

難治性疾患研究開発・支援センターの取組と 今後の展開について

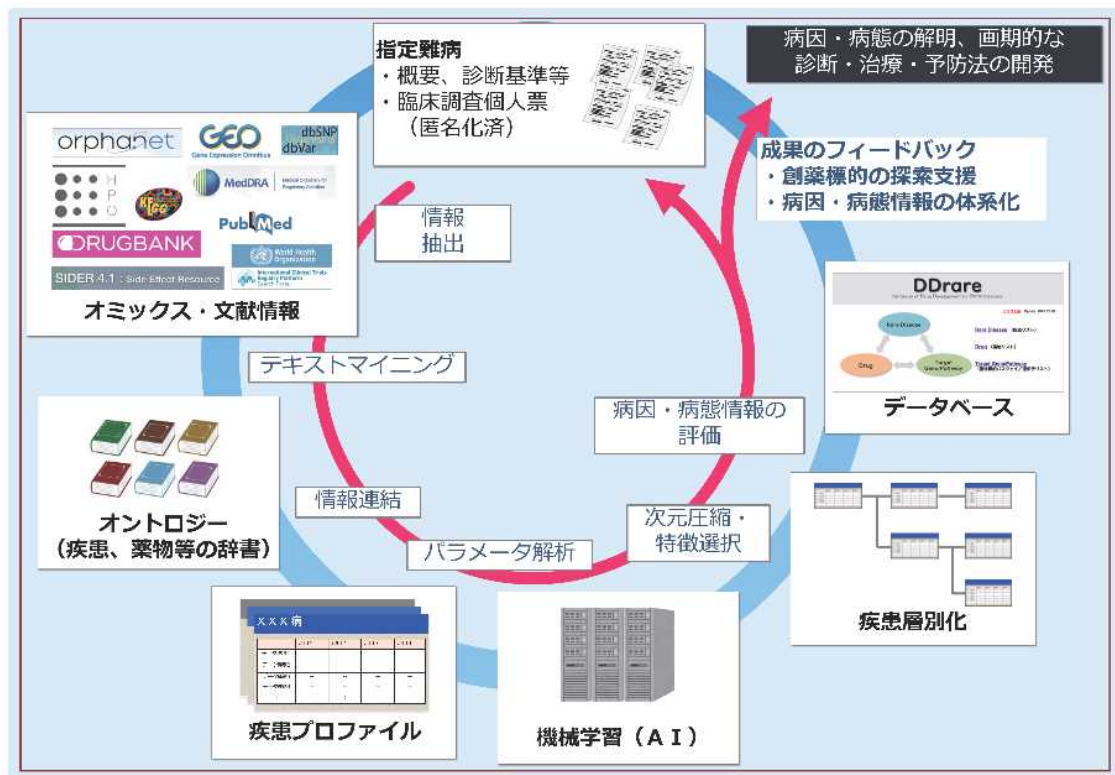
医薬基盤・健康・栄養研究所
難治性疾患研究開発・支援センター

木村友則

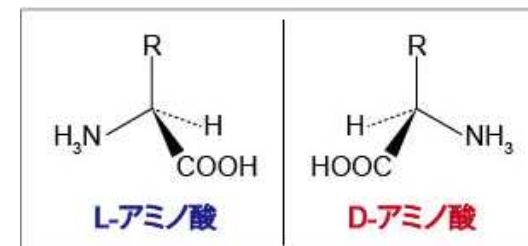
難治性疾患研究開発・支援センター

- ✓ 難病情報を整理し、研究者に情報を提供しています。
限られた情報、 錯綜する情報、 広い難病領域に対応しています。
- ✓ 情報解析と最先端測定技術を併用し、難病課題解決を進めています。

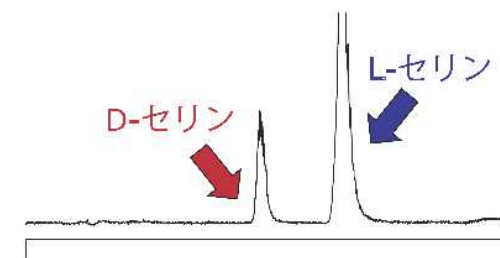
難病情報の整備と解析



最先端測定技術



高リスク患者



DDrare 難病の開発薬物と標的遺伝子・パスウェイのデータベース

- ・難病・希少疾患は鑑別や診断基準作成が困難。
- ・国際的にも難病の情報が錯綜している。
- ・そもそも病名が統一されていない。



- ・日本の指定難病を対象に病名の整理。
- ・世界の臨床研究レジストリデータの取得。
- ・関連情報の連結と格納。

DDrare

Database of Drug Development for Rare Diseases

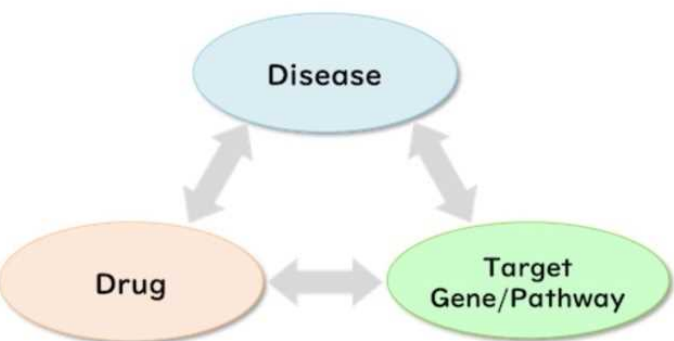
[Japanese / English]

2019年11月データ版 - Update: 2020.9.9

Disease (疾患リスト)

Drug (薬物リスト)

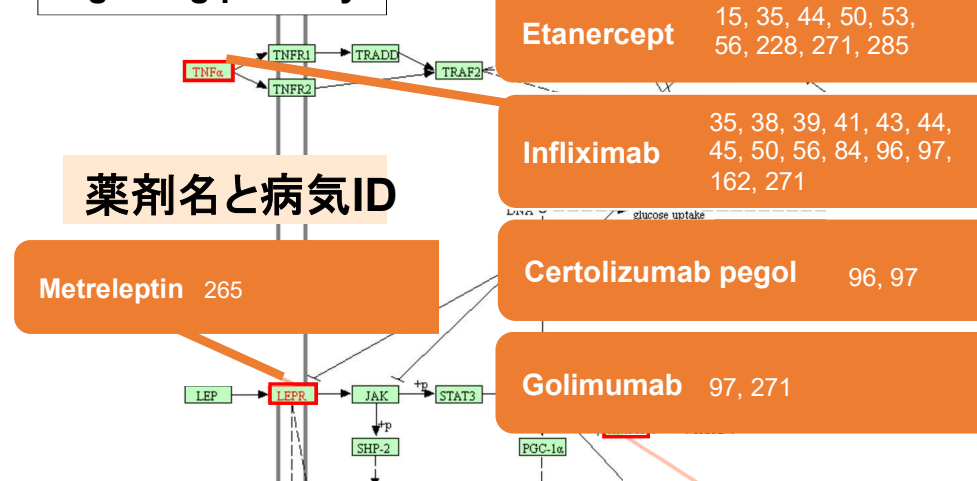
Target Gene/Pathway
(薬物標的遺伝子/パスウェイリスト)



臨床試験 15,194
薬剤 1,666
標的遺伝子551
標的パスウェイ情報 275

遺伝子・パスウェイは薬剤にリンクしています。

Adipocytokine signaling pathway



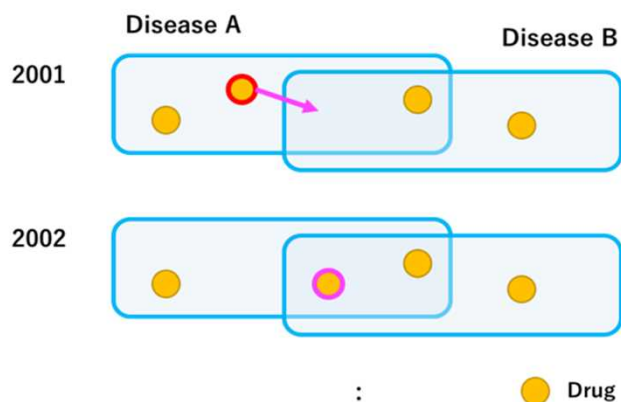
アプリケーション例

- ✓ 医薬品開発に必要な情報の取得
- ✓ ドラッグ・リポジショニング
- ✓ 研究開発動向調査

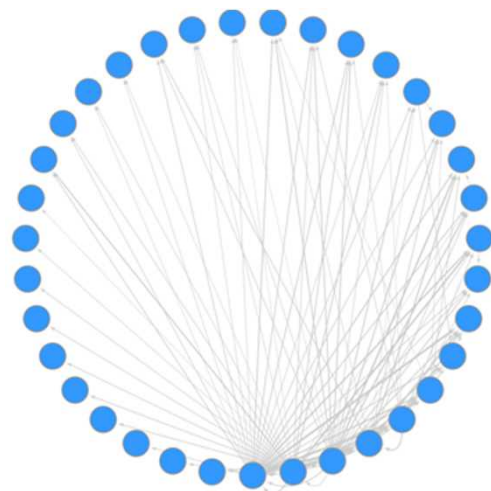
DDrareは日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所との共同研究で構築されました。

DDrareから探るドラッグ・リポジショニング(DR)

- ✓ DDrareの情報探索として、ドラッグ・リポジショニング(DR)の事例を抽出しました。
- ✓ ドラッグ・リポジショニングとは、ある疾患で使用されている薬剤を別の疾患へ適応拡大する手法であり、薬剤の持つポテンシャルを拡大しつつ、速やかに患者に薬剤を提供する手法として注目を受けています。

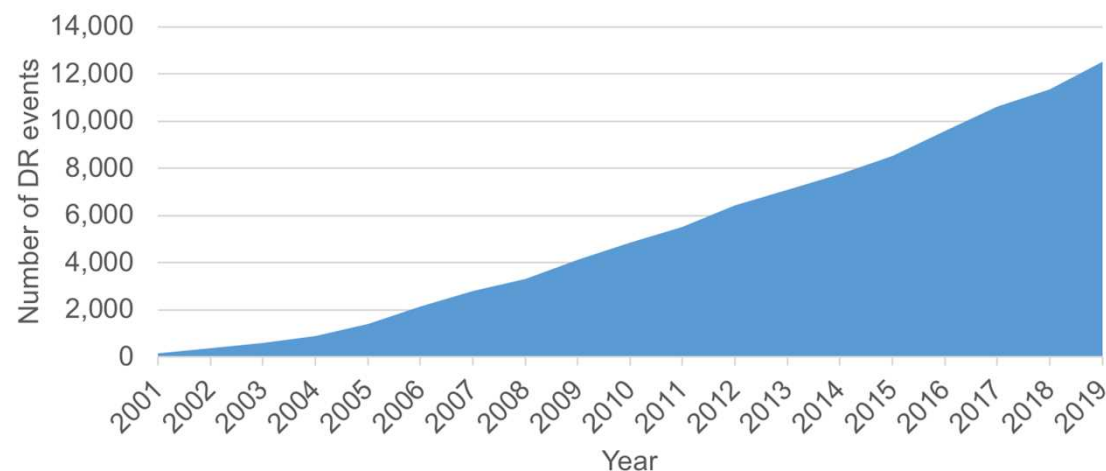


疾患ペアでのドラッグ・リポジショニング
(例：2002年に1薬物について発生)



ドラッグ・リポジショニングのネットワーク
(DRイベント数トップ100疾患ペア (35疾患))
→DRは特定の疾患に集中しています。

難病領域内での累積ドラッグ・リポジショニング数
→多数のDRが試みられていることが分かりました。



本調査により、

- ✓ 難病領域ではかなりの事例でドラッグ・リポジショニングが行われている
- ✓ ドラッグ・リポジショニングには様々な特徴があることが分かりました。

これらの情報は、創薬標的の探索に有用な手がかりになります。

疾患層別化の重要性

例 上手く行かない臨床試験

アルツハイマー患者、実は別の種類の認知症か＝国際研究

ミシェル・ロバーツ、BBCニュースオンライン、保健編集長



Getty Images

これまでにアルツハイマー型認知症と診断されていた人の中には、実は新たに発見された種類の認知症だった人が多く含まれていると、国際研究チームが発表した。

ある専門家は、近年で最も重要な認知症に絡む発見だと話している。研究は医学誌「ブレイン」に発表された。

LATE (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy、大脳辺縁系優位型老年期TDP-43脳症) と呼ばれるこの症状は、アルツハイマー型認知症と似ているが、異なる病気だという。

薬剤(商品名)	試験名	対象疾患	結果
アリセプト	134試験	アルツハイマー病	不合格
アリセプト	161試験	アルツハイマー病	合格
アリセプト	341試験	レビー小体型認知症	不合格
レミニール	GAL-JPN-3	アルツハイマー病	不合格
レミニール	GAL-JPN-5	アルツハイマー病	不合格
イクセロン/リバスタッチ	1301試験	アルツハイマー病	不合格
メマリー	IE2101試験	アルツハイマー病	不合格
メマリー	IE3501試験	アルツハイマー病	不合格

<https://web-opinions.jp/posts/detail/202>

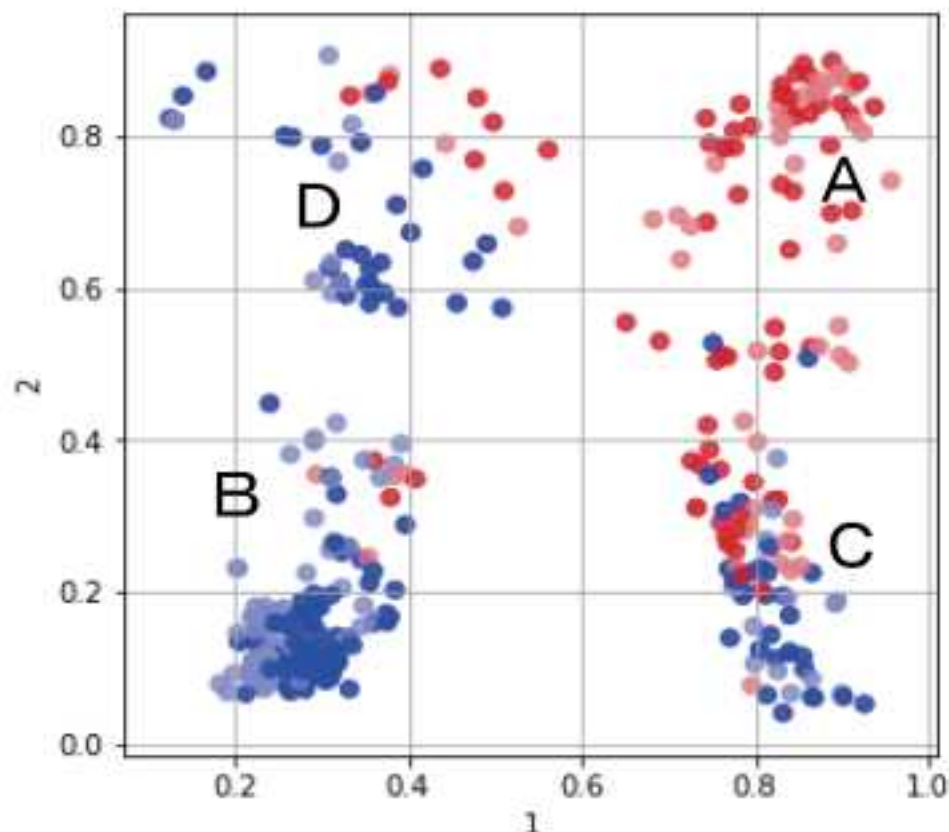
・ 診断が正しくないと創薬開発が失敗する。

→層別化が必要

機械学習を用いた難病研究

- ・薬の効きやすい患者を見つけたい。
- ・診断が正しくないと創薬開発が失敗する。
→臨床データを活用した適切な患者の層別化が必要です。

難病レジストリデータを利用した機械学習例



従来の病型(各色)で代表される病型と、明らかに異なる病型が存在することが判明しました。

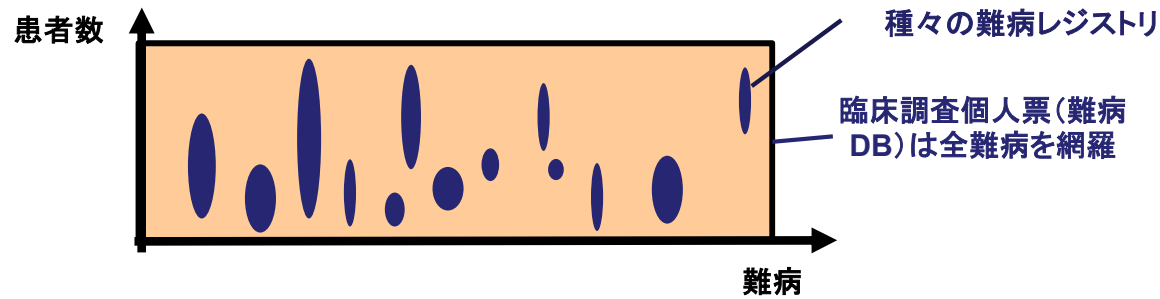
これまでの疾患分類とは異なる病型が存在することが判明しました。



治療法選択
臨床試験デザイン設計
などに有用です。

臨床情報の利活用

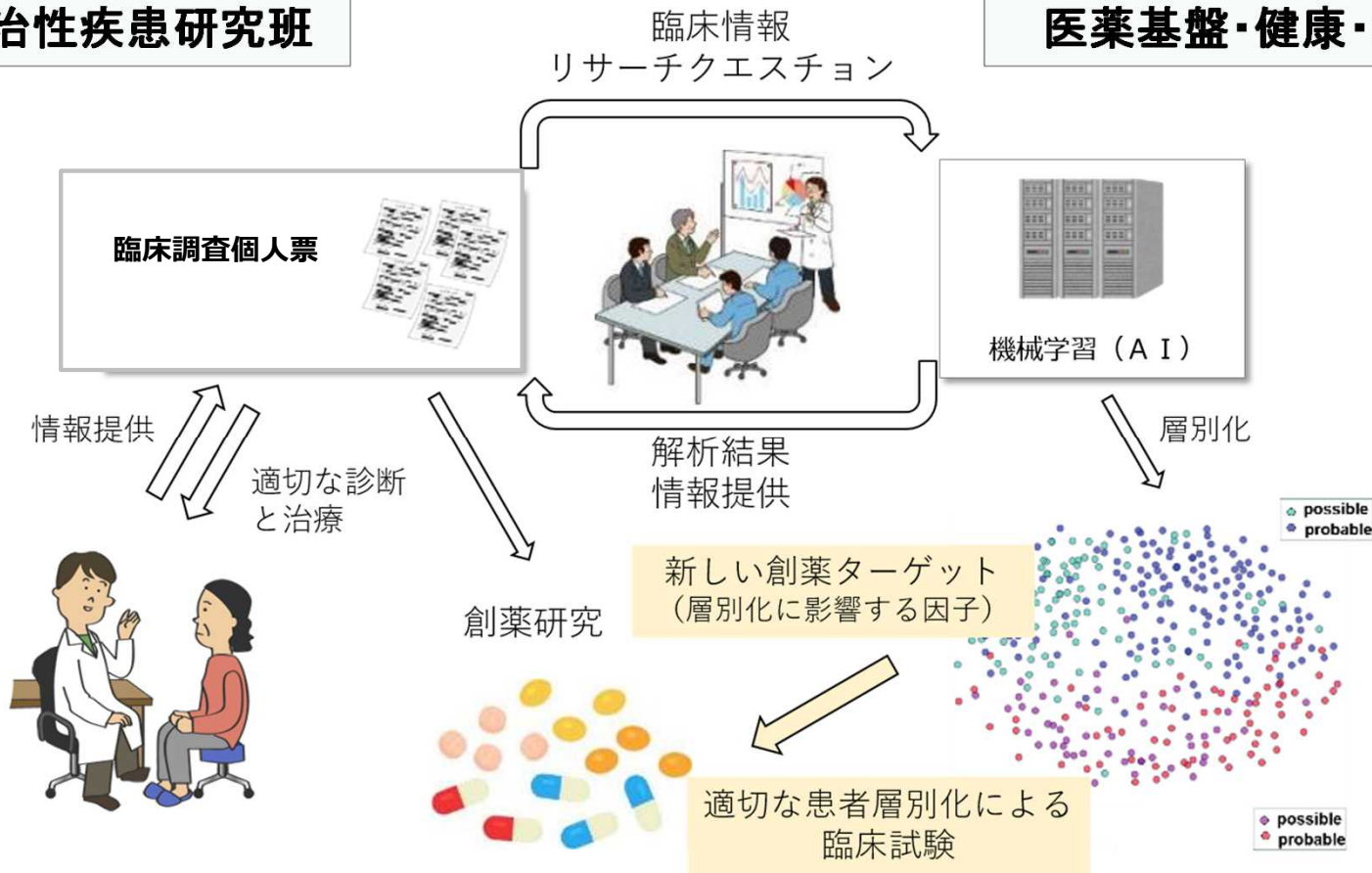
臨床調査個人票(難病DB)とレジストリの関係



- ①臨床調査個人票(難病DB)は網羅性、患者数に優れている。
[難病DB構築に基盤研が参画中]
- ②研究班レジストリ(難治性腎障害等)と密接に連携。

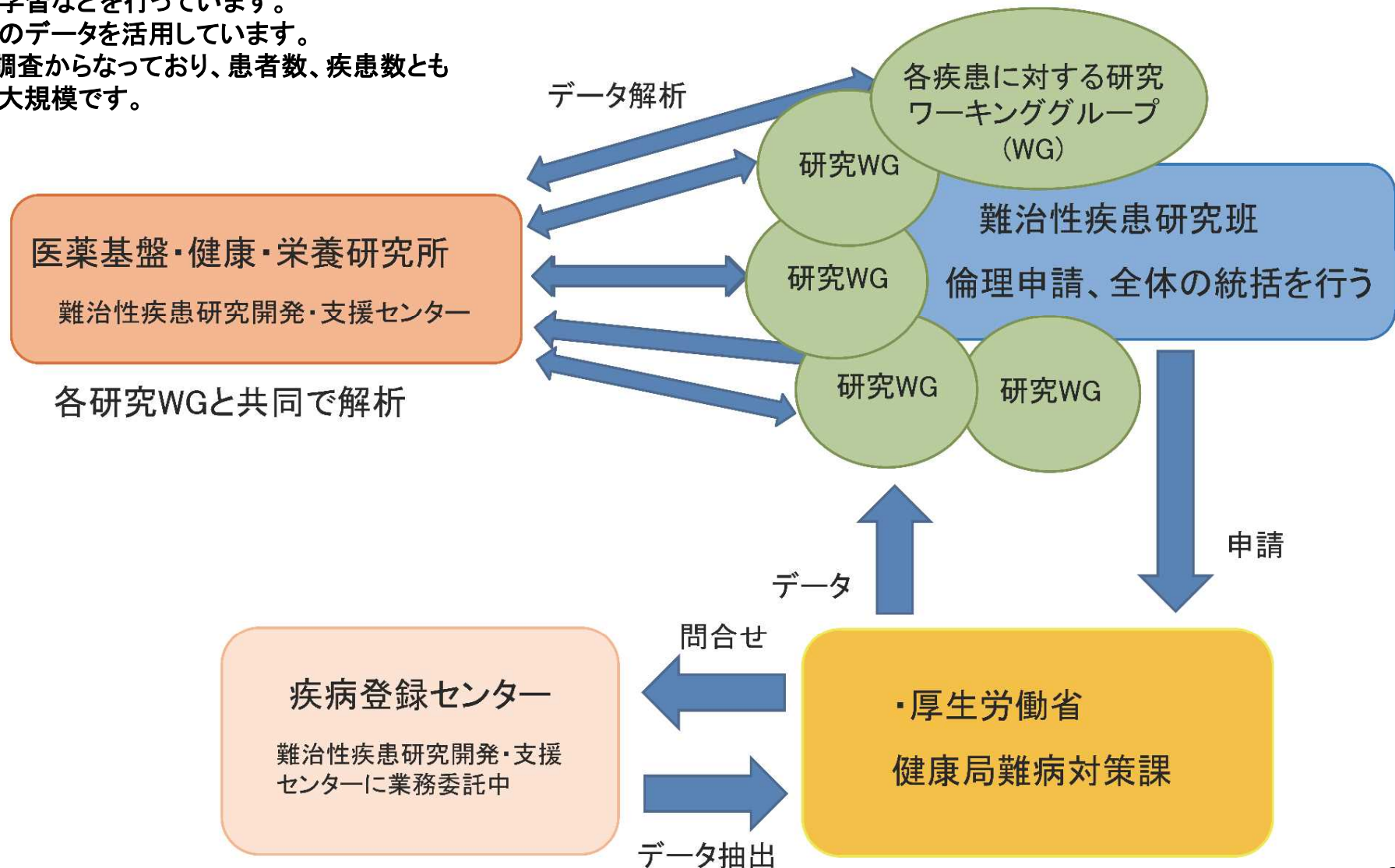
難治性疾患研究班

医薬基盤・健康・栄養研究所



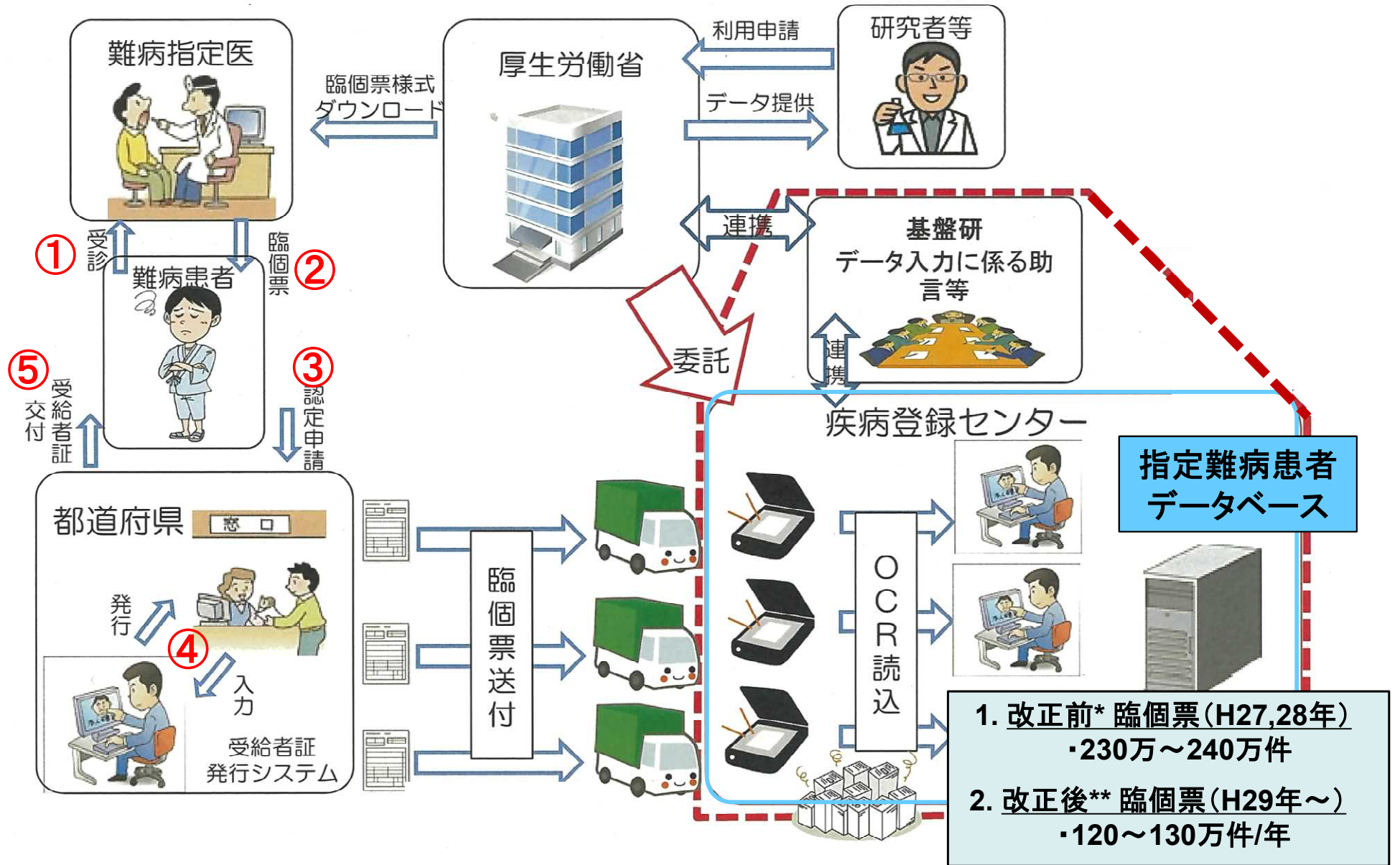
機械学習による臨床個人票DBの解析 難治性疾患研究班との連携

- ・難病情報の機械学習などを行っています。
- ・臨床調査個人票のデータを活用しています。
- ・本データは全国調査からなっており、患者数、疾患数とも難病領域では最大規模です。



注) 一領域の研究班は複数の疾患を対象に研究しています。

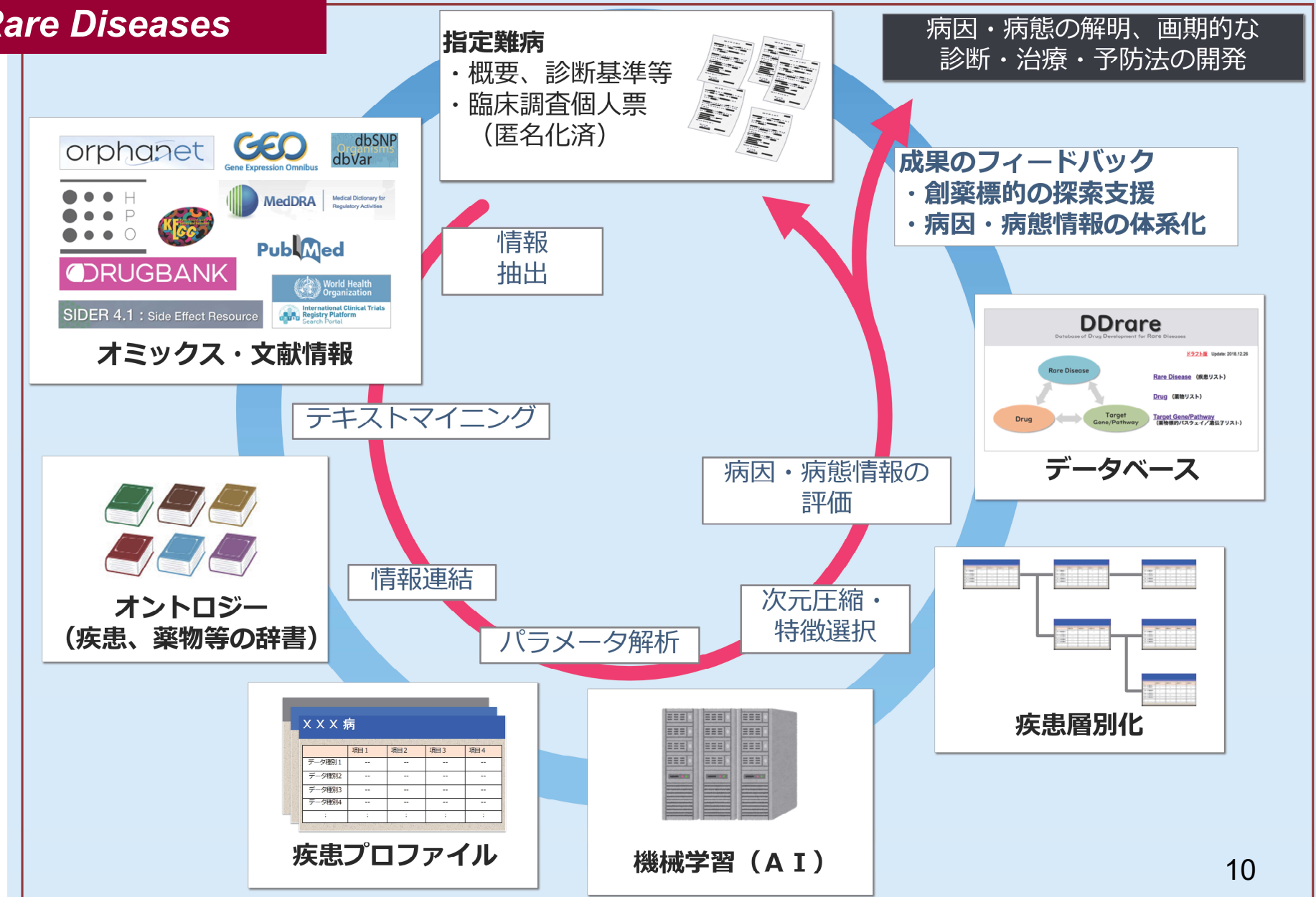
難病データベース



2017年4月 難病データベース運營業務の開始
2020年10月 難病データ提供(約28万件)

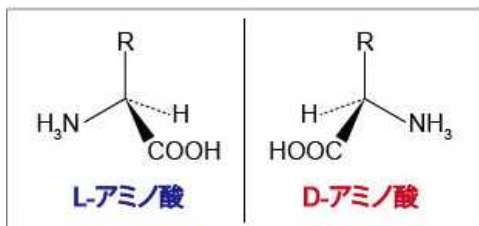
難病創薬探索回路

Drug Discovery Accelerating Circuit for Rare Diseases



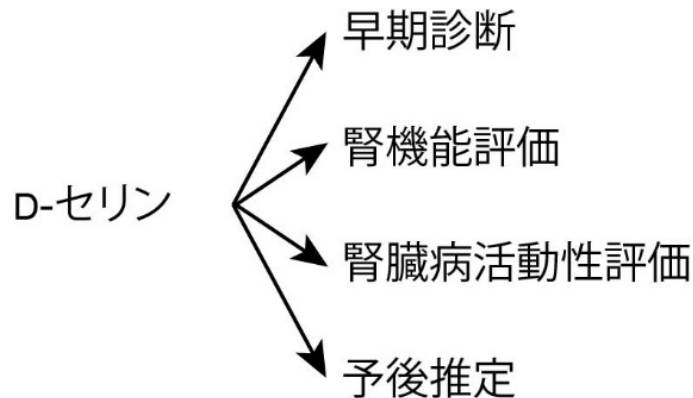
D-セリンによる難病研究開発

キララルアミノ酸

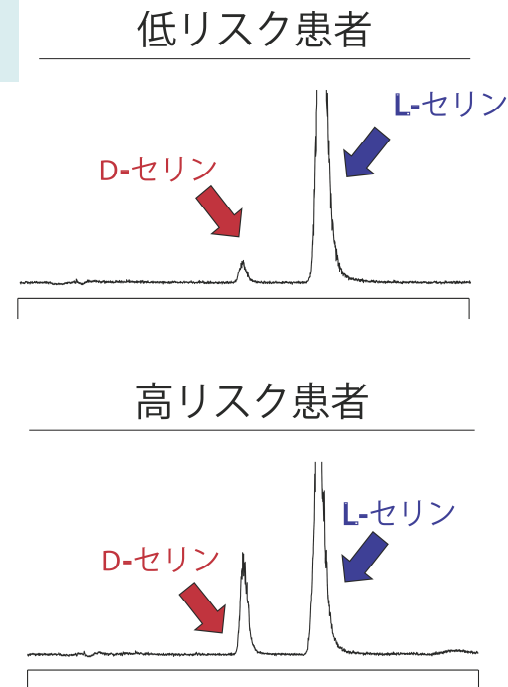


D-アミノ酸は生体に存在しないと考えられていました。

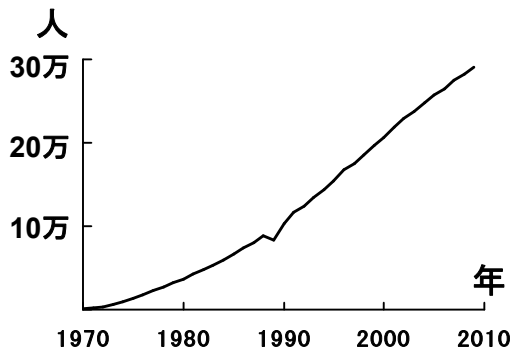
D-セリンは腎臓病の課題解決に有用です。



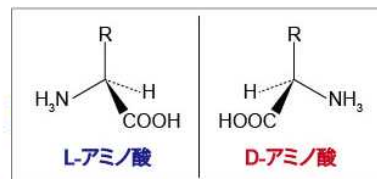
腎臓病患者
血中のD-セリン



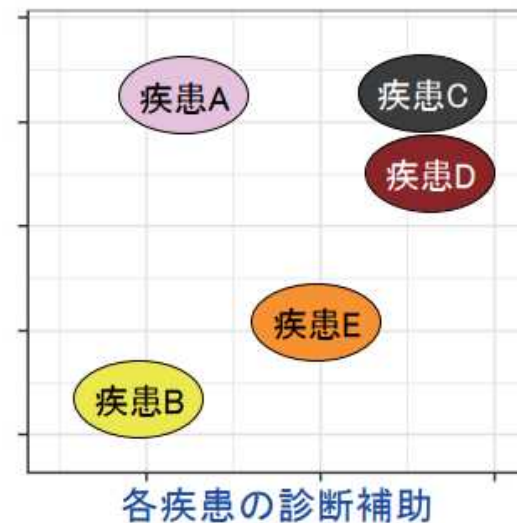
日本の透析患者数



難病の課題解決への応用



D-アミノ酸による
分離



日本には1.9千万人、世界には8.5億人の腎臓病患者がいます。