

平成30年6月27日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08111

研究課題名(和文) わが国の大規模副作用データベースに基づくオピオイドの副作用予測法の開発

研究課題名(英文) Adverse Reactions to Potent Opioids: An analysis using the largescale Japanese Adverse Drug Event Report database

研究代表者

植沢 芳広 (Uesawa, Yoshihiro)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：90322528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンといったオピオイドが惹起する臨床的に重要かつ発現機序が不明もしくは複数に渡る副作用に対して、医薬品の化学構造から得られる構造的・物理化学的特徴が及ぼす影響の解析および評価を目的として、PMDAが公開している大規模副作用データベース(JADER)を、化学構造情報を含む適切なデータ構造のデータセットに再構築した。さらに、主要な副作用と化学構造情報間の関連を解析する定量的構造毒性相関解析を実施し、ランダムフォレストとアンサンブルニューラルネットワークを組み合わせた独自の手法により、譫妄誘発医薬品識別モデルを構築し、良好な予測モデルの構築に成功した。

研究成果の概要(英文)：Potent opioids that are widely used in palliative care, including morphine, oxycodone, and fentanyl, have been found to commonly induce adverse reactions, such as delirium, nausea, and vomiting. The incidence of such adverse drug reactions varies greatly depending on the type of drug and patient. Thus, there is no adequate, clinically useful method for predicting these adverse drug reactions. However, in 2012, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) made the largescale Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database available to the public. The analyses of this adverse reaction database will serve as a promising tool to understand the complex relationship between patients and adverse drug reactions. In the present study, we performed analyses of opioid-induced adverse reactions using the JADER database with chemical information, and constructed high-performance prediction model for drugs with delirium-inducing potency by machine learning methods.

研究分野：計算毒性学

キーワード：オピオイド 構造活性相関 データベース 機械学習 人工知能 緩和医療

1. 研究開始当初の背景

本研究は、強オピオイドの副作用発現リスクを予測するシステムの構築を目的とする。緩和医療において汎用されるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどの強オピオイドはせん妄など共通した副作用を発現する。その発現頻度は薬物種と患者によって大きく異なるが、それを推定するための臨床的に実用に足る方法は存在しない。一方、近年日本における大規模な医薬品副作用データベース(JADER)がPMDAより公開された。そこで、JADERを用いてオピオイドの副作用発現リスクに与える影響因子を評価する。さらに、併用薬の化学構造情報を援用することにより、実用的な患者別副作用リスク評価システムの構築を計画した。

オピオイドによる疼痛緩和ケアの副作用発現リスクを定量的に検討した研究例は極めて限られている。特に、大規模データベースに基づく解析例は国内外に存在しない。本研究で使用する医薬品副作用データベース(JADER)は、PMDAにより2012年に公開された。これは、登録患者件数315,800件、副作用件数302,843件、投与別薬物数2,158,014件を含む大規模なデータベースである(2014年10月時点)。JADERは日本で臨床使用されている全ての市販医薬品の副作用を網羅していることから、日本の実臨床に最も有益な情報を与える。本研究ではJADERを用い、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルといった強オピオイドが発現する主要な副作用に対する高度な予測モデルの構築を目指す。

2. 研究の目的

研究代表者らによるJADER解析に関わる先行研究により、モルヒネ、オキシコドン、およびフェンタニルに共通する临床上最も頻出する副作用はせん妄であることを明らかとした(表1)。

せん妄は緩和医療の現場等において頻発する身体因性の意識変容状態である。患者の予後と密接に関係しており、また、患者とのコミュニケーションが困難になるなど、せん妄は終末期における重要な有害事象である。Lipowskiのせん妄発症因子分類において、ベンゾジアゼピン系薬剤、オピオイド等多くの薬剤がせん妄の直接因子として分類されている。しかし、せん妄の発生には複数の因子が複雑に関連しており、薬剤誘発性せん妄の発症機序に関する詳細は未だ解明されていない。そこで、せん妄の発症機序を解明するとともに薬剤毎のリスク評価を目的として、大規模副作用データベースの解析を試みた。さらに、化学構造情報によるせん妄発症薬の予測を目指して機械学習法を用いた数学モデルを構築した。

表1. 緩和医療におけるモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの副作用(総報告数上位20件)

副作用	報告率(%)
譫妄	6.8
呼吸抑制	5.4
悪心	5.3
嘔吐	4.9
傾眠	4.2
意識変容状態	2.6
食欲減退	2.6
便秘	2.4
意識レベルの低下	1.8
薬剤離脱症候群	1.8
麻痺性イレウス	1.5
薬物相互作用	1.4
倦怠感	1.2
誤嚥性肺炎	1.2
間質性肺疾患	1.1
肝機能異常	1.0
呼吸困難	1.0
イレウス	1.0
離脱症候群	1.0
腸閉塞	0.9

3. 研究の方法

1) オピオイドの惹起する副作用と薬物の構造的・物理化学的特徴の間の関係を解析対象とするために、DrugBank等の化学構造式関連データベースを用い、JADERに構造情報を付与した。すなわち、JADERに含まれる副作用症例に対して、被疑薬とともに併用薬の有無、日本語情報からなるJADER中の医薬品の英語化、および英名化合物名(薬物名)を有する化学構造関連データベースの薬物名を介する結合を達成することによって、以下に述べる解析に供する解析用データセットを構築した。

2) JADERを用いてせん妄発症の有無と各被疑薬に対するクロス集計表を作成し、報告オッズ比とFisherの正確検定のP値から高度にせん妄誘発に関与する薬剤を特定した(図1・解析1)。自然対数報告オッズ比と常用対数P値の負値からなる副作用発現シグナルの散布図(volcano plot)を描画することにより、各医薬品のせん妄発症傾向を観察した(図2)。

3) PubChem等から薬物の化学構造情報を取得し、構造的物理化学的特徴量(記述子)を算出した。副作用情報と構造情報を統合した後、機械学習を用いてせん妄誘発薬識別モデルを構築した(図1・解析2)。

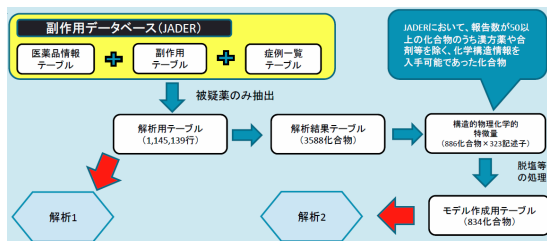


図1. JADER を用いたせん妄と医薬品の関係の解析スキーム

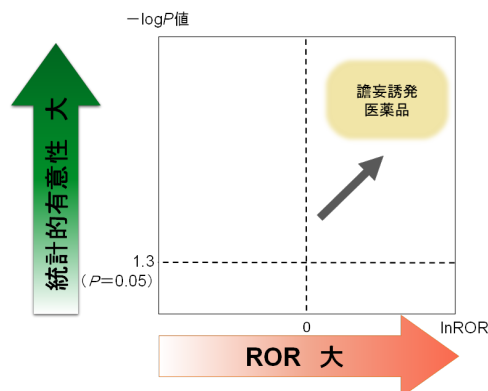


図2. 自然対数報告オッズ比 (lnROR) と正確検定 P 値の常用対数負値 (-log(P 値)) の散布図: volcano plot. 第一象限右上方に解析対象となる副作用と関連する医薬品が描画される。

このとき使用した機械学習法 (ランダムフォレストおよびアンサンブル人工ニューラルネットワーク) の概要を下に示す (図3)。

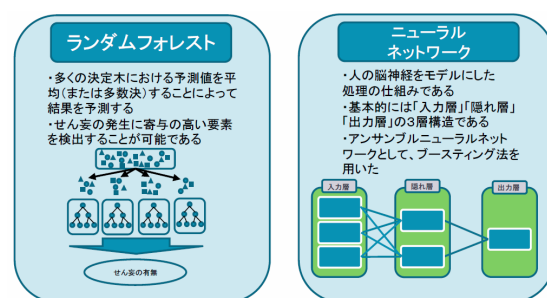


図3. 本研究で使用した機械学習法ランダムフォレストモデルを構築した後、重要な変数を選択し、ニューラルネットワークモデルに投入した。

なお、ランダムフォレストは変数重要度の算定手段として使用した。すなわち、本研究において化合物当たり計算され選択された 323 記述子のうち、せん妄誘発薬物の識別に有用な 100 記述子をランダムフォレストの計算結果より抽出した。さらに、これらの選択され

た重要記述子をアンサンブル人工ニューラルネットワークに投入することにより、高度な予測モデルの構築を試みた。

4. 研究成果

1) オピオイドとともに、ベンゾジアゼピン系薬剤等が有意にせん妄を惹起する医薬品として検出された。これらはせん妄の誘発が報告されている薬剤のカテゴリーと良く一致する (図4)。

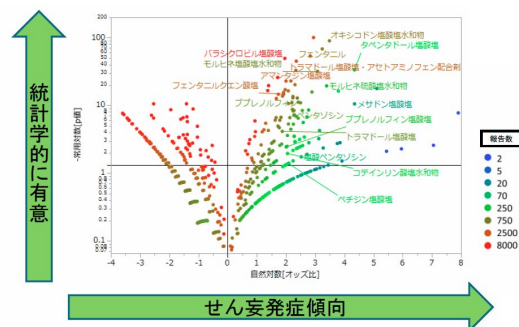


図4. せん妄発症の有無に対する JADER 掲載医薬品の網羅的解析結果の volcano plot. 第一象限右上方にせん妄と関連する医薬品が描画される。

2) JADER における報告数が 50 以上、せん妄発症の報告オッズ比が 1 以上、かつ正確検定において有意な医薬品をせん妄誘発医薬品、報告数が 50 以上で上記に当てはまらない医薬品をせん妄非誘発医薬品と定義した。化学構造を用いたせん妄誘発薬と非誘発薬の識別実験において、外部検証時の ROC 曲線下面積が約 90%の高度な予測モデルの構築に成功した (図5)。

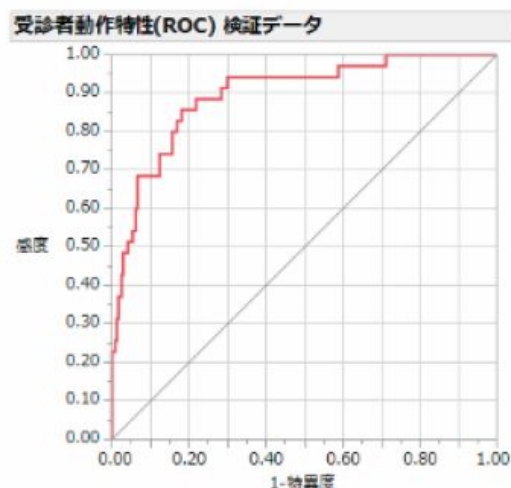


図5. 外部検証医薬品セットを用いたせん妄誘発医薬品識別モデルの予測性能の検証結果をしめす受信者動作特性曲線 (ROC 曲線) ROC 曲線下面積 (AUC) = 0.897

本予測モデルに投入した物理化学的特徴量を示す上位7記述子(ランダムフォレストにおける変数重要度の評価による)を表2に示す。

表2 . せん妄誘発医薬品識別モデルに寄与する物理化学的特徴量(記述子)

構造的物理化学的特徴量	分枝数	G2
h_pavgQ	12	4.909
PEOE_VSA_FPNEG	7	4.54
TPSA	6	4.402
vsurf_IW5	7	3.655
vsurf_CP	5	3.599
VDistEq	8	3.598
npr1	11	3.557
⋮	⋮	⋮

おわりに

創薬には前臨床、治験、市販後調査といった何段階もの安全性評価過程がある。特に最終段階の市販後調査に何らかのトラブルが生じたとき、製薬企業の被る経済的リスク、患者の被る健康被害ともに最も大きくなると考えられる。しかし、市販後調査の患者集団はポリファーマシーの患者、末期の患者、小児等を含み、治験では想定できない副作用が生じうる。

本研究で使用した JADER は市販後調査のデータから構築されている。そのため、そこから得られたデータを用いた予測モデルの構築は極めて困難であることが想定された。にもかかわらず、オピオイドによって最も頻繁に誘発されるせん妄は高い識別精度で予測できることが明らかとなった。本研究の延長線上には、せん妄以外のあらゆる副作用が存在する。一部には極めて予測の困難な副作用が存在する一方で、今回のせん妄のような成功例も認められた。

本研究によって市販後調査の結果を予測できる可能性が示され、少なくともせん妄において実証された。この成果のインパクトは、創薬・臨床の両面において極めて大きいと考えられる。

本モデルを使用することによって、薬物の化学構造のみからせん妄の誘発を予測することが可能になることから、創薬時のリード化合物の選択や新薬に対する注意喚起等への応用が期待される。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

Analysis of physicochemical properties of drugs included in anticholinergic rating scales: Nagai J, Kagaya H, Uesawa Y, Chem-Bio Informatics Journal, 18, 1-9

(2018)

Quantitative structure - cytotoxicity relationship of cinnamic acid phenetyl esters: Uesawa Y, Sakagami H, Okudaira N, Toda K, Takao K, Kagaya H, Sugita Y, Anticancer Research 38: 817-823 (2018)

Quantitative structure - cytotoxicity relationship of 2-azolychromones: Sakagami H, Okudaira N, Uesawa Y, Takao K, Kagaya H, Sugita Y, Anticancer Research 38: 763-770 (2018)

Characterization of the adverse effects induced by acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs based on the analysis of the Japanese adverse drug event report database: Nagai J, Uesawa Y, Shimamura R, Kagaya H, Clinical Journal of Pain 33: 667-675 (2017)

Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese adverse drug event report database: Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, Kagaya H, Plos One 12: e0172057 (2017)

Quantitative structure-cytotoxicity relationship of chalcones: Sakagami H, Masuda Y, Tomomura M, Yokose S, Uesawa Y, Ikezoe N, Asahara D, Takao K, Kanamoto T, Terakubo S, Kagaya H, Nakashima H, Sugita Y, Anticancer Research 37: 1091-1098 (2017)

High-performance prediction of agonists on human estrogen receptor based on chemical structures: Asako Y, Uesawa Y, Molecules 22: 1-10 (2017)

Quantitative structure - cytotoxicity relationship of newly synthesized piperic acid esters: Sakagami H, Uesawa Y, Masuda Y, Tomomura M, Yokose S, Miyashiro T, Murai J, Takao K, Kanamoto T, Terakubo S, Kagaya H, Nakashima H, Sugita Y, Anticancer Research, 37(11), 6161-6168 (2017)

Quantitative structure - cytotoxicity relationship of auronones: Uesawa Y, Sakagami H, Ikezoe N, Takao K, Kagaya H, Sugita Y, Anticancer Research, 37(11), 6169-6176 (2017)

Quantitative structure-cytotoxicity relationship of 3-benzylidenechromanones: Uesawa Y, Sakagami H, Kagaya H, Yamashita M, Takao K, Sugita Y, Anticancer Res, 36, 5803-5812 (2016)

呼吸器領域がん患者における予測クレアチニンクリアランスの推奨算出法の検討: 矢島愛理、植沢芳広、稲野寛、益田典幸、尾島勝也、厚田幸一郎、加賀谷肇、日本緩和医療薬学雑誌、9、17-23 (2016)

Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of Oleoylamides: Sakagami H, Uesawa Y, Ishihara M, Kagaya H,

Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Takao K, Sugita Y, *Anticancer Res.*, 35, 5341-5351 (2015)

Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of 3-Styryl-2H-chromenes: Uesawa Y, Sakagami H, Ishihara M, Kagaya H, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Yahagi H, Takao K, Sugita Y, *Anticancer Res.*, 35, 5299-5307 (2015)

〔学会発表〕(計 25 件)

副作用データベースにおける傾眠を誘発する医薬品の化学構造解析, 塩田彩乃, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

医薬品副作用データベースを用いた薬剤性便秘類似疾患の分類評価, 小津吉泰, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

副作用データベース JADER を用いた薬剤性せん妄に関する化学構造情報解析, 瀬田優香, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

大規模医薬品副作用データベースを用いた薬物性肝障害と投与量の関係の解析, 今田勇輝, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

医薬品副作用データベース JADER を用いた非心原性肺水腫を惹起する医薬品の化学構造的特徴の解析, 辰広唯菜, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

化学構造情報を付与した大規模副作用データベースに基づく悪心・嘔吐誘発薬物予測モデルの構築, 朝戸統乃, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

副作用データベースに基づく呼吸抑制を誘発する医薬品の化学構造解析, 内田誠規, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 138 年会, 2018/3, 金沢

大規模副作用情報データベースに基づくしゃっくり誘発因子の解析, 細谷龍一郎, 植沢芳広, 野澤(石井)玲子, 加賀谷 肇: Discovery Summit Japan 2017 (SAS), 2017/11, 東京

Tox21 と計算毒性学 ~ 人工知能で挑む毒性予測 ~: 植沢芳広, 化学工業協会 QSAR セミナー, 2017/1, 東京

人工知能が拓く毒性予測の未来, 植沢芳広, 企画講演, R&D 懇話会 196 回, 2017/12, 東京
核内受容体およびストレス応答パスウェイを介した肝毒性予測における人工知能技術の適用, 植沢芳広, 企画セッション, 第 6 回生命医薬情報学連合大会, 2017/9, 札幌

緩和医療薬学分野における大規模医薬品副作用データベース JADER の活用: 植沢芳広, シンポジウム, 第 11 回日本緩和医療薬学会年会, 2017/6, 札幌

大規模副作用情報および化学構造情報の融合が拓く医薬品の安全性予測: 植沢芳広, シンポジウム, 第 24 回 HAB 学術年会シンポジウム, 2017/6, 東京

人工知能で挑む有害作用発現経路の解析, 植沢芳広, シンポジウム, 第 44 回日本毒性学会学術年会, 2017/7, 横浜

毒性発現経路および化学構造情報を指標としたヒト有害反応の予測法の開発, 植沢芳広, シンポジウム, 日本化学工業協会・新 LRI 第 5 期研究報告会シンポジウム, 2017/8, 東京

大規模副作用データベースと計算毒性学に基づく副作用予測: 植沢芳広, シンポジウム, 日本薬学会第 137 年会シンポジウム, 2017/3, 仙台

抗コリン作用の予測に対する化学構造情報の適用, 永井純子, 植沢芳広, 野澤(石井)玲子, 加賀谷 肇: 第 3 回日本医薬品安全性学会学術大会, 2017/7, 熊本

医薬品副作用データベースに基づく薬物の抗コリン副作用の主成分分析による評価: 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷 肇: 第 11 回緩和医療薬学会年会, 2017/6, 札幌

緩和ケア病棟における使用薬剤とせん妄発生要因の関連性: 荻野瑞穂, 菅野智, 有澤はるか, 鈴木さえ, 野澤(石井)玲子, 植沢芳広, 村上真基, 荒井進, 島田宗洋, 加賀谷 肇: 第 1 回フレッシュャーズ・カンファランス, 2017/6, 東京

緩和ケア病棟におけるオピオイド及び他の使用薬剤とせん妄誘発要因の関連性に関する調査・研究 第二報: 眞家雄也, 菅野智, 野澤(石井)玲子, 植沢芳広, 村上真基, 荒井進, 島田宗洋, 稲葉裕, 加賀谷 肇, 第 11 回日本緩和医療薬学会年会, 2017/6, 札幌

医療品副作用データベース JADER を用いた血小板減少症被疑薬の化学構造的特徴の解析: 吉田有梨江, 寺岡諄, 樋口涼太, 増山雄平, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 137 年会, 2017/3, 仙台

② 我が国の副作用データベースにおける薬剤性間質性肺疾患の化学構造情報に基づく網羅的解析: 樋口涼太, 吉田有梨江, 寺岡諄, 増山雄平, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 137 年会, 2017/3, 仙台

② 化学構造情報を付与した副作用データベースに基づく薬剤因性重症多形滲出性紅斑の網羅的解析: 増山雄平, 吉田有梨江, 樋口涼太, 寺岡諄, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 137 年会, 2017/3, 仙台

③ 毒性発現経路統合データベースに基づく NFκB 活性化薬物の副作用解析: 寺岡諄, 吉田有梨江, 樋口涼太, 増山雄平, 加賀谷 肇, 植沢芳広: 日本薬学会第 137 年会, 2017/3, 仙台

④ Risk factors associated with pathogenesis and frequency of respiratory depression in patients administered opioids: Uesawa Y, Umino K, Nagai J, Kagaya H: 15th World Congress of the European Association for Palliative Care, 2017/5, Madrid

⑤ Analysis of factors associated with hiccups based on a spontaneous reporting database in Japan: Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, Kagaya H: 15th World

Congress of the European Association for Palliative Care, 2017/5, Madrid

〔図書〕(計4件)

加賀谷肇、植沢芳広、野澤(石井)玲子：
トワイクロス先生のがん緩和ケア処方薬(第二版)分担翻訳、武田文和、鈴木勉 監訳、
医学書院 2017

Yoshihiro Uesawa : Rigorous selection of random forest models for identifying compounds that activate toxicity-related pathways, Tox21 Challenge to Build Predictive Models of Nuclear Receptor and Stress Response Pathways as Mediated by Exposure to Environmental Toxicants and Drugs, 56-61, Frontiers in Environmental Science, 2017

植沢芳広：第3章第1節：in silico による医薬品毒性予測と創薬プロセスの効率化、
In silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・効率化技術 2017

加賀谷肇、植沢芳広、野澤玲子：緩和医療薬学 SCIENCE と ART の融合と実践 -、京都廣川 2016

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植沢 芳広 (UESAWA, Yoshihiro)

明治薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：90322528

(2) 連携研究者

加賀谷 肇 (KAGAYA, Hajime)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00642969

(3) 研究協力者

永井 純子 (NAGAI, Junko)