国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

DDrare –難病創薬と標的遺伝子・パスウェイのデータベース–

○坂手龍一[1)]、深川明子[1)]、水口賢司[1)]、鍵井英之[2)]、佐々木隆之[2)]、森田正実[2)]、木村友則[1)]
[1)] 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所　[2)] 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

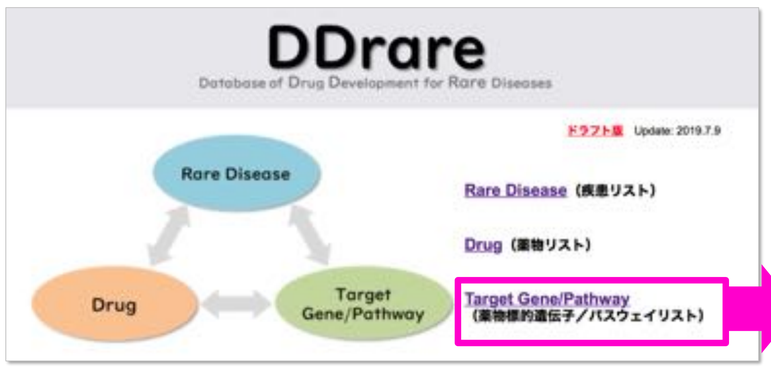
DDrare（ﾃﾞｨｰﾃﾞｨｰﾚｱ）は、疾患、薬物、標的遺伝子・パスウェイの関係を比較可能とし、ドラッグ・リポジショニングなどの創薬研究へ活用されることを目的として開発されている。厚生労働省の指定難病331疾患（2019年4月）の英名リストを作成し、WHO-ICTRPのJPRN（日）、ClinicalTrials.gov（米）、EU-CTR（欧）、ChiCTR（中）の臨床試験データから、薬物情報（DrugBank）がある臨床試験を抽出した。それらの薬物情報と標的遺伝子・パスウェイ情報（KEGG）とを格納している。

DDrare（2019年5月版）

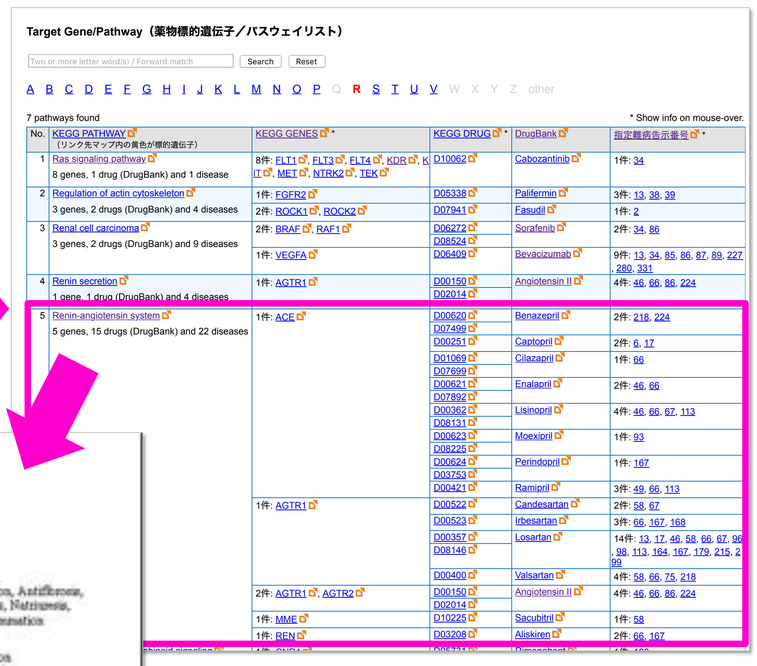
厚生労働省の指定難病の更新（306疾患→331疾患）への対応、臨床試験情報の更新とレジストリ（ChiCTR）の追加、薬物情報（DrugBank）、遺伝子／パスウェイ情報（KEGG）の更新、オントロジー解析の改良などを実施。

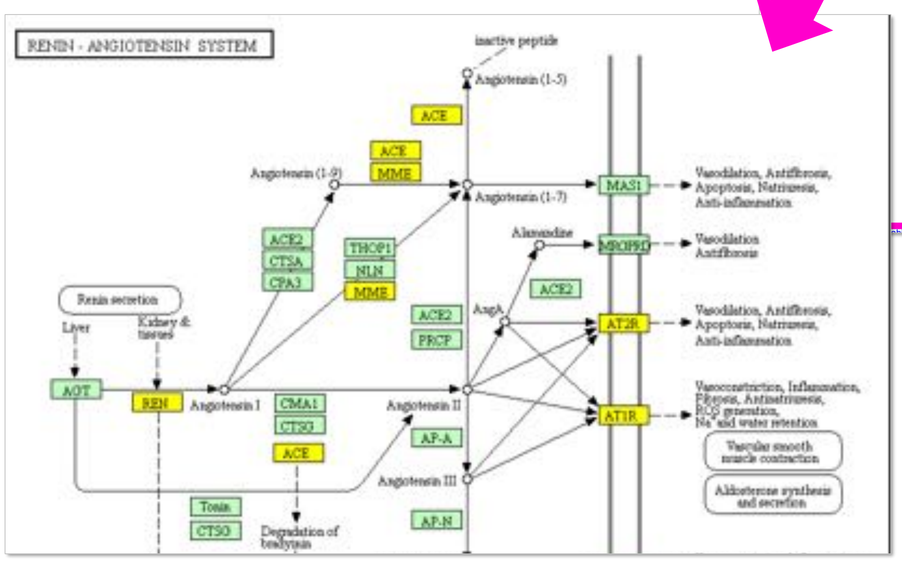
2019年5月版の更新内容

	旧	新
指定難病数（情報有／全疾患数）	152 / 306	**207 / 331**
臨床試験数	4,399	**11,765**
薬物数（DrugBank）	642	**1,303**
標的遺伝子数	284	**423**
標的パスウェイ数	108	**154**

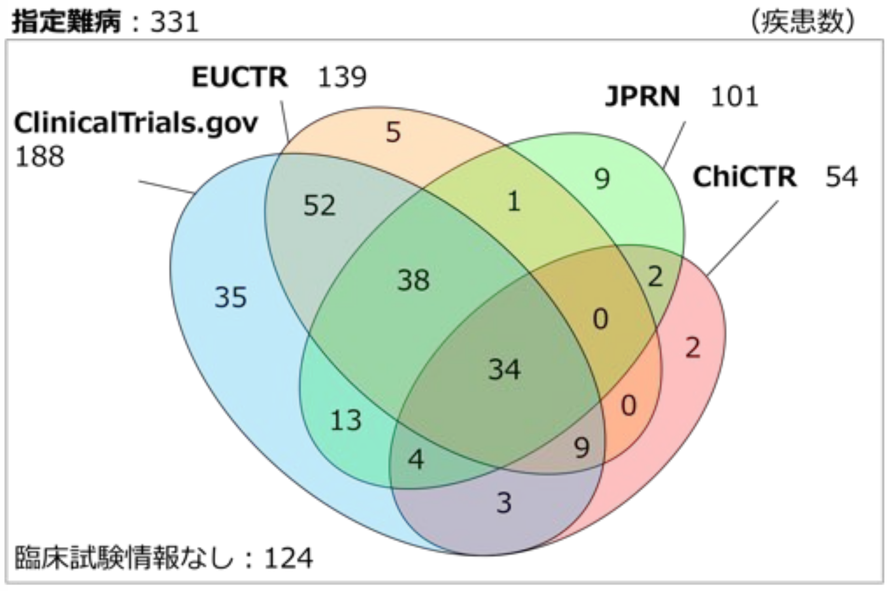


https://ddrare.nibiohn.go.jp





パスウェイ – 遺伝子 – 薬物 – 疾患
154パスウェイ（KEGG）について、薬物標的遺伝子、その薬物、その薬物の開発対象疾患を一覧表示。



指定難病を対象とする臨床試験の実施状況
日米欧中４レジストリに登録された臨床試験（計207疾患）において、対象とされた指定難病数。

薬物数の多いパスウェイ

	パスウェイ (KEGG)	薬物数	標的遺伝子数	指定難病数
1	Neuroactive ligand-receptor interaction (hsa04080)	**225**	134	121
2	Cytokine-cytokine receptor interaction (hsa04060)	**60**	46	82
3	Dopaminergic synapse (hsa04728)	**59**	18	36
4	Calcium signaling pathway (hsa04020)	**51**	37	50
5	Pathways in cancer (hsa05200)	**42**	43	65

標的パスウェイ数の多い薬物

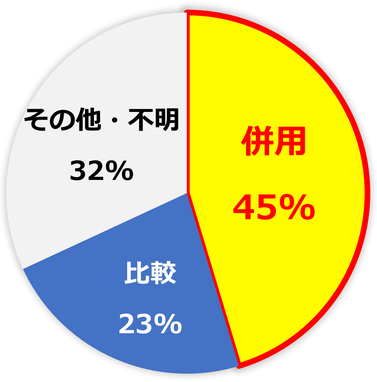
	薬物 (DrugBank)	標的パスウェイ数	標的遺伝子数	指定難病数
1	Certolizumab pegol (DB08904)	**10**	1	6
2	Adalimumab (DB00051)	**9**	1	10
	Etanercept (DB00005)	**9**	1	10
	Golimumab (DB06674)	**9**	1	5
	Infliximab (DB00065)	**9**	1	19
	Iproniazid (DB04818)	**9**	1	1
	Moclobemide (DB01171)	**9**	1	1

薬物併用の臨床試験

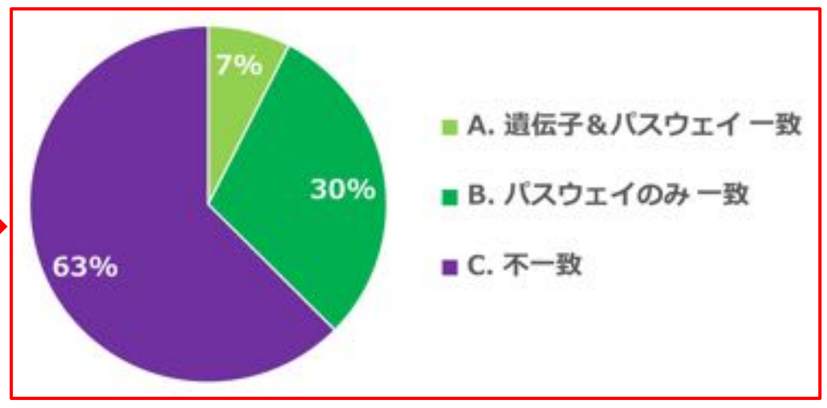
DDrareが格納する情報から、２薬物を用いた臨床試験（677件）を抽出し、「併用」か「比較」かをアノテーションした（データ中のキーワードなどによる分類）。併用された２薬物の標的遺伝子とパスウェイの両方が異なる臨床試験が、過半数（63%, 192件）を占めた。

「指定難病における臨床試験の動向 -薬物併用療法を中心に-」政策研ニュース No.57 (2019.7) より

各臨床試験で用いられた２薬物間での標的遺伝子とパスウェイの比較
遺伝子とパスウェイの一致・不一致で、A、B、Cの３パターンに分類。



２薬物を用いた臨床試験（全677件）



薬物併用の臨床試験（全307件）における２薬物の標的遺伝子とパスウェイの比較

薬物併用の臨床試験（C. 不一致 の例）

薬物 (DrugBank)	標的遺伝子 (KEGG)	標的パスウェイ (KEGG)
マシチニブ Masitinib (DB11526)	KIT	MAPK signaling pathway
		Pathways in cancer
リルゾール Riluzole (DB00740)	GRIA1, GRIA2 GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
	GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4 GRIN2A, GRIN2B	Dopaminergic synapse
	GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4 GRIK1, GRIK2, GRIK3, GRIK4, GRIK5	Glutamatergic synapse
	GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D	Neuroactive ligand-receptor interaction

マシチニブ：経口チロシンキナーゼ阻害剤，リルゾール：神経細胞を保護するALS治療薬

考察　個々の薬物では効果がないが、併用することで効果があるという研究報告が、がん領域などで行われている。異なるパスウェイを同時に標的とすることで、効果を増したり、副作用を抑えたり、未知の効果がもたらされたりする可能性があり、薬物併用は難病領域においても創薬ポテンシャルが期待される。

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8　rsakate@nibiohn.go.jp

Licensed under a Creative Commons 表示 4.0 国際
© 2019 坂手龍一（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）