

くすりを育てる「育薬研究」

～疾患予防・治療の新たなエビデンス創出を目指して～

東京理科大学 薬学部 薬学科 教授 まの やすなり 真野 泰成

1. はじめに

薬の研究は幅広く、薬になりそうな化合物の探索や合成、細胞や動物等を用いた薬効や作用メカニズムの解析、錠剤や注射剤といった適切な剤形を見出す研究や、体の中でどのような動きをするか、特定の箇所に薬を届けるための研究など様々である。それらは主に新薬の開発につながる「創薬研究」という。薬は長い年月をかけ開発され、その後、市販され世の中に出ていき多くの患者さんに使用される。小児、高齢者、妊婦・授乳婦などが服用する場合もあれば、様々な病態の患者さんに投与される。ときには、市販される前には特定できなかった副作用が出現したり、患者さんが服用している薬との組み合わせにより本来の薬効が発揮しなくなったり、逆に薬効が強くなる場合がある（相互作用という）。このように、既に市販された薬を有効にかつ安全に使用することを目指した医薬品の適正使用等の研究を「育薬研究」という。医療現場では薬を使用する場合、マニュアル通りにいかないことがあり経験的なことも多い。「育薬研究」で大事になるのは、医療現場で薬物治療を行う際に、どのような問題や課題があるかを把握して、その問題点を抽出して解明することである。「育薬研究」は薬を安全かつ有効に使用するための知見を積み上げ「薬を育てる」研究といえる。「育薬研究」の中には別の薬効の探索といったその薬の違う側面を見出すドラッグ・リポジショニング研究なども含まれる。私は薬学部の大学教員になる前、病院薬剤師として医療現場での臨床勤務の経験があり、そういった経験も『育薬研究』をする上での土台となっている。

2. 育薬研究における2つのアプローチ

臨床現場で直面する問題点を抽出・解析するとともに、新たな薬学的知見（エビデンス）を構築し、臨床にフィードバックすることを目指し、研究を行っている。このミッションを達成するために、ラット等小動物に薬を投与し、薬の動き（体内動態）と薬効・副作用の関係性を明らかにする「実験的アプローチ」と、

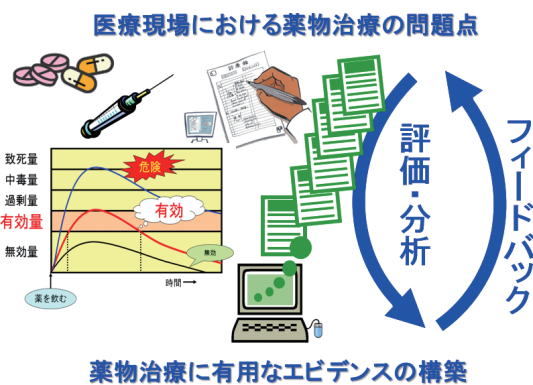
匿名化された患者さんの医療ビッグデータを解析する「データサイエンス的アプローチ」の両輪で研究を進めている。

2-1. 医薬品の体内動態や薬効・副作用を考慮した最適な投与設計法の開発 【実験的アプローチ】^{1, 2)}

体内動態とは、投与された薬が吸収されて血液中に入り体をめぐり肝臓等で代謝されて腎臓等から排泄されるまでの体の中の薬の動きをいう。ラットに薬を投与して時間ごとに血液を採取し、血液中の薬物濃度を分析機械で測定することで、血液中の薬の濃度（血中薬物濃度）の変化がわかり、体外に排出されるまでの時間なども分かる。体内動態を把握するには数学的な解析を行う。血中薬物濃度が低い場合には薬効は発揮せず、高い場合は中毒や副作用が起こることがある。そういった意味で血中等の薬物濃度を測定し体内動態を把握して、薬効・副作用との関係性を明らかにすることは育薬研究では重要である。しかし、医療現場で副作用が起こった薬の量や、他の薬との組み合わせで副作用が起きてしまったことをヒトで再度確かめることはできない。そこでラットを用いた実験を行い、医療現場で起きている副作用や相互作用はなぜ起きるか、また、起きないようにするためにどのように投与すればよいかを明らかにして、その結果（知見）を医療現場にフィードバックすることが重要になる。

a) 【研究例】メトトレキサート大量療法時の副作用軽減を目指した最適なグリチルリチン酸投与方法の検討

メトトレキサート（MTX）は抗がん作用があり、その大量療法（HD-MTX）は骨肉腫等に有効な治療法である。しかし、肝障害の発症率が高くこの治療を継続できなくなり、治療の変更などにより治療スケジュールの進行に大きな障害となっている。HD-MTXによる肝障害に対しては、グリチルリチン（GZ）という肝臓の機能を改善する薬が使用される。近年、MTXとGZを同時に投与するとMTXの血中濃度が上昇するという報告があるが、MTX血中濃度と肝機能障害の

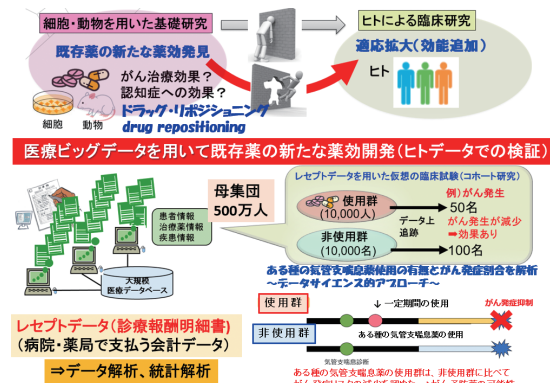


【図】 育薬研究の概念

関係性がはっきりとしていない状況だった。そこで、当研究室では HD-MTX 療法時の副作用軽減を目指し、ラットを用いた実験を行い、MTX 血中濃度と肝機能障害の関係、GZ の MTZ への体内動態への影響および肝障害発現との関係性を検討した。その結果、ヒトでの HD-MTX に相当する投与量をラットに投与し、直後に GZ を投与（併用投与）すると、MTX の血中濃度が単独投与時に比べて上昇し、それに伴い肝機能検査値の上昇が認められた。本来、肝障害の改善目的で投与された GZ により、むしろ肝障害の悪化を引き起こす可能性が示唆された。GZ により MTX の排泄が遅延して、MTX の血中濃度が高まり、その結果、MTX の作用が増強されて肝障害を引き起こしたと考えられた。つまり、薬物間の相互作用が起きていた。そこで、その相互作用を回避するにはどのような投与法を行えばよいか、さらなる検討を行った。その結果、GZ と MTX を適切な間隔で投与することで、相互作用を回避し、GZ 本来の肝機能改善作用を示すことが確認された。これらの基礎的なデータは医療現場において投与法を検討する上でも役立つエビデンスであると考えられる。

b) 【研究例】手術前休薬期間の設定を目指した最適なダバグリフロジン投与法の検討

ダバグリフロジン（DAPA）は、糖尿病患者に使用する経口血糖降下薬である。糖尿病の薬は一般的に、手術する患者では手術中に血糖が下がらないように手術前に一旦中止することが多い。DAPA も手術前に投与中止するが、手術前日に投与中止した患者が手術中に多尿による循環血液量減少のために多量の輸液を必要とし、代謝循環管理に難渋した症例が報告された。また、術後も薬効が残存するといったことも報告された。しかし、DAPA の手術前休薬期間に関する明確な根拠は殆ど示されていない現状であった。そこで、当研究室では、DAPA の適切な休薬期間の設定とその根



【図】 医療ビッグデータを用いた既存薬の新たな薬効開発（ドラッグ・リポジショニング研究）

拠を明らかにするために、ラットを用いて体内動態および糖などの代謝循環との関係を検証した。実際に糖尿病モデルラットを用いて疑似手術を行い、手術前に DAPA を投与し、手術中および術後の糖を含めた体内の循環状況を解析した。その結果、DAPA の体内動態は約 1 日後には血中から殆ど消失しているにも関わらず、薬効は 3 ～ 4 日間残存することが認められた。まさに上記の症例報告のように手術中および手術後、代謝管理が難渋することがラットで再現された。次に、このような状況を回避するには、手術の何日前に DAPA を中止すればよいかを検討した。その結果、手術前に適切な休薬期間を設けることが最適であることを実験にて明らかにした。これらのデータはヒトにおける DAPA 休薬期間設定の根拠として有用な基礎データになるものとする。今後は、薬効が残存したメカニズムを追究していく予定である。

2-2. 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および医療実態研究【データサイエンス的アプローチ】^{3, 4)}

現代は、ビッグデータ時代と言われている。例えば、ネットショッピングで商品を購入すると、「一緒に購入されている商品」、「おすすめの商品」などが出てくる。これらは大量の購入履歴データであるビッグデータが活用されている一例と言える。医療におけるビッグデータには色々あるが、我々は「レセプトデータ」という、病院・薬局で支払う会計データ（診療報酬明細書）を利用している。レセプトデータには、診察代、薬代、検査代などの保険医療における医療行為が記載されている。逆にいうと、レセプトデータを紐解けば、患者さんが、いつ病院を受診し、どんな病気になり、どんな薬が投与されて、どんな処置や手術をしたのかなど治療の履歴がすべてわかる。例えば、1 人の患者の 10 年分のレセプトデータでもかなり多くなるが、

個々の患者のレセプトデータが何百万人もあったら、情報量はかなり膨大となる。そのような医療ビッグデータは、まさに、患者の自然な受診行動を反映した実態診療データであり、最近では「リアル・ワールドデータ」とも言われ、その活用が注目されている。

a) 【研究例】医療ビッグデータを用いた既存薬の新たな薬効開発（ドラッグ・リポジショニング研究）

既に市販されている薬（既存薬）から、別の新たな薬効を見つけだすことを「ドラッグ・リポジショニング」という。あくまでも例だが、細胞や動物を使った実験で、ある種の胃薬Aにがん予防効果の可能性が見出された報告があった場合、実際に患者さんで検証するために、胃薬Aを多くの患者さんに服用してもらい、がんが発生するかを追跡調査することは容易ではない。しかし、胃薬Aは既に市販されている薬のため、レセプトデータといった医療ビッグデータの中で、服用している患者は多い。レセプトデータの中で10年前にさかのぼり、胃薬Aを使った患者群と使ってない患者群、それぞれ1000人ずつを対象としてその後データ上で追跡し、両群においてがんになった患者をカウントする。胃薬Aを使った患者群の方ががんの発生が少なければ、胃薬Aはがん予防につながるのではないかといった可能性が示唆される（具体的には、かなり複雑なモデルを組み、統計学的な解析をするが）。

当研究室では、ある種の気管支喘息治療薬にがん予防効果がある可能性を見出した。共同研究をしている先生が、ラット自然発生腫瘍に対してある種の気管支喘息治療薬を投与すると、がんに対しての効果がある可能性を見出したが、臨床研究（ヒトでの効果を確かめた研究）が殆どなかったことが研究のきっかけとなった。そこで医療ビッグデータを用いて検討した結果、ある種の気管支喘息治療薬をある期間以上使用していた患者群は、使用していない患者群に比べて、がん発症リスクが減少する可能性を見出した。つまり、本来の気管支喘息に対する薬効以外にがんの発症を抑制するといった別の効果がある可能が考えられた。このようにドラッグ・リポジショニング研究において、医療ビッグデータ（レセプトデータ）を用いることは有用であると考え。当研究室では、この他、ある種の脂質異常症治療薬のがん予防効果や、ある種の降圧薬が前立腺腫瘍マーカーを低下させる可能性を見出している。

b) 【研究例】医療実態把握・医療政策につながる研究

大腸内視鏡（大腸カメラ）は大腸がんの発見のみならず、内視鏡的切除により治療をすることができ、早期発見・早期治療に役立つほか、がんの予防にも有用である。しかし、大腸内視鏡による出血や穿孔といった偶発症、つまり安全性に関する大規模な調査は殆どなかった。そこで、医師との共同研究で医療ビッグデータを用いて研究した結果、日本において大腸内視鏡による出血や穿孔といった偶発症の発生割合はかなり低いことが明らかになった。これらは大規模なレセプトデータによる大腸内視鏡偶発症を調査した本邦初の調査であり、安全な大腸内視鏡の実施および実施率向上の一助となると考えられる。大腸内視鏡の実施を推進する上での医療政策にもつながるものとする。

3. さいごに

本稿では薬学における「育薬研究」の一例を紹介した。この他、当研究室では新規化合物の開発に向けた体内動態の検討や、医療ビッグデータを用いた高齢者およびフレイル（虚弱）高齢患者の安全な薬物治療に向けた研究などを行っている。医療現場の薬剤師は調剤や服薬指導といった臨床業務を行うことは当然であるが、薬物治療に関する問題・課題に対して、自ら「育薬研究」を行い、医薬品の有効性・安全性に関する有用な知見（エビデンス）を構築し、患者治療にフィードバックすることは重要である。医療現場で活躍する薬剤師も研究能力を兼ね備え、問題解決ができ、チーム医療に貢献できることが大切であるとする。

【参考文献】

- 1) K Abe, T Higurashi, M Takahashi, A Maeda-Minami, Y Kawano, S Miyazaki and Y Mano, Concomitant Use of High-dose Methotrexate and Glycyrrhizin Affects Pharmacokinetics of Methotrexate, Resulting in Hepatic Toxicity, *In Vivo*, 35, 2163–2169, 2021.
- 2) Y Mano, K Abe, M Takahashi, T Higurashi, Y Kawano, S Miyazaki and A Maeda-Minami, Optimal Administration of Glycyrrhizin Avoids Pharmacokinetic Interactions with High-dose Methotrexate and Exerts a Hepatoprotective Effect, *Anticancer Research*, 43, 1493–1501, 2023.
- 3) Maeda-Minami A, Hosokawa M, Ishikura Y, Onoda A, Kawano Y, Negishi K, Shimada S, Ihara T, Sugamata M, Takeda K, and Mano Y, Relationship between Leukotriene Receptor Antagonists on Cancer Development in Patients with Bronchial Asthma: a Retrospective Analysis, *Anticancer Research*, 42, 3717–3724, 2022.
- 4) A Maeda-Minami, M Takagi, Y Mano, H Ishikawa, Y Matsuyama, and M Mutoh, Association between statins and incidence of cancer in patients with dyslipidemia using large-scale health insurance claims data. *Cancer Prevention Research*, 16, 37–45, 2023.