

## 基本情報



# 基本情報

## 医薬品の基礎情報

### 医薬品の創薬研究

#### 研究開発の目的

新薬を創出するために、ターゲットとなる標的分子の探索から医薬品候補を創出する活動が「創薬研究」です。中外製薬では、アンメットメディカルニーズ\*に添えていくために、ファーストインクラス\*、ベストインクラス\*となりうる革新的な新薬の連続的な創製を目指しています。通常ではこれら一連の前臨床活動に5～8年を要するといわれています。中外製薬では、独自の創薬技術やAI技術などの研究基盤、アカデミアなどの外部ネットワーク、およびロシュ・グループの持つインフラを活用することで、効率的な研究活動を行っています。

#### アンメットメディカルニーズ

いまだに有効な治療方法がなく、十分に満たされていない医療ニーズ。

#### ファーストインクラス

新規性・有用性が高く、これまでの治療体系を大幅に変えうる独創的な医薬品。

#### ベストインクラス

同じ分子を標的にするなど、同一カテゴリーの既存薬に対して明確な優位性を持つ医薬品。

### 創薬モダリティ

モダリティとは医薬品の物質的な種別を意味します。1990年頃までは、低分子医薬品がモダリティの中心でしたが、現在は選択肢が増えています。新しいモダリティは有効な治療法のない病気に対する新たなアプローチを可能にするもので、中外製薬は世界トップレベルの抗体医薬品\*と低分子医薬品\*に加え、中分子医薬品\*という3つ目のモダリティ確立に注力しています。

#### 抗体医薬品

バイオ医薬品（遺伝子組換えなどのバイオテクノロジーを駆使して創製された医薬品）の一種。抗体を人工的に作り、病気の予防や治療に利用する医薬品。抗体医薬品は病気の原因となる特定の分子（抗原）のみに作用するようにデザインされているため、高い治療効果と副作用の軽減が期待できる。

#### 低分子医薬品

分子量が500以下と小さく、化学合成でつくられる医薬品。

#### 中分子医薬品

抗体や低分子ではアプローチが困難である細胞内タフターゲットを標的とする新たな治療手段として期待されている。

### 医薬品の臨床開発

#### 臨床開発の基本的なフロー

臨床開発では、研究段階で得られたエビデンスをもとに、医薬品候補の有効性と安全性\*を検証するため、最新の科学に基づいた最適な臨床試験\*を実施し、医薬品の承認に必要なデータを取得します。中外製薬では、ロシュ・グループ主導のグローバル開発（国際共同治験）に国内から参加することで、効率的かつ迅速な開発を実現しています。

#### PoC/early PoC

研究段階で構想した薬効がヒトでも有効性を持つことの確認をProof of Conceptと呼ぶ。early PoCは「限られた例数で、安全性に加え、有効性の兆候または薬理作用が確認されること」を意味する。

#### 臨床試験

ヒトを対象として、医薬品の安全性や有効性などを確認するために行う試験のこと。このうち、承認申請のために行う試験は治験と呼ばれる。

第Ⅰ相（フェーズⅠ）：同意を得た少数の健康人志願者（領域・疾患によっては患者さん）を対象に、安全性および体内動態の確認を行う。

第Ⅱ相（フェーズⅡ）：同意を得た少数の患者さんを対象に、有効で安全な投与量や投与方法などを確認する。

第Ⅲ相（フェーズⅢ）：同意を得た多数の患者さんを対象に、既存薬などと比較して新薬の有効性と安全性を検証する。

第Ⅳ相（フェーズⅣ）：製造販売後臨床試験。第Ⅲ相よりもさらに多数の患者さんを対象に、適応症に対する治療効果や安全性などの調査を行う。

### 承認申請

各種試験で有効性と安全性が確認された新薬候補について、製造販売承認を取得するために製薬会社は規制当局に対し承認申請を行います。日本においては、医薬品医療機器総合機構（PMDA）や、学識経験者などで構成される薬事・食品衛生審議会での審査を経て、医薬品として適していると評価されると厚生労働大臣から承認され、製造・販売することができます。また、早期の実用化を目的とし、一定の要件を満たす画期的な新薬等に対しては薬事承認に関する相談・審査で優先的な取扱いを受けられる制度\*が存在します。

#### Breakthrough Therapy指定

米国食品医薬品局（FDA）が指定するもので、重篤または致命的な疾患や症状を治療する薬の開発および審査を促進することを目的としている。指定を受けるには高い革新性が求められるが、優先審査などにより開発期間の短縮化が図られるなど患者さんにいち早く薬を届けるためにも大きな価値がある。中外製薬では、自社創製品のうち5品目、8プロジェクト（2021年2月4日時点）について指定を受けており、創薬力の高さの証左となっている。

### 医薬品のライフサイクルマネジメント

#### 基本的なライフサイクルマネジメント体制

中外製薬では、製品ごとに顧客ニーズや製品育成の視点を臨床開発の早期から取り入れ、発売を経て製品が成熟化してライフサイクルを終えるまで一貫したライフサイクルマネジメント（LCM）体制を取っています。製品が潜在的に持つ価値を最大化するために、開発期間の短縮化、売上の拡大、製品寿命の延長、適応拡大申請\*、適切な経費管理、および特許戦略などを行います。

#### 適応拡大（適応追加）

既に承認されている医薬品について、新たな適応症が加わること。

### 医薬品の特許について

医薬品にとって特許の価値は極めて高く、薬事制度と組み合わせられることにより、他業種と比較すると少ない件数の特許で製品

## 基本情報

保護を図っています。特許の権利期間は出願から通常20年となっていますが、医薬品は研究開発期間が長期にわたることから、国によっては最大5年間の特許権延長が考慮されます。特許権の存続期間においては、ジェネリック医薬品の上市ができないため、適応追加や用法・用量追加等に対応する特許を確保していくことは、LCMにおける重要な戦略の一つとなっています。

## 国内医薬品市場の概観と薬価について

### 国民医療費の動向

日本の国民医療費は、制度改革などを行わなければ毎年約2～4%程度ずつ伸びる傾向にあります。2019年度の実績\*1は43兆6,000億円（前年度比1.0兆円、2.4%増）でした。なかでも高齢者の医療費の伸びが著しく、今後、さらに高齢化率が高まる中で、効率的な管理が重要な課題となっています。

\*1 出典：厚生労働省「令和元年度 医療費の動向」

### 後発医薬品の使用促進

患者さんの費用負担の軽減と医療保険財政の改善を主眼として、国は後発医薬品（ジェネリック医薬品）の普及を図っています。2007年発表の「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」をきっかけに各種の施策が進められ、2013年4月には新たに「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定されました。2017年6月の閣議決定では、後発医薬品の数量シェアを2020年9月までに80%とする具体的な達成時期が定められ、2020年9月時点のシェアは約78.3%\*2でした。この結果も踏まえ、

後発品使用促進に関する新たな目標の検討が進められています。一方、バイオ後続品（バイオシミラー）については、成分数ベースで2010年7月時点と比較して2023年度末までに品目数の倍増を目指すことになりました\*3。

\*2 令和2年薬価調査の速報値

\*3 新経済・財政再生計画改革工程表2020

### 薬価改定

医療保険制度を利用して処方される医薬品（医療用医薬品）の公定価格を市場実勢価格に近づけるために、厚生労働省は2年に一度、医療用医薬品の一定期間の取引について価格と量を調査し、薬価を見直します。

一方で、市場実勢価格が低下しても、最大2年間薬価が維持される現状が国民負担の増大を招いているとして、薬価改定が通常ない年（中間年）にも、薬価調査・薬価改定を行うことが2018年度薬価制度抜本改革で決定され、その具体的な内容について検討が進められてきました。

2021年度は中間年の薬価改定が行われる初年度に当たり、国民負担を広く軽減する観点から対象品目の範囲を市場平均乖離率の0.625倍（乖離率5%）を超える品目とし、さらに新型コロナウイルス感染症による影響に配慮し、薬価の削減幅を0.8%分緩和する考え方のもと、市場実勢価格による薬価改定を行うこととされました。

具体的には、2021年4月の改定によって1,001億円（国費ベース）の薬価引き下げとなることが決定しています。

薬価改定率（%）\*4 消費税増税対応分含む \*5 厚労省未発表 出典：中外製薬資料

|      | 2008 | 2010 | 2012  | 2014*4 | 2016 | 2018  | 2019/10*4 | 2020  | 2021   |
|------|------|------|-------|--------|------|-------|-----------|-------|--------|
| 業界平均 | △5.2 | △6.5 | △6.25 | △2.65  | △7.8 | △7.48 | △2.4      | △4.38 | —*5    |
| 中外製薬 | △7.2 | △6.8 | △6.0  | +0.8   | △5.5 | △6.7  | △0.2      | △9.2  | △2%台後半 |

### 市場拡大再算定制度

1994年に導入された制度で、薬価改定算定方式の一つ。原価計算方式で薬価が算定された医薬品は、年間販売額が100億円超かつ予想額の10倍以上、もしくは150億円超かつ予想額の2倍以上の場合に、最大で25%の引下率が適用されます。一方、その他の算定方式（類似薬効比較方式を含む）で薬価が算定された医薬品は、年間販売額が150億円超かつ予想額の2倍以上の場合に、最大で15%引き下げられます。また、市場拡大再算定の対象となった医薬品と薬理作用が類似する医薬品についても、市場拡大再算定対象品と同じ引下率が適用されます。なお、2018年度薬価制度抜本改革で、効能追加などで販売額が急拡大する場合に迅速に対応するため、年間販売額が350億円を超えるものは年4回の新薬収載の機会を活用して再算定を行うことになりました。

### 特例拡大再算定制度

2016年度薬価制度改革において、イノベーションの評価と国民皆保険の維持を両立する観点から、市場拡大再算定の特例として、年間販売額が極めて大きい製品を対象とした特例拡大再算定が導入されました。同制度は、薬価改定時に年間販売額が1,000～

1,500億円かつ予想額の1.5倍以上では薬価を最大25%引き下げ、年間販売額1,500億円超かつ予想額の1.3倍以上では薬価を最大50%引き下げるものです。また、特例拡大再算定対象品の薬理作用類似薬であって、薬価収載の際の比較薬も特例拡大再算定対象品と同率が引き下げられます。なお、2018年度薬価制度抜本改革で、本制度の要件を満たすものは年4回の新薬収載の機会を活用して再算定を行うことになりました。

### 新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度

2010年度薬価制度改革において、革新的な医薬品の創出促進と「ドラッグラグ」\*6問題の解消を目的とした、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算（新薬創出等加算）」制度の試行的な導入が決定しました。同制度は、後発医薬品が上市されていない新薬（ただし薬価収載後15年を限度）のうち一定の要件を満たすものについて、薬価改定時に価格が維持されるものです。

その後の薬価制度改革において新薬創出等加算は試行的に継続されていましたが、2018年度薬価制度抜本改革で企業要件および品目要件が見直されるとともに、薬価算定ルールの本則に記載されることとなりました。

## 基本情報

企業要件については、厚生労働省からの開発要請に適切に対応しない企業は引き続き対象から除外されます。また、(A) 革新的新薬および薬剤耐性菌治療薬の創出、(B) ドラッグラグ対策、(C) 世界に先駆けた新薬開発に関する指標を設定し、指標の達成度・充足度に応じて加算にメリハリがつけられます。医療系ベンチャーは、革新的新薬創出の重要な役割を果たすことが期待されており、企業指標にかかわらず一定の評価がなされます。

品目要件については、従来の乖離率要件が撤廃され、特許期間中の新薬で真に革新性・有用性のある医薬品に限定されます。具体的には、希少疾病用医薬品、開発公募品、新規収載時などに有用性などで加算が適用された品目、革新性・有用性のある新規作用機序医薬品（ファーストインクラスが収載されてから3年以内かつ3番手以内に限る）または新規作用機序医薬品に相当すると認められる効能もしくは効果が追加されたもの、先駆け審査指定制度に指定された医薬品、薬剤耐性菌治療薬に限定されます。

新薬創出等加算対象品目のうち、後発医薬品（バイオ後続品を含む）が上市された、または薬価収載後15年を経過した新薬については、その後の最初の薬価改定において新薬創出等加算の累積額が薬価から差し引かれます。さらに、累積額を差し引かれた薬価から、その年度における当該新薬の市場実勢価格による引き下

げなどが行われます。

\*6 医薬品の国内開発が行われないことにより、日本の患者さんが世界の標準治療や先端治療にアクセスできないこと

### 「ドラッグラグ」問題解消のために

2005年1月、「ドラッグラグ」問題の解消を目的の一つとして、厚生労働省によって「未承認薬使用問題検討会議」が設置されました。これは、欧米諸国で承認されているものの日本では未承認の医薬品について、臨床上の必要性和使用の妥当性を検証し、開発の促進を図るものです。また2010年2月には、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が設置され、国内では承認されていない医薬品や適応について医療上の必要性の評価や公知申請への該当性などが検討されています。さらに、審査を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査体制の継続的な強化の取り組みにより、2019年度の新薬の総審査期間（通常審査品目：中央値）は11.8カ月となっています。また、2019年度における日米間の新薬の新規承認された総審査期間（中央値）の差は0.1年、国内で新規承認申請された新薬について、米国における申請時期との差の中央値は0.5年であり、これらのラグを合計して、2019年度のドラッグラグは0.6年となっています。

### 未承認薬・適応外薬の開発要請への対応状況（2021年1月30日現在）

| 開発要請         | 製品     | 適応症など                                               | 開発状況                                                 |
|--------------|--------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 第1回<br>開発要請分 | ゼローダ   | 進行・再発胃癌                                             | 2011年2月承認                                            |
|              | タルセバ   | 進行・再発肺癌                                             | 2011年7月承認                                            |
|              | アバスチン  | 進行・再発乳癌                                             | 2011年9月承認                                            |
|              | セルセプト  | 小児腎移植                                               | 2011年9月承認                                            |
|              | ハーセプチン | HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与の用法・用量追加              | 2011年11月承認                                           |
|              |        | HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術前補助化学療法                        |                                                      |
|              | カイトリル  | 放射線照射に伴う消化器症状                                       | 2011年12月承認                                           |
|              | ブルモザイム | 嚢胞性線維症における肺機能の改善                                    | 2012年3月承認                                            |
|              | バクトラミン | ニューモシスティス肺炎の治療および発症抑制                               | 2012年8月承認                                            |
| 第2回<br>開発要請分 | アバスチン  | 卵巣癌                                                 | 2013年11月承認                                           |
|              | アバスチン  | 再発膠芽腫                                               | 2013年6月承認（悪性神経膠腫）                                    |
|              | ハーセプチン | HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法への1週間間隔投与の用法・用量追加       | 2013年6月承認                                            |
| 第3回<br>開発要請分 | セルセプト  | ループス腎炎                                              | 2016年5月承認                                            |
|              | タミフル   | 新生児・乳児の用法・用量増加                                      | 2017年3月承認                                            |
|              | ゼローダ   | 直腸癌における補助化学療法                                       | 2016年8月承認                                            |
| 第4回<br>開発要請分 | アバスチン  | 卵巣癌における2週間間隔投与の用法・用量追加                              | 開発要請に対する企業見解につき検討会議での評価待ち                            |
|              | コベガス   | ソホスブビルとの併用によるジェノタイプ3のC型慢性肝炎またはC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 | 2017年3月承認                                            |
|              | ゼローダ   | 神経内分泌腫瘍                                             | 開発要請に対する企業見解につき検討会議での評価待ち                            |
|              | アバスチン  | 放射線脳壊死に起因する脳浮腫                                      | 開発要請に対する企業見解につき検討会議での評価待ち                            |
|              | ノイトロジン | 再発・難治性急性骨髄性白血病に対するフルダラビンなどを含む抗悪性腫瘍剤との併用療法           | 開発要請に対する企業見解につき検討会議での評価待ち                            |
| 第4回<br>開発要請分 | セルセプト  | 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制                               | 2020年12月の検討会議にて公知申請に該当すると評価、2021年1月27日医薬品第一部会で公知申請了承 |

## 基本情報

### 費用対効果評価の制度化

費用対効果評価による価格調整の制度が中医協で承認され、2019年4月から実施されています。保険収載時に選定基準の要件を満たした品目が主な対象となり、収載後一定期間後に費用対効果評価が行われ、その結果で価格を調整することになります。価格調整の範囲は、新薬としての薬価算定時に適用された有用性補正加算の額に該当する部分です（原価計算方式で算定され開示度50%未満の品目は営業利益部分も該当）。価格調整はICER<sup>\*7</sup>の値

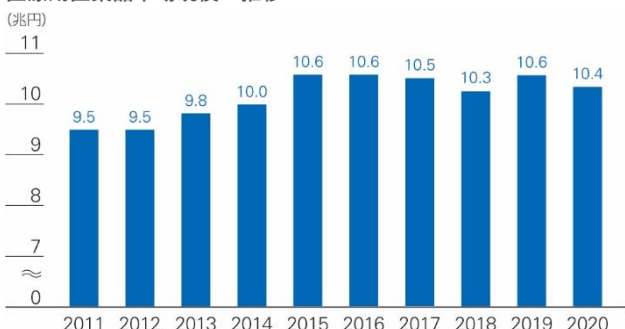
に応じ、ICERが500万円未満（抗がん剤は750万円未満）の場合、補正加算部分は維持されますが、500万円以上の場合は補正加算部分を段階的に最大90%引き下げることとなります。なお、価格調整は全体薬価の10～15%までとなります。

<sup>\*7</sup> Incremental Cost Effectiveness Ratio（増分費用効果比）：新薬Aが既存薬（技術）Bに置き換わることで追加的な成果を得るために、どの程度の追加的な投資が必要かを表す指標

### 医療費の動向



### 医療用医薬品市場規模の推移



Copyright © 2021 IQVIA.

出典：医薬品市場統計 2011～2020年暦年（1月～12月）をもとに作成  
無断転載禁止

注：製品および開発品の状況は、2021年2月4日時点

## がん領域

### 疾患と治療法の概要

#### 日本人の死亡原因第1位の疾患

がんは1981年以降、日本人の死亡原因第1位の疾患です。2019年の死亡者数は37万6,425人<sup>\*1</sup>と死亡者数全体の27.3%<sup>\*1</sup>を占め、調査を開始した1899年以来、最多数となっています。  
<sup>\*1</sup> 出典：厚生労働省「令和元年（2019）人口動態統計（確定数）の概況」

#### がん対策基本法の成立と治療環境の向上

「がん対策基本法（基本法）」は、がん患者さんが全国のどの地域においても科学的知見に基づき本人の意向を尊重した最適ながん医療を受けられるように体制を整備することや、「がん対策推進基本計画（基本計画）」を推進することなどを目的として2006年6月に制定されました。基本法の制定以降、がん診療連携拠点病院の整備、がん医療の進歩による死亡率の低下や5年相対生存率の向上など一定の成果が得られました。2007年度からの10年間の目標である「がんの年齢調整死亡率の20%減少」については、達成が困難であるため、2015年12月に短期集中的に実行すべき具体策を明示した「がん対策加速化プラン」が策定されました。

近年、新たな課題として、希少がん、難治性がん、小児がん、AYA（Adolescent and Young Adult）世代（思春期世代と若年成人世代）のがんへの対策、ゲノム医療などの新たな治療法の推進、

そして就労を含めた社会的な問題への対応などが必要であることが明らかとなりました。2016年に改正された基本法では、法の理念に、がん患者さんが尊厳を保持しつつ安心して暮らすことのできる社会の構築を目標に掲げ、国や地方公共団体は、医療・福祉資源を有効に活用し、国民の視点に立ったがん対策を実施することが求められています。また2018年3月に示された第3期の基本計画では、がん患者さんを含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指すことを目標として、「がん予防」「がん医療の充実」「がんとの共生」および「基盤整備」を4つの柱とした取り組みが進められています。

#### 治療法の変化

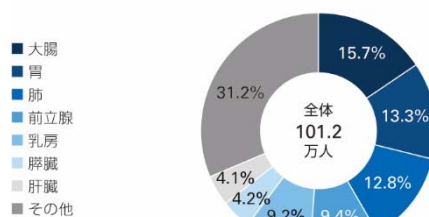
近年のがん治療は手術、放射線照射および薬物療法を組み合わせた集学的治療が基本となっています。特に薬物療法の分野は日進月歩であり、分子標的治療薬など新規性の高い医薬品が相次いで導入され、さまざまながん種において治療成績が著しく向上しました。また、分子標的治療薬を投与する際に、診断薬を使った検査により、薬剤の有効性が期待でき、体への負担や副作用が少ない患者さんを選別する「個別化医療」が進展しています。患者さん一人ひとりに合わせた最適な治療法を提案できるだけでなく、効果が見極められないまま投与される治療薬が減ること国

## 基本情報

の医療費を削減できるなど、さまざまなメリットが期待されています。さらに、次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査などの包括的なゲノムプロファイリングによる診断も重要になってきています。先のがん対策推進基本計画の柱の一つである「がん医療の充実」においては、がんゲノム医療が筆頭にあげられ、「がん遺伝子パネル検査」の実用化が行政の強いイニシアチブによって推進されました。その結果、2019年6月には、患者さんの固形がん組織を用いて、一度で包括的に遺伝子の解析およびプロファイリングを行う包括的ながんゲノムプロファイリングが保険診療下で実施できるようになり、個々の患者さんのゲノム情報に基づく最適な治療の提供が現実になっています。がん領域で始まったゲノム医療ですが、2019年6月に閣議決定された「成長戦略実行計画・成長戦略フォローアップ・令和元年度革新的事業活動に関する実行計画」にあるとおり、がん領域に加え、難病などを含めたゲノム医療の推進が進められます。がん組織のゲノム解析のみならず、全ゲノム解析による全ゲノム情報などを活用した治療法開発の推進など、さらなるプレジジョンメディシンの推進が期待されます。また、本来、体が持っている免疫力（免疫細胞）を活かしてがんを闘う腫瘍（がん）免疫療法が、新機軸の治療法として注目されています。その一つとして「免疫チェックポイント阻害剤」が新たに使われるようになり、がん治療の新たな潮流として大いに期待されています。がんは体内の免疫に攻撃されないように免疫機能を抑制する（免疫にブレーキをかける）特殊な能力を持っていますが、「免疫チェックポイント阻害剤」は、免疫チェックポイントと呼ばれる免疫のブレーキ役（PD-L1とPD-1の結合等）を阻害し、免疫細胞を覚醒させることでがん細胞を攻撃します。「免疫チェックポイント阻害剤」では進行がん

において長期生存や治癒が期待される臨床試験成績が出てきており、実臨床でもその高い治療効果が認知され、幅広いがんの治療薬として浸透が進んできています。一方で、効果が認められない患者さんもいるため、治療効果が期待できる患者さんの選別、既存の抗がん剤や新しい開発品とのさまざまな組み合わせ、また、早期がんでの開発が検討されています。また、遺伝子導入技術を用いた免疫療法としてCAR-T細胞療法が国内でも利用されています。CAR-T細胞療法は、患者さんからT細胞を採取し、がん細胞の特定の抗原を認識するキメラ抗原受容体（CAR）をつくり出せるようT細胞を改変し、そのT細胞の数を増やして患者さんの体内に戻すことで、がんを攻撃する治療法です。

### がん罹患数予測（2020年）



出典：国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』

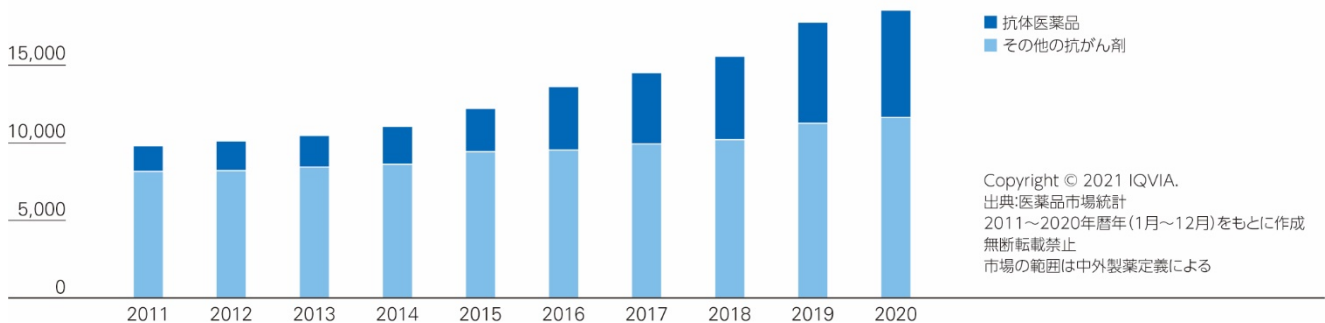
※予測に、上皮内がんは含まれていません。

注：がん罹患数予測は、全国がん登録（2017年実測値）の年齢階級・部位別罹患率に2020年の年齢階級別将来推計人口を乗じて予測しました。部位ごとに予測を行っているため、また予測値の四捨五入のため、合計値が一致しないことがあります。

参考文献：Japanese Journal of Clinical Oncology 2014, 44：36-41

### 抗がん剤市場推移

(億円)  
20,000



Copyright © 2021 IQVIA.

出典：医薬品市場統計

2011～2020年暦年(1月～12月)をもとに作成

無断転載禁止

市場の範囲は中外製薬定義による

### 「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」

「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」は、米国のファウンデーション・メディシン社により開発された、次世代シーケンサーを用いた包括的ながん関連遺伝子解析システムです。患者さんの固形がん組織から得られたDNAを用いて、324の遺伝子における置換、挿入、欠失、コピー数異常および再編成などの変異などの検出および解析、ならびにバイオマーカーとして、マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability：MSI）の判定や腫瘍の遺伝子変異量（Tumor Mutational Burden：TMB）の算出を行います。また、国内既承認の複数の分子標的薬のコンパニオン診断として、適応判定の補助に用いることが可能です。2019年6月に発売し、検査受託を開始しました。また、2021年3月には、固形がんに対する血液検体を用いたリキッドバイオプシー検査として、「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」の承認を取得しました。血液中の循環腫瘍DNA（ctDNA: circulating tumor DNA）を用いることで、腫瘍組織の採取が難しいケースでも対応でき、治療経過のタイミングによって組織検体と血液検体を使い分ける等、個別化医療のさらなる高度化が期待されます。

### テセントリク「RG7446」

改変型抗PD-L1モノクローナル抗体

一般名：アテゾリズマブ

上市時期（日本）2018年4月

「テセントリク」は、ロシュから導入した改変型抗PD-L1モノクローナル抗体です。がん細胞が免疫系から逃れる方法の一つとして、がん細胞表面にPD-L1というたんぱく質が発現し、T細胞と結合することで、免疫細胞からの攻撃を回避していると考えられています。本剤は、PD-L1に結合することでT細胞の免疫応答を回復・維持し、がん細胞に対して治療効果を発揮することが期待されます。がん細胞を直接攻撃するこれまでの治療薬とは作用機序が異なり、患者さんの免疫応答を活用することから、既存の医薬品との併用や、幅広いがん種での適応が期待されています。2018年1月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を適応症として承認を取得後、同年12月には、「アバスチン」および化学療法との併用による、化学療法未治療の扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌での承認を取得しました。また、2019年8月には、進展型小細胞肺癌、同年9月にはPD-L1陽性の手術不能または再発トリプルネガティブ乳がん、同年11月には切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（用法追加）を適応症として承認を取得しました。小細胞肺癌および転移性トリプルネガティブ乳がんは、進行が速く、予後不良なアンメットメディカルニーズが高い疾患です。小細胞肺癌は長らく治療選択肢が限られていた領域であり、「テセントリク」はこの中で17年ぶりに治療成績を改善した新薬で、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けることができました。非小細胞肺癌の用法追加では、非小細胞肺癌の1次治療において併用する他の抗悪性腫瘍剤を限定することのないレジメンが使用可能となり、その一部の用法追加は世界に先駆けた承認となりました。2020年9月には、「アバスチン」との併用で切除不能な肝細胞がんの承認を取得

しました。厚生労働省より生命予後を改善したことを踏まえ優先審査に指定され、承認申請より7カ月で承認されました。加えて同年12月には化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する単剤療法の承認を取得しました。「テセントリク」は、小細胞肺癌・乳がん・肝細胞がんの領域では、日・米・欧で初めて承認された免疫チェックポイント阻害剤となります。このほか、非小細胞肺癌の術前・術後薬物療法、尿路上皮がん、腎細胞がん、腎細胞がん（術後薬物療法）、早期乳がん、卵巣がん、肝細胞がん（術後薬物療法）、頭頸部がん（維持療法）、食道がんを対象とする第Ⅲ相国際共同治験にそれぞれ参加しています。このうち複数の治験では「カボメティクス®錠」との併用療法の開発として、武田薬品工業株式会社と共同で参加しています。加えて、膵臓がんを対象とする第Ⅰ相国際共同治験にも参加しています。

#### 2020年の概況

「テセントリク」の売上高は、前年比169億円（82.0%）増の375億円と大きく伸長しました。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、PD-L1陽性の手術不能または再発トリプルネガティブ乳がん、および切除不能な肝細胞がんで処方が進みました。

### アバスチン「RG435」

抗VEGFヒト化モノクローナル抗体

一般名：ベバシズマブ

上市時期（日本）2007年6月

「アバスチン」は、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を標的とするヒト化モノクローナル抗体であり、がんの血管新生（がんに栄養や酸素を供給する血管網が広がること）を阻害する、世界で初めての薬剤です。従来の抗がん剤はがん細胞に直接作用しますが、「アバスチン」はがん細胞を取り巻く微小環境へ作用します。国内では、2007年に治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんを適応症として発売された後、2009年には結腸・直腸がんの新用法・用量と扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して、2011年には手術不能または再発乳がんに対して追加承認を取得しています。また、2013年に脳腫瘍の一つである悪性神経膠腫と卵巣がん、2016年5月に進行または再発の子宮頸がんについて追加承認を取得しました。2020年9月には、切除不能な肝細胞がんに対し、「テセントリク」との併用で追加承認を取得しました。

#### 2020年の概況

「アバスチン」の売上高は、新薬創出等加算の返還に伴う薬価引き下げ（4月、△15.7%）や一部の適応症でのバイオシミラーの上市があり、前年比141億円（14.7%）減の815億円となりました。開発としては、「テセントリク」との併用による肝細胞がん（術後薬物療法）、および小細胞肺癌に対する第Ⅲ相国際共同治験をそれぞれ実施中です。

## 基本情報

### パージェタ「RG1273」

HER2二量体化阻害ヒト化モノクローナル抗体

一般名：ベルツズマブ

上市時期（日本）2013年9月

「パージェタ」は、ヒト化モノクローナル抗体で、HER2の二量体化を阻害する初めての分子標的治療薬です。同じくHER2を標的とする「ハーセプチン」と併用することにより、腫瘍細胞の増殖にかかわるHERシグナル伝達系をより広範囲に遮断します。HER2陽性の手術不能または再発乳がんを適応症として、2013年6月に承認を取得し、同年9月に発売しました。また、2018年にはHER2陽性の乳がんにおける術前・術後薬物療法に対して追加承認を取得しています。

#### 2020年の概況

「パージェタ」の売上高は、前年比28億円（9.1%）増の335億円となりました。2020年4月に市場拡大再算定に伴う薬価改定の影響（△15%）を受けたものの、2018年10月に適応拡大したHER2陽性早期乳がんの術前・術後薬物療法として、「ハーセプチン」＋「パージェタ」＋化学療法剤の併用療法が順調に浸透しました。また、HER2陽性乳がんを対象として「ハーセプチン」と「パージェタ」の配合剤（RG6264：皮下注）による第Ⅲ相国際共同治験に参加しています。

### アレセンサ「AF802／RG7853」（自社創製品）

ALK阻害剤

一般名：アレクチニブ塩酸塩

上市時期（日本）2014年9月

「アレセンサ」は、中外製薬が創製した低分子の経口剤で、非小細胞肺癌の約2～5%に発現しているEML4-ALK融合遺伝子のチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬です。ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を適応症として、日本において、2013年9月に希少疾病用医薬品の指定を受け、同年10月に申請し、2014年7月の承認後、同年9月に世界に先駆けて発売しました。自社創製品としては2013年に初めて2次治療薬として米国食品医薬品局（FDA）からBreakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受けたほか、2016年には1次治療薬として再び同指定を受け、世界の医療に貢献しています。海外では2015年12月に米国、2017年2月に欧州でクリゾチニブに不応または不耐容のALK陽性の転移性非小細胞肺癌を適応症として承認を取得後、2017年11月に米国、同年12月に欧州で1次治療薬として承認を取得しました。

また、2020年2月には再発または難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫への追加承認を取得しました。

#### 2020年の概況

国内の患者さんを対象とし、競合薬との有効性・安全性を直接比較した試験（J-ALEX試験）で早期有効中止となる良好な結果が報告されたことから、市場浸透がより一層進んでいます。治療継続率も高いことから、「アレセンサ」の国内売上高は、前年比30億円（13.0%）増の260億円となりました。一方、「アレセンサ」の海外売上高（ロシュへの輸出を含む）は、輸出単価低下により前年比10億円（2.2%）減の443億円となりました。開発としては、

ALK陽性の非小細胞肺癌の術後薬物療法を対象として第Ⅲ相国際共同治験を実施中です。

### ハーセプチン

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体

一般名：トラスツズマブ

上市時期（日本）2001年6月

「ハーセプチン」は、腫瘍細胞の増殖に関与するヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）<sup>\*8</sup>を標的とするヒト化モノクローナル抗体です。本剤は、個別化医療の先駆け製品として、HER2陽性乳がんの治療において欠かすことのできない薬剤として2001年の発売開始以来、高く評価されています。

乳がんでは約15～20%でHER2の過剰発現が認められ、HER2陽性と診断されます。HER2陽性乳がんは進行が速く、予後不良とされていましたが、「ハーセプチン」をはじめとするHER2を標的とする薬剤の登場により治療成績は大きく向上しました。2011年にはHER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃がんに対して追加承認を取得し、胃がん領域における個別化医療の幕開けをもたらしました。

\*8 乳がんや胃がんではHER2と呼ばれるたんぱく質ががん細胞の表面で過剰発現する場合がある。HER2を標的とする「ハーセプチン」や「パージェタ」「カドサイラ」は、事前にHER2検査を行い、HER2陽性の患者さんにのみ投与される

#### 2020年の概況

「ハーセプチン」の売上高は、バイオシミラーの影響を受け、前年比108億円（40.4%）減の159億円となりました。「パージェタ」との併用によりHER2陽性転移・再発乳がんに使用されています。また、2018年10月から、「パージェタ」がHER2陽性乳がんの術前・術後薬物療法として使用可能となり、「パージェタ」との併用により広く使用されています。一方、胃がんにおいては、従来どおり1次治療での地位は確保しつつも、2次治療では競合の影響によりやや減少しています。

### カドサイラ「RG3502」

抗HER2抗体チューブリン重合阻害剤複合体

一般名：トラスツズマブ エムタンシン

上市時期（日本）2014年4月

「カドサイラ」は、強力な化学療法剤（DM1）を抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ（製品名：「ハーセプチン」）に安定したリンカーで結合させた抗体薬物複合体です。2013年1月に、HER2陽性の手術不能または再発乳がんを対象として承認申請を行い、優先審査を経て同年9月に承認を取得し、2014年4月に発売しました。

#### 2020年の概況

「カドサイラ」の売上高は、前年比12億円（13.3%）増の102億円となりました。HER2陽性転移・再発乳がんにおける1次治療としての「ハーセプチン」＋「パージェタ」＋化学療法剤による治療後の増悪に対し、2次治療として幅広く使用されています。また、2020年8月には、HER2陽性の乳がんにおける術後薬物療法に対する承認を取得しました。

## 基本情報

### リツキサン

抗CD20モノクローナル抗体

一般名：リツキシマブ

上市時期（日本）2001年9月

「リツキサン」は、リンパ球の表面にあるCD20抗原を標的としたモノクローナル抗体で、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（血液がん）の標準治療薬として、化学療法との併用あるいは単剤にて、その予後を大きく改善することが認められています。国内では中外製薬と全薬工業株式会社が共同販売しています。近年、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患や、多発血管炎性肉芽腫症・顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）、ABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制（腎移植、肝移植）、慢性特発性血小板減少性紫斑病にその有用性が認められ、自己免疫疾患の患者さんなどにも有益な治療を提供できるようになりました。また、2019年にはCD20陽性の慢性リンパ性白血病（CLL）、2020年2月には後天性血栓性血小板減少性紫斑病への適応追加が行われました。

#### 2020年の概況

「リツキサン」の売上高は、バイオシミラー発売に伴う競争激化の影響により、前年比47億円（39.5%）減の72億円となりました。

### ガザイバ「GA101」

糖鎖改変型タイプII抗CD20モノクローナル抗体

一般名：オピヌツズマブ

上市時期（日本）2018年8月

「ガザイバ」は、「リツキサン」と同様にCD20を標的とする、ロシュから導入した糖鎖改変型タイプIIモノクローナル抗体です。国内外の患者さんを対象に、現在最も広く使用されている「リツキサン」との有効性・安全性を直接比較した試験（GALLIUM試験）では、早期有効中止となる良好な結果が報告されました。2018年7月にCD20陽性の濾胞性リンパ腫を適応として承認を取得後、同年8月に発売しました。なお、本剤は2012年11月に日本新薬株式会社との間で国内における共同開発・共同販売契約を締結しています。

#### 2020年の概況

「ガザイバ」の売上高は、前年比10億円（27.8%）増の46億円となりました。初発・再発治療例ともに浸透が進み、順調に売上が伸びました。

### ゼローダ

代謝拮抗剤／酵素活性化型5-FU誘導体

一般名：カペシタビン

上市時期（日本）2003年6月

「ゼローダ」は、旧・日本ロシュの研究所で創製した5-FU系の抗がん剤です。経口投与された「ゼローダ」は体内に吸収された後、肝臓や腫瘍組織において活性の高い酵素により順次代謝され、最終的に腫瘍組織内で活性体である5-FUに変換されます。手術不能または再発乳がん、結腸・直腸がんおよび胃がんに対して承認を取得しています。

#### 2020年の概況

「ゼローダ」の売上高は、前年比44億円（55.0%）減の36億円となりました。新薬創出等加算返還に伴い、2020年4月より薬価が27.4%減少したことに加え、2019年1月に発売された後発品の浸透が想定以上に進み、前年より大幅に売上が減少しました。ただし、結腸がんの手術後にがんの再発を抑制するために行う術後薬物療法では、大腸癌治療ガイドラインでの推奨や大規模な国際共同治験の結果により最も処方されている薬剤となっています。

### ロズリートレク「RG6268」

ROS1/TRK阻害剤

一般名：エヌトレクチニブ

上市時期（日本）2019年9月

「ロズリートレク」は、ロシュから導入したROS1およびTRKファミリーを強力かつ選択的に阻害し、脳転移例にも作用する、経口投与可能なチロシンキナーゼ阻害剤です。*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんに対し、米国でBreakthrough Therapy（画期的治療薬）指定、欧州でPRiority MEdicines（PRIME）指定、日本では先駆け審査指定を受け、2019年6月に、世界に先駆けて日本で*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がんを適応症として承認され、同年9月に発売しました。「ロズリートレク」は、次世代シークエンサーによるコンパニオン診断により、背景にある遺伝子変異に着目してがん種を問わず投与可能な、中外製薬が推進する高度な個別化医療を象徴する製品です。コンパニオン診断としては、同年6月に「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」が承認されています。また、2020年2月には、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認を取得しています。

#### 2020年の概況

「ロズリートレク」の売上高は4億円となりました。新型コロナウイルス感染症拡大により市場浸透が遅延したものの、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌への投与も開始され着実に売上が伸びました。

### ノイトロジン（自社創製品）

遺伝子組換えヒトG-CSF製剤

一般名：レノグラスチム

海外製品名：Granocyte

上市時期（日本）1991年12月

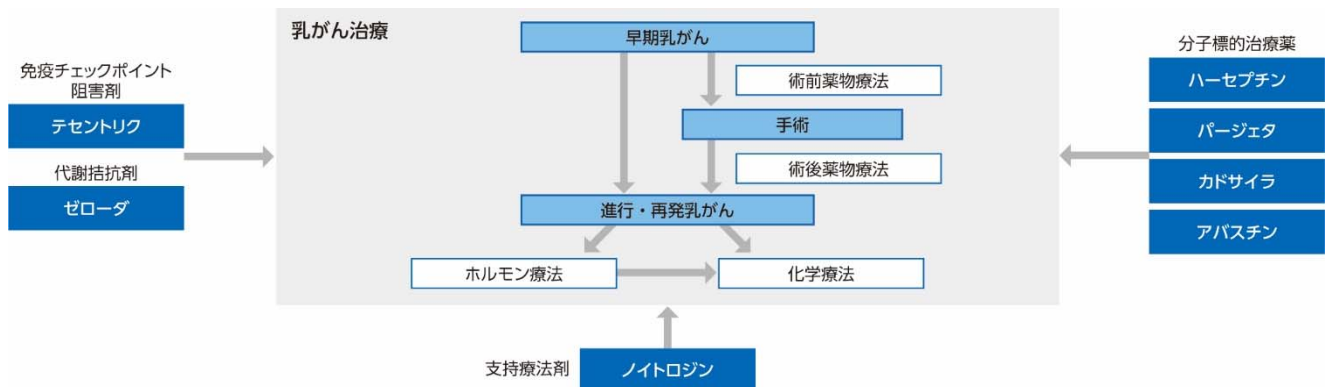
「ノイトロジン」は、中外製薬が創製した遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤です。抗がん剤の一般的な副作用の一つに、白血球の数が減り、重篤な感染症にかかりやすくなる好中球減少症があります。好中球への分化・増殖を促進する「ノイトロジン」の登場によって、より安全に化学療法が実施できるようになり、治療成績の向上に貢献しています。さらに、白血病など正常球がつかられなくなる病気に対して行われる造血幹細胞移植においても欠かせない薬剤です。

#### 2020年の概況

競合環境の激化により、「ノイトロジン」の海外売上高は前年比9億円（9.1%）減の90億円となりました。

## 基本情報

### がん治療に貢献する幅広い製品群（乳がん）



#### 「RG7596」※開発品

##### 抗CD79b抗体薬物複合体

##### 一般名：ボラツズマブ ペドチン

「RG7596」は、ロシュから導入した抗CD79bモノクローナル抗体と微小管阻害剤であるMMAEをリンカーで結合した抗体薬物複合体です。同剤は、B細胞上に発現しているCD79bを介して細胞内に直接取り込まれてMMAEが作用するようデザインされており、腫瘍細胞に対して増殖抑制効果を発揮することが期待されます。2017年11月に、未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を対象とする第Ⅲ相国際共同治験を開始しました。また、2018年10月に再発・難治性の同リンパ腫を予定適応症として開始した国内第Ⅱ相臨床試験で、2020年2月に主要評価項目を達成しました。

2019年11月に、DLBCLに対する希少疾病用医薬品の指定を受け、2020年6月に再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象に承認申請を行っています。

#### 「RG7440」※開発品

##### AKT阻害剤

##### 一般名：イパタセルチブ塩酸塩

「RG7440」は、ロシュから導入したAKT阻害剤です。2017年6月に前立腺がんを、2018年1月に乳がんを対象として、それぞれ第Ⅲ相国際共同治験を開始しました。

乳がんについては、複数の治験が進行する中で、2018年に開始したトリプルネガティブ乳がん、ホルモン陽性乳がんを対象とした第Ⅲ相国際共同治験で主要評価項目が未達となり、また、2020年に開始したトリプルネガティブ乳がんを対象としたアテゾリズマブ併用の第Ⅲ相国際共同治験を早期中止しました。現在、2019年に開始したホルモン陽性乳がんを対象とした第Ⅲ相国際共同治験が進行中です。

#### 「RG6058」※開発品

##### 抗TIGITヒトモノクローナル抗体

##### 一般名：チラゴルマブ

「RG6058」は、ロシュから導入した抗TIGIT抗体です。TIGITは、NK細胞やT細胞表面に発現する免疫チェックポイントの一つ

であり、がん細胞表面に発現しているPVR（ポリオウイルス受容体）と結合します。この結合により、がん細胞は免疫細胞からの攻撃を回避すると考えられています。本剤は、TIGITとPVRの結合を阻害することで、NK細胞やT細胞の免疫応答を回復・維持し、がん細胞に対して治療効果を発揮することが期待されます。2019年11月に国内で、固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しました。また、2020年2月に小細胞肺癌、3月に非小細胞肺癌、8月に非小細胞肺癌（ステージⅢ）、9月に食道がんに対して、それぞれ第Ⅲ相国際共同治験を開始しました。

#### 「RG6171」※開発品

##### 選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)

##### 一般名：giredestrant

「RG6171」は、ロシュから導入した選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)です。2020年10月に乳がんを対象とした第Ⅲ相国際共同治験を開始しました。

#### 「OBP-301」※開発品

##### 腫瘍溶解性5型アデノウイルス

##### 一般名：未定

「OBP-301」は、がん細胞で特異的に増殖し、がん細胞を破壊することができるように遺伝子改変した5型のアデノウイルスです。5型のアデノウイルスは風邪の症状を引き起こすもので、自然界にも存在します。がん細胞で特異的に増殖することでがん細胞を溶解させる強い抗腫瘍活性を示すことや、正常な細胞の中では増殖能力が極めて低いために、臨床的な安全性を保つことが期待されています。2019年4月にオンコリスバイオファーマ社と日本・台湾における独占的ライセンス契約を締結し、2020年3月より食道がんを対象に放射線療法との併用療法の第Ⅱ相臨床試験を開始しました。また、2021年1月より肝細胞がんを対象に「テセントリク」および「アバスタチン」との併用療法の第Ⅰ相臨床試験を開始しました。なお、「OBP-301」は、2019年4月に厚生労働省の定める先駆け審査指定制度の対象品目に指定されています。

## 基本情報

---

### 「GC33」(RG7686) ※開発品 (自社創製品)

抗グリピカン3ヒト化モノクローナル抗体

一般名：codrituzumab

「GC33」は、肝細胞がんの特異的に発現するグリピカン3を標的とし、中外製薬が創製されたヒト化モノクローナル抗体です。2012年3月に開始した、単剤投与による第Ⅱ相国際共同治験は主要評価項目が未達となりました。2016年8月より肝がんを対象として、「テセントリク」との併用による第Ⅰ相臨床試験を実施しており、試験成績を欧州臨床腫瘍学会（ESMO）2018にて公表しました。

---

### 「ERY974」※開発品 (自社創製品)

抗グリピカン3/CD3バイスペシフィック抗体

「ERY974」は、中外製薬が創製した初のT細胞リダイレクティング抗体（TRAB）です。TRABは、T細胞のCD3抗原とがん細胞のがん抗原を架橋するバイスペシフィック抗体で、がん抗原依存的にT細胞を活性化し、強力にがん細胞を傷害することが期待されます。

「ERY974」が標的とするがん抗原であるグリピカン-3(GPC3)は、肝細胞がんのほか、肺がん、胃がん、食道がんなどでの発現が報告されています。現在、第Ⅰ相臨床試験を実施中です。

---

### 「RG7421」※開発品

MEK阻害剤

一般名：コピメチニブフマル酸塩

「RG7421」は、ロシュから導入したMEK阻害剤です。2017年7月に国内で、固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

---

### 「RG7802」※開発品

抗CEA/CD3バイスペシフィック抗体

一般名：cibisatamab

「RG7802」は、ロシュから導入したバイスペシフィック抗体で、T細胞上のCD3とがん細胞上のがん胎児性抗原（CEA）を架橋することで、T細胞を活性化し、がん細胞を傷害することが期待されます。2018年1月に国内で、固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

---

### 「RG7828」※開発品

抗CD20/CD3バイスペシフィック抗体

一般名：mosunetuzumab

「RG7828」は、ロシュから導入したバイスペシフィック抗体で、T細胞上のCD3とB細胞上のCD20を架橋することで、T細胞を活性化し、がん細胞を傷害することが期待されます。2018年3月に国内で、血液がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

---

### 「RG6026」※開発品

抗CD20/CD3バイスペシフィック抗体

一般名：glofitamab

「RG6026」は、ロシュから導入したバイスペシフィック抗体で、T細胞上のCD3とB細胞上のCD20を架橋することで、T細胞の活性化と増殖およびサイトカイン放出に伴う標的細胞（B細胞）の傷害作用を有し、抗腫瘍効果が期待されています。2020年3月に国内で、血液がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

---

### 「AMY109」※開発品 (自社創製品)

「AMY109」は、中外製薬が創製した、「リサイクリング抗体」技術を適用した3つ目の抗体医薬品です。2020年3月から固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しています。

---

### 「STA551」※開発品 (自社創製品)

抗CD137アゴニストスイッチ抗体

「STA551」は、中外製薬が創製した「スイッチ抗体」技術を適用した初のスイッチ抗体です。スイッチ抗体は疾患部位で特異的に存在する高濃度になる分子(スイッチ分子)の高濃度存在下でのみ標的抗原に結合します。「STA551」は、ATP（スイッチ分子）存在下ではCD137に結合し、T細胞を活性化しますが、ATP非存在下では、結合せずT細胞を活性化させないため、腫瘍選択的に作用することが期待されます。2020年3月に、固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

---

### 「SPYK04」※開発品 (自社創製品)

「SPYK04」は、中外製薬が創製した低分子医薬品です。2020年9月に、固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験を開始しています。

---

### 「RG6194」※開発品

抗HER2/CD3バイスペシフィック抗体

一般名：未定

「RG6194」は、ロシュから導入した抗HER2/CD3バイスペシフィック抗体で、T細胞を誘導・活性化してHER2発現がん細胞を傷害することが期待されます。2020年11月に、固形がんを対象とした第Ⅰ相国際共同治験に参加しています。

## 骨・関節領域、自己免疫疾患領域

### 骨粗鬆症

骨粗鬆症は加齢などにより骨がもろくなり、折れやすくなる病気です。骨粗鬆症の患者さんは日常生活レベルの負荷で骨折が生じ、なかでも脊椎の圧迫骨折や大腿骨頭部骨折は、寝たきりなどQOL（生活の質）の低下、さらには死亡リスクの増大にもつながり問題とされています。骨粗鬆症の推定患者数は国内で約1,300万人に達するといわれていますが、骨折が生じるまで自覚症状が見られないことが多いため、治療率は推定患者数のわずか2割程度となっています。より治療効果が高く、安全性と利便性に優れた新薬の登場により、患者さんのQOLが改善される可能性があります。

### 治療法

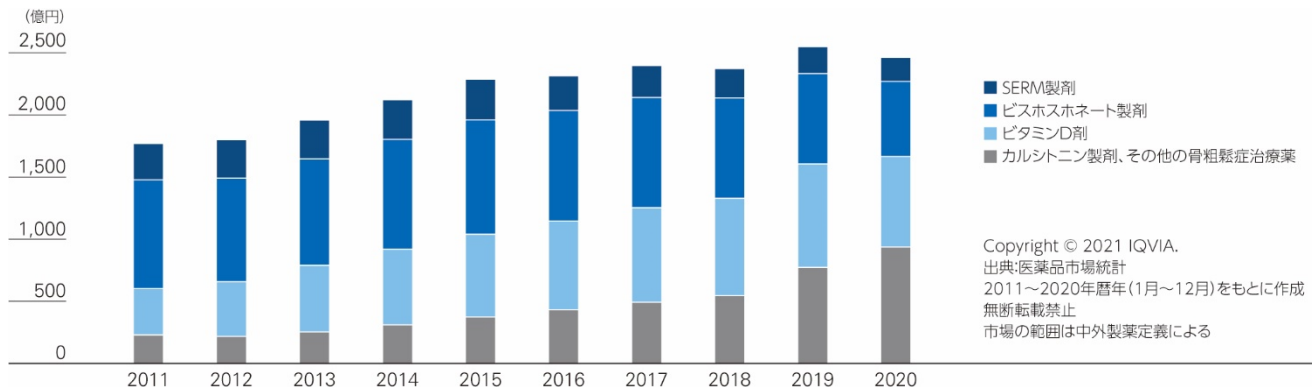
骨粗鬆症の薬物治療には、骨代謝改善作用を持つ活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤、骨吸収抑制剤であるビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）製剤、骨形成促進剤であるヒト副甲状腺ホルモン製剤（PTH製剤）、抗スクレロシン抗体製剤、カルシトニン製剤などが使用されています。

### 行政および学会の動向

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」は、2006年10月に改訂されましたが、その後、骨粗鬆症に関する基礎、臨床研究が進展し、「骨折リスク評価と薬物治療開始基準」の見直しや「生活習慣病関連骨粗鬆症」への対応が進み、この間に「エディロール」などの医薬品が保険適用となりました。2011年12月の改訂では、骨粗鬆症診療全般に視野を広げ、早期予防の重要性の観点から予防・検診の項目が追加されました。その後、『原発性骨粗鬆症の診断基準2012年度改訂版』や『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン』を取り入れる一方、「ボンビバ静注」などの医薬品が保険適用となり、2015年7月に改訂されたガイドラインが発行されました。

最近では、日本骨粗鬆症学会が中心となって、医師や看護師、薬剤師、理学療法士などの多職種連携により、骨粗鬆症の予防や骨折抑制を目的として骨粗鬆症リエゾンサービスが導入されています。その役割を担う骨粗鬆症に関連した知識を有するメディカルスタッフを骨粗鬆症マネージャーと呼称し、2012年より本教育プログラムが実施され、2020年4月時点で3,600人の骨粗鬆症マネージャーが活動しています。

骨粗鬆症治療薬市場推移



### エディロール（自社創製品）

活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤

一般名：エルデカルシトール

上市時期（日本）2011年4月

「エディロール」は、中外製薬の長年にわたるビタミンD研究の成果として生まれた活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤であり、カルシウム代謝改善作用に加えて骨代謝改善作用を有する薬剤です。「アルファロール」の後継薬として、2011年4月より骨粗鬆症の適応症にて販売を開始しています。同剤は、2008年5月に大正製薬株式会社との間で共同開発・販売契約を締結しており、臨床試験ではアルファカルシドールに比べて有意に高い骨折抑制効果と、同様の安全性が確認されています。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版」において、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤として唯一、

骨密度上昇、椎体骨折抑制についての有効性の評価グレードでAを獲得しています。なお、2021年4月10日に大正製薬との販売提携を終了しています。

### 2020年の概況

「エディロール」の売上高は、新型コロナウイルスの感染拡大による一時的な受診抑制、および後発品発売による競争激化の影響から前年比89億円（24.3%）減の278億円となりました。

2020年12月に中国で、骨粗鬆症に対する承認を取得しました。

副作用である高カルシウム血症の注意喚起活動を行い、適正使用を推進しています。

基本情報

ボンビバ

ビスホスホネート系骨吸収抑制剤

一般名：イバンドロン酸ナトリウム水和物

上市時期（日本）2013年8月

「ボンビバ」は、ロシュから導入したビスホスホネート製剤で、「ボンビバ静注」は2013年8月に販売を開始しています。同剤は、2006年9月に大正製薬株式会社との間で共同開発・販売契約を締結しています。「ボンビバ静注」は月1回の急速静脈内投与が可能な製剤であり、投与時の患者さんの負担軽減に大きく貢献すると考えられます。また、経口剤が飲みづらい患者さんや服用を忘れがちな患者さんにも恩恵をもたらす薬剤と期待されています。一方、「ボンビバ錠」は月1回服用の経口剤であり、「ボンビバ静注」との非劣性が第Ⅲ相臨床試験で確認され、2016年4月に販売を開始しています。月1回の「ボンビバ静注」と「ボンビバ錠」により、患者さんのライフスタイルに合わせた薬剤選択が可能になり、患者さんのアドヒアランスの向上、医療現場における利便性の向上、治療継続率の向上に寄与できるものと期待されます。

2020年の概況

「ボンビバ」の売上高は、新型コロナウイルス感染症の拡大による受診抑制などにより前年比8億円（8.2%）減の89億円となりました。注射、経口剤ともに同等の優れた効果を有し、患者さんの病態に応じた剤形選択が可能ことから、他のビスホスホネート製剤との差別化につながっています。

関節リウマチ

関節リウマチは、関節の痛みや変形などの機能障害を起こす全身性疾患で、適切な治療を行わなければ病状は経時的に悪化していきます。国内の患者数は現在約70万から80万人（うち、受療者は約33万人）と推定され、最近では患者さんの高齢化も問題となっています。一方、16歳未満の小児期に発症する若年性特発性関節炎（JIA）の患者数は国内で約8,000人と考えられています。

治療法と市場の状況

関節リウマチの薬物治療は、生物学的製剤の登場によって、治療のゴールとして寛解（症状のない状態）を目指すことが可能に

なりました。近年の研究では、発症初期段階での生物学的製剤の投与が骨・関節破壊の進行を抑制する効果が明らかになりつつあり、世界市場は、2024年には567億米ドル\*9に達すると予想されています。2013年には日米で経口薬である分子標的型DMARDsの上市、2014年には欧州に続いて日本においてもバイオ後続品が上市されるなど、市場は変化し続けています。関節リウマチは、「アクテムラ」をはじめとする薬剤によって治療選択肢が格段に広がっています。

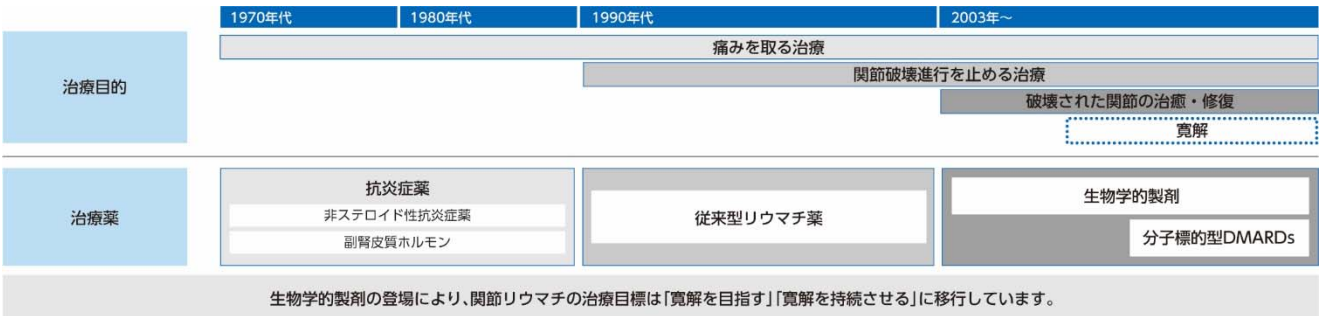
JIA全体の30～40%を占めるとされる全身型若年性特発性関節炎（sJIA）は、治療の中心であるステロイド剤に成長障害などの副作用が認められるため、2008年4月にsJIAに対する適応を追加した「アクテムラ」により大きな進歩がもたらされました。

\*9 出典：Evaluate Pharma

行政および学会の動向

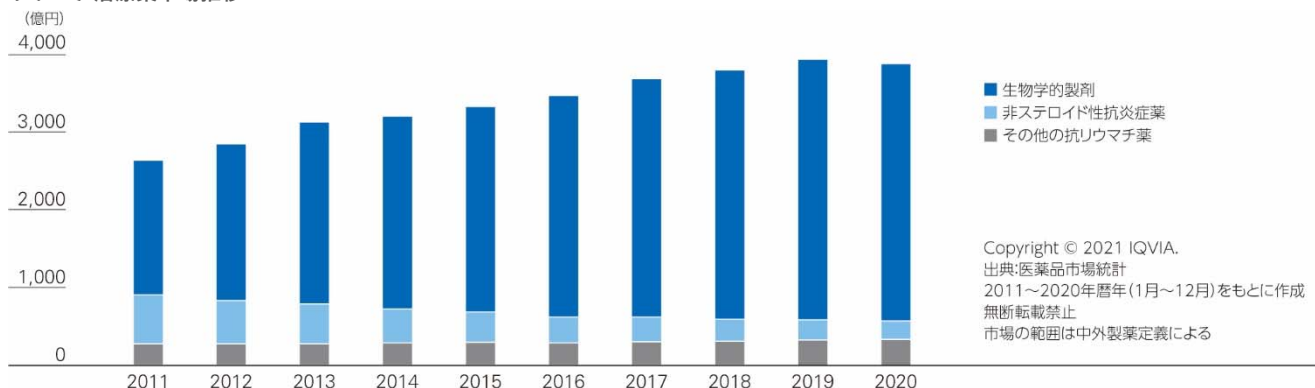
関節リウマチについて、厚生労働省は過去2005年、2011年に発表した「リウマチ・アレルギー対策委員会報告書」の改訂版を2018年11月に発表し、関節リウマチ患者さんの疾患活動性を適切な治療によってコントロールすることで長期的なQOLを最大限まで改善し、職場や学校での生活や妊娠・出産などのライフイベントに対応したきめ細かな支援を行うことを目標に、①医療提供体制の充実、②相談や情報提供などの環境整備、③研究開発などの推進を掲げて対策に取り組んでいます。欧州では2013年に治療ガイドラインが改訂され、それまで抗TNFα製剤だけが1次治療の推奨生物学的製剤でしたが、「アクテムラ」とアバタセプトが追加されました。また、2015年には米国リウマチ学会においても治療ガイドラインの改訂が公表され、「アクテムラ」などを含む生物学的製剤が抗TNFα製剤と同様に1次治療として追加されました。さらに、2016年6月にはEULAR recommendations改訂版が発表となり、MTXなどが使えない場合にはほかの生物学的製剤に比べ、IL-6阻害療法に優位性があることが追加されました。国内では、2021年4月に日本リウマチ学会より「関節リウマチ診療ガイドライン2020」が発刊となり、近年の薬物治療の進歩と日本の少子高齢化問題等を踏まえた薬物治療アルゴリズムが提唱されています。

関節リウマチの薬物治療の変遷



## 基本情報

### リウマチ治療薬市場推移



### キャッスルマン病

キャッスルマン病は、全身のリンパ節腫脹や発熱、倦怠感などの症状、ならびに貧血、高γグロブリン血症、低アルブミン血症などの検査値異常を呈するリンパ増殖性疾患です。これらの所見は、炎症の原因となるサイトカインの一つであるIL-6に起因することが確認されています。発症は極めて稀であり、国内の患者数は約1,500人と推定されています。

### 大型血管炎

大型血管炎は、自己免疫疾患の一群である血管炎症候群に含まれ、大動脈および四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝における血管炎で、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)を含みます。

高安動脈炎は、主に大動脈弓やその分枝血管に炎症をきたし、男女比は1:9で女性に多く、好発年齢は20～50歳です。また、日本を含め、アジアや中近東で多く発症します。初発症状として、主にめまい、立ちくらみ、頭痛などの頭部乏血症状や、頸部痛、胸痛、四肢の動脈に沿った血管痛が認められています。

巨細胞性動脈炎は、側頭動脈を中心に主に大動脈とその分枝に肉芽腫性の血管炎が見られ、男女比は1:1.6、好発年齢は55歳以上で、欧米で多く発症し、日本では稀な疾患とされています。初発症状として頭部の疼痛、発熱などの全身症状、視力障害などが多く認められています。

### 成人スチル病

成人スチル病は自己免疫疾患の一つであり、スパイク状の高熱、多関節炎、淡いピンク色の皮疹を主徴とし、検査所見では白血球増加、CRP増加、赤血球沈降速度亢進を高頻度に認めます。ステロイド剤を用いた炎症の抑制が標準治療となりますが、これまではステロイド抵抗性の難治例に対して保険適応のある薬剤が存在していませんでした。

### 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

全身性強皮症(SSc)は強皮症としても知られており、時間とともに悪化し、生命を脅かす可能性のある疾患です。SScは世界で約13万8,000人が罹患していると推定されていますが、その有病率は地域によって大きく異なります。SScでは免疫系の異常に

より、皮膚およびさまざまな臓器の線維化を引き起こします。SScに伴う臓器病変の中で間質性肺炎(ILD)は最も頻度が高く、SScに関連した死亡の主な原因となっています。ILDは200種類以上の多様な希少肺疾患群を幅広く表す用語です。ILDには咳嗽や息切れなど類似した特徴がありますが、病因や治療法、予後はそれぞれ異なります。

### アクテムラ「MRA/RG1569」(自社創製品)

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

一般名: トシリズマブ

上市時期(日本) 2005年6月

「アクテムラ」は、サイトカインの一種であるIL-6の作用を阻害する働きを持つ、中外製薬が創製した国産初の抗体医薬品です。2005年6月にキャッスルマン病に対する治療薬として発売し、2008年4月に関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎(sJIA)および多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(pJIA)の追加適応症が認められました。2013年5月には、これまでの点滴静注製剤に加え、利便性の向上を目的として新剤形の皮下注製剤を発売しました。この皮下注製剤には、国内の関節リウマチ市場では初となるオートインジェクターも含まれています。

また、「アクテムラ」はロシュを通じてグローバル展開を行っており、欧州では2009年に関節リウマチを適応症として販売を開始しています(欧州製品名: RoACTEMRA)。英国、フランス、ドイツでは、中外製薬の販売子会社がロシュとコ・プロモーションを行っています。米国では、2010年1月に1剤以上の抗TNFα製剤の効果が不十分な中等度から重症の成人の関節リウマチを適応症として承認を取得し、2012年10月には生物学的製剤における1次治療薬としての適応が承認されました。加えて、中外製薬が販売権を有する台湾、韓国においても、2011年7月に台湾で、2012年4月には韓国で承認を取得しています。国内に続き、2013年10月には米国、2014年4月には欧州で皮下注製剤が承認され、販売を開始しています。2014年9月には、欧州で早期の関節リウマチに対する承認を取得しました。

さらに、米国では2011年4月に、欧州では同年8月に、sJIAに関する追加適応症についても承認を取得しています。2016年には巨細胞性動脈炎を対象として、米国食品医薬品局(FDA)からBreakthrough Therapy(画期的治療薬)の指定を受けました。ま

## 基本情報

た、国内では2017年6月に関節リウマチに皮下注製剤を使用して十分な効果が得られなかった際に投与間隔を2週から1週間隔に短縮することが可能となり、同年8月に高安動脈炎および巨細胞性動脈炎に関する追加適応を取得しています。2018年11月に米国にて関節リウマチ、巨細胞性動脈炎、そしてsJIAおよびpJIAに対するオートインジェクターの剤形追加の承認を、2017年8月に米国、2018年8月に欧州にてキメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T）療法に伴うサイトカイン放出症候群に対する適応症追加の承認を取得、また日本では2019年3月に腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群に対する適応症追加の承認を取得、同年5月には既存治療で効果不十分な成人スチル病に対する適応症追加の承認を取得しました。

また、2020年2月に米国で全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対する追加承認を取得しました。

### 2020年の概況

「アクテムラ」の国内売上高は、市場拡大再算定により、薬価が18.5%低下したものの、関節リウマチに対する新規処方伸びや、皮下注製剤の投与間隔短縮の用法・用量追加承認、高安動脈

炎、巨細胞性動脈炎の効能・効果追加承認により、皮下注製剤の伸びが実績を引き続き牽引し、前年比25億円（6.0%）減の393億円にとどまりました。このうち皮下注製剤は、売上の6割強を占めるに至っています。

「アクテムラ」の海外売上高（ロシュへの輸出を含む）は、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴う需要の増加により前年比461億円（52.2%）増の1,344億円となりました。また、ロシュのグローバル売上高は、前年比30%増と大きく拡大しました。

### 「RG7880」※開発品

ヒトIL-22融合蛋白

一般名：efmarodocokin alfa

「RG7880」は、ロシュから導入したヒトIL-22融合蛋白です。同剤は、IL-22が担う直接的な腸上皮組織の修復および保護作用により、炎症性腸疾患への治療効果が期待されています。2019年7月に第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

## 腎領域

### 腎性貧血

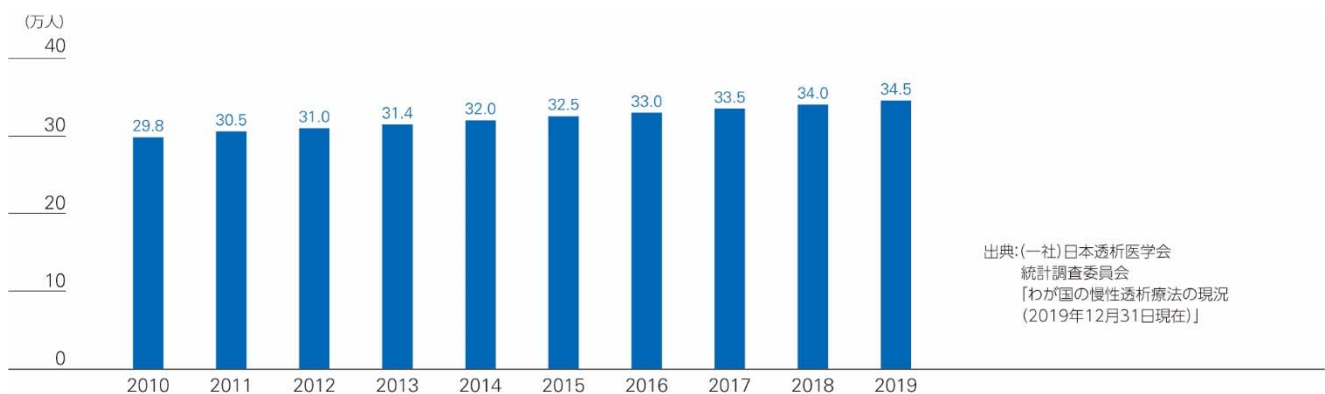
#### 腎機能障害に起因する合併症

透析患者さんや末期の慢性腎臓病（CKD）患者さんにおいては、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、カルシウム・リン代謝異常など、高度な腎機能障害に起因するさまざまな合併症に対する治療が課題となっています。なかでも腎性貧血は、透析療法下の腎臓病の患者さんはもとより、透析導入に至っていない保存期CKD患者さんにも認められる最も頻度の高い合併症の一つです。

腎性貧血は、QOLの低下ばかりでなく、心機能や腎機能の低下など、いわゆる臓器障害進展の要因の一つといわれています。

日本透析医学会から「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（2015年）および「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）の診療ガイドライン」（2012年）、日本腎臓学会から「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」（2018年）がそれぞれ発行され、腎性貧血とCKD-MBDの治療の重要性和適切な管理について示されています。

### 透析患者数の推移



## 基本情報

### 赤血球造血刺激因子製剤

#### (erythropoiesis stimulating agent; ESA)

エリスロポエチン（EPO）は主に腎臓で産生され、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に発現するEPO受容体への結合を介して赤血球産生を促す造血因子です。赤血球造血刺激因子製剤（ESA）は、CKDによるEPO産生低下を主因とする腎性貧血に対し高い改善効果を持ち、QOLの向上に寄与すると考えられています。現在、ESAは透析患者さんの約8割、腎性貧血を合併する保存期CKD患者さんの一部に用いられており、腎性貧血治療には不可欠な医薬品となっています。

### ESAの包括化

2006年の診療報酬改定以降、ESAは血液透析（人工腎臓）の保険診療点数に包括されることとなりました。なお、この包括点数は診療報酬改定のたびに見直され、2020年も引き下げられた結果、透析市場ではESAの価格競争が厳しくなっています。

#### ミルセラ

##### 持続型赤血球造血刺激因子製剤

一般名：エポエチン ベータ ベゴル

上市時期（日本）2011年7月

「ミルセラ」は、エポエチン ベータをPEG化することにより血液中での安定性を高めた製剤です。ESAの中で最も長い血中半減期を有し、骨髄の赤芽球系前駆細胞に存在するEPO受容体を持続的に刺激することで、安定的かつ持続的な貧血のコントロールを可能にした腎性貧血治療薬です。2011年7月より腎性貧血を適応症として販売しています。海外では2007年に欧州で承認されたのをはじめ、現在では米国を含む世界100カ国以上で販売されています。

同剤は、静脈内投与でも皮下投与でも血中半減期がほぼ同じであり、また、4週に1回の投与頻度で貧血改善効果を維持できることから、高齢化が進む透析導入前の保存期CKD患者さんの通院負担の軽減とアドヒアランス向上への寄与が期待されています。ま

た血液透析では、投与頻度の大幅な削減により医療スタッフの負担軽減や医療安全面の向上が期待され、腎性貧血治療の選択肢の一つとなっています。

#### 2020年の概況

「ミルセラ」は、保存期CKD患者さんで広く使用される一方、薬価改定や競合品のオーソライズド・ジェネリックならびにバイオシミラーの影響および診療報酬改定による血液透析（人工腎臓）の包括点数引き下げで激化する透析市場における価格競争の影響を受け、売上高は前年比47億円（21.2%）減の175億円でした。

## その他

### オキサロール（自社創製品）

#### 二次性副甲状腺機能亢進症治療剤

一般名：マキサカルシトール

上市時期（日本）2000年9月

「オキサロール」は、腎機能障害の進展に伴うビタミンDの活性化障害などによって生じる二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬であり、中外製薬が創製した国内初の静注活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体です。副甲状腺に直接作用することで副甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制して、骨代謝異常を改善します。また、血中半減期が短い特徴を有し、従来の経口活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤では高カルシウム血症の発現により十分な治療を行えなかった患者さんでも治療が可能となり、効果を発揮しています。

#### 2020年の概況

「オキサロール」の売上高は、後発品の浸透および薬価改定の影響を受け、前年比5億円（7.2%）減の64億円となりました。

### 「EOS789」※開発品（自社創製品）

「EOS789」は、中外製薬が創製した分子量500を超える化合物の経口製剤です。高リン血症を対象とする第Ⅰ相臨床試験が終了しました。

## 神経疾患領域

### 視神経脊髄炎スペクトラム障害

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢性の自己免疫疾患です。有病率は10万人当たり0.3～4.4人で、国内の患者数は約4,000人とされています。40歳前後で多く発症し、男女比1：9で女性に多い難病です。症状としては、視覚障害（失明に至る場合あり）、運動機能障害および感覚障害などが見られ、死亡に至る場合もありますが、アンメットメディカルニーズが高い希少疾患の一つです。本疾患は、主に抗アクアポリン4抗体（抗AQP4抗体）という自己抗体により、中枢神経系のAQP4が攻撃されることによって発現すると考えられています。以前は、視神経炎および脊髄炎を伴う視

神経脊髄炎（NMO）と、視神経炎または脊髄炎のいずれかを伴うNMOSDの診断基準が提唱されていましたが、近年、両疾患を整理・統合し、広義の疾患群として新たにNMOSDの概念が提唱され、現在広く用いられています。

### エンズプリング「SA237／RG6168」（自社創製品）

#### pH依存的結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体

一般名：サトラリズマブ

上市時期（日本）2020年8月

「エンズプリング」は、中外製薬で創製した、IL-6受容体を阻害する作用時間の延長に成功した次世代の抗体です。中外製薬で

## 基本情報

確立した、1分子の抗体が標的抗原の作用を何度も遮断することを可能とした今までにない抗体エンジニアリング技術（リサイクリング抗体技術）を適用しました。これにより、臨床試験においても血中半減期の延長が認められ、低頻度での投与が可能となります。IL-6はNMOSDの主な原因となる抗AQP4抗体の産生促進などの作用を持つことから、同剤がIL-6シグナルを阻害することで、NMOSDの病態を改善（再発抑制）することが期待されています。現在、日本および台湾を除く、全世界における開発・販売の独占的実施権をロシュへ許諾するライセンス契約を締結しています。また日本、米国、欧州において希少疾病用医薬品の指定を受けています。米国では、NMOSDを対象として、2018年12月に米国食品医薬品局（FDA）からBreakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受け、2020年8月に承認されました。日本、米国、カナダ、スイス、台湾をはじめ、10カ国以上で承認されています。欧州では、2019年に欧州医薬品庁（EMA）により承認申請が受理されています。

### 2020年の概況

「エンズプリング」は、国内で8月26日に発売して以降、COVID-19の影響により各病院への採用の遅延がみられているものの、従来の治療（経口ステロイドや免疫抑制剤）では再発を抑制することが難しく、新薬を待ち望んでいた患者さんや、従来の治療で再発はコントロールできているものの、治療に伴う副作用に苦しんでいる患者さんを中心に導入されており、売上高は13億円となりました。

## 脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症（SMA）は、脊髄前角細胞の変性によって筋萎縮や進行性筋力低下を示す下位運動ニューロン病です。国内の推定患者数は1,000人前後との報告があります。SMN2遺伝子欠損が原因で、主に小児期に発症し、重度の場合は死に至ります。

### 「RG7916」※開発品

#### SMN2スプライシング修飾剤

##### 一般名：リスジプラム

「RG7916」は、脊髄性筋萎縮症の患者さんでは機能していないSMN2遺伝子由来たんぱく質とほぼ相補的に機能するものの、ごく一部しか生成されないSMN2遺伝子由来たんぱく質の生成能力を上げるSMN2スプライシング修飾剤で、脊髄性筋萎縮症における神経・筋機能の改善が期待されています。2本の第Ⅱ／Ⅲ相国際共同治験を実施しており、Ⅱ型またはⅢ型の脊髄性筋萎縮症に対するSUNFISH試験とⅠ型に対するFIREFISH試験において、それぞれ主要評価項目を達成しました。また、本剤は2018年12月に、欧州医薬品庁（EMA）から脊髄性筋萎縮症の治療薬としてPRIME（PRiority MEdicines）指定を受け、2019年3月に国内で希少疾病用医薬品の指定を受けています。2020年10月に脊髄性筋萎縮症に対する初の経口薬として、国内で承認申請を行いました。

## アルツハイマー病

アルツハイマー病は、認知症のうち最も患者数が多い疾患です。病理学的には、脳の神経細胞死、脳の萎縮を特徴とする進行性の

神経変性疾患であり、記憶などの認知機能が全般的かつ持続的に低下して日常生活に支障をきたします。アルツハイマー病の既存の治療薬は、認知症症状の進行抑制効果はあるものの病態そのものの進行を抑制せず、神経細胞死を止めることはできず、根本的な治療はまだありません。そのため、アンメットメディカルニーズが高く、より有用な薬剤が強く求められています。

### 「RG1450」※開発品

#### 抗アミロイドベータヒトモノクローナル抗体

##### 一般名：ガントネルマブ

「RG1450」は、凝集したアミロイドベータを標的とし、特にプラークに優先的に結合します。脳内のアミロイドベータを除去することで、認知機能の悪化を抑制することが期待されています。アルツハイマー病を対象に2018年6月および7月に第Ⅲ相国際共同治験をそれぞれ開始しました。

### 「RG6100」※開発品

#### 抗タウヒトモノクローナル抗体

##### 一般名：semorinemab

「RG6100」は、脳内の細胞間隙に存在するタウと結合し、神経細胞を介したタウの伝播を抑制することで、アルツハイマー病における認知機能の悪化を抑制することが期待されています。アルツハイマー病を対象に2019年4月に第Ⅰ相臨床試験を開始しました。

## ハンチントン病

ハンチントン病は、脳内の神経細胞が破壊される進行性神経変性疾患であり、遺伝性難病の一つです。舞踏運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とし、個人の日常生活に深刻な影響を及ぼします。病気が進行するにつれて、歩行および嚥下困難を発症し、性格変化や認知機能の低下も見られてきます。

ハンチントン病の有病率は、民族や地域によって異なります。欧米では10万人当たり4～8人と報告されていますが、日本では10万人当たり0.7人と、欧米に比較して1/10の稀な疾患です。既存の薬剤は、舞踏運動などの不随意運動および精神症状に対する対症療法であり、根本的な治療法はまだありません。

### 「RG6042」※開発品

#### ハンチンチン メッセンジャーリボ核酸

##### （HTTmRNA）に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）

##### 一般名：tominersen

「RG6042」は、ハンチントン病の原因とされるHTT遺伝子のmRNAを標的とするASOです。HTTmRNAに特異的に結合した後、HTTたんぱく質合成が阻害され、ハンチントン病における病勢の進行遅延と抑制が期待されています。2019年3月より第Ⅲ相国際共同治験を開始しました。本剤は、日・米・欧においてハンチントン病の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けており、また2018年には欧州医薬品庁（EMA）よりPRIME（PRIME）指定を受けています。

## 基本情報

### 統合失調症

統合失調症は、およそ100人に1人弱がかかる頻度の高い病気です。幻覚や妄想という症状が特徴的な精神疾患で、それに伴って人々と交流しながら家庭や社会で生活を営む機能が障害を受け（生活の障害）、「感覚・思考・行動が病気のために歪んでいる」ことを自分で振り返って考えることが難しくなりやすい（病識の障害）、という特徴を併せ持っています。多くの精神疾患と同じように慢性の経過をたどりやすく、その間に幻覚や妄想が強くなる急性期が出現します。新しい薬の開発と心理社会的ケアの進歩により、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りました（WHO 2001）。以前は「精神分裂病」が正式の病名でしたが、2002年に「統合失調症」へと名称変更されました。

#### 「RG7906」※開発品

パーシャル TAAR1 アゴニスト

一般名：ralmitaront

「RG7906」は、トレースアミン関連受容体1型(TAAR1)に対するパーシャルアゴニスト作用という新しい薬理作用を有しています。2019年8月に国内第Ⅰ相臨床試験が終了し、良好な安全性が確認され、2020年2月より統合失調症を対象に第Ⅱ相国際共同試験を開始しました。

### パーキンソン病

パーキンソン病は、中枢神経系と末梢神経系への $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の蓄積による神経細胞死を特徴とする、進行性の神経変性疾患です。幅広い進行性の運動症状（振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害など）と非運動症状（睡眠障害、自律神経障害、認知・精神障害など）が生じます。国内の患者数は約20万人と推定

されます。主に50歳以上の中高年に見られる進行性の疾患で、病態の進行に伴って寝たきり状態になることもあります。

#### 「RG7935」※開発品

抗 $\alpha$ -シヌクレインモノクローナル抗体

一般名：prasinezumab

「RG7935」は、 $\alpha$ -シヌクレインに対するモノクローナル抗体で、神経毒性のある $\alpha$ -シヌクレイン凝集体の細胞間の伝播を阻害することで神経細胞死の拡大を抑制し、病態の進行を抑制・遅延することが期待されています。2018年に実施した国内第Ⅰ相臨床試験では、良好な忍容性が確認され、薬物動態に明確な人種差は認められませんでした。

### 神経筋疾患

#### 「GYM329/RG6237」※開発品（自社創製品）

抗潜在型ミオスタチンスイーピング抗体

「GYM329」は、中外製薬で創製したリサイクリング抗体技術やスイーピング抗体技術などの自社の抗体エンジニアリング技術を適用した次世代の抗体です。潜在型のミオスタチンは非活性型で、主に筋細胞から分泌され、BMP-1などのタンパク分解酵素により活性化されます。活性化されたミオスタチンは、筋肉の成長・肥大を抑制するため、「GYM329」はミオスタチンを阻害することで、筋肉の萎縮・筋力の低下を伴う疾患の病態を改善することが期待されています。神経筋疾患を対象に開発中の抗体で、2018年10月に第Ⅰ相臨床試験を開始しました。ロシュの経験や知識を活用し、グローバル開発を加速させるため、臨床試験開始前の早期段階でロシュに導出しました。

## その他の領域

### 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が原因で起きる感染症です。COVID-19の主な症状は発熱、咳、倦怠感や呼吸困難です。感染後は軽症のまま治癒することが多いものの、症状が急速に悪化し肺炎を引き起こす場合もあり、入院による酸素投与や人工呼吸器管理を要したり、場合によっては死に至ることもあります。

#### アクテムラ「MRA/RG1569」（自社創製品）

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

一般名：トシリズマブ

「アクテムラ」は、炎症性サイトカインの一種であるIL-6の作用を阻害する働きを持つ、当社創製の国産初の抗体医薬品です。国内では2005年6月に販売を開始し、点滴静注製剤では関節リウ

マチをはじめ6つの適応症（キャッスルマン病、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）、腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群、成人スチル病）、皮下注製剤では3つの適応症（関節リウマチ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎）で承認を取得しています。現在、世界110カ国以上で承認されています。

新型コロナウイルス肺炎を対象として海外でロシュが実施した第Ⅲ相COVACTA試験では、主要評価項目である臨床状態の改善および主要な副次評価項目である死亡率の低下は、いずれも未達でした。一方、医療サービスを十分に受けられていないマイノリティ患者を中心に組み入れたEMPACTA試験では主要評価項目を達成し、「アクテムラ」投与により、人工呼吸器が必要となる可能性を低下させました。

国内においては単群第Ⅲ相臨床試験J-COVACTA試験が実施され、「アクテムラ」投与開始後28日時点において、本試験に参加し

## 基本情報

「アクテムラ」治療を受けた48例のうち、35例（72.9%）が退院または退院待機状態に至り、5例（10.4%）が死亡しました。

他の適応症の開発状況と新型コロナウイルス肺炎を含む売上高については、「骨・関節領域、自己免疫疾患領域」の項をご参照ください。

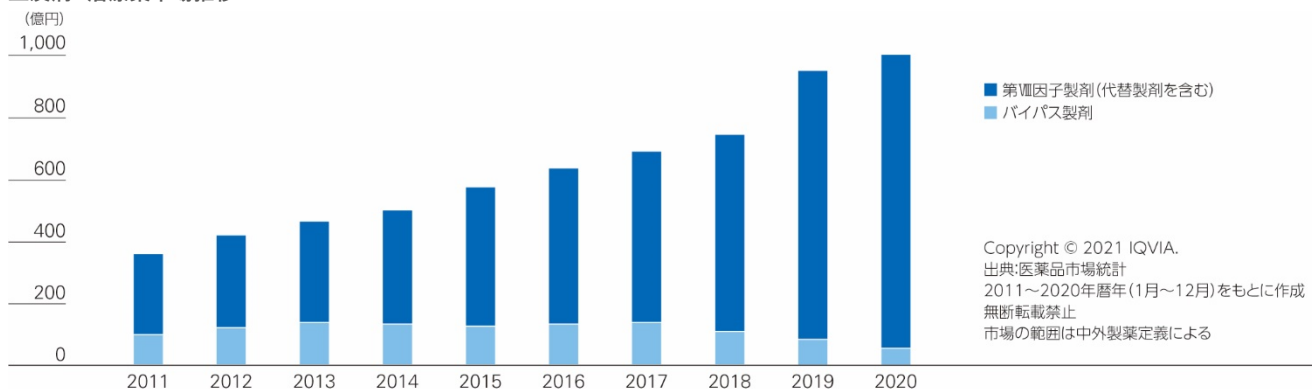
### 血友病

血友病は、血液凝固因子の先天性欠損または機能異常により、関節内や筋肉内などさまざまな部位に出血症状をきたす疾患です。血液凝固因子の中で第Ⅷ因子が低下または欠損している疾患を「血友病A」、第Ⅸ因子が低下または欠損している疾患を「血友

病B」と呼びます。血友病Aの治療の中心は血液凝固第Ⅷ因子を補う補充療法ですが、週1～3回の静脈注射を伴うため、特に小児における治療の負担が大きく、また補充された因子に対する自己抗体（インヒビター）の産生も問題視されています。インヒビターを保有する患者さんに対してはバイパス療法や免疫寛容療法などが行われていますが、効果の安定性や利便性の点で限界があり、有用性の高い治療法が求められています。

一方で後天的に第Ⅷ因子に対する自己抗体が出現する自己免疫疾患を「後天性血友病A」と呼びます。後天性血友病Aは、先天性に比べ重篤な出血が多く、自己抗体消失を目的とした免疫抑制療法による感染症リスクも高いため予後不良な疾患です。

#### 血友病A治療薬市場推移



#### ヘムライブラ「ACE910/RG6013」（自社創製品）

抗血液凝固第Ⅸa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体  
一般名：エミシズマブ

上市時期（日本）2018年5月

「ヘムライブラ」は、中外製薬で確立した独自の抗体エンジニアリング技術を駆使した自社創製のバイスペシフィック抗体です。血友病Aで低下または欠損している第Ⅷ因子と同様に、活性型第Ⅸ因子および第Ⅹ因子に同時に結合して、活性型第Ⅸ因子による第Ⅹ因子の活性化を促進し、止血のための正常な血液凝固反応を促進します。「ヘムライブラ」はインヒビターの影響を受けることなく、週1回または2週に1回あるいは4週に1回の頻度での皮下投与により出血予防を実現でき、既存の治療体系を変える薬剤として期待されています。また、本剤には、バイスペシフィック抗体の工業生産化を可能とする、中外製薬独自の技術「ART-Ig」が適用されていることも大きな特長です。

2014年7月にロシュと導出契約を、2017年5月にJW Pharmaceutical社と韓国における独占的販売権に関するライセンス契約を締結しました。また、2015年9月にインヒビター保有患者さんの、2018年4月にインヒビター非保有患者さんの出血予防を対象として、米国食品医薬品局（FDA）からBreakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受けました。米国では、2017年8月に優先審査に指定され、同年11月に「血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有する成人および小児の血友病A患者に

対する週1回の皮下投与による予防投与療法」として承認を取得しました。欧州では迅速審査の指定を受けて2018年2月に承認を取得し、国内では同年3月に承認され、5月に発売しました。また、台湾でも同年12月に承認を取得し2019年11月に発売しています。

一方、インヒビターを保有しない血友病Aにおける出血傾向の抑制、および2週または4週に1回投与の用法・用量追加について、2018年4月に日・米・欧3極で同時申請を行い、2019年1月には台湾でも承認申請を行いました。米国では、2018年6月に優先審査に指定され、同年10月にインヒビター非保有の成人あるいは小児の血友病Aに対する週1回、2週に1回または4週に1回の皮下投与による予防療法への適応拡大、ならびにインヒビター保有の成人あるいは小児の血友病Aに対する2週または4週に1回の用法・用量追加の承認を取得しました。国内でも同年12月に、欧州では2019年3月に承認を取得しました。

また、2020年6月に後天性血友病Aを対象として国内第Ⅲ相臨床試験を開始しました。

#### 2020年の概況

「ヘムライブラ」の売上高は前年比89億円（35.3%）増の341億円となりました。市場拡大再算定に伴い、2020年4月より薬価が15%減少。血液凝固第Ⅷ因子と異なる作用機序と半減期の長さを背景に、インヒビター非保有の患者さんにも確実に浸透しているものの、COVID-19の影響により、「ヘムライブラ」への切り替えスピードが鈍化しており、想定を下回りました。

### 「NXT007」※開発品（自社創製品）

#### 抗血液凝固第IXa/X因子バイスペシフィック抗体

「NXT007」は、「ヘムライブラ」と同様の作用機序により血液凝固反応を促進する、自社創製のバイスペシフィック抗体です。「ヘムライブラ」とは異なる中外製薬独自の抗体エンジニアリング技術として、バイスペシフィック抗体の工業生産性を向上させる「FAST-Ig」技術と、PKプロファイルの改善が期待される「ACT-Fc」技術が適用されています。NXT007は、健康な成人・小児レベルの血液凝固能を達成することが期待され、投与デバイスも含めた利便性の向上も目指して開発しています。2019年8月に、血友病Aを対象として第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始しました。

### インフルエンザ

インフルエンザは、38℃以上の高熱と強い全身症状を伴う急性伝染性感染症です。強い感染力によって短期間で流行が急速に拡大し、二次感染により重症化し、死に至ることもあります。原因となるウイルスは、その抗原性の違いからA型、B型、C型に分類されますが、ヒトに感染し大きな流行を起こすのはA型およびB型の2種です。

### タミフル

#### 抗インフルエンザウイルス剤

一般名：オセルタミビルリン酸塩

上市時期（日本）2001年2月

「タミフル」は、A型およびB型インフルエンザウイルス感染症に対する経口治療剤です。インフルエンザウイルスの増殖サイクルに必須の酵素（ノイラミニダーゼ）を阻害し、ウイルスの増殖を抑えます。2001年2月にカプセルを、2002年7月にドライシロップを発売し、1歳から処方適応となりました。2007年3月以降、国内では、「タミフル」の10代の患者さんへの処方を原則として差し控えることを内容とする処方制限が行われていました。これは、「タミフル」を服用した患者さんに異常行動を発現した例が報告されたことから、患者さんの安全を重視し、予防措置としてなされたものです。2018年5月開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会（医薬品等安全対策部会安全対策調査会）（以下、安全対策調査会）で、異常行動は抗インフルエンザ薬の服用の有無にかかわらず発現することが確認され、2018年7月開催の安全対策調査会で処方制限解除が確定しました。それを受け、2018年8月に添付文書が改訂され、10歳台の投与制限が解除されました。

カプセルの使用期限は、2013年7月以降製造分より従来の7年から10年に延長しており、ドライシロップの使用期限は2015年の出荷分から10年に延長しています。また、2017年3月に「タミフルドライシロップ」の新生児・乳児への投与に関する用法・用量追加の承認を取得しました。

#### 2020年の概況

「タミフル」の売上高は、通常用が前年比66億円（89.2%）減の8億円、行政備蓄等用は37億円となりました。2019-20シーズンの1-3月度の流行規模が極めて小さかったことに加え、2020-21シーズンの流行が2020年12月末時点で皆無であったことから、想定を大幅に下回りました。

## その他

### セルセプト

#### 免疫抑制剤

一般名：ミコフェノール酸 モフェチル

上市時期（日本）1999年11月

「セルセプト」の売上高は、前年比2億円（2.2%）減の91億円となりました。本剤は、腎移植後の難治性拒絶反応の治療や、腎・心・肝・肺・膵移植における拒絶反応の抑制に用いられます。移植技術の発展による国内の移植医療のニーズも高まっています。また、2016年5月に、自己免疫疾患の全身性エリテマトーデスに合併する難治性の疾患であるループス腎炎に対して承認を取得しました。

### アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、アレルギー性疾患の一種であり、かゆみのある湿疹が症状の改善と悪化を繰り返しながら慢性的に続く皮膚疾患です。患部を引っかくことで皮膚の症状が増悪し、さらにかゆみが強くなる「itch-scratch cycle（かゆみとかきむしりの悪循環）」を引き起こします。ステロイド外用薬や免疫抑制外用薬による薬物療法で炎症を抑え、スキンケアで炎症の再発を予防することが基本の治療法とされています。

### 結節性痒疹

結節性痒疹は、丘疹結節状・過角化性の強い痒みを伴う慢性的な皮膚病変を生じる疾患です。結節性痒疹の患者さんは、その強い痒みのために日常生活に支障をきたす悩みを抱えています。結節性痒疹の原因は確実には同定されておらず、症状のコントロールは困難であり、効果的な治療薬が望まれています。

### 「CIM331」※開発品（自社創製品）

#### 抗IL-31レセプターAヒト化モノクローナル抗体

一般名：ネモリズマブ

「ネモリズマブ」（「CIM331」）は、自社創製の抗IL-31レセプターAヒト化モノクローナル抗体です。同剤は、炎症誘発性サイトカインであるIL-31が、そのレセプターに結合することを阻害し、アトピー性皮膚炎のかゆみと皮膚炎を改善することが期待されています。

2016年7月に、日本、台湾を除く全世界における開発・販売の独占の実施権をスイスのガルデルマ社に許諾するライセンス契約を締結しました。さらに、同年9月には、国内の皮膚科疾患領域における開発・販売の実施権をマルホ株式会社へ許諾するライセンス契約を締結しました。アトピー性皮膚炎を対象とした開発では、2020年第3四半期にマルホ株式会社が国内で承認申請を行い、2019年にガルデルマ社が第Ⅲ相国際共同試験を開始しています。また、結節性痒疹に伴うそう痒に対し、米国食品医薬品局（FDA）からBreakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受けました。ガルデルマ社は結節性痒疹を対象とした第Ⅲ相臨床試験を2020年10月に開始し、マルホ株式会社も同年12月に国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を開始しました。

## 基本情報

床試験を開始しました。

### 発作性夜間ヘモグロビン尿症

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、溶血に起因する貧血や暗褐色尿、白血球や血小板の減少に伴う感染症や出血傾向に加え、血栓症や慢性腎臓病などの合併症が見られる疾患です。造血幹細胞の後天的な遺伝子変異により、補体への抵抗性がない赤血球がつくられ、生体内で補体が活性化した際に溶血が起こります。国内の推定有病者数は764人（特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 平成30年度末）、世界中でも約5,000人と少ないものの、進行性で死亡リスクの高い病気です。

---

#### 「SKY59/RG6107」※開発品（自社創製品）

抗C5リサイクリング抗体

一般名：クロバリマブ

「SKY59」は、中外製薬が創製した、補体成分C5を抑制する「リサイクリング抗体」です。

補体活性化が要因となって発症する疾患がいくつか報告されていますが、本剤はC5のC5aとC5bへの開裂を阻害することで、補体活性化を抑制し、疾患の改善が期待されます。PNHでは、赤血球の破壊を防ぎ、溶血の抑制効果などを示すと考えられます。中外製薬独自の抗体エンジニアリング技術を複数適用することで、半減期延長を実現しており、皮下投与による自己注射を目指した開発を行っています。疾患の重篤性から定期的な投与が必要になりますが、自己注射を可能にすることで来院頻度を減らし、患者さんの負担軽減につながると期待しています。ロシュとの共同開発により、2020年9月に発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象として第Ⅲ相国際共同試験を開始しました。また、2017年9月に米国で、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象に希少疾病用医薬品の指定を受けています。

### 滲出型加齢黄斑変性／糖尿病黄斑浮腫

滲出型加齢黄斑変性は、加齢による老廃物の蓄積により、異常な血管（脈絡膜新生血管）が脈絡膜から網膜色素上皮の下あるいは網膜と網膜色素上皮の間に侵入し、網膜が障害される疾患です。脈絡膜新生血管やそれに伴う滲出液が視力を司る中心窩まで進展すると、変視症や視力低下、中心暗点の症状とともに視力が低下し、放置すると不可逆的に視力が低下することがあります。

糖尿病黄斑浮腫は、糖尿病網膜症に合併する網膜の疾患です。糖尿病で血糖値の高い状態が続くことにより、網膜の毛細血管の閉塞、虚血性変化や血管透過性亢進により浮腫が起こります。視力を司る黄斑の中心部に浮腫が及ぶと視力障害が生じ、放置すると不可逆的に視力が低下することがあります。

---

#### 「RG7716」※開発品

抗VEGF/Ang2バイスペシフィック抗体

一般名：ファリシマブ

「RG7716」は、ロシュから導入した眼科領域初のバイスペシフィック抗体で、新生血管形成や血管透過性亢進を誘導する血管内

皮増殖因子A（VEGF-A）と、網脈絡膜の血管構造を不安定化させ血管透過性亢進を誘導するアンジオポエチン2（Ang-2、成熟血管安定化に寄与しているAng-1のアンタゴニスト）に選択的に結合します。滲出型加齢黄斑変性および糖尿病黄斑浮腫の患者さんの眼内VEGF-AとAng-2を同時に中和することで、現在の標準治療である抗VEGF薬を上回る治療改善・持続効果が期待されています。2020年12月に糖尿病黄斑浮腫を対象とする2つの第Ⅲ相国際共同試験が、2021年1月に滲出型加齢黄斑変性を対象とする2つの第Ⅲ相国際共同試験が、それぞれ主要評価項目を達成しました。

### 子宮内膜症

子宮内膜症は、20～40歳代の女性の10人に1人が罹患し、子宮内膜組織が子宮外で増殖、剥離を繰り返し、強い月経痛や慢性的な下腹部痛を伴い、不妊症の原因となります。症状が強いときは横になったまま動けず、仕事や学校を休むなど、生活に支障をきたすこともあります。既存薬はホルモン剤のみで、薬剤で痛みがコントロールしきれない場合には外科手術で取り除く治療法しかなく、手術を受けても数年で再発する方も多いなど、アンメットメディカルニーズの高い疾患です。

---

#### 「AMY109」※開発品（自社創製品）

「AMY109」は、中外製薬が創製した、「リサイクリング抗体」技術を適用した3つ目の抗体医薬品です。子宮内膜症に対する標準治療であるホルモン療法とは異なるアプローチで、抗炎症作用により患者さんに新しい価値を提供できる抗体医薬品として期待されています。2018年2月から第Ⅰ相臨床試験を開始しています。

### 2型糖尿病

2型糖尿病は遺伝的素因や生活習慣により、インスリン分泌不足やインスリン抵抗性を引き起こし、血液中のグルコース濃度が高くなる病気です。初期の頃は症状がありませんが、放置すると、脳卒中や心筋梗塞などの心血管疾患の発症リスクが高まります。また、網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、失明や透析、下肢切断に至る患者さんのQOLを著しく低下させる病気です。国際糖尿病連合によると、2019年の全世界の糖尿病患者数は予備軍を含めて4億6,300万人で、2045年には約7億人に増加すると予測され、その治療は世界的な課題と考えられています。

---

#### 「OWL833」※開発品（自社創製品）

「OWL833」は、中外製薬が創製した、経口投与が可能な非ペプチド型GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）受容体作動薬です。GLP-1受容体作動薬は、強い血糖降下作用や体重低下作用を有しますが、皮下注射剤のため患者さんの利便性に課題がありました。本剤は経口投与が可能なため、患者さんの服薬の利便性を向上し、服薬遵守率の向上を含め糖尿病治療への貢献が期待されます。2018年9月に、全世界における開発権および販売権をイーライリリー・アンド・カンパニー社に許諾するライセンス契約を締結しました。現在、同社により第Ⅰ相臨床試験が実施されています。