

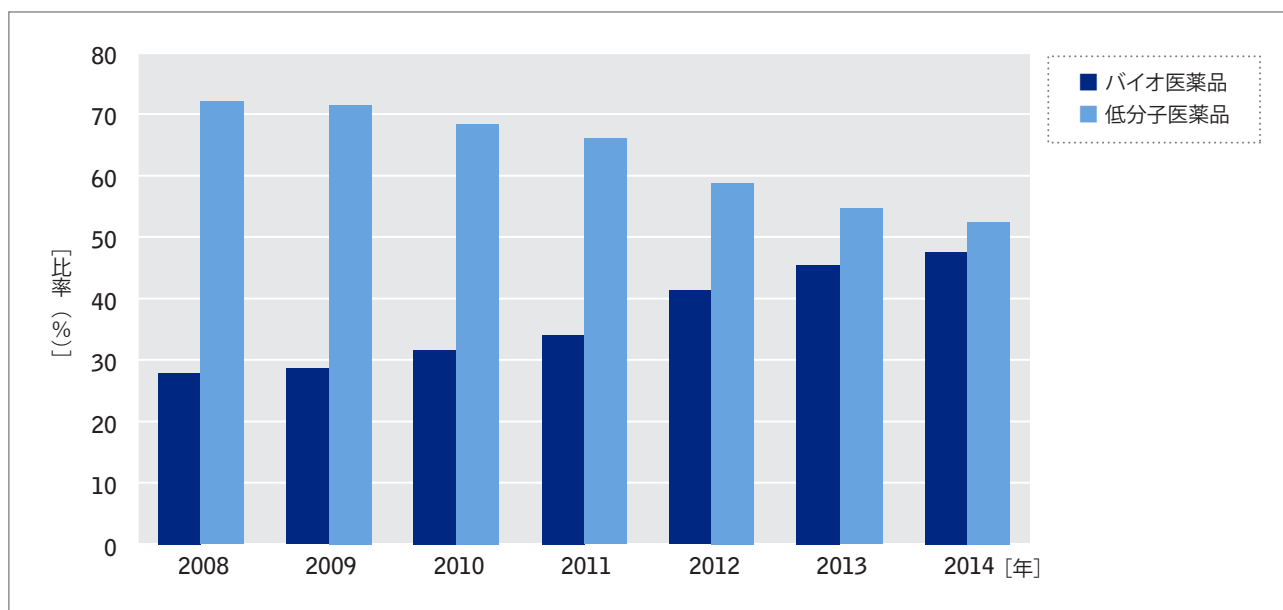
バイオ医薬品(抗体医薬品)の研究開発動向調査

— 適応疾患と標的分子の広がり —

近年の世界の医薬品売り上げの推移にも見られるように、治療効果が高いバイオ医薬品は医療経済にも大きなインパクトを与えています。そこで、今後の医薬品産業の発展に大きな影響をおよぼすと考えられるバイオ医薬品、特に抗体医薬品の研究開発動向調査を行いました。今回はその中で開発中の抗体医薬品の適応疾患と標的分子の広がりという観点から紹介します。

医薬品の世界売上高上位50品目に関して、バイオ医薬品と低分子医薬品の売上高比率の年次変化を見ると、図1に示すように、バイオ医薬品の割合は、数年前まで3割以下であったのに対し、2014年は47.5%と低分子医薬品に匹敵する数値を示しています[1]。

図1 バイオ医薬品売上高比率(売上高上位50品目)



出所：Pharma Future 2015/06/20 No.299をもとに作成

バイオ医薬品開発状況調査

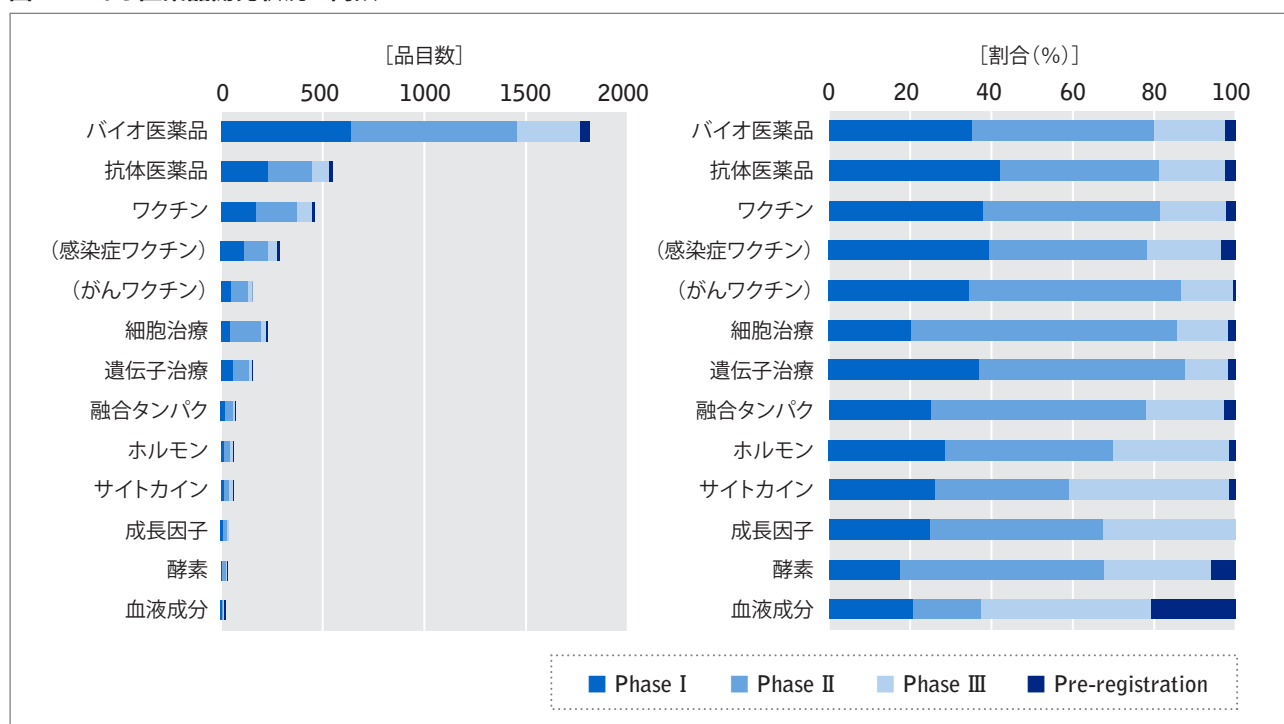
最初に、バイオ医薬品の開発状況およびその内訳について、調査しました[2]。

[1] Pharma Future 2015/06/20 No.299

[2] 2015年8月時点での調査結果。調査方法：Pharmaprojectsのデータベースを用い、検索方法としてGlobal Status をPhase IからPre-registrationとし、OriginをBiologicalと設定して、Development StatusがActiveな開発中バイオ医薬品を抽出した。さらに、Therapeutic Classにて関連するキーワードを追加選択し、バイオ医薬品の内訳を分類した

分析の結果(図2)、開発中のバイオ医薬品(1815件)の中で抗体医薬品が548件と最も多く、全体の30.2%を占めていました。次いでワクチン(461件、25.4%)、細胞治療(228件、12.6%)、遺伝子治療(157件、8.7%)の順となっています。開発段階としては、全体ではPhase I: 35.3%、Phase II: 44.7%、Phase III: 17.5%、申請中が2.5%です。抗体医薬品では、それぞれ、42.2%、39.1%、16.2%、2.6%であり、Phase Iの割合が高く、早期の臨床試験段階の開発品目が多く含まれています。また、細胞治療ではそれぞれ、20.2%、65.4%、12.7%、1.8%であり、Phase IIの割合が高く、今後の実用化拡大に向けて、有効性の検証が求められている段階にあるといえます。

図2 バイオ医薬品開発状況の内訳



注：感染症ワクチンとがんワクチンは、ワクチンの内訳を示す

出所：Pharmaprojectsをもとに作成

開発中抗体医薬品の適応疾患の広がり

バイオ医薬品開発の中で、抗体医薬品の開発が活発に進んでいることがわかりました。次に、現在の開発傾向を把握するために、承認された抗体医薬品との比較も含め、抗体医薬品の適応疾患の広がりについて分析しました。

現在、承認された抗体医薬品は47品目あります[3]。主な適応疾患はがんが約半数の22品目、関節リウマチを中心とした自己免疫疾患が7品目であり、この2疾患で62%を占めています。そのほか、乾癬と腎移植後の急性拒絶反応が3品目、感染症、脂質異常症が2品目、喘息、骨粗鬆症、加齢黄斑変性と多発性硬化症などが各1品目となっています。現在承認されている抗体医薬品の適応疾患は、これまでもさまざまな疾患に適応拡大もされていますが、がんと関節リウマチが中心となっています。

[3] <http://www.nih.gov/dbcb/mabs.html> (参照：2015/08/25)

これに対し、開発中の抗体医薬品488品目の適応疾患を調査[4]した結果が表1です。適応疾患としては依然としてがんと関節リウマチが上位を占めているものの、上市品では品目数が少ない感染症や喘息を対象とした抗体医薬品開発も多く行われています。さらに、これら以外の疾患にも開発は広がっており、アルツハイマー病や糖尿病、COPDや片頭痛など、新たな疾患に対しても抗体医薬品の開発が取り組まれているのが分かります。

表1 開発中抗体医薬品の適応疾患

	Disease	疾患名	開発品目数
1	Cancer	がん	245
		(固形がん)	(147)
		(血液がん)	(48)
		(血液+固形がん)	(30)
2	Arthritis, rheumatoid	関節リウマチ	41
	Infection	感染症	41
4	Psoriasis	乾癬	24
5	Crohn's disease	クローン病	18
6	Asthma	喘息	16
7	Lupus erythematosus, systemic	全身性エリテマトーデス	15
8	Alzheimer's disease	アルツハイマー病	14
	Multiple sclerosis	多発性硬化症	14
10	Macular degeneration, age-related	加齢黄斑変性	11
	Colitis, ulcerative	潰瘍性大腸炎	11
12	Fibrosis	線維症	9
13	Transplant rejection	移植片拒絶	8
	Eczema	湿疹	8
	Diabetes	糖尿病	8
16	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病	6
	Nephropathy	(糖尿病性)腎障害	6
	Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病	6
19	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	5
	Scleroderma	強皮症	5
	Uveitis	ブドウ膜炎	5
	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	5
23	Migraine prophylaxis	片頭痛	4
24	Pain	痛み	4
	Anaemia	貧血	4
	Oedema	浮腫	4
	Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	4
	Osteoporosis	骨粗鬆症	4

注：固形がんと血液がんは、がんの内訳を示す。開発品目数が4以上の疾患を抽出した。

出所：Pharmaprojectsをもとに作成

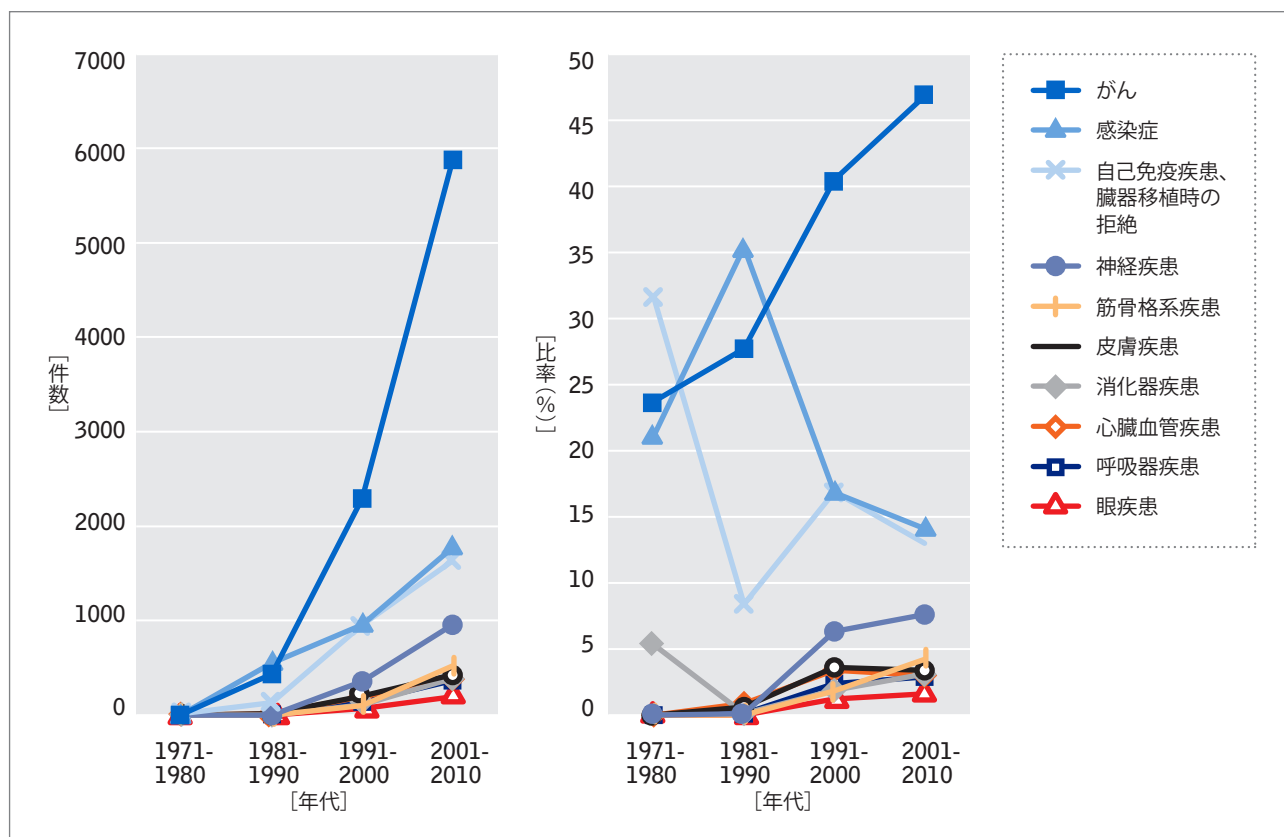
また、特許庁の「平成26年度 特許出願技術動向調査報告書」[5]において、抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移が調査されています。

特許出願件数は、がん、自己免疫疾患、感染症やこれら以外の疾患において、いずれも増加しています。比率としては、がんが増加し、自己免疫疾患および感染症は減少していますが、神経疾患など新たな疾患領域での抗体医薬品の特許出願が増加してきていることがわかります(図3)。

[4] 調査方法：Pharmaprojectsのデータベースを用い、図2で抗体医薬品として分類した開発品目からバイオ後続品を除き、Disease Statusが開発ステージにて進行している疾患を抽出し、集計した。複数の適応疾患にて開発が進められているため、表1の開発品目数の総数は、488を上回る

[5] 特許庁「平成26年度 特許出願技術動向調査報告書(概要) 抗体医薬」https://www.jpo.go.jp/shiryou/pdf/gidou-houkou/26_11.pdf (参照：2015/08/25)

図3 抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移



出所：特許庁 平成26年度特許出願技術動向調査書 抗体医薬をもとに作成

これらの特許調査結果と合わせても、開発中抗体医薬品には、これまでの適応疾患からの広がりが見られます。

ただ、開発中の品目に関しては、図2で示したように、開発ステージが早期の品目も多く含まれているため、今後、臨床での各疾患におけるPOC (Proof of Concept) の確認が必要であり、その動向が注目されます。

抗体標的分子の広がり

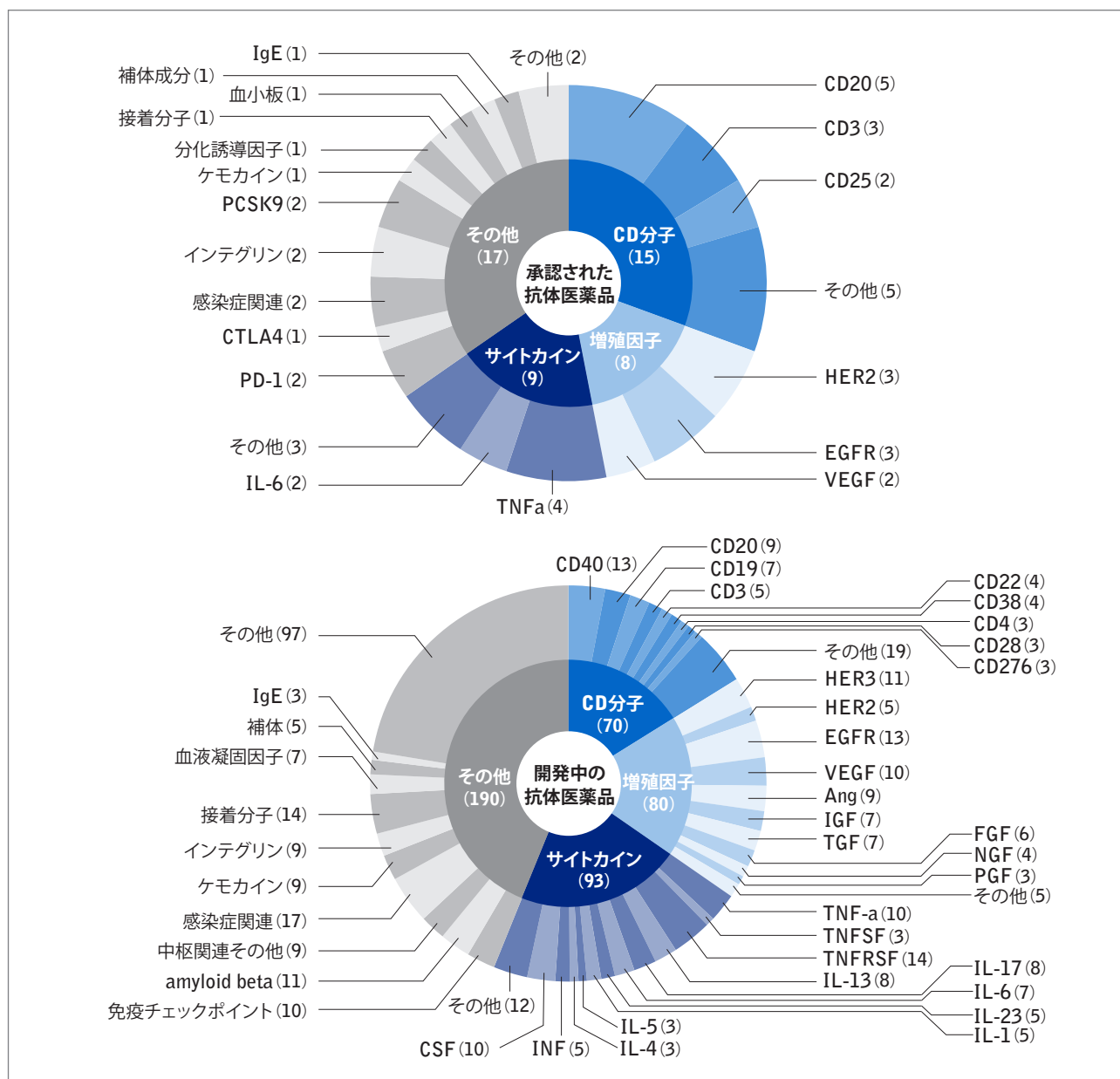
各疾患の発症には特定の分子メカニズムが関与しており、そのメカニズムに関連する分子が主に抗体医薬の標的分子となります。抗体医薬品開発において適応疾患が広がる中で、承認された抗体医薬品の標的分子と、開発中抗体医薬品の標的分子の広がりを調査しました[6]。

承認された抗体医薬品47品目の標的分子は31種類であり、内訳は、CD分子が15品目、増殖因子が8品目、サイトカインが9品目であり、これら3分類で全体の65%となり大部分を占めています。また、CD20に5品目、TNF α には4品目と集中しており、増殖因子も3種類のみと、各分類において、標的分子のバラエティーは少ない状況です。

これに対し、開発中の抗体医薬品488品目に関して、標的不明を除き、抽出できた標的分子は232種類と大幅に増加しています。標的分子が特定できた433の開発品目の標的分子の内訳は、CD分子70、増殖因子80、サイトカイン93品目で、グラフからこれら各分類でのバラエティーが増加しているのがわかります。また、3分類の割合は全体の56%にとどまり、そのほかの標的分子も増え、抗体医薬品の標的分子の種類は大きく広がっていることがわかります(図4)。

[6] 調査方法：Pharmaprojectsのデータベースを用い、図2で抗体医薬品として分類した開発品目からバイオ後続品を除き、Target Nameより標的分子を抽出し、分類した。一部分類が困難な場合、その他に分類した

図4 抗体医薬品の標的分子の分類



注：略語表は文末の表4に記載

出所：Pharmaprojectsをもとに作成

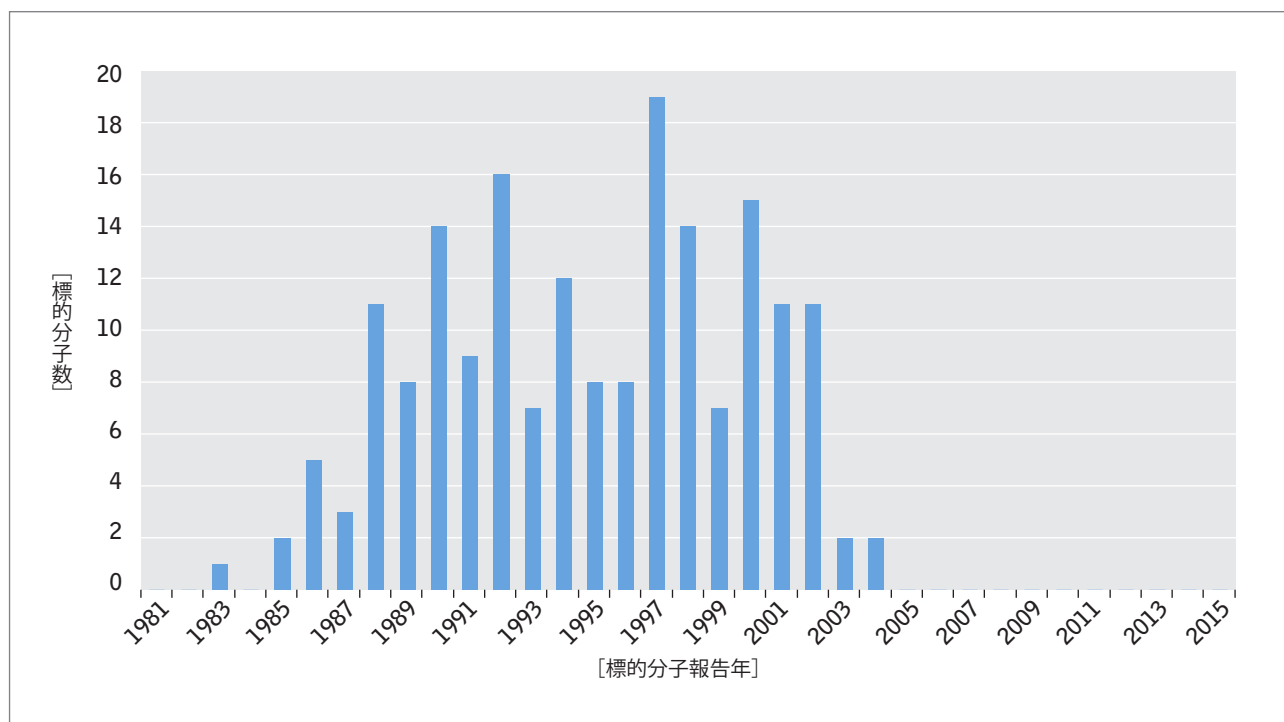
標的分子報告年に関する分析

開発中の抗体医薬品の標的分子が広がっている現状において、これらの標的分子が最初に報告されたのがいつ頃かについての分析を行いました[7]。

現在開発中の抗体医薬品の標的分子は232種あり、そのうちデータベースより最初の報告年数が判明したのは185種(79.7%)でした。標的分子の最初の報告年の年代別の比率は、分析の結果1980年代前半2%、1980年代後半22%、1990年代前半28%、1990年代後半34%、2000年代前半14%、2000年代後半以降0%となっていました(図5、表2)。

[7] 分析方法：図4で分類した標的分子に対し、Pharmaprojectsのデータベースを用い、targetのEntrez Gene IDを基に、NCBI(National Center for Biotechnology Information)のサイト内Gene Home (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)にて検索し、Primary Source内のGenBankまたはENAのデータベースにてtargetの報告年を参照した

図5 標的分子数報告年次推移



注：ヒトタンパク以外の標的分子は除く

出所：Pharmaprojects、GenBank、ENAをもとに作成

表2 標的分子報告年代ごとの標的分子数の割合

年代	割合
1981-1985	2%
1986-1990	22%
1991-1995	28%
1996-2000	34%
2001-2005	14%
2006-2010	0%
2011-2015	0%

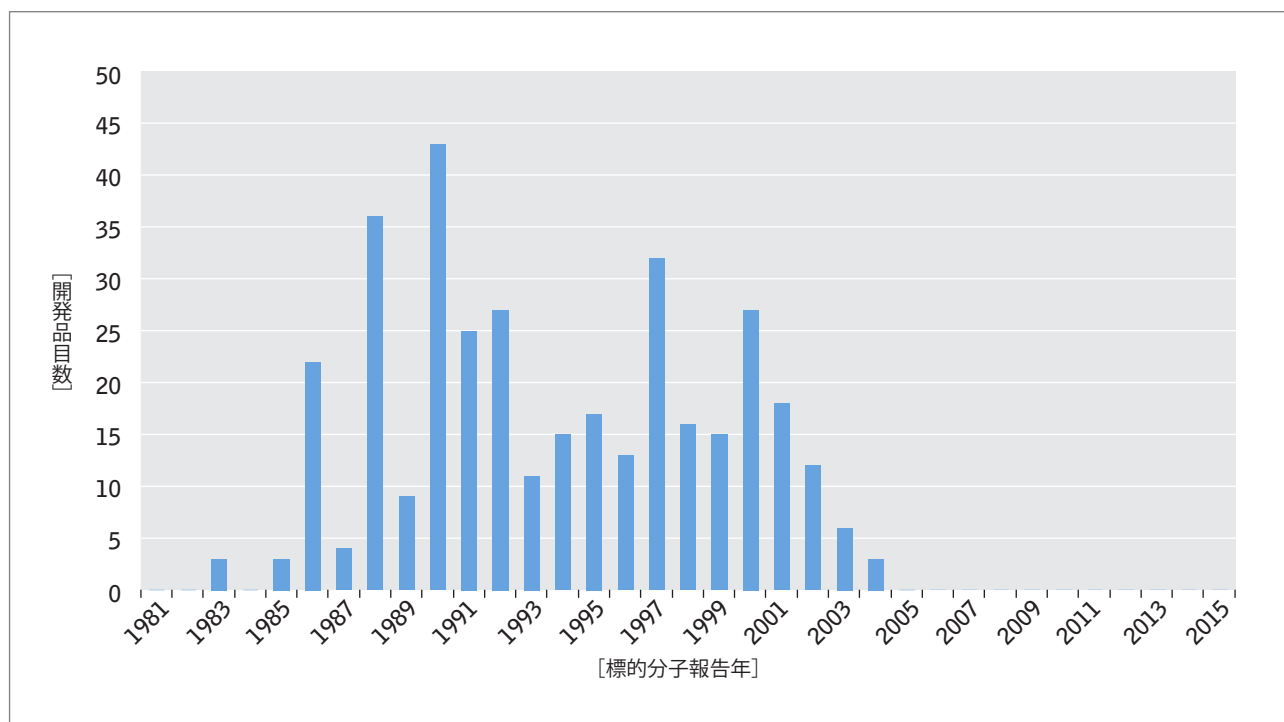
注：ヒトタンパク以外の標的分子は除く

出所：Pharmaprojects、GenBank、ENAをもとに作成

また、開発品目数で分類すると、標的分子の最初の報告年が判明した開発品は357品目でした。最初の報告年の年代別の比率は、1980年代前半2%、1980年代後半32%、1990年代前半27%、1990年代後半29%、2000年代前半11%、2000年代後半以降0%となっていました（図6、表3）。前述した標的分子数での分析結果と比較すると、報告がより古い標的分子に対する開発品目が多数を占めます。

2000年以降には、ゲノム解明プロジェクトにおいて、集中的な解析により発見された標的分子が含まれているにもかかわらず、現在開発中の抗体医薬品の標的分子の大半が2000年代前に報告された分子であることがわかりました。

図6 標的分子報告年分類による開発品目数の年次推移



注：ヒトタンパク以外の標的分子は除く

出所：Pharmaprojects、GenBank、ENAをもとに作成

表3 標的分子報告年代ごとの開発品目数の割合

年代	割合
1981-1985	2%
1986-1990	32%
1991-1995	27%
1996-2000	29%
2001-2005	11%
2006-2010	0%
2011-2015	0%

注：ヒトタンパク以外の標的分子は除く

出所：Pharmaprojects、GenBank、ENAをもとに作成

まとめ

現在、世界のバイオ医薬品の売り上げが拡大しつつあり、さらに抗体医薬品の開発が活発に行われています。上市済みの抗体医薬品と比較し、現在開発中の抗体医薬品には、適応疾患の広がりおよび標的分子の広がりが認められ、今後の医療へのさらなる貢献が期待されています。

しかし、その標的分子の半数以上は20年以上前に発見された分子です。現在、基礎研究や非臨床試験段階にある新規抗体の標的分子に関しては、今回の調査対象外でしたが、標的分子報告年のグラフの形状が、2000年代では減少傾向であり、また2000年以降はゲノム解析プロジェクトにより、網羅的・集中的に解析された結果が含まれていることを踏まえると、抗体医薬品の標的分子が潤沢であると言い難い面もあります。加えて、開発段階の調査結果より、臨床POC確認前の段階である品目も多く、広がった標的分子に関しても、まだ、標的としての妥当性の検証が必要な分子も数多くある状況と考えられます。

今後、抗体医薬品開発のさらなる継続的な発展のためには、新たな標的分子の発掘への取り組みや、標的としての妥当性の早期の検証、また、抗体が標的にできるターゲットの拡大が必要です。

あるいは、現有のバリデートされた標的分子を活用していく方法も考えられますが、その際には抗体分子側への工夫も必要となるでしょう。現在、抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate、ADC) の研究開発が進められており、今回調査した開発中の抗体医薬品のうち、約1割がADCとなっていることなどもその一例です。また、bispecific抗体 (2重特異性抗体) や低分子抗体、あるいは糖鎖改変型抗体などの技術的な改良や、製剤的な工夫、利便性の向上といった差別化などの付加価値の向上が必要となってくると考えられ、今後の研究開発の動向を注視していきたいと思います。

表4 略語表

Ang : angiopoietin
CD : cluster of differentiation
CSF : colony stimulating factor
CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
EGFR : epidermal growth factor receptor
FGF : fibroblast growth factor
HER : human epidermal growth factor receptor
IGF : insulin-like growth factor
IL : interleukin
INF : interferon
NGF : nerve growth factor
PCSK9 : proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PD-1 : programmed cell death protein 1
PGF : placental growth factor
TGF : transforming growth factor, beta
TNFRSF : tumour necrosis factor receptor superfamily
TNFSF : tumour necrosis factor (ligand) superfamily
VEGF : vascular endothelial growth factor

(医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友)