

令和 3 年 5 月 5 日現在

機関番号：34419  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2018～2020  
課題番号：18K06805  
研究課題名（和文）リアルワールドデータによるドラッグ・リポジショニング・シグナル検出方法の開発  
  
研究課題名（英文）Development of drug repositioning signal detection method using real-world data  
  
研究代表者  
高田 充隆（Takada, Mitsutaka）  
  
近畿大学・薬学部・教授  
  
研究者番号：00434853  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ジゴキシンとがんとの関連について、有害事象自発報告データベースと大規模レセプトデータベースを用い、Disproportionality analysisおよびSymmetry analysisでシグナル検出を行った結果、胃がん、大腸がん、前立腺がん、血液のがんでドラッグ・リポジショニング・シグナル（DRS）を検出した。得られたDRSについて、BaseSpace Correlation Engineなどの遺伝子発現データベースの解析により、DRSをさらに補強する結果が得られた。リアルワールドデータと遺伝子発現データベースを用いる手法は、DRSの検出に有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
従来の手法を用いる医薬品開発には長期の開発期間と膨大な費用が必要であり、非常に非効率的であることが問題となっている。そこで、すでに実臨床に用いられている既存医薬品について、未知の薬理作用や効果を見出し、新たな医薬品として開発（効能拡大）しようとするドラッグ・リポジショニングが注目されている。しかし、多くの既存医薬品と疾病との組み合わせから、ドラッグ・リポジショニング候補医薬品を絞り込むことは容易でない。今回開発した手法は、候補医薬品を効率よく絞り込むことでドラッグ・リポジショニングの推進に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Disproportionality analysis and symmetry analysis using a spontaneous adverse event reporting database and a large claims database were performed to investigate the relationship between digoxin and cancer. As a result, drug repositioning signal (DRS) was detected for gastric, colon, prostate, and blood cancers. Additionally, analysis of a gene expression database such as BaseSpace Correlation Engine supported the DRS obtained from disproportionality analysis and symmetry analysis. Therefore, the methodology using real-world data and gene expression data were useful for the detection of DRS.

研究分野：薬学

キーワード：リアルワールドデータ ビッグデータ 有害事象自発報告 レセプト ドラッグ・リポジショニング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

従来の手法を用いる医薬品開発には長期の開発期間と膨大な費用が必要であり、非常に非効率的であることが問題となっている。そこで、すでに実臨床に用いられている既存医薬品について、未知の薬理作用や効果を見出し、新たな医薬品として開発(効果拡大)しようとするドラッグ・リポジショニングが注目されている。しかし、多くの既存医薬品と疾病との組み合わせから、ドラッグ・リポジショニング候補医薬品を絞り込むことは容易でなく、候補医薬品を効率よく絞り込む手法が開発できれば、さらにドラッグ・リポジショニングが促進されることが期待できる。一方、近年、有害事象自発報告データベース、レセプトデータベースおよび処方データベースなどの大規模医療データベースが構築されている。これらのデータベースに蓄積されているデータは、リアルワールド、すなわち実際の臨床現場でより一般的な患者から得られたデータであり、実際の医療の結果をより反映していると考えられている。近年、病院情報などの高度の医療情報を含むリアルワールドデータを解析することにより、膨大な資金と時間を要する前向きの大規模臨床試験に匹敵する信頼性の高い結果を得ることができると考えられるようになり(Dahabreh et al., JAMA. 2014, 312:129-30) リアルワールドデータの解析研究が注目されている。また、レセプトデータベース、処方データベースおよび有害事象自発報告データベースなどのリアルワールドデータから未知の副作用のシグナルを検出する各種アルゴリズムが開発され、これらを用いた副作用シグナル検出手法が確立されている。その際、逆のシグナルが得ることがあるが、これについては、特に意味がないとして無視されることが多い。しかし、一方で当該医薬品の新規薬効のシグナルとしての可能性があるとの考えも示されているが、逆シグナルと新規薬効との関連性については明らかではない。有害事象自発報告データを Disproportionality analysis で解析した研究では、上昇した副作用シグナルを低下させる併用薬が当該医薬品の副作用を防止する新規薬効を示すことを報告した研究があるが(Scientific reports. 2016;6:26375) 逆シグナルそのものが当該医薬品の新規薬効の可能性を示すか否かの研究はない。また、同様にレセプトデータベースおよび処方データベースの Symmetry analysis による解析で得られた逆シグナルが、当該医薬品の新規薬効の可能性を示すかどうかを検証した研究はない。

### 2. 研究の目的

リアルワールドデータとしての有害事象自発報告データベース、レセプトデータベースおよび処方データベースを用いた医薬品の安全性に関する研究は数多く実施されている。しかし、これらのデータベースをドラッグ・リポジショニング研究に応用する研究はまだほとんど実施されていない。今回の研究では、有害事象自発報告データベース、レセプトデータベースおよび処方データベースなどの大規模医療データベースの統合的解析によるドラッグ・リポジショニング・シグナルの検出手法の開発を目指す。本研究は、既存医薬品の新たな作用や効果を、リアルワールドデータとしての大規模医療ビッグデータを解析することにより積極的に探索し、より効率的なドラッグ・リポジショニングを推進しようとする独創的な研究である。

### 3. 研究の方法

(1) 有害事象自発報告データベースおよびレセプトデータベースの逆シグナルの共通性の確認

有害事象自発報告データベースの Disproportionality analysis で得られる逆シグナルとレセプトデータベースの Symmetry analysis で得られる逆シグナルの共通性を確認する。対象医薬品として、循環器用薬、抗精神病薬、消化管用薬および抗アレルギー薬などを対象とし、疾患としては消化管炎症性疾患、認知症、がんなどの各種疾患を対象とし、これらの組み合わせについて検証する。

#### 1) 使用するデータベース

有害事象自発報告データベース

米国 FDA が公開する有害事象自発報告データベース (FAERS)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が公開する医薬品副作用データベース (JADER)、カナダの Canada vigilance adverse reaction online database など

レセプトデータベース

JMDC が提供するレセプトデータベース (JMDC レセプトデータベース)

処方データベース

日本医療情報研究所が提供する処方データベース (JMIRI 処方データベース)

#### 2) 適用するシグナル検出アルゴリズム

Disproportionality analysis (有害事象自発報告データベース)

Reporting odds ratio (ROR)、Information component (IC)

Symmetry analysis (レセプトデータベース、処方データベース)

Event sequence symmetry analysis (ESSA)、Prescription sequence symmetry analysis (PSSA)

#### 3) 対象とする医薬品および疾患

## 医薬品

循環器用薬、抗精神病薬、消化管用薬、抗アレルギー薬など

## 疾患

潰瘍性大腸炎、クローン病等の消化管炎症性疾患、認知症、各種がんなど

### (2) 逆シグナル網羅的探索システムの開発

レセプトデータベースおよび処方データベースを対象に、ドラッグ・リポジショニング・シグナルを効率的かつ網羅的に検出するシステムの開発を行う。開発したシステムについて、データマイニングソフトウェアである NTT 数理システムの Visual Mining Studio を用いた検出結果との比較を行い、検出シグナルの検証を行う。

### (3) 検出されたドラッグ・リポジショニング・シグナルに関する薬理的文献調査

検出された逆シグナルについて、基礎および臨床の文献調査を行い、薬理的裏付けの有無について確認する。新規薬効シグナルおよび薬理的文献調査の結果から、ドラッグ・リポジショニング候補医薬品を同定する。

## 4. 研究成果

(1) 抗不整脈薬であるアミオダロン (AMD) は、間質性肺炎、肝障害、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症などの様々な重篤な副作用を発現することが知られている。その発症機序やリスク因子は不明な点が多いが、いくつかの先行研究において AMD が誘発する酸化ストレスやミトコンドリア機能障害が様々な副作用の発症に関わっていると報告されている。一方、糖尿病治療薬であるピグアナイド系薬剤のメトホルミンは、酸化ストレスを低下させる作用を有することが報告されており、メトホルミンの併用が、AMD によるこれらの副作用の発症リスクを低減する可能性があると考えられた。そこで、米国 FDA が公開する有害事象自発報告データベース (FAERS) を用い、Disproportionality analysis によるシグナル検出を行い、メトホルミンの併用が AMD のこれらの副作用発現リスクにどのように影響するかについて検討した。その結果、AMD 服用患者における間質性肺疾患は、メトホルミンの併用により発症リスクが低減される可能性が示唆された。また、メトホルミンの服用は AMD のみならずその他の薬剤による間質性肺疾患の発症リスクについても低減させる可能性があることが示唆された。

これらの成果をまとめ、「Inverse Association between Metformin and Amiodarone-Associated Extracardiac Adverse Events」を Int J Med Sci, 2020; 17:302-309.として公表した。

(2) 強心配糖体であるジゴキシンとがんとの関連について、米国 FDA の有害事象自発報告データベース (FAERS) と JMDC レセプトデータベースを用い、それぞれ Disproportionality analysis および Symmetry analysis で検討し、胃がん、大腸がん、前立腺がん、血液のがんでドラッグ・リポジショニング・シグナルを検出した。さらに、BaseSpaceCorrelation Engine (Illumina Inc., CA, USA) および Connectivity Map などの遺伝子発現データベースを用い、得られたドラッグ・リポジショニング・シグナルを遺伝子発現の観点から検証した。その結果、ジゴキシンががんを抑制する可能性をさらに補強する結果が得られた。ジゴキシンについては、すでに in vitro, in vivo および臨床研究においてがんの抑止を示すとのエビデンスがあり、有害事象自発報告データベースおよびレセプトデータベースによるシグナル検出と遺伝子発現データベースの解析を組み合わせる手法がドラッグ・リポジショニング・シグナルの検出に有用であることが示された。今回のリアルワールドデータによるドラッグ・リポジショニング・シグナルの検出と遺伝子発現データベースによる解析を用いる手法の有用性についてさらに検証する必要性が示唆された。

これらの成果をまとめ、「Integrative analysis of clinical and bioinformatics databases to identify anticancer properties of digoxin」を Sci Rep. 9 (1): 16597, 2019.に公表した。

(3) Warfarin と DOAC (direct oral anticoagulants) の骨粗しょう症リスクについて、米国 FDA の有害事象自発報告データベース (FAERS) と JMDC レセプトデータベースを用い、Disproportionality analysis および Symmetry analysis で検討し、性別に関係なく、warfarin では骨粗しょう症リスクの上昇が認められるが、DOAC では認められないことを示した。

これらの成果をまとめ、「Association between oral anticoagulants and osteoporosis: Real-world data mining using a multi-methodological approach」を Int J Med Sci, 2020, 17: 471-479.として公表した。

(4) 逆シグナル網羅的探索システムの開発については、日本医療情報研究所が提供する処方データベース (JMIRI 処方データベース) を対象としたシステム開発を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yokoyama Satoshi, Sugimoto Yasuhiro, Nakagawa Chihiro, Hosomi Kouichi, Takada Mitsutaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Integrative analysis of clinical and bioinformatics databases to identify anticancer properties of digoxin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16597-16607
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-53392-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Sayoko, Hosomi Kouichi, Yokoyama Satoshi, Takada Mitsutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Inverse Association between Metformin and Amiodarone-Associated Extracardiac Adverse Events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 302 ~ 309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/ijms.39342	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama Satoshi, Ieda Shoko, Nagano Mirai, Nakagawa Chihiro, Iwase Makoto, Hosomi Kouichi, Takada Mitsutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between oral anticoagulants and osteoporosis: Real-world data mining using a multi-methodological approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 471 ~ 479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/ijms.39523	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 横山聡, 杉本泰浩, 細見光一, 高田充隆
2. 発表標題 大規模データベースを用いたジゴキシンのドラッグ・リポジショニングに関する検討
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木下佐昌子, 細見光一, 横山聡, 高田充隆
2. 発表標題 害事象自発報告データベースを用いたアミオダロンの心外副作用の発現リスクに経口糖尿病薬が与える影響の検討
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Yokoyama, Yasuhiro Sugimoto, Chihiro Nakagawa, Kouichi Hosomi, Mitsutaka Takada
2. 発表標題 Inverse Association Between Digoxin And Cancers Derived From Clinical And Bioinformatics Databases
3. 学会等名 35th International Conference on Pharmacoepidemiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田充隆
2. 発表標題 医療ビッグデータを活用したドラッグリポジショニング シグナルの検出
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------