

成長戦略を視野に入れた難病対策事業  
(緊急提言)

平成25年5月30日

一般財団法人難病治療研究振興財団

## 目次

I	はじめに	3
II	難病患者支援事業の問題点	5
	1. 特定疾患治療研究事業の現状	5
	2. 難病対策委員会の提言における医療費助成の問題点	5
III	難病の戦略的構築とは	8
	1. 患者に早急に難病治療薬を届けるために	8
	2. Repositioning Translational Research (RTR) 戦略の提唱	8
	3. 日本型 NCATS としての Repositioning Translational Research Center (RTRC) の提唱	10
	4. 研究開発費用と企業へのインセンティブ	12
	5. RTR による成長戦略	12
IV	おわりに	14
V	(参考) 一般財団法人難病治療研究振興財団 理事名簿	15

【別冊】 成長戦略を視野に入れた難病対策事業（緊急提言） 説明資料

## I はじめに

平成 25 年 1 月 25 日に厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会（以下、「難病対策委員会」という）より発表された「難病対策の改革について（提言）」において、難病対策の改革の 3 つの柱として

- ① 効果的な治療方法の開発と医療の質の向上
- ② 公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築
- ③ 国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実

が掲げられた。

第 1 の効果的な治療方法の開発と医療の質の向上においては、新たな研究分野の基本的な枠組みが 4 つに分類され、「創薬等の治療方法の開発・実用化を目指す研究（特に医師主導治験を重点的に推進する。）」が「実用化研究分野（仮称）」として設定された。

さらに、総合的・戦略的な難病研究の推進として、

「関係各府省が一体となって治療方法の開発等の難病研究を総合的・戦略的に推進する。」、

「難病に対して再生医療技術を活用することで、新たな治療方法の研究を推進する。また、難病に関する臨床研究・治験をさらに推進するため、希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の研究開発促進のための国の取組を推進する。」

ことが明記された。

第 2 の公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築においては、新たな難病対策における医療費助成として、治療方法の開発等に資するため、難病患者データの収集を効率的に行い、治療研究を推進するという目的に加え、効果的な治療方法が確立されるまでの間、長期の療養による医療費の経済的な負担が大きい患者を支援するという福祉的な目的も併せ持つものと定義され、対象疾患及び対象患者の考え方が示された。

第3の国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実においては、難病に関する啓発活動や日常生活支援、福祉サービス、就労支援の充実等が具体的に示された。

一方、安倍総理は4月19日の日本記者クラブでの「成長戦略スピーチ」において、総理本人が潰瘍性大腸炎という難病に罹っていたことを明らかにした上で、「日本型NIH」とも呼ぶべき体制をつくりあげ、国家プロジェクトとして、難病研究を一気に加速する決意を表明した。

しかしながら、難病対策委員会の提言のその多くは「公平」という名のもとに現在特定疾患治療研究事業の難病に指定されている56疾患から330疾患まで増加させ、さらに患者数が現在の人口の0.05%から0.1%までの疾患を含む案が計上されている。

また、難病研究の方向性についても具体性に乏しく安倍総理の「成長戦略スピーチ」の内容からはかけ離れた提言となっている。

このような状況を鑑み、臨床の現場及び「成長戦略スピーチ」に一致した難病対策事業についての提言をまとめる必要があると思われる。

一般財団法人難病治療研究振興財団は、難病対策委員会による「難病対策の改革について（提言）」の問題点を明らかにし、成長戦略を視野に入れた難病に対する治療薬の開発に主眼点をおいた新たな戦略的な難病対策事業を緊急提言するものである。

## II 難病患者支援事業の問題点

### 1. 特定疾患治療研究事業の現状

そもそも難病の概念は「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」となっている。

また現在、調査研究を進めている疾患群のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある 56 疾患に、特定疾患治療研究事業の対象として医療費の助成が行われている。

現状では、原則として患者数が 5 万人未満で人口の 0.05%程度以下の疾患であり（例外：全身性エリトマトーデス、潰瘍性大腸炎、パーキンソン病関連疾患）、特定疾患医療受給者証所持者数は平成 23 年度末で 778,178 人であった。しかし、これにかかる事業費は、平成 24 年度においては 1,278 億円で、国庫からの支出は 350 億円であり、不足額の大部分を都道府県などの自治体が負担するという歪んだ形態になっている（資料 1）。

### 2. 難病対策委員会の提言における医療費助成の問題点

難病対策委員会が新たに行った提言で、医療費助成の対象疾患の基準に、

① 症例が比較的少ないために全国的な規模で研究を行わなければ対策が進まない

② 原因不明（病態が未解明なもの。）

③ 効果的な治療方法未確立（治療方法がないもの。進行を遅らせ一時的に症状を緩和できるもの。一定の治療法があるが、軽快と増悪を繰り返すもの。）

④ 生活面への長期にわたる支障（長期療養を必要とするもの。）

の 4 要素を満たし、一定の診断基準や診断基準に準ずるものが確立しており、客観的な指標がある疾患とすることが適当であるとされている。

また、希少性については、

- (A) 患者数が 1,000 人以下
- (B) 患者数が 1,000 人を上回り、5 万人以下
- (C) 患者数が 5 万人を上回り、人口の 0.1% 程度以下
- (D) 患者数が人口の 0.1% 程度を上回る

の 4 つの類型を示している。

難病対策委員会の提言においては具体的な疾患数は提示されていないにもかかわらず、1 月 28 日付の読売新聞の社説においては「提言の柱は、医療費の助成を見直し、対象の病気を 300 程度に拡大することだ。」と報じている。

第 24 回難病対策委員会の資料において患者数と診断基準の視点からの分析が行われており、希少性の 4 つの類型のうち (A)、(B)、(C) を合計すると約 330 疾患となり、読売新聞の報道と符合している。

330 疾患の個々の疾患名および患者数についてのデータがないので単純な類推にはなるが、これまでの 56 疾患の推移を考えれば、希少難病に加え患者数を人口の 0.1% 程度以下の疾患にまで広げた場合、患者数 12 万人の疾患も対象となるが、なぜ 0.1% の (C) や (D) までも提案されたのかについては根拠が不明である。

従って現在の給付水準がそのまま維持された場合には、特定疾患医療受給者証所持者数は現在の 5-6 倍の 400-500 万人となり、事業費も 6,000 億円規模に拡大される懸念が生じる（資料 1）。

難病対策委員会の提言においては、

「広く国民の理解を得られる公平かつ安定的な仕組みとなるよう、必要な財源を確保しつつ、法制化について検討する。」、

「対象患者は、対象疾患に罹患している者のうち、症状の程度が重症度分類等で一定以上等であり、日常生活又は社会生活に支障がある者とする。」、

「対象疾患の拡大を含めた見直しに当たっては、一方で適切な患者負担の在り方

も併せて検討する。」

とあるが、具体的な「出口」には触れていない。

また、難病に詳しくそれを判断することができる医師数は関連学会の会員数から推測しても限定されており、臨床の現場では明瞭な線引きをする作業は極めて難しい。

一方、330 疾患以外の疾患の患者及び重症度分類等により医療受給者証の対象外となった患者からは新たな「不公平」の声が出る可能性が大である。このため、330 疾患に拡大することを既定路線としないで、4つのタイプのうちの(A)、(B)のいわゆる少数難病に限定すると言ったような適切な見直しを早急に図る必要があると考える。

基本的には、4 疾患から 56 疾患に拡大せざるを得なかった過去 40 年間の難病対策事業の総括や具体的な問題点の抽出を実施しないまま、数量の拡大のみを企図したと言うのが今回の難病対策委員会報告書であるという意見が有識者から出されたのは当然と言える。

さらに、難病対策委員会の提言においては医療費助成の財政措置についてほとんど言及しておらず、消費税増税による事業費拡大の有無および高額療養費、障害者自立支援、生活保護などの制度による給付、巨額の財政負担が予測される地方自治体との関係など患者及び国民に対してきちんとした財政基盤の上に制度を構築できることを説明する義務がある。

また、難病対策委員会の難病対策提言は計量的な分析に乏しく、治療研究という難病対策の根本的な部分の具体的な提言には具体性がない。

### III 難病の戦略的構築とは

#### 1. 患者に早急に難病治療薬を届けるために

難病患者救済の根幹は難病に対する治療薬を開発して、難病からの「出口」をつくることにある。すなわち「難病」からいわゆる「普通の病気」として治療の体系をつくることである。

ゲノム解析研究、タンパク質解析研究及び iPS 研究の成果に基づいて新規治療薬を開発することは重要なアプローチではあるが、実際に臨床現場に持ち込むまでには

1. 極めて長い時間
2. 気の遠くなるようなバリデーションステップ
3. 多額の財政支出

が必要であり、特にゲノムの解析においては成功する確率も極めて低いことはすでに周知の事実である。

したがって、今求められているのは難病治療薬開発戦略を再構築することである。

#### 2. Repositioning Translational Research (RTR) 戦略の提唱

難病治療薬開発の最も具体的で確率の高い方法は、他の疾患の治療薬として既に用いられている医薬品の難病治療への適応拡大であり、巨額の費用を投下しない戦略として医薬品の repositioning を試みることである。

当財団は、この戦略を Repositioning Translational Research (RTR) と提唱し、新しい難病戦略として提言する。

RTR は、既存の医薬品の適応の拡大を主体として、既知の分子や化合物の開発戦略の再配置を行う戦略的で即効的な難病治療薬の開発を柱に据える。

具体例として免疫系難病についていえば、多発性筋炎、ベーチェット病・炎症性腸疾患、乾癬・アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、血管炎あるいは間質性肺炎はそ

れぞれ筋肉、粘膜、皮膚、関節、血管あるいは肺に免疫の異常として現れ、過剰なサイトカイン産生により細胞破壊に至ったものであり、このサイトカインを標的として個々の臓器別制御から病態を制御する時代に入っている（資料2）。

現に日本人の手によって発見された IL-6 や、イギリスの研究グループを中心に開発された TNF- $\alpha$  の作用を阻害する生物学的製剤は、多くの免疫系難病を制圧するという輝かしい成果を今世紀初頭に収めており、難病治療への適応拡大の最大の候補と考えられる。

特に、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ（製品名アクテムラ）はキャスルマン病、関節リウマチ、若年性特発性関節炎に関する適応を有している。

適応拡大の可能性について2名の専門医が評価した結果、悪性関節リウマチ、間質性肺炎、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、リウマチ性多発性筋痛症、高安病、スティル病、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、ANCA 関連血管炎、再発性多発軟骨炎、筋萎縮性軸索硬化症（ALS）に対しては適応拡大の可能性が極めて高いという評価を得ている（資料3）。

一方、抗 TNF- $\alpha$  抗体であるインフリキシマブ（製品名レミケード）は、関節リウマチの他に難病特定疾患であるクローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病及び膿疱性乾癬の適応を有している（資料4）。

現在、川崎病、小児クローン病、小児潰瘍性大腸炎及び特殊型ベーチェット病に対する治験が実施されているが、先天性及び後天性の難治性白斑・白皮症、家族性地中海熱、血球貪食症候群、高 IgD 症候群、全身性炎症性肉芽腫性疾患、単純性潰瘍症、分類不能型免疫不全症などの患者数が極めて少ない希少難病をはじめ多くの難病に効果があると考えられている（資料5、6、7）。

また、当財団の予備的調査によれば、難病疾患に一定程度有効との報告がある既存の医薬品は30社で50品目あり、難病治療薬の候補は潜在していると考えられる。

例えば、先天性筋無力症候群の国内の患者数は10人未満といわれており、アセ

チルコリンエステラーゼ阻害剤が有効であるとの報告がある。

トゥレット症候群は正確な患者数は不明であるが、ドパミン受容体の異常を改善する薬剤が有効であるとの報告がある。

乳児ランゲルハンス細胞組織球症の発症のピークは乳児期であり年間 15-200 人、小児でも 30-40 人、成人で 20-30 人といわれており、抗炎症作用と細胞増殖抑制作用がある薬剤が必要とされている。

後天性白斑及び尋常性白斑の推定患者数は 176,000 人及び 153,000 人であり比較的患者数が多いが、確立された治療法はなくタクロリムス軟膏が一定程度有効であるといわれている。

既に学会からの適応外薬の要望が出されている難病もあり、公知申請の対応も取られている薬剤もあるが、基本的には臨床試験の実施が必要であると考えられる（資料 8-12）。

既存の医薬品であれば、製造、安全性および薬物動態に関する膨大なデータがあるため、臨床開発において第Ⅱ相試験或いは第Ⅲ試験から実施することにより、開発にかかる時間と費用を大幅に削減できる。

インフリキシマブの難病疾患効能追加に要する開発治験コストが試算されており、患者数が少ないために治験の症例数が少ない場合もあるが、各疾患の合計で 100 億円程度が必要とされている（資料 13）。

### 3. 日本型 NCATS としての Repositioning Translational Research Center (RTRC) の提唱

米国国立衛生研究所 (NIH) は新しい治療法の開発促進のために産業界と研究者が連携するプログラムとして、2012 年 5 月に国立先進トランスレーショナル科学センター (National Center for Advancing Translational Sciences ; NCATS) を設立した。

NCATS の主なプログラムは、

① 既存分子の新治療用途の発見プログラム (Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules)

② 希少疾患や顧みられない疾患のための治療法プログラム (Therapeutic for Rare and Neglected Diseases)

である。

①は企業が臨床開発や研究を中止した化合物について、外部の科学者が別の適応症における研究・開発を行い、再利用することが可能な薬剤を見つけ出すプログラムであり、抗がん剤から抗 HIV 剤に転換したアジドチミジン (AZT) が例としてあげられる。

②は希少なあるいは顧みられなかった疾患の治療薬を開発するために前臨床試験を行い、臨床試験を目指すプログラムであり、ニーマンピック病 C 型 (NPC) を対象疾患としたシクロデキストリンの第 II 相臨床試験など 14 のプロジェクトが進行中である。

我々が提唱する RTR は、既存医薬品の難病治療への適応拡大や既知の分子あるいは化合物の開発ライン上の位置づけを見直し、医薬品の新しい適応症への再配置 (Drug Repositioning) である。

これを産官学が一体となって促進するために日本型 NCATS として Repositioning Translational Research Center (RTRC) を組織し、難病対策事業の主軸とする。

RTR は、

① 製薬企業が難病治療に有効だと考えられる医薬品、既存分子、既存化合物のリストを RTRC に提出する

② RTRC が依頼した専門家が評価を行い、有用性を検討し厚生労働省に具申する

③ 厚生労働省が製薬企業に臨床開発の推進を要請する

④ 製薬企業が RTRC と合意した実施計画書に基づいて臨床試験を実施する

⑤ 製薬企業が臨床試験成績をまとめて厚生労働省/PMDA に承認申請するという流れで行われる（資料 14）。

#### 4. 研究開発費用と企業へのインセンティブ

国内で1つの新薬を上市するために必要な開発コストは平均 484 億円（平成 21 年、医薬産業政策研究所）といわれており、RTR において第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験からの臨床開発の場合には開発コストを大幅に削減することが期待されるが、一方で、患者数が少数であるために臨床試験の実施施設が多くなるため、試験終了後も継続して患者のフォローが必要となることが考えられる。

また、承認取得をしても患者が少数であれば薬剤の使用量の増加は僅かであり、薬価引き下げが継続して実施された場合医薬品のライフサイクル・マネジメント（LCM）上、製薬企業の難病治療薬の開発へのモチベーションは低下する。

製薬企業が自らの研究開発費を投じて難病治療薬の開発に積極的に参加するためには、以下のようなインセンティブを考慮する必要がある。

- ・ PMDA 治験相談の無料化
- ・ 治験費用などの開発経費の非課税措置
- ・ 難病治療薬創出加算（仮称）による薬価の維持
- ・ 再審査期間の延長
- ・ 取得した適応に関する独占的な使用权の確保

#### 5. RTR による成長戦略

RTR の候補となる既存医薬品は国内の製薬企業の中に多数存在すると考えられ、RTR を進めることにより製薬企業の研究開発活動が著しく活性化されることは明らかである。

また、治験が実施されることで、医薬品開発業務受託機関（CRO）、治験施設支援

機関（SMO）をはじめとする治験関連産業も活性化する。

文部科学省と厚生労働省が平成 24 年 10 月に発表した「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012 アクションプラン」においても小児疾患、希少・難治性疾患等の開発が進みにくい分野への取組の強化がうたわれており、臨床研究中核病院等を積極的に活用して RTR を促進することは、産官学一体となった極めて現実的な成長戦略と位置付けることができる。

一方、RTR は難病のみならず癌性疾患における分子標的戦略にも極めて有効な成果となりうる可能性を秘めている。

#### IV おわりに

現在、立法を推進しようとしている難病対策事業は、基本的に 40 年前の患者の医療費補助という枠組みから出していない。

難病対策の根幹は、難病患者の数を増やすことではなく、新しい治療薬の導入により「難病」を「普通の病気」にすることと考える。

さらに、将来的には発症への予防的介入を行うことにより、医療費の著しい削減も図ることができる（資料 15）。

難病対策事業は、治療研究を推進して難病からの卒業、すなわち、出口を見出すことこそが患者に対する最大の福音である。そのためには医療費助成といった福祉的事業にのみに目を奪われることなく、当財団が提唱する RTR を推進して難病治療薬をいち早く患者のもとに届けることを最重点課題とすべきである（資料 16）。

1972 年に難病対策がスタートしてから初めて的大幅な改革に向かって英断をもって処するべきであると考えます。

V (参考) 一般財団法人難病治療研究振興財団 理事名簿

	氏名	所属・役職
代表理事	坂口 力	国際医療福祉大学特任教授
代表理事	西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所所長
特別顧問	井形 昭弘	名古屋学芸大学学長
理事	伊藤 雅治	社団法人全国社会保険協会連合会理事長
理事	岩尾 總一郎	一般社団法人日本尊厳死協会理事長
理事	臼井 正彦	東京医科大学学長
理事	黒川 清	政策研究大学院大学教授
理事	永田 良一	株式会社新日本科学代表取締役
理事	横田 俊平	横浜市立大学医学部小児科教授
理事	吉新 通康	公益社団法人地域医療振興協会理事長
理事	和田 勝	国際医療福祉総合研究所所長

(五十音順)