

Title	希少疾患の研究進展度のグレーディング研究
Author(s)	北原, 和樹; 加納, 信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集, 40: 168-171
Issue Date	2025-11-08
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	https://hdl.handle.net/10119/20137
Rights	本著作物は研究・イノベーション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 Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨



希少疾患の研究進展度のグレーディング研究

○北原和樹, 加納信吾 (東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻バイオイノベーション政策分野)
kk237341@stu-cbms.k.u-tokyo.ac.jp

1. 背景・目的

希少疾患は有病率が低い疾患で世界に 7,000 以上が存在する¹。主にスタートアップが治療薬を開発し、オーファンドラッグとして各国で開発を促進する優遇措置が設けられている^{2,3}。しかし、医薬品開発が活発な米国・欧州・日本でも承認済みの治療薬は希少疾患の数に比べて少数にとどまる^{4,5}。アンメットメディカルニーズは、オーファンドラッグの医薬品開発の文脈においては特異的な治療法が存在しないことを指すが、アンメットメディカルニーズの産官学の各ステークホルダー間での統一的な定義は存在しない⁶。また、希少疾患への研究資源配分を定量化する手法も未確立である。

技術成熟度を測定する指標としては、アメリカ航空宇宙局 (NASA) が発案した Technology Readiness Levels (TRL)⁷ が知られており、米国における Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) では医療製品の開発進捗モニタリング⁸として、また、本邦においても国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) での技術評価指標として活用されている。さらに、TRL は活用領域に応じて調整を加えたうえで活用することが推奨されており、TRL を拡張した商用化リスクの指標 Commercial Readiness Index (CRI)⁹や、医薬品開発・薬事規制に調整・活用した Regulatory Readiness Level (RRL)¹⁰が報告されている。しかしながら、これまでの TRL 活用は製品単位に限定されており、特定の疾患の基礎研究段階から製品化までの総合的評価ツールは整備されていない。本研究では、希少疾患ごとの理解度と製品開発進捗を一貫して評価する Disease Readiness Level (DRL) のフレームワークを構築し、複数の希少疾患事例でその実現可能性を検証することを目的とした。

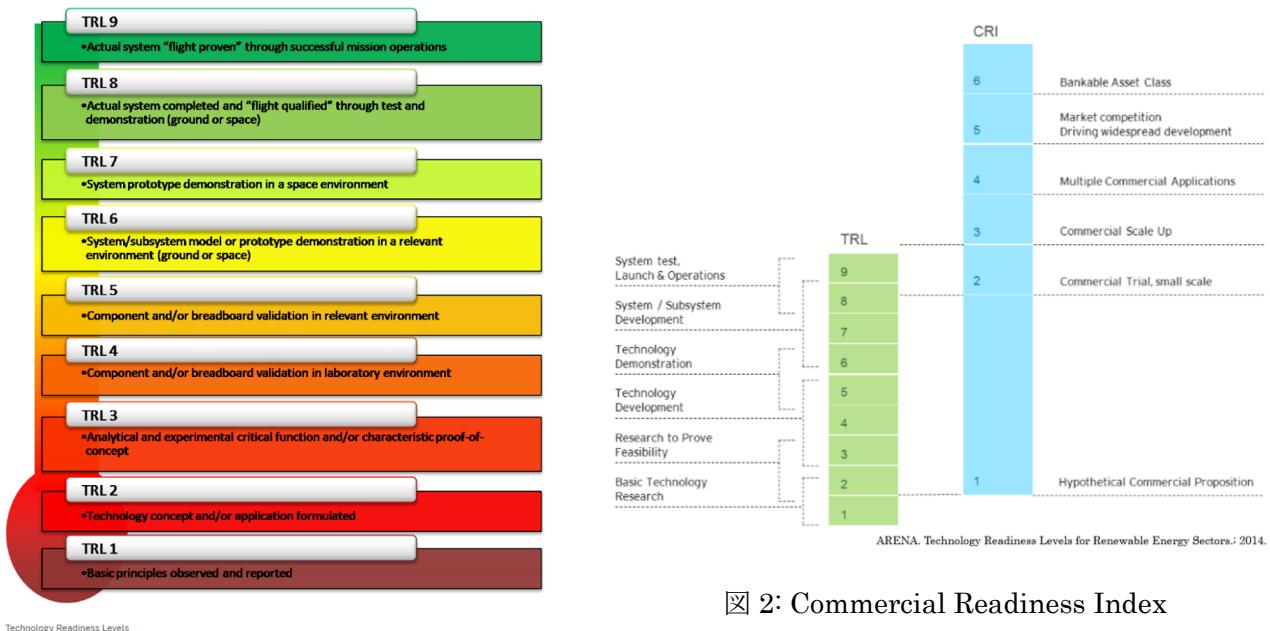


図 1: Technology Readiness Levels

図 2: Commercial Readiness Index

2. 方法

2.1 DRL の作成

NASA が開発した TRL フレームワークを医薬品開発前である希少疾患の発見・疾患定義確立、診療ガイドライン作成を含む早期段階まで評価対象を拡大することで希少疾患の研究進展度・疾患理解度を評価する DRL を作成した。(表 1)

DRL の説明と定義は、9 段階のレベルで整理した。疾患概念の確立から診療ガイドライン確立までのプロセスと、治療手段としての医薬品開発の進捗を同時に記述するため、診療ガイドライン確立をレベル 5 に位置付けることでプロセスを細分化した。希少疾患の診療ガイドライン策定に先行する段階として、診断に関するエビデンス、既存治療のベストプラクティス、基礎研究の蓄積が必要であり、これらをレベル 1-4 に細分化した。診療ガイドライン確立後の新薬の開発段階であるレベル 6-9 は BARDA による医療製品への TRL 活用例⁸および TRL を薬事承認プロセス活用の既報¹⁰を参照し整理した。レベル 9 は、承認薬の疾患に対する治療効果（対症療法、疾患修飾、または根治的治療）に応じて 3 つのサブセクション 9a,9b,9c を設定した。

Level	DRL description
1	New disease identification and case reports
2	Proposed disease concept
3	Disease mechanism research in basic fields
4	Applied research for diagnosis and treatment
5	Establishment of clinical practice guidelines, diagnostic criteria and disease definitions
6	Screening and identification of therapeutic drug candidates
7	Pre-clinical study
8	Clinical trial (Phases 1, 2, and 3) conducted
9	Drug approval and launch in the market
	9a: Symptomatic treatment
	9b: Disease modifying treatment
	9c: Curable treatment

表 1: Disease Readiness Levels

2.2 ケーススタディ

作成した DRL フレームワークを用いて、研究進展度および疾患理解度が低・中・高になる希少疾患、筋ジストロフィー、進行性骨化性線維異形成症 (FOP)、タンジール病、VEXAS 症候群、ZTTK 症候群、特発性末梢肺動脈狭窄症 (PPAS) を対象にケーススタディを実施した。

3. 結果

筋ジストロフィー、FOP、タンジール病、VEXAS 症候群、ZTTK 症候群、特発性 PPAS の 6 つの希少疾患を対象に DRL フレームワークによる評価を実施した。(図 3)

4. 考察

本研究では、NASA 発案の TRL を基に、製品単位ではなく疾患自体の理解度を評価対象とする DRL を開発した。さらに、複数の希少疾患を対象に DRL を用いケーススタディとして検証を実施した。その結果、複数の疾患の間で理解度や研究進捗度を比較できる点が DRL の利点として示された。また、DRL は、新薬申請に向けた臨床試験以前のフェーズ、すなわち疾患の発見、疾患概念の確立、基礎研究段階を含む診療ガイドライン確立前の評価を行うことで研究進展度の初期段階を含む、疾患全体を評価対象とする点が製品単位の技術成熟度評価を行う既存の TRL と異なるユニークな点である。

政策手段として TRL を技術成熟度評価に使用する場合、資金調達の決定が TRL レベルの高いプロジェクトに偏ることで保守的・リスク回避型のアプローチが多くなること、科学的ブレークスルーからイノベーションに至るプロセスを簡潔に直線的に記載することで本質的なステップを省略してしまう可能性があることが課題とされており、TRL の価値を高めるためには領域に特化した形での TRL の調整

が推奨されている¹¹。これらを踏まえて我々は希少疾患の研究開発に特化した形で DRL の作成を行った。現在の希少疾患用医薬品の開発促進政策は、低い有病率の希少疾患に対するインセンティブを提供することでその開発を促進している²。しかし、数多くの希少疾患のうち、どの疾患を研究開発投資支援の優先対象とすべきかについて明確な指針は存在しない。病態や患者へ及ぼす影響が異なるため、複数の希少疾患の重症度を客観的に比較することは困難であるが、今回提案する DRL を用いて特に診療ガイドライン確立前の早期研究段階の研究進捗を体系化し、複数の疾患を比較可能な形で理解することで、投資配分の指標として用いることが可能となる。希少疾患に対する研究開発投資は、小児発症の疾患や希少疾患の中でも特に患者数が少ない疾患では不十分であり、希少疾患の中でも成人発症・市場規模が大きい・即時死亡リスクが低い疾患に集中する傾向がある¹²。DRL を通じた複数希少疾患における研究開発進捗の可視化は、研究開発投資から取り残されている希少疾患の開発促進をサポートすることで産業投資の不均衡を正に寄与しうる。また、DRL は複数の希少疾患の理解度を相対的に評価できるため、製薬産業だけでなく政府や患者団体などの異なる複数のステークホルダー間で統一した指標で疾患を比較することができるため、研究開発投資以外の必要な介入を検討する際にも有用である可能性がある。DRL は、従来の TRL が評価対象としていた製品単位での技術評価の枠組みと異なり、製品を超えた領域全体の研究進展度、特に研究初期段階の解像度を上げて評価を行う手法を用いている。このアプローチは、今回 DRL が対象とした医薬・希少疾患の分野だけでなく、研究開発投資の適切な配分に課題がある他分野においても活用できる可能性がある。

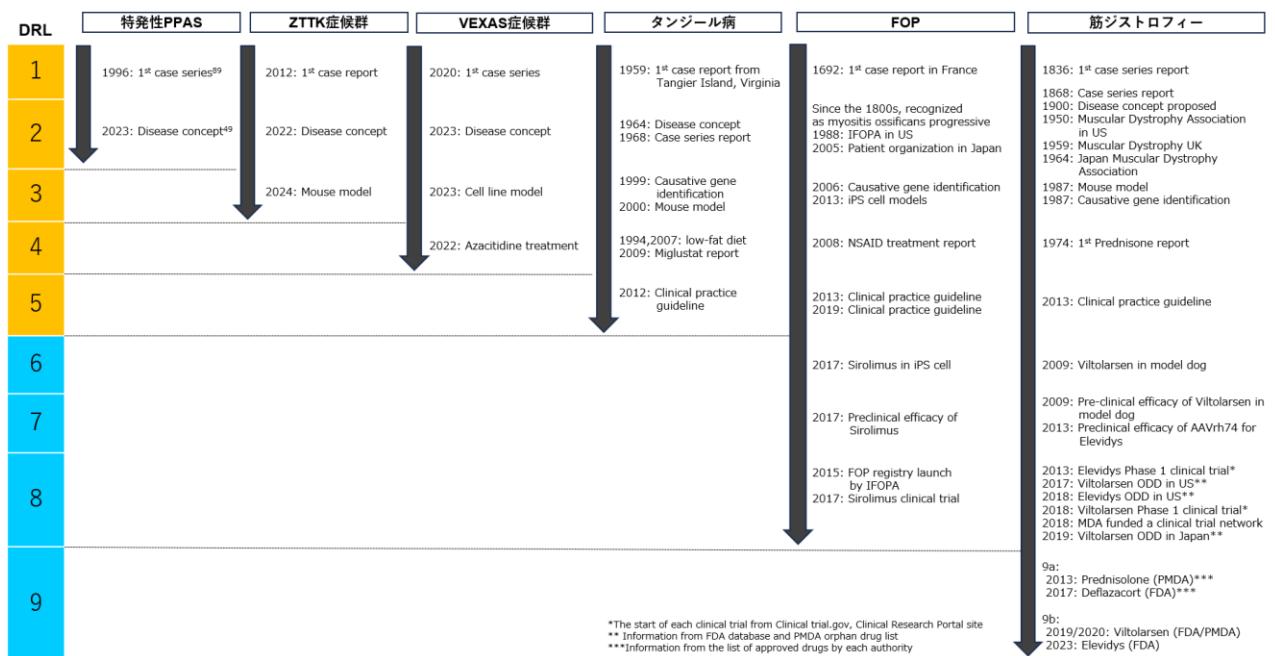


図3: 6つの希少疾患を対象にした DRL フレームワーク評価

5. 研究の限界 (Limitation) と展望

本研究にはいくつかの限界が存在する。一点目は、ケーススタディに用いた希少疾患の数が限られている点である。諸外国の希少疾患や日本の指定難病（2024年4月時点での341疾患）への広範な適用には、さらなる検討が必要である。また、希少疾患と比較して多数の患者を対象に研究が進展してきた非希少疾患（Common disease）では、研究進展プロセスが異なる可能性があるため、評価対象を希少疾患以外に拡大して検討を行い希少疾患と非希少疾患に必要な介入の差異を明らかにすることが求められる。二点目は、疾患ごとの文献の言語や質の違いにより、特に研究進展度が初期段階の疾患では英語以外の情報へのアクセスが困難となり、レベル判定の解釈に曖昧さが生じる可能性がある点である。レベル判定の曖昧さは、DRL によるレベル判定のためのスコアリング自動化システムの構築や、マルチステークホルダーによるワーキンググループによるレベル判定のための合意形成を行うことで回避することができる。三点目は、非薬物療法が主な治療手段となる希少疾患は現在の DRL の評価対象外とな

ことである。非薬物療法で治療される希少疾患の場合、アンメットメディカルニーズが解決された場合でも、現行の DRL ではレベル 5 のまま維持されることになる。非薬物療法を含む介入の評価には DRL フレームワーク定義の拡大・一般化が必要になる。四点目は、レベル 6 以降に複数の医薬品が登場する場合は記述が煩雑化する点である。複数の医薬品の開発・治療介入を適切に評価するためにはフレームワークの改良が必要となる。なお、反復・分岐・統合といった非線形的な技術進歩の記述に不適合である点は、我々の DRL に限らず NASA 発案のオリジナル TRL および各活用領域での活用のために調整された TRL 共通の課題である。最後に、DRL は研究開発の進捗度のみを基準としているため、分析対象の希少疾患の全体像を把握するには産官学の各ステークホルダー活動全体をマッピング・スコアリングできる包括的なフレームワークが必要となる。

6. 結語

本研究では、製品単位ではなく疾患そのものを評価対象とする DRL を作成し、疾患発見から治療薬開発までを網羅する包括的なフレームワークを設計した。さらに、疾患理解度および治療薬開発の進捗度が異なる 6 つの希少疾患を分析した。その結果、DRL による研究開発進捗度の評価は複数の希少疾患の比較に活用できる可能性が示唆された。また、DRL フレームワークは希少疾患の理解度と医薬品開発の進捗状況を同時に分析でき、医療分野の産官学における多様なステークホルダーのための研究開発資源配分の参照指標として機能し得ることが示された。

参考文献

1. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov. Nature Research.* 2020;19(2):77-78. doi:10.1038/d41573-019-00180-y
2. Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One. Public Library of Science.* 2015;10(10). doi:10.1371/journal.pone.0140002
3. Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-01901-6
4. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov. Nature Research.* 2020;19(2):93-111. doi:10.1038/s41573-019-0049-9
5. Michaeli DT, Michaeli T, Albers S, Boch T, Michaeli JC. Special FDA designations for drug development: orphan, fast track, accelerated approval, priority review, and breakthrough therapy. *European Journal of Health Economics.* Published online 2023. doi:10.1007/s10198-023-01639-x
6. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A, et al. Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value Health.* 2019;22(11):1275-1282. doi:10.1016/J.JVAL.2019.07.007
7. Mankins JC. *TECHNOLOGY READINESS LEVELS A White Paper.*; 1995.
8. ABOUT THE TECHNOLOGY READINESS LEVELS (TRLs). Accessed April 21, 2024. <https://medicalcountermeasures.gov/trl>
9. ARENA. *Technology Readiness Levels for Renewable Energy Sectors.*; 2014.
10. McGowran E, Harris E, McGowran E. Regulatory Readiness Level: a Tool to Enhance Early Regulatory Adoption in Academic Discovery. *Level.* 2020;3(2). doi:10.21427/qp14-dy42
11. Taras DCB, James A, Cook C, et al. *Technology Readiness Levels for Vaccine and Drug Development in Animal Health: From Discovery to Life Cycle Management.*; 2022.
12. Raïs Ali S, Tubeuf S. (In)-Equality in the Allocation of R&D Resources for Rare Diseases. *Soc Justice Res.* 2019;32(3):277-317. doi:10.1007/s11211-019-00332-w