

# 医薬品の探索と薬理・安全性予測



Chemotargets CLARITY (以下、CLARITY) は、膨大な量のアッセイデータと有害事象レポートを整理統合して活用することで、隠れた知識を発見し、医薬品開発の効率を改善する革新的なデータサイエンス・ソリューションです。アッセイデータは、公共および商用データベースから取得した 524 万以上の化合物に対する 448 万以上の相互作用情報から成り、有害事象情報は、過去 50 年間に FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) から抽出された 1500 万以上のレポートから成ります。これらの膨大なデータに対して、Drug Explorer、FAERS Explorer、MedChem Explorer のデータ探索ツールを用いて、有益な知識を引出し、また、独自の予測モデルにより薬理活性、毒性・安全性、代謝産物の予測を行います。

## はじめに

CLARITY は、医薬品や医薬品の候補化合物に関する、ターゲット情報、アッセイ情報、毒性・安全性情報、代謝産物情報が関連付けられたデータベースを持っており、これらに予測情報も加えて、相互にデータを参照することができます。最新バージョンでは、2020 年までの FAERS レポートが追加され、毒性・安全性情報が強化されています。

## Drug Explorer

Drug Explorer は、上市されている医薬品をカテゴリー分けされた治療領域、ターゲット、安全性イベントごとにまとめて取得したり、特定の医薬品を検索して、そのアッセイ情報、毒性・安全性情報を取得したりすることができます。

例えば、精神・神経系のカテゴリーに含まれるパーキンソン病治療薬のうち、3 級アミンを含む分子構造を取得します (図 1)。これらの化合物リストに対して、薬理活性をグラフ表示すると、トリヘキシフェニジル、ピペリデン、プロシクリジンは、アセチルコリン受容体 M1~M5 に加え、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体にも活性を示し、その活性値が pK 値として 5.26, 6.0, 5.77 であることが分かります。また、安全性イベントについては、プロシクリジンで、混乱 (confusion) や精神運動性激越 (psychomotor agitation) などの精神・神経に関するレポートが、他よりも多く報告されていることが分かります。

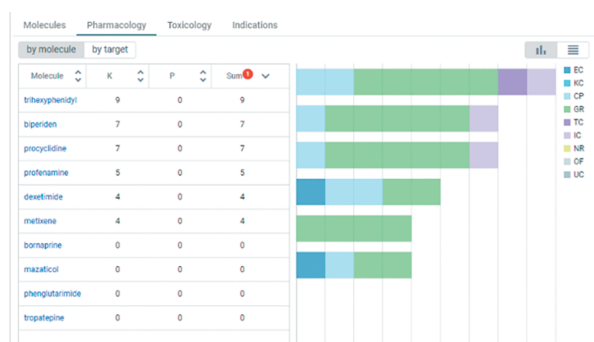


図 1. 3 級アミンを含むパーキンソン病治療薬のリスト。左に医薬品名、右にファミリー毎のターゲットの数を示すバーを表示。上から 3 つのトリヘキシフェニジル、ピペリデン、プロシクリジンは、イオンチャンネルに活性がある (淡紫色)。

## Prediction Analysis

CLARITY には、登録されている 9 ファミリー、6,887 ターゲットに対するそれぞれ 6 種類の薬理活性予測モデルと、上市後に報告された 1247 の安全性エンドポイントに対する安全性予測モデルが搭載されており、入力した化合物とその代謝予測した化合物に対して、全てのモデルで評価して、薬理活性と安全性を予測することができます。

薬理活性予測モデルには、ファーマコフォアに基づく構造類似性、構造類似性アンサンブル、ケモタイプ、線形 QSAR、機械学習、クロス・ファーマコロジーがあり、薬理活性予測結果に対して、ヒットした予測モデルを同定して予測の精度を評価することができます。

安全性エンドポイントについては、構造類似性、構造フラグメント、ターゲット、ターゲットに基づくパスウェイの 4 種類の指標から、ランダムフォレストモデルで予測を行い、どの指標で安全性イベントの予測にヒットしているかを確認することができます。

入力化合物に対する予測結果 (図 2) では、左上に予測結果の概要、右上に予測した代謝産物リスト、右下に予測したターゲットとその活性値または予測した安全性イベントとその頻度を表示します。

創薬研究者は、手元の化合物のリストを入力して、その代謝産物も含めて、特定のターゲットにヒットする可能性がある化合物とその活性値や、毒性エンドポイントの可能性を一度に予測することができます。

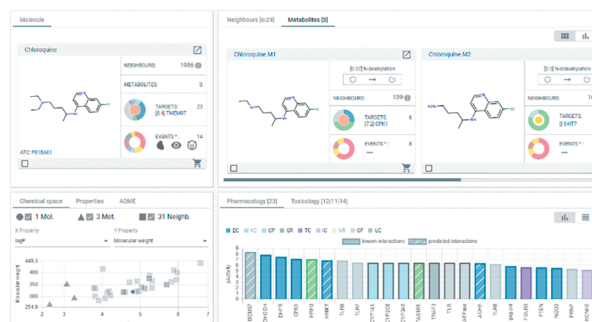


図 2. クロロキンの薬理活性予測。(A) 左上に化合物のその予測に関する概要、(B) 左下にクロロキンとその関連物質 (類似化合物と代謝産物) の物性に関する相関プロット、(C) 右上に代謝産物のリストとその薬理活性と安全性予測の概要、(D) 右下に既知および予測ターゲットとの活性値のグラフを表示。