



新薬開発ファクトブック
日本を支える
創薬イノベーション



医療への投資がもたらすプラスの効果

1. 革新的新薬によって総医療費を削減することができる
2. 国民の健康水準や生活の質を向上する
3. 医療分野における雇用を創出し、労働生産性をあげ、経済成長に貢献する
4. より多くの優秀な科学者を誘致し、さらなる革新的な新薬の開発につなげられる

21世紀は薬物療法革新の世紀

— バイオ医薬品の革新が難治疾患の治療を可能に —

21世紀に入って、医療は大きな進歩を遂げ、20世紀には治療不可能とみられていた多くの疾病の治療が可能になってきました。これは医学研究のみならず医療の進展に貢献してきた様々な領域の研究者の努力の結晶です。

【長年にわたる研究開発投資で革新的なバイオ医薬品を提供】

私たち米国研究製薬工業協会 (PhRMA) がその一端を担う製薬産業も医療の進歩に大きな役割を果たしてきました。分子生物学の進展やバイオ研究の発展とともに、長年にわたる研究開発投資によって数多くの革新的なバイオ医薬品を提供することにより、医療の新たな局面を切り拓いてきました。PhRMA加盟企業は、研究開発に多額の投資を行い、日本でも革新的な治療法を提供しています。

この小冊子では、患者さんが増加の一途をたどっている疾患や、難治性の疾患、およびQOLを大きく損ねる疾患など、計12の疾患領域を取り上げて、各領域における課題を解決するため、どのような研究開発の取り組みがなされ、どのような革新的なバイオ医薬品を提供してきたかをまとめています。

また、これら革新的なバイオ医薬品の貢献について、日本をリードする医学研究者のメッセージや、長期にわたって患者さんのために様々な努力を重ねてこられた患者会のリーダーのメッセージをコラムとして掲載しています。

【過去6年間に200以上の新薬を導入し日本の患者さんに貢献】

巻末には参考資料として、過去6年間に日本で新たに承認された医療用医薬品承認品目一覧を掲載いたしました。ここにはPhRMA加盟企業に限らず、日本および欧州の製薬企業の新薬研究開発の成果をまとめています。

PhRMA加盟企業は、人々がより長くより健康で活動的に暮らせるよう、これからも研究開発投資を継続し、たゆみなく革新的な治療薬をはじめ予防医療に寄与するワクチンやバイオ医薬品を提供していきます。

米国研究製薬工業協会 (PhRMA)
日本代表 アイラ・ウルフ



目 次

21世紀は薬物療法革新の世紀..... 3

—バイオ医薬品の革新が難治疾患の治療を可能に—

疾患別医薬品のイノベーション..... 5

非小細胞肺がん 6

分子標的薬でアンメットメディカルニーズに挑戦

コラム：がん研有明病院 西尾 誠人先生 7

慢性骨髄性白血病 8

革新的新薬の継続的開発により治療成績が大幅に向上

コラム：都立駒込病院 坂巻 壽先生 9

エイズ..... 10

原因不明の死の病AIDSへの進展を克服した抗HIV薬

コラム：はばたき福祉事業団 大平 勝美さん 12

関節リウマチ 13

生物学的製剤の登場で寛解も可能に

コラム：日本リウマチ友の会 長谷川 三枝子さん 14

骨粗鬆症 16

治療薬の進展で個別化医療の時代が目前に

コラム：国立国際医療研究センター 中村 利孝先生 17

糖尿病 18

経口血糖降下薬の著しい進展で有病者の増加抑制に貢献

コラム：東京医科大学 小田原 雅人先生 19

疼痛 20

鎮痛薬の進化によって疼痛管理に大きく貢献

アルツハイマー病 22

神経細胞死を防ぐ根治薬開発への挑戦

多発性硬化症 24

分子標的薬で難病にチャレンジ

統合失調症 26

非定型抗精神病薬が症状のコントロールを大幅に改善

双極性障害 28

薬剤治療の進展で病態を見極めた治療が可能に

院内感染症 30

新興・再興感染症との不断の戦い

日本で承認された新有効成分を含む薬剤一覧 32

疾患別医薬品のイノベーション

非小細胞肺がん

分子標的薬でアンメットメディカルニーズに挑戦

分子標的薬の登場で治療が大きく進化

高齢化の進展とともにがん患者が増加の一途をたどっている。年間のがん罹患数は70万人、約40年前の1975年の3倍になった。死因第1位のがんによって、2011年には35万7305人(男性21万3190人、女性14万4115人)が亡くなっている。肺がん死は男性5万982人、女性1万9511人、全がん死に占める肺がんの割合は男性23.8%、女性13.5%(結腸がん、直腸がんを合わせて大腸がんとする14.5%)と、どちらも1位を占めている。¹⁾しかし、近年、肺がんほど、薬物療法の進展が著しい領域はない。

肺がんは、大きく非小細胞がん(NSCLC 85%)と小細胞がん(SCLC 15%)に病理分類される。さらにNSCLCは扁平上皮がんと腺がん、大細胞がんからなる非扁平上皮がんに分類される。NSCLCは、分子的に単一の疾患であると考えられていたが、がん化を起こす分子的異常がある様々な悪性腫瘍の集合体であることがわかってきた。

腺がんは肺がんの約50%を占める。腺がんの分子的異常を多い順に並べると、①KRAS遺伝子変異(22%)、②EGFR遺伝子変異(17%)*、③EML4-ALK遺伝子変異(7%)となる。²⁾その他にもHER2、BRAF、PIK3CA、MAP2K1、METなど遺伝子変異が認められており、それぞれの変異を標的分子とする分子標的薬の可能性が探られている。

*アジアでは、①EGFR遺伝子変異、②KRAS遺伝子変異の順となる

劇的に効く症例があるゲフィチニブ

現在、4種類3タイプの分子標的薬が開発され、手術ができない病期が第Ⅲ期～第Ⅳ期のNSCLC、あるいは再発したNSCLCに投与されている。

ゲフィチニブは、EGFR遺伝子変異を標的とするNSCLCの分子標的薬で、2002年に世界に先駆け、わが国で承認された。ゲフィチニブは、EGFRチロシンキナーゼのATP結合部位に結合することで、EGFRのシグナル伝達を遮断する。チロシンキナーゼ活性を特異的に阻害して、腫瘍の増殖を抑制し、アポトーシス(細胞死)を誘導している。また、ゲフィチニブは東洋人、女性、非喫煙者で効果が高いこともわかった。その後、VEGF(血管内皮増

殖因子)を標的とする抗体薬、EML4-ALK融合遺伝子が産生するチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬が開発された。

間野博行教授によるEML4-ALK融合遺伝子の発見

クリゾチニブは、ALKチロシンキナーゼと同じくチロキナーゼであるc-MET(肝細胞増殖因子受容体)の両分子の阻害作用を持つ低分子化合物として、2006年に米国・オーストラリア・韓国で共同第I相試験がスタートした。当初は、広く固形がんを対象として、その可能性が探られていた。しかし2007年に、自治医科大学の間野博行教授が、自らが開発した分子診断法によって、NSCLC患者からEML4-ALK融合遺伝子を発見した。このALK融合遺伝子は、2番染色体上にあるALK遺伝子とEML4遺伝子が切断され、逆転して再結合したものだが、EGFR遺伝子変異と同様、強力ながん化能を持つドライバー遺伝子であったため、本第I相試験中に対象患者としてEML4-ALKを有するNSCLCが追加されることになった。

病勢コントロール率が87%にのぼったクリゾチニブ

ALK融合遺伝子陽性NSCLCは、若年で発症、予後が極めて悪く、確定診断から半年以内に亡くなるケースもある。本第I相試験のALK陽性NSCLC 82人に対するクリゾチニブの成績は、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、安定(SD)を合わせた病勢コントロール率が87%にのぼった。2010年のASCO(米国臨床腫瘍学会)のプレナリーセッションで、この治験結果が取り上げられた。翌年のASCOではALK陽性NSCLC 119人に対するクリゾチニブの成績として、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)を合わせた奏効率が61%、無増悪生存期間は10ヵ月との報告がなされた。

共同治験開始から3年で日米同時申請

このような成績を踏まえ、FDA(米国食品医薬品局)は、クリゾチニブの優先審査を決定した。わが国でも、第I相試験開始から3年目にあたる2011年3月、第Ⅲ相試験の結果を待たず、日米同時申請がなされ、米国は同年8月、日本は翌年3月に承認された。分

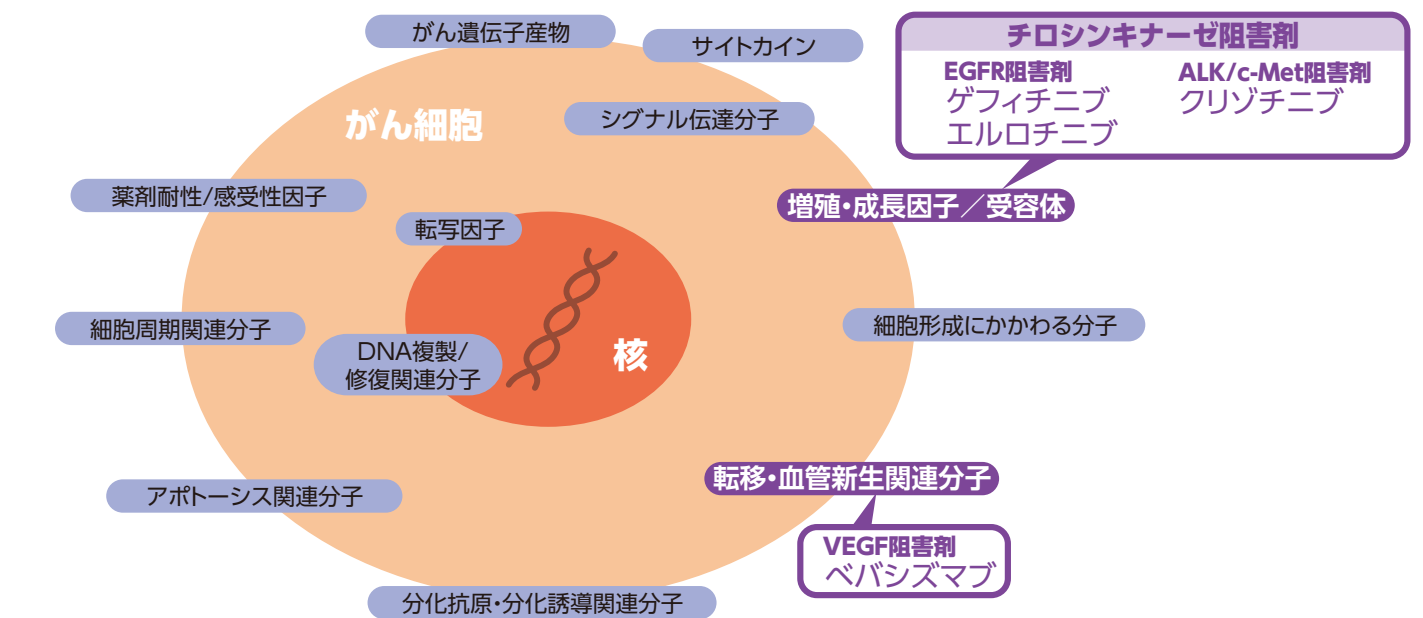
子標的薬クリゾチニブは、標的とするEML4-ALK融合遺伝子の発見からわずか4年で臨床応用された画期的な薬剤である。

遺伝子情報に基づいた個別化医療の時代を迎えたNSCLC

ALK融合遺伝子陽性NSCLCが全NSCLCに占める割合は3～5%である。また非喫煙者、前喫煙者に多く、EGFRやKRAS遺伝子変異とは排他的に起こることが明らかになっている。日本の肺癌診療ガイドライン2012年版では、クリゾチニブをALK融合遺伝子陽性NSCLCの1次治療薬、2次治療薬の両方で推奨してい

る。また米国NCCNガイドラインでは、第一選択薬としている。NSCLCは、遺伝子情報に基づいた個別化医療の時代を迎えようとしている。現在、ALK、HER2、PI3K、AKT、BRAF、METを標的分子とする臨床試験が行われている。個別化医療が進展すれば、個々の患者に適した治療法を選択できるようになり、治療成績の向上、副作用の軽減が期待できるが、それは治療開始前の遺伝子検査によって、ドライバー変異遺伝子を正しく診断できてはじめて可能となる。遺伝子検査を実施できる環境づくりが求められている。

がんの治療標的分子と分子標的治療薬の例



EGFR：上皮成長因子受容体(チロシンキナーゼ)
VEGF：血管内皮増殖因子
ALK/c-Met：未分化リンパ腫キナーゼ(チロシンキナーゼ)/肝細胞増殖因子受容体(チロシンキナーゼ)
あくまでイメージ図であり、がん細胞における各分子の位置がその機能の発現部位を厳密に示すものではない。

科学技術政策研究所「科学技術動向2010年7月号：肺がんに対する分子標的治療の動向」の「図表3 がんの治療標的分子と分子標的治療薬の例」をPhRMAで改変

肺がんは慢性疾患のように薬でコントロールする時代に

がん研有明病院呼吸器内科部長
西尾 誠人先生

分子標的薬の登場で、肺がんの治療戦略は大きく変わりました。手術で切除するしか方法がなかった時代、化学療法による若干の延命効果が認められるようになった時代を経て、これからは慢性疾患と同じように薬でのコントロールができる時代です。がん死の1位を占める肺がんですが、手術で根治できなくて

も、糖尿病や高血圧のように、社会生活を維持しながらの治療が可能となりました。がん治療は、分子標的薬を主役とする本格的な薬物療法の時代を迎えています。今後は個別化医療が進展、治療成績のさらなる向上が期待できます。



1) がんの統計'12 公益財団法人 がん研究振興財団
2) USA Lung Cancer Mutation Consortiumの解析結果

慢性骨髄性白血病

革新的新薬の継続的開発により治療成績が大幅に向上

多くの患者が、確定診断後、数年で亡くなっていた

慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)の患者数はわずかに8000人、希少疾患に分類されるが、長く難治性のがんと考えられてきた。白血球を減らすだけの抗がん薬しかない時代には、多くの患者が、確定診断後、数年で亡くなっていた。慢性期は、ほとんど症状がなく、ゆっくり進行する。多くは、健康診断で白血球数の増加が指摘され、骨髄検査による再検査で診断されていた。やがて微熱、倦怠感、腹部膨満感などの症状があらわれる。移行期になると、骨髄や末梢血中の芽球が増加する。そして急性転化期を迎え死亡するという経過をたどっていた。

インターフェロンの登場、造血幹細胞移植の導入により、50～70%の患者の長期生存が可能となった。しかし、インターフェロンには、発熱、筋肉痛、肝障害などの副作用が出現する。うつ状態に陥る患者も目立つ。インターフェロンほど、医師の実力が試される抗がん薬はないとの意見もあるほどだ。造血幹細胞移植は、HLA(白血球型抗原)の一致するドナーを見つけなければならない。またGVHD(移植片対宿主病)や間質性肺炎などによる移植関連死のリスクに細心の注意を払う必要もある。CML治療に高度な医療技術が要求される時代が続いた。

分子標的薬イマチニブの登場でCML治療が大きく転換

2001年、対症療法ではなく病因を取り除く根本治療を可能とする分子標的薬イマチニブが登場したことで、わが国のCML治療は、一大転換期を迎えることになる。それはがん治療のあり方を根本的に変えてしまったといわれるほどだ。

CMLは、フィラデルフィア染色体(Ph染色体)に局在するBCR-ABL融合遺伝子を有する異常な多能性造血幹細胞により発症する骨髄増殖性腫瘍と考えられている。CMLは、Ph染色体で分化・成熟した白血病細胞が大量に増殖されることで引き起こされる。

CMLの発生機序を分子レベルでたどると、次のようになる。Ph染色体は、第9染色体と第22染色体が途中で切れて、相互に入れ替わって結合する転座を起こすことで形成される。第9染色

体の切断部分にはABL遺伝子、第22染色体の切断部分にはBCR遺伝子があり、この2つの遺伝子が融合してBCR-ABLキメラ遺伝子が形成される。Ph染色体上に位置するBCR-ABLキメラ遺伝子が、白血病細胞の増殖を指示するチロシンキナーゼを作り続けることで、CMLは移行期、急性期へと進行していく。

イマチニブは、CMLの原因となるチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害することで、白血病細胞の増殖の指示を止めてしまう分子標的薬である。1日1～2回の経口投与で白血病細胞を減少させ、Ph染色体を消失させる。チロシンキナーゼ活性を阻害するための創薬デザインは、基礎研究の成果をもとに、コンピュータでなされた。イマチニブは、最も成功した、最も戦略的な薬といわれる。

このイマチニブを慢性期早期から毎日、飲み続けることで、難治性のがんといわれたCMLも、85%以上の患者が急性転化することなく長期生存することができるようになった。インターフェロンに比べて、副作用もほとんどなく、その優れた効果により、またたくまにCMLの第一選択薬となった。白血球数が正常となる血液学的完全寛解は100%近く、さらにPh染色体が65%以上減少する細胞遺伝学的効果が80%を超える。

強力になった第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬

イマチニブが有効でなくなってしまった耐性例や副作用などで使うことができない患者に対しては、より強力になったといわれる第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬が開発されている。CMLを増悪させるBCR-ABLキメラ遺伝子から作られるBCR-ABLタンパクばかりではなく、突然変異を有するBCR-ABLタンパクを抑えることなどで、白血病細胞を死滅させる力が増している。分子標的薬は常に進歩を続けている。

造血幹細胞移植は、分子標的薬が効かなくなった症例や移行期・急性転化期になった患者にのみ行なわれるようになった。また造血幹細胞移植を安全に行うには年齢が高すぎる患者には、インターフェロンや化学療法が勧められる。治療戦略の進展で、CMLは、現在では90%以上が長期生存する時代となっている。

がんの薬物療法は大きく変わった。抗がん薬を絨毯爆弾のよ

うに投与して、がん細胞ばかりではなく正常細胞まで傷つけてしまうことはない。がん細胞をたたくのではなく、分子標的薬によって、がんが悪さをしないように、しっかりと管理ができるようになった。高血圧を降圧薬でコントロールして2次予防をするように、分子標的薬がCMLをコントロールしている。白血病細胞を可能な限り減らすことで、CMLを安定した慢性期から、移行期、急性期に移ることを防ぎ、長期生存が可能となった。白血病細胞をゼロにできていないため治癒とはいえないが、分子標的薬によって、CMLは機能的治癒(functional cure)ができるようになった。

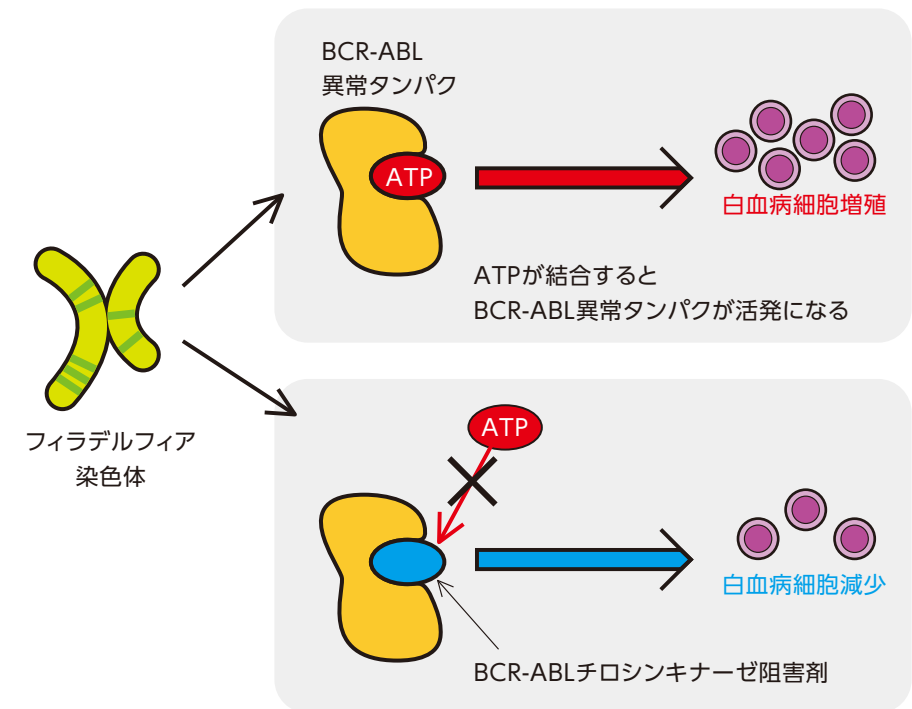
治癒を目指して新たな挑戦

がん治療は新しい時代を迎え、さらに新しい可能性への挑戦が始まっている。イマチニブの投与を受け、2年間以上、BCR-ABLキメラ遺伝子が検出できない分子遺伝学的寛解状態の18歳以上の患者を対象に、休薬による予後を観察する研究が、フランスで行われている。

選ばれた69人を観察したところ、42人に再発が認められた。うち40人は半年以内の再発だった。しかし残りは、分子遺伝学的寛解を1年にわたって維持することができた。再発した患者はイマチニブの服薬を再開、16人はBCR-ABLキメラ遺伝子が減少、26人は再び分子遺伝学的寛解に戻ることができた。あらためて、CMLに対する分子標的薬による治療がどれほど強力であるかを教えられる。有効性が増している第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬による休薬試験の結果が楽しみである。服薬をしなくても白血病細胞が活動できなくなるまでコントロールできる。CMLが治癒できる日は目前にも迫っているようだ。

血液がんの研究、治療戦略は、常に一歩先行していた。その成果は、固形がんにもバトンタッチされ、がん全体の治療成績が向上してきた。分子標的薬の登場によって、CMLが薬でコントロールできるようになった。本格的ながん薬物療法の時代を迎え、臨床腫瘍医(オンコロジスト)の役割が、ますます重要なものになってきている。

フィラデルフィア染色体とBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤の作用機序



CMLが、経口薬で長期生存ができる。夢のような話です

薬もなく、やがて脾臓が腫れ、いずれ亡くなっていく難治がんCMLが、経口薬で長期生存ができる。夢のような話です。インターフェロンは大きすぎる期待に応えることができなかった。分子標的薬といっても、知れていると思っていました。しかしいざ使ってみると、全く違っていました。これほどと思うほどよく効く。しかも

副作用も心配せず飲み続けることができる。100例を超える患者さんを診ての感想です。

CMLの発生機序にマッチした分子標的薬の登場で、functional cureが可能となりました。イマチニブは、がんの治療のあり方、創薬の哲学まで変えてしまった薬だと思います。

都立駒込病院院長
坂巻 壽先生



エイズ

原因不明の死の病AIDSへの進展を克服した抗HIV薬

抗HIV薬によって、 HIV感染者の予後は著しく改善した

エイズ(後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)は、原因不明の死の病といわれていた。患者第1号が確認されたのは1981年、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus:HIV)が同定されたのが83年、初めての抗HIV薬が開発されたのが87年のことだ。以来四半世紀、HIV治療は、飛躍的な進展を見せている。適切に治療が行われることで、HIV感染者の予後は、著しく改善した。抗HIV薬によって、HIVを測定感度以下までに押さえ込むことができるようになったのである。

HIVは、レトロウイルスであり高頻度で遺伝子に変異が起こる。強力にウイルス複製を抑制し、薬剤耐性ウイルスの発現を防ぐことを主眼に多くの抗HIV薬が開発され、改良されてきた。抗HIV薬は作用機序によって、核酸系逆転写酵素阻害剤(Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitor: NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤(Non-Nucleoside RT Inhibitor: NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(Protease Inhibitor: PI)、インテグラーゼ阻害剤(Integrase Strand Transfer Inhibitor: INSTI)、エントリー阻害剤、融合阻害剤に分類される。ただし融合阻害剤は、米国をはじめ多くの国で使用されているが、日本では未承認である。

標準治療は多剤併用(cART)

現在の標準的治療は、これらの抗HIV薬から3剤を選び、組み合わせる多剤併用療法(Combination Antiretroviral Therapy : cART)である。NNRTI、PI、INSTIから1剤のキードラッグとそれを補足するためにNRTIから2剤が選択されている。

cARTは、90年代後半から試みられるようになった。NRTIに続いて、96年にPIが登場した。同年、バンクーバーで開催された第11回国際エイズ会議では、NRTI2剤にPI1剤を組み合わせることで、99.9%のHIVを抑制できるとの研究結果が発表され注目を集めた。検出限界以下までにHIVを減らすことができたのだ。理論的には、将来、完全にHIVを抑制できると考えられ、多くの研

究者は、いずれはAIDS/HIVは治癒できる時代になるとの希望を持ったという。

しかし当初は1日5回、約20錠を飲み続けねばならず、治療継続は簡単ではなかった。ウイルスを体内から排除する薬ではないため、抑制するためには薬を飲み続ける必要がある。一度休薬をすれば、HIVがたちまち再燃、95%近い服薬率を保って薬を飲み続けなければ、薬剤に対して耐性を持ってしまう。このため、当時は、患者にとっては、「薬を飲むために生きている」といわれたという。

1か月1回投与ですむ注射剤の開発も進む

抗HIV薬の開発は、加速度的に進展した。背景には、分子生物学の発展とコンピュータを用いて創薬デザインができるようになったことがある。さらに米国をはじめとする各国の政策や、米国立衛生研究所(NIH)と世界の研究機関のリーダーシップにより、AIDS/HIV治療は目覚ましい速度で新しい時代を迎えた。

抗ウイルス活性の強さのみでなく、安全性と忍容性が高いなど、より患者にやさしい、患者のQOLを高める抗HIV薬の開発が順次進められ、1日1回投与の薬などが登場した。90年代にPI、NNRTIが開発され、INSTI、エントリー阻害剤は07年と08年に開発された。また薬剤による長期的な副作用を低減する目的でNRTIを用いずにPIとINSTIの2剤で治療するなど、さまざまなcARTが試みられ、工夫されている。

わが国で承認されている抗HIV薬は、2013年5月現在NRTI10剤、NNRTI4剤、PI9剤、INSTI2剤、エントリー阻害剤1剤である。錠剤は小さくなり、合剤も開発されている。推奨されるcARTの1日の服薬回数は1~2回、錠剤数も2~4錠で、食事制限のないレジメンもある。

cART治療戦略も大きく変わりつつある。耐性ウィルス発生と抗HIV薬の慢性毒性のリスクを抑えるために、末梢血中CD4陽性T細胞が200個/ μ l以下になって、cARTをスタートしていたが、近年は早期導入が推奨され、350個/ μ l以下になったら直ちに開始するようになった。500個/ μ lでの導入の提案もあり、感染防止の観点から診断後直ちに開始すべきだとの意見もある。あわ



せてAIDS/HIVを予防するワクチンや1カ月に1回の投与ですむ抗HIV薬の注射剤などの開発が進められている。

休薬ができない抗HIV薬

死の病気と恐れられていたAIDS/HIVであったが、早期に介入できたHIV感染者の予後は40年といわれるまでに進歩した。抗HIV薬によって、ウイルスのコントロールが可能となったからだ。しかし抗HIV薬は休薬ができず、長期にわたって服用をしなければならぬため、高脂血症、糖尿病、骨密度低下、出血傾向、頭痛、発疹、消化器系症状(吐き気、下痢など)、精神神経系症状(うつ状態、集中力低下、眠気、不眠など)、肝機能障害、腎機能障害、心血管疾患などの副作用に対する注意を怠るわけにはいかない。

AIDS患者の中には、エイズ脳症(AIDS Dementia Complex; ADC)といわれる認知障害を発症する例があったが、近年は減少している。代わりに、HIV感染者において、軽度の認知障害が認められることがめずらしくなくなった。HIV関連神経認知障害(HIV-Associated Neurocognitive Disorders; HAND)と呼ばれている。HIVは、消化器や脳など臓器の奥深くまで侵入して、炎症や抗HIV薬の副作用などの影響で加齢が加速されるとの報告もある。AIDS/HIV治療の進展により、長期生存のHIV感染者が増えているが、それにともない克服しなければならない新たな問題が生まれている。

おさまる気配のないHIVの流行

たとえHIVに感染しても、抗HIV薬の進歩で、きちんと服用していれば、CD4陽性T細胞が急激に減少することはなく、AIDSの発症に至ることはほとんどなくなっている。しかし残念なことに、HIVの流行がおさまる気配はない。

国連エイズ合同計画(UNAIDS)の報告によると、2011年末の世界のHIV感染者(生存者)総数は3420万人、年間感染者発生数は250万人と推定されている。地域別に見ると、サハラ以南のアフリカが最も深刻で2350万人、次いで南、東南アジアの420万人となっている。総HIV感染者数は増加しているが、AIDS

死亡者や新規HIV感染者は減少している。しかし抗HIV治療を必要とする1480万人のうち46%は治療を受けていないという。未治療率を地域別に見ると、ラテンアメリカ30%に対して、東ヨーロッパ、中央アジア67%、中東、北アフリカ87%となっている。また自分自身がHIVに感染していることを知らない人の割合は60%を超えているという。

HIVと抗HIV薬承認の歴史(2013年3月現在)

承認時期	一般名	カテゴリー
1981年	患者第1号が確認される	
1983年	ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)が同定される	
1987年	ジドブジン(初めての抗HIV薬)	NRTI
1992年	ジダノシン	NRTI
1997年	ラミブジン	NRTI
	インジナビ	PI
	サニルブジン	NRTI
1998年	サキナビル	PI
	ネルフィナビル	PI
1999年	ネビラピン	NNRTI
	ジドブジンとラミブジンの合剤	NRTI
	アバカビル	NRTI
	エファビレンツ	NNRTI
2000年	リトナビル	PI
	デラビルジン(販売中止)	NNRTI
2004年	ロピナビル(少量リトナビル含有)	PI
	アタザナビル	PI
2005年	テノホビル	NRTI
	アバカビルとラミブジンの合剤	NRTI
	ホスアンプレナビル	PI
2007年	エムトリシタビン	NRTI
	エムトリシタビンとテノホビルの合剤	NRTI
2007年	ダルナビル(300mg)	PI
2008年	ラルテグラビル	INSTI
2009年	エトラビリン	NNRTI
	マラビロク	侵入阻止薬
2012年	ダルナビル(400mg)	PI
	リルピビリン	NNRTI
2013年	エルビテグラビル	INSTI

出典：平成24年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「抗HIV治療ガイドライン」をもとにPhRMAで一剤追加

＜略称＞	NRTI	ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤
	NNRTI	非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤
	PI	プロテアーゼ阻害剤
	INSTI	インテグラーゼ阻害剤

日本でも同様な傾向が見られる。厚生労働省のエイズ動向委員会によると、12年に新規HIV感染者は1001人で、07年から6年連続で1000人を上回っている。検査を受けることなくHIV感染に気がつかないままAIDSを発症した患者は445人だった。HIV感染者とAIDS患者の国内報告数は2万1422人となっている。しかし12年に保健所などが受けた相談件数は、約15万3000件で4年連続して減少している。

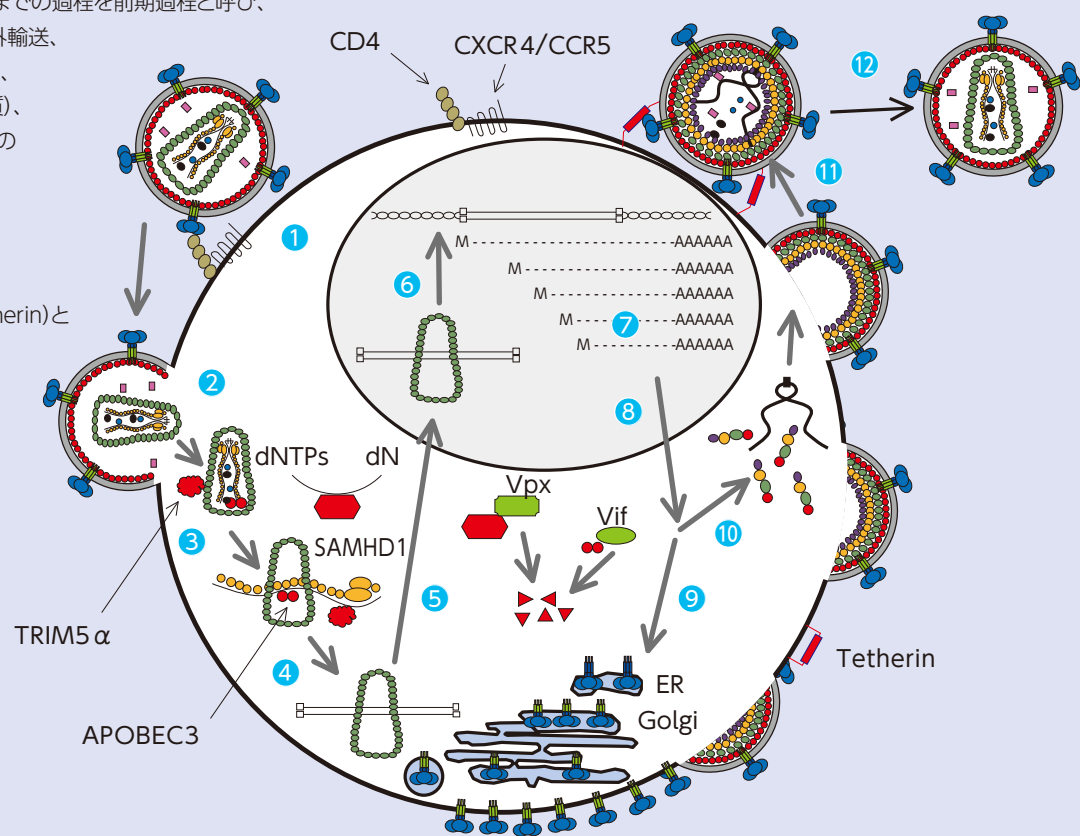
抗HIV薬がどんなに進歩しても、その恩恵を受けることができない人がこれほど多数にのぼるという事実は、AIDS/HIVに社会として対する必要があることを意識させられる。あらためて抗HIV治療とHIV検査の普及と、有効性と安全性が高く使いやすい薬剤の研究開発が、世界で、日本で望まれている。

HIVの複製サイクルと宿主細胞の感染抑制因子

HIVの複製サイクルは、前期過程と後期過程からなる。

①吸着（結合）、②膜融合、③脱殻、④逆転写、⑤核移行、⑥ウイルスDNAの組み込みまでの過程を前期過程と呼び、後期過程は、⑦転写、⑧核外輸送、⑨翻訳／輸送（Env蛋白質）、⑩翻訳／輸送（Gag蛋白質）、⑪出芽／放出、⑫成熟までの過程を指す。

これまでに見出されたHIV感染抑制因子（TRIM5α、APOBEC、Tetherin）とその作用点を示す。



出典：国立感染症研究所「AIDS（後天性免疫不全症候群）とは」

新薬の登場が薬害エイズ死亡者数の減少に直結

1983年にHIVが同定されて以降、年々エイズ患者の死亡者数が上昇し、当時エイズは「致死的な病」と認識されていました。1987年に待望のジドブジンの治験が始まり、死亡者数の増加が一旦止まりましたが、耐性が起こり2年でまた死亡者数が増加に転じました。1992年にジダノシンが登場しましたが、1994年には年間で60名を超える患者が命を失いました。

そうした中、患者および感染症の医療者・支援グループの働

きかけにより新薬の開発が加速され、1997年に被害者の裁判和解を契機にHIV医療体制が再構築されプロテアーゼ阻害剤を含む複数の薬剤が登場し、死亡者数は劇的に減少しました。新薬の登場がまさに患者の生命の維持を意味した象徴的な成果です。

今後もQOLを向上する薬剤の継続的な登場が望めます。

社会福祉法人はばたき福祉事業団
理事長 大平 勝美さん



関節リウマチ 生物学的製剤の登場で寛解も可能に

痛みを抑えることから寛解導入へと大きくかわった治療目標

自己免疫疾患である関節リウマチ（RA）に、世界の人口の約1%が罹患しているといわれる。人種、民族に関係なく女性患者が男性の2～3倍で、年齢が40～50歳代の働き盛りの女性に発症のピークがある。日本の患者は60～70万人である。RAは、免疫機構が主に関節と結合組織に損傷を与える疾患で、腫れ、こわばり、痛みが生じる。対症療法として痛みを和らげることはできても、進行を止めることはできなかった時代が続いた。適切な治療を受けなければ、関節の滑膜組織や軟骨組織が変形、破壊され、10年後には約半数の患者で身体機能が不自由になるといわれた。しかし、日本でも1999年からメトトレキサート（MTX）が使用できるようになり、さらに2003年に生物学的製剤が認可されたことで、RA治療は飛躍的な進展を見た。

治療目標が、痛みを抑えることから、寛解導入へと大きくかわった。寛解とは、痛みや腫れなどの症状がほぼ消失し、臨床的にコントロールされた状態を意味する。関節痛の軽減や、朝こわばらなくなるなどの自覚症状が消失する臨床的寛解、骨組織破壊の進行が止まる構造的寛解、箸が使えるなど生活をするために必要な身体機能が維持できている機能的寛解に分類されるが、RA治療は、3つの寛解を最終ゴールとして目指す時代となっている。

RAの薬は、①非ステロイド系抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）、②ステロイド薬、③抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs：DMARDs）、④生物学的製剤の4つに大きく分類される。DMARDsは、作用機序によって、さらに免疫調整薬と免疫抑制薬に分かれる。

NSAIDsは痛みを和らげ、ステロイド薬は炎症を抑えることができる。かつてはステロイド薬を患者の病態に合わせてmg単位で処方して炎症を管理するという、まさに薬はさじ加減といわれる治療しかできない時代があった。しかし関節破壊を抑制するDMARDs、さらに生物学的製剤が登場したことによって、RA治療は新しい時代を迎えることができた。治療の中心はDMARDs

となり、必要に応じてNSAIDsやステロイド薬が併用されている。

MTXは、抗がん剤として開発されたが、後にRA治療にも用いられるようになったDMARDsである。免疫機能や炎症にかかわる免疫グロブリンや炎症性サイトカインの産生を抑え、骨組織の破壊にかかわるコラゲナーゼ産生を抑制するといわれる。現在、世界で最も多く投与されているRA治療のアンカードラッグである。

遺伝子工学を駆使して開発された生物学的製剤

近年、このMTXでは痛みや腫れなどを抑えることができない患者のために、生物学的製剤と呼ばれるDMARDsが登場した。RAの炎症を引き起こすTNFα、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの働きを抑える作用があり、遺伝子工学を駆使して開発された。サイトカインの働きを分子レベルで制御するので、抗サイトカイン療法ともいわれる。免疫をコントロールしているT細胞の働きを抑えるタイプもある。生物学的製剤を服用すると、1年後には約40%に臨床的寛解が得られることがわかっている。

さらに生物学的製剤には、関節破壊を防ぐだけでなく破壊された関節を修復する可能性もあることが、TNFαの分泌を抑制するタイプの生物学的製剤の2年間にわたる観察研究で明らかにされている。患部のX線写真を撮り、関節破壊箇所を定量的に数えるSharpスコアの経時的変化を評価したところ、対照薬であるMTX投与群では関節破壊が進行したのに対して、生物学的製剤投与群では進行が見られなかった。それどころかSharpスコアが減少、改善したケースも確認されている。

生物学的製剤の特性をまとめると、以下のことがあげられる。

- ①従来のDMARDsでは効果が見られなかった難治性RAに有効。
- ②MTXなど免疫抑制薬との併用で相乗的な治療効果が得られる。
- ③効果の発現が2週間程度と早い。
- ④関節破壊の防止・修復が認められる。
- ⑤重症感染症であるニューモシスティス肺炎、細菌性肺炎、結核などが注意すべき副作用である。

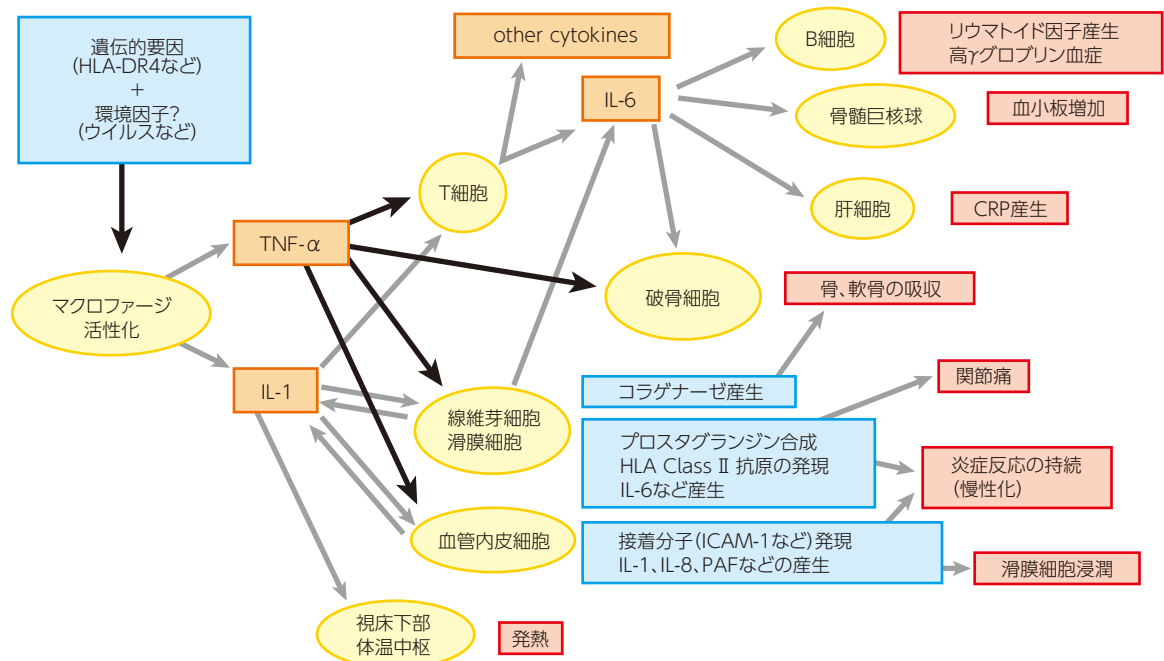
また最近の研究から、骨組織の破壊は発症早期に進行すること、早期に痛みや腫れなどの炎症症状を消失させることができれば、関節の破壊を抑えられることがわかった。このため、早期からMTXや生物学的製剤を適切に用いることが求められている。

世界の標準治療が日本でも可能に

日本でのMTXの投与量は、1週間に8mgまでと、欧米の投与量の半量以下に制限されていたが、2011年より1週間16mgまでの増量が認められ、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限るという条件が削除されたことで、欧米のようにMTXを第一選択薬として使用できるようになった。これによって、米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology, ACR)や欧州リウマチ学会 (European League against Rheumatic

Diseases, EULAR)がまとめている「生物学的製剤を含む抗リウマチ薬による治療勧奨」にそった世界の標準治療を受診できるようになった。MTXをアンカードラッグに位置づけ、他のDMARDsや生物学的製剤を組み合わせた併用療法である。日本リウマチ友の会は、5年毎に会員に対してアンケートを実施、その結果を「2010年リウマチ白書」にまとめている。それによると、2010年にMTXの処方を受けた患者は80.4%に達していた。生物学的製剤の処方を受けていたのは2005年には4.5%だったが、2010年は29.1%まで増加している。1年前と比較して現在の症状について質問に対して、「寛解した」「良くなった」と回答した人の割合は、2005年に比べて、2010年には、それぞれ2.1%から4.3%へ、19.5%から26.8%へと増加している。日本のリウマチ治療は、大きな転換期を迎えている。

関節リウマチの病態



出典：天野宏一 他:Pharma Medica, 19(7)73(2001)

電話相談で泣かれることが少なくなりました

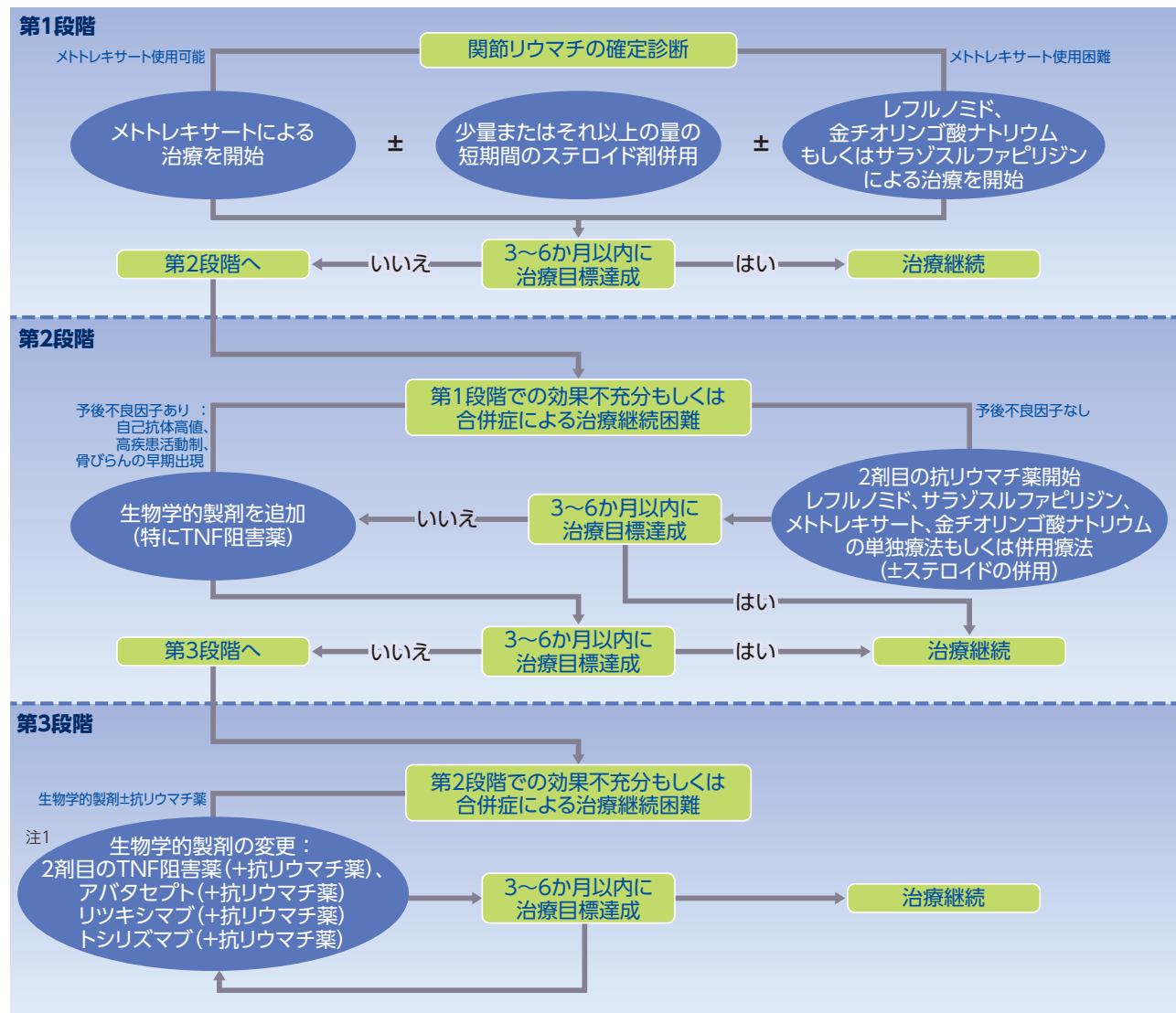
日本リウマチ友の会が発足して50年を過ぎました。リウマチは当初は効果的な治療のない疾患で、機能障害が進むと家庭のこともできなくなり、患者が家族の中で孤立してしまうことも多くありました。治療も消極的で、安静にしていることを勧められた時代もありました。1999年にメトトレキサートの使用が始まり、2003年には、本会より行政への働きかけもあり第一号の

生物学的製剤が承認されました。その後も継続的に新薬が登場して寛解が期待できるようになり、早期診断・早期治療、という考え方が浸透するにつれて治療の概念が大きく変わりました。電話相談で、かつては電話の向こうですり泣く声がよく聞かれたのですが、薬剤治療の進歩により昨今では泣かれることは少なくなりました。

公益社団法人 日本リウマチ友の会
会長 長谷川 三枝子さん



生物学的製剤を含む抗リウマチ薬による治療勧奨



注1. リツキシマブは日本では関節リウマチの適応はない。 出典：欧州リウマチ学会「生物学的製剤を含む抗リウマチ薬による治療勧奨」2010年をもとにPhRMAで一部改変

- ① RAの診断がつき次第、DMARDsでの治療を開始する。
- ② すべての患者で寛解もしくは低疾患活動性を治療目標とする。治療目標に達するまで、1～3か月毎の検査と診察により、治療内容を調整する。
- ③ RAの病勢が落ち着いていない場合、MTXを第一選択薬として考慮する。
- ④ MTXが使用できない患者の場合は、レフルノミド (LFN)、サラゾスルファピリジン (SASP)、金チオリンゴ酸ナトリウム (GST) を第一選択薬として考慮する。
- ⑤ DMARDsの初回投与においては併用療法ではなく、単独療法を選択する (ステロイド剤の併用は可)。
- ⑥ 低量・中等量ステロイド剤をDMARDs単独療法に加えることは治療初期の短期間是有用だが、速やかに減量するようにする。
- ⑦ 最初のDMARDsで治療目標に達しなかった場合、予後不良因子がある場合は生物学的製剤の追加を、予後不良因子がない場合は次のDMARDsへの変更を行う。
- ⑧ ステロイド剤の併用の有無にかかわらず、MTXや他のDMARDsの効果が不十分な場合には生物学的製剤を開始する。この場合、TNF阻害薬とMTXの併用が望ましい。
- ⑨ 最初のTNF阻害薬が無効の場合、他のTNF阻害薬、Abatacept、Rituximab、Tocilizumabに変更する。
- ⑩ 治療抵抗性の場合や生物学的製剤や上記のDMARDsの使用が困難な場合にはアザチオプリン (AZ) やシクロスポリン (CyA) の単独療法やDMARDsとの併用療法を考慮する。
- ⑪ すべての患者で積極的な薬物療法を行うべきであり、予後不良因子を有する場合には積極的な薬物療法で得るものがより大きい。
- ⑫ ステロイド剤を減量した上で長期間寛解を維持している場合、特にDMARDsを併用しているのであれば、生物学的製剤の減量を考慮してもよい。
- ⑬ 長期間寛解を維持している場合、患者との合意の上で慎重にDMARDsを減量してもよい。
- ⑭ DMARDs未使用で予後不良因子を有する患者では、MTXと生物学的製剤の併用療法を考慮してもよい。
- ⑮ 治療内容を調整する場合には、疾患活動性だけでなく、関節破壊の進行、合併症や治療安全性といった要素も考慮する。

出典：東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センターホームページ

骨粗鬆症

治療薬の進展で個別化医療の時代が目前に

患者は1300万人、 椎体骨折を起こした人の3分の2には症状がない

骨粗鬆症の患者は1300万人に達していると推測される。骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートが2001年に登場して以来、治療薬の進展が著しい分野であるにもかかわらず、多くの人は、加齢のせいで腰が曲がり、転倒して起こした骨折は外傷であると思っている。そのため、現在でも、実際に骨粗鬆症と診断を受け、治療中の人は200万人ほどしかない。

骨粗鬆症で椎体骨折を起こした人の3分の2は、無症候である。しかし、その骨折により身体活動は制限される。寝たきりの引き金となり、やがて認知症という転帰をたどる可能性が高い。海外の疫学調査によると、椎体骨折や大腿部骨折等の骨粗鬆症性骨折を生じると、骨折のない場合に比較して生命予後が悪化することを示唆する報告もある。したがって、「骨粗鬆症は死に至る病である」といっても過言ではない。

女性は、ほぼ50歳で閉経を迎えると、エストロゲンの分泌が止まる。骨の新陳代謝のリズムが崩れ、骨粗鬆症のリスクが急増する。閉経後は、骨リモデリングのバランスが崩れるため、骨を形成する骨芽細胞が、骨を溶かす破骨細胞のサイクルに追いつかなくなる。骨量が急激に減少、骨質が劣化して、それらが相まって骨の強度が落ちる。70歳代で腰椎が骨粗鬆症を起こしている人は約30%、大腿骨頸部は約40%になる。また、転倒の際に地面に着いた手首が骨折することも少なくない。

骨吸収抑制剤の開発で、防御(護り)の時代を迎えた

骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートの開発によって、骨粗鬆症は、防御(護り)、すなわち骨吸収亢進による骨粗鬆症の病態の進行を止めることが可能な時代となった。海外用量(日本における承認用量の2倍量)のビスフォスフォネートのデータではあるが、未治療の場合と比較して、椎体骨折の60～70%、大腿骨頸部骨折の40～59%、非椎体骨折の20～50%を減少させることができるとの報告がなされた。¹⁾

ビスフォスフォネートは、元来水道管に沈着するカルシウムに吸着することから水道管の洗浄などに使用されていたが、骨組

織におけるカルシウムに吸着する点で骨粗鬆症治療への臨床応用を意図して開発された経緯がある。破骨細胞が骨吸収の際にビスフォスフォネートが沈着している骨組織を貪食すると、ビスフォスフォネートが破骨細胞の活性を低下させる。これによりリモデリングサイクルが一部遮断されるため、骨芽細胞による骨形成作用をも抑制する。またビスフォスフォネートの経口薬は、食道に停滞して炎症やびらんを引き起こすことを避けるため、服用後は、1時間ほど横にならず、水を十分飲む必要がある。ビスフォスフォネートの効果を確認するためには、3年間は飲み続けなければならないにもかかわらず、服薬を続ける継続率は、半年で50%を下回り服薬アドヒアランスがあまり良くないとの報告もある。しかし現在は、週1回、月1回の服用で済ませることができる薬も開発されている。

ビスフォスフォネートとは別の作用機序の骨吸収抑制剤である選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)は、骨組織に特異的にエストロゲン作用を発揮するので、閉経後の骨粗鬆症患者においては、エストロゲン投与で報告されたような乳がん発生のリスクを高めることなく、骨粗鬆症治療に使用される。また、ビスフォスフォネートのような服用時の制限がなく、使用しやすい薬剤となっている。

骨形成促進剤の開発で、攻撃(攻め)の時代を迎えた

骨粗鬆症による脆弱性骨折の可能性が高い患者のために使用できる、速やかに骨を再構築する強力な薬が求められていた。初めての骨形成促進剤であるテリパラチド連日皮下注射剤が日本でも2010年に認可されて、我が国の骨粗鬆症治療は、攻撃(攻め)の時代を迎えた。

テリパラチドは、遺伝子組換えで作られたヒト副甲状腺ホルモン(PTH)剤で、N端側34個のアミノ酸で構成される。前駆細胞からの骨芽細胞への分化促進と骨芽細胞のアポトーシスを抑制する作用があり、骨芽細胞の持つ骨形成力が促進される。

テリパラチドは、間欠的に連日投与することで、活発なリモデリングという骨の新陳代謝を維持しながらも、骨芽細胞による骨形成作用が骨吸収作用を上回る効果を発揮する。日本では週1回

通院することにより医療従事者に注射してもらうテリパラチド製剤が販売されている。週1回製剤では、連日製剤の約3倍量の薬液を一度に投与するが、骨代謝回転は連日製剤の場合とは異なるという報告がある。

テリパラチド連日製剤では、投与約1カ月後から慢性痛が軽減され、骨形成マーカーの数値の改善が確認できる。国内臨床試験では、腰椎の骨密度が、1年後に平均で10%、1年半後に12%増加、新規椎体骨折をプラセボ群に比較して84%減少させることができたとの報告がある。臨床試験では、新規椎体骨折および非外傷性非椎体骨折の発生を、それぞれ65%および53%抑制できることが明らかにされている。²⁾一方、週1回製剤では非椎体骨折の抑制効果のエビデンスはない。またテリパラチドの治療効果をさらに高めるため、フォローアッププログラムとして月に1回定期的に患者に電話をかけ、自己注射が習得できていない時には訪問して指導をしている。このプログラムによって、治療継続率は投与開始16カ月後においても、90%以上を維持することができている。テリパラチドは、骨粗鬆症治療が攻めの時代、治癒を目指すことができる時代になったことを知らしめてくれる薬剤である。

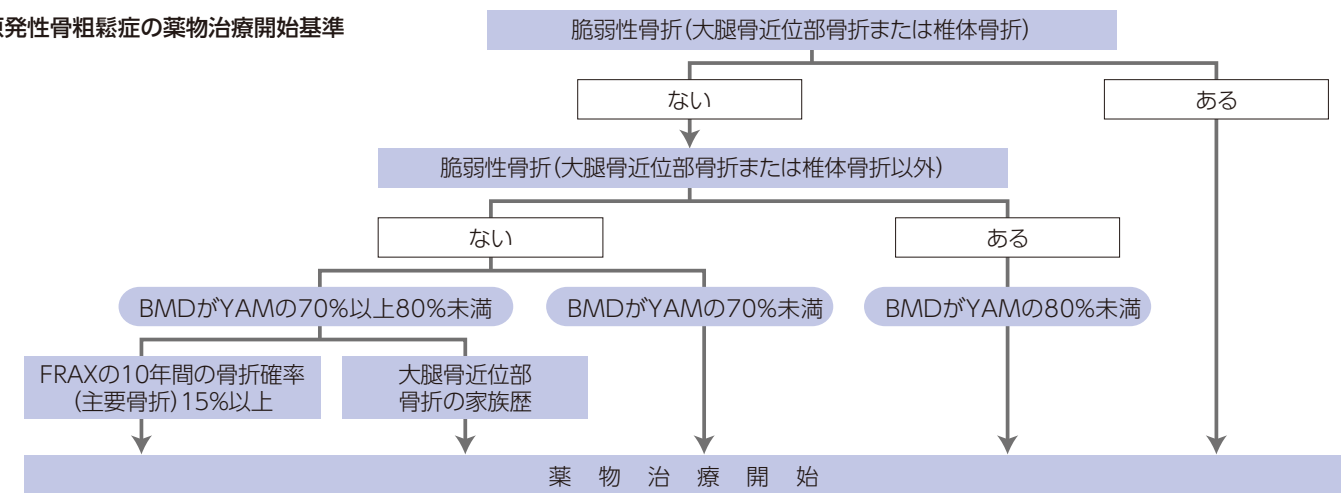
モノクローナル抗体の開発が進み、 やがて個別化医療の時代へ

2013年に入って、6か月に1回、皮下投与する新規骨粗鬆症治療薬デノスマブが承認された。デノスマブは、破骨細胞分化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand: RANKL)に対する完全ヒトモノクローナル抗体で、RANKLとRANKが結合することによって推進される破骨細胞の発生と活性化を阻害し、骨吸収を抑制し、骨密度を増加させる。

破骨細胞による骨吸収を促進するカテプシンKを特異的に阻害する薬剤の開発も進められており、現在、第Ⅲ相臨床試験が行われている。また新たな骨形成促進薬として、抗スクレロシン抗体が注目されている。骨形成を抑制するスクレロシン機能を阻害するモノクローナル抗体で、動物実験で骨密度の増加が確認されている。ヒトにおいても、骨形成マーカーの促進が報告され、既存の薬と比べると、2倍以上骨量が増加する強力な薬になると期待される。

骨粗鬆治療薬は、さらなる進化を続けている。患者一人ひとりの病態に合わせて最善の治療法が選択できる個別化医療の時代が目の前に来ている。

原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準



出典：ライフサイエンス出版「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011」

骨粗鬆症治療は、PBM時代を迎えています

国立国際医療研究センター総長特任補佐
中村 利孝先生

ビスフォスフォネートは、日常診療データの蓄積からも、骨折を予防することが明らかになり、骨粗鬆症治療は、EBMからPBM(Practice Based Medicine)の時代を迎えました。骨量増加が安定すると、休薬しても予防効果が持続することも確認できています。

病態によっては、副甲状腺ホルモン(PTH)薬で、一気に骨量

を増やし、その後は標準治療を行う工夫もされています。また6か月に1回、注射投与の抗体薬は、大腿骨など手足の骨折についても、従来の治療薬よりも強力に予防できるかもしれません。超高齢社会を迎え、年間約18万人が大腿骨頸部骨折を起こしていますが、今後の骨粗鬆症治療薬の進展が、大いに期待されます。



1) Black DM, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 85(11), 4118-4124, 2000
2) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Bone. 2010 Sep;47(3):493-502.

糖尿病

経口血糖降下薬の著しい進展で有病者の増加抑制に貢献

2210万人、国民の約20%が糖尿病を疑われる

糖尿病を患う人が増え続けている。その背景には食生活の欧米化、運動不足に陥りやすい暮らしがある。国民健康・栄養調査(2007年)によると、糖尿病が強く疑われる人は890万人、糖尿病の可能性が否定できない人は1320万人となる。2つをあわせた糖尿病を疑われる人は計2210万人、国民の約20%に達する。

糖尿病は腎症、網膜症、神経障害などの合併症を引き起こし、その結果、人工透析導入の第1位、成人中途失明の第2位の原因疾患となっている。それだけではなく、心筋梗塞、脳卒中を発症させる危険性を2～3倍増加させる。その結果、糖尿病患者の寿命は、平均寿命に比較して、約10年短いと言われている。

糖尿病の予防法は3つのステップからなる。1次予防は、肥満や食事、運動量不足に気をつけ、糖尿病の発症を予防すること。

2次予防は糖尿病検診によって、糖尿病あるいはその疑いのあるものを見逃すことなく検出し、早期に治療を開始すること。また治療の継続により合併症の発症・進展を予防することが3次予防となる。

患者の病態に合わせた血糖コントロールが可能となった

経口血糖降下薬は、①インスリン分泌促進系、②インスリン抵抗性改善系、③食後高血糖改善系の大きく3つに分類される。1957年にインスリン分泌を促進するスルホニル尿素(SU)薬が初めて導入され、61年にインスリン抵抗性を改善するビグアナイド薬、93年に食後高血糖を改善する α -グルコシダーゼ阻害薬が登場した。99年にはインスリン抵抗性を改善するチアゾリジン薬が加わった。さらに2009年に、インスリン分泌を促進するDPP-4阻害薬が上市された。

糖尿病患者は、自動車の普及と正比例の関係で増加の一途をたどってきたといわれるが、この半世紀での経口血糖降下薬の進展には目を見張るものがある。患者の病態に合わせた血糖コントロールが可能となった。私たちは、糖尿病の2次予防、3次予防のための有力な武器を手にすることができた。

250万人の糖尿病患者に投与されたDPP-4阻害薬

最も新しいタイプの経口血糖降下薬が、DPP-4阻害薬である。すでに複数の薬剤が使われているが、2009年の上市からわずか3年間で250万人の糖尿病患者に投与された。これほど短期間に、治療中の多数の患者に使用されたことは過去になく、薬普及の最速記録だといわれる。このことから、DPP-4阻害薬が、画期的な薬であることが理解できる。

小腸から分泌される消化管ホルモン「インクレチン」は、膵 β 細胞に作用し、血糖値依存性のインスリン分泌を促進し、食後の高血糖抑制に重要な役割を果たしている。さらに膵 α 細胞からグルカゴン分泌を抑える作用もあり、肝臓における糖新生を抑制し、血糖値低下に寄与する。しかしながら通常インクレチンは、ジベプチジルペプチターゼ4(DPP-4)と呼ばれる酵素により急速に分解され、その活性を失ってしまう。DPP-4阻害薬は、DPP-4を阻害することで、内因性のインクレチンである活性型のGLP-1とGIPの血中レベルを高める働きがあり、これらのホルモンを介して、血糖依存的に血糖値を低下させる。

日本人の糖尿病は、欧米人と比較すると、インスリン抵抗性の増加よりインスリン分泌能の低下が問題であることは広く知られているが、その点においてもインスリン分泌を促進するDPP-4阻害薬は、日本人向けの経口血糖降下薬といえる。

DPP-4阻害薬は、SU薬同様インスリン分泌促進系の経口血糖降下薬であるが、SU薬とは異なり、血糖依存的に作用するため、低血糖の心配が少なく、体重増加の懸念がない。また、DPP-4阻害薬は1日1回ないし2回の服薬で済み、食事の時間とは関係なく服薬することで、飲み忘れが少なく使いやすい。

DPP-4阻害薬とSU薬との併用で、劇的な血糖値の低下を見ることができる。DPP-4阻害薬とビグアナイド薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用によっても、患者の血糖が効果的に改善されるという報告が多数なされている。また、インスリン製剤との併用も積極的に行われ、著しい血糖改善例が見られている。DPP-4阻害薬の登場によって、よりきめの細かい血糖管理ができるようになった。

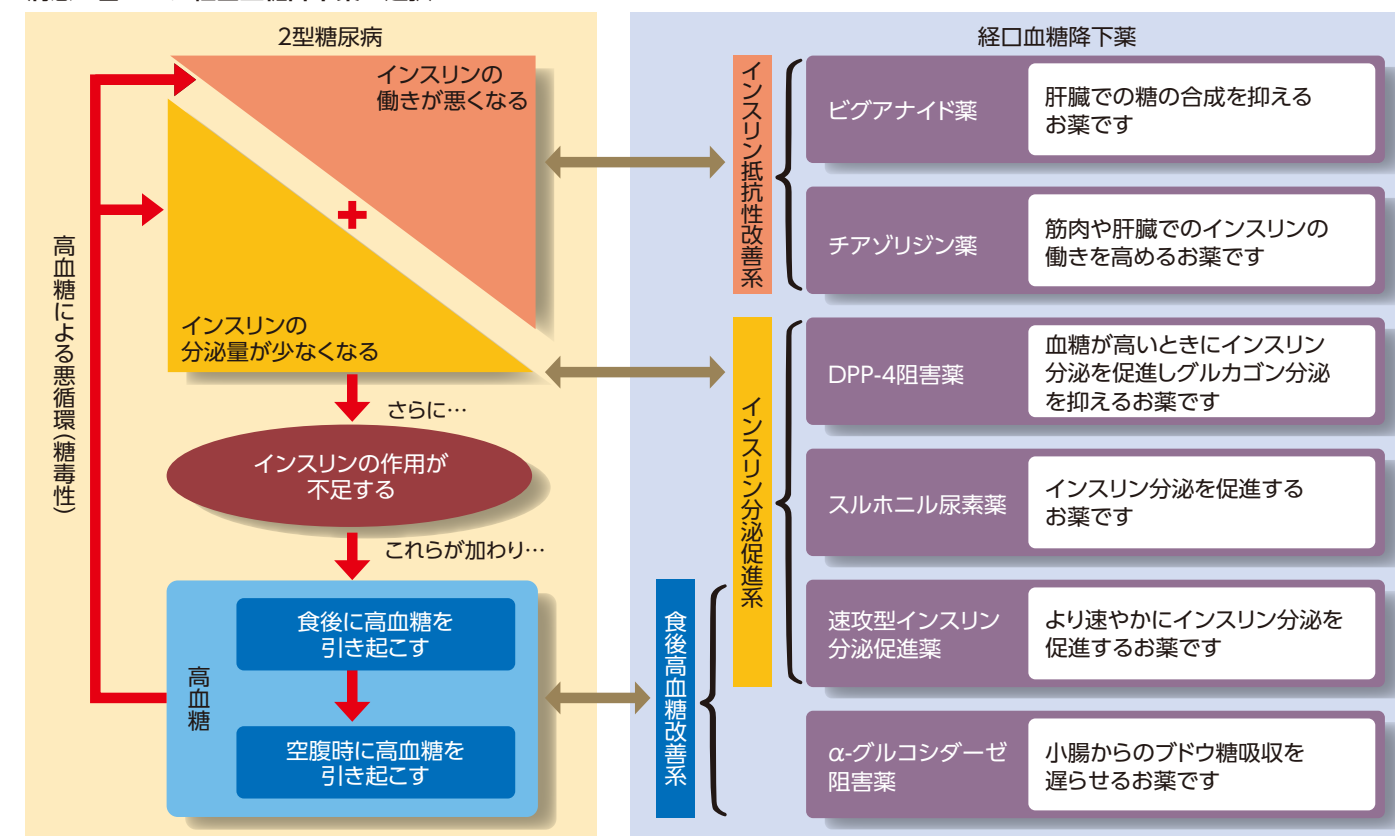
画期的な経口血糖降下薬の登場により有病者増加を抑制

2003年に始まった「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」が2012年度末で終了、新たに健康日本21(第2次)がスタートした。過去には、糖尿病と診断されているにもかかわらず、治療を受けていない、中断するといったケースが多数あり、治療継続者は、1997年には42%であった。これが、2010年には64%まで上昇。この増加傾向をこれからも維持していくことを前提に、2022年の目標値として、糖尿病の治療継続者の割合を75%に、年間の新規透析導入患者を1万5000人(2010年1万6247人)、HbA1c8.4%(NGSP値)以上の血糖コントロール不良者の割合を1.0%(2009年1.2%)とした。

また、1997年の糖尿病実態調査で糖尿病有病者(糖尿病が強く疑われる人)は690万人と推計されていたが、2007年時点

で890万人となり、10年間で200万人増加した。同じペースで有病者数が増加すれば、2007年から15年後の2022年には500万人増の1350万人になる。健康日本21(第2次)ではこれを2022年度で1000万人に留めるという高い目標を設定している。健康日本21(第2次)の定めるこれらの目標達成は決して容易ではない。しかしながら、専門医から血糖降下作用を高く評価されているDPP-4阻害薬の登場によって、多剤併用を含めた多彩な治療が可能となっている。今後もDPP-4阻害薬のような画期的な治療薬が製薬産業の研究開発努力によって生み出され、糖尿病に対する総合的な取り組みが一層促進されていけば、有病者の抑制という最終的な目標にも近づくことができるのではないだろうか。

病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



出典：日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド2010」p29図9をもとにPhRMAで改変

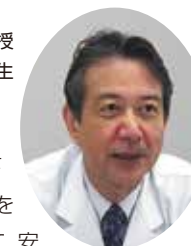
日本の糖尿病患者が待ち望んでいた血糖降下薬です

DPP-4阻害薬は日本人糖尿病患者にあった血糖降下薬です。SU薬は、低血糖を起こす心配があり、メトホルミンは欧米並みの高用量投与ができない方もいます。チアゾリジン薬は、肥満者に有効性が高いですが、日本人糖尿病患者の60%は非肥満者で効果に限りがあります。

動物実験では、DPP-4阻害薬がインスリンを分泌する β 細胞

を増やすため、軽い2型糖尿病や予備群を治療する可能性を秘めているといえます。食後の血糖値を下げ、体重増加の懸念が少ないうえに、心血管イベントを抑制する可能性があります。DPP-4阻害薬によって、安全で、効果的に血糖を下げるできるようになったのです。

東京医科大学内科学第3講座教授
小田原 雅人先生



疼痛

鎮痛薬の進化によって疼痛管理に大きく貢献

痛みは5つ目のバイタルサイン

慢性疼痛を抱える現代人が増えている。成人男性の5人に1人、女性では4人に1人が、腰、肩、膝などの痛みを訴えている。¹⁾ 疼痛対策は、今や世界共通の課題である。

米国連邦議会は2000年、「痛みの10年」宣言を採択。2001～2010年の10年間に、痛みをめぐる様々な問題に国家的規模で取り組むことを表明した。深刻な慢性の痛みに悩まされている人が成人人口の9%を占め、痛みによる就労困難などによる社会経済の損失が年間約650億ドルと推計されたためだ。痛み治療のガイドラインが設定され、痛みが、体温、血圧、心拍、呼吸数に続く5つ目のバイタルサインとして位置づけられた。EU諸国などと共同で、National Pain Awareness Week (疼痛を考える週間) が開催されるようになった。

国際疼痛学会は、「痛みとは実質的、または潜在的な組織損傷に関連した不快な感覚、情動体験である」と痛みを定義している。わが国でも、2010年9月、厚生労働省の慢性の痛みに関する検討会が、慢性の痛みを「一定期間(月単位)以上続く痛み、かつ痛みの存在が身体的、社会的に大きな影響を及ぼすもの」と定義したうえで、「痛みの適切な管理と理解を行うことによって、痛みを軽減し生活の質を向上させる」との提言をまとめている。

患者のQOLを重視する医療が、疼痛対策に焦点をあてて、進展した。しかし、一方では、慢性疼痛に悩まされていても、全く治療を受けていない人の割合が55%に達しているという現実がある。病院、クリニックに通っているのは19%、マッサージに通ったり、サプリメントを摂るなどの民間療法を行っている人が20%となった。その治療で改善したとの回答は12%、やや改善58%だったが、大変満足4%、やや満足32%で、3分の2が治療に満足をしていないというのが、現在の日本の疼痛治療の現状である。²⁾

侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛

痛みは、3つに分類される。侵害受容性疼痛は、熱刺激、冷刺激、機械刺激、化学刺激などが侵害受容器を刺激して起こる痛みで、変形性関節症や関節リウマチ、椎間板ヘルニアなどが代表的疾患になる。神経障害性疼痛は、患者が、「焼けるような」「刺される

ような」「ピリッと電気が走るような」などと表現するような激痛が特徴である。神経の損傷、あるいはそれに伴う機能異常によって起こる痛みで、帯状疱疹後神経痛、脳卒中後疼痛、糖尿病性末梢神経障害などが代表的な疾患となる。心因性疼痛は、器質的な病変が主因でなく、不安や社会生活で受けるストレスなど心理・社会的な要因によって生じる痛みだ。しかし、痛みの鑑別診断は難しく、2つ以上の要素を併せ持つ痛みもあるため、病態に合わせて複数の薬や治療法が選択されている。

疼痛の種類に応じた治療戦略

鎮痛を目的として用いられる薬物には、①鎮痛薬と②鎮痛補助薬がある。運動器疼痛の主体である侵害受容性疼痛には、鎮痛薬として最も基本的なアセトアミノフェンと非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)が有効で、効果不十分な場合にはオピオイド鎮痛薬が用いられる。アセトアミノフェンは、中枢でのプロスタグランジン産生阻害作用、NSAIDsは末梢・中枢でのプロスタグランジン産生阻害作用がある。オピオイドは脳・脊髄に主に存在するオピオイド受容体に作用し、痛みの伝達を遮断するとともに下行性疼痛抑制系を賦活して効果を発揮する。

神経障害性疼痛の要素が強い痛みに対しては、プレガバリンあるいは、抗てんかん薬や抗うつ薬なども鎮痛補助薬として使用される。プレガバリンはCaチャンネルに、その他の抗てんかん薬はNaチャンネルやGABA(γ-アミノ酪酸)などに作用する。抗うつ薬は主にセロトニンやノルアドレナリンの取り込み阻害作用を介して下行性疼痛抑制系を賦活して効果を発揮する。オピオイド鎮痛薬は、侵害受容性疼痛や混合性の痛みでNSAIDsが無効な時や、神経障害性疼痛に対して効果が不十分な場合などに用いられる。医療用麻薬であるコデイン、モルヒネ、フェンタニル貼付剤、医療用麻薬以外であるトラマドールが非がん性の慢性疼痛と抜歯後疼痛に、ブプレノルフィン貼付薬が慢性の変形性膝関節症と腰痛症に保険適応となっている。

鎮痛薬や鎮痛補助薬の進化により多様な疼痛管理が可能に

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェンは、オピオイド鎮痛薬

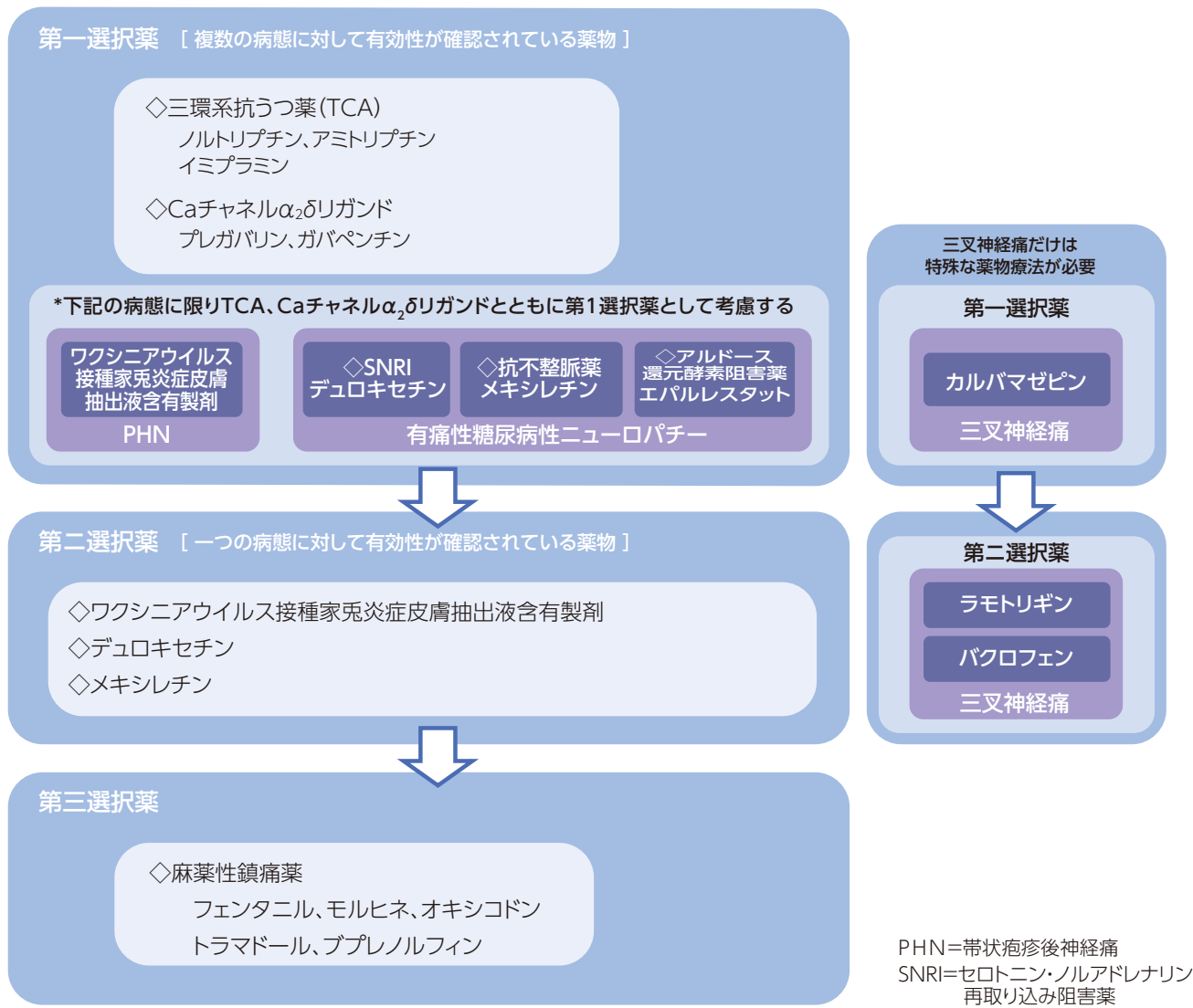
であるトラマドール塩酸塩37.5mgとアセトアミノフェン325mgの配合薬である。トラマドールには、オピオイド受容体に対する作用及びモノアミン(ノルアドレナリン・セロトニン)再取り込み阻害作用があり、アセトアミノフェンは、アニリン系解熱鎮痛剤として、主に中枢神経系で鎮痛作用を示すと考えられているが、本剤はアセトアミノフェンによる相乗効果(効果の増強や副作用の軽減)を主に期待して配合されている。複数の異なる鎮痛作用をもっているため、多種多様な慢性疼痛に広く適応可能な新しいタイプの鎮痛薬である。

非オピオイド鎮痛薬で、腰痛症や変形性膝関節症、関節リウマチ、帯状疱疹後神経痛などの非がん性疼痛及び抜歯後の疼痛が保険適応で、疼痛改善効果とQOLの向上が期待できる。

プレガバリンは、2013年になって、既承認の適応症“末梢性神経障害性疼痛”に中枢性神経障害性疼痛のデータを加えることで、「神経障害性疼痛」として、効能・効果の承認を得た。中枢性神経障害性疼痛の代表的疾患である脊髄損傷後疼痛に対しても、有効性が認められたことから、効能・効果の一部が変更された。

鎮痛薬や鎮痛補助薬の進化によって、疼痛管理が著しい進歩をみている。2010年、国際疼痛学会は、「疼痛管理を受けるのは基本的人権である」とのモントリオール宣言を発表したが、単に治癒を目指すだけではなく、生活の質を向上させる医学の時代を迎えている。

神経障害性疼痛 薬物療法アルゴリズム *神経障害性疼痛は痛みの一分類である



出典：日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法 ガイドライン作成ワーキンググループ編「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」真興交易(株)医書出版部 東京 2011年 p.20よりPhRMAで改変

1) 慢性疼痛調査患者調査－疼痛有訴率および受診状況等に関する調査2009
2) Nakamura M et.al. J orthop Soc.2011;16:424-32

アルツハイマー病

神経細胞死を防ぐ根治薬開発への挑戦

長寿が生み出した新たな加齢疾患

医学、広く医療の進展が、私たちの長寿を可能とした。しかし一方では、長生きができるようになったがために、私たちは新たな加齢疾患、認知症と向き合わなければならなくなった。超高齢社会を迎えた日本人の平均寿命は男性79.44歳、女性85.90歳（2011年）、認知症患者は300万人を超えたといわれる。認知症の有病率は65～69歳で1.5%、以後5歳ごとに倍々で増加、85歳では27%となり、65歳以上でまとめると8～10%と推定されている。¹⁾ 認知症を根治する薬の開発が、今ほど待ち望まれている時はない。

厚生労働省は、認知症を「いろいろな原因で脳の細胞が死んでしまったり、働きが悪くなったためにさまざまな障害が起こり、生活するうえで支障が出ている状態（およそ6か月以上継続）」と定義している。

高齢になり、何を食べたかを忘れてしまうのは正常な物忘れだが、認知症を発症してしまうと、食事したこと自体を忘れてしまう。認知症の初期に現れる軽度認知障害の特徴を整理すると、以下の4つがあげられる。¹⁾

- ① 同年代の人に比べて、もの忘れの程度が強い
- ② もの忘れが多いという自覚がある
- ③ 日常生活にはそれほど大きな支障はきたしていない
- ④ もの忘れがなくても、失語・失認・失行・実行機能の4つの認知機能の中で、1つの障害がある。

さらに中期となると記憶障害が悪化する。過去の記憶は保たれているが、新しいことを覚えることができなくなり、やがて昔の大切な思い出も忘れてしまう。日常生活においても、買い物、料理、自動車の運転などができなくなり、妄想、焦燥、不穏、うつなどの精神症状が徐々に現れる。

末期には、身体はやせ、小刻み歩行や前傾姿勢になるなどの運動障害が起こり、失禁するようになる。嚥下性肺炎や敗血症など感染症にかかりやすくなる。衰弱が進み、やがて寝たきりになるという経緯をたどる。

対症療法薬の開発で進行の遅延が可能に

アルツハイマー病(AD)は認知症の約50%を占める。米国精神医学会の診断基準を表1に示す。ADにかかると、神経伝達物質であるアセチルコリンが減少するため、記憶が上手に保持できなくなる。またAD患者の脳には、老人班が認められる。老人班はアミロイドβ蛋白(Aβ)で構成されており、記憶に関係する海馬や頭頂葉－側頭葉に蓄積する。さらに老人班が、タウ蛋白の異常リン酸化を促し、神経細胞変性の引き金となり、やがて神経細胞死に至ると考えられている。

AD治療薬の第1号であるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤(AChEI)が治療の場に登場したのは、米国では1997年、日本では99年のことである。AChEIは、アセチルコリンの分解酵素を阻害することで、脳内の神経伝達物質アセチルコリンを保持し、記憶力を支持する働きがある。症状を改善、認知機能を少しでもよくしようという対症療法薬(symptomatic drug)であるが、認知症の治療薬が開発されたことの意義は大きい。

ADは、症状が現れて初めて診断が可能となる。病状は放置しておくで悪化の一途をたどる。AChEIは、認知機能の低下と進行を3～5年に遅らせることができるとのデータもある。実際、自宅から外出をすると、迷子になっていた人が、近所であれば一人で行くことができるようになった。食事の用意ができるようになった。忘れてしまっていた家族の名前を思い出して、声をかけることができたなど、改善の報告がなされている。

現在、さらに3剤のAD治療薬が加わった。2剤はAChEIであるが、1つはニコチン受容体増強作用、他の1つはブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を併せもって、進行を抑制する。残りの1剤は、神経細胞毒性を示し、記憶や学習障害を生じさせる過剰なグルタミン酸をブロックするNMDA受容体拮抗剤である。4剤になったことで、治療の幅は広がり、一步一步、治療成績が向上している。しかし、symptomatic drugの域を脱することができず、いまだADを治癒するまでには至っていないというのが現状だ。



根治薬の開発に向けた様々な試み

AD根治薬(disease-modifying drug)の開発を目指して、現在、さまざまな試みがなされている。アミロイドの形成阻止、アミロイドの除去、タウ蛋白の異常蓄積の阻止の3つをターゲットとしての創薬が中心となっている。それが可能となれば、神経細胞死を防ぐことができるAD薬の誕生となる。

アミロイドの沈着過程を抑制する免疫療法、いわゆるADワクチンの開発も試みられている。またAβ産生を抑制するγセレクトーゼ阻害剤、Aβモノマーに結合してオリゴマーの形成を阻害するAβ凝集阻害剤の3相試験もスタートしている。近年は、神経細胞の変性を引き起こすこととなるタウ蛋白のリン酸化を阻害する薬剤の開発が、特に注目されている。AD克服へのたゆみない努力が続けられている。

増加する認知症老人数（総人口・構成割合推計(旧厚生省DB)）

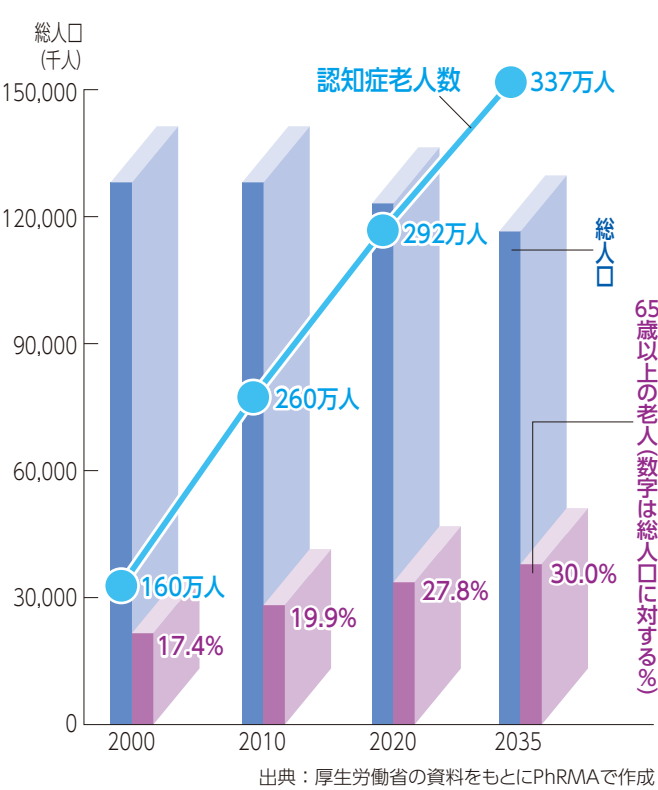


表1 DSM-IVによるAD(アルツハイマー病)の診断基準

A. 多彩な認知障害の発現。以下の2項目がある (1) 記憶障害(新しい情報を学習したり、以前に学習していた情報を想起する能力の障害) (2) 次の認知機能の障害が1つ以上ある a) 失語(言語の障害) b) 失行(運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される) c) 失認(感覚機能が障害されていないのに、対象を認識または同定できない) d) 実行機能(計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する)の障害
B. 基準A(1)およびA(2)の認知障害は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す
C. 経過は、ゆるやかな発症と持続的な認知の低下により特徴づけられる
D. 上記A(1)およびA(2)に示した認知機能の障害は以下のいずれによるものでもない (1) 記憶と認知に進行性の障害を引き起こす他の中枢神経疾患(例:脳血管障害、パーキンソン病、ハンチントン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍) (2) 認知症を引き起こすことが知られている全身性疾患(例:甲状腺機能低下症、ビタミンB12欠乏症、葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症) (3) 物質誘発性の疾患
E. 上記の障害は、意識障害(せん妄)の期間中だけに出現するものではない
F. 障害は他の主要精神疾患(例:うつ病、統合失調症など)ではうまく説明されない

出典：米国精神医学会「DSMIV」1994年

1) 厚生労働省みんなのメンタルヘルス

多発性硬化症

分子標的薬で難病にチャレンジ

病巣が空間的・時間的に多発する難病

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、中枢神経系の脱髄疾患の1つで、脳、脊髄、視神経などに起こり、視力障害、運動障害、平衡障害、感覚異常などの再発と寛解を繰り返す。病巣が空間的・時間的に多発する難病であり、特定疾患治療研究事業の対象疾患となっている。中枢神経の軸索はミエリン(髄鞘)で覆われているが、MSでは炎症によりミエリンが傷つき、はがれて脱髄となる。脱髄が起き、炎症が治まった後の傷跡は硬くなる。そのため、多発性硬化症といわれる。

MSは複数の因子が影響する自己免疫疾患と考えられているが、原因は明らかではない。わが国の患者数は約1万6000人、希少疾患の指定も受けている。平均発症年齢は20～30歳代、女性の発症が男性の2～3倍である。欧米人に多く、アジア、アフリカ系には比較的少ないという人種差があり、緯度が高い地域ほど罹患率が高くなっている。

MSは、症状の発現の仕方によって3つのタイプに分類される。

①再発寛解型MS：再発期(急性期)と寛解期(慢性期)を繰り返す。再発間に後遺症が残ることがある。患者の85～90%を占める。

②二次進行型MS：再発寛解型で始まり、途中から徐々に症状が進行する。欧米では発症10年後に半数近くが、再発寛解型から移行する。

③一次進行型MS：明らかな再発がなく、発症から徐々に症状が進行する。患者に占める割合は、欧米では10～15%、日本ではおよそ5%ほどである。

病気の経過は、再発の間隔が違うなど、個人差がある。発症から10年以上経ってもほとんど障害がない人もいる。

治療は、急性期の対応、再発予防、後遺症対策の3つからなる。急性期にはステロイド剤を大量に用いるパルス療法や血漿交換療法が行われる。再発を防止するため寛解期には主にインターフェロンが用いられる。後遺症として残った症状に対しては、鎮痛薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などが処方される。

インターフェロンβは再発を予防、身体・認知機能障害の進行を遅らせる

MSは、ウイルス感染時に再発することが多い。インターフェロンβの持つ抗ウイルス作用が注目され、MS患者に投与したところ治療成績が良好であったことから広く用いられるようになった。インターフェロンβには抗炎症作用、免疫調整作用がある。MS患者を対象に行われた臨床試験によって、インターフェロンβは、MSの再発を予防し、身体機能障害、認知機能障害の進行を遅らせることが確認されている。

身体機能障害が軽度(ベースライン時のEDSS*1.0～3.5)で、試験登録前に少なくとも2回の臨床的再発があった再発寛解型MS患者を対象に、2年間インターフェロンβ-1a投与群とプラセボ群に分けた二重盲検比較試験では、インターフェロンβ-1aを2年間投与している群(85例)の年間再発回数は0.61回、プラセボ群(87例)は0.90回であったことから、再発率を32%減少させることがわかった。¹⁾本試験のサブ解析として脳組織の減少率を比較したところ、2年目の減少率は、インターフェロンβ-1a群-0.23%、プラセボ群-0.53%となり、インターフェロンβ-1aの投与により、減少率を55%抑制できることが確認できた。²⁾ また試験開始前に比べて終了時に認知機能が悪化した患者の割合を調べたところ、インターフェロンβ-1a群(77例)は19.5%、プラセボ群(71例)は38.6%となり、認知機能障害の進行を遅らせることも明らかになっている。³⁾

MSが強く疑われる時からインターフェロンβ-1aを10年間投与し続けると、81%の患者が、EDSS3.0未満に留まることができたことで、身体機能障害の進行を遅らせることがわかる。⁴⁾

*MSの身体機能障害の変化を測定する目的で使用される障害度評価尺度のこと。身体機能障害の進行に伴いEDSSの数値は高くなる。

選択的接着分子阻害薬で、再発率の減少が68%に

現在、インターフェロンβは、MS治療で最も重要である再発予防の第一選択薬となっている。しかし、再発率の減少はプラセボ群と比較して約30%、すべての患者に十分有効ではなく、新規薬剤の開発が待ち望まれている。

ナタリズマブは、再発率の減少が68%に向上した選択的接着

分子阻害薬⁵⁾で、欧米では既に承認されている。MSを発症させるミエリン(髄鞘)の炎症は、白血球が、血液脳関門を通過して中枢神経系組織に進入することで、引き起こされる。その通過を阻止する遺伝子組換えヒト化α4インテグリン抗体である。

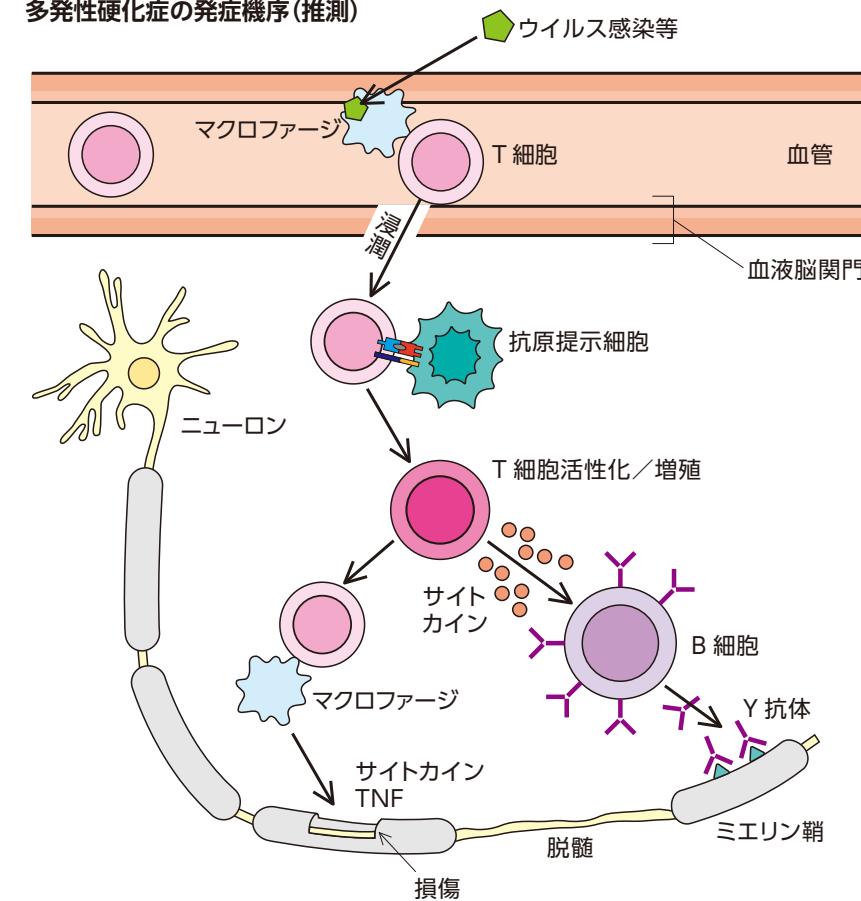
作用機序は以下のように、考えられている。

①選択的接着分子阻害薬が、炎症を起こす白血球上に発現しているα4β1インテグリンに特異的に結合する。

②その結果、α4β1インテグリンは、中枢神経系組織内に導く働きがある脳血管内皮細胞上にある血管内皮細胞接着因子VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)との結合が阻害される。

③血球は進入する手段を失い、血液脳関門を通して中枢神経系組織内への進入ができなくなる。

多発性硬化症の発症機序(推測)



末梢血管内でウイルスなどの抗原により活性化したT細胞(Th1)が、血液脳関門を通過し、中枢神経系に浸潤する。中枢神経系組織内でT細胞は抗原提示細胞により再活性化され、Th1サイトカインを産生する。Th1サイトカインはB細胞の分化を促進し、成熟B細胞は自己を抗原とする抗体を産生し、ミエリン鞘での抗原抗体反応が誘発される。またTh1サイトカインにより、細胞障害性マクロファージが活性化され、炎症性サイトカインを大量に産生し、その結果ミエリン鞘が障害されて脱髄が発現する。

1) Jacobs L .D. et al, Ann Neurol. 39:285 (1996)
2) Rudick R. A. et al, Neurology 53:1698 (1999)
3) Fisher J. S. et al, Ann Neurol. 48:885 (2000)
4) Kinkel RP. et al, Arch Neurol. 69:183(2012)
5) Polman C.H. N Eng J Med 354:899-910(2006)

統合失調症

非定型抗精神病薬が症状のコントロールを大幅に改善

非定型抗精神病薬により、 多くの症状がコントロール可能に

統合失調症に、一生の間にかかる割合は人口の0.7% (0.3～2.0%;生涯罹患率)、ある一時点で統合失調症にかかるのは0.46% (0.19～1.0%;時点有病率)、1年間における新たな発症は、人口10万人あたり15人 (8～40人)といわれる。¹⁾

統合失調症を発症すると、精神機能のネットワークが上手く働かず、感情をコントロールし、思考をまとめることができなくなる。その結果、あるはずのないものが現れる陽性症状、感情表現が乏しくなり、意欲が低下する陰性症状、理解して判断することができなくなるなどの認知機能障害の3大症状が発現する。

従来の定型抗精神病薬はドーパミンの動きを強力に抑制することで、陽性症状を顕著に改善する。しかし、同時に手足がふるえるなどの錐体外路症状と呼ばれる運動機能障害や乳汁分泌、月経障害などの副作用が大きな問題となっていた (図参照)。

非定型抗精神病薬の開発によって、薬物療法は大きく前進した。非定型抗精神病薬は、セロトニン神経系を抑えることでドーパミン神経を抑制しすぎない、という特長をもつため、陽性症状に対する効果はそのままに、錐体外路症状などの副作用の発現を減少することができた。

非定型抗精神病薬の登場と心理社会的ケアの進歩に伴い、統合失調症の症状の多くはコントロールできるようになり、患者は上手に病気とつき合いながら地域で暮らせるようになっている。早期発見、早期治療が大切で、初発患者のほぼ半数は、完全かつ長期的な回復を期待できるようになった (WHO 2001)。

統合失調症患者の20～30年にわたる長期の観察研究によれば、統合失調症を発症しても、回復または社会的治癒に至るのは20～30%、軽症および中等症がそれぞれ25～30%、重症が15～25%との結果となっている。

多くの患者にとっては、統合失調症も慢性疾患の1つとなったわけだが、若年に発症、長期間にわたる治療によって成果を上げるには、ひとえに抗精神病薬の服薬を継続できるか否かにかかっている。薬物療法を継続しないと、数年で60～80%の患者が再発してしまうといわれる。1か月間の再発率は、服薬している時は

3.5%だが、中断すると11%になるとの報告がある。²⁾

また全国精神保健福祉連合会 (みんなねっと) による患者調査によると、70%の人が再発を経験している。その理由を尋ねたところ、①大きなストレスがあった48%、②薬が嫌で飲まなかった26%、③薬を飲み忘れた15%の順となっている。

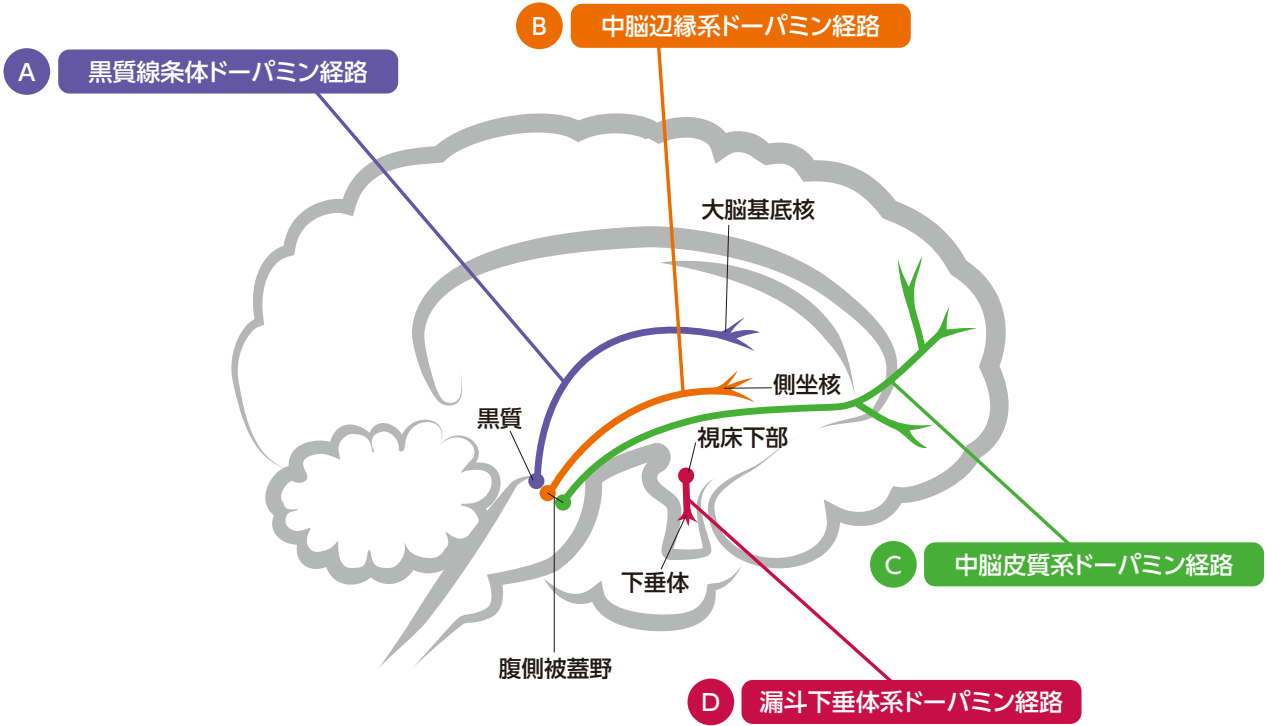
持効性注射剤の開発によりアドヒアランスを向上

服薬を忘れないようにすることが、統合失調症の治療では大切であり、その1つとして、非定型抗精神病薬の持効性注射剤 (デポ剤) が、開発されている。生体内分解性ポリマーを用いて極小の球状製剤に抗精神病薬を封入した製剤で、筋肉に注射をすると、抗精神病薬の成分が徐々に放出されるため、2週間に1回という投与法が可能になっている。さらに、国内外で、12週に1回の投与で済む持効性注射剤の開発も進められている。

定期的に通院をすることで、毎日薬を服薬したのと同じ効果が得られるため、きちんと服薬することが苦手の人には、最適な方法となる。既に、持効性注射剤の投与によって、再発率が低くなり、症状の改善に結びついているとの報告もなされている。

前述の患者調査によると、持効性注射剤経験者は、症状がよくなった29%、毎日の症状が安定した21%、飲み忘れがなくなった18%、再発の予防になる17%、毎日の服用がなくなる16%などの回答をしている。

非定型抗精神病薬は、持効性注射剤ばかりではなく、経口剤として携帯に便利な錠剤、量を細かく設定できる液剤、細粒剤、唾液または少量の水で崩壊することにより飲み込みやすくした口腔内崩壊錠などさまざまな剤形が用意されている。服薬がしやすい剤形が選択できる時代となっている。服薬アドヒアランスを高めるための様々な努力がなされている。



ドーパミン経路の障害による主な症状

- A 黒質線条体系ドーパミン経路**
錐体外路症状に関連
- B 中脳辺縁系ドーパミン経路**
妄想や幻覚などに関与
- C 中脳皮質系ドーパミン経路**
認知機能障害および陰性症状に関連
- D 漏斗下垂体系ドーパミン経路**
乳汁分泌、月経障害、性機能障害などに関連

1) 厚生労働省 みんなのメンタルヘルス
2) 千葉大学 伊豫雅臣より (2009年)

双極性障害

薬剤治療の進展で病態を見極めた治療が可能に

うつ病患者の10人に1人が双極性障害に罹患している

双極性障害(躁うつ病)は、躁状態とうつ状態を繰り返す病気で、うつ状態の際は、状態がうつ病とほとんど同じであるために診断が難しい。双極性障害では気分安定薬や抗精神病薬が、うつ病では抗うつ薬が中心に処方されるが、双極性障害であるにもかかわらず、うつ病の治療を続けると、効果が期待できない場合があるばかりか、病気が悪化することがある。躁とうつとの繰り返ししが激しくなる恐れがある。

米国精神医学会の診断基準であるDSM-IVによると、双極性障害は、Ⅰ型双極性障害、Ⅱ型双極性障害、気分循環性障害、特定不能の双極性障害の4つに分類される*。躁状態がはっきりしていて重いのがⅠ型、躁の部分较轻いのがⅡ型となる。日本人の生涯有病率は、Ⅰ型が0.4%、Ⅱ型が0.2%(WHO2002-03調査)といわれる。Ⅱ型では、うつ状態が長期にわたること、軽い躁を本人は症状だと思わず、調子が良い状態とってしまう。家族も気がつかないケースが多い。多くの双極性障害の患者は、うつ症状を訴えて受診する。躁状態が発現するまで数力月から数年かかるため、双極性障害の診断は難しく、うつ病患者の10人に1人が双極性障害に罹患しているといわれ、初診から双極性障害と診断されるまで、35%は10年以上かかっているとの報告もある。

双極性障害の特徴は、①急に重い病相へ変化することがある。②うつ病相は抗うつ薬に治療抵抗性がある。③自殺率が高い。④障害の程度が重く、摂食障害や不安障害、アルコール依存との合併が起こる危険性が高い。⑤罹病期間が長いなどがあげられる。¹⁾

また躁の状態を整理してみると、①気分が爽快で、饒舌になる。②睡眠を取らなくても大丈夫だと思う。③肥大した自尊心、誇大感がある。④考えが飛躍し、思考が頭の中を駆け巡る。⑤注意力が散漫になる。⑦お金の使い方が荒っぽくなるなど、快楽的な活動に走ってしまうなどがあげられる。本人に自覚がないまま、周囲の人たちに迷惑をかけるため、人間関係に破綻を起こし、社会的な信用を失ってしまうこととなる。米国では、双極性障害の患者は、健常者に比べて失業率6倍、離婚率2倍との報告がなされている。

非定型抗精神病薬の進展で病態にあった治療に貢献

近年、双極性障害に対する治療の進展がめざましい。非定型抗精神病薬の投与が、保険適応になるなど、薬物療法の選択肢が増え、患者1人ひとりの病態に合わせた薬の選択が可能となり、QOLの向上も期待できるようになった。精神疾患を評価する確固たるバイオマーカーは存在しないが、鑑別診断に関する知見が増え、双極性障害、うつ病、発達障害、人格障害、神経疾患等によるうつ状態にあわせての対応ができるようになってきた。また海外で用いられている薬物とのドラッグ・ラグ(承認格差)が解消され、世界基準での治療ができるようになったことも、背景にある。その成果を受け、2011年3月には、日本うつ病学会が双極性障害治療ガイドラインを発表、既に2回の改定作業を行っている。

第2回改定(2012年3月)によると、躁状態が軽度の場合は、リチウムの単剤での治療が推奨され、中等度以上の場合は、リチウムと非定型抗精神病薬の併用が第一選択薬として推奨されている。

うつ状態に対する推奨薬として、オランザピンなどの4剤をあげている。三環系抗うつ薬は躁転率が高いため使用は推奨しない。躁転率が若干少ないSSRI/SNRIに対しても、気分安定との併用なしでの単独使用は推奨しない。別表に治療ガイドラインのサマリーから薬物療法に関係した部分を示す。

*2013年5月にDSM-5が刊行された。

表1 双極性障害の治療ガイドライン 2012サマリー¹⁾

躁病エピソードの治療	維持療法(薬物療法)の治療
■最も推奨される治療 躁状態が中等度以上の場合：リチウムと非定型抗精神病薬(オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドン)の併用 躁状態が軽度の場合：リチウム ■次に推奨される治療 バルプロ酸 非定型抗精神病薬(オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドン) カルバマゼピン バルプロ酸と非定型抗精神病薬の併用 ■その他の推奨されうる治療 気分安定薬2剤以上の併用 気分安定薬と定型抗精神病薬(クロルプロマジン、スルトプリド、ハロペリドール、レボメプロマジン、チミペロン、ゾテピン)の併用 電気けいれん療法 ■推奨されない治療 ラモトリギン、トピラマート、ペラハミル など	■最も推奨される治療 リチウム ■次に推奨される治療 ラモトリギン オランザピン クエチアピン リチウムまたはバルプロ酸とクエチアピンの併用 リチウムとラモトリギンの併用 アリピプラゾール リチウムとアリピプラゾールの併用 リチウムとバルプロ酸の併用 バルプロ酸 ■その他の推奨されうる治療 カルバマゼピン リスペリドン持続性注射剤(十分な心理教育を行ってもなお服薬不遵守の患者) 上記以外の気分安定薬同士、あるいは気分安定薬と非定型抗精神病薬の組み合わせ 甲状腺ホルモン剤 ■推奨されない治療 三環系抗うつ薬の使用 抗うつ薬による単独治療 など
大うつ病エピソードの治療	
■推奨される治療 クエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギン ■その他の推奨されうる治療 リチウムとラモトリギンの併用 電気けいれん療法 ■推奨されない治療 三環系抗うつ薬の使用 抗うつ薬による単独治療 など	

表2 薬剤の保険適応の有無¹⁾ (平成24年3月31日時点で)

	躁病・躁状態	双極性うつ病	維持療法
炭酸リチウム	○	×	×
バルプロ酸	○	×	×
カルバマゼピン	○	×	×
オランザピン	○	○	×
アリピプラゾール	○	×	×
クエチアピン	×	×	×
リスペリドン	×	×	×
クロルプロマジン	○	×	×
スルトプリド	○	×	×
ハロペリドール	○	×	×
レボメプロマジン	○	×	×
チミペロン	○*	×	×
ゾテピン	×	×	×
ラモトリギン	×	×	○

*注射薬のみ

1) 日本うつ病学会治療ガイドラインⅠ. 双極性障害 2012

院内感染症

新興・再興感染症との不断の戦い

ピンポイントではたらく狭域スペクトラムの抗菌薬の開発

医療の進展にともない、感染症を取り巻く環境は大きく変わった。これまではヒトに悪さをする細菌を、強力な広域スペクトラムの抗生物質で一網打尽にすることで、多くの感染症を過去の病気としてきた。このような感染症対策をはじめとする現代医学の進展は、人生90年ともいえる超高齢社会を迎えられることに大きく寄与してきたといえよう。

しかしながら同時に、現代医学の進歩はこれまでにない管理環境下でかろうじて支えられる命を生むことになった。例えば骨髄移植など高度先進医療を受けていることで救われた患者、あるいは寝たきりになった高齢者などだ。そのような免疫能が落ちてしまった患者では、アスペルギス症などの日和見感染を起こしやすい。また若い時の感染で陳旧性肺結核となり、肺に空洞などを持っていると防御機能が十分に働かないため再び結核菌に冒されやすく、再発してしまう高齢者もめずらしくない。

感染症に対する新しい戦略が求められている。結核、マラリアなど制圧ができたと思われていた感染症が、耐性菌の増加、航空機など交通機関の発達によって、再び流行するようになった。再興感染症への対応である。あわせてエイズなどの新興感染症対策も不可欠なものとなっている。

このような変化に対応して、広域スペクトラムの薬の隙間を埋めるような、原因菌に対してだけ特異的に働く選択性の高い抗菌薬が求められるようになった。高い安全性と殺菌効果を実現するピンポイントではたらく狭域スペクトラムの抗菌薬である。

真菌症が疑われる患者に抗真菌薬を予防的に投与する

感染症対策は、次々と現れる病原菌に対して、手を打っていかなければならないという宿命がある。深在性真菌症は、真菌が肺、肝臓、腎臓など体の深部で感染を起こして発症する。免疫能の落ちた患者が罹患することが多く、診断が遅れると治療が難しくなる。

真菌は細菌に比べて増殖が遅く、培養して原因病原真菌を突き止めるのに数日から1週間かかることもめずらしくないため診断が難しい。また、真菌の細胞は、細菌よりも人間の細胞に近い。

その分、真菌だけを殺す薬を創薬することは難しくなるが、真菌の特性に合わせて、作用機序が異なる次の3タイプの抗真菌薬が主に開発されている。

①ポリエン系抗真菌薬は、真菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロールに直接結合して、細胞膜を破壊し、真菌を殺菌する。

②アゾール系抗真菌薬は、エルゴステロールの合成を阻害することで、真菌の成長を止める働きがある。

③カンディン系抗真菌薬は、ヒト細胞にはなく、真菌にはある細胞壁を構成する1,3-β-グルカンの合成を阻害する。そのため真菌の細胞壁の合成が抑えられる。

たとえば、近年開発されたカンディン系抗真菌薬は、比較的高い安全性を生かして、真菌症が疑われる発熱性好中球減少症や造血幹細胞移植患者などへ予防的に投与することができる。結果を待つ間に悪化する不利益、そして治療の遅れが致命的であることを考慮しての緊急的な投薬と考えることができる。原因菌の特性に即した抗菌薬のなせる技ともいえよう。

院内薬剤耐性感染症の第1位はMRSA

MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)感染症は、院内感染による薬剤耐性感染症の第1位を占める感染症である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)2012年によると、検査部門の集計の対象となった660医療機関すべてから薬剤耐性菌MRSAの分離が報告されている。当然、分離患者数も一番多く、検体提出患者数145万3969人の8.06%、11万7209人より分離された。

入院患者部門の集計によると、薬剤耐性菌による新規感染症発症患者数は1万7743人、このうちMRSAは1万6577人で93.4%を占めている。年齢別に見ると、70歳以上が1万1067人で66.8%に達する。疾病別では、人工呼吸器関連肺炎を含む肺炎が6197人(37.4%)、菌血症が2616人(15.8%)、皮膚・軟部組織感染症が2030人(12.2%)、手術創感染症1876人(11.3%)、尿路感染症854人(5.2%)であった。

近年、従来からの院内型MRSAばかりではなく、市中型MRSAが、わずかではあるがわが国でも認められるようになった。市中型MRSAのSCCmec遺伝子型は、院内型MRSAとは違い、主に小児や若年層の健常者が感染している。皮膚、軟部組織感染症が中心で予後も良好だが、海外では学校などでの流行が見られているので、今後の動向が注目される。

他の耐性菌と同様、MRSAの感染拡大を防ぐためには、標準予防策、接触予防策ばかりではなく、入院時に、患者の保菌の有無を積極的に確認するアクティブ・サーベイランスがますます重要なものとなっている。院内で蔓延しているMRSAは、施設ごとで異なっており、抗MRSA薬に対する感受性も違っている。最適な方法で対応するためにも、各施設が独自に感染状況を把握しておく必要がある。

MRSA感染症の新たな治療薬の誕生

抗MRSA薬は、現在4系統5製剤が承認されているが、作用機序から大きく3つに分類される。

①細菌の蛋白合成のリボゾームに働きかけ、蛋白合成を阻害する。リネゾリド(LZD)、アルベカシン(ABK)。

②細胞壁の合成を阻害する。バンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)。

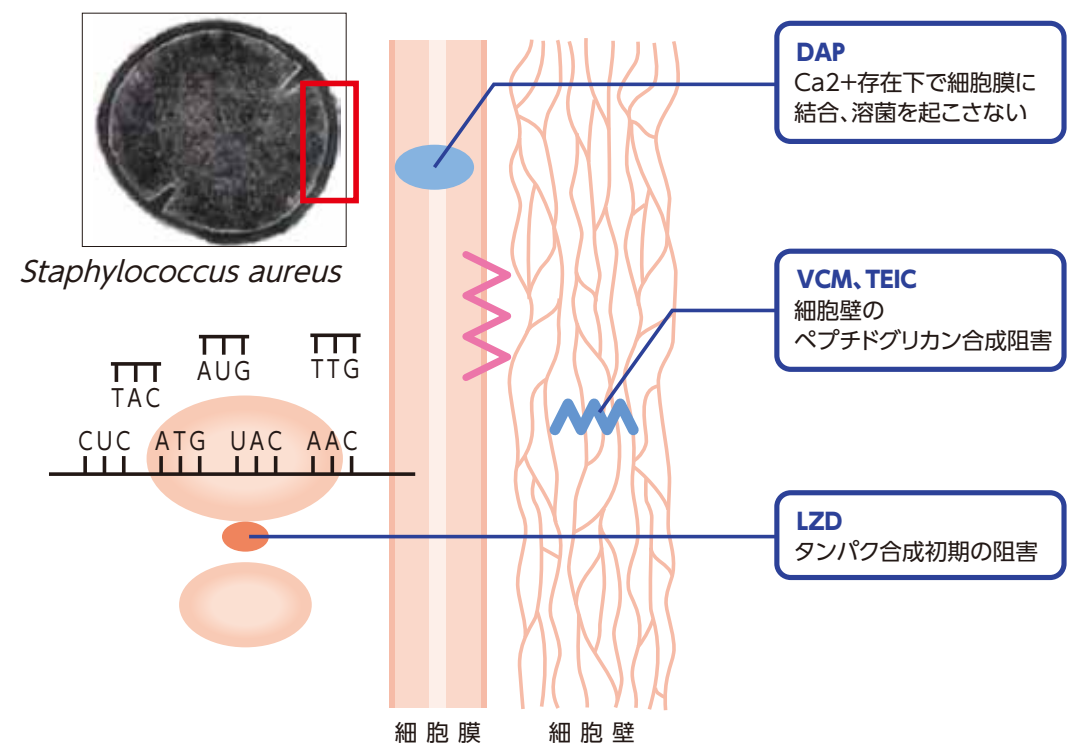
③細胞膜に穴をあけ、細胞膜内外でのイオンバランスを崩す。ダプトマイシン(DAP)。

MRSA感染症の第一選択薬は、細胞壁の合成を阻害するVCMだったが、わずかながら耐性菌が現れてしまったため、作用機序の異なる薬の開発が進められてきている。

近年開発された、新しいタイプの抗MRSA薬DAPは、海外では広くグラム陽性球菌が引き起こす疾患に対して用いられているが、わが国では抗MRSA薬に特化して用いるよう開発された。広く用いられることで、新たな耐性菌を生み出してしまうというリスクを避けるためだ。薬剤耐性菌の約90%をMRSAが占めているという現状を考え、国の薬剤耐性菌対策に呼応する形での新しい抗MRSA薬の誕生ともいえる。

抗MRSA薬の進展に合わせて、治療効果を最大に引き出すための薬物療法のあり方が模索されている。抗菌薬の開発という、感染症に対するミクロの戦い、その積み重ねが医療を一步一步進歩させている。

各抗MRSA薬の作用点と作用機序



日本で承認された新有効成分を含む薬剤一覧

2007年度から2012年度の6年間に、新有効成分を含む薬剤は日本で215製剤が承認されました。
※独立行政法人医薬品医療機器総合機構「新医薬品、新医療機器承認品目一覧」より、新有効成分含有医薬品のみを抽出して再編集(会社名は、承認時のものになります)

■2007年度 (2007年4月～2008年3月)				
番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
1	消化器官用薬	シナカルセット塩酸塩	キリンファーマ(株)	〈日〉
2		ダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)	麒麟麦酒(株)	〈日〉
3	循環器官用剤	フォンダパリヌクスナトリウム	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
4		エノキサパリンナトリウム	サノフィ・アベンティス(株)	〈欧〉
5		エゼチミブ	シェリング・プラウ(株)	〈米〉
6		エブレレノン	ファイザー(株)	〈米〉
7		トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)	旭化成ファーマ(株)	〈日〉
8	脳循環・代謝改善薬	ナラトリプタン塩酸塩	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
9	中枢神経系用薬	パレニクリン酒石酸塩	ファイザー(株)	〈米〉
10		トピラマート	協和発酵工業(株)	〈日〉
11		プロナンセリン	大日本住友製薬(株)	〈日〉
12	麻酔用薬	ロクロニウム臭化物	日本オルガノン(株)	〈欧〉
13	感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)	トラボプロスト	日本アルコン(株)	〈米〉
14	抗菌剤	シタフロキサシン水和物	第一三共製薬(株)	〈日〉
15		メシル酸ガレノキサシン	富山化学工業(株)	〈日〉
16	寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野を除く)	イミキモド	持田製薬(株)	〈日〉
17	泌尿生殖器官・肛門用薬	イミダフェナシン	杏林製薬(株)	〈日〉
18		タダラフィル	日本イーライリリー(株)	〈米〉
19		ジェノゲスト	持田製薬(株)	〈日〉
20	呼吸器官用薬	シクレソニド	帝人ファーマ(株)	〈日〉
21	代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ジェンザイム・ジャパン(株)	〈米〉
22		ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	アンジェスMG(株)	〈日〉
23		酢酸亜鉛水和物	ノーベルファーマ(株)	〈日〉
24		インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	ノボノルディスク(株)	〈欧〉
25		アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	ジェンザイム・ジャパン(株)	〈米〉
26		インスリン デテムル(遺伝子組換え)	ノボノルディスクファーマ(株)	〈欧〉
27	造影剤	ガドキセト酸ナトリウム	バイエル薬品(株)	〈欧〉
28	抗悪性腫瘍用薬	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	中外製薬(株)	〈欧〉
29		ネララビン	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
30		イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)塩化イットリウム	バイエル薬品(株)	〈欧〉
31		イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)塩化インジウム	バイエル薬品(株)	〈欧〉
32		エルロチニブ	中外製薬(株)	〈欧〉
33		ソラフェニブトシル酸塩	バイエル薬品(株)	〈欧〉
34		塩化ストロンチウム(89)	ジーイーヘルスケアリミテッド	〈米〉
35		ダルナビル エタノール付加物	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉
36		沈降新型インフルエンザワクチンH5N1	(社)北里研究所／(財)阪大微生物病研究会	〈日〉
37	血液凝固因子製剤	人血清アルブミン(遺伝子組換え)	田辺三菱製薬(株)	〈日〉

■2008年度 (2008年4月～2009年3月)				
番号	製品(販売)名	成分名	会社名	備考
1	消化器官用薬	デフェラシロクス	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
2		炭酸ランタン水和物	バイエル薬品(株)	〈欧〉
3	外用用薬等	アダパレン	ガルデルマ(株)	〈欧〉
4	循環器官用剤	一酸化窒素	アイノセラピューテックエルエルシー	〈日〉
5		イルベサルタン	塩野義製薬(株) 大日本住友製薬(株)	〈日〉
6	中枢神経系用薬	ラモトリギン	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
7	麻酔用薬	塩酸レボブピバカイン	丸石製薬(株)	〈日〉
8	感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)	タフルプロスト	参天製薬(株)	〈日〉
9		ペガブタニブナトリウム	ファイザー(株)	〈米〉
10		ラニビズマブ(遺伝子組換え)	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
11		ナルフラフィン塩酸塩	東レ(株)	〈日〉
12		リファブチン	ファイザー(株)	〈米〉
13	寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野を除く)	ファムシクロビル	旭化成ファーマ(株)	〈日〉
14	泌尿生殖器官・肛門用薬	ガニレリクス酢酸塩	日本オルガノン(株)	〈欧〉
15	呼吸器官用薬	オマリズマブ(遺伝子組換え)	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
16		モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物	シェリング・プラウ(株)	〈米〉
17		ビルフェニドン	塩野義製薬(株)	〈日〉
18	感覚器官用薬(炎症性疾患)	アダリムマブ(遺伝子組換え)	アボットジャパン(株)	〈米〉
19	代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	ジアゾキシド	シェリング・プラウ(株)	〈米〉
20		ミノドロン酸水和物	小野薬品工業(株) アステラス製薬(株)	〈日〉

番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
21	造影剤	ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)	佐藤製薬(株)	〈日〉
22	抗悪性腫瘍用薬	セツキシマブ(遺伝子組換え)	メルク(株)	〈欧〉
23		サリドマイド	藤本製薬(株)	〈日〉
24		スニチニブリンゴ酸塩	ファイザー(株)	〈米〉
25		ダサチニブ水和物	ブリストル・マイヤーズ(株)	〈米〉
26		ニロチニブ塩酸塩水和物	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
27	HIV感染症治療薬	ラルテグラビルカリウム	萬有製薬(株)	〈米〉
28		エトラビルン	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉
29		マラビロク	ファイザー(株)	〈米〉
30	ワクチン	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	(財)阪大微生物病研究会／ (財)化学及血清療法研究所	〈日〉
31	血液凝固因子製剤	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サノフィ・アベンティス(株)	〈欧〉

■2009年度 (2009年4月～2010年3月)				
番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
1	消化器官用薬	パロノセトロン塩酸塩	大鵬薬品工業(株)	〈日〉
2		アプレピタント	小野薬品工業(株)	〈日〉
3		アリスキレンフマル酸塩	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
4	中枢神経系用薬	クロザピン	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
5		デュロキセチン塩酸塩	塩野義製薬(株)	〈日〉
6		アトモキセチン塩酸塩	日本イーライリリー(株)	〈米〉
7		ミルタザピン	シェリング・プラウ(株) 明治製薬(株)	〈米〉
8	感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)	スガマデクスナトリウム	シェリング・プラウ(株)	〈米〉
9		ビマトプロスト	千寿製薬(株)	〈日〉
10	抗菌剤	テビベネム ピボキシル	明治製薬(株)	〈日〉
11	寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野を除く)	ペラミビル水和物	塩野義製薬(株)	〈日〉
12	泌尿生殖器官・肛門用薬	デュタステリド	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
13	呼吸器官用薬	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
14	アレルギー用薬(内服のみ)	デキサメタゾンシベシル酸エステル	日本新薬(株)	〈日〉
15	代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	インスリン グルリジン(遺伝子組換え)	サノフィ・アベンティス(株)	〈欧〉
16		ビルダグリブチン	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
17		シタグリプチンリン酸塩水和物	萬有製薬(株)	〈米〉
18		リラグルチド(遺伝子組換え)	ノボノルディスクファーマ(株)	〈欧〉
19		ラパチニブトシル酸塩水和物	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
20	抗悪性腫瘍用薬	ミリプラチン水和物	大日本住友製薬(株)	〈日〉
21		ラスブリカーゼ(遺伝子組換え)	サノフィ・アベンティス(株)	〈欧〉
22	ワクチン	不活化スプリットA型インフルエンザウイルス (A／California／7／2009(H1N1))	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
23		HPV－16 L1 VLP及びHPV－18 L1 VLP	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
24		肺炎球菌莢膜ポリサッカライド(血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F)－CRM197結合体	ワイス(株)	〈米〉
25		新型インフルエンザウイルスA／カリフォルニア／7／2009(H1N1)株様の表面抗原	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
26	血液凝固因子製剤	ノナコグアルファ(遺伝子組換え)	ワイス(株)	〈米〉

■2010年度 (2010年4月～2011年3月)				
番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
1	消化器官用薬	エクリズマブ(遺伝子組換え)	アレクシオンファーマ(株)	〈米〉
2		ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	日本メジフィジックス(株)	〈米〉
3		アンプリセンタン	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
4		トルバパタン	大塚製薬(株)	〈日〉
5		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	〈欧〉
6		エルトロンボパブ オラミン	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
7		ロミプロスチム	協和発酵キリン(株)	〈日〉
8	アルツハイマー病薬	メマンチン塩酸塩	第一三共(株)	〈日〉
9		ガラントミン臭化水素酸塩	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉
10	中枢神経系用薬	レベチラセタム	ユーシービー・ジャパン(株)	〈欧〉
11		バリペリドン	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉
12		B型ボツリヌス毒素	エーザイ(株)	〈日〉
13		プレガバリン	ファイザー(株)	〈米〉
14		ラメルテオン	武田薬品工業(株)	〈日〉

日本で承認された新有効成分を含む薬剤一覧（続き）

番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
15	麻薬	ブプレノルフィン	ムンディーファーマ(株)	〈米〉
16	泌尿生殖器官・肛門用薬	ドロスピレノン／エチニルエストラジオールベータデクス	バイエル薬品(株)	〈欧〉
17	アレルギー用薬(内服のみ)	レボセチリジン塩酸塩	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉
18	感覚器官用薬(炎症性疾患)	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	第一三共(株)	〈日〉
19		アバタセプト(遺伝子組換え)	ブリストル・マイヤーズ(株)	〈米〉
20		ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体	ジェンザイム・ジャパン(株)	〈米〉
21		ジクアホソルナトリウム	参天製薬(株)	〈日〉
22		ウステキヌマブ(遺伝子組換え)	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉
23		ネバフェナク	日本アルコン(株)	〈米〉
24	代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	エルデカルシトール	中外製薬(株)	〈欧〉
25		レパグリニド	大日本住友製薬(株)	〈日〉
26		アログリプチン安息香酸塩	武田薬品工業(株)	〈日〉
27		ヒトインスリン(遺伝子組換え)	ノボノルディスクファーマ(株)	〈欧〉
28		エキセナチド	日本イーライリリー(株)	〈米〉
29		バゼドキシフェン酢酸塩	ファイザー(株)	〈米〉
30		フェブキシナタット	帝人ファーマ(株)	〈日〉
31		テリパチラド(遺伝子組換え)	日本イーライリリー(株)	〈米〉
32	抗悪性腫瘍用薬	テムシロリムス	ファイザー(株)	〈米〉
33		ベンダムスチン塩酸塩	シンバイオ製薬(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
34		アザンチジン	日本新薬(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
35		パニツムマブ(遺伝子組換え)	武田薬品工業(株)	〈日〉
36		レナリドミド水和物	セルジーン(株)	〈米〉希少疾病用医薬品
37	ワクチン	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	(財)化学及血清療法研究所	〈日〉迅速審査
38		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	学校法人北里研究所	〈日〉
39		不活化インフルエンザウイルス	(財)化学及血清療法研究所	〈日〉希少疾病用医薬品

■2011年度 (2011年4月～2012年3月)

番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
1	消化器官用薬	ビキサロマー	アステラス製薬(株)	〈日〉
2		ペンテ酸カルシウムミナトリウム ペンテ酸亜鉛ミナトリウム	日本メジフィジックス(株)	〈米〉迅速審査品目
3		エソメプラゾールマグネシウム水和物	アストラゼネカ(株)	〈欧〉
4		ホスアプレピタントメグルミン	小野薬品工業(株)	〈日〉
5		エポエチンベータベゴル(遺伝子組換え)	中外製薬(株)	〈欧〉
6		パנקレリパーゼ	アボット製薬(株)	〈米〉
7		アジルサルタン	武田薬品工業(株)	〈日〉
8		リパーロキサパン	バイエル薬品(株)	〈欧〉
9		エドキサバントシル酸塩水和物	第一三共(株)	〈日〉
10	抗パーキンソン病薬	アボモルヒネ塩酸塩水和物	協和発酵キリン(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
11	アルツハイマー病薬	リバスチグミン	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
12	中枢神経系用薬	フィンゴリモド塩酸塩	田辺三菱製薬(株)	〈日〉
13		ホスフェニトインナトリウム水和物	ノーベルファーマ(株)	〈日〉
14		エスゾピクロン	エーザイ(株)	〈日〉
15		エスシタロプラムシュウ酸塩	持田製薬(株)	〈日〉
16		ガバベンチンエナカルビル	アステラス製薬(株)	〈日〉
17	麻酔用薬	デスフルラン	バクスター(株)	〈米〉
18	感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)	プリモニジン酒石酸塩	千寿製薬(株)	〈日〉
19	麻薬	プロピトカイン	佐藤製薬(株)	〈日〉
20	抗菌剤	カスポファンギン酢酸塩	MSD(株)	〈米〉
21		ダブトマイシン	MSD(株)	〈米〉
22		アトパコン	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉優先審査品目
23	寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野を除く)	テラプレビル	田辺三菱製薬(株)	〈日〉優先審査品目
24	泌尿生殖器官・肛門用薬	ミラベグロン	アステラス製薬(株)	〈日〉
25	呼吸器官用薬	インダカテロールマレイン酸塩	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
26		ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	中外製薬(株)	〈欧〉希少疾病用医薬品
27	感覚器官用薬(炎症性疾患)	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
28		ゴリムマブ(遺伝子組換え)	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉
29	代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	リナグリプチン	日本ベーリンガー・インゲルハイム(株)	〈欧〉
30		ミグルスタット	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン(株)	〈欧〉希少疾病用医薬品
31		インスリン デテムル(遺伝子組換え)	ノボ ノルディスク ファーマ(株)	〈欧〉

番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
32	抗悪性腫瘍用薬	クリゾチニブ	ファイザー(株)	〈米〉希少疾病用医薬品
33		ボリノスタット	MSD(株)	〈米〉
34		エリ布林メシル酸塩	エーザイ(株)	〈日〉優先審査品目
35		フルベストラント	アストラゼネカ(株)	〈欧〉
36		モガムリズマブ(遺伝子組換え)	協和発酵キリン(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
37		テノスマブ(遺伝子組換え)	第一三共(株)	〈日〉
38	ワクチン	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)	MSD(株)	〈米〉
39		5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	MSD(株)	〈米〉
40		経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉

■2012年度 (2012年4月～2013年3月)

番号	疾患領域	成分名	会社名	備考
1	消化器官用薬	アコチアミド塩酸塩水和物	ゼリア新薬工業(株)	〈日〉
2		ルビプロストン	(株)スキャンボファーマ	〈米〉
3	循環器官用剤	ボセンタン水和物	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン(株)	〈欧〉希少疾病用医薬品
4		オメガ-3脂肪酸エチル	武田薬品工業(株)	〈日〉
5	抗パーキンソン病薬	ロチゴチン	大塚製薬(株)	〈日〉
6		イストラデフェリン	協和発酵キリン(株)	〈日〉
7	脳循環・代謝改善薬	アピキサパン	ブリストル・マイヤーズ(株)	〈米〉
8	中枢神経系用薬	ルフィナミド	エーザイ(株)	〈日〉
9		テトラベナジン	アルフレッサファーマ(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
10		スチリペンタール	Meiji Seikaファルマ(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
11		アカンプロサートカルシウム	日本新薬(株)	〈日〉
12	感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	バイエル薬品(株)	〈欧〉
13	麻薬	メサドン塩酸塩	帝國製薬(株)	〈日〉
14	抗菌剤	チゲサイクリン	ファイザー(株)	〈米〉優先審査品目
15	寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野を除く)	パロモマイシン硫酸塩	ファイザー(株)	〈米〉
16	泌尿生殖器官・肛門用薬	フェソテロジンフマル酸塩	ファイザー(株)	〈米〉
17	医療用配合剤	ヒドロキシエチルデンプン	フレゼニウスカービジャパン(株)	〈欧〉
18	呼吸器官用薬	グリコピロニウム臭化物	ノバルティスファーマ(株)	〈欧〉
19	感覚器官用薬(炎症性疾患)	イグラチモド	富山化学工業(株)	〈日〉
20		セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)	ユーシービー・ジャパン(株)	〈欧〉
21		トファシチニブクエン酸塩	ファイザー(株)	〈米〉
22	ホルモン剤	ランレオチド酢酸塩	帝人ファーマ(株)	〈日〉
23	代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	サキサグリプチン水和物	大塚製薬(株)	〈日〉
24		アナグリプチン	(株)三和化学研究所	〈日〉
25		テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	田辺三菱製薬(株)	〈日〉
26		レボカルニチン	大塚製薬(株)	〈日〉
27		フェニル酪酸ナトリウム	シミックホールディングス(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
28		メトトレプチン(遺伝子組み換え)	塩野義製薬(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
29	造影剤	アミノレプリン酸塩酸塩	ノーベルファーマ(株)／SBIファーマ(株)	〈日〉
30	抗悪性腫瘍用薬	オファツムマブ(遺伝子組換え)	グラクソ・スミスクライン(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
31		アキシチニブ	ファイザー(株)	〈米〉
32		パソパニブ塩酸塩	グラクソ・スミスクライン(株)	〈欧〉希少疾病用医薬品
33		クロファラビン	ジェンザイム・ジャパン(株)	〈米〉希少疾病用医薬品
34		カルムスチン	ノーベルファーマ(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
35		デガレリクス酢酸塩	アステラス製薬(株)	〈日〉
36		レゴラフェニブ水和物	バイエル薬品(株)	〈欧〉優先審査品目
37	HIV感染症治療薬	リルピビルン塩酸塩	ヤンセンファーマ(株)	〈米〉希少疾病用医薬品
38		エルビテグラビル／コピシスタット／エムトリンシタピン／テノホビルジノプロキシルフマル酸塩	日本たばこ産業(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
39	ワクチン	不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)	サノフィパスツール(株)	〈欧〉迅速審査品目
40		沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)	デンカ生研(株)	〈日〉希少疾病用医薬品
41		沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン	(財)阪大微生物病研究会／(財)化学及血清療法研究所	〈日〉
42	血液凝固因子製剤	ヘミン	シミックホールディングス(株)	〈日〉希少疾病用医薬品

2013年9月1日発行
発行所：米国研究製薬工業協会
Pharmaceutical Research and Manufacturers of America(PhRMA)
東京都港区虎ノ門3-7-8 ランディック第2虎の門ビル



米国研究製薬工業協会

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

www.phrma-jp.org