

創薬における計算科学の役割

大正製薬(株)

北村一泰



代表的*医薬品の医療貢献

疾患	一般名	医療貢献
統合失調症	クロルプロマジン	・神経科の「閉鎖病棟」を開放する大きな動機づけ
うつ病 不安神経症	パロキセチン	・社会復帰に貢献
	ベンラファキシン	
循環器系疾患 高血圧症 不整脈 狭心症 心筋梗塞 心不全	プロプラノロール	・心臓発作、脳卒中の激減(約75%)
	ジルチアゼム	
	カプトプリル	
	ロサルタン	
	プラバスタチン	
消化性潰瘍	シメチジン	・手術の激減(約80%減)(胃潰瘍及び十二指腸潰)
	オメプラゾール	
慢性骨髄性白血病	イマチニブ	・5年後生存率の向上(95%)
感染症 結核	ペニシリン	・結核感染死亡率・手術の激減
		・セファロスポリン、マクロライド、キノロン等の抗菌剤研究の基礎
臓器移植	サイクロスポリン	・臓器移植が可能になる(特に肝臓、腎臓)



*演者の偏見と独断

創薬研究における主要検討項目

スクリーニング系構築

リード創出

スクリーニング系の確立 & HTS
HTSヒット化合物のSARの確認
リード化合物創出のための合成(含C.C.)



(リード)化合物のプロファイリング

薬効:

- ・ *in vitro* 薬効試験

体内動態:

- ・ 血中濃度
- ・ ヒト肝ミクロソーム代謝安定性
- ・ **Cyp阻害(数分子種)**
- ・ **反応性代謝物(GSHトラッピングアッセイ)**
- etc.

安全性:

- ・ Ames
- ・ **hERGチャネル結合(心血管系毒性)**

物性:

- ・ 純度、**溶解度(水)**、**分配係数**

リード化合物最適化

リード化合物の最適化(含C.C.)

薬効:

- ・ *in vitro*、*in vivo*薬効試験

体内動態:

- ・ 血中濃度
- ・ ヒト肝ミクロソーム代謝安定性
- ・ **競合Cyp阻害**
- ・ **代謝依存的Cyp阻害**
- ・ **反応性代謝物(GSHトラッピングアッセイ)**
- ・ **アルブミンとの結合率(ヒト、動物)**
- ・ ラット & 大動物PK試験/組織分布
- ・ P糖タンパク質関与の有無 etc.

安全性:

- ・ Ames
- ・ 一般毒性(単回/反復投与)
- ・ 心血管系毒性(**hERGチャネル結合/電流**、**Ca²⁺チャネル結合**、モルモット/イヌ心電図)

物性:

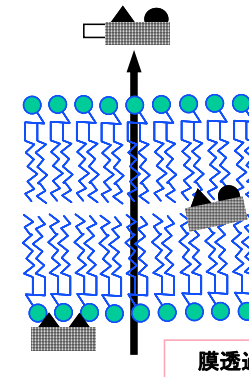
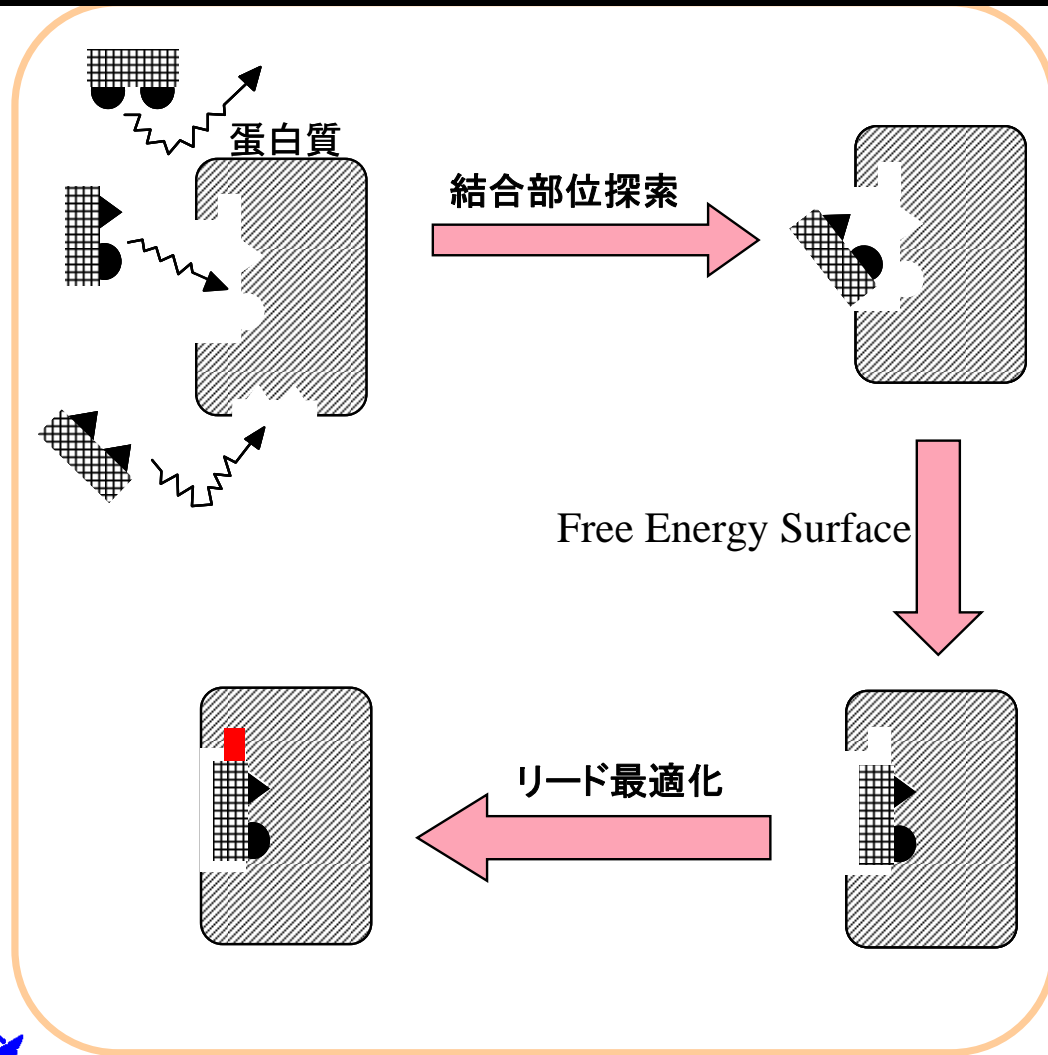
- ・ 純度、**溶解度(水)**、**分配係数**



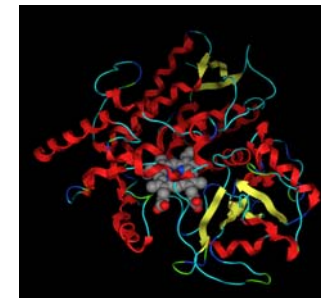
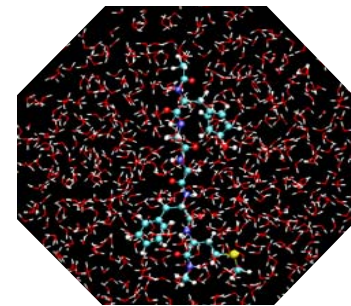
☆ 斜字:分子シミュレーションの適用対象 ☆

物理法則に基づいた「創薬」

in Silico HTS & Optimization (概念図)



膜透過自由エネルギープロファイル



近未来の創薬では3分野
の専門家のcollaborationが必要

