

# 인공신경망 모델을 사용한 in silico 바이오마커 기반 약물의 심장 독성 평가

이현수<sup>1</sup>, 정다운<sup>2</sup>, 임기무<sup>1, 2\*</sup>

금오공과대학교 메디컬it융합공학과<sup>1</sup>, 금오공과대학교 it융복합공학과<sup>2</sup>

tn5035@naver.com<sup>1</sup>, dawny6960@kumoh.ac.kr<sup>2</sup>, kmlim@kumoh.ac.kr\*

## Assessment for Cardiac Toxicity of Drug based In silico Biomarkers Using Artificial Neural Network

Hyeon Su Lee<sup>1</sup>, Da Un Jeong<sup>2</sup>, Ki Moo Lim<sup>1, 2\*</sup>

Dept. of Medical IT convergence Engineering<sup>1</sup>, IT convergence Engineering<sup>2</sup>  
Kumoh National Institute of Technology

### 요약

약물로 인해 유도되는 심장 부정맥은 사람을 사망에 이르게 한다. 이로 인해 약물이 시장에서 퇴출되었으며, 심장 부정맥을 유발할 가능성이 있는 약물에 대한 가이드라인이 2005년 의약품 규제조화 위원회(The International Council for Harmonisation, ICH)를 통해 권고되었다. 하지만 약물의 특성을 입력 지표로 사용하였을 때 실험 방법에 매우 의존적이고 매우 다른 효능을 초래할 수 있다. 이 모델들은 통계기반의 기계학습 모델이며 입력지표의 선택이 매우 중요하다. 따라서 본 논문에서는 In silico 모델을 통해서 계산된 데이터를 사용하여 기존 분류모델과는 다른 입력지표를 사용하여 신경망 기반 약물 부정맥 유도 위험군 분류 기계학습 알고리즘을 구현하였다. 그 결과, 9개 입력 지표를 사용하는 인공신경망 모델의 성능은 ROC 분석 곡선 아래 면적 AUC의 대푯값을 기준으로 고위험군, 중위험군, 저위험군 모두 0.7 이상의 성능을 보였다.

### I. 서론

약물로 인해 유도되는 심장 부정맥은 사람을 사망에 이르게 한다[1]. 이로 인해 약물이 시장에서 퇴출되었으며, 심장 부정맥을 유발할 가능성이 있는 약물에 대한 가이드라인이 2005년 의약품 규제조화 위원회(The International Council for Harmonisation, ICH)를 통해 권고되었다. 약물에 대해서 독성을 평가하는 가이드라인인 비임상 평가 지침 S7B는 인간의 ether-à-go-go-related 채널을 기반으로 치명적인 부정맥 증상 중 하나인 Torsades de Pointes(TdP)의 유도성을 평가하기 위한 약물 평가 지침이다[2]. 이 가이드라인은 민감도가 높지만 특이도가 낮아 어떤 약물이 부정맥을 유발하는지 예측하는데 구체적이지 않다[4]. 특히 비임상 평가의 심독성 예측은 실제 임상 평가 결과와 약 30% 차이를 보인다[6]. 따라서 가이드라인 개정이 촉구되었고 이에 동의하는 선진의료기관들이 주도하는 Comprehensive of in vitro Proarrhythmia Assay(CiPA) 프로젝트가 2016년에 시작되었다[3].

CiPA 프로젝트는 TdP의 위험을 예측하기 위해 새로운 기계적이고 모델 정보에 입각한 접근법을 사용한다[3]. CiPA 프로젝트의 In silico working 그룹은 다중 이온채널 기반 In silico 시험법을 제안하였다. 심근세포 모델로부터 계산된 12개 훈련 약물을 사용하여 분류 모델을 최적화하고 모델 훈련을 통해 분류모델의 성능을 더 높이는 지표를 개발한다. 약물의 위험성을 나타내는 지표를 통해서 16개 검증 약물을 예측하고 모델 검증을 통해 사전 정의된 성능 측정과 예측 정확도를 비교한다. 이 과정을 반복 수행하여 약물 독성 분류모델의 성능을 정량화한다[4,5].

약물의 특성을 입력 지표로 사용하였을 때 실험 방법에 매우 의존적이고 실험 설정 온도, 이온 채널 발현 시스템 및 품질 관리 표준의 차이로 인해 매우 다른 효능을 초래할 수 있다. 이는 분류 정확도의 불확실성이 크며 대량 데이터를 얻기 힘들어진다[3]. 또한 hERG 채널의 약물 동적 결합 모델을 사용하여 고위험군과 저위험군의 분류 정확도는 향상되었지만 수학적 복잡성이 증가되었다[4]. 이는 불확실성 정량화를 할 수 없게 된다. 반

면에 In silico 모델 입력 데이터는 불확실성 정량화와 상관관계가 있지만 고전적인 분류기법인 이진분류법을 사용하였다[6]. 이 모델들은 통계기반의 기계학습 모델이며 입력지표의 선택이 매우 중요하다. 하지만 입력지표에 대한 선정기준이 명확하지 않은 문제가 있다[6].

따라서 본 논문에서는 In silico 모델을 통해서 계산된 데이터를 사용하여 기존 분류모델과는 다른 입력지표를 사용하여 신경망 기반 약물 부정맥 유도 위험군 분류 기계학습 알고리즘을 구현하고자 한다.

### II. 본론

본 연구에서 사용한 약물 데이터는 Li, Chantest, Nanion의 세 연구 그룹에서 각각 in vitro 실험을 수행하여 획득된 데이터를 사용하였다[6]. 28개의 약물 데이터 중 12개(bepidilid, dofetilide, sotalol, quinidine, chlorpromazine, cisapride, ondansetron, terfenadine, verapamil, ranolazine, mexildtine, diltiazem)는 훈련을 위한 약물, 16개(ibutilide, vandetanib, azimilide, disopyramide, domperidone, droperidol, pimozone, astemizole, clopromazine, clarithromycin, risperidone, nifedipine, nitrendipine, metoprolo, tamoxifen, loratadine)는 모델 검증을 위한 약물이다. 각 약물들의 부정맥 유도 위험군에 따라 고위험군, 중위험군, 저위험군으로 할당되었다. 약물 농도는 약물에 따라 다른 특성인 약물 투여 후 최고 혈중 농도인 Cmax의 1배, 2배, 3배, 4배로 설정하여 진행되었다.

그림1.(a)는 약물 부정맥 위험을 평가하기 위해 제안된 알고리즘의 전체 개념도를 보여준다. 충분한 수의 약물 실험 데이터를 위해 각각의 데이터를 2,000개의 약물 샘플로 부트스트랩 하였다. 부트스트랩 된 약물 샘플 데이터를 실험 데이터를 바탕으로 Cmax 각각의 14개 입력지표(dv/dt<sub>max\_repol</sub>, dv/dt<sub>max</sub>, Vm<sub>peak</sub>, Vm<sub>resting</sub>, APD90, APD50, APD<sub>triangulation</sub>, Ca<sub>peak</sub>, Ca<sub>diastole</sub>, CaD90, CaD50, Ca<sub>triangulation</sub>, qNet, qInward)를 계산하였다. 계산된 입력지표를 사용하여 제안된 인공신경망 모델을 통해 약물의 TdP 위험군을 고위험군, 중위험군, 저위험군 3단계로

분류한다.

연구에서 제안한 인공신경망 모델의 입력지표는 1배에서 4배인 Cmax의 평균으로 계산하였고, 총 14개의 입력지표 중에서 Pearson 상관관계 분석을 통하여 0.5 이상인 심독성 평가 분류에 의미가 있는 값으로 여겨지는 9개의 지표를 선정하였다-여기서 선정된 9개의 지표는 dvm/dtmax, AP<sub>resting</sub>, APD90, APD50, Ca<sub>resting</sub>, CaD90, CaD50, qNet, qInward가 있다. 따라서 총 9개 노드를 가지는 입력층과 7개의 노드를 가지는 은닉층 2개, 그리고 고위험군, 중위험군, 저위험군을 의미하는 3개의 노드를 가지는 출력층으로 구성된다. 훈련 중 과적합을 피하고자 'MinMaxScaler' 함수를 사용하였으며, 2개의 은닉층에서는 'Relu' 활성화 함수를 사용하였다. 출력층에서는 'SoftMax' 활성화 함수를 사용하였다. 훈련 중 모델의 최적화를 위해 교차검증 방법 중 하나인 'Leave-one-out'을 사용하였다. Batch 사이즈와 Epoch는 모든 데이터에 동일하게 각각 39와 11로 설정하였다.

모델 성능 평가를 위해, 하나의 약물 데이터를 무작위로 추출하여 10,000개의 테스트 데이터 세트를 만들었다[6]. 10,000개를 통해 검증을 진행하여 결과를 확인하였고, 신뢰구간 95% 산정하여 중간값을 대푯값으로 다른 모델과 비교하였다. 계산한 지표는 Receiver operating curve (ROC) 분석 곡선의 아래 면적인 AUC (Area under the curve), 정확도, 그리고 F1 점수로 모델의 성능을 검증하였다.

Figure1.(a)

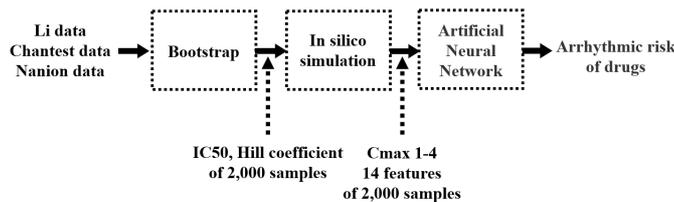


그림1. 연구에서 제안한 In silico 바이오마커 기반 약물 심장 독성 평가 알고리즘의 개략도

### III. 결론

본 연구에서 9개 특성을 입력지표로 하는 약물 분류기에 10,000번 훈련을 거친 모델의 성능은 표1과 같다. 이때 Pearson 상관관계 분석을 하지 않았을 경우와 비교하기 위하여 AUC, 정확도, 그리고 F1 점수의 결과를 추가하였다.

표 1, 약물 부정맥 위험 분류를 위한 모델 성능 비교

Model		9 features			14 features	
		Li data	Chantest	Nanion	Chantest	Nanion
AUCs	High	0.94 (0.92-0.98)	0.92 (0.73-0.96)	1.00 (0.83-1.00)	0.94 (0.88-0.96)	1.00 (0.77-1.00)
	Intermediate	0.71 (0.60-0.76)	0.79 (0.63-0.82)	0.81 (0.68-0.95)	0.67 (0.60-0.73)	0.78 (0.65-0.95)
	Low	0.75 (0.62-0.84)	0.71 (0.56-0.76)	0.70 (0.62-0.78)	0.64 (0.75-0.91)	0.67 (0.62-0.73)
F1 score	High	0.73 (0.62-0.80)	0.89 (0.67-0.89)	0.57 (0.43-0.62)	0.84 (0.60-0.89)	1.00 (0.75-1.00)
	Inter	0.71	0.75	0.45	0.67	0.75

	mediate	(0.57-0.80)	(0.67-0.80)	(0.22-0.73)	(0.53-0.75)	(0.71-0.88)
	Low	0.33 (0.33-0.57)	0.57 (0.33-0.75)	0.67 (0.44-0.75)	0.57 (0.33-0.75)	0.50 (0.44-0.75)
	Accuracy	0.62 (0.56-0.75)	0.75 (0.63-0.81)	0.56 (0.44-0.63)	0.69 (0.56-0.75)	0.75 (0.69-0.88)

표1에서 나타난 바와 같이 제안된 모델은 9개의 입력지표를 사용하였을 경우 AUC의 값은 0.7 이상의 값이 도출되었다. 14개의 입력지표를 사용하였을 경우보다 높은 성능으로 분류가 된 것을 확인하였다. F1 점수는 14개의 입력지표를 사용하였을 경우보다 낮은 값으로 분류가 된 것을 확인하였다. 정확도는 9개 입력지표와 14개 입력지표가 0.56에서 0.75 사이인 것을 확인하였다.

본 연구에서는 In silico 심실 세포모델을 통해 계산되는 전기생리학적 결과를 이용하여 약물의 부정맥 유도 위험군을 분류하는 인공신경망 알고리즘을 구현하였다. 본 연구를 통해서 약물의 위험군 분류모델의 성능은 최적화된 입력지표를 선정하여 사용한 인공신경망 모델에서 높은 성능을 보였다. 시간적 한계에 부딪혀 다양한 지표를 수행하지 못해 분류 성능에 비해 F1 점수와 정확도는 비교적 낮은 성능을 보인 것을 확인하였다. 하지만 이는 향후에 높은 성능의 분류기로 발전될 수 있다는 가능성을 보여준다.

### ACKNOWLEDGMENT

본 연구는 식품의약품안전처 (22213MFDS3922)와 한국연구재단 이공학기초연구사업 (2022R1A2C2006326), 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 지역지능화혁신인재양성(Grand ICT연구센터) 사업의 연구결과로 수행되었음 (IITP-2022-2020-0-01612).

### 참고 문헌

- [1] D. S. Yim, "Five years of the cipa project (2013-2018) -what did we learn?," *Transl. Clin. Pharmacol.*, vol. 26, no. 4, pp. 145-149, 2018.
- [2] Jeong, Da Un, et al. "Proarrhythmic risk assessment of drugs by dVm/dt shapes using the convolutional neural network." *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 11.5 (2022), 653-664.
- [3] Cavero and W. Crumb, "ICH S7B draft guideline on the non-clinical strategy for testing delayed cardiac repolarisation risk of drugs: A critical analysis," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 4, no. 3, pp. 509-530, 2005.
- [4] Li Z, et al., "General Principles for the Validation of Proarrhythmia Risk Prediction Models: An Extension of the CiPA In Silico Strategy", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2020;107(1):102-111.
- [5] Z. Li *et al.*, "Assessment of an In Silico Mechanistic Model for Proarrhythmia Risk Prediction Under the CiPA Initiative," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 105, no. 2, pp. 466-475, 2019.
- [6] Han, Xiaomei, *et al.*, "A general procedure to select calibration drugs for lab-specific validation and calibration of proarrhythmia risk prediction models: An illustrative example using the CiPA model" *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2020, 105: 106890.