【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第６部門第３区分
【発行日】令和3年2月12日(2021.2.12)

【公表番号】特表2020-530158(P2020-530158A)
【公表日】令和2年10月15日(2020.10.15)
【年通号数】公開・登録公報2020-042
【出願番号】特願2020-505477(P2020-505477)
【国際特許分類】
Ｇ１６Ｂ　35/00　　(2019.01)
【ＦＩ】
Ｇ１６Ｂ　35/00

【手続補正書】
【提出日】令和2年12月28日(2020.12.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
薬剤についての薬物有害反応を自動的に予測する方法であって、
プロセッサにおいて、薬剤構造に関連付けられたデータを受信することと、
前記プロセッサを用いて、前記薬剤について複数の薬剤標的間相互作用特徴（drug-target interaction features）を計算することであって、前記薬剤標的間相互作用特徴のそれぞれが、前記薬剤構造と複数の固有の高分解能標的タンパク質構造のそれぞれとの間のものである、前記計算することと、
前記プロセッサにおいて、対応する１以上の既知の薬物有害反応（ＡＤＲ:adverse drug reactions）に関連付けられた１以上の分類モデルを実行することと、
前記１以上の分類モデルのそれぞれを用いて、前記薬剤と前記１以上の既知のＡＤＲが関与する前記薬剤標的間相互作用特徴に基づいて、１以上のＡＤＲを予測することと、
前記プロセッサによって、予測された前記１以上のＡＤＲを示す出力を生成することと、
を含む、方法。
【請求項２】
前記複数の薬剤標的間相互作用特徴を計算することが、
前記プロセッサを用いて、前記薬剤構造と前記高分解能標的タンパク質との間の結合能に関連付けられた分子ドッキング・スコアを生成することと、
前記プロセッサを用いて、前記薬剤について、計算された前記ドッキング・スコアに基づき前記高分解能標的タンパク質をランク付けすることと、をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
薬剤構造に関する受信された前記データが、薬剤分子の２次元（２Ｄ）表現であり、前記方法が、
前記２Ｄ薬剤分子表現を前記薬剤分子構造の３次元（３Ｄ）表現に変換することであって、前記薬剤標的間相互作用特徴のそれぞれが、前記３Ｄ薬剤構造と前記複数の固有の高分解能標的タンパク質構造のそれぞれの結合受容体との間のものである、前記変換することをさらに含む、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】

前記プロセッサによって、上位ランクの標的タンパク質構造を識別することであって、前記上位ランクの標的タンパク質構造が、細胞発現または細胞分化に関与する、前記識別することと、
前記標的タンパク質構造が関与する前記細胞発現または細胞分化が、前記標的タンパク質構造に関連付けられた、予測される前記ＡＤＲに関連するかどうかを判定することと、によって、予測されるＡＤＲの根本原因を判定することをさらに含む、請求項１、２または３に記載の方法。
【請求項５】
前記プロセッサを用いて、前記薬剤標的間相互作用特徴のそれぞれ、および対応する既知の薬剤とＡＤＲとの関係に基づいて対応するＡＤＲを予測するために、前記１以上の既知のＡＤＲのそれぞれに対応するロジスティック回帰分類モデルを訓練することをさらに含む、
請求項１ないし４のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
前記ロジスティック回帰分類モデルを訓練することが、
前記プロセッサにおいて、複数の薬剤のそれぞれの構造に関するデータを受信することと、
前記プロセッサにおいて、前記複数のタンパク質標的のそれぞれの構造に関するデータを受信することと、
前記プロセッサにおいて、前記複数の薬剤のそれぞれと前記複数の標的との間の分子結合スコアを含む複数の薬剤標的間特徴を取得することと、
前記プロセッサにおいて、前記１以上の既知のＡＤＲのリストおよび対応する既知のＡＤＲと薬剤との関係を含むデータを取得することと、
前記プロセッサにおいて、前記分子結合スコアおよび前記既知のＡＤＲと薬剤との関係に基づいてＡＤＲを予測するために、前記ロジスティック回帰分類モデルを訓練するための機械学習技術を実施することと、を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記訓練することが、
前記プロセッサを用いて、前記薬剤構造を行として、タンパク質を列として、前記分子結合スコアを特徴として表すデータを含む、第１の特徴マトリクスを取り入れることと、
前記プロセッサによって、前記薬剤構造のそれぞれと薬物有害反応（ＡＤＲ）との間の関係をマッピングすることと、
前記プロセッサを用いて、各ＡＤＲについて前記薬剤が前記ＡＤＲに関連付けられるかどうかを判定することと、
前記薬剤が前記ＡＤＲに関連付けられる場合に、第１のバイナリ値に従って薬剤とＡＤＲの対を分類すること、および前記薬剤が前記ＡＤＲに関連付けられない場合に、前記薬剤を第２のバイナリ値に分類することと、
前記プロセッサを用いて、薬剤を行として、ＡＤＲを列として含むバイナリ・ラベル・マトリクスを取り入れることと、
前記第１のマトリクスおよび前記第２のマトリクスを用いて、前記分子ドッキング・スコアを特徴として用いて、各ＡＤＲについて前記ロジスティック回帰分類モデルを開発することと、を含む、請求項５または６に記載の方法。
【請求項８】
特定のＡＤＲについての各ロジスティック回帰分類モデルが、薬剤構造が前記特定のＡＤＲに関連付けられる信頼スコアを予測するために使用される、対応するロジスティック回帰関数を含み、前記訓練することが、
前記プロセッサによって、特定のＡＤＲ予測によって示される１以上のタンパク質標的に関連付けられた複数の対応する分子ドッキング・スコアの重み寄与を示す係数のセットを、対応するロジスティック回帰関数について生成することをさらに含む、請求項５、６、または７に記載の方法。

【請求項９】
分類モデルについて、前記重み寄与を示すロジスティック回帰関数の生成された前記係数のそれぞれの絶対値を取得することと、
前記分類モデルに対する最大寄与を有する標的タンパク質を示す最大重み寄与体を識別することと、
前記分類モデルに対する最大寄与を有する前記標的タンパク質から、前記特定のＡＤＲ予測に関連するタンパク質メカニズムの種類を識別することと、によって、
予測されるＡＤＲの根本原因を判定することをさらに含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
予測された前記ＡＤＲの原因の基礎となる標的タンパク質との相互作用を回避するために前記薬剤構造を修飾することをさらに含む、請求項１ないし９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
薬剤についての薬物有害反応を自動的に予測するシステムであって、
少なくとも１つのメモリ記憶デバイスと、
前記少なくとも１つのメモリ記憶デバイスに動作可能に接続された１以上のハードウェア・プロセッサと、を備え、前記１以上のハードウェア・プロセッサが、
薬剤構造に関連付けられたデータを受信し、
前記薬剤について複数の薬剤標的間相互作用特徴を計算し、前記薬剤標的間相互作用特徴のそれぞれが、前記薬剤構造と複数の固有の高分解能標的タンパク質構造のそれぞれとの間のものであり、
対応する１以上の既知の薬物有害反応（ＡＤＲ）に関連付けられた１以上の分類モデルを実行し、
前記１以上の分類モデルを用いて、前記薬剤および１以上の既知のＡＤＲが関与する前記薬剤標的間相互作用特徴に基づいて、１以上のＡＤＲを予測し、
予測された前記１以上のＡＤＲを示す出力を生成するように構成される、システム。
【請求項１２】
プロセッサに、請求項１ないし１０のいずれか一項に記載の方法の各ステップを実行させるためのプログラム。
【請求項１３】
プロセッサに、請求項１ないし１０のいずれか一項に記載の方法の各ステップを実行させるためのプログラムを記憶したコンピュータ可読記憶媒体。