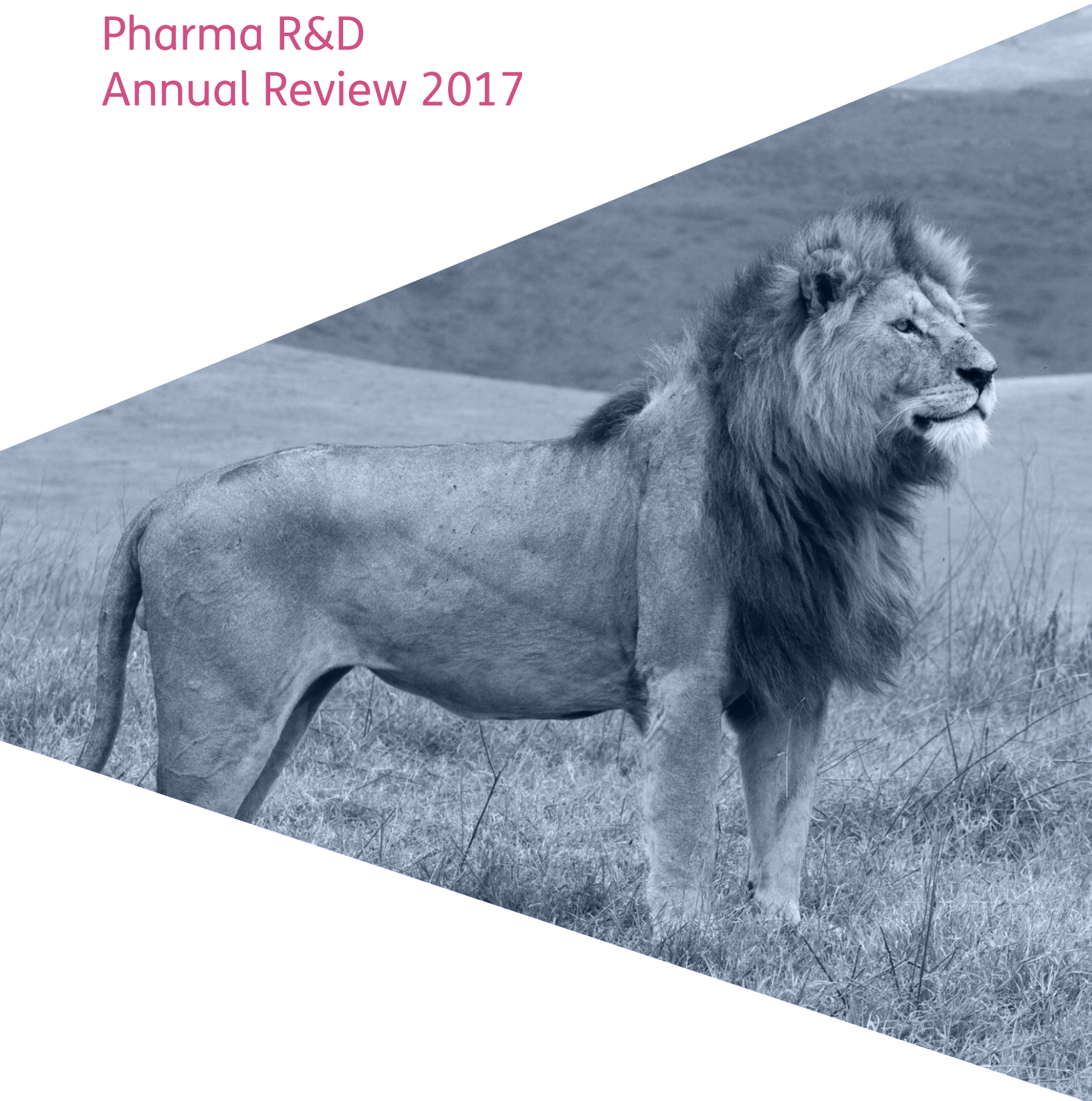


# Pharma R&D Annual Review 2017



## 諸言

Pharmaprojectsでは、四半世紀にわたって医薬品業界R&Dのレビューを毎年続けてきました。本記事は2017年当初の形勢を見極めるため、1980以来追跡してきた世界の製薬開発情報の蓄積を用いて、会社別、治療領域別、疾病別、標的および剤型別にパイプラインを検証して業界トレンドを評価します。本年のこの後の状況のフォローアップには、増補版が発行されます。増補版は毎年刊行されており、直近一年間の新規医薬品の上市をレビューしています。本レポートでは現時点でのR&Dに焦点を当て、2016年に示された方向性がこれからどのように変化、突然変異を遂げるのかを取り上げます。

2016年をまだ記憶に新しいうちに振り返ってみると、世界全体に重要な出来事が相次いだ1年でした。しかし、必ずしもすべての面で良好だったわけではありません。連日のようにSNSで目にする著名人の死亡記事や、シリア内戦における人道的災害を別にしても、帽子からハトが飛び出すかのように民主主義がもたらした2つの事件によって、次世代の運命が変わることは疑いの余地がありません。英国のEU離脱、Brexitが支持されることを予測できた人はほとんどおらず、ドナルド・トランプ氏が米国大統領であることを多くの人は信じられないままです。この2つの出来事がどのように受け止められるにしても、世界が進む方向が変わってしまったことには議論の余地がなく、私たちの誰もが広範に影響を受けるのです。医薬品業界R&Dに及ぼす影響を見通すことはまだ難しいですが、全く影響がないと言える人はいないでしょう。

時々、人間が物事を台無しにしているように思えるこの世界において、昨年は動物たちの純粋な動機に慰めを求める人もいました。英国で2016年に最高の評価を受けたテレビ番組(奇妙なお菓子作りシリーズはもちろん別とすべきでしょう)はスポーツ番組でも、王室の結婚式でも、昼メロの登場人物の死でも

なく、ユキヒョウを特集した美しい自然ドキュメンタリーでした。BBCが制作した最新の野生動物のドキュメンタリーシリーズであるプラネットアース IIに英国の視聴者は熱狂しましたが、これは報道界の皇族として敬慕される90歳のサー・デビッド・アッテンボローが今回も舵を取った番組です。全6集のテレビシリーズには度肝を抜かれる映像がぎっしり詰まっています。垂直の崖をよじ上るヤギ、ネバダ州で水場を確保するために戦う野生のムスタングの雄とその家族たち、夜明けのジャイプールでビルや屋根を自在に走り回って屋台から餌を調達するアカゲザル、卵を狙うハチを後ろ足で撃退する小さなカエル。どのフィルムでも驚くべき動物たちが思いもつかぬ行動をする映像の連続で、視聴者の感嘆は止まりません。

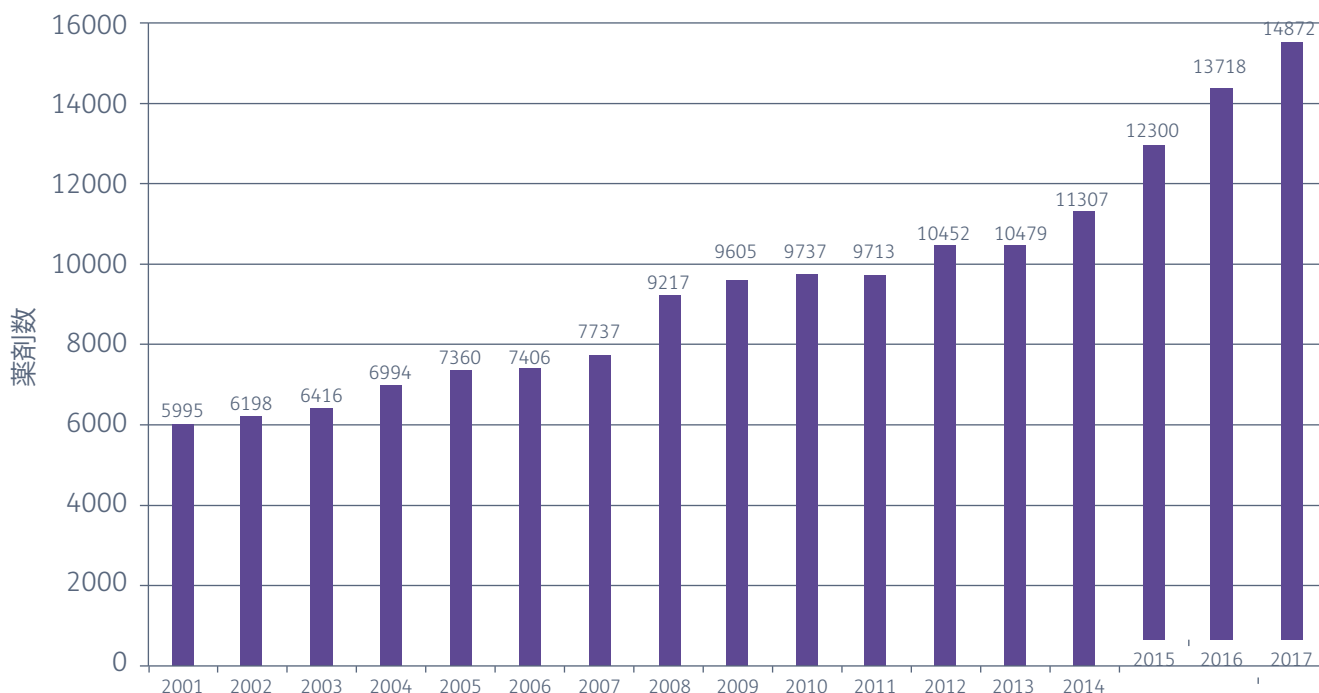
気候変動に懐疑的な人物が自由世界のリーダーに就任した今、驚きに満ちた貴い世界の片隅に存在する我々の幸運をこの番組が思い出させてくれた一方で、自然界の機能と製薬業界という小さな生物圏のからくりとの間にみられる相似にも驚かされました。我々の住む地球の天然資源には限りがありますが、増え続ける多様な生物すべてが資源を利用しようと競い合っています。食物連鎖の上位にいる動物もいますが、リーダーであり続けるためには競争が絶えません。一方、食物連鎖の下位では生物多様性が広範にみられ、小動物は絶滅の危機に瀕していたり、より大きな動物に飲み込まれる危機に直面しています。どの生物も、進化して独自の特徴を獲得したり、生き延びるための適所を探しています。ですから、インディ・ジョーンズ風にムチと帽子を持って製薬業界というジャングルに探検に出かけ、あちこちに潜む生物が生き残り、繁殖するために利用する戦略の数々に感嘆しましょう。

## パイプラインの規模－医薬品業界の森には多くの生命の兆し

私たちの調査は常に、医薬品業界のいわば生物圏をくまなく調べることから始まります。図1では2017年1月時点でのR&Dパイプライン薬剤の総数と、2001年からの変動を示しています。ここでパイプラインとしてカウントしているのは、製薬会社が

開発中の薬剤であり、前臨床段階から臨床試験中、規制当局に承認され、上市されるものすべてです。効能追加に向けて開発が継続している場合のみ、上市後の薬剤も含めます。

図1：2001年から2017年までのR&Dパイプライン薬剤の総数



出典：Pharmaprojects®, January 2017

今年はパイプラインのプロジェクトが14,872件と非常に多く、2016年と比較すると8.4%の増加に相当します。過去5年間の急激な上昇が明らかに続いています。増加率がやや鈍化していることにも注目すべきです。2015年-16年の1年間の増加率が11.5%だったのに対して、過去1年間では8.8%となっています。ただパイプラインが頭打ちになったと考えるにはまだ早いでしょう。ツバメを1羽見かけたからといって夏になるわけではないように、1年間の上昇率が若干鈍化したからといって資源の枯渇によるパイプライン増加に限界が出たということにはなりません。ただ、来年のこのグラフに強い関心が持たれ

るのは確かでしょう。生物という存在は子孫を残すことが究極的な役割ですが、医薬品業界における「子孫」はおそらく新薬の上市にあたるでしょう。画期的な新薬を創出し続けなければ、組織は徐々に瀕死状態となり、革新的R&Dに継続して資金を供給することができなくなります。言い換えれば、製品が少なくなれば、パイプラインの拡大は止まるということになります。

ですから、新規有効成分(NAS)の上市数が前年より少なかった(2015年の46に対して2014年は63)その翌年に、パイプラインの上昇率が若干減少したのは

興味深い事実です。2016年の最終的なNASの総数はこの記事の執筆時点では確定していませんが、2015年の数字より低くなることは確実です。医薬品の出生率低下が人口増加の足かせとなっているのでしょうか？医薬品業界の生態系を維持するために、そこ

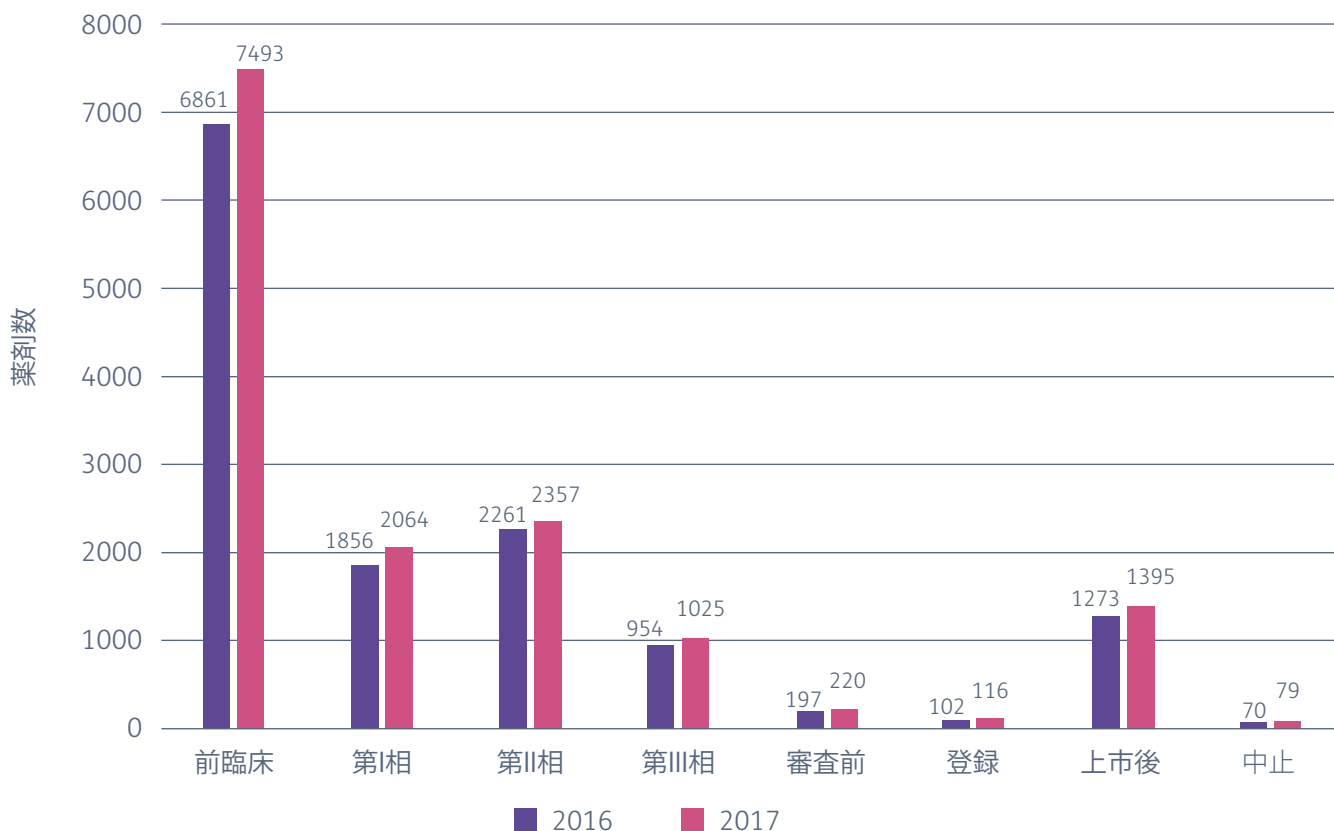
に生息するものすべてが新薬の上市に依存しています。さもなければ枯渇しつつある資源を求めた競争がさらに激化するでしょう。この動向については、NAS増補版でお届けする予定です。

## 2017年の開発ステージ別パイプライン—ベビーブームが先行しているが家族全体が成長中

パイプラインの規模の長期的動向はさておき、あらゆる開発相にかけて8.4%という成長がみられるのは有望なことです。図2では各開発ステージにおける薬剤数を今年のデータと比較しています。最大の成長を示したのは前臨床段階であり、632の薬剤が早

期薬剤候補に加わっていて9.2%の上昇率を示しています。さらに臨床や後期の開発相でも全面的な増加がみられ、パイプライン全体の発展が示唆されています。

図2：2017年と2016年における開発相別パイプラインの比較



出典:Pharmaprojects®, January 2017

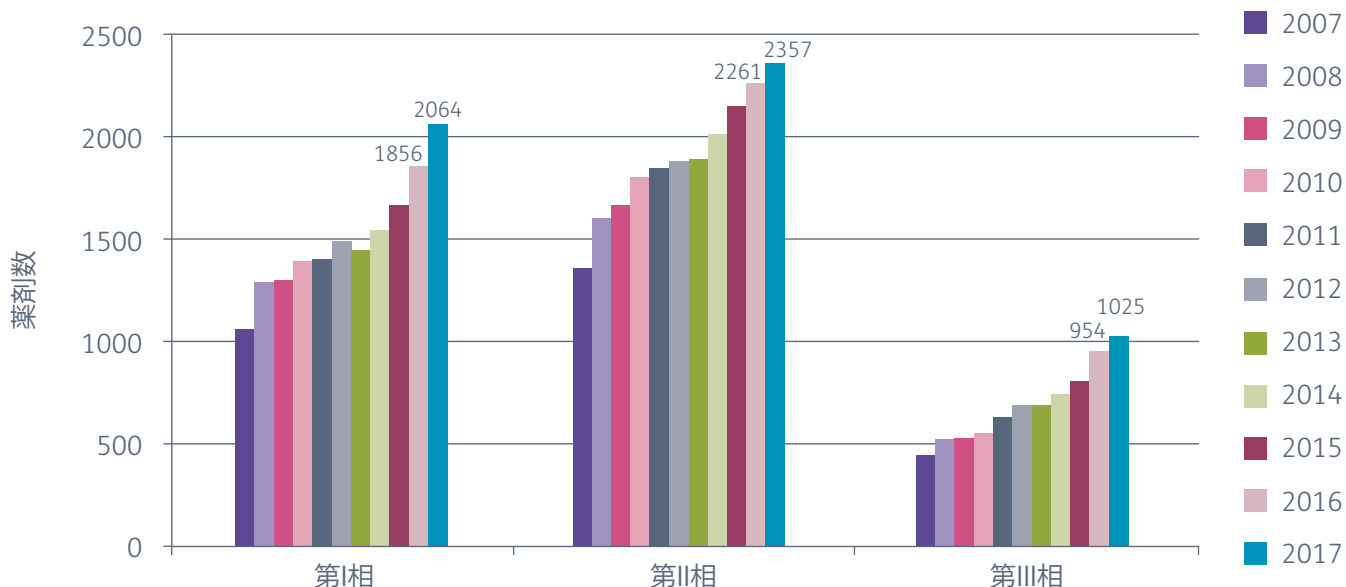


前臨床の数字を正確に読み取るのは常に困難を伴うものですが、規制当局に治験実施計画書を登録する必要があるため、臨床試験に進んだデータは頑健性が高くなっています。パイプラインの健康を測る最良の手段の一つは、臨床試験データを吟味することでしょう。ここでは、最も重要な薬剤ファミリーの成長を12年にわたりさかのぼって長期的な視野から検証します。

図3が示すように、各相で薬剤数が増加していますが、今年は第I相の増加が最も際立っており、ヒトで

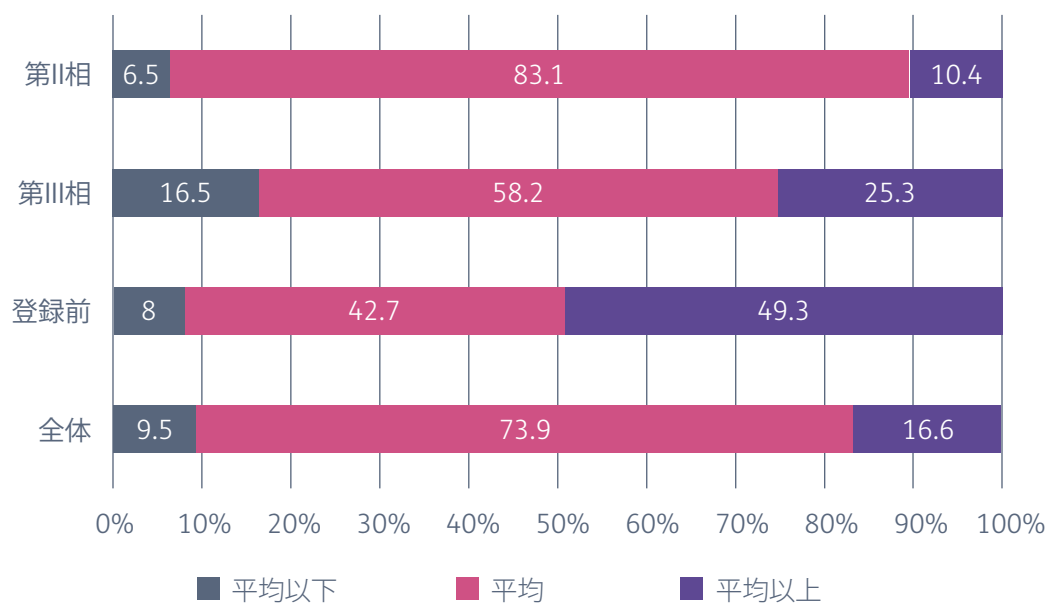
初めて用いられる候補薬の数は11.2%の伸びを示しました。この数字は10年前と比べてほぼ倍増しています。第II相での伸びは4.2%、第III相では7.4%でした。臨床段階での候補薬数が増加するのは一般的に歓迎されることですが、注意すべき点が2つあります。1つめはどの増加率も1年前よりも低く、第III相では顕著です(昨年の上昇率は18.1%)。2つめは臨床試験はコストがかかるという点です。新薬という子孫の繁栄につながらなければ、医薬品業界という生態系における貴重な限りある資源を浪費することになるのです。

図3：2007年から2017年までの臨床相の動向



出典: Pharmaprojects®, January 2017

図4：第II相から登録前までにパイプライン薬剤が承認される可能性の分布\*



\*承認可能性 (LOA) とは、現在の相からFDAの承認に到達する可能性です。同一疾患群と開発相内の過去の実績に基づいて特定の疾患群の平均を計算しています。

出典: Biomedtracker, January 2017

パイプラインの数が良好だとしても、その生存可能性はどうでしょうか？自然界ではむしろ、多くの子や卵を産む種は、捕食や餓死による死亡率が高いことをしばしば意味します。現在のパイプラインの品質を一覧するために、当社の姉妹製品であるBiomedtrackerのデータを検討してみました。Biomedtrackerのアナリストは臨床および規制イベントを検討し、ある薬剤がFDAの承認を得る可能性に独自の重み付けをしました。

図4で示すのは第II相、第III相から登録前の開発相の製品に関するデータであり、各相の薬剤が承認される可能性が平均以上、平均、平均以下の割合 (%) を

示しています。

パイプライン後期段階では、半分以上の薬剤が、承認に至る可能性が平均以上と格付けされており、心強いデータです。この図で第III相の候補薬をみると4分の1に低下しますが、この開発段階で承認の可能性が平均以下と格付けされた薬剤は16.5%にとどまるため、まだ好ましい状態であると言えます。したがって、R&Dのライフサイクルは数量で見ても成長の可能性で見てもすこぶる健全であると考えられます。

## 上位企業—大型動物による支配が続くが、ノバルティスがジャングルの新しい王者に

医薬品業界のジャングルに生息する大型動物たち、つまり大手の製薬会社やバイオテクノロジー企業に目を向けてみましょう。表1にはR&Dパイプラインの規模別に上位25企業を示しています。グラクソスミスクライン(GSK)は今年、ジャングルの王者の地位をノバルティスに明け渡したようですが、その差はプロジェクトでわずか1件に過ぎません。スイスのコングロマリットがポールポジションに躍進したのはパイプラインそのものの創出数がGSKに比べて多かったという事実に基づきます。しかしGSKもいつま

でも手をこまねいてはいません。自社のパイプラインを成長させ、その卓越性を強化しています。一番近いライバルのアストラゼネカはポジションを下げています。ファイザーが上位10社中で立ち直った一方で1、ジョンソンエンドジョンソン、アストラゼネカ、ロシュ、サノフィはパイプラインの薬剤数を減らしました。上位10社で最も注目に値する点は、顔ぶれが全く変わっていないことです。2016年に大規模な絶滅は発生せず、昨年と同じ大きな動物が見られるでしょう。

表1：パイプライン規模別の上位25製薬企業

順位 2017 (2016)	企業	パイプライン薬剤数 2017 (2016)	創出薬剤数 2017
1 (2)	ノバルティス	251 (240)	161
2 (1)	グラクソスミスクライン	250 (242)	149
3 (6)	ファイザー	232 (217)	148
4 (5)	メルク	229 (223)	141
5 (4)	ジョンソンエンドジョンソン	214 (227)	111
6 (3)	アストラゼネカ	213 (231)	119
7 (7)	ロシュ	206 (211)	129
8 (8)	サノフィ	193 (199)	80
9 (10)	ブリistolマイヤーズスクイブ	144 (136)	105
10 (9)	武田	141 (137)	80
11 (11)	イーライリリー	126 (124)	95
12 (12)	アラガン	122 (119)	60
13 (13)	バイエル	112 (111)	77
14 (14)	第一三共	105 (102)	62
15 (15)	アステラス製薬	104 (95)	59
16 (19)	アッヴィ	102 (90)	39
17 (18)	アムジェン	94 (91)	65
18 (28)	シャイアー	93 (57)	34
19 (20)	ベーリンガーインゲルハイム	88 (88)	66
20 (21)	エーザイ	87 (88)	52
21 (16)	大塚	86 (94)	45

1 ファイザーは2011年に1位だったものの、最近まで順位を落とし続けていました。

22 (17)	テバ	82 (92)	44
23 (22)	セルジーン	76 (67)	32
24 (26)	バリエント・ファーマシューティカルズ	72 (59)	34
25 (45)	リガンド	66 (38)	20

出典: Pharmaprojects®, January 2017

ただし、このグラフの作成後にも上位10企業間で買収活動が行われており、2017年1月にジョンソンエンドジョンソン (J&J) は、サノフィとの長きにわたる争奪戦を制してアクテリオンの買収を発表しました。アクテリオンは現時点でパイプライン薬剤を24所有していますが、第II相およびパイプライン未到達薬剤に関しては別企業が設立され、そこでのJ&Jの持ち分は小さくなるため、契約内容は複雑となります。それでもJ&Jは2018年に上位10企業入りを果たすことに自信を深めていることでしょう。

グラフを下に見ていくと、2つの対照的な戦略が目につきます。シャイアーはバクスアルタ買収によって順位を上げました。一方リガンドはライセンスの導出によって上位25企業入りを果たしました。同社はこうした取引が多く、上位25企業の中ではポートフォリオに非自社開発品の割合が高いことで際立

っています。今年、3つの企業が圏外に離脱しました。ギリアド・サイエンシズはパイプラインが若干増加したものの27位に沈みました。日本の製薬企業である田辺三菱製薬は28位に、大日本住友製薬は31位に順位を落としたものの、絶滅に瀕しているというほどではありません。このグラフですべてが明らかになるわけではありません。ヘビがワニを飲み込むというような大規模M&Aの例はそれほどないでしょうが、小動物を捕食するような活動は数限りなく行われています。プラネットアース II's で最も記憶に残る、何回も再生されたシーンの1つでは、ガラパゴス諸島の浜辺でふ化したばかりのウミイグアナは比較的安全な海辺にいる親に向かって歩き始めます。しかし岩のすきまの陰に潜んでいるのはヘビです。悪夢のようなヘビはあちこちから現れ、海に向かって進む赤ちゃんイグアナを群をなして取り囲み、最終的にはのしかかって襲うのです。野生で



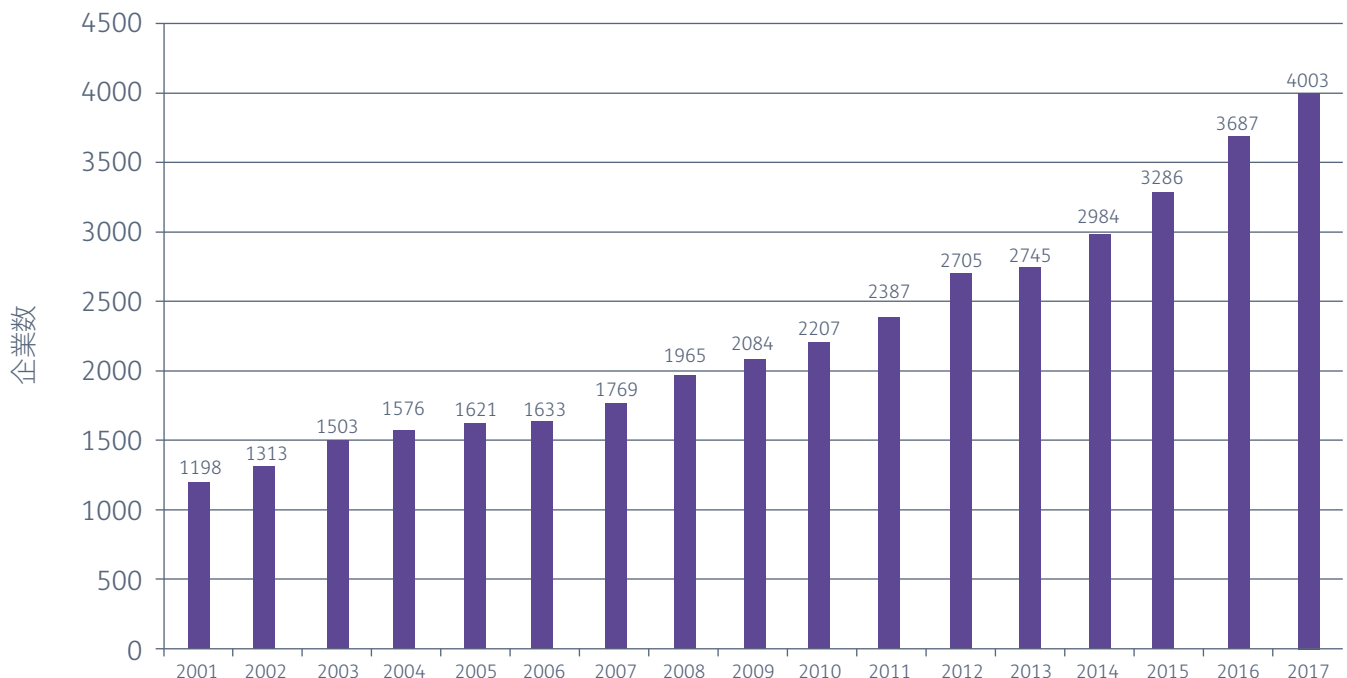


は、小さな動物が1匹だけで生き延びるチャンスは低いのです。

食物連鎖上位の生物の爪や牙から逃れる獲物を応援したくなるのは人の常ですが、ライオンでも狩りに失敗すれば飢え死にする、これがジャングルの掟です。この例えを医薬品業界にあてはめるのはいささか極端かもしれませんが、近年では大きな動物が目の前にいる幼い動物を捕食するのが生き延びるための唯一の方法となっています。2016年の小規模買収は100例におよび、ファイザー（バンブー・セラピューティクス、アナコール、メディベーション）、メルク（イオメット、アフエレント）、 Bristol Myers Squibb（パドロック・セラピューティクスとコーモラント）、アストラゼネカ（アセルタ）がこの捕食狂騒曲に加わりました。当然ながら、動物の例えと異なるのは、下位の企業の多くが喜んで死を迎える点です。生まれて間もない製品を未来に導く唯一の方法となることもあれば、投資の収益になることもあるためです。

食物連鎖上位の動物たちの旺盛な食欲にもかかわらず、生物多様性は際限なく増大しているようです。Pharmaprojectsのデータベースには過去12か月間にほぼ750の新規企業が追加されました。これは驚異的な率であり、過去2年間の618社と比べても顕著な増加です。しかしながら、企業買収、端的に言う企業死や冬眠が意味するのは、アクティブな企業数は半分以下ということです。図4が示すように、2017年1月時点で4,003社が有効なパイプラインを報告しておりこれは8.6%の増加です。繰り返しますが、これは2015-16年の数値(12.2%)より低いものの、驚異的な成長率です。ベンチャーキャピタルの資金が絶滅を危惧される状況から程遠いのは明白です。医薬品業界の小動物は増殖を続けており、1,578社ではパイプライン製品が1つ、679社では2つです。こうした小さな生物は医薬品業界というバイオマスの中でかなりの割合（56.4%）を占めており、今年もこの割合は変化していません。

図5：2001年～2017年に有効なパイプラインを有する企業数

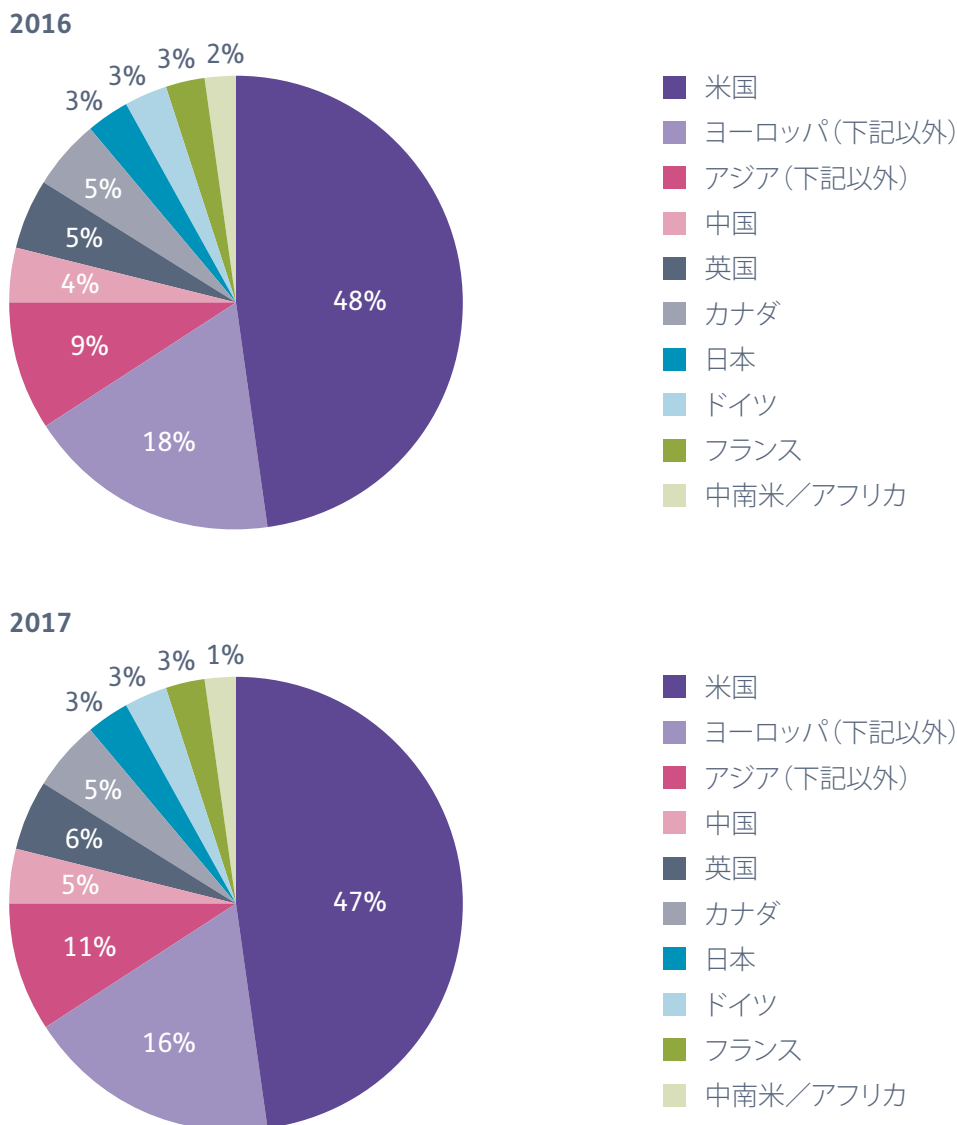


出典：Pharmaprojects®, January 2017,

製薬企業の地理的分布はどうなっているでしょうか？東に移動を続けているのは確実のようです。アジアの企業は昨年の16%から増加して今では19%を占めていますが、これには中国のさらなる拡大だけでなく、アジア地域一帯の全般的な成長によるものです。その割を食ったのがヨーロッパと米国で、それぞれ1%ずつ減少していますが、それでも米国

はなお世界中のR&D企業全体の約半分を占めています。EU脱退を予定している英国はシェアを5%から6%に延ばしており、今後数年間の指標を追跡する必要があります。孤島における進化は思いもよらない生物を生み出すことが歴史的に知られていますから。

図6：2016年と2017年の本社所在地(国・地域)別R&D企業の分布



出典：Pharmaprojects®, January 2017

## 上位の治療法－医薬品業界の生息分布における抗がん剤の支配はさらに顕著に

R&Dパイプラインが焦点を当てている治療法を検討します。自然界で言えば動物の生息分布を評価し、成長している種とその競合相手を調べるのに似ています。図7では薬剤のファミリーで区分し、各グループの薬剤数を計上しています。

抗がん剤は医薬品業界というサバンナにおいてこれまで以上に堂々たる圧勝を納めているようです。抗がん剤の薬剤数の増加率は、医薬品全体の平均よりも大幅に高く、669の新たな候補薬を換算すると16.0%の成長率となり、昨年の記録的な上昇率である15.9%を超えました。2017年の成長はパイプライン全体の成長率の約2倍となり、そのシェアは32.6%、

ほぼ3分の1に上ります。そして、このとどまるところを知らない成長によって締め出される形となった薬剤が初めて浮かび上がってきました。呼吸器系の薬剤は今年実際に減少しています。そのほか、成長率が抑えられている薬剤もあり、神経系薬剤の成長率は1.2%に留まり、筋骨格系薬剤では5.0%でした。しかし、消化器系・代謝系薬剤の上昇率は平均に近い7.5%であり、抗感染症薬も11.1%の上昇で平均以上の成長率となっています。抗がん剤が支配的となる兆候まではまだないものの、徐々に増えている資源をむさぼりながら捕食者としてひそやかに成長を続けています。

図7：治療群別のR&Dパイプライン



出典: Pharmaprojects®, January 2017

この傾向は細分化するとより顕著となります。

Pharmaprojectsを構成する232の治療領域における上位25種を表2に示します。

表2：上位25の治療領域

順位 2017 (2016)	治療法	R&D製品数 2017 (2016)	動向
1 (1)	抗がん剤(その他)	2231 (2071)	↑
2 (2)	抗がん剤(免疫)	2001 (1597)	↑
3 (3)	予防ワクチン、抗感染症	848 (729)	↑
4 (4)	糖尿病治療薬	624 (592)	↔
5 (5)	眼科(その他)	615 (546)	↑
6 (10)	モノクローナル抗体(その他)	589 (432)	↑
7 (14)	遺伝子治療	547 (417)	↑
8 (6)	抗炎症薬	513 (475)	↔
9 (11)	抗ウイルス薬(その他)	488 (424)	↑
10 (9)	免疫抑制剤	478 (437)	↔
11 (7)	剤形変更、固定用量併用薬	457 (473)	↔
12 (8)	遺伝子組換えワクチン	437 (469)	↓
13 (13)	抗認知症薬	430 (419)	↔
14 (18)	神経系薬	426 (388)	↑
15 (12)	消化器官炎症・腸疾患	422 (424)	↔
16 (17)	筋骨格	417 (401)	↔
17 (19)	バイオシミラー	417 (386)	↑
18 (15)	モノクローナル抗体(ヒト)	414 (412)	↔
19 (16)	鎮痛剤(その他)	409 (403)	↔
20 (20)	心血管	408 (375)	↔
21 (23)	再調合(その他)	400 (325)	↑
22 (22)	モノクローナル抗体(ヒト化)	377 (345)	↔
23 (21)	遺伝子組換え(その他)	358 (349)	↔
24 (27)	抗がん剤(ワクチン)	332 (306)	↑
25 (24)	抗パーキンソン病	318 (321)	↔

出典：Pharmaprojects®, January 2017

抗がん剤全般のカテゴリーは7.7%の増加によりトップに立ちましたが、25.3%に達する免疫抗がん剤の増加率は圧倒的であり、急速に追いつけています。免疫抗がん剤の登場は、後ほど検討する新種の免疫抗がん剤が原動力となっています。他には、数年前には絶滅危惧種とは言えないまでも末期的状態までの減少していた遺伝子治療が2年連続して高い成長を経験しており、昨年の増加率41.8%に次いで今年には31.2%の増加となっています。

また、予防ワクチンと抗ウイルス剤が抗感染症薬のルネッサンスをもたらしていることがわかります。しかし一般的な細胞療法は上位25位から消えて抗がん剤ワクチンに取って代わられました。

このランキングはさらに詳細なレベル、つまり個々の疾患を標的として開発中の薬剤まで分類可能です。この分類の総数は現在1,350を超えており、上位25までを表3に示します。

表3：上位25の疾患・適応症

順位 2017 (2016)	疾患*	R&D製品数 2017 (2016)	動向
1 (1)	乳がん	654 (614)	↑
2 (2)	非小細胞肺癌	477 (452)	↔
3 (3)	大腸がん	476 (431)	↑
4 (4)	膵臓がん	416 (431)	↔
5 (5)	2型糖尿病	415 (386)	↑
6 (7)	子宮がん	386 (374)	↔
7 (8)	アルツハイマー病	376 (374)	↔
8 (6)	関節リウマチ	372 (378)	↔
9 (9)	前立腺がん	362 (365)	↔
10 (11)	脳腫瘍	322 (287)	↑
11 (10)	悪性黒色腫	312 (298)	↔
12 (17)	急性骨髄性白血病	285 (232)	↑
13 (14)	乾癬	283 (257)	↑
14 (12)	全般性侵害受容性疼痛	268 (278)	↔
15 (15)	肝がん	264 (241)	↑
16 (13)	喘息	254 (273)	↓
17 (19)	骨髄腫	246 (218)	↑
18 (16)	パーキンソン病	246 (236)	↔
19 (18)	頭頸部がん	227 (221)	↔
20 (20)	非ホジキンリンパ腫	217 (216)	↔
21 (21)	消化器がん、胃がん	213 (196)	↔
22 (23)	腎がん	197 (186)	↔
23 (22)	慢性閉塞性肺疾患	192 (190)	↔
24 (24)	HIV/AIDS感染	183 (185)	↔
25 (25)	全般性神経因性疼痛	169 (167)	↔

\*正確な標的疾患が同定された薬剤数のみに焦点を当てるために「非特定」を含む全般的適応症は除外してあります。

出典：Pharmaprojects®, January 2017



上位10薬剤のうち7つ、上位12薬剤のうち9つが抗がん剤であり、上位を占めています。治療対象では乳がんが最も多く、パイプラインが6.5%拡大しています。これは第3位の大腸がんと同様です。第2位の非小細胞肺がんの成長はゆるやかで、第4位の膵臓

がんは2016年の大幅な上昇後に減少しています。割合において最大の上昇を遂げたのは急性骨髄性白血病であり、22.8%の上昇でした。上位25の顔ぶれは去年と全く同じであり、喘息とHIV/AIDSが若干の減少を示しました。

## パイプライン薬剤のタイプ—生物学的製剤の繁栄と低分子化合物の恐竜化

今後は治療対象から、開発と製造の区分による検討に移ります。

Pharmaprojectsの由来物質で分類したパイプラインを表4で詳細に示します。

表4：パイプライン薬剤の由来上位25

順位 2017 (2016)	由来	薬剤数 2017 (2016)	動向
1 (1)	化学物質、合成	7,855 (7,540)	↑
2 (2)	生物由来物質、タンパク、抗体	1,687 (1,466)	↑
3 (3)	生物由来物質、タンパク、遺伝子組換え	861 (892)	↔
4 (4)	生物由来物質、タンパク	545 (439)	↑
5 (5)	化学物質、合成、ペプチド	468 (434)	↑
6 (6)	生物由来物質、ウイルス粒子	367 (303)	↑
7 (10)	生物由来物質、細胞	352 (210)	↑
8 (8)	生物由来物質、核酸、ウイルスベクター	329 (297)	↑
9 (7)	化学物質、合成、核酸	323 (301)	↔
10 (9)	生物由来物質、細胞、自家	251 (214)	↑
11 (12)	生物由来物質、ペプチド	226 (178)	↑
12 (11)	天然物、植物	198 (198)	↔
13 (13)	生物由来物質	181 (143)	↑
14 (16)	生物由来物質、細菌細胞	135 (108)	↑
15 (18)	生物由来物質、核酸	130 (97)	↑
16 (14)	生物由来物質、細胞、他家	129 (137)	↔
17 (17)	生物由来物質、ペプチド、組換え	124 (107)	↔
18 (20)	Bio生物由来物質、その他	112 (64)	↑

19 (15)	生物由来物質、核酸、非ウイルスベクター	110 (126)	↓
20 (19)	化学物質、半合成	62 (69)	↔
21 (23)	天然物、バクテリア	45 (43)	↔
22 (22)	天然物	44 (45)	↔
23 (24)	天然物、動物	37 (37)	↔
24 (25)	化学物質、合成、アイソメリック	28 (34)	↓
25 (26)	化学物質、菌	27 (20)	↑

出典:Pharmaprojects®, January 2017

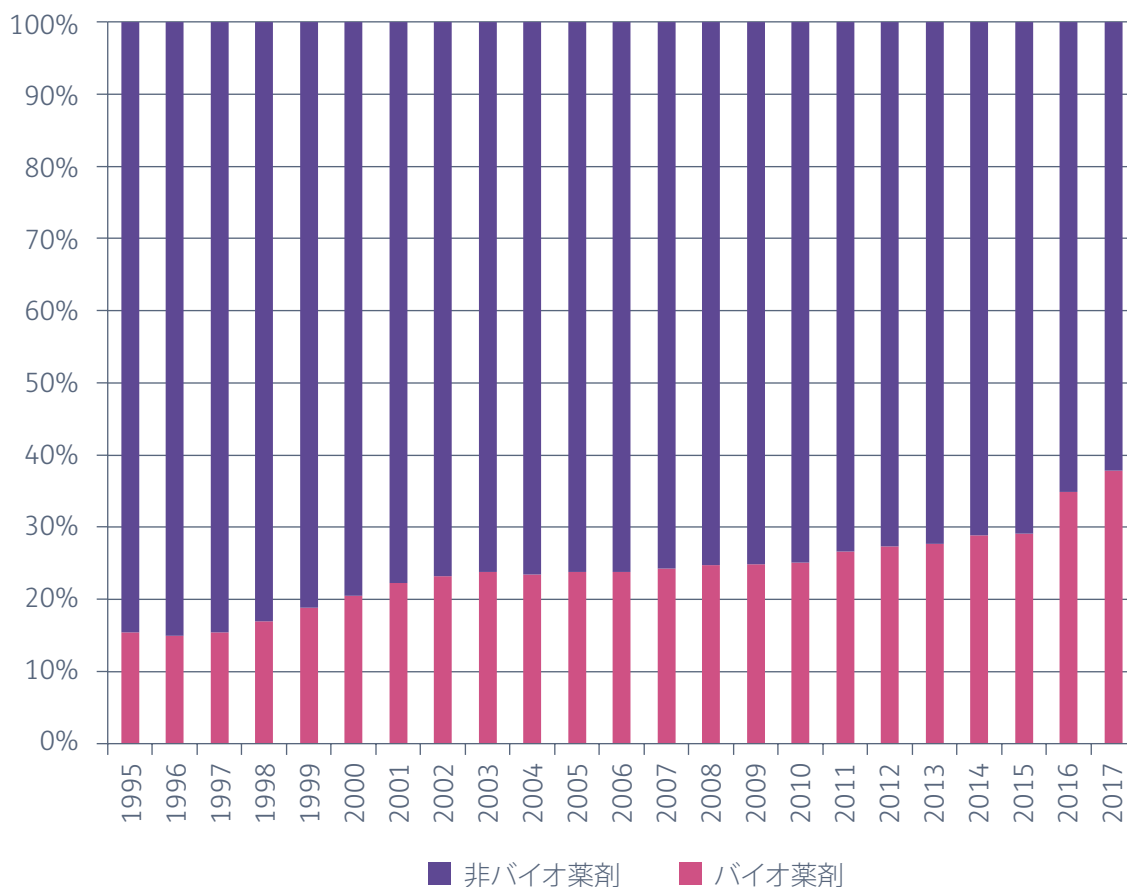
従来と同様、合成化学物質は低分子化合物のほとんどに適用されており(さらに由来不明の薬剤も含む)チャートでも1位となっています。しかし詳細に検討すると、その増加率は4.2%に過ぎず、パイプライン全体の割合をかなり下回ります。次点のカテゴリーである抗体カテゴリーの薬剤の伸びは15.1%と驚異的です。表で示されるその他の生物由来物質のクラスも同様に好調で、生物学的製剤の伸びはタンパクで24.1%、細胞療法で67.1%、ペプチドで27.0%となり、さらに特異的な生物学的製剤のサブクラス(3階層の分類)でも同様の増加がみられます。では生物学的製剤は密かに奪取を図り、低分子薬剤は恐竜のような存在になるのでしょうか？

大規模な絶滅が起きていないことは確実ですが、生物学的製剤が以前からの薬剤を追い出し始めている兆候がみられます。もちろん自然界には新入りの

侵入者がもともとの居住者を追い出す例は数限りなくあります。我々英国人は「ふさふさシッポのネズミ」と呼ばれる北米産のハイロリスが英国上陸したとたん(に在来種の(もっときれいな)アカイロリスを体系的に駆逐した例を引き合いに出すのを好みます。今ではどの都会でも裏庭でハイロリスが走り回っている一方、アカイロリスは北スコットランドに生息するだけになりました。生物学的製剤は今日の気候により適合していて、このような篡奪を行うのでしょうか？

図8に示されるように、パイプラインをバイオ薬剤と非バイオ薬剤の比率で分割したグラフにすることでより明白に検討できます。今年のグラフでは、さらに多くの割合が生物学的製剤に移行していることが確実になっています。

図8：パイプライン薬剤に占めるバイオ薬剤と非バイオ薬剤の割合（1995年～2017年）

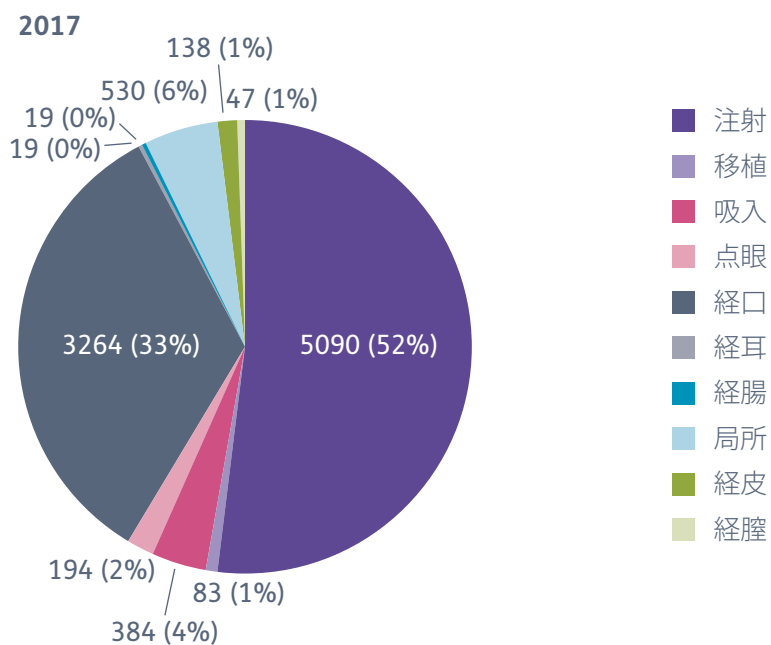
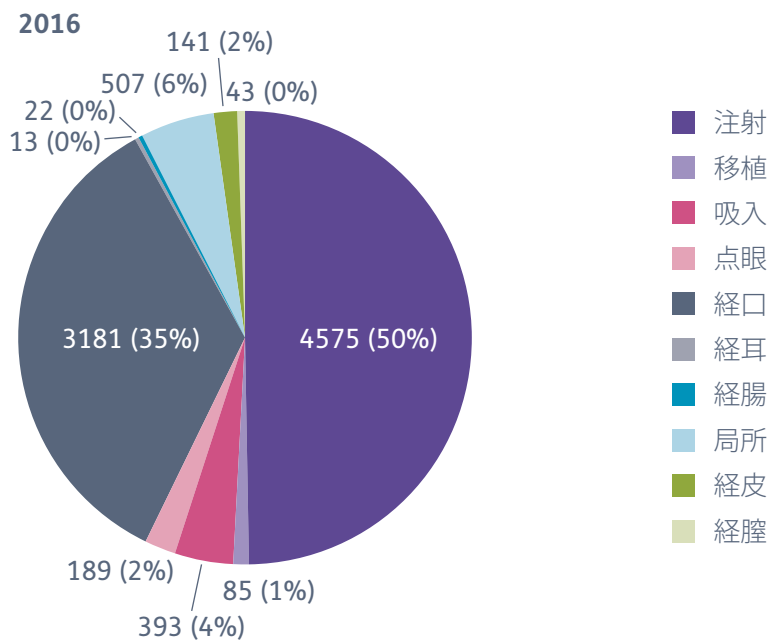


出典:Pharmaprojects®, January 2017

生物学的製剤とみなされるパイプライン薬剤の割合は2017年には37.8%に達し、過去数年間で上昇の傾向は確実に加速しています。しかし新規の化学物質が直ちに絶滅するかということそうはならないでしょう。この2種類の競合品のセットポイントは今後決まっていくこととなりますが、将来的には低分子の居場所もあるはずで、生物学的製剤の効果と独自性は優れているものの、投与方法、副作用、そして価格が犠牲となっているからです。

生物学的製剤へのこのようなシフトが投与方法に及ぼす影響を調べるには、パイプラインを投与方法別に分析します。まさに図8では2016年のデータを現在と比較しています。予想通り、このデータも先例と同様で、過去12か月間からの注射剤の増加率は50%から52%でした。同時に経口薬は2%減少し、その他頻度の低い投与方法の割合は不変でした。つまり、高分子製剤の多くはあまり好ましくない方法で投与されているのが現実であり、生物学的製剤に移行しても注射による投与を必要とするのです。

図9：投与経路別のパイプライン薬剤（2016年～2017年）



出典:Pharmaprojects®, January 2017

## 作用機序と標的—混雑した生態系で生き延びる方法

熱帯雨林のように生物がひしめく環境では、資源をめぐる争いが起こり、多くの競争相手や捕食者がいるため、動物たちは進化して独自の非凡な戦略をめぐらして自分の居場所を維持し、優位性を保ちます。同様に、製薬企業やバイオ企業はR&Dプログラムの革新を継続して優勢を保つ必要があります。今度は、多様な新薬を生み出すべく研究が続けられている生物学的製剤の作用機序およびターゲットとする患者を検討してみましょう。

表5では、使用されている25位までの作用機序を示しています。Pharmaprojectsの分類は階層を持っています。ある薬剤の正確な作用機序は開発初期段階では公開もされず特定できない可能性があるため、高位または広範なカテゴリーで示され、より正確な作用機序に後ほど置換されます。10位までが免疫刺激剤、免疫抑制剤、血管新生阻害剤、アポトーシス

阻害剤など一般的なカテゴリーになるのは、このためです。

2年前、当時登場してきたがん免疫（IO薬剤）領域を網羅し、治療戦略を立ち上げるために抗がん剤の免疫療法が新規カテゴリーとして追加されました。表5を見ると、2016年はがん免疫がさなぎから孵化して立派な蝶になった年のように思えます。薬剤数は2016年1月の399から2017年1月の889へと過去12か月に驚異的な123%の増加を遂げています。IO分野には様々な戦略が混在していますが、これほど短期間に急成長した領域は前代未聞と言えます。この領域の薬剤で現在のところ上市、承認、または承認申請されたのは19%のみですが、このまま順調に今のペースの成長が続けば、この領域はすぐにも過密状態になるでしょう。

表5：25位までの作用機序（薬理学）

順位 2017 (2016)	作用機序 (薬理学)	有効成分数 2017 (2016)	PR/R/L* 薬剤の割 (%)
1 (1)	免疫刺激剤	1736 (1704)	15.0
2 (2)	抗がん剤免疫療法	889 (399)	2.1
3 (3)	免疫抑制剤	215 (221)	27.4
4 (4)	血管新生阻害剤	179 (181)	19.0
5 (9)	血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体拮抗薬	123 (103)	15.4
6 (8)	DNA阻害剤	120 (107)	20.0
7 (5)	アポトーシス刺激剤	115 (132)	18.3
8 (7)	腫瘍壊死因子 $\alpha$ 拮抗薬	114 (110)	24.6
9 (6)	オピオイドミュー受容体アゴニスト	114 (130)	41.2
10 (10)	シクロオキシゲナーゼ2阻害剤	102 (102)	38.2
11 (11)	グルココルチコイドアゴニスト	95 (99)	34.7
12 (13)	T細胞刺激剤	87 (75)	5.7
13 (14)	グルカゴン様ペプチド1アゴニスト	84 (75)	13.1



14 (12)	DNAトポイソメラーゼII阻害剤	81 (84)	27.2
15 (18)	遺伝子発現阻害剤	74 (69)	-
16 (15)	シクロオキシゲナーゼ1阻害剤	72 (73)	44.4
17 (22)	ErbB-2拮抗薬	71 (64)	14.1
18 (20)	細胞膜合成阻害剤	69 (65)	31.9
19 (17)	DNA合成阻害剤	67 (71)	26.9
20 (19)	インスリン分泌促進剤	67 (67)	47.8
21 (16)	T細胞阻害剤	66 (72)	21.2
22 (34)	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤	59 (51)	8.5
23 (23)	チューブリン阻害剤	58 (58)	12.1
24 (32)	HMGCoA還元酵素阻害剤	58 (51)	25.9
25 (26)	細胞周期阻害剤	57 (58)	31.6

\*PR/R/L=Pre-registration/Registered/Launched (承認申請後のステージ)

出典:Pharmaprojects®, January 2017

昨年からの変動はほとんどなく、大部分のカテゴリーでは2、3の候補品が追加されているのみなので、上位25については特にコメントすることはありません。開発の上位ターゲットを検討することで新たな洞察が得られると思われまますので、表6では製剤

R&Dで最も頻繁に標的とされる25のタンパク質を示します。IO機序のカテゴリーが非常に多様であるため、IOに特異的なターゲットがまだ25位以内に登場していないのは興味深いことです。

表6：製薬タンパク質上位25の標的

順位 2017 (2016)	標的	有効成分数 2017 (2016)	動向
1 (1)	オピオイド受容体、 $\mu$ 1	143 (156)	↔
2 (2)	核受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1 (グルココルチコイド受容体)	123 (127)	↔
3 (3)	腫瘍壊死因子	123 (109)	↔
4 (5)	Erb-b2受容体チロシンキナーゼ2 [HER-2]	113 (105)	↔
5 (4)	プロスタグランジン-エンドペルオキシド合成酵素2 (プロスタグラ ンジンG/H合成酵素・シクロオキシゲナーゼ) [COX-2]	106 (106)	↔
6 (9)	血管内皮細胞増殖因子A (VEGF-A)	105 (80)	↑
7 (6)	上皮成長因子受容体	104 (103)	↔
8 (8)	インスリン受容体	94 (88)	↔
9 (7)	オピオイド受容体、 $\kappa$ 1	87 (91)	↔
10 (14)	グルカゴン様ペプチド1アゴニスト	82 (72)	↑
11 (12)	ドーパミン受容体D2	79 (73)	↔
12 (11)	プロスタグランジン-エンドペルオキシド合成酵素1 (プロスタグラ ンジンG/H合成酵素・シクロオキシゲナーゼ) [COX-1]	75 (75)	↔
13 (10)	ポリプロテイン、C型肝炎ウイルス	75 (78)	↔
14 (13)	ベータ2アドレナリン細胞表面受容体	74 (73)	↔
15 (15)	Gag-pol、HIV-1	68 (67)	↔
16 (18)	エストロゲン受容体1	62 (57)	↔
17 (27)	アミロイドベータ (A4) 前駆体タンパク質	61 (50)	↑
18 (16)	オピオイド受容体、デルタ1	60 (64)	↔
19 (22)	膜貫通4ドメイン、サブファミリーA、メンバー1 [CD-20]	60 (53)	↑
20 (19)	アンジオテンシンII受容体、1型	57 (56)	↔
21 (20)	プロゲステロン受容体	57 (56)	↔
22 (26)	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA還元剤	56 (51)	↔
23 (21)	アンドロゲン受容体	55 (53)	↔
24 (17)	チューブリン、ベータクラスI	55 (62)	↓
25 (25)	トポイソメラーゼ (DNA) II $\alpha$ 170kDa	54 (51)	↔

NCBI names, except additions in italics made by us for clarity

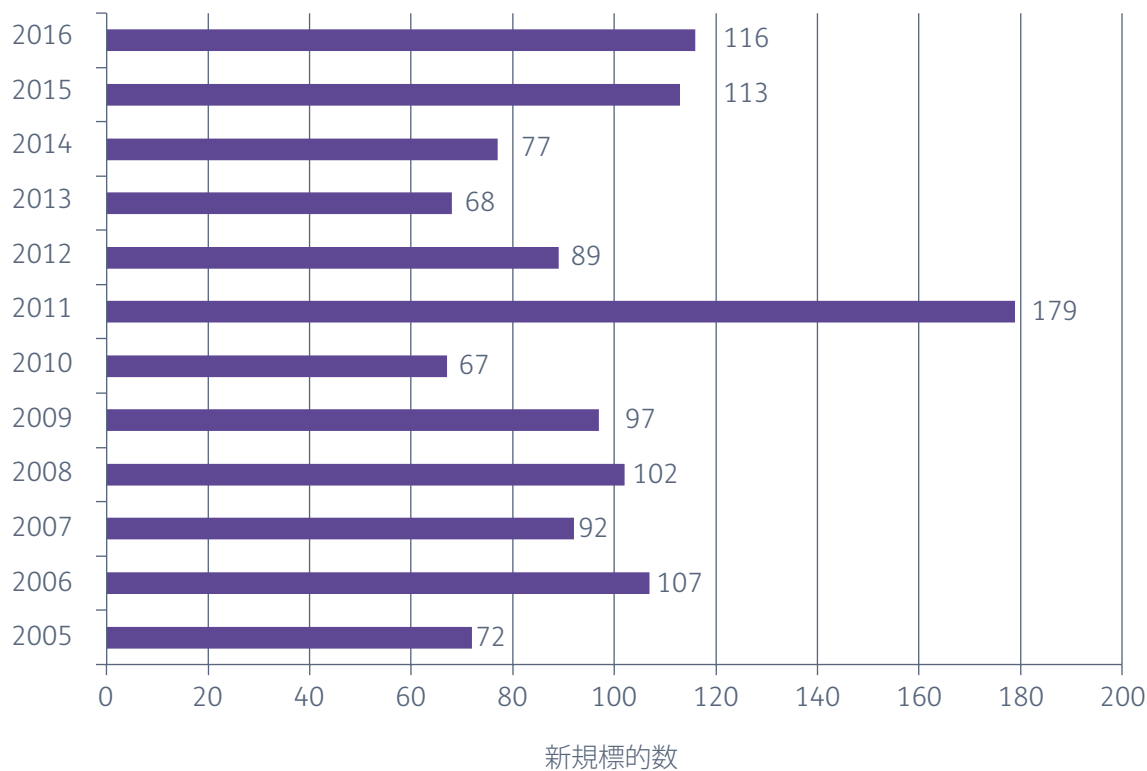
出典: Pharmaprojects®, January 2017

このランキングの最上位に位置するのは、今なお鎮痛剤である $\mu$ オピオイド受容体であり、関連する $\kappa$ 1受容体および炎症を標的とする薬剤もいくつか10位以内に入っています。個別臓器を標的とする抗がん剤もいくつかランクインしており、VEGF-Aは30%以上という驚異的な増加で6位になっています。もう1点、興味深い上昇をみせたのはアミロイドベータ (A4) 前駆タンパク質で、順位を10上げて17位になりました。この物質はアルツハイマー病の治療を標的としていますが、2016年にはソラネズマブが第III相試験で失敗して象の墓場行きとなり（この記事の執筆時には、リリースは最終的な中止をまだ決定していませんでしたが）苦難に直面しました。アル

ツハイマー病の病理学についてはアミロイド仮説の真偽についての議論があり、医薬品業界がこの分野に大きな投資を続けているという事実に驚く人たちもいるでしょう。

全般的に、以上のデータから現在のR&Dパイプラインでは1,672種類のタンパク質が薬剤の標的となっており、これまでの累計数は2,774です。つまり、過去12か月間に初めて同定された薬剤開発の新規標的は116件となります(偶然ですが、2016年には動物学者が同じ数の動物種を新たに発見しました)。標的の革新という意味では2016年は平均以上の年となりました(図10参照)。

図10：Pharmaprojectsで同定された新規薬剤タンパク質の標的数（年別）



出典: Pharmaprojects®, January 2017

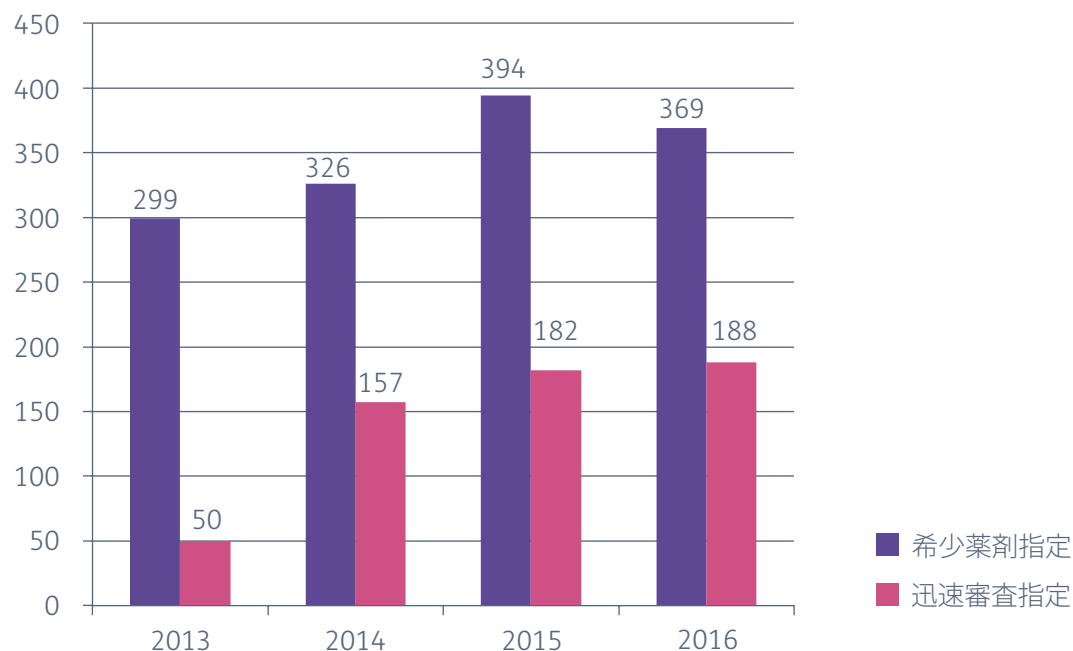
## 適者生存－製薬企業もニッチを見つけなければ生き残れない

医薬品業界のR&Dに関する今年の重要メッセージを一言で要約すると、これまで以上の成長、となるでしょう。医薬品業界を生態学的居住域に例えて言うなら、砂漠より熱帯雨林が多いのは確実です。多様性に富んでいて生物が目白押し状態なのですから。現在、熱帯雨林は地球上の陸地の6%に過ぎませんが、50%以上の生物種が生息しています。しかしながら、この環境すべてを維持するには細心の注意と計画が必要です。現時点の推定では、アマゾン熱帯雨林は毎日1分ごとに150エーカー以上が失われ、これは1年あたり7800万エーカーとなります。アマゾン熱帯雨林の20%以上がすでに失われ、これに伴って毎日137種類の植物、動物、昆虫が絶滅しています。これは1年間に50,000種になります。これに比べれば薬剤が失敗する率はとるに足らない

ものです。

しかし、医薬品業界というジャングルの中で、ダーウィン理論で言うところの自然選択という圧力がますます増大しているのは間違いありません。現実のジャングルのように、ニッチを見つけることが重要なのです。医薬品業界が取ってきた方法の1つは希少疾患やいまだ有効な治療法のない医学的ニーズに焦点を当てることでした。この領域で働く人が生き延びる方法の1つは、数多くの市場に存在する希少疾患プログラム、または優先審査や「画期的治療薬」の指定といった、早期の承認を可能とするさまざまな迅速審査精度の利用です。これは2016年にも有効な戦略でしたが、図11で示すように希少疾患治療薬の指定は前年よりも若干減っています。

図11：希少薬剤指定または迅速審査指定を受けた薬剤数の増加\*（2013~2016）



\*日時を系統的に記録し始めたのが年半ばだったため、2013年のデータは完全ではありません。上図で示すのは米国、EU諸国、オーストラリア・ニュージーランド、日本、韓国、メキシコにおける指定です。

出典：Pharmaprojects®, January 2017

希少疾患の人気は継続するでしょうし、華々しい成功に刺激された免疫がん療法の光はますます明るく輝くことでしょう。しかし、医薬品業界は目を凝らし、きらびやかな最新の発見に目を奪われてはなりません。プラネットアース II に戻りますが、動物王国から得られた教訓があります。記憶に残るシーンですが、新たに孵化したカメは通常は満月に導かれて海に向かうのですが、街灯に誘われて海ではなく市街地に向かってしまうと、そこには災難が待ち受けています。多くのカメが広大な海で豊かに生きるのではなく、海辺の道路を走る車につぶされてしまいました。医薬品業界も華々しい誘いに乗るのではなく、正しい方向に進むように集中すべきです。カメの場合、撮影するカメラマンが助けてくれるかもしれませんが、政治や行政が製薬企業に対して同様の救済策をとってくれることは期待できません!

実際、トランプ大統領が医薬品業界に対する規制事項変更や価格抑制策を隕石のように投げつけることも、大量絶滅には至らないとしても業界を揺るがす変化が起こる可能性は大きいのです。今後の成り行きを見守らなくてはなりません。専門家ですら予測できないことが、ときにこの世界では起こります。

たとえば2016年は、惑星地球が経験した中で最も気温が高かった年であったことが最近確認されました。

究極的には、生存するためにはどの種も子孫を残し続ける必要があります。1か月後に発行される Annual Review NAS Supplementではこの点、つまり2016年に初めて上市された薬剤を検討します。早期の指標として、昨年が豊作の年ではなかったという事実が、結果的にはパイプラインの際限ない増加にブレーキをかけるかもしれません。しかし、医薬品業界という生物圏の調和を乱す兆候はまだみられません。ガイア理論によれば、地球自体が生物有機体と無機物の動的システムであり、相互協働によって地球が生命に適した環境に維持されています。これは医薬品業界にも当てはまるのでしょうか？何が起ころうとも繁栄が続くのか、それとも絶えず災難に見舞われ生命の危機にさらされている脆弱な生態系でしかないのでしょうか。結果のいかんにかかわらず、PharmaprojectsをはじめとするInformaのファーマインテリジェンス部門が提供するサービス群は、動向を追跡し、明晰かつ不偏の情報と洞察を提供することで、進化に役立っていただけでしょう。



pharma@informa.com

**米国**

52 Vanderbilt Avenue  
11th Floor  
New York  
NY 10017  
USA  
+1 646 957 8919  
+1 888 436 3012

**英国**

Christchurch Court  
10-15 Newgate Street  
London  
EC1A 7HD  
United Kingdom  
+44 20 7017 5000

**日本**

〒104-0061  
東京都千代田区丸の内3-4-1  
新国際ビル4階  
+81 351 487 670

**中国**

23rd Floor  
China Online Centre  
333 Lockhart Road  
Wanchai  
Hong Kong  
+85 239 667 222

**オーストラリア**

Level 7  
120 Sussex Street  
Sydney  
NSW 2000  
+61 2 8705 6900

Pharma Intelligence© 2016. All rights reserved.  
Pharma Intelligenceは Informa UK Ltd.のトレーディング部門です。  
登録事務所:  
Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T3JH, UK.  
Registered in England and Wales  
No. 1072954

Informaのファーマインテリジェンスでは、Datamonitor Healthcare、Sitetrove、Trialtrove、Pharmaprojects、Medtrack、Biomedtracker、Scrip、Pink Sheet、In Vivoなどビジネスインテリジェンスに関するサービスを提供しております。ファーマインテリジェンスのサービスは、グローバル製薬企業およびCROを含む世界の製薬会社およびCRO、医療技術、バイオテクノロジーや医療サービスプロバイダーなど3000社以上に信頼され、重要な研究開発および商業的決断に活用される情報を提供しています。

いまだ有効な治療法のない医療ニーズ、有望な新規療法に関する研究、医薬品開発の動向、治療パターンの調査には、医薬品開発パイプラインに関する正確かつ時宜を得た情報は機会とリスクを理解する上で重要です。医薬品業界で開発業務委託などのサービスを提供している企業では、顧客のパイプラインや競合状況を確実に理解することが必要です。

