

## トーゴーの日シンポジウム2016

# 省みられない希少難病情報 の国内での活用に向けて

希少疾患難病連絡会  
大倉 政宏  
高橋 和之

## 命を救う創薬に戻る為に

何故国内製薬企業では重篤な遺伝性希少難病の研究が困難なのか障害を探る

# 創薬の原点とは？

## 「ミラクルをください」

1860年代年の瀬。

創業まもない薬局の扉を開けた少女は、そう言いながら小さな手に握り締めていたわずかなお小遣いを差し出した。

母親が重い病におかされ、医者も周囲の大人たちも「ミラクル（奇跡）だけが頼りだ」と話していた。

これは南北戦争中の出来事で、世間には偽薬などが横行していた時代でもあった。

それから約10年を経た1876年、当時薬局を経営していた大佐は、人々にとって本当に有用な薬の開発をめざして、インディアナポリスで製薬企業を設立した。

少女が投げかけた一言の重みを深く胸に刻み、科学に裏づけされた「ミラクル」を探し求める企業の歩みが始まったのです。

\* 上記はリリー社の創立エピソードです。

国内製薬企業の研究者は、果たして命を救うミラクルの創薬が出来ているのでしょうか？

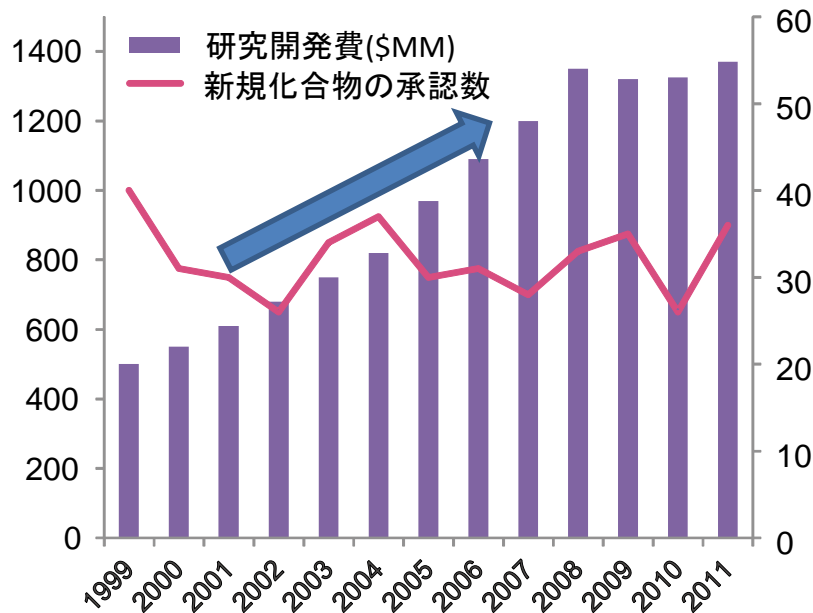


# なぜ希少難病を研究すべきなのでしょう？

- 個々の疾患は希少な疾患
  - 5万人以下(国内の基準)
- 遺伝性希少難病全体の患者数をまとめると希少ではない
  - 6,000～7,000におよぶ疾患数
  - 17人に1人が発症(人口の6～8%)
  - 日本では750万～1,000万人の患者がいる
- 致命的で深刻な疾患が多い
  - 約3割の患者が1歳の誕生日を迎えられない
  - 約半数の疾患で運動または知的障害を伴う
- 治療法がない
  - 欧州では全疾患の1%程度しか承認薬がない
- 高い社会的影響
  - 治療に希望を見出せないことによる家族の苦しみ
  - 約6割の家族が経済上の影響を受ける
  - 6家族のうち1家族は引越しなどを余儀なくされる
  - 希少遺伝性難病の治療薬が広い患者さんを救える可能性

# 製薬産業における生産性の低下

承認数は変わらないが、研究開発費が増加している



【研究開発コストに対する割合 (%)】

	売上	利益
製薬	7.1	1.8
化学	24.2	2.2
食品	59.4	6.3
ヘルスケア	34.6	2.1

製薬業界の研究開発生産性は低下しており、  
他の業種と比較しても効率が悪い。

# 社会環境の変化

高齢化による国家医療費の圧迫が深刻化

現在



公平な医療費の削減の為に医療経済評価が導入

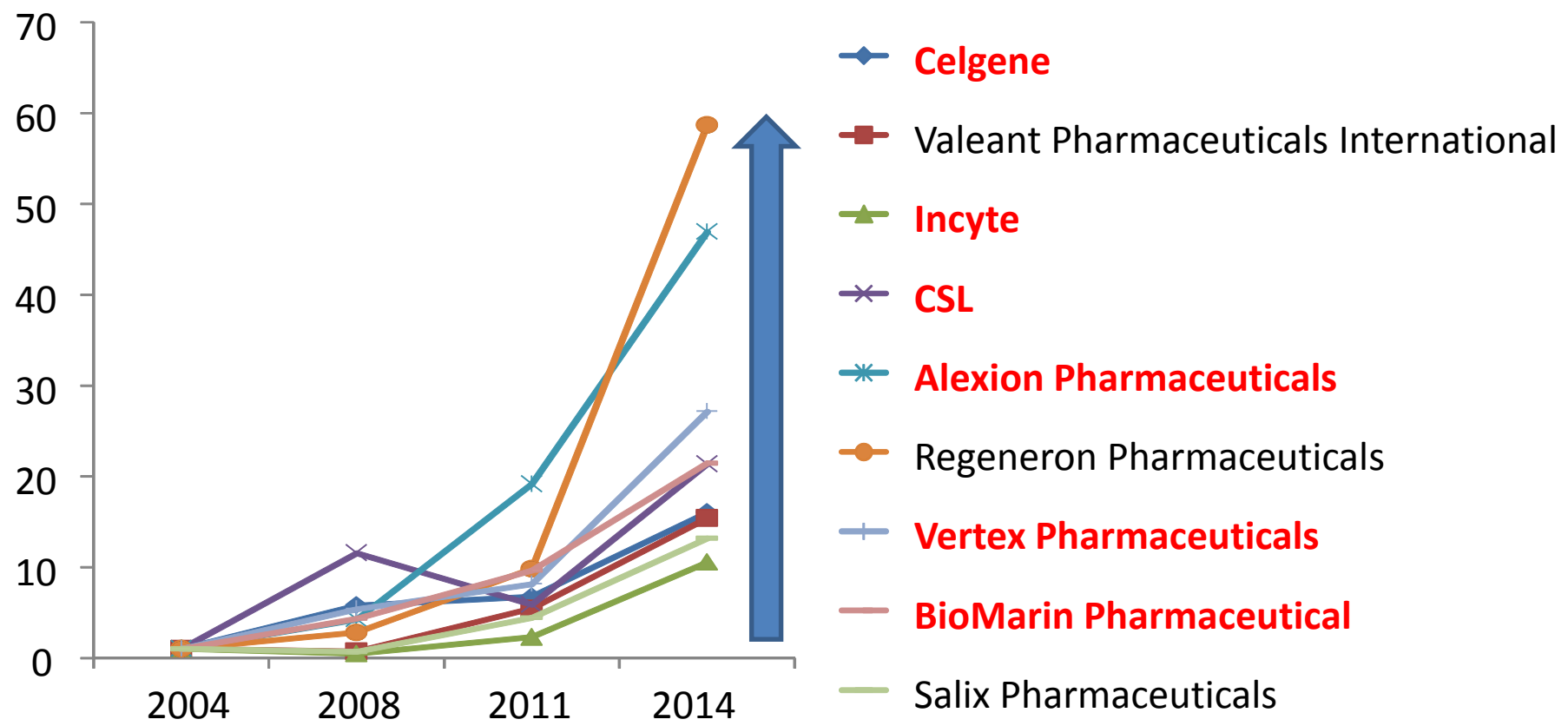
近未来



重篤な疾患の症状を改善しうる薬剤に支援がシフト  
医療費削減要求が拡大

希少難病研究開発にとっては逆にチャンスかもしれない

# 2000年代に時価総額を大幅に 増大させた製薬企業



## 希少難病薬を手がけている企業が成長

# 希少難病薬成否の要点(欧米)

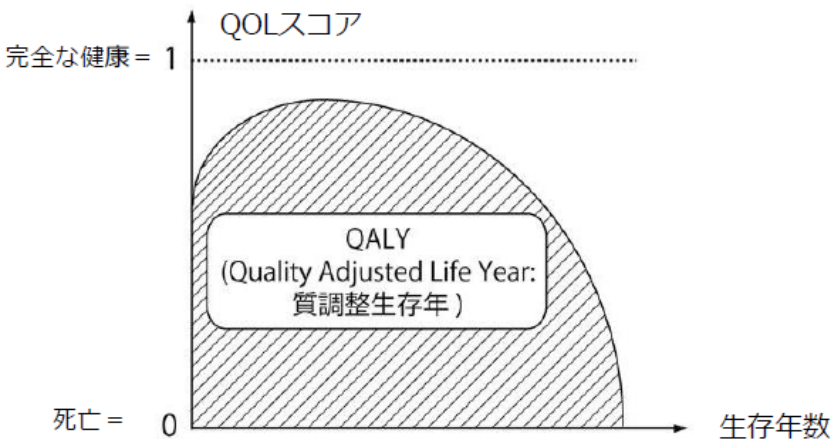
- 欧米で高薬価が付与されること
  - ✓ 対象疾患が非常に重篤
  - ✓ 有効性が顕著
- 対象疾患・セグメントに先行品が存在しないこと
  - ✓ 最初の挑戦者への優遇は不用意な競争過多を防ぐ
- 下記の項目は成否に影響しない
  - ✓ 適応拡大の可否
  - ✓ 患者数(ただし臨床試験が可能な患者数は必要)
  - ✓ モダリティー(遺伝子治療・細胞医療・抗体医薬・低分子)

# NICEによる希少疾患およびウルトラ 希少疾患薬価の費用対効果分析

## QALYの計算方法

- 生存年数と生活の質(QOL)の双方を考慮する。
- QOLについては、1を完全な健康、0を死亡とする「QOLスコア (効用値)」を用いる。
- ある健康状態でのQALY =【QOLスコア】 × 【生存年数】

NICEの1QALYの上限は2万ポンドとされている。しかし



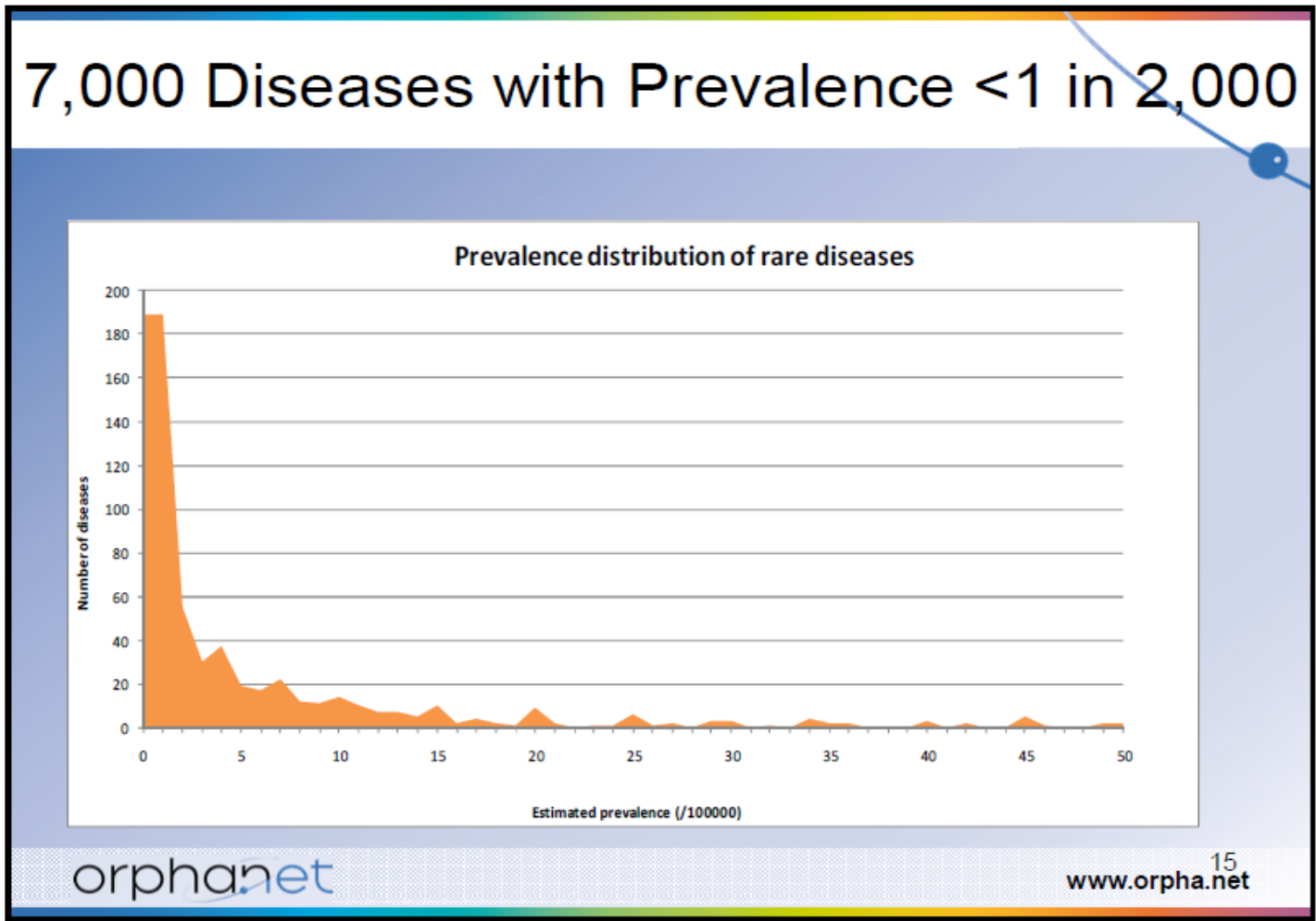
Some ultra-orphan drugs in current use

Product	Condition	Prevalence	Preliminary estimated ICER (£ per QALY)
Agalsidase beta (Fabrazyme)	Fabry's	200	203,009
Imiglucerase (Ceredase)	Gaucher's (types I and III)	270	391,244
Laronidase (Aldurazyme)	Mucopolysaccharidosis (type 1)	130	334,880
Miglustat (Zavesca)	Gaucher's (type I)	270	116,800
Nonacog alpha (BeneFIX)	Haemophilia B	350	172,500
Iloprost (Ventavis)	Primary pulmonary hypertension	100	23,324

**薬価算定の厳しい欧州でも希少難病は高薬価が許容されている。  
 日本でも希少難病薬の高薬価を容認して欲しい  
 臨床開発開始前における薬価の可能性の相談の機会**



# 救わねばならない難病の大半は、現在までのビジネス成功基準から外れる



Orphanetより引用 **社会システムの改善が必要**

# Orphanetから入手可能な疾患情報例

Disease Name	Prevalence	Gene_Symbol	DisorderGeneAssociation Type_Name	Orphan drug(s)	Clinical trials	Gene(s)	AverageAgeOfDeath	Heart/cardiac failure
Cutis laxa	1-9 / 1 000 000	ALDH18A1、ATP6V0A2、ATP7A、EFEMP2、ELN、FBLN5、GORAB、LTBP4、PYCR1、RIN2、SLC2A10	Disease-causing germline mutation(s) in	0	0	11		Occasional
Incontinentia pigmenti	1-9 / 1 000 000	IKBKG	Disease-causing germline mutation(s) in	0	0	1	Normal	Occasional
Marfan syndrome	1-5 / 10 000	FBN1、TGFB2	Disease-causing germline mutation(s) in	0	4	2	Any age	Occasional
Hyperkalemic periodic paralysis	1-9 / 1 000 000	SCN4A	Disease-causing germline mutation(s) in	0	1	1	Normal	Occasional
Werner syndrome	1-9 / 1 000 000	WRN	Disease-causing germline mutation(s) in	0	0	1		Frequent

疾患原因遺伝子が見出されている  
 心不全を発症する疾患

# 症状を選択したのみでゴーシェ病に絞り込み可能

	A	B	CR	CS	CT	CU	CV	
1	Orpha number	Disease Name	集計	総計	Abnormal eye movement s/ocular motor	Abnormal pigmentary skin changes/lesion	Acute abdominal pain/colic	Acute arterial hypertension/insit
2								
318	355	Gaucher disease	61	70	Occasional	Occasional	Frequent	
345	388	Hirschsprung disease	13	17			Very frequent	
354	397	Giant cell arteritis	53	57			Occasional	

	A	B	CR	CS	CT	CU	CV	CW	CX	CY	
1	Orpha number	Disease Name	集計	総計	Abnormal eye movement s/ocular motor	Abnormal pigmentary skin changes/lesion	Acute abdominal pain/colic	Acute arterial hypertension/hypertensive	Acute diarrhea	Acute hepatic failure	Acute ischemic of the lower limbs
2											
318	355	Gaucher disease	61	70	Occasional	Occasional	Frequent				
1732	2388	Choreoacanthocytosis	51	59	Frequent		Occasional			Occasional	
3163	79430	Hermansky-Pudlak syndrome	38	44	Frequent		Occasional				

	A	B	CR	CS	CT	CU	CV
1	Orpha number	Disease Name	集計	総計	Abnormal eye movement s/ocular motor	Abnormal pigmentary skin changes/lesion	Acute abdominal pain/colic
2							
318	355	Gaucher disease	61	70	Occasional	Occasional	Frequent

コマンド 7190 レコード中 108 個が見つかりました

臨床症状情報、専門病院情報、臨床治験情報、研究情報に患者さんやさらには研究者や企業が日本語でアクセスできるDBが作成できるのでは？



# Orphanetに情報を付加すれば有用なDB が作成できる可能性(必要な改良点)

- 疫学データ
  - 客観的重篤性指標
  - セグメント(疾患原因遺伝子)ごとの情報(予後など)
- 研究実現可能性
  - KOLs情報・論文情報・TRM研究材料の有無の詳細・モデル細胞・特許の保有(Pubchem, Pubmedとのリンク)
- 臨床試験実施可能性
  - (国内における、患者レジストリー詳細・自然経過データ・規制当局との早期相談の可能性・薬価に関する情報)
- 競合状況
  - 臨床治験情報・企業の共同研究情報
- 双方向性・一括検索
  - 患者・アカデミア・行政・企業間の情報共有・提供