

# K06

## K-step Yard sampling method の開発と

### ADME-T 予測への適用

富士通（株）○湯田浩太郎

#### はじめに：

インシリコADME-Tスクリーニング実施において最大の問題である分類率について、殆どの場合100%（完全）分類を実現する手法を開発したので報告する。この極限までの高い分類率を実現する新手法（K-step Yard sampling method）は、データ解析時のサンプリング手法とデータ解析手法の改良および運用方法に工夫を加えることで実現された。

このKY法を実際の化合物に適用した結果、構造変化性の高い6856化合物より構成される化合物群をAmes試験結果に従って100%正しく分類出来た。

#### 本論：

##### 1) インシリコADME-Tスクリーニング実施上での問題点

現在、及び今後の創薬で極めて重要となる「早期ADME-T」の実施は、主として多変量解析/パターン認識によるインシリコスクリーニングで実施される。このADME-Tインシリコスクリーニングの代表的な特徴を以下にまとめる。

- ① 対象サンプル化合物の構造変化性が極大である ⇒ 分類/予測が困難
- ② サンプル数が多くなりやすい（特に安全性関連）⇒ 分類/予測が困難
- ③ メカニズムの不明な点が多く、複雑である ⇒ 適用手法が限定され、解析困難

これらの様々な問題が関与するため、多変量解析/パターン認識によるADME-T予測は、構造-活性相関での多変量解析/パターン認識による薬理活性予測と比較して格段に難しい。特に予測が困難な安全性関連予測では、一般的には70%から80%を安定的に確保するのが現在展開されている手法的な限界といえる。

##### 2) 高い予測精度/信頼性の必要性

効率の良い創薬を行う為には「早期ADME-T」を信頼性高く、且つ効率よく行う事が重要である。ADME-T予測を行う場合、この予測率を極限までに高めることが必要である。90%の予測率といえども、10000の既存化合物をバーチャルスクリーニングすれば、1000化合物は確実に誤予測されることになる。予測項目が増えればこれらの項目の全クリア確率は項目数のべき乗に比例するため、誤予測率も急激に拡大する。

##### 3) 分類特性を極限（100%）まで向上する手法の開発

「早期ADME-T」を信頼性高く実施するためにはインシリコADME-Tスクリーニングにおける予測率を極限まで高めることが極めて重要である。現在は様々な多変量解析/パターン認識手法が展開されているが、サンプルの構造変化性が極大で、サンプル数

