

○坂手龍一¹、深川明子²、水口賢司²、鍵井英之³、佐々木隆之³、森田正実³、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 難治性疾患研究開発・支援センター

2. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 AI健康・医薬研究センター

3. 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

DDrare（ディーディーレア；Database of Drug Development for Rare Diseases；難病・希少疾患創薬データベース）¹⁾は、厚生労働省の指定難病を対象とする臨床試験データから抽出した開発薬物と、それらの標的遺伝子・パスウェイの情報を提供している²⁾。DDrareは医薬基盤・健康・栄養研究所と医薬産業政策研究所との共同研究で開発され、改良を重ねている。疾患名と薬物名の同義語等の拡充や解析手法の改良により、2020年7月時点で、226疾患について、15,194件の臨床試験、1,666薬物、551遺伝子、275パスウェイの情報を提供している。DDrareは疾患横断的な情報探索が可能である。例えば、ドラッグ・リポジショニングについては、2001年以降の臨床試験で、のべ12,153薬物、5,570疾患ペアで試みられていた。DDrareは、難病の開

発薬物情報（DrugBank等）と標的遺伝子・パスウェイ情報（KEGG）等をつなぐことで、創薬標的の探索に有用なデータベースとなることを目的としている。

1) DDrare：<https://ddrare.nibiohn.go.jp>

2) 「指定難病のデータベース“DDrare”の紹介」政策研ニュース No.54 2018.7

1. DDrare (ディーディーレア) とは

DDrare

Database of Drug Development for Rare Diseases

[Japanese / English]

Disease

Drug

Target
Gene/Pathway

2019年11月データ版 - Update: 2020.6.22

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)

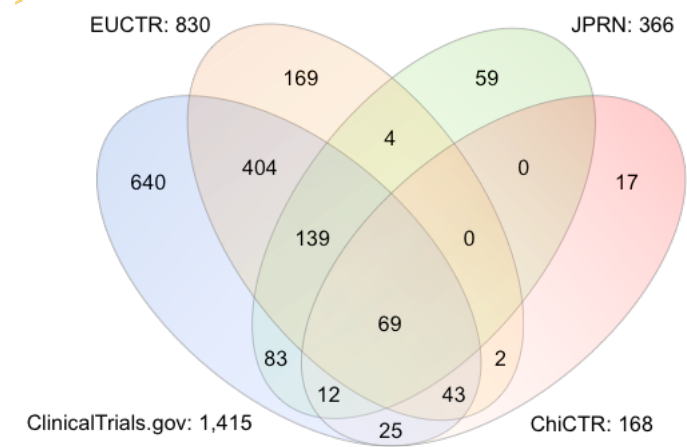
News

2020年6月22日: 英語版サイトを公開しました。
2020年6月8日: 標的遺伝子/パスウェイデータ追加 (KEGG DRUGS由来データにKEGG GENES/PATHWAY由来データを追加)
2020年3月31日: 2019年11月版公開: 日本語名での薬物検索: 臨床試験表示項目の変更 (Date of registration (Date_registration) => Date of registration (Date_registration))

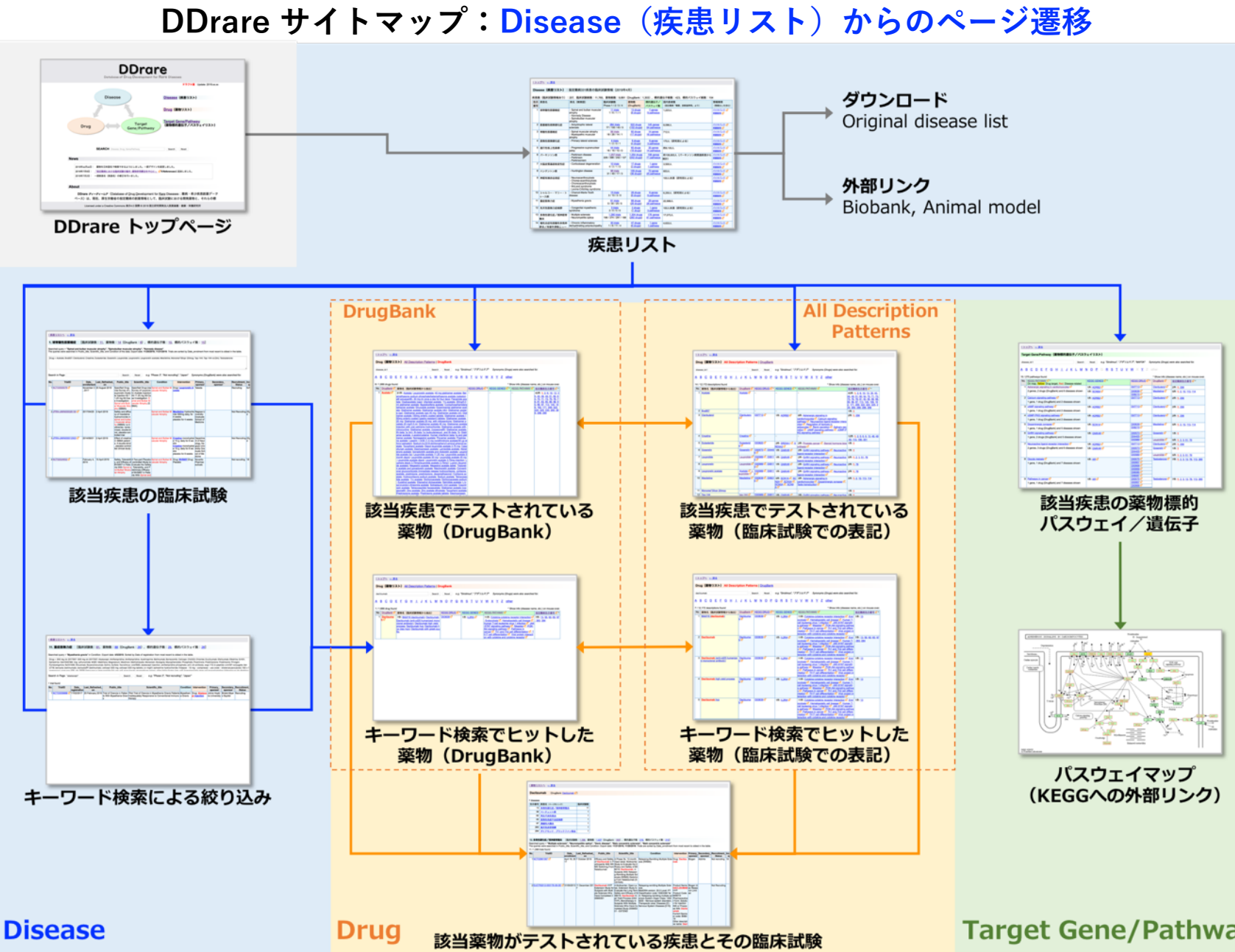
About

DDrare ディーディーレア (Database of Drug Development for Rare Diseases; 難病・希少疾患創薬データベース) は、厚生労働省の指定難病の創薬情報として、臨床試験における開発薬物と、それらの標的遺伝子・パスウェイ情報を提供しています。 (データ更新: 2020.6.22)
Licensed under a Creative Commons 表示4.0 国際 ©2020 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

国の指定難病を対象とする臨床試験（日米欧中）データの解析により、開発薬物、標的遺伝子・パスウェイの情報を紐づけている。



日米欧中の指定難病の臨床試験における開発薬物数



2. DDrare更新（2020年3月公開版）

■ 更新情報

2020年3月公開版は、2019年11月取得データ：臨床試験（WHO）、薬物（DrugBank）、遺伝子／パスウェイ（KEGG）にもとづく。6月に英語版を公開し、システム改良（検索、並べ替え、ダウンロード機能等）が進行中。

↑トップへ ←戻る						
Disease (疾患リスト) : 指定難病333疾患の臨床試験情報 (2019年11月)						
疾患数: 226, 臨床試験数: 15,194, 薬物数: 12,172 (DrugBank: 1,666), 標的遺伝子数: 551, 標的パスウェイ数: 275						
告示番号	疾患名	臨床試験数	薬物数	標的遺伝子/パスウェイ数	国内患者数	Link
番号	Disease name (Searched query to trials)	Phase 1 / 2 / 3 / 4	[DrugBank]		(指定難病・難病・診断基準等, 以下)	
1	球脊髄性筋萎縮症 "Spinal and bulbar muscular atrophy", "Spinobulbar muscular atrophy", "Kennedy disease"	11 trials 1 / 6 / 1 / 1	14 drugs [8 drugs]	10 genes 15 pathways	1,223人	Biobank Animal model
2	筋萎縮性側索硬化症 "Amyotrophic lateral sclerosis"	322 trials 89 / 168 / 51 / 5	365 drugs [127 drugs]	161 genes 207 pathways	9,096人	Biobank Animal model
3	脊髄性筋萎縮症 "Spinal muscular atrophy", "Myelopathic muscular atrophy", "SMA I", "Werdnig-Hoffman disease", "SMA II", "Dubowitz disease", "SMA III", "Kugelberg-Welander disease" ... show all	75 trials 22 / 46 / 19 / 3	73 drugs [24 drugs]	49 genes 75 pathways	712人	Biobank Animal model
4	原発性側索硬化症 "Primary lateral sclerosis"	6 trials 3 / 2 / 0 / 1	12 drugs [7 drugs]	17 genes 29 pathways	175人 (研究班による)	Biobank Animal model
5	進行性核上性麻痺 "Progressive supranuclear palsy"	55 trials 19 / 18 / 10 / 1	78 drugs [31 drugs]	59 genes 86 pathways	約8,100人	Biobank Animal model
6	パーキンソン病 "Parkinson disease"	1,307 trials 245 / 431 / 249 / 138	1,322 drugs [270 drugs]	161 genes 168 pathways	約108,800人 (パーキンソン病関連疾患から推計)	Biobank Animal model
7	大脳皮質基底核変性症 "Corticobasal degeneration", "Corticobasal syndrome"	15 trials 5 / 2 / 1 / 0	21 drugs [9 drugs]	6 genes 13 pathways	3,500人	Biobank Animal model
8	ハンチントン病 "Huntington disease", "Huntington chorea"	110 trials 34 / 54 / 19 / 3	125 drugs [50 drugs]	87 genes 146 pathways	933人	Biobank Animal model
9	神経変性疾患				100人以上 (研究班による)	Biobank

統計情報：Disease（疾患リスト）ページ

DDrare公開情報の変遷

	2018	2019	2020
指定難病数（情報有／全疾患数）	152 / 306	207 / 331	226 / 333
臨床試験数	4,399	11,765	15,194
薬物数（DrugBank）	642	1,303	1,666
標的遺伝子数	284	423	551
標的パスウェイ数	108	154	275

■ テキストマイニング手法の改善

疾患名の拡充（同義語、細分名の追加：計1,294疾患名）、薬物名の拡充（製品名の追加、日本語検索の実装）、臨床試験データのテキストマイニング手法の改善等により、網羅性、正確性を向上させている。

1. 疾患名

告示番号	指定難病名（含：細分名、同義語）	英名（含：細分名、同義語）
1	球脊髄性筋萎縮症; 同義語	Spinal and bulbar muscular atrophy; Spinobulbar muscular atrophy; Kennedy disease;
2	筋萎縮性側索硬化症;	Amyotrophic lateral sclerosis;
3	脊髄性筋萎縮症;	Spinal muscular atrophy; Myelopathic muscular atrophy;
3-1	脊髄性筋萎縮症I型;	Spinal muscular atrophy type I; SMA I; Werdnig-Hoffman disease;
3-2	脊髄性筋萎縮症II型; 細分名 (階層性)	Spinal muscular atrophy type II; SMA II; Dubowitz disease;
3-3	脊髄性筋萎縮症III型;	Spinal muscular atrophy type III; SMA III; Kugelberg-Welander disease;
3-4	脊髄性筋萎縮症IV型;	Spinal muscular atrophy type IV; SMA IV;
4	原発性側索硬化症;	Primary lateral sclerosis;
5	進行性核上性麻痺;	Progressive supranuclear palsy;
6	パーキンソン病;	Parkinson disease;
7	大脳皮質基底核変性症;	Corticobasal degeneration; Corticobasal syndrome;
8	ハンチントン病;	Huntington disease; Huntington chorea;
9	神経有棘赤血球症;	Neuroacanthocytosis;

2. 薬剤名（DrugBank）

Accession Number	DB00770
Name	Alprostadiol
Synonyms	(11 α ,13E,15S)-11,15-dihydroxy-9-oxoprost-13-en-1-oic acid (13E)-(15S)-11 α ,15-Dihydroxy-9-oxoprost-13-enoate 11 α ,15 α -dihydroxy-9-oxo-13-trans-prostenoic acid Alprostadiol Alprostadilum PGE-1 PGE1 Prostaglandin E1
Products	製品名 Alprostadiol Alprostadiol Injection USP Alprostadiol Injection, USP Caverject Caverject Impulse Caverject Sterile Powder - Kit 11.9mcg /vial Caverject Sterile Powder - Kit 23.2mcg/vial Caverject Sterile Powder - Pws 11.9mcg/vial Caverject Sterile Powder - Pws 23.2mcg/vial Edex Muse Prostin Vr Pediatric Prostin Vr Sterile Solution Vitaros

3. DDrareから探るドラッグ・リポジショニング

■ 解説

DDrareの情報探索として、ドラッグ・リポジショニング（DR）の候補事例を抽出した。臨床試験開始年（Enrollment year）が2019年（11月）までの189疾患、753薬物（標的遺伝子情報あり）を対象とし、疾患ペアごとに2001年からDR事例(Fig 1)をカウントした。

その結果、難病において、DRの頻度は疾患の組合せによって偏り(Fig 2)があること、また、年々、疾患の組合せ数（Disease Pair数）(Fig 3)及び、薬物数（のべ数）(Fig 4)が急速に増大している傾向が明らかとなった。

これらの情報は、創薬標的の探索に有用な手がかりになると考えられるため、さらに分析を進めている。

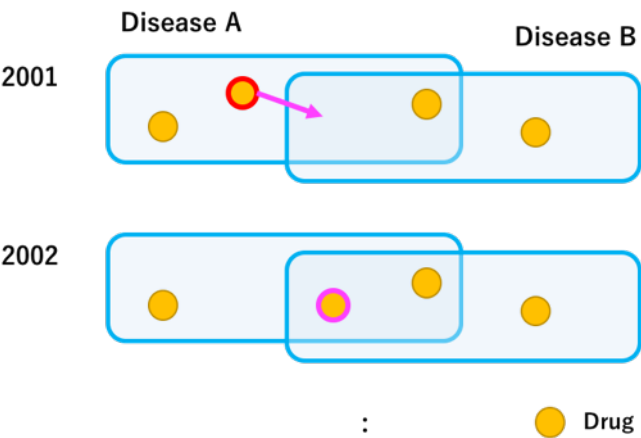


Fig 1. 疾患ペアのDR
(例：2002年に 1 薬物について発生)

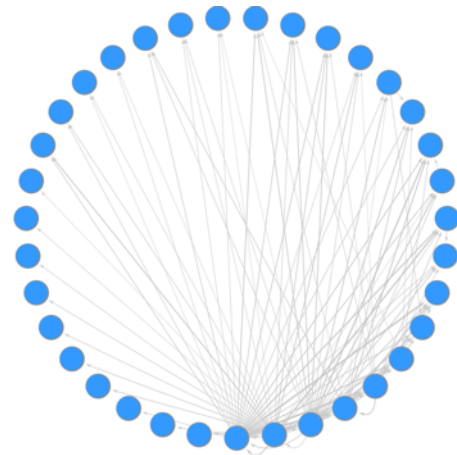


Fig 2. DRネットワーク
(DR数トップ10疾患ペア（35疾患））

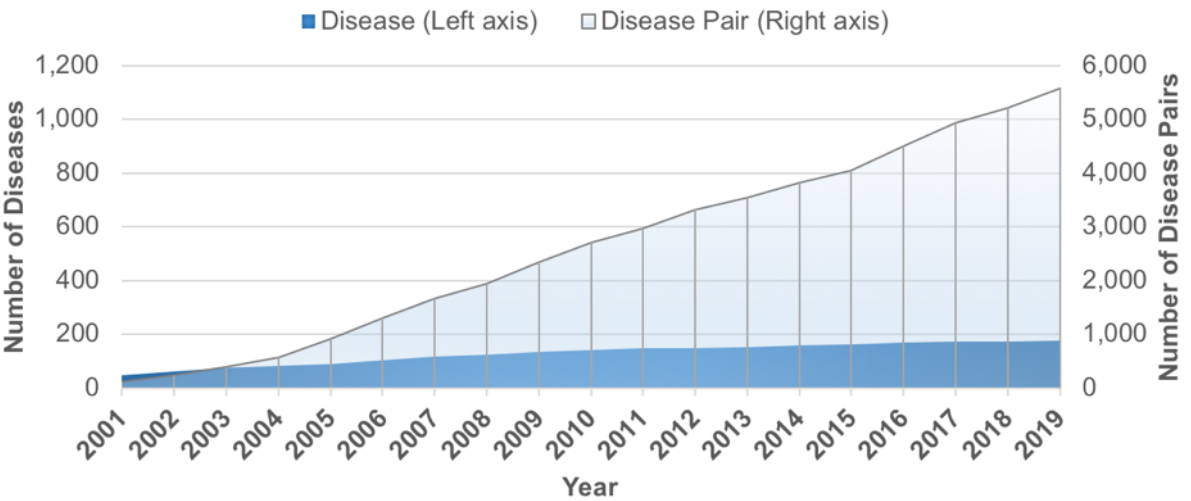


Fig 3. 疾患数と疾患ペア数の年次変化

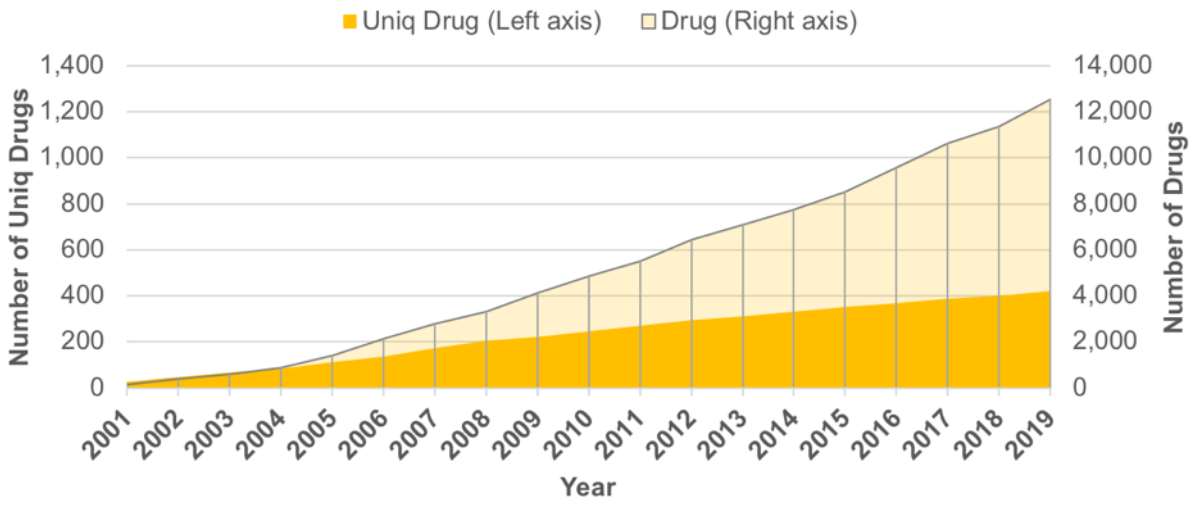


Fig 4. 薬物数（ユニーク数、のべ数）の年次変化

■ 謝辞 DDrareは日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所と医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究により構築されました。アンケート回答等、DDrareの開発にご意見をお寄せいただいた製薬企業の皆様に感謝いたします。