

CellMLを基にした薬物動態モデリング

白瀧宏之¹⁾， 倉田正¹⁾， 安藤雄一²⁾，
佐々木康綱²⁾， 小山博史³⁾

1) (株)パイケーク，

2) 埼玉医科大学臨床腫瘍科，

3) 東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオイン
フォマティクス研究ユニット臨床情報工学部門

概要

- 個々の症例の個体特性による薬物の挙動の相違。
 - 通常、患者の身長、体重、排泄能力などや患者の遺伝多型などにも依存。
 - 特に、個体特性が薬物の毒性に関わる場合は深刻となる。

そこで...

- 症例の個体特性に応じた薬物投与量の決定が本来必要。
 - 薬物動態シミュレーションによる薬物投与量法の開発。

しかし...

- 薬物動態を記述する数理モデルが必要。
 - 数式の羅列では生理学的な描像が困難。
 - グラフィカルに数式を表現できれば、数理モデルの理解の支援。

よって...

PKSツールの開発

- 薬物動態の数理モデルを記述するツール(PKSツール)の開発。
- 既存のフレームワークを取り入れることを考慮。
- CellMLの概念を取り入れることを考慮。

PKSツールの設計

- CellMLの概念を可視化
 - CellMLの概念を可視化することを目標。
- CellMLとは
 - 生体の数理モデルを記述するためのXML形式。
 - 小さな数式を寄せ集めてより大きな数式の記述。

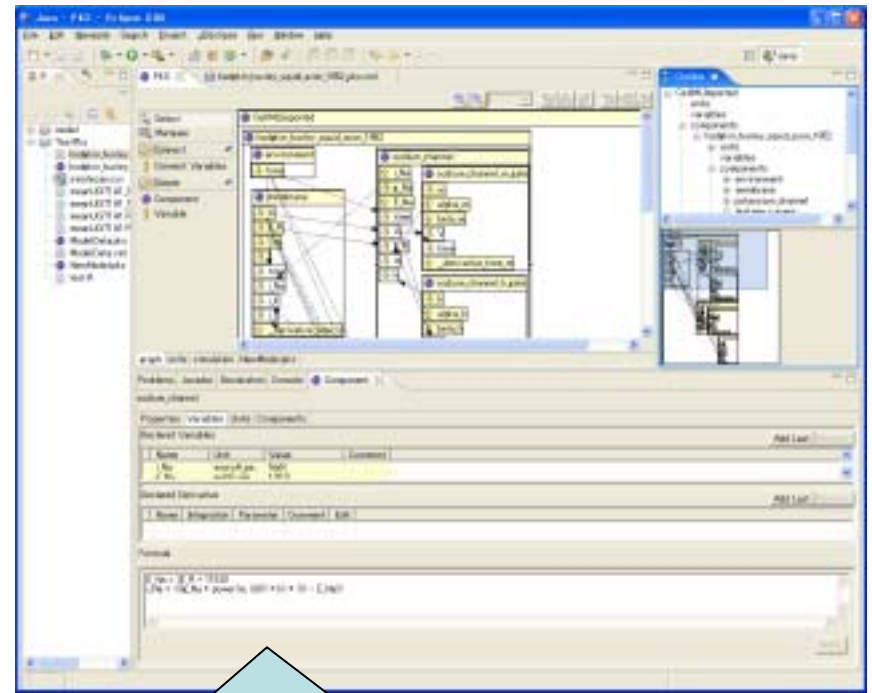
PKSツールの設計(続き)

```
</appip>
</unit>
</component>

<component name="ion_channel">
  <!-- this variable is defined here and used in other components -->
  <variable name="i_ion" public_interface="out" unit="micro_per_cm2" />
  <!-- these variables are defined here and only used internally -->
  <variable name="g_ion" initial_value="100.0" unit="milliS_per_cm2" />
  <variable name="E_ion" unit="millivolt" />
  <!-- these variables are imported from parent and sibling components -->
  <variable name="time" public_interface="in" />
  <private_interface name="out" unit="millivolt" />
  <variable name="E_ion" public_interface="in" unit="millivolt" />
  <!-- these variables are imported from unexpanded components -->
  <variable name="r" private_interface="in" unit="ohmcm" />
  <variable name="l" private_interface="in" unit="ohmcm" />
  <math name="i_ion" unit="micro_per_cm2">
    <!-- The following equation determines the reversal potential of the
    sodium channel in terms of the membrane resting potential. -->
    <math id="E_ion_reversal" eq />
    <math id="i_ion" />
  </math>
  </component>
</appip>

<!-- The following equation determines the sodium current in terms
of the conductance, membrane voltage, and the gate variable
```

CellMLをXMLエディターで表示したもの



CellMLをPKSツールで表示したもの

PKSツールの構成

PKSツール

薬物動態の数理モデルを作成。

数式はグラフィックスとテキストによる数式の作成。

作成した数式をRスクリプトとして出力。

- PKSツール内では数式の妥当性のみを検証して、シミュレーションはRにより施行。

Rへの出力

PKSツールで作成したRスクリプトをシミュレーション。

シミュレーション結果をプロットや表形式などで出力。

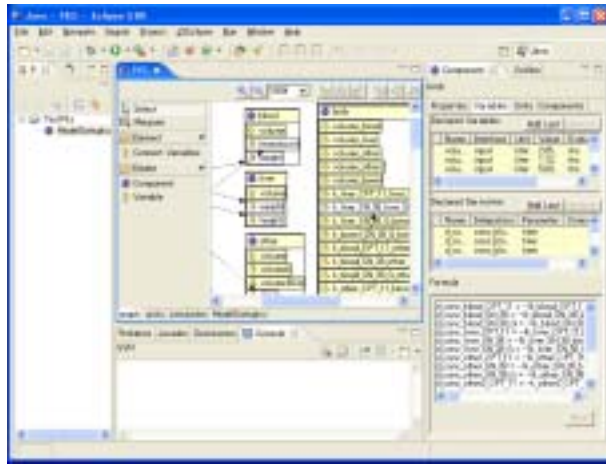
その他の解析にもRを利用可能。

Eclipseのプラグイン

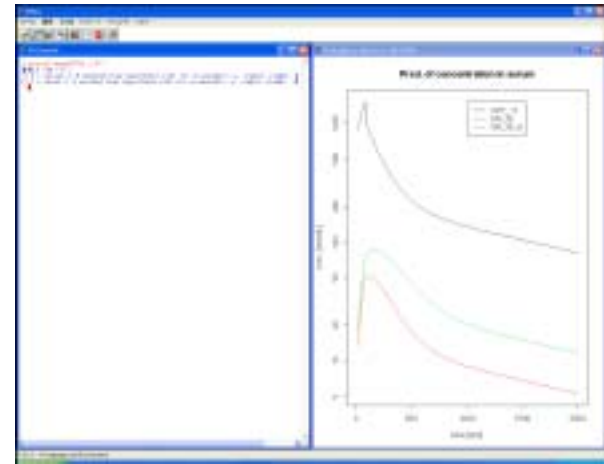
PKSツールはEclipseのプラグインとして開発。

- PKSツール自身、Eclipseの他のプラグインを使って作成。
- また、XMLエディターなどの他のプラグインとの共存も可能。

PKSツールの構成 (続き)



PKSファイル



Rスクリプト

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>  
<?pks version="0.2"?>  
<pks:model name="irinotecan" xmlns:pks="http://www.piecake.com/pks">  
<pks:figure/>  
<pks:listOfUnit>  
<pks:unit name="literPerMin">  
<pks:productOfUnit>  
<pks:element unit="liter"/>  
<pks:element exponent="-1" multiplier="60.0" unit="second"/>  
...
```

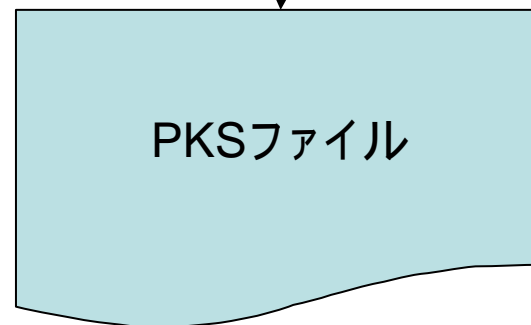
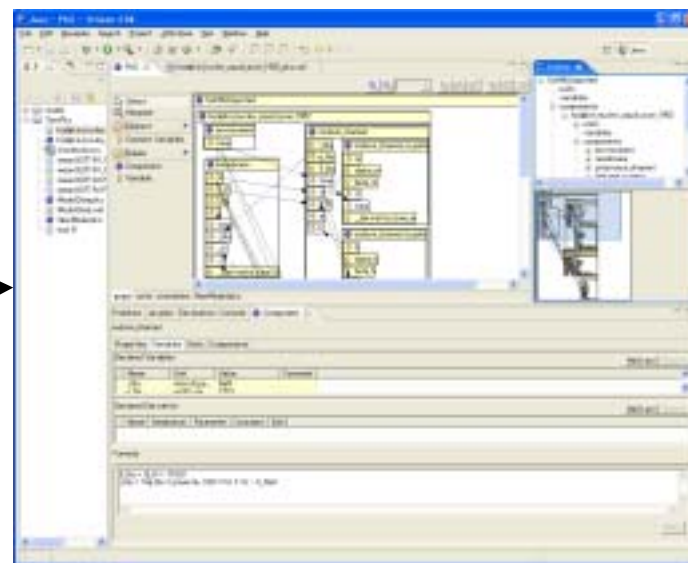
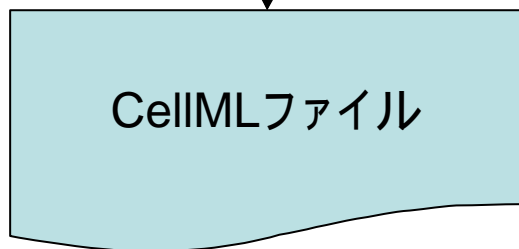
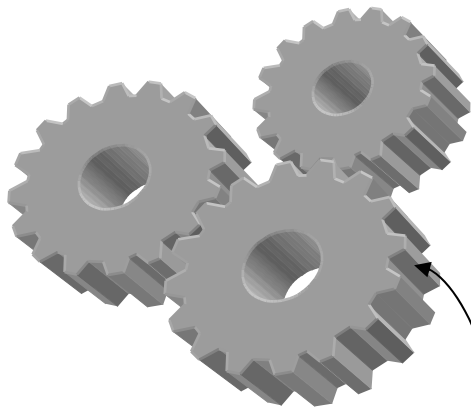
```
pks_unassigned <- 0.0;  
pksData <- rbind(  
  list(Name="time", Value=0.0, Unit="min", Type="t")  
  , list(Name="body/conc_liver_SN_38_G", Value=0.0,  
        Unit="nMolePerLiter", Type="x")  
  , list(Name="body/conc_bowel_SN_38", Value=0.0,  
        Unit="nMolePerLiter", Type="x")  
  ...
```

PKSツールのファイル入出力

- 独自のファイル形式
 - モデルの妥当性の検証の簡略化やグラフィックスなどの付加情報の付与するために、独自のファイル形式をネイティブなファイル形式とした。
 - 独自のファイル形式はCellMLを簡略化したものとした。
- 他のツールとのモデルの交換
 - CellMLのインポート/エクスポートの機能を利用した、他のツールとモデルの交換を可能とした。

PKSツールのファイル入出力(続き)

その他のツール



PKSツールでのモデル

- モデルはコンポーネントの集まり
 - 複数のコンポーネントが集まって1つのモデルを構成。
 - さらに、モデルはコンポーネント間の変数の関係を記述。
- コンポーネントとは
 - コンポーネントは一式の数式を定義。
 - コンポーネントは変数、単位、数式で構成。
- コンポーネントの生理学的な描像
 - モデル作成者の意図によって様々です。
 - 臓器部位や化学反応の種類などでコンポーネントを分割可能。
 - 細胞内代謝から薬物動態までのマルチスケールの生体現象に関する多層モデルも構築可能。

PKSツールでのコンポーネント

- コンポーネントの構成要素
 - コンポーネントは単位、変数、数式で構成。
- コンポーネントの親子関係
 - コンポーネントは子コンポーネントを持つことが可能。

肝臓での分布容積を定義するコンポーネント

使われている変数の一覧
変数は単位と初期値で構成されます

肝臓の分布容積を定義する式

The screenshot shows the PKS software interface. The main window displays a component tree with a component named 'liver' selected. The 'Properties' panel on the right shows the component's configuration. Below the component tree, a table lists the declared variables for the component.

Name	Interface	Unit	Value	Evaluator	Comment
volume	output	liver	11206602170913	lvs	
weight	input	kilogram	87803	lvs	
height	input	cm	158.78	lvs	

Declared Derivative

Name	Integration	Parameter	Comment	Edit
------	-------------	-----------	---------	------

Formula

```
volume = power(weight, 0.428) * power(height, 0.852) * 6283 / 18083
```

PKSツールでの単位

- 単位の定義

- 単位はコンポーネントごとに定義。
- ユーザーはビルトインまたは新規に作成した単位を使用可能。
- 既存の単位を組み合わせて単位を新規作成。
- 親コンポーネントで定義された単位は子コンポーネントでそのまま利用可能。

The screenshot shows the 'Units' tab of the PKS software interface. It is divided into two sections: 'Previously Declared Units' and 'Declared Units'.

Previously Declared Units: A list of built-in units including ampere, becquerel, candela, celsius, coulomb, and dimensionl... (truncated).

Declared Units: A table of user-defined units with their corresponding mathematical expressions.

Name	Expression
literPerMin	liter*(60.0*second) ⁻¹
nMolePerLiter	nano*mole*liter ⁻¹
mliter	milli*liter
perMin	(60.0*second) ⁻¹
nMole	nano*mole
min	60.0*second

Callout boxes indicate that the 'Previously Declared Units' list represents 'ビルトインの単位' (Built-in units) and the 'Declared Units' table represents '新規作成の単位' (Newly created units).

PKSツールでの変数と数式

- 変数
 - 変数は単位と初期値で構成。
- 数式
 - Pnutsスクリプトを用いて記述。
 - PnutsスクリプトはJavaによく似た書式をもつインタープリター言語です。

変数

数式

The screenshot shows the 'Component' window for a model named 'liver'. It displays declared variables and a formula. A callout box labeled '変数' (Variable) points to the 'Declared Variables' table, and another callout box labeled '数式' (Formula) points to the 'Formula' text area.

Name	Unit	Value	Comment
volume	liter	1.1295652173913	
weight	kilogram	57.883	
height	cm	159.78	

Declared Derivative

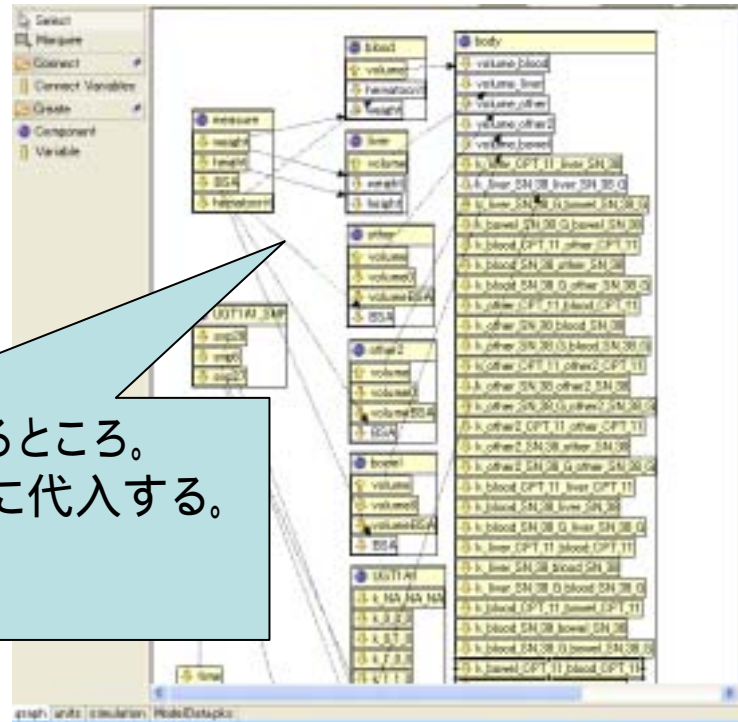
Name	Integration	Parameter	Comment	Edit
------	-------------	-----------	---------	------

Formula

```
volume = power(weight, 0.426) * power(height, 0.682) * 6.293 / 1000.0
```

コンポーネント間の変数の関係

- 代入の関係
 - 異なるコンポーネントの変数を同一視。



XのaをYのaに代入しているところ。
Xでaを計算してその値をYのaに代入する。

イリノテカンの薬物動態モデル

化合物

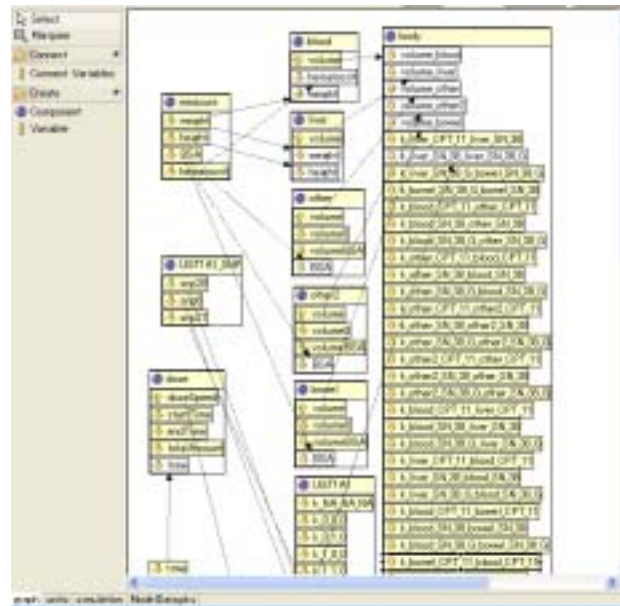
CPT-11、SN-38、SN-38-Gluを薬物動態を対象。

コンパートメント

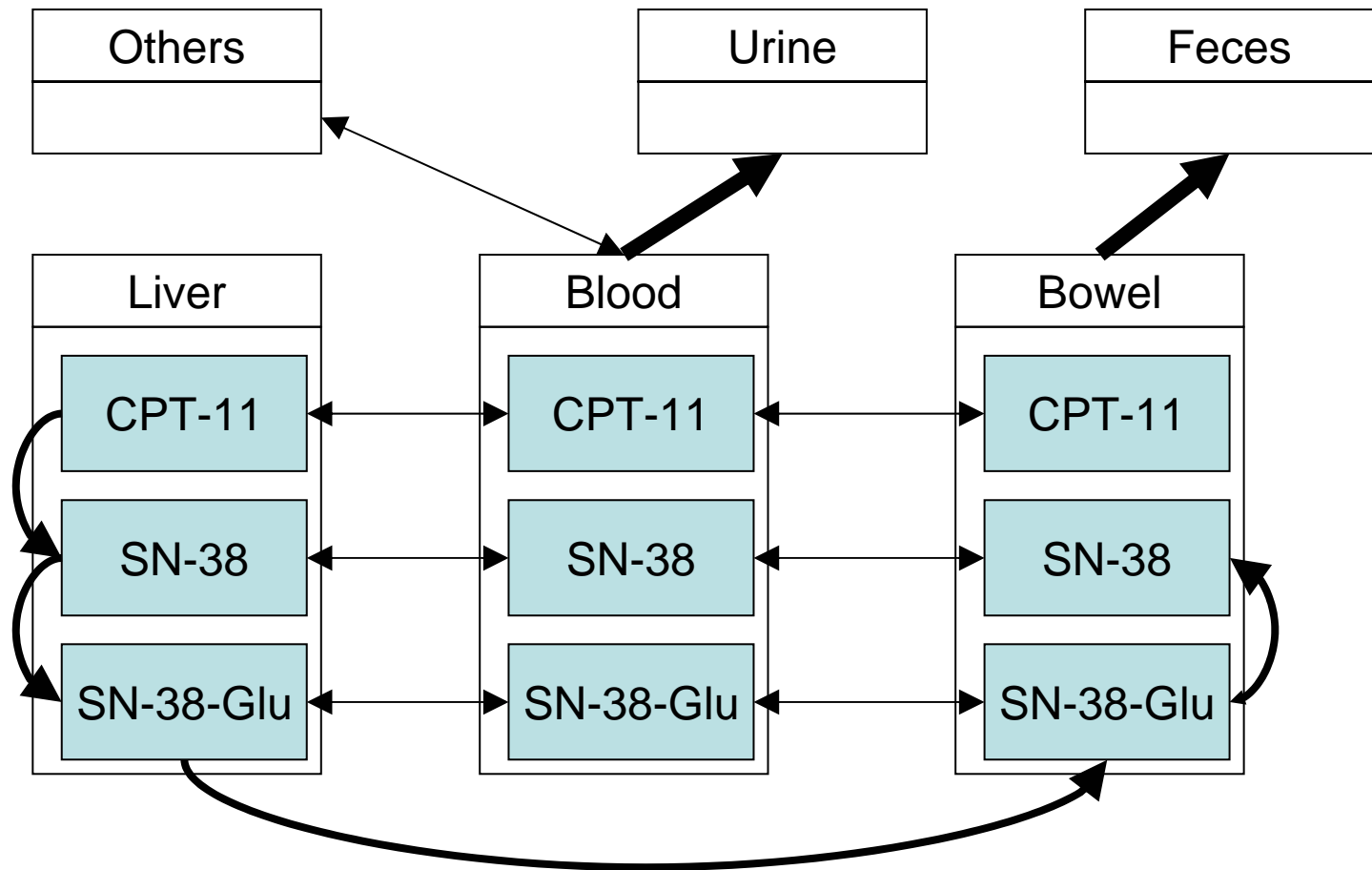
血液、肝臓、腸、その他の臓器をコンパートメントと定義。

線形モデル

パラメータフィッティングに要する処理時間を考慮したモデル作成。



イリノテカンの薬物動態モデル(続き)



イリノテカンの薬物動態モデル(続き)

パラメータフィッティング

化合物の臓器間の移行速度定数、肝臓での化合物の代謝、腸での反グルクロン化、腸などの臓器での分布容積を臨床データに対してパラメータフィッティングを施行。

パラメータフィッティングにはRを使用。

UGT1A1の酵素活性
 $K=K_{cat}/K_m$ を予測

SNP Allele	SNP Amino Acid	実測延べ人数	予測値 1/min	対野生型の比
*1	Wild	24	2.96E-01	1.00E+00
*6	G71R	5	2.39E-01	8.06E-01
*28	Promotor	2	4.55E-01	1.54E+00
*28*6		3	9.42E-02	3.18E-01
*28*28		1	2.76E-01	9.33E-01

結語

- 患者の個体特性に応じた薬物投与量の決定を目標とした、薬物動態の数理モデルを記述するツール(PKSツール)の開発を行った。
- CellMLの概念を取り入れることを考慮し、既存のフレームワークを取り入れることを考慮してEclipseのpluginとして開発した。
- 抗がん剤CPT-11の薬物動態に関する実測値を用いた検証をおこなった。