



創薬機構

創薬機構化合物ライブラリー

コピー提供可能なマスタープレート

大分類	プレートカテゴリ	サンプル数	申請書様式番号	Full Library提供順
Validated Library	既存薬	1,721	12	1*
	既知薬理活性物質	2,188		2*
General Library	Core	9,600		3*
	Advanced_Core	22,400		4*
	General_S (大学化合物)	3,644		5
	General_A (構造多様性)	79,864		6
Focused Library	GPCR	9,062		7
	Ion_Channel	3,727		8
	Kinase	6,620		9
	Nucleoside	480		10
	タンパク質間相互作用 (PPI)	10,500		11
	Protease	473		12
General Library	General_B (Core類縁体)	41,388		13**
	General_C (構造不確認※)	21,362		14**
Deposited Library	企業 (小野、第一三共、田辺三菱)	63,046	42~44	
	AMED_PPI_中分子**	74,764	45	

※ 公表には構造決定が必要

※※ 9000/6000/41280/14015/4469サンプル区分

*1~4は順序変更/除外可

**13~14は除外可

複数のカテゴリに分類され、重複して提供するサンプルがごく一部あります。

在庫量が少なく、プレート化していないサンプルなどがあり、円グラフの数字とは必ずしも一致しません。

化合物ライブラリーの構成（2024年3月）

Validated Library

既存薬(医薬品登録歴)と既知薬理活性試薬

Core Library

ライブラリー全体から選択した構造多様な代表9600化合物 ヒット確認用に数個ずつの類似化合物を準備
脂溶性高めの細胞内標的用Core2400個を含む

Advanced Core Library

Core Libraryの次にお勧めしているライブラリー全体から選択した構造多様な22400個

Fragment/Scaffold Library

部分構造候補となる分子量250/350以下の小分子

Focused Library

kinase、GPCR、protease、ion channel、タンパク質間相互作用に対して高ヒット率が期待される化合物セットやnucleoside類縁化合物セット

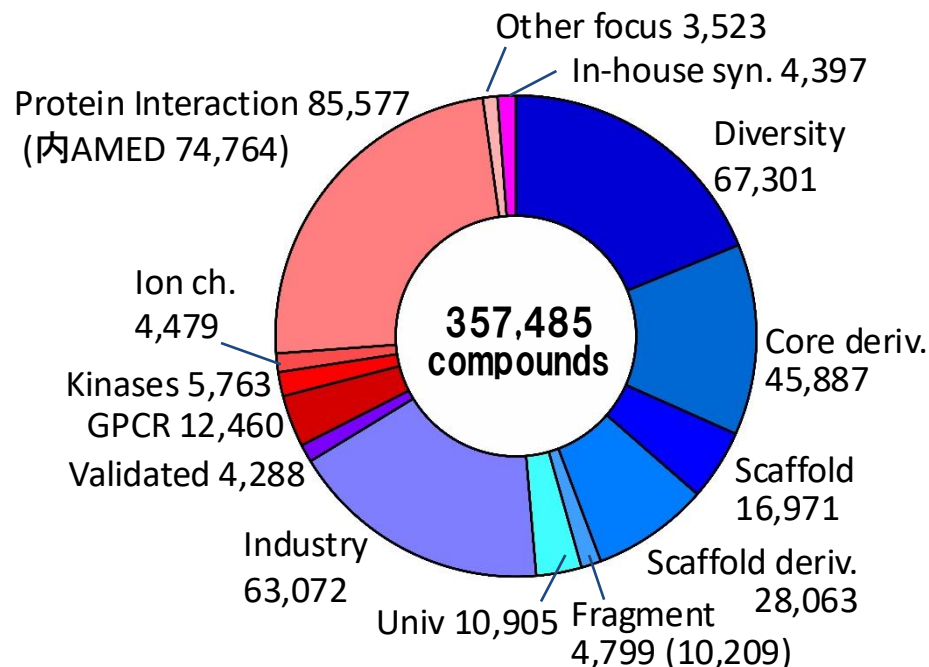
企業化合物 Library

企業との共同研究の早道 構造式の開示制限有

AMED PPI 中分子 Library

タンパク質間相互作用阻害剤候補 提供量制限有

タンパク質との親和性が期待できる化合物を市販化合物データベースより忌避構造を除きながら選択後、構造多様性を確保するために化合物の記述子による分類を行い、各代表化合物を収集。大学研究室所蔵のユニークな構造の化合物や市販の天然化合物、天然化合物誘導体、既存薬等も精力的に収集。企業やAMED預託の化合物も取扱い。

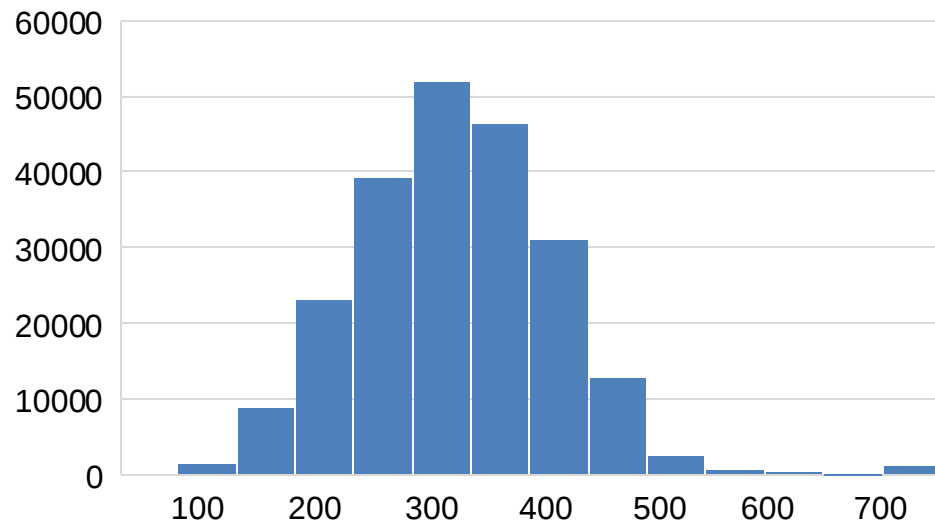


※複数の分類にまたがる化合物はいずれかに分類
Fragmentは実際10,209個保有

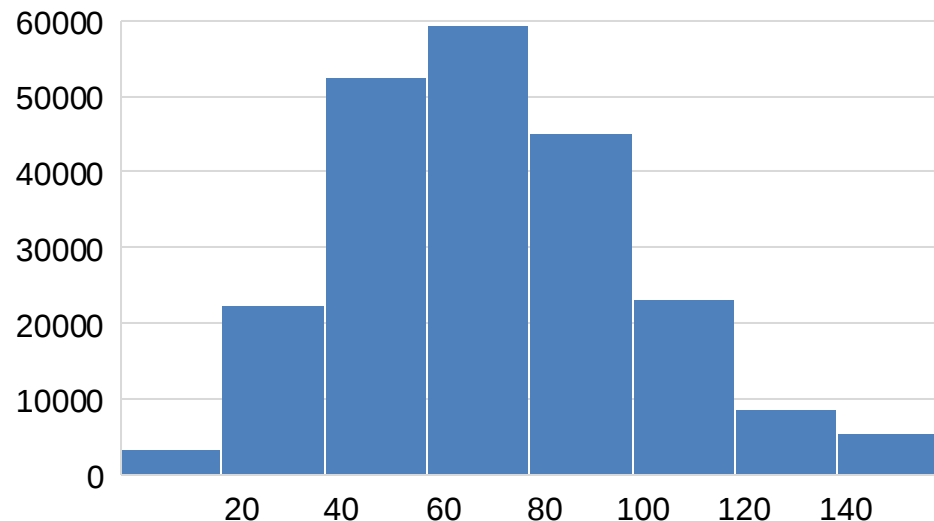
寄託品を除く約22万サンプルの物性値分布

2020年
集計

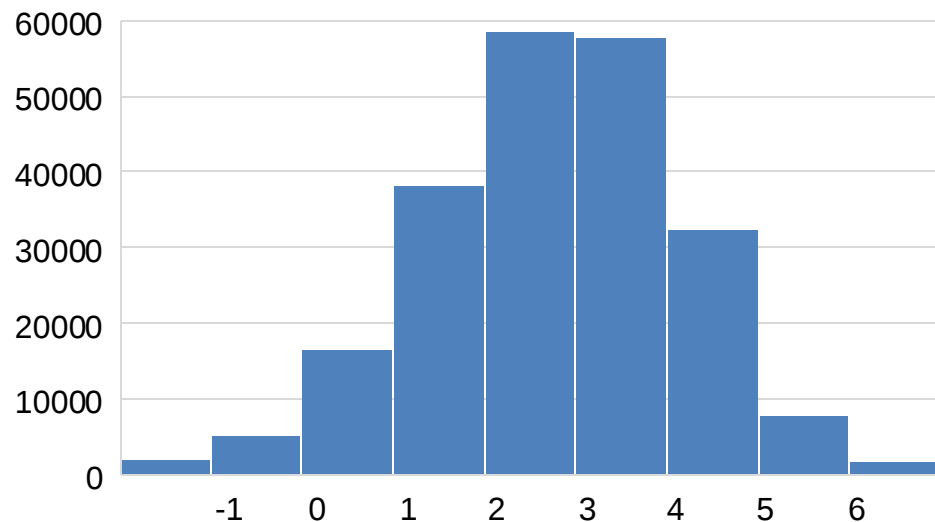
平均分子量 339



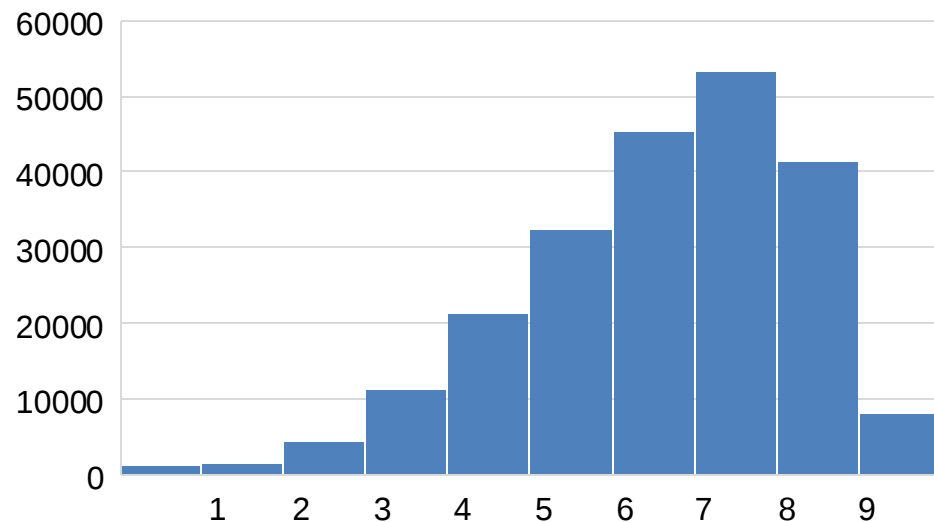
平均TPSA 74



平均SLogP 2.8



平均QED 0.66 (Ro5 violation 1.6%)



化合物データベースと化合物検定

Symyx Icentris 3.2

Search Information

CBRI_COMP_001_3

Query Browse

Fields History

View by: CBRI_COMP_MOL

Chemical Structure: OC(=O)Nc1ccc(O)cc1

FORMULA: C10H13NO3
MW_WITHS: 195.2151

Assay_data [Other_data] [Plate_data]

TARGET_TYP	TARGET_NAM	ASSAY_NAME_SHORT	R_T	TYF	R_UNI	VALUE	CON	C_UNI	PLAC	RESULT_DAT
Enzyme		_004	97	2	uM	20100218				
Enzyme		_202	T/C	%	110	2	uM	20100218		
Enzyme		_TypeR	T/C	%	100	2	uM	20100218		
GPCR		NMP	T/C	%	100	5	uM	20091203		
Enzyme		-1	T/C	%	102.47	10	uM	20080825		
Enzyme		-1	T/C	%	90.03	10	uM	20080825		

Assay_Detail

ASSAY_NAME_SH: _004

DETECTION: Luminescence

DESCRIPTI: [blurred]

KEYWORDS: [blurred]

化合物情報の一元管理

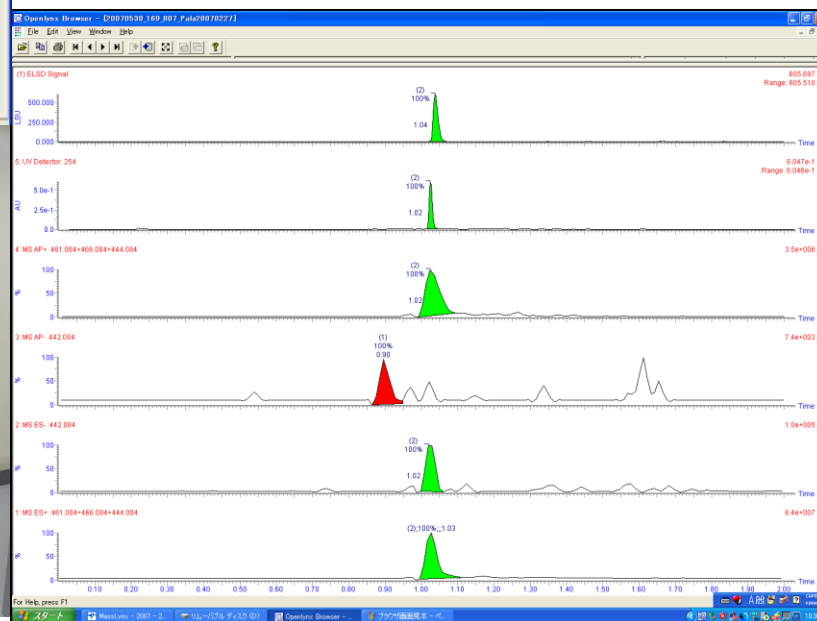
化合物に関する種々の情報をオラクルに格納し、データベース化。

LC-MSによる化合物の同定

全ての化合物をLC-MSで分析し、そのデータをデータベース化。

UV及びELSによる純度測定

LC-MSでは6種の検出モードで解析を行っている。

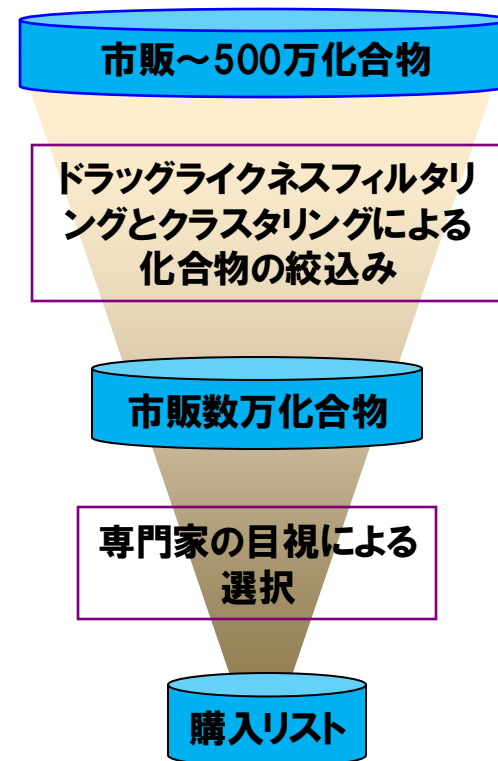
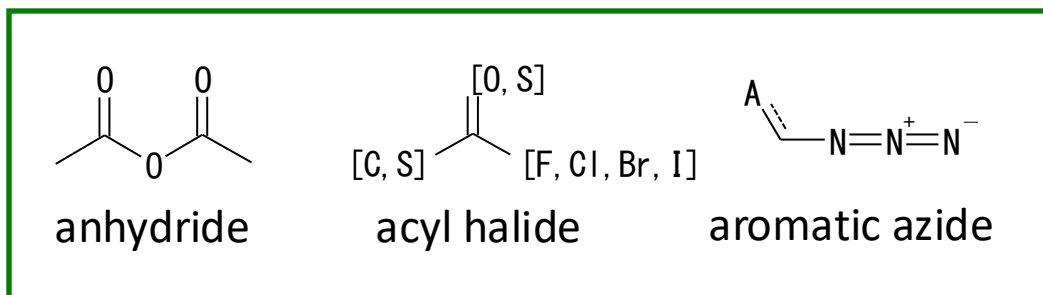


多様性志向の化合物選択

将来の未定標的分子に備えるため、 化合物の多様性を確保した

生物活性が期待される化合物空間
忌避構造によるフィルタリング
物性値、部分構造によるクラスタリング
代表化合物の選択

忌避構造の例

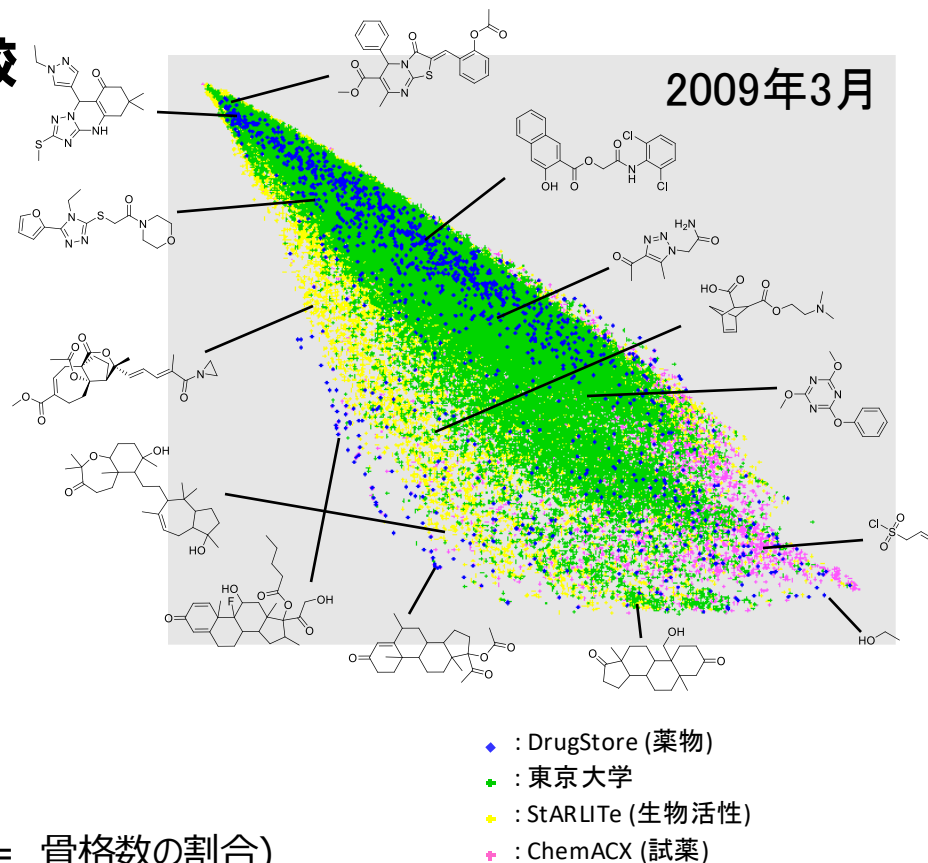


収集化合物の多様性評価

ケミカルスペース（化合物空間）比較

10⁶⁰個とも言われる
バーチャルな低分子化合物の
理論的な組合わせ数

化合物の性状を示す記述子を
座標にしてプロット



骨格数比較（2009）

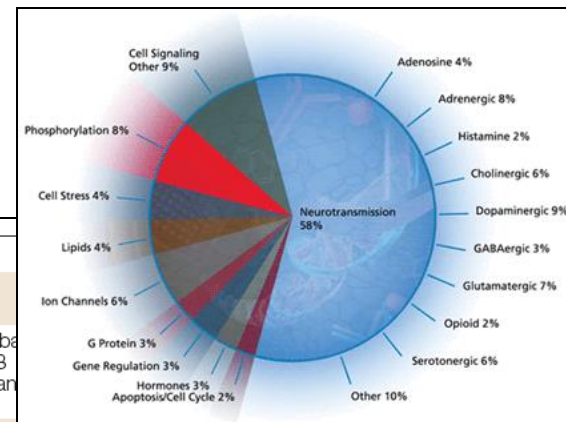
データベース	骨格数	(/ 化合物数 = 骨格数の割合)	
UTokyo2008	71,330	(/ 142,731 = 50.0%)	
DrugStore™	721	(/ 1,225 = 58.9%)	
StARLite™ *	109,745	(/ 391,200 = 28.1%)	*現ChEMBL
ChemACX™	57,967	(/ 333,789 = 17.4%)	
Supplier	744,508	(/ 4,231,876 = 17.6%)	

骨格数計算: Xu, J. Med. Chem., 2002, 45, 5311

既知活性化合物とoff patent医薬品からなるライブラリーで、アッセイ系の検証や既知活性物質のrepositioning (repurposing)に利用

- LOPAC 1280 (Sigma-Aldrich)
- Prestwick Chemical Library (Prestwick Chemical)

Table 1 Repositioned antidepressant drugs			
Generic (MOA)	Original indication (trade name; originator)	New indication (trade name; repositioner)	Comments
Bupropion (enhancement of noradrenaline function)	Depression (Wellbutrin; GlaxoSmithKline)	Smoking cessation (Zyban; GlaxoSmithKline)	Approved as Wellbutrin for depression in 1996 (REF. 39) and as Zyban for smoking cessation in 1997 (REF. 39). Worldwide sales in 2003 for Wellbutrin were US \$1.56 billion and US \$125 million for Zyban.
Dapoxetine (SSRI)	Analgesia and depression (N/A; Eli Lilly)	Premature ejaculation (N/A; Johnson & Johnson)	Currently in Phase III. If approved, it would be the first approved agent for premature ejaculation. Peak sales are projected to reach US \$750 million ⁴² .
Duloxetine (NSRI)	Depression (Cymbalta; Eli Lilly)	Stress urinary incontinence (Duloxetine SUI; Eli Lilly)	Simultaneously in development for depression and SUI. Projected worldwide peak sales are US \$800 million in SUI and US \$1.2 billion in depression ⁴³ .



LOPAC 1280

Core Library

標的あるいは類縁のタンパク質立体構造や既知リガンド情報があれば、インシリコ技術によりFocused Library作成が可能であるが、それが不可能な場合にはランダムスクリーニングとなる。しかし、通常アカデミアでは人手、費用、方法の面からスクリーニング可能サンプル数が制限される。そこで、数百～数千の単位で提供できる1万種以内の厳選代表化合物グループであるCore Libraryを作成した。



選択方法:

- ・現有の化合物に対し、忌避構造条件や物性条件をよりDruglikeに設定し、厳選
- ・活性報告のある化合物に類似の化合物(活性フォーカス)と全くのランダム選択化合物の双方を構造多様性を考慮しつつ混在

特長:

- ・80化合物のセットの倍数となっているので、提供数の調整が行える
- ・予めマスタープレート化しているので、迅速に提供できる
- ・Core化合物それぞれに類似化合物を予め用意し、ヒット時に迅速な検証・展開を可能とする
- ・アッセイデータが特定化合物に集中して収集される
- ・アッセイデータ検証で、化合物を随時置き換え、Core Libraryを進化させる

Advanced Core Library

Core、Validated以外のFull Libraryサンプルから
下記条件を満たすサンプルを選択し、化合物構造で
clustering後、HGP創英角ゴシックUB代表化合物22400
サンプルを選定

LCMS純度 $> 80\%$

サンプル在庫量 $> 1 \text{ mg}$ または $> 300 \mu\text{L}$

Rule of 5を満たす

分子量 200~500

SlogP $-3 \sim 5$

TPSA < 130

LogSw > -5

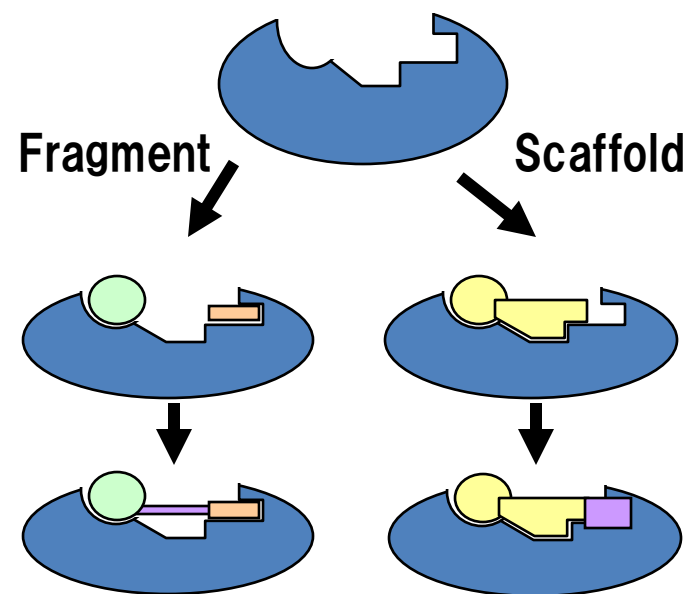
PAINS substructure 含まず

Frequent hit サンプルではない

Fragment LibraryとScaffold Library

- ・ 制御化合物のパーツ(部分構造)を収集
- ・ タンパク質の立体構造を基に、パーツの組み合わせ、展開により制御化合物を創製

	Fragment	Scaffold
分子量	~250	250~350
結合検出方法	物理化学的 測定(X線、 NMR、SPR)	生化学的 測定も可能
評価濃度	100~1000 μM	数10~ 200 μM

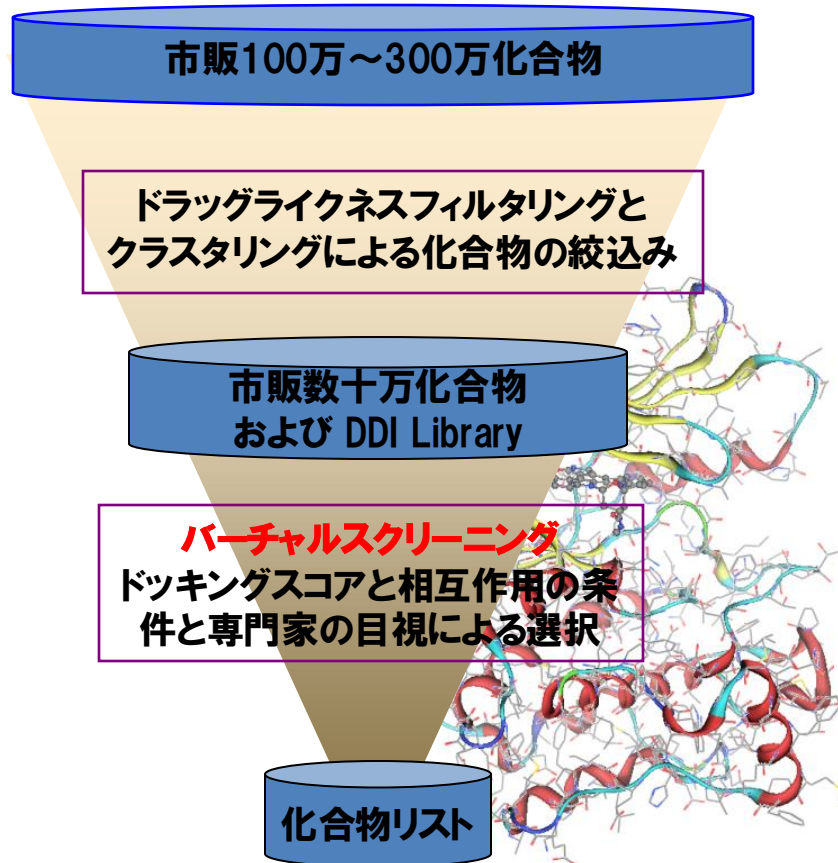


Focused Library

インシリコアプローチによる制御化合物創製技術

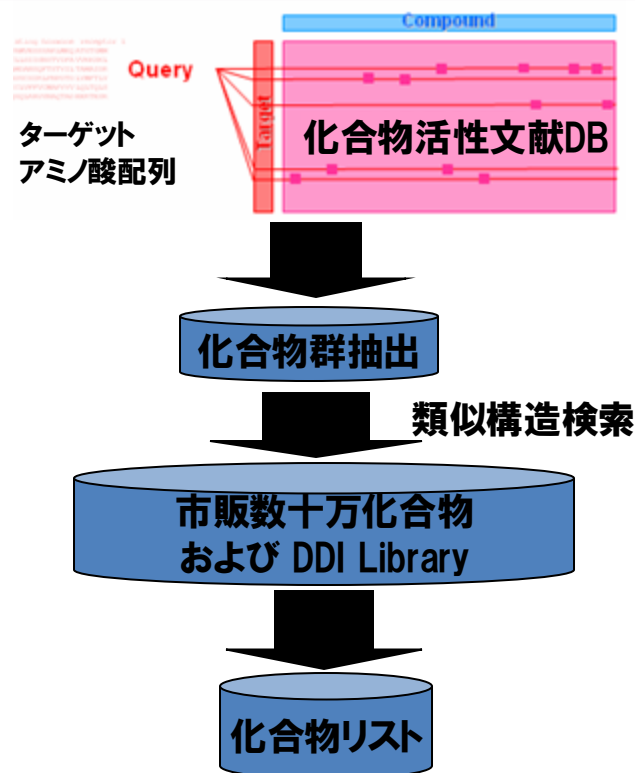
目標：ターゲットタンパク質の立体構造に基づくインシリコスクリーニング法又は高精度のリガンドスクリーニング法により、ヒット率を高めて制御化合物の探索を実施する。

ターゲットの立体構造情報が**ある**場合



ターゲットの立体構造情報が**ない**場合

ターゲットとそのホモログの既知阻害化合物に類似した構造を化合物データベースから選抜する



企業寄託化合物

プレスリリース
2014年7月9日

化合物



アカデミア創薬の開発初期からの「産」と「学」の連携

小野薬品工業株式会社の寄託化合物ライブラリーサンプル提供開始について

平成 26 年 7 月 9 日

東京大学創薬オープンイノベーションセンター

このたび東京大学創薬オープンイノベーションセンターは、小野薬品工業株式会社より独自の化合物サンプルの提供を受け、それらの化合物サンプルを、同センターが管理する 21 万超の大型化合物ライブラリーに、産業界への橋渡しによりスムーズなスクリーニング用化合物群として新たに加えることになりました。アカデミアにおける創薬研究のスタート時点から「産」と「学」が連携することになります。これにより、アカデミア研究者が使用可能な良質な化合物サンプルの種類が増え、実用的な創薬研究に結びつく可能性が一段と高まります。

東京大学創薬オープンイノベーションセンターは、ここ数年にわたり化合物ライブラリーを管理・運営し、創薬スクリーニング（新薬の候補となる化合物を選び出すこと）を希望する全国の研究者（主としてアカデミア研究者）に化合物を提供し、これまでアカデミアでは行うことができなかった大規模スクリーニングによる活性化化合物の探索を支援してきました。

今国会で「健康・医療戦略推進法」及び「独立行政法人日本医療研究開発機構法」が成立し、これにより創薬を含む健康・医療に係る産業を戦略的な重要課題であるとの大方針が国の内外に示されました。基礎研究において世界的に優れた成果が出ているにもかかわらず、実用化に結びついていないという課題が以前からあり、オープンイノベーションによる創薬シーズの創出が、この課題克服で期待されています。このたび創薬研究の基盤となる化合物の異なる高密度の産学官の連携が行われることになりま

これらの委託化合物ライブラリーの利用を希望する研究者に、当センターより提供を開始する予定ですので、当センターまでお問い合わせ



2014 年 7 月 9 日

小野薬品工業株式会社

各位

東京大学への化合物ライブラリー提供について

小野薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、社長：相良 暁、以下「当社」）は、国立大学法人東京大学（本部：東京都文京区、総長：濱田 純一、以下「東京大学」）との間で、同大の創薬オープンイノベーションセンターに当社独自の化合物ライブラリーの提供についての契約を締結いたしましたのでお知らせいたします。

東京大学では、ここ数年にわたって、創薬オープンイノベーションセンターが管理する 21 万超の大型化合物ライブラリーから、全国の研究者（主としてアカデミア研究者）にサンプルを提供し、これまでアカデミアでは行うことができなかった大規模スクリーニングによる活性化化合物の探索を支援してきました。

この創薬オープンイノベーションセンターの化合物ライブラリーに、当社独自の化合物サンプルを、日本国内の大学又は公的研究機関の研究者が実用的に活用する化合物サンプルを使用することが可能となり、産学が連携したオープンイノベーションを採用することによって、将来の医薬品候補化合物の開発・事業化につ

の利用を希望する研究者の皆さまには、準備ができ次第、当センターより提供を開始される予定です。

以上

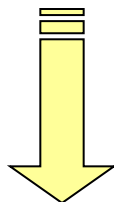
< 本件に関する問い合わせ先 >
小野薬品工業株式会社 広報室
TEL : 06-6263-5670
FAX : 06-6263-2950



General Libraryの構築

選択サプライヤ + 大学化合物 (Univ)

≈ 700万化合物

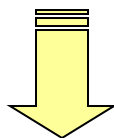


構造ユニーク ≈ 400万化合物

忌避構造含有化合物の削除

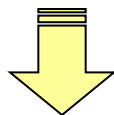
Druglikeness Filtering

構造ユニークで性質の良い化合物DB



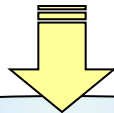
Clustering

多様な化合物



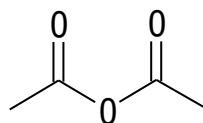
DMSO溶解性、水溶性予測

創薬化学経験者による目視選択

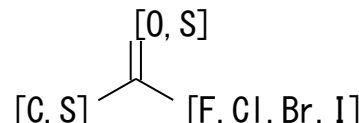


General Library

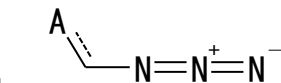
忌避構造の例



anhydride



acyl halide

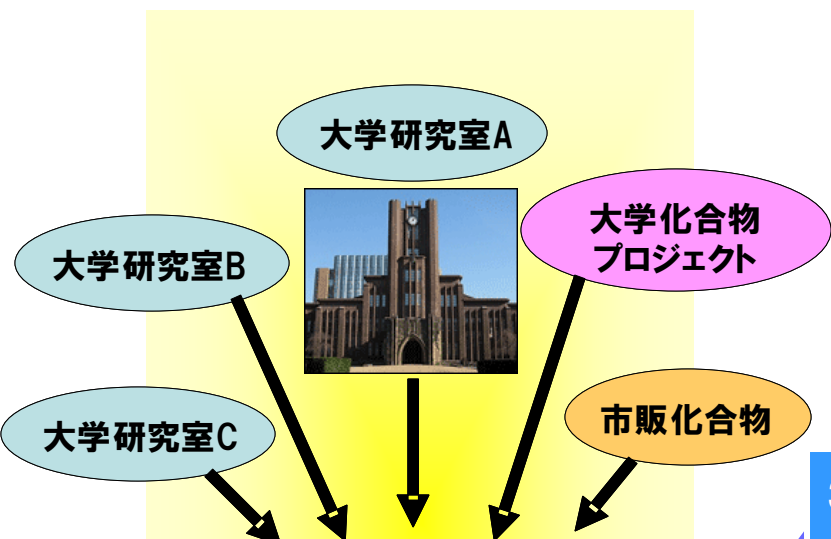


aromatic azide

質の高い化合物ライブラリーとは

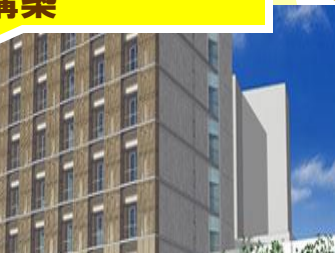
- ・目的に応じたヒット化合物が見つかりやすい
- ・多数の標的に対応できる化学構造多様性
- ・構造最適化しやすい
- ・化合物の純度の確保/明確化
- ・公知情報やアッセイデータとの紐付き
- ・汎用されるサブセットを含有

機構概念図

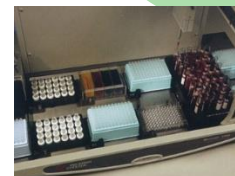


- ・化合物ストレージ(保管)システム
- ・化合物(購入/外注)
- ・分析機器(化合物構造確認・純度検定)
- ・化合物管理システム
- ・フォーカスとライブラリー構築技術

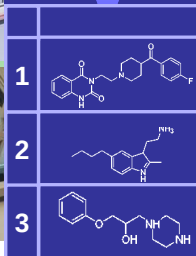
1. 化合物ライブラリーの構築



2. スクリーニングシステムの構築

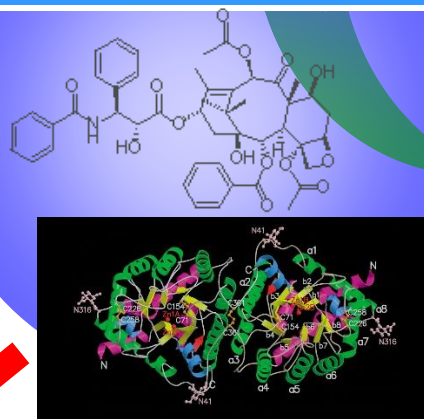


30万~100万化合物
数万~数10万
数千~1万

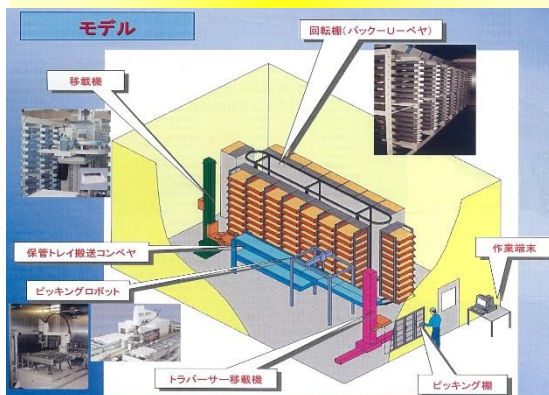


ウェットスクリーニング
インシリコ予想技術

3. 最適化技術の構築



- ・フラグメント化合物
- ・最適化有機合成技術



化合物ライブラリー

知財