

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年6月5日現在

機関番号：24402
研究種目：奨励研究
研究期間：2019
課題番号：19H00409
研究課題名：ドラッグリポジショニングによる抗がん剤誘発性口内炎治療薬の開発

研究代表者
冢瀬 諒 (INOSE Ryo)
大阪市立大学医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：540,000 円

研究成果の概要：

有害事象自発報告データベースを用いて、口内炎の発現リスクを低下させる可能性のある薬剤をスクリーニングした結果、8 剤が候補薬として選抜された。次に、ヒト口腔ケラチノサイト細胞に対して、5-フルオロウラシル (5-FU) および候補薬を添加し、細胞生存率を検討した結果、3 剤の候補薬で 5-FU 添加による細胞生存率の低下が軽減された。今後は、選抜された候補薬について *in vivo* 研究などを実施し、有効性をさらに検証していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤誘発性口内炎は、がん患者の **quality of life (QOL)** を著しく損なうだけでなく、抗がん剤の減量や中止の原因となる。しかしながら、抗がん剤誘発性口内炎の根本的な治療薬は開発されておらず、治療薬の開発が社会的に求められている。本研究において、口内炎治療に有効である可能性が示された候補薬が、実臨床で使用可能となることで、がん患者の **QOL** が改善することに加え、抗がん剤治療の減量や中止を防ぐことができる可能性がある。

研究分野：薬剤疫学、医療薬学

キーワード：ドラッグリポジショニング、口内炎、有害事象自発報告データベース

1. 研究の目的

抗がん剤誘発性口内炎は、がん患者の **QOL** を著しく損なうだけでなく、抗がん剤治療の減量や中止の原因となる。しかしながら、抗がん剤誘発性口内炎の根本的な治療薬は開発されていない。そこで、我々は、既存の薬剤の中から、抗がん剤誘発性口内炎の治療に有効な薬剤を探索するドラッグリポジショニングに着目した。口内炎治療薬のスクリーニングには、医療ビッグデータである有害事象自発報告データベースを用いた。有害事象自発報告データベースは、数千万件の有害事象データを含み、薬剤と有害事象の未知の関係を明らかにすることができる。本研究は、有害事象自発報告データベースから、抗がん剤誘発性口内炎の発現リスクを低下させる可能性のある薬剤をスクリーニングし、基礎研究により有効性を検証することを目的とした。

2. 研究成果

候補薬のスクリーニングには、アメリカ食品医薬品局が公開している世界最大の有害事象自発報告データベースを用いた。口内炎の発現率が高く、多くのがん種に使用されている 5-FU 系薬剤を口内炎の原因薬剤として選択した。本研究では、薬剤と有害事象の関連を評価するために安全性シグナルの指標として、**reporting odds ratio (ROR)** を用いた。ROR の信頼区間の上限值が 1 より小さい場合、逆シグナルありと判定される。逆シグナルは、薬剤と有害事象との関連が低いことを意味しており、その有害事象に該当する疾患に対して、薬剤が抑制的に働く可能性があると考えられている。

5-FU 系薬剤の全ての併用薬の中から、併用することで 5-FU 系薬剤単剤よりも口内炎の発現リスクを低下させる可能性のある薬剤をスクリーニングした結果、7 剤で逆シグナルが検出された (表 1)。7 剤の内、6 剤は抗がん剤およびホルモン製剤であり、口内炎治療薬としての臨

床応用は困難であると考えられたため、アムロジピンのみが候補薬として選抜された (表 1)。

表 1. 5-FU 系薬剤との併用により口内炎の発現リスクを下げる可能性のある薬剤

薬剤名	5-FU	カペシタビン	テガフル
	ROR (95% CI)	ROR (95% CI)	ROR (95% CI)
アムロジピン	1.34 (0.95-1.88)	0.93 (0.61-1.42)	0.21 (0.07-0.67)
エピルビシン	0.47 (0.37-0.61)	0.99 (0.74-1.31)	0.36 (0.05-2.61)
オキサリプラチン	0.93 (0.83-1.05)	0.70 (0.59-0.83)	0.66 (0.38-1.12)
シクロホスファミド	0.47 (0.38-0.58)	1.42 (1.04-1.94)	0.33 (0.05-2.38)
パクリタキセル	0.65 (0.46-0.92)	1.29 (1.01-1.65)	0.99 (0.54-1.82)
ベバシズマブ	0.84 (0.73-0.96)	0.69 (0.57-0.82)	2.28 (1.46-3.55)
レボチロキシシン	0.55 (0.32-0.96)	1.60 (1.17-2.19)	1.54 (0.36-6.49)

次に、5-FU 系薬剤の併用の有無に関わらず、口内炎の発現リスクを低下させる可能性のある薬剤をスクリーニングした結果、13 剤で逆シグナルが検出された (表 2)。13 剤の内、生物学的製剤やホルモン製剤などの口内炎治療薬として臨床応用が困難であると考えられる薬剤を除いた 7 剤 (アトルバスタチン、バレニクリン、プレガバリン、ロスバスタチン、候補薬 A、候補薬 B、候補薬 C) が候補薬として選抜された (表 2)。

有害事象自発報告データベースによるスクリーニングの結果、計 8 剤が口内炎治療薬の候補薬として選抜された。

表 2. 5-FU 系薬剤の併用の有無に関わらず口内炎の発現リスクを低下させる可能性のある薬剤

薬剤名	ROR (95%CI)
アダリムマブ	0.86 (0.80-0.92)
アトルバスタチン	0.91 (0.84-0.98)
インスリン	0.64 (0.58-0.70)
インフリキシマブ	0.79 (0.70-0.90)
エタネルセプト	0.68 (0.63-0.72)
塩化ナトリウム	0.52 (0.44-0.61)
ナタリズマブ	0.33 (0.28-0.39)
バレニクリン	0.76 (0.65-0.89)
プレガバリン	0.86 (0.77-0.96)
ロスバスタチン	0.88 (0.78-0.99)
候補薬 A	0.83 (0.76-0.90)
候補薬 B	0.44 (0.37-0.52)
候補薬 C	0.76 (0.67-0.86)

その後、ヒト口腔ケラチノサイト細胞に対して、5-FU および候補薬を添加し、72 時間通常培養し、MTT assay による細胞生存率を検討した。その結果、5-FU 単独添加により生存率は 5-FU 非添加群と比較し、12.9%に低下した (図 1)。一方、有害事象自発報告データベースにより抽出された薬剤のうち 3 剤 (候補薬 A、B、C) を 5-FU と同時添加することにより、生存率はそれぞれ 21.4%、31.6%、41.7%となり、5-FU 添加による細胞生存率の低下が軽減された (図 1)。その他の 5 剤の候補薬は、5-FU 添加による細胞生存率に影響を及ぼさなかった。

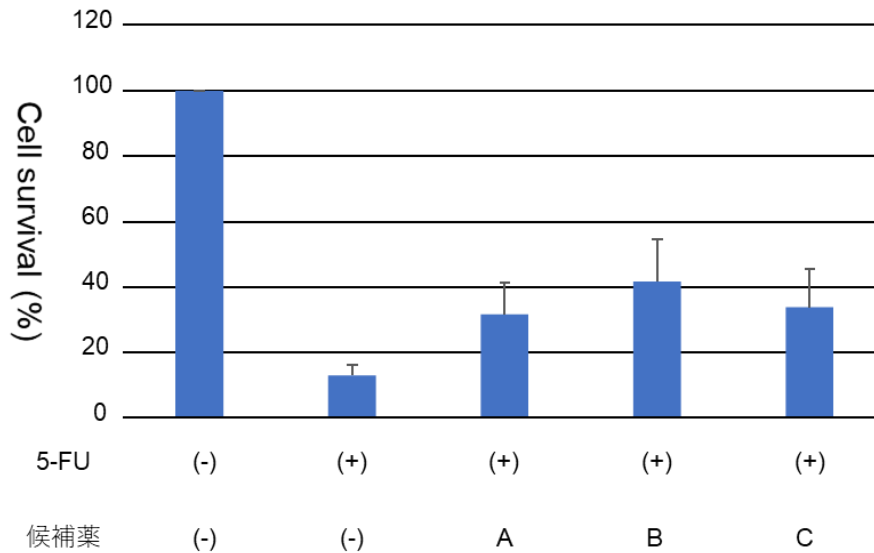


図 1. ヒト口腔ケラチノサイト細胞に対する 5-FU および候補薬添加による細胞生存率

今後は、選抜された候補薬について口内炎モデルハムスターなどを用いて、*in vivo* 研究を実施し、有効性をさらに検証し、臨床応用に繋げる予定である。

3. 主な発表論文等

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：高田 充隆、細見 光一、高橋 克之

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。