

画期的新薬が市場トレンドを変える

◆抗ウイルス薬の改良により、根絶も視野に入ったC型肝炎とエイズ

これまで多くの医薬品が開発され登場してきたが、感染症治療薬など一部の医薬品を除いて、病気自体を無くしたり、激減させたわけではない。例えば、高脂血症治療薬は、次々と優れた改良新薬が登場したが、高脂血症患者数は大きく減少していない。高脂血症の原因に対する根本治療ではないためである。

一方、感染症においては、優れた治療薬が、疾病構造自体に影響を与えている。例えば、C型肝炎とHIV感染症（エイズ）は、それぞれHCVとHIVというウイルスによって引き起こされ、治療薬の登場以前は死に直結する感染症であった。

一つの治療薬というより、連綿と改良が続けられた抗ウイルス薬により、今では、どちらの疾患も脅威とはなっておらず、根絶も視野に入るようになった（表1）。WHOは、2030年までに新規のHCV感染を90%減少させ、HCV関連死亡を65%減少させることができるとしている。また、国連合同エイズ計画（UNAIDS）は、世界が協力すれば、30年までに「エイズを終結できる」としている。エイズでの死者数は、04年の63万人をピークに減少を続け、21年には69%減少に達している。一方で、次々と新しい治療薬が開発され、古い薬を淘汰していった。いくつかの治療薬は承認から10年も持たずに販売終了となっている。今後、患者数の減少とともに医薬品を含めた関連市場も縮小していくだろう。

表1 医薬品の進歩により脅威では無くなりつつあるC型肝炎とAIDS

| 疾患名 | 疾患の原因の経過 | 現在の状況 |
|--------------|--|---|
| HCV感染症（C型肝炎） | C型肝炎ウイルス（HCV）によって引き起こされる。感染すると、約7割が慢性肝炎となり、肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する。 | 15年以降に開発、改良された一連の抗ウイルス薬により、99%以上のウイルスが除去可能となっている。 |
| HIV感染症（AIDS） | ヒト免疫不全ウイルス（HIV）によって引き起こされる。感染すると、無症候期を経て、後天性免疫不全症候群（AIDS）に進展する。 | 1990年代より、連綿と改良が続けられた抗ウイルス薬により、2010年代半ばには、HIVに感染しても、AIDSの発症を防止できるようになっている。 |

（各種資料を元に ARC 作成）

◆病気を根治する遺伝子治療薬が次々と登場

20年代から、さまざまな技術を用いて遺伝子を改変する遺伝子治療薬が登場し、23年にいくつかの画期的な治療薬が登場した（表2）。これらは、継続的な治療を必要としていた遺伝疾患を、理論上一回の投薬で根治を可能にした（登場か

ら時間が経過していないため、生涯投薬治療を必要としないかを検証中)。

表2 遺伝疾患を根治する主な遺伝子治療薬

| 疾患名 | 治療薬 | 承認年 | | 従来の治療法 | 影響を受ける市場 |
|------------------|----------------------------|-----|------|--------------|---------------|
| | | 日本 | 米国 | | |
| 鎌状赤血球症 | exagamglogene autotemcel | 未承認 | 申請中 | 輸血、対症療法、骨髄移植 | 血液、医薬品 |
| | lovotibeglogene autotemcel | 未承認 | 申請中 | | |
| βサラセミア | betibeglogene autotemcel | 未承認 | 2022 | 輸血、対症療法、骨髄移植 | 血液、医薬品 |
| 血友病A(第Ⅷ因子の欠損・異常) | valoctocogene roxaparvovec | 未承認 | 2023 | 血液製剤、バイオ医薬品 | 血液製剤、バイオ医薬品産業 |
| 血友病B(第Ⅸ因子の欠損・異常) | etranacogene dezaparvovec | 未承認 | 2022 | 血液製剤、バイオ医薬品 | 血液製剤、バイオ医薬品産業 |

(各種資料を元に ARC 作成)

鎌状赤血球症は、赤血球の形状が鎌状になり酸素運搬機能が低下して起こる遺伝性の貧血症である。ヘモグロビン遺伝子の異常によって生じ、黒人に多い疾患である。世界の患者数約1億人、米国に約10万人存在する。βサラセミアも、ヘモグロビン遺伝子の異常によって生じる疾患で、貧血が生じ、異常赤血球の破壊（溶血）により臓器障害が生じる。地中海沿岸や南アジア住民に多い疾患である。どちらの疾患も根治することが困難な遺伝疾患であり、治療手段が輸血や対症療法に限られていた。

血友病は、出血を止めるための血液凝固因子が遺伝的に欠損、あるいは機能が低下し、出血しやすくなる疾患であり、血友病A（第Ⅷ因子の欠損・異常）と血友病B（第Ⅸ因子の欠損・異常）が存在する。血友病患者は、世界に約21万人、日本に約7,000人存在する。治療法としては、血液から調製した血しょう分画製剤、あるいは遺伝子組み換え技術を用いたバイオ医薬品（遺伝子組み換え第Ⅷ因子や遺伝子組み換え第Ⅸ因子）が開発されて使用されてきた。遺伝子治療薬は、これらの血液製剤やバイオ医薬品を不要にする。一方、遺伝子異常を持って生まれてくる子供は一定数存在する。子孫にも影響を与える、受精卵に対する遺伝子操作が認められない限り、遺伝子治療薬の市場は無くならない。

◆慢性腎臓疾患や心不全への高い効果が確認された糖尿病治療薬SGLT2阻害剤

SGLT2（ナトリウム・グルコース共輸送体2）阻害剤は、尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害し、グルコースを尿に排泄させることで血糖値を下げる糖尿病治療薬である。12年にダパグリフロジンが欧州で最初に承認され、その後多くの同効薬が登場している。

SGLT2阻害剤の臨床試験中に、腎臓や心臓に対する高い保護効果があることが判明した。意外なことに、糖尿病を伴っていない、慢性腎不全や慢性心不全にも有効であり、21年には効能が追加された（表3）。

表3 慢性腎不全や慢性心不全への適用が広がったSGLT2阻害剤

| 一般名称 | 商品名(日本) | 日本における承認年月 | | | 米国における承認年月日 | | |
|-----------|---------|------------|-------|-------------|-------------|-------|-------|
| | | 糖尿病 | 慢性心不全 | 慢性腎不全 | 糖尿病 | 慢性心不全 | 慢性腎不全 |
| ダバグリフロジン | フォシーガ | 2014年 | 2020年 | 2021年 | 2014年 | 2020年 | 2021年 |
| エンバグリフロジン | ジャディアンス | 2014年 | 2021年 | 承認申請(2023年) | 2014年 | 2022年 | 2023年 |

(各種資料を元に ARC 作成)

慢性心不全は5年生存率が約50%と予後不良の進行性心疾患であり、世界に6,400万人（うち日本約120万人）の患者が存在する。心臓の機能が徐々に低下し、十分な量の血液を送り出せなくなり、全身の症状が悪化する。これまで、あまり有効な治療薬がなかった。SGLT2阻害剤は、糖尿病の有無に関わらず、慢性心不全に対して従来の治療薬では見られない高いレベルの効果を示した。23年には、日本循環器学会・日本心不全学会は合同で、慢性心不全に対する治療薬としてSGLT2阻害剤の使用を強く推奨するに至っている。

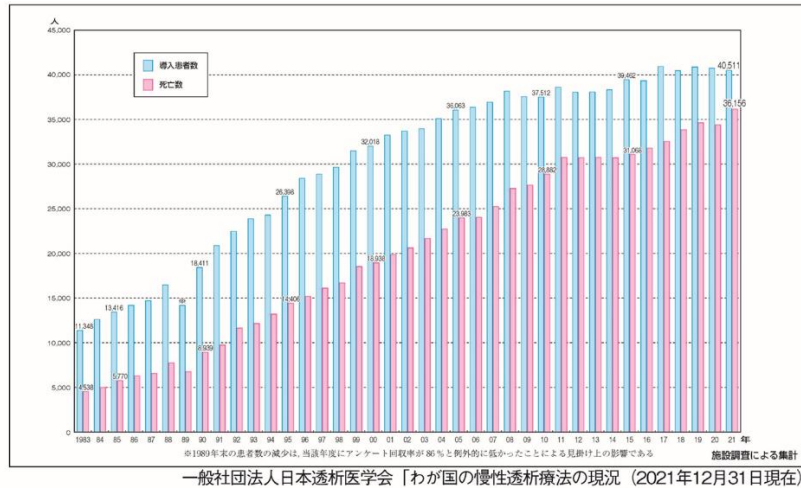
慢性腎不全は、様々な原因により、腎機能が徐々に低下する疾患で、腎機能が極度に低下すると血液透析が必要となる。腎臓の負担を下げ、腎機能の低下を遅らせるための降圧剤や利尿剤が使われていたが、これまで有効な治療法がなかった。SGLT2阻害剤は、糖尿病性腎症だけでなく、非糖尿病性の慢性腎不全にも高い効果を示した。22年、日本腎臓学会は慢性腎不全に対する治療薬としてSGLT2阻害剤の使用を強く推奨している。なお、SGLT2阻害剤が慢性心不全や慢性腎不全に対して高い効果を示す機序はよくわかっていない。

◆透析の新規導入患者の増加が頭打ちに

現在、日本の透析患者数は約35万人、毎年約4万人が新規に透析を導入している。18年頃より、高齢者の増加にも関わらず、新規導入患者は頭打ちとなっている（図1）。また、透析導入の原因の約4割を占める糖尿病性腎症の割合は、10年頃をピークに減少傾向にある。糖尿病に対する啓発活動やSGLT2阻害剤をはじめとする様々な新しい糖尿病治療薬の登場により、糖尿病の重症化が抑制された

めと考えられている。今後、慢性腎不全に対して高い効果を示すSGLT2阻害剤の普及により、新規透析導入患者は減少していくと考えられる。

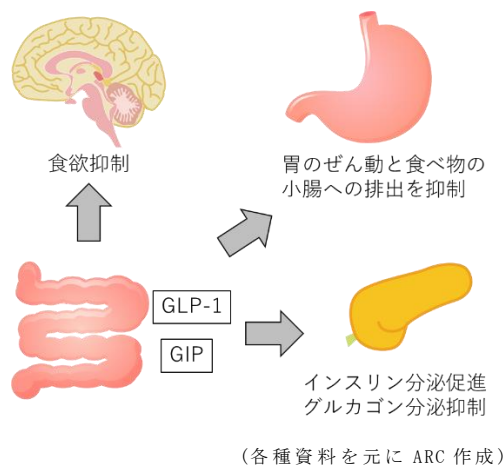
図1 日本の透析新規導入患者数の推移



◆糖尿病治療薬として開発されたインクレチン受容体作動薬

GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）とGIP（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）は、いずれも腸細胞から分泌されるインクレチンと呼ばれる生体ホルモンである。食べ物の摂取に反応して、膵臓のβ細胞にインスリン分泌を促すことにより血糖値を下げる効果などがある（図2）。

図2 インクレチンの作用



インクレチンはDPP-4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）と呼ばれる酵素により、速やかに分解されるため、その血中半減期は約2分と短い。そのためDPP-4を阻害し、体内での持続時間を長くする薬剤（DPP4阻害剤）が、糖尿病治療薬とし

て実用化されている。

GLP-1とGIPは、半減期が極めて短いため、そのものを医薬品として使用することが難しく、構成するアミノ酸の一部を変えた類縁体（アナログ）が受容体作動薬として開発された（表4）。GLP-1受容体作動薬セマグルチドは、17年に米国で、18年に日本で糖尿病治療薬として承認された（商品名オゼンピック）。チルゼパチドは、GLP-1受容体とGIP受容体の両方に対する作動薬である。22年に米国で、23年に日本で糖尿病治療薬として承認された（商品名マンジャロ）。

◆インクレチン受容体作動薬の驚異的な減量効果

インクレチンには食欲抑制作用（図2）がある。セマグルチドは、従来の食欲抑制薬をはるかに超える減量効果があることが臨床試験で明らかとなり、21年に米国で、23年に日本で、肥満症治療薬（商品名ウゴービ）として承認された。セマグルチドは、肥満症患者を対象にした臨床試験で、週1回・2.4mgの投与で、68週時点の体重が平均で15.6%減少した（運動療法のみ偽薬が2.8%の減少）。5%以上の体重減少が認められた者の割合も86.4%に達している。

チルゼパチドの減量効果は、セマグルチドをさらに上回る。週1回・15mgの投与で、72週の時点での体重が平均で20.9%減少した（運動療法のみ偽薬が3.1%の減少）。5%以上の体重減少が認められた者の割合が91%に達している。

また、セマグルチドには、心臓に対する高い保護効果があり、20年に米国で心血管疾患に対する治療薬として承認されており、心不全に対する効果も臨床試験で確認されている（表4）。

表4 肥満症や心血管疾患への適用が広がったインクレチン受容体作動薬

| 一般名称 | 作用機構 | 商品名(日本) | 日本における承認年 | | 米国における承認年 | | | 腎不全・心不全など |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------------------|---------------|----------------|-----------|
| | | | 糖尿病 | 肥満症 | 糖尿病 | 肥満症 | 心血管疾患 | |
| セマグルチド (semaglutide) | GLP-1受容体 作動薬 | オゼンピック(注射剤) リベルサス(経口剤) ウゴービ | 2018年(オゼンピック) 2020年(リベルサス) | 2023年(ウゴービ) | 2017年(Ozempic) 2019年(Rybelsus) | 2021年(Wegovy) | 2020年(Ozempic) | 治験中 |
| チルゼパチド (tirzepatide) | GLP-1/GIP受容体 2重作動薬 | マンジャロ | 2023年 | 未承認 | 2022年 | 未承認 | 未承認 | 治験中 |

(各種資料を元に ARC 作成)

両薬とも副作用として消化器症状があるが、重篤な副作用は少なく、総じて安全な薬である。セマグルチドやチルゼパチドの優れた薬効（減量効果や心臓保護作用など）から、製薬企業各社は、同効薬の開発を急いでいる。

◆インクレチン受容体作動薬の驚異的な薬効が社会問題を引き起こす

インクレチン受容体作動薬には、心臓に対する保護作用があることから、SGLT2阻害剤と同様に、心不全の治療に用いられていくことになると思われる。心不全自体は、加齢疾患であるため、インクレチン受容体作動薬やSGLT2阻害剤の登場で、患者数が大きく減少するとは考えにくいですが、今後高齢化に伴って生じると危惧されていた心不全患者の急激な増加（心不全パンデミック）を抑制できるかもしれない。

また、これまでの肥満症治療薬は、覚せい剤に近い成分で、副作用の懸念のある物しか存在せず、高度な肥満患者に使用が限定されていた（米国では承認取り消し）。実質上、使用可能な抗肥満薬（食欲抑制剤）は存在しなかった。

セマグルチドとチルゼパチドは、強力な減量効果があるため、いわゆるやせ薬としての美容目的での使用（適応外使用や個人輸入など）が急速に広まっている。結果、品不足が生じ、必要とする患者に行きわたらないなど、社会問題となっている。また、高額な医薬品（米国で月千～2千ドル）であることから医療財政に対する懸念も強い（日本では薬価未収載）。加えて、両薬とも長期的な使用に対する評価（有効性の持続や副作用）は定まっていない。

各製薬企業は改良薬の開発を行っており、より使用しやすい経口薬も登場していくだろう。また、現状では医師の診療が必要な処方薬であるが、将来的には後発薬の登場やドラッグストアで買える一般薬化もあるだろう。

◆ダイエット市場にも大きな変化が生じる可能性

世界の減量・ダイエット市場は、22年に30兆円に達し、今後も高い成長が見込まれている。低カロリー食品・飲料、フィットネスジムなどが主たる市場を形成している。市場の大きさと成長性は、いかに減量が困難であるかも示している。インクレチン受容体作動薬の登場と普及は、減量・ダイエット市場の成長性に影響を与える可能性が高い。

食物を多量に摂取して運動で消費するのではなく、食欲を抑制すれば、少量の食料で足りるようになる。その意味では地球環境にやさしいといえる。今後、食欲抑制薬が普及することで、世界の食糧事情や食習慣に影響を与えることもあながち荒唐無稽といえないかもしれない。

【毛利光伸】