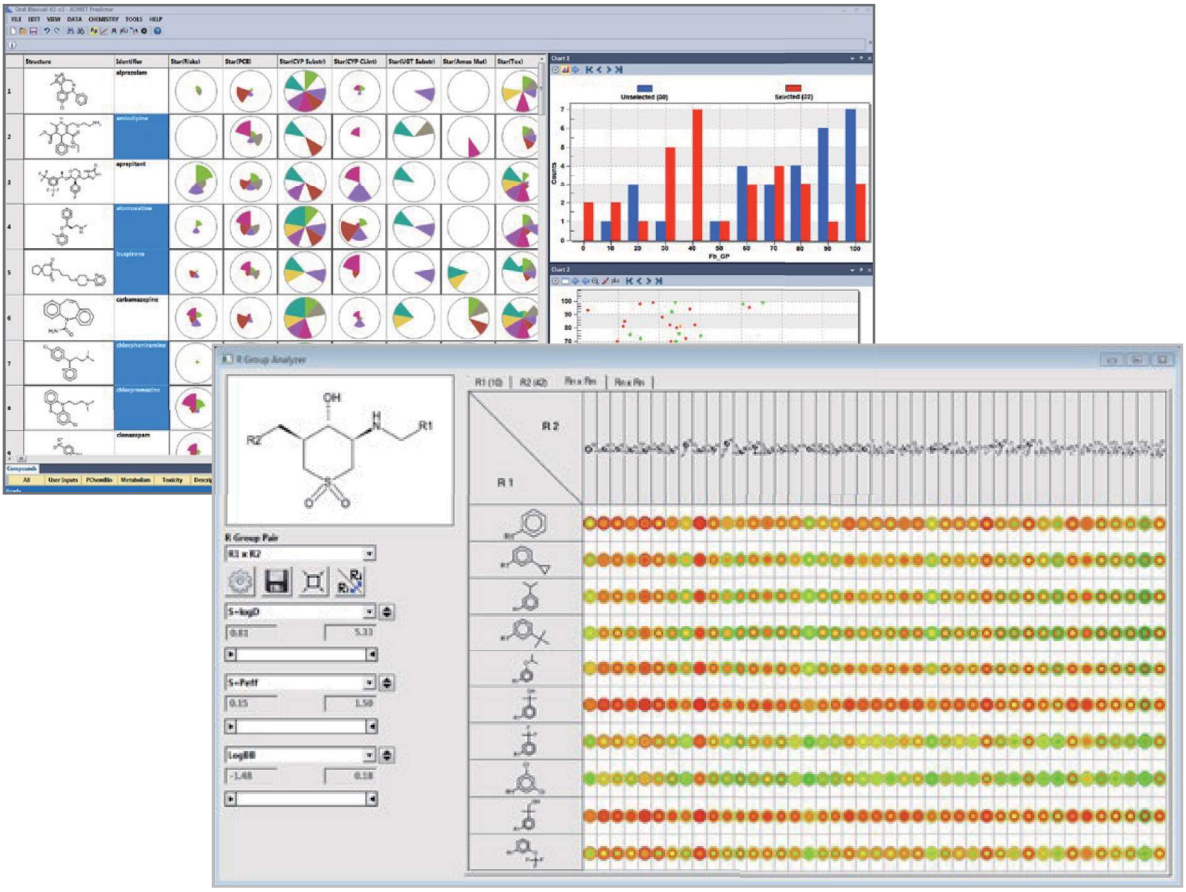
ADMET Predictor™

ADMET property estimation, HTPK Simulation, SAR elucidation, & QSAR model building software



SimulationsPlus
SCIENCE + SOFTWARE = SUCCESS

ADMET Predictor™ とは

ADMET Predictor は、分子構造から数多くの *ADMET* 物性を高速に予測する最先端のコンピュータプログラムです．予測モデルは、*Physicochemical and Biopharmaceutical* モジュール、*Metabolism* モジュール、*Toxicity* モジュールに分かれています．化合物の持つマイナス材料は独自の *ADMET Risk*（吸収、代謝毒性に関連する *24* の予測物性を組み合わせたスコアリング機能）を使って迅速に評価することができます．*ADMETModeler* モジュールを使えば、機械学習アルゴリズムと原子および分子ディスクリプターを用いた高精度の *QSAR* モデルを構築することができます．*ADMET Predictor* の予測モデルは、第三者により公表された比較検討（*1-4*）において、常に最も精度の良いモデルとしてランキングされています．

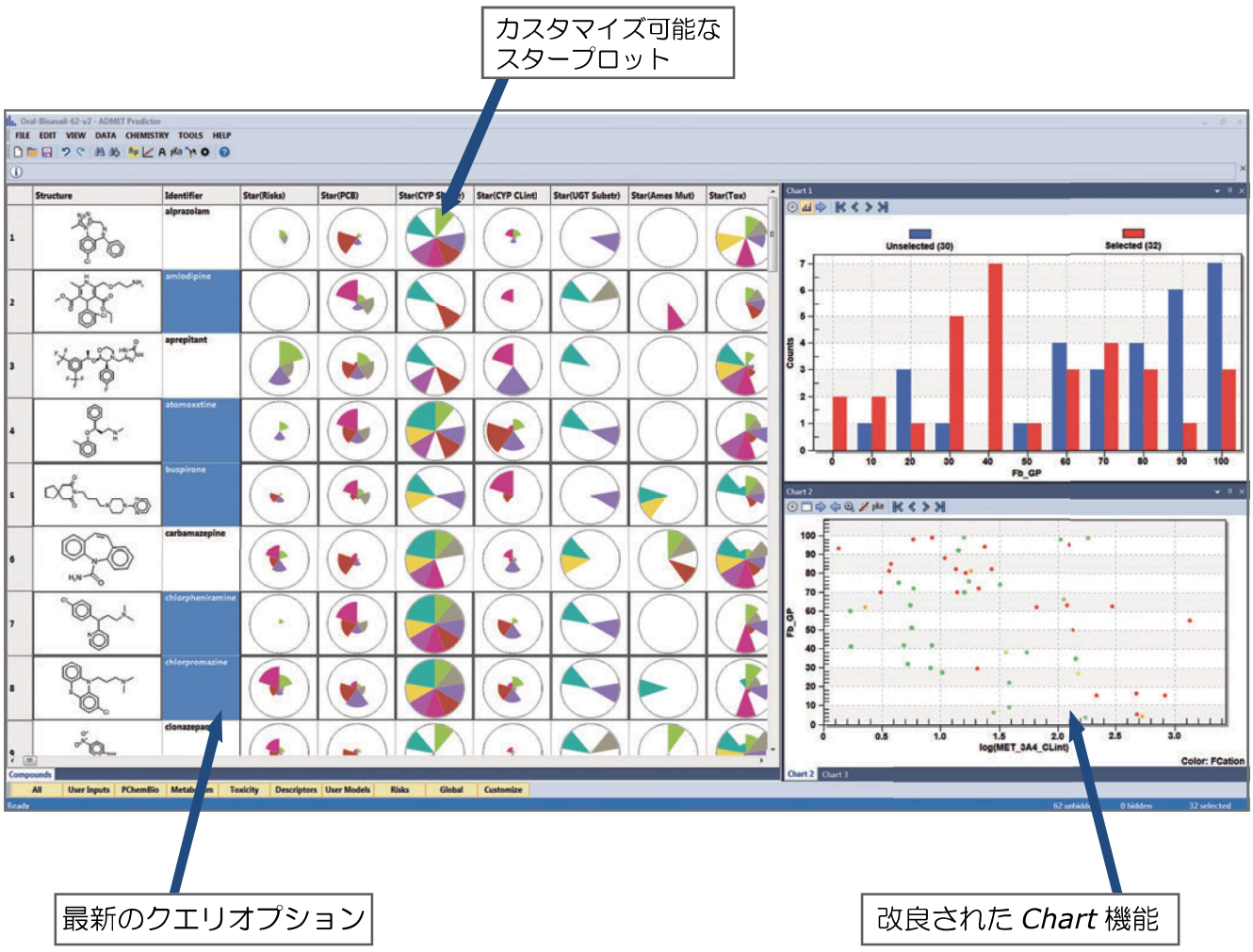
1.Dearden JC.” In silico prediction of aqueous solubility” .Expert Opin Drug Discovery 2006 ;1(1):31-52.

2.Tetko IV and Poda GI. In” Molecular Drug Properties : Measurement and Prediction.” ed.Mannhold R.,Weinheim,Germany,Wiley-VCH:381-406.(2007)

3.Mannhold R,Poda GI.Ostermann C,Tetko IV.” Calculation of Molecular Lipophilicity:State of the Art and ComparlsonMethods.” J Pharm Scl.2008;98(3):84

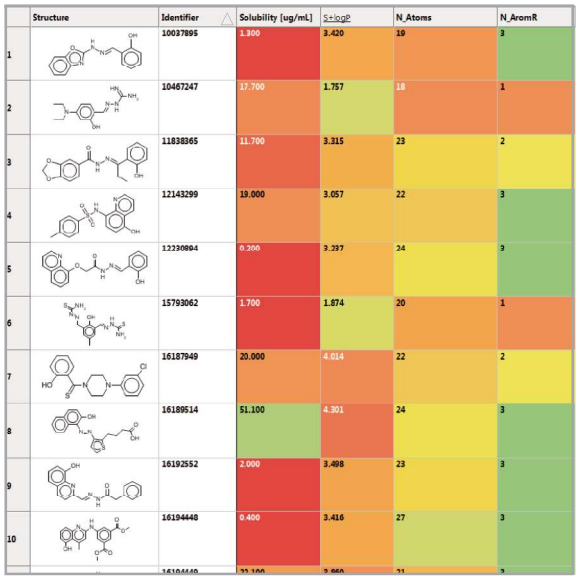
4.Oyarzabal J,Pastor J,Howe TJ.” Optimizing the Performance of In Silico ADMET General Models According to Local Requlrements” ;J.Chem.Model 2009; 49(11):2572.

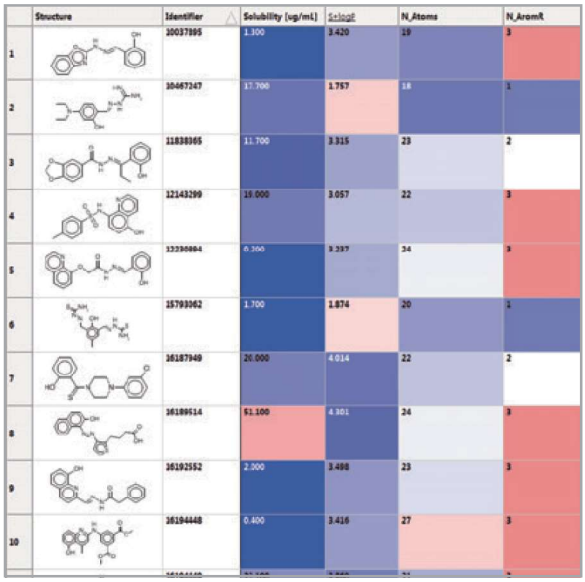
新しいインタフェースとスプレッドシート機能



ヒートマップ表示

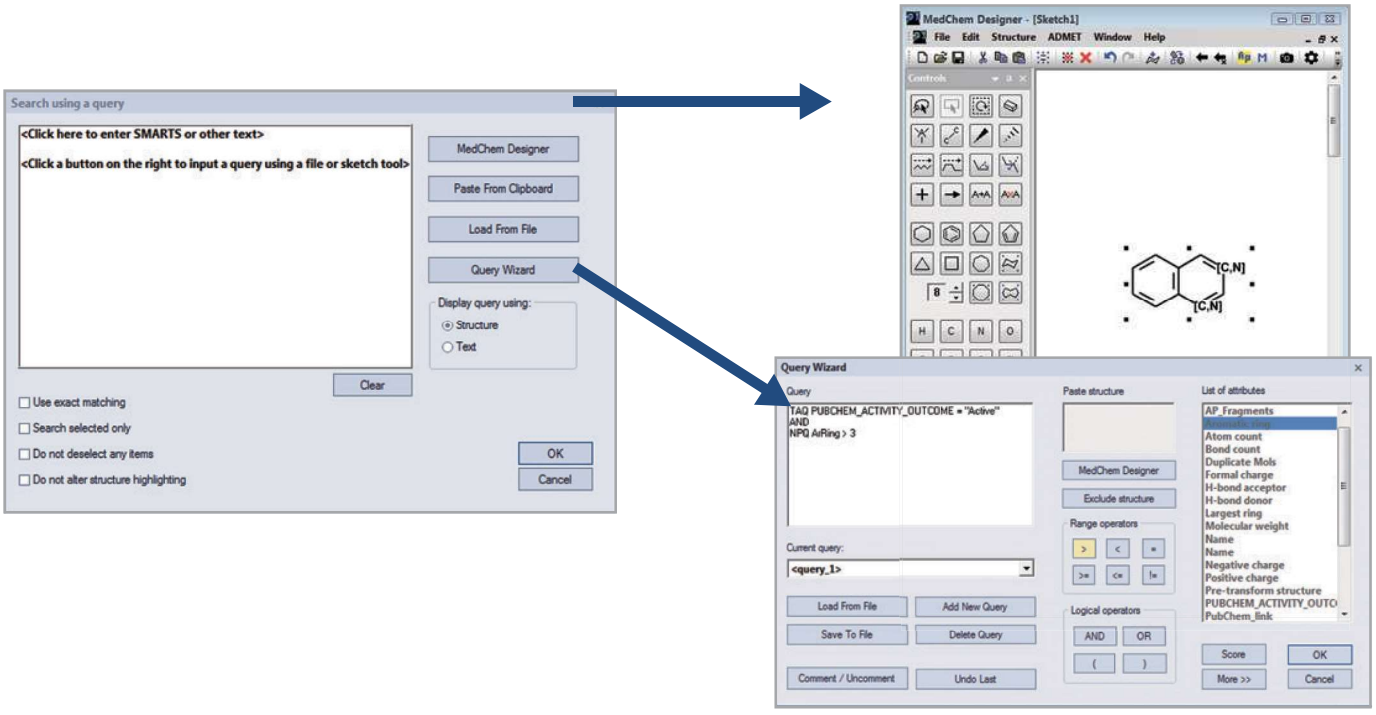
ヒートマップは、すべての数値データに対して表示させることができます．色の順番は赤 - 黄 - 緑、あるいは青 - 白 - 赤のいずれかを選択することができます．また、その順番の方向も指定することができます（例えば、最も大きな値を青にするなど）．





高度な検索条件設定オプション

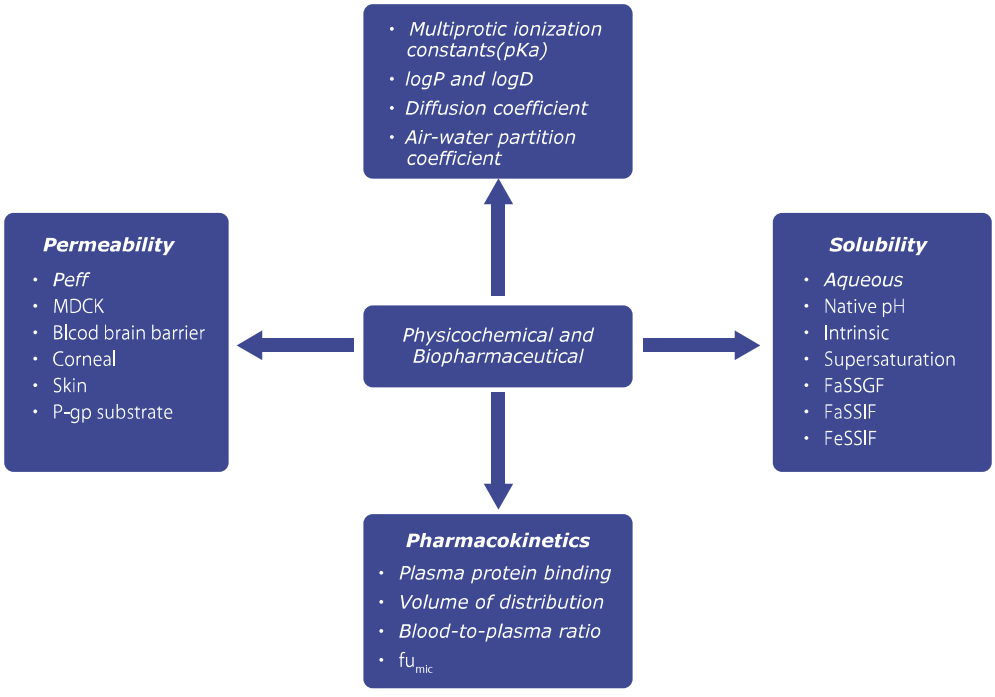
MedChem Designer を使えば、簡単な部分構造検索やより複雑な *Markush* 検索を行うことができます．また、*Query Wizard* を使ってテキスト検索や数値検索を行うこともできます．



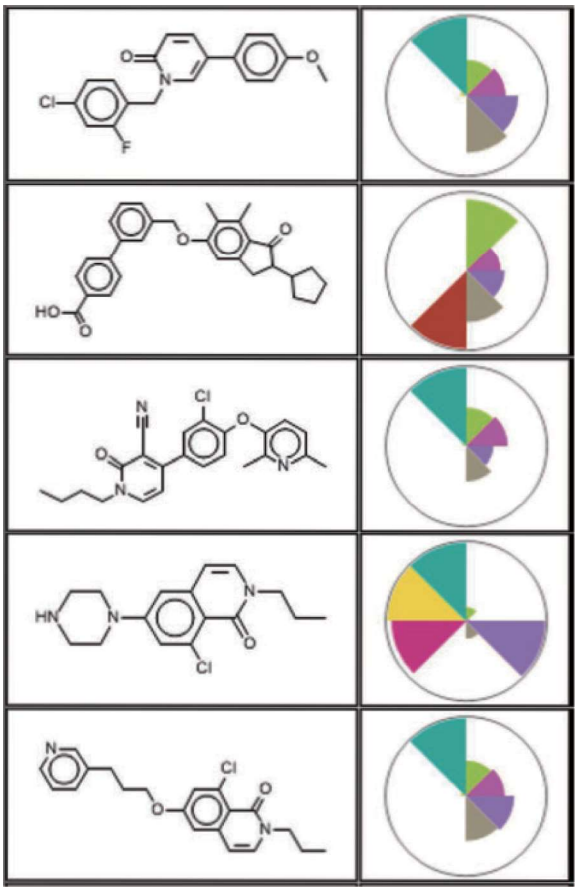
Physicochemical and Biopharmaceutical モジュール

Physicochemical and Biopharmaceutical モジュールでは、以下に示す最先端の予測モデルを利用することができます.

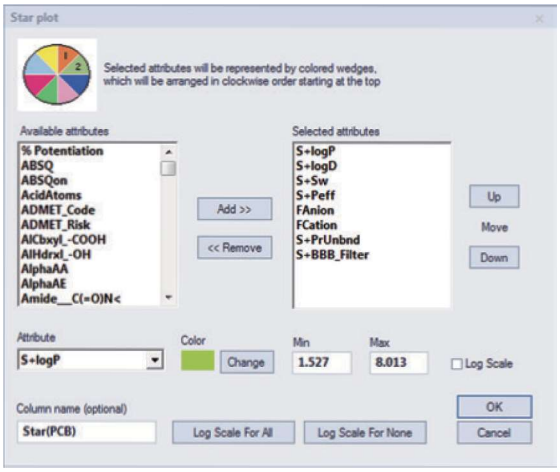
- *pKa*（イオン化定数；マルチプロトンモデル）
- 水中拡散係数（*Hayduk-Laudie* 式）
- *logP*（*ANNE* および *Moriguchi*）
- *logD*（指定した *pH* でのオクタノール / 水分配係数）
- 空気 / 水分配係数（*Henry* 定数）
- ヒト膜透過性（*Peff*）
- *MDCK* 膜透過性（*Papp*）
- ウサギ角膜透過性
- ヒト皮膚透過性
- 溶解度
    - 溶解度（純水、*25*℃）
    - 飽和状態の *pH* における溶解度（純水、*25*℃）
    - 固有溶解度（純水、*25*℃）
    - 塩溶解度係数（*25*℃）
    - 指定した *pH* での溶解度（水）
    - *FaSSIF*、*FeSSIF*、*FaSGF* における人工液溶解度
- 水における過飽和傾向（*SupSat*）
- 血液脳関門（*BBB*）モデル（定性的透過モデル、および血液脳関門分配係数モデル）
- ラット及びヒト血漿タンパクの遊離形分率
- ヒト分布容積
- ラット及びヒト全血中 / 血漿中濃度比
- *P-gp* 流出の可能性
- *P-gp* 阻害の可能性
- 肝臓の *OATP1B1* トランスポーター阻害の可能性
- 肝ミクロソーム内の遊離形分率
- *S+Absn_Risk - 8* つのルール（サイズ、回転可能な結合数、水 素結合アクセプター数およびドナー数、電荷、脂溶性、膜透過性、溶解度）からなる吸収性リスクスコア



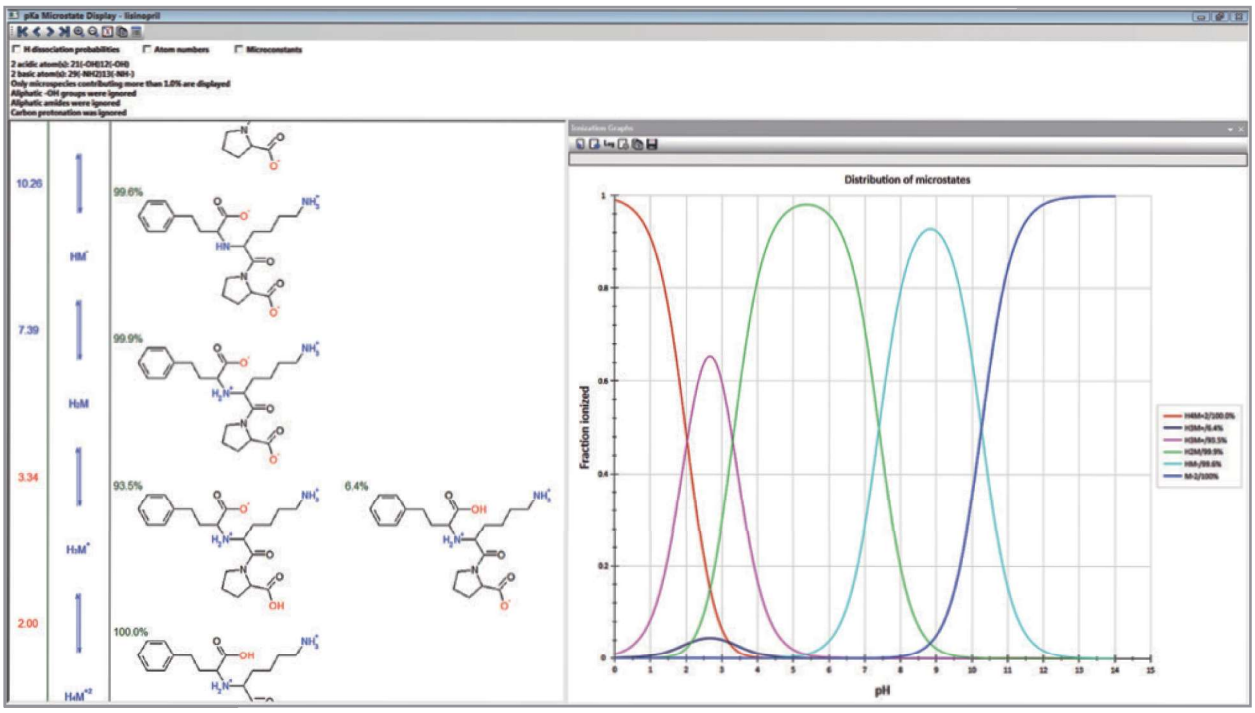
スタープロット



ADMET 物性が計算されると自動的にスタープロットが表示されます．一つのスタープロットにつき最大 *16* 個の物性を指定することができます．くさびの長さは物性値の大きさに比例しています．各くさびの大きさの最小値と最大値をオプションで指定することもできます．さらに、くさびの長さを物性値の対数に比例させることも可能です．



S+pKa データセット



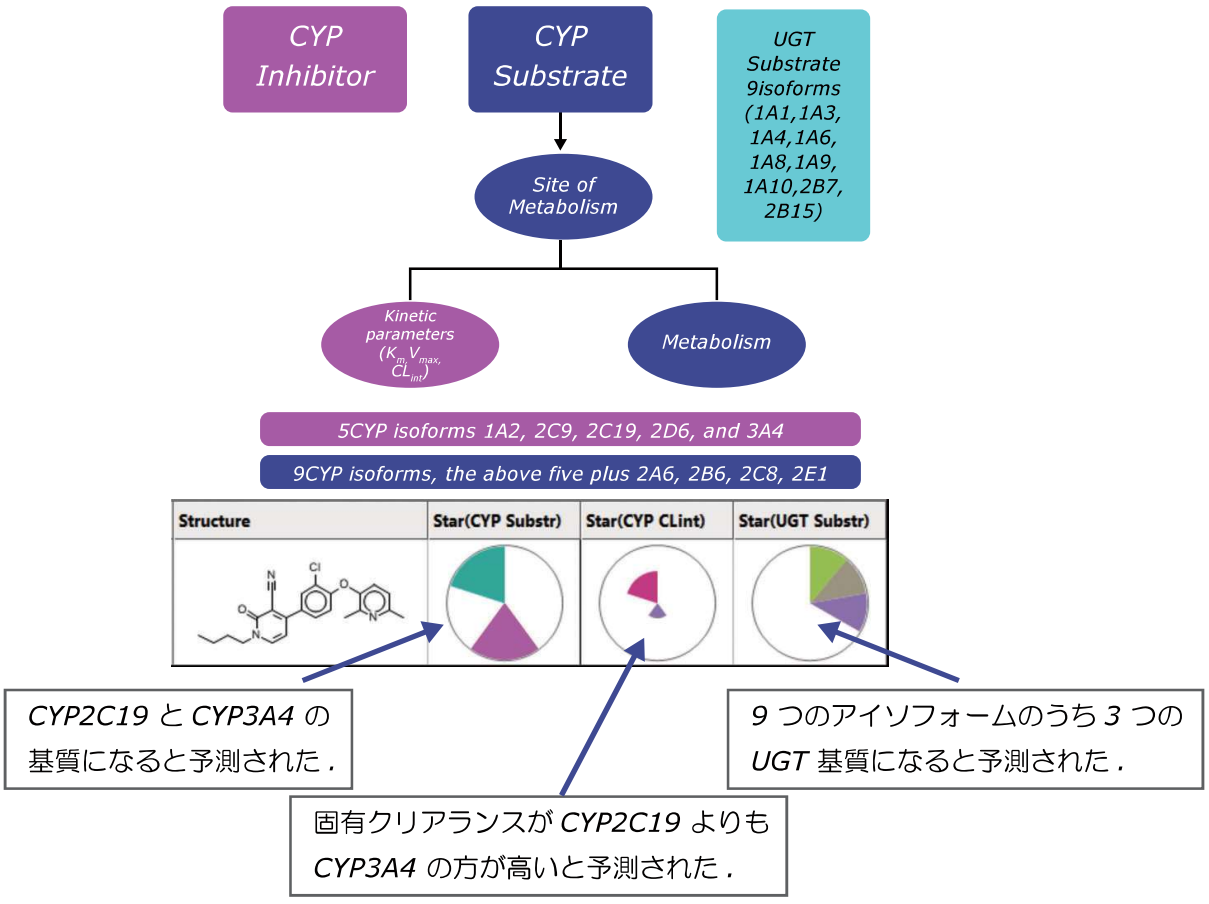
Lisinopril のマイクロステート表示．グラフは、様々な *pH* での各マイクロステートの比率を示しています．

Metabolism モジュール

Metabolism モジュールには、以下が搭載されています.

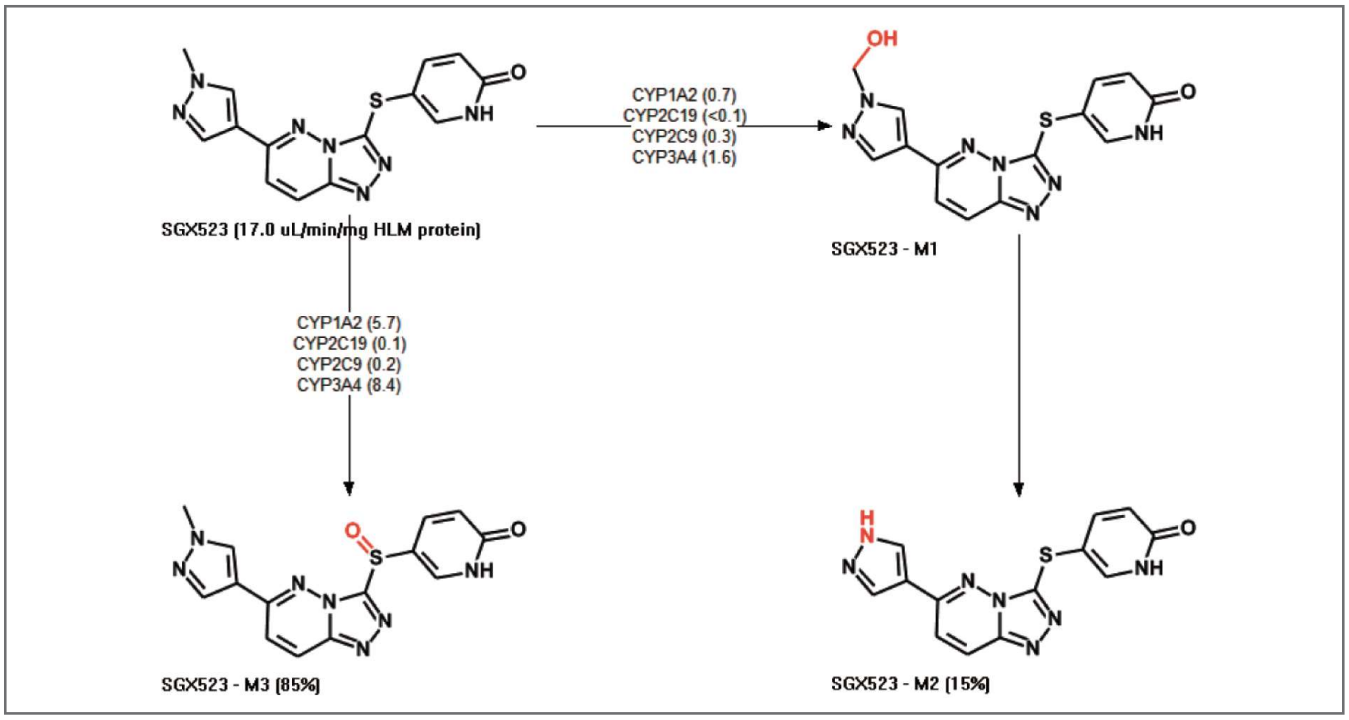
- 化合物を *5* つの主要 *CYP* アイソフォームの一般的な阻害剤に分類するモデル
- ミダゾラムかテストステロンのいずれかを基質とした *CYP3A4* に対する定性的および定量的阻害モデル
- 化合物をヒト *UGT* の *9* つのアイソフォームに対して基質になるかどうかに分類するモデル
- 遊離形分率で表したラット及びヒトの肝ミクロソーム（*HLM*）の固有クリアランス（*CLint*）
- 化合物を *9* つの *CYP* アイソフォームに対する基質 / 非基質に分類するモデル
- 代謝部位モデル（化合物がある *CYP* の基質であると予測された場合、その代謝部位が予測されます）
    - 代謝産物は *MedChem Designer*™ で表示することができます .
    - 構造を *MedChem Designer*™ で修正することにより、その変更が代謝部位や代謝速度パラメータにどのように影響するかをすばやく判断することができます .
- 代謝速度パラメータモデル
    - 代謝部位であると予測された各原子に対する *Km*、*Vmax*、*CLint* を予測します .
    - 原子および分子の代謝速度パラメータは以下の関係になります .

        CLint = Vmax / Km
- *CYP_Risk*™ - *8* つのルール（*5* つの主要 *CYP* アイソフォームに対するクリアランスの高さ、*HLM* クリアランスの高さ、基質としてミダゾラムとテストステロンを持つ *CYP3A4* の阻害）から成るシトクロム *P450* 阻害リスクスコア

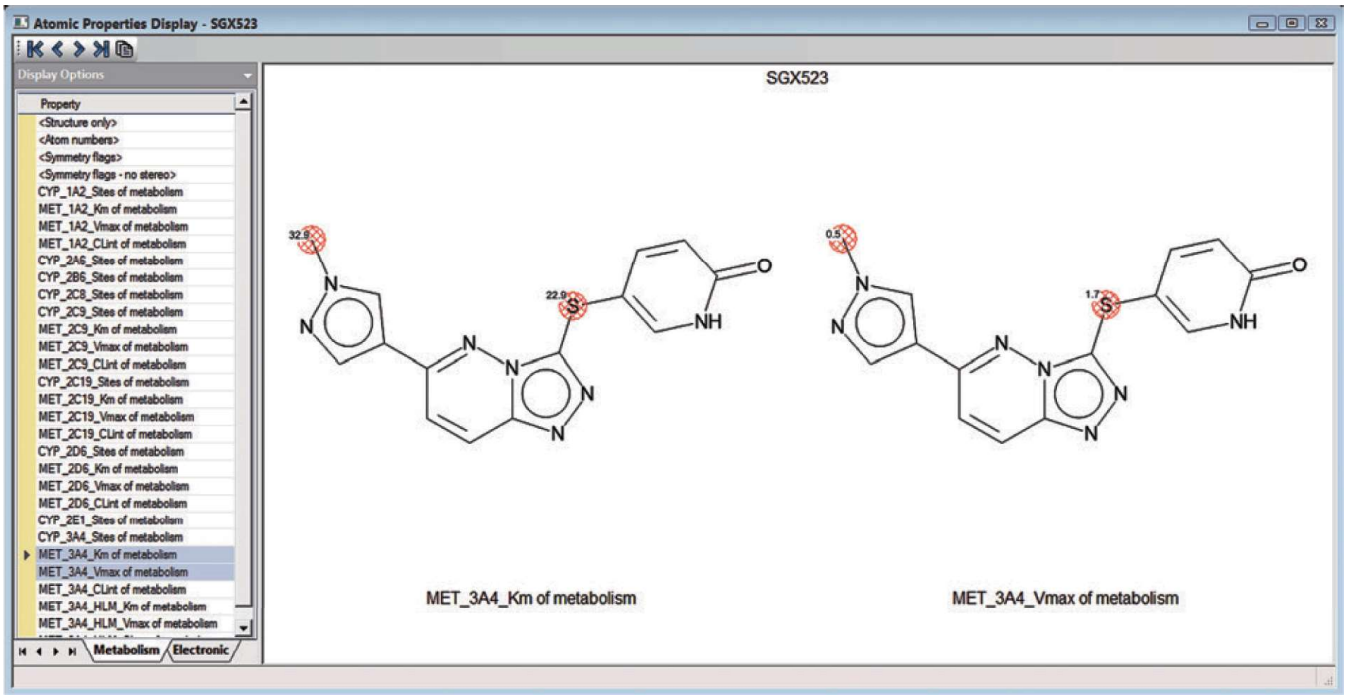


Metabolism モジュール

代謝産物予測 - 親分子の *Clint* は、生成された各代謝物の比率に連動して変動します．メチル基の水酸化は不安定な中間体となるので、脱メチル化された産物とホルムアルデヒドに分解されます．



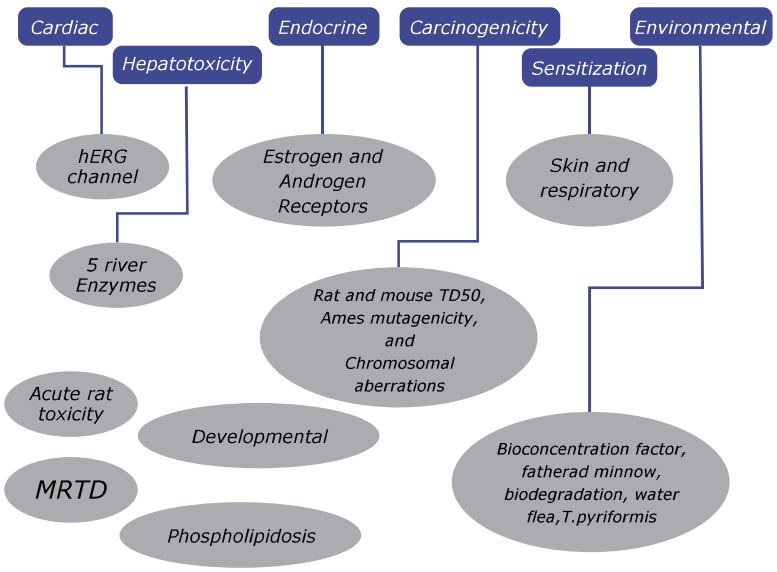
ADMET Predictor は各代謝部位の *Km* と *Vmax* を予測します．



Toxicity モジュール

Toxicity モジュールには食品、医薬品、環境物質に関連する毒性を予測するモデルが搭載されています.

- *hERG* からコード化されたカリウムイオンチャンネルとの親和性（*pIC50*）
- エストロゲン受容体毒性
- アントロゲン受容体毒性
- 治療最大投与量（*MRTD*）
- 染色体異常
- リン脂質症
- *5* 種のサルモネラ菌（ミクロソーム活性有り、および無し）における定性的変異原性フィルター
- ラットの発がん性（*TD50*）
- マウスの発がん性（*TD50*）
- ヒト肝臓への副作用
- 生物分解度
- 魚の致死率（*Fathead minnow LC50*）
- ミジンコの急性毒性（*Daphnia magna pLC50*）
- ラットの急性致死毒性（*LD50*）
- アレルギー性皮膚感作
- 環境中での生物濃縮係数
- アレルギー性呼吸器感作
- 繁殖／発生毒性
- 繊毛虫類の急性毒性（*Tetrahymena pyriformis IGC50*）
- *TOX_Risk - 7* つのルール（*hERG*、ラットの急性毒性、ラットおよびマウスの発がん性、肝毒性、肝酵素上昇、*Ames* 変異原性）からなる毒性リスクスコア

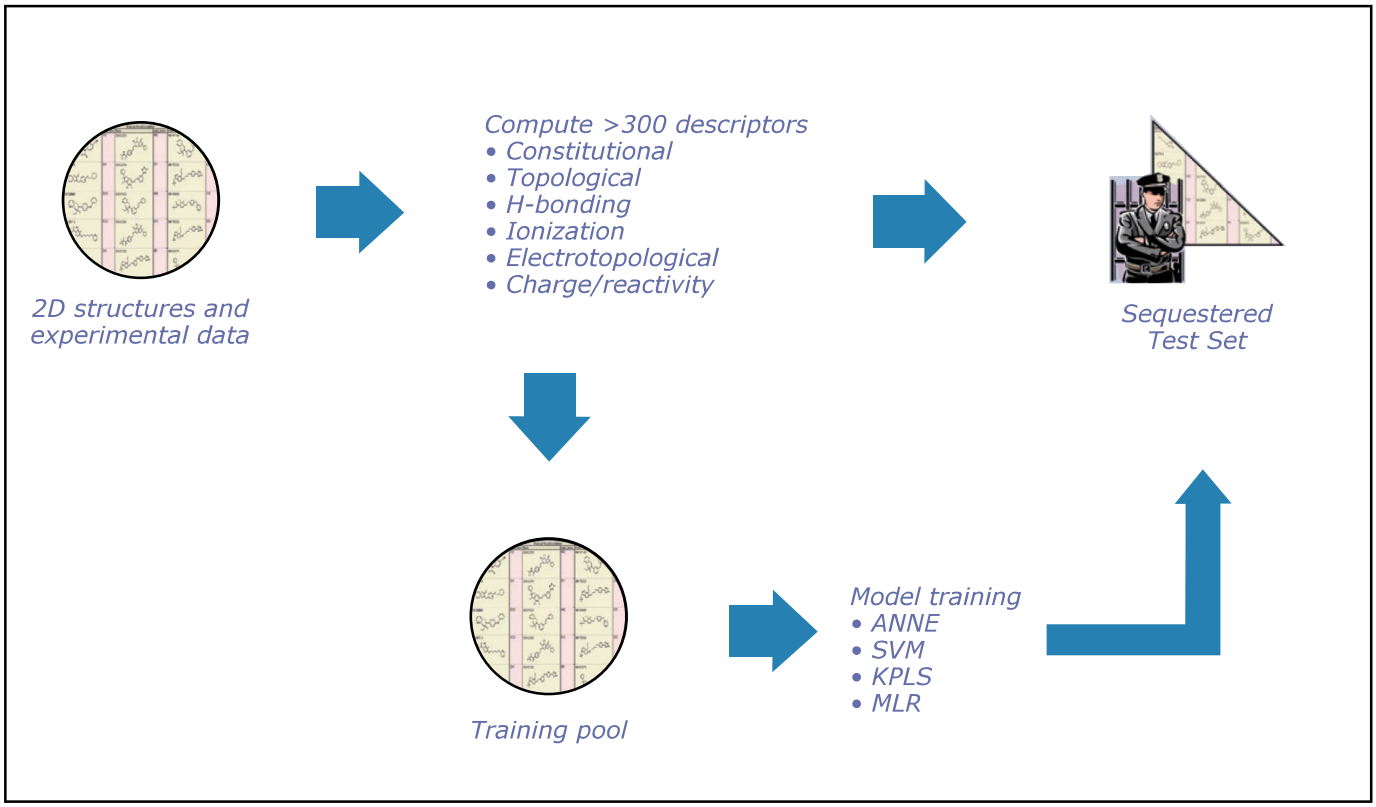


ADMET Modeler モジュール

ADMET Modeler は、実験データから高品質な構造 - 物性予測モデルを自動的に構築するモジュールです．*ADMET Modeler* はその入力として *ADMET Predictor* の構造ディスクリプターとシームレスに動作し、選択した最終モデルは予測物性の一つとして *ADMET Predictor* に追加されます．*ADMET Modeler* では、以下のモデリング手法が提供されています．

- *Kohonen* 自己組織化マップ
- 人工ニューラルネットワーク（回帰分析および二項分類）
- サポートベクターマシン（回帰分析および分類）
- カーネル *PLS* 回帰分析および通常の *PLS* 回帰分析
- 多重線形回帰分析
- *SALI* 解析

モデル構築プロセスは、*2* 次元構造と実験値からスタートします．入力フォーマットは、*SDF*、*RDF*、および *SMILES* がサポートされています．各分子に対する *300* 以上の分子および原子ディスクリプターが計算され、自動的にフィルタリングで冗長的なものを取り除き、トレーニングセットとテストセットに分けられます．続いて、モデルの候補を使って、テストセットに対する予測を行います．トレーニングセットとテストセットの統計値を比較して、モデルが過学習になっていないかどうかを調べることもできます．最後に、*SimulationsPlus* モデルのリストに追加して、他の分子の物性予測に利用します．



MedChem Studio モジュール

創薬初期フェーズでのリードの同定から最適化までを行うモジュールです.
データの可視化、化合物分類、ハイスループットスクリーニング分析、リードの同定や優先順位付け、新規構造デザイン、スキャホールドホッピング、リード最適化などが可能となる新規モジュールです.

- クラス生成機能

  共通構造をベースにケミストが考えるように化合物を分類します.

  - 最大部分構造 *(MCS)* による分類で、より実際に即した手法です . フィンガープリント法も選択可能です .

  - 事前に定義したリストから読込むより、データからスキャホールドを生成することで、新規構造モチーフを見つけることができます .

  - ローカルでの *QSAR* 生成、分子デザインなどを行うことができます.

- *R table* 生成

  R tables タブをクリックするだけで自動的にスキャホールドとテーブルを生成します .
  各 *R* 基のカラムが生成されます .

- *R table Explosion*

  各位置の各置換基と他すべての位置の置換基の組み合わせを行い、新たな分子を発生させることができます. また、特定の置換基を省いて、分子を生成させることもできます.

- *Matched molecular pair analysis (MMPA)*

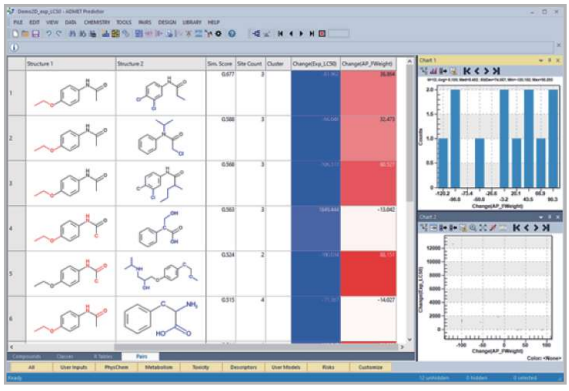
  Matched molecular pair analysis は、データセット中の *activity cliff* の同定や構造とプロパティーの傾向を見ることができます.

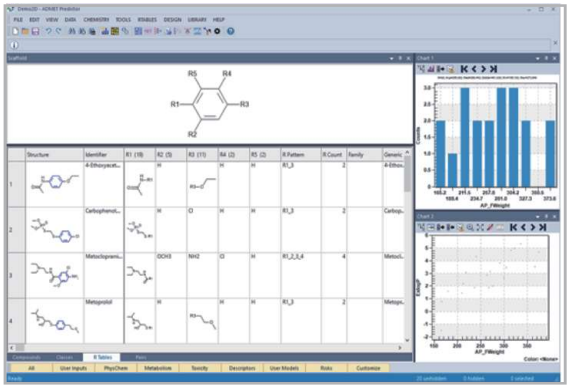
  -MMP は、構造的にわずかな変化の分子のペアです .

  -MMP 分析（*MMPA)* は、分子ペア間でのプロパティーの変化を特定します .

  - 各構造変換ルールを自動的に *SMIRKS* で記号化します .

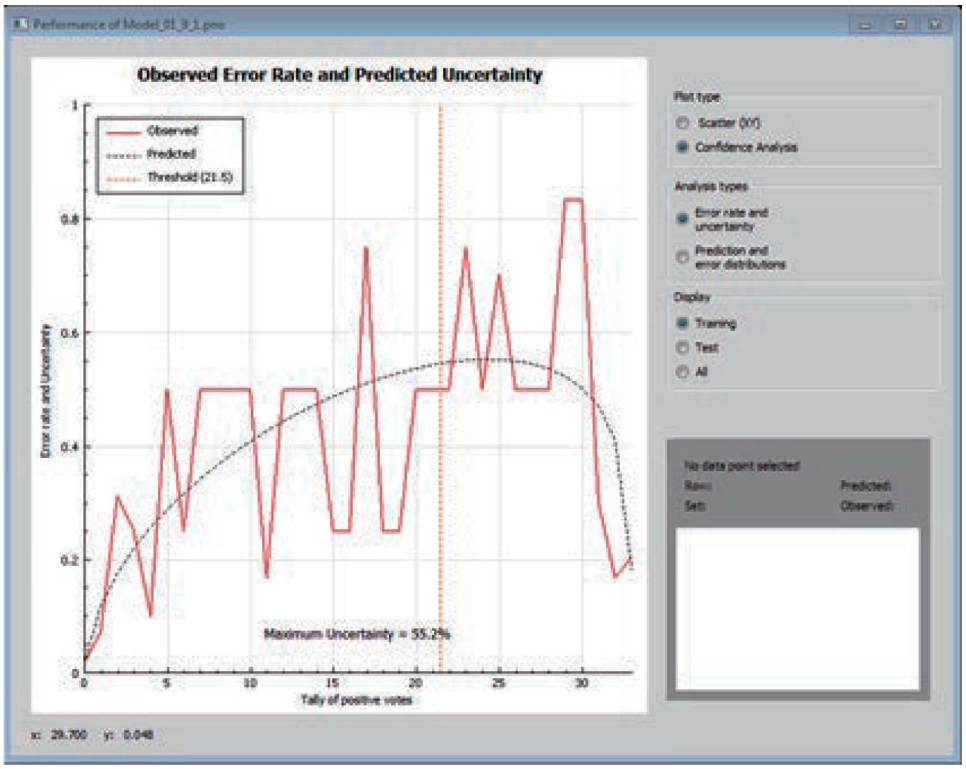
  - 望ましいプロパティの値を含む新規分子を生成するために、これらのルールはコンビナトリナル変換ルールに加えられます .





信頼性解析

信頼性解析は、人工ニューラルネットワークアンサンブル（*ANNE*）モデルの個々のニューラルネットワーク間の一致度に基づいています．正しく予測されたものの数に対する観測値のエラーレートと予測値の不確実性分布の例を下に示します．線はトレーニングセットに対するエラーレートを示しています．また、黒の点線はベータ二項分布の確率関数を表しています．



ADMET Risk フィルター

薬物分子が潜在的に持っているマイナス材料は *ADMET Risk* のスコアリング機能を使ってすばやく評価することができます．*World Drug Index (WDI)* の *2,000* を超える化合物を使って物性予測計算を行っています．各物性値のカットオフ値は *WDI* の化合物の *10%* が外れるように全体的な分布を考慮し、閾値を設定して決められています．許容範囲から外れた場合、それぞれの予測についてスコアが *1* 増加します．

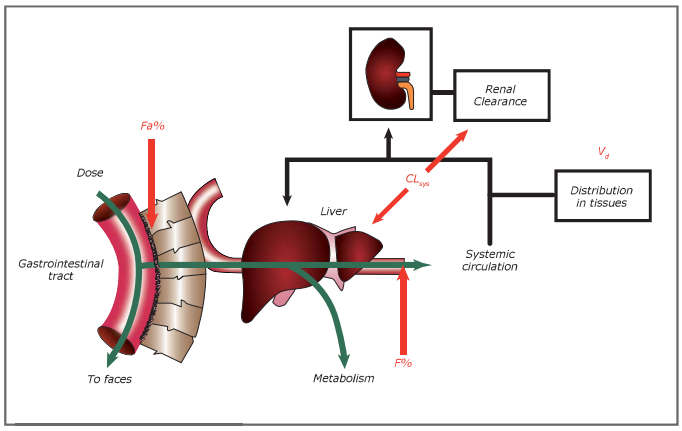
- *Absorption Risk* – 経口投与量からの低吸収性リスク
  - サイズ、電荷、回転可能な結合数、水素結合アクセプター数とドナー数、脂溶性、溶解度、膜透過性
- *CYP Risk* – 高いクリアランスあるいは *CYP* 阻害リスク
- *TOX Risk* - 全体的な毒性のリスク
  - *hERG* 阻害、ラットやマウス急性毒性、肝毒性、変異原性
- 上記のすべてを一つにまとめた全体的な *ADMET Risk*
- スコアリング関数は好みのカットオフや物性値を使ってカスタマイズすることができます．

High-Throughput (HTPK) Simulation モジュール

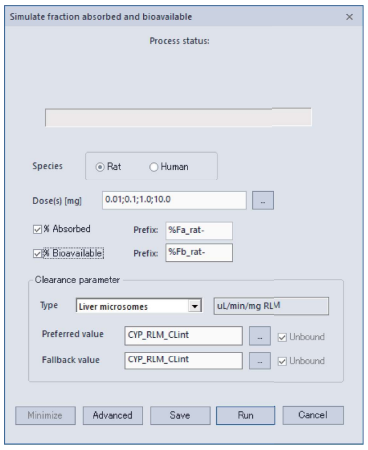
HTPK（*high-throughput pharmacokinetic*）*Simulation* モジュールでは、*GastroPlus*™で使用されている基本的な *Advanced Compartmental Absorption and Transit*（*ACAT*）薬物動態解析システムを用いて、以下を推量することが可能です .

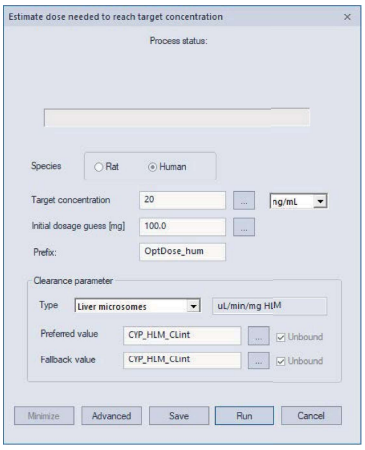
- 吸収率（*Fa%*）
- 経口バイオアベイラビリティー（*%Fb*）
- 分布容積（*Vd*）
- ユーザーが指定する血しょう中濃度（*Ceff*）に達するのに必要な投与量（*D*）

ACAT システムは、胃および *8* つの腸コンパートメントで形成されていて、*ACAT* 初回通過効果と経口バイオアベイラビリティ（*%Fb*）の推定のために含まれる肝臓コンパートメントと共に、溶出、透過、輸送、消化管に沿った物理化学的条件（例えば、*pH*）の変化が考慮されています . 全身循環や他の器官は、ひとつのコンパートメントにまとめられていますが、組織間の変化は、そのコンパートメントの分布容積（メカニスティックな分布容積、ヒト：*S+hVd_PBPK*、ラット：*S+rVd_PBPK*）を計算する際に織り込まれています .



ユーザーインターフェイスは、シミュレーションプロセスを能率的に行うため、できるだけシンプルに設計されています。このため、例えば、メディシナルケミストが腸内吸収やバイオアベイラビリティを素早く評価してみる、といった使い方も容易に実現します。





ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

http://www.northernsc.co.jp/

E-mail: nsc_support@northernsc.co.jp

〒060-0005　札幌市中央区北 5 条西 6 丁目 2-2　札幌センタービル

TEL：011-223-7456　　FAX:011-223-7457

Nov,2017