

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24700300

研究課題名(和文) 医薬品の適応拡大に向けた研究：複数の疾患に使用することのできる医薬品の特徴解析

研究課題名(英文) Toward identifying principles in drug repositioning: analyses of poly-indication drugs

研究代表者

森田 瑞樹 (MORITA, Mizuki)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：00519316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：適応拡大が可能となる薬剤と疾患の組み合わせを発見するための一般的な知見を見出すことを目的とし、現在国内で使用されている全処方薬を対象とした解析を行った。複数の疾患に使用することができる薬剤の分析から、同一の薬剤を使用することができる疾患の分布、同一の疾患に使用することができる薬剤の分布、同一の薬剤を使用することができる疾患および疾患群の組み合わせの傾向と特長、多くの疾患に使用することができる薬剤の傾向と特徴、のそれぞれを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Aiming at identifying principles and rules allowing drug repositioning, characterizations of all drugs currently prescribed in hospitals in Japan were performed. The following major points were explored in this study: the distribution of diseases that the same drug can be applied to, the distribution of drugs that can be used in the same disease, the characterization of disease combinations that the same drugs can be applied to, and the characterization of drugs that can be applied to many diseases.

研究分野：医療情報学

キーワード：治療薬 適応拡大

## 1. 研究開始当初の背景

近年注目を集めている創薬の方法論の一つとして適応拡大 (drug repositioning) がある。適応拡大とは、狭義には、既にある疾患に対して用いられている医薬品を、別の疾患に対しても使用できるようにすることである。適応拡大はアイデアとしては新しくないが、新薬の開発が停滞している現況を打破するための方法論として近年注目されるようになった。適応拡大は創薬全般に用いることのできる方法論であるが、医薬品開発の初期段階におけるコスト (新規リード化合物の探索と最適化、安全性検査など) を抑えられるという観点から、アカデミアにおける創薬や希少疾患用の医薬品開発の方法論として望ましい性質を有している。

適応拡大が可能となる医薬品と疾患の組み合わせは、これまでは、現場の医師たちによる観察や偶然の発見、臨床試験における想定外の結果などから発見されてきた。近年はマイクロアレイなどを利用した大規模な実験による前向きなアプローチが可能となっているが、しかし現状では、どのような医薬品がどの疾患に適応拡大できるかについて、広く使える知見や方法論はまだ十分に確立されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、適応拡大が可能となる薬剤と疾患の組み合わせを発見するための一般的な知見を見出すことである。

このために、既存の薬剤のうち複数の疾患に使用することができるものを分析し、同一の薬剤使用することができる疾患間の類似度の分布、同一の薬剤を使用することができる疾患群の組み合わせの特徴と傾向、類似度の低い疾患同士でも使用できる薬剤の特徴と傾向、それらの疾患の特徴と傾向、などを

明らかにすることを目指した。

## 3. 研究の方法

複数の疾患に使用することのできるすべての医薬品を分析し、それらの疾患、薬剤、その組み合わせのそれぞれで共通して見られる特徴と傾向を解析した。具体的には、解析に必要なプログラムの開発および国内で認可されているすべての薬剤を利用した解析を行った。

### (1) 疾患同士の距離計算

後の類似疾患群の解析に利用することを前提に、臨床症状および階層分類に基づいた疾患の解析を行うためのソフトウェアの開発を行った (文章の記述に基づいた疾患の類似度の計算、薬剤および疾患のそれぞれの階層分類を利用した類似度の計算)。

### (2) 心不全治療薬の解析

心不全治療薬における薬剤-疾患のネットワーク解析を行い、複数の疾患に使用できる医薬品の特徴について解析を行った。

### (3) 全処方薬の解析

日本で処方されているすべての薬剤 (化合物に基づいた約 1 万 8 千種類) について薬剤-疾患のネットワーク解析を行い、複数の疾患に使用することのできる医薬品の特徴について解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 疾患同士の距離計算

カルテや医療辞書など、疾患について記述された文章を利用した疾患同士の類似度を計算するソフトウェアを開発した。本ソフトウェアは書き手による表記のゆれを吸収して解析ができるように工夫がされている。ま

た、薬剤および疾患の階層分類を利用した薬剤同士および疾患同士の類似度を計算するソフトウェアを開発した。

### (2) 心不全治療薬の解析

心不全治療薬は薬剤としては 45 剤、それらが適応できる疾患は 285 疾患であった。薬剤あたりの適応疾患の数および疾患あたりの薬剤の数は、いずれもべき分布に従っていた。適応症が多い薬剤（多適応薬）と少ない薬剤（少適応薬）の比較からは、生体内ターゲットに差異は見られなかったものの、薬剤の種類として多適応薬には降圧薬の割合が高く少適応薬には利尿薬の割合が高いこと、作用機序として多適応薬には拮抗薬の割合が高く少適応薬には作動薬の割合が高いこと、などが示唆された。

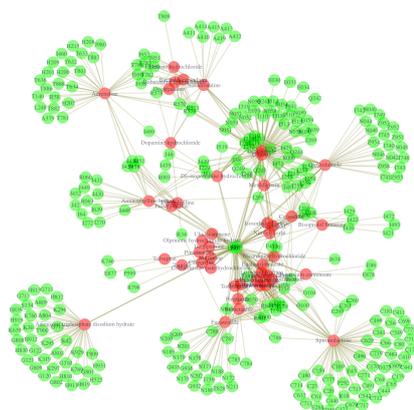


図 1. 心不全治療薬と適応症の 2 部グラフ  
(赤丸：心不全治療薬，緑丸：適応症)

### (3) 全処方薬の解析

全処方薬を対象にした解析においても、薬剤ごとの適応疾患の数はべき分布に従っており、最も多くの疾患に使用できる薬剤（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム）では 239 の疾患に対して使用が可能であり（疾患全体の約 1%）、150 疾患を超えるものが 7 薬剤、100 疾患を超えるものが 15 薬剤あった。

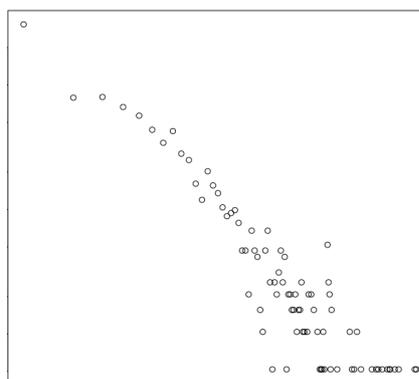


図 2. 薬剤ごとの適応疾患数の分布（両対数グラフ）

一方、疾患あたりの薬剤の数もまたべき分布に従っており、最も多くの薬剤が使用できる疾患（部位不明の表在損傷）では 186 の薬剤が使用可能であり（薬剤全体の約 1%）、100 薬剤を超えるものが 14 疾患あった。

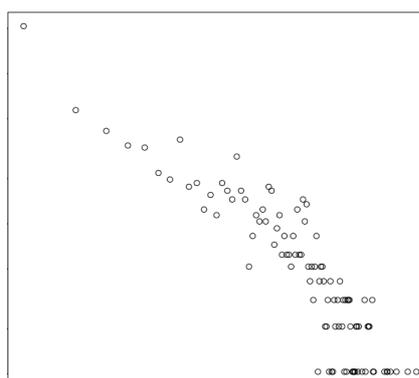


図 3. 疾患ごとの使用可能薬剤数の分布（両対数グラフ）

同じ薬剤が使用できる疾患の組み合わせの約 7 割は異なる疾患群に属する疾患同士であり、最も多かった組み合わせは腫瘍-皮膚疾患である。各疾患群ごとに、どの疾患群との組み合わせが多いかを見ると、多くの薬剤は同一の疾患群内での組み合わせが多く、特に、新生物と精神疾患では疾患群内の組み合わせが圧倒的に多かった。一方で、目、耳、妊娠の各疾患群に使用できる薬剤では同一疾患群内での組み合わせは少なかった。

各薬剤の ATC 分類のエンリッチメント解析

の結果、適応症の多い上位 10%の薬剤には、抗感染症薬（抗菌薬）、感覚器（眼科用薬、耳科用薬）、皮膚科用薬（皮膚科用製剤、抗ニキビ製剤）、口腔科用製剤、鎮吐薬・制嘔吐薬、が有意に多く見られた。上位はほとんどがステロイド薬、GPCR のアゴニスト・アンタゴニスト、抗感染症薬（抗生物質・抗菌薬）であり、それ以外には COX 阻害薬、抗腫瘍薬、鎮痛・鎮痒・収斂・消炎薬などが多く見られた。これらに分類されないものとしては、抗アルドステロン性利尿薬、血液凝固阻止薬、血液凝固薬、解熱鎮痛消炎薬、転移酵素阻害薬が見られた。これらは、薬剤の効能効果が汎用的であるため（鎮痛、抗炎症、利尿作用など）様々な疾患に効果がある薬剤（GPCR のアゴニスト・アンタゴニスト、COX 阻害薬、抗アルドステロン性利尿薬）、作用機序に由来する様々な効能効果のために適応症が多い薬剤（ステロイド薬、イオンチャネルのアゴニスト・アンタゴニスト）、疾患の特性（同じ原因が多くの疾患を引き起こす）によって多くの適応症が登録されている薬剤（抗感染症薬）に分類された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 6 件）

なし

〔学会発表〕（計 10 件）

① 森田瑞樹，篠原恵美子，宮部真衣，荒牧英治，受診理由のコーディング支援ツールの開発，第 32 回医療情報学連合大会，2012 年 11 月 15 日，朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

〔図書〕（計 0 件）

なし

〔産業財産権〕（計 0 件）

なし

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

森田 瑞樹 (MORITA, Mizuki)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00519316