

論文の内容の要旨

論文題目 希少疾患の研究開発指標の網羅的解析

氏名 溝口 裕邦

1. 背景及び目的

希少疾患は5000~8000個もあると言われており、多数が遺伝的な原因、致命的といった特徴を持つが、その患者数の希少性から薬剤の市場規模が小さい。そのため、日米欧の当局は企業のオーファン薬の開発を促進するためオーファン薬指定制度を導入しており、一部の疾患では治療薬が提供されている。しかしながら、希少疾患の総数から比べると、開発が進捗している或いは有効な治療法を持つ疾患はまだ少ない[1]。そこで本研究では、希少疾患を研究開発指標により網羅的に分類し、疾患グループ別或いは政府や企業等のステークホルダー別に対応策を提言することを目的に、既存情報に加えてビブリオメトリックな情報を新たに追加することにより全体構造解析を行い、その後、希少疾患の各種指標に基づき希少疾患のマッピングと分類を行った。更に分類に基づき、各群から抽出された代表的な希少疾患について事例研究を実施した。

2. 研究1：希少疾患の研究開発指標の全体構造解析

2.1. 背景及び目的

希少疾患の研究開発指標を用いてオーファン薬開発を定量的に検証した研究としては、Heemstra *et al.* の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を報告した研究[2]があるが、研究開発指標を上流（研究）から下流（オーファン薬の承認）まで網羅して、希少疾患の研究開発指標の全体構造の比較を実施した研究は実施されていない。

また、希少疾患の有病率は地域によって多様であり[3]、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ことも明らかになっており[4]、東アジア人と欧米人では希少疾患の有病率に差が生じるものと推測される一方で、これまで希少疾患の薬剤開発の動向・特徴について、地域差を含めて網羅的な観点から調査した研究はない。

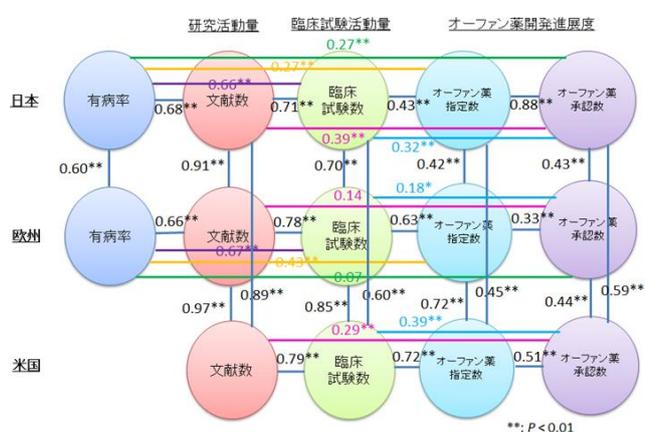
このことから、公表されている各種統計と独自に集計したビブリオメトリックデータを組合せることにより、日米欧間の国際比較も含めて、希少疾患の研究開発指標間の関係を把握することを目的とした。

2.2. 方法

日本の希少疾患データセットとして、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の統合等を行い 275 疾患を選定した^a。有病率は厚生労働省の指定難病 website に記載されている難病患者数を日本の人口 10 万人あたりに変換した数値とした。続いて、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を取得し、日本のデータセットと照合し、149

疾患を欧州の希少疾患データセット及び日米欧比較データセットとして選択した。さらにこれらのデータセットの疾患について有病率以外の各変数も取得した。なお、米国は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有病率は取得しなかった。

クラリベイト アナリティクス社 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「研究活動量」、日本は臨床研究情報ポータルサイト、欧米は ClinicalTrials.gov を情報源として使い、希少疾患名で検索を行った際の検索結果である



^a 日本の希少疾患データセット（275 疾患）は研究 2 で使用する。

各地域の「臨床試験数」を「臨床試験活動量」、日米欧の規制当局の Website から各希少疾患に対する「オーファン薬指定・承認数」を取得し、各々を「オーファン薬開発進展度」として定義した（図 1）[5]。

2.3. 結果及び考察

図 1 に日米欧で比較した 149 個の希少疾患データセットの順位相関係数を示した。有病率からオーファン薬承認数まで隣接する指標間で一定の相関がみられた。また、日米欧共に有病率、文献数、臨床試験数までは類似の比較的高い相関であるのに対して、①日本は臨床試験数とオーファン薬指定数の相関は欧米よりも低い、オーファン薬指定数とオーファン薬承認数の相関は欧米よりも高い、②文献数或いは臨床試験数とオーファン薬承認数の間について欧州は日米よりも相関が低い等の差異が存在することが判明した。また、文献数の日米欧間の相関は、日欧の有病率の相関よりも高く、日米欧で研究される疾患は特定の疾患に集中する傾向があることが明らかとなった。

3. 研究 2：希少疾患の研究開発指標に基づく分類

3.1. 背景及び目的

2.1. で述べたように日欧の各々の地域で有病率が希少疾患の研究開発の各段階に及ぼす影響について網羅的に調査した報告はなく、またこれまで希少疾患の研究開発について地域差を含めて調査した研究はない。研究 1 の希少疾患の研究開発指標の全体構造解析において、日欧の有病率の相関係数が 0.6 と中程度の相関を示しており、日欧有病率の地域差が認められる疾患群を抽出するため、有病率によるクラスター分析を行い、疾患群毎の特徴抽出を目的とした。

3.2. 方法

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 つのカテゴリに分類した。また、日欧の研究進展を比較するため MEJR-P (Median Europe-Japan Ratio for number of Publications) を下記のように定義し、値を算出した[5]。

$$MEJR-P = \text{Median} (\text{各疾患の欧州の WoS 文献数} / \text{各疾患の日本の WoS 文献数})$$

3.3. 結果及び考察

日欧の希少疾患データセットについて、有病率 < 1/100,000、1-10/100,000、 $\geq 10/100,000$ の 3 群に分け、「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」について各々グループ毎に中央値、平均値を求めた。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 < 1/100,000 から $\geq 10/100,000$ へと増加する傾向が認められた。

日欧の希少疾患有病率をクラスター分析し 4 つのクラスターに分類したところ、クラスター A (CL-A) は日欧共に高有病率、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、クラスター C (CL-C) は欧州において高有病率、クラスター D (CL-D) は日欧共に低有病率であった。

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（図 2）。また、日欧で有病率の差のある 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、MEJR-P を算出したが、CL-B (3.6)、CL-C (5.9) の間に差が認められ、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していることが示された[5]。

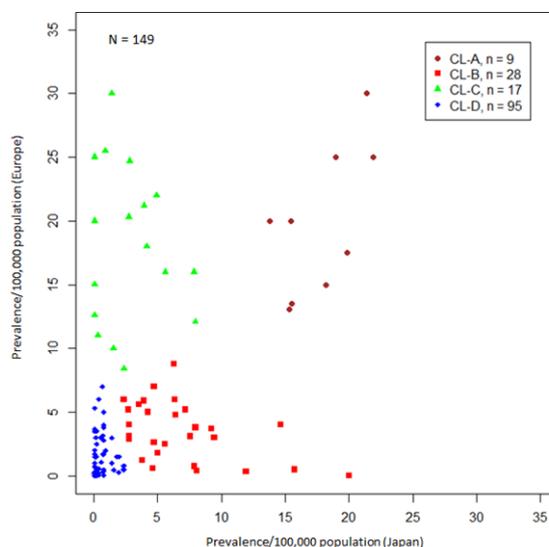


図 2：日欧の有病率のクラスター分析

4. 研究 3：希少疾患研究の国際共同研究に関する分析

4.1. 背景及び目的

先行研究より希少疾患の国際共同研究の必要性が提唱されており[6]、国際共同研究の増加は希少疾患研

究を促進し、結果的にオーファン薬開発推進に繋がると考えられる。本研究では研究2のクラスタリングの結果を活用し、代表的希少疾患を事例選択し、有病率の地域差と国際共同研究がどのような関係となっているのかを分析することを目的とする。

4.2. 方法

疾患の選択：CL-B から筋委縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)、CL-C から嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis: CF) を選択し (日欧の域内で共に有病率—文献数の相関関係より外れて研究開発が進展している点で条件を合わせる)、国際共同研究に地域差があるかを検討した。

また、CL-C から、日欧で有病率—文献数の相関関係より外れて研究が進展している CF (CL-C) と進展していないオスラー病 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) (CL-C) を選択し (共に CL-C という点で条件を合わせる)、国際共同研究やその他の疾患に関連する因子について検討した。

ネットワーク分析：WoS より ALS、CF 及び HHT の 1900 年～2016 年までの期間について疾患名のトピック検索を行い、検索結果の ALS の 28,170 件、CF の 58,833 件、HHT の 2,739 件の文献の書誌情報をダウンロードし本研究のデータセットとした。ALS、CF 及び HHT の文献の共著者の国について、ネットワーク分析手法を用いて国際研究ネットワークの分析を行い、また、ALS、CF 及び HHT の文献の著者の国別に国際共同研究率を算出した。

4.3. 結果及び考察

ALS、CF 及び HHT のネットワーク図を比較すると、共通する点として米国が中心に位置しており、米国と繋がりを強めることでネットワークの中心付近に移動することが可能になるものと考えられる。また、ヨーロッパ各国は地理的な近接性もあり、互いに共同研究を多く行っており、また米国とも共同研究を多数行うことでネットワークの中心付近に位置している。ALS では日本や中国といったアジアの国も中程度の影響力を示していたが、CF、HHT における次数中心性は低く中心である米国から離れた場所に位置していた。また、各国の文献数、臨床試験数と国際ネットワークの中心性指標である次数中心性、媒介中心性、近接中心性の相関を調べたところ概ね相関を示し、国際研究ネットワークの強さと各国における研究・臨床試験活動量に関連性があることが示唆された。

上記の結果より、日本が希少疾患の研究力を高め、より多くの新しい知見に深く接するようになるためには、米国、欧州との共同研究が有効な手段となり得る。ALS については、日本は元々有病率が比較的高く研究量が多いため、欧米との共同研究を増加させることで、研究ネットワークの中心付近に移動し中心性を高めることが可能である。また、中国もネットワーク上、中程度の位置にいるため、アジアの中で共同研究を推進することはネットワークの強化手段になり得る。ALS 研究において、日本は媒介中心性が比較的高く、アジアのハブ機能を担うことで世界において中心性を高めていける可能性もある。

欧米は多くの国が ALS、CF、HHT の国際共同研究率を 2007 年～2011 年と比べ 2012 年～2016 年の 5 年間に伸ばしていたが、日本は横ばい或いは減少していた。ALS と CF を比較すると、ALS は CF と比べ日本で国際共同研究率が低く、欧米は CF の方が ALS よりも国際共同研究率が低かった。これは希少疾患有病率が低い場合は、国際共同研究を促進し、少ない患者数を国際的共同で大きい母集団とし、また互いの知見も共有する利点が大きいからと考えられる。欧米で CF と HHT の国際共同研究率は同程度であったが、疾患の致死率及び既存治療の有無を鑑みると CF のほうが HHT よりも重篤な疾患であり、この差が研究量の差につながっている可能性がある。

5. 研究4：日本創出の希少疾患治療薬の産学連携の手法の分析

5.1. 背景及び目的

研究1より日本は欧米と比較し、臨床試験数—オーファン薬指定数の相関が弱く、アカデミアの成果が産業化に繋がっていない可能性が示唆された。そこで、研究2の日本の有病率—文献数のマッピングに基づき研究が進展している群及び進展していない群から日本創出のオーファン承認薬を持つ疾患を抽出し、日本における研究活動量の違いにより産学連携の手法が異なるのかを事例研究により比較した。

5.2. 方法

日本における有病率と文献数の散布図で相関関係から上部に外れる (有病率に対して研究が進展している) グループから ALS 及びその治療薬としてエダラボン (日本創出)、多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS) 及び治療薬フィンゴリモド (日本創出) を抽出し、下部に位置する (有病率に対して研究が進展し

ていない) グループからは多発性嚢胞腎 (Polycystic kidney: PKD) 及び治療薬トルバプタン (日本創出) を抽出した。

5.3. 結果及び考察

有病率と比較して研究が進展している ALS に対するエダラボン、MS に対するフィンゴリモドでは開発の早期において国内におけるアカデミアと企業の連携が認められた。また、有病率と比較して研究が進展していない PKD では海外の研究結果を参照し医薬品開発が進展した。

有病率と比較して研究が進んでいる疾患については、国内の研究が進んでおり、国内の企業とアカデミアの連携が深まるオープンイノベーションが成功する可能性が高いのではないかと考えられる。一方で、有病率と比較して研究が進んでいない疾患については、海外の研究成果を取り込むオープンイノベーションを考慮するべきであることが示唆された。

6. 結論

本研究では、希少疾患を研究開発指標により網羅的に分類し、疾患グループ別或いは各ステークホルダー一別に対応策を提言することを目的として4つの研究を実施した。まず研究1では希少疾患の研究開発指標の全体構造解析を行ったが、日欧の有病率の相関係数が0.6と中程度の相関を示しており、研究2でクラスター分析を行ったところ、4つのクラスターに分類され日欧の有病率に地域差が認められた。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しており、研究活動の進展にも地域差があることが明らかになった。この結果から、有病率に地域差のある疾患群については、日本企業は他地域と比べ日本で有病率が高く研究が進展している希少疾患の医薬品開発の優先順位を高くすることが合理的であると考えられる。

次に研究2のクラスタリング結果により事例選択を行い、研究3として希少疾患薬の研究開発の重要な促進要因と考えられる国際共同研究の事例研究を実施した。その結果、米国が研究ネットワークの中心に位置していること、各国の文献数、臨床試験数と国際ネットワークの中心性指標が概ね相関しており国際研究ネットワーク構築と研究・臨床試験活動量との関連性が認められること、また国際共同研究率の研究の結果から、希少疾患有病率が低い場合、国際共同研究を促進し、少ない患者数を国際的共同で大きい母集団とする有用性についての示唆が得られた。

一方で、研究1の結果より、日本は欧米より臨床試験数－オーファン薬指定数の相関が弱く、産学連携の推進が課題である可能性が考えられた。研究2で検討した日本の有病率－文献数のマッピングにおいて相関から外れて進展のある或いは進展のない疾患について事例選択を行い、研究4で日本創出のオーファン承認薬の産学連携の手法の違いの検討を行った。日本で創出された3つの薬剤の事例比較により、国内或いは海外で研究が進んでいる研究機関と連携することでオーファン薬開発の進展に繋がる可能性が示唆された。

本研究の結果示された疾患グループ別或いは各ステークホルダー毎に取り組む疾患の対応策を実行していくことで、より効率的で最適な希少疾患研究開発の実現の一助になると考えられる。

参考文献

- 1 Field, M.J. and Boat, T.F. (2010) *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, Institute of Medicine, The National Academies Press
- 2 Heemstra, H.E. et al. (2009) Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. *Drug Discovery Today* 14 (23-24), 1166-1173
- 3 Hernberg-Ståhl, E. and Reljanović, M. (2013) *Orphan Drugs: Understanding the Rare Disease Market and its Dynamics*, Woodhead Publishing
- 4 Altshuler, D. et al. (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* 437 (7063), 1299-1320
- 5 Mizoguchi, H. et al. (2016) Research and drug development activities in rare diseases: differences between Japan and Europe regarding influence of prevalence. *Drug Discovery Today* 21 (10), 1681-1689
- 6 Ayme, S. and Schmidtke, J. (2007) Networking for rare diseases: a necessity for Europe. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 50 (12), 1477-1483