JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	希少疾患の研究及び医薬品開発動向の日欧比較
Author(s)	溝口，裕邦；山中，隆幸；加納，信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集，30: 393-397
Issue Date	2015-10-10
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/13302
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

Japan Advanced Institute of Science and Technology

２Ｂ１８

希少疾患の研究及び医薬品開発動向の日欧比較

○溝口　裕邦，山中　隆幸，加納　信吾（東京大学）

1.　背景と目的

希少疾患は 6000 個を超えると言われているが、疾患の希少性、治療メカニズムの難易度の高さ、患者数の少なさに起因する経済性困難等から医薬品開発があまり進展していなかった(1)。一般的に新薬の開発には膨大な開発費用と開発期間を要すると言われており、多数ある希少疾患の薬剤開発には、オーファン制度による開発振興(2)、開発手法の簡略化(3)、既存薬の Drug repurposing による新適応追加(4)など様々な策を講じられており一定の成果を上げている。日本では、未承認薬開発募集・要請、日本医療研究開発機構(AMED)の設立、iPS 細胞の医薬品開発への応用等が進められている。しかし、いまだに治療満足度の低い希少疾患が多数存在しているのが現状である。一方で平成 26 年に難病法が成立し、発病機構が不明、治療法が未確立、希少で長期の療養を必要とする等の基準により指定された 306 疾患について医療費助成、研究推進がされることとなった。但し、がん領域は対象外とされている(5)。

これまでの研究で、希少疾患の疾患特異的要因（疾患分類、有病率、文献数）が、1 つ以上のオーファン薬指定取得に対して影響を与えていることが報告されている(6)。また、日本人（東京在住）と漢中国人（北京在住）の対立遺伝子頻度と SNP の関係には類似性があるが、欧米人とは異なるということが分かっている(7)。このことから東アジア人と欧米人では遺伝子変異が関わる疾患の有病率に差が生じるものと推測される。これまで希少疾患の薬剤開発について地域差を考慮した開発の特徴について、網羅的な観点から調査した研究は少ない。そこで本研究では、日欧の希少疾患の有病率の差に着目し、希少疾患をクラスター分析で分類し特徴付けを行った。

本研究を実施するにあたり、以下の 2 つの作業仮説及び希少疾患研究・医薬品開発動向モデルを設定した（図 1）。

作業仮説 1：日本、欧州各々の個別地域の希少疾患母集団において、希少疾患の有病率が高くなるほど研究・臨床応用・医薬品開発が進行する。

作業仮説 2：日欧で希少疾患の有病率、研究・臨床応用･医薬品開発動向を比較し地域差が認められる。

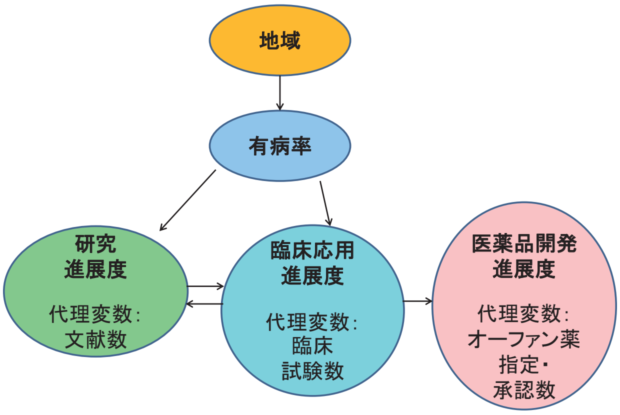

図 1. 希少疾患研究・医薬品開発動向モデル

2.　方法

2.1.　対象とする希少疾患及び地域

厚生労働省の指定難病 306 疾患の中から、患者数の算定が複数の疾患にまたがっているものをまとめ 279 疾患とし、日本のオーファン薬指定基準の患者数 5 万人以上である 4 疾患を除いた 275 疾患を本研究における日本の希少疾患データセットとした。有病率は厚生労働省の Website に記載されている希少疾患患者数を日本の人口で除した数値とした(8)。

続いて、日本の希少疾患 275 疾患について、欧州の希少疾患の情報提供サイトであるオーファネットの有病率レポートより欧州の希少疾患有病率を取得した(9)。米国は最も希少疾患研究・医薬品開発が盛んな地域であるが、アクセス可能な希少疾患有病率データベースがないため本研究では日欧を検討対象地域とした。日欧の有病率の上限を揃えるため欧州でも有病率 39.33/100,000 人（日本では患者数 5 万人）を超える疾患は除外し、オーファネットに疾患名や有病率の記載のないものも除き 149 疾患を欧州

の希少疾患データセット及び日欧比較データセットとして選択した。なお、オーファネット有病率レポートは 2015 年 7 月発行が最新版であるが、世界有病率と欧州有病率が混在しているため、欧州有病率のみを含む 2014 年 5 月版を使用した。

2.2. 代理変数の定義とデータソース

希少疾患の研究、臨床応用及び医薬品開発の進行度合いを測定する指標の代理変数として以下を定義した（図 1）。

研究進展度：トムソンロイター社 Web of Science (WoS)に希少疾患名を入力しトピック検索を行った際の検索結果である文献数を研究進展度として定義した。地域の別については、著者所属に日本または欧州各国を設定することで各地域の変数を取得した。

臨床応用進展度：日本は臨床研究情報ポータルサイト、欧州は ClinicalTrials.gov を情報源として用い、対象疾患の条件に希少疾患名を設定し検索を行った際の検索結果である臨床試験数を臨床応用進展度として設定した(10)(11)。

医薬品開発進展度：日本及び欧州の規制当局の Website から各希少疾患に対するオーファン薬指定・承認情報を取得し、指定数、承認数を医薬品開発進展度として定義した(12)(13)。

2.3. データ分析

日欧の有病率、WoS 文献数の相関を調べるためスピアマンの順位相関係数を算出した。日欧の希少疾患有病率を散布図にしてクラスター分析（ウォード法）を行い、希少疾患を 4 つのカテゴリーに分類した。各クラスターに含まれる希少疾患における欧州の WoS 文献数を日本の文献数で除した値の中央値を MJER (Median Japan-Europe Ratio)として定義し値を算出した。

3. 結果

まず作業仮説 1 の結果について述べる。日本の希少疾患データセットについて、有病率と文献数の間の相関係数は rs=0.54 であり正の相関が認められた。欧州のデータセットについては、有病率と文献数の間の相関係数は rs=0.66 であり日本と同様に正の相関が認められた。臨床試験数、オーファン薬指定・承認数は日本または日欧のデータセットにおいて半数以上の疾患で 0 の値であったため相関分析はしなかった。なお、有病率-文献数の散布図において、日本は多発性硬化症、筋委縮性硬化症、アミロイドーシス、肥大型心筋症、ライソゾーム病は有病率と比較して文献数が他より多く上振れしていた。多発性硬化症は欧米では日本より有病率が高く希少疾患ではなく、筋委縮性硬化症、ライソゾーム病は欧米でも研究が非常に進んでいる疾患である。また、欧州では嚢胞性線維症、筋委縮性硬化症の文献数が上振れしており研究進展度が高かった。

日本のデータセット 275 疾患のうち、179 疾患（65.1%）が有病率 <1/100,000 であり多数が極めて有病率の低いグループに含まれていた。そのため、次に先行研究を参照し日欧の希少疾患データセットについて、有病率 <1/100,000 (L)、1-10/100,000 (M)、≧10/100,000 (H)の 3 群に分け、WoS 文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数、承認数について各々グループ毎に中央値、平均値を求めた(6)。

その結果、日欧のデータセットの全ての変数において、平均値、中央値について L 群が最も少なく、M 群、H 群と増加する傾向が認められた（表 1）。但し、臨床試験、オーファン薬指定・承認について

表 1. 日欧の L、M、H 群の研究・臨床応用・医薬品開発進展度

	WoS 文献数			臨床試験数			オーファン薬指定数			オーファン薬承認数		
	L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H
日本 (N=275, L: n=179, M: n=73, H: n=23)												
Median	40.0	181.0	640.0	0.0	2.0	10.0	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00
(IQR)	(105.0)	(414.0)	(1131.5)	(0.0)	(5.0)	(12.0)	(0.00)	(0.00)	(2.50)	(0.00)	(0.00)	(1.50)
Mean	102.8	337.6	895.7	0.7	4.2	15.0	0.20	0.37	1.43	0.14	0.25	0.78
(SD)	(180.0)	(448.4)	(729.4)	(2.2)	(7.2)	(22.4)	(1.11)	(1.26)	(1.97)	(0.75)	(0.81)	(1.17)
欧州 (N=149, L: n=69, M: n=55, H: n=25)												
Median	148.0	539.0	2019.0	0.0	4.0	17.0	0.00	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00
(IQR)	(268.0)	(1030.5)	(2392.0)	(3.0)	(11.5)	(28.0)	(0.00)	(1.50)	(4.00)	(0.00)	(0.00)	(0.00)
Mean	371.3	984.2	2975.8	2.0	11.4	32.6	0.28	1.51	4.80	0.03	0.16	0.20
(SD)	(625.4)	(1292.6)	(3247.9)	(4.1)	(21.8)	(50.4)	(0.59)	(3.23)	(8.54)	(0.17)	(0.69)	(0.82)

<1/100,000 (L)、1-10/100,000 (M)、≧10/100,000 (H), IQR: Interquartile Range, SD: Standard Deviation

は特に有病率の低い疾患において値が 0 という疾患が半数以上を占めている変数も多く、その場合中央値が 0 となっている。なお欧州は日本の約 5.8 倍の人口である。

以上より、日本、欧州という地域毎において有病率の増加によって文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数、承認数が増加する傾向が認められた。

次に作業仮説 2 の検討結果について述べる。まず日欧の文献数の相関分析を行ったところ、意外であったことに rs=0.91 と高い相関を示した（表 2）。続いてさらに詳細に日欧の比較を行うため、希少疾患有病率の 2 軸の散布図についてクラスター分析し 4 つのクラスター(A: n=9, B: n=28, C: n=17, D: n=95)に分類した（図 2）。

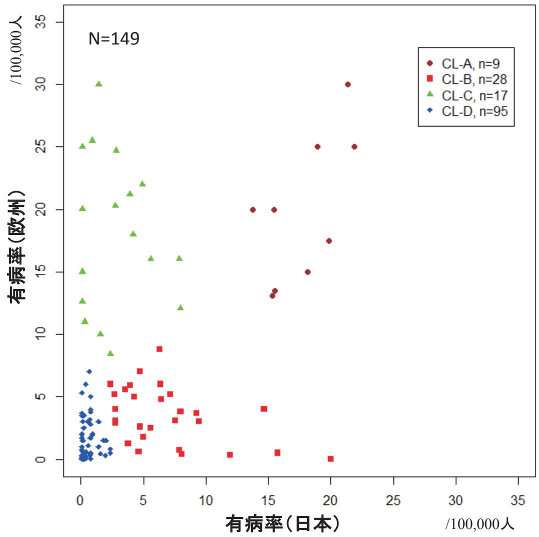

図 2. 日欧希少疾患有病率クラスター分析

クラスターA（CL-A）は日欧共に高有病率（中央値　日：18.2, 欧：20.0）、クラスターB（CL-B）は日本で高有病率且つ欧州で低有病率の疾患及び日欧同程度の有病率の疾患を含み（中央値　日：5.9, 欧：3.4）、クラスターC（CL-C）は欧州において高有病率（中央値　日：2.4, 欧：18.0）、クラスターD（CL-D）は日欧共に低有病率（中央値: 日：0.2, 欧：0.3）であった。CL-A が最も疾患数が少なく全体の 6%であり、CL-D に最も疾患数が集中しており 64%であった。CL-B 及び CL-C には日欧いずれかで有病率が高く、他方で低くなる疾患が含まれており、日欧の有病率に地域差が認められた。

次に各クラスターの WoS 文献数、臨床試験数、オーファン薬指定数の相関、特徴を検討した。日欧の有病率が同等である CL-A、CL-D は全体の相関と同様、各々rs=0.92、rs=0.90 と高かった一方で日欧の有病率の異なる集団を含む CL-B、CL-C は rs=0.73、rs=0.75 と若干相関係数が下がった。クラスター毎に観察することで、CL-B、CL-C は CL-A、CL-D と比較し日欧の文献数の散布図に若干のバラツキがあることが明らかになった。

各々の変数の中央値、平均値について有病率と同様、CL-A が最も大きく、CL-D が最も小さい傾向であった。また、CL-B、CL-C で比較すると日本は CL-B で各変数の値が大きく、CL-C で値が小さい傾向であり、欧州はその逆であった。WoS 文献数については、各疾患の欧州の文献数を日本のもので除した日欧比率の中央値（MJER）を算出したが、特に CL-B、CL-C の間に差が認められ、日本で有病率が高く、欧州で低い CL-B については CL-C と比較し、相対的に日本において研究が進展することが示唆された。なお、臨床試験数、オーファン薬指定数については、0 の値を含む疾患があるため MJER は算出しなかった。

続いて、CL-A~D の個別事例について論述する。
CL-A：全身性強皮症（有病率　日：21.9,欧：25.0）が日欧共に文献数が多かった（日：1572, 欧：6726）。日本は試験数が 14 個と中央値付近であるが欧州は試験数が 89 個と圧倒的に多かった。一方でマルファン症候群（有病率　日：13.8, 欧：20.0）は日欧共に文献数は少なく（日：294, 欧：1696）試験数も少なかった（日：0, 欧：10）。オーファン薬指定・承認はなかった。
CL-B：もやもや病は日本で高有病率であるが（日：11.9, 欧：0.3）、文献数は日本が欧州を上回っており（日：864, 欧：274）、試験数も同様（日：9, 欧：1）であった。また、ベーチェット病も日本で高有病率であるが（日：14.7, 欧：4.0）、文献数は日本が中央値の2倍程度（735）であるのに対し、欧州は1.4倍程度（1403）となっていた。臨床試験数は、日本が上回っていた（日：12, 欧：6）。筋委縮性硬化症（ALS）は、日欧で有病率は同程度でクラスターA程多くないが（日：7.2, 欧：5.2）、文献数（日：2342, 欧：7946）、試験数（日：25, 欧：83）でクラスターAの中央値を上回るほどであった。また、オーファン薬指定も多かった（日：5, 欧：13）。
CL-C：このクラスターで特筆すべきは嚢胞性線維症である。欧州で有病率が高くなっているが（日：0.1,

欧：12.6）、文献数は欧州において相当多かった（16022）。また、それに影響されてか日本でも有病率が低いにもかかわらず中央値を大幅に上回る文献数となっていた（987）。また臨床試験数が欧州で非常に多く(254)、オーファン薬指定も41個あり、4薬剤の承認が得られていた。研究の進展が治療薬につながっている典型事例である。その他、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）は欧州の有病率が高く（日：1.5, 欧：10.0）、文献数は日本が中央値より低く（229）、欧州は中央値より高くなっていた（2158）。臨床試験数は欧州の方が多かった（日：4, 欧：32）。また日本は0だが欧州では2件のオーファン薬指定がなされていた。

CL-D：多くの疾患は非常に研究量が少ないが、肺動脈性肺高血圧症は中でも比較的多くの研究がされており、オーファン薬指定数も多かった。有病率は日：1.8、欧：1.5と小さいが、文献数 日：539、欧：3299であり、試験数 日：47、欧：131となっており、オーファン薬指定は日：5、欧：13となっており、オーファン薬承認は各々4つずつあった。

表 2. 日欧のクラスター毎の研究・臨床応用・医薬品開発進展度

Cluster		WoS (JP)	WoS (EU)	CT (JP)	CT (EU)	OPD (JP)	OPD (EU)
Total	Median	104.0	351.0	0.0	2.0	0.00	0.00
(N=149)	(IQR)	(281.0)	(1143.0)	(2.0)	(10.0)	(0.00)	(1.00)
	Mean	261.0	1034.6	2.8	10.6	0.36	1.49
	(SD)	(389.9)	(1828.2)	(5.9)	(26.7)	(1.06)	(4.28)
	rs	0.91		–		–	
	MJER (IQR)	3.9 (3.4)		–		–	
CL-A	Median	928.0	2876.0	11.0	37.0	1.00	2.00
(n=9)	(IQR)	(922.0)	(1566.0)	(6.0)	(23.0)	(2.00)	(2.00)
	Mean	985.8	3554.9	10.8	34.7	1.11	4.67
	(SD)	(488.6)	(1749.1)	(5.1)	(23.9)	(1.27)	(5.57)
	rs	0.92		–		–	
	MJER (IQR)	3.8 (1.6)		–		–	
CL-B	Median	356.0	1031.0	4.0	5.0	0.00	0.00
(n=28)	(IQR)	(504.0)	(1539.5)	(8.3)	(18.3)	(0.25)	(1.25)
	Mean	464.0	1327.3	6.0	12.0	0.86	1.11
	(SD)	(466.1)	(1531.7)	(6.3)	(16.7)	(1.92)	(2.54)
	rs	0.73		–		–	
	MJER (IQR)	2.9 (2.7)		–		–	
CL-C	Median	262.0	1338.0	1.0	13.0	0.00	2.00
(n=17)	(IQR)	(330.0)	(1148.0)	(4.0)	(15.0)	(0.00)	(4.00)
	Mean	439.3	2537.7	2.9	29.7	0.12	4.59
	(SD)	(494.9)	(3770.0)	(4.0)	(59.8)	(0.33)	(9.77)
	rs	0.75		–		–	
	MJER (IQR)	4.8 (4.5)		–		–	
CL-D	Median	45.0	172.0	0.0	1.0	0.00	0.00
(n=95)	(IQR)	(115.0)	(362.5)	(0.0)	(3.0)	(0.00)	(0.50)
	Mean	100.6	440.5	1.1	4.5	0.18	0.75
	(SD)	(143.7)	(714.3)	(5.1)	(14.9)	(0.62)	(2.20)
	rs	0.90		–		–	
	MJER (IQR)	4.0 (3.5)		–		–	

CT: Clinical Trial, OPD: Orphan Designation, IQR: Interquartile Range, SD: Standard Deviation, MJER: Median JP-EU Ratio

4. 考察

膨大な数がある希少疾患は、個々の疾患について国際的に精力的な医学研究が進められているが、網羅的に地域毎の研究・医薬品開発活動動向を調べた研究は少ない。本研究では、希少疾患の研究・臨床応用・医薬品開発進展度について日本、欧州の各地域において網羅的に分析・比較を行った。希少疾患の有病率と研究進展度の関連については、日欧共に正の相関を示し、欧州の先行研究から推察される示唆を支持するものであると考えられる。しかし、筋委縮性硬化症、嚢胞性線維症といった疾患は相関関連から外れて研究、臨床応用、医薬品開発が非常に進んでおり、それらの疾患には研究が進む有病率とは別の要因を持っていることが示唆される。

次に日欧比較において、全体では日欧の研究進展度は高い相関がみられ、国際的な情報共有により各疾患の研究が進められている状況が伺えたが、日欧有病率によりクラスターに分類し分析をしたところ、研究・臨床応用・医薬品開発進展度に地域差が認められ、特に CL-B の疾患群は他のクラスターに比べ、比較的日本で研究が進んでいる傾向が見られた。CL-B のもやもや病、ベーチェット病といった疾患は日本で高有病率であり、文献数、臨床試験数も欧州と比較し上回るものもあるが、ベーチェット病はオーファン薬指定・承認がある一方でもやもや病ではなかった。医薬品治療の対象ではない疾患もあると思うが、多くの疾患でオーファン薬指定が 0 であり、研究の進展が医薬品に結びつくにはなお困難を伴うものと推察される。

4 つの希少疾患クラスターにおいて認められた特徴から、各クラスターについて以下の希少疾患研究・医薬品開発の進め方が一案として考えられる。

CL-A は希少疾患の中でも比較的日欧で有病率が高く研究が進んでおり、企業の開発意欲は比較的高い。日欧の企業あるいはその拠点が協働（国際共同治験等）で医薬品開発にあたる。

CL-B は比較的研究が進んでいるアジアの研究機関、企業が積極的に関与・主導していく可能性のあるカテゴリーである。欧州に薬剤のシーズがある場合、アジアの研究機関、企業と連携し開発を進めていくとよいと考えられる。東アジアで有病率が高い疾患は、遺伝子多型の類似している東アジアの国々で協働して薬剤開発を進めるということも考えるべきであろう。CL-C はその逆である。

CL-D は有病率が低く新薬の開発が困難で企業の医薬品開発意欲が高まりにくいカテゴリーである。このグループの新薬開発は容易ではないが公的機関、アカデミア、企業の間の産学連携を推し進めることで研究開発が進展するのではないかと考えられる。

5. 結論

本研究により、日欧の各々において希少疾患の有病率と研究開発の進展が相関していること及び研究における高い国際的同時進行性が認められるものの有病率の地域差がありそれが研究開発の進行に影響を与えているらしいということが明らかになった。今後は各疾患の遺伝子変異の有無、新薬・既存薬のオーファン薬指定･承認､疾患分類等について調べ、各クラスターとの関係性を検討したいと考えている。

6. 参考文献

(1) 辰巳 邦彦. OPIR Views and Actions No.31: 日米欧における稀少疾病用医薬品の現状. 2010; Available at: http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-31.pdf.

(2) Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. Drug Discovery Today 2013;18:163-172.

(3) Bell SA, Smith CT. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9:170.

(4) Muthyala R. Orphan/rare drug discovery through drug repositioning. Drug Discovery Today 2011;8(3-4):71-76.

(5) 厚生労働省. 難病対策. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/nanbyou/.

(6) Heemstra HE. et al. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. Drug Discovery Today 2009;14:1166-1173.

(7) Altshuler D. et al. A haplotype map of the human genome. Nature 2005;437:1299-1320.

(8) 厚生労働省. 指定難病. Available at: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html.

(9) Orphanet. Orphanet Report Series, Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2014; http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN#REPORT_RARE_DISEASES.

(10) 国立保健医療科学院. 臨床研究情報ポータルサイト. http://rctportal.niph.go.jp/s/.

(11) the U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. https://www.clinicaltrials.gov/.

(12) 独立行政法人 医薬基盤研究所. 希少疾病用医薬品指定品目一覧表. http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/kisyoiyaku-hyo1.html.

(13) European Commission. Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm.