

医薬分子様特性の高速最適化により、開発後期での失敗を低減する

化学構造のみに基づく計算機予測

## Discovery StudioのADMET Descriptors

候補化合物薬品となるためには数多くの困難を克服しなければなりません、中でも望ましい薬物動態特性を有することは最も重要な課題の1つです。ADMETとは、生体内での分子の吸収(Absorption)・分布(Distribution)・代謝(Metabolism)・排泄(Excretion)・毒性(Toxicity)を表します。創薬の早い段階でこれらの特性を最適化することは、後の開発プロセスにおけるADMETの諸問題を軽減するために極めて重要です。このように研究の初期段階にてADMET特性を認識することにより、数多くの合成に予算を費やす前に、好ましくない特性をもつ化合物を排除し、ADMET特性向上のための分子設計へ向けて構造を微調整し評価することができ、研究の有用性と効率を高めることができます。

Discovery Studio®のADMET Descriptorには、腸内吸収・水溶解度・血液-脳関門透過性・血漿タンパク結合性・チトクロームP450 2D6 酵素阻害・肝毒性に関するモデルが予め用意されています。これらの高度な予測ツールを使うことで、新薬開発を効率よく行うことができ、前もって批判的な洞察を得ておくことでその後の計画変更による損失を避けることができます。

### Discovery Studioが提供する研究環境

ADMET Descriptorは、生命科学の研究者のためのモデリングおよびシミュレーション技術を統合したソフトウェアであるDiscovery Studioが提供する研究環境の一部であります。Discovery Studioはアクセルリス社の科学的なオペレーティングプラットフォームであるSciTegic Pipeline Pilot上で構築されているため、他の様々な有用性の高いアプリケーションソフトと統合されており、これらのアプリケーションによって配列アライメント・タンパクのホモロジーモデルの構築・ファーマコフォアモデルの構築と解析・受容体-リガンド相互作用の検討などの作業を可能にします。

### ADMET Descriptor

ADMET Descriptorは分子の化学構造のみに基づいた計算予測を実行します。ADMET特性の総合解析を行うモデルには、以下の6つが含まれます。

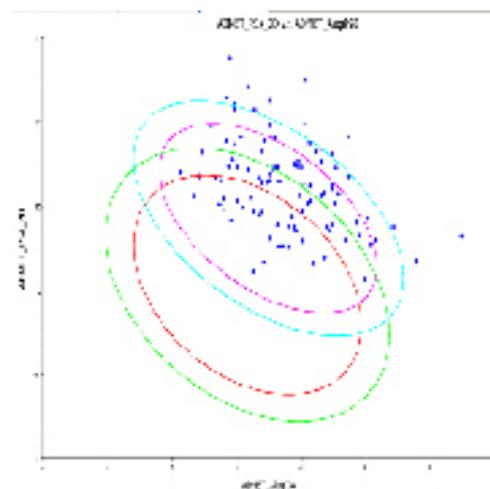
- ADMET Absorption: 経口投与後のヒト腸管での吸収を予測し、吸収レベルの分類をレポートします<sup>2</sup>。この手法では logP および極性表面積の計算値に基づくパターン認識モデルが採用されており<sup>3</sup>、またモデルは吸収性の良い199分子(ただし能動輸送される分子は除く)からな

るトレーニングセットから算出されています。

- ADMET Aqueous Solubility: 各化合物の25°Cにおける水溶解度を予測し、溶解度の予測値と一連の医薬分子の溶解度と比較したランクをレポートします。溶解度の実測値が既知の784分子からなるトレーニングセットに基づくモデルの算出には、遺伝子的アルゴリズムを使った部分最小2乗法が使われています。
- ADMET Blood Brain Barrier: 分子の血液-脳関門透過性(経口投与後の膜の両側での溶質(化合物)の割合として定義される)を予測し、透過性レベルの分類だけでなく透過性の予測値もレポートします。このモデルは中枢治療薬に分類される800を超える化合物により算出された楕円型の信頼度曲線と、透過度の実測値が既知である120化合物に基づくロバスト回帰モデルを組み合わせ、信頼度曲線の範囲内の分子に対して透過度を予測します。
- ADMET Plasma Protein Binding: 血液中の担体タンパクと化合物との結合性を予測します。予測は候補分子と2セットのマーカー分子(結合フラグが90%以上のレベルの分子セットと95%以上の分子セット)間の類似性に基づいています。マーカー類似性によって予測された結合レベルは、logPの計算値の状況によって修正されます。
- ADMET CYP2D6 Binding: チトクロームP450 2D6 酵素阻害性を予測し、確立だけでなく化合物が阻害剤となり得るかの予測計算を行います。予測は、CYP2D6阻害性が既知の100化合物のトレーニングセットに対するensemble recursive partitioningモデルに基づいています。

- ADMET Hepatotoxicity: 用量依存性のヒト肝毒性の発現率を予測します。化合物は毒性の有無で分類され、信頼性レベルはモデルの予測精度を示します。この予測は、肝毒性が報告されている、あるいは母集団に対して10%以上の確率で用量依存的にアミノトランスフェラーゼレベル上昇を引き起こすことが知られている382化合物のトレーニングセットに対するensemble recursive partitioningモデルに基づいています。

Discovery Studioに含まれるこれらのADMET Descriptorは、研究者に批判的洞察力を与え、医薬品開発において十分な知識を得た上での賢明な選択を可能にします。ADMET試験の成功確立の高い化合物に照準を定めることにより、時間を賢明に使うことが可能になるでしょう。



World Drug Index(WDI)データベース中のサンプル化合物のLogPに対する極性表面積PSAのプロット;楕円は、血液-脳関門および腸管吸収モデルに対する95%および99%の信頼限界曲線を示す。

#### 必要なソフトウェア

DS Visualizer Pro Enterprise (または Pipeline Pilot Server)上のDS Visualizer Pro with Pipeline Pilot )

#### References:

- Prentis, R.A., Lis, Y., and Walker, S.R., Br. J. Clin. Pharmac., 1988, 25, 387-396.
- Egan, W. J., Merz, K.M., Jr., and Baldwin, J. J., J. Med. Chem., 2000, 43, 3867-3877.
- Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., Wendoloski, J. J., J. Phys. Chem., 1998, 102, 3762-3772.