

研究

大規模医療情報・ 生命科学データベースを活用した ドラッグリポジショニング研究

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬理学分野¹⁾ 徳島大学病院 薬剤部²⁾ 徳島大学 AWA サポートセンター³⁾
新村貴博¹⁾ 座間味義人^{1,2)} 石澤有紀³⁾ 石澤啓介^{1,2)}

要約

新医薬品の開発により多くの疾患の治療成績が向上している一方で、それらの医薬品によって生じる副作用に対するマネジメントが問題となっている。しかしながら、現在までに医薬品の副作用に対する有効な薬物治療は確立しておらず、副作用に対する予防薬の開発が求められている。これまでの研究で基礎実験レベルにおいては副作用に対する予防薬の候補が見出されているが、実際の患者に対して安全性が不十分であったり、有効性が低いなどの理由で実用化には至っていない。そこで、我々はドラッグリポジショニング手法を用いることで、先述の問題の解決を目指した。ドラッグリポジショニングは既存承認薬の新たな薬理作用を見出し、別の疾患の治療薬として応用する創薬戦略である。既存承認薬はヒトに対する安全性や薬物動態が既知であるため、安全性の確保と開発期間の短縮を両立できる。加えて、実際の臨床データを含む医療ビッグデータを用いて医薬品の新たな作用を見出すことで、実際の患者に対する有効性を期待することができる。

本稿では、ドラッグリポジショニング研究に関して概説するとともに、ドラッグリポジショニング研究に用いられるデータベースや創薬ツールを具体的な研究事例とともに紹介する。

KEY WORDS ドラッグリポジショニング, 医療ビッグデータ, 生命科学データベース

はじめに

現代医療の発達により、多くの新薬が登場し、様々な病態においてこれまで以上に治療成績が向上している。一方で、ほとんどの医薬品は本来の治療目的とは異なる作用である“副作用”をもつ。特にイリノテカンやシスプラチンなどの抗がん剤においては、骨髄抑制や嘔気・嘔吐などの副作用が70%以上の患者に出現する。これらの副作用が出現すると、患者のQuality of Life (QOL) が低下するだけでなく、抗がん剤の投与量の減量

や投与中止が必要となる。このように、適切な薬物治療を行う上で医薬品の副作用に対するマネジメントが大きな問題となっているが、現在までにこれらの副作用に対する有効な薬物療法は確立しておらず、副作用に対する予防薬の開発が喫緊の課題となっている。

しかし、他の医薬品と同様に、新規医薬品開発は多額のコストと開発期間を必要とするうえに、副作用の予防を目的とした薬剤はそれ自体が高い安全性が求められる。加えて、たとえ基礎研究レベルでこれらの副作用に対する有効性が見出され



図1 ドラッグリポジショニング手法の概要



図2 ビッグデータの医療分野への応用

た薬剤であっても、実際の患者に対しては十分な有効性が得られない場合が多く実用化には至っていない。

そこで、我々は、ドラッグリポジショニング手法を活用することで先述した問題点の解決を目指した。

既存承認薬の新たな薬理作用を見出し、別の疾患の治療薬として応用する創薬戦略をドラッグリポジショニングと呼ぶ(図1)。既存承認薬はすでに臨床試験が行われているため、ヒトに対する安全性や薬物動態に関する情報が蓄積されてい

る。したがって、ドラッグリポジショニングによる創薬では、開発にかかるコストや開発期間の短縮が可能となる。さらに、ヒトにおける薬物動態やバイオアベイラビリティが明らかとなっているため、細胞・動物実験からヒトを対象とした臨床試験へ発展する際の障害も少ない。このようなドラッグリポジショニング研究の例として、Leeらは80万人を対象とした大規模後ろ向きコホート研究を行い、糖尿病治療薬であるメトホルミンが大腸がんや肝がん、膵がんの発生率を低下させることを報告している¹⁾。また、Chamotoらは免

表1 研究に用いたデータベースおよび創薬ツール

種類	名称	特徴
レセプトデータベース	JMDC (日本医療データセンター)	全国の医療機関から健保組合に収集された300万症例のレセプト情報
有害事象自発報告データベース	JADER (PMDA 医薬品副作用データベース)	PMDAに報告された30万症例の副作用情報
	FAERS (FDA 医薬品副作用データベース)	アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、日本からFDAに集まった300万症例の副作用情報
遺伝子発現データベース	MID-NET (Gene Expression Omnibus)	約260万サンプルのマイクロアレイデータ
創薬ツール	LINCS (The Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures)	様々な化合物等によって起こる遺伝子発現変化や細胞内の変化を集積し検索できるようにした創薬ツール
	TargetMine	遺伝子や医薬品、疾患などのデータベースを統合した創薬ツール

疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブに脂質異常症治療薬のベザフィブラートを併用することで、T細胞のミトコンドリアを活性化し、がん細胞障害能を増強した結果、ニボルマブの抗腫瘍効果が増大することを報告している²⁾。

また近年、様々な分野でビッグデータの活用が注目されている。医療分野においても、レセプトなどの診療情報データベースや医薬品・医療機器によって生じた有害事象の自発報告データベースが研究に用いられている(図2)。これらのデータベースは臨床試験段階やランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial; RCT)では含まれていない多様な臨床背景の患者群を含んでおり、より実臨床を反映した評価が可能となる。そのため、世界各国で医療ビッグデータを用いて医薬品の有効性や安全性を評価する研究が盛んに実施されている。

著者らは実臨床を反映した医療ビッグデータと、既存承認薬を用いた創薬戦略であるドラッグリポジショニングを融合することで、実際の患者に対して有効性と安全性の高い医薬品を迅速に開

発できると考え、研究を開始した。

1. 研究方法

筆者らが主に用いているデータベースは日本のレセプトデータベースであるJapan Medical Data Center (JMDC) Claims Database、米国の有害事象自発報告データベース(FDA Adverse Event Reporting System; FAERS)、米国National Center for Biotechnology Information (NCBI)が管理・提供している遺伝子発現データベースのGene Expression Omnibus (GEO)、米国National Institutes of Health (NIH)が提供している創薬ツールであるThe Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS)である(表1)。JMDC Claims Databaseを除くこれらのデータベースは無償で一般に公開されている。

JMDC Claims Databaseは日本の健康保険組合から収集したレセプトデータベースで、2005年からデータを収集しており、その総数は560万症例にもなる。レセプトデータには、傷病の診断名

や、処方薬剤、実施された診療行為に関する情報が含まれており、JMDC Claims Database を解析することで医薬品の有効性や安全性を評価することが可能である。加えて、このデータベース中では、患者ごとに同一のIDが付与されており、複数の医療機関や調剤薬局を受診した場合であっても長期に渡って追跡することが可能である。我々はこのデータベースを用いて心肺停止患者へのヒドロコルチゾン投与の有効性を検討し、報告している³⁾。従来、心肺停止患者に糖質コルチコイドを投与することで予後が改善することが報告されていた。一方で、糖質コルチコイドの一つであるヒドロコルチゾンに関しては心肺停止患者の予後を改善しないという報告もあり、その有効性は不明確であった。しかしながら、これらの研究は少数の医療機関・患者を対象としたものであり、より多くの医療機関・患者数で検討を行い、実臨床における有用性を明らかにする必要があると考えた。そこで、我々はJMDCより心肺停止患者症例2233例のレセプトデータの提供を受け、ヒドロコルチゾン投与の有無により二群に分けた。この二群に関して、既往歴や投与薬剤といった因子で患者背景のばらつきを統計的に調整後、生存退院率を比較した。その結果、患者背景を調整後においても有意にヒドロコルチゾンを投与された患者において、生存退院率が高いことが示唆された。

米国 the Food and Drug Administration (FDA) は世界中の医療関係者や企業などから自発的な有害事象報告を収集・公開しており、その件数は2017年12月時点において約950万件にも上る。日本においても独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ; PMDA) が同様に有害事象自発報告を収集・公開しており、2018年7月時点において約50万件の自発報告が蓄積されている。近年、この有害事象自発報告データベース (FAERS, JADER) を用いた疫学調査や薬剤性副作用予防薬の探索が盛んに実施されている。我々はこのデータベースを用いて酸化マグネシウムなどのアルカリ化剤が抗がん剤であるイリノテカンによって誘発される好中球減少症の頻度を減

小さくすることを報告している⁴⁾。抗がん剤であるイリノテカンの使用患者は下痢や好中球減少といった副作用を高頻度で発現する。下痢に関しては、ネオマイシンや酸化マグネシウムなどの薬剤によって症状が緩和されることが報告されている。一方で、好中球減少に関しては、現在までに有効な予防薬は見つかっていない。好中球減少の原因のひとつとして、イリノテカンの代謝物であるSN-38がある。酸化マグネシウムなどのアルカリ化剤はSN-38の再吸収を抑制することが知られており、我々は、アルカリ化剤によりイリノテカン誘発好中球減少も抑制できると考えた。そこで、電子カルテデータを用いて、イリノテカンにアルカリ化剤を併用した患者と併用しなかった患者における好中球減少の発現率を比較した。さらに、PMDAが提供するJADERを用いてより網羅的に解析を行った。その結果、電子カルテを用いた検討およびJADERを用いた検討の両方において、アルカリ化剤併用患者の好中球減少頻度が少なかった。

GEOはNCBIが管理・公開している遺伝子発現情報データベースで、マイクロアレイ実験などの260万以上のサンプルデータが公開されている。このデータベースでは、興味がある実験 (疾患サンプルや医薬品暴露細胞のサンプルなど) を検索し、そのデータをダウンロードすることが可能である。Zhaoらは遺伝子発現データベースのGEOと有害事象自発報告データベースであるFAERSを用いてロシグリタゾン誘発心筋梗塞に対する予防薬の探索を行った⁵⁾。初めに、FAERSを用いてロシグリタゾンなどと併用した際に心筋梗塞の発現頻度を減少させる併用薬を予防薬候補として抽出した。さらに、抽出された予防薬候補に対して、Mount Sinai Medical Centerの電子カルテデータを用いて有効性を検証した。電子カルテデータを用いた検証においても有効性が確認された予防薬候補に関しては、遺伝子発現データベースのGEOを用いたパスウェイ解析を実施し、機序の推定を行った。推定された機序および予防薬候補の有効性に関しては、マウスを用いた動物実験により検証した。その結果、

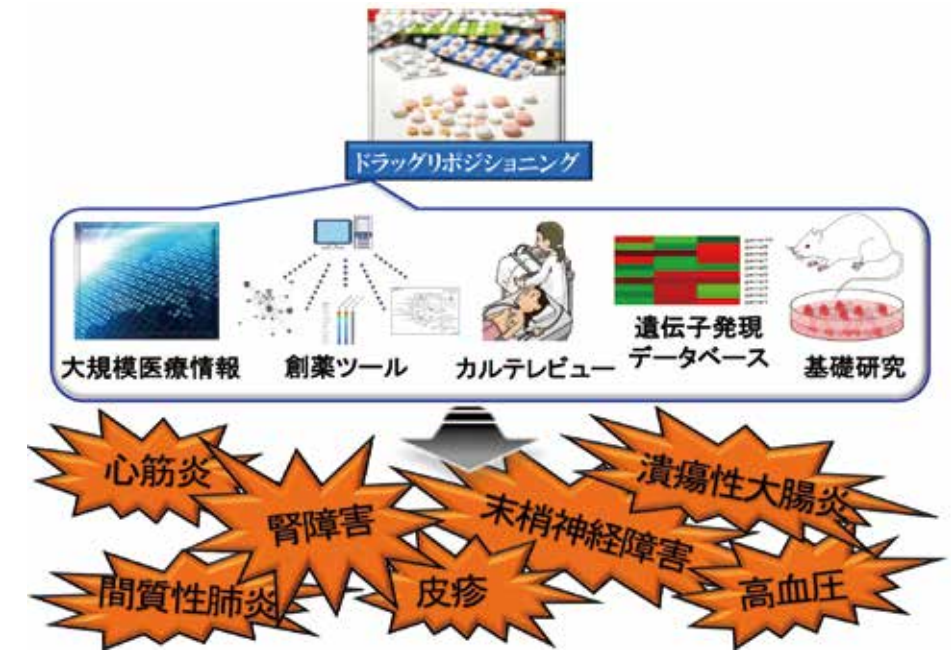


図3 ドラッグリポジショニング手法を用いた副作用の予防薬開発

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬であるエキセナチドがロシグリタゾン誘発心筋梗塞のリスクを有意に減少させることが明らかとなった。

LINCS プロジェクトはNIHが行っているもので、様々な化合物等によって起こる遺伝子発現変化や細胞内の変化を集積・データベース化することを目的としている。集積された化合物等の遺伝子発現変化情報と疾患の遺伝子発現データを比較し、疾患の新規治療薬開発を目指した研究などが行われている。Dudleyらは、炎症性腸疾患に対する新規治療薬の開発を目標として、LINCSとGEOを用いた研究を行った⁶⁾。初めに、GEOからダウンロードした炎症性腸疾患患者のマイクロアレイデータを用いて、炎症性腸疾患において変動する遺伝子発現変化を同定した。この遺伝子をLINCSに入力し、炎症性腸疾患によって起こる遺伝子変化を打ち消す薬剤を探索した。その結果、抗てんかん薬であるトピラマートが抽出され、炎症性腸疾患の動物モデルを用いた検討においてもトピラマートの有効性が示された。

現在、我々は上記のような医療ビッグデータおよび創薬ツールを組み合わせることで、より精度の高い副作用の予防薬候補の抽出や既存承認薬の新規作用のメカニズム解明を行っている。

2. 今後の展望

我々は上記に述べたような医療ビッグデータを用いてドラッグリポジショニング研究を展開してきた。現在は、抗がん剤の投与によって生じる副作用に対する予防薬の開発を行っている (図3)。分子標的薬等の抗がん剤の開発により血液がんや各種固形がん患者の生命予後が改善している一方で、これらの抗がん剤による副作用の発現が問題となっている。代表的なものには骨髄抑制や皮疹 (セツキシマブなど) があり、これらの副作用の発現により抗がん剤の投与量の減量や投与中止が必要となる。そのため、抗がん剤投与と副作用に対するマネジメントを抗がん治療の両輪として進めていく必要がある。

しかしながら、基礎実験レベルではこれらの副

作用に対する予防薬の候補が見出されているが、実臨床においては有効性がみられない場合も多い。そこで、我々は、医療ビッグデータを用いたドラッグリポジショニング研究により抗がん剤誘発副作用の予防薬を開発することを目指している。実臨床のデータを含む医療ビッグデータを用いて既存承認薬の新たな作用を見出すことで、実際の患者に対する有効性を期待することができ

る。また、ドラッグリポジショニング手法により既存承認薬の中から、予防薬候補を見出すことでヒトに対する安全性が担保される。

今後、医療ビッグデータとドラッグリポジショニングを融合して既存承認薬の新たな作用を見出すことで、実際の患者に対する有効性・安全性が高く、実用化の可能性が大きい副作用予防薬の開発が期待される。

◆文献

- 1) MS Lee, CC Hsu, ML Wahlqvist, et al : Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 11 : 20, 2011
- 2) K Chamoto, PS Chowdhury, A Kumar, et al : Mitochondrial activation chemicals synergize with surface receptor PD-1 blockade for T cell-dependent antitumor activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 114 : E761-E770, 2017
- 3) T Niimura, Y Zamami, T Koyama, et al : Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest. *Sci. Rep* 7 : 17919, 2017
- 4) H Hamano, M Mitsui, Y Zamami, et al : Irinotecan-induced neutropenia is reduced by oral alkalization drugs: analysis using retrospective chart reviews and the spontaneous reporting database. *Support. Care Cancer* 10.1007 : s00520-018-4367-y, 2018
- 5) S Zhao, T Nishimura, Y Chen, et al : Systems pharmacology of adverse event mitigation by drug combinations. *Sci. Transl. Med* 5 : 206ra140, 2013
- 6) JT Dudley, M Sirota, M Shenoy, et al : Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease 3 : 96ra76, 2011

Drug repositioning using Large-scale medical database and Bioscience database

Takahiro Niimura¹⁾, Yoshito Zamami^{1, 2)}, Yuki Izawa-Ishizawa³⁾, Keisuke Ishizawa^{1, 2)}

1) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

2) Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital

3) Tokushima University AWA Support Center

The development of new drugs has improved the outcome of treatment of many diseases, while the management of side effects caused by these drugs become a problem. However, effective drug therapy for side effects has not been established so far, and the development of preventive drugs against side effects is required. In the previous studies, candidates for preventive drugs against side effects have been found in the basic research, but it hasn't been put it to practical use because safety and the effectiveness are insufficient. Therefore, we aimed to solve the above problem by using the drug repositioning approach. Drug repositioning is a drug discovery strategy that finds new pharmacological actions of approved drugs and applies them as therapeutic agents for other diseases. As approved drugs have known safety and pharmacokinetics for humans, it is possible to shorten the development period and cost. In addition, it can be expected to be effective for actual patients by finding new actions of drugs using large-scale medical data including actual clinical data. In this article, we introduce the drug repositioning approach and databases used for drug repositioning research with research examples.

Keyword : Drug repositioning, large-scale medical data, Bioscience database

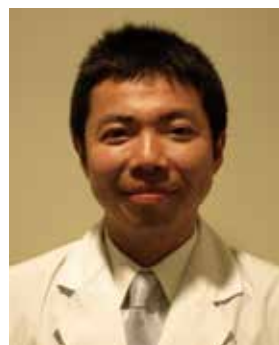
Address for correspondence

2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

E-mail address

zamami@tokushima-u.ac.jp

◆座間味義人略歴



- | | |
|-------|--|
| 2008年 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 修了 (薬学博士取得) |
| 2009年 | 岡山大学 博士研究員 (臨床薬学講座)
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教 (医薬分子設計学講座) |
| 2010年 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教 (救急薬学講座) |
| 2016年 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部 講師 (臨床薬剤学分野) |
| 2018年 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部 准教授 (臨床薬理学分野)
徳島大学病院 薬剤部 副薬剤部長 |