

シリーズ 新型コロナ 識者の視点(第5回)

新型コロナウイルスの治療薬と薬価問題



名古屋大学名誉教授 小島 勢二

一旦は収束したかにみえた新型コロナウイルスの猛威も、再び増悪傾向を示し、すでに第一波を上回る患者数に達している。治療薬やワクチンの開発も加速しているとはいえ、現時点では決定打といえるべきものはみられない。

新型コロナウイルス肺炎の病態から考えるに、治療のターゲットは、1) ウイルス感染、2) 高サイトカイン血症、3) 血管漏出である。新型コロナウイルスが出現してから、まだ半年あまりに過ぎないが、すでに20件以上の新型コロナウイルス感染症を対象にした治療薬の無作為割り付け臨床試験の結果が報告されている。試験管内で抗ウイルス作用がみられたレムデシビル（ベクルリー®）、ファビピラビル（アビガン®）、ヒドロキシクロロキン（プラニケル®）、ロピナビル/リトナビル（カレトラ®）について臨床試験の結果が判明しているが、現時点で薬事承認されているのはレムデシビルのみである。4種類の抗ウイルス薬において、コントロール群と比較して生存率の向上を達成した薬剤はみられない。レムデシビルが薬事承認された根拠も、米国国立衛生研究所（NIH）が主導したACCT-1試験で回復までにかかる日数が、レムデシビル群の11日がコントロール群の15日と比較して統計学的に有意に短縮したという結果のみで強固なものではない。レムデシビルは、侵襲的、非侵襲的を問わず陽圧換気が必要とする重症患者では、死亡率や回復までにかかる日数からみると全く効果がみられない。わが国では、レムデシビルの投与対象となるのは、気管内挿管など侵襲的人工呼吸管理や体外式膜型人工肺（ECMO）による治療が必要な重症患者に限定されたが、このグループにレムデシビルのみを投与しても効果は期待できない。さらに、レムデシビルを含め4種類の抗ウイルス薬で、コントロール群と比較して血中ウイルス量の消失促進効果が証明できた薬剤はみられない。

抗ウイルス薬のみでは効果が限定的であることから、研究の焦点は高サイトカイン血症治療薬の開発に向けられている。期待されていたインターロイキン-6の阻害薬であるトシリツマブ（アクテムラ®）は、米国やヨーロッパにおける450人を対象にした無作為割り付け試験では、有効性は確認できていない。ルキソリチニブ（ジャカビ®）はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤で、JAKの働きを抑えることで、インターロイキン-6をはじめ複数の炎症性サイトカインの産生を抑えることができる。中国で行われた43例を対象にした無作為割り付け試験では、主要評価項目である症状回復

促進効果は得られていない。

残るは、血管漏出阻害薬である。FX06は血管内皮細胞の機能不全を改善し、毛細血管漏出を阻害する作用がある。実際、エボラ出血熱で人工呼吸管理を必要とした患者が本剤の投与により、毛細管漏出が改善し、救命できたことが報告されている。つい最近、ヨーロッパから、人工呼吸管理やECMOによる救命治療が必要であった6例のコロナ肺炎患者に本剤を投与したところ、全例で肺機能の改善が得られ、うち4例は生存中と有望な結果が報告されている。7月から、ヨーロッパでは人工呼吸管理が必要な重症コロナ肺炎を対象にFX06の臨床試験が始まっており、わが国でも、本剤の臨床試験の早期実施が望まれる。

これまでのところ、デキサメタゾンが新型コロナウイルス感染症において、死亡率の低下が証明された唯一の薬剤である。イギリスにおいて、デキサメタゾン投与群（2104人）とコントロール群（4321人）との比較試験（RECOVERY試験）が行われた。主要評価項目は割付開始28日後における死亡率である。デキサメタゾン群の死亡率は22.9%とコントロール群の25.7%と比較して有意に低下した。サブグループ解析では、人工呼吸管理が必要な重症患者においては、デキサメタゾン投与群の死亡率は29.3%で、コントロール群の41.4%と比較して有意な差が見られたが、一方、酸素投与が必要でない軽症患者では、17.8%対14.0%とかえって死亡率の増加傾向が見られた。この結果をもとに、わが国でも新型コロナウイルス感染の治療薬として早速薬事承認された。SARSやMERSを含めてウイルス性肺炎に対するステロイド剤の適応には、慎重な意見が多いことを考えると、イギリスにおける今回の結果をそのまま受け入れるのではなく、日本人を対象にした臨床試験による検証が必要と思われる。ちなみに、デキサメタゾンの投与スケジュールは1日あたり6mgを10日間投与で、10日間の治療にかかる薬価は547円にすぎない。

5月に薬事承認されたレムデシビルの薬価がいくらかになるのか気になることである。新型コロナウイルスに対して薬事承認された新薬はほかにないことから、レムデシビルの薬価は原価計算方式で算定されると予想される。異例なことであるが、米国のInstitute for Clinical and Economic Review(ICER)は、レムデシビルが米国で承認される以前の5月1日に、評価レポートを発表している。さらに、6月24日には、再評価を加えている。評価にあたっては、モデル1としてレムデシ

ビルの製造コストや開発経費に基づく算定結果とモデル2として費用対効果に基づく算定結果が併記されている。

レムデシビルの製造コストそのものは1日分が1ドル程度であり、5日間の治療でも5ドルに満たない。すでにインドやバングラデシュのジェネリック製品が発売されており、5日間の治療でも300ドル程度である。ギリアド・サイエンシズ社はレムデシビルの開発に10億ドルを投入しており、これを1年間に投与が予想される100万人で割ると、一人あたりの負担は1000ドルとなる。製造コストはほとんど無視できる金額であるが、開発にかかった費用の回収や製薬企業へのインセンティブを考慮してレムデシビルの価格としてICERは1600ドルを推奨している。承認申請に用いられたACCT-1試験はNIHの主導で行われており、莫大な公的研究費、つまり税金が投入されているが、薬価を算定するにあたってこの点は考慮されていない。

費用対効果は、既存の薬剤を新薬に変えることで余分にかかるコストをアウトカムの改善分で割ることで算出する増分費用効果比で評価される。QALYは生存率をQOL(生活の質)で重み付けしたもので、1QALYを獲得するのに必要な増分費用効果比の上限は、日本では5万ドルとされている。モデル2では、レムデシビルが死亡率の低下に貢献する場合の評価価格は5000ドル、貢献しない場合には310ドルと算定されているが、ACCT-1試験ではレムデシビルによる死亡率の低下は得られていない。

米国の医薬品価格は自由価格で、最終的には製薬企業が決定する。6月29日にギリアド・サイエンシズ社は米国を含め先進国向けのレムデシビルの価格を1バイアルあたり390ドル、5日間の治療価格を2340ドルに設定したことを発表した。わが国の中央社会保険医療協議会(中医協)での薬価決定プロセスはブラックボックスと批判されているが、とりわけ、製薬企業からの製品原価や研究開発費の不十分な情報公開については協議会委員からも不満の声が聞こえてくる。グローバル企業は、同じ薬剤でも国別に薬価を切り分けており、薬剤の原価を明らかにできないと反論している。今回は、製薬企業が先進国共通の価格を提示しており、わが国の中医協がどのような判断を下すのか難しい局面にさしかかっている。それにしても、製造コストが1ドルの薬剤が390ドルになることは、製品開発費用が回収された後には、レムデシビルはギリアド・サイエンシズ社に莫大な利益をもたらすことになるであろう。

小島勢二（こじま・せいじ）

1976年名古屋大学医学部卒業。愛知県厚生連加茂病院、静岡県立こども病院、名古屋第1赤十字病院を経て、2002～2016年名古屋大学大学院医学系研究科小児科学教授、2016年同名誉教授。専門分野は小児血液腫瘍学、造血幹細胞移植。現在、名古屋小児がん基金理事長を務める。