

患者の期待に応える医療イノベーション

厚生労働省

大臣官房審議官 森 和彦

●感染症治療薬から生活習慣病治療薬へ●

20世紀の半ばを過ぎるまで、感染症は人類にとって非常に大きな脅威であり続けました。1790年代（なんと18世紀のことです）に、ジェンナーが種痘により天然痘の予防に取り組み始めてからワクチン接種による感染症の予防が進められ、1980年には世界保健機関（WHO）が天然痘撲滅宣言を出すまでになりました。今やワクチン接種による予防は感染症対策として最も重要な手段となっており、どのような感染症も最終的には効果的なワクチンが開発され、使用されるようになって初めて、十分な対策が可能となります。

一方、1928年にイギリスのフレミング博士がペニシリンを発見して以来、感染症の治療も飛躍的に進歩しました。感染症の予防に失敗して感染・発症してしまった場合には効果的な治療薬が必要となります。ペニシリンの登場は、細菌感染症の治療が薬によって行われ、患者さんの命を助けることができる時代を切り開いたと言えます。その後も細菌、ウイルス、真菌（カビ）など様々な微生物による感染症の治療薬が開発されています。

しかし、20世紀の末頃になると、世界の手製薬企業は感染症治療薬の開発から次々と撤退しました。人類にとって大きな福音となったワクチン接種による予防対策が普及し、抗生物質等の抗菌薬が優れた治療効果を発揮するほど、患者は早期に治癒（根治）し、新たな患者さんの発生も抑制されるので、感染症治療薬の使用量はかえって少なくなります。これに比べて、高血圧や糖尿病といった生活習慣病は、慢性疾患で治療薬の使用は極めて長期間にわたります。また、優れた新薬が登場すればするほど、後から開発される新薬は、より優れた効果や安全性を示す必要があり、開発に要する費用や期間、すなわち開発コストは上昇の一途をたどっています。このような背景から、世界の製薬企業の新薬開発は、感染症治療薬から生活習慣病治療薬に大きく転換することになりました。

生活習慣病は高血圧、高脂血症、糖尿病などが挙げられますが、これらの病気は患者数が極めて多数に上り治療薬の使用も何年、何十年の長期にわたるので、優れた効果と安全性を発揮することが認められた新薬は年間の販売金額が1,000億円を超えるものも少なくありません。そうした大型新薬はブロックバスターと呼ばれ、年間売り上げ規模が数兆円に上る世

界の大手製薬企業はこぞってブロックバスターの開発に取り組むようになりました。

●ブロックバスター新薬から希少疾病やがん・難病治療薬の開発へ●

ところが、21世紀に入って間もなく、2007年に著名な医学雑誌NEJMに「ブロックバスターの終焉」という論文が掲載されました。

この論文では、経済学者の視点から、世界有数の大手製薬企業のファイザー社が新規高脂血症治療薬の臨床開発に失敗したことをきっかけとして、今やどんなにお金と人手をかけても既存の考え方、すなわちブロックバスターを目指した新薬開発が行き詰まっていることを明確に指摘しています。併せてこの論文で提案されているブロックバスター開発の次なる新薬開発戦略は、アンメットメディカルニーズを対象としたより科学的で合理的な臨床開発です。アンメットメディカルニーズとは、これまで有効な治療法が全く存在しないか極めて不十分で、画期的な治療法の登場が待ち望まれている病気のことです。いまだ原因が不明で診断することも難しい難病は数多くあります。しかし、20世紀末には人間の全遺伝子、ゲノムが解読され、たった1つの受精卵、つまり1つの細胞が分裂増殖しながら多様な機能や形態の細胞に分化する仕組みの理解も進むなかで、急速に病気の原因やメカニズムが解明されるようになっていきます。世界中の製薬企業が最新の科学の成果を生かしてこれまで治療が困難であった、難病や進行がんに対する新薬をこぞって開発する時代になったのです。特に21世紀に入ってから、抗体医薬を中心としたバイオ医薬品が次々と実用化され、優れた効果を示し、安全性も比較的良好であるため2014年時点で世界の売り上げ上位30位までの医薬品のうちほぼ半分がバイオ医薬品で占められるまでになっています。

●21世紀はバイオ医薬品の時代●

バイオ医薬品と一言で言ってもいろいろな製品がこれまで登場しています。

まず、1970年代に確立されたバイオテクノロジーの応用された製品として、1980年代にはヒトインスリン、ヒト成長ホルモンなどのペプチドホルモンを大腸菌などの微生物に製造させたものが登場し、糖尿病や下垂体性小人症などの内分泌系の疾患の治療を大きく進歩させています。さらに、哺乳動物の細胞を培養してより複雑な糖タンパク質を生産できるようになると、貧血の治療に用いるエリスロポエチンやがん化学療法による好中球減少症の治療に用いるG-CSF等が実用化されました。

更に製造に用いる培養細胞の改良や高度な遺伝子組み換え技術の応用により、人間が作るものと全く同じ抗体を製造することが可能となり、様々な生体分子に結合し、薬理効果を発揮する抗体医薬が21世紀に入って次々と実用化されました。

たとえば、自己免疫疾患の一種である関節リウマチの病態に深く関わっているサイトカインの一種であるTNFやインターロイキン6に対する抗体医薬は、従来の抗リウマチ薬をはるかに凌駕する治療効果を発揮し、松葉杖が無ければ歩けなかった患者さんが早足で廊下を歩けるようになるケースも見られています。

2014年7月には、がん免疫療法に用いる抗PD-1抗体ニボルマブが、世界に先駆けて日本

で悪性黒色腫の治療薬として承認されています。更に2015年12月には肺がんの適応も認められています。免疫チェックポイント阻害剤とも呼ばれるこのような抗体医薬は今後のがん治療を大きく進歩させる画期的な新薬として世界中から期待されています。米国臨床腫瘍学会（ASCO）はClinical Cancer Advance 2016というレポートで、今年最もがん治療を進歩させたのは「がん免疫療法」であり、その担い手はニボルマブやペムブロリズマブといった抗PD-1抗体医薬だと評価しています。既存治療が効かなくなってしまった進行がんの患者を対象とした臨床試験の成績により、本当に優れた治療効果があると世界で評価された画期的な新薬が日本からも登場しました。

ただし、バイオ医薬品は新しい作用メカニズムで効果を発揮する等、これまでの抗がん剤の経験だけではわからないことも多々あるので未知の副作用には厳重に注意する必要があります。実際、臨床現場で使用が始まって間もなく、過剰な免疫反応に基づく重篤な副作用が報告され、製造販売業者の小野薬品工業のみならず、専門の学会である日本臨床腫瘍学会からも医療関係者や患者さんに向けて注意喚起が行われています。画期的な新薬ほど、万全の医療体制の下でがん治療の専門的経験を十分に積んだ臨床腫瘍医を中心とする医療チームが慎重に患者さんを見守りながら治療にあたり、患者さんもよく説明を受けて自ら注意を払って治療に取り組むことがとても大切です。

また、バイオ医薬品は、化学合成品とは製造プロセスが全く異なるため製造コストも高くなりがちです。抗体医薬の価格はこれまでも非常に高価であり、世界中で問題になっていました。バイオ医薬品に限った話ではなく、新薬全体の開発コストの高騰は以前から大きな課題であったのですが、2014年に米国のタフツ大学のグループが発表した研究では、新薬が1つ承認され発売するまでのコストが2,558ミリオンドルにもなっていたそうです。市販後にかかるコストが更に300ミリオンドルかかるそうなので、1つの新薬にかかるコストは約3,000億円にもなるようです。

これほど新薬開発のコストが高騰してしまうとアンメットメディカルニーズに向けた新薬開発が持続できなくなり、新薬の価格も高騰することになってしまいます。これからは新薬開発や製造のコストを様々な改革や技術革新を取り入れることで合理化し、医薬品価格の高騰を抑制することも世界中が取り組むべき課題となっています。

これまでお話ししてきたように、今や画期的な新薬が続々と登場しつつあり、多くの患者さんの期待に応える医療イノベーションが実現しつつあるのは紛れもない事実です。画期的な新薬は、いかに適切に治療効果を発揮させ、危険な副作用を早期発見、回避できるように最初は十分な体制と経験ある医療スタッフにより最適な使用条件で最適な患者さんにタイムリーに使用されるべきです。そのために厚生労働省、PMDAも世界の薬事規制当局（FDA、EMAや中国SFDA、韓国MFDSなど）とも連携しながら優れた安全性、有効性を示す画期的な新薬をより効率的に開発するための新しい手法に積極的に対応を進めています。医療イノベーションの実現に世界の薬事規制当局もそれぞれ取り組み患者さんの期待に応えようとしているのです。