

KP20 「インテグレートド」概念に基づく創薬と、

従来手法による創薬とのシミュレーションによる効率性比較研究

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

現在の創薬研究は構造 - 活性相関が展開されてきた過去の時代とは内容的にも質的にも大きく変化している。しかし、創薬研究全体の流れをみるならば、この流れは創薬が始まった時代から変化していない。即ち、最初に薬理活性を決定し、その後ADMEや毒性をチェックするというステップバイステップに問題を解決する「逐次型」の創薬スタイルを取ってきた。

我々は、現在および今後創薬研究が行われるべきスタイルとして「並列型」の創薬 [1] を提唱した。これは、実際に化合物を合成する前に薬理活性、ADME、安全性および物性等の化合物に関する総ての特性を予測により推測し、これらの総合特性がベストとされた化合物群より優先的に合成およびADME、毒性試験を行うアプローチである。従来の創薬アプローチの研究の流れそのものを変える極めて大きな変革の提案である。

これらの「逐次型」創薬と「並列型」創薬について、前臨床過程をクリアする確率を指標としてシミュレーションによる比較を行った。

このシミュレーション比較の結果、我々が提唱する「並列型」創薬は、従来から実施されてきた「逐次型」創薬と比較して、2桁から6ないし7桁以上も高いクリア確率、即ち創薬の開発成功率を実現することがわかった。

本ポスターでは、前臨床過程をクリアして、フェーズI / / へと移行する時の確率を指標

として、今後の創薬の主体となる「並列型」創薬と、従来まで実施されてきた「逐次型」創薬の実施効果の比較をシミュレーションにて行った結果を発表する。

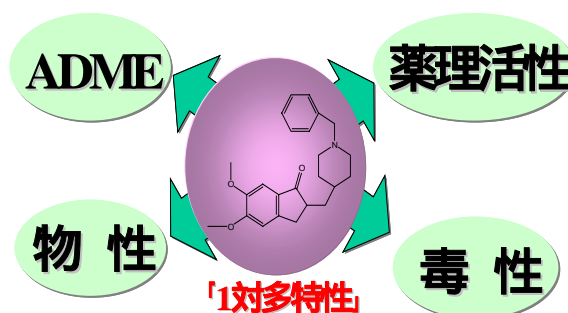
	「並列型」創薬	「逐次型」創薬
前臨床過程のクリア確率		
条件1;	14.8倍 ~ 256.4倍	1
条件2;	3221倍 ~ 16858005倍	1

本論

1. 創薬の特徴と困難性

前臨床過程から臨床過程に進むためには前臨床過程において、薬理活性のみならず、ADMEや毒性等が個々の基準を満たすか、クリアすることが必要である。この場合、化合物の特性を考えるならば、薬理活性、ADMEおよび毒性は構造式が決まった瞬間に総てが決まり、しかもそれぞれの特性間に殆ど相関性が無い。この、1構造式対多特性という特殊な要因が創薬を極めて難しいものになっている最大の原因である。

化合物と化合物特性との関係：多特性 / 化合物



創薬を実施するためには化合物の種々特性に関する要件をクリアし、しかも公平且つ同時にクリ

アすることが絶対的要件となる。開発過程で薬理活性を重要視し、その他の要件を軽視すれば、上市後に副作用等の問題が発生する。最近もこの副作用発現により、歴史と伝統ある超優良企業が一夜にして倒産の危機に瀕した事は記憶に新しい。

2. 現在および今後の創薬を取り巻く環境と変化

現在の創薬を取り巻く環境は、創薬が始まった時代から劇的に変化した。創薬の流れを変える大きな研究手法として Hansch-Fujita 法を代表とする構造 - 活性相関が導入されてからも既に 40 年経過した。その後、創薬に関する様々な技術が提案され、展開されてきた。

しかし、創薬の歴史が始まって以来変化していない本質がある。これが、創薬研究の流れそのものである。この創薬研究自体の流れが、現在および今後の創薬における時代的な要求事項（大量化合物の高速処理、短期開発、開発費削減、安全性重視、動物愛護からの動物実験の制限、他）を満たせない、構造的な疲労が表面化しつつある。

3. 現在までの創薬研究の流れの特徴と欠陥

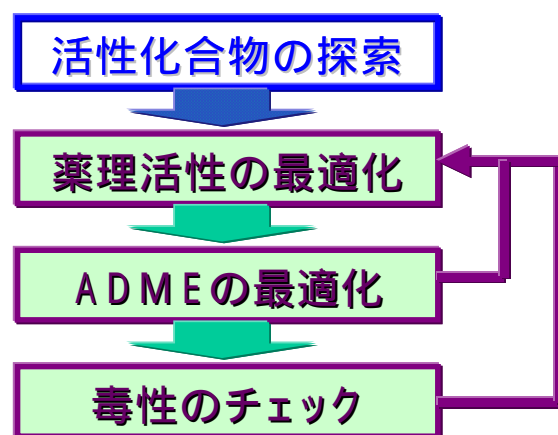
従来からの創薬、「逐次型」創薬の特徴

現在まで行われてきた創薬では、薬理活性、ADME および安全性の決定は個別、且つ段階的に実施されてきた。これは、薬理活性、ADME および毒性の研究自体は研究内容、施設および研究者層も互いに異なり、独立性が高く、個別に独立して実施されるのが一般的であるためである。

結果として現在の創薬の基本は、薬理活性最優先のアプローチとなる。この場合、ADME や毒性は臨床過程に進むための単なるチェックとなる。このような創薬を実施した場合、開発の後半に位置するチェック段階で不適合が生じると、創薬自体が最初の薬理活性最適化過程に戻られ、再び薬理活性最適化から再スタートすることになる。この、創薬研究過程における手戻りが頻発すると、現在の創薬の流れでは創薬効率が急激に落ち込む。現在まで行われてきた上記のような創薬は、様々

な特性を段階的に決定しつつ進行するアプローチであり、このような創薬手法を「逐次型」創薬と呼ぶことにする。

「逐次型」創薬の流れ



現在および今後の創薬、「並列型」創薬の提案
創薬の観点で効率が悪いと知りながらも「逐次型」創薬の流れを変えられない最大の理由は、薬理活性、ADME および毒性等の複数の特性を同時に考慮しつつ化合物をデザインすることが極めて困難で、非現実的だったためである。この結果、薬として最も大事な薬理活性を最初に決定し、続いてADME や毒性を段階的にチェックし、不適合が生じた場合は最初の薬理活性最適化過程に戻し、総てのチェックが成功するまでこの手順を繰り返すという方法が最も妥当な手法として伝統的に採用されてきた。

伝統的な「逐次型」創薬が時代の様々な変化や要求に答えることが困難になりつつあるということは明白である。今後の創薬は、全く新たな考えに基づき、創薬自体の流れを変えることが必要である。このような新たな創薬スタイルとして我々は「並列型」創薬を提案した。

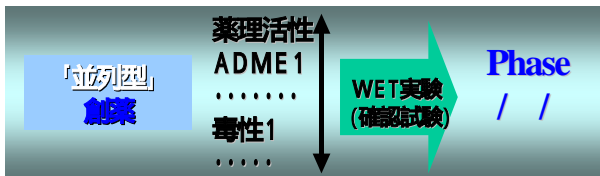
「並列型」創薬とその特徴

従来より実施されてきた「逐次型」創薬の最大の欠点は、薬理活性、ADME および毒性を順番に評価 / 決定するために、ADME や毒性段階で不適合が発生した場合は最初からの繰り返しとなることである。このために、実験の繰り返し回数

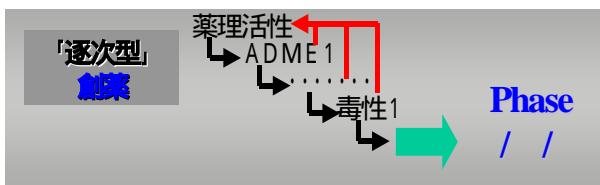
が増え、開発費用の増大と開発期間がかかるようになる。

湯田らが発表した「並列型」創薬は、創薬初期の化合物のデザイン過程において、薬理活性およびADMEや毒性等の様々な特性を、実際に合成する前に予測でチェックする事を特徴とする。この予測自体は化合物の構造式さえあれば実行できる。従って、実際に合成する前の構造式段階での様々な特性の予測によるチェックが可能であり、手戻りの発生しにくい化合物のみを優先したデザインが可能となる。

「並列型」創薬(同時・統合型)



「逐次型」創薬(段階的決定型)



「並列型」創薬では、最初の構造式探索やデザインの段階で実施可能な様々な特性に関する予測を行う。この段階で特性の良くない(即ち、手戻りが発生する)化合物群をあらかじめチェックすることが可能である。このように、創薬の初期段階で特性の良くない化合物群を取り除くことが出来るので、開発手戻り率の減少により全体的な創薬効率は急激に向上する。ADMEや毒性試験は不可欠であるが、その実施回数も少なくすることが可能である。

「並列型」創薬は、従来から行われてきた「逐次型」創薬とは全く異なる創薬プロセスを取るが、本アプローチの実行にはHTSのような大きな設備の投資等は必要がない。化合物合成を担う創薬研究者が、実際の化合物合成前にコンピュータ等で予測された結果を見て、合成すべき化合物を選択するだけである。

4. 「並列型」創薬と「逐次型」創薬の開発成功確率を用いたシミュレーションによる比較

今回新たに提案した「並列型」創薬の効果を証明するためには実際に従来型の「逐次型」創薬を行った場合の開発成功率と、「並列型」創薬による開発成功率と比較する事が必要である。しかし、その評価を実際に行う事は様々な理由から困難であり、非現実的である。

最大の理由は、創薬では多くの研究者が関与し、多くのステップと長期間の開発を経て完了する。従って、創薬の成功原因を今回比較する要因(「並列型」創薬と「逐次型」創薬スタイルの違い)だけに絞りで議論することは事実上不可能である。また、実際に証明するまでには極めて長い年月を要し、結果が出て議論する時には既に創薬環境が変化していることも考えられる。

以上のような理由より、今回はコンピュータで一般的に行われているシミュレーション実験による比較証明を行う事を試みた。

シミュレーション計算式の設定

比較指標のデータとしては、前臨床過程における創薬の成功(クリア)確率を用いた。

「並列型」および「逐次型」創薬の効率比較指標はそれぞれの成功(クリア)確率の比とした。

$$E = \frac{P_J}{P_S}$$

ここで、 P_J は「並列型」創薬の成功確率であり、 P_S は「逐次型」創薬の成功確率である。

従って、Eの値が大きいほど「並列型」創薬の効率がよく、Eが1以下の値になると「逐次型」創薬の効率がよいことになる。

前臨床過程における創薬の成功確率(P_J および P_S)は各ステップ(種々のADMEおよび毒性試験)毎の成功確率(P_{JU} および P_{SU})の積で示される。

$$P_J = \prod_{U=1}^n P_{JU} \text{ ----- (1)}$$

$$P_S = \prod_{U=1}^n P_{SU} \quad \text{-----} \quad (2)$$

但し、 $0 < P_j, P_S < 1$

n は創薬におけるステップ（試験項目）の総数である。

P_j および P_S 値は、ステップが繰り返される、即ちチェック項目数が増えるほどその値は急激に減少する。従って、このステップ数は開発の手戻りが発生するほど多くなるので、結果として前臨床過程のクリア率は急激に落ち込む。

成功（クリア）確率の設定

シミュレーション計算に必要なとなる、個々の試験におけるクリア確率を決定する。

「逐次型」創薬時に実施される個々の試験の成功確率は0.5とする。これは、化合物の最適化過程で薬理活性、ADME、安全性および物性を最適化する時に、目標とする特性と構造式の相関は考慮するが、他の特性についての考慮は殆ど行われずに構造式が決定されること。また、化合物の種々特性は構造式決定時に総て決まり、これらの特性間に殆ど相関性が無いことから導かれる。即ち、構造式修正時にある特性にだけ注目して、他の特性を見ないならば、他の特性が相応しいか、相応しくないかの確率はサイコロを振るとの変わりなく、50%と考えることが出来る。従って、「逐次型」創薬における個々のステップのクリア確率 P_{SU} は50%、即ち、0.5と定義する。

「並列型」創薬時は、最初に薬理活性、ADME、安全性および物性等の予測を行う。従ってこの予測の予測確率がそのまま個々の試験の成功（クリア）確率となる。本発表では、この予測確率が70%、80%、90%および100%の場合を想定し、別々にシミュレーションして、「逐次型」創薬との成功確率の比を取って見る。

シミュレーション条件の設定（試験項目数）

薬理活性が決定後、ADME関連の最適化項目が5種類あると考える。また、引き続き安全性試験では3種類の試験が行われたとする。薬理活性

決定後、ADMEで5種類の試験が行われ、安全性試験では3種類の試験が行われたものとする。

ADME関連試験：5種類

CYP3A4、CYP2D6、BBB、HIA
PG-PTランスポーター

安全性関連試験：3種類

Ame s 試験、染色体異常試験、発ガン性試験

シミュレーションの実施

以上の条件設定に従って、シミュレーション実験を行った結果を以下に示す。

シミュレーション実験1：

総て一回の試験で前臨床過程をクリアする確率。

「並列型」創薬：クリア確率別	計算式	結果
100%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 1.000	$\frac{1.0000}{0.0039}$	= 256.4倍
90%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 0.4308	$\frac{0.4308}{0.0039}$	= 110.5倍
80%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 0.1678	$\frac{0.1678}{0.0039}$	= 43.0倍
70%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 0.0576	$\frac{0.0576}{0.0039}$	= 14.8倍

シミュレーション実験2：

前臨床試験で、前試験を3回繰り返した場合。この場合に前臨床過程をクリアする確率。

「並列型」創薬：クリア確率別	計算式	結果
100%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 1.000	$\frac{1.0000}{59E-9}$	= 16858005倍
90%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 0.4308 * 3 = 0.07995	$\frac{0.07995}{59E-9}$	= 1347824倍
80%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 0.1678 * 3 = 0.004725	$\frac{0.00473}{59E-9}$	= 79649倍
70%の時 薬動/毒性全クリア確率 = 0.0576 * 3 = 0.000191	$\frac{0.00019}{59E-9}$	= 3221倍

シミュレーション実験3：

実際の創薬では、研究者の学習効果の扱い等が必要である。一般的に同じ薬理活性、ADME、安全性および物性を研究することで、研究者がノウハウを蓄える。これにより、試験のクリア確率が向上するはずである。学習効果等に間するシミュレーション結果はポスターにて発表する。

Refernces and Notes

[1] 湯田浩太郎、Jose Martin Ciloy、北島正人、第33回構造活性相関シンポジウム講演要旨集（2005）。