



モダリティの多様化と製薬の未来

# 創薬モダリティとはなにか？

～その概要と現状・課題



## 目次

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 1. はじめに .....                       | 3  |
| 2. 創薬モダリティとは .....                  | 4  |
| a. 低分子医薬品                           |    |
| b. 中・高分子医薬品                         |    |
| c. 抗体医薬品                            |    |
| d. 遺伝子治療                            |    |
| e. mRNA医薬品                          |    |
| f. 細胞治療                             |    |
| g. 組織工学                             |    |
| 3. 生物学的な細胞構造からみた作用メカニズム .....       | 6  |
| 4. 創薬モダリティの歴史と進化 .....              | 7  |
| 5. モダリティの進化の意味するところは創薬可能標的の拡大 ..... | 8  |
| 6. 成長するR&Dパイプラインとモダリティ多様化 .....     | 9  |
| 7. 新規モダリティと国内開発 .....               | 11 |
| 8. モダリティ多様化が求める製薬企業の質的变化 .....      | 14 |



# 1.

## はじめに

2010年11月、人工的に合成された化合物(メッセンジャーRNA/mRNA)を用いて安全で効率的なiPS細胞(人工多能性幹細胞)を作成する技術が、学術雑誌『Cell Stem Cell』誌の電子版に掲載された<sup>1</sup>。ボストン小児病院を拠点として見出されたこの発見を医薬品として臨床応用へと発展させることを目的とし、3人の科学者は新進気鋭のベンチャーキャピタルと少数の個人投資家から資金調達を受けて、バイオテック企業を設立した。この人工合成されたmRNAによる医薬品開発は、人体の細胞にもともと備わっている能力を活用し、目的とする治療用タンパク質を作り出すことで病気を治療するという、これまでにない全く新しい治療アプローチである。このように、薬物による異なる治療手段のことを「モダリティ(創薬モダリティ)」という。この新しいモダリティであるmRNA技術は、2020年12月、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防ワクチンとして米国食品医薬品局(FDA)の取り急ぎ承認(緊急事態使用許可)を取得することで開花した。

新型コロナウイルス感染症の世界的蔓延は偶然だが、mRNA技術によるワクチン開発が社会実装される過程には数多くの必然があった。アカデミアとの連携、基礎臨床研究を支える病院、包括的な知的財産戦略に基づいた数十の特許と数千の特許請求の範囲、機関投資家とエンジェル投資家による資金的支援、製品化まで程遠い段階でもIPO(新規公開株)によって巨額の資金調達を可能とする金融市場、臨床開発プログラム推進のための政府機関の公的資金援助、政府との事前売買契約締結によって可能となった医薬品受託製造会社(CDMO)との10億回投与分の生産体制構築、販売認可を短期間で与えるための審査制度など、技術のみならず社会基盤にまたがる肯定的な要因が存在している。一方、まだ確立されていないmRNA技術によるワクチン開発が完成するには長期間かかるというアナリストや調査機関による数多くの悲観的見解、政府との一時的な科学的意見相違による最終臨床試験(第3相臨床試験)開始の遅延、そしてワクチン開発を急ぐ中で安全性と有効性の基準がぶれるのではないかと懸念に対応するための共同誓約の発表<sup>2</sup>など、直線的ではなく、むしろ前例のない事態の中で目まぐるしい変化への対応能力が求められたのである。

ヘルスケアほど成長の可能性が大きい産業は多くはない。世界には希少疾患だけで約7,000種類が存在し、米国市民だけで驚くべきことに推定2,500~3,000万人、およそ10人に1人が罹患している<sup>3</sup>。これらの疾患のうち、承認された治療薬が存在するのはわずか10%に過ぎず、極めて重要な医療ニーズ(significant unmet medical need)が依然として存在している。これら重要なニーズは、疾患の認知と理解、病気とうまく付き合う方法、そして適切なコミュニティのサポートとともにブロックバスター主義下で看過されがちであった。しかしながら、近年のライフサイエンスの進化により新しいモダリティが数多く登場し、治療を超えたパラダイムの変革が起こりつつある。

新しいモダリティによる治療薬は、さまざまな病気の治療に革命を起こす可能性を秘めている。困難を乗り越えこれを実現した企業はより高い参入障壁に守られることになり、成長の機会を享受できるようになるだろう。その一方で、医薬品開発の難易度と不確実性は間違いなく高まり、モダリティの多様化は製薬企業に新たな課題をもたらしつつある。新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発への世間の期待は明白で、ヘルスケア産業全体が効率的に機能した、いわば極めて例外的な結果であった。しかしながら「新たな日常」の世界では、製薬企業は生き残りをかけて、何がこの巨大かつ複雑な産業クラスターを機能させ、何が妨げているのかを自らの力で理解し、多様なモダリティの中から革新的な医薬品をいち早く患者に届けるエコシステムを形成する必要がある。

本稿では、創薬モダリティとその進化が製薬にもたらしている成果と課題を、日本における新規モダリティの現状とともに概説する。



## 2.

# 創薬モダリティとは

製薬における「モダリティ」とは、医薬品の作られ方の基盤技術の方法・手段、もしくはそれに基づく医薬品の分類のことである。これらは「創薬モダリティ」ともよばれ、英語でしばしば医学全般における治療などの手法（例えば「手術療法」や「放射線療法」など）を指す「modality（様式）」とは区別される。

ライフサイエンス、バイオテクノロジーおよび創薬技術の進展によって、このモダリティには以前から医薬品として用いられてきた低分子医薬品に加えて数多くの種類が登場しつつある。本稿では創薬モダリティを7つに大別し、さらにそれらを「既存モダリティ」と「新規モダリティ」に分類した<sup>4,5</sup>（図表1）。以下では、それぞれのモダリティについての要点を説明する。

図表 1： 医薬におけるモダリティの種類と概要<sup>4,5</sup>



出所：「新薬における創薬モダリティのトレンド」、「創薬モダリティ別医薬品開発パイプラインから見た新規医薬品の創製企業（Originator）に関する調査」を一部改変

### a. 低分子医薬品

比較的小さなサイズの分子で、医薬品として最も普及しているモダリティである。現代の医薬品としては最も古く、初めに実用化されたのは1890年代である。低分子医薬品には、現在でも解熱・鎮痛薬として使用されているアセトアミノフェンや、1940年代に実用化された抗生物質のペニシリン、胃酸生成を抑制するファモチジンなど数多くのものがあり、近年になっても、血液腫瘍の治療薬であるイブルチニブなどの新薬が登場している<sup>6</sup>。化学合成が可能であることから、後述する他のモダリティに比して相対的に安価でもある。特許切れを起こした医薬品（長期収載品）に対してより安価な後発医薬品の参入障壁が低く、治療手段として経済的持続可能性が高いモダリティである<sup>7</sup>。

### b. 中・高分子医薬品

厳密な定義は存在しないものの一般的に分子量が500を超えた医薬品を、中分子医薬品（分子量500～5,000程度）や高分子医薬品（分子量5,000程度～15万程度）と呼ぶ。後述する抗体医薬品も分子サイズでは高分子医薬品に相当するが、独自のモダリティとして確立しており、本稿では分子量500を超える医薬品から抗体医薬品を除いたものを「中・高分子医薬品」とした。このモダリティに含まれる化合物の構造は多様であり、環状ペプチド、核酸、ペプチド、タンパク質、および本稿では免疫グロブリンを利用した化合物であるADC（抗体薬物複合体）もこのカテゴリに含めた（注：それぞれの化合物タイプをモダリティと呼ぶこともある）。

血糖値を低下させるホルモンであり糖尿病の治療薬として用いられているインスリンはペプチドであり、1920年代に医薬品としてインスリンを大量生産できるようになったことで、ほとんど不可能だった糖尿病治療が一気に現実的なものとなった<sup>8</sup>。

### c. 抗体医薬品

抗体(免疫グロブリン)は本来、体内に侵入した病原体の働きを阻止するタンパク質だが、ある特定の分子に結合する特徴を医薬品として応用したのが抗体医薬品である。抗体は1970年代に人工的に作製することが可能となった。生物(微生物)を活用して製造されるため、製造コストが低分子医薬品と比較して高いものの、悪性腫瘍や自己免疫疾患などの治療困難な疾患に対して高い有効性と安全性を示すことから、一気に主要なモダリティとして成長した。すでに多くの開発実績があり、開発ノウハウが蓄積されている。現在でも、少量多品種の生産、AIを活用した生産効率の向上、安全性の追求、体内でより長期間安定させることでの効果の持続、製造工程における自動化などの技術開発が継続しておこなわれている。

### d. 遺伝子治療

遺伝子治療は、病気の治療を目的としてヒトの体内に遺伝子を導入した細胞を投与する治療法である。現在はウイルスベクター等を用いた遺伝性難病の治療や、がん細胞を選択的に破壊する腫瘍溶解性ウイルス治療等が実用化されている。またゲノム編集技術を用いたダイレクトリプログラミング技術による遺伝子治療の開発も進行中である。遺伝子に直接的にアプローチすることにより、従来治療が困難だった希少疾患の治療や根本治療が期待される技術である。

### e. mRNA 医薬品

細胞内でタンパク質が作られる際、DNAの遺伝情報は一旦メッセンジャーRNA(mRNA)という分子量数十万の物質に読み取られる。このmRNAを人工的に合成し、目的とする治療用タンパク質を作り出すことで病気を治療するのがmRNA医薬品である。mRNAは急速な分解を受けやすいことから医薬品への応用には適切ではないと考えられていたが、長年の技術革新により新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防ワクチンで初めて実用化された。迅速かつ比較的容易に生産が可能であるため、個別化医療への潜在的可能性もある。ワクチン以外の治療を実現させるには、細胞内でより効率的に目的タンパク質の産生が必要であること、臓器への輸送は依然として困難であるなどの課題もある<sup>9,10</sup>。しかしながら治療手段としての高い汎用性から、さまざまな革新的な医薬品が期待されている。

### f. 細胞治療

細胞治療は、栄養因子による修復を目的にした治療と細胞の置換えによる組織修復を目的にした治療に分類される。前者は体性幹細胞が損傷部位に集まり組織修復を行う性質を利用した治療法である。また、後者は失われた機能を移植細胞により補うことを目的とした治療法である。いずれの治療法も損傷した細胞に直接的に働きかける点が特徴であり、根本治療が期待できる点が画期的である。現在では、遺伝子改変を伴わない細胞治療の他、患者から採取した細胞に遺伝子導入を行った後に再度体内に戻すex-vivo<sup>11</sup>細胞治療や、ユニバーサルiPS細胞を用いた細胞移植なども進められている。

### g. 組織工学

組織工学は、複数の生体成分(細胞や活性をもつ分子など)を含んだ人工材料を移植することで、損傷した組織や臓器を修復、維持、または改善する治療手段である。組織工学のアイディアは1990年代初頭に提唱され、組織や臓器の代替となる製品を人工的に開発するため、細胞学、工学、材料工学、生化学など学際的な分野から発展した。細胞治療と同様、臓器移植の課題を克服する手段だが、細胞治療は投与した細胞が生体内で本来の機能を再生させることを目指すのに対し、組織工学製品は体外で人工的に構築した生体組織を治療に用いることで期待した効果を発揮する。主に皮膚、軟骨、血管、筋肉などの組織の一部または全体を修復する治療の開発が進められている。また組織工学で作製された人工組織は、新薬の研究開発などの基礎研究にも用いられている。

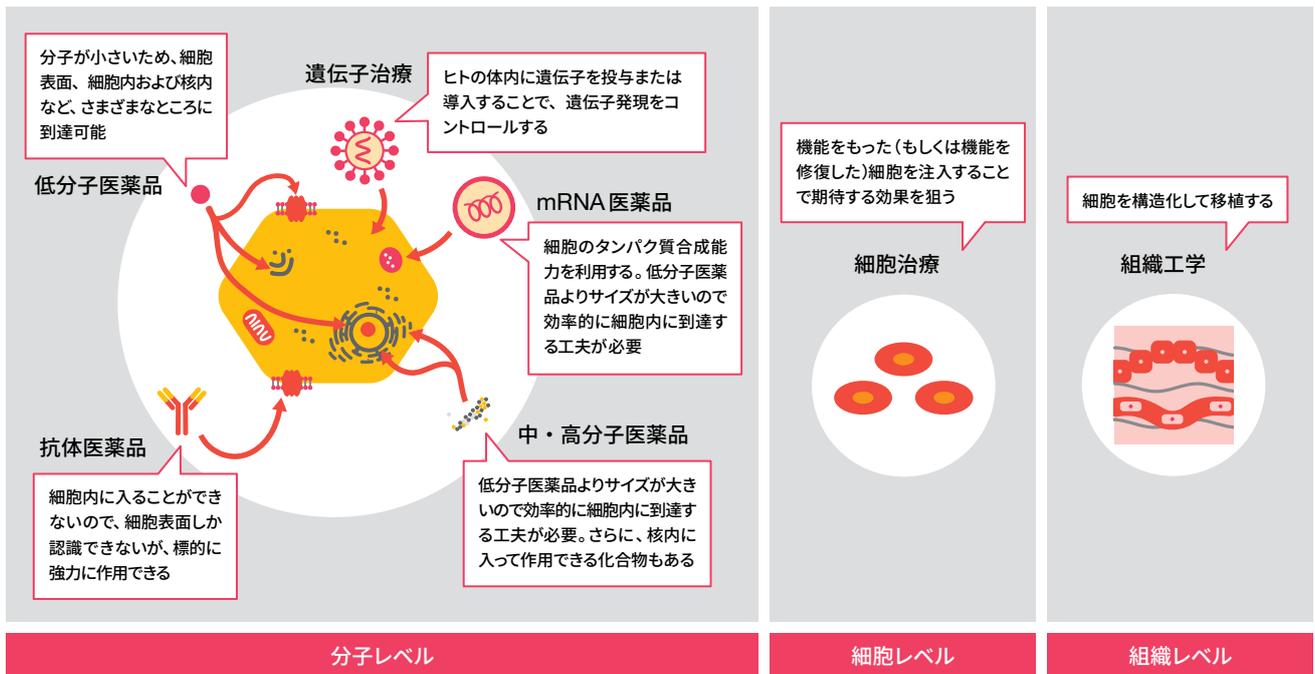


### 3.

## 生物学的な細胞構造からみた作用メカニズム

創薬（薬の候補品となる物質を作ること）の方法を考案する主要な出発点の一つは、疾患とその発症や進行のメカニズムを理解することである。一方、それぞれの創薬モダリティの作用には固有の特徴があり、特に作用点が細胞のどこにあるかは各モダリティの特性を理解するうえで重要である（図表2）。

図表2：作用メカニズムからみた各種モダリティの違い



### モダリティは創薬において、ターゲット決定に次ぐ課題である

疾患の原因と考えられる分子（遺伝子、細胞表面の受容体、細胞内のタンパク質等）は医薬品が作用する標的となり、標的分子（ターゲット）とよばれる。ターゲットが決定した後、この標的分子まで到達し、特異的に反応することで期待できる作用を得られる最も効果的なモダリティが選択される。最適なモダリティ選択のための重要な要素は、標的分子がどこに存在するかである。細胞をターゲットとした治療薬を開発する場合、標的分子は細胞膜、細胞内、遺伝子の本体であるDNAがある核内などに局在しており、化合物がそこに到達することが必要となる。例えば、低分子医薬品は分子量が小さいことから、細胞表面、細胞内、核内いずれにも到達可能である。それに対して、抗体医薬品は分子サイズが大きいため、細胞表面にある分子し

か認識することができない。遺伝子治療とmRNA医薬品も分子サイズが大きいことから、そもそも安定的な化合物を設計することが低分子医薬品と比較して困難であり、かつ目的とする細胞内に注入するためには別の技術（デリバリー技術）との組み合わせが必要である。細胞治療と組織工学は、細胞に作用する低分子医薬品、中・高分子医薬品、遺伝子治療、mRNA医薬品と全く異なる治療アプローチである。細胞治療には、細胞そのものを注入し患者の体内で再生効果を目指した治療法、または患者から取り出した細胞や健康者から採取した細胞に遺伝子を導入する治療法がある。組織工学は、細胞という単位よりも次元上の組織を体外で人工的に作製し、移植することで本来の機能を再生する。



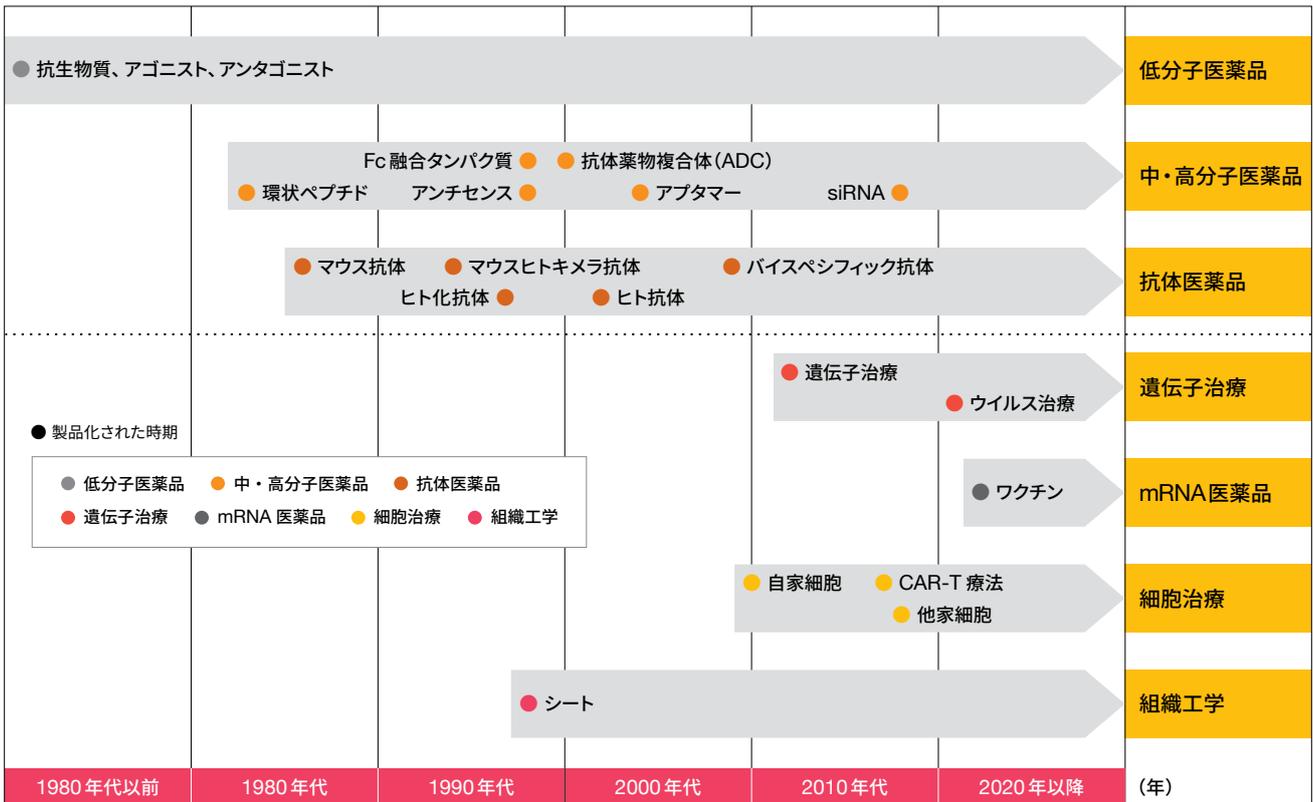
# 4.

## 創薬モダリティの歴史と進化

従前、薬といえば経口薬から注射薬までいずれも低分子薬であり、現在存在するような多様な創薬モダリティが次々に実用化されたのは比較的近年になってからである(図表3)。2000年前後になって、中・高分子医薬品である核酸医薬(アンチセンス、アプタマー、siRNA等)、抗体医薬品から派生した抗体薬物複合体(ADC)やFc融合タンパク質、病気の原因となる標的タンパク

質の分解を誘導するPROTACなど、多様なモダリティによる創薬の実現が本格化した<sup>12</sup>。特に抗体医薬品においては、安全性(体内で過剰な免疫応答の副作用を起こさないこと等)、安定性(体内で分解されにくく長時間作用すること)、機能性(より高い効果があること)を追求した技術革新が盛んに行われ、悪性腫瘍や自己免疫疾患などの疾患領域で多くの新薬が登場した。

図表3：創薬モダリティの拡大・進化の歴史<sup>13</sup>



出所：国立医薬品食品衛生研究所、規制当局、および Alliance for Regenerative Medicine のHP。上市時期は欧米における承認時期を示した

近年まで実用化されなかった新規モダリティであるが、そのアイデア自体にはかなり古くから提唱されていたものもある。例えば「遺伝子治療」の概念そのものは、1960年代から1970年代初頭には誕生していた<sup>14</sup>。1990年代には、遺伝子組換え技術(ある生物が持つ遺伝子の一部を、他の生物の細胞に導入して発現させる技術)により目的の遺伝子を哺乳動物細胞に導入することで疾患の原因を修正できることが実証され、人間を対象とした臨床応用研究が正当化されるようになった。そして、アイデアを具体化できる基礎技術、実際の化合物の作製、実験室レベルにおける予備的な評価を可能にする方法論と施設環境、一定の品質に基づいた量産可能な製法の確立、臨床試験の実施や承認申請の規制整備など、全ての条件が整った2000年代に、それまでのアイデアがようやく治療薬として実用化されるに至ったものである。さらに新しいモダリティの開発

は現在も進んでおり、ゲノム編集やマイクロバイオーム(微生物を利用した治療)といった創薬モダリティのみならず、医療機器に該当する治療用アプリ(プログラム医療機器)といったデジタルソリューションなど、すでに「医薬品は化合物」という概念そのものを超越しているといえるほど、治療手段が多様化している。これら新たなモダリティの臨床的有用性は、これまでの伝統的な臨床試験での評価だけでは十分にとらえることが難しいため、個々の患者の長期予後や実臨床における患者が報告した転帰といった patient centricity(患者中心主義)に基づく価値評価を促進するだけではなく、リアルワールドデータや患者グループの意見を新薬開発に取り込む動きを加速させ、最終的には患者の社会経済的および健康上の利益をもたらすことになる。



## 5.

# モダリティの進化の意味するところは創薬可能標的の拡大

2003年、世界的共同研究によりヒトゲノムの解読作業が完了し、現在ではタンパク質の設計図となる遺伝子は約23,000個存在すると言われている。現在、心臓病やがんなど一般的な疾患の多くが、複雑な遺伝子間の相互作用、または遺伝子と環境の相互作用から発生すると考えられている。このようなライフサイエンスの進化とモダリティの進化の両輪によって、druggable target (創薬可能な標的) の領域が拡大し、このことは取りも直さず、今まで実現不可能であった革新的な

治療薬を届けることができる現実的な機会がこれからも拡大し続けることを意味する。活気のある医科学研究者、起業家、資金提供者、大企業らが新しいモダリティに強い関心を抱くに十分な理由があるのだ。実際に、低分子医薬品、中・高分子医薬品、抗体医薬品、および細胞治療のモダリティで治療薬が登場し、高度モダリティの新薬が登場するにつれて治療効果が向上している。

### モダリティ進化と治療成績の向上

造血器腫瘍の一種である多発性骨髄腫においては、モダリティの進化に合わせて徐々に登場した新規の治療が高い効果を示している(図表4)。従前、多発性骨髄腫の主要な治療法は古典的な抗癌剤やステロイドによる化学療法であり、現状維持や進行抑制が治療目標となる致死性疾患であったが、

1990年代後半からさまざまな治療薬が登場して治療効果と予後が著しく向上し、慢性疾患として認知されるまでになった。ここで大きく貢献しているのが、ヒト化抗体、ADC、バイスペシフィック抗体、細胞治療など、進化したモダリティによる新規治療であった。

図表4：新たなモダリティの新薬登場に伴う治療成績の向上(多発性骨髄腫の例)<sup>15-17</sup>

| モダリティ, 薬剤種類          | 薬剤名         | 発売年  | 奏効率* (%) |
|----------------------|-------------|------|----------|
| 低分子医薬品<br>化学療法剤      | Melphalan   | 1964 | 23       |
| 抗体医薬品<br>ヒト化抗体       | Daratumumab | 2015 | 29       |
| 中・高分子医薬品<br>ヒト化抗体    | Belantamab  | 2020 | 31       |
| 抗体医薬品<br>バイスペシフィック抗体 | Teclistamab | 2022 | 63       |
| 細胞治療<br>CAR-T療法      | Ide-cel     | 2021 | 73       |
|                      | Cilta-cel   | 2022 | 97       |

※各データはそれぞれ異なる個別の臨床試験の結果であり、相互に単純比較することはできない

出所：各製品の承認情報、添付文書および以下の臨床試験成績から引用

Belantamab mafodotin (Lonial S 2020), Melphalan flufenamide + dex (PEPAXTO USPI 2021), Daratumumab mono (Lonial S 2016)

### 標的の拡大はこれからも続く

研究所の設立、人材の獲得、国際的な臨床試験の実施、各国の市場構造の違いなど、ノウハウと技術が高度に細分化されていることから、製品化までの過程が極めて複雑であるため、情報技術産業と比較すると必ずしも成長が早くないこの業界において、全ての画期的な新薬が商業的な成功を収めるわけで

はないかもしれない。しかしながら製薬・バイオテクノロジー企業は、銀行や投資家から外部資金への良好なアクセスを享受し続け、創薬可能な標的は拡大し続けるであろう。

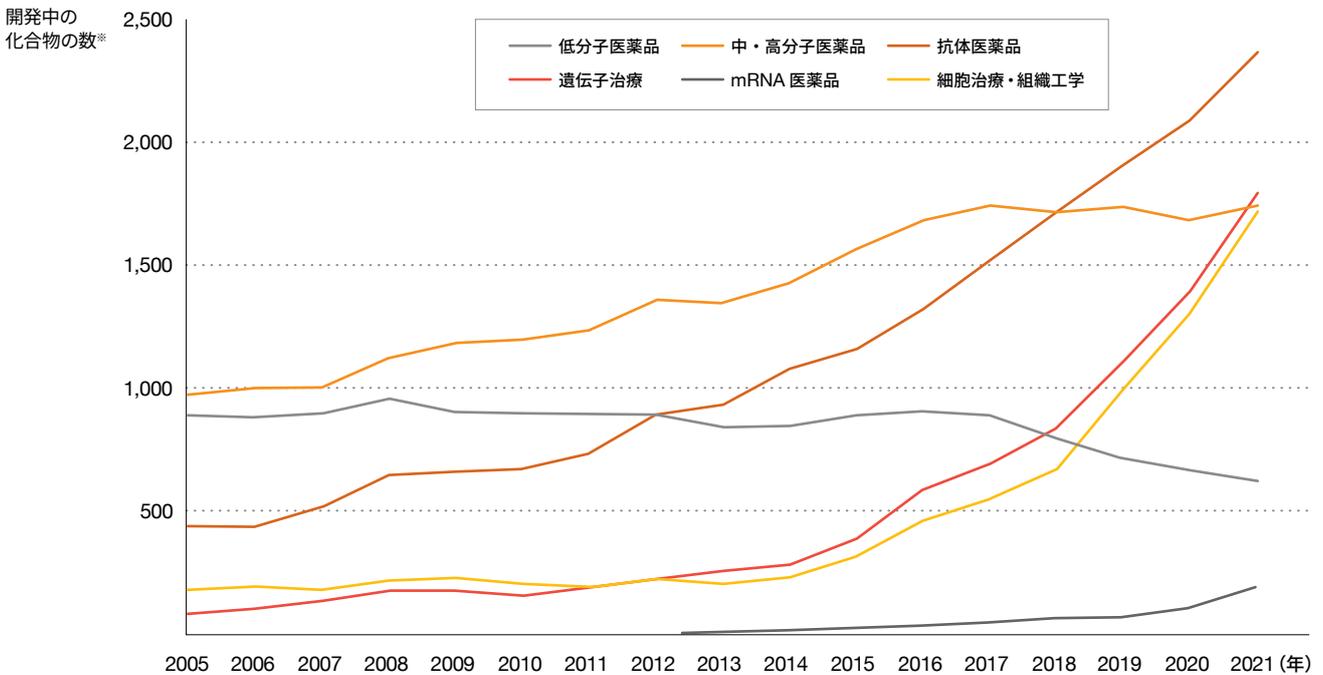


## 6.

# 成長するR&Dパイプラインとモダリティ多様化

創薬で見出された有望な化合物(医薬品候補)は、非臨床試験および臨床試験において有効性と安全性の十分な評価が行われたのち、最終的に国や地域の承認審査を受ける必要がある。この開発過程(R&Dパイプライン)にある化合物の数は過去20年(2001年~2021年)で約2.5倍に成長した(図表5)。

図表5：モダリティ別にみた研究開発品数の推移<sup>18</sup>



※前臨床~申請前の研究開発段階にある化合物数。  
出典：Citeline社「Pharmaprojects/Biomedtracker」データから集計(2022年9月)

### 成長するR&Dパイプライン

この背景には、世界の医薬品市場の拡大と研究開発投資の一貫した増加がある。世界の医薬品市場については、世界的な人口増加、多くの先進国市場における人口高齢化、ならびに発展途上国の医療制度の改善と可処分所得増加に伴う新興市場における医薬品需要拡大が後押しとなり、2010年に8,882億ドルであったものが、2019年には1兆2,624億ドルへと成長した<sup>19</sup>。

このような世界の医薬品市場の拡大が新薬売上への期待値と研究開発投資を加速させている。世界上位の製薬企業の研究開発投資は、売上の約20%を占め、この割合は半導体やソフトウェアなどの知識集約型産業を凌駕している<sup>20</sup>。新規モダリティの登場による多様化は、新薬の研究と発見、製造プロセスの設計、臨床試験、安全性モニタリングなど、すべての主要な研究開発活動に費やされることになる。

現在、R&Dパイプラインの成長のキードライバーは抗体医薬品であり、2021年の医薬品売上トップ20のうち、7製品が抗体医薬品である(図表6)。収益性も高く、今後も持続的な成長が予想される。一方、低分子医薬品の品目数はパイプライン全体としてはほぼ横ばいであるが(20年間の成長率-2.5%)、

開発初期である非臨床試験における品目数は減少傾向にあり、このことは相対的に創薬活動が別のモダリティにシフトしていることを示唆する。注目すべきは、2014年から遺伝子治療および細胞治療のパイプラインが急速に拡大しており、2021年においてはパイプライン全体の42%を占めるまでに成長していることだ。mRNA 医薬品は2000年代中盤から開発パイプラインに登場し、2020年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防ワクチンで初の製品化を成し遂げたため、絶対的な品目数としては少ないが、2014~2021年(7年間)の成長率は51.9%であり、悪性腫瘍、呼吸器や内分泌系疾患など、感染症以外の疾患をターゲットとした開発が急速に拡大し、すでに300を超える開発が進められている。

世界市場におけるブロックバスター(大型新薬)は、既存モダリティ、特に抗体医薬品が主力となっているが、すでにCOVID-19予防ワクチンおよび治療薬が登場している。一般的に医薬品の開発には9~17年もの年月がかかることを鑑みると、今後5~10年において新規モダリティが商業的な成功の中心となることが予想される。

図表 6：ブロックバスター薬剤におけるモダリティの背景<sup>21</sup>

| 2021年の世界販売 上位 20 位の医薬品 |                                  |                        |                | モダリティ      |              |           |           |             |          |          |
|------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------|------------|--------------|-----------|-----------|-------------|----------|----------|
| 製品名                    | 一般名(または有効成分名)                    | 企業名                    | 主要な適応症         | 低分子<br>医薬品 | 中・高分子<br>医薬品 | 抗体<br>医薬品 | 遺伝子<br>治療 | mRNA<br>医薬品 | 細胞<br>治療 | 組織<br>工学 |
| Comirnaty              | Tozinameran                      | Pfizer/BioNTech        | COVID-19 感染症予防 |            |              |           |           | ●           |          |          |
| Humira                 | Adalimumab                       | Abbvie                 | 関節リウマチ         |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Spikevax               | Elasomeran/Imelasomeran          | Moderna                | COVID-19 感染症予防 |            |              |           |           | ●           |          |          |
| Keytruda               | Pembrolizumab                    | Merck                  | 黒色腫            |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Eliquis                | Apixaban                         | BMS/Pfizer             | 脳卒中予防          | ●          |              |           |           |             |          |          |
| Revlimid               | Lenalidomide                     | BMS                    | 多発性骨髄腫         | ●          |              |           |           |             |          |          |
| Imbruvica              | Ibrutinib                        | Abbvie/JnJ             | マンツル細胞リンパ腫     | ●          |              |           |           |             |          |          |
| Stelara                | Ustekinumab                      | JnJ                    | 尋常性乾癬          |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Eylea                  | Aflibercept                      | Regeneron/Bayer        | 湿性黄斑変性症        |            | ●            |           |           |             |          |          |
| Biktarvy               | Emtricitabine                    | Gilead                 | HIV            |            |              |           |           |             |          |          |
| Opdivo                 | Nivolumab                        | BMS                    | 黒色腫            |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Xarelto                | Rivaroxaban                      | JnJ/Bayer              | 静脈血栓塞栓症予防      | ●          |              |           |           |             |          |          |
| REGEN-COV              | Casirivimab/Imdevimab            | Regeneron              | COVID-19 感染症   |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Trulicity              | Dulaglutide                      | Eli Lilly              | 2 型糖尿病         |            | ●            |           |           |             |          |          |
| Darzalex               | Daratumumab                      | JnJ                    | 多発性骨髄腫         |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Trikafra               | Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor | Vertex Pharmaceuticals | 嚢胞性線維症         |            | ●            |           |           |             |          |          |
| Gardasil 9             | Human Papillomavirus Vaccine     | Merck                  | HPV ウイルス感染症予防  |            |              |           |           |             |          |          |
| Dupixent               | Dupilumab                        | Sanofi/Regeneron       | アトピー性皮膚炎       |            |              | ●         |           |             |          |          |
| Veklury                | Remdesivir                       | Gilead Sciences        | COVID-19 感染症   | ●          |              |           |           |             |          |          |
| Ibrance                | Palbociclib                      | Pfizer                 | 乳がん            | ●          |              |           |           |             |          |          |

出所：Fierce Pharma「The top 20 drugs by worldwide sales in 2021」(<https://www.fiercepharma.com/special-reports/top-20-drugs-worldwide-sales-2021>)  
および各製品の添付文書

注：製品名は米国における名称、企業名は欧米における製造販売業者（一部略称）、主要な適応症は欧米における初回承認時の効能・効果を簡略化して表記





# 7.

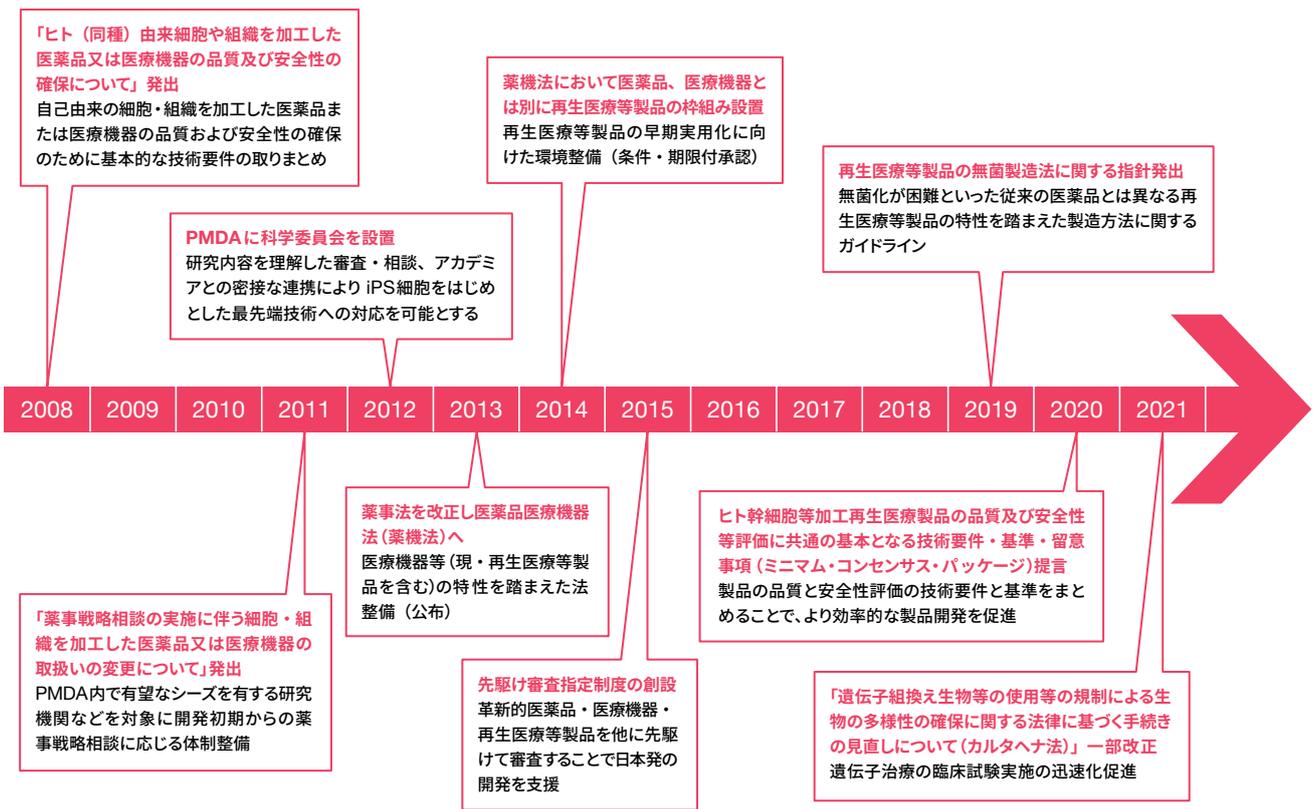
## 新規モダリティと国内開発

日本においても革新的な技術に基づく製品を医療現場に届けられるよう、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)を中心に規制のイノベーションを進めてきた(図表7)。2007年に、科学的判断のよりどころとして正式にレギュラトリーサイエンスを基盤とすることを掲げ、産官学および市民が連携可能なエコシステム形成に取り組んでいる。

人材の育成については、最先端の科学技術の評価方法などについて、医薬品、医療機器に関して優れた学識経験や研究業績を有する第一線で活躍する研究者との意見交換を行うことで人工知能やiPS細胞といったイノベーションの実用化を促す科学委員会が取り組んでいる。これらの規制改革は欧米に先駆けるものも多く、海外試験成績の受け入れが制限され、かつ承認審査期間が欧米に比して長いことでドラッグラグとよばれ批判を浴びていた2000年代初頭とは大きく異なる動きで

あった。規制の整備は、新薬や新医療技術のイノベーションをテストするための大きな市場を提供するだけでなく、今後、保険請求や電子カルテに記録された医療データ(リアルワールドデータ)が整備され、医薬品の新たな用途の承認への活用が促進されれば、この業界は整った規制環境と利用可能な医療情報という二つの重要な資産を持つことになる。

図表7：新規モダリティ(再生医療等製品)の実用化を促進する環境整備



### 日本に登場した新規モダリティ

2022年10月時点で、新規モダリティ(遺伝子治療、mRNA医薬品、細胞治療、組織工学)の承認品目は18品目(注:mRNA新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防ワクチンのように新たな変異株に対応して複数製品が上市されているものは1品目とカウントした)である(図表8)。このうち13品目は、初回承

認時に国内患者数が5万人未満を対象とした希少疾病用医薬品の指定を受けている。新規のモダリティが、これまで治療が困難であり、極めて重要な医療ニーズを満たす、有用な治療薬を実現できることを示唆している。

図表 8：新規モダリティによる国内承認済みの薬剤の一覧<sup>22</sup>

| モダリティ   | 製品名        | 初回承認時期(年) | 適応症*                 | オーファン指定 |
|---------|------------|-----------|----------------------|---------|
| 遺伝子治療   | コラテジェン筋注用  | 2019      | 慢性動脈閉塞症(血管疾患)        |         |
|         | ゾルゲンスマ点滴静注 | 2020      | 脊髄性筋萎縮症(神経筋疾患)       | ●       |
|         | デリタクト注     | 2021      | 悪性神経膠腫(脳腫瘍)          | ●       |
| mRNA医薬品 | コミナティ筋注    | 2021      | 新型コロナウイルス感染症予防(ワクチン) |         |
|         | スパイクバックス筋注 | 2021      | 新型コロナウイルス感染症予防(ワクチン) |         |
| 細胞治療    | テムセルHS注    | 2015      | 急性移植片対宿主病            | ●       |
|         | ステミラック注    | 2018      | 脊髄損傷                 |         |
|         | キムリア点滴静注   | 2019      | 悪性リンパ腫(血液がん)         | ●       |
|         | アロフィセル注    | 2021      | クローン病(炎症性腸疾患)        | ●       |
|         | イエスカルタ点滴静注 | 2021      | 悪性リンパ腫(血液がん)         | ●       |
|         | ブレヤンジ静注    | 2021      | 悪性リンパ腫(血液がん)         | ●       |
|         | アベクマ点滴静注   | 2022      | 多発性骨髄腫(血液がん)         | ●       |
| 組織工学    | ジェイス       | 2007      | 重症熱傷                 |         |
|         | ジャック       | 2012      | 膝関節軟骨欠損              |         |
|         | ハートシート     | 2015      | 重症心不全                |         |
|         | ネピック       | 2020      | 角膜上皮幹細胞疲弊症           | ●       |
|         | オキュラル      | 2021      | 角膜上皮幹細胞疲弊症           | ●       |
|         | サクラシー      | 2022      | 角膜上皮幹細胞疲弊症           | ●       |

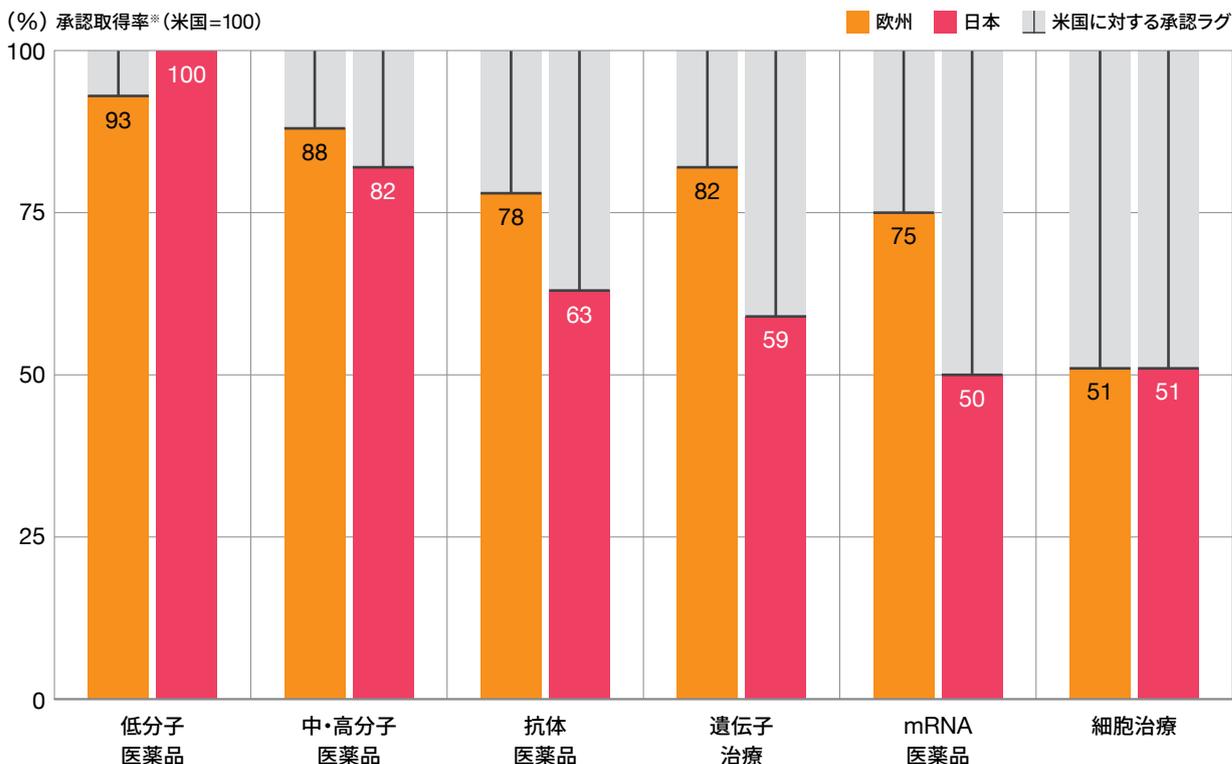
\*各薬剤添付文書記載の機能効果にある病名を簡略化して記載している

## より大きな市場に向かう新規モダリティ

世界における新薬承認状況を俯瞰すると、低分子医薬品および中・高分子医薬品については新薬の承認申請数の差は比較的小さいが、抗体医薬品、遺伝子治療、mRNA 医薬品、細胞治療においては、米国と比較してEUと日本が劣後しており、特に日本は新規モダリティの承認数では欧米より少ない傾向

であった(図表9)。1990年代後半～2000年代初頭に台頭した抗体医薬品においては出遅れた日本だが、新規モダリティである遺伝子治療、mRNA 医薬品、細胞治療においても、日本への資本投下の必然性、すなわち承認申請の受け入れと市場のいずれもが魅力であることを明示する必要がある。

図表 9：米国に対する国内外の承認ラグ<sup>23</sup>



\*「承認取得率」は米国の承認数を 100 とした場合の、日本および欧州 (いずれかの EU 加盟国) における承認数の割合

出典：Citeline 社「Pharmaproject」(2022年9月時点)から各モダリティの医薬品の承認状況を、各極ごとに集計





# 8.

## モダリティ多様化が求める製薬企業の質的变化

これまで見てきたとおり、モダリティの多様化は確実に進展しており、かつR&Dパイプライン、特に創薬は急速に新たなモダリティにシフトしている。抗体医薬品はまだ大きな成長が期待でき、また新たなモダリティ、特に細胞治療と遺伝子治療の登場によってR&Dパイプラインそのものの拡大も継続して

見込まれる。承認品目数こそ少ないが、創薬～非臨床段階におけるパイプラインの約半分は新規モダリティが占めており、今後10～15年で承認品目の相当部分をこれらが占めることになるだろう。

図表 10：モダリティ多様化が求める製薬企業の質的变化

|              | 既存モダリティ   | 新規モダリティ  |
|--------------|---|--|
| メカニズム        | <b>生産物の利用</b><br>天然化合物や抗体など、生体で作る物質およびそれらを改変したものを利用する                     | <b>生物機能（メカニズム）の利用</b><br>細胞機能（生成、輸送、分解、増殖等）や感染（ウイルス）といった生物機能を利用する  |
| イノベーションの可能性  | <b>確率論的</b><br>オープン・クローズドイノベーションの比率、人的資源、および資本を最適化することでヒット率（セレンディピティ）を高める | <b>技術複合的</b><br>複数分野にまたがる細分化された要素技術を組み合わせることで製品を実現する               |
| 企業が直面する課題    | <b>製品価値の最大化</b><br>ポートフォリオの選択、新製品上市への投資、製品市場に関する決定、生産規模の最適化の努力をする         | <b>高度な知識集約型組織作り</b><br>組織のコラボレーションを促進するとともに、適切な外部パートナーとエコシステムを形成する |
| 社会に提供すべき付加価値 | <b>アンメットメディカルニーズの充足</b><br>治療法がなかった疾患に対する治療、および有効性と安全性を目指した治療を提供する        | <b>薬効を超えた価値の創出</b><br>根本治療、予防、疾患の社会認知、医療経済の合理的な説明といった患者中心主義を実践する   |

### 製薬企業に求められる質的变化

モダリティの多様化は単に基礎技術のトレンド変化ではなく、製薬企業に質的な変化を迫ることになる（図表10）。これまでの創薬アプローチが、生命が産生する物質および改変したものの利用であったのに対し、科学と技術の進歩によってより高次元の創薬アプローチがとれるようになった。生物の基本的機能の解明により、そのメカニズムを利用して病気の原因を変化させることが可能になりつつある。このメカニズムに基づく創薬アプローチでは、これまで基本としてきた確率論的な方法よりもむしろ、複数の異なる技術と知性を組み合わせて最終製品を形作る必要が出てくる。モダリティの多様化によって基礎技術の多様性と難易度が大きく高まるため、そのぶん一見すると不確実性は高まるように見えるが、「誰が強いのか、誰と組むべきなのか」はより明確になるかもしれない。逆に、「全て独力でやろうとして結局誰からも求められない」存在になることを心配したほうがよい。

### 求められる価値創出

組織形成は外部パートナーとの協働を前提としながらも、組織内で眠っている断片的な知識やケイパビリティを発掘して、成果物をくみ上げられるよう、end-to-endで流動的な設計にすべきである。また最終価値の創出については、表面上は高額に見える薬価が正当化されるような高い効果だけでなく、社会課題の解決、生産性の向上などが一般市民の認知のレベルにまで納得がいくような提案をして、初めてその治療が社会に受け入れられることになるだろう。

## 参考文献・注釈

1. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, Ebina W, Mandal PK, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ, Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schlaeger TM, Rossi DJ. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010 Nov 5;7(5):618-30. doi: 10.1016/j.stem.2010.08.012. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20888316; PMCID: PMC3656821.
2. Pfizer Inc. (2020, September 08). Biopharma Leaders Unite To Stand With Science. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/biopharma-leaders-unite-stand-science>
3. RARE DISEASE FACTS. (2021). National Organization for Rare Disorders.
4. 医薬産業政策研究所、「新薬における創薬モダリティのトレンド 多様化／高分子化の流れと、進化する低分子医薬」、政策研ニュース No.64 2021年11月
5. 医薬産業政策研究所、「創薬モダリティ別医薬品開発パイプラインから見た新規医薬品の創製企業 (Originator) に関する調査」、政策研ニュース No.61 2020年11月
6. PR Newswire. (2013, November, 13). IMBRUVICA™ (ibrutinib) Capsules Now Approved in the U.S. for Mantle Cell Lymphoma Patients Who Have Received at Least One Prior Therapy.<https://www.prnewswire.com/news-releases/imbruvica-ibrutinib-capsules-now-approved-in-the-us-for-mantle-cell-lymphoma-patients-who-have-received-at-least-one-prior-therapy-231766361.html>
7. Favour D.M. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Medicine in Drug Discovery*, ISSN: 2590-0986, Vol: 9, Page: 100075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075>
8. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1154-1164. doi: 10.1038/s41591-021-01418-2. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34267380; PMCID: PMC8802620.
9. Rohner E, Yang R, Foo KS, Goedel A, Chien KR. Unlocking the promise of mRNA therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2022 Nov;40(11):1586-1600. doi: 10.1038/s41587-022-01491-z. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36329321.
10. Weng Y, Li C, Yang T, Hu B, Zhang M, Guo S, Xiao H, Liang XJ, Huang Y. The challenge and prospect of mRNA therapeutics landscape. *Biotechnol Adv*. 2020 May-Jun;40:107534. doi: 10.1016/j.biotechadv.2020.107534. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32088327.
11. ex-vivoは遺伝子治療に分類されることもあるが、医薬品としての最終投与形態が細胞であるため、本稿では細胞治療と定義した
12. siRNAとPROTACは、それぞれsmall interfering RNA (短鎖干渉RNA)、proteolysis targeting chimera (タンパク質分解誘導キメラ分子)の略である
13. 各国の規制当局を含む公開資料をもとに作成。製品化された時期は欧米における承認時期を記載した
14. Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nat Genet*. 1992 Oct;2(2):93-8. doi: 10.1038/ng1092-93. PMID: 1303270.
15. 各製品の承認情報から要約・簡略化して記載した。現在は販売中止となっている製品も含む。なお各データはそれぞれ異なる個別の臨床試験の結果であり、相互に単純比較することはできない
16. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Lendvai N, Sborov D, Suvannasankha A, Weisel K, Karlin L, Libby E, Arnulf B, Facon T, Hulin C, Kortüm KM, Rodríguez-Otero P, Usmani SZ, Hari P, Baz R, Quach H, Moreau P, Voorhees PM, Gupta I, Hoos A, Zhi E, Baron J, Piontek T, Lewis E, Jewell RC, Dettman EJ, Popat R, Esposti SD, Opalinska J, Richardson P, Cohen AD. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):207-221. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31859245.
17. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, Belch A, Krishnan A, Vescio RA, Mateos MV, Mazumder A, Orlowski RZ, Sutherland HJ, Bladé J, Scott EC, Oriol A, Berdeja J, Gharibo M, Stevens DA, LeBlanc R, Sebag M, Callander N, Jakubowiak A, White D, de la Rubia J, Richardson PG, Lisby S, Feng H, Uhlir CM, Khan I, Ahmadi T, Voorhees PM. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1551-1560. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26778538.
18. Cyteline Pharmaprojects, September 2022. 前臨床から申請前の研究開発段階にある化合物数を集計した。組織工学品目は少数であるため細胞治療と合算して集計
19. 医薬品産業ビジョン2021資料編(厚生労働省)
20. Research and Development in the Pharmaceutical Industry. (April, 2021). Congressional Budget Office.
21. 製品名は米国における名称、企業名は欧米における製造販売業者(一部略称)、主要な適応症は欧米における初回承認時の効能・効果を簡略化して表記した
22. 製品名と適応症は各添付文書から簡略化して記載した
23. Cyteline Pharmaprojects, September 2022. 各モダリティの医薬品の承認状況を、各極ごとに集計。「承認取得率」は米国の承認数を100とした場合の、日本及び欧州(いずれかのEU加盟国)における承認数の割合を示した



## お問い合わせ先

PwC Japanグループ

<https://www.pwc.com/jp/ja/contact.html>



## 執筆者：



堀井 俊介  
パートナー  
PwCコンサルティング合同会社



船渡 甲太郎  
パートナー  
PwCコンサルティング合同会社



佐久間 仁朗  
ディレクター  
PwCコンサルティング合同会社



野田 明代  
シニアアソシエイト  
PwCコンサルティング合同会社

[www.pwc.com/jp](http://www.pwc.com/jp)

PwC Japanグループは、日本におけるPwCグローバルネットワークのメンバーファームおよびそれらの関連会社（PwC あらた有限責任監査法人、PwC 京都監査法人、PwC コンサルティング合同会社、PwC アドバイザー合同会社、PwC 税理士法人、PwC 弁護士法人を含む）の総称です。各法人は独立した別法人として事業を行っています。

複雑化・多様化する企業の経営課題に対し、PwC Japanグループでは、監査およびアシュアランス、コンサルティング、ディールアドバイザリー、税務、そして法務における卓越した専門性を結集し、それらを有機的に協働させる体制を整えています。また、公認会計士、税理士、弁護士、その他専門スタッフ約10,200人を擁するプロフェッショナル・サービス・ネットワークとして、クライアントニーズにより的確に対応したサービスの提供に努めています。

PwCは、社会における信頼を築き、重要な課題を解決することをPurpose（存在意義）としています。私たちは、世界152カ国に及ぶグローバルネットワークに約328,000人のスタッフを擁し、高品質な監査、税務、アドバイザリーサービスを提供しています。詳細は [www.pwc.com](http://www.pwc.com) をご覧ください。

電子版はこちらからダウンロードできます。 [www.pwc.com/jp/ja/knowledge/thoughtleadership.html](http://www.pwc.com/jp/ja/knowledge/thoughtleadership.html)

発刊年月：2023年3月 管理番号：I202212-01

©2023 PwC. All rights reserved.

PwC refers to the PwC network member firms and/or their specified subsidiaries in Japan, and may sometimes refer to the PwC network. Each of such firms and subsidiaries is a separate legal entity. Please see [www.pwc.com/structure](http://www.pwc.com/structure) for further details.

This content is for general information purposes only, and should not be used as a substitute for consultation with professional advisors.

