

○坂手龍一¹、深川明子²、宇佐美祐子¹、水口賢司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 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

DDrare (ディー ディー レア; Database of Drug Development for Rare Diseases) ¹⁾は、厚生労働省の指定難病の創薬情報と薬物標的遺伝子／パスウェイのデータベースとして、医薬基盤・健康・栄養研究所と日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所との共同研究で開発された。DDrareは、①指定難病の疾患名を階層構造を含めて翻訳・作成した疾患名リスト (日英) ²⁾、②世界4大臨床試験レジストリから抽出した、指定難病の臨床試験と開発薬物、③開発薬物の標的遺伝子・パスウェイ情報、を提供している³⁾。2021年3月版では、疾患名と薬物名の同義語等の拡充とテキストマイニングの改良により、30,000件以上の臨床試験、2,000以上の薬物 (DrugBank) を抽出した。薬物の標的遺伝子数は581、標的パスウェイ数は286 (KEGG) となった。DDrareは

ドラッグ・リポジショニング⁴⁾など、難病の創薬標的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) 「指定難病情報のデータベースとの連結」政策研ニュース No.49 2016.11 <https://www.jpma.or.jp/opir/news/>

3) 「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 <https://www.jpma.or.jp/opir/news/>

4) Sakate and Kimura. *Sci Rep*. 2021
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117295/>

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

2021年3月データ版 - Update: 2021.6.11 [prev ver.](#)

Disease

Drug

Target Gene/Pathway

Sitemap

Sitemap

Sitemap

News

2021年6月11日：DDrareのデータにもとづく、ドラッグリポジショニングの解析について、論文発表しました。

2021年3月30日：システム改良（表のソート、フィルター）、データ更新・項目追加（患者年齢階層など）を行いました。

2020年9月25日：「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 -」をReferencesに追加しました。

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。

開発薬物

Drug (薬物リスト)

DrugBank | All Description Patterns

Two or more letter word(s) / Forward match

Search

Reset

e.g. Sirolimus, アダリムマブ

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z other

182 / 2,001 drugs

10 drugs per page: Showing 1 to 10 of 182 drugs

No.	DrugBank	薬物名 (臨床試験情報から抽出)	KEGG DRUG	KEGG GENES	KEGG PATHWAY On map, Yellow: Drug target genes	指定難病告示番号
1	Abacavir	5件: Abacavir; Abacavir 300mg twice daily; Abacavir sulfate; Abacavir sulfate, lamivudine and zidovudine; Reverse transcriptase inhibitors; zidovudine, lamivudine, abacavir;	2件: D00891 D07057	-	-	3件: 135 , 265 , 325
2	Abatacept	36件: Abatacept; Abatacept (aba); Abatacept (aba) + methotrexate (mtx), double-blind (db); Abatacept (bms-	1件: D03203	2件: CD80 , CD86	12件: Allograft rejection , Autoimmune thyroid disease , Cell adhesion molecules , Graft-versus-host disease , Intestinal immune	26件: 11 , 13 , 19 , 41 , 44 , 46 , 49 , 50 , 51 , 53 , 55 , 60 , 65 , 84 , 93

疾患リスト (統計情報)

Disease (疾患リスト)：指定難病333疾患の臨床試験情報

疾患数 (臨床試験情報あり)：231 / 333, 臨床試験総数：30,029, 薬物総数：19,030 (DrugBank：2,001), 標的遺伝子総数：581

10 diseases per page: Showing 1 to 10 of 333 diseases

告示番号	疾患名	臨床試験数 Phase 1 / 2 / 3 / 4	薬物数 [DrugBank]	標的遺伝子数 パスウェイ数	国内患 (2)
1	球脊髄性筋萎縮症 "Spinal and bulbar muscular atrophy", "Spinobulbar muscular atrophy", "SBMA", "Kennedy disease", "Kennedy-Alter-Sung syndrome"	17 trials 0 / 9 / 2 / 1	16 drugs [8 drugs]	10 genes 15 pathways	(1) 1,22 (2) 1,50
2	筋萎縮性側索硬化症 "Amyotrophic lateral sclerosis", "ALS"	508 trials 252 / 235 / 151 / 35	530 drugs [146 drugs]	170 genes 221 pathways	(1) 9,05 (2) 9,84
3	脊髄性筋萎縮症 "Spinal muscular atrophy", "Myelopathic muscular atrophy", "SMA I", "Werdnig-Hoffman disease", "SMA II"	179 trials 141 / 107 / 75 / 28	102 drugs [26 drugs]	52 genes 78 pathways	(1) 712 (2) 884

薬物標的遺伝子／パスウェイ (KEGGへのリンク)

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

CCR4

Search

Reset

e.g. Sirolimus, アダリムマブ, MAP2K

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z other

5 / 286 pathways

10 entries per page: Showing 1 to 5 of 5 entries

Filter by

No.	KEGG PATHWAY On map, Yellow: Drug target, Red: All disease-related	KEGG GENES	KEGG DRUG	DrugBank	指定難病
1	Chemokine signaling pathway	1件: CCR4	D09761	Mogamulizumab	1件: 26
2	Cytokine-cytokine receptor interaction	1件: CCR4	D09761	Mogamulizumab	1件: 26
3	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	1件: CCR4	D09761	Mogamulizumab	1件: 26
4	Viral carcinogenesis	1件: CCR4	D09761	Mogamulizumab	1件: 26
5	Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	1件: CCR4	D09761	Mogamulizumab	1件: 26

疾患ごとの臨床試験

1. 球脊髄性筋萎縮症

【臨床試験数：17, 薬物数：16 (DrugBank：8), 標的遺伝子数：10, 標的パスウェイ数：15】

Search query = "Spinal and bulbar muscular atrophy", "Spinobulbar muscular atrophy", "SBMA", "Kennedy disease", "Kennedy-Alter-Sung syndrome"
The queries were searched in Public_title, Scientific_title, and Condition. Export date: 03/15/2021. Trials are sorted by Date_enrollment from most recent to oldest in the table.

Drug = Acetate; BVS857; Clenbuterol; Creatine; Dutasteride; Goserelin; Leuprolide; Leuporelin; Leuporelin Acetate; MONORES*30CPR 20MCG; Mexiletine; Monores; Procedure: Electrophysiologic study; Procedure: Tissue biopsy; TAP-144-SR(3M); Testosterone

Search in Page

Two or more letter word(s) / Forward match

Search

Reset

 e.g. "Phase 3", "Not recruiting", "Japan"

No.	TrialID	Date_enrollment	Date_registration	Public_title	Scientific_title	Condition	Intervention	Primary_sponsor	Secondary_sponsor	Recruitment_Status	Inclusion_criteria
1	NCT03555578	November 2, 2017	1/6/2018	Specified Drug-Use Survey of Leuporelin Acetate Injection Kit 11.25 mg All-Cas e Investigation: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)	Specified Drug-Use Survey of Leuporelin Acetate Injection Kit 11.25 mg All-Cas e Investigation: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)	Spinal and Bulbar Muscular Atrophy	Drug: Leuporelin Acetate	Takeda	NULL	Recruiting	N/A
2	JPRN-JapicCTI-183981	02/11/2017	01/06/2018	Specified Drug-Use Survey of Leuporelin Acetate Injection Kit 11.25 mg All-Cas e Investigation: Spinal and Bulbar Muscular atrophy (SBMA)	Specified Drug-Use Survey of Leuporelin Acetate Injection Kit 11.25 mg All-Cas e Investigation: Spinal and Bulbar Muscular atrophy (SBMA)	Spinal and bulbar muscular atrophy	Intervention name: Leuporelin Acetate Dosage And administration of the intervention: Leuporelin Acetate Injection Kit 11.25 mg, every 12 weeks subcutaneously, for up to at most 8 years. Participants received interventions as part of routine medical care.	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD	NULL	recruiting	
3	JPRN-UMIN000026150	2017/04/25	31/03/2017	Safety and efficacy of mexiletine hydrochloride in		Spinal and Bulbar Muscular Atrophy	Maxilettine Hydrochloride 300mg daily, for 4 weeks placebo for 4 weeks	Nagoya University Graduate	NULL	Complete: follow-up continued	20years-old

Licensed under a Creative Commons 表示4.0国際ライセンス ©2021 坂手龍一（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）

■ テキストマイニング手法の改良

2021年3月公開版は、2021年3月までの臨床試験（WHO）、薬物（DrugBank）、遺伝子／パスウェイ（KEGG）のデータにもとづく解析結果を掲載。

臨床試験データのテキストマイニング（疾患名、薬物名）に際し、疾患オントロジー（同義語、疾患階層性）の見直し、特に省略語（ALSなど）への対応とそれに伴うFalse positiveの除去プロセスを改善した結果、抽出された臨床試験数などが増加した（右表）。

DDrare公開情報の変遷

	2018	2019	2020	2021
指定難病数（情報有／全疾患数）	152 / 306	207 / 331	226 / 333	231 / 333
臨床試験数	4,399	11,765	15,194	30,029
薬物数（DrugBank）	642	1,303	1,666	2,001
標的遺伝子数	284	423	551	581
標的パスウェイ数	108	154	275	286

■ システム改良、患者数（年齢分布）の追加

各表のソートとフィルター機能などの実装。国内患者数に「医療費受給者証所持者数」を追加。

システム改良：ソート、フィルター、表示数切り替え、ページ移動

↑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

疾患数（臨床試験情報あり）：231 / 333, 臨床試験総数：30,029, 薬物総数：19,030 (DrugBank：2,001), 標的遺伝子総数：581, 標的パスウェイ総数：286

10 diseases per page: Showing 1 to 9 of 9 diseases (filtered from 333 total diseases)

Filter by myopathy Reset

告示番号	疾患名	臨床試験数	薬物数	標的遺伝子数 パスウェイ数	国内患者数 - (1) 概要、診断基準等 (2) 医療費受給者証所持者数 (2019)	関連情報
29	「Distal myopathy」, "Distal muscular dystrophy", "Miyo shi myopathy", "DMRV/GNE myopathy", "Oculopharyngodistal myopathy"	13 trials 1 / 5 / 10 / 0	16 drugs [3 drugs]	1 gene 1 pathway	(1) 約300人（研究班による） (2) 19人 年齢分布	
30	遠位型ミオパチー "Distal myopathy", "Distal muscular dystrophy", "Miyo shi myopathy", "DMRV/GNE myopathy", "Oculopharyngodistal myopathy"	13 trials 1 / 5 / 10 / 0	16 drugs [3 drugs]	1 gene 1 pathway	(1) 400人（研究班による） (2) 269人 年齢分布	Animal model
31	ベスレムミオパチー "Bethlem myopathy", "Bethlem myopathy"	-	-	-	(1) 100人未満（研究班による） (2) 14人 年齢分布	

メチルグリタコン酸尿症
"3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency", "3-MGA", "Barth syndrome", "Costeff syndrome", "Mitochondrial respiratory chain disorder", "Dilated cardiomyopathy with ataxia syndrome", "DCMA syndrome" collapse

First Previous 1 Next Last

先頭へ

フィルター
(例：myopathyのある行のみ表示)

表示数切り替え

ソート
(各項目：△昇順、▽降順)

ページ移動

疾患リストにおける患者数（医療費受給者証所持者数）情報
年齢分布グラフ、年齢階層ごとの患者数
(アイコンまたはグラフのマウスオーバーによるポップアップ)

↑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

疾患数（臨床試験情報あり）：231 / 333, 臨床試験総数：30,029, 薬物総数：19,030 (DrugBank：2,001), 標的遺伝子総数：581, 標的パスウェイ総数：286

10 diseases per page: Showing 1 to 10 of 333 diseases

Filter by Reset

告示番号	疾患名	臨床試験数 Phase 1 / 2 / 3 / 4	薬物数 [DrugBank]	標的遺伝子数 パスウェイ数	国内患者数 - (1) 概要、診断基準等 (2) 医療費受給者証所持者数 (2019)	関連情報
1	球脊髄性筋萎縮症 "Spinal and bulbar muscular atrophy", "Spinobulbar muscular atrophy", "SBMA", "Kennedy disease", "Kennedy-Alter-Sung syndrome"	17 trials 0 / 9 / 2 / 1	16 drugs [8 drugs]	10 genes 15 pathways	(1) 1,223人 (2) 1,508人 年齢分布	Biobank Animal model
2	筋萎縮性側索硬化症 "Amyotrophic lateral sclerosis", "ALS"	508 trials 252 / 235 / 151 / 35	530 drugs [146 drugs]	170 genes 221 pathways	(1) 9,096人 (2) 9,894人 年齢分布	
3	脊髄性筋萎縮症 "Spinal muscular atrophy", "Myelopathic muscular atrophy", "SMA I", "Werdnig-Hoffman disease", "SMA II", "Dubowitz disease", "SM"	179 trials 141 / 107 / 75 / 28	102 drugs [26 drugs]	52 genes 78 pathways	(1) 712人 (2) 884人 年齢分布	

年齢： 患者数
0-9: -
10-19: -
20-29: -
30-39: 28
40-49: 179
50-59: 355
60-69: 482
70-74: 238
75+: 226

ポップアップ

3. DDrareから探るドラッグ・リポジショニング

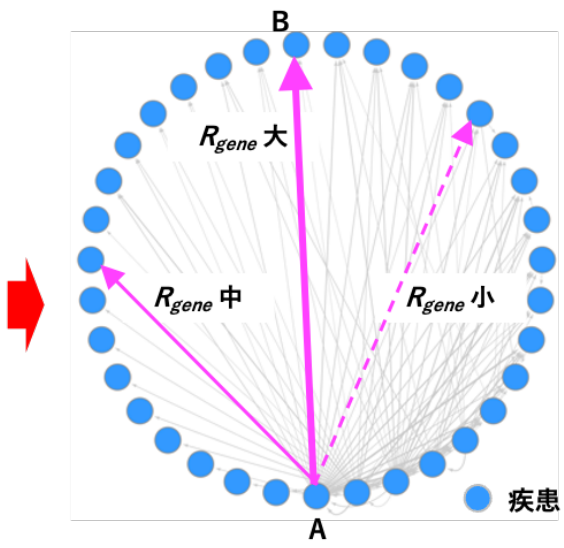
■ ドラッグ・リポジショニングの可能性を予測する評価指標を開発（Sakate and Kimura. 2021）

- ✓ 難病治療薬開発の加速を目的とし、世界で初めての試みとして、わが国の指定難病を対象に、難病領域のドラッグ・リポジショニング（DR）動向の網羅的調査を実施
- ✓ 薬剤標的遺伝子（または遺伝子産物）を疾患ペア間ごとに比較する指標 R_{gene} を設けて解析した結果、数値が急に上昇した場合には、数年以内にその難病間でのDRが進むことから、DR予測性があることを見いだした。
- ✓ R_{gene} を用いてDRの対象となる疾患や薬剤の探索を行うことにより、難病領域における治療薬開発が加速することが期待できる。

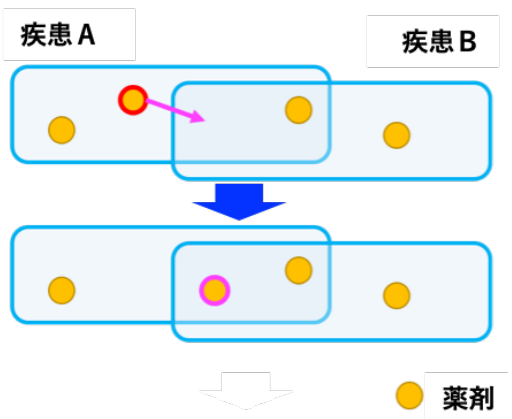
難病領域は疾患数が多く、ドラッグリポジショニング（DR）の対象となる疾患の探索が困難
→ DRの予測指標： R_{gene} を用いることで、DR対象疾患の効率的な探索が可能

- | | |
|-----|-------------|
| 1 | 球脊髄性筋萎縮症 |
| 2 | 筋萎縮性側索硬化症 |
| 3 | 脊髄性筋萎縮症 |
| 3-1 | 脊髄性筋萎縮症I型 |
| 3-2 | 脊髄性筋萎縮症II型 |
| 3-3 | 脊髄性筋萎縮症III型 |
| 3-4 | 脊髄性筋萎縮症IV型 |
| 4 | 原発性側索硬化症 |
| 5 | 進行性核上性麻痺 |
| 6 | パーキンソン病 |
| 7 | 大脳皮質基底核変性症 |
| 8 | ハンチントン病 |
| 9 | 神経有棘赤血球症 |
| 9-1 | 有棘赤血球舞踏病 |
| 9-2 | McLeod症候群 |
| : | |

指定難病333疾患
(階層化により787疾患)



R_{gene} によるDRネットワーク
(疾患ペア間のDRのしやすさが判明)



疾患A B間のDR

■ 今後のDDrareの開発計画

2021年度中の公開を予定。

- デザインの全面見直し
- データ更新（告示番号334以降の疾患追加など）
- 疾患階層の表示切り替え
- 全体検索
- 疾患詳細ページ（疾患ごとの創薬状況）

開発中
画面



■ 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・ご支援をいただいた皆様に感謝いたします。

