

# K14

## 薬理活性／ADME／毒性／物性を統合する

### 「インテグレートド」概念の導入と適用事例

富士通（株）○湯田浩太郎\*

(株) 富士通九州システムエンジニアリング Jose Martin Ciloy、北島正人

#### はじめに

新薬開発の初期段階におけるスクリーニングプロセスへの HTS 技術の導入により、従来とは比較にならないほど多数の化合物を対象としたスクリーニングが可能となった。また、コンビナトリアルケミストリー技術の導入により、HTS 実施前のプレスクリーニングとしての仮想化合物スクリーニングが現実のものとなり、構造変化性の高い化合物群の扱いと高速化に関する技術がコンピュータ上での重要なテーマとなっている。

上記の流れに加え、最近の新薬開発における大きな流れはスクリーニングおよびドラッグデザイン（薬理活性最適化）過程で薬理活性のみならず、ADME 特性、種々毒性および物性をも同時に考慮する事が求められつつあることである。この流れの最大の特徴は薬理活性最適化後に実施される、薬物動態や安全性に関する評価を新薬開発の初期過程（インシリコスクリーニングやドラッグデザイン）でも実施することである。この流れは、開発後期で発生する新薬開発失敗の可能性を少しでも低下させようとする考えであり、いわゆる「早期 ADME-T」と称されるアプローチである。

新薬開発過程で薬物に関する総ての特性を考慮する事は理想であるが、現実的に実現困難である。このため、現在実施されている薬理活性を最優先とする段階型のアプローチを取ってきた。現在、創薬の基本的な流れは HTS やコンビナトリアルケミストリーの導入により大きく変化しつつある。この流れは、創薬初期のスクリーニングのみ

ならず、その後のドラッグデザイン過程、更には薬物動態研究や安全性研究にも徐々に変化をもたらしつつある。この変化は始まったばかりではあるが、今後本格化する事は確実である。

本発表では、今後の新薬開発において重要となる「薬理活性、ADME、毒性および物性」の総ての特性を同時に評価しつつ行う新たな創薬概念の提案と定義付けを行う。さらにこの創薬概念をインシリコスクリーニングに適用した事例と、インシリコドラッグデザインに適用した事例について簡単にまとめたので報告する。

#### 本論

##### 1. 今後の創薬における新たな潮流

#### 新薬創出過程

- ①インシリコスクリーニング
- ②HTS
- ③ドラッグデザイン（創薬過程）

#### 新薬評価過程

- ①薬物動態試験
- ②安全性試験
- ③フェーズ I、フェーズ II、フェーズ III

図 1. 新薬上市までの開発の流れと実施項目

現在の新薬開発における上市までの流れを大きく 2 分類すると、最初のインシリコスクリーニング、さらには HTS からドラッグデザイン（創薬）までの過程は、新薬を生み出す過程となる。その後の薬物動態試験、安全性試験、およびフェーズ I、II、III は、新薬のチェックを行う評価過程となる。このように新薬開発の成否を評価する過程が開発の後期に集中するために新薬開発の成否

判定が遅れ、結果として常に膨大な費用／期間と、バクチ的な要因が付きまとうことになる。

新薬開発において、開発失敗の少ない効率的な創薬を行うためには、薬理活性中心に行われている現在のインシリコスクリーニングやインシリコドラグデザインを薬理活性のみならず、ADME特性、毒性および物性を加えて総合的、かつ同時に評価することが望ましい。

## 2. 薬理活性、ADME、毒性および物性を同時に評価する「インテグレートド」概念の導入

化合物構造が決まれば、その化合物に関する総ての特性（薬理活性、ADME、毒性、物性）は一義的に決定する。従って、化合物構造を変化させる事は、研究者が意図する特性（例えば薬理活性）以外の薬物関連の種々特性（ADME、毒性、物性）をも総て変化させることを意味する。薬物は常に総合的なバランス特性を要求されるものであり、一つの特性のみを満たせば良いわけではない。創薬の難しさはこの観点にある。

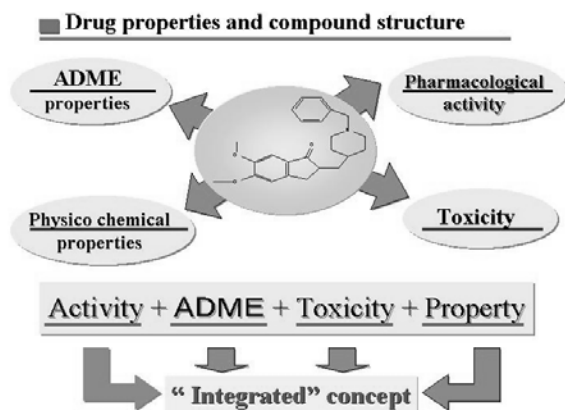


図2. 化合物構造式と種々特性、および「インテグレートド」概念

前記事実より、今後の創薬過程では創薬の初期段階から常に一つの開発目標特性のみならず、複数の特性を同時に且つ統合的に評価しつつ行う創薬が求められるようになる。このように、創薬等の過程で薬物に関する総ての特性を同時に評価しつつ行うアプローチを新たに「インテグレートド」と定義する。

この「インテグレートド」概念に基づいた創薬を行うことで、開発の早期段階から開発失敗可能性の高い化合物群を取り除く事が可能となる。結果として、開発後期過程で発生する創薬失敗の可能性を極力低くする事が出来る。

## 3. 「インテグレートド」概念の実施手法：

### 多変量解析およびパターン認識手法の適用

薬物に関する総ての特性を総合的に評価しつつ創薬を行う「インテグレートド」概念を実施するためには、薬理活性のみに特化して実施および改良されてきた構造－活性相関等の研究手法をとる事は出来ない。薬理活性のみならず、ADME特性、毒性さらには物性等をも薬理活性同様に研究ターゲットとして等しく実施できる研究手法が必要となる。

薬理活性も含め、その他の種々特性を解析ターゲットとして実施可能な研究手法として、多変量解析／パターン認識による化学データ解析がある。この解析アプローチは1970年代から実施されており、適用研究分野も構造－活性相関、構造－物性相関および構造－毒性相関等の様々な分野に及んでいる。研究論文等も極めて多数発表されており、データ解析手法的にはかなり完成度の高いアプローチといえる。前記3特性と比較してADMEに関する研究事例は少ないが、今後徐々に増えてくるものと考えられる。

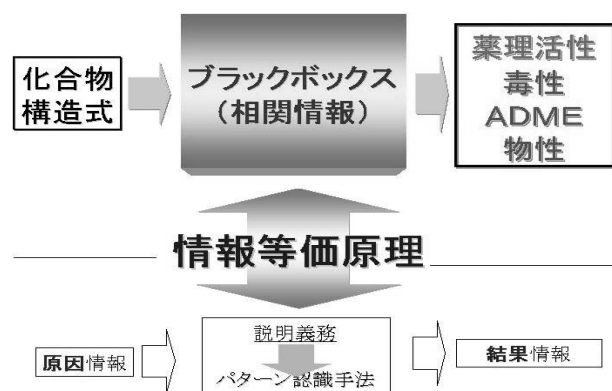


図3. 多変量解析／パターン認識の適用原理

多変量解析／パターン認識が様々な特性に関しても同等に適用可能である理由は、解析の基本

原理が「情報等価原理」に基づくためである。(図3) この原理ゆえに、従来の構造-活性相関手法とは異なる様々な特徴を持ち、これらの特徴により、現在要求される研究業務の多様性からの要求や、適用分野の多様性要求にも答える事が可能となっている。以下に「情報等価原理」による化学データ解析の特徴を簡単にまとめる。

表1. 情報等価原理の特徴

●長所

- 構造変化性の高い化合物群を扱える
- 化学関連パラメータのすべてを利用可能
- 解析目的に応じて様々な種類の解析手法を適用できる
- 仮説/前提を持たないので、実施上での制限事項が少ない
- 化合物構造と目的変数のみで解析可能
- 適用分野が極めて広い(化合物のみならずゲノム/蛋白も)

■欠点

- 解析手法等の個々の長所欠点を理解しないと適用上危険
- 立体不整等に大きく起因するもののデータ解析に弱い
- 要因解析力が総じて弱い

これらの様々な特徴により、多変量解析およびパターン認識による解析は薬理活性を初めとした様々な特性にも適用可能となる。更には、現在盛んに実施されているインシリコスクリーニングや、構造的に自由度の高いドラッグデザインを行う事が可能となる。

#### 4. 「インテグレートド」概念のインシリコスクリーニングおよびインシリコドラッグデザインへの適用概念

##### 4. 1 インシリコスクリーニングへの適用

現在実施されているインシリコスクリーニングは薬理活性のみをターゲットとして実施されており、その他のドラッグ関連指標は多くの場合利用されていないか、あっても簡単な物性値レベル(例えば「リピンスキールール」等に含まれるLogP等の値)を指標として用いる事が多い。

①現在実施されているインシリコスクリーニング

⇒薬理活性のみの指標か、簡単な物性値

②インテグレートドインシリコスクリーニング

⇒薬理活性、ADME、毒性、物性による総合評価

インテグレートドアプローチに基づくインシリコスクリーニングではドラッグ特性に関する様々な情報を総合的に評価しつつ行う事が特徴

である。従って、薬理活性があり、且つ CYP 特性が優れて、Ames 試験がネガティブというような高度で複雑な条件下でのインシリコスクリーニングも実施可能となる。このような機能を持つと、きめ細かなランキング付けが可能であり、特に大量化合物のインシリコスクリーニング実施時に大きな効果を発揮する。

##### 4. 2 インシリコドラッグデザインへの適用

スクリーニングで選択された化合物は、薬理活性の最適化を目的として構造式が修正される。化合物の構造修正は目標とする薬理活性のみならず、同時に化合物に関する総ての特性も変化させる。研究技術の限界と開発環境の時代的な違いから、薬理活性だけでも最適化しておくことが先決という基本的な考えから、ADMEや毒性に関する問題は薬理活性最適化の後に議論する流れが確定し、現在まで実施されてきた。

現在および今後の創薬環境では、開発失敗要因を少なくすると同時に効率的な創薬を行う事が求められてくる。化合物構造式の変化がその化合物に関する総ての特性を変化させるという事実は、薬理活性のみならずADME特性、毒性、さらには物性等を総合的かつ同時に評価する事が必要であることを意味している。

「インテグレートド」インシリコドラッグデザインは、ドラッグデザイン過程で薬理活性のみならず、様々な薬物関連特性を総合的に評価しつつ新規の化合物をデザインするアプローチである。

①現在実施されているインシリコドラッグデザイン

⇒薬理活性のみの最適化

②インテグレートドインシリコドラッグデザイン

⇒薬理活性、ADME、毒性、物性の総合的最適化

##### 5. 「インテグレートド」インシリコスクリーニングとインシリコドラッグデザイン実施例

適用事例として今回は内分泌攪乱物質(環境ホルモン)を例にとる。

データ解析の手順は以下の手順に従った。

① 内分泌攪乱物質の選択 (13化合物)

- ② 「インテグレート」 インシリコスクリーニングの実施：CYP3A4、発ガン性、Ames 試験、水溶解性およびリピンスキールール。
- ③ 実施結果の考察：内分泌攪乱物質とドラッグ関連特性との関係の考察。
- ④ CYP3A4 特性改善による内分泌攪乱物質化合物の安全性化合物への対話的変換の実施

①内分泌攪乱物質化合物リスト

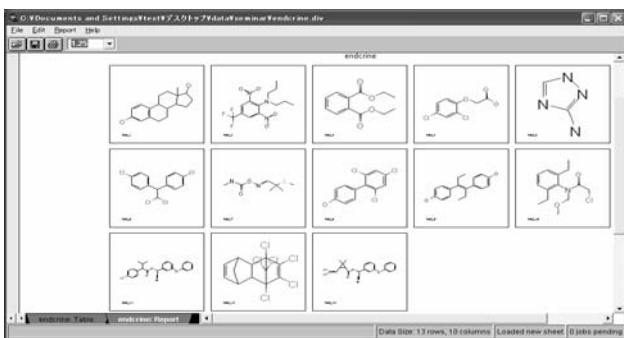


図4. 内分泌攪乱物質 13 化合物リスト

化合物は、現在内分泌攪乱物質として国により指定されている 13 化合物を用いた。これらの化合物を図4に示した。図4中、左上の化合物は女性ホルモンの Estradiol である。

- ② 「インテグレート」 インシリコスクリーニングの実施：実施結果画面を図5に示す。

ID	Name	CYP3A4 Inhibitor	Carcinogenicity FP	Carcinogenicity MME	Solubility	Ames TA100	Ames TA98	Half Life
1	Mol_1	-	-	-	1.49	-	-	-
2	Mol_2	++	++	++	2.55	-	-	-
3	Mol_3	+	+	+	2.46	-	-	-
4	Mol_4	+	+	+	2.34	-	-	-
5	Mol_5	++	++	++	4.60	++	++	+
6	Mol_6	+	+	+	-1.55	-	-	-
7	Mol_7	++	++	++	3.74	+	+	+
8	Mol_8	+	+	+	-0.20	-	-	-
9	Mol_9	+	+	+	0.21	-	-	-
10	Mol_10	+	+	+	1.18	-	-	-

図5. 「インテグレート」 インシリコスクリーニングの実施結果画面

図中、第一行は女性ホルモンである。予測ではあるが総ての項目が適切であることが示されている。一方で、内分泌攪乱物質と認定された化合物

物群(二行目以降)はCYP3A4特性が阻害に偏り、毒性(発ガン性、Ames 試験)等もポジあるいはグレーゾーンに属する化合物が多い事がわかる。

図5のインシリコスクリーニング結果より、内分泌攪乱物質はCYP3A4特性が阻害剤となる可能性が高い事がわかる。この事実は、多くの場合内分泌攪乱物質は常に女性ホルモンとの関係で議論されてきたが、内分泌攪乱物質を CYP3A4 との関係で論じる事の可能性が示されたといえる。

- ③ 「インテグレート」 インシリコドラッグデザインの実施：対話型インシリコドラッグデザイン ⇒ 内分泌攪乱物質の安全性化合物への変換

ID	Name	CYP3A4 Inhibitor	Carcinogenicity FP	Carcinogenicity MME	Solubility	Ames TA100	Ames TA98	Half Life
2	Mol_2	++	++	++	2.55	-	-	-
14	Mol_2_1	+	+	+	1.32	-	-	-
15	Mol_2_2	+	+	+	1.07	-	-	-
16	Mol_2_3	+	+	+	1.25	-	-	-
17	Mol_2_4	+	+	+	0.18	+	+	+
18	Mol_2_5	+	+	+	1.57	-	-	-

図6. 「インテグレート」 インシリコドラッグデザインの実施結果画面

内分泌攪乱物質の Trifluralin の安全性化合物への変換シミュレーションを行った。特性変換の目標は、予測において女性ホルモンの Estradiol と同じ特性(予測結果)を示す化合物への変換である。この変換過程を図6に示す。

図中、第一行が Trifluralin である。CYP3A4 特性が阻害であり、発ガン性がグレーゾーンにある事がわかる。第二行以下が、構造修正された化合物とその特性の予測結果である。

構造修正の目標は CYP3A4 阻害から基質への変換であるが、構造修正過程で発ガン性、さらには Ames 試験の予測が様々なパターンで変化している事がわかる。この事実は、目的特性のコントロールを目的として構造式を修正すると、目的外の特性も大きく変化することがシミュレーションにて示されたことを意味する。詳細な説明は発表にて行う。 以上