

50 YEARS OF GLOBAL HEALTH PROGRESS



はじめに／日本貢献

はじめに

- 過去50年間、命に関わる多くの疾患に対し、撲滅や効果的な抑制が可能となり、がんのような複雑な疾患における知識は大幅に向上した。
- 健康の改善と経済発展は密接に関連している。
- 過去50年間、研究開発型製薬業界(以下、業界)は、世界の人々の健康や幸福に大いに貢献してきた。
- 業界は、患者のために進化を遂げるヘルスケア分野において信頼できるパートナーとして欠かせない存在となった。
- 知的財産制度を含むイノベーションを推進する政策は、非常に大きな成果を上げてきた。
- 業界は直面する課題が複雑な、製品開発およびグローバルヘルスの貢献についても、非常に協力的である。
- 業界では、患者の生活を改善すべく、新薬の研究・開発・普及に人生をささげる人は多くいる。
- この50年の間では業界は、新種薬剤の上市やグローバルヘルス パートナーシップへ参加することで、世界への貢献を拡大してきた。例えば、70年代～新興国でのワクチン接種プログラム、80年代～エイズ治療薬、2000年代～国連ミレニアム開発目標の共有、2010年～抗がん剤や抗ウィルス剤の登場等。
- 進歩とは時間を要し、困難ではあるが、結果として医薬品の安全性は大幅に改善されてきた。

- 業界として、将来非常に大きな貢献ができる分野の一つとして、国連による持続可能な開発目標(SDG)の、各国でのユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(UHC)の導入による経済発展が挙げられる。

日本の貢献

- 1970年代、最初のコレステロール低下剤が、遠藤章ら三共のチームによって同定された
- 2012年に設立された公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金(GHIT Fund)が世界レベルでのNTDs対策のため、日本国内外の官民連携をサポート
- J&Jと大塚が多剤耐性結核治療薬のベダキリン(2012年承認)とデラマニド(2014年承認)を開発し、WHOの必須医薬品リスト入りしたが、今後の普及が課題
- 2012年にBMGF(Bill & Melinda Gates Foundation)の支援のもと設立された結核の治療薬の研究のための製薬会社間の相互協力を目的としたTB Drug Acceleratorに日本からはエーザイが参加
- 2013年に、エーザイがリンパ管フィラリア症の治療に有用な高品質なクエン酸ジエチルカルバマジン錠の開発に成功
- 2017年に、エーザイがリンパ系フィラリア症の根絶が実現されるまでジエチルカルバマジンの寄付を継続することをあらためて宣言

ワクチン 命を救い、守り、強く育てる

ワクチン

ワクチンは、最も効果的でコスト効率にも優れた医療技術のひとつである。20世紀に入り、細菌論に基づいて天然痘、ジフテリア、破傷風、炭疽病、コレラ、ペスト、腸チフス、結核、ポリオのワクチンが開発された。その後、細胞培養技術により、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、A・B型肝炎、水疱瘡、肺炎、インフルエンザのワクチンが作られた。現在では26種類の疾患を予防するワクチンが存在する。

また、輸送技術の発達や、混合ワクチンの開発により接種回数を減らしたことなどにより、より広くワクチンが行き渡るようになり、毎年200～300万人の子供の命を救っている。しかし、いまだに世界の子供の5人に1人は定期接種を受けられていない。

主なできごと

- 1971年 麻疹、流行性耳下腺炎、風疹の三種混合生ワクチンの承認
- 1974年 1990年までに世界中の子供たちに予防接種を提供するため、WHOが予防接種拡大計画を制定し、まずはジフテリア、百日咳、破傷風、麻疹、ポリオ、結核の予防接種計画を策定、拡大
- 1980年 20世紀だけでも3～5億人の死者を出した天然痘が世界的な予防接種事業により根絶
- 1988年 ポリオ撲滅のためのグローバルイニシアティブが発足し、現在までに世界のポリオの発症例は99.9%減少
- 2000年 途上国での予防接種推進のための国際的官民連携、GAVIアライアンス発足
- 2006年 35歳以下の女性に多い子宮頸がんをはじめとするHPV関連疾患を予防するHPVワクチンがアメリカで承認される
- 2006年 幼児・小児の重症下痢の主要な病原であるロタウイルスを予防するワクチンの承認
- 2017年 感染症の流行を防止または阻止し、世界の健康安全保障に貢献するための新しいワクチンの開発の推進や資金調達を目的とした感染症流行対策イノベーション連合が発足する

ワクチン 命を救い、守り、強く育てる

ポリオの撲滅に向けて

- ポリオワクチンの開発と普及は、イノベーションと国際機関や企業などの連携が疾患の撲滅に寄与した好例
- 様々な国際機関や団体、政府などがワクチンの普及に尽力
- 民間の協力もあり、世界のポリオ発症例は99.9%減少
- 1994年のアメリカを皮切りに、2014年までに世界の各地でポリオの撲滅が宣言される
- ポリオワクチンの輸送を目的としたインフラが、他の医薬品の提供に役立つなど、インフラの整備も医療の普及に貢献

HPVワクチン

- アメリカでは、ワクチンを用いた予防が可能な疾患による死者数は、子供よりも成人の方が多い
- これを減らす取り組みのひとつがHPVワクチン
- 毎年500,000人以上の女性が子宮頸がんを罹患、その80%が途上国に居住
- HPVワクチン接種の成果が明らかになるまでにまだ20～30年かかるが、すでに接種人口のHPV感染症や前がん病変、性器いぼの減少が顕著

すべての人のための予防接種

- ワクチンは接種を受けた当人だけでなく、集団免疫効果により、未接種者を含む地域全体を間接的に守っている
- すべての人がワクチンの技術革新の恩恵を受けられるようにするには、私企業と地域、政府、WHOやUNICEF等国际機関などとの連携が不可欠

今後の技術革新

- 病原体と免疫反応に対する理解を深化させる
- 研究の発展をテクノロジーが牽引する
- メッセンジャーRNAを利用したワクチンの開発
- 各種ワクチンアジュバントの商品化
- 米国だけでも264のワクチンが開発中
- ワクチンは薬剤耐性菌対策としても有効

HIV/AIDS 過去最悪の流行病を乗り越える

HIV/AIDS

AIDS関連死亡数は2005年をピークに減少に転じ、革新的なARV療法により、非感染症疾患の場合とほぼ同等程度にまで寿命を延ばすことができるようになった。1990年当時は、AIDS診断は余命1ヶ月宣告と同義だった。しかし現在では、1991年に比べると、HIV/AIDSによる死亡率は85%も減少している。ただし依然、サハラ以南のアフリカでは成人の主な死亡原因となっており、引き続き治療や教育へのアクセス拡大のための協力体制が重要である。

主なできごと

- 1982年 AIDS(後天性免疫不全症候群)が命名される
- 1984年 AIDSの原因ウイルスが同定されHIVと命名される
- 1987年 世界初の抗HIV薬(ARV)である核酸系逆転写酵素阻害薬アジドチミジンが米国で承認
- 1996年 多剤併用療法(カクテル療法/HAART)導入によりHIV感染者の長期生存が可能に
- 1996年 国連共同エイズ計画(UNAIDS)が発足
- 2002年 世界エイズ・結核・マラリア対策基金(The Global Fund)が発足
- 2002年 20分間で結果がわかる自宅用HIV迅速検査キットが初めて米国で承認
- 2006年 1日1回の経口治療薬が登場
- 2010年 医薬品特許プール(MPP)設立

- 2012年 HIV非感染者を感染から守る暴露前予防のための初めての薬剤が承認される
- 2015年 2015年までにHIV治療で1500万人の命を救うというミレニアム開発目標が9ヶ月前倒しで実現したことを国連共同エイズ計画が発表
- 2015年 2030年までにAIDSの蔓延を食い止めるという目標を含むSDGsが採択される

研究開発とイノベーション

- 研究開発の進歩により、治療不可能で致命的な疾患から、管理可能な慢性疾患へ変化
- 現在30以上の医薬品が承認されており、忍容性、有効性、利便性が向上
- ARV(Antiretroviral)療法の開発がHIV治療の躍進につながる
- 1980年代:バローズ・ウェルカム(現在のGSK)が米国立がん研究所(NCI)と共同で第一世代治療薬を開発
- 1996年:多剤併用療法(カクテル療法/HAART=Highly Active ARV Therapy)の導入により、HIV治療が新時代に突入
- ARV療法により、妊娠、出産、授乳による母子感染のリスクも除去可能に

HIV/AIDS 過去最悪の流行病を乗り越える

- 低中所得国における治療へのアクセスと治療のための財源確保が課題だが、非核酸系逆転写酵素阻害薬などの比較的 low コストな治療法が、治療の普及に貢献している
- 現在ではインテグラーゼ阻害薬などの新クラスの薬剤が第一選択薬となる場合が多い

パートナーシップ

- National Cooperative Drug Discovery Group Programme for the Treatment of AIDS (NCDDG-AIDS) やエイズ臨床試験グループ (ACTG) による治療の共同研究や臨床試験の支援
- 小児 HIV 治療イニシアチブ (PHTI) や Global Accelerator for Pediatric formulations (GAP-f)、小児 HIV 教育・研究協力イニシアチブ (Cipher) などによる小児への治療拡大
- Saving Mothers Giving Life による母子間感染の予防
- 自身の状況を把握できている HIV 感染者は 60% 程度でしかない現状を変えるには、AmpliCare によるサハラ以南での新生児の早期診断の普及など、診断に重要性あり
- ARV 治療薬へのアクセス改善には、医薬品特許プール (MPP) などの支援による、特定の地域でのジェネリック品の開発、製造、販売のための無償ライセンス契約などが貢献

- Secure the Future によるサハラ以南の主に女性と子供の HIV 患者のサポート
- GSK and ViiV Healthcare's Positive Action programs による差別問題や教育、性に関する医療サービスの平準化への取り組み

2030年までにAIDS流行を止められるか

- UNAIDS が提唱する「90-90-90 Targets for 2020」(2020年までに、HIV感染者の90%が自身の状況を把握し、HIV感染の診断を受けた人の90%が継続的にARV治療を受けることができ、ARV治療を受けている人の90%がウイルス抑制に成功するという目標)
- Shock and Kill 療法による完治
- J&J によるモザイクワクチンなどのワクチン開発
- まだ治療の普及が不十分な低中所得国においては治療を提供するための資金不足も顕著で、予防、診断、医療システムの改良に加えて、薬剤の低価格化による治療へのアクセス改善が必要

顧みられない熱帯病・マラリア・結核

顧みられない熱帯病・マラリア・結核

有効な治療法があるにも関わらず、社会的、経済的状况から、主に低中所得国の弱者が問題を抱えやすいのが、顧みられない熱帯病(NTDs)、マラリア、結核である。世界では7人に1人がNTDsに苦しんでいるが、患者の大半が低中所得国に集中しているのが現状である。女性や子供、HIV/AIDS感染者はさらにNTDs感染の危険性が高まる。研究開発型製薬企業は、製品開発パートナーシップ(PDPs)や知財共有、オープンイノベーションなどを通じ、疾患撲滅に資する研究開発を進めてきたが、その例がトレスカントス・オープンラボ財団、ノバルティス熱帯病研究所、WIPO Re:Searchなどで、日本ではGHIT Fund(公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金)が代表的である。さらに、治療アクセスや医療環境整備の改善を目指し、ロンドン宣言、米国国際開発庁NTDsプログラム、Medicines for Malaria Venture MMV(Medicines for Malaria Venture)、Stop TB Partnership(ストップ結核パートナーシップ)等を通じた協力体制が構築されている

NTDsの治療の普及のために

- 主な製薬会社による貢献
 - MSD: オンコセルカ症/イベルメクチン
 - エーザイ: リンパ系フィラリア症/ジエチルカルバマジン
 - GSK: リンパ系フィラリア症/アルベンダゾール
 - バイエル: シャーガス病・アフリカ睡眠病/ニフルティモックス・スラミン
 - ファイザー: トラコーマ/アジスロマイシン

メルクKGaA: 住血吸虫症/プラジカンテル
J&J: 土壌伝播寄生虫症/メベンダゾール
サノフィ: アフリカ睡眠病/エフロルニチン・メラルソプロール・ペンタミジン
ノバルティス: ハンセン病/多剤併用療法(リファンピシン・クロファジミン・ダプソン)

- DNDi(Drugs for Neglected Diseases Initiative)は市場性のないアフリカ睡眠病、リーシュマニア症、シャーガス病を含むほぼすべてのNTDsを対象に医薬品や治療法の開発に取り組んでいる
- ロンドン宣言: 10年以上にわたり140億人分(70億USドル相当)の治療薬を寄付しており、2020年までに180億USドル相当の治療薬の供給を予定
- WHOは6種類の薬剤を7種類の組み合わせで投与、5種類以上のNTDsに一度に対応する予防化学療法を展開

顧みられない熱帯病・マラリア・結核

主なできごと

- 1971年 シャーガス病の治療にベンズニダゾールが登場する
- 1975年 神経囊虫症などの寄生虫感染症の治療用にアルベンダゾールが開発される
- 1986年 リファンピシンとダブソンと並び、多剤併用療法の主要成分であるクロファジミンがハンセン病の治療薬として承認される
- 1987年 動物の寄生虫感染症治療に開発されたイベルメクチン(メクチザン®)がヒトのオンコセルカ症とリンパ系フィラリア症の治療への使用が見出され、イベルメクチンを、必要とする患者に無期限で提供するメクチザン®無償提供プログラムが設立される
- 1998年 失明に至るトラコーマの撲滅のため、第一選択薬としてアジスロマイシンが広く使用され始める
- 2003年 HIV/AIDSや結核、マラリアと同等の関心を集められるよう、ピーター・ホッテズらが「neglected tropical diseases(顧みられない熱帯病)」を提唱する
- 2009-13年 米国国際開発庁がNTDsイニシアチブを設立し、アフリカ、アジア、中南米の3億人を対象としたNTDsに対する総合対策に3億5000万ドルを拠出する
- 2012年 2020年までに全体の90%を占めるNTDs10疾患を抑制、排除、根絶するため、140億人分の治療薬の寄付を行なうとしたロンドン宣言が採択される
- 2013年 リンパ系フィラリア症の治療用に、世界的な流通に適した高品質のクエン酸ジエチルカルバマジン錠が開発される
- 2015年 2010年と比較して、NTDsの治療が必要な患者数が21%減少し、16億人となる
- 2016年 腸内寄生虫(土壌伝播寄生虫症)感染の小児向けの新しいチュアブル錠が承認される
- 2017年 アフリカトリパノソーマ症の初めての経口単剤療法で腰椎穿刺と入院を不要とするフェキシニダゾールの有効性と安全性を示す臨床試験の結果が発表される
- 2017年 NTDサミット(ジュネーブ):ロンドン宣言から5年という節目に、24時間で出荷した無償提供薬剤数「Most medication donated in 24 hours」というギネス記録が認定される

顧みられない熱帯病・マラリア・結核

マラリアの現状

- アフリカ経済にとって毎年120億USDの負担
- マラリア高蔓延国では経済成長率が1.3%抑制されている
- 2000年から2015年の間にマラリアの新規発生率は37%減少、8ヶ国が撲滅を宣言するも、いまだ世界的には主な死亡原因のひとつに数えられる

主なできごと

- 1972年 中国人研究者の屠呦呦が、マラリア治療の基本となるアルテミシニンを発見
- 1992年 RTS,Sマラリアワクチンの臨床試験開始
- 1998年 ロールバック・マラリア・パートナーシップ設立
- 1999年 最も脆弱な人々のための抗マラリア薬開発のため、「Medicines for Malaria Venture(MMV)」が設立される
- 2000年 国連総会でミレニアム開発目標が採択され、2015年までにマラリアの蔓延を阻み、減少に向かわせるという目標が設定される
- 2001年 アルテミシニンをベースにした併用療法(ACT)が初めて世界的に上市される
- 2002年 世界エイズ・結核・マラリア対策基金設立
- 2008年 世界レベルでのマラリアの抑制と排除を目指した初めての包括的な計画、グローバルマラリアアクションプランの策定
- 2009年 高品質なACT小児製剤が初めて上市される

- 2015年 2010年以来、60ヶ国において少なくとも1種類の殺虫剤に耐性を示す蚊が見つかり、そのうち50ヶ国で2種類以上の殺虫剤に耐性を持つ蚊が確認されたことをWHOが報告
- 2017年 三日熱マラリアの根治(再発防止)を目的に開発された60年ぶりの新薬で、16歳以上の患者に投与可能なタフェノキンの薬事承認申請が提出される
- 2018年 RTS,Sマラリアワクチンが、ケニア、マラウイ、ガーナにおける試験的な予防接種プログラムに導入される

マラリア治療のこれまでとこれから

- 1972年にアルテミシニン(WHO推奨の抗マラリア一時選択薬でこれをベースにしたACT療法が現在の標準治療)が発見され、ノバルティスが1990年代後半に製造開始
- 2009年にノバルティスがMMV(Medicine for Malaria Venture)と提携し始めてのACT小児製剤を上市
- MMV、サノフィ、DNDiが提携し、アルテスナイト/アモジアキン配合剤を上市
- MMVとGSKが提携し、60年ぶりの新しい三日熱マラリア再発予防薬としてタフェノキンを開発

顧みられない熱帯病・マラリア・結核

- GSK、PATH、MVI(Malaria Vaccine Initiative)、BMGF(Bill & Melinda Gates Foundation)による過去30年にわたる提携により、世界初のマラリアワクチン、RTS,Sが開発され、2018年から小児への予防接種プログラムが開始
- RBMは2000年から、500以上のNGOや研究機関、民間団体等と提携し、マラリア地帯の家庭に蚊帳を無償提供
- 薬剤耐性マラリア:この10年で初めてマラリア発生件数が下げ止まり
- 新たな財源や遺伝子配列決定を用いたベクター調査が必要

結核の現状

- 死因ランキング9位、HIVを抜いて最も死亡者数の多い感染症
- 2015年には世界で1040万人(うち100万人が小児)が発病し180万人(95%が低中所得国)が死亡
- 第一選択薬は30年以上前に開発され、多剤耐性結核は9~24ヶ月にわたる副作用の強い薬剤による複雑な併用療法が必要
- 毎年約50万人が多剤耐性結核を発病、服薬中止による薬剤耐性を食い止めるため、治療の短期化が急務

主なできごと

- 1970年 薬剤耐性結核がアメリカで初めて流行
- 1993年 結核による年間死亡数が過去最高を記録し、WHOが「結核緊急事態宣言」を発表
- 2002年 世界エイズ・結核・マラリア対策基金設立
- 2005年 全世界で結核による年間死亡数が200万人に達する
- 2012年 結核菌の増殖に必要な酵素を阻害する新しい作用を有するベダキリンが40年ぶりの結核治療薬として承認される
- 2014年 多剤耐性結核の治療薬としてデラマニドが承認され、WHOの必須医薬品リストに掲載される
- 2015年 WHOが2035年までに結核の世界的流行を終息させることを目標とした「世界結核終息戦略(End TB Strategy)」を発表

顧みられない熱帯病・マラリア・結核

結核での各種提携と治療

- 適正診断も課題であり、J&JはFINDと提携し結核検出と多剤耐性結核の診断に取り組んでいる
- J&Jと大塚は多剤耐性結核治療薬のベダキリンとデラマニド(WHO必須医薬品リスト入り)を開発
- 2012年にBill and Melinda Gates Foundation(BMGF)が支援するコンソーシアムで9社の製薬会社と主要なアカデミアが参画したTB Drug Acceleratorが設立され、5年以内に治療短期化に資する5つの前臨床での化合物候補の選定と10年以内に1ヶ月3剤レジメのProof of Conceptを目指す
- イーライリリーの技術移管プログラム: 2003年より多剤耐性結核蔓延国の現地企業への治療薬製造の技術移管を開始
- Centre for World Health & Medicine(CHWM)とGSKの共同によるMetAP阻害剤の開発
- 最も効果的な新薬のレジメ(組合せ)を迅速に検討するための取り組みをPreDICT-TBコンソーシアムが主導

根絶への道

- 2030年までに結核、マラリア、NTDsの流行終結を目指すSDGs目標3.3の達成には、予防と治療のための医療サービス提供の他、耐性対策とワクチン開発が重要
- 適切なウォーターアクセス、公衆衛生の改善がNTDs対策には必須
- 気候変動、人口集中、紛争、難民問題等も蔓延の原因
- 低中所得国だけでなく、G20内の低所得者への対策も必要
- HIV感染者における結核やマラリアの重複感染(結核との重複感染は死亡リスクが2倍)も課題
- マラリアと結核で問題の薬剤耐性への取り組みとして、低品質医薬品や偽造薬への対応と継続したイノベーション・パイプラインの充実が重要

がん 患者の転帰の改善を目指す研究と革新の継続

がん

数々の新しい療法により、アメリカでは1991年から2015年の間に、240万人近くのがん患者が命を落とさずに済んだ。また、小児の急性リンパ性白血病は、かつては致命的とされていた。しかし現在では、90%近くの治療率を誇る急性リンパ性白血病の治療が存在する。

それでも、世界的に見るとがんは死亡原因の第2位であり、地域やがんの種類によって、研究の進歩による成果の出方に大きな差がある。がんによる死者のうち約70%は低中所得国で発生しており、資金力のある国におけるがん治療の成果が活かされていない。また、がんによる死亡の三分の一は、行動と食事に関する5大危険因子が原因とされ、予防も優先課題のひとつとなっている。

主なできごと

- 1971年 乳がん治療に利用可能なタモキシフェンの発見
- 1975年 モノクローナル抗体を生成する技術が開発される
- 1984年 ハラルド・ツア・ハウゼンが子宮頸がんの約70%がHPV16型と18型に起因することを発見
- 1998年 モノクローナル抗体トラスツズマブのホルモン感受性乳がんへの適用が承認される

- 2003年 がん研究のターニングポイントとなるヒトゲノムの全塩基配列を解析するプロジェクトが完了
- 2006年 子宮頸がんワクチンがアメリカで承認
- 2011年 米国FDAが、体の免疫系の力でがんと闘う免疫療法またはがん免疫療法といった新しい治療方法において利用する医薬品として初となるイピリムマブを承認
- 2014年 CD19などのように、表面に特異抗原を持つがん細胞を狙って除去するTリンパ球等を使用したCAR-T細胞療法の開発
- 2015年 進行メラノーマにおいて、メラノーマ腫瘍に直接注射するタリモゲン・ラヘルパレプベックという腫瘍融解ウイルス療法の承認
- 2017年 発生部位に関わらずすべての進行性固形腫瘍における免疫チェックポイント阻害剤のペンブロリズマブの使用を米国FDAが承認(ペンブロリズマブはがん細胞の防御機能を妨害し、免疫ががん細胞を破壊しやすくする)

がん 患者の転帰の改善を目指す研究と革新の継続

かつての治療

- 1960年代、1970年代に主流だった化学療法は、効果的な場合もあるが副作用が激しい
- 乳がんの場合、20世紀初頭は胸筋合併乳房切除術（ハルステッド法）

がんの理解を進める

- 1970年代の研究では、発がん現象への理解が浅く、ウイルス、環境中の化学物質、遺伝子という細胞のがん化要因の3つの理論が分断されていた
- 微生物学の進歩、がん遺伝子と腫瘍抑制遺伝子の発見、転移プロセスの理解の深化などにより、より精度の高い標的療法の時代へ
- 寿命自体が長くなっていることや食生活・生活習慣などからがんによる死亡率はいまだ増えており、予防にも注目が集まる

理解の深化から患者の転帰の改善へ

- 胸筋合併乳房切除術（ハルステッド法）から乳腺腫瘍摘出術へ
- 外科手術と化学療法やタモキシフェンの使用の組み合わせ
- リツキシマブやトラスツズマブなどのモノクローナル抗体や分子標的治療薬イマチニブの発見
- HPVワクチンの開発

- がん細胞の高頻度な突然変異によりすぐに治療薬が効かなくなるという新しい課題も判明
- 遺伝子配列解読のコストの急落により、患者ごとに治療薬の組み合わせを変えることも可能になる

よりがん治療を受けやすく

- 医薬品企業20社以上を集め、非感染性症疾患の負担を軽減するために取り組むアクセス・アクセレレイテッド（Access Accelerated）やマイ・チャイルド・マターズ（My Child Matters）などの世界的な活動により低中所得国でも治療を受けやすく

がん治療の新時代への期待

- 現在開発途中のバイオ医薬品の中で、がん治療薬の79%が画期的新薬（ファーストインクラス）となる可能性
- ポリADPリボースポリメラーゼ阻害薬、PD-1阻害剤や養子細胞移植、CAR-T細胞療法などの免疫療法、免疫腫瘍学、腫瘍溶解性ウイルス療法、CRISPR/Cas9などの研究分野でのめざましい進歩

心血管疾患 より長く健康に生きるためのイノベーション

心血管疾患

過去50年間にわたり、心血管疾患(CVD)の研究においては遺伝子、環境、生活習慣など様々な要素の相互作用についての理解が深まり、予防薬も数多く開発されてきた。これにより多くの人の命が救われてきたが、それでもCVDは世界の主要な死亡原因である。

主なできごと

- 1969年 初めての人工心臓埋め込み手術
- 1971年 血栓予防にアスピリンの作用機序が活かせることが証明され、抗血小板療法への利用への道が開かれる
- 1977年 高血圧の治療に役立つアンジオテンシン変換酵素阻害剤が初めて開発される
- 1987年 血中のコレステロールを下げる薬として初めて開発されたスタチンが承認される
- 1991年 心血管系イベントのリスクを大幅に下げることが判明している抗血小板薬として、新種の薬剤、P2Y₁₂受容体アンタゴニストが承認される
- 2004年 血清アルドステロン値により高血圧ではない人の将来の高血圧リスクの予想が可能であることが発見される
- 2011年 革新的な新薬による成果もあり、1991年に比べて心疾患による死亡率が46%減少

- 2011年 pCMV-vegf165が進行期にある重症の肢虚血などの末梢動脈疾患の治療に活かせる画期的遺伝子療法薬としてロシアのHuman Stem Cells Instituteに登録される
- 2013年 世界心臓連合理事会が国連とWHOによるCVDの数値目標を採択し、2025年までにCVDによる早死を25%減らすという25x25キャンペーンを打ち出す
- 2015年 スタチンとの併用によりLDLコレステロールを劇的に下げる作用が確認されたモノクローナル抗体、PCSK9阻害薬が新薬として承認される

理解から始まるリスク管理

- CVDのリスクファクターの理解が深まり、病因の判断につながった
- 薬剤によりコレステロールを下げることがアテローム性動脈硬化症に効果的であることの発見から予防のための脂質修飾へ
- 1970年代、最初のコレステロール低下剤が同定され、1987年に商品化
- その後もアトロバスタチンをはじめ、合成スタチンが多数開発された
- 高血圧もまたCVDに大きく関わることから、血圧のコントロールも重要視されるようになった
- 血液の凝固を抑え、移植された臓器を免疫系が拒絶するのを防いでくれる免疫抑制剤が移植手術の効率性を上げるなど、外科的手段も発展

心血管疾患 より長く健康に生きるためのイノベーション

今日のCVD: 多くの人に届けるために

- 1990年からすべての高所得国と一部の中所得国ではCVDによる死亡率は低下しているものの、現在は多くの地域で下げ止まり
- 発展途上国では増加中で、CVDによる死者の4分の3は低中所得国において発生している
- 解決策のひとつとしてのジェネリック医薬品
- アストラゼネカのHealthy Heart AfricaやファイザーとNPOの協力体制など、企業が率先して企業の枠を超えた取り組みを展開することが発展途上国のCVD対策には必要

長く生きるから人間らしく生きるへ

- 主要な死因であるにも関わらずCVD研究が停滞し、新規の循環器疾患用薬の研究開発費は世界的に見て10%以下
- 主な理由のひとつは、CVDは医薬品の許認可を得るために必要な、劇的な実証結果を出すのが困難であること
- CVDにおける遺伝子の影響やバイオマーカーへの着目など、高精度医療の分野で伸びしろがある
- 患者ひとりひとりの現時点での病状に合わせた治療を可能に

- 心臓発作後のダメージを受けた心臓でも生活の質を下げないことも課題
- 前駆細胞が心臓の修復や復元の役割を果たすことの発見と今後の可能性
- インフルエンザの合併症を起こさないための対策
- 脳卒中のリスクが5倍にもなる非弁膜性心房細動の患者に有効な、薬物相互作用も少なく、固定用量の新しい経口抗凝固薬
- 急性冠症候群の発生直後の血管の炎症を引き起こす酵素を抑制する抗炎症薬の研究も進められている
- ノバルティスの研究により、炎症を抑えることで心臓発作の既往歴のある人のCVDリスクを下げることも明らかになった
- アムジェンにより冠動脈疾患のリスクが通常より34%も低い遺伝子が発見される
- CVD-REALの2型糖尿病患者の大規模な研究により、CVDと他の病態やその治療薬との関連についての理解も深まりつつある
- ビッグデータ、センサー、AIなどのデジタル技術の進歩がさらに正確でリアルタイムな患者モニタリングを実現する可能性

糖尿病 複雑な病気を管理して生活の質を改善

糖尿病

成人の11人に1人、世界中で4億2500万人が糖尿病を患っている。1型と2型のうち、2型が90%~95%を占めるといわれる。合併症を免れる患者は全体の6%ほどしかない。糖尿病と合併症による世界の経済損失は2015年に1.3兆ドル、GDPにして1.8%に上った。患者数の増加傾向が止まらなければ、2030年には経済損失が2.2兆ドルまで膨れ上がるとされる。糖尿病は症状を管理することのできる疾患だが、患者の80%近くが低中所得国の住民のため、診断や治療が行き届いていない。

主なできごと

- 1973年 携帯型インスリンポンプが初めて発明される
- 1982年 研究機関、大学、病院、製薬業界における医師と科学者の協力的努力の結果、米・英にてヒトインスリンへの規制当局の承認と販売承認が下りる
- 1989年 セントヴィンセント宣言:WHOと国際糖尿病連合の呼びかけで、糖尿病ケア充実のため多様なステークホルダーによる合意がなされる
- 1990年代 アルファグルコシダーゼ阻害薬やメグリニチド、チアゾリジンジオンなどの経口のものを含む血糖管理改善のための抗糖尿病薬の開発
- 2000年 初の長時間作用型遺伝子組み換えインスリン、インスリングルルギン上市
- 2002年 世界糖尿病財団設立、現在までに137億ドルを途上国での糖尿病の予防と治療に拠出

- 2011年 数ヶ月に渡り血糖値をモニターすることで安定性が増すとして、WHOがHbA1cを糖尿病検査の方法として推奨する新指針を発表
- 2013年 ケンブリッジ大学が、インスリンポンプの技術と持続血糖モニターとを合わせ、人工膵臓を開発
- 2014年 FDAが吸入式インスリンを承認、計量済みで即効性があるインスリンが入手可能に
- 2015年 SDGsの制定、2030年までに予防と治療による非伝染性疾病による若年死亡者を3分の1に減らし、精神衛生と健康を推進することを目標のひとつに掲げる

疾病管理改善へ: 50年間にわたる革新

- 1985年にインスリンペンが初めて登場、ポンプの改良や最近のパッチポンプの開発
- 体内に2週間インスリンを保持できる、溶解速度の遅い分子を研究中
- 週1回の利用で血糖値を抑える天然ホルモンなどが研究途中
- 経口糖尿病薬は、メトフォルミンだけでは対応しきれなくなり、DPP4阻害薬、第2世代SU剤、SGLT-2阻害薬などが開発されてきた
- 注射剤においてはGLP-1受容体作動薬が開発された
- 診断方法においては、空腹時血糖検査から経口糖負荷試験やランダム血糖値検査へと発達

糖尿病 複雑な病気を管理して生活の質を改善

危険因子に挑むコラボレーション

- サノフィはトルコにて子供の1型糖尿病の早期診断と生活習慣の改善への啓発に貢献
- IFPMAは国際赤十字赤新月社連盟と協力し、4 Healthy Habits(健康のための4つの習慣)を推進
- ノボノルディスクはChanging Diabetes® in Pregnancyを通して妊婦を対象とした啓発活動を実施
- IFPMAは国際電気通信連合によるSMS技術を糖尿病の予防と管理に生かすBe Healthy Be Mobile InitiativeとmDiabetes Programの取り組みに協力し、インドで850万人に利用されている他、エジプトやセネガルでも広がりを見せている
- ステノ糖尿病センター(コペンハーゲン)、ロンドン大学、ノボノルディスクによるThe Cities Changing Diabetesというプログラムは、10都市と連携し、都市部での糖尿病対策に取り組んでいる

より良い診断と治療のためのシステム作り

- 糖尿病患者の二人に一人は診断を受けていない現実
- 独メルクによるThe Capacity Advancement Programmeを通じたアフリカ5ヶ国の医療システムの強化
- イーライリリーによるLilly Global Health Partnershipを通じたブラジル、中国、メキシコ、南アフリカ、アメリカでの2型糖尿病への対策
- サノフィのDiabetes Africa Foot Initiativeによる四肢切断を防ぐための早期治療への取り組み
- 若年時の生活習慣の改善のため、アストラゼネカは225万人の若者に情報提供
- ノボノルディスクによるAccess to Insulin Commitmentは低中所得国への低価格でのインスリン供給の取り組み

疾病管理と治療を目指す取り組み

- インスリンポンプと血糖値モニターを融合させた人工膵臓を2013年にケンブリッジ大学が開発、ブルートゥースでスマートフォンアプリに接続されており、5分ごとにインスリンとグルカゴンの適量を計算し分泌
- 細胞療法分野では膵機能の正常化の実現を目指す
- 1型糖尿病の予防における自己免疫療法による発症の遅延への取り組み

C型肝炎 発見から治癒可能になるまでの25年

C型肝炎

全世界で推定7100万人が慢性C型肝炎に感染しており、毎年40万人近くが死亡している。C型肝炎感染者のうち、感染を自覚している者は20%程度しかいない。感染経路は薬物の注射だけだという誤解が診断機会を奪っているケースもあり、治療が可能となった今、撲滅に向けて感染者の診断と治療の提供をくまなくすることが求められる。

主なできごと

- 1989年 バイオ技術の研究者と疾病対策センター（米）とが協力し、C型肝炎ウイルスを発見し命名。それまでは輸血に起因するものとして知られていただけで、ウイルスの特定ができなかったため、non-A、non-Bと呼ばれていた
- 1991年 FDAが初めて注射剤のインターフェロン（治癒率6%）をC型肝炎治療薬として承認
- 1998年 FDAが初めてインターフェロンとリバビリン併用療法を承認（特定の遺伝子型における治癒率が29%に改善）
- 2010年 WHOが世界肝炎デーを制定
- 2011年 Direct Acting Antivirals (DAAs)であるプロテアーゼ阻害剤の承認により、ペグインターフェロンとリバビリンを組み合わせて24～48週間使用することで遺伝子型1の患者に対するの治癒率が70%（治療期間23～48週間）
- 2013年 FDAが新しいDAAsを承認。たった12週間で、90%の治癒率で副作用も少ないという療法も。これは現在では遺伝子型2・3の患者においては12～24週間で80～90%の治癒率となっている
- 2014年 発見から25年、ソホスブビルとレジパスビルの併用療法が承認。8～12週間の治療で94～96%の治癒率
- 2015年 10年前には48週間もかかって激しい副作用を伴い治癒率が41%だったが、新しい療法ではたった8週間で、一般的な病状の場合は90%の患者が治癒するようになった
- 2016年 全遺伝子型におけるC型肝炎治療薬ソホスブビル・ベルパタスビルの経口剤開発
- 2016年 2030年までのウイルス性肝炎撲滅を目標とした、各国政府や医療専門家、患者、関連団体などから成る世界的運動、NOhepがスタート
- 2017年 FDAが、毎日服用する併用薬、グレカプレビルとピブレンタスビルを承認、すべての遺伝子型において8週間での治療が可能に
- 2018年 撲滅を目指し、さらに75種類の治療薬が米国で開発中

C型肝炎 発見から治癒可能になるまでの25年

サイレントキラーに挑むイノベーション

- 肝疾患の最終段階では肝臓癌や肝移植などに至らないためにさらなる損傷を防ぐことが治療の目的
- C型肝炎と糖尿病、腎疾患、うつ病など他の様々な疾患との関連性
- 新しい分子クローニングの手法で1989年にC型肝炎ウイルスを発見、命名してから最初に出てきた治療法、インターフェロンは副作用が激しく、治癒率は6%
- HIVを参考に、ウイルスの増殖を阻害するプロテアーゼ阻害剤の可能性も活かした治療法を開発
- 1998年～2014年に、毒性が強すぎたり効果が十分に得られなかったために臨床試験に失敗した薬剤は77種類、失敗が活かされる形で12種類が承認される
- 中でも2011年に承認されたDAAs製剤(Direct-Acting antivirals・プロテアーゼ阻害剤)は画期的
- 併用療法の実験が進み、現在ではこれらの薬剤により90%以上の患者を8～12週間で激しい副作用無しに治療可能

診断と治療の普及

- 2015年時点で、3ヶ月以内に治癒可能な治療を受けることができたC型肝炎患者数は約7100万人中7%のみ
- C型肝炎患者の大半が低中所得国在住のため検査設備が整っていない

- 感染者の約80%には自覚症状が無いこともあり、現在も約5700万人が自分が感染者であることに気づいていない
- 先進国と途上国との間に薬剤の価格差を設け、先進国で得た収益を新薬の開発費に充て、最新の薬剤を安価で途上国にも届けられる仕組みも整ってきたが、HIVとは異なり大口の資金援助がなかなか得られない現状

2030年までに撲滅を目指して

- WHOが2030年までのB型・C型肝炎撲滅を宣言
- C型肝炎撲滅を支援するために、マルチステークホルダー・プラットフォーム設立
- NoHEP: 診断のギャップを埋めるために2016年設立
- Quick Start: アフリカ、東南アジアにおける25,000人のC型肝炎患者の治癒をめざし、Clinton Health Access Initiative、BMS、Mylan、Rocheなどの協力で設立
- Medicine Patent Pool: ジェネリック・メーカーと組み、新型治療薬の製造・流通拡大に取り組む
- 撲滅に向けての次のステップは、安価に1回の受診で診断結果がわかり、治療法の選択肢を提示できる診断方法の確立
- ワクチンの開発も進行中

現在から未来へ

2068年までに世界の人口動態、疾患、医療環境は様変わりすることが予想される。その中で新たに生まれる問題に取り組むには、連携や対話が不可欠となる。研究開発型製薬業界としては、共にリスクに対応していくと同時に、新しい機会も切り開きたい。

健康安全保障

【過去のパンデミックからの学び】

- SARS、エボラ出血熱、ジカ熱に代表されるように、毎年10億人が国境を越えて移動する現代ではウイルスの拡散速度が驚異的
- 一地域で発生した感染症は36時間もあれば世界的な脅威になりうる
- 世界レベルの感染症の拡大は経済的に甚大なダメージをもたらす
エボラ出血熱：\$1.6billion 以上のGDP損失（感染国）、\$500million (アフリカ大陸)
- 薬剤耐性感染症による経済的負担は2050年までに100兆ドル、死亡者数は毎年1000万人にのぼるとも予想されている
- 薬剤耐性の問題に対応するには、人間や動物への抗菌剤の誤った使用をやめ、感染対策と衛生の改善が必要

【脅威に対応するために】

- 2014～15年のエボラ出血熱大流行をきっかけに、GaviとMSDの共同プロジェクトをはじめ、様々な共同プロジェクトが急速に進行
- 官民コンソーシアム、Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)による安全で安価なワクチン開発の推進
- Global Supply Network for Pandemic Preparedness and Responseはサプライチェーンと物流の改善という観点からパンデミック時の効果的な対応を支援
- 研究開発型製薬会社や、診断機器、ジェネリック、中小バイオテクノロジー企業等の連携によるAMR Industry Allianceといったパートナーシップが薬剤耐性への対策には必須

気候変動

気候変動が原因となり、マラリア、下痢性疾患、熱中症、栄養失調だけでも2030年までに毎年250,000人が亡くなるという予想もある。2015年には大気汚染物質により900万人の若年死が報告されている。これは、世界の死亡の16%を占めており、エイズ、結核、マラリアによる死亡数の合計3倍にのぼる。2012年には環境大気汚染による死亡数が世界で300万人、うち5歳未満が169,250人。多くの高所得国で、閉塞性肺疾患が入院の長期化の原因となっている。

現在から未来へ

【気候変動による課題への対策】

- 気候変動が健康にもたらす影響は大きい
- 気候変動は化石燃料の燃焼がもたらすCO2排出による大気汚染とも関係する。
- 環境汚染は、急性・慢性呼吸器疾患のリスクである。そのため、呼吸器疾患の治療のための生物製剤がいくつか開発中
- Smart Health Facilities InitiativeやSmart Hospitals Toolkitなど、対象国の政府による投資先としての医療施設の選定を支援する試み
- CDC's (Centers for Disease Control and Prevention) Changing Climate Programによる現状と将来のリスク分析、予測や対策の設計

人口動態と疾患の変化

- 2030年までに10歳未満の人口よりも60歳超の人口の方が多くなる。高齢化社会は医療制度の持続可能性を危うくする
 - ライフスタイルの変化（都市化の加速、中産階級の増加）で、運動不足、喫煙・アルコール消費増
 - 不健康なライフスタイルにより、一部の高所得国において親世代よりも若者の方が平均寿命が短い状態が発生
- 加齢による疾患の治療コスト増加

- アルツハイマー病は、現在世界の疾患治療コストの13%を占める。2050年には1億3150万人が罹患するとみられている

■ NCDの台頭

- NCDで毎年4000万人が死亡。今後も、特に貧困層での罹患が拡大
- 喫煙・飲酒などのライフスタイルにより、若い世代にもNCDが拡大。この40年で肥満レベルは10倍増
- NCD発症予防のためには、若年層に焦点を置いた予防に投資することが必要

科学技術

【遺伝子治療と精密医療】

- 過去5年で製薬業界における精密医療への投資は倍増し、今後も増え続ける
- 「疾患と治療」から「予防と治療」への転換とともにビジネスモデルはどのように変わるべきか要検討

【ウェアラブル端末と携帯機器】

- すでに200億台のウェアラブル端末がインターネットに接続されており、その数は2045年までに500億台まで増加するとの予測

現在から未来へ

- 治療の順守状況や有効性を確認し、より個別化された治療が可能になる反面、プライバシーと信用の問題もある
- これらの技術は多様な支払い方法や健康関連情報を遠隔地に提供するなど、リソースの限られた地域での医療の変革も可能にする
- 患者と医療提供者との関わり方も変化し、患者側の治療に対する積極性向上にも寄与

【AI(人工知能)とスマートロボット】

- AIは生産性とクオリティの向上だけでなく、医療画像やリスク分析、診断などにおいて貢献
- 医療費削減への期待も高まる
- どこまでを機械に任せるかという基準を確立する必要あり

まとめ

- 人々の命を守り、人生を豊かにするために医薬品を作り、届けるという研究開発型製薬業界の役割の重要性は、50年前も今も50年先も変わらない
- 患者のニーズに応える形で数々の連携が生まれ、業界ごと進化を続けている
- IFPMAとその加盟企業も、今後もグローバルヘルスの発展に寄与する