

[総 説]

オピオイドの分布容積を予測する：定量的構造動態相関注解

植沢 芳広

明治薬科大学薬学部臨床薬剤学

(2015年11月9日受理)

[要旨] 化合物の酵素活性、毒性、薬効、副作用といった生体内における挙動は、その化合物の分子構造によって規定されると考えることができる。薬物の体内動態も同様である。一方、紙に書き下すことのできる化合物の化学構造は、対象となる化合物・分子に関する情報の塊である。化学構造をひもとくことによって、その分子の有する構造的特徴や物理化学的性質を数値化することができる。このような構造情報と体内動態パラメーターの関係を数学的モデルとして表現する方法が、定量的構造動態相関 (Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationship: QSPkR) 解析である。本稿では、オピオイドの分布容積を例として、QSPkR 解析における動態パラメーター予測モデル構築のための基本的な方法を詳述する。

キーワード：オピオイド、分布容積、化学構造、定量的構造動態相関、予測モデル

緒 言

臨床使用されている医薬品の場合、その薬物体内動態に関する特徴、すなわち半減期などの薬物動態パラメーターは添付文書やインタビューフォーム、あるいは Goodman Gilman の薬理書や種々のデータベース等から比較的容易に入手できることが多い。一方、違法薬物や危険ドラッグなど、一般的には使用されていない化合物の詳細な動態的特徴は、一次情報を精査しても取得が困難な場合が多い。もし医療施設に危険ドラッグの急性中毒患者が搬送されてきたとき、中毒の原因物質が特定できたとしても、動態的な予測に基づく処置は難しい場合が多いと考えられる。同様の困難は、一般的に使用されている医薬品の代謝物にも当てはまる。医薬品の親化合物とは異なり、代謝物に関する情報を入手することは一般に困難である。しかし、代謝物の中には、それ自体が薬効を有する活性代謝物が存在する場合がある¹⁻⁹⁾。よって、その特徴の把握には重要な意義があると考えることができる。

危険ドラッグや活性代謝物のように、臨床的に重要であるにもかかわらず詳細な動態特性が未知の化合物において、化学構造のみを用いてその動態パラメーターを予測する技術として定量的構造動態相関 (Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationship: QSPkR) 解析法が知られている。筆者らは、オピオイドの分布容積に関する予測モデルを構造情報から構築する解析例を報告した¹⁰⁾。薬物間あるいは薬物-食物相互作用に関しても、薬物体内動態と同様のことがいえる。これらの薬物相互作用に対する構造

情報を用いた予測法を定量的構造相互作用相関 (Quantitative Structure-Interaction Relationship: QSIR) 解析法と呼び、薬物動態に起因する相互作用の QSIR 解析もまた QSPkR であると考えることができる。筆者らは、グレープフルーツジュースが惹起する薬物血中濃度の上昇の相互作用を解析してきた。その一環として、グレープフルーツジュース-ジヒドロピリジン系薬物間の QSIR 解析、およびグレープフルーツジュース中の相互作用原因物質であるフラノクマリン誘導体に対する CYP3A 阻害に関する定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を報告している¹¹⁻¹⁶⁾。QSPkR 解析および QSIR 解析は、QSAR 解析もしくは定量的構造物性相関 (QSPR) 解析を薬物体内動態および薬物相互作用に適用した技術である¹⁷⁻¹⁹⁾。QSAR/QSPR 解析法は、主に化学や創薬の分野で発展してきた。一方、その応用である QSPkR や QSIR 解析は、臨床的問題の解決のための重要な手法になりうると考えられるにもかかわらず、臨床的な分野ではまだ一般的であるとはいえない。そこで本稿では、緩和医療において重要なオピオイドの分布容積の解析例に基づき、QSPkR 解析を用いて動態パラメーター予測モデルを構築するための基本的な思考法と手法を詳述する。

定量的構造動態相関

医薬品をはじめとする多くの化合物は、薬効、毒性等の生理作用を示す。このとき、生体側の条件が一定であると仮定すると、化合物ごとの生理作用の種類や強度の相違は、それらの化学構造のみに依存すると考えることができる。薬物の体内動態にも同様のことがいえる。体内動態に関する数値表現である半減期や分布容積等の体内動態パラメーターは、平均的な人体に対する値として薬物ごとに規

定されている。すなわち、これらの動態的特徴と対象化合物の化学構造情報との関係を完全に解釈することができれば、実験的手段に頼らずにその化合物の薬効や動態的特徴を把握することが可能であるといえることができる。

類似した薬効を示す薬物は類似した化学構造を有していることが多い。スルホニルウレア系薬、ベンゾジアゼピン系薬、ジヒドロピリジン系薬等の化学構造に基づく薬効分類が一般的なことは、この事実をよく裏づけている。薬物間の化学構造は、その類似性が高ければ高いほど、一般にその薬物はより類似した薬効やその強度を示すことが知られている。この関係が「構造活性相関」である。製薬会社等で行われている創薬の初期過程において、メディシナルケミストは医薬品の種となる化合物を吟味するために、この構造活性相関の概念を利用する。対象となる薬理作用を示す化合物が得られた場合、その薬効や受容体に対する選択性を向上させるために、少しずつ構造を変換しながら合成展開していくのである。

それでは、化学構造の類似性とはどのような尺度で規定されるのだろうか。紙に書かれた、あるいは模型やコンピューターの画面上に描画された3D構造をもとに、化学構造式の類似性を吟味することは一般的に行われている。しかし、官能基の配置や化合物の形状を人の主観に頼って解析しようとするこのような試みには、いくつかの欠点がある。例えば、構造的に類似していないようにみえる化合物同士の類似した活性や、大きく異なってみえる化合物同士が類似した活性を示す現象を、この方法では説明できない。また、人の目で得られる情報は主観的であることから、定性的な評価にとどまり、定量的な議論が難しい。これらの欠点を解消する手段の一つが、QSARやQSPR等

に基づく解析法の導入である¹⁷⁻¹⁹。これらの方法の概念的な流れを図1に示す。

化学構造は情報の塊である。紙面に描画された低分子化合物の二次元化学構造は、潜在的にその分子の有するすべての情報を包含している。二次元構造は適切な手法で三次元化することができる。構築した三次元構造においてとりうる無数のコンフォメーションを解析することにより、存在確率の最も高い形状を抽出することも可能である。この「情報の塊」のもつ情報は、数値として表現することができる。分子量はその最も身近な例である。ほかにも多様な物理化学的特徴量を、化学構造から取得することが可能である。例えば、脂溶性を示すlogP値を用いることによって、生体膜透過性やタンパク結合など、化合物が示す生理作用と関連するさまざまな現象をよく説明できることが知られている^{20, 21}。その他、双極子モーメント、分子体積、極性表面積、各種官能基数や構造フラグメント数等、構造から算出できる情報は多岐にわたる。化学構造式をグラフとみなして、構成原子と結合から分子行列をつくり、この行列の固有値等を構造記述子として使用することもある²²。この場合の固有値は分子全体の特徴を畳み込んだ数値表現であるが、必ずしも物理化学的特徴を反映しているとはいえないため、例えばタンパク質との相互作用に寄与する低分子側の特徴を解釈するような場面で使用することは難しいと考えられる。これら解釈の困難な構造記述子もまた、生理活性の予測のプロセスには他の物理化学的特徴量と同様に有用であることが多いが、化合物と生体との相互作用を理解するためには、物理化学的な意味が解釈可能な特徴量を解析に使用する場合が多い。

化学構造から算出される上記のような物理化学的、もし

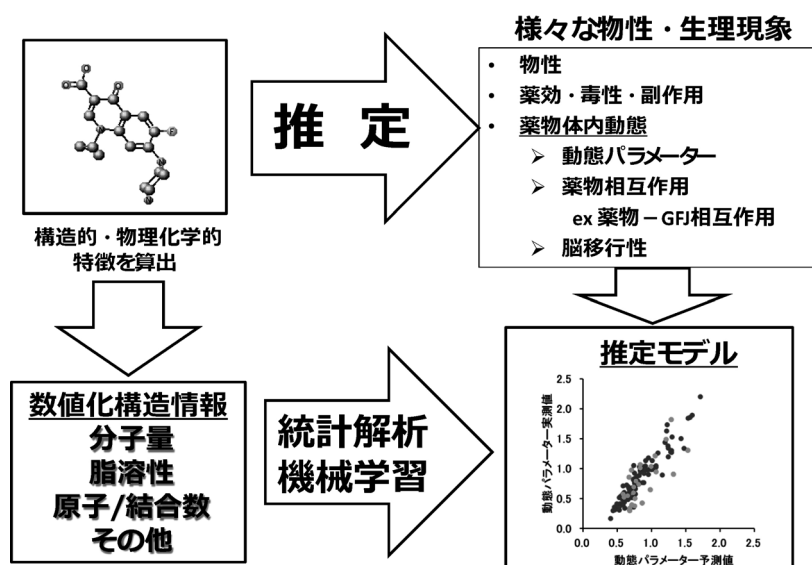


図1 QSAR, QSPR および QSPkR に基づく解析の概要。

くは構造的特徴量を構造記述子、化学記述子、もしくは分子記述子などと呼ぶ。構造記述子は数値表現であるため、コンピューターとの相性がよい。薬物の記述子とその薬物の薬効、酵素活性、動態的特徴との関係も、容易に統計的な解析に適用できる。このとき使用される統計的手法には、後述するように、さまざまな種類とその使用に対する作法がある。適切な化合物集団と生理活性の組合せ、および適切な手法により、予測性能の担保された統計的モデルを構築することができる。予測モデルの構築に成功すれば、類縁化合物の生理活性/動態特性が化学構造のみから算定できることになる。この予測は、いわゆるウェットな実験（通常の生化学的実験等の *in vitro* や *in vivo* 実験系は水溶液などの液体を使用することから、このように表現される）を必要としないドライ（コンピューターを使用した *in silico* の実験系をこのように表現する）なプロセスであるため、きわめて高速であるばかりでなく、実際の物質を必要としないなど多くの利点を有する。ウェットな実験結果と異なり、あくまでも予測値であることに留意しなければならないが、環境毒性物質や危険ドラッグのように多様な化合物の特徴を把握する必要がある場合、本法の存在意義は大きい。

QSPkR 解析による予測モデル構築の手順

構造記述子は、 $\log P$ （脂溶性）や電荷等の物理化学的特徴に関する推算値、分子量、分子体積、分子表面積、極性表面積等に代表される分子サイズに関連した情報、分子を構成する原子間のネットワークをさまざまな形で数値表現した情報、予め分子の三次元構造を求め、そこから原子間距離等を用いて得られる情報等々、多様である。筆者は、これらの構造記述子を算出するために複数のソフトウェアを使用することが多い。本稿では、筆者らが2014年に緩和医療薬学雑誌に報告したQSPkR解析である「生理的pH条件下の電荷に基づくオピオイドの分布容積の評価」に基づき、本解析法における典型的な作業の流れを紹介する¹⁰⁾。

1. 体内動態パラメーターの収集

定常状態分布容積 (V_{dss}) は、最も基本的な薬物動態パラメーターの一つであり、薬物投与設計時に目標とする定常状態平均血中濃度への到達に必要な投与量を見積もるために必要な知見である。筆者らは、 V_{dss} に関するQSPkR解析において、構造的特徴量と分布容積の相関モデルの構築を目指した。そのためには、体内動態パラメーター値が既知である化合物が必要である。経験的な目安として、1種類の記述子に対して10種類以上の化合物情報が必要であり、重回帰分析を用いた予測モデル構築時には、モデルに組み込まれる記述子を一つ増やすごとに、さらに5種類の化合物の情報が必要であるとの報告がある²³⁾。モデル

構築に使用する化合物数が少なすぎると、使用された化合物にのみ適合し、それ以外の化合物に対する予測性能が欠落したモデルとなることが多い。これはオーバーフィッティングと呼ばれ、予測モデル構築時に最も注意すべき現象である。

化合物ごとの生理活性値や動態パラメーターは、実験的に取得するか、文献や化学物質データベースから収集する。「生理的pH条件下の電荷に基づくオピオイドの分布容積の評価」では、Drug Metabolism and Disposition 誌に報告された670種類の化合物の体内動態パラメーターに関するデータベースおよびThe Metabolism and Transport Drug Interaction Database (DIDB; School of Pharmacy at the University of Washington, WA, USA) から26種類の薬物および代謝物の V_{dss} を抽出して使用した(表1)²⁴⁻²⁶⁾。動態パラメーターは、その情報源となった体内動態実験における実験条件に依存して大きく変動することがある。上記報告で扱った分布容積値も例外ではない。例えば、Drug Metabolism and Disposition 誌の体内動態データベースに掲載されているフェンタニルの定常状態分布容積の値は0.89 l/kgであるのに対し、DIDBでは4.0 l/kgと、大きな開きがある(表1)。これらの文書は十分に吟味された値を掲載していることから、片方の値のみを採択する根拠を探すのは難しい。そこで上記論文では、2つのデータベース間の相乗平均を代表値として採用した。

なお、 V_{dss} は、大きな値ほど極端に大きな値をとるという、正規分布から大きく逸脱した偏った分布の形状を示す。これは対数正規分布と呼ばれる、自然界に多く認められる分布形状の一つである。対数正規分布を示す値は、その対数が正規分布となる。そこで、 V_{dss} の統計的解析には、その常用対数 ($\log V_{dss}$) を使用した。なお、 V_{dss} の相乗平均の対数は、 $\log V_{dss}$ の相加平均と一致する。これが、 V_{dss} の代表値として相乗平均を使用している理由である。

2. 化学構造式の取り扱い

化学構造式は次に述べる手順によって、計算機を用いた解析に受け渡すことのできる種々の数値データに変換することができる。

2-1. 化学構造式の描画と smiles ファイルの構築

化学構造をChemDraw (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, USA) 等のソフトウェア上に描画する。このとき使用するソフトウェアは、この構造式を次に述べるSMILESファイルとして保存する機能をもっていることが必須である。この機能は、現在普及している多くの化学構造描画アプリケーションに実装されている。Windows環境であれば、「別名で保存する」で表示されるダイアログで拡張子として「.smi」もしくは「.smiles」を選択できればSimplified molecular-input line-entry system (SMILES) ファイルを構築できる。筆者は、描画した構造を選択して

表1 オピオイドのヒトにおける定常状態分布容積と pH7.5 における電荷数¹⁰⁾

No.	Opioids	V_{dss} (l/kg) ^a	V_{dss} (l/kg) ^b	(SD) or [range] ^b	Charge at pH7.5	Predicted V_{dss} (l/kg)
1	L-Acetylmethadol	8.3	NA		0.996	4.47
2	Alfentanil	0.45	0.8	(0.3)	0.502	0.71
3	Buprenorphine	4.9	1.44	(0.11)	0.991	4.39
4	Butorphanol	12.0	12.0	(4.0)	0.994	4.45
5	Codeine	3.5	2.6	(0.3)	0.980	4.22
6	Fentanyl	0.89	4.0	(0.4)	0.949	3.76
7	Hydromorphone	4.3	2.9	(1.31)	0.923	3.41
8	Meperidine	2.3	4.4	(0.9)	0.820	2.33
9	Meptazinol	3.3	NA		0.980	4.22
10	Methadone	4.4	3.6	(1.2)	0.976	4.16
11	Methylnaltrexone	2.6	1.1		0.996	4.48
12	Morphine	2.3	3.3	(0.9)	0.975	4.15
13	Morphine-6-G	0.12	NA		-0.025	0.10
14	Nalbuphine	4.6	NA		0.990	4.38
15	Nalmefene	8.2	NA		0.989	4.36
16	Naloxone	1.7	2.1		0.683	1.40
17	Naltrexone	7.6	19.3		0.958	3.88
18	Nortilidine	2.5	NA		0.959	3.91
19	Oxycodone	2.5	2.0	[1.1 ~ 2.9]	0.837	2.48
20	Pentazocine	3.4	NA		0.990	4.38
21	Piritramide	4.7	NA		1.134	7.49
22	Propoxyphene	12.0	19.0	[12 ~ 26]	0.990	4.39
23	Remifentanil	0.4	NA		0.505	0.72
24	Sufentanil	9.4	1.7	(0.6)	0.959	3.90
25	Tilidine	4.0	NA		0.927	3.46
26	Tramadol	2.8	2.7	[2.3 ~ 3.9]	0.982	4.25

a. The pharmacokinetic parameter database reported by Obach et al.

b. The Metabolism and Transport Drug Interaction Database (DIDB).

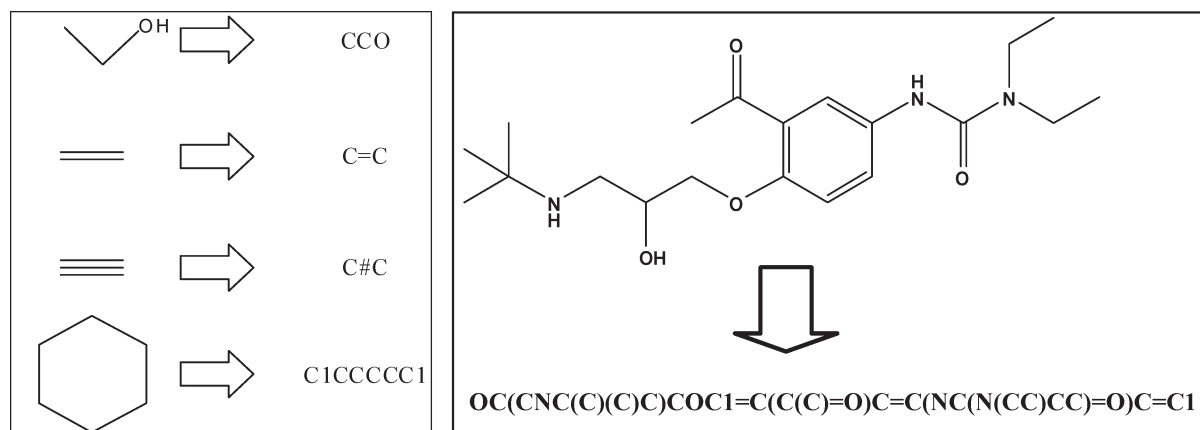


図2 種々化学構造の SMILES 表記.

コピーするとき、SMILESとしてコピーする機能を有する Marvin Sketch (ChemAxon, Ltd., Budapest, Hungary) を愛用している。

2-2. SMILES ファイル

このように化学構造から変換した SMILES ファイルとはいかなるものか。実は SMILES ファイルに格納された 1 分子の情報は、アルファベット等の記号からなる 1 行のテキストに過ぎない。SMILES ファイルは、「メモ帳」等のテキスト表示用ソフトで内容を確認することができる。

図2に具体的な SMILES の例を示す。

一般に水素は非表示となり、分子の骨格は、炭素は C、窒素は N というように、元素記号を用いて表示する。単結合は省略され、二重結合は「=」、三重結合は「#」で表示される。そのほか、立体や環構造を示すための簡単なルールがあり、これらのルールに則って一般的な医薬品の化学構造情報はほぼ完全に格納することができる。上に示した ChemDraw や Marvin Sketch は、SMILES ファイルを一般的な形で描画された化学構造へと変換することがで

きる。また、SMILESの化学構造情報は1行のテキストなので、専門的なソフトウェアを使用しなくてもExcel等に貼り付けることによって容易に管理することができる。また、医薬品のような有名化合物の場合は、PubChem²⁷⁾等の化合物データベースを用いることによってSMILESを取得することができる。なお、SMILESは同一化合物に対して複数の表現法が存在してしまうことから、一定のルールのもとで表現法を規制し、化合物に対して1対1対応となるSMILES (canonical SMILESという) に対応ソフトを使用して変換しておくことが望ましい。

2-3. SDF ファイル

化学構造計算は上記のSMILESの形で実行されることが多い。一方、SMILESの形では格納できない立体的な構造情報が存在する。化合物は実際には、三次元空間に広がった形状を有している。立体配座で表現されるこの三次元構造は、多くの場合、化学構造と1対1対応するのではなく、1分子が複数の配座をとりうる。QSAR解析に立体配座を使用する場合は、エネルギー的に最も安定な配座を使用することが一般的である。この最安定配座を精密に決定するには大規模な計算が必要になるが、Marvin SketchやMarvin Viewを用いることによって、近似的な最安定配座を速やかに求めることもできる。このような立体配座から得られる情報は多様であり、例えば特定の原子間の物理的な距離の解析に使用する。SMILESファイルでは求められた三次元構造を格納できないので、かわりに繁用されるのがSDFというファイル形式である。三次元構造を記述するためのファイル形式にはさまざまなものがあるが、SDFは複数の分子を1ファイルで一括管理できるため重宝される。多くの化学構造関連ソフトがSDFを操作できる。分布容積に関する検討においては立体構造情報を使用しなかったが、構造情報はSMILESからSDFに変換して次の記述子計算の過程に受け渡された。

2-4. 記述子計算

先にも記したように、物理化学的特徴や化学構造の特徴を表す構造記述子の種類は多様である。例えば、Dragon (Talete srl, Pisani, Milano, Italy) という名の記述子の算出に特化したソフトウェアを使用すると、1分子当たり実に4,885種類の特徴量を算出できる²⁸⁾。このような豊富な情報は、未知化合物の生理活性を予測するためのモデルを構築するとききわめて有力なツールとなる。例えば、筆者はアメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) が開催した化合物の毒性予測コンペティションである“Tox21 Data Challenge 2014”²⁹⁾において、Dragonを中心とした複数のソフトウェアを用いて計算した多様な記述子を駆使した予測モデルを構築することによって、女性ホルモン様物質の予測部門で優勝してい

る³⁰⁾。このように有用な記述子群であるが、そのほとんどは直感的に解釈することが困難であるという欠点もっている。例えば、原子間のネットワークを数値表現しても、それが目的とする生理活性とどのように関連しているのかをヒトは理解することが困難である。一方、基礎科学的研究においては、モデルに対して重要に寄与する記述子の特徴を解釈することによって、その生理現象の理解に有用な多くの情報を取得できる可能性がある。そこで、分布容積に関する研究では、物理化学的意味合いの明確な構造記述子のみを解析の対象とした。具体的には、Dragon, Marvin, および Molecular Operating Environment (MOE; Chemical Computing Group, Inc., Montreal, Canada) を用いて種々のpHにおける脂溶性 (logD) および電荷、分子量、分子体積、分子表面積、極性分子表面積、生成熱、HOMOエネルギー、LUMOエネルギー、logP値等の記述子を中心に分布容積との相関を検討し、その後、最も高い相関を示した分子当たりの電荷数に関して詳細に調査した。

2-5. 電荷とpH

カルボキシル基などの水素イオンを解離できる官能基を有する化合物は、マイナスの符号のついたイオン (アニオン) になりうる。一方、アミノ基などの水素イオンを受容できる官能基を有する化合物は、プラスの符号のついたイオン (カチオン) になりうる。カルボキシル基を一つ有する化合物であれば、完全に解離することによって電荷が-1となる。この官能基は強塩基性条件下で完全解離するので、電荷数は-1となる。

しかし、生理的pHでは、カルボキシル基は完全に解離していない。この化合物の中性での電荷数は0から-1の間となることになる。アミノ基も同様に、強酸性条件下では完全解離して+1の電荷を帯びるが、中性付近では0から+1の間の電荷を帯びていると考えられる。では、アミノ基とカルボキシル基を併せ持つモルヒネ-6-グルクロナイドのような化合物はどうであろうか。理論的に-1から+1までの電荷をとりうるこの化合物は、中性付近で両官能基の電荷が互いに相殺し合い、pH7.5における電荷は-0.025である。このように、ある分子が示す電荷数は、その分子が置かれたpH環境によってダイナミックに変動する。QSAPkR解析には多数の薬物分子の特徴量を必要とするため、電荷の複雑な物理化学的性質を分子ごとに実験的な検証をしていくのは非現実的である。そこで、電荷等は計算機化学的手法を用いた推定値を用いる。筆者らが分布容積の解析において用いたMarvinは、pHごとの電荷数の推定に適した機能をもったソフトウェアである。当該論文では、液性条件としてpH0.0~14.0の間を0.5刻みで設定し、各pHにおける電荷数を算定した。

3. 統計解析と予測モデルの構築

3-1. 相関分析

オピオイドの分布容積と構造の相関を検討するにあたり、先に述べたように、定常状態分布容積の対数値である $\log V_{\text{dss}}$ を目的変数とした。一方、説明変数は各 pH における電荷数である。 $\log V_{\text{dss}}$ 、電荷数ともに連続的な値をとる量的変数であり、このような量的変数間の最も一般的な解析法が当該論文で採用したピアソンの相関分析である。この分析法は、説明変数と目的変数間の散布図を用いて最小二乗直線を描画し、そこから相関係数、決定係数、RMSE、 p 値等の統計量を取得して二変数間の関係性を評価する方法である。

pH0 から 14 までの条件における各オピオイドの電荷数と分布容積の関係は、中性付近においてのみ有意な強い相関を示した (図 3)。特にその相関は、pH7.5 から pH8 においてきわめて強かった。この pH 範囲は生理的 pH であることから、分布容積と電荷との関連は妥当であると考えられる。

3-2. 分布容積の推定

上記相関分析の結果として、最小二乗直線の式が各 pH で得られた。特に pH7.5 における式 (1) は最大の決定係数 ($r^2 = 0.708$) を示すことから、本検討における最も良好な予測モデル式となると考えられる。

$$\log V_{\text{dss}} = 1.62 \times (\text{pH7.5 における電荷数}) - 0.959 \quad (1)$$

このような関係性に基づいて、未知のオピオイドに対す

る分布容積の推定が可能であると考えられる。本モデルにおける注意点として、中性付近で完全解離して電荷が 1 付近となるオピオイドでは、予測精度が高いとはいえないことに留意しなければならない (図 3)。オピオイドの分布容積は電荷のみで規定されているわけではない。後に述べる多変量解析は、他の要因を組み込んだ、より高精度のモデルの構築に適用できる。

3-3. 予測モデルの適用範囲

QSPkR 解析においては、未知の化合物に対する体内動態パラメーターの予測が可能となる。しかし、すべての化合物が予測の対象となるわけではない。今回のように回帰分析に基づく QSPkR 解析において、予測に適用しうる化合物の範囲は、モデルの構築に使用した化合物の種類に依存する。すなわち、QSPkR 予測モデルに、原則として外挿は使用できない。一方、本解析に用いたオピオイドの多様性は高い。大まかに、モルヒネ関連化合物、フェンタニル関連化合物、チリジン関連化合物、およびメサドン関連化合物等に分類することができる (図 4)。

これらの化合物は、オピオイド受容体に結合するという共通の特徴を有する。図 5 (左) に、オピオイド μ 受容体を示す。オピオイド受容体には、活性発現のために必要な一カ所のオピオイド親和性ポケットが存在する。この親和性ポケット表面には特徴的なアミノ酸残基が露出しており、オピオイドはファンデルワールス力、水素結合、クーロン力といった静電的相互作用と、ポケット内の水分子の再配置に基づく疎水的相互作用によってポケット内に安定する³¹⁻³³。オピオイド以外の化合物は、このような親和性を示さない。これが受容体や酵素の示す基質特異性の原理

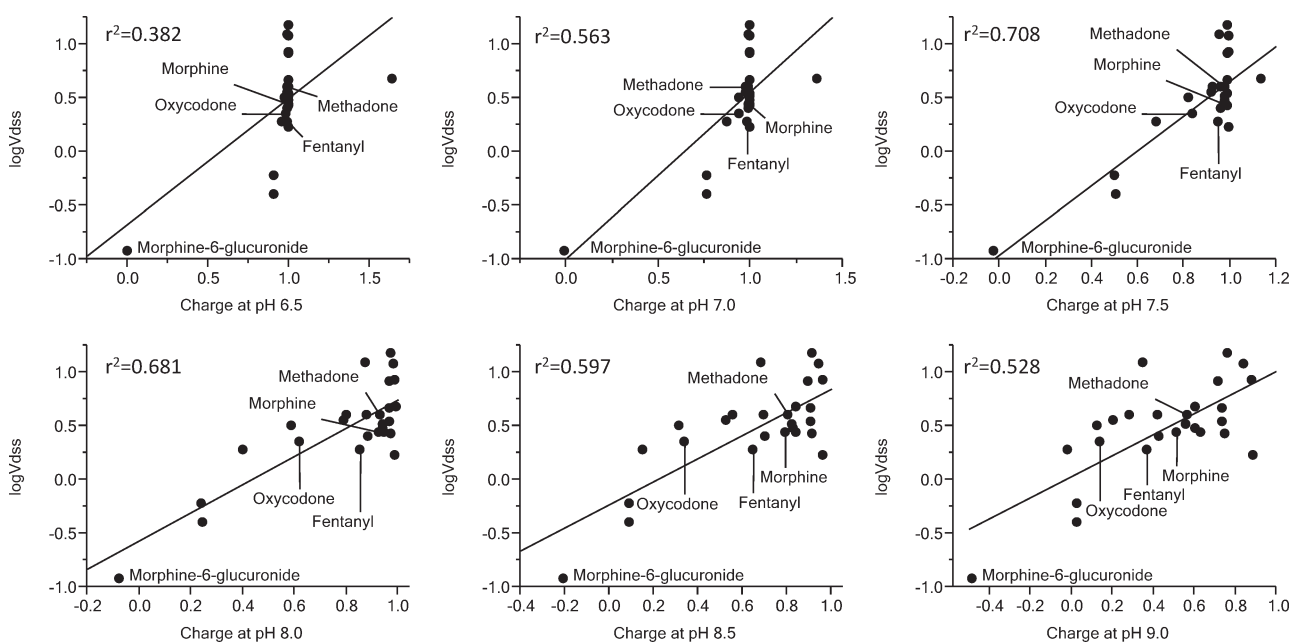


図 3 生理的 pH 付近におけるオピオイドの電荷数と分布容積の関係¹⁰⁾。

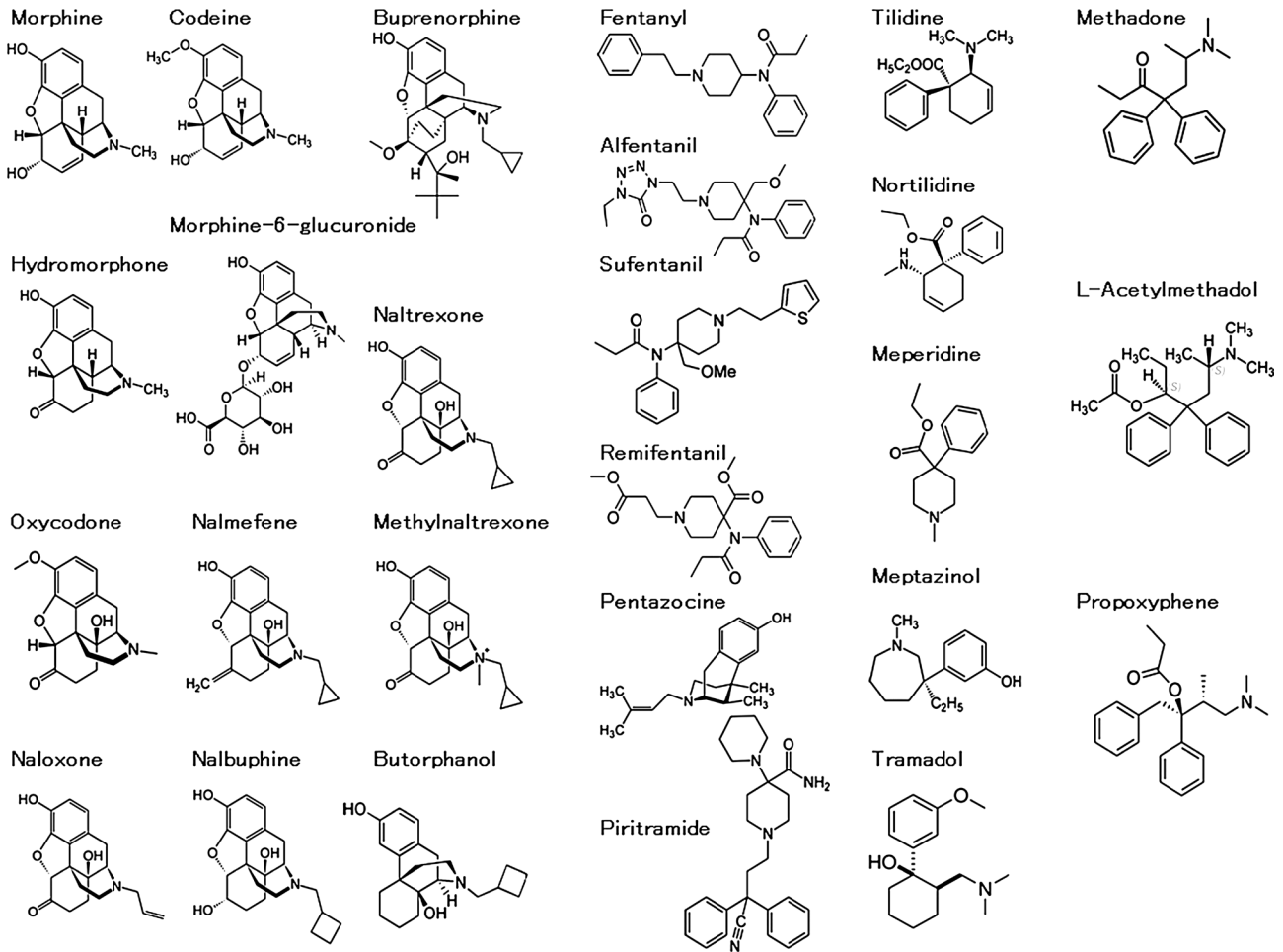


図4 オピオイドの化学構造.

である。すなわち、オピオイドは、構造的に多様であるにもかかわらず、オピオイド受容体ポケット内に安定に結合できるという共通の物理化学的特徴を有するといえる。実際、オピオイドの骨格を最も重なるように単結合部分を回転させることによって、図5(右)のように空間的によく一致した三次元構造を構築することができる。この重複構造から、水素結合を形成する窒素原子やファンデルワールス結合に寄与すると考えられる芳香環が、オピオイドとして重要であることがわかる。分布容積予測モデルの構築に使用された多様な化合物はすべてオピオイドであることから、これらの共通項がある。他のオピオイドも同様の構造的特徴を備えている可能性がきわめて高いため、本モデルの予測対象になるものと考えられる。

一方、オピオイド以外の薬物群に対して電荷と分布容積の関係は強いとはいえない。図6はオピオイドを含む667種類の化合物における電荷と分布容積の関係を示している。電荷はオピオイドに対して特徴的な分布容積予測因子であることがわかる。

3-4. 多変量解析を用いた予測モデルの構築

今回の研究例¹⁰⁾では使用されていないが、多変量解析を用いた予測モデルの構築についても触れておく。分布容積のように連続的な数値を目的変数とする場合、最も基本的な多変量解析法は重回帰分析である。重回帰分析は説明変数と目的変数間の関係に線形性を仮定するため、適用できる解析事例の範囲は必ずしも広いとはいえない。しかし、その予測モデルは、複数の説明変数の足し算という大変シンプルな形で表現されるため、各説明変数の重要性を統計的に解釈しやすいという利点を有する。QSPKR解析に重回帰分析を使用する場合、先に述べたように、10種類以上の化合物に対して1記述子、さらに5種類の化合物数の増加に伴って1記述子が追加できる²³⁾。これは、モデル構築時に使用した化合物にのみよく適合し、それ以外の化合物に対する予測性能を有していないモデルが構築されてしまう現象、すなわちオーバーフィッティングを避けるための経験則 (rule of thumb) である。さらに、予測性能に優れた良好なモデルの構築には、記述子間の多重共線性が少ない (分散拡大係数: VIF < 10)、残差に偏りがな

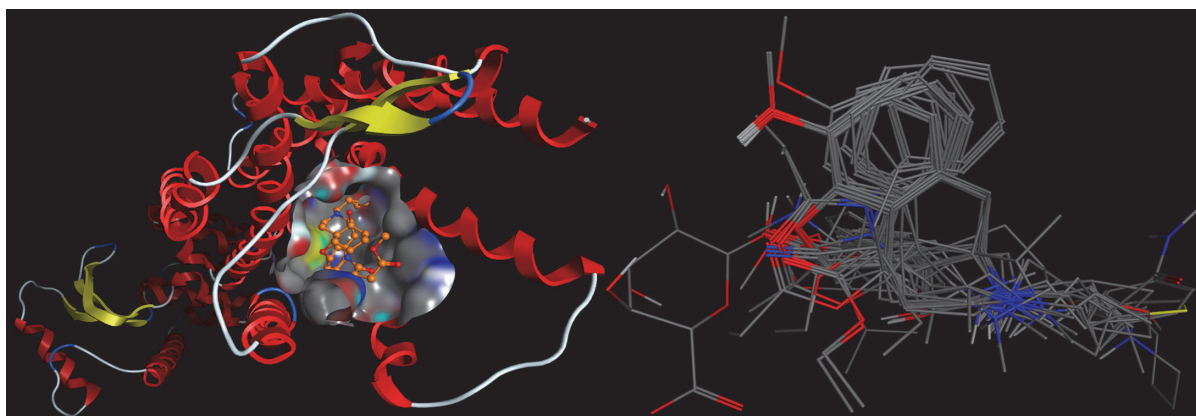


図5 オピオイド μ 受容体の薬物親和性ポケット (左), およびオピオイドの立体構造の重ね合わせ (右).

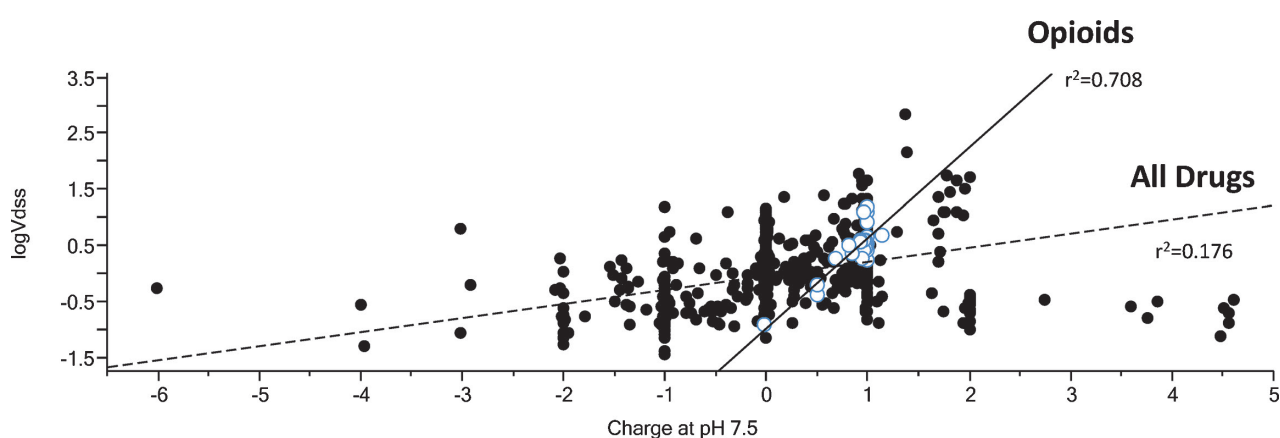


図6 オピオイドを含む 667 種類の化合物における電荷と分布容積の関係¹⁰⁾.

く正規分布している, 等の制約があるので注意が必要である. 近年の QSPkR 解析に多用される多重共線性の問題を解決するための手法として, PLS 回帰分析が挙げられる³⁴⁾. PLS は複数の記述子の主成分 (PLS 主成分) を使用した主成分回帰分析法を改良した多変量回帰法である. さらに, 記述子と生理活性の間の非線形な関係を考慮して予測モデルを構築する方法として, 機械学習法を用いたパターン認識が良好な予測性能を得るために使用される. なお, 機械学習分野におけるオーバーフィッティングを過学習と呼び, やはりモデル構築時に最も注意すべき問題点となっている. 重回帰分析から機械学習に至るまで, 多変量解析につきものであるこのオーバーフィッティングの問題を回避する単純にして最も確実な手段は, 外部検証セット化合物を用意しておくことである. モデル構築に一切使用しない外部検証セットに対する予測性能が十分であれば, そのモデルの予測性能は担保されたといえる. 十分な化合物数を用意できない場合は, leave-one-out 法などの内部検証法を使用する³⁵⁾. 例えば, 10 種類の化合物でモデルを構築する場合, 10 種類の化合物のうち 9 種類でモデル

を構築し, 残りの 1 種類を予測して誤差を計算する. これを順番に 10 化合物について行い, それらの誤差に基づく Q^2 値によってモデルの予測性能を判定するのが leave-one-out 法の原理である. 多変量解析を用いたモデル化は高い予測性能を実現できる可能性を秘めた方法であるが, オーバーフィッティングの可能性を常に考えてこのような検証を行う必要がある.

4. QSPkR 解析の臨床応用

以上に詳解したように, QSPkR 解析に基づいて構築された体内動態パラメーターの予測モデルは, 一度構築してしまえば, 一切のウェットな実験を必要とせず人体における薬物の挙動を推定することのできる便利なツールとなりうる. QSPkR 予測モデルを使用する場合に必要な情報は, 原則として予測対象となる物質の化学構造のみである. すなわち, 患者や被験者の体内にある物質が特定されていれば, 本手法は広範な臨床的事象に対して有益な情報を与えることができると考えられる. 本稿では, オピオイドの V_{dss} を例として, QSPkR 解析の説明をしてきた. V_{dss} は, 定常状態平均血中濃度への到達に必要な投与量を

見積もるために必要な、薬物動態における基本パラメータの一つである。V_{dis}とともに薬物の体内動態を表現する場合に重要な基本パラメータとして、モーメント解析から得られる全身クリアランスや平均滞留時間が挙げられる。これらも QSPkR 解析の対象であり、筆者らは、オピオイドに関する検討結果を学会で報告している³⁶⁾。このような情報は、新薬の治験においてはじめて人体に対する投与実験を企画する第一相試験に際し、動物実験から得られたパラメータに基づいて予測された薬物動態特性を検証するために使用しうると考えられる。さらに、このような情報は、現在臨床使用されているオピオイドが薬物代謝されることによって生じる代謝物や、デザイナードラッグのような一般の体内動態パラメータ関連データベースに掲載されていないために動態に関する情報の収集が困難な化合物に関連した患者のケアに関する臨床的意思決定の一助になるかもしれない。

オピオイド動態以外にも、QSPkR 解析を利用することによって多様な臨床応用が可能である。例として、グレープフルーツジュース相互作用に関する応用を簡単に紹介する¹¹⁻¹⁶⁾。グレープフルーツジュース中のフラノクマリンは消化管の CYP3A4 を阻害するため、本酵素の基質薬物の生物学的利用率を上昇させる相互作用の原因となることが知られている。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、この相互作用に関する臨床研究が最も多く行われている薬物群である。この薬物群は類似した構造を有しているが、グレープフルーツジュースによる AUC 変化には大きな相違がみられた。そこで、この AUC の変化比に対する QSPkR 解析を行ったところ、本相互作用は薬物分子の脂溶性、部分電荷、および分子の形状に依存して変動することがわかった。グレープフルーツジュースとの相互作用が未検討であるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は多数存在することから、それらのリスク評価も行い、特に相互作用リスクの高い薬物を推定した。なお、この検討において、アムロジピンは最も相互作用リスクの小さな薬物であることも判明した。

本節で述べたように、QSPkR 解析は汎用性の高い手法である。解析者の工夫次第で多様な予測モデルの構築が可能であることから、実臨床の場における多くの問題の解決に寄与しうると考えられる。しかし、構築されたモデルを用いて予測することのできる化合物の範囲を規定することは難しいという側面もある。QSPkR モデルによって得られた解は、実験事実ではなく、常に誤差を伴う予測値であることを十分に考慮しながら使用しなければならない。

最後に

オピオイドの分布容積の解析事例を中心として、QSPkR 解析法および予測モデルの構築に関する一般的な

作業工程を詳解した。本文中に述べたように、QSPkR 解析は、QSAR・QSPR 解析を薬物の体内動態パラメータに適用したものである。目的変数には分布容積以外にも、さまざまな動態パラメータが適用できる。筆者らは、オピオイドに関する他の動態的特徴も解析している。また、本法のような構造的特徴量との相関解析は、薬効を含めた多くの生理現象に応用できる。構造活性相関の臨床的分野における適用例は限られているが、活用法次第で多様な成果が望めるのではないだろうか。緩和医療における薬物治療において、本解析法が有効活用されることを期待したい。

文 献

- 1) Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, et al. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure of cancer. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86: 738-741.
- 2) Ohtani M, Shibuya F, Kotaki H, et al. Quantitative determination of buprenorphine and its active metabolite, norbuprenorphine, in human plasma by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 1989; 487: 469-475.
- 3) Osborne R, Joel S, Trew D, et al. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: Demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 12-19.
- 4) Campanero MA, Calahorra B, Valle M, et al. Enantiomeric separation of tramadol and its active metabolite in human plasma by chiral high-performance liquid chromatography: Application to pharmacokinetic studies. *Chirality* 1999; 11: 272-279.
- 5) Ammon S, Hofmann U, Griese EU, et al. Pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple oral dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 317-322.
- 6) Liu HC, Liu TJ, Yang YY, et al. Pharmacokinetics of enantiomers of *trans*-tramadol and its active metabolite, *trans*-*O*-demethyltramadol, in human subjects. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001; 22: 91-96.
- 7) Hajda JP, Jähnchen E, Oie S, et al. Sequential first-pass metabolism of nortilidine: The active metabolite of the synthetic opioid drug tilidine. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1257-1261.
- 8) Patel BN, Sharma N, Sanyal M, et al. An accurate, rapid and sensitive determination of tramadol and its active metabolite *O*-desmethyltramadol in human plasma by LC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009; 49: 354-366.
- 9) Zha W and Shum L. Simultaneous determination of oxymorphone and its active metabolite 6-OH-oxymorphone in human plasma by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2012; 902: 116-121.
- 10) 植沢芳広, 加賀谷肇. 生理的 pH 条件下の電荷に基づくオピオイドの分布容積の評価. *日緩和医療薬誌* 2014; 7: 55-61.
- 11) Uesawa Y and Mohri K. Relationship between lipophilicities of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacokinetic interaction strengths with grapefruit juice. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128: 117-122.
- 12) Uesawa Y and Mohri K. Quantitative structure-activity re-

- lationship (QSAR) analysis of the inhibitory effects of furanocoumarin derivatives on cytochrome P450 3A activities. *Pharmazie* 2010; 65: 41–46.
- 13) Uesawa Y, Abe M, Fukuda E, et al. Construction of a model to estimate the CYP3A inhibitory effect of grapefruit juice. *Pharmazie* 2011; 66: 525–528.
 - 14) Uesawa Y, Takeuchi T, and Mohri K. Integrated analysis on the physicochemical properties of dihydropyridine calcium channel blockers in grapefruit juice interactions. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 1705–1717.
 - 15) Uesawa Y and Mohri K. Quantitative structure–interaction relationship analysis of 1,4-dihydropyridine drugs in concomitant administration with grapefruit juice. *Pharmazie* 2012; 67: 195–201.
 - 16) Takahashi M, Onozawa S, Ogawa R, et al. Predictive performance of three practical approaches for grapefruit juice-induced 2-fold or greater increases in AUC of concomitantly administered drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015; 40: 91–97.
 - 17) Hansch C and Fujita T. ρ - σ - π Analysis; method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86: 1616–1626.
 - 18) Grover I, Singh I, and Bakshi I. Quantitative structure–property relationships in pharmaceutical research - Part 1. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2000; 3: 28–35.
 - 19) Grover I, Singh I, and Bakshi I. Quantitative structure–property relationships in pharmaceutical research - Part 2. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2000; 3: 50–57.
 - 20) Kiehs K, Hansch C, and Moore L. The role of hydrophobic bonding in the binding of organic compounds by bovine hemoglobin. *Biochemistry* 1966; 5: 2602–2605.
 - 21) Yamazaki K and Kanaoka M. Computational prediction of the plasma protein-binding percent of diverse pharmaceutical compounds. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93: 1480–1494.
 - 22) Ciubotariu Dan C, Mihai M, Vicentiu V, et al. Molecular van der Waals space and topological indices from the distance matrix. *Molecules* 2004; 9: 1053–1078.
 - 23) Topliss JG and Edwards RP. Chance factors in studies of quantitative structure–activity relationships. *J. Med. Chem.* 1979; 22: 1238–1244.
 - 24) Obach RS, Lombardo F, and Waters NJ. Trend analysis of a database of intravenous pharmacokinetic parameters in humans for 670 drug compounds. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36: 1385–1405.
 - 25) Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, and Levy RH. A useful tool for drug interaction evaluation: The University of Washington Metabolism and Transport Drug Interaction Database. *Hum. Genomics* 2010; 5: 61–72.
 - 26) Hachad H, Overby CL, Argon S, et al. e-PKGene: A knowledge-based research tool for analysing the impact of genetics on drug exposure. *Hum. Genomics* 2011; 5: 506–515.
 - 27) PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 - 28) Dragon molecular descriptors, http://www.taletе.mi.it/products/dragon_molecular_descriptors.htm
 - 29) Tox21 Data Challenge 2014, <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/index.jsp>
 - 30) NCATS Announces Tox21 Data Challenge Winners, <http://ncats.nih.gov/news/releases/2015/tox21-challenge-2014-winners>
 - 31) Loew GH and Berkowitz DS. Quantum chemical studies of morphine-like opiate narcotics. Effect of N-substituent variations. *J. Med. Chem.* 1975; 18: 656–662.
 - 32) Cometta-Morini C, Maguire PA, and Loew GH. Molecular determinants of mu receptor recognition for the fentanyl class of compounds. *Mol. Pharmacol.* 1992; 41: 185–196.
 - 33) Weltrowska G, Chung NN, Lemieux C, et al. “Carba”-analogues of fentanyl are opioid receptor agonists. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 2875–2881.
 - 34) Nakai S and Li-Chan E. Recent advances in structure and function of food proteins: QSAR approach. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1993; 33: 477–499.
 - 35) Verweij PJ and Van Houwelingen HC. Cross-validation in survival analysis. *Stat. Med.* 1993; 12: 2305–2314.
 - 36) Uesawa Y, Ishii M, and Kagaya H. Quantitative structure–pharmacokinetic relationship (QSPkR) analyses of opioids. Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2013.

Prediction of Human Volume of Distribution Values for Opioids by Quantitative Structure Pharmacokinetic Relationship Modeling: Annotations for the Analysis Method

Yoshihiro UESAWA

Department of Clinical Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University,
2-522-1, Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan

Abstract: Behavior of drugs, such as enzymatic activities, toxicities, drug effects, and adverse effects, can be defined by their chemical structures. The same is true with pharmacokinetic behaviors of drugs. A chemical structure is a significant piece of information about a molecule. The structural and physicochemical properties of the drug can be determined by its chemical structure. Quantitative structure pharmacokinetic relationship (QSPkR) analysis is the method of mathematical expression used to determine the relationship between such structural information and pharmacokinetic parameters of drugs. In the current review, an essential method for the construction of a prediction model using QSPkR analysis is described.

Key words: opioid, volume of distribution, chemical structure, quantitative structure–pharmacokinetic relationship, prediction model