

医薬品開発パイプラインのモダリティと 適応症に関する調査

医薬産業政策研究所 主任研究員 鍵井英之

1 はじめに

近年、核酸医薬品、遺伝子治療、遺伝子細胞治療など、新しい創薬モダリティを活用した医薬品が登場し、これまで治療が困難であった、がんや遺伝性疾患、直近では新型コロナウイルスなどの疾患領域で大きなインパクトをもたらしている。

いわゆる新規モダリティと呼ばれる新規技術では、低分子医薬品や抗体医薬品に比べると、薬物送達性や製造方法、製造コストなど、それぞれ技術的進展の余地が多く残されているものの、多様な疾患・創薬ターゲットに対して複数のモダリティから最適な治療薬を戦略的にデザインできる時代が到来したといっても過言ではない。

そこで今回、現在の医薬品で主要なモダリティである低分子医薬品および抗体医薬品に加え、近年実用化が進んでいる比較的新しいモダリティとして核酸医薬品、遺伝子治療、腫瘍溶解性ウイルス¹⁾、遺伝子細胞治療、細胞治療に着目し、それらの開発パイプラインがどのような適応疾患を対象としているか調査した。

2 調査方法

医薬品データベース EvaluatePharma の収載情報（2021年1月16日出力）より、新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity：NME²⁾）を対象とした。臨床開発段階（P1～P3）および申請段階における開発品に関して、モダリティ別に疾患領

域に関する情報を抽出した。既に上市・承認されている NME が適応追加のために臨床開発が実施されている場合、その NME についても分析対象としたが、既に承認されている適応については、分析対象外とした。

①適応疾患領域の分類・階層および該当成分数のカウント

EvaluatePharma では、医薬品および開発品の適応疾患を、Indication level 1（20疾患領域）、同 2（98疾患区分）、同 3（946適応症）の 3 段階で階層化しており、本稿では level 1～3 をそれぞれ“大分類”、“中分類”、“小分類”とした。

1 成分が複数の疾患領域で開発されている場合、分析対象とする階層において、それぞれ重複してカウントしている。例えば大分類の分析を行う場合、1 つの成分が“がん”および“免疫”領域で開発されていればそれぞれを 1 とカウントしているが、中分類である“固形がん”、“血液がん”、あるいは小分類である“肺がん”、“大腸がん”などに複数の適応があったとしても重複してカウントしていない。

②モダリティ分類

本調査のモダリティ分類は、EvaluatePharma の分類と以下のように対応している³⁾。

低分子薬品：Small molecule chemistry

1) 腫瘍溶解性ウイルスは遺伝子治療に含める場合もあるが、本稿では適応疾患をより明確に分析するために個別のモダリティとして扱った。

2) EvaluatePharma の区分に基づく。New Chemical Entity (NCE) および Biologics License Applications (BLA) を含む。

3) Evaluate では、他に Bioengineered vaccine、Protein extract、Plasma-derived therapy、Recombinant product などの分類があるが、本調査では分析の対象としていない。

抗体医薬品：Monoclonal antibody, Monoclonal antibody (Conjugated)

核酸医薬品：DNA & RNA therapeutics (mRNA ワクチンや DNA ワクチンは含まない)

遺伝子治療：Gene therapy, Genome editing

腫瘍溶解性ウイルス：Oncolytic virus

遺伝子細胞治療：Gene-modified cell therapy⁴⁾

細胞治療：Cell Therapy⁵⁾

③対象となる有効成分（品目）数

本調査で対象とする開発段階と有効成分（品目）数は表1の通りである。1成分において複数の適応や開発段階で開発が進められている場合、最も進んだ開発段階でカウントしている。本調査においては、P1～申請段階をまとめて“開発段階”として扱っている。

3 結果

3.1 モダリティ別・開発品の適応疾患領域（大分類）

表1の開発品について、適応疾患領域の内訳を図1に、モダリティ別の内訳を図2に示す。全体ではがん領域の開発品が最も多く、これは、個別のモダリティにおいても同様であった。

特に抗体医薬品、遺伝子細胞治療では、開発品の60%以上でがん領域での開発が進められている。遺伝子細胞治療は、CAR-T細胞療法やT細胞受容体（TCR）療法など、がんをターゲットとした開発品が中心である。また、腫瘍溶解性ウイルスはその特性上、がん領域の適応が100%である。

遺伝子治療では、がんで開発されている有効成分の割合は遺伝子治療全体の20%以下であり、他のモダリティと比べると低く、“その他”（主にはライソゾーム病が含まれる。Appendix 1参照）、“感覚器”の開発数が多い。特定の遺伝子や遺伝性疾患をターゲットとすることで、幅広い疾患領域

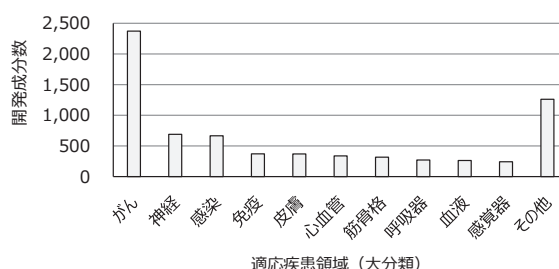
表1 本調査で対象とする有効成分数

モダリティ	開発段階				合計
	P1	P2	P3	申請	
低分子	1,443	1,465	532	100	3,540
抗体	501	366	139	27	1,033
核酸	63	68	23	2	156
遺伝子治療	48	131	25	2	206
腫瘍溶解性ウイルス	15	26	4	0	45
遺伝子細胞	130	63	10	4	207
細胞治療	110	148	25	3	286
組換えタンパク	89	134	62	11	296
その他	86	111	49	4	250

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

注) 有効成分1件に対し、すべての適応で最も進んだ開発段階を1件カウントしている。

図1 開発品（全体）の適応疾患領域



注) その他を除く上位10領域を抽出した

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

での開発が進んでいると考えられる。

3.2 既承認の低分子医薬品および抗体医薬品の適応疾患領域（大分類）

低分子医薬品、抗体医薬品については、多くの医薬品が上市されていることから、これら2つのモダリティについて、既承認（承認および上市）品目の適応疾患領域を調査した（図3）。

低分子医薬品では、感染症領域や心血管（循環器）領域の割合が高くなっている。既承認の抗体医薬品では、がんの適応を有する品目の割合は開発品（図2、63.1%）と比べるとやや低く44.9%であり、“免疫”、“筋骨格”などの割合が高くなっている。

4) CAR-T療法やTCR療法など、患者から取り出した細胞を ex-vivo で遺伝子修飾を行い、再度患者に投与するもの。

5) 間葉系幹細胞や細胞シートなど、遺伝子改変をしていない細胞を用いた治療。

図2 モダリティ別・開発品の適応疾患領域

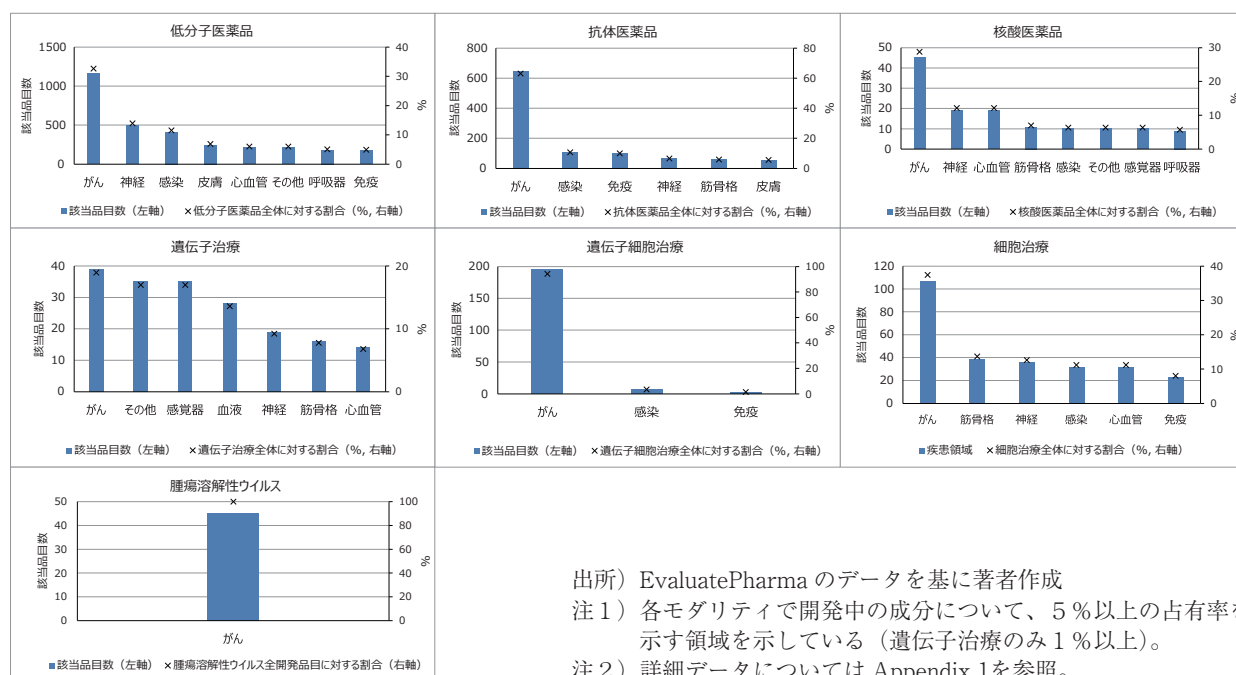
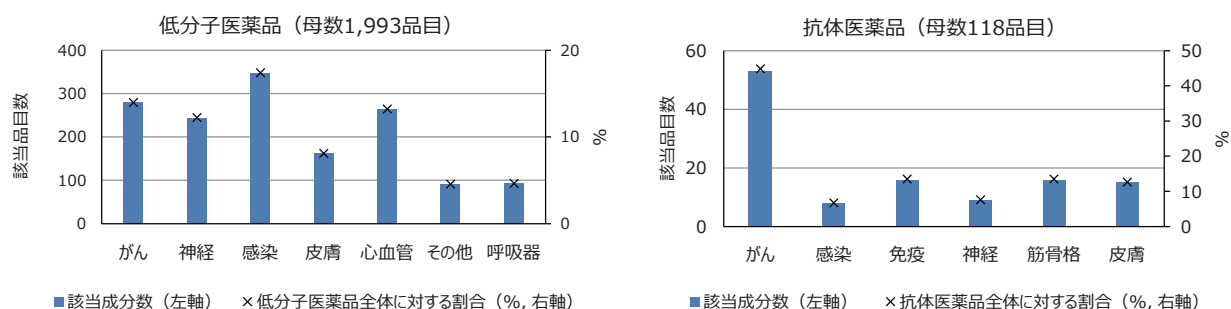


図3 低分子医薬品および抗体医薬品 上市品目の適応疾患領域



注) 各モダリティの対象疾患領域の並びは図1と対応している。
 出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

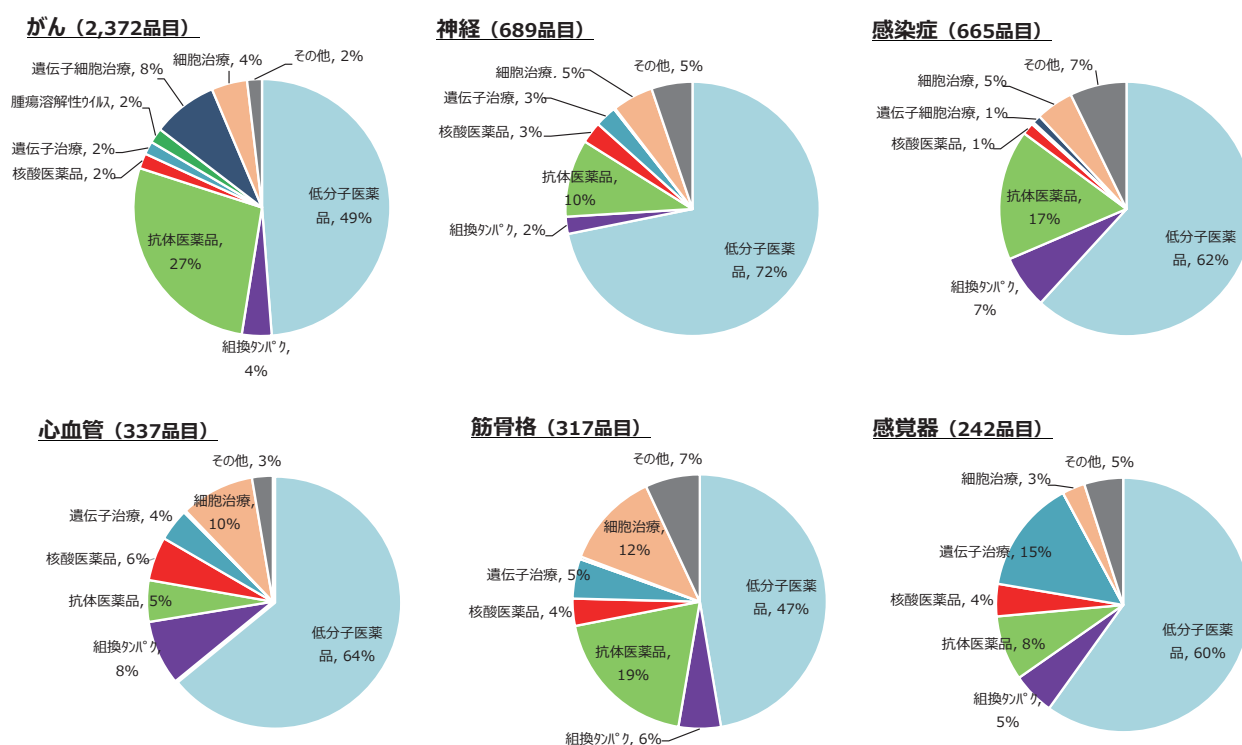
3.3 疾患領域（大分類）から見た開発品のモダリティ内訳

次に、疾患領域別に、開発品のモダリティ分類の内訳を示す。ここでは、開発品目数が上位の3領域（がん、神経、感染症）に加え、新規モダリティとして核酸医薬品、細胞治療、遺伝子治療の割合がもっとも高い疾患領域としてそれぞれ、心血管、筋骨格、感覚器領域を示す。（図4、他の疾患領域については Appendix1参照）

がん領域では、低分子医薬品は概ね半数であり、他の領域と比較すると抗体医薬品や遺伝子細胞治療などバイオ医薬品の割合が高くなっている。神

経領域では、低分子医薬品の割合が高いが、これは中枢神経系への薬物送達性の点で優れていることが理由の一つと考えられる。また、心血管領域では、核酸医薬品の占める割合が他の領域に比べて高いが、疾患ターゲットや作用メカニズムなどは他のモダリティと異なる（3.4項にて後述）。細胞治療は組織の再生などの点から筋骨格領域、遺伝子治療では局所投与が可能な感覚器領域など、適応疾患領域によって、開発されている個々のモダリティの占める割合が異なることが確認された。

図4 疾患領域別 開発品モダリティの内訳



注1) 0.5%未満のモダリティは表示していない。

注2) Appendix 1のデータを基に作成

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

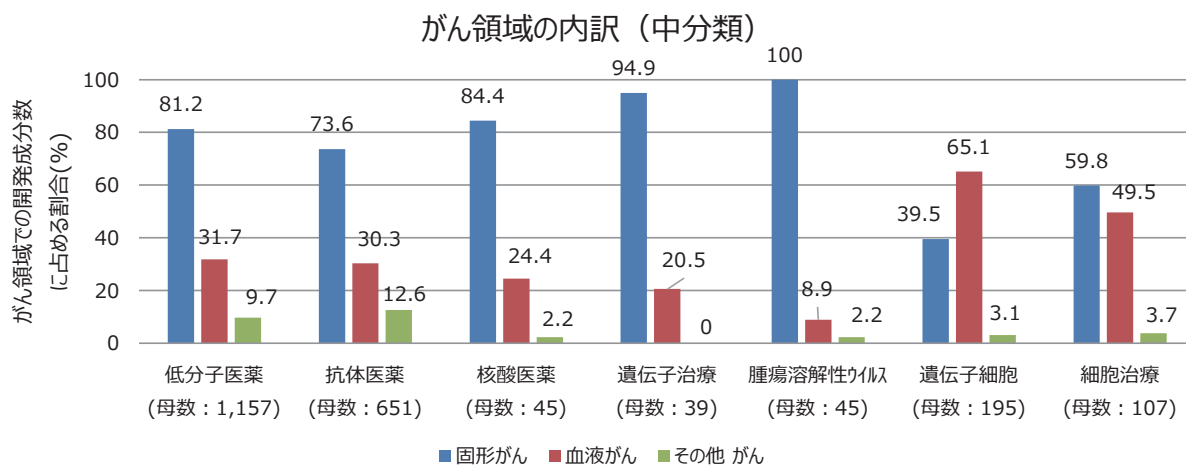
3.4 モダリティ別・開発品の疾患領域（中分類、小分類）

中分類

いずれのモダリティでもがん領域に適応を有する成分の割合が多いが、その内訳（中分類）は図5の通りである。低分子医薬品、抗体医薬品、核酸

医薬品、遺伝子治療、腫瘍溶解性ウイルスでは固形がん、遺伝子細胞治療では血液がんの割合が大きい。細胞治療は概ね同程度である。がん以外の疾患領域（中分類）については、Appendix2にデータを掲載した。

図5 モダリティ別 がん領域（中分類）の内訳



出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

小分類

モダリティ毎に、開発品目数が多い適応疾患（小分類）を、“がん領域” および “がん領域以外” そ

れぞれについて表2に示す。

がん領域では、個別の疾患名が確認できるものでは、乳がん、非小細胞肺がん、非ホジキンリン

表2 モダリティ別 開発適応疾患（小分類）

がん領域		がん領域以外		
適応疾患（小分類）	品目数	適応疾患（小分類）	大分類	品目数
低分子医薬品				
1. 固形がん（その他、不明）	540	1. COVID-19治療	感染症	117
2. 乳がん	167	2. 糖尿病、2型	糖尿病	97
3. 非小細胞肺がん（NSCLC）	165	3. パーキンソン病	神経	87
4. 非ホジキンリンパ腫（NHL）	145	4. 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）	肝疾患	87
5. 急性骨髄性白血病（AML）	128	5. アルツハイマー病	神経	85
抗体医薬品				
1. 固形がん（その他、不明）	338	1. COVID-19治療	感染症	62
2. 非ホジキンリンパ腫（NHL）	103	2. 免疫関連疾患（その他）	免疫	30
3. 非小細胞肺がん（NSCLC）	92	3. 関節炎、関節リウマチ	筋骨格	27
4. がん（その他、不明）	67	4. アルツハイマー病	神経	23
5. 乳がん	61	5. 全身性エリテマトーデス（SLE）	免疫	23
5. 結腸直腸がん	61	6. 湿疹／皮膚炎	皮膚	20
核酸医薬品				
1. 固形がん（その他、不明）	17	1. 脂質異常症	心血管	9
2. 黒色腫	12	2. B型肝炎治療	感染症	8
3. 膵臓がん	7	3. デュシェンヌ型筋ジストロフィー	筋骨格	6
3. 肝細胞がん、肝がん	7	3. 心血管（その他、不明）	心血管	6
3. 頭頸部がん	7	5. ハンチントン病	神経	5
6. 結腸直腸がん	6	5. 眼疾患（その他、不明）	感覚器	5
6. 乳がん	6	（4件以下）		
遺伝子治療				
1. 固形がん（その他、不明）	15	1. 眼疾患（その他、不明）	感覚器	12
2. 頭頸部がん	9	2. 網膜色素変性症	感覚器	10
3. 肝細胞がん、肝がん	7	3. パーキンソン病	神経	9
4. 多形性膠芽腫	5	4. レーバー先天性黒内障	感覚器	7
5. 卵巣がん	4	4. 鎌状赤血球症	血液	7
5. 黒色腫	4	6. 表皮水疱症（EB）	皮膚	6
遺伝子細胞治療				
1. 非ホジキンリンパ腫（NHL）	57	1. CMV 感染症	感染症	3
2. 多発性骨髄腫	36	2. ウイルス感染症（その他、不明）	感染症	2
3. 急性リンパ性白血病（ALL）	30	3. 移植片対宿主病（GvHD）	免疫	2
4. 固形がん（その他、不明）	23			
5. 急性骨髄性白血病（AML）	22			
腫瘍溶解性ウイルス				
1. 固形がん（その他、不明）	26			
2. 黒色腫	10			
3. 膀胱がん	8			
4. 乳がん	7			
4. 結腸直腸がん	7			
4. 多形性膠芽腫	7			
細胞治療				
1. 固形がん（その他、不明）	21	1. COVID-19治療	感染症	26
2. 急性骨髄性白血病（AML）	20	2. 変形性関節症	筋骨格	15
3. 非ホジキンリンパ腫（NHL）	19	3. 移植片対宿主病（GvHD）	免疫	11
4. 非小細胞肺がん（NSCLC）	15	4. 糖尿病、1型	糖尿病	9
4. 黒色腫	15	5. 末梢血管疾患（PVD）	心血管	8
6. 多発性骨髄腫	14	5. 心筋梗塞、急性（AMI）	心血管	8
7. 血液がん（その他、不明）	12	5. 骨の修復・再生	筋骨格	8
（10件以下）		5. 脳卒中、急性	心血管	8

注）がん領域およびそれ以外の領域について、開発品目数上位5位（5位が複数ある場合は追加）を抽出した。
出所）EvaluatePharma のデータを基に著者作成

パ腫、急性骨髄性白血病の開発品が多いが、核酸医薬品や腫瘍溶解性ウイルス、細胞治療では、黒色腫、頭頸部がんといった低分子医薬品や抗体医薬品とは異なる疾患が見られる。

がん領域以外の疾患では、低分子医薬品、抗体医薬品に共通するものとして COVID-19、パーキンソン病やアルツハイマーなどの神経領域、抗体医薬品では、リウマチや全身性エリテマトーデスなど自己免疫疾患が含まれる。なお、COVID-19 に関しては、既承認薬からのドラッグリポジショニングが多く含まれている。

核酸医薬品では、“脂質異常症”が最も多いが、これは脂質代謝に関連した特定の遺伝子 (ApoC3、ANGPTL3、PCSK9⁶⁾ など) を標的とした RNA 干渉 (RNAi) もしくはアンチセンス核酸であり、ターゲット分子は低分子医薬品とは異なるが、抗体医薬品とは概ね共通している (表 3)。他にも B 型肝炎など、肝臓に関連した疾患が上位に見られるが、これは核酸医薬品 (アンチセンス核酸) が肝臓に到達しやすいという薬剤送達上の性質⁷⁾ が影響していると考えられる。遺伝子治療では、眼科関連の疾患が多いが、これは局所投与することで薬物送達性や全身性の副作用リスクを軽減できること、投与量も全身投与に比較して少量で済むなど遺伝子治療のターゲットとして適していることが挙げられる。細胞治療では COVID-19 の開発品が多いが、コロナウイルスそのものをターゲットとしたものではなく、サイトカインストームに対する免疫抑制作用を期待した間葉系幹細胞 (MSC) の活用が中心である (表 4)。

4 まとめと考察

本稿では現在開発中のパイプラインについて、創薬モダリティと適応症に着目して調査した。

いずれのモダリティでもがん領域が最も多かったが、その理由としては、アンメットメディカルニーズが大きいことに加え、固形がんや血液がん

表 3 小分類“脂質異常症”における薬剤標的

小分類“脂質異常症”における 薬剤標的	該当品目数		
	低分子 医薬品	抗体 医薬品	核酸 医薬品
Acetyl CoA carboxylase (ACC)	1		
Angiotensin like (ANGPTL)	1	1	2
Angiotensin II receptor	1		
Angiotensin-converting-enzyme (ACE)	1		
Apolipoprotein		1	4
Cholesteryl ester transfer protein (CETP)	3		
Fibroblast growth factor (FGF)	1		
Microsomal triglyceride transfer protein (MTP)	1		
Niemann-Pick C1-like (NPC1L1) protein	2		
Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)	3		
Proprotein convertase subtilisin/kexin (PCSK)	1	3	2
Sterol O-acyltransferase	2		
Thyroid hormone receptor	1		
unspecified	9		1
総計	27	5	9

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

表 4 細胞治療の小分類“COVID-19”における作用機序

小分類“COVID-19”における作用機序	細胞治療の 該当品目数
Apoptotic cell therapy	1
Cardiac stem cell therapy	1
CD34 cell therapy	1
Mesenchymal stem cell therapy	11
Natural killer (NK) cell therapy	3
Natural killer T-cell (NKT) stimulant	1
Progenitor cell therapy	1
Regulatory T-cell (Treg) therapy	1
Regulatory T-cell stimulant	1
SARS-CoV-2 inhibitor	1
Stem cell stimulant	1
Stromal cell therapy	1
Unclassified	3
総計	27

注) 1 件の重複を含む

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

6) ApoC3 (アポリポ蛋白 C3)、PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)、ANGPTL3 (Angiotensin-Like Protein)

7) 井上貴雄「核酸医薬品の開発動向と規制整備の現状」 PHARM TECH JAPAN Vol.35 No.13 2019 p.7-11

など領域自体の幅が広い、上市品からの効能追加の余地が他の疾患領域に比べて大きい、新たな標的分子の発見などが考えられる。

現在の医薬品の市場全体で見ると、抗体医薬品をはじめとするバイオ医薬品の割合が増加しているが、疾患領域によって、開発パイプラインのモダリティは異なる。低分子医薬品や抗体医薬品など従来のモダリティではアプローチが困難な、アンメットニーズの高い難治性のがんや遺伝性疾患、組織再生などの領域では新規モダリティの活用比率が高い。また、COVID-19を対象とした開発品も多く、例えば細胞治療では、286品目中26品目（9.1%）、抗体薬品では1,033品目中62品目（6.0%）が相当する⁸⁾。このように新型コロナウイルスのパンデミックが医薬品開発にも大きな影響を与えていることがわかる。

低分子医薬品と抗体医薬品では、既承認品目の

適応疾患領域についても調査した。既承認品目では、がん領域の割合が開発品に比べると低く、また低分子医薬品で感染症領域の割合が高いなどの違いが見られた。

上市品と開発品の適応疾患領域の変化は、新たな治療薬が上市されたことによるアンメットメディカルニーズの変化、特定の領域における創薬ターゲットの枯渇、また抗菌薬の領域では事業予見性の課題がある⁹⁾ など、複数の要因が考えられる。一方、新規モダリティでは、技術的に解決されていない課題も多く、患者一人当たりの開発・製造費用が高額となる傾向があり、それ故にターゲットにできる疾患が限られていることも想像できる。今後、このような課題が解決されることで、各モダリティの適応疾患が新たな領域に広がっていくことを期待したい。

おわり

Appendix 1 モダリティ別 開発品 適応疾患領域（大分類）

モダリティ	疾患領域									
	がん	神経	感染	免疫	皮膚	心血管	その他	筋骨格	呼吸器	血液
低分子医薬品	1,157	495	411	177	246	216	214	150	182	130
抗体医薬品	651	68	110	103	58	18	19	61	31	37
核酸医薬品	45	19	10	6	6	19	10	11	9	6
遺伝子治療	39	19	2	10	9	14	35	16	0	28
腫瘍溶解性ウイルス	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遺伝子細胞治療	195	1	7	3	1	1	0	1	0	1
細胞治療	107	36	32	23	15	32	5	39	11	9
組換えタンパク	89	15	45	32	12	28	27	17	17	40
その他	44	36	48	17	22	9	12	22	20	11
総計	2,372	689	665	371	369	337	322	317	270	262

モダリティ	疾患領域									
	感覚器	消化器	糖尿病	肝疾患	精神科	尿路	生殖器	HIV 関連	ホルモン	手術
低分子医薬品	145	158	152	138	156	94	70	39	19	13
抗体医薬品	20	38	21	10	0	12	1	22	4	1
核酸医薬品	10	3	5	6	0	7	1	1	2	4
遺伝子治療	35	1	3	3	0	1	0	3	0	1
腫瘍溶解性ウイルス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遺伝子細胞治療	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
細胞治療	7	9	11	8	1	5	3	1	0	3
組換えタンパク	13	16	24	7	0	15	7	3	5	2
その他	12	13	12	8	13	9	6	3	0	1
総計	242	239	228	180	170	143	88	73	30	26

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成

8) 表1のモダリティ合計および2のCOVID-19該当数より算出。モダリティ別のCOVID-19の開発品目数はAppendix3を参照のこと。

9) 舘田一博「抗菌薬開発停滞の打破へ向けて」日本内科学会雑誌 Vol.102 No.11 2013 p.2908-2914

Appendix 2 モダリティ別 適応疾患分類（中分類）

低分子医薬品

大分類	該当	大分類に
中分類	成分数	占める割合
がん	1157	100%
固形がん	939	81.2%
血液がん	367	31.7%
その他	112	9.7%
神経	495	100%
その他	136	27.5%
神経変性疾患	127	25.7%
疼痛	105	21.2%
認知症	100	20.2%
睡眠障害	35	7.1%
発作／痙攣	32	6.5%
多発性硬化症	30	6.1%
頭痛	16	3.2%
末梢神経障害	12	2.4%
嘔吐	6	1.2%
感染症	411	100%
呼吸器	175	42.6%
ウイルス感染	99	24.1%
細菌感染	99	24.1%
真菌感染	27	6.6%
寄生虫感染	25	6.1%
生殖器／尿路	24	5.8%

抗体医薬品

大分類	該当	大分類に
中分類	成分数	占める割合
がん	651	100%
固形がん	479	73.6%
血液がん	197	30.3%
その他	82	12.6%
感染症	110	100%
呼吸器	70	63.6%
ウイルス感染	29	26.4%
細菌感染	8	7.3%
生殖器／尿路	3	2.7%
真菌感染	1	0.9%
免疫	103	100%
自己免疫疾患	57	55.3%
その他	39	37.9%
移植	27	26.2%

核酸医薬品

大分類	該当	大分類に
中分類	成分数	占める割合
がん	45	100%
固形がん	38	84%
血液がん	11	24%
その他	1	2%
神経	19	100%
神経変性疾患	11	58%
その他	3	16%
疼痛	2	11%
頭痛	1	5%
発作／痙攣	1	5%
認知症	1	5%
多発性硬化症	1	5%
循環器	19	100%
心循環疾患一般	16	84%
虚血性心疾患	2	11%
脳卒中	1	5%
不整脈	1	5%

遺伝子治療

大分類	該当	大分類に
中分類	成分数	占める割合
がん	39	100%
固形がん	37	95%
血液がん	8	21%
その他	35	100%
ライソゾーム病	27	77%
代謝性疾患	8	23%
感覚器	35	100%
眼関連	34	97%
耳関連	1	3%
血液関連	28	100%
血球関連	16	57%
血液凝固関連	12	43%

腫瘍溶解性ウイルス

大分類	該当	大分類に
中分類	成分数	対する割合
がん	45	100%
固形がん	45	100.0%
血液がん	4	8.9%
その他	1	2.2%

細胞治療

大分類	該当	大分類に
中分類	成分数	占める割合
がん	107	100%
固形がん	64	59.8%
血液がん	53	49.5%
その他	4	3.7%
筋・骨格系	39	100%
関節炎	21	54%
その他	9	23%
骨	9	23%
神経	36	100%
その他	15	42%
神経変性疾患	13	36%
認知症	6	17%
疼痛	5	14%
多発性硬化症	4	11%
末梢神経障害	1	3%
感染症	32	100%
呼吸器	28	88%
ウイルス感染	4	13%
細菌感染	1	3%
心循環器	32	100%
虚血性心疾患	14	44%
脳卒中	12	38%
末梢血管障害	9	28%
心循環疾患一般	5	16%

注1) 各モダリティで開発中の成分について、10%以上の占有率（遺伝子治療のみ1%以上）を示す疾患領域（大分類）について、その疾患区分（中分類）の内訳を示している。

出所）EvaluatePharma のデータを基に著者作成

Appendix 3 モダリティ別 COVID-19 開発品目数

モダリティ	COVID-19関連開発品目数		(1)(2)該当品目数*	開発品目総数	総数に対する割合 (%)
	治療目的(1)	予防目的(2)			
低分子医薬品	117	6	120	3,540	3.4%
抗体医薬品	62	4	62	1,033	6.0%
核酸医薬品	2	0	2	156	1.3%
遺伝子治療	1	0	1	206	0.5%
遺伝子細胞治療	1	0	1	207	0.5%
細胞治療	26	1	26	286	9.1%
組換えタンパク	26	1	27	296	9.1%
ワクチン	2	58	59	600	9.8%
その他	19	3	20	250	8.0%

*治療および予防共に該当する成分があるため合計とはならない。

出所) EvaluatePharma のデータを基に著者作成