

ADMET property prediction and QSAR model-building application

ADMET Predictor[®]

溶解度、LogP、pKa、CYP 代謝、Ames 変異原性など、175 を超える ADMET 物性値を分子構造から予測することができるソフトウェアです。ADMET Risk スコアリング機能により、化合物の吸収、代謝、毒性に関するリスクをスコア化することが可能です。ユーザーデータに基づいた予測モデルを構築することやリード化合物の同定から最適化など幅広く利用いただくことができます。

ADMET Predictor X (Version 10) からは、複数の標的プロパティに対して最適化した化合物を自動的に生成する AI-Driven Drug Design (AIDD) モジュール、9 種のトランスポーターに関する 24 の予測モデルからなる Transporters モジュールが加わりました。また、ADMET プロパティ予測と HTPK シミュレーションが CPU のマルチスレッド処理に対応しました。8 以上のスレッドを使用した場合、計算速度が 4 ~ 5 倍速くなることが示されました。

ADMET Predictor は、8 つのモジュールが提供されており、AIDD モジュール以外は単独で動作可能です。また、いくつかのモジュールを組合せて利用することもできます。

ADMET プロパティ予測

Physicochemical and Biopharmaceutical (PCB)

物理化学的特性、生物薬剤学的特性、薬物動態特性、酵素阻害活性を予測

Transporters

9 種のトランスポーターの基質 / 非基質分類、阻害 / 非阻害分類、Km 値などを予測

Metabolism

CYPs, UGTs, AOX の基質 / 非基質分類、阻害 / 非阻害分類、代謝部位や代謝物構造を予測

Toxicity

心毒性、肝毒性、内分泌、発がん性、過敏性、環境毒性などの毒性を予測

HTPK Simulation

消化管吸収率、バイオアベイラビリティ、目標血中濃度を達成するための投与量を予測



QSPR モデル構築

ADMET Modeler

機械学習や統計学的手法を用いた QSAR / QSPR モデルを構築

創薬プラットフォーム

MedChem Studio

構造活性相関 (SAR) 解析や構造デザインなど、リードの同定～最適化を可能にするツール

化合物自動生成

AI-Driven Drug Design

シード化合物から複数の標的プロパティに対して最適化された化合物を自動的に生成

Physicochemical and Biopharmaceutical (PCB)

搭載されている物性予測モデル

物理化学的特性

酸解離定数 (pKa)

人工ニューラル・ネットワーク(ANN)により開発された、微細イオン化平衡の数理化理論
-Microspecies Equilibria と 33,000 以上の実測値による予測精度は最高レベルと評価されています。

分配係数：

- LogP
- logD
- 空気 - 水分配係数

溶解度：

- 純水
- ユーザー指定の pH
- 人工胃液
- 人工腸液(絶食・摂食)
- 固有溶解度
- 塩溶解度係数
- 過飽和傾向
- 飽和時の pH

生物薬剤学特性

- ヒト膜透過性
- MDCK 細胞膜透過性
- 水拡散係数
- ヒト皮膚透過性
- ウサギ角膜透過性
- 血液 - 脳関門透過性

薬物動態特性

- 血漿タンパク質非結合率(ヒト、ラット)
- 血液－血漿間分配比(ヒト、ラット)
- ヒト肝ミクロゾームタンパク質非結合率
- ヒト分布容積
- クリアランス分類
- クリアランスへの影響(代謝、腎排泄、肝臓取込)

酵素阻害活性

- HIV-1 Integrase 3’ -processing Inhibition
- HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibition

BCS/DCS Assignment

ユーザーが指定した投与量で最大 16 の化合物まで、Biopharmaceutical Classification System (BCS), Developability Classification System(DCS) クラスをプロットできます。

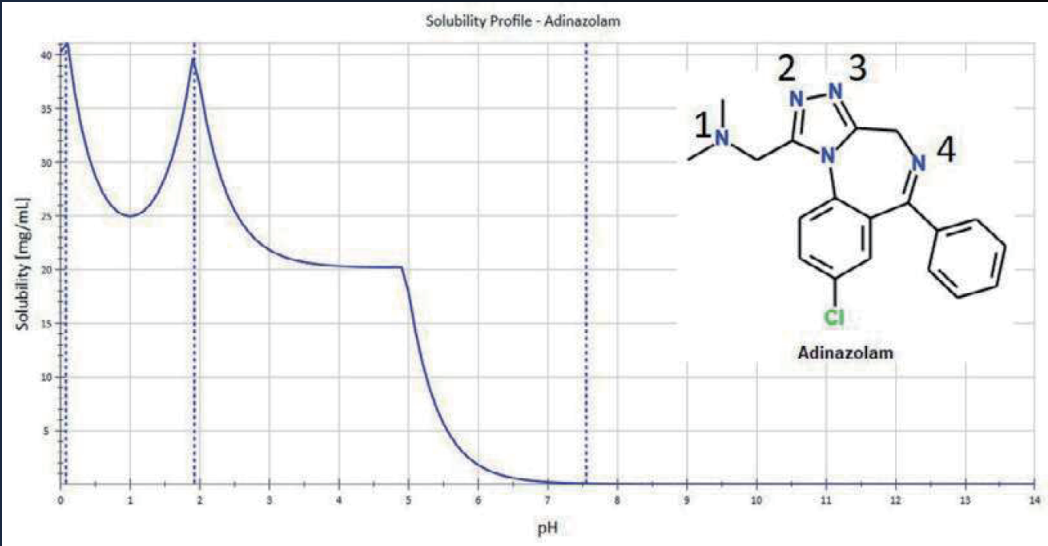
Structure Sensitive Analysis

化学構造の個々の原子が予測された特性にどう寄与するかを、インタラクティブに表示します。

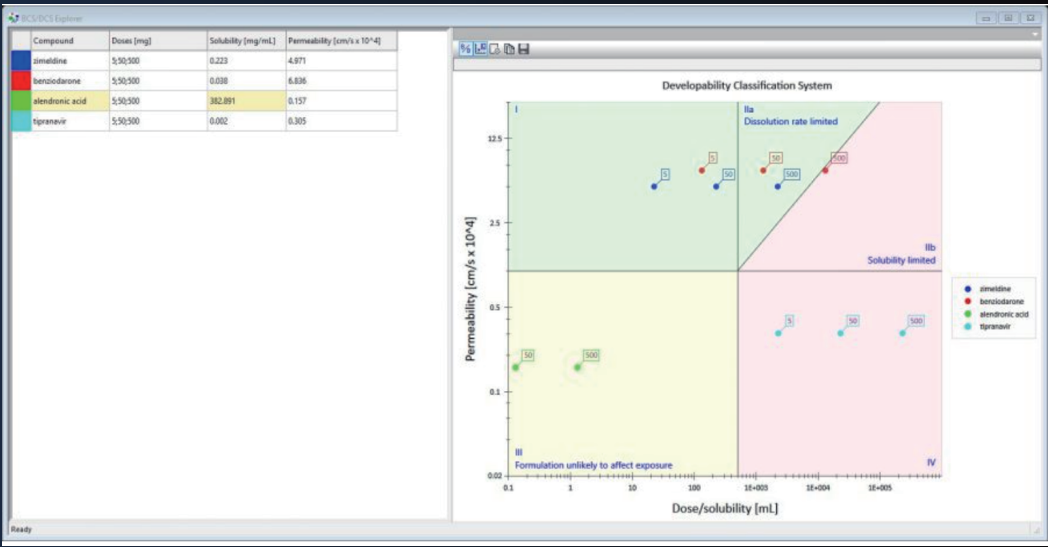
Solubility and logD vs. pH

pH が溶解度、logD に与える影響をプロットで確認することができます。

ADMET Predictor のプロットには、下の図のような Solubility. vs. pH と BCS が含まれています。



Adinazolm には 4 つの塩基性アミンがあり、それらが 1-4 でラベルされた構造図と予測された Solubility. vs. pH のプロファイルが左に描画されています。縦の点線はマクロステートでの pKa を表しています。最も高い pKa は 7.56 であり、pH の低下と共に溶解度が上がり始めます。窒素 1 に加え、窒素 3、4 のどちらかのプロトン化を含んでいるマクロステートは、pH が 5 以下になると溶解度に影響を与え始めることが分かります。



Biopharmaceutical Classification System (BCS) 表示機能では、ユーザーが指定した投与量で最大 16 の化合物まで BCS クラスをプロットすることができます。

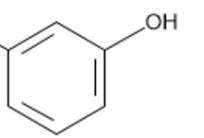
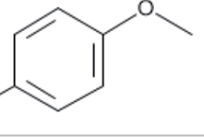
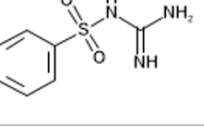
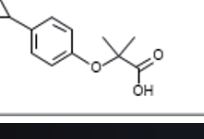
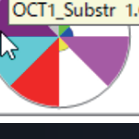
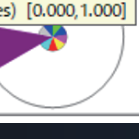
Transporters

搭載されている物性予測モデル

P 糖タンパク質 (**P-gp**)、乳がん耐性タンパク質 (**BCRP**)、有機アニオン輸送ポリペプチド (**OATP1B1**、**OATP1B3**)、有機カチオン(**OCT1**、**OCT2**)、有機アニオン(**OAT1**、**OAT3**)、胆汁酸塩輸送ポンプ(**BSEP**) のトランスポーターが含まれています。ほとんどのトランスポーターで、基質分類モデル、阻害剤分類モデルと **Km** 回帰モデルが提供されており、計 **24** モデルが利用可能です。

	P-gp	BCRP	OATP1B1	OATP1B3	OCT1	OCT2	OAT1	OAT3	BSEP
基質分類モデル	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
阻害剤分類モデル	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Km 回帰モデル			✓	✓	✓	✓	✓	✓	

基質分類、阻害剤分類モデルについては、対象の化合物が各トランスポーターの基質、阻害剤となり得るかを、**Yes / No** で表示し、その確率についても出力されます。**Km** 回帰モデルについては、ミカエリス定数である **Km** 値 (μM) が予測されて出力されます。

Structure	*TRNS Substr*	*TRNS Inh*
		
		
		
	 OCT1_Substr 1.000 (Yes) [0.000,1.000]	

計算を行うと、左図のようなスタープロットが表示され、基質分類 (**TRANS Substr**) と阻害剤分類 (**TRANS Inh**) の予測結果をまとめて視覚的に確認することが可能です。

各項目にマウスを載せると、該当する項目名と予測結果が表示されます。図では、**OCT1_Substr** がフォーカスされており、計算結果が **Yes** であることが分かります。

Metabolism

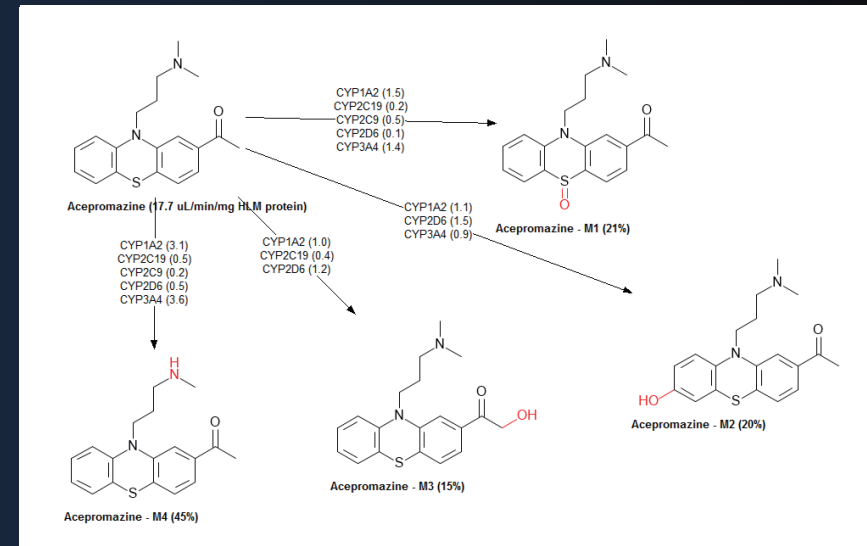
搭載されている物性予測モデル

CYPs	基質分類 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)
	阻害剤分類 (1A2, 2C9, 2C19, 2C6, 3A4)
	代謝部位予測 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)
	Km、Vmax、固有クリアランス予測 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)
	Midazolam と Testosterone の 3A4 代謝の特異的阻害分類、阻害
AOX	基質分類
	代謝部位予測
UGTs	基質分類 (1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 1A10, 2B7, 2B15)
固有クリアランス	肝ミクロソームの固有クリアランス予測 (ヒト, ラット)
	肝細胞の固有クリアランス予測 (ヒト, ラット)

基質分類、阻害剤分類モデルについては、対象の化合物が代謝酵素の基質、阻害剤となり得るかを、**Yes / No** で表示し、その確率についても出力されます。**Km**、**Vmax**、固有クリアランスは回帰モデルにより計算された予測値が出力されます。

代謝物構造予測

代謝部位の予測をベースに、代謝物構造を予測します。**MedChem Designer™** と組み合わせて使用する事により、代謝物生成の各 **CYP** や **AOX**、**UGT** の度合いや代謝物生成比率も表示できます。代謝予測の文献に基づいたエキスパートルールを利用することで、観測される可能性が高い代謝産物予測します。



Toxicity

搭載されている物性予測モデル

ADMET Predictor は、候補化合物スクリーニングの初期段階における毒性面の考慮を重要視しており、心毒性、肝毒性、内分泌、発がん性、過敏性、環境毒性など、広範囲な毒性をカバーするモデルを備えています。

げっ歯類 (Rat_TD50, Mouse_TD50)

- 皮膚、呼吸器の感作
- 急性毒性
- 発がん性

遺伝毒性

- 一般的な生殖毒性
- 染色体異常評価
- 細菌変異原性の Ames 試験

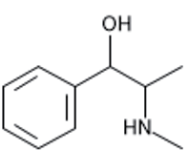
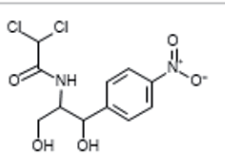
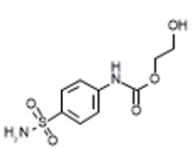
環境毒性

- 環境中での生分解、生物濃縮 (BCF)
- Daphnia magna (ミジンコ) 急性毒性
- Fathead minnow (魚) 急性毒性
- Tetrahymena Pyriformis (繊毛虫類) 急性毒性

毒性エンドポイント

- 心毒性
- 肝毒性
- 最大推奨治療用量

化合物が毒性を有する可能性があるかを Yes/No や Positive/Negative などで予測し、その確率についても出力します。

Structure	*Ames Mut*	*Tox*	MUT_Risk	TOX_Risk
			0.000	0.000
			2.100	2.811
			1.200	1.000

また左図のように、スタープロットで変異原性 (Ames Mut) や毒性 (Tox) の予測結果をまとめて視覚的に確認することや、MUT_Risk, TOX_Risk のように、化合物が持つ毒性リスクをスコア表示することができます。

HTPK Simulation

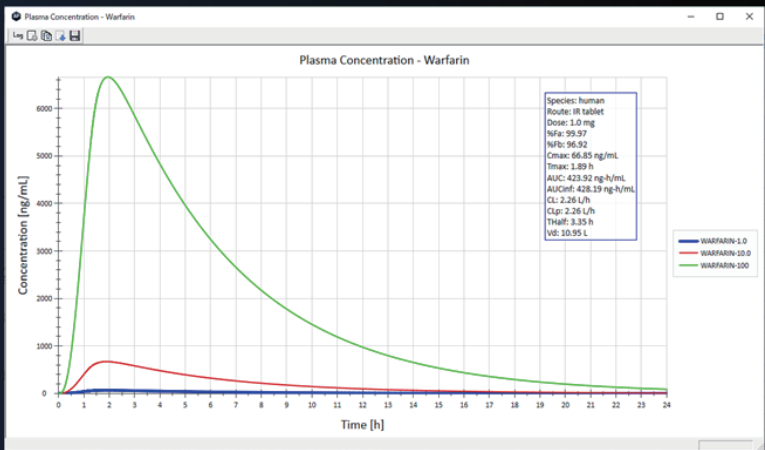
GastroPlus で用いられている Advanced Compartmental Absorption and Transit (ACAT) モデルの利用により、ヒトやラットへの経口投与 (錠剤)、静脈注射について、以下の *in vivo* プロパティを予測します。

- 消化管吸収率 (%Fa)
- バイオアベイラビリティ (%Fb)
- その他の PK パラメータ (Cmax, Tmax, AUC, CL, Vd)
- 目標血中濃度に到達するために必要な投与量 (OptDose)

また、次の機能が搭載されています。

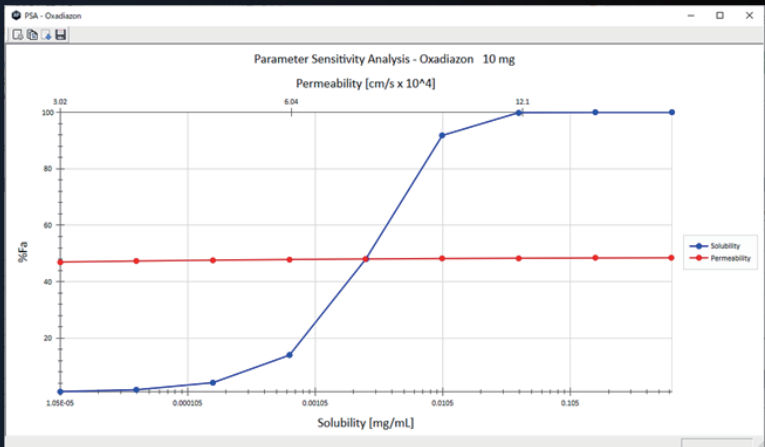
Cp-time プロファイルの表示

血中濃度の時間推移のプロットを表示することができます。プロットされたデータはタブ区切りのテキストファイル、画像は Bitmap や PNG などの形式で保存することも可能です。



パラメータ感度分析

化合物の溶解度や膜透過速度の値を上下に振って PK パラメータを計算します。計算結果のグラフから、溶解度 (Solubility) や膜透過速度 (Permeability) が、%Fa、%Fb、Cmax、Tmax、AUC にどのような影響を与えているかを確認することが可能です。



ADMET Modeler™

ADMET Modeler では、実験データや生成された構造ディスクリプターを用いて、構造 - 物性 (QSPR) や構造 - 活性 (QSAR) の回帰、クラス分類モデルを構築することができます。またそのモデルを新たなプロパティとして ADMET Predictor に組み込むことを可能にします。

モデリングアルゴリズム

- ニューラルネットワーク (ANN)
- サポートベクターマシン (SVM)
- カーネル部分最小二乗法 (KPLS)
- 重回帰分析 (MLR)

※ KPLS, MLR アルゴリズムは回帰モデルの構築でのみ利用可能

ANN では 3 クラス以上の分類モデルの構築にも対応しています。また、ADMET Predictor に搭載されている回帰モデルに、ユーザーのデータを組み込んだ新たなモデル(Delta)を構築することも可能です。

モデルのパフォーマンスプロット

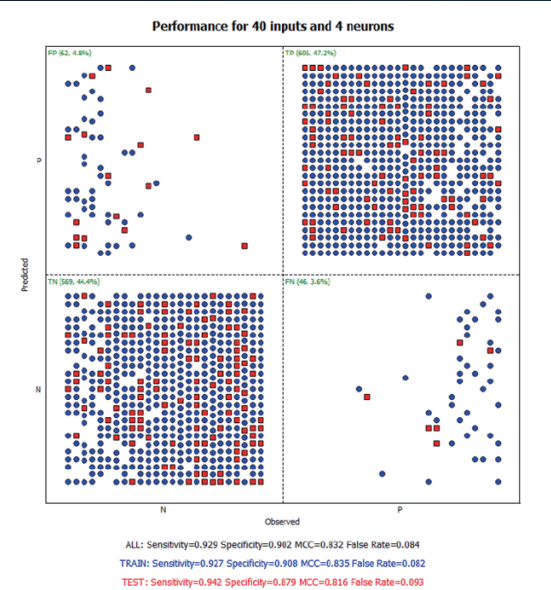
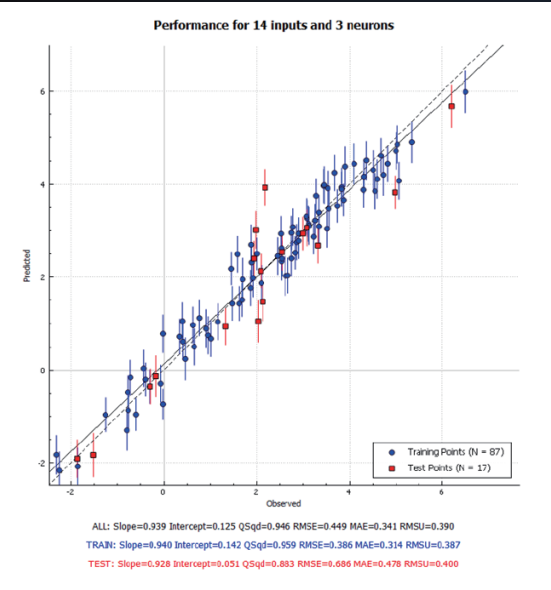
構築したモデルの性能をプロットで確認することができます。トレーニングセットの点は青、テストセットの点は赤で表示されます。

回帰モデル：

観測値 (Observed) に対する予測値 (Predicted) の散布図が表示され、プロットの下では、RMSE などを確認することが可能です。

クラス分類モデル：

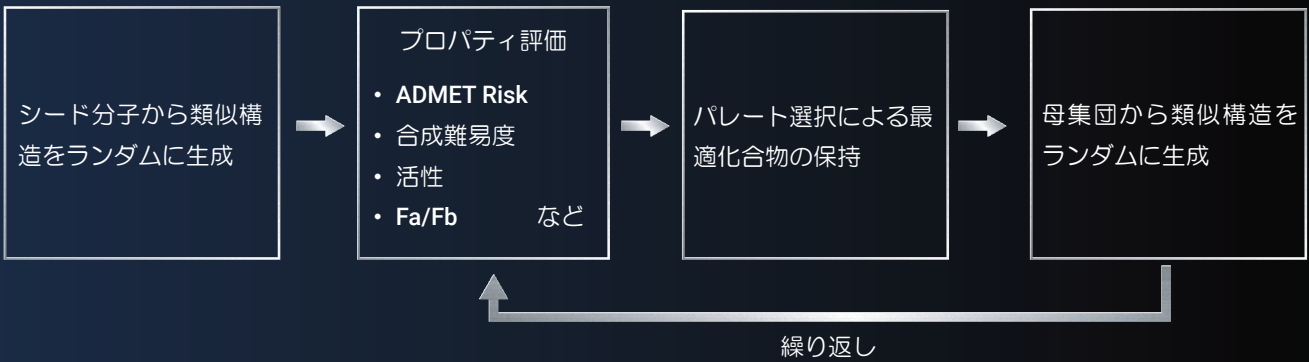
true positive、true negative、false positive、false negative のセルがあり、該当するセルに各化合物が表示されます。各セルの左上隅には、化合物数と割合が表示されます。またプロットの下では、感度 (Sensitivity) などを確認することが可能です。



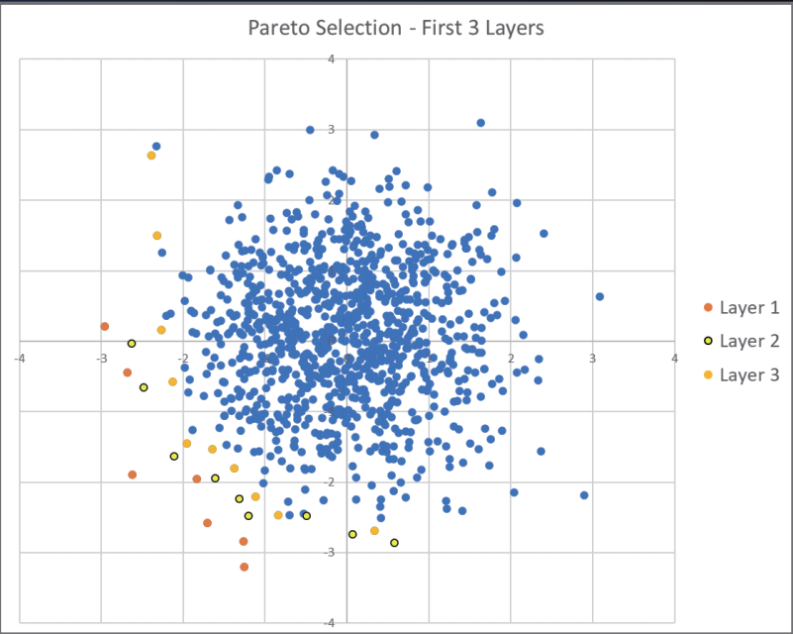
AI-Driven Drug Discovery (AIDD)

ADMET Predictor X から追加された AIDD モジュールは、高精度な ADMET 物性予測モデルと化合物の多目的最適化の機能が統合されたものです。一つ以上のシード化合物から SMIRKS 変換を介して生成された化合物を、複数の標的プロパティに対して最適化することを繰り返し、最終的には、複数のプロパティに対して相互にトレードオフした候補化合物を得ることができます。

以下のワークフローにより、化合物の最適化を行います。



ユーザーが構築したモデルを含め、すべての数値 ADMET 物性予測モデルを標的プロパティとして用いることが可能です。合成難易度や ADMET Riskなどを標的プロパティとして用いることで、問題のある化合物が発生する頻度を減らすことができ、さらに、HTPK シミュレーションモジュールのプロパティ (Fa または Fb) を用いることで、良好な薬物動態特性を持つ化合物を得ることが期待できます。また、生成される化合物のスキnhールドやフィルタールールを定義することで、望ましくないケミカルスペースの探索を防止することができます。

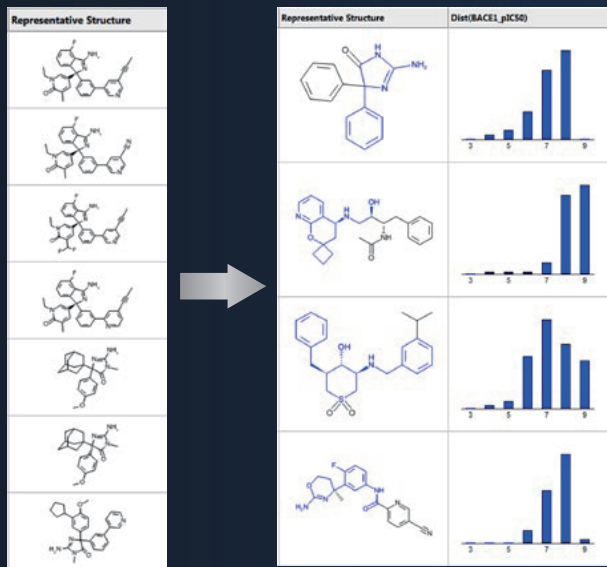


データマイニング(SAR 解析)

クラス生成

化合物をスキファールドに基づいて自動的に分類します. フィンガープリントではなく最大共通部分構造(MCS)を利用することにより、結果が直観的なものになります . **Murcko** アセンブリ法に類似した“**Frameworks**” オプションなどが準備されており、ユーザー定義のスキファールドを利用することも可能です .

右の図は クラス生成により、718 の **BACE1** 阻害剤を同じスキファールドを持つ 27 ファミリーにグループ化した図です. 最大のクラスには **243** 化合物が含まれています. それぞれの行が固有のクラスに対応しており、そのクラスの代表分子のスキファールドをハイライト表示します. また、そのクラスにある化合物の **pIC50** 値の分布図も示されます. プロパティの統計値 (平均など) を表示することも可能です.



R グループ生成

クラスに対するスキファールドと置換基のテーブル (R テーブル) を生成します. また、**R Group Analyzer** により、R テーブルを「**Ri** 対 **Rj**」マトリックス(たとえば、**R1** 対 **R2**)として視覚化し、セルにプロパティ値の「サークルプロット」を表示することができます.

分子ペア生成

データセットにあるアクティビティ・クリフや構造変化に対するプロパティ値の変化傾向を同定することができます. また、生成された構造変換ルールを新規構造デザイン機能に追加することも可能です.

構造キー生成

Extended-Connectivity Fingerprint(ECFP)を含むさまざまなキーを生成することができます. プロパティと最も相関するキーを同定するなど、**SAR** 解析や構造アラートの視覚化に役立つことが期待されます.

新規構造デザイン

以下の手法により新しい化合物を生成することができます.

Combinatorial Reaction	反応スキームと反応物リストを使用
Combinatorial Transforms	ひとつ以上の構造から開始して複数の構造変換ルールを使用
R-List Explosion	R アタッチメントを持つスキファールドと置換基リストを使用
R Table Explosion	R テーブルを使用し、既存の置換基を組み合わせた化合物を生成
Generate Fragments...	SMIRKS(SMK)、MDL 反応(RXN)、CRF で定義された反応を化合物に適用し、スキファールド、R グループの置換操作で使用するフラグメントファイルを生成
Replace Scaffold Fragments...	置換基をフラグメントファイルから抽出した代替物に置換
Replace Scaffolds or R Groups	スキファールドをフラグメントファイルから抽出した代替物に置換

ケムインフォマティクスツール

合成難易度スコアの算出

化合物の合成難易度を **0** (容易) ～ **10** (困難) のスコアで算出します. このスコアは **Ertl** と **Schuffenhauer** の研究に基づいて新たに構築されたモデルにより計算されます. 新規構造デザインされた化合物などの評価に有用です.

類似構造検索

参照化合物との構造類似性スコアを計算し、類似化合物を見つけることができます. 類似性スコアの計算は、フィンガープリントによるものではなく、最大共通部分構造(MCS)を使用していますので、構造の違いをハイライトして可視化することができます.

化合物データベースの作成

構造多様性データセット作成

選択した化合物から構造多様性のあるデータセットを作成します. **k-means** クラスタリングを使用しており、最終クラスターの重心に最も近い化合物がデータセットとして選ばれます. ディスクリプターは **MACCS** キーに基づいたフィンガープリントを使用しています.

ライブラリー作成

SD ファイルや **SMILES** ファイルなどの構造ファイルをローカルデータベースに変換して、ライブラリーを作成することができます. さまざまな種類のクエリを使用した迅速なスクリーニングを可能にします.

インターフェイス

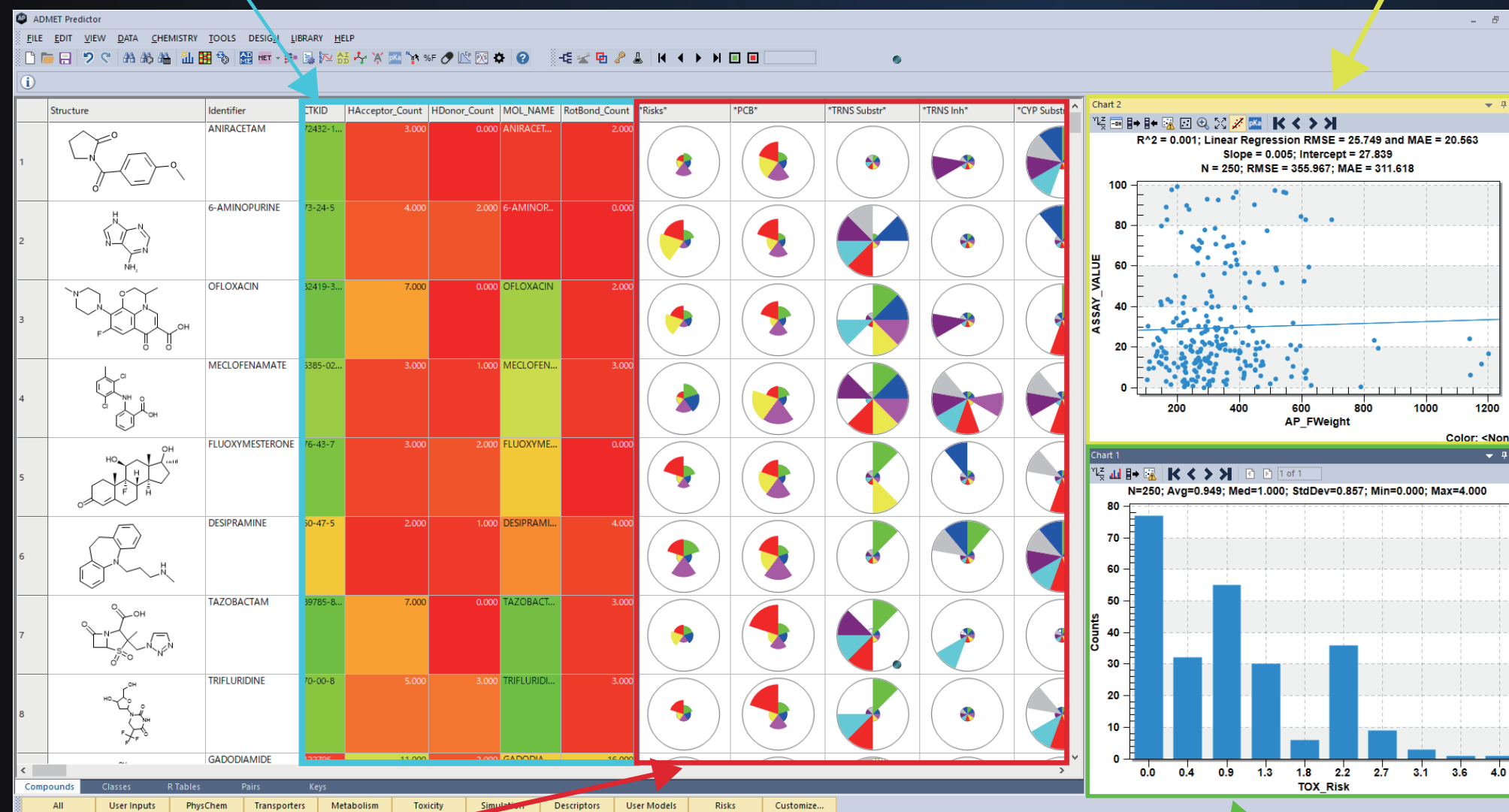
メインウィンドウは、スプレッドシート、ヒストグラム、散布図で構成されています。

ヒートマップ

属性が数値であれば、それぞれの値を用いてスプレッドシートのセルを色分けします。これにより、数値データを分かりやすく可視化することが可能です。デフォルトでは、高い数値を持つセルを緑色に表示し、黄色、赤色の順に低い数値を含むセルを表示します。設定を変更することで青色→白色→赤色の順に表示することや、変化の方向を指定することもできます。

散布図

X, Y 軸の属性を指定することにより、2つの属性間の相関を表す散布図を表示することができます。データにフィットした直線の表示や第3の属性を指定してプロットの色で数値を表すことも可能です。



スタープロット

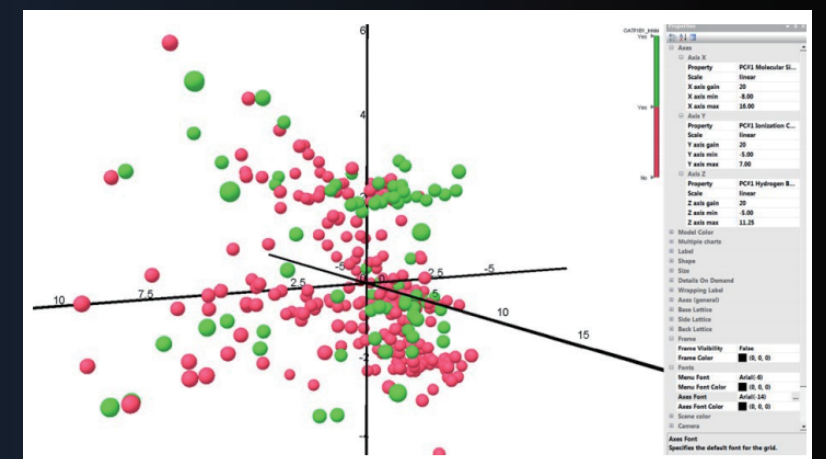
ADMET プロパティが計算されると、スタープロットが自動的に生成されます。ひとつのスタープロットにつき最大 16 種のプロパティを指定することができ、ウェッジ（扇型）の半径の長さで、データが表すプロパティ値を表示します。スタープロットを利用することで、例えば、化合物がどの酵素の基質となるかを一目で判別することなどが可能になります。

ヒストグラム

指定した数値属性に関する化合物のヒストグラムを表示することができます。例えば、Tox_Risk を指定した場合、スプレッドシート内の化合物における毒性リスクの分布を確認することができます。

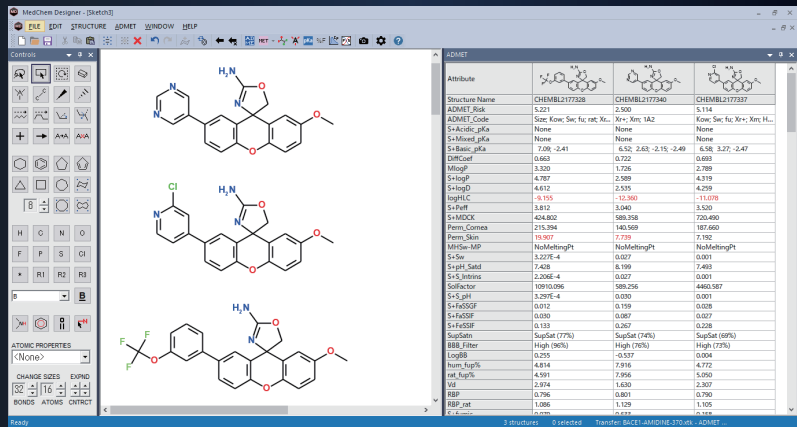
4D データマイニング

ADMET Predictor で計算される分子ディスクリプターは化学空間の視覚化に利用することができます。下のプロットは OATP1B1 阻害について試験された一連の化合物の分子サイズと形状、イオン化特性、水素結合の主成分を示しています。緑色で表示されたポイントが OATP1B1 阻害剤になります。



MedChem Designer™

分子構造のスケッチングと **ADMET** 物性予測を行うバンドルソフトウェアです。複数の構造を作成し、同時に **ADMET** 物性を予測できます。側鎖の違いによる物性の違いを簡単に比較検討することも可能です。



構造をスケッチし、ボタンをクリックするだけで、以下の物性を予測します。

- オクタノール/水 分配係数
- logD @ pH7.4
- Moriguchiモデルの logP
- 分子量
- 窒素と酸素の数
- トポロジカル極性表面積
- OH基とNH基の水素結合プロトン供与の数
- 拡散係数

モジュールに対応した、**pKa**、親油性、溶解性、透過性、毒性、代謝、薬物動態プロファイルなどの各プロパティや代謝物構造の予測もできます。

反応マッピング

化学反応をスケッチし、反応物の原子を生成物の対応する原子にマッピングできます。反応は、**SMIRKS** 文字列としてコピーするか、**RXN** ファイルとしてエクスポートできます。

光学構造抽出

文献や **Web** ページ、**Microsoft Word** や **PowerPoint** に表示されている画像ファイルから化学構造を抽出し表示することができます。

その他の機能

- 指定されたアタッチメントポイントを持つ新しいユーザー定義テンプレートをすばやく作成
- 側鎖の結合角とねじれ角を変更
- スキヤフォールドの検出に基づく位置合わせ
- 構造の 1 つまたは複数の領域を所定の位置に固定

Simulations Plus 社製品

ロゴをクリックしていただくと各製品の概要ページが閲覧いただけます。

GastroPlus™

ヒトや動物における、静脈、経口、口腔内、眼、経鼻、経肺、経皮、筋肉内、関節内、各投与時の薬物吸収に関する予測を行う薬物動態シミュレーションソフトウェアです。創薬の初期から開発まで広く利用することが可能であり、国内外の製薬企業をはじめ、大学、公的研究機関、各国の規制当局(**FDA**、**EMA**、**PMDA**)でも利用されています。

PKPlus™

申請用 **PK** データ解析、**Nonparametric Superposition**、複数回投与シミュレーションの実行、またそれらのレポート作成支援のためのソフトウェアです。

DDDDPlus™

米国薬局方 (**UPS**) のパドル法、バスケット法、フローズルー法、回転ディスク法による **in vitro** での製剤の崩壊および溶出をシミュレーションするソフトウェアです。

MembranePlus™

シミュレーションを通して、**in vitro** における膜透過性試験から重要な情報を明らかにするためのソフトウェアです。

- 製品のトライアルリクエストについては [こちら](#) からご連絡ください -

お問い合わせ先



ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

<https://www.northernsc.co.jp/index.php>