

経済産業研究所セミナー、8月4日

# 創薬イノベーションによる新型コロナウイルス危機の克服

長岡貞男

東京経済大学経済学部教授、経済産業研究所プログラムディレクター

2020年 8月

## 1.はじめに

- 新型コロナウイルスは、感染力が強く、またインフルエンザよりも格段に死亡率が高い。
- 有効で安全な治療薬とワクチンを創製することが、新型コロナウイルスがもたらす健康上の被害ならびに経済上の被害を克服する最も抜本的な解決策
- 既に多くの創薬企業や大学などの研究機関が新型コロナウイルスの治療あるいは予防の研究開発に乗り出している → 過去のサイエンスと技術の発展を活用した、豊富な創薬機会 臨床試験への投資 インセンティブは？

## 論点

- 市場メカニズムは創薬(既存薬のリパーパシグとワクチン開発)を効果的に推進できるのか、どのような政策が重要か。

“If we leave it entirely to the market, we will get too little vaccine too late”(S. Athey, M. Kremer, C. Snyder and A. Tabarrok)

- 日本の対応
- 分析の方法 臨床試験から見た創薬の動向

参考) *“In the Race for a Coronavirus Vaccine, We Must Go Big. Really, Really Big.”* By S. Athey, M. Kremer, C. Snyder and A. Tabarrok, May 4, 2020, New York Times

- Today, the U.S. government could go big and create a Covid-19 vaccine Advance Market Commitments, guaranteeing to spend about \$70 billion on new vaccines .
- **If we leave it entirely to the market, we will get too little vaccine too late.**
- An **advance market commitment for Covid-19** should combine “push” and “pull” incentives.
  - The **“pull” incentive** is the commitment to buy 300 million courses of vaccine at a per- person price of \$100, for vaccines produced within a specified time frame. Firms can also be confident that if they develop a successful product, **the government will not expropriate their intellectual property or use regulatory powers to drive down prices to a point where they cannot recover their investment.**
  - The **“push” incentive** guarantees firms partial reimbursement for production capacity built or repurposed at risk and partial reimbursement as they achieve milestones. It **reduces the risk to firms from building production capacity or repurposing it from other uses before vaccine testing is complete.**
- Through international cooperation on installing capacity we can ensure that the U.S. and the world get the vaccine we all need, and that the global economy restarts as quickly as possible.

(出典 <https://www.nytimes.com/2020/05/04/opinion/coronavirus-vaccine.html>)

4

## 参考)感染症克服の歴史

- 20 世紀の半ばまで結核、肺炎及び気管支炎など感染症が死亡の原因としても最も重要
  - ペニシリン、ストレプトマイシン、結核等のワクチンによっての感染症を克服
  - 米国において20 世紀の初頭からの半世紀で、感染症による死亡率は5分の1 程度まで低下
- ウイルス感染に対する治療薬の開発
  - ヘルペス・ウイルス 1974 年
  - ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 1983年
  - C 型肝炎ウイルス 2010年代初頭

## II. 新型コロナウイルスを克服するための創薬動向

- 研究あるいは開発段階にある治療薬 138品目(鍵井(2020)次頁)
  - 既存薬の活用 (リポジショニングあるいはリパーパシング) 89品目
    - 安全性は原則として確立されている(用量の問題あり)
  - 新薬の開発 39品目
- 研究あるいは開発段階にある予防薬(主にワクチン) 65品目
  - 新ワクチン等の開発 58品目
  - 既存薬の活用 7品目
- 創薬への過去の研究開発投資の蓄積からの多様な既存医薬品 (あるいはその候補)。需要が無いことがその活用を制約していた→ 大きなサプライ・レスポンス

## COVID-19予防および治療薬の開発段階別品目数

開発段階	化合物数	
	予防	治療
承認	0	1 (1)
P3	1 (1)	18 (18)
P2	1 (1)	27 (23)
P1	4 (0)	14 (12)
前臨床	43 (3)	47 (28)
研究	16 (2)	31 (7)
合計	65 (7)	138 (89)

注)括弧内の数値は、COVID-19とは別の適応で承認あるいは開発が進められている品目

出典 鍵井英之、2020、“新型コロナウイルス感染症（COVID-19）予防・治療薬のグローバル研究開発動向”、政策研ニュース、No.60、医薬産業政策研究所 2020年5月19日時点(Evaluate社のDBによる)

### III. 既存薬のリパーパシニング：日本で創製された既存薬に注目して

- ファビピラビル**（アビガン） ウイルスの増殖を抑制 富山化学
  - 発見されたのが1998年、インフルエンザの治療薬として承認されたのが2014年
  - 中国の臨床研究で有効性が指摘され、中国では承認済み。
- 肺炎の治療薬** ウイルスが細胞に侵入することを抑制
  - カモスタット**（フォイパン錠） 小野薬品 独で有効性指摘される
  - ナファモスタット**（フサン） 鳥居薬品 既存薬のスクリーニングから有効性を発見(東大)、東大での重症患者への投与症例研究 アビガンとの併用療法で有望な結果
  - 細胞内への侵入を抑える。海外でも臨床試験が実施されている。国内ではそれぞれ、小野薬品、東大が臨床試験
- イベルメクチン**（ストロメクトール）
  - 大村智氏等が1970年代の後半に発見 駆虫剤として世界的に利用。
  - 多様なウイルスを抑制する効果もあることが知られている
  - コロナウイルスの増殖やそれによる血栓症の防止など多様な効果の可能性。豪州の研究機関が新型コロナウイルス抑制への有効性を指摘。米国のフロリダで重症者の治療によって有効性。
  - 5月以降、シンガポール等で第3相試験。国内では、北里大学での臨床研究

## ファビピラビル（アビガン）対レムデシビル（ベクルリー）

- ファビピラビル** 新型コロナウイルスに未承認。
  - 「臨床研究」で多数の患者に投与されたが「**治療優先**」でコントロール・グループが無く、また治験は規模が小さく、有用性の判定できず
  - 企業治験も規模が小さい。
  - 物質特許切れ。
- レムデシビル** 米国での第3相臨床試験が早期に実施され、国際共同治験も含み、大規模。日米で緊急使用承認。
  - 米国政府の直接的な参画（国立アレルギー感染症研究所が臨床試験の主たるスポンサーとなった）
  - 物質特許が有効。

表2 アビガン（ファビピラビル）、レムデシビル（ベクルリー）及びアクテムラ（トシリズマブ）の臨床試験のグローバルな概況（WHOデータベースから、ランダム化試験のみを抽出）

医薬品	実施国	実施機関あるいはスポンサー	目標患者数	プラセボ等によるコントロール	臨床試験段階
ファビピラビル (アビガン)	日本	藤田医科大学病院	86		2相
	日本	富士フイルム富山化学	96	プラセボ	3相
	米国	富士フイルム富山化学	50	標準治療	2相
	米国	大学	120		2相
	仏	大学病院	1057	他の医薬品群	3相
	その他	イタリア、中国、エジプト及びイラン			
レムデシビル (ベクルリー)	米国、日本など10ヶ国	国立アレルギー感染症研究所(米)	800	プラセボ	3相
	米国、日本、韓国	国立国際医療研究センター(日本)	100	プラセボ	3相
	米国	ギリアードサイエンス	6000		3相
	米国	ギリアードサイエンス	1600		3相
	米国	財団	500		2相/3相
	仏	国立保健医療研究所(仏)	3100		3相
その他	中国、ノルウェー、カナダ(WHO)、イラン				
トシリズマブ (アクテムラ)	米国など11ヶ国(注*)	ロッシュ	330	プラセボ	3相
	米国	ロッシュ(ジェネンテック)	379	プラセボ	3相
	米国	病院	300	プラセボ	3相
	米国	財団	500	他の医薬品	2相/3相
	米国	大学病院	180	他の最良の治療	3相
	ベルギー	大学病院	342	他の医薬品	3相
その他	スイス、フランス、スペイン、マレーシア、チュニジア				

出典 WHOのサイトで公表されている治験に関するデータ(2020年5月5日版)から作成

アビガン臨床試験		
	N	平均(ウイルス消失者の割合)
投与	36	0.667
プラセボ	33	0.561
	平均値の差	0.106

レムデシビル臨床試験(14日目)		
	N	14日目の回復率
投与	312	0.744
疑似プラセボ	818	0.59
		0.154

注)投与6日目時点

## ドラッグ・リパーパシングへのプルインセンティブ

- ドラッグ・リパーパシングの過程  
既存医薬品を創製した企業以外、特に大学が用途を発見している場合が多い  
-患者の存在
- ドラッグ・リパーパシングへの臨床試験への投資誘因  
基本的な安全性は確認されているが、有効性や用量の決定のために、臨床試験が必要。**大規模な臨床試験**が必要である可能性。

他方で、特許切れの場合が大半であり、この場合、

- 新型コロナへの新効能で**用途特許**が得られるかどうか(治験の新規性、進歩性?)
- 新効能のデータ保護期間は短い (日本の場合、上市してから新効能は4年間、新薬は8年)
- 低薬価** 既存用途の薬価(ジェネリックとの競争で低くなる可能性)の適用

加えて、感染症の需要の不安定性 感染の収束

- 不十分なプルインセンティブ → 公的支援によるインセンティブの強化、また臨床試験の規模の経済を生かせるネットワーク形成への支援が重要

## 炎症の治療薬の活用

- サイトカインストーム（サイトカイン放出症候群）や血栓による重症化
- **デキサメタゾン**（幅広く利用されているステロイド系抗炎症薬）の有効性。オックスフォード大学が主導しているRECOVERY（Randomised Evaluation of COVID-19 therapy）試験の結果、重症患者の死亡率が有意に低下することを確認し、承認。日本でも承認。
- トシリズマブ（アクテムラ、中外製薬が創薬）の有効性が、中国で指摘される。  
ロシュがプラセボでコントロールした、国際的な臨床試験を実施中。ロシュグループのジェネンテックと中外製薬も日米で実施。

## 英国のRECOVERY（Randomised Evaluation of COVID-19 therapy）試験

- 英国のNIHR(National Institute of Health Research)がファンディング。それを受けたOxford大学が拠点として実施。
- 2020年3月に設立され、COVID-19への潜在的な治療薬の臨床試験を実施。**175施設のネットワークと、11,500名の患者**が参加。
- デキサメタゾンについては、4321名を対象とする大規模なランダム化比較試験。呼吸器を装着している患者の死亡率を3分の1低下させる。
- <https://www.nihr.ac.uk/news/first-drug-to-reduce-mortality-in-hospitalised-patients-with-respiratory-complications-of-covid-19-found/25061?pr=>

## IV. ワクチンの開発

- 多様なプラットフォームで開発中。 開発の成功確率は高くない
  - 候補ワクチンが認可にいたる確率は10分の1未満
  - ワクチンが無い感染症も多く、新型コロナウイルスの予防に有効でかつ安全なワクチンが開発される確証はない → 多様な試みが重要。
- 5月22日時点で10の候補ワクチンについて、人を対象とした臨床試験。
  - 中国の二つの不活性化ワクチンに加えて、University of Oxford/AstraZeneca、Moderna、BioNTech/Pfizerは、3万人規模の臨床試験を開始中あるいは近日中に開始の見通。
- 日本でもアンジェスと大阪大学、塩野義製薬、第一三共、田辺三菱製薬など。
- BCGワクチンが自然免疫を強化することで、発症率や死亡率を有意に低下させる可能性があり、豪州の大学等で臨床試験が行われている(豪州は1万人規模)。
  - 新ワクチンが開発される前に、活用できる可能性。

表3 人を対象とした臨床試験に入っているワクチン候補 (2020年5月段階、WHO)

プラットフォーム	創薬企業・大学			
	1	2	3	4
mRNA	Moderna/NIAID (米)	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer (独、中国、米)		
DNA	Inovio Pharmaceuticals (米)			
ベクター (NonReplicating Viral Vectors)	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology (中国)	University of Oxford/AstraZeneca/Serum Institute of India (英)		
タンパク質(Protein Subunit)	Novavax (米国)			
不活性化 (Inactivated)	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm(中国)	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm(中国)	Sinovac (中国)	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences(中国)

"出典 DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines -22 May 2020", WHO

## モデルナ社のmRNA ワクチン

- 1月13日にワクチンの候補 (mRNA-1273) を既に創出  
ナノ粒子にmRNAを取り込ませて、体内に注入するものであり、通常のワクチンとは異なり、化学合成で製剤
- 第1相臨床試験は米国のNIH (米国立衛生研究所) のNIAID (国立アレルギー感染症研究所) 主導で3月16日から開始
- 米国のBARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) から合計約10億ドル(当初4.83億ドル)の資金援助を得て、第2相、3相の臨床試験を加速化
- 第3相の臨床試験(3万人)をNIHと共同で7月27日から開始。2021年当初から年5億回から10億回分を生産予定。  
(<https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-expansion-barda-agreement-support-larger-phase>)

## 感染症の予防薬(ワクチン)への開発誘因

- 公共財としての集団免疫 政府が広い接種を確保する必要がある  
政府調達になった場合→もし、医薬品が成功した段階で価格交渉→企業をホールドアップする可能性(研究開発費は sunk 費用)  
専用生産設備への投資リスク  
副作用による被害救済(訴訟リスク)
- 需要の不確実性 パンデミックが、もし10年に一回発生なら→特許期間中に一回使えるかどうか
- 米国、英国 臨床試験開発自体を直接支援(プッシュ・インセンティブ)。また、米国政府は第3相の臨床試験の前に価格と購入量をコミット(プル・インセンティブ)。なお、米国では、緊急事態対処法(PREP Act)で治療薬やワクチンの供給企業は訴訟リスクから免責されている

## 参考) 事前交渉の効果

- ワクチンの社会的な価値  $S$   
ワクチンの臨床試験のコスト  $C$  と成功確率  $p$  ( $0 < p < 1$ )
- 臨床試験からのネットの社会的価値  $w = pS - C > 0$  なら臨床試験実施。
- 企業と政府の間の事前交渉 ネットの社会的価値の  $\theta$  ( $0 < \theta < 1$ ) の割合だけ企業が獲得するように、政府が事前の買い取り価格 ( $z$ ) をコミット  $pz - C = \theta(pS - C) \rightarrow z = \theta S + (1 - \theta)C/p$   
- 買い取り価格はワクチンの社会的価値と臨床試験の費用は成功した場合にしか回収できないことを反映したその費用 ( $C/p$ ) の両者を反映。  $\theta$  が小さい場合は、この費用のみを反映。
- 事後交渉の場合の事前の投資誘因との比較  $p\theta S - C = \theta(pS - C) - (1 - \theta)C$

## 参考) U.S. sets global benchmark for COVID-19 vaccine price at around the cost of a flu shot (2020年7月23日)

- (Reuters) - The U.S. government has set a benchmark for COVID-19 vaccine pricing in a \$2 billion deal announced on Wednesday with Pfizer Inc and German biotech BioNTech SE that will likely pressure other manufacturers to set similar prices, industry analysts told Reuters.
- The deal, which is contingent on an approvable product, secures enough vaccine to inoculate **50 million Americans for about \$40 a person**, or about the cost of annual flu shots, and is the first to provide a direct window into likely pricing of successful COVID-19 vaccines.

出典) <https://jp.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-pricing-an/u-s-sets-global-benchmark-for-covid-19-vaccine-price-at-around-the-cost-of-a-flu-shot-idUKKCN24O1DA>

## まとめ

- 多数の**既存薬のドラッグ・リパーピング**の可能性が指摘され、有望な多くの医薬品は日本で創薬されているが、まだ有用性を確立した医薬品は少ない。
  - プラセボでコントロールしたランダム化比較試験を十分な規模を確保して実施する必要がある。
  - このためには、**国内の施設の協力体制の構築や国際的な共同治験**も重要で、そのための投資が必要。日本では、こうした点で十分な対応ではなかった。
  - 特許切れの状況では、大規模な投資の回収ができるか不透明。政府の支援重要。
- 他方で、多様な創薬プラットフォームによる多数の候補ワクチンが短期間に創製され、第3相の大規模な臨床試験に入ろうとしている。背景に、米国や英国の**強力な政府支援や事前買い取り約束**(第3相の前に価格と購入量をコミット)
- 多様なワクチン開発の試みが重要で、その支援が重要。
- 日本はワクチンの利用については必ずしも先進国ではない。**集団免疫を実現するというワクチンの社会的な役割**を再認識し、新ワクチンを有効に活用できる制度の準備を進めていくことも重要となっている。

## 参考)新型コロナウイルス感染症対策に係る研究開発等について（健康・医療戦略関係）計1,444億円のワクチン関係

- ワクチン開発の支援 100億円（厚労省）  
ワクチン候補の作製、動物を用いた検討、アジュバント等関連技術の開発といった基礎研究から、非臨床試験（薬理試験、毒性試験）、臨床試験（第1相試験）までのワクチン開発を支援
- ワクチン開発の支援 500億円（厚労省）  
国内の研究者、民間事業者等における「新型コロナウイルスワクチン」の開発の加速の要請に対応するため、基礎研究から臨床試験の実施において専門人材・専門業者の積極的な活用等により支援し、開発を加速する。