

RESEARCH PAPER SERIES

創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像
—低分子から中分子への広がり—

戸邊 雅則

(医薬産業政策研究所 主任研究員)

リサーチペーパー・シリーズ

No. 72

(2018年5月)

日本製薬工業協会

医薬産業政策研究所

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに転載、複写・複製することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング
7F

TEL: 03-5200-2681; FAX: 03-5200-2684

E-mail : opir-sp@jpma.or.jp

URL : <http://www.jpma.or.jp/opir/>

目次

1. 要約	1
2. はじめに	2
3. 医薬品モダリティに視点をおいた低分子医薬品の分析	4
3.1 医薬品モダリティ分類での世界の医薬品売上げ推移	4
3.2 医薬品モダリティ分類での上市品目数と占有率の年代推移	5
3.3 医薬品モダリティ分類での世界の開発品目数	7
3.4 低分子医薬品とバイオ医薬品の比較（売上高・品目数）	10
4. 低分子医薬品の分子量に視点をおいた分析	13
4.1 低分子医薬品の上市品目数の年次推移	13
4.2 低分子医薬品の分子量分布の年代推移	14
4.3 低分子医薬品の疾患領域別の分子量	16
5. 低分子医薬品の創出企業に視点をおいた分析	20
5.1 開発段階における創出企業の創出品目数	20
5.2 主要4か国の開発段階における創出企業数	21
5.3 出願人分類での低分子医薬品の公開特許件数	23
5.4 米国化学会での企業による発表件数の推移	26
6. 低分子医薬品の標的分子に視点をおいた分析	27
6.1 低分子医薬品の新規標的分子数の年代推移	27
6.2 機能別大分類による新規標的分子数の年代推移	29
6.3 機能別大分類での新規・既知標的分子数の比較	29
6.4 機能別小分類による新規標的分子数の年代推移	31
6.5 上市品目総数から見る標的分子のトレンド	33
6.6 開発品目から見る標的分子のトレンド	36
7. 注目されるタンパク質間相互作用	38
7.1 研究対象として注目されるタンパク質間相互作用	38
7.2 標的分子としてのタンパク質間相互作用の特徴	41
7.3 タンパク質間相互作用を標的分子とする品目の分子量	43

7.4	タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品例	45
8.	中分子医薬の動向	46
8.1	分子量の視点から見た中分子医薬の特徴	46
8.2	中分子医薬で注目される大環状化合物	49
8.3	中分子医薬を指向する企業	50
8.3.1	DNA コード化ライブラリー	50
8.3.2	大環状化合物ライブラリーを保有する企業	52
8.3.3	中分子医薬を指向する国内企業	53
8.4	国内の中分子医薬の動向	55
8.5	中分子創薬の進め方	58
9.	調査・分析のまとめ	60
10.	低分子医薬の将来像－低分子から中分子への広がり－	62
11.	おわりに	65
12.	引用文献	66
13.	外部発表	69

図の目次

図 1	疾患ニーズと創薬アプローチの変遷	2
図 2	医薬品のモダリティ分類	4
図 3	世界の医薬品売上げ推移	5
図 4	上市品目のモダリティ分類での占有率の年代推移	6
図 5	企業群ごとのモダリティ別の開発品目数と占有率	7
図 6	モダリティ分類での自社開発品目数と占有率	8
図 7	モダリティ分類での導入開発品目数と占有率	9
図 8	低分子医薬品とバイオ医薬品の売上高での年次推移	10
図 9	低分子医薬品とバイオ医薬品の品目数での年次推移	11
図 10	低分子医薬品の上市品目数の年次推移	13
図 11	低分子医薬品の分子量分布の年代推移	15
図 12	低分子医薬品の疾患領域別の累積上市品目数	16
図 13	低分子医薬品の疾患領域別の上市品目数の年代推移	18
図 14	疾患領域別の分子量の年代推移	19
図 15	低分子医薬品の地域別の創出品目数	20
図 16	創出品目数上位 4 カ国の開発段階での品目数比較	21
図 17	主要 4 か国での開発品目の創出企業数	22
図 18	出願人のカテゴリー分類での占有率	24
図 19	企業及び大学・研究機関の公開特許件数の年次推移	24
図 20	企業及び大学・研究機関の特許公開件数の占有率推移	25
図 21	米国化学会 創薬化学部門での企業ごとの発表件数推移	26
図 22	新規標的分子数と既知標的分子数の年代比較	28
図 23	機能別大分類での新規・既知標的分子数の比較	30
図 24	新規標的分子数の年代推移	32
図 25	標的分子の機能別大分類ごとの開発品目数	36
図 26	標的分子の機能別小分類ごとの開発品目数	37
図 27	タンパク質間相互作用の研究論文件数の年次推移	38

図 28	タンパク質間相互作用の創薬研究論文の論文件数の年次推移	39
図 29	タンパク質間相互作用の創薬研究論文の被引用件数の年次推移	39
図 30	タンパク質間相互作用の標的分子と薬剤の作用	42
図 31	標的分子の上市品目数と分子量の年代推移	44
図 32	医薬品モダリティの分子量範囲	46
図 33	主な天然物医薬品の例	48
図 34	DNA コード化ライブラリーの研究論文数と被引用件数の年次推移 ...	51
図 35	中分子領域に位置する大環状化合物	52
図 36	中分子医薬に関するニュース件数	55
図 37	中分子医薬に関する主なニュースの所属機関ごとの分類	56
図 38	中分子創薬フローと創薬プレイヤーの関与例	58
図 39	創薬化学分野で対象となるモダリティ: 低分子から中分子へ	63
図 40	低分子医薬から派生する中分子医薬	64

表の目次

表 1	上市品目のモダリティ分類での品目数の年代推移	6
表 2	医薬品世界売上げ上位 20 品目の 10 年ごとの推移	12
表 3	低分子医薬品の売上げ上位 10 品と標的分子	27
表 4	新規標的分子数の年代推移	28
表 5	機能別大分類による新規標的分子数の年代推移	29
表 6	標的分子の機能別小分類	31
表 7	機能別小分類による新規標的分子数の年代推移	31
表 8	機能別小分類における上市品目数上位の標的分子 (1)	34
表 9	機能別小分類における上市品目数上位の標的分子 (2)	35
表 10	機能別小分類での開発品目数上位の標的分子	37
表 11	タンパク質間相互作用の創薬研究論文	40
表 12	標的分子としてのタンパク質間相互作用の特徴	41
表 13	タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品例	45
表 14	主なペプチド医薬品の例	47
表 15	主な核酸医薬品の例	47
表 16	中分子医薬品の期待されるプロファイル	49
表 17	DNA コード化ライブラリー技術を有する創薬ベンチャー	52
表 18	中分子医薬を指向する創薬ベンチャー	53

1. 要約

近年、抗体医薬品に代表されるバイオ医薬品の成長にともない、低分子医薬品が中心であった医薬品全体の構図も変化してきている。低分子医薬は、標的分子の枯渇や創薬研究の難易度の高まりなどが指摘されており、今後どのような方向に向かって展開していくのか興味を持たれるところである。このような状況下、本研究では、低分子医薬を支え続けている創薬化学の側面から、医薬品モダリティ、分子量、創出企業、そして標的分子に各々視点をおいて低分子医薬の現状分析を行った。その結果、医薬品モダリティの主体は、現在もなお低分子医薬であり、日本企業は、米国企業に次ぐ低分子医薬品の開発品目数であり、低分子医薬品を創出するポテンシャルの高さが示唆された。また、低分子医薬の創薬研究の主体は、最近、海外大企業から海外中小企業や大学・研究機関へと変化しており、分子量の分布範囲の調査から、低分子医薬品は年代とともに分子量が増加しており、特に、がん領域の品目での分子量増加が目立っていた。さらに、標的分子の調査から、タンパク質間相互作用を標的分子とする品目が、上市段階、開発段階において多く見られ、次世代標的分子として注目されていることを確認した。

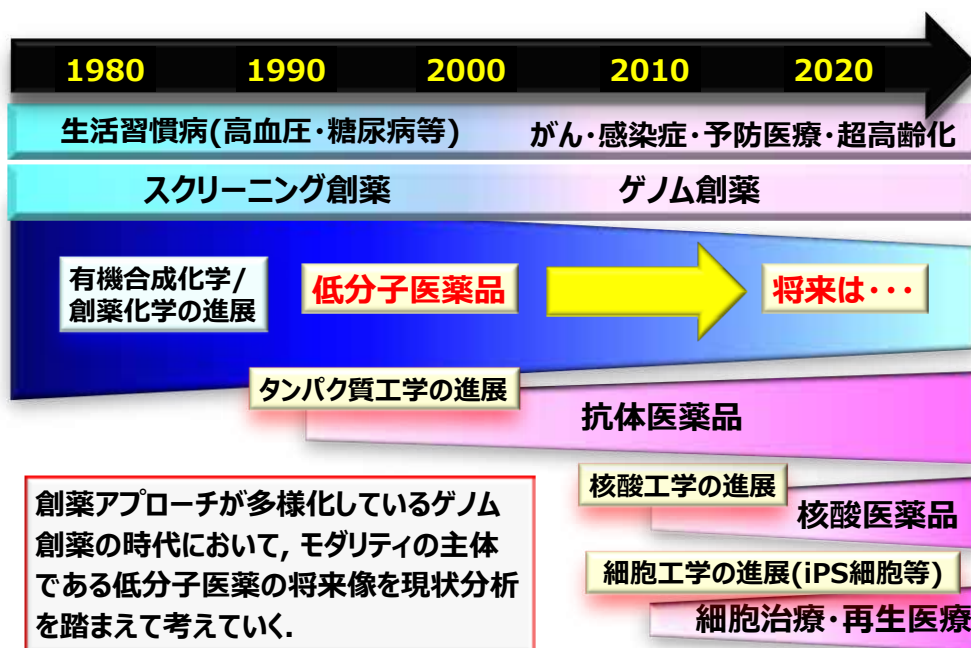
細胞内のタンパク質間相互作用の標的分子に適応できる医薬品モダリティとして、中分子医薬が注目されており、特徴的な化学構造として、シクロスポリンに代表される大環状構造が挙げられている。ディスプレイ技術を用いた中分子化合物ライブラリーのプラットフォームを保有する複数のベンチャーの登場により、以前は困難であった大環状化合物ライブラリーの構築が可能となっている。中分子医薬の創薬研究は、積極的な産学連携・産産連携のもと、低分子医薬の創薬プロセスを応用しながら展開することが可能と考えられる。

中分子医薬は、既存のペプチド医薬品、核酸医薬品、天然物医薬品の3種をまとめた上で、細胞内タンパク質間相互作用の標的分子に主として対応し、かつ化学合成が可能なモダリティとして、低分子医薬から派生していく状況が将来考えられる。中分子医薬の派生にともない、企業の創薬化学研究者は、低分子医薬で培ったノウハウを活用しながら、研究対象範囲を低分子医薬から中分子医薬まで広げていくことが求められる。そして、国内製薬企業は、中分子創薬に対応する技術プラットフォームを有する企業や大学・研究機関と積極的に連携しながら、細胞内タンパク質間相互作用を標的分子とする中分子創薬を推進し、継続的に中分子医薬品が創出されていく好循環な研究開発の環境を作り出すことが望まれる。

2. はじめに

2017年12月、中央社会保険医療協議会で承認された薬価制度改革は¹⁾、新薬創出等加算制度の見直し、長期収載品の薬価の見直し、費用対効果評価の導入等の、これまでにない抜本的な制度改革であり、国内の医薬品市場に対して大きな影響を与え、今後、製薬業界はかつてない厳しい環境下に置かれることが推察される。しかしながら、このような厳しい状況下であっても、研究開発型の製薬企業は、新薬を一日でも早く患者さんの手元に届けるために、絶え間ない日々の研鑽を土台にして、新薬創出に向けた取り組みを遂行しなければならない。近年、新薬創出のための研究開発費は、一品目あたり数千億円規模のコストがかかるとの報告もあり²⁾、製薬企業は、莫大な費用を要する新薬の研究開発を、いかにして効率的に行うべきか、多くの課題に直面しながら最善の解決策を探っている。研究開発プロセスの中でも、創薬研究は、新薬のシーズから医薬品候補化合物の創製までの段階を担っており、その後の臨床開発段階や承認段階を推進する過程でも大きな影響を与えている。研究開発型の製薬企業にとって、創薬研究は新薬創出の道筋を決める生命線とも言え、時代と共に変化していく疾患ニーズに対応するために、これまでに多くの課題を解決しながら創薬アプローチを変化させてきた。

図1 疾患ニーズと創薬アプローチの変遷



出所：医薬産業政策研究所で作成

疾患ニーズと創薬アプローチの変遷を図 1 に示した。1980 年代から 2000 年代前半にかけての主要な疾患ニーズは、高血圧や糖尿病などの生活習慣病であり、創薬研究の中心はスクリーニング創薬であった。スクリーニング創薬では、高血圧や糖尿病などの疾患に関与する標的分子の中で、ハイスループットスクリーニング（HTS: High Throughput Screening）可能な標的分子を見出した後、HTS 評価系を構築し、各製薬企業が保有する化合物ライブラリーを用いて HTS を実施し、短期間で効率的に新薬候補となる化合物を探索していた。ライブラリー内の化合物は、分子量 500 以下を主とする低分子化合物であり、スクリーニング創薬の医薬品モダリティの中心は低分子医薬品であった。低分子医薬品の研究開発は、有機合成技術を基にした創薬化学研究の進展と相まって、特に 1990 年代から 2000 年代前半にかけて非常に活発となっていた。

一方、2000 年代半ばより、がん、感染症の疾患ニーズへの高まりと共に、最近では、予防医療、超高齢化に関する疾患ニーズも加わり、創薬研究のアプローチもスクリーニング創薬からゲノム創薬へとシフトしてきている。ゲノム創薬では、2000 年代以降の広範なゲノム解析技術の進歩により、疾患特異的遺伝子や疾患関連遺伝子の解析が進み、疾患特異的な標的分子が数多く見出されている。特に、タンパク質工学の進展を背景として、標的分子の機能解析等のバリデーションの際に使用される抗体自体が、臨床試験に使用される場合や、実際に医薬品となる場合が増加している。抗体医薬品はゲノム創薬における医薬品モダリティの象徴と言ってよいだろう。さらに、核酸工学や iPS 細胞に代表される細胞工学の進展により、核酸医薬品や細胞治療薬、再生医療製品のような、ゲノム創薬の時代に即した医薬品モダリティも登場してきている。

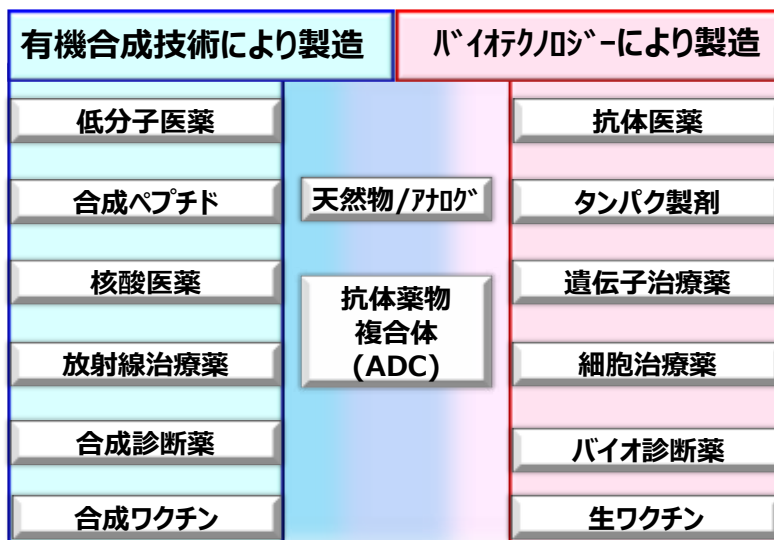
このような創薬アプローチの変化に伴い、複数の医薬品モダリティの中から、疾患特異的な標的分子に対応する適切なモダリティの選択を行い、医薬品を研究開発していく時代となってきている。医薬品モダリティが多様化するゲノム創薬の時代の中で、低分子医薬品に対する注目度は以前に比べて低くなっており、対応できる標的分子が枯渇していることや低分子医薬品の創薬研究の難易度が高まっていることなど、マイナス面の話題を耳にすることが多くなった。医薬品の王道とも呼ばれた低分子医薬品は今後どのような方向に向かうのだろうか。本研究は、この問いに対する答えを探るべく、低分子医薬品の現状を、低分子医薬品に大きく貢献している創薬化学の側面から俯瞰的に分析し、低分子医薬品の将来像の一端を探ることを目的とするものである。具体的には、モダリティ、企業、分子量、そして標的分子の視点に各々おいた低分子医薬品の現状分析を行い、タンパク質間相互作用と中分子医薬品に関する調査を踏まえ、低分子医薬品の将来像を提示した。以下、詳細な内容を述べることにする。

3. 医薬品モダリティに視点をおいた低分子医薬品の分析

3.1 医薬品モダリティ分類での世界の医薬品売上げ推移

医薬品のモダリティは、製造技術の観点から大きく 2 種に分類できる (図 2)。有機合成化学を基盤とする化学合成により製造されるモダリティとバイオテクノロジーを基盤とする生物生産により製造されるモダリティである。前者の代表例は低分子医薬品であり、合成ペプチド、核酸医薬、放射線治療薬、合成診断薬、合成ワクチンが挙げられる。一方、後者の代表例は抗体医薬品であり、タンパク製剤、遺伝子治療薬、細胞治療薬、バイオ診断薬、生ワクチンが挙げられる。化学合成と生物生産の両手法を用いて製造されるモダリティとして、天然物とそれらアナログや抗体薬物複合体 (ADC: Antibody-Drug Conjugate) が挙げられる。このように、現在の医薬品はモダリティの観点で見ると多様性に富んでいる。時代と共に疾患ニーズが多様化してきており、それらニーズに適切に対応するためにモダリティも多様化してきていると考えられる。

図 2 医薬品のモダリティ分類^{注1)}



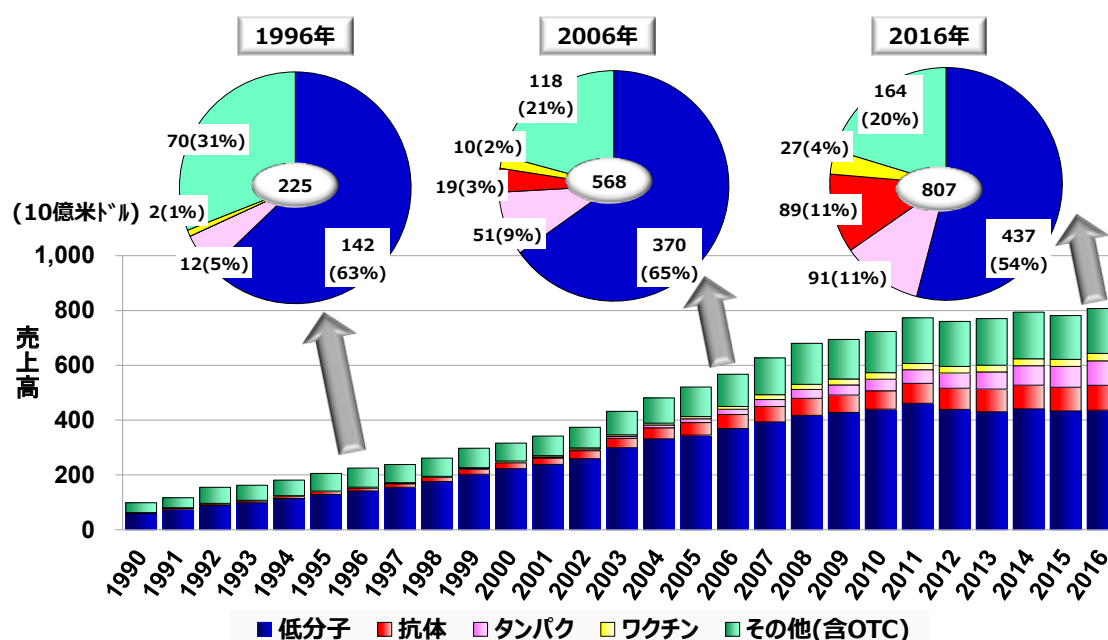
出所: 医薬産業政策研究所で作成

このようなモダリティ分類を踏まえて、まず 1990 年から 2016 年までの 17 年間の世界の医薬品売上げ推移を調査した (図 3)。低分子医薬品は 1990 年代、2000 年代を通して売上げは増加を続けてきたが、2011 年の 4,610 億^{ドル}をピークに、その後は微増減

注 1) 本論でのタンパク製剤は、成長ホルモンやサイトカインなどの生体のタンパク質成分と同一物質、天然の受容体構造とイムノグロブリンが結合した融合タンパク質をさす。

を繰り返しており 2016 年は 4,370 億ドルであった。一方、抗体とタンパク製剤を主とするバイオ医薬品は、2000 年代以降売上げは増加しており、2016 年は両者合わせて 1,800 億ドルであった。10 年ごとの売上げ占有率の比較を見ると、低分子医薬品の占有率は、1996 年は全体の 63%、2006 年は全体の 65%であったが、2016 年では 54%まで低下している。「その他」を除いたモダリティの占有率は、1996 年は 90%を超えていたが、2016 年は約 70%まで低下している。バイオ医薬品を含む低分子医薬品以外のモダリティは、近年確実に売上げは伸長しているが、依然として医薬品モダリティの主体は低分子医薬品であることが確認された。

図 3 世界の医薬品売上げ推移（1990～2016 年）注 2)



出所: EvaluatePharma 社の EvaluatePharma™ のデータをもとに作成（2017/12）

3.2 医薬品モダリティ分類での上市品目数と占有率の年代推移

上市品目のモダリティ分類での品目数を表 1 に、占有率を図 4 に示した。低分子医薬品の品目数は、1990 年代と比較して 2000 年代は 32%減、2010 年代も 2016 年までの集計ではあるが 47%減となっている。一方、抗体医薬品、ワクチン、細胞治療薬、遺伝子治療薬、は各々年代ごとに増加していた。占有率で見ると 1990 年代では低分子医薬品の占有率は 73%であったが、2000 年代は 57%、2010 年代は 50%であり、年代と

注 2) モダリティ分類は EvaluatePharma™での分類に基づいて行った。図 3 において、低分子は低分子医薬品（天然物・合成診断薬を含む）、抗体は抗体医薬品、タンパクはタンパク製剤、ワクチン（合成・生）、その他は OTC 医薬品を含む。

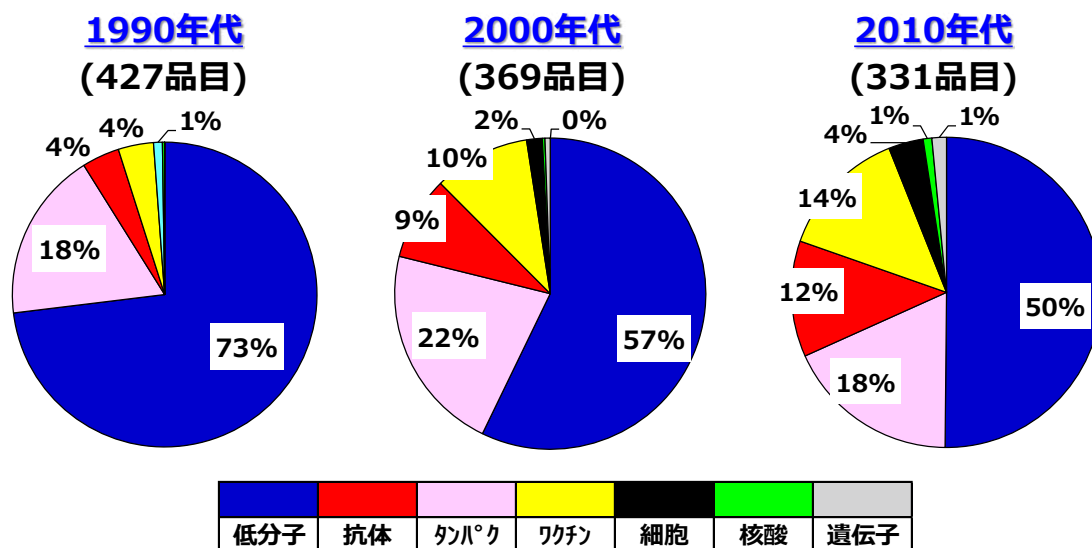
ともに低下していた。一方で、低分子医薬品以外のモダリティの占有率は上昇しており、2010年代では半数の品目が低分子医薬品以外である。特に、抗体医薬品とワクチンが年代ごとの占有率の上昇が目立っていた。このように、年代とともに医薬品モダリティが多様化していることが確認された。

表1 上市品目のモダリティ分類での品目数の年代推移^{注3,4)}

年代	総品目数	モダリティ別の品目数						
		低分子	タンパク等	抗体	ワクチン	細胞	核酸	遺伝子
1990	427	312	77	17	16	4	1	0
2000	369	211	80	32	37	6	1	2
2010	331	166	60	40	45	12	3	5

出所: Informa 社の Pharmaprojects™ のデータをもとに作成 (2017/8)

図4 上市品目のモダリティ分類での占有率の年代推移



出所: 表1に同じ; グラフ内の%表記は1%以上のモダリティとした。

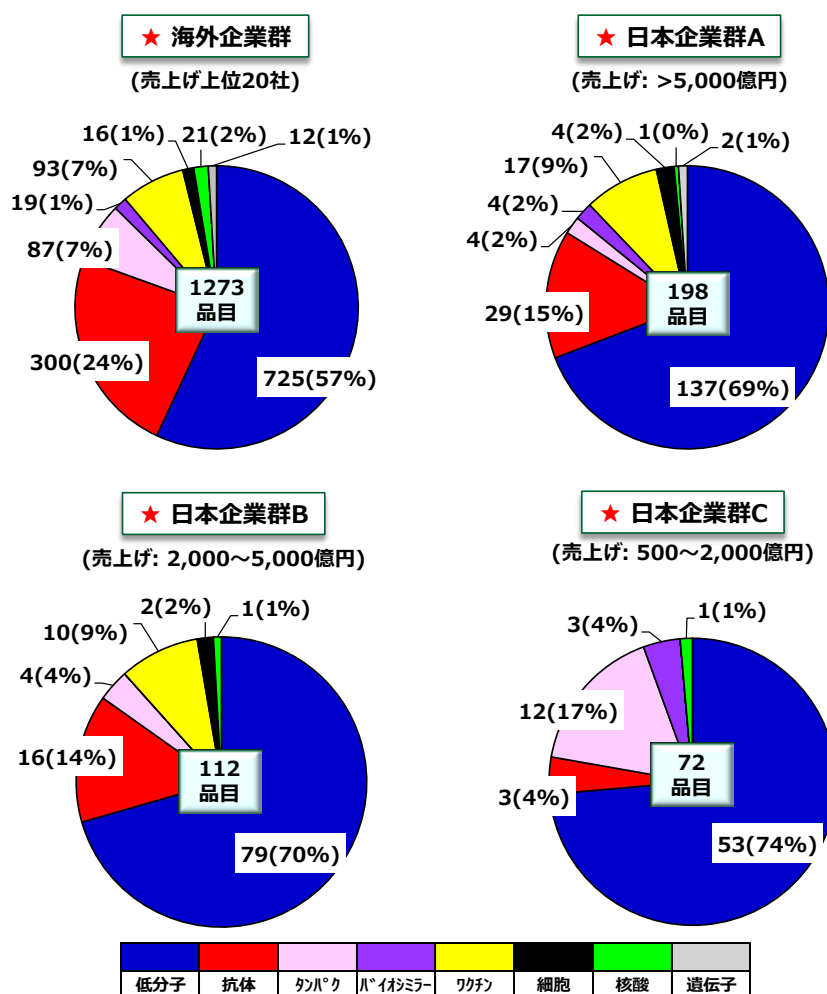
注3) 上市品目は Pharmaprojects™ での上市されたグローバル品目(1990~2016年)を抽出し、Pharmaprojects™ での分類に基づいてモダリティ分類を行った。低分子は低分子医薬品、タンパク等はタンパク製剤、抗体は抗体医薬品(抗体薬物複合体を含む)、ワクチン(合成・生)、細胞は細胞治療薬、核酸は核酸医薬品、遺伝子は遺伝子治療薬として各々分類している。なお、低分子医薬品は製造工程に化学合成が含まれる新規化学成分(New Molecular Entity: NME)の品目と定義し、分子量2,000以内の天然物医薬品(糖鎖構造含有品は除く)を含み、ペプチド医薬品(合成)、配合剤(含新規化学成分)、麻酔薬、筋弛緩薬、診断薬、放射性医薬品、無機医薬品(含金属複合体)を含まない。

注4) 本調査では、1990年代:1990~1999年、2000年代:2000~2009年、2010年代:2010~2016年、として年代区分した。

3.3 医薬品モダリティ分類での世界の開発品目数

次に、医薬品モダリティの視点で、世界の医薬品の開発品目数を把握するために、開発品目を企業規模ごとに分類した上で、医薬品モダリティ分類での開発品目数と占有率を調査した（図5）。2016年度の医療用医薬品の世界売上規模をもとに、売上げ上位20社を海外企業群として分類し、日本企業は売上高に応じて3群に分類した。

図5 企業群ごとのモダリティ別の開発品目数と占有率^{注5,6)}



出所: 表1に同じ

注5) ★海外企業群20社: ファイザー, ノバルティス, ロシュ, メルク & Co, サノフィ, ジョンソン&ジョンソン, ギリアド・サイエンシズ, グラクソ・スミスクライン, アッヴィ, アムジェン, アストラゼネカ, アラガン, テバ, ブリストル・マイヤーズ スクイブ, イーライ・リリー, バイエル, ノボ・ノルディスク, ペーリンガー・インゲルハイム, セルジーン, シャイアー; ★日本企業群A (売上高: 5,000 億円以上): 武田薬品工業, アステラス製薬, 大塚HD, 第一三共, エーザイ; ★日本企業群B (売上高: 2,000~5,000 億円): 田辺三菱製薬, 大日本住友製薬, 協和発酵キリン, 塩野義製薬, 大正製薬HD, 小野薬品工業; ★日本企業群C (売上高: 500~2,000 億円): 参天製薬, Meiji Seika ファルマ, 帝人ファーマ, 旭化成ファーマ, キョーリン製薬HD, 科研製薬, 日本新薬, 持田製薬, 日本たばこ産業(医薬), キッセイ薬品工業, ゼリア新薬工業

注6) Pharmaprojects™でのGlobal StatusのPipelineにおいて「Phase 1・Phase 2・Phase 3(Pre-Registration含む)」の品目をモダリティごとに企業群分類として抽出し集計した。

海外企業群は低分子医薬品の占有率が 57%であり、続いて抗体医薬品が 24%を占めていた。両者で 80%を超える占有率であり、残り約 20%に 6 種のモダリティが開発されている。日本企業群の低分子医薬品の占有率は 70%前後であり、海外企業群と比較して高く、開発段階のモダリティの主体は低分子医薬品であった。企業群 A・B では海外企業と同様に、抗体医薬品の占有率が高く、ワクチンが続いており、低分子医薬品以外のモダリティも多く開発されてる。企業群 C では、低分子医薬品の占有率が 74%であり、企業群分類では最も高い値を示した。低分子医薬品に続く開発品目数は、タンパク製剤が 17%、抗体医薬品 4%の順であり、他の企業群と比較して、タンパク製剤やバイオシミラーの占有率が高く、抗体医薬品の占有率が低いことが確認された。

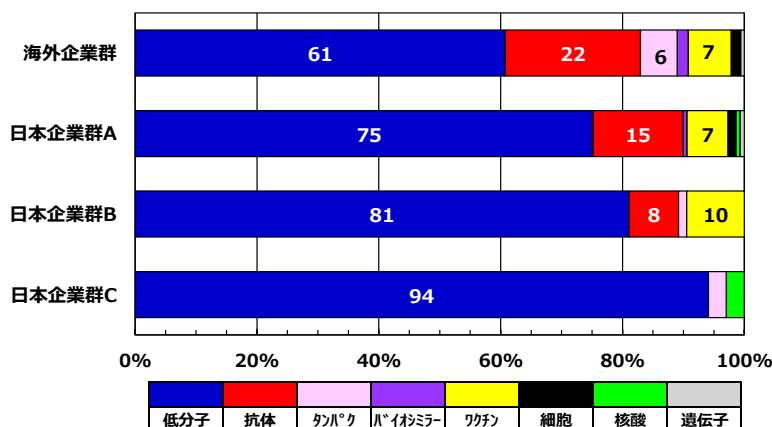
次に、上述した開発品目を自社品目と導入品目に分類し、各々に対してモダリティ別の品目数と占有率を調査した（図 6・図 7）。

図 6 モダリティ分類での自社開発品目数と占有率^{注7)}

★ 自社開発品目数

モダリティ	海外企業群	日本企業群		
		A	B	C
低分子	542	112	60	32
抗体	198	22	6	0
タンパク製剤	54	0	1	1
バイオシミラー	16	1	0	0
ワクチン	63	10	7	0
細胞	12	2	0	0
核酸	2	1	0	1
遺伝子	5	1	0	0
品目総数	892	149	74	34

★ 自社開発品目_モダリティ占有率



出所: 表 1 に同じ

注 7) Pharmaprojects™において、対象企業が Originator である開発中の品目を自社開発品目として、さらにモダリティ分類も行い集計した。

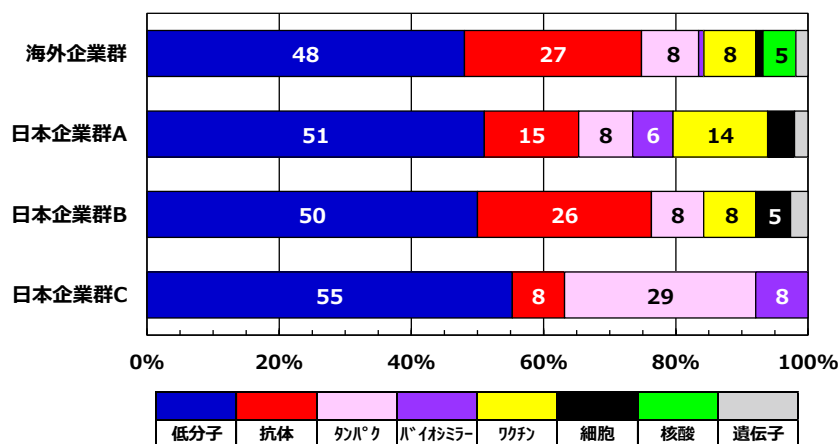
自社開発品目数の割合は、海外企業群が 70%、日本企業群が 67%であり、ほぼ同等であった。日本企業群だけで見ると、A は 75%、B は 66%、C は 47%であり、売上げ規模の大きさに対応して自社品目数の割合が高くなっており、C 群は導入品目数の方が多いことが確認された。モダリティの観点で見ると、自社開発品目での低分子医薬品の占有率は、海外企業群：61%、日本企業群 A：75%、日本企業群 B：81%、日本企業群 C：94%、となっており、日本企業群の低分子医薬品の占有率は、海外企業群と比較して高いことが確認された。抗体医薬品を含めると、海外企業群：83%、日本企業群 A：90%、日本企業群 B：89%、であり、この 2 種のモダリティを自社品目の主体として開発している。

図 7 モダリティ分類での導入開発品目数と占有率^{注 8)}

★ 導入開発品目数

モダリティ	海外企業群	日本企業群		
		A	B	C
低分子	183	25	19	21
抗体	102	7	10	3
タパ [®] 剤	33	4	3	11
ハイオミラー	3	3	0	3
ワクチン	30	7	3	0
細胞	4	2	2	0
核酸	19	0	0	0
遺伝子	7	1	1	0
品目総数	381	49	38	38

★ 導入開発品目_モダリティ占有率



出所: 表 1 に同じ

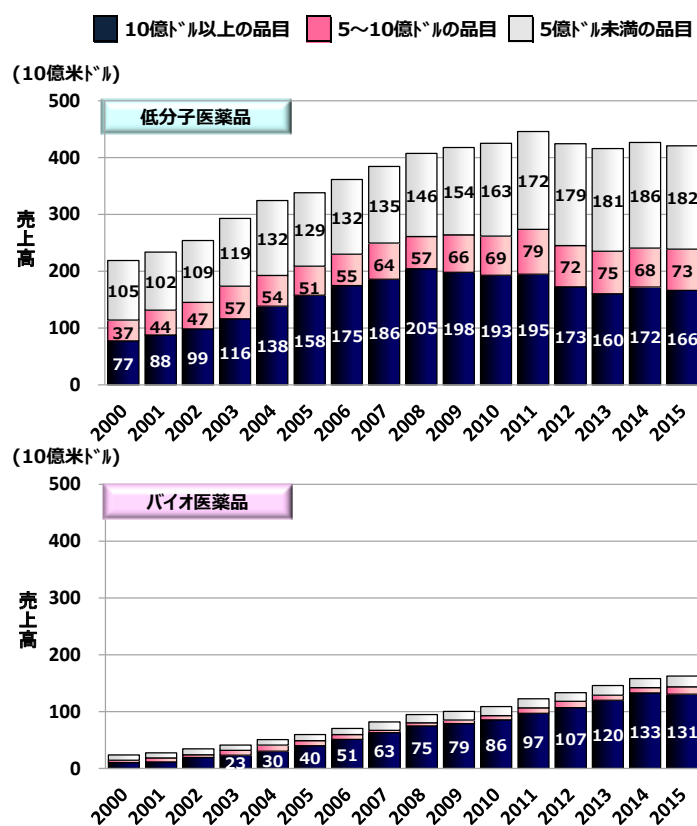
注 8) Pharmaprojects[™]において、対象企業が Licensee である開発中の品目を導入開発品目として、さらにモダリティ分類も行い集計した。

導入開発品目での低分子医薬品の占有率は、各企業群とも 50%前後であり、自社品目と比較して低いことが確認された。抗体医薬品の占有率は、海外企業群と日本企業群 B が同等であり、日本企業群 A は 15%、日本企業群 C は 8%に留まっている。海外企業群では、抗体医薬品の占有率が自社品目と比べて高く、核酸医薬品や細胞治療薬も導入品目に加わっている。日本企業群 A では、バイオシミラーやワクチンの占有率が自社開発品目と比べて高く、日本企業群 B では抗体医薬品の占有率が海外企業群並みに高い。これら企業群は、低分子医薬品以外の複数種のモダリティを、導入により開発している状況がうかがえる。

3.4 低分子医薬品とバイオ医薬品の比較（売上高・品目数）

次に、主要な医薬品モダリティである低分子医薬品とバイオ医薬品について、各品目を売上高に応じて、① 10 億ドル以上、② 5～10 億ドル、③ 5 億ドル未満の 3 段階に分類した上で、売上高と品目数の年次推移を調査した。

図 8 低分子医薬品とバイオ医薬品の売上高での年次推移（2000～2015 年）^{注 9)}

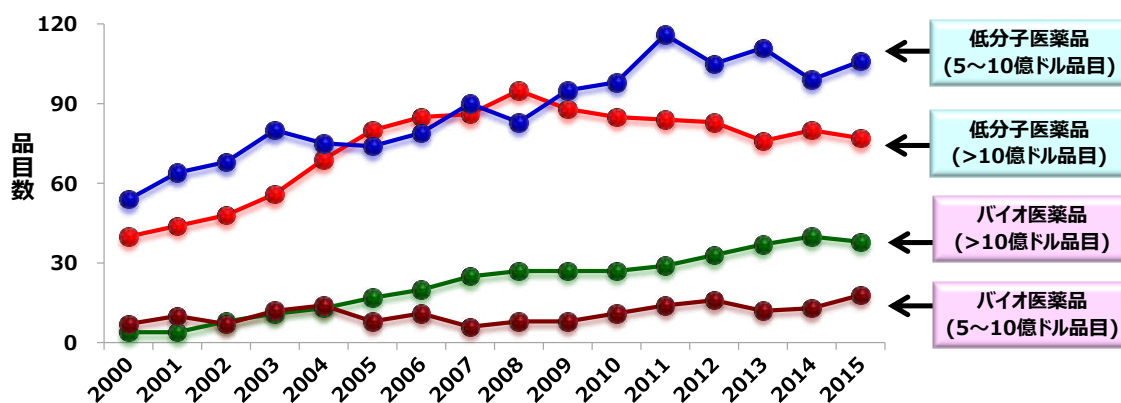


出所: EvaluatePharma 社の EvaluatePharma™ のデータをもとに作成（2017/2）

注 9) 低分子医薬品は化学合成品と天然物を、バイオ医薬品はワクチンを除く抗体医薬品とタンパク製剤を抽出して集計した。

図8に示すように、低分子医薬品における10億ドル以上の品目の売上げは、2008年まで増加を続け、その後は減少傾向を示し、2015年は1,660億ドルであった。5～10億ドルの品目の売上げは、2011年がピークの790億ドルであり、その後は700億ドル前後を推移している。5億ドル未満の品目の売上げは、2012年以降、10億ドル以上の品目の売上げを上回っており、2015年は1,820億ドルであった。バイオ医薬品では、2008年以降、10億ドル以上の品目が約80%前後の占有率を占めており、10億ドル未満の品目の売上げは目立っていない。

図9 低分子医薬品とバイオ医薬品の品目数での年次推移（2000～2015年）^{注9）}



出所: 図8に同じ

図9で示した品目数の推移から、低分子医薬品では、10億ドル以上の品目が、ピーク時の2008年で95品目であり、その後は減少しており、2011年以降は80品目前後を推移している。一方、5～10億ドルの品目では、2009年以降、10億ドル以上の品目数を上回っており、2015年は106品目であった。バイオ医薬品では、2005年以降、10億ドル以上の品目数が5～10億ドルの品目数よりも多く、10億ドル以上の品目が主体となっていることを確認した。

次に、医薬品の世界売上げ上位20品目の10年ごとの推移を調査すると(表2)、1995年のランキングでは、20品目のうち18品目が低分子医薬品であったが、2005年では、トップ10は低分子医薬品が8品目を占めていたが、11位以降に4品目のバイオ医薬品がランキングされた。2015年になると、トップ10のうちバイオ医薬品が8品目を占め、いずれも50億ドルを超える売上げであった。一方、11位以降を見ると、低分子医薬品が8品目ランキングされており、売上げも30億ドルを超えるレベルにある。上位10位まで

のランキングだけを見ると、バイオ医薬品が低分子医薬品を圧倒しているが、11位以降の品目の主体は、低分子医薬品であることは注目すべき点である。

表2 医薬品世界売上げ上位20品目の10年ごとの推移

低分子医薬品			バイオ医薬品		
1995年			2005年		
順位	売上げ(M\$)	一般名	順位	売上げ(M\$)	一般名
1	3,559	ラニチジン	1	12,996	アトロバスタチン
2	2,862	インスリン(ヒト)	2	7,589	エホーイチン アルファ
3	2,763	オメガ3脂肪酸	3	6,082	クロビドクセル
4	2,395	エラゾリン	4	5,463	フルチカゾン/サルメテロール
5	2,336	コフェシビオン	5	4,706	アムロシビオン
6	2,066	フルオキサチン	6	4,633	エソメゾラニール
7	1,955	シンバスタチン	7	4,382	シンバスタチン
8	1,919	アラバスタチン	8	4,202	オランザピオン
9	1,743	エホーイチン アルファ	9	3,676	バルサルタン
10	1,567	ファミシジン	10	3,611	エタネルセプト
11	1,511	カプトリル	11	3,510	インスリン(ヒト)
12	1,423	アセトアミノフェン	12	3,459	ヘンラファキシン
13	1,351	アシクロビル	13	3,337	リツキシマブ
14	1,318	アモキシシリン/クラブラン酸	14	3,273	タムバホーイチン アルファ
15	1,305	シクロエナック	15	3,256	セルトラリン
16	1,265	アムロシビオン	16	3,191	アレントロネート
17	1,260	ロバスタチン	17	3,037	ロサルタン
18	1,190	シプロフロキサチン	18	3,007	インフリキシマブ
19	1,085	セフトリアキソン	19	2,976	モンテルカスト
20	1,037	セルトラリン	20	2,970	アラバスタチン

2015年		
順位	売上げ(M\$)	一般名
1	14,012	アタリムマブ
2	13,864	イシバシビル/ソフォスブビル
3	8,697	エタネルセプト
4	7,321	リツキシマブ
5	7,089	インスリン グラルギン
6	6,945	ヘパシスマブ
7	6,974	トラスツマブ
8	6,245	肺炎球菌ワクチン
9	5,801	レオリトミド
10	5,779	インフリキシマブ
11	5,625	フルチカゾン/サルメテロール
12	5,276	ソフォスブビル
13	5,017	ロバスタチン
14	4,839	フレキサパリン
15	4,715	ヘパシスマブ
16	4,658	イマチニブ
17	4,023	クラチマー
18	3,942	チオロピウム
19	3,863	シタクアリブチン
20	3,459	エムトリシタビオン/テノホビル

出所: 図8に同じ

4. 低分子医薬品の分子量に視点をおいた分析

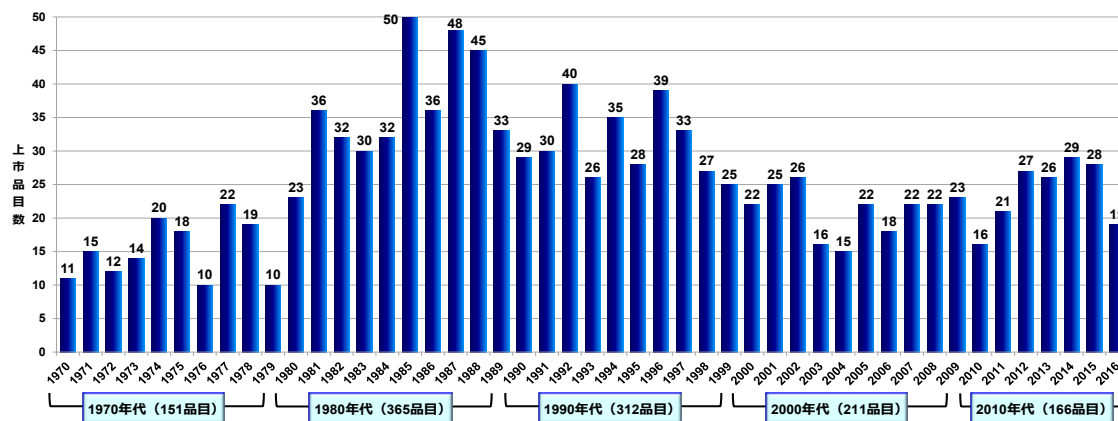
医薬品の分子の大きさを端的に示す物性指標として分子量がある。一般的に低分子医薬品は分子量 500 以下であり、前述したように化学合成により製造されるモダリティである。低分子医薬品の創薬研究において、創薬化学は分子量の増減を行いながら分子構造を最適化し、低分子医薬品の候補化合物を創製していく研究分野である。

従って、創薬化学の側面から俯瞰すると、低分子医薬品の年次推移や疾患領域別の分子量の変化について興味をもたれるところである。そこで、1970～2016 年までの 47 年間に上市された低分子医薬品を、医薬品の包括的データベースを用いて網羅的に抽出した上でデータセットを作成し、分子量に視点をおいた分析を行うこととした。

4.1 低分子医薬品の上市品目数の年次推移^{3,4)}

抽出した品目数は 1,205 品目であり、これらを低分子医薬品のデータセットとして、上市品目数の年次推移を調査した (図 10)。

図 10 低分子医薬品の上市品目数の年次推移 (1970～2016 年) 注 10-12)



出所: Informa 社の Pharmaprojects™ ならびに Clarivate Analytics 社の Integrity™ をもとに作成 (2017/2)

注10) 本調査では、低分子医薬品を製造工程に化学合成が含まれる新規化学成分の品目と定義し、分子量 2,000 以内の天然物医薬品(糖鎖構造含有品は除く)を含み、ペプチド医薬品(合成)、抗体薬物複合体、配合剤(含新規化学成分)、麻酔薬、筋弛緩薬、診断薬、放射性医薬品、無機医薬品(含金属複合体)を含まない。また、抽出した低分子医薬品は塩構造を除いたフリー体構造として分子量を算出している。

注11) 上市品の網羅的抽出は Informa 社の Pharmaprojects™ と Clarivate Analytics 社の Integrity™ の 2 種のデータベースを用い、Pharmaprojects™ の「First Launches」、Integrity™ の「Year Launched」を上市年の指標として、各々のデータベースに登録されている上市品目を年次別に抽出し集計した。

注12) 本調査では 1970～2016 年までの 47 年間の対象期間を 10 年ごとに年代区分している。2010 年代は 2000 年から 2016 年までの 7 年間として区分した。1970 年代: 1970～1979 年; 1980 年代: 1980～1989 年; 1990 年代: 1990～1999 年; 2000 年代: 2000～2009 年; 2010 年代: 2010～2016 年

上市年を年代別で見ると、1970年代の上市品目数は151品目であったが、1980年代は365品目まで大幅に増加しており、1990年代も312品目であり、年平均30品目を超えるレベルを維持している。1970年代後半から低分子創薬の基盤となる一連の研究開発プロセスが確立し、その結果、1980年代後半から1990年代にかけて数多くの低分子医薬品が上市されている。1990年代後半からは減少傾向に転じ、2000年代の上市品目数は211品目となり、1980年代と比較して42%減となっている^{注13)}。その後、2010年代からは増加傾向に転じており、2016年までの7年間の上市品目数は166品目であり、平均品目数は2000年代を上回る品目数で推移している^{注14)}。

4.2 低分子医薬品の分子量分布の年代推移³⁾

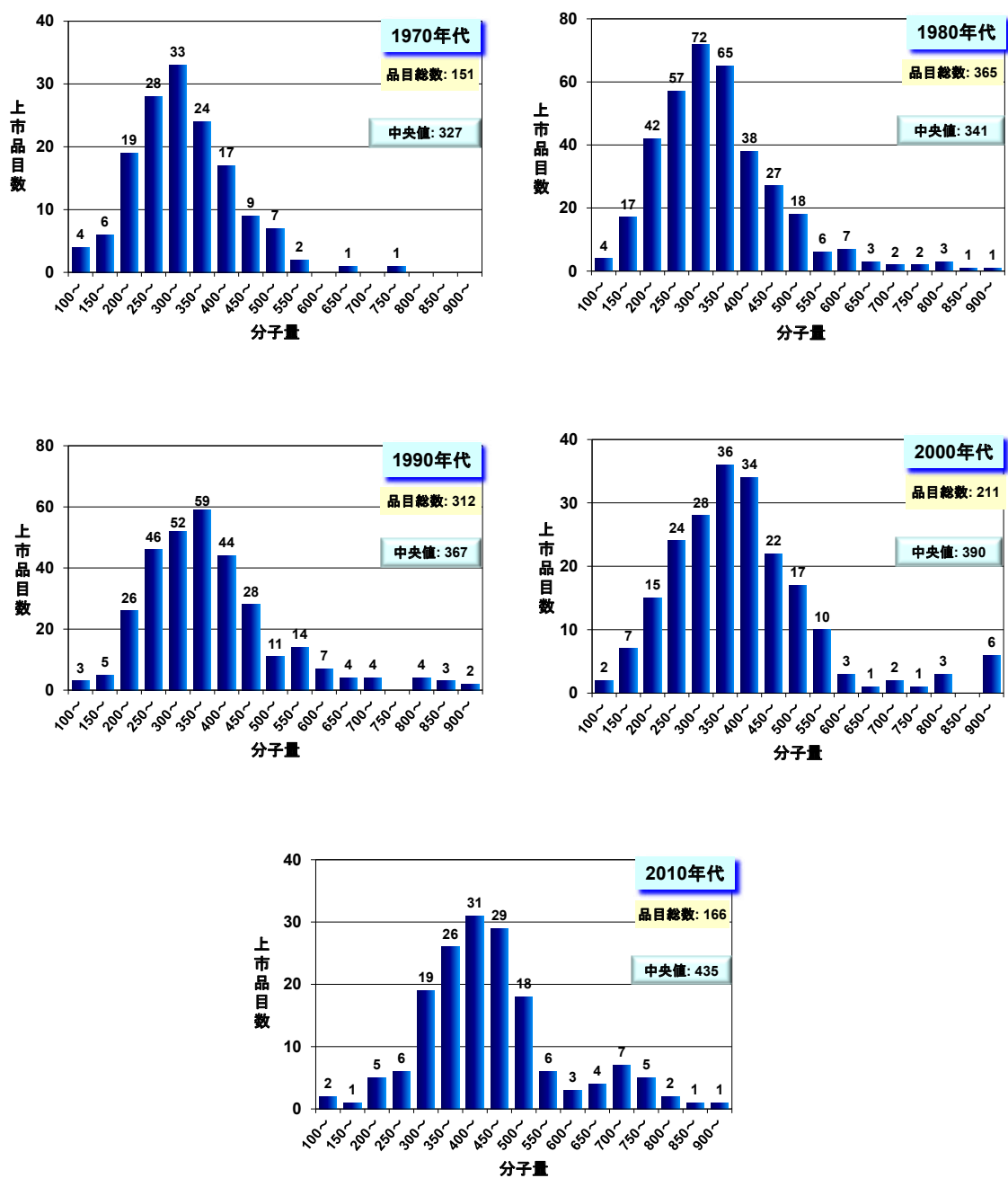
次に、1,205品目のデータセットを用いて、分子量を指標として年代別の分布を調査した。結果を図11に示した。各年代において、分子量300未満と500以上の上市品目数の占有率を集計すると、分子量が300未満の場合、1970年代が38%、1980年代が33%、1990年代が26%、2000年代が23%、2010年代は8%であり、年代とともに占有率は低下している。一方、分子量500以上の場合、1970年代が7%、1980年代が12%、1990年代が16%、2000年代が20%、2010年代は28%であり、年代とともに占有率は上昇している。

さらに、年代別の分子量の中央値は、1970年代が327、1980年代が341（1970年代比：7%増）、1990年代が367（1980年代比：4%増）、2000年代が390（1990年代比：7%増）、2010年代が435（2000年代比：11%増）であり、中央値においても年代とともに増加している。特に2010年代の中央値は、1970年代の中央値と比較して、100以上増加しており、前年代との比較でも2桁の11%増となっている。このように、低分子医薬品の分子量の分布範囲は、年代とともに増加していることが確認された。

注13) この時期、数多くの企業合併の結果として誕生した大規模企業は、利益創出のために大型新薬を狙う傾向が強まっていた。しかしながら、高血圧治療薬など成熟度の高い薬剤領域は、新たな大型新薬の研究開発が難航し、糖尿病治療薬や消炎鎮痛薬などの薬剤領域では副作用の発現により臨床試験が厳格化した。このような背景が上市品数減少の一因と考えられる。

注14) 日米欧での新薬承認を迅速化するための制度上の改革・改善の体制が構築されたことが、上市品目数増加傾向の一因と考えられる。

図 11 低分子医薬品の分子量分布の年代推移 注 10-12)



出所: 図 10 に同じ

4.3 低分子医薬品の疾患領域別の分子量³⁾

上述の 1,205 品目の低分子医薬品のデータセットを用いて、11 種の疾患領域ごとに分類した上で、上市品目数を集計し、各疾患領域ごとの分子量の年次変化を調査した。疾患領域別の 1970～2016 年までの 47 年間の累積上市品目数を図 12 に示した。47 年間で最も上市された疾患領域は感染症であり、累積上市品目数は 236 品目であった。2 位は精神・神経の 220 品目、3 位は循環・血液の 178 品目、4 位はがんの 141 品目の順で続いている。以上 4 種の疾患領域での上市品目数の総数は全体の 64%を占めている。

図 12 低分子医薬品の疾患領域別の累積上市品目数（1970～2016 年）^{注 15, 16)}



出所: 図 10 に同じ

次に、疾患領域別の上市品目数の年代推移を図 13 に示した。1970 年代は精神・神経が上市品目数トップの 47 品目であり、全体の 31%を占めていた。続いて循環・血液が 24 品目、感染症が 17 品目であり、上位 3 領域で全体の 59%を占めていた。1980 年代は感染症が上市品目数のトップとなり、循環・血液が続き、精神・神経は 3 位に後退した。1970 年代と比較して、感染症は 4.6 倍、循環・血液は 2.6 倍に上市品目数が増加している。他の疾患領域においても上市品目数は 2～4 倍増加しており、1980 年代は低分子医薬品の研究開発活動が全体として活発となっていたことがうかがえる。

注15) 本調査で対象とした低分子医薬品は、図 10 で示した低分子医薬品と同様の定義とし、各品目の疾患領域は主要の適応疾患として Pharmaprojects™ ならびに Integrity™ を参考に選定した。

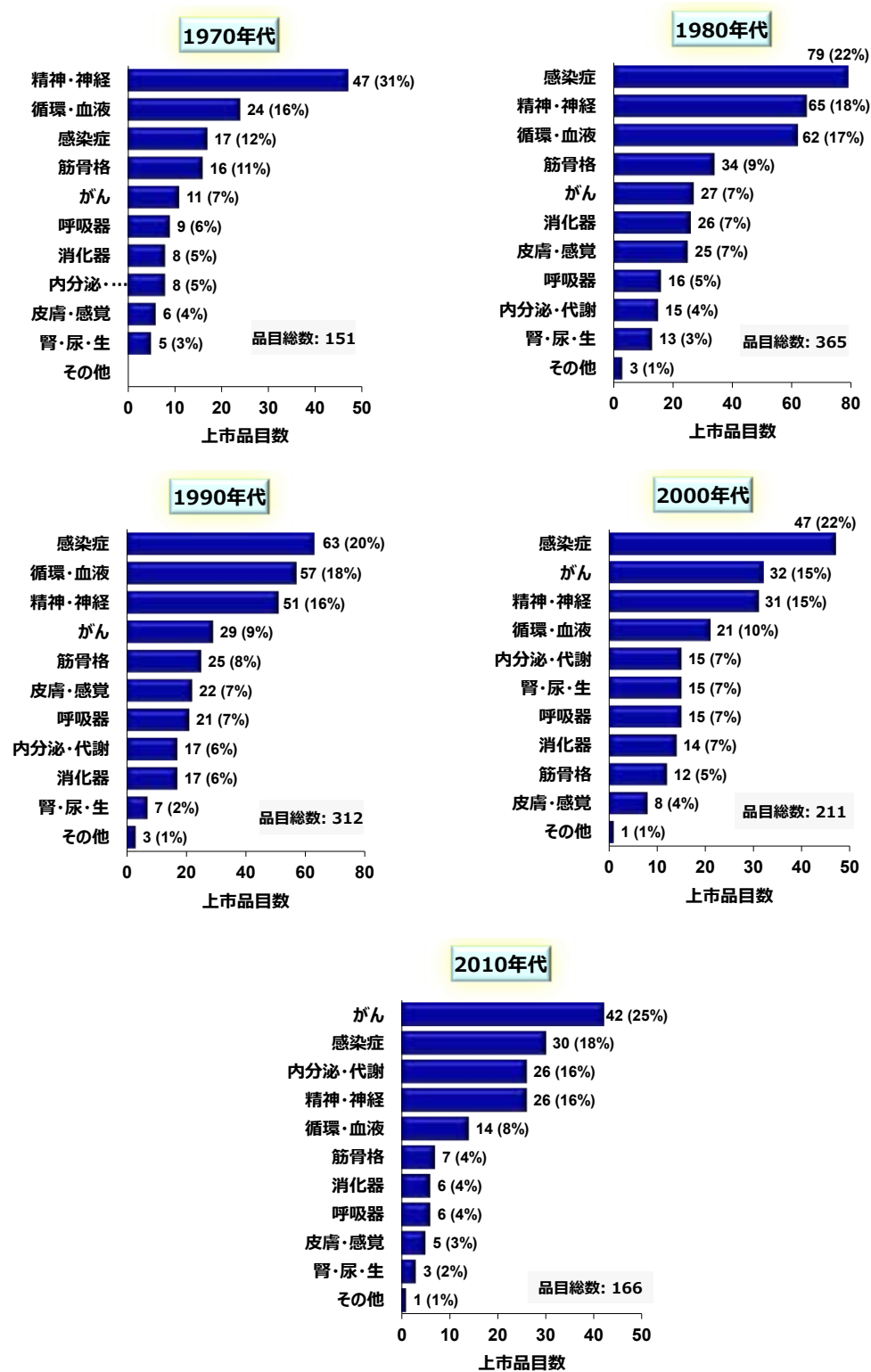
注16) 国際疾患分類 第 10 版 (ICD-10) の基本分類に対応した疾患領域を選定した。① 感染症領域 (第 1 章); ② がん領域 (第 2 章); ③ 循環・血液系疾患 (第 3, 9 章); ④ 内分泌・代謝系疾患 (第 4 章); ⑤ 精神・神経系疾患 (第 5, 6 章); ⑥ 皮膚・感覚系疾患 (第 7, 8, 12 章); ⑦ 呼吸器系疾患 (第 10 章); ⑧ 消化器系疾患 (第 11 章); ⑨ 筋骨格系疾患 (第 13 章); ⑩ 腎泌尿生殖器系疾患 (第 14～16 章); ⑪ その他の疾患 (第 17～22 章)

1990年代は、感染症が1980年代に引き続き上市品目数トップであり、循環・血液が続き、精神・神経が3位に後退した。上位3領域は全体の54%であり、1980年代(57%)とほぼ同様であった。2000年代に入っても感染症はトップを維持したが、上市品目数が1990年代と比較して25%減、精神・神経は39%減、循環・血液は63%減と、1990年代までの主要な3種の疾患領域での上市品目数は大幅に減少した。2000年代は1990年代と比較して、上市品目総数が32%減であったが、がんが10%増、腎尿路生殖器が倍増となっていたことは注目される。さらに、がんは初めて全体で2位の上市品目数となり、過去30年で10%弱であった占有率も15%と向上した。そして、2010年代に入ると、がんの上市品目数がトップの42品目であり、占有率も25%と最も高い値を示している。がん領域は、2000年代から増加を続けており、近年の低分子医薬品のトレンドの疾患領域である。さらに、2位以降の順位も変化しており、感染症がトップから2位に、内分泌・代謝が26品目で精神・神経と並んで3位となっている。循環・血液は、2000年代からの減少に歯止めがかからず、2010年代の上市品目数は5位の14品目である。呼吸器のピークは1990年代の21品目であったが、2000年代以降は減少となっており、筋骨格、消化器、皮膚・感覚も、各々1980年代をピークとして1990年代以降は減少となっている。

次に、疾患領域ごとに分子量の年代推移を調査した(図14)。分子量が2010年代で増加している疾患領域は、内分泌・代謝、腎尿路生殖器、皮膚・感覚を除いた7領域にも及んでいる。2000年代から増加している疾患領域は、感染症と呼吸器の2領域、1990年代からは消化器、そして1980年代から増加を続けている領域は、循環・血液とがんの2領域である。上市品目数では、1990年代から減少している疾患領域は、感染症、循環・血液を始めとして6領域あり、2010年代で増加している領域は、内分泌・代謝とがんの2領域のみである。上市品目数と分子量の両方が年代と共に増加している疾患領域はがん領域のみであり、分子量の年代増加の一因と考えられる。抗がん剤エリブリン(フリー体分子量:729.9)の創製に代表されるように、創薬化学における有機合成技術の進歩により、大きい分子量の薬剤も製造できるようになったことも、分子量の増加に寄与していることが考えられる。

一方、分子量中央値が最も小さい疾患領域は、精神・神経であることも確認された。この領域では、医薬品自体が脳内に入って薬効を示す必要があり、医薬品の脳内への輸送に際して、大きい分子量は脳内に輸送されない場合が多い。従って、分子量の増加は創薬研究における障壁となるため、どの年代でも分子量中央値は一般的な500よりも小さい320以下となっている。

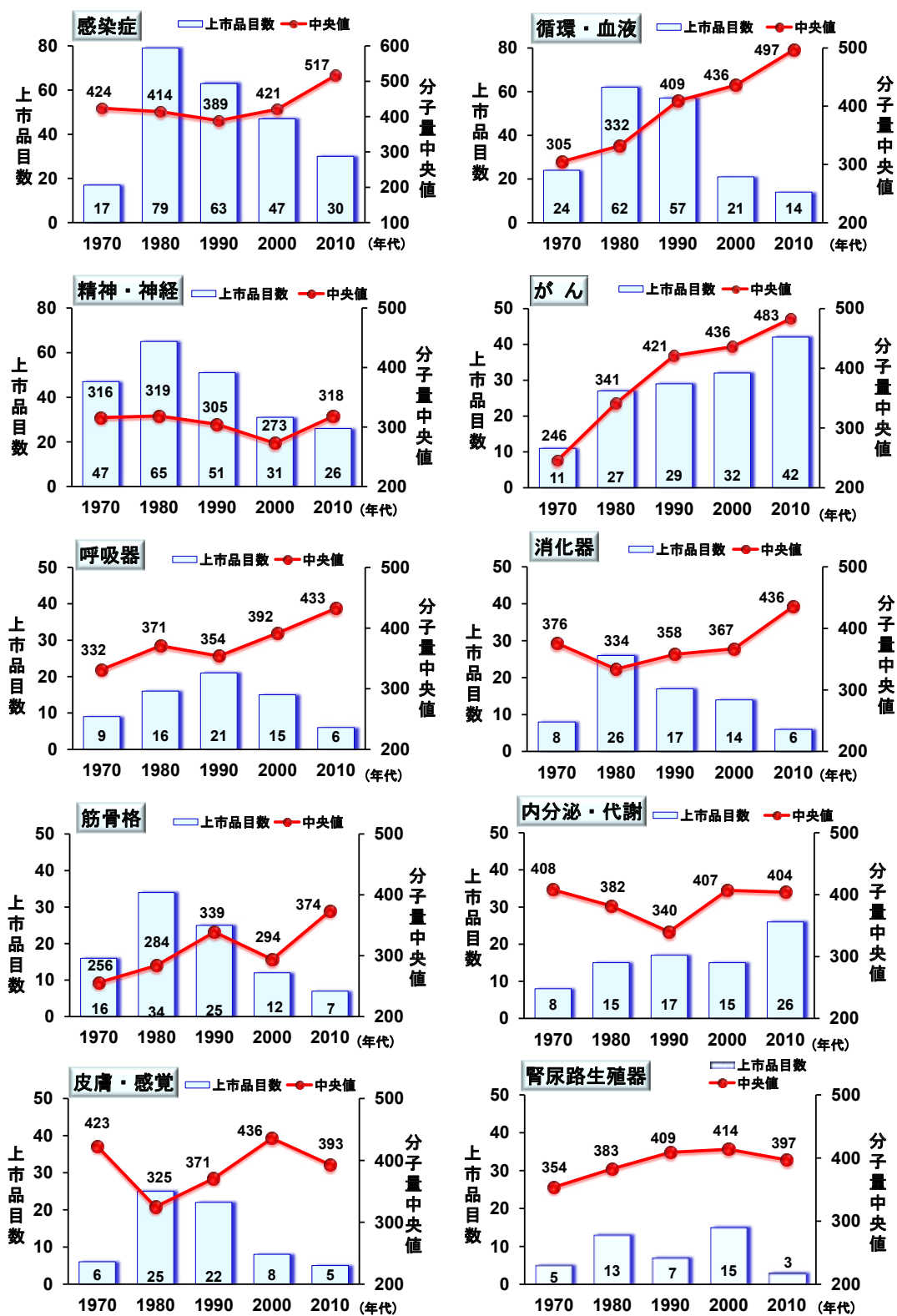
図 13 低分子医薬品の疾患領域別の上市品目数の年代推移 ^{注17)}



出所: 図 10 に同じ

注17) 本調査で分析した年代区分は、図 10 で示した年代区分と同様である。

図 14 疾患領域別の分子量の年代推移 (1970~2016年) 注 17,18)



出所: 図 10 に同じ

注18) 疾患領域は「その他」を除く 10 種の領域について集計した。

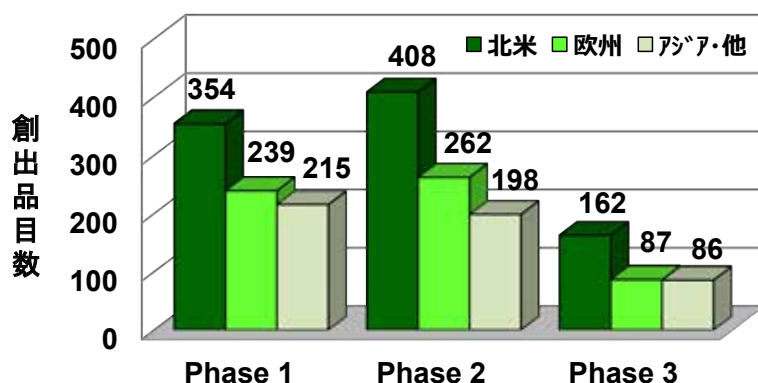
5. 低分子医薬品の創出企業に視点をおいた分析

本項では、低分子医薬品の創出企業に視点をおいて、開発段階と研究段階における創出企業の活動状況を分析することとした。開発段階では、創出企業の創出品目数・主要創出国ごとの創出企業の状況について、研究段階では、低分子医薬品の物質特許と学会発表に焦点を当て、各々創出企業の活動状況を調査した。

5.1 開発段階における創出企業の創出品目数⁵⁾

低分子医薬品の創出品目を抽出し、創出企業の国籍に基づき北米、欧州、アジア・他の3地域に分類し、各々の創出品目数を集計した。その結果を図15に示した。各臨床開発段階において北米地域の創出品目数が最も多く、続いて欧州地域、アジア・他地域の順であった。北米地域は創出品目総数のうち46% (924品目) を占めており、低分子医薬品の創出が最も活発な地域であった。北米地域に次いで欧州地域が29% (588品目) を占め、差がなくアジア・他地域が25% (499品目) の占有率であった。

図15 低分子医薬品の地域別の創出品目数^{注19,20)}



出所: Informa 社の Pharmaprojects™ をもとに作成 (2016/4)

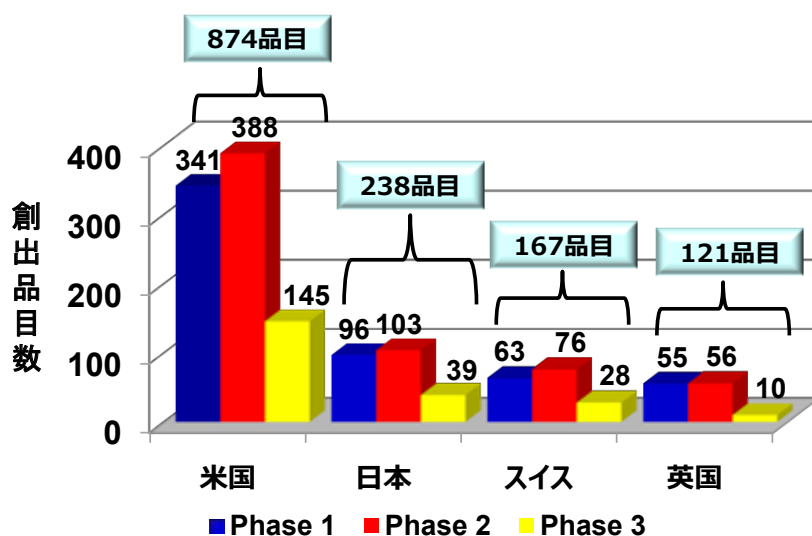
一方、創出品目を起源企業の国籍の観点から分類した場合、国籍総数は34カ国であり、北米地域2カ国、欧州地域20カ国、そしてアジア・他地域12カ国であった。創出品目総数が100品目を超える国は「米国・日本・スイス・英国」の4カ国であった。

注19) 本調査では、低分子医薬品を Pharmaprojects™ での「Originator」の企業が開発する品目の中で、Global Status の Pipeline が「Phase 1・Phase 2・Phase 3 (Pre-Registration 含む)」に登録される合成医薬品と定義する。さらに、分子量の制限をかけない新規化学成分であり、化学合成が製造工程に含まれる抗体薬物複合体、配合剤、診断薬、放射性医薬品や、新規化学成分でない合成医薬品を含まない。

注20) 「アジア・他」地域は北米および欧州地域以外の地域とする。

4カ国についての開発段階ごとの創出品目数を図16に示した。4カ国の創出品目総数は1,400品目であり、全体の約70%を占めており、各開発段階においても70%前後の占有率である。米国の創出品目総数は874品目にのぼり、全体の44%を占めていた。米国に続く2番手は日本であり、238品目であった。各開発段階においてもスイス、英国を凌いで2位の地位を確保しており、日本企業の低分子医薬品を創出するポテンシャルの高さが反映していると考えられる。

図16 創出品目数上位4カ国の開発段階での品目数比較



出所: 図15に同じ

5.2 主要4か国の開発段階における創出企業数⁵⁾

次に、創出品目数上位4カ国に属する創出企業を抽出し、企業設立年と従業員規模の観点で分類することで各国における創出企業の特徴を捉えることとした。図17に示すように、創出企業総数は米国337社、日本58社、スイス26社、英国28社であった。従業員規模が500人を超える中規模と大規模の企業総数を見ると、日本が最も多い40社であり、国内創出企業総数の69%を占めた。設立年においても1975年以前に設立の伝統的企業が主体であることが特徴である。米国は21社、英国は2社、国内創出企業総数の占有率は各々6%、7%であり、日本と比較すると低値であった。スイスは6社であり、日本に次ぐ占有率を示した(23%)。

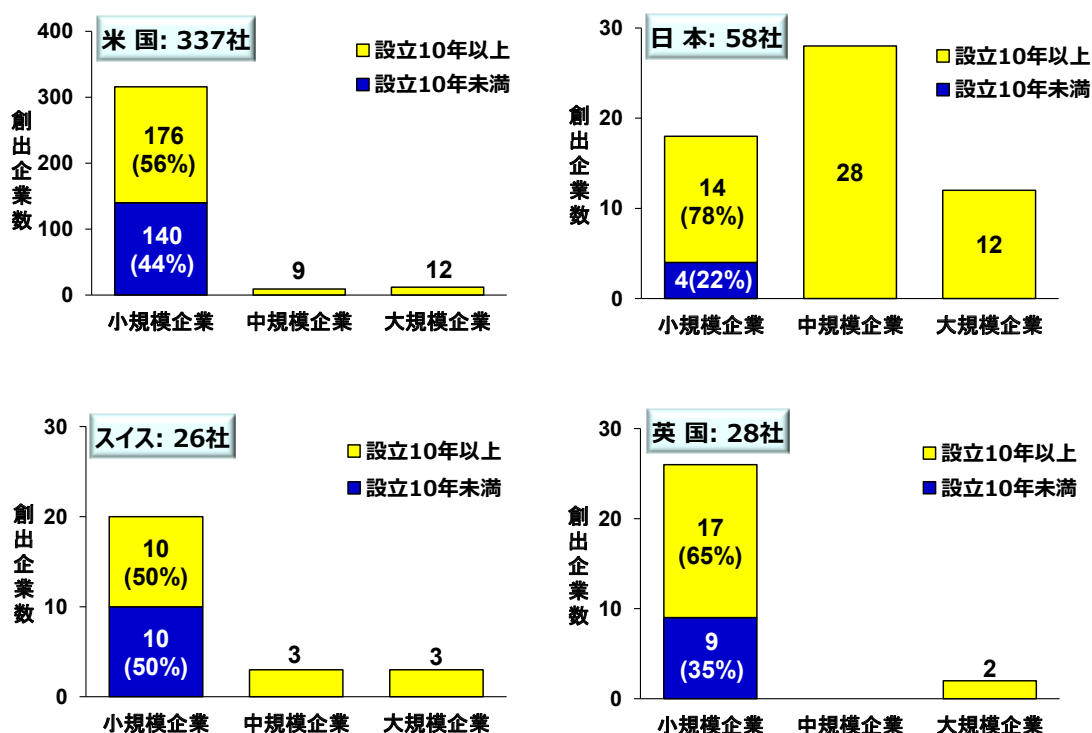
一方、小規模の企業数を見ると、米国が最も多く316社であり、国内創出企業総数の94%を占めた。316社のうち設立10年未満の企業数は140社あり、そのほとんどは

注21) 本調査では「ベンチャー」を、調査範囲内で従業員規模が100人未満であり、低分子医薬品を開発パイプラインに保有する企業と定義する。

従業員規模が 100 人未満のベンチャー^{注 21)}である。英国の小規模企業数は 26 社、スイスは 20 社であり、国内占有率は各々 79%、77%であった。日本の小規模企業数は 18 社、国内占有率は 31%であり、4 カ国中で最も低かった。

米国では、ベンチャーを含む数多くの小規模企業の活動が活発であり、大規模企業と共存共栄している環境が形成されている。今後もこの環境を維持しながら、小規模企業を起源とする低分子医薬品が、継続的に創出されることだろう。一方、日本では、創出企業の主体は、歴史と伝統のある中規模から大規模企業であり、小規模企業の活動状況は米国には及ばない。しかしながら、日本の低分子医薬品の創出品目数は、米国に次ぐ値を示しており、その貢献は、日本の特徴とも言うべき有能かつ伝統のある中規模企業によるところが大きい。これら中規模企業が、米国のベンチャーに相当する機動性に富んだ役割を積極的に担い、低分子医薬品の起源企業の軸となり、大規模企業との共存共栄関係を構築できれば、ベンチャーが育成しやすい土壌となり、低分子医薬品の研究開発が今以上に活発になるとと思われる。

図 17 主要 4 개국での開発品目の創出企業数^{注 22)}



出所: 図 16 に同じ

注 22) 創出企業は従業員数に応じて、「大規模企業(従業員数:>5,000 人)・中規模企業(従業員数:500~5,000 人)・小規模企業(従業員数:<500 人)」の 3 群に分類した。従業員規模は、企業 HP、Informa 社の Pharmaprojects™、EvaluatePharma 社の EvaluatePharma™、ビジネス特化型 SNS である LinkedIn 等のインターネットより得た情報に基づき、各企業の従業員規模の範囲を設定し分類した(2016/4)。本調査にて従業員規模等の情報が不明確な企業ならびに対応する品目は除外した。

5.3 出願人分類での低分子医薬品の公開特許件数⁶⁾

低分子医薬品における創造的・革新的技術の成果は、主に創薬化学研究者が、化学合成によって製造した特定の構造式を有する有効成分として示される。有効成分の構造式や製造法等の技術情報が取得できれば、競合他社は、有効成分を模倣して製造することが可能となる。従って、医薬品を創出する企業にとって、このような有効成分に関する技術情報を物質特許として権利を確保することが、他社排除の観点で極めて重要である。また、新薬の研究開発は膨大な研究開発費を必要とし、投資回収のためには、特許による独占的な利益の享受が必要となる。このような低分子医薬品の価値が記載されている物質特許は、法的な出願公開制度により出願後に公開される。それにより、創薬研究により創製された低分子医薬品の技術情報が、世の中に初めて周知されることになる。公開された低分子医薬品の物質特許は、創薬研究段階での企業の研究状況の一端を把握できる有用な情報源であることが考えられる。

そこで、新薬候補となる低分子化合物の物質特許を抽出し、出願人分類による特許公開件数から創出企業での研究活動状況について調査した。調査方法は、Clarivate Analytics 社の協力のもと、国際特許分類 (IPC: International Patent Classification) コードから作成した検索式^{注23)}により、国際公開公報^{注24)}を公開特許の対象として 1999 年から 2014 年までの出願年ごとに抽出し、低分子医薬品の物質特許のデータセットを作成した。作成したデータセットを用いて、出願人の視点から企業と大学・研究機関に分類し、企業の公開特許は日本企業と海外企業に分類した。さらに海外企業は海外大企業^{注25)}とそれ以外の海外中小企業として分類した^{注26)}。

出願人のカテゴリー分類による占有率を図 18 に示した。企業の公開件数が 36,667 件で全体の 83%を占めており、物質特許の出願人の主体は企業であることが示唆された。大学・研究機関は 14%を占め、これら 2 分類で 97%となっている。企業の内訳は、海外大企業が 48%、海外中小企業が 38%、日本企業が 14%の占有率であった。

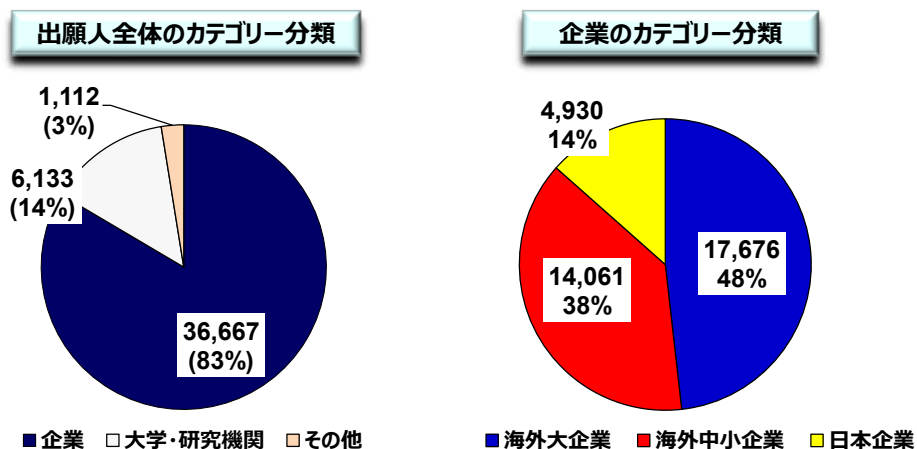
注 23) IPC コード A 群に該当する特許から IPC コード B 群に該当する特許を除き、さらに、抗体等の高分子医薬品に関する検索キーワードを Clarivate Analytics 社が設定し、該当する特許を除いた上で、低分子医薬品の物質特許のデータセットを抽出した。IPC コード A 群「有機低分子薬品 (A61K/31 系統)・有機低分子 (C07 系統)・医薬品の疾患 (A61P 系統)」; IPC コード B 群「製剤 (A61K/9 系統)・抗体医薬品 (A61K/39 系統)・添加剤 (A61K/47 系統)・遺伝子治療薬 (A61K/48 系統)」

注 24) 特許協力条約 (PCT: Patent Cooperation Treaty) を利用した国際出願に基づく国際公開公報

注 25) 医薬品世界売上上位 25 社 (日本企業は除く) を「海外大企業」とした。該当する製薬企業は次の通り。「ファイザー、ノバルティス、ロシュ、メルク & Co, サノフィ、ジョンソン&ジョンソン、ギリアド・サイエンシズ、グラクソ・スミスクライン、アッヴィ、アムジェン、アストラゼネカ、アラガン、テバ、ブリストル・マイヤーズ スクイブ、イーライ・リリー、バイエル、ノボ・ノルディスク、ベーリンガー・インゲルハイム、セルジーン、シャイアー、メルク(独)、バイオジェン、バリアント、マイラン、CSL」以上 25 社。

注 26) 企業に分類した公開特許は大学以外の共願は含む。大学・研究機関に分類した公開特許は企業以外の共願は含む。企業間の共願は、日本企業と海外企業では日本企業として、海外大企業と海外中小企業では海外大企業として集計した。

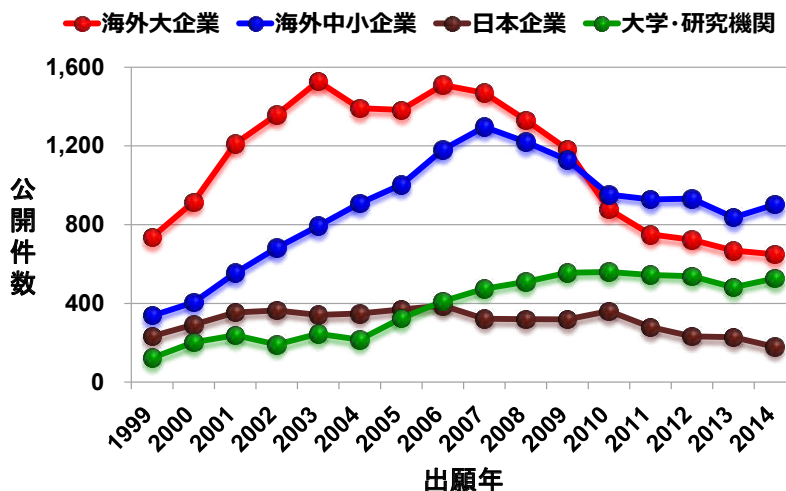
図 18 出願人のカテゴリ分類での占有率^{注27)}



出所: Clarivate Analytics 社の Derwent Innovation™ をもとに作成 (2017/8)

次に、企業及び大学・研究機関の公開特許件数の年次推移を調査した。図 19 に示すように、海外大企業の公開件数は 1999 年から 2002 年まで増加し、その後、増減をしながら 2007 年以降は減少を続けている。2014 年は 649 件であり、2003 年のピーク時 1,528 件と比較して 58% 減となっている。一方、海外中小企業の公開件数は海外大企業と同様に 1999 年から増加し、ピーク時の 2007 年は 1999 年比で 284% 増であった。その後、減少はするものの海外大企業ほど急激な減少はなく、2010 年からは海外大企業に代わり公開件数のトップとなった。大学・研究機関の公開件数は 2005 年から緩やかに増加をしており、2013 年は減少したものの 550 件前後で推移している。日本企業の公開件数は 2011 年から減少しており 2014 年は 179 件まで減少している。

図 19 企業及び大学・研究機関の公開特許件数の年次推移 (1999～2014 年)

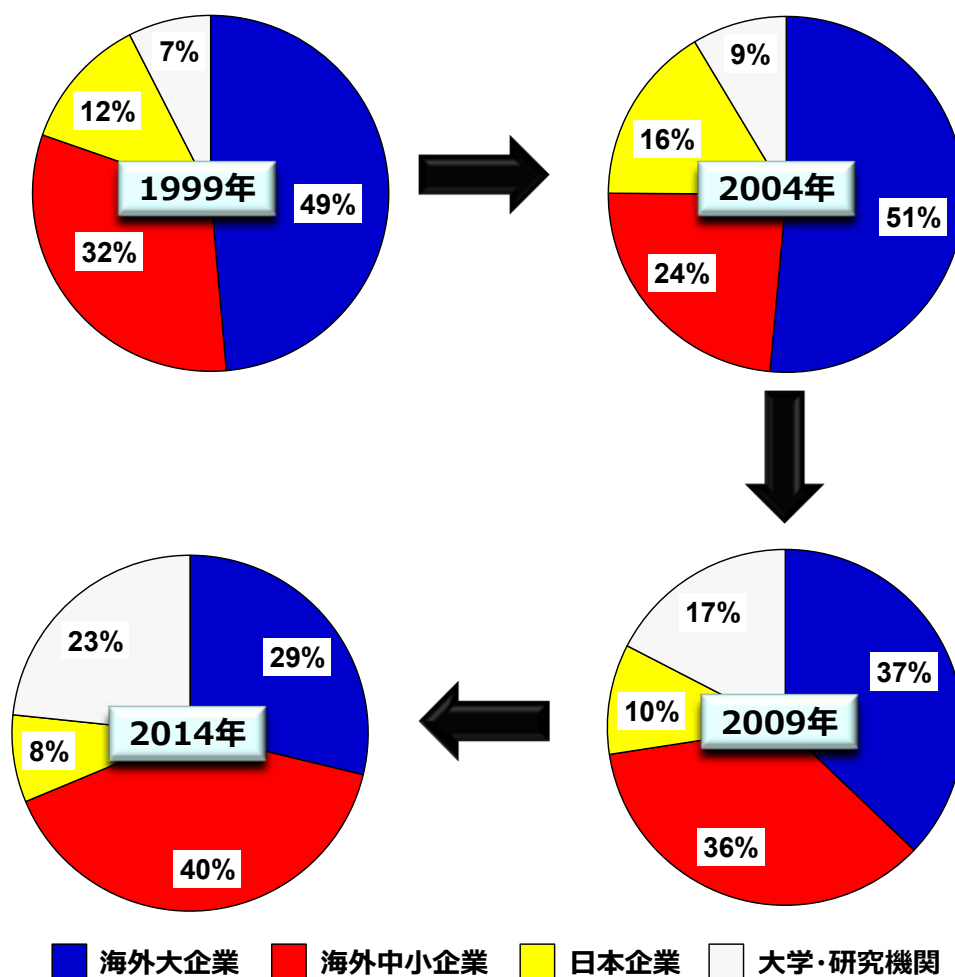


出所: 図 18 に同じ

注 27) 「その他」個人名のみ所属不明特許と大学と企業の共願

さらに企業及び大学・研究機関の公開件数の占有率を5年ごとの推移で見ると、図20に示すように、1999年と比較して2004年は海外大企業と日本企業の占有率は上昇したが、その後は低下し、2014年には海外大企業は29%、日本企業は8%まで低下した。一方、海外中小企業の占有率は、1999年の32%から2004年は24%まで低下したが、その後は上昇し、2014年は40%となっており、海外大企業を上回る占有率を示した。このように、低分子医薬品の物質特許の出願人の主体は、海外大企業から海外中小企業や大学・研究機関へ変化していることが確認された。

図20 企業及び大学・研究機関の特許公開件数の占有率推移

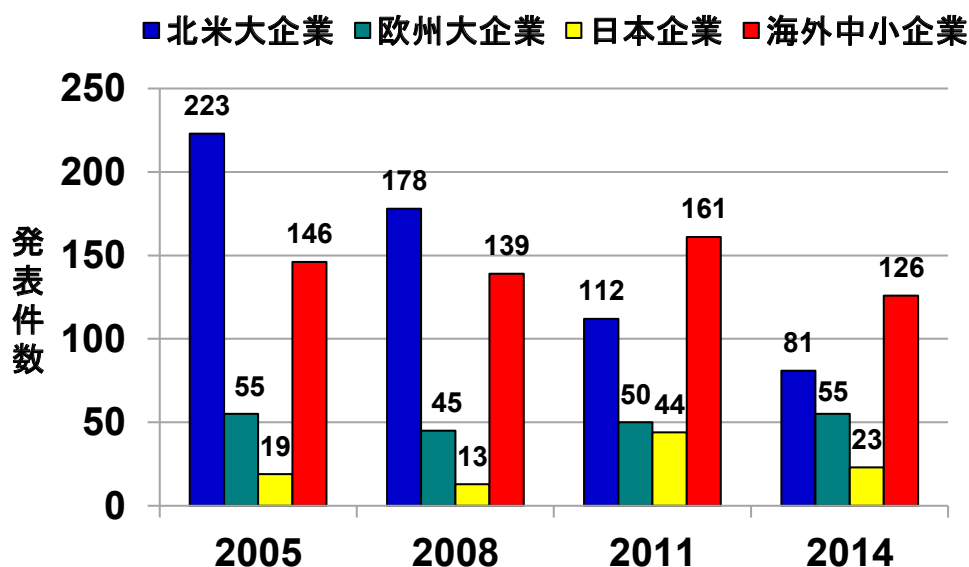


出所: 図18に同じ

5.4 米国化学会での企業による発表件数の推移⁷⁾

米国化学会の創薬化学部門は、9,000名を超える会員が所属しており、最先端の創薬化学研究のトレンドが発信される場として知られる。その学術集会は、大学のみならず企業の創薬化学研究者からの発表も多く、創薬化学研究のオープンで活発な情報交換の場となっている。そこで、メガファーマを中心とする大企業を、本社のある地域として、北米と欧州に分類し、大企業以外を日本企業と海外中小企業に分類し、各々の発表件数の推移を調査した。図 21 に示すように、北米大企業の発表件数は、2005 年の 223 件から減少を続け、2014 年は 81 件であった。一方、海外中小企業は減少傾向はなく、2011 年からは北米大企業を上回る発表件数となっている。創薬化学研究の主体は大企業から中小企業にシフトしていることがうかがえる。欧州大企業は、北米のような発表件数の減少はなく、50 件前後で推移している。日本企業は、2011 年の発表件数が 44 件で、欧州大企業の 50 件に近づき健闘していたが、その後 2014 年は 23 件まで減少した。

図 21 米国化学会 創薬化学部門での企業ごとの発表件数推移^{注 28)}



出所：米国化学会 National Meeting 要旨集をもとに作成

注 28) 年 2 回（春・秋）開催される米国化学会 National Meeting での創薬化学部門の発表演題を調査し、企業からの発表演題を抽出し、企業分類ごとに発表件数を集計した。

6. 低分子医薬品の標的分子に視点をいた分析

医薬品は、疾患の発症に関連する遺伝子やタンパク質のような生体分子に作用し、生体内で薬効を示すことで疾患治療に貢献する物質である。これら生体分子を医薬品の標的分子と呼んでいる。標的分子は、生体内での医薬品の作用機序を説明する上で非常に重要であり、医薬品の顔と言っても過言ではない。これまでに上市された低分子医薬品においても、対応する標的分子が示されている。そこで、表2で述べた世界医薬品売上げランキングの内、低分子医薬品の上位10品目を対応する標的分子とともに抽出した。そして、標的分子は機能別大分類として「受容体・酵素・トランスポーター・イオンチャネル」の4種に分類し、それ以外の標的分子群を「その他」とした。表3に示すように、1995年は酵素標的の医薬品が、2005年は受容体標的の医薬品が多く見られ、2015年になると、酵素標的に加えて、その他に該当する標的分子群が登場している。このように、標的分子は年代で変遷していることから、上市品目の標的分子について詳細な調査を行い、低分子医薬の標的分子のトレンドを把握することとした。

表3 低分子医薬品の売上げ上位10品と標的分子

1995年		2005年		2015年		
一般名	標的分子	一般名	標的分子	一般名	標的分子	
ラニチジン	H2	アトルvastatin	HMG-CoA	シシバステール/ソフォスブビル	HCV NS5A	HCV NS5B
オメプラゾール	H ⁺ /K ⁺ -ATPase	クロビトケレル	P2Y12	レゾリミト	セリアロン/CRL4	
エナブプリル	ACE	フルチゾン/サルメテロール	GR, β2	フルチゾン/サルメテロール	GR, β2	
ニフェジピン	Ca拮抗薬	アムロジピン	Ca拮抗薬	ソフォスブビル	HCV NS5B	
フルオキサチン	SERT	エソメプラゾール	H ⁺ /K ⁺ -ATPase	ロsvastatin	HMG-CoA	
シンvastatin	HMG-CoA	シンvastatin	HMG-CoA	フレキサパリン	Ca拮抗薬	
プラvastatin	HMG-CoA	オランザピン	5-HT2, D2	イマチニブ	Bcr-Ablキナーゼ	
ファモチジン	H2	バルサルタン	AT1	チオロピウム	M3	
カプトリル	ACE	ベンラファキシン	SERT・NAT	シタグリプチン	DPP-4	
アセトアミノフェン	COX	セルトラリン	SERT	エトシタビリン/テノホビル	HIV-1 RT	

標的分子の機能別大分類: ■ 受容体; ■ 酵素; ■ トランスポーター; ■ イオンチャネル; ■ その他

出所: 図8に同じ

6.1 低分子医薬品の新規標的分子数の年代推移⁴⁾

まず、低分子医薬品のデータセット(1,205品目)に対して、標的分子の特定に関する調査を行い、標的分子が特定され1,085品目の低分子医薬品のデータセットを新たに

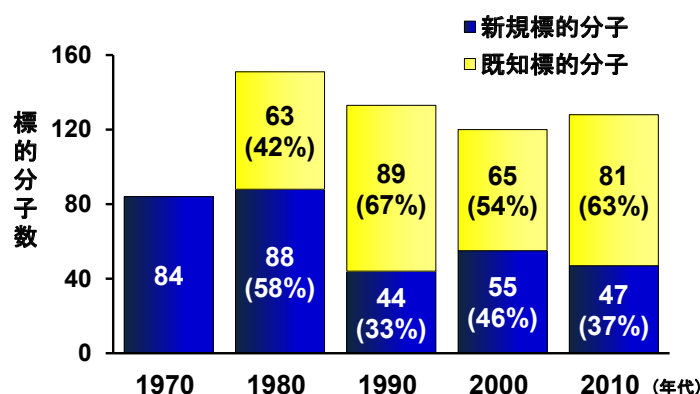
作成した。新規標的分子数の年代推移を表 4 に示した。過去 47 年間で新規標的分子の総数は 318 種であった。新規標的分子数の年代推移は、1980 年代の 88 種をピークとして、1990 年代は半減したものの、2000 年代は増加に転じており、2010 年代も 2016 年現在で 47 種の新規標的分子に作用する医薬品が上市されており、1990 年代をすでに上回っている。各年代における既知標的分子数を集計し、新規標的分子数と年代比較した。図 22 に示すように、各年代の標的分子総数の推移は、1980 年代の 151 をピークとして 2000 年代まで減少していたが、2010 年代に入り増加傾向に転じた。新規標的分子数と既知標的分子数を比較すると、1980 年代は新規標的分子が約 60% を占め、既知標的分子より優位であったが、1990 年代に新規標的分子が半減し、既知標的分子が約 40% 増加し、占有率が逆転した。2000 年代は既知標的分子との差は縮小したが、2010 年代では 1990 年代とほぼ同等の占有率で既知標的分子が優位であった。

表 4 新規標的分子数の年代推移 ^{注 29, 30)}

年代	新規標的分子数	上市品目数
1970	84	139
1980	88	313
1990	44	282
2000	55	197
2010	47	154
計	318	1,085

出所: 図 10 に同じ

図 22 新規標的分子数と既知標的分子数の年代比較 ^{注 29-32)}



出所: 図 10 に同じ

注 29) DrugBank ならびに KEGG の医薬品データベースを標的分子特定のためのサポート・データベースとして使用した。

注 30) 本調査で分析した年代区分は、図 10 で示した年代区分と同様である。

注 31) 1970 年代の低分子医薬品データセットにおける初出の標的分子を新規標的分子として設定した。1980 年代以降の年代では、前年代までに上市品目の標的分子として本稿でのデータセットに登録されず、対象年代で新たに公表された標的分子を新規標的分子として集計した。

注 32) 1970 年代を新規標的分子の基準としたことから、1970 年代の既知標的分子はない。1980 年代以降の年代では、前年代までに上市品目の標的分子として本稿でのデータセットに登録される標的分子を既知標的分子として集計した。

6.2 機能別大分類による新規標的分子数の年代推移⁴⁾

次に、今回集計した 318 種の新規標的分子を、「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター」の機能別に大分類し、年代別に標的分子数を集計した。表 5 に示すように、新規標的分子総数の機能別での内訳は酵素が 157 で最も多く、続いて受容体、イオンチャネル、トランスポーターの順であった。年代ごとの推移を見ると、1970 年代は受容体が 30 種と最も多く、全体の 36%を占めていたが、その後は減少しており、2000 年代では増加に転じたが、2010 年代では 6 種に減少している。1980 年代以降は酵素が最も多く、1990 年代以降の全体の占有率は 60%を超えるレベルで推移している。1980 年代をピークとした後、1990 年代以降は増減を繰り返しているが、2010 年代はすでに 30 種の新規標的分子が登場しており、2000 年代レベルの数に到達している。一方、イオンチャネルの新規標的分子は 1970 年代がピークであり、その後減少し、2000 年代は新規標的分子の薬剤が上市されず、2010 年代も 1 種である。トランスポーターも 2000 年代まではイオンチャネルと同様の推移を示したが、2010 年代に入り新規標的分子が 5 種と増加に転じている。また、その他に分類される新規標的分子を有する薬剤も着実に上市され、2010 年代の標的分子数はトランスポーターと同様であり、占有率は全体の 11%を占めている。古典的な機能分類の枠では収まらない新たな標的分子とする薬剤が上市されている可能性が示唆された。

表 5 機能別大分類による新規標的分子数の年代推移^{注 29, 30, 33)}

年代	新規標的分子総数	受容体		酵素		イオンチャネル		トランスポーター		その他	
			%		%		%		%		%
1970	84	30	36	18	21	20	24	14	17	2	2
1980	88	20	23	46	52	12	14	4	4	6	7
1990	44	9	21	27	61	3	7	1	2	4	9
2000	55	15	27	36	66	0	0	0	0	4	7
2010	47	6	12	30	64	1	2	5	11	5	11
合計	318	80		157		36		24		21	

出所: 図 10 に同じ

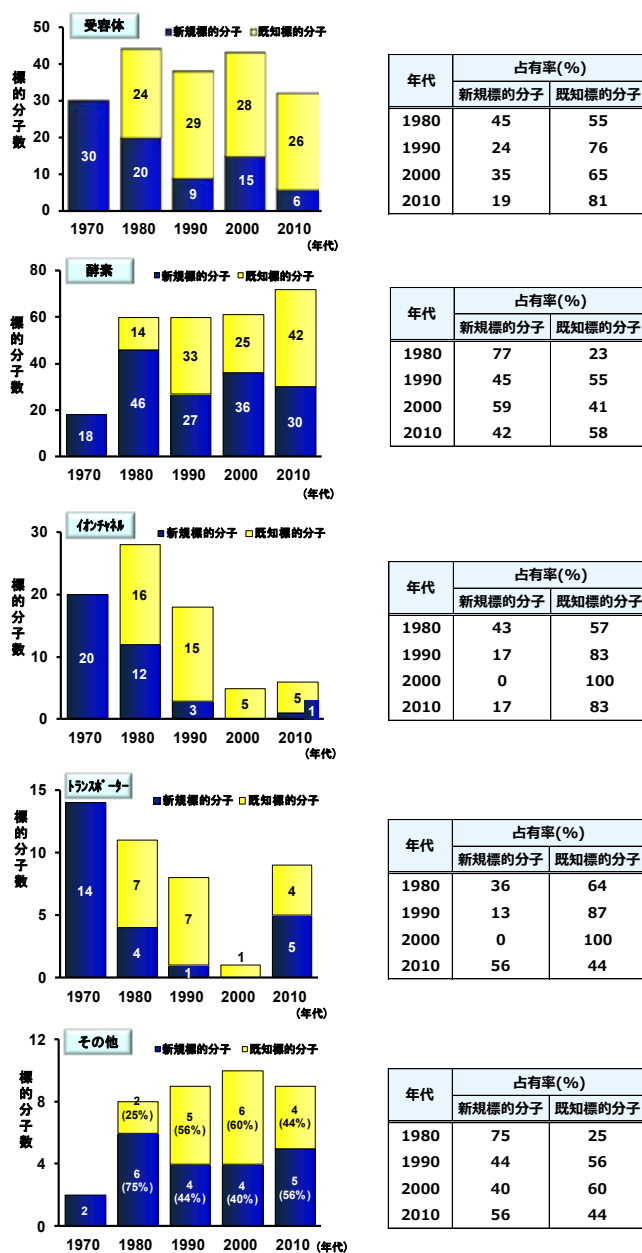
6.3 機能別大分類での新規・既知標的分子数の比較⁴⁾

次に、機能別大分類における新規標的分子数と既知標的分子数の比較を行った。結果を図 23 に示した。受容体における既知標的分子の占有率は、1980 年代から 50%を超えており、1990 年代は 76%、2010 年代は 81%と増加している。受容体における近年の標的分子は、既知標的分子が主体であることが確認された。一方、酵素の新規標的分子

注 33) 「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター」の 4 種の機能別分類に属さない標的分子を「その他」の項目として分類した。

子の占有率は、1980年代は77%と高かったが、1990年代で45%まで低下した。2000年代で再び59%まで回復したが、2010年代では42%まで低下している。1990年代以降、イオンチャネルは既知標的分子が主として占めているが、トランスポーターは2010年代に入り、新規標的分子が複数登場し、その結果、新規標的分子数が既知標的分子数を上回っている。上記4分類以外のその他の標的分子では、1990年代以降、既知標的分子と新規標的分子がほぼ同数のレベルで存在していることが確認された。

図 23 機能別大分類での新規・既知標的分子数の比較 注 29-32)



出所: 図 10 に同じ

6.4 機能別小分類による新規標的分子数の年代推移⁴⁾

次に、「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター・その他」の5つに大分類した新規標的分子について、さらに機能別に小分類した(表6)。機能別小分類ごとに新規標的分子を抽出し、年代別に集計した結果を表7に示した。

表6 標的分子の機能別小分類

① 受容体	GPCR・イオンチャネル型受容体・核内受容体・その他
② 酵素	酸化還元酵素・転移酵素・加水分解酵素・異性化酵素・その他
③ イオンチャネル	カリウム(K)・ナトリウム(Na)・カルシウム(Ca)・その他
④ トランスポーター	ABC・SLC・その他
⑤ その他	リボソームRNA・チユープリン・タバク質間相互作用

表7 機能別小分類による新規標的分子数の年代推移^{注29,30)}

★ 受容体の分類										★ トランスポーターの分類							
年代	新規標的分子総数	GPCR		イオンチャネル型		核内受容体		その他		年代	新規標的分子総数	ABC		SLC		その他	
			%		%		%		%				%		%		%
1970	30	22	73	2	7	6	20	0	0	1970	14	2	14	10	72	2	14
1980	20	14	70	2	10	4	20	0	0	1980	4	1	25	3	75	0	0
1990	9	4	45	3	33	0	0	2	22	1990	1	0	0	1	100	0	0
2000	15	9	60	2	13	3	20	1	7	2000	0	0	0	0	0	0	0
2010	6	6	100	0	0	0	0	0	0	2010	5	1	20	2	40	2	40
計	80	55		9		13		3		計	24	4		16		4	

★ イオンチャネルの分類										★ その他の分類							
年代	新規標的分子総数	Kチャネル		Naチャネル		Caチャネル		その他		年代	新規標的分子総数	rRNA		チユープリン		PPI	
			%		%		%		%				%		%		%
1970	20	6	30	8	40	6	30	0	0	1970	2	1	50	1	50	0	0
1980	12	0	0	6	50	6	50	0	0	1980	6	3	50	2	33	1	17
1990	3	2	67	0	0	1	33	0	0	1990	4	0	0	2	50	2	50
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2000	4	0	0	0	0	4	100
2010	1	0	0	0	0	0	0	1	100	2010	5	1	20	0	0	4	80
計	36	8		14		13		1		計	21	5		5		11	

★ 酵素の分類											
年代	新規標的分子総数	酸化還元		転移		加水分解		異性化		その他	
			%		%		%		%		%
1970	18	6	33	3	17	9	50	0	0	0	0
1980	46	9	19	6	13	21	47	8	17	2	4
1990	27	10	37	1	4	10	37	1	4	5	18
2000	36	2	6	23	64	10	27	0	0	1	3
2010	30	1	3	24	80	4	14	0	0	1	3
計	157	28		57		54		9		9	

・GPCR: Gタンパク質共役受容体 (G Protein-Coupled Receptor)
 ・ABC: ABCトランスポーター (ATP-Binding Cassett Transporter)
 ・SLC: SLCトランスポーター (Solute Carrier Transporter)
 ・rRNA: リボソームRNA
 ・PPI: タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction)

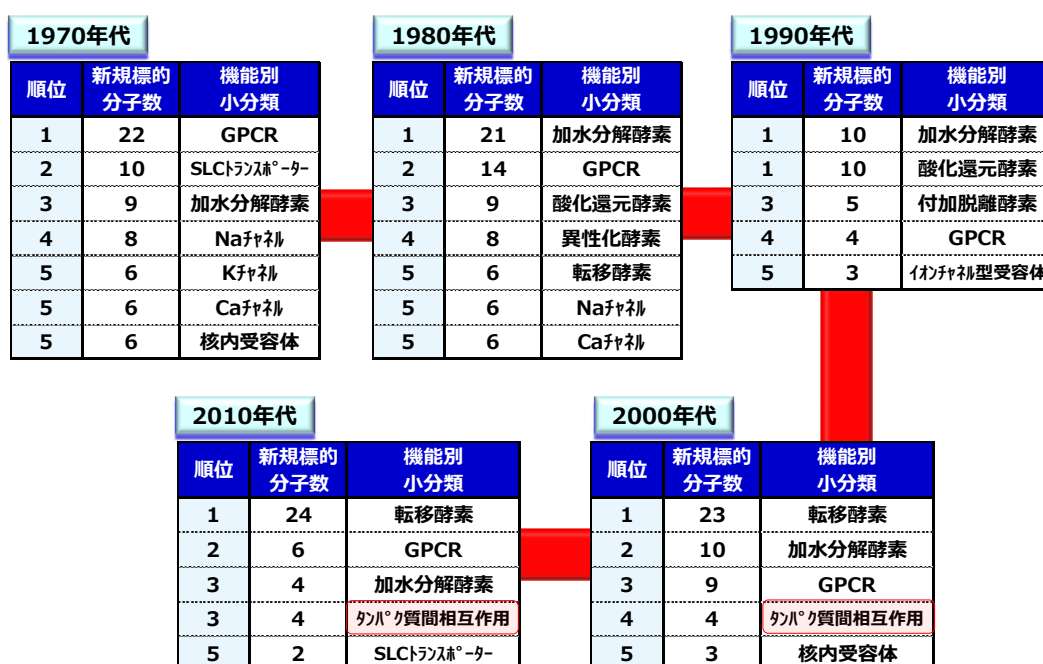
出所: 図10に同じ

受容体標的は、GPCRが1980年代までは70%を超える占有率を示しており、新規標的分子を牽引していた。1990年代以降は新規標的分子数が一桁まで減少しており、2010年代も同レベルであった。2010年代はイオンチャネル型や核内受容体の新規標的分子

は登場していない。K・Na・Caの3種のイオンチャネル群は、新規標的分子の大部分は1980年代以前のものであり、新規標的分子がほとんど登場しない期間が続いている。トランスポーターにおいてはSLCが主体であり、イオンチャネル同様に新規標的分子がほとんど登場しない期間が続いていたが、2010年代に入り、新規標的分子数はSLCの2種を含め5種まで増加し、全体でも1980年代のレベルに回復している。

酵素標的は、加水分解酵素が1980年代まで主体であったが、1990年代は酸化還元酵素と同数の10種まで減少した。2000年代では酸化還元酵素が2種まで大幅に減少した一方で、それまで一桁であった転移酵素が23種まで著しく増加し、占有率も64%まで上昇した。酵素全体だけでなく標的分子全体でも2位の加水分解酵素、3位のGPCRと倍以上の差であった。2010年代に入っても、転移酵素は24種の新規標的分子を出しており、全体でも2桁の新規標的分子数は転移酵素のみであり、新規標的分子全体の主体となっていることが確認された。2010年代での加水分解酵素の新規標的分子は4種であり、1970年代以降、最も少ない値を示した。その影響で転移酵素の占有率は、さらに80%まで上昇した。このように酵素標的は、1990年代以降の新規標的分子数の順位が変動していることが確認された。その他の分類では、1980年代までは、リボソームRNAやチューブリンが新規標的分子の主体であったが、2000年代以降はタンパク質間相互作用の標的分子に属するタンパク質が、新規標的分子の主体となっている。

図24 新規標的分子数の年代推移 注29,30)



出所: 図10に同じ

さらに、新規標的分子数の上位 5 位までの標的分子を抽出して年代ごとに見ると (図 24)、1970 年代はセロトニン受容体や β 受容体等の GPCR が中心であったが、1980 年代は加水分解酵素 (アンジオテンシン変換酵素等) や酸化還元酵素 (HMG-CoA 還元酵素) が中心であった。2000 年代以降は、酵素標的の中でも転移酵素の新規標的分子数がトップとなっている。これは、近年のがんを疾患領域とする低分子医薬品の上市品目数の増加と (図 13)、対応する標的分子が転移酵素であるキナーゼが多いことに起因している。転移酵素の標的分子数の年代推移は、1970 年代は 3 種、1980 年代は 6 種、1990 年代はわずか 1 種であり、キナーゼが登場する以前は低迷していた標的分子群であった。このように、年代とともに新規標的分子のトレンドは変遷してきている。既存の機能別分類の枠外から、タンパク質間相互作用の標的分子が 2000 年代以降にランキングされていることは注目に値し、次世代標的分子のトレンドの一翼を担うことが考えられる。

6.5 上市品目総数から見る標的分子のトレンド⁴⁾

機能別小分類に属する標的分子の中で、対応する上市品目の総数が上位の標的分子を主として抽出し、標的分子のトレンド分析を行った。結果を表 8 ならびに表 9 に示した。

表 8 に示すように、上市品目総数トップはシクロオキシゲナーゼの 64 品目であり、続いてペニシリン結合タンパクの 58 品目、ドーパミン D2 受容体の 49 品目、セロトニン 5-HT₂ 受容体の 38 品目であった。上位 2 種は酵素であり、他 2 種は受容体の GPCR であった。これら標的分子の多くは、1970 年代から現在もなお、上市品目の標的分子として継続して存在している。特に、GPCR だけでなくイオンチャネル型受容体や核内受容体の標的分子を見ても、ほとんどが 1970 年代から存在している。これら標的分子領域から、新規標的分子の品目が上市されることは容易ではないと考えられる。酸化還元酵素や異性化酵素でも同様の傾向であり、古典的標的分子が多い。加水分解酵素では DPP-4 が 2000 年代に登場しているが、その他は古くから存在している標的分子で占められている。一方、転移酵素では、EGF 受容体チロシンキナーゼに代表される数多くのキナーゼが、次々と上市品目の新規標的分子として登場するに至っており、2000 年代からの転移酵素における新規標的分子数の急増に大きく寄与している。

表 9 に示すように、イオンチャネルにおいては、K・Na・Ca に属する標的分子の大部分が、1970 年代から存在している。これら標的分子の大部分は、上市年代が 2000 年代を最後に、新規標的分子はほとんど報告されていない状況である。トランスポータ

一においては、セロトニントランスポーターに代表されるモノアミントランスポーターが、2010年代で再度登場しており、2010年代から登場したSGLT2は、6品目の標的分子となっている。

表8 機能別小分類における上市品目数上位の標的分子 (1) 注29,30,34)

機能別大分類	機能別小分類	標的分子		上市品総数	主な医薬品（一般名）	
		名称	上市年代			
受容体	GPCR	ドーパミンD2受容体	1970～	49	アモクリフィン	リスパリドン
		セロトニン5-HT2受容体	1970～	38	オランザピン	ケチアピン
		β2受容体	1970～	33	レバルテロール	サルメテロール
		β1受容体	1970～2000	32	メトプロロール	アテノロール
		α1受容体	1970～2000	24	プロプラノロール	タムロシド
	イオンチャネル型受容体	GABA-A	1970～2000	33	クセバム	アルプロプララム
		セロトニン5-HT3受容体	1980～	13	オクタンセトロン	ミルタピピン
		NMDA型グルタミン酸受容体	1970～1990	7	メマンチン	アカンプロセト
	核内受容体	グルココルチコイド受容体	1970～2000	25	ベタメタゾン	フルチゾン
		PPAR	1980～	13	ヒオキサリタゾン	ゲムフィロシール
		エストロゲン受容体	1970～	11	タモキシフェン	ラモキシフェン
	その他受容体	トロンボチン受容体	2000～	2	エルロンボパグ	ルストロンボパグ
酵素	酸化還元酵素	シクロオキシゲナーゼ	1970～	64	フルビプロフェン	セロキシブ
		ステロイド14-α還元酵素	1970～	25	ケトナゾール	フルコナゾール
		HMG-CoA還元酵素	1980～2000	6	アラバスタチン	アトルバスタチン
	転移酵素	逆転写酵素	1980～	12	ラミブジン	エファビレンツ
		ファルネシル転移酵素	1970～2000	11	アレントロネート	ゾレトロネート
		チミジン酸合成酵素	1970～2000	10	テカフル	カシタピン
		PDGF受容体チンナーゼ	2000～	10	イマチニブ	スチニブ
		VEGF受容体チンナーゼ	2000～	10	ソラフェニブ	ハンテタニブ
		c-KIT受容体チンナーゼ	2000～	8	ニロチニブ	ホチニブ
		EGF受容体チンナーゼ	2000～	7	エロチニブ	アファチニブ
	加水分解酵素	α2マクログロブリン結合タンパク質	1970～	58	セトラリアキソン	セゾニル
		アングiotensin変換酵素	1980～1990	15	カプトプリル	エナラプリル
		DPP-4	2000～	12	シタカリアフィン	アロケリアフィン
		H ⁺ /K ⁺ -ATPase	1980～	9	オメプラゾール	エソメプラゾール
		アセチルコリンエステラーゼ	1970～1990, 2010	8	ドネペジル	ガランタミン
		HIV-1プロテアーゼ	1990～2000	8	リトナビル	アタザナビル
	異性化酵素	DNAトポイソメラーゼIV	1980～	29	ルボキサラン	レボキサラン
		DNAトポイソメラーゼII	1980～	21	アムロシジン	ミトキサントロン
	その他酵素	炭酸脱水素酵素II	1990, 2010	3	トルリタミド	アリソタミド

出所: 図10に同じ

その他の分類においては、1970・1980年代からの標的分子であるリボソームRNAやチューブリンを標的分子とするアジスロマイシン、パクリタキセル、エリブリンのよ

注34) 標的分子の上市年代は上市品がその年代に1剤でも上市されていれば上市年代とした。

うな革新的医薬品が含まれている。これら薬剤は分子量が 700 を超える天然物構造を特徴としている。さらに、2000 年代以降、タンパク質間相互作用の新規標的分子数は 8 種であり、直近の 2016 年では、リフィテグラストの LFA-1/ICAM-1 とベネトクラックスの Bcl-2/BH3 の 2 種が、新規標的分子として登場している。タンパク質間相互作用は、2000 年代まではシクロスポリン、タクロリムス、チロフィバン等の限られた医薬品の標的分子であり、継続的な新規標的分子の拡充までは至らなかった。短期間の間に、タンパク質間相互作用を標的分子とする複数の上市品目が登場したことから、タンパク質間相互作用が再び注目すべき新規標的分子領域であることが示唆された。

表 9 機能別小分類における上市品目数上位の標的分子 (2) ^{注 29, 30, 34)}

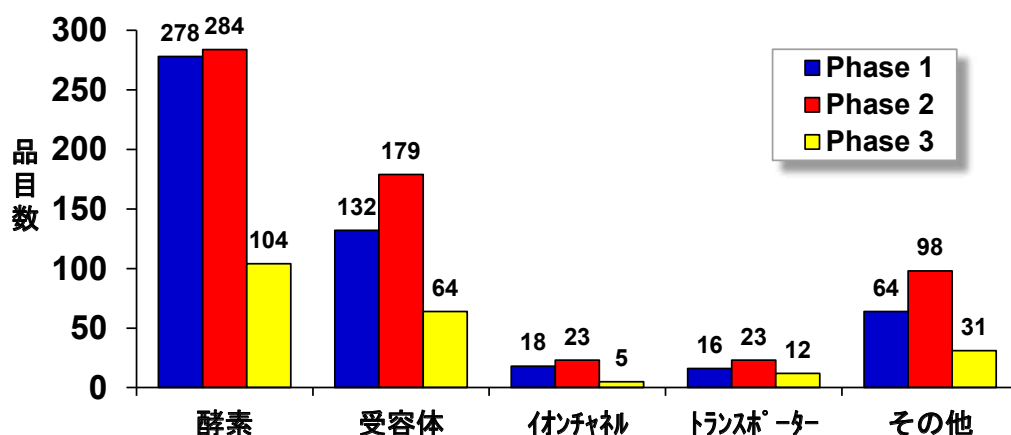
機能別大分類	機能別小分類	標的分子		上市品総数	主な医薬品 (一般名)	
		名称	上市年代			
イオンチャネル	カリウムチャネル	KCNH2カリウムチャネル	1970~1990	7	ニコチン	プロパフェノン
		KCNJ11カリウムチャネル	1970~1990	6	シミアキト	ミノキシジル
	ナトリウムチャネル	Nav1.5ナトリウムチャネル	1970~1990	11	プロパフェノン	ネクスルメセピオン
		Nav1.1ナトリウムチャネル	1970~1990	6	ゾニタム	トピラマート
	カルシウムチャネル	L型カルシウムチャネル α1	1970~2000	24	アムロジピオン	ジルチアゼム
		カルシウムチャネル α2/δ1	1970~1990, 2010	8	フェロシピオン	ニカルシピオン
		T型カルシウムチャネル α1	1970~1990	7	イラズシピオン	アラニシピオン
		N型カルシウムチャネル α1	1990, 2010	4	カハハンチン	レハチラセタム
	その他	TRPV1チャネル	2010	1	スカーサイン	
	トランスポート	ABC	ABCC8 (SUR1)	1970~1990	6	レバグリニド
SLC		セロトニントランスポート (SERT)	1970~1990, 2010	21	パロキセチン	セルトラリン
		ノルアドレナリントランスポート (NAT)	1970~1990, 2010	14	マゾドリン	レボキセチン
		ナトリウム・グルコース輸送体2 (SGLT2)	2010	6	ダバケリロジソン	エンハケリロジソン
		ドーパミントランスポート (DAT)	1970~1990	4	マシントール	ブブドピオン
その他		輸送タンパク質 (18kDa) (TSPO)	1970~2000	4	フルトラセパム	ザレピオン
	シナス小胞糖タンパク質2A (SV2A)	1970, 1990, 2010	3	ビラセタム	アリハラセタム	
その他	リボソームRNA	50Sサブユニット	1980~	10	アシスロマイシン	クラリスロマイシン
		30Sサブユニット	1970~2000	9	ミノサイクリン	アルハカシン
	チューブリン	βチューブリン	1970~	8	パクリタキセル	エリブリン
	タンパク質間相互作用	シクロフィリン/カルシニューリン	1980	1	シクロスタット	
		FK506結合タンパク質/カルシニューリン	1990~2000	2	タクロリムス	ビメクリムス
		糖タンパク質IIb/IIIa	1990	1	チロフィバン	
		セラフロン/CRL4	2000~	2	レナリトミド	ホマリトミド
		HIV-1インテグラーゼ/LEDGF(p75)	2000~	3	ラテグラベル	エルトグラベル
		LFA-1/ICAM-1	2010	1	リフィテグラスト	
Bcl-2/BH3	2010	1	ベネトクラックス			

出所: 図 10 に同じ

6.6 開発品目から見る標的分子のトレンド

前節までは上市品目での標的分子のトレンドについて述べたが、開発段階での標的分子のトレンドについても調査した。標的分子の機能別大分類ごとの開発品目数を図 25 に示した。開発品目総数は酵素標的が 666 品目と最も多く、受容体標的が 375 品目と続き、トランスポーター標的とイオンチャネル標的が、間をおいて各々 51 品目、46 品目であった。Phase ごとの品目数でも酵素標的はトップであった。一方、機能性大分類の枠外の「その他」の標的分子の品目数の多さが各 Phase で目立っている。

図 25 標的分子の機能別大分類ごとの開発品目数^{注 35)}



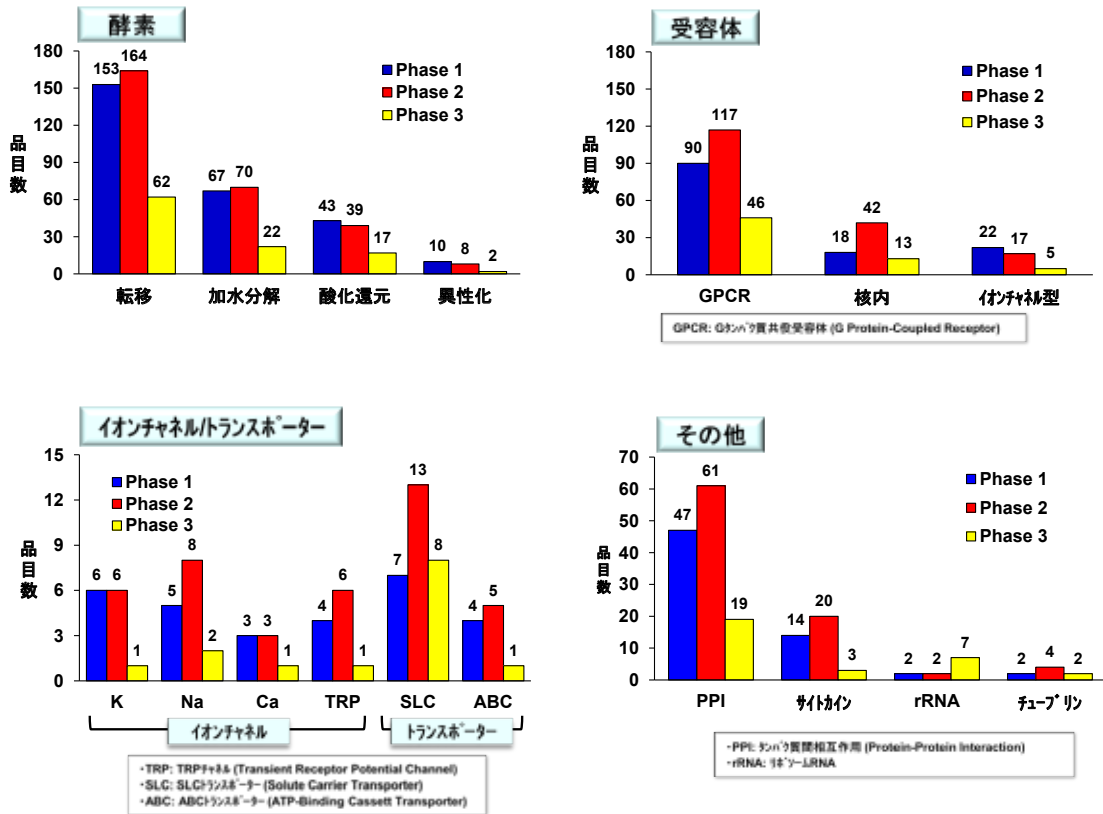
出所: 表 1 に同じ

次に、標的分子の機能別小分類ごとの開発品目数を図 26 に示した。酵素標的の開発品目数は、転移酵素が総数 379 品目、加水分解酵素 159 品目、酸化還元酵素 99 品目の順であり、各 Phase でも順位は同様であった。受容体標的では、GPCR が総数 253 品目であり、2 番手の核内受容体と大きな差があった。依然として受容体標的の主体であることが確認された。イオンチャネル標的では、TRP チャネルが、古典的な K、Na、Ca チャネルと同レベルの開発品目数であった。トランスポーター標的は SLC が主体であった。その他の標的を精査すると、タンパク質間相互作用の標的分子の開発品目総数が 127 品目であり、加水分解酵素に次ぐレベルにある。さらに、機能別小分類での品目数上位 5 位までの標的分子を各 Phase ごとに抽出すると (表 10)、いずれの Phase でも転移酵素がトップ、GPCR が 2 番手であった。各 Phase でタンパク質間相互作用の標的分子がランキングしており、酵素や受容体に代表される古典的な標的分子群の枠を超

注 35) 注 3 で示した低分子医薬品の定義のもと、Pharmaprojects™ で規定するグローバル開発品目を抽出し (2017/8 時点)、「Phase 1・Phase 2・Phase 3」に分類し、各 Phase ごとに開発品目数を集計した。Pre-Registration の品目は Phase 3 に合わせて集計した。複数の標的分子を有する品目は各機能別分類ごとにカウントしている。

えた新たな標的分子群として注目されていることがうかがえる。

図 26 標的分子の機能別小分類ごとの開発品目数 ^{注 35)}



出所: 表 1 に同じ

表 10 機能別小分類での開発品目数上位の標的分子 ^{注 35)}

Phase 1			Phase 2			Phase 3		
順位	機能別小分類	品目数	順位	機能別小分類	品目数	順位	機能別小分類	品目数
1	転移酵素	153	1	転移酵素	164	1	転移酵素	62
2	GPCR	90	2	GPCR	117	2	GPCR	46
3	加水分解酵素	67	3	加水分解酵素	70	3	加水分解酵素	22
4	酸化還元酵素	43	4	タンパク質間相互作用	57	4	タンパク質間相互作用	18
5	タンパク質間相互作用	38	5	核内受容体	42	5	酸化還元酵素	17

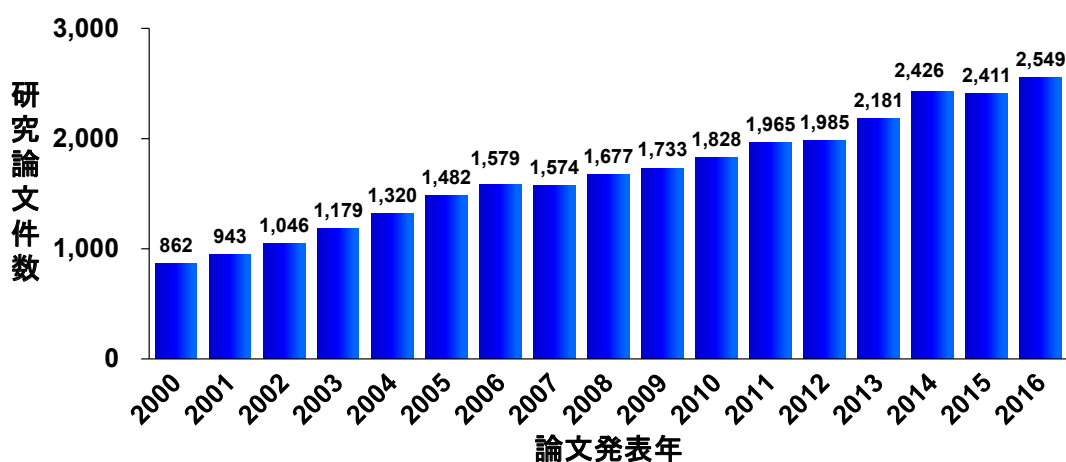
出所: 表 1 に同じ

7. 注目されるタンパク質間相互作用

7.1 研究対象として注目されるタンパク質間相互作用

生体分子は他の分子との相互作用によって機能を発揮する。生体内で起こる生体分子の相互作用を総称して「インタラクトーム」と呼んでいる⁸⁾。一般的にインタラクトームは、タンパク質を中心とした生体分子の相互作用とされており、タンパク質間相互作用、タンパク質-核酸相互作用、タンパク質-小分子相互作用が含まれる^{注36)}。インタラクトームの中でも、タンパク質間相互作用のタンパク質群は、様々な生体反応の制御に深く関与し、細胞内のシグナル伝達に不可欠の分子群であり、生命の恒常性維持のために重要な役割を担っている⁹⁻¹⁵⁾。タンパク質間相互作用の研究状況を把握するために、研究論文数の年次推移を調査した。図27に示すように、研究論文数は増加を続けており、2016年は2,549件であり2000年の件数の約3倍となっている。タンパク質間相互作用に関する研究は活発であり、研究対象として注目されていることが確認された。

図27 タンパク質間相互作用の研究論文件数の年次推移 ^{注37)}



出所: Clarivate Analytics 社のWeb of Science™のデータをもとに作成 (2017/12)

タンパク質間相互作用に関与するタンパク質数は、数十万のオーダーで存在すると報告されている^{16,17)}。創薬標的となり得るタンパク質数は、2000年代前半の報告では数千のオーダーとされているが¹⁸⁻²⁰⁾、実際に上市されている医薬品の標的分子数は、報告例に差はあるものの300~500である^{18,19,21)}。創薬標的となり得るタンパク質が、継続的に見出されなければ、標的分子はいずれ枯渇していき、新規な標的分子に基づく創薬研究が停滞することが考えられる。タンパク質間相互作用のタンパク質群は、創薬標的

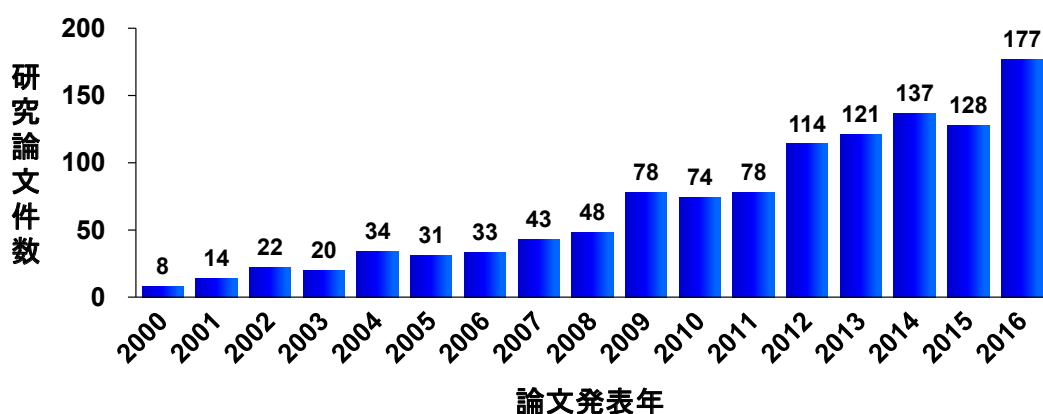
注36) タンパク質-小分子相互作用: タンパク質と脂質などの生体内リガンドや低分子医薬品との相互作用

注37) Web of Science™に登録される論文のうち「タンパク質間相互作用」を含む論文を抽出した。

分子の候補が数多く存在するとして注目されており²²⁾、標的分子の枯渇に対する懸念点を払拭する可能性がある。近年のゲノム解析技術やプロテオーム解析技術の進歩に伴い、生体内でのタンパク質間相互作用のネットワーク解明が進展してきており、疾患との因果関係からの標的分子同定に関する創薬研究も盛んになってきている。特にがん領域では、細胞周期のチェックポイント機構やアポトーシス誘導等、がん細胞内で生じる様々な現象に対して、タンパク質間相互作用が関与しており、創薬標的分子となり得るタンパク質が数多く存在することが明らかとなっている²³⁻²⁶⁾。

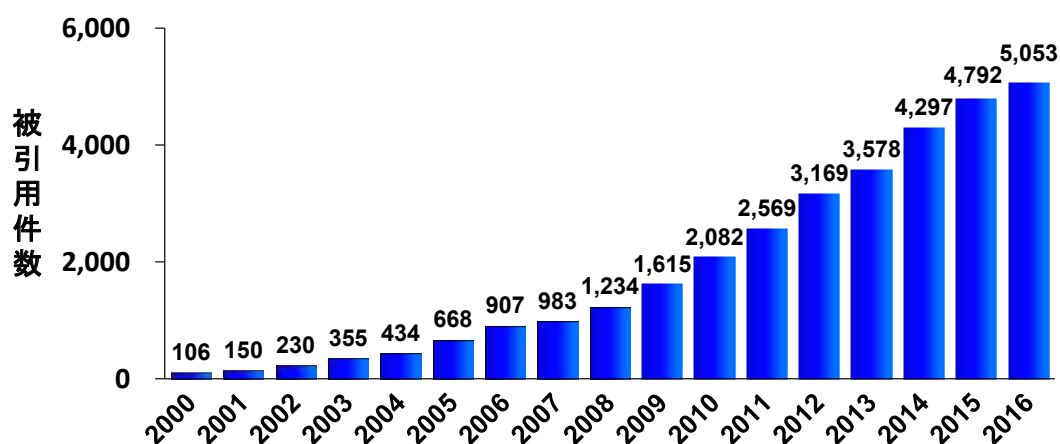
このようなタンパク質間相互作用の創薬研究の状況を把握するために、研究論文件数と被引用件数を指標に年次推移を調査した。

図28 タンパク質間相互作用の創薬研究論文の論文件数の年次推移^{注38)}



出所: 図27に同じ

図29 タンパク質間相互作用の創薬研究論文の被引用件数の年次推移^{注38)}



出所: 図27に同じ

注38) Web of ScienceTMに登録される論文のうち「タンパク質間相互作用と創薬(抗体は除く)」を含む論文を抽出した。

図 28 に示すようにタンパク質間相互作用に関する創薬研究の論文件数は、2000 年代前半は低調であったが、2000 年代後半より件数は増加してきており、2016 年は 177 件まで増加した。さらに、これら論文の被引用件数を見ると (図 29)、引用件数が 2000 年代後半より増加しており、2016 年は 5,000 件を超えている。対象となる研究論文のうち、年間平均の被引用件数の上位 10 報を表 11 に列挙した。10 報の中には、被引用件数の総数が 1,000 件を超える論文も確認できる。また、10 報のうち 5 報は 2010 年代以降に発表された論文であることから、最近のタンパク質間相互作用の創薬研究が活発になってきていることがうかがえる。

表 11 タンパク質間相互作用の創薬研究論文 (年間平均引用件数上位 10 報) 注 38)

年間平均引用件数	被引用件数 (総数)	研究論文 (タイトル・所属)
95	1,139	"Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces" • Wells, J. A. and McClendon, C. L. <i>Nature</i> 2007 , <i>450</i> , 1001–1009. • Univ. Calif. San Francisco (USA)
94	377	"The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era" • Harvey, A. L. <i>et al.</i> , <i>Nat. Rev. Drug Discovery</i> , 2015 , <i>14</i> , 111–129. • Dublin City Univ. (Ireland)
88	618	"Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery" • Arrowsmith, C. H. <i>et al.</i> , <i>Nat. Rev. Drug Discovery</i> , 2012 , <i>11</i> , 384–400. • Univ. Toronto (Canada)
70	1,049	"Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions: Progressing towards the dream" • Arkin, M. R. and Wells, J. A. <i>Nat. Rev. Drug Discovery</i> , 2004 , <i>3</i> , 301–317. • Univ. Calif. San Francisco (USA)
54	595	"Intrinsically disordered proteins in human diseases: Introducing the D(2) concept" • Uversky, V. N. <i>et al.</i> , <i>Annu. Rev. Biophys.</i> , 2008 , <i>37</i> , 215–246. • Indiana Univ. (USA)
53	528	"Awakening guardian angels: drugging the p53 pathway" • Brown, C. J. <i>et al.</i> , <i>Nat. Rev. Cancer</i> , 2009 , <i>9</i> , 862–873. • A*STAR (Singapore)
52	309	"Inhibition of alpha-helix-mediated protein-protein interactions using designed molecules" • Azzarito, V. <i>et al.</i> , <i>Nat. Chem.</i> , 2013 , <i>5</i> , 161–173. • Univ. Leeds (England)
49	245	"Small-Molecule Inhibitors of Protein-Protein Interactions: Progressing toward the Reality" • Arkin, M. R. <i>et al.</i> , <i>Chem. Biol.</i> , 2014 , <i>21</i> , 1102–1114. • Univ. Calif. San Francisco (USA)
48	286	"Structure and dynamics of molecular networks: A novel paradigm of drug discovery A comprehensive review" • Csermely, P. <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Ther.</i> , 2013 , <i>138</i> , 333–408. • Semmelweis Univ. (Hungary)
47	893	"The importance of being proline: the interaction of proline-rich motifs in signaling proteins with their cognate domains" • Kay, B. K. <i>et al.</i> , <i>FASEB J.</i> , 2000 , <i>14</i> , 231–241. • Univ Wisconsin (USA)

出所: Clarivate Analytics 社の Web of Science™ のデータをもとに作成 (2018/2)

7.2 標的分子としてのタンパク質間相互作用の特徴

標的分子としてのタンパク質間相互作用の特徴について、薬剤との作用も含め、酵素等の低分子医薬品の典型的な標的分子と比較して調査した（表12・図30）。

酵素等の標的分子における作用面は、表面積300～1,000 Å²の深く狭いポケットであり、内部構造は変化しにくい硬い形状をしている^{27, 28)}。作用面のポケットには、低分子構造の生体内リガンド類が結合することから、薬剤も分子量500以下の低分子構造の化合物が結合しやすい。従って、このような標的分子に対する薬剤は、製薬企業が保有する既存の低分子化合物ライブラリーを用いたHTSから、ヒット化合物が見出すことが可能であり、その後の創薬研究のプロセスが進めやすい^{29, 30)}。

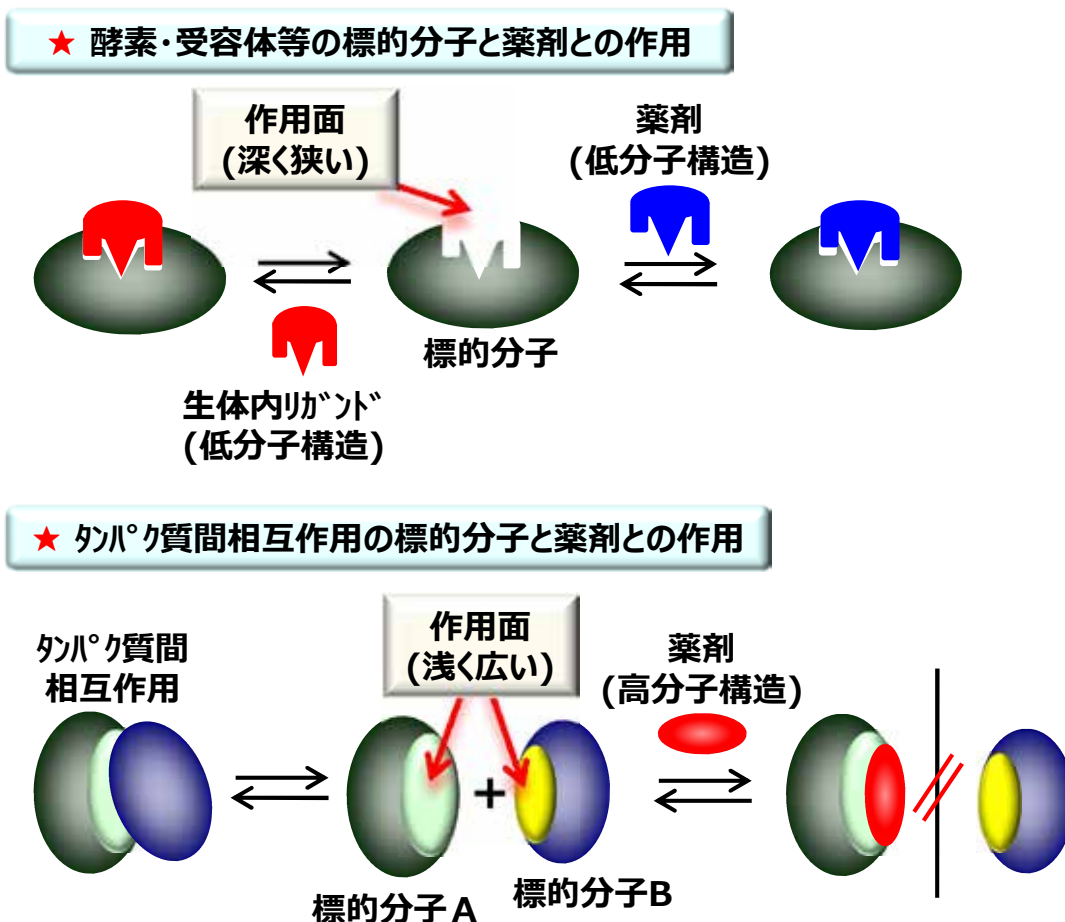
一方、タンパク質間相互作用のタンパク質同士の作用面は、浅いくぼみはあるものの比較的平面であり、動的な軟らかい形状を示している。薬剤との結合の表面積は1,500～3,000 Å²であり、酵素等の標的分子と比較して作用面の領域は広い^{11, 31, 32)}。このような浅く広い形状の作用面に対して結合しやすい薬剤の構造は、抗体医薬品に代表される高分子構造とされており、分子量500以下の低分子化合物は結合しにくい。従って、低分子化合物ライブラリーからヒット化合物を見出す確率は低いとされている^{26, 32-34)}。

表 12 標的分子としてのタンパク質間相互作用の特徴

比較項目	標的分子	
	受容体・酵素等	タンパク質間相互作用
■ 薬剤との結合表面の面積 (Å ²)	300～1000 Å ²	1,500～3,000 Å ²
■ 薬剤との結合表面の形状	深い・狭い・硬い	平たい・広い・軟らかい
■ 生体内リガンド	主として低分子構造	主として高分子構造
■ 薬剤のモダリティ	低分子医薬	抗体医薬・タンパク質製剤
■ 薬剤の分子量	500以下の低分子量	数千～数十万の高分子量
■ HTSからのヒット化合物の創出状況	既存化合物ライブラリーから見出しやすい	既存化合物ライブラリーから見出しにくい

出所: 医薬産業政策研究所で作成

図30 タンパク質間相互作用の標的分子と薬剤の作用



出所: 医薬産業政策研究所で作成

タンパク質間相互作用は創薬標的分子として非常に魅力的であるが、低分子医薬品の創製に適応するスクリーニング創薬では、これら標的分子への対応は容易ではない状況である。従って、タンパク質間相互作用に適応する創薬研究手法の確立が望まれている。近年、X線結晶構造解析等のタンパク質の構造解析技術が進展しており、タンパク質間相互作用の作用面が、 α -ヘリックス、 β -シート、 β -ターン等の構造的特徴を有することも確認されてきている。さらに、作用面にはホットスポットと呼ばれる結合自由エネルギー変化が局所的に高くなる領域が存在することも報告されている。ホットスポットは、数残基のアミノ酸で構成される小さな領域であることから、薬剤の分子設計の重要な手掛かりとなっている³⁵⁻³⁹⁾。このような構造情報が詳細に解明されている一部のタンパク質間相互作用の標的分子に対しては、医薬品の研究開発が世界中で精力的に進められている。

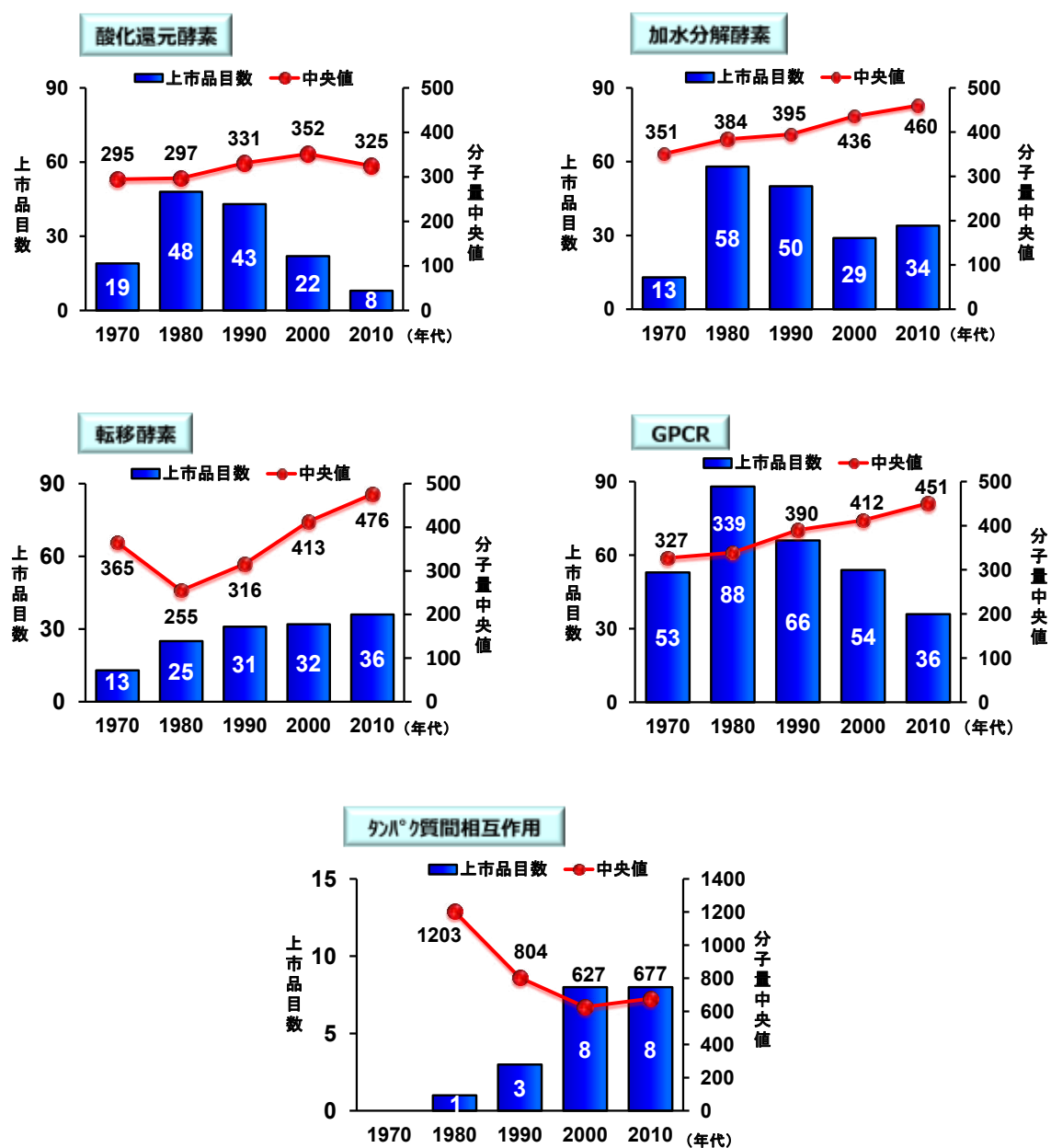
7.3 タンパク質間相互作用を標的分子とする品目の分子量⁴⁰⁾

低分子構造の薬剤は、タンパク質間相互作用の標的分子には適合しにくいことを前節で述べたが、実際の状況を確認するために、標的分子が特定された上市品目のデータセットを用いて、標的分子と分子量の関係について調査し、タンパク質間相互作用を標的とする上市品目の分子量の傾向を分析することとした。調査に際し、タンパク質間相互作用と比較する典型的な標的分子は、前述した2000年代以降の新規標的分子数と開発品目数が上位である点を考慮して選定した。具体的には、酵素標的から酸化還元酵素、加水分解酵素、転移酵素の3種、受容体標的からGPCRの、4種の標的を選定した。

タンパク質間相互作用を含む5種の標的について、上市品目数と分子量の年代推移を調査した結果を図31に示した。酸化還元酵素の上市品目数は、1980年代をピークとして、その後は減少を続けており、2010年代は一桁の8品目まで減少している。加水分解酵素の上市品目数は、2000年代までは減少を続けていたが、2010年代では増加に転じ34品目となっている。分子量中央値は、1970年代から増加を続けており、2010年代は460となっている。転移酵素の上市品目数は、1970年代から増加を続けており、分子量中央値も1990年代から増加に転じており、1980年代の255から2010年代は476まで大幅に増加している。GPCRの上市品目数は、1980年代の88品目をピークとして、その後は減少を続け、2010年代は36品目となっている。分子量中央値は、加水分解酵素と同様に1970年代から増加を続けており、2010年代は451まで増加している。このように、典型的な低分子医薬品の4種の標的分子の2010年代の分子量中央値は、酸化還元酵素の300台を除き、加水分解酵素、転移酵素、GPCRの3種の標的は、450を超えている。

一方、タンパク質間相互作用の上市品目数は、1980年代に上市されたシクロスポリンの1品目から、増加を続けており、2010年代は2016年現在で、前年代の上市品目数と同じ8品目が上市されている。分子量中央値は、2000年代までは減少しているものの、600を超えており、2010年代は677まで上昇している。調査対象の20品目のうち、11品目は700を超える分子量であった。以上より、タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品は、酵素や受容体を標的とする医薬品と比較して全般的に分子量が大きく、分子量が500を超える構造が好ましいことを確認した。

図31 標的分子の上市品目数と分子量の年代推移 注29,30)



出所: 図 10 に同じ

7.4 タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品例

タンパク質間相互作用を標的分子とする具体的な医薬品の例を、標的分子ごとにまとめた（表 13）。タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品は、がんや感染症領域を主な適応症としており、創出/開発企業の地域は北米や欧州が主体となっている。近年、C 型肝炎に対する革新的医薬品の研究開発が世界的に展開されているが、これらの中には、タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品も多い。標的分子の代表例として、HCV NS5A（C 型肝炎ウイルスの非構造タンパク質 5A）複製複合体が挙げられる。上市されているダクラタスビル（Daclatasvir）とエルバスビル（Elbasvir）の分子量は、各々700を超えており、分子量が1,000を超える開発品目もある。HCV NS5A以外の標的分子とするベネトクラックス（Venetoclax）とリフィテグラスト（Lifitegrast）の2剤の医薬品が、2016年に相次いで上市され、タンパク質間相互作用の研究開発は世界的に活発になってきている。ベネトクラックスの分子量は800を超えており、リフィテグラストの分子量も600を超えている。また、開発品目数が多いMDM2を標的分子とする医薬品の分子量も500を大きく超えている。このように、タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品の分子量は、低分子医薬品の一般的な分子量範囲（500以下）を超えており、中分子量の医薬品と言ってよい。

表 13 タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品例

標的分子	薬剤名	分子量	疾患領域	開発状況	創出/開発企業の地域
HCV NS5A 複製複合体	Daclatasvir	739	感染症	上市(2014)	北米
	Elbasvir	882	感染症	上市(2016)	北米
	Ombitasvir	894	感染症	Phase 3	北米
	Odalasvir	1001	感染症	Phase 3	北米
	Pibrentasvir	1113	感染症	Phase 2	北米
Bcl-2(BH3)	Venetoclax	868	がん	上市(2016)	北米
	Navitoclax	975	がん	Phase 2	北米
LFA-1(ICAM-1)	Lifitegrast	615	眼科	上市(2016)	欧州・北米
MDM2(p53)	Idasanutlin	616	がん	Phase 3	欧州
	AMG-232	569	がん	Phase 2	北米
	HDM-201	555	がん	Phase 2	欧州
	CGM-097	659	がん	Phase 1	欧州

出所: Clarivate Analytics 社の Integrity™ のデータをもとに作成 (2017/2)

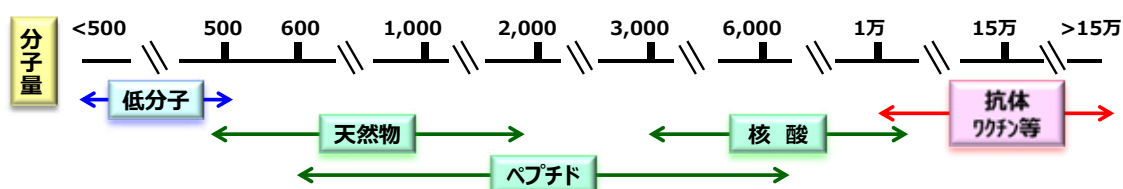
8. 中分子医薬の動向

前項でタンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品として、低分子ではなく分子量がより大きい中分子の医薬品が多いことを述べた。最近、次世代の医薬品モダリティとして、このような中分子に対する期待が高まってきている。しかしながら、フロントィア領域ということもあり、種々の文献等の情報を調査しても明確な定義はなされていない。そこで、創薬化学の側面から分子量に視点を置き、中分子医薬品の特徴を把握し、その上で中分子医薬品の動向について調査することとした。

8.1 分子量の視点から見た中分子医薬の特徴

中分子医薬の特徴を理解するためには、現在の医薬品の主要モダリティである低分子医薬とバイオ医薬との比較検討が重要である。そこで、前述した分子量の視点から中分子医薬の特徴を捉えることとした。低分子医薬品の重要な特徴は経口吸収性を示す点であるが、この特徴は、経口剤になりやすい化合物の物性条件^{注 39)}を提示した Lipinski 則に基づくところが多い⁴¹⁾。Lipinski 則では、経口剤となるための分子量範囲は 500 以下が望ましいとされており、この条件から低分子医薬品の分子量は一般的に 500 以下との認識になっている。主な医薬品モダリティの分子量範囲を図 32 に示した。抗体医薬品やワクチン等のバイオ医薬品は、分子量 1 万を超える高分子量のタンパク質を主成分としていることが多く、高分子医薬品とも称される。また、天然物医薬品の分子量は 500~2,000、ペプチド医薬品は 600~6,000、そして核酸医薬品は 3,000~15,000、の範囲に概ね存在する^{注 40)}。低分子と高分子の間を中分子とするならば、天然物、ペプチド、核酸の 3 種のモダリティは中分子医薬品とすることができる。次に、これら 3 種のモダリティについて、医薬品例を挙げながら簡単に紹介する。

図 32 医薬品モダリティの分子量範囲



出所: 医薬産業政策研究所で作成

注 39) 1997 年にファイザー社の C. A. Lipinski により提唱された経験則であり、薬剤の分子構造に基づく物性が、次の 4 条件を満たすことが経口吸収性に優れた薬剤の可能性があるとされており、世界的に創薬の現場で受け入れられている。① 分子量 500 以下; ② $\log P$ 値 (脂溶性指標) 5 以下; ③ 水素結合受容体 (窒素・酸素等の原子) の数 10 以下; ④ 水素結合供与体 (水酸基・アミノ基等) の数が 5 以下。4 条件の数字が 5 の倍数であるため、別名「Rule of Five」とも呼ばれる。

注 40) 各種医薬品データベースからの医薬品の分子量情報をモダリティごとに調査し、おおよその分子量範囲を独自に設定した。

主なペプチド医薬品の例を表 14 に示した。現在上市されているペプチド医薬品は、内分泌ホルモンなどの生体内の生理活性物質が主であり、作動薬として薬効を示すことが多く、一般的な医薬品に求められる阻害作用を示すことは稀である。品目によって、遺伝子組換えや化学合成のいずれかで製造されるが、依然として、構造の複雑さから低分子医薬品の製造と比較して難易度が高い。さらに、消化管内での安定性が乏しく経口投与ができないことから、実用化範囲が限定されている。

表 14 主なペプチド医薬品の例

一般名	対応する生体内成分	主な適応疾患	分子量	製造法
ヒトインスリン	インスリン	1・2型糖尿病	5,807	遺伝子組み換え
カルベリチド	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)	心不全	3,080	遺伝子組み換え
エキセナチド	グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)	2型糖尿病	4,187	化学合成
オクトレオチド	ソマトスタチン	先端巨大症	1,019	化学合成
リュープロレリン	性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)	前立腺がん	1,209	化学合成

hANP: Human Atrial Natriuretic Peptide; GLP-1: Glucagon Like Peptide-1; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

次に、主な核酸医薬品の例を表 15 に示した。核酸医薬品は、アンチセンス、siRNA、アプタマー等の作用タイプが存在し、低分子医薬品同様に化学合成により製造される。

表 15 主な核酸医薬品の例

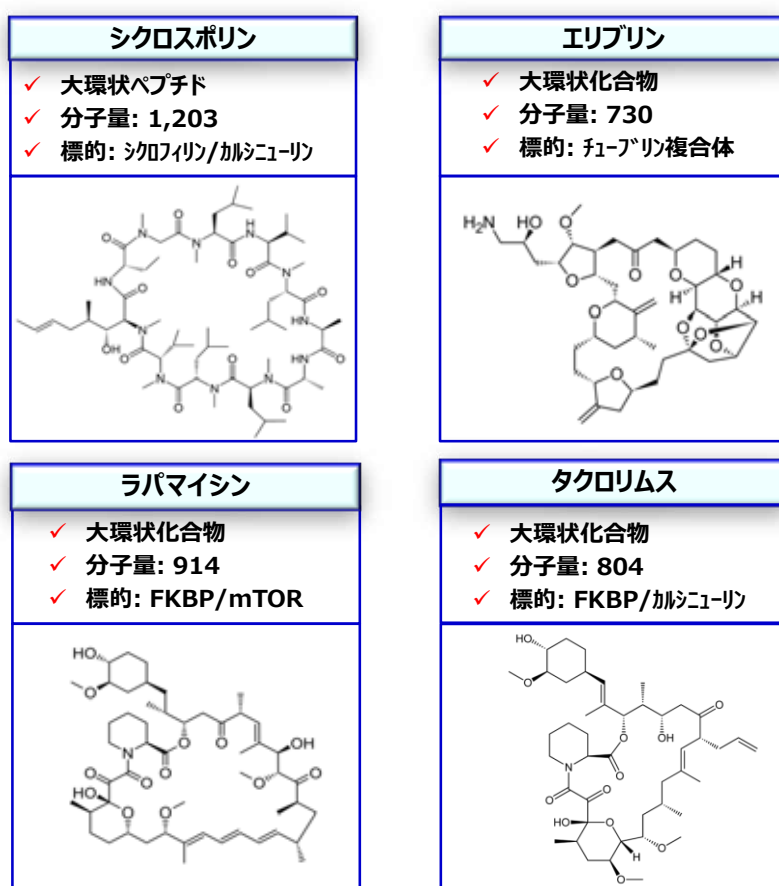
一般名	作用タイプ	標的分子	主な適応疾患	分子量
ミボメルセン	アンチセンス	ApoB100 mRNA	ホモ接合型家族性高コレステロール血症	7,595
エテプリルセン	アンチセンス	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	10,306
ヌシネルセン	アンチセンス	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	7,501
ペガブタニブ	アプタマー	VEGF ₁₆₅	滲出型加齢黄斑変性症	10,140

SMN2: Survival of Motor Neuron 2; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

核酸医薬品は、低分子医薬品や抗体医薬品では対応できない DNA や RNA を標的分子とする点で注目されている。従来の核酸医薬品は生体内における安定性に問題があったが、核酸の化学修飾技術や DDS (Drug Delivery System) 技術の進展により、安定で有効性の高い候補品が開発されている。実用例が少ないことが指摘されてきたが、

2016年にエテプリルセンとヌシネルセンの2剤が米国で承認され、核酸医薬品の研究開発はにわかに活況を呈してきている。分子量は、アンチセンス核酸のように10~30塩基長の一本鎖の場合、3,000~10,000程度である。ペガプタニブは核酸自体の分子量は約10,000だが、血中滞留性向上のためにPEG化されており、分子量は50,000程度まで増加している。しかしながら、細胞内への効率的なデリバリーの課題はあり、その点の技術的ブレークスルーが今後の研究開発の活性化には必要である。

図 33 主な天然物医薬品の例



FKBP: FK506-Binding Protein; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

次に、天然物医薬品であるが、天然物は医薬品の起源でもあり、古くより医薬品として供給されてきたことは周知の通りである。しかしながら、天然物は非常に複雑な分子構造であるが故に、多様な類縁体合成が困難であり、近年の創薬研究においては、効率的合成が可能な合成低分子化合物が主流となっている。しかしながら、前述したタンパク質間相互作用の標的分子となる医薬品は天然物構造が多い。最近、低分子医薬品では対応困難なタンパク質間相互作用等の標的分子に作用できるとして、天然物が再度注目

を集めてきている⁴²⁾。図 33 に示した天然物医薬品は、分子量が 1,000 前後、標的分子がタンパク質間相互作用である。また、分子構造に「大きな環」を含んでいることから大環状化合物（マクロサイクル）と称されている。大環状構造は天然物によく見られる構造であり、特にシクロスポリンは、ペプチド結合で形成される大環状構造である点が特徴である。

8.2 中分子医薬で注目される大環状化合物

近年、低分子医薬品と抗体医薬品は標的分子に関して各々大きな課題があることが明らかとなっている。低分子医薬品は、タンパク質間相互作用等の多様な標的分子への対応に限界があり、抗体医薬品は高分子構造であるため細胞内に移入することができず、細胞内標的分子への対応が困難であるという課題である。これらの課題を解決できる医薬品モダリティとして中分子医薬が注目されている。既存の 3 種の中分子医薬品の中で、ペプチド医薬品と天然物医薬品を見直して、新たな中分子医薬品のモダリティを構築する動きがあり、適合する分子構造として、分子量 600~2,000 程度の大環状化合物が注目されている。新たな中分子医薬品に期待されるプロファイルを、低分子医薬品と抗体医薬品との比較として表 16 に示した。

表 16 中分子医薬品の期待されるプロファイル^{注 41)}

比較項目	低分子医薬品	中分子医薬品	抗体医薬品
分子量	500以下	600~2,000	15万以上
標的分子への結合力	○	◎	◎
標的分子への特異性	×	◎	◎
細胞内の標的分子への対応	○	○	×
細胞外の標的分子への対応	○	○	○
細胞内のPPIs標的への対応	△	○	×
細胞外のPPIs標的への対応	△	○	◎
安全性（毒性・副作用）	△	○	○
経口投与	◎	○	×
低コストでの大量製造	◎	○	△

PPIs: Protein-Protein Interactions (タンパク質間相互作用)

注 41) 低分子医薬品と抗体医薬品のプロファイルは一般的なものであり、例外も存在する。中分子医薬品は大環状化合物を想定し、現時点での期待度として示している。

低分子医薬品の主要課題として、① 標的分子への特異性が乏しい点、② タンパク質間相互作用の標的分子への対応が困難な点、③ 毒性や副作用等の安全性面が挙げられる。一方、抗体医薬品の主要課題として、① タンパク質間相互作用を含めた細胞内の標的分子への対応が困難な点、② 経口吸収性に乏しく経口投与が困難な点、③ 製造コストが高い点が挙げられる。大環状構造の中分子医薬品は、このような低分子医薬品と抗体医薬品の双方の短所を補う理想的な医薬品モダリティとして期待されている。

8.3 中分子医薬を指向する企業

8.3.1 DNAコード化ライブラリー

大環状化合物のライブラリーが構築できれば、化合物スクリーニングからのヒット化合物、そしてリード化合物の創出という一連の創薬研究が可能となる。しかしながら、大環状化合物は構造の複雑さから、誘導体合成の難易度は非常に高く、従来の低分子化合物ライブラリーの構築で用いたコンビナトリアル・ケミストリーでは、大規模な大環状化合物ライブラリーの構築が困難な状況であった。近年、ファージディスプレイ法に代表されるディスプレイ技術^{注42)}や次世代シーケンシング技術^{注43)}を、化合物ライブラリーの基盤構築に応用する画期的な研究が行われており、大環状化合物のような複雑構造の化合物ライブラリーの構築が可能となってきている。代表的技術の一つに、DNAコード化ライブラリー (DEL: DNA-encoded Library) がある⁴³⁻⁴⁹⁾。

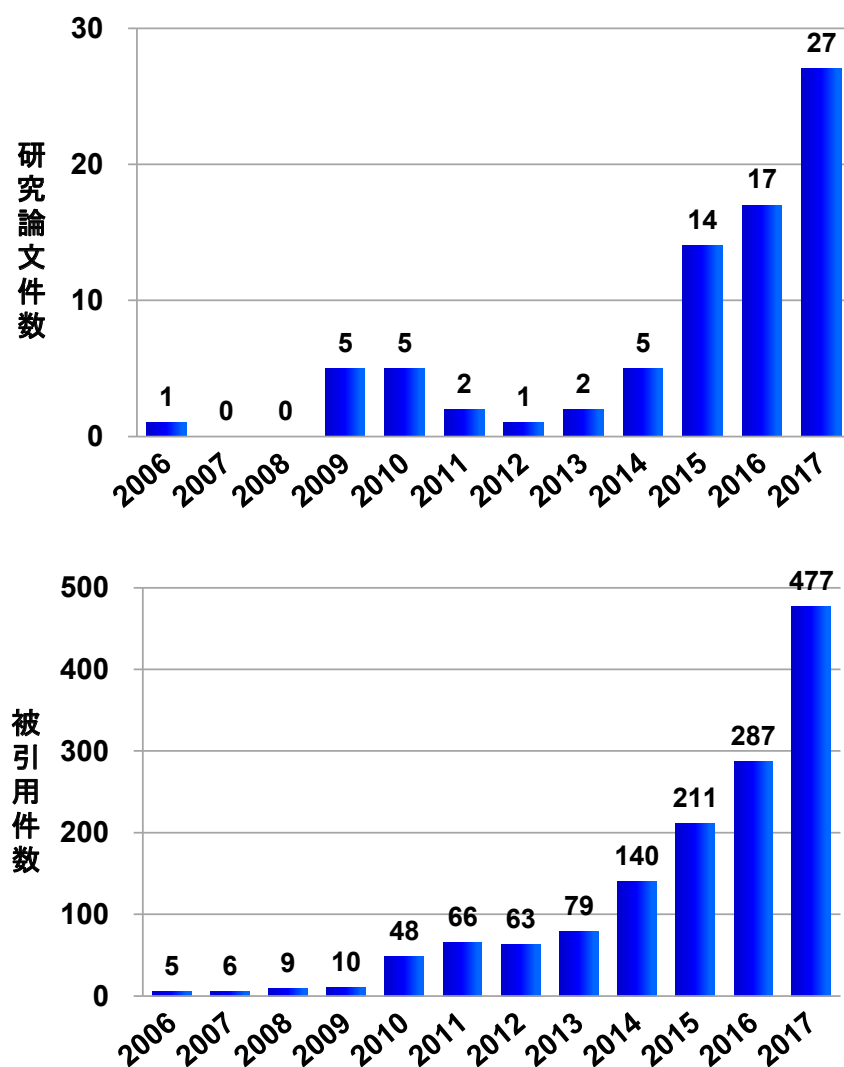
ライブラリー化合物は、末端部分に特異的配列をもつDNAが各々結合しており、億単位の膨大な化合物数で構成することが可能である。DNA配列は対応する化合物を識別するためのバーコードタグの役割がある。DNAでコード化されたライブラリー化合物群は、容量100 µL程度のサンプルチューブ内で混合物として、標的分子の評価系でスクリーニングされる。その後、標的分子と特異的に結合した化合物のDNA部分をポリメラーゼ連鎖反応 (PCR: Polymerase Chain Reaction) で増幅し、シーケンサー解析によりDNA配列を決定し、どの化合物が標的分子に結合したかを容易に同定することができる。

注42) 遺伝子型—表現型対応付け技術の一種。タンパク質やペプチドなどの機能性分子に各々対応する遺伝子 (DNA・RNA) が連結されており、PCRにより読み取り可能。膨大な数の機能性分子の中から目的とする分子を選別することが可能。代表例がファージディスプレイ法であり、抗体ライブラリーの作製や抗体スクリーニングに応用され、ヒト型抗体を含む革新的な抗体医薬品の研究開発に大きく貢献している。

注43) 次世代シーケンサー (NGS: Next Generation Sequencer) を用いて遺伝子の塩基配列を高速に読み出す技術。従来のシーケンサーと比較して、非常に多くのDNA断片を短時間・低コストで解析できる。

従来の化合物ライブラリーからの HTS と比較して、DEL によるスクリーニングからのヒット化合物探索は、非常に手間と時間が省略されている。コスト面も含め効率的であり、次世代の化合物ライブラリーの基盤技術として期待されている^{50,51)}。図 34 に示すように、DEL の研究論文件数はここ 2、3 年で増加しており、対応する被引用件数も 2014 年以降、急激に増加しており、その注目度が高まっていることがうかがわれる。さらに、DEL をプラットフォーム技術とする創薬ベンチャーが、2000 年代以降に登場してきており（表 17）、国内外の製薬会社との提携も活発に行われている。

図 34 DNA コード化ライブラリーの研究論文数と被引用件数の年次推移



出所: Clarivate Analytics 社のWeb of Science™のデータをもとに作成 (2018/2)

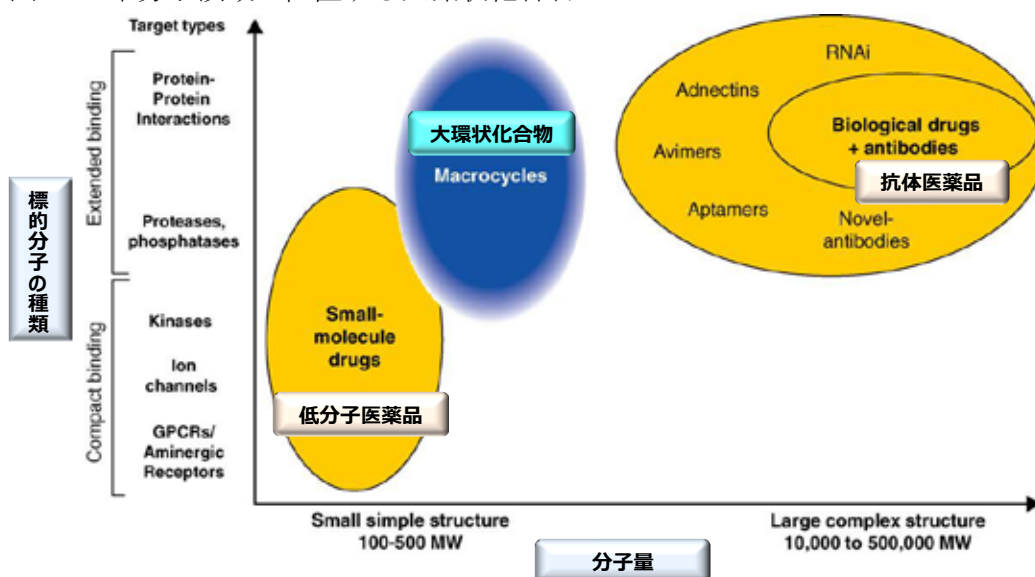
表 17 DNA コード化ライブラリー技術を有する創薬ベンチャー⁵²⁻⁵⁷⁾

企業名	国籍	設立年
Nuevolution	デンマーク	2001
Ensemble Therapeutics	米国	2004
Philochem	スイス	2006
X-CHEM	米国	2009
HitGen	中国	2012
DiCE Molecules	米国	2013

8.3.2 大環状化合物ライブラリーを保有する企業

DEL 技術を用いることで大環状化合物ライブラリーを構築することが可能となっており、表 17 で示した Ensemble Therapeutics 社は、Harvard 大の David Liu 教授が開発した DNA-programmed chemistryTM と称する大環状化合物ライブラリーの構築技術を保有する創薬ベンチャーである⁵⁸⁻⁶²⁾。同社は大環状化合物を低分子医薬品と抗体医薬品の間位置する新たなモダリティとして位置づけており (図 35)⁶³⁾、数百万種に及ぶ大環状化合物のライブラリーを保有している。これらライブラリー用いて、タンパク質間相互作用等の標的分子に対する研究開発プログラムが、メガファーマを含む複数の企業と展開されている。

図 35 中分子領域に位置する大環状化合物



出所: 「Terrett, N. K. *Drug Discov. Today: Technol.* 2010, 7, e97-e104」より抜粋 (日本語表記は追加)

グラクソ・スミスクライン（GSK）社は、DEL 技術を保有していた Praeicis Pharmaceuticals 社を買収することで、自社内に DEL 専用の研究施設を完備し、大環状化合物を含む様々な構造タイプの DEL を構築し、創薬プログラムへの活用を開始している⁶⁴⁾。

一方、DEL 以外の独自の技術で大環状化合物ライブラリーを構築している創薬ベンチャーの動向も活発である。その代表例として、Polyphor 社（スイス・1996 年設立）、Aileron Therapeutics 社（米国・2001 年設立）、Bicycle Therapeutics 社（英国・2009 年設立）、そしてペプチドリーム社（日本・2006 年設立）が挙げられる⁶⁵⁻⁶⁸⁾。

8.3.3 中分子医薬を指向する国内企業

中分子医薬を指向する国内の創薬ベンチャー4 社を表 18 に列挙した。いずれも、2000 年代前半から半ばにかけて設立しており、独自の技術プラットフォームを基にして中分子医薬に取り組んでいる。以下、各社の特徴を簡単に述べることにする。

表 18 中分子医薬を指向する創薬ベンチャー⁶⁸⁻⁷¹⁾

企業名	設立年	保有技術
インタープロテイン	2001	INTENDD TM (インシリコ技術)/Helix-Loop-Helix立体制御ペプチド
JITSUBO	2005	Molecular Hiving TM (ペプチド製造技術)/Peptune TM (ペプチド創薬技術)
プリズムファーマ	2006	alpha-Helix模倣化合物ライブラリー(PRISMライブラリー)
ペプチドリーム	2006	特殊ペプチド合成技術を含むPDPS(Peptide Discovery Platform System)

➤ インタープロテイン（株）⁶⁹⁾

自社開発した INTENDDTM と称するインシリコ分子設計法を活用して、タンパク質間相互作用の標的分子に着目した創薬研究を推進している。一方で、大阪府立大学の藤井郁雄教授が開発した、Helix-Loop-Helix 構造を有する中分子量のペプチドライブラリーを用いて、中分子創薬研究も積極的に行っている。これらの研究における複数の創薬プログラムは、自社だけでなく国内外の企業との提携も含めて活発に展開している。また、インシリコスクリーニングにより取得した候補化合物の活性予測に対する精度を向上するために、最近、人工知能（AI: Artificial Intelligence）を活用した高性能の活性予測システムの開発にも力を注いでおり、AI 創薬への展開も試みている。

➤ JITSUBO (株) ⁷⁰⁾

中分子ペプチド構造の医薬品の研究開発を、Molecular Hiving™ と Peptune™ の 2 つの基盤技術を駆使して展開している。Molecular Hiving™ はペプチド原薬を高品質で安価に製造する技術であり、Peptune™ は独自性の高いペプチドの化学修飾技術である。これら技術により、標的選択性や安定性などを含めた効率的な構造最適化研究を行い、医薬品候補の新規ペプチドの創出を目指している。

➤ (株) プリズムファーマ ⁷¹⁾

インタープロテイン社同様、タンパク質間相互作用の標的分子に着目した創薬研究を行っている。タンパク質間相互作用に關与するタンパク質の作用面での多様な α -ヘリックス構造に着目し、独自のペプチド模倣技術により、多数の α -ヘリックス模倣骨格を見出し、それらをテンプレートにした化合物ライブラリー (PRISM ライブラリー) を構築している。PRISM ライブラリーの化合物は、従来の低分子医薬品の物理化学的性質とは異なり、天然物に近い性質を示している。従って、タンパク質間相互作用の標的分子への対応も可能であることから、現在、複数の創薬プログラムを他社との提携を含めて活発に展開している。

➤ ペプチドリーム (株) ⁶⁸⁾

大環状構造の特殊環状ペプチドを用いた中分子医薬の事業を積極的に推進している創薬ベンチャーである。独自性の非常に高い PDPS (Peptide Discovery Platform System) という創薬探索プラットフォームを保有している。PDPS は国内外で高く評価されており ⁷²⁾、現在メガファーマを含む数多くの国内外企業との提携により創薬プログラムを展開している。PDPS は、以下の 3 つの主要技術が基盤となっている。

① フレキシザイムと FIT (Flexible *in vitro* Translation) システム:

東京大学の菅裕明教授が開発した人工 RNA 触媒「フレキシザイム」の技術 ⁷³⁾ と大腸菌再構成無細胞翻訳系 ⁷⁴⁾ を組み合わせた FIT システムを確立し、特殊アミノ酸をペプチド鎖中に簡便導入した特殊ペプチドの合成を可能にした。小さなチューブ中に数兆種類の特種ペプチドを一つのライブラリーとして用意できる。

② ペプチド環化技術:

FIT システムで合成した多様な鎖状ペプチドを環化して、大環状構造の特殊環状ペプチドに変換する技術である。特殊環状ペプチドは、一般的な鎖状ペプチドと比べて、構造がより剛直になり、標的分子に対する高い親和力と選択性を獲得するだけでなく、生体内安定性が大幅に向上している。小さなチューブ中に特殊環状ペプチドのライブラリーが作成できる。

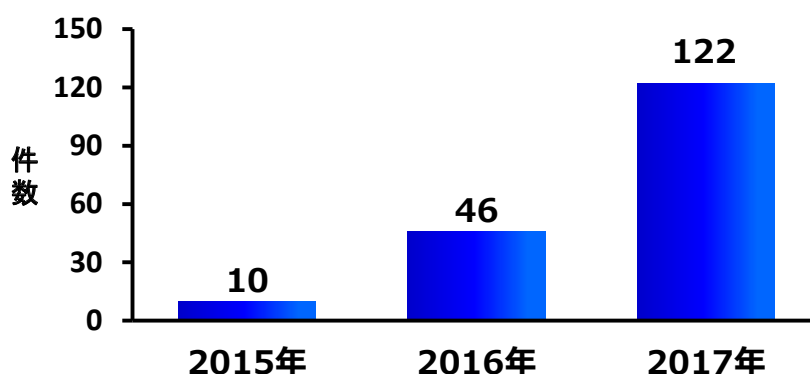
③ PD ディスプレイ:

PD ディスプレイは、多様なペプチドライブラリーを高速で簡便に評価するために開発されたディスプレイ技術である。mRNA ディスプレイ法^{75,76)}を FIT システムと組み合わせることで、ほぼ無限大の数と言われる特殊ペプチドライブラリーから、疾患原因の標的分子に対する特殊ペプチドを探索する手法である。

8.4 国内の中分子医薬の動向

前節で国内の中分子医薬を指向する主な企業を紹介したが、行政・大学/研究機関を含めた国内の中分子医薬の全体の動向を、日経テレコンに登録されたニュース記事より調査した。過去3年間のニュース件数の推移を図36に示した。2015年は10件であったが、2017年は122件まで増加しており、2018年も2月末の時点で25件である。国内での中分子医薬に関する注目度が年々高まっていることがうかがえる。

図 36 中分子医薬に関するニュース件数^{注 42)}



出所:日経テレコン DB より (2017/12)

注 42) ニュース件数は日経テレコンのデータベースから「中分子医薬」に関するニュース記事を抽出し集計した。同一内容でも新聞等の出所が異なる場合は複数回カウントした。

次に、これらの記事を「行政・大学/研究機関・製薬企業・プラント/建設/製造企業」の4つの視点で分類し、各々の代表的な記事の見出しを列挙した（図 37）。

図 37 中分子医薬に関する主なニュースの所属機関ごとの分類

行政	2015	<ul style="list-style-type: none"> ● AMED「中分子化合物ライブラリー」構築へ。調整費から予算追加配分。 ● 「中分子創薬」に向け、AMED発事業が始動。リード化合物創出し企業導出狙う。
	2017	<ul style="list-style-type: none"> ● 【経産省18年度概算】創薬基盤技術開発に70億円。中分子創薬基盤技術が盛り込まれる。
大学/ 研究機関	2015	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本薬学会第135年会シンポジウム「中分子創薬研究のフロンティア」
	2016	<ul style="list-style-type: none"> ● 大阪府大や神戸大、各々別技術による「中分子医薬」でがん攻撃
	2017	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本薬学会第137年会 中分子医薬をとりあげた3件のシンポジウム。
		<ul style="list-style-type: none"> ● 東工大、川崎にAI等の情報科学を駆使した中分子創薬基盤の開発拠点。 ● 産総研、中分子や高分子を安定に貯蔵できるナノカプセルを開発。
製薬企業	2016	<ul style="list-style-type: none"> ● 中外製薬「中分子薬」を抗体医薬と低分子医薬に次ぐ第3の柱に。 ● ハーフドリーム「特殊環状ペプチド」低分子と抗体の長所を兼備。
	2017	<ul style="list-style-type: none"> ● 富士フィルム、ファンナップやキャンパスと共同研究。中分子薬の創出目指す。 ● 小野薬品、中分子化合物創薬でカナダ Cyclenia社と創薬提携契約を締結。
プラント/ 建設/ 製造企業	2015	<ul style="list-style-type: none"> ● 神戸天然物化学、中分子系医薬の受託強化。
	2016	<ul style="list-style-type: none"> ● プラントエンジニア大手、中分子医薬品設備相次ぎ完工、受注拡大へ提案強化。
	2017	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本触媒、中分子原薬を受託合成、吹田研究所に施設。
		<ul style="list-style-type: none"> ● 大成建設、医薬エンジニア事業拡大、サプライチェーン全体に
		<ul style="list-style-type: none"> ● ハーフドリーム/塩野義製薬/積水化学の共同出資による原薬製造を行うハーフファクター設立。 ● 三菱ケミカル、ハーフドリーム医薬品や核酸医薬品の分離精製事業を育成。

出所:日経テレコン DB より「中分子+医薬」で検索 ニュースの見出し (2017/12)

➤ 行政の動向

日本医療研究開発機構 (AMED) は中分子の化合物ライブラリー構築への予算配分を行うなど、中分子医薬を注目すべき医薬品モダリティとして捉えている。経済産業省も 2018 年度予算配分に中分子創薬基盤技術が含まれており、中分子創薬の開発支援を始めている。

➤ 大学・研究機関の動向

日本薬学会では中分子医薬を議題とするシンポジウムが複数開催され、神戸大学や大阪府立大学での中分子のがん治療薬の発見や、産業技術総合研究所での中分子や高分子に活用可能な DDS 技術の開発など、最近、中分子医薬に関する報告が、数多くなされている。さらに東京工業大学は、川崎市と共同提案した「IT 創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」が、文部科学省の「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」に採択され、中分子 IT 創薬研究拠点を川崎市に設立する。このように、大学・研究機関の中分子医薬に関する動きは活発になってきている。

➤ 製薬企業の動向

ペプチドリーム社を始めとする中分子医薬を指向する企業の動向は、前節で述べたように活発であるが、国内製薬企業も、中分子創薬ベンチャーとの共同研究や中分子医薬を研究開発方針に掲げるなど、その注目度は高まってきている。

➤ プラント・建設・製造企業の動向

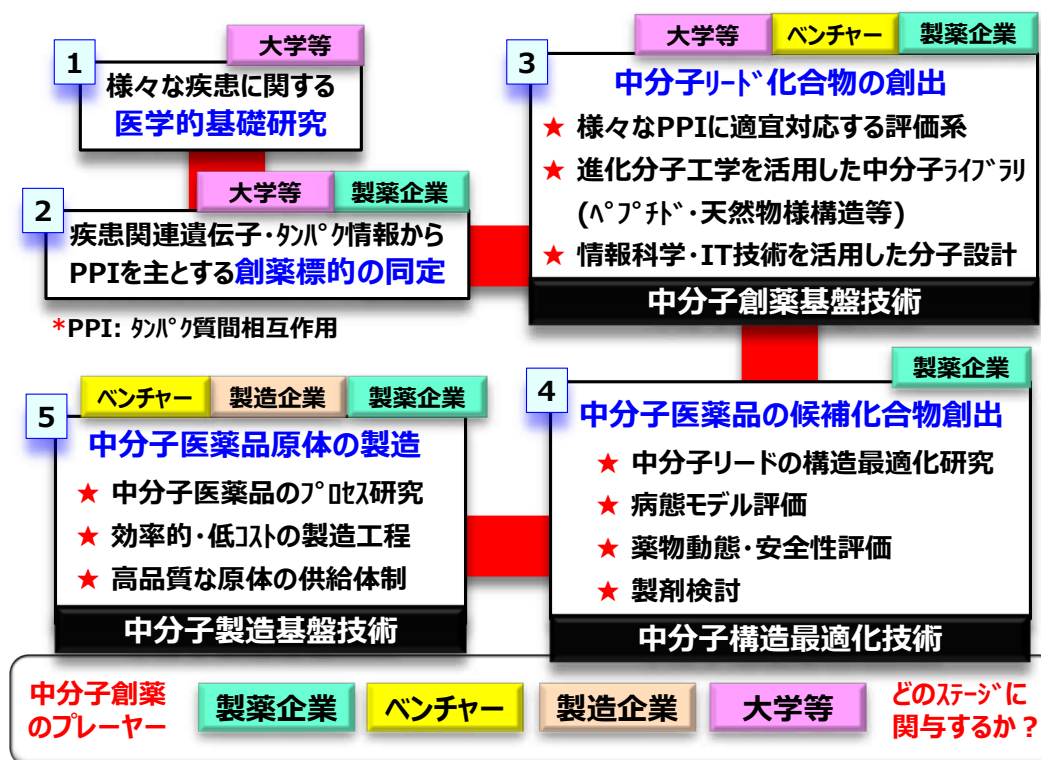
中分子医薬品の原薬製造に関する動きも活発になってきている。プラントエンジニアリングや建設業界では、中分子医薬品向けの製造設備の受注を拡大する動きがあり、日本触媒は中分子原薬合成施設を 2019 年稼働に向けて建築する。また、三菱ケミカルは中分子医薬品向けの分離精製事業への取り組みや、神戸天然物化学は中分子医薬の受託製造に向けて動き出している。さらに、ペプチドリーム社・塩野義製薬・積水化学工業の 3 社共同出資によるペプチド原薬製造を行うペプチスター（株）も昨年設立している。

以上のような内容は、ここ 3 年以内での出来事であり、国内において、急速に中分子医薬への関心度が高まっており、各セクターが、中分子医薬品の創製に向けた取り組みを開始しており、中分子医薬の研究開発が活発となってきている。

8.5 中分子創薬の進め方

前節までに、国内外において中分子医薬の注目度が高まっていることを述べたが、中分子医薬を展開する上では、どのようにして創薬プロセスを展開していくかが重要である。そこで、これまでの調査をもとに、創薬プロセスを含めた中分子創薬フローをまとめた。図 38 に示すように、創薬プロセスは大きく 5 段階に分けることができる。

図 38 中分子創薬フローと創薬プレイヤーの関与例



出所: 医薬産業政策研究所にて作成

まず、疾患に関する医学的な基礎研究を土台として、疾患関連遺伝子とタンパク質間のネットワーク情報を取得する。そして、疾患増悪に寄与するタンパク質間相互作用のタンパク質を標的分子として同定する (ステップ 1・2)。次に、同定したタンパク質間相互作用を阻害する化合物を探索し、中分子リード化合物を創出する (ステップ 3)。この際に、生体内でのタンパク質間相互作用を反映する評価系と中分子化合物ライブラリーが必要となる。ライブラリー化合物は、ペプチドや天然物様の構造を有する化合物が主体となり、前述した大環状化合物も含まれる。ライブラリーは、ディスプレイ技術を含む進化分子工学を活用して、化合物数の規模が、億単位や兆単位で構築される。評

係系と化合物ライブラリーから見出されるヒット化合物を、情報科学と IT 技術を活用してリード化合物を創出する。中分子リード化合物をもとにした構造最適化、病態モデル評価、薬物動態・安全性評価、そして製剤検討を踏まえて、中分子医薬品の候補化合物を創出する（ステップ 4）。候補化合物は GMP レベルで製造することが必要であり、プロセス化学研究による効率的で低コストな大量合成の製法検討、そして高品質な原体の供給体制のもとで、中分子医薬品の原体が製造される（ステップ 5）。

このような標的分子の同定、リード化合物から医薬品候補化合物の創出、原体製造、という一連のプロセスは、低分子医薬での創薬フローと同様であり、現状の低分子医薬での創薬手法が活用できる。各ステップは、タンパク質間相互作用を標的とする点と中分子化合物を取り扱う点から、低分子医薬で展開した創薬フローよりも難易度は高い。特に、リード化合物や候補化合物の創出、医薬品原体の製造のステップに関しては、中分子に対応する基盤技術が必要と考えられる。最近、行政が中分子創薬の基盤技術の開拓を支援する動きが活発であり、経済産業省は、2018 年度概算要求に、革新的中分子創薬技術の開発に対しての支援を盛り込んでいる。また、文部科学省の地域イノベーション・エコシステム形成プログラムにおいて、東京工業大学と川崎市産業振興財団が進める「IT 創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」が昨年採択されている⁷⁷⁾。

また、中分子創薬フローを推進するためには、実際のプレーヤーが創薬プロセスの各段階で関与していくことが必要である。プレーヤーは、製薬企業、ベンチャー、プラントエンジニアリングや建設を含む製造関連企業、そして大学・研究機関が挙げられる。従来、低分子医薬でのスクリーニング創薬において、製薬企業は自社単独で一連の創薬プロセスの大部分を担い、医薬品候補化合物を創出してきた。しかしながら、ゲノム創薬のような難易度が高まる創薬環境の中では、中分子医薬の創薬プロセスを一企業がすべて担うことは困難である。創薬プロセスの各段階で、最良のプレーヤーと連携しながら、創薬研究を展開することが重要である。中分子創薬のアクティビティは、現在、欧米が中心であることは否めない。タンパク質間相互作用の標的分子の開発品目は、欧米を中心に増加しているものの、すべてが中分子構造ではなく、低分子医薬で対応できる品目を中心に開発されている状況である。従って、大環状化合物のような中分子医薬品の研究開発は未だ黎明期である。国内には、中分子創薬に対応する技術プラットフォームを有するアクティビティの高いベンチャーが複数登場している。中分子創薬を国内で普及していくためには、これらベンチャーと製薬企業、大学、行政等の各セクターが協働しながら活発に研究開発していくことが必要である。

9. 調査・分析のまとめ

これまで詳細に述べてきた低分子医薬の現状分析と中分子医薬に関する調査について、各項目ごとにまとめると以下のようなになる。

➤ 医薬品モダリティに視点を おいた低分子医薬品の分析

- 医薬品のモダリティは、年代と共に多様化する疾患ニーズに適切に対応するために多様化してきている。
- バイオ医薬品の世界売上げは伸長しているが、医薬品モダリティの主体は依然として低分子医薬品である。企業規模ごとの開発品目の調査から、日本企業はメガファーマを含む海外大企業よりも低分子医薬品の占有率が高い。
- 抗体医薬品と低分子医薬品の比較から、抗体医薬品では 10 億^{ドル}以上のいわゆるブロックバスター品目の占有率が約 80%と高いが、低分子医薬品では、近年ブロックバスター品目の占有率は低下しており、占有率は約 40%であり、10 億^{ドル}未満の品目が売上げを支えている。

➤ 低分子医薬品の分子量に視点を おいた分析

- 上市品目のデータセットを用いた調査から、2010 年代の分子量中央値は、1970 年代の中央値と比較して 100 以上大きい 435 であり、低分子医薬品の分子量の分布範囲は、年代とともに増加している。創薬化学における有機合成技術の進歩により、大きい分子量の医薬品を製造できるようになったことが、分子量の増加に寄与している。
- 各疾患領域ごとの分子量の年代変化から、2010 年代では調査対象の 10 領域のうち 7 領域で分子量の増加が確認され、特に、がん領域の増加は目立っており、2010 年代の分子量中央値は、疾患領域の中で最も高い 483 であった。

➤ 低分子医薬品の創出企業に視点を おいた分析

- 開発品目を起源企業の国籍別に分類すると、日本は米国に続く開発品目数であり、日本企業は、低分子医薬品を創出するポテンシャルが高い。日本における創出企業の主体は、歴史と伝統のある中規模企業と大規模企業である。
- 低分子医薬品の公開特許件数の出願人調査から、低分子医薬の創薬研究の主体は、近年、海外大企業から海外中小企業や大学・研究機関へと変化している。米国化

学会での企業による創薬化学研究の発表件数の調査でも同様の傾向であり、近年は大企業よりも中小企業の発表件数が多い。

➤ 低分子医薬品の標的分子に視点をおいた分析

- 上市品目のデータセットを用いた調査から、上市品目では、年代とともに新規標的分子のトレンドが変遷しており、2000年代からタンパク質間相互作用の標的分子がランキングしている。
- 開発品目では、各 Phase においてタンパク質間相互作用の標的分子は上位にランキングしており、次世代標的分子のトレンドとして注目されている。

➤ タンパク質間相互作用に関する調査

- タンパク質間相互作用の標的分子は細胞内を中心に豊富に存在し、創薬研究も近年活発になっている。
- タンパク質間相互作用は、抗体医薬品に代表される高分子構造が適応する標的であり、既存の分子量 500 以下を主とする低分子化合物ライブラリーからヒット化合物を見出す確率は低い。
- タンパク質間相互作用を標的とする医薬品は、低分子医薬品の一般的な分子量範囲（500 以下）を超えていることが多く、中分子医薬品と言える。

➤ 中分子医薬の動向

- 次世代の医薬品モダリティとして期待される中分子医薬は、細胞内のタンパク質間相互作用の標的分子に適応し、化合物の構造として、分子量 600~2,000 程度の大環状化合物が注目されている。
- DNA コード化ライブラリー等の技術プラットフォームを保有するベンチャーが、複数登場してきており、以前は構築困難であった大環状化合物ライブラリーの構築が可能となっている。
- 中分子医薬の創薬研究は、低分子医薬の創薬プロセスを応用することが可能であり、製薬企業単独ではなく、積極的な産学連携・産産連携により進めることが重要である。
- 海外での中分子医薬の動向は活発だが、国内でも製薬企業をはじめとして、大学、ベンチャー等の各セクターが、中分子医薬に注目しており、創薬研究も活発になってきている。

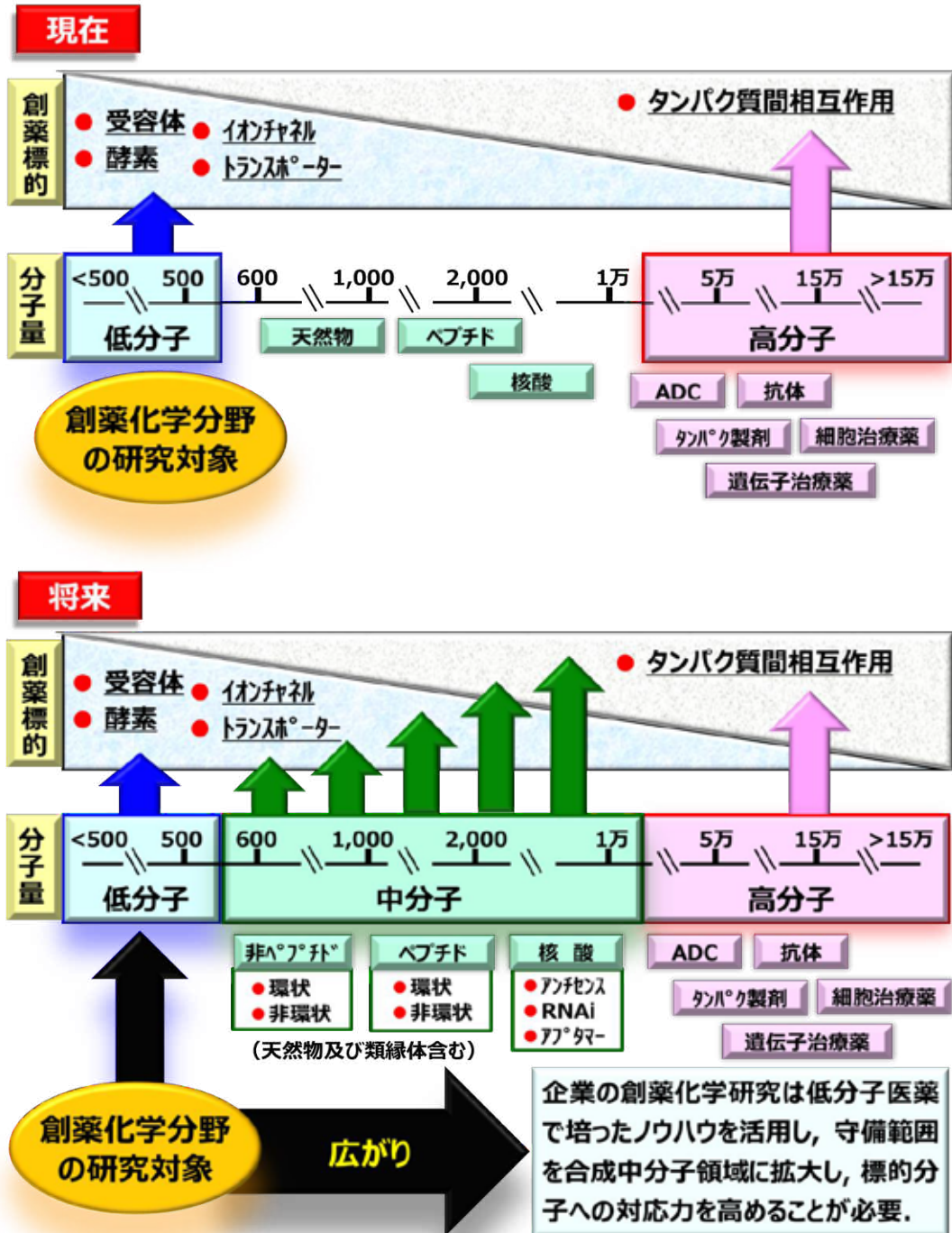
10. 低分子医薬の将来像－低分子から中分子への広がり－

これまでの調査・分析を踏まえて、低分子医薬の将来像を考えてみる。抗体医薬品を中心とするバイオ医薬品の研究開発が世界的に盛んであるが、抗体医薬品は、標的分子の対象となる抗原も潤沢とは言えず、新規標的分子の発見の難易度も高まっている⁷⁸⁾。一方、低分子医薬品については、バイオ医薬品より製造・流通コストが低く、経口剤としての使用上の利便性が高いことから、医療現場において使用される機会も多く、低分子医薬品が果たす役割は今後とも大きいことが考えられる。将来的に低分子医薬のニーズがあることは確かだが、タンパク質間相互作用などの次世代の注目される標的分子群に対して、現状のままでは対応力が乏しいことから、将来に向けて課題を解決していくことが必要である。

このような標的分子に対する課題を、低分子医薬を主体としてきた創薬化学分野の対象となるモダリティの将来像とともに考えることとした(図 39)。現在、低分子医薬品は受容体や酵素などの古典的な標的分子に主として対応し、抗体医薬品やタンパク製剤などの高分子医薬品は、細胞外のタンパク質間相互作用の標的分子に主として対応している。一方、ペプチド医薬品、核酸医薬品、天然物医薬品の3種のモダリティは、分子量の視点で低分子と高分子の中間に位置しているが、各々独立しており、標的分子の対応も様々である。創薬化学分野が研究対象とする低分子医薬で活用する化合物ライブラリーは、細胞内に豊富に存在するタンパク質間相互作用の標的分子には十分に適応できていない(図 39 上)。

そこで、既存のペプチド医薬品、核酸医薬品、天然物医薬品の3種をまとめて、低分子医薬品同様に化学合成が可能な中分子医薬品として、細胞内タンパク質間相互作用の標的分子を主として対応できるモダリティとする。そして、「ペプチド・非ペプチド・核酸」に構造分類し、さらに、ペプチドや非ペプチドは、大環状構造や非環状構造等に構造分類し、核酸はアンチセンス、RNAi、アプタマー等に機能分類することで、タンパク質間相互作用を含む様々な標的分子に対応できるようにモダリティの選択肢を明確に設定する。そして、企業の創薬化学研究者は、低分子医薬で培ったノウハウを活用しながら、研究対象範囲を低分子医薬だけでなく、中分子医薬まで積極的に広げていく状況が考えられる(図 39 下)。一方、抗体医薬でも抗体自体を構造変換することで、高分子から中分子へと分子量を低減化する試みもなされている⁷⁸⁾。中分子医薬の研究開発が活性化することで、中分子領域において低分子医薬と高分子医薬が融合しながら、相乗効果による新たな価値の医薬品が生まれることも期待できる。

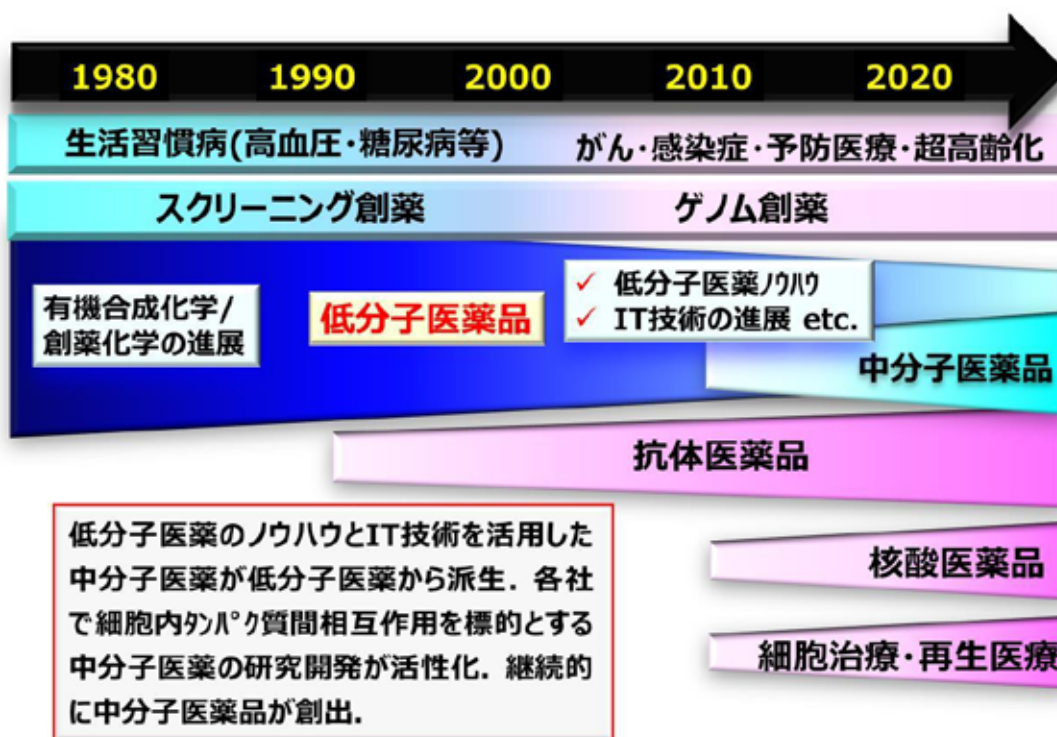
図 39 創薬化学分野で対象となるモダリティ：低分子から中分子へ



出所：医薬産業政策研究所にて作成

以上より低分子医薬の将来像として、これまでに培った低分子医薬のノウハウと IT 技術を活用しながら、新たな医薬品モダリティとして、低分子医薬から中分子医薬が派生していくことが考えられる。中分子医薬の派生にともない、企業の創薬化学研究者は、低分子医薬で培ったノウハウを活用しながら、研究対象範囲を低分子医薬だけでなく、中分子医薬まで積極的に広げることが求められ、中分子医薬のための新たな技術習得も必要となるであろう。そして、国内製薬企業が、中分子医薬の技術プラットフォームを有する企業や大学・研究機関と連携することで、細胞内タンパク質間相互作用を標的分子とする中分子医薬の研究開発を活発に展開し、継続的に中分子医薬品が創出される時代が到来することを期待したい（図 40）。

図 40 低分子医薬から派生する中分子医薬



出所: 医薬産業政策研究所にて作成

11. おわりに

本リサーチペーパーでは、低分子医薬に依存している創薬化学研究の側面から低分子医薬品の現状を俯瞰的に分析し、低分子医薬の将来像について論じた。低分子医薬は、現状、医薬品モダリティの中心ではあるが、タンパク質間相互作用に代表される、次世代の標的分子に対する対応力が乏しいことから、今後の成長には疑問が残る。製薬企業は低分子医薬に対する創薬研究体制を長年にわたり維持しており、この体制を活用できる医薬品モダリティとして、低分子医薬同様に化学合成により展開可能な中分子医薬に注目した。中分子医薬は、低分子医薬と抗体医薬の長所を併せ持つとして、その期待度は大きい。細胞膜透過性、経口吸収性等に対する課題も指摘されている。医薬産業において、中分子医薬という新しいモダリティが、今後しっかりと定着するためには、製薬企業は、長期的視点で中分子医薬に対する研究開発体制を構築し、自社単独ではなく、産学・産産連携を積極的に行きながら、中分子医薬の課題を解決していくことが必要と考える。

以上、本リサーチペーパーが、次世代の創薬研究の方向性を考える一助となれば幸いである。最後に、本研究を行うにあたり、有益なサポート・ご助言をいただいた医薬産業政策研究所の諸氏、日本製薬工業協会の関係者、そして、数多くの方々に深く感謝を申し上げます。

12. 引用文献

- 1) 厚生労働省 HP (中央社会保険医療協議会薬価専門部会 公開資料)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-chuo.html?tid=128157>
- 2) DiMasi, J. A. *et al.*, *J. Health Econ.* **2016**, *47*, 20–33.
- 3) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース **No.49** 「低分子医薬品の上市品数と分子量ー過去 45 年間の上市品からの調査ー」 (2016 年 11 月)
- 4) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース **No.50** 「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析ー過去 45 年間の上市品からの調査ー」 (2017 年 3 月)
- 5) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース **No.48** 「低分子医薬品の創出品目数と起源企業ーベンチャーの活動をふまえてー」 (2016 年 7 月)
- 6) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース **No.53** 「低分子医薬品の物質特許の公開件数ー出願人分類と標的分子分類に基づく調査ー」 (2018 年 3 月)
- 7) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース **No.46** 「企業における創薬化学研究者の研究活動状況」 (2015 年 11 月)
- 8) Koh, G. C. K. W. *et al.*, *J. Proteome Res.* **2012**, *11*, 2014–2031.
- 9) Stelzl, U. *et al.*, *Cell* **2005**, *122*, 957–968.
- 10) Rual, J. F. *et al.*, *Nature* **2005**, *437*, 1173–1178.
- 11) Jones, S. and Thornton, J. M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 13–20.
- 12) Gavin, A. C. *et al.*, *Nature* **2002**, *415*, 141–147.
- 13) Ryan, D. P. and Matthews J. M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 441–446.
- 14) Kuriyan, J. and Eisenberg, D. *Nature* **2007**, *450*, 983–990.
- 15) Zhang, Q. C. *et al.*, *Nature* **2012**, *490*, 556–560.
- 16) Stumpf, M. P. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 6959–6964.
- 17) Venkatesan, K. *et al.*, *Nat. Methods* **2009**, *6*, 83–90.
- 18) Drews J., *Science* **2000**, *287*, 1960–1964.
- 19) Hopkins A. L., Groom C. R., *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 727–730.
- 20) Russ A. P., Lampel S., *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 1607–1610.
- 21) Overington, J. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 993–996.
- 22) Robinson, J. A. *et al.*, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 944–951.
- 23) Arkin, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 317–324.

- 24) Vidal, M. *et al.*, *Cell* **2011**, *144*, 986–998.
- 25) Nero, T. L. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **2014**, *14*, 248–262.
- 26) Scott, D. E. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 533–550.
- 27) Smith, R. D. *et al.*, *J. Mol. Graph. Model.* **2006**, *24*, 414–425.
- 28) Cheng, A. C. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 71–75.
- 29) Anderson, A. C. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 787–797.
- 30) Conte, L. L. *et al.*, *J. Mol. Biol.* **1999**, *285*, 2177–2198.
- 31) Fischer, G. *et al.*, *Curr. Opin. Biotech.* **2015**, *35*, 78–85.
- 32) Whitty, A.; Kumaravel, G. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 112–118.
- 33) Garner, A. L. and Janda, K. D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 258–280.
- 34) Baker, N. M. and Der, C. J. *Nature* **2013**, *497*, 577–578.
- 35) Zinzalla, G. and Thurston, D. E. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 65–93.
- 36) Keskin, O. *et al.*, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1225–1244.
- 37) Burgoyne, N. J. and Jackson, R. M. *Bioinformatics* **2006**, *22*, 1335–1342.
- 38) Keskin, O. *et al.*, *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 1281–1294.
- 39) Clackson, T. and Wells, J. A. *Science* **1995**, *267*, 383–386.
- 40) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース **No.51** 「低分子医薬品の標的分子と分子量—過去 47 年間の上市品からの調査—」 (2017 年 7 月)
- 41) Lipinski, C. A. *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- 42) Harvey, A. L. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2015**, *14*, 111–129.
- 43) Chan, A. I. *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *26*, 55–61.
- 44) Brenner, S. and Lerner, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *82*, 5381–5383.
- 45) Nielsen, J. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9812–9813.
- 46) Clark, M. A. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 647–654.
- 47) Gartner, Z. J. and Liu, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6961–6963.
- 48) Gartner, Z. J. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10304–10306.
- 49) Melkko, S. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 568–574.
- 50) Zhu, Z. and Cuozzo, J. *J. Biomol. Screen.* **2009**, *14*, 1157–1164.
- 51) Kleiner, R. E. *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5707–5717.
- 52) Nuevolution 社 HP (2018/2 月) : <https://nuevolution.com/>
- 53) Ensemble Therapeutics 社 HP (2018/2 月) : <http://ensembletx.com/>

- 54) Pilochem 社 HP (2018/2 月) : <http://www.philochem.ch/en/>
- 55) X-CHEM 社 HP (2018/2 月) : <http://www.x-chemrx.com/>
- 56) HitGen 社 HP (2018/2 月) : <http://www.hitgen.com/enxiandao/>
- 57) DiCE Molecules 社 HP (2018/2 月) : <http://www.dicemolecules.com/>
- 58) Gartner, Z. J. *et al.*, *Science* **2004**, *305*, 1601–1605.
- 59) Kleiner, R. E. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11779–11791.
- 60) Georghiou, G. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 336–374.
- 61) Georghiou, G. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 336–374.
- 62) Connors, W. H. *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *26*, 42–47.
- 63) Terrett, N. K. *Drug Discov. Today: Technol.* **2010**, *7*, e97–e104.
- 64) Discovery on Target 2017, Boston, MA, USA, Sep 2017–GSK 社の発表内容より–
- 65) Polyphor 社 HP (2018/2 月) : <https://nuevolution.com/>
- 66) Aileron Therapeutics 社 HP (2018/2 月) : <https://www.aileronrx.com/science/>
- 67) Bicycle Therapeutics 社 HP (2018/2 月) : <https://www.bicycletherapeutics.com/>
- 68) ペプチドリーム社 HP (2018/2 月) : <https://www.peptidream.com/index.html>
- 69) Interprotein 社 (2018/2 月) : <http://www.interprotein.com/jp/index.html>
- 70) JITSUBO 社 (2018/2 月) : <http://www.jitsubo.com/jp/index.html>
- 71) PRISM Pharma 社 (2018/2 月) : <http://www.prismbiolab.com/>
- 72) Kotz, J. *SciBX*, **2012**, *5* (Jan 26, 2012).
- 73) Goto, Y. *et al.*, *Nat. Protocols* **2011**, *6*, 779–790.
- 74) Shimizu, Y. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 751–755.
- 75) Nemoto, N. *et al.*, *FEBS Lett.* **1997**, *414*, 405–408.
- 76) Roberts, R. W. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 12297–12302.
- 77) 東京工業大学 HP (中分子 IT 創薬研究推進体) : <http://www.midl.titech.ac.jp/ja/about>
- 78) 医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ **No.71** 「バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言」 (2018 年 3 月)

13. 外部発表

本リサーチペーパーは、以下の外部発表を参考に作成している。

➤ 政策研ニュース

- 戸邊雅則（2015）「企業における創薬化学研究者の研究活動状況」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.46: 11-15.
- 戸邊雅則（2016）「国内製薬企業の低分子化合物特許の公開件数の推移」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.47: 12-16.
- 戸邊雅則（2016）「低分子医薬品の創出品目数と起源企業ーベンチャーの活動をふまえてー」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.48: 42-45.
- 戸邊雅則（2016）「低分子医薬品の上市品数と分子量ー過去 45 年間の上市品からの調査ー」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.49: 1-6.
- 戸邊雅則（2017）「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析ー過去 45 年間の上市品からの調査ー」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.50: 1-7.
- 戸邊雅則（2017）「低分子医薬品の標的分子と分子量ー過去 47 年間の上市品からの調査ー」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.51: 1-8.
- 戸邊雅則, 赤羽宏友, 坂手龍一, 深川明子（2017）「指定難病の臨床試験に用いられる医薬品のモダリティ分析」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.52: 37-42.
(医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究)
- 戸邊雅則（2018）「低分子医薬品の物質特許の公開件数ー出願人分類と標的分子分類に基づく調査ー」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.53: 28-34.
- 坂手龍一, 深川明子, 戸邊雅則, 赤羽宏友（2018）「医薬品モダリティから探る指定

難病の臨床試験の傾向」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.53: 59-65.
(医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究)

▶ 講演等

- 医薬産業政策研究所 政策研究 第1回ワークショップ
「低分子医薬品とバイオ医薬品の研究開発の現状と将来像」
演題名: 低分子医薬品の現状分析と将来像 (戸邊 雅則)
バイオ医薬品の現状分析と将来像 (赤羽 宏友)
2017年12月22日 (東京・日本橋ライフサイエンスビルディング)

- インフォーマ・ファーマインテリジェンス セミナー
「世界の医薬品研究開発とディール活動の最前線」
基調講演: 低分子医薬品の現状分析ー低分子から中分子への広がりー
2018年2月21日 (東京・日本橋コングレスクエア)
2018年2月23日 (大阪・千里ライフサイエンスセンター)

- 文部科学省 地域イノベーション・エコシステム形成プログラム
「IT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」
キックオフシンポジウム
パネルディスカッション: 中分子創薬ビジネスの将来展望
2018年3月22日 (川崎・川崎市産業振興会館ホール)

- 成城大学 政策イノベーション特殊講義
「医薬品産業におけるイノベーション」
2015年10月22日
2016年10月20日
2017年10月19日

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング

Tel: 03-5200-2681 Fax: 03-5200-2684

<http://www.jpma.or.jp/opir/>