

フォーカストセッション

Focused Session

In silico ADME-TOX / 創薬活用の現状と課題 — 製薬企業における取り組み —

In silico ADME-TOX / Current Status and Issues for Drug Discovery - Efforts in pharmaceutical companies -

開催趣旨:

創薬ターゲットの枯渇は、評価系構築の高難度化や研究開発期間の長期化による研究開発費の増大をもたらし、今や医薬品開発の生産性向上が製薬企業における喫緊の課題となっている。製薬企業のコア技術のうち、低分子化合物を医薬品に仕立て上げる創薬プロセスでは、各社とも膨大な ADME-TOX 関連のデータとナレッジを蓄積しており、近年の進歩が著しい IT 技術を活用することで、大幅な省力化と期間短縮が可能になると期待されている。

本セッションでは、製薬企業からの 4 名の演者より、各社における *in silico* ADME-TOX のプラットフォームや取り組みを紹介して頂き、その創薬活用の現状と課題を共有したい。この機会が、アカデミアや IT 企業が保有する技術との組み合わせによる、産学あるいは産産連携の起点となれば幸いである。

モデレーター:

久米 俊行 Toshiyuki KUME

田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 創薬基盤研究所

Discovery Technology Laboratories, Sohyaku. Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

松下まゆみ Mayumi MATSUSHITA

株式会社富士通九州システムズ 未来社会ソリューション本部

Social ICT Solutions Department, Next Generation Social Solutions Unit, FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED

1. 小林 好真 Yoshimasa KOBAYASHI 第一三共 (株) 研究開発本部 臨床薬理部
Quantitative Clinical Pharmacology Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd

ビッグデータを利用した薬物化学構造に由来する off-target の *in silico* 推測

In silico profiling of drug off-target effect, based on some big chemical structure databases.

【要旨】

近年、ChEMBL 等に代表される化合物構造と薬理活性のビッグデータが集積されている。今回、主に第一三共社内で合成された約 1500 化合物についてこれらビッグデータを学習セットに用いて off-target の *in silico* 推測を行い、その結果を約 10 万の実測値と比較し有用性を検証した。推測手法として、(1) ChEMBL similarity search、(2) スパコン「京」活用プロジェクトにおける kinase 阻害予測値 (3) 市販の off-target 作用予測ツールの 3 手法を試みた。その結果、いずれの手法も similarity 若しくは “Confidence score” に応じて高い陽性的中率が得られた。(2) で推測された (=作用 kinase 数) は実測値と相関した。以上の結果を踏まえ、セキュリティ・利便性等も考慮した上でこれらの手法を有用と判断し、創薬段階に導入した。

2. 半田 耕一 Koichi HANDA 帝人ファーマ (株) 薬物動態研究所 生物医学総合研究所
DMPK Research Department, Teijin Institute for Bio-medical Research, TEIJIN PHARMA
LIMITED

非臨床データからのヒト ADMET 予測 —実験データと化合物構造によるマルチモーダル
ディープラーニング—

Prediction of human PK parameters using non-clinical data and chemical structure formula with
multimodal deep learning

○半田耕一 (帝人ファーマ)、岩田 浩明 (京都大学)、藤原 大 (京都大学)、萩原 稔 (富
士通)、松尾 達 (富士通研究所)、松下 まゆみ (富士通九州)、小橋 章子 (富士通九州)、
本村 隆尚 (JT)、俣田 秀章 (JT)

【要旨】

ヒトの薬物動態パラメータを正確に予測することができれば、最適な臨床投与量推定が
可能となり、臨床試験成功率は向上すると考えられる。近年、人工知能を用いた予測が様々
な分野で進んでいるが、そのほとんどは、十分なデータが取得可能な、画像、音声、言語
などの分野に限られている。一方、創薬過程で得られるデータには限りがあり、十分な量
を得ることは難しい。現在、我々は、Life Intelligence Consortium (LINC) において、深層学
習に関する技術を応用し、化合物構造グラフだけでなく非臨床薬物動態データを用いるこ
とで、データ数に限りのあるヒト薬物動態パラメータ (CL、VDss) を正確に予測するマル
チモーダルモデルの作成に取り組んでいる。本発表ではコンソーシアムでの取り組み説明
と進捗状況の報告を行う。

3. 日高 中 Tadashi HIDAKA 武田薬品工業 (株) ニューロサイエンス創薬ユニット
ドラッグディスカバリーケミストリー研究所

熱拡散方程式を用いた ADMET 予測ツール

ADMET Prediction Tool using Heat Diffusion Equation

日高中 1、儀我美一 2,3、儀我美保 2,3、今井友美 1、高木輝文 1

1 武田薬品・ニューロサイエンス DDCL、2 東大大学院・数理科学研究科、3(一財)学際数学
研究所

Tadashi Hidaka¹, Yoshikazu Giga^{2,3}, Mi-Ho Giga^{2,3}, Yumi Imai¹, Terufumi Takagi¹

¹Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.,

²Graduate School of Mathematical Science, Tokyo Univ.

³Institute for Mathematics in Advanced Interdisciplinary Study

【要旨】

熱拡散方程式と分子記述子を使い、未アッセイ化合物の ADMET 特性を帰納的に予測す
る新手法を開発し、PubChem や社内 PJ データを用いて有効性を実証した。

本手法は、従来の QSAR 手法よりずっと多くの記述子を扱い、対象に合わせて組合せを最
適化することで立体異性まで識別し、非線形曲線によって記述子と予測事象がどのような
関係になっても細密に表現する。

結果、従来の機械学習手法に比べ、陰陽比が偏った dataset にも前処理を必要とせずに適用

可能で対象に制約がなく、参照化合物にない新たな chemotype でも活性の強さを含めて予測可能となった。

更には、Web 移植によって現場のケミストにも使いやすい GUI を提供し、モデル更新の自動化を含む高可用性を実現した。

4. 鳥本 奈緒 Nao TORIMOTO 田辺三菱製薬（株）創薬本部 創薬基盤研究所

Discovery Technology Laboratories, Sohyaku. Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

創薬初期段階における in silico 予測モデルの活用

The use of in silico technologies in drug discovery

【要旨】

医薬品開発において、主薬効のみならず相互作用や副作用リスクの少ない魅力的な候補化合物を迅速に創製することは非常に重要である。当社では、各種 ADME-Tox 評価系から得られた良質なデータを用いて予測モデルを構築し、化合物の合成デザインへ活用する仕組みを整備してきた。また、可視化ツールを用いた評価結果と予測結果の同時配信も開始している。本発表では、データ統合参照の仕組みと予測モデル構築および化合物合成デザインへの利用といった一連のサイクルについて、具体的な取り組み事例を紹介する。種々の予測モデル構築手法の中からどの手法を選択すべきか、また、それぞれの特徴や活用における現状の課題、今後の展望について参加者と議論したい。