



Chemotargets CLARITY v3.0 リリース

Chemotargets CLARITY (以下、CLARITY) は、医薬品開発において重要な候補化合物の薬理活性、毒性・安全性エンドポイント、代謝物のプロファイルを精度良く予測するプラットフォームです。2018年11月に新バージョンCLARITY v3.0がリリースされました。CLARITY v3.0では、トレーニングセットの化合物数が140万件から260万件に大幅に増加しました。また、トレーニングセットを閲覧する機能が更に強化され、FDAに報告された有害事象情報 (FAERS) を表示するためのFAERS Explorerが新たに追加されました。

■ FAERS Explorer

FAERS¹⁾は、FDAに報告された有害事象および投薬エラーのレポートに関する情報を含むデータベースです。各レポートは統一的な用語を用いて、ICHの安全性報告ガイドラインに準拠して書かれていますが、FAERSデータベースから必要な情報を抽出して閲覧することは容易ではありません。

CLARITYのFAERS Explorerを用いることで、上市後の医薬品の安全性情報に容易にアクセスすることができます。

■ ダッシュボード

FAERS Explorerのダッシュボードでは、緊急性の高い医薬品名とその有害事象、年ごとのレポート件数、2018年で最も頻度が高い被疑薬のリストが表示されています(図1)。

例えば、緊急性の高い医薬品として抗がん剤ドセタキセルの円形脱毛症や、ドーパミンD2受容体作動薬キナゴリドによるギャンブル依存症などが挙げられています。

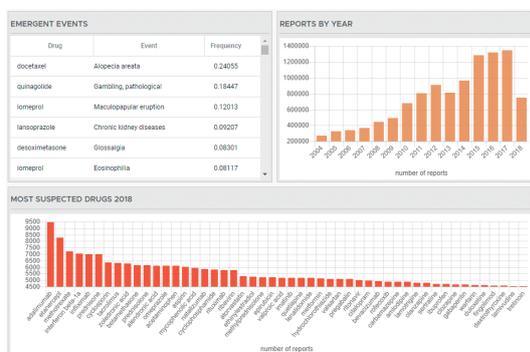


図1. FAERS Explorerのダッシュボード

■ 医薬品情報

医薬の一般名で検索して、医薬品ごとの有害事象を参照できます。レポートされた有害事象ごとに、頻度、重症度などのスコアを表示します。

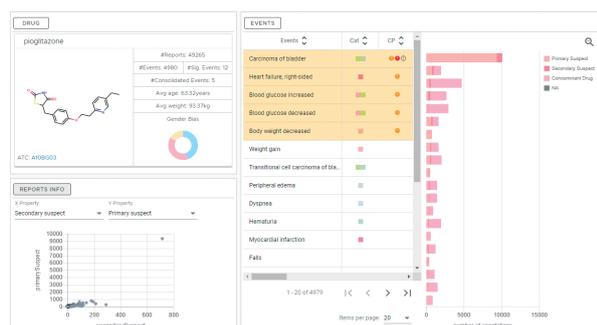


図2. ピオグリタゾンの有害事象情報。事象ごとに頻度、重症度などのスコアも表示。

■ HMGR阻害剤による筋肉痛の評価

■ 薬理活性プロファイル

CLARITYのDrug ExplorerでHMG-CoA Reductaseに対して活性を持つ化合物を検索すると、アトルバスタチンとフルバスタチンを含む19の化合物がヒットします。アトルバスタチンとフルバスタチンの薬理活性プロファイルと比較すると、HMGRに対するpKi値はそれぞれ7.4と7.8です(図3)。

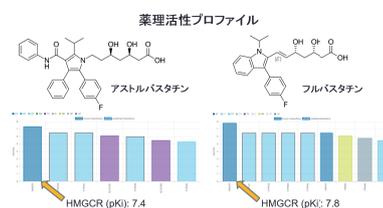


図3. アトルバスタチンとフルバスタチンの薬理活性プロファイル。左端の青棒がHMGRに対する活性値。

■ 安全性プロファイル

これらの化合物の有害事象をFAERS Explorerで調べると、どちらも有害事象として筋肉痛が報告されていることが分かります。



図4. アトルバスタチンとフルバスタチンの安全性プロファイル。茶棒は筋肉痛の報告の頻度。

FAERS Explorerを用いて、アトルバスタチンとフルバスタチンとその類似構造に対する筋肉痛の報告の頻度を比べると、どの医薬品についても同程度の頻度で筋肉痛が起きていることが分かります(図5)。図5の各プロットにおける黒円は、統計的に重要なデータであることを示しています。

構造が似ているいずれの医薬品においても、同程度の頻度で筋肉痛が報告されていることから、この有害事象はドラッグクラスに関連するものと考えられます。

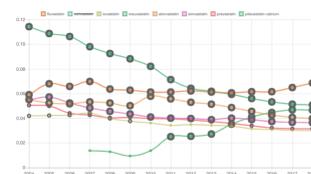


図5. アトルバスタチン(黄)とフルバスタチン(茶)とその類似構造に対する筋肉痛の報告の頻度。

1) FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
<https://open.fda.gov/data/faers/>