日本ライソゾーム病患者家族会協議会

患者の声から始まる創薬――超希少疾患の制度課題と改革への提言

官民協議会2025年6月26日

秋山武之
日本ライソゾーム病患者家族会協議会　理事
LysoBridge JAPAN
日本ムコ多糖症患者家族の会　名誉会長

超希少疾患の制度課題と改革への提言

企業がビジネスとして成り立つ仕組みを整えることで、小さな疾患にも開発の手が届く環境をつくる。（空白地帯を埋める）

現状

現在、日本の制度では希少疾患＝「患者数が50,000人未満の疾患」と定義されているが、「希少疾患」と一括りにされることで、超希少疾患が埋もれてしまうのが現状である
実際はこの中に、患者数の規模により；
・数百人規模（＝企業が採算を見込める）
・数十人規模（＝開発の可能性はあるが難しい）
・数人（＝完全に見捨てられている）というまったく異なるフェーズの疾患が混在している。
ところが制度上はこれらがすべて「希少疾患」として一括りにしてしまうため、超希少疾患は後回しまたは対象外にされてしまうのが現実で、「空白地帯」が構造的に生まれている

課題

超希少疾患における「数の壁」と制度の限界
現在、同じ「希少疾患」と分類されていても、患者数が数十人程度なら開発対象になり、数人以下になると見向きもされない
⇒こうした「数による格差」が現実に生じている
結果として：
1. 極めて少数の疾患は、研究すら行われない → 基礎研究が始まらず、治療法開発のスタートラインにも立てない → 若手研究者からの関心が低い → 研究の担い手が育たないという負の連鎖も深刻
2. 企業も大学も動かない → 採算性の低さ、人材・資金の不足、研究の継承困難が障碍になっている
3. 製薬企業は「ビジネスにならない」と判断　→ 投資回収の見込みがなく、開発が見送られる。加えて、製造・流通面の制度的・技術的なハードルも参入を難しくしている。
4. 通常疾患と同じ審査基準　→ 数百例の疾患と同じデータを10人規模の疾患で求められるため対応出来ない。超希少疾患のため十分な知識を持つ審査官が少ない。
5. 日本発シーズの海外流出　→ その結果国内企業とつながらず、アカデミアの成果が海外に流出している
6. 研究テーマが採択されにくい→ 超希少疾患は評価・採択の枠組みからも外れやすい（科研費/AMED）
7. 評価方法が確立されていない→病態解明が進んでおらず、バイオマーカーの改善と臨床症状の改善が一致しないケースが多く、治療効果を証明することが難しい
8. 骨・関節領域の研究開発が世界的にも遅れている。→中枢神経へのアプローチは進みつつあるが、骨・関節への有効な治療薬は未開発

提言

□ ニーズ主導型創薬 公募制度

提言1 - 制度の谷間を埋める
・逆指定型支援制度
（国が対象疾患を指定し重点支援）
・基礎研究と企業マッチングを支援する制度の創設
・アジア各国や欧米から日本の治験に参加
→ 日本で信頼性の高いデータを取得し国際的に活用
・超希少疾患に特化した柔軟な審査基準の創設
（通常疾患と同じ審査を求めない）
・患者レジストリ整備に国費投入
（国主導で統一）
・患者ニーズを拾い上げる仕組み
（医師・学会と連携）

30人未満の疾患をスーパーウルトラオーファンドラッグとする基準を設けるなど、
新しいオーファンドラッグ治療薬開発促進の枠組み策定をお願いしたい

□ 企業が超希少疾患に参入できる仕組み

提言2 - 企業参入を促す仕組み
・患者創薬加算制度・薬価保証制度
（利益が出る仕組み）
・日本主導の小規模治験体制を確立（国際ハブ化）
・日本での治験費用は米国の約 1/3 とされ、コスト効率に優れている。
・中小企業や新興企業でも国際治験への参入が現実的となり、日本をハブとした新たな創薬エコシステムの構築が可能となる
・成功モデルの創出 → 中小企業にも可能性を見せる
・日本で承認された薬剤を他国で自動承認できる仕組みを実現すれば、参入促進に大きな効果
・企業参入を後押しする国際共同治験モデルの構築
・製薬企業の創薬を支える仕組み税制優遇措置・補助金・助成金制度
・「評価困難な疾患」の審査基準の柔軟化
・AI等を活用した評価方法の新たな可能性

□ 日本を創薬の国際ハブに

創薬立国
国際戦略としての創薬エコシステム構想
・日本を創薬の国際ハブにアジア承認制度との連携、海外患者の治験参加促進
・医薬品貿易赤字（約4.6兆円）の構造転換を目指す
・早期診断 × 治療薬開発 × レジストリを同時並行で推進
世界にも例のない包括的モデルの構築を提言
・評価が難しい疾患に対する専用の審査・評価体制の整備が不可欠

早期ステージからの共同開発支援と規制当局との連携
・アカデミア × 製薬企業 × 患者家族による共創型創薬エコシステムの推進（知財保護と透明性の確保）

期待される効果
・アカデミアの研究成果が企業と結びつきやすくなる
・開発失敗のリスクを低減し、企業参入を後押し
・患者ニーズに即した開発戦略の設計が可能になる
・ドラッグロス・不承認リスクの事前回避につながる

患者の声（ニーズ）から始まる創薬

私たちは、患者の声（ニーズ）から始まる創薬を目指しています。
いまもなお、治療法がないまま苦しんでいる多くの子どもたちが存在し、その多くは治療薬の開発にすらたどり着けていません。
企業がビジネスとして成り立つ仕組みを整えることで、患者数の少ない疾患にも開発の手が届く環境をつくることができます。
いま求められているのは、「空白地帯」に光を届けることです。

患者の問い（出発点）

患者家族の抱いた疑問が、研究と創薬の出発点となった（2007年）

・なぜ、限定的な治療効果しか得られないのか？

・これは酵素だけの問題なのか？

・蓄積物質を体外に排出することはできないのか？

・分子が小さければ届くのではないか？

→ 現状への疑問が、新たな視点やアプローチの必要性を導いた。

研究者との出会い（視点の転換）

研究者との出会いが、病態の深い理解と治療発想の転機となった。

・赤坂甲治（東京大学）2011年
海洋生物ウニを用いた研究により、ERストレスという新たな病態メカニズムが示唆された。
→ 治療法の限界を見つめ直す契機に。

↓

・大友孝信（大阪大学 - 川崎医科大学）2015年

↓

・オートファジーや細胞内輸送の視点から病態を捉える研究が展開。
・複数のライソゾーム病の病態を横断的に捉える研究が展開。

→ 病態解明から次の一手を探る道筋が見えた。

創薬への展開（行動）

得られた知見をもとに、具体的な創薬アクションを開始。

・治療の発想を広げる転機となった研究

・ドラッグリポジショニングにより有望な薬剤を発見

・製薬企業へ紹介し、開発の可能性を模索

・行政とも連携し制度の壁を乗り越えながら開発の加速を目指す。

【参考資料】LysoBridge JAPAN（日本ムコ多糖症患者家族の会）関連疾患の国内開発状況

疾患名	承認薬	臨床試験・前臨床段階	基礎研究段階
MPS Ⅰ	アウドラザイム （サノフィ 2006.10）	・RGX-111（日本新薬：REGENX BIO）遺伝子治療　ファーストトラック指定 ・OTL-203　協和キリン（Orchard Therapeutics買収） ・JR-171　JCRファーマ　Ph1/2	・自治医科大学　伊藤孝司 カイコを用いた酵素補充療法 ・京都大学 疾患特異的iPS細胞樹立
MPS Ⅱ	エラプレース （サノフィ 2007.10） イズカーゴ （JCRファーマ 2021.3） ヒュンタラーゼ （クリニジェン 2021.1）	・RGX-121（日本新薬：REGENX BIO）遺伝子治療　ファーストトラック指定 ・東京慈恵医科大学 小林 博司　ムコ多糖症Ⅱ型遺伝子(造血幹細胞標的)	・鳥取大学　檜垣克美　脳病態に有効なシャペロン ・広島大学　今泉和則　原因酵素の効果的な機能回復法 ・東京慈恵医科大学　小林博司　低分子治療薬（シャペロン・基質合成阻害剤） ・ときわバイオ ステルス型RNA　遺伝子治療 ・京都大学 疾患特異的iPS細胞樹立 ・北里大学　唐木文霞　シャペロン
MPS ⅢA	無し	・JR-441　JCRファーマ　Ph1/2（ドイツ・日本） ・OTL-201　協和キリン（Orchard Therapeutics買収）　臨床段階	無し
MPS ⅢB	無し	・JR-446　JCRファーマPh1/2(日本)	・鳥取大学　檜垣克美　シャペロン
MPS ⅢC	無し	無し	・お茶の水女子大 大金賢司 シャペロン ・京都大学 疾患特異的iPS細胞樹立
MPS ⅣA	ビミジム （バイオマリン 2014.12）	無し	無し
MPS ⅣB	無し	無し	無し
MPS Ⅵ	ナグラザイム （バイオマリン 2008.3）	無し	・広島大学　山本卓　ノックインマウス作成 ・京都大学iPS細胞研究所　疾患特異的iPS細胞樹立 ・VC Cell Therapy　前田 亜希子　網膜変性病態解明 ・お茶の水女子大 大金賢司 シャペロン
MPS Ⅶ	メプセヴィー （ウルトラジェネックス 2021.1）	・JR-443 JCRファーマ　前臨床	・京都大学 矢部大介/藤井寿人 C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)のムコ多糖症への適応拡大
GM1ガングリオシドーシス	無し	・JCRファーマ　基礎研究 ・GCファーマ/（鳥取大）シャペロン	・鳥取大学 檜垣克美 シャペロン 鳥取大学➡GCファーマ（韓国） ・熊本大学 江良拓実 ・東京慈恵会医科大学・順天堂大学・JCRファーマ　遺伝子治療共同研究
GM2ガングリオシドーシス	無し	・JR-479　JCRファーマ　治験予定	・自治医科大学　伊藤孝司　遺伝子治療 ・熊本大学　江良拓実
ガラクトシアリドーシス	無し	・JCRファーマ　基礎研究	・自治医科大学 伊藤孝司　酵素補充療法/眼に対する遺伝子治療
ムコリピドーシス	無し	無し	・川崎医科大学　大友孝信（病態解明・MPSドラッグリポジショニング患者会共同） ・C4U/国立成育医療研究センター 福原康之 共同研究 CRISPR-Cas3技術を用いた遺伝性疾患に対する細胞治療

*ムコ多糖症：MPS (Mucopolysaccharidosis)

作成：秋山武之

日本ライソゾーム病患者家族会協議会

Drug Development Driven by Patients' Voices

- Problems with the Systems for Ultra-Rare Diseases and Proposals for Reform -

Public–Private Council Date: [June] [26], 2025

Takeyuki Akiyama

Director, Japan Lysosomal Disease Patient Association
LysoBridge JAPAN
Honorary Chairman, Japan Mucopolysaccharidosis (MPS) Family Group

Lysosomal Storage Disease
日本ライソゾーム病患者家族会協議会

LysoBridge JAPAN

Systemic Challenges and Recommendations for Reform of Ultra-Rare Diseases

Create an environment in which companies can develop ultra-rare diseases by setting up a system that makes this a viable business option. (Fill in the blanks.)

Status quo

Currently, the Japanese regulatory system defines rare diseases as “diseases with fewer than 50,000 patients.” However, the current situation is that ultra-rare diseases are buried by being lumped together as “rare diseases.
In reality, the number of patients in this category depends on the scale of the number of patients;
・Hundreds of patients (i.e., companies can expect to make a profit)
・A few dozen patients (= potential for development, but difficult)
・A few patients (= completely abandoned)
There is a mixture of diseases in completely different phases.
However, under the system, all these diseases are lumped together as “rare diseases,” and the reality is that ultra-rare diseases are put on the back burner or excluded from the list, creating a structural “blank zone.

Issues

The "Number Barrier" and Limitations of the System in Ultra-Rare Diseases
Currently, even if the same "rare disease" is classified as a "rare disease," if there are dozens of patients, it is eligible for development, and if there are a few patients, it is not even looked at
⇒ Such "disparity by number" is a reality.
Results:
1. Very few diseases are not even studied → basic research is not started, and the starting line for the development of treatments is not reached → lack of interest from young researchers → serious negative chain of events in which research leaders are not nurtured
2. Neither pharmaceutical companies nor universities are making progress. Low profitability, a lack of human and financial resources, and difficulties in transferring research are obstacles.
3. Pharmaceutical company decides that there is "no business" → Furthermore, regulatory and technical challenges in manufacturing and distribution also make market entry difficult.
4. The same review criteria as those for ordinary diseases → The same data as those for diseases with dozens of patients are required for diseases with few patients. Due to its ultra-rareness, few reviewers have sufficient knowledge of the disease
5. Outflow of seeds originating in Japan → As a result, the results of academia are leaking overseas none connecting with domestic companies.
6. Research themes are difficult to be adopted → Ultra-rare diseases are also easy to be out of the framework of evaluation and adoption (Grant-in-Aid for Scientific Research/AMED)
7. Evaluation methods have not been established → pathological conditions have not been clarified, and in many cases, improvement of biomarkers does not coincide with improvement of clinical symptoms, making it difficult to prove the effectiveness of treatment
8. Research and development in the bone and joint area is lagging behind the rest of the world. →Approaches to the central nervous system are progressing, but effective therapeutics for bones and joints have not yet been developed

Proposal

☐ Needs-driven Drug Discovery Publicly solicited

Recommendation 1 - Fill the Institutional Cleavage
Reverse Designated Support System (the government designates eligible diseases and focuses on them)
(Support)
Establishment of a system to support basic research and company matching
Participation in Japanese clinical trials from Asian countries, Europe and the U.S.
→ Obtain reliable data in Japan and use it internationally
The establishment of flexible screening criteria specific to ultra-rare diseases.
(not requiring the same review as for ordinary diseases)
State funding for patient registry development (unified national leadership)
Mechanisms to pick up on patient needs
(in collaboration with physicians and academic societies)

We would like to request the formulation of a framework for promoting the development of new orphan drug therapeutics, such as establishing criteria for diseases with fewer than 30 patients to be considered super-ultra orphan drugs.

☐ Mechanisms that allow companies to enter into ultra-rare diseases

Recommendation 2 - Mechanisms to encourage business participation
Patient Drug Discovery Addition System and Guaranteed Drug Price System (a profitable system)
Establishment of Japan-led small-scale clinical trial system (international hub)
The cost of clinical trials in Japan is about 1/3 of that in the U.S., making it cost-effective.
Excellent.
The new system makes it feasible for small and medium enterprises (SMEs) and start-ups to participate in international clinical trials,
A new drug discovery ecosystem can be built with Japan as a hub
Create successful models → Show SMEs what is possible
Realization of a system that enables automatic approval of drugs approved in Japan in other countries.
If so, it will have a significant effect on promoting entry.
Establishment of an international clinical trial model that encourages the participation of companies
Tax incentives, subsidies, and grants
system
Flexibility in the criteria for "difficult-to-evaluate diseases
New possibilities for valuation methods utilizing AI, etc.

☐ Japan as an International Hub Country for Drug Discovery

drug-discovery nation
Drug Discovery Ecosystem Concept as an International Strategy
Japan as an international hub for drug discovery, collaboration with Asian approval systems, and overseas patients.
Promotion of Clinical Trial Participation
Aiming for structural transformation of the pharmaceutical trade deficit (approx. 4.6 trillion yen)
Simultaneous promotion of early diagnosis × drug development × registry
Recommendation to create a comprehensive model that is unprecedented in the world.
It is essential to establish a dedicated review and evaluation system for diseases that are difficult to evaluate.
Support joint development from early stage and work with regulatory authorities
Co-creation drug discovery ecology by academia x pharmaceutical companies x patients' families
Promote systems (IP protection and transparency)
Expected Effects
Research results from academia can be more easily linked to companies.
Reduce the risk of development failure and encourage corporate entry
Enables the design of development strategies that meet patient needs
Leads to advance avoidance of drug loss and disapproval risk

Drug Discovery Starting with Patients' voice (Needs)

Our goal is to create new drugs, starting from patients' voice (needs).
Even today, there are many children suffering from diseases for which there is no cure, and many of them have not even reached the stage of drug development.
By setting up a system in which companies can make their business viable, we can create an environment in which development can reach diseases with few patients.
What is needed now is to bring light to the "blank spots.

Patient's question (starting point)

A question of patients' family had became the starting point of research and drug discovery (2007).

- Why we only get limited treatment efficacy?

. Is this just an enzyme issue?

- Is there any way to evacuate the accumulate substances from the body?

- If the molecules are small enough, they may be able to reach it.
How?

→ Questions of our present condition lead to new perspectives and approaches.

Encounters with Researchers (Change of Perspective)

The encounter with the researcher was a turning point for a deeper understanding of the condition and therapeutic ideas.

Koji Akasaka (The University of Tokyo) 2011
Studies with marine sea urchins have suggested a new pathological mechanism of ER stress.
→ An opportunity to rethink the limitations of therapeutic methods.

Takanobu Otomo (Osaka University - Kawasaki Medical School) 2015

Pathophysiology from the viewpoint of autophagy and intracellular trafficking
Research is being developed to capture the
The pathophysiology of multiple lysosomal diseases is viewed from a cross-sectional perspective.
The research that will be developed in the future.

→ The pathway to the next step was clear from the elucidation of the pathophysiology.

Expansion into drug discovery (action)

Based on the knowledge obtained, specific drug discovery action has started.

The research that became a turning point in expanding the idea of crinical trial

Promising drug has found base on "drugrepositioning".

Referral to pharmaceutical companies to explore development possibilities

Collaborate with government, we aim to accelerate of development and overcoming institutional barriers.

[Reference] LysoBridge JAPAN (Japan MPS and Family Group) Related Drug Development Status in Japan

Created by Takeyuki Akiyama

Mucopolysaccharidosis: MPS (Mucopolysaccharidosis)

disease name	approved medicine	Clinical trials and pre-clinical phase	Basic Research Phase
MPS I	Audrazyme (Sanofi 2006.10)	RGX-111 (Nippon Shinyaku: REGENX BIO) Gene Therapy Fast Track Designation OTL-203Kyowa Kirin (acquired by Orchard Therapeutics) JR-171 JCR Pharma Ph1/2	Kohji Ito, Jichi Medical University Enzyme replacement therapy using the silkworm (Bombyx mori) Kyoto University Establishment of disease-specific iPS cells
MPS II	Elaprace (Sanofi 2007.10) Izcargo (JCR Pharma 2021.3) Huntrase (Clinigen 2021.1)	RGX-121(Nippon Shinyaku :REGENX BIO) Gene Therapy Fast Track Designation Hiroshi Kobayashi, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan Mucopolysaccharidosis type II gene (hematopoietic stem cell target)	Katsumi Higaki, Tottori University Chaperone effective for brain pathology Kazunori Imaizumi, Hiroshima University Effective method of restoring the function of causative enzyme Hiroshi Kobayashi, The Jikei University School of Medicine Small molecule therapeutics (chaperones and inhibitors) Tokiwa Bio Stealth RNA Gene Therapy Kyoto University Establishment of disease-specific iPS cells Fumika Karaki, Kitasato University Chaperone
MPS ⅢA	none	JR-441 JCR Pharma Ph1/2 (Germany/Japan) OTL-201 Kyowa Kirin (acquired by Orchard Therapeutics) Clinical stage	none
MPS ⅢB	none	JR-446 JCR Pharma Ph1/2(Japan)	Katsumi Higaki, Tottori University Chaperone Therapy
MPS ⅢC	none	none	Kenji Ohgane, Ochanomizu Women’s Univesity Chaperone Kyoto University Establishment of disease-specific iPS cells
MPS IVA	BIMIDIM (BioMarine 2014.12)	none	none
MPS IVB	none	none	none
MPS VI	Naglazyme (BioMarine 2008.3)	none	Takashi Yamamoto, Hiroshima University Knock-in mouse creation Kyoto University Establishment of disease-specific iPS cells VC Cell Therapy Akiko Maeda Elucidation of retinal degeneration pathology Ochanomizu Women's Ochanomizu Women's Kenji Ohgane Chaperone
MPS VII	Mepsevie (UltraGenex 2021.1)	JR-443 JCR Pharma Preclinical	Daisuke Yabe/Hisato Fujii, Kyoto University C-type natriuretic peptide (CNP) for the treatment of mucopolysaccharidosis
GM1 gangliosidosis	none	JCR Pharma Basic Research GC Pharma/ (Tottori Univ.) Chaperone	Katsumi Higaki, Tottori University Chaperone Tottori University ➡GC Pharma (Korea) Takumi Era, Kumamoto University The Jikei University School of Medicine, Juntendo University, JCR Pharma Joint Research on Gene Therapy
GM2 gangliosidosis	none	JR-479 JCR Pharma Clinical trial schedule	Gene Therapy, Jichi Medical University, Tokyo, Japan Takumi Era, Kumamoto University
galactosialidosis	none	JCR Pharma Basic Research	Kohji Ito, Jichi Medical University Enzyme Replacement Therapy/Gene Therapy for Ophthalmology
mucolipidosis	none	none	Takanobu Otomo, Kawasaki Medical School (Co-organizer, MPS Patients' Group) Pathophysiology and MPS Drug Repositioning C4U/National Center for Child Health and Development, Yasuyuki Fukuhara Joint Research Cellular Therapy for Genetic Diseases Using CRISPR-Cas3 Technology