

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590185

研究課題名(和文) データマイニング技術でヒトにおける医薬品の安全性を予測し得るか？

研究課題名(英文) Data-mining approach for prediction of the drug safety in humans

研究代表者

山内 あい子 (Yamauchi, Aiko)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：30122253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品の有害副作用情報を薬物の物理化学的性質をもとに、定量的構造活性相関解析(QSAR)や機械学習(サポートベクターマシン、SVM)などのデータマイニング技術を用いて解析し、in silicoでヒトにおける医薬品の安全性を予測しうるか否かについて検討した。その結果、ヒトにおける薬物の母乳移行性や胎盤通過性のQSAR予測が可能であること、SVMにより種々薬物毒性のヒトでの発現の有無を予測できることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate whether the data-mining approach is useful for predicting the drug safety in humans, or not. The results showed that the drug transfer into breast milk and placental drug transfer in human were significantly predicted by the quantitative structure activity relationship (QSAR) models. The SVM method was revealed to be one of highly effective tools for classifying human toxicities of drugs into positive or negative, in silico.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：医薬品安全性情報 データマイニング ヒト毒性予測

## 1. 研究開始当初の背景

現代医療の中で薬物療法の重要性は高まるばかりであるが、一方で、医薬品開発段階では予期できなかった有害副作用によって市販後に悲惨な薬害が発現することがある。そこで、薬害予防を究極の目的として、医薬品安全性情報を収集し、最新の情報科学的手法によりヒトに対する薬物の安全性を解析・予測することができれば、効率的な創薬や臨床での医薬品適正使用を図る上で極めて重大な意味を持つ。

近年、膨大なデータから新たな知を発見するため様々な進化論的計算手法によるデータマイニング技術が開発されている。これらのデータマイニング手法を、莫大な経費を要する「創薬」や、薬害を防ぎつつ新たな薬効を見出すための「育薬」へ導入することは、新しい情報医療薬学分野に課せられた重要な研究テーマである。しかし、実験動物ではなく、「ヒト」で発現した医薬品の有害副作用情報を対象とする *in silico* での総括的解析研究は、国内外でも未だ十分に行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、ヒトで報告された医薬品副作用情報に焦点を当て、化合物分子の物理化学的性質を併せた情報をもとに、種々のデータマイニング技術を用いて、ヒトにおける薬物の安全性を情報科学的に評価・予測することが可能か否かについて検討する。さらにその成果を臨床における医薬品の適正使用に発展的に応用することを目指す。

## 3. 研究の方法

医薬品のヒトにおける有害副作用発現に関する情報を、文献や医薬品添付文書（使用上の注意）等より収集し分類した。また、Scifinder (web版)を用いて薬物分子の化学構造や物理化学的性質に関する情報を収集し、独自のデータベース (DB) を作成し解析に供した。このDBをもとに、クラスタ分析、回帰分析 (QSAR 解析) および新しい機械学習の一つでパターン認識手法として注目されている Support Vector Machine (SVM) 手法を用いてデータマイニングを試み、*in silico* 毒性予測モデルを構築して、ヒトにおける薬物の安全性評価を行うこととした。

まず、文献調査により妊婦・授乳婦を対象とした薬物動態に関する症例報告を可能な限り収集し、薬物の乳汁移行性と胎盤移行性の指標として、それぞれ M/P 比 (母乳中と血漿中薬物濃度比) と F/M 比 (胎児と母体血液中薬物濃度比) を求めた。これらを目的変数とし、薬物の物理化学的性質を説明変数として線形重回帰分析を行った。さらに、市販医薬品の有害副作用情報 (重篤度や発現頻度) をもとに、ヒトにおける種々の毒性発現 (胎児毒性、肝毒性、腎毒性、発癌性) の有無を調

査した。薬物を毒性発現陽性群と陰性群の 2 群に分類し、薬物分子の化学構造や物理化学的性質等に関する情報を使って Lin らの Libsvm による 2 クラス分類モデルを構築し、*in silico* でヒトにおける薬物の毒性発現予測を試みた。

さらに、QSAR モデル式の妥当性を検証する目的で、細胞培養系における *in vitro* 薬物胎盤通過性実験を行った。ヒト胎盤絨毛細胞 JEG 3 を半透膜上に単層培養した細胞膜透過性モデル実験系を作成し、母体と胎児の血液環境をシミュレートした条件下で、薬物の細胞層通過性を測定し、通過係数を測定した。実験データを基に QSAR 解析モデルを構築し、ヒト胎盤通過性クリニカル QSAR 解析結果と比較することにより、薬物のヒト胎盤通過性 QSAR 予測式の妥当性について考察した。

データマイニング成果活用の一環として、構築したクリニカル QSAR 予測モデルを用いて徳島大学病院産科・婦人科で妊婦と授乳婦に使用されている薬物の安全性について検討し、薬剤師による薬物療法支援活動への利用を図った。

## 4. 研究成果

(1) 医薬品情報の収集と *in silico* データマイニングによる薬物のヒト安全性予測モデルの構築

薬物の母乳移行性と胎盤通過性を予測するクリニカル QSAR モデル

A 相から B 相への生体膜を介した薬物輸送が pH 分配理論に基づく受動拡散に従うと想定すると図 1 のようなモデルが成り立つ。

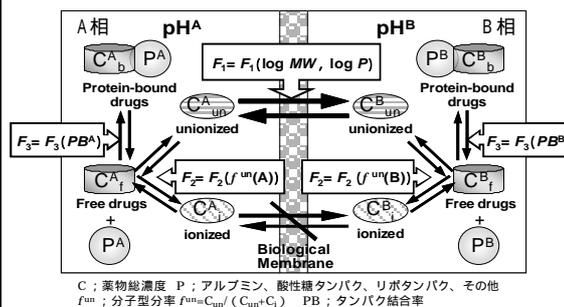


図 1. 薬物の膜通過モデル

薬物の乳汁移行性予測において、M/P 比の対数を目的変数とし、分子量 ( $\log MW$ )、*n*-オクタノール/水分配係数 ( $\log P$ )、および Henderson-Hasselbalch の式より計算した酸性または塩基性薬物の分子型分率 ( $\log [f^{un}(P)/f^{un}(M)]$ ) を説明変数とした時、有意な重回帰式が得られ、約 80% の精度でヒトにおける M/P 比を予測することができた。この QSAR 式は、分子サイズが小さく、蛋白結合率が低く、疎水性が高い塩基性の薬物は乳汁中に移行しやすいという薬物の母乳移行メカニズムをよく反映したものとなった。また、薬物の胎盤通過性予測についても、蛋白結合率によって薬物を 2 群に分けて、目的変数を  $\log F/M$ 、説明変数を  $\log MW$ 、 $\log P$  と設定

した線形重回帰分析を行った結果、それぞれ有意な QSAR 式を得た。説明変数の係数の符号より薬物の分子量が大きいほど、また脂溶性が低いほど胎盤通過性が大きいことが明らかとなった。

これらの結果より、本研究で構築したクリニカル QSAR モデル式を用いることで、ヒトにおける母乳移行性と胎盤通過性を定量的に予測・評価するが可能となった。

#### ヒトにおける薬物毒性予測する機械学習モデル

胎児毒性（米国 FDA の薬物リスク評価基準 Pregnancy Category で、D と X の薬物を陽性、A と B を陰性）、肝毒性と腎毒性（医薬品添付文書副作用項目に“重大な副作用”として挙げられている薬物を陽性とし、同項目に記載のない場合を陰性）、発癌性（国際癌研究機関によるヒト発癌性リスク分類で、Group 1, 2A および 2B に分類された薬物を陽性とし、Group 4 と非発癌性医薬品を併せて陰性）として各々の薬物毒性を分類し、薬物分子の化学構造記述子を用いた SVM により、薬物の毒性の有無を、いずれも 70~80% という比較的高率で予測することができた。

したがって、化学構造情報を用いた SVM 手法により、ある薬物（候補化合物）が臨床において重大な有害副作用を惹起するか否かを *in silico* で予測することができることが示された。

#### (2) *In vitro* 薬物胎盤通過性実験による QSAR モデル式の妥当性に関する検証

一般に脂溶性の高い薬物は胎盤を通過しやすいと言われているが、クリニカル QSAR 解析の結果、ヒトでは脂溶性薬物ほど胎児への薬物移行が少ないという逆の結果を得た。そこでこの *in silico* 解析の妥当性を *in vitro* 実験系により検証した。ヒト胎盤絨毛由来の JEG-3 細胞単層培養系において、Apical 側（母体側）から basal 側（胎児側）への薬物の移行を測定して薬物通過係数を算出することにより、薬物の母体血から臍帯血側への通過性指標（F/M 比）に相当する *in vitro* モデル実験系を構築した。この実験系において、妊娠母体の血中脂質濃度に近似した培養液条件をつくることにより、F/M 値が  $\log P$  に負依存するというクリニカル QSAR 式の示すヒト薬物胎盤通過特性が再現された。これにより QSAR モデル式の意味を実験的に説明することができた。

#### (3) 薬剤師による医薬品情報提供活動に必要な医薬品安全性情報の調査

平成 25 年 4 月、徳島大学病院に妊娠と薬外来が開設され、坂本と山内は担当薬剤師として妊婦・授乳婦への医薬品安全性情報の調査・提供活動を開始した。この活動において、本研究で得た薬物の母乳移行性や胎盤通過性予測式、および別途作成した妊婦・授乳婦

の漢方薬治療に関する安全性情報 DB を、効果的に利用することが可能となった。

#### (4) その他のデータマイニング

機械学習法の一つとして、新たに決定木分析による薬物の毒性予測を行い、予測率の高かった毒性発現物質の化学構造特性が明らかになりつつある。また、過去に実施された複数の臨床研究（ランダム化比較試験）データを集めてメタアナリシスを行うことにより、NSAIDs 服用による発癌抑制効果が、炎症反応に関与する因子（cyclooxygenase、interleukin、及び peroxisome proliferator-activated receptor）の遺伝子多型と関連性があることを分子疫学的に明らかにした。

本研究成果は、様々なデータマイニング技術によって、ヒトにおける医薬品の安全性を予測することが可能であることを示すものである。開発の段階で予知できなかったヒトにおける薬物の重篤な有害副作用をデータマイニングにより *in silico* で精度よく予測する技術の確立は、薬害を起ささない効率的な新薬開発と根拠に基づく安全な薬物療法を実現する上で極めて大きな意味を持つと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Mai Nagao, Youichi Sato, Aiko Yamauchi, A meta-analysis of the Association of PPAR rs1801282 Polymorphism and NSAID Usage with the Risk of Developing Cancer, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 査読あり, Vol.37, No.6, 2014, pp.1062-1067  
DOI: 10.1248/bpb.b14-00160
2. Mai Nagao, Youichi Sato, Aiko Yamauchi, Meta-Analysis of Interleukin Polymorphisms and NSAID Usage Indicates Correlations to the Risk of Developing Cancer, *International Journal of Genomic Medicine*, 査読あり, 2014, in press  
DOI: 10.4172/2332-0672.1000113
3. Mai Nagao, Youichi Sato and Aiko Yamauchi, A Meta-Analysis of PTGS1 and PTGS2 Polymorphisms and NSAID Intake on the Risk of Developing Cancer, *PLoS ONE*, 査読あり, Vol.8, No.8, 2013.  
pp.e71126  
DOI:10.1371/journal.pone.0071126
4. Youichi Sato, Toshiyuki Shinka, Teruaki Iwamoto, Aiko Yamauchi and Yutaka Nakahori, Y chromosome haplogroup D2\* lineage is associated with azoospermia in Japanese males, *Biology of Reproduction*, 査読あり, Vol.88, No.4, 2013, pp.107  
DOI:10.1095/biolreprod.112.105718

5. Youichi Sato, Timothy Jinam, Teruaki Iwamoto, Aiko Yamauchi, Issei Imoto, Ituro Inoue and Atsushi Tajima, Replication study and meta-analysis of human nonobstructive azoospermia in Japanese populations, *Biology of Reproduction*, 査読あり, Vol.88, No.4, 2013, pp.87  
DOI:10.1095/biolreprod.112.106377
  6. 坂東 志津子, 高橋 正志, 松下 明, 山内 あい子, 地域薬局薬剤師による糖尿病自己管理支援におけるポートフォリオ活用の試み, *日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会会誌*, 査読あり, Vol.10, No.2, 2012, pp.4-15  
DOI: なし
  7. Shizuko Bando, Masashi Takahashi and Aiko Yamauchi, A Questionnaire Survey on Medication Adherence at a Community Pharmacy in Okayama to Determine the Requirements for Pharmaceutical Care, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 査読あり, Vol.38, No.5, 2012, pp.304-312  
DOI: 10.5649/jjphcs.38.304
  8. Yujiro Morioka, Masuhiro Nishimura, Hiroaki Takehara, Kazuhisa Doi, Shinsaku Naito and Aiko Yamauchi, Intrathecal Disposition of ARTCEREB® Irrigation and Perfusion Solution for Cerebrospinal Surgery in Rats, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 査読あり, Vol.34, No.5, 2011, pp.688-692  
DOI: 10.1248/bpb.34.688
  9. 山内 あい子, 乳汁への薬物移行性の予測, *薬局*, 査読無, Vol.62, No.7, 2011, pp.2766-2771  
DOI: なし
- 〔学会発表〕(計 27 件)
1. 長尾 麻以, 佐藤 陽一, 山内 あい子, 炎症関連遺伝子多型とNSAIDs服用による発癌抑制に関するメタ解析, 日本薬学会第134年会, 2014年3月29日, 熊本大学(熊本県熊本市)
  2. 山内 あい子, 妊婦授乳婦の薬物治療-精神疾患・てんかん, 第二回妊婦授乳婦薬剤研究会(招待講演), 2013年11月8日, ホテルグランドパレス徳島(徳島県徳島市)
  3. 山内 あい子, 妊婦授乳婦の薬物治療-精神疾患・てんかん, 第二回妊婦授乳婦薬剤研究会(招待講演), 2013年11月8日, ホテルグランドパレス徳島(徳島県徳島市)
  4. 鎌田 高宣, 佐藤 陽一, 山内 あい子, DPP4 欠損ラット及び培養細胞を用いた腎臓におけるDPP4の機能解析, 第52回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2013年10月26日, 松山大学(愛媛県松山市)
  5. 岩佐 亮佑, 中谷 充志, 佐藤 陽一, 山内 あい子, ヒト有機アニオントランスポーター3(hOAT3)新規アイソフォームのクローニングと発現解析, 第52回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2013年10月26日, 松山大学(愛媛県松山市)
  6. 長尾 麻以, 佐藤 陽一, 山内 あい子, NSAIDs服用による発癌リスク抑制効果とPPAR 遺伝子多型の影響に関するメタアナリシス, 第23回日本医療薬学会年会, 2013年9月21日, 仙台国際センター(宮城県仙台市)
  7. 山内 あい子, 食の安全 薬と食べ物の飲み合わせ, 徳島大学大学開放実践センター六一会 講演会(招待講演), 2013年9月17日, 徳島大学(徳島県徳島市)
  8. 山内 あい子, 『医薬品の正しい使い方』教育と医療の変革, 学校環境衛生・薬事衛生研究協議会(招待講演), 2013年9月5日, あわぎんホール(徳島県徳島市)
  9. 長尾 麻以, 佐藤 陽一, 山内 あい子, インターロイキン遺伝子多型とNSAIDs服用による発癌リスクに関するメタアナリシス, 第16回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 2013年8月11日, 名城大学(愛知県名古屋市)
  10. 長尾 麻以, 佐藤 陽一, 山内 あい子, NSAIDs服用による発癌抑制とIL 遺伝子多型の影響に関するメタ解析, 日本薬学会第133回年会, 2013年3月28日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  11. 鎌田 高宣, 佐藤 陽一, 山内 あい子, 腎機能障害発症におけるDPP4の関わり, 日本薬学会第133回年会, 2013年3月28日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  12. 山内 あい子, 妊婦・授乳婦に対する薬学的ケアの基礎知識 -安心した薬物療法を行うために-, 第1回妊婦・授乳婦薬物療法研修会(招待講演), 2013年3月9日, 徳島グランヴィリホテル(徳島県徳島市)
  13. 中西 智子, 佐藤 陽一, 山内 あい子, 土屋 浩一郎, 薬学部での臨床思考プロセスを取り入れた医薬品情報提供実習, 51回日本薬学会・日本薬剤師会, 日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2012年11月11日, 島根県民会館(島根県松江市)
  14. 鍋島 亜季, 瀧澤 みのり, 土居 沙也子, 坂本 久美子, 佐藤 陽一, 山内 あい子, ヒト胎盤絨毛細胞培養モデルによる薬物の胎盤通過性評価, 51回日本薬学会・日本薬剤師会, 日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2012年11月11日, 島根県民会館(島根県松江市)
  15. 鍛冶 貴久, 佐藤 陽一, 山内 あい子, 肥満発症とプロテアソーム活性の関連性,

- 51 回日本薬学会・日本薬剤師会，日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会，2012 年 11 月 11 日，島根県民会館（島根県松江市）
16. 長尾 麻以，佐藤 陽一，山内 あい子，NSAIDs 服用による発癌抑制と COX 遺伝子多型の影響に関するメタアナリシス，第 22 回日本医療薬学会年会，2012 年 10 月 27 日～28 日，朱鷺メッセ（新潟県新潟市）
  17. 岩出 あゆみ，吉田 奈央，坂本 久美子，佐藤 陽一，山内 あい子，妊婦・授乳婦の漢方薬治療に関する安全性情報データベースの構築，第 22 回日本医療薬学会年会，2012 年 10 月 27～28 日，朱鷺メッセ（新潟県新潟市）
  18. 中島 裕登，稲山 義高，佐藤 陽一，山内 あい子，薬物性腎障害に関する医薬品副作用情報の解析と機械学習による安全性予測，第 15 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，2012 年 7 月 7～8 日，近畿大学（大阪府東大阪市）
  19. 長尾 麻以，佐藤 陽一，山内 あい子，COX-2 遺伝子多型と NSAIDs 服用による発がんリスクに関するメタアナリシス，第 15 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，2012 年 7 月 7～8 日，近畿大学（大阪府東大阪市）
  20. 庄野 由佳理，足立 麻美，坂本 久美子，佐藤 陽一，山内 あい子，副作用情報に基づく薬物性肝障害惹起医薬品の分類と機械学習による安全性予測，第 15 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，2012 年 7 月 7～8 日，近畿大学（大阪府東大阪市）
  21. 吉田 奈央，村上 貴子，植村 紘子，小林 理，坂本 久美子，佐藤 陽一，山内 あい子，妊婦と授乳婦の漢方薬治療における安全性情報データベースの構築，第 33 回徳島大学薬学部卒後教育公開講座，2011 年 12 月 3 日，長井記念ホール（徳島県徳島市）
  22. 長尾 麻以，佐藤 陽一，山内 あい子，NSAIDs 服用による発癌リスク抑制効果と COX-2 遺伝子多型の影響に関するメタアナリシス，第 33 回徳島大学薬学部卒後教育公開講座，2011 年 12 月 3 日，長井記念ホール（徳島県徳島市）
  23. 山内 あい子，「くすりを正しく安全に使うって，健やかに」，薬と健康講演会（招待講演），2011 年 10 月 17 日，あわぎんホール（徳島県徳島市）
  24. 瀧澤みのり，土居沙也子，坂本久美子，佐藤陽一，山内あい子，ヒト胎盤絨毛細胞単層培養系を用いた薬物通過モデルの作成，第 21 回日本医療薬学会年会，2011 年 10 月 1 日，神戸国際展示場（兵庫県神戸市）
  25. 山内 あい子，坂本 久美子，佐藤 陽一，薬物の乳汁移行性予測について，第 14 回日本医薬品情報学会，2011 年 7 月 23 日，

- タワーホール船堀（東京都江戸川区）
26. 吉田 奈央，佐藤 陽一，山内 あい子，妊婦・授乳婦のための漢方安全性情報データベースの構築，第 14 回日本医薬品情報学会 総会・学術大会，2011 年 7 月 23 日，タワーホール船堀（東京都江戸川区）
  27. 山内 あい子，妊婦・授乳婦への薬学的ケアにおける基礎知識，山口県病院薬剤師会 薬学研究会 第 169 回例会特別講演（招待講演），2011 年 6 月 19 日，山口県セミナーパーク講堂（山口県山口市）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山内 あい子（YAMAUCHI AIKO）  
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授  
研究者番号，30122253

### (2) 研究分担者

佐藤 陽一（SATO YOUICHI）  
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授  
研究者番号，10363160  
坂本 久美子（SAKAMOTO KUMIKO）  
徳島大学・大学病院・薬剤師  
研究者番号，80403749