テーマ別調査・分析
CRDS-FY2024-RR-10

調査報告書

創薬モダリティの潮流と展望

RESEARCH REPORT

Drug Discovery and Development 2025 : Current Landscape and Future Directions in Therapeutic Modalities

CRDS 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy

国立研究開発法人科学技術振興機構

エグゼクティブサマリー

本調査報告書は、創薬モダリティ（＝医薬品の種類）の研究開発潮流と今後の展望について、国内外の動向を調査・分析した結果をまとめたものである。

第１章では、創薬モダリティに関連する定量的なデータを中心に整理した。1990年代以降、世界の医薬品市場は右肩上がりの成長を遂げており、今後も更なる成長が予想される。その背景には、低分子医薬や抗体医薬などの創薬モダリティの更なる市場規模拡大に加え、新しいタイプの創薬モダリティ（核酸医薬、*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療、mRNAワクチン）が次々と確立し、新たに市場を形成する見込みである点も大きい。それら新しいタイプの創薬モダリティは、20年～30年間に亘る基礎研究～臨床開発が漸く実を結び、2010年代後半より次々と上市され、1,000億円以上の売り上げとなる大型製品（ブロックバスター）も登場するに至ったものである。このように、医薬品市場は右肩上がりとも言える状況であるが、わが国は多くの問題を抱えており、その大きな動きに取り残されつつある。

第２章では、多様な創薬モダリティの１つ１つについて、国内外の研究開発潮流や、わが国において重要と考えられるトピックを整理した。従来型の創薬モダリティ（低分子医薬、タンパク/ペプチド医薬、抗体医薬）、新しいタイプの創薬モダリティ、現時点で市場形成には至っていないが今後期待される創薬モダリティ（細胞治療［再生医療］、微生物製剤治療［ウイルス製剤、細菌製剤］など）について、わが国においても重点的に研究開発を進める必要がある（図E-1）。創薬モダリティそのものの研究開発だけでなく、創薬関連技術の重要性も高い。本調査報告書では、時空間動態制御技術［DDS、次世代送達技術］、医薬品等の評価技術［MPS、大型動物など］（※）、AI/*in silico* 創薬技術、ゲノム創薬についても整理した。

第３章では、第２章で述べた創薬モダリティについて横断的な分析を試み、わが国で取り組むべき方向性を抽出した（図E-2）。創薬モダリティを横断的にみると、複数のモダリティで共通する先鋭化の方向性があり、かつ複数の創薬モダリティの融合化の方向性も見出された。これからの創薬モダリティは、先鋭化と融合の両方の視点が重要であり、わが国においてそれらを踏まえた研究開発の推進が重要である。長期的には創薬モダリティ間の競合や役割分担が進む可能性も予見され、創薬モダリティ全体を俯瞰した上での研究開発戦略の立案は重要性を増すと思われる。

第４章では、第３章で述べた重要な方向性のうち、「次世代送達技術」について、歴史的背景を整理しつつ現状を分析し、わが国で取り組むべき具体的な課題群を述べた。

付録では、創薬を進める上で必要不可欠な「生命科学/疾患研究」および「創薬基盤/エコシステム（とくに高品質な開発候補品の創製と医学研究の強化）」についても、重要と思われることを述べた。

（※）JST-CRDS調査報告書「医薬品評価技術の新展開」（2025年２月公開）
https://www.jst.go.jp/crds/report/by-report/index.html

治療 赤：巨大市場を形成
青：製品事例有り（市場未成熟）
予防 緑：基礎研究or臨床開発段階

大分類	中分類
①低分子医薬	低分子化合物（化学修飾、人工骨格構造など）
	天然化合物
	他のモダリティとのコンジュゲート（ADCなど）
	キメラ化合物、二重特異性化合物
②タンパク/ペプチド医薬	生理活性タンパク・ペプチド
	タンパク・ペプチドコンジュゲート
	融合タンパク・ペプチド
	人工構造ペプチド（人工アミノ酸, 特殊環状など）
	細胞膜透過型ペプチド
③核酸医薬	アンチセンス核酸
	siRNA
	核酸アプタマー
	核酸アジュバント
	miRNA／人工miRNA
	エピゲノム編集
	RNA編集
	tRNA
④抗体医薬	モノクローナル抗体
	抗体コンジュゲート（ADCなど）
	多重特異性抗体
	低分子抗体（Fab, scFv, VHHなど）
	免疫グロブリン製剤、抗体カクテル
	機能性抗体（病態特異的結合など）
⑤mRNA医薬（感染症以外）	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど）
	人工構造mRNA（自己増幅型、環状など）
	人工構造DNA
⑥*in vivo* 遺伝子治療	ウイルスベクター（AAV）
	ウイルスベクター（AAV以外）
	非ウイルスベクター（VLP, LNP, pDNAなど）
	ゲノム編集（CRISPRなど、KO,KI,修復など）
	in vivo CAR-T（*ex vivo*→*in vivo*への転換）

大分類	中分類
⑦*ex vivo* 遺伝子治療	造血幹細胞
	免疫細胞（CAR-T）
	免疫細胞（TCR-T）
	免疫細胞（NK, NKT, Treg, マクロファージなど）
	組織幹細胞（神経細胞など）
	iPS由来細胞（iPS CAR-Tなど）
	ゲノム編集（CRISPRなど、KO,KI,修復など）
	人工合成細胞
⑧細胞治療［再生医療］	造血幹細胞（骨髄移植など）
	培養組織シート（皮膚など）
	組織幹細胞/体細胞（軟骨など）
	間葉系幹細胞
	免疫細胞（T細胞, NK細胞, 腫瘍浸潤細胞など）
	ES/iPS由来細胞（膵細胞, 神経細胞など）
	iPS由来培養立体像機
	異種移植/胚盤胞置換法（ブタなど）
⑨ウイルス製剤治療	腫瘍溶解ウイルス（ヘルペス,ワクシニアなど）
	バクテリオファージ（天然or組換え）
⑩細菌製剤治療	マイクロバイオーム（FMT, 細菌カクテルなど）
	遺伝子改変細菌
⑪その他	α線/β線核種（他のモダリティとの複合化）
	ミトコンドリア移植
	ホウ素薬剤（BNCT）
	EV/エクソソーム（天然, 人工）
⑫ワクチン（mRNA以外）	病原体（弱毒化, 不活化）
	病原体由来分子（コンジュゲート,組換え,VLP,トキソイド,ポリサッカライド、サブユニット）
	アデノウイルスベクターワクチン
⑬mRNAワクチン（感染症）	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど）
	人工構造mRNA（自己増幅型、環状など）
	人工構造DNA

図 E-1　　本調査報告書における創薬モダリティの分類（詳細版）

	主な方向性	概要
創薬モダリティ技術	A）多様な分子間／細胞間相互作用の予測と制御	①天然：分子間相互作用の制御 [PPI、タンパク-核酸、分子複合体、細胞内] ②人工：多重特異的制御 [標的分子分解(PROTAC等)、T細胞engager等]
	B）セントラルドグマの精密制御 [DNA, RNAなど]	①宿主ゲノム改変：*in vivo*ゲノム編集治療 [CRISPR等] ②非改変：核酸医薬、転写翻訳制御 [エピゲノム編集、RNA編集、tRNA]
	C）治療用分子／細胞の生体内現地生産	①分子生産：mRNA医薬、*in vivo*遺伝子治療、プロドラッグ ②細胞生産：*in vivo* CAR-T、*in vivo*遺伝子治療治療 [ゲノム編集等]
	D）living therapeutics [細胞／微生物製剤]	①細胞：*ex vivo*遺伝子治療 [CAR-T等]、幹細胞等移植治療 [膵島等] ②組織／臓器：異種移植治療、中長期的基礎研究[iPS由来立体臓器構築] ③微生物：ファージ治療、治療用ウイルス、細菌製剤治療
	E）次世代送達技術 [時空間動態の精緻な制御]	①創薬モダリティ改良：モダリティ骨格、標的特異的リガンド ②創薬モダリティ搭載：ナノ粒子 [免疫調節等]、投与デバイス
基礎医学～創薬基盤	F）治療標的の同定 [biology研究とAI含む先端技術]	①疾患の理解：発症/重症化メカニズム解明 [免疫,代謝,神経, ゲノム等] ②標的分子構造：標的分子構造の同定 [分子間相互作用の動的構造等] ③標的分子群：分子ネットワーク制御標的群の同定 [合成致死等]
	G）医薬品評価 [MPS、大型動物など]	①*in vitro*：MPS洗練 [organ-on-a-chip, オルガノイド, 疾患iPS等] ②*in vivo*：非ヒト霊長類の確保、ヒト化動物の開発 ③*in silico*：免疫デジタルツイン、創薬評価デジタルツイン
	H）GMP製造基盤	①人材：バイオ製造人材の確保・育成 ②体制：治験薬製造体制の構築、CDMO強化

図 E-2　　わが国で重要と思われる研究開発の方向性

（創薬モダリティの横断的な観点から整理したもの。各モダリティに固有のトピックや重要と思われる方向性は2章参照。）

目次

1 ｜ 創薬モダリティの概観 …… 1

1.1 創薬モダリティの分類 …… 1

1.2 世界の医薬品市場の推移（創薬モダリティ別） …… 3

1.3 世界の医薬品市場の推移（疾患別） …… 6

1.4 わが国における創薬および社会実装の問題点 …… 9

コラム① 創薬モダリティの高額化と医療システムの持続性確保へ …… 11

2 ｜ 主な創薬モダリティ技術、および創薬基盤技術のトピック …… 12

2.1 創薬モダリティ技術 …… 12

2.1.1 低分子医薬 …… 12

1）低分子化合物の新たなコンセプト …… 13

①標的分子等分解誘導化合物 / ②共有結合性阻害型化合物（コバレントドラッグ）/
③核酸標的型化合物 / ④低分子化合物ー薬剤複合体（SMDC）/
⑤その他（新たな化合物コンセプト、新たな化合物骨格の開拓）

2）新たな分子制御部位の開拓 …… 14

①タンパクータンパク間相互作用（PPI）/ ②アロステリック部位 /
③フォールディング中間体

3）低分子化合物の探索基盤 …… 15

① DNA encoded library/ ② “Target 2035”

4）低分子化合物と他のモダリティの複合化 …… 15

2.1.2 タンパク / ペプチド医薬 …… 15

1）新たな分子制御部位の開拓と創薬 …… 15

①細胞内外の PPI 標的創薬

2）新たなペプチド構造の開拓 …… 16

①人工構造ペプチド

3）ペプチドと他のモダリティの複合化 …… 16

2.1.3 抗体医薬 …… 16

1）新たな抗体医薬の骨格 …… 16

①多重特異性抗体 / ②その他（小型抗体、機能性抗体、完全ヒト抗体）

2）抗体医薬を用いた新たな治療コンセプト …… 17

①免疫細胞 engager/ ②標的分子等分解誘導抗体

3）AI/ *in silico* を活用した抗体探索・設計・改良 …… 17

4）抗体と他のモダリティの複合化 …… 17

①抗体×低分子化合物（ADC）/
②抗体×［α線 / β線核種、ペプチド、核酸、細胞など］

2.1.4 核酸医薬 …… 18

1）核酸化学の進展 …… 18

①人工核酸技術（化学修飾、新規骨格）/ ②核酸合成・製造技術

2）核酸医薬の上市…… 19
①主な核酸医薬製品（送達タイプ別）/ ②国産の核酸医薬製品 /
③希少疾患以外を対象とした臨床開発
3）核酸医薬の新たな治療コンセプト …… 19
①エクソンスキップ・エクソンインクルージョン /
② RNA 編集治療 / ③エピゲノム編集治療 /
④その他（tRNA 治療、遺伝子発現調節、他のモダリティとの複合化など）
4）N-of-1　～究極の個別化医療～…… 20
2.1.5 *ex vivo* 遺伝子治療…… 20
1）*ex vivo* 遺伝子治療の上市 …… 21
①国内外で上市された CAR-T 製品 / ②国内外で上市された造血幹細胞ベースの製品
2）*ex vivo* 遺伝子治療の基盤技術開発…… 21
3）CAR-T の更なる改良、新展開へ …… 21
①血液がん以外を対象とした CAR-T の臨床試験 /
②免疫細胞ベースの *ex vivo* 遺伝子治療の臨床試験（CAR-T 以外）/
③非改変免疫細胞の移植治療
4）*ex vivo* 遺伝子治療におけるゲノム編集技術の実装へ …… 22
5）CAR-T の *in vivo* 遺伝子治療化に向けた動向…… 22
① *in vivo* CAR-T 開発動向 / ②わが国の規制当局における動向
6）GMP 製造基盤の構築へ（自家）…… 23
2.1.6 *in vivo* 遺伝子治療…… 23
1）*in vivo* 遺伝子治療の上市…… 23
①国内外で上市された製品 / ②わが国で開発された *in vivo* 遺伝子治療
2）*in vivo* 遺伝子治療の基盤技術開発…… 24
3）*in vivo* ゲノム編集治療…… 24
4）GMP 製造基盤の整備…… 24
2.1.7 mRNA ワクチン /mRNA 医薬…… 24
1）COVID-19 に対する mRNA ワクチンの登場…… 25
①将来のパンデミック対策としての mRNA ワクチン /
②国産の mRNA ワクチン登場
2）mRNA 技術の改良 …… 25
3）COVID-19 以外の疾患への展開（mRNA ワクチン /mRNA 医薬)…… 25
①感染症予防ワクチン / ②がん治療用ワクチン / ③疾患治療（mRNA 医薬）
2.1.8 細胞治療［再生医療］…… 26
1）細胞治療［再生医療］の上市 …… 26
①国内外で上市された製品 /
②日本独自の審査承認制度「再生医療等製品における“条件及び期限付き承認”」/
③今後の展望と基礎研究の重要性
2）研究・技術開発トピック …… 27
①異種移植治療 / ②膵島移植治療
3）細胞治療［再生医療］の基盤技術の多方面への展開 …… 27

2.1.9 微生物製剤治療［ウイルス製剤、細菌製剤］…… 28
1）腫瘍溶解ウイルス治療…… 28
①国内外で上市された製品 / ②様々なウイルスをベースとした臨床試験 /
③研究開発の方向性など
2）ファージ治療…… 29
①臨床試験事例 / ②研究開発の方向性など /
③マイクロバイオーム精密制御ツールとしてのファージ開発 /
④ヒト医療用途以外へのファージ利活用の方向性
3）マイクロバイオーム治療…… 30
4）組換え細菌治療…… 30
2.2 創薬基盤技術…… 30
2.2.1 時空間動態制御技術［DDS、次世代送達技術］（詳細は第 4 章参照）…… 30
2.2.2 医薬品等の評価技術［MPS、大型動物など］…… 31
1）生体模倣システム…… 31
2）MPS へのニーズの高まり…… 31
① FDA 近代化法 2.0/ ②カニクイザルの価格高騰
3）国内外の国家プロジェクトの動向 …… 31
2.2.3 AI/*in silico* 創薬技術…… 31
1）創薬を含む、ライフサイエンスおよび医療全般における AI の浸透…… 32
2）AI 創薬スタートアップの動向…… 32
① AI 創薬スタートアップの登場 / ② IPO/M&A などの状況
3）AI を活用した創薬の方向性…… 32
①多様な創薬モダリティの開拓 / ② AI ×ロボット創薬
4）産官学連携の AI 創薬関連プロジェクト…… 33
2.2.4 ゲノム創薬…… 33
1）ゲノム創薬の現時点でのインパクト…… 33
①定量的な分析（臨床試験成功率、FDA 承認数）
2）ゲノム創薬の成功事例など …… 34
①ゲノム創薬の成功事例 / ②ゲノム創薬の主な臨床開発事例
3）ゲノム創薬の今後の展望…… 34
①多様な創薬モダリティを駆使したゲノム創薬へ（特に核酸系のモダリティ）/
②大規模コホート / バイオバンク基盤と健康・医療データ基盤を活用した
ゲノム創薬へ / ③産業界による大規模コホート / バイオバンク基盤の強化へ /
④ゲノム創薬におけるエコシステムの状況 / ⑤基礎研究の重要性（ゲノム創薬）
3 ｜ 創薬モダリティの潮流と展望…… 36
3.1 わが国の創薬における重要課題群…… 36
3.2 創薬モダリティ技術の俯瞰的分析…… 37
3.2.1 創薬モダリティ技術の先鋭化…… 37

3.2.2 創薬モダリティ技術の融合 …… 39
コラム② 創薬モダリティの競合・住み分け …… 41
3.3 わが国で重要と思われる研究開発の方向性（創薬モダリティ横断的な研究テーマ） …… 42
A）多様な分子間 / 細胞間相互作用の予測と制御［多重特異的制御など］ …… 42
B）セントラルドグマの精密制御［DNA/RNA など］ …… 42
C）治療用分子 / 細胞の生体内現地生産 …… 43
D）living therapeutics［細胞 / 微生物製剤］ …… 43
E）次世代送達技術［時空間動態の精緻な制御］ …… 43
F）治療標的の同定［biology 研究と AI 含む先端技術］ …… 44
G）医薬品評価［MPS、大型動物など］ …… 44
H）GMP 製造基盤 …… 44

4 ｜ わが国で重要と考えられる研究開発の方向性「次世代送達技術（主に核酸系モダリティ：核酸医薬、mRNA）」 …… 45

4.1 歴史的潮流 …… 45
4.2 次世代送達技術の概観 …… 47
4.2.1 【俯瞰図】次世代送達技術 …… 47
4.2.2 国内外の研究開発動向 …… 48
4.3 核酸系モダリティの次世代送達技術 …… 51
4.3.1 核酸系モダリティにおける次世代送達技術の方向性 …… 51
4.3.2 “ナノ粒子”、“標的特異的リガンド”の市場動向 …… 51
4.3.3 “標的特異的リガンド”の研究開発動向 …… 52
4.3.4 わが国の強みと弱み …… 54
4.4 わが国で重要と考えられる研究開発テーマ …… 55
コラム③ 核酸系以外の創薬モダリティにおける時空間動態制御技術 …… 57

付録 1 治療標的の開拓に向けた生命科学 / 疾患研究の重要性 …… 59

A1-1 創薬モダリティの多様化の先にあるものは？ …… 59
A1-2 生命科学 / 疾患研究で重要と思われるテーマ …… 60
A1-3 重要テーマ案「進化医学」 …… 60

付録 2 わが国における創薬基盤 / エコシステム構築の重要性 ～高品質な開発候補品の創製、医学研究の強化～ …… 63

A2-1 多様な創薬モダリティと、創薬基盤の成熟度 …… 63

A2-2 創薬基盤 / エコシステムの問題点 …… 64
A2-3 橋渡し / スタートアップ環境の整備 …… 64
A2-4 基礎医学～臨床医学研究体制の強化 …… 65

1 ｜ 創薬モダリティの概観

1.1 創薬モダリティの分類

世界の医薬品の市場規模[1]は、過去30年で5倍以上に急成長［1992年：約1,400億＄→2022年：約1.1兆＄］し、これからも更なる成長［2028年：1.7兆＄］が見込まれる（図1-1）。世界各国で、医薬品市場の獲得を目指して巨額の研究開発投資がなされ、アカデミア/スタートアップ/企業（製薬、ヘルスケアなど）が激しい研究開発競争を繰り広げている。

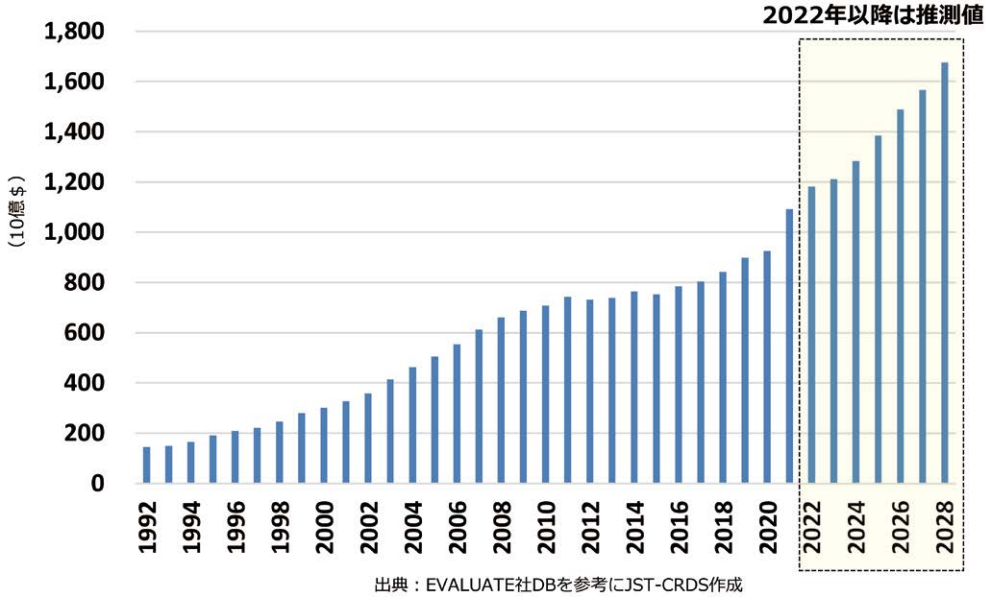


図1-1　　医薬品の市場規模推移（1992年～2028年）

医薬品市場は右肩上がりの成長を遂げているが、わが国の医薬品の貿易赤字は、直近10年間で急激に拡大し、2022年には4.6兆円となった（図1-2）。直近1～2年においては、新型コロナのmRNAワクチンの輸入という特殊事情が大きいとも思われるが、新型コロナ以前より貿易赤字の拡大傾向は始まっていた。赤字拡大の背景には国内企業による海外拠点での製造と海外出荷、あるいは逆輸入といった要素もあるが、抗体医薬を含む多様な創薬モダリティへと創薬領域が拡大したにもかかわらず、日本の製薬企業の多くがその潮流に乗ることができず、欧米の後塵を拝した点が非常に大きいと思われる。わが国における創薬力の強化は喫緊の課題である。

1　本調査報告書では、医薬品の市場規模として、処方箋薬の売上を指す。

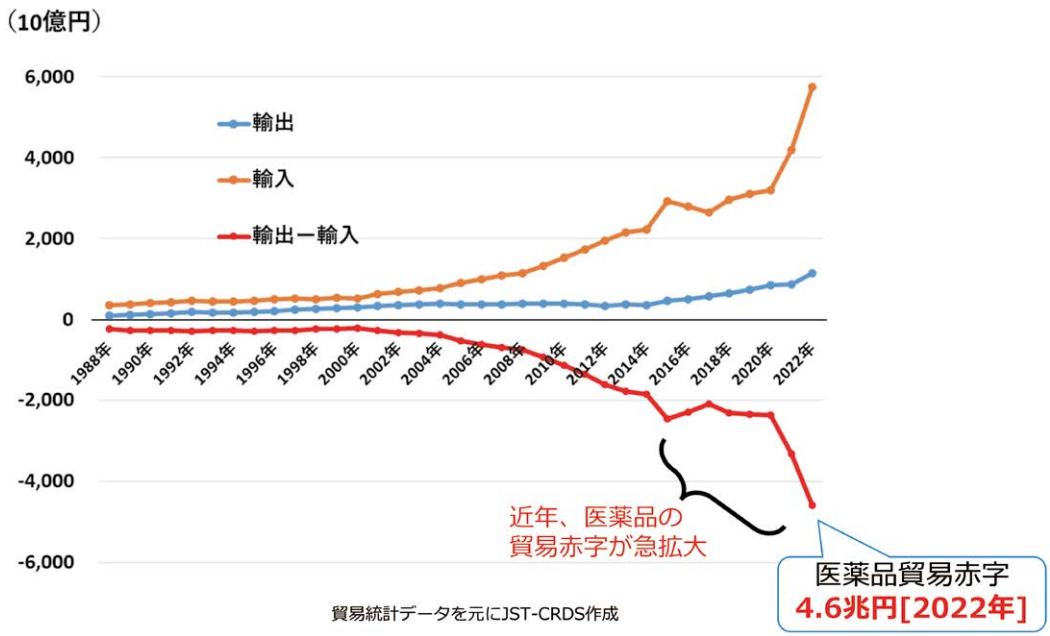


図1-2　　医薬品の輸出入推移（1988年～2022年）

これからは、多様な創薬モダリティによる市場形成、市場規模拡大が加速すると見込まれる。技術的な成熟度や問題点は創薬モダリティの種類によって様々であり、取り組むべき重要テーマを検討する上では、多様化する創薬モダリティの動向を1つ1つ調査・分析する必要がある。

本調査報告書では、既に巨大市場を形成している創薬モダリティ（低分子医薬、タンパク/ペプチド医薬、抗体医薬、ワクチン）、近年ブロックバスターが登場しこれから急速に市場規模が拡大すると思われる創薬モダリティ（核酸医薬、*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療、mRNAワクチン）、現時点では萌芽的な研究段階あるいはブロックバスターの登場には至っていないが今後の進展が期待される創薬モダリティ（細胞治療［再生医療］、微生物製剤治療［ウイルス製剤、細菌製剤］、mRNA医薬）、これら13種類に分類した創薬モダリティについて調査・分析を実施した。各創薬モダリティの形状や治療アプローチなどを端的に整理したものを図1-3に示す。

	創薬モダリティ	概要
治療	①低分子医薬	低分子化合物[中分子化合物含む]を投与し、治療を目指す
	②タンパク/ペプチド医薬	タンパクやペプチドを投与し、治療を目指す
	③核酸医薬	人工的に合成した核酸を投与し、遺伝子発現を介さず治療を目指す
	④mRNA医薬	mRNAを投与し、遺伝子発現を介し治療を目指す
	⑤抗体医薬	抗体を投与し、治療を目指す
	⑥*in vivo*遺伝子治療	治療用の遺伝子を投与し、遺伝子発現を介し治療を目指す [ゲノム編集で標的細胞のゲノム改変を伴うものも含む]
	⑦*ex vivo*遺伝子治療	生体外で作製した遺伝子改変細胞を投与し、治療を目指す
	⑧細胞治療[再生医療]【※1】	生体外で培養した細胞／組織／臓器などを移植し、治療を目指す
	⑨ウイルス製剤治療	治療用のウイルスやファージなど（遺伝し改変したものを含む）を投与し、治療を目指す
	⑩細菌製剤治療	治療用の細菌（遺伝し改変したものを含む）を投与し、治療を目指す
	⑪その他分子等治療	α線/β線核種、ホウ素薬剤（BNCT）、EVなどを投与し、治療を目指す
予防	⑫ワクチン（mRNA以外）【※2】	抗原（病原体や関連分子など、アジュバントも）を投与し特異的免疫応答を誘導し、予防を目指す
	⑬mRNAワクチン	mRNAを投与し、遺伝子発現を介し予防を目指す

【※1】iPS細胞作成時に遺伝子改変のみ施すものは⑧に分類、その他の遺伝子改変を施すものは⑦に分類
【※2】本調査ではワクチンをモダリティの1つとする

図1-3　　本調査報告書における創薬モダリティの分類

図1-3で示した13種類の創薬モダリティをさらに詳細に分類したものを図1-4に示す。図中に赤字で示すものが一定以上の規模の世界市場を形成済みのもの、青字で示すものが上市事例はあるものの世界市場規模は小さいもの、緑字で示すものが現時点で研究開発段階のものである。例えば、低分子医薬は既に巨大な市場を形成し、今後も更なる成長が期待されている。その原動力として、従来型の低分子化合物/天然化合物の市場はこれからも成長が見込まれるが、新たな低分子医薬のカテゴリ（キメラ化合物など）の研究開発も着実に進んでおり、新たに市場を形成する可能性がある。図1-4で示した詳細な分類について、技術の成熟段階、臨床シーズの層の厚さなどの状況はそれぞれ異なっており、それらを踏まえた研究開発の推進が重要である。

治療 赤：巨大市場を形成
青：製品事例有り（市場未成熟）
予防 緑：基礎研究or臨床開発段階

大分類	中分類
①低分子医薬	低分子化合物（化学修飾、人工骨格構造など）
	天然化合物
	他のモダリティとのコンジュゲート（ADCなど）
	キメラ化合物、二重特異性化合物
②タンパク/ペプチド医薬	生理活性タンパク・ペプチド
	タンパク・ペプチドコンジュゲート
	融合タンパク・ペプチド
	人工構造ペプチド（人工アミノ酸, 特殊環状など）
	細胞膜透過型ペプチド
③核酸医薬	アンチセンス核酸
	siRNA
	核酸アプタマー
	核酸アジュバント
	miRNA／人工miRNA
	エピゲノム編集
	RNA編集
	tRNA
④抗体医薬	モノクローナル抗体
	抗体コンジュゲート（ADCなど）
	多重特異性抗体
	低分子抗体（Fab, scFv, VHHなど）
	免疫グロブリン製剤、抗体カクテル
	機能性抗体（病態特異的結合など）
⑤mRNA医薬（感染症以外）	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど）
	人工構造mRNA（自己増幅型、環状など）
	人工構造DNA
⑥*in vivo* 遺伝子治療	ウイルスベクター（AAV）
	ウイルスベクター（AAV以外）
	非ウイルスベクター（VLP, LNP, pDNAなど）
	ゲノム編集（CRISPRなど、KO,KI,修復など）
	in vivo CAR-T（*ex vivo*→*in vivo*への転換）

大分類	中分類
⑦*ex vivo* 遺伝子治療	造血幹細胞
	免疫細胞（CAR-T）
	免疫細胞（TCR-T）
	免疫細胞（NK, NKT, Treg, マクロファージなど）
	組織幹細胞（神経細胞など）
	iPS由来細胞（iPS CAR-Tなど）
	ゲノム編集（CRISPRなど、KO,KI,修復など）
	人工合成細胞
⑧細胞治療［再生医療］	造血幹細胞（骨髄移植など）
	培養組織シート（皮膚など）
	組織幹細胞/体細胞（軟骨など）
	間葉系幹細胞
	免疫細胞（T細胞, NK細胞, 腫瘍浸潤細胞など）
	ES/iPS由来細胞（膵細胞, 神経細胞など）
	iPS由来培養立体像機
	異種移植/胚盤胞置換法（ブタなど）
⑨ウイルス製剤治療	腫瘍溶解ウイルス（ヘルペス,ワクシニアなど）
⑩細菌製剤治療	バクテリオファージ（天然or組換え）
	マイクロバイオーム（FMT, 細菌カクテルなど）
	遺伝子改変細菌
⑪その他	α線/β線核種（他のモダリティとの複合化）
	ミトコンドリア移植
	ホウ素薬剤（BNCT）
	EV/エクソソーム（天然, 人工）
⑫ワクチン（mRNA以外）	病原体（弱毒化, 不活化）
	病原体由来分子（コンジュゲート,組換え,VLP,トキソイド,ポリサッカライド、サブユニット）
	アデノウイルスベクターワクチン
⑬mRNAワクチン（感染症）	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど）
	人工構造mRNA（自己増幅型、環状など）
	人工構造DNA

図1-4　本調査報告書における創薬モダリティの分類（詳細版）

（図E-1再掲）

1.2 世界の医薬品市場の推移（創薬モダリティ別）

図1-3で示した13種類の創薬モダリティの世界市場の推移を図1-4に示す。低分子医薬は1980年代より急速に成長し、2028年には約7,000億$の市場となる見込みである。これからは創薬モダリティの多様化が加速するが、市場規模の観点では低分子医薬が最も大きな存在感を示し続けると見込まれる。抗体医薬は、2000年代に入り製品が次々と登場し、2010年代に市場規模を急成長させ、タンパク/ペプチド医薬を超えて2番目に大きな市場を形成している。現在もブロックバスター化が期待される製品や臨床開発段階のシーズが数多く存在し、2028年には約1,500億$の市場となる見込みである。 mRNAワクチンは、新型コロナに対する予防ワクチンとして世界的に注目を集め、超大型製品が登場し500億$を越える市場を突如形成した。現在、新型コロナ以外の感染症やがんなどにおけるmRNAワクチンの臨床開発が複数進められているが、2028年にどの程度の市場規模となるかは未知数である。核酸医薬、*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治

療は、2010年代に次々と上市されブロックバスターも生まれた。2021年と2028年の市場規模は、核酸医薬は約30億$から約230億$へ、*in vivo*遺伝子治療は約15億$から約260億$へ、*ex vivo*遺伝子治療は約17億$から約360億$へとそれぞれ急拡大する見込みである。タンパク/ペプチド医薬やワクチン（mRNAワクチン以外）の市場規模の拡大は緩やかであるが、低分子医薬、抗体医薬に次ぐ市場規模となる見込みである。細胞治療［再生医療］は、2000年代より製品数は徐々に増えているもののブロックバスターは無く、市場規模は2021年時点で約6億$にとどまるが、現在進められている数多くの臨床試験の結果次第で、大きな市場形成に至る可能性がある。

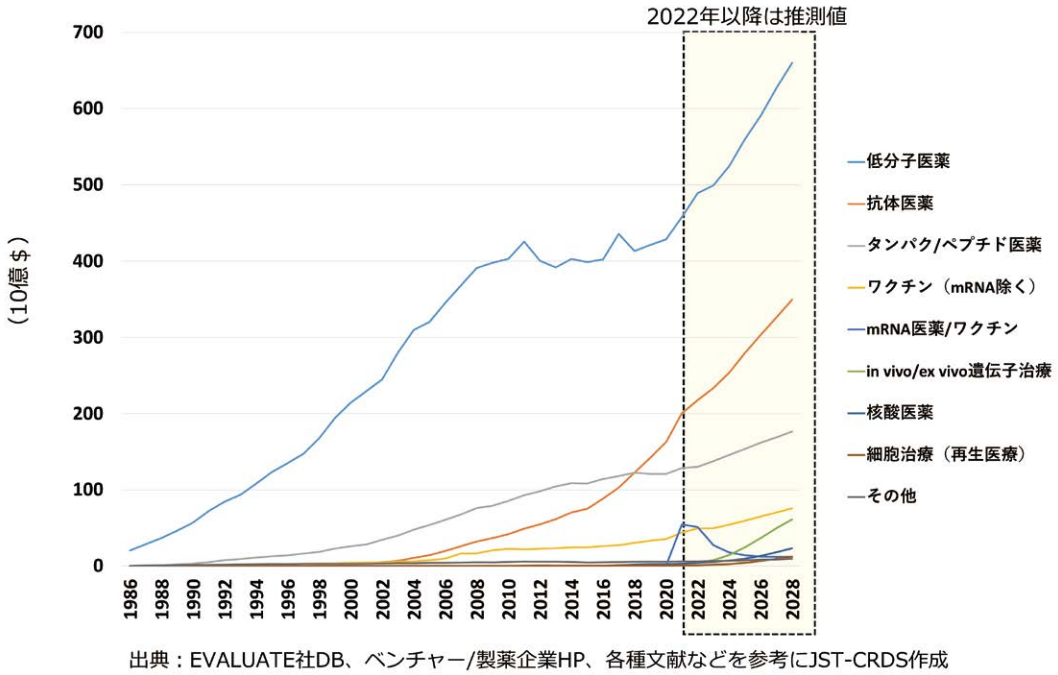
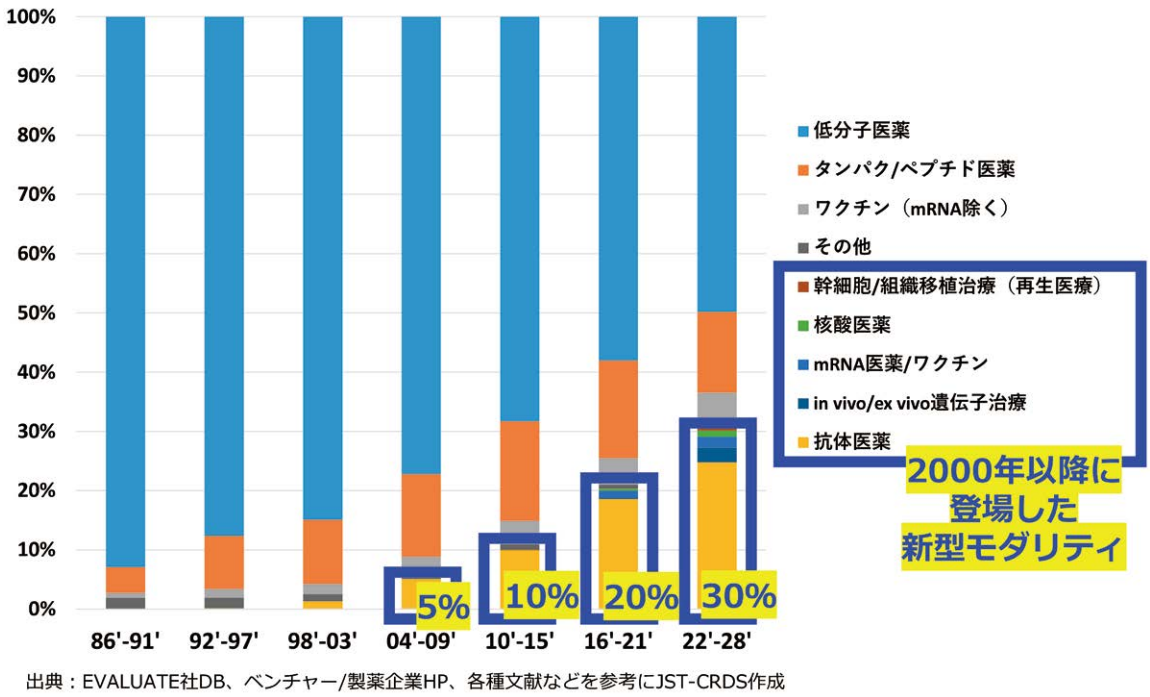


図1-5　　創薬モダリティの市場規模（1986年～2028年）

医薬品市場における各創薬モダリティのシェア推移を図1-6に示す。かつては低分子医薬が90%以上のシェアを占めていた。その後、タンパク/ペプチド医薬が徐々にシェアを伸ばし、2000年代に入ると抗体医薬がシェアを急拡大させ、2022年～2028年には低分子医薬が約50%、抗体医薬が約25%、タンパク/ペプチド医薬が約15%のシェアを占めると見込まれる。

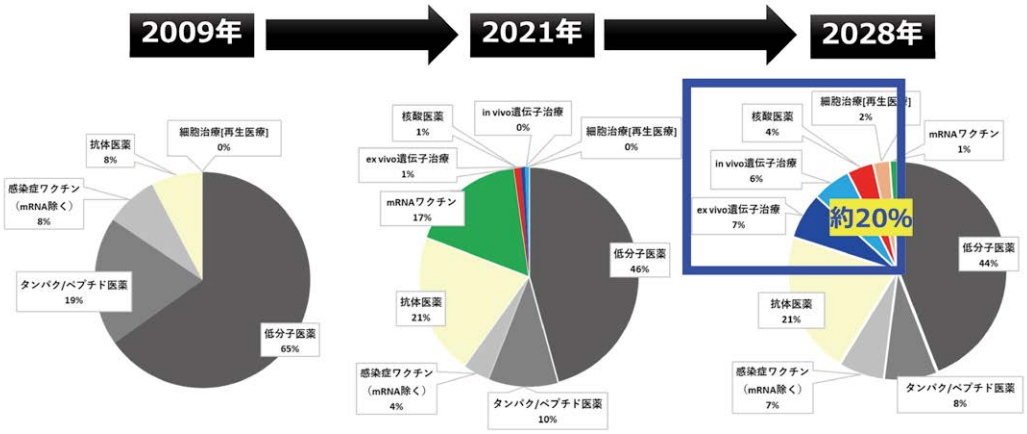
例えば抗体医薬のHumira®など、10年以上にわたって数千億円～数兆円規模の巨大市場を形成し続ける製品が複数存在する。一方、それらは徐々に特許切れし、新たな医薬品（あるいは後発品）が市場を席捲すると思われる。上市後5年以内の、登場して間もない製品が形成した市場規模を分析した結果を図1-7に示す。2004年～2009年に上市された医薬品が2009年に形成した市場のシェアを見ると、低分子医薬が64%、抗体医薬が7%であった。2016年～2021年に上市された医薬品が2021年に形成した市場のシェアは低分子医薬が46%、抗体医薬が21%となっており、抗体医薬の存在感が大きくなっている。mRNAワクチンが17%となっているが、新型コロナに対するmRNAワクチンの上市によるものである。2022年～2028年に上市された医薬品が2028年に形成すると見込まれる市場のシェアは、最も大きいのが低分子医薬の44%、次いで抗体医薬が21%であるが、*ex vivo*遺伝子治療が7%、*in vivo*遺伝子治療が6%、核酸医薬が4%、細胞治療［再生医療］が2%、mRNAワクチンが1%と、新しいタイプの創薬モダリティが徐々に市場を形成する見込みである。これら新しいタイプの創薬モダリティは、アイデアの原型は20年以上前より見受けられたが、

長年にわたる地道な基礎研究と臨床開発が続けられた結果、2010年代後半より次々と上市され、ブロックバスターの登場に至ったものである。



出典：EVALUATE社DB、ベンチャー/製薬企業HP、各種文献などを参考にJST-CRDS作成

図1-6　　創薬モダリティの市場規模（1986年～2028年）



出典：EVALUATE社DB、ベンチャー/製薬企業HP、各種文献などを参考にJST-CRDS作成

図1-7　　上市5年以内の医薬品市場シェア（2009年時点、2021年時点、2028年時点）

1.3 世界の医薬品市場の推移（疾患別）

ここまでは、創薬モダリティに着目した医薬品市場の推移を紹介してきたが、本項では疾患に着目した医薬品市場の推移を示す。本調査報告書では、図1-8に示す18の疾患大分類と128の疾患中分類を設定した。これら分類は、一定以上の市場が存在、あるいは市場形成には至っていないが臨床開発が盛んな疾患をピックアップして設定したものである。従って、図1-8で挙げた疾患群以外にも、基礎医学研究を進めるべき疾患は数多く存在する。

なお、市場規模の大小と疾患の重要性は必ずしも一致しない。患者ニーズ・医療ニーズが高い疾患であっても、十分な治療効果を示す医薬品が存在しなければ、市場形成に至らないことも多い。本項で述べた疾患別の医薬品市場の推移はあくまで参考情報の１つであり、今後取り組むべき疾患を検討する場合は多面的な分析が必要である。

大分類	中分類
1．がん	1-1 血液がん
	1-2 固形がん（乳）
	1-3 固形がん（大腸）
	1-4 固形がん（肺）
	1-5 固形がん（胃／食道）
	1-6 固形がん（脳神経）
	1-7 固形がん（皮膚）
	1-8 固形がん（前立腺）
	1-9 固形がん（卵巣）
	1-10 固形がん（子宮／子宮頸）
	1-11 固形がん（子宮頸：予防ワクチン）
	1-12 固形がん（頭頸部）
	1-13 固形がん（肝臓／胆道）
	1-14 固形がん（膵臓）
	1-15 固形がん（甲状腺）
	1-16 固形がん（腎臓）
	1-17 固形がん（膀胱）
	1-18 その他固形がん（※１）
	1-19 がん関連（副作用ほか）
2．循環器	2-1 脳卒中
	2-2 虚血性心疾患
	2-3 肺高血圧症
	2-4 高血圧
	2-5 不整脈
	2-6 循環器疾患（低血圧、血管障害ほか）
3．糖尿病	3-1 1型糖尿病
	3-2 2型糖尿病
	3-3 糖尿病合併症
4．代謝（糖尿病以外）・内分泌	4-1 ホルモン分泌異常（成長ホルモン異常）
	4-2 ホルモン分泌異常（甲状腺ホルモン異常）
	4-3 ホルモン分泌異常（その他）
	4-4 肥満
	4-5 アミロイドーシス
	4-6 ライソゾーム病
	4-7 代謝障害（※２）
	4-8 AAT欠損症
	4-9 痛風
	4-10 脂質異常症
5．消化器	5-1 炎症性腸疾患
	5-2 胃潰瘍・胃炎・胃食道逆流症など
	5-3 肝胆膵疾患（NASH、肝障害、膵外分泌不全ほか）
	5-4 便秘・下痢
	5-5 その他消化器疾患

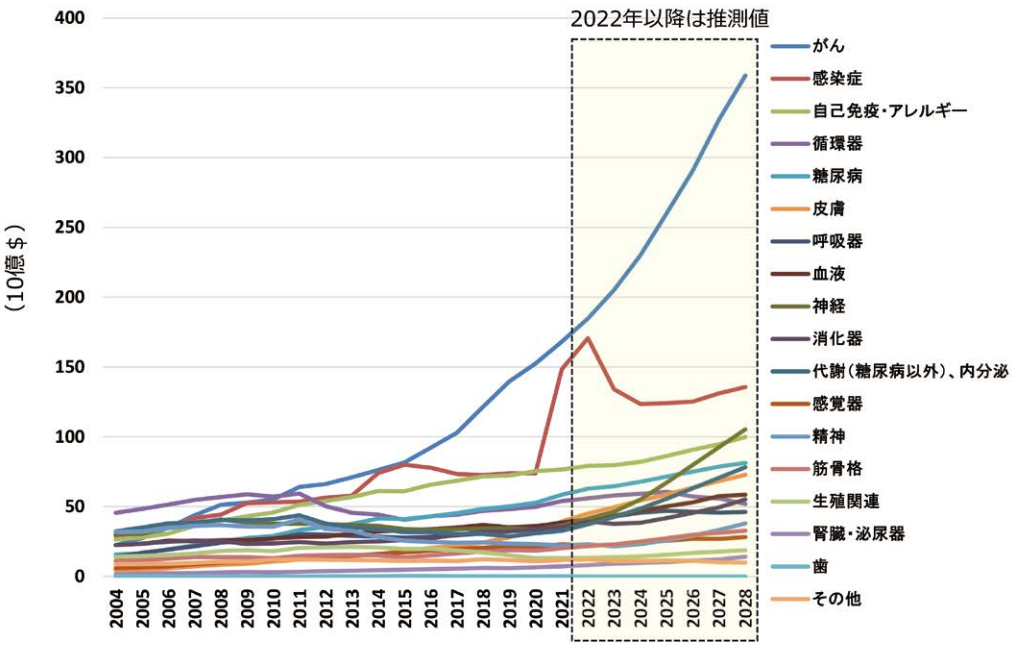
大分類	中分類
6．血液	6-1 輸血
	6-2 血液凝固異常（血友病A/B）
	6-3 血液凝固異常（血小板減少ほか）
	6-4 血栓症
	6-5 血球関連疾患（貧血）
	6-6 血球関連疾患（好中球減少症）
	6-7 血球関連疾患
	6-8 サラセミア、鎌状赤血球
7．自己免疫・アレルギー	7-1 関節リウマチ
	7-2 乾癬性関節炎
	7-3 自己免疫疾患（SLE、強皮症ほか）
	7-4 免疫グロブリン欠損症
	7-5 免疫不全
	7-6 多発性硬化症
	7-7 アレルギー（鼻炎、花粉症、アナフィラキシー）
	7-8 移植治療（骨髄・臓器移植、GVHDなど）
8．筋骨格	8-1 強直性脊椎炎
	8-2 筋疾患（筋ジストロフィー、痙縮、虚弱ほか）
	8-3 変形関節症
	8-4 その他関節炎
	8-5 骨粗鬆症
	8-6 その他骨疾患（低ホスファターゼ症ほか）
	8-7 筋疾患（筋ジストロフィー、痙縮、虚弱ほか）
9．神経	9-1 認知症（アルツハイマー病、認知症）
	9-2 片頭痛
	9-3 てんかん
	9-4 疼痛
	9-5 脊髄小脳変性症
	9-6 パーキンソン病
	9-7 ハンチントン病
	9-8 ALS
	9-9 脊髄性筋萎縮症
	9-10 睡眠障害
	9-11 その他神経疾患
10．精神	10-1 依存症（アルコール、タバコ、オピオイド）
	10-2 ADHD
	10-3 双極性障害、うつ
	10-4 統合失調症
	10-5 その他精神疾患（不安障害ほか）
11．呼吸器	11-1 喘息
	11-2 肺線維症
	11-3 COPD
	11-4 囊胞性線維症
	11-5 その他呼吸器疾患（呼吸窮迫症候群ほか）

大分類	中分類
12．皮膚	12-1 皮膚炎
	12-2 乾癬
	12-3 蕁麻疹
	12-4 ほうれい線、しわ（、老化）
	12-5 創傷、熱傷
	12-6 水泡症
	12-7 にきび、皮膚感染症など
	12-8 その他（多汗症、脱毛症、潰瘍、強皮症ほか）
13．感覚器	13-1 緑内障
	13-2 AMD
	13-3 網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫
	13-4 ドライアイ
	13-5 レーバー先天性黒内障
	13-6 網膜色素変性症
	13-7 その他眼疾患
	13-8 耳疾患（中耳炎ほか）
14．腎臓・泌尿器	14-1 過活動膀胱、失禁
	14-2 多発性嚢胞腎
	14-3 溶結性尿毒症症候群
	14-4 その他腎疾患（CKD、IgA腎症ほか）
15．生殖関連	15-1 避妊
	15-2 不妊
	15-3 前立腺肥大
	15-4 勃起不全
	15-5 その他生殖関連
16．感染症	16-1 COVID-19
	16-2 HIV、関連疾患含む
	16-3 インフルエンザ
	16-4 肝炎
	16-5 呼吸器
	16-6 生殖器
	16-7 その他ウイルス
	16-8 その他細菌・真菌など
17．歯	17-1 歯疾患（歯周病）
18．その他（診断薬/栄養/麻酔など）	18-1 造影剤（MRI）
	18-2 造影剤（X線）
	18-3 造影剤（その他）
	18-4 麻酔
	18-5 その他外科治療（創傷閉鎖ほか）
	18-6 中毒、毒物
	18-7 栄養欠乏（ビタミン、ミネラルほか）

（※１）精巣、扁平上皮、軟部肉腫、中皮腫、褐色細胞種、骨、肛門、悪液質、遺伝子変異がん、部位限定無し
（※２）高リン血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、フェニルケトン尿症ほか
（※３）多血症、骨髄線維症、発作性夜間血色素尿症ほか
（※４）遅発性ジスキネジア、視神経脊髄炎、嘔吐ほか
（※５）子宮関連、月経・閉経、膣炎ほか

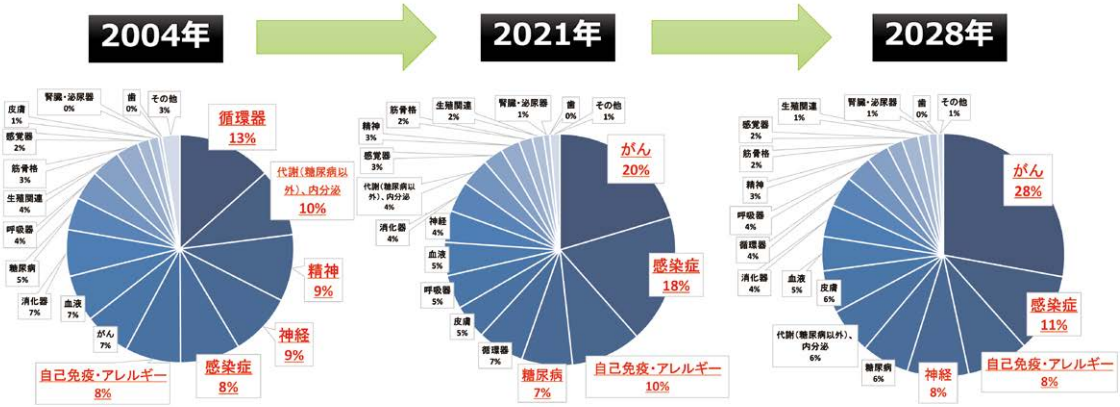
図1-8　　本調査報告書における疾患の分類表

2004年～2028年の疾患別の医薬品市場の推移（図1-9）および、疾患別のシェアの推移（図1-10）を示す。2000年代前半までは、循環器疾患が最も市場規模が大きかったが、2010年以降はがんが医薬品市場で最も大きな存在感を示し、市場シェアの観点からも急成長を遂げ、2022年以降も右肩上がりの成長が見込まれる。感染症は、新型コロナに対するmRNAワクチンの登場で2020年から一時的に急拡大し、その後はある程度落ち着きを見せつつも、がんに次ぐ市場規模になると見込まれる。2028年には、がん、感染症に次いで神経疾患が大きな市場を形成すると見込まれる。



出典：EVALUATE社DB、ベンチャー/製薬企業HP、各種文献などを参考にJST-CRDS作成

図1-9　　疾患別の医薬品市場の推移（2004年～2028年）



出典：EVALUATE社DB、ベンチャー/製薬企業HP、各種文献などを参考にJST-CRDS作成

図1-10　　疾患別の医薬品市場シェア（2004年→2021年→2028年）

がん市場を血液がんと固形がんに大別すると、固形がん市場が大きく、今後もさらなる拡大が見込まれる（図1-11）。固形がんは治療困難なものが未だに多く、患者数も多い。固形がん市場の開拓は、これからの大きなチャレンジである。感染症市場の内訳を見ると、新型コロナが突如巨大な市場を形成したが、これからどのような展開を見せるかは未知数である。5年後なのか10年後なのかは予測がつかないが、いずれ新たな世界的パンデミックが起こる可能性はあり、それに対応した創薬モダリティが登場すると、再び巨大な市場を形成する可能性がある。しかし、現時点で次の世界的パンデミックを予想するのは困難であるため、図1-11には含めていない。希少疾患の市場内訳を見ると、多発性硬化症や炎症性腸疾患、血友病などが200～300億$の市場を形成する見込みである。図1-11に全てを示していないが、希少疾患は非常に種類が多く、全ての希少疾患市場を合計すると2021年には約1,100億$、2028年には約2,100億$の市場になる見込みであり、固形がんにも匹敵する市場規模である。

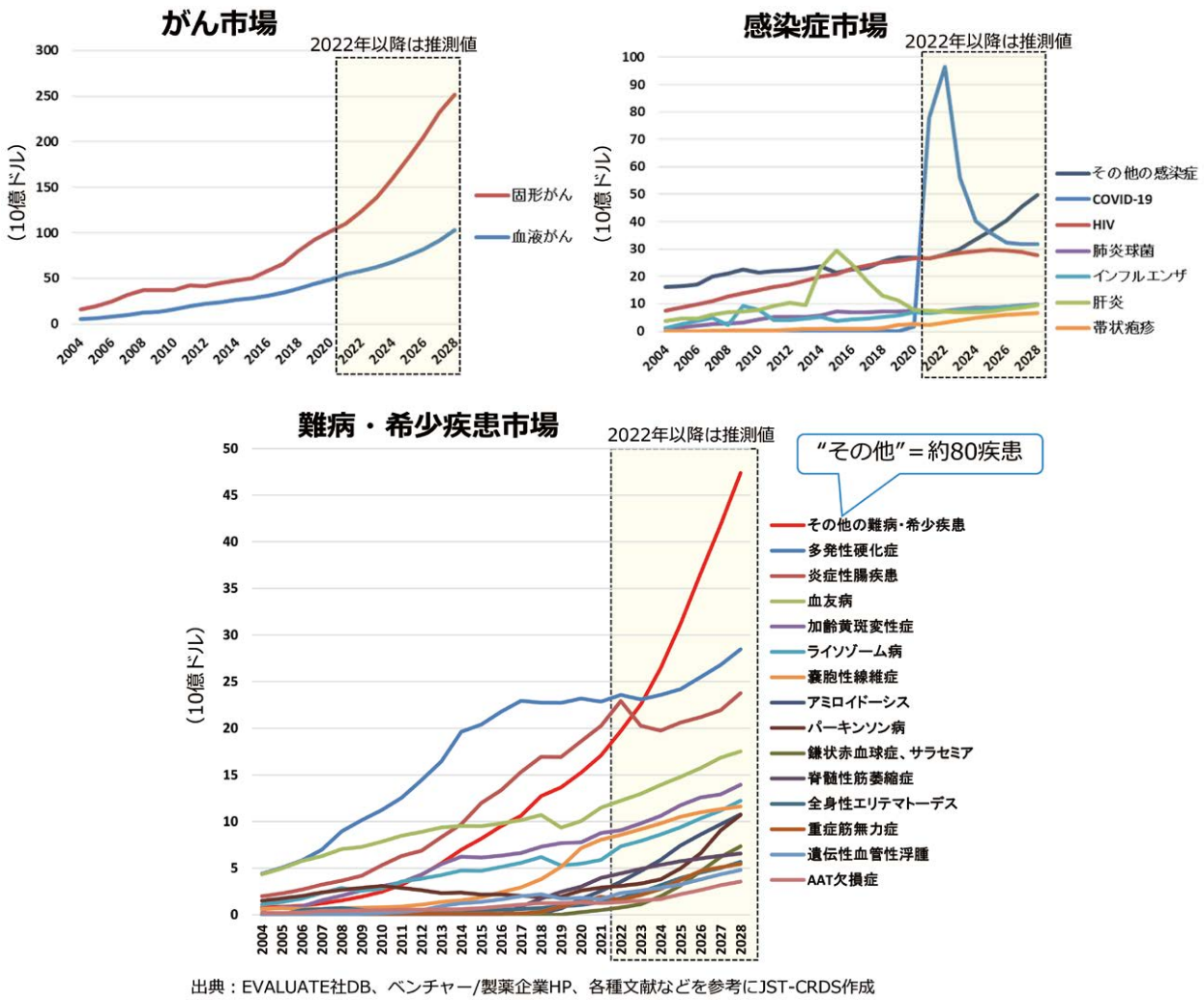
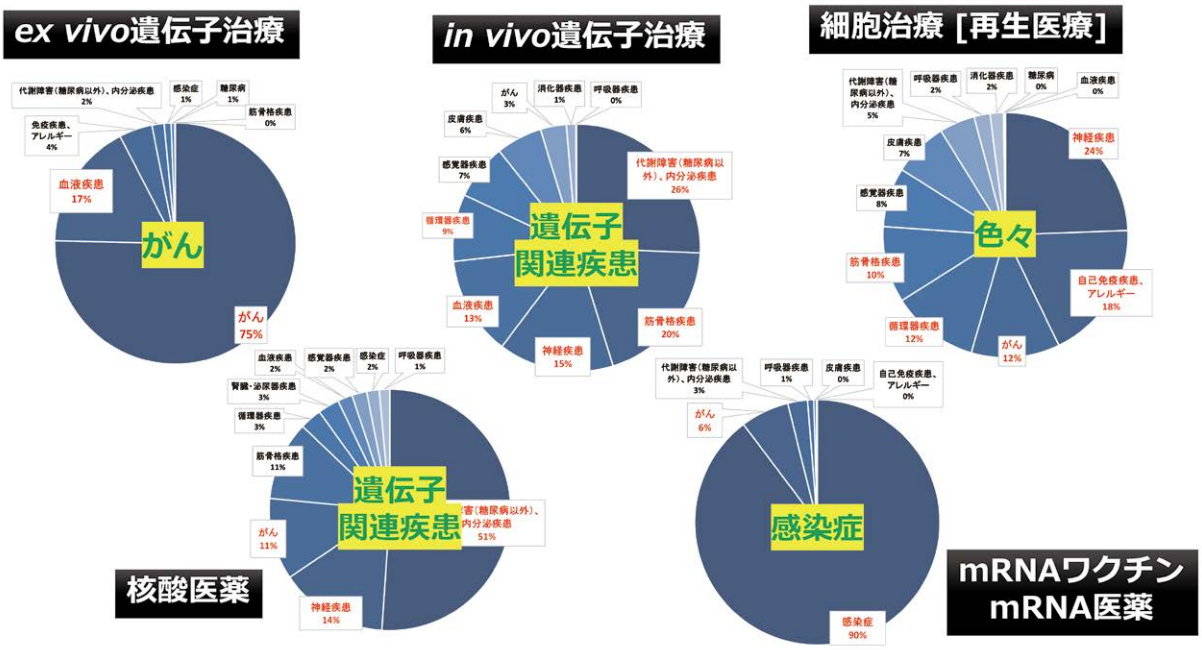


図1-11　　がん、感染症、難病・希少疾患の医薬品市場の推移（2004年～2028年）

新しいタイプの創薬モダリティについて、2028年には製品数がさらに増え一定の市場規模を形成すると見込まれる。2028年時点の、各創薬モダリティの疾患別市場シェアを分析した（図1-12）。核酸医薬は、代謝・内分泌疾患が約50%のシェアとなり、神経疾患、がんが続く見込みである。mRNAワクチンは、新型コロナを中心とした感染症が市場を形成する見込みであるが、がんに対する臨床試験がBiontech社やModerna社で数多く進められており、その成否次第で新たな市場形成の可能性はある。*ex vivo*遺伝子治療は、がんに対するCAR-T製品が次々と登場し75%のシェアになると見込まれる。血液系の難治疾患に対する造血幹細胞などの*ex vivo*遺伝子治療も17%のシェアになると見込まれる。*in vivo*遺伝子治療は、代謝・内分泌疾患、筋骨格疾患、神経疾患、血液疾患、循環器疾患などがそれぞれ市場を形成する見込みである。細胞治療［再生医療］は、神経疾患（パーキンソン病）、GVHD、がん、循環器疾患、筋骨格疾患が市場を形成する見込みである。



出典：EVALUATE社DB、ベンチャー/製薬企業HP、各種文献などを参考にJST-CRDS作成

図1-12　　新しいタイプの創薬モダリティの、疾患別市場シェア予測（2028年）

1.4 わが国における創薬および社会実装の問題点

わが国における創薬の問題点を「（A）生命科学/疾患研究」「（B）創薬モダリティ技術」「（C）創薬基盤/エコシステム」「（D）社会・経済への影響」の4つの切り口で、創薬モダリティ毎に整理した（図1-3）。

「（A）生命科学/疾患研究」について、疾患メカニズムの深い理解に基づく有望な治療標的の不足は、低分子医薬、タンパク/ペプチド医薬、ワクチン、抗体医薬などの確立した創薬モダリティでは常に問題となっている。核酸医薬、遺伝子治療、mRNAワクチンなどの新しい創薬モダリティは、現時点では限られた遺伝性疾患や難治疾患などにおいてのみ確立しており、より幅広い疾患へと広げていくためには、有望な治療標的が不足している（例：CAR-Tによる固形がんの標的化ほか）。

「（B）創薬モダリティ技術」について、創薬モダリティ技術の新規コンセプトの不足は、全ての創薬モダリティにおいて共通する問題である。例えば核酸医薬や遺伝子治療といった大きなカテゴリに相当する、真に革新的な創薬モダリティのコンセプトは、数十年にわたる研究開発を経て確立するものである。あるいは、核酸医薬というカテゴリ内における大小さまざまな問題を解決するような研究開発にも、数年を超える研究期間を要する。近年、わが国では創薬モダリティ技術に対する研究開発投資が強化されているが、まだ不足していると思われる。

「（C）創薬基盤/エコシステム」について、創薬モダリティによって成熟度が大きく異なる。例えば、低分子医薬は既に巨大な市場が存在し、リード探索・最適化、前臨床～臨床試験、GMP製造という一連の創薬基盤/エコシステムは成熟している。ただし、従来の低分子医薬とは異なる新しいタイプの低分子化合物（例：PROTAC）の開発では、リード探索・最適化は未確立で、試行錯誤が続けられている段階にある。新しいタイプの創薬モダリティである核酸医薬、*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療、mRNAワクチンでは、最先端の創薬モダリティ技術やGMP製造基盤を有するアカデミアや企業などは限られており、それらを持たないアカデミアや企業が取り組むハードルは高い。それらが巨大市場を形成し始めていることもあり、創薬基盤/エコシステムの成熟化に向けた取り組みが国内外の産官学で活発に進められている。細胞治療［再生医療］

は、新しいタイプの創薬モダリティの中では、わが国が比較的早い段階から創薬基盤/エコシステムの構築を重点的に進めてきた。しかし、国内外で多くの製品が登場しているもののブロックバスターは無く、現在進められている多くの臨床試験を経てブロックバスター化する成功事例が登場するかどうかが、創薬基盤/エコシステムの構築の更なる強化を進める上でカギを握ると思われる。微生物製剤治療［ウイルス製剤、細菌製剤］は、ようやく製品化事例が登場した段階にあり創薬モダリティとしての将来性を判断することは難しいが、今後の研究開発の進展をふまえつつ、創薬基盤/エコシステムの構築を進めることが重要と思われる。全ての創薬モダリティにおいて、新たな創薬シーズ、開発候補品を創製するプレイヤーとしてスタートアップの存在感が非常に大きい。わが国はスタートアップを巡る環境整備が直近の10年間で大幅に強化されてきたものの、十分とは言えない。各創薬モダリティの状況を考慮しつつ、創薬基盤/エコシステムの整備に取り組むべきであろう。

「（D）社会・経済への影響」について、医療費の高騰は多くの国々で問題となっている。高騰の背景には、20世紀後半より徐々に進んできた高齢化に伴う医療ニーズの増大に加え、近年の高額な創薬モダリティの登場も主な要因の1つであると考えられる。抗体医薬、そして新しいタイプの創薬モダリティは従来の低分子医薬と比較すると非常に高価である。抗体医薬や核酸医薬は1,000万円を超えるものも多い。抗体医薬はがんを中心に幅広く使われつつあるため、低分子医薬に次ぐ市場規模となっており、医療費の高騰に一定の影響を与えているものと考えられる。*ex vivo* 遺伝子治療のCAR-Tは3,000万円を超え、*in vivo* 遺伝子治療では2億円近い製品も登場した。現時点では、これら遺伝子治療の投与対象となる患者数は非常に少なく、医療費の高騰の要因とは言えない。しかし、遺伝子治療の技術基盤が確立し、より多くの患者が存在する疾患も治療対象となってくると影響は大きくなる。創薬モダリティ技術（及びGMP製造技術）を改善することによる治療コストの低減と、新旧様々な医薬品について医療経済の観点を踏まえた医療技術の評価（Health Technology Assessment）が重要である。

（A）～（C）に共通する問題として、若手（およびシニア）研究人材の育成・確保、アカデミアにおける研究環境の改善（研究時間の確保、コアファシリティの整備など）、医療イノベーションを担う場として最も重要な大学病院/医学部の強化（他学部との連携、MDとPhDの連携含む）など、わが国の研究力の根幹にあたる部分の適切な対策は喫緊の課題である。

		創薬モダリティ	(A)生命科学／疾患研究	(B)創薬モダリティ技術		(C)創薬基盤／エコシステム			(D)社会・経済への影響		
			疾患メカニズムに基づく新規治療標的	新たなモダリティ技術概念	安全性/副作用	リード/最適化技術基盤	GMP製造基盤	創薬スタートアップ	治療コスト	成功事例[大型製品]	2027市場シェア
治療	対症療法	①低分子医薬	枯渇	不足	問題	※1	—	不足	—	—	48.0%
		②タンパク/ペプチド医薬	枯渇	不足	—	※1	—	不足	—	—	13.0%
		③核酸医薬	枯渇	不足	問題	問題	問題	不足	高額	少ない	1.4%
		④mRNA医薬	—	不足	※2	※2	※2	不足	※2	なし	0.1%
		⑤抗体医薬	枯渇	不足	—	※1	—	不足	高額	—	25.1%
	根治療法	⑥*in vivo*遺伝子治療	枯渇	不足	問題	問題	問題	不足	超高額	少ない	1.7%
		⑦*ex vivo*遺伝子治療	枯渇	不足	問題	問題	問題	不足	超高額	少ない	2.2%
		⑧細胞治療[再生医療]	—	不足	?	問題	問題	不足	高額	なし	0.7%
		⑨ウイルス製剤治療	—	不足	※2	※2	※2	不足	※2	なし	0.0%
		⑩細菌製剤治療	—	不足	※2	※2	※2	不足	※2	なし	0.0%
	対症療法	⑪その他分子等治療	—	不足	※2	※2	※2	不足	※2	なし	0.1%
予防		⑫ワクチン（mRNA以外）	枯渇	不足	—	—	—	不足	—	—	5.4%
		⑬mRNAワクチン	枯渇	不足	問題	問題	問題	不足	—	新型コロナのみ	0.9%

※1：新たなコンセプトの技術については未成熟（伝統的なコンセプトについては成熟）
※2：上市事例がとても少ないorまだ無いため、現時点では不明

図1-13　　わが国における創薬の問題点

コラム①

創薬モダリティの高額化と医療システムの持続性確保へ

創薬モダリティの多様化が急速に進む中、特に新しいタイプの創薬モダリティは薬価がきわめて高額であることが多い。例えば、CAR-Tは40万～50万$、CAR-T以外の*ex vivo*遺伝子治療は200万～300万$、*in vivo*遺伝子治療は350万$の製品が複数登場している。

一方、これら高額な創薬モダリティを取り扱う病院側の利益は非常に少ない。例えば、*in vivo*遺伝子治療のZolgensma®は、約1.7億円の薬価から納入価格と保険料を差し引くと、利益は35万円（利益率0.2%）であり、人件費や機器・設備利用コストも考慮すると赤字に近い。このほか、CAR-Tは約3,300万円の薬価に対して利益率は1%強、核酸医薬のSpinraza®は約1,000万円に対し約1%、Amvuttra®は約800万円に対し0.1%以下、幹細胞移植治療（再生医療）のAlofisel®は約600万円に対して0.1%以下、と高額な創薬モダリティであるものの利益率は低く、むしろ赤字である。

大学病院の収益が悪化し、その多くが赤字となっている。その背景には様々な理由があるが、利益率のきわめて低い高価薬を用いた医療が増加すれば、たとえ薬剤費は保険償還されたとしても、人件費や施設管理費を賄うことはできないために経営は悪化する。これからも高額な創薬モダリティが次々と登場すると、大学病院の経営はますます苦しくなる。このことは、わが国の保険医療は最先端の高額医療を臨床現場で提供できないほど、状況が悪化していることを示している。

大学病院および医学部は、創薬モダリティや医療機器のイノベーションの源泉とも言える重要な位置付けにあるが、大学病院の経営悪化は短期的には研究活動の萎縮を促す。わが国において、大学病院および医学部における研究活動の強化は喫緊の課題であるが、高額な新薬を提供するシステムやルールも併せて整備すべきである。

2 主な創薬モダリティ技術、および創薬基盤技術のトピック

本章では、次に示す9つの創薬モダリティ技術と4つの創薬基盤技術について、国内外の研究開発潮流およびわが国において重要と考えられるトピックを整理する。

2.1　創薬モダリティ技術		
2.1.1	低分子医薬	一定規模の世界市場［10億$以上］を形成した順に整理（2.1.1～2.1.7）
2.1.2	タンパク/ペプチド医薬	
2.1.3	抗体医薬	
2.1.4	核酸医薬	
2.1.5	*ex vivo* 遺伝子治療	
2.1.6	*in vivo* 遺伝子治療	
2.1.7	mRNAワクチン/mRNA医薬	
2.1.8	細胞治療［再生医療］	現時点で世界市場は小さく［10億$未満］、萌芽段階の創薬モダリティ
2.1.9	微生物製剤治療 ［ウイルス製剤、細菌製剤］	
2.2　創薬基盤技術		
2.2.1	時空間動態制御技術 ［DDS、次世代送達技術］	詳細は、本報告書の第4章を参照
2.2.2	医薬品等の評価技術 ［MPS、大型動物など］	詳細は、JST-CRDS調査報告書「医薬品評価技術の新展開」（2025年2月公開）を参照 （URL：https://www.jst.go.jp/crds/report/by-report/index.html）
2.2.3	AI/*in silico* 創薬技術	
2.2.4	ゲノム創薬	厳密には「技術」ではないが、創薬のアプローチの1つとして本項で挙げる

2.1 創薬モダリティ技術

2.1.1 低分子医薬

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

低分子化合物［中分子化合物含む］を投与し、治療を目指すものである。最も歴史のある創薬モダリティであり、FDAの承認医薬品の中心は今なお低分子医薬である。生命科学研究や分子制御技術、AI技術などの進展を原動力に、新しいタイプの低分子創薬が活性化している。これからも創薬モダリティの中核をなすと考えられる。世界の市場規模は2021年に約4,600億$、2028年に約6,600億$となる見込みで、全ての創薬モダリティの中でも最も大きい。わが国の製薬企業は低分子創薬の経験と実績が豊富であり、低分子創薬のプラットフォームは成熟している。また、新しいタイプの低分子創薬において、わが国のアカデミアに優れた要素研究が数多く存在している点も強みである。

【2】国内外の研究開発潮流

1）低分子化合物の新たなコンセプト

従来はカギーカギ穴型の作用機序に基づく創薬が中心であったが、新しいコンセプトに基づく低分子化合物の研究開発が加速している。

①標的分子等分解誘導化合物［2.1.3【2】2）②も参照］

新しいタイプの低分子医薬として最も注目を集めているのが、生体内の品質管理系を巧妙に活用する、標的分解誘導型化合物である。標的タンパクを分解誘導する化合物のタイプとして、サリドマイド誘導体をはじめとしたMolecular Glue（分子糊）と呼ばれるもの、PROTACに代表されるようなbivalent degrader、さらにはtrivalent degraderなども見られる。

標的特異性の向上、および有効性と安全性の向上が課題であり、E3リガーゼの開拓（標的タンパクの自由度改善、組織特異的/病態組織特異的な局在など）、多様な品質管理プロセスの活用（プロテアソーム系［PROTAC、SNIPER、hybrid-PROTAC、BioPROTACなど］、オートファゴソーム系［AUTAC、ATTECなど］、リソソーム系［LYTAC、AbTAC、KineTACなど］、RNAase［RIBOTACなど］）などの研究開発が活発に進められている。

対象疾患ごとの研究開発状況として、多発性骨髄腫に対するMolecular Glueが複数上市されており、固形がんに対するPROTACの臨床試験も複数進行中である（後期フェーズ含む）。研究段階ではあるが、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン病ほか）や免疫関連疾患（リウマチ、免疫チェックポイント関連ほか）、感染症（ウイルス感染症ほか）、ニキビ（アンドロゲン受容体を分解）など、がん以外における研究開発も見られる。

海外ではBMS社（Celgene社）やEli-Lilly社、Arvinas社、Kymera社（Sanofi社）、Kintor社（@中国）をはじめとして、数多くの創薬スタートアップ、メガファーマが活発に開発を進める。わが国においても、東大、東北大、東京医大、阪大などアカデミアに優れた研究シーズが複数存在し、エーザイ、アステラスなど製薬企業における開発も進む。

②共有結合性阻害型化合物（コバレントドラッグ）

標的タンパクの求核的アミノ酸残基と共有結合することで不可逆的にタンパク機能を阻害する、求電子的な反応基を有する化合物である。18世紀後半より共有結合性阻害型化合物の低分子医薬品は存在したが、偶発的な創製に限られた。近年、例えばケモプロテオミクス技術を活用したリガンド探索や標的同定が進み、共有結合性阻害型化合物の問題点であった非特異的な反応を抑制した、特異性を高めた化合物の開発が活発に進められている。反応性官能基を導入するアミノ酸残基（Cys、Lys、Hisなど）の開拓、標的タンパク（EGFR、BTK、KRASなど）の開拓が進む。化合物設計では、反応性の弱い求電子官能基を既存の可逆リガンドへの組込みと、新たな共有結合性のリガンド探索の2つのアプローチが見られる。

近年、上市事例が次々と登場（Ibrutinib®、Osimertinib®、Sotorasib®、Nirmatrelvir®、Neratinib®、Afatinib®）しており、今後も更なる広がりが期待される。

海外では複数の創薬スタートアップ、メガファーマが活発に開発を進める。わが国においても、九大などアカデミアに優れた研究シーズが存在し、エーザイ、大鵬薬品など製薬企業における開発も進む。

③核酸標的型化合物

核酸構造［DNA/RNA］や核酸/タンパク相互作用面などに結合し機能制御する化合物である。従来の低分子医薬はタンパクを標的としてきたが、核酸配列あるいは核酸関連の複合体を標的とすることで、転写・翻訳のプロセスの制御が期待されている。がんを対象とした核酸標的化合物が存在していたが、特異性の向上が課題である。2020年、脊髄性筋萎縮症（SMA）のスプライシングを制御するRisdiplam®（PTC Therapeutics社）が上市されたこともあって、大きな注目を集めるモダリティである。

核酸構造に結合する化合物の事例として、DNA二本鎖の副溝に結合するピロールイミダゾールポリア

ミド（PIP）分子、DNA二本鎖中に存在するミスマッチ塩基対を識別して結合するミスマッチ結合分子（Mismatch binding ligand：MBL）などが見られる。 MBLはRNAのループ構造にも塩基配列依存的に結合するとの報告もある。なお、これらはわが国においても活発に研究が進められており、中長期的な支援を通じた展開が期待される。

海外では、Novartis社やDeep Genomics社、Designed Therapeutics社、Arrakis Therapeutics社、Expansion Therapeutics社、Ribometrix社をはじめとして、多くのスタートアップやメガファーマが取り組みを進めている。わが国でも、京大、阪大、理研などアカデミアに優れた要素研究が存在し、xFOREST Therapeutics社、Veritas In Silico社などのスタートアップ、および製薬企業による取り組みも見られる。

④低分子化合物ー薬剤複合体（SMDC）［2.1.3【2】4）①も参照］

標的特異性の高い化合物とペイロードとをリンカーで接続したモダリティであり、抗体薬物複合体（ADC：Antibody Drug Conjugate）の低分子化合物版とも言える（SMDC：Small Molecule Drug Conjugate）。ADCと比較し、分子量が小さいため細胞内送達性が高く、免疫原性で優れ、化学合成が可能などの強みがある。

標的特異性の向上が大きな課題であるが、2022年に上市事例が登場（［177Lu］Lu-PSMA-617、Novartis社、前立腺がん）し、臨床開発事例も見られ（例：VIP236［αvβ3-integrin結合/カンプトテシン］、Vincerx社、固形がん、フェーズ1）、今後の広がりが期待される。

⑤その他（新たな化合物コンセプト、新たな化合物骨格の開拓）

現段階では研究段階のアイデアであるが、二重特異性化合物（例：RIPTAC、Halda社、3者複合体構築）なども見られる。新規化合物骨格/合成経路の開拓に向けた研究も見られ、特に前者ではペプチド模倣化合物の開発（PRISM社など）で、わが国に優れた事例が見られる。

2）新たな分子制御部位の開拓

計測技術、AI関連技術の急速な進展を背景に、タンパクなどの分子における新たな制御部位の開拓が進んでいる。

①タンパクータンパク間相互作用（PPI）［2.1.2【2】1）①も参照］

PPIは細胞内で多く見られる現象であるが、創薬標的としては高難度であった。近年、BCL2、PD1、MDM、Kleafなどのタンパクにおいて研究開発が進み、2013年にSimeprevir®（プロテアーゼ阻害、C型肝炎、Janssen社）、2016年にVenetoclax®（BCL2、多発性骨髄腫、AbbVie社）が承認された。制御に用いるモダリティとしては低分子化合物あるいはペプチドの開発が国内外で数多く見られる。

PPIは未開拓な創薬標的のカテゴリであるが、非常に大きなポテンシャルを有する。 PPIの動的な立体構造の解明、および制御分子の設計/スクリーニング/評価法の確立により、PPI標的創薬が一気に進展するであろう。わが国に優れた要素研究が存在しており戦略的に研究開発を推進すべきテーマの1つである。

②アロステリック部位

タンパク機能の阻害あるいは活性化を目指した、アロステリック部位の同定が進む。アロステリック部位を標的とすると、副作用が少ないものと期待されている。国内外のアカデミア、スタートアップ、メガファーマなどで研究開発が進められている（理研、産総研、Relay社、Atomwise社、Gain社、Nimbusat社、Avistik bio社など）。

③フォールディング中間体

タンパク構造の折りたたみ/構造的ゆらぎに着目した創薬への挑戦も見られる。計算科学アプローチを駆使した構造予測（Sibylla Biotech社）や、熱力学的揺らぎに着目したスクリーニング（信州大）などが挙げられる。

3）低分子化合物の探索基盤

①DNA encoded library

低分子医薬は、長らく大規模なライブラリを構築しHTSでリード化合物を探索するアプローチが中心であった。従来、大規模なライブラリは天然由来の化合物および合成展開した化合物などで構築されていた。近年、新しいタイプの化合物ライブラリとしてDNA encoded library（DEL）への注目が集まっている。DELの課題としては、building blockや新たな化学反応の開拓が挙げられる。

海外では数多くのメガファーマがEnsemble Therapeutics社、X-Chem社、DiCE Molecule社、HitGen社などのスタートアップとの提携を進めている。わが国でもAMED-AIMGAIN事業にて、アカデミアと企業が連携してDELの構築が進められている。

②“Target 2035”

アカデミアを中心とした国際的な取り組みとして、ヒトの全タンパクに対するプローブやモジュレータの同定を目指す“Target 2035”が進められている（EUbOPEN、SGC）。同プロジェクトは2段階で計画されており、第1段階（2020年～2025年）では既存の薬理学的モジュレータの収集や新規プローブ開発、収集・配布・探索などの一元的なインフラ構築、網羅的なアッセイを行う体制構築が進められている。第2段階（2025年～2035年では、ヒト全タンパクにあたる20,122タンパクに対応した薬理学的モジュレータの完成を目指している。現時点ではアカデミアといくつかの企業による取り組みであるが、このような基盤的な取り組みが次世代の低分子創薬の原動力となる可能性もある。

4）低分子化合物と他のモダリティの複合化

低分子医薬と、他のモダリティとの複合化が加速している。その代表的な事例であるADCは、安全性の観点から低分子医薬としての実現が困難であった化合物を、リンカーを介して抗体に結合し標的特異的な送達を実現したもので、現時点ではがんを中心に次々と製品が登場している［2.1.3【2】4）①参照］。抗体だけでなく、ペプチドと化合物を結合したものも見られる。

2.1.2 タンパク/ペプチド医薬

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

タンパクやペプチドを投与し、治療を目指すものである。低分子医薬、抗体医薬に次ぐ3番目の市場規模であり、2021年に約1,100億$、2028年に約1,500億$となる見込みである。近年、細胞内のPPIをペプチドで制御しようとする取り組みなど、新しいタイプのペプチド創薬が始まっており、わが国のアカデミアや製薬企業にも優れた技術が存在する点は強みである。

【2】国内外の研究開発潮流

1）新たな分子制御部位の開拓と創薬

①細胞内外のPPI標的創薬［2.1.1【2】2）①も参照］

低分子医薬と同様に、ペプチド医薬の標的部位の幅が徐々に広がっている。 PPIに着目した研究が盛んで、PD-1/PD-L1、Keap1/Nrf2、Skp2/Skp1などの制御を目指したペプチド医薬の開発が進む。細胞外のPPIを標的としたペプチド医薬では、2021年に上市されたpegcetacoplan®（C3制御、夜尿症、Apellis社）、2023年に上市されたzilucoplan®（C5制御、重症筋無力症、UCB社/Ra Pharmaceuticals社）が挙げられる。また、PPIは細胞内で多く見られる現象であり、従来は細胞内PPIの制御が困難であったことから、細胞内PPI制御ペプチドの開発が大きな注目を集めている。例えば、Sapience Therapeutics社のST101（C/EBPβ、フェーズ2、神経膠芽腫）やST316（BCL9/β-カテニン、フェーズ1、大腸がん）、中外製薬のLUNA18（RAS/GEF、フェーズ1、固形がん）などが挙げられる。

2）新たなペプチド構造の開拓

①人工構造ペプチド

体内動態や標的特異性を改良した、人工構造ペプチドの開発も進む。代表的なものはペプチドリーム社の特殊環状ペプチドであり、他にもBicycle Therapeutics社の二環式構造ペプチド、RA Pharmaceuticals社の環状ペプチドなどが挙げられる。前項で述べた細胞内外のPPI標的ペプチドにも人工構造ペプチドが使われており、例えばzilucoplan®は大環状ペプチドが用いられた製品である。細胞内PPI標的の同定と、それを制御可能な人工構造ペプチドの技術基盤の両方が確立すると、ペプチド医薬で狙える対象の幅が飛躍的に拡大すると考えられ、インパクトは大きい。

3）ペプチドと他のモダリティの複合化

ペプチドと、他のモダリティとの複合化も加速している。例えば、ペプチドを時空間動態制御ツールとして活用し、ペプチドと低分子化合物（細胞毒性など）の複合化、ペプチドと核酸医薬の複合化（Bicycle Therapeutics社）、ペプチドと抗体の複合化（MiraBiologics社：LassoGraft Technology®）、ペプチドとRIの複合化（RayzeBio社、ペプチドリーム社、Bicycle社）など、国内外で開発が進む。

ペプチドや小型タンパクを用いた医薬品については、将来的にはAAVなどのウイルスベクターやmRNAなどのコンセプトと融合し、生体内での現地生産による治療となるケースも登場すると期待される［2.1.7 mRNAワクチン/mRNA医薬も参照］。

2.1.3 抗体医薬

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

抗体を投与し、治療を目指すものである。2000年頃より製品が登場しはじめ、世界中の大手製薬企業が激しい研究開発競争を繰り広げ現在に至る。世界の市場規模は2021年に約2,000億$、2028年に約3,500億$となる見込みで、低分子医薬に次ぐ2番目の市場規模である。わが国は当初は出遅れたが、2010年代に入ると、いくつかの製薬企業からインパクトの大きな製品が上市されるようになった。抗体そのものに治療効果を期待するものだけでなく、デリバリーのツールとして抗体を用いるADCついても、わが国の製薬企業からも画期的な製品が登場した。

【2】国内外の研究開発潮流

1）新たな抗体医薬の骨格

①多重特異性抗体

二重特異性抗体が次々と上市されている。2014年に上市されたBlincyto®（Amgen社、血液がん）を皮切りに、2019年にHemlibra®（中外製薬、血友病［Factor Xa&X］）、2022年以降は10件近い製品が次々と上市されている。また、二重特異性抗体の大半は後述の「免疫細胞engager」とも呼ばれるタイプであり、それ以外のタイプとしては前述のHemlibra®、Vabysmo®（2022年、Roche社、加齢黄斑変性/糖尿病黄斑浮腫［Ang-2&VEGF-A］）、Rybrevant®（2023年、Janssen社、非小細胞肺がん［EGFR&MET］）、Ziihera®（2024年、Jazz社、胆道がん［HER2のバイパラトピック］）の4製品である。研究開発段階では、三重特異性抗体（Merck/Harpoon社）、四重特異性抗体、二重特異性ADCといった方向性も見られる。

②その他（小型抗体、機能性抗体、完全ヒト抗体）

小型抗体（scFv、Fab、VHHなど）の研究開発も活発で、2018年にCablivi®、2019年にBeovu®が上市された。機能性抗体としては、病態環境特異的抗体（中外製薬・スイッチ抗体®など）、pH依存的抗体（中外製薬・リサイクリング抗体®など）、ADCC活性強化型抗体（POTELLIGENT®）、CDC活性強化型抗体（COMPLEGENT®など）などが挙げられる。完全ヒト抗体作製技術として、わ

が国の独自の人工染色体技術を活用したヒト抗体産生マウスが開発されている。

2）抗体医薬を用いた新たな治療コンセプト

①免疫細胞engager

主に二重特異性抗体を用いた新たな治療コンセプトとして、患者体内の免疫細胞と治療標的細胞（腫瘍細胞など）を近接させる、免疫細胞engagerとも言うべき方向性が活発に研究されている。既に製品化されたものは、2014年のBlincyto®（Amgen、血液がん）、2022年のLunsumio®（Genentech、血液がん）およびTECVAYLI®（Janssen、多発性骨髄腫）、2023年のColumvi®（Genentech、血液がん）、EPKINLY®（Abbvie、血液がん）、Elrexfio®（Pfizer、多発性骨髄腫）、TALVEY®（Janssen、多発性骨髄腫）、2024年のImdelltra®（Amgen、非小細胞肺がん）が挙げられる。これらはいずれもT細胞と腫瘍細胞を近接させるものであるが、研究段階ではT細胞ではなくNK細胞を対象とするものも見られる。

②標的分子等分解誘導抗体［2.1.1【2】1）①も参照］

低分子医薬の項で述べたPROTACと同様に、細胞内の品質管理系を活用して標的タンパクの分解誘導を目指す方向性が、抗体医薬においても見られる。細胞膜上のタンパク分解誘導を目指す方向性（LYTAC、AbTAC、KineTACなど）、細胞外のタンパクを細胞へ輸送し分解誘導を目指す方向性（KineTAC、スイーピング抗体®など）などが見られる。

3）AI/ *in silico*を活用した抗体探索・設計・改良

抗体の探索・設計・改良にAIや*in silico*技術を活用する動きが見られる。例えば、中外製薬では、同社の豊富な抗体研究データを基に構築したMALEXA®を、リード抗体の探索や最適化に活用しているとされる。他にも、国内外で同様の方向性を目指したスタートアップが複数見られる。

基礎研究段階であるが、2024年にノーベル化学賞を受賞したDavid BakerらがAIを活用し数千種類のVHHを設計し、実際に作成・評価したところ所定の機能を示したとの報告が2024年になされたところである。タンパクの*de novo*設計技術がAIを活用することで急速に高度化しており、VHHについてはある程度の設計が可能になりつつあるとも言え、いずれは抗体医薬の探索に*de novo*設計技術が活用されるものと期待される。

4）抗体と他のモダリティの複合化

①抗体×低分子化合物（ADC）

ADCとは、抗体にリンカーを介してペイロードを結合したものであり、中でも抗体と低分子化合物を結合したものが次々と上市されている。2011年のKadcyla®（trastuzumab emtansine、乳がん）の上市をはじめとして、Adcetris®（2011年、brentuximab vedotin、血液がん）、Besponsa®（2017年、inotuzumab ozogamicin、血液がん）、Enhertu®（2019年、trastuzumab deruxtecan、乳がん・胃がん、第一三共）、Akalux®（2020年、cetuximab sarotalocan sodium、頭頸部がん、楽天メディカル）、polivy®（2019年、polatuzumab vedotin、血液がん）、Padcev®（2019年、enfortumab vedotin、尿路上皮がん）、Trodelvy®（2020年、sacituzumab govitecan、尿路上皮がん・乳がん）、Zynlonta®（2021年、loncastuximab tesirine、血液がん）、Tivdak®（2021年、tisotumab vedotin、子宮頸がん）、Elahere®（2022年、mirvetuximab soravtansine、卵巣がん）、Datroway®（2025年、datopotamab deruxtecan、乳がん、第一三共）など、次々と上市されている。その結果、2010年には世界市場はほぼ存在しなかったが、2021年には55億$を超える市場へと急成長し、現在もさらなる成長が見られる。中でも、Enhertu®（第一三共）は2023年度売上げが4,000億円を超える大型製品となっており、ADCの領域でわが国も一定の存在感を示していると言える。また、わが国にはAJICAP™やCCAP法をはじめとした優れた要素技術も数多く存在する。

ADCの臨床開発が活発に進められているが、新たなコンセプトの基礎研究として、例えば二重特異性抗体をベースとした二重特異性ADC、異なるペイロードを搭載したデュアルドラッグADCといったアイ

デアも見られる。

また、対象疾患としてはがん中心であるが、感染症を対象としたものなど、がん以外のADC開発を目指した研究開発も進められている。

②抗体×［α線/β線核種、ペプチド、核酸、細胞など］

ADCの上市事例が急増する中、抗体に低分子化合物以外を結合させることで治療を目指した研究開発も活発に進められている。α線/β線核種の時空間動態制御のため、低分子化合物やペプチドなどを活用した研究が進められ上市事例も登場しており、抗体×α線/β線核種の実現を目指した研究開発も見られる。抗体×ペプチドとしては、CCAP法などわが国に優れた技術が存在し、抗体とペプチドを融合して高機能化するアプローチ（LassoGraft technology®、MiraBiologics社）も見られる。抗体×核酸としては、例えばDyne Therapeutics社をはじめとした取り組みが見られる。昨今、大きな注目を集めるCAR-T細胞療法も、T細胞とCD19抗体などが融合することではじめて成功した事例とも言え、抗体のもつ標的特異性をツールとして活用する方向性は非常に幅広い。わが国において、組織・臓器特異的に移行する抗体プラットフォームの構築に向けた研究開発も進められており、抗体を送達ツールとして活用する際の重要な技術基盤となりうると期待される。

2.1.4 核酸医薬

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

人工的に合成した核酸を投与し、遺伝子発現を介さず治療を目指すものである。2010年代後半に登場した新しいタイプの創薬モダリティの1つであり、現時点では16製品が上市され、ブロックバスターも登場した。世界の市場規模は、2021年に約34億$、2028年に約230億$となる見込みである。多くの新しいタイプの創薬モダリティで米国が先行する中、わが国は核酸化学において優れた研究が数多く存在し、さらに核酸医薬としての上市事例も登場するなど、わが国が一定の強みを有する創薬モダリティであると言える。

【2】国内外の研究開発潮流

近年、siRNAとアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）の2つタイプの核酸医薬が次々と上市されている。

1）核酸化学の進展

①人工核酸技術（化学修飾、新規骨格）

現在、次々と上市されているほぼ全ての核酸医薬では、様々な人工修飾核酸技術が活用されている。研究開発や臨床試験の段階にあるものも同様である。人工修飾核酸技術としては、例えば2’-OMe、2’-MOE、2’-F、5’-CP、LNA、ENA、AmNA、GuNA、scpBNA、PMO、PNA、PO、PS、PBなどが挙げられ、わが国で開発されたものが数多く存在する。現在、そしてこれからの核酸医薬の発展において、わが国の核酸化学研究の貢献は非常に大きく、強みを有する研究分野である。

東京科学大が阪大と連携して開発したヘテロ核酸は、相補鎖側にも工夫を重ねた新たな核酸医療のタイプであり、優れた核内移行性とノックダウン活性、効率的なエクソンスキッピング、タンパクとの相互作用低減による毒性軽減などが期待されている。

②核酸合成・製造技術

核酸医薬は新しいタイプのモダリティであるため、GMP製造技術が未確立である。わが国が強みを有する核酸化学研究を背景に、独創的な核酸合成・製造技術の開発が見られる。例えば、リン原子の立体化学を厳密に制御したキラリティ制御合成技術、核酸の液相合成技術など、アカデミア、企業、スタートアップなどで開発が進む。

2）核酸医薬の上市

①主な核酸医薬製品（送達タイプ別）

核酸医薬のリガンドとしては、肝特異的なGalNAcを使った上市事例が続く。2019年にGivlaari®（急性肝性ポルフィリン症）、2022年にInclisiran®（家族性高コレステロール血症、年2回投与）などが挙げられる。 C-16リガンドを用いた核酸医薬として2024年にRytelo®（テロメラーゼ中のRNA配列、輸血依存性貧血を伴う骨髄異形成症候群）も登場した。

送達用ナノ担体を用いた核酸医薬としては、2018年に上市された脂質ナノ粒子（LNP）ベースのOnpattro®（TTR-FAP）が挙げられる。同製品に用いられたLNPに改良を重ねたものが、新型コロナに対するmRNAワクチンの送達技術として実装されている。 mRNAワクチンの迅速な開発の背景には、Onpattro®という先行事例の存在も影響したのではと推察される。

局所投与による核酸医薬としては、2016年に上市された髄腔内注射製品のSpinraza®（脊髄性筋萎縮症）が上市後まもなく、核酸医薬としては初のブロックバスターとなった。2023年にはTofersen®（ALS）も上市された。

②国産の核酸医薬製品

2010年代以降に登場した、新しいタイプのモダリティの多くで米国が世界を先導するが、わが国は核酸化学において優れた研究が数多く存在し、更に製品化に至った事例として、日本新薬社のViltepso®が挙げられる。デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした、エクソン53スキッピングのアンチセンス核酸医薬である。2020年にわが国で上市され、米国でも開発が進められている。

③希少疾患以外を対象とした臨床開発［2.2.4も参照］

核酸医薬は、当初は主に希少疾患をターゲットとした開発が進められてきたが、患者数の多い生活習慣病をターゲットとしたチャレンジングな臨床試験も進んでいる。具体的には、高血圧に対するsiRNAのZilebesiran®（フェーズ2、Alnylam社/Roche社、皮下投与）が挙げられる。血圧を上昇させるアンジオテンシノーゲンのmRNAを阻害するsiRNAであり、これまでの臨床試験では6ヶ月に亘って効果が持続している。対象となる患者が、標準治療の降圧薬でコントロール困難であることなど条件付きではあるが、低分子医薬が主流であった生活習慣病のコントロールを核酸医薬で達成することができれば、インパクトは非常に大きい。核酸医薬については、希少疾患だけでなく、生活習慣病における新たな治療標的の探索（*PCSK9*、*ANGPTL3*ほか）も重要な研究テーマである。

3）核酸医薬の新たな治療コンセプト

①エクソンスキップ・エクソンインクルージョン

長らく開発が進められてきた治療コンセプトが、エクソンスキップおよびエクソンインクルージョンである。エクソンスキップとしてデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する臨床開発が活発であり、2016年にExondys51®、2019年にVyondys51®、2020年にViltepso®（日本新薬）をはじめとして、複数の製品が登場している。エクソンインクルージョンとしては、2016年に登場したSpinraza®（脊髄性筋萎縮症）がブロックバスターとなり注目を集めた。

②RNA編集治療

細胞内のRNA配列を置換/挿入/削除することで治療を目指す、新しいタイプの核酸医薬の研究開発が国内外で見られる。内在性のA-to-I型のRNA編集酵素ADARが、mRNA内の二本鎖RNAに結合しやすい性質に注目し、gRNAを投与することでRNA上の特定のA（アデノシン）を脱アミノ化しI（イノシン）に置換するA-to-IタイプのRNA編集技術開発が多く見られる。 Wave LifeScience社はα1アンチトリプシン欠損症（AATD）を対象としたフェーズ1を推進中である。研究開発段階の技術も多く見られ、例えばProQR社のAxiomer技術、FREST社のRNA編集技術、Shape社のRNAfix技術などが挙げられる。現時点では、mRNA編集効率の向上が大きな課題であり、gRNAの環状化や二本鎖RNA部分の追加などの改良が見られる。

他にも、pre mRNAの変異エクソンをまとめて正常エクソンに置換するタイプのRNA編集技術も見られ、Ascidian therapeutics社がABCA4関連網膜症を対象に臨床試験を推進中である（フェーズ1/2）。

③エピゲノム編集治療

エピゲノムを特異的に操作し遺伝子発現を制御することで治療を目指すモダリティである。これまでにエピゲノムに作用するタイプの医薬品は幾つか上市されているが、特異的なエピゲノム制御による治療を目指した研究が特に活発である。特異性を高めるために、gRNAとDNA切断活性を失わせたタンパク（dCASなど）とエピゲノム制御分子を結合した複合的なモダリティとしている点が新しい。本調査報告書で整理するタンパク医薬の一種であるとも言えるが、本調査報告書では核酸医薬にカテゴリ分けした。エピゲノム編集治療の研究開発の方向性としては、標的特異性の向上、核構造への影響回避、dCASによる変異回避、デリバリー法の確立などが見られる。

国内外で研究開発が活発に進められており、スタートアップを中心に列挙すると、Sangamo社、Encoded社、Chroma社、Tune社、Navega社、モダリス社などが挙げられる。現時点で臨床試験は見当たらないが、2023年にTune社が同社のTEMPO platform®を用い、NHPにおいてPCSK9発現を9ヵ月以上抑制したとのデータを発表した。今後、精密なエピゲノム編集治療の開発がさらに加速するものと期待される。

④その他（tRNA治療、遺伝子発現調節、他のモダリティとの複合化など）

ナンセンス変異に対するsuppressor tRNAを投与することで、ナンセンス変異に起因する疾患の治療を目指した、tRNA治療の研究開発が見られる。海外では、Alltrna社、ReCode社、Shape社、Tevard社などが取り組んでいる。

アンチセンス核酸医薬を用いた、遺伝子発現量の上昇による治療コンセプトの臨床試験が見られる（フェーズ1/2、Stoke社、TANGO技術、ドラベ症候群）。同技術は、常染色体優性ハプロ不全（正常なタンパクの発現量不足）が原因で発症する遺伝性疾患の治療コンセプトとして期待される。

核酸医薬においてもモダリティの複合化が進んでいる。特に、送達機能の向上の観点から、核酸医薬と抗体の複合化（Avidity社/EliLilly社）、核酸医薬と標的特異的低分子の複合化、核酸医薬と標的特異的ペプチドの複合化などが挙げられる。

4）N-of-1　～究極の個別化医療～

究極の個別化医療（N-of-1）とも言える事例が米国で増加している。患者数が1人～10人しか存在しないと思われる超希少疾患に対し、アンチセンス核酸医薬を開発し、疾患を制御しようとするものである。2018年に開発されたMilasenは、研究開始から僅か1年で投与に至った。その背景には、アンチセンス核酸医薬の開発に関する知見が蓄積しており、治療標的も迅速に同定され、さらに開発側だけでなく規制当局も一体となって迅速に評価がなされた点が大きい。現在、n-Lorem財団がアンチセンス核酸医薬を用いたN-of-1を50件以上実施している。アンチセンス核酸医薬は、原理的には、原因となる遺伝子変異が治療標的として重要である場合、比較的迅速に開発から投与までが可能となっていくものと予想される。その際、少なくとも5,000万円以上のコストを要する。現在はn-Loream財団が支援する形で治療がなされているが、例えばわが国において実施する場合、費用負担や安全性の確認など検討が必要である。

2.1.5 *ex vivo* 遺伝子治療

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

生体外で作製した遺伝子改変細胞を投与し、治療を目指すものである。2010年代後半に登場したCAR-Tが難治血液がんに目覚ましい治療効果を示し大きな注目を集めた。 CAR-Tをはじめとした遺伝子改変免疫細胞が、血液がんのみならず、固形がんに対しても活発に臨床開発が進められている。世界の市場規模は2021年に約17億$、2028年に約360億$となる見込みである。欧米が先行する新しいタイプの創薬モダリティで

あるが、わが国にも優れた要素技術や、臨床開発事例が見られる。2000年以降、わが国では*in vivo*/*ex vivo*遺伝子治療に対する研究費が非常に少ない状況が長らく続いたが、近年ようやく国家プロジェクトとして重点的に強化され始めており、今後の進展が期待される。

【2】国内外の研究開発潮流

1）*ex vivo*遺伝子治療の上市

①国内外で上市されたCAR-T製品

2017年、CAR-T製品としてKymriah®（B細胞がん、Novartis社、47.5万$）、Yescarta®（B細胞がん、Gilead社、42.4万$）の2つが上市された。これらは従来の創薬モダリティでは治療困難な血液がんに対し、きわめて高い治療効果を示した。2020年にはTecartus®（B細胞がん、Kite Pharma社、37.3万$）、2021年にはBreyanzi®、B細胞がん、BMS、41.0万$）とAbecma®（多発性骨髄腫、BMS社、42.0万$）、2022年にはCarvykti®（多発性骨髄腫、Janssen社、46.5万$）が上市された。

②国内外で上市された造血幹細胞ベースの製品

近年、CAR-Tに大きな注目が集まっているが、歴史的には造血幹細胞をベースとした*ex vivo*遺伝子治療の研究開発が長らく続けられてきた。上市に至った事例も次々と登場しており、2016年にStrimvelis®（ADA欠損症、GSK社、59.4万€）、2019年にZynteglo®（βサラセミア、Bluebird社、280万$）、2020年にLibmeldy®（異染性白質ジストロフィー、Orchard社、280万$）、2021年にSkysona®（早期大脳型副腎白質ジストロフィー、Bluebird社、300万$）、2023年にLyfgenia®（鎌状赤血球症、Bluebird社、310万$）とCasgevy®（βサラセミア、Vertex社、220万$）が登場した。ただし、CAR-Tと比較すると、現時点で市場規模は限定的である。

2）*ex vivo*遺伝子治療の基盤技術開発

*ex vivo*遺伝子治療について、臨床開発だけでなく基盤技術の開発も活発である。安全性の向上に加え、細胞疲弊の制御、非ウイルスベクターの開拓、免疫原性の低減に向けた取り組みが見られる。非ウイルスベクターとしては、トランスポゾン（piggyBac HER2 CAR-T、信大/ブライトパスバイオ社）については臨床試験も複数進んでいる。基礎的な研究段階ではあるが、人工染色体（鳥取大）を用いた研究も見られる。また、*ex vivo*での遺伝子改変においてゲノム編集技術が用いられるケースは多い。免疫原性の低減に向けて、ユニバーサル化に向けた研究開発も活発である（Universal Cells社/アステラス社、iPS由来ユニバーサルT/CAR-T（京大）、リバーセル社）。

3）CAR-Tの更なる改良、新展開へ

①血液がん以外を対象としたCAR-Tの臨床試験

主にCD19を標的とした血液がんに対するCAR-Tが次々と上市されたが、固形がんに対するCAR-Tの臨床試験が活発に進められている。例えば、大腸がん（EGFR、HER2、EpCAMなど）、肝臓がん（CEA、c-MET、B7H3など）、膵臓がん（Claudin18.2、EGFRなど）、肺がん（PD-L1、EGFR、MUC1など）、乳がん（HER2、MUC1、ROR1など）、卵巣がん（MSLN、B7H3、MUC1など）、胃がん（Claudin18.2、CEAなど）、食道がん（HER2、NY-ESO-1など）、神経膠芽腫（GD2、NKG2DLなど）が挙げられる。また、自己免疫疾患に対するCAR-Tの臨床試験として、全身性エリテマトーデス［SLE］（フェーズ1）、重症筋無力症（フェーズ2）、尋常性天疱瘡（フェーズ1）が見られる。基礎研究段階では、例えば心疾患/線維化や老化細胞などを標的とするものも見られる。

わが国においても血液がん以外を対象とした研究開発が数多く進められており、臨床試験段階にあるものとしてはOPC-415（活性化インテグリンβ（MMG49）、多発性骨髄腫、阪大/大塚製薬、フェーズ1/2）、FT825 / ONO-8250（HER2、iPS由来、Fate社/小野薬品工業、フェーズ1）、基礎研究段階のものとしてはPRIME CAR-T（IC-L-7/CCL19、固形がん、ノイルイミューン社）、などが挙げられる。

②免疫細胞ベースの*ex vivo* 遺伝子治療の臨床試験（CAR-T以外）

CAR-Tは上市および臨床試験の件数とも急増しているが、それに次いで多いのがTCR-Tである。2024年にTCR-Tでは初の上市事例としてTecelra®（滑膜肉腫、Adaptimmune社、MAGE-A4 TCR）が登場した。また、わが国で長らく開発されてきたTBI-1301（滑膜肉腫、タカラバイオ社、NY-ESO-1 TCR-T、フェーズ2）も見られ、TCR-Tではわが国が一定の存在感を示しているとも言える。

多様な免疫細胞をベースとした*ex vivo* 遺伝子治療の臨床試験も活発に進められている。制御性T細胞をベースとしたTX200（GVHD、Sangamo社、HLA-A2 CAR-Treg、フェーズ1/2）、γΔT細胞をベースとしたINB-400（神経芽腫、IN8bio社、化学療法耐性γδT、フェーズ2）、NKT細胞をベースとしたGINAKIT（神経芽腫、ベイラー医科大学、GD2 CAR-NKT、フェーズ1）、マクロファージをベースとしたCT-0525（固形がん、CARISMA社、HER2 CAR-Macrophage、フェーズ1）、iPS由来NK細胞をベースとしたFT522（血液がん、Fate社、iPS由来CAR-NK、フェーズ1）やiCAR-ILC-N101（卵巣がん、国立がんセンター、iPS由来CAR-NK、フェーズ1）、iPS由来NKT細胞をベースとしたiPS-NKT細胞（頭頸部がん、千葉大/理研、iPS由来NKT、フェーズ1）などが挙げられる。

③非改変免疫細胞の移植治療

1990年代より、患者の腫瘍部位に浸潤する免疫細胞を体外で増幅し、再び患者に投与することでがん治療を目指す腫瘍浸潤リンパ球療法（TIL：Tumor Infiltrating Lymphocyte）の研究が続けられてきた。現在は、体外で増幅する際に遺伝子改変を施しCAR-T細胞とするアプローチが世界中で注目されている。そのような中、非改変免疫細胞のままでがん治療を実現した初の製品として、2024年にAMTAGVI®（メラノーマ、腫瘍浸潤リンパ球、Iovance Biotherapeutics社）が登場した。また、研究開発段階のものとして、Treg細胞の移植により、免疫系を制御することで治療を目指す方向性も進んでおり、例えば腎臓移植（フェーズ1/2）、多発性硬化症（フェーズ1）、1型糖尿病（前臨床）などが挙げられる。わが国においてiPS細胞から作出したキラーT細胞を用い、がんや感染症の治療を目指した研究も進められており、今後の展開が注目される（京大、汎用性即納型T細胞製剤）。

4）*ex vivo* 遺伝子治療におけるゲノム編集技術の実装へ

2023年、ゲノム編集技術（主にCRISPR）を用いて製造する*ex vivo* 遺伝子治療製品としてExa-cel®（βサラセミア、改変HSC、Vertex社、CRISPR）が登場した。臨床試験段階のものとしては、PM359（慢性肉芽腫症：p47phox変異体、NCF1/修復、Prime Medicine社、PRIME editor、フェーズ1/2）、BIVV003（鎌状赤血球症、BCL11a/KO、Sangamo社、ZFN、フェーズ1/2）、UCART20x22（B細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20/CD22 CAR/KI、Cellectis社、TALEN、フェーズ1/2）、ALLO-316（転移性腎細胞がん、CD70 CAR/KI、Allogene社、TALEN、フェーズ1）、P-MUC1C-ALLO1（上皮がん、MUC1-C CAR/KI、Poseida社、CRISPR、フェーズ1）、CTX130（T細胞性リンパ腫・腎細胞がん、CD70 CAR/KI、CRISPR therapeutics社、CRISPR、フェーズ1）などが進められている。わが国において、ヒト造血幹細胞の培養技術で世界をリードする成果が次々と発表されており、当該技術を基盤とした*ex vivo* 遺伝子治療の開発も期待される（東大など）。

5）CAR-Tの*in vivo* 遺伝子治療化に向けた動向

①*in vivo* CAR-T開発動向

ex vivo 遺伝子治療での新しい注目トレンドとして、*ex vivo* 遺伝子治療の*in vivo* 遺伝子治療化が挙げられる。*ex vivo* 遺伝子治療で最も活発に開発がなされているCAR-Tについて、CAR-Tを生体外で作製し投与する（*ex vivo* 遺伝子治療）のではなく、遺伝子導入ベクターを投与し生体内でCAR-Tを創製（*in vivo* 遺伝子治療）しようとする研究開発が見られる。2024年、INT2104（B細胞がん、*in vivo* CAR-T/NK、Interius社、LV）がフェーズ1を開始した。研究段階のものとしては、Umoja社/AvbbVie社（*in vivo* CAR-T、血液/固形がん、自己免疫疾患、LV）、EXUMA社（*in vivo* CAR-T、がん、LV）、Sanofi（*in vivo* CAR-T（?）、mRNA）、Strand社（*in vivo* CAR-T（?）、がん、環状

mRNA）、Capstan社（*in vivo* CAR-T（?）、がん、心疾患、LNP/mRNA）、Carisma社（*in vivo* CAR-MΦ、がん、LNP）などが挙げられる。

②わが国の規制当局における動向

わが国の規制当局においても議論が進む。PMDA「標的特異性を有する*in vivo*遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方専門部会」が1年間にわたって議論がなされ、2024年7月公開「標的特異性を有するin vivo遺伝子治療用製品の開発における留意事項--in vivo CAR-Tの開発など」

6）GMP製造基盤の構築へ（自家）

*in vivo*遺伝子治療と同様に、*ex vivo*遺伝子治療でもGMP製造が課題である。特に、現行のCAR-Tは自家細胞ベースであることが多く、一般に高コストとなる自家治療のコストを如何に抑えるかが技術課題となっている。技術開発の方向性としては、自家由来の治療用細胞の製造法の改良、製造期間の短縮などによって、細胞疲弊を抑えつつより迅速な治療用細胞を製造に向けたチャレンジが進められている。例えば、T-Charge技術（NOVARTIS社）、FasT CAR技術（Gracel社、中国）、わが国ではpiggyBacトランスポゾンを使ったアプローチ（ブライトパス・バイオ社/信州大）などが見られる。また、遺伝子導入や培養などの一連のプロセスの自動化も進んでいる。自家ベースの製品が次々と登場しており、これから自家の製造プロセスの最適化が更に進むと、他家の優位性が徐々に薄らぐ可能性もある。

2.1.6 *in vivo*遺伝子治療

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

治療用の遺伝子を投与し、遺伝子発現を介し治療を目指すものである。2010年代後半にブロックバスターが登場し大きな注目を集め、様々な遺伝性疾患に対し臨床開発が進められている。世界の市場規模は2021年に約15億$、2028年に約260億$となる見込みである。欧米が先行する新しいタイプの創薬モダリティであるが、わが国で技術開発と臨床研究がなされたシーズが米国に導出され、上市に至った事例も見られる。2000年以降、わが国では*in vivo*/*ex vivo*遺伝子治療に対する研究費が非常に少ない状況が長らく続いたが、近年ようやく国家プロジェクトとして重点的に強化され始めており、今後の進展が期待される。

【2】国内外の研究開発潮流

1）*in vivo*遺伝子治療の上市

①国内外で上市された製品

AAVベースの*in vivo*遺伝子治療製品が次々と上市されている。2017年のLuxturna®（遺伝性網膜ジストロフィー、RPE65、Spark社/Novartis社、85万$）を皮切りに、2019年にZolgensma®（脊髄性筋萎縮症、SMN1、Novartis社、210万$）、2022年にUpstaza®（AADC欠損症、AADC、PTC社、350万$）、Roctavian®（血友病A、Factor VIII、BioMarin社、350万$）、Hemgenix®（血友病B、Factor IX - padua変異、CSL Behring社、350万$）、2024年にElevidys®（デュシェンヌ型筋ジストロフィー、microdystrophin、Sarepta社、320万$）、Beqvez®（血友病B、Factor IX - padua変異、Pfizer社、350万$）が上市された。

このほか、血友病、遺伝性眼疾患、遺伝性代謝疾患を中心に臨床試験が数多く進行中である。わが国においても、レストアビジョン社（慶應大/名古屋工大）による重症網膜色素変性症に対するAAV遺伝子治療の臨床試験が開始されるなど、日本発の*in vivo*遺伝子治療の創出に向けた動きが見られる。

②わが国で開発された*in vivo*遺伝子治療

2022年、ADC欠損症に対するUpstaza®が欧州で上市された。同製品は、わが国の研究者が長らく開発してきた独自のAAV技術をベースに国内の㈱遺伝子治療研究所が臨床試験を進めていたものを、米国のPTC社が導入し製品化したものである。*in vivo*遺伝子治療は欧米が先行するものの、わが国にお

いても優れた技術と臨床シーズは存在していたと言える。

2）*in vivo* 遺伝子治療の基盤技術開発

現行の*in vivo* 遺伝子治療製品では、AAVベクターが用いられている。しかし、AAVベクターには標的特異性の向上、導入効率の向上、中和抗体への対応など、改善すべき点は多い。また、AAVを導入した細胞の免疫原性や、細胞増殖に伴う希釈などへの対応も重要である。これらの解決に向けて、例えばAAVの改良や新規探索、AAV投与法の改良が活発に進められている。AAV以外の新たなウイルスベクター、非ウイスベクター（VLP、LNP、人工ナノ粒子など）の開拓に向けた基礎研究や、光や音や磁気などを用いた体外からのベクター制御に向けた基礎研究も見られる。ベクターそのものの改良だけでなく、ベクターに搭載する標的細胞特異的なプロモーターの探索も進む。

3）*in vivo* ゲノム編集治療

ゲノム編集ツールをベクターに搭載し、患者のゲノムを改変・修復し治療を目指した研究開発が始まっている。 CRISPR/Cas9が2013年に発表された後、世界中でゲノム編集技術の改良が活発になされ、組換え効率の向上、自由度の向上、相同組換えの利用、一塩基置換、巨大遺伝子のノックイン、AAVなどのベクターに搭載可能なサイズダウン、off targetの予測などが進展し、医療への実装が現実味を帯びてきた。現在、Intellia therapeutics社がNTLA-2001（遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス、フェーズ3、LNP）およびNTLA-2002（遺伝性血管性浮腫［HAE］、フェーズ3、LNP）、CRISPR Therapeutics社がCTX310（脂質異常症［ANGPTL3,KO］、フェーズ2、LNP）およびCTX320（高Lp（a）血症［LPA,KO］、フェーズ1、LNP）、Veve社がVERVE-101およびVERVE-102（家族性高コレステロール血症、PCSK9/塩基編集、LNP/GalNAc）の臨床試験を推進中であり、他にもアカデミアやスタートアップにおいて研究段階のものが複数見られる。

4）GMP製造基盤の整備

AAVを用いた*in vivo* 遺伝子治療の研究が盛んであるが、AAVのGMP製造の遅れが研究開発のボトルネックともなる状況で深刻である。世界中を見渡してもAAVのGMP大量安定供給が可能なCMO/CDMOは限られており、わが国が*in vivo* 遺伝子治療の研究開発を加速するためにも、GMP製造基盤の構築は喫緊の課題である。 AAVの製造技術は未成熟な点も多く、ホスト細胞株の開発、ベクター精製/品質評価技術、スケールアップ技術などの開発が国内外で進められている。

わが国では、AMED「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（遺伝子治療製造技術開発）」においてAAVのGMP基盤の整備に向けた取り組みが進められている。2023年、味の素が米国のCDMOであるFoege Biologics社（AAVやプラスミドを製造）を買収するなどの動きも見られる。

2.1.7 mRNAワクチン/mRNA医薬

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

mRNAを投与し、遺伝子発現を介し治療を目指すものである。研究開発は20年以上前より進められており、2010年頃より臨床開発が少しずつはじまっていたが、2020年にCOVID-19の予防ワクチンとして初めて製品が登場し、2021年に約550億$の巨大市場を突如形成した。 COVID-19がある程度の落ち着きを見せ始める中、その他の感染症やがんなどの疾患においても市場形成に至るかどうかは、今後の臨床試験の結果次第である。しかし、少なくとも将来発生しうるパンデミックに対する医療技術の候補として、mRNAワクチンは重要である。国内でmRNAワクチンを迅速に開発可能な技術基盤と推進体制を構築することは、わが国の医療の安全保障の観点からも喫緊の課題である。

【2】国内外の研究開発潮流

1）COVID-19に対するmRNAワクチンの登場

①将来のパンデミック対策としてのmRNAワクチン

mRNAワクチンは、COVID-19の予防ワクチンとして大成功を収めた。同ワクチンの大成功の背景には、20年を超える地道な基礎研究と技術開発、インフルエンザなどの感染症における臨床開発経験の蓄積、そしてCOVID-19のパンデミック発生後の迅速な臨床試験の実施、などが挙げられる。パンデミックはCOVID-19で終わりではなく、5年後、10年後、20年後には新たな感染症がパンミックを引き起こす可能性がある。 mRNAワクチンは、将来のパンデミック対策で中心となりうる創薬モダリティであると考えられ、安全保障の観点からも特に重要である。

わが国では、COVID-19のパンデミックを契機にAMED-SCARDAを中心に大型のファンディングが開始された。COVID-19は徐々に落ち着きつつあるが、「喉元過ぎれば熱さを忘れる」とならぬよう、基礎研究～臨床応用に対する10年、20年単位の長期的な支援の継続が重要である

②国産のmRNAワクチン登場

COVID-19のパンデミック発生時、BioNTech/PfizerやModernaが予防ワクチンの開発でわが国は後塵を拝した。しかし、2023年8月に国産のmRNAワクチンとして第一三共のダイチロナ®（スパイクタンパク受容体結合部位のmRNA、LNP使用、冷蔵可能、フェーズ3ではModerna/Pfizerを対照群に設定）が上市に至った。2024年にはMeiji Seilkaファルマが Arcturus社のSTARR®技術を導入して開発したコスタイベ®（スパイクタンパクとVEEV由来レプリカーゼのmRNAを搭載、LNP使用、レプリコン型であるため、従来のmRNAより少量で効果的に持続すると期待）が上市に至った。わが国の企業がmRNAワクチンの製品化まで進めた実績を有することは、将来のパンデミック対策の観点からも重要である。

2）mRNA技術の改良

mRNAワクチン（あるいはmRNA医薬）に用いるmRNA技術の開発が国内外で活発に進められている。例えば、翻訳効率や安定性の改良、免疫制御機能の付与などの高機能化に向けた研究が数多く進められている。現行のmRNAワクチン製品は送達ツールとしてLNPを使用しているが、mRNA骨格改良によりLNP不要とする、キャリアフリー化も進む。

わが国では、キャリアフリーmRNAワクチン/医薬の開発を目指した、高純度mRNA製造技術（PureCap法）と、高機能mRNA設計・合成（Cap2mRNA：R2をO-Me化）、投与デバイスとしてDAICEL社の化学エネルギー駆動型ジェットインジェクターによる皮内投与法の開発が進む。くし形mRNA（くしの歯：2本鎖RNAで送達機能やアジュバント機能を調整）というアイデアも見られる。酵素を用いない、mRNAの完全化学合成技術の開発も進む。

3）COVID-19以外の疾患への展開（mRNAワクチン/mRNA医薬）

①感染症予防ワクチン

COVID-19以外の感染症として、2024年6月にRSウイルスに対するmRESVIA®（Moderna社）が上市された。フェーズ3ではCMVやインフルエンザに対するModernaやBioNTechの開発が進む。フェーズ1～2では狂犬病やジカ熱、HIV、チクングニア熱などの開発も見られる。従来のワクチン技術では十分な予防効果が得られないものについては、mRNAという新たなアプローチが突破口になる可能性がある。

②がん治療用ワクチン

mRNAワクチンをがん治療用ワクチンとして用いる方向性も見られる。現在、フェーズ3でV940（Moderna/Merck、メラノーマ、CAR-T併用療法）が進められている。フェーズ2ではBioNTech社が大腸がん/メラノーマ/非小細胞肺がん/頭頸部がんに対しそれぞれ開発を進めている。

③疾患治療（mRNA医薬）

治療用のペプチドや小型タンパクなどのmRNAを投与し、生体内で現地生産することで治療を目指すmRNA医薬とも呼べるアプローチも進む。フェーズ2で、Moderna社がmRNA-4359（IDO/PD-L1、固形がん）やmRNA-3927（PCC、プロピオン酸血症）、Arcturus社がARCT-810（OTC、OTC欠損症）を進めている。フェーズ1/2でStrand社がSTX-001（自己複製型、IL12、固形がん）を進めている。他にも、心疾患、筋骨格疾患、神経変性疾患、代謝疾患などの生活習慣病で研究が見られる。

2.1.8 細胞治療［再生医療］

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

生体外で培養した細胞/組織/臓器などを移植し、治療を目指すものである。2000年前後より、製品数は徐々に増加しているが、ブロックバスター化したものは今のところ見られず、2021年の世界の市場規模は約6億$である。現在進められている臨床試験の結果、ブロックバスターが続々と登場すると仮定すると2028年の市場規模は約120億$となる見込みである。わが国では、iPS細胞の登場も相俟って重点的に研究費が投入され、iPS細胞に関する研究開発、技術開発が進められてきた。その成果は、iPS細胞を用いた細胞治療［再生医療］に限定せず、*ex vivo*遺伝子治療（CAR-Tなど）の細胞リソースとしての活用や、創薬評価（疾患iPS、MPSなど）、基礎医学研究、さらには若返り研究への応用も含め、多方面において展開されており、重要である。

【2】国内外の研究開発潮流

1）細胞治療［再生医療］の上市

①国内外で上市された製品

2000年以降、国内外で細胞治療［再生医療］の製品が徐々に増加している。当初は、主に軟骨細胞（Carticel®［1997年, 軟骨損傷］、ジャック®［2007年, 外傷性軟骨欠損症など, J-TEC社］）や表皮細胞シート（Epicel®［2007年, 熱傷］、ジェイス®［2007年, 熱傷など, J-TEC社］）の製品が多い。細胞の種類で比較すると、間葉系幹細胞の臨床試験が最も多く進められており、Grafix®［2011年, 糖尿病性足潰瘍］やTEMCELL®［2012年, GVHD］、Alofisel®［2018年, 肛門瘻］などが上市された。角膜上皮幹細胞疲弊症に対する角膜シート（ネピック®［2020年, J-TEC社］/オキュラル®［2022年, J-TEC社］）も上市された。

臨床試験の段階であるが、Heartseed社（Novo社と提携）が、虚血性心疾患に伴う重症心不全に対する他家iPS細胞由来心筋球HS-001のフェーズ1/2試験を開始しており、今後の進捗が興味深い。

②日本独自の審査承認制度「再生医療等製品における“条件及び期限付き承認”」

2014年、わが国で再生医療製品等における「条件及び期限付き承認」制度が導入された。当該制度を利用した最初の事例として、2015年にハートシート®（自家骨格筋由来細胞シート、重症心不全、テルモ）が「条件及び期限付き承認」となり、2023年9月17日の期限に合わせて承認申請がなされたところ、2024年7月の厚労省審議会における議論の結果、正式承認とはならなかった。2019年に「条件及び期限付き承認」となったコラテジェン®（2024年期限、プラスミド/HGF、慢性動脈閉塞症、アンジェス）は、2024年6月にアンジェス社側が正式承認申請を取り下げた。他にも、「条件及び期限付き承認」として現在進められているものとしてステミラック®（2025年期限、自家MSC、脊髄損傷、ニプロ）、デリタクト®/Teserpaturev®（2028年期限、腫瘍溶解ウイルス、神経芽腫、第一三共）、アクーゴ®（2024年から7年間、他家改変MSC、脳損傷［外傷］/運動機能麻痺、サンバイオ）がある。

③今後の展望と基礎研究の重要性

現時点で、細胞治療［再生医療］はブロックバスターが見受けられず、世界市場は数百億円規模と小

さい。海外は、ブロックバスターが登場した*in vivo*遺伝子治療や*ex vivo*遺伝子治療に産・学とVCが多くの資金を投入し、数多くのスタートアップが設立され、活発に研究開発が進められている。ただし、細胞治療［再生医療］と*in vivo*/*ex vivo*遺伝子治療は相反するものではなく、細胞治療［再生医療］に用いる細胞に遺伝子改変を施し治療効果を高める方向性、すなわち*ex vivo*遺伝子治療との複合化はこれから重要になると思われる。また、遺伝子改変を行わずとも、治療効果の高い幹細胞や前駆細胞などがいずれは登場する可能性もあり、リスクやコスト面を考えるとそのようなシンプルな細胞系モダリティは遺伝子治療よりも優位性が高い可能性がある。長期的視野からの細胞治療［再生医療］の基礎研究はこれからも重要である。

2）研究・技術開発トピック

①異種移植治療

細胞治療［再生医療］の究極的なゴールの1つは、iPS細胞から3次元の臓器をまるごと構築し、臓器移植のドナー不足を解消することである。近年の興味深い研究潮流として、遺伝子組換え動物（ブタなど）の臓器をヒトへ移植する異種移植研究や、動物（ブタなど）の胚盤胞にヒトiPS細胞を投入しヒトiPS細胞由来の移植用臓器を動物（ブタなど）の体内で構築しようとする胚盤胞置換法などが急速に進んでいる。異種移植では臨床研究事例が登場しており、2022年にブタ心臓をヒトへ移植した事例（メリーランド大学、2か月間生存しCMVで死亡、10遺伝子改変ブタ［米Revivicor社］）や、2023年にブタ腎臓をサルへ移植した事例（ハーバード大学、2年間生存、69遺伝子改変ブタ［米eGenesis社］）が見られる。わが国では、慈恵医大において、重い腎臓病の胎児にブタの腎臓を移植（出産後は速やかに人工透析へ移行）する臨床試験の準備が進められている。これら異種移植の研究開発と臨床試験が次々と進むことで、臓器移植のドナー不足の問題解決に一定の貢献をするものと期待される。さらに、将来のヒトiPS細胞由来3次元臓器の移植に向けた基盤的な知見の蓄積も進むと考えられる。

②膵島移植治療

2000年頃より、死後ドナー由来の膵島移植のプロトコル改良が国内外で進められ、膵島の分離・加工や、移植に伴う免疫拒絶への対応などが整備された。治療困難な1型糖尿病に対する治療法として、日本では2020年（同種死体膵島移植術）、米国では2023年（Lantidra®［CellTrans社］）に確立した。死後ドナーではなく、他家幹細胞由来膵島を用いた移植治療の確立に向けた臨床試験もはじまっており、VX-880（他家幹細胞、Vertex社、免疫抑制剤必要、フェーズ1/2）、VX-264（他家幹細胞＋カプセル、Vertex社、フェーズ1/2、免疫抑制剤不要）、およびSernova社の他家iPS細胞+Cell Pouch®、免疫抑制剤低減）が見られる。他にも、オリヅル社（他家iPS細胞）、Encellin社（細胞＋ナノ多孔質材料：免疫抑制剤不要）などが研究を進めている。

2024年、治療困難な1型糖尿病患者（肝移植、膵臓移植［その後摘出］））に対する、自家iPS由来の膵島移植治療の症例報告が中国でなされ、高い有効性が見られた点も興味深い。化合物で作製した自家iPS由来膵島移植治療を腹腔前直筋鞘下へ投与し、1年間の観察がなされたものである。現時点では1例のみの症例報告であり、今後より一般的な1型糖尿病患者での成功が見られるかどうかが興味深い。

糖尿病については、膵島移植治療だけでなく、生体内で*MYCL*遺伝子を一過性発現させ生体内でリプログラミング（≒自家）をさせることで、膵β細胞が増殖し糖尿病マウスの治療に成功したとの報告が見られる（東大）。

なお、医療機器による糖尿病治療法として、インスリンポンプの高度化が目覚ましい。 Medtronic社をはじめとした国内外の複数の企業/スタートアップが、自動制御・携帯型の洗練されたインスリンポンプ製品を販売しており、改良が重ねられている。これら医療機器の進展も踏まえた、膵島移植治療の研究～臨床開発が重要である。

3）細胞治療［再生医療］の基盤技術の多方面への展開

わが国では細胞治療［再生医療］が重点化され様々な研究開発がなされてきた。それら研究を通じて生

み出された技術や知見の、他の創薬モダリティへ展開が加速している。iPS由来細胞を用いた*ex vivo*遺伝子治療（iPS由来NK/CAR-T細胞（臨床試験進行中）、iPS由来T細胞）、低分子医薬や*in vivo*遺伝子治療によるダイレクトリプログラミング治療、低分子医薬やペプチド医薬による再生誘導治療、EV［エクソソーム］に着目した診断と治療などが挙げられる。他の創薬モダリティへの展開だけでなく、研究・創薬ツールへの展開も注目すべきである。ヒト実験評価系［MPS、オルガノイド、臓器チップなど］は、ヒト医学研究や創薬ツールとしての期待が高く、疾患iPS細胞を用いた創薬や、患者由来iPS細胞を用いた使った層別化・個別化治療などの動きも見られる。

2.1.9 微生物製剤治療［ウイルス製剤、細菌製剤］

【1】概要、市場規模、わが国の強みなど

治療用の微生物（ウイルスや細菌など）を投与し、治療を目指すものである。それらを天然のまま投与するものもあるが、遺伝子組換えなどを経て治療効果を人為的に向上させた上で投与するものが多い。

ウイルス製剤としては、腫瘍溶解ウイルス治療とファージ治療が挙げられる。腫瘍溶解ウイルス治療は19世紀末以降、ファージ治療は20世紀前半以降、高い治療効果が示唆されてきた。2010年代に入ると、腫瘍溶解ウイルスの製品が国内外で登場し、ファージ治療では製品化には至っていないが劇的な治療効果を見せた症例が次々と報告された。

細菌製剤としては、マイクロバイオーム治療、組換え細菌治療が挙げられる。マイクロバイオーム治療として、2010年代に便移植治療が高い治療効果を示したため米国で便移植が数多く実施され、2020年代に入りFDA承認の製品も登場した。組換え細菌治療は、治療用分子を分泌するように遺伝子改変を施した細菌を投与するものだが、有望と思われる臨床試験が失敗しており、現時点では萌芽的な研究段階である。

総じて、微生物製剤治療［ウイルス製剤、細菌製剤］は製品化に至った事例は少なく、萌芽的な研究段階にある創薬モダリティと言える。ただし、わが国において研究開発から上市にまで至った事例や、わが国の研究成果を米国のスタートアップが臨床試験を進めている事例が見られ、わが国も一定の存在感を発揮しうる。微生物製剤治療が将来的にどのような広がりを見せるかは未知数ではあるが、中長期的に基礎研究～臨床開発を取り組むことが重要である。

【2】国内外の研究開発潮流

1）腫瘍溶解ウイルス治療

腫瘍溶解ウイルス治療とは、がん細胞特異的に増殖するウイルス（遺伝子改変を施したウイルスも含む）を投与しがん細胞の破壊さらには全身免疫を誘導し転移巣の治療も目指すものである。

①国内外で上市された製品

現在までに、日米欧で2つの製品が承認されている。2015年にEU/米国で承認されたImlygic®（改変HSV-1、局所、Amgen社、メラノーマ）は、上市されて約10年が経過するが、巨大市場の形成に至っていない。現在、放射線治療との併用療法の臨床試験が複数進められている。

国内のアカデミア創薬の成果とも言えるTeserpaturev®（G47Δ、改変HSV-1、局所、第一三共/東大、神経芽腫）は、2021年に条件及び期限付き承認（期限は2028年）がなされたところで、今後の評価が待たれる。

②様々なウイルスをベースとした臨床試験

さまざまな固形がんに対し、さまざまなタイプの腫瘍溶解ウイルスの開発が活発である。最も開発が盛んなものが、ヘルペスウイルスである。ヘルペスウイルスはヒトのさまざまな種類の細胞への感染が可能、比較的大きな遺伝子を搭載可能、多くの人々が中和抗体を持つものの治療効果にはあまり影響しないこと、抗ヘルペスウイルス薬が存在するため治療の中断が随時可能、など優れた特性を有する。上述の

Imlygic®とTeserpaturev®はHSV-1をベースとしており、臨床試験段階のものも複数存在する。

現時点で腫瘍溶解ウイルスとして欧米/日本における承認事例は無いが、ヘルペスウイルスと同様に臨床開発が盛んなものが、アデノウイルスである。欧米や中国のアカデミアおよびスタートアップが遺伝子組換えアデノウイルスの臨床試験を数多く推進している。わが国においても国産のSurv.m-CRA-1の医師主導治験が推進中である。なお、2022年にCOVID-19ワクチンとして遺伝子組み換えアデノウイルスベクターがわが国で承認された実績はある。

ワクシニアウイルスをベースとした臨床試験も複数見られる。腫瘍溶解ウイルスと免疫チェックポイント阻害剤の併用による治療効果の向上が期待されている中、Transgene社とBioInvent社が共同で臨床開発を進めているBT-001では、ワクシニアウイルスに抗CTLA4抗体（およびGM-CSF）の遺伝子を搭載しており興味深い。わが国においても新たなシーズの創出に向けた基礎研究が着々と進行中である。

このほか、麻疹ウイルス、レオウイルス、マラウイルス、バルボウイルス、ニューカッスル病ウイルス、コクサッキーウイルスなど、様々なウイルスにおいて研究開発が進められている。

③研究開発の方向性など

上述の多様な腫瘍溶解ウイルスの開拓は重要な研究開発テーマとなっている。加えて、腫瘍溶解ウイルスに遺伝子組み換えを施すことで、標的腫瘍細胞への特異性の向上や、宿主免疫系の刺激による抗腫瘍効果の向上など、治療効果のさらなる洗練に向けた研究開発が活発である。

*in vivo*遺伝子治療におけるAAVベクターのGMP製造と同様に、腫瘍溶解ウイルスのGMP製造も難易度は高い。腫瘍溶解ウイルスのシーズ開拓・洗練と並行して、GMP製造基盤の確立も同じく重要な研究開発テーマである。

2）ファージ治療

ファージ治療とは、バクテリオファージを注射し、バクテリオファージに対応する特定の病原性細菌のみの破壊を目指す治療法である。

①臨床試験事例

2016年、多剤耐性菌アシネトバクター感染に起因する昏睡状態の患者に対し、ファージ治療がきわめて高い治療効果を示した症例が報告された。このほか、多剤耐性菌に対する著効症例が複数報告されており、多剤耐性菌に対する新たな創薬モダリティの1つとして期待が高まっている。

現在、ファージ治療の臨床試験が複数進められている。後期フェーズのものとしては、LOCUS社（フェーズ2/3、大腸菌：尿路感染症）、SNIPR BIOME社（フェーズ2、大腸菌：血液がん患者の感染症）、ARMATA社（フェーズ2、緑膿菌：嚢胞性繊維症患者などの呼吸器感染症、黄色ブドウ球菌：菌血症）、Technophage社（フェーズ2、慢性潰瘍）、BiomX社（フェーズ2、緑膿菌：嚢胞性繊維症患者などの呼吸器感染症、ブドウ球菌：糖尿病性足部骨髄炎）などが挙げられる。

天然のファージの著効症例が多く報告され、臨床研究も複数進められているが、遺伝子組換えにより強化したファージ治療の臨床試験も見られる。上述のLOCUS社（フェーズ2/3）の臨床試験では、多剤耐性大腸菌感染に起因する尿路感染症を治療するため、ファージカクテルにCRISPR/Cas3を搭載し抗菌活性を強化している。

②研究開発の方向性など

ファージ治療の著効症例は数多く報告されてきたものの、現時点では臨床試験を経て上市に至ったものは無い。ファージそのものに起因する安全性の問題が臨床試験のボトルネックとなっているようには見受けられない。投与するファージ（カクテル）の改良が進んでおり、ファージの宿主域の拡張、ファージへの抗菌分子/遺伝子などの搭載、ファージの感受性評価法の開発、臨床予測評価の標準化などの研究開発テーマが見られる。

病原性微生物において、抗生物質とファージに対する耐性はトレードオフの関係にあると国内外で報

告されている。多剤耐性菌感染症の患者にファージ治療と抗生物質を併用することで、多剤耐性菌が大幅に減少し臨床転帰が改善した、との報告も複数見られる。抗生物質とファージを適切に併用することで、多剤耐性菌をより効果的に制御可能になると期待される。

③マイクロバイオーム精密制御ツールとしてのファージ開発

特定の細菌のみ制御可能なファージの性質を生かし、マイクロバイオームの精密制御ツールとしてファージを洗練させようとする方向性が見られる。例えば、マウスの腸内に存在する特定の大腸菌株を標的とし、ファージ由来人工粒子にゲノム編集（塩基編集）ツールを搭載し投与したところ、標的とした大腸菌のうち90%以上で塩基編集を導入できた、との報告も見られる。

④ヒト医療用途以外へのファージ利活用の方向性

本項では新たな創薬モダリティの１つとしてファージ治療を整理したが、ファージは、畜産における感染症治療のツールとして期待が大きい。ヒトや動物の医療以外の、様々な分野においてもファージは活用され、更なる広がりが期待されている。例えば、20世紀後半に登場したファージディスプレイ技術は、ライフサイエンス研究の基礎・応用を問わず基盤技術として重要である。食物の殺菌用のツールとして、抗生物質や化学物質だけに頼らず、ファージによる殺菌も海外では見られる。水源や土壌などの有害な細菌を駆除するツールともなりうる。

3）マイクロバイオーム治療

マイクロバイオーム治療とは、便移植や細菌（カクテル含む）の投与などにより治療を目指すものである。既に、数万人の再発*C. difficile*腸炎患者に便移植が実施され、治療効果を示したものの、うち数名で有害事象が発生している。 FDAは糞便中の有効菌種や生理活性分子の同定を推奨しており、2023年にはVowst®（Seres社、再発*C. difficile*腸炎の再発予防、健常者腸内細菌由来の芽胞封入カプセル）がマイクロバイオーム治療製品として初めて上市された。臨床試験段階のシーズとして、日本発のシーズでもあるVE202（フェーズ3、Vedanta社、再発*C. difficile*感染症）も見られる。腸管感染症に対するマイクロバイオーム治療が多いが、それ以外の疾患としてがんや消化器疾患に対する研究～臨床開発も進行中である。わが国では、2022年2月にPMDA科学委員会が「マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書」を公開したところである。

なお、治療や予防における層別化マーカーとして、マイクロバイオームのプロファイルに着目した研究開発も活発に見られる。

4）組換え細菌治療

組換え細菌治療とは、細菌に遺伝子改変を施し、治療用細菌として投与（治療分子の体内現地生産など）することで治療を目指すものである。現在、古典的ホモシスチン尿症に対する、消化管内でメチオニンを分解するように設計された大腸菌製剤SYNB1353の投与（Synlogic社、フェーズ1）が進められている。研究段階の創薬モダリティであるが、長期的な研究開発を進めることで、いずれは治療法として確立するものと期待される

2.2 創薬基盤技術

2.2.1 時空間動態制御技術［DDS、次世代送達技術］（詳細は第4章参照）

「2.1.1」～「2.1.9」で述べた全ての創薬モダリティにおいて、生体内での時空間動態の制御は、必須の技術要素である。特に、新しいタイプの創薬モダリティ（核酸医薬、mRNAワクチン*in vivo*遺伝子治療など）では、精緻な時空間動態の制御が、成否を左右しうる重要な要素となっている。当該技術については、本調査報告書の第4章において詳細を述べるため、本項では省略とする。

2.2.2 医薬品等の評価技術［MPS、大型動物など］

（詳細は別途公開中のJST-CRDS調査報告書「医薬品評価技術の新展開」参照）

【1】概要

医薬品の研究開発から上市までに、平均で9～17年を要する。特に、新しいタイプの創薬モダリティの研究開発は有効性や安全性の評価法を模索しつつ進めることとなるため、研究開発に時間がかかる傾向がある。革新的な創薬モダリティを迅速に開発するためには、創薬モダリティそのもの改良だけでなく、適切な評価系の構築も重要な課題である。医薬品の評価系には様々なものがあるが、本項では、近年大きな展開を見せつつある、細胞/デバイスによる生体模倣システム（MPS：Microphysiological System）、および動物を用いた評価系の概要を述べる。

【2】国内外の研究開発潮流

1）生体模倣システム

近年、細胞を用いた評価系としてMPSに注目が集まる。既存のシンプルな2次元の培養細胞評価系とは異なり、特定の組織や器官の機能を模倣する評価系である。代表例としては3次元構造を有するオルガノイドや、細胞とデバイスを組み合わせたorgan-on-a-chipなどが挙げられる。これらを利用することで、既存のシンプルな2次元の培養細胞評価系よりも、臨床予測性の高い評価が可能になると期待される。

近年は、デバイスあるいは細胞だけを単体で販売するのでなく、細胞とデバイスをセットにした販売が見られる。さらに、評価試験の実施および規制当局への申請に利用可能な報告書の作成まで、オールインワンのサービスを展開する企業が欧米で複数登場しており、メガファーマとの連携が進んでいる。

2）MPSへのニーズの高まり

①FDA近代化法2.0

2022年に公表されたFDA近代化法2.0では、医薬品開発における動物実験の使用要件が削除され、かつその代替方法の一つにMPSが明記され、MPSはますます注目された。

②カニクイザルの価格高騰

現段階ではMPSは試行錯誤が続けられている状況にあり、動物実験の完全な代替手段とはなっていない。米国のThe National Academiesの提言にもあるように、人体の複雑性を考慮すると動物以外の評価系ですべての生体のシステムを再現できる可能性はまだ低い。カニクイザルなど、ヒトに近い霊長類を用いた医薬品評価は当面は不可欠である。そのような中、COVID-19の蔓延を発端に、カニクイザル輸出国の一つである中国が輸出を停止したことで不足・高騰が進んだ。その結果、医薬品開発に大きな影響を及ぼし、現在に至る。これを受け、各国とも政府や企業や対策を講じているところである。

3）国内外の国家プロジェクトの動向

米国では、2012年にNIH、DARPA、FDAを中心に、総額160億円（5年間）の巨大プロジェクトが推進された。同プロジェクトを契機に、多くのスタートアップが米国で設立された。日本では、2017年にAMED/経産省がMPS事業の第一期を開始し、2022年からは第二期が推進中である（～2026年）。同事業では複数のデバイスの製品化に至っている。

2.2.3 AI/*in silico* 創薬技術

【1】概要

近年、目覚ましい進展を見せるAI関連技術が、ライフサイエンス研究や医療全般に大きな影響を与えており、創薬においても例外ではない。特に、各創薬プロセスをAI/*in silico* 技術で最適化しようとする取り組みが非

常に活発であり、AI/*in silico* 創薬スタートアップが数多く登場し、製薬企業との連携が加速している。2022年に登場した生成AIが、更なる展開をもたらす可能性が期待される。

【2】国内外の研究開発潮流

1）創薬を含む、ライフサイエンスおよび医療全般におけるAIの浸透

ライフサイエンス研究や医療全般、ほか多方面においてAIを活用した研究開発、取り組みが急増している。生命科学・医学研究においては、細胞～組織画像の新規解析技術・新知見の創出、生体分子の立体構造予測（Alpha Fold 3など）、相互作用の予測、新機能分子の*de novo* 設計、分子ネットワーク構造の予測と制御法の探索、膨大なデータに基づく生体ネットワークの構造化（デジタルツインなど）、大規模コホートデータやRWDに基づくヒトの生理学的状態や疾患状態の定量評価、疾患バイオマーカー探索（表現型×ゲノム×生化学データなど）などがAIを活用することで進展している。医薬品・創薬の観点では、新規創薬モダリティの開拓（創薬モダリティ設計、制御標的探索など）と創薬プロセスの革新（探索～評価～予測など）が進む。医療機器の観点ではAI医療機器/プログラム医療機器（画像診断AI、治療用アプリほか）やリアルワールドデータ収集・解析デバイス（ウェアラブルなど）の開発、血液検査結果や遺伝子検査結果の解析などが進む。医療提供の観点からは、医師による診断支援、患者の意思決定支援、治療計画の立案・臨床管理・ワークフロー改善、AI問診/診療/診察システム、調剤ミス防止および組み合わせ不適合や副作用検知、などへの活用が見られる。ヘルスケアの観点からは、ウェアラブル活用による各自の生活習慣に応じた助言、介護の観点からは音声対話エージェントによる在宅診断の促進、個別化した医療アドバイス、介護ロボットによる人手不足の軽減、個別化した介護計画の立案などへの活用が見られる。

2）AI創薬スタートアップの動向

①AI創薬スタートアップの登場

AIを活用した創薬プロセスの最適化を目指した取組みが非常に活発に進められており、国内外でAI創薬スタートアップが数多く登場した。主なAI創薬スタートアップとして、①創薬標的の探索を主に行うもの（Psychogenics社、Berg社、Cyclica社、Recursion社、Auransa社、Relay社、Turbine社、Verge Genomics社、Cellarity社、Insitro社ほか）、②ドラッグリポジショニングの支援を主に行うもの（Healx社、Aria Pharmaceuticals社、Bioxcel Therapeutics社ほか）、③分子デザインの支援を主に行うもの（Schrödinger社、C4X Discovery社、Nimbus社、Atomwise社、Preferred Networks社、A2A社、Frontier Medicines社ほか）、④複数の創薬プロセスを統合的に支援するもの（Exscientia社、Benevolent AI社、Insilico Medicine社、Collaborations Pharmaceuticals社、ELIx社、Denovicon社、Valo Health社ほか）が見られる。

②IPO/M&Aなどの状況

欧米では、AI創薬スタートアップにおいて数億$規模のIPO案件（例：Relay社［4.6億$］、Recursion社［4.4億$］、Exscientia社［3.5億$］ほか）が次々と見られる。また、大手製薬企業との数十億$規模のマイルストーン契約（Exscientia社×Sanofi社［最大52億$］、Recursion社×Roche社［最大120億$］、Generate Biomedicines社×Amgen社［最大18.5億$］）など、巨額の資金が動いていている。

3）AI/*in silico* 技術を活用した創薬の方向性

①多様な創薬モダリティの開拓

AI/*in silico* 技術を活用することで、新旧様々な創薬モダリティの開発が加速している。新しいタイプの低分子創薬として、標的分子分解（Celeris Tx社、Proteovant Therapeutics社、Insillico Medicine社ほか）、共有結合阻害（Atomwise社、totus medicines社ほか）、核酸配列標的制御（Anima Biotech社、Saverna therapeuutics社ほか）、タンパクータンパク間相互作用制御（CHARM therapeutics社、A-ALPHA BIO社、GANDEEVA Therapeutics社ほか）、アロステリック制御（Relay

社、ATAVISTIK社、HOTSPOT therapeutics社ほか）などが進む。AI創薬で見出された創薬シーズ件数が急増しており、特に低分子医薬については、製薬企業よりもAI創薬スタートアップが創薬シーズを多く有しているとの報告もみられる。

現状、AI創薬は、既存のデータが豊富な低分子医薬における利活用が中心であるが、抗体医薬（Abcellera社、immunitoAI社、MOLCURE社、KOTAI社）、ペプチド医薬（Generate社、EVOZYNE社、サイトリミック社）、核酸医薬（deep genomics社、alltrna社ほか）、*in vivo* 遺伝子治療（DYNO社）などの新しいタイプの創薬モダリティにおいても、AIを活用することで新たな展開につなげようとする研究開発も徐々に始まっている。

②AI×ロボット創薬

AIと実験ロボットを統合した創薬基盤の構築に向けた動きが活発に見られる。AI/*in silico* 創薬の先駆的なスタートアップであるInsilico Medicine社は、同社のAI関連技術（PandaOmics：治療標的探索、Chemistry42：化合物設計、InClinico：臨床予測評価）と実験ロボットの統合を進めている。このほか、国内外の製薬企業やスタートアップでも、AIと様々なタイプの実験ロボットの統合的な利活用を進めており、中長期的にはAIと実験ロボットの活用は、創薬における普遍的なものになると思われる。

4）産官学連携のAI創薬関連プロジェクト

AI創薬に関連する産官学連携の枠組みとして、欧州のEU-IMI2（2019年～2022年）の採択プロジェクトの1つである“MELLODDY”が挙げられる。総額1,800万€を官民で共同負担する形で進められ、Amgen、アステラス、AZ、バイエル、BI、GSK、ヤンセン、メルク、ノバルティス、Owkin、NVIDIA、ほかアカデミアが参加する。参加する10社の製薬企業がそれぞれ有する2,000万以上の化合物情報（40億件以上）について、Federated Learningによって秘匿性を保持しつつ有望な化合物の高精度予測AIモデル開発を目指した研究開発が進められた。3年間のプロジェクトの結果、薬理学的な毒性/活性の予測AIの開発に成功したと発表された。

わが国においては、17社の製薬企業と複数のアカデミアや国研が参画し、“産学連携による次世代創薬AI開発（DAIIA）”プロジェクトが進められた。同プロジェクトでは、化合物プロファイル予測AI、新規化合物提案AI、オミクス情報などの多階層データを用いた創薬AIの研究開発がなされた。

2.2.4 ゲノム創薬

【1】概要

ヒトのゲノムやオミクスなどの計測データと、健康・医療データとの統合解析による新規治療標的の探索（あるいは既承認薬の新たな適応症の探索）が加速しており、上市事例も複数登場した。昨今、あらゆる生命科学/疾患研究においてゲノムやオミクスは当たり前のように組み込まれており、それらと無関係な研究は少数派とも言える。ゲノム創薬の明確な定義が見当たらないため、本報告書ではゲノム研究の貢献度が特に大きな創薬アプローチをゲノム創薬と呼ぶこととする。ゲノム創薬の基盤として、2010年前後より国内外で次々と整備された大規模ゲノムコホート/バイオバンクの利活用が広がっている。［2-2-3　AI/*in silico* 創薬］とも関連が深く、AIなどによりデータ解析が大きく進展している。

【2】国内外の研究開発潮流

1）ゲノム創薬の現時点でのインパクト

①定量的な分析（臨床試験成功率、FDA承認数）

創薬におけるゲノム/遺伝子の重要性について、複数の報告が見られる。例えば、遺伝学的なエビデンスがある場合、フェーズ1から上市に至る可能性が約2倍［*Nature Genetics*, 2015］、フェーズ1から上市に至る可能性が約2.6倍［*Nature*, 2024］に向上するとされる。FDAが2021年に承認した

66%の医薬品（33件/50件）では、適応症（あるいは関連する表現型）と、治療標的タンパク（あるいは関連タンパク）の遺伝子との関係性があった［*Nature Reviews Drug Discovery*, 2022］、とされる。

2）ゲノム創薬の成功事例など

本項の冒頭で述べた通り、ゲノム創薬の明確な定義づけ、線引きは困難である。21世紀以降のライフサイエンス研究では、大なり小なりゲノムの観点が研究に組み込まれるのが一般的である。ここでは、ヒト遺伝学的なエビデンスが見出されたことを契機に大きく注目が集まり、研究開発や臨床試験が一気に活性化したと思われる事例をいくつか列挙する。

①ゲノム創薬の成功事例

ゲノム創薬で上市に至った代表的な成功事例として、*PCSK9*［*Nature Genetics*, 2003］と*ANGPTL3*［*NEJM*, 2010］の2つが挙げられる。いずれも（家族性）高コレステロール血症のメカニズムに異なる角度から関与するものである。*PCSK9*では抗体医薬が2製品（Alirocumab®, Regeneron/Sanofi社, 2015、Evolocumab®, Amgen, 2015）、核酸医薬が1製品（Inclisiran®, Alnylam/Novartis社, 2022）、*ANGPTL3*では抗体医薬が1製品（Evinacumab®, Regeneron社, 2021）上市されており、いずれも臨床試験段階のシーズも多い。核酸医薬や*in vivo*遺伝子治療（宿主ゲノム編集）の前臨床～臨床試験も複数見られる点も特筆すべきである。なお、三共㈱の研究者がマウスで*ANGTL3*の発見を報告［*Nature Genetics*, 2002］しており、わが国も存在感を示している。

②ゲノム創薬の主な臨床開発事例

ゲノム創薬で臨床試験の後期フェーズが進められているものも見られる。例えば*HSD17B13*［*PNAS*, 2014］は主にNASH、*APOC3*［*NEJM*, 2014］は主にトリグリセリド血症/家族性カイミクロン血症症候群や脂質異常症などにおいて臨床試験が進められている。創薬モダリティとしては、核酸医薬や低分子医薬などが見られる。

3）ゲノム創薬の今後の展望

①多様な創薬モダリティを駆使したゲノム創薬へ（特に核酸系のモダリティ）

ここまでに述べた事例のほぼ全てにおいて、低分子や抗体医薬などの伝統的な創薬モダリティだけでなく、核酸医薬の臨床試験が数多く進められている。さらに前臨床～フェーズ1の段階であるが、CRISPRなどのゲノム編集技術を実装した*in vivo*遺伝子治療も見られる。本報告書では創薬モダリティの多様化について繰り返し述べているが、特にゲノム創薬ではその傾向が顕著である。

なお、核酸医薬で世界を先導するAlnylam社の開発成功率は非常に高く、フェーズ1からフェーズ2への成功率が約91%（一般的な製薬企業は約52%）、INDからフェーズ3好成績/上市への成功率が60%以上（一般的な製薬企業は10.3%）と同社は公表している。治療標的配列が明確に同定されると、原理的には核酸医薬により効率的/効果的に制御できる可能性があり、ゲノム創薬と核酸医薬は相性が良いとも言える。

②大規模コホート/バイオバンク基盤と健康・医療データ基盤を活用したゲノム創薬へ

2010年前後より、日本/米国/欧州/アジアなどの各国で巨額の国家予算が投入され、数万人～100万人規模のコホート/バイオバンクが構築された。例えば、英国のUK Biobankを皮切りに、同国のGenomics England、日本の東北MMB（およびBBJ）、フィンランドのFinnGen、米国のAll of Us、シンガポールのPRECISE、台湾のTaiwan Biobankなどが挙げられる。それらコホート/バイオバンクではゲノムを含む様々な生体データが取得され、長期的な追跡調査が続けられ、かつ各国が保有する健康・医療データシステムとの連動が進む。

その中で最も存在感があるUK Biobankにおいて、ゲノム創薬が着実に進みつつある。 UK Biobankで実施された全エクソン解析を通じて*GPR75*［*Science*, 2021］、*CIDEB*［*NEJM*, 2022］、*INHBE*［*Nature Communication*, 2022］などが見出され、*GPR*と*INHBE*では肥満、*CIEDB*ではNASHを

対象として、前臨床～臨床試験早期フェーズが複数進行中である。創薬モダリティとしては核酸医薬が多い。

③産業界による大規模コホート/バイオバンク基盤の強化へ

国内外とも、ほぼ全ての大規模コホート/バイオバンク基盤は、政府資金により構築されている。ただし、収集したサンプルやデータの計測・解析については、政府資金に加えて、産業界がリソースを投入することで大幅に加速されている事例が海外では散見される。

UK Biobankはその代表例とも言える。2017年にUK BiobankとRegeneron社/GSK社の間でパートナーシップが締結され、さらに2018年には製薬7社が参画するコンソーシアムも設立され、それら製薬企業がリソースを投入し50万人のexome解析が2022年に完了した。2019年には製薬4社、Wellcome/UKRIらがリソースを投入し、2023年に50万人の全ゲノム解析が完了した。2020年には製薬13社によるプロテオーム解析（Olink Explore 3072 PEA）が開始され、2023年に完了した。このほか、画像データの再取得やエピゲノム解析など、産業界の協力を得て、UK Biobankは大幅に強化されている。

FinnGenは、データ解析について産業界の存在感がより大きい。フィンランド国内のコホート/バイオバンク基盤整備は政府資金で実施されたが、データ解析については、政府は累計0.2億€程度、製薬企業は累計1.3億€程度を投入しており、製薬企業の存在感が非常に大きい。

なお、UK BiobankもFinnGenのいずれも、自国の製薬企業には限定せず、世界中の製薬企業（日本含む）が参画している。大規模コホート/バイオバンクのサンプルやデータは、自国の貴重な財産とも言える。利活用において、どこまで海外の企業やアカデミアに対して門戸を開くことが妥当か、については、安全保障も含めた各国の考え方もあると言え、わが国においても議論が必要と思われる。

④ゲノム創薬におけるエコシステムの状況

ゲノム創薬は、興味深いエコシステムを形成していると言える。大規模コホート/バイオバンク基盤は、巨額の政府資金で構築されつつ、UK Biobank などでは世界中の製薬企業のリソースが投入されることで、ゲノム・オミクス・画像データの整備が急ピッチで進んだ。それらデータを利活用し、アカデミアなどで活発な基礎研究が進められつつ、スタートアップによる創薬も進められている。例えば、*GPR75*ではORION社やConfo社、*CIDEB*ではAlnylam社、*INHBE*ではArrowhead社やWAVE社などが臨床開発を進めている。

大規模コホート/バイオバンクにおけるゲノム・オミクス・画像データ取得は、前競争的な領域とも言えるため、複数の製薬企業がリソースを出し合って連携して推進し、そこから見出された治療標的に対してスタートアップが創薬を進め、将来的にはM&Aなどで製薬企業がシーズを獲得する、というゲノム創薬のエコシステムが成立しつつあると言える。

⑤基礎研究の重要性（ゲノム創薬）

20世紀後半以降、主にマウスを用いた研究で疾患関連タンパクや原因遺伝子が見出された。それらの知見が大型動物やヒトでも再発見され、治療標的としての妥当性検証が重ねられた上で様々な創薬へとつながってきた。21世紀に入り、ゲノムの計測・解析技術の高度化は著しく、ヒトゲノム変異と疾患との関係性が次々と見出されている。本項で述べたゲノム創薬は、その延長線上にある創薬アプローチである。ただし、ヒトゲノム変異と、疾患の強い関係性や因果関係の解明は簡単には進まず、世界中の生命科学研究者、疾患研究者によるwet研究が重要な位置付けにある。

ゲノムと疾患の相関関係［GWASなど］の間を埋める生命現象の解明が重要である。例えば非コード領域も含めた詳細な相関関係の理解（eQTL、pQTL、sQTL、meQTL/hQTLなど）、相関関係の根底にある分子メカニズムの解明（例：リードスルー変異による疾患メカニズムの解明）、治療/診断候補分子の同定と創薬標的としての妥当性の検証など、地道な基礎研究を推進した先に、ゲノム創薬の革新的なシーズが生まれるものと考えられる。

3 ｜ 創薬モダリティの潮流と展望

前章では、創薬モダリティおよび関連技術の１つ１つに焦点を当てて研究開発潮流を整理した。本章では、創薬モダリティの横断的分析を試みた上で、複数の創薬モダリティで共通する、わが国で重要と思われる研究開発の方向性を述べる。

3.1 わが国の創薬における重要課題群

わが国における創薬を考える上で、ここまでに述べた「次世代創薬モダリティ技術の開発/洗練」の観点は重要だが、それだけでは不十分である。「2）次世代創薬モダリティ技術の開発/洗練」に加えて、「1）新たな治療標的の開拓」と「3）創薬エコシステム/創薬を巡る環境の整備」も併せた、3つの方向性がバランスよく推進されることで、わが国の創薬は大幅に強化されるものと考えられる（図3-1）。

本調査報告書はこれら3つのうち「2）次世代モダリティ技術の開発/洗練」を中心に述べるものである。

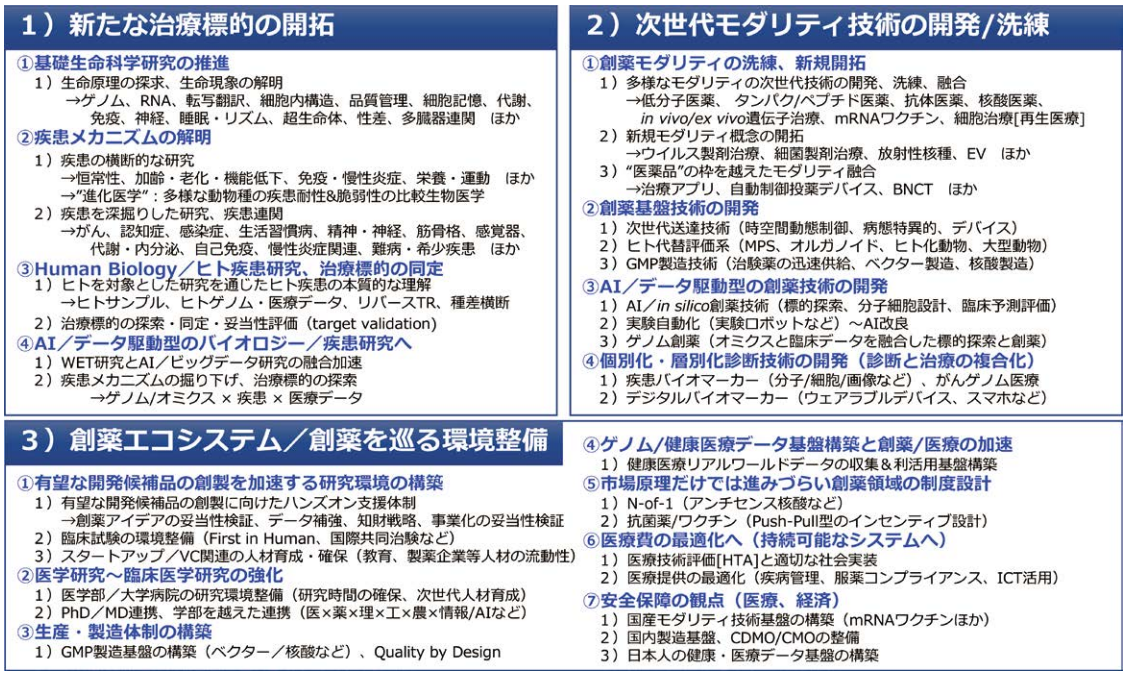


図3-1　　創薬において重要と考えられる事項の全体像

3.2 創薬モダリティ技術の俯瞰的分析

3.2.1 創薬モダリティ技術の先鋭化

第２章で述べた多様な創薬モダリティについて、主に作用機序の点から分類し、国内外における上市および研究開発の状況を整理したものを図3-2に示す。図中の「◎」は既に多くの製品が上市済みで、製薬企業などにおいて創薬基盤/エコシステムが成熟しており、有望な治療標的が同定されれば、比較的スムーズに臨床開発まで進むと思われるものである。「○」は少数の製品が存在するものの、技術的なハードルが数多く存在し、最先端の創薬モダリティ技術を有する一部の製薬企業/スタートアップ/アカデミアでのみ研究開発が可能なものである。「△」は研究開発段階、「-」は特筆すべき研究開発シーズが現時点では見当たらなかったものである。「△」と「○」(および「◎」の一部）については、国内外で研究開発が活発に進められており、創薬モダリティ技術の先鋭化が加速している。

◎：上市製品多い
○：上市製品少ない
△：研究段階

	創薬モダリティ	阻害／分解			補充/移植			体内生産		宿主改変		時空間動態制御			その他	
		阻害①[鍵穴]	阻害②[相互作用]	分解破壊	分子細胞	2D組織	3D臓器	合成/翻訳	増殖	ゲノム	エピゲノム/RNA	標的特異性	細胞膜透過	長期持続	抗原抗体反応	視覚刺激
治療	①低分子医薬	◎	○	△	-			△			○	△	◎	-		
治療	②タンパク/ペプチド医薬	◎	○	△	◎							△	△	-		
治療	③核酸医薬			○							○	○	○	○		
治療	④mRNA医薬							△				△	△	△		
治療	⑤抗体医薬	◎	◎	△								◎	△	-		
治療	⑥*in vivo*遺伝子治療							○	△	△		△	○	○		
治療	⑦*ex vivo*遺伝子治療			○	○	△	△		△			○		○		
治療	⑧細胞治療[再生医療]				○	○	△		△			-		○		
治療	⑨ウイルス製剤治療			○	-				△			△	-	-		
治療	⑩細菌製剤治療			△	-				△			-		-		
治療	⑪その他分子等治療			△								△	-	-		
予防	⑫ワクチン[mRNA以外]												◎	◎	◎	
予防	⑬mRNAワクチン							○					○	○	○	

図3-2　　創薬モダリティの作用機序などの俯瞰

図3-2について、わが国において研究開発の強化が重要と思われ、かつ優れた要素技術やアイデアを有する研究者が存在する項目を、図3-3に「特に重要」「重要」で示した。全ての創薬モダリティにおいて、技術面で完全に成熟したものはなく、それぞれにおいて研究開発を推進すべき重要テーマは多い。治療アプローチのコンセプトが比較的類似すると思われる項目を、キーワードでまとめて赤枠で囲った（図3-3）。

従来の分子ベースの創薬モダリティ（低分子医薬など）では、鍵と鍵穴の関係性で阻害しようとするコンセプトで数多くの医薬品が上市されてきた。近年、タンパクータンパク間相互作用の阻害や、細胞内外の特定の分子の特異的な分解など、鍵と鍵穴の関係性ではない新たなコンセプトが登場しつつある。これらは、リード探索～最適化の一連の創薬プロセスも成熟すると、大きな展開を見せると思われ重要である。分子レベルの分解でなく細胞レベルの破壊というコンセプトでは、CAR-Tや腫瘍溶解ウイルスによるがん細胞の破壊、バクテリオファージによる病原性細菌の破壊などが進んでおり、特にCAR-Tの成功も相俟ってこれから大きく進展する可能性があり重要である。

阻害や分解・破壊による制御ではなく、生体内で不足する分子/細胞/組織/臓器などを補充・移植し治療を目指すコンセプトも進む。歴史的には難治性の血液疾患（白血病など）に対する骨髄移植や造血幹細胞移植、あるいは臓器移植などが実施され、特に前者については症例も非常に多いが、それらは製品ではないため図3-3には含めていない。既に製品化したものでは、特定のタンパクを産生できない遺伝性疾患の患者に対し、不足するタンパクを注射し補充する治療法や、生体外で培養した皮膚シートを重度熱傷部位に移植する組織移植などがある。3D人工臓器を生体外での構築し移植するコンセプトとして、遺伝子改変ブタの体内でヒト移植用臓器を構築する異種移植治療の臨床開発が急速に進んでいる。安全性の観点から十分な検討が必要であるが、3D人工臓器の移植では実用化に最も近い可能性がある。iPS細胞をベースとした三次元培養による移植用3D人工臓器の構築は、現時点では技術的ハードルは非常に高い。しかしわが国はiPS細胞関連の研究に強みを有しているため、基礎研究を着実に積み上げ、長期的に目指すべきチャレンジである。

治療用の分子を生体外から補充するのではなく、生体内の仕組みを活用して生産しようとするコンセプトも登場しており、これから重要性を増すと考えられる。*in vivo*遺伝子治療やmRNAワクチンは、生体内の転写・翻訳システムを活用している。CAR-Tなどの*ex vivo*遺伝子治療では、投与した遺伝子改変細胞が生体内で増殖することで強力な治療効果につながるものもある。萌芽的な研究段階ではあるが、治療用の化合物を生体内で現地合成しようとするコンセプトも非常に興味深い。

ゲノム編集技術の登場から10年以上がたち、ゲノム編集技術を実装した創薬モダリティも登場しつつある。2023年、鎌状赤血球症に対するゲノム編集技術を使用した*ex vivo*遺伝子治療が上市された。さらなるチャレンジとして、*in vivo*遺伝子治療で患者のゲノムを改変し治療するコンセプトの研究開発が複数見られ、非常に興味深い。

ほぼ全ての創薬モダリティにおいて、時空間動態の制御を目指した研究開発が盛んである。標的臓器や病態部位への特異性の向上は、多くのモダリティに共通する重要テーマである。低分子医薬以外の分子ベースの創薬モダリティでは、細胞質内への送達や血液脳関門（BBB）の突破などを目指した研究開発が進む。他にも、体内動態の改善に向けた研究開発や、投与した細胞の疲弊を抑えるための研究開発（CAR-Tなど）も見られる。

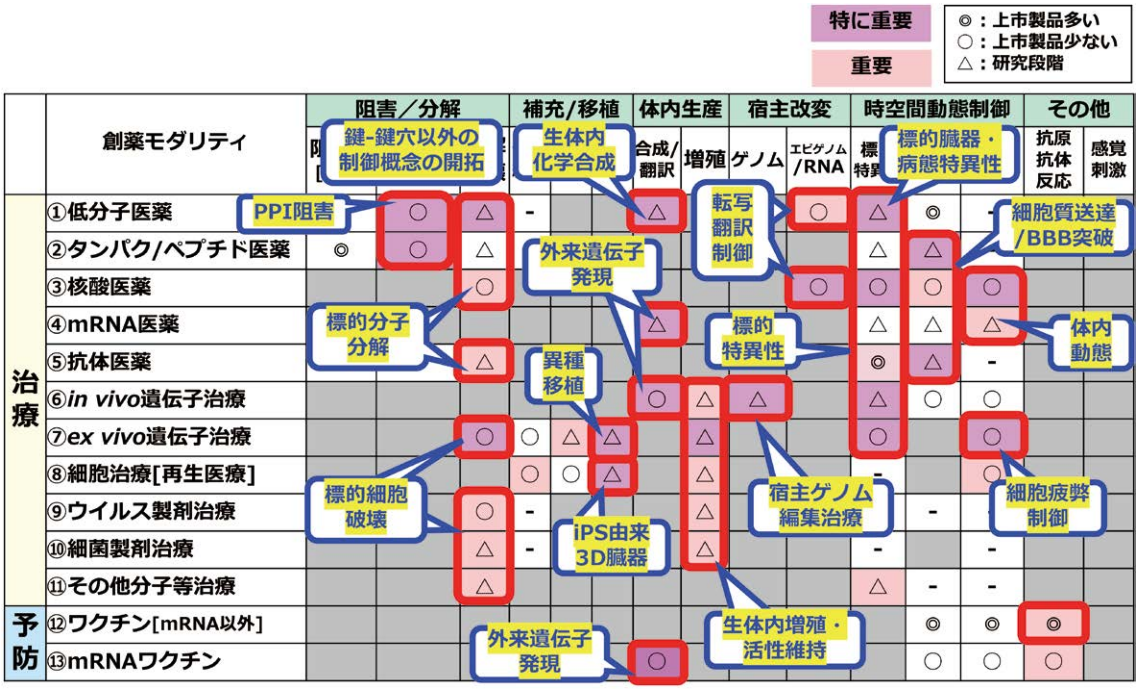


図3-3　創薬モダリティの作用機序などの俯瞰

制御対象とする分子/細胞ごとに、どのような創薬モダリティが上市されたか、あるいは上市される可能性があるか、について整理を試みた（図3-4）。20世紀後半には低分子医薬やタンパク/ペプチド医薬しか選択肢がなかったが、2000年代に抗体医薬が新たな選択肢として確立した。2010年代後半に、核酸医薬や*in vivo*遺伝子治療や*ex vivo*遺伝子治療などの選択肢も登場した。各創薬モダリティにおいて、国内外で研究開発が活発に進められており、制御可能な分子/細胞の幅はこれからもますます広がると考えられる。

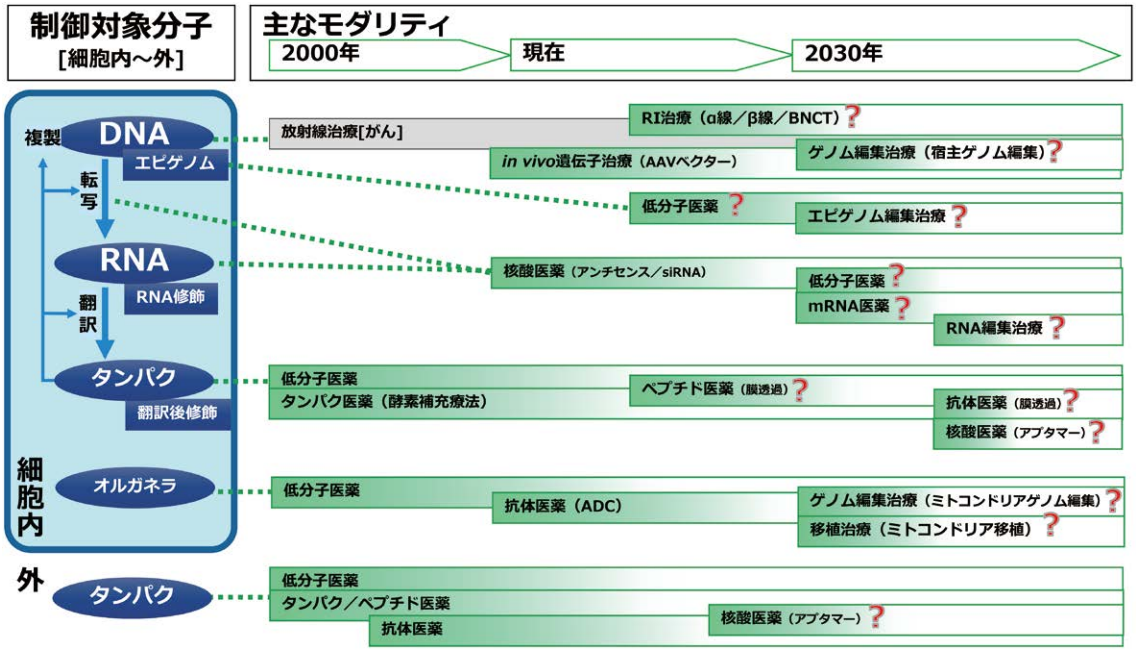


図3-4　　創薬モダリティの進展と制御対象となる分子/細胞の広がり

3.2.2 創薬モダリティ技術の融合

各創薬モダリティの技術改良が活発になされ先鋭化が進むが、各創薬モダリティの枠を超えた融合化も進みつつある（図3-5）。代表的なものは、近年、巨大市場を形成しているADC（低分子化合物×抗体）である。ADCのみならず、抗体の安定性と標的特異性を活用し、抗体とペプチド、抗体と核酸、抗体とRIなどの融合に向けた研究開発も進められている。抗体の代わりにペプチドを活用した研究開発も見られる。CAR-Tは、細胞医療と抗体（の抗原認識部位）の融合により、新たな創薬モダリティとして確立した事例、とも言える。CAR-Tを*in vivo*遺伝子治療により生体内で創製しようとするチャレンジ（*ex vivo*遺伝子治療の*in vivo*遺伝子治療化）も始まっている。各創薬モダリティの先鋭化は非常に重要であるが、本項で述べる創薬モダリティ間の融合も注目すべき方向性である。

各モダリティ枠内での要素技術統合・改良

モダリティの枠を超えた技術融合

	① 低分子	② タンパク ペプチド	③ 核酸	④ mRNA 医薬	⑤ 抗体	⑥ invivo 遺伝子	⑦ exvivo 遺伝子	⑧ 再生	⑨ ウイルス	⑩ 細菌	⑪ その他
①低分子医薬											
②タンパク/ペプチド医薬	送達										
③核酸医薬	送達	送達									
④mRNA医薬		体内 現地生産									
⑤抗体医薬	送達 [ADC]	送達	送達	細胞内標的							
⑥*in vivo*遺伝子治療		体内 現地生産	tRNA		細胞内 標的						
⑦*ex vivo*遺伝子治療		CAR-T			CAR-T	invivo CAR-T					
⑧幹細胞/組織移植治療 [再生医療]	再生誘導 分子	再生誘導 分子				ﾀﾞｲﾚｸﾄﾘﾌﾟﾛｸﾞﾗﾐﾝｸﾞ	治療因子 分泌細胞				
⑨ウイルス製剤治療		体内 現地生産					改変ｳｲﾙｽ				
⑩細菌製剤治療		体内 現地生産					改変細菌		腸内細菌 制御		
⑪その他分子等治療	送達	送達			送達	EV					

図 3-5　　創薬モダリティ技術の枠を超えた融合

コラム②

創薬モダリティの競合・住み分け

世界中で様々な創薬モダリティの研究開発が活発に進められており、１つの疾患に対して新旧複数の創薬モダリティが上市されるケースも見られる。例えば、表Ａに示す脊髄性筋萎縮症（SMA）において、核酸医薬と低分子医薬と*in vivo*遺伝子治療が次々と上市された（厳密には、それらの作用機序は全く同じではない）。脊髄性筋萎縮症に限らず、図Ａに示す様々な疾患において複数の創薬モダリティの臨床開発が進められている。当面の間は、多様な創薬モダリティのそれぞれで並行して臨床試験が進められることは重要である。しかし、５年後あるいは10年後に、多様な創薬モダリティの研究開発～臨床試験～市販後投与事例などのデータが蓄積されると、各創薬モダリティが得意とする治療対象疾患のタイプなどが徐々に見出され、創薬モダリティの競合や住み分けが進む可能性がある。

表Ａ　　脊髄性筋萎縮症（SMA）における上市事例

	エブリスディ®	スピンラザ®	ゾルゲンスマ®
モダリティ種別	低分子医薬	核酸医薬（ASO）	*in vivo*遺伝子治療
承認年	2021年	2017年	2020年
作用機序	スプライシング修飾 [完全長SMNタンパク mRNA産生促進]	スプライシング修飾 [完全長SMNタンパク mRNA産生促進]	AAV9が SMNタンパクを発現
対象年齢	生後２か月以上	なし	２歳未満
投与頻度	1日1回	4～6ヶ月／回	1回 （再投与NG） （自然感染者NG）
投与方法	経口	髄腔内	IV

【がん】
- ✓ 血液がん＆固形がん全般

【血液疾患】
- ✓ 血友病A
- ✓ 血友病B
- ✓ 特発性血小板減少性紫斑病
- ✓ 発作性夜間血色素尿症
- ✓ かま状赤血球症
- ✓ サラセミア

【神経疾患】
- ✓ 筋萎縮性側索硬化症（ALS）
- ✓ ハンチントン病
- ✓ パーキンソン病
- ✓ 認知症、前頭側頭型
- ✓ 脊髄性筋萎縮症（SMA）
- ✓ ドラベ症候群（重度てんかん）

【筋骨格疾患】
- ✓ 筋ジストロフィー
- ✓ 骨粗鬆症
- ✓ 強直性脊椎炎

【消化器疾患】
- ✓ クローン病
- ✓ 潰瘍性大腸炎

【代謝障害】
- ✓ 高脂血症
- ✓ 高尿酸血症・痛風
- ✓ α1アンチトリプシン（AAT）欠乏症
- ✓ ファブリー病
- ✓ ゴーシェ病
- ✓ ハンター症候群（MPSII）
- ✓ サンフィリッポ症候群（MPSIII）
- ✓ 異染性白質ジストロフィー
- ✓ ポンペ病
- ✓ アミロイドーシス
- ✓ フェニルケトン尿症
- ✓ ポルフィリン症
- ✓ 尿素サイクル異常症
- ✓ ウィルソン病

【糖尿病】
- ✓ 1型糖尿病

【腎臓・泌尿器疾患】
- ✓ 尿路結石・腎結石

【感覚器疾患】
- ✓ 網膜色素変性症
- ✓ レーバー先天性黒内障
- ✓ 加齢黄斑変性症（AMD）

【循環器疾患】
- ✓ 心不全
- ✓ 脳卒中
- ✓ 末梢血管疾患（PVD）

【呼吸器疾患】
- ✓ 嚢胞性線維症（CF）

【皮膚疾患】
- ✓ 表皮水疱症
- ✓ 乾癬
- ✓ 皮膚創傷
- ✓ 潰瘍、糖尿病性足

【自己免疫疾患/アレルギー】
- ✓ 関節リウマチ
- ✓ 多発性硬化症（MS）
- ✓ 遺伝性血管性浮腫
- ✓ 移植片対宿主病（GvHD）

【感染症】
- ✓ 細菌感染症
- ✓ COVID19予防・治療
- ✓ RSV感染症
- ✓ CMV感染症
- ✓ B型肝炎
- ✓ インフルエンザ

図Ａ　　複数の創薬モダリティの臨床試験が競合する主な疾患群（2021年時点）

3.3 わが国で重要と思われる研究開発の方向性（創薬モダリティ横断的な研究テーマ）

各創薬モダリティの主なトピックは第２章で述べた通りであり、各創薬モダリティに固有の問題解決に向けた研究開発の強化は重要である。加えて、複数の創薬モダリティに共通する治療コンセプトおよび創薬基盤技術として、図3-6に示す８つのテーマの研究開発に対する重点的な支援が今後重要になると考えられる。

各創薬モダリティに固有の研究テーマ（２章）および横断的な研究テーマ（本項）のいずれにおいても、短期的（５年以内）に出口感が見えるテーマもあれば、20年～30年後の出口を見据えた萌芽的なテーマまで様々である。短期～中期～長期的に成果を出し続けられるような、バランスの良いポートフォリオを意識したファンディングがこれから重要である。

	主な方向性	概要
創薬モダリティ技術	A）多様な分子間／細胞間相互作用の予測と制御	①天然：分子間相互作用の制御 [PPI、タンパク-核酸、分子複合体、細胞内] ②人工：多重特異的制御 [標的分子分解(PROTAC等)、T細胞engager等]
創薬モダリティ技術	B）セントラルドグマの精密制御 [DNA, RNAなど]	①宿主ゲノム改変：*in vivo*ゲノム編集治療 [CRISPR等] ②非改変：核酸医薬、転写翻訳制御 [エピゲノム編集、RNA編集、tRNA]
創薬モダリティ技術	C）治療用分子／細胞の生体内現地生産	①分子生産：mRNA医薬、*in vivo*遺伝子治療、プロドラッグ ②細胞生産：*in vivo* CAR-T、*in vivo*遺伝子治療治療 [ゲノム編集等]
創薬モダリティ技術	D）living therapeutics [細胞／微生物製剤]	①細胞：*ex vivo*遺伝子治療 [CAR-T等]、幹細胞等移植治療 [膵島等] ②組織／臓器：異種移植治療、中長期的基礎研究[iPS由来立体臓器構築] ③微生物：ファージ治療、治療用ウイルス、細菌製剤治療
創薬モダリティ技術	E）次世代送達技術 [時空間動態の精緻な制御]	①創薬モダリティ改良：モダリティ骨格、標的特異的リガンド ②創薬モダリティ搭載：ナノ粒子 [免疫調節等]、投与デバイス
基礎医学～創薬基盤	F）治療標的の同定 [biology研究とAI含む先端技術]	①疾患の理解：発症/重症化メカニズム解明 [免疫,代謝,神経, ゲノム等] ②標的分子構造：標的分子構造の同定 [分子間相互作用の動的構造等] ③標的分子群：分子ネットワーク制御標的群の同定 [合成致死等]
基礎医学～創薬基盤	G）医薬品評価 [MPS、大型動物など]	①*in vitro*：MPS洗練 [organ-on-a-chip, オルガノイド, 疾患iPS等] ②*in vivo*：非ヒト霊長類の確保、ヒト化動物の開発 ③*in silico*：免疫デジタルツイン、創薬評価デジタルツイン
基礎医学～創薬基盤	H）GMP製造基盤	①人材：バイオ製造人材の確保・育成 ②体制：治験薬製造体制の構築、CDMO強化

図3-6　わが国で重要と思われる研究開発の方向性

（創薬モダリティの横断的な観点から整理したもの。各モダリティに固有のトピックや重要と思われる方向性は２章参照。）

（図E2を再掲）

図3-6に示した８つのテーマの概要を次に述べる。

<創薬モダリティ技術（新たな治療コンセプトの開拓、洗練）>

A）多様な分子間/細胞間相互作用の予測と制御［多重特異的制御など］

タンパクータンパク間の相互作用（PPI）やタンパクー核酸間の相互作用など、分子間相互作用を精緻に解明する。生体内で自然に見られる相互作用の阻害・制御だけでなく、標的分子分解誘導技術（PROTACなど）のように人為的に複数の分子間で相互作用を引き起こすことで治療に結びつけるといった、新たな治療アイデアの開拓と洗練も併せて推進する。その中には、免疫細胞engagerのように細胞間の相互作用の人為的な誘導による治療も含まれる。

相互作用の制御にあたっては、低分子化合物やペプチド、二重特異性抗体などの創薬モダリティが中

心になると考えられる。適切な構造、特異性、親和性をもって相互作用を阻害あるいは人為的に誘導するための分子デザイン/評価/洗練（AIの活用も含む）がカギを握る。PPIは細胞内で多く見られることから、本項「E）次世代送達技術」も重要である。従来型のカギーカギ穴型創薬とは異なる治療コンセプトであり、難易度は高いがこれから重点的に取り組むべきテーマである。

B）セントラルドグマの精密制御［DNA/RNAなど］

セントラルドグマの一連のプロセスの精緻な制御による治療を目指す。宿主ゲノムの改変を伴わない治療コンセプトとして、近年、最も大きな成功を収めた創薬モダリティの1つである核酸医薬（アンチセンス核酸、siRNA）について、肝臓以外も標的とした研究～臨床開発を強化する［第4章も参照］。細胞内のRNA配列の置換/挿入/削除や、治療用のtRNAの開発など、RNAを対象とした治療アイデアの開拓と洗練も進める。エピゲノムの操作による治療アイデアの開拓と洗練も、これから新たな治療コンセプトとなる可能性があり重要である。

宿主ゲノムそのものを修正することで治療を目指す方向性として、ゲノム編集技術（CRISPRなど）を実装した*in vivo* 遺伝子治療の臨床試験が海外で複数進められている。宿主ゲノムの修正を伴うため倫理的観点や社会受容の観点からの議論が必須であるが、根治治療の実現において重要な治療コンセプトとも言える。当該治療コンセプトによるアプローチが有効と思われる治療標的の探索と、技術の洗練（精密なゲノム編集および「E）次世代送達技術」）の両方の推進が重要である。

C）治療用分子/細胞の生体内現地生産

生体外から治療用の分子や細胞を随時投与し治療するのではなく、生体に本来備わっている仕組み（セントラルドグマなど）を活用し、治療用の分子や細胞を生体内で生産し治療を目指す。 AAVを用いた*in vivo*遺伝子治療やmRNAワクチンでは成功事例が登場しており、それら創薬モダリティは今後も大きく展開すると思われ、さらなる研究開発の強化が重要である。小型タンパク程度のサイズの治療用分子であればmRNA医薬による治療も期待される（既に確立したmRNAワクチンの新たな方向性でもある）。生体内でCAR-T細胞を創製する*in vivo* CAR-T治療や、細胞の分化段階や分化系譜を操作することで治療を目指すpartial reprogrammingなども興味深い治療コンセプトである。生体内で治療用の分子や細胞を現地生産することで、有効性、安全性、経済性などに優れていると考えられる疾患の探索と、創薬モダリティの開拓と洗練は、これから重要なチャレンジである。

D）living therapeutics［細胞/微生物製剤］

“生きた”細胞や微生物などを投与することで治療を目指す。 CAR-Tをはじめとした*ex vivo*遺伝子治療［参考:デザイナー細胞[2]］は市場形成の観点からも成功しており、今後もさらなる展開を見せると考えられるため、研究開発の強化が重要である。幹細胞等移植治療の市場規模は現時点では小さいものの、多くの臨床試験が進められている段階であり、それらの適切な評価と、中長期的な観点からの基礎研究の再強化を推進する。異種移植治療は、臨床開発が国内外で始まったところであり、きわめてチャレンジングな研究開発であり重要である。微生物の投与による治療としては、腫瘍溶解ウイルスおよび治療用細菌（マイクロバイオーム治療）では上市事例が登場しており、ファージ治療においても著効例が次々と登場しており、いずれもこれから期待される萌芽的な治療コンセプトである。

E）次世代送達技術［時空間動態の精緻な制御］［詳細は第4章を参照］

ほぼ全ての創薬モダリティについて、時空間動態の制御は必須である。特に、近年登場した核酸医薬やmRNAワクチンなどの核酸系モダリティでは、時空間動態の制御が、成功のカギを握っていたとも言える。次世代送達技術でわが国が推進すべき事項は［第4章4-4］に示す通り、【課題1】生命現象から学ぶ時空間動態制御の新奇コンセプトの探索、【課題2】創薬モダリティ骨格の改良・最適化技術の

2 JST-CRDS「『デザイナー細胞』 ～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」（2020年9月 CRDS-FY2020-SP-01）

開発、【課題３】アクティブターゲティング技術の開発（肝臓以外の臓器、中枢神経、免疫細胞、がんなど）、【課題４】時空間動態制御の基盤技術の開発、【課題５】局所投与技術の開発（デバイス含む）、【課題６】評価・製造技術の開発、の６つが挙げられる。

＜基礎医学～創薬基盤（探索、評価、製造）＞

F）治療標的の同定［biology研究とAI含む先端技術］［付録１を参照］

オミクス技術やイメージング技術をはじめとした計測技術、オルガノイドなどの実験技術などの高度化が著しい。なかでも、近年登場したAI技術によって、例えば標的分子構造の予測・同定や、分子ネットワーク構造の全容解明や制御標的候補群の予測・同定は大きく進展すると考えられる。それら技術群を駆使し、［付録１］に示すような基礎研究テーマ群を中長期的に推進することで、全く新しい治療標的の同定が期待される。近年は、多様な創薬モダリティが次々と確立したことで治療可能な疾患が広がってきたとも言えるが、多様化の速度は今後緩やかになり既存の創薬モダリティの改良が中心になる可能性がある。その際、最も重要になるのは、疾患メカニズムの理解に基づく治療標的の探索であり、有望な新規治療標的が同定されれば、最も効果的に制御可能な創薬モダリティが開発され上市され、創薬エコシステムの活性化にもつながる。中長期的な疾患基礎研究は、“急がば廻れ”で重要な方向性である。

G）医薬品評価［MPS、大型動物など］（JST-CRDS調査報告書「医薬品評価技術の新展開」を参照）

全ての創薬モダリティの開発において、適切な評価系の構築は必須の事項である。特に、近年は実験動物使用削減の動きなども見られ、製薬企業などからニーズが高い。別途公開中のJST-CRDS調査報告書「医薬品評価技術の新展開」の第４章に示す通り、【課題１】次世代MPSの実現に向けた基盤技術開発、【課題２】細胞と個体の相関性の向上を目指したMPS技術シーズの洗練、【課題３】ユーザー［企業、アカデミア］のニーズを反映した製品/サービスの実現、【課題４】わが国のMPS関連技術/製品の国際標準化に向けた取組み、【課題５】カニクイザル調達支援体制の整備、【課題６】サル繁殖・供給体制の整備、【課題７】霊長類を代替しうる代替方法の開発（ヒト化動物など）、の７つの方向性が重要である。

H）GMP製造基盤

近年登場した、新しいタイプの創薬モダリティ（核酸医薬、*in vivo*遺伝子治療、*ex vivo*遺伝子治療、核酸医薬、mRNAワクチン）については、GMP製造基盤が未成熟なものが多い。遺伝子治療においては、例えばGMP製造の遅れが、研究開発におけるボトルネックともなるなど、深刻な問題となっている。国内外でGMP製造基盤の構築に向けた動きが官民で活発であり、わが国もAMEDが先導し複数のプロジェクトが進められている。バイオ製造人材の確保・育成や治験薬製造体制の構築、CDMOの強化など、取り組むべきことは多く、官民一体となって基盤整備の強化が重要である。

4 わが国で重要と考えられる研究開発の方向性「次世代送達技術（主に核酸系モダリティ：核酸医薬、mRNA）」

「3.3」で述べた「E）次世代送達技術（時空間動態の精緻な制御）」について、研究開発の歴史と現在、今後の展望を整理しつつ、わが国で重要と考えられる研究開発の方向性を本章で述べる。

全ての創薬モダリティにおいて、生体内での時空間動態の制御は、必須の技術要素である。特に、新しいタイプの創薬モダリティ（核酸医薬、mRNAワクチン*in vivo*遺伝子治療など）では、精緻な時空間動態の制御がカギを握る。わが国において、次世代送達技術の開発は、これから特に重要性の高いテーマである。

4.1 歴史的潮流

時空間動態制御の方向性を「安定性/安全性/標的特異性（モダリティ骨格）」「徐放化/動態改善」「標的特異性の付与」「投与デバイス/行動変容」「遺伝子等導入・発現」の5つの観点で分類した。それらの分類を代表する、1960年から現在までの主な医薬品を図4-1に整理した。20世紀後半は、主に低分子化合物の骨格の改良や化学修飾が進展し、徐放化などの特殊製剤技術も登場し、数多くの低分子医薬が登場した。20世紀末より抗体医薬の骨格改良（ヒト化）が進み、Humira®をはじめとした超大型製品の登場に至り、現在では抗体医薬市場は低分子医薬市場に次ぐ規模である。その後、抗体の標的特異性を生かしたADCが登場し、わが国からもブロックバスター化したEnhertu®（2024年売上げ予想：5,230億円）が登場するなど、ADCの市場規模が急拡大している（2028年：約40億$）。2010年代より、ICT関連技術の高度化やスマートフォンなどのデバイスの幅広い普及も相俟って、従来型の創薬モダリティとデバイスやアプリの統合が進み、糖尿病における疾病管理アプリBlueStar®やインスリン自動投与デバイスMiniMed 670G®などが登場した。2010年代後半には、人工修飾核酸などを用いることで時空間動態を改善したSpinraza®が登場し、核酸医薬としては初のブロックバスターとなった。脂質ナノ粒子（LNP）を用いた核酸医薬としてOnpattro®が登場し、COVID-19に対するmRNAワクチンであるComirnaty®やSpikevax®においてもLNPが用いられた。2020年には、治療用分子などを生体外から投与・補充するのではなく、生体内で治療用分子を現地生産することで治療を目指す方向性として、*in vivo*遺伝子治療であるZolgensma®が登場し、上市後まもなくブロックバスターとなった。

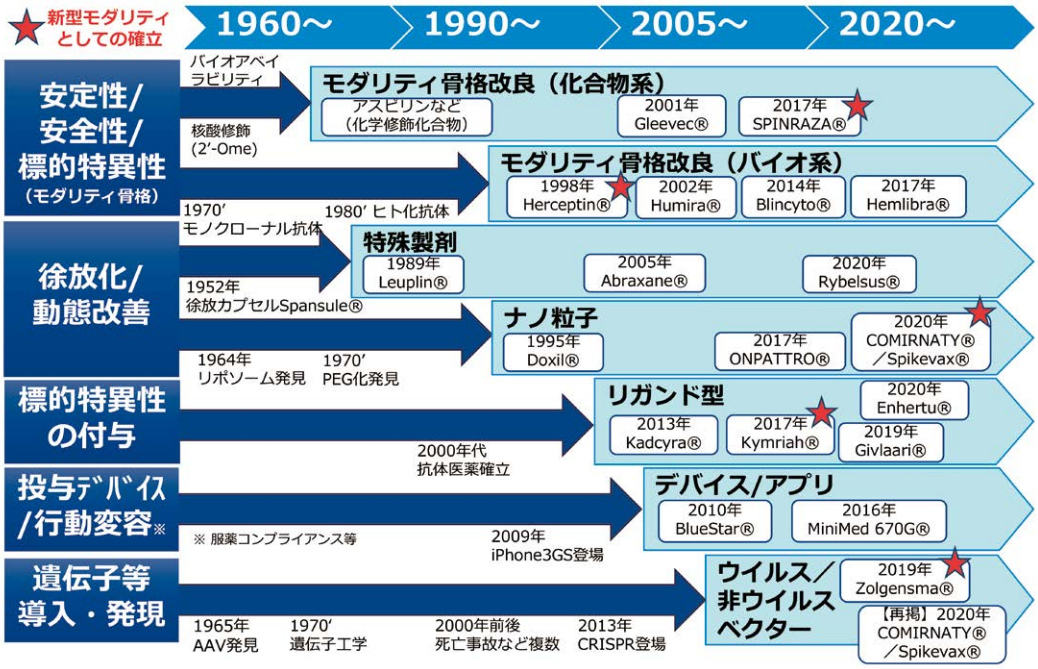


図 4-1　　【歴史①】時空動態制御の方向性と主な創薬モダリティ

図4-1で示した製品群について、創薬モダリティの種類と、用いられた時空間動態制御技術の概要を表4-1に整理した。創薬モダリティの骨格改良による時空間動態の改善がカギになったものが多く、次いでリガンド（=標的特異性の向上）やナノ粒子が見られる。欧米の事例が多いが、Leuprin®（武田薬品工業）、Enhhertu®（第一三共）など、わが国も一定の存在感がある。創薬モダリティの多様化の背景には、時空間動態の精緻な制御が大きく貢献している。特に、核酸医薬やmRNAワクチンなどの核酸系モダリティは、時空間動態制御技術によって初めて上市に至ったものが多い。本章では、それら核酸系モダリティ（核酸医薬、mRNA）を中心に、わが国で重要と考えられる次世代送達技術の研究開発の方向性を述べる。

なお、表4-1に示したのはあくまで代表的な事例であり、ひとたび上市事例が登場すると、当該技術あるいはその改良技術を活用し、新規医薬品が続々と登場することも多い。

表4-1　【歴史②】創薬モダリティの時空間動態制御技術の概要

上市	商品名	モダリティ	送達技術		適応症	開発元
1989年	Leuplin®	低分子	特殊製剤	PLGAマイクロカプセル化で徐放化[毎日→3カ月]	前立腺がん(89')/乳がん	武田薬品工業
1995年	Doxil®	低分子	ナノ粒子	リポソーム封入で腫瘍滞留時間延長と遊離ドキソルビシン血中濃度抑制	エイズ・カポジ肉腫(95')/卵巣がん(99')/乳がん(03')	J&J
1998年	Herceptin®	抗体	モダリティ骨格改良	ヒト化抗体	乳がん、胃がん、唾液腺がん、結腸・直腸がん	Genentech
2001年	Gleevec®	低分子	モダリティ骨格改良	腫瘍細胞特異的な低分子医薬（分子標的薬）	血液がん	Novartis
2002年	Humira®	抗体	モダリティ骨格改良	ヒト抗体	関節リウマチ、乾癬など	AbbVie
2005年	Abraxane®	低分子	特殊製剤	パクリタキセルにアルブミンを結合し界面活性剤／アルコール添加不要へ、投与量と組織移行性改善	乳がん(05')/胃がん/非小細胞肺がん	Abraxis BioScience
2010年	BlueStar®	(疾病管理)	スマホアプリ	糖尿病疾病管理アプリ（服薬、運動、食事etc）	Ⅱ型糖尿病/Ⅰ型糖尿病	WellDoc
2013年	Kadcyla®	低分子	リガンド	エムタンシン[チューブリン重合阻害薬]をHER2抗体に結合	乳がん	Roche
2014年	Blincyto®	抗体	モダリティ骨格改良	二重特異性抗体（T細胞と腫瘍細胞を近接化）	血液がん	Amgen
2016年	MiniMed 670G®	ペプチド	デバイス	血糖値の自動測定＆インスリン自動投与	Ⅰ型糖尿病	Medtronic
2017年	SPINRAZA®	核酸	モダリティ骨格改良	2'-OMe修飾による安定化、髄腔内投与	脊髄性筋萎縮症	Biogen
2017年	Hemlibra®	抗体	モダリティ骨格改良	二重特異性抗体（第9因子[活性型]、第10因子）	血友病A	中外製薬
2017年	Kymriah®	*ex vivo* 遺伝子治療	リガンド	CD19結合ドメインを含むCARを発現したT細胞（CAR-T）	血液がん	Novartis
2018年	ONPATTRO®	核酸	ナノ粒子	siRNAをLNPに搭載し血中安定化、標的細胞への導入効率UP	家族性アミロイドポリニューロパチー	Alnylam
2019年	Givlaari®	核酸	リガン	ASOにGalNAcを結合し標的特異性を向上	急性肝性ポルフィリン症	Alnylam
2019年	Zolgensma®	*in vivo* 遺伝子治療	ウイルスベクター	改良型AAV9による*SMN*長期発現	脊髄性筋萎縮症	Novartis
2020年	Enhertu®	低分子	リガンド	洗練されたリンカー技術（薬物抗体比=8、腫瘍特異的切断等）	乳がん、胃がん、非小細胞肺がん	第一三共
2020年	COMIRNATY® ／Spikevax®	mRNA	ナノ粒	mRNAをLNPに搭載し血中安定化、標的細胞への導入効率UP、LNP自体のアジュバント作用も	COVID-19	BionTECH ／Moderna
2020年	Rybelsus®	ペプチド	特殊製	SNAC化合物と製剤化、GLP-1受容体作動薬の経口投与	Ⅱ型糖尿病	NovoNordisk

4.2 次世代送達技術の概観

4.2.1 【俯瞰図】次世代送達技術

次世代送達技術を、“（A）モダリティ骨格”、“（B）標的特異的制御”、“（C）投与経路/デバイス”、“（D）送達用担体”、“（E）設計/評価/製造”、“（F）社会への普及性”の6つの観点で整理した（図4-2）。これらは相反するものではなく、創薬モダリティの性質に応じて各技術を先鋭化あるいは融合させることで、目的とする細胞や臓器などへ創薬モダリティの送達が実現する。

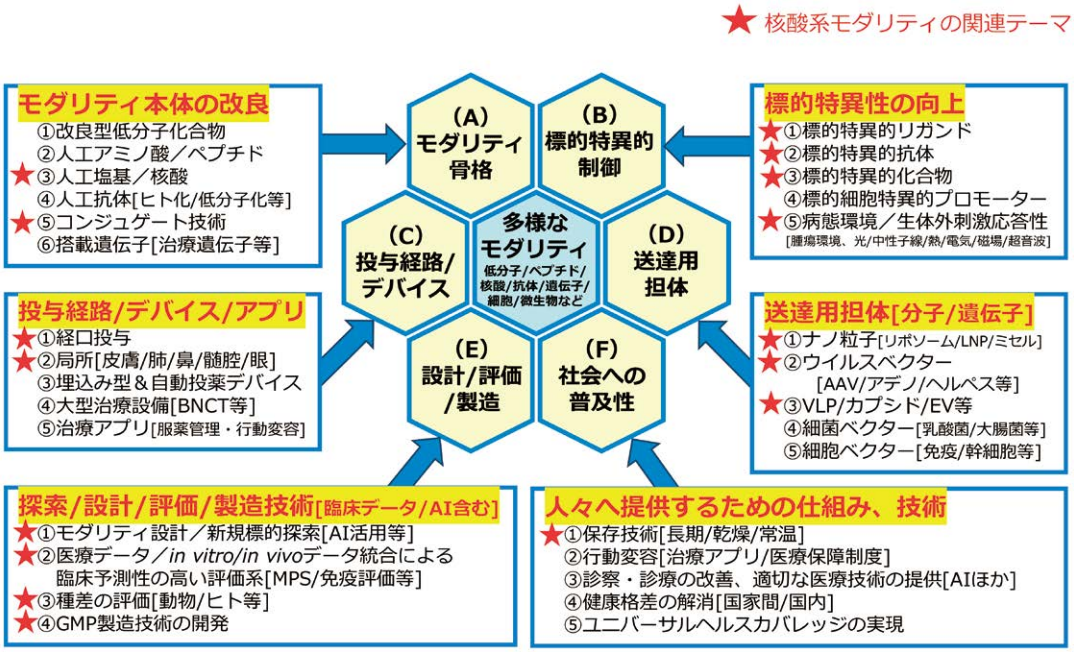


図 4-2　　【俯瞰①】次世代送達技術の俯瞰

4.2.2 国内外の研究開発動向

新旧様々な創薬モダリティにおいて期待される送達機能を図 4-3 に整理した。上市事例が多く技術的に成熟しつつあるものを「◎」、技術的には未成熟であり研究開発が進められているものを「△」で示す。

期待される機能 ／ モダリティ（＝治療機能の中核）	安定性/副作用		細胞内標的化	標的特異性（臓器～細胞～分子）				放出制御		投与経路		遺伝子発現		
	物理化学生物学的安定性	副作用など	細胞膜透過	中枢神経/BBB	その他臓器[肝以外]	がん	宿主DNA RNA	徐放製剤	自動投与	経口	経皮経肺経鼻	宿主ゲノム改変	長期10年	一過性1ヶ月
1)低分子医薬	◎	△	◎	◎	△	◎	△	◎	△	◎	◎			
2)中分子医薬（ペプチドなど）	◎	△	△	△	△	△	-	◎	◎	◎	△			
3)タンパク医薬	◎	◎	△	◎	△	△		◎	△	△	△			
4)核酸医薬	◎	△	◎	△	△	△	△	-	-	△	△			
5)mRNAワクチン／mRNA医薬	◎	◎	◎	△	△	△		-	-	△	△		-	◎
6)抗体医薬	◎	◎	△	◎	◎	◎	-	△	-	△	△			
7)*in vivo*遺伝子治療	◎	△	◎	△	△	-		-	-	-	-	△	◎	-
8)*ex vivo*遺伝子治療	△	△			△	◎		△	-	-	-		-	△
9)幹細胞/組織移植（再生医療）	△	△						-	-	-	-			
10)微生物製剤（腫瘍溶解ウイルス/マイクロバイオームなど）	-	-		-	-	-		-	-	-	-		-	-
11)その他分子治療（α/β線核種、BNCT）	-	-	-	-	-	△		-	-	-	-			

図 4-3　　【俯瞰②】創薬モダリティごとの送達機能と研究開発状況

国内外の研究開発動向を踏まえ、わが国で重要性が高いと思われる事項を赤で色分けした（図4-4）。最重要or重要と思われる事項を見渡すと、例えば低分子医薬では肝臓以外の標的化や核酸配列の標的化、ペプチド医薬では細胞内の標的化、抗体医薬では中枢系への送達や細胞内標的化、*in vivo* 遺伝子治療ではゲノム編集ツールの送達や新型ベクター（ウイルスor非ウイルス）、*ex vivo* 遺伝子治療では固形がんの標的化などが見出された。核酸系モダリティに限ると、特に肝臓以外の臓器（中枢系ほか）や、がん関連細胞などへの特異的な送達が最も重要なテーマであり、安全性向上や新規投与経路の開拓も重要テーマであることが見出された。

最重要テーマ　次点テーマ

送達機能 ＼ モダリティ（＝治療機能の中核）	安定性/副作用		細胞内標的化	標的特異性（臓器～細胞～分子）				放出制御		投与経路		遺伝子発現		
	物理化学生物学的安定性	副作用など	細胞膜透過	中枢神経/BBB	その他臓器[肝以外]	がん	宿主DNA RNA	徐放製剤	自動投与	経口	経皮経肺経鼻	宿主ゲノム改変	長期10年	一過性1ヶ月
1)低分子医薬	◎	△	◎	◎ リガンド/ナノ粒子	△ リガンド/ナノ粒子	◎ ADC/リガンド/ナノ粒子	△ 配列特異的化合物	◎	△	◎	◎			
2)中分子医薬（ペプチドなど）	◎	△	△ 膜透過分子/細胞内生産	△	△ リガンド/ナノ粒子	△ リガンド/ナノ粒子	-	◎	◎ 生活習慣病	◎ デバイスほか	△			
3)タンパク医薬	◎	◎	△	◎ リガンド/ナノ粒子	△ リガンド/ナノ粒子	△		◎	△	△	△			
4)核酸医薬	◎	△ 自然免疫回避	◎	△ ヘテロ核酸	△ リガンド/ナノ粒子	△ リガンド/ナノ粒子	△ オフターゲット回避	-	-	△	△ 経鼻			
5)mRNAワクチン／mRNA医薬	◎ Naked化	◎ 免疫制御LNP/Naked化	◎	△ リガンド/ナノ粒子	△ リガンド/ナノ粒子	△		-	-	△	△ 経鼻		-	◎ レプリコン
6)抗体医薬	◎	◎	△ 膜透過設計/細胞内生産	◎ BBB	◎	◎	-	△	-	△ デバイスほか	△			
7)*in vivo*遺伝子治療	◎	△ 中和抗体回避	◎	△ 新型ベクター	△ 新型ベクター	-		-	-	-	-	△ ゲノム編集	◎	-
8)*ex vivo*遺伝子治療	△ 疲弊制御	△ 免疫拒絶回避		-	△	◎ 固形がんCAR-T		△ CAR-T徐放ゲル	-	-	-		-	△ 治療分子分泌
9)幹細胞/組織移植（再生医療）	△ 長期生着	△ 免疫拒絶回避						-	-	-	-			
10)微生物製剤（腫瘍溶解ウイルス/マイクロバイオームなど）	-	-		-	-	-		-	-	-	-		-	-
11)その他分子治療（α/β線核種、BNCT）	-	-	-	-	-	△		-	-	-	-			

図4-4　【俯瞰③】創薬モダリティごとに重要と思われる送達機能

送達技術のタイプと、各送達技術によって実現が期待される機能を図4-5に整理した。国内外の研究開発動向を踏まえ、わが国で重要性が高いと思われる事項を赤で色分けした。創薬モダリティの骨格改良によって送達機能の大幅な底上げ可能と思われ、最も重要と思われる。次いで、標的特異性の向上には標的特異的リガンドが重要であり、ナノ粒子も送達機能全般（標的特異性含む）において重要と思われた。局所投与について、新技術としての事例は多くないが、注目すべきと思われた。

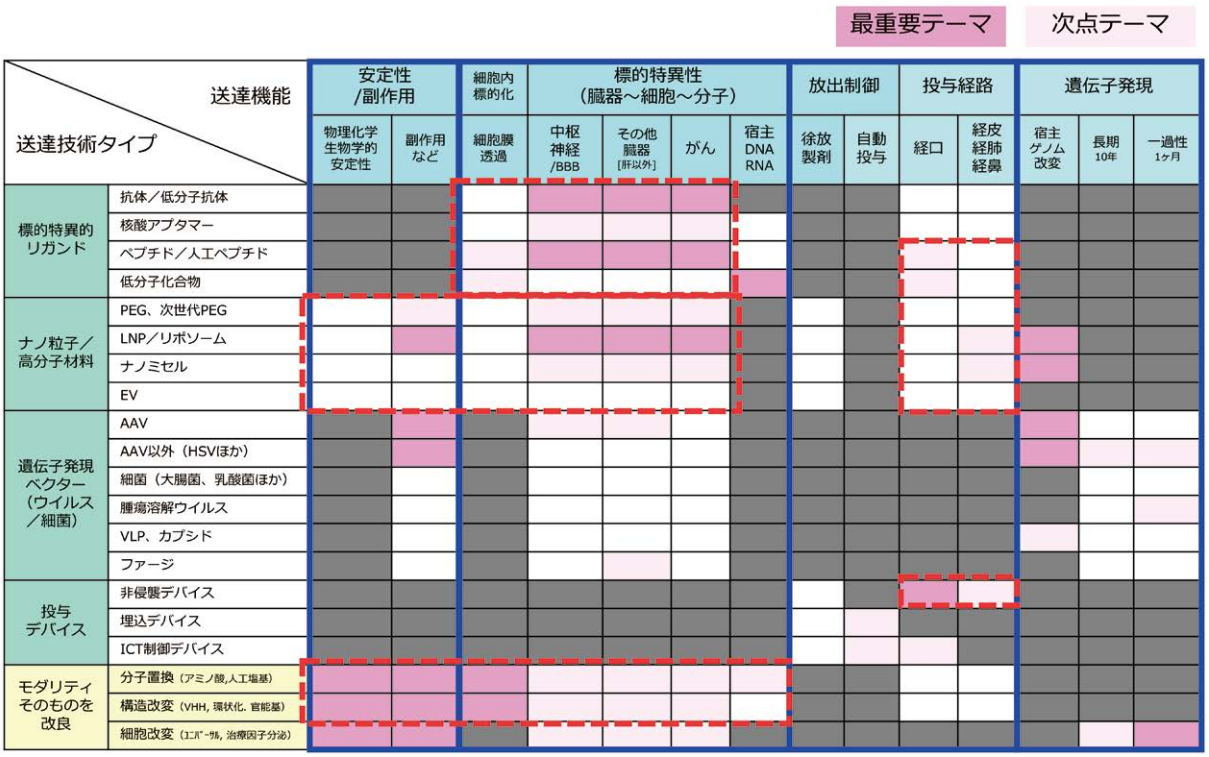


図 4-5　　【俯瞰④】送達技術のタイプと重要と思われる送達機能

4.3 核酸系モダリティの次世代送達技術

4.3.1 核酸系モダリティにおける次世代送達技術の方向性

核酸系モダリティにおける次世代送達技術の方向性として、肝臓以外の標的化が最重要課題である。その実現のために、創薬モダリティの骨格そのものを改良することはきわめて重要であるが、それだけでは達成困難であることも多い。“モダリティ骨格改良”に加えて、“標的特異的リガンド”（抗体、ペプチド、アプタマー、化合物など）、“ナノ粒子”（LNPなど）、“局所投与”（経口/経皮/経鼻/経肺/眼球/髄腔/病態部位など）のそれぞれの方向性の技術について、先鋭化と融合を併せて進める事で、肝臓以外の標的特異性の実現は加速すると考えられる（図4-6）。

図4-6　核酸系モダリティにおける次世代送達技術の方向性

4.3.2 “ナノ粒子”、“標的特異的リガンド”の市場動向

図4-6で示した“モダリティ骨格改良”は、全ての医薬品で何らかの工夫がなされているため、その市場規模は医薬品市場規模全体に等しいとも言える。本項では、“ナノ粒子”、“標的特異的リガンド”を用いた医薬品について、医薬品市場の変遷を図4-7に示す。“ナノ粒子”を用いた低分子医薬品の上市事例は20件ほどあるものの、世界市場規模は10億$前後で低迷している。新型コロナに対するmRNAワクチンにおいて突如500億$超える市場を形成したものの、未曾有のパンデミック対策という特殊事情が背景にあるため、新型コロナが落ち着きを見せた後、“ナノ粒子”を用いた医薬品がどの程度の市場を形成するかは未知数である。“標的特異的リガンド”としては、ADCが次々と上市され、ブロックバスターも登場し、2021年時点で50億$を超え、その後も市場規模は急速に拡大する見込みである。核酸医薬では標的特異的リガンドとしてGalNAcを用いたものが現在も次々と登場しており、大きな市場を形成すると期待される。

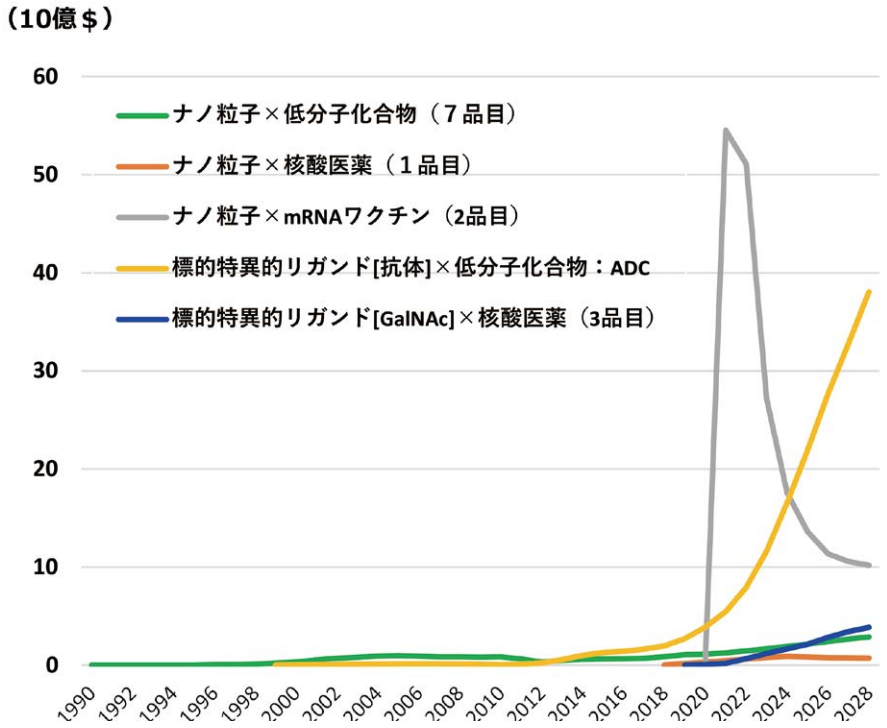


図4-7　　ナノ粒子、標的特異的リガンドを用いた医薬品の市場推移

（1990年～2028年、2021年迄に上市されたものを計上）

4.3.3 “標的特異的リガンド”の研究開発動向

“標的特異的リガンド”について、上市事例のあるもの（核酸系モダリティ、およびそれ以外）と、研究段階のもの（核酸系モダリティ）を表4-2に示す。核酸医薬は、肝臓へ蓄積しやすい傾向があるが、GalNAcを付与することで肝臓への標的特異性を更に強化したタイプで複数の製品が登場した。しかし、肝臓以外の標的化に成功した核酸医薬は現時点では見られず、研究開発が活発に進められている。核酸系モダリティ以外では、トランスフェリン受容体1（ThR1）を標的とした中枢神経系を標的化したイズカーゴ®（JCRファーマ、ムコ多糖症II型）がわが国で開発された。PSMAやマンノース6リン酸、がん特異的な抗原を標的とした創薬モダリティが見られる。

以上、“標的特異的リガンド”については、上市に至った事例が幾つか存在するものの、確立したと言える“標的特異的リガンド”は僅かであり、課題は多い。

イメージング技術やオミクス関連技術の進展は著しいが、細胞/臓器あるいは病態部位特異的なリガンドの確立は容易ではない。図4-8に示すように、例えば、核酸医薬が新たな創薬モダリティとして確立した背景には、肝臓特異的リガンドであるGalNAcの存在が大きいが、GalNAcの確立に至るまで50年を超える基礎研究の歴史があった。標的特異的リガンドの確立は一朝一夕に成るものではなく、地道な基礎研究の先にある。急がば廻れの基礎研究の強化が重要である。

表 4-2　標的特異的なリガンド候補

1）上市事例有り（核酸医薬／mRNA）

受容体など	リガンド	標的臓器など	開発状況（主に核酸医薬／mRNA関連）
アシアロ糖タンパク受容体（ASGPR）	GalNAc[糖タンパク]	肝臓	・siRNA×GalNAc：Givosiran®, Inclisiran®, Lumasiran® ・ASO×GalNAc：Vutrisiran®
		肝臓	・siRNA×GalNAc：Alnylam×Roche, P2, Zilebesiran ←生活習慣病（高血圧）のsiRNA長期持続治療

2）上市事例有り（核酸医薬／mRNA以外のモダリティ）

受容体など	リガンド	標的臓器など	開発状況（主に核酸医薬／mRNA関連）
トランスフェリン受容体１（ThR1）	抗TfR抗体	中枢神経	・タンパク×抗TfR抗体：イズカーゴ®（JCRファーマ） →JCR-Brain Cargo®技術：ASO/siRNA/mRNA?
	TfR結合抗体など		（Denali Therapeutics）
	TfR結合Fc		・BicycleTherapeutics社×Ionis社
	抗TfR1抗体	心筋/骨格筋	・siRNA×抗TfR抗体（Avidity社、DM1,FSHD、P1/2）
PSMA	化合物？	前立腺がん	・標的特異的放射性リガンド療法「Pluvicto®」
	抗PSMAアプタマー		・siRNA×抗PSMAアプタマー
マンノース6リン酸受容体	マンノース6リン酸	肝臓	・ライソゾーム加水分解酵素×マンノース6リン酸 →酵素補充療法で複数上市（ファブリー病、MPS Ⅰ等）
細胞膜上の抗原	抗原特異的な抗体	さまざま	・抗体薬物複合体（ADC）が10製品上市 →Kadcyla®、Enhertu®、Akalux®、ほか

3）基礎～臨床開発段階（主に核酸医薬／mRNAで開発実績のあるリガンド）

受容体、標的分子	リガンド	標的臓器など	開発状況（主に核酸医薬／mRNA関連）
	C16脂肪酸	中枢神経	・siRNA×C16：Alnylam, P1, APP標的（AD）
ニコチン性アセチルコリン受容体（nAchR）	RVGペプチド	中枢神経	・siRNA×RVG結合ナノ粒子
グルコーストランスポーター１（GLUT1）	グルコース[糖]	中枢神経	・ASO×グルコース結合ナノ粒子
	ビタミンE[脂質]	中枢神経/肝臓	・ヘテロ核酸×ビタミンE
GLP-1受容体	GLP1ペプチド	膵β細胞	・ASO×GLP1
	ビタミンA[脂質]	肝臓	・siRNA×リポソーム
IL-4受容体	IL-4Rペプチド	がん	・siRNA×IL-4Rペプチド×リポソーム（アポトーシス制御）
葉酸受容体	葉酸[化合物]	がん、膵がん	・siRNA-葉酸結合Dab8
シグマ受容体	アニサミド[化合物]	がん	・siRNA-アニサミド結合ナノ粒子
Siglec（CD22/33）	シアル酸[化合物]	がん	
	抗Siglec抗体	B細胞	・ASO×抗CD22抗体
（ミトコンドリア）	（MITO PORTER）	ミトコンドリア	（・ミトコンドリア特異的送達ナノ粒子）

【基礎生命科学研究の歴史（1960年代～）】

- GalNAC受容体(ASGPR)の基質の1つが**迅速に血清から消失し肝臓に集まる**ことを発見(1960年代)
- 結合活性の維持にはCa2+が必要かつ**pH感受性**であることが判明（1970年代）
- **ガラクトース残基の数と配置の両方**がリガンド結合に関係していることが示唆(1970年代)
- **結合強度が糖の種類 (GalNAc > Gal) と糖の数 (4 = 3 > 2 > 1) に依存**(1980年代)
- 細胞表面への**受容体の数が多い、受容体の再利用**(1980年代)

【リガンド分子の作り込み】

- **GalNAc の価数と位置の最適化**（リンカーと糖の配置も）など

【生体原理を利用した作用】

- **迅速な取り込み**（受容体の特徴）→**pHの低下**（エンドソーム）で受容体からGalNAC解離
  →内腔にリリース　→受容体は**再利用**され細胞膜へ
  なお、エンドーソーム脂質からの脱出メカニズムは今も不明

図 4-8　肝臓特異的なリガンド GalNAc 確立に至るまでの基礎研究の歴史

4.3.4 わが国の強みと弱み

核酸系モダリティの時空間動態制御において重要と考えられる4つの技術要素（“モダリティ骨格改良”、“標的特異的リガンド”、“ナノ粒子”、“局所投与”）に関する、わが国の強みと弱みを整理する。

“モダリティ骨格改良”について、わが国は歴史的に核酸化学の研究が活発で、例えば架橋型核酸や修飾核酸、ヘテロ核酸など、わが国の強みと言える技術が複数存在する。 siRNAについてはAlnylam社が特許を有しているものの、致命的な弱みではないと思われる。

“標的特異的リガンド”について、特殊環状ペプチドのハイスループットスクリーニング、組織特異的抗体や人工核酸アプタマーなどのリガンド技術や、コンジュゲート技術などで強みを有する。さらに、わが国においてトランスフェリン受容体に特異的なリガンドを融合した、BBB通過型のタンパク医薬の研究開発～上市事例が存在する（イズカーゴ®、JCRファーマ）。ただし、現時点で有望かつ実績のあるリガンドは限られており、リガンドの探索～洗練に向けた研究開発はこれからも重要である。

「ナノ粒子」について、わが国では高分子ミセルをベースとしたDDS研究に対し、長年にわたって研究開発投資が続けられてきたが、現時点では医薬品としての成功事例の創出には至っていない。一方、わが国において高機能な新型脂質（ssPalmなど）や、LNPとポリマーの融合など、今後の展開が期待される技術シーズが複数存在する。LNPの最適化は、資金力次第の人海戦術となりつつある印象もあり、巨額の資金を有する欧米のスタートアップ/製薬企業に対抗するためには、より尖った視点での研究開発が重要と思われる。

“局所投与”について、Actranza@lab.（DAICEL社）など、国内に優れた技術が存在する点が強みである。

以上の4つの技術要素に加え、製品化において不可欠なGMP製造に関連する基盤技術として、キラリティ制御核酸合成技術、核酸液相合成技術、高純度mRNA合成技術など、わが国に優れたシーズが存在する点は強みである。

4.4 わが国で重要と考えられる研究開発テーマ

国内外の研究開発動向を踏まえると、わが国において図4-9に示す6つの研究開発課題が重要と考えられる。

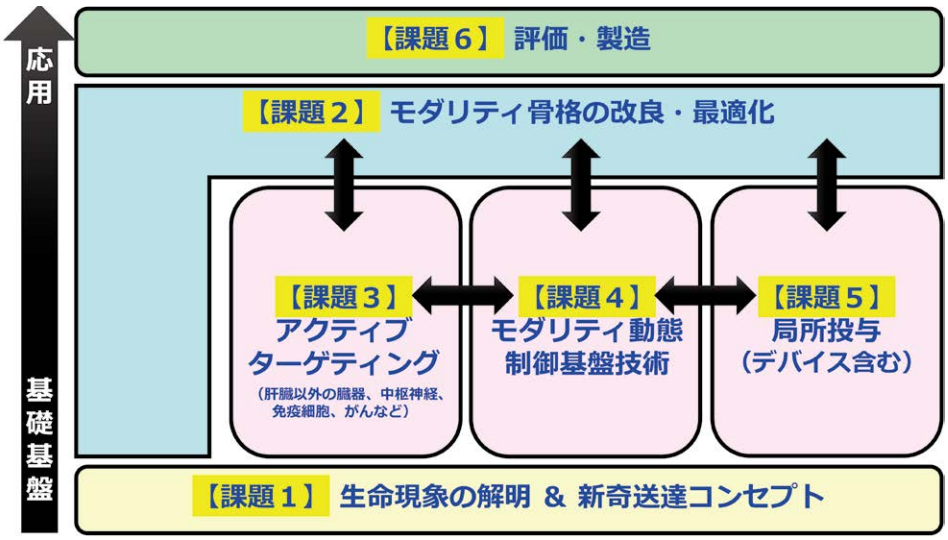


図4-9　　重要と考えられる研究開発の方向性

各課題の概要は次の通りである。

【課題１】生命現象から学ぶ、時空間動態制御の新奇コンセプトの探索

①病態特異的な細胞/組織/臓器環境の理解に基づく、時空間動態制御の基盤原理の探索（EPR効果を越える新原理へ）

②細胞間/臓器間のコミュニケーションのメカニズム解明（分子、細胞）

＜参考＞国内外で注目すべき研究機関/スタートアップなど

→東北大、京大、（Sixfold社）、ほか

【課題２】創薬モダリティ骨格の改良・最適化技術の開発

①人工核酸/核酸修飾技術の開発（架橋型核酸、化学修飾、非天然アミノ酸ほか）

②新たな基本骨格の開発（ヘテロ核酸、環状RNAほか）

③コンジュゲート技術の開発

＜参考＞国内外で注目すべき研究機関/スタートアップなど

→核酸医薬：東京科学大、阪大、Rena社、Luxna社、リードファーマ社、ほか

→mRNA：東京科学大、名大、Crafton社、VLP Therapeutics社、ほか

【課題３】アクティブターゲティング技術の開発（肝臓以外の臓器、中枢神経、免疫細胞、がんなど）

①臓器/病態特異的な標的分子の探索と分子メカニズムの解明

②臓器/病態特異的リガンドの開発（抗体、ペプチド、低分子、核酸アプタマーほか）

③BBB透過技術、脳内局在の時空間動態制御技術の開発

＜参考＞国内外で注目すべき研究機関/スタートアップなど

→リガンド型：鹿児島大、JCRファーマ社、（Alnylam社、IONIS社、Arrowhead社、Decerna/Novo社、Avidity社、Denali社）ほか

→リガンド探索基盤：東大、NIBIOHN、ペプチドリーム社、MiraBiologics社、（Bicycle社）ほか

→ナノ粒子：北大、東北大、東京科学大、金沢大、NANO MRNA社、（Acuitas社、Arcturus社、Recode社、Matinas社、Evox社）ほか

【課題4】時空間動態制御の基盤技術の開発

①免疫制御機能を有する時空間動態制御技術の開発（免疫制御型ナノ粒子ほか）

②細胞膜透過および細胞質への高効率な送達技術の開発

③細胞内局在制御技術の開発（ミトコンドリア、核内ほか）

④次世代型の汎用的な時空間動態制御技術の開発（次世代型PEGほか）

＜参考＞国内外で注目すべき研究機関/スタートアップなど

→北大、東北大、東京理科大、東京科学大、東大、東北大、大阪公立大、京大、（Vitarka社）ほか

【課題5】局所投与技術の開発（デバイス含む）

①局所投与デバイスの開発（髄腔内/眼/病態部位ほか）

②投与ルートの開拓（経口/経鼻/経皮/経肺ほか）

＜参考＞国内外で注目すべき研究機関/スタートアップなど

→徳島大、九大、DAICEL社、（Mylife Technology社、Biora社）ほか

【課題6】評価・製造技術の開発

①送達技術シーズのハイスループット探索・評価手法の開発（バーコード技術の応用など）

②臨床予測評価（種差横断評価、MPS、臨床検体など）

③GMP製造技術の開発

＜参考＞国内外で注目すべき研究機関/スタートアップなど

→東京理科大、東大、東京薬科大、Wave社ほか

コラム③

核酸系以外の創薬モダリティにおける時空間動態制御技術

第４章では、主に核酸系モダリティの時空間動態制御技術について述べたが、それ以外の創薬モダリティにおいても様々な技術が存在する。本コラムでは、核酸系モダリティ以外の創薬モダリティの時空間動態制御技術について述べる。

（A）低分子医薬

歴史的には20世紀後半からバイオアベイラビリティ改善、薬剤徐放制御などの研究開発が活発に続けられ、低分子医薬が巨大市場を形成する原動力の１つとなった。近年では、低分子医薬の修飾（例：Ritonavir®、2011年チアゾール修飾で代謝安定性＆溶解性向上）、プロドラッグ化（例：Enalapril®、2014年、アルキルエステル化）などが見られ、標的特異性を改良した低分子医薬の開発も進む。

ADCの研究開発が非常に活発であり、スタートアップとしてはSeagen社やImmunoGen社などが挙げられ、国内外の多くの製薬企業の取り組みも見られる。研究段階であるが、抗体と低分子の組み合わせでなく、標的特異性を高めた低分子と治療用の低分子とを結合させたsmall molecule drug conjugate（SMDC）の研究も進み、上市に至った事例も登場した（2022年、［177Lu］Lu-PSMA-617、Novartis社、前立腺がん）。

リポソーム製剤ではDoxil®（1995年、PEG化リポソーム、半減期延長＆抗腫瘍効果の向上）が有名であるが、成功事例は少なく市場規模も小さい。世界初のPEG化低分子医薬としてMovantik®（2015年、PEG化でBBB通過制御）が登場した。

低分子医薬の経皮投与ルートの開拓に向けた研究開発、あるいは低分子投与用のデバイス開発においてもアカデミア/スタートアップにて多くのシーズが存在する。

（B）タンパク/ペプチド医薬

徐放技術は低分子医薬のみならずペプチド医薬でも活躍している（例：Leuprorelin®、武田薬品工業）。PEG化技術の歴史も古く、免疫原性低下（免疫原性のあるエピトープを保護）、半減期延長（流体力学的直径が大きくなり腎クリアランスが低下）、など優れた性質を示すため、PEG化製品が増加している。また、非天然アミノ酸を導入したDesmopressin®（2019年）が登場したところである。

糖尿病は巨大市場を形成しており、糖尿病治療薬について、新たな時空間動態制御技術を開発・実装することで差別化を図ろうとする動きが国内外で活発で

ある。例えば、インスリン製剤やGLP-1アナログ製剤の経口投与に向け、様々なアイデアが登場し、数多くのスタートアップが登場し鎬を削っている（Biora社、i2o社、Biocon社ほか）。他にも、インスリン投与デバイスや経肺ルートの開拓に向けたチャレンジが進む（CeQur社、Valeritas社、Aerami社、Mannkind社）。

2020年6月に上市された経口GLP-1受容体作動薬「Rybelsus®」（Novo社）は非常に興味深い。2020年にNovo社が買収したEmisphere Technologies社の有する経口デリバリー技術「SNAC」は、局所的に胃のpHを中性としセマグルチドをペプシンから保護しつつ、胃上皮の細胞膜に「SNAC」が作用しセマグルチド吸収を促進するものである。

（C）抗体医薬

抗体医薬の動態改善を目指したCimzia®（PEG化、抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab断片製剤）、Darzquro®（daratumumab®に遺伝子組換えヒアルロニダーゼを配合、皮下注射製剤）などが見られる。また、抗体の骨格改良（Affilogic社：抗体模倣薬Nanofitin）、経口ルートの開拓（Biograil社、Rani社）など様々な研究開発が見られる。

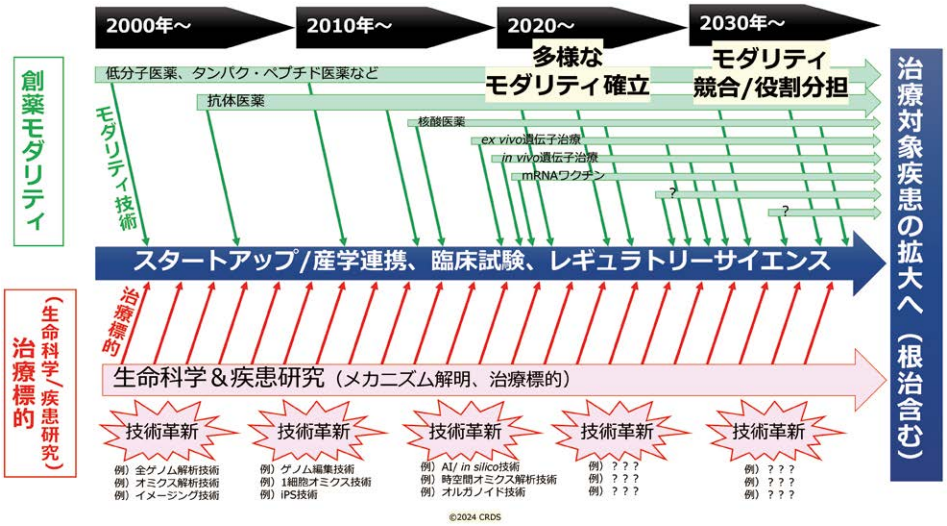
付録１ 治療標的の開拓に向けた生命科学/疾患研究の重要性

本章では、わが国において重要と考えられる生命科学/疾患研究テーマの方向性を述べる。関連する研究環境の整備については、付録２で述べる。

A1-1 創薬モダリティの多様化の先にあるものは?

創薬モダリティの多様化が急速に進んでいる。図A1-1の上段に示す通り、20世紀後半は低分子医薬（およびタンパク/ペプチド医薬）しか選択肢が存在しなかったが、2000年代に抗体医薬が確立し、2010年代には核酸医薬、*ex vivo*遺伝子治療、*in vivo*遺伝子治療、2020年にはmRNAワクチンで画期的な新薬が登場した。それら新しいタイプの創薬モダリティの創薬基盤は現時点では未成熟であり、わが国において戦略的な強化が喫緊の課題である（付録２参照）。中長期的にそれら創薬基盤の整備が進むと、国内のアカデミアや製薬企業が新しいタイプの創薬モダリティに取り組むハードルが下がり、多様な創薬モダリティを活用した研究開発～臨床試験が活性化すると思われる。その結果、より多くの疾患において画期的な医薬品が登場し続けるものと期待できる。そのような状況になると、生命現象や疾患メカニズムの理解に基づく新たな治療標的の開拓が改めて重要性を増すと考えられる。例えばゲノム編集技術、iPS技術、１細胞解析技術、時空間オミクス技術、AI技術、イメージング技術、オルガノイドなど、多くの革新的技術が登場している。わが国において、革新的技術開発も進めつつ、それらを活用した生命科学・疾患研究を重点的に推進することで、新たな治療標的が次々と開拓されるであろう。

有望な治療標的が発見され妥当性も検証されれば、多様な創薬モダリティの中で最適と思われる創薬モダリティを選択し、研究開発～臨床試験を推進する。創薬モダリティ技術の開発と、新たな治療標的の開拓、これら両方の研究開発をバランスよく強化することで、多様な創薬モダリティにおいて画期的な新薬が次々と生まれるものと考えられる。



図A1-1　創薬モダリティの多様化と新たな治療標的の開拓のバランス

A1-2 生命科学/疾患研究で重要と思われるテーマ

生命現象や疾患メカニズムの理解に基づく治療標的の開拓を加速するためには、トップダウンで研究テーマの範囲を限定するのではなく、幅広い分野の生命科学領域、疾患領域の基礎研究を支援することが、急がば廻れで効果的であると思われる。それら研究の推進に当たっては、AI/データ駆動型研究アプローチはきわめて重要であり、そのための研究・医療データ基盤の整備、あるいは先端計測・解析・操作技術も併せて重要である。

主に、生命科学～疾患研究の視点から、わが国において重要と考えられる研究テーマ群を図A1-2に示す。これらいずれも、長期的観点から推進すべき基礎研究であり、研究を進める中で、短期～中期～長期的に次々と新規治療標的候補が見出され続けるものと期待される。

これらのうち、⑱進化医学についてはA1-3、⑰ヒト生物学/ヒト医学&疾患についてはA2-4で述べる。

図A1-2　　わが国において重要と考えられる生命科学～疾患研究テーマ群

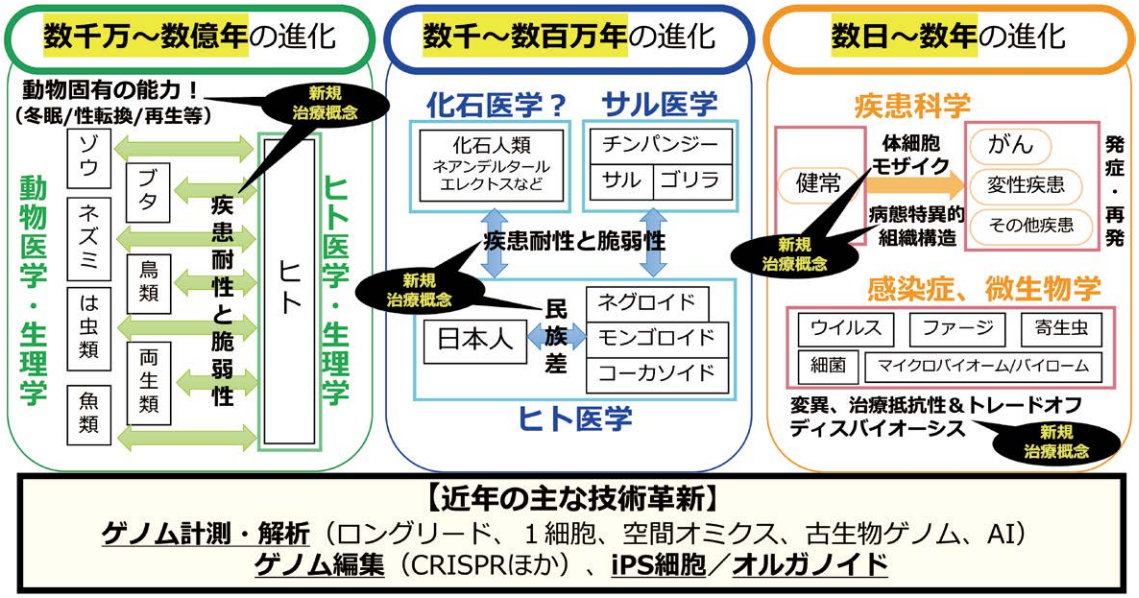
（AI/データ駆動型研究アプローチ、ゲノム・医療データ利活用基盤の整備、
先端計測・操作技術の高度化と普及展開も重要であるが、本項では省略する）

A1-3 重要テーマ案「進化医学」

これまでにトップダウン型研究では殆ど見かけず、かつ多分野の研究者が連携した研究開発により面白い展開を迎える可能性があるテーマ案として、生物や細胞などの進化に着目した「進化医学」のイメージを述べる。

「進化医学」は、様々な時間単位の比較生物医学研究を進めることで、疾患メカニズムの解明と新たな治療コンセプトの確立を目指すものである。時間単位としては、数千万年～数億年にわたる進化、数万年～数百万年にわたる進化、数日～数年で起こる進化の、大きく3つが想定される（図A1-3）。数千万年～数億年

単位の進化を紐解くために、モデル動物に限定しない多種多様な動物に対して、ゲノム編集技術やゲノム解析技術、iPS技術をはじめとした最先端の技術を活用した研究を推進する。数万年～数百万年単位の進化を紐解くために、ネアンデルタール人（化石人類）やサルの研究、あるいは日本人と欧米人などとの民族差などを対象に、最先端の技術を活用した研究を推進する。数日～数十年単位の進化について、例えば健常な状態が徐々に変容しがんなどの発症に至るプロセスや、病原性微生物の急速な変異による治療抵抗性の獲得などのメカニズムを、最先端の技術を駆使して詳細に解明する。



図A1-3　　進化医学（概要）

「進化医学」と強く関連する研究分野を図A1-4に示す。様々な時間単位での進化について、分子生物学、遺伝学、発生生物学、代謝学、免疫学、神経科学、臓器連関、ゲノム科学、臨床医学など様々な学問分野の観点からメカニズムを解明する。先端計測・解析技術やゲノム・医療データ基盤の開発・構築も進める。

図 A1-4　　「進化医学」と関連する研究分野

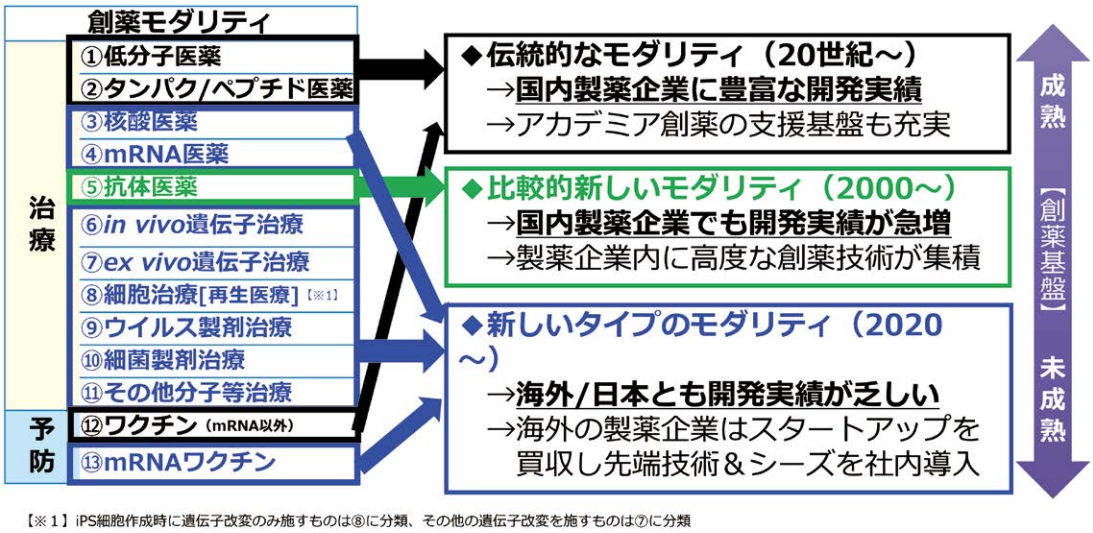
本研究対象として“進化”を扱うため、短期的な成果は挙げつつも、中長期的に腰を据えた研究を進めることで大きな発見につながるものと考えられる。様々な専門分野 / バックグラウンドを有する研究者が、例えば10年間以上に亘って研究活動に専念でき、新たな知の創出が加速するような、研究費の枠組みと推進体制の整備を併せて進める必要がある。以上、あくまで現段階でのイメージではあるが、今後重要性が増すテーマであるとも思われるため、引き続き検討予定である。

付録2 わが国における創薬基盤/エコシステム構築の重要性 ～高品質な開発候補品の創製、医学研究の強化～

本調査報告は、主に創薬モダリティの技術潮流の観点から動向と展望を整理するものであり、創薬基盤/エコシステムについては高品質な開発候補品の創製および医学研究の強化の観点から簡潔に述べるに留める。創薬基盤/エコシステムについては、今後改めて報告書などを作成・公開予定である。

A2-1 多様な創薬モダリティと、創薬基盤の成熟度

創薬モダリティの多様化が急速に進んでいるが、技術的な成熟度は創薬モダリティのタイプによって異なる（図A2-1）。低分子医薬について、わが国の製薬企業が豊富な開発実績や技術、ノウハウを有する。 AMEDによるアカデミア創薬を支援する枠組みも充実しており、わが国の低分子医薬の創薬基盤は成熟している。抗体医薬について、アカデミアの創薬基盤は未成熟だが、わが国に優れた技術を有する製薬企業が複数存在しており、製薬企業の創薬基盤は成熟している。一方、核酸医薬、*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療、mRNAワクチンなどの新しいタイプの創薬モダリティについては、早い時期から果敢に研究開発にチャレンジしてきたアカデミアやスタートアップが最先端の技術を有することが多く、製薬企業が提携やM&Aを行うことで技術を獲得し、創薬基盤を構築しはじめている段階にある。わが国の創薬基盤の強化にあたって、各創薬モダリティの成熟度に応じて、取り組むべき戦略は異なる。

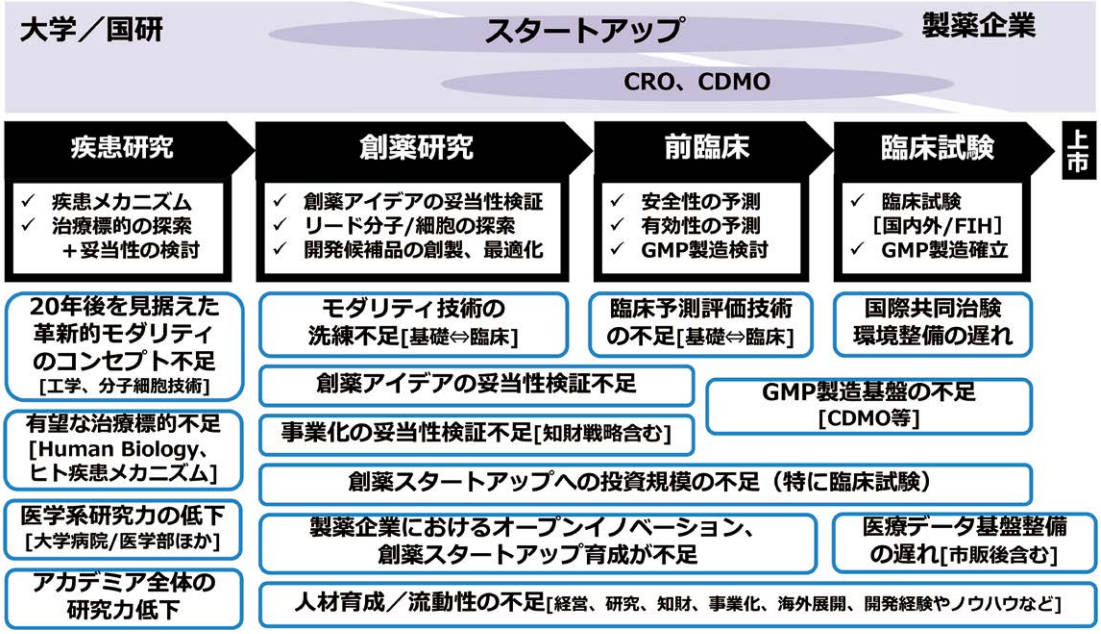


【※1】iPS細胞作成時に遺伝子改変のみ施すものは⑧に分類、その他の遺伝子改変を施すものは⑦に分類

図A2-1　　多様な創薬モダリティと創薬基盤の成熟度

A2-2 創薬基盤/エコシステムの問題点

わが国の創薬基盤/エコシステムの問題点を図A2-2に整理した。近年、創薬の担い手としてスタートアップの存在感が大きく高まっているが、米国と比較して、わが国の創薬スタートアップの件数は非常に少ない。さらに、創薬スタートアップに対する官民やVCの投資規模が小さく、特に臨床試験以降で必要な数十億円規模の投資が少ない。人材の流動性は今なお十分でなく、創薬スタートアップが経営/研究/知財/事業化/海外展開などに精通した専門人材を確保することは容易でない。競争力のある知的財産の不足や知財戦略の不足、創薬アイデアの妥当性検証の不足、事業化に向けた妥当性検証の不足なども問題である。技術的な観点からは、創薬モダリティ技術の新規アイデアの不足、最先端の創薬モダリティ技術基盤の不足、ヒト臨床予測性の高い評価技術の不足が問題である。新しいタイプの創薬モダリティにおいては、治験薬などのGMP製造を担うプレイヤー（医薬品開発製造受託企業：CDMOなど）の不足が、研究開発を進める上でのボトルネックともなっている。国際共同治験/臨床試験の環境整備も遅れている。わが国の製薬企業は欧米のメガファーマと比して研究開発への投資能力が小さく、オープンイノベーションは途上であり、創薬スタートアップを育成するという視点も十分ではない。また、医療技術シーズの源泉である基礎医学～臨床医学研究が、特に大学病院や医学部における研究環境の整備の遅れにより、危機的な状況にある。



図A2-2　　わが国の創薬基盤/エコシステムの問題点（主に創薬プロセスの観点から）

A2-3 橋渡し/スタートアップ環境の整備

わが国における創薬の隘路について各府省において活発に議論がなされ、隘路の克服に向けた様々な取り組みが始まっている。特に、創薬スタートアップに対する国家予算での支援規模は10年前よりもケタ違いに大きくなり、スタートアップを担う人材育成や、VCなどによる研究開発資金の動きも非常に活発である。わが国は、欧米と比べると橋渡し/スタートアップ環境の整備において出遅れたものの、中長期的にはそれらの

活動が徐々に実を結ぶものと期待される。今後も各府省、さらには大学・国研や企業、VCなどが連携した取組みの継続と強化は重要である。

環境整備について、これから新たに重要になると考えられることを述べたい。新しいタイプの創薬モダリティの開発に精通した専門人材による伴走型支援（創薬アイデアの妥当性の評価、適切な知財取得、臨床に向けた効率的な実験・評価データの取得、事業化に向けた評価など）が求められる。新しいタイプの創薬モダリティの臨床開発～薬事対応の経験者は国内だけでは不足するため、国内に限定せず海外からもそれら人材を集める仕掛けが必要である。First in Humanを含めた、国際共同治験（臨床試験）の強化も重要である。臨床試験には巨額の資金を必要とするため、限られた資金を多くの創薬スタートアップに薄く広く配分すると共倒れとなると思われる。従って、創薬アイデアの妥当性や事業化可能性が十分と考えられる、真に有望なスタートアップ（実現性のある創薬アイデアであり、かつ事業化の観点からも有望なもの）を複数選抜し集中的に支援する。その中から、まずは1つでも革新的な医薬品の上市事例が生まれることが、企業やVCなどからの新たな投資を呼びこむきっかけともなる。研究開発、臨床試験、そして製品化を経て回収した投資が次の創薬の原動力となる、という一連の創薬エコシステムの構築がわが国の喫緊の課題である。

A2-4 基礎医学～臨床医学研究体制の強化

橋渡し/スタートアップ環境の整備は重要であり、既に様々な取り組みが各府省で実施されており、A2-3で述べた新たな取り組みもこれから着実に実施すべきと考えられる。一方、創薬エコシステム全体を循環させる上での深刻な隘路として残り続けているものが、それらの上流に相当する基礎医学～臨床医学研究である。基礎医学～臨床医学研究は医薬品を含めた医療技術シーズの源泉であるが、疲弊し痩せ細っている。それらの強化は、橋渡し/スタートアップ環境の整備と両輪で進めねばならない喫緊の課題である。

アカデミア全体で研究時間の減少が問題となっているが、医師として臨床への従事も求められる医学部/大学病院において、その傾向は顕著である。研究マインドのある医師が、臨床に従事しつつ研究にも十分な時間を確保できるような仕組みが重要である。また、ライフサイエンス研究の高度化は目覚ましいスピードで進展しており、それらの最先端を走っているPhD研究者（薬学部、工学部、理学部、農学部、情報系学部など）とMD研究者がチーム体制を組んで研究することで、よりインパクトの大きな医学的発見や新技術（創薬モダリティ技術など）の開発につながると考えられる。現在、世界をリードする業績を上げているわが国の医学系研究者は、そのような体制を組んで研究を進めているように見受けられる。それらについて、ごく一部のパワフルな医学系研究者による特殊事例として片付けるのではなく、より多くの医学系研究者が実践可能となるような研究システムの構築が重要である。

基礎医学～臨床医学研究で推進すべき研究テーマとして、“Human Biology”が中核にあるべきと考えられる。20世紀後半の分子生物学、そして遺伝子工学の急激な進展とともに、モデル動物（マウスなど）を用いた研究で多くの発見がなされ、わが国の研究者もノーベル賞級の成果を次々と挙げてきた。一方、直近15年を振り返ると、マウス研究の重要性は色褪せないもののヒトを対象とした研究の重要性が大きく高まっている。ハイインパクトとされるジャーナルにおいてもヒトを対象とした研究が増加している。マウス研究は引き続き推進しつつも、新たにヒトを対象とした研究を強化し、ヒトの疾患メカニズムの本質的な理解を加速させることが非常に重要である。その上で、ヒトの疾患メカニズムの理解に基づく新たな治療標的コンセプトの探索が進むと考えられる。それら研究開発のアプローチとして、ヒトを対象とした先端計測/実験技術の確立（オミクス/イメージング/オルガノイドなど）や、AI/データ科学研究なども重要であろう。

本調査報告書のメインテーマである創薬モダリティ技術を俯瞰すると、革新的な創薬モダリティ技術は、20年～30年以上も昔の、先進的だが実現性に乏しいとすら思えるPhD研究者のアイデアに端を発するものが多い印象である。それらアイデアの具現化に向け、中長期的に研究を推進し、PhD研究者とMD研究者で連携しながら技術を洗練させることで、徐々にスタートアップとして顕現し、多くの投資を集めて新たな創薬

モダリティとして確立していく。近年の創薬モダリティの多様化は、20年～30年間にわたって地道に進められてきた中長期的な研究の賜とも言える。それら長年の研究を経て実りつつある成果物の収穫にばかり注目が集まり、新たな芽を育てるという観点が不足している。これはわが国に限った問題ではなく、海外でも同様の傾向が見受けられる。そのような中、わが国において20年～30年後の新型モダリティの創製を見据えた、萌芽的技術アイデアの開拓と洗練を、PhD研究者/MD研究者が一体となり進める事はきわめて重要である。

作成メンバー

永井 良三	上席フェロー	（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
谷口 維紹	上席フェロー	（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
辻 真博	フェロー	（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
舩木 美歩	フェロー	（ライフサイエンス・臨床医学ユニット、～2024年9月）

調査報告書 **CRDS-FY2024-RR-10**

創薬モダリティの潮流と展望

RESEARCH REPORT

Drug Discovery and Development 2025 : Current Landscape and Future Directions in Therapeutic Modalities

令和 7 年 2 月　February 2025
ISBN 978-4-88890-961-7

国立研究開発法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町
電話　03-5214-7481
E-mail crds@jst.go.jp
https://www.jst.go.jp/crds/

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。
著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
なお、本報告書の参考文献としてインターネット上の情報が掲載されている場合には、本報告書の発行日の１ヶ月前の日付で入手しているものです。
上記日付以降後の情報の更新は行わないものとします。

This publication is protected by copyright law and international treaties.
No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST,
except to the extent permitted by applicable law.
Any quotations must be appropriately acknowledged.
If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.
Please note that all web references in this report were last checked one month prior to publication.
CRDS is not responsible for any changes in content after this date.

ISBN 978-4-88890-961-7

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY

CRDS

https://www.jst.go.jp/crds/