

# 薬の副作用を 考える

理工学部 岡田孝研究室

理工学部情報科学科 教授

岡田 孝 おかだ たかし

1971年東大工卒、1976年阪大基礎工博士課程修了(工博)。同年より関学情報処理研究センター専任講師を経て、2003年理工学部情報科学科へ。データマイニングと分子生命情報学が専門。

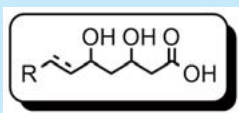


## 薬と毒とコンピュータ

多くの化学物質は我々の体に入ると毒や薬になります。これはもともと自然界にあるものでも、人間が作り出したものでも同じです。これまでに確認された化合物の種類はおよそ4千万種もあり、国内の工場で大規模に生産されているものに限っても、10万種もあるそうです。1種類の化合物を数週間ラットに与え、健康への影響を比較的簡単に調べるだけでも、およそ1000万円の費用がかかります。そのため、すべての化合物の毒性を調べるのは実質的に不可能です。また化合物の構造からそれが毒や薬になるかは、京コンピュータを用いたシミュレーションでも明らかにできません。これまでの実験データから何とかして規則性を明らかにするしかないので。我々の研究室では、物質の構造と生理活性の相関関係を、独自に発展させたデータマイニング技術を用いて調べています。

## 副作用と構造

薬の副作用も1種の毒です。薬には添付文書がついていて、例えば「肝炎を起こす可能性があるので注意」などと書かれています。我々は、医薬品の化学構造と副作用の相関関係を調べています。その結果、例えば次のような構造を持つ化合物は肝炎を起こしやすいことが分かりました。



肝炎の場合このような構造が21種類見つかりました。肝炎以外でも肝臓に係わる副作用7種についての構造群をインターネット上のBASiCサイトに公開しています。このようなカタログは世界でも初めてのもので、副作用の少ない医薬品の開発で参考にするため、多くの研究者に利用されています。

## シグナル検出

砂糖や塩でも多量に摂ると毒になるように、副作用の絶対ない薬というのはありません。お医者さんが注意して投与した薬でも、特異体質の人に重篤な副作用の出ることがあります。「そのような薬を認可する厚労省がけしからん」と怒ってはいけません。10万人を対象にあらかじめ調べられませんが、できたとしても薬価が10倍にも跳ね上がるでしょう。すべてはリスクとベネフィットの比較です。危険性が残る以上、発売後も常にチェックが必要です。国に報告された重症例の中に、ある医薬品が例えば肝炎副作用を特に起こしやすいければ問題です。そのため、データベースからシグナル検出が行われています。

すべての薬を行、すべての副作用を列として副作用の発生件数を書いた大きな表を考えましょう。そこから例えば右上表①のように薬Aと肝炎だけを取り出し、他はすべて合計します。この表では、その他の薬の肝炎比率が0.6%なのに、薬Aでは1.8%もあり

ます。このような時、薬Aで肝炎のシグナルが検出されていると言います。薬Aの添付文書には実際に肝炎が副作用として記されています。

表①

	肝炎	その他
薬A	12	658
その他	1202	188498

表②

	肝炎	その他
薬A	12	658
薬B～E	44	2432
その他	1158	186066

## 化学構造とシグナル

シグナルの強さと化学構造には関係がないのでしょうか。実は上の化学構造を持つ医薬品は薬Aを含めて5種類あります。他の4種類の発生件数を上の表②の2行目に抜き出します。薬A～Eをまとめると肝炎比率は1.8%でやはりシグナルが出ます。

実はこの5種類の薬は、すべてスタチン類という高脂血症の薬でした。その中で薬Bだけは肝炎比率が0.4%と非常に低いのです。どう解釈すればよいのでしょうか。薬Bでも、同じ構造を持つから注意しておいた方が良いでしょう。販売直後ならよくあることです。すでに使用実績の多い場合は、薬の選択に使えるかもしれません。すなわち、薬Aを飲み始めて肝機能が落ちてきた患者さんには、薬Bを処方するわけです。このようにシグナル検出に化学構造マイニングの成果を取り入れると、より良い薬との付き合い方ができていると思います。