

クスリの効果予測に薬学的人工知能モデルを応用する試み

日本大学薬学部

辻 泰弘

Contents

1. 薬物濃度と効果・副作用の関係
2. 薬物動態と人工ニューラルネットワークを用いた医薬品の投与設計
3. 亜鉛欠乏症患者における亜鉛動態-曝露反応モデル解析 (Visual R Platform (VRP) の利用)

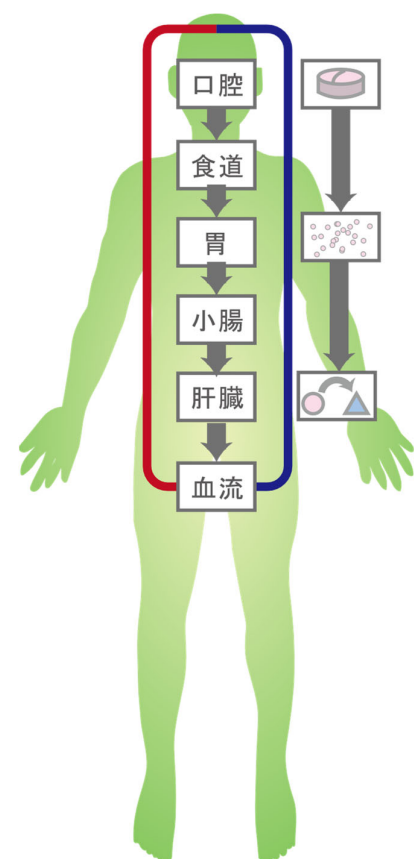
■ クスリはどうやって効果を発揮するのか



体内に存在するクスリの量(濃度)と
クスリの効果 は比例する

■ クスリはどうやって効果を発揮するのか

1. 口腔および食道
2. 胃: 吸収、胃酸による分解
3. 小腸: 吸収、代謝(初回通過効果)
4. 門脈(消化管と肝臓を繋ぐ血管)
5. 肝臓: 代謝(初回通過効果)
6. 全身血



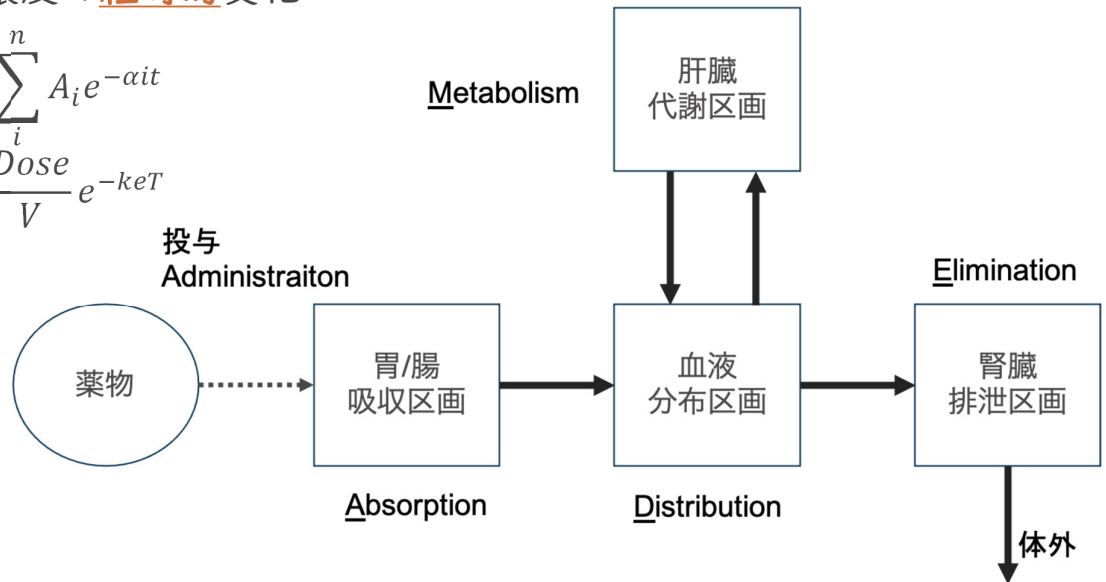
クサリの動きを数式化する(予測数式モデル)

コンパートメントモデル解析

- 物質収支式
- 薬物濃度の経時的变化

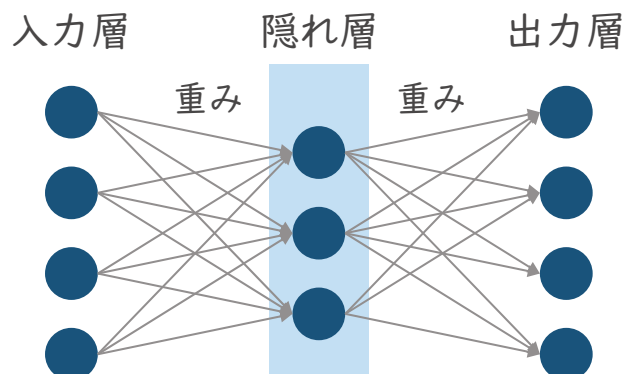
$$C(t) = \sum_i^n A_i e^{-a_i t}$$

$$C(t) = \frac{Dose}{V} e^{-k_e T}$$



人工ニューラルネットワーク (ANN)

- 生物の神経伝達を模倣した機械学習モデル
- 隠れ層を多層化(深層)にしたものが深層NN (DNN) であり、DNNを用いた機械学習法を深層学習と呼ぶ



■ ANNを薬物血中濃度予測に応用する問題点

PROBLEM

01

時系列データを解析するのが難しい

→ コンパートメントモデル(予測数式モデル)と組み合わせる

PROBLEM

02

出力値の科学的(生命科学)妥当性を評価出来ない

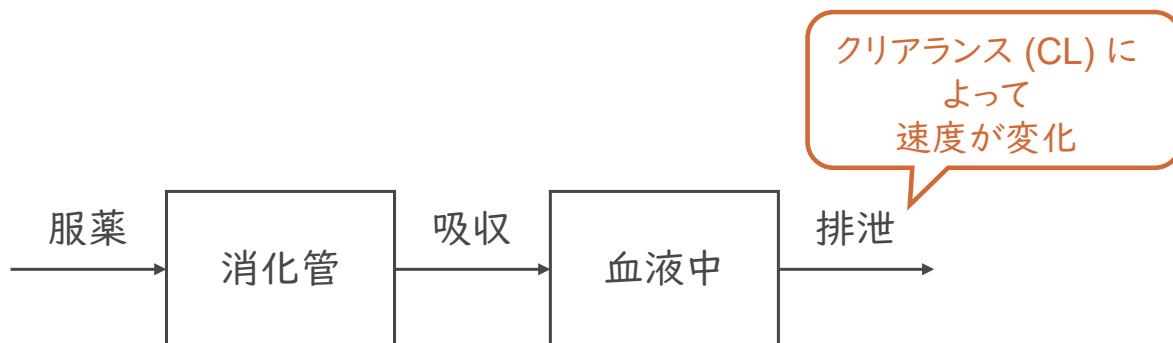
→ SHAPを応用する

PROBLEM

03

学習に大規模なデータセットが必要

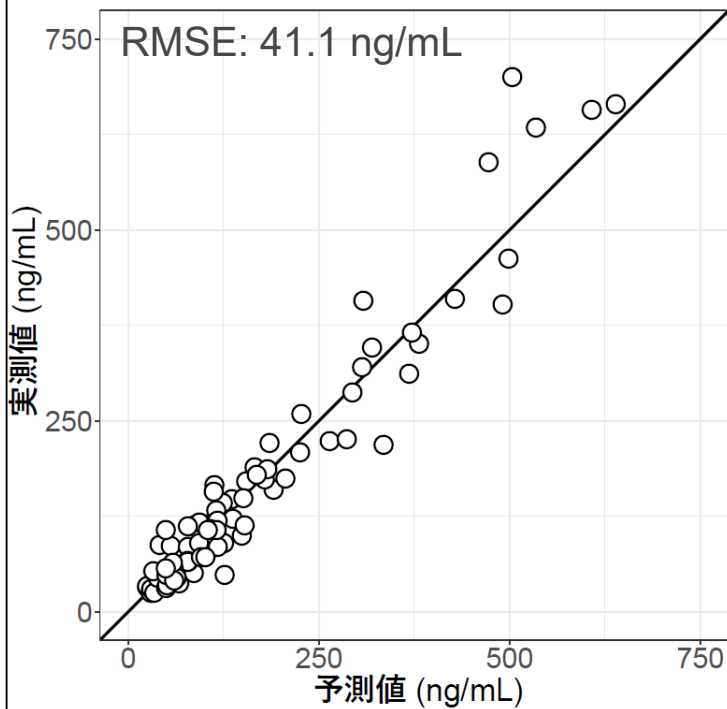
■ 比較対象の予測数式モデル



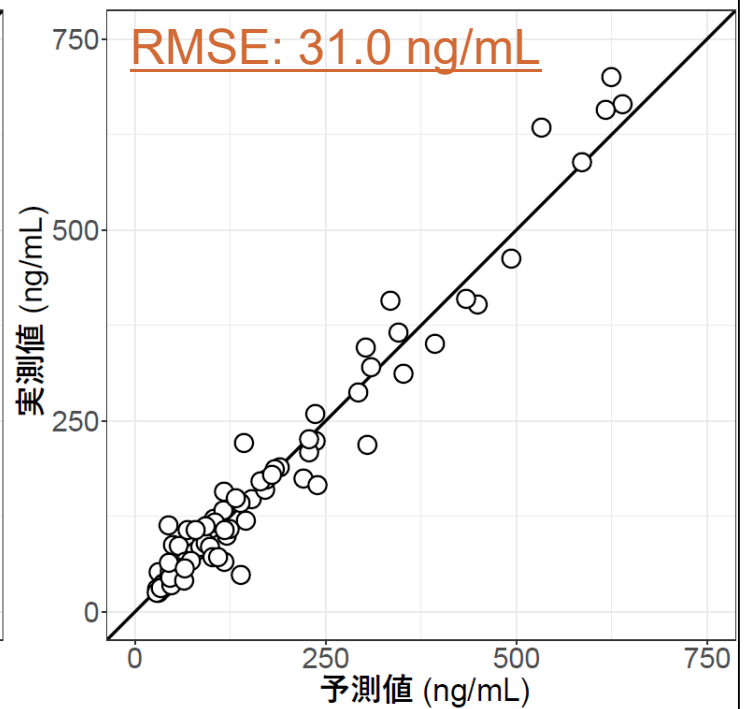
薬剤名	シクロスポリン (免疫抑制剤)
患者数	36名
薬物血中濃度	89ポイント
クリアランス (CL) に対する影響因子	年齢、体重

■ 既存の予測数式モデル vs ANN-予測数式モデル

既存のPKモデル



ANN-PKモデル



■ まとめ

- クスリの濃度予測にANNを応用することで、予測精度の改善が認められた
- ANNとコンパートメントモデルを組み合わせることで、経時的なクスリの濃度予測が可能になった

■ 医療データを扱う難しさ・問題点

物理的

- 電子カルテ普及率は約50%
- データが体系的に整理されていない
- 重要なデータは文書もしくは画像データ
- ヒューマンエラーが多い
- 健康な人(状態)のデータは少ない

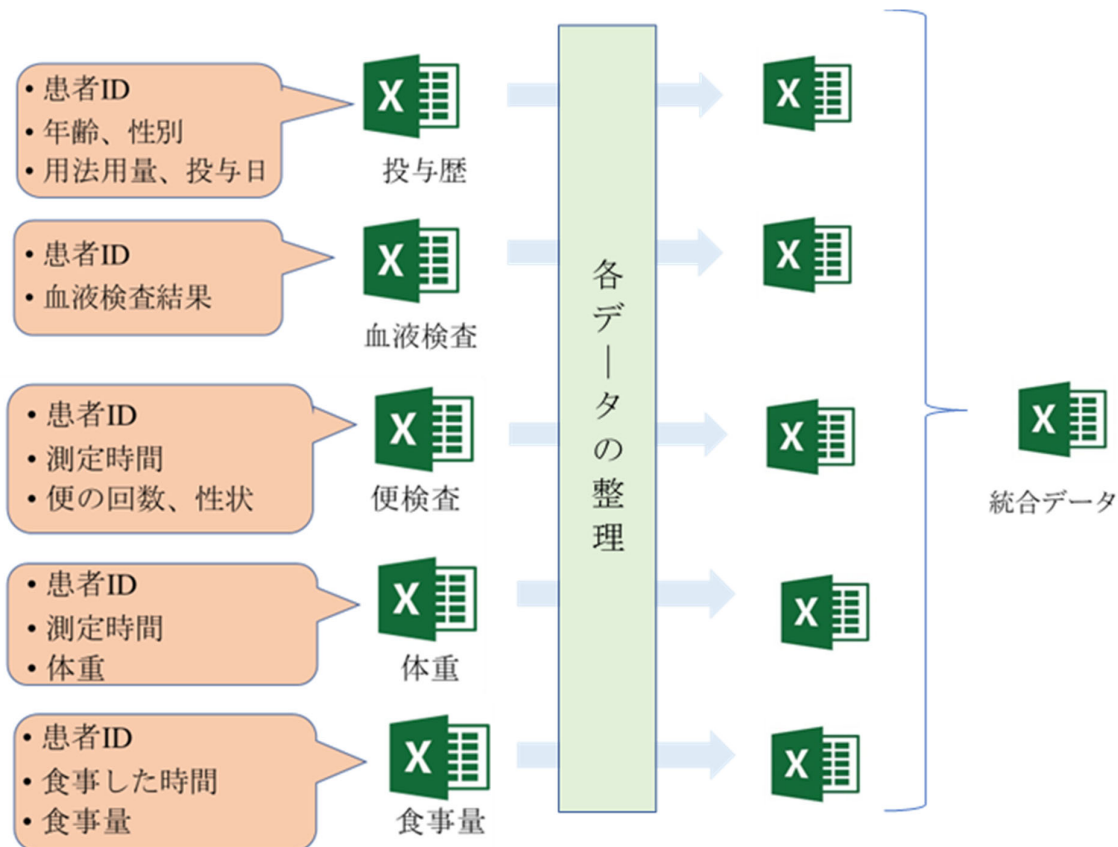
倫理的

- 個人情報はず十分秘匿されなければならない
- 患者に余計な侵襲を与えるようなデータは得られない
- 患者に不利益が生じるような研究はできない
- データを得るのに患者からの同意が必要である

■ 亜鉛の体内動態

- 亜鉛は地球上のあらゆる生命において必要な体内に約2 g含まれる必須ミネラルであり、生体内において様々なタンパク質と結合して機能を発揮する
- 生体内に取り込まれた亜鉛は胃ではほとんど吸収されない。主に十二指腸、空腸で吸収され特に遠位十二指腸と近位空腸で最も吸収される
- 亜鉛の吸収は適切な食事摂取量に依存するだけでなく食事からの腸の利用可能性にも大きく影響される

■ VRPによる医療データの統合



■ Visual R Platform (VRP) を利用して

- 薬学部でも統計の授業は実施しているが（薬剤師国家試験出題範囲）、コンピュータの学習をほとんど行わないため、薬学生にRを教えるのは大変苦慮する
- VRPのUIは初学者が容易に取り組める構造になっている
- 実際にVRPを動作させるためには統計要約量や統計用語も学ぶ必要があり、薬学生がVRPを使用してデータ解析することで必然的に統計への造詣（ぞうけい）が深くなる