

特別寄稿

松大Topics:

大規模医療情報データベースを用いたドラッグリポジショニング研究

松山大学薬学部医薬情報学解析学研究室 武智 研志

【はじめに】

これまでに我々の研究室では、臨床現場における問題点を解決するため、様々な研究に取り組んできました。臨床現場でのデータは、日々更新、蓄積されており、これまでカルテ調査などの臨床研究の際に用いられてきました。近年、国内もしくは国外の医療施設において蓄積された医療データは、ビッグデータと呼ばれる医療情報データベースとして活用され、薬剤師をはじめとした医療従事者のみならず、様々な研究者が多角的なアプローチを行っています。今回は、皆さんの日常診療で得られた医療ビッグデータを活用した、新規抗てんかん薬の探索に関する我々の研究を紹介しながら、リアルワールドデータの今後の利活用について述べたいと思います。

【医療情報に関する大規模データベースについて】

近年、情報化社会の進展に伴い、様々な情報はデジタル化され、大規模データベース（通称：ビッグデータ）として活用されています。我々の生活で身近なところでは、交通系のICカードやクレジットカードなど、電子決済に関する情報があげられます。また医療分野においては、服用薬、疾患名、検査値などカルテに保存されている様々な医療情報がデータベースとして集積され、医療ビッグデータとして活用されています。特に医療ビッグデータの構築は、国外機関において進んでおり、例えば米国食品医薬品局（FDA）は、日本はもちろん世界中で報告された薬物の副作用報告を何千万人規模で集めたデータベース：有害事象報告システム（FDA Adverse Event Reporting System : FAERS）をホームページ上で公開しています。我々の研究では、このFAERSを用いて、新規抗てんかん薬の探索を行いました。

【ドラッグリポジショニングについて】

皆様が日々の業務で取り扱っている医薬品を開発するためには、約20年の年月と200～300億円という莫大な費用を必要とし、製薬会社は、果敢に研究開発に挑むことが求められます。最近、新薬開発の停滞を突破する手段として、既存薬再開発（ドラッグリポジショニング）が導入されるようになり、「これまで安全に使われてきた既存薬を再評価して、別の疾患の治療薬として使えるのではないか」という発想のもと開発コストと時間を圧縮できる医薬品開発が進められています。代表的な具体例として、鎮静・睡眠剤として開発されたサリドマイドは、強力な催奇形性のため世界中で問題となりましたが、ドラッグリポジショニング研究による検証を経て、現在は多発性骨髄腫の治療薬として使われています。

【ビッグデータを用いた抗てんかん薬の探索】

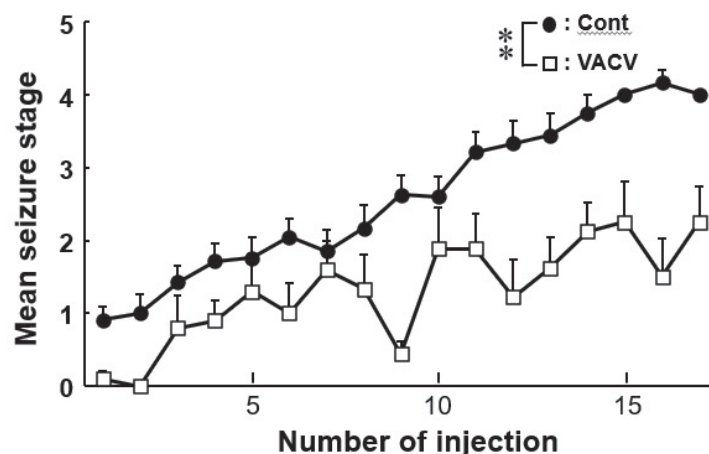
臨床では、様々な抗生物質が使用されていますが、セファゾリンなどのセフェム系抗生物質は、副作用としてけいれんが報告されています。基礎研究において、セファゾリンは、抑制性シナプスに発現するGABA受容体を阻害し、脳内の興奮性シナプス活動を相対的に優位にし、けいれんを生じさせることが明らかとなっており、てんかんのモデル動物作製に使用されることもあります¹⁾。このような背景から、今回我々は、セファゾリンと同様の副作用としてけいれんが報告されている第4世代のセフェピムを投与された患者に着目しました。すなわち、セフェピム投与後にけいれんを認めた患者の併用薬によるけいれんの発生率についてFAERSを用いて検討し、新規抗てんかん薬を探索しました。その結果、ヘルペス治療薬であるアシクロビルが、けい

れん発生率を抑制していることが示唆されました (表1)²⁾。次に、抗てんかん薬の基礎実験で用いられるキンドリングモデルをマウスで作製し、アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビルを用いて抗てんかん作用を検討しました。その結果、バラシクロビルは、てんかんモデルの形成を有意に抑制するだけでなく、既存薬であるレベチラセタム (イーケプラ) との併用により抗てんかん作用の増強が確認されました (図1)²⁾。さらに、神経活動マーカーである c-fos を用いた免疫組織学的検討において、バラシクロビルはてんかんにより生ずる脳内の神経過活動を抑制することが明らかになりました²⁾。以上のことから、バラシクロビルが新規抗てんかん薬となる可能性が示されました。

表1 セフェピムによるけいれん発生率に対する各種薬剤の抑制効果

Drug B	Cefepime users		ROR (95%CI)	p value
	convulsion	convulsion		
	without Drug B (%)	with Drug B (%)		
Acyclovir	60/1838 (3.26)	5/382 (1.31)	0.39 (0.16-0.99)	0.046
Furosemide	58/1770 (3.28)	7/450 (1.56)	0.47 (0.21-1.03)	0.059
Micafungin sodium	63/1985 (3.17)	2/235 (0.85)	0.26 (0.06-1.01)	0.063

(A)



(B)

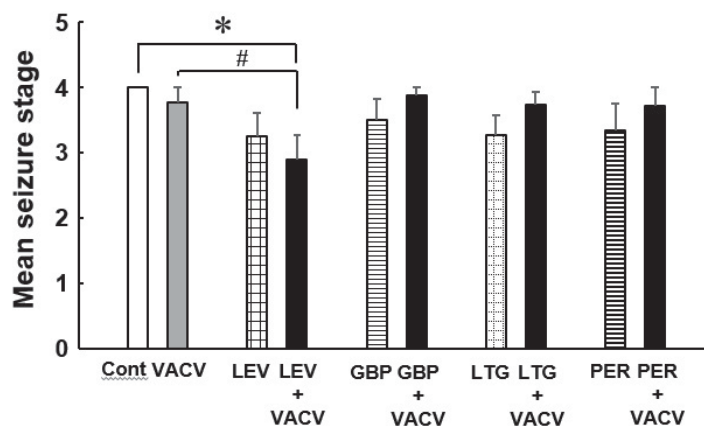


図1 バラシクロビルのてんかん形成抑制作用 (A) と抗てんかん薬の併用効果 (B)

【考察と展望】

これまでの臨床研究では、自施設のカルテ情報などを調査し、レトロスペクティブな研究を行うのが一般的でした。しかし、医療情報をデータベース化し、ビッグデータとして活用することでこれまでの研究とは異なる切り口で薬学的な研究を行えるようになりました。医療ビッグデータを活用することで、これまで見過ごされていた新たな作用を再発見でき、短期間かつ低コストで新薬を開発できる可能性が考えられます。ここでご注意いただきたいのが、本研究のような医療ビッグデータを活用した研究が広がることで、これまで行っていたカルテ調査などの研究価値が下がっていくと考える方もいるかもしれません。医療ビッグデータは様々なデータが集積され、今後ますます便利なデータベースが構築されていくことは予想できますが、カルテ情報などのリアルワールドデータを全て集積したものはありません。また、薬剤の投与量、服用期間、疾患名、検査値などの項目を複合的に捉え、かつ詳細な情報については、これまでのカルテ調査などの方法が有効です。さらに、日常業務の様に、研究とは一見関係ない情報が含まれたカルテ情報をみることは、新たな研究方針やビッグデータの新たな活用方法を考えるうえで非常に重要です。従いまして、今後の薬剤師には、従来の臨床研究を行うだけでなく、薬に関するビッグデータから得られたデータを正しく理解し、有効活用できるスキルが求められるかもしれません。現在、松山大学薬学部では、4年次生以下の学生に対して新コアカリキュラムに基づく教育を実施しており、私が担当している「臨床統計（必須科目）」の授業では、将来、臨床データやビッグデータを正しく理解し、現場で活躍できる薬剤師・研究者を育成することを目標としております。

今回の紹介で、医療ビッグデータや臨床統計にご興味のある方や研究にご興味のある方がいましたら、地域に根ざした松山大学薬学部には是非ご連絡いただけたらと思います³⁾。

【参考文献】

- 1) De Sarro G., Rotiroti D., Audino M.G., Gratteri S., Nisticó G. Effects of Interleukin-2 on Various Models of Experimental Epilepsy in DBA/2 Mice. *Neuroimmunomodulation*, 1, 361-369, 1994
- 2) Shimon Takahashi, Kenshi Takechi, Natsumi Jozukuri, Takahiro Niimura, Masayuki Chuma, Mitsuhiko Goda, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Masaki Imanishi, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Hiroaki Yanagawa, Keisuke Ishizawa. Examination of the antiepileptic effects of valacyclovir using kindling mice -Search for novel antiepileptic agents by drug repositioning using a large medical information database. *Eur J Pharmacol*, 902,174099, 2021
- 3) https://yakugaku.matsuyama-u.ac.jp/laboratory/pharmaceutical-information/public_html/index.html