

## 第5回 創薬・先端医療ワーキンググループ

**希少難病に対する創薬の課題と  
核酸医薬による患者個別の創薬**

東京科学大学  
脳神経病態学分野（脳神経内科）  
核酸・ペプチド創薬治療研究センター（TIDE）

桑原 宏哉

# 希少疾患に対する創薬の課題

## ● 希少疾患

日本の患者数は5万人までと定義（約500人/人口100万人まで）

## ● 超希少疾患

日本の患者数は約2千人までと想定（約20人/人口100万人まで）

■■■■■ 製薬企業による希少疾患の医薬品開発可能ライン（日本の患者数 > 約100人） ■■■■■

## ● 「極」希少疾患

日本の患者数が数十人程度までで、遺伝原因による難病が多い

「極」希少疾患に対しては、採算性の観点から  
製薬企業による医薬品の開発が見込めない

# 日米欧で承認された核酸医薬品（2026年2月9日時点）

出典：国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ

商品名	一般名	分類	オリゴ核酸の 化学修飾等	DDS等		承認国/年			標的	適応	投与
				付加修飾	送達 キャリア	US	EU	JP			
Vitravene	fomivirsen	アンチセンス	PS(full)	-	-	1998	1999	-	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎(AIDS患者)	硝子体内
Macugen	pegaptanib	アプタマー	2'-OMe, 2'-F	PEG	-	2004	2006	2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型加齢黄斑変性症	硝子体内
Kynamro	mipomersen	アンチセンス	PS(full), 2'-MOE	-	-	2013	-	-	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
Exondys 51	eteplirsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	-	-	2016	-	-	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Spinraza	nusinersen	アンチセンス	PS(full), 2'-MOE	-	-	2016	2017	2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
Tegsedi	inotersen	アンチセンス	PS(full), 2'-MOE	-	-	2018	2018	-	TTR mRNA	ATTRアミロイドーシス	皮下
Onpatro	patisiran	siRNA	2'-OMe	-	LNP	2018	2018	2019	TTR mRNA	ATTRアミロイドーシス	静脈内
Waylivra	volanesorsen	アンチセンス	PS(full), 2'-MOE	-	-	-	2019	-	ApoCIII mRNA	家族性高カイルロミクロン血症	皮下
Givlaari	givosiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2019	2020	2021	ALAS1 mRNA	急性肝性ポルフィリン症	皮下
Vyondys 53	golodirsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	-	-	2019	-	-	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Viltepso	viltolarsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	-	-	2020	-	2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Oxlumo	lumasiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2020	2020	-	HAO1 mRNA	原発性高シュウ酸尿症 I 型	皮下
Leqvio	inclisiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2021	2020	2023	PCSK9 mRNA	高コレステロール血症 混合型脂質異常症	皮下
Amondys 45	casimersen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	-	-	2021	-	-	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Amvuttra	vutrisiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2022	2022	2022	TTR mRNA	ATTRアミロイドーシス	皮下
Qalsody	tofersen	アンチセンス	PS(partial), 2'-MOE	-	-	2023	2024	2024	SOD1 mRNA	筋萎縮性側索硬化症	髄腔内
Izervay	avacincaptad pegol	アプタマー	2'-OMe, 2'-F	PEG	-	2023	-	2025	補体因子C5 (タンパク質)	地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性	硝子体内
Rivfloza	nedosiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2023	-	-	LDHA mRNA	原発性高シュウ酸尿症 I 型	皮下
Wainua	eplontersen	アンチセンス	PS(partial), 2'-MOE	GalNAc	-	2023	2025	-	TTR mRNA	ATTRアミロイドーシス	皮下
Rytelo	imetelstat	アンチセンス	thio-phosphoramidate	C16	-	2024	2025	-	テロメラーゼに含まれる RNA鎖	輸血依存性貧血を伴う 骨髄異形成症候群	静脈内
Tryngolza	olezarsen	アンチセンス	PS(full), 2'-MOE	GalNAc	-	2024	2025	-	ApoCIII mRNA	家族性高カイルロミクロン血症	皮下
Qfitlia	fitusiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2025	-	-	Antithrombin mRNA	血友病A又はB	皮下
Dawnzera	donidalorsen	アンチセンス	PS(partial), 2'-MOE	GalNAc	-	2025	2026	-	PKK mRNA	遺伝性血管性浮腫	皮下
Redemplo	plozasiran	siRNA	PS(partial), 2'-OMe, 2'-F	GalNAc	-	2025	-	-	ApoCIII mRNA	家族性高カイルロミクロン血症	皮下

核酸医薬は希少難病に対する治療薬開発の今後のトレンドとなることが想定される

# 患者個別 (N-of-1+) の核酸医薬の創薬

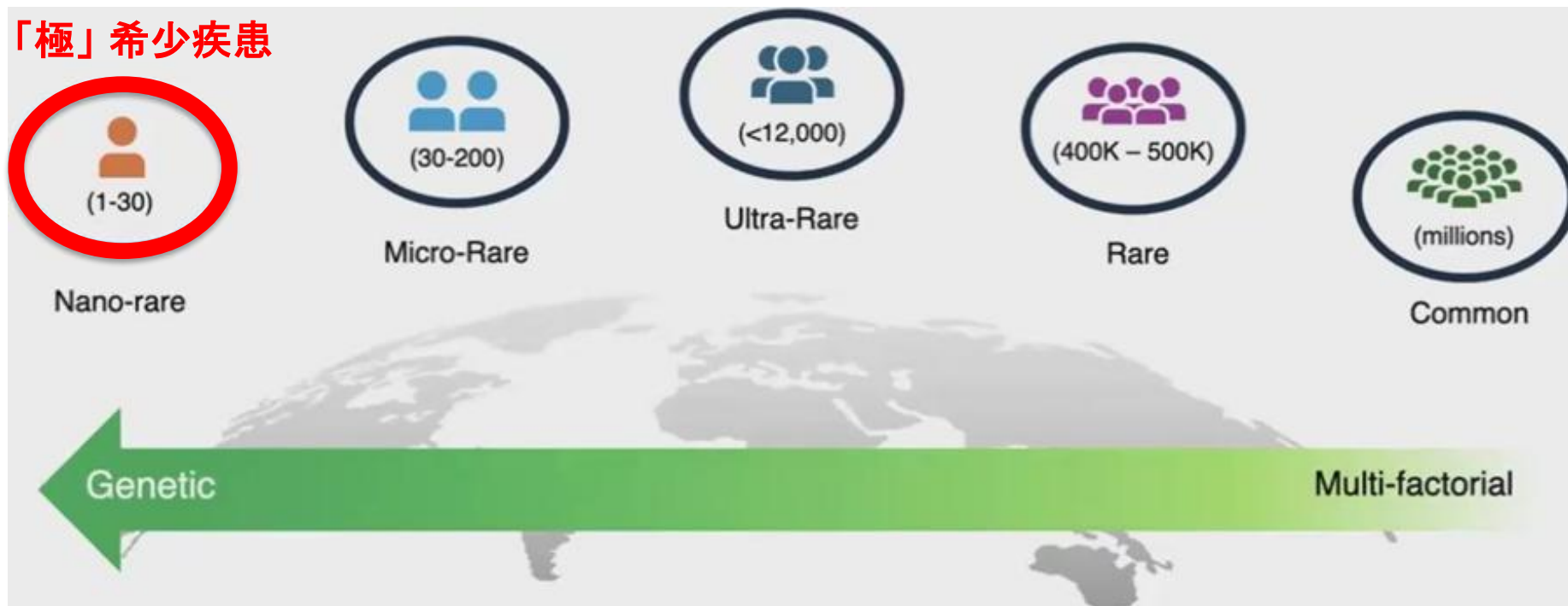
核酸医薬は、任意の分子を標的とした配列を設計でき、化学合成できる



遺伝原因による希少難病に対して、根本的な治療薬となり得る



1人またはごく少人数の患者に、核酸医薬を個別に設計・合成・投与して、安全性や有効性を評価



製薬企業が主導する従来の創薬とは異なる、新たな創薬パラダイムである

# 米国の n-Lorem 財団が推進する患者個別の創薬



*we are* nano-rare

極めて稀な遺伝性難病患者に  
個別のアンチセンス核酸医薬を  
開発して生涯無償で提供

アンチセンス核酸医薬の  
牽引役である Ionis 社の  
元 CEO により 2020 年に  
創設された非営利財団



Stanley T. Crooke,  
MD, PhD  
*Founder, Chief  
Executive Officer and  
Chairman of the  
Board*

約 50 名の「極」希少の難病患者が、個別の核酸医薬による治療を受けている

# 米国の n-Lorem 財団が開発中の患者個別の核酸医薬

出典: n-Lorem 財団ホームページ

Gene Name	ASO Strategy
ADCY5	Allele-selective
ANXA11	Allele-selective
ASXL3	Non-allele-selective
ATL1	Allele-selective
ATM	Splicing modulation
ATN1	Non-allele-selective
CACNA1A	Allele-selective
CACNA1E	Allele-selective
CAMK4	Allele-selective
CHCHD10	Non-allele-selective
CLCN7	Allele-selective
DHDDS	Allele-selective
DNAJC5	Allele-selective
DNM1	Allele-selective
DYRK1A	Upregulation
EIF2AK2	Allele-selective
ELP1	Splicing modulation
FBXO31	Allele-selective
FLVCR1	Splicing modulation

Gene Name	ASO Strategy
GARS1	Allele-selective
GBE1	Splicing modulation
GNAO1	Allele-selective
GRIA1	Allele-selective
GUCA1A	Allele-selective
H3F3A	Non-allele-selective
HNRNPH2	Non-allele-selective
KCNB1	Allele-selective
KCNH1	Allele-selective
KCNQ2	Allele-selective
KCNT2	Non-allele-selective
KIF1A	Allele-selective
LMNB1	Non-allele-selective
MAPK8IP3	Allele-selective
NALCN	Allele-selective
NARS1	Allele-selective
NEFH	Allele-selective
PACS1	Non-allele-selective
PACS2	Non-allele-selective

Gene Name	ASO Strategy
PFN1	Allele-selective
PLA2G6	Splicing modulation
PLP1	Splicing modulation
PRPH2	Allele-selective
RHOBTB2	Allele-selective
SAA1	Non-allele-selective
SAMD9L	Allele-selective
SCN2A	Allele-selective
SCN8A	Splicing modulation
SERPINI1	Non-allele-selective
SETX	Allele-selective
SLC12A6	Allele-selective
SLC37A4	Allele-selective
SPTAN1	Allele-selective
SPTLC1	Allele-selective
TARDBP (TDP43)	Allele-selective
TUBB4A	Non-allele-selective
UBTF	Allele-selective

小児や成人の脳神経系障害（発達障害、運動障害、てんかんなど）をきたす疾患が多い  
目立った有害事象は発生していない一方で、顕著な有効例が出ている

# 核酸医薬による患者個別の創薬に係る世界の動向

米国 FDA のガイダンス (2026年2月発出)

**Considerations for the use of the  
Plausible Mechanism Framework to  
Develop Individualized Therapies that  
Target Specific Genetic Conditions  
with Known Biological Cause**

**Draft Guidance for Industry**

- ・ 遺伝原因と病因機序が特定されている
- ・ 治療薬が遺伝原因に対して合理的に設計されている
- ・ 薬理作用の科学的妥当性が証明されている
- ・ 自然歴 (未治療時の予後) のデータが存在する

国際連携ネットワーク

**N=1 Collaborative**

Today, individualized medicines are possible.

We are on a mission to make them safe and rapidly accessible to patients worldwide.



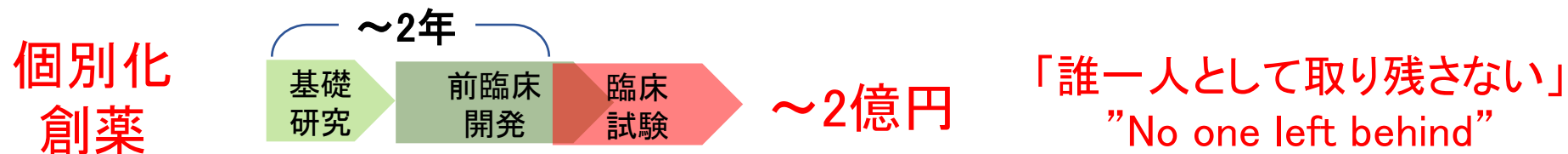
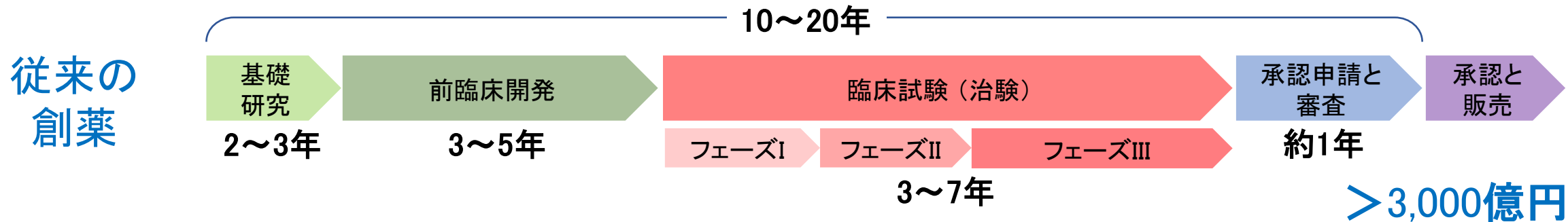
**1M**

**1 mutation 1 medicine**

*European collaboration  
to treat 1 patient with 1 mutation  
with anti-sense oligo nucleotide therapy*

希少難病に対する個別化創薬が、主要な創薬国で実装されつつある

# 従来の創薬 vs 個別化創薬



- ・ 国連サミットで採択された **SDGs** の目標3に寄与
- ・ 世界保健機関の **Universal Health Coverage** に寄与



ゲノム解析の技術進歩や体制構築により、診断が確定する希少難病患者が増えているが患者個別の治療を継続して実践する社会システムは、日本では確立していない