

【第138回生涯教育講座】

日本の医薬品開発における諸問題と将来展望

—医薬品開発を取り巻く環境，ベンチャー・Drug repositioning の活用，
新薬登場によりおこる新たな問題点，などを中心として—わ だ こう いち ろう
和 田 孝 一 郎

キーワード：医薬品開発，ベンチャー企業，Drug repositioning

はじめに

医薬品開発は医療にとって必要不可欠である。それゆえ新薬の開発は日々行われ，毎年のように新しい薬が市場に供給されている。一見すると順調な発展を遂げている医薬品業界ではあるが，実際には様々な問題が山積している。私自身，医学部学生さんの薬理学・臨床薬理学教育を行っている立場上，どうしても新薬に関する情報に接する機会が多くなる。加えて薬理学・臨床薬理学の研究・教育に携わって35年もたつと，様々な裏話も漏れ伝わってくる。この間，如実に感じたのが日本の医学研究を取り巻く環境は大きく変化した，ということである。特に新薬開発の現場では環境が大きく変化し，様々な問題が顕在化している。日本の新薬開発を取り巻く環境は非常に厳しいのが状況であるといえよう。本稿では，最近の医薬品開発における日本を取り巻く環境，諸問題などを概説し，今後の方策，将来展望などについて私見を述べたい。

最近の新薬開発・アルツハイマー型
認知症治療薬 レカネマブのこと

本原稿を書いている8月下旬に厚生労働省の専門家部会で「アルツハイマー病治療薬のレカネマブの使用を承認」というニュースがはいってきた。これまでアルツハイマー病の治療は主に症状を抑えたり状態を少しでも改善することを目的とした対症療法的な薬しかなかったが，レカネマブは原因物質であるアミロイド β に直接作用して除去することにより病気の進行を抑制する，という画期的な薬である（図1参照¹⁻⁴⁾。いわゆる分子標的薬・抗体医薬品という部類に属する薬物である。先行していたアデュカヌマブは米国FDA（アメリカ食品医薬品局）の審査で多くの問題点が指摘され承認（あくまでも条件付き承認，日本では未承認）までに多くの時間を有したが，このレカネマブはFDAの審査で今年の1月に迅速承認され2週間ほどで発売が開始されている。というのはレカネマブの有効性を評価する大規模なグローバル臨床第三相試験 Clarity AD 検証試験において，主要評価項目である病態の悪化だけではなく全ての副次項目をふくめて統計学的に高い有意性が認められたためである⁵⁾。レカネマブとアデュカヌ

Koichiro WADA

島根大学医学部薬理学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部薬理学講座

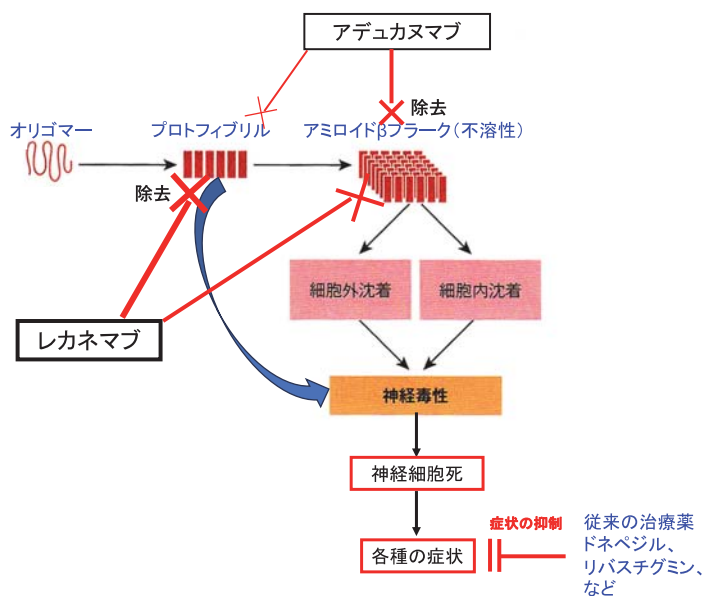


図1：アルツハイマー病の新薬：レカネマブとアデュカヌマブ

それぞれの薬物の想定される作用部位を示す。

マブ、どちらもアミロイド β を標的とする抗体医薬品であるにもかかわらず、このような差が認められたのはなぜであろうか？実は正確にはレカネマブはアミロイド β の前駆体であるプロトフィブリルとより強く結合し、これを除去する作用が強いとされている(図1参照)¹⁴⁾。プロトフィブリルは可溶性であり、不溶性のアミロイド β よりも除去しやすく、結果的にレカネマブ投与によってアミロイド β の蓄積量が激減する。さらにプロトフィブリル自体が神経毒性を持っており、その毒性はアミロイド β よりもはるかに強いと言われている¹⁾。プロトフィブリルを効果的に除去できること、この差が結果に影響したのではないかと考えられている。もちろん、被検者の選定や割付、投与量・投与期間など、臨床試験に当たってはきめ細やかな配慮もなされているが、プロトフィブリルを標的とした点が大いのではないかとと思われる。紙面の都合で詳細は他の機会に譲りたい。いずれにせよアルツハイマー型認知症の患者さん

にとっては朗報ではあるが、一方でその効果は軽度の患者の病態悪化を27%抑制したにとどまっている⁵⁾。重度の患者さんを対象とはしていないうえに病気の完治を目指すものではなく、あくまで病気の進行を遅らせて病状の悪化を防ぐことを目的とした治療薬である。確かにレカネマブは画期的で希望の薬ではあるが、アルツハイマー病克服という過度の期待をもつのは難しいかもしれない。それに加えて副作用として脳浮腫12.6%、脳出血17%が認められており⁵⁾、それなりのリスクもある。その使用に当たっては費用対効果などを含めて十分に Risk & Benefit を考慮する必要があると思われる。

最近の新薬開発における問題点

話が少々横道にそれたので、本題の最近の新薬開発の問題点に戻る。現在の日本の新薬開発における環境は、一言で言ってしまうと非常に厳しいのが現状である。ひと昔前のように新しい薬がど

らんどん開発・上市されていき、それに伴って製薬企業の業績がどんどん良くなり、我々のような医学教育・研究に携わる端々の者にまで何らかの恩恵が降り注ぐ、などといったことは現在ではおこらない。バブル崩壊とそれに続く失われた30年の間に多くの日本企業の基礎体力が奪われ、財政的にも新薬開発に多額の資金を投入するのが難しくなっている。実際にバブルのころ(1993年)の製薬企業1社あたりの研究開発費は日本が約300億円に対し、アメリカが約8億ドル(当時の相場で102円程度として約800億円)、2倍ちょっとの差であった。ところが2018年の時点では日本が約1,500億円に対し、アメリカが約78億ドル(113円として約8,800億円)、約6倍に差が開いてしまっている(図2参照)^{6,7)}。研究者の質が同じであると仮定しても、投入する資源に6倍もの差がついてしまったら話にならない。どんなに工夫を凝らして頑張っても、物量戦で完全に負けている。言うては何だが、近代になって日本が物量面

でアメリカに勝ったことは一度もないような気がする。いつも戦力不足、資金不足、設備不足で戦わなければならない。これで本当にいいのであろうか…。

これに加えて日本の製薬企業を取り巻く環境が悪化しているより大きな要因として、ひとえに医薬品承認を受けて発売される薬の数もだんだん減っている、という現状がある。すなわち新薬が開発されにくくなっているという現実である。実際に厚生労働省の2019年の資料では、545,967個のリード化合物(薬の候補化合物)のうち、医薬品承認に至ったのはわずか24化合物、成功率なんと0.0044%であった⁷⁾。2000年の時点でも医薬品開発の成功率はそれほど高くはないが、それでも成功率は0.0078%はあった。比較すると現在は成功率が約半分になっているといえよう。これは考えてみれば当然であろう。これまでの医薬品開発の長い歴史の中で、患者数が多くて必要度が高い薬、比較的作りやすい薬、発見されやすい薬、と

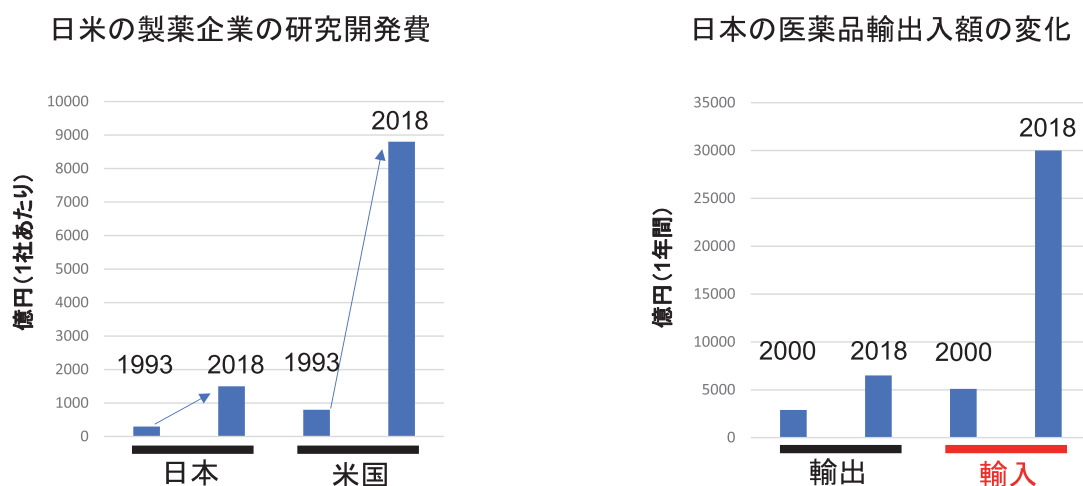


図2：日本の医薬品開発における問題点
 左：日米製薬企業1社あたりの研究開発費の比較。1993年と2018年を比較している。なお1ドルはその当時のレートで計算。
 右：日本の医薬品輸出入額の変化。2000年と2018年の輸出入額を比較。

いったものはとうの昔に皆が作ってしまっている。残っているのは難病や希少疾患に対する薬、作るのに難易度が高い薬、などが残されていると考えられる。当然、それらの薬の開発は困難を伴うし、開発費用も非常に高額になる。一般的にリード化合物の発見から承認までに10~20年の歳月と数百億~数千億の費用が必要になると言われている⁷⁾。これだけの費用がかかっているため、承認された時の薬価も必然的に高くなる。特に希少疾患の場合は患者数が限定されているため、その傾向が顕著である。私が記憶する最も高額な治療薬としては、脊髄性筋萎縮症治療薬のオナセムノゲンアベバルボク(商品名 ゴルゲンスマ)が記憶にある。1回の薬価はなんと1億6,700万円で公的医療保険適応になっている⁸⁾。患者さんにとっては必要な薬であるのは当然だが、同時にこの様な高額医薬品のさらなる増加が将来の医療保険制度を圧迫していくことは避けられないと思われる。中長期的にみた医療保険制度の改革も含めた対策を考える必要があるだろう。

前述のように医薬品開発における製薬企業の負担も非常に大きい問題がある。10~20年の歳月と数百億~数千億の費用をかけた期待の新薬候補が、臨床第三相試験(いわゆる申請に向けた大規模臨床試験)で「有効性ナシ」と判断されてしまったら、そのダメージは計り知れないものがある。前述のアデュカヌマブでは多額の開発費と長い時間をかけたにもかかわらず、その評価は芳しいものではなかった。一方、高評価を得たレカネマブもアデュカヌマブと同じくエーザイ株式会社が開発したものである。レカネマブが医薬品承認を得たから結果オーライとなったが、アデュカヌマブだけしか開発を行っていなかった場合、エーザイは開発に投資した多額の費用を回収することはでき

なかったのではないかとと思われる。それだけ新薬開発は製薬企業にとってリスクが大きい博打のようなものになってきている。

一方で国際的な医薬品開発という視点で見ると、状況は少し変わってくる。海外の製薬企業の医薬品開発力が衰えている兆候は見当たらない。前述のごとくアメリカの製薬企業の研究開発費は年々増加をたどっているし、アメリカ合衆国、ヨーロッパの製薬企業は様々な新薬を積極的に上市している。グローバルという視点で見た場合、医薬品売上高上位30社のうち、45%がアメリカ、44%がヨーロッパ、7%が日本企業、ということになっている^{6,7)}。医薬品開発の難易度が上がっているのは万国共通であるが、欧米では売り上げでそれなりのシェアを維持しており、それはすなわち日本企業の医薬品開発力が相対的に衰えているということを示しているのではないかと考えられる。実際にそれを如実に示しているのが日本の医薬品輸出入のデータである。2000年の日本の医薬品輸出額は約2,900億円、2018年の医薬品輸出額は約6,500億円と2.2倍に増えているが、一方で輸入額は約5,100億円から2018年には約3兆円と6倍近くまで増えている(図2参照)。当然、医薬品の貿易収支は単年度当たり2兆3,000億円もの赤字になっている^{6,7)}。この資料は新型コロナウイルスが蔓延する前の資料であり、非常に大量に輸入した新型コロナウイルスに対するワクチンや治療薬、といった品目が加わる以前のデータである。そのため毎年1兆5,000億円ともいわれるワクチンの購入費などを加えると、2023年には3兆~4兆円の大赤字、ということになるであろうか。今後も赤字が減ることはないと考えられるので、日本の医薬品開発の現状を踏まえたうえで、何らかの有効な対策が必要になるであろう。

新薬開発における問題に対応する 効果的な方法はあるか？

この様に日本における新薬開発を取り巻く環境は非常に厳しいものがある。この現状を打破する有効な方法はあるのであろうか？さすがに厚生労働省もその対策として、医薬品産業ビジョン2021を策定し、対策に乗り出している⁶⁾。中長期的には医薬品業界の再編を含めた抜本的な改革などが必要であろうが、即効性のある対応策はあるのだろうか？現在でも行われている方策で筆者が有効だと思っているものが「ベンチャー」と「Drug repositioning (ドラッグリポジショニング, 既存薬再開発)」である。

ベンチャー企業の活用

最初に「ベンチャー」について述べたいが、前述のレカネマブ・アデカヌマブはエーザイとアメリカのバイオジェン社が共同開発した、ということになっている。しかしながらレカネマブはもともスウェーデンのベンチャー企業であるバイオアークティック社が開発したものである。それをエーザイが買い取って薬として育て上げたわけである。これはレカネマブのケースに限ったことではなく、現在ではほとんどの製薬企業で行われている手法である。いわゆるベンチャー系企業が見つけた、あるいは開発した有望な新薬のシーズ(seeds, 種)を見つけ出して買取り、それを新薬として育てていく方法である。新薬の開発が困難を極め、自社独自の新しい薬を1社だけで独自開発するのがほぼ不可能になりつつある現在では、ごく一般に行われている手法である。もちろんこの方法は今に始まったわけではない。筆者がアメリカに留学していた1998年ごろ(今から25年も前)

には既に多くのベンチャー企業がアメリカには存在していた。特にボストン、ケンブリッジにはハーバード大学やマサチューセッツ工科大学(MIT)、タフツ大学やボストン大学など多くの医系・生命科学系大学が多いこともあり、もともとベンチャー企業が数多く存在していた。エーザイとレカネマブを開発したバイオジェン社もケンブリッジに本拠地を置いているが、もともとはベンチャー企業であり、老舗の部類に入る。RNAワクチンのモデルナももとをただせば2010年にケンブリッジに設立されたベンチャー企業である。それらのベンチャー企業の関係者らは普通に大学の研究室に我が物顔で出入りしていたし、大学の偉い先生方も普通にベンチャーの研究員を兼務して二重三重にサラリーをもらっていた。いわゆるズブズブの関係であった。兼業が厳しく制限されている我が国の公務員とは大違いである。ただ、そういうおおらかで自由な土壌・風土があるからこそアメリカではベンチャー発の医薬品が登場しやすい環境にあると言える。日本でも10年ほど前から盛んにベンチャー企業を育成しようとして、ようやくそれが実を結びつつあるように見える。しかしアメリカに比べかなりの遅れをとっているうえに、いろいろな法規制が足かせになっているように見える。さらなるサポートとよりよい環境整備が必要であろう。

ここまで述べてきた「ベンチャーのシーズ青田刈り作戦」はうまくいけば非常に効果的にワークする。前述のレカネマブ以外にも非常に多くの医薬品がこの方法で誕生してきた。最近はやりの分子標的薬の多くもベンチャー系のシーズから生まれている。さらに言うならファイザーのRNAワクチンも元をただせばビオンテック(バイオンテック)というベンチャー系企業の技術がもとに

なっている。すなわち医薬品開発における「ベンチャー」の活用法をまとめると、

- 1) ベンチャーが発見・開発した技術・候補化合物を買い取る、
 - 2) 技術やシーズごとベンチャーを買い取る（傘下に収める）、
 - 3) ベンチャーとタッグを組み、共同で開発する、
- の3つの方法が主に行われている。もちろん、ベンチャー企業が単独で製品化を目指す場合もあるが、その場合はもはやベンチャー企業と呼ぶのはばかられる。そのような力を持つ会社は、既に立派な製薬企業であるといえる。ただし、このベンチャー活用方法が常に成功するわけではない（失敗する方がはるかに多い）。成功するか失敗するかは、ひとえに良いシーズを見つけることができるかどうかにかかっている。すなわち目利き可否か、が非常に重要になってくる。目利きができなければ、カス（ハズレ）をつかまされることにもなりかねない。諸事情で詳細は省略するが、技術やシーズごとベンチャー企業の買い取りを積極的に行い、結果として失敗した（損益計上した）、という国内某大手製薬企業もある。

ドラッグリポジショニングについて

もう一つの重要な方策が「ドラッグリポジショニング」である。ドラッグリポジショニングとは、ある疾患に有効な既存の治療薬から新しい効果・効果を見出し、その効果・効果を生かして別の疾患の治療薬として適応を拡大することである^{9,10)}。単なる適応拡大と異なる点は、一般的な適応拡大は関連疾患や周辺症状へと適応を広げていくが、ドラッグリポジショニングは全く関係ないような疾患の治療薬として適応しようとするものである。いわば適応拡大の非常に極端なもの、と考えてい

ただければわかりやすいのではないだろうか。具体的な例としてはシルデナフィルがある¹¹⁾。商品名バイアグラとして知られている勃起不全の治療薬であるが、もともとこの薬、狭心症の治療薬としてアメリカで開発が進められていたものである。治験段階で狭心症に対する効果が期待よりも弱かったため製薬企業が開発中止を決めて治験薬を回収しようとした。ところが多くの被検者が残った薬の返却を拒否したことから、事情を確認し陰茎の勃起を促進する作用があることが明らかになった。もしもこの時、被検者が素直に残った治験薬を返却していたら（日本の場合、おそらくそうになっていた可能性が高いが）、バイアグラという商品は生まれてこなかったかもしれない。偶然による発見、というのは非常に面白い。似たような例として発毛剤のミノキシジルがあげられる。もともとこの薬は50年以上前に血管拡張薬として高血圧の治療に用いられていたが、使用していた薄毛の患者になぜか毛が生えてきて、発毛を促進する作用が認められたことから脱毛症の治療薬として用いられるようになった。この様に思わぬ発見からドラッグリポジショニングが進む、ということとはたびたび耳にする話である。

ドラッグリポジショニングのメリットとしては、すでに臨床現場で使用されている医薬品の場合、ヒトに対する安全性や薬物動態など多くの試験が既に終わっていることである。そのため医薬品開発におけるこれら多くの過程をスキップできる。そのため、開発期間の大幅な短縮や研究開発コストの大幅な削減につながる。これは製薬企業にとってメリットが非常に大きいことを意味しており、医薬品開発の救世主となるかもしれない。

ドラッグリポジショニングの成功例

SGLT2 阻害薬

筆者がドラッグリポジショニングで最も成功した1つではないかと考えている薬が、糖尿病治療薬として登場した Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) 阻害薬である (図3参照)^{12,13}。イプラグリフロジン, エンパグリフロジン, ダパグリフロジンなど、いわゆる gliflozin (グリフロジン) 系の薬剤といわれるものであり、2014年から糖尿病治療薬として使用されている。これらの薬物は腎臓の近位尿細管にあるトランスポーター, SGLT2 を選択的に阻害する。SGLT2 は近位尿細管でナトリウムとグルコースを再吸収し、血液中に戻す働きを担っている。これを阻害することによりナトリウムとグルコースが尿として排泄されることになる。糖尿病は読んで字のごとく尿中に糖が排泄される状態であり、一見、グルコースの尿中への排泄増加はこの状態をさらに悪化させているようにみえる。しかしながら糖尿病によって引き起こされる多くの病態は血液中の

糖が高いことによる「糖毒性」であり、尿中へのグルコースの排泄増加は血糖値を下げるにつながらる。結果として糖毒性が軽減され、糖毒性に伴う血管障害や腎障害、網膜障害などの多くの病態発症を抑制することが可能となる^{12,13}。

この SGLT2 阻害薬のひとつであるダパグリフロジンが2020年11月から心不全治療薬として適応が拡大されている。その後、2021年3月にはエンパグリフロジンも心不全への適応が追加されている。もともと糖尿病患者で心血管疾患のリスクが高い患者を対象とした多くの心血管アウトカム試験において、SGLT2 阻害薬が心不全イベントの発生を大いに減らす作用が報告されたことから注目されていた^{14,15}。その後のいくつかの大規模臨床試験において、II型糖尿病の有無にかかわらず心不全イベントの発生を低下させたことから、心不全患者への SGLT2阻害薬の適応が承認された (図3参照)¹⁶⁻¹⁸。この心不全発症リスクを減らす効果は、左室駆出率が低下している、低下していないに関わらず認められている。

SGLT2 阻害薬がなぜ心不全の発症を減らすの

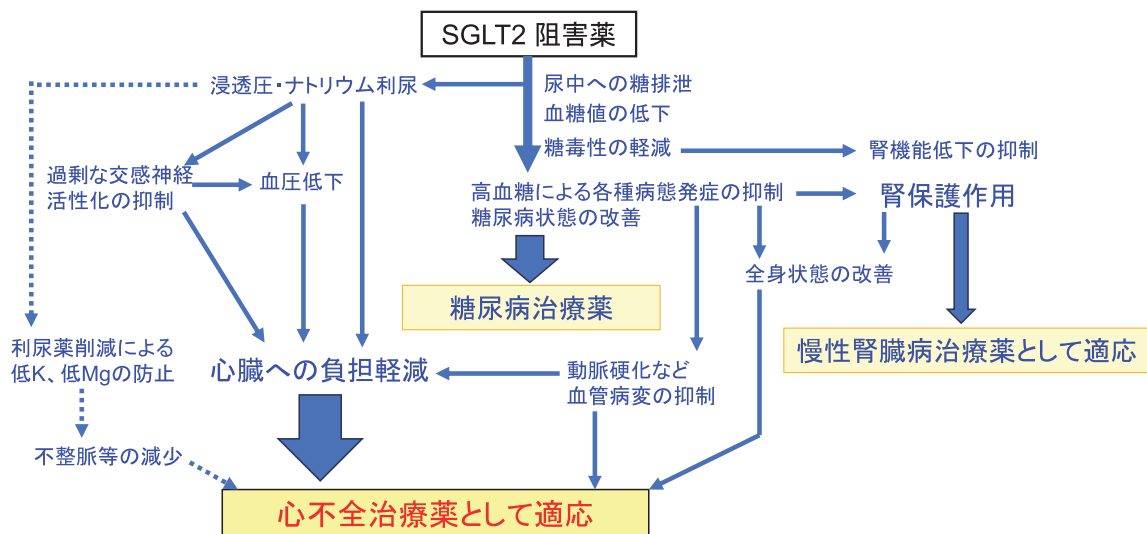


図3 : SGLT2 阻害薬の Drug repositioning

かについては様々な説が提唱されているが、おそらくいくつかの複合的な作用によって効果を発揮しているのではないかと考えられる (図3参照)^{18,19)}。それらを列挙すると、

- 1) 浸透圧・ナトリウム利尿による前負荷軽減、結果として心臓への負担軽減
- 2) 減量、血圧低下による後負荷軽減、結果として心臓への負担軽減
- 3) インスリン抵抗性改善による全身状態の改善、動脈硬化の抑制
- 4) 糸球体圧低下などによる腎保護作用、結果として全身状態の悪化を防ぐ
- 5) 過剰な交感神経系の活性化を抑制
- 6) 尿量増加により他の利尿薬使用を減らすことができるため、低カリウム血症・低マグネシウム血症誘発性の不整脈発生の可能性を減らすなどの作用が考えられる。いずれにせよ SGLT2 阻害薬がしめすこれらの多彩な効果は心臓への過剰な負担を軽減しており、結果として心不全イベントの発生を抑えることに寄与しているものと考えられる。

新薬登場によっておこる新たな問題

新薬開発が困難を極める今日、新薬の登場は喜ばしいことではあるが、新たな問題がおこる可能性もある。抗体医薬品といった分子標的薬などはこれまで想定されていなかった副作用 (薬物有害反応) がおこることもある。紙面の都合上、詳細は他の機会に譲るが、いくつか例をあげる。たとえば、ゲフィチニブ (商品名 イレッサ) による間質性肺炎は欧米での臨床試験では問題になっていなかった。そのため日本では当初は想定されていなかった。また、ニボルマブ (商品名 オプジーボ) による免疫関連有害事象 (immune-

related adverse event, irAE) も有名である^{20,21)}。これは免疫チェックポイント阻害作用によって暴走した過剰な自己免疫反応によって引き起こされると言われている。この様に新しい作用機序による新薬、特に抗体医薬品などの分子標的薬では思わぬ経路に作用する場合があります、想定外の副作用がおこる可能性を常に考えておく必要がある。どんなものでも初期不良というものは起こりうるものである。新薬の場合はなおさらである。報告されていない、想定外の副作用がおこらないとも限らない。臨床の先生方をお願いしたいことは、日々お忙しいこととは思いますが、患者さんに新薬を使う場合には特にあらゆる兆候に注意を払っていただきたいと切に願う次第である。

他にも様々な問題が起きてくる可能性はあるが、紙面の都合上、SGLT2 阻害薬について学会等で懸念されている点があるので一言述べておきたい。前述のシルデナフィルなどもっばら勃起不全に使われ、狭心症治療には使用されることはない。この様な場合には完全に薬のポジションが変わってしまったため、問題となることはない。ところが SGLT2 阻害薬については心不全治療薬だけではなく依然として糖尿病治療薬としても使われており、さらに腎保護作用もあることから慢性腎機能障害にも使用される場合がある。患者さんが複数の診療科にかかっていた場合、例えば糖尿病内科、循環器内科、腎臓内科の全てにかかっていた場合、だれが主体となって SGLT2 阻害薬の処方と薬効評価を管理するのであるか？血糖値、心機能、腎機能といったアウトカムの違いによっては投与量を変える必要も生じてくる可能性もある。もっと問題なのが患者さんがそれぞれの診療科ごとに別々の病院を受診していた場合である。薬の情報が一元管理されていないケースでは、SGLT2 阻

害薬がダブって処方される場合も起こってくるかもしれない。いわゆる Polypharmacy の最悪のケースである。この様な多科を受診している患者さんの場合、SGLT2 阻害薬を処方する可能性がある診療科（病院）が連携して、投与量管理と薬効評価、副作用発生の防止を行う必要があると考えられる。

おわりに

ここまで日本の医薬品開発の現状と、新薬開発における様々な問題点について私見を交えつつ概説してきた。まとまりがないうえに、かなり独善的な内容になってしまったが、日本の医薬品開発における厳しい現状はいくらかでもご理解いただけたのではないかと考えている。それでは我々医療関係者が日本の医薬品開発の現状を少しでも良くするために、何かできることはないであろうか？あまり良い案は浮かびそうにないが、あくまで私の個人的な意見を述べさせていただきたい。

私のような年寄りにはその機会は少ないが、若い先生方をお願いしたいことはセレンディピティ (Serendipity) という言葉を心の片隅にとどめお

いていただきたいと思います。セレンディピティとは素敵な偶然の出会い、予想外のものの発見、探しているものとは別のもっと価値のあるものが偶然見つかること、などを指す言葉である。科学の発展にはこの偶然の幸運が必要な場合がある。フレミングによるペニシリンの発見はセレンディピティそのものである。そこまでではないにしても、ドラッグリポジショニングの稿で述べたシルデナフィルも偶然の発見からである。研究の現場はもちろん、臨床の現場でのその様なちょっとした発見がドラッグリポジショニングに発展する可能性はおおいにある。先生方が感じた Clinical Questions や新薬を使った時の患者さんのちょっとした変化、まさかそんなことが、というようなことがあれば是非興味をもって見ていただき、考えていただきたい。そこからドラッグリポジショニングにつながる発見があるかもしれないし、新薬の想定外の副作用を早期に見つけだすことができるかもしれない。

COI 本原稿に関連する開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Magnusson K, Sehlin D, Syvanen S, et al. Specific uptake of an amyloid- β protofibril-binding antibody-tracer in A β PP transgenic mouse brain. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 29-40.
- 2) Tucker S, Moller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 575-88.
- 3) Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Aug 12;12(1):95. doi: 10.1186/s13195-020-00663-w.
- 4) Vitek GE, Decourt B, Sabbagh MN. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023 Feb;32(2):89-94. doi:10.1080/13543784.2023.2178414. Epub 2023 Feb 28.
- 5) C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *NEJM.*

- 2023, 388(1): 9-21.
- 6) 厚生労働省. 医薬品産業ビジョン2021. 「医療と経済の発展を両立させ, 安全安心な暮らしを実現する医薬品産業政策へ」. pp1-32., 2021年9月13日.
- 7) 厚生労働省. 医薬品産業ビジョン2021. 資料編. 2021年9月13日.
- 8) 日経メディカル. 「医療保険ゆさぶる高額薬 1億6707万円, 20日保険適用」. 2020年5月13日.
- 9) 辰巳邦彦. ドラッグ・リポジショニングと希少疾患イノベーション. 『政策研ニュース』医薬産業政策研究所. 2012, vol35;1-9. 医薬産業政策研究所.
- 10) Lang X, Liu J, Zhang G, Feng X, Dan W. Knowledge Mapping of Drug Repositioning's Theme and Development. *Drug Des Devel Ther.* 2023, 17:1157-1174. doi: 10.2147/DDDT.S405906. eCollection 2023.
- 11) 上崎善規, 渡邊建彦. くすりが効くターゲット(2) シルデナフィル(バイアグラ):セカンド・メッセンジャーの分解を阻害するくすり. *Molecular medicine.* 2004, 41(2); 226-232.
- 12) Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2008;51:1145-9.
- 13) Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018, 72(15):1845-1855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.040.
- 14) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 15) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 16) Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018;39:363-70.
- 17) Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-34.
- 18) Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):435-447. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.036.
- 19) Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb 4;75(4):422-434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
- 20) Allais BS, Fay CJ, Kim DY, Semenov YR, LeBoeuf NR. Cutaneous immune-related adverse events from immune checkpoint inhibitor therapy: Moving beyond "maculopapular rash". *Immunol Rev.* 2023 Aug 15. doi: 10.1111/imr.13257.
- 21) Blum SM, Rouhani SJ, Sullivan RJ. Effects of immune-related adverse events (irAEs) and their treatment on antitumor immune responses. *Immunol Rev.* 2023 Aug 14. doi: 10.1111/imr.13262