



## MoA データの活用と、意思決定ツールによる創薬の加速

スポンサーセッション SS-14 10月26日 (火) 15:00 ~ 16:30

Life Science Knowledge Bank (LSKB) は 遺伝子, タンパク質から疾患, 微生物分野まで幅広く整理 搭載している探索システムである. 本セッションでは LSKB のデータを AI で活用した事例や, 小野薬品工業様のツールの導入と, ファーマコビジランス向け薬剤のトランスレーショナルツール「Chemotargets Clarity®PV」を紹介する.

### 1. LSKB 新機能のご紹介~AI 学習で作成した MoA データと意思決定支援ツールの導入

緑川 淳 (株式会社ワールドフュージョン)

LSKB の 最新バージョンは ChEMBL 由来の疾患⇄ターゲット間, 疾患⇄薬剤間のデータ更新と, 新規 MoA の追加を行なったことで, ターゲットと疾患の関係が更新された. これらの更新により, さらなる疾患標的, Drug Repurposing への応用が期待できる.

さらに, ワークフロー機能を搭載した. 本機能の応用により, 多岐にわたる LSKB データ利用の最適化利用が容易となった. このあと紹介のエルピスマップを標準搭載したことで, 自社 HTS データの可視化による意思決定の加速化を実現した.

### 2. ユーザーフレンドリーな新規可視化法「エルピスマップ」によるリード創製への見極め

ービッグデータ解析のアンバイアスドメソッドによる「俯瞰・予測・判断」の提案ー

黒野昌邦 (小野薬品工業株式会社)

創薬研究に利用できる社内・社外の情報は指数関数的に増大し, さらに AI 技術への注目などから, ビッグデータの有効利用法の開発が望まれている. 例えば, 公共データベースである ChEMBL では, 約 211 万化合物, 活性データは約 1,864 万データポイントが収載され, PubChem では, 約 3 億もの活性データポイントが登録されている. このように大量のデータが, 創薬分野でも日々蓄積される一方, インフォマティクスの専門家でない研究者が, 膨大な情報を簡便に活用できる手段は, 未だ不十分である. 本発表では, メディシナルケミストが直面するビッグデータの一例として, HTS 等の結果解析を例に, 膨大なデータを視覚的に捉え, リード化合物創製の可能性を予測し, 次の行動を判断できるユーザーフレンドリーな新規可視化法である「エルピスマップ」を紹介する<sup>1)</sup>.

一般的に, メディシナルケミストは, HTS の全データのごく一部 (強い活性を示す化合物とその誘導體群) を精査し, 活性, 選択性, LE 値 (リガンド効率) などの指標とともに, 化学構造を加味して総合的に合成展開する化合物を選択する. その際, 各自の成功体験や誘導體合成の経験の有無なども考慮され, 良い意味でも, 悪い意味でも, 化学構造に対して無意識にバイアスが入りやすい. そこでメディシナルケミストの判断と別の切り口から補完的に新たなヒントを提供し, 「リード創製への見極め」の精度向上の一助とするための新しい可視化法を開発した<sup>1)</sup>.

本手法は, フラグメント創薬での概念を応用して, 全ての HTS 結果を分子量で分類し, 分類した化合物群の重心間を矢印で結び, そのベクトルの大きさや向きにより, リード創製の可能性を「予測・判断」できる手法である. これによって例えば, HTS を実施したライブラリーにヒット周辺の誘導體が無くても, ビッグデータの膨大なデータポイントを活用し, HTS の全データを俯瞰的に可視化すれば, 何らかのヒントを見出すことが可能になる. メディシナルケミストは, 構造類似性を重視して解析するが, 本手法は, 化学構造の類似性を使用しないという点でアンバイアスな「俯瞰・予測・判断」メソッドといえる. また可視化法は数多くあるものの, 散布図中に分布の代表点とベクトルを加える手法の報告例はなく, シンプルであるが独自性は極めて高い. 本発表では, 具体例を含めて報告する.

	Kinase A	Kinase B	Kinase C
Hit	Yes	None	None
H2L	Go / ☆☆☆	No-Go	No-Go
Additional HTS	No-Need	Recommend/☆☆	No-Go or use another library/☆
Elpis Map			
Next action	Start Hit to Lead	Additional HTS	Other Library HTS

- MW>350
- MW<350
- MW<300
- eLE
- ≥ 0.5
- < 0.2
- High Quality Hits

「エルピスマップ」の特徴は、以下のような判断の一助となる。

- ① リード創製の可能性を見極められる。
- ② HTS 実施後に、追加 HTS, ヒットからの合成展開の **Go/No-go** を決定できる。
- ③ 複数ターゲットの HTS 結果を比較した場合、リード創製面でのプロジェクトの優先順位づけができる。

「エルピスマップ」による可視化法は、HTS の結果解析のみでなく、因子を変えれば、アンバイアスな傾向を掴みたい様々な分野への応用も可能である。

1) M.Kurono, H.Egashira, J.Takeuchi. (PAT.WO2016/171220)

### 3. BERT による 新しい MoA 抽出と 読解エンジンとしての活用の可能性 (仮題)

緑川 淳 (株式会社ワールドフュージョン)

AI と LSKB のデータを用いて求めた MoA は、機能に着目した疾患とターゲット間やターゲットと化合物間の展開に大きく役立つことを期待する。詳細は本セッションで紹介する。

### 4. Clarity PV: from Safety Pharmacology to Post-marketing Surveillance

Jordi Mestres (Chemotargets S.L.,)

Large amounts of data associated with safety issues are generated along the entire lifetime of drugs, from its infancy as preclinical leads, through its adolescence as clinical candidates, all the way up to its adulthood as marketed drugs exposed to the human population. Across the different stages in the life of a drug, some of the data collected initially may be confirmed and consolidated with data at an advanced stage, whereas other data may not be translated, and in some cases may even contradict, those safety signals that are ultimately observed in the human population. Collecting and properly integrating such an heterogenous pool of data is already a challenge in itself. But even if one manages to put all data together, the analysis is not straightforward, and it may require the assistance of purposely designed visual analytics tools.

To this aim, we introduce **Clarity PV**, a new pharmacovigilance web-accessible platform that allows for performing translational safety analyses by connecting data from *in vitro* safety pharmacology, preclinical toxicology, clinical safety and post-marketing surveillance reports on over 9,000 small molecule drugs, combination drugs, and biologics. A thoroughly validated methodology has been implemented to detect consolidated drug-safety post-marketing signals and link them to pharmacology, preclinical and clinical biomarkers. The analysis of safety signals can be extended beyond individual drugs to drug classes and stratified by age, weight, gender and geographical location. A set of purposely designed analytics tools allows the user to visualise data and trends and perform comparative analyses between and across drug classes.

Copyright World Fusion Co., LTD

株式会社ワールドフュージョン: <http://www.w-fusion.co.jp> : oshirase@w-fusion.co.jp