

新しい創薬モダリティ ～医薬品の未来を予測する

伊藤 裕子

文部科学省科学技術・学術政策研究所の伊藤と申します。本日はこのような機会をいただきまして、ありがとうございます。「新しい創薬モダリティ～医薬品の未来を予測する」というテーマでお話しさせていただきます。

本日は、一、「はじめに」では、今日の話のエビデンスといいますが、もとになっている「科学技術の未来予測」について簡単にお話しします。

次に、二、「創薬モダリティとその変遷」。三、「新しい創薬モダリティ」では、今現在、創薬モダリティと言われているのは一体どういうものな

のかを御説明し、四、「将来の創薬モダリティ候補」、最後に五、「まとめ」という形でお話しさせていただきます。

一、はじめに～科学技術の 未来予測

私が所属しているのは、文部科学省科学技術・学術政策研究所（通称NII STEPナイスステップ）です。研究の国際競争力の問題、中国が何位になった、日本が何位になったという論文の分析

や科学技術指標などに関して、「文部科学省調べ」という形でよくマスコミ等で取り上げられている機関です。

基本的に、私どもの研究所は国の科学技術政策立案プロセスの一翼を担うために設置されました。もとは科学技術庁の研究所でしたが、文部省と科学技術庁が合併し、現在、文部科学省直轄の国立試験研究機関となっております。霞が関の文部科学省のビルの一六階にあり、小さいながらも独立した試験研究機関です。定員は四三名、うち研究担当者の数は二五名ほどで、外部の研究者と共に研究活動を実施しています。

私が所属している科学技術予測・政策基盤調査研究センターはNISTEPの中で一番大きく、その中には二つのグループがあります。科学技術予測や動向分析の調査研究というミッションを持つているのが動向分析・予測研究グループで、

私はそのグループ長をしております。先ほど少し申し上げた研究力についての話や論文分析に関しては、もう一つの基盤調査研究グループが担当しています。

それ以外では、オープンサイエンスやシチズンサイエンスについてはデータ解析政策研究室が担当しており、経済・社会効果や企業のイノベーションに関して第一研究グループや第二研究グループ、博士人材など、人材を今後どうするべきかといったことは第一調査研究グループが担当しています。第二調査研究グループは、産学連携について実証的な調査研究を行っています。このように、国の科学技術イノベーション政策立案の議論に資することを目的に、様々な科学技術イノベーションに関する調査研究を実施している研究所です。

次に、科学技術予測についてお話しします。「科

学技術」と一語にしていますが、「科学」と「技術」は分けて考えております。科学技術予測とは、科学や技術の将来の展望を知るために行うものです。

将来、社会や経済に大きな影響（インパクト）を与えると専門家が考える科学や技術について、それらがいつ実現し、日本にとつての重要度がどの程度なのか、また、その科学や技術を実現するために必要な手段や方策、例えば人材育成や研究開発資金の提供などが考えられますが、それは一体何かということを調査するのが科学技術予測の最も中心的な部分です。調査の結果は、科学や技術の推進あるいは規制などといった政策の検討に利用してもらうべく、様々な会合に基礎的なデータや資料として提供しております。

予測に関しては諸外国でも盛んに取り組まれています。諸外国は、地政学、社会、環境、経済等

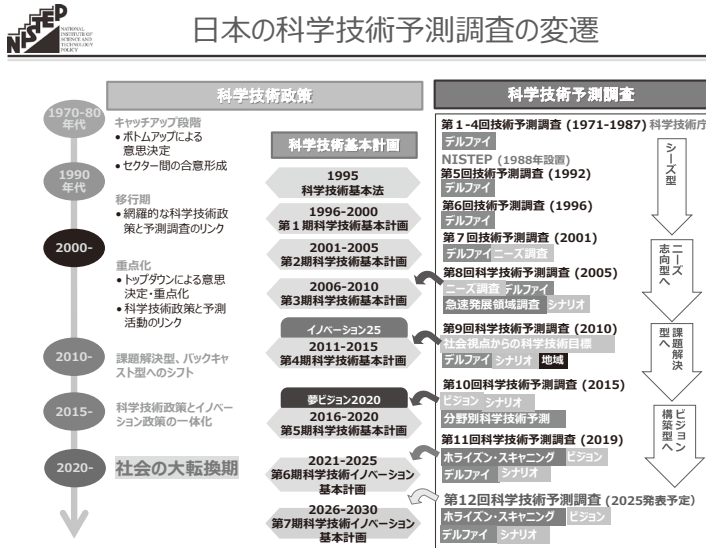
も予測の調査対象にし、ソーシャルバリューも調査の対象に入れています。予測のことを英語で「Foresight」と言い、主に国などの行政機関や公的機関で実施されています。「fore」は「前」、「sight」は「見る」、つまり「前方を見る」ということです。

ちなみに、天気予報は「Forecast」です。「Foresight」は、Forecastのように、ただ単にいうなるだろうと推測するだけではなく、先がどうなるかをsightする。そこに違いがあると、諸外国では予測というものを捉えています。「未来を知り、未来に備える」ように、諸外国、特にヨーロッパではそういった意味合いでForesightを政策立案に用いており、その使い方は我々と全く同じです。

こちらに示したのは、日本の科学技術予測調査の変遷です（図表1）。

図表 1

日本の科学技術予測調査の変遷



日本国内で大規模な科学技術予測調査を実施しているのは、我々のグループだけです。右側の「科学技術予測調査」にあるとおり、一九七一年に科学技術庁が第一回の調査を行いました。その後、約五年ごとに綿々と調査を実施し、途中からNISTEPが受け継ぎ、直近では二〇一九年に第一一回調査を行っています。今現在は第二一回調査を実施中で、二〇二四年に中間報告、二〇二五年に報告書を発表する予定です。

図にある「デルファイ」や「ニーズ調査」というのは予測の手法です。初期のころは「デルファイ」一つだけでしたが、調査すべき事が増えていくに従い調査手法も増やしていき、今は「ホライズン・スキャニング」「ビジョン」「デルファイ」「シナリオ」といった手法を使いながら調査しています。

図の左側は「科学技術政策」です。一九九五年

に科学技術基本法が制定され、その翌年から五年ごとに科学技術基本計画という形で、どういったことを推進していくべきか、国としての計画をつくっています。最近では科学技術イノベーション基本計画となり「イノベーション」も入ってきましたが、この基本計画の策定を議論・検討する中で我々の調査結果を基礎的な資料として使っていた、そういう関係になっております。

図の一番左に示したとおり、日本は一九七〇—八〇年代はキャッチアップ段階、一九九〇年代は独自のものをつくっていかなければいけない移行期、二〇〇〇年代は分野別の重点化、二〇一〇年代は課題解決型という変遷がありました。しかし、近年、コロナ禍やウクライナ侵攻など、日本を含め世界は社会的な大転換期に入ったと我々は考えております。社会と科学技術のようにこれまで全く離れていると思っていたことが、ウクライ

ナ侵攻では、エネルギーや食品の生産といった科学技術にも影響を与えているなど、色々なことが起こっています。また、コロナ禍に関しては生活自体が変わらざるを得なくなったということ、我々が今後の二〇年、三〇年を予測で見えていくには、どういう見方、どういう考え方をしていかなければならないのか、今、非常に岐路に立たされているところです。

科学技術予測調査に関する最後のスライドとして、国内外の予測調査で用いられている主な手法を表にまとめました(図表2)。客観的事実による「文献レビュー」や「論文分析」のほか、創造性によって未来のシナリオをつくる過程やできたシナリオから、将来のどの年代でこういう方策を立てておかないと、こういうシナリオになってしまう、ああいうシナリオになってしまうということを検討するための「シナリオ作成」もありま

図表2

国内外の予測調査で用いられる主な手法



手法	特徴	創造性 により	客観的 事実により	相互作用 により	専門性 により	定性的	定量的
スキャンング (ホライズンスキャンング)			○			○	
文献レビュー			○			○	
論文分析			○		○		○
未来ワークショップ (ビジョニング)				○		○	
市民パネル				○		○	
専門家パネル					○	○	
バックキャストिंग					○	○	
デルファイ調査					○		△ 半定量的
シナリオ作成		○				○	

(出典) Rafael Popper, How are foresight methods selected?, Foresight, Vol.10(6):62-89, 2008を参照し著者作成

す。さらに、「未来ワークショップ（ビジョニング）」があります。一人ではなく、ワークショップで意見交換していくと、それによって結論や考えていたことの方向性が変わってきます。つまり、これは相互作用による予測の手法です。

例えば創業の未来を考えるとといった専門的なことに関して、一般の市民も「こういうのが欲しい」という創業への期待感があり、それを目指して薬をつくっていくことを予測することもあります。が、「今、このぐらいのレベルまで基礎的な研究が進んでいるとするならば、一〇年、二〇年、三〇年後にはこういう薬が出てくるのではないか」という専門家の知見から発した予測もあります。論文は専門家からのものですし、「専門家パネル」という専門家の集団をつくり、その中で議論して将来を見てもらう予測もあります。また、我々は、専門家の意見を集約する「デルファ

イ調査」を多く行っています。

このように予測調査では様々な人の意見を聞くわけです。けれども、意見というのは定性的なものですので、予測も基本的に定性的です。例えば「論文分析」の場合は論文の件数など定量化できる部分もありますが、基本的に、論文の内容など定性的なものを予測として調査しています。

今回の講演内容は、科学技術予測調査を実施する中で得られた情報やデータに基づいています。また、これらの情報やデータそのものだけでなく、さらに深掘りの調査・分析を実施した結果を加えています。そして、我々が行っている科学技術予測調査は、創薬のみならず、宇宙、海洋、エネルギー、健康・医療、農業、環境、資源など、自然科学の全ての分野を予測の対象にしています。そういった意味では、今回のテーマは「医薬品開発（創薬）」ですが、分野で切ることによつ

て、例えばエネルギーの話もできるようになっております。

二、創薬モダリティとその変遷

近年、「創薬モダリティ」という言葉をよく聞くようになりました。しかし、これはもともと創薬関係の研究者の間で使われていた、その分野内の言葉でした。「創薬モダリティ」を使うほうが考えていることを共通化して言語化できる、それが「創薬モダリティ」という言葉だったわけです。

「創薬モダリティ」とは、創薬技術の方法・手段（創薬の標的を含む）を大きく分類したものであり、概念です。したがって、専門家同士で話すときは、創薬モダリティがああだ、こうだ、と言うと非常に通じやすかったのですが、最近はい

ニュースや雑誌のタイトルなど、創薬関係ではない一般の方が目にするものにも出てくるようになりました。

もう一つの大きな変化は、製薬企業のホームページです。これは一般の方も見る機会があると思いますが、「我々が考えている創薬モダリティ」とか「今後来る創薬モダリティ」といったことをホームページ上に載せるようになりました。

創薬モダリティに関する論文数の推移（二〇〇六～二〇二三年）について見ると、二〇一七年以降、創薬モダリティに関する論文が急増しています。専門家も外側からの刺激や影響によって反応する部分がありますので、創薬モダリティに対する一般の関心が上がってきたことで、増えたのかもしれませんが。創薬モダリティに関連する論文、特に、これまでの創薬モダリティをまとめたレビュー論文や、創薬モダリティの変化という事

に言及した論文が急増しています。世界的には二〇一七年から増加しており、日本も、もともとの論文数が少ないものの、少し遅れて二〇一九年くらいから伸びています。創薬モダリティは今真っ盛りで、一つのブームとなっています。

こちらは、創薬モダリティに関する論文の特徴を示したものです（図表3）。論文検索データベースWeb of Scienceを使って調べたところ、創薬モダリティに関する論文が掲載された学術雑誌の研究領域で最も多かったのは薬理学・薬学です。創薬ですから当然かもしれませんが、二番目に多いのはがんです。世界中の人たちが直面しているがんに対しては様々な治療薬が出ていますが、今後もかなり出てくるだろうと思います。一昔前ですと、外科手術以外にほとんど方策がありませんでしたが、今は薬によって治療ができるようになってきました。例えば、外来で受診し、薬局で

図表 3

創薬モダリティに関する論文の特徴



創薬モダリティに関する論文が掲載された学術雑誌の研究領域

	研究領域	論文件数 (n=2,668)	割合(%)
1	Pharmacology, Pharmacy 薬理学・薬学	357	13.4
2	Oncology がん	274	10.3
3	Biochemistry, Molecular Biology 生化学・分子生物学	234	8.8
4	Medicinal Chemistry 医薬品化学	159	6.0
5	Chemistry Multidisciplinary 化学（総合）	144	5.4

創薬モダリティに関する論文の国別件数

	国名	論文件数 (n=2,668)	割合(%)
1	米国	1193	44.7
2	中国	219	8.2
3	英国	212	7.9
4	ドイツ	179	6.7
5	フランス	151	5.7
6	日本	136	5.1

* 1976-2024.1.15までの2,668件の論文について分析

* 著者の所属機関の所在国でカウント

（出典） 論文検索データベース Web of Science を利用し、著者作成。

がんの治療薬を処方してもらって持ち帰るということも普通に行われています。そういった意味で、創薬モダリティの中心にはがんという疾患があると言えます。

また、創薬の研究段階として生化学・分子生物学という研究領域があります。分子生物学の研究対象はDNA等といった細胞の中の小さい部分で、先端的なテクノロジーを使う研究領域です。そういうものもベースになっているのが創薬モダリティであるということがここで見えてきます。さらには医薬品化学、化学（総合）ということで、化学を利用するのも創薬モダリティの特徴と言えます。

つまり、創薬、がんの治療薬、遺伝子工学といった分子生物学的なテクニックを使うもの、ケミカルな部分、これら全体が創薬モダリティの意味するところと考えると、何となくイメージが湧

くのではないかと思います。

創薬モダリティに関する論文の国別件数では、やはりアメリカが一番多いですが、注目すべきは二番手の中国で、イギリスとほぼ同じ件数です。

中国は様々な分野の研究に力を入れており、論文数だけで見ると非常に大きな数を持っています。

人口が多いということは研究者の人口も多く、その人たちが論文を書けば必然的に論文数が増えるという部分もあると思います。しかし、中国はレベルもどんどん上がってきておりまして、まだ画期的な薬をつくるどころまでは来ていないものの、このまま行くと、中国から何か新しい創薬が出てくる可能性もあります。

ちなみに日本は、創薬モダリティ絡みでもそれなりのパフォーマンスを示しています。

では、なぜ創薬モダリティが注目されるようになったのか。私は、一つの論文がきっかけになっ

たと考えています。

二〇一七年から創薬モダリティに関する論文が増えたとお話をしましたが、二〇一七年に、これまで出た論文を多々引用してまとめ上げた総説論文（レビュー論文）「創薬ターゲットに挑戦するための新しいモダリティ」（Valeur, E. et al. New Modalities for Challenging Targets in Drug Discovery, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol.56(35):10294-10323, 2017）が発表されました。論文というのは、別の研究者がその論文を引用し、さらに論文を書く、つまり、どのぐらい引用されたかによって価値が大きくなっていき、たくさん引用される論文はよい論文であると単純に考えることができます。二〇一七年発表のこの論文は現時点で被引用回数が二三〇回と非常に多く引用されています。

では、一体何が書いてあるのか。それは次の三

点です。

・ 生体機能の維持や制御といった生物学的システムの理解が進むことにより、多くの疾患に關して、新規の治療法になり得る、様々な新しい生物学的ターゲットがもたらされるようになった。

・ しかし、従来の古典的な低分子医薬品ではこれらのターゲットにうまく接近できないので、別のタイプの分子、モダリティが必要となっている。

・ そのため、アカデミアや製薬会社では「新しいモダリティ」という概念をますます使うようになっていく。

論文が発表されてから六年経っていますが、現在もこういう状況です。

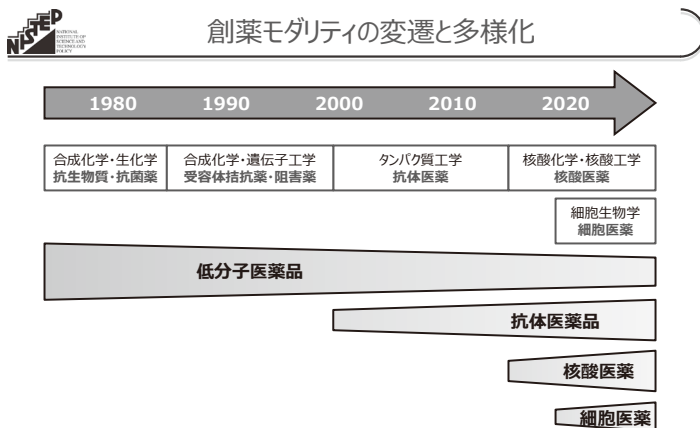
こちらの図は「創薬モダリティの変遷と多様化」で、今、簡単にお話ししたことにさらに情報

を加えたものです（図表4）。

一九八〇年代は抗生物質や抗菌薬が主流で、合成化学・生化学という研究の手法が使われていました。それから一〇年ほど進み一九九〇年代になると、受容体拮抗薬・阻害薬、例えばH₁レセプター遮断薬やテレビCMで耳にされた方も多いがスター一〇といった細胞上にあるレセプターに結合して阻害するような薬が現れます。それらの薬をつくるための基礎的な研究データ、知見として遺伝子工学がどんどん入ってきて、そういうものを使いながらではありませんが、この時点でもまだ低分子医薬品、つまり化学的に合成できる薬が中心の時代でした。二〇〇〇年代に入るとタンパク質工学を使った抗体医薬が、二〇一五年ぐらいからは核酸化学・核酸工学をもとにした核酸医薬が出てきます。核酸というのはDNA・RNAの総称です。これについては後ほど詳しく御説明し

図表4

創薬モダリティの変遷と多様化



(注) 日本で新薬として上市された年を基にして作成。
 (出典) 戸邊雅則、創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像－低分子から中分子への広がり－、医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズNo.72,2018, 榊原純子、吉岡龍藏、松本和男、日本の創薬技術と医薬品開発の変遷(1980～2010)、薬史学雑誌、49(1): 39-49, 2014. 及び国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公開情報を参照し、著者作成。

ます。そして、二〇二〇年ぐらいからは細胞生物学などをもとにした細胞医薬が出現しました。

なお、この図は、日本で新薬として上市された年をもとにして作成しています。アメリカでは抗体医薬も核酸医薬ももう少し早く出ているのですが、日本で使われるようになった年で見るとこういう流れになります。

続いて、これらの創薬モダリティの主な特徴について先ほどの図にはなかったペプチド医薬も加えて簡単に御紹介します(図表5)。

始めに、従来の低分子医薬です。低分子とは、分子量のことです。化学的に合成できるもので、分子量を測定することができます。五〇〇以下のものを低分子と言い、成分は化合物です。この薬は標的に対する選択性が非常に低く、標的の周りなどにも結合するといいますが、ピンポイントにターゲットを持っていないものが多いで

図表5

主な創薬モダリティの特徴



	従来の 低分子医薬	ペプチド医薬	抗体医薬	核酸医薬	細胞医薬
分子量	低分子 (500以下)	中分子	高分子 (1万以上)	中分子	非常に大きい
成分	化合物	ペプチド	タンパク質	核酸	細胞
標的に対する 選択性	低	高	高	高	高
経口投与	○	×	×	×	×
化学合成	○	△	×	○	×
医薬品の例	レボフロキサシン錠 (商品名 クラビット) フルオロキノロン系合 成抗菌薬 感染症	リラグルチド GLP-1受容体作動 薬 2型糖尿病治療	ニボルマブ (商品名 オプ ジーボ) ヒト型抗ヒトPD-1 抗体 悪性黒色腫治療	ビルトラルセン アンチセンス デュシェンヌ型筋ジ ストロフィー	テサゲンレクル ユーセル (商品名 キムリア) ヒト細胞加工製品 B細胞性急性リンパ 芽球性白血病
上記の日本の 薬事承認年	1993	2010	2014	2020	2019

(出典) 榎原純子、吉岡龍藏、松本和男、日本の創薬技術と医薬品開発の変遷(1980～2010)、薬史学雑誌、49(1):39-49、2014。及び国立医薬品食品衛生研究所ホームページ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公開情報を参照し、著者作成。

す。ただし、従来の低分子医薬の中には、当初は標的がよくわからず、後に研究によって明確化されたものもありますが、基本的にはそういうものです。一方で、低分子のため経口投与ができますし、化学合成できるのでほとんどつくることができ、製造コストを非常に抑えられるといった利点があります。医薬品の例としては、感染症の抗菌薬レボフロキサシン錠（商品名クラビット）で、日本の薬事承認年は一九九三年です。

次に、ペプチド医薬です。創薬モダリティとしてペプチド医薬を取り上げない時代もありました。ここに挙げた糖尿病治療薬リラグルチドはインスリンをモディファイしたものです。ペプチドというのは、アミノ酸が二個以上結合したものです。一〇個以上になるとタンパク質になりますので、基本的にペプチドはタンパク質の非常に小さなものということになり、分子量としては

中分子です。インスリン、つまりホルモン様に働いたりするものや、生体内の様々な調節をしたりするところをターゲットにしていますので、標的に対する選択性は非常に高いです。

一方、中分子で経口投与ができないため注射剤が多くなります。また、ペプチドは、ペプチド合成という形でできなくもないのですが、遺伝子工学的な手法を使ったほうが圧倒的に早くできるので、実際にはそちらのほうが使われることが多いです。ただ、ペプチド合成に関しても、非常にコストが低く、簡単にできるような手法が最近どんどん進んでいますので、それがもっと進んで化学合成しやすくなれば、今後、ペプチド医薬がもう一度、新しい創薬モダリティとして躍り出る可能性もあります。

抗体医薬については後ほどまた説明しますが、分子量が一万以上と非常に大きいものです。なぜ

ならタンパク質だからです。なお、定義上、低分子は五〇〇以下、高分子は一万以上ということになっています。中分子のところに何も記載していないのは、中分子は幾つから幾つという定義がないからですが、低分子と高分子の間で大体五〇〇〇ぐらいとされています。

新しい創薬モダリティで今真つ盛りなのが、ペプチド医薬と同じく中分子である核酸医薬です。これは核酸、つまりDNA・RNAが主体であり、標的に対する選択性は非常に高いものの、中分子のため経口投与はできません。しかし、DNA・RNAは化学物質ですから化学合成できるということで、同じ中分子でも非常に特徴が違います。

最後に細胞医薬です。ごく最近、細胞医薬というものが出てきました。これは細胞をそのまま使うので、分子量が非常に大きくなっています。

す。当然、経口投与も、化学合成もできません。医薬品の例としては、B細胞性急性リンパ芽球性白血病の治療薬チサゲンレクルユーセル（商品名キムリア）で、日本での薬事承認年は二〇一九年です。

以上が主な創薬モダリティの特徴です。現時点で新しい創薬モダリティとして顕在化しているのは、抗体医薬、核酸医薬、細胞医薬でして、これらについてそれぞれ概説していきたいと思います。

三、新しい創薬モダリティ

一つ目に、抗体医薬についてお話しします。抗体医薬は、研究によって病気に特定できる疾患関連分子に特異的に結合する抗体を作製し、それをそのまま医薬品としたものです。抗体とは免疫

防御に関連するタンパク質（免疫グロブリン）のことで、それをモディファイしたものになります。

二〇二二年三月一九日時点において、アメリカでは一一品、日本では八〇品が薬事承認されています。治療対象は、様々なタイプのがん、関節リウマチ、一部の感染症で、新型コロナウイルスの抗体医薬も幾つかあります。

また、近年、抗体薬物複合体（Antibody Drug Conjugate ADC）とこう抗体と低分子の薬物を結合した医薬品が薬事承認されています。ある意味、モダリティをまたぐような形になりますが、日本では一〇品が承認され、対象は全てがん治療です。がん治療の薬は今、経口投与できるものが非常に多くなっていますので、そういった従来型の低分子の薬と抗体医薬を結合することによって二倍、三倍の治療効果を期待することができま

図表6



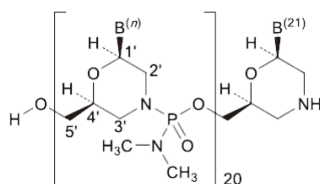
新しい創薬モダリティ2：核酸医薬

- 核酸医薬は、20 塩基程度の短い核酸（オリゴヌクレオチド）から構成される薬の総称。

例）ビルトラルセン（商品名ビルテブソ）

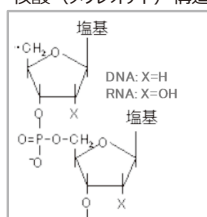
塩基配列：

CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C



<参考>

核酸（ヌクレオチド）構造



（出典） 添付文書「ビルテブソ点滴静注250mg」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構

す。例えばニボルマブ（商品名オプジーボ）は、ヒトPD-1に対するモノクローナル抗体としてつくられた抗体医薬で、分子量は一四・五万と非常に大きいものです。

抗体医薬は新しい創薬モダリティですが、アメリカで一一品、日本で八〇品もつくられていますので、既にある程度安定した創薬モダリティと考えることができます。

二つ目は核酸医薬です。これは今、真つ盛りの創薬モダリティです。核酸医薬は、二〇塩基程度の短い核酸（オリゴヌクレオチド）から構成される薬の総称です（図表6）。DNA・RNAはヌクレオチドが多数つながったもので、その構造は図中の参考において囲んだ部分に示したとおりです。また、核酸医薬のビルトラルセン（商品名ビルテブソ）の構造を左側に示しました。「二〇」と書いてあるのは、この構造が二〇個続くことを

図表 7



米国・日本で承認された主な核酸医薬（2023.12.25時点）

- 米国では19品、日本では7品の核酸医薬が薬事承認（2023年12月25日時点）。

商品名	一般名	薬効	核酸医薬の種類	投与	米国での承認	日本での承認
Vitravene	Fomivirsen	CMV性網膜炎(AIDS患者)	アンチセンス	硝子体内	1998年	-
Macugen マクジェン	Pegaptanib ベガプタニブ	加齢黄斑変性症	アプタマー	硝子体内	2004年	2008年
Kynamro	Mipomersen	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	アンチセンス	皮下	2013年	-
Spinraza スピナラザ	Nusinersen ヌシネルセン	脊髄性筋萎縮症	アンチセンス	髄腔内	2016年	2017年
Onpattro オンパットロ	Patisiran パチシラン	トランスサイレチン型家族性 アミロイドポリニューロパチー	siRNA	静脈内	2018年	2019年
Viltropo ビルテポ	Viltolarsen ビルトラルセン	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	アンチセンス	静脈内	2020年	2020年
Givlaari ギブラリ	Givosiran ギボシラン	急性肝性ポルフィリン症	siRNA	皮下	2019年	2021年
Leqvio レクビオ	Inclisiran インクリシラン	高コレステロール血症 混合型脂質異常症	siRNA	皮下	2021年	2023年
Amvuttra アムヴトラ	Vutrisiran ブトリシラン	遺伝性ATTRアミロイドーシス	siRNA	皮下	2022年	2022年

（出典） 米国FDAのDrug@FDA及び Vaccines、国立医薬品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公開情報を参照し著者作成。

意味します。CCTCというのはいわゆる塩基です。右と左は似ているようで少し違うということがわかんと思います。つまり、DNA・RNAをモディファイし、生体内で分解されないような薬としての安定性を増すために一部変えています。基本的な構造はほぼ同じということです。

また、この表は、アメリカと日本で薬事承認を受けている主な核酸医薬です（図表7）。二〇二三年一二月二五日時点において、アメリカでは一九品、日本では七品の核酸医薬が薬事承認されています。日本で承認された七品は全てここに載せており、アメリカに関しては、ここに載せていないものも薬事承認されています。

最初につくられたのは、目の硝子体の中に投与する核酸医薬です。しかし基本的には、皮下注射で投与するものが多いです。日本では昨年レクビオが承認されるなど、現在承認される薬が増えて

います。ただ、「薬効」の欄を見ていただくとおわかりのとおり、患者数の多い高コレステロール血症以外は、筋ジストロフィーやポルフィリン症など、患者数が比較的限られたものが治療の対象になっています。

核酸医薬には幾つか種類があります。現在、日本で薬事承認されているのは次の三つです。

① アプタマー。一本鎖DNA・RNAで、タンパク質を標的とするもの。

② アンチセンス。一本鎖DNA・RNAで、mRNA（メッセンジャーRNA）に結合して分解・阻害するもの。

③ siRNA。二本鎖RNAで、細胞内の標的遺伝子のmRNAに結合して分解するもの。これが最も効果が高いと言われているのですが、開発までには時間がかかりました。

このsiRNAはノーベル賞の成果がもとに

なっており、二〇一八年にアメリカで承認されたオンパットロという薬は、二〇〇六年のノーベル生理学・医学賞のRNA干渉を利用した核酸医薬です。RNA干渉とは、生物の全てが有する制御のメカニズムで、二本鎖RNAが細胞内に入ってきた場合に同じ配列の遺伝子発現を抑制する現象です。核酸医薬のsiRNAは、このRNA干渉を誘導するというメカニズムで効果があるものです。

RNA干渉発見の論文は一九九八年に発表されました。つまり、基礎研究から約二〇年、ノーベル賞受賞から一二年で、siRNAを用いた医薬品が市場化に到達したことになります。このように創薬というのは非常に時間がかかるわけですが、医薬品の開発の道のは非常に険しく、二〇一〇年には、大手製薬企業が「これは薬にならないだろう」ということで相次いで撤退したという

図表 8



核酸医薬開発のブレイクスルーポイント

① 核酸医薬(siRNA)を安定的に標的部位に運ぶ技術

- 細胞内への取り込みを改善する最も重要な技術：DDS（ドラッグデリバリーシステム）。
 - ◆ siRNAを脂質で封入したナノ粒子の“LNP (lipid nanoparticle)”
 - LNP は、血中でApoE（脂質代謝やコレステロール輸送に重要な役割を担うリポタンパク質と結合し、肝実質細胞内に効率よく取り込まれる（例 オンパットロ）
 - ◆ 核酸送達に適したリガンドとsiRNAとの共有結合体の“コンジュゲート”
 - 肝実質細胞に特異的に発現する受容体に結合する GalNAc(N-アセチルガラクトサミン)と siRNAを結合（例 ギブラーリ、アムヴトラ、レクビオ）

② 核酸医薬を安定化する技術

- 生体内に存在する核酸分解酵素（ヌクレアーゼ）に対する抵抗性や標的との結合安定性の強化が必須。
 - ◆ 核酸構造の一部を化学修飾
 - 例 スピンラザ

（出典） 山田陽史「siRNA 医薬の開発動向」、実験医学37巻1号、15-20、2019。佐藤悠介、原島秀吉「siRNAのDDS開発の現状と展望」、医薬ジャーナル55巻2号、615-619、2019。小比賀聡「核酸医薬の糖部および塩基部に対する化学修飾」、最新医学73巻6号、760-767、2018。これらを参照した。

情報（出典：山田陽史、「siRNA 医薬の開発動向」、実験医学三七巻一号、15-20、2019.）もあります。

なぜ siRNA の医薬品開発はなかなかうまくいかなかったのか。それには二つの障壁がありました。一つは、RNA・DNA は疎水性（水にじまない性質）が高く、細胞内へ取り込まれにくい性質を持つこと。もう一つは、それまでの核酸医薬は一本鎖でしたが、二本鎖になると、その取り込まれにくい性質がさらに増えてしまうこと。この二点が非常に問題になったのです。

しかし、これらをブレイクスルーしたポイントが二つあります（図表8）。

一つ目は、核酸医薬を安定的に標的部位に運ぶ技術です。「DDS（ドラッグデリバリーシステム）」と言って、細胞内への取り込みを改善する最も重要な技術です。薬を最適な場所に運んでい

くというのは核酸医薬だけに限った話ではないのですが、siRNAを目的の細胞に入れ込むにはどうしたらいいか。この一つのブレイクスルーとなつたのが、siRNAを脂質で封入したナノ粒子のLNP (lipid nanoparticle) です。つまり、カプセル状のナノ粒子をつくり、その中に核酸医薬を入れたわけです。LNPは、血中でグルグル回りながら肝実質細胞内に効率よく自然に取り込まれます。それによって効果を発現する薬ができました。また、核酸送達に関するもう一つの方法として、リガンドと言われる物質とsiRNAとの共有結合体であるコンジュゲートを薬にした例が幾つかあります。

このように、ナノ粒子の中に閉じ込めてしまふ、もしくは、核酸を目的のところに運んでいってくれるような分子と結合する、いずれかの方法をとることによって、核酸医薬が効率的に細胞内

の目的の場所に送達できるようになりました。

二つ目のブレイクスルーポイントは、核酸医薬を安定化する技術です。

核酸医薬はDNA・RNAを使ったのですが、生体の防御反応として、よそからDNA・RNAが入った場合、即座に分解する機能が我々の体の中にあります。つまり、DNA・RNAの形をしているからといって切られてしまったら、核酸医薬は効果を発現することができません。したがって、核酸分解酵素に対する抵抗性や標的との結合安定性の強化が必須ということで、核酸構造の一部を化学的に修飾して切られないようにした核酸医薬も出ています。

これら二つの技術によって核酸医薬の開発が今どんどん進んでいる中、今後の課題としては、さらなるDDS技術の開発と同時に、治療対象の拡大が必要です。核酸医薬に関しては、がんの治療

薬はまだありません。開発は進んでいるものの、承認されていない状態です。

では、核酸を使った薬として今後どのようなものが考えられるのか。今、新しい創薬モダリティとして言われ始めているのはmRNA医薬です。これはmRNAをターゲットとする医薬品で、皆さん御存じの新型コロナウイルスのワクチンもmRNA医薬の中に入ります。それ以外にも、がん治療用のmRNAワクチンが有望ではないかというところで非常に注目を浴びておりまして、臨床試験段階としては、大人数の患者に対して行われるP3という段階まで来ています。まだ、きちんと効果が出るか、薬になるかわかりませんが、固形がんやメラノーマに対する薬が開発されている状況です。

新しい創薬モダリティの三つ目は、細胞医薬です。細胞医薬とは、改変した細胞自体を医薬品と

して用いる治療法です。一時期、「CAR-T細胞療法」という名前が新聞等を非常に賑わしていましたので、皆さんもお聞きになったことがあるかもしれません。CAR-T細胞療法のCARはキメラ抗原受容体で、標的分子を認識する抗体とT細胞を活性化する分子から構成されています。二つのものから構成されているのでキメラということになるわけですが、そのCARにT細胞を結合させたものです。

二〇二四年一月二三日時点において、CAR-T細胞療法は、アメリカでは六品、日本では五品が薬事承認を受けています。一つの標的分子はB細胞（免疫細胞）のCD19で、対象疾患は大細胞型B細胞リンパ腫、もう一つの標的分子は形質細胞（B細胞から分化した細胞）のBCMAで、対象疾患は多発性骨髄腫です。いずれも血液関連のがんの治療法として非常に注目を浴びていま

す。

このCAR-T細胞療法は、患者のT細胞を取り出し、CARと結合させて体内に戻すということをしていますので、ある意味、「体外での遺伝子治療」という側面もあります。そのため、細胞医薬というモダリティとして捉えている人もいれば、遺伝子治療の新しい創薬モダリティとして捉えている人もいます。日本では再生医療等製品とされ、医薬品なのですが、生身の細胞を使っていますので、少し厳密に区分しているという実態があります。

四、将来の創薬モダリティ候補

我々は、予測調査のホライズン・スキヤニングの中で「注目科学技術アンケート調査」というものを行っておりまして、今後実現する、もしくは

今実現しかかっている専門家注目の科学技術と、今はまだ兆しも何も見えていないものの、今後出てくると思われる兆し科学技術について調べています（図表9）。

創薬に関する注目科学技術としては、AIを活用した創薬や、人工分子システムを用いた生物を利用しない創薬です。後者ですが、先ほどお話しした細胞医薬は細胞を丸ごと使っていますが、人工細胞を使って創薬できるのではないかとということです。

また、薬を目的の部位に送達するDDSという技術が必要だと申し上げましたが、分子ロボット、つまり、体のどこで薬剤を放出すればいいという判断を下せるようなカプセル型分子デバイスも今後実現できるのではないかと回答がありました。さらに、細胞自体を医薬品として使う技術（細胞医薬）です。先ほど申し上げたように今

図表 9



創薬に関連する注目科学技術・兆し科学技術

[注目科学技術]

- 人工知能・シミュレーション技術・ビッグデータを活用した創薬
- 人工分子システムを用いた生物を利用しない創薬
- 分子ロボット：生体環境情報をもとに薬剤放出などの判断を下せる、
薬剤を内包したカプセル型分子デバイス（新しいDDS）
- 細胞自体を医薬品として使う技術（細胞医薬）
- タンパク質分解誘導薬
- ゲノム編集を利用した遺伝子治療

[兆し科学技術]

- 相分離創薬
- 健康寿命延伸のためのエクササイズピルの開発
- 老化細胞を消去などの標的とした、抗老化治療法開発

は血液系のがんだけですが、もっといろいろながんや疾患に使えるのではないかと研究されています。タンパク質分解誘導薬については、後ほど御説明します。そのほか、ゲノム編集を利用した遺伝子治療があり、これもまだ承認はされていませんが、ヒトの臨床試験段階でゲノム編集という技術が利用されています。もちろん、体内でゲノム編集を行うのではなく、取り出した細胞に体外でゲノム編集を用いて遺伝子治療をし、体内に戻すというものです。

次に、兆し科学技術です。相分離創薬については後ほどお話しします。健康寿命延伸のためのエクササイズピルの開発という回答がありました。人間は年をとると筋肉量が落ち、次第に動けなくなってしまう。一方、筋肉量は筋肉を動かさないと増えません。では、体を動かせない人はどうやって筋肉量を増やすのかということになるわ

けです。エクササイズビルは、それを飲むと運動したような反応を身体に与えてくれる薬を想定しており、これを使えば健康寿命をさらに延伸できるのではないかと考えている専門家もいます。

これと似通った研究開発として、老化細胞の除去などを標的とした抗老化治療法の開発があります。細胞は老化し分裂が止まると体外に排除されますが、一部の老化細胞は留まり元気に分裂している細胞と混在しています。老化細胞は炎症などを促進するのでこれを消去していくことによって元気な細胞だけを体内に増やしていくことが可能です。こういった治療法の開発も研究レベルとしてはかなり進んで来ています。

将来の創薬モダリティ候補の一つとして非常に注目されているのが、タンパク質分解誘導薬です。これは、細胞内に存在するタンパク質を分解するユビキチン-プロテアソームシステム系を利用

用して、標的タンパク質の分解を誘導します。これまでこの薬は、標的に結合することによって標的を阻害・分解していました。しかし、このタンパク質分解誘導薬は、それ自体が標的に結合するのではなく、生体内のタンパク質分解酵素を誘導して標的のタンパク質の分解を促す作用を持つ薬です。

今は二種類が知られており、低分子のネオ基質型タンパク質分解医薬品 (Molecular Glue 「分子的なおり」の意) は既に承認されています。これはサリドマイド誘導体です。サリドマイドというと、ある程度の年齢の方はよくおわかりのとおり、一九五〇～六〇年代初頭にかけて睡眠導入剤という形で使われた薬です。妊婦が服用した場合、手足などに障害を持った子どもが生まれるといった薬害がありました。が、最近になってサリドマイドはタンパク質の分解を誘導する作用があ

るということがわかってきました。この薬は多発性骨髄腫などの血液がんによく効くということで、日本では二〇一〇年にレプラミドという商品名で承認されています。分子量は二六八・三と非常に小さい医薬品です。

もう一つは、キメラ型タンパク質分解医薬品（PROTAC）です。これは、標的タンパク質に結合する分子とタンパク質分解酵素に結合する分子をリンカーでつないだキメラ化合物で、生体内のタンパク質分解酵素を引き寄せて標的タンパク質の分解を促すというものです。まだ臨床試験段階であり、薬事承認はされていませんが、がんの薬の候補として期待されています。

将来の創薬モダリティ候補の二つ目は、相分離創薬です。

細胞の中では、タンパク質や核酸などの生体高分子が液－液相分離を起こしています。例えばド

レッシングは、振ると油と水溶性の部分が混ざり合った状態になり、しばらくすると不均一、つまり二層に分かれます。近年、そういう細胞内の液－液相分離が生命現象の様々なプロセスにかかわっていることが報告されています。二〇一八年には、DNAからRNAへの遺伝情報の転写プロセスにも関与していることが報告されています。また、相分離の破綻・異常が、神経変性疾患などのこれまで治療法がなかった難治性疾患の原因になっている可能性も出てきています。つまり、相分離と疾患の分子機構が明らかになれば、そこを標的にした薬をつくることができるだろうということで、今は未知数ですけども、ずっと先の創薬の構想（モダリティ）になるかもしれません。

五、まとめ

新しい創薬モダリティとして既に十分顕在化しているのが抗体医薬、今まさに中心にいるのが核酸医薬、新しい創薬モダリティになりつつあるのが細胞医薬です。そして、将来、新しい創薬モダリティになる可能性があるのがタンパク質分解誘導薬、新しい創薬モダリティになるか現時点では未知数なのが相分離創薬です。

今後の創薬モダリティの変化の可能性としては、「低分子医薬の逆襲」があります。先ほどのサリドマイドの話もそうですが、標的にピンポイントで効果を示すことが可能な低分子医薬の機能が今、次々と明らかになりつつありますので、また低分子医薬が台頭するかもしれません。さらには、抗体医薬や低分子医薬などを組み合わせたよ

うな医薬品、つまり複合的な創薬モダリティも出てきそうということで、今後、モダリティの分類が困難になることも考えられます。

最後に、第一回科学技術予測調査では、「低分子化合物・ペプチド・抗体・核酸に次ぐ新規機能分子の医薬」の実現について、専門家は、二〇二九年に世界のどこかで技術的に実現し、日本では二〇三二年にそれを利用できるようになるのではないかと回答しています。

我々は今、創薬モダリティの世界の真ただ中にいて、これからもおもしろい創薬モダリティが見られそうだということで、本日のお話を終わりたいと思います。

ありがとうございます。(拍手)

○森本理事長 変化が大変激しい分野についてわかりやすく御説明いただきまして、ありがとうございます

ございました。

それでは、質問をいただきたいと思います。どなたかございませんでしょうか。リモートの方もぜひお願いします。

では、まず私から一点質問させていただきます。新しいメカニズムを使って新しい薬がどんどん開発されつつあるとすると、薬価がかなり高くなるのではないかと思います。難病であれば数が少ないからいいのかもしれませんが、例えばオプジーボで大分話題になりましたけれども、すごく高くて健康保険財政に大きな影響があるのではないかと、逆に、日本は薬価をケチるからいいかんという意見もあつたりします。経済的な面ではどういう回り方になると考えたらいいいのでしょうか。何かコメントがあればお願いします。

○伊藤 薬価の高さは非常に問題ではあります。が、皆さん御存じのとおり、薬価算定の計算式の

中にはイノベーションを評価する部分がかなり大きく入っています。革新的な新薬の場合はどうしてもそこにポイントが加算されますので、高い薬になります。

ただし、オプジーボに関しては、最初に薬事承認された際の薬価からどんどん下がってきています。それはやはり、オプジーボが患者数の多いがんの薬だからです。かつ、治療対象の疾患を増やしていったことで結果的に薬価が抑えられていきました。したがって、新しい創薬モダリティとしては、患者数が多く見込まれる方向に開発が移っていくのではないかと思います。ただ、薬の開発にはかなりのお金と時間がかかりますので、資金回収のためには薬価算定のイノベーションの加算の部分はいたし方ないようにも思っております。

○質問者A 今日、創薬の研究開発の最先端の動向について詳しくお話いただき、私どもは文

化系ですけれども、非常に興味深く聞かせていただきました。ありがとうございます。今日のお話からは少しずれるかもしれませんが、日本の創薬の研究開発の水準、あるいは、広く科学技術の水準という意味で伺いたいと思います。

二〇二〇年のCOVID-19のときには、アメリカ政府はオペレーション・ワープ・スピードということで、非常に膨大な投資、そして人的リソースも投入して研究開発を行い、想定よりも非常に短い期間でワクチンを開発しました。コロナが起きた二〇二〇年一月には、山中先生が「僥幸に僥幸を重ねても三年かかる」と言われましたが、実際には一年以内にでき、アメリカの底力を見せつけられた感じがします。

翻って我が日本を見ると、規模は違うものの、日本政府もそれなりに予算を投入し、我々が期待していたアンジェスや東大の医科学研究所などが

研究を頑張りました。医科学研究所は何回もテレビに登場して、やってます感を出していましたけれども、結果的に二つともできませんでした。医科学研究所は連携の中でつくってきた部分はありますが、最後は、第一三共が遅ればせながら開発したということがあります。

アメリカやドイツを初めとするヨーロッパと日本の差は何なのか。以前から言われている一般的な科学技術の水準の立ち遅れなのか、あるいは創薬の分野に特異な理由があるのか。そのあたりについてお考えをお聞かせいただければと思います。

○伊藤 二〇二一年ぐらいでしたか、まだ日本でワクチンができていない段階でしたけれども、我々は、今お名前が挙がったところも含め、COVID-19のワクチンを開発している方たちにインタビューしております。（参考「新型コロナウイルス

イルス感染症（COVID-19）における我が国のワクチン開発に関する課題と対策の抽出」文部科学省科学技術・学術政策研究所、調査資料－三〇八、二〇二一年六月発表、<https://doi.org/10.15108/rn308>）そのときに感じたのは、日本の創薬やワクチンの研究の水準に関しては全く遜色ないということです。では、何がうまくいかなかったのかといいますと、幾つかポイントがありました。

一つは、製薬企業がワクチン開発に本気で向かうためにはやはり資金が必要です。日本政府から資金を提供されたものの、企業は自社で専用の大きなタンクを用意しなければならないなど、それ以上にお金がかかる。また、製品ができた後の話ですけれども、定期ワクチンにするといったワクチン供給の計画が早期にはつきりしていれば、製薬企業としても非常にやりやすかった

のだが、という話を聞いています。

もう一つは、患者の数です。日本では、後になくなりましたが、最初のころは患者が少なかったため、ワクチンを開発しようと思っても十分な数のコロナ患者を確保することができませんでしたし、多くなったときには既にアメリカのワクチンが入ってきていたので、開発したワクチンの効果を得るための臨床試験の設定が非常に難しかったです。この二つが大きいと聞いております。

○質問者B 技術を開発するのは民間人、企業、研究所であろうと考えますが、その新技術を評価することは非常に難しいと思います。予測調査と評価との関係はどのようにお考えでしょうか。

○伊藤 確かに技術の評価は非常に難しいと思いますが、一つの評価軸は「実現・普及」で、予測調査の中に、科学技術として実現することと社会的に実現（普及）することという二つの軸を持つ

ております。社会的に実現するというのは、社会に普及し、人々が使えるようになるということです。これらの二つの評価軸で（予測調査自体の評価も）考えております。もちろん両方の軸ともに、その分野の専門家に聞く場合の評価軸ということになります。（参考「科学技術の中長期展望に対する評価―デルファイ調査で取り上げた科学技術の二〇年後―」文部科学省科学技術・学術政策研究所、調査資料―三三〇、二〇二三年八月発表、<https://doi.org/10.15108/rm330>）

○森本理事長 ほかに御質問ございませんでしょうか。時間も迫ってまいりましたので、本日の「資本市場を考える会」は以上とさせていただきますと思います。

伊藤様、大変ありがとうございました。（拍手）

（いとう ゆうこ・文部科学省科学技術・学術政策研究所 科学技術予測・政策基盤調査研究センター主任研究官／動向分析・予測研究グループ長）

（本稿は、令和六年一月二九日に開催した講演会での要旨を整理したものであり、文責は当研究所にある。）

伊 藤 裕 子 氏

御 略 歴

- 1992年 千葉大学大学院薬学研究科博士課程修了、博士（薬学）授与
1994年 通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 研究員
1997-2001年 通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 主任研究官
2000年 米国国立衛生研究所（NIH）がん研究所（NCI）Visiting Fellows
2001-2002年 ローレンスバークレー米国国立研究所（LBNL）生命科学部門 研究員
2002-2013年 文部科学省科学技術政策研究所 主任研究官
2008-2011年 文部科学省科学技術・学術政策局調査調整課専門官（併任出向）
2013-2015年 文部科学省科学技術・学術政策研究所（改組）主任研究官
2015-2018年 国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）課長級（出向）
2018年 文部科学省科学技術・学術政策研究所 主任研究官
2021年4月より 現職

最近の主な著書等

- ・伊藤裕子、分担執筆（2023）「第3章分野別応用編～産業利用に向けた研究開発動向第1節産業利用の現状及び応用先の拡大と障壁（99-108ページ）」『ゲノム編集技術～実験上のポイント／産業利用に向けた研究開発動向と安全性周知』株式会社情報機構
- ・伊藤裕子（2022）「疾病治療の新たな手段としてのデジタルセラピューティクス（DTx）の動向」『STI Horizon』（文部科学省科学技術・学術政策研究所）、第8巻第2号、32-37ページ
- ・伊藤裕子（2021）「第11回科学技術予測調査の概要および農林水産・食品分野の未来の科学技術の特徴」『JATAFF ジャーナル』（公益社団法人農林水産・食品産業技術振興協会）第9巻第8号、36-42ページ
- ・伊藤裕子、小野真沙美、重茂浩美、菱山豊、福島光博（2021）「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における我が国のワクチン開発に関する課題と対策の抽出」調査資料-308（文部科学省科学技術・学術政策研究所）
- ・伊藤裕子、小柴等（2020）「SDGsの達成に資すると考えられる将来の科学技術の試行的探索」DISCUSSION PAPER-184（文部科学省科学技術・学術政策研究所）