

2021年度

再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に向けた技術開発動向に関する調査分析

最終報告書（公開版）

2022年3月

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 御中

免責事項

本報告書は2021年度時点での情報に基づき弊社アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社がベストエフォートベースで分析した結果に基づくものである。
本報告書の内容に基づき第三者がとった判断については弊社は責任を持たない。

ARTHUR  LITTLE

1. 検討全体像

1-1. 検討論点とステップ

1-2. 用語の定義

2. 基盤技術の技術開発動向

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 検討全体像

1-1. 検討論点とステップ

1-2. 用語の定義

2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に関連する基盤技術の開発動向を特許情報を基に調査し、我が国における当該分野全体の発展に資する提案を行う。

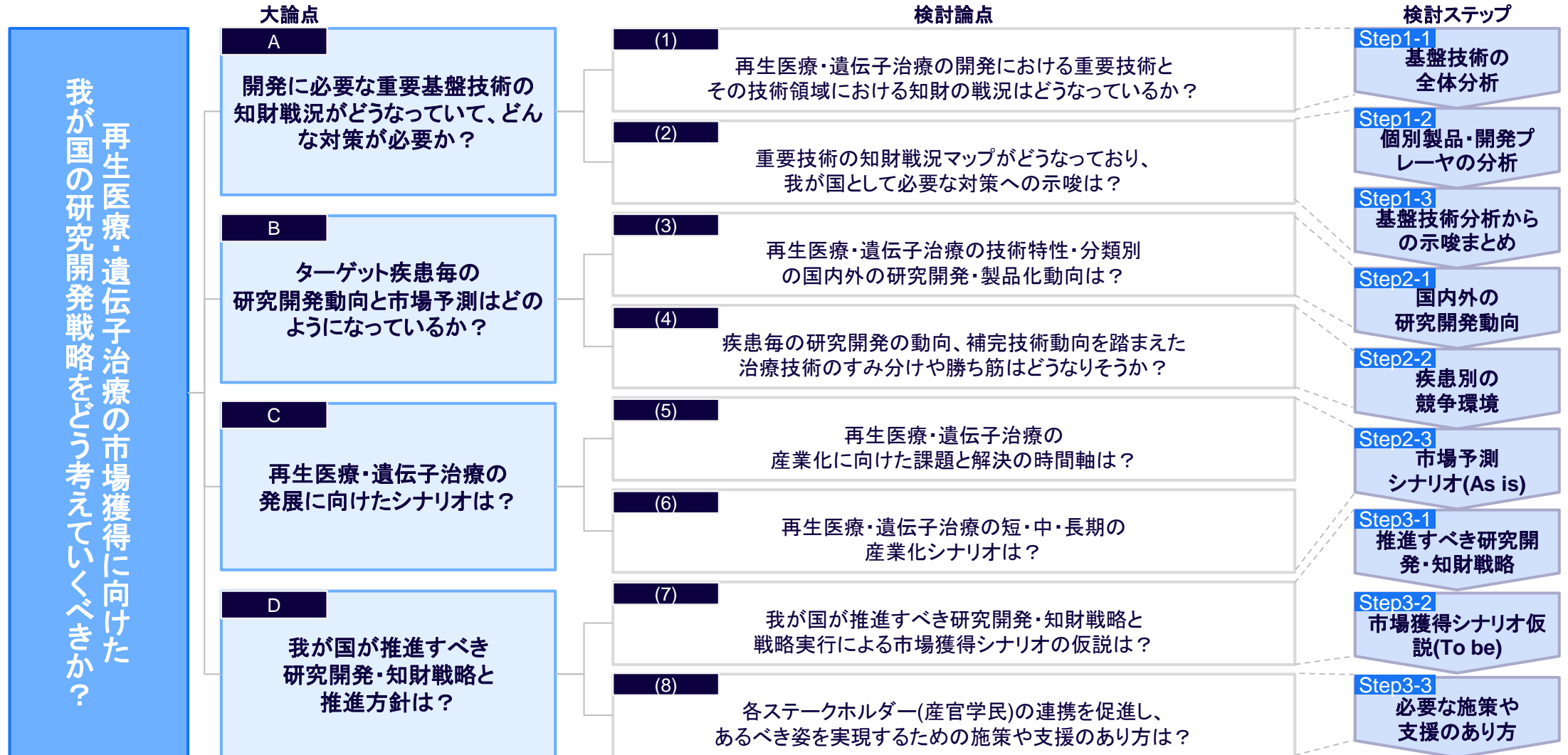
背景

- 日本医療研究開発機構(AMED)では再生医療および遺伝子治療の研究開発に対して基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援を行っている
- AMED事業「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」では再生医療および遺伝子治療の産業化に資する基盤技術を開発すべく、その周辺産業の発展も含めた支援策を推進し、従来医療では克服できない疾患に対する新たな治療方法の創出に向けて取り組んでいるところである
- 現状、当該分野の発展の方向性として、国として治療法を開発すべき遺伝子治療疾患ターゲットの特定と再生・細胞医療・遺伝子治療の融合を促進するための方策を整理することが喫緊の課題となっている

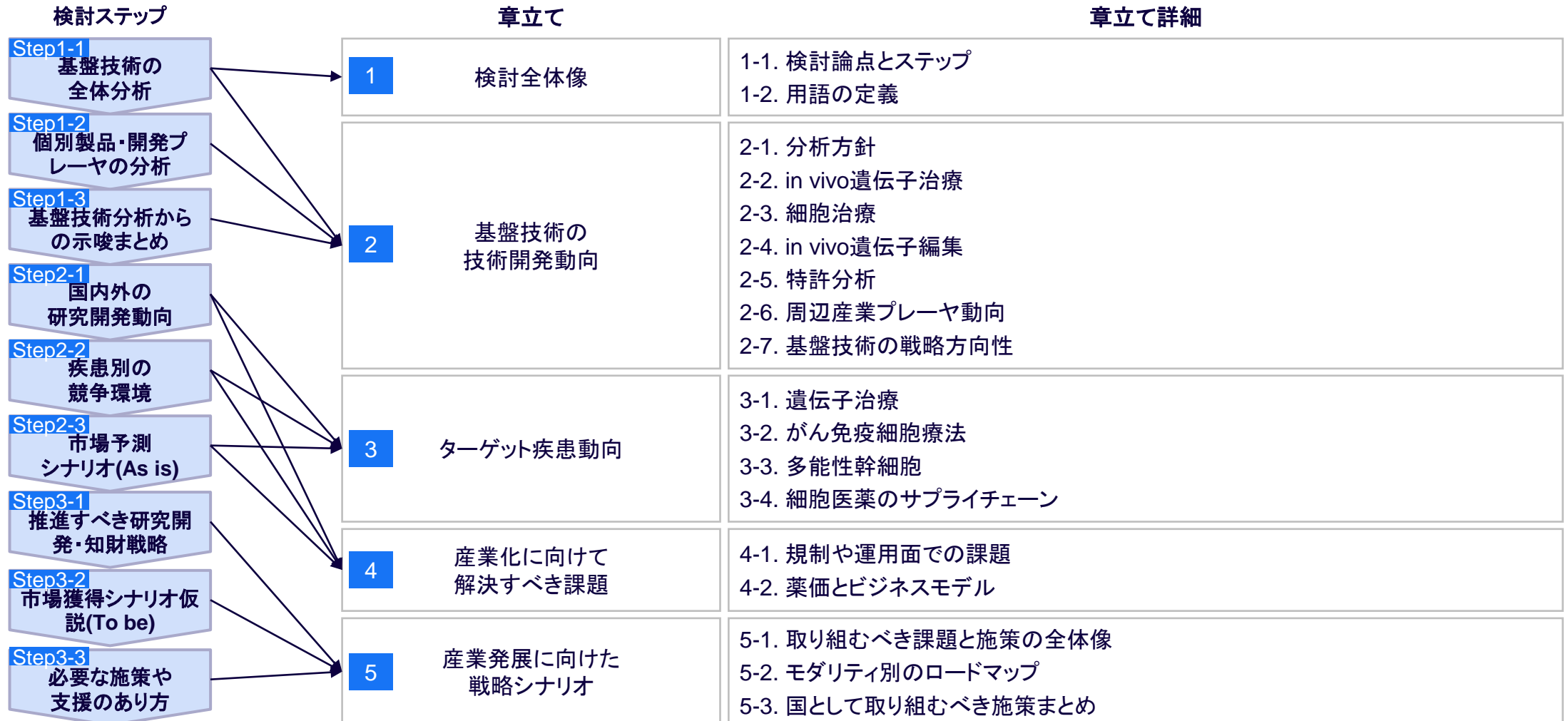
実施概要

- そこで本調査では、製品の核となる基盤技術及び差別化要因となる将来有望な基盤技術に関連する特許の出願状況を踏まえ、それらに対する対応策を整理する
- また、国内研究機関がターゲットすべき遺伝子治療疾患を特定し、「我が国の強みを活かした再生・細胞医療・遺伝子治療の融合と分野全体の発展」を目指す方策具体化に資する示唆を導出する
- 具体的には、以下3項目に関する調査を実施する
 - － 調査①：核となる基盤技術に関する技術動向調査(特許出願・登録)
 - － 調査②：再生・細胞医療・遺伝子治療分野のターゲット疾患調査
 - － 調査③：再生医療および遺伝子治療の分野融合・分野全体の発展に向けたシナリオの提示

根本治療領域の市場環境の客観的俯瞰と、各医療技術の競争環境・リスク分析を踏まえ、市場獲得シナリオと支援に向けた具体策を検討する。



検討ステップと本資料の章立ては以下の通り。



1. 検討全体像

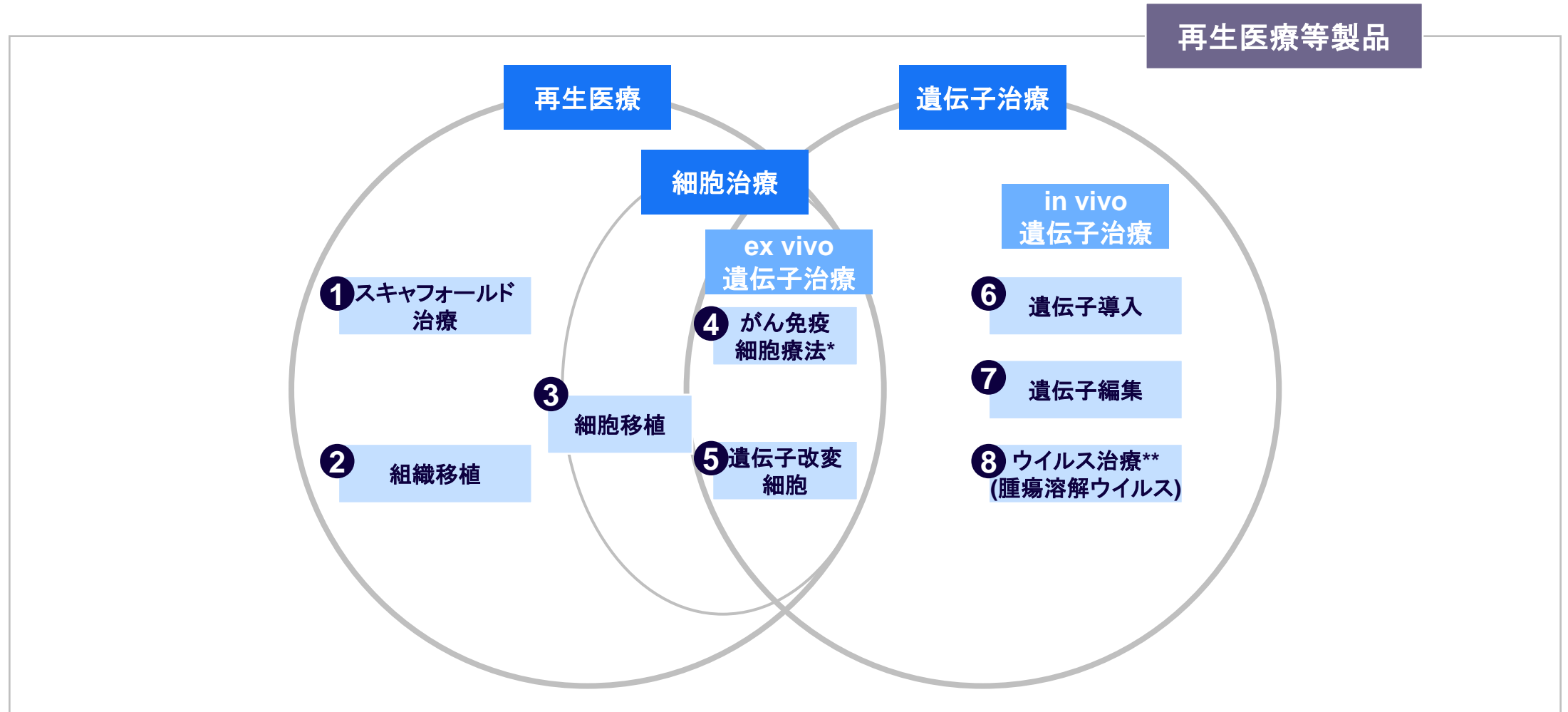
1-1. 検討論点とステップ

1-2. 用語の定義

2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

本資料での用語の定義は以下の通り。





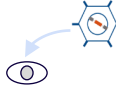





出所：各種公開情報からアーサー・ディ・リトル作成

*本報告書においては、主に遺伝子改変免疫細胞を分析。本来の定義上は遺伝子改変していない野生型も含む

**ウイルス治療のうち、遺伝子を導入しないものは再生医療等製品には含まれないことに留意が必要

本資料での用語の定義は以下の通り。

モダリティ	定義	分類
1 スキャフォールド治療	 <ul style="list-style-type: none"> 人工材料を組織再生のスキャフォールドとして移植し、再生を促進する治療法 スキャフォールド[※]に生体内で細胞が集積することで組織再生が行われる 	再生医療・細胞治療
2 組織移植	 <ul style="list-style-type: none"> 培養表皮、培養軟骨、培養心筋シートのように、細胞などを構造化あるいは積層化した組織を生体内に移植することで、組織再生を起こす治療法 	
3 細胞移植	 <ul style="list-style-type: none"> 細胞そのものを投与して治療効果を発揮させる治療法 投与した細胞が生着、またはパラクライン効果を示すことで、組織再生（誘導）を起こす 	
4 がん免疫細胞療法* (CAR-T等)	 <ul style="list-style-type: none"> 野生型/遺伝子改変免疫細胞を投与することで、免疫機能によりがん細胞を除去する治療法 <ul style="list-style-type: none"> CAR-Tの場合、体外で遺伝子改変を行ったT細胞を投与する なお、本報告書では特に遺伝子改変免疫細胞を取り扱う 	ex vivo
5 遺伝子改変細胞	 <ul style="list-style-type: none"> 遺伝子を導入・改変した細胞を生体に投与することで治療効果を発揮させる方法 	
6 in vivo遺伝子編集	 <ul style="list-style-type: none"> 生体内細胞のホストゲノムを直接編集する治療法。改変した遺伝子が発現することで治療効果を得る 	in vivo
7 in vivo遺伝子導入	 <ul style="list-style-type: none"> ウイルスベクター等を用いて遺伝子を搭載したベクターを導入する治療法。遺伝子編集とは異なりホストゲノムには干渉しない。導入した遺伝子が発現することで治療応答化を得る。 	
8 ウイルス治療	 <ul style="list-style-type: none"> 標的となる細胞でのみ特異的に増殖するウイルスを用い、標的細胞を細胞死させる治療法 <ul style="list-style-type: none"> 主にがん領域において、腫瘍溶解性ウイルス療法の研究開発が進んでいる 	遺伝子治療

本検討では、技術分類ワードを下記のように定義。

	定義	例
モダリティ	<ul style="list-style-type: none">■ 作用機序に基づいて分類した治療手段	<ul style="list-style-type: none">■ 再生・細胞治療■ in vivo遺伝子治療■ がん免疫細胞療法
フォーマット	<ul style="list-style-type: none">■ 各モダリティそのものを構成する、技術の組合せの総称	<ul style="list-style-type: none">■ scAAV9■ 自家第2世代CAR-T細胞
技術領域	<ul style="list-style-type: none">■ 各モダリティの作製に関わる技術群の分類	<ul style="list-style-type: none">■ 遺伝子導入手法■ 遺伝子配列■ 投与方法
基盤技術	<ul style="list-style-type: none">■ 各技術領域に含まれる詳細な技術分類<ul style="list-style-type: none">- 異なる粒度の技術を含む	<ul style="list-style-type: none">■ AAV■ AAVのカプシド改変■ トランスポゾン

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

本検討では、市場性の高いモダリティ・技術を起点に調査を実施。

モダリティ	2030年 市場規模	CAGR ('20-30)	開発パイプライン数			主流化している 有効成分・技術	検討 対象	理由
			前臨床	臨床 ~申請	上市品			
再生・ 細胞治療	① スキャフォールド*	30 億円	NA	2	6	2	NA	■ 開発PL数が少なく、市場拡大が見込めない
	② 組織移植*	950 億円	4%	4	25	49	最終分化細胞	■ 開発PL数が少なく、市場拡大が見込めない
	③ 細胞移植	2.1 兆円	37%	143	383	65	間葉系幹細胞	■ 開発PL数が多く、今後大きな市場形成が見込める
	④ がん免疫細胞療法 (CAR-T等)	1.4 兆円	27%	142	228	7	CAR-T細胞 免疫細胞	■ 開発PL数が多く、今後大きな市場形成が見込める
ex vivo 遺伝子治療	⑤ 遺伝子改変細胞	4600 億円	84%	36	67	4	(遺伝子導入) 造血幹細胞	■ 市場性が高いがん免疫細胞療法と同一の ex vivo遺伝子治療のカテゴリー
in vivo 遺伝子治療	⑥ in vivo遺伝子編集	1900 億円	NA	21	4	0	CRISPR-Cas9	■ モダリティとしての市場は未形成だが、 技術としては幅広く活用されている
	⑦ in vivo遺伝子導入	2.3 兆円	27%	184	245	10	AAV	■ 開発PL数が多く、今後大きな市場形成が見込める
	⑧ ウイルス治療	2400 億円	2%	14	65	4	アデノウイルス	■ 一定の市場性はあるが市場拡大は限定的

* 医薬品としてデータが登録されているものを元に推計。実際は医療機器として登録されているものも多いため、全てを反映できていないことに留意
出所：ADLデータベースよりアサー・ディ・リトル作成

各セグメントにつき、全体を俯瞰しつつ重要技術に焦点を当て分析を実施。

分析セクション	モダリティ、技術	技術領域	
		創薬技術	製造・分析技術
2-2 In vivo 遺伝子治療	in vivo遺伝子導入	■ 創薬～製造・分析に至るVC全体を俯瞰分析	
2-3 細胞治療	遺伝子改変細胞		■ プラスミド導入を中心に分析
	がん免疫細胞療法	■ CAR-T以外の既存技術及び次世代CAR-Tを中心に分析	■ 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)を中心に分析
	細胞移植	■ 免疫拒絶回避を中心に分析	
	多能性幹細胞(iPS細胞)	■ 初期化、分化、リプログラミングを中心に分析	
2-4 In vivo 遺伝子編集	遺伝子編集ツール(CRISPR-Cas9)	■ 遺伝子発現制御、次世代技術を中心に分析	

まず二次情報をベースに調査対象となる技術領域の全体観を整理。有識者インタビューによる検証と追加調査を経て、分析を最終化。

分析フロー	目的	分析の方法	備考
仮説の作成	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査対象となる技術領域の全体観の整理 <ul style="list-style-type: none"> - 該当技術領域に含まれる基盤技術を洗い出す - 基盤技術の技術的重要度を評価 <ul style="list-style-type: none"> - 現在主流化している技術及び既存技術の課題を解決しうる新規技術を重要と評価 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 二次情報を幅広く収集・分析 <ul style="list-style-type: none"> - ウェブサイト - 論文・学会要旨 - 特許公報 等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分野が多岐に渡ることから、網羅的に検証することは困難 ■ そのため、技術重要度の仮説より深掘り対象を決めて重点的に分析 ■ また、幅広い分野での全特許の分析は困難であり網羅性は担保されていない
仮説の検証	<ul style="list-style-type: none"> ■ 整理した情報の妥当性を検証し、必要に応じて修正 <ul style="list-style-type: none"> - 二次情報では取得の難しい、有望な技術・プレイヤー・製品等の最新情報や評価を取得 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有識者インタビュー <ul style="list-style-type: none"> - 該当技術領域の深い知見を持つ企業・アカデミア所属の有識者を選定 - インタビュー結果に基づいて情報を修正 	
分析の最終化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有識者インタビューで得られた追加の論点の検証 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 二次情報をトピックを絞って収集・分析 <ul style="list-style-type: none"> - 有識者インタビューで追加の論点が生じた場合は、改めて二次情報の収集・分析を実施 - 特に重要な論点やインタビューによる検証が必要なものについては、追加のインタビューを実施 	

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-2-1. 創薬プロセス上の重要基盤技術

2-2-2. 製造プロセス・分析の重要基盤技術

2-2-3. 個別製品のベンチマーク

2-2-4. 重要基盤技術まとめ

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

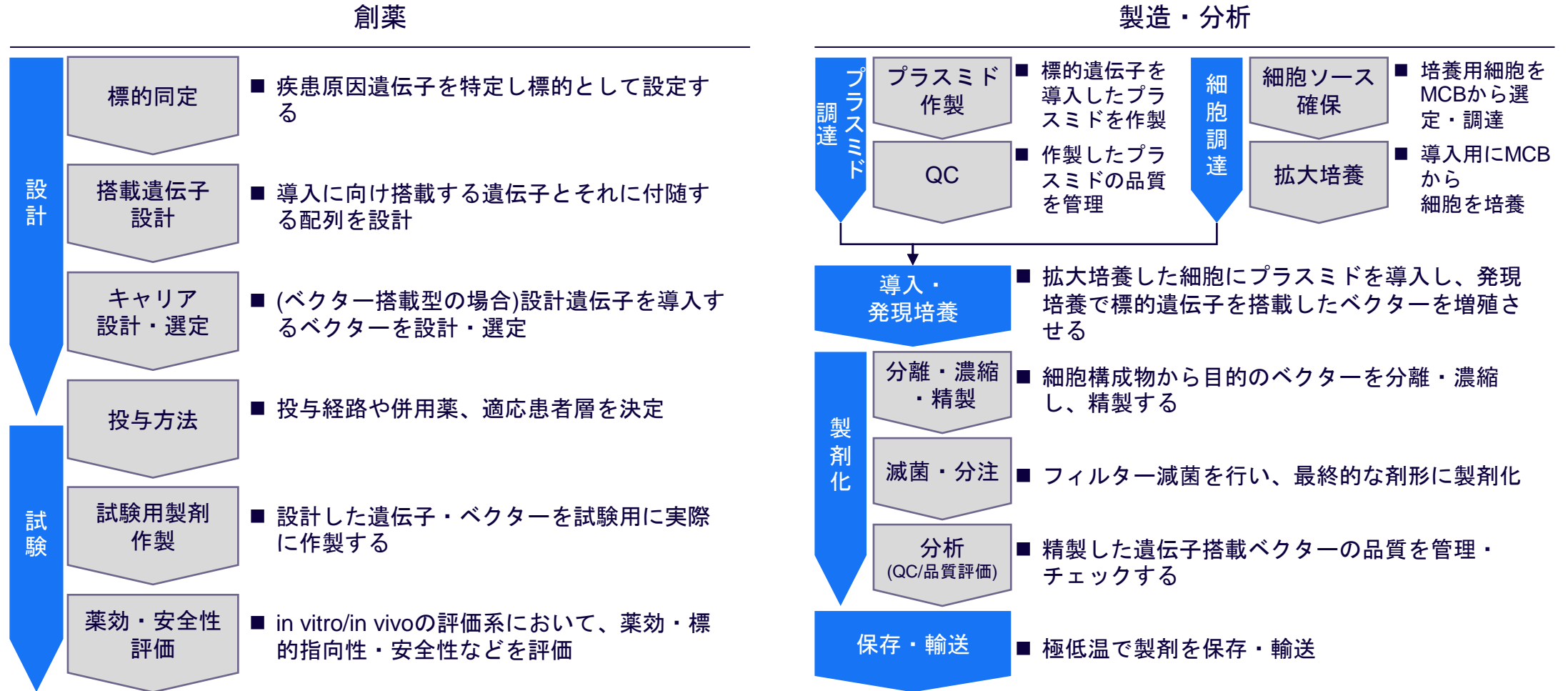
3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

創薬及び製造・分析におけるバリューチェーンを各々定義し、技術分析を実施。



1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-2-1. 創薬プロセス上の重要基盤技術

2-2-2. 製造プロセス・分析の重要基盤技術

2-2-3. 個別製品のベンチマーク

2-2-4. 重要基盤技術まとめ

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

- In vivo遺伝子導入の創薬プロセスのうち、搭載遺伝子設計、キャリア設計・選定、投与方法の3つの技術領域が開発の中心となっている。

(搭載遺伝子設計)

- 搭載遺伝子設計は、安全性担保を主眼とした発現制御を目的に、人工プロモーターの開発や発現制御スイッチの開発といった「非翻訳領域の改良」の注目度が高い
 - 人工プロモーターは、組織特異性が高い・遺伝子サイズが小さい等の利点を持つ新規プロモーターを開発する技術である。UC Berkeleyは、ライブラリーによるミニプロモーターの探索プラットフォームを開発
 - 発現制御スイッチは、化合物投与等のトリガーにより、必要時に必要な量の遺伝子発現を行う技術である。米・フィラデルフィア小児病院とNovartisは、自身の持つRNA標的薬を活用した発現制御スイッチを開発

(キャリア設計・選定)

- 遺伝子導入に用いるキャリアとしては、現在主流のAAV以外では有望な基盤技術は台頭しておらず、当面はAAVを中心とした開発が進む見通し。将来の新規基盤技術として、一部に第三世代アデノウイルスの開発も見られるが、現時点での有望度は不透明
 - 現状、AAV以外ではin vivo遺伝子治療の重要3要素(「標的送達性」「免疫原性」「安定発現」)を充足できていない状況
 - 臨床応用は古典的AAV(AAV1-9)で先行するが、一部の開発品では新規AAVを使用する動きが見られる
 - 従来問題となっていた古典的AAVの基本特許は、既に特許切れしている又は特許切れが近く、知財面の障壁は解消しつつある。一方、新規AAVは多数の報告が存在しており、新規AAV取得方法の技術的重要性は増すものの、個々のAAV自体の特許の影響力は低下するものと見られる

(キャリア設計・選定)

- 新規AAV開発では、天然型探索や分子進化法によるAAVカプシド改変アプローチが主流となっていることに加え、将来の新規基盤技術として、標的送達性に優れる化学修飾法に対する業界の関心は高い
 - 天然型AAVの探索は、AAV9を始めとした実用性の高いAAVを生み出した実績のある手法である。米・ハーバード大学は祖先型AAVを探索し、導入効率や免疫原性に優れるAAVを見出すといった成果を挙げている
 - 分子進化法によるAAVカプシド改変は、多数のカプシドを一度に評価できる有望な手法である。米・Broad Instituteはカプシド改変プラットフォームを構築し改変AAVを取得した他、米・Dyno TherapeuticsはAIを活用した改変カプシドの効率的探索に取り組む
 - 合理的設計によるAAVカプシド改変は、仮説構築が必要であり分子進化法と比較して難易度が高いが、近年は翻訳後修飾に着目した仮説に基づく研究が行われている。仏・Sanofiと米・ペンシルベニア大学は、翻訳後修飾に関わるアミノ酸残基を改変する合理的設計により、遺伝子導入効率の優れた改変AAVを取得
 - AAVの化学修飾は、現時点では製造上の課題が大きいですが、将来的には標的送達性を持たせる上で重要な技術になることが予想される。仏・ナント大学はGalNAcを化学結合させた肝指向性化学修飾AAVを開発

(投与方法)

- 中和抗体による無効化というin vivo遺伝子治療薬の課題に対処するため、抗体分解薬やアフエレーシスによる抗体除去技術が重要化
 - 抗体分解薬は、併用薬により生体内で抗体を分解する手法である。米・Sparkと仏・Genethonは、移植時の拒絶反応予防に用いられるImlifidaseを併用する手法を開発
 - アフエレーシスは、血液透析により中和抗体を物理的に除去する手法である。仏・Genethonは、AAV中和抗体を特異的に吸着できるカラムを使用し、副作用を最小限に押さえながら不要な抗体だけを除去する手法を開発

in vivo遺伝子治療の創薬・開発プロセスのうち、技術開発の中心は「搭載遺伝子設計」「キャリア設計・選定」「投与方法」。

創薬上のポイント・課題

プロセス	ポイント・課題	関連コメント
設計	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患と標的遺伝子とのlinkageが確立されている必要がある 	<p>“in vivo遺伝子治療では、導入遺伝子の発現制御や、AAVに搭載できるサイズに縮小することが求められている。搭載遺伝子設計は、これらの課題を解決しうる重要なプロセスの一つである”</p> <p>Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業</p>
搭載遺伝子設計	<ul style="list-style-type: none"> ■ 療法標的遺伝子・関連因子・ベクター遺伝子をキャリアが可能なサイズで搭載する必要がある 	
キャリア設計・選定	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療コンセプトに即する標的指向性、十分な導入効率と低免疫原性を持つキャリアの設計・選択 	
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ■ キャリアの性能だけでは克服できない、デリバリーや中和抗体、免疫原性の課題を解決できる投与方法の決定 	<p>“in vivo遺伝子治療に主に用いられるAAVは、免疫原性と標的指向性が大きな課題であり、これを解決すべく活発に研究が行われている。これらの特性はキャリアに起因し、使用送達キャリアの設計・選定が療法の鍵となる”</p> <p>Global R&D Lead, 遺伝子治療領域（眼科），外資メガベンチャー</p>
試験	<ul style="list-style-type: none"> ■ 効率的な設計・試験サイクルを実現可能なだけの対応スピードが求められる 	<p>“in vivo遺伝子治療において、中和抗体への対応が大きな焦点となっている。カプシド改変だけでなく、送達手段の変更や免疫反応の管理といった投与方法の工夫も必要であり、注目を集めている”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター, 大手外資CDMO、試薬メーカー</p>
薬効・安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> ■ 効率的かつ外挿性の高い評価系が必要 	

技術開発の中心

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

搭載遺伝子設計は、①翻訳領域の改良②非翻訳領域の改良③遺伝子全体の最適化最適化等があり、中でも発現制御を担う②非翻訳領域の改良が最も重要。

技術特徴・開発動向

分類	概要	近年の技術開発動向	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
翻訳領域	<ul style="list-style-type: none"> タンパク質のアミノ酸配列を改良し、搭載遺伝子サイズの削減や薬効向上を実現 	<ul style="list-style-type: none"> 血友病A遺伝子治療(BioMarin社) <ul style="list-style-type: none"> タンパク質の不要なドメインを削除した第VIII因子(BDD-FVIII)を使用 血友病B遺伝子治療(UniQure社・Pfizer社等) <ul style="list-style-type: none"> 高活性な第IX因子であるPadua変異体を使用 		<ul style="list-style-type: none"> AAVの制約から、搭載遺伝子サイズの縮小は重要 一方で、適応症に応じた個別開発が必要なため、汎用性が低い 	<p>“搭載遺伝子の非翻訳領域は改良余地が大きく、最も研究が活発な技術領域である”</p> <p>Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業</p>
非翻訳領域	<ul style="list-style-type: none"> プロモーター・エンハンサー・miRNA等の制御配列を改良し、時空間的発現制御を実現 外因性のトリガーを組み合わせた遺伝子発現制御法(スイッチ)の開発が行われている 	<ul style="list-style-type: none"> ミニプロモーターの探索(UC Berkeley等)^{*2} Xon system(フィラデルフィア小児病院・Novartis)^{*3} <ul style="list-style-type: none"> スプライシング制御配列とスプライシング調節薬Branaplamを利用した化学的スイッチ Riboswitch Inducible Expression(MeiraGTx) <ul style="list-style-type: none"> X^{on} systemと同様だが、リボスイッチを利用したもの shAAV(マサチューセッツ大学医学部)^{*4} <ul style="list-style-type: none"> ウイルス由来のITRを人工配列に置換 	✓	<ul style="list-style-type: none"> 安全性を担保する発現制御に関わる重要技術 遺伝子改変細胞・がん免疫細胞療法にも適用しうる汎用技術 	
遺伝子全体	<ul style="list-style-type: none"> 特定の遺伝子の機能ではなく、配列そのものに着目した改良を行うことにより、遺伝子発現の持続性や発現効率の向上を実現 	<ul style="list-style-type: none"> 配列最適化 <ul style="list-style-type: none"> コドン使用頻度を最適化し、発現効率を向上 自然免疫の活性化を通じた遺伝子発現抑制の原因となるCpGモチーフを削除 scAAV(AskBio社) <ul style="list-style-type: none"> 搭載遺伝子を2本鎖化し、発現効率を改善 Zolgensmaで採用 		<ul style="list-style-type: none"> 成熟した基盤技術であり、発展余地は限定的 	

ITR: Inverted Terminal Repeat

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 Mol. Ther., 29, 48 (2021) (ASGCT 24th Annual Meeting Abstract) *3 Nature, 596, 291 (2021) [doi: 10.1038/s41586-021-03770-2] *4 Mol. Ther., 25, 1363 (2017) [doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.028]

出所: Hum. Mol. Genet., 28, R3 (2019) [doi: 10.1093/hmg/ddz148]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

モダリティに応じて、遺伝子導入技術の要件は異なる。in vivo遺伝子導入においては、標的送達性、低い免疫原性、安定発現の3要素の充足が求められる。

細胞の位置	モダリティ	遺伝子導入技術の要件			説明	メジャーなベクター
		標的送達性	低い免疫原性	安定発現 ^{*1}		
生体内の細胞 (投与)	in vivo遺伝子導入	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分裂細胞での安定発現には染色体挿入が必要だが、安全性に課題 ■ 染色体挿入を避けたい場合、標的は非分裂細胞に限られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV <ul style="list-style-type: none"> - 非分裂細胞で安定発現が可能 - Zolgensma, Luxturnaで採用
	in vivo遺伝子編集	✓	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ ゲノムそのものが編集されるため、編集ツールの安定発現は不要 ■ 編集後は編集ツールは不要になるため、むしろ一過性発現が望ましい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV <ul style="list-style-type: none"> - ただし搭載遺伝子サイズに課題
	(参考) in vivoワクチン	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫反応を利用するため、免疫原性が高いことは利点となる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アデノウイルス(第一世代) <ul style="list-style-type: none"> - コロナワクチン(AstraZeneca・Johnson & Johnson)で採用
生体外の細胞 (製造)	遺伝子改変細胞・ がん免疫細胞 (API ^{*2} 本体)			✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 導入効率の高いウイルスベクターが望ましい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ レンチウイルス <ul style="list-style-type: none"> - キムリアで採用 - レトロウイルスはがん化の懸念
	ウイルス産生細胞 (一過性)				<ul style="list-style-type: none"> ■ 低コストかつ残存ウイルスの懸念の無い化学的手法が好まれる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化学的手法 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensma(ポリエチレンイミン), Luxturna(リン酸カルシウム)の製造で採用
	ウイルス産生細胞 (安定細胞株)			✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定細胞株は少数でも得られれば良いため、化学的手法が用いられる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化学的手法 <ul style="list-style-type: none"> - CEVECのELEVECTAで採用

要件の凡例

- ✓ 遺伝子導入技術に必須の性質
- 遺伝子導入技術に必須の性質ではない

^{*1} 分裂細胞で安定発現を実現するためには、①染色体挿入できるベクターを用いる②(一過性発現のベクターでもよいので)CRISPRやトランスポゾン等の遺伝子編集ツールと組み合わせて染色体を改変する③(遺伝子導入手法は物理的・化学的手法に限られるが)エピソーマルベクターを用いる④プラスミドを導入し、ごく低確率で得られる安定細胞株を選別する、といった方法がある ^{*2} Active Pharmaceutical Ingredient、有効成分
出所：Thermo Fisher、フナコシ、コスモバイオウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

in vivo遺伝子導入用途では、現状、AAV以外に重要3要素を充足する基盤技術の開発は進んでいない状況。業界内でも当面はAAVがドミナントとの見立てが主流。

分類	手法	技術特徴			概要	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
		標的送達性	低い免疫原性	安定発現				
生物学的手法	AAV	✓	✓	✓ ^{*2}	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非分裂細胞で安定発現が可能^{*2} ■ 搭載遺伝子サイズが小さい(<4.7kbp) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3要件を充足できる唯一のベクターであり、現在の主流 	<p>“AAVベクターは薬効が高く安全であり、今後5年間は確実にin vivo遺伝子治療における主流であり続ける”</p> <p>Former Global R&D Lead, 外資メガベンチャー</p> <p>“AAV以外の実用化は遠い。他のウイルスベクターは安全性懸念が大きく、ナノ粒子の標的送達も非常に限られた成功を収めているのみである”</p> <p>Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業</p>
	アデノウイルス	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 高い免疫原性と一過性発現が課題であり、ワクチンで主に使用される 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第3世代アデノウイルスでは課題を解決できる可能性 	
	レンチウイルス	✓		✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定発現が可能だが、染色体挿入によるがん化が懸念される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 安全性は近年向上しているものの、がん化の懸念は存在^{*3} 	
	レトロウイルス	✓		✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定発現が可能だが、染色体挿入によるがん化が比較的起こりやすい 		<ul style="list-style-type: none"> ■ がん化の懸念のため、in vivo用ベクターとしては使用困難 	
物理学的手法	Naked Plasmid		✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 最も単純な方法だが、導入効率が極めて低い 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 物理的・化学的遺伝子導入手法と組み合わせる必要 	
	エレクトロポレーション		✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 電氣的刺激によりプラスミドを透過させるため、局所の遺伝子導入に限定される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 全身送達は困難 ■ 火傷の可能性がある 	
化学的手法	無機化合物		✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 古くからリン酸カルシウムを用いる手法が用いられている 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的送達性が課題 ■ 近年はあまり使われない 	
	ポリマー		✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ ポリエチレンイミン等のカチオン性ポリマーが汎用される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的送達性が課題 ■ 比較的毒性が高い 	
	脂質ナノ粒子(カチオン性脂質等)		✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ リポフェクタミン等のカチオン性脂質が汎用される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的送達性を持たせる研究は発展途上で、安定発現も課題 	

^{*1} 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 ^{*2} 染色体挿入しないため、分裂細胞では導入遺伝子が希釈され、安定発現は不可能 ^{*3} レンチウイルスの安全性は近年の技術革新で向上しており、現在までにがん化した臨床例は報告されていない。一方で、bluebird bio社のex vivo遺伝子治療の臨床試験において、レンチウイルスベクターによるがん化が疑われた事例もある(その後の調査でレンチウイルスとの関連は否定されている)
 出所：有識者インタビュー、Thermo Fisher、フナコシ、コスモバイオウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成

臨床応用は古典的AAV(AAV1-9)で先行するが、一部の開発品では新規AAVを使用する動きが出ている。

分類	主要な血清型	説明	上市品・後期開発品における使用例
古典的AAV	AAV1	<ul style="list-style-type: none"> ■ 心臓・肺・網膜指向性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glybera(uniQure社・LPL欠損症)
	AAV2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最初期に発見され、最も詳細に研究されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Luxturna(Spark社/Roche社・RPE65欠損レーバー先天性黒内障) ■ Upstaza(PTC社・AADC欠損症)
	AAV5	<ul style="list-style-type: none"> ■ アストロサイト指向性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Roctavian(BioMarin社・血友病A) ■ AMT-061(uniQure社・血友病B)
	AAV6	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性が低く、慢性疾患に有利な可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SB-525(Sangamo社/Pfizer社・血友病A)
	AAV8	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肝臓指向性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AT132(Audentes社/アステラス・X連鎖性ミオチューブラーミオパチー)
	AAV9	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中枢指向性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zolgensma(Novartis社・脊髄性筋萎縮症) ■ PF-06939926(Pfizer社・デュシェンヌ型筋ジストロフィー)
新規AAV (一例)	AAV-Spark100	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spark社が開発した改変AAV 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SPK-9001(Spark社/Pfizer社・血友病B)
	AAVrh74	<ul style="list-style-type: none"> ■ サルから発見されたAAV ■ 筋指向性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SRP-9001(Sarepta社・デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

古典的AAVの基本特許は間もなく満了する一方、新規AAVの取得は多数報告されていることから、今後は個々のAAVの特許の影響力は低下すると思料。

これまでに報告されている改変AAVのリスト(ごく一部)

非常に多くの新規AAV
取得が報告されている

有識者コメント

名称	対象とする細胞	挿入されている変異	詳細
AAV-I-587	β1-integrin positive tumor cells	QAGTFALRGDNPQG	first 587 targeting vector
AAV-588NGR	CD13-positive tumor cells	NGRAHA	
AAV-MO7A	tumor cells	RGDAVGV	AAV2 peptide display
AAV-MO7T	tumor cells	RGDTPTS	AAV2 peptide display
AAV-MecA	tumor cells	GENQARS	AAV2 peptide display
AAV-MecB	tumor cells	RSNAVVP	AAV2 peptide display
rRGD587	αv integrin positive tumor cells	CDCRGDCFC	phage display
AAV-C4	tumor cells	PRGTNGP	AAV2 peptide display; library pre-clearing on off-target cell type
AAV-D10	tumor cells	SRGATTT	AAV2 peptide display; library pre-clearing on off-target cell type
AAV-SIG	endothelial cells	SIGYPLP	identified by phage display
AAV-MTP	endothelial cells	MTPFPTSNEANL	phage display
AAV-QPE	endothelial cells	QPEHSST	phage display

“現在最もよく用いられているAAV2,6,8等の古典的AAVは既に特許切れしている又は特許切れが近く、今後はAAVそのものよりも新規AAVの取得方法がより重要になる”

“一般に製薬企業は新薬の上市を優先するため、他社が有望なAAVの特許を保有していた場合、新しくAAVを自社開発するよりも、ライセンス導入を選択する”

Former Head, CGT技術開発,
大手外資製薬企業

AAV8,9の基本特許は、米国において特許審査遅延を理由に約1年延長。更にAAV9同源系統群については、新薬承認に伴い各国で特許期間延長が申請されている。

分類	国	特許	満了 予定日	詳細
AAV8	日本	JP4810062	2022/11/12	■ PCT出願(WO2003052051)の出願日2002/11/12の20年後に満了
	米国	US7282199	2024/1/22	■ PCT出願日の20年後に満了のところ、 特許審査遅延により436日間延長
	欧州	EP1453547	2022/11/12	■ PCT出願日の20年後に満了
AAV9	日本	JP4769417	2022/11/12	■ PCT出願(WO2003052052)の出願日2002/11/12の20年後に満了
	米国	US7198951	2023/8/29	■ PCT出願日の20年後に満了のところ、 特許審査遅延により290日間延長
	欧州	EP1463805	2022/11/12	■ PCT出願日の20年後に満了
AAV9 同源系統群	日本	JP5054975	2024/9/30	■ PCT出願(WO2005033321)の出願日2004/9/30の20年後に満了 ■ Zoigenma承認に伴う特許期間延長は現段階で申請されていないと見られる
	米国	US7906111	2026/1/16 (2029/3/23)*2	■ PCT出願日の20年後に満了のところ、 特許審査遅延により473日間延長 ■ Zoigenma承認に伴い、RegenXBio社により1162日間の特許期間延長が申請されている *1
	欧州	EP3211085	2024/9/30 (2029/9/30)*2	■ PCT出願日の20年後に満了 ■ Zoigenma承認に伴い、各国で特許期間延長が申請されている(開示されているもので5年間)

*1 Novartisは本特許期間延長申請の却下を求める嘆願書をFDAに提出している。NovartisはRegenXBioのAAV9基本特許のライセンスを受けており、特許期間延長はロイヤリティ負担の増加につながる背景と見られる *2 新薬承認に伴う特許期間延長の効力の範囲はその新薬の使用・製造に限られるため、他の医薬品の研究開発には影響しないと見られる
出所：JETRO 『「特許権の存続期間延長登録出願制度の運用に関する外国の法制、判例及び問題点に関する研究」報告書』、J-PlatPat、PAIR、Espacenet、Endpoints News (2021/9/20)よりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

新規AAV開発は、天然型探索及び分子進化法によるカプシド改変が主流。また、化学修飾法は標的送達性に優れ、将来の新規基盤技術として業界の関心は高い。

技術特徴・開発動向

分類	手法	概要	近年の技術開発動向	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
天然由来	天然型 AAVの探索	<ul style="list-style-type: none"> ヒトや霊長類の組織等から、天然のAAVやその遺伝子配列を取得 	<ul style="list-style-type: none"> AAV9(ペンシルベニア大学)^{*2} <ul style="list-style-type: none"> 中枢移行性があり、Zolgensmaに採用 Anc80(ハーバード大学)^{*3} <ul style="list-style-type: none"> 祖先型AAVであり、導入効率・免疫原性等が既存AAVより有利 	✓	<ul style="list-style-type: none"> 実用化されたAAVも本手法で見出されており、導入効率が高く免疫原性の低いAAVを取得できる可能性が高い 一方、技術としては比較的成熟 	<p>“分子進化法では100万種類以上の大規模ライブラリを探索可能であり、他の手法よりも容易に目的に応じたAAVを取得できる”</p> <p>“化学修飾法はADCと同様に製造上の課題が大きいが、将来的に標的送達性を持たせる重要な技術になる”</p> <p>Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業</p>
人工改変	分子進化法	<ul style="list-style-type: none"> ランダムに遺伝子変異を導入した多数のカプシドから、目的の特性を持つAAVを選抜 	<ul style="list-style-type: none"> MyoAAV (Broad Institute)^{*4} <ul style="list-style-type: none"> マウスの筋細胞に対しAAV9と比べて10倍以上の導入効率を達成 CapsidMap (Dyno Therapeutics社)^{*5} <ul style="list-style-type: none"> AIによる探索プラットフォーム 	✓	<ul style="list-style-type: none"> 選抜条件を変えることで目的に応じたAAVを取得できる 改善のメカニズムについての仮説が不要で探索が容易であるため、論文報告が多数存在 	
	合理的設計法	<ul style="list-style-type: none"> 仮説に基づいてカプシドにアミノ酸置換やペプチド導入を行い、目的の特性を持つAAVを作成 	<ul style="list-style-type: none"> AAV.GTX (自治医科大学)^{*6} <ul style="list-style-type: none"> AAV9の細胞内分解に関わるアミノ基を置換し、遺伝子発現レベルを向上 AAV2 G58D等 (Sanofi)^{*7} <ul style="list-style-type: none"> 翻訳後修飾に関わるアミノ酸を置換 		<ul style="list-style-type: none"> 目的の機能を持つAAVを直接的に取得できる可能性がある AAVの遺伝子導入メカニズムには不明点が多く、有望な仮説を立てることが困難 	
	化学修飾法	<ul style="list-style-type: none"> カプシドに対して化学的にリガンドを結合し、標的指向性を持たせる手法 	<ul style="list-style-type: none"> GalNAc結合AAV(仏・ナント大学)^{*8} <ul style="list-style-type: none"> AAVのアミン残基に肝指向性リガンドを結合し、指向性や免疫原性を改善 PEG結合AAV(UCバークレー)^{*9} <ul style="list-style-type: none"> AAVにPEGを結合し、中和抗体を回避 	✓	<ul style="list-style-type: none"> 多様なリガンドを使用できるため、より標的送達性に優れたAAVを取得できる可能性がある AAVに更に化学修飾を行う必要から、製造上の課題が大きい 	
	ベキソーム	<ul style="list-style-type: none"> カプシドをエキソソームに包含し、標的指向性や中和抗体回避能を持たせる手法 	<ul style="list-style-type: none"> Exo-AAV(ハーバード大医学部)^{*10} <ul style="list-style-type: none"> AAV産生細胞の培養上清から得られるエキソソーム包含AAVを使用 ベキソームの表面抗原を遺伝子導入し、標的指向性の付加が可能 		<ul style="list-style-type: none"> 標的指向性の付加と中和抗体の回避が両立できる可能性 極めて複雑な構成のモダリティであり、化学修飾法と比べても製造上の課題が非常に大きい 	

PEG: Polyethyleneglycol

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 J. Virol., 78, 6381 (2004) [doi: 10.1128/JVI.78.12.6381-6388.2004] *3 Cell Reports, 12, 1056 (2015) [doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.019], WO2015054653 *4 Cell, 184, 4919 (2021) [doi: 10.1016/j.cell.2021.08.028] *5 Nature Biotechnol., 39, 691 (2021) [doi: 10.1038/s41587-020-00793-4] *6 BioMed Res. Int., 2013, 974819 (2013) [doi: 10.1155/2013/974819] *7 Hum. Gene Ther., 31, 756 (2020) [doi: 10.1089/hum.2020.070] *8 Chem. Sci., 11, 1122 (2020) [doi: 10.1039/C9SC04189C], WO2017212019 *9 Biotechnol. Bioeng., 92, 24 (2005) [doi: 10.1002/bit.20562] *10 Mol. Ther., 20, 960 (2012) [doi: 10.1038/mt.2011.303] 出所: 有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

ノースカロライナ大の分子進化法による改変AAV取得方法は権利化されていないため、他のプレイヤーは同様の手法により取得した改変AAVの特許出願が可能。

特許ファミリー	特許番号	ファミリー関係	クレーム内容
Directed evolution and in vivo panning of virus vectors (ノースカロライナ大)	WO2009137006	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原出願 ■ 5件のファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ スクランプルカプシドライブラリの分子進化法により、標的指向性又は免疫原性に優れたAAVを取得する方法(Claim 31-41) <ul style="list-style-type: none"> - PCT出願の請求項に記載されているのみであり、排他性は無い
	US8632764	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上記のUS移行 	
	US9186419	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上記の分割出願 	
	US9402921	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上記の分割出願 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分子進化法により取得したAAVをクレーム ■ 分子進化法を用いた改変AAV取得方法は請求項に含まれていない
	US9670507	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上記の分割出願 	
AAV variants and methods of use thereof (カリフォルニア大)	WO2014194132等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 8件のファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分子進化法により取得したAAVをクレーム ■ PCT出願に記載の分子進化法を用いた改変AAV取得方法(Claim 56-60)は、EP・JPでは削除されている^{*1}
AAV capsids identified by in vivo library selection (マサチューセッツ大)	WO2019210269等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4件のファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分子進化法により取得したAAVをクレーム ■ 分子進化法を用いた改変AAV取得方法は請求項に含まれていない

^{*1} 日本に移行したJP6600624の審査過程においては、AAVの取得方法に関する請求項(Claim 56-60)は、ノースカロライナ大特許を理由に進歩性が否定されることが拒絶理由通知書で指摘されたため、該当請求項を削除する補正を行っている
 出所：Biz Cruncher, J-PlatPatよりアーサー・ディ・リトル作成

ノースカロライナ大のPCT出願には分子進化法による改変AAV取得方法がクレームされているが、各国の権利化時に削除されており、公知技術となっている。

31. **A method of identifying an AAV vector or AAV capsid having a tropism profile of interest**, the method comprising:
- (a) providing a collection of AAV vectors, wherein each AAV vector within the collection comprises:
 - i. **an AAV capsid comprising capsid proteins generated by shuffling the capsid coding sequences of two or more different AAV**, wherein the capsid amino acid sequences of the two or more different AAV differ by at least two amino acids; and
 - ii. an AAV vector genome comprising:
 - a cap coding sequence encoding the AAV capsid of (i);
 - an AAV rep coding sequence; and
 - at least one terminal repeat that functions with the Rep protein(s) encoded by the AAV rep coding sequence; wherein the AAV capsid encapsidates the AAV vector genome;
 - (b) administering the collection of AAV vectors to a mammalian subject; and
 - (c) recovering a plurality of AAV vectors as virions or as viral genomes each encoding an AAV capsid from a target tissue, thereby **identifying an AAV vector or AAV capsid having a tropism of interest**.

(以下、Claim 31に従属するClaim 32-41が続く)

翻訳後修飾がベクターの性能に大きな影響を与えることが近年明らかになりつつあり、合理的設計に基づいた改変AAVの取得が論文・特許で報告され始めている。

プレイヤー	報告した改変AAV	関連特許
Sanofi/Genzyme*1	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV2 G58D <ul style="list-style-type: none"> - AAV2 VP1の57番目のアスパラギン残基の翻訳後修飾(脱アミド化)を防ぐため、58番目のグリシン残基をアスパラギン酸に置換 - 野生型AAV2のN57脱アミド化率5.7%に対し、AAV2 G58Dは脱アミド化率を1.1%に抑制 - 100%脱アミド化した状態を模倣したAAV2 N57DIは、網膜細胞に対する遺伝子導入効率が3桁低下することが分かっている ■ AAV5 S194G <ul style="list-style-type: none"> - AAV5 VP3の翻訳後修飾(N末端のアセチル化)を防ぐため、194番目のセリン残基をグリシンに置換 - 野生型AAV5と比べて網膜細胞に対する遺伝子導入効率が向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2018035059 <ul style="list-style-type: none"> - AAV2G58Dを請求項に含む - 計23出願のファミリー ■ WO2021155137 <ul style="list-style-type: none"> - AAV5S149Gを請求項に含む - ファミリーはUS202117162356だけであり、各国移行中と見られる
ペンシルベニア大学*2	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV8 G264A/G515A, AAV8 G264A/G541A <ul style="list-style-type: none"> - AAV8 263, 514, 540番目のアスパラギン残基の翻訳後修飾(脱アミド化)を防ぐため、264, 515, 541番目のグリシン残基をアラニンに置換 - 野生型AAV8と比べて、遺伝子導入効率をそれぞれ2, 2.6倍改善 ■ AAV8 N459Q, AAV8 N499Q <ul style="list-style-type: none"> - AAV8 459, 499番目のアスパラギン残基の翻訳後修飾(脱アミド化)を防ぐため、アスパラギン残基をグルタミン残基に置換 - 野生型AAV8では翻訳後修飾のロット間差が非常に大きいですが、改変AAVでは一切の翻訳後修飾を受けず、肝臓に対する遺伝子導入効率も野生型と同等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019168961 <ul style="list-style-type: none"> - 左記の改変AAVを請求項に含む - 計13出願のファミリー

G: グリシン D: アスパラギン酸 N: アスパラギン S: セリン A: アラニン Q: グルタミン
*1 Hum. Gene Ther., 31, 756 (2020) [doi: 10.1089/hum.2020.070] *2 Mol. Ther., 26, 2848 (2018) [doi: 10.1016/j.ymthe.2018.09.013]
出所：Pharmaceutics, 13, 750 (2021) [doi: 10.3390/pharmaceutics13050750]よりアーサー・ディ・リトル作成

アデノウイルスは高い免疫原性が長年の課題であり、用途はワクチンに限られる。第三世代アデノウイルスも登場しているが、有望度の判断は困難。

分類	概要	利用例	有識者コメント
第1世代アデノウイルスベクター	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス由来のDNAの一部を除去 <ul style="list-style-type: none"> - ウイルスDNAの複製に必要なE1/E3遺伝子等 ■ 約7.5kbの遺伝子搭載が可能 ■ 免疫原性が大きい <ul style="list-style-type: none"> - ワクチンとしては望ましい性質であり、COVID-19ウイルスベクターワクチンでも利用されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ad26.COV2-S(Johnson & Johnson) <ul style="list-style-type: none"> - ヒト由来のアデノウイルスAd26に対し、E1/E3遺伝子を削除してベクターとし、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質遺伝子を搭載 ■ ChAdOX1-nCoV(Oxford University・AstraZenaca) <ul style="list-style-type: none"> - チンパンジー由来のアデノウイルスに対し、E1/E3遺伝子の除去等を行いベクターとし、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質遺伝子を搭載 	<p>“アデノウイルスは高い免疫原性が課題であり、90年代から2000年代初頭にかけて多くの研究が行われたが、現在でも解決に至っていない”</p> <p>“一般に新規技術の有望度の予測は難しい。AAVやワクチン用のアデノウイルスでも実用化には30年を要した”</p> <p>Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業</p>
第3世代アデノウイルスベクター (ヘルパー依存性アデノウイルスベクター)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス由来のDNAのほぼ全てを除去 ■ 最大35kbの遺伝子搭載が可能 <ul style="list-style-type: none"> - AAVベクターの約7倍であり、遺伝子編集ツール(CRISPR-Cas9)やトランスポザーゼ(Sleeping Beauty)といった多様な遺伝子を搭載可能 ■ 免疫原性は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Engenious Vector(米・Ensoma社)* <ul style="list-style-type: none"> - 造血幹細胞に対するin vivo遺伝子導入が研究されている - 武田薬品工業が遺伝性希少疾患の遺伝子治療薬の開発を目的に総額最大12.5億ドルで提携(2021年2月) 	

* Ensoma社保有特許は調査時点で確認できず。創業者のDr. André Lieber名義では、第3世代アデノウイルスベクターを利用した発明(WO2015168547)等が出願されている
出所：Ensoma社ウェブサイト、FEBS Letters, 593, 3623 (2019) [doi: 10.1002/1873-3468.13668]、npj Vaccines, 6, 97 (2021) [doi: 10.1038/s41541-021-00356-x]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

投与方法関連では、抗体分解薬、アフエーシスが汎用性が高い重要基盤技術となっており、特に副作用の小さいAAV特異抗体のアフエーシスの有望度が高い模様。

分類	技術特徴				重要度の根拠
	手法	説明	主な事例	重要度	
診断	確定診断	■ 疾患の原因遺伝子の変異・欠損を確定	■ Zolgensma, Luxturna等		■ 既に広く用いられている
	抗体価検査	■ AAV中和抗体陽性患者を適応外とする	■ Zolgensma, Luxturna等		■ 適応患者に限られる ■ 既に広く用いられている
併用薬・処置	免疫抑制剤	■ 抗炎症薬を併用し、過剰な炎症反応を抑制	■ Zolgensma等 - ステロイドの前投与		■ 既に広く用いられている
	B細胞枯渇療法	■ 免疫抑制剤を併用し、抗体産生を抑制	■ リツキシマブとシクロスポリンの併用(ペンシルベニア大) ^{*2}		■ 患者の負荷が大きく、利用シーンは限定的
	抗体分解薬	■ 移植の拒絶反応予防に使われる抗体分解薬を併用し、中和抗体を除去	■ IgG分解薬Imlifidaseの併用(Spark社・Genethon) ^{*3}	✓	■ 患者負荷が比較的小さい ■ 普遍的な解決策となる可能性
	アフエーシスによる抗体除去	■ 血液透析により中和抗体を直接的に除去	■ AAV特異のカラムによるAAV中和抗体除去(Genethon) ^{*4}	✓	■ AAV特異的IgGだけを除去できるため、患者負荷が小さい ■ 普遍的な解決策となる可能性
	デコイ投与	■ 中和抗体を吸着するデコイ等を投与	■ 空カプシドを多く含む製剤の投与(Genethon) ^{*5}		■ 大量投与による炎症反応が課題
投与	局所投与	■ 眼や髄腔等の遺伝子導入部位に直接投与	■ Luxturna, Zolgensma等		■ 適応疾患に限られる
	投与デバイス	■ 将来的に投与デバイスの開発が必要になる可能性	■ N/A		■ 局所投与用デバイスが用いられるが、汎用品で対応可能

“中和抗体を除去する抗体分解薬とアフエーシスは、遺伝子治療以外にも利用できる重要技術であり、複数の企業が取り組んでいる”

Former Head,
CGT技術開発,
大手外資製薬企業

^{*1} 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 ^{*2} Mol. Ther., 20, 1410 (2012) [doi: 10.1038/mt.2012.84] ^{*3} Nature Medicine, 26, 1096 (2020) [doi: 10.1038/s41591-020-0911-7] ^{*4} Sci. Rep., 10, 864 (2020) [doi: 10.1038/s41598-020-57893-z] ^{*5} Sci. Transl. Med., 5, 194ra92 (2013) [doi: 10.1126/scitranslmed.3005795]
出所: Front. Immunol., 12, 658038 (2021) [doi: 10.3389/fimmu.2021.658038]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-2-1. 創薬プロセス上の重要基盤技術

2-2-2. 製造プロセス・分析の重要基盤技術

2-2-3. 個別製品のベンチマーク

2-2-4. 重要基盤技術まとめ

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレーヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

- 製造・分析では、製品実用化が急速に進展する中で、経済性や品質安定化が重要課題となっており、特に「プラスミド導入」「発現培養」「精製」「分析」が技術開発上抑えるべき重要プロセスとなっている

(細胞ソース確保)

- HEK293細胞は、生産効率上の課題が大きく、アカデミアを中心に多数のプレーヤが当該細胞株をベースにした改良に取り組んでいる。一方、採用実績の観点では現状ドミナント化する中で薬事規制面等の優位性が高まりつつある。商用利用時のロイヤリティ回避を視野に入れた新規細胞株開発の動きも一部にあるが、著しい技術的メリットがなければ切り替えは難しい状況

(プラスミド導入)

- ベクター製造におけるプラスミド導入では、現在主流の有機化合物を用いたトランスフェクションが今後も有望視されている。「ポリマー」「カチオン性脂質」の2つの主要セグメントがあり、いずれも技術開発の方向性としてブースター/エンハンサー等の添加剤が重要技術と見られている
 - 各セグメントの戦況は大きく異なり、「カチオン性脂質」はThermo Fisherが特許を保有しており寡占状態にある一方、「ポリマー」は知財面の参入障壁は無いため、実績を持つ複数企業が競合状態にある
- 一方、今後の本格的な製品実用化に際しては、コスト/品質面に優れる安定細胞株を用いた製法への転換が一定程度進展することが予想される

(発現培養)

- 発現培養における培養装置は、現在主流の接着培養向けで大量製造に適する固定床式バイオリアクターがドミナント。一方、将来的には浮遊培養への移行が見込まれており、攪拌型バイオリアクターがより重要になると見られている
 - 固定床式バイオリアクターは、Pall社の製品が独占状態だったが、近年は性能面で上回るUnivercells社の製品の採用が拡大
 - 攪拌型バイオリアクターは、抗体製造で一般的な技術であり、既にCytiva社やSartorius社による寡占市場になっていると見られる
- 発現培養における培地は、ThermoFisher社とSigma-Aldrich社の寡占市場であり、製品価格は高止まり。しかし、培地技術が秘匿化されていること、製薬企業は培地の採用実績を重視することから、新規参入は極めて困難な状況

(精製)

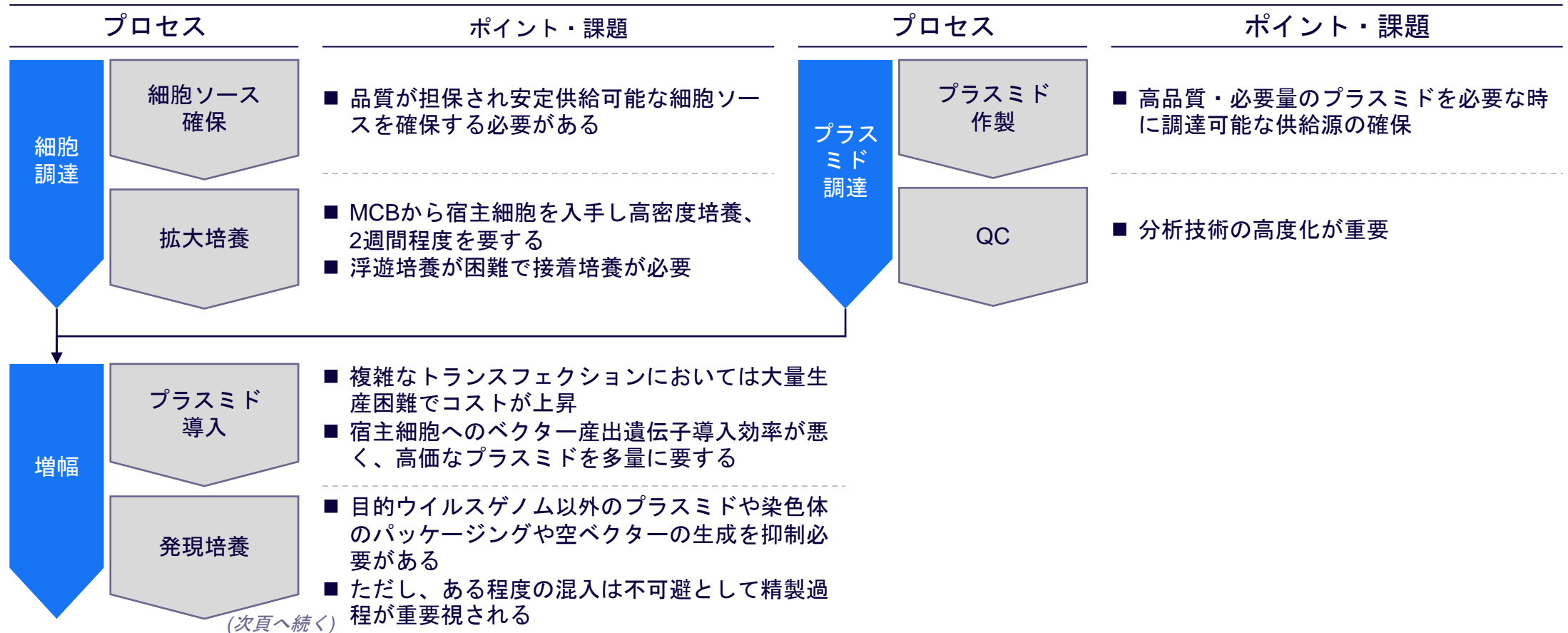
- 精製方法は、スケーラビリティに優れる親和性クロマトグラフィー・イオン交換クロマトグラフィーに加えて、濃縮に用いるタンジェンシャルフローろ過(TFF)装置が重要技術と見られている
 - 親和性クロマトグラフィー・イオン交換クロマトグラフィーは、Cytiva社、ThermoFisher社、Sartorius社等の寡占市場となっている。参入には知財よりも技術的な障壁が大きい、高性能なものを開発できれば市場を獲得できる可能性がある
 - 超遠心はイオン交換クロマトグラフィーよりも分離能が高い点で有利だが、スケーラビリティが課題となっている。この課題は連続的超遠心により解決できる可能性があり、ワクチン製造用連続的超遠心装置を手掛ける米・Alfa Wasserman社により開発が行われている

(分析)

- 分析方法は、空カプシド等のベクター関連不純物を最も定量的・包括的に分析できる超遠心分析が現在の重要技術。一方、今後はより詳細なパラメータの分析が求められることから、翻訳後修飾等の分析法も開発が行われている
 - 翻訳後修飾の分析法としては、抗体医薬品で一般的なペプチドマップ法の適用が複数報告されている。米・ThermoFisher社や米・Waters社といった大手分析機器メーカーの他、製薬企業やアカデミアの報告例がある

In vivo遺伝子治療の製造・分析の基盤技術を幅広く分析。

製造・分析上のポイント・課題(1/2)



(続き)

製造・分析上のポイント・課題(2/2)

プロセス	ポイント・課題		
(前頁から続き)			
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright; font-weight: bold; margin-right: 10px;">製剤化</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">ベクター分離</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 培養した細胞を回収・溶解させ、目的ベクターを分離・回収 		
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">清澄化・濃縮</div>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 残存DNA・細胞・ウイルスなど工程由来不純物を洗浄・除去 	
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">精製</div>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 精密な分離技術を必要とし、精製方法の確立や量産化が困難 ■ 目的とするウイルスベクターの他に、空のベクターや目的遺伝子以外を搭載したベクターが混入する
			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">滅菌・分注</div>
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">分析 (QC・品質評価)</div>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 厳密な品質保証システムの確立や、不純物等の分析技術の高度化が必須
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #0070c0; color: white; text-align: center;">保存・輸送</div>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低温での保存・製剤化・輸送が必須 ■ 温度変化や物理的衝撃により、ウイルスベクターが変性・失活する可能性がある 		

製造における宿主細胞には複数のオプションがあるが、過去の採用実績が豊富であり、知見の蓄積があるHEK293が現在の主流。

ウイルスベクター製造において上市品導入実績がある宿主細胞

関連コメント

	主流 HEK293	Sf9
概要	<ul style="list-style-type: none"> ■ ヒト胚性腎臓細胞株 ■ トランスフェクション効率が高く、市販されている試薬、古典的なアプローチでも遺伝子導入が容易 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ヨトウガ卵巣由来の昆虫細胞 ■ バキュロウイルスを組み合わせたベクター製造が実用化
培養系	接着/浮遊	浮遊
翻訳後修飾パターン*1	ヒトタンパク質と同じ	ヒトタンパク質と異なる
上市品導入事例	Luxturna(Roche) Zolgensma(Novartis)	Glybera(UniQure)
パイプライン数 あたり採用率	~90%	~10%

“HEK293は十分な実績があり、ハンドリングの知見も蓄積されている。規制当局もHEK293を使った医薬品の承認申請には慣れ親しんでいることから、薬事上のハードルも低い。製薬企業としては第一選択の細胞となる”

“Sf9は翻訳後修飾や昆虫細胞由来の不純物を考慮するとあまり使いたくない。HEK293やHeLa等のヒト由来の細胞を使うことが好ましい”

Current Medical Alliances Operations Leader,
外資大手製薬企業

“昆虫細胞を用いた製法はパイプラインの10%前後で採用されており、今後も一定水準で残り続けるが、シェアは横ばい~微減で推移すると予測”

Former Associate director of technical operations,
大手外資CDMO

*1: Mol. Ther., 18, 98 (2020) [doi: 10.1016/j.omtm.2020.05.018]
出所：有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

HeLa細胞はHEK293と比較して機能面での優位性を示せておらず、PerC6等はAAVへの応用に技術的障壁が存在。

他ヒト由来細胞に関する有識者コメント



“AAVベクター製造においては既にHEK293がゴールドスタンダードとなっているため、HEK293以外の細胞を用いる場合は薬事上のハードルが大きくなる。そのため、他の細胞がHEK293と比較して著しい優位性を持っていない限り、薬事的なリスクの小さいHEK293を使うことを製薬企業は好むだろう。現状、HeLa細胞を含めて、ほとんどのプレイヤーの細胞はHEK293と比べて十分に優位とは言えない”

“PerC6細胞をAAV製造に展開するには技術的な障壁が存在する。一般にアデノウイルスベクターの製造は容易である。一方、AAVベクターの製造はプラスミドのトランスフェクションが必要になり、PerC6細胞では現状対応が難しい”

Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業

今後主流となるような新規細胞株樹立のためには、安全性・薬事規制・倫理・調達コストの観点を踏まえ、HEK293を著しく上回る技術的メリットを生み出すことが必須。

細胞株樹立・改良において着目すべき観点

関連コメント

有効性・安全性	<ul style="list-style-type: none"> ヒト以外の動物や昆虫由来の細胞株を使用すると、ヒトタンパク質と異なる翻訳後修飾パターンとなり、有効性や安全性に懸念が生じる
倫理	<ul style="list-style-type: none"> ヒト由来の新たな細胞株を樹立する場合、その樹立方法やプライバシーの観点から生じる倫理的な障壁をクリアする必要がある
薬事規制対応	<ul style="list-style-type: none"> 新たに宿主細胞株を樹立する場合、最終的なベクターの性能が変化することから承認申請の障壁が生じるため、製薬企業も技術的なメリットがない限りは乗り出しにくい
調達コスト	<ul style="list-style-type: none"> ATCC等の細胞株管理元へ支払うロイヤリティは売上の0-3%程度であり、資金体力のある企業はロイヤリティの支払いも辞さず、既存細胞株の調達を引き続き行う

“新規ヒト由来の細胞株を樹立する際には倫理的な問題が生じる。

実際、HeLa細胞のケースでは、細胞を採取された女性の遺族が訴訟を起こしている。”

“今後新規ヒト由来の細胞株を樹立する場合は当局の承認を得るためには膨大な作業が必要となるだろう。”

Former Head, CGT技術開発,
大手外資製薬企業

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

ベクター製造のプラスミド導入法としては、現在主流のポリマーやカチオン性脂質を用いた手法が今後も有望視されている。

タイプ	技術特徴			重要度	重要度の根拠	有識者コメント	
	手法	手法概要	採用製品例				
生物学的手法	各種ウイルス	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスベクターに感染させることにより遺伝子導入を行う手法 ■ 導入効率に優れる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glybera <ul style="list-style-type: none"> - 昆虫細胞にバキュロウイルスで遺伝子導入する手法を採用 		<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスの除去や製造コストが課題 	<p>“現状ではポリマーやカチオン性脂質を用いたトランスフェクション法が最も一般的な手法であり、今後もその状況が変わることはない”</p> <p>“カチオン性脂質は Thermo Fisherが特許を保有しており寡占状態。ポリマーは知財面の参入障壁は無いため、実績を持つ複数企業が競合している”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター、 大手外資CDMO、試薬メーカー</p>	
物理学的手法	エレクトロポレーション	<ul style="list-style-type: none"> ■ 電気刺激により細胞に穴を開け、プラスミドを取り込ませる手法 ■ 細胞に対するダメージが大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 導入効率やスケールアップに課題 ■ 商用製造では使われない 		
化学的手法	無機化合物	<ul style="list-style-type: none"> ■ 無機化合物とプラスミドの共沈殿を細胞に取り込ませる手法 ■ 安価で古典的な手法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Luxturna <ul style="list-style-type: none"> - リン酸カルシウムを採用 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 導入効率が低い 		
	有機化合物	ポリマー	<ul style="list-style-type: none"> ■ カチオン性ポリマーとプラスミドの複合体を取り込ませる手法 ■ 導入効率を高めた新規ポリマーも開発されている <ul style="list-style-type: none"> - FectoVIR-AAV(Polyplus社)*2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zolgensma <ul style="list-style-type: none"> - ポリエチレンイミン (Polyplus社PEIPro)を採用 	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 安価で導入効率に優れ、最も一般的な手法 ■ 産生効率を高める添加剤(ブスター・エンハンサー)の開発が行われている
		脂質ナノ粒子(カチオン性脂質等)	<ul style="list-style-type: none"> ■ カチオン性脂質とプラスミドの複合体を取り込ませる手法 ■ AAVの産生効率を高めるため、添加剤が使用されることがある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 安価で導入効率に優れる ■ 産生効率を高める添加剤(ブスター・エンハンサー)の開発が行われている

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 成分は非公開だが、ポリエチレンイミンをベンゾイミダゾールで修飾した化合物の可能性(WO2021023796)
出所：有識者インタビュー、Thermo Fisher、フナコシ、コスモバイオウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成

ポリマー・カチオン性脂質ともに、ベクターの産生効率向上を目的とした、ブースター・エンハンサーと呼ばれる添加剤の開発が行われており、今後重要な技術になる。

トランスフェクション試薬の例 (添加剤を含む)	概要	推定される組成	有識者コメント
<p>AAV-MAX (Thermo Fisher)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ トランスフェクション試薬・ブースター・エンハンサーを含むキット <ul style="list-style-type: none"> - ブースター：遺伝子導入効率を向上 - エンハンサー：AAVの産生効率を向上 ■ 組成は非公開 	<ul style="list-style-type: none"> ■ トランスフェクション試薬 <ul style="list-style-type: none"> - カチオン性脂質 ■ ブースター*1 <ul style="list-style-type: none"> - ポリペプチド(Vectocell DPV10/6等の膜透過性ペプチドの部分構造を保有) ■ エンハンサー*2 <ul style="list-style-type: none"> - HDAC阻害剤 - プロピオン酸ナトリウム - カフェイン 	<p>“トランスフェクション試薬は、試薬そのものに加え、ブースター・エンハンサーの添加による改良が今後重要な技術となる”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター、 大手外資CDMO、 試薬メーカー</p>
<p>VirusGEN AAV Transfection Kit (Mirus)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ トランスフェクション試薬・ブースターを含むキット ■ 商用スケールのGMP製造に対応したキットも提供 ■ 組成は非公開 	<ul style="list-style-type: none"> ■ トランスフェクション試薬*3 <ul style="list-style-type: none"> - カチオン性ポリマー(環状アミンを有するアクリルアミドの重合体) ■ ブースター*4 <ul style="list-style-type: none"> - カチオン性脂質 	

*1 WO2015089487 *2 WO2020172624 *3 US10619162B1 *4 Mirusはエンハンサーと呼称しているが、Thermo Fisherの定義に合わせてブースターとした
出所：ThermoFisher、Mirusウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

今後ベクター製造は、本格的な製品実用化に伴い、コスト/品質面で優れるPCL/安定細胞株を用いた技術への転換が一定程度進展する可能性が高い。

分類	技術特徴				概要	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
	技術 難易度	GOI*変更 自由度	コスト	品質 安定性				
一過性 トランス フェクション	✓✓ (容易)	✓✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 全てのプラスミドを都度調製・トランスフェクションし、一過性の状態で発現させる方法 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現在主流となっている製造法 ■ ただし、汎用技術であるため特許分析の必要性は小さいと見られる 	<ul style="list-style-type: none"> • 現状、CDMO側の感覚ではPre-Clinicalの~30%、Phase1の10~20%のパイプラインがPCL/安定細胞株を用いた製法を採用していると予測 • 2030年にはPre-Clinicalの50%~はPCL/安定細胞株で生産されることになる可能性がある • Triple Transfectionは今後減少するが無くならないことはなく、最大40%程度は残り続ける可能性がある • 昆虫細胞を用いた製法は10%前後のパイプラインで採用されており、今後も一定水準で残り続けるが、シェアは横ばい~微減で推移すると予測 Former Associate Director of Technical Operations、大手外資CDMO • 2030年にはPre-Clinical/Phase 1パイプラインの80%~はPCL/安定細胞株で生産されることになると見ている Technical Development Leader 大手外資製薬企業 • 2030年には市場全体のパイプライン/製品の50%~は安定細胞株で生産されることになると見ている Former Department Manager Cell Therapy 大手外資CDMO
パッケージ ング細胞+ 一過性 トランス フェクション	✓	✓✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスベクターの基本要素を予め組み込んだパッケージ細胞株を構築することで、GOIプラスミドのみの都度調製・トランスフェクションで発現が可能 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 商用製造におけるコスト、品質メリットにより市場拡大とともに普及が進む可能性が高い 	
安定細胞 株			✓✓	✓✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ GOI含むウイルスベクターの全ての構成要素を組み込んだ安定細胞株を構築することでプラスミドの都度調製・トランスフェクションなしで発現が可能 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 商用製造におけるコスト、品質メリットにより市場拡大とともに普及が進む可能性が高い 	

PCL: Packaging Cell Line, GOI: Gene of Interest
*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照
出所: 有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

2019年以降、安定細胞株を用いたサービス提供を始めるCDMOが出始めている状況。メガファーマを含む製薬メーカーのパートナーリングも増えており業界の関心は高い。

CEVEC's ELEVECTA platform

- ベクター種：AAV
- 特長：無血清培地、浮遊細胞を用いた培養系で小～大スケールで高生産性を安定的に維持
- 開発期間：細胞株構築にミニマム3か月(最適化に3か月~)
- サービス開始時期：2020.4~

技術概要



製薬メーカーとの
パートナーリング

- Rocheとライセンス契約(2020~)
- Biogenとライセンス契約(2021~)
- UCBとライセンス契約(2021~)

Oxford Biomedica LentiStable

- ベクター種：Lentivirus
- 特長：Lentivirusパッケージ細胞株にベクターゲノムをトランスフェクションし、Cassius(ロボットシステム)を利用することで最大3000クローンから高生産性株を効率的にスクリーニング
- 開発期間：ミニマム9か月
 - 細胞株スクリーニング・評価：6か月~
 - 安定性テスト：3か月~
- サービス開始時期：2019~
 - ベクター開発/製造サービスであるLentiVectorのコア技術の1つとして提供

技術概要



製薬メーカーとの
パートナーリング

- LentiVector技術を利用したCDMO事業として、計9社、18製品とパートナーリング(2021年5月時点)
 - パートナリング先*：Novartis、Sio Gene Therapies、BMS、Orchard Therapeutics、Beam Therapeutics、参天、Boehringer、UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium、AstraZeneca

*安定細胞株を用いた製造技術を採用しているかは不明

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

現在主流の接着培養では、大量製造に適した固定床式バイオリアクターがよく用いられる。今後は更なるスケールアップのため、浮遊培養用の培養装置の需要が拡大。

技術特徴

細胞種	手法	説明	主要製品・プレイヤー	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
接着細胞 (HEK293等)	ローラーボトル	<ul style="list-style-type: none"> ■ 回転させたボトル内で培養 ■ ラボスケールの製造に適する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Corning社 ■ Luxturnaの製造ではローラーボトルを採用 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 培養量が少なく、スケールアップ困難 	<p>“今後は浮遊培養が増加するため、浮遊培養用のバイオリアクターが主流になる”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター、 大手外資CDMO、 試薬メーカー</p>
	多層フラスコ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多数のフラスコを積層して培養 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CellSTACK(Corning社) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 培養量に比例して設備サイズが大きくなるため、スケールアップ困難 	
	固定床式 バイオリアクター (マイクロキャリア)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 不織布状の線維シート上で培養 ■ 培養面積に対して必要なスペースが小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ iCELLis(Pall社) <ul style="list-style-type: none"> - 最大500 m2の培養面積 - Zolgensmaの製造で採用 ■ NevoLine(Univercells社) <ul style="list-style-type: none"> - Pall社出身の技術者が起業 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケールアップ容易 	
浮遊細胞 (Sf9等)	振とう型バイオリアクター	<ul style="list-style-type: none"> ■ バッグを振とうさせて培養 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WAVE Bioreactor(Cytiva社) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ スケラビリティは攪拌型バイオリアクターに劣る 	
	攪拌型バイオリアクター	<ul style="list-style-type: none"> ■ リアクター内を攪拌して培養 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Xcellerex XDR(Cytiva社) ■ Biostat STR(Sartorius社) ■ Allegro(Pall社) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最大2000Lの培養が可能 	

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照
出所：各種二次情報、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

ベクター製造向け培地市場は、少数プレイヤーによる寡占化が進んでいる。培地技術は秘匿化されており、他プレイヤーの追随は困難な状況。

有識者コメント



“細胞・遺伝子治療の製造用培地は上位数社の寡占市場となっており、価格も高価である”

“その理由は、開発手法が独特であり、技術が特許でも公開されていないために、他のプレイヤーが模倣できないこと”

“一方、ベクターの収量向上への寄与は高々数十%程度であり、数倍の効率化が見込めるトランスフェクション・精製工程と比べれば、技術的な重要度が小さいのではないか”

Former Process Development Head,
ウイルスベクター,
大手外資CDMO、試薬メーカー



“ベクター製造用の培地シェアは上位数社のプレイヤーが70-80%を占めている。これらの企業は細胞株と培地のセット販売を行っている。”

“培地は条件の統一等の観点から実績が重視される。実際に論文をみても、同じメーカーの培地が多くの実験で用いられていることが分かるだろう”

Former Head, CGT技術開発,
大手外資製薬企業

ベクター製造では様々な不純物を除去するため、複数の手法を組み合わせることで精製を行う。中でもベクター関連の不純物の精製法(各種クロマト・超遠心)が重要。

不純物の由来	不純物	粗精製法(上流工程)			本精製法(下流工程)				
		細胞溶解・核酸分解	デプスろ過	TFF*1	親和性クロマト	イオン交換クロマト	サイズ排除クロマト	超遠心	滅菌ろ過
宿主細胞由来不純物	宿主細胞破片・タンパク質	✓*4	✓		✓	✓	✓	✓	
	宿主核酸	✓*4		✓	✓	✓	✓	✓	
試薬由来不純物	プラスミドDNA	✓*4		✓	✓	✓	✓	✓	
	添加剤*2			✓	✓	✓	✓	✓	
	培地・緩衝液			✓					
意図しないコンタミ	ウイルス・微生物等の感染性因子				✓	✓	✓	✓	✓
ベクター由来不純物	凝集体				✓*5	✓	✓	✓	
	空カプシド				✓*5	✓		✓	
	不純物を含むカプシド(中間体)*3				✓*5			✓*5	

TFF: Tangential Flow Filtration

*1 TFFは下流工程も含めて複数使用する *2 トランスフェクション試薬、界面活性剤、核酸分解酵素等 *3 不完全なDNAや宿主・材料由来の核酸・タンパク質等の不純物を含むカプシド *4 分解又は不活化 *5 完全な分離は困難

出所：じほう「バイオ医薬品ハンドブック」等よりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

スケールアップに適したベクター精製法は、親和性・イオン交換クロマトグラフィー・TFFの3種類。いずれも海外製造装置メーカーの製品が主要なポジションを獲得。

精製方法	分離可能な不純物			技術概要	主要製品・プレイヤー	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
	凝集体	空のカプシド	不純物を含むカプシド					
親和性クロマトグラフィー	✓*2	✓*2	✓*2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 担体の親和性に基づいて分離 <ul style="list-style-type: none"> - AAVの種類に応じたカラムが必要 ■ 初期精製(キャプチャー)に適する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AVB Sepharose(Cytiva社) ■ POROS CaptureSelect (Thermo Fisher社) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケールアップ容易 ■ 初期精製に利用可能な唯一の技術 	<p>“クロマトグラフィー技術の開発には非常に高度な技術が必要なことが、参入障壁となっている”</p> <p>“逆に言えば、もし安定して高収量を得られる技術を開発できれば、市場を獲得可能”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター, 大手外資CDMO、試薬メーカー</p>
イオン交換クロマトグラフィー	✓	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス粒子の電荷に基づいて分離 ■ 中間精製に適する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CIMmultus(Sartorius社) ■ Mustang(Pall社) ■ ANX Sepharose(Cytiva社) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケールアップ容易 	
サイズ排除クロマトグラフィー	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス粒子のサイズに基づいて分離 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 		<ul style="list-style-type: none"> ■ スケールアップ困難 ■ 製造工程ではあまり使われおらず、分析用途が中心 	
超遠心	✓	✓	✓*2	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス粒子の比重に基づいて分離 ■ 分析やラボスケールの精製で多用される 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Optima(Beckman社) <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaの製造で採用 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケールアップ困難 ■ 連続的超遠心が実用化できた場合、有用な可能性 	
TFF	ウイルス濃縮に利用			<ul style="list-style-type: none"> ■ メンブレンにより溶媒や分子量の小さい分子を分離 ■ ウイルスを濃縮できる唯一の技術 	<ul style="list-style-type: none"> ■ KrosFlo(Repligen社) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造中に複数回用いる ■ ウイルスを濃縮できる唯一の技術 	

TFF: Tangential Flow Filtration

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 完全な分離は困難

出所：有識者インタビュー、じほう「バイオ医薬品ハンドブック」等よりアーサー・ディ・リトル作成

Alfa Wasserman社とBaxalta社は、それぞれ連続的超遠心によるAAV精製の特許を出願。 しかし、現状ではスケーラビリティと分離能が課題となっていると見られる。

AAV適用の特許

有識者コメント

Alfa Wasserman 社
(WO2016114992)

- 計7出願のファミリー
- スケーラビリティと分離能が課題か
 - 実施例記載のAW Promatix 1000は研究用小規模装置
 - 空カプシド含有量の分析自体を行っていない
- CDMOのVirovek社と共同開発

Baxalta 社
(US9732327)

- WO2008135229を含む28出願のファミリー
- AAVに関する記述はほぼ無い
 - 原出願はインフルエンザウイルスワクチン製造が主眼
 - AAVは分割出願時に請求項に追加されている^{*1}
- Alfa WassermanのRK6を使用

“連続的超遠心は、通常の超遠心のスケーラビリティの課題を解決しうる有望技術である。”

“現在はスケーラビリティに優れるイオン交換クロマトグラフィーが使われるが、空カプシドを十分に分離できないことが課題となっている”

Former Head,
CGT技術開発,
大手外資製薬企業

^{*1} 実施例の記載もワクチン製造におけるインフルエンザウイルスの精製に限られており、AAVの情報は無い
出所：有識者インタビュー、Alfa Wassermanウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

バイオ医薬品の品質管理は、原料・中間体・原薬・製剤の各ステップで行われる。ベクター関連不純物の分析は特に重要であり、今後はQbDアプローチの導入も進む。

製造ステップ	概要	検討対象	検討対象とした根拠	有識者コメント
原料 (細胞・培地等)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生物由来原料に感染性因子(ウイルス・微生物・プリオン等)による汚染が無いことを確認 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 論点は抗体等のバイオ医薬品と同一 	<p>“ベクター製造においては、空ベクター等のベクター関連不純物の分析が特に重要である”</p> <p>“QbDアプローチは、再現性良く高品質な製品を得るために重要であり、製薬企業とFDAの両方のニーズを原動力に導入が進んでいくだろう”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター, 大手外資CDMO、 試薬メーカー</p>
中間体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 事前に特定した重要品質特性(CQA)を満たすことや、感染性因子による工程中の汚染が無いことを確認 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ QbDアプローチを取り入れる場合に必要 <ul style="list-style-type: none"> - 原薬と同様の分析手法が利用される ■ 標準的手法は定まっていない 	
原薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外観の目視試験、目的物の確認試験、純度・不純物試験、力価試験、物質質量試験、エンドキシン試験等を実施 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特に純度・不純物試験において、ウイルスベクターに特有の論点が存在 <ul style="list-style-type: none"> - 空カプシドや不純物を含むカプシドの定量等、従来のバイオ医薬品に無い分析項目が存在 ■ ガイドラインの整備は進んでいるものの、標準的手法は定まっていない 	
製剤	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原薬の規格・試験から、製造工程由来不純物を除いた項目を主に実施 ■ 安定性試験も実施 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特に純度・不純物試験において、ウイルスベクターに特有の論点が存在 <ul style="list-style-type: none"> - 空カプシドや不純物を含むカプシドの定量等 ■ ガイドラインの整備は進んでいるものの、標準的手法は定まっていない 	

QbD: Quality by Design

*1:従来のバイオ医薬品に無い、ベクター特有の分析項目や分析法確立におけるハードルが存在
 出所: 有識者インタビュー、じほう「バイオ医薬品ハンドブック」等よりアーサー・ディ・リトル作成

原薬・製剤段階の分析では、分析対象に応じた多様な分析手段が用いられる。特にベクター関連物質・不純物の分析法が重要だが、標準的手法は定まっていない。

分析対象	具体例	主な分析手段	検討対象	検討対象とした根拠
目的物質	<ul style="list-style-type: none"> 目的のアミノ酸・塩基配列を有するカプシド・遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> 目的物質の確認試験・純度試験を実施 <ul style="list-style-type: none"> PCR(搭載遺伝子)、SDS-PAGE・ウエスタンブロット(カプシド)、in vivo力価(目的物質)等 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ベクター製造に特有の論点 標準的手法が未確立で、発展の余地あり
目的物関連物質	<ul style="list-style-type: none"> 目的物質の変化体だが、安全性や有効性において目的物質と同等の特性を備えているため、不純物とは見なさないもの <ul style="list-style-type: none"> 翻訳後修飾体が含まれる可能性 	<ul style="list-style-type: none"> 抗体ではペプチドマッピングや糖鎖構造解析が行われており、ベクターでも同様の分析が求められる可能性 <ul style="list-style-type: none"> 実際に複数の分析方法の特許が出願されている 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ベクター製造特有の関連物質が発生 標準的手法が未確立で、発展の余地あり
目的物由来不純物	<ul style="list-style-type: none"> 目的物質の変化体で、目的物質に匹敵する特性を持たないため、不純物と見なされるもの <ul style="list-style-type: none"> 凝集体や空カプシド、不純物を含むカプシド(中間体)等が含まれる 	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析が最も定量的・包括的に評価可能な技術 <ul style="list-style-type: none"> Zolgensmaの分析で採用 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ベクター製造特有の不純物が発生 標準的手法が未確立で、発展の余地あり
製造工程由来不純物	<ul style="list-style-type: none"> 目的物に由来しない不純物 <ul style="list-style-type: none"> 宿主細胞や材料由来のタンパク質・DNAや、原料由来の感染性因子等 	<ul style="list-style-type: none"> 抗体等のバイオ医薬品と同様の試験を実施 <ul style="list-style-type: none"> ELISA・マイクロBCA(タンパク質)、PCR(DNA)、ICP(残留セシウム)、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験、各種ウイルスクリアランス等 		<ul style="list-style-type: none"> 従来のバイオ医薬品と同様の論点を中心

*1:従来のバイオ医薬品に無い、ベクター特有の分析項目や分析法確立におけるハードルが存在
出所：Biomedicines, 2, 80 (2014) [doi: 10.3390/biomedicines2010080]等よりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

ベクター関連物質・不純物の最も効果的な分析法は超遠心だが、分析対象の性質に応じて複数の補完的な手法で評価することが望ましい。

分類	分析手法	分析対象		概要	重要度	重要度の根拠	有識者コメント
		目的物 関連物質	目的物 由来不純物				
物理化学的 分析法	超遠心	✓	✓	■ 分解能が高く、カプシド内容物の異なる不純物も分離可能	✓	■ ベクター関連物質・不純物を定量的・包括的に評価できる唯一の技術であり、 デファクトスタンダード となっている	<p>“ベクター関連物質・不純物の分析法としては、分離能の良い超遠心が最も有力”</p> <p>“今後は翻訳後修飾など多様な分析が求められることから、複数の補完的な手法を組み合わせることが重要となる”</p> <p>Former Process Development Head, ウイルスベクター, 大手外資CDMO、 試薬メーカー</p>
	動的光散乱		✓	■ 粒子径分布を測定可能		■ 定量性と分解能が課題	
	HPLC		✓	■ 分離条件により、サイズや電荷に基づいた分離が可能		■ 分解能の限界 のため、カプシドの内容物の違いは判別できない	
	キャピラリー電気泳動		✓	■ 分離条件により、サイズや電荷に基づいた分離が可能		■ 分解能の限界 のため、カプシドの内容物の違いは判別できない	
	電子顕微鏡		✓	■ 光学的に空カプシドを検出可能		■ カプシドの内容物の違いは判別できない	
生物学的 分析法	ELISA		✓	■ カプシド内に混入した宿主・材料由来タンパク質を検出可能		■ 重要な試験項目だが、 技術自体は確立済	
	PCR、NGS		✓	■ カプシド内に混入した宿主・材料由来核酸を検出可能		■ 重要な試験項目だが、 技術自体は確立済	
	Ad依存性複製試験		✓	■ rep/cap遺伝子を搭載したAAV(rcAAV ²)を検出可能		■ 重要な試験項目だが、 技術自体は確立済	
	Ad依存性感染性試験	✓		■ 感染力を持つAAVの比率を、力価として検出可能		■ 重要な試験項目だが、 技術自体は確立済	

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 rcAAVは、アデノウイルスとの共感染により感染毒性をもたらすほか、単体でもrep/cap遺伝子の発現産物により免疫毒性を引き起こすことが懸念されている
出所：Beckman社ウェブサイト、Biomedicines, 2, 80 (2014) [doi: 10.3390/biomedicines2010080]、Mol. Ther. Methods Clin. Dev., 20, 740 (2021) [doi: 10.1016/j.omtm.2021.02.010] 等よりアーサー・ディ・リトル作成

大手分析機器メーカーを中心に、抗体医薬品では一般的なペプチドマップ法をAAVの翻訳後修飾の分析に応用した例が複数報告されている。

プレイヤー	概要	有識者コメント
ThermoFisher, ノースイースタン大*1	<ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドマップ法の分析条件を最適化し、短時間・高感度の測定を実現(必要サンプル量1 µg) 	<p>“AAVの翻訳後修飾の分析は今や必須である。製造条件の変更によりベクターの翻訳後修飾パターンが変わってしまうことがあるが、物質としてはもはや別物と言える。ベクター性能への影響が懸念される場合は新たな臨床試験が求められることもあるため、十分な注意が必要”</p> <p>“AAVは60個のタンパク質の集合体であり、それぞれのタンパク質の翻訳後修飾の分析には、抗体医薬品と同様のペプチドマップ法が利用可能”</p> <p style="text-align: right;">Former Head, CGT技術開発, 大手外資製薬企業</p>
Waters, Sanofi*2	<ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドマップ法の分析条件を最適化し、短時間・高感度の測定を実現(必要サンプル量1.25 µg) 	
Sanofi*3	<ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドマップ法(LC/MS/MS)によりカプシドタンパク質の翻訳後修飾を分析 ■ 本分析に基づいた合理的設計により、翻訳後修飾を制御して性能を向上した改変AAVを取得している 	
インド工科大*4	<ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドマップ法によりAAV1-rh10のカプシドタンパク質の翻訳後修飾を網羅的に分析 ■ グリコシル化やリン酸化を含む新規の翻訳後修飾部位を多数発見 	

注：ペプチドマップ法とは、タンパク質のプロテアーゼ処理により生じたペプチド断片のLC/MS/MS分析と、分析情報の統合を行うことにより、元のタンパク質のアミノ酸配列や翻訳後修飾状態を明らかにする分析技術
 *1 Anal. Chem., 93, 10403 (2021) [doi: 10.1021/acs.analchem.1c02117] *2 Hum. Gene Ther., ahead of print [doi: 10.1089/hum.2021.046] *3 Hum. Gene Ther. Methods, 28, 255 (2017) [doi: 10.1089/hgtb.2016.178] *4 The FEBS Journal, 286, 4964 (2019) [doi: 10.1111/febs.15013]
 出所：有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

現在販売中のin vivo遺伝子治療ではプラスチックバイアルが使用されており、ニーズは充足されている。ただし新規の添加剤を用いる場合は品質問題が発生する可能性。

製品	使用容器	審査報告書コメント	遺伝子治療容器に関するコメント
Zolgensma	プラスチックバイアル (10 mL Crystal Zenith vial)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 容器素材は欧州薬局方に準拠しており、安定性データにより検証されている ■ 全ての添加剤はよく知られたものであり、品質は欧州薬局方に準拠 	<p>“遺伝子治療薬は中央工場から世界中に搬送する必要があり、<u>容器は破損しにくいプラスチックが望ましい</u>。一次容器の破損は高価な薬液の損失に繋がるため、非常に重要な検討事項”</p> <p>“遺伝子治療薬で頻用するAAVベクターは恐らく最も頑健なベクターであり、プラスチック由来の溶出物に影響されにくい。ただし、ある特殊な添加剤を加えるとAAVベクターでも<u>溶出物由来の品質問題が発生する</u>”</p> <p>“バイアルであれば凍結融解によるプラスチックの変形・縮小は問題にならない”</p> <p>Principal Scientist, 外資メガベンチャー</p>
Luxturna	プラスチックバイアル (2 mL Crystal Zenith vial)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定性に関するコメントは無いが、完成品の組成は許容可能とされている ■ 全ての添加剤は欧州薬局方に準拠 	
Glybera (販売中止)	ガラスバイアル (2 mL glass vial)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定性に関するコメントは無いが、特殊な添加剤は使用されていないと見られる 	

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-2-1. 創薬プロセス上の重要基盤技術

2-2-2. 製造プロセス・分析の重要基盤技術

2-2-3. 個別製品のベンチマーク

2-2-4. 重要基盤技術まとめ

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

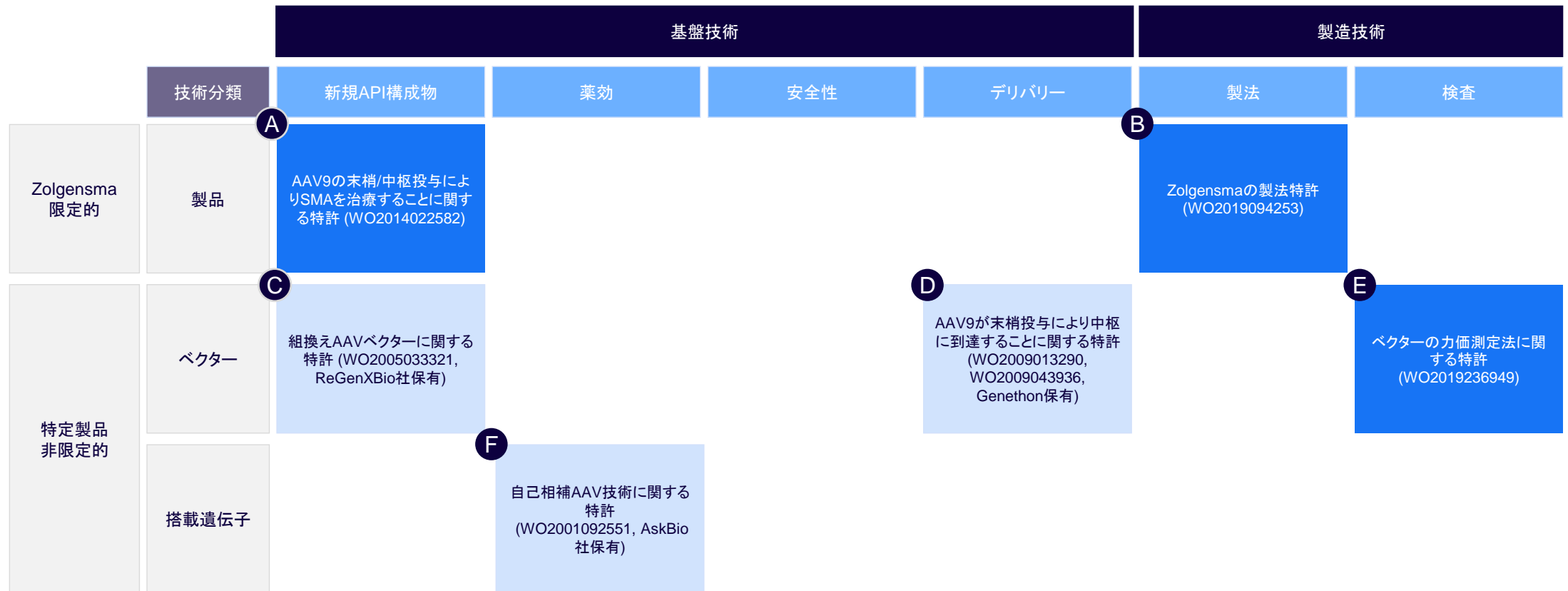
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

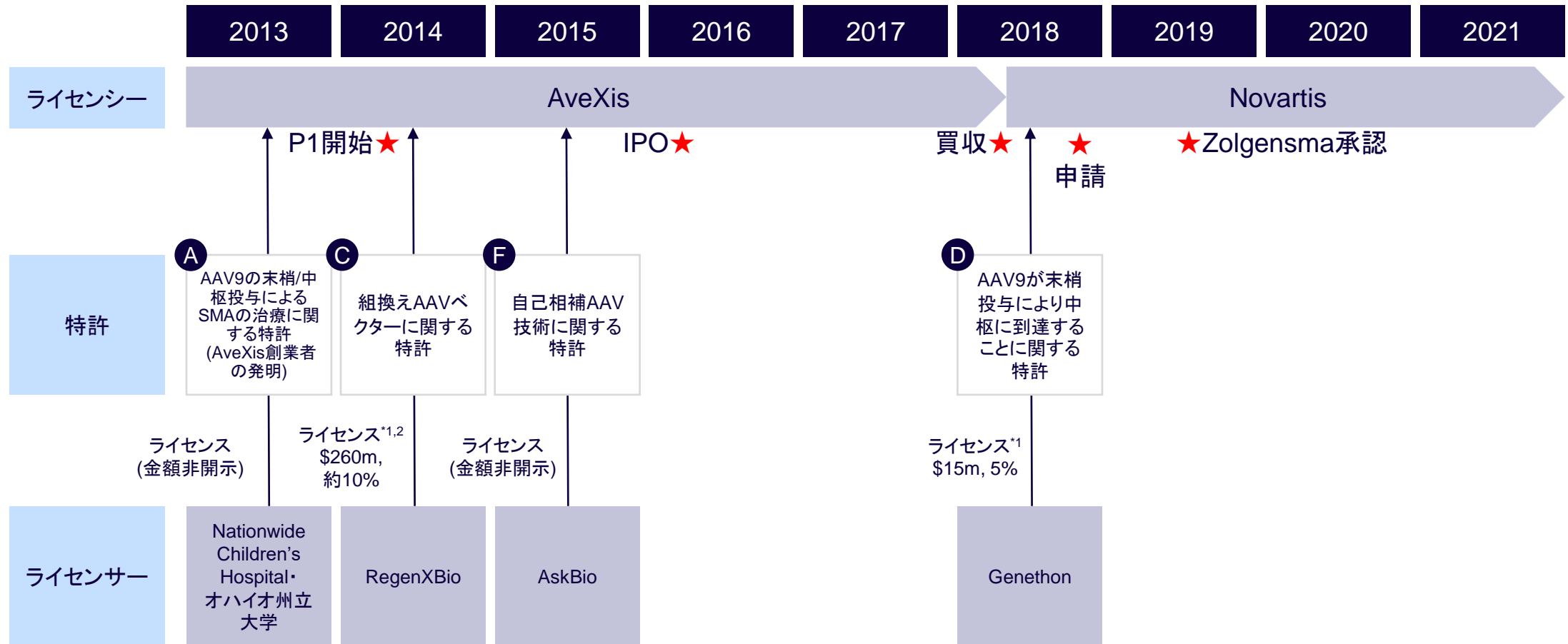
Zolgensmaでは、中枢神経にデリバリーできるAAVを始めとした複数の基本特許をライセンスイン。

自社保有
ライセンス

Zolgensmaに係る主要特許



AveXis(現Novartis)は、創業者のアカデミア在籍時の発明をもとに事業を開始。P1開始から申請にかけ、Zolgensmaに必須の基盤技術のライセンスを相次いで導入。



*1 金額は契約一時金・マイルストンの最大額を、%は上市後の売上に基づくロイヤリティを表す *2 2018年の契約延長時の条件を記載した。2014年の金額は非開示
出所：各社プレスリリース・SEC提出書類よりアーサー・ディ・リトル作成

Zolgensmaは製法特許が公開されており、商用製造プロセスや使用機器が詳細に記載されている。一般的な製造プロセスと大きく異なる点は無いと見られる。

	プロセス	プロセスの説明	使用装置・機器
上流工程	細胞培養	HEK293細胞のMCBを拡大培養し、バイオリアクターに播種	<ul style="list-style-type: none"> ■ HEK293細胞(ATCC) ■ 接着培養用シングルユースバイオリアクター(Pall社 iCELLis 500)
	トランスフェクション・細胞培養	3種のプラスミド(pSMN, pAAV2/9, pHELP)を導入し、更に9日間細胞培養	
	細胞溶解・バルク回収	溶解緩衝液・エンドヌクレアーゼを加えた後にバルクを回収	
	粗精製	デプスろ過・フィルタろ過により、宿主細胞材料等の大型分子を除去	<ul style="list-style-type: none"> ■ PODデプスフィルタ ■ 0.45 umフィルタ(Merck社, Pall社, GE社, Sartorius社等)
	タンジェンシャルフローろ過①	濃縮・緩衝液に交換	<ul style="list-style-type: none"> ■ タンジェンシャルフローろ過装置(Pall社, Port Washington社, Spectrum Labs社, Rancho Dominguez社等)
下流工程	清澄化	酸性化し、生じた沈殿をデプスろ過・フィルタろ過により除去	<ul style="list-style-type: none"> ■ PODデプスフィルタ(Merck社 Clarisolve) ■ 0.45 umフィルタ(Merck社 Opticap XL10 Durapore)
	クロマトグラフィー	ウイルスカプシドを精製	<ul style="list-style-type: none"> ■ 陽イオン交換クロマトグラフィーカラム(Sartorius社 CIMmultus S03-8000)
	タンジェンシャルフローろ過②	濃縮・CsCl緩衝液に交換	<ul style="list-style-type: none"> ■ タンジェンシャルフローろ過装置
	塩化セシウム超遠心	比重差を利用して空カプシドを除去	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心装置(Beckman Coulter社 Optima XPN-100)
	タンジェンシャルフローろ過③	濃縮・製剤用緩衝液に交換	<ul style="list-style-type: none"> ■ タンジェンシャルフローろ過装置
	製剤化	バイアル充填 1バッチの収量は最大 10^{16} vg超	<ul style="list-style-type: none"> ■ 滅菌用グレードフィルタ(Pall社 Supor EKV Mini Kleenpak)

Luxturnaでは、創業者が発明した特許を母体となったアカデミアからライセンスインしたのみであり、他者からのライセンスインは行っていないと見られる。

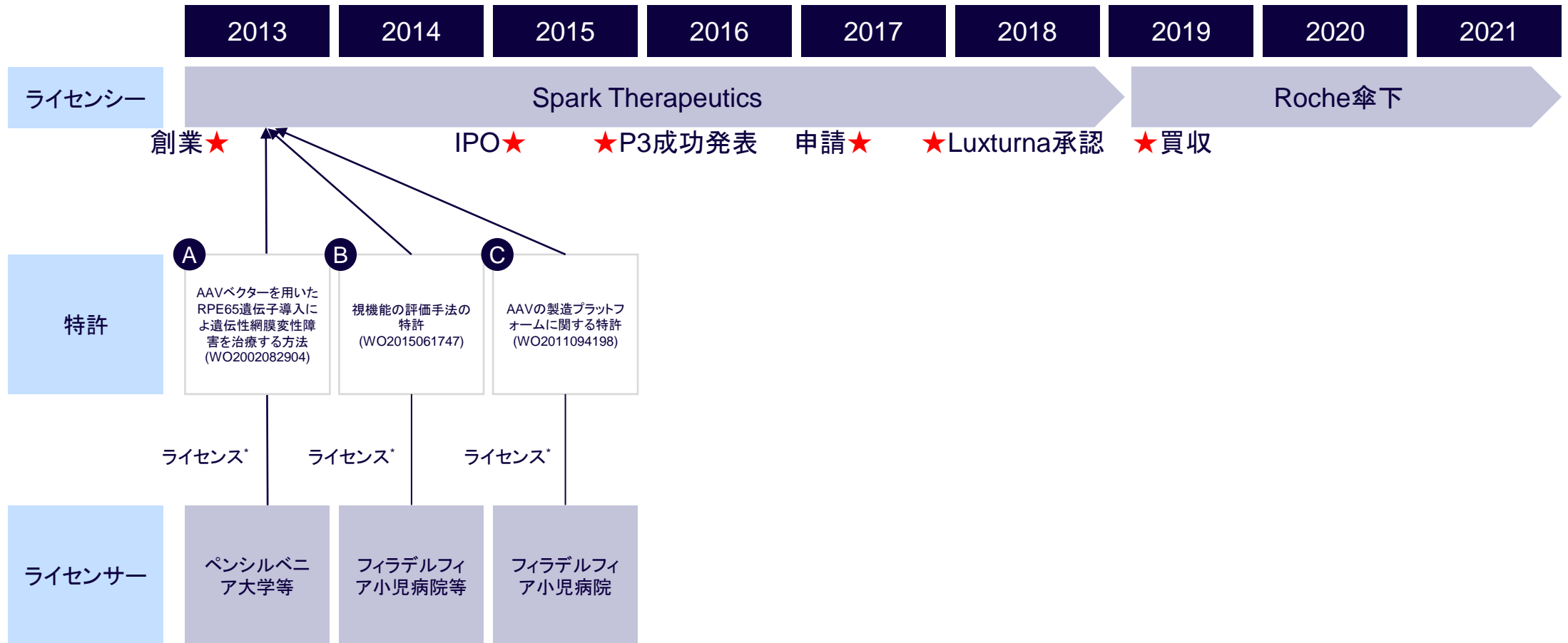
自社保有
ライセンス

Luxturnaに係る主要特許



* パテントファミリーは米国特許に限られており、2002年の出願当時には米国外での事業化に消極的だった可能性がある *2 その他、Spark社として特定製品非限定的な複数の特許を出願しており、Luxturnaの製造もカバー範囲となっている可能性がある
出所：Spark社 From10-K (2019)よりアーサー・ディ・リトル作成

Spark Therapeutics(現Roche傘下)は、創業者のアカデミア在籍時の発明をもとに事業を開始。いずれも創業直後にライセンスインを行っている。



* ライセンスの経済的條件は非開示
出所: Spark社 From10-K (2019)よりアーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-2-1. 創薬プロセス上の重要基盤技術

2-2-2. 製造プロセス・分析の重要基盤技術

2-2-3. 個別製品のベンチマーク

2-2-4. 重要基盤技術まとめ

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

in vivo遺伝子導入の創薬では、標的送達性や免疫原性の課題を直接的に改善しうるAAV関連技術等が捉えるべき重要基盤技術。

重要基盤技術

		創薬研究として主流化している基盤技術	既存技術の課題を解決しうる基盤技術
ベクター	AAV	AAV	
		天然型AAVの探索	AAVの化学修飾
	分子進化法によるAAV改変		
	アデノ		第三世代アデノウイルス
搭載遺伝子	非翻訳領域	人工プロモーター・エンハンサー	発現制御スイッチ
投与方法	併用薬・処置	抗体分解薬	
		アフエレーシスによる抗体除去	

in vivo遺伝子導入の製造・分析では、製造効率や空カプシドの除去の課題を解決しうるプラスミド導入技術や精製・分析技術等が捉えるべき重要基盤技術。

重要基盤技術

		製造技術として主流化している基盤技術	今後主流化する可能性がある基盤技術
プラスミド導入	トランスフェクション試薬	<ul style="list-style-type: none"> ポリマーを用いたトランスフェクション カチオン性脂質を用いたトランスフェクション 	
	安定細胞株		安定細胞株(PCL含む)
発現培養	培養装置	固定床式バイオリアクター	攪拌型バイオリアクター
精製	精製方法	親和性クロマトグラフィー	連続的超遠心
		イオン交換クロマトグラフィー	
		タンジェンシャルフローろ過	
分析	分析方法	超遠心分析	ペプチドマップ

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

- 細胞治療は「他家細胞利用における免疫反応回避技術」「細胞製造・品質管理技術」「新規のがん免疫細胞療法」「ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術」「多能性幹細胞の初期化・分化技術」の5つの技術領域を分析

(重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術)

- 他家細胞の免疫回避技術はiPS細胞の遺伝子改変により患者T/NK細胞からの攻撃回避を試みる研究が活発である
- 特にHLAノックアウト、免疫抑制遺伝子のノックイン、異常細胞の排除機能付加を行うことにより、免疫反応を回避可能なユニバーサルドナー細胞(UDC)技術の開発が進展している
 - Universal Cells社がワシントン大学名義で実質的にUDC技術に関する基本特許を出願しており、UDC技術に限らずHLAノックアウトを行う免疫回避手法を広くカバーする可能性がある
- HLAノックアウトの範囲を限定することで外来遺伝子の導入を不要としている技術が発表されており、UDC技術の持つ課題を解決する手法となる可能性がある
 - CiRAがHLA-Cを残存させることで、NK細胞からの攻撃回避と腫瘍化した際の細胞の排除を可能とした手法を開発。HLA-C等一部のHLAをマッチさせる必要はあるものの、遺伝子編集の工数が他の手法と比較して少なく、12株で世界人口の90%をカバーすることが可能
 - 本技術は先述のワシントン大学出願特許のカバー範囲外であると推測され、今後ビジネスへいかに発展させるかが焦点とみられる
- 多くのプレイヤーが免疫反応回避のための遺伝子改変技術にCRISPR-Cas9を用いているとみられ、高額なライセンスフィーがかかることから商業段階に向けて代替編集技術に目を向けている企業も存在する
- 免疫回避技術を適用したiPS細胞の開発品は限定的でいずれも基礎研究～非臨床試験段階。今後免疫回避能力を有効かつ安全に発揮する細胞の開発が課題
 - Universal Cells社のUDCでがん原遺伝子の変異が確認された事例があり、今後の安全性の観点から技術開発の余地が存在
- 日本としては、CiRAの技術を中心に先行技術の課題解決が可能な研究の推進と、競合に先んじた特許出願を急ぐべき
 - 免疫回避に用いる遺伝子編集技術はCRISPR-Cas9が多く使用されているが高額なライセンスフィーが障害となるため、代替技術採用も重要な検討事項となる
 - iPS細胞から免疫細胞等への分化技術は発展途上であるため、他家iPS細胞由来製品の実現に向けて同時に開発を進める必要がある

(重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等))

- リーディングカンパニー中心にGMPやFDA 21CFR Part11対応の完全電子化に移行中であり、Quality by Designアプローチでの製造プロセス設計・管理を推奨するFDA・PIC/Sガイドラインに対応可能な製造装置、ソフトウェアの開発も進行中
 - 製造・分析装置は研究用途のものが多く使用されているため、国内外問わずFDAの電子データに対する要求事項に未対応の製品が多く使用されているが、今後商用製造プロセスの完全電子化対応の動きに合わせて採用される装置のゲームチェンジが起こる可能性
- 製造プロセス全体のデータインテグレーション・管理については、煩雑性や高コストが問題となっている
- QbDアプローチでは従来より必要な分析項目が大幅に増加。各装置の適正評価にかかるコストや、出力されるデータの統合システムの不在が課題となっている
- QbDアプローチに対応するための製造プロセスデザインとして、①All-in-one製造装置と②クラウド型基盤ソフトウェアの2つのソリューションの開発が進んでいる
 - ①All-in-one製造装置と②クラウド型基盤ソフトウェアは将来的に対象となるユーザーを棲み分けることで共存するアプローチとなる可能性がある
 - ①、②の開発において、事業で障壁となるデータインテグリティ関連特許は現段階では存在しないと考えられる
 - ②においては法令遵守の観点で完全電子化対応の難易度は高く、今後数年はマニュアルによるデータバリデーション作業が必要となる見込み
- In process monitoring装置としては細胞イメージング解析装置、培地成分分析装置が有望とされている
- 国産技術による新たな市場の獲得余地はあるものの、技術開発競争は激化していると予想されるため、今後数年での特許出願・装置開発が勝負となる
 - QbDアプローチでの製造を検討し始めている自家CAR-T細胞製品開発企業を対象とすべきであり、製造と臨床の品質関連データを連結できる仕組みを合わせて検討する必要がある
 - 国産技術の開発ではPIC/S GMPやFDA 21CFR Part11対応は必須であるとともに、FDA・PIC/Sから発出されているリスクベースドアプローチに関する最新ガイドラインに沿ってデータ取得・分析を効率的に実行できる製品が求められる
 - 開発ニーズが高く新規参入余地のあるソリューションとしてはクラウド型基盤ソフトウェア(次世代MES)、培地成分分析装置、細胞イメージング解析装置(他家のiPS細胞向け)がある

(重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法)

- 現在上市されているがん免疫療法は臨床上の課題が多く存在、各課題を克服するための技術開発が進んでいる
- CARの構造、CAR-T細胞療法の基本特許は2027年まで延長されており、一部継続出願でさらに延長する可能性もある。TCRは天然の構造であるためCARのような基本構造に関する特許は存在しない
 - 2012年以降、CAR-T細胞関連特許数は米国を中心に急激に拡大。出願先としては米国、中国の市場が重要視されている
 - 米国内部でのコラボレーションと、ペンシルバニア大学とNovartisの2者コラボレーションが業界全体で特に大きな規模を占めている
- CAR-T細胞の基本構造に対する改変アプローチを行っている技術が多数開発されている
 - 改変のターゲットとしては次の6種類が存在
 - ①活性化シグナルの改変、②抗原認識部位の改変、③新規コンストラクトの開発、④原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整、⑤新たなシグナルの付加(細胞への発現／外部からの刺激)、⑥その他のがん免疫細胞療法(原料細胞種の改変)
 - 特に③～⑥をターゲットとした研究開発は難易度が高く未だ解決すべき課題が多い
- 原料細胞としてはアルファベータT細胞が最も多いが、その他の細胞を用いたがん免疫細胞療法も開発され始めている
 - ガンマデルタT細胞、NK細胞、NKT細胞等が有望視されているが、末梢血中から得られる細胞数がわずかである等の課題がある
 - 高活性、均一な細胞が入手可能、少量の原料から大量培養が可能等の特徴から、iPS細胞由来免疫細胞の活用も注目され始めているが、機能の同一性や最適な表現型に対する理解において、引き続き多面的な検証が必要
- 本領域では日本のプレゼンスが非常に低いため、これから研究を推進する場合、難易度の高い3つのターゲットに関する研究テーマが
取組みとして有望な可能性
 1. 新規コンストラクトの開発(Dual CAR、TCRとCARの融合等)
 2. 原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整(ステムセルメモリーT細胞の中でもよりナイーブな細胞の活用)
 3. 新たなシグナルの付加(第四、第五世代CAR、遺伝子編集)
 - 新規の原料細胞やiPS細胞の高品質な製造方法開発も現段階でも課題が多いことから有望な研究テーマである
 - 製造方法の開発については多くのプレーヤーに利用される可能性も考え、特許出願計画と合わせた研究推進が必要

(重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術)

- エレクトロポレーターの技術革新を背景にウイルスベクターを用いない遺伝子導入法が注目され始めている
 - 現在はレンチウイルスを用いた導入法の採用が最も多いが、エレクトロポレーターの収率がウイルスベクターと同等レベルまで向上してきたこと、キャリアとしてトランスポソンの導入効率が改善されつつあることから新たな手法として普及する可能性がある

(重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術)

- 初期化手法は染色体挿入が起こらないエピソーマルベクター、センダイウイルスが主流である。mRNAを直接細胞質内で発現させる手法や、培地に化学物質を添加し発現を促進させる手法が今後期待されている
- 遺伝子の細胞へのデリバリーはエレクトロポレーションまたはセンダイウイルスを用いる方法が主流である。その他にもステルスRNAベクターや、プラズマを用いた遺伝子導入手法などが新規技術として有望視されている
- ナイーブ型への誘導による全能性の獲得は、発生におけるメカニズム解明を目的とする研究で主流となっており、臨床向けの開発企業にとっては分化の進んだプライム型(通常のiPS細胞)を使用することが一般的である
- 多能性幹細胞から目的の細胞に分化させる手法は遺伝子導入、自己組織化培養、バイオマテリアルの使用、薬剤刺激、物理刺激に大きく分けられ、それぞれを目的の細胞種に応じて組み合わせることが一般的である
 - 分化方法は細胞種によっては激しい開発競争は起こっており、複数開発企業間が相互に特許に抵触している状況が起きていると推察される
- 国産技術のステルスRNA、プラズマによる遺伝子導入法はいずれも既存の遺伝子導入手法と比較してメリットがある
 - 現在広く使用されているまたは注目されている導入手法と特許出願数を比較すると、いずれの技術も細胞作製や治療法への活用等に関して更なる特許を取得できる可能性があるため、事業化に向けて出願を進めるべき

各モダリティの創薬、製造・分析プロセスの中で、研究開発が活発な5つの重要技術領域について分析を実施した。



1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

遺伝子改変による細胞の疲弊や機能減弱への対応としてiPS細胞を活用した免疫反応回避技術の開発が近年進んでいる。

他家細胞の免疫反応回避方法	アプローチ例	企業・研究機関例	重要度	重要度の根拠	
原料細胞の工夫	<ul style="list-style-type: none"> ■ 【iPS細胞】HLA3座ホモ接合体(HLA-A,HLA-B,HLA-D)細胞株の利用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CiRA「iPS細胞ストックプロジェクト」 		<ul style="list-style-type: none"> ■ ドナー数が限られておりスケールが困難 	
遺伝子改変	<ul style="list-style-type: none"> ■ キラーT細胞の攻撃、ヘルパーT細胞の反応回避 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 【iPS細胞】HLAロックアウト ■ 【iPS/ES細胞】免疫抑制遺伝子のノックイン 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Universal Cells(ワシントン大学発、2018年にアステラス社が買収) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CiRAを中心に国内で研究開発が盛んに行われている 	
	<p style="text-align: center;">必要な場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ナチュラルキラー細胞の攻撃回避 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 【iPS細胞】免疫関連因子のノックアウトorノックイン、またはHLAノックアウト範囲の限定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CiRA「ステルスファイターT細胞」 ■ ヘリオス「ユニバーサルドナーセル」*2 ■ ハーバード大学 ■ Pancella(アステラス社と共同研究) ■ 深センこども病院 ■ Century Therapeutics 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 	
	<ul style="list-style-type: none"> 免疫回避による異常細胞残存の回避 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 【iPS細胞】アポトーシス誘導遺伝子導入によるがん化回避 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床応用の段階で必要になる可能性がある技術
投与方法の工夫	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫細胞からの攻撃を物理的に回避 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫隔離デバイスの使用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ViaCyte ■ Theracyte ■ Beta-O2 Technologies ■ 京都大学(WO2015/041357) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 投与細胞自体も隔離されてしまうため、用途が限定的 	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者自身の免疫反応を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫抑制剤投与 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 長期的な免疫抑制状態は副作用リスクがある
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者自身の免疫細胞の制御 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 制御性T細胞・制御性マクロファージ等の免疫抑制性細胞、Anergic T細胞等の投与 	<ul style="list-style-type: none"> ■ University of California San Francisco*3 ■ King's College London*3 ■ レグセル 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞移植に応用されている事例は見当たらない

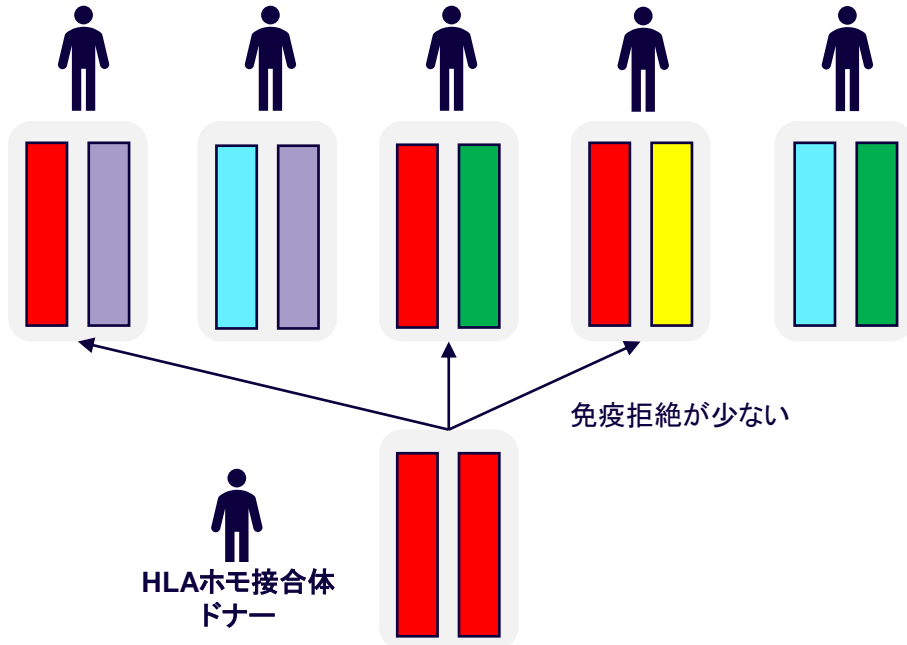
*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 ヘリオス社は2021年3月末までUniversal Cells社と共同研究契約 *3 臓器移植の際に制御性T細胞を投与
出所：Advanced Drug Delivery Reviews, 139, 92-115(2019)[doi.org/10.1016/j.addr.2018.04.018]、Nat Rev Immunol,19, 723-733(2019)[doi.org/10.1038/s41577-019-0200-1]、Front Immunol, 10, 43(2020)[doi: 10.3390/ijms21197015]、各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

他家細胞移植を行う際に免疫拒絶が起こる大きな原因の一つにドナーとレシピエント間のHLA型のミスマッチが挙げられる。

ヒト白血球抗原(HLA)の概要

HLA(human leukocyte antigen)

- 殆どの細胞(クラス I)や免疫細胞の一部(クラス II)に発現している多型性のある同種抗原
- 父母それぞれの片アレルからHLA遺伝子群を引き継ぐことにより、多型性が生じる
- 組み合わせは50000組以上存在し、同種移植において免疫拒絶を引き起こす最大の原因となっている。**HLAホモ接合体だと免疫拒絶が少ない**



ヒト白血球抗原(HLA)の構造及び機能

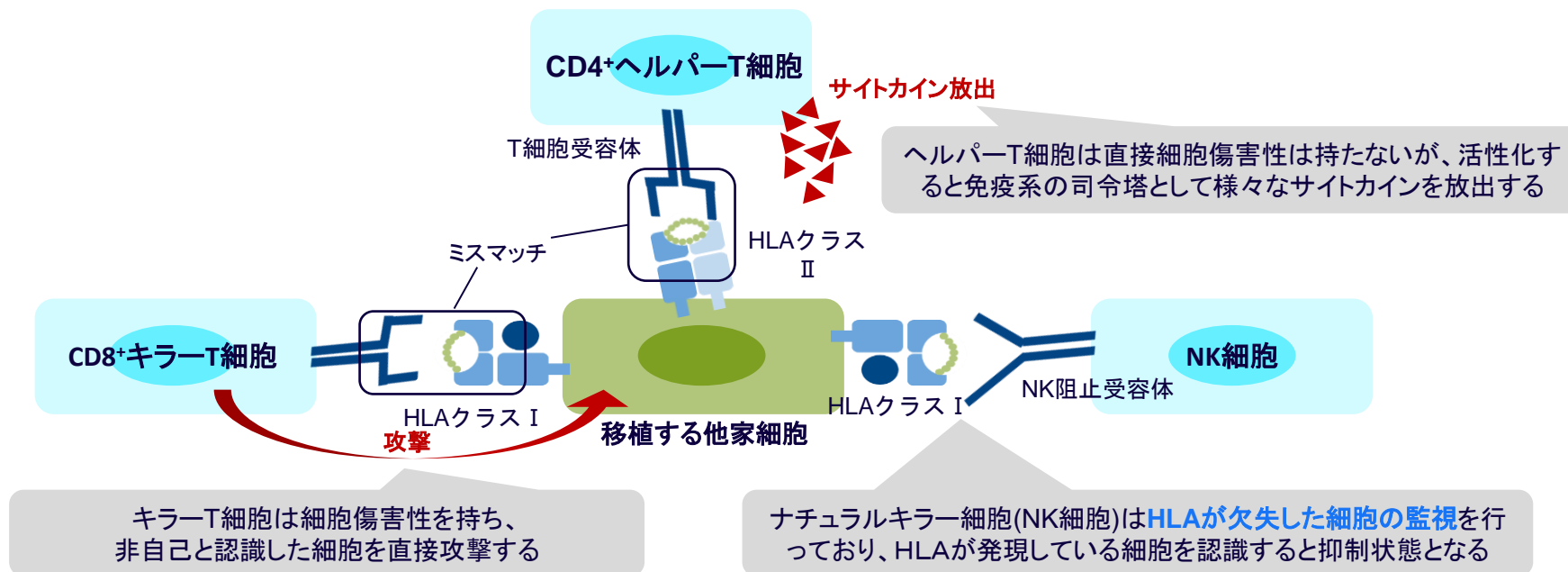
項目	クラス I	クラス II
構造		
構成遺伝子	<ul style="list-style-type: none"> ■ 古典的 : A、B、C ■ 非古典的 : E、F、G 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 古典的 : DRA/DRB、DQA/DQB、DPA/DPB ■ 非古典的 : DOA、DOB、DM
発現細胞	■ ほぼすべての有核細胞	■ マクロファージ、樹状細胞、B/T細胞等の抗原提示細胞
提示抗原	<ul style="list-style-type: none"> ■ 内因性(細胞内部の抗原) ■ 8-10アミノ酸長(ウイルス、ガン由来が主) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外因性(細胞外から取り込んだ抗原) ■ 15-24アミノ酸長(細菌・毒素由来が主)
提示先	■ CD8+キラーT細胞	■ CD4+ヘルパーT細胞

* B2Mとはベータ2ミクログロブリンを指す

出所 : 別冊・医学のあゆみ「再生医療はどこまで進んだか」(2021)、実験医学 Vol.38(2020)、Nat Rev Immunol,19, 723-733(2019)[doi.org/10.1038/s41577-019-0200-1]、その他二次情報よりアーサー・ディ・リトル作成

HLA型ミスマッチにより非自己細胞と認識され、キラーT細胞とヘルパーT細胞が活性化し、細胞への直接攻撃やサイトカイン放出が発生。HLA欠損でNK細胞は活性化。

免疫反応を起こす細胞の活性化機構



HLAノックアウト、免疫抑制遺伝子のノックイン、異常細胞の排除機能搭載により免疫反応を回避可能なユニバーサルドナー細胞(UDC)技術の開発が進展。

ユニバーサルドナー細胞(UDC)の特徴










	① 第1の壁	② 第2の壁	③ 第3の壁
免疫回避における課題	キラーT細胞・ヘルパーT細胞からの攻撃	全HLAの欠失によるNK細胞からの攻撃(ミッシングセルフ応答)	T細胞の免疫反応が回避されたことによる異常細胞(移植細胞の腫瘍化等)の残存
UDCにおける免疫回避方法	HLAクラスI・HLAクラスIIをノックアウトして、HLA欠失細胞を作製	一部のHLAクラスIを再び発現させる	自殺遺伝子の導入
UDCの作製事例(Universal Cells社)	HLAクラスIの発現を一括で制御するB2M遺伝子、HLAクラスIIの発現を一括で制御するCIIITA遺伝子をノックアウトして全てのHLAを一括で欠失させる	HLA-EとB2Mの融合タンパク質の発現	チミジンキナーゼ等の遺伝子をノックイン

○	他技術と比べた長所
△	その中間
×	他技術と比べた短所

UDCはHLAノックアウトを行うことから免疫拒絶リスクを軽減でき、他家細胞であることから製造期間・コストの面で有望視されている次世代技術である。

ユニバーサルドナー細胞と従来型多能性幹細胞の比較

関連コメント

分類		免疫拒絶	製造期間	製造コスト
他家移植	ユニバーサルドナー細胞 (UDC)	 他のタンパク質が再度発現するリスクがある点が課題だが、 免疫拒絶を軽減	 Off the shelfであり すぐの投与が可能	 遺伝子編集の工数を要するものの 低コスト
	他家iPS/ES細胞 (HLAノックアウトなし)	 免疫拒絶のリスクがあり 免疫抑制剤の投与が必要	 Off the shelfであり すぐの投与が可能	 大量製造が可能であり 低コスト
自家移植	自家iPS細胞	 免疫拒絶のリスクは低い	 患者毎の製造が必要であり 数か月~1年を要する	 患者毎に製造を行うため 工数を要し 高コスト

“iPS細胞を遺伝子編集して移植する手法をとったとしても製造コストは通常の他家iPSと比較してそこまで変わらないだろう。”

“遺伝子編集で効率よくHLAノックアウトが出来ており、初期の遺伝子編集の工数がそこまで影響を及ぼすとは考えにくい”

“他家細胞を用いることで Off the shelfですぐに商品にアクセスできるメリットも非常に大きい”
Scientist (Functional Genomics)
 外資製薬企業 (iPS細胞関連)

“他家細胞からHLAノックアウトをしたとしても、他のタンパク質が再度発現し、免疫反応を完全に回避できない可能性がある。まだ理解できていない抗原提示経路がある”

“確かに自家細胞において患者に届くまでのリードタイムとコストは課題であるが、この問題を解消できさえすれば自家細胞を用いることが最善策だと信じており、引き続き研究を進めている”
Pipeline Research
 外資メガベンチャー

Universal Cells社はUDCの有力特許を2件出願。それぞれEUとオーストラリアで成立しており、各国でも概ね同様の範囲で権利化が進むと思料。

ユニバーサルドナー細胞に関するワシントン大学出願中特許*1

特許番号	ステータス	クレーム内容	評価
WO2012/145384 (B2ミクログロブリン欠損細胞)	<ul style="list-style-type: none"> ■ EUで成立 <ul style="list-style-type: none"> - EP2699593 ■ 米国、カナダ、日本に出願が移行中 <ul style="list-style-type: none"> - US201916507589 - JP20200166783 - CA2833173 	<p>EUで成立した特許(EP2699593)のクレーム内容は以下の通り</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ B2M遺伝子の破壊によるHLAクラス I 遺伝子のロックアウト ① <ul style="list-style-type: none"> - B2M遺伝子を破壊すれば、HLAクラス I 遺伝子をすべてロックアウトできることが知られており、最も効率的なキラーT細胞からの攻撃回避手法である ■ HLAクラス I タンパク質とB2Mの融合タンパク質の発現による、NK細胞からの攻撃の回避 ② <ul style="list-style-type: none"> - NK細胞の標的抗原となる融合タンパク質の発現による攻撃回避。HLAクラス I 遺伝子をすべてロックアウトする場合に限り必要 ■ 自殺遺伝子の導入 ③ <ul style="list-style-type: none"> - チミジinkinナーゼをはじめとする自殺遺伝子産物をコードすることができることをクレーム 	<ul style="list-style-type: none"> ■ B2M遺伝子の破壊によるHLAクラス I 遺伝子のロックアウトの手法をクレーム (効率的なロックインが可能だがNK細胞に対する対策が必要) ■ HLAクラス II 遺伝子のロックアウトに関しては本特許では請求しておらず、免疫回避技術としては不十分
WO2013/158292 (HLAクラス II タンパク質の発現能を有するHLAクラス II 欠損細胞、HLAクラス I 欠損細胞、およびその使用)	<ul style="list-style-type: none"> ■ オーストラリアで成立 <ul style="list-style-type: none"> - AU2013/249820 ■ 欧州、米国、カナダ、日本に出願が移行中 <ul style="list-style-type: none"> - EP13714128 - CA3085032 - US201916441889 - JP20190019289 	<p>オーストラリアで成立した特許(AU2013/249820)のクレーム内容は以下の通り</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ HLAクラス II 遺伝子をロックアウトした細胞において、免疫調節因子の導入またはB2M遺伝子のロックアウトを行った細胞 ① ② <ul style="list-style-type: none"> - HLAクラス II 遺伝子をロックアウトすることでヘルパーT細胞からの攻撃を回避できる - HLAクラス II 関連遺伝子が、RFXANK、RFX5、RFXAP、C II TA、HLAクラス II タンパク質の遺伝子からなる群より選択されることとしており、請求範囲が広く網羅されている ■ 自殺遺伝子の導入 ③ <ul style="list-style-type: none"> - チミジinkinナーゼをはじめとする自殺遺伝子産物をコードすることができることをクレーム 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HLAクラス II 遺伝子のロックアウト手法を用いるケース ■ 免疫調節因子を導入せず、かつB2M遺伝子をロックアウトしない手法は範囲外となると推測される

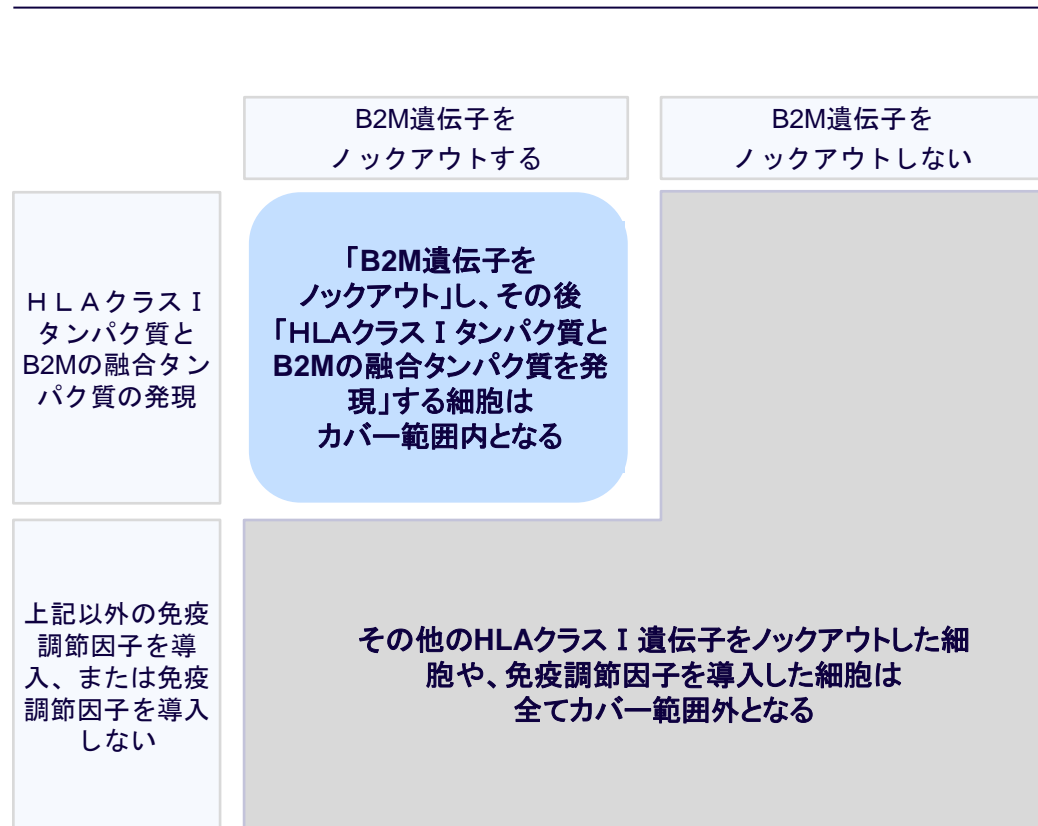
- ① T細胞からの攻撃回避
- ② NK細胞からの攻撃回避
- ③ 異常細胞の排除

*1 Universal Cells社はワシントン大学発のベンチャーであり、特許出願はワシントン大学名義で行っている。Universal Cells社とワシントン大学間でライセンス契約を締結
出所：Biz Cruncher、Google Patentsよりアーサー・ディ・リトル作成

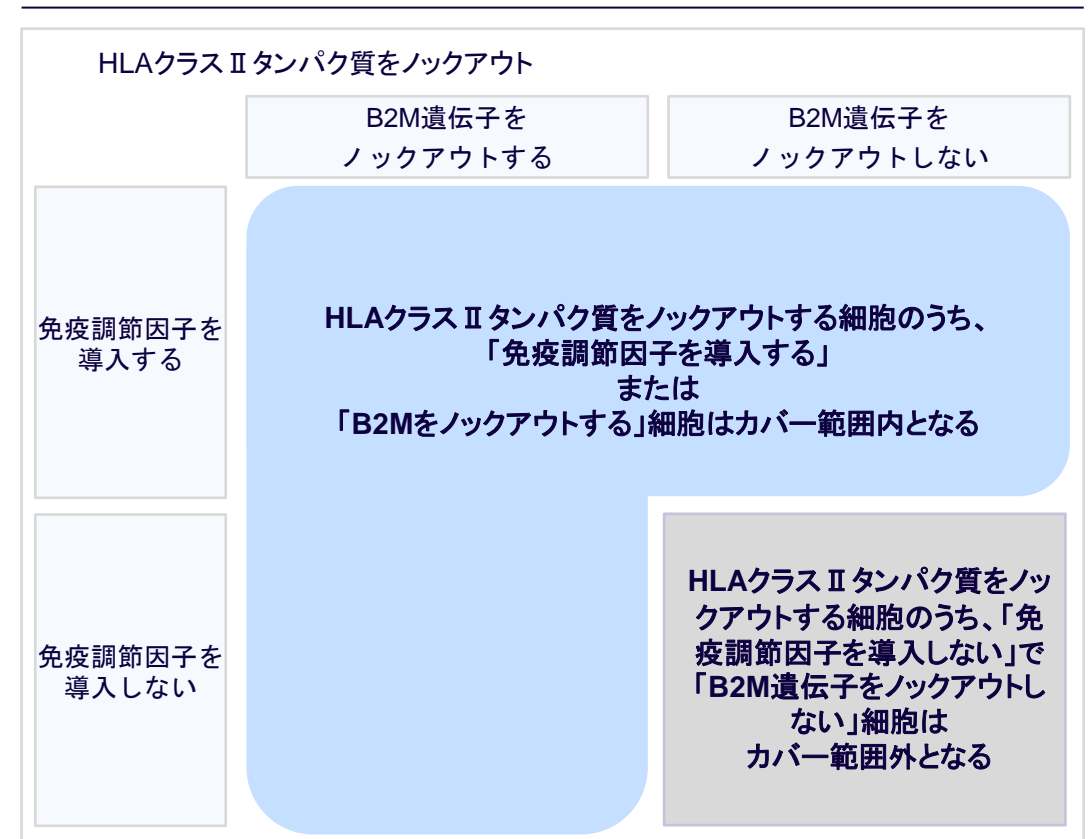
成立している2特許はHLAノックアウトを行う全てのケースを網羅しているわけではなく、特にHLAを部分欠失させた細胞*はカバー範囲外となる可能性がある。

ワシントン大出願特許が各国で権利化された場合に推測されるカバー範囲

EP2699593の成立範囲



AU2013/249820の成立範囲



* B2M遺伝子をノックアウトすることでHLAクラス I 遺伝子を全てノックアウトする手法とは異なり、HLAクラス I 遺伝子を選択的にノックアウトしHLA-Cを残存させることでNK細胞からの攻撃を回避し、免疫調節因子の導入を不要とする手法
出所：Biz Cruncher、Google Patentsよりアーサー・ディ・リトル作成

UDCの他にもHLAノックアウトを行うアプローチは存在。CiRAのHLAを部分欠失させる手法はUniversal Cells社の特許の範囲外となると推測される。

遺伝子改変による免疫反応回避技術の比較

関連コメント

		第1の壁	第2の壁	第3の壁	
免疫回避における課題		キラーT細胞・ヘルパーT細胞からの攻撃	全HLAの欠失によるNK細胞からの攻撃 (ミッシングセルフ応答)	免疫反応の回避による異常細胞の残存	
HLA完全欠失(UDC)	CiRA	B2M遺伝子とCII TA遺伝子をノックアウト	免疫抑制因子としてHLA-Eをノックインし、さらにPVRというリガンドをノックアウト	N/A (自殺遺伝子の導入は必要だが、具体的な記載は確認できず)	<p>国内ベンチャー バイオプロセス研究開発部 部長</p> <p>“個人的には、CiRAのHLA-Cを残存させる技術はUniversal Cells社の持つ基本特許を侵害しないと考えている”</p>
HLA部分欠失	ハーバード大 (WO2016/183041)	HLA-A/B/CとCII TA遺伝子をノックアウト	免疫抑制因子(PD-L1、HLA-G、CD47)を導入 ^{*1}	N/A (自殺遺伝子の導入は必要だが、具体的な記載は確認できず)	
	CiRA (WO2019/160077)	HLA-C以外のHLAを個別にノックアウト (HLA-C型は一致させる必要があるが、12株で世界主要民族の9割以上をカバー可能)	HLA-Cがあるため対応不要	HLA-Cがあるため対応不要	<p>“遺伝子編集した際に導入し遺伝子がサイレンシングされることは確かに課題である”</p> <p>“しかし遺伝子編集技術も日々改良されており、この問題は改善に向かってしていると認識している”</p> <p>Scientist (Functional Genomics) 外資製薬企業 (iPS細胞関連)</p>
HLA欠失なし	深センこども病院	(ES細胞)CTLA4-IgとPD-L1をノックインしてHLAを残したまま免疫反応を抑制	HLAがあるため対応不要	チミジキナーゼ遺伝子の導入 ^{*2}	
	Pancella (WO2018/227286)	PD-L1をはじめとする複数因子のセットをノックインしてHLAを残したまま免疫反応を抑制	HLAがあるため対応不要	細胞分裂に必要な遺伝子座にHSV-TK自殺遺伝子を導入	




*1 HLA-A/B/Cをノックアウトすると、HLA-Eの表面発現が妨げられてしまうため、追加で免疫抑制遺伝子を導入する必要がある *2 論文にて、考えられる対処法として言及 *3 EU・オーストラリアで成立した特許の要約・請求項からクレーム範囲を推測しており、今後の審査動向により変化の可能性あり
出所：各社ウェブサイト、Nat Rev Immunol,19, 723-733(2019)[doi.org/10.1038/s41577-019-0200-1]、Cell Stem Cell, 14, 121-130(2014) [doi.org/10.1016/j.stem.2013.11.014]、PNAS, 116, 10441-10446[doi.org/10.1073/pnas.1902566116]、bioRxiv(2019)[doi.org/10.1101/716571]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

HLA部分欠失による免疫反応回避はドナー細胞の型を一部揃える必要があるものの、外来遺伝子の導入が不要であるため、UDCの課題を解決しうる手法と考えられる。

手法の分類	技術概要	遺伝子ノックインの有無	技術の特徴		関連コメント
			ノックイン遺伝子の安定発現	自殺遺伝子の機能制御	
HLA欠失なし	<ul style="list-style-type: none"> 免疫抑制遺伝子をノックインすることにより、HLAを残したまま免疫反応を抑制 	<p>✓</p> <p>キラーT細胞・ヘルパーT細胞の攻撃回避のため</p>	<ul style="list-style-type: none"> iPS細胞の分化過程で外来の免疫抑制遺伝子、自殺遺伝子のサイレンシングが起きる可能性があり、安定発現が課題 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞自殺を誘導すると健常な治療用細胞も除去される可能性がある 	<p>“遺伝子編集した際に導入し遺伝子がサイレンシングされることは確かに課題である”</p> <p>“しかし遺伝子編集技術も日々改良されており、この問題は改善に向かってしていると認識している”</p> <p>Scientist (Functional Genomics) 外資製薬企業 (iPS細胞関連)</p> <p>“CiRAのHLAを部分的に欠損させる手法は技術的に有望である。遺伝子編集の工数も通常のUDCと比較して少なく、がん化のリスクも抑えられる可能性”</p> <p>“この技術をCiRAがいかに関業として発展させるかが今後課題なのではないか”</p> <p>国内ベンチャー バイオプロセス研究開発部部长</p>
HLA完全欠失 (UDC)	<ul style="list-style-type: none"> HLAを全てノックアウトさせた上で、免疫抑制遺伝子をノックインし、T細胞からの攻撃とNK細胞からのミッシングセルフ応答を回避 	<p>✓</p> <p>NK細胞攻撃回避のため</p>			
HLA部分欠失	<ul style="list-style-type: none"> HLA遺伝子のうち、HLA-C、HLA-E等を残存させることにより、T細胞からの攻撃とNK細胞のミッシングセルフ応答^{*1}の両方を回避 	<p>—</p>	<ul style="list-style-type: none"> ノックインする遺伝子がないため問題とならない 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞本来の免疫反応を利用できるため問題とならない 	

*1 ミッシングセルフ応答:HLAを完全欠失させることでNK細胞が細胞を自己と認識することができなくなり攻撃すること
 出所: Biz Cruncher、Google Patents、J-PlatPat、各社ウェブサイト、プレスリリース、別冊・医学のあゆみ「再生医療はどこまで進んだか」(2021)、実験医学 Vol.38(2020)、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

免疫回避可能なiPS細胞を用いたシーズは限定的でいずれも基礎研究～非臨床試験段階。 今後免疫回避機能を有効かつ安全に発揮する細胞の開発が課題となる。

シーズ名	フェーズ	技術概要	関連コメント
 convertibleCAR (アステラス製薬)	基礎研究～ Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ Universal cells社とXyphos Biosciences社の技術を組み合わせたCAR-T、CAR-NK細胞療法 	<p>“免疫細胞の中でiPS細胞からの分化が最もうまくいっているのはT細胞。NK細胞は発展途上だが、有望な開発な開発プレーヤーも存在すると認識している”</p> <p>“こうした免疫回避機能を持たせたiPS細胞は、今後独自技術で構築するよりも外部のプレーヤーから調達することが現実的”</p>
 iCART (CiRA、武田薬品工業)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ CiRAの「再生医療用iPS細胞ストック」をもとにクローン化したiPS細胞を用いたCAR-T細胞療法 	<p>“免疫回避技術に関わらず、iPS由来細胞の表現型が通常のヒト由来細胞と一致しない点が課題。現状では膜タンパク質やサイトカインの産生パターンで同じ細胞種だと定義している。この課題を解決する有望技術はまだそこまで登場していないと認識している”</p>
 UDCプラットフォーム (ヘリオス)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ 滲出型/萎縮型加齢黄斑変性を対象としたユニバーサルドナー細胞由来の細胞治療 	<p>“目的細胞に近い幹細胞を取得できれば分化は容易であり、がん遺伝子の蓄積も少なくなる。自家細胞や組織特異的幹細胞を採取・培養する技術がブレイクスルーとなる可能性も十分ある”</p> <p style="text-align: right;">国内ベンチャー バイオプロセス研究開発部部长</p>
CNTY-101/102/103/104 (Century Therapeutics)	基礎研究～ Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-iNK細胞、CAR-iT細胞製品であり、拒絶に関わる責任遺伝子をノックアウト、ノックインするとともにSafety switch遺伝子の導入、可溶性IL-15分泌遺伝子改変、PETレポーター遺伝子の導入を行ったiPS細胞を自社の原料細胞としている 	<p>“iPS細胞由来の免疫細胞活用のためには、良い細胞バンクの確立が必要である”</p> <p>“遺伝子編集の技術レベルが低い、資金体力がある企業は外部から細胞を調達するのではないが”</p> <p>“現状では多能性の維持・オフターゲット等の課題を解決する必要がある、分化させた細胞が期待されている機能を果たすかどうかを多面的に検証することが今後重要”</p> <p style="text-align: right;">Scientist (Functional Genomics) 外資製薬企業 (iPS細胞関連)</p>

国内で開発されているHLA部分欠失による免疫反応回避技術は先行技術と比較して有望。更なる課題解決のための技術開発や特許出願が急務である。

グローバルでの開発動向

日本の技術開発方針案

対象の手法	グローバルでの開発動向	日本の技術開発方針案
技術開発戦略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子改変による免疫反応回避技術の開発がメイン ■ 正しく遺伝子改変された細胞のみを出発原料として選択して拡大培養できるため、iPS細胞を用いる研究が中心となっている <ul style="list-style-type: none"> ■ 現在先行して開発が進んでいるユニバーサルドナーセル(UDC)は臨床応用に向けて以下3点の課題がある <ul style="list-style-type: none"> - HLAノックアウト後に他タンパク質が再度発現して免疫反応を起こす可能性 - 導入した自殺遺伝子のサイレンシングが起きる可能性 - 細胞自殺を誘導した際に健常細胞も除去される可能性 ■ 遺伝子編集技術は多くの企業がCRISPR-Cas9を採用しているが、高額なライセンスフィーが障害となるため代替技術も検討中 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内でも有力な研究事例が存在しており、現時点では先行特許の回避が可能な技術も存在しているため、引き続きiPS細胞由来の免疫反応回避技術の開発を推進すべき <ul style="list-style-type: none"> ■ 現状のユニバーサルドナーセルの課題の解決策として、CiRAのHLA部分欠失の手法は有望である <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子編集の工数も他の手法と比較して少なく、がん化のリスクも抑えられる可能性がある ■ CiRAの有望技術を中心に、これまでの手法の課題を解決する免疫反応回避技術の開発をグローバルに先行して推進すべき ■ 遺伝子編集技術についてはCPF1等の新たな技術の採用も検討すべき ■ iPS細胞から免疫細胞等への分化技術は発展途上であるため、他家iPS細胞由来製品の実現に向けて同時に開発を進める必要がある
特許戦略	<ul style="list-style-type: none"> ■ UDC技術についてはクレーム範囲の広い特許が出願されているが、UDC以外の手法についてはカバーされておらず、その他の重要特許も現時点では存在していない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CiRAのHLA部分欠失の手法等、国内有望技術はいち早く特許出願して、事業化が可能な基盤を確保することが急務

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

自家ではCliniMACS ProdigyやXuri、他家ではXuriがメインで使用されており、今後固形がん等に対応するための更なる大量培養技術の開発が求められている。

培養方法	装置タイプ	製品事例	重要度	重要度の根拠
浮遊培養 (バイオリアクター・ 培養バッグ)	①完全閉鎖型 自動培養装置 (製造プロセス全体 を自動化)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CliniMACS Prodigy System(Miltenyi Biotec) ■ Cocoon(Lonza) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自家浮遊細胞の臨床試験に使用され始めており、今も一定のシェア保有が見込まれる
	②モジュール型 自動培養装置 (拡大培養プロセス を自動化)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Xuri Cell Expansion System W25(Cytiva) ■ Quantum Cell Expansion System (テルモ BCT) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ CytivaはCCRMと固形がん向け他家CAR-TやiPS細胞向け超大量培養プラットフォームを開発中であり、他家でのデファクト化を狙っている可能性あり
	③手動培養 装置・容器	<ul style="list-style-type: none"> ■ G-Rex(Wilson Wolf) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 現在一定のシェアを保有しているが、大量培養では品質にばらつきが生じる懸念あり

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照

出所：細胞・遺伝子治療開発企業、自動培養装置メーカー、CDMO等の関係者10名程度へのインタビュー、Cytivaウェブサイト「CBMG accelerates cell therapy manufacturing with Cytiva's new start-to-finish solution」、GlobeNewswire「Toronto centre solving cell manufacturing challenges to benefit patients and global industry」(June 02, 2020)、ウェブサイト「Enterprise Solutions for cell and gene therapy」、各社ウェブサイト製品紹介よりアーサー・ディ・リトル作成

完全自動型培養装置は、自家細胞を対象とする場合はいずれの装置もほぼ十分な培養能力を有しており、他家細胞向けの大量培養法の開発が中心となっている。

培養装置タイプ別の培養可能細胞数

浮遊培養 (バイオリアクター・ 培養バッグ)	①完全閉鎖型 自動培養装置	5×10^9 個
	②モジュール型 自動培養装置	$20 \sim 25 \times 10^9$ 個
	③手動培養 装置・容器	100×10^9 個
(参考) 接着細胞の 2D平面培養	③手動培養 装置・容器	CellSTACK 40 layer : $1 \sim 2 \times 10^9$ 個

(参考)一般的な必要細胞数

自家細胞 : $1.0 \sim 7.0 \times 10^8$ 個

他家細胞 : $2.0 \sim 10 \times 10^9$ 個

※他家多能性幹細胞、固形がん対象製品等では 10^{10} 個を超える場合も存在

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

接着細胞は多層フラスコを用いた平面培養が圧倒的シェアを持っているが、今後MSC等が上市した場合はマイクロキャリアを用いた培養法が普及すると考えられる。

培養方法	装置タイプ	製品事例	重要度	重要度の根拠
2D培養 (多層フラスコ)	①完全閉鎖型 自動培養装置	■ CliniMACS Prodigy System(Miltenyi Biotec)		■ 培養容器の容量が小さく、商用スケールでの採用は難しい可能性
	③手動培養 装置・容器	■ CellSTACK / HYPERFlask(Corning) ■ Cell Factory(Thermo Fisher Scientific)		■ 現在最大シェアを保有しているが、大量培養では品質にばらつきが生じる懸念あり
3D担体培養 (マイクロキャリア+ バイオリクター)	N/A	■ マイクロキャリアを用いた3D培養(LONZA)	✓	■ マイクロキャリア培養の技術的課題は解決されつつあり、将来的に他家大量培養法のスタンダードになる可能性
	③手動培養 装置・容器	■ 攪拌型バイオリクター		■ MSCで複数シーズ保有企業やLONZAはすでにマイクロキャリア培養への移行を計画中
3D担体培養 (中空系+ バイオリクター)	②モジュール型 自動培養装置	■ Quantum Cell Expansion System(テルモBCT)		■ 自家MSCの商用スケールで採用事例はあるものの、注目度は低い
N/A	①完全閉鎖型 自動培養装置	■ Cocoon(LONZA)		■ N/A

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照

出所：細胞・遺伝子治療開発企業、自動培養装置メーカー、CDMO等の関係者10名程度へのインタビュー、各社ウェブサイト製品紹介よりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 製造技術として主流化している基盤技術
- ✓ 今後主流化する可能性がある基盤技術

他家iPS細胞は大量の細胞数が必要となるため商用スケールでは新たな大量培養装置が採用される可能性が高く、特に細胞塊浮遊培養法が有望と考えられる。

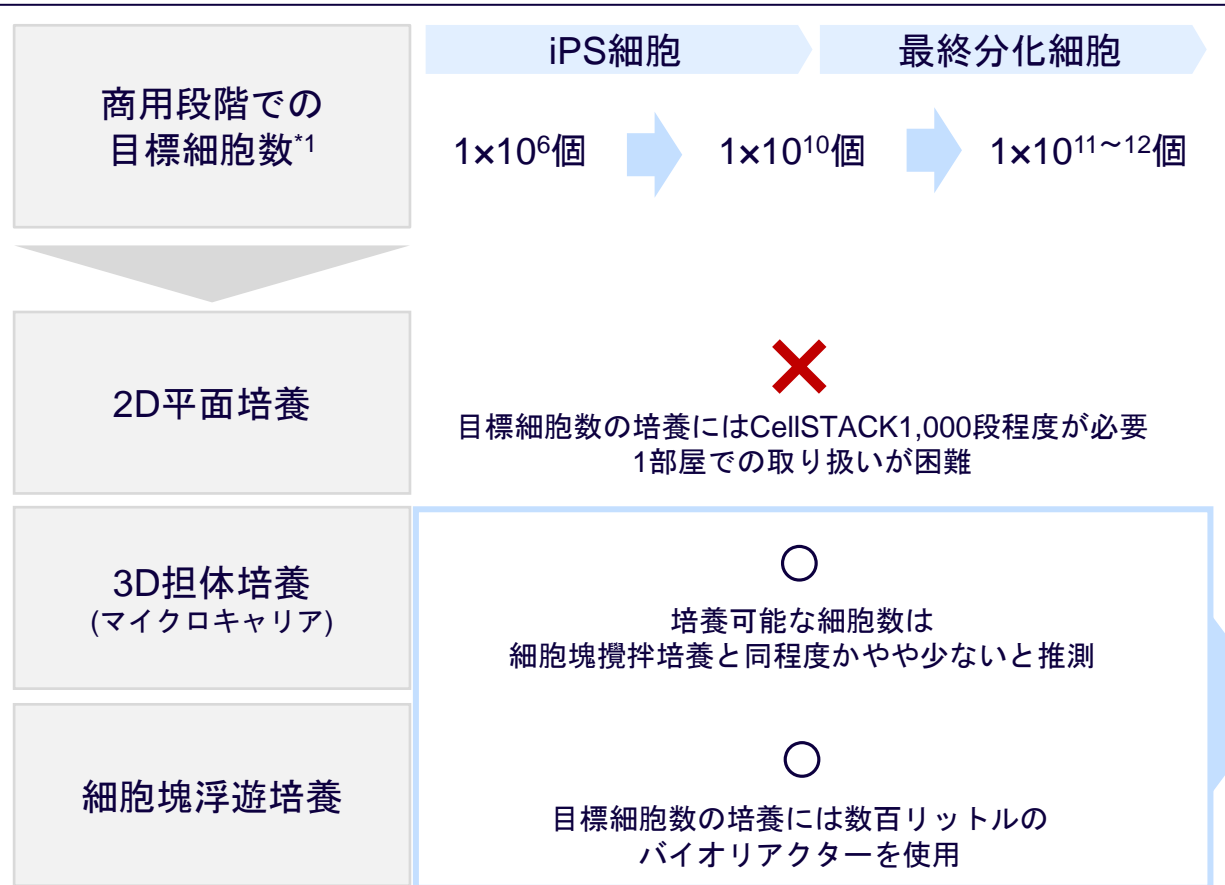
培養方法	装置タイプ	製品事例	重要度	重要度の根拠
2D培養 (多層フラスコ)	①完全閉鎖型 自動培養装置	■ CliniMACS Prodigy System(Miltenyi Biotec)		■ 培養容器の容量が小さく、商用スケールでの採用は難しい可能性
	③手動培養 装置・容器	■ CellSTACK(Corning)		■ 現在最大シェアを保有しているが、大量培養では品質にばらつきが生じる懸念あり
3D担体培養 (マイクロキャリア+ バイオリアクター)	N/A	■ マイクロキャリアを用いた3D培養(LONZA)		■ 細胞塊浮遊培養と比較して、キャリア除去等の追加作業が必要となるため注目度は低い
細胞塊浮遊培養 (バイオリアクター)	③手動培養 装置・容器	■ 攪拌型バイオリアクター(PBS Biotech, Eppendorf)	✓	■ 培養効率等の技術的課題は解決されつつあり、将来的に他家大量培養法のスタンダードになる可能性

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照

出所：細胞・遺伝子治療開発企業、自動培養装置メーカー、CDMO等の関係者10名程度へのインタビュー、各社ウェブサイト製品紹介よりアーサー・ディ・リトル作成

目標細胞数や技術開発の状況からみて、他家iPS細胞シーズが商用段階に入る5年後以降には細胞塊攪拌培養が主流な大量培養法として採用されると考えられる。

目標細胞数を製造可能な培養方法



現状課題①：未分化率

- 接着培養の場合90%程度だが、攪拌培養では80%程度、マイクロキャリアは80-90%程度か
- 技術開発が積極的に行われており、**数年で接着培養と同程度に到達する見込み**

現状課題②：残留物混入

- **マイクロキャリアでは残留物混入がリスク**

マイクロキャリアでは技術課題が残るため
商用化では細胞塊浮遊培養の有望度が高い

*1 培養細胞は、免疫細胞を含まない最終分化細胞への分化の場合を想定している

出所：レビュー「再生医療の実現化に向けた、iPS 細胞自動大量培養装置の開発」(2021/9/30参照)、有識者インタビュー、ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

リーディングカンパニー中心にPIC/S GMPやFDA 21CFR Part11対応の完全電子化に移行中であり、リスクベースドアプローチに対応可能な製造装置、ソフトウェアの開発も進行中。

	規制・指針	対象地域	法的拘束力	内容	対応状況	
<p>低</p> <p>↑</p> <p>対応難易度</p> <p>↓</p> <p>高</p>	従来からの要求事項に関する規制 ① 製造時の品質管理における規制	FDA 21CFR Part11	米国	✓	<ul style="list-style-type: none"> 電子データに対する要求事項について定めている SubpartB：電子記録、SubpartC：電子署名について記載(詳細次頁) 	製品を上市済みの製薬企業や大手CDMOでは完全電子化に移行中
	各国GMP (cGMP, EU-GMP, GMP省令等)	各国	✓	<ul style="list-style-type: none"> 各国の法規制として定められているGMP (Good Manufacturing Practice) 米国やEUはPIC/Sのイニシアチブとして積極的にAnnexの更新、ガイダンスの発行を行っている 米国のcGMP(current GMP)はFDA 21CFR Part211(連邦規則第 21 条第 11 章)に該当する 		
	PIC/S GMP	全世界		<ul style="list-style-type: none"> 世界50か国以上の薬事行政当局が加盟するPIC/S(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)の委員会で医薬品の製造及び品質管理の標準化を目的に作成されたGMP指針 		
	品質管理のパラダイムシフトを推奨する指針 ②	ICH Qカルテット (Q8~Q11)	日米欧		<ul style="list-style-type: none"> 新薬申請を対象に新しい品質のパラダイムを示したガイドライン(Q1~Q7は初期のICHの品質に関するテーマ) FDAの提案により採用された QbDについて定義し、QbDアプローチでの製造プロセス開発を推奨 	CAR-T中心にQbDアプローチを効率的に実行可能な自動培養装置やDIIに必要な次世代MESの開発が進行中(後述)
	FDA プロセスバリデーション ガイダンス ^{*1}	米国		<ul style="list-style-type: none"> 2011年1月に発行 ICHQ8~Q10(医薬品開発や医薬品品質リスクマネジメント、医薬品品質システム)の原則に基づいたGMPイニシアチブとして、ICHやFDAの医薬品製造業者に対する期待をまとめた指針 		
PIC/S データマネジメント ガイドライン ^{*2}	全世界		<ul style="list-style-type: none"> 2021年7月1日発行 FDA、MHRA、WHO等のデータインテグリティ(DI)関連ガイダンスの集大成として網羅的に要点をまとめた指針 			

*1 Process Validation: General Principles and Practices *2 GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS

出所：AAPS J. 2014 Jul;16(4):771-83. doi: 10.1208/s12248-014-9598-3. Epub 2014 May 23.、法律ウォッチャー「PIC/SIについて」ファーマ大分事業所 松元康法、日本薬学会主催PATIに関する実習講習会「PATとは何かー品質を廻るパラダイムの変遷」国立医薬品食品衛生研究所 香取典子(September.18, 2013)、株式会社イーコンプライアンス「PIC/Sデータインテグリティガイダンス発行(その1)」(2021.07.03)、ISPE Japan Affiliate レギュラトリー委員会「価値あるレギュラトリー関連情報を提供する」よりアーサー・ディ・リトル作成

FDA 21CFR Part11は品質関連の電子データに関する基本的な要求事項だが、品質関連データを全て電子データで管理することを要求するものではない。

FDA 21CFR Part11の概要*1

Subpart B 電子記録	Subpart C 電子署名
① 正確性や信頼性を保証するという観点で、システムのバリデーションを行う(要求仕様書やシステム仕様書を作成し、機能が正しく搭載されており、正常に動くかどうかをテスト・チェック)	① 電子署名は、一人ひとり独自のものを使用する
② 電子記録について、正確で完全なコピーを作成できるようにする(PDFやXML等の標準的なファイル形式での書き出し可能なシステム)	② 電子署名は使用前に本人確認を行い、ほかの人に再割り当てをしてはいけない
③ 許可された人のみシステムにアクセスできるようにする	③ 生体認証(バイオメトリクス)を使用する場合、所有者以外は誰も使用できないような方法にする
④ 保管期間を通じて、記録を容易に検索できるよう保護する(アーカイブ、バックアップによる保護)	④ 生体認証を使用しない場合は、識別コード+パスワードのように2種類の識別要素を用意する
⑤ 監査証跡(操作履歴)を使用し、かつ内容をFDAがチェック・コピーできるようにする	
⑥ 電子記録・電子署名に関与する人は、必要な教育・訓練を受ける	
⑦ システムの運用に関して文書を配布し、適切な管理を行う	
⑧ 有効性を証明するため、装置やシステムの稼働状況は適宜チェックを行う	
⑨ 署名された電子記録には、署名者の指名・署名の日時・署名の意図が表示されるようにする	

<FDA 21CFR Part11の解釈の留意点>

- 装置の機能・動作の検証や記録への要求であり、製造する細胞の品質に関連するデータを取得することを求めているものではない
- 装置が一部の要求事項や電子化自体に未対応の場合、マニュアルを整備することで紙ベースや社内システムでのデータ管理で対応することも可能

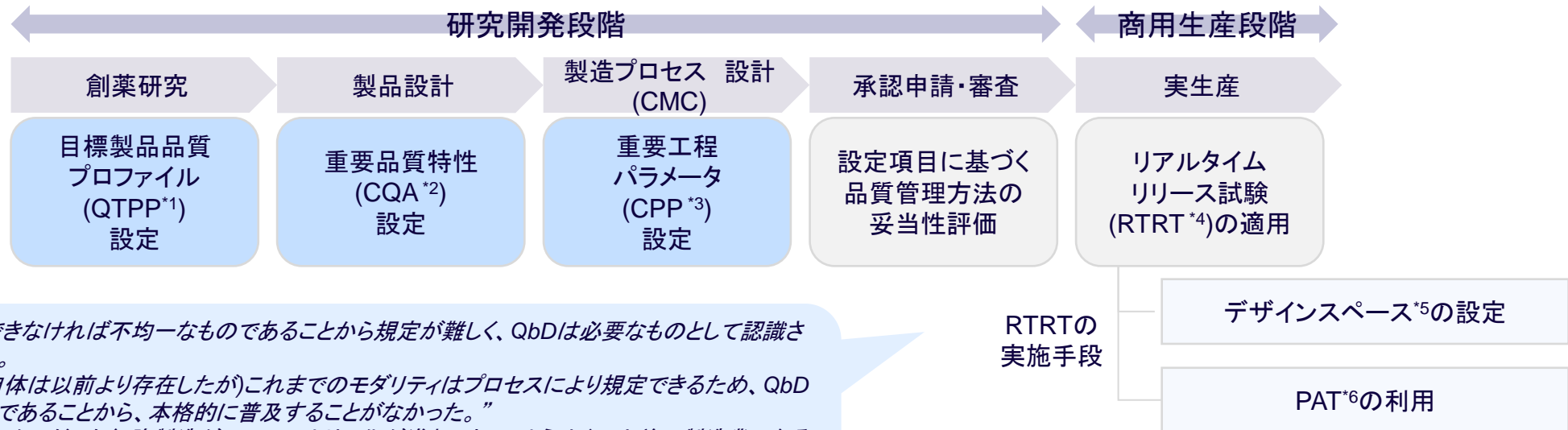
*1 FDA 21CFR Part11には Subpart A~Cがあり、要求事項はB、Cに記載されている。

出所：U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Part11、興和株式会社「『21 CFR Part11』とは？FDAが求めることや対応のポイントを解説！」「データインテグリティ(DI)とは？対応が必要な理由と対策を分かりやすく解説！」よりアーサー・ディ・リトル作成

製品ライフサイクル全般の品質管理を目的にデザインスペースやプロセス解析工学(PAT)の概念を取り入れた新たな製品開発手法であり、ICH Q8に定義されている。

QbDアプローチに必要な活動と開発段階

- ICH Q8(R2)に、QbDの定義として下図に記載のアプローチを取ることが記載されている
- FDAガイダンスには、これらのアプローチを取るうえで、FDAが製造業者に期待することが挙げられている
 1. 変化の原因を理解すること
 2. 変化の存在や程度を検出すること
 3. プロセスや最終的には製品特性における変化の影響を理解すること
 4. プロセスや製品に対してそれが示すリスクと同一基準の方法で変化を制御すること



“細胞は滅菌もできなければ不均一なものであることから規定が難しく、QbDは必要なものとして認識されるようになった。
(QbDの考え方自体は以前より存在したが)これまでのモダリティはプロセスにより規定できるため、QbDは本質的に不要であることから、本格的に普及することがなかった。”
“今迄ブラックボックスだった細胞製造が、QbDによりIT化が進むことで、ようやく一人前の製造業になると考えられる”

国内アカデミア有識者

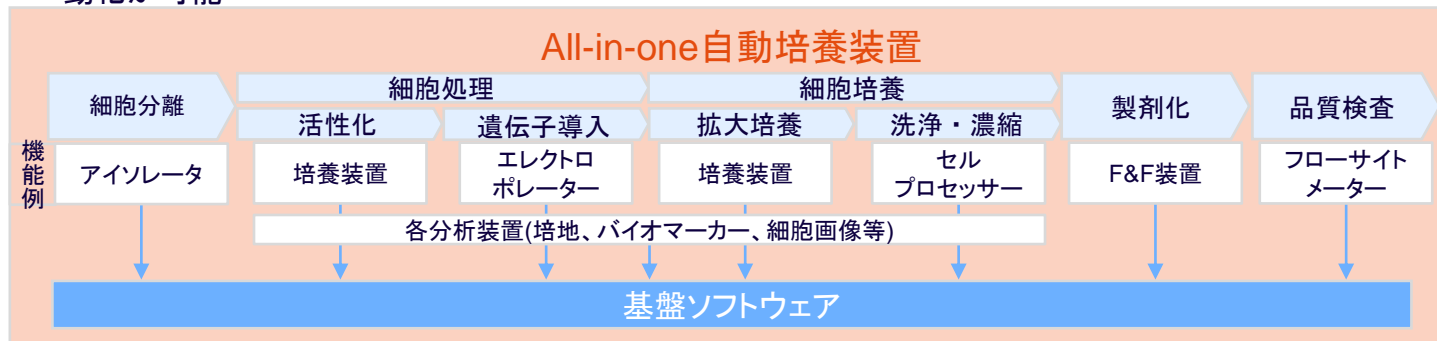
*1 QTPP : Quality Target Product Profile、*2 CQA : Critical Quality Attributes、*3 CPP : Critical Process Parameter(=製品のCQAに影響を及ぼし得る物質特性及び工程パラメータ)、*4 RTRT : Real Time Release Testing(=製造工程内データに基づいて品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること)、*5 デザインスペース : 一定水準の品質を保証するためにIn process monitoringによる計測で設計・設定された細胞製造工程中のパラメータ値の範囲、*6 PAT : Process Analytical Technology(=原材料や中間製品の重要な品質や性能特性および工程を製造中に計測することで製造の設計、解析、管理を行うシステム)
出所 : AAPS J. 2014 Jul;16(4):771-83. doi: 10.1208/s12248-014-9598-3. Epub 2014 May 23.、日本薬学会主催PATに関する実習講習会「PATとは何かー品質を廻るパラダイムの変遷」国立医薬品食品衛生研究所 香取典子(September.18, 2013)、実験医学 Vol.38(2020)、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

QbDアプローチに対応するための製造プロセスデザインとして、①All-in-one製造装置と②クラウド型基盤ソフトウェアの2つのソリューションの開発が進んでいる。

①All-in-one製造装置

代表製品例

- 細胞製造に必要な機能を一つの装置内に全て搭載
- プロセス全体で品質関連パラメータのモニタリング、データ取得を効率化し、完全な電子化・自動化が可能

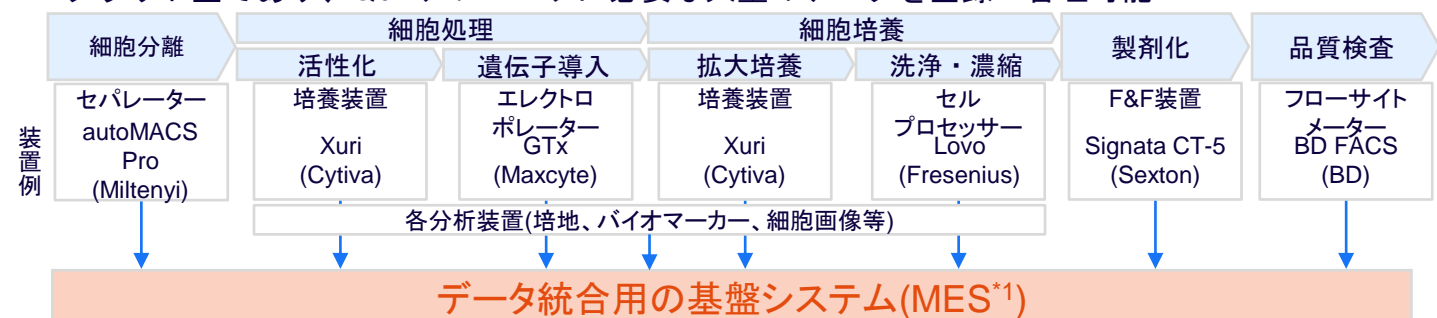


- Cell Shuttle(Cellares)
- KALI(Xcell Biosciences)
- Manufacturing Platform(Ori biotech)

②クラウド型基盤ソフトウェア

代表製品例

- 細胞製造に使用する各装置の品質関連データを統合(インテグレート)するシステム
- クラウド型であり、QbDアプローチに必要な大量のデータを登録・管理可能



- 開発中(Apprentice)
- 開発中(シンフォニアテクノロジー)

*1 MES : Manufacturing Execution System(製造実行システム)。医薬品製造にはそのほかLIMS(Laboratory Information Management System/品質管理システム)等複数のシステムが使用されるが、細胞製造と従来の医薬品製造で必要なシステム要件に差が生じる可能性の高いMESを本調査の議論の対象とした 出所: 有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

①All-in-one製造装置と②クラウド型基盤ソフトウェアは将来的に対象となるユーザーを棲み分けることで共存するアプローチとなる可能性がある。

アプローチ方法	各アプローチのPros/Cons		ターゲットユーザー	普及のキーとなるイベント
	Pros	Cons		
①All-in-one製造装置	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安価かつ高度な専門性を持たずにプロセスの再現性を高めることができる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造プロセスのカスタマイズ性に制限がある ■ これまでの製造プロセスとの同等性評価に手間がかかる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現時点で開発初期段階であり、今後スケールアップを予定しているプレイヤー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現在シェアを保有している自動培養装置と比較して、利便性、品質、スケールアップ等の観点で有利な装置が開発される
②クラウド型基盤ソフトウェア	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存の製造プロセスをそのまま適用することができる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ソフトウェアが高額になる可能性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造プロセス開発の知見があり、カスタマイズ性を重要視するプレイヤー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多くの装置メーカーの品質関連データを統合可能なMESが開発される

データを統合可能にするため各装置メーカーが統一の標準通信規格を採用するという方向性は実現難易度が高く、MESベンダーが幅広い通信規格に対応する方向性が現実的

①All-in-one製造装置・②クラウド型基盤ソフトウェアのいずれもCAR-T関連プレイヤーから必要性を認識されている。

Quality by Designに基づく品質管理アプローチの方向性についての有識者コメント

①All-in-one製造装置

“製造需要に合わせて効率的にスケールアップするためにはフルオートシステムが必要なのではないか”

Former Head of Research and Development (a.i.), Personalized Medicine, 大手外資CDMO

①All-in-one製造装置・②クラウド型基盤ソフトウェア

“All-in-one培養装置の場合、全ての製造プロセスの通信規格を装置メーカー自身が決められるが、クラウドベースの装置の場合、他社の装置データをMESにインテグレートできるように、標準的な通信規格を採用するようにMESメーカーが各装置メーカーに働きかける必要があるのではないか”

Non Executive Chairman, 製造装置メーカー

①All-in-one製造装置・②クラウド型基盤ソフトウェア

“Ori Biotechの製品はQbDアプローチ対応として有望な製品である。リアルタイムにデータを取得するにはHistorianソフトウェアへの接続が必要で、そのデータを分析する必要があるが、そのような機能を搭載しているMESは今のところ存在しない”

Former Global Cell and Gene Lead, 製造装置メーカー

②クラウド型基盤ソフトウェア

“現状のMESのソフトウェアは細胞ベースでない製品を対象としている。製造工程のドキュメントを、試験記録、フローサイトメトリー、培地解析、細胞ベースのアッセイ、サイトキシンの表現型データ等の既存のシステムと統合できるソフトウェアが必要であるが難易度が高いと思う”

“細胞製造用の分析装置の多くは3rd Partyのソフトウェアと現時点で相性が良くないため、分析結果などのデータをアップロードできない可能性がある。文書の保存など一部対応可でも全ての分析結果を保存することができない。多くの装置は非常に独自性が高く、このような装置のメーカーはMESで動作する分析装置の開発に慣れていない。

どこかのプレイヤーがこれらのシステムを使って、電子パッチレコードや細胞アッセイとの統合を実現してくれたらよい”

Former Sr. Director of Manufacturing and QC,
外資製薬企業 (iPS細胞関連)

複数の製薬企業から有望な培養装置として言及されているOri BiotechのプラットフォームもIn process monitoringの完全電子化が可能。

Manufacturing Platform(Ori Biotech) 概要

1. 完全閉鎖系システム

- 事前にサプリメント等の原材料を全て自動投入する形をとっており、無菌環境を満たすことなく段階に応じて物質を投与することが可能であり、分散型の製造を可能にする

2. データインテグレーション対応

- インテグレーションにおいてOri Biotechと同等の機能を持つ競合は存在しないことをビジネスデューデリジェンスで確認した

3. In process monitoring自動化

- インラインで湿度、pH、酸素、二酸化炭素、細胞濃度等が測定可能
- 同等の機能を持つ競合が存在しないことをビジネスデューデリジェンスで確認

4. 細胞培養効率化

- バイオリアクター内の機械的攪拌を3次元的に制御することが可能であり、細胞を繊細にコントロールできる
- 細胞は壊れやすい一方で、投与した物質や栄養に触れさせるために良く攪拌させることが必要であり、この3次元攪拌により、細胞の成長を最大化させることができる

5. AI技術の活用によるアルゴリズムの最適化

- AI導入により、細胞の成長過程における様々なパラメータがどのように作用するかを理解するための独自のアルゴリズムを開発
- プロセッシング中にパラメータを測定することが可能であるためAIが威力を発揮する。逆にパラメータをリアルタイムで測定できない場合はAIは役に立たない
- 各製薬企業の製品に合わせたアルゴリズムを開発し、生産を最適化することが可能

6. ターゲット製品・顧客

- 対象ユーザーはベンチャー企業や医療機関を想定
- 現時点では自家及び他家のCAR-Tの製造のみに対応しているが、いずれは適用範囲を拡大したいと考えている

In process monitoring装置としては細胞イメージング解析装置、培地成分分析装置が有望とされている。

In process monitoring装置のニーズ

【現在の品質検査(フローサイトメーター)の課題】

- 現在細胞製造中の品質検査で一般的に使用されているフローサイトメーターはBD Biosciencesのものが多い
- 市場で使用されているフローサイトメーターが必ずしもGMP製造用ではないこと、ゲートの設定が人間の解釈によって左右されること、サンプルを送ってから検証するまでに時間を要することが課題
 - サンプルがフローサイトメーターに送られ、サイトメーターのバリデーションを行い、適切に管理されていることを確認して、データとして再度戻ってくるまでに数時間かかり、リアルタイムでの計測ができない
 - 細胞に抗体や検体を加えてカウントを行う必要があるため、製品用の細胞を一部失うことになる
- 今後、細胞毒性や殺傷性などの機能分析が一般的になるにつれ、それらの分析装置を製造する企業はFDA 21CFR Part11対応+トレーサビリティを確保するためのソフトウェア導入の方法を考え出さなければならなくなる

【有望なIn process monitoring装置】

- ①細胞イメージング解析等の非破壊的な分析装置、②培地成分分析装置が有望

①細胞イメージング解析装置

- FDA 21CFR Part11に準拠し、かつソフトウェアパッケージを導入できるようになるまでに数年かかる可能性があるが、各社積極的に競争を行っている状況
- FDA 21CFR Part11対応、かつ、顕微鏡に接続して撮影した写真やデータを直接サーバーにアップロードできる製品もある
- 対象は接着細胞であり、自家ではなく、他家のiPS細胞で細胞の健康状態を検査するツールとして使用される
- 機能例：チューブの中を通りすぎる細胞をイメージャーで観察してCAR-T陽性かどうか判断、細胞の突起等の形状を判別して薬効を持つ細胞を選別

②培地成分分析装置

- 機能例：浸透圧やオスモラリティの計測、サイトカインの解析
- Xuriでは酸素やグルタミン酸、その他物質を測定することが可能

細胞のCQA、CPPの設定にAI技術を活用している事例が出始めているものの、一般的にはまだ十分に有用性が認知されている状況ではない。

AI技術の活用可能性

【AI技術の現時点での細胞製造への活用状況】

- AIを用いるためにはかなりの量の膨大なデータを学習させなければならない。またAIは即断即決が得意ではないため、問題が発生した際に臨機応変な対応が難しい点が弱点になりうる
- 大規模なデータを持つ企業とそうでない企業の間での協力関係も現在の所みられない。AIに素早く学習させ、知識の提供を開始させることは、非常に困難な試みである
- AIが人間が現在くみ取っているニュアンスを見出すことができるかは不透明。
 - QbDに関しては細胞分析において非常に多くのニュアンスをくみ取る必要がある
 - 一般的には、現実に近づきつつあるとは言えるが、まだ実際にそれができていることを明確に示していない

【AIの細胞製造における活用事例】

- Cellino Biotech : AIを使って細胞を誘導して多能性幹細胞に分化させることができると主張。AIに適切なコロニーの数を学習させることでプロセスを完全に自動化し、不要物を取り除くことが可能。
- Ori Biotech : AI導入により細胞の成長過程における様々なパラメータの作用を理解するための独自のアルゴリズムを開発
- 細胞培養中にパラメータを測定可能であるためAIが威力を発揮する。逆にパラメータをリアルタイムで測定できない場合はAIは役に立たない

間葉系幹細胞や多能性幹細胞を原料とする場合はQuality by Designアプローチの難易度が高まるため、まずはCAR-T細胞の製造で知見が蓄積していくものと考えられる。

他の細胞種についての有識者コメント

“CAR-Tではなく、間葉系幹細胞を移植する場合は細胞のアイデンティティが問題となる。CAR-Tとは異なり、実際の細胞数や細胞の表現型が目まぐるしく変化するため、CQAの判断が難しい”

Former Director, Strategic Development and Innovation,
大手外資製薬企業

“QbDを実現する上ではプライマリーの細胞から始める方が容易である。出発点となる材料はその後直面する課題の大きさに影響を及ぼす。T細胞やNK細胞等のプライマリーの細胞から始めればその後起こり得る課題を取り除くことができる”

“T細胞市場に参入するのであれば、臍帯血や骨髄、末梢血から採取した一次T細胞から始める方が、iPS細胞や繊維芽細胞のソースから細胞を作るより簡単”

Former Sr. Director of Manufacturing and QC, 外資製薬企業 (iPS細胞関連)

主として抗体製造における培養工程では以下の工程管理項目と測定方法が知られており、細胞製造でも最初に利用が検討されるものと見られる。

工程管理項目	利用可能な測定	現在開発中の測定方法
溶存酸素	インラインDOセンサー	同左
pH	インラインpHセンサー	同左
温度	インライン温度センサー	同左
生細胞密度	インラインキャパシタンスセンサー オンラインセルカウンター	同左
生存率	オンラインセルカウンター	同左
グルコース	アットライン／オンライングルコースアナライザー	インラインRaman, NIR
グルタミン	アットライン／オンラインアナライザー	インラインRaman, NIR
乳酸	アットライン／オンラインアナライザー	インラインRaman, NIR
アンモニア	アットライン／オンラインアナライザー	インラインRaman, NIR
カ価	アットライン (ELISA, SPR)	オンラインUPLC, 2D-LC, オンラインSPR

DO: 溶存酸素(Dissolved Oxygen), SPR: 表面プラズモン共鳴(Surface Plasmon Resonance), NIR: 近赤外分光法(Near-Infrared Spectroscopy)
 注: インラインはリアルタイム測定が可能なもの、オンラインはサンプリング後に現場で迅速に測定するもの、アットラインはサンプリング後にラボで測定する測定方法を指す
 出所: じほう『バイオ医薬品ハンドブック』よりアーサー・ディ・リトル作成

細胞培養中の非染色イメージングが可能な製品はすでに販売されているが、市場ニーズを満たしていない部分も多く、更なる技術開発が必要。

差別化領域		技術概要	技術課題(市場ニーズとのギャップ)
観察・撮像装置	観察対象	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多くの製品はサンプルを取り出さずに細胞培養中の培養容器をそのまま観察可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 小容量のウェル、ディッシュ等の培養容器に対応する製品が多く、拡大培養用のマルチレイヤーフラスコやローラーボトル等の観察装置は僅か ■ ※浮遊培養の場合はサンプリングが容易なため、染色イメージングで解析する方法が主流である可能性
	解像度	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞数、細胞形態、細胞内構造等様々な細胞状態を観察可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 販売中の製品については細胞数、細胞形態、核、細胞質及びその関連情報を観察可能なものが大半であるが、オルガネラやタンパク質まで観察可能なものは僅か
	深度	<ul style="list-style-type: none"> ■ オルガノイドや生体組織の3次元画像の観察・撮像が可能な製品あり 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 販売中の製品で3次元画像まで観察・撮像可能な製品は僅かであり、大半の製品は単層を対象としている
	時間	<ul style="list-style-type: none"> ■ 定点撮影だけでなく、長時間での連続観察が可能な製品あり 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 販売中の製品でタイプラプス機能により経時的な比較が可能なものが半数以上だが、ビデオによる連続撮影機能のあるものは僅か
ソフトウェア	定量化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞の観察画像を解析して、未分化細胞数、増殖速度、細胞品質、コンフルエンス、コロニー数等を自動計測可能な製品あり 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 販売中の製品で細胞培養関連情報を定量化できるソフトウェアを搭載していない製品も存在 ■ 細胞品質(未分化状態、死細胞、分化等)を定量的に評価できる製品は僅か
その他	他機能との組合せ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 例1:自動培養装置、インキュベーターに内蔵する ■ 例2:不要細胞近赤外レーザーで自動除去する ■ 例3:解析データを基に培地交換や分注を自動で行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 定量化された培養情報を基に培養方法、スケジュールを最適化する様な機能のある製品は僅かであり、その機能も限定的

細胞品質の評価について、ラマン分光法等の研究で成功事例が出始めているが、現時点では基礎研究段階。

国内における非染色イメージング研究の成果例

研究機関	年度	イメージング手法	研究成果
理化学研究所	2015	ラマン散乱分光スペクトル	■ 細胞分化の途中経過における 細胞状態の変遷 を可視化
東京大学・筑波大学	2015	非線形ラマン分光イメージング	■ たんぱく質、核酸に由来するラマンバンドを核小体領域に観察し、 iPS細胞コロニー内の分子分布 を非染色で可視化
理化学研究所・広島大学	2020	ラマン散乱分光スペクトル	■ 分化細胞からiPS細胞へのリプログラミング過程にある 細胞のリプログラミング状態 を非染色・低侵襲的に評価
パデュー大学・浙江大学	2016	赤外線分光イメージング	■ 単一細胞内の 内因性脂質および外因性薬物の分布 を視覚化
ワシントン大学	2010	光音響イメージング	■ 3次元培養細胞中のメラノーマ を可視化

AI技術の進歩により、目視では確認できない多様な情報を画像解析により定量的に評価する技術が登場してきている。

技術方向性概要	企業例	技術詳細
機械学習をCAR-T細胞の計数やPhenotypingに応用	OVIZIO	<ul style="list-style-type: none"> ■ 機械学習により懸濁培養細胞のmorphologyをリアルタイムでシングルセル解析し、ViabilityやCell densityを計測
深層学習で細胞画像の正確なセグメンテーションを可能に	Molecular Devices	<ul style="list-style-type: none"> ■ 画像から特定の対象を抽出するセグメンテーションのプロセスにディープラーニングを応用 ■ サンプル内の細胞の見た目にばらつきがあっても正確なセグメンテーションが可能
深層学習で細胞核の数・面積を非染色で計測	オリンパス	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非染色画像、蛍光観察画像をセットでAIに学習させることで、非染色画像でも細胞核の数・面積の計測が可能
深層学習で不明瞭な蛍光観察画像を明瞭化	ニコン	<ul style="list-style-type: none"> ■ 蛍光シグナルの弱い蛍光観察画像でも、微弱励起光下画像と蛍光画像を学習したAIの推論により、鮮明な画像を構築し、セグメントやカウント可能 ■ 励起光によるダメージを低減しての蛍光観察が可能に

出所：OVIZIO IMAGING SYSTEMS® "Automated Monitoring of CAR-T Cells in a Rocking Motion Bioreactor"、MOLECULAR DEVICES®ウェブサイト「Overcome the challenges of high-content cell analysis through AI/machine learning」、OLYMPUSよりニュースリリース「顕微鏡用画像解析ソフトウェア「cellSens(セルセンス)」にディープラーニングを活用した画像解析技術「TruAI(トゥルーイーアイ)」を搭載」(2020年4月6日)、Nikonウェブサイト「NIS-Elements 画像統合ソフトウェア」よりアーサー・ディ・リトル作成

国産技術による新たな市場の獲得余地はあるものの、技術開発競争は激化していると予想されるため、今後数年での特許出願・装置開発が勝負となる。

グローバルでの開発動向

日本の技術開発方針案

対象製品の特性	グローバルでの開発動向	日本の技術開発方針案
技術開発戦略	<ul style="list-style-type: none"> ■ リーディングカンパニーを中心に品質管理の完全電子化が可能でFDA 21CFR Part11、PIC/S GMPに準拠している装置への切り替えの検討が始まっている ■ QbDアプローチへの対応に向け、データインテグリティが可能なソリューションやIn process monitoring装置の開発が徐々に進んでいる ■ 自家の場合、患者からの原料組織採取-製品製造-製品投与までのサプライチェーンに関わるデータを連結させる取組みが進んでいる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内外問わず、法令遵守可能な完全電子化対応の製造・分析装置は開発途上のため、国産装置の性能次第では新たに発生する市場でシェアを獲得できる可能性 ■ 国産技術の開発においてはPIC/S GMPやFDA 21CFR Part11対応は必須であるとともに、FDA・PIC/Sガイドラインへの適合が求められる ■ 開発ニーズが高く新規参入余地のあるソリューションとしては以下の3つが挙げられる <ol style="list-style-type: none"> ① クラウド型基盤ソフトウェア(次世代MES) ② 培地成分分析装置 ③ 細胞イメージング解析装置(他家のiPS細胞向け) ■ ①では競合と比較して安価な製品の開発、各装置からの出力データのインテグレーション技術の開発が必要となる(装置間での通信規格標準化は交渉が困難である、かつ、他製品との差別化難易度が高まる)
特許戦略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現状ではデータインテグリティに関連する懸念すべき特許は存在しない ■ 各装置の出力データを統一フォーマットに変換する技術の開発を進めている企業があり、今後特許として出願される可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 今後数年で各製品とも技術開発が急速に進展する可能性があり、いち早く特許を出願するための体制整備、関連特許出願状況の継続把握に注力すべき

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

受容体構造ではCARとTCRの技術開発が盛んであり、原料細胞ではαβT細胞が最も多いが、γδT細胞、NK細胞、iPS細胞も注目され始めている。

がん免疫療法のカテゴリー別重要度

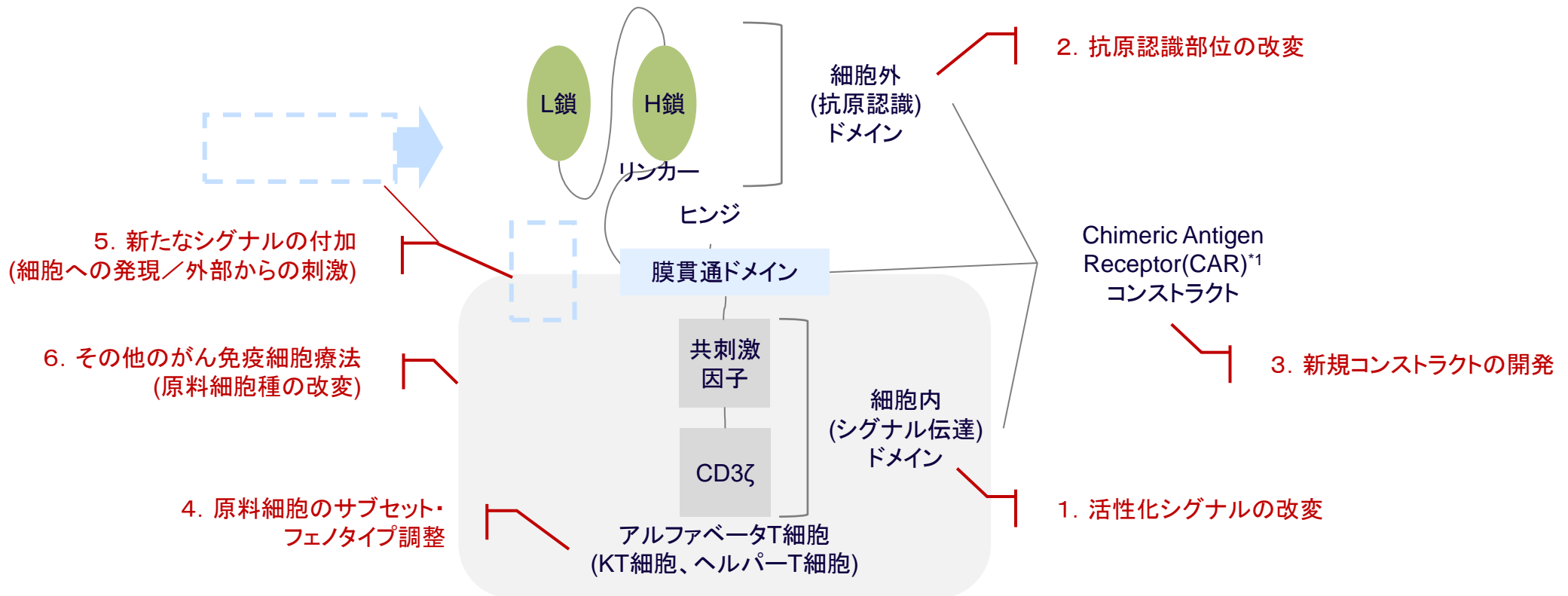
	カテゴリー	重要度	重要度の根拠
受容体の構造	CAR	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上市品がすでに複数出ており、技術開発が最も盛ん ■ 特許の権利範囲が製品開発に影響を与えている
	TCR	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基本構造は元々細胞に備わっているものであり、CARと比較して特許の重要度は低い が、有望な技術が出始めており開発が盛ん
	新規キメラ抗原受容体		<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発事例が少数
原料細胞	アルファベータT細胞	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢血中のT細胞の大多数を占め、製品化に必要な細胞数を取得しやすいことから、上市品を含め最も多く利用されている
	ガンマデルタT細胞	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢血中で数%程度しか存在せず実用化が困難であったが、培養・増殖技術の発展により大手ファーマ含め注目され始めている
	NK細胞		<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床開発数はアルファベータT細胞の次に多いが、iPS細胞を用いた取り組みが多くみられ、「iPS細胞由来免疫細胞」で分析可能
	NKT細胞		<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発事例が少数
	その他 (単球、マクロファージ等)		<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発事例が少数
	iPS細胞由来免疫細胞	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ off the shelfの製品化を可能にする手段として期待されており、国内企業、大手ファーマ含め注目され始めている

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照

出所：ADLデータベース、WO1992010591、WO1993019163、US7741465、US8211422、Kramer Levin BIO LAW BLOG* CAR T-Cell Therapy Takes Off and Brings on Patent Litigation*(February 19, 2020)、シード・プランニング市場調査レポート「CAR-T、TCR-T、NK細胞療法の最前線2021」よりアーサー・ディ・リトル作成

CAR-T細胞の基本構造に対する改変アプローチを行っている技術開発事例について、改変部位から6つのパターンに分類した。

CAR-T細胞*1の構造と技術開発ターゲット



*1 Chimeric Antigen Receptor(CAR) : 腫瘍細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体由来のL鎖、H鎖の可変部領域を直結に結合させた一本鎖抗体(scFV抗体)と、T細胞受容体のCD3ζ鎖を結合させたキメラタンパクであり、中に細胞外ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、T細胞活性化のための細胞内シグナル伝達ドメインが組み込まれている

出所 : Front Immunol . 2019 Oct 11;10:2250. doi: 10.3389/fimmu.2019.02250. eCollection 2019.、 Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 65. No. 6 65(6) : 851—857, 2019、第22回第一三共セミナー「CAR T治療について—axicabtagene ciloleucel 基礎と臨床—」(2018年9月18日)よりアーサー・ディ・リトル作成

現状の上市品は固形がんに対する有効性が不十分であり、複数のアプローチを組み合わせ て固形がんを攻略するための技術開発が進んでいる。

上市品(CAR-T)の課題	アプローチ例	技術例
■ 再発がんを標的可能にする 技術確立	■ CD19以外の標的化、複数抗原標的化	■ 2. 抗原認識部位改変型CAR-T細胞 ■ 3. 新規コンストラクト開発
■ 固形がんでの有効性確立	■ 各種固形がんの腫瘍特異的な標的抗原探索/ 標的化	■ 3. 新規コンストラクトの開発(TCR-T細胞)
	■ 新たな種類の原料細胞の利用による標的 可能な抗原の拡大	■ 6. 原料細胞種の改変(ガンマデルタT細胞、NK細胞、NKT細胞)
	■ より強固な免疫を誘導する技術 - ①活性化シグナルの改変	■ 1. 活性化シグナル改変型CAR-T細胞
	■ より強固な免疫を誘導する技術 - ②ドナー抗原認識部位と標的抗原の親 和性調節	■ 3. 新規コンストラクトの開発(TCR-T細胞)
■ 再発率の低減(ホスト側細胞から の攻撃の回避(低免疫原性))	■ 腫瘍部分・内部への細胞送達	■ 5. サイトカインシグナル付加 ■ 5. 活性化調節因子・薬剤の併用投与
	■ 患者体内の免疫機構回避	■ 2. 抗原認識部位の完全ヒト化 ■ 5. 患者の活性化T細胞認識部位付加
■ 培養、がんへの作用、遺伝子改 変によるがん免疫細胞の老化、 疲弊回避	■ ステムセルメモリーT細胞の比率調節	■ 1. 活性化シグナル改変型CAR-T細胞 ■ 4. アルファベータT細胞のサブセット・フェノタイプ調整 ■ 5. サイトカインシグナル付加
	■ T細胞への活性化シグナル付加	■ 5. サイトカインシグナル付加 ■ 5. 活性化調節因子・薬剤の併用投与

現状の上市品はサイトカインストームやGVHDが大きな課題となっており、抗腫瘍活性を制御するための技術開発が進んでいる。

上市品(CAR-T)の課題	アプローチ例	技術例
■ CAR-T細胞投与による副作用(サイトカインストーム)の回避	■ 細胞の活性化コントロール	■ 3. 新規コンストラクトの開発 ■ 5. 活性化調節因子・薬剤の併用投与
	■ GVHDを回避可能な種類の原料細胞の利用	■ 6. 原料細胞種の改変(ガンマデルタT細胞、NK細胞、NKT細胞、iPS細胞由来)
■ ホスト側正常細胞への攻撃の回避(GVHD回避)	■ 複数抗原認識、改変部位の感度の制御等により腫瘍選択性向上	■ 2. 抗原認識部位改変型CAR-T細胞
	■ 内在性TCR発現の抑制によるターゲット選択性強化	■ 3. 新規コンストラクトの開発(TCR-T細胞)

CAR-T細胞療法の基本特許はイスラエルのZelig Eshharらにより権利化されており、米国特許のみ有効で2027年まで継続が予想されている。

権利者	特許番号	ファミリー関係	クレーム内容・権利の状況
Cell Genesys、 カリフォルニア大学	WO1992010591	原出願 14件の出願ファミリー (ただし日米欧含む多くの 国ですでに失効)	<ul style="list-style-type: none"> ■ キメラタンパク質をコードするキメラタンパク質およびDNA配列 <ul style="list-style-type: none"> - キメラタンパク質:リガンドに結合することができる細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよびシグナル伝達経路を活性化できる細胞質ドメインによって特徴付けられる、天然物ではないもの - 細胞外ドメインへのリガンドの結合は、細胞内シグナル伝達経路の活性化のシグナル伝達をもたらされ、細胞は、シグナル伝達経路に関連する様々な機能を実行するように誘導することができる。広範な細胞外ドメインを受容体として使用できる(天然・合成ともに可) <p>⇒3つのドメインにより構成されるタンパク質を用いるというコンセプト</p>
Yeda Research and Development (Weizmann科学研究所の技術 移転機関)	WO1993019163	原出願 9件の出願ファミリー (米国以外すでに失効)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特異的抗体の一本鎖可変領域をコードする第1セグメントと、T細胞受容体、T細胞受容体-CD3複合体、Fc受容体、IL-2レセプターのサブユニット等の免疫細胞刺激因子の膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインをコードする第2セグメントを含むキメラ遺伝子 <p>⇒第一世代CARコンストラクトを発現する遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ キメラ遺伝子を含有する発現ベクターで形質転換されたリンパ球を用いて腫瘍を治療する方法 <p>⇒第一世代CAR-T細胞を用いたがん免疫細胞療法</p>
Cabaret Biotech	US7741465	上記のUSへの移行	<ul style="list-style-type: none"> ■ 通称、Eshhar特許 ■ 2027年6月22日まで継続と予想される
Cabaret Biotech	US2012093842	上記の一部継続 (出願中)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2011年に出願

“CAR-T細胞関連の基本特許はEshhar特許のみという考え方が一般的。2027年に米国でも失効することを見越して開発を行っている企業は多いのではないか”

“TCR-T細胞はTCRコンストラクト自体は新規性がないことからCARのような基本特許は存在しない”

国内CAR-T細胞療法開発者

“US7741465がCAR-Tの基本特許。各プレイヤーがライセンスインしており、それを基にいくつかの修正を加えることを試みている”

“TCRは自然なコンストラクトであり、特許を取得できないという認識は正しい。米国で新規性が認められないという判決が出ていたのではないか”

Scientist (Functional Genomics), 外資製薬企業 (iPS細胞関連)

CAR-T細胞療法の基本特許(Eshhar特許)以降も、様々なプレーヤーに影響を与えた研究成果が特許として継続的に出願されている。



“CRISPR-Cas9による遺伝子編集はライセンス料が高いことは事実だが、次々と新しい遺伝子編集方法が登場するのでそこまで問題にならないのではないかと。事実CPF1(Cas12a)新規手法も登場しており、Cas9よりもサイズが小さい等利点がありライセンス料もそこまで高くないため切り替えを検討している”

Scientist (Functional Genomics), 外資製薬企業 (iPS細胞関連)

“TCR-T細胞はCAR特許の対象外だが、T細胞の範囲で特許を取得しているかどうかは注視する必要がある。最も関連性があるのはTCRのα鎖とβ鎖のドメインを人工的なジスルフィド結合を用いて安定化させるというものだが、人工的なジスルフィド結合を用いない天然のTCRを用いれば、特許を侵害することは全くない。TCRの配列、特にCDR領域も特許化されている。PCRを行った上で侵害していないことが分かれば自由に使える”

Pipeline Research, 外資メガベンチャー

2012年以降、CAR-T細胞関連特許数は米国を中心に急激に拡大。出願先としては米国、中国の市場が重要視されている。

CAR-T細胞に関する譲受人の公開特許数ランキング

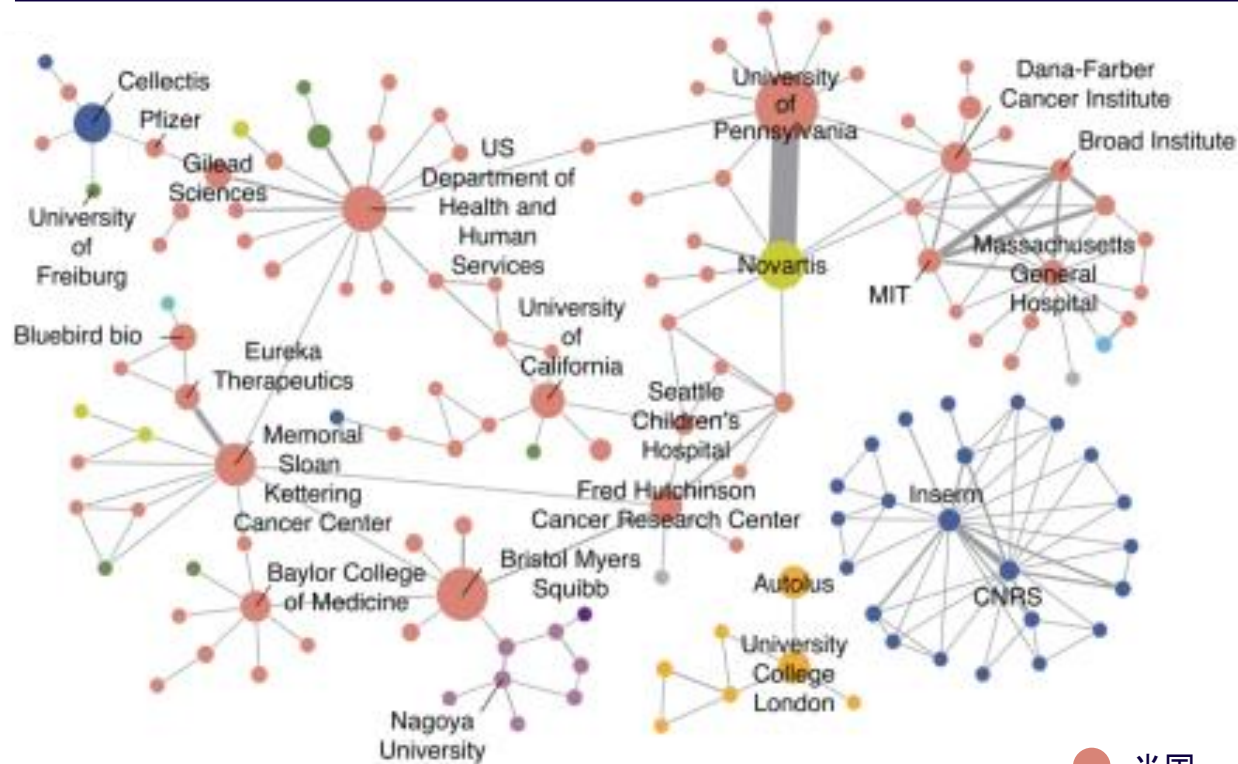
ランク	譲受人	所在	特許数	ファミリー数
1	University of Pennsylvania	米国	908	108
2	Bristol Myers Squibb	米国	507	82
3	Novartis	スイス	499	71
4	Cellectis	フランス	495	52
5	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	米国	482	60
6	Department of Health and Human Services	米国	457	67
7	University College of Medicine	イギリス	428	40
8	Fred Hutchinson Cancer Research Center	米国	244	40
9	Eureka Therapeutics	米国	226	24
10	Baylor College of Medicine	米国	223	36
11	University of California	米国	220	45
12	Gilead Sciences	米国	220	27
13	Bluebird bio	米国	211	27
14	City of Hope National Medical Center	米国	203	27
15	Dana-Farber Cancer Institute	米国	192	36
16	Seattle Children's Hospital	米国	176	15
17	Autolus Therapeutics	イギリス	172	39
18	CARsgen Therapeutics	中国	150	30
19	University of Texas	米国	150	24
20	Roche Holding	スイス	134	12

公開特許数の推移

- 2012年には年間数十件に満たなかった特許数は2019年には年間数千件にまで増加
- また、出願先としては米国、中国が重視される傾向
 - 米国が出願先の特許は2019年で2,000件以上に増加
 - また、中国も900件程度まで急激に拡大
 - その他英国、スイス、フランスは300件程度

米国内部でのコラボレーションと、ペンシルバニア大学とNovartisの2者コラボレーションが業界全体で特に大きな規模を占めている。

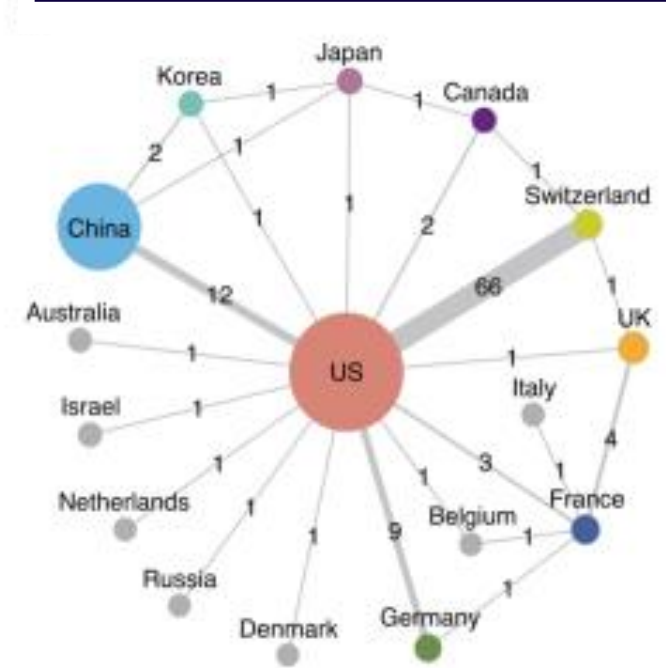
譲受人のコラボレーション状況



中心円: 譲受人、端円: 共同譲受人
円のサイズ: パテントファミリー数の規模
線の幅: コラボレーションの頻度(数値も記載)

- 米国
- 中国
- フランス
- スイス
- 日本
- イギリス
- ドイツ
- カナダ
- 韓国
- その他

地域のコラボレーション状況



注: 2019年12月31日より前に優先日を持つCAR-T細胞に関連する12,431件の特許(2,783件の特許ファミリー)を分析
出所: Nat Biotechnol. 2020 Dec;38(12):1387-1394. doi: 10.1038/s41587-020-00749-8よりアーサー・ディ・リトル作成

CAR-T細胞関連は個別技術ごとに多数の特許が出願されており、すでに上市品で複数の特許紛争が発生している。

CAR-T細胞療法に関する特許紛争の事例

該当特許 (⇒独占的ライセンス先)	特許侵害者	特許紛争の内容
US7741465 (Cabaret Therapeutics)	Kite Pharma	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一世代CARコンストラクトの基本特許 ■ Yescartaの創製・開発に関して、該当特許が無効ではないという宣言を求めてCabaret Therapeuticsが確認判決の申し立て ■ 本紛争の後、Kite Pharmaが独占的特許実施権を獲得
US7446190 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ⇒ Juno Therapeutics	Kite Pharma	<ul style="list-style-type: none"> ■ 該当特許は共刺激ドメインとしてCD28を採用するCD19標的のCAR-T細胞として構成されている(第二世代CARコンストラクト) ■ Yescartaの創製・開発過程で用いた技術がJuno Therapeuticsの有している独占的特許実施権を侵害したとして提起 ■ 7億5,200万ドルの損害賠償金の支払いが命じられた
US8399645 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ⇒ Juno Therapeutics	Novartis	<ul style="list-style-type: none"> ■ 該当特許は共刺激ドメインとして4-1BBを採用するCD19標的のCAR-T細胞として構成されている(第二世代CARコンストラクト) ■ Kymriahの創製・開発過程で用いた技術がJuno Therapeuticsの有している独占的特許実施権を侵害したとして提起 ■ Kymriahの将来の販売に対して、12.25Millionドル+マイルストーンの支払いに同意

開発難易度の高いターゲットは様々な有望テーマが基礎研究段階に存在しており国内プレイヤーの参入余地もあると思料。

技術開発ターゲット	研究テーマ 難易度 ^{*1}	主な技術開発プレイヤー	次世代の有望研究開発テーマ例
1. 活性化シグナルの改変	中	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基本的な構造改変は製薬企業が主に取り組む基本的な開発ターゲット 	-
2. 抗原認識部位の改変	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業が主に取り組む基本的な開発ターゲット 	-
3. 新規コンストラクトの開発	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一部のバイオベンチャー、アカデミアが取り組む開発ターゲット 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dual CARコンストラクト(2か所の抗原認識により活性) ■ TCRとCARの融合によるHLAの制限解除
4. 原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一部のバイオベンチャー、アカデミアが取り組む開発ターゲット 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ステムセルメモリーT細胞の活用
5. 新たなシグナルの付加 (細胞への発現/外部からの刺激)	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一部のバイオベンチャー、アカデミアが取り組む開発ターゲット 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第四世代CAR(新たな活性制御・自殺シグナルの付加) ■ 第五世代CAR(T細胞のHLAまたはTCR遺伝子ノックアウト) ■ PD-1ノックアウトやdnPD-1、dnTGF-βR II 共発現によるPD-1、PD-L1/2シグナル(抑制性シグナル)伝達経路の阻害 ■ 薬剤併用による細胞活性制御機能付加
6. その他のがん免疫細胞療法 (原料細胞種の改変)	中～高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自家から他家へ移行する流れにあり、アカデミア、バイオベンチャー、製薬企業問わず広く取り組まれている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ γδT細胞、NK細胞のADCC活性の併用

*1 有識者インタビューより推定

次世代の有望研究開発テーマとして論文等で紹介されている技術を以下に例示する。

技術開発ターゲット	技術例	技術例
3. 新規コンストラクトの開発	synNotch搭載型CAR-T (University of California, San Francisco)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 合成Notch受容体が特定の抗原を認識すると、CARの転写を誘導してCARを発現させることで、2か所の腫瘍特異的リガンドによる特異的な抗腫瘍効果を発揮する構造
	シグナルドメイン分離型CAR-T (University of Pennsylvania)	<ul style="list-style-type: none"> ■ T細胞活性化シグナルCD3ζと共刺激因子CD28を物理的に分離し、各々に別の抗原認識部位を結合(Anti-Meso scFv-CD3ζ/Anti-FRa scFv-CD28)することで、2か所の抗原を認識した場合のみ抗腫瘍効果を発揮する構造
	TRuC platform (TCR ² Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 従来のTCRの構造とCARを組み合わせたコンストラクトにより、HLA非依存的な抗腫瘍効果を発揮する構造 ■ 複数の抗原を認識することで高い抗腫瘍活性と持続性を達成できる
4. 原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整	ステムセルメモリーT細胞の活用 (米国国立衛生研究所)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ナイーブT細胞をGSK3β(グリコーゲン合成酵素キナーゼ3β)阻害剤の存在下で培養することによりステムセルメモリーT細胞を誘導することが可能 ■ GSK3β阻害剤は、β-カテニンを安定化させ、エフェクターT細胞への分化を停止させる一方で、メモリー特性を促進させる
	ステムセルメモリーT細胞の活用 (Vita University, University of South Australia)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ステムセルメモリーT細胞をCD3、CD28、IL-7、IL-15の存在下で培養したCAR-T細胞は、増殖、生存、抗腫瘍活性がより良好になる ■ また、ステムセルメモリーT細胞のフェノタイプも維持される

出所 : Front Immunol. 2019 Oct 11;10:2250. doi: 10.3389/fimmu.2019.02250. eCollection 2019.、NCT01953900. J Hematol Oncol. 2017 Aug 29;10(1):151. doi: 10.1186/s13045-017-0519-7.、Cell. 2016 Feb 11;164(4):770-9. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.011. Epub 2016 Jan 28.、Cancer Immunol Res. 2013 Jul;1(1):43-53. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0008.、Nat Biotechnol. 2013 Jan;31(1):71-5. doi: 10.1038/nbt.2459. Epub 2012 Dec 16.、J Clin Immunol. 2012 Oct;32(5):1059-70. doi: 10.1007/s10875-012-9689-9. Epub 2012 Apr 17.、TCR² Therapeuticsウェブサイト「Our Science」、TCR² Therapeutics SEC Filing FORM S-1(December 28, 2018)、第一三共セミナー「CAR T治療について」(2018年9月8日)、Front Immunol. 2019 Feb 5;10:128. [doi: 10.3389/fimmu.2019.00128].、Nat Med. 2011 Sep 18;17(10):1290-7. [doi: 10.1038/nm.2446.].、Blood. 2013 Jan 24;121(4):573-84. [doi: 10.1182/blood-2012-05-431718. Epub 2012 Nov 15.].、Cytotherapy. 2015 Apr;17(4):487-95. [doi: 10.1016/j.jcyt.2014.12.002. Epub 2015 Jan 6.].、有識者インタビューよりアサー・ディ・リトル作成

(続き)

技術開発ターゲット	技術例	技術例
5. 新たなシグナルの付加 (細胞への発現／外部からの刺激)	BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals)	<ul style="list-style-type: none"> ■ iMCとCaspasCIDE自殺スイッチという2つの機能を組み込んだPCMA標的CAR-T細胞 <ul style="list-style-type: none"> - iMC:細胞に組み込んだMyD88とCD40が低分子化合物Rimiducidのadd-on投与により二量体を形成して活性化シグナルを伝達 - CaspasCIDE:細胞に組み込んだCasP9がtemsirolimusのadd-on投与により二量体を形成し、自殺シグナルを伝達
	Enhanced CAR (Gracell Biotechnologies)	<ul style="list-style-type: none"> ■ PD-1遺伝子をノックアウトしたCAR-T、単独または複合的にサイトカインやサイトカイン受容体、チェックポイント分子のリガンド発現を制御したCAR-T細胞の構想を検討
	dnTGF-βR II 共発現CAR-T (Tmunity Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ TGFβ dominant negative type II receptor(dnTGF-βR II)を共発現したPSMA標的CAR-T細胞療法を開発 ■ ペンシルベニア大学との幅広い共同研究を実施
6. その他のがん免疫細胞療法 (原料細胞種の改変)	TCR、HLAクラスI、PD1欠損ユニバーサルセル (University of Pennsylvania)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CRISPR / Cas9を用いて内因性TCR、β-2ミクログロブリン(B2M)およびPD1を同時に標的とし、TCR、HLAクラスI分子およびPD1を欠損した第五世代の遺伝子破壊同種異系CART細胞を作製
	CYNK-101 (Celularity)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 胎盤の造血幹細胞から分化させたNK細胞にCD16(FcγRIIIa)変異体を発現させ、腫瘍標的モノクローナル抗体と併用することでNK細胞の抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を増強かつ持続かさせることを企図

がん免疫療法関連の投資やM&Aは非常に活発に行われているが、日本のシーズへの投資は限定的。

	分類	投資元	投資先	投資額* (M USD)	ステージ	年/月	概要
●	iPSC	小野薬品工業	Fate Therapeutics	70	R&D	2018/9	小野薬品は開発権と商業化権を有し、Fate社は臨床開発の進捗に応じたマイルストーンや売上に応じたロイヤリティも支払う。また、契約金10 M USD、2つの治療薬(血液がん、固形がん)が創薬できた場合は研究段階の総費用として60 M USDを支払う
		武田薬品工業	CiRA	182	Preclinical	2019/7	武田薬品はiCART製品の開発権と商業化権を有し、CiRAは開発の進捗や承認に対応したマイルストーン収入を得る。2016年より共同研究における提携費用として200億円を提供(1USD=110円換算で計算)
		GSK	Lyell Immunopharma	N/A	R&D	2019/10	GSKはLyellの技術を活用し、複数のがんの種類にまたがって発現するNY-ESO-1抗原を標的とするGSK3377794を含むGSKの細胞治療パイプラインをさらに強化
		Bayer	Century Therapeutics	250	R&D	2019/7	Bayerは開発権と商業化権を有し、Century社は臨床開発の進捗に応じたマイルストーンや売上に応じたロイヤリティも支払う。CART療法などの開発費として250 M USDを支払った(Centuryの親会社であるFUJIFILM Cellular DynamicsとVersant Venturesも一部負担)
		Allogene Therapeutics	Notch Therapeutics	304	R&D	2019/7	対象製品の開発権と商業化権を有す。10 M USDの前払い、研究のマイルストーン達成で最大7.25 M USD、前臨床開発で最大4 M USD、臨床開発で最大283 M USD、加えて商業上のマイルストーンと、売上に対して1桁台半ば以上のロイヤリティを支払う
		Janssen Pharmaceutical	Fate Therapeutics	3,050	Preclinical	2020/4	Janssenは開発権と商業化権を有し、Fate社は臨床開発の進捗に応じたマイルストーンや売上に応じたロイヤリティも支払う。50 M USDの前払い、開発のマイルストーン達成で最大1800 M USD、商業化で最大1200 M USDを支払う
		Cytovia Therapeutics	Collectis	760	Preclinical	2021/2	Collectisは、CytoviaがiPSCの編集に使用するカスタムTALEN®を開発する。最大760 M USDドルの開発、規制、販売のマイルストーンに加え、売上に対して1桁のロイヤリティも受け取る
●	Non-iPSC	アステラス製薬	Adaptimmune Therapeutics	898	R&D	2020/1	一時金50 M USDの前払い、共同開発・商業化される場合はマイルストーンとして製品ごとに前臨床で最大73.75 M USD、各候補製品の第I相試験終了までを対象とする年間最大7.5 M USDの研究開発資金を支払う。各社が単独で開発する場合は金額が変わり、アステラス製薬は最大で8975 M USDを支払う
		Baxalta	Precision BioSciences	1,705	Clinical	2016/2	Baxaltaは開発権と商業化権を有し、105 M USDの前払い金、追加のオプション料金、開発、臨床、規制、および販売のマイルストーンは最大1600 M USD、加えて売上に対するロイヤリティも受け取る
		Gilead Sciences	Kite Pharma	11,900 (買収)	Approved	2017/8	血液悪性腫瘍および固形腫瘍における幅広いパイプラインと、継続的なイノベーションのためのプラットフォームを獲得。CAR-T療法候補(Yescarta)を獲得(2017年10月に承認済)
		武田薬品工業	Noile-Immune Biotech	N/A	Clinical	2017/9	Noile-Immune社が持つ技術を活用した共同研究・開発を行う。次世代型CAR-T細胞療法技術は、山口大学玉田耕治教授により開発され、Noile-Immune社が独占的に権利を有する基盤技術
		Janssen Pharmaceutical	Legend Biotech	350	Clinical	2017/12	対象製品の開発権と商業化権を有す。350 M USDの前払いと、特定の開発、規制、および販売のマイルストーンの達成に基づく追加の支払いをする

* 現状定まっている金額の合計であり、まだ額が決定していない部分(マイルストーンの一部やロイヤリティ)は考慮していない
出所：各投資元、投資先企業プレスリリースよりアーサー・ディ・リトル作成

(続き)

分類	投資元	投資先	投資額* (M USD)	ステージ	年/月	概要
Non-iPSC	CAR-T	Celgene Juno Therapeutics	9,000 (買収)	Approved	2018/1	CAR-TおよびTCR-Tのパイプラインの拡充と科学プラットフォームと製造の専門知識を獲得
		Bristol Myers Squibb Celgene	74,000 (買収)	Approved	2019/1	がん、免疫系疾患、炎症性疾患および心血管疾患にわたるポートフォリオを獲得
		アステラス製薬 Xyphos Biosciences	665 (買収含む)	Preclinical	2019/12	パイプライン拡充のために120 M USDで買収。開発の進捗に応じたマイルストーンで最大545 M USDを支払う
		Servier Collectis	413	Clinical	2020/2	ServierはAllogeneに米国のUCART19の独占的権利を付与し、Servierは他のすべての国の独占的権利を保持。2.76 M USDの前払いと、最大410 M USDの臨床的および商業的マイルストーンおよびロイヤルティ率は売上高の1桁後半から2桁前半を支払う
		Bayer Atara Biotherapeutics	670	Clinical	2020/12	GSKはAtaraと共同開発・ライセンス契約を結び、Atara社のATA3271、ATA2271の実用化を目指す
	AbbVie Caribou Biosciences	340	Clinical	2021/2	対象2製品の開発権と商業化権を有す。40 M USDの前払いと、最大300 M USDの臨床開発でのマイルストーン、それに加え、商業的マイルストーンおよびグローバルな段階的ロイヤルティに対して追加の支払いを行う	
	CAR-NK	Merck & Co. Artiva Biotherapeutics	612	Clinical	2019/7	対象2製品の開発権と商業化権を有す。将来の開発と商業のマイルストーンの可能性、および将来の世界的な製品販売に対するロイヤルティにおいて、最大612 M USDを支払う
		武田薬品工業 MD Anderson Cancer Center	N/A	Clinical	2019/11	B細胞性悪性腫瘍やその他のがんをターゲットとしたIL-15分泌促進型キメラ抗原受容体を発現した臍帯血由来NK(CAR NK)細胞療法に関し、独占的ライセンス契約ならびに共同研究開発契約を締結
	TCR-T	GSK Adaptimmune Therapeutics	N/A	Clinical	2014/6	2014年以降、複数回にわたり契約の拡大を行っている。商業化が成功すると、開発マイルストーン、段階的販売マイルストーン、および世界の純売上高に対する1桁台半ばから2桁台前半のロイヤルティに対する追加の支払う
		大塚製薬 タカラバイオ	57	Clinical	2018/4	対象製品の共同開発権と独占販売権を有す。契約一時金およびマイルストーン達成金は合計で最大約63億円(1USD=110円換算で計算)
Genentech Adaptive Biotechnologies		500	R&D	2019/1	対象製品の開発権と商業化権を有す。前払いで300 M USDを受け取り、特定の開発、規制および商業上のマイルストーンの達成時の支払い、販売に対するロイヤルティなど、時間の経過とともに200 M USD以上を支払う	
TIL	Novartis TScan Therapeutics	N/A	R&D	2020/4	TScan独自のプラットフォームを活用して、癌抗原を開発する。30 M USDの技術アクセス料金と研究資金、および数億USDに上る可能性のある臨床、規制、販売のマイルストーン、さらに売上に対して1桁台半ばから2桁台前半のロイヤルティを支払う	
	PACT Pharma Lyell Immunopharma	N/A	R&D	2020/6	個別化抗がんT細胞療法を共同で開発するための戦略的提携を締結。開発に成功した場合、前払いとマイルストーンの支払いを支払うとともに、利益を平等に分配する	

* 現状定まっている金額の合計であり、まだ額が決定していない部分(マイルストーンの一部やロイヤリティ)は考慮していない
出所：各投資元、投資先企業プレスリリースよりアサー・ディ・リトル作成

共刺激因子自体や配列を入れ替えることでT細胞の活性化を促進したり、ステムセルメモリーT細胞の比率を調節して攻撃性の維持、強化を図っている。

CARコンストラクトの概念図	アプローチ	技術概要	技術例(⇒独占的ライセンス先)
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>第一世代</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>第二世代</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>第三世代</p> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;"> <p>抗原認識部位</p> <p>CD3ζ鎖</p> <p>共刺激因子</p> </div>	<p>CD3ζ鎖のみでT細胞を刺激(第一世代)</p> <hr/> <p>共刺激因子を付加(第二世代)</p> <hr/> <p>共刺激因子を複数化(第三世代)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞の一本鎖抗体領域が主要抗原を認識した後、TCR複合体のシグナル伝達分子CD3ζ鎖を通じて活性化シグナルをT細胞に伝達して攻撃する ■ 共刺激分子とCD3ζ鎖を縦列に繋ぐことでT細胞の活性化を促進 <ul style="list-style-type: none"> - 共刺激因子：CD28⇒Kymriah - 共刺激因子：4-1BB⇒Yescarta、Tecartus ■ 共刺激分子2つとCD3ζ鎖を縦列に繋ぐことで更なるT細胞の活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基本特許(WO1993019163)における設計 ■ CD28付加型：MSKCCが権利化(US7446190)⇒Juno Therapeutics ■ 4-1BB付加型：ST JUDE CHILDRENS RES HOSPITALが権利化(US8399645)⇒Juno Therapeutics ■ GITRを付加したCARコンストラクト(タカラバイオ、三重大学) <ul style="list-style-type: none"> - CD28や4-1BB等を介さず、膜貫通ドメインにCD3ζが繋がれて、その後ろにGITRが末尾として繋がれる構造 ■ EnfiniT(MSKCC)⇒Mnemo Therapeutics <ul style="list-style-type: none"> - CD3ζの代わりに、チロシンベースの活性化モチーフをコードするCAR遺伝子を導入 - 活性化を最適化エフェクター機能とメモリー機能をバランスさせる ■ JAK/STATを付加したCARコンストラクト(プリンセスマーガレットがん研究所・トロント大学) ⇒タカラバイオ <ul style="list-style-type: none"> - 膜貫通ドメインにCD28が繋がれており、その後ろにIL2Rβが繋がれ、さらにCD3ζが繋がれる構造(米国出願番号US15/550,645)

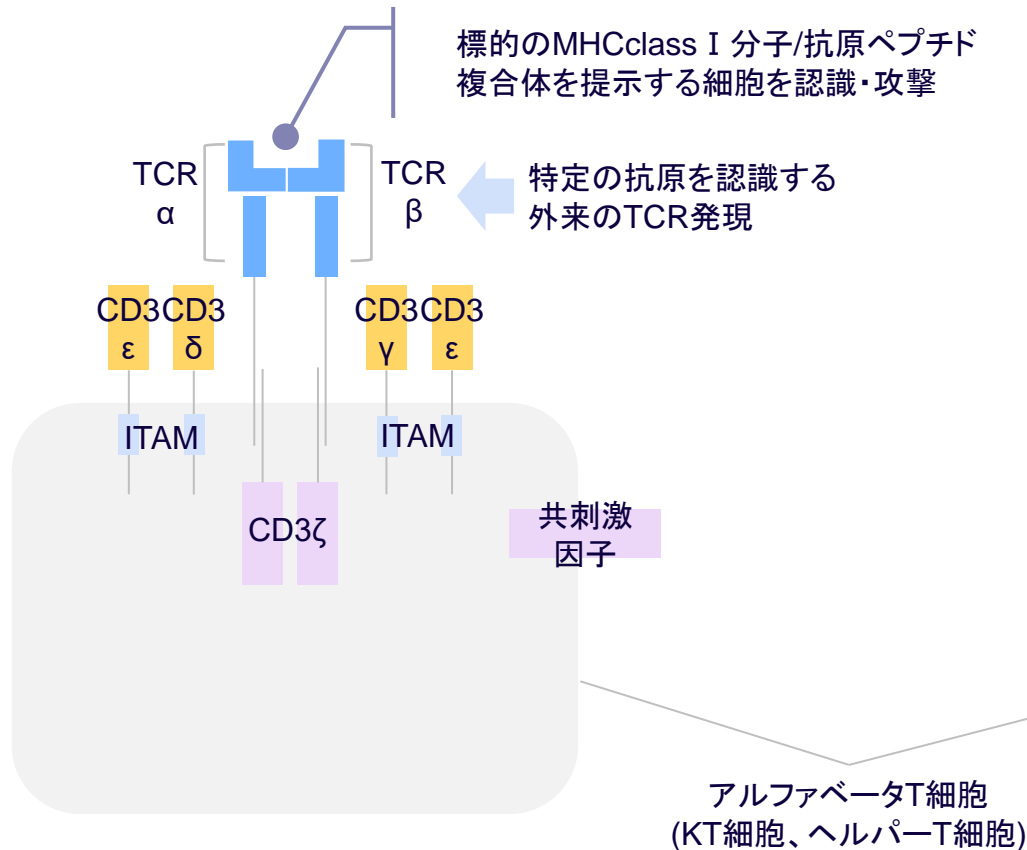
出所：WO1993019163、US7446190、US8399645、US15/550,645、Kymriah審査報告書、Yescarta審査報告書、Front Immunol. 2019 Oct 11;10:2250. doi: 10.3389/fimmu.2019.02250. eCollection 2019.、Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 65. No. 6 65(6) : 851—857, 2901、タカラバイオニュースリリース「国立大学法人三重大学と新規CAR遺伝子治療の共同研究を開始」(2019年4月18日)、タカラバイオニュースリリース「次世代型CAR遺伝子治療技術に係る特許の独占実施権を取得」(2019年4月26日)、MNEMO THERAPEUTICSウェブサイト「The EnfiniT Platform」、Genetic Engineering & Biotechnology News” CAR-T in the Courts”(September 11, 2017)、Kramer Levin BIO LAW BLOG” CAR T-Cell Therapy Takes Off and Brings on Patent Litigation”(February 19, 2020)よりアーサー・ディ・リトル作成

抗原認識部位の改変により新たながんを標的とした製品開発が可能になるため、開発事例は多数存在している。

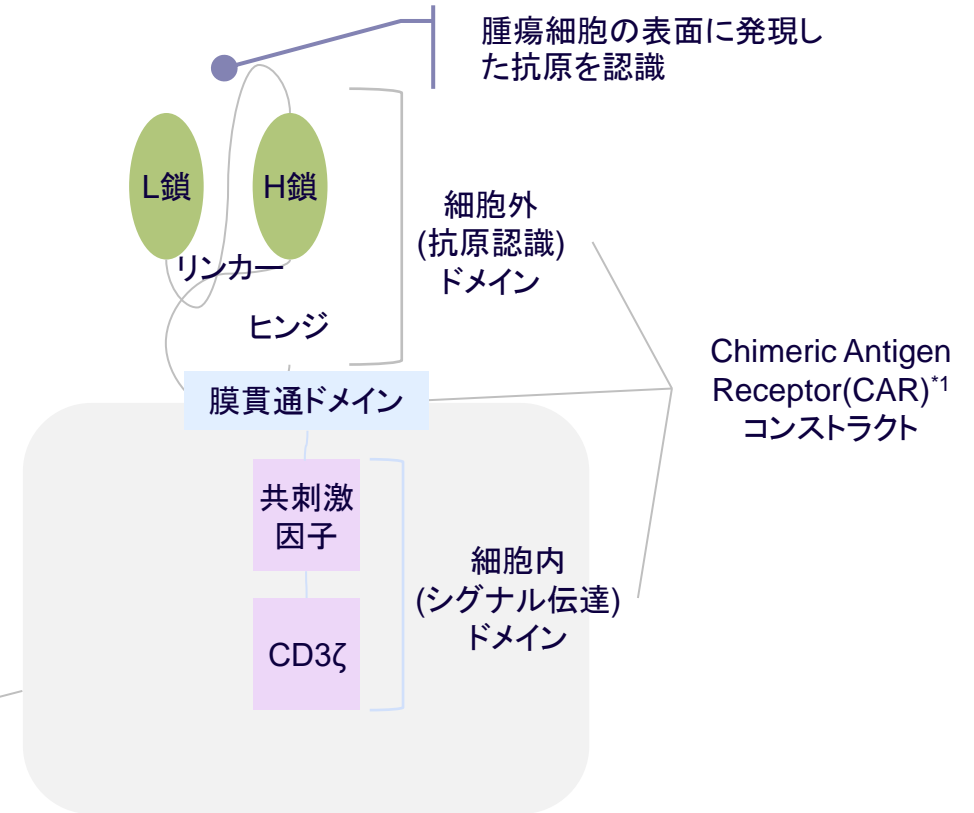
アプローチ	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
CD19以外の標的化、 複数抗原標的化	ヒトTCR-mimic抗体 (Eureka Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> TCR-mimic抗体をCARコンストラクトに応用することで、HLAが提示するがん抗原ペプチドを標的とすることができる
	単ドメイン抗体プラットフォーム (Inhibrx)	<ul style="list-style-type: none"> 小さなサイズの抗原認識部位設計技術 単一CAR分子に追加機能を付与したCAR-T細胞や、複数抗原を同時に認識するCAR-T細胞等を実現できる
	Compound CARs (iCell Gene Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> 2つのscFV抗体ドメインを同時に発現するCARコンストラクトを導入し、標的抗原の喪失によるがん再発の抑制やエフェクター細胞の持続性向上、不均一なpopulationの腫瘍細胞に対する優れた細胞毒性機能を実現
	Dimeric Antigen Receptor-T cell (Sorrento Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> scFV抗体ドメインの代わりにFabを利用しており、TCRアルファ鎖コンストラクト座位に組み込むことでこれらをノックアウトしている
	MHC-Antibody Receptor (Timmune Biotech)	<ul style="list-style-type: none"> ポリペプチド/MHC複合体に結合する完全ヒト化シングルドメイン抗体を抗原結合部位に用いたTriMAR-Tを開発、細胞内部に発現する癌抗原を狙える
	Humabody VHs (Crescendo Biologics) ⇒武田薬品工業	<ul style="list-style-type: none"> 独自のトランスジェニックマウスから生成された、従来の抗体の1/10程度の抗体重鎖であり、組織集積・通過性に優れ、祖音効果や高い治療効果が期待される 多重特異性、多重機能性のMultibody VHも創出可能
患者体内の 免疫機構回避	TriCAR-T (Timmune Biotech)	<ul style="list-style-type: none"> TriTE fusion protein molecular drug platformを細胞外ドメインとしたTriCARコンストラクトで腫瘍微小環境の免疫抑制機構を克服する機能を搭載
	UniAbs(Tenebio) ⇒一部Kite Pharma	<ul style="list-style-type: none"> サイズが小さく、マウス由来成分を含まないヒト重鎖抗体であり、低免疫原性が期待され、二重特異性CAR-T細胞を作成しやすくする
	Centyrin CAR (Janssen Biotech)	<ul style="list-style-type: none"> 抗体で使用されているものと同サイズのインターフェースで標的たんぱく質に結合するよう設計された独自の代替足場分子
	STAR-T(China Immunotech Biotechnology)	<ul style="list-style-type: none"> Synthetic TCR and Antigen Receptorという新規キメラ受容体を導入したT細胞で、生体内持続性が優れておりT細胞枯渇を抑制可能

TCR-T細胞はTCR（T細胞受容体）を既知の抗原特異性を持つ人工TCRに置き換えたものであり、細胞内シグナル伝達因子はCARコンストラクトでも使用されている。

TCR-T細胞の構造



(再掲)CAR-T細胞の構造





TCR-T細胞特有の抗原認識機能を生かして、CARとは異なる抗原や、患者ごとに最適化された抗原を標的とする自家を中心とした技術開発が進んでいる。


アプローチ		技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
各種固形がんの腫瘍特異的な標的抗原探索標的化	HLA非拘束な抗原認識	HLA-independent TCR(HiT) platform(Adaptimmune)	<ul style="list-style-type: none"> HLA型に関わらず特定の抗原を持つがん細胞の表面エピトープを認識して結合することができる アステラス製薬と共同でMesothelin標的HiT TCRを開発中として抗原を認識可能
		TRuC platform (TCR ² Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> HLA型に制限されない抗体の抗原認識部位をTCRに融合
		ガンマデルタTCR-T細胞療法 (Gadeta)	<ul style="list-style-type: none"> ガンマデルタTCRを発現させたアルファベータT細胞医薬品(TEGs) HLAによる抗原提示なしで、特定のストレスや代謝条件を標的として抗原を認識可能
	患者特有のがん抗原(ネオアンチゲン)を標的化(個別化医療)	Library TCR-T/ Personalized TCR-T (Ziopharm Oncology)	<ul style="list-style-type: none"> 患者特有のネオアンチゲンを標的としたオーダーメイド医療 National Cancer Instituteのがん関連遺伝子変異に対するTCR知財を利用
		EDGE AIプラットフォーム (Gritstone)	<ul style="list-style-type: none"> 独自のAI技術、シーケンス能力、腫瘍検体を用いて患者の腫瘍に提示されている可能性が高いと予測されるネオアンチゲンセットを導出
	標的探索の効率化	TCR discovery and validation platform (BioNTech)	<ul style="list-style-type: none"> 単一抗原反応性T細胞から機能的かつ完全ヒトTCRを迅速検索・クローニング・検証するためのハイスループットアプローチ
XPRESIDENT/XCEPTOR (Immunovics Biotechnologies)		<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍関連のHLA-peptide complex(pHLA)同定・バリデーションと、当該標的に対する望ましいアフィニティと特異性を備えたTCRの同定・改変・バリデーションを実施して他家TCR-γδT細胞療法(ACTallo)を開発 	
天然オリジンのTCR 同定・分離(Medigene)		<ul style="list-style-type: none"> 天然由来で最適化したアフィニティを持ち遺伝子改変不要なTCRを単離・特性解析 	

出所： Front Immunol. 2019 Oct 11;10:2250. doi: 10.3389/fimmu.2019.02250. eCollection 2019. Adaptimmuneプレスリリース「Astellas and Adaptimmune Enter into Agreement to Co-Develop and Co-Commercialize Stem-Cell Derived Allogeneic CAR-T and TCR T-Cell Therapies」(2020.1.14)、TCR² Therapeuticsウェブサイト「Our Science」、GADETAウェブサイト「The science」、Ziopharm「Development of Sleeping Beauty transposed TCR-T cells for adoptive cell therapy of cancer」(2021.6.9)、Gritstoneウェブサイト「Scientific Platform」、BioNTechよりウェブサイト「How We Translate : Engineered Cell Therapies」、Immunovics Biotechnologiesウェブサイト「Technology」、Medigeneウェブサイト「Technology : TCR-Ts」よりアーサー・ディ・リトル作成

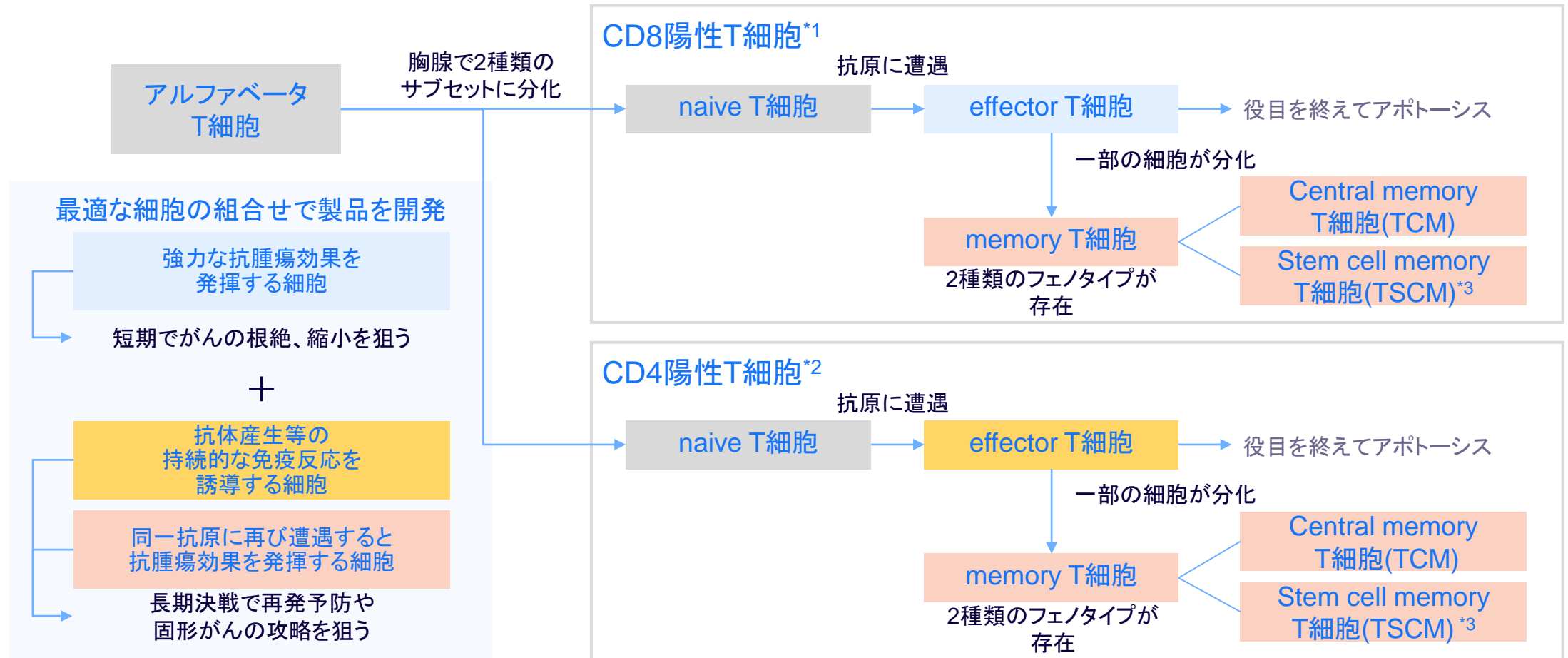
内在性TCRとの競合による副作用発生等、TCR-T細胞特有の課題を解決することで安全性の高い製品を開発する動きも存在。

	アプローチ	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
TCR-T細胞療法固有の技術	ドナー抗原認識部位と標的抗原の親和性調節	SPEAR T-cells (Adaptimmune)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自然発生TCRライブラリから標的がんペプチドに親和性のあるTCRを同定し、これらの相補性決定領域をdi-sulfide bond法で加工して標的に対する親和性を向上 ■ 細胞内外のタンパク質からのペプチド断片を認識可能
	副作用の最小化	Off target反応の同定 (TScan Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床由来のT細胞抗原とOff targetTCR反応を同定するためのハイスループット技術をベースとしたTCR-T開発
	内在性TCR発現の抑制によるターゲット選択性強化	 siTCR技術 (タカラバイオ)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 内在性TCR発現をRNA干渉により抑制し、TCR複合体形成に必要なCD3分子に対し、内在性TCRとの競合を低減させ目的の外来TCRを発現するT細胞を増加させる(US9051391, JP5828861等)
		SMART vector short hairpin RNA(Horizon Discovery)	<ul style="list-style-type: none"> ■ TCRのCD3ζ成分に対してshRNAを使用してTCR発現を妨害
	製造の効率化	 TCRカセットプラットフォーム (滋賀大学)	<ul style="list-style-type: none"> ■ TCR Inhibitory Molecule(TIM)はCD3ζ成分の短縮型で野生型CD3ζのシグナル伝達ドメインを持たないため、ゲノム改変せず内在性TCRのシグナル伝達を低下 ■ がん抗原特異的なTCR遺伝子をカセット交換法によりiPS細胞の内在性TCRβ遺伝子座へノックインすることにより、活性の高いT細胞を効率よく生産

CARの基本コンストラクトに関する特許を回避できるその他の開発事例も存在するものの少数に留まる。

アプローチ	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
CD19以外の標的化、 複数抗原標的化	 ConvertibleCAR (アステラス製薬)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体・リガンド融合タンパク質(MicAbody)を用いて、改変受容体のみの特異的に結合する改変NKG2Dを採用、ConvertibleCAR細胞の活動とターゲティングをコントロールできる ■ 不均一性を持つがんや、がん細胞の抗原消失等に対処したり、MicAbodyの投与量を調節してサイトカイン放出症候群のリスクを低減する
細胞の活性化 コントロール	ARTEMIS (Eureka Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体ベースの抗原結合ドメイン(Fabフラグメント)と膜貫通・細胞内ドメイン($\gamma\delta$TCR鎖)の2つのコア機能コンポーネントで、T細胞の活性化と細胞固有の調節メカニズムを組み合わせる

原料細胞のタイプを調節することで、投与直後の強力な抗腫瘍効果と、再発予防や固形がんにも有用な持続的抗腫瘍効果をとともに発揮できる製品の開発が進んでいる。




*1 CD8陽性T細胞：CD8膜貫通糖タンパク質を発現するもの、別名キラーT細胞または細胞傷害性T細胞(CTL) *2 CD4陽性T細胞：CD4膜貫通糖タンパク質を発現するもの、別名ヘルパーT細胞
*3 Stem cell memory T細胞：自己複製および多能性を備えたmemory T細胞
出所：Thermo Fisher Scientificウェブサイト「ヘルパーT1細胞の概要」、シード・プランニング市場調査レポート「CAR-T、TCR-T、NK細胞療法の最前線2021」よりアーサー・ディ・リトル作成

T細胞のサブセット(CD8+/CD4+)の比率調節についてはすでに上市品が存在、新たな開発品ではさらにフェノタイプの比率調節が複数の開発シーズで試みられている。

アプローチ	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
T細胞のサブセット・フェノタイプ比率調節	サブセット比率を最適化した細胞療法 (Breyanzi) (Juno Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> CD4陽性T細胞の分画とCD8陽性T細胞の分画にそれぞれCD19標的CARを導入し、細胞数が1:1になるように投与することで短期決戦・長期決戦療法の抗腫瘍効果を発揮させる
	TSCMとTCMの割合が高いCAR-T細胞療法 (信州大学、京都府立医科大学) ⇒一部ブライトパスバイオ	<ul style="list-style-type: none"> 自家HER2標的CAR-T細胞「BP2301」はCAR-T細胞の中に幹細胞様メモリーT細胞(TSCM)とセントラルメモリーT細胞(TCM)の割合を増加させることのできるPiggyBacトランスポゾン法と細胞培養法を採用 投与後体内で継続的に増殖し、より持続的な抗腫瘍効果が見込める
	TscmRICH (Guangzhou Bio-gene)	<ul style="list-style-type: none"> 増殖能の高いTSCMフェノタイプの割合を高める独自の製造技術を利用してCAR-T細胞療法を開発、長期の抗腫瘍効果を企図
	TSCMの比率を向上したCAR-T細胞療法 (Poseida Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> PiggyBacトランスポゾン法を用いてCARを導入することでTSCMの割合の高いCAR-T細胞療法を実現、長期決戦型で再発しにくく、サイトカイン放出症候群リスクを低減できる
	ACTengine (Immatix Biotechnologies)	<ul style="list-style-type: none"> 独自のサイトカインカクテルを用いてより若く、未分化状態に近いT細胞フェノタイプの割合を選択的に増やし、投与後の生着と生体内持続性の向上を図る
P CAR-T (Celularity)	<ul style="list-style-type: none"> 胎盤からT細胞を単離してCARを発現、内在性TCRノックアウトを実施 P CAR-TのほとんどはCD45RAが陽性であり増殖能が高く、Stem cell memory T細胞のマーカーを発現、T細胞の疲弊を示すeffector T細胞のマーカー発現が低い 	


サイトカインシグナルを付加して抗腫瘍反応を惹起したり、免疫抑制を回避することで腫瘍部分・内部で細胞の効果を発揮させる技術が開発されている。

アプローチ	目的	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
サイトカインシグナルの付加	腫瘍部分・内部への細胞送達	 PRIME CAR-T (ノイルイミュン・バイオテック)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-TがIL-7とCC19を産生するよう設計、T細胞の増殖や生存維持促進、T細胞や樹状細胞の遊走能向上を企図 ■ 静脈投与でも腫瘍部位に集積し、CAR抗原を発現していないがん細胞に対しても抗腫瘍反応を惹起して、主要組織の内部に免疫細胞が湿潤すると期待される
		モジュール式細胞プログラミング技術 (Autolus Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫チェックポイント対策としてdSHP2プログラミングモジュールや、T細胞に対する抑制性サイトカインを刺激性の伝達信号に変える Dominant Negative TGFβR II モジュール、コントロールされたIL-12分泌を行うモジュール等を活用
		Enhanced CAR (Gracell Biotechnologies)	<ul style="list-style-type: none"> ■ PD-1遺伝子をノックアウトしたCAR-T、単独または複合的にサイトカインやサイトカイン受容体、チェックポイント分子のリガンド発現を制御したCAR-T細胞の構想を検討
		ArmoredCAR (Innovative Cellular Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞の表面に共発現させたDominant negative PD-1(dnPD-1)はデコイ受容体として機能して、PD-1とPD-L1/2シグナル伝達経路をブロックし、腫瘍微小環境においてPD-L1を介した免疫抑制に対抗する

サイトカインシグナルを付加してT細胞フェノタイプの調整に活用する技術や、患者側の免疫細胞認識部位を付加して免疫反応を回避する技術も開発されている。

アプローチ	目的	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
サイトカインシグナルの付加	T細胞への活性化シグナル付加	Gen-R、Epi-RによるT細胞フィットネス向上 (Lyell Immunopharma)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gen-R:T細胞を機能不全状態に分化させるc-JUNを過剰に発現するよう遺伝子改変し、持続的な抗腫瘍活性を発揮 ■ Epi-R:持久的な幹細胞性を備えたT細胞populationを創造するためエピジェネティックにリプログラミングし、自己複製能と増殖能を維持する
		EnfiniT (MSKCC、Mnemo Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Suv39h1を欠損させたCD8陽性T細胞を作製し、細胞生存の持続性向上、メモリー機能の長期化を企図
	ステムセルメモリーT細胞の比率調節	Turbo Charging CAR-T Cells (Allogene Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CARコンストラクトに加えて3つ目の活性化シグナルとしてサイトカインシグナルを利用 ■ 生体内増殖性向上、T細胞疲弊防止を実現して、有効性向上、投与量削減、固形がんの攻略が可能
患者の活性化T細胞認識部位付加	患者体内の免疫機構回避	Alloimmune defense receptors (Baylor College of Medicine) ⇒Fate Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> ■ CARコンストラクトと別に、membrane-bound IL-15(mb-IL15)、kill switchの3つのエフェクター遺伝子を同時に発現 ■ 機能を局所的に高め、疲弊を抑制、memoryフェノタイプを維持して長期生存性と抗腫瘍効果維持に繋げる
		TruUCAR (Gracell Biotechnologies)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 癌抗原標的結合部位と別に、患者のT細胞、NK細胞標的結合部位を備えたCAR-T細胞であり、患者細胞が免疫拒絶することを回避する

細胞への新たな遺伝子導入ではなく、細胞外からの刺激を加えることによりT細胞の抗腫瘍効果を増強したり、機能をコントロールする技術も存在する。

アプローチ	目的	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
活性化調節因子・薬剤の併用投与	腫瘍部分・内部への細胞送達	 T-ignite (ユナイテッド・イムニティ)	<ul style="list-style-type: none"> ■ DDSカプセルに治療成分を搭載したT-igniteをCAR-TやTCR-T細胞療法と併用して皮下投与するとリンパ節内で遺伝子改変T細胞を刺激して増殖を促す ■ また、当該T細胞はケモカイン受容体が上昇するとともに、PD-1の発現が減少することでがん組織に侵入可能となる
	T細胞への活性化シグナル付加	FixVacによるin vivo CAR T expansion(BioNTech)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fix Vacは、免疫応答を活性化するため、複数のがん特異的抗原をコードするmRNAを樹状細胞にin vivoで送達する技術 ■ CAR-T細胞と併用することで、用量依存的にCAR-T細胞の増殖を促進。更に、繰り返し投与により持続性・薬効が増強する
	細胞の活性化コントロール	Dimerizing Agent Regulated Immunoreceptor Complex (bluebird bio)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CARの抗原認識機能とシグナル伝達機能を2つの異なるポリペプチドに分離し、ヒト由来FKPB12、FRBプロテイン低分子制御二量体化ドメインを含むように改変 ■ 二量体化剤不在ではシグナル伝達しないが、二量体化剤投与で2つのサブユニットが二量体を形成してCARが機能する
	細胞の活性化コントロール	Throttle技術 (Gilead Sciences)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞の膜に2つに分離した受容体コンポーネントを導入することで、特定の低分子化合物が投与された時のみ二量体を形成し、CAR-T細胞が活性化する
	細胞の活性化コントロール	GoCAR-T (Bellicum Pharmaceuticals)	<ul style="list-style-type: none"> ■ yD88及びCD40からなる共刺激ドメインをCD3ζと独立して組み込んだCAR-T細胞であり、MC(MyD88及びCD40)分子の二量体を形成させる低分子の有無によって活性をコントロール

過去実施されていたリンパ球を採取・投与する方法は様々な課題が存在していたが、それらの利点を組み合わせたエフェクター細胞療法が開発されて注目を集めた。

分類	概要	利点	課題
活性化リンパ球療法 (LAK療法)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者の末梢血からリンパ球を採取した後、体外でIL-2などのサイトカインを用いて活性化後再び体内へ戻す治療法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢血から細胞を樹立可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がんに対する特異性がない
腫瘍浸潤 リンパ球療法 (TIL療法)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外科手術により切除されたがん組織からリンパ球を分離・抽出した後、サイトカインを用いて活性化させ、再び体内へ戻す治療法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん局所に存在している免疫細胞を用いることから、がんへの特異性は高い ■ メラノーマへの患者を対象として比較的優れた有効性を確認 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 手術が困難な患者には適応できない ■ 一定量の細胞を採取するだけの病変部位が必要 ■ 体外で良好なTILを培養できない症例が存在
エフェクター 細胞療法 (CAR-T療法、 TCR-T療法)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢血T細胞を採取後、がんを攻撃する免疫細胞を直接誘導 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LAK療法と同様に末梢血から調製が可能 ■ TIL療法と同様にがんへの高い特異性を持つ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞療法に関しては固形がんに対する臨床効果が十分に確立されていない

T細胞の中で最も割合を占めるが副作用リスクがあるαβT細胞に代わる方法として、副作用のリスクが小さい自然免疫系の細胞を十分数確保する試みが行われている。

分類	原料細胞種	有効性		安全性	概要		
		細胞自体に攻撃力がある	効果発揮に十分な細胞数を確保可能	副作用リスクが小さい			
造血幹細胞由来白血球	リンパ球系	獲得免疫	B細胞	-	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> 直接的にがん細胞を攻撃せず、T細胞を介して抗体を産生する
			アルファベータT細胞	✓	✓	-	<ul style="list-style-type: none"> T細胞全体で最も多く、増殖能にも優れることから十分な量を確保可能 一方で、サイトカインリリースシンドローム(CRS)やGvHDのリスクがある
		NKT細胞	✓	培養技術開発中	✓	<ul style="list-style-type: none"> 細胞傷害活性を持つと同時にサイトカイン産生能も高く、ヘルパーT細胞のような働きも担う GvHDリスクがない(CARを導入した構造の研究データ蓄積は不十分) 	
		ガンマデルタT細胞	✓	培養技術開発中	✓	<ul style="list-style-type: none"> 抗体依存性細胞傷害活性(ADCC活性)を持ち、高い攻撃力を有する 固形腫瘍への良好な浸潤性が特徴 GvHDリスクがない(CARを導入した構造の研究データ蓄積は不十分) 	
	自然免疫	NK細胞	✓	培養技術開発中	✓	<ul style="list-style-type: none"> 抗体依存性細胞傷害活性(ADCC活性)を持ち、高い攻撃力を有する GvHD、CRSのリスクがない(CAR-NK細胞の副作用リスクについても研究データが蓄積されている) 	
	骨髄球系	マクロファージ	✓	培養技術開発中	✓	<ul style="list-style-type: none"> 抗体依存性細胞貪食活性(ADCP活性)を持ち、高い攻撃力を有する 固形腫瘍への良好な浸潤性が特徴 T細胞よりもGvDHのリスクが低い 	
		樹状細胞 ^{*1}	-	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> 強力な抗原提示細胞であり、キラーT細胞を誘導する 	
顆粒球		-	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> 好酸球は寄生虫感染やアレルギー疾患で増加。好中球は最近やウイルスに対する貪食機能を持つ 		

*1 特定のがん抗原を認識した樹状細胞を投与し、患者自身のナイーブT細胞に抗原を提示し活性化させることで間接的に免疫反応を増強させるもの。自由診療や臨床研究で樹状細胞ワクチン療法として投与されているが、近年の主要国での臨床試験実施や研究の進展は限定的

アルファベータT細胞以外の細胞は副作用リスクを回避できる点で有望であり、培養の難易度の高さが課題ではあるが、複数シーズで臨床試験が開始されている。

細胞種	メリット	デメリット	臨床試験数 (2021年4月時点)*1
アルファベータT細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高い増殖能 ■ メモリーレスポンス機能を備えているため、癌細胞が消失した後も細胞が体内に長期的に生存し、癌細胞が再び増え始めた場合に速やかに増殖して抗癌効果を発揮 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集による免疫反応予防対策が必要 ■ サイトカインリリースシンドロームのリスクが高い ■ HLAクラス1の発現が消失・低下した細胞を認識できない 	CAR:274件 TCR:52件
ガンマデルタT細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ 固形腫瘍への良好な浸潤性 ■ HLA型のミスマッチによるGVHDを惹起しない ■ 抗体依存性細胞障害活性(ADCC)がある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢血中にわずかにしか存在しないため、必要細胞数を培養・増殖することが課題 	6件
NK細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ HLAクラス1発現細胞(赤血球を除くほぼ全ての正常細胞)を攻撃しない ■ 抗体依存性細胞障害活性(ADCC)がある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工的に活性化する必要がある ■ ほぼ全ての細胞に発現するNK細胞抑制性受容体(KIR)リガンドを回避する必要がある ■ 末梢血中にわずかにしか存在しないため、必要細胞数を培養・増殖することが課題 	9件
NKT細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ HLA型のミスマッチによるGVHDを惹起しない ■ T細胞、NK細胞、樹状細胞を活性化させるアジュバンド作用を持つ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工的に活性化する必要がある ■ 末梢血中にわずかにしか存在しないため、必要細胞数を培養・増殖することが課題 	0件

“CRS(サイトカインリリースシンドローム)にIL-6抗体等の薬剤を投与することに対する特許は臨床的にハードルになる可能性がある。副作用として重大なものであり、どのように治療をするかということが非常に重要。そこに関して特許が存在すると今後のCAR-Tの研究開発の方向性、原料細胞の選択に大きな影響を及ぼす”


国内CAR-T細胞療法開発者

“NK細胞は生得的ながん殺傷能力を持っており、多くの人にとって好ましい選択肢。NK細胞はHLAクラスIを欠損した危険な細胞を攻撃することができる。しかし、繰り返し投与が必要な可能性がある点が課題。”




Pipeline Research, 外資製薬企業(細胞医薬関連)

*1 2021年4月時点でClinicalTrials.govに掲載されている企業主導の臨床試験数であり国内の臨床研究や医師主導治験等が含まれていない可能性がある、<検索条件>臨床試験の開始日:2017年1月1日以降、最終アップデート:2018年1月1日以降、Funder type:industry、Status:Not yet recruiting/Recruiting/Enrolling by invitation/Active, not recruiting/Completedのいずれか、Phase:Early phase1/Phase1/Phase2/Phase3のいずれか
出所: Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5868-5876. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002547、第一三共セミナー「CAR T治療について」(2018年9月18日)、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

ガンマデルタT細胞、NK細胞で様々な製造方法によるシーズ開発が進んでいる。

アプローチ	技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
ガンマデルタT細胞	Co-Stim CAR-T細胞 (TC BioPharm) ⇒bluebird bio	<ul style="list-style-type: none"> CD3ζドメインを持たないCARを発現させ、生来のTCRが持つ癌指向性やシグナル伝達機構と、CARの抗原依存的な共刺激作用を組み合わせることで安全性を向上
	ACTallo (Immatics Biotechnologies)	<ul style="list-style-type: none"> XPRESIDENTプラットフォームとXCEPTORプラットフォームから創製される免疫細胞療法
	ガンマデルタ1+T細胞 (GammaDelta Therapeutics) ⇒一部武田薬品工業	<ul style="list-style-type: none"> 組織や血液からγδ1+細胞を臨床グレードで単離・培養するプロトコル開発
	- (Hebei Senlang Biotechnology)	<ul style="list-style-type: none"> CAR-GDT細胞療法プラットフォーム技術と攻撃力を高めた腫瘍浸潤T細胞療法(armTILs)のプラットフォーム技術を基盤にしている
NK細胞	 GAIA NK細胞 (ガイアバイオメディシン)	<ul style="list-style-type: none"> 独自の培養手法で高活性化NK細胞様CD3陰性細胞を創製、開発 これらの細胞は高活性化しており、固形がんの集塊内に集積、存続できると期待される 多くの細胞が保有するNK細胞抑制性受容体KIRのパターンが一般的な日本人と異なる細胞を原料とすることを想定
	Memory like NK細胞 (Wugen)	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子組み換えIL-12、IL-15、IL-18の融合たんぱく質で活性化することで障害活性機能亢進かつ長期生存が可能なNK細胞フェノタイプを誘導
	Parked CAR-NK (oNKo-innate)	<ul style="list-style-type: none"> 他家由来のプライマリNK細胞の特定遺伝子座にCARを挿入することで発現をコントロールするとともに、NK細胞の活性と機能を向上している
	臍帯血NK細胞由来CAR-NK (MD Anderson Cancer Center)	<ul style="list-style-type: none"> 臍帯血由来のNK細胞をレトロウイルスベクターで遺伝子改変したCAR-NK細胞療法
NKT細胞	臍帯血由来CAR-CIK (Colimmune)	<ul style="list-style-type: none"> 臍帯血由来のリンパ球のうち、Cytokine Induced Killer(CIK)細胞分画にCARコンストラクトを導入、NK細胞様の特性を持つ
	造血幹細胞由来のCAR-iNKT (Appia Bio)	<ul style="list-style-type: none"> ACUA technologyプラットフォームという1人のドナーから非常に多くのInvariant natural killer T細胞(iNKT)細胞を得ることのできる技術
単球	ATAK Monocytes (Myeloid Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> 単球にCARを発現させるコンセプトで、がん細胞特異的な貪食作用による殺傷と免疫活性化齋藤下院の分泌作用による腫瘍微環境の克服が期待される
マクロファージ	CARマクロファージ療法(Carisma Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> がん細胞に標的化した貪食作用を活用し、飲み込んだがん細胞をファゴリソソームの中で碎き、がん抗原をHLA分子上に提示することで体内リンパ球を活性化、動員することが期待される

様々な製品に応用できる独自のiPS細胞プラットフォームを保有する企業と、iPS細胞を分化、培養するプロセスを効率化する技術を保有する企業が存在している。

技術例(⇒独占的ライセンス先)	技術概要
 <p>Universal Donor cells技術 (アステラス製薬)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ゲノム編集によって免疫拒絶反応を抑えた多能性幹細胞を作成する技術
 <p>iCART(CiRA、武田薬品工業)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ CiRAの「再生医療用iPS細胞ストック」をもとにクローン化したiPS細胞を用いたCAR-T細胞療法
 <p>iPS細胞から分化させたNKT細胞療法 (理化学研究所)⇒ブライトパス・バイオ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 健康人ドナー由来のNKT細胞をiPS細胞に初期化し、マスターセルバンクを作製して、再度NKT細胞を製造
<p>iPSCプラットフォーム (Fate Therapeutics)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低分子で強化した独自のプラットフォームであり、遺伝子改変を行い他家細胞医薬品の供給源としている
<p>iPS細胞から免疫細胞に 分化させる技術(Adaptimmune)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ iPS細胞を多様な免疫細胞等に分化させる技術を保有し、ユニバーサルに投与可能な他家免疫細胞療法の開発を実施
<p>Allo-Evasion技術 (Century Therapeutics)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫拒絶に関わる責任遺伝子をノックアウト、ノックインするとともにSafety switch遺伝子の導入、可溶性IL-15分泌遺伝子改変、PETレポーター遺伝子の導入を行ったiPS細胞を自社の原料細胞としている
<p>iPSC由来のCAR-NK細胞 (Cytovia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ iPS細胞を原料として効率のよいCAR-NK細胞を拡大培養するプロセスを構築
<p>artificial thymic organoid 細胞培養システム(UCLA) ⇒一部Kite Pharma</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ヒトの胸腺環境を再現したin vitroモデルであり、多能性幹細胞やその他ソースに由来する造血幹細胞をT細胞へ効率的に分化誘導できる
<p>iPS細胞由来T細胞、NK細胞製造技術 (Notch Therapeutics、Allogene Therapeutics)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Notchが保有するNotch Engineered Thymic Niche(ETN)プラットフォームとAllogeneのAlloCAR T技術を融合 ■ ETNプラットフォームはUCLAのシステムと類似しているがフィーダーフリーである点が優位
<p>ExaCELLs (Exacis BioTherapeutics)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ mRNAを用いて、体性細胞からテロメアが完全に復元されたfootprintフリーのiPS細胞を樹立してマスターセルバンクを構築し、ゲノム編集やCAR導入を行い独自の製品を開発する

出所：アステラス製薬ニュース「Universal Cells 社との新規の細胞医療に関する提携のお知らせ -同社の免疫拒絶反応をおさえた多能性幹細胞を作製する技術を活用-」(2020年01月14日)、武田薬品工業ニュースリリース「京都大学iPS細胞研究所と武田薬品が創製した初のiPS細胞由来CAR-T細胞療法臨床試験に向けた新たなプログラムを開始」(2019年7月16日)、ブライトパス・バイオプレスリリース「理化学研究所とiPS細胞由来NKT細胞療法に関する共同研究契約を締結」(平成30年3月29日)、ブライトパス・バイオウェブサイト「パイプライン：iPS-NKT」、Fate therapeuticsウェブサイト「Science：iPSC Platform」、Adaptimmuneウェブサイト「Perspectives：Developing “Off-the-Shelf” Therapies for People with Cancer」(May 15, 2020)等、各社公開情報よりアサー・ディ・リトル作成

iPS細胞由来免疫細胞は機能の同一性や最適な表現型に対する理解において、引き続き多面的な検証が必要。

iPS細胞由来免疫細胞についての有識者コメント

“iPSから作製した手法は将来性はあるが難易度が高く、そこまで進んでいない。iPSから作った免疫細胞が、本来人間が持っている免疫細胞と同じものとなっているかということが課題。

そもそもiPSから免疫細胞を作れるのか。報告はたくさんあるが、規定されている細胞表面マーカーで確認されているだけであり、機能まで再現されているかどうかは誰にもわかっていない。

iPS細胞から作ったT細胞が免疫細胞の機能的分化のどの段階なのか、正常なT細胞と同じような分化の変遷をするのか誰も確認できていない。調べることは可能だが、T細胞の分化の状態は何百通りとあり、これを全て再現することは不可能”

国内CAR-T細胞療法開発者

“iPS細胞由来の免疫細胞活用のためには、よい細胞バンクの確立が必要。

多能性の維持が難しく、遺伝子編集の際に起こるオフターゲットも課題。DNAを切断することは簡単だが、DNAコンストラクトを特定の遺伝子座に入れることは非常に困難。

分化させた細胞が期待されている機能を果たすかどうかを多面的に検証する必要もある”

Scientist (Functional Genomics), 外資製薬企業 (iPS細胞関連)

“iPSC由来の細胞を開発しているがチャレンジングな領域である。突然変異、遺伝子の不安定性、培養中の細胞の分化状態のコントロールが課題。一度細胞バンクに入れた細胞は全て遺伝子編集を要する。また拡大培養には費用がかかる上、理想とするほど多くの細胞を得ることはできない。

iPS細胞から分化させた細胞の表現型に関する研究は非常に活発。今後数年の間に洗練されたものになると予想している。ただし、iPSを扱う場合、「どの表現型を目標にするか?」と「正しい表現型とは何か?」という疑問が存在し、解消できていない”

Pipeline Research, 外資メガベンチャー

Yescartaでは、CARの概念特許（Eshhar特許）をCabaret社からライセンスイン。更に、製品限定・非限定問わず製法・用法特許による多面的な権利化を図っている。

Yescartaに係る主要特許

自社保有
ライセンス

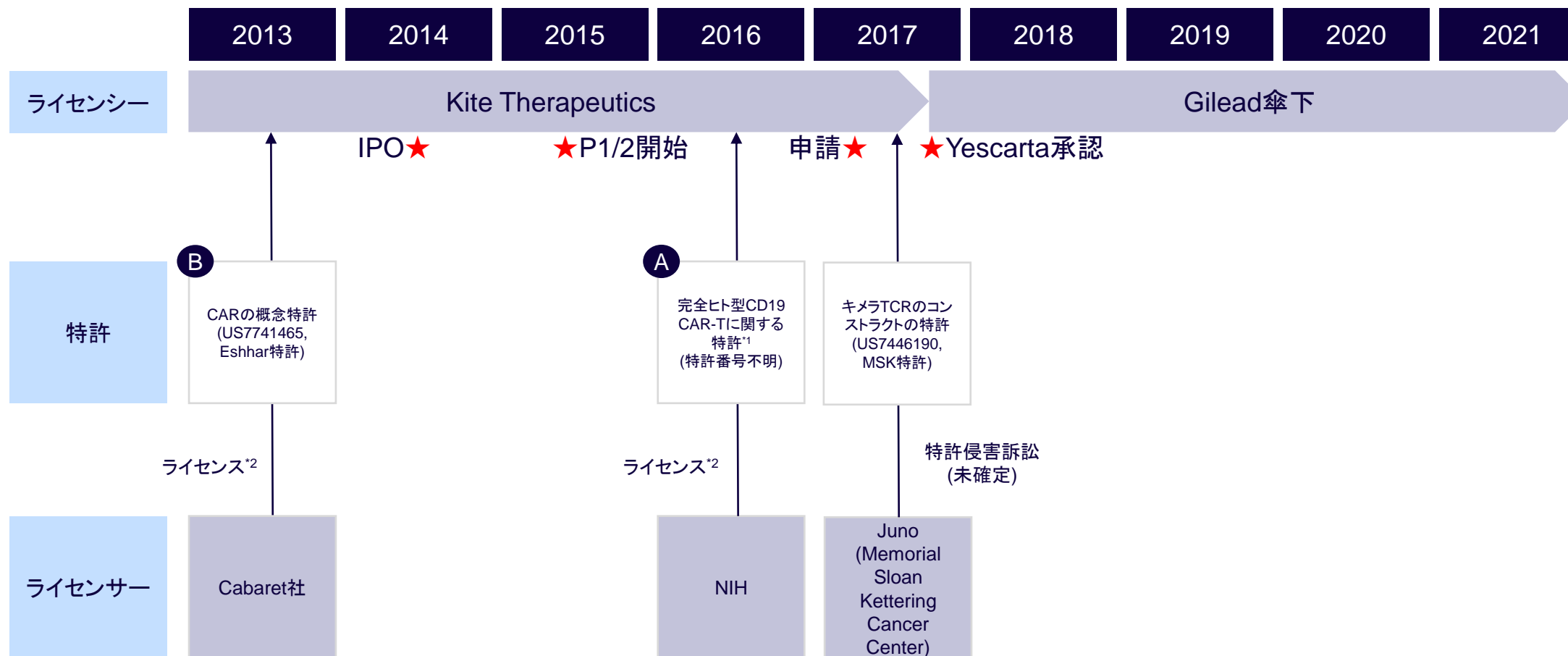
		基盤技術				製造技術	
技術分類		新規API構成物	薬効	安全性	デリバリー	製法	検査
Yescarta 限定的	製品	A 完全ヒト型CD19 CAR-Tに 関する特許 ^{*1} (特許番号不明, NIH保有)	C コンディショニング化学療法 の特許 ^{*2} (WO2016191755, WO201691756)	D 副作用の対処を含む Yescartaの投与方法の特許 (WO2019079564)		E Yescartaの製法特許 (WO2015120096)	
特定製品 非限定的	CAR	B CARの概念特許 (US7741465, Eshhar特許)				F 患者固有識別子により、アフ ェレンスから投与に至る CAR-T細胞療法プロセスを 追跡・管理する方法 ^{*3} (WO2019055896)	
	細胞					G T細胞療法用のT細胞の調製 に関する特許 (WO2017070395)	H CAR-T細胞の多機能性評価 インデックス(PSI)を分析し、 患者毎に適切な投与量を決 定する方法の特許 ^{*4} (WO2018187332)

NIH: National Institute of Health

*1 Yescartaはマウス由来scFvを使用しているため、直接の関係は無い可能性 *2 コンディショニング化学療法とは、生体内でのYescartaの生着及び増殖を促進することを目的として投与前に実施するリンパ球除去化学療法を指す *3 現行の治療プロセスに採用されているかどうかは不明。ロジスティクスの特許であり、他製品にも影響する可能性がある *4 現行の治療レジメンには適用されていないと見られる。一種のパラメータ特許であり、他製品にも影響する可能性がある

注：その他、ヒト化CD19抗体の特許WO2018200496や、4-1BB (CD137)アゴニストとの併用療法を行う特許WO2019140425、ヒンジドメインを短縮化したCARコンストラクトの特許WO2017173256が出願されており、Yescartaと関連する可能性
出所：Kite Pharma Form10-K (2017), Biz Cruncher(検索日：2022年1月14日)より出願人がKite社の特許を抽出, Blood, 132, 804 (2018) [doi: 10.1182/blood-2018-01-828343]よりアーサー・ディ・リトル作成

Kite Pharma(現Gilead傘下)は、CAR基本特許(Eshhar特許)以外に目立ったライセンスを行っていない。一方で、Juno(現BMS傘下)より特許侵害訴訟が提起されている。



*1 Yescartaはマウス由来scFvを使用しているため、Yescartaと直接の関係は無い可能性 *2 ライセンスの経済的条件は非開示

注：その他に非開示のライセンス契約が行われている可能性がある。また、Yescartaと無関係のライセンスは複数行っており、特定の抗原を標的としたTCR又はCARベースの細胞医薬の特許等をNIHから導入している
 出所：Kite Pharma Form 10-K (2017)よりアーサー・ディ・リトル作成

Kiteは臨床試験開始の5年以上前にFTO調査を実施。MSK特許は無効化が可能と判断し、ライセンス取得をあえて行わず積極的な無効化戦略を採用したと見られる。

時期	アクション	内容	結果	関連コメント
2015年8月 ～ 2016年12月	Kiteが米国特許商標庁 (USPTO)にIPRを請求	<ul style="list-style-type: none"> ■ MSK特許(US7446190)の取消しを要求 <ul style="list-style-type: none"> - MSK特許はCD28を共刺激因子として利用した第2世代CARコンストラクトをクレーム - 新規性違反（自明性）を指摘 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kiteの主張は認められず、特許存続 	<p>“KiteはCARの主要特許の特定とライセンス取得を戦略的重点事項とし、2009年から2013年にかけて、CARを広くカバーする特許の特定とライセンス取得を実施”</p> <p>“Kiteは広範なFTO調査を実施し、Yescartaの商業化の障害となる第三者特許は存在しないものと認識。しかし、IPRはMSK特許の取消を拒否した”</p> <p>Form 10-K (2017) Kite Pharma</p>
2016年12月 ～ 2020年4月	Junoが連邦地方裁判所に 特許侵害訴訟 を提起	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kiteに対し損害賠償請求 <ul style="list-style-type: none"> - YescartaのMSK特許侵害を主張 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Junoの主張が認められ、Kite敗訴 <ul style="list-style-type: none"> - Junoに対し約12億ドルの損害賠償と売上高の27.6%のロイヤリティー支払い命令 	
2020年5月 ～ 2021年8月	Kiteが連邦巡回控訴裁判所 (CAFC)に 控訴	<ul style="list-style-type: none"> ■ 地裁判決に対する控訴 <ul style="list-style-type: none"> - MSK特許の記述要件違反を指摘^{*1} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kiteの主張が認められ、地裁判決取消し 	
N/A	連邦最高裁判所に上告？	<ul style="list-style-type: none"> ■ Junoは上告を検討か <ul style="list-style-type: none"> - 通常は不受理となり、CAFC判決が確定する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	

超早期のFTO調査により他社特許に対しそれぞれライセンス又は無効化戦略を選択し、リスク低減・利益最大化が可能

Fate TherapeuticsはiPS由来CAR-T, NK細胞に必要な特許を多数ライセンスしており、迅速に製品を上市するためにはロイヤリティ支払いを辞さない方針と見られる。

技術領域	ライセンサー	契約内容	経済的条件
iPS細胞	Whitehead Institute	<ul style="list-style-type: none"> ■ 体細胞の初期化方法の独占的ライセンス契約(2009年2月) <ul style="list-style-type: none"> - US8071369, US7682828, US9497943等を含む4ファミリー - 低分子を用いた初期化手法として、US8044201, US8691573等を含む 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間ライセンス維持費：非開示 ■ 各種マイルストーン：最大230万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁前半%」
	Gladstone Institutes	<ul style="list-style-type: none"> ■ CRISPRを利用した遺伝子活性化によるiPS細胞の作成方法の独占的ライセンス契約(2018年9月) <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子導入を行わないため、既存の特許に抵触しない - 創業者のSheng Ding博士の発明 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非開示
	スクリプス研究所	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低分子を利用したiPS細胞の作成・維持方法の独占的ライセンス契約(2010年5月) <ul style="list-style-type: none"> - 創業者のSheng Ding博士の発明 - US8044201等を含む 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間ライセンス維持費：非開示 ■ 各種マイルストーン：最大180万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁前半～中盤%」
細胞治療	ミネソタ大学	<ul style="list-style-type: none"> ■ NK細胞を用いたがん免疫細胞療法等の独占的ライセンス契約(2016年12月) <ul style="list-style-type: none"> - 4ファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間ライセンス維持費：非開示 ■ 各種マイルストーン：最初の3製品に対して最大460万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁前半%」
	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-iT, CAR-iNK等のiPS由来免疫細胞療法等の独占的ライセンス契約(2018年5月) <ul style="list-style-type: none"> - 2ファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間ライセンス維持費：非開示 ■ 各種マイルストーン：1製品あたり最大1,250万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「最大1桁%」
	Children's Medical Center Corporation	<ul style="list-style-type: none"> ■ プロスタグランジン経路の調節剤を用いた造血幹細胞の分化方法の独占的ライセンス契約(2009年5月) <ul style="list-style-type: none"> - US8168428, US8563310等を含む2ファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間ライセンス維持費：非開示 ■ 各種マイルストーン：1製品あたり最大500万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁前半～中盤%」
	インディアナ大学	<ul style="list-style-type: none"> ■ プロスタグランジン活性を変化させることで造血幹細胞移植を促進する方法・幹細胞のウイルス導入効率を促進する方法の独占的ライセンス契約(2019年3月) <ul style="list-style-type: none"> - 2ファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非開示
	Max Delbruck Center	<ul style="list-style-type: none"> ■ BCMA抗体・CARコンストラクト等の独占的ライセンス契約(2018年12月) <ul style="list-style-type: none"> - 他家iPS細胞に使用する権利を獲得 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間ライセンス維持費：非開示 ■ 各種マイルストーン：1製品あたり最大1,100万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁前半%」
CRISPR	Inscripta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas12a近縁のCRISPR遺伝子編集ツールMAD7の非独占的ライセンス契約(2019年8月) <ul style="list-style-type: none"> - MAD7基本特許はWO2018236548と見られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ロイヤリティ：なし <ul style="list-style-type: none"> - Inscripta社はMAD7をロイヤリティフリーでライセンスしており、商業生産時や製品がMAD7又はその配列を含む場合に限り1桁%のロイヤリティを請求としている

がん免疫療法は開発競争が激しいものの課題も多く、難易度の高い研究テーマを中心に開発を推進することで将来的に日本のプレゼンスを向上できる可能性がある。

グローバルでの開発動向

日本の技術開発方針案

<p>対象となる 抗原認識部位・ 原料細胞の特性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床開発シーズはCAR+αβT細胞を用いたものが圧倒的に多く、次にTCRが多い ■ 原料細胞としては、γδT細胞、NK細胞、NKT細胞やiPS細胞由来免疫細胞の利用が検討されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本領域では日本のプレゼンスが非常に低いため、これから開発を推進する場合は初期段階の研究テーマも有力な対象となりえる <ul style="list-style-type: none"> - CAR、TCR以外の新たなコンストラクト - γδT細胞、NK細胞、NKT細胞等
<p>技術開発戦略</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 6つのターゲットに対する技術開発が活発 ■ 活性化シグナルや抗原認識部位の改変は製薬企業、新規コンストラクトの開発、原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整、新たなシグナルの付加等の難易度の高いターゲットは一部のバイオベンチャー、アカデミアが中心となって研究を行っている ■ 新規の原料細胞やiPS細胞の利用はまだ開発初期段階である 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本としてこれから研究を推進する場合、難易度の高い3つのターゲットに関する研究テーマが取組みとして有望な可能性 <ul style="list-style-type: none"> - 新規コンストラクトの開発(Dual CAR、TCRとCARの融合等) - 原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整(ステムセルメモリーT細胞の中でもよりナイーブな細胞の活用) - 新たなシグナルの付加(第四、第五世代CAR、遺伝子編集) ■ 新規の原料細胞やiPS細胞の高品質な製造方法開発も現段階でも課題が多いことから有望な研究テーマである
<p>特許戦略</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ CARの基本特許としてEshhar特許(2027年まで継続予定)が存在する以外には個別技術ごとに特許が成立している状況 ■ 今後もこのトレンドは変わらないと考えられ、研究に必要な基本構造についての特許はライセンスを導入することが基本となる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現時点では初期段階の研究テーマを推進すべきであるため、新たな特許出願ではなく、新規テーマに関連する既存特許や類似の研究事例の把握が重要となる ■ 製造方法の開発については多くのプレーヤーに利用される可能性も考え、特許出願計画と合わせた研究推進が必要

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

ウイルスベクターの封じ込め環境整備や製造にかかるコスト・残存回避の品質管理コストの低減のため、新たな遺伝子導入技術の開発が盛んに行われている。

分類	導入手法	キャリア	技術特徴		技術開発事例	重要度	重要度の根拠
			安定発現	低い造腫瘍性			
生物学的手法	ウイルスベクター	レトロウイルス	✓		<ul style="list-style-type: none"> MD Anderson Cancer Centerが同種他家CAR-NK細胞療法の製造に採用 		<ul style="list-style-type: none"> Ex vivoでレンチウイルスの次に多く使用されているが、がん化リスクや高コストが課題
		レンチウイルス	✓		<ul style="list-style-type: none"> LV-SCLT(GSK) XLentiベクター(FasTCAR(Gracell Biotechnologies)) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> 非分裂細胞にも導入可能で、Ex vivoで最も多く使用されている
物理学的手法	エレクトロポレーション・プラズマ	Naked Plasmid + 遺伝子編集	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> N/A(遺伝子編集技術の開発事例は多数) 		<ul style="list-style-type: none"> 採用数は限定的 iPS細胞由来の場合採用されやすい
		トランスポゾン	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> PiggyBacトランスポゾン法の改良(信州大学、名古屋大学(WO2017/061615)) Sleeping Beauty Transposon システム(MD Anderson Cancer Center) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> 技術革新により収率が大幅に向上している
		mRNA		✓	<ul style="list-style-type: none"> RNA Armory(Cartesian Therapeutics) 		<ul style="list-style-type: none"> 一過性の発現であるため、特定タンパク質を限られた期間だけ発現させる目的で採用
		mRNA+ 遺伝子編集	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> PulseAgile(Collectis) 		<ul style="list-style-type: none"> 採用数は限定的

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照

出所：武田薬品工業ニュースリリース「武田薬品とMD Anderson Cancer CenterのCD19 CAR-NK臨床試験ステージ進展と早期提供可能な細胞療法基盤技術構築に関する提携について」(2019年11月6日)、Orchard Therapeutics News & Events「Orchard Therapeutics Announces Global License Agreements for Stable Cell Line Technology from GSK」(July 15, 2020)、Gracell Biotechnologiesウェブサイト「TECHNOLOGY AND PLATFORMS : FasTCAR」、WO2017/061615、MD Anderson Cancer Centerウェブサイト「MD Anderson Newsroom : Clinical trials use Sleeping Beauty gene transfer to create CAR T cells」(December 08, 2013)、Cartesian Therapeuticsウェブサイト「Science」、Collectisウェブサイト「PulseAgile」、シード・プランニング市場調査レポート「CAR-T、TCR-T、NK細胞療法の最前線2021」よりアーサー・ディ・リトル作成

商用規模を想定したフロー型の手法でウイルスベクターに近い収率を達成可能な装置が発売されたことで、非ウイルスベクター導入技術の採用が進んでいる。

導入方法	1処理あたりの容量	自動化	収率	装置例
静止型 (主に研究用)	少 15 μ L~3.5mL ($7.5 \times 10^4 \sim 7 \times 10^8$ cells)	未対応	80~90%	■ STx+付属装置(OC100, OC400等) (MaxCyte)
		対応	30~40%	■ Nucleofector(LONZA)
フロー型 (主に商用)	多 10~約100mL ($5.5 \times 10^8 \sim 約2 \times 10^{10}$ cells)	未対応	70~80%	■ GTx+付属装置(OC100, OC400等) (MaxCyte)
		対応	30~40%	■ Nucleofector(LONZA) ■ CliniMACS Electroporator*(Miltenyi Biotec)

複数のスタートアップ(Draper・KYTOPEN等)が高い収率を達成可能な技術を保有

* CliniMACS Prodigyと組み合わせて使用

出所：MaxCyteウェブサイト、「Products」、Lonza製品パンフレット「Nucleofectorテクノロジー」(2021 Summer) https://www.wakenyaku.co.jp/demo/pdfs/DEMO_lonza0027.pdf、Miltenyi Biotec機器カタログ「MACS Instruments」
https://www.miltenyibiotec.com/_Resources/Persistent/40d3dcb6610dcf007c7d62d1ac40cc0d18043d91/JP_Instruments_201907_3MB.pdf、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

2019年に発売されたMaxCyteのSTx, GTxの収率が他の装置を凌駕。ウイルスベクターを使用しないEx vivo遺伝子治療製品の過半数でMaxcyteの製品が使用されている。

フロー型エレクトロポレーターの比較

自動化	装置名	収率	詳細
未対応	<ul style="list-style-type: none"> ■ STx, GTx(Maxcyte) 	静止型：80～90% フロー型：70～80%	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスベクターを使用しないEx vivo遺伝子治療製品の過半数で採用されている ■ FDAのMaster File登録を行い、製薬企業がFDA申請手続きを進めやすい装置を提供 ■ 製薬企業との協業を梃にデータ収集を行うことで、様々な製品に対して自社の遺伝子導入技術を最適化している
対応	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nucleofector(Lonza) ■ CliniMACS Electroporator (Miltenyi Biotec) 	30～40%	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存の装置はいずれも収率が低く、臨床応用に不向き ■ Draper、KYTOPEN等のスタートアップで電流や流体制御技術を活用した高収率装置の開発が進んでいる

* Human T cellを対象

出所：MaxCyteウェブサイト、「Products」、Lonza製品パンフレット「Nucleofectorテクノロジー」(2021 Summer) https://www.wakenyaku.co.jp/demo/pdfs/DEMO_lonza0027.pdf、Miltenyi Biotec機器カタログ「MACS Instruments」
https://www.miltenyibiotec.com/_Resources/Persistent/40d3dcb6610dcf007c7d62d1ac40cc0d18043d91/JP_Instruments_201907_3MB.pdf、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

体細胞の初期化手法は多くの報告が存在するが、初期化因子を用いない方法は技術的課題があり、今後も初期化因子の導入により初期化を誘導する方法が主流となる。

分類	事例	関連コメント
<p>初期化因子を用いる手法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 山中4因子の導入による初期化の誘導 ■ Oct4, Sox2, Nanog, Lin28による初期化の誘導*1 ■ Oct4, Sox2, Klf4, L-MYC, LIN28, DNp53の6種類を導入する手法 ■ Oct4, Sox2, Esrrbによる3因子法*2 ■ Oct4を含む因子2つによる初期化の誘導*3*4 ■ Oct4のみの因子1つによる初期化の誘導*5 	<p>“遺伝子導入を行わない化学物質による初期化は技術的ハードルが高い。単一の転写因子の発現を活性化させる手法ではなく、作用機序が不明な点も多い。</p> <p>あえてこの手法を使うほどの技術的優位性は存在しない”</p> <p>元iPS細胞関連研究所 研究員</p>
<p>初期化因子を用いない手法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 転写因子の導入を用いずに化学物質のみで初期化を誘導する試み*6 	<p>“初期化の際に化学物質のみを用いた手法は採用したことがない。山中因子を用いた手法が現時点で最も主流であると認識している”</p> <p>Scientist (Functional Genomics) 外資製薬企業 (iPS細胞関連)</p>

*1: Science, 318, 1917-1920(2007)[doi: 10.1126/science.1151526], *2: Cell Stem Cell, 4, 301-312(2009) [doi: 10.1016/j.stem.2009.03.005]. *3: Nat biotechnol, 26, 1269-1275(2008) [doi: 10.1038/nbt.1502], *4: Nature, 454, 646-650(2008)[doi: 10.1038/nature07061], *5: Stem Cells, 29, 964-971(2011)[doi: 10.1002/stem.649], *6: Cloning Stem Cells, 11, 417-426(2009)[doi:10.1089/clo.2009.0015]
出所: CiRAプレスリリース、Stem Cell Rev Rep, 16, 3-32(2020) [doi:10.1007/s12015-019-09935-x]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

京都大学は国内において初期化因子の遺伝子導入に関する基本特許を保有しているものの、海外では権利範囲が山中4因子に限定されており、特許争奪競争が発生。

誘導因子に関する特許出願例

基本特許(国内限定)

権利範囲

1. ES細胞で特異的な発現又は高発現を示す遺伝子
2. WntシグナルまたはLIFシグナルにより活性化される因子をコードする遺伝子
3. ES細胞の分化多能性維持に必須の遺伝子

の3つのカテゴリーから適宜選択された遺伝子、またはそのファミリー遺伝子のうち体細胞に導入することで、多能性を示すマーカー遺伝子であるOct3/4遺伝子及びNanog遺伝子を発現させる遺伝子を選択し、初期化因子として使用してiPS細胞を作製する行為。

特に遺伝子の種類を限定されていないことから、より広範なiPS細胞を作製する方法を権利範囲に含む。

番号	出願内容	プレイヤー
WO2007/069666	■ 山中4因子(Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4)	■ 京大・山中ら
WO2008/118820	■ Oct4, Sox2, (±Nanog, ±Lin28)	■ ウィスコンシン大・Thomsonら
WO2009/057831	■ Oct4, Sox2, Klf4の3因子の使用	■ 京大・山中ら
WO2009/061442	■ Oct4, Sox2(+ROCK阻害剤)	■ ハーバード大・Daleyら
WO2009/102983	■ Oct4, Sox2+HDAC阻害剤	■ ハーバード大・Meltonら
WO2009/117439	■ Oct4, Klf4+GSK3阻害剤等	■ スクリプス研究所・Dingら
WO2009/144008	■ Oct4 (Klf4)のみ	■ Max Planck・Scholerら
WO2010/042800	■ Sall4の使用	■ ネバダ癌研究所・Maら
WO2010/050626	■ Oct4, Nanog(Sox2なし)	■ 京大・山中ら
WO2010/098419	■ Klf4をIRX様因子等で代替	■ 京大・山中ら

先行するWhitehead特許は、山中4因子による複雑な遺伝子発現制御による初期化は権利範囲に含まれないと解釈することが妥当であり、権利行使の動きもみられない。

Whitehead研究所を権利者とする初期化関連特許

分類	請求項	山中4因子の特許との関連	関連コメント	
<p>親出願</p>	<p>US7682828</p>	<p>(請求項17)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 第一の選択マーカの発現が第一の内因性多能性遺伝子の発現と実質的に一致し、 ■ 第一の選択マーカをコードするDNAに機能的に連結された第一の内因性多能性遺伝子をゲノム中に含む、 ■ 初代体細胞であって、 ■ 外部から導入され、少なくとも一つの調節配列に機能的に連結された、多能性タンパク質をコードする核酸をさらに含み、 ■ 該内因性多能性遺伝子は多能性胚性幹細胞で発現し、胚性幹細胞の多能性に必要であり、かつ胚性幹細胞が分化するとダウンレギュレートされる遺伝子であり、 ■ 該多能性タンパク質は多能性胚性幹細胞で発現し、胚性幹細胞の多能性に必要であり、かつ胚性幹細胞が分化するとダウンレギュレートされるタンパク質である、細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Oct4とNanog、もしくはOct4とSox2の組み合わせについては言及 ■ 一方でこれらの不完全な組み合わせによって部分的に初期化された体細胞までしかカバーしておらず、山中4因子の作用に基づく複雑な遺伝子発現制御による初期化には権利が及ばないと解釈することが妥当 ■ 2024年に期限切れ予定 	<p>“Whitehead研究所やその独占的ライセンサーである Fate Therapeutics社が、他社に対して権利行使の動きを見せているといった情報は聞かない”</p> <p>月刊パテント2020より引用</p>

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

染色体挿入が起こらないエピソーマルベクター、センダイウイルスが主流の初期化手法である。mRNAを直接発現させる手法を積極的に研究するプレイヤーも存在。

技術特徴

分類	手法	染色体に組み込まれない	発現期間が適切	概要	重要度	重要度の根拠	関連コメント
ウイルスベクター	レンチウイルス			■ 安定発現が可能だが、染色体挿入によるガン化が懸念される		■ ガン化リスクがあることから臨床応用は非現実的	<p>“エピソーマルベクターが主流。重要な特許も出始めている。ただセンダイウイルスも臨床応用含め、日本でも実績がある。以前は風邪ウイルス由来のセンダイウイルスを使用することにFDAが抵抗を示していたが、近年は安全性が認められれば認可する風潮となっている”</p> <p>“mRNAはハーバード大が積極的に研究を進めており、ベクターと比較してクリーンであることをアピールしている”</p> <p>“化学物質による誘導は、遺伝子導入と組み合わせで行う手法が現実的であり、複数ある因子の一部を置換する手法は考えられる。”</p> <p style="text-align: right;">国内iPSベンチャー 取締役</p>
	レトロウイルス			■ 安定発現が可能だが、染色体挿入によるガン化が比較的起こりやすい		■ ガン化リスクがあることから臨床応用は非現実的	
	アデノウイルス	✓		■ 高い免疫原性と一過性発現が課題であり、ワクチンで主に使用される		■ 発現量の制御が困難	
	センダイウイルス	✓	✓	■ 細胞質内に留まって遺伝子を発現するため、染色体挿入のリスクが小さい	✓	■ 日本では臨床応用含め実績のある手法 ■ 改良型の開発も進行	
プラスミド	エピソーマルベクター	✓	✓	■ 染色体挿入は起こらず、分裂中の細胞でプラスミドDNAの複製が可能	✓	■ 作製キットが市販されており、知見の蓄積も豊富である	
	トランスポゾン	✓ ^{*2}	✓	■ ウイルスベクター同様染色体挿入が起こるがトランスポザゼにより配列が除去される		■ 一時的に染色体に挿入されるため、臨床応用へのハードルは高い	
mRNA	リプログラミングmRNA	✓	✓	■ 細胞質内で直接タンパク質を発現させる手法であり、核への取り込みが不要	✓	■ 課題であった免疫原性が克服されつつあり、今後主流化の可能性	
遺伝子導入を行わない手法	化学物質	✓	✓	■ シグナル伝達物質を標的とする化学物質により初期化因子の発現を誘導・促進	✓	■ 遺伝子導入と組み合わせ、遺伝子導入数を削減することは可能	
	タンパク質	✓		■ 初期化に関わる因子を直接細胞に導入。現状では繰り返し投与が必要		■ 技術的な改善が必要であり、臨床応用までの距離は遠い	

^{*1} 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 ^{*2} 染色体に組み込まれるが、発現後除去が可能
出所：Stem Cell Rev Rep, 2020, 16 [doi: 10.1007/s12015-019-09935-x]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

遺伝子導入はセンダイウイルスかエレクトロポレーションを用いる手法が一般的だが、新規の技術開発も進んでおり、今後より効率的な手法に置き換わる可能性もある。

技術特徴

分類	手法	高い導入効率	手法概要	プレイヤー例	重要度	重要度の根拠	関連コメント
生物学的手法	センダイウイルス	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスベクターに感染させることで遺伝子導入を行う手法 ■ 導入効率に優れる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CytoTune-iPS (iROM GROUP) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本での実績が豊富 	<p>“エピソードベクターが主流だが、エレクトロポレーションを用いた場合に細胞に対するダメージが大きいことが課題”</p> <p>“研究向けではあるが、良いトランスフェクション試薬が存在しているため、臨床向けのものが開発できれば利用可能ではないか、選択肢は多くない” <small>国内iPSベンチャー 取締役</small></p>
	ステルスRNAベクター	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ ベクター上に初期化因子を全て搭載し、同時に発現させることが可能 ■ 導入効率に優れる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SRV iPSC Vector (ときわバイオ) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ センダイウイルスを改良したベクターであり、将来的に主流化の可能性 	
物理学的手法	エレクトロポレーション	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 電氣的刺激により細胞に穴をあけプラスミドを取り込ませる手法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nucleofector (Lonza) ■ Neon Transfection System (Thermo Fisher) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞に対するダメージはあるものの、エピソードベクターを用いる場合はこの手法を用いることが一般的 	
	プラズマ	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞に刺激の少ないレベルのプラズマを照射することで、エンドサイトーシスを誘導 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 愛媛大学 ■ 株式会社Y's 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞生存率、遺伝子導入効率を両立させた画期的な手法であり、将来的に主流化の可能性 	<p>“エピソードベクターをエレクトロポレーションによって導入する手法は一つの有力な選択肢”</p>
化学的手法	脂質ナノ粒子(カチオン性脂質等)		<ul style="list-style-type: none"> ■ リポフェクタミン等のカチオン性脂質が汎用される 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lipofectamine (Thermo Fisher) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞へのダメージが大きいエレクトロポレーションの代替技術として使用されるようになる可能性が高い 	<p>“エレクトロポレーターは比較的安価。”</p> <p><small>Scientist (Functional Genomics) 外資製薬企業 (iPS細胞関連)</small></p>

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照
 出所：各社HP、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

ステルスRNAベクターの強みは、多数の遺伝子の同時導入・発現による遺伝子導入効率の向上及び自然免疫機構回避による生存率の向上。

カテゴリ	手法の比較	概要
生物学的手法(ベクター)の比較要素	遺伝子導入効率の高さ センダイ < ステルスRNA	<ul style="list-style-type: none"> ■ ステルスRNAは、リプログラミングに必要な遺伝子全てを1つのベクターに搭載し、一度に細胞に導入し、同時に発現させることで導入効率を高めることができる <ul style="list-style-type: none"> - ステルスRNA：13,500塩基対(10つ以上の遺伝子を搭載可能) - 野生型センダイウイルス：3,078-3,450塩基対(3つ程度の遺伝子を搭載可能) - 持続感染変異センダイウイルス：4,774塩基対(4つ程度の遺伝子を搭載可能)
	生存率の高さ センダイ < ステルスRNA	<ul style="list-style-type: none"> ■ ステルスRNAは自然免疫機構の回避による生存率の向上が可能 <ul style="list-style-type: none"> - 自然免疫機構の活性化の程度があるレベルを超えるとアポトーシスによる細胞死が誘導されるため、リプログラミングの効率が低下する恐れがある - センダイウイルスの持つ強いインターフェロン誘導能を抗インターフェロン物質(B18Rタンパク質)と組み合わせて導入することで抑える
	発現の持続性 センダイ = ステルスRNA	<ul style="list-style-type: none"> ■ 両ベクターともリプログラミングに必要な遺伝子の発現持続性を満たしている
	遺伝子の除去のしやすさ センダイ = ステルスRNA	<ul style="list-style-type: none"> ■ 両ベクターとも不要になった遺伝子の除去が可能 <ul style="list-style-type: none"> - 発現しているRNA依存性RNA合成酵素の遺伝子と相補的なsiRNAを当該細胞に導入することで、外来遺伝子を搭載したRNA分子を除去することが可能 - リプログラミングを誘導する遺伝子が発現したままでは多能性を発揮できない - がん化のリスクを軽減することが可能

プラズマによる遺伝子導入法*1は、遺伝子導入効率、細胞生存率、操作性等に優れる。

カテゴリ	手法の比較	概要
物理学的手法の比較要素	遺伝子導入効率の高さ エレクトロポレーション < プラズマ <small>(MaxCyteのSTx、GTxにおいてはプラズマと同レベルまで精度が向上している可能性)</small>	<ul style="list-style-type: none"> ■ プラズマでの処理は遺伝子の導入効率が高い <ul style="list-style-type: none"> - エレクトロポレーションなど、従来の方法よりも高効率 - エレクトロポレーションでも電流を増やすなどで導入効率を高めることが可能であるが、その場合細胞へのダメージが増えて死滅率が高くなる
	生存率の高さ エレクトロポレーション < プラズマ <small>(MaxCyteのSTx、GTxにおいてはプラズマと同レベルまで精度が向上している可能性)</small>	<ul style="list-style-type: none"> ■ プラズマでの処理は細胞・組織への障害性がほとんどないため生存率が高い <ul style="list-style-type: none"> - エレクトロポレーションにおいては細胞への障害性が高く、細胞の変性や死滅率が高い
	簡便さ エレクトロポレーション < プラズマ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 操作性、コスト性ともにプラズマでの処理の方にメリットがある <ul style="list-style-type: none"> - 短時間で全ての導入操作が終了 - 特殊な試薬や消耗品が不要であり低コスト <ul style="list-style-type: none"> - エレクトロポレーションに必要な消耗品のキュベットは特に高価 - プラズマ処理は細胞培養プレート上の細胞懸濁液にプラズマを照射する形であるためキュベットが不要

*1：現時点で開発中であるため、処理キャパシティ拡大やGMP対応は今後の課題となっている
 注：Biz Cruncher を用いて、ワイズ社が保持および発明者がJINNO MASAFUMIである特許を確認
 出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月14日)、ワイズ社ウェブサイト「分子導入装置」よりアーサー・ディ・リトル作成

MaxCyteはフロー型エレクトロポレーションの関連特許を多く保持。今後、プラズマ処理の機能向上や疾患治療への応用に関連する特許を取得できる可能性がある。

カテゴリ	特許ファミリー数		エレクトロポレーションの関連特許	プラズマの特許取得可能性
	ワイズ*1 (発明者特許含む) × プラズマ	MaxCyte*3 × エレクトロ ポレーション		
物理的手法関連特許	導入法に関する技術	1 (日本のみで登録済)	9(6)*4 <ul style="list-style-type: none"> ■ エレクトロポレーションの機能性向上に関連する特許が存在 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子導入効率の向上 - 生存率の向上 - 望ましくない遺伝子改変の低減 ■ 方法は組成物の活用や細胞の温度管理など多岐にわたる <ul style="list-style-type: none"> - 組成物は脱メチル化誘導物質、フリーラジカル捕捉剤 など 	<ul style="list-style-type: none"> ■ プラズマ処理の技術に関連する特許を取得済 ■ プラズマ処理の機能性を向上させるための組成物や手法の関連特許を取得できる可能性
	導入法・装置の活用	4*2	15(11)*4 <ul style="list-style-type: none"> ■ 装置における特許が複数存在 ■ エレクトロポレーションの技術を活用した治療に関する特許が存在 <ul style="list-style-type: none"> - がんワクチンの作製 - ナチュラルキラー(NK)細胞の改変による免疫治療 - ヘモグロビンの物理的特性変化による心血管疾患の治療 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既に装置や細胞の形質転換などの特許を取得済 ■ 多様な疾患治療への応用に関連する特許を取得できる可能性
その他	18	5(0)*4	<ul style="list-style-type: none"> ■ 発明名称以外の記載がなく、内容が把握できない特許が存在 	—

*1: Biz Cruncher を用いて、ワイズ社が保持および発明者がJINNO MASAFUMIである特許を確認(導入法の技術に関連する特許: JP2013255475)

*2: ワイズ以外にパール工業がプラズマを用いた細胞の形質転換方法・装置の特許を保持(発明者は同じJINNO MASAFUMI氏)

*3: Biz Cruncher を用いて、MaxCyteが保持する特許の中で、発明名称、要約、請求項に「Electroporation」、「エレクトロポレーション」、「電気穿孔法」のKWを含むものを確認。

*4: ()内はフロー型に関連する特許数

出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月14日)よりアーサー・ディ・リトル作成

全能性を持ったナイーブ型の誘導に関する研究は、発生研究におけるメカニズム解明に応用することを目的としたものが主流である。

分類	概要	関連コメント
ナイーブ型	<ul style="list-style-type: none"> ■ 未分化な着床前胚のエピプラストの性質を持つ多能性幹細胞 ■ 三胚葉の体細胞だけでなく、配偶子も含めた個体すべてに分化できる能力を持つ ■ 体細胞への分化に関する研究よりも発生研究に応用する目的で研究が行われている 	<p>“臨床向けの開発企業にとっては、分化ができさえすればいい。 ナイーブ型はどちらかというと研究向けとの認識”</p> <p>国内iPSベンチャー 取締役</p>
プライム型	<ul style="list-style-type: none"> ■ 着床後胚から誘導された多能性細胞。通常のヒトES/iPSはプライム型に分類 ■ in vitroでは様々な発生段階の細胞が混在した不均一な集団を形成。三胚葉の体細胞に分化可能だが、バイアスが大きい ■ 各種体細胞への分化誘導や、臨床を見据えた研究では引き続き用いられる 	

過去10年以上にわたり、ナイーブ型のヒト多能性幹細胞の誘導プロトコルが報告されており、培養途中での培地の種類変更の有無により二つに大別される。

分類	手法例	手法概要	プロトコル報告事例	関連コメント
2ステッププロトコル (培地変更あり)	t2iLGö培地を用いる手法	<ul style="list-style-type: none"> t2iLGö培地はPD03, CHIR, LIF, Gö6983を添加 2PDL培地でNanog、Klfなどの導入遺伝子を過剰発現させ、t2iLGö培地でナイーブ化を誘導 Cambridge Stem Cell Instituteがt2iLGö培地のライセンスを保有。STEM CELL TECHNOLOGIESによりキットが市販 	<ul style="list-style-type: none"> Cambridge Stem Cell Institute (2014)^{*1} Monash University (2017)^{*2} 	<p>“ナイーブ化とは多能性ではなく、全能性(totipotency)を獲得することを意味する。体を構成するすべての細胞に分化するポテンシャルを有する”</p> <p>“CiRAの他にCambridge Stem Cell Institute、ジョンガードン研究所が研究を行っている”</p> <p style="text-align: right;">研究員 元iPS細胞関連研究所</p>
	PKGL培地を用いる手法	<ul style="list-style-type: none"> PDL/HDACi培地で培養後、PXGL培地で培養することにより誘導 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACi)の添加により、転写因子を強制的に発現させることなく、ナイーブ型を誘導可能 PXGL培地は、t2iLGö培地の組成を一部変更(CHIR→XAV939)したものであり、より高い効率でナイーブ型へのリプログラミングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> Cambridge Stem Cell Institute (2017)^{*3} 	
1ステッププロトコル (培地変更なし)	5iLA培地	<ul style="list-style-type: none"> PD03, IM-12, LIF, WH-4-023, Y-27632, SB590885, ActivinAを添加 培地を変更することなくナイーブ型を誘導することが可能であり、最も簡便な手法 一方で、t2iLGö培地やPKGL培地と比較して核型異常が発生しやすく、低減のために、代替のMEK阻害剤を用いる等の対応が必要 	<ul style="list-style-type: none"> Whitehead研究所(2014)^{*4} 	

*1: Cell, 158, 1254-1269(2014)[doi:10.1016/j.cell.2014.08.029]、*2: Nat Methods, 14, 1055-1062(2017)[doi: 10.1038/nmeth.4436]
 *3: Development, 144, 2748-2763(2017)[doi:10.1242/dev.146811]、*4: Cell Stem Cell, 15, 471-487(2014)[doi:10.1016/j.stem.2014.07.002]、
 出所 : Dev Growth Differ, 63, 104-115(2021) [doi: 10.1111/dgd.12715]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

多能性幹細胞の分化は、大きく以下の5つの手法を目的の細胞種に応じて組み合わせることで誘導を試みる。

分類		概要	関連コメント
生物学的 手法	遺伝子導入	■ 各細胞種への分化に関わる転写因子を導入し、分化を誘導	<p>“免疫系の細胞の場合、遺伝子導入・自己組織化培養・培地(薬剤刺激)の組み合わせにより誘導している。”</p> <p>“フィーダー細胞上の培養による分化誘導の代替として、ノッチリガンド等をビーズに結合させ、その相互作用により分化させる手法があり、メジャーな手法の一つとなっている”</p> <p>国内iPSベンチャー 取締役</p>
	自己組織化培養	■ 幹細胞の塊・集合体を作らせることで、細胞塊の中での細胞同士の相互作用により分化	
	バイオマテリアル	■ タンパク質をコーティングさせたマトリックス等、生物学的なシステムと親和性の高い材料上で培養し、細胞との相互作用により分化を誘導	
化学的 手法	薬剤刺激	■ 培地に細胞増殖因子、細胞分化因子、低分子薬を添加し分化を誘導	
物理学的 手法	物理刺激	■ 電気刺激、流体でのせん断応力、周期的な伸展刺激等のメカニカルストレスにより分化を誘導	

免疫細胞、心筋細胞、神経細胞等、iPS細胞由来の開発シーズ数が多い細胞種を中心に分化技術の開発が進展している。

分類	組織・細胞	iPS細胞から分化可能な細胞種	関連コメント
外胚葉由来	神経・感覚器官	アデノ下垂体組織、アストロサイト*、大脳皮質オルガノイド、角膜細胞*、ドーパミン作動性ニューロン*、グルタミン酸作動性ニューロン*、海馬ニューロン*、視床下部組織、内耳有毛細胞、運動ニューロン*、神経幹/前駆細胞*、神経提細胞*、眼球細胞*、オリゴデンドロサイト*、プルキシエ細胞*、網膜細胞*、シュワン細胞*、セロトニン作動性ニューロン*	<p>“基本的な分化方法は同一であり、各社培地に添加する薬剤をマイナーチェンジする等様々な手法を使って分化させている。分化方法の開発競争は激しく、実際には複数開発企業が相互に特許抵触している状況が起きているのではないかと”</p> <p>“作製が容易な細胞はすでに競争が激しくなっていて参入の余地はないだろう”</p> <p style="text-align: right;">国内iPSベンチャー 取締役</p>
	皮膚	ケラチノサイト、メラノサイト	
内胚葉由来	消化管	大腸、腸細胞、小腸、胃	
	膵臓	アシナール細胞、管状細胞、インスリン産生細胞、β細胞*、膵臓前駆細胞	
	肝臓	胆管細胞、肝細胞様細胞*、肝前駆細胞	
	肺	I型及びII型肺胞細胞*、基底細胞、線毛細胞、杯細胞、棍棒細胞、神経内分泌細胞	
	甲状腺	甲状腺濾胞細胞、甲状腺前駆細胞	
中胚葉由来	間葉系・骨・軟骨	骨組織、軟骨芽細胞、軟骨細胞*、間葉系幹細胞*、骨芽細胞*、破骨細胞*、骨細胞*	
	骨格筋	サテライト細胞、骨格筋細胞*、骨格前駆細胞	
	脂肪組織	褐色脂肪細胞、白色脂肪細胞	
	心臓	心房および心室の心筋細胞*、心臓前駆細胞、ペースメーカー(結節)細胞	
	血液・免疫細胞	B細胞*、樹状細胞*、好酸球*、造血幹・前駆細胞、ランゲルハンス細胞*、マスト細胞*、単球*、マクロファージ*、ナチュラルキラー細胞*、好中球*、血小板*、赤血球*、T細胞*	
	血管系	内皮細胞*、血管平滑筋細胞	
	副腎	ステロイド産生細胞	
	腎臓	ネフロン前駆細胞、ネフロン構造、ポドサイト、尿管芽前駆細胞、腎尿細管細胞	
	性腺	卵母細胞、始原生殖細胞、精子	

*がついている細胞種は、細胞治療、疾患モデル、創薬、毒物スクリーニングなどの臨床応用に使用できる細胞
出所：Physiol Rev, 99, 79-114(2019)[doi: 10.1152/physrev.00039.2017]、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

iPS細胞への初期化を経ないダイレクトリプログラミングは実用化までの距離はあるものの、具体的手法に関する特許が取得されている。

手法分類	概要	特許例	ダイレクトリプログラミングの課題
<p>外来性遺伝子の導入</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外因性の遺伝子をウイルスベクター・エレクトロポレーション等を用いて細胞に導入し、転写因子を過剰に発現させることで、直接的な分化を誘導 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019/082874 (九州大学) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ リプログラミング効率が低く、臨床応用に十分な量の細胞を得るためには、長い時間を要する ■ 目的の細胞の表現型を完全に模倣する必要があり、より完全なリプログラミングプロセスを構築する必要がある
<p>内在性遺伝子のアップレギュレート・サイレンシング</p>	<p>大きく以下の3つの手法が存在</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CRISPR/Cas9を用いて特定の遺伝子をサイレンシングし分化を促進 ■ CRISPR/dCas9を用いてサイレンシングされていた遺伝子をアップレギュレートし分化を促進 ■ 低分子化合物を用いることで、特定の転写因子を活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019/189814 (国立国際医療研究センター) 	

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-3-1. 重要技術領域① 他家細胞利用における免疫反応回避技術

2-3-2. 重要技術領域② 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)

2-3-3. 重要技術領域③ 新規のがん免疫細胞療法

2-3-4. 重要技術領域④ ウイルスベクターを用いない遺伝子導入技術

2-3-5. 重要技術領域⑤ 多能性幹細胞の初期化・分化技術

2-3-6. 重要基盤技術まとめ

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

細胞治療では、他家細胞を利用可能にする免疫回避技術、製造効率・品質を高める装置、がん免疫療法の有効性・安全性を高める技術等が捉えるべき重要基盤技術。

重要基盤技術

		主流化している基盤技術	今後主流化する可能性がある基盤技術
①他家細胞 利用における 免疫反応回避	遺伝子 改変		ユニバーサルドナー細胞 HLA部分欠失
	自家 浮遊細胞	バイオリアクター・培養バッグを用いた 自動培養装置(閉鎖系)	
②細胞製造・ 品質管理技術 (培養、分析、 データマネジメント 等)	他家 浮遊細胞	バイオリアクター・培養バッグを用いた 自動培養装置(非閉鎖系)	
	接着細胞		マイクロキャリアを用いた3D培養装置
	多能性 幹細胞		バイオリアクターを用いた 細胞塊浮遊培養装置
	データ インテ グレーション		All-in-one製造装置 クラウド型基盤ソフトウェア

(続き)

重要基盤技術

		主流化している基盤技術	今後主流化する可能性がある基盤技術
③新規のがん免疫細胞療法	受容体の構造	CAR	TCR
	原料細胞	アルファベータT細胞	ガンマデルタT細胞 iPS細胞由来免疫細胞
④ウイルスベクターを用いない遺伝子導入	キャリア	レンチウイルスによる遺伝子導入	トランスポゾンによる遺伝子導入
	導入手法		エレクトロポレーター
⑤多能性幹細胞の初期化・分化	初期化手法	センダイウイルスによる初期化	リプログラミングmRNAによる初期化
		エピゾーマルベクターによる初期化	遺伝子導入と化学物質の組合せによる初期化

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
 - 2-1. 分析方針
 - 2-2. in vivo遺伝子導入
 - 2-3. 細胞治療
 - 2-4. in vivo遺伝子編集
 - 2-5. 特許分析
 - 2-6. 周辺産業プレイヤー動向
 - 2-7. 基盤技術開発の戦略方向性
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

- 遺伝子編集ツールは、基盤技術としての「遺伝子編集ツール」「ベクター」と、ビジネスに関わる「特許」「ライセンス」の4つの観点で分析

(遺伝子編集ツール)

- 新規Casについては、Cas9に代わる新たな基本特許を獲得するべく、新しいCasを遺伝子編集ツールとして利用する開発競争が激化している
 - ブロード研究所とカリフォルニア大バークレー校が主なプレイヤーであり、AAVに搭載可能なサイズのCas12b、CasΦや、RNA編集が可能なCas13が見出されている
 - 日本勢はクラスIのCas(複数因子が必要だがオフターゲットの懸念が小さい)を中心に技術開発を進めており、大阪大と徳島大がそれぞれCas3とCas10 (TiD)を権利化
- 改変Casは、構造生物学的な考察をもとに、既存のCasの配列選択性・自由度の向上を目指す研究が活発。ハーバード大・カリフォルニア大バークレー校・東京大が主なプレイヤーとなっている
- 機能性タンパク質融合Casは、遺伝子編集ツールの作用モードを拡張するために必要な技術であり、ハーバード大を中心に開発が行われている
 - 一塩基編集が可能なBase Editorや、複数塩基の編集が可能なPrime Editorなど、将来の遺伝子編集治療の主軸となりうる新技術はハーバード大から発信されている
 - 日本勢も、東京大がエピゲノム編集の可能なCRISPR-GNDMを、神戸大が一塩基編集の可能なTarget-AIDを、それぞれ権利化

(ベクター)

- 遺伝子導入方法としては、in vivo遺伝子導入と同じくAAVベクターの使用が最も有望。一方で、遺伝子編集ツールは一過性の発現が望ましいことから、mRNA等を非ウイルス性ベクターで送達させる開発品も存在
 - Editas Medicine社が開発中のEDIT-101は、AAVベクターを利用
 - Intellia Therapeutics社が開発中のNTLA-2001はCRISPR-Cas9をmRNAの形で送達させることとしており、ベクターとして脂質ナノ粒子を採用。ただし、現状では肝臓以外の送達は困難と見られることから、今後主流の技術となるかは未知数

(特許)

- Cas9基本特許は主にブロード研究所とカリフォルニア大が保有しており、米国での権利範囲は確定していない
 - 米国では、sgRNAを用いたCas9による真核生物の遺伝子編集の権利を巡って係争中
 - 日欧では、主にカリフォルニア大が権利を保有
- 新規CasはCas9基本特許の範囲外となることから、新たな基本特許を巡って熾烈な開発競争が繰り広げられている
- 改変Cas9・融合Cas9の多くはCas9基本特許のカバー範囲内と見られ、実際に基本特許のライセンス契約が複数行われている

(ライセンス)

- Cas9基本特許のライセンスは、Editas社がブロード研究所の、Intellia社・CRISPR社がカリフォルニア大の基本特許のサブライセンサーとなっており、いずれも高額のライセンスフィーを求めている
 - Editas社は技術ライセンス契約を行っており、契約一時金として数十億円、ロイヤリティとして10%以上を求めるものが存在
 - Intellia社・CRISPR社は大手製薬企業との共同研究・パイプライン導出を行う大型契約が主体であり、総額最大数千億円規模のマイルストーンを求めるものが存在
- ライセンスフィーや独占の課題に対しては、新規Casの開発だけでなく、自社有望技術のクロスライセンス契約も有効
 - 自社有望技術(一塩基編集ツールやiPS細胞技術等)のクロスライセンス契約により、有利な条件で契約を結んだ例が複数存在

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

遺伝子編集ツールは3種類存在するが、設計が容易で技術開発の活発なCRISPR-Casシステムが最も重要。

種類	概要	主な基本特許保有者	重要度	重要度の根拠
CRISPR-Cas*1	<ul style="list-style-type: none"> ■ CRISPR-Casと呼ばれる、ガイドRNAに相補的な2本鎖DNAの切断を行うタンパク質を利用して、配列特異的なDNA切断を行うもの ■ DNA認識部位のガイドRNAは設計が極めて容易であるため、爆発的に普及 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Editas Medicine社 ■ CRISPR Therapeutics社 ■ Intellia Therapeutics社 ■ Mammoth Biosciences社 ■ C4U社(大阪大発ベンチャー) <ul style="list-style-type: none"> - いずれも大学発ベンチャーであり、主に治療用途のCRISPR-Cas基本特許を保有 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 極めて汎用性が高く、基礎研究・医療応用ともに技術開発が活発に行われている ■ in vivo/ex vivo遺伝子編集ともに複数のプレイヤーがパイプラインを保有
TALEN等*2	<ul style="list-style-type: none"> ■ TALE(転写活性化因子様エフェクター)と呼ばれるDNA結合タンパク質に、ヌクレアーゼを融合させることで、配列特異的なDNA切断を行うもの ■ DNA認識部位のTALEドメインは設計が比較的容易 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Collectis社 <ul style="list-style-type: none"> - 治療用途のTALEN基本特許を保有(研究用途はThermoFisher社) ■ プラチナバイオ(広島大発ベンチャー) <ul style="list-style-type: none"> - 国産技術Platinum TALENを保有 ■ EditForce社(九州大発ベンチャー) <ul style="list-style-type: none"> - TALEに類似のPPRタンパク質を用いた遺伝子編集ツールを保有 		<ul style="list-style-type: none"> ■ ex vivo遺伝子編集で複数のパイプラインがあるものの、プレイヤーはCollectis社とAllogene社に限られる
ZFN*3	<ul style="list-style-type: none"> ■ ZF(ジンクフィンガー)と呼ばれるDNA結合タンパク質にヌクレアーゼを融合させることで、配列特異的なDNA切断を行うもの ■ DNA認識部位のZFドメインは設計が困難であり、ノウハウが必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sangamo Therapeutics社 <ul style="list-style-type: none"> - 治療用途のZFN基本特許を保有(研究用途はSigma-Aldrich社) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 設計が困難であり、実用化に課題 ■ in vivo遺伝子編集で先行するが、プレイヤーはSangamoに限られる

CRISPR-Cas: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat-CRISPR Associated Proteins, TALEN: Transcription Activator-Like Effector Nuclease, ZFN: Zinc Finger Nuclease, PPR: Pentatricopeptide Repeat

*1 Science, 337, 816 (2012) [doi: 10.1126/science.1225829] *2 Science, 326, 1509 (2009) [doi: 10.1126/science.1178811] *3 Genetics, 161, 1169 (2002) [doi: 10.1093/genetics/161.3.1169]

出所: 医歯薬出版「週刊医学のあゆみ ゲノム編集の未来」、国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ホームページよりアーサー・ディ・リトル作成

CRISPR-Casを利用した遺伝子編集ツールの開発には、①新規Casの利用②既存Casの改変③Casと機能性タンパク質の融合の3パターンの方向性が存在。

開発の方向性	概要	イメージ図
新規Casの利用	新規Casを自然界から探索し、既存Cas (Cas9等) を補完・代替	
既存Casの改変	既存Casを人工的に遺伝子改変し、機能を改善	
Casと機能性タンパク質の融合	既存Casを機能性タンパク質と融合し、核酸分解以外の新規機能を付与	

いずれの開発方向性でも開発競争が繰り広げられている。特にCas9を開発したブロード研究所・カリフォルニア大等の報告が目立つが、日本勢の報告も複数存在。

開発の方向性	代表例	概要	主なプレイヤー
新規Casの利用	Cas9	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最初に報告されたCasベースの遺伝子編集システム ■ 黄色ブドウ球菌由来のSaCas9はAAVIに搭載可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所 ■ カリフォルニア大バークレー校¹
	Cas12	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9と異なるPAM配列を認識する ■ Cas12bはAAVIに搭載可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所² ■ カリフォルニア大バークレー校
	Cas13	<ul style="list-style-type: none"> ■ RNAを切断するため、RNA編集に利用可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所³ ■ カリフォルニア大バークレー校
	Cas3	<ul style="list-style-type: none"> ■ クラスIのCasであり、Cas5,6,7,8,11の発現が必要 ■ オフターゲットが少なく、安全性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大阪大発ベンチャー・C4U社⁴
	Cas10	<ul style="list-style-type: none"> ■ クラスIのCasであり、Cas3,5,6,7の発現が必要 ■ オフターゲットが少なく、安全性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 徳島大発ベンチャー・セツロテック社(TiD)⁵
	Cas14	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9の半分以下のサイズであり、AAVIに搭載可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ カリフォルニア大バークレー校発ベンチャー・Mammoth Bioscience社⁶
	CasΦ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9の半分のサイズであり、AAVIに搭載可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ カリフォルニア大バークレー校発ベンチャー・Mammoth Bioscience社⁷
既存Casの改変	高選択性Cas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Casの改変により配列認識能を高めた変異体 ■ オフターゲットが少なく、安全性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ハーバード大医学部(SpCas9-HF1, eSpCas9)⁸ ■ カリフォルニア大バークレー校(HypaCas9)⁹等、プレイヤー多数
	高自由度Cas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Casの改変によりPAM配列の制限を緩和した変異体 ■ 標的範囲が広く、汎用性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ハーバード大(xCas9)¹⁰ ■ 東大発ベンチャー・モダリス(SpCas9-NG)¹¹
	nCas (ニッカーゼ)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Casの改変により1本鎖切断を行うようにした変異体 ■ トランスニックング法によりオフターゲットを低減可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ カリフォルニア大バークレー校¹
	dCas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Casのヌクレアーゼ活性を完全に喪失させた変異体 ■ 配列認識素子として利用することで、高機能化が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ カリフォルニア大バークレー校¹
	Split Cas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Casを2個のペプチドフラグメントに分割したもの ■ 2種のAAVIに搭載、スイッチを使った編集制御が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所¹² ■ カリフォルニア大バークレー校¹³
Casと機能性タンパク質の融合	人工転写因子	<ul style="list-style-type: none"> ■ dCasと転写活性化・抑制因子を融合し、遺伝子選択的な転写活性化・抑制(エピゲノム編集)を行うもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ カリフォルニア大サンフランシスコ校(CRISPRa, CRISPRi)¹⁴ ■ 東大発ベンチャー・モダリス(CRISPR-GNDM)等、プレイヤー多数
	Base Editor	<ul style="list-style-type: none"> ■ dCas又はnCasと核酸塩基変換酵素を融合し、一塩基編集を行うもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ハーバード大発ベンチャー・Beam Therapeutics社(Base Editor)¹⁵ ■ 神戸大発ベンチャー・バイオパレット(Target-AID)¹⁶
	Prime Editor	<ul style="list-style-type: none"> ■ nCasと逆転写酵素を融合し、pegRNAよりDNAを合成することで遺伝子編集のドナーDNAを不要としたもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ハーバード大発ベンチャー・Prime Medicine社¹⁷

PAM: Protospacer Adjacent Motif, pegRNA: Prime Editing Guide RNA

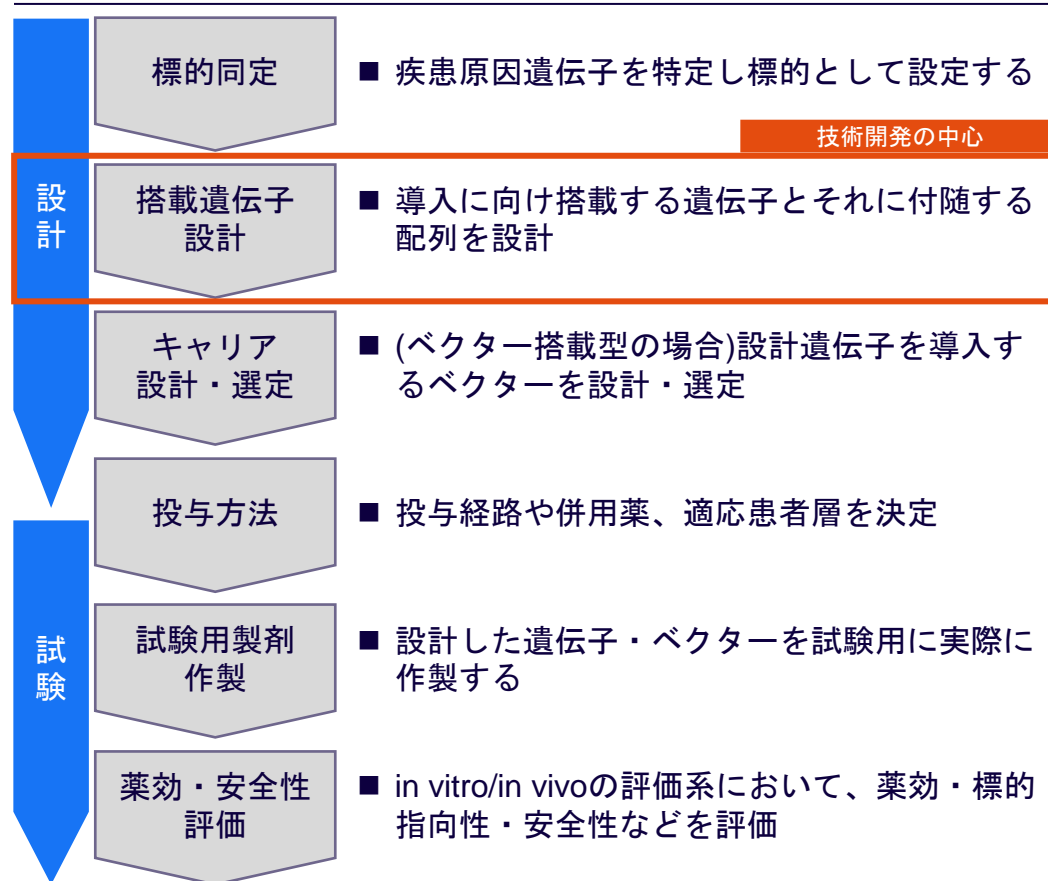
¹ Science, 337, 816 (2012) [doi: 10.1126/science.1225829] ² Cell, 163, 759 (2015) [doi: 10.1016/j.cell.2015.09.038] ³ Nature, 550, 280 (2017) [doi: 10.1038/nature24049] ⁴ Nature Commun., 10, 5302 (2019) [doi: 10.1038/s41467-019-13226-x] ⁵ Commun. Biol., 3, 648 (2020) [doi: 10.1038/s42003-020-01366-6] ⁶ Science, 362, 839 (2018) [doi: 10.1126/science.aav4294] ⁷ Science, 369, 333 (2020) [doi: 10.1126/science.abb1400] ⁸ Nature, 529, 490 (2016) [doi: 10.1038/nature16526] ⁹ Nature, 550, 407 (2017) [doi: 10.1038/nature24268] ¹⁰ Nature, 556, 57 (2018) [doi: 10.1038/nature26155] ¹¹ Science, 361, 1259 (2018) [doi: 10.1126/science.aas9129] ¹² Nature Biotechnol., 33, 139 (2015) [doi: 10.1038/nbt.3149] ¹³ PNAS, 112, 2984 (2015) [doi: 10.1073/pnas.1501698112] ¹⁴ Cell, 154, 442 (2013) [doi: 10.1016/j.cell.2013.06.044] ¹⁵ Nature, 533, 420 (2016) [doi: 10.1038/nature17946] ¹⁶ Science, 353, aaf8729 (2016) [doi: 10.1126/science.aaf8729] ¹⁷ Nature, 576, 149 (2019) [doi: 10.1038/s41586-019-1711-4] 出所：アーサー・ディ・リトル作成

CRISPRの応用範囲は広く、医薬品の他にも研究ツールやCRISPR診断に利用可能。本調査では医薬利用にフォーカスし、in vivo遺伝子編集の差分を分析。

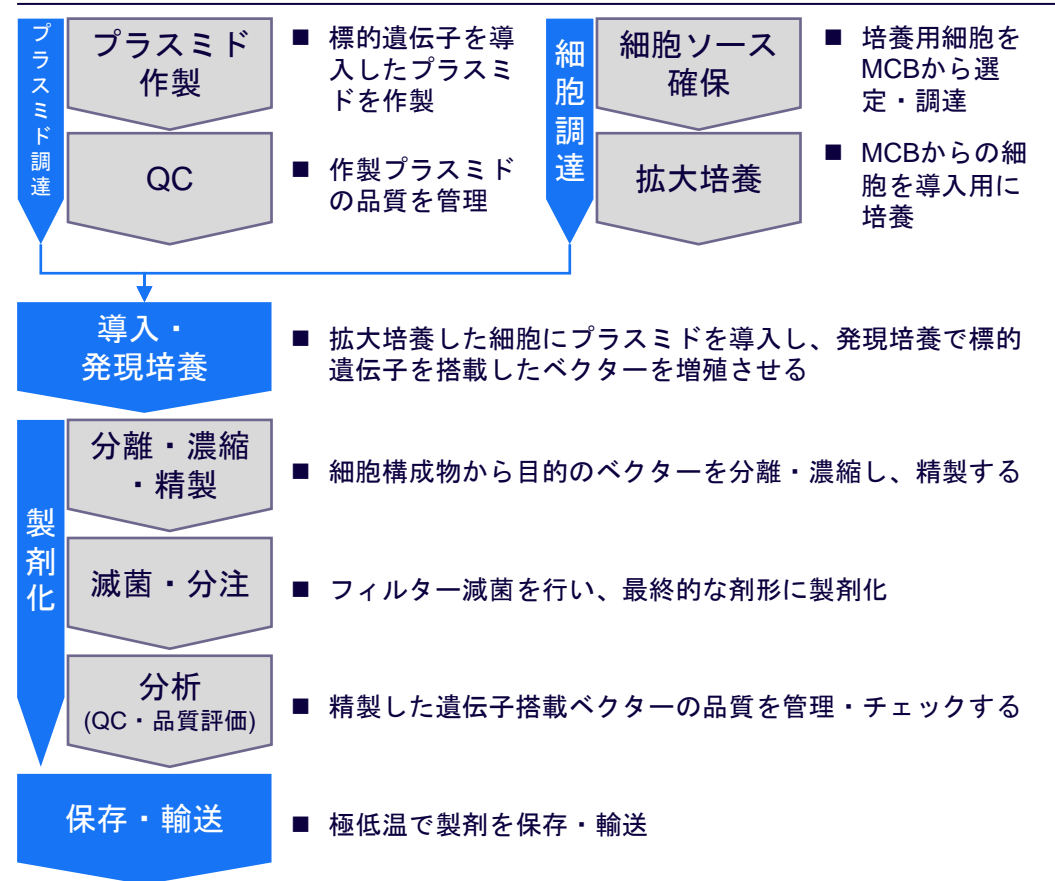
分類		概要	利用例
医薬品	in vivo 遺伝子編集	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者の細胞に対し、体内で遺伝子編集を行う ■ In vivo遺伝子導入(①)と論点はほぼ同一のため、以降で差分を分析 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子疾患の遺伝子修正 <ul style="list-style-type: none"> - 疾患原因遺伝子のノックアウト(GOT変異・潜伏ウイルス配列)又は修正・導入(LOF変異) - エピゲノム編集による遺伝子発現制御
	ex vivo 遺伝子編集	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者又はドナーの細胞に対し体外で遺伝子編集を行い、患者に投与 ■ 細胞医薬の各モダリティ(②～⑤)で分析を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞医薬におけるユニバーサル細胞の作成 <ul style="list-style-type: none"> - HLAのノックアウトや編集を行い、他家細胞の免疫拒絶を回避 ■ 遺伝子改変細胞・がん免疫細胞療法における遺伝子導入 <ul style="list-style-type: none"> - 配列特異的に遺伝子を導入できることから、がん化の懸念が小さい可能性
研究ツール		<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬又は基礎研究を目的に、実験動物や細胞に対し遺伝子編集を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 病態モデルの作成 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子疾患のモデル動物・細胞を作成し、創薬研究における評価系として利用 ■ 遺伝子機能や細胞系譜等の解析 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子編集を様々な形で利用し、遺伝子機能や細胞系譜等を解明 - 通常のCRISPR-Casを利用した網羅的ノックイン・ノックダウンに留まらず、CRISPRa/i(遺伝子発現制御)やdCas-FP(遺伝子の可視化)等、多様な機能性タンパク質融合Cas又はsgRNA改変Cas(アプタマーの融合等)が開発・利用されている
その他の応用		<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集技術を医薬品や研究ツール以外に応用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CRISPR診断 <ul style="list-style-type: none"> - 一部のCasが持つコラテラル切断活性(標的配列認識に付随して生じる非特異的なDNA/RNA切断)を利用し、特定のウイルスや微生物の存在を検出するもの - DETECTR法(Mammoth Biosciences社、Cas12a)、SHERLOCK法(Sherlock Biosciences社、Cas13a)、CONAN法(C4U社、Cas3)等が開発されている

in vivo遺伝子編集は、搭載遺伝子に遺伝子編集ツールを用いるin vivo遺伝子導入と見なすことが可能。従って、差分となる搭載遺伝子設計を分析。

創薬



製造・分析



- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決しうる新規基盤技術

遺伝子編集は多様な作用モードが存在。臨床入り品目を有するものは最も基本的な「欠失・挿入変異の導入」に限られるが、いずれも新規技術であり期待は大きい。

作用モード		概要	必要な遺伝子編集ツール	パイプライン	重要度
DNA編集	欠失・挿入変異の導入	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有害遺伝子をノックアウト - 主にGOT型の遺伝性疾患や感染症を治療可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas全般 - SaCas9はAAVIに搭載可能 ■ nCas 	<ul style="list-style-type: none"> ■ NTLA-2001(P1, Intellia Therapeutics社)^{*2} - 有害なATTR遺伝子をノックアウト ■ EDIT-101(P1/2, Editas Medicine社) - CEP290遺伝子の有害な変異を持つイントロンを破壊し、偽エキソンの挿入を防止 	✓
	一塩基編集	<ul style="list-style-type: none"> ■ DNAの1塩基を修正 - 一塩基異常が原因で生じる遺伝性疾患を治療可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Base Editor ■ Target-AID 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	✓
	複数塩基の編集	<ul style="list-style-type: none"> ■ DNAの2つ以上の塩基を修正 - 大半の遺伝性疾患を治療可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prime Editor 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	✓
	遺伝子導入	<ul style="list-style-type: none"> ■ ドナーDNAを用いた遺伝子導入 - 変異パターンに関わらず、遺伝性疾患を治療可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nCas ■ CAST - トランスポザーゼにより、Cas12k結合部位にDSB非依存のノックインが可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	✓
RNA編集		<ul style="list-style-type: none"> ■ DNAは改変せず、RNAを編集 - スプライシング異常症に適する可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas13 ■ Cas全般 - RNAに相補的なPAMmerによりRNA編集が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	✓
エピゲノム編集		<ul style="list-style-type: none"> ■ DNAは改変せず、エピゲノム編集により遺伝子発現を調節 - 遺伝子発現量が問題となるハプロ不全疾患に適する可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工転写因子(CRISPRa/i等) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A 	✓

GOT: Gain of Toxicity, CAST: CRISPR-associated Transposase, DSB: Double Strand Break

*1 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 *2 NEJM, 385, 493 (2021) [doi: 10.1056/NEJMoa2107454]

出所: アーサー・ディ・リトル作成

遺伝子編集は医療応用に向けて①疾患拡張性②有効性③安全性の技術課題を抱えており、いずれも遺伝子編集ツールの改良による対策が図られている。

	課題	概要	遺伝子編集ツールの改良による対策*1
疾患拡張性	標的自由度が低い	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現行Cas9はPAM配列の制約があり、標的遺伝子が限られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規Cas : Casの種類によりPAM配列自体が異なる ■ 高自由度Cas : 既存Casの遺伝子改変によりPAM配列の制限を緩和することが可能
	作用モードが少ない	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9そのものの機能は、DNA2本鎖切断による有害遺伝子のノックアウトに留まる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各種の融合Cas <ul style="list-style-type: none"> - CRISPRa/i: 遺伝子改変を行うことなく発現調節を行う、エピゲノム編集が可能 - Base Editor: 一塩基編集により一塩基変異疾患の原因遺伝子の修復が可能 - Prime Editor: 複数塩基編集により、複数塩基変異疾患の原因遺伝子の修復が可能
有効性	標的送達が難しい	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9はサイズが大きく、AAV搭載が困難 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規Cas : Cas14aやCasΦはCas9の半分のサイズであり、AAVに十分搭載可能 ■ Split Cas : Casを2ユニットに分割することで、2種類のAAVに分けて送達が可能
安全性	標的選択性が低い	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9は標的選択性が十分ではなく、がん化の可能性を否定できない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規Cas : Cas3やCas10は標的選択性が高く、がん化リスクが低い可能性 ■ nCas : ダブルニッキング法(2個のnCasに認識された場合に限り2本鎖切断)により選択性向上 ■ 高選択性Cas : 既存Casの遺伝子改変により標的選択性の向上が可能
	編集制御ができない	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9の発現量やタイミングを制御できない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 融合Cas : スイッチとして利用できるタンパク質を融合させることで編集の制御が可能 <ul style="list-style-type: none"> - Split-Casに光スイッチタンパク質を融合させたSplit-CRISPR-CpfI等(東京大)*2

PAM: Protospacer Adjacent Motif (プロトスペーサー隣接モチーフ : CRISPRのDNA認識に必須となる特定の塩基配列)

*1 遺伝子編集ツール以外の対策については、in vivo遺伝子治療の各技術領域で俯瞰分析済 *2 Nature Chem. Biol., 15, 882 (2019) [doi: 10.1038/s41589-019-0338-y]

出所 : アーサー・ディ・リトル作成

- ✓ 創薬研究として主流化している基盤技術
- ✓ 既存技術の課題を解決する新規基盤技術

In vivo遺伝子編集では、DNA編集後のCRISPR遺伝子発現は不要であるため一過性の発現が望ましい場合があり、AAVの他に脂質ナノ粒子も選択肢となる。

分類	手法	技術特徴			概要	重要度	重要度の根拠
		標的送達性	低い免疫原性	一過性発現			
生物学的手法	AAV	✓	✓	✓ ^{*2}	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非分裂細胞で安定発現が可能^{*1} ■ 搭載遺伝子サイズが小さい(<4.7kbp) 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 搭載遺伝子サイズや安定発現の課題はあるものの、標的送達性を持つ唯一の選択肢
	アデノウイルス	✓		✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高い免疫原性が課題であり、ワクチンで主に使用される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 第3世代アデノウイルスでは課題を解決できる可能性
	レンチウイルス	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 染色体挿入によるがん化が懸念される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ がん化の懸念のため、in vivo用ベクターとしては使用困難
	レトロウイルス	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 染色体挿入によるがん化が比較的起こりやすい 		<ul style="list-style-type: none"> ■ がん化の懸念のため、in vivo用ベクターとしては使用困難
物理学的手法	Naked Plasmid		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最も単純な方法だが、導入効率が極めて低い 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 物理的・化学的遺伝子導入手法と組み合わせる必要
	エレクトロポレーション		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 電氣的刺激によりプラスミドを透過させるため、局所の遺伝子導入に限定される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 全身送達は困難 ■ 火傷の可能性がある
化学的手法	無機化合物		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 古くからリン酸カルシウムを用いる手法が用いられている 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的送達性が課題 ■ 導入効率が低く、近年はあまり使われない
	ポリマー		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ ポリエチレンイミン等のカチオン性ポリマーが汎用される 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的送達性が課題 ■ 比較的毒性が高い
	脂質ナノ粒子 (カチオン性脂質等)		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ リポフェクタミン等のカチオン性脂質が汎用される 	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的送達性を持たせる研究は発展途上 ■ NTLA-2001でmRNAの肝送達法として採用

^{*1} 重要度の分析フローについては「2-1. 分析方針」を参照 ^{*2} 染色体挿入しないが、非分裂細胞では安定発現が可能
 出所：有識者インタビュー、Thermo Fisher、フナコシ、コスモバイオウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成

CRISPR-Cas9の医療応用に必要な基本特許は、日欧では主にカリフォルニア大バークレー校が保有しているが、米国では現在も係争中であり権利範囲が確定していない。

基本特許	概要	日本	米国	欧州
①真核細胞の遺伝子編集	<ul style="list-style-type: none"> ヒト細胞は真核細胞であるため、ヒト細胞への適用に必須の権利 	ブロード研究所*1 (拒絶)	ブロード研究所*1	ブロード研究所*1 (取消)
①真核細胞の遺伝子編集 かつ ②sgRNAの利用	<ul style="list-style-type: none"> ヒト細胞に対し効率的な遺伝子編集が可能となる、医療応用に事実上必須の権利 	ブロード研究所*3	係争中 (インターフェアランス)	ブロード研究所*3
②sgRNAの利用	<ul style="list-style-type: none"> 1種類のRNA(sgRNA)で遺伝子編集が可能となる、効率化に必須の技術の権利 <ul style="list-style-type: none"> 従来は2種類のガイドRNA(crRNA, tracrRNA)が必要だった 	カリフォルニア大バークレー校*2	カリフォルニア大バークレー校*2	カリフォルニア大バークレー校*2

sgRNA: Single Guide RNA, crRNA: CRISPR RNA, tracrRNA: TRans-Activating crRNA

*1 US8697359を含む32件のファミリー *2 WO2013176772を含む173件のファミリー *3 一部の要素技術の権利であり、請求範囲は狭い

出所：医歯薬出版『週刊医学のあゆみ ゲノム編集の未来』、化学同人『月刊化学(2020年12月号)』、Science [doi: 10.1126/science.abe7573]よりアーサー・ディ・リトル作成

Cas9派生ツールはいずれもCas9基本特許のカバー範囲内と見られ、実際に複数の開発企業がCas9基本特許のライセンス契約を締結している。

研究の方向性	分類	具体例	特許	基本特許のカバー有無(推定)*1
既存Casの改変	高選択性Cas	SpCas9-HF1, eSpCas9	■ WO2017040348(マサチューセッツ総合病院) - 12件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内と見られる - SpCas9-NGの事例より推定
		HypaCas9	■ WO2018226855(カリフォルニア大) - 2件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内と見られる - SpCas9-NGの事例より推定
	高自由度Cas	xCas9	■ WO2017070632(ハーバード大) - 17件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内と見られる - SpCas9-NGの事例より推定
		SpCas9-NG	■ WO2018221685(東京大・モダリス) - 6件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内と見られる - モダリスはEditas社とライセンス契約
	nCas (ニッカーゼ)	nCas9	■ WO2013176772(カリフォルニア大基本特許) - Claim 122-143に記載	■ Cas9基本特許のカバー範囲内*3 - 少なくとも日米欧で成立
	dCas	dCas9	■ WO2013176772(カリフォルニア大基本特許) - Claim 122-143に記載	■ Cas9基本特許のカバー範囲内*3 - 少なくとも日米欧で成立
	Split Cas	Split Cas9	■ WO2014191521(Collectis社) - 6件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内と見られる - カリフォルニア大基本特許のX引用あり
Casと機能性タンパク質の融合	人工転写因子	CRISPRa, CRISPRi	■ WO2013176772(カリフォルニア大基本特許) - Claim 35-37に記載	■ Cas9基本特許のカバー範囲内*3 - 少なくとも日米欧で成立
		CRISPR-GNDM	■ WO2018147343(東京大・モダリス) - 標的遺伝子をKRASに限定*2	■ Cas9基本特許のカバー範囲内*3 - モダリスはEditas社とライセンス契約
	Base Editor	Base Editor	■ WO2017070632(ハーバード大・Beam社) - 17件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内*3 - Beam社はEditas社とライセンス契約
		Target-AID	■ WO2018174097(神戸大・バイオパレット) - 9件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内*3 - バイオパレットはBeam社とクロスライセンス
	Prime Editor	Prime Editor	■ WO2020191233(ハーバード大・Prime社) - 13件のファミリー	■ Cas9基本特許のカバー範囲内と見られる*3 - Prime社はBeam社とクロスライセンス

*1 本調査は技術動向調査が目的であり特許クリアランスはスコープ外となることから、主にライセンスディールによりカバー有無を推定した。また、基本特許は現在も多数の分割出願が行われており、最終的な権利範囲が確定していないため、基本特許のカバー有無は今後変わる可能性があることにも注意が必要 *2 CRISPR-GNDMそのものの特許は調査時点で確認できない *3 改変Cas9や融合Cas9の特許として、JP6343605, JP6692856, JP6887479, US10421980, US1090054, EP3241902等の、Cas9基本特許の分割出願が成立している
出所：Biz Cruncherよりアーサー・ディ・リトル作成

Cas9に代わる新種のCasを利用した遺伝子編集ツールは、熾烈な開発競争が行われており、将来的な応用技術も包含した基本特許が出願されている。

新規Cas*	概要	基本特許	各Cas基本特許のカバー範囲
Cas12a (Cpf1)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9と異なるPAM配列を認識する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ US9790490(ブロード研究所・Editas社) - 31件のファミリー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれもCas9基本特許のカバー範囲外と見られる ■ 各Casから派生した遺伝子編集ツールは、各Cas基本特許のカバー範囲内と見られる <ul style="list-style-type: none"> - Cas9基本特許と同様の理由 - ただし、実際のカバー範囲は各Cas基本特許の請求項や明細等に依存することから、ケースバイケースで判断が必要になると見られる
Cas13a (C2c2)	<ul style="list-style-type: none"> ■ RNAを切断するため、RNA編集に利用可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016205764(ブロード研究所・Sherlock社) - 11件のファミリー 	
Cas3	<ul style="list-style-type: none"> ■ クラスIのCasであり、Cas5,6,7,8,11の発現が必要 ■ オフターゲットが少なく、安全性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2018225858(大阪大・C4U社) - 14件のファミリー 	
Cas10d (TiD)	<ul style="list-style-type: none"> ■ クラスIのCasであり、Cas3,5,6,7の発現が必要 ■ オフターゲットが少なく、安全性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019039417(徳島大・セツロテック社) - 11件のファミリー 	
Cas14a (Cas12f)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9の半分以下のサイズであり、AAVに搭載可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019089820(カリフォルニア大・Mammoth社) - 17件のファミリー 	
CasΦ (Cas12J)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas9の半分のサイズであり、AAVに搭載可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2020181101(カリフォルニア大・Mammoth社) - 5件のファミリー 	

* カッコ内は別名。Casファミリーは分類の変更により当初と名前が変わるケースが存在
出所：医歯薬出版『週刊医学のあゆみ ゲノム編集の未来』、化学同人『月刊化学(2020年2月号)』、Biz Cruncherよりアーサー・ディ・リトル作成

Editas社は、ブロード研等の保有するCas9基本特許の独占的なサブライセンサーであり、製品売上の「1桁台中盤%」のロイヤリティを支払う契約を締結している。

契約名	権利範囲	経済的条件
<p>Cas9-I License Agreement (2014年10月)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所・ハーバード大学・マサチューセッツ工科大学・ロックフェラー大学保有のCas9基本特許 <ul style="list-style-type: none"> - 米国特許: 成立54件・係属中56件 - 欧州特許: 成立30件・係属中29件 - その他の国の特許 ■ 以下の条件付の独占的ライセンス <ul style="list-style-type: none"> - 対象範囲: ヒトの病気の予防と治療に関する製品・サービス - 対象国: 全世界 - サブライセンス: 可能。ただし、サブライセンサーがCas9-Iライセンス契約と同じ条件で基本特許の権利者(ブロード研・ハーバード大等)に補償することを義務付ける条項を設ける等の一定の条件が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金 <ul style="list-style-type: none"> - 「6桁台前半ドル」(≒数百万ドル) - ブロード研・ハーバード大に対し「1桁台前半%」の普通株式の発行 ■ 年間ライセンス維持費 <ul style="list-style-type: none"> - 「5桁台後半～6桁台前半ドル」(≒100万ドル前後) ■ 各種マイルストーン^{*1} <ul style="list-style-type: none"> - 開発マイルストーン: 1製品あたり最大1,480万ドル(増額の可能性) - 売上マイルストーン: 1製品あたり最大5,400万ドル ■ 売上ロイヤリティ <ul style="list-style-type: none"> - 純売上高に対し「1桁台中盤%」^{*2} - ただし、ライセンス製品に対する本契約特許権のカバー範囲によりロイヤリティ料率は可変 - 第三者の基本特許に対してロイヤリティの支払い義務が生じた場合、当該ロイヤリティの最大「2桁台中盤%」の支払いを減免^{*3}
<p>Cpf1 (Cas12a) License Agreement (2016年12月)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所・ハーバード大学・マサチューセッツ工科大学・ワーゲニンゲン大学・東京大学保有のCas12a基本特許 <ul style="list-style-type: none"> - 米国特許: 成立3件・係属中12件 - 欧州特許: 成立5件・係属中6件 - その他の国の特許 ■ 以下の条件付の独占的ライセンス <ul style="list-style-type: none"> - 対象範囲: ヒトの病気の予防と治療に関する製品・サービス - 対象国: 全世界 - サブライセンス: 可能。ただし、サブライセンサーがCas9-Iライセンス契約と同じ条件で基本特許の権利者(ブロード研・ハーバード大等)に補償することを義務付ける条項を設ける等の一定の条件が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金 <ul style="list-style-type: none"> - 「7桁台中盤ドル」(≒数千万ドル) - ブロード研・ワーゲニンゲン大に対し1,000万ドルの約束手形の発行 ■ 各種マイルストーン^{*1} <ul style="list-style-type: none"> - 開発マイルストーン: 1製品あたり最大2,000万ドル(増額の可能性) - 売上マイルストーン: 1製品あたり最大5,400万ドル - 時価総額マイルストーン: Editas社の時価総額が一定額を超える毎に発生。既に2,000万ドルを支払い済で、今後も最大1億ドルが発生の可能性 ■ 売上ロイヤリティ <ul style="list-style-type: none"> - 純売上高に対し「1桁台中盤%」^{*4} - ただし、ライセンス製品に対する本契約特許権のカバー範囲によりロイヤリティ料率は可変 - 第三者の基本特許に対してロイヤリティの支払い義務が生じた場合、当該ロイヤリティの最大「2桁台中盤%」の支払いを減免^{*3}

^{*1} 超希少疾患の製品に対しては開発・売上マイルストーンを引き下げる規定も設けられている ^{*2} サブライセンスについては、サブライセンス料の「2桁台前半%」を支払うが、今後「1桁台後半%」に引き下げる可能性がある ^{*3} カリフォルニア大基本特許の権利範囲が確定していないことを意識した条項と見られる ^{*4} サブライセンスについては、サブライセンス料の「1桁台後半～2桁台前半%」を支払う
 出所: Editas Medicine社 Form 10-K (2020)よりアサー・ディ・リトル作成

Editas社は製薬企業にCas9基本特許をサブライセンスしており、疾患領域や技術を限定しているにも関わらず、数十億円規模の契約一時金を受領している例が存在。

ライセンス対象	サブライセンサー	契約内容	経済的条件
基本特許	Juno Therapeutics (現BMS)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T又はTCR-T細胞の共同研究・独占的ライセンス契約(2015年5月) <ul style="list-style-type: none"> - ただし、αβT細胞・iPS由来T細胞を含むが、γδT細胞は除く 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金：2,500万ドル ■ 契約修正料：7,500万ドル ■ 開発マイルストーン：1製品あたり最大1.35億ドル。1,500万ドルを受領済 ■ 売上マイルストーン：1製品あたり最大6,000万ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁台後半～2桁台前半%」
	BlueRock Therapeutics (現Bayer)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 他家iPS細胞の共同研究・クロスライセンス契約(2019年4月) <ul style="list-style-type: none"> - iPS細胞と分化技術の非独占的ライセンスを取得 - Editasはがん領域を、Bluerockは神経・心臓・免疫分野で他家iPS細胞を開発 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 経済的条件は非開示 <ul style="list-style-type: none"> - マイルストーン・ロイヤリティが発生
	Beam Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> ■ I塩基編集用途の独占的ライセンス(2018年5月) <ul style="list-style-type: none"> - サブライセンス可能な権利であり、実際にバイオパレットとクロスライセンス契約を行っている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金：18万ドル。更に公正価値360万ドルの優先株を受領 ■ オプション行使料：ライセンス1カテゴリあたり「7～8桁台中盤ドル」 ■ 開発マイルストーン：1製品あたり6,880万ドル又は7,400万ドル ■ 売上ロイヤリティ：Editas社からブロード研等に支払うロイヤリティに加えて「1桁台前半%」の支払い
	モダリス	<ul style="list-style-type: none"> ■ CRISPR-GNDM用途の非独占的ライセンス契約(2020年4月) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 経済的条件は非開示 <ul style="list-style-type: none"> - 契約一時金：8億円(有価証券報告書より推定) - マイルストーン・ロイヤリティが発生
	バイオパレット	<ul style="list-style-type: none"> ■ Beam社との独占的クロスライセンス契約(2019年3月) <ul style="list-style-type: none"> - バイオパレットはBeam社に遺伝子編集技術の独占的ライセンスを提供し、アジアにおける細菌叢の遺伝子編集・一塩基編集の独占的ライセンスを受領 	<p>(注:主語はバイオパレット)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金等：50万ドルと、Beam社の普通株式16,725株を受領済 ■ 特許成立マイルストーン：バイオパレットの米国特許成立時に200万ドルと175,000株(30万ドル相当)を受領済 ■ 売上ロイヤリティ：両社の製品の純売上高の数%を相互に支払い
	Prime Medicine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Beam社との共同研究・非独占的クロスライセンス契約(2019年9月) <ul style="list-style-type: none"> - Prime社はBeam社にプライム編集技術の非独占的ライセンスを提供し、CRISPR技術等の非独占的ライセンスを受領 	<p>(注:主語はPrime Medicine社)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金等：2021年3月まで、Beam社による経営・スタートアップサービスを受領 ■ オプション行使料：共同研究を1年以上継続することのオプション行使料として、Prime社は500万株をBeam社に発行し、対価としてBeam株20万株(500万ドル相当)を受領済 ■ マイルストーン・ロイヤリティが発生
開発品	Allergan*1 (現AbbVie)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 眼疾患に対する遺伝子編集薬の共同開発・販売とオプション契約(2017年3月) <ul style="list-style-type: none"> - EDIT-101を含む最大5個の共同開発品の導入オプション権 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金：9,000万ドル ■ オプション行使料：1,500万ドル(EDIT-101の導入)を受領済 ■ 開発マイルストーン：2,500万ドル(EDIT-101のIND受理)を受領済 ■ その他：米国内のEDIT-101開発費用を折半

BMS: Bristol Myers Squibb

*1 2020年5月にAllerganがAbbVieに買収されたことにより本提携は終了し、EDIT-101の権利もEditas社に返還されている

出所：Editas Medicine社 Form 10-K (2020)、Beam Therapeutics社 Form 10-K (2020)、モダリス 2020年12月期 有価証券報告書よりアーサー・ディ・リトル作成

カリフォルニア大基本特許はIntellia社・CRISPR社が保有。Editas社と異なり、製薬大手に対して遺伝子編集薬の共同研究とパイプライン導出を行う大型契約が多い。

サブライセンサー	サブライセンシー	契約内容	経済的条件
Intellia Therapeutics	Novartis	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞・造血幹細胞の共同研究・クロスライセンス契約(2014年12月*) <ul style="list-style-type: none"> - NovartisはCAR-T・造血幹細胞用途のCas9基本特許のライセンスを獲得 - Intellia社は脂質ナノ粒子等のライセンスを獲得 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金等：3,000万ドル²。更に900万ドルの株式投資 ■ 研究費提供：5年間で最大2,000万ドルを受領 ■ 開発マイルストーン：1製品あたり最大1.3億ドル³ ■ 売上マイルストーン：1製品あたり最大1億ドル ■ 売上ロイヤリティ：純売上高の「1桁台中盤%」
	Regeneron	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主に肝臓に対する遺伝子編集薬の共同研究契約(2016年4月) <ul style="list-style-type: none"> - Regeneronは最大10標的の独占的権利を獲得可 - ATTRを選択し、NTLA-2001を共同開発中 - 両社で遺伝子編集技術の共同研究 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金等：7,500万ドル。更に5,000万ドルの株式投資 ■ 開発マイルストーン：1標的あたり最大1.35億ドル ■ 売上マイルストーン：1標的あたり最大1.85億ドル ■ ロイヤリティ：「1桁台後半～10台前半%」 ■ 契約延長料：2022年4月以降の2年間の延長に対し2,500万ドル
CRISPR Therapeutics	Vertex	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集薬の共同研究契約(2015年10月)⁴ <ul style="list-style-type: none"> - Vertexは最大6標的の独占的ライセンスを獲得可 - DMD・DMIプログラムとCTX001を含む5標的を権利行使し、1標的はCRISPR社に返還済 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金：7,500万ドル。更に3,000万ドルの株式投資 ■ 研究費提供：Vertexが全額負担 ■ 開発費提供：Vertexがオプション権を行使したものは全額負担 ■ 開発・売上マイルストーン：1製品あたり最大4.2億ドル ■ ロイヤリティが発生
	Bayer	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集薬の研究開発を行うジョイントベンチャーとしてCasebia社を設立(2015年12月) <ul style="list-style-type: none"> - Bayerはタンパク質改変技術や疾患ノウハウを提供 - CRISPR社はCas9基本特許のライセンスを提供 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 金銭の授受は行っていないと見られる ■ 提携終了費：最大2,200万ドル <ul style="list-style-type: none"> - CRISPR社がCasebia社を完全子会社し合弁解消した際にBayerに支払い(2019年12月)
	ViaCyte	<ul style="list-style-type: none"> ■ 糖尿病治療用の他家遺伝子編集幹細胞の共同研究・クロスライセンス契約(2018年9月) <ul style="list-style-type: none"> - ViaCyte社はPECDirectで培った幹細胞技術を提供 - CRISPR社は他家CAR-T細胞で培った免疫回避の知見と遺伝子編集技術のライセンスを提供 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約一時金：CRISPR社はViaCyte社に1,500万ドル分の株式を発行 ■ 研究開発費：CRISPR社が60%を、ViaCyte社が40%を負担 ■ ロイヤリティ：なし ■ 上市製品の純利益：両社で利益と費用を折半

DMD: Duchenne Muscular Dystrophy, DM1: Myotonic Dystrophy type 1

*1 2018年12月に、眼幹細胞をライセンス範囲に追加する等の契約修正を行い、契約一時金1,000万ドルを受領している *2 内訳：契約一時金として1,000万ドル、テクノロジーアクセスフィーとして2,000万ドル *3 内訳：INDや各フェーズ開始時に最大3,030万ドル、最初の承認時に最大5,000万ドル、適応拡大時に最大5,000万ドル *4 本契約は2017年12月・2019年7月・2019年10月・2021年4月に契約修正やオプション権行使が行われており、特にDMD・DMIプログラムとCTX001の契約では、契約一時金としてそれぞれ1.75億ドルと9億ドルを受領している

出所：Intellia Therapeutics社 Form 10-K (2019,2020)、CRISPR Therapeutics社 Form 10-K (2020)よりアーサー・ディ・リトル作成

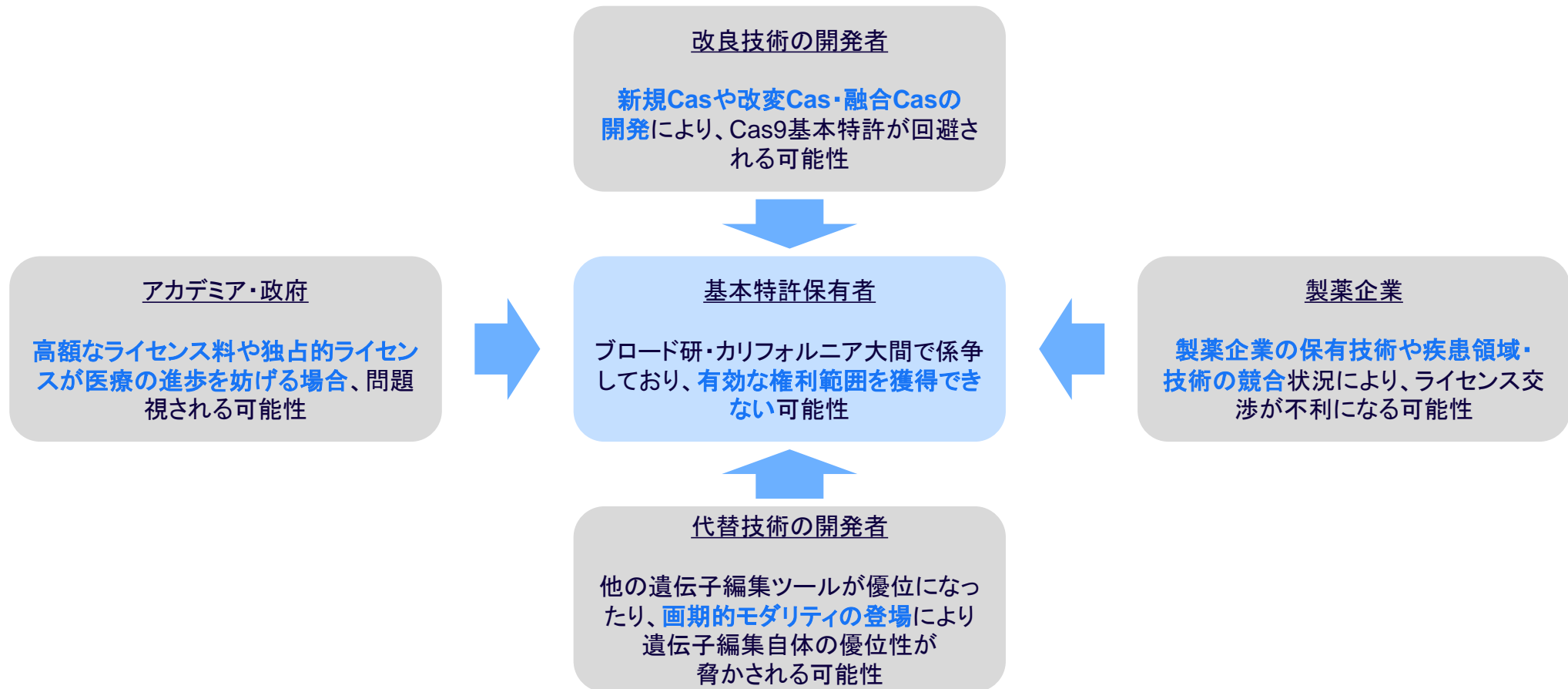
製薬企業にとってCas9基本特許の存在はビジネス上の課題となっており、自社特許のクロスライセンスや契約条件交渉、更には買収といった対応策もとられている。

ビジネス上の課題	概要	対応策
<p>ライセンス料が高額</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患領域や技術を限定しているにもかかわらず、数十億円規模の契約一時金が必要となった例が存在 ■ 売上ロイヤリティは少なくとも純売上高の「1桁台中盤%」 <ul style="list-style-type: none"> - Editas社からブロード研究所に支払うライセンス料であり、更にEditas社のマージン分が上乘せされると見られる ■ CRISPR社は共同研究とパイプライン導出を行う契約が主体であり、技術ライセンスだけを安価に取得することが困難な可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ライセンス契約の適用範囲の絞り込み <ul style="list-style-type: none"> - 例: バイオパレットは、アジアにおける細菌叢に用途を限定 - 例: モダリスは、CRISPR-GNDMIに用途を限定 - 例: Beam社・バイオパレットの一塩基編集用途のロイヤリティ料率は数% ■ 自社の重要特許をクロスライセンス <ul style="list-style-type: none"> - 例: BlueRock社は、iPS細胞と分化技術をクロスライセンス - 例: バイオパレットは、一塩基編集技術をクロスライセンス - 例: Prime社は、プライム編集技術をクロスライセンス - 例: ViaCyte社は、幹細胞技術をクロスライセンス
<p>独占的ライセンスにより新規参入が困難</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数の製薬企業が疾患領域や技術毎の独占的ライセンスを獲得しており、競合となる後続企業はライセンス獲得が不可能 <ul style="list-style-type: none"> - 例: CAR-T・TCR-T細胞にブロード研基本特許のCas9を適用できるプレイヤーはJuno Therapeutics社に限られる^{*1} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最初に独占的ライセンス契約を締結 <ul style="list-style-type: none"> - 競合企業の参入阻止が期待できるが、高額なライセンス料が必要 ■ 新規Casのライセンス契約や自社開発を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 例: C4U社・セツロテック社は新規Casを開発 ■ 独占的ライセンスの保有企業を買収 <ul style="list-style-type: none"> - 例: CelgeneはJuno社を90億ドルで買収(2018年1月)。更にBMSが買収 - 例: BayerはBlueRock社を10億ドル相当で買収(2019年8月)
<p>基本特許が係争中</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ブロード研究所とカリフォルニア大バークレー校の基本特許の米国権利範囲が確定していないため、将来的に追加のライセンス契約が必要となる可能性 <ul style="list-style-type: none"> - 例: Editas社からライセンスを受けた場合でも、ブロード研究所の権利範囲が減縮された場合、カリフォルニア大の基本特許のライセンスも必要となる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規Casのライセンス契約や自社開発を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 新規Casは権利の帰属が明らかであり、リスクの低減が可能 ■ 契約条件交渉によりリスクを低減できる可能性 <ul style="list-style-type: none"> - Editas社のライセンス条項には、基本特許カバー範囲に応じたロイヤリティ料率設定や、第三者特許が必要になった場合のロイヤリティ減免条項が規定されている

^{*1} ただし、ブロード研究所と係争中のカリフォルニア大バークレー校もCas9基本特許を保有しているため、その独占的ライセンスを持つIntellia Therapeutics社もCas9を適用したCAR-T・TCR-T細胞を開発している
出所: 各社プレスリリースよりアーサー・ディ・リトル作成

基本特許の地位は、技術的優位性、需給、世論といった競争環境に大きく依存。日本は技術開発を中心とした多面的圧力により基本特許の影響力を低減する努力が必要。

Cas9基本特許保有者の競争環境



遺伝子編集ツールでは、ツール本体となるCas9・新規Casや、性能・機能を高めた改変・融合Casといった派生ツール等が捉えるべき重要基盤技術。

重要基盤技術

		創薬研究として主流化している基盤技術	既存技術の課題を解決しうる基盤技術
遺伝子編集 ツール	Cas本体	Cas9*1	新規Cas(Cas3, 10, 12, 13, Φ)
	改変Cas		nCas
			dCas
			高選択性Cas
機能性タンパク質 融合Cas			高自由度Cas
			Split Cas
			人工転写因子
			Base Editor
ベクター	生物学的手法	AAV*2	Prime Editor
	化学的手法		脂質ナノ粒子

*1 新規Casや改変・融合Cas9は含まない *2 In vivo遺伝子導入で分析
出所：アーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

In vivo遺伝子導入の各種技術とiPS細胞由来免疫細胞の計14種類の重要基盤技術を対象に特許分析を実施。

	重要基盤技術	特許分析対象	分析対象から除外した理由	
in vivo遺伝子導入	ベクター	AAV	✓	
		天然型AAVの探索		俯瞰分析にて特許分析済
		分子進化法によるAAV改変		俯瞰分析にて特許分析済
		AAVの化学修飾		プレイヤー限定的
	搭載遺伝子	第三世代アデノウイルス		プレイヤー限定的
		人工プロモーター・エンハンサー	✓	
	投与方法	発現制御スイッチ	✓	
		抗体分解薬		ベクター・搭載遺伝子と比較して寄与度が小さい
	プラスミド導入	アフェレーシスによる抗体除去		ベクター・搭載遺伝子と比較して寄与度が小さい
		ポリマーを用いたトランスフェクション	✓	
		カチオン性脂質を用いたトランスフェクション	✓	
		安定細胞株(PCL含む)	✓	
	培養	固定床式バイオリアクター		特許の重要度が相対的に低いと見られる
		攪拌型バイオリアクター		特許の重要度が相対的に低いと見られる
精製	親和性クロマトグラフィー	✓		
	イオン交換クロマトグラフィー	✓		
	タンジェンシャルフローろ過	✓		
	超遠心精製	✓		
分析	連続的超遠心		俯瞰分析にて特許分析済	
	超遠心分析	✓		
製剤	ペプチドマップ	✓		
	製剤	✓		
細胞治療	データインテグレーション	All-in-one製造装置		
		クラウド型基盤ソフトウェア		
	遺伝子改変	ユニバーサルドナー細胞		
		HLA部分欠失		俯瞰分析にて特許分析済
受容体の構造	CAR			
	TCR			
原料細胞	アルファベータT細胞			
	ガンマデルタT細胞			
in vivo遺伝子編集	Cas	iPS細胞由来免疫細胞	✓	
		Cas9		
	改変Cas	新規Cas(Cas3, 10, 12, 13, Φ)		
		nCas		
		dCas		
		高選択性Cas		
	融合Cas	高自由度Cas		
		Split Cas		
	ベクター	人工転写因子		
		Base Editor		
	Prime Editor			
	AAV			
	脂質ナノ粒子		in vivo遺伝子導入の重要基盤技術として分析 ベクターと比較して寄与度が小さい	

本検討における特許分析は技術動向調査を主目的として実施し、副次的に障害となる可能性の高い特許の抽出も行った。

分類	調査の目的	一般的な特許分析における対応	本調査における対応 (特許分析に限らない)
技術動向調査	<ul style="list-style-type: none"> ■ 研究開発戦略立案を目的に、特定の技術分野の動向を俯瞰的に分析するもの <ul style="list-style-type: none"> - 特定技術が今後伸びるかどうか、今後の技術開発方向性、有力プレイヤー・国はどこか 等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網羅性よりも精度を重視した母集団を設定 <ul style="list-style-type: none"> - 精度が低い(ノイズが多い)場合、有意義な分析が困難又はノイズ除去に膨大な工数がかかるため ■ 成果物はパテントマップ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査対象モダリティを構成技術領域に分解し、技術視点での俯瞰分析を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 特許分析だけでは技術の重要度を評価できず、出願公開のラグにより最新技術も捕捉できないことから、有意義な分析が困難 ■ 一方、特許分析による技術動向調査も補足的に実施 <ul style="list-style-type: none"> - 上記俯瞰分析では有力プレイヤー・国の網羅的把握は難しいため
侵害予防調査	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新製品の上市時に他社の特許権を侵害しないか確認することを目的に、自社製品に関連した他社特許を抽出し、権利範囲を分析するもの <ul style="list-style-type: none"> - 想定される自社製品が存在 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 精度よりも網羅性を重視した母集団を設定 <ul style="list-style-type: none"> - 他社特許を見逃した場合、重大な事業リスクが発生するため - 想定される自社製品が存在することから、母集団は比較的小さく、ノイズの除去も容易 ■ 成果物はクレームチャート(対比表) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 俯瞰分析で特定した重要技術について、将来的に障害となりうる重要特許を抽出 <ul style="list-style-type: none"> - 上記俯瞰分析で把握した技術動向と照らして障害の有無を判断 - 明確な基準も設定できないために、母集団が広くノイズ除去も難しい ■ 侵害予防調査はスコープ外 <ul style="list-style-type: none"> - 調査対象が膨大かつ想定される自社製品も存在しないため

重要基盤技術に対し、3ステップで分析。統計的な定量分析は母集団全体に対し、読み込みによる定性分析は主要特許のサンプリングにより実施。

分析フロー	分析の内容	示唆
母集団の設定	<ul style="list-style-type: none"> ■ 技術・特許面での重要度の高い基盤技術について検索式を作成し、特許母集団を設定 <ul style="list-style-type: none"> - 実用化に向けて障害となる特許の捕捉を目的とし、精度(適合率)よりも網羅性を重視した母集団を作成^{*1} 	N/A
出願動向の定量分析	<ul style="list-style-type: none"> ■ 母集団の出願動向を複数の切り口で分析(定量分析) <ul style="list-style-type: none"> - 切り口は、全体のファミリー数の推移、出願人国籍・出願国、有カプレイヤーの3点を想定 - 精度よりも網羅性を重視した母集団を作成しているため、一定程度のノイズを含んだ分析であることに留意が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基盤技術自体のトレンドの把握 <ul style="list-style-type: none"> - 2013年以降急激に出願数が増加 等 ■ 有カプレイヤー(国・企業)と出願状況の把握 <ul style="list-style-type: none"> - 米系製薬企業の出願が大半を占め、ここ数年で活発化 等
請求項の定性分析	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主要特許をサンプリングして請求項を読み込み、請求内容のパターンを把握するとともに、特許の重要度を評価(定性分析) <ul style="list-style-type: none"> - 主要特許は、出願件数の多い上位10ファミリーを想定^{*2} - 俯瞰分析で把握した技術背景も考慮し、特許の重要度を評価 ■ 重要特許について、権利化状況(審査中・成立等)を分析 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主要特許の請求範囲と重要度 <ul style="list-style-type: none"> - 親和性クロマトは製造プロセス全体としての出願が多く、クロマトそのものや精製プロセス単体のものは無い 等 ■ 重要特許の審査状況 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲の広い特許が2件出願されているが、国際サーチレポートのX引用があり、減縮される可能性が高い 等

^{*1} 一般に特許分析の目的によって適した母集団は異なり、先行技術調査では精度が、侵害予防調査では網羅性がより重要となる。本調査の目的は両方を含むが、先行技術調査は俯瞰分析により担保できていることから、網羅性をより重視した母集団作成を行った ^{*2} ファミリーあたり出願件数は、各国移行や分割により増加することから、出願人視点での特許の重要性(権利化意欲)を表す客観的な指標として利用できる。また、各国移行には期限(例：PCT出願の各国移行は優先日から30ヶ月以内)が設定されているため、ファミリーあたり出願件数を指標とすることにより比較的新しい出願も捕捉可能。 出所：アーサー・ディ・リトル作成

母集団中の全特許の読み込みは困難なため、サンプリングにより主要特許を抽出。
その中から、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許として特定。

プロセス	方法	備考
主要特許のサンプリング	<ul style="list-style-type: none">■ 客観的な指標を用いて母集団からサンプリング<ul style="list-style-type: none">- 原則として、「ファミリーあたり出願数」が多いことを指標とする- 上記に重要特許が含まれない場合、「パテントスコア」を指標に改めてサンプリングを行う	<ul style="list-style-type: none">■ 「パテントスコア」はEP特許しか利用できないため、EP未出願の特許は捕捉不可能<ul style="list-style-type: none">- 一般的に重要特許はEP出願も行われることから、抜け漏れのリスクは限定的
重要特許の特定	<ul style="list-style-type: none">■ サンプリングした主要特許の読み込みを行い、大きな障害となるものを重要特許として特定<ul style="list-style-type: none">- 障害の程度の判定は、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、現行技術の多くが包含されるかどうかを基準に実施	<ul style="list-style-type: none">■ 特定のプレイヤー視点での重要特許とは一致しない可能性<ul style="list-style-type: none">- 特定の自社製品を比較対象としたものではないため- 権利範囲の狭い特許でも、特定のプレイヤー視点では障害となることがある■ 重要特許を網羅的には捕捉できない<ul style="list-style-type: none">- サンプリング範囲に含まれない重要特許が存在する可能性

パテントスコアは、国際出願、被引用数、無効審判・異議申立ての有無といった特許出願後の審査経過情報をもとに、個別特許の注目度をスコアリング評価する指標。

パテントスコアの概要	利用する経過情報	経過情報の意義
<ul style="list-style-type: none">■ パテントスコアは、その特許の注目度を示すスコアであり、その特許の出願時の状況に加え、他社からの関心も含めて特許をスコア化したもの■ パテントスコアが高いと、出願人の権利化への意欲、他社からの関心、その特許自体の価値が高いと判定	早期審査請求活用の有無 国際出願の有無	出願人の権利化への意欲
	拒絶理由通知に引用された回数など	先行技術としての審査官からの認知度
	他社からの当該特許の無効審判・異議申立ての有無など	競合他社からの注目度

重要技術の特許分析ではアクティブな特許の網羅的収集が必要となることから、代表的な17ヶ国について、過去25年間の公開・登録特許を対象とした検索式を設定。

項目	検索式の設定	設定の根拠
期間	優先日:1995年以降	<ul style="list-style-type: none"> ■ アクティブな可能性のある特許を網羅するため、検索対象を過去25年間に設定 <ul style="list-style-type: none"> - 特許権の存続期間と、延長の可能性(20+5年間程度)を考慮
出願国	WO, EP, JP, US, CN, KR, DE, GR, FR, ES, IN, IL, SG, AU, CA, BR, MXの17ヶ国・地域	<ul style="list-style-type: none"> ■ PCTと日米欧中韓の主要国に加え、重要特許が出願される可能性のある7ヶ国を選択 <ul style="list-style-type: none"> - 主要国: PCT、日本、アメリカ、ヨーロッパ(EPO、ドイツ、イギリス、フランス、スペイン)、中国、韓国 - その他: カナダ、オーストラリア、イスラエル、シンガポール、インド、ブラジル、メキシコ
キーワード	原則として、「発明の名称・要約・請求項」を検索範囲に設定	<ul style="list-style-type: none"> ■ 技術用語が含まれる可能性の高い請求項までを検索範囲に設定 ■ 抜け漏れとノイズの状況によっては、検索範囲を広げる／狭める可能性
特許分類	利用可能な場合は国際特許分類(IPC)を併用	<ul style="list-style-type: none"> ■ 先端技術はIPCの分類粒度が粗い又は複数カテゴリにまたがるケースが多いため、適したものが存在する場合に利用 <ul style="list-style-type: none"> - 粒度の粗いIPCで和集合をとった場合、多数のノイズが含まれる可能性 - IPC単独で積集合をとった場合、多数の抜け漏れが発生する可能性

重要基盤技術の新規出願ファミリー件数は20世紀末に増加したものの、2000年台は横ばいで推移。2010年台中盤からAAVを中心に急激に増加している。

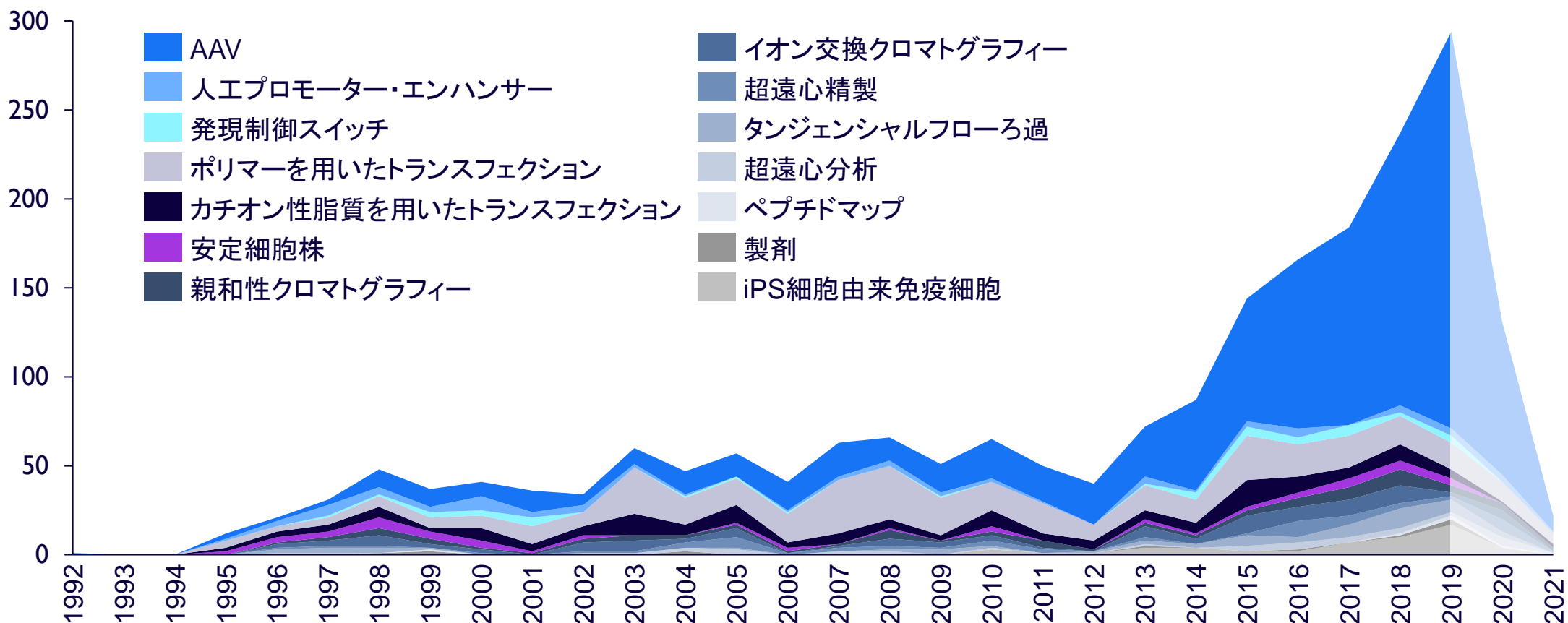
重要基盤技術の新規出願ファミリー件数推移（優先日ベース）

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	合計	
AAV	1	0	0	3	2	3	10	10	8	12	6	9	13	13	16	19	13	16	22	20	23	28	51	69	95	111	153	223	86	9	1043	
人工プロモーター・エンハンサー	0	0	0	1	3	6	4	3	8	3	4	2	1	0	1	2	3	2	2	1	0	4	1	3	5	0	4	4	4	1	72	
発現制御スイッチ	0	0	0	0	0	1	1	3	3	5	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	4	5	4	6	2	4	0	0	43	
ポリマーを用いたトランスフェクション	0	0	0	4	3	4	6	6	7	10	8	26	15	15	16	30	30	21	16	17	9	14	13	25	18	18	16	15	11	6	379	
カチオン性脂質を用いたトランスフェクション	0	0	0	2	3	4	6	2	7	4	5	12	6	10	3	6	5	3	9	4	5	5	6	15	9	6	9	5	1	2	154	
安定細胞株	0	0	0	2	3	3	6	4	4	1	2	0	0	1	2	0	1	0	3	0	0	2	1	2	3	5	5	4	0	0	54	
親和性クロマトグラフィー	0	0	0	0	1	2	4	3	1	1	2	3	2	2	1	1	5	1	2	4	1	2	2	3	5	7	9	4	4	2	74	
イオン交換クロマトグラフィー	0	0	0	0	2	3	6	2	2	0	5	6	2	5	0	1	4	3	3	1	0	6	3	10	8	9	10	2	5	0	98	
超遠心精製	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	3	6	1	2	2	1	3	2	0	2	0	1	9	5	3	2	7	1	56	
タンジェンシャルフローろ過	0	0	0	0	2	3	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	1	0	1	2	2	6	3	7	11	7	3	0	57	
超遠心分析	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	2	3	0	2	2	0	1	0	0	1	0	3	4	3	3	2	5	1	36	
ペプチドマップ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	5
製剤	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	3	0	0	11	
iPS細胞由来免疫細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	4	4	2	2	7	10	17	4	0	55
合計	1	0	0	12	21	31	48	37	41	36	34	60	47	57	41	63	66	51	65	50	40	72	87	144	166	184	237	294	131	22	2137	

重要基盤技術の新規出願ファミリー件数は20世紀末に増加したものの、2000年台は横ばいで推移。2010年台中盤からAAVを中心に急激に増加している。

重要基盤技術の新規出願ファミリー件数推移 (優先日ベース)

2019年以降は出願公開・DB登録のラグにより過小評価されている



ペンシルベニア大学やSpark Therapeutics, Genzymeなど、複数の重要基盤技術で上位出願人となっている有カプレイヤーが存在。

各重要基盤技術の上位出願人(出願件数ベース・カッコ内は特許件数)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
AAV	UNIV PENNSYLVANIA [US] (488)	UNIV MASSACHUSETTS [US] (203)	UNIV FLORIDA RESEARCH FOUNDATION INC [US] (119)	UNIV NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL [US] (116)	VOYAGER THERAPEUTICS INC [US] (112)	UNIV CALIFORNIA [US] (102)	GENZYME CORP [US] (99)	INST NAT SANTE RECH MED [FR] (89)	GENETHON [FR] (77)	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US] (63)	
人工プロモーター・エンハンサー	HOECHST AG [DE] (10)	RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL [US] (6)	TRANSGENE SA [FR] (6)	CHIBA PREFECTURE [JP] (5)	UNIV OKAYAMA [JP] (5)	MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH [US] (3)	深圳市恩禧生物科技有限公司 (3)	UNIQUE IP BV [NL] (3)	NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA [CA] (3)	ST JUDE CHILDRENS RES HOSPITAL [US] (2)	NATIONAL BRAIN RESEARCH CENTRE [IN] (2)
発現制御スイッチ	UNIV PENNSYLVANIA [US] (11)	INTREXON CORP [US] (8)	CAMBRIDGE ENTERPRISE LTD [GB] (7)	UNIV NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL [US] (6)	CUREVAC AG [DE] (6)	UNIV ARIZONA STATE [US] (4)	CELL MEDICA SWITZERLAND AG [CH] (4)	NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA [CA] (3)	GENMAB AS [DK] (3)	CODA BIOTHERAPEUTICS INC [US] (3)	
ポリマーを用いたトランスフェクション	NATIONAL CEREBRAL AND CARDIOVASCULAR CENTER [JP] (56)	BRIDGESTONE CORP [JP] (56)	NITTO DENKO CORP [JP] (31)	AVENTIS PHARMA SA [FR] (28)	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US] (25)	NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY [JP] (18)	Q3 MEDICAL DEVICES LTD [IE] (15)	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR] (10)	TRITON BIOSYSTEMS INC [US] (9)	MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [US] (8)	
カチオン性脂質を用いたトランスフェクション	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US] (66)	MOLECULAR TRANSFER INC [US] (18)	NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY [JP] (15)	AVENTIS PHARMA SA [FR] (15)	SIRNA THERAPEUTICS INC [US] (14)	COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANISATION [AU] (13)	NITTO DENKO CORP [JP] (8)	PRECISION NANOSYSTEMS INC [CA] (6)	UNIV BRITISH COLUMBIA [CA] (6)	CELLPHIRE INC [US] (6)	
安定細胞株	TARGETED GENETICS CORP [US] (21)	MOLMED SPA [IT] (16)	GENZYME CORP [US] (15)	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LTD [GB] (13)	LONZA WALKERSVILLE INC [US] (8)	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US] (6)	ターゲッドジェネティクスコーポレーション [US] (5)	OXFORD GENETICS LTD [GB] (5)	MEDIGENE AG [DE] (4)	CEVEC PHARMACEUTICALS GMBH [DE] (4)	
親和性クロマトグラフィー	SPARK THERAPEUTICS INC [US] (14)	UNIV PENNSYLVANIA [US] (11)	UNIQUE IP BV [NL] (6)	UNIV HUBEI TECHNOLOGY [CN] (5)	VOYAGER THERAPEUTICS INC [US] (5)	INST NAT SANTE RECH MED [FR] (5)	NIGHTSTARX LTD [GB] (4)	XOMA TECHNOLOGY LTD [US] (4)	FREELINE THERAPEUTICS LTD [GB] (4)	MEDIGENE AG [DE] (3)	
イオン交換クロマトグラフィー	SPARK THERAPEUTICS INC [US] (20)	BAXALTA INC [US] (20)	BAXALTA GMBH [CH] (20)	UNIV NANTES [FR] (16)	GENZYME CORP [US] (13)	ASSOCIATION FRANCAISE CONTRE LES MYOPATHIES [FR] (13)	INST NAT SANTE RECH MED [FR] (13)	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES [FR] (13)	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US] (12)	TARGETED GENETICS CORP [US] (11)	
超遠心精製	SPARK THERAPEUTICS INC [US] (18)	BAXALTA INC [US] (13)	BAXALTA GMBH [CH] (13)	GENZYME CORP [US] (10)	TAKARA BIO INC [JP] (6)	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US] (5)	NOVARTIS AG [CH] (5)	INTROGEN THERAPEUTICS INC [US] (4)	NIGHTSTARX LTD [GB] (4)	AVEXIS INC [US] (4)	
タンジェンシャルフローろ過	SPARK THERAPEUTICS INC [US] (18)	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US] (12)	INST NAT SANTE RECH MED [FR] (11)	ASSOCIATION FRANCAISE CONTRE LES MYOPATHIES [FR] (11)	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES [FR] (11)	UNIV NANTES [FR] (11)	TARGETED GENETICS CORP [US] (8)	REGENXBIO INC [US] (8)	VOYAGER THERAPEUTICS INC [US] (8)	NIGHTSTARX LTD [GB] (7)	
超遠心分析	GENZYME CORP [US] (13)	BAXALTA INC [US] (10)	BAXALTA GMBH [CH] (10)	AVEXIS INC [US] (4)	NIGHTSTARX LTD [GB] (4)	ADDUCT ANALYS AB [SE] (4)	NOVARTIS AG [CH] (4)	INTROGEN THERAPEUTICS INC [US] (2)	LIU SHUANG [CN] (2)	DZURICKY MICHAEL [US] (2)	
ペプチドマップ	NIGHTSTARX LTD [GB] (3)	THE RESEARCH FOUNDATION OF THE STATE UNIV NEW YORK [US] (2)	HSC RES DEV LP [CA] (1)	ONG TUYEN [GB] (1)	MANTRA BIO INC [US] (1)	REGENXBIO INC [US] (1)	SAREPTA THERAPEUTICS INC [US] (1)	ROBINSON GREGORY S [US] (1)	HSC RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED PARTNERSHIP [CA] (1)	N/A	
製剤	GENZYME CORP [US] (7)	AVIGEN INC [US] (4)	ISOLERE BIO INC [US] (3)	JANSEN PHARMACEUTICALS INC [US] (2)	UNIV MICHIGAN [US] (2)	REGENXBIO INC [US] (2)	SHANGHAI UNICAR THERAPY BIO MEDICINE TECHNOLOGY CO LTD (1)	UNIV LONDON [GB] (1)	維奧姆生物科技有限公司 [IN] (1)	UNIV OF TEXAS SYSTEM [US] (1)	
iPS細胞由来免疫細胞	JUNO THERAPEUTICS INC [US] (18)	UNIV CALIFORNIA [US] (13)	EDITAS MEDICINE INC [US] (11)	UNIV OF TEXAS SYSTEM [US] (9)	ADAPT IMMUNE LTD [GB] (7)	RIKAGAKU KENKYUSHO [JP] (5)	AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH [SG] (5)	UNIV TOKYO [JP] (5)	FATE THERAPEUTICS INC [US] (5)	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER [US] (4)	

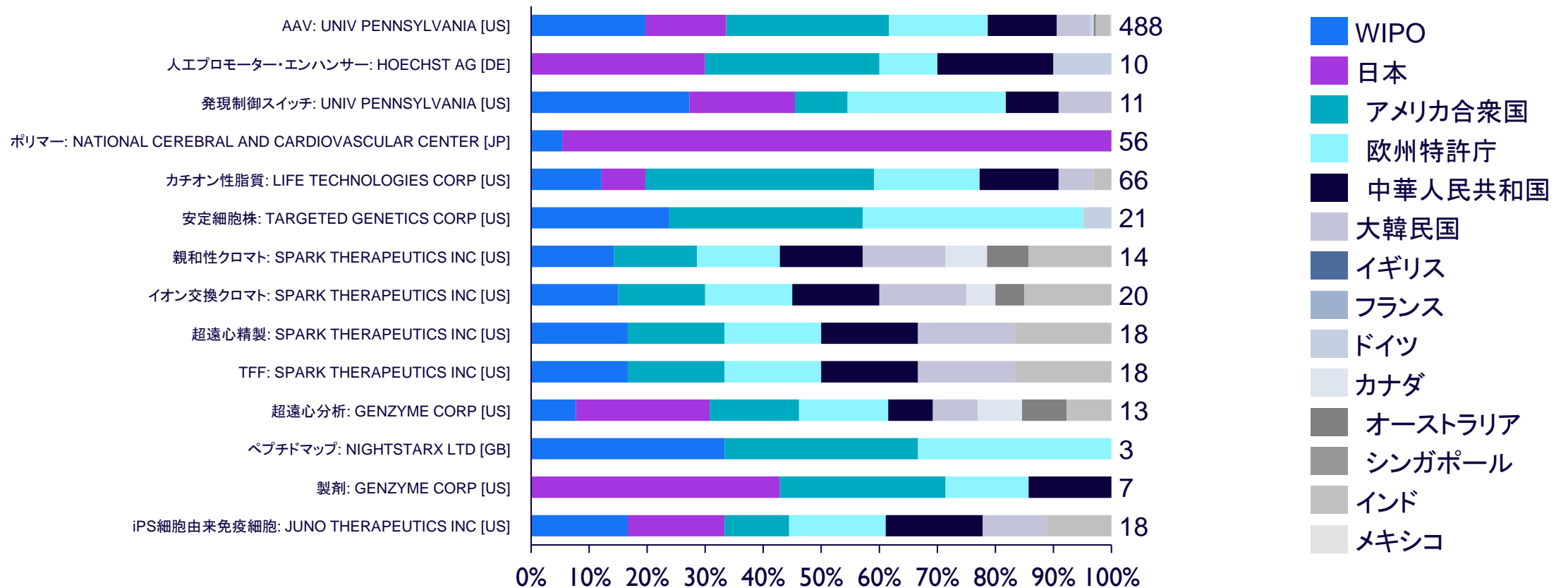
上位出願人は基本的にWIPOと日米欧中韓の五大特許庁に出願。製造技術はインドの出願を行っているものもある。

各重要基盤技術トップ出願人の出願国内訳（出願件数ベース）

重要基盤技術	トップ出願人	WIPO	日本	アメリカ合衆国	欧州特許庁	中華人民共和国	大韓民国	イギリス	フランス	ドイツ	カナダ	オーストラリア	シンガポール	インド	メキシコ
AAV	UNIV PENNSYLVANIA [US]	96	68	137	83	58	28	0	0	2	1	1	1	12	1
人工プロモーター・エンハンサー	HOECHST AG [DE]	0	3	3	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
発現制御スイッチ	UNIV PENNSYLVANIA [US]	3	2	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ポリマーを用いたトランスフェクション	NATIONAL CEREBRAL AND CARDIOVASCULAR CENTER [JP]	3	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カチオン性脂質を用いたトランスフェクション	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	8	5	26	12	9	4	0	0	0	0	0	0	2	0
安定細胞株	TARGETED GENETICS CORP [US]	5	0	7	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
親和性クロマトグラフィー	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	2	0	2	2	2	2	0	0	0	1	1	0	2	0
イオン交換クロマトグラフィー	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	3	0	3	3	3	3	0	0	0	1	1	0	3	0
超遠心精製	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	3	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	3	0
タンジェンシャルフローろ過	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	3	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	3	0
超遠心分析	GENZYME CORP [US]	1	3	2	2	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0
ペプチドマップ	NIGHTSTARX LTD [GB]	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
製剤	GENZYME CORP [US]	0	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
iPS細胞由来免疫細胞	JUNO THERAPEUTICS INC [US]	3	3	2	3	3	2	0	0	0	0	0	0	2	0

上位出願人は基本的にWIPOと日米欧中韓の五大特許庁に出願。製造技術はインドの出願を行っているものもある。

各重要基盤技術トップ出願人の出願国内訳（出願件数ベース）



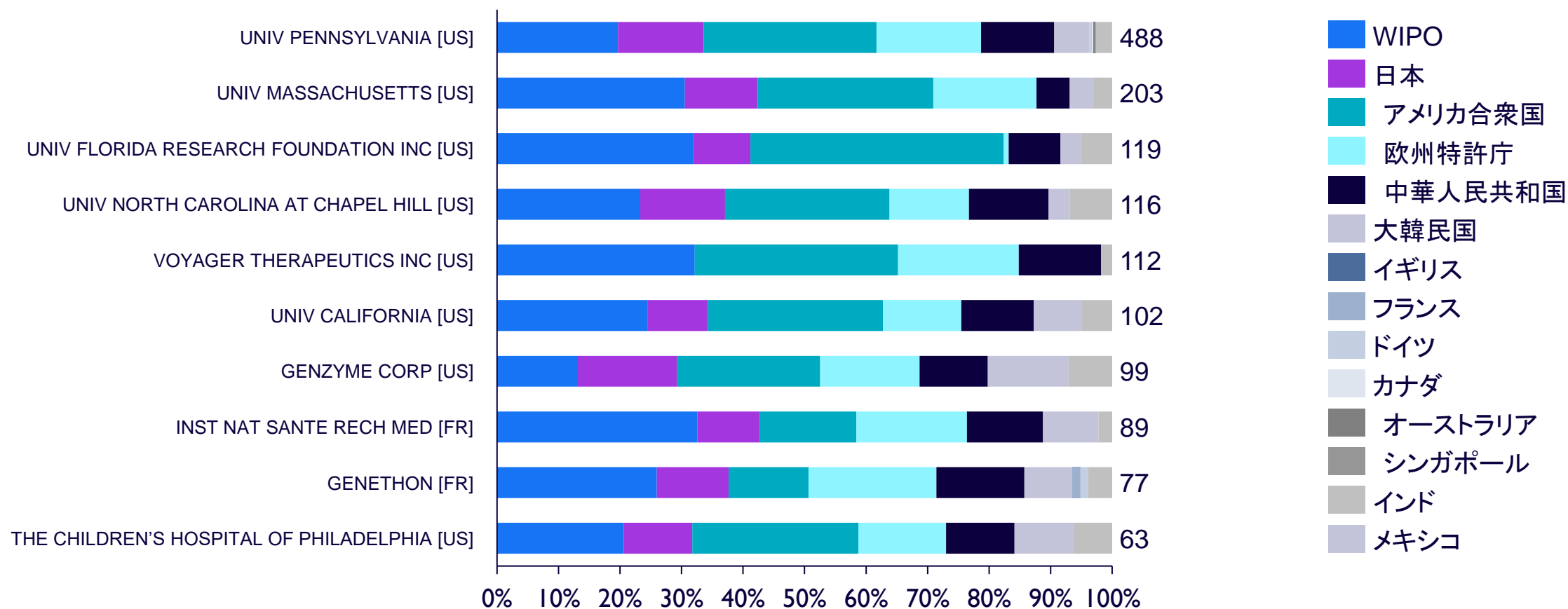
AAVの上位出願人10社についても基本的にWIPOと日米欧中韓の五大特許庁に出願。

AAVトップ出願人10社の出願国内訳（出願件数ベース）

	WIPO	日本	アメリカ合衆国	欧州特許庁	中華人民共和国	大韓民国	イギリス	フランス	ドイツ	カナダ	オーストラリア	シンガポール	インド	メキシコ
UNIV PENNSYLVANIA [US]	96	68	137	83	58	28	0	0	2	1	1	1	12	1
UNIV MASSACHUSETTS [US]	62	24	58	34	11	8	0	0	0	0	0	0	6	0
UNIV FLORIDA RESEARCH FOUNDATION INC [US]	38	11	49	1	10	4	0	0	0	0	0	0	6	0
UNIV NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL [US]	27	16	31	15	15	4	0	0	0	0	0	0	8	0
VOYAGER THERAPEUTICS INC [US]	36	0	37	22	15	0	0	0	0	0	0	0	2	0
UNIV CALIFORNIA [US]	25	10	29	13	12	8	0	0	0	0	0	0	5	0
GENZYME CORP [US]	13	16	23	16	11	13	0	0	0	0	0	0	7	0
INST NAT SANTE RECH MED [FR]	29	9	14	16	11	8	0	0	0	0	0	0	2	0
GENETHON [FR]	20	9	10	16	11	6	0	1	1	0	0	0	3	0
THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US]	13	7	17	9	7	6	0	0	0	0	0	0	4	0

AAVの上位出願人10社についても基本的にWIPOと日米欧中韓の五大特許庁に出願。

AAVトップ出願人の出願国内訳 (出願件数ベース)



In vivo遺伝子治療の製造・分析では、精製方法を中心に権利範囲が広く存続期間の長い特許が多数存在しており、参入の障害となる可能性が高い。

	基盤技術	代表的な特許番号	推定満了日*	タイトル	出願人	概要
創薬	AAV	WO2003042397	2022年11月12日	新規なアデノ随伴ウイルス(AAV)7配列、それを含むベクターおよびそれらの使用	UNIV PENNSYLVANIA [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV7の基本特許であり、重要 <ul style="list-style-type: none"> - 天然型AAVのPCRによる探索方法を含む ■ 大半の国で2022年11月12日(出願の20年後)に満了すると見られる
		WO2005033321	2024年9月30日	アデノ随伴ウイルス(AAV)の同源系統群、配列、それらを含有するベクターおよびそれらの用途	UNIV PENNSYLVANIA [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にAAV9の同源系統群の基本特許であり、極めて重要 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaでも使用されており、最も重要なAAVの一つ ■ AAV9基本特許として俯瞰分析で紹介済
創薬	発現制御スイッチ	WO2016126747	2036年2月2日	選択的スプライシングのアプタマー媒介性調節による遺伝子発現の調節	MEIRAGTX UK II LTD [GB]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化学誘導性のリボスイッチを利用したスプライシングによるスイッチ <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要 - 俯瞰分析で紹介済のNovartisのX^oシステムとコンセプトが類似
		WO2018165536	2038年3月9日	網膜疾患のためのリボスイッチ調節遺伝子治療	MEDICAL COLLEGE WISCONSIN INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化学誘導性のリボスイッチを利用したmiRNA発現によるスイッチ <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
製造	カチオン性脂質	WO2015089487	2034年12月12日	トランスフェクションの強化のための膜透過性ペプチドならびにそれらを使用する組成物及び方法	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸とカチオン性脂質の複合体にブースターとして新規膜透過性ペプチドを加えたもの。ブースターの添加は今後重要となる可能性* ■ ThermoFisher社のAAV-MAXの特許として俯瞰分析で紹介済
	安定細胞株	WO2018150271	2038年2月17日	アデノ随伴ウイルスを生産するための哺乳動物細胞	LONZA AG [CH]	<ul style="list-style-type: none"> ■ リコンビナーゼの標的配列を含むAAV安定細胞株の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
		WO2018192982	2038年4月18日	アデノ随伴ウイルスベクターの産生方法	GLAXOSMITHKLINE [GB]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全ての必要な遺伝子を単一遺伝子座に持つAAV安定細胞株の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
		WO2020132177	2039年12月19日	ウイルスベクターの自動化産生	LONZA WALKERSVILLE INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定細胞株と自動培養装置(Cocoon)を用いたAAV製造法の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
	親和性クロマトグラフィー	WO2019195729	2039年4月5日	AAV組成物、作製する方法及び使用の方法	NIGHTSTARX LTD [GB]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトを使った精製方法の多くが包含される特許 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
		WO2019006390	2038年6月29日	AAVベクターのカラム精製方法	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトを使った精製方法の多くが包含される特許 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要

* PCT出願日の20年後に満了と推定。実際の満了日は、取下げや拒絶、年金不納、特許延長等により前後することがある

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所：Biz Cruncherよりアーサー・ディ・リトル作成

(続き)

基盤技術	代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	概要
製造 イオン交換クロマトグラフィー	WO2016128407	2036年2月9日	マルチステップ陰イオン交換クロマトグラフィーによる組換えアデノ随伴ウイルス粒子の精製	INST NAT SANTE RECH MED [FR]等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数回のAEXによりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
	WO2016128408	2036年2月9日	免疫親和性精製段階を含む組換えアデノ関連ウイルス粒子精製	INST NAT SANTE RECH MED [FR]等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトと、AEX又は超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
	WO2004113494	2024年5月21日	空キャプシドを実質的に含まない組換えAAVビリオン調製物を生成するための方法	GENZYME CORP [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数回のCEX又は、CEXとAEXの組合せによりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
	WO2019094253	2038年11月1日	ウイルスベクターの調製手段及び方法並びにその使用	AVEXIS INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ CEXと超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaの製法特許だが、請求範囲が広く障害となる可能性
	WO2019241535	2039年6月13日	組換えAAV生成のためのアニオン交換クロマトグラフィー	REGENXBIO INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ AEXにより、特定の溶出条件を用いてAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 一般的な溶出条件が請求されていると見られ、障害となる可能性
	WO2011094198	2031年1月25日	ウイルスベクター精製における拡張可能な製造プラットフォームおよび遺伝子治療における使用のための高純度ウイルスベクター	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ イオン交換クロマトグラフィーと超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
	WO2004113494	2024年5月21日	空キャプシドを実質的に含まない組換えAAVビリオン調製物を生成するための方法	AVIGEN INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数回のCEXによりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
超遠心精製	WO2019094253	2038年11月1日	ウイルスベクターの調製手段及び方法並びにその使用	AVEXIS INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ CEXと、CsCl溶液による超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaの製法特許だが、請求範囲が広く障害となる可能性
	WO2018128688	2037年11月3日	アデノ随伴ウイルスの精製法	BAXALTA INC [US]等	<ul style="list-style-type: none"> ■ ゾーン移動密度勾配遠心によるAAV精製の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 糖溶液の種類や濃度の限定があるが、障害となる可能性

CEX: Cation-Exchange Chromatography, AEX: Anion-Exchange Chromatography

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所：Biz Cruncherよりアーサー・ディ・リトル作成

(続き)

	基盤技術	代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	概要
製造	製剤	WO2005118792	2025年6月1日	AAVベクターの凝集を防ぐための組成物およびその方法	AVIGEN INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの凝集を防ぐことができる特定のイオン強度の製剤条件 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
		WO2020214929	2040年4月17日	アデノ関連ウイルスベクター製剤および方法	REGENXBIO INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの凍結又は凍結乾燥に適した特定の製剤条件 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
		WO2021071835	2040年10月6日	アデノ随伴ウイルスベクター薬学的組成物および方法	REGENXBIO INC [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの短期間の冷蔵・室温保管に適した特定の製剤条件 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
分析	超遠心分析	WO2016118520	2036年1月19日	組換えウイルス粒子の特徴付けのための分析超遠心分離法	GENZYME CORP [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心分析によりAAVを特徴付ける方法の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
	ペプチドマップ	WO2021138381	2040年12月30日	AAVカプシドタンパク質を分析する方法	SAREPTA THERAPEUTICS INC. [US]	<ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドマップ法によりAAVの翻訳後修飾等を分析する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所：Biz Cruncherよりアーサー・ディ・リトル作成

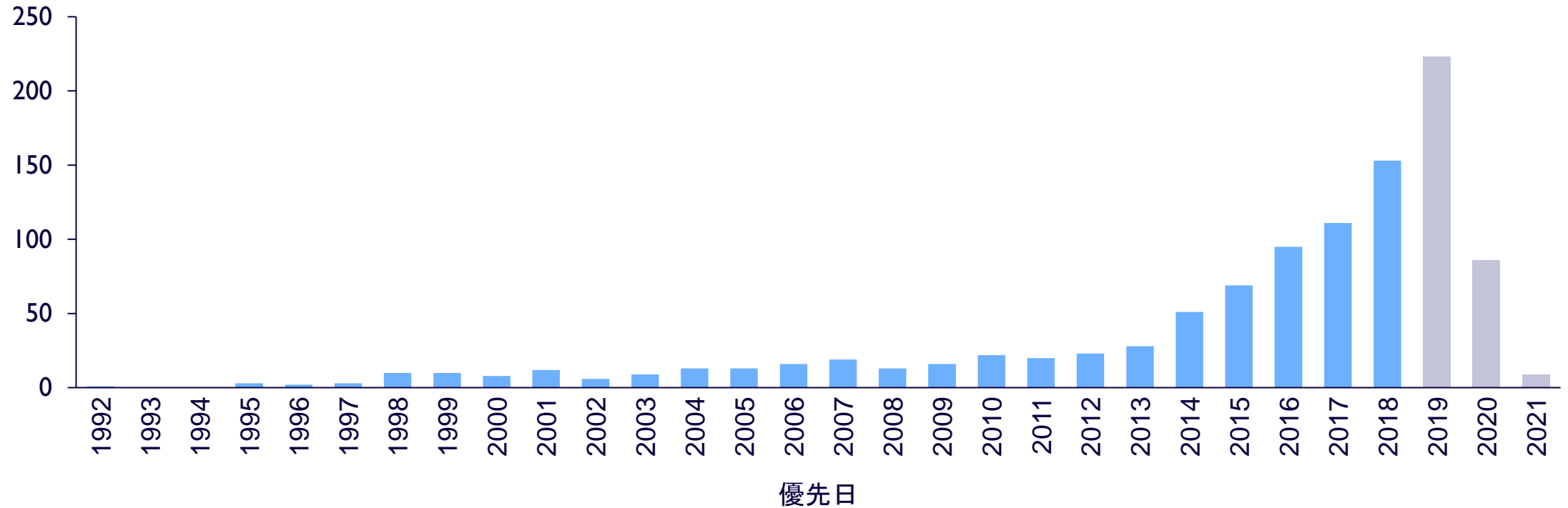
以下の検索式により、「AAV」の特許母集団(3,152件・1,044ファミリー)を作成。AAVそのものの特許に絞り込むため、カプシドと配列番号の積集合とした。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	capsid	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	capsid + カプシド + キャプシド	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	SEQ	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	SEQ + 配列番号	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

「AAV」特許は2010年代に入り急激に増加。

「AAV」特許のファミリー数*

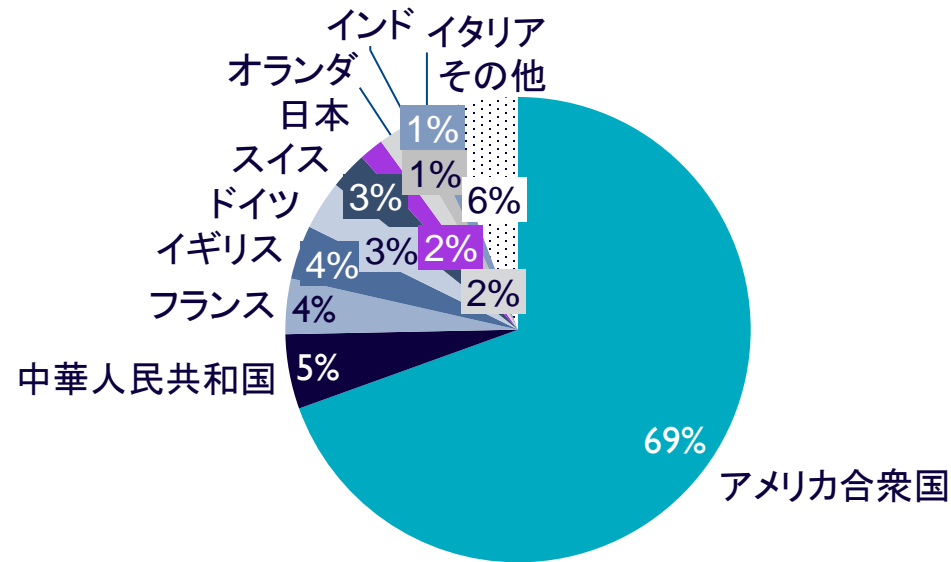
ファミリー数



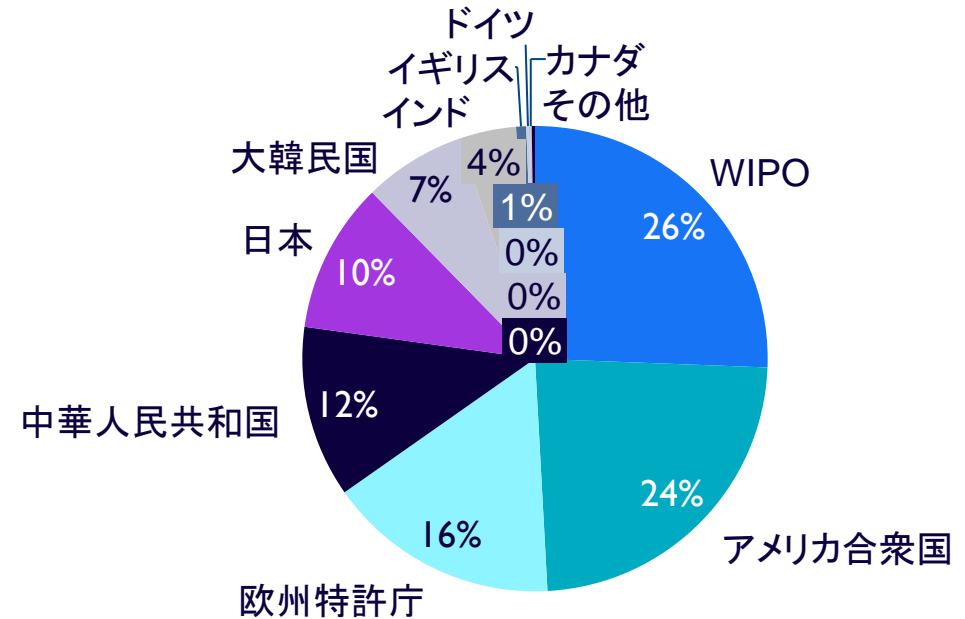
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が約7割を占めており、他を圧倒。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



出願国の分布(出願単位)

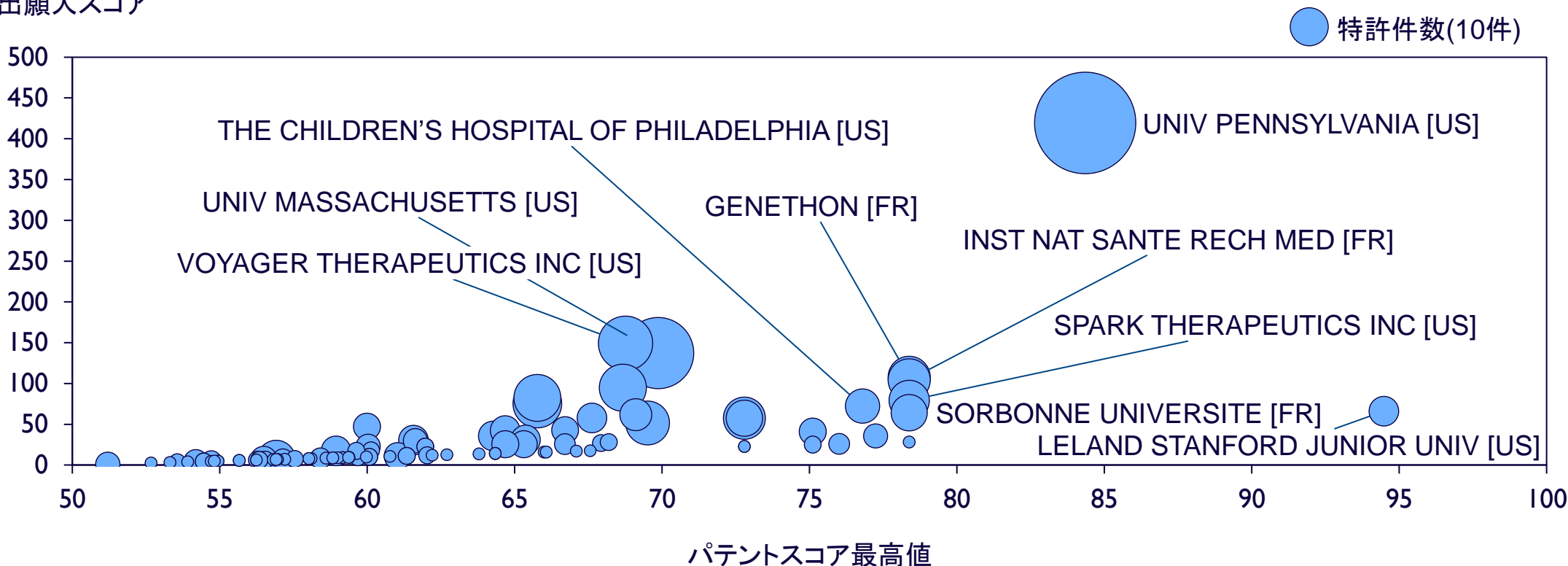


*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

米仏のベンチャー・アカデミアを中心に極めて多数のプレイヤーが存在。中でもペンシルベニア大学が特許の質・量ともに他を圧倒。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布

出願人スコア



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有カプレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

AAV9等の従来型AAVの基本特許が重要。標的指向性等を改善した改変AAVの特許が多数出願されているが、基本特許と比べて障害となる可能性は低いと見られる。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2003042397	2022年11月12日	新規なアデノ随伴ウイルス(AAV)7配列、それを含むベクターおよびそれらの使用	UNIV PENNSYLVANIA [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV7の基本特許であり、重要 <ul style="list-style-type: none"> - 天然型AAVのPCRによる探索方法を含む ■ 大半の国で2022年11月12日(出願の20年後)に満了すると見られる
WO2011150240	2031年5月26日	結合していないアジュバントを有するナノキャリア組成物	SELECTA BIOSCIENCES INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVと無関係 <ul style="list-style-type: none"> - ナノキャリアを用いたワクチンの特許
WO2012145601	2032年4月20日	変異体キャプドを有するアデノ関連ウイルスビリオンおよびその使用方法	UNIV CALIFORNIA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網膜細胞感染性が高い改変AAVの特許 ■ 本AAVを使用しない限り障害にならないが、眼疾患の遺伝子治療を目指す場合、注意が必要
WO2005033321	2024年9月30日	アデノ随伴ウイルス(AAV)の同源系統群、配列、それらを含むベクターおよびそれらの用途	UNIV PENNSYLVANIA [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にAAV9の同源系統群の基本特許であり、極めて重要 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaでも使用されており、最も重要なAAVの一つ ■ AAV9基本特許として俯瞰分析で紹介済
WO2004112727	2024年6月21日	減少した免疫反応性を有するAAVビリオン、およびその使用	AVIGEN INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性が低い改変AAVの特許 ■ 本AAVを使用しない限り障害にならないが、免疫原性の低いAAVベクターの選択肢が少ない場合、注意が必要
WO2003046124	2022年11月20日	サルアデノウイルス核酸およびアミノ酸配列、それを含むベクターおよび使用方法	UNIV PENNSYLVANIA [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVと無関係 <ul style="list-style-type: none"> - AAV(アデノ随伴ウイルス)ではなく、アデノウイルスの特許
WO2015143418	2035年3月20日	網膜色素変性症のための遺伝子治療	GENZYME CORP [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 改変AAVには主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 主にAAV5を用いた網膜色素変性症の遺伝子治療薬の特許
WO2006110689	2026年4月7日	AAVベクターの機能を上げる方法	UNIV PENNSYLVANIA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 改変AAVの合理的設計法の特許だが、権利範囲は狭いと見られる <ul style="list-style-type: none"> - 複数の既知のAAVで保存されたアミノ酸(シングルトン)を同定し、親AAVの対応位置のアミノ酸が異なる場合、改変を行うもの
WO2015038625	2034年9月10日	アデノ随伴ウイルス第VIII因子ベクター	BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 改変AAVには主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 主にAAV5を用いた血友病Aの遺伝子治療薬(Roctavian)の特許
WO2015168666	2035年5月2日	網膜およびCNS遺伝子治療用AAVベクター	GENZYME CORP [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 眼又は中枢神経系の疾患に適した、ヘパラン硫酸プロテオグリカンとの相互作用部位を改変したAAVの特許 ■ 眼疾患の遺伝子治療を目指す場合、注意が必要

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日、ファミリーあたり出願数の多い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

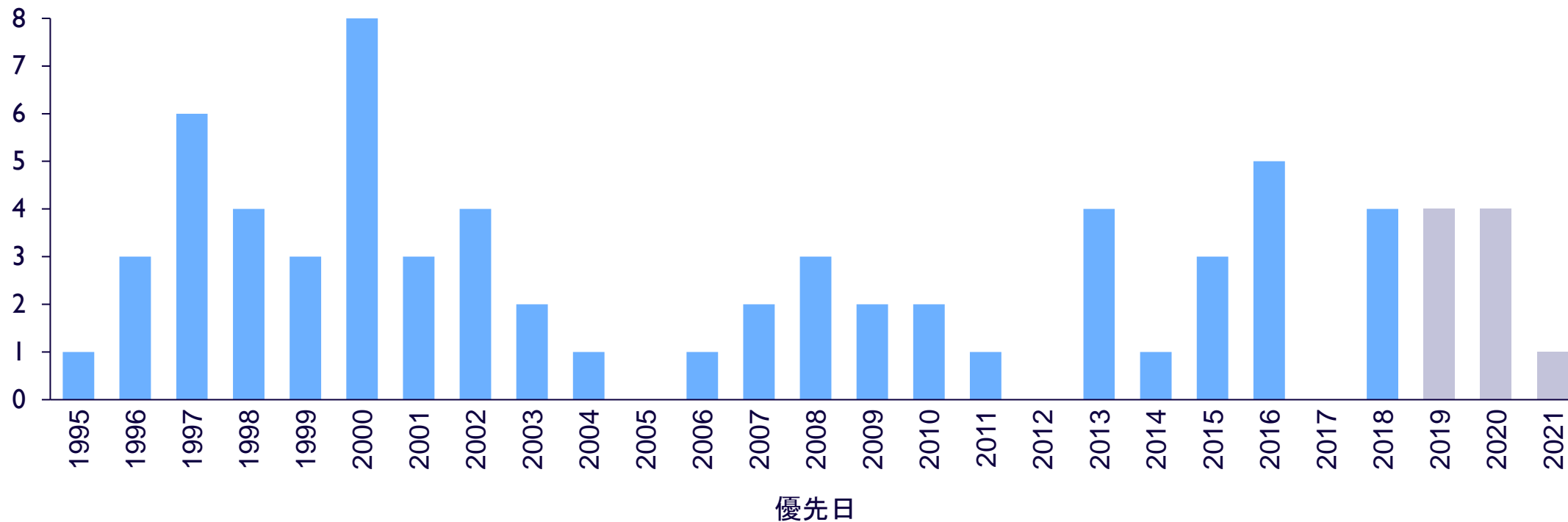
以下の検索式により特許母集団(109件・72ファミリー)を作成。一般的な用語で極めて多数のノイズを含むため、技術的に特に重要な「組織特異的プロモータ」に限定した。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	specific	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	specific + 特異	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	promoter	「限定する」 「検索対象：発明名称」
#07	テキスト(日本語)	promoter + プロモータ	「限定する」 「検索対象：発明名称」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	"gene therapy"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	"gene therapy" + 遺伝子治療	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
#12	テキスト(英語)	SEQ	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#13	テキスト(日本語)	SEQ + 配列番号	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#14	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10) & (#12 + #13)	

「組織特異的プロモータ」特許の出願は年数件で推移。

「組織特異的プロモータ」特許のファミリー数*

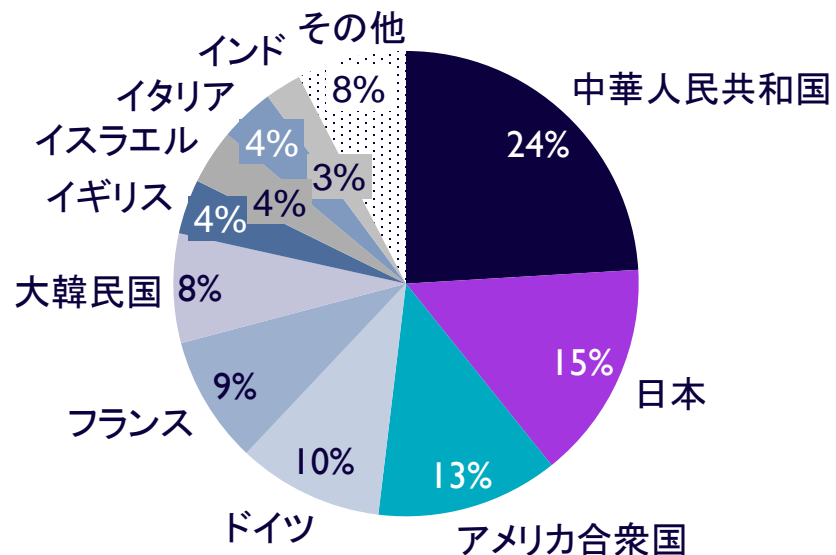
ファミリー数



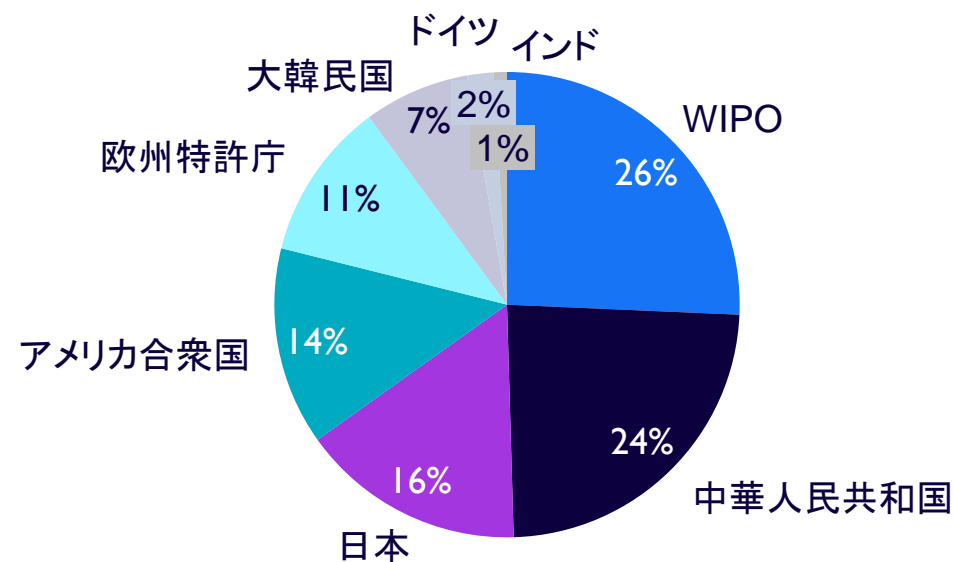
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は日米中で約半数を占める。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



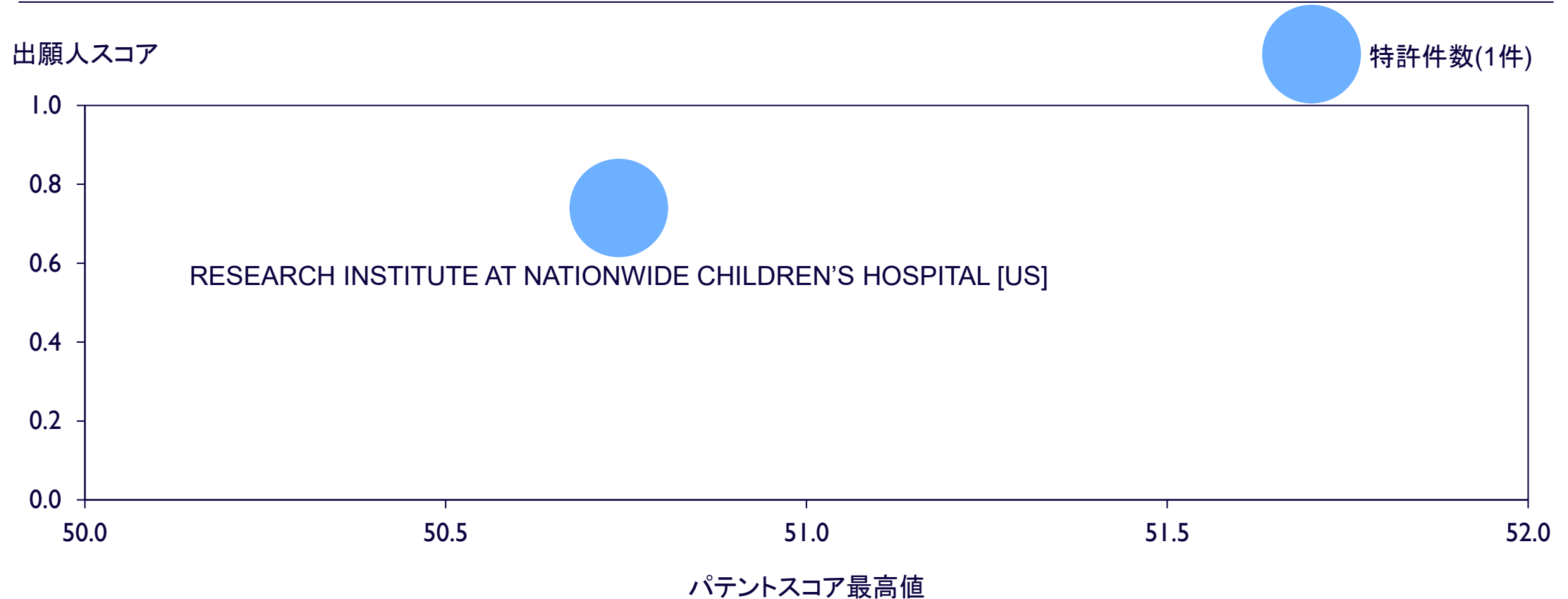
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

パテントスコアが付与されていない特許が多く、現時点で有力なプレイヤーは定まっていない。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

多様な臓器を標的とした特異的プロモーターが出願されている。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2017173411	2037年3月31日	組織特異的発現のための 改変U6プロモーターシステム	RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> miRNAの発現に用いる改変U6プロモーターの特許であり、遺伝子導入を行う遺伝子治療では障害にならない
WO2020104424	2039年11月19日	肝臓特異的ウイルスプロモーターおよび方法	UNIQUE IP BV [NL]	低	<ul style="list-style-type: none"> サイズや活性、特異性等を改善した肝臓特異的プロモーターの特許 肝疾患の遺伝子治療を目指す場合、注意が必要
WO2020127533	2039年12月18日	治療、特に処理ii型collagenopathiesで ハイブリッドプロモーターおよびその使用	INST NAT SANTE RECH MED [FR]等	低	<ul style="list-style-type: none"> 発現効率と特異性を改善した軟骨細胞特異的プロモーターの特許 骨疾患の遺伝子治療を目指す場合、注意が必要
EP3414262	2037年2月9日	合成プロモーターおよびその使用	FOND TELETHON [IT]	低	<ul style="list-style-type: none"> 網膜特異的プロモーターの特許 眼疾患の遺伝子治療を目指す場合、注意が必要

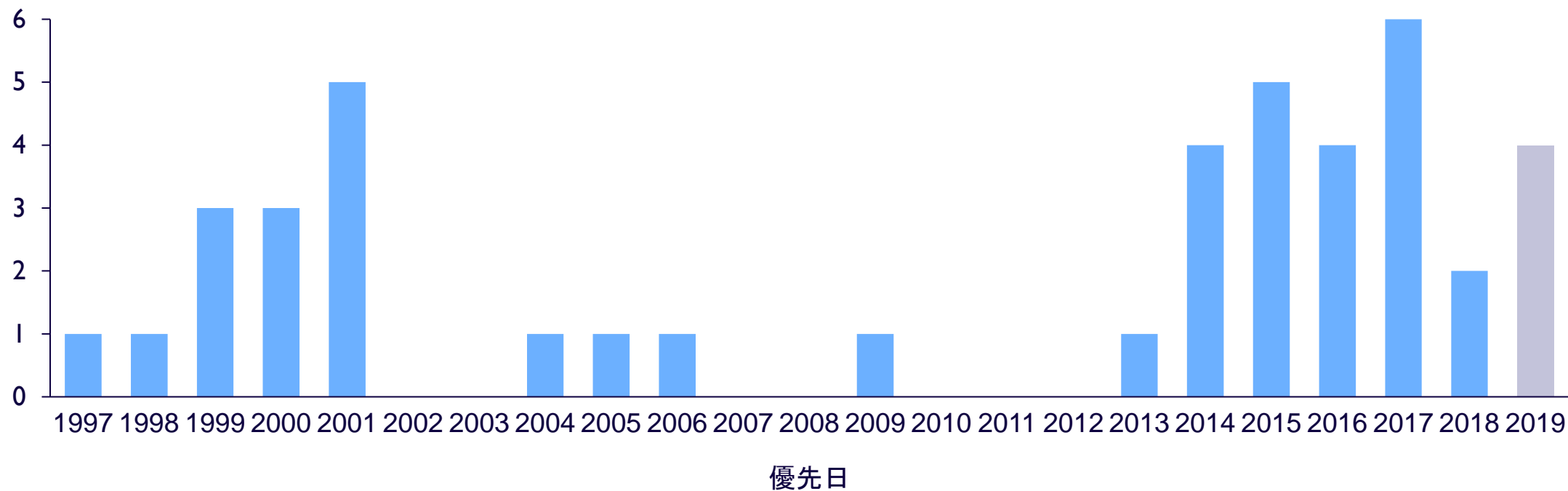
以下の検索式により、「発現制御スイッチ」の特許母集団(99件・43ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	switch	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	switch + スイッチ	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	"gene therapy"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	"gene therapy" + 遺伝子治療	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	SEQ	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	SEQ + 配列番号	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

「発現制御スイッチ」特許の出願は2014年以降に増加。

「発現制御スイッチ」特許のファミリー数*

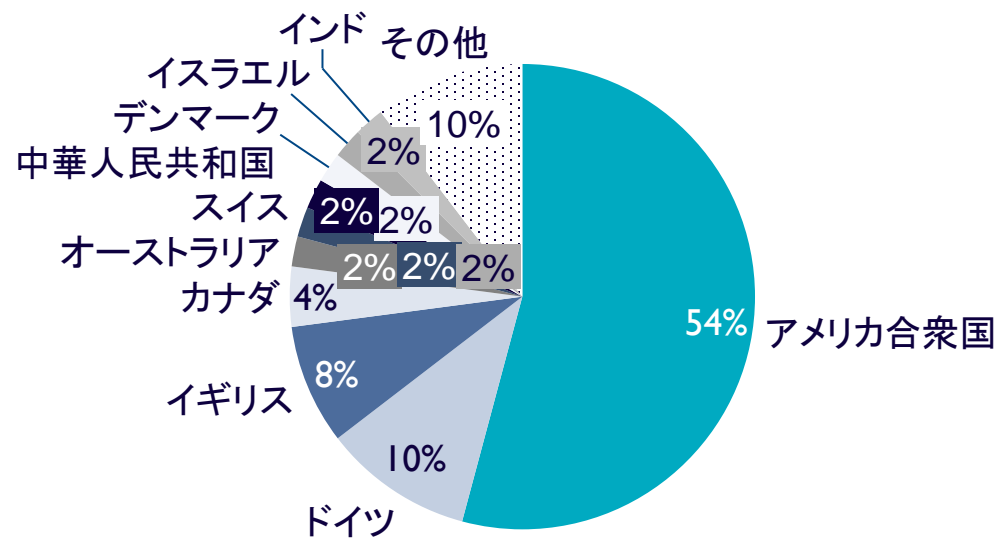
ファミリー数



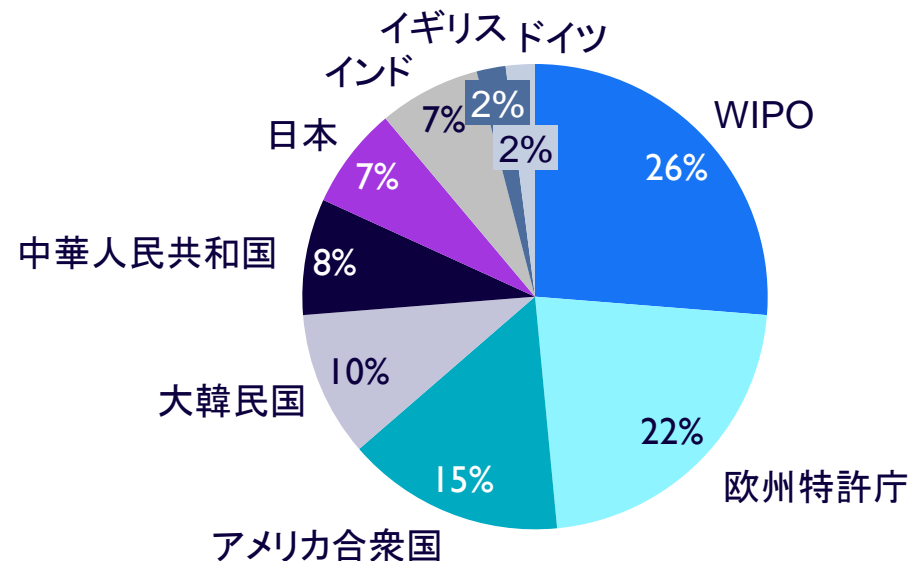
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月15日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が過半数を占め、欧州各国が続く。
 出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



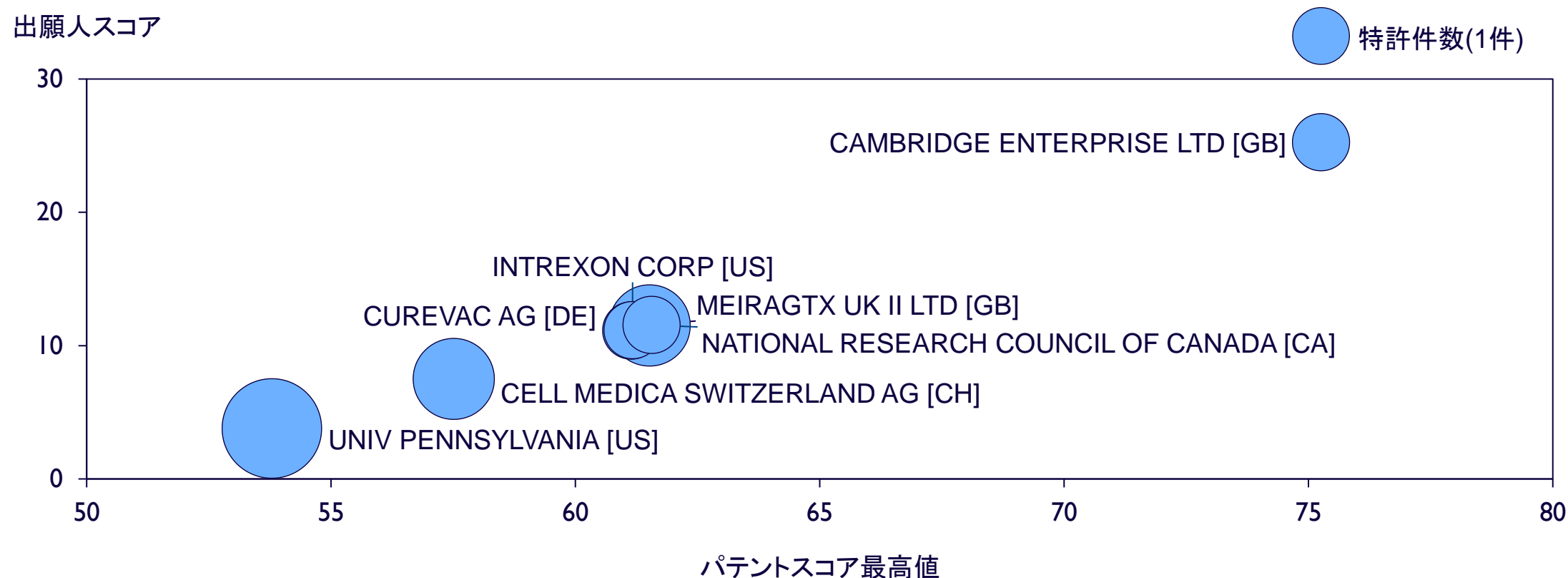
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
 出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月15日)よりアーサー・ディ・リトル作成

複数のプレイヤーが存在するものの、現時点で突出したものは定まっていない。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月15日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

リボスイッチを利用した2件の特許が出願されており、障害となる可能性がある。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2018096343	2037年11月24日	制御可能な転写	CAMBRIDGE ENTERPRISE LTD [GB]	低	<ul style="list-style-type: none"> In vivo遺伝子治療には主眼が無い特許 - 特にiPS細胞を含むex vivo遺伝子治療において、化学誘導性の転写因子を用いたスイッチ(Tet-on/offシステム等)を利用するもの
WO2002088346	2022年5月1日	真核細胞での誘導可能な発現のための方法	NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA [CA]	低	<ul style="list-style-type: none"> In vivo遺伝子治療には主眼が無い特許 - 主にウイルスベクター製造において、化学誘導性の転写因子を用いたスイッチ(Cumate誘導性スイッチ)を利用するもの
WO2016126747	2036年2月2日	選択的スプライシングのアプタマー媒介性調節による遺伝子発現の調節	MEIRAGTX UK II LTD [GB]	高	<ul style="list-style-type: none"> 化学誘導性のリボスイッチを利用したスプライシングによるスイッチ - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要 - 俯瞰分析で紹介済のNovartisのX^{on}システムとコンセプトが類似*
WO2017083750	2036年11月11日	心臓状態および他の病態の処置のための複数の生物学的に活性なポリペプチドを単一のベクターから発現させるための組成物および方法	INTREXON CORP [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 発現制御スイッチと無関係 - 特にin vivo遺伝子治療において、リンカーで接続した複数の遺伝子をプラスミドで導入するもの
WO2019077001	2038年10月17日	新規な人工核酸分子	CUREVAC AG [DE]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 発現制御スイッチと無関係 - 特にmRNA核酸医薬において、新規の非翻訳領域配列を用いることにより発現制御を行うもの
WO2017144681	2037年2月24日	PD-L1に対する結合メンバー	CELL MEDICA SWITZERLAND AG [CH]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 発現制御スイッチと無関係 - PD-L1抗体の特許
WO2017106202	2036年12月13日	眼疾患のための遺伝子療法	UNIV PENNSYLVANIA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> 発現制御スイッチには主眼が無い特許 - 特定の疾患の遺伝子治療薬の特許であり、従属項で発現制御スイッチ(Tet-on/offシステム等)を利用できることが言及されている
WO2018165536	2038年3月9日	網膜疾患のためのリボスイッチ調節遺伝子治療	MEDICAL COLLEGE WISCONSIN INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> 化学誘導性のリボスイッチを利用したmiRNA発現によるスイッチ - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
WO2020097344	2039年11月7日	in vivo crisprスーパーリプレッサー合成免疫調節	UNIV ARIZONA STATE [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> 発現制御スイッチには主眼が無い特許 - In vivo遺伝子編集においてsgRNAに発現抑制因子のアプタマーを融合し、MyD88遺伝子のエピゲノム編集(発現抑制)を行うもの
WO2017144681	2037年2月24日	PD-L1に対する結合メンバー	CELL MEDICA SWITZERLAND AG [CH]等	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 発現制御スイッチと無関係 - PD-L1抗体の特許

* NovartisのX^{on}システムはSMN2 Exon7スプライシング部位(branaplam標的配列)を利用したものであり、アプタマーを持つリボスイッチを用いる本特許には抵触しないと見られる。調査時点でX^{on}システムの特許は未公開と見られる

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月15日、パテントスコアの高い特許10件を抽出)よりアサー・ディ・リトル作成

2件の重要特許は発現制御スイッチを広くクレームしており、影響が大きい可能性。いずれもX引用が無く、既に成立済のものも存在することから、注視が必要。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016126747 ■ 29件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP6871174 - JP2021112198 - US10494646 - US2020087683 - EP3265563 - EP3892726 	<p>選択的スプライシングのアプタマー媒介性調節による遺伝子発現の調節</p>	<p>(JP6871174請求項)</p> <p>1. 標的遺伝子の発現を調節するためのポリヌクレオチドカセットであって、</p> <ul style="list-style-type: none"> a. リボスイッチ、 b. 5'イントロンと3'イントロンに隣接する、選択的にスプライスされるエクソンを含み、ここで、前記リボスイッチが、 <ul style="list-style-type: none"> i. 前記3'イントロンの5'スプライス部位配列を含む7~20塩基対を有するステムを含むエフェクター領域、及び ii. アプタマーを含み、 ここで、前記選択的にスプライスされるエクソンが、標的遺伝子mRNAへスプライスされるとき、前記選択的にスプライスされるエクソンが、標的遺伝子とインフレームの終止コドンを含む、ポリヌクレオチドカセット。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用なし ■ JP, US, EP: 配列の限定を行い成立 <ul style="list-style-type: none"> - 更に分割出願
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2018165536 ■ 7件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2020509752 - US2020063137 - EP3592137 	<p>網膜疾患のためのリボスイッチ調節遺伝子治療</p>	<p>1. An exogenous nucleic acid construct for regulating expression of a transgene by modulating the mRNA of the transgene, the nucleic acid encoding:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. a target gene of interest, b. at least one smiRNA switch located within the untranslated region of the transgene, wherein the at least one smiRNA switch comprises an aptamer domain capable of binding to a ligand and a pri-miRNA, c. at least one miRNA target sequence complementary to at least a portion of the pri-miRNA, wherein the at least one smiRNA switch regulates expression of the transgene by both <ul style="list-style-type: none"> i. regulation of the cleavage of the mRNA of the transgene, and ii. regulating cleavage of the pri-miRNA from the smiRNA, wherein at least a portion of the cleaved pri-miRNA binds to at least one miRNA target sequences silencing the transgene expression. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用なし ■ JP, US, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない

smiRNA: Switchable miRNA

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月15日)よりアーサー・ディ・リトル作成

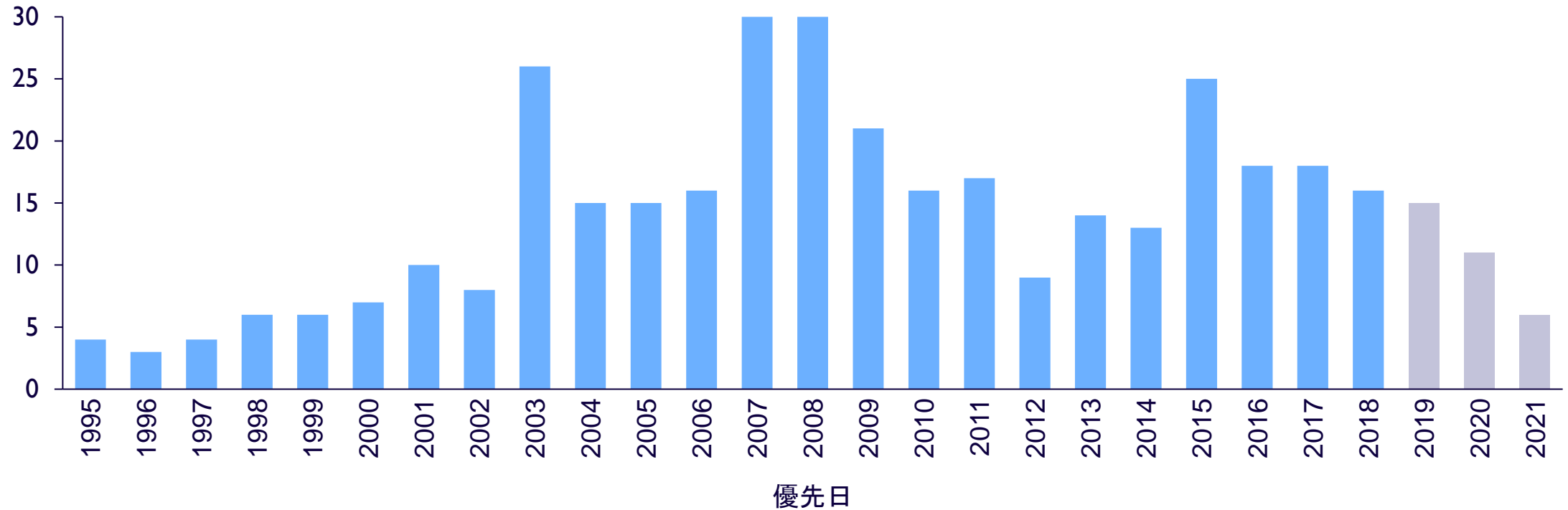
以下の検索式により、「ポリマーを用いたトランスフェクション」の特許母集団(723件・379ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	"transfection reagent"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	"transfection reagent" + トランスフェクション試薬 + トランスフェクション剤 + 遺伝子導入試薬 + 遺伝子導入剤	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	polymer	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	polymer + ポリマー + 高分子	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	-	
#10	テキスト(日本語)	-	
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7)	

「ポリマーを用いたトランスフェクション」特許は2000年以降ほぼ横ばいで推移。

「ポリマーを用いたトランスフェクション」特許のファミリー数*

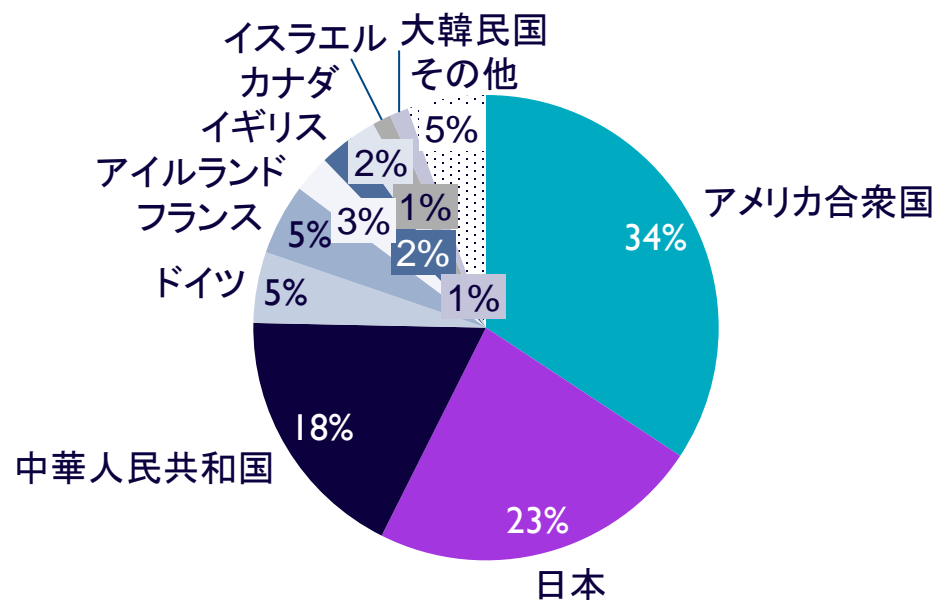
ファミリー数



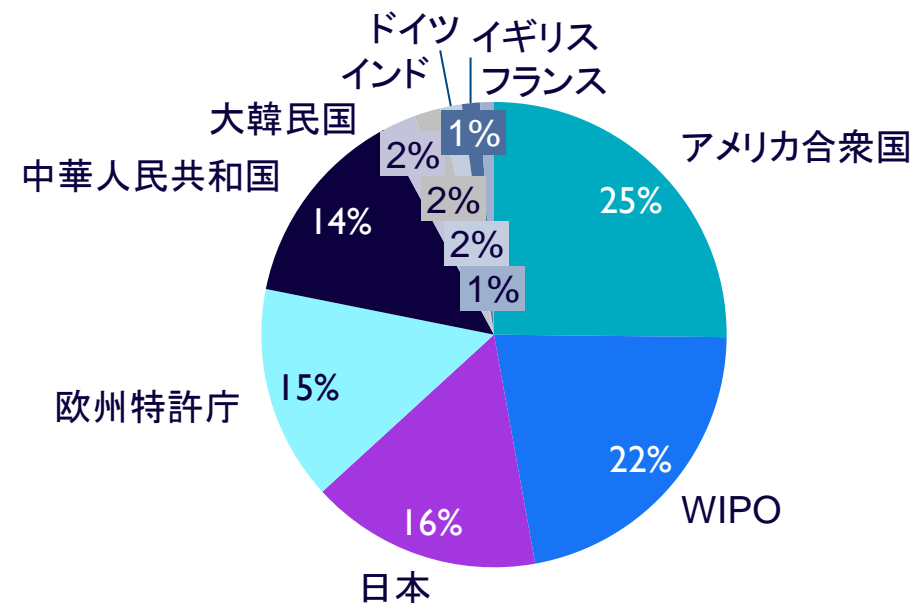
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月9日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が最も多く、日欧中が続く。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)

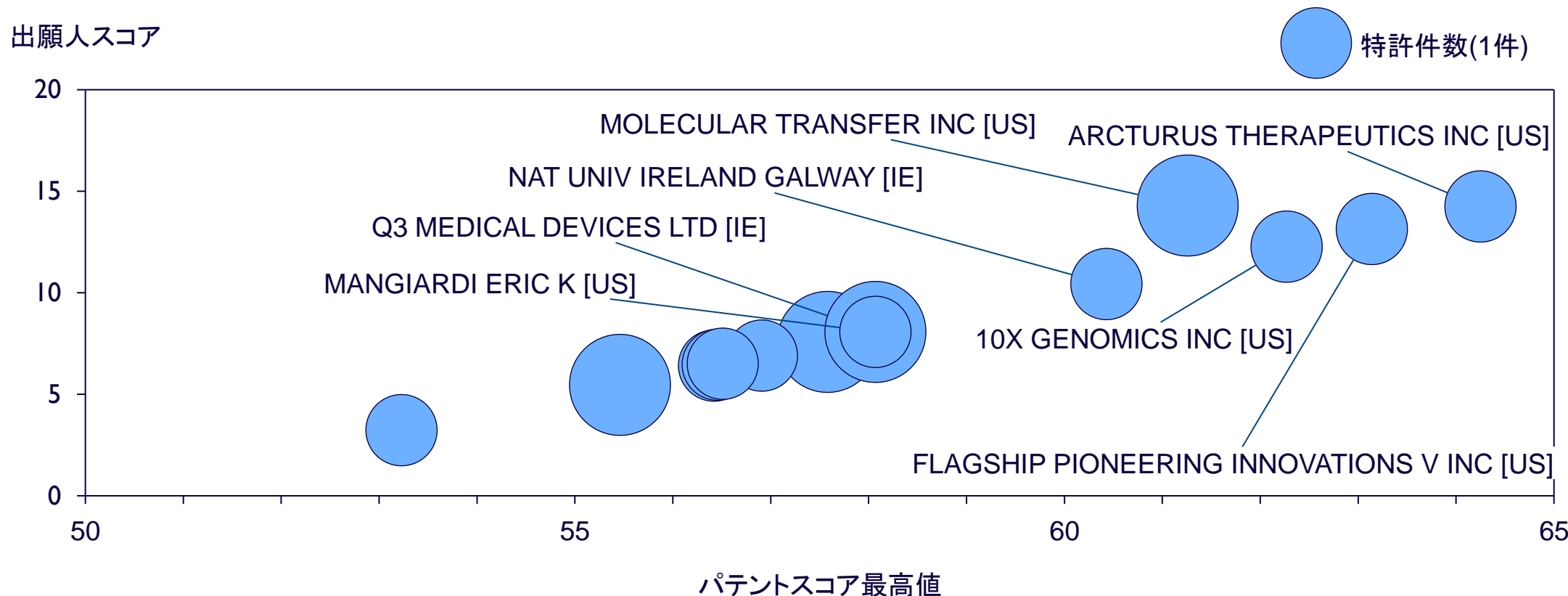


出願国の分布(出願単位)



米国を中心に多数のプレイヤーが存在。ただし、検索式に特別な技術用語を含まないために母集団にはノイズが多いと見られ、解釈には注意が必要。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月9日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

新規骨格を有するカチオン性ポリマーの特許が複数出願されているが、ポリエチレンイミンより十分優れた有力なトランスフェクション試薬でない限り障害にならない。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2013135471	2033年2月21日	グリコーゲンベースのカチオン性ポリマー	ACRAF SPA [IT]	低	■ 新規骨格を持つカチオン性ポリマーの特許。性能面でPEIを上回る可能性はあるものの、本試薬を使用しない限り障害にならない
WO2007003582	2026年6月29日	ヒト細胞株における血清無添加の安定な形質移入と組み換えヒトタンパク質の生成	OCTAPHARMA AG [CH]	ノイズ	■ AAV製造と無関係 - 組換えヒトタンパク質の製造工程でトランスフェクションを行うもの
WO2000027795	2019年11月12日	トランスフェクション薬剤	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	満了	■ 新規骨格を持つカチオン性ポリマーの特許。性能面でPEIを上回る可能性はあるものの、本試薬を使用しない限り障害にならない ■ 大半の国で特許満了していると見られる
WO2016145146	2036年3月10日	トランスポザーゼポリペプチド及びその使用	UNIV OF TEXAS SYSTEM [US]	ノイズ	■ AAV製造と無関係 - トランスポザーゼを用いて遺伝子導入を行うもの
WO1997018185	2016年11月8日	トランスフェクション剤としてのリポポリアミン及びその医薬的使用	AVENTIS PHARMA SA [FR]	満了	■ 新規骨格を持つカチオン性ポリマーの特許。性能面でPEIを上回る可能性はあるものの、本試薬を使用しない限り障害にならない ■ 大半の国で特許満了していると見られる
WO2015158868	2035年4月16日	細胞の集団を拡大する方法、キット、及び装置	JUNO THERAPEUTICS GMBH [DE]	ノイズ	■ AAV製造と無関係 - 細胞医薬の拡大培養に関するもの
WO1998034648	2018年2月6日	安定化したカチオン性トランスフェクション用物質／核酸粒子の配合物	AVENTIS PHARMA SA [FR]	ノイズ	■ AAV製造と無関係 - カチオン性ポリマーと核酸の複合体を界面活性剤で安定化し、遺伝子治療に用いるもの
WO2006065266	2025年4月20日	強化された拡大性と内部官能基性をもった樹枝状ポリマー	DENDRITIC NANOTECHNOLOGIES INC [US]	低	■ 新規骨格を持つカチオン性ポリマーの特許。性能面でPEIを上回る可能性はあるものの、本試薬を使用しない限り障害にならない
WO1996025508	2015年2月17日	核酸を含む組成物、その製造及び使用	AVENTIS PHARMA SA [FR]	ノイズ	■ AAV製造と無関係 - カチオン性ポリマーと核酸の複合体をヒストンで凝集させるもの ■ 大半の国で特許満了していると見られる
WO2013166339	2033年5月2日	高密度増殖およびトランスフェクション培地並びに発現増強物質の固有の組み合わせを用いる、哺乳類細胞における高収率一過性発現	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	ノイズ	■ AAV製造と無関係 - 組換えヒトタンパク質の製造工程でトランスフェクションを行う際、トランスフェクション前後で同じ培地が使用できるというもの

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
 出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月9日、ファミリーあたり出願数の多い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

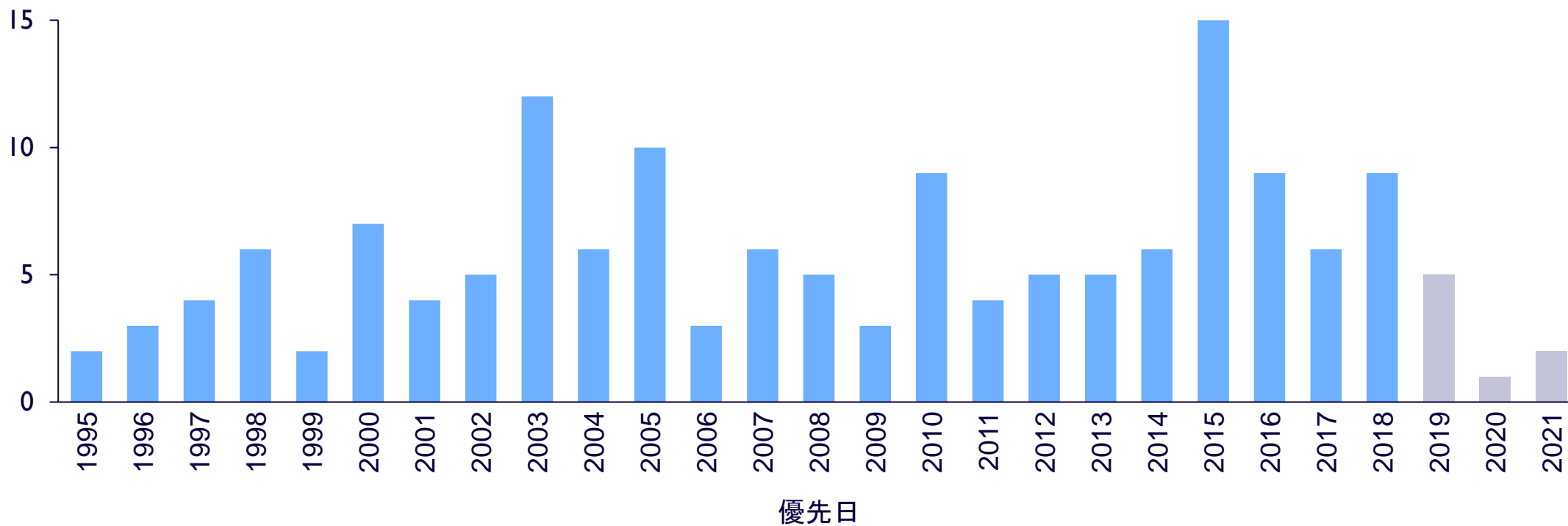
以下の検索式により、「カチオン性脂質を用いたトランスフェクション」の特許母集団 (375件・154ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	"transfection reagent"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	"transfection reagent" + トランスフェクション試薬 + トランスフェクション剤 + 遺伝子導入試薬 + 遺伝子導入剤	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	"cationic lipid" + "lipid nanoparticle" + LNP	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	"cationic lipid" + "lipid nanoparticle" + LNP + カチオン性脂質 + 脂質ナノ粒子	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	-	
#10	テキスト(日本語)	-	
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7)	

「カチオン性脂質を用いたトランスフェクション」特許は2000年以降ほぼ横ばいで推移。

「カチオン性脂質を用いたトランスフェクション」特許のファミリー数*

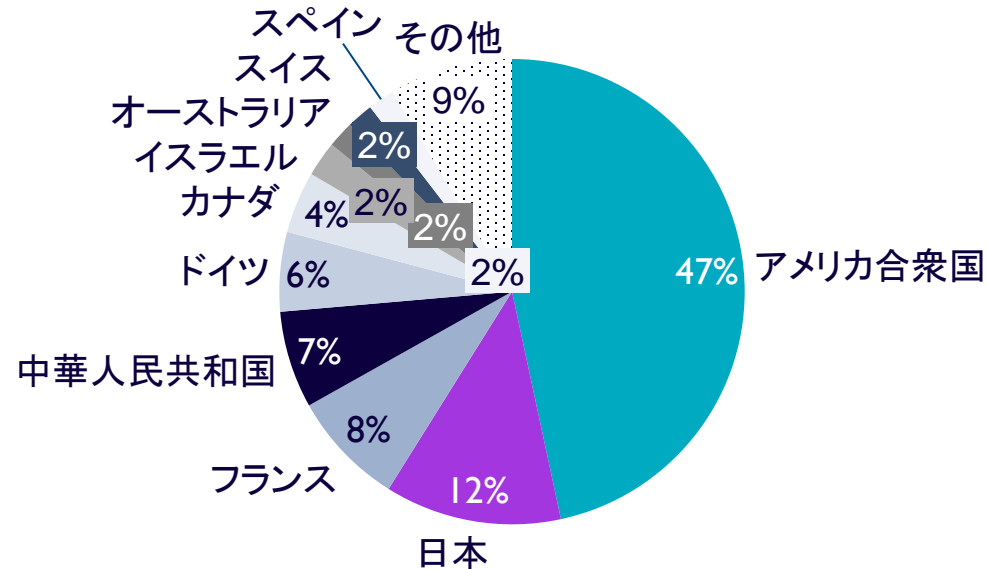
ファミリー数



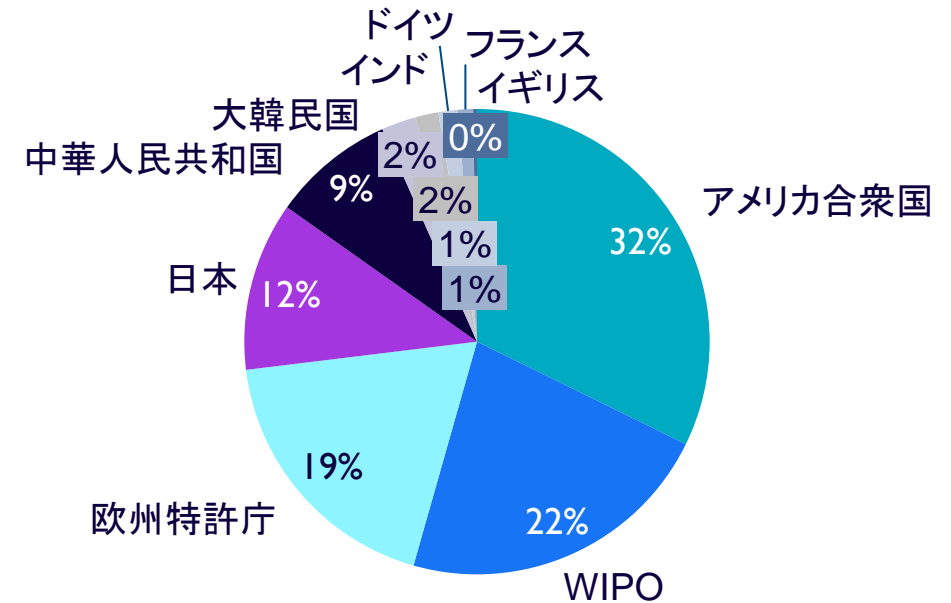
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が約半数を占めている。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



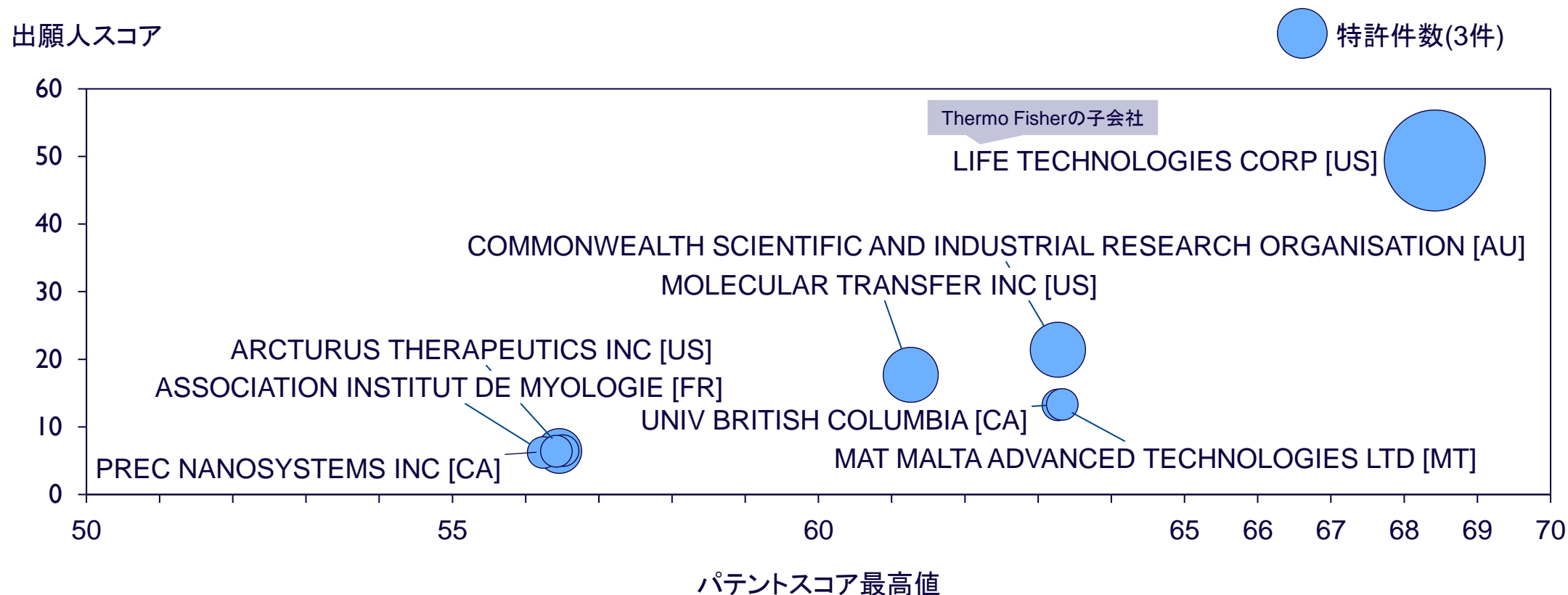
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

Thermo Fisher子会社の米・Life Technologies社が他を圧倒。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有カプレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

新規骨格を有するカチオン性脂質やブースターの特許が出願されている。ブースターは今後重要となる可能性があるため、技術の有望性と出願動向の両方に注視が必要。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2011071931	2030年12月7日	細胞を再プログラム化するための精製された修飾RNAを含むRNA調製物	個人 [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV製造と無関係 - iPS細胞の初期化因子をコードするmRNAを導入するもの
WO2003064625	2023年2月3日	増強された効力を有するオリゴヌクレオチド組成物	SEQUITUR INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV製造と無関係 - 2種類以上のオリゴヌクレオチドを導入するもの
WO2000027795	2019年11月12日	トランスフェクション薬剤	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	満了	<ul style="list-style-type: none"> ■ カチオン性脂質には主眼が無い特許 - 新規カチオン性ポリマーの添加剤としてカチオン性脂質を加えてもよいというもの
WO1998034648	2018年2月6日	安定化したカチオン性トランスフェクション用物質/核酸粒子の配合物	AVENTIS PHARMA SA [FR]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV製造と無関係 - カチオン性脂質と核酸の複合体を界面活性剤で安定化し、遺伝子治療に用いるもの
WO2015089487	2034年12月12日	トランスフェクションの強化のための膜透過性ペプチドならびにそれらを使用する組成物及び方法	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸とカチオン性脂質の複合体にブースターとして新規膜透過性ペプチドを加えたもの。ブースターの添加は今後重要となる可能性* ■ ThermoFisher社のAAV-MAXの特許として俯瞰分析で紹介済
WO1998055490	2018年6月3日	新規類のカチオニック核酸トランスフェクション剤	AVENTIS PHARMA SA [FR]	満了	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規骨格を持つカチオン性脂質の特許。本試薬を使用しない限り障害にならない ■ 大半の国で特許満了していると見られる
WO2012068176	2031年11月15日	アミン含有トランスフェクション試薬ならびにそれを生成および使用するための方法	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規骨格を持つカチオン性脂質の特許。本試薬を使用しない限り障害にならない
WO2007024708	2036年8月21日	修飾ヌクレオチドを含むRNAおよびその利用方法	UNIV PENNSYLVANIA [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV製造と無関係 - 修飾核酸を用いてRNAの免疫原性を低減するもの
WO2013166339	2033年5月2日	高密度増殖およびトランスフェクション培地並びに発現増強物質の固有の組み合わせを用いる、哺乳類細胞における高収率一過性発現	LIFE TECHNOLOGIES CORP [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV製造と無関係 - 組換えヒトタンパク質の製造工程でトランスフェクションを行う際、トランスフェクション前後で同じ培地が使用できるというもの
WO2000073319	2020年4月6日	増強タンパク質安定化の方法およびその安定化タンパク質の生産に有用な細胞株の製造方法	PHOTOGEN INC [US]	満了	<ul style="list-style-type: none"> ■ カチオン性脂質には主眼が無い特許 - 細胞株のタンパク質製造効率を向上させるためにストレスタンパク質を導入する際、カチオン性脂質を使ってもよいというもの

* ブースターに関する他の特許としてはWO2020172624(Suspension system for adeno associated virus production)があるが、従属項でブースターの使用が言及されているのみである

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月10日、パテントスコアの高い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

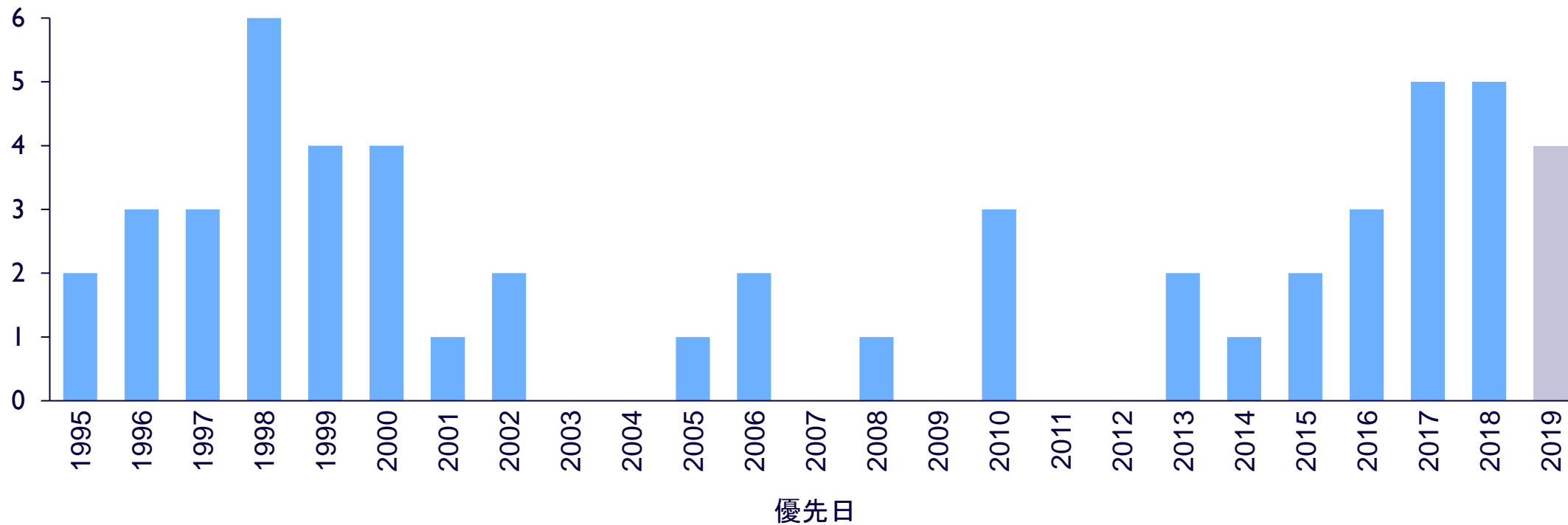
以下の検索式により、「安定細胞株」の特許母集団(169件・54ファミリー)を作成。ノイズを除去するため、複数の関連の深い技術用語の積集合とした。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	"producer cell" + "packaging cell"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	"producer cell" + "packaging cell" + プロデューサー細胞 + パッケージング細胞	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	rep + cap	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	rep + cap	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
#12	テキスト(英語)	stabl?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#13	テキスト(日本語)	stabl? + 安定	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#14	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10) & (#12 + #13)	

「安定細胞株」特許は2013年以降増加傾向。

「安定細胞株」特許のファミリー数*

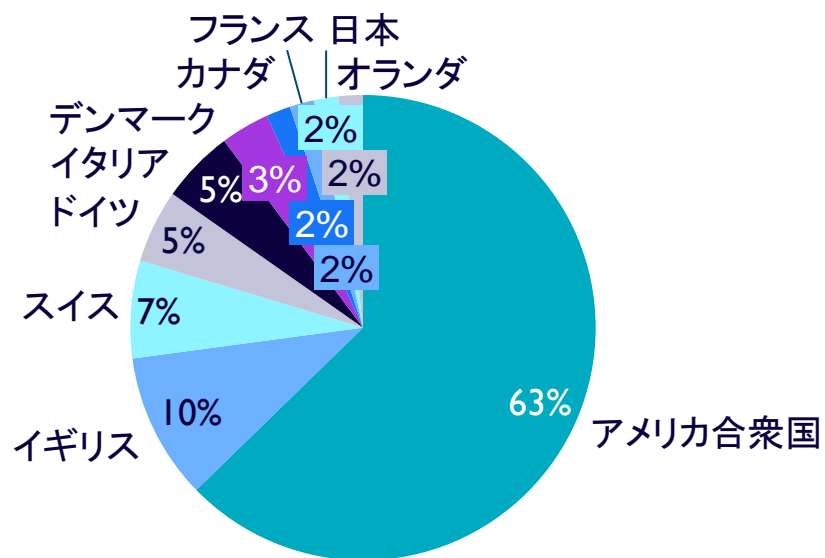
ファミリー数



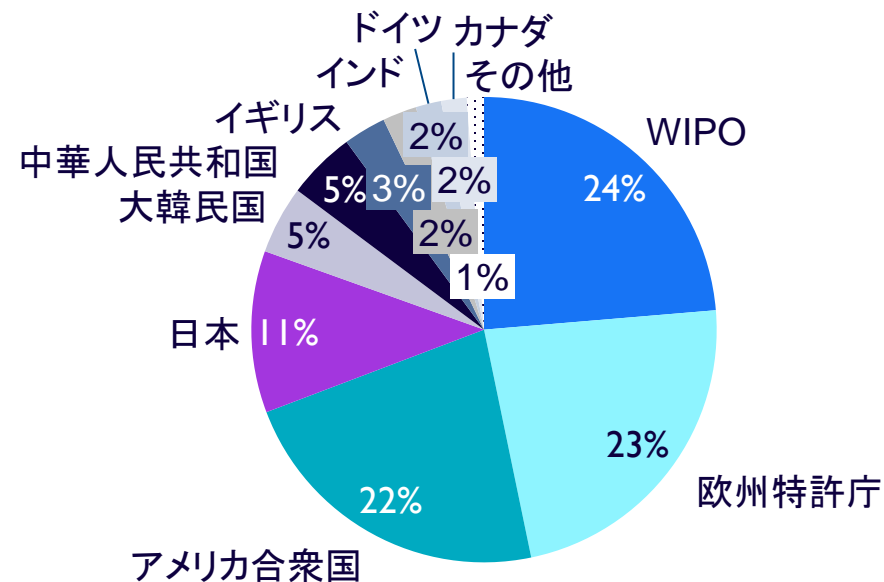
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が約6割を占め、他を圧倒。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



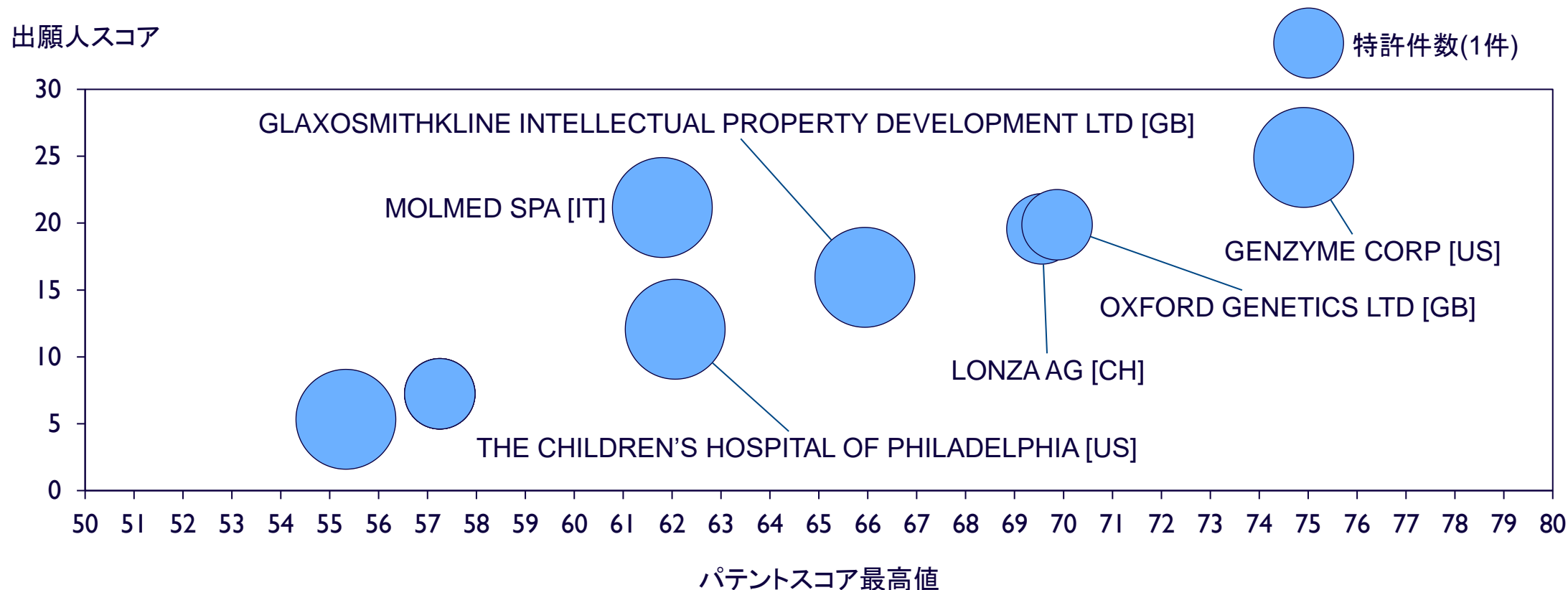
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

米英のベンチャー・アカデミアが中心であり、CDMOが多く含まれる。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

LonzaとGSKの特許は請求範囲が広く注視が必要となる可能性。いずれも最近の出願であり、今後出願数が増える可能性がある。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2016164609	2036年4月7日	オーバーサイズアデノ随伴ベクターの産生	GENZYME CORP [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株には主眼が無い特許 - 4.7 kbp以上の遺伝子を搭載したAAVの特許であり、従属項で安定細胞株による製造が言及されている
WO2019141993	2039年1月18日	AAV粒子の産生を目的としたベクター	OXFORD GENETICS LTD [GB]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株と無関係 - Repとcapの両方を含むプラスミドに関するもの
WO2018150271	2038年2月17日	アデノ随伴ウイルスを生産するための哺乳動物細胞	LONZA AG [CH]	高	<ul style="list-style-type: none"> リコンビナーゼの標的配列を含むAAV安定細胞株の特許 - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
WO2018192982	2038年4月18日	アデノ随伴ウイルスベクターの産生方法	GLAXOSMITHKLINE [GB]	高	<ul style="list-style-type: none"> 全ての必要な遺伝子を単一遺伝子座に持つAAV安定細胞株の特許 - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
WO2014144486	2034年3月14日	スタッパー／フィルーパーリヌクレオチド配列を含むベクターおよびその使用方法	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株と無関係 - 4.7 kbpかそれ以上の遺伝子を搭載することにより、カプシドに取り込まれるDNA断片の量を減らすもの
WO2012028681	2031年9月1日	レンチウイルスベクターの安定な産生	MOLMED SPA [IT]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株と無関係 - レンチウイルス安定細胞株の特許
WO2012028680	2031年9月1日	レンチウイルスベクターの半-安定産生	MOLMED SPA [IT]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株と無関係 - レンチウイルス安定細胞株の特許
WO2016205825	2036年6月20日	ヌクレアーゼをコードする自己制御ウイルスベクター	個人	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株と無関係 - 自己配列を認識するエンドヌクレアーゼを搭載したベクターの特許
WO2020132177	2039年12月19日	ウイルスベクターの自動化産生	LONZA WALKERSVILLE INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> 安定細胞株と自動培養装置(Cocoon)を用いたAAV製造法の特許 - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
WO2018071817	2037年10月13日	組換え型アデノ随伴ウイルス収率を向上させるために、等張化剤の使用	DIMENSION THERAPEUTICS INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV安定細胞株と無関係 - ヘルパーウイルスを用いる製造法で浸透圧を高める特許

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月10日、パテントスコアの高い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

3件の重要特許は安定細胞株を広い限定でクレームしており、成立時の影響が大きい可能性。既に成立済のものやX引用がないものもあり、今後の動向に注視が必要。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2018150271 ■ 8件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2020507331 - US2020002682 - EP3583205 	アデノ随伴ウイルスを生産するための哺乳動物細胞	<p>1. A mammalian cell comprising</p> <ul style="list-style-type: none"> i. at least four distinct recombination target sites (RTS), ii. an adenovirus (Ad) gene comprising E1A, E1B or a combination thereof, and iii. a promoter operatively linked to the Ad gene <p>wherein the RTS, the Ad gene, and the promoter are chromosomally-integrated.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用なし ■ JP, US, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019006390 ■ 8件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2020517238 - US10858631 - US2021062161 - EP3612635 	アデノ随伴ウイルスベクターの産生方法	<p>(US1085631請求項)</p> <p>1. An isolated adeno-associated virus (AAV) producer cell comprising nucleic acid sequences encoding:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAV rep/cap gene; • helper virus genes; and • DNA genome of an AAV vector particle, <p>wherein said nucleic acid sequences are all integrated together at a single locus within the AAV producer cell genome; and wherein the cell further comprises a nucleic acid sequence encoding a short hairpin RNA (shRNA) targeting an AAV rep mRNA molecule encoded by the AAV rep gene and an inducible promoter operably linked to the nucleic acid sequence encoding the shRNA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ US: shRNA(rep発現量制御)に関わる限定を行い成立 <ul style="list-style-type: none"> - 更に分割出願 ■ JP, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2020132177 ■ 8件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP: 未出願又は未公開 - US2020208121 - EP3898994 	ウイルスベクターの自動化産生	<p>1. A method for automated production of an adeno-associated virus (AAV) viral vector, comprising:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. introducing an engineered mammalian AAV viral producer cell into a fully enclosed cell engineering system, the engineering mammalian AAV viral producer cell including integrated into its genome: <ul style="list-style-type: none"> i. an adenovirus helper gene comprising E2A and E4orf6 genes under control of a first derepressible promoter; ii. an AAV gene comprising Rep and Cap genes under control of a second derepressible promoter; iii. a viral-associated, non-coding RNA under control of a third derepressible promoter; and iv. a repressor element of the first, second and third derepressible promoters; b. transducing the mammalian AAV viral producer cell with a vector encoding a gene of interest to produce a transduced viral producer cell; c. treating the mammalian AAV viral producer cell with a binding partner of the repressor element; d. activating the first, second and third derepressible promoters; e. expanding the transduced viral producer cell and producing the AAV viral vector within the transduced viral producer cell; and f. isolating the viral vector, <p>wherein (a) through (f) are performed in a closed and automated process.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ US, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月10日)よりアーサー・ディ・リトル作成

以下の検索式により、「細胞株」の特許母集団(145件・74ファミリー)を作成。一般的な用語でノイズが多数含まれたことから、細胞株そのものに主眼があるものに限定した。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	"cell line"	「限定する」 「検索対象：発明名称」
#07	テキスト(日本語)	"cell line" + 細胞株	「限定する」 「検索対象：発明名称」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	produc? + manufactur?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	produc? + manufactur? + 製造 + 生産 + 産生	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

パテントスコアが付与されている特許を分析対象とした。HEK293細胞由来の安定細胞株の特許が中心であり、全くの新規の細胞株の樹立は見当たらない。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2017173043	2037年3月30日	組換えタンパク質及び/又はウイルスベクター製造のための細胞株	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ DHFRとGSの片方又は両方を欠損した栄養要求性のHEK細胞の特許 ■ 通常は抗生物質耐性遺伝子が利用でき、障害になりにくいと見られる
WO2013063379	2032年10月26日	アデノ随伴ウイルスの産生のための細胞株	UNIV NORTH CAROLINA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 懸濁培養ができるHEK293細胞(ATCC番号PTA-13274)の特許 <ul style="list-style-type: none"> - ATCC寄託により細胞株が定義されており、障害にならない
WO2007054516	2026年11月8日	生産性増強蛋白因子	PROBIOGEN AG [DE]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルス又はタンパク質産生能を高めるアデノウイルスpIX遺伝子と、それを導入した細胞株の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 導入遺伝子が限定されており、障害になりにくい
WO2020078953	2039年10月15日	アデノ随伴ウイルスベクター産生細胞株	GLAXOSMITH KLINE [GB]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にHEK293細胞由来の安定細胞株の特許
WO2019030069	2038年8月1日	安定したプロデューサー細胞株の生成のための選択マーカーとしての増殖因子受容体の構成的活性変異体の使用	CEVEC PHARMACEUTICALS GMBH [DE]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定発現株樹立時における細胞選抜に用いる新規マーカーの特許 ■ 通常は抗生物質耐性遺伝子が利用でき、障害になりにくいと見られる
WO2020132059	2039年12月18日	アデノ随伴ウイルス(AAV)産生細胞株および関連する方法	LONZA WALKERSVILLE INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にHEK細胞由来の安定細胞株の特許
WO2018194438	2038年4月23日	限られた自己複製能力を有するアデノウイルスを産生する細胞株およびその調製方法	GENEUIN TECH CO LTD [KR]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV製造と無関係 <ul style="list-style-type: none"> - アデノウイルス製造用の細胞株の特許
WO2019217483	2039年5月7日	プラスミドを用いないAAVベクター産生細胞株	FREELINE THERAPEUTICS LTD [GB]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にHEK293細胞由来の安定細胞株の特許
EP3822346	2039年11月14日	組換えウイルス粒子を製造するための操作されたパッケージング細胞株の使用	UNIV DRESDEN TECH [DE]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞表面のヘパラン硫酸の欠損によりウイルスの培地への分泌を可能とした、主にHEK293細胞由来の細胞株の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 連続生産を目指す場合、重要となる可能性

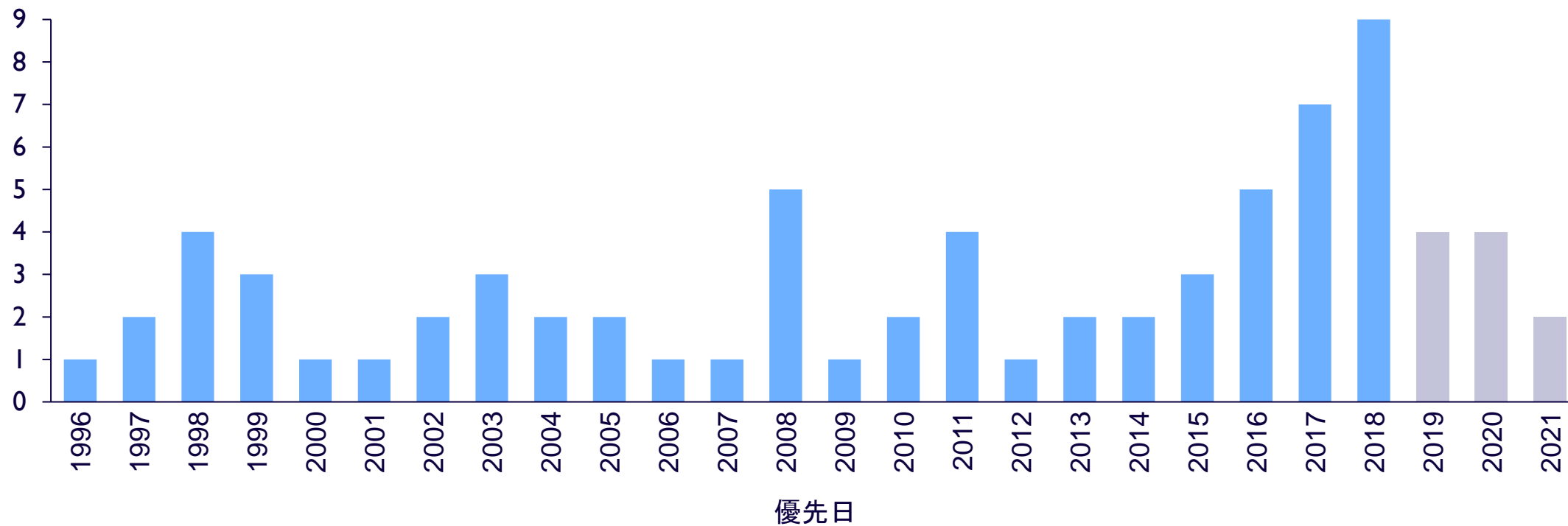
以下の検索式により、「親和性クロマトグラフィー」の特許母集団(147件・74ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	purif?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	purif? + 精製	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	"affinity chromatography" + "affinity column"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	"affinity chromatography" + "affinity column" + アフィニティークロマト + アフィニティークロマト + 親和性クロマト + アフィニティカラム + アフィニティカラム + 親和性カラム	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

「親和性クロマトグラフィー」特許は2010年代に入り漸増傾向。

「親和性クロマトグラフィー」特許のファミリー数*

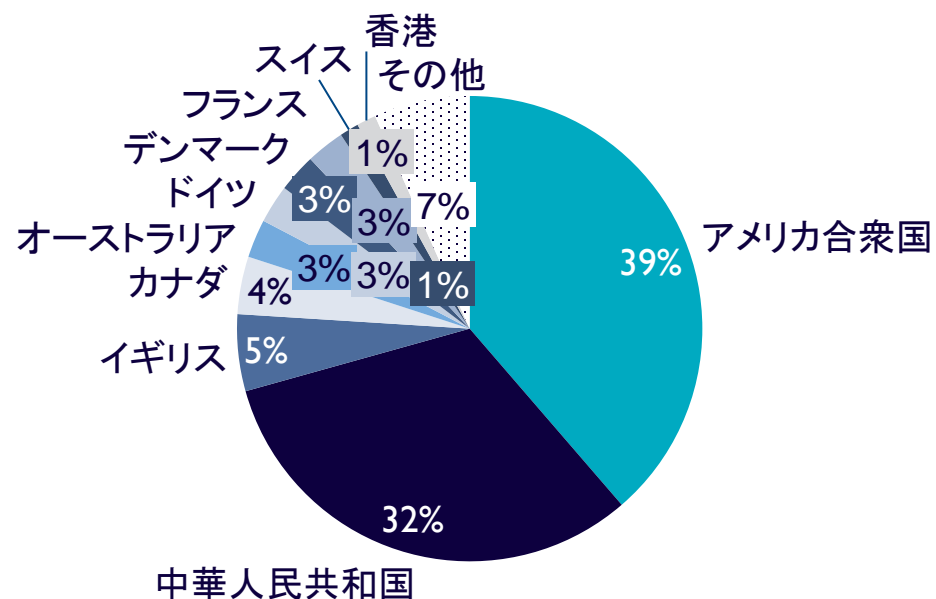
ファミリー数



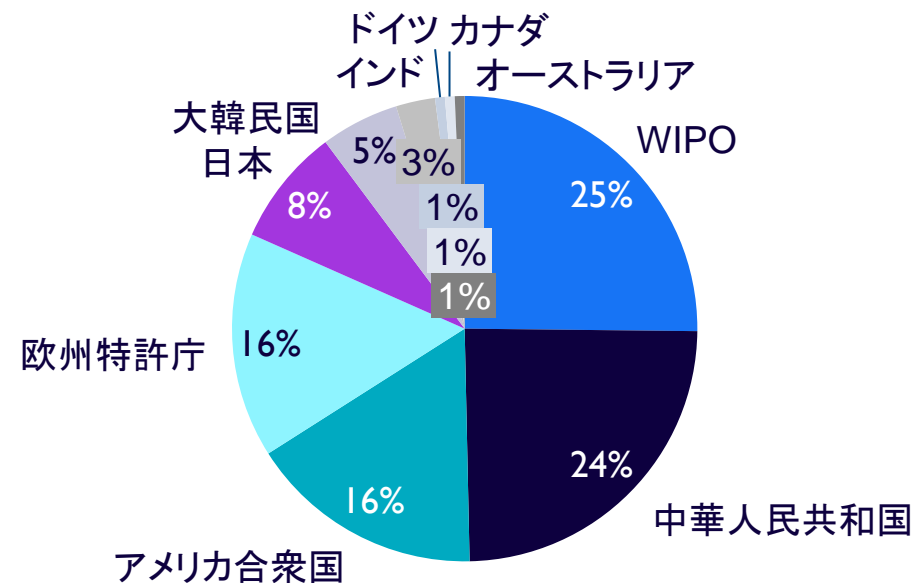
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月8日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米中欧で概ね三分されており、日本のプレゼンスは小さい。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)

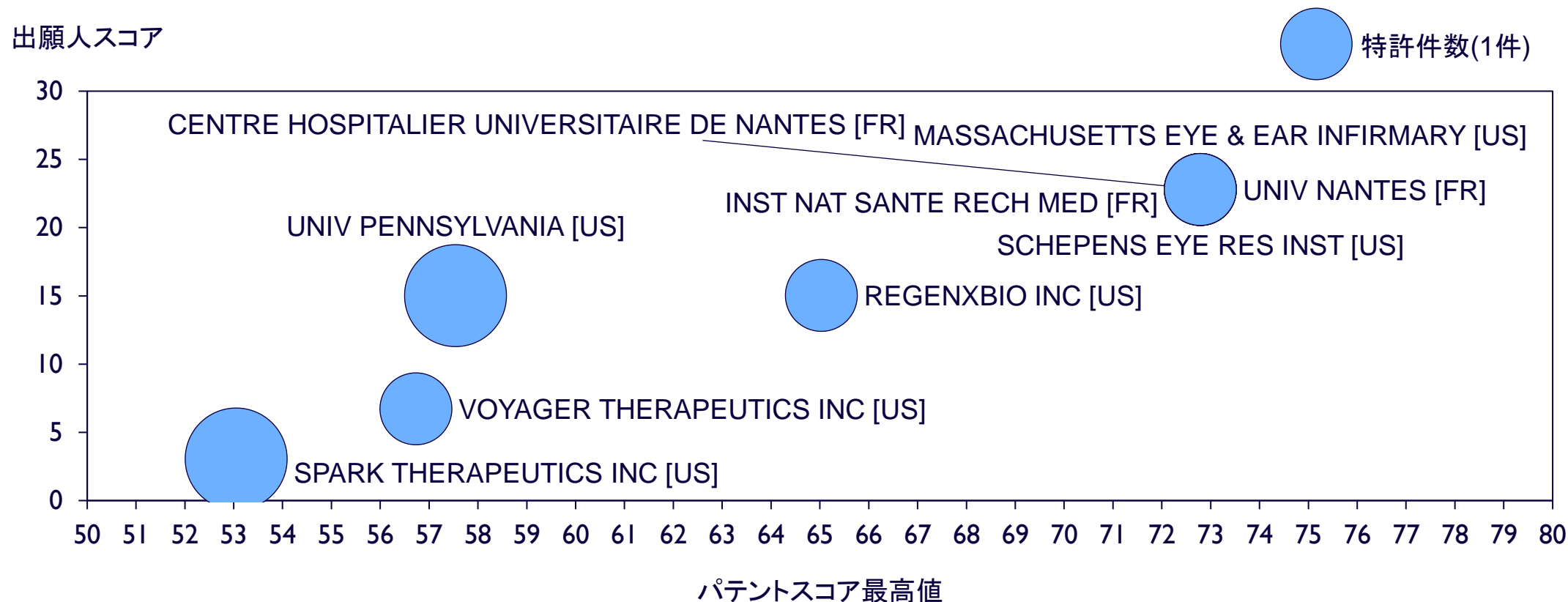


出願国の分布(出願単位)



有力プレイヤー(出願人スコア・パテントスコア最高値が高い出願人)は米仏のバイオベンチャーとアカデミアに限られる。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能

注2：パテントスコア最高値・出願人スコアの最も高いバブルは5者の共同出願(EP3688014)

出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月8日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

クロマトグラフィー自体の特許は見当たらない。親和性クロマトグラフィーを用いた精製方法の特許は出願されており、請求範囲が広いため権利化の動向に注視が必要。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2013036118	2032年9月7日	AAV調製物からの混入ウイルスの除去	UNIQUE IP BV [NL]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトには主眼が無い特許 - 昆虫細胞を用いた産生系でバキュロウイルスとAAVをフィルタで分離する方法の従属項で言及
WO2012112832	2032年2月17日	組織特異性を改変し、AAV9媒介遺伝子導入を改善するための組成物および方法	UNIV PENNSYLVANIA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトには主眼が無い特許 - ガラクトース結合ドメインを持つ改変AAV9ベクターを、ガラクトース担持ラムにより精製する方法に関する特許
WO2019195729	2039年4月5日	AAV組成物、作製する方法及び使用の方法	NIGHTSTARX LTD [GB]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトを使った精製方法の多くが包含される特許 - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
WO2018116198	2037年12月20日	ダウンストリーム中の哺乳類細胞培養における抗体生産性の向上及び凝集の最小化のための改良された方法、製剤化方法及びそれにより得られる安定抗体製剤	SERUM INSTITUTE OF INDIA [IN]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV精製と無関係
WO2000003016	2019年7月9日	ヒトゼータ鎖の細胞外ドメインと特異的に相互作用する免疫学的試薬	CONNEX GMBH [DE]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV精製と無関係
WO2019006390	2038年6月29日	AAVベクターのカラム精製方法	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトを使った精製方法の多くが包含される特許 - 請求範囲が広く大部分が減縮されると見られるが、注視が必要
WO2017173283	2037年3月31日	カラムに基づく高度にスケラブルなrAAVの製造プロセス	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトには主眼が無い特許 - むしろ、親和性クロマトを使う場合よりも高純度のAAVが取得できる精製方法として従属項で言及
WO2000005406	2019年7月16日	リガンドおよびターゲット生体分子を同定するための新規な方法	M & E BIOTECH A/S [DK]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV精製と無関係
WO2010075389	2029年12月22日	フレキシブル製造システムおよびフレキシブル製造システムの提供方法	XOMA TECHNOLOGY LTD [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV精製と直接の関係は無い
WO2001005991	2020年7月18日	修飾されたクロマトグラフィー特性を有するアデノ随伴ウイルスの構造タンパク質と、その製造及び使用	MEDIGENE AG [DE]	満了	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトには主眼が無い特許 - 親和性クロマトグラフィーにより精製しやすい改変AAVの特許

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月8日、ファミリーあたり出願数の多い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

2件の重要特許は親和性クロマトを含む一般的な製造プロセスをクレームしており、成立時の影響が大きい。一方、両特許ともX引用がされており、減縮が行われると思料。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019195729 ■ 19件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2021520233 - US2021145929 - EP3775234 	<p>AAV組成物、作製する方法及び使用の方法</p>	<p>1. A method for the purification of a recombinant AAV (rAAV) particle from a mammalian host cell culture, comprising the steps of:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. culturing a plurality of mammalian host cells in a culture media under conditions suitable for the formation of a plurality of rAAV particles, wherein the plurality of mammalian host cells have been transfected with a plasmid vector comprising an exogenous sequence, a helper plasmid vector, and a plasmid vector comprising a sequence encoding a viral Rep protein and a viral Cap protein to produce a plurality of transfected mammalian host cells; b. harvesting the culture media comprising the plurality of transfected mammalian host cells; c. harvesting a plurality of rAAV particles from the plurality of transfected mammalian host cells; d. concentrating the plurality of rAAV particles by tangential flow filtration (TFF) to produce a concentrated plurality of rAAV particles; e. enriching the concentrated plurality of rAAV particles for full rAAV particles by density gradient ultracentrifugation to produce an enriched plurality of full rAAV particles; f. purifying the enriched plurality of full rAAV particles by anion exchange (AEX) chromatography or affinity chromatography to produce an eluate comprising a purified and enriched plurality of full rAAV particles; and g. diafiltering and concentrating the eluate from (f) into a formulation buffer by tangential flow filtration (TFF) to produce a final composition comprising the purified and enriched plurality of full rAAV particles and the formulation buffer. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP, US, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019006390 ■ 17件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2020526190 - US2021079422 - EP3658250 	<p>AAVベクターのカラム精製方法</p>	<p>4. A method for purifying recombinant adeno-associated viral (rAAV) vector particles said method comprising the steps of:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. harvesting cells and/or cell culture supernatant comprising rAAV vector particles to produce a harvest; b. optionally concentrating said harvest produced in step (a) to produce a concentrated harvest; c. lysing said harvest produced in step (a) or said concentrated harvest produced in step (b) to produce a lysate; d. treating the lysate produced in step (c) to reduce contaminating nucleic acid in the lysate thereby producing a nucleic acid reduced lysate; e. optionally filtering said nucleic acid reduced lysate produced in step (d) to produce a clarified lysate, and optionally diluting said clarified lysate to produce a diluted clarified lysate; f. subjecting said nucleic acid reduced lysate in step (d), or clarified lysate or diluted clarified lysate produced in step (e) to AAV affinity column chromatography to produce a column eluate comprised of rAAV vector particles thereby separating rAAV vector particles from protein impurities or other production/ process related impurities, and optionally diluting said column eluate to produce a diluted column eluate; g. subjecting said column eluate or said diluted column eluate produced in step (f) to anion exchange chromatography to produce a second column eluate comprised of rAAV vector particles thereby separating rAAV vector particles from protein impurities or other production/ process related impurities, and optionally concentrating said second column eluate to produce a concentrated second column eluate; h. optionally subjecting said second column eluate or said concentrated second column eluate produced in step (g) to size exclusion column chromatography (SEC) to produce a third column eluate comprised of rAAV vector particles thereby separating rAAV vector particles from protein impurities or other production/ process related impurities, and optionally concentrating said third column eluate to produce a concentrated third column eluate; and i. filtering said second column eluate or said diluted second column eluate produced in step (g), or filtering said third column eluate or said concentrated third column eluate produced in step (h), thereby producing purified rAAV vector particles. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP, US, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月8日)よりアーサー・ディ・リトル作成

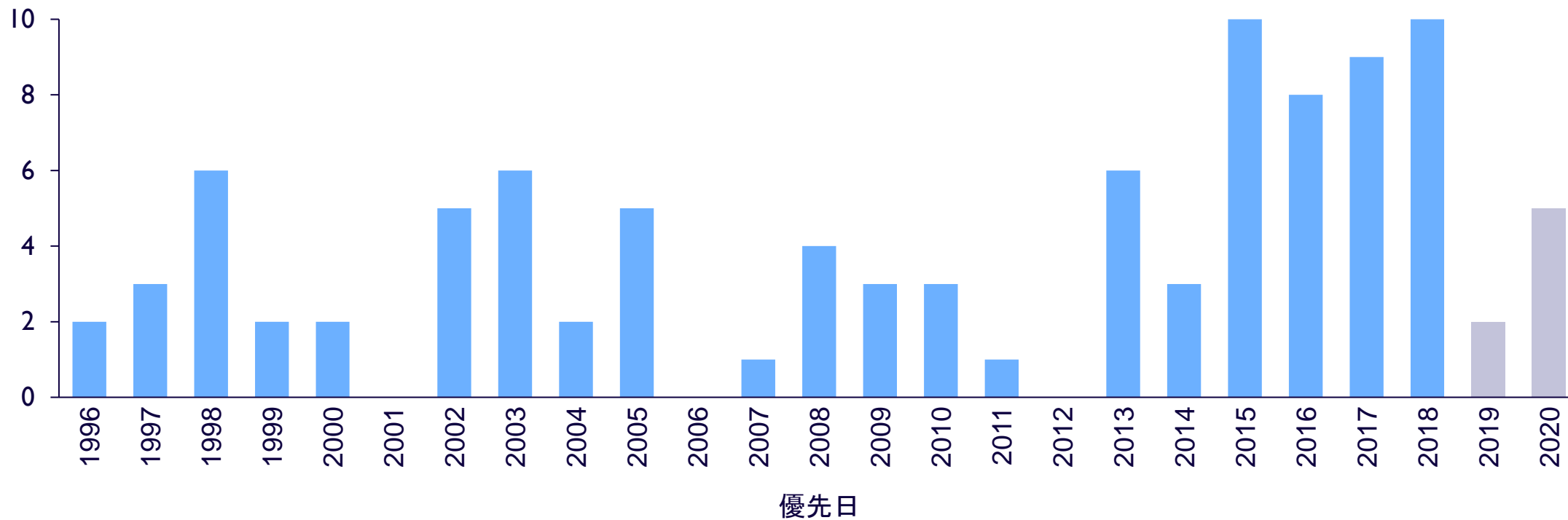
以下の検索式により、「イオン交換クロマトグラフィー」の特許母集団(270件・98ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	purif?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	purif? + 精製	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	"exchange chromatography" + "exchange column" + IEX + CEX + AEX	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	"exchange chromatography" + "exchange column" + IEX + CEX + AEX + 交換クロマト + 交換カラム	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	B01D15/04 + B01D15/36	「限定する」
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10 + #11)	

「イオン交換クロマトグラフィー」特許の出願は2013年以降に増加。

「イオン交換クロマトグラフィー」特許のファミリー数*

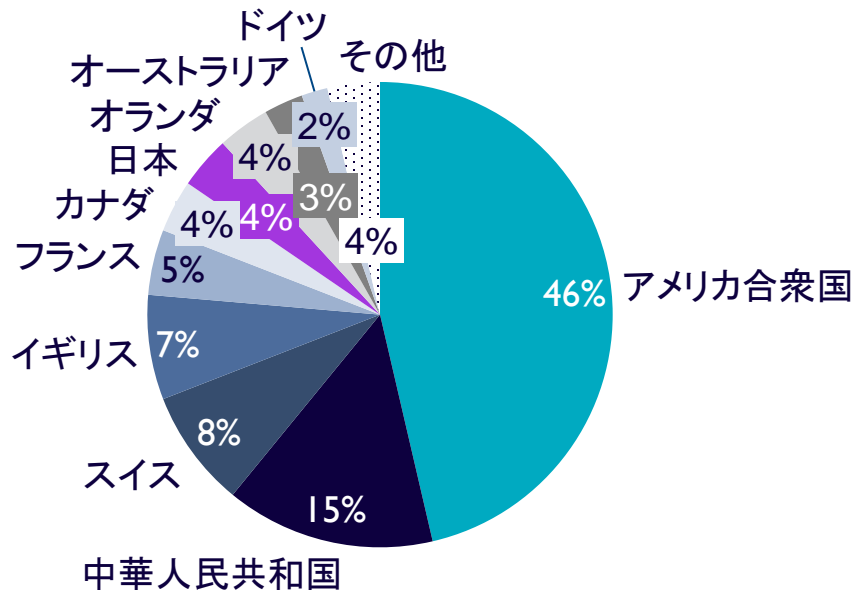
ファミリー数



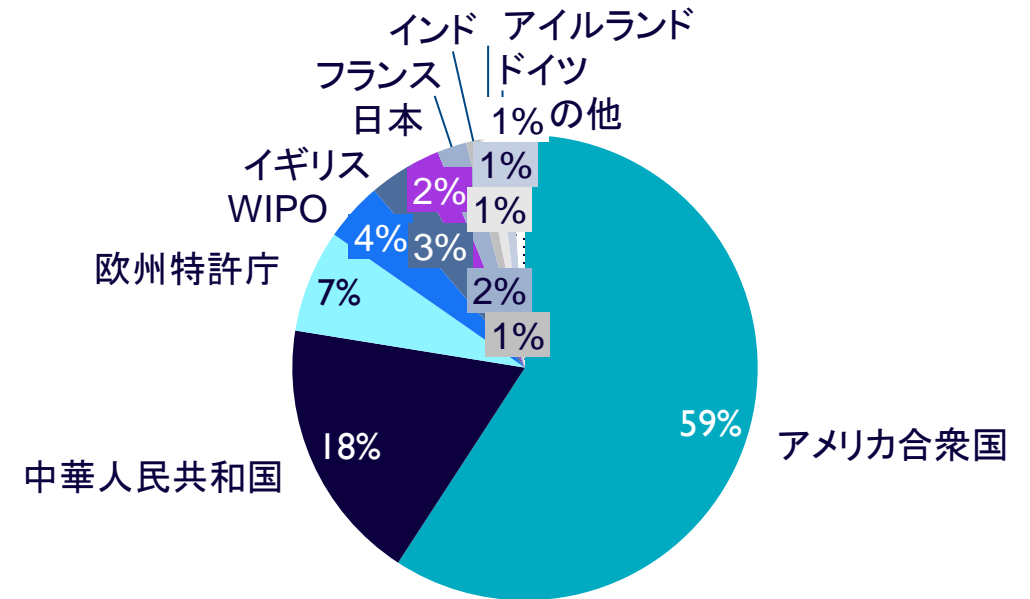
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が約半数を占める。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



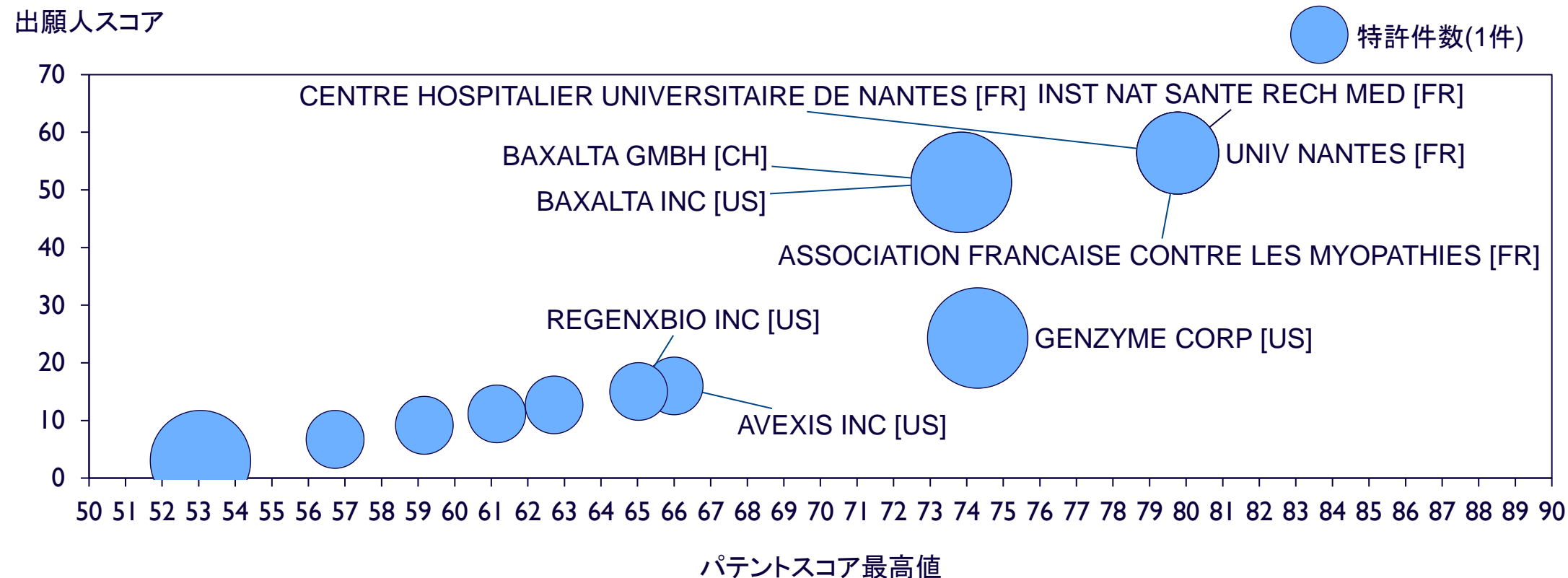
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

主要プレイヤーは米仏のベンチャー・アカデミア。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

イオン交換クロマトグラフィーを利用した精製方法として、権利範囲の広い多数の特許が出願されており、注視が必要。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2016128407	2036年2月9日	マルチステップ陰イオン交換クロマトグラフィーによる組換えアデノ随伴ウイルス粒子の精製	INST NAT SANTE RECH MED [FR]等	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数回のAEXによりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
WO2016128408	2036年2月9日	免疫親和性精製段階を含む組換えアデノ関連ウイルス粒子精製	INST NAT SANTE RECH MED [FR]等	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 親和性クロマトと、AEX又は超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
WO2004113494	2024年5月21日	空キャプシドを実質的に含まない組換えAAVビリオン調製物を生成するための方法	GENZYME CORP [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数回のCEX又は、CEXとAEXの組合せによりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
WO2019133677	2038年12月27日	アデノ随伴ウイルス精製方法	BAXALTA INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ イオン交換クロマトグラフィーには主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 親和性クロマトグラフィーを用いたAAVの精製の特許であり、従属項でAEXを利用できることが言及されている
WO2018160975	2038年3月2日	アデノ随伴ウイルス調製物の効力を決定する方法	BAXALTA INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 精製と無関係 <ul style="list-style-type: none"> - ELISAやCryoTEMによりAAVの定量を行う分析方法の特許
WO2019094253	2038年11月1日	ウイルスベクターの調製手段及び方法並びにその使用	AVEXIS INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ CEXと超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaの製法特許だが、請求範囲が広く障害となる可能性
WO2019241535	2039年6月13日	組換えAAV生成のためのアニオン交換クロマトグラフィー	REGENXBIO INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ AEXにより、特定の溶出条件を用いてAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 一般的な溶出条件が請求されていると見られ、障害となる可能性
WO2011094198	2031年1月25日	ウイルスベクター精製における拡張可能な製造プラットフォームおよび遺伝子治療における使用のための高純度ウイルスベクター	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ イオン交換クロマトグラフィーと超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 請求範囲が広く障害となる可能性があるため、注視が必要
WO2004113494	2024年5月21日	空キャプシドを実質的に含まない組換えAAVビリオン調製物を生成するための方法	AVIGEN INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数回のCEXによりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
WO2015051298	2034年10月3日	アルコール脱水素酵素変異体	GENOMATICA INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVと無関係 <ul style="list-style-type: none"> - 改変アルコールデヒドロゲナーゼの特許

CEX: Cation-Exchange Chromatography, AEX: Anion-Exchange Chromatography CryoTEM: Cryo-Transmission Electron Microscopy

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日、パテントスコアの高い特許10件を抽出)よりアサー・ディ・リトル作成

各国で一定程度の減縮が行われるも広い権利範囲で成立しており、EPでは複数の異議申立てが提起されていることから見ても、障害となる可能性が高い。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016128407 ■ 9件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP6837009 - US11203740 - EP3256573 	<p>マルチステップ陰イオン交換クロマトグラフィーによる組換えアデノ随伴ウイルス粒子の精製</p>	<p>(JP6837009請求項)</p> <p>1. 精製された組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)粒子を得るための方法であって、</p> <ol style="list-style-type: none"> a. ホウケイ酸ガラスのマイクロファイバーとセルロースの混合エステルとを含むデプスフィルター膜を用いて、rAAV粒子を産生する細胞から事前に取得された出発材料の深層ろ過をおこなってrAAV含有清澄化組成物を提供する工程であって、前記出発材料が細胞溶解物および／または培養上清を含む、工程と、 b. 前記rAAV含有清澄化組成物を、直線的な塩勾配を用いて溶出が行われrAAV含有画分が回収される、クロマトグラフィー担体上における第1の陰イオン交換クロマトグラフィーのステップに供して、第1のrAAV濃縮組成物を提供する工程と、 c. 前記第1のrAAV濃縮組成物を、直線的な塩勾配を用いて溶出が行われrAAV含有画分が回収される、クロマトグラフィー担体上における第2の陰イオン交換クロマトグラフィーのステップに少なくとも1回供して、第2のrAAV濃縮組成物を提供する工程と、 d. 前記第2のrAAV濃縮組成物をタンジェンシャルフローろ過のステップに供して、精製された組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)粒子を提供する工程と、を <p>含み、陽イオン交換クロマトグラフィーの工程を含まない、方法。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP: CEXを含まない限定等を行い成立 ■ US: デプスろ過のフィルタ材質の限定を行い成立 ■ EP: AAV2,5,8,9の精製等に限定し成立 <ul style="list-style-type: none"> - 複数の異議申立てが提起
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016128408 ■ 10件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP6868572 - US11021689 - US2021324343 - EP3256574 	<p>免疫親和性精製段階を含む組換えアデノ関連ウイルス粒子精製</p>	<p>(JP6868572請求項)</p> <p>1. 精製された組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)粒子を得るための方法であって、</p> <ol style="list-style-type: none"> a. rAAV粒子を産生する細胞から事前に取得された出発材料の深層ろ過を行う工程であって、前記出発材料が細胞溶解物および／または培養上清を含む、それによりrAAV含有清澄化組成物が提供される工程と、 b. 前記rAAV含有清澄化組成物をイムノアフィニティー精製のステップに供する工程であって、それにより第1のrAAV濃縮組成物が提供される工程と、 c. 前記第1のrAAV濃縮組成物を少なくとも1回、 <ol style="list-style-type: none"> i. 塩勾配を用いて溶出が行われrAAV含有画分が回収される、クロマトグラフィー担体上における陰イオン交換クロマトグラフィーのステップであって、それにより第2のrAAV濃縮組成物が提供されるステップ; または ii. 密度勾配遠心分離のステップであって、rAAV含有画分が回収される、それにより第2のrAAV濃縮組成物が提供されるステップ;に供する工程と、 d. 前記第2のrAAV濃縮組成物をタンジェンシャルフローろ過のステップに供する工程であって、それにより、精製された組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)粒子が提供される工程と、を含み、 <p>前記細胞溶解物は、rAAV粒子を産生する細胞の培養物を、少なくとも1種の洗浄剤または界面活性剤を含む組成物と接触させることによって得られる細胞溶解物であり、前記rAAV粒子が、AAV4、AAVrh10、AAV2、AAV8およびAAV9からなる群より選択されるAAV血清型に属し、工程(a)が、ホウケイ酸ガラスのマイクロファイバーとセルロースの混合エステルとを含むデプスフィルター膜を用いて実施される、方法。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP, US, EU: AAV血清型の限定等を行い成立 <ul style="list-style-type: none"> - USは更に分割出願 - EPは複数の異議申立てが提起

注1: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
注2: 重要特許が多数存在したため、日米欧で成立している3本の特許に絞って分析した。本スライドで分析していない未成立の特許の中にはより重要なものが含まれる可能性もあり、今後の審査状況に注意が必要
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

各国で広い権利範囲で成立しており、EPでは異議申立ても提起されている。しかし、存続期間が短いため、実際に障害になるかどうかは参入のタイミングに依存。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2004113494 ■ 28件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP4559429 - JP5166477 - US7261544 - US8137948 - US9528126 - US2017260545 - US2019032081 - US2020157566 - EP1625210 - EP2277996 	<p>空キャプシドを実質的に含まない組換えAAVビリオン調製物を生成するための方法</p>	<p>(JP4559429請求項)</p> <p>1. AAVベクター粒子とAAVの空キャプシドとを含むAAV調製物からAAVベクター粒子を精製して、25%未満のAAVの空キャプシドを含むAAV生成物を提供するための方法であって、該方法は、</p> <ol style="list-style-type: none"> a. AAVベクター粒子を含む宿主細胞を提供する工程； b. 該宿主細胞を溶解して、AAVベクター粒子とAAVの空キャプシドとを含む粗細胞溶解物を得る工程； c. 該粗細胞溶解物を、第一のカチオン交換クロマトグラフィーカラムに対して、該AAVベクター粒子および該AAVの空キャプシドが該カラムに結合する条件下で適用する工程； d. 該AAVベクター粒子および該AAVの空キャプシドを、非分離条件下で溶出して、AAVベクター粒子とAAVの空キャプシドとを含むAAV調製物を提供する工程； e. 該工程(d)からのAAV調製物を、第二のカチオン交換クロマトグラフィーカラムに対して、該AAVベクター粒子および該AAVの空キャプシドが該カラムに結合する条件下で適用する工程； f. 低塩緩衝液を、該工程(e)からのカラムに対して、AAVベクター粒子が溶出されAAVの空キャプシドが該カラムに結合したままである条件下で添加する工程；ならびに g. AAVベクター粒子を含む該工程(f)からの溶出画分を収集して、25%未満のAAVの空キャプシドを含むAAV生成物を提供する工程、 <p>を包含する、方法。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP: 空キャプシド比率を25%未満に限定し成立 ■ US: 特に限定を行わず成立 ■ EP: 特に限定を行わず成立 <ul style="list-style-type: none"> - いずれも更に分割出願 - EPで異議申立てが提起 ■ 大半の国で2024年5月21日(PCT出願の20年後)に満了と見られる <ul style="list-style-type: none"> - USは特許審査遅延により1年程度延長されるものが存在

注1: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
注2: 重要特許が多数存在したため、日米欧で成立している3本の特許に絞って分析した。本スライドで分析していない未成立の特許の中にはより重要なものが含まれる可能性もあり、今後の審査状況に注意が必要
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

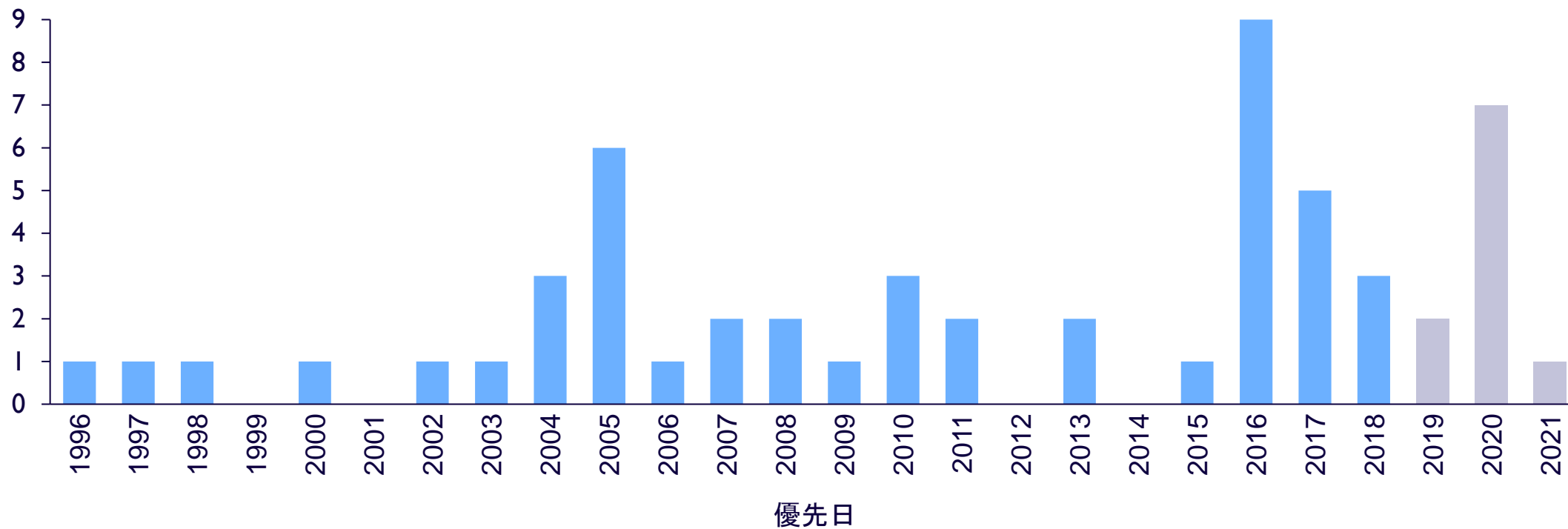
以下の検索式により、「超遠心精製」の特許母集団(130件・56ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	purif?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	purif? + 精製	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	Ultracentrifug?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	Ultracentrifug? + 超遠心	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

「超遠心精製」特許の出願は2016年に増加し、以降は減少傾向。

「超遠心精製」特許のファミリー数*

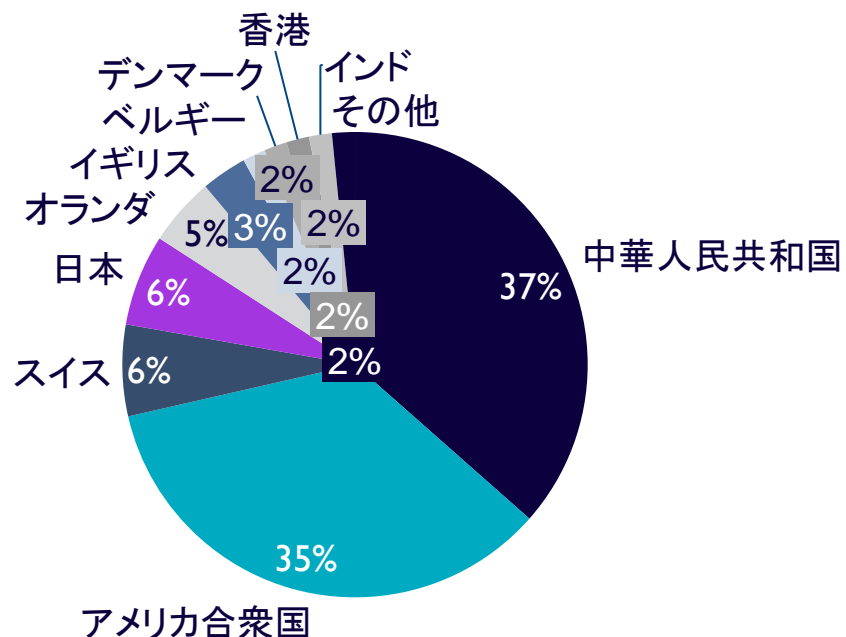
ファミリー数



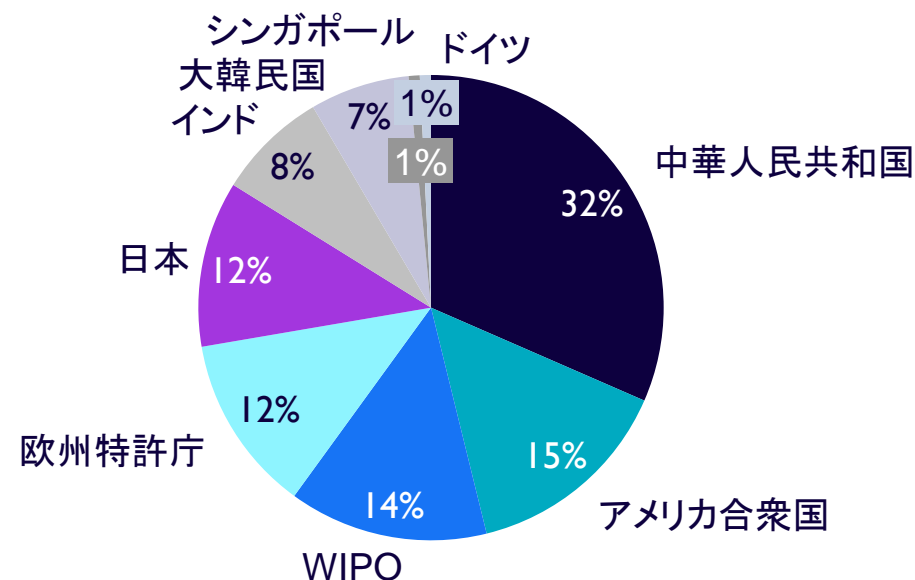
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が過半数を占める。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めており、特に中国が多い。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



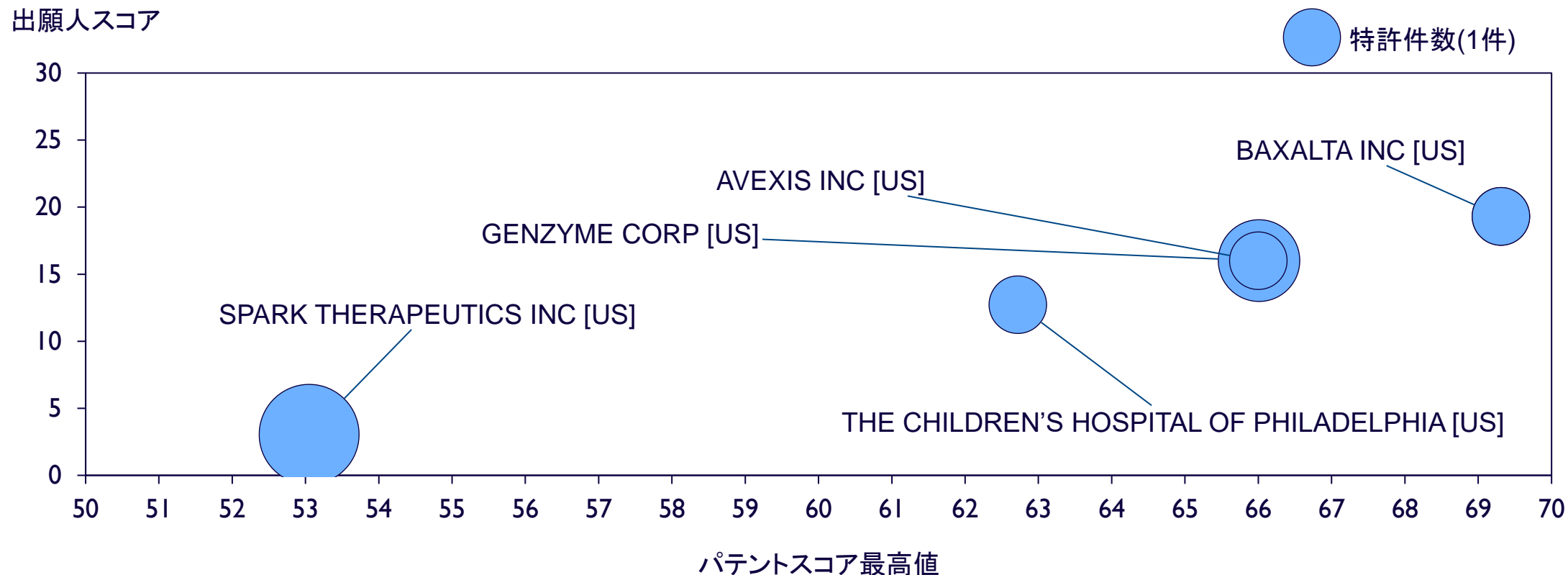
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

主要プレイヤーは米国のベンチャー・アカデミアに限られる。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

超遠心精製は、請求範囲の広い2本の特許が出願されており、障害となる可能性。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO1998022588	2017年11月20日	アデノウイルスベクターの産生および精製のための改良された方法	INTROGEN THERAPEUTICS INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVと無関係 <ul style="list-style-type: none"> - アデノウイルスベクターの製造の特許
WO2011094198	2031年1月25日	ウイルスベクター精製における拡張可能な製造プラットフォームおよび遺伝子治療における使用のための高純度ウイルスベクター	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製には主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 製造工程全体がクレームされており、超遠心精製の使用も言及されているが、主眼はイオン交換クロマトグラフィー
WO2005118792	2025年6月1日	AAVベクターの凝集を防ぐための組成物およびその方法	AVIGEN INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製には主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - AAVの凝集を防ぐ製剤の特許であり、明細で超遠心精製が言及されている
WO2019195729	2039年4月5日	AAV組成物、作製する方法及び使用の方法	NIGHTSTARX LTD [GB]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製には主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 製造工程全体がクレームされており、超遠心精製の使用も言及されているが、主眼はイオン交換クロマトグラフィー
WO2019006390	2038年6月29日	AAVベクターのカラム精製方法	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製には主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 主眼はイオン交換クロマトグラフィーであり、むしろ超遠心精製を行わないことが明細で言及されている
WO2017173283	2037年3月31日	カラムに基づく高度にスケラブルなrAAVの製造プロセス	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製には主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - 主眼はイオン交換クロマトグラフィーであり、むしろ超遠心精製を行わないことが明細で言及されている
WO2016118520	2036年1月19日	組換えウイルス粒子の特徴付けのための分析超遠心分離法	GENZYME CORP [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製には主眼が無い特許 <ul style="list-style-type: none"> - AAVを始めとしたウイルスに対する超遠心分析の特許
WO2019094253	2038年11月1日	ウイルスベクターの調製手段及び方法並びにその使用	AVEXIS INC [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ CEXと、CsCl溶液による超遠心によりAAVを精製する方法 <ul style="list-style-type: none"> - Zolgensmaの製法特許だが、請求範囲が広く障害となる可能性
WO2018160975	2038年3月2日	アデノ随伴ウイルス調製物の効力を決定する方法	BAXALTA INC [US]等	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 精製と無関係 <ul style="list-style-type: none"> - ELISAやCryoTEMIによりAAVの定量を行う分析方法の特許
WO2018128688	2037年11月3日	アデノ随伴ウイルスの精製法	BAXALTA INC [US]等	高	<ul style="list-style-type: none"> ■ ゴーナルローター超遠心によるスケラブルなAAV精製の特許 <ul style="list-style-type: none"> - 糖溶液の種類や濃度の限定があるが、障害となる可能性

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月16日、ファミリーあたり出願数の多い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

超遠心精製の重要特許として、塩化セシウム又は糖類(スクロース等)を用いた2件が存在。いずれもやや限定を含むが、障害となる可能性がある。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2019094253 ■ 15件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2021502123 - US2021317474 - EP3707264 	ウイルスベクターの調製手段及び方法並びにその使用	116. A method of manufacturing an AAV viral vector, comprising: <ol style="list-style-type: none"> a. culturing adherent cells; b. transfecting the adherent cells with plasmid(s) to enable production of the AAV viral vector; c. lysing the adherent cells to isolate the AAV viral vector; d. acidifying and clarifying the cell lysate of (c); e. purifying the product of (d) using cation exchange chromatography (CEX); f. filtering the product of (e) using tangential flow filtration (TFF); g. ultracentrifuging the product of (f) in a cesium chloride (CsCl) buffer; and h. collecting the AAV viral vectors from the product of (g). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 左記請求項に対し国際サーチレポートのX引用なし ■ JP, US, EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2018128688 ■ 14件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2020502997 - US11000561 - EP3535388 	アデノ随伴ウイルスの精製法	(US11000561請求項) 1. A method of purifying full adeno-associated virus (AAV) capsids from a concentrated AAV fraction comprising empty AAV capsids and full AAV capsids, comprising: <ol style="list-style-type: none"> i. loading into a zonal rotor a) the concentrated AAV fraction and b) at least two sugar solutions, each of which has a different sugar concentration and each of which comprises a sugar at a concentration equivalent to a sucrose concentration ranging from about 45% (w/w) to about 65% (w/w) sucrose, ii. operating an ultracentrifuge comprising the zonal rotor in batch mode, whereupon a sugar gradient is formed, iii. obtaining a fraction of the sugar gradient to obtain an AAV fraction wherein at least or about 60% of AAV particles in the AAV fraction are full AAV capsids. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP: 拒絶理由通知書で進歩性が否定されており、減縮される可能性が高い ■ US: PCT出願よりも広い範囲で成立 ■ EP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

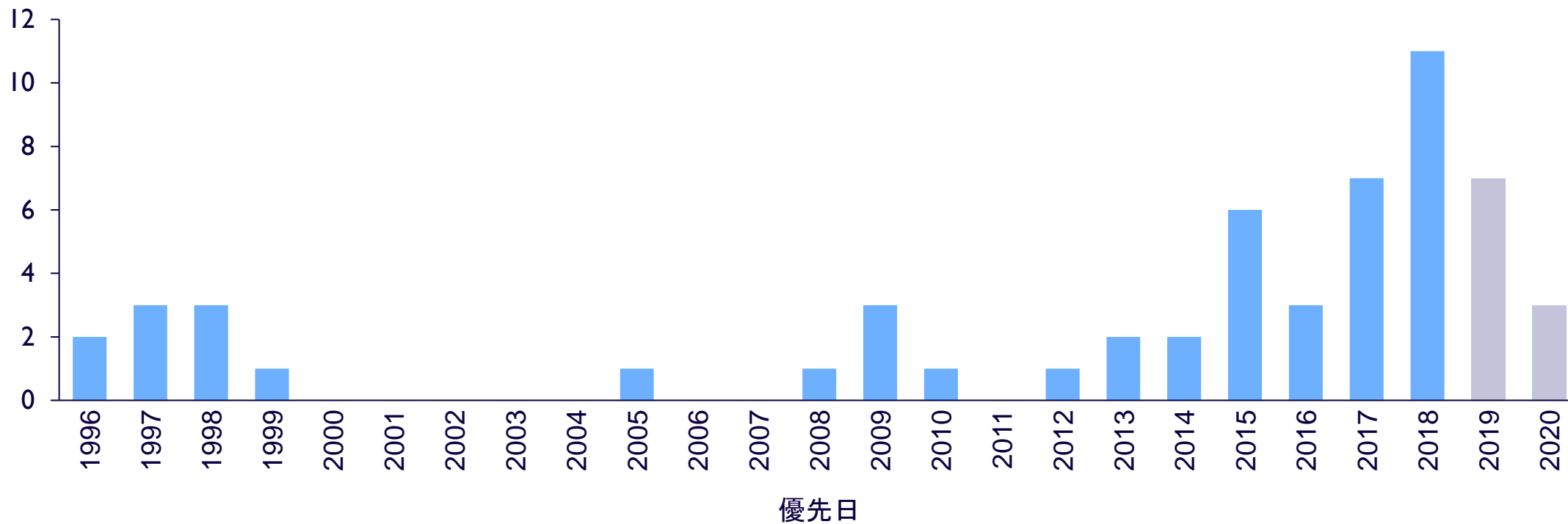
以下の検索式により、「タンジェンシャルフローろ過」の特許母集団(138件・52ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	concentrat?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	concentrat? + 濃縮	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	tangential + TFF	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	tangential + TFF + タンジェンシャル + 接線流	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	B01D63/00 + C12M3/06	「限定する」
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10 + #11)	

「タンジェンシャルフローろ過」特許の出願は2013年以降に増加。

「タンジェンシャルフローろ過」特許のファミリー数*

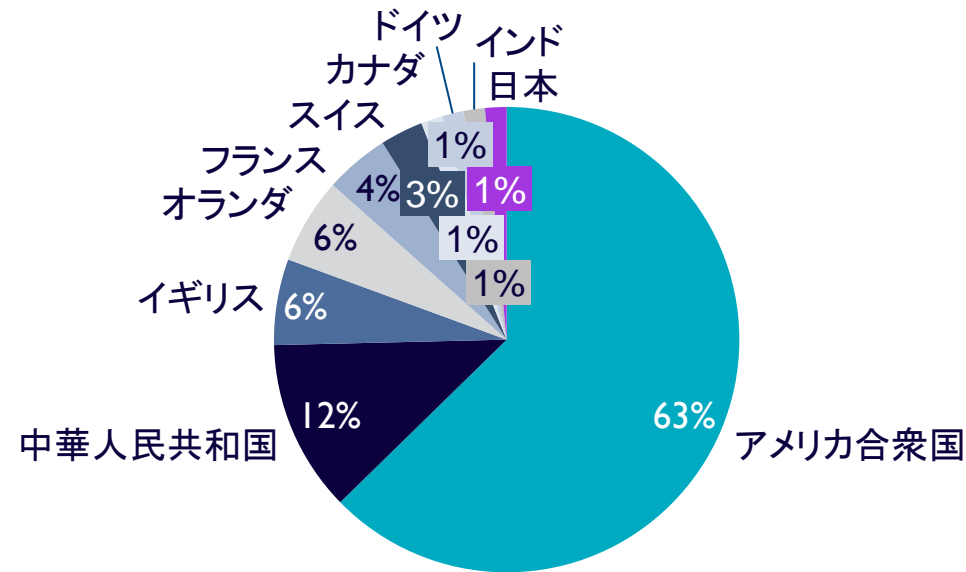
ファミリー数



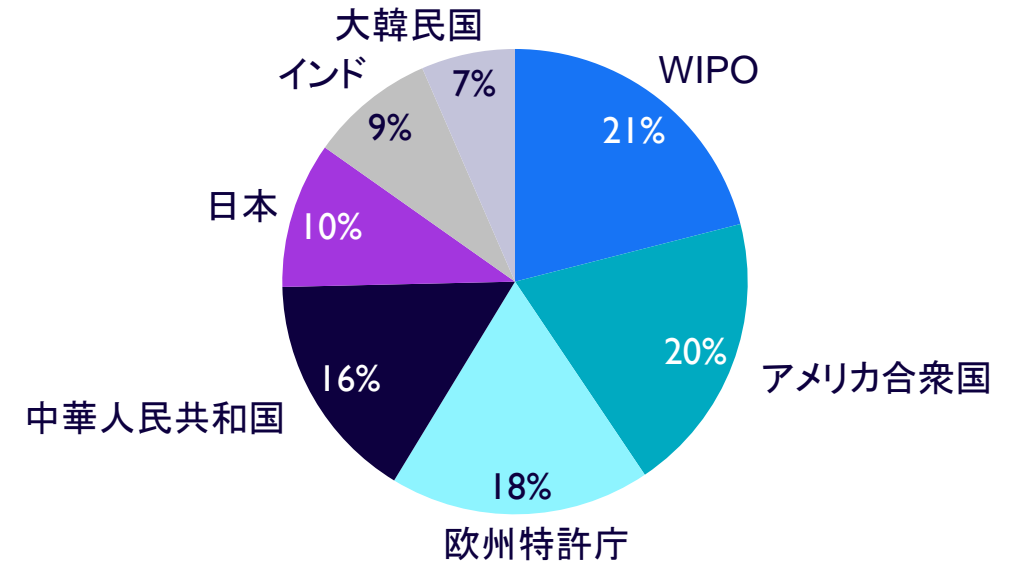
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が過半数を占める。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



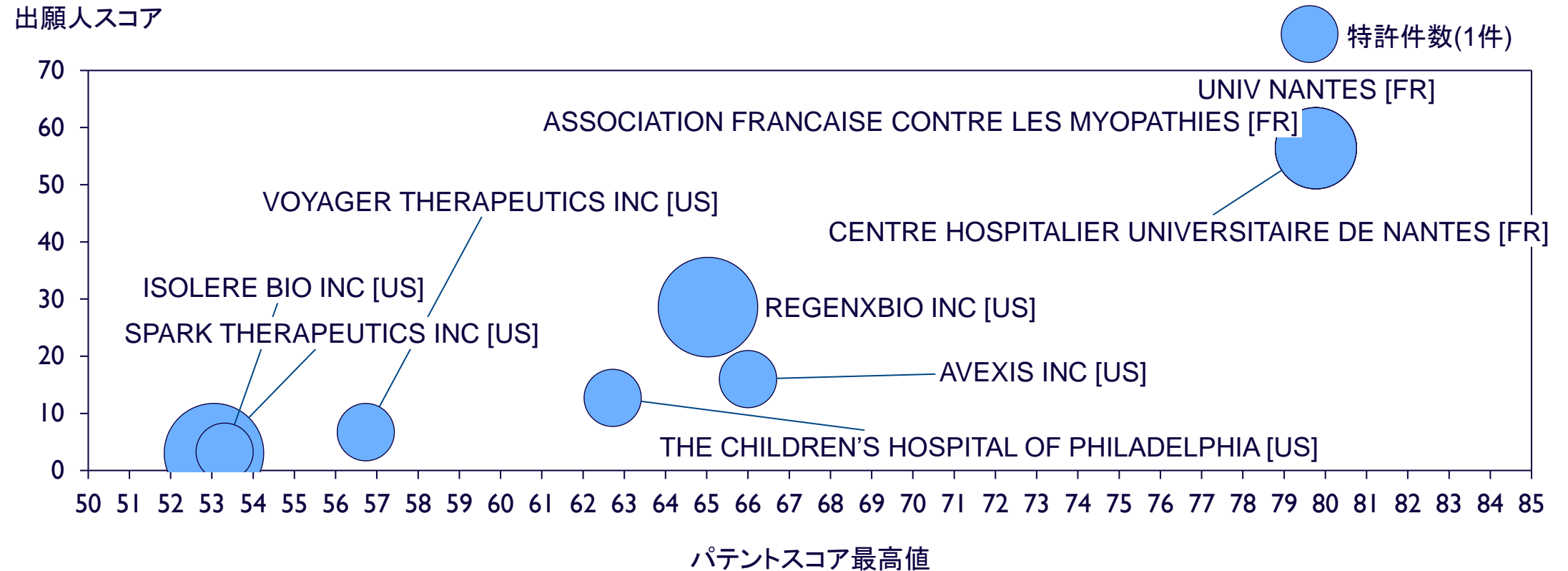
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

主要プレイヤーは米仏のベンチャー・アカデミアに限られる。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能

注2：パテントスコア最高値・出願人スコアの最も高いバブルは4者の共同出願(EP3256573, EP3256574)

出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

いずれもタンジェンシャルフローろ過そのものには主眼が無い特許であり、障害となる可能性は小さい。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2014110539	2034年1月13日	消耗品のための方法と組成物	個人	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> In vivo遺伝子導入と無関係 人工肉の特許
WO2019155026	2039年2月8日	細胞増殖容器システムおよび方法	GENERAL ELECTRIC CO [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> In vivo遺伝子導入と無関係 主にCAR-T細胞製造用の細胞培養装置の特許
WO2010148143	2030年6月16日	組換えAAVベクターの改良された精製方法	GENZYME CORP [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> TFFには主眼が無い特許 アパタイトクロマトグラフィーによりAAVを精製するもので、明細でTFFが言及されている
WO1998022588	2017年11月20日	アデノウイルスベクターの産生および精製のための改良された方法	INTROGEN THERAPEUTICS INC [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV製造と無関係 アデノウイルスベクターの製造の特許
WO2011090731	2030年12月28日	微細藻類における異種ポリペプチド、微細藻類細胞外体、組成物の産生、ならびにそれらの作製および使用の方法	DSM IP ASSETS BV [NL]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV製造と無関係 微細藻類宿主細胞を用いて主にインフルエンザワクチンを製造する方法の特許
WO2011094198	2031年1月25日	ウイルスベクター精製における拡張可能な製造プラットフォームおよび遺伝子治療における使用のための高純度ウイルスベクター	THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> TFFには主眼が無い特許 製造工程全体がクレームされており、TFFの使用も言及されているが、主眼はイオン交換クロマトグラフィー
WO1999011764	2018年9月4日	組換えAAVベクターの高力価ヘルパーなし調製物を生成するための方法	TARGETED GENETICS CORP [US]	満了	<ul style="list-style-type: none"> TFFには主眼が無い特許 ヘルパーウイルスを利用した産生系によりAAVを製造するもので、明細でTFFが言及されている
WO2019195729	2039年4月5日	AAV組成物、作製する方法及び使用の方法	NIGHTSTARX LTD [GB]	低	<ul style="list-style-type: none"> TFFには主眼が無い特許 製造工程全体がクレームされており、TFFの使用も言及されているが、主眼はイオン交換クロマトグラフィー
WO2018116198	2037年12月20日	ダウンストリーム中の哺乳類細胞培養における抗体生産性の向上及び凝集の最小化のための改良された方法、製剤化方法及びそれにより得られる安定抗体製剤	SERUM INSTITUTE OF INDIA [IN]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> AAV製造と無関係 抗体製造の特許
WO2019006390	2038年6月29日	AAVベクターのカラム精製方法	SPARK THERAPEUTICS INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> TFFには主眼が無い特許 製造工程全体がクレームされており、従属項でTFFの使用も言及されているが、主眼はイオン交換クロマトグラフィー

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
 出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日、ファミリーあたり出願数の多い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

母集団中の全特許を確認したところ、TFFそのものに主眼がある特許が1件だけ見出された。非常に広い範囲の請求を行っており、成立時は大きな障害になると思料。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ JP2020121299 <ul style="list-style-type: none"> - ASAHI KASEI MEDICAL CO LTD [JP] ■ 調査時点で公開されているファミリーは存在しない 	ウイルスの濃縮方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 粒径が17nm以上150nm以下であるウイルス粒子を含有する溶液を、以下の(a)から(c)を満たす平均孔径を有する微多孔膜によりタンジェンシャルろ過する工程を含む、ウイルス粒子を含有する溶液を濃縮する方法； <ol style="list-style-type: none"> a. 15nm以上、 b. 前記ウイルス粒子の粒径の10%より大、及び c. 前記ウイルス粒子の粒径よりも小さい。 5. 前記ウイルス粒子がノンエンベロープウイルスである、請求項1に記載の方法。 6. 前記ノンエンベロープウイルスがパルボウイルスである、請求項5に記載の方法。 7. 前記パルボウイルスがアデノ随伴ウイルスである、請求項6に記載の方法。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ JP: 権利範囲に関わる経過情報は存在しない ■ 推定満了日：2039年9月6日

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
 出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

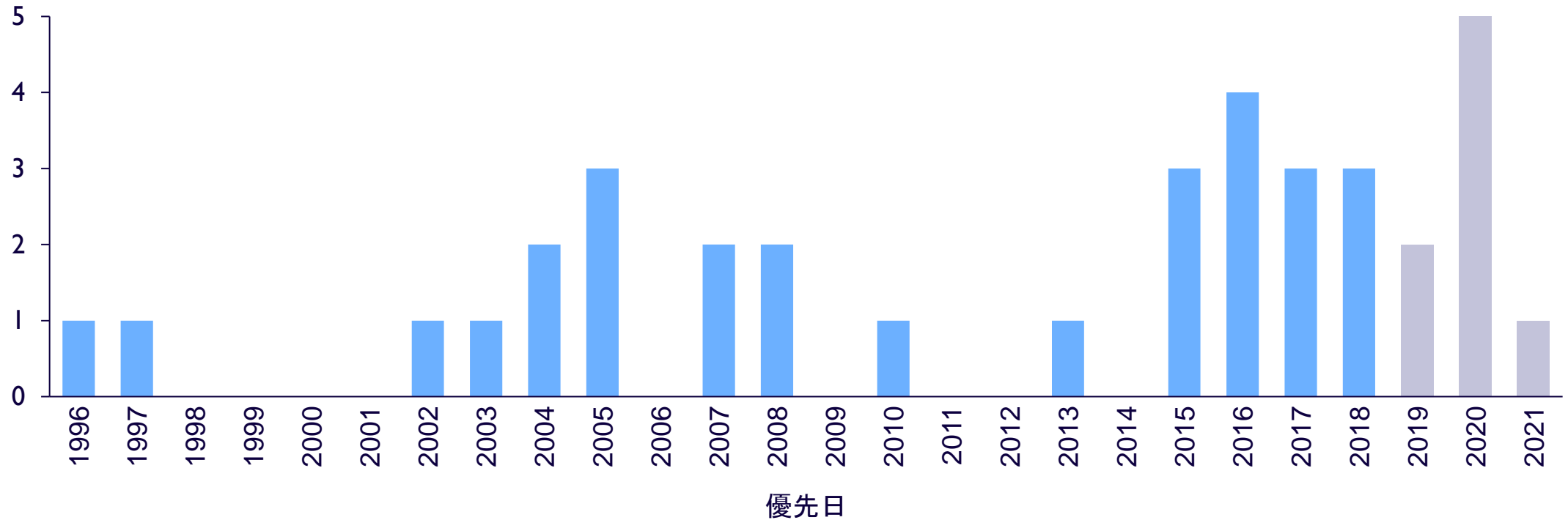
以下の検索式により、「超遠心分析」の特許母集団(75件・36ファミリー)を作成。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	analy? + measur?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	analy? + measur? + 分析 + 測定	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	ultracentrifug?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	ultracentrifug? + 超遠心	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

「超遠心分析」特許の出願は2015年に増加し、以降は横ばい。

「超遠心精製」特許のファミリー数*

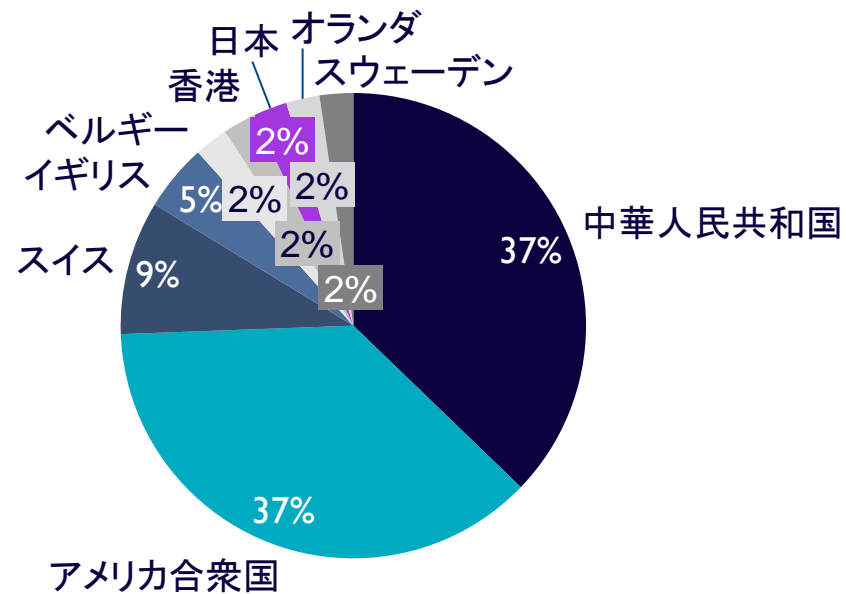
ファミリー数



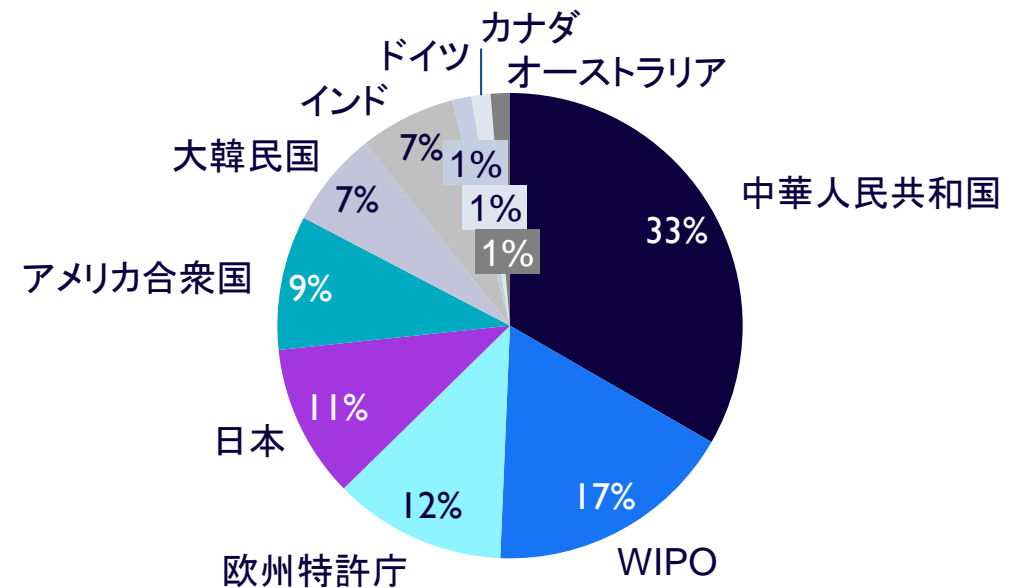
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米中が並んで他を圧倒。
出願国は、PCTと日米欧中韓の五大特許庁が大半を占めており、特に中国が多い。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



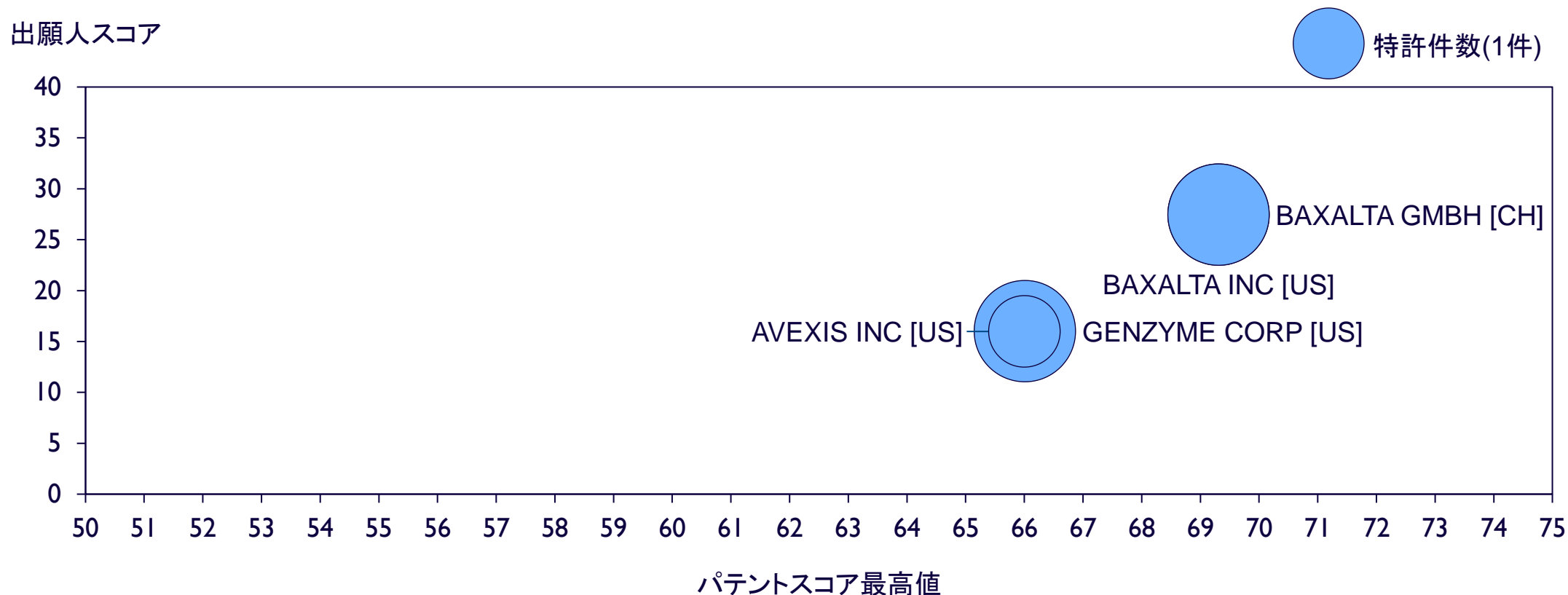
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

主要プレイヤーは米国企業が中心。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有力プレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

超遠心分析は、請求範囲の広い特許が1件出願されており、障害となる可能性。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2018160975	2038年3月2日	アデノ随伴ウイルス調製物の効力を決定する方法	BAXALTA INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析には主眼が無い特許 ELISAやCryoTEMIによりAAVの定量を行う分析方法の特許であり、超遠心分析は従属項で言及
WO2016118520	2036年1月19日	組換えウイルス粒子の特徴付けのための分析超遠心分離法	GENZYME CORP [US]	高	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析によりAAVを特徴付ける方法の特許 権利範囲が広く、障害となる可能性が高い
WO2019094253	2038年11月1日	ウイルスベクターの調製手段及び方法並びにその使用	AVEXIS INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析には主眼が無い特許 Zolgensmaの製法特許であり、従属項で超遠心分析に言及
WO2018128688	2038年11月3日	アデノ随伴ウイルスの精製法	BAXALTA INC [US]	低	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析には主眼が無い特許 超遠心精製の特許
WO2005118792	2025年6月1日	AAVベクターの凝集を防ぐための組成物およびその方法	GENZYME CORP [US]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析と無関係 AAVの凝集を防ぐ製剤の特許
WO2019195729	2039年4月5日	AAV組成物、作製する方法及び使用の方法	NIGHTSTARX LTD [GB]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析と無関係 AAV製造の特許
WO2019236949	2039年6月7日	薬物製品の効力を測定するための細胞ベースアッセイ	NOVARTIS AG [CH]	低	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析には主眼が無い特許 ベクター感染細胞の画像分析による力価測定法の特許であり、従属項で超遠心分析に言及
EP3722434	2039年4月12日	プラスミドシステム	FREELINE THERAPEUTICS LTD [GB]	ノイズ	<ul style="list-style-type: none"> 超遠心分析と無関係 rcAAV(複製能を有するAAV)の生成を抑えながら、トランスフェクションを行うプラスミドを2種類に減らす方法の特許

rcAAV: Replication-Competent AAV

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月16日、パテントスコアの付与されている特許8件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

Genzyme社の超遠心分析特許は権利範囲が広く、成立時の影響が大きい。特に米国では大きな減縮を伴わずに成立しており、障害となる可能性が高い。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016118520 ■ 16件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - JP2021000110 - US10429288 - US2020225139 - EP3247793 	<p>組換えウイルス粒子の特徴付けのための分析超遠心分離法</p>	<p>(US10429288請求項)</p> <p>1. A method of characterizing a preparation of recombinant adeno-associated viral (AAV) particles comprising the steps of</p> <ol style="list-style-type: none"> a. subjecting the preparation to analytical ultracentrifugation under boundary sedimentation velocity conditions wherein the sedimentation of recombinant AAV particles is monitored at time intervals, b. plotting the differential sedimentation coefficient distribution value (C(s)) versus the sedimentation coefficient in Svedberg units (S), and c. integrating the area under each peak in the C(s) distribution to determine the relative concentration of each peak, wherein each peak represents a species of recombinant AAV particle. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP: 進歩性が否定され拒絶査定を受けたため、分割出願 ■ US: 特に減縮を行わず成立 <ul style="list-style-type: none"> - 更に分割出願 ■ EP: 第三者情報提供(Third-Party Observation)が行われており、特許の無効化が図られている

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月16日)よりアーサー・ディ・リトル作成

以下の検索式により、「ペプチドマップ」の特許母集団(7件・5ファミリー)を作成。より上位の概念である、翻訳後修飾の分析方法を捕捉できる検索式とした。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	analy? + measur?	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	analy? + measur? + 分析 + 測定	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	posttranslation + post-translation	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	posttranslation + post-translation + 翻訳後	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
#12	テキスト(英語)	capsid	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#13	テキスト(日本語)	capsid + カプシド	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#14	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10) & (#12 + #13)	

目的の特許は2021年7月に公開された1件だけだが、請求範囲が広く障害となる可能性が高い。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2021138381 - SAREPTA THERAPEUTICS INC. [US] ■ 調査時点で公開されているファミリーは存在しない 	<p>AAVカプシドタンパク質を分析する方法</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. A method to characterize VP1, VP2 and VP3 capsid proteins in an adeno-associated virus (AAV) particle, the method comprising: subjecting the AAV particle to a liquid chromatography at about 70° C to about 90° C; wherein the ratio of VP1, VP2 and VP3 capsid proteins are determined by mass spectrometry and/or ultraviolet (UV)-visible spectroscopy. 32. The method of claim 1, wherein the characterization further comprises determining a post translational modification of at least one of VP1, VP2 and VP3 capsid proteins. 47. A method of characterizing host cell proteins in an AAV composition, comprising: immunoprecipitating viral capsid proteins from the composition; digesting residual host cell proteins; analyzing the digested proteins with liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) to identify host cell proteins. 83. A recombinant AAV (rAAV) comprising a heterogeneous group of capsid proteins that contain a subpopulation with an amino acid modification, wherein the amino acid modification is a post-translation modification. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用なし ■ 推定満了日：2040年12月30日

以下の検索式により、「製剤」の特許母集団(24件・11ファミリー)を作成。一般的な用語でノイズが多数含まれたことから、特に重要なイオン強度に注目したもの限定した。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	AAV + "adeno associated" + "adeno-associated" + アデノ随伴 + アデノ関連	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	formulation	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	formulation + 製剤	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	"ionic strength"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	"ionic strength" + イオン強度	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10)	

目的の特許は3件あり、いずれも請求範囲が広く障害となる可能性が高い。Avigenの特許は満了が近いが、RegenxBioの特許は新しく今後の動向に注意が必要。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2005118792 - AVIGEN INC [US] ■ 20件のファミリー - JP5769650 - US7704721 - US9051542 - US2016083694 - US2017247664 - EPI751275 - EP3290513 	AAVベクターの凝集を防ぐための組成物およびその方法	<p>(JP5769650請求項)</p> <p>1. アデノ随伴ウイルス(AAV)ビリオン調製物におけるAAVビリオンの凝集を防ぐ方法であって、少なくとも200mMのイオン強度を達成するためにビリオン調製物に1種類以上の賦形剤を添加することを含み、1種類以上の賦形剤の添加後、ビリオン調製物におけるビリオンの平均粒子半径(Rh)が動的光散乱により測定された場合に20nm未満である、方法。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ JP, US, EP: 各国で多少の減縮を伴い成立 - 更に分割出願 ■ 推定満了日: 2025年6月1日
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2020214929 - REGENXBIO INC [US] ■ 調査時点では台湾移行だけが公開 - TW202103718 	アデノ関連ウイルスベクター製剤および方法	<p>1. A stable formulation comprising recombinant adeno-associated virus (rAAV) particles and</p> <ol style="list-style-type: none"> a. a buffering agent, b. a sugar, and c. an amorphous salt, <p>wherein the formulation is suitable for lyophilization.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ 推定満了日: 2040年4月17日
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2021071835 - REGENXBIO INC [US] ■ 調査時点では台湾移行だけが公開 - TW202126319 	アデノ随伴ウイルスベクター薬学的組成物および方法	<p>1. A pharmaceutical composition comprising:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. a recombinant adeno-associated virus (AAV) b. potassium chloride, c. potassium phosphate monobasic, d. sodium chloride, e. sodium phosphate dibasic anhydrous, f. sucrose, and g. poloxamer 188, polysorbate 20, or polysorbate 80. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ 推定満了日: 2040年10月6日

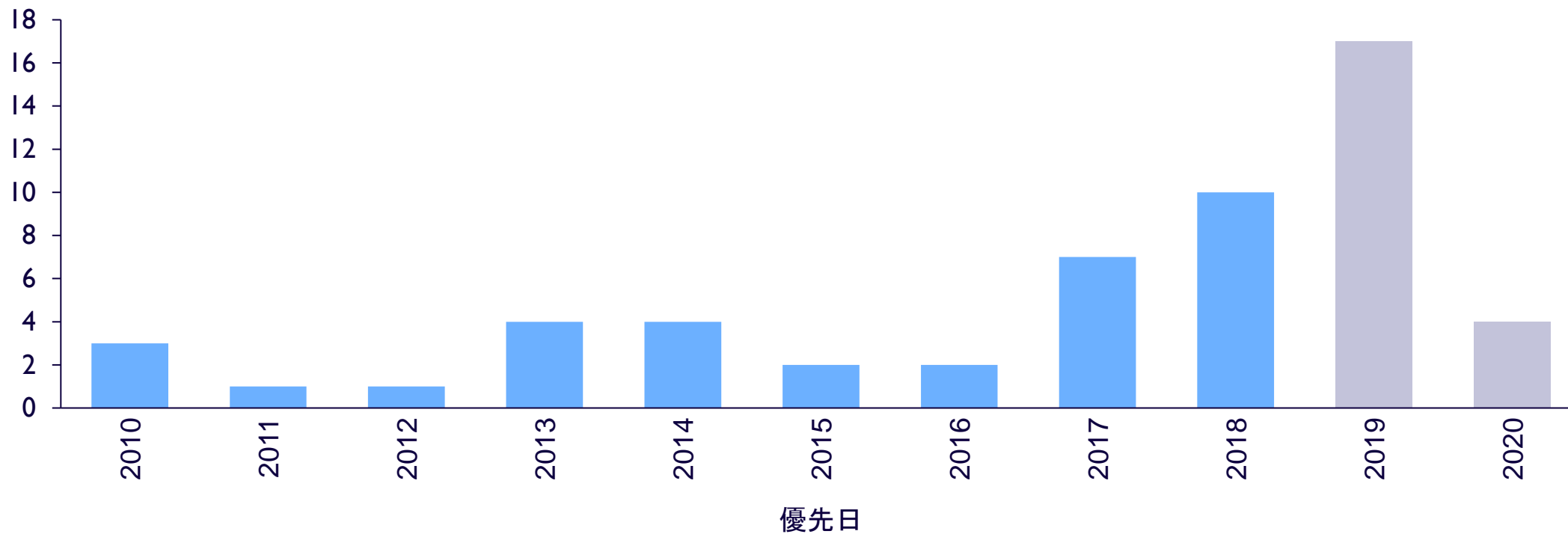
以下の検索式により、「iPS由来免疫細胞」の母集団(125件、55ファミリー)を作成。ノイズを除去するため、がん免疫療法関連のキーワードで絞り込みを行った。

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	優先日	1995:	
#02	出願国・種別	オーストラリア[AU]、ブラジル[BR]、カナダ[CA]、中国(特許)[CNA]、ドイツ(特許)[DEA]、EPO[EP]、スペイン[ES]、フランス[FR]、イギリス[GB]、イスラエル[IL]、インド[IN]、日本(特許)[JPA]、韓国(特許)[KRA]、メキシコ[MX]、シンガポール[SG]、米国(特許)[USA]、WIPO[WO]	「限定する」
#03	テキスト(英語)	iPS+ "iPS cell"+ "induced pluripotent stem cell"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#04	テキスト(日本語)	iPS+ "iPS cell" + "induced pluripotent stem cell"+"iPS細胞"+"人工多能性幹細胞"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#05	特許分類	-	
#06	テキスト(英語)	"T cell" + "NK cell" + "natural killer cell" + "natural killer T cell" + "NKT cell" + "natural killer T cell" + "gamma delta T cell" + "γδT cell"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#07	テキスト(日本語)	"T細胞"+ "NK細胞" + "ナチュラルキラー細胞" + "NKT細胞" + "ナチュラルキラーT細胞" + "ガンマデルタT細胞" + "γδT細胞" + "T cell" + "NK cell" + "natural killer cell" + "NKT cell" + "natural killer T cell" + "gamma delta T cell" + "γδT cell"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#08	特許分類	-	
#09	テキスト(英語)	"differentiation"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#10	テキスト(日本語)	"分化"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#11	特許分類	-	
#12	テキスト(英語)	"cancer immunotherapy" + "cancer immune therapy" + "immuno-oncology"+"immuno oncology" + "immunotherapy"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
#13	テキスト(日本語)	"がん免疫療法"+"cancer immunotherapy"+"cancer immune therapy" + "immuno-oncology"+"immuno oncology" + "immunotherapy"	「限定する」 「検索対象：発明名称、要約請求項」
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#6 + #7) & (#9 + #10) & (#12 + #13)	

「iPS細胞由来免疫細胞」特許の出願は2017年以降急激に増加しており、近年開発競争が活発になっていることが伺える。

「iPS細胞由来免疫細胞」特許のファミリー数*

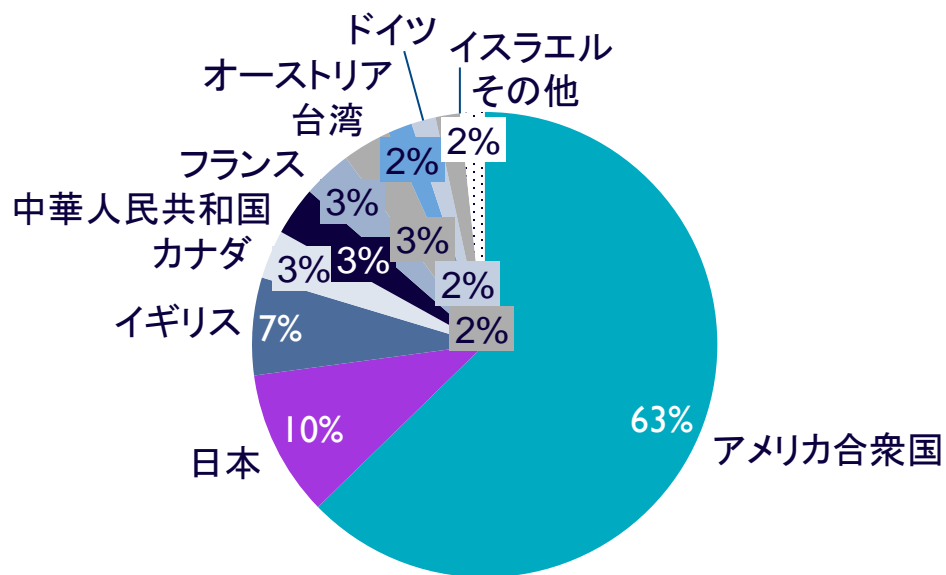
ファミリー数



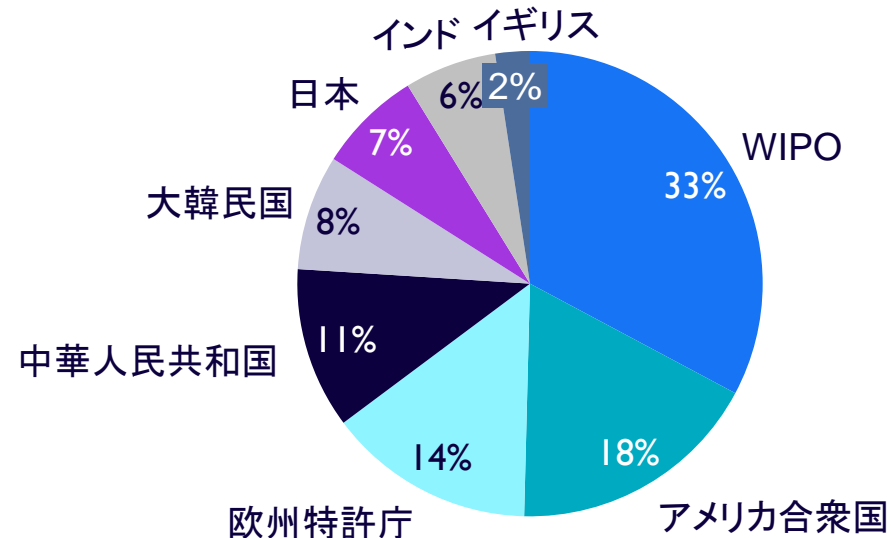
* 出願公開やデータベース反映のラグがあることから、概ね2019年以降のデータは実際よりも小さい値となっている
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が過半数を占める。出願国はPCTと欧米で過半数を占めている。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1



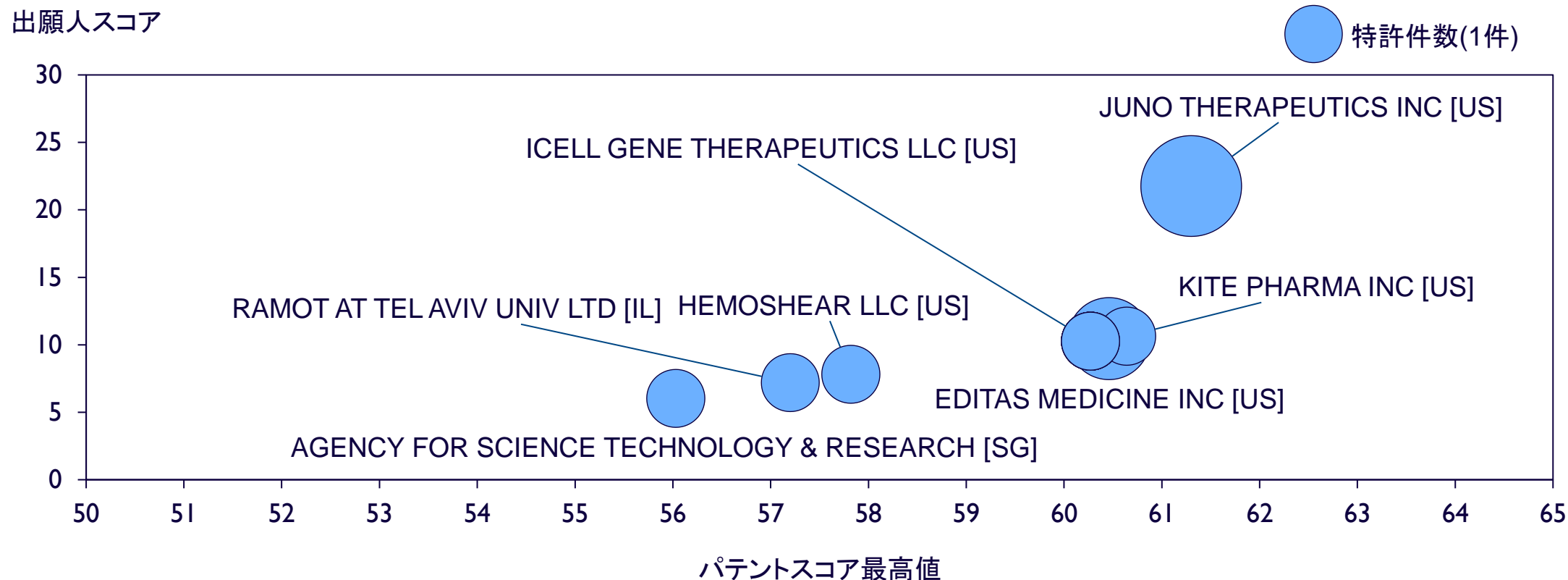
出願国の分布(出願単位)



*1 共同出願で複数の出願人が含まれる場合、それぞれ1件としてカウントした
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

米国企業を中心にパテントスコアの高い特許が出願。

出願人スコア・パテントスコア最高値の分布



注：パテントスコアは審査経過情報をもとにEP特許の注目度をスコア化したもの。出願人スコアは出願人毎にパテントスコアを合算し補正したもの。パテントスコア最高値や出願人スコアが高い出願人ほど、注目度の高い特許を多く出願している有カプレイヤーと見なすことが可能
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

出願件数上位10ファミリー中7ファミリーが、今後障壁となり得るようなiPS細胞由来免疫細胞に関する特許を出願。推定満了日までの期間もあり注視が必要。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2016138491	2036年2月26日	血液系腫瘍を標的としたCARsの構成およびその使用方法	ICELL GENE THERAPEUTICS LLC[US]	高	■ 幅広いCARコンストラクトについて言及しており、iPS細胞からCARを導入した細胞を作成する場合に障害となる可能性がある
WO2019195492	2039年4月3日	組み換え受容体を発現する細胞の作製方法及び関連組成物	JUNO THERAPEUTICS INC [US]	高	■ TCR遺伝子をノックアウトし、組み換えTCRを発現するT細胞を作成する方法をクレームしており、今後障壁となる可能性 ■ iPS細胞を用いる場合も実施態様において言及
WO2019195491	2039年4月3日	組み換え受容体を発現するT細胞、関連ポリヌクレオチド、および方法	JUNO THERAPEUTICS INC [US]	高	■ 組み換えTCRを発現するT細胞についてクレーム ■ iPS細胞由来T細胞も実施態様において言及
WO2019027850	2038年7月28日	組み換え受容体を発現している細胞を増大させるための試薬	JUNO THERAPEUTICS INC [US]	高	■ CARを発現する免疫細胞を拡大培養する手法を幅広くクレームしており、今後臨床フェーズにおいて障害となる可能性
WO2014165707	2034年4月3日	多能性幹細胞から派生した腫瘍標的T細胞の効率生成	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER[US]	低	■ iPS由来の抗原特異的T細胞を作成する方法のうちの一つをクレームしており、カバー範囲は限定的である
WO2016123333	2036年1月28日	キメラ抗原受容体、組成物及び方法	REGENTS OF THE UNIV OF MINNESOTA[US]	高	■ CARを導入したNK細胞、iPS細胞、またはCARを導入したiPS細胞を分化させたNK細胞についてクレームしており、障害となる可能性がある
WO2020018620	2039年7月17日	Immunoengineered多能性幹細胞に由来するキメラ抗原受容体T細胞	UNIV CALIFORNIA [US]	高	■ B2Mノックアウト、CIIITAノックアウトによるHLAノックアウトを行ったiPS細胞由来のT細胞についてクレームしており他家細胞療法において障害となる可能性
WO2019112899	2038年11月30日	増強されたiPSC由来のエフェクター細胞を用いた免疫療法	FATE THERAPEUTICS INC [US]	高	■ B2Mノックアウト、CIIITAノックアウトによるHLAノックアウトを行ったiPS細胞由来のT細胞療法についてクレームしており他家細胞療法において障害となる可能性
WO2016010148	2035年7月17日	多能性幹細胞から免疫細胞療法用T細胞を誘導する方法	UNIV KYOTO[JP]	高	■ 移植によるGvDHを回避する編集を施したiPS細胞を細胞に分化させる方法であり、今後障害となる可能性
WO2019075057	2038年10月10日	一次的かつ一過性プラスミドベクター発現システムを用いる細胞のリプログラミング	FATE THERAPEUTICS INC [US]	ノイズ	■ リプログラミング技術に関する特許であり、iPS細胞から免疫細胞への誘導とは無関係

注: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日、ファミリーあたり出願数の多い特許10件を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

高: 障害となる可能性の高い特許	低: 障害となる可能性の低い特許
ノイズ: 重要基盤技術と無関係の特許	満了: 存続期間満了と推定される特許

パテントスコア上位10ファミリーのうち、出願件数上位ファミリーで捕捉できなかったものについても追加で抽出。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願人	重要度	概要
WO2019161271	2039年2月15日	改変された多能性幹細胞並びに製造方法及び使用方法	KITE PHARMA INC [US]	高	■ 内因性TCR発現又はHLA発現を排除するように改変されたiPS細胞を用いてT細胞を誘導する方法についてクレームしており、今後障害となる可能性
WO2015061372	2034年10月21日	腫瘍微細環境のための試験管内モデル	HEMOSHEAR LLC[US]	ノイズ	■ 腫瘍のin vitroモデル作成方法をクレームした方法であり、iPS由来免疫細胞についてクレームしたものではない
WO2018193457	2038年4月18日	組み換え活性化遺伝子(RAG)誘導性V(D)J遺伝子標的化	RAMOT AT TEL AVIV UNIV LTD[IL]	高	■ 新規のB細胞・T細胞の新規設計方法の一つをクレームしており、今後障害となる可能性
WO2018147801	2038年2月7日	多能性幹細胞から模倣自然免疫細胞を生成する方法及びキット	AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH [SG]	高	■ iPS細胞からγδT細胞、NK細胞を誘導する方法をクレームしており、今後障害となる可能性
WO2019236633	2039年6月4日	ウイルス療法の増強のための細胞ベースのビヒクル	CALIDI BIOTHERAPEUTICS INC [US]	ノイズ	■ 免疫細胞を用いたがん免疫療法とは関連性が低い

注：本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
出所：Biz Cruncher(検索日：2021年12月23日、パテントスコア上位10ファミリーに含まれ、ファミリーあたり出願数上位10ファミリーに含まなかった特許を抽出)よりアーサー・ディ・リトル作成

重要特許の中でも、日米欧のいずれかで成立している3件を分析。T細胞、NK細胞、NKT細胞へ適応可能なCARコンストラクトについてクレームしており、注視が必要。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016138491 - ICELL GENE THERAPEUTICS LLC [US] ■ 16件のファミリー - US10273280 - US20191637150 I - JP20170564321 - JP20210025246 - EPI676524 	<p>血液系腫瘍を標的としたキメラ抗体受容体 (CARs)の構成およびその使用方法</p>	<p>(US10273280請求項)</p> <p>3. A method of treating a CD4 associated cell proliferative disease in a human patient in need thereof, the method comprising the steps of:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. obtaining T cells from said human patient; ii. transforming said T cells with a polynucleotide encoding a CD4CAR polypeptide comprising a signal peptide, a CD4 antigen recognition domain that specifically recognizes CD4 in a target cell population, a hinge region, a transmembrane domain, at least one co-stimulatory domain, and a signaling domain; to provide engineered cells that express a chimeric antigen receptor (CAR); iii. administering to said human patient in need thereof a therapeutically effective amount of the engineered cells of step (ii); iv. reducing the tumor burden of CD4 associated cell proliferative disease cells; and v. optionally, assaying for CD4 positive cells associated with the cell proliferative disease; wherein the human patient in need thereof comprises a human patient who is suffering from a CD4 associated cell proliferative disease; and wherein the engineered cells comprise at least one of CD8 T-cells, and Natural Killer T cells (NKT cells); and said polynucleotide comprises the nucleotide of SEQ ID NO:4 or SEQ ID NO:5. <p>9. A method of treating a CD4 associated cell proliferative disease in a human patient in need thereof, the method comprising the steps of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • administering to said human patient in need thereof a therapeutically effective amount of an engineered Natural Killer cell comprising: • a polynucleotide encoding a CD4CAR polypeptide comprising a signal peptide, a CD4 antigen recognition domain, a hinge region, a transmembrane domain, at least one co-stimulatory domain, and a signaling domain, wherein the CD4 antigen recognition domain specifically recognizes CD4 in a target cell population, and said polynucleotide comprises the nucleotide sequences of SEQ ID NO. 4 or SEQ ID NO. 5; • wherein the patient in need thereof comprises a patient who is suffering from a CD4 associated cell proliferative disease; and wherein the number of CD4 associated cell proliferative disease cells are reduced by at least 5% as compared to the number of CD4 associated cell proliferative disease cells prior to administering said engineered Natural Killer cell. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO:国際サーチレポートのX引用あり ■ US: 成立後さらに分割出願 ■ JP: 拒絶査定を受けたため分割出願 ■ EP: 審査中 ■ その他CN、AUにて成立 <ul style="list-style-type: none"> - AU2016225012 - CN201680011435

注1: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

注2: 重要特許が多数存在したため、日米欧いずれかで成立済の3本の特許に絞って分析。本スライドで分析していない未成立の特許の中にはより重要なものが含まれる可能性もあり、今後の審査状況に注意が必要

出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

重要特許の中でも、日米欧のいずれかで成立している3件を分析。エンドドメインが異なるCARコンストラクトを細かくクレームしており、注視が必要。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016123333 <ul style="list-style-type: none"> - REGENTS OF THE UNIV OF MINNESOTA[US] ■ 12件のファミリー <ul style="list-style-type: none"> - US10640570 - US20201683766 - EP3250587 - EP20157464 - JP6849600 - JP20210034578 	<p>キメラ抗原受容体、組成物及び方法</p>	<p>(JP6849600請求項)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. N末端からC末端の配向で、 <ol style="list-style-type: none"> a. 抗原認識領域を含むエクドメイン b. 天然では細胞外C末端を有する天然のNKG2Dと比較して、逆配向でNKG2Dの膜貫通領域を含む膜貫通ドメイン;および c. ナチュラルキラー(NK)細胞を活性化するシグナル伝達ドメインを含むキメラ抗原受容体であって、 エンドドメインは、 <ol style="list-style-type: none"> 1) B4(CD244)細胞内ドメイン(ICD); 2) 41BB(CD137)ICD; 3) DAP12 ICD; 4) 2B4 ICD及び41BB ICD; 5) L21R ICD;又は 6) 41BB ICD及び2B4 ICDの少なくとも一部を含む、上記キメラ抗原受容体。 9. NK細胞がiPSCに由来する請求項7に記載の医薬組成物 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ US, EP, JP: 多少の減縮を伴い成立後さらに分割出願 ■ その他AU, CNIにて成立 <ul style="list-style-type: none"> - AU2016211438 - CN201680008013

注1: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
 注2: 重要特許が多数存在したため、日米欧いずれかで成立済の3本の特許に絞って分析。本スライドで分析していない未成立の特許の中にはより重要なものが含まれる可能性もあり、今後の審査状況に注意が必要
 出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日)よりアサー・ディ・リトル作成

重要特許の中でも、日米欧のいずれかで成立している3件を分析。RagノックアウトのiPS細胞利用が前提であり、場合によっては大きな障害とならない可能性もある。

代表的な特許番号	タイトル	請求項	経過情報
<ul style="list-style-type: none"> ■ WO2016010148 - UNIV KYOTO[JP] ■ 12件のファミリー - US20151532697 - EPI5821273 - JP6715482 - JP2020141695 	<p>多能性幹細胞から免疫細胞療法用T細胞を誘導する方法</p>	<p>(JP6715482請求項)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (1)所望の抗原特異性T細胞受容体遺伝子を有し、Rag1および/またはRag2遺伝子がノックアウトされたヒト多能性幹細胞を提供している工程、(2)工程(1)の多能性幹細胞CD4CD8ダブルポジティブT細胞群を含むT細胞群を誘導する工程、(3)工程(2)の細胞群より、CD4CD8ダブルポジティブT細胞群を選択する工程、および(4)CD4CD8ダブルポジティブT細胞群からCD8シングルポジティブT細胞を誘導する工程を含む、免疫療法用T細胞の誘導方法 9. (1)HLAハプロタイプホモのドナー由来のiPS細胞であって、Rag1および/またはRag2遺伝子がノックアウトされているiPS細胞群が、各ドナーのHLA情報とひも付けて保存されている、細胞免疫療法用iPS細胞バンクより、治療対象者HLAの少なくとも一方と合致するHLAをホモで有するドナー由来の細胞を選択する工程、(2)選択した細胞のRag1および/またはRag2遺伝子ノックアウトiPS細胞へ、治療のための抗原特異性T細胞受容体遺伝子を導入する工程、および(3)当該抗原特異性T細胞受容体遺伝子を導入したRag1および/またはRag2ノックアウトiPS細胞をCD4CD8ダブルポジティブT細胞を含むT細胞群へ分化誘導する工程、(4)工程(3)の細胞群より、CD4CD8ダブルポジティブT細胞群を選択する工程、(5)CD4CD8細胞ダブルポジティブT細胞群からCD8シングルポジティブT細胞を誘導する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WO: 国際サーチレポートのX引用あり ■ EP: 多少の減縮を伴い成立後、さらに分割出願 ■ JP: 多少の減縮を伴い成立後、さらに分割出願

注1: 本調査では、俯瞰分析で把握した技術動向を参考に、権利範囲が広く参入の大きな障害となるものを重要特許と定義。そのため、特定のプレイヤー視点での重要特許とは必ずしも一致しない。また、調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許の判定を行ったため、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある
注2: 重要特許が多数存在したため、日米欧いずれかで成立済の3本の特許に絞って分析。本スライドで分析していない未成立の特許の中にはより重要なものが含まれる可能性もあり、今後の審査状況に注意が必要
出所: Biz Cruncher(検索日: 2021年12月23日)よりアーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

周辺産業プレイヤーの新規参入戦略を導出するため、ベンチマーク調査を実施。

本章での分析



第5章での分析

対象	目的	方法	
製造装置 メーカー	<ul style="list-style-type: none"> ■ 周辺産業プレイヤーとしての新規参入戦略の導出にあたり外部環境を整理 <ul style="list-style-type: none"> - 新薬の開発者や国家としての視点(経済安全保障)とは必ずしも一致しない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 代表的な製造装置メーカーのベンチマーク調査 <ul style="list-style-type: none"> - 事業ポートフォリオ - 事業戦略 等 ■ 市場獲得の成功事例と要因を考察 	<p>新規参入戦略の導出</p>
分析CRO			

大手企業は相次ぐ買収で全方位へ展開し、モジュール化によりシェア・価格支配力を確保。一方、新規参入者は新技術を武器に変曲点において寡占市場を切り崩す動き。

AAV製造周辺産業の事業ポートフォリオ*2

戦略方向性(ADL考察)

		原料調達	上流工程		下流工程		分析	(CDMO)	
		プラスミド	培養装置	精製装置		分析装置			
ThermoFisher			Patheon (2017)	Life Techno logies (2014)	Life Techno logies (2014)			Brammer (2018)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 培養装置を起点に買収により全方位へ展開 ■ モジュール化によりシェア・価格支配力を確保し、単独で差別化困難な消耗品を高収益化
				Xell, BI, Cellgenix (2019-21)		BIA (2020)	WaterSep (2020)	BIA (2020)	
Danaher*1	Aldevron (2021)								<ul style="list-style-type: none"> ■ Danaherとしては、分析装置を起点に買収により全方位へ展開しているが、現時点でグループ内で統合の動きは見られない - CytivaはAAV製造に適用可能なプラットフォーム(FlexFactory)を提供し、100件以上の納入実績 - Cytiva以外の各社はプラスミド、接着細胞培養装置や分析装置の単一技術に特化し、一定のポジショニングを構築
	Cytiva (2020)			Xcellerex (2012)	HyClone 事業 (2014)				
	Pall (2015)			ATMI*3 (2014)					
	Beckman (2011)								
	Sciex (2009)								
CEVEC									<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定細胞株という技術的優位性の高い新技術に特化し、AAV製造の変曲点における寡占市場の切り崩しを狙う

TF試薬: トランスフェクション試薬 BI: Biological Industries

*1 カッコ内はDanaherの買収年, *2 枠内は買収企業と買収年

*3 ATMIは2010年にArtelisの買収により固定床式バイオリアクターiCELLisを獲得
出所: 各社ウェブサイト、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

■ 当該領域で一定のポジションを確立

■ 当該製品を販売

■ 製品の販売が確認できない

ThermoFisherは、最適化済の細胞株・培地・試薬のセットAAV-MAXを提供。研究から商用生産まで迅速かつシームレスな開発を実現できる高付加価値製品としている。

AAV-MAXの特徴	提供価値
最適化済の細胞株・培地・試薬のセット	煩雑な条件検討が不要であり 研究開発を加速化
高いAAV産生効率	AAV製造コストを50%削減
振とうフラスコからバイオリクターまで拡張可能	研究から商用生産ステージまで AAV産生系をシームレスに移行可能
cGMP対応・薬事申請サポートの提供	薬事申請の負担軽減・加速化

“消耗品は単体では収益性が低い。**セット商品がうまく機能することを示すことが収益性向上に重要であり、顧客のニーズでもある**”

“**新規参入者の課題はデータ不足と規模の小ささ**。まずアカデミアの顧客から始めてデータと実績を獲得するとともに、他プレイヤーとのパートナーリングによりスケールメリットを得るのが良い”

Former Senior Director & General Manager, Cell and Gene Therapy Division,
大手外資試薬メーカー

* AAV-MAXの全てのコンポーネントは個別に購入可能。ただし、キットとして最適化されているため、他の細胞株や試薬の使用は推奨しないとしている
** AAV-MAXの商用生産利用時の契約条件は不明。ただし、レンチウイルス製造用の姉妹品LV-MAXではロイヤリティフリーの柔軟なライセンスオプションを提供するとしている
出所：ThermoFisherウェブサイト、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

CEVECは、従来のトリプルトランスフェクション法に代わる新技術ELEVECTAを提供。 大手周辺産業プレイヤーのモジュール化戦略を警戒する製薬企業のニーズを取込む。

ELEVECTAの概要

技術概要

- ベクター種：AAV
- 特長：無血清培地、浮遊細胞を用いた培養系で小～大スケールで高生産性を安定的に維持
- 開発期間：細胞株構築にミニマム3か月(最適化に3か月~)
- サービス開始時期：2020.4~



製薬パートナーの メーカとの ナリング

- Rocheとライセンス契約(2020~)
- Biogenとライセンス契約(2021~)
- UCBとライセンス契約(2021~)

“遺伝子治療薬は患者数の多い疾患への拡大が視野に入っており、**経済的かつ安定的な大量製造に適した安定細胞株のニーズは今後更に高まる**”

“FDAは製造のロバスト性を重視していることから、**安定細胞株は薬事申請上も有利になる可能性**”

“製薬企業としては、大手CDMOと提携しても高額かつ自社に知見が残らないため、**自社独自の細胞株を構築することは非常に有望なオプションと捉えている**”

Technical Development Leader
大手外資製薬企業

Artelis(現Pall)は、多層フラスコに代わる固定床式バイオリアクターiCELLisを提供し、優れた効率性により市場を獲得。ただし、競合製品の登場や浮遊培養の普及が課題。

細胞培養装置の比較

細胞種	技術特徴		
	手法	説明	主要製品・プレイヤー
接着細胞	ローラーボトル	<ul style="list-style-type: none"> ■ 回転させたボトル内で培養 ■ ラボスケールの製造に適する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Corning社 ■ Luxturnaの製造ではローラーボトルを採用
	多層フラスコ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多数のフラスコを積層して培養 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CellStack(Corning社)
	固定床式 バイオリアクター (マイクロキャリア)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 不織布状の線維シート上で培養 ■ 培養面積に対して必要なスペースが小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ iCELLis(Pall社) <ul style="list-style-type: none"> - 最大500 m²の培養面積 - Zolgensmaの製造で採用 ■ NevoLine(Univercells社) <ul style="list-style-type: none"> - Pall社出身の技術者が起業
浮遊細胞	攪拌型バイオリアクター	<ul style="list-style-type: none"> ■ リアクター内を攪拌して培養 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Xcellerex XDR(Cytiva社) ■ Biostat STR(Sartorius社) ■ Allegro(Pall社)

“数年前まではPall社のiCELLisが市場を独占していたが、Univercells社のシェアが急拡大している”

“今後は浮遊培養が増加するため、浮遊培養用のバイオリアクターが主流になる”

Former Process Development Head of
Viral Vector Services,
大手外資試薬メーカー

ソニーはフローサイトメーター市場の参入に成功。寡占化し進歩が停滞していた機器自体に焦点を絞り、自社技術の活用と小型買収により優位性を構築したことが奏功。

成功要因	内容
アカデミアニーズの取り込み	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミア(東大医科学研究所中内教授)のコメントによりフローサイトメーターのニーズを把握
自社技術の活用	<ul style="list-style-type: none"> ■ ソニー技術者がフローサイトメーターの原理にブルーレイ技術が転用できることを着想 <ul style="list-style-type: none"> - 必要技術を整理し、不足技術については対応可能であると判断 ■ ブルーレイ開発が一段落し、優秀な技術者が開発に参画
マーケット分析	<ul style="list-style-type: none"> ■ 経営層主導でコンサルタント出身者がヘルスケア事業の検討に関与 <ul style="list-style-type: none"> - フローサイトメーター市場は、機器自体の市場規模は小さく、消耗品ビジネス主体であることを確認 - 2社の寡占市場であり、機器自体の進歩は停滞
参入戦略策定	<ul style="list-style-type: none"> ■ ソニーの技術力により競争優位を構築できる機器市場から参入 ■ 消耗品ビジネスは中長期的に取り込む戦略 <ul style="list-style-type: none"> - 2020年3月には独自の蛍光色素KIRAVIA Dyesを発売
ケイパビリティ獲得	<ul style="list-style-type: none"> ■ フローサイトメーター専門ベンチャーiCyt社の買収(2010年2月) <ul style="list-style-type: none"> - 社内外の状況により、自社技術の活用と小型買収が基本条件であった

“ソニーはフローサイトメーター市場に絞って参入し、十分な市場を獲得している。BeckmanとBecton Dickinsonの2強だった市場に**後発で参入しながら成功を収めた**というのは、**日本企業としては極めて異例**”

“得意の**センサー技術を用いて多波長解析¹**を実現したことや、**徹底的なマーケット分析を行った**ことが奏効したのではないか”

国内アカデミア有識者

*1 微量サンプルでも多重染色により十分な測定ができることから、希少なヒト試料を扱う病院や研究所でのニーズが高いと見られる

注：ソニーはフローサイトメーター市場で国内トップシェアを獲得した一方、海外シェアは数%に留まっている

出所：服部健一『コンシューマ・エレクトロニクス企業のヘルスケア事業への参入：ソニーの事例』(doi: 10.20801/randi.30.0_861)、科学機器2017年6月号(<https://sia-tokyo.gr.jp/common/wp-content/uploads/2018/06/062dde3122c670509af0bd52a3740f3d.pdf>)、ソニーウェブサイト、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

Polyplus社は約10年振りに2本の特許を出願。siRNAトランスフェクションのスペシャリストであり、AAV産生・mRNA等のニーズの大きい領域での事業拡大を模索。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願国	概要
WO2021023796	2040年8月5日	カチオン性ポリマー、および、それらの用途にグラフト化された複素環式化合物を含む核酸分子を細胞にトランスフェクトするための組成物	WO	<ul style="list-style-type: none"> ■ ベンズイミダゾール修飾ポリエチレンイミンの特許であり、AAV産生用トランスフェクション試薬のFectoVIR-AAVで使われている可能性
WO2020089342	2039年10月30日	MRNAを細胞にトランスフェクトするための組成物およびそれらの用途	WO, EP, CN, KR, CA, AU, SG, IL	<ul style="list-style-type: none"> ■ イミダゾール系カチオン性脂質の特許であり、mRNA用トランスフェクション試薬jetMESSENGERで使われている可能性 ■ Polyplus社として約10年振りの新規出願ファミリー
WO2009083763	2028年9月12日	核酸をハイブリッド化する方法	WO, JP, US, EP, CN, KR, EP, DK, ES, CA, AU, NZ, BR, IL, IN, RU	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸に対し、カチオン性ポリマーをホスホロアミダイト法により直接結合し、トランスフェクションを実現するもの
WO2009074970	2028年12月12日	合成ポリマーを用いた遺伝子サイレンシングに活性化核酸を送達する手段	WO, JP, US, EP, CN, KR, CA, IL, IN	<ul style="list-style-type: none"> ■ 芳香族アミノ酸修飾ポリエチレンイミンの特許であり、主にsiRNAのトランスフェクションを実現するもの
WO2009016507	全て失効	トランスフェクション目的の直鎖ポリエチレンイミン(PEI)を製造するための方法及びその方法で得られた直鎖PEI	WO, JP, US, EP, CN, KR, CA	<ul style="list-style-type: none"> ■ ポリエチレンイミンの製法特許 ■ 生存特許は存在しない
WO2008004058	2027年4月5日	遺伝子サイレンシング活性化オリゴヌクレオチドの移入のための組成物とそれらの生物と治療への応用	WO, JP, US, EP, CN, KR, AT, DE, DK, ES, CA, IL, IN	<ul style="list-style-type: none"> ■ イミダゾール系カチオン性脂質の特許であり、主にsiRNAのトランスフェクションを実現するもの
WO2007069092	2026年12月14日	カチオン性オリゴヌクレオチド、同ヌクレオチドの自動調製法およびそれらの使用	WO, JP, US, EP, CN, KR, ES, CA, AU, BR, NZ, IN, IL, HK, RU	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸に対し、カチオン性ポリマーをホスホロアミダイト法により直接結合し、トランスフェクションを実現するもの
WO2006128739	2026年6月1日	RNA干渉のためのオリゴヌクレオチドおよびその生物学的適用	WO, JP, US, EP, CN, DK	<ul style="list-style-type: none"> ■ トランスフェクション試薬を用いてsiRNAのトランスフェクションを実現するもの - トランスフェクション試薬そのものではなく、組成物として権利化
FR2858628	2024年8月4日	RNA干渉のための新規活性核酸複合体として存在し、タンパク質発現のためのその使用	WO, FR	<ul style="list-style-type: none"> ■ カチオン性ポリマーを用いてsiRNAのトランスフェクションを実現するもの - トランスフェクション試薬そのものではなく、組成物として権利化

他モダリティで確立済の競合優位性を梃子にした、新規モダリティへの事業拡大が有効

Mirus社はトランスフェクション試薬のスペシャリストであり、新規カチオン性ポリマー・カチオン性脂質を継続的に特許出願。AAV産生用試薬の開発はその一環と見られる。

代表的な特許番号	推定満了日	タイトル	出願国	概要
US2021269570	2040年2月21日	カチオン性環式アミン及び両親媒性トランスフェクション試薬	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規カチオン性ポリマーの特許であり、AAV産生用トランスフェクション試薬のVirusGEN AAV Transfection Kitで使われている可能性 - 環状アミンを有するアクリルアミドの重合体
US10619162	2035年2月26日	カチオン性サイクリックアミンおよび両親媒性トランスフェクション試薬	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規カチオン性ポリマーの特許であり、AAV産生用トランスフェクション試薬のVirusGEN AAV Transfection Kitで使われている可能性 - 環状アミンを有するアクリルアミドの重合体
US9677077	2034年3月14日	カチオン性アクリルアミド共重合体トランスフェクション試薬	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規カチオン性ポリマーの特許 - 種々の直鎖・環状アミンを有するアクリルアミドの重合体
US9290779	2034年6月15日	両親媒性化合物を使用するトランスフェクション組成物	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規カチオン性脂質の特許 - ピペラジン骨格に対しイミダゾールを有するアルキルアミンを2個結合させたもの
US8921448	2030年7月16日	両親媒性化合物を使用するトランスフェクション化合物	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規カチオン性脂質の特許 - ピペラジン骨格に対しイミダゾールを有するアルキルアミンを2個結合させたもの
WO2004067555	2024年1月30日	in-vitroで哺乳類細胞へのたんぱく質およびペプチドの配送	WO, US, EP	<ul style="list-style-type: none"> ■ ポリペプチドを疎水性タグで修飾することにより、エンドサイトーシス等の経路で細胞内に送達させるもの
WO2005116045	2024年5月15日	siRNA、両性化合物及び多価陽イオンを用いる方法及び組成物	WO, US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規カチオン性脂質の特許であり、主にsiRNAのトランスフェクションを実現させるもの - ピペラジン骨格に対し種々のアルキル基を2個結合させたもの
WO2001008710	全て失効	共有的修飾ポリヌクレオチドによる遺伝子発現	WO, US, EP	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸に対し、グアニン塩基にアルキル化剤を直接結合し、トランスフェクションを実現するもの
US2006167239	全て失効	siRNAへの標識の単一ポット付着のための化合物および工程	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にsiRNAに対し、レポーター分子を直接結合し、標識化するもの
US8129509	全て失効	標的分子への標識のシングルステップ付着の方法	US	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生体分子に対し、レポーター分子を直接結合し、標識化するもの

大手企業のモジュール化戦略に対し、実績を持たない新規参入者は対抗が困難。従って、技術的優位性の高い新技術を開発し、変曲点における市場獲得を狙う必要。

プレイヤー	戦略	事例
大手企業	<ul style="list-style-type: none"> ■ モジュール化戦略による付加価値の向上 <ul style="list-style-type: none"> - AAV製造に関わる一連の製品をセットで提供することによりトータルで付加価値を向上し、シェア・価格支配力を確保 - 製品の構成要素がそれぞれ単独で技術的に優れていることは必須ではない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cytiva (FlexFactory) <ul style="list-style-type: none"> - 一連の製造設備をモジュール化・統合したプラットフォームをワンストップで提供することにより、迅速かつ柔軟な設備導入を実現 ■ ThermoFisher (AAV-MAX) <ul style="list-style-type: none"> - 細胞株と最適化済の培地・試薬をセットで提供することで、迅速かつシームレスな開発を実現し、ユーザー利便性を向上
新規参入者	<ul style="list-style-type: none"> ■ 技術的優位性の高い新技術の開発により、変曲点における市場獲得を狙う <ul style="list-style-type: none"> - 大幅な技術的優位性を武器に、大手企業のモジュール化や先行企業の実績による参入障壁を突破 - 技術的優位性が小さい*場合、実績を持たない新規参入者の市場獲得は困難 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CEVEC (ELEVECTA) <ul style="list-style-type: none"> - 経済性・安定性・ロバスト性に優れた安定細胞株技術により、既存のトリプルトランスフェクション法を置換する見込み ■ Artelis (iCELLis) <ul style="list-style-type: none"> - マイクロキャリアを用いた高効率かつスケーラブルな新規培養装置により、当時主流だった積層フラスコ(ThermoFisher社CellFactory・Corning社CellSTACK等)の市場を奪取

*：新規参入者の技術の優位性が小さい場合の他に、その基盤技術領域自体の改善余地が限定的な場合も含まれる
出所：アーサー・ディ・リトル作成

バイオ医薬品の製造装置等の海外依存は安全保障上のリスクとなっている。国家視点では重要装置の内製化が望ましく、一企業の市場獲得の議論とは切り離す必要。

“新型コロナウイルスパンデミックの影響で、バイオ医薬品の委受託製造で最も大きな影響が出ているのは、シングルユースシステムによる製造である。(中略) そのプラスチックバッグは全て海外製であるが、その日本への供給がストップしている。”

“シングルユースバッグ供給の大幅な遅れはバイオ産業全体の遅れともなっており、とてもCDMO1社で解決できる問題ではない。国内の同業者が協力し合って、シングルユースバッグを国内で製造、調達できるサプライチェーンマネジメントを構築するなどの対策が必要なのではないかと思われる。”

『バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向』
Pharm Tech Japan, 37(12), 2017 (2021)

AAVの分析は抗体等のバイオ医薬品との共通点が多く、CROの多くは幅広い分析項目をカバー。一方、強みを持つ特定の分析項目に絞って提供するCROも存在。

企業	AAV分析CROの事業ポートフォリオ											ポジショニング (ADL考察)		
	カ価	AAV	AAVカプシドタンオアク質			AAV核酸			不純物					
		粒子	純度 (F/E等)	同一性	配列	翻訳後修飾	同一性	rcAAV	HCP	宿主等DNA	外来ウイルス		微生物	
海外CRO	Charles River	ddPCR TCID50	AUC DLS	LC/MS ELISA	ペプチド マップ	ペプチド マップ	PCR	培養法	ELISA	PCR	培養法	培養法	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの特性解析をパッケージで提供 ■ 多様なモダリティの分析を提供 	
	Intertek	ddPCR TCID50	AUC TEM	LC/MS	ペプチド マップ	ペプチド マップ	PCR NGS			PCR			<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体や核酸医薬を含む多様なモダリティの特性解析を提供 	
	BioReliance (Merck)	ddPCR TCID50	DLS	LC/MS	ペプチド マップ	ペプチド マップ	PCR NGS						<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体を含むバイオ医薬品の安全性試験を主に提供 	
	Coriolis Pharma	TCID50	AUC DLS	LC/MS	ペプチド マップ	ペプチド マップ							<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体や核酸医薬を含む多様なモダリティの特性解析を提供 	
	Eurofins												<ul style="list-style-type: none"> ■ ガイドラインに基づいた品質試験を提供 ■ 多様なモダリティの分析に対応 	
	Vitrology (SGS)		TEM				PCR				PCR	培養法	培養法	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安全性評価に注力も、AAV対応状況は不明 ■ タカラバイオが国内窓口（試験は英国で実施）
	Alphalyse	タンパク 質定量		LC/MS	ペプチド マップ	ペプチド マップ								<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にHCPの分析に注力しており、AAV対応はその範囲内と見られる
	Vironova		TEM									PCR		<ul style="list-style-type: none"> ■ TEMに特化したプレイヤーであり、GMP認定済かつP2レベルの分析が可能
海外CDMO	Fujifilm Diosynth	ddPCR TCID50		LC/MS	LC/MS		PCR						<ul style="list-style-type: none"> ■ CDMOであり、自前で分析が可能 	
	Patheon (ThermoFisher)												<ul style="list-style-type: none"> ■ CDMOであり、自前で分析が可能と見られるが、分析可能項目は不明 	
国内企業	ユー・メディコ		AUC, DLS MP	LC/MS	ペプチド マップ	ペプチド マップ							<ul style="list-style-type: none"> ■ 阪大発ベンチャーであり、得意のAUCを起点に他の特性解析に展開 	
	タカラバイオ (Vitrologyを含む)	PCR TCID50	TEM				PCR			PCR	培養法	培養法	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内CDMOであり、自前で分析が可能 ■ 安全性試験はVitrologyに委託か 	

F/E: Full/Empty, rcAAV: Replication-Competent AAV, HCP: Host Cell Protein, ddPCR: droplet digital PCR, TCID50: 50% Tissue Culture Infectious Dose, AUC: Analytical UltraCentrifugation, DLS: Dynamic Light Scattering, MP: Mass Photometry, CDMS: Charge Detection Mass Spectrometry, TEM: Transmission Electron Microscope, LC/MS: Liquid Chromatography - Mass Spectrometry, ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, PCR: Polymerase Chain Reaction, NGS: Next Generation Sequencing *1 AAV製造と関係の深い分析項目に限定し、枠内に各社ウェブサイト等で言及されている代表的な分析手法を記載した
出所：各社ウェブサイト、有識者インタビュー等よりアーサー・ディ・リトル作成

■ AAV対応の記載あり ■ AAV以外で記載あり (AAV対応は不明) ■ 記載なし

Vironovaは透過型電子顕微鏡(TEM)に特化。当初はリポソームの分析を行っていたが、ニーズの高まりに合わせてベクター分析に対応し、AI開発やGMP対応も実施。

特徴	内容	関連コメント	
ビジネスモデル	<ul style="list-style-type: none"> ■ TEMに特化し、分析サービスのほかTEMベースの分析システムも販売 <ul style="list-style-type: none"> - TEMそのものは日立が供給し、独自開発した画像解析AI等のソフトウェアで付加価値を向上 	<p>“ウイルスベクターの分析分野は未確立のものが多いため、製薬企業と緊密に連携しニーズを汲み取ることが重要”</p> <p>“市場調査で把握したニーズに基づいてAIベースの定量化手法を開発し、品質管理のニーズを見越してGMPにも対応している模様”</p> <p>透過型電子顕微鏡 メーカー</p>	
対応モダリティ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 当初はリポソームの分析を行っていたが、ニーズの高まりに合わせてベクター分析にも対応 <ul style="list-style-type: none"> - 当初はDDS用のリポソーム等の分析を提供 - 近年、遺伝子治療用途のAAV、アデノウイルスやレンチウイルスに対応 		<p>“Vironovaはカロリンスカ研究所が母体であり、アカデミアとの共同研究や人材確保に優位性”</p> <p>国内アカデミア 有識者</p>
技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場ニーズに合わせた技術開発により優位性を確保 <ul style="list-style-type: none"> - AIベースの画像解析による定量化手法を開発* - TEMとして世界で唯一のGMP認定ラボを保有 		

* 特許は米国のIntelligent Virus Imaging名義で出願しており、該当特許としてWO2019022925, WO2018063785, WO2017105625等が存在
出所：Vironova・日立ウェブサイト、“How do we solve the increased demand for accurate and and fast viral vector analytics?” (<https://www.linkedin.com/pulse/how-do-we-solve-increased-demand-accurate-fast-viral-homman-loudiye>), “The latest development in viral and non-viral vector manufacturing” (<https://www.linkedin.com/pulse/latest-development-viral-non-viral-vector-mohammed-homman-loudiye>), 日立評論2018年6号(https://www.hitachihyoron.com/jp/archive/2010s/2018/06/pdf/26-31w_11GIR.pdf)、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

市場規模の制約から幅広い事業展開が求められる一方、国内人材の不足が大きな課題。特定技術に特化し、多くのシェアの獲得を目指すことが現実的な戦略。

観点	分析	示唆
市場規模	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスベクターの分析CROの2030年の市場規模はグローバルで700億円程度と推定される <ul style="list-style-type: none"> - 幅広い分析項目に対応し10%のシェアを獲得した場合の売上は70億円 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 十分な収益を上げるためには、幅広い分析項目又はモダリティに対応した事業展開を行うか、特定の分析技術に特化し多くのシェアを獲得することが必要
顧客ニーズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 利便性の観点から、製薬企業は1社のCROで全ての分析ができることを希望 <ul style="list-style-type: none"> - ただし、分析項目の具体的なガイダンスは未確定 ■ 高度な技術を保有している場合、特定の分析技術に特化した企業にもニーズが存在 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 幅広く対応できることが望ましい一方、必要十分な分析項目は定まっていないことが課題 ■ 特定の分析技術に特化する場合には、パッケージ化プレイヤーと比較して高度な技術を持つことが必要
人材供給	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本は抗体製造の出遅れから、バイオ医薬品の分析技術を持つ人材が不足 <ul style="list-style-type: none"> - その少数の人材も製薬企業に在籍していると見られ、CROへの人材供給は限られている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 少ない人材でも事業化ができるよう、特定の分析技術に特化することが必要 <ul style="list-style-type: none"> - 分析技術を開発可能な高度人材は限られていることから、アカデミアの活用が有力な選択肢
投資規模	<ul style="list-style-type: none"> ■ 買収等の大規模投資の余力を持つ国内CROは少数と見られる ■ 全く新規の分析技術を開発する必要はなく、既存の分析技術をAAV向けに最適化することで対応可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 海外CROの買収は経営的に困難であり、小規模な投資で済む特定の分析技術からの市場参入が望ましい

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

2-1. 分析方針

2-2. in vivo遺伝子導入

2-3. 細胞治療

2-4. in vivo遺伝子編集

2-5. 特許分析

2-6. 周辺産業プレイヤー動向

2-7. 基盤技術開発の戦略方向性

3. ターゲット疾患動向

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

In vivo遺伝子導入の製造・分析技術のうち、4技術は有力な競合又は特許が少なく、主に技術開発に注力することで新規参入できる可能性が高い。

基盤技術	市場のポイント	参入可能性	参入可能性 評価軸*			戦略方向性
			技術	競合	特許	
製造プロセス順	ポリマーを用いたトランスフェクション	<ul style="list-style-type: none"> ■ PolyplusやMirus等の専業プレイヤーのプレゼンスが大きいものの、高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在 ■ 安定細胞株の普及を背景に、将来的には市場縮小の可能性 	大	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高効率な新規ポリマーや添加剤の開発により新規参入者も市場獲得が可能 ■ カチオン性脂質を用いたトランスフェクションや安定細胞株等の代替技術のトレンドを踏まえた投資判断を実施
	カチオン性脂質を用いたトランスフェクション	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在するものの、ThermoFisherの独占市場となっており、多面的な障壁を構築 ■ 安定細胞株の普及を背景に、将来的には市場縮小の可能性 	中		✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ ThermoFisherの多面的な参入障壁が大きく、本領域での対抗は極めて困難 ■ 安定細胞株に代表される変曲点を狙った代替技術開発が望ましい
	安定細胞株	<ul style="list-style-type: none"> ■ 経済性・スケーラビリティ・頑健性に優れた製造法で今後主流化 ■ CEVEC等の有望なプレイヤーが出現しているが戦況は流動的 ■ LonzaとGSKが、障害となる可能性の高い特許を出願・一部成立 	大	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規技術のため戦況は流動的であり、早期参入により市場獲得が可能 ■ 先行特許の権利範囲を精査し、状況に応じて回避又は無効化を検討
	親和性クロマトグラフィー	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの唯一の初期精製法として重要だが、空カプシドの分離は原理的に不可能であり、現時点では性能向上のニーズは小さい ■ 障害となる可能性の高い精製方法の特許が複数出願されている 	小			<ul style="list-style-type: none"> ■ 現時点で対抗は困難だが、製薬企業等との共同開発によりニーズを把握し性能向上を図ることで、ThermoFisherやCytivaの寡占を突破できる可能性 ■ 先行特許の審査状況を注視し、状況に応じて回避又は無効化を検討
	イオン交換クロマトグラフィー	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケーラビリティを持つ唯一の精製方法として当面主流となるが、空カプシドの分離能に改善余地が存在 ■ 障害となる可能性の高い精製方法の特許が多数出願・成立 	中	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 高分離能のイオン交換カラムの開発により新規参入者でも市場獲得が可能 ■ 多数の精製方法の先行特許を精査し、包括的な知財戦略の策定が必要
	タンジェンシャルフローろ過	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの濃縮や溶媒交換法として重要だが、抗体医薬の製造でも使われる成熟技術であり性能向上のニーズは顕在化していない ■ 旭化成メディカルが請求範囲の広い特許を出願 	中		✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現時点で対抗は困難だが、製薬企業・CDMOとの共同開発によりニーズを把握し性能向上を図ることで、PallやRepligen等の寡占市場を突破できる可能性 ■ 旭化成特許の審査状況を注視し、回避、ライセンス又は無効化を検討
	超遠心精製	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分離能が最も高く空カプシドを除去可能だが、スケーラビリティが課題であり商用製造には不向き ■ AveXis等が障害となる可能性のある精製方法の特許を出願 	大	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケーラビリティの課題を克服できる新規技術の開発により市場獲得が可能 ■ 先行特許の審査状況を注視し、状況に応じて回避又は無効化を検討
	連続的超遠心	<ul style="list-style-type: none"> ■ 性能次第でイオン交換クロマトの代替技術として主流化の可能性 ■ Alfa Wassermanが有力プレイヤーと見られるが、戦況は流動的 ■ Alfa WassermanとBaxaltaの、障害となる可能性のある特許が成立 	大	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 技術開発難度が極めて高い可能性があるものの、イオン交換クロマトグラフィーに匹敵する分離能の実現により市場獲得が可能 ■ 先行特許の権利範囲を精査し、状況に応じて回避又は無効化を検討
	超遠心分析	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最重要分析技術だが、必要サンプル量やスループットは課題 ■ Beckmanの独占市場であり、実績面で高い参入障壁を構築 ■ Genzymeの、障害となる可能性の高い分析方法の特許が成立 	中	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ 現時点で対抗は困難だが、製薬企業・CDMOとの共同開発によりニーズを把握し性能向上を図ることで、Beckmanの独占市場を突破できる可能性 ■ 米国で成立済のGenzyme特許は回避困難と見られるため、無効化を検討
	ペプチドマップ	<ul style="list-style-type: none"> ■ カプシドの翻訳後修飾の分析が可能であり、薬事申請で重要化 ■ 抗体医薬で一般的な分析技術であり、高い参入障壁が構築済 ■ Sareptaが、障害となる可能性の高い分析方法の特許を出願 	小			<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体医薬品で構築済の参入障壁が大きく、他の分析技術の開発が望ましい ■ Sarepta特許は成立時の影響が大きいと見られるため、無効化を検討
製剤	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティの特性上、一つの製剤条件がモダリティ内の全医薬品に適用できる可能性があり、特許の重要性が極めて高い ■ Avigen-Genzymeの、障害となる可能性の高い特許が成立 	中		✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業視点では極めて重要な問題だが、周辺産業としての対応は不要 ■ Avigen-Genzyme特許は回避困難と見られるため、無効化を検討 	

* 各評価軸のチェックの判断基準は次の通り。 技術面：性能向上のニーズが顕在化しており、既存プレイヤーが十分に対応できていないもの 競合面：豊富な実績を持つ有力な競合企業が存在しないもの 特許面：請求範囲が広く障害となる可能性の高い特許が出願されていないもの。注：本調査は調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許（権利範囲が広く参入の大きな障害となる特許）の判定を行った。従って、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある。出所：アサー・ディ・リトル作成

ポリマー系トランスフェクション試薬の市場獲得に向けては、代替技術のトレンドも踏まえた上で、高効率なトランスフェクション試薬の開発を行うことが必要。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- 現在主流のトリプルトランスフェクション法における重要技術であり、**高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在**
 - ただし、安定細胞株の採用が増えることから、**将来的にトランスフェクション試薬の需要は減少**する可能性がある
- Polyplus, Mirus等の**専門プレイヤーのプレゼンスが大きい**
 - Polyplus社のPEIPro(ポリエチレンイミン)が一般的であり、Zolgensmaの商用製造でも採用されている
 - 新規ポリマーや添加剤を使った新製品が登場している

特許分析の示唆

- **ポリマーを用いるトランスフェクションそのものを広くカバーする特許は確認されず**
- **新規ポリマーごとに物質特許が取得されている**
 - ポリエチレンイミンの特許は満了していると見られる

戦略方向性

- 高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在することから、**新規ポリマーや添加剤の開発により市場獲得が可能**
 - トランスフェクション試薬としてはカチオン性脂質も使用されるほか、安定細胞株の採用によりトランスフェクション試薬自体の需要が減少する可能性もあるため、**代替技術のトレンドも踏まえた投資判断が必要**
- カバー範囲が広く障害となる特許は確認されていないため、**先行の物質特許の対策だけでよく、回避は容易と見られる**
 - ポリエチレンイミンは知財面の障壁が小さいが、**Polyplus社の実績による高い参入障壁のために、新規参入は困難**

カチオン性脂質系トランスフェクション試薬の市場獲得は、ThermoFisherの多面的で高い参入障壁のために極めて困難。変曲点を狙った代替技術の開発が望ましい。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- 現在主流のトリプルトランスフェクション法における重要技術であり、**高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズ**が存在
 - ただし、安定細胞株の採用が増えることから、**将来的にトランスフェクション試薬の需要は減少**する可能性がある
- **ThermoFisherの独占市場**であり、最適化した細胞株・培地・添加剤とのセット販売(AAV-MAX)により優位性を強化している

特許分析の示唆

- **カチオン性脂質を用いるトランスフェクションそのものを広くカバーする特許は確認されず**
- **新規カチオン性脂質ごとに物質特許**が取得されている

戦略方向性

- 高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在するが、ThermoFisherが技術・実績・製品ポートフォリオ等の**多面的で高い参入障壁を構築しており、同一の土俵での対抗は極めて困難**
 - **安定細胞株等の変曲点を狙った代替技術開発は有効**と考えられるため、AAV製造技術全体のトレンドを踏まえた投資判断が必要
- **カバー範囲が広く障害となる特許は確認されていないため、先行の物質特許の対策**だけでよく、**回避は容易**と見られる

安定細胞株の市場獲得に向けては、戦況が流動的であることから、早期参入が重要。今後多数の出願が予想されるため、出願状況の注視とプロアクティブな対応が必要。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- 経済性・スケーラビリティ・ロバスト性に優れた手法であり、**トリプルランズフェクション法からのシフトが進行中**
 - 臨床段階の製法変更は難しいため、**今後臨床入りする品目から安定細胞株の導入が進む**
- **CEVECのELEVECTA技術が有望視されているほか、CDMOや製薬企業も独自に開発している**と見られており、戦況は流動的

特許分析の示唆

- LonzaとGSKが請求範囲の広い特許を出願・一部成立しており、一定程度の限定はあるものの、**障害となる可能性が高い**
 - いずれも最近のものであり、**今後も多数の出願が予想される**

戦略方向性

- 一部有望なプレイヤーは出現しているものの戦況は流動的であり、**早期参入により一定のポジショニングを構築できる可能性**
 - AAV製造の中核技術の一つとなることから**実績が重要な購買要因であり、時間経過とともに参入障壁は極めて大きくなる**と見られる
- 先行特許は一定程度の限定はあるものの**障害となる可能性が高く、今後も増加が見込まれる**ことから、**プロアクティブな対応が必要**
 - **先行特許を回避した自社技術を構築**するとともに、**開発した技術はいち早く出願し権利化を図ることが望ましい**
 - 特許の出願・審査状況を継続的に注視し、**障害となる可能性の高い出願に対しては無効化(情報提供・無効審判・異議申立)を検討**

親和性クロマトグラフィーの市場獲得に向けては、ニーズの把握とそれに沿った性能向上が望ましい。また、障害となる「精製方法の特許」の対策も必要となる。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- **AAVの初期精製(キャプチャー)が可能な唯一の技術**であり、当面の主流になることが見込まれる
 - 一方で、空カプシドや中間体カプシドの分離は原理的に困難であり、現時点ではイオン交換クロマトと比べた性能向上のニーズは小さい
- ThermoFisherやCytiva等の**実績豊富かつ幅広い製品ポートフォリオを持つ大手企業の寡占市場**

特許分析の示唆

- **親和性カラムそのものの特許は確認されず**
- **Spark等から親和性クロマトグラフィーを使った精製方法の特許が出願**されており、請求範囲が広く障害になる可能性が高い

戦略方向性

- 今後の動向次第で性能向上のニーズが顕在化する可能性があり、**製薬企業・CDMOとの共同開発によるニーズ把握が有効**
 - **既存プレイヤーは実績や製品ポートフォリオで参入障壁を構築**しており、ニーズに即した性能向上以外の方法で対抗することは困難
- 「**親和性クロマトグラフィーを使った精製方法の特許**」が障害となる可能性が高いため、**特許対策が必要**となる
 - 請求範囲が広く成立時の回避が難しいため、先行特許の審査状況を注視し、**無効化を検討**
 - 既存の親和性カラムプレイヤーが精製方法の特許の独占的ライセンスを受けるシナリオも想定されることから、**プロアクティブな対応**が望ましい

イオン交換クロマトグラフィーの市場獲得に向けては、高分離能の新規カラムの開発に加え、障害となる「精製方法の特許」の対策が必要となる。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- **空カプシドを分離可能かつスケラビリティを持つ現状唯一の精製技術**であり、当面の主流になることが見込まれる
 - 連続的超遠心が代替技術となる可能性はあるものの、実用化には距離感
- 超遠心精製と比べて**空カプシドの分離能は十分ではないため、改善のニーズが存在**
- ThermoFisherやCytiva等の**実績豊富かつ幅広い製品ポートフォリオを持つ大手企業の寡占市場**

特許分析の示唆

- **イオン交換カラムそのものの特許は確認されず**
- **イオン交換クロマトグラフィーを使った精製方法の特許は多数出願されており、権利範囲が広く障害になる可能性が高いものも一部成立**

戦略方向性

- イオン交換クロマトグラフィーには分離能改善のニーズがあることから、**高分離能の新規カラムの開発により市場獲得が可能**
 - **既存プレイヤーは実績や製品ポートフォリオで高い参入障壁を構築しており、性能向上以外の方法で対抗することは困難**
- ただし、「**イオン交換クロマトグラフィーを使った精製方法の特許**」が障害となる可能性が高いため、**特許対策が必要となる**
 - 権利範囲が広く成立時の回避が難しいため、**多数の特許に対する包括的な知財戦略を立案**
 - 既存のイオン交換カラムプレイヤーが精製方法の特許の独占的ライセンスを受けるシナリオも想定されることから、**プロアクティブな対応が望ましい**

タンジェンシャルフローろ過の市場獲得に向けては、ニーズの把握とそれに沿った性能向上が望ましい。また、障害となる可能性の高い特許の審査状況に注視が必要。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- ウイルスの濃縮や溶媒交換が可能な唯一の手法であり、製造工程中に複数回用いる点でも重要な技術
 - 抗体医薬品の製造でも使われる成熟技術であり、現時点で性能向上のニーズは顕在化していないと見られる
- PallとRepligenが有力プレイヤー

特許分析の示唆

- 旭化成メディカルが請求範囲の広い特許を出願している

戦略方向性

- 今後の動向次第で性能向上のニーズが顕在化する可能性があり、製薬企業・CDMOとの共同開発によるニーズ把握が有効
 - 既存プレイヤーは実績や製品ポートフォリオで参入障壁を構築しており、ニーズに即した性能向上以外の方法で対抗することは困難
- 旭化成メディカルが請求範囲の広い特許を出願しており、審査状況の注視が必要
 - 請求範囲が広く成立時の回避が難しいため、より積極的には無効化も検討

超遠心精製の市場獲得に向けては、イオン交換クロマトに対する優位性を示すため、スケラビリティの課題克服が必須。また、障害となる「精製方法の特許」対策も必要。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- 分離能が高く空カプシドを除去可能だが、**スケラビリティが課題であり商用製造には不向き**
 - スケラビリティを併せ持つ次世代技術として連続的超遠心が研究されている
- Beckmanが有力プレイヤーであり、Zolgensmaの商用製造でも採用されている

特許分析の示唆

- **超遠心装置そのものの特許は確認されず**
- **AveXis(現Novartis)等から超遠心を使った精製方法の特許が出願されており、請求範囲が広く障害になる可能性があるものも存在**

戦略方向性

- 既存のバッチ型の超遠心精製は商用製造に不向きであり、**スケラビリティの課題を克服できれば大きな市場獲得が期待できる**
 - スケラビリティの課題を解決できない場合、イオン交換クロマトグラフィーへの移行が進むと考えられるため、**市場獲得は困難**
- **AveXis(現Novartis)等の「超遠心を使った精製方法の特許」が障害となる可能性があるため、特許対策が必要となる**
 - 一定程度の限定を含むことから回避も可能と見られるが、障害となる場合は**無効化を検討**
 - 既存の超遠心プレイヤーが精製方法の特許の独占的ライセンスを受けるシナリオも想定されることから、**プロアクティブな対応**が望ましい

連続的超遠心の市場獲得に向けては、クロマトグラフィーを上回る分離能が必要であることから、技術開発難度が極めて高いことが課題となる可能性。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- 高い空カプド分離能とスケラビリティを持つ精製技術として期待されており、性能次第で**イオン交換クロマトグラフィーを代替する可能性**
- ワクチン製造用の連続的超遠心装置を持つ**Alfa Wassermanが有カプレイヤー**と見られるが、戦況は流動的
 - CDMOのVirovekと共同開発を実施

特許分析の示唆

- 連続的超遠心としては**Alfa WassermanとBaxaltaの特許**が成立しており、権利範囲に注意が必要
 - Alfa Wassermanの特許はスケラビリティと分離能が課題となっていることが窺われる
 - Baxaltaの特許はAAVの実施例が記載されていない

戦略方向性

- 連続的超遠心はイオン交換クロマトグラフィーの分離能の課題を解決しうる次世代技術として期待されており、**早期参入により一定のポジショニングを構築**できる可能性
 - ただし、ワクチン製造で実績を持つプレイヤーも性能面の課題を解決できておらず、**技術開発難度が極めて高い可能性**がある
- **連続的超遠心の特許が複数成立**しており、権利範囲に注意が必要
 - **先行特許を回避した自社技術を構築**するとともに、**開発した技術はいち早く出願し権利化**を図ることが望ましい
 - 権利範囲が問題となる場合でも、**新規性・進歩性の主張**や**先行特許の無効化**ができる可能性

超遠心分析の市場獲得は、Beckmanの高い参入障壁のために困難。ただし、今後Beckmanが充足できていないニーズを把握・解決できれば参入余地は存在。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- 空カプシドや中間体カプシド等のベクター関連物質を定量的・包括的に評価できる唯一の分析技術であり、今後も主流になると見込まれる
 - 電荷検出質量分析(CDMS)等の新規分析技術も登場しているが、定量性や測定溶媒条件の制約が大きい
- Beckmanが有力プレイヤー

特許分析の示唆

- 超遠心装置そのものの特許は確認されず
- Genzymeの超遠心を使った分析方法の特許が米国で成立しており、権利範囲が広く障害になる可能性が高い

戦略方向性

- Beckmanが実績面で高い参入障壁を構築しているが、Beckmanが充足できていないニーズを解決できれば市場を獲得できる可能性
 - 必要サンプル量やスループットの課題は存在するため、製薬企業・CDMOとの共同開発によるニーズ把握が有効
 - CDMS等の他の分析技術はAUCの補完的分析法の一つとして有用と考えられるため、AAV分析技術全体のトレンドを踏まえた投資判断が必要
- Genzymeの「超遠心を使った分析方法の特許」が障害となる可能性が高いため、特許対策が必要となる
 - 権利範囲が広く回避は困難と考えられることから、無効化を検討
 - 既存の超遠心プレイヤーが分析方法の特許の独占的ライセンスを受けるシナリオも想定されることから、プロアクティブな対応が望ましい

* バイオ医薬品の分析では標準物質が利用できず絶対値を求めることが難しいため、原理が異なる複数の分析法で数値の妥当性の確認(クロスバリデーション)が必要となる

注: 本調査は調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許(権利範囲が広く参入の大きな障害となる特許)の判定を行った。従って、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある

出所: アーサー・ディ・リトル作成

ペプチドマップの市場獲得は、WatersやSciexの高い参入障壁のために困難。変曲点を狙った代替技術の開発が望ましい。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- **カプシドタンパク質の翻訳後修飾の分析が可能**な技術であり、将来的に薬事申請で重要になる可能性が高い
 - ペプチドマップ法自体は**抗体医薬品の特性評価で一般的**に使われている
- 分析装置としてはLC/MSであるため、**WatersやSciexが主要プレイヤー**

特許分析の示唆

- **ペプチドマップによるAAVの分析方法の特許がSareptaより出願**されており、請求範囲が広く障害になる可能性が高い

戦略方向性

- **抗体医薬品の特性評価で一般的に使われている分析技術をAAVに応用したものであり、既に高い参入障壁が構築されているため、参入の魅力に乏しい**
 - **翻訳後修飾の分析を狙った代替技術開発は有効**と考えられるため、AAV分析技術全体のトレンドを踏まえた投資判断が必要
- **Sareptaが請求範囲の広い特許を出願**しており、審査状況に注意が必要
 - 成立時の影響が大きい**ため、より積極的には無効化も有効**

製剤は技術的重要性は高くないものの、非常に権利範囲の広い特許が成立している。数年以内に満了予定も、新たな特許が出願されており継続的な対策が必要な状況。

俯瞰分析(技術・企業)の示唆

- **技術的重要性は高くないものの、製剤自体は全ての医薬品で必要となることから、事業上は重要となる可能性**
- **モダリティの特性上、医薬品間で物性が類似しており、同一の製剤条件を利用しうるため、非常に権利範囲の広い特許が取得される可能性**
 - 低分子や抗体等の通常モダリティでは、医薬品ごとに製剤特許を出願することが一般的

特許分析の示唆

- **Avigen(現権利者はGenzyme)の非常に権利範囲の広い特許が成立しており、大きな障害となる**
 - 2025年6月満了予定であり、今後の開発品目への影響は小さい
- **RegenXBioの請求範囲の広い特許が2本出願されており、大きな障害となる可能性**

戦略方向性

- **製薬企業の事業上は重要であり、自社技術の開発や防衛特許の出願を行うことが望ましいが、周辺産業としての対応は不要**
- **Avigen-Genzymeの製剤特許が障害となるため、特許存続期間内の医薬品開発を行う場合は対策が必要となる**
 - 権利範囲が広く回避は困難と考えられることから、**ライセンス又は無効化といった直接的な対応が必要**
- **RegenXBioが請求範囲の広い特許を出願しており、審査状況に注意が必要**
 - 一定程度の減縮が行われると見られるが、成立時の影響が大きいいため、より積極的には**無効化も有効**

1. 検討全体像
 2. 基盤技術の技術開発動向
 3. ターゲット疾患動向
 - 3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)
 - 3-2. がん免疫細胞療法
 - 3-3. 多能性幹細胞
 - 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
 4. 産業化に向けて解決すべき課題
 5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
- Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

第2章で重要技術とした遺伝子治療やがん免疫細胞療法、多能性幹細胞に絞り、どの領域が有望かを分析する。

第2章での重要技術



本章の分析方向性

In vivo遺伝子治療(In vivo遺伝子導入・遺伝子編集)や Ex vivo遺伝子治療(遺伝子改変細胞)、がん免疫療法、iPS細胞等の多能性幹細胞について重点的に分析

分析セクション	モダリティ、技術	技術領域	
		創薬技術	製造・分析技術
2-2 In vivo 遺伝子治療	in vivo遺伝子導入	■ 創薬～製造・分析に至るVC全体を俯瞰分析	
2-3 細胞治療	遺伝子改変細胞		■ プラスミド導入を中心に分析
	がん免疫細胞療法	■ CAR-T以外の既存技術及び次世代CAR-Tを中心に分析	■ 細胞製造・品質管理技術(培養、分析、データマネジメント等)を中心に分析
	細胞移植	■ 免疫拒絶回避を中心に分析	
	多能性幹細胞(iPS細胞)	■ 初期化、分化、リプログラミングを中心に分析	
2-4 In vivo 遺伝子編集	遺伝子編集ツール(CRISPR-Cas9)	■ 遺伝子発現制御、次世代技術を中心に分析	

- **遺伝子治療 (In vivo/Ex vivo)、がん免疫細胞療法**が今後どのような市場で優位性を発揮できるかを検討
- 多能性幹細胞については、多能性を活用したものを分析
 - **がん免疫細胞療法で使用されるiPS細胞等は、がん免疫細胞療法として分析**

モダリティごとに主要ターゲットとなる市場や、市場環境への視点が大きく異なることから、遺伝子治療とがん免疫細胞療法、多能性幹細胞の3カテゴリーで分けて分析。

	モダリティの主要ターゲット	何を分析するか？
遺伝子治療	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝性疾患で原因遺伝子が判明しているもの ■ 疾患の進行抑制もしくは症状緩和に対して効果を有する物質が判明しているもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ First in class (FIC) の可能性で疾患を分類 ■ また、特定の市場においてケーススタディを実施し、今後開発を検討する上での視点を整理 ■ そこから俯瞰的な戦略方向性に対する示唆を出す
がん免疫細胞療法	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん（固形、血液） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発動向から見たがん免疫細胞療法の市場動向を分析 <ul style="list-style-type: none"> – 第2章で既に技術動向や将来に向けた重要技術を詳細に分析 – 本ステップでは、開発動向から見たときの市場トレンドや技術の実用化の進捗をみることで、今後の市場動向を把握
多能性幹細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中枢神経等 ■ ただし萌芽期であり分野はまだ絞りきれていない状況 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発動向から見た市場動向を分析 <ul style="list-style-type: none"> – 萌芽期であり未だ少数の分野での開発にとどまる – これらをもとに、今後適応がありうる分野を分析

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

- 3-1-1. 分析方針
- 3-1-2. ターゲット疾患候補の識別
- 3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス
- 3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病
- 3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症
- 3-1-7. 参入戦略方向性

3-2. がん免疫細胞療法

3-3. 多能性幹細胞

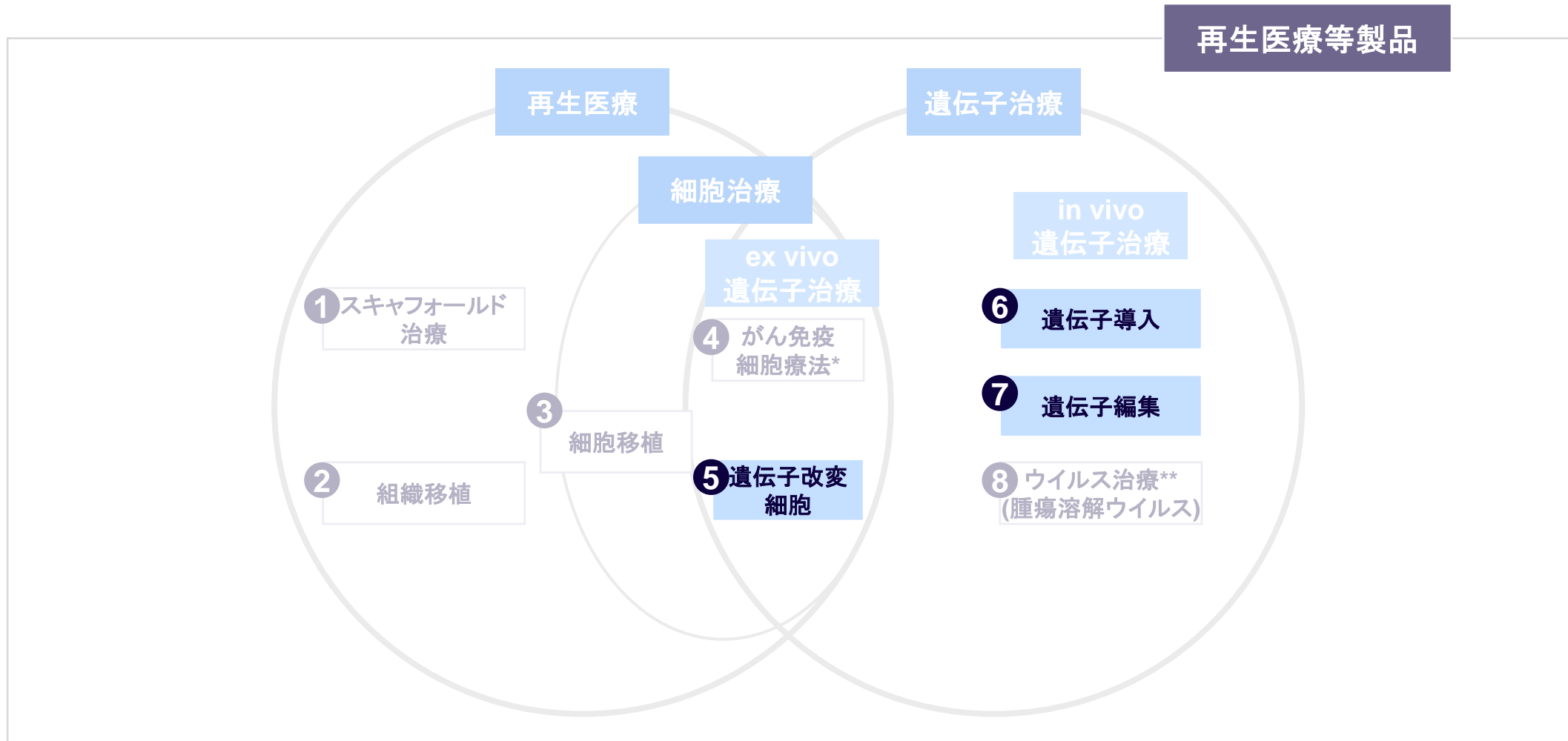
3-4. 細胞医薬のサプライチェーン

4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 検討全体像
 2. 基盤技術の技術開発動向
 3. ターゲット疾患動向
 - 3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)
 - 3-1-1. 分析方針
 - 3-1-2. ターゲット疾患候補の識別
 - 3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス
 - 3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病
 - 3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー
 - 3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症
 - 3-1-7. 参入戦略方向性
 - 3-2. がん免疫細胞療法
 - 3-3. 多能性幹細胞
 - 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
 4. 産業化に向けて解決すべき課題
 5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
- Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

本章の分析対象はIn vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞（下図の⑤～⑦）。



出所：各種公開情報よりアーサー・ディ・リトル作成

*がん免疫細胞療法のうち、本報告書では遺伝子操作があるもののみを指す

**ウイルス治療のうち、遺伝子を導入しないものは再生医療等製品には含まれないことに留意が必要

A B FICとして市場獲得を狙いうる疾患の識別とその戦い方、
C 疾患の特性分類とそれらの戦略方向性への示唆出しの2点を実施。

調査項目	調査目的	調査方針
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">FICとして市場獲得を狙いうる疾患の識別と、その戦い方</p> <p>A FICとして市場獲得可能性がある疾患の識別</p> <p>B 上記疾患に対する検討すべきポイント (Case Study)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療分野で他国に先行できていない日本が、今後研究開発を加速することで市場獲得の可能性のある疾患を探索 ■ 遺伝子治療開発者が上記疾患における開発を行う際に検討が必要な視点・論点を整理 <ul style="list-style-type: none"> - 市場獲得・競合との競争・研究開発実施に必要な要素など、開発で検討すべきポイントを整理 - マーケットの観点で異なるタイプの疾患を数個取り上げ、上記観点でケーススタディを実施 	<ul style="list-style-type: none"> ■ UMNの大きい疾患の内、開発の市場性、競争環境、疾患特性の観点から、市場獲得の可能性のある疾患を抽出 ■ 上記調査で抽出した疾患を、マーケット観点(競争環境)より分類する ■ 各カテゴリより1疾患程度(計4疾患)の詳細分析(ケーススタディ)を行い、今後の開発に向けた示唆を出す
<p>C 疾患の特性分類とそれらに基づく戦略の策定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患固有の論点に基づいた参入戦略の策定方法を整理 <ul style="list-style-type: none"> - 先行プレイヤーの事例を整理し、その成功要因を一般化 - 疾患固有の論点を成功事例に照らし、参入戦略の策定において最も考慮すべき論点を明らかにする 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患の特性分類を実施し、夫々における戦略方向性を考察 ■ また、すでに先行プレイヤーがいる疾患につき、先行プレイヤーの戦略をベンチマーク調査を行い、戦略方向性への示唆だしを行う

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

3-1-1. 分析方針

3-1-2. ターゲット疾患候補の識別

3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス

3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病

3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー

3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症

3-1-7. 参入戦略方向性

3-2. がん免疫細胞療法

3-3. 多能性幹細胞

3-4. 細胞医薬のサプライチェーン

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

疾患リストから同一モダリティの開発状況、疾患特性をもとにターゲット疾患候補を選定。

選定プロセス	クライテリア	クライテリアのRationale		
疾患リスト作成	<ul style="list-style-type: none"> ■ 指定難病 ■ それ以外で遺伝子治療の開発があるもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 指定難病：UMNが大きく新規治療法が期待されていると思料 ■ それ以外：遺伝子治療が開発されており、QOLの大幅改善などの効果が期待されているものも候補として選定 		
競争環境から見たFICの可能性評価	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低：後期開発が2品目以上、上市品あり ■ 中：後期開発が1品目以下、かつ早期開発が4品目以上 ■ 高：後期開発が1品目以下、かつ早期開発が3品目以下 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療はMoAがはっきりしており、ターゲット遺伝子が決まればFICが総取りに近い形になると思料 ■ そのため、FICが狙えるかどうかで優先順位付け ■ 可能性が高いものを調査、可能性が中でも疾患特性から有望な疾患は対象とする 		
疾患特性に基づく遺伝子治療の優位性評価	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本での患者数500人以上、かつ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者数が極端に少なく、日本における開発が困難もしくは市場形成が難しいものは除く ■ 単一遺伝性疾患はGOF、LOT等のアプローチで治療が可能であるため、遺伝子治療との相性は良い ■ 多因子性疾患については遺伝子治療での治療が見込めるもの <ul style="list-style-type: none"> - 因子がわかっているもの（ここでは因子の数は考慮しない） - 疾患サイエンスがはっきりしていないものの、病態制御因子がはっきりしており、GOF等で制御可能なもの ■ FIC可能性中では疾患としての競争環境は激しいが、サブタイプレベル等疾患のフラグメントでは、開発競争が未だ激しくないものが残っている可能性あり 		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>FIC可能性:高</th> <th>FIC可能性:中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患は全部 ■ 多因子性で因子が判明しているもの、もしくは病態制御因子が特定できているもの </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患サブタイプが存在 ■ その内、因子が判明しているもの、もしくは病態制御因子が特定できているものを含む疾患 </td> </tr> </tbody> </table>		FIC可能性:高	FIC可能性:中
FIC可能性:高	FIC可能性:中			
<ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患は全部 ■ 多因子性で因子が判明しているもの、もしくは病態制御因子が特定できているもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患サブタイプが存在 ■ その内、因子が判明しているもの、もしくは病態制御因子が特定できているものを含む疾患 			
市場競争環境での分類	<ul style="list-style-type: none"> ■ 詳細は次ページ以降参照 			

有効な治療法は以下のように定義した。

本調査における「有効な治療法」の定義

以下のいずれかに該当する場合は長期にわたる病状コントロールが可能と判断し、本調査では「有効な治療法」と定義

根治が期待できる治療

- 根治が期待できる治療の場合は、無条件で有効な治療法と分類

疾患の進行を抑制する治療法

- 主要な症状の進行を抑え、状態の維持が可能
- 主要な症状の進行スピードを遅らせることが可能
 - 余命を延長する(短期でなく年単位で延長可能)
 - 症状の進行を遅らせる(短期でなく年単位でコントロール可能)

症状・発症を高度に抑制する治療法

- 健常人とほとんど変わらないQOL又は予後を期待できる（通常とほとんど変わらない生活ができる程度）まで症状を改善する
- 又は症状の発現を抑制できる

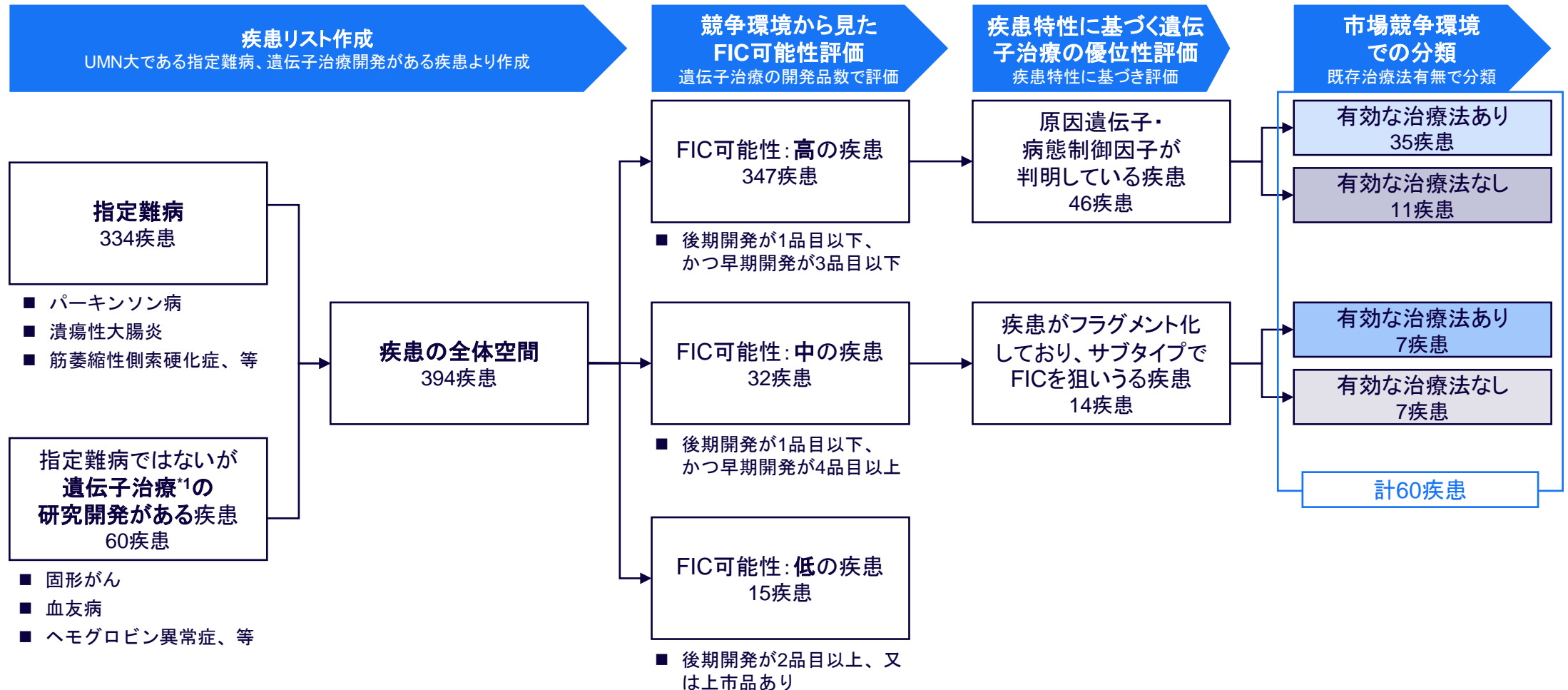
* 疾患サブタイプが存在する場合は、その中の一つ以上で有効な治療があれば、有効な治療法ありとする

* 疾患の主要な症状の内いずれかに有効な治療がある場合は、有効な治療法ありとする

* 治療の機会が限られる臓器・骨髄移植は、有効な治療法に含めない

出所：アーサー・ディ・リトル作成

疾患全体空間394疾患から、日本が遺伝子治療で市場獲得可能性のあるターゲット疾患を60疾患まで絞り込んだ。



これらはすべて分析時点(2022年1月)でのファクトに基づく分析であり、今後分類が変わる可能性に要留意

*1: がん免疫細胞療法を除く、FIC: First in class、UMN: Unmet medical needs.

出所: 「第1回 難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会 参考資料1」、ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

遺伝子治療内外の競争環境に基づいて疾患を4セグメントに分類。セグメント毎に開発の争点は異なり、市場シェア獲得の難度には濃淡が存在。

分析対象の疾患

競争環境の判断軸*1	参入余地	開発の争点
FIC可能性 高	(i) 有効な治療法あり 比較的小さい	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存治療で満たされないニーズが開発対象 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子治療薬の開発品が無い又は少ないが、有効な治療法があるため、既存治療のアンメットニーズを解決できれば市場シェア獲得が期待できる
	(ii) 有効な治療法なし 大きい	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患のアンメットニーズ全般が開発対象 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子治療薬の開発品や有効な治療法が存在しないため、疾患のアンメットニーズを解決できるものは全て市場シェア獲得が期待できる
FIC可能性 中	(iii) 有効な治療法あり 小さい	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存治療法及び遺伝子治療先行開発品で満たされないニーズが開発対象 <ul style="list-style-type: none"> - 有効な治療法と遺伝子治療の開発品が共に存在しており、いずれも解決できないアンメットニーズを解決できる場合に限り市場シェア獲得が期待できる
	(iv) 有効な治療法なし 比較的大きい	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療先行開発品で満たされないニーズが開発対象 <ul style="list-style-type: none"> - 有効な治療法は存在しないが、遺伝子治療薬が開発されているため、先行の遺伝子治療薬のアンメットニーズを解決できれば市場シェア獲得が期待できる

*1 FIC可能性の高低は遺伝子治療内の競争環境を、有効な治療法の有無は遺伝子治療以外を含めた競争環境を表す
出所：アーサー・ディ・リトル作成

遺伝子治療薬が満たすべきアンメットニーズと実現の課題を浮き彫りにすることを狙い、4セグメントから各1疾患を分析対象として選定した。

競争環境毎の分析対象疾患とその選定理由

競争環境の判断軸*1	分析対象疾患	選定理由	
FIC可能性 高	i 有効な治療法あり	全身性アミロイドーシス	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティ間競争の観点から、遺伝子治療薬が満たすべきアンメットニーズと、テクノロジー・ビジネス上の課題を明らかにできる <ul style="list-style-type: none"> - 有力な低分子薬と核酸医薬が上市されており、遺伝子編集薬の開発も開始
	ii 有効な治療法なし	シャルコー・マリー・トゥース病	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬可能性の観点から、遺伝子治療薬がアンメットニーズを満たすためのテクノロジー上の課題を明らかにできる <ul style="list-style-type: none"> - 原因遺伝子の多くが解明されているにもかかわらず有効な治療法が存在しない、いわゆるアンドラッグブルな疾患
FIC可能性 中	iii 有効な治療法あり	筋ジストロフィー	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティ内・モダリティ間競争の観点から、遺伝子治療薬が満たすべきアンメットニーズと、テクノロジー・ビジネス上の課題を明らかにできる <ul style="list-style-type: none"> - 有力な核酸医薬が上市されており、遺伝子導入薬の開発も進展
	iv 有効な治療法なし	筋萎縮性側索硬化症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬可能性の観点から、遺伝子治療薬がアンメットニーズを満たすためのバイオロジー上の課題を明らかにできる <ul style="list-style-type: none"> - ごく一部を除き原因遺伝子は不明であり、有効な治療法も存在しない

*1 FIC可能性の高低は遺伝子治療内の競争環境を、有効な治療法の有無は遺伝子治療以外を含めた競争環境を表す
出所：アーサー・ディ・リトル作成

ターゲット疾患60疾患は以下の4象限に分類できる。

ターゲット疾患候補の分類

	FIC可能性: 高		FIC可能性: 中			
有効な治療法あり	(i) <ul style="list-style-type: none"> 球脊髄性筋萎縮症 重症筋無力症 ミトコンドリア病 全身性アミロイドーシス 神経線維腫症 天疱瘡 肥大型心筋症 発作性夜間ヘモグロビン尿症 多発性嚢胞腎 下垂体性ADH分泌異常症 クッシング病 	<ul style="list-style-type: none"> 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症 下垂体前葉機能低下症 先天性副腎皮質酵素欠損症 肺動脈性肺高血圧症 リンパ脈管筋腫症 結節性硬化症 マルファン症候群 ウィルソン病 オスラー病 糖尿病性網膜症 緑内障 脈絡膜新生血管 	<ul style="list-style-type: none"> C型肝炎 骨粗鬆症 高血圧 関節リウマチ 過活動膀胱 骨欠損/骨折 関節炎 脳卒中 痔瘻 血球貪食症候群 角膜炎 糖尿病 	35疾患	(iii) <ul style="list-style-type: none"> 筋ジストロフィー(デュシェンヌ型) パーキンソン病 加齢黄斑変性 心筋症 血液がん(AML) 難聴 てんかん 	7疾患
有効な治療法なし	(ii)	<ul style="list-style-type: none"> シャルコー・マリー・トゥース病 膿疱性乾癬(汎発型) X連鎖性網膜症 カテコラミン誘発多形性心室頻拍 RSウイルス 糖尿病性足潰瘍 口腔乾燥症 黄斑部毛細血管拡張症 認知症 自閉症スペクトラム障害 脊髄損傷 	11疾患	(iv) <ul style="list-style-type: none"> 筋萎縮性側索硬化症 脊髄小脳変性症 網膜色素変性 色覚障害 先天性代謝障害 アルツハイマー病 脳神経疾患 	7疾患	

FIC可能性が低い疾患において、以下の開発品が存在する。

対象疾患	開発フェーズ*1			
	Ph1	Ph2	Ph3	承認～上市
固形がん	ADXS-NEO (Advaxis)	TAVO (OncoSec Medical)	Axalimogene filolisbac (Advaxis)	nadofaragene firadenovec (Ferring Pharmaceuticas)
	ONC-001 (Genprex)	OrienX010 (OrienGene Biotechnology)	VB-111 (Vascular Biogenics)	Gendicine (Shenzhen SiBiono GeneTech)
	OTL-102 (Orchard Therapeutics)	SGT-53 (SynerGene Therapeutics)	Vigil-EWS (Gradalis)	
	...他37件	...他11件	...他2件	
ライソゾーム病	ABO-102 (Abeona Therapeutics)	LYS-SAF302 (Sarepta Therapeutics)	OTL-200 (Orchard Therapeutics)	
	SB-913 (Sangamo Therapeutics)			
	AVR-RD-01 (AVROBIO)			
	...他25件			
ヘモグロビン異常症	CSL200 (CSL Behring)			Zynteglo (bluebird bio)
	CTX001 (CRISPR Therapeutics)			
	EDIT-301 (Editas Medicine)			
	...他10件			
血友病A/B	SPK-8011 (Spark Therapeutics)		fidanacogene elaparovec (Pfizer, Spark Therapeutics)	BMN270 (BioMarin)
	FLT180a (Freeline Therapeutics)		SB-525 (Pfizer, Sangamo Therapeutics)	
	ET3 gene therapy (Expression Therapeutics)		AMT-061 (uniQure)	
	...他5件			

*1: Ph1にはPh1とPh1/2、Ph2にはPh2とPh2/3、Ph3にはPh3を含む。また同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。
出所: Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

FIC可能性が低い疾患において、以下の開発品が存在する。

対象疾患	開発フェーズ*1			
	Ph1	Ph2	Ph3	承認～上市
原発性 免疫不全症候群	MB-207 (Fortress Biotech) MB-107 (Mustang Bio, Fortress Biotech) RP-L201 (Rocket Pharmaceuticals) — (Genethon)	OTL-101 (Orchard Therapeutics)	OTL-103 (Orchard Therapeutics)	Strimvelis (Orchard Therapeutics, Fondazione Telethon)
虚血性心疾患	XC001 (Xylocor Therapeutics) NAN-101 (Asklepios BioPharmaceutical)	VM202 (Helixsmith, Viromed)	Ad5FGF-4 (Angionetics) RT-100 (Renova Therapeutics) Generx (Gene Biotherapeutics)	
移植片対宿主病	TX-200 (Sangamo Therapeutics) QEL 001 (Quell Therapeutics Limited)			Zalmoxis (MolMed)
重症下肢虚血	AAV-hTERT (Libella Gene Therapeutics) MultiGeneAngio (MultiGene Vascular Systems)	DVC1-0101 (ID ファーマ)		コラテジェン(アンジェス)

*1: Ph1にはPh1とPh1/2、Ph2にはPh2とPh2/3、Ph3にはPh3を含む。また同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。
出所: Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

FIC可能性が低い疾患において、以下の開発品が存在する。

対象疾患	開発フェーズ*1			
	Ph1	Ph2	Ph3	承認～上市
表皮水疱症	Hologene 17 (Holistem Therapie Avanzate) Hologene-7 (Holistem Therapie Avanzate)		KB103(Krystal Biotech) EB-101(Abeona Therapeutics) FCX-007 (Castle Creek Pharmaceutical)	
視神経障害				GS010(GenSight Biologics)
レーバー 先天性黒内障	NFS-01(Neurophth Therapeutics) SAR439483 (Atsena Therapeutics) AAV-RPE65 (MeiraGTx) AGN-151587 (Allergan, Editas Medicine)			LUXTURNA (Spark Therapeutics)
脂質異常症	CGT-HPAC-LCAT (セルジェンテック)			Glybera (uniQure)

*1: Ph1にはPh1とPh1/2、Ph2にはPh2とPh2/3、Ph3にはPh3を含む。また同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。
 出所: Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

FIC可能性が低い疾患において、以下の開発品が存在する。

対象疾患	開発フェーズ*1			
	Ph1	Ph2	Ph3	承認～上市
脊髄性筋萎縮症				Zolgensma (Novartis)
副腎白質ジストロフィー				Skysona (bluebird bio)
末梢動脈疾患		JVS-100 (Juventas Therapeutics)		Neovasculgen (Human Stem Cell Institute)

*1: Ph1にはPh1とPh1/2、Ph2にはPh2とPh2/3、Ph3にはPh3を含む。また同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。
出所: Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

3-1-1. 分析方針

3-1-2. ターゲット疾患候補の識別

3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス

3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病

3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー

3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症

3-1-7. 参入戦略方向性

3-2. がん免疫細胞療法

3-3. 多能性幹細胞

3-4. 細胞医薬のサプライチェーン

4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

マーケット視点、研究開発視点の両面を見据えながら、その疾患において遺伝子治療を開発するかを考える上で考慮すべき項目を検証。

検討すべき視点		開発で注視すべき論点	
マーケット 視点	疾患のニーズ 疾患の全体の市場は？	疾患のマクロ環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患の病態は？ ■ 患者数の推移は？
		既存治療と アンメットニーズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存治療はどのようなものがあるのか？ ■ 効果・安全性・利便性でどのようなアンメットニーズがあるか？
	競争環境 全体の中で取れそうな市場 はどれだけか？	他モダリティの 開発状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ 他モダリティのMoA、開発状況は？ ■ それらで満たされる現状のアンメットニーズは？ ■ それらが開発されても残されるアンメットニーズは？
		当該モダリティ内での 競争環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ 当該モダリティの中での開発フェーズは？ ■ それらで満たされる現状のアンメットニーズは？ ■ それらが開発されても残されるアンメットニーズは？
研究開発 視点	研究の実現可能性 そもそも有望リードは取れる のか？	疾患のバイオロジー	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子・治療効果のある遺伝子は特定済みか？ ■ 治療効果の評価系はあるか？（モデル動物や病態再現の培養組織など）
		ADMETの妥当性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的組織・細胞とそれへの送達に関するハードルは？ ■ その他安全性や薬物代謝などで懸念はあるか？
	開発の実現可能性 製造や臨床試験はできるの か？	製造の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 当該モダリティにおける製造のハードルはあるか？
		臨床試験の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患レジストリが整備されており、患者を集めることが可能か？ ■ 治療効果の測定が可能な客観的指標はあるか？

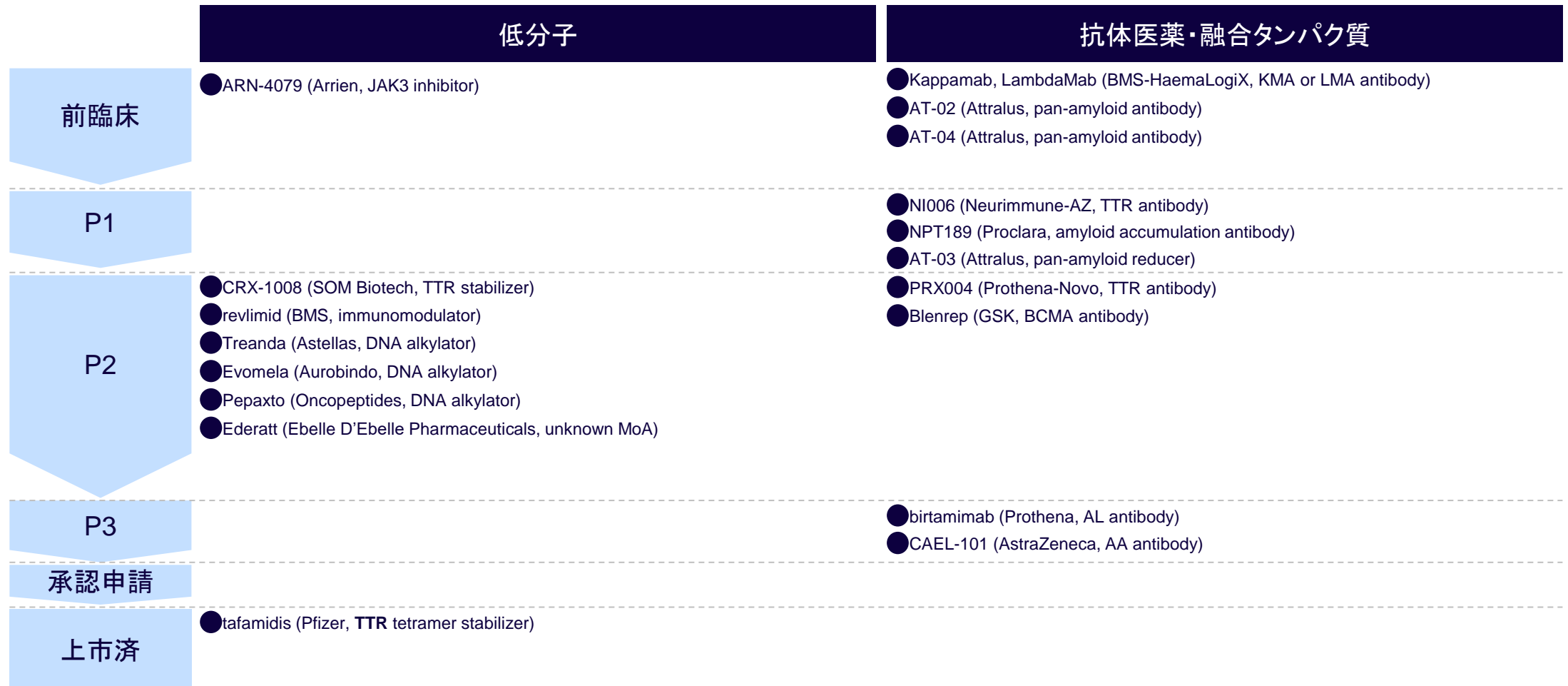
全身性アミロイドーシスは、アミロイドの沈着により臓器障害を起こす予後不良の難病。 特にATTRが原因のものは治療法が限られていたが、近年複数の製品が上市。

指定難病

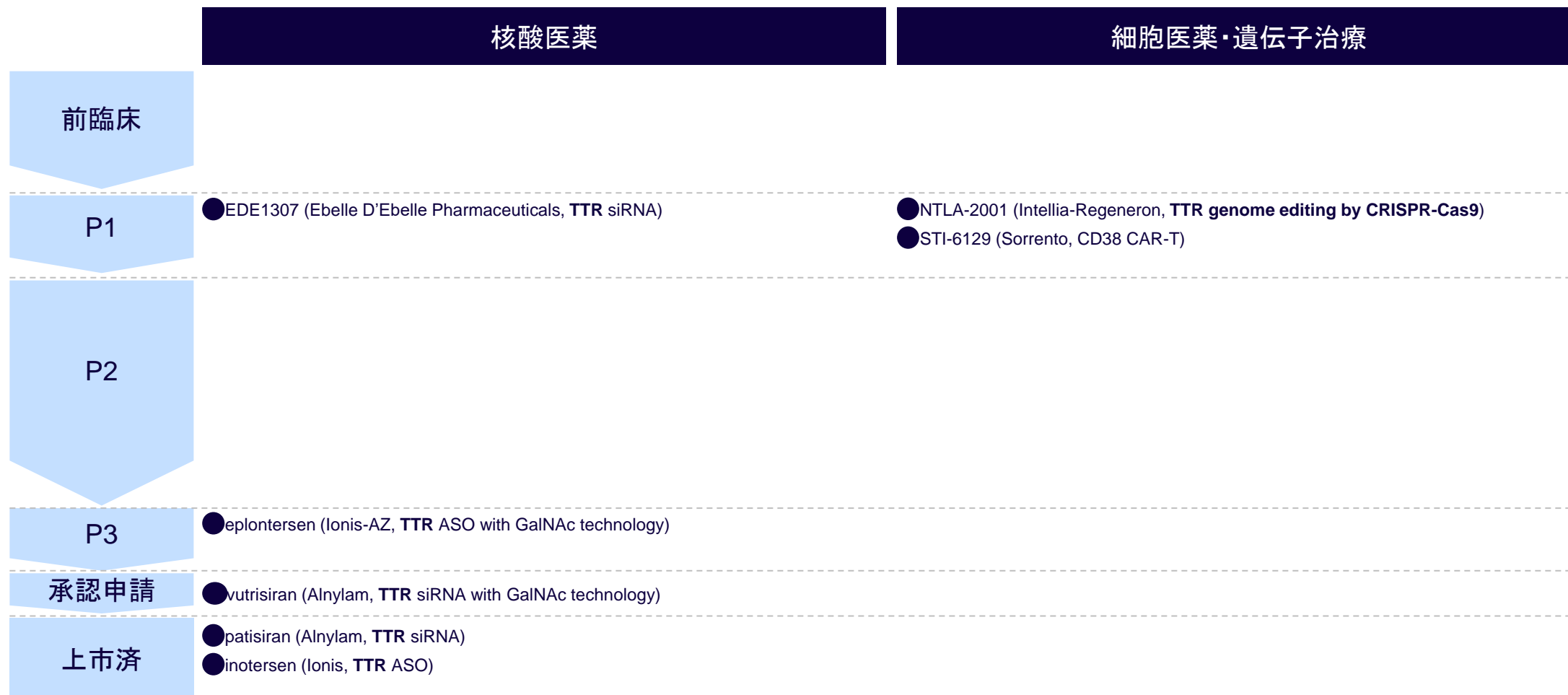
疾患概要		詳細分類(古典的病型分類)			
<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子変異を含む種々の原因によりアミロイド（線維状の異常タンパク質）が全身の臓器に沈着し、臓器機能を障害 ■ 神経・心臓・腎臓等の全身の臓器障害が徐々に進行 <ul style="list-style-type: none"> - 指定難病となっているATTR・AL・AHアミロイドーシスは心症状主体であり、特に予後不良 ■ 遺伝子変異の有無と蓄積タンパク質の種類により分類される <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝性の割合は10%弱であり、大半は変異ATTRが原因のATTRv - 治療法は蓄積タンパク質の種類に大きく依存 		生命予後	患者数(日本)*1	蓄積タンパク質*2	■ 既存治療
		遺伝性	家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 約10年（肝移植を受けない場合） - 平均発症年齢は約50歳 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 700名
非遺伝性	その他	<ul style="list-style-type: none"> ■ 未詳 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 未詳 - 稀と見られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aβ2micro, AApoAII, Alys, Afib, AA 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 未詳
	老人性全身性アミロイドーシス(SSA)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 診断後生存期間の中央値は3.5年 - 平均発症年齢は71.6歳 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 300名 - 診断率が極めて低い可能性*3 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ATTR (ATTRwt) - ATTR遺伝子自体は正常だが、ATTRタンパク質が蓄積 	<ul style="list-style-type: none"> ■ tafamidis
	免疫グロブリン性アミロイドーシス	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最も予後不良 - 心症状が主体で、重度では1年未満 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3,330名 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AL, AH - 免疫細胞がアミロイド原性の免疫グロブリンを過剰産生 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多発性骨髄腫と同様の治療が行われる
	反応性(続発性)アミロイドーシス	<ul style="list-style-type: none"> ■ 約5年 - 腎症状が主体で、予後不良 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1,100名 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AA - 急性期反応物質であり、炎症性疾患等により産生される 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原疾患（関節リウマチ等）の治療が行われる
透析アミロイドーシス	<ul style="list-style-type: none"> ■ 予後には影響しないと見られる - 関節痛・手根管症候群等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3,900名 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aβ2M - 透析患者でろ過できず蓄積 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高性能透析膜・カラムの使用 ■ 腎移植 	

*1 『アミロイドーシスに関する調査研究』(https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/25938)より二次調査の推定値を優先して記載 *2 アミロイドとタンパク質の対応は次の通り。ATTR: トランスサイレチン, AApoAI: アポリポタンパク質AI Agel: ゲルソリン, Aβ2micro: β2-ミクログロブリン, AApoAII: アポリポタンパク質AII, Alys: リゾチーム, Afib: フィブリノーゲンα鎖, AA: 血清アミロイドA, AL: 免疫グロブリン軽鎖, AH: 免疫グロブリン重鎖, Aβ2M: β2-ミクログロブリン *3 日本では80歳以上の剖検症例の12%に野生型TTRの沈着が確認されており、未診断のケースが相当数存在すると見られる。また、Pfizerはビンマック（タファミジスの剤形変更）の薬価収載時にピーク時投与患者数を現患者数の10倍以上の4,100人と見積もっている
出所：難病情報センター、心アミロイドーシス診療ガイドライン、腎アミロイドーシスガイドライン、医歯薬出版『別冊・医学のあゆみ 神経変性疾患の治療開発の現状』、中協資料（2021年11月17日）よりアーサー・ディ・リトル作成

従来型モダリティではPfizerのTTR安定化薬tafamidisが上市済。その他の開発品としては原因タンパク質に対する抗体や、AL適応と見られる抗腫瘍薬が多い。



核酸医薬としてはTTR標的のpatisiranとinotersenが上市されており、DDSを改良した後継品も存在。更に、同じくTTR標的のCRISPR遺伝子編集も開発されている。



上市済の3剤の中ではタファミジスが最も大きなシェアを獲得する見込み。心アミロイドーシスで生存延長を確認していることと、非遺伝性ATTRの適応を持つことが理由。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
tafamidis (Pfizer)	上市済 (日: 2013年 米: 2019年 欧: 2011年)	<ul style="list-style-type: none"> ■ TTRの四量体を安定化することにより、モノマーへの解離と続くATTRの生成を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1日1回の経口投与 ■ 遺伝性・非遺伝性含むATTR型心アミロイドーシス患者の死亡リスクを30%低減^{*1} ■ 年間薬価は1419万円(ATTRv)又は5674万円(ATTR型心アミロイドーシス)^{*2} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ タファミジスが圧倒的なシェアを獲得 <ul style="list-style-type: none"> - 原因タンパク質に直接作用するため低分子でも薬効が見劣りせず、生存延長も確認済 - 非遺伝性ATTRも適応 - 経口投与の利便性 ■ 核酸医薬はタファミジスと比較した優位性に乏しく、限定的なシェアに留まる
patisiran (Alnylam)	上市済 (日: 2019年 米: 2018年 欧: 2018年)	<ul style="list-style-type: none"> ■ RNA干渉によりTTRをノックダウンし、ATTRの生成を抑制 ■ 脂質ナノ粒子により肝臓選択的な送達を実現 <ul style="list-style-type: none"> - 肝臓はTTR合成の95%に寄与 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3週に1回の点滴静注 ■ ATTRv患者のmNIS+7（補正神経障害スコア+7）を34ポイント改善^{*3} ■ 年間薬価は1406万円 	
inotersen (Ionis)	海外上市済 (日: 未承認 米: 2018年 欧: 2018年)	<ul style="list-style-type: none"> ■ アンチセンスによりTTRをノックダウンし、ATTRの生成を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 週1回の皮下注 ■ ATTRv患者のmNIS+7を20ポイント改善^{*4} ■ 米国の年間薬価は46万ドル 	

mNIS+7: modified Neurologic Impairment Score+7

*1 N. Engl. J. Med., 379, 1007 (2018) [doi: 10.1056/NEJMoa1805689] *2 2022年3月4日に厚生労働省より75%の薬価引下げが告示されている。2019年3月の適応拡大（トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型））に基づく用法用量拡大再算定によるもの *3 N. Engl. J. Med., 379, 11 (2018) [doi: 10.1056/NEJMoa1716153] *4 N. Engl. J. Med., 379, 22 (2018) [doi: 10.1056 / NEJMoa1716793]

出所：各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

アミロイド線維を除去しうる抗体医薬が複数開発されている。疾患の予防や回復が期待されるほか、既存薬との併用も可能と見られ、薬効次第で大きなシェアを獲得可能。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
birtamimab (Prothena)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫グロブリン軽鎖を抗体により捕捉し、マクロファージのファゴサイトーシスにより凝集体を除去 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 進行したALアミロイドーシス患者に対しPh3試験を実施中 - 以前のPh3試験は無益性により早期中止していた 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれもアミロイド線維を除去しうる新しい作用機序であり、薬効次第で大きなシェアを獲得可能 - 疾患の予防や回復が期待される - 既存薬との併用も可能と見られる
CAEL-101 (AstraZeneca)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫グロブリン軽鎖を抗体により捕捉し、マクロファージのファゴサイトーシスにより凝集体を除去 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALアミロイドーシス患者に対しPh3試験を実施中 - Ph1試験での忍容性は良好^{*1} 	
PRX004 (Prothena-Novo)	Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ■ TTRを抗体により捕捉し、マクロファージのファゴサイトーシスにより凝集体を除去 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ATTRv患者に対しPh1試験を実施し、忍容性は良好^{*2} 	

上市品のDDSを改善した核酸医薬がそれぞれ開発されている。また、ゲノム編集によるTTR遺伝子のノックアウトもPh1試験の結果が報告されており、業界の注目は高い。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
vutrisiran (Alynlam)	承認申請中 (日: 計画中 米: 審査中*1 欧: 審査中)	<ul style="list-style-type: none"> ■ RNA干渉によりTTRをノックダウンし、ATTRの生成を抑制 ■ GalNAcにより肝臓選択的な送達を実現 <ul style="list-style-type: none"> - patisiranの改善版 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3ヶ月に1回の皮下注 ■ 遺伝性のATTR型ポリニューロパチーで開発 <ul style="list-style-type: none"> - トップラインデータでpatisiranと同等の薬効^{*2} - ATTRwtや心アミロイドーシスにも適応拡大予定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬は上市品の改善版であり、一定程度のシェアを獲得可能 <ul style="list-style-type: none"> - いずれも投与間隔が延長し、頻回の注射の欠点を部分的に克服 - 薬効次第ではタファミジスを上回る可能性
eplontersen (Ionis-AZ)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ■ ASOによりTTRをノックダウンし、ATTRの生成を抑制 ■ GalNAcにより肝臓選択的な送達を実現 <ul style="list-style-type: none"> - inotersenの改善版 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 月1回の皮下注 ■ 遺伝性・非遺伝性含むATTR型心アミロイドーシス・ポリニューロパチーで開発 	<ul style="list-style-type: none"> ■ NTLA-2001は、現時点で有望性の判断は困難 <ul style="list-style-type: none"> - メカニズム自体は核酸医薬とほぼ同様だが、初の遺伝子編集という点で注目度は高い
NTLA-2001 (Intellia-Regeneron)	Ph1	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集によりTTRをノックアウトし、ATTRの生成を抑制 <ul style="list-style-type: none"> - 世界初の全身投与の遺伝子編集治療 ■ 脂質ナノ粒子によりCas9 mRNAとsgRNAの肝臓選択的な送達を実現 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1回きりの静脈投与 ■ 高用量群で血中TTR濃度をベースラインから87%抑制^{*3} ■ ATTRvで開発 	<p>ATTRvは以下の理由でCRISPRや核酸と相性が良く、実用化が早い</p> <ol style="list-style-type: none"> ①発現抑制(ノックアウト)が有効 ②DDS容易な肝臓標的 ③重篤で薬効・安全性・薬価に有利 ④ATTRwtを含めるとマーケット大

全身性アミロイドーシスは原因タンパク質が同定されており、病態制御因子アプローチに基づいた創薬が可能。ただし、AL型では有効な動物モデルが存在しない点に課題。

リード同定プロセスで考慮すべき事

全身性アミロイドーシスにおける現状分析

疾患バイオロジ	治療効果のある遺伝子は同定済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大半は非遺伝性に分類されるものの、原因タンパク質は同定されており病態制御因子アプローチに基づいた創薬が可能 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝性の全身性アミロイドーシスは実質的にATTR型（ATTRv）に限られる - ATTRwtやALは、それぞれ野生型ATTRや免疫グロブリン軽鎖が作用点となる
	治療評価の評価系は確立済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ ATTR型に対してはiPS細胞やマウス、非ヒト霊長類の動物モデルが使用されている*1 ■ AL型に対しては十分に確立した動物モデルは存在しないと見られる*2
ADMET	標的組織・細胞への送達のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ ATTR型は肝臓が標的であり、比較的容易に送達が可能 <ul style="list-style-type: none"> - ATTRの95%は肝臓で合成される - 血友病遺伝子治療で実績あり
	その他の懸念は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 進行性疾患であり早期介入が望ましいが、非遺伝性のATTRwtは診断に課題 <ul style="list-style-type: none"> - ATTRwtの診断済患者数は300名とされているが、実際には数千人かそれ以上の未診断患者が存在すると見られる

ATTRwtは多数の未診断患者が存在すると見られ、予想以上の需要に対応できるフレキシブルな製造法が必要となる可能性がある。臨床試験実施に大きな課題は無い。

開発段階で考慮すべきこと

全身性アミロイドーシスにおける現状分析

製造可能性	当該モダリティでの製造技術上のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非遺伝性のATTRwtは正確な有病者数が不明であるため、予想以上の需要に対応できるフレキシブルな製造法が必要となる可能性 <ul style="list-style-type: none"> - ATTRwtの診断済患者数は300名とされているが、実際には数千人かそれ以上の未診断患者が存在すると見られる - ただし、Pfizerによるtafamidisのマーケティングにより啓発が進む可能性
	その他のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療薬の製造を外部委託する場合、世界的な製造キャパシティ不足が懸念 <ul style="list-style-type: none"> - 外部委託する場合は臨床入りが見えた段階での早期のCDMO探索が必要 ■ 類似薬効方式による低薬価が予想されるため、製造コストの低減が必要な可能性 <ul style="list-style-type: none"> - タファミジスは用法用量拡大再算定が決まっており、薬価の下押し圧力が強まる
臨床試験の可能性	疾患のレジストリは整備されているのか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 神戸大学の主導で「オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究」が行われている（登録者数344名） <ul style="list-style-type: none"> - AMEDの難病プラットフォームと情報共有される - 日本人特有の要素（遺伝要因・環境要因）を踏まえた病態・治療法の解明が目的
	臨床試験における客観的な効果指標は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ ニューロパチーの評価指標としてmNIS+7といった信頼度の高い試験が確立済 ■ 心アミロイドーシスに対しては心血管イベントや死亡率の評価が必要となり、比較的長期・大規模の臨床試験が求められる <ul style="list-style-type: none"> - Vyndaqellは441名・30ヶ月間のP3試験を実施^{*1} - 既存薬と併用の試験デザインになり、後発では有意差を出すのが難しい可能性

*1 N. Engl. J. Med., 379, 1007 (2018) [doi: 10.1056/NEJMoa1805689]

出所：『アミロイドーシスに関する調査研究』（<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/147338>）よりアーサー・ディ・リトル作成

全身性アミロイドーシスは近年3剤が相次いで上市されており、遺伝子治療薬は差別化が必要。遺伝性の患者数は極めて限られるため、病態制御因子アプローチが重要。

検討すべき視点	検証結果	サマリー
疾患のマクロ環境	<ul style="list-style-type: none"> ATTRwtは加齢により有病率が増加。認知度が低く、数千人以上の未診断患者が存在すると見られる 	<ul style="list-style-type: none"> 原因遺伝子・タンパク質を標的とした上市品・開発品が多数存在しており、差別化が重要 <ul style="list-style-type: none"> 特に経口薬で原因タンパク質に作用できるタファミジスには現状目立った欠点がないため、遺伝子治療薬にはシャープな薬効又は補完的なポジショニングが必要 肝臓は例外的に核酸医薬のDDSが十分に可能な臓器であり、核酸医薬にも目立った欠点はない 蓄積したアミロイドの除去はできないためニーズ存在する可能性があるが、開発中の抗体医薬に対する優位性が必要
既存治療とアンメットニーズ	<ul style="list-style-type: none"> ATTR型は近年3剤が相次いで上市され、ニーズは一定程度充足 AL型は最も重篤だが、抗腫瘍薬による治療が可能 	
他モダリティの開発状況	<ul style="list-style-type: none"> ATTR型ではDDSを改善した核酸医薬が開発されている <ul style="list-style-type: none"> 核酸医薬はDDSが課題だが、肝臓は例外的に標的化が可能 AL型を含め、凝集体の除去を狙った抗体医薬品が開発されている 	<ul style="list-style-type: none"> 非遺伝性のATTRwtの適応取得が必要 <ul style="list-style-type: none"> 原因タンパク質はいずれも同定されており、動物モデルも利用可能であるため、病態制御因子アプローチが可能 遺伝性のATTRvは患者数が少なく競合が多いため、市場が極めて限られる
当該モダリティ内での競争環境	<ul style="list-style-type: none"> ATTRのノックアウトを行う遺伝子編集薬が開発されている 	
疾患のバイオロジー	<ul style="list-style-type: none"> 原因タンパク質はいずれも同定されており、非遺伝性のものでも病態制御因子を狙うアプローチが可能 遺伝性のものは患者数700名のATTRvに限られる 	
ADMETの妥当性 ^{*1}	<ul style="list-style-type: none"> AAVを使用することで送達可能 	
製造の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ATTRwtは多数の未診断患者が存在すると見られるため、予想以上の需要に対応できるフレキシブルな製造法が必要となる可能性 <ul style="list-style-type: none"> ただし、先行品による啓発が進み影響は小さくなると考えられる 	
臨床試験の実現性	<ul style="list-style-type: none"> 疾患レジストリは整備済みであり、臨床試験の効果指標も確立済 心アミロイドーシスに関しては、大規模・長期の臨床試験が必要 既存薬と併用の試験デザインとなり、有意差を出すことが難しい 	

*1 ADMET：吸収（absorption）、分布（distribution）、代謝（metabolism）、排泄（excretion）、毒性（toxicity）のこと
出所：アーサー・ディ・リトル作成

全身性アミロイドーシスは手掛けやすいものの、先行品に対する優位性の構築が最大の課題。安全性を高め、長期持続性を担保できる技術開発が求められる。

懸念の観点	懸念に対する対応方針仮説	
先行品に対する十分な優位性の構築が必要	<p>安全性の向上</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性の低いベクターや、炎症を抑制できる投与方法の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子治療は特にベクターの免疫原性による肝毒性等が懸念されている
	<p>長期持続性の向上</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬効の長期持続性を担保できる技術（搭載遺伝子の免疫原性低下等）の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 他モダリティの場合、患者の経済的・精神的負担や薬効が実感しにくいことによる低コンプライアンスと治療効果の低下等が問題 - 上記の点に関し、1回きり投与の遺伝子治療の優位性を訴求
	<p>遺伝子治療の作用モードを拡張</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 沈着したアミロイドの除去技術の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 現行の治療法では沈着したアミロイドの除去はできないため、疾患が進行した患者のニーズを技術開発により充足できる可能性 - ATTR発現抑制は可能と見られるが、先行薬に対する優位性の構築が困難

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

- 3-1-1. 分析方針
- 3-1-2. ターゲット疾患候補の識別
- 3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス
- 3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病
- 3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症
- 3-1-7. 参入戦略方向性

3-2. がん免疫細胞療法

3-3. 多能性幹細胞

3-4. 細胞医薬のサプライチェーン

4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

シャルコー・マリー・トゥース病は病型によりセグメントが細かく分かれる。80以上の原因遺伝子が知られているが、中でもPMP22重複によるCMT1Aの割合が最も多い。

疾患概要		詳細分類				
		生命予後	有病率(日本)	責任遺伝子	既存治療	
<p>■ 末梢神経の発達形成や機能維持に不可欠なタンパク質の遺伝子異常により、様々なメカニズムで末梢神経を障害</p> <p>■ 末梢神経の障害により四肢の筋力低下や感覚低下などの各種障害が緩徐に進行</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20歳までの発症が多い - 大半は自力歩行又は杖歩行が可能だが、約20%が車椅子を使用し、1%は寝たきりとなる <p>■ 臨床症状により髄鞘型・軸索型・中間型に大別され、更に遺伝形式と責任遺伝子により分類される</p> <ul style="list-style-type: none"> - CMT1Aが最も多く、CMT全体の約半数を占める 	髄鞘型(脱髄型)	<p>■ QOLは低下するものの、一般に生命予後は良好</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALSと異なり、生命維持に必須となる呼吸筋の症状は極めて稀 - 同じ責任遺伝子でも症状の幅が大きい 	<p>■ 10.8人/10万人</p> <ul style="list-style-type: none"> - 髄鞘型(脱髄型)が約7割を占める - 欧米で多く、日本の約4倍 - 罹患率は0.2人/10万人程度*1 	<p>CMT1 (常染色体優性)</p> <p>CMT4 (常染色体劣性)</p> <p>CMTX (X連鎖性)</p>	<p>■ PMP22重複 (CMT1A, 30-40%)*2</p> <p>■ MPZ (CMT1B, 5%)</p> <p>■ その他8遺伝子</p> <p>■ GDAP1, MTMR2, SBF2, SBF1, SH3TC2, NDRG1, EGR2, PRX, HK1, FGD4, FIG4, SURF1</p> <p>■ GJB1 (CMTX1, 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - CMTXの約9割 <p>■ AIFM1, PRPS1, PDK3</p> <p>■ MFN2 (CMT2A2, 5-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - CMT2の約2割 <p>■ その他18遺伝子</p> <p>■ LMNA, MED25, TRIM2, IGHMBP2, GAN1, KCC3, ATSV, HINT1, SLC25A46</p> <p>■ DNM2, YARS, MPZ, INF2, GNB4</p> <p>■ GDAP1, KARS, PLEKHG5, COX6A1</p>	<p>■ 根治治療は無く、症状に応じて治療が行われる</p> <p>■ 薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> - 侵害受容性疼痛：NSAIDs - 神経障害性疼痛：プレガバリン等 <p>■ 理学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> - 痛み・痺れ等 <p>■ 装具療法</p> <ul style="list-style-type: none"> - 変形防止・歩行機能改善等 <p>■ 手術療法</p> <ul style="list-style-type: none"> - 変形・疼痛等
	軸索(障害)型			<p>CMT2 (常染色体優性)</p> <p>AR-CMT2 (常染色体劣性)</p>		
	中間型			<p>DI-CMT (常染色体優性)</p> <p>RI-CMT (常染色体劣性)</p>		

*1 診断ベースの有病率を10.8人/10万人、診断後の生命予後を60年とした場合、人口・診断ベースの年間罹患率は商をとって0.18人/10万人と推定される *2 50%以上という報告もあり、正確な数字は不明
出所：難病情報センター、小児慢性特定疾病情報センター、CMT診療マニュアル編集委員会『シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル』、日本内科学会雑誌105巻9号よりアーサー・ディ・リトル作成

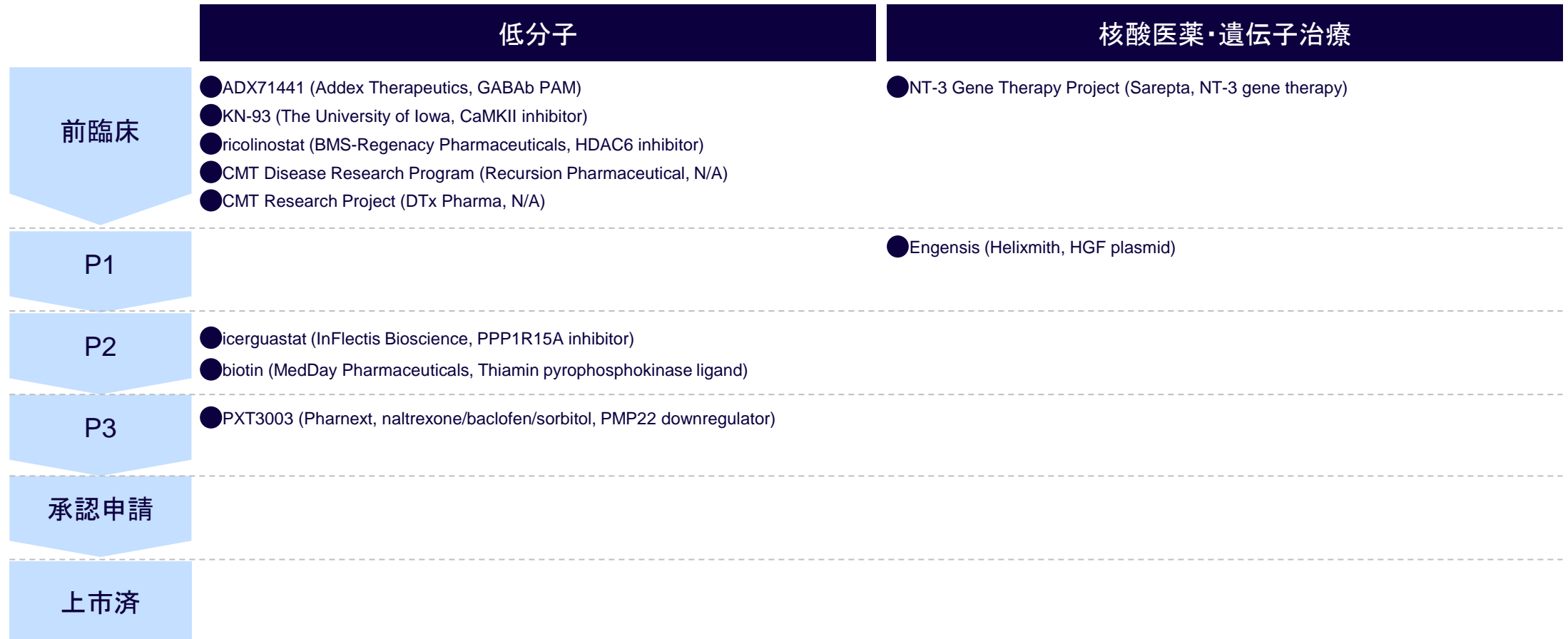
病型毎に原因遺伝子と病態メカニズムが異なるため、それぞれ異なるアプローチでの薬剤介入が必要。単純な遺伝子補充で薬効が見込まれる病型はCMTX1に限られる。

原因遺伝子・病型	健常者の遺伝子	CMT患者の遺伝子	影響	薬剤介入方針
PMP22重複 (CMT1A, 30-40%)		正常PMP22遺伝子が重複 	ミエリン構造の維持に必要なPMP22が過剰発現し、ミエリン構造を障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ PMP22の発現抑制 <ul style="list-style-type: none"> - PMP22自体は正常かつ必要な遺伝子であり、正常範囲内（2コピー相当）の発現抑制が必須と見られる
MPZ (CMT1B, 5%)		MPZ遺伝子がGOT変異 	ミエリン構造の維持に必要なMPZが変異し、変異タンパク質がシュワン細胞を障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ 変異MPZの発現抑制 <ul style="list-style-type: none"> - ハプロ不全の可能性が指摘されており、完治にはMPZ発現上昇も必要か*1
GJB1 (CMTX1, 5%)	X染色体上に存在*2 	GJB1遺伝子がLOF変異 	ミエリン構造の維持に必要なGJB1が不足し、ミエリン構造が障害される	<ul style="list-style-type: none"> ■ GJB1の遺伝子補充 <ul style="list-style-type: none"> - 女性では軽症が多いことから、薬効が期待できる*3
MFN2 (CMT2A2, 5-10%)		MFN2遺伝子がGOT変異 	ミトコンドリアの融合に必要なMFN2が、変異MFN2により阻害され、神経細胞でエネルギー供給が不足	<ul style="list-style-type: none"> ■ 変異MFN2の発現抑制 <ul style="list-style-type: none"> - ハプロ不全疾患ではない可能性が指摘されており、薬効が期待できる*4

mt: mutant *1 J. Pheripher. Nerv. Syst., 26, 177 (2021) [doi: 10.1111/jns.12452] *2 男性は1本の、女性は2本のX染色体を持つ。X染色体の変異の影響は男性の方が強く受けることから、本図では男性のものを記載した *3 女性は2本のX染色体を持つが、ランダムに一方が不活化されることにより細胞毎に正常GJB1と変異GJB1がモザイク状に発現。そのため、正常細胞も半数程度存在することになり、比較的軽症の臨床型を示す *4 J. Pheripher. Nerv. Syst., 20, 380 (2015) [doi: 10.1111/jns.12145]
出所：CMT診療マニュアル編集委員会『シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル』よりアーサー・ディ・リトル作成



CMTの責任遺伝子に関する核酸医薬・遺伝子治療薬は開発されておらず、パイプラインは低分子が主体。多様な原因遺伝子を有する疾患背景を反映していると見られる。



PXT3003はPMP22の発現を抑制するメカニズムであり、Ph3試験で薬効を示していることから、承認された場合は大きな市場シェア獲得が期待される。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
PXT3003 (Pharnext)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ■ naltrexone, baclofen, sorbitolの合剤であり、独立の作用機序によりPMP22の発現を抑制 - いずれも上市薬のリポジショニング 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph3試験でONLSスコアを有意に改善 ■ FDAとEMAの要求に基づいて追加のPh3試験を実施中 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PXT3003は一定程度効果を発揮する可能性があり、承認された場合は大きな市場シェアを獲得しうる ■ icerguastatは、患者割合の小さいCMT1Bに限って開発した場合、限定的なシェアに留まる - PoC未取得であり、現時点で有望性の判断は困難
icerguastat (InFlectis Biosciences)	Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 統合的ストレス応答の延長によりシャペロンの発現を亢進 ■ シャペロンは、CMT1BにおけるMPZタンパク質のミスフォールディングを解消 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CMT1Bモデルマウスで運動障害を予防 ■ Ph2試験を計画中であり、ヒトでの薬効は未確認 	
biotin (MedDay Pharmaceuticals)	Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 代謝酵素の補酵素として代謝回路を活性化し、軸索のエネルギー不足を解消 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多発性硬化症のPh3試験で主要評価項目未達（2020年3月） ■ 会社ウェブサイトが無くっており、開発断念の可能性 	

開発中の核酸医薬・遺伝子治療薬はサブタイプに関わらず有効な可能性がある一方、根治は困難。現時点ではデータが出揃っておらず、有望性の判断は難しい。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
Engensis (Helixmith)	Ph1	<ul style="list-style-type: none"> ■ プラスミドにより肝細胞増殖因子 (HGF) を発現させることで、神経細胞の生存・成長を促進 ■ ALSのPh2b試験等、6疾患で10本の臨床試験を実施中 <ul style="list-style-type: none"> – CMTの臨床試験を含めて大半は韓国で実施していると見られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CMT1A患者を対象としたPh1試験で臨床症状の改善傾向が見られている ■ 一度に多数の筋注（局所投与）が必要と見られる <ul style="list-style-type: none"> – ALSの臨床試験では、128回の筋注を2日間行い、これを2週間毎に3サイクル繰り返す 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれもデータが出揃っておらず、現時点で有望性の判断は困難 <ul style="list-style-type: none"> – ただし、CMTは生命予後に影響しないことから、Engensisで頻回の筋注が必要となった場合には受容されにくいと見られる
NT-3 Gene Therapy Project (Sarepta)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVベクターを用いた遺伝子導入により神経栄養因子3 (NT-3) を発現させることで、神経細胞の生存・成長を促進 	<ul style="list-style-type: none"> ■ NT-3自体はヒトで薬効が確認されている*1 <ul style="list-style-type: none"> – 半減期が非常に短い（約1分）ため遺伝子治療の開発にシフト*2 ■ CMT1A (PMP22)とCMTX1 (GJB1)のモデルマウスで薬効を確認*2,3 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CMT共通の病態制御因子にアプローチしていると見られ、サブタイプに関わらず有効な可能性 <ul style="list-style-type: none"> – ただし原因遺伝子に作用するものではないため、根治は困難

CMTではバイオロジーの面ではハードルは解消されつつある。ただし現状の遺伝子導入では発現量制御は困難なため、新規技術開発が必要となる可能性。

リード同定プロセスで考慮すべき事

CMTにおける現状分析

疾患バイオロジー	治療効果のある遺伝子は同定済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ CMTの約半数はPMP22重複が原因 <ul style="list-style-type: none"> - PMP22遺伝子自体は正常だが、コピー数が多いために発現量が増加 - PMP22遺伝子検査は保険収載されている
	治療評価の評価系は確立済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3-4コピーのPMP22遺伝子を持つCMT1Aモデルマウス(C3-PMP22マウス)が一般的に使用されている*1 <ul style="list-style-type: none"> - その他のCMT1Aモデルマウスとして、C22, JP18, JP18/JY13が使用されている
ADMET	標的組織・細胞への送達のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢神経のシュワン細胞が標的であり、AAV2とAAV6が良好な導入効率を持つ*2 <ul style="list-style-type: none"> - シュワン細胞選択的プロモーター（MPZプロモーター）も利用可能 - 神経細胞標的のため、傷害時を除いて細胞分裂による導入遺伝子希釈の懸念は小さいと見られる
	その他の懸念は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 発現量制御を行う遺伝子治療技術は未確立であり、技術開発が必要 <ul style="list-style-type: none"> - PMP22欠損により遺伝性圧脆弱性ニューロパチーを発症（ハプロ不全）するため、PMP22の発現量を正常範囲内（2コピー相当）に制御する必要*3 ■ 進行性疾患であり早期介入が望ましいが、進行が緩徐なために診断が遅れる可能性

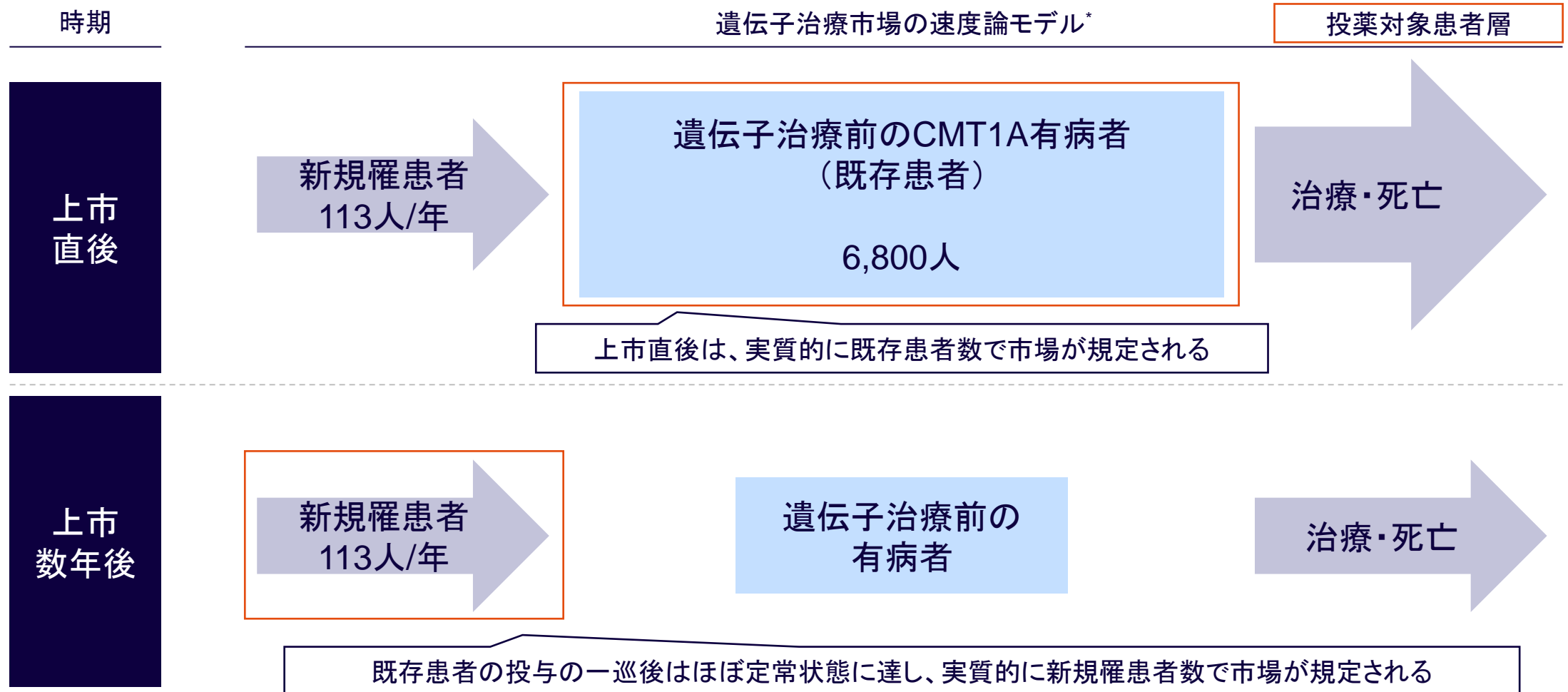
上市後数年で需要の大幅な低下が予想されることから、供給が課題となる可能性。 また、緩徐進行性かつ個人差が大きい疾患であり、大規模・長期の臨床試験も必要。

開発段階で考慮すべきこと

CMTにおける現状分析

製造可能性	当該モダリティでの製造技術上のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上市後数年で需要の大幅な低下が予想されることから、フレキシブルな製造法が必要 <ul style="list-style-type: none"> – 遺伝子治療の1回限り投与という特性上、上市直後は既存患者が、数年後は新規患者が主な対象となるため、生命予後の良好なCMTでは需要に特に大きな偏りが発生 ■ ゾルゲンスマほどの高薬価は見込めないため、製造コストの低減が必要となる可能性 <ul style="list-style-type: none"> – CMTはSMAと比べて生命予後が良好かつ患者数も多い
	その他のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療薬の製造を外部委託する場合、世界的な製造キャパシティ不足が懸念 <ul style="list-style-type: none"> – 外部委託する場合は臨床入りが見えた段階での早期のCDMO探索が必要 ■ 需要の大きな偏りを供給側で吸収できない場合、需要の平坦化が必要となる可能性 <ul style="list-style-type: none"> – 逐次的な販売地域の拡大・適応拡大といった開発戦略が考えられる
臨床試験の可能性	疾患のレジストリは整備されているのか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 京都府立医科大学の主導でCMTPRというレジストリが稼働（登録者数410名以上） <ul style="list-style-type: none"> – CMT患者・家族の自主的な登録に基づくが、登録内容は専門医が確認し、キュレーターによる聞き取り調査も行われる – 患者への情報提供のほか、自然歴調査・疫学研究・バイオマーカー探索等が目的 ■ 患者団体「CMT友の会」が組織されており、何らかの協力が得られる可能性
	臨床試験における客観的な効果指標は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 末梢神経障害の評価指標としてONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) といった信頼度の高い試験が確立済 ■ 緩徐進行性かつ個人差が大きい疾患であり、比較的大規模・長期の臨床試験が必要 <ul style="list-style-type: none"> – PXT3003のPh3追試験は350名・15ヶ月間で実施されている

遺伝子治療薬は1回限りの投与という特性上、上市後数年で市場規模が大きく変動。
生命予後の良好な疾患では罹患率と有病率の比が大きく、この傾向は特に顕著。



* 次の数字を用いた。CMT有病率：10.8人/10万人（診断ベース）、診断後の生命予後：60年、年間罹患率：0.18人/10万人（人口・診断ベース）、CMT1A有病率・罹患率：CMTの50%、日本人口：1.26億人
出所：アーサー・ディ・リトル作成

約半数を占めるPMP22重複に対しては精密な発現量調節が必要であり、遺伝子治療はテクノロジーに課題。他の変異は患者数が少なく、病態制御因子アプローチが有望。

検討すべき視点

検証結果

サマリー

疾患のマクロ環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ CMTは遺伝性の難病であり、国内患者数は少なくとも2000人以上 ■ 有病者の約半数は、PMP22重複を原因とするCMT1Aの病型 ■ 日本の有病率は欧米の4分の1であり、相対的に患者数が少ない 	<p>></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ UMNは高いものの生命予後は良好なため、遺伝子治療の受容には一定のハードル <ul style="list-style-type: none"> - 原因遺伝子に直接作用することによるシャープな薬効がシェア獲得に必須 - PXT3003が承認された場合、部分的にニーズ充足し遺伝子治療の受容性が低下 ■ 特に日本での開発は市場面の魅力に乏しい <ul style="list-style-type: none"> - 日本の有病率は低く、欧米での開発が優先される可能性が高い - PXT3003が承認された場合、以降の承認薬は類似薬効方式で低薬価が付く可能性
既存治療とアンメットニーズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ CMT特異的な治療法は存在せず、対症療法に留まる ■ 生命予後に影響しないものの、QOLの大きな低下が課題 	
他モダリティの開発状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低分子のPXT3003は、Ph3追試験に成功すれば大きなシェアを獲得 ■ 承認された場合、低分子既存薬の原価計算方式で低薬価の可能性 	
当該モダリティ内での競争環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ NT-3遺伝子導入が開発されているが、前臨床段階に留まる ■ 原因遺伝子であるPMP22自体の発現調節を行うものは存在しない 	
疾患のバイオロジー	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子（PMP22重複）は特定済だが、治療には2コピーの発現量に相当する精密な発現調節が必要 ■ 疾患モデルマウスは確立済 	
ADMETの妥当性*1	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVを使用することで送達可能と見られる 	<p>></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PMP22の精密な発現調節が必要であり、遺伝子治療の適用は科学的ハードルが高い <ul style="list-style-type: none"> - 発現抑制を行うASOやsiRNA等の核酸医薬がより実用化に近いと考えられる^{*2} ■ PMP22を例外として、病態制御因子を狙うアプローチがより有望な可能性 <ul style="list-style-type: none"> - CMTは原因遺伝子が多様でそれぞれの割合は小さく、不明なものも多い - サイエンス・マーケットの両面から原因遺伝子創薬が困難 ■ 緩徐進行性の疾患であり、大規模・長期の臨床試験が必要 <ul style="list-style-type: none"> - 日本の有病率は低く、PMP22重複以外で国内のプラセボ対照試験の実施には課題
製造の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティと疾患の特性上、上市後数年間で需要に大きな変動が発生する可能性が高く、供給面のケアが必要 ■ 比較的低い薬価が予想されるため、製造コストの低減が必要 	
臨床試験の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患レジストリは整備済であり、臨床試験の効果指標も確立済 ■ 緩徐進行性の疾患であり、大規模・長期の臨床試験が必要 ■ 更にPXT3003が承認された場合は臨床試験の実施自体が困難 	

*1 ADMET：吸収（absorption）、分布（distribution）、代謝（metabolism）、排泄（excretion）、毒性（toxicity）のこと

*2 フランスのINSERMがPMP22 siRNAのCMT1Aモデルマウスにおける有効性を報告している(Commun. Biol., 4, 317 (2021) [doi: 10.1038/s42003-021-01839-2])

出所：アサー・ディ・リトル作成

CMTの課題に対しては、遺伝子治療の安全性・薬効・機能面の技術開発が重要。また、PMP22以外は病態制御因子アプローチが望ましく、バイオロジー面の進歩も必要。

懸念の観点

懸念に対する対応方針仮説

<p>生命予後が良好な疾患における遺伝子治療の低い受容性</p>	<p>安全性の向上</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性の低いベクターや、炎症を抑制できる投与方法の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子治療は特にベクターの免疫原性による肝毒性等が懸念されている ■ 導入遺伝子の発現制御技術（発現制御スイッチ・キルスイッチ等）の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 現行の遺伝子治療は薬効を停止できないため、副作用発生時の対処が困難
	<p>長期持続性の向上</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬効の長期持続性を担保できる技術（搭載遺伝子の免疫原性低下等）の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 他モダリティの場合、生命予後が良好な疾患では、患者の経済的・精神的負担や薬効が実感しにくいことによる低コンプライアンスと治療効果の低下等が問題 - 上記の点に関し、1回きり投与の遺伝子治療の優位性を訴求
<p>原因遺伝子への介入が困難 (PMP22)</p>	<p>遺伝子治療の作用モードを拡張</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 正常遺伝子の発現量制御技術の開発 <ul style="list-style-type: none"> - PMP22は過剰発現と発現低下のいずれも問題となるため、特に精密な発現量制御が必要 - 現在確立している遺伝子導入技術は、LOF変異のCMTX1にしか対応できない
<p>創薬標的の不足 (PMP22以外)</p>	<p>病態メカニズムの解明</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬標的となる病態制御因子の特定 <ul style="list-style-type: none"> - PMP22以外は患者数が極めて少なく、原因遺伝子アプローチは市場性に課題 - 原因遺伝子を端緒にした病態研究や、患者由来iPS細胞を用いたフェノタイプ解析が有用

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

- 3-1-1. 分析方針
- 3-1-2. ターゲット疾患候補の識別
- 3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス
- 3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病
- 3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症
- 3-1-7. 参入戦略方向性

- 3-2. がん免疫細胞療法
- 3-3. 多能性幹細胞
- 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

筋ジストロフィーは症状や原因によってセグメントが細かく分かれ、中でもデュシェンヌ型、福山型は日本での有病率も高く重症度も高い。

疾患概要		詳細分類(古典的病型分類)				
		生命予後	有病率(日本)*	責任遺伝子	既存治療	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋肉の機能に不可欠なタンパク質の遺伝子異常によりタンパク質機能が低下 ■ 筋萎縮や脂肪・線維化により運動機能などの各種障害が発生 ■ 臨床症状や責任遺伝子により多数に分類され、重症度はそれぞれ異なる <ul style="list-style-type: none"> - 特にデュシェンヌ型、福山型は日本での患者数も多く重症度が高い - その他も生命予後は悪くないものの、病態進行によるQoL低下が課題 	ジストロフィー異常症	デュシェンヌ型(DMD)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 平均寿命は20歳前後 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1.9-3.4人/10万人 ■ 出生率の減少に伴い新規患者数は減少傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ジストロフィン遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ビルテプソ(一部患者)
		ベッカー型	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生命予後は比較的良好 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1-2人程度/10万人 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ジストロフィン遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
	先天性	福山型(FCMD)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 平均寿命は10歳代から20歳代前半 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2.9人/10万人(日本、中国、韓国が多い) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ フクチン遺伝子 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
		その他先天性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 重症度にばらつき有り 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0.3人程度/10万人(ウルリッヒ型) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Collagen VI遺伝子(ウルリッヒ型) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
	肢帯型		<ul style="list-style-type: none"> ■ 多くは中年以降まで生存 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1.5-2人/10万人 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多岐に渡る ■ 60%は未詳 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
	顔面肩甲上腕型		<ul style="list-style-type: none"> ■ 40歳までに車椅子 ■ 生命予後は良好 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 5人/10万人 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 未詳 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
	筋強直性		<ul style="list-style-type: none"> ■ 平均寿命は55歳前後 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本ではほとんど症例なし ■ グローバル：9-10人/10万人 	<ul style="list-style-type: none"> ■ DMPK(1型) ■ CNBP(2型) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
	エメリー・ドライフス型		<ul style="list-style-type: none"> ■ 不整脈の程度による 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0.1人未満/10万人 	<ul style="list-style-type: none"> ■ EMD ■ LMNA 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし
	眼咽頭筋型		<ul style="list-style-type: none"> ■ 合併症に依存 ■ 45歳以降に発症 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0.1人未満/10万人 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PABPN1 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療はなし

* 福山型は1000-2000人がいることから、日本の総人口を1.2億人と仮定して算出。ベッカー型はジストロフィン異常症、デュシェンヌ型の患者数から算出
出所：難病情報センターHP、大鵬薬品HP、臨床神経、49：859-862、2009、小児慢性特定疾病情報センターHP、MD clinical station、生化学 第85巻 第4号、pp.253-260、2013、日本内科学会雑誌 105巻 9号よりアーサー・ディ・リトル作成

核酸医薬によるExon skippingや低分子による細胞膜保護など新しいMoAによる治療薬開発が活発化してきている。



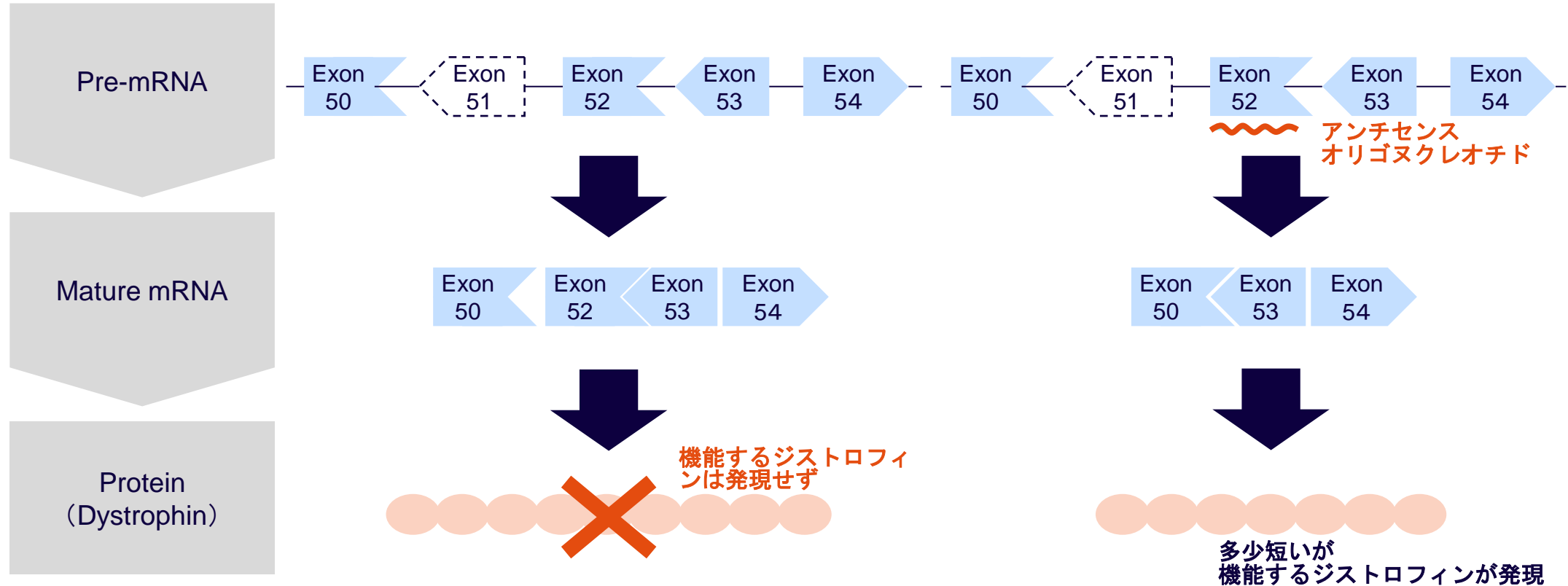
Exon skippingは欠損しているエクソンをスキップさせることで、完全ではないが機能するジストロフィンを作ることによって病態を改善させる。

DMD患者

エクソンスキップ治療

- ジストロフィンをコードする遺伝子が欠損等を起こしており、正常なジストロフィンが発現しない

- 機能するジストロフィンを発現させるために特定のエクソンをスキップさせる



核酸医薬は変異ごとに開発が必要。そのため、市場がフラグメント化しており一定程度アンメットニーズが残る。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
Viltepso (日本新薬)	上市済	<ul style="list-style-type: none"> ■ エクソン43-52, 45-52等の欠損患者においてExon-53に結合しスキップさせることでジストロフィンを発現 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 週一回の静脈注射 ■ 服用開始25週時点で運動機能に有意な改善 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一定程度効果を発揮することから、市場シェアを大きく伸ばす可能性 ■ ただし、適応患者が限定的であり、市場シェアの大半を獲得する可能性は低い
Exondys 51 (Sarepta)	上市済 (米国、迅速承認)	<ul style="list-style-type: none"> ■ エクソン51をスキップさせてジストロフィンを発現 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 週一回の静脈注射 ■ 服用開始48週時点でジストロフィンの発現促進を確認 	<ul style="list-style-type: none"> - 患者が持っている変異ごと（変異群）に開発が必要 - そのため、核酸医薬の市場はフラグメント化

機能するジストロフィンの翻訳を助けたり、炎症抑制や細胞膜保護の効果が期待される低分子薬が開発中であり一定の効果が確認できた場合はシェア拡大が想定される。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
Translarna (PTC Therapeutics)	上市済 (条件付き)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧州において条件付き承認済みの製品 ■ タンパク質翻訳を担うリボソームの30Sサブユニットに取り込まれ終始コドンバイパスさせることで機能するジストロフィン生成を促進 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 承認に対して臨床的な有効性の証拠は十分でない状態 ■ 現状臨床試験によって確認中 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子変異に非依存적であり、効果が確認されれば市場が一気に拡大 <ul style="list-style-type: none"> - 変異でフラグメント化する核酸と異なり、どの変異にも対応可能 - そのため、効果があれば使用が拡大 - さらに、一部は他の治療法との併用も可能な可能性
Vamorolone (Santhera Pharmaceuticals)	P2	<ul style="list-style-type: none"> ■ コルチコステロイドの一種 ■ DMDで見られるNF-κB遺伝子の活性化抑制や物理化学的に筋細胞の細胞膜を保護 <ul style="list-style-type: none"> - ジストロフィン欠乏による膜の不安定化に効果 - それにより細胞膜の破壊を防ぎ筋力低下を防ぐ効果 	<ul style="list-style-type: none"> ■ P2において、運動機能の回復を確認 ■ また、その他のコルチコステロイドよりも有害事象が少ないことも確認済み 	<ul style="list-style-type: none"> ■ そのため大規模臨床試験の結果により競争環境が大きく変わる可能性

遺伝子導入による開発が先行しているものの、遺伝子編集や遺伝子改変細胞も開発が進み始めており、遺伝子治療内での競争も活発になってきている。



遺伝子治療も開発が進む。ただし、全長ジストロフィンの発現はできておらず、先行品上市後も一定程度アンメットニーズは残ると想定される。

代表的な開発品 (開発企業)		開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
In vivo 遺伝子 導入	SRP-9001 (Sarepta, Roche)	P3	<ul style="list-style-type: none"> Micro-dystrophinをコードする遺伝子をAAVrh74に搭載 プロモーターをMHCK7として搭載 	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検試験で、運動機能の改善効果確認 	<ul style="list-style-type: none"> 病態進行抑制のためにシェアは拡大すると想定 <ul style="list-style-type: none"> 運動機能低下抑制もしくは改善に一定の効果 ただし全長Dystrophinではなく改良の余地があるため、市場全体を席卷するには至らないと想定
	PF-06939926 (Pfizer)	P1	<ul style="list-style-type: none"> Mini-dystrophinをコードする遺伝子をAAV9キャプシドに搭載 	<ul style="list-style-type: none"> 特に高容量群で運動機能の改善が見られた また、特に大きな有害事象はなし 	
In vivo 遺伝子 編集	開発コード未詳 (Vertex, Exonics)	前臨床	<ul style="list-style-type: none"> CRISPR/Cas9をAAV9に搭載したゲノム編集 各変異に対してそれぞれ遺伝子編集を提供し、全長のジストロフィン発現を目指す 	<ul style="list-style-type: none"> 前臨床のためデータなし 	<ul style="list-style-type: none"> 双方とも全長Dystrophinを発現可能であり、根治が期待可能 今後の結果次第では遺伝子導入のシェアを奪う可能性も
遺伝子 改変細胞	DT-DEC01 (Dystrogen Therapeutics)	P1 (2021/11~)	<ul style="list-style-type: none"> 健常人ドナー由来細胞と患者由来細胞のジストロフィン発現キメラ (DEC) 細胞を投与 自己細胞として認識され生着・増殖 	<ul style="list-style-type: none"> 移植後1週間の忍容性は確認済み 	

DMDではバイオロジーの面ではハードルは解消されつつある。ただし現状の遺伝子導入では効果持続性に懸念があり、新規技術によるさらなる改良が必要となる可能性。

リード同定プロセスで考慮すべき事

DMDにおける現状分析

疾患バイオロジー	治療効果のある遺伝子は同定済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mini-DystrophinもしくはMicro-Dystrophinの遺伝子を搭載して効果発現 <ul style="list-style-type: none"> – 完全長Dystrophinをコードする遺伝子（約11.5 kb）の導入により効果が最大限発揮 – ただし、搭載可能な遺伝子長は4.5 kb前後であり全長Dystrophinは搭載不可 ■ もしくは遺伝子編集による短縮形Dystrophinの翻訳も試している
	治療評価の評価系は確立済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ mdx欠損マウスやそこから派生したモデルマウスが多数開発されており一般的に使用されている <ul style="list-style-type: none"> – ただし神経認知機能障害などはモデルマウスでも再現できず ■ 病態モデルの犬も開発されており、モデルマウスの問題点を補完する形での使用を期待されている
ADMET	標的組織・細胞への送達のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋細胞への送達に適したベクター（例：AAV8、AAV9、AAVvr74等）を使用することで達成可能 <ul style="list-style-type: none"> – Mini-/Micro Dystrophinの発現にはAAVでも搭載可能 – AAV9に搭載可能な遺伝子編集ツールを使用し、CRISPR/Cas9によるDNA切断させて短縮形Dystrophinを翻訳させるアプローチも検討されている
	その他の懸念は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 長期有効性：反復投与が必要となる可能性が高い <ul style="list-style-type: none"> – 細胞傷害性T細胞による免疫応答回避が長期的な発現に重要 – 健康な骨格筋細胞はMHC I発現が低く免疫応答は活性化が、病態進行が抑制できないと遺伝子発現が徐々に少なくなる可能性 ■ 筋肉に対しては大量投与が必要であり安全性懸念も一定存在

大量投与が必要であることから、スケーラビリティの担保やコストダウンが必要。なお、臨床試験においては大きなハードルはないと思料。

開発段階で考慮すべきこと

DMDにおける現状分析

製造可能性	当該モダリティでの製造技術上のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋細胞をターゲットとする場合、1×10^{15} vg程度の投与が必要であり、大量生産とそれによるコストダウンが必要 ■ また治験・商用段階でスケールが異なる可能性があるため、Luxturna等の局所投与で投与量が限られているものと異なり、スケーラブルな製造工程の構築が必要
	その他のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子導入もしくは編集を外部委託する場合、世界的な製造キャパシティ不足が懸念 ■ そのため、外部委託する場合は臨床試験に進むのが見えた段階での早期のCDMO探索が必要
臨床試験の可能性	疾患のレジストリは整備されているのか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本国内ではRemudyというシステムが稼働しており、患者と製薬企業・研究者の橋渡しを実施 <ul style="list-style-type: none"> – 保険診療での全エクソンシーケンスや筋生検などをもとに、Remudyへの登録を実施しており、遺伝子変異を絞った患者リクルーティングが可能 ■ そのため、DMDを開発する上では患者集めについて特にハードルはないと思料
	臨床試験における客観的な効果指標は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ ノースター評価（NSAA）や時限機能試験といった信頼度の高い試験が確立済 ■ また、ウェアラブルデバイスを使った運動機能測定や、臨床アウトカム以外にもジストロフィン発現量などの試験も臨床試験に組み込み、多面的に効果測定が可能

競争は激しいもののアンメットニーズは一定程度残る可能性が高いうえ、開発上も大きなハードルはないことから、今後開発を行う意義はありと推察される。

検討すべき視点	検証結果	サマリー
疾患のマクロ環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ DMDは遺伝性の一つであり治療薬はあるものの致命的 ■ 遺伝性疾患で出生率に左右されるため、患者数は減少傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 効果や対象患者の差別化により、これから遺伝子治療を開発しても一定のシェア獲得が期待可能 <ul style="list-style-type: none"> - 先行するプレイヤーはいるものの、アンメットニーズは一定残ると想定 - 特に効果そのものや、効果持続性についてアンメットニーズは残存 ■ ただし、根治が期待可能な遺伝子編集などの動向に依存
既存治療とアンメットニーズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬が実用化されているが、完全な進行抑制は未達 ■ また、核酸医薬の対象患者は限定的でありアンメットニーズは以前存在 	
他モダリティの開発状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬は対象患者がフラグメント化しておりアンメットニーズは残る ■ 低分子薬は効果が証明された場合はシェア拡大の可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大量投与に起因する安全性や製造上の懸念以外は開発上に大きなハードルはないと思料 ■ ただし、実際は臨床開発・製造ともに個別対応が必要な課題は発生すると想定 ■ 長期的な効果減弱は起きる可能性が高く、遺伝子編集などより根本治療に近いソリューションが求められる
当該モダリティ内での競争環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子導入が後期開発まで進んでいるが、効果持続性が懸念 ■ 遺伝子編集、遺伝子改変細胞は根治の可能性 	
疾患のバイオロジー	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子は特定済み ■ 一部病態の再現は難しいものの、マウスや犬の病態モデルは確立済み 	
ADMETの妥当性	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVを使用することで送達可能だが、反復投与が必要な可能性 ■ 筋細胞への送達であり大量投与が必要であるため、安全性に一定の懸念 	
製造の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大量製造が要求される可能性があるため、生産コストやスケールビリティの担保は必要 ■ また、外部委託の場合は委託先の早期探索が必要 	
臨床試験の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患レジストリは整備済み ■ また、臨床試験の効果指標も確立済み 	

導入遺伝子の脱落を防ぐための導入遺伝子の改良や、ベクターの新規開発による投与量削減などの工夫が必要になると想定。

懸念の観点	懸念に対する対応方針仮説	
大量投与の必要性	標的指向性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ ベクターの工夫による筋細胞へのデリバリー能強化により、投与量が低減し毒性が懸念される肝臓への暴露を低減 ■ ただし、局所的に導入されるのではなく、全身へのデリバリーが必要となるため、適切な特異性が必要
	前臨床試験、臨床試験の工夫	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫応答を見据え、適切な投与量を見積もるための前臨床試験や、適切な投与ルートを探るための臨床試験の工夫が必要 <ul style="list-style-type: none"> – 局所的な大量投与により、免疫応答を誘発しベクターが排除されやすくなる可能性 – IVによる全身送達についてもウイルスキャプシドによる自然免疫応答が起こる可能性 – 上記安全性上の懸念を検証するには臨床初期では漸増的な投与を行うことで解決可能だが、漸増的試験では免疫反応を誘発し効果減弱の可能性があるため、前臨床試験から投与量を予測する評価系が必要
反復投与の必要性	筋細胞の保護 (ジストロフィンの機能強化)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患予防に必要な閾値を下回る場合、筋繊維の変化・変性に従い導入遺伝子が徐々に排除される可能性 ■ そのため、筋細胞・組織を保護するに足るジストロフィンの機能が必要であり、搭載遺伝子の強化が必要
	免疫反応の回避	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自然免疫によりサイトカインストームやベクターの排除が起こる可能性があるため、CpG*配列のメチル化などのキャプシドの工夫が必要 <ul style="list-style-type: none"> – 具体的には、非メチル化CpG配列を認識するTLR9によりサイトカインストームが発生 – 哺乳類で見られるCpG配列のメチル化を施すことで免疫応答を抑制可能 ■ 獲得免疫によりベクターが排除される可能性があるため、抗体による免疫応答を回避するベクター開発、空キャプシドのデコイ活用、臨床試験計画の工夫やアフエーシスによる抗ベクター抗体の排除などが必要

1. 検討全体像

2. 基盤技術の技術開発動向

3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

3-1-1. 分析方針

3-1-2. ターゲット疾患候補の識別

3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス

3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病

3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー

3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症

3-1-7. 参入戦略方向性

3-2. がん免疫細胞療法

3-3. 多能性幹細胞

3-4. 細胞医薬のサプライチェーン

4. 産業化に向けて解決すべき課題

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、発症から数年で死に至る極めて重篤な神経変性疾患。 家族型・孤発型含めALS全体の3%を占めるSOD1をはじめ、5%で原因遺伝子が判明

疾患概要	詳細分類				
	生命予後	有病率(日本)	責任遺伝子	既存治療	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが選択的かつ進行性に変性・消失する、原因不明の症候群 <ul style="list-style-type: none"> - 主に中年以降で発症 ■ 筋萎縮・筋力低下が主体であり、進行すると上肢の機能障害、歩行障害、構音障害、嚥下障害、呼吸障害等が生じる <ul style="list-style-type: none"> - 嚥下障害に対しては胃ろう等、呼吸障害には人工呼吸が行われることがある - 介護者の負担も大きい ■ 家族型と孤発型に分類されるが、95%は孤発型で責任遺伝子が不明 	<p>家族型 (fALS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 発症から死亡又は侵襲的換気までの期間の中央値は20-48ヶ月 - 経過には相当な個人差が存在 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0.5人/10万人 <ul style="list-style-type: none"> - ALS全体の5% - 多くは常染色体優性遺伝 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1 (32%) ■ FUS (11%) ■ TDP-43 (2%) ■ C9orf72 (0%) <ul style="list-style-type: none"> - 欧米で多いが、日本では稀 ■ その他 (5%) <ul style="list-style-type: none"> - SETX, ANG, OPTN, ALS2 ■ 不明 (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 根治治療は無い ■ 薬物治療 <ul style="list-style-type: none"> - リルゾール：生存期間延長 - エダラボン：疾患進行抑制 - いずれも早期患者に限り、薬効も限定的 ■ 対症療法 <ul style="list-style-type: none"> - 疼痛・痙縮・抑うつ等の二次的症狀に対し鎮痛薬・抗痙縮薬・抗うつ薬が用いられる
	<p>孤発型 (sALS)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ■ 8.5人/10万人 <ul style="list-style-type: none"> - ALS全体の95% 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1 (2.3%) ■ FUS (0.4%) ■ TDP-43 (0.2%) ■ 不明 (97%) 	

ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis

出所：筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013、難病情報センター、Neurobiol. Aging, 53, 194 (2017) [doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.004]、科研費研究成果報告書(https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-15K19485/15K19485seika.pdf)よりアーサー・ディ・リトル作成

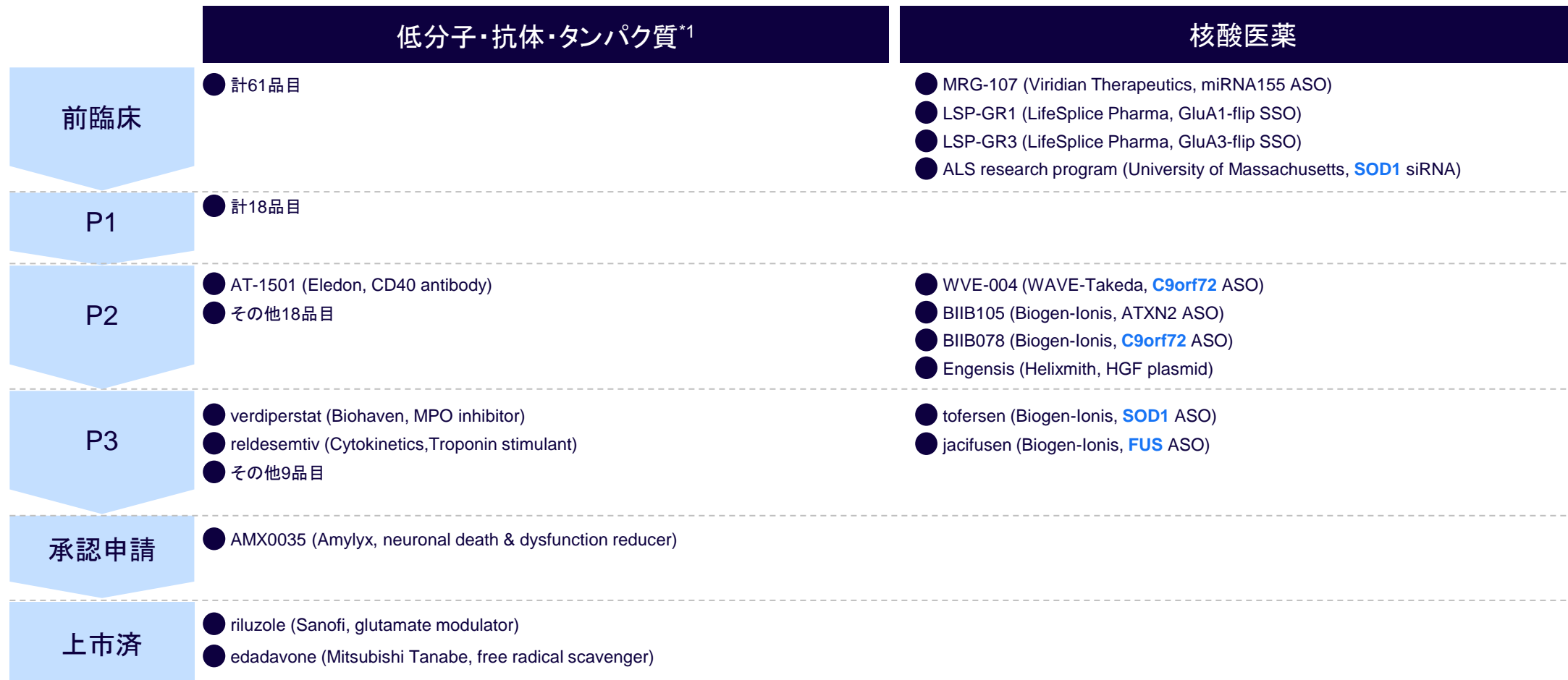
ALS原因遺伝子の多くはGOT変異により毒性をもたらすと見られるが、病態メカニズムは完全には解明されておらず、変異遺伝子のノックアウトで根治できるかは不明。

原因遺伝子 (国内fALS構成比)	健常者の遺伝子	ALS患者の遺伝子	影響	薬剤介入方針
SOD1 (32%)		SOD1がGOT変異 	抗酸化酵素のSOD1が変異し、変異タンパク質が何らかのメカニズムで神経細胞を障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ 変異SOD1の発現抑制 <ul style="list-style-type: none"> - SOD1 KOマウスはALSを発症しないため、変異型選択性は必須ではないと見られる
FUS (11%)		FUS遺伝子がGOT変異 	RNA代謝に関わるFUSが変異し、変異タンパク質が何らかのメカニズムで神経細胞を障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ 変異FUSの発現抑制 <ul style="list-style-type: none"> - 生後FUSをノックアウトしたマウスはALSを発症しないため、変異型選択性は必須ではないと見られる
TDP-43 (2%)		TDP-43遺伝子が変異 	RNA代謝に関わるTDP-43が変異し、何らかのメカニズムで神経細胞を障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ mtTDP-43の発現抑制又はTDP-43の発現上昇 <ul style="list-style-type: none"> - GOTとLOFの両説があり、共に必要な可能性
C9orf72 (稀)		C9orf72遺伝子がGOT変異 	C9orf72非翻訳領域のリピート配列が異常伸長し、RNA又はタンパク質が何らかのメカニズムで神経細胞を障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ 変異C9orf72の発現抑制 <ul style="list-style-type: none"> - RNAとタンパク質の両方の発現抑制が必要か - ハプロ不全による免疫系の異常も指摘されており、正常遺伝子の発現上昇も必要か^{*1}

正常
遺伝子
GOT
変異
不明

mt: mutant *1 神経治療, 35, 488 (2018) [doi: 10.15082/jsnt.35.4_488], Nature, 585, 96 (2020) [doi: 10.1038/s41586-020-2625-x]
出所：医歯薬出版『別冊・医学のあゆみ 神経変性疾患の治療開発の現状』よりアーサー・ディ・リトル作成

ALSのパイプラインは低分子等の従来型モダリティが主体。核酸医薬としては、家族型ALSの原因遺伝子のSOD1, FUS, C9orf72等に対するASOが開発されている。



ASO: AntiSense Oligonucleotide, SSO: Splice-Switching Oligonucleotide
*1 開発品多数のためALS適応で売上が予測されているものを抜粋
出所：Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

上市済で標準的に使用されているリルゾールとエダラボンに加え、AMX0035が承認間近。 3剤とも併用が可能であり、大きなシェアを獲得・維持する見通し。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
リルゾール (Sanofi)	上市済 (日:1999年 米:1995年 欧:1996年)	<ul style="list-style-type: none"> ■ グルタミン酸拮抗薬として作用し、神経細胞死を抑制 - ALSの原因としてグルタミン酸受容体の過剰興奮による神経細胞死（グルタミン酸仮説）が提唱されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生存期間を2-3ヶ月延長 - 早期の患者に限る ■ 運動機能の改善や進行抑制効果は確認されていない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3剤とも大きなシェアを獲得・維持する見通し - ALSの重篤性と、3剤とも併用可能であることが理由 ■ 剤形変更による利便性向上も行われており、既存薬市場も拡大の可能性 - Exservan（田辺三菱-Aquestive）：リルゾール経口フィルム製剤 - MT-1186（田辺三菱）：エダラボン経口懸濁剤
エダラボン (田辺三菱)	上市済*1 (日:2015年 米:2017年)	<ul style="list-style-type: none"> ■ フリーラジカルスカベンジャーとして酸化ストレスを抑制 - ALSの原因として酸化ストレスの亢進による神経細胞死が提唱されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALSFRS-R低下を33%抑制 - 早期の患者に限る - 長期間の薬効は不明 ■ 生存延長効果は確認されていない ■ 頻回の点滴静注を要する 	
AMX0035 (Amylyx)	日:不明 米:申請中*2 欧:申請中	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2剤が神経細胞死を抑制 - フェニル酪酸ナトリウム：分子シャペロンとして作用し、小胞体ストレス応答に起因する細胞死を抑制 - タウウルソデオキシコール酸：細胞死制御因子のBAXを阻害し、ミトコンドリア機能障害を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生存期間を6.5ヶ月延長*3 - riluzoleやedaravoneとの併用が可能 ■ ALSFRS-R低下を25%抑制*4 	

ALSFRS: ALS Functional Rating Scale-Revised (筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版)

*1 日本は2001年に脳梗塞急性期の適応で承認され、2015年にALSに適応拡大。欧州は追加試験を要求されたため申請取下げ *2 審査終了目標日 (PDUFA Date) は2022年6月29日 *3 Muscle Nerve, 63, 31 (2021) [doi: 10.1002/mus.27091] *4 N. Engl. J. Med., 383, 919 (2020) [doi: 10.1056/NEJMoa1916945]

出所：各社ウェブサイト、筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013よりアーサー・ディ・リトル作成

低分子・抗体の主要な開発品はいずれも新規作用機序であり、現時点で有望性の判断は困難。承認された場合は一定程度のシェアを獲得可能。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
reldesemtiv (Cytokinetics-アステラス)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ■ トロポニン活性化剤として作用し、サルコメアのカルシウムイオン感受性を高めることで筋力を増強 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph2試験でALSFRS-R低下（副次評価項目）を25%抑制 － 肺活量の低下抑制（主要評価項目）は未達 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規作用機序であり、現時点で有望性の判断は困難 － 承認された場合は一定程度のシェアを獲得できる可能性 － 既存薬と併用が可能と見られ、競合は起こりにくいと考えられる
verdiperstat (Biohaven)	Ph2/3	<ul style="list-style-type: none"> ■ ミエロペルオキシダーゼ（MPO）阻害剤として作用し、酸化ストレスを抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph2/3試験を実施中であり、薬効は不明 ■ 多系統萎縮症のPh3試験で主要評価項目未達 	
AT-1501 (Eledon)	Ph2	<ul style="list-style-type: none"> ■ CD40抗体として作用し、免疫細胞の活性化を防ぐことで炎症を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph2試験を実施中であり、薬効は不明 	

Biogen-Ionisは、主要なALS原因遺伝子を標的としたASOを共同開発。SOD1で一部開発失敗しているものの、データが出揃っておらず現時点で有望性の判断は困難。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
tofersen (Biogen-Ionis)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ALS原因遺伝子のSOD1をASOで発現抑制し、疾患を修飾 	<ul style="list-style-type: none"> Ph3試験で主要評価項目(ALSFRS-R低下抑制)未達 <ul style="list-style-type: none"> Ph1/2試験では有効性の兆候があった^{*1} 未発症のSOD1 fALS患者対象Ph3試験を実施中^{*2} 	<ul style="list-style-type: none"> ALS原因遺伝子として最も多いSOD1でもシェアは数%程度 <ul style="list-style-type: none"> ただしALSは有病率が比較的高いため、国内でも数百人が該当 SOD1変異陽性患者：家族性（5%×32%）、孤発性（95%×3.2%） 現時点で有望性の判断は困難 <ul style="list-style-type: none"> 病態が完全には解明されていないため、原因遺伝子の発現抑制と薬効の関連が不明
jacifusen (Biogen-Ionis)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ALS原因遺伝子のFUSをASOで発現抑制し、疾患を修飾 	<ul style="list-style-type: none"> 人道的使用の枠組みに基づいて患者1名に投与し、有効性の兆候^{*3} 	
BIIB078 (Biogen-Ionis)	Ph1/2	<ul style="list-style-type: none"> ALS原因遺伝子のC9orf72をASOで発現抑制し、疾患を修飾 	<ul style="list-style-type: none"> Ph1/2試験を実施中であり、薬効は不明 	

*1 N. Engl. J. Med., 383, 109 (2020) [doi: 10.1056/NEJMoa2003715] *2 NCT04856982 *3 Nature Med., in press (2022) [doi: 10.1038/s41591-021-01615-z]
出所：各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

BIIB105はALSの病態と関係の深い遺伝子を標的としており、承認された場合は大きなシェアを獲得可能。ただし、データが出揃っておらず現時点で有望性の判断は困難。

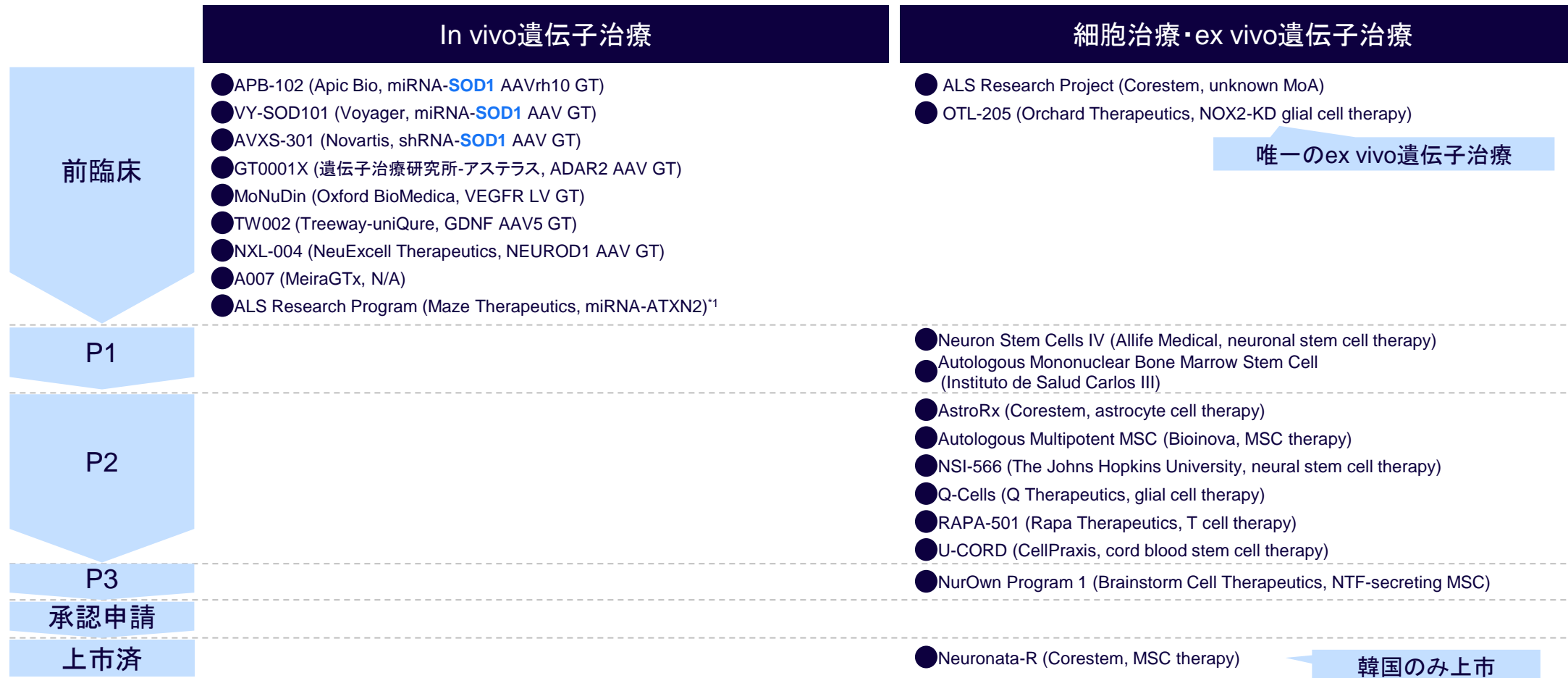
代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
BIIB105 (Biogen-Ionis)	Ph1/2	<ul style="list-style-type: none"> ■ TDP-43の凝集に関わるATXN2をASOで発現抑制し、疾患を修飾 – ALS患者の90%でTDP-43の凝集が見られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph1/2試験を実施中であり、薬効は不明 – ATXN2の変異に関わらず患者を組入れ^{*2} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれもPoC未取得であり、現時点で有望性の判断は困難 ■ BIIB105はALS患者の90%が適応となる可能性があり、承認された場合は大きなシェアを獲得可能 – ALSの共通病態と関係の深い遺伝子が標的
WVE-004 (WAVE-Takeda)	Ph1/2	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALS原因遺伝子のC9orf72をASOで発現抑制し、疾患を修飾 – リポートが異常伸長した変異C9orf72を選択的に発現抑制^{*1} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph1/2試験を実施中であり、薬効は不明 – C9orf72はALSとFTDの原因遺伝子であり、同時に試験されている 	
Engensis (Helixmith)	Ph2b	<ul style="list-style-type: none"> ■ プラスミドにより肝細胞増殖因子（HGF）を発現させることで、神経細胞の生存・成長を促進 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph2b試験を実施中であり、薬効は不明 	

FTD: FrontTemporal Dementia（前頭側頭型認知症）

*1 Nature Commun., 12, 847 (2021) [doi: 10.1038/s41467-021-21112-8] *2 NCT04494256

出所：各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

遺伝子治療はSOD1の発現抑制を行うものが目立つが、臨床入りしているものは無く有望性の判断は困難。細胞治療は多様な細胞を用いており、韓国では上市品も存在。



GT: Gene Therapy, LV: Lentivirus, MSC: Mesenchymal Stem Cell
*1 核酸医薬の可能性もあるが、開示が限られており詳細不明
出所：Evaluate Pharma、各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

SOD1のRNA干渉を行う遺伝子治療が複数開発されている。現時点では核酸医薬 (tofersen)に対する優位性は不明であり、シェア獲得の見込みは小さい。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
APB-102 (Apic Bio)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1に対するmiRNAをAAVベクターで遺伝子導入することにより、SOD1の発現を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬効を示唆するデータは見当たらない ■ 2022年初頭にPh1/2試験を開始予定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1 ASO (tofersen)に対する優位性が不明であり、現時点ではシェア獲得の見込みは小さい <ul style="list-style-type: none"> - TofersenがPh3で主要評価項目未達だったことから、SOD1発現抑制アプローチ自体に問題がある可能性も存在 ■ VY-SOD101とAVXS-301は開発が難航又は中止の可能性
VY-SOD101 (Voyager)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1に対するmiRNAをAAVベクターで遺伝子導入することにより、SOD1の発現を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非ヒト霊長類で下位運動ニューロンのSOD1を抑制^{*1} ■ 2017年第4四半期にIND申請予定とされていたが、以降の情報は無い 	
AVXS-301 (Novartis)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1に対するshRNAをAAVベクターで遺伝子導入することにより、SOD1の発現を抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬効を示唆するデータは見当たらない ■ 2019年初頭にIND申請予定とされていたが、以降の情報は無い 	

原因遺伝子以外の病態制御因子に作用する遺伝子治療が複数開発されている。現時点では導入遺伝子の病態への寄与が不明であり、有望性の判断は困難。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
GT0001X (遺伝子治療研究所-アステラス)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ グルタミン酸受容体のRNA編集に関わるADAR2をAAVベクターで遺伝子導入することにより、グルタミン酸毒性を低減 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADAR2 KOマウスのALS病態のレスキューを確認 ■ 2022年以降にPh1/2試験を開始予定 - 当初は2020年度開始とされていた 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 導入遺伝子の病態寄与は不明であり、現時点では有望性の判断は困難 - 原因遺伝子不明でも適応可能なため、承認時は大きなシェアを獲得できる可能性 ■ MoNuDinとTW002は開発中止の可能性
MoNuDin (Oxford BioMedica)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ VEGFRをレンチウイルスベクターで遺伝子導入することにより、神経細胞の生存・成長を促進 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1マウスの生存期間を30%延長*1 ■ 2010年以降の情報は無い 	
TW002 (Treeway-uniQure)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ GDNFをAAVベクターで遺伝子導入することにより、神経細胞の生存・成長を促進 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬効を示唆するデータは見当たらない ■ 2015年以降の情報は無い 	

*1 Nature, 429, 413 (2004) [doi: 10.1038/nature02544]
出所：各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

細胞治療はいずれも病態制御因子に作用し、神経細胞を保護。一部で上市されている製品も存在するものの、いずれも現時点で明確な薬効は見えていない。

代表的な開発品 (開発企業)	開発 フェーズ	作用機序	効果	シェア推測 (ADL分析)
Neuronata-R (Corestem)	Ph3 韓:上市済 (2015年)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者由来の骨髄間葉系幹細胞(BM-MSC)を髄腔内投与 ■ 各種サイトカインの作用で神経細胞を保護 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALSFRS-R低下を50%抑制 <ul style="list-style-type: none"> - ただし、オープンラベルのPh2試験 ■ 2021年にプラセボ対照Ph3試験を韓国で開始*1 	
NurOwn Program 1 (Brainstorm Cell Therapeutics)	Ph3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者由来の骨髄間葉系幹細胞を神経栄養因子分泌細胞(MSC-NTF)に分化 ■ 髄腔内投与することにより、神経栄養因子の作用で神経細胞を保護 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph3試験で主要評価項目(ALSFRS-R低下抑制)未達*2 <ul style="list-style-type: none"> - 事後層別化解析により、早期患者に限ることで統計的優位性を達成 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれも病態寄与が不明な新規作用機序であり、現時点で有望性の判断は困難 <ul style="list-style-type: none"> - シャープな薬効は期待しにくいですが、承認された場合は一定程度のシェアを獲得できる可能性
OTL-205 (Orchard Therapeutics)	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者由来の造血幹細胞(HSC)に対し、shRNAによりNOX2の発現抑制したものを投与 ■ HSCが中枢に移動・ミクログリアに分化し、酸化ストレスを軽減 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬効を示唆するデータは見当たらない 	

ALSは患者数が多いため、SOD1を標的とした遺伝子治療薬の市場性は許容される。しかし、多くのALS患者を治療するには病態制御因子に着目したアプローチが必要。

リード同定プロセスで考慮すべき事

ALSにおける現状分析

疾患バイオロジ	治療効果のある遺伝子は同定済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ SOD1, FUS, TDP-43, C9orf72等の原因遺伝子が同定されている <ul style="list-style-type: none"> - 病態メカニズムは未解明であり、単純な発現抑制で治療効果が得られるかは不明 ■ ALS全体の95%は原因遺伝子が不明であり、バイオロジーの進歩が不可欠 <ul style="list-style-type: none"> - ALSは患者数が多いため、最も頻度の高いSOD1変異なら市場性は許容される*1 - 原因遺伝子の解明、又は病態メカニズムの解明と病態制御因子アプローチが必要
	治療評価の評価系は確立済みか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALS病態を適切に再現したモデル動物が存在するのは変異型SOD1に限られる*2 <ul style="list-style-type: none"> - ALS患者の9割を占めるTDP-43病理を再現したモデル動物は存在しない
ADMET	標的組織・細胞への送達のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 運動ニューロンが標的であり、髄腔内、くも膜下、脳室内投与といった比較的侵襲性の高い投与方法が必要 <ul style="list-style-type: none"> - ただし、1回きりの投与であることとALSの重篤性を踏まえると、許容可能と見られる - AAV9の中枢移行は乳児期に限られるため、成人発症のALSでは末梢投与は困難*3
	その他の懸念は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 発現制御を行う遺伝子治療技術は未確立であり、技術開発が必要 <ul style="list-style-type: none"> - SOD1, FUS, TDP-43, C9orf72のいずれもGOT変異の可能性が指摘されており、一部はハプロ不全の可能性もあることから、通常の遺伝子導入では対応が難しい ■ 進行性疾患であり早期介入が望ましいが、診断に時間を要し薬効が限られる可能性 <ul style="list-style-type: none"> - 疾患特異的な項目が少なく除外診断が必須なため、診断に平均1年以上を要する*4

*1 年間の新規罹患者数は2,000人程度と推定されることから、SOD1標的薬は上市数年後に年間60名程度の市場となる。これはゾルゲンスマの年間80名とほぼ同等の水準 *2 医歯薬出版『別冊・医学のあゆみ 神経変性疾患の治療開発の現状』*3 Nature Biotechnol., 27, 59 (2009) [doi: 10.1038/nbt.1515] *4 BMC Neurol., 13, 19 (2013) [doi: 10.1186/1471-2377-13-19]
出所：アーサー・ディ・リトル作成

臨床試験の実施におけるハードルは小さい。製造面では、病態制御因子アプローチの場合 はゾルゲンスマの25倍の患者が適応となるため、極めて大規模の供給が必要。

開発段階で考慮すべきこと

ALSにおける現状分析

製造可能性	当該モダリティでの製造技術上のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子アプローチ（例：SOD1）の遺伝子治療薬の場合、患者数が極めて限られることから、ALSに特有の製造上の課題は発生しない ■ 病態制御因子アプローチ（例：ATXN2）の場合、ゾルゲンスマの25倍の大量供給が必要 <ul style="list-style-type: none"> – 国内の有病者数は約10,000人、年間の新規罹患患者数は2,000人程度と見られる*1 – 医療財政の影響が顕在化し低薬価となる可能性が高く、製造コストの低減も必要
	その他のハードルは？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療薬の製造を外部委託する場合、世界的な製造キャパシティ不足が懸念 <ul style="list-style-type: none"> – 外部委託する場合は臨床入りが見えた段階での早期のCDMO探索が必要
臨床試験の可能性	疾患のレジストリは整備されているのか？	<ul style="list-style-type: none"> ■ 名古屋大学の主導でJaCALSというレジストリが稼働（登録者数1,800名以上） <ul style="list-style-type: none"> – 担当医が診察し臨床情報を毎年更新、臨床研究コーディネーターによる聞き取り調査も3ヶ月毎に行われる – 自然歴調査や遺伝子解析を目的としており、多数の論文発表実績がある ■ 患者団体「日本ALS協会(JALSA)」が組織されており、何らかの協力が得られる可能性
	臨床試験における客観的な効果指標は？	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALSの評価指標としてALSFRS-Rといった信頼度の高い試験が確立済 ■ 生存延長を示すためには、比較的長期の臨床試験が必要 <ul style="list-style-type: none"> – FDAとEMAは、生存期間を少なくとも副次評価項目に含めることをガイドラインで求めている*2

*1 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013より、年間の新規罹患率は1.1-2.5人/10万人であることから推定。SMAは出生時罹患率が10人/10万人であることから推定 *2 FDA: "Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry", EMA: "Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)"
出所：JaCALSウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

ALSは極めて重篤で疾患修飾薬が強く求められており、十分な市場獲得機会が存在。 しかし、原因遺伝子を持つ患者は限られるため、病態制御因子アプローチが望ましい。

検討すべき視点

検証結果

サマリー

検討すべき視点	検証結果	サマリー
疾患のマクロ環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALSは発症から数年で死に至る、極めて重篤な難病 ■ 国内患者数は10,000人・新規罹患者は毎年2,000人と見積もられる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 極めて重篤な難病であり、疾患修飾薬が強く求められている <ul style="list-style-type: none"> - 進行抑制効果を示せば、遺伝子治療を含めあらゆるモダリティが受容される ■ これからの参入でも十分な市場獲得機会が存在 <ul style="list-style-type: none"> - 最も有望なAMX0035でも進行抑制・生存期間延長は数ヶ月間に限られる - 核酸医薬は根治の可能性はあるが、その原因遺伝子を持つごく少数の患者に限定 - ATXN2 ASO (BIIB105)は90%の患者が適応となるが、現時点で有望性の判断は困難
既存治療とアンメットニーズ	<ul style="list-style-type: none"> ■ リルゾールとエダラボンが承認されているが、薬効は限定的 ■ 疾患修飾薬が強く求められている 	
他モダリティの開発状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100件以上の低分子・抗体が開発されており、AMX0035が最も有望 ■ Biogen-Ionisが大半の原因遺伝子に対してASOを開発 ■ 細胞治療のパイプラインが目立つが、いずれもMoAは不明瞭 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子は発現抑制が必要なGoT変異と見られ、遺伝子治療の適用には遺伝子導入以外の作用モードの拡張が必要 <ul style="list-style-type: none"> - 原因遺伝子の病態メカニズムも未解明であり、発現抑制による治療効果も不明 - 発現抑制を行うASOやsiRNA等の核酸医薬がより実用化に近いと考えられる ■ 病態制御因子を狙うアプローチがより有望となることから、病態メカニズム解明が必須 <ul style="list-style-type: none"> - 最も多いSOD1でも構成比は3%であり、原因遺伝子創薬は市場が極めて限定される - 同じ理由で臨床試験の患者組入れも困難
当該モダリティ内での競争環境	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれも前臨床段階であり、現時点で有望と判断できるものは無い ■ 最も多い原因遺伝子であるSOD1の発現抑制を行うAAV遺伝子治療が3件開発されているほか、共通病態アプローチの開発品も存在 	
疾患のバイオロジー	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複数の原因遺伝子が判明しているものの、95%は原因遺伝子不明 ■ ALS病態を適切に再現したモデル動物が存在するのは変異型SOD1に限られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子は発現抑制が必要なGoT変異と見られ、遺伝子治療の適用には遺伝子導入以外の作用モードの拡張が必要 <ul style="list-style-type: none"> - 原因遺伝子の病態メカニズムも未解明であり、発現抑制による治療効果も不明 - 発現抑制を行うASOやsiRNA等の核酸医薬がより実用化に近いと考えられる ■ 病態制御因子を狙うアプローチがより有望となることから、病態メカニズム解明が必須 <ul style="list-style-type: none"> - 最も多いSOD1でも構成比は3%であり、原因遺伝子創薬は市場が極めて限定される - 同じ理由で臨床試験の患者組入れも困難
ADMETの妥当性*1	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVベクターの髄腔内・くも膜下・脳室内投与等により送達可能と見られる 	
製造の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子アプローチの場合は適応患者数が限られるため、目立った製造上の課題は存在しない ■ 病態制御因子アプローチの場合、ゾルゲンスマの20倍の大量製造が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子は発現抑制が必要なGoT変異と見られ、遺伝子治療の適用には遺伝子導入以外の作用モードの拡張が必要 <ul style="list-style-type: none"> - 原因遺伝子の病態メカニズムも未解明であり、発現抑制による治療効果も不明 - 発現抑制を行うASOやsiRNA等の核酸医薬がより実用化に近いと考えられる ■ 病態制御因子を狙うアプローチがより有望となることから、病態メカニズム解明が必須 <ul style="list-style-type: none"> - 最も多いSOD1でも構成比は3%であり、原因遺伝子創薬は市場が極めて限定される - 同じ理由で臨床試験の患者組入れも困難
臨床試験の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患レジストリは整備済みであり、臨床試験の効果指標も確立済み ■ 原因遺伝子アプローチの場合、患者数が少なく組入れが課題 <ul style="list-style-type: none"> - 特にSOD1関係の開発品が多く、既に競争となっている可能性 	

*1 ADMET: 吸収 (absorption), 分布 (distribution), 代謝 (metabolism), 排泄 (excretion), 毒性 (toxicity) のこと
出所: アーサー・ディ・リトル作成

ALSに対し現在の遺伝子治療ができることは少ない。原因遺伝子・病態メカニズム解明と、遺伝子治療の技術開発という、サイエンスとテクノロジー両面での対応が必要。

懸念の観点	懸念に対する対応方針仮説
創薬標的の不足	<p data-bbox="598 521 904 564">原因遺伝子の発見</p> <ul data-bbox="993 428 2333 664" style="list-style-type: none"> ■ ゲノム解析による原因遺伝子（単一遺伝子・多因子遺伝子）の発見 <ul style="list-style-type: none"> - 非翻訳領域の変異やコピー数多型等が見落とされている可能性があり、WGS（全ゲノム解析）が有効 - 孤発性ALSの多くは多因子遺伝疾患と考えられるため、GWAS（ゲノムワイド関連解析）により疾患寄与度が中程度の原因遺伝子（レアバリエント）を見出すことも重要 <p data-bbox="624 806 879 892">病態メカニズムの解明</p> <ul data-bbox="993 742 2333 949" style="list-style-type: none"> ■ 創薬標的となる病態制御因子の特定 <ul style="list-style-type: none"> - ゲノム解析で見出した原因遺伝子を端緒にALSの共通病態（例：RNA編集異常）を解明し、ALS共通の病態制御因子（例：ATXN2）を特定 - 特定の遺伝子に基づかないアプローチとして、患者由来iPS細胞を用いたフェノタイプ解析も重要
原因遺伝子への介入が困難	<p data-bbox="611 1106 891 1192">遺伝子治療の作用モードを拡張</p> <ul data-bbox="993 1006 2333 1279" style="list-style-type: none"> ■ GoT型遺伝子疾患・多因子遺伝疾患に対応できる、遺伝子導入以外の技術の開発 <ul style="list-style-type: none"> - 発現調節やGoT型原因遺伝子の発現抑制等の新規作用モードが必要 - 現在確立している遺伝子導入技術は、LoF型遺伝子疾患かつ導入遺伝子の過剰発現が許容されるものにはしか対応できない - 細胞内抗体やプロテアソーム系・オートファジー系の利用等の技術開発により、タンパク質レベルの作用モードを持たせる方向性も有望

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向

3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)

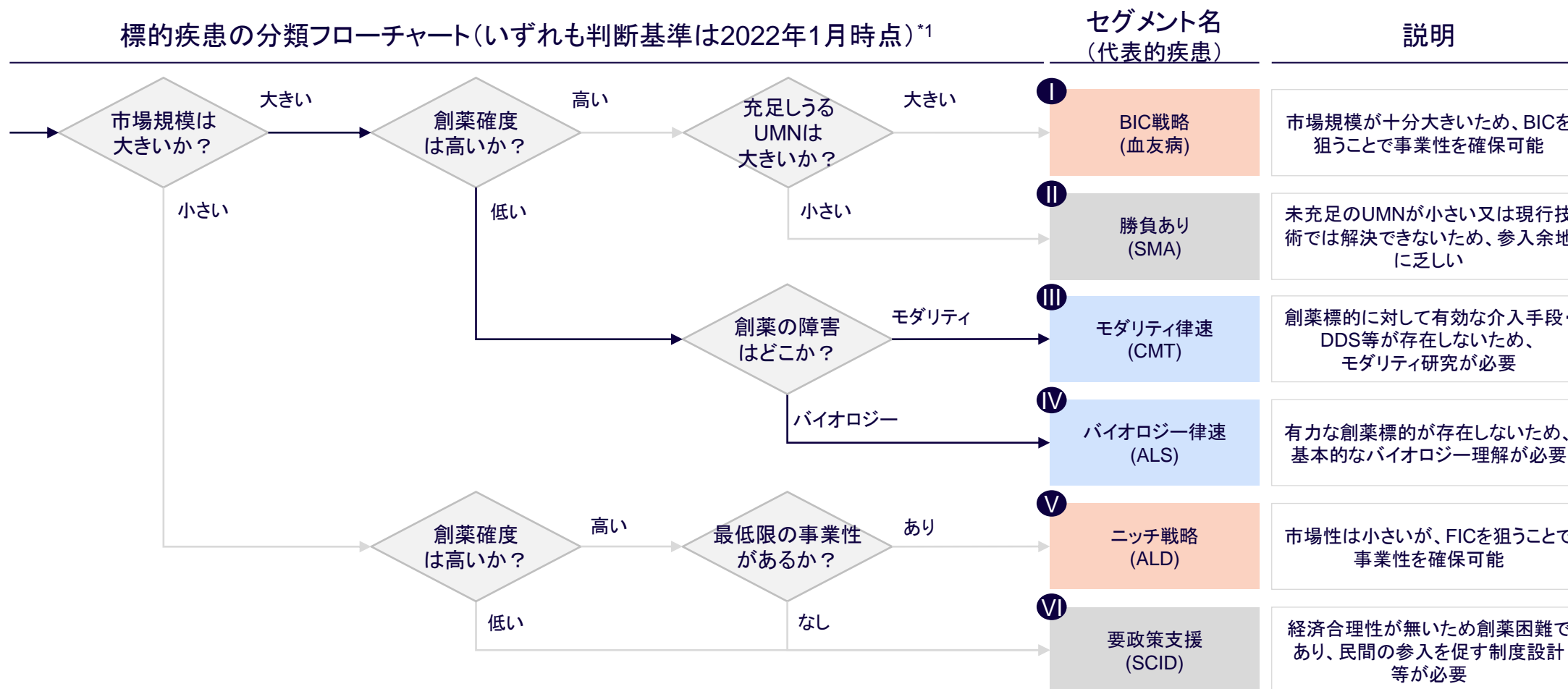
- 3-1-1. 分析方針
- 3-1-2. ターゲット疾患候補の識別
- 3-1-3. ケーススタディ1:全身性アミロイドーシス
- 3-1-4. ケーススタディ2:シャルコー・マリー・トゥース病
- 3-1-5. ケーススタディ3:デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- 3-1-6. ケーススタディ4:筋萎縮性側索硬化症

3-1-7. 参入戦略方向性

- 3-2. がん免疫細胞療法
- 3-3. 多能性幹細胞
- 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

最適な参入戦略は疾患固有の論点に大きく依存するため、競争環境とは異なる視点、具体的には各疾患の市場規模と創薬確度に基づいてセグメント分けを実施。



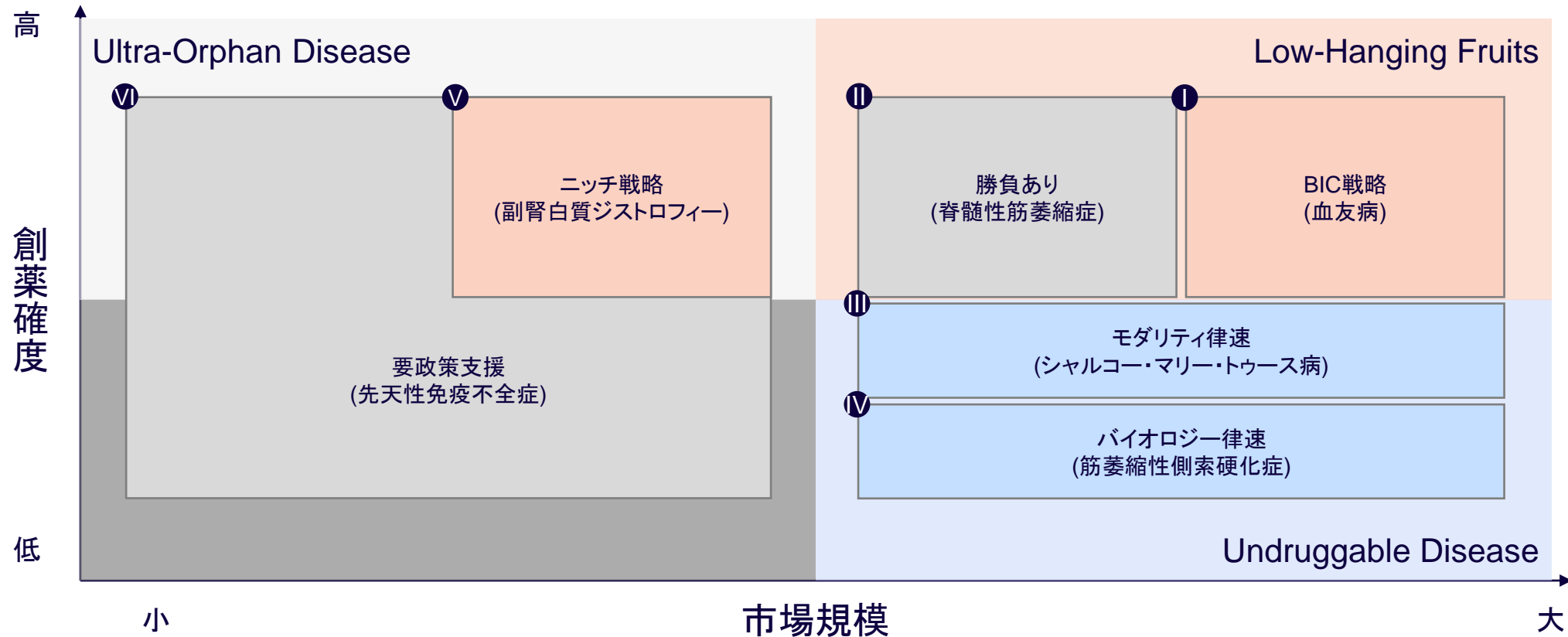
*1 SMAは現時点ではBに分類される。もしZolgensmaの開発中を判断基準に置いた場合、バイオロジーが判明している一方で遺伝子治療モダリティは未成熟であったため、Cに分類される
UMN: Unmet Medical Needs, BIC: Best In Class, FIC: First In Class, DDS: Drug Delivery System, SMA: Spinal Muscular Atrophy (脊髄性筋萎縮症), CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis (筋萎縮性側索硬化症), ALD: Adreno Leuko Dystrophy (副腎白質ジストロフィー), SCID: Severe Combined Immuno Deficiency (重症複合免疫不全症) 出所: アーサー・ディ・リトル作成

創薬確度・市場規模の判断基準は以下のとおり。

疾患の観点			判断基準
市場規模	薬価・受容性	疾患の重篤性・UMN	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生命予後に大きく影響する疾患である ■ 有効な治療法が存在しない
	患者数	対象患者数	<ul style="list-style-type: none"> ■ 年間の新規罹患者数が多い <ul style="list-style-type: none"> - 適応となる遺伝子変異等を持つ患者に限定
創薬確度	バイオロジー	疾患バイオロジーの理解度	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患の原因遺伝子が特定されている <ul style="list-style-type: none"> - 酵素補充療法等で実質的にPoC取得されていると尚良い ■ 又は、疾患の病態制御因子が特定されている
	モダリティ	MoAとモダリティの適合性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患の原因に適合した介入ができること <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子導入：LoF変異の疾患に対し遺伝子導入で介入 - 遺伝子編集：GoT変異の疾患に対し遺伝子破壊で介入
		DDSの実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中枢・眼・肝等の、DDS可能な臓器の疾患である ■ 又は、造血幹細胞等のex vivoで対応可能な組織の疾患である

創薬確度が高いI,Vは十分な市場を獲得するための疾患選択が重要となるのに対し、市場規模は大きい創薬確度の低いIII,IVでは技術開発が必要となる。

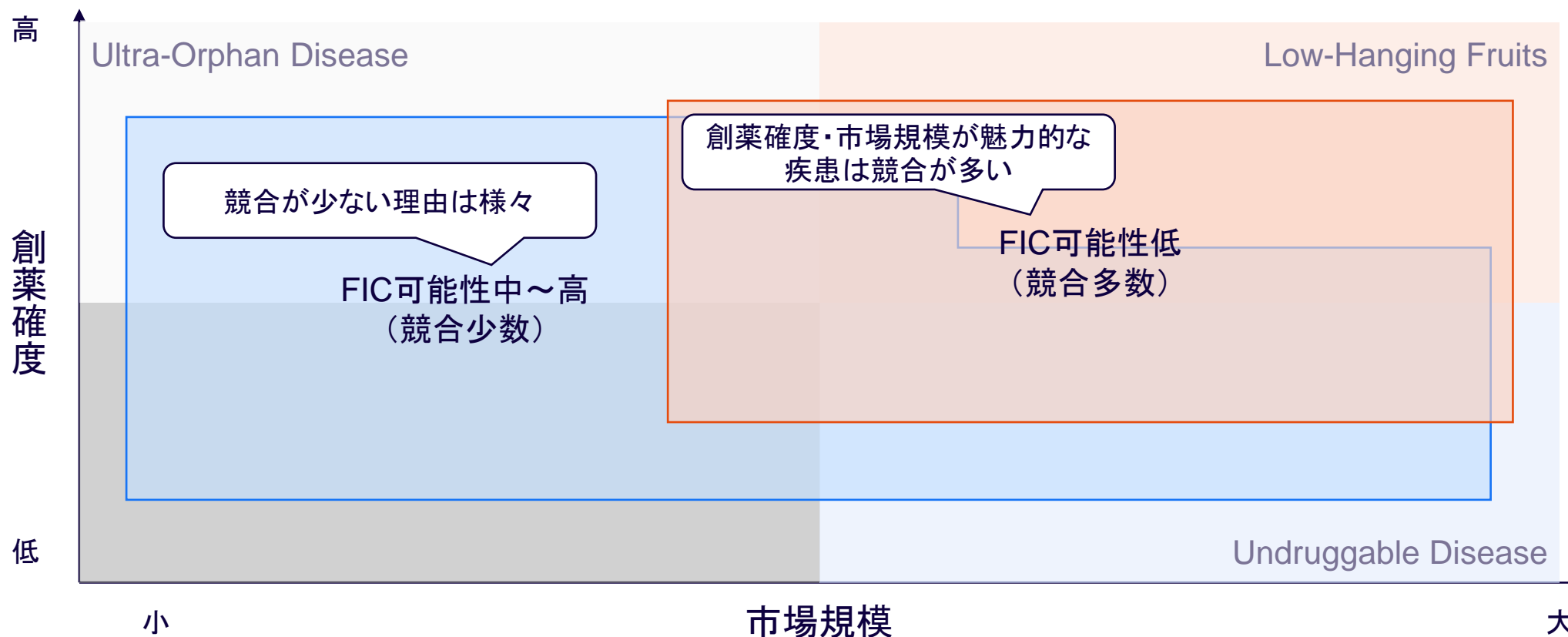
標的疾患セグメントのポジショニング



BIC戦略：市場規模が十分大きい場合、BICを狙うことで事業性を確保可能、勝負あり：未充足のUMNが小さい又は現行技術では解決できないため、参入余地に乏しい、モダリティ律速：創薬標的に対して有効な介入手段・DDS等が存在しないため、モダリティ研究が必要、バイオロジー律速：有力な創薬標的が存在しないため、基本的なバイオロジー理解が必要、ニッチ戦略：市場性は小さいが、FICを狙うことで事業性を確保可能、要政策支援：経済合理性が無い場合創薬困難であり、民間の参入を促す制度設計等が必要
注：カッコ内は各セグメントの代表的疾患を例示。
出所：アーサー・ディ・リトル作成

FIC可能性に基づく分類との対応は以下のとおり。FIC可能性中～高のセグメントで競合が少ない理由は様々であり、疾患毎の課題に応じた戦略が必要。

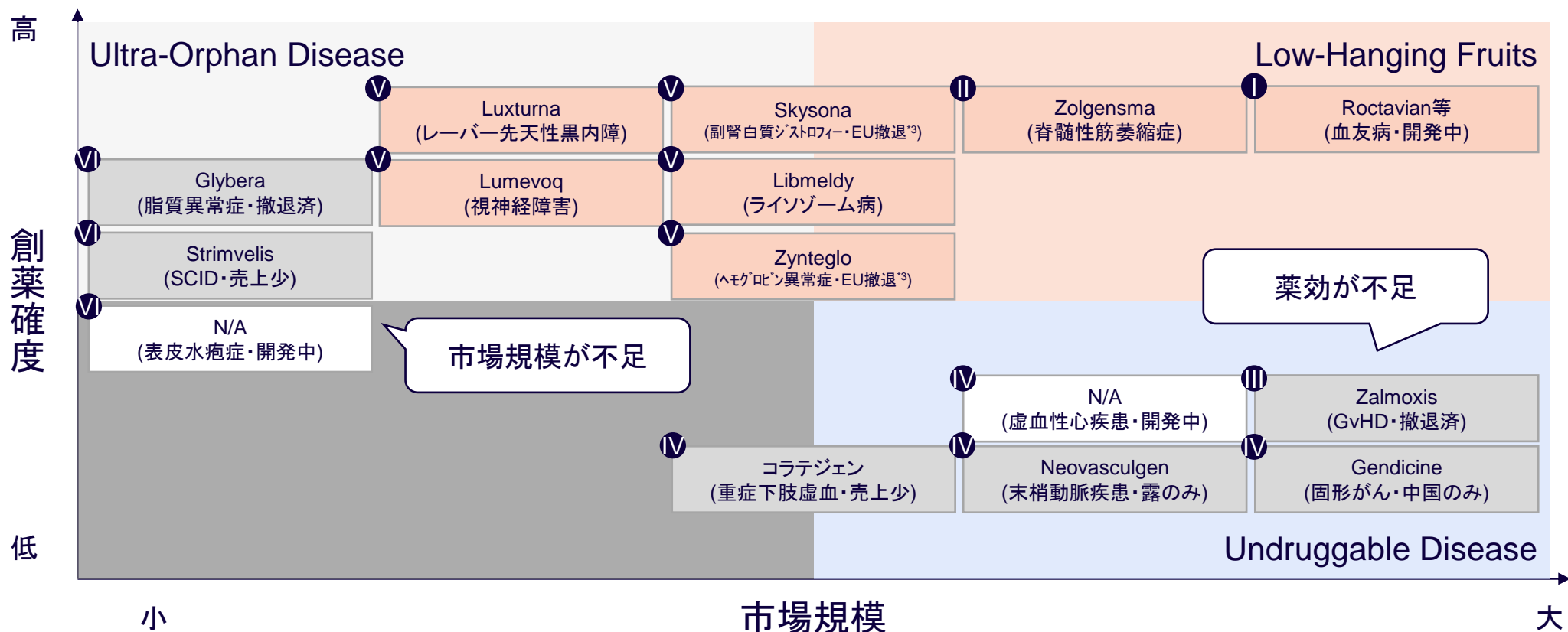
FIC可能性に基づく分類との対応



「FIC可能性低」の疾患は、商業的に成功した上市品が多い。一方、成功していないものもあり、原因は市場規模不足と薬効不足に大別される。

「FIC可能性低」疾患のポジショニングと代表的製品*1

商業的に成功又は成功見込*2
商業的に成功していない



SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency (重症複合免疫不全症), GvHD: Graft versus Host Disease (移植片対宿主病)

*1 上市品や後期開発品を多く含む「FIC可能性低」15疾患を対象とした *2 Evaluate Pharmaで売上予測されているものを対象とした。最も予測値が低いものはSkysonaの9,700万ドル(グローバル・2026年) *3 bluebird bioは商業的理由によりEU市場からの2022年初旬の撤退を表明しているが、米国市場に注力することで売上を確保可能と見られる。 出所: Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

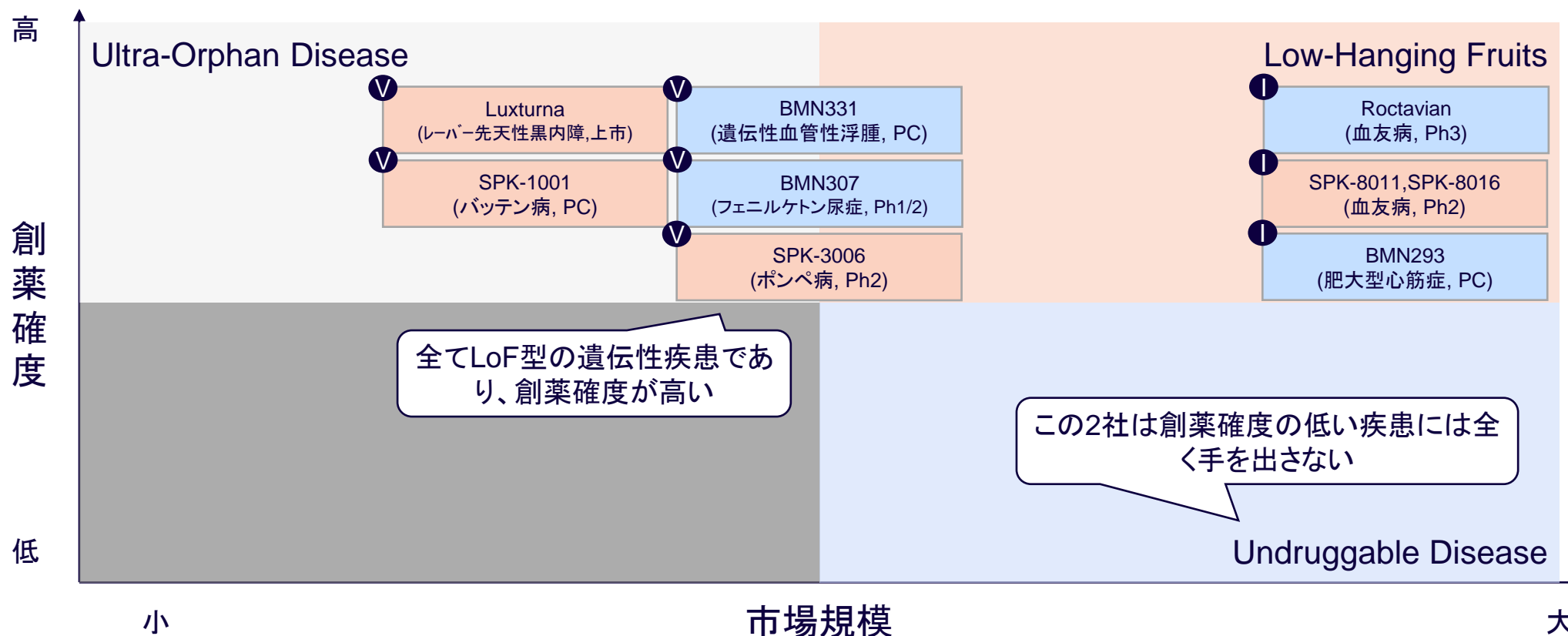
「FIC可能性低」15疾患とケーススタディ対象4疾患の分類の根拠は以下のとおり。

分類	疾患(大分類)	バイオロジー	モダリティ適合性	DDS可能性	重篤性	新規罹患者数 (対10万出生・世界)
A	血友病A (血友病A/B)	第VIII因子LoFと判明 酵素補充療法でPoC	遺伝子導入で対応可能	AAVで肝送達が可能	既存療法で予後良好	10
	デュシェンヌ型筋ジストロフィー (筋ジストロフィー)	ジストロフィン LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	AAVの筋全身送達に課題 遺伝子サイズに制約	成人期に死亡 一部変異は核酸医薬が適応	10
B	脊髄性筋萎縮症	SMN1 LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	AAV9で中枢送達が可能	I,II型は乳児期に死亡	10 (I,II,III型含む)
C	ハプロタイプ一致移植GvHD (移植片対宿主病)	遺伝子変異ではなく、 HSCのHLA不適合が原因	HLA遺伝子改変は発展途上	ex vivoでHSCに導入可能	シクロホスファミドで一定程度制 御できるが、致死性	多数(非遺伝性)
	シャルコー・マリー ・トゥース病	半数がPMP22重複と判明	精密な発現量抑制に課題	AAVで神経送達が可能	生命予後は良好	20程度(PMP22重複)
D	全身性アミロイドーシス	ATTRv/wtはTTRタンパク質の蓄 積が原因	ノックダウン/アウトに課題	AAVで肝送達が可能	肝移植未治療で予後10年	1程度(ATTRv) 高齢者で多数(ATTRwt)
	固形がん	非遺伝性疾患 p53で病態制御の可能性	創薬標的に依存 (p53導入は対応可能)	がん細胞選択的送達に課題	致死性	極めて多数(非遺伝性)
	虚血性心疾患	多因子遺伝疾患と見られる 成長因子で病態制御の可能性	創薬標的に依存 (FGF4導入は対応可能)	心血管カテーテル投与が可能	致死性	多数(非遺伝性)
	パージャヤー病 (重症下肢虚血)	非遺伝性疾患と見られる 成長因子で病態制御の可能性	創薬標的に依存 (HGF導入は対応可能)	患部局所投与で対応可能	下肢切断の可能性	多数(非遺伝性)
E	末梢動脈疾患	非遺伝性疾患と見られる 成長因子で病態制御の可能性	創薬標的に依存 (VEGF導入は対応可能)	患部局所投与で対応可能	下肢切断の可能性	多数(非遺伝性)
	筋萎縮性側索硬化症	3%がSOD1 GoTと判明 ATXN2で病態制御の可能性	ノックダウン/アウトに課題	中枢局所投与で対応可能	診断後の予後は5年程度	対10万人口・年あたり2程度 (内、原因遺伝子判明は5%)
	副腎白質ジストロフィー	ABCD1 LoFと判明 HSC移植でPoC	遺伝子導入で対応可能	ex vivoでHSCに導入可能	小児型は幼児期に死亡	2.4
	異染性白質ジストロフィー (ライソゾーム病)	ARSA LoFと判明 HSC移植でPoC	遺伝子導入で対応可能	ex vivoでHSCに導入可能	乳幼児型は幼児期に死亡	1.5
	βサラセミア (ヘモグロビン異常症)	β-globin LoFと判明 HSC移植でPoC	遺伝子導入で対応可能	ex vivoでHSCに導入可能	重症型は若年期に死亡	1
F	レーベル遺伝性視神経症 (視神経障害)	ND4 LoF含む大半の原因遺伝子 が判明	遺伝子導入で対応可能	眼内局所投与が可能 ミトコンドリア送達に課題	失明の可能性	2(全病型含む失明患者)
	レーバー先天性黒内障	10%がRPE65 LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	眼内局所投与が可能	失明の可能性	0.2程度(RPE65変異)
	表皮水疱症	KRT5・KRT14のドミナントネガテ ィブ変異等多数	ノックダウン/アウトに課題	皮膚送達に課題	病型により乳児期に死亡	2(全病型含む)
F	ADA-SCID (原発性免疫不全症候群)	ADA LoFと判明 HSC移植でPoC	遺伝子導入で対応可能	ex vivoでHSCに導入可能	未治療で乳児期に死亡 酵素補充療法が利用可能	0.3程度
	LPL欠損症 (脂質異常症)	LPL LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	筋局所AAV投与で対応可能	既存療法で予後良好	0.2

先行しているSparkとBioMarinは疾患の市場規模を問わない一方、全ての開発品はLoF型の遺伝性疾患を対象としており、創薬確度の高さを中心に疾患を選定。

SparkとBioMarinのパイプラインの疾患ポジショニング

Spark
BioMarin



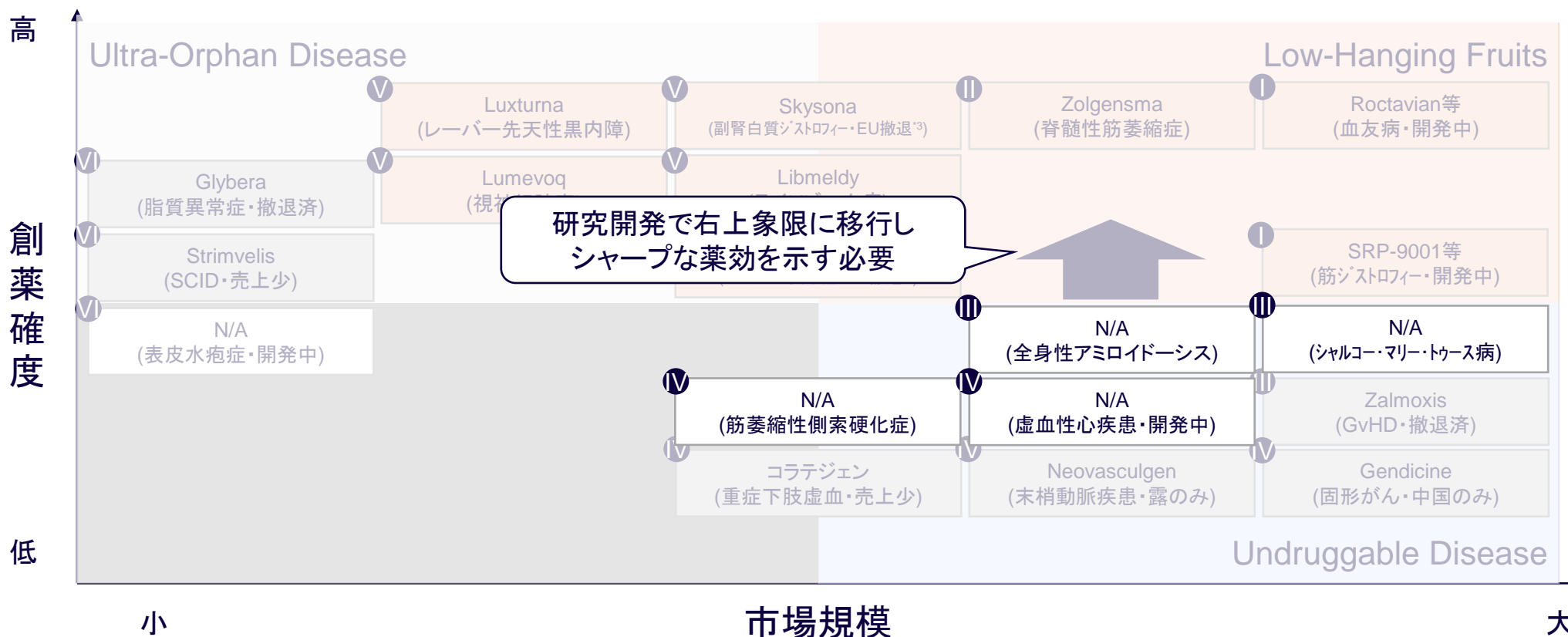
BioMarinとSparkのパイプラインの分類の根拠は以下のとおり。

分類	疾患(大分類)	バイオロジー	モダリティ 適合性	DDS可能性	重篤性	新規罹患者数 (対10万出生・世界)	
BioMarin	A	Roctavian (血友病A)	第VIII因子LoFと判明 酵素補充療法でPoC	遺伝子導入で対応可能	AAVで肝送達が可能	既存療法で予後良好	10
		BMN293 (肥大型心筋症)	25%がMYBPC3 LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	AAVで心送達が可能	生命予後は良好	対10万人口・年あたり20程度
	E	BMN331 (遺伝性血管性浮腫)	SERPING1 LoFと判明 ブラジキニン・カリクレイン等の病 態制御因子も判明	遺伝子導入で対応可能	AAVで肝送達が可能	生命予後は良好 カリクレイン抗体が利用可能	2程度
		BMN307 (フェニルケトン尿症)	大半がPAH LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	AAVで肝送達が可能	生命予後は良好 食事療法により制御可能	1.3
Spark	A	SPK-8011 (血友病A)	第VIII因子LoFと判明 酵素補充療法でPoC	遺伝子導入で対応可能	AAVで肝送達が可能	既存療法で予後良好	10
		SPK-8016 (血友病A)	第VIII因子LoFと判明 酵素補充療法でPoC	遺伝子導入で対応可能	AAVで肝送達が可能	既存療法で予後良好	10
	E	Luxturna (レーバー先天性黒内障)	10%がRPE65 LoFと判明	遺伝子導入で対応可能	眼内局所投与が可能	失明の可能性	0.2程度 (RPE65変異)
		SPK-3006 (ポンペ病)	GAA LoFと判明 酵素補充療法でPoC	遺伝子導入で対応可能	AAVの筋全身送達に課題	未治療で乳児～若年期に死亡 酵素補充療法が利用可能	2
		SPK-1001 (バットン病)	CLN2でTPP1 LoFが判明	遺伝子導入で対応可能	中枢局所投与で対応可能	致死性 酵素補充療法が利用可能	0.6 (CLN2)

創薬確度の低い疾患で商業的な成功を収めるためには、バイオロジーとモダリティの研究開発を行うことにより、シャープな薬効を示す医薬品を上市することが必要。

「FIC可能性中・高」4疾患のポジショニング*1

商業的に成功又は成功見込*2
商業的に成功していない



*1 詳細な分析を実施した「FIC可能性中・高」4疾患を対象とした *2 Evaluate Pharmaで売上予測されているものを対象とした。最も予測値が低いものはSkysonaの9,700万ドル(グローバル・2026年) *3 bluebird bioは商業的理由によりEU市場からの2022年初旬の撤退を表明しているが、米国市場に注力することで売上を確保可能と見られる。出所：Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

創薬確度の向上方法は疾患固有の論点に依存。ボトルネックがモダリティの場合は民間で解決可能だが、バイオロジーの場合はアカデミアによる長期視点の研究が必要。

セグメント	打ち手	具体例	他モダリティの成功例
III モダリティ 律速	作用モードの拡張	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティの作用モードを拡張し、多様な病態発現メカニズムに対応 <ul style="list-style-type: none"> - シャルコー・マリー・トゥース病において、PMP22の精密な発現量調節を実現 等 ■ 同一作用モードで対応できる疾患で水平展開性があり、プラットフォーム技術として民間の投資対象になりやすい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ヘムライブラ (中外製薬) <ul style="list-style-type: none"> - 欠損した第VIII因子の役割を、二重特異性抗体の開発により代替 ■ ARV-471 (Arvinas) <ul style="list-style-type: none"> - 乳がん治療薬フルベストラントの標的として知られるエストロゲン受容体をPROTACにより分解
	DDSの実現	<ul style="list-style-type: none"> ■ ベクターの改良等により、薬効成分を標的組織に送達 <ul style="list-style-type: none"> - 筋ジストロフィーにおいて、AAVベクターの改良により安全な筋肉送達を実現 等 ■ 同一標的組織の疾患で水平展開性があり、プラットフォーム技術として民間の投資対象になりやすい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ エンハーツ (第一三共) <ul style="list-style-type: none"> - HER2抗体のハーセプチンを利用したADCにより、乳がん選択的に抗がん剤を送達 - 技術開発により先行のカドサイラを圧倒 ■ イズカーゴ (JCRファーマ) <ul style="list-style-type: none"> - ライソゾーム病で補充する酵素にトランスフェリンを結合し中枢送達
IV バイオロジー 律速	疾患バイオロジーの解明	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子解析等の疾患の基礎研究により創薬標的を発見 <ul style="list-style-type: none"> - GWASによりALS原因遺伝子を解明 - 患者由来iPS神経細胞の解析により、ALSの病態制御因子を解明 等 ■ 疾患毎に研究が必要であり、短期的成果が出にくいことから、アカデミアが主体となる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ オプジーボ (小野薬品) <ul style="list-style-type: none"> - アカデミアのPD-1基礎研究を実用化し、抗体を利用したがん免疫療法を確立 ■ ラジカット (田辺三菱製薬) <ul style="list-style-type: none"> - ALSと酸化ストレスの関係に着目したリポジショニングの医師主導治験の成果を実用化

1. 検討全体像
 2. 基盤技術の技術開発動向
 3. ターゲット疾患動向
 - 3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)
 - 3-2. がん免疫細胞療法
 - 3-3. 多能性幹細胞
 - 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
 4. 産業化に向けて解決すべき課題
 5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
- Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

がん免疫細胞療法では肝臓がん、脳腫瘍、腎臓がん、卵巣がん等での開発が多い。

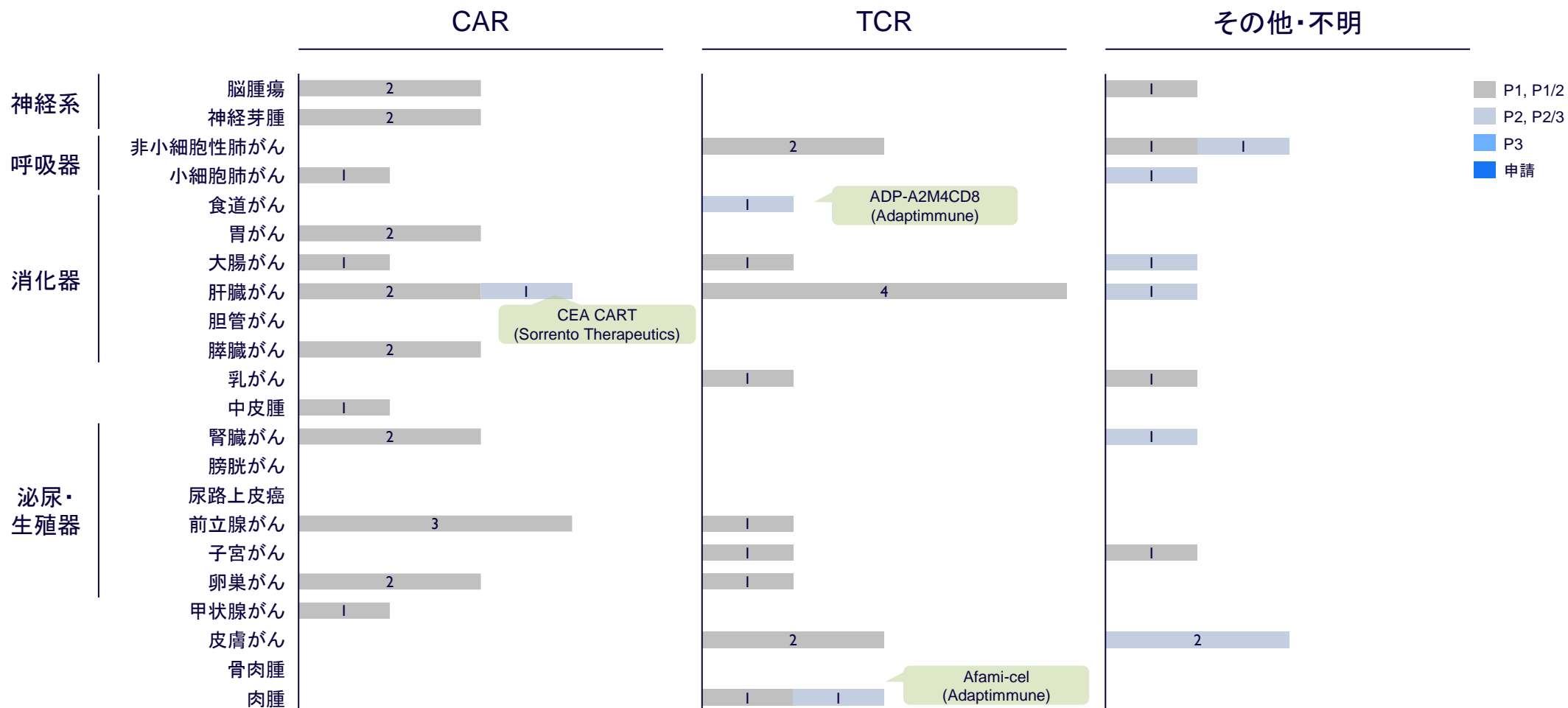
固形がんに対するがん免疫細胞療法開発品数*1

≥5	2~4
	1

		合計	CAR	TCR	その他不明			合計	CAR	TCR	その他不明
神経系	脳腫瘍	5	2		3	泌尿・生殖器	腎臓がん	5	3	1	
	神経芽腫	2	2				膀胱がん	1	2	1	1
呼吸器	非小細胞肺がん	4		2	2		尿路上皮がん	2		1	
	小細胞肺がん	2	1		1		前立腺がん				
消化器	食道がん	1		1			子宮がん	4	3	1	
	胃がん	4	4				卵巣がん	2		1	1
	大腸がん	4	2	1	1		甲状腺がん	4	2		
	肝臓がん	9	4	4	1		皮膚がん	1	1		
	胆管がん						骨肉腫	4			
	膵臓がん	3	3				肉腫				
乳がん	3	1	1	1	固形がん (詳細不明)	80	40	21			
中皮腫	1	1									

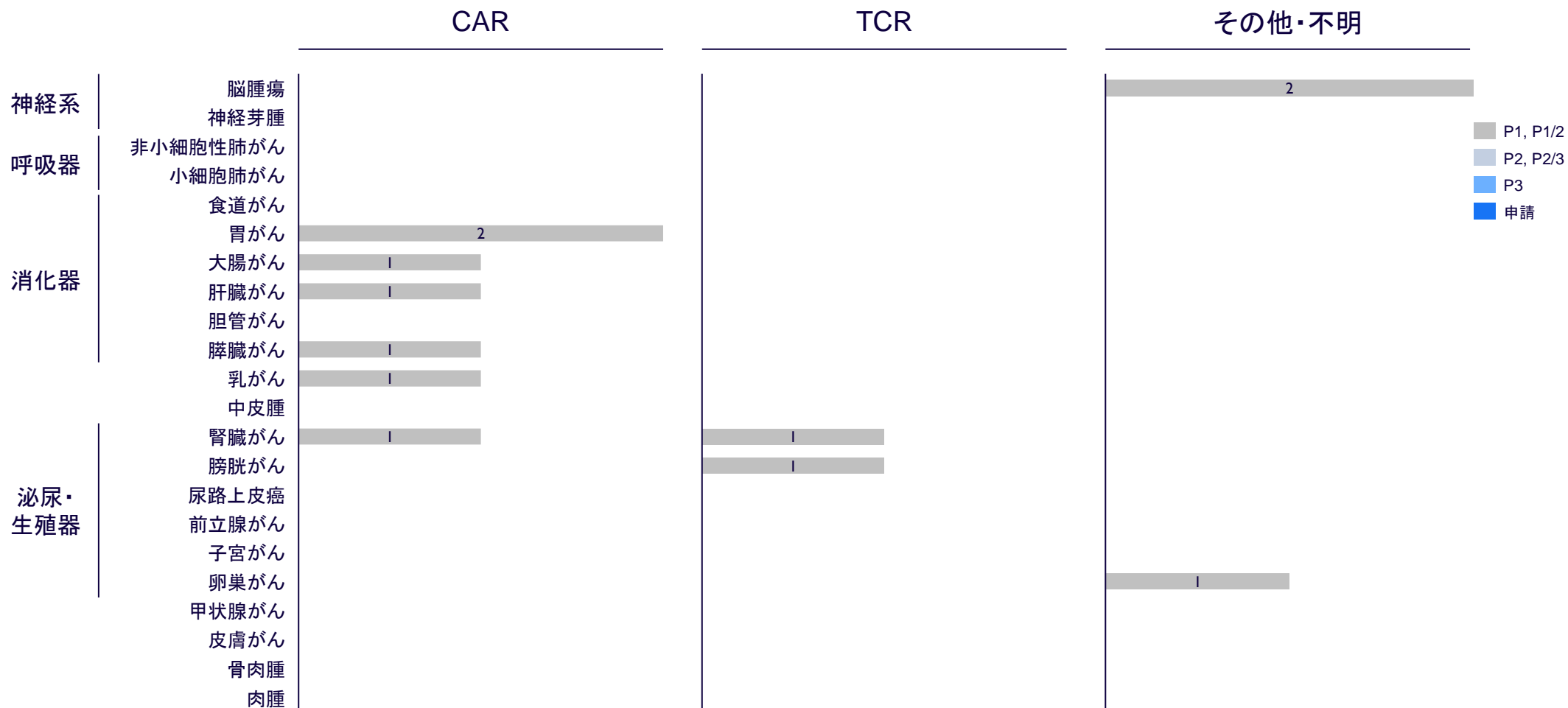
*1: 製品数でカウント。1つの製品が複数のがん種に対して開発されている場合は、がん種別に1製品とカウント
開発フェーズは2021年10月時点
出所: ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

自家細胞を使用した対固形がんのがん免疫療法では、肝臓や食道などの消化器系臓器で臨床試験が進んでいる。



製品数でカウント。1つの製品が複数のがん種に対して開発されている場合は、がん種別に1製品とカウント。また、脳腫瘍、肺がん、胃がん、食道がんに計4品目の自家・他家両細胞を使用した品目を含む
開発フェーズは2021年10月時点。なお、対象がん腫が不明なものは除く。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

他家細胞は未だ臨床試験の初期段階にとどまる。



製品数でカウント。1つの製品が複数のがん種に対して開発されている場合は、がん種別に1製品とカウント。また、脳腫瘍、肺がん、胃がん、食道がんに計4品目の自家・他家両細胞を使用した品目を含む開発フェーズは2021年10月時点。なお、対象がん腫が不明なものは除く。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

血液がんでは、CARが圧倒的に多く、特にリンパ性白血病や多発性骨髄腫に対して活発に開発されている。

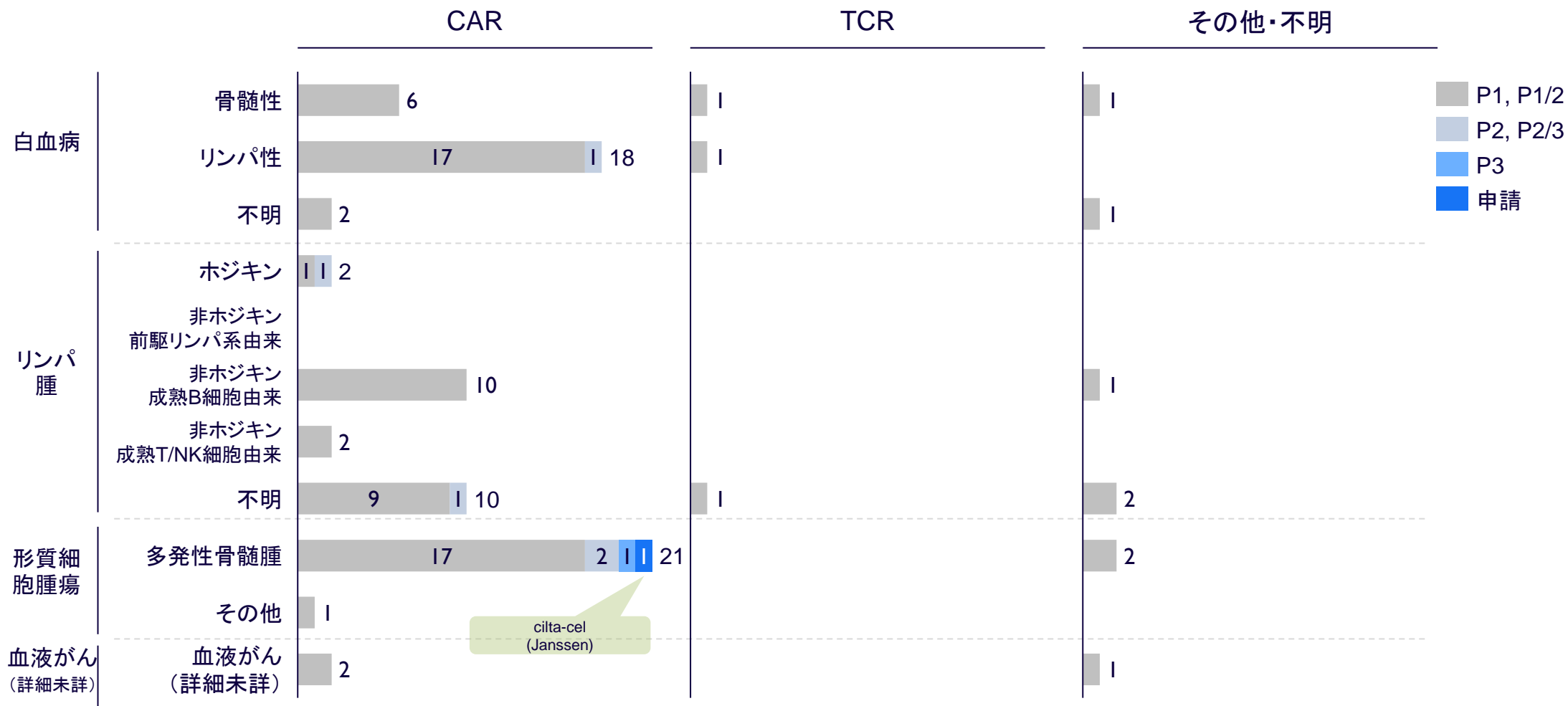
血液がんに対するがん免疫細胞療法開発品数*1

≧30
10~29
<10

		合計	CAR	TCR	その他・不明	
白血病	骨髄性	17	8	1	8	
	リンパ性	31	30	1	0	
	不明	4	3	0	1	
リンパ腫	ホジキン	2	2	0	0	
	非ホジキン	前駆リンパ系由来	0	0	0	0
		成熟B細胞由来	15	14	0	1
		成熟T/NK細胞由来	3	3	0	0
	不明	18	14	1	3	
形質細胞腫瘍	多発性骨髄腫	38	34	0	4	
	その他・不明	1	1	0	0	
その他	血液がん（詳細未生）	10	9	0	1	

*1: 製品数でカウント。1つの製品が複数のがん種に対して開発されている場合は、がん種別に1製品とカウント。開発フェーズは2021年10月時点
出所：ADLデータベースよりアサー・ディ・リトル作成

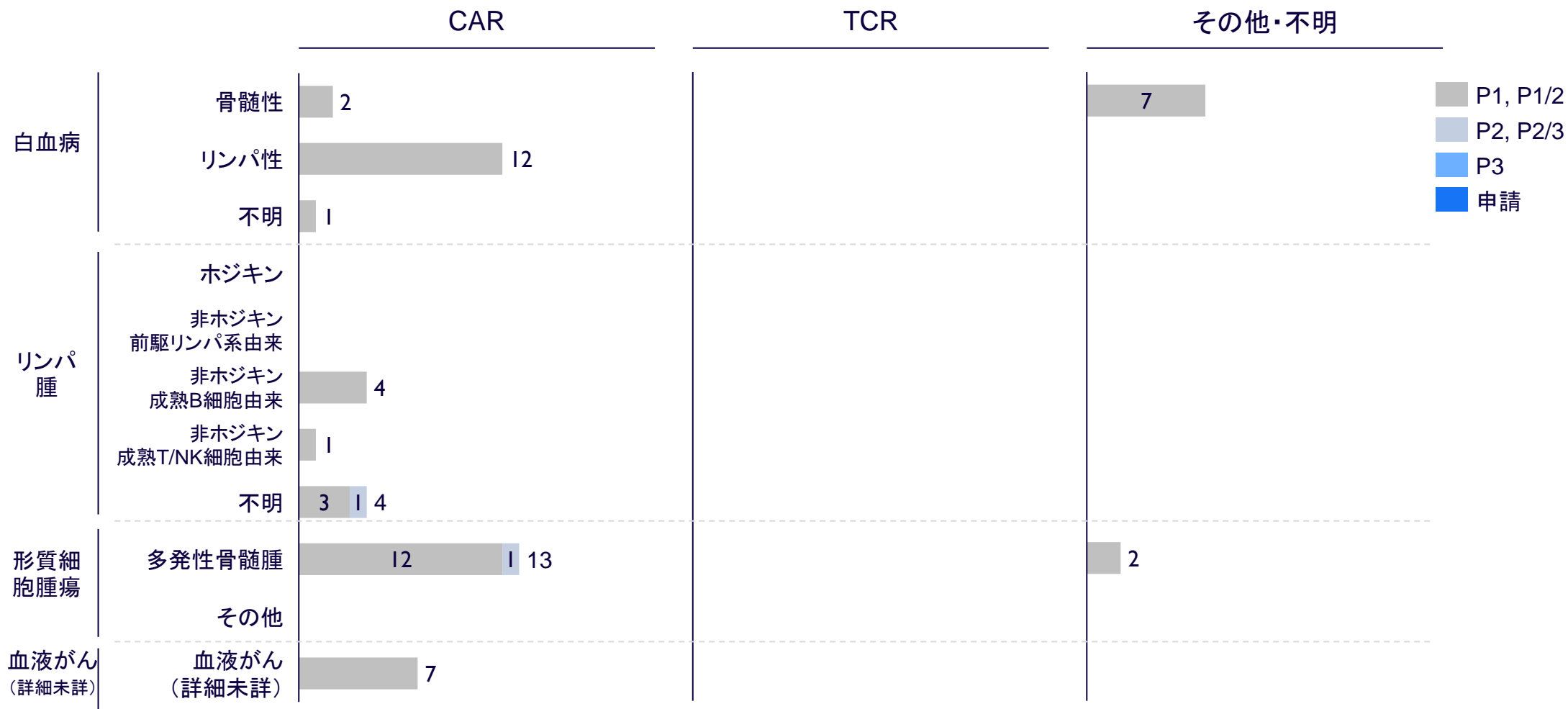
白血病に対して自家×CARでの開発品目数が多いものの、多発性骨髄腫では開発後期のものも複数あり、各種がん種で開発が活発化。



製品数でカウント。1つの製品が複数のがん種に対して開発されている場合は、がん種別に1製品とカウント。開発フェーズは2021年10月時点で、基礎研究、Pre-clinicalの開発品は除いた。自家/他家細胞の両方を使用する場合は其々でカウントし、区分が分からないものはカウント数に含めていない。

出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

他家細胞を用いたものも、P2以降に入っている開発品が存在。

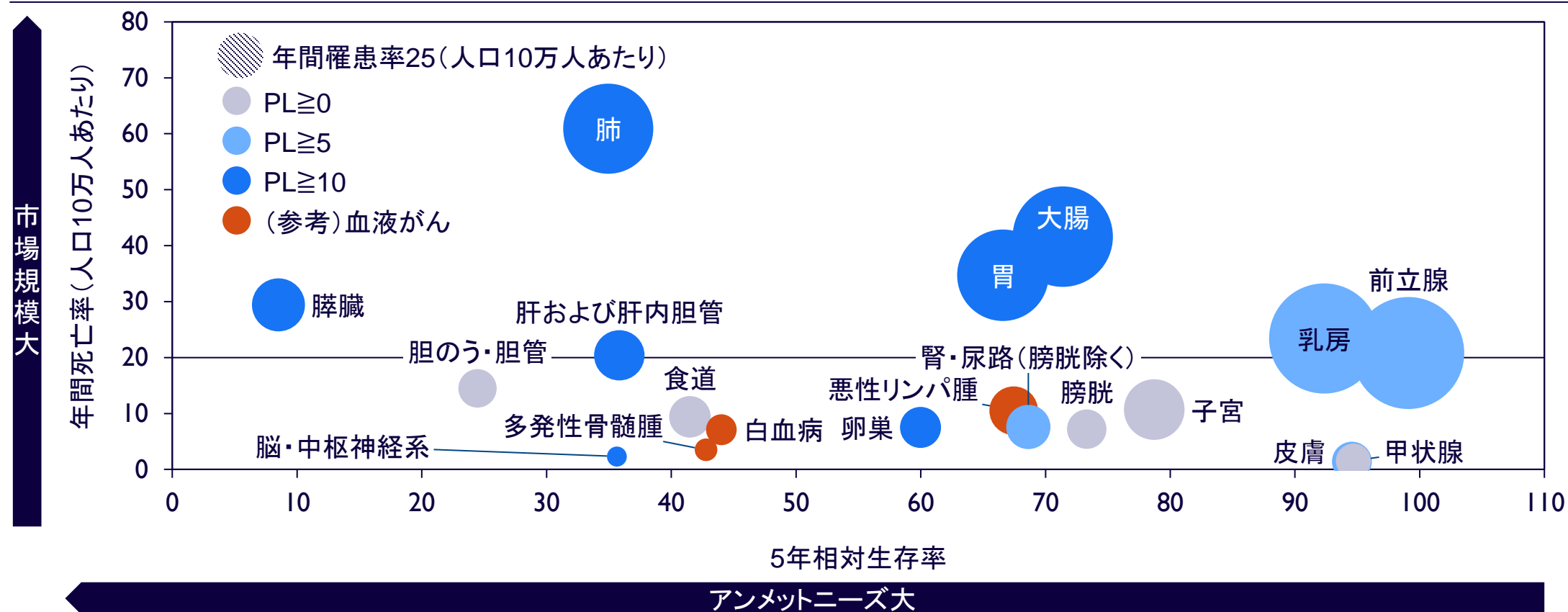


製品数でカウント。1つの製品が複数のがん種に対して開発されている場合は、がん種別に1製品とカウント。開発フェーズは2021年10月時点で、基礎研究、Pre-clinicalの開発品は除いた。自家/他家細胞の両方を使用する場合は其々でカウントし、区分が分からないものはカウント数に含めていない。

出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

テクノロジーの制約から血液がんの開発が先行したが、固形がんは市場規模とアンメットニーズの大きいがん種から開発が進められている。

がんの疫学情報とパイプライン数（部位別・日本）



注：乳房がん・子宮がん・卵巣がんは女性、前立腺がんは男性を集計対象とした
出所：国立がん研究センターがん情報サービスよりアーサー・ディ・リトル作成

シグナル付加・新規コンストラクト・原料細胞種の改変は早期臨床での技術開発段階にあり、中長期的に当該技術を用いた製品の市場が拡大していくものと推察。

技術開発ターゲット	分類	開発状況	詳細
活性化シグナルの改変	細胞内の コンストラクト	一部実用化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第1～第3世代のCAR-Tの開発により進展 ■ 現状様々な改良がされており、実用化も進む(第二世代: Kymriah、Yescartaなど)
新たなシグナルの付加 (細胞への発現/外部からの刺激)		早期臨床	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第4世代まではシグナル増強による薬効増強が行われたが、第5世代以降はキルスイッチ導入や拒絶反応回避等、様々な機能付加が行われている
抗原認識部位の改変	細胞外の コンストラクト	実用化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗原認識部位改変は基本的な技術であり、多くの企業で様々な技術開発がされている
新規コンストラクトの開発		早期臨床	<ul style="list-style-type: none"> ■ TCRが活発に開発されている ■ Dual CAR、CARとTCRの融合等の新規コンストラクトが開発されており、臨床開発段階
原料細胞のサブセット・ フェノタイプ調整	細胞種の変更	実用化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 様々なアプローチによる技術開発がされている ■ Breyanziなどで実用化している
その他のがん免疫細胞療法 (原料細胞種の改変)		早期臨床	<ul style="list-style-type: none"> ■ リンパ球系(NKT細胞、ガンマデルタT細胞、NK細胞)、骨髄球系(マクロファージ、樹状細胞)、多能性幹細胞(iPS)が主に開発中

CAR-Tにおける世代の定義は以下。

工夫の方向性とCAR-Tにおける世代		詳細	実用化ステータス
活性化シグナルの改変	第1世代	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞の一本鎖抗体領域が主要抗原を認識した後、TCR複合体のシグナル伝達分子CD3ζ鎖を通じて活性化シグナルをT細胞に伝達して攻撃する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現状実用化は実現せず
	第2世代	<ul style="list-style-type: none"> ■ 共刺激分子とCD3ζ鎖を縦列に繋ぐことでT細胞の活性化を促進 <ul style="list-style-type: none"> - 共刺激因子: CD28⇒Kymriah - 共刺激因子: 4-1BB⇒Yescarta、Tecartus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kymriah (CD28, Novartis) ■ Yescarta (4-1BB, Gilead-Kite) ■ Tecartus (CD28, Gilead-Kite) ■ Breyanzi (CD28, BMS-Juno)
	第3世代	<ul style="list-style-type: none"> ■ 共刺激分子2つとCD3ζ鎖を縦列に繋ぐことで更なるT細胞の活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発中
新たなシグナルの付加 (細胞への発現/外部からの刺激)	第4世代*	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新たな活性制御・自殺シグナル等の付加で安全性・有効性を向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発中
	第5世代～*	<ul style="list-style-type: none"> ■ T細胞のHLAまたはTCR遺伝子などにより安全性を向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発中

*第4世代以降は定義が決まっていないため、本報告書では出所の文献上での定義を使用。
 出所: Front Immunol. 2019 Oct 11;10:2250. doi: 10.3389/fimmu.2019.02250.よりアーサー・ディ・リトル作成

第二世代が最も活発に開発され上市、第三世代以降は臨床に入り始めた。活性増強により固形がんを狙うものと、機能付加により血液がんのBICを狙うものに分かれる。

自家 ● 血液がんが開発
他家 ● 固形がんが開発

CAR世代別の代表的な開発品目*1

	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請・上市
第1世代 (CD3ζ鎖のみ)	共刺激因子が無く、薬効不十分のため実用化に至らず					
第2世代 (1個の共刺激因子)		●TBI-2002 (GITR, タカラバイオ) ●固	●MB-CART19.1 (4-1BB, Miltenyi Biomedicine) ●血			●Kymriah (CD28, Novartis) ●血 ●Yescarta (4-1BB, Gilead-Kite) ●血 ●Tecartus (CD28, Gilead-Kite) ●血 ●Breyanzi (CD28, BMS-Juno) ●血
第3世代 (2個の共刺激因子)		●TBI-2001 (CD28/IL2Rβ, タカラバイオ) ●血	●CD19.CART (CD28/4-1BB, ハイデルベルク大学病院) ●血			
第4世代 (サイトカイン自己産生型)		●GCC19CART (IL-6 & IFN-γ ³ , "CoupledCAR", Innovative Cellular Therapeutics) ●腸	●NIB101, NIB102, NIB103 (IL-7 & CCL19, "Prime CAR-T", Noile-Immune) ●固			
第5世代~*2 (上記以外の改変を含むもの)	●N/A (SUV39H1 KO & TCR KO & mtCD3ζ, "Enfiniti Platform", Mnemo) ●固 ●N/A ("ADR"*4, Fate) ●血 ●N/A (FKBP12 & FRB, "DARIC", Bluebird)*5 ●血	●AUTO6NG (IL7R_CCR or [TGFβRII & dSHP2], Autolus) ●固 ●ET019002 (Eureka Therapeutics) ●血	●LYL797 (c-Jun, "Gen-R", Lyell Immunopharma) ●固 ●ALLO-605 (CACCR)*6, "TurboCAR", Allogene) ●血 ●PRGN-3005, PRGN-3006, PRGN-3007 (mbIL15 & HER1, "Ultra CAR-T", Precigen)*7 ●固 ●BPX-601 ("GoCAR-T", Bellicum)*8 ●脾			

BIC: Best In Class, ADR: Alloimmune Defense Receptor, DARIC: Dimerizing Agent Regulated Immunoreceptor Complex, CACCR: Constitutively Active Chimeric Cytokine Receptor, mbIL15: membrane-bound IL-15

*1 Phase 1/2はPhase 1, Phase 2/3はPhase 2として記載 *2 第5世代の定義は論文により異なるため、第1~4世代に当てはまらない改変を含むものを分類 *3 サイトカインはUS10918667より推測 *4 4-1BBLとCD3ζの融合タンパク質であり、宿主T細胞を攻撃することと拒絶反応を抑制(Nature Biotechnol., 39, 56 (2021)) *5 その他、同様のコンセプト(低分子依存性二量体形成)による化学的スイッチ技術として、Gilead-KiteのThrottle技術が存在 *6 WO2021173630より、TPOR/MPLRとIL2Rbの融合タンパク質と推測 *7 キルス イッチとして使われているHER1はWO2019236577, WO2020014366より推測 *8 FKBP, CD40, MyD88の融合タンパクと第1世代CARの2種類のタンパク質を発現させるもの。融合タンパク質は低分子(二量化剤)の投与により共刺激シグナルを伝達するため、化学的スイッチとして機能 出所:各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

抗原認識部位改変は実用化が進む。新規コンストラクトはいずれも早期臨床まで開発が進んでおり、特にTCRの開発が進展している。

自家 ● 血液がんで開発
他家 ● 固形がんで開発

細胞外コンストラクトを改変した開発品の開発状況

		Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請・上市
抗原認識部位の改変	抗原認識部位改変	製薬企業が主に取り組む基本的な技術開発ターゲットであるため、幅広いフェーズで開発されている				
新規コンストラクトの開発	TCR		<ul style="list-style-type: none"> MCC1 TCR (bluebird bio) ● 頭 肝 肺 	<ul style="list-style-type: none"> ADP-A2M4 (Adaptimmune) ● 肉食 GSK3377794 (GlaxoSmithKline) 	-	-
	Dual CAR	<ul style="list-style-type: none"> DUAL CAR (Poseida Therapeutics) ● 血 	<ul style="list-style-type: none"> AUTO1/22 (Autolus) ● 血 	-	-	-
	TCR, Dual CAR以外	<ul style="list-style-type: none"> (品目名非開示)*1 (アステラス製薬): 「ConvertibleCAR」抗体・リガンド融合タンパク質(MicAbody)を用いて、改変受容体のみの特異的に結合する改変 NKG2Dを採用 ● 固 血 	<ul style="list-style-type: none"> ET140203*1 (Eureka Therapeutics): 「ARTEMIS」抗体ベースの抗原結合ドメイン(Fabフラグメント)と膜貫通・細胞内ドメイン(γδTCR鎖)の2つのコア機能コンポーネントで構成 ● 固 	-	-	-

Phase 1/2はPhase 1として記載。フェーズは2021年10月時点。*1: フェーズは2021年時点 肉:肉腫、食:食道がん
出所:ADLデータベース、シード・プランニング市場調査レポート「CAR-T、TCR-T、NK細胞療法の最前線2021」、各種二次情報よりアーサー・ディ・リトル作成

サブセット・フェノタイプ調整した細胞は既に上市済み、αβT細胞に代わる他の原料細胞種では、早期臨床まで開発が進む。

細胞種を変更した開発品の開発状況

自家 ● 血液がんで開発
他家 ● 固形がんで開発

原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整		Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請・上市	
TSCMの比率調節をした細胞		・BP2301 (ブライトパスバイオ): TSCM、TCMの割合を増加する細胞培養法を採用	・IMA201 (Immatics Biotechnologies): 独自のサイトカインカクテルで、未分化状態に近いT細胞フェノタイプの割合を増加			・Breyanzi (Bristol Myers Squibb): CD4+、CD8+T細胞の分画から細胞数が1:1になるよう調整	
原料細胞種の変更	リンパ球系	NKT細胞	・CMD-503, CMD-505 (Kuur Therapeutics)	・CMD-501 (Kuur Therapeutics)	-	-	
		ガンマデルタT細胞	・IMA301 (Immatics Biotechnologies)	・TCB002 (TC BioPharm)	-	-	
		NK細胞	・CYTO NK-102 (CytImmune Therapeutics)	・NK100 (Fate Therapeutics)	・TAK-007 (武田薬品工業) ・t-haNK (ImmunityBio)	-	
	骨髄球系	マクロファージ		・CT-0508 (Carisma Therapeutics)	-	-	-
		樹状細胞	・ENOB-DC-11 (Enochian BioSciences)	・ICT-121 (ImmunoCellular Therapeutics)	・TriMix-DC (eTheRNA) ・CMN-001 (ColImmune)	-	-
	多能性幹細胞	iPS細胞	・iPSC NK (iNK) Cells (Editas Medicine, BlueRock)	・FT516 (Fate Therapeutics)	-	-	-
		ES細胞	-	-	-	-	-

自然免疫系細胞はGvHDの心配が無く、他家でも副作用を起こしにくい

TSCM: 幹細胞様メモリーT細胞、TCM: セントラルメモリー T細胞
Phase 1/2はPhase 1として記載。フェーズは2021年10月時点
出所: ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

他家細胞の効果・安全性の実証、固形がんにおける効果実証が今後のシナリオを大きく分ける分岐点となりうる。

がん免疫細胞療法の市場に影響を与える要素	その分岐によって与える影響範囲	
他家細胞は有効性・安全性を実証できるか	サプライチェーン変革の要否	■ 自家細胞はローカルでのサプライチェーンが必要である一方で、他家細胞はOff-the-shelfでの提供が可能であるため、既存の中央集権型のサプライチェーンで対応可能
固形がんに対してがん免疫細胞は有効性を発揮できるか	コスト低減による適応患者・市場の拡大	■ 他家細胞は一箇所の工場における製造が可能であり、大量製造によるコスト削減が可能 ■ コスト削減により適応患者が拡大できるため、市場が拡大する可能性
	固形がん市場の立ち上がり・拡大	■ 固形がんは年間罹患者・死亡者数ともに多いため、有効性が確認されれば市場は大きく拡大すると想定

産業化の観点では他家細胞が有利。ただし、有効性や安全性など臨床的価値では現状は自家細胞のほうが一定の優位性がある。

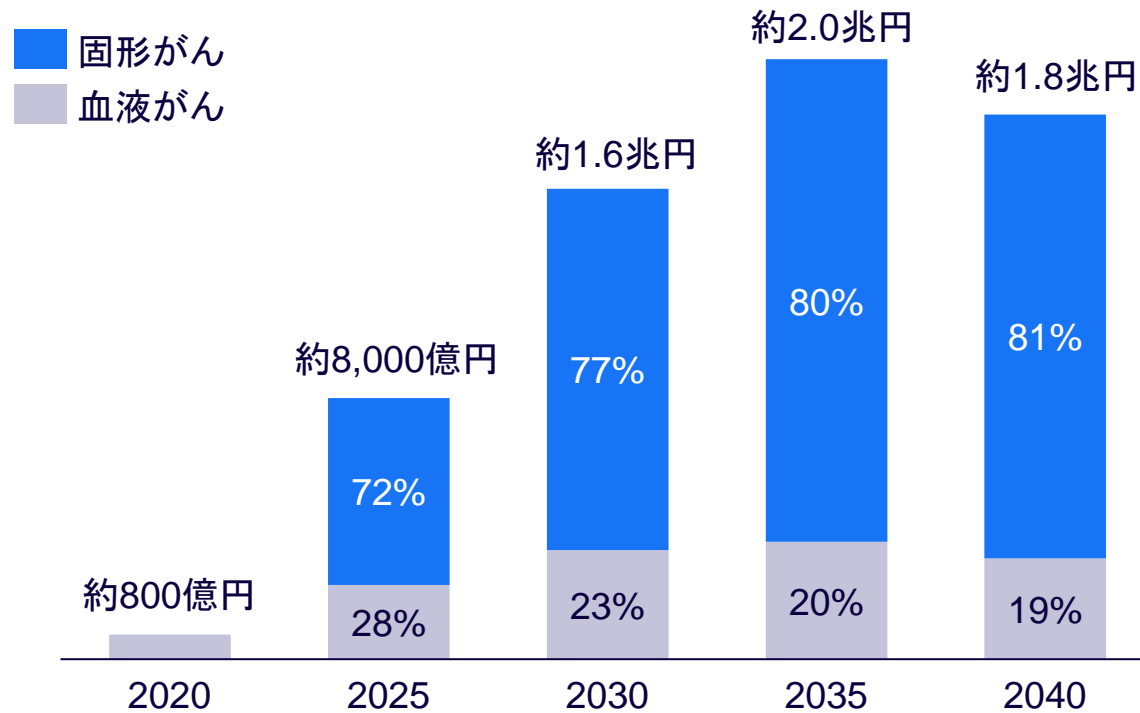
自家細胞	効果	他家細胞
<ul style="list-style-type: none"> ■ 血液がんで実証済み <ul style="list-style-type: none"> - ただし、がん患者の免疫細胞が疲弊してることが多く、十分な効果が発揮されない事例も散見 ■ 今後は固形がんでの実証が必要な状況 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 大規模臨床試験における効果は未確認
<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫反応の回避のための工夫（ユニバーサル化等）が必要ない 	安全性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫反応回避のための工夫が必要 ■ 自殺遺伝子の導入など改変によるさらなる工夫が必要
<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞ソースが個々に異なるため、品質の担保が難しい ■ 個別製造のため製造コストは高くなる傾向 	製造	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞ソースは自家細胞と比較すると均一であるため、品質の担保は比較的容易 ■ 大量製造が可能でありコスト削減の余地が存在
<ul style="list-style-type: none"> ■ 自家細胞の調達から製品個別の製造が必要となるため、サプライチェーンが複雑化 ■ Needle to needleの短縮にも限界があり、患者に届く前に患者が亡くなる事例が一定存在 	サプライチェーン	<ul style="list-style-type: none"> ■ 従来型の医薬品同様に一極集中型の製造が可能 ■ Off-the-shelfなので投与がスムーズにできる

他家細胞が有効性・安全性を発揮し市場を席卷するシナリオ、自家細胞のみが使われるシナリオ、両者が共存するシナリオが考えられる。

シナリオ分析	起こりうる可能性	引き起こされる影響	
		市場規模	サプライチェーン
大半のがん種において他家細胞の有効性・安全性が自家細胞と同等程度と実証され 市場を席卷	<p>低</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 市場侵食のためには、他家細胞が圧倒的な有効性・安全性を示す必要 ■ ただし有効性の高い自家細胞製品が複数上市しているため、他家細胞による市場侵食は小さいと想定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Off-the-shelf製品の増加により、使用可能な患者が拡大 ■ 更に大量製造によるコスト削減が可能となり、治療プロセスのより上流での使用も加速し、市場が大きく成長 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 通常の医薬品と同様に、少数製造拠点による大量製造と、そこからの全世界への供給網が整備されると想定
一部のがん種で、他家細胞の有効性・安全性が自家細胞と同等程度と実証されるものの、 適応等で自家細胞との棲み分けが進む	<p>高</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 革新的な治療成績を残す製品が複数上市 ■ 一方で利便性工場や大量製造によるコスト削減ニーズが残存する可能性も 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大量製造によるコスト削減が可能となり、治療プロセスのより上流での使用が加速 ■ 自家細胞もシェアを維持し、市場がアドオンする形で増加 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 他家細胞向けの大量製造・供給網の整備が進む ■ 自家細胞用は地域ごとの製造拠点建設が進むと想定
他家細胞の効果・安全性が確認されず、 自家細胞が市場を拡大	<p>中</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 他家細胞を複数開発するものの技術は途上 ■ 今後5-10年で実用化まで達成しない可能性も一定存在すると想定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全自動製造など革新的な技術が採用されない限り、コスト低減は限界が存在 ■ 手間・コストを考慮すると、適応となる患者層は末期患者に限定され、市場規模の拡大は他の2つのシナリオよりも小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Needle to needle時間の短縮のため、病院併設型製造設備など地域型のサプライチェーンの構築が進むと想定

効果・安全性が実証された場合、固形がんは対象患者も多いため血液がんよりも大きな市場となる可能性が高い。

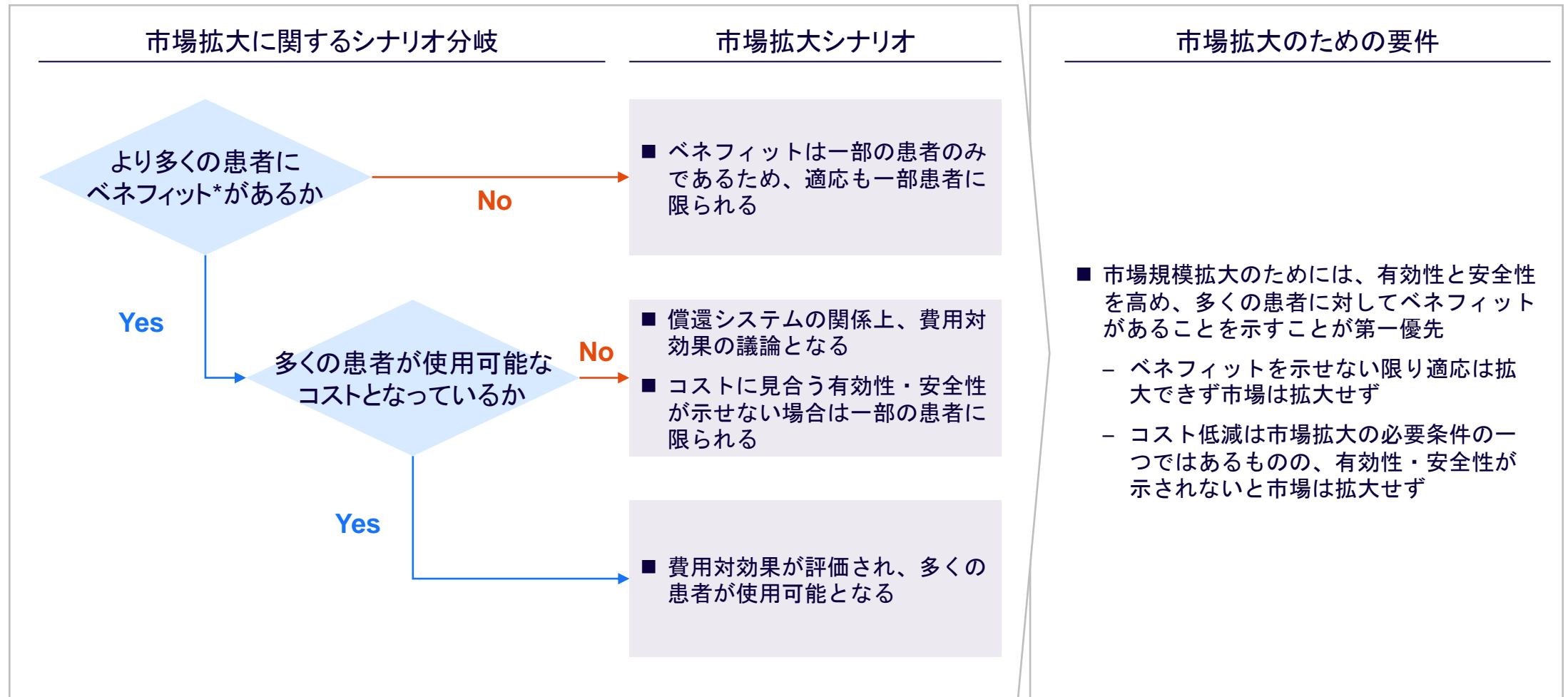
市場規模予測(がんに対するがん免疫細胞療法)



市場規模予測の前提

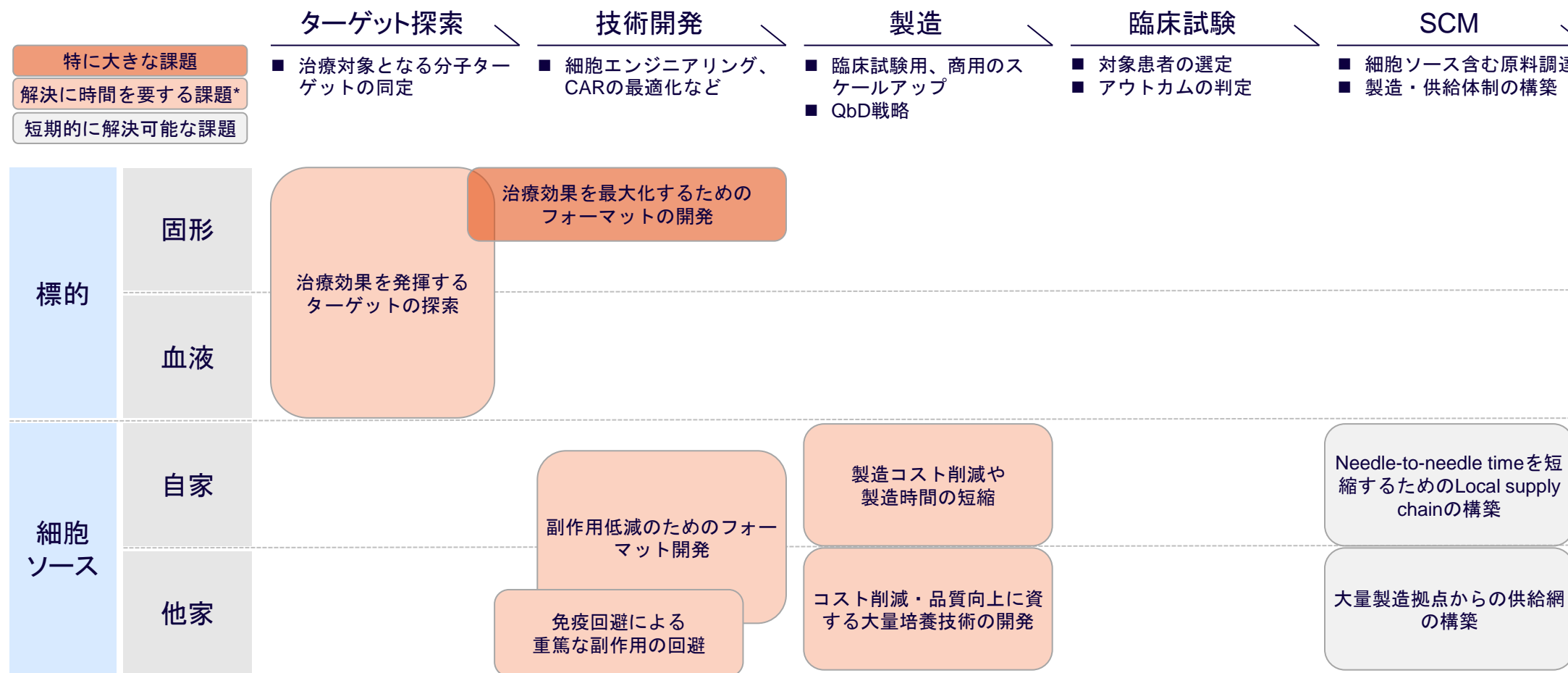
- 2020年1月時点におけるパイプラインが、順調に進捗し、かつ大きな副作用による開発遅延がなかったという前提での試算
- 特に固形がんは有効性が実証されておらず、現状市場が立ち上がるかもわからない状況
- そのため、仮に有効性が確認できなかった場合、市場は大きくはならない可能性もある

製造コスト低減は市場拡大の必要条件ではあるが、まずは有効性・安全性がより多くの患者に示せることが市場拡大の第一優先事項。



*：有効性によるベネフィットと安全性におけるリスクのバランスを見たときに、ベネフィットが上回る
出所：アーサー・ディ・リトル作成

治療効果向上に向けたターゲット探索や、治療効果最大化のためのフォーマット開発・コストや品質向上のための製造法開発が、市場拡大に向けた大きな課題。



*: 基礎研究からの年単位での開発が必要なもの
 出所: アーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像
 2. 基盤技術の技術開発動向
 3. ターゲット疾患動向
 - 3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)
 - 3-2. がん免疫細胞療法
 - 3-3. 多能性幹細胞
 - 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
 4. 産業化に向けて解決すべき課題
 5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
- Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

多能性幹細胞は比較的単純な細胞医薬から検証が進む。高度なテクノロジーが要求される臓器代替は十年単位での基礎研究が必要。

治療法としての

多能性幹細胞の提供価値

アプリケーション例

開発状況

技術の進捗

今後の進展

複雑



単純

臓器代替

- 臓器を作り臓器移植の代替を目指す
- 機能を代替するために高度な三次元構造が必要

- 心臓移植
- 肺移植
- 腎臓移植、等

- 企業による臨床試験は見当たらない

- 実現までは時間がかかる

- 高度な三次元構造の構築には技術的なブレークスルーが必要
- 実用化・産業化には10年単位での基礎研究の蓄積が必要

組織代替

- シート状等の組織を作成し、機能代替もしくは再生促進を図る
- 二次元構造や、複雑性が低い簡易的な三次元構造が必要

- 心筋シート移植
- 関節軟骨移植
- 網膜色素上皮細胞、角膜移植、等

- **臨床試験での実証が進む**
- Avery Therapeutics や大日本住友製薬等が取り組む

- 医師主導治験等で効果実証が進む

- 効果が確認されれば市場が形成される可能性

細胞医薬

- 特定の機能を持った細胞医薬として細胞の懸濁液等を投与
- 組織化・構造化は不要

- がん免疫細胞療法 (iPS-CAR-NK等)
- 神経前駆細胞投与
- ドパミン作動性ニューロン投与、等

- **臨床試験での開発が進む**
- P1 : 10品目程度
- P1/2 : 10品目程度

- 活発に研究が進んでおり、臨床試験にも複数進む

- 企業による臨床試験が複数走る
- 治療効果や既存細胞移植と比較した際の有用性によっては市場が拡大する可能性

組織の取得・培養が困難な部位、もしくは拒絶反応の回避が必要な部位において、多能性幹細胞が活用される可能性。

組織代替の検証が進む領域例

心筋組織

- また、Heartseedは重症心不全を対象とした他家iPS細胞由来心筋球（HS-001）を開発しており、Novo Nordisk社と独占的技術提携・ライセンス契約を締結
- 大阪大による研究成果をもとにiPS細胞由来心筋シート移植の実用化を進める

網膜色素上皮細胞移植

- ビジョンケアや神戸アイセンターにおいてES細胞やiPS細胞を分化させた網膜を移植させ、網膜色素変性症等の各種網膜疾患を治療を試みる
- 自家細胞を使用した組織移植に加え、他家細胞を用いた懸濁液など細胞移植の応用も進む



組織代替における多能性幹細胞の優位性

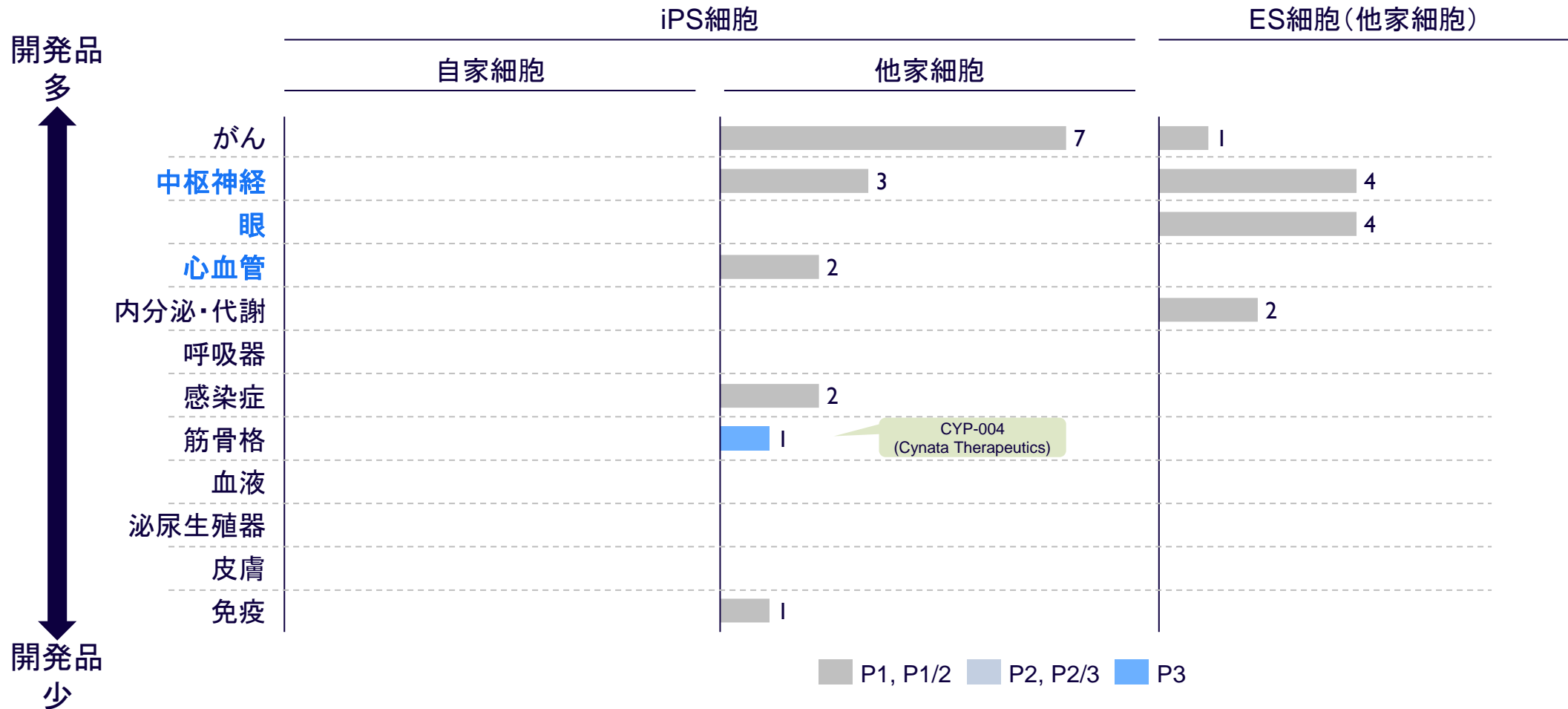
組織の取得・培養の困難さ

- 治療対象となる組織（臓器）が容易に取得可能であれば、工数がかかる多能性幹細胞を使用するメリットは小さい
- また、培養が容易な場合も組織断片から治療が可能のため、多能性幹細胞の優位性は小さい

拒絶反応の回避 (特にiPS細胞)

- 免疫拒絶が起きてしまい、治療効果に著しく影響を及ぼすような組織は他家細胞は使用不可
- そのため、自家細胞から分化させた細胞を使用することが必要

がん免疫細胞療法を除くと、心血管や中枢神経・眼など不可逆的な変化に対する治療薬開発が活発化してきている。



ノウハウ蓄積や技術的ハードルが低い領域や、疾患マネジメントが容易でテクノロジーとニーズのギャップが小さい領域が有望候補ではないか。

2022年1月時点で開発が進む疾患

多能性幹細胞の優位性仮説

	開発品(開発企業)	使用技術	対象疾患	
中枢神経	■ MSK-DA01 (BlueRock)	ES細胞由来 遺伝子改変細胞	パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none"> ■ 従来治療法では不可逆的とされてきた神経細胞のダメージに対する新規アプローチとして有望視 <ul style="list-style-type: none"> - 神経幹細胞に分化させ、パラクラインによる炎症抑制因子や栄養因子の放出、再髄鞘化、神経組織の置換効果が期待されている ■ 疾患モデリングのためのオルガノイド作成研究で蓄積しているノウハウが転用可能
	■ AstroRX (Kadimastem)	ES細胞由来 アストロサイト	筋萎縮性 側索硬化症	
	■ 開発コードなし (大日本住友製薬)	iPS細胞	脊髄損傷	
心血管	■ IHJ-301 (iHeartJapan)	iPS細胞由来 心筋細胞	心筋梗塞・ 心不全	<ul style="list-style-type: none"> ■ 組織採取が困難であるため、iPS細胞から分化させて目的機能を有する細胞を作成・投与 ■ また、心筋シートによる薬剤毒性評価などオルガノイド作成研究で蓄積しているノウハウが転用可能
	■ 開発コードなし (BlueRock)	iPS細胞由来 遺伝子改変心筋細胞	心筋梗塞・ 心不全	
眼	■ ASP7317 (アステラス製薬)	ES細胞由来 網膜色素上皮細胞	加齢黄斑変性・ シュタルガルト病	<ul style="list-style-type: none"> ■ 体外に露出する臓器としてアプローチが容易 ■ がん化などの異変が起きた際に外科的手術での除去が容易 ■ 機能を発揮するために高度な細胞間ネットワークは必要ないため、技術的に達成可能
	■ HLCR011 (ヘリオス、大日本住友製薬)	iPS細胞由来 網膜色素上皮細胞	加齢黄斑変性	
	■ PF-05206388 (Pfizer)	ES細胞由来 網膜色素上皮細胞	加齢黄斑変性	

米国ではFateやFCDIを始めとした企業でiPS細胞の治療薬が活発化。がん免疫細胞療法が大部分ではあるものの、肝疾患、パーキンソン病なども開発が進む。

米国での主要企業	設立年	細胞種	適応症	その他
FCDI	2004	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網膜色素上皮細胞 ■ 心筋前駆細胞、等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 眼疾患 ■ 心不全 ■ パーキンソン病、等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ iPS細胞のプロバイダーやCDMOとしても事業を展開 ■ BlueRock, Century, Sanaとは提携・ライセンス契約も実施
Fate Therapeutics	2007	<ul style="list-style-type: none"> ■ NK細胞 ■ T細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん 	<ul style="list-style-type: none"> ■ iPS細胞由来のがん免疫細胞療法を推進
BlueRock Therapeutics	2016	<ul style="list-style-type: none"> ■ ドパミンニューロン (臨床試験入りのものはES細胞由来) ■ マクロファージ、等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ パーキンソン病 ■ がん 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bayer社傘下でES細胞やiPS細胞の治療薬開発を推進 ■ パーキンソン病ではES細胞を使った開発品が治験入り
Sana Biotechnology	2018	<ul style="list-style-type: none"> ■ T細胞 ■ 肝細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん ■ 遺伝性肝疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2021年にiPS細胞技術についてFCDIとライセンス契約
Century Therapeutics	2019	<ul style="list-style-type: none"> ■ T細胞 ■ NK細胞 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Versantと富士フイルム社が出資し設立し、がん免疫細胞療法を推進

米国ではがん免疫細胞療法で開発が進み大きく水を開けられている。日本は再生医療分野で先行したが、今後は米国でも細胞治療の研究が顕在化する見通し。

iPS細胞治療のP1以降の開発品				がん免疫細胞療法	関連コメント
開発国	ステージ	企業	開発品	細胞種*1	適応症
日本	P1	ブライトパス・バイオ	iPS-NKT	NKT細胞	頭頸部がん
		リプロセル Q Therapeutics	iGRP	グリア前駆細胞	横断性脊髄炎
		ロート製薬	ADR-002K	間葉系幹細胞	虚血性心筋症
		Heartseed	—	心筋細胞	心不全
	P1/2	大日本住友製薬	—	ドパミン神経細胞	パーキンソン病
米国	P1	Fate Therapeutics	FT500	NK細胞	固形がん
			FT516	NK細胞	急性骨髄性白血病 固形がん、COVID-19
			FT538	NK細胞	急性骨髄性白血病 多発性骨髄腫
			FT576	NK細胞	多発性骨髄腫
			FT596	NK細胞	B細胞リンパ腫 慢性リンパ腫白血病
			FT819	T細胞	血液がん
オーストラリア	P1/2	Cynata Therapeutics	CYP-001	間葉系幹細胞	移植片対宿主病 COVID-19、急性呼吸不全
	P3		CYP-004	間葉系幹細胞	変形性膝関節症

“米国のホットピックはCAR-T/NKであることが、再生医療主体の日本との大きな違い。CAR-T自体はキムリアで実績がある上、最終的に身体から消失するためiPS細胞のがん化によるリスクも小さい。”

“一部企業では糖尿病・中枢等手広く研究している。ES細胞の研究者がiPS細胞に転向する動きもあり、日本で行われているような細胞治療の研究は米国でも顕在化していくだろう”

“パラクライン効果を利用した神経再生等の再生医療は実現が遠く米国企業の間では様子見の状況。”

iPS細胞関連企業 役員

*1 全て他家細胞
出所：アーサー・ディ・リトルデータベース、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

米国ではベンチャー企業が大型調達を進める一方で、日本では限定的。そのため開発が容易で資金調達もできる米国での開発を目指す企業も出てきている。

iPS細胞開発企業の資金調達状況					\$100M以上の資金調達	関連コメント
国	企業*1	ラウンドごとの調達金額				時価総額*2
		Series A	Series B	Series C	IPO	
米国	Fate (2007)	\$15M (2008)	\$33M (2009)	\$9M (2012)	\$40M (2013)	\$3.4B
	Bluerock (2015)	\$225M (2016)	-	-	-	\$1B (2019, M&A)
	Sana (2018)	\$219M (2019)	-	-	\$588M (2021)	\$1.1B
	Century (2018)	\$250M (2019)	Undisclosed	\$160M (2021)	\$211M (2021)	\$864M
日本	Thyas (2015)	\$2M (2019)	\$2M (2019)	\$17M (2022)	-	N/A
	Megakaryon (2011)	\$10M (2013)	\$21M (2015)	\$33M (2017)	-	N/A

“アメリカはiPS細胞を扱う会社でも1億ドルの資金調達が可能で、日本と比べて1桁大きい”

“日本は資金が足りないためにベンチャーが少なく、ベンチャーが成功しないために次の投資もできない、従ってエコシステムも形成されないという負のスパイラルに陥っている。”

“基礎研究は大事だが、実用化には企業治験が必要で非常にお金がかかる。早期段階での米国治験を行う国内ベンチャーに対する支援が必要だろう。”

iPS細胞関連企業 役員

資金調達や臨床試験がしやすい米国での展開を目的に資金調達

*1 カッコ内は創業年 *2 2022年3月3日時点の時価総額。被買収企業は買収金額
出所：CBInsights、日本経済新聞「再生医療の京大発新興サイアス、20億円調達 米国進出へ」（2022年2月24日）、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

また、がん免疫細胞療法において有望な結果が出始めており、米国では更に投資が活性化 する可能性。

iPS細胞由来がん免疫細胞療法の臨床試験結果

関連コメント

開発品	概要	P1試験の中間解析結果
FT-516	<ul style="list-style-type: none"> ■ 他家iPS細胞由来NK細胞 <ul style="list-style-type: none"> - CD16 (FcγRIIIa)の高親和性変異体を発現させ、ADCC活性を増強 - 併用する抗体医薬の薬効を増強 ■ 再発・難治性B細胞リンパ腫で開発^{*1} <ul style="list-style-type: none"> - 3日間のコンディショニング化学療法・リツキシマブの投与と、3週間の週1回のFT516投与を1サイクルとし、計2サイクル実施 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> - 他のCAR-T未治療群で客観的奏効率80%(5例中4例) - 奏功期間中央値は未確定 - 中間解析時点で61%が奏功中 ■ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> - サイトカイン放出症候群、神経毒性、GvHDはいずれも確認されず
FT-596	<ul style="list-style-type: none"> ■ 他家iPS細胞由来CAR-NK細胞 <ul style="list-style-type: none"> - CD16 (FcγRIIIa)の高親和性変異体を発現させ、ADCC活性を増強 - CD19 CARを発現 - IL15受容体融合タンパク質を発現 ■ 再発・難治性B細胞リンパ腫で開発^{*2} <ul style="list-style-type: none"> - 3日間のコンディショニング化学療法・抗体医薬の投与を行った後にFT596を単回投与 - 複数回のFT596投与も開始 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> - 3億細胞以上の投与群で客観的奏効率75%(12例中9例) - 奏功期間中央値は未確定 - 中間解析時点でほぼ全て奏功中 ■ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> - 用量制限毒性、神経毒性、GvHDは確認されず - サイトカイン放出症候群は低頻度であり、重篤性が低く期間も短い

“2021年8月にFateの臨床試験結果が発表され、他家iPS細胞由来CAR-T/NK細胞の有効性は一定程度実証された。”

“開発プレイヤーの動向から見て2022-2023年にかけて相当数のIND申請が行われると見られる。”

“キムリアが臨床試験開始から上市に5年程度かかっていることを考えると、2025-27年頃にiPS細胞由来製品の市場が立ち上がってくるのではないか。”

iPS細胞関連企業 役員

ADCC: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

*1 NCT04023071 *2 NCT04245722

出所: Fate Therapeutics Company Presentation、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

自家細胞とHLAホモ細胞は安全性が高く、いずれも短期的には主流化。しかし、製造面や対象患者の限定といった課題のため、長期的にはユニバーサル細胞が台頭。

課題	自家細胞	他家細胞			
		ユニバーサル細胞	HLAホモ細胞	HLAホモ細胞 HLAホモ細胞	
				解決困難な課題*1 解決しうる課題	
				変更・選抜なし	
製造	サプライチェーンの整備	多数の製造拠点が必要	容易	容易	容易
	製造リードタイム	長い	短い	短い	短い
	製造コスト	高い	比較的安価	安価 (細胞調達費を除く)	安価
	細胞調達	患者毎の採取が必要	容易	新規取得は難しい*1	容易
	製造の難度	容易	難しい (ゲノム編集工程が追加)	容易	容易
	量産化対応	不可	可能	可能	可能
	品質保証	難しい (原料細胞が不均一)	やや難しい	容易	容易
臨床	対象患者の限定	やや限定 (患者状態・病院に依存*2)	なし	現時点で約40%に限定 *3(HLAの適合が必要)	なし
	免疫抑制剤の必要性	なし	なし~低い*4	なし~低い*4	あり
	がん化の懸念	低い	あり (製造時・投与後)	低い	あり (免疫抑制剤の副作用)
ビジネス	他社特許の使用	-	ユニバーサル化・Cas9等特許の使用	-	-
主流化の時期	短期~中期 (科学的課題は少ない)	長期 (科学的課題が大きい)	短期	短期 (薬効次第では許容)	

*1 自家細胞の製造リードタイムが他家細胞と比べて長いこと等、技術の性質に起因するため原理的に完全な解決ができないもの *2 患者から十分な量・品質の細胞が採取できることや、病院が細胞加工施設と連携できること等の制約が存在 *3 現時点で4種類のHLAホモ細胞を提供しており、日本人の40%をカバー可能。75種類で80%を、150種類で大半をカバーできるが、低頻度のHLAホモドナー探索は困難 *4 HLAホモ細胞やユニバーサル細胞を利用した場合でも、マイナー抗原や細胞性免疫に起因する拒絶反応の可能性は否定できないと見られる(Sci. Rep., 10, 13560 (2020) [doi: 10.1038/s41598-020-69784-4])
出所：iPS細胞ストックプロジェクトウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

自家・他家に関わらず、先に有効性を証明した製品が市場拡大する見解が多数。 市場拡大に向けて他家に期待をする声も聞かれるものの、有効性は未知数。

自家・他家細胞の産業化に関するコメント

(国内製薬企業 再生医療部門)

- 自家・他家どちらが多く使われるかに関しては、**有効性・疾患に依存する**と考える
 - 自家・他家に関わらず**先に有効性を証明した商品が市場を獲得**するだろう
 - CAR-T発売以前は他家が売れるという意見が多かったが、その後は意見は聞かなくなった

(国内製薬企業 細胞医薬担当)

- 自家・他家細胞の使用は**疾患領域にもよる**と考えている
 - 中枢神経系は免疫寛容があるので、拒絶反応のリスクが少なく他家細胞で安全性は担保できるのではないかと
 - 臓器に関しては最初は他家が浸透するが、将来的には自家細胞が優位になると考えている

(国内製薬企業 細胞医薬担当)

- 他家由来製品が今後ブレイクするには、細胞の質を改善し**薬効面での限界を克服すること、及び患者への届き方や浸透面での改善が必須**
 - 薬効面に関しては、メカニズムがパラクライン的なものしかないことが製品としての限界となっているため、このままでは淘汰されてしまうだろう
 - 浸透面に関しては、現状の製品は医師が使いづらく使用場所も限られるという課題がある

(国内公的機構 細胞医薬製造担当)

- **まずは自家で産業化し、他家に広げていくような形**になると考えている。産業化を考えると、製剤化できる他家のメリットは大きい。
- 一方、**他家でどこまでユニバーサル化できるか、有効性がしっかり出るのか、という点は不確実性は残る**

(中国バイオベンチャーVC インベスター)

- 他家細胞移植は、免疫拒絶反応を抑制に関して課題があり**試行錯誤の段階**
 - 他家細胞移植の普及は移植に伴う免疫拒絶反応を最小限に抑えるかに依存
 - 臨床試験の結果も良いとは言えないので、**現状は試行錯誤の段階**

細胞移植は技術的に実現可能だが、シャープな薬効を期待できるものは現状限定的。現時点で実現時の優位性を明確に主張できるものは白血球と造血幹細胞に限られる。

細胞レベルでの薬効が期待できる多能性幹細胞の用途（例示）

実用化時の優位性が現在のニーズに照らし明確なもの

部位	細胞(適応症)	説明	課題
神経	ドーパミン産生細胞 (パーキンソン病)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単独で機能する細胞であり、中絶胎児中脳移植で実績 ■ 中枢は免疫特権部位であり他家細胞の受容性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生理的局在部位の黒質ではなく、投射先の線条体に投与するものであり、現時点ではシャープな薬効は期待しにくい
眼	網膜色素上皮細胞 (加齢黄斑変性症)	<ul style="list-style-type: none"> ■ シート状に配列して機能する細胞だが、拒絶反応が起きやすいため、RPE細胞移植は行われていない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 拒絶が起きやすく、自家又はユニバーサル細胞等が必須 ■ 抗体薬で一定程度ニーズが充足しており優位性確保が必要
	角膜上皮細胞 (角膜上皮幹細胞疲弊症)	<ul style="list-style-type: none"> ■ シート状に配列して機能する細胞であり、体性幹細胞由来製品のネピックやオキュラルで実績 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 拒絶が起きやすく、自家又はユニバーサル細胞等が必須 ■ 角膜移植は待機期間が比較的短く、一定程度ニーズが充足
血液	赤血球・血小板 (輸血)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単独で機能する細胞であり、輸血で実績 ■ 基本的には血液型的一致で十分であり受容性が高い^{*1} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大量の細胞が必要かつ保存期間が限られるため製造に課題 ■ 輸血で一定程度ニーズが充足しており、優位性確保が必要
	白血球 (がん)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単独で機能する細胞だが、拒絶のため輸血からは除去 ■ 疲弊を解除可能であり、がん免疫細胞療法用途に有望 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん免疫療法の性質上、免疫抑制剤の投与に制約があり、T細胞の使用には自家又はユニバーサル細胞等が必須
	造血幹細胞 (白血病)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単独で機能する細胞であり、骨髄移植で実績 ■ 白血球のGvHDのため、移植時のHLAの制約が大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ニーズは大きいが、自家又はユニバーサル細胞等が必要となる上、ヒト造血幹細胞の作成は未達成
軟骨	軟骨細胞 (変形性関節症)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫抑制剤が不要であり、小児由来軟骨移植で実績 ■ 軟骨細胞と細胞外マトリックスの両方が生存に必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 作用機序は修復やパラクリンが提唱されている他、組織形成にも課題があり現時点ではシャープな薬効は期待しにくい
幹細胞	間葉系幹細胞 (多数)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にパラクリンを期待し、細胞移植が行われている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 作用機序は主にパラクリンによるものであり、現時点ではシャープな薬効は期待しにくい
	神経幹細胞 (脊髄損傷)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にパラクリンを期待し、細胞移植が行われている ■ 脊髄損傷亜急性期の適応であり、他家細胞が必須 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ニーズは大きいが、作用機序は修復やパラクリンが提唱されており、現時点ではシャープな薬効は期待しにくい

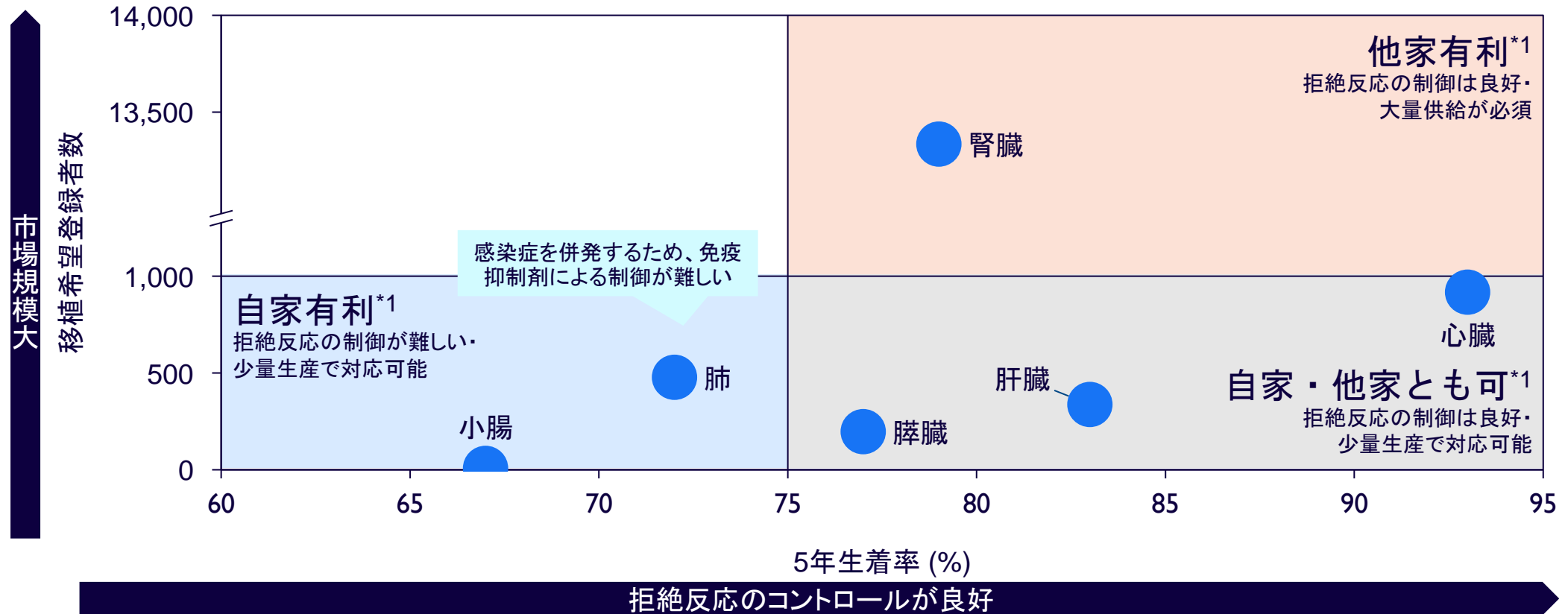
RPE: Retinal Pigment Epithelium

*1 血小板輸血不応例ではHLAの適合も必要

出所：医歯薬出版『別冊・医学のあゆみ 再生医療はどこまで進んだか』、メディカルレビュー社『PharmaMedica 2021年12月号』、各種二次情報よりアサー・ディ・リトル作成

臓器の特性に応じて自家・他家の住み分けが起こると思料。特に腎臓は大量供給が必要かつ免疫原性が比較的低いことから、他家細胞が適している。

臓器毎の移植希望登録者数と5年生着率



*1 自家・他家の適合性について拒絶反応制御の難度と大量供給の必要性という2つの観点から分析したものであり、他の観点や個別技術の動向によっては必ずしも図の通りにならない可能性がある
出所：厚生労働省『臓器移植の実施状況等に関する報告書（令和3年国会報告）』、日本臓器移植ネットワークウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

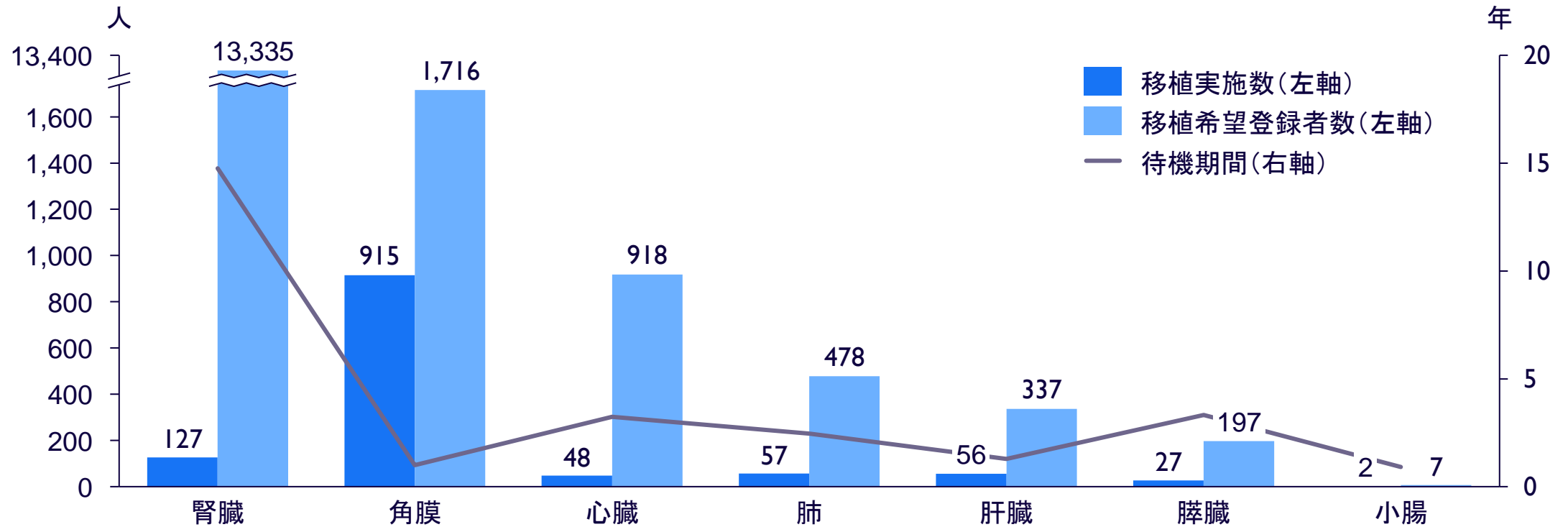
身体部位に応じて免疫反応の程度は異なる。それぞれの部位・目的に応じて自家・他家細胞を使い分けることが必要。

移植臓器	免疫反応の度合い			自家・他家のニーズ(ADL仮説)
	5年 生着率	5年 生存率	定性情報	
小腸	67%	75%	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外界と接するため、免疫細胞が多く存在 ■ 感染症を併発するため、免疫抑制の制御が困難 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫抑制剤による拒絶反応のコントロールが難しいため、自家又はユニバーサル細胞に特に高いニーズ <ul style="list-style-type: none"> - 臓器自体の免疫原性が高い上、外界と直接接することによる感染症リスクが存在
肺	72%	74%	<ul style="list-style-type: none"> ■ 50種類の細胞で構築されており、抗原性が高い ■ 外気と直接接する臓器であり、感染リスクが高い 	
脾臓	77%	93%	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性が高い臓器と考えられている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臓器自体の免疫原性が高く生着率がやや低いため、自家又はユニバーサル細胞に高いニーズ ■ 拒絶反応のコントロールは良好であり、免疫原性を理由とした自家又はユニバーサル細胞のニーズは相対的に小さい
腎臓	79%	91%	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性が低く、拒絶を受けにくい臓器と考えられている 	
肝臓	83%	84%		
心臓	93%	93%		

小腸・肺は拒絶反応のコントロールが課題であり、自家又はユニバーサル細胞等のニーズが特に高い

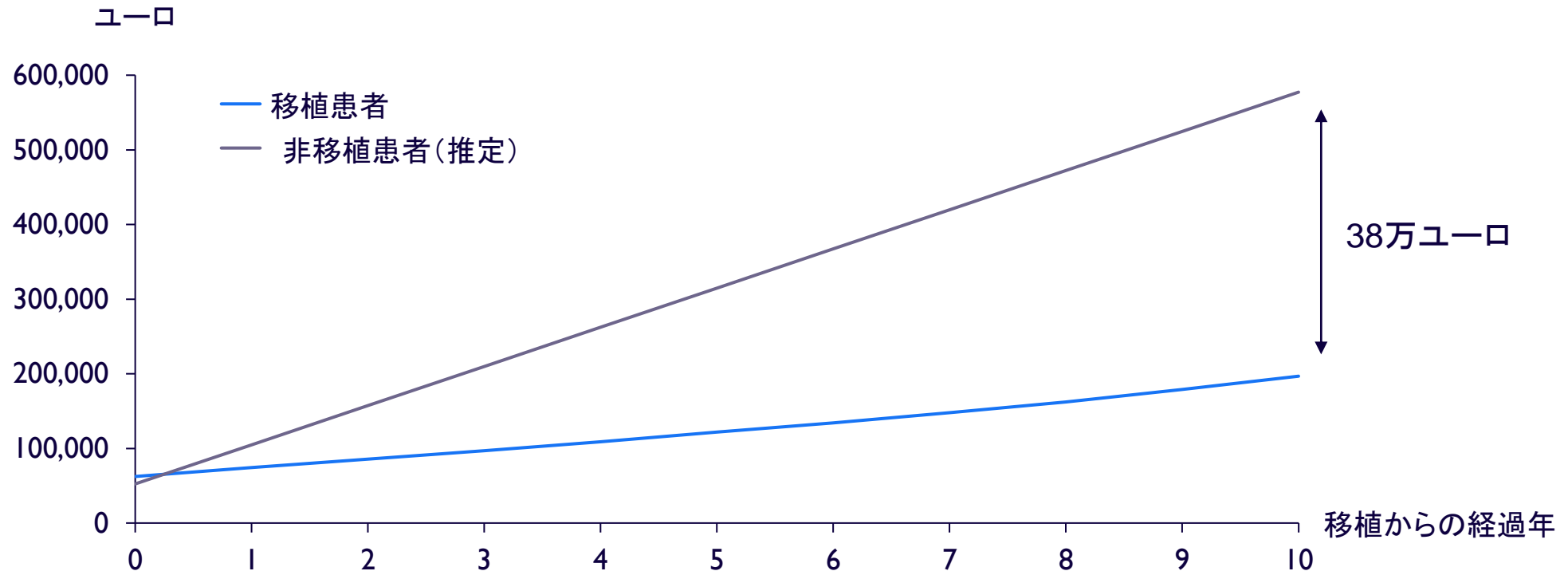
角膜を除く全ての臓器で、移植希望者数は実施数を大幅に超過。特に腎臓は移植希望者の絶対数が多く、潜在的な市場が大きい。

臓器移植 実施数・希望登録者数・待機期間



スウェーデンのレジストリ調査では、腎臓移植により10年間で38万ユーロの医療費を削減できることが報告されている。高額な人工透析を回避できることが理由。

腎臓移植・非移植患者の累積医療費（スウェーデン）



腎臓移植による医療費削減分だけでも約5,000万円の価値を訴求可能

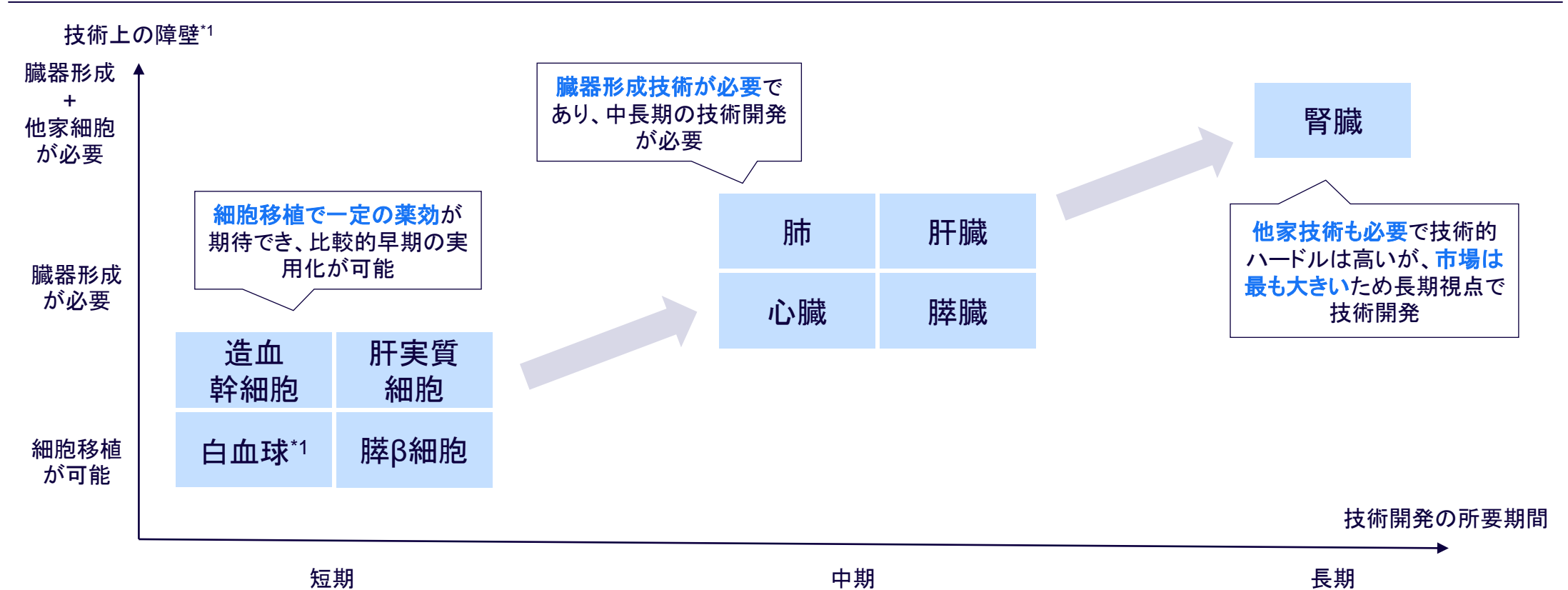
膵臓・肝臓は臓器形成が必須ではなく、細胞で一部対応できるため実用化に近い。他の臓器は臓器形成が、特に需要の大きい腎臓は他家技術も必須となり課題が大きい。

	臓器毎のバリューチェーン上の課題					凡例 ^{*1}
	バイオ研究	技術	製造 ^{*2}	臨床	SCM	
膵臓	内胚葉由来であり、分化に課題	免疫回避に課題	膵β細胞移植にも一定のニーズ ^{*3}	既存薬(インスリン)で一定程度コントロール可能		実用化に向けた障壁が大きい
肝臓	内胚葉由来であり、分化に課題		肝実質細胞移植にも一定のニーズ ^{*4}		臓器が大きく、供給に課題	実用化に向けた障壁が中程度
心臓			臓器形成・組織化技術に課題	生存に必須であり、高い安全性が必要	臓器が大きく、供給に課題	実用化に向けた障壁が小さい
肺	内胚葉由来であり、分化に課題	免疫回避に課題	臓器形成・組織化技術に課題	生存に必須であり、高い安全性が必要	臓器が大きく、供給に課題	
腎臓		他家技術に課題	臓器形成・組織化技術に課題	既存療法(人工透析)で一定程度コントロール可能	需要が大きく、供給に課題	
小腸	内胚葉由来であり、分化に課題	免疫回避に課題	臓器形成・組織化技術に課題		臓器が大きく、供給に課題	

^{*1} 判断基準は次の通り。実用化に向けた障壁が大きいもの：臓器形成技術や他家細胞技術が必要 実用化に向けた障壁が小さいもの：臓器形成技術と他家細胞技術が必須でない 実用化に向けた障壁が中程度：左記以外 ^{*2} 部位共通の課題として、遺伝性疾患で自家細胞移植を行う場合、正常遺伝子の導入や異常遺伝子のノックダウン等が必要 ^{*3} 通常のドナー由来の膵島移植は保険診療で一般的に行われている。また、幹細胞由来膵島移植の臨床試験が行われている(Cell Rep. Med., 2, 100238 (2021) [doi: 10.1016/j.xcr.2021.100238]) ^{*4} 通常の幹細胞移植は実用化研究が進んでいる。(Pediatr Res, 83, 232 (2018) [doi: 10.1038/pr.2017.284]) また、iPS細胞由来幹細胞移植の有効性がin vivo試験で確認されている(J. Hepatol., 65, 182 (2016) [doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.025])
出所：アサー・ディ・リトル作成

膵臓・肝臓・白血球等の細胞移植で短期的な実用化を目指す。他の臓器は臓器形成のハードルが高いが、特に腎臓は市場が莫大であり、長期視点の技術開発が必要。

代表的な治療対象臓器の治療技術難度と開発タイムライン



*1 実用化を目指すにあたっての技術上の障壁について臓器形成技術と他家細胞技術の必要性という2つの観点から分析したものであり、他の観点による障壁や個別技術の動向によっては必ずしも図の通りの順番にならない可能性がある *2 がん免疫細胞療法の原料として利用
出所：アーサー・ディ・リトル作成

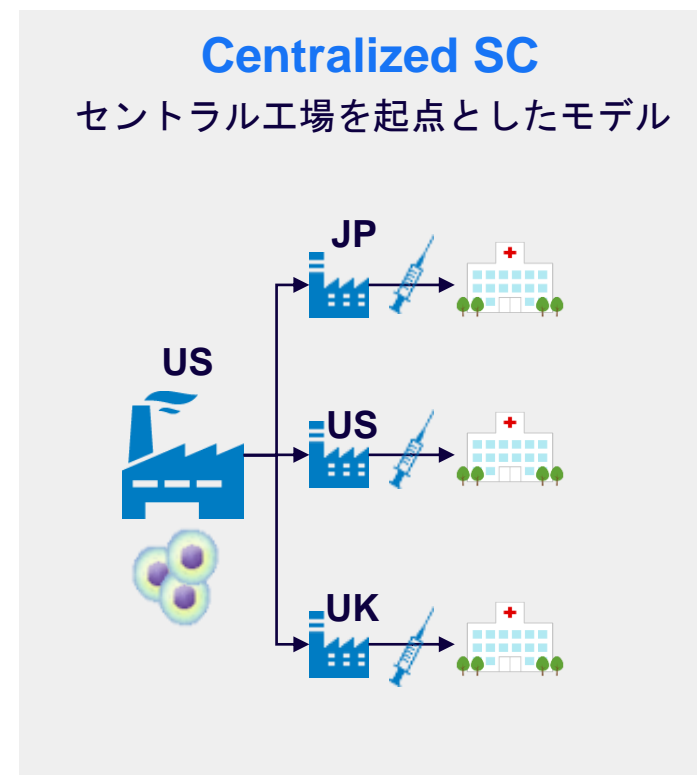
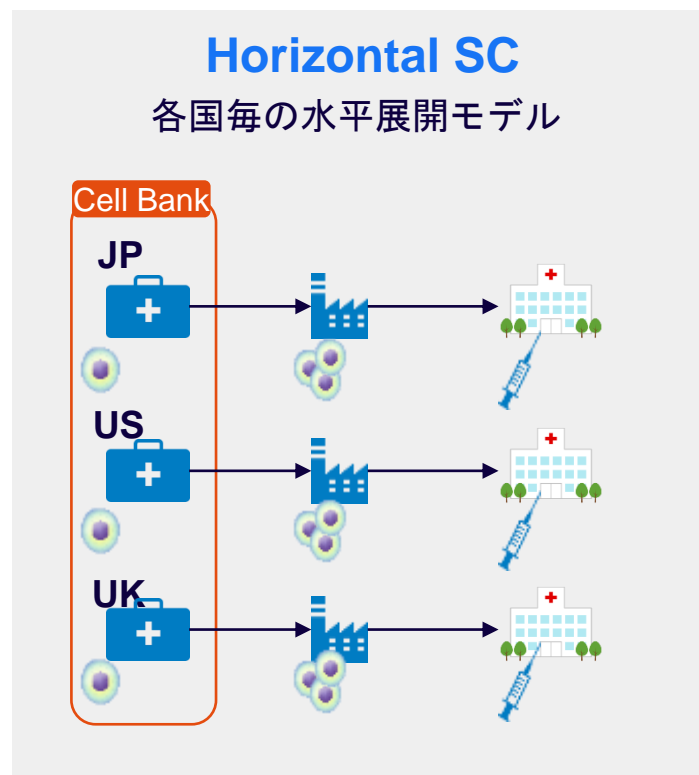
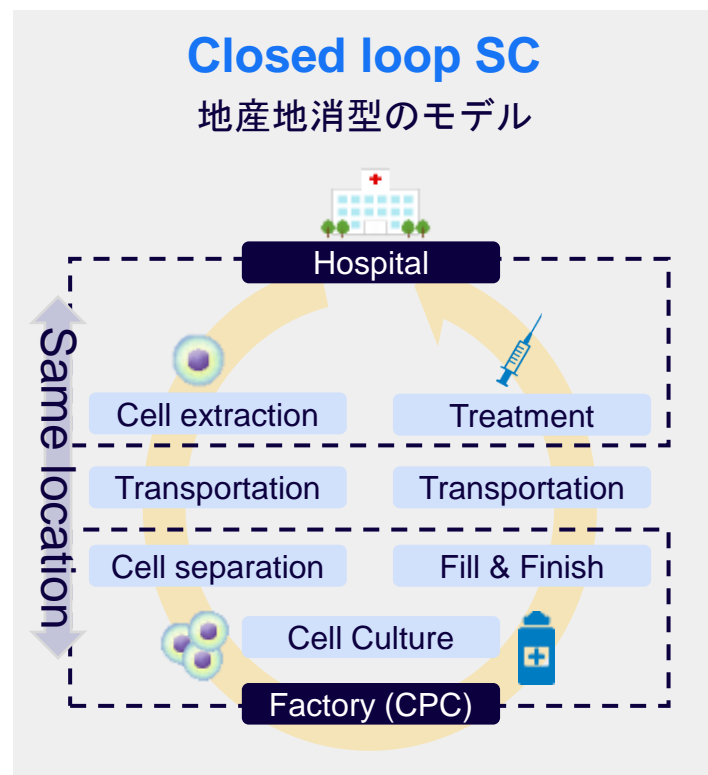
1. 検討全体像
 2. 基盤技術の技術開発動向
 3. ターゲット疾患動向
 - 3-1. 遺伝子治療(in vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞)
 - 3-2. がん免疫細胞療法
 - 3-3. 多能性幹細胞
 - 3-4. 細胞医薬のサプライチェーン
 4. 産業化に向けて解決すべき課題
 5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
- Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

自家細胞・他家細胞の市場獲得度合いで、今後構築されるサプライチェーン像が大きく変わる。

自家細胞が主流

自家細胞・他家細胞が共存

他家細胞が主流



輸送環境を改善したHorizontal SCやClose loop SCの構築が今後のオプションか。デジタル技術の発展が既存SCの課題をどこまでカバーできるかがカギ。

キムリアのサプライチェーン における課題

自家細胞の品質管理が困難

- 輸送において、**繊細な取り扱いや条件検討・管理**が必要
 - 出荷中は温度、位置追跡、サンプルの状態管理が必要
 - **分単位の輸送スケジュール管理**が必要
- 製造・治療プロセスが煩雑であり、輸送が伴うことで**異なる温度帯での管理**が必要な場合が存在
 - 病院で患者からの細胞採取や採取した細胞の調製と凍結を行う
 - CPC*1で細胞処理・培養を行い、再び凍結して病院に輸送する
 - その後、病院で患者に医薬品を投与する

考え得る解決法

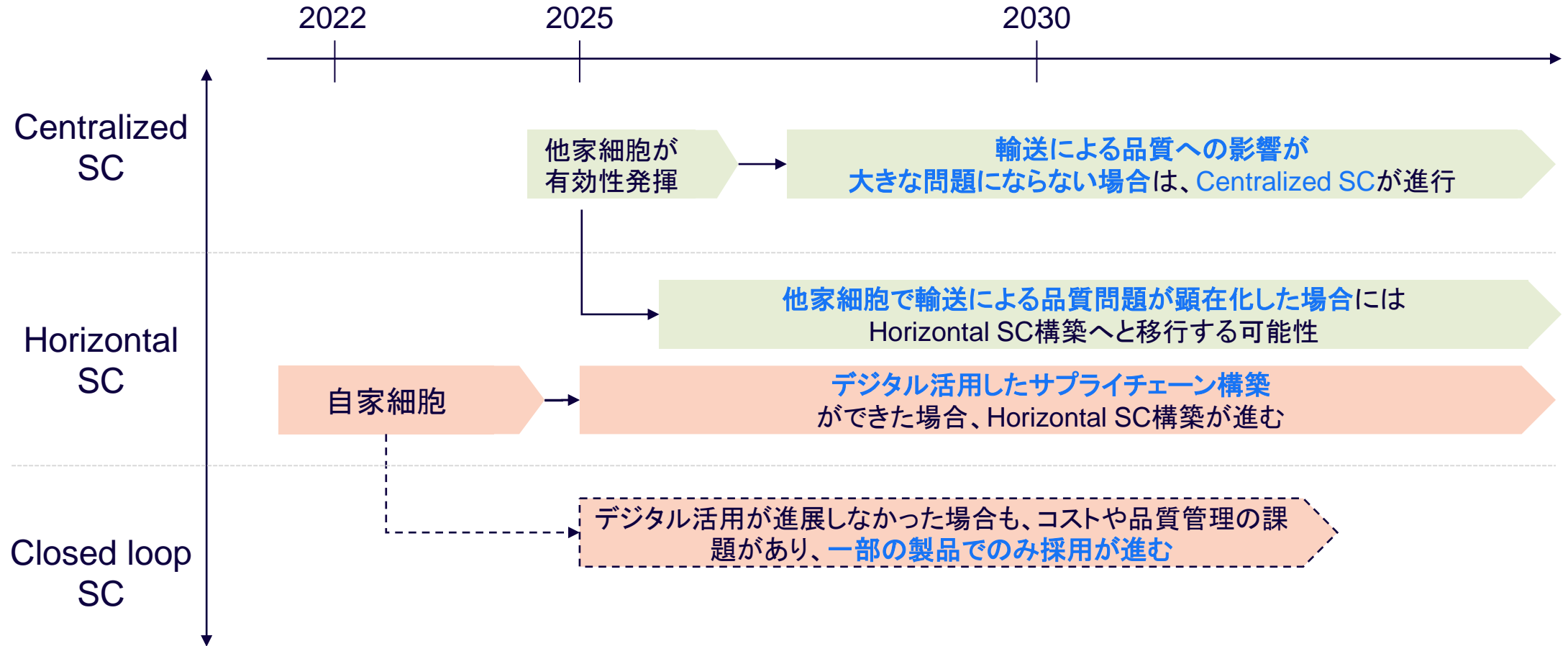
- | | |
|-----------------|--|
| デジタル技術を活用 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 患者サンプル状態の追跡・管理 <ul style="list-style-type: none"> - 患者サンプルが適切に管理されているかを輸送過程の時系列記録から確認可能 ■ 輸送状況の管理 <ul style="list-style-type: none"> - スケジュールをシステムティックに算出 - 病院と連携した管理が可能 |
| 適切なコールドチェーンの整備 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 輸送に知見・ノウハウを持つ人材育成 <ul style="list-style-type: none"> - 細胞輸送を担当する人材は、専門的な輸送実務や委託製品の知識が必要 ■ 超低温物流に使用される容器の開発 |
| シームレスな総合的サービス提供 | <ul style="list-style-type: none"> ■ 患者への薬剤提供のみならず、ペイシェントジャーニーに沿った一連のサービス提供によりデータ蓄積・分析等を実施 ■ 特にロジスティクス管理や患者データ管理などにより、品質管理を高度化 |



想定しうる サプライチェーンの構造変化

- **デジタル技術などにより輸送環境を改善したHorizontal SCモデルの継続**
 - デジタル化により輸送における細胞サンプルの正確な追跡・品質管理が可能と推測
 - 必要に応じて改良されたコールドチェーンも使用されうると推測
- **可能な限り輸送を減らしたClose loop SCの構築**
 - 輸送を減らし、患者の細胞採取から投与までをシームレスに行うことで、品質向上が可能と推測

Horizontal SCは今後も主流。他家細胞が効果を発揮した場合はCentralized SCが拡大する想定。なお、何れの場合もClosed loop SCの普及は限定的と想定。



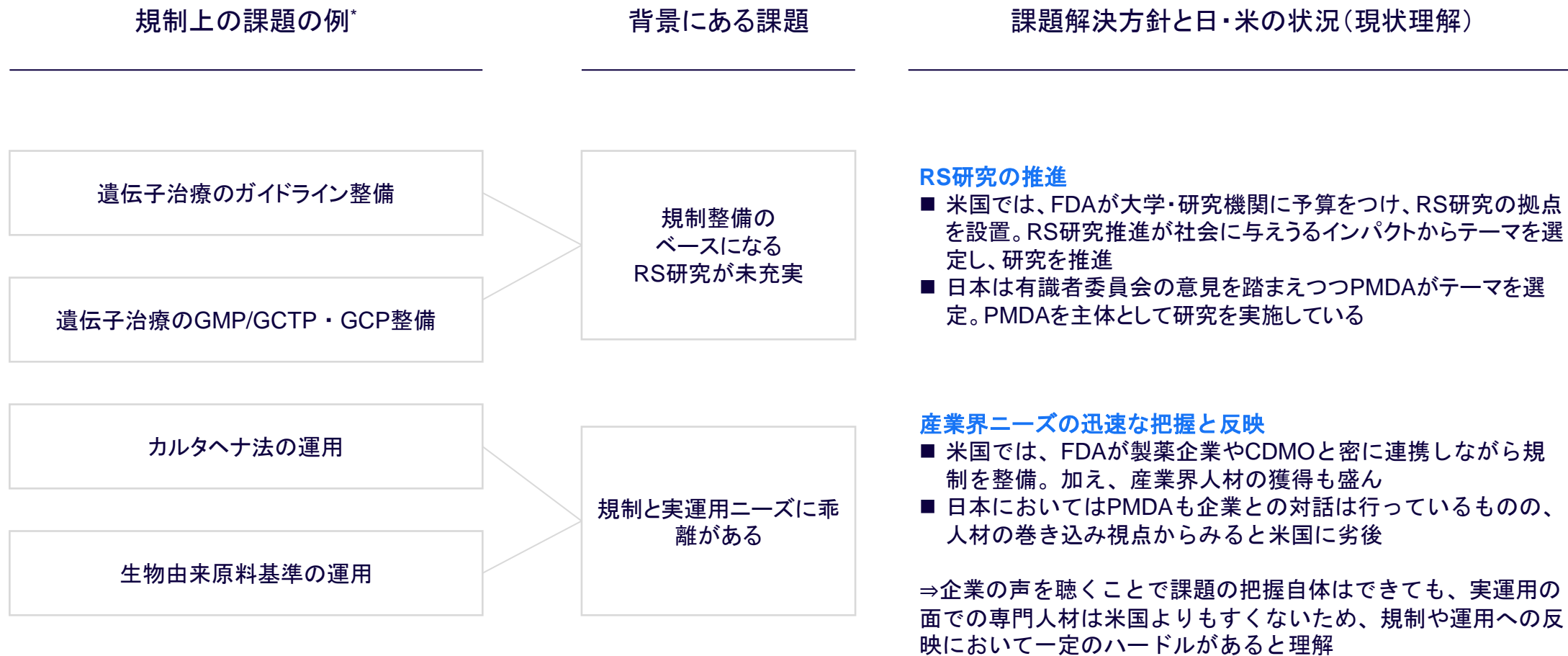
1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
 - 4-1. 規制や運用面での課題
 - 4-2. 薬価とビジネスモデル
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
 - 4-1. 規制や運用面での課題
 - 4-2. 薬価とビジネスモデル
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

規制周りで課題となっている事例につき、背景となる課題を解決する上では「RS研究の推進」と「産業界ニーズの迅速な把握と反映」が必要と理解。



RS = Regulatory Science, GMP = Good Manufacturing Practice, GCTP = Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice, GCP = Good Clinical Practice, FDA = Food and Drug Administration, PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, CDMO = Contract Development Manufacturing Organization

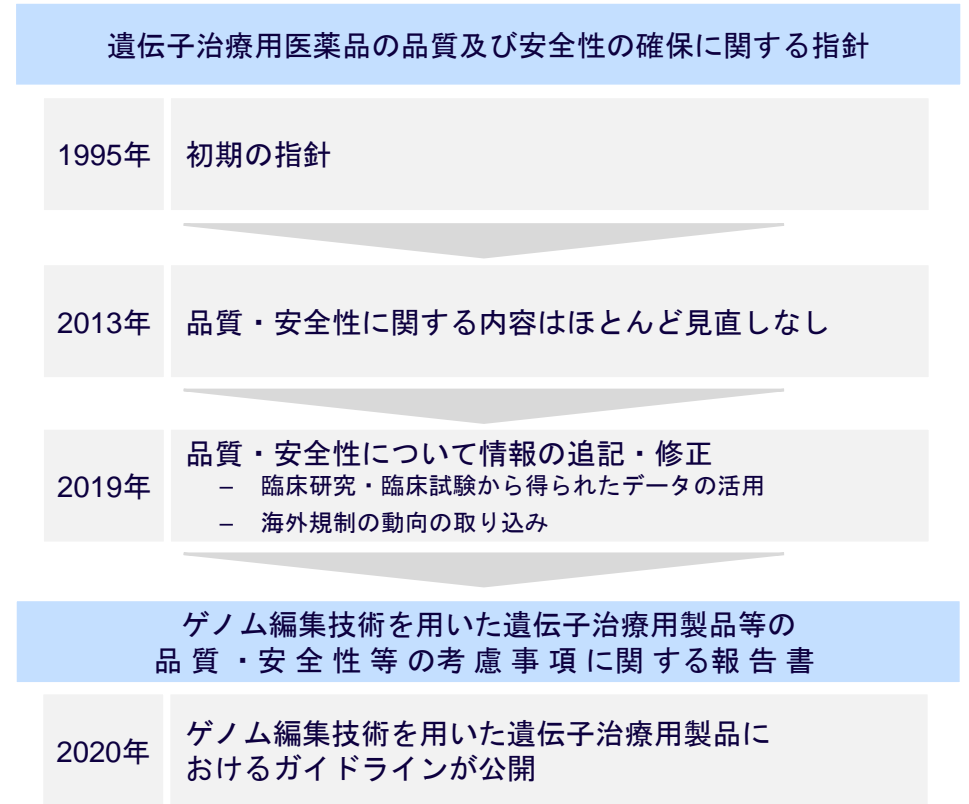
*出所：2020年度第二回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会資料内閣官房 健康・医療戦略室『医薬品・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連の産業化に向けた課題及び課題解決に必要な取組みに関する調査』（アーサー・ディ・リトル作成）より抜粋

米国は遺伝子治療に関して継続的かつ頻繁にガイドラインを整備し、新薬開発を促進。日本においても近年整備が進み始めている。

近年の米国における遺伝子治療のガイドライン

名称	概要
Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations (2020年1月ドラフト版公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 希少疾病用医薬品における遺伝子治療の同一性の判断におけるFDAの見解
Human Gene Therapy for Hemophilia (2020年1年公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病治療を目的とした遺伝子治療の開発に関わる者に対する推奨事項 <ul style="list-style-type: none"> - 前臨床試験の考慮事項を含む
Human Gene Therapy for Rare Diseases (2020年1年公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 希少疾患治療を目的とした遺伝子治療の開発に関わる者に対する推奨事項 <ul style="list-style-type: none"> - 臨床開発の設計事項を含む
Human Gene Therapy for Retinal Disorders (2020年1年公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網膜疾患治療を目的とした遺伝子治療の開発に関わる者に対する推奨事項 <ul style="list-style-type: none"> - 臨床開発の設計事項を含む
Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (2020年1年公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床試験用医薬品の製品安全性、品質などを保証するために必要十分なCMC情報を提供
Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products (2020年1年公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子治療の観察研究における設計への推奨事項
Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up (2020年1年公表)	<ul style="list-style-type: none"> ■ レトロウイルスベクターの遺伝子治療製品における製造及び試験の推奨事項

日本における遺伝子治療のガイドライン (臨床研究以外)



遺伝子治療のGMP/GCTPについて、早期承認制度の運用で臨床試験を促進しながらデータを集め、レギュラトリーサイエンスの整備を図る方針。

GMP/GCTP・GCP改善のための課題



課題解決の方向性

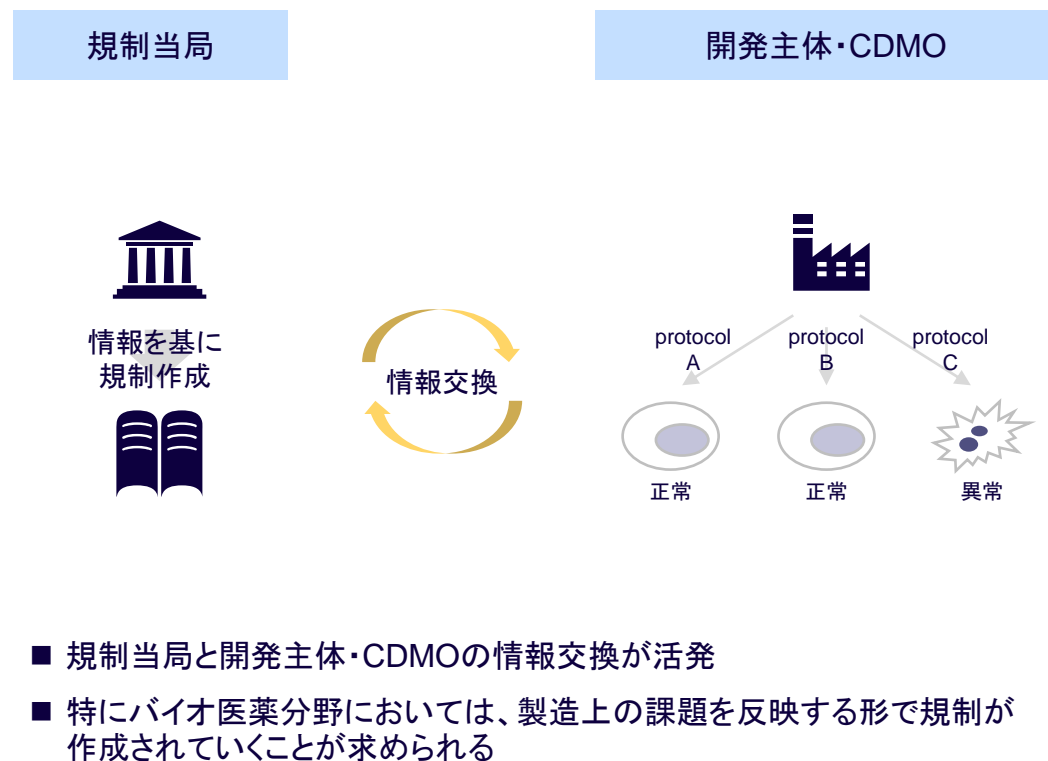
- GMP/GCTPのためには、重要品質特性(CQA)を特定し、それに対して適切に制御可能な製造方法・サプライチェーンの構築が不可欠
- 一方で、再生医療・遺伝子治療においてはCQAの探索が課題
 - － 再生医療・遺伝子治療では、抗体医薬よりも大きい分子であり、品質管理のハードルが高い
 - － 作用機序が複雑なものも多いうえ、これまでの投与実績も多くないため、有効性・安全性に寄与するCQAが不明瞭
- そのため、臨床データと製造データを解析することで、どの品質特性が有効性・安全性に影響を与えるかの解析し、ノウハウを蓄積することが肝要

- リアルワールドデータの活用や、早期承認制度で承認された医薬品の製版後追跡により、患者データを蓄積
- それにより、患者データをより多く集めることが可能となり、CQA探索やレギュラトリーサイエンスの整備に活用可能

米国においては、規制当局と開発主体やCDMOが密に連携し、民間のニーズを素早く反映した規制作りが進んでいる。

米国における企業と当局の関係性

関連コメント

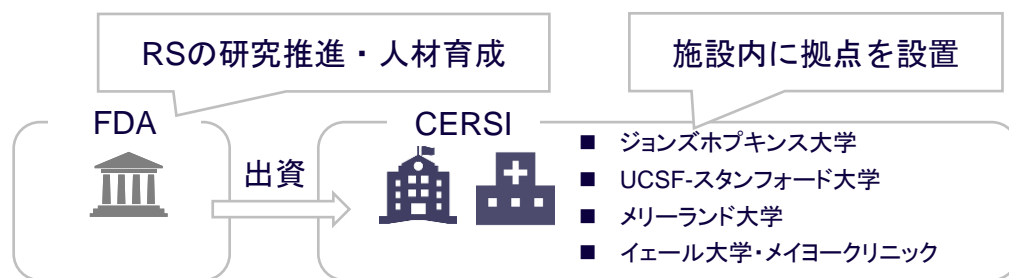


- どのようなプロセスを守って製造すれば品質が担保されるかが決まっていることは、製造法を開発する上で非常に重要
- 細胞/微生物を使用して製造するバイオ医薬は、特に実際に製造してみた結果を基に、ある程度ボトムアップに品質担保の規制を作っていく必要がある
- そのため、製造を実施している企業と密に連携を取り、情報交換しながら規制を作っていくことが必要

- 外資系大手製薬企業 CMC担当者

また、FDAは大学内に拠点を開設し、レギュラトリーサイエンス（RS）研究を推進。再生・細胞・遺伝子の分野では、再生医療センター設置により研究を実施している。

米国のRSに対する取り組み



ニーズの満たされていない
テーマの特定・注力

社会問題の解決	<p>① <u>新たな治療オプションの開発や健康における問題の改善</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19に対処するためのワクチン開発 - オピオイドの使用に対する問題改善 等... 	<p>RSの発展による 社会へのインパクトの大きいテーマ を ニーズの変化に応じて選定</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19への対応 - 遺伝子治療の産業化 等...
	<p>② <u>非臨床評価の改善による品質・安全性の向上</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 開発、製造、品質管理方法の改善 - コンピュータによるシミュレーション 等... 	

再生・細胞・遺伝子分野における取り組み



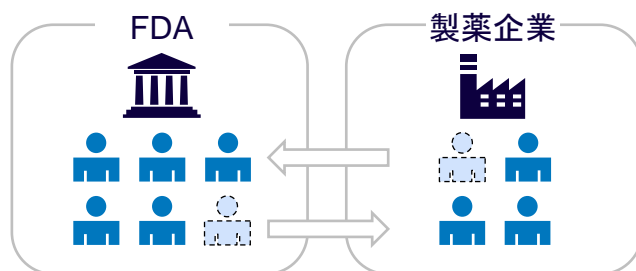
RSの研究・教育

<p>重点領域の選定・研究を実施</p> <ul style="list-style-type: none"> - 新たな治療法の開発 - 臨床試験の設計・実施 - 製造プロセス設計 - 治療後の長期的評価 等... 	<p>教育・知識の発信</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDA人材の教育 - 研究者への教育 - シンポジウムへの参加による情報発信 等...
--	---

一方で、米国との比較論で言うと、日本においては規制当局内に民間人材の巻き込み度合いが少ない可能性がある。

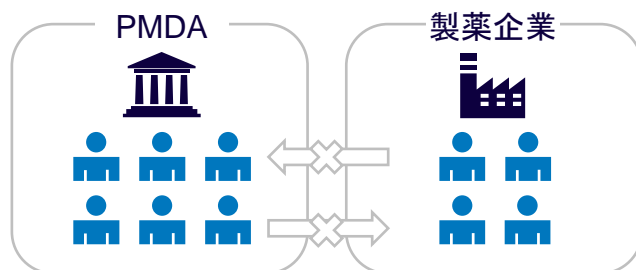
米・日における規制当局における産業界人材の巻き込み度の違い

米国



- 民間の製造上の課題がある程度タイムリに規制へ反映
 - FDAと製薬企業との間での人材の往来が多く、FDAと民間企業とが協力しながら規制を作りこんでいる

日本



- 民間の製造上の課題が規制へ反映されにくい可能性
 - PMDAと製薬企業との間での人材の往来が少ない
 - 特に遺伝子治療では、PMDAの基礎的知見が不足の可能性

関連コメント

- 再生・細胞・遺伝子治療では特に、製造における課題が規制策定上のポイントとなることが多いが、PMDAにはその道の**専門家が少ない**
 - “インプット・アウトプットのプロセスが不透明なことが多く、ボトムアップな経験則が有用な場合もある。実例を規制に落とし込む作業が必要”
 - “FDAでは、民間の製造経験者を雇用したり規制策定時に企業とアライングを行うなど、積極的に民間知見を活用”
 - “日米欧三極の中で、日本は特に製造・品質関連の規制が未整備” (元外資製薬 CMC)
- 開発品も僅少であることから、PMDAにおいては、再生・細胞・遺伝子治療に関する**知見が不足**している可能性
 - “PMDAには遺伝子治療の専門家が不足している可能性。” (大学教授)

FDA = Food and Drug Administration, PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, CMC = Chemistry, Manufacturing and Control

出所：健康・医療戦略推進本部「健康・医療戦略（令和2年3月27日閣議決定）」、有識者インタビュー

内閣官房 健康・医療戦略室「医薬品・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連の産業化に向けた課題及び課題解決に必要な取組みに関する調査」（アーサー・ディ・リトル作成）より抜粋

カルタヘナ法への規制対応は管理負担がかかる。欧米では実運用に合わせ、承認申請段階での対応とすることで、開発段階での負荷を軽減している。

カルタヘナ法による遺伝子治療薬開発上の課題

日本と米国のカルタヘナ法運用の差異

概要	<p>■ カルタヘナ法は遺伝子組換え生物等を使用等する際の規制措置を講じることで、生物多様性への悪影響の未然防止等を図る法律</p>
課題	<p>■ 患者、医療従事者、企業の負担軽減のため、合理的な管理体制を定めることが課題となっている</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の隔離や、排泄物中の不活化処理等による患者、医療従事者の負担が大きい 各ウイルスの排出レベル、感染能の有無等を検証し、影響評価を行い、管理体制を見直すことが必要になる

	日本	米国
カルタヘナ議定書 批准	あり	なし
環境影響評価 の実施	あり (カルタヘナ法に包含)	あり
環境影響評価 の時期	臨床試験開始前	承認申請時
	臨床試験の規制対応と並行して多大な労力と時間を取られる	臨床試験前は特殊な例を除き不要

課題解決の方向性

- カルタヘナ法の適用から医薬品を除外する等の規制緩和(例: 欧州は医薬品が対象外)
- 患者、医療従事者、企業の負担軽減のための運用体制改善

欧米と比較して、日本は制度設計が進んでおらず、今後同種ベクター使用時における追加申請の見直しや、ウイルス排出データ提出条件の緩和が必要な可能性。

各国対応

規制項目	日本	米国	欧州
同種のウイルスベクター使用時における追加申請の有無	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現状では制度が整備されておらず同ウイルスベクター使用時でも追加申請が必要と推測 <ul style="list-style-type: none"> - GILSPリスト*1にウイルスベクターの記載なし - 2020年12月時点でカルタヘナ法に詳細なAAVの対応方法の記載がないため、国立成育医療研究センターが独自にマニュアルを作成 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ベクター種による再申請の有無は不明 ■ 遺伝子組換え生物や技術に特化した固有の連邦法は存在しない <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子組換え生物に特有の有害性はないという考えに起因 - ただし、GMOに関連した研究開発プロセスでは、NIH等がガイドラインを提示 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 施設として認可され安全性が確認済みのベクターであれば追加申請は不必要 <ul style="list-style-type: none"> - 施設登録のみで、製品個別での申請は必要ない - リスクの低い案件では遺伝子組換え生物使用事業者に管理を一任
開放系・閉鎖系による規制対応の違い	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第一種(開放系)では、治験開始まで*2に必要な最小限のデータ*3で承認審査が対応可能 <ul style="list-style-type: none"> - 以前は、治験届提出前にフルパッケージデータ提出が必要であった ■ 第二種(閉鎖系)では、確認済みの拡散防止措置で製造する場合、厚生労働大臣の第2種使用等の再確認は不必要*4 <ul style="list-style-type: none"> - 製造場所やスケールを変更する場合などは再確認が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDAは組換えウイルス等の排出リスク及び環境影響評価を求めている <ul style="list-style-type: none"> - 連邦法の環境影響評価とICHガイドライン等により ■ 欧州のような明確な閉鎖系/開放系に関する言及は確認できず 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各国に開放系/閉鎖系の判断を委任 <ul style="list-style-type: none"> - ドイツでは基本的に開放系、英国では閉鎖系として扱われる ■ 基本的に閉鎖系の方が管理上の負担が大きく承認の遅れにつながりやすい <ul style="list-style-type: none"> - 閉鎖系では4つにリスクを分類し、定められたプロセスを経て廃棄や環境の閉鎖を行う
ウイルス排出データ提出の有無	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2021年12月時点で、欧州での運営状況を参考に、治験開始後のウイルス排出データの取得・提出を検討中 <ul style="list-style-type: none"> - 従来は、治験開始前にウイルス排出データが必要であった - データ取得・提出の条件緩和を試みる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治験開始後にデータ収集。承認申請時に排出データの提出が求められる <ul style="list-style-type: none"> - 遺伝子治療用製品が増殖性の場合はPh1から、非増殖性の場合はPh1以降で排出試験を行い、承認申請時にそのデータを提出 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治験開始後にデータ収集。承認申請時に排出データの提出が求められる <ul style="list-style-type: none"> - 各国で対応が異なる - イギリスではPh1で排出の量と期間、経路に関するデータをできるだけ取得する必要がある

*1：Good Industrial Large-Scale Practiceの略で優良工業製造規範。厚生労働大臣が定め、拡散防止措置の大田確認申請を行わなくとも使用することが可能。既に安全性が確認されたBSL1に該当する宿主及びベクターなどが含まれる。 *2：（令和3年9月30日付け薬生発0930第6号にて対応済み）。 *3：（令和3年6月4日付け薬生薬審発0604第2号・薬生機 審発0604第1号にて対応済み）。 *4：令和3年11月25日付け薬生発1125第1号及び事務連絡（Q&A）で明確化。

出所：国立成育医療研究センター研究所「カルタヘナ法第一種使用規程承認の段階的申請/並列方式が再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会で提示されました」、経済産業省「GILSPリスト」、医療NEWS「AAVベクター遺伝子治療マニュアル作成一成育医療センターとNCNP」、厚生労働省「再生・細胞医療・遺伝子治療分野に関する規制・制度について」、その他社内情報よりアサーサー・ディ・リトル作成

投与・患者管理時におけるカルタヘナ法対応は、臨床現場への委任には限界があるため、マニュアル整備や指針の提示が必要。

Zolgensmaにおけるカルタヘナ法の現場運用

臨床現場での カルタヘナ法運用の 問題点とその原因

- Zolgensmaで使用されるアデノ随伴ウイルスベクターは投与時と投与後の患者管理の際にカルタヘナ法への対応が必要
- 一方で、カルタヘナ法への対応において、病棟の臨床現場ではどのように対応すべきかが明確化されていない
 - 具体的には、投与場所、排出物の処理など
- 通常の病棟ではウイルスベクターに対する知識や経験がないため、適切な対処方法の自律的な立案が困難
 - 過剰な対策により限られた医療資源の無駄使いやコスト高騰に繋がる

対処方法

- 具体的で統一性のある病棟運営基準やマニュアルの整備が必要
- 実際に、国立成育医療研究センターではZolgensmaを含む遺伝子治療のカルタヘナ法対応において情報提供をしている
 - Zolgensmaなどのアデノ随伴ウイルスベクター由来製品に関するカルタヘナ法対応、使用体制整備支援、遺伝子治療実施に関する相談の受付
 - 安全性の確保、適切な管理のため独自のマニュアルを整備

日本導入の際に追加で試験が要求されるなど、グローバルと異なる基準によって開発の妨げとなる恐れ。科学的・合理的に生物由来原料基準を見直していくことが肝要。

国内外運用における相違点



今後取るべき対応策

原材料製造のプロセス開示やデータ提出の要否

- 原材料メーカーにおける出荷時の試験のみではなく、原材料の製造プロセスの開示や製造工程中のデータ提出も要求
 - 樹立時に特性解析が徹底されたセルバンクであれば、その樹立時に使用されたヒト/動物由来原料等については対象外とすべきという要望も業界から出ている
- 一方で海外ではそこまでの情報開示は求められず、海外で使用している原材料を日本でそのまま使うことができない場合も存在

ヒト細胞組織製品原料のウイルス否定試験の運用

- 生物由来原料基準では、ウイルス否定試験においてはウインドウピリオド^{*1}を勘案し、ドナーのウイルス試験は時間を空けての2回実施が必要
- 一方で海外においてはドナー検査は1回のみで、それ以降の製造管理・品質管理における試験で安全性を保証
- 海外運用ではウインドウピリオドにおける感染リスク見逃しを排除できないものの、20年近く大きな問題にはなっていない

- 科学的データや合理性に基づき、実運用を見据え、生物由来原料基準を改正
 - 必ずしも欧米に追従する必要がないものの、リスクを適切に評価し実運用に沿った形での基準改正が必要
 - そのためには、これまでのデータに基づいた科学的かつ合理的な判断が必要
- また、産官学における継続的な議論を通じ、将来顕在化するリスクに対する方針立案も、定期的に行っていくことが肝要

^{*1}、感染初期であって細菌、真菌、ウイルス等又はこれらの抗原、抗体、遺伝子等を検出できない期間

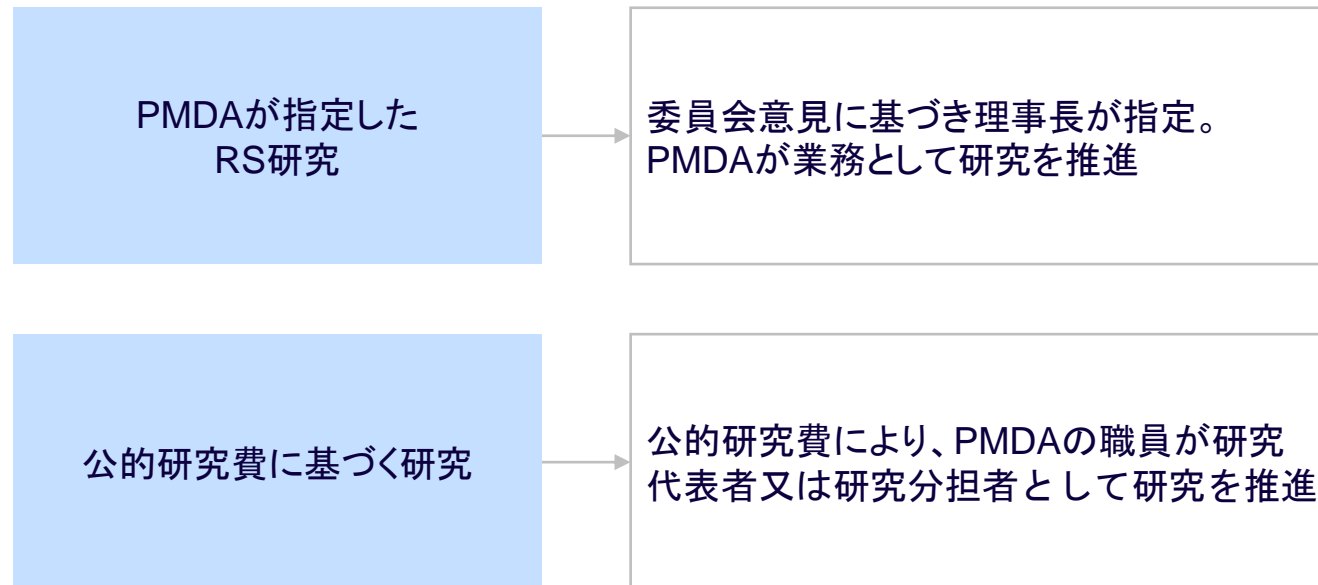
出所：エキスパートコメント、EFPIA Study Group Workshop 「The Standards for Biological Raw Materials in the Development of Cell-Based Therapeutic Products」 (July 26, 2019)よりアーサー・ディ・リトル作成

PMDAは外部有識者を含む委員会の意見を踏まえつつテーマを選定し、RS研究を実施。ただし、基礎研究のタイムリな一反映を考えるとアカデミアでの研究推進も選択肢。

PMDAによるRS研究の推進

米国との違い

テーマを指定し、PMDAが主体的に取り組み



- 米国は大学内に予算をつけてRS拠点を設置している一方で、日本では主にPMDAが主体となってRS研究を実施しており、大学におけるRS研究拠点は無いものと理解
- 学内拠点でRS研究を行うメリットとしては、新技術の基礎研究や臨床試験・研究のデータが迅速にRS研究に反映できること。デメリットは研究方向性のガバナンスと想定される

専門部会には現職の企業開発者が含まれていないケースがあり、実運用上の課題を把握している経験豊富な内資・外資エキスパートを議論に巻き込む余地があると思料。

専門部会
選定における課題

- 課題
- ガイドライン検討・策定時に**規制対応・開発経験**豊富な人材の**知見を十分反映できていない**可能性がある
 - ー ガイドライン等の規制検討委員会には企業所属の人材が含まれていないケースが存在
 - 規制対応・開発過程の実態と乖離した規制要件は**製品開発・産業化の阻害要因**となる

関連
コメント

- (専門協議の弊害として)遺伝子治療の革新的技術には**開発者以上の専門家がい**ないことも多い
- **臨床試験規格や規制対応の経験**がない専門委員による机上の空論的批判のリスク

国内関連学会
元理事長・副事務局長

ゲノム編集専門部会 構成メンバー

所属	人数
官公庁	2名
大学	11名
企業	0名

**企業所属の
開発者は含まず**

日本は臨床試験をサポートできるインフラが整っているとは言えない。英国のCRFに代表されるような臨床試験をサポート体制を整えることで開発が加速する可能性。

	 臨床研究中核病院	 Clinical research facilities (CRF)
目的	<ul style="list-style-type: none"> 画期的な医薬品、医療機器の開発のための国際水準の臨床研究の中心的な役割を担う病院として設置 	<ul style="list-style-type: none"> 医薬品・医療機器などの開発を促進するために、診療・治療に追われず臨床研究に専念できる施設を設立
拠点数	<ul style="list-style-type: none"> 13か所 	<ul style="list-style-type: none"> 46か所
支援内容	<ul style="list-style-type: none"> 自施設での臨床研究 他施設の臨床研究の支援・共同研究 多施設共同研究/治験の連携支援 先進医療の相談窓口・患者申請窓口 	<ul style="list-style-type: none"> 自施設での臨床研究 複雑な調査研究のための施設提供 臨床研究へのコンサルティング
人員内訳	<ul style="list-style-type: none"> 専門家数約70名/1拠点（臨床試験関連の人員として） 	<ul style="list-style-type: none"> 拠点到依存 <ul style="list-style-type: none"> NIHRが拠出するCRFの一つであるImperial CFRではRegulatory 8名、医師2名、看護師20名弱を合わせた40名程度の体制で運営
その他	<ul style="list-style-type: none"> 通常診療を行っている大病院の中から選定しているため、サポートに専念できる体制とは言えない 	<ul style="list-style-type: none"> PET・MRIなどを設置し、高度な臨床研究が可能 臨床研究・治験に特化しているため、専任スタッフのサポートが充実

英国のCRFのような手厚いサポートを受けられるような施設を整備することで、手技や患者管理が複雑となりうる再生医療・遺伝子治療の開発が促進される可能性

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題

- 4-1. 規制や運用面での課題

- 4-2. 薬価とビジネスモデル

- 4-2-1. 再生医療等製品の特性に適した薬価の算定

- 4-2-2. 自由診療も含めたビジネスモデルの広がり検討

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題

4-1. 規制や運用面での課題

4-2. 薬価とビジネスモデル

4-2-1. 再生医療等製品の特性に適した薬価の算定

4-2-2. 自由診療も含めたビジネスモデルの広がりへの検討

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

再生医療等製品は、治療特性、コスト特性、市場特性の面において、従来モダリティと異なる性質を有する。

再生医療等製品の特性（例示的）

具体的な特性と従来モダリティとの差異

医療的価値	単回投与による長期効果持続 や根治的効果	■ 単回投与で長期の持続効果や根治的効果を実現するため、従来モダリティと異なり、臨床試験結果が実際に実現される長期の治療成果と整合しにくい
コスト構造	製品毎の設備投資の個別性	■ 製品毎の製造プロセスの個別性が高く、同一モダリティでもプロセス共通化が困難であるため、初期の設備投資は重くなる傾向
	製造プロセスの複雑性による 製造失敗リスク	■ 自家細胞製品を中心に、患者から取得した細胞が上手く増えないなど、製造のポラティリティが大きい ■ 品質評価項目も明確になりにくく製造リスクが高い
	上市後の医療体制整備の必要性	■ 投与後の長期症例追跡など再生医療等製品特有のフォローアップの前提となる体制整備が必要となる ■ 自家細胞製品では採取から投与までEnd-to-Endの供給網整備が必要となる
市場関連	市場浸透の漸進性	■ 自家細胞製品を中心に、上市時点では医療技術として未完成のケースが多いため、上市後の供給プロセスの改善や投与法の試行錯誤を経て徐々に市場獲得が進む

現行算定ルール下では、再生医療等製品の特性を十分に反映していないと考えられる算定事例が見られる。

現行ルールの主な課題

関連事例

	製品名	モダリティ	事例詳細
<p>薬価が再生医療等製品の価値実態と整合しない</p>	<p>ゾルゲンスマ (Novartis)</p>	<p>In vivo 遺伝子治療</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 理論上効果は生涯に渡り持続するものだが、現状では、薬剤投与からデータカットオフまでの期間又は効果がなくなったとみなされるまでの期間の短い方を効果持続期間として価値が判断される ■ そのため、薬価は申請資料の評価試験期間及び同一期間における比較薬スピラザの治療費とを比較して算出。本製品のように一度の治療で長期間効果のある製品の薬価が低く算定される可能性がある
<p>薬価が再生医療等製品の必要コストを包含しない</p>	<p>ステミラック (ニプロ)</p>	<p>細胞移植</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞品質により、治療効果が低下又は無効果になる場合があり、その際は再製造が必要となり、製造失敗による金銭的ロスが発生 ■ 尚、細胞培養と品質検査などの労働集約作業が多く人件費が高騰 ■ 同社によると、製造原価は3,000万円のため、薬価が1,500万円では採算が合わない状況
	<p>ジェイス (J-TEC)</p>	<p>組織移植</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治験数が少ないことから上市後に時間をかけて最適な手技や治療法を確立する必要が生じたため、当初の見立て通りには市場は立ち上がらなかった ■ 標準的な手術手技の確立前は施設要件を慎重に設定せざるを得ず、施設要件は手術手技の確立とともに徐々に緩和したため、市場浸透が緩慢化した
<p>薬価改定ルールが再生医療等製品の製品需給の実態を反映しない</p>	<p>キムリア (Novartis)</p>	<p>Ex vivo 遺伝子治療</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 重篤な免疫副作用を伴うため、上市直後は投与可能施設を制約し、供給体制・投与方法の確立を図った上で、徐々に投与可能施設を拡大させる方針が取られている ■ 2021年費用対効果評価では、DLBCLの適応症が基準を上回っていたため、加算部分に反映された結果、全体薬価が4.3%引き下げられた

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題

- 4-1. 規制や運用面での課題

- 4-2. 薬価とビジネスモデル

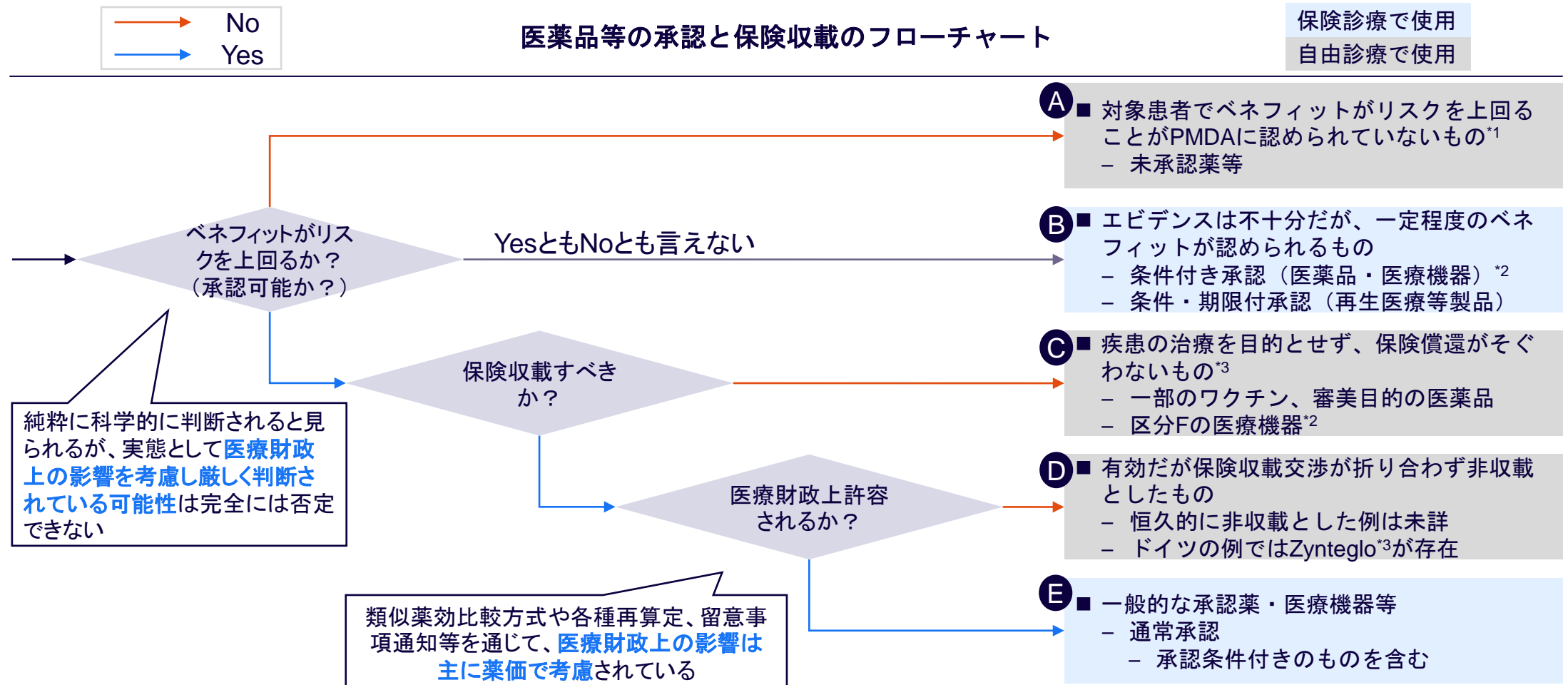
- 4-2-1. 再生医療等製品の特性に適した薬価の算定

- 4-2-2. 自由診療も含めたビジネスモデルの広がりへの検討

5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

Eが理想だが、**C****D** となった場合は自由診療も選択肢。ベネフィットがリスクを上回るにも関わらず **A****B** となっているものがあれば、承認時の運用の明確化が必要。



*1 先進医療Bは未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる医療技術等であり混合診療の対象となることから、AとBの中間の位置付けとなる *2 2017年に厚労省が公表した「条件付き早期承認制度」の対象品目を指す。承認条件付きの通常承認はEに分類した *3 先進医療Aは未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いない医療技術等であり混合診療の対象となることから、BとDの中間の位置付けとなる。*2 保険適用になじまない医薬品。*3 Zyntegloは開発企業(Bluebird)が想定した薬価がつかず、2021年にドイツ市場からの撤退を決定。

ジャックの変形性膝関節症適応はAに分類されるが、治験によりEを目指すことが可能。
ただし、保険償還が制限される場合はC・Dで自由診療に活路を見出す必要。

分類	事例
A ■ 対象患者でベネフィットがリスクを上回ることがPMDAに認められていないもの - 未承認薬	■ ジャック：変形性膝関節症 - 2012年の承認申請時には変形性膝関節症の適応は認められず - 2018年に変形性膝関節症の適応拡大に向けた治験計画届書を提出し、現在治験中
B ■ エビデンスは不十分だが、一定程度のベネフィットが認められるもの - 条件付き承認（医薬品・医療機器）*1 - 条件・期限付承認（再生医療等製品）	■ ステミラック：脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害 - 再生医療等製品として条件・期限付承認 ■ ハートシート：標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全 - 同上
C ■ 疾患の治療を目的とせず、保険償還がそぐわないもの - 一部のワクチン、審美目的の医薬品 - 区分Fの医療機器	■ ボトックスビスタ：眉間又は目尻の表情皺 ■ ナトレル ブレスト・インプラント：乳房再建術又は乳房増大術 - 医療機器として通常承認 - 保険適用は乳がんに対する乳房全摘出後の乳房再建術に限る
D ■ 有効だが保険収載交渉が折り合わず非収載としたもの - 恒久的に非収載とした例は未詳 - ドイツの例ではZyntegloが存在	■ トルツ（一時的に非収載を選択）：乾癬等 - 中医協は類薬と比べて高額な薬価を問題視し、留意事項の形で事実上の処方制限を提案。リリーは収載希望を一旦取下げ、外国平均価格調整を受けない（薬価が低くなる）タイミングで再申請し、処方制限を回避
E ■ 一般的な承認薬 - 通常承認 - 承認条件付きのものを含む	■ ジャック：外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く） - 医療機器として通常承認 ■ テムセル：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 - 再生医療等製品として通常承認

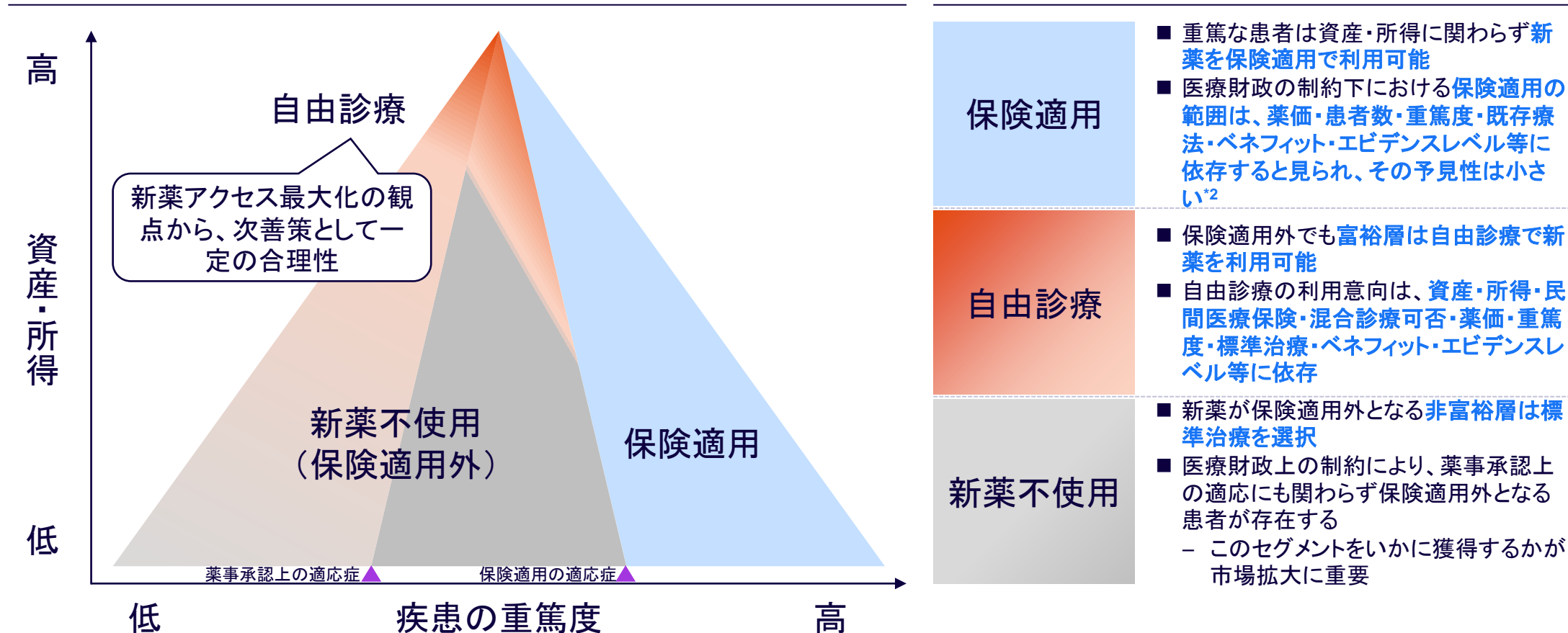
運用により事実上の処方制限をかけることが可能

*1 2017年に厚生省が公表した「条件付き早期承認制度」の対象品目を指す。承認条件付きの通常承認はEに分類した
出所：各種審査報告書、中医協資料よりアーサー・ディ・リトル作成

医療財政の制約下では保険適用が薬事承認上の適応症よりも狭く制限されることが想定され、自由診療により新薬アクセス最大化を図る戦略は考慮すべきオプション。

医療財政の制約下における新薬アクセス最大化（概念図）*1

説明

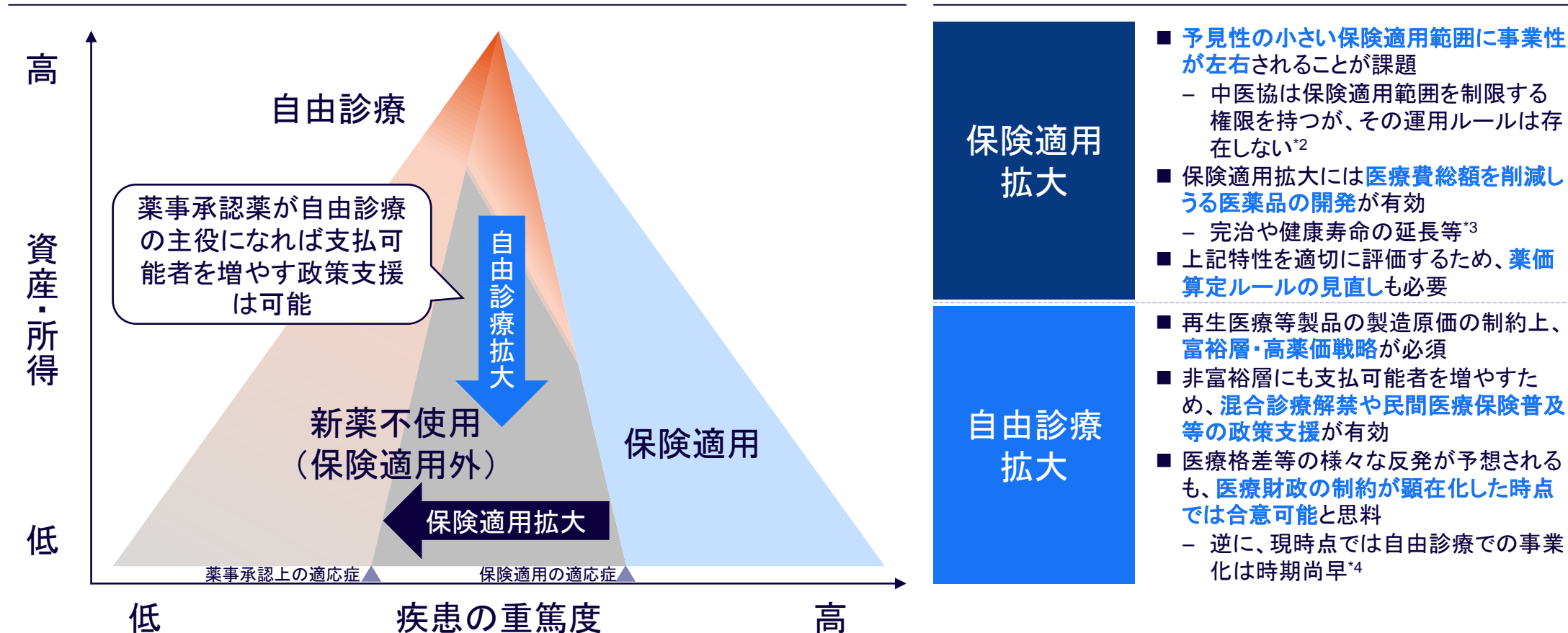


*1 科学的には新薬の使用が推奨されるにも関わらず、医療財政上の制約により保険適用を薬事承認上の適応症よりも制限せざるを得ない状況を想定したマーケットアクセスの概念図を示したものの。現在の日本では「必要かつ適切なものは保険適用する」ことが原則であり、医療財政上の制約は主に薬価再算定で対処されている *2中薬協総会第335回議事録(<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000143290.html>) : 中薬協において類薬と比べて高額な薬価が問題視され、留意事項通知の形で事実上の処方制限が提案されたケースが存在
出所：アーサー・ディ・リトル作成

保険適用拡大には医療費総額を削減しうる医薬品の開発が有効。一方、自由診療拡大には支払可能者を増やす必要があり、混合診療解禁等の政策支援が望ましい。

医療財政の制約下における新薬アクセス最大化（概念図）*1

新薬アクセス最大化の課題と対策



**保険適用
拡大**

- 予見性の小さい保険適用範囲に事業性が左右されることが課題
 - 中医協は保険適用範囲を制限する権限を持つが、その運用ルールは存在しない*2
- 保険適用拡大には医療費総額を削減しうる医薬品の開発が有効
 - 完治や健康寿命の延長等*3
- 上記特性を適切に評価するため、薬価算定ルールの見直しも必要

**自由診療
拡大**

- 再生医療等製品の製造原価の制約上、富裕層・高薬価戦略が必須
- 非富裕層にも支払可能者を増やすため、混合診療解禁や民間医療保険普及等の政策支援が有効
- 医療格差等の様々な反発が予想されるも、医療財政の制約が顕在化した時点では合意可能と思料
 - 逆に、現時点では自由診療での事業化は時期尚早*4

*1 科学的には新薬の使用が推奨されるにも関わらず、医療財政上の制約により保険適用を薬事承認上の適応症よりも制限せざるを得ない状況を想定したマーケットアクセスの概念図を示したもの。現在の日本では「必要かつ適切なものは保険適用する」ことが原則であり、医療財政上の制約は主に薬価再算定で対処されている *2 中医協総会第330回議事録(<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125926.html>) *3 ICER（増分費用対効果比）が計算上マイナスになり、医療経済学的にドミナントと呼ばれるものが該当。なお、現在は費用対効果制度評価においてドミナントと評価された医薬品に対しては薬価の有用性系加算部分を最大50%上乗せする対応が取られているが、保険適用の判断には使用されていない *4 現時点で医療財政の制約は顕在化していないため、薬事承認済の医薬品は原則全て保険適用されている。その結果、自由診療は未承認薬（適応外使用を含む）が中心となっており、政策支援自体が馴染まない状況にある
出所：アーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
 - 5-1. 取り組むべき課題と施策の全体像
 - 5-2. モダリティ別のロードマップ
 - 5-3. 国として取り組むべき施策まとめ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

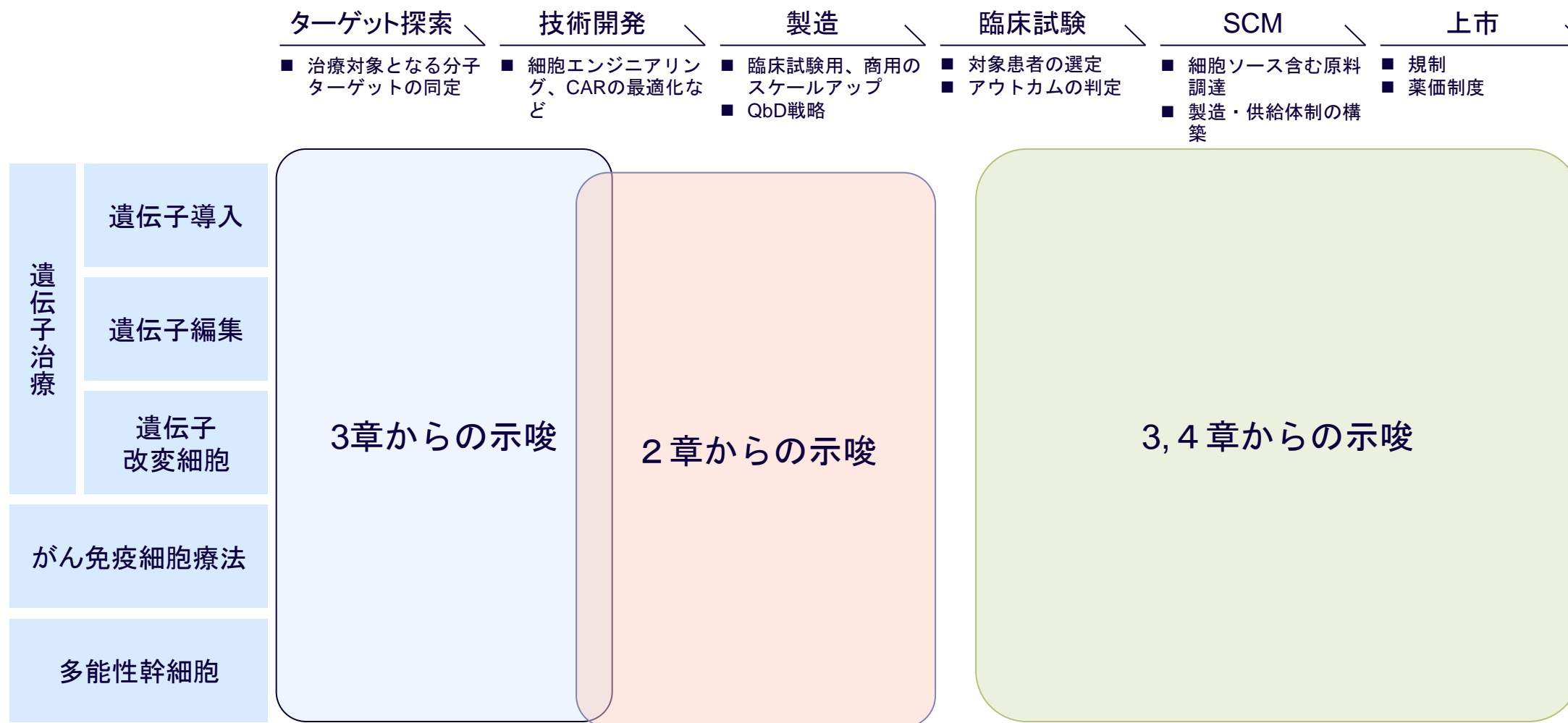
- 5-1. 取り組むべき課題と施策の全体像

- 5-2. モダリティ別のロードマップ

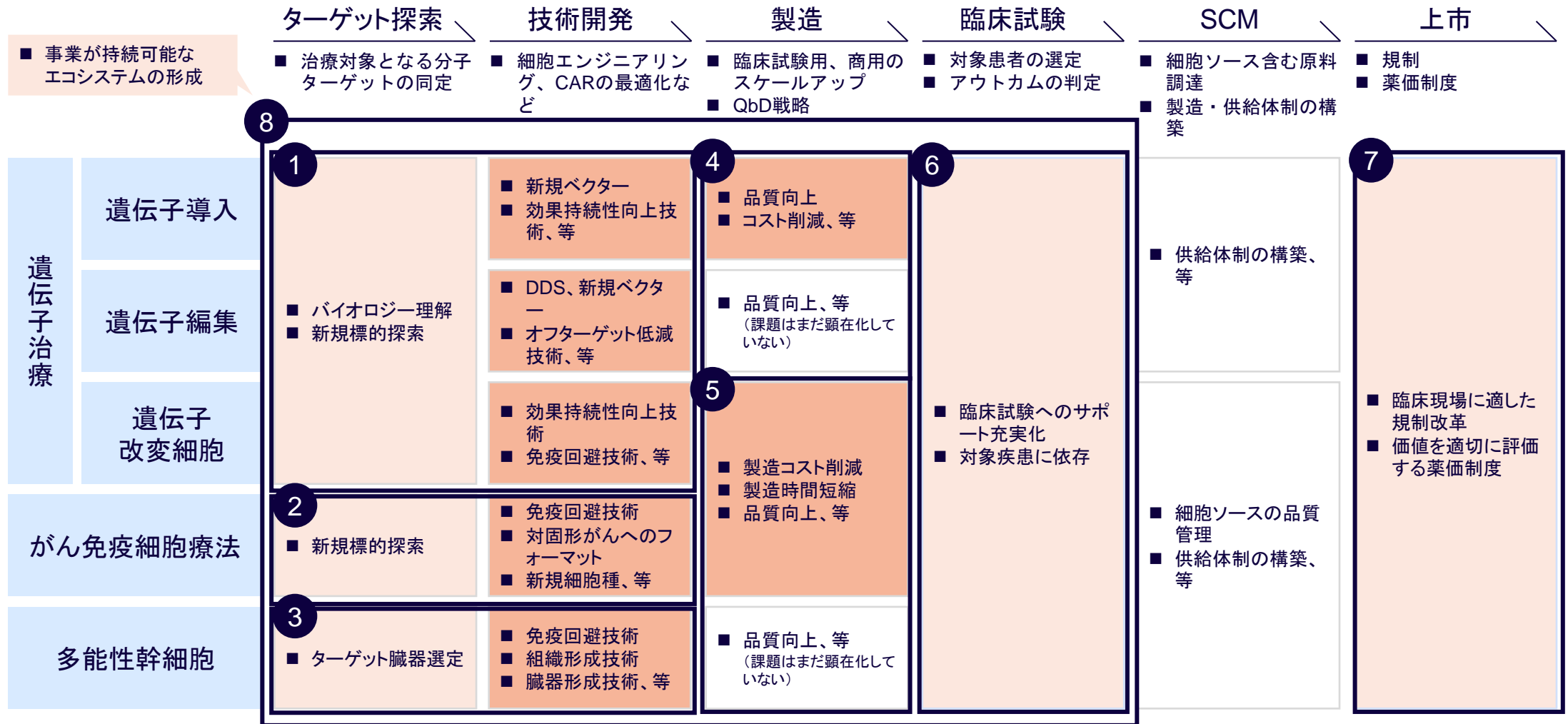
- 5-3. 国として取り組むべき施策まとめ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

2章からは技術視点での課題、3,4章からはマーケット視点の課題を抽出し、それぞれのモダリティ・フォーマットで課題を整理。

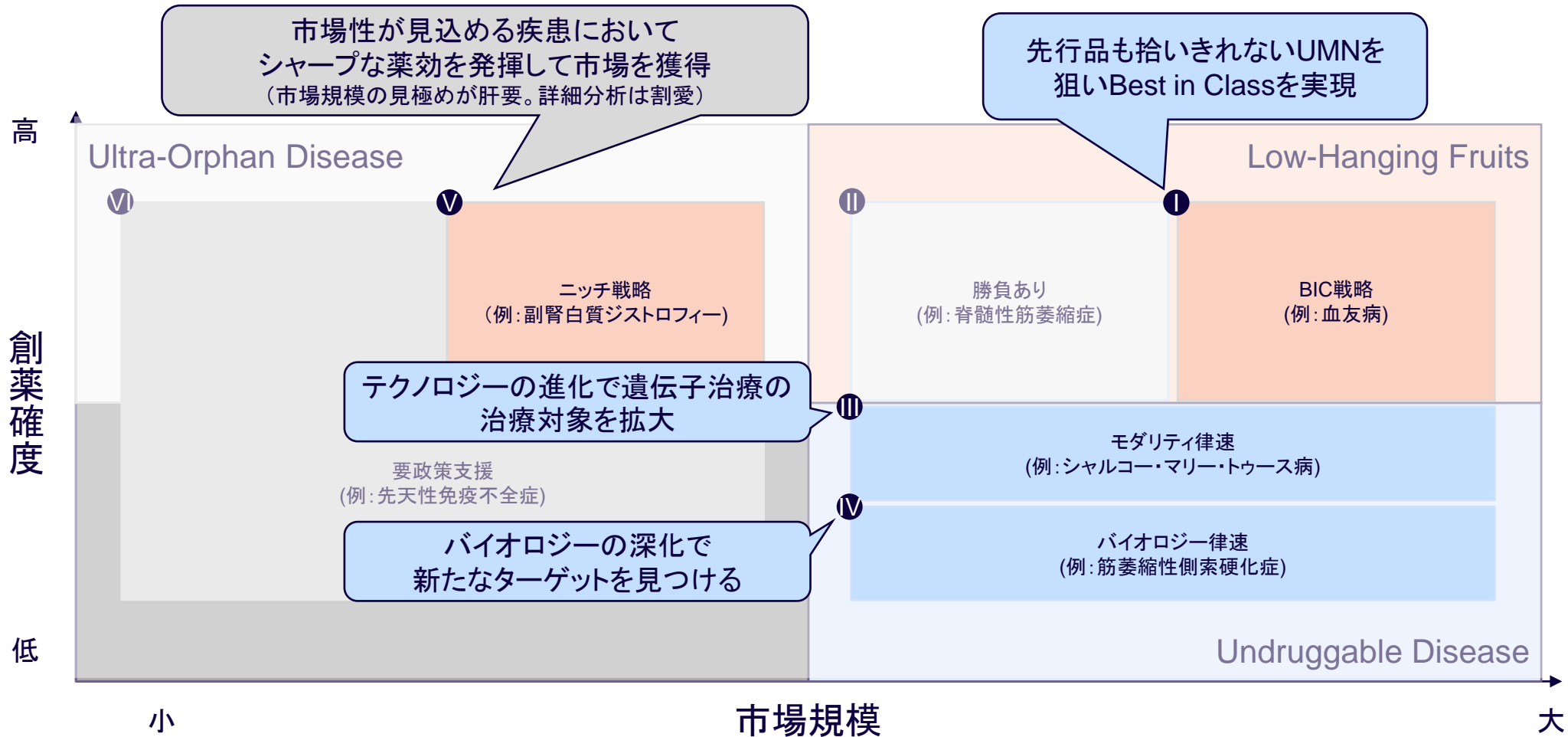


遺伝子導入やがん免疫細胞療法は産業化における課題も顕在化。一方で多能性幹細胞はテクノロジーの発展が必要な状況であり、モダリティごとに課題は異なる。



■ 事業が持続可能なエコシステムの形成

疾患特性を見極めて、特性に応じた戦略を立てることが肝要。



BICを狙うためには、市場・技術双方の観点を持ち、アンメットメディカルニーズを充足可能な優位性のある技術を開発していくことが肝要。

先行品では満たされない可能性が高いUMN例

有効性	有効性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病Aの遺伝子治療薬（Roctavian、BioMarin社）では活性が既存薬の定期補充療法と同等程度であり出血イベントが完璧には予防できないことが指摘されている ■ ウイルスベクターに対する抗体を有する患者には投与ができないことが想定 ■ さらに疾患がフラグメント化している場合、MoAによっては適応から外れる患者も一定存在
	適応患者の拡大	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病Aやデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける遺伝子導入では数年で効果が減弱することが指摘されている
	長期持続性	<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスベクターに対する抗体の出現などにより、有効性が持続しない場合でも再度投与ができない患者も存在
	反復投与の実現性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的指向性が低いベクターを使用してしまうことで肝毒性などの副作用が出てしまい、十分量を投与できない場合も存在
安全性	標的指向性の向上	



市場獲得の方向性

- **先行品のアンメットニーズを見据えた技術開発**により、BICを狙え市場を獲得できる可能性
 - 特に疾患に依存しない課題（例：長期持続性や標的指向性の向上）に対する技術は市場獲得シナリオに大きく影響
 - 一方で特定の疾患に特異的な課題（適応患者の拡大）も継続的に開発が必要
- 市場獲得のためには、市場のアンメットニーズを把握する産業界と、技術トレンドを把握するアカデミアが密に連携することが肝要

疾患レジストリやバイオバンクのさらなる整備などによる疾患研究の加速、そこで同定したターゲットに対する迅速な創薬への支援が必要。

疾患バイオロジー研究における課題例

患者データの不足

- 孤発性が多く、一部の患者データのみで患者間の共通項・傾向が見いだせていない
 - 非翻訳領域の変異やコピー数多型等が見落とされている可能性
 - また、多くは多因子性の遺伝疾患であり、各遺伝子の寄与度が低い可能性

病態を反映した評価系の未整備

- 病態の模倣が複雑であり、病態を変化させる物質の評価が困難
 - モデル動物や細胞を用いた評価系が確立しておらず、薬剤などの評価が困難



具体的な方策（例示）

バイオバンクの充実化



- 該当疾患におけるバイオデータを充実化させ、ゲノムワイド関連解析など疾患研究を促進
- 必要に応じ疾患特異的iPS細胞も積極的にバンキングすることで、医薬品候補のフェノタイプスクリーニングにも活用

疾患レジストリの整備



- 疾患レジストリへの登録促進と、登録時における患者データを充実化
- 原因遺伝子が特定された際に、対象患者を迅速に特定し臨床試験を行える仕組みも整備可能

- ターゲット遺伝子・分子が決まったあとに特許化を支援する仕組みも重要となってくる
 - 例：ターゲット分子に対して迅速に医薬品候補をスクリーニングし、特許化に必要なデータを取得を支援するCRO、等

フォーマット改良は安全性・有効性の観点に加え、新規作用機序に対応したフォーマット開発にも広げることで、新たな市場が獲得可能。

フォーマットの改良の方向性			疾患例	新規フォーマットによる貢献可能性
新規作用機序 (How to act)	ターゲット物質があることで発症 (Gain of Toxicity)	ターゲット物質を 取り除く	<ul style="list-style-type: none"> ■ アルツハイマー病 ■ 筋萎縮性側索硬化症 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集による標的物質の発現抑制の可能性 ■ ただしsiRNAなどの他モダリティに対する優位性が必要
	ターゲット物質がないことで発症 (Loss of Function)	ターゲット物質を 減らす	<ul style="list-style-type: none"> ■ シャルコー・マリー・トゥース病（PMP22重複） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特に新規フォーマットの開発が期待される領域 - 例：CRISPRによる発現量制御
		ターゲット物質を 入れる	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病A 	<ul style="list-style-type: none"> ■ すでに遺伝子導入や遺伝子編集で実現
		ターゲット物質を 増やす	<ul style="list-style-type: none"> ■ シャルコー・マリー・トゥース病（GJB1） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特に新規フォーマットの開発が期待される領域 - 例：CRISPRによる発現量制御
作用するタイミングの制御 (When to act)			<ul style="list-style-type: none"> ■ 1型糖尿病 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特に新規フォーマットの開発が期待される領域 - 例：スイッチ機構や自殺遺伝子による外部からの作用制御
標的指向性を向上したDDS (Where to act)			<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋ジストロフィー 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規DDSにより多くのアンメットニーズを満たせる可能性 ■ ただし単回投与での効果発揮を考慮すると、医療機器によるデリバリーも選択肢に入れて検討すべき

モダリティ・バイオロジーの課題に対しては基礎研究が必須であり、長期支援が必要。 I,Vは競合過多かニッチ市場となりスケールは見込めないが、短期的な対応が可能。

セグメント名 (疾患例)	説明	疾患の例	取るべき戦略の方向性
I BIC戦略 (血友病)	市場規模が十分大きい ため、BICを創出すること により事業性を確保可能	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病A: ヘムライブラは一生の投与が必要となるため、遺伝子治療の1回きりの投与により患者の負担を低減可能 <ul style="list-style-type: none"> - Roctavian (BioMarin)が遺伝子治療として先行するものの、効果持続性が懸念であり後発でも市場獲得の可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 競合環境と先行薬で未充足のニーズを精査し、事業性を確保できる疾患を選定 ■ ビジネスマターであり、民間で対応可能
II 勝負あり (SMA)	未充足のUMNが小さい 又は現行技術では解決 できないため、参入 余地に乏しい	<ul style="list-style-type: none"> ■ SMA: ゾルゲンスマやエブリスディで相当程度のニーズが充足された一方、運動ニューロンの再生といったUMNは現在の科学では対応困難であり、BIC狙いでの参入余地に乏しい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 充足困難なUMNを解決しうる未来技術の基礎研究を幅広く継続的に支援 <ul style="list-style-type: none"> - 将来の重要モダリティとなる可能性
III モダリティ律速 (CMT)	創薬標的に対して有効な 介入手段・DDS等が存在 しないため、モダリティ 研究が必要	<ul style="list-style-type: none"> ■ シャルコー・マリー・トゥース病: PMP22の精密な遺伝子発現量調節が必要となるが、現在の遺伝子治療モダリティでは対応困難 	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティ研究を実施 ■ 企業主体の技術開発が必須であり民間で対応可能だが、一部の課題では長期視点の政策的な支援が必要
IV バイオロジー律速 (ALS)	有力な創薬標的が存在 しないため、基本的な バイオロジー理解が必要	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALS: 大半は孤発性であり明確な原因遺伝子が存在しないため、未知の原因遺伝子や病態制御因子といった、シャープな薬効を期待できる創薬標的の解明が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患のバイオロジー研究を実施 ■ アカデミアの基礎研究が必須であり、長期視点の政策的な支援が必要
V ニッチ戦略 (ALD)	市場性は小さいが、FIC を狙うことで事業性を 確保可能	<ul style="list-style-type: none"> ■ ALD: 年間発症率は男児21,000出生あたり1人と少ないが、原因遺伝子は明確であり、FIC獲得により事業性を確保可能 <ul style="list-style-type: none"> - Skysona (bluebird bio)が成功例と見られる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 競合環境と創薬可能性を精査し、事業性を確保できる疾患を選定 ■ ビジネスマターであり、民間で対応可能
VI 要政策支援 (SCID)	経済合理性が無い ため創薬困難であり、 民間の参入を促す 制度設計が必要	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADA-SCID: SCIDの約15%を占めるが、年間発症者数は日米欧で30人程度と極めて少なく、事業として成立しない <ul style="list-style-type: none"> - Strimvelis (Orchard)は上市している限り損失をもたらす^{*1} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 民間単独では対応困難 ■ 助成金・税制優遇・優先審査パウチャー等の制度設計により、民間の参入を促進

*1 Orchard Therapeutics Form 10-K (2020)
 出所：アーサー・ディ・リトル作成

遺伝子治療薬や核酸医薬の特性を生かした超希少疾患の創薬が米国のアカデミアで検討されており、商業的関心の小さい疾患に対する政策支援の必要性が窺われる。

PaVe-GTの事例

Milasenの事例

概要	PaVe-GTの事例	Milasenの事例
対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> ■ バイオロジーが解明されていること、原因遺伝子がAAVに搭載できること、標的組織はAAVで送達可能であること、商業的関心が小さいこと等の基準により4疾患を選定 <ul style="list-style-type: none"> - プロピオン酸血症 - メチルマロン酸血症 - Dok7欠損症 - ColQ欠損症 	<ul style="list-style-type: none"> ■ バッテン病 (CLN7) <ul style="list-style-type: none"> - MFSD8遺伝子のLoF変異が原因 - 100万出生あたり1名の超希少疾患 - 通常、10代までに死亡
影響	<ul style="list-style-type: none"> ■ 進行中のプロジェクトであり、現時点で結果は未報告 ■ 本プロジェクトのコンセプトについて、結果と教訓を共有することに重点が置かれている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本件を受けて、FDAは2021年に患者1名のための核酸医薬のIND申請のガイダンスを発行 <ul style="list-style-type: none"> - FDAの規制に精通していないアカデミアの研究者に対する情報提供が目的 ■ ボストン小児病院は、この他にも複数のnof1試験を実施

モダリティ律速の疾患に対しては、第2章で特定した3領域の技術開発が必要。技術毎に実用化の距離が異なるため、企業とアカデミアで研究を分担することが望ましい。

技術領域	第2章で取り上げた重要基盤技術	➤	取るべき戦略の方向性
搭載遺伝子設計	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工プロモーター・エンハンサーの開発 ■ 発現制御スイッチ 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業としては、標的臓器選択的な発現を実現する人工プロモーターや、1型糖尿病に対する発現制御スイッチ等、対象疾患の拡大に直結する技術を優先して開発 ■ アカデミアとしては、既存技術では創薬が難しい疾患を治療可能とする新規フォーマット等、翻訳領域も含めた長期視点の研究を実施 ■ 権利範囲は遺伝子配列で規定されており比較的狭いと見られるが、先行特許に注意が必要
キャリア設計・選定	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規AAVの開発 <ul style="list-style-type: none"> - 天然型AAVの探索 - 分子進化法 ■ AAV以外の新規ベクターの開発 <ul style="list-style-type: none"> - 第三世代アデノウイルス等 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業としては、特に安全性が課題となっている筋疾患等、ベクター性能が創薬確度に直結する疾患領域を優先し、AAVの指向性向上や免疫原性低下といった技術開発を実施 ■ アカデミアとしては、探索手法そのものやAAV以外の新規ベクターの開発等、より長期視点の研究を担うことが望ましい ■ AAV9以降の特許の権利範囲は比較的狭いと見られるが、先行特許に注意が必要
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体分解薬 ■ アフェレーシスによる抗体除去 		<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミア主体で長期視点の技術開発を行うことが望ましい <ul style="list-style-type: none"> - 現時点で上記2技術と比べて寄与度は大きくないと見られるが、将来的には疾患や遺伝子治療薬に依存しない解決策となる可能性がある ■ GenethonやSparkが権利範囲の広い特許を出願している可能性があり、注意が必要 <ul style="list-style-type: none"> - 幅広く利用可能な技術であるため技術開発していると見られる

いずれの技術領域も、FTO確保のために開発又はライセンスが必須。特にCas派生ツールの開発は、モダリティ律速の疾患に対する直接的な解決策として重要。

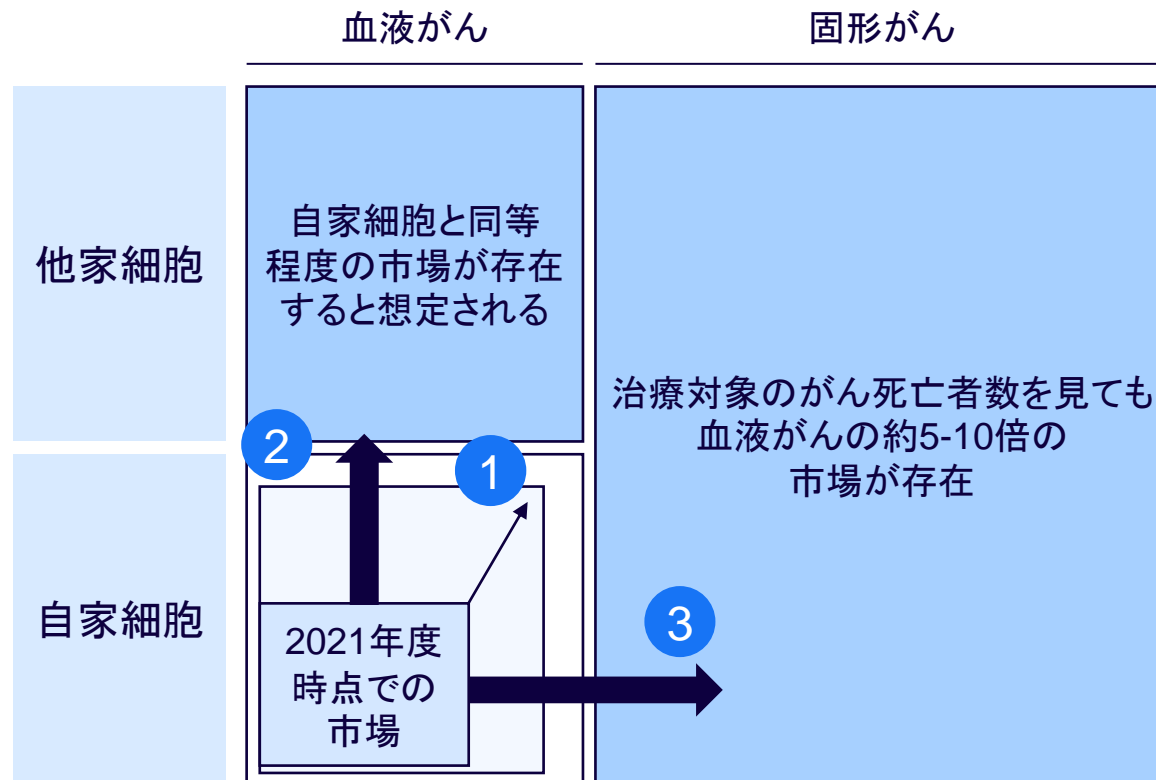
技術領域	第2章で取り上げた重要基盤技術	取るべき戦略の方向性
新規遺伝子編集ツール	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cas本体 ■ 改変Cas 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミア主体で長期視点の技術開発を行うことが望ましい <ul style="list-style-type: none"> - ライセンス料主体のビジネスが想定されるため、アカデミア・ベンチャーに対する高度な特許戦略の策定サポートが必要 - Cas9よりライセンス料が安いだけでは不十分であり、有カラボとの共同研究等によるデモンストレーションや実績構築が必要 ■ 改変Casは各Casの基本特許の範囲内と見られることから、先行特許の権利範囲に注意して新規Casを取得することが必要
機能性タンパク質融合Cas (Cas派生ツール)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工転写因子 ■ Base Editor ■ Prime Editor 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 比較的実用化の距離は遠いが、作用機序を拡充しモダリティ律速の疾患を攻略できる有力な手段であり、基盤技術として特に重要 ■ FTOの確保が困難と見られるため、製薬企業としては開発・販売を含めた共同研究契約や、周辺技術のクロスライセンスを実施 <ul style="list-style-type: none"> - 周辺技術としては、疾患固有の知見やDDS手法等が挙げられる ■ アカデミアとしては、左記に留まらない多様な新規Cas派生ツールの開発を行う等、より長期視点の研究を担うことが望ましい
ベクター	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV ■ 脂質ナノ粒子 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業としては、特に安全性が課題となっている筋疾患等、ベクター性能が創薬確度に直結する疾患領域を優先し、AAVの指向性向上や免疫原性低下といった技術開発を実施 ■ 脂質ナノ粒子に標的指向性を持たせる研究は距離が遠いため、アカデミア主体で長期視点の技術開発を行うことが望ましい ■ 権利範囲は遺伝子配列や脂質ナノ粒子の組成で規定されており比較的狭いと見られるが、先行特許に注意が必要

がん免疫細胞療法においては、血液がんの市場を広げる他に、固形がんでの有効性確認、もしくは他家細胞での有効性・安全性の確認が市場獲得において重要。

がん免疫細胞療法における市場獲得の方向性



克服すべき課題

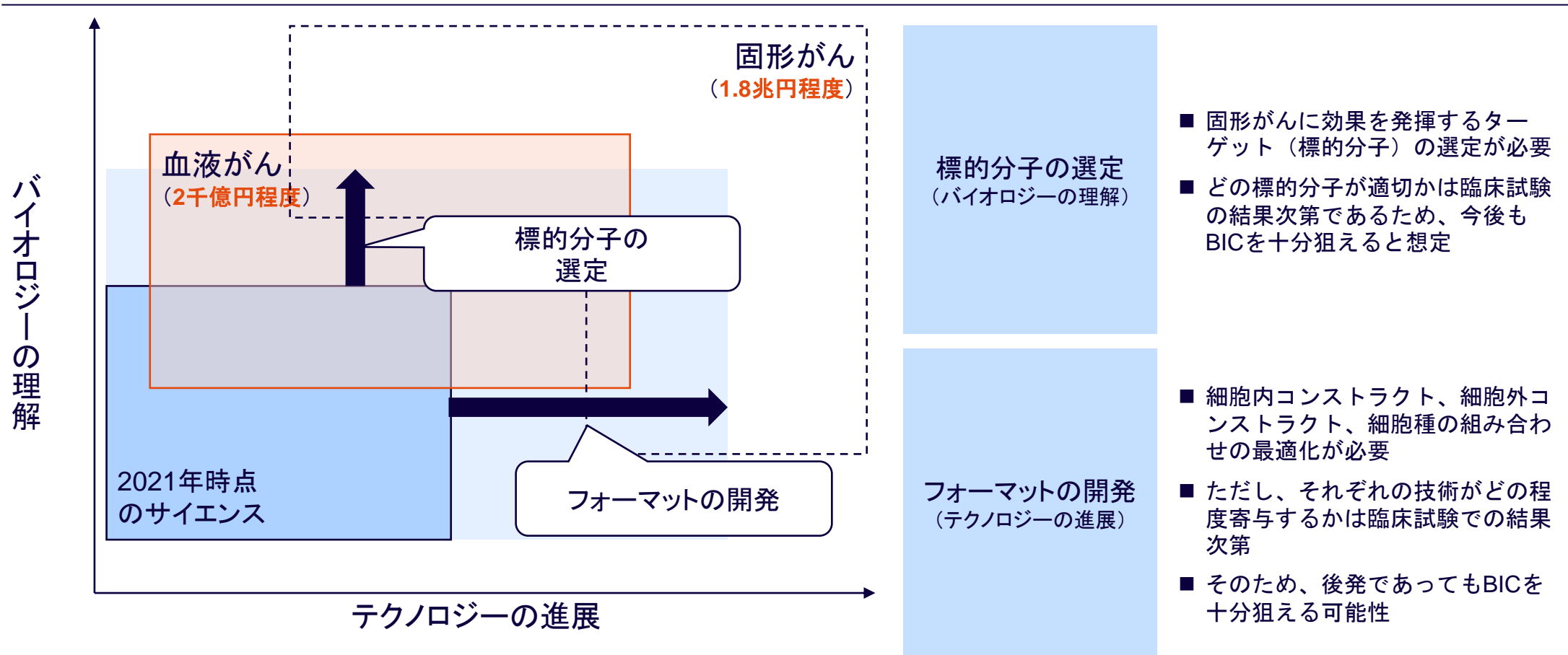


- 1 血液がんへの自家細胞治療は適応症・分子標的を広げ、より広範に適応を広げる余地がある
- 2 他家細胞においては有効性に加え安全性の担保も必要であり、免疫回避等のフォーマット開発を行うことが必要
- 3 固形がんでは有効性の実証が喫緊の課題であり、そのためにフォーマットの開発やバイオロジーの開発が必要

なお、自家細胞における製造の低コスト化による市場拡大もあるものの、有効性が市場拡大の大きな要因と想定されるため、上記課題と比較すると市場獲得への影響は限定的と想定

特に市場の大きい固形がんへの有効性を示すことは市場獲得で重要。そのためにはバイオリロジー・テクノロジー双方でのアプローチが必要。

がん免疫細胞療法における市場獲得の方向性: 固形がんへの市場拡大



固形がんの不均一性に対し細胞外コンストラクトの工夫による対策が行われているが、有効性と安全性の両立が必要であり、現時点では多様な手法が模索されている段階。

固形がんの課題	説明	代表的な対策
不均一性 (heterogeneity)	<p>量的不均一性</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 腫瘍内での表面抗原の発現量の違い <ul style="list-style-type: none"> - 腫瘍内にも特定の抗原が多く発現しているものと少ないものが混在 ■ 正常組織での発現量にも注意が必要 <ul style="list-style-type: none"> - コントラストが十分大きくない場合、細胞傷害性を弱めると有効性が、強めると安全性が問題になる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 腫瘍特異抗原の探索 <ul style="list-style-type: none"> - 最も直接的だが、理想的なものは少ないため、TCRコンストラクトの利用による細胞内抗原の利用や、CARコンストラクトの工夫による複数腫瘍関連抗原の利用等が検討されている - 患者固有のネオ抗原の探索は可能性があるものの、患者毎の個別対応が必要なことが課題 ■ TCRの利用 <ul style="list-style-type: none"> - 抗原提示される細胞内の抗原を認識できるため、利用可能な腫瘍抗原の幅が広がる - 正常組織での発現が否定できず、予期せぬ副作用が問題となりうる ■ Dual CAR <ul style="list-style-type: none"> - 複数のCARを搭載した、2種類以上の腫瘍抗原の同時認識により活性化されるCAR-T細胞 - がん細胞選択性が高くなる一方、いずれか1種類の発現低下により耐性獲得するため、有効性が問題となりやすい ■ Tandem CAR <ul style="list-style-type: none"> - 二重特異性CARを搭載した、少なくとも1種類の腫瘍抗原の認識により活性化されるCAR-T細胞 - 全ての腫瘍抗原の発現低下が必要なため耐性獲得しにくい一方、安全性が問題となりやすい
	<p>質的不均一性</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 腫瘍内での表面抗原の発現の種類の違い <ul style="list-style-type: none"> - 腫瘍内にも特定の抗原が発現しているものとしていないものが混在 ■ 正常組織での発現分布にも注意が必要 <ul style="list-style-type: none"> - 正常組織にも広く発現する腫瘍関連抗原を選択した場合、正常組織を傷害する可能性 - 血液がんの標的のCD19は正常B細胞にも発現しているが、B細胞枯渇は対処可能な副作用であるため、安全性の問題は小さかった 	

固形がんの腫瘍微小環境は、性質の異なる複数の障壁により免疫細胞の攻撃を防いでいる。現時点では、それぞれの障壁に対し多様な手法が模索されている段階。

固形がんの課題	説明	代表的な対策
腫瘍微小環境 (TME)	<p>物理障壁</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 固形がん周囲で、T細胞の輸送・浸潤を制限する物理的障壁を構築 <ul style="list-style-type: none"> - CAF(がん関連線維芽細胞)による細胞外マトリックスの異常沈着 - 血管の接着分子の発現低下 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAFの標的化 <ul style="list-style-type: none"> - 有効性と安全性懸念(オンターゲット毒性)が共に報告されている ■ VEGF(血管内皮細胞増殖因子)の標的化 ■ GD2 CAR-T細胞 <ul style="list-style-type: none"> - 酵素を分泌し、細胞外マトリックスを分解 - 腫瘍の血管系を正常化
	<p>免疫抑制環境</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫抑制性のシグナルを発現 <ul style="list-style-type: none"> - 免疫寛容を促進するケモカイン・サイトカインを発現 - TGFβの発現によるT細胞浸潤の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞による免疫抑制性シグナルの認識 <ul style="list-style-type: none"> - TMEで発現亢進しているケモカイン・サイトカインの受容体の改変体等を共発現させることで、TMEを標的化 ■ PRIME CAR-T, Armored CAR-T <ul style="list-style-type: none"> - 各種サイトカインを分泌し、免疫応答を活性化
	<p>代謝異常環境</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞の薬効発現に必要な代謝を制限 <ul style="list-style-type: none"> - グルコース欠乏によるエネルギー供給不足 - トリプトファン欠乏によるT細胞活性化の抑制 - 乳酸過剰によるT細胞活性化の抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T細胞の代謝調節因子の操作 <ul style="list-style-type: none"> - 代謝調節因子の過剰発現によりエネルギー代謝を改善 ■ 代謝酵素阻害剤の併用 <ul style="list-style-type: none"> - トリプトファンの代謝を抑制し、T細胞活性化の抑制を解除

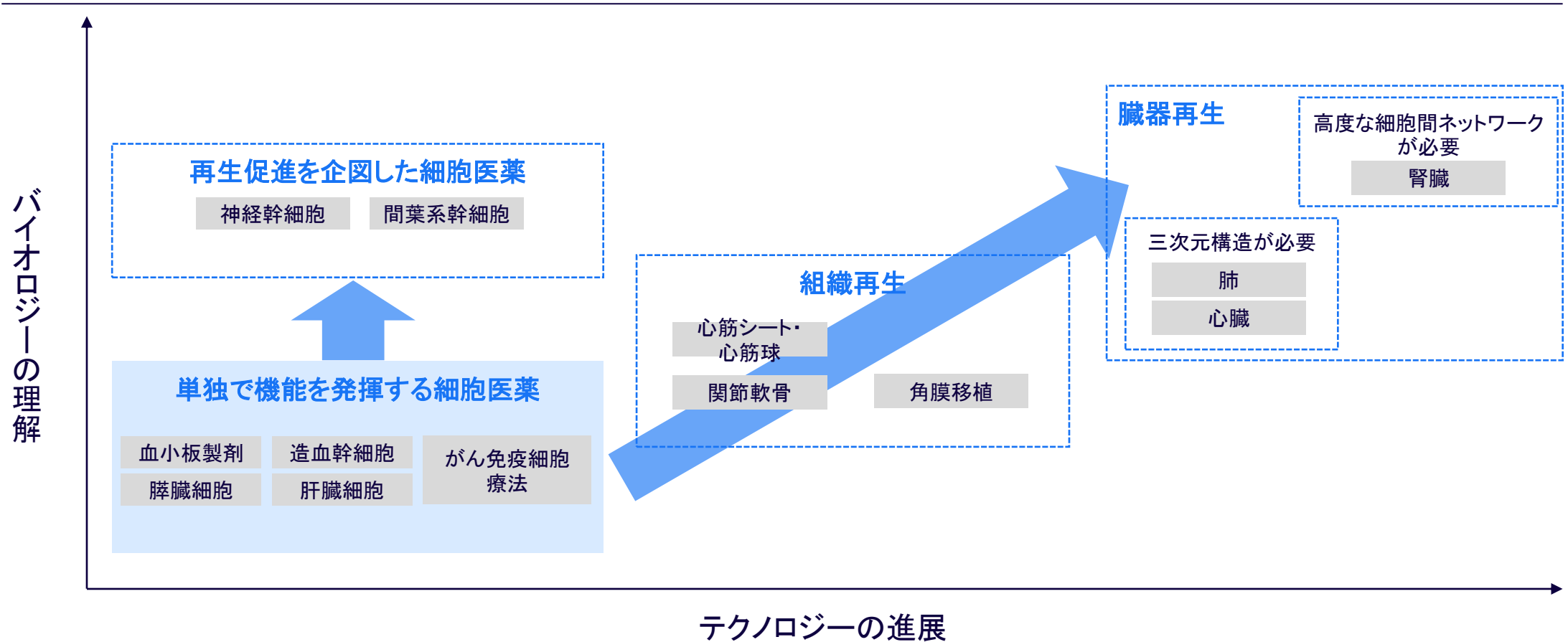
CAR-T細胞は、固形がんの適応を目指して多様な技術が開発されている段階。技術毎に実用化の距離が異なるため、企業とアカデミアで研究を分担することが望ましい。

技術領域	第2章で取り上げた重要基盤技術	取るべき戦略の方向性
細胞内のコンストラクト	<ul style="list-style-type: none"> ■ 活性化シグナルの改変 <ul style="list-style-type: none"> - 第n世代のキメラ抗原受容体 ■ 新たなシグナルの付加 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 固形がんの適応拡大を目指して様々な技術開発が行われているが、どの技術が決定打となるかは現時点で不明であり、アカデミアやベンチャー企業を主体とした長期かつ多様な研究開発が望ましい ■ CARコンストラクトの特許は概念としてクレームされ回避が困難となる可能性があるため、先行特許に特に注意が必要
細胞外のコンストラクト	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗原認識部位の改変 ■ 新規コンストラクトの開発 <ul style="list-style-type: none"> - TCR, Dual CAR等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業としては、有望な腫瘍特異/関連抗原の探索と搭載を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 固形がんでは正常細胞の攻撃は重篤な副作用をもたらすため、がん細胞での発現に加えて、正常細胞での非発現が重要 ■ アカデミアとしては、抜本的な解決策となる可能性があるが、長期視点での研究が必要なものに注力することが望ましい <ul style="list-style-type: none"> - 抗原認識の幅や組合せを広げる新規コンストラクトの開発等
細胞種の変更	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原料細胞のサブセット・フェノタイプ調整 ■ その他のがん免疫細胞療法 <ul style="list-style-type: none"> - 原料細胞種の改変 ■ 他家細胞の利用 <ul style="list-style-type: none"> - 原料細胞の工夫 - 遺伝子改変 - 投与方法の工夫 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれも固形がんの適応拡大や他家細胞の利用に向けた抜本的解決策となる可能性があり、製薬企業主体での研究開発が可能 <ul style="list-style-type: none"> - NK細胞等の自然免疫細胞はGvHDの懸念が小さいため、他家細胞の利用が比較的容易 ■ 他家細胞の利用の中でも遺伝子改変を行うもの(ユニバーサル細胞)は権利関係が複雑であり、先行特許に注意が必要*1 <ul style="list-style-type: none"> - 現時点ではCiRAのHLA部分欠失法が有望と見られる

*1 Universal Cells、CiRA、ハーバード大学、Pancella等の特許が存在 出所：アーサー・ディ・リトル作成

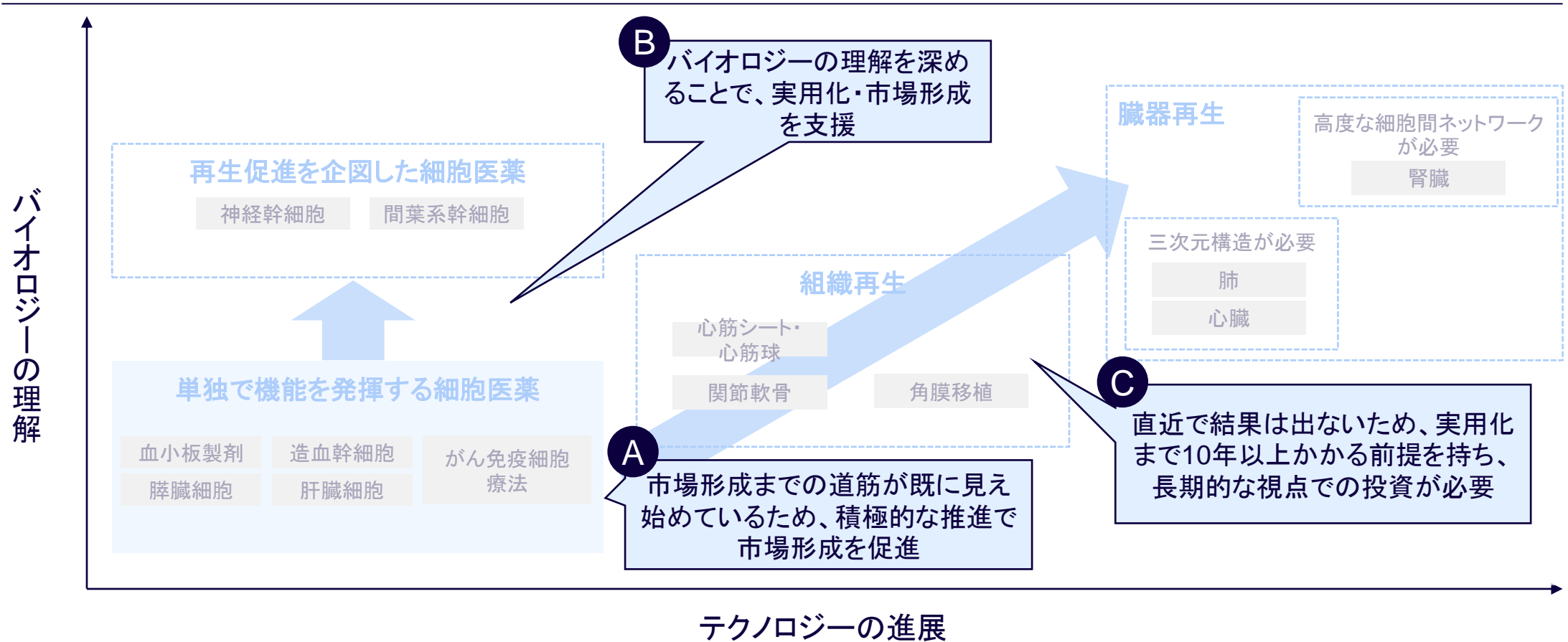
特定の機能性を付加した細胞医薬は現時点で実現可能。再生を目指した細胞医薬や組織・臓器再生を目指すためには、テクノロジー・バイオロジー双方の進展が必要。

多能性幹細胞の適応範囲拡大のイメージ図



まずは実現可能な領域で市場形成を支援。それと同時に研究開発については10年単位での長期的視点での投資を行うべき。

多能性幹細胞の適応範囲拡大のイメージ図



特に体性幹細胞治療におけるバイオロジーは今後の市場形成のためにも必要。臨床試験に傾倒するだけではなく、基礎研究にも注力していくことが肝要。

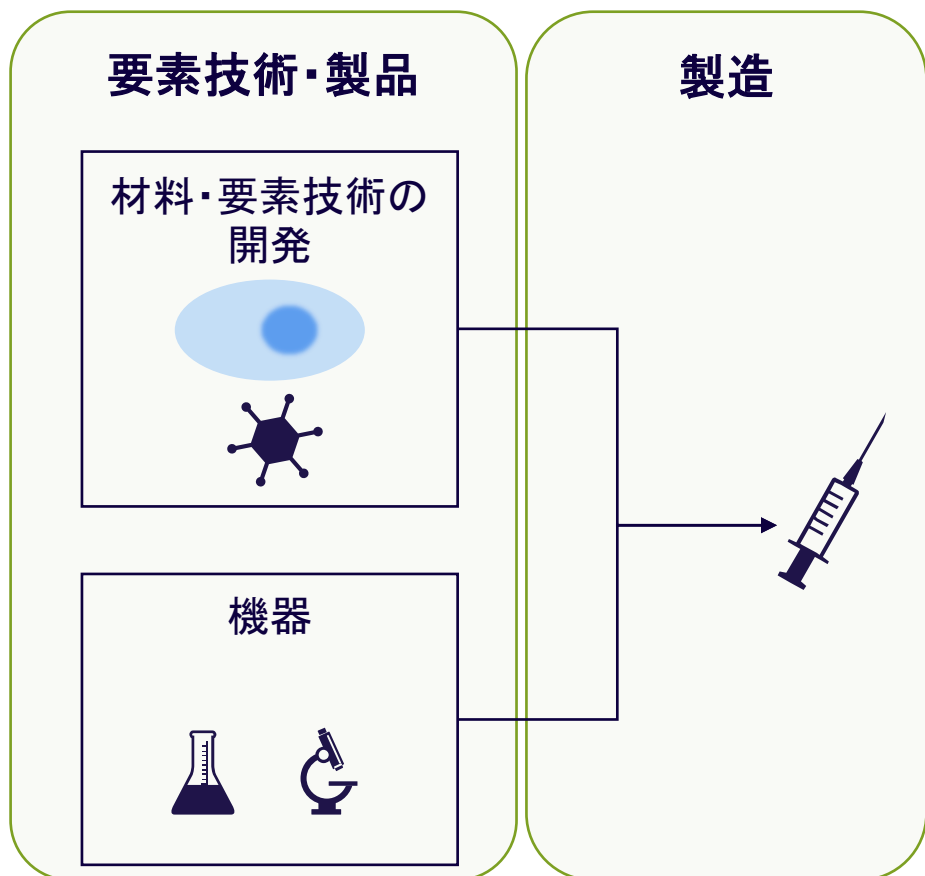
目指すべき方向性	見据えるべき時間軸	具体的にやるべきこと
<p>A</p> <p>市場形成の促進</p>	短～中期	<ul style="list-style-type: none"> ■ 技術的な実現性の道筋は一定程度見えており、コストと患者ベネフィットの比較で市場需要度が決定 <ul style="list-style-type: none"> – 患者ベネフィットについては、引き続き企業毎の臨床試験において実証していく – コストについては低減策を講じ、コストベネフィットを高めていく ■ 日本としては、これらの開発が活発化するための施策を実施し市場形成を促進することが肝要
<p>B</p> <p>バイオロジーの理解</p>	中長期	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大規模臨床試験におけるProof of Conceptが取られておらず、明らかな有効性が判明していない ■ そのため、疾患や神経幹細胞・間葉系幹細胞が効果を発揮するためのバイオロジーを理解し、バイオロジーに沿ったCQAの同定が必要 ■ 研究費等を通じ、臨床試験だけでなくバイオロジーの理解に対する研究を重点的に行うような指針を提示していくことも必要
<p>C</p> <p>テクノロジーの進展</p>	長期	<ul style="list-style-type: none"> ■ 複雑な組織の形成技術や三次元構造を有する臓器の形成などの技術が必要 ■ そのためには長期的な視点での研究開発投資が必要 <ul style="list-style-type: none"> – 臓器形成するためには、形成技術に加え必要な細胞自体のバイオロジーの理解深化も必要 – ただし、これらは一朝一夕で達成できず、10年以上の時間軸で見ると

多能性幹細胞は、短期的には初期化手法のデファクト獲得のための実績構築が焦点。長期的には、エンド市場が大きい細胞種の分化手法の確立が最も重要となる。

技術領域	第2章で取り上げた重要基盤技術	取るべき戦略の方向性
初期化因子	<ul style="list-style-type: none"> ■ 山中4因子 ■ 上記から発がん遺伝子のc-Mycを除いた多数の派生パターン 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 比較的確立した技術領域であり、京大が主要特許を保有していることから、国内製薬企業が対策を講じる必要性は小さい ■ 化学物質を利用した初期化等、将来的に他の手法が台頭する可能性があるため、アカデミア主体の長期視点の研究は継続が必要 ■ Whitehead特許が障害となる可能性があり、動向に注意が必要
初期化手法	<ul style="list-style-type: none"> ■ リプログラミングmRNAによる初期化 ■ 遺伝子導入と化学物質の組合せによる初期化 ■ センダイウイルスによる初期化 ■ エピゾーマルベクターによる初期化 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミア・ベンチャー主体で、国内外問わず有力な開発企業と提携し、開発品や上市品での使用実績を構築することが重要 <ul style="list-style-type: none"> - デファクトが定まっていないため、どの技術にもチャンスが存在 - 薬事に影響力の強い米国での開発・上市実績が最重要であり、現状ではFate Therapeutics採用のエピゾーマルベクターが席捲する可能性 ■ 権利範囲が広く回避は困難な一方、自社開発には長い時間が必要と見られるため、製薬企業としてはライセンスでの対応が望ましい
分化手法	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子導入 ■ 自己組織化培養 ■ バイオマテリアル ■ 薬剤刺激 ■ 物理刺激 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミア主体の研究が必要だが、細胞種毎に実用化の距離とエンド市場の規模が異なるため、細胞種毎の個別対応が望ましい <ul style="list-style-type: none"> - 外胚葉由来の神経細胞等は作成が比較的容易であり、参入の余地は小さいと見られる - 腎臓等の作製の難しい細胞は競争が始まっていないと見られるが、市場規模が大きいものがあるため、長期視点の研究が必要 ■ 権利範囲は複雑と見られ、開発品毎の詳細なFTO調査(侵害予防調査)が必要

周辺産業と製造でそれぞれ戦い方が異なる。

製造・分析技術の分類



それぞれの目的と戦い方

要素技術・製品

- 品質や製造プロセスに大きく影響する材料や要素技術（細胞、カラム素材、等）、製造機器等において、販売や技術ライセンスや材料販売によりマネタイズ
- 特にものを販売する場合は特許を取得することで競争優位性を担保

製造

- コスト削減や品質向上など、競争優位性のある製造プロセスを開発し、自社製品の製造もしくはライセンスによってマネタイズ
- もしくはCDMOのように製造プロセス開発自体をサービス化してマネタイズ

製造・分析機器や関連サービスなどの周辺産業が発展するには、規制対応はクリアしつつ一点突破もしくはラインナップでの展開が必要。

戦い方の方向性

差別化の方向性	ラインナップによる面での展開	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大手プレイヤーは一連の製造機器や分析技術などを提供することで顧客を囲い込んで事業を成長
	尖った技術による一点突破	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特定の分野において他を圧倒する品質・技術を示すことでデファクトスタンダードを目指す
最低限クリアすべき要件	規制対応	<ul style="list-style-type: none"> ■ 申請時にネックとなるData integrityなどの規制対応は、それをクリアしないと比較の俎上にも上らない ■ そのため、製造・分析技術ともにGMPなどの規制に準拠すべき

グローバルの戦況から見た市場獲得シナリオ

- すでに面展開を実施しているプレイヤーが複数存在しており、新規参入を一から実施するにはハードルが高い
- そのため、**買収によるケイパビリティの獲得などInorganicな戦略**が必要
- **アンメットニーズ**が大きい分野において**技術開発**を行うことで、**市場獲得の可能性が高い**
 - 製造・分析それぞれでアンメットニーズが大きい分野が存在
 - 技術進化によりアンメットニーズは常に残るため、他を圧倒する技術を開発すれば市場獲得は可能
- 常に3極（日欧米）の規制動向をウォッチ
 - グローバルにおける品質保証のトレンドをキャッチアップ
 - トレンドに伴い、最適化されたデータ取得・処理を実現していく
- **規制当局とも積極的に意見交換を実施し、先取りして対応することで切り替え需要を取り入れ可能**

遺伝子治療の周辺産業では、特定の技術における一点突破の可能性。これらの技術を橋頭堡とし、市場獲得を目指してく。

製造プロセス順	基盤技術	市場のポイント	参入可能性	参入可能性評価軸*			全体の戦略方向性
				技術	競合	特許	
	ポリマーを用いたトランスフェクション	<ul style="list-style-type: none"> ■ PolyplusやMirus等の専門プレイヤーのプレゼンスが大きいものの、高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在 ■ 安定細胞株の普及を背景に、将来的には市場縮小の可能性 	大	✓		✓	
	カチオン性脂質を用いたトランスフェクション	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高効率なトランスフェクション試薬に高いニーズが存在するものの、ThermoFisherの独占市場となっており、多面的な障壁を構築 ■ 安定細胞株の普及を背景に、将来的には市場縮小の可能性 	中			✓	
	安定細胞株	<ul style="list-style-type: none"> ■ 経済性・スケーラビリティ・頑健性に優れた製造法で今後主流化 ■ CEVEC等の有望なプレイヤーが出現しているが戦況は流動的 ■ LonzaとGSKが、障害となる可能性の高い特許を出願・一部成立 	大	✓	✓		
	親和性クロマトグラフィー	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの唯一の初期精製法として重要だが、空カプシドの分離は原理的に不可能であり、現時点では性能向上のニーズは小さい ■ 障害となる可能性の高い精製方法の特許が複数出願されている 	小				
	イオン交換クロマトグラフィー	<ul style="list-style-type: none"> ■ スケーラビリティを持つ唯一の精製方法として当面主流となるが、空カプシドの分離能に改善余地が存在 ■ 障害となる可能性の高い精製方法の特許が多数出願・成立 	中	✓			
	タンジェンシャルフローろ過	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの濃縮や溶媒交換法として重要だが、抗体医薬の製造でも使われる成熟技術であり性能向上のニーズは顕在化していない ■ 旭化成メディカルが請求範囲の広い特許を出願 	中			✓	
	超遠心精製	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分離能が最も高く空カプシドを除去可能だが、スケーラビリティが課題であり商用製造には不向き ■ AveXis等が障害となる可能性のある精製方法の特許を出願 	大	✓		✓	
	連続的超遠心	<ul style="list-style-type: none"> ■ 性能次第でイオン交換クロマトの代替技術として主流化の可能性 ■ Alfa Wassermanが有力プレイヤーと見られるが、戦況は流動的 ■ Alfa WassermanとBaxaltaの、障害となる可能性のある特許が成立 	大	✓	✓	✓	
	超遠心分析	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最重要分析技術だが、必要サンプル量やスループットは課題 ■ Beckmanの独占市場であり、実績面で高い参入障壁を構築 ■ Genzymeの、障害となる可能性の高い分析方法の特許が成立 	中	✓			
	ペプチドマップ	<ul style="list-style-type: none"> ■ カプシドの翻訳後修飾の分析が可能であり、薬事申請で重要化 ■ 抗体医薬で一般的な分析技術であり、高い参入障壁が構築済 ■ Sareptaが、障害となる可能性の高い分析方法の特許を出願 	小				
	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティの特性上、一つの製剤条件がモダリティ内の全医薬品に適用できる可能性があり、特許の重要性が極めて高い ■ Avigen-Genzymeの、障害となる可能性の高い特許が成立 	中		✓		



- 技術面、競合面、特許面の観点から、参入可能性が高となったものについて、一点突破によるデファクトスタンダード化を目指す
- また、それによる市場獲得を橋頭堡とし複数ラインナップを展開して面での市場獲得を目指す
- ただし、自社からの創出のみでは限界があるため、一部のケイパビリティについてはInorganicな拡大も選択肢として考慮すべき

* 各評価軸のチェックの判断基準は次の通り。 技術面：性能向上のニーズが顕在化しており、既存プレイヤーが十分に対応できていないもの 競合面：豊富な実績を持つ有力な競合企業が存在しないもの 特許面：請求範囲が広く障害となる可能性の高い特許が出願されていないもの。 注：本調査は調査対象が膨大であり、ファミリーあたり出願数やパテントスコア等の客観的な指標を用いたサンプリングの範囲内で重要特許（権利範囲が広く参入の大きな障害となる特許）の判定を行った。従って、本スライドに含まれない重要特許が存在する可能性がある。出所：本報告書第2章より引用。アーサー・ディ・リトル作成

遺伝子治療は今後市場規模の大きい疾患にも拡大していくことが予想されるため、いずれの製造技術にも高いニーズが存在。技術と実績により一点突破を図ることが重要。

プロセス	第2章で取り上げた重要基盤技術	取るべき戦略の方向性
培養	ポリマーを用いたトランスフェクション	<ul style="list-style-type: none"> ■ コスト低減のためトランスフェクション効率の向上に高いニーズが存在することから、高効率な新規ポリマーや添加剤の開発を行い、一点突破での市場獲得を目指す <ul style="list-style-type: none"> - PolyplusやMirus等のプレゼンスが大きいため、まずアカデミアやベンチャーでの採用を働きかけ実績を構築することが望ましい ■ 特許は物質特許が中心のため、権利範囲外の構造のポリマーにより回避
	安定細胞株	<ul style="list-style-type: none"> ■ 今後主流化が確実視されているが、現時点では戦況は流動的となっているため、早期参入により一点突破での市場獲得を行う <ul style="list-style-type: none"> - CEVECが有望プレイヤーと見られており、アカデミアや製薬企業との共同研究により性能・実績面の優位性を示すことが望ましい ■ LonzaやGSKの特許が障害となる可能性があるため、自社保有技術と比較し、必要に応じてライセンス、回避又は無効化を実施
精製	超遠心精製	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現行の精製法で課題となっている分離能とスケラビリティを解決できる超遠心精製装置を開発し、一点突破での市場獲得を目指す <ul style="list-style-type: none"> - 方法の開発の場合、装置をBeckmanに依存することがビジネス上のリスクとなるため、装置の開発もセットで行うことが望ましい ■ AveXisの精製方法の特許が障害となる可能性があるため、自社保有技術と比較し、必要に応じてライセンス、回避又は無効化を実施
	連続的超遠心	<ul style="list-style-type: none"> ■ 超遠心精製のスケラビリティの課題を解決できる手法の一つとして有望であり、一点突破での市場獲得を目指す <ul style="list-style-type: none"> - アカデミアや製薬企業との共同研究により、イオン交換クロマトグラフィーと同等以上の性能を持つことを実証することが望ましい ■ Alfa Wassermanの特許が障害となる可能性があるが、直接の競合でありライセンスの可能性は低いため、回避又は無効化を検討

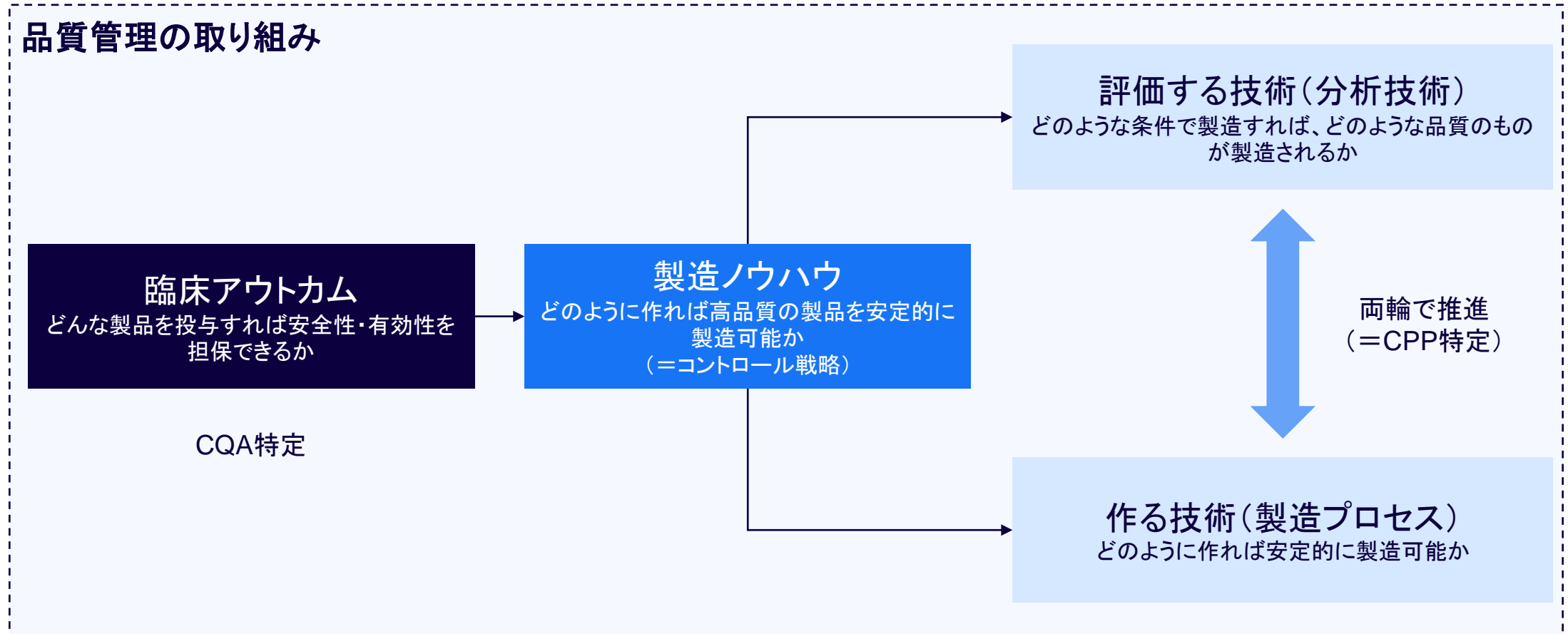
細胞製造はデータに基づいた品質管理が主な論点。現時点で状況は流動的だが、今後必須となる規制対応の実施と、製薬企業との共同研究によるニーズ把握が有効。

技術領域	第2章で取り上げた重要基盤技術	➤	取るべき戦略の方向性
クオリティバイデザイン	<ul style="list-style-type: none"> ■ CQAの特定 ■ CPPの特定 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 上市品を有する製薬企業が主体となって開発を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 先行製薬企業がFDAと議論をしている段階であり、現時点で定まったものは無い ■ 作用機序が比較的明らかなCAR-T細胞や、原料細胞のばらつきが多いことが課題になっている自家細胞での開発が先行する見通し
データマネジメント	<ul style="list-style-type: none"> ■ データ統合システム <ul style="list-style-type: none"> - All-in-one製造装置 - MES 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 必要性は認識されているものの、All-in-one製造装置はサイズ・コストに、MESはビジネス・技術上の障壁に課題があり、どちらが有望かは定まっていない ■ 上記課題を解決できれば主流となる可能性があるため、開発品を有する製薬企業と共同開発を行い実用化を図ることが望ましい
データインテグリティ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自動培養装置の規制対応 <ul style="list-style-type: none"> - FDA 21CFR Part11 - PIC/S GMP 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 周辺産業プレイヤーとしては、規制対応のクリアが市場獲得に必須 <ul style="list-style-type: none"> - 上市品を有する製薬企業や大手CDMOを中心に各種規制に準拠した装置に移行中であり、今後他社にも広がる可能性が高い
製造の効率化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自動培養装置の機能向上 <ul style="list-style-type: none"> - インプロセスモニタリング 		<ul style="list-style-type: none"> ■ インプロセスモニタリングについては、開発品を有する製薬企業と共同開発を行い分析項目を探る等、先手を取った対応が望ましい <ul style="list-style-type: none"> - 現時点でCQA/ CPPは未特定のためニーズが顕在化していないが、将来的には主流になることが確実視されている ■ 他社培地の使用等、カスタマイズ性があることが望ましい

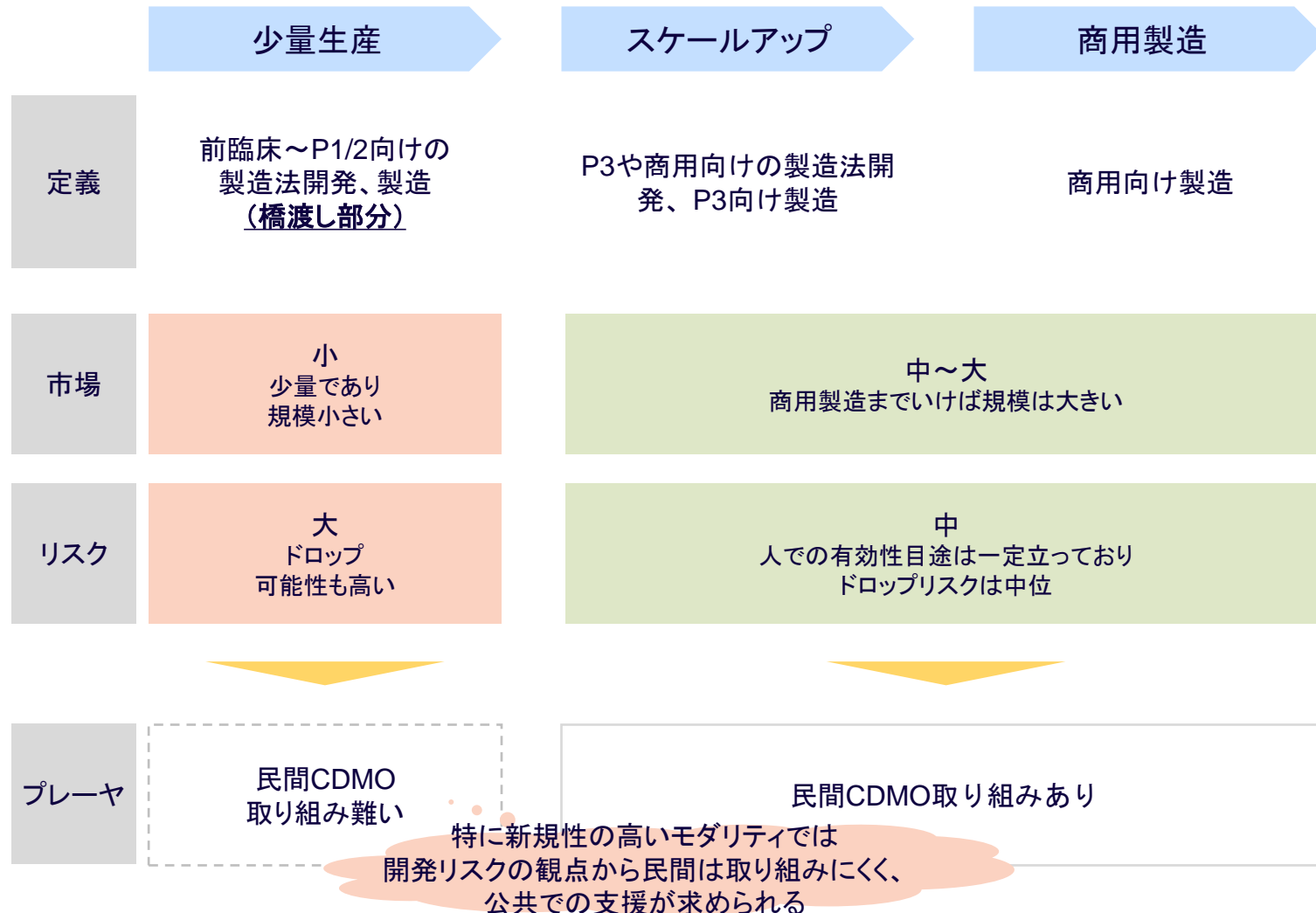
細胞医薬は製造プロセスが未確立であるため、プロセスの柔軟性を狭める消耗品で顧客を囲い込むより、プロセス検討支援やカスタマイズ性を向上させるのが勝ち筋か。

戦略方向性		製造プロセスに対する理解成熟度		
		未成熟		成熟
		細胞医薬		抗体医薬など
		新興プレイヤー	先行プレイヤー (Novartisなど)	
プロセス設計に対する柔軟性 ↑高 ↓低	カスタマイズ性向上で顧客ニーズに柔軟に対応	一定の顧客は獲得可能 測定項目などをカスタマイズし、顧客における製造プロセス確立を支援することで顧客ニーズに応える	ニーズを充足し顧客獲得が見込める 製造プロセスに対する理解を深めつつあり、それに合った製品を提供することで顧客獲得が見込める	顧客獲得は限定的 一部の特殊な製造プロセスが必要な製品を除き、製造プロセスが確立しつつあり、カスタマイズ性のニーズは限定的
	プロセス検討を支援し顧客を囲い込み	ニーズを充足し顧客獲得が見込める プロセスに対する理解が十分でなく、製造プロセスの確立に際してコンサルニーズは存在		顧客獲得は限定的 すでに業界全体としてプロセスへの理解が深化しているため、製造機器メーカーに対する支援のニーズは限定的
	消耗品ビジネスとして顧客を囲い込み	ニーズと合致せず、顧客獲得機会を逸するリスク 製造機器に対して専用の消耗品を提供することは、様々な検討が必要となる開発段階において品質改良の余地が限定的となる可能性。そのため、それを嫌うプレイヤーを逃してしまう可能性		一定の顧客は獲得可能 すでに製造プロセスが確立している場合、製造機器メーカーが品質を保証することで品質管理のリスクを低減可能

製造ノウハウの蓄積は「作る技術」と「作ったものを評価する技術」の両輪を推進することが必要。



そのためには「作る側」の充実化が必要。ただし民間にとって小規模・ハイリスクである橋渡し部分の再生医療・遺伝子分野CDMO事業は採算化しにくく行政支援が必要。

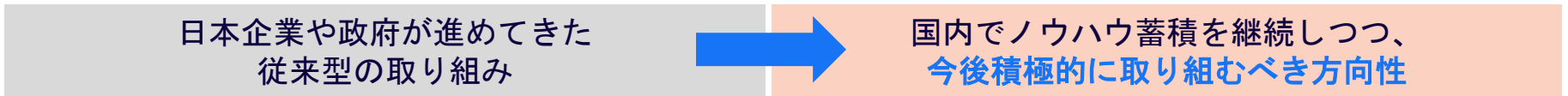


- 民間のCDMOが行うのはマーケットが大きくリスクが小さい商用生産に向けた製造法開発
- 少量生産部分のCDMOは1案件の規模が小さく、失敗リスクもあるので民間CDMOは取り組み難い
- 抗体医薬では、少量生産部分を広範に引き受け利益を出すCDMOがあるが、技術の成熟度が相対的に低い再生・細胞・遺伝子分野では同様の手法では利益を出しにくいと思われ、公共事業として行うのが良いだろう

- 外資系大手製薬企業 CMC担当者

産官学や異業種間の連携に加え、買収や専門人材の獲得によるノウハウ獲得も積極的に行うべき。

	ノウハウ蓄積	外部リソースを獲得し、ノウハウ獲得
獲得手段の例示	<ul style="list-style-type: none"> ■ 規制当局やアカデミア、製薬企業が連携して品質問題に取り組むことで、それぞれがノウハウを蓄積 ■ もしくは専門人材の育成など、より長期的な視点での投資を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既にノウハウを蓄積している企業の買収・誘致 ■ 当該モダリティの審査を複数経験している審査官や、業界リーダー企業からの専門人材のリクルーティング
実現までの期間	■ 長期	■ 短期
コスト	■ 短期的には小さいものの、 長期的な投資が必要となり機会損失も大きくなるリスク	■ トップ人材の獲得や企業買収・誘致のため 短期的には大きい が、 長期的投資は低くなる傾向
予測される帰結	<ul style="list-style-type: none"> ■ ノウハウが対外的に流出することを防ぐことが可能 ■ 一方で、すべてをイチからの蓄積をやろうとすると、グローバルのトレンドから取り残される可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ グローバルでトレンドとなるノウハウを短期間で取得可能 ■ 獲得したノウハウを元にグローバルレベルのQuality Management Systemを確立することで、長期に渡る製造技術向上が期待可能



方向性の転換が必要

アイルランドは1950年代より外国直接投資の誘致を推進。税制優遇や人材育成等の多面的な政策支援を実施し、現在では医薬品製造が基幹産業に育っている。

誘致成功の要因		内容
政策支援	産業共通	<ul style="list-style-type: none"> ■ 産業発展の自立政策の失敗を背景に、1950年代より外国直接投資の誘致を一貫して推進 <ul style="list-style-type: none"> - 税制優遇: 低い法人税率(12.5%)と高い研究開発税額控除(25%)、パテントボックス税制*1等 - 政府支援: 1969年にIDA Ireland(産業開発庁)を設置し、国として外国企業の進出を支援 - 人材育成: 大学までの授業料は無料。更に、大学教育カリキュラムは産業界の要請を反映
	製薬分野	<ul style="list-style-type: none"> ■ NIBRT(国立バイオプロセス研究研修機関)の設置 <ul style="list-style-type: none"> - 2011年に6,000万ユーロの投資により設立 - バイオ医薬品製造技術のトレーニングを年間4000人以上に提供 ■ HPRA(健康製品規制庁)の設置 <ul style="list-style-type: none"> - 1996年に設立。EMA・FDAの薬事規制を遵守
環境要因		<ul style="list-style-type: none"> ■ 人材・立地・文化等の環境要因が外国直接投資を後押し <ul style="list-style-type: none"> - 人材: 英語圏であり、教育水準も高い(大学進学率はEUトップ) - 立地: 地理的に欧州に位置し、EUにも加盟していることから、輸出のハブに好適 - 文化: 歴史的経緯から、外資系企業に対する国民の抵抗感が小さい
実績		<ul style="list-style-type: none"> ■ 世界3位の医薬品輸出国であり、医薬品・医療機器の製品輸出額は621億ユーロ(全体の39%)を占める ■ メガファーマの大半がアイルランドに工場を保有しており、設備投資は年間平均10億ユーロ <ul style="list-style-type: none"> - 近年の実績: Eli Lilly(2022年、4億ユーロ)、Amgen Eli Lilly(2021年12月、1億ドル)、AstraZeneca(2021年9月、3.6億ドル)、武田薬品(2021年2月、3,600万ユーロ)等

IDA: Industrial Development Agency, NIBRT: National Institute for Bioprocessing Research and Training, HPRA: Health Products Regulatory Authority

*1 適格な特許の活用により生じた売上に起因する利益の法人税額を減免するもので、適用時の法人税率は6.25%となる

出所: アイルランド政府、IDA Ireland、NIBRT、HPRAウェブサイト、野村総合研究所『グローバル企業が集まる国、アイルランド』、JETROユーロトレンド『旺盛な米国企業進出の背景(アイルランド)』、日本経済新聞『日本企業がアイルランドを欧州進出の拠点とする理由』等よりアーサー・ディ・リトル作成

アイルランドは主に官主導で複数の研究開発機関を設置。医薬品製造から製造研究、創薬研究へとバリューチェーンを遡り、高付加価値の上流工程の取込みを図っている。

研究機関		内容
公営	NIBRT	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2011年設立のNIBRTは、製造技術のトレーニングに留まらず、研究も実施*1 <ul style="list-style-type: none"> - 2018年には細胞治療・遺伝子治療・ワクチン製造での外国直接投資の誘致を目指したフォーラムを設置 - Allergan社(研究内容:AAV製造最適化と特性評価手法の開発)、Pfizer(インラインモニタリング)、Thermo Fisher(バイオ医薬品特性評価)、Waters(糖鎖分析)等の有力企業と共同研究を実施
	SFI	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2000年設立のSFI(アイルランド科学財団)を通じ、他産業と合わせて年間2億ユーロの資金提供 <ul style="list-style-type: none"> - がん・自己免疫疾患・アルツハイマー病等の基礎研究を支援 ■ SFI傘下の医薬品研究センターとしてSSPCを設置 <ul style="list-style-type: none"> - 合成や製剤等の製造技術研究分野を中心に、毎年20人の世界をリードする研究者の獲得を目指す - Pfizer、Merck、Janssen、Sanofi、Eli Lilly等のメガファーマと共同研究を実施
	AMC	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2022年にAMC(先進製造センター)を開設予定 <ul style="list-style-type: none"> - 医薬品産業を含む製造のデジタルトランスフォーメーションの技術開発と導入支援を実施 - 産業用ロボット大手のABBと戦略的パートナーシップを締結
民間	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pfizerは2006年にバイオ医薬品の製造研究拠点を設置 <ul style="list-style-type: none"> - 2002年設立のGrange Castleビジネスパーク内に位置し、18億ユーロを投資 - SSPCやSFIとパートナーシップを締結し、アイルランドのアカデミアシーズの開発支援も実施 ■ その他の企業の製造拠点も、製造研究機能を有している可能性がある 	

SFI: Science Foundation Ireland, SSPC: Synthesis and Solid State Pharmaceutical Centre, AMC: National Advanced Manufacturing Centre
 *1 製薬協はNIBRTをモデルにBCRET(バイオロジクス研究・トレーニングセンター)の枠組みの拡大を提言している(https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/pdf/010_05_00.pdf)
 出所：アイルランド政府、IDA Ireland, NIBRT, SFI, SSPC, Pfizer, ThermoFisher, Watersウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成

シンガポール政府は、バイオメディカル研究開発拠点であるBiopolisを設立し、多額の投資による誘致活動で外部から企業や専門人材を獲得し、ノウハウを取得した。

シンガポールにおける外部ノウハウ獲得事例

	Biopolisの概要	Biopolisでの誘致活動における多額の投資内容
基本情報	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2003年に政府主導で設立されたバイオメディカル研究開発拠点 <ul style="list-style-type: none"> - 主導組織は科学技術研究庁(通商産業省傘下の組織) 	<p>企業誘致のための多額投資</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ シンガポール政府は資金を拠出して、様々な優遇税制や補助金を提供 <ul style="list-style-type: none"> - 法人税の減額: 優遇対象所得に係る法人税率を0-15%に減免 - 研究開発資金の補助: 年間費用の15-25%を支給 - 研修費用の補助: 社員教育費用の70%を支給
入居企業・機関	<ul style="list-style-type: none"> ■ シンガポール国立大学に隣接して53のバイオメディカル企業、10の公共研究所が入居 <ul style="list-style-type: none"> - 日本も含めた70カ国以上から4,400名以上の研究者が活動(2016年時点) 	<p>有名研究者招聘のための多額な研究資金提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 基礎・応用研究を問わず多額の研究資金をもとに海外から招聘した有名研究者を中心に人材開発・育成 <ul style="list-style-type: none"> - 有名研究者には元アメリカ国立がん研究所の研究者も含まれた - 米国では幹細胞に関して十分な資金提供がなく研究が困難だった一方で、Biopolisでは十分な研究活動が可能であった

知財取得・保護の基盤も揃っているうえ、高度人材への優遇も充実しているため、シンガポールで起業もしくは拠点を構える企業が増加した。

知財取得・保護の基盤

高度人材の獲得基盤

取得の促進	<ul style="list-style-type: none"> ■ 研究開発減税や研究開発に対する補助金を通じ、知財取得を支援 	
活用の促進	<ul style="list-style-type: none"> ■ 企業の知財を幅広く見直し監査を行うことでビジネス成長をサポートするIP ValueLabを政府が設立 	
取引の促進	<ul style="list-style-type: none"> ■ 取引を促進するために知財取引による収入について優遇税制が取られている <ul style="list-style-type: none"> – なお、キャピタルゲインについては課税がされない税制となっている 	
教育	<ul style="list-style-type: none"> ■ 誰でも受講可能なトレーニングを提供し、企業だけでなく政府機関へも知財マネジメントをトレーニング ■ 認定プログラムや修士課程での知財専攻を設置 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高度技能労働者向けの労働許可証（Employment Pass（EP）、Personalized Employment Pass（PEP））を発行し、所有者においては外国人雇用税の適用除外や永住権獲得が可能 <ul style="list-style-type: none"> – 特にPEPはトップクラス人材へ適用され、企業ではなく就労者個人と紐づく – ただし、最低月収が一定程度（新規渡航者で1.8万シンガポールドル/月、日本円換算で約150万円/月が必要） ■ そのほかにも起業家向けのEntre Passがあり、イノベーション人材として優遇（ただしVC出資を受けているなどの制約あり）

高度人材を呼び寄せて拠点を構える企業が増え、国全体の産業を押し上げた

上海市政府はイノベーション主導による産業規模の拡大を目指し、基礎研究から臨床応用まで促進施策を実施。

上海市政府による優遇施策（一部抜粋）^{1),2)}

研究イノベーション・ 技術の実用化促進	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市内で製造販売された新薬について、初期の研究開発投資額の10%を上限に、最大1.6億円の資金支援を提供 ■ 科学技術研究プロジェクト、実証・応用プロジェクトについては、研究費の30%を上限に資金支援を提供 ■ 基礎研究・開発研究所の設立を奨励する。市内の製薬企業、大学、研究機関、医療機関との連携を促進
人材育成・招致	<ul style="list-style-type: none"> ■ 積極的に生物医学分野のハイレベル人材を誘致し、人材支援プログラムを見直すことによって基礎研究、産業技術、設備投資、マーケティング、経営などの専門家を積極的に育成する。起業に必要な条件と有利な環境を整備
VC（周辺サービス） の整備	<ul style="list-style-type: none"> ■ 院内の臨床研究機関を強化し、臨床医学研究センターの整備計画を促進 ■ 病院や医師に臨床研究への参加を促し、臨床研究機関と生物医学研究機関・企業との連携・協力を促進
ビジネス・投資 の誘致	<ul style="list-style-type: none"> ■ 総投資額が8億円以上で、産業発展に重要な推進効果がある生物医学産業化プロジェクトに対して、プロジェクトの投資額の10%を上限に資金支援を提供 ■ プロジェクト用地供給を増やし、バイオ産業のプロジェクトに必要な用地を優先して確保
資金調達の支援	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上海市のバイオ医薬産業発展基金を活用することを梃子に、多くの民間投資ファンドに本市の創薬ベンチャーへの投資額を加速させ、産業化を支援 ■ 臨床研究開発・橋渡し研究を支援するファンドの設立を検討
その他	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDA、EMAによる承認された新薬は、研究開発の初期投資額10%を上限に、最大1.6億円の資金を提供 ■ 審査承認プロセスを最適化し、革新的な国内外の新薬・新治療法の早期承認を推進 ■ 創薬ベンチャーの国内・海外上場による資本調達を支援

1.他に学術交流会などの施策がある。2. 1人民元を16日本円で換算
 スライドの出所：内閣官房 健康・医療戦略室『医薬品・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連の産業化に向けた課題及び課題解決に必要な取組みに関する調査』（アーサー・ディ・リトル作成）より抜粋

上海市は海外製薬企業の誘致・定着に成功し、R&D・製造拠点が多数存在。

		開設年	上海拠点	研究領域 / 対応モダリティ
R&D	Astra Zeneca	■ 2007 ■ 2021	■ Innovation Center China ■ Global R&D Center	■ がん、呼吸器疾患等
	Glaxo Smith Kline	■ 2007	■ GSK Global R&D Center*1	■ 神経疾患等
	Novartis	■ 2008 ■ 2016	■ The Novartis Institute of BioMedical Research ■ New R&D campus*2	■ 感染症等
	Johnson & Johnson	■ 2009 ■ 2014	■ Asia R&D center ■ Asia Pacific Innovation Center	■ がん、感染症、代謝疾患等
	Sanofi	■ 2010 ■ 2014	■ China Discovery platform ■ Asia Pacific R&D HUB	■ がん、神経疾患、糖尿病等
	武田薬品工業	■ 2012	■ 武田上海開発センター	■ がん等
製造	Roche	■ 2004 ■ 2007 ■ 2016 ■ 2006	■ Roche R&D center ■ Drug research and development China center ■ Roche Innovation Center ■ Shanghai High Potent Production Project*3	■ がん等 ■ 低分子
	Boehringer Ingelheim	■ 2014	■ Shanghai site Oasis	■ バイオ医薬
	Thermo Fisher	■ 2018	■ Bioprocess Design Center	■ バイオ医薬
	Merck & Co	■ 2017 ■ 2020	■ BioReliance End-to-End Biodevelopment Center ■ M Lab Collaboration Center*4	■ バイオ医薬 ■ マルチ対応(CGT含む)

*1: 2017年にNeuroscience R&D Centerは閉鎖した一方R&D development organizationは上海で事業を継続、*2: The Novartis Institute of BioMedical Researchの一部として1B USDを投資、
*3: 中国のSunve Pharmaceuticalsと設立した合弁会社Shanghai Roche Pharmaceuticalが保持、*4: M Lab Collaboration Centerは新薬候補の探索から製造まで支援可能
出所：Erudit "Reverse Innovation and Reverse Technology Transfer: From Made in China to Discovered in China in the Pharmaceutical Sector", 企業ホームページ等二次情報よりアサー・ディー・リトル作成

疾患や患者の特性に応じ、各地に臨床試験に特化した施設を設立することで、再生利用・遺伝子治療を含めた医薬品や医療機器の臨床試験の活性化が図れる。

英国のCRF事例

Imperial CRF

- NIHRの資金提供を受けている、健康成人対象の臨床試験特化のCRF
- 陰圧サイドルームやクラスII微生物学的キャビネットを備えた遺伝子治療室も完備
- 様々なモダリティの初期臨床試験を推進

Southampton CRF

- 呼吸器疾患・慢性疾患・感染症や小児に対応するCRF
- 感染症専用の隔離施設や検査用陰圧室、心肺機能測定機器が充実しており、呼吸器疾患・感染症の研究を推進

Alder Hey CRF

- NIHRの資金提供を受けている、小児を対象とした臨床試験に特化したCRF
- アルダーヘイ小児外科病院内に設置してあることで、病院内のアセットを活用可能
- 保護者の宿泊施設や無菌施設なども完備しており、小児臨床試験のニーズを充足

開発活発化に向けた方向性

- 既存の臨床研究中核病院では充足できない疾患、患者に対する臨床試験のインフラを充実化すべき
 - 臨床研究中核病院では革新的医薬品・医療機器の開発のための臨床研究を推進
 - 一方で、ベンチャーやアカデミアなどのプレーヤーが臨床試験を行うためのサポートは行き届いていないと想定
 - 今後開発を活発化させるためには、臨床試験の推進が必要であり、インフラ整備が必須
- 特にカルタヘナ法に対応可能な設備を完備することで、遺伝子治療などのカルタヘナ法に準拠すべきモダリティの開発活性化が可能

再生医療等製品の特性に応じた薬価制度の一部を改革することで、日本での再生医療等製品の市場が活発すると想定。

再生医療等製品の償還で
顕在化している課題

価値実感との不整合

必要コストを
包含していない

薬価改定ルールが
製品需給と不整合

改正の方向性(例示)

- 長期的な視点での付加価値をベースに薬価を評価
- 従前の治療法で**その期間で発生するはずだった費用**なども加味することが肝要
- 薬剤の特性に応じ、**投与において発生した手技料や製造失敗によるコスト**なども付加し、企業側での余計なコスト負担を最小限に抑える
- **上市後もその薬剤の投与による付加価値を適切に評価**
- 一律的な価格低下ではなく、**付加価値をもとにした上昇も許容**

それにより生じ得る
開発状況の変化

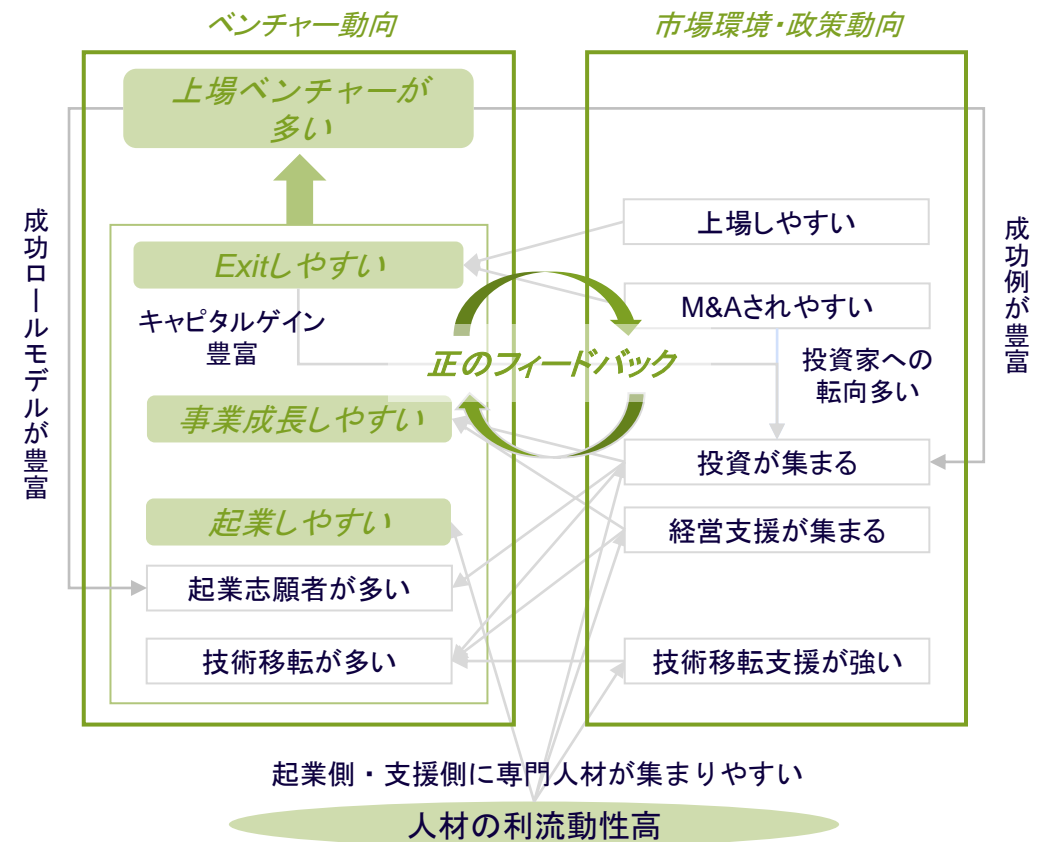
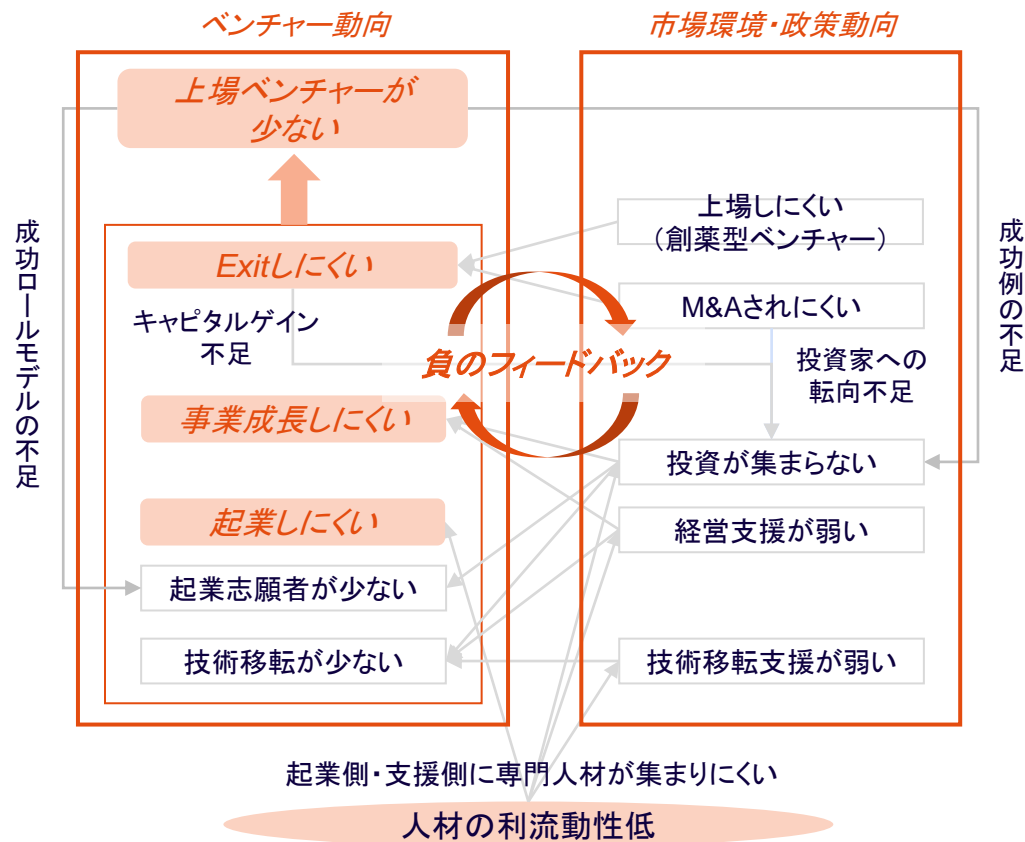
- 希少疾患をターゲットとしたバイオベンチャーのビジネス拡大
 - 技術はあるものの、現行制度では市場性が乏しい疾患も存在
 - 適切な薬価を付与することで、ベンチャービジネスの持続性・事業性が拡大
- 希少疾患における**開発の活発化**
 - 適切な薬価がつくことで、従前の薬価制度では採算が取れなかった疾患への開発意欲が向上
- 日本における**開発品の増加**
 - 価値を適切に評価されていないとされ、現行制度では日本市場を重要視しない外資系製薬企業も出てきている状況
 - 一方で薬価制度において適切な価値評価が実施されれば、日本での開発を行うインセンティブが発生



米国は日本と比較し、ベンチャー企業を取り巻くエコシステムがうまく循環しており、結果としてバイオベンチャーの上場数が多いものと推察。

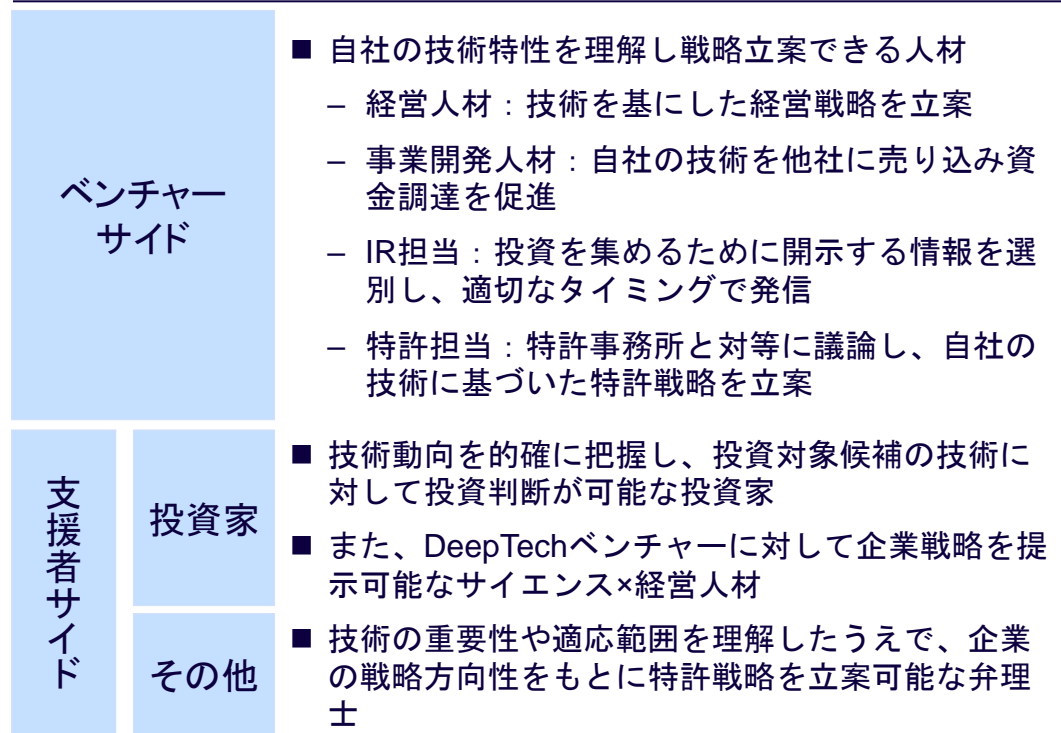
日本におけるエコシステム

米国におけるエコシステム



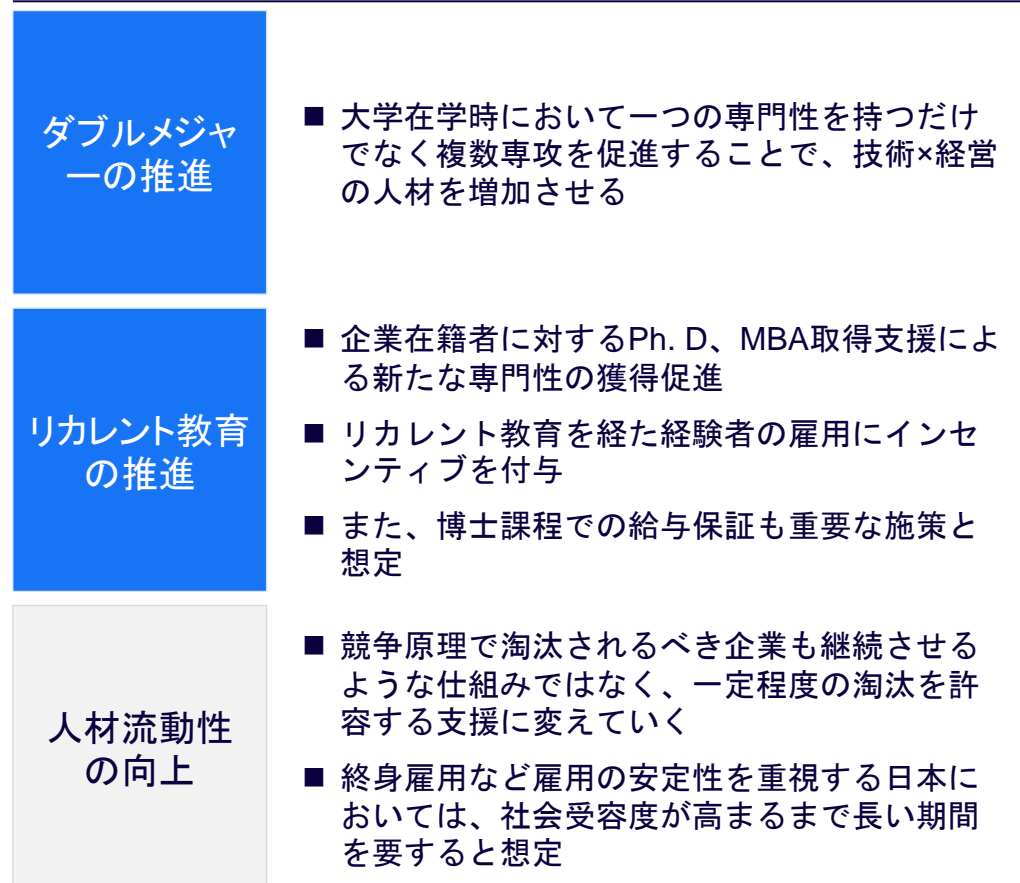
日本は技術に立脚した企業戦略、特許戦略を立てられる人材が少ないことは課題。リカレント教育やダブルメジャー促進などで人材を育成する仕組みが必要。

エコシステムでは特にどのような人材が必要か



日本はSTEM*系の知識を有しつつビジネスサイドの知見を持つ人材が絶対的に足りてなく、ベンチャー・支援者両サイドで人材が不足

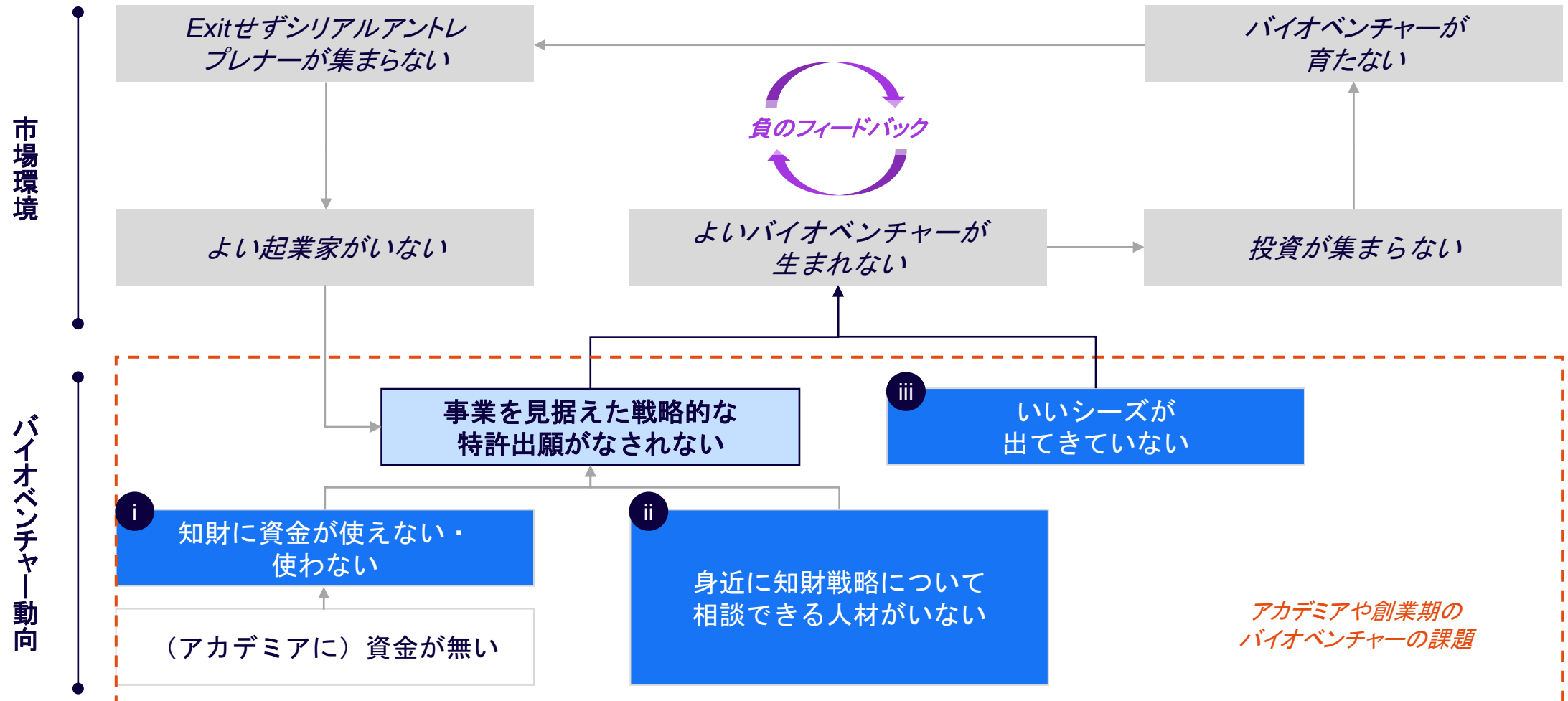
解決方向性(例示)



*science, technology, engineering and mathematicsの略。

出所：「新業を生み出し育てるライフサイエンスクラスターとは～ボストンのイノベーション・エコシステムからの示唆～」政策研ニュース No.59 2020年3月、「近年のイノベーション事例から見るバイオベンチャーとイノベーションエコシステム～日本の大学発シーズが世界で輝く&大学等の社会的価値を高めるために～」(CRDS-FY2021-RR-02、国立研究開発法人科学技術振興機構)よりアーサー・ディ・リトル作成

まずはベンチャーの成功例を増やし、エコシステムを循環させることが肝要。そのためにはアカデミア時代など、事業の早期段階から資金・戦略の支援が必要。



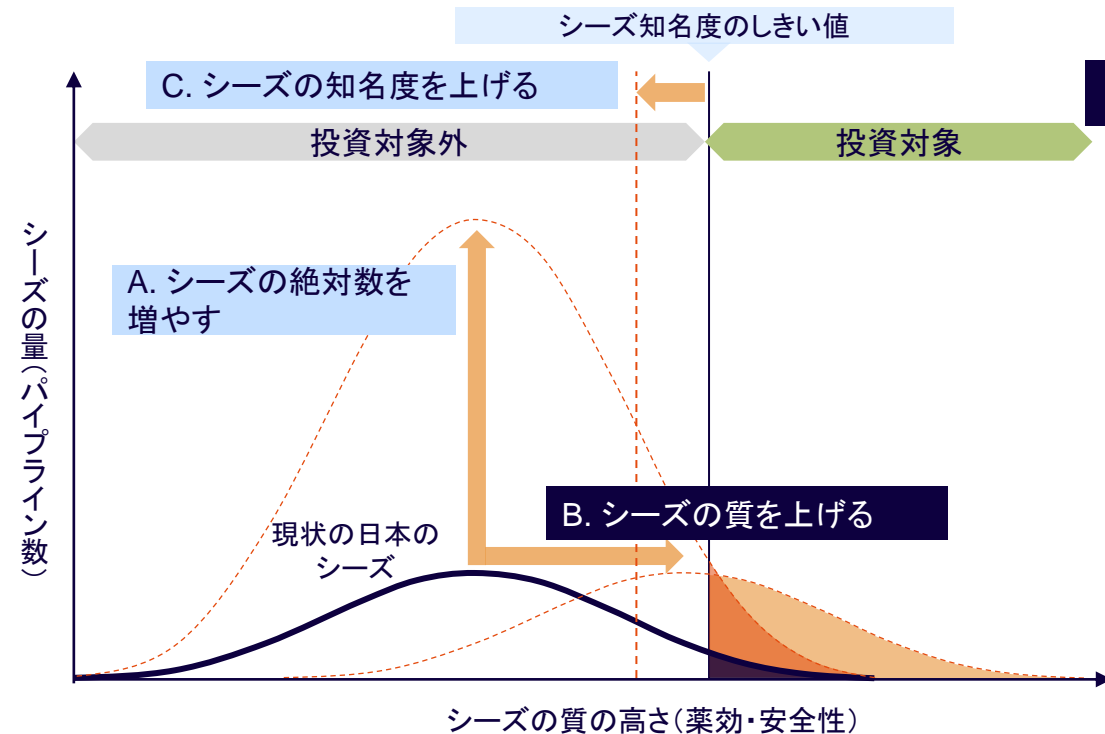
具体的には、資金提供に加えベンチャーへの啓発、特許取得をサポートする組織の改革が必要となってくる。

課題	現状	解決方向性
<p>i</p> <p>資金不足</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大学の独立法人化等により予算獲得が困難な研究室が増加 ■ 専門家への委託資金が拠出できず研究者自身が特許出願するため、戦略的出願が困難 <ul style="list-style-type: none"> - 結果として自身が出した特許に後々苦しめられることもある ■ さらに、出願国も限定的となりグローバルで模倣される可能性もある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 政府による資金支援の増額により、より幅広いシーズに対する支援を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 一部研究室に偏って支援するのではなく、裾野を広げる形での投資が必要 ■ 出願の戦略策定やFTO調査等に資金活用する事を啓発し、アカデミア研究者における特許出願の優先度を上げる <ul style="list-style-type: none"> - 特許出願に関して費用をかけることの効果と重要性など、定期的な啓発が求められる
<p>ii</p> <p>知財戦略支援の不在</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミアシーズの段階で戦略的な知財戦略が必要にも関わらず、事業化・特許戦略をアドバイスする体制が未整備 ■ 国の支援で作られた背景から、特許による収益化の観点で不足しているTLOも多く、ビジネスの視点でのアドバイスは不足 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミア研究者が特許化する際の相談役を特定しておき、TLO等がマッチングを主導 <ul style="list-style-type: none"> - 専門家は学内外問わない - 特許事務所単位ではなく、バイネームで専門家を特定 ■ 分散化しているTLOを統合し、国や大学からの投資・人材を集中し、事業責任も一部負わせることにより事業化を見据えた支援が可能と想定 <ul style="list-style-type: none"> - ケイパビリティが不足する地域においてはサテライト化によって支援を受ける代わりに、知財収入を一部還元するなどの対応も考えられる

日本発シーズは量・質に加え、情報発信も不十分な状況。中でもシーズの質はグローバル展開を行ううえで早急に手を打つ必要がある。

iii 日本における再生医療・遺伝子治療シーズの現状

- 絶対数が少ないうえ、シャープな薬効や安全性を示すシーズが少なくいうえ、海外への露出も少ないため、グローバルメガファーマやVCが投資対象とする「いいシーズ」が少ない



具体的方策

A. シーズの絶対数を増やす

■ 技術移転支援の拡大

- ベンチャー設立支援や研究費の支援によりシーズの絶対数を増加
- ただし科学的根拠に基づかない支援は産業発展に悪影響となるリスクが存在

グローバル展開を考える上で特に重要

B. シーズの質を上げる

■ シード期投資の支援

- アカデミアのみでは、メガファーマやVCが投資判断を行うためのデータ取得が困難
- 一方でシード期における資金が不足し十分なデータが取得できない状況も発生
- マッチングファンドなどシード期投資を支援することで、人やモノのリソースが確保でき、データが充実化して対外的な発信が可能に

■ 基礎研究支援の充実化

- シャープな薬効を発揮するシーズを創出するため、バイオロジー・テクノロジーの理解を深化
- 研究費を投入しシーズの磨き込みを実施

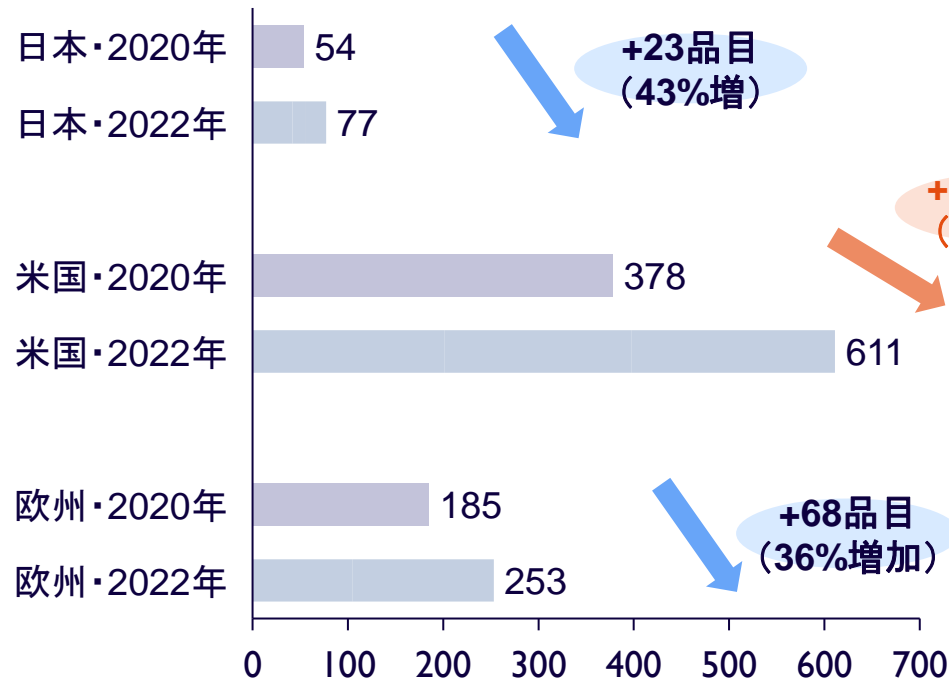
C. シーズの知名度を上げる

■ 情報発信支援

- ピッチコンテストなどの情報発信の場の提供に加え、情報発信の重要性を啓発
- グローバルでの資金調達を目指した英語での情報発信支援

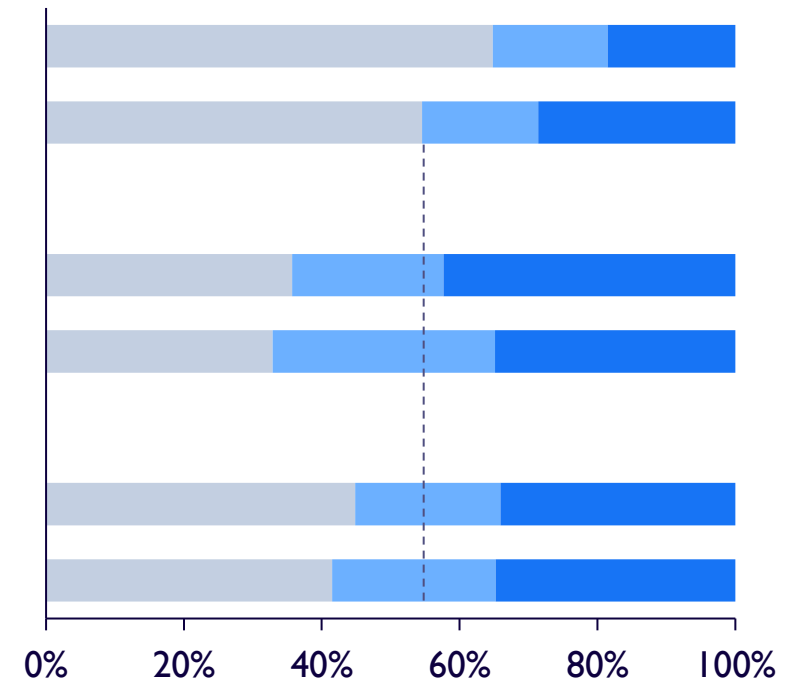
直近2年で米国は230品目以上の開発品が増えているが、日本は23品目に留まる。遺伝子治療製品が欧米では主流であるが、日本は再生医療が主流となっている。

再生医療等製品の国別開発品数*1



そのモダリティ内訳

再生医療 ex vivo遺伝子治療 in vivo遺伝子治療



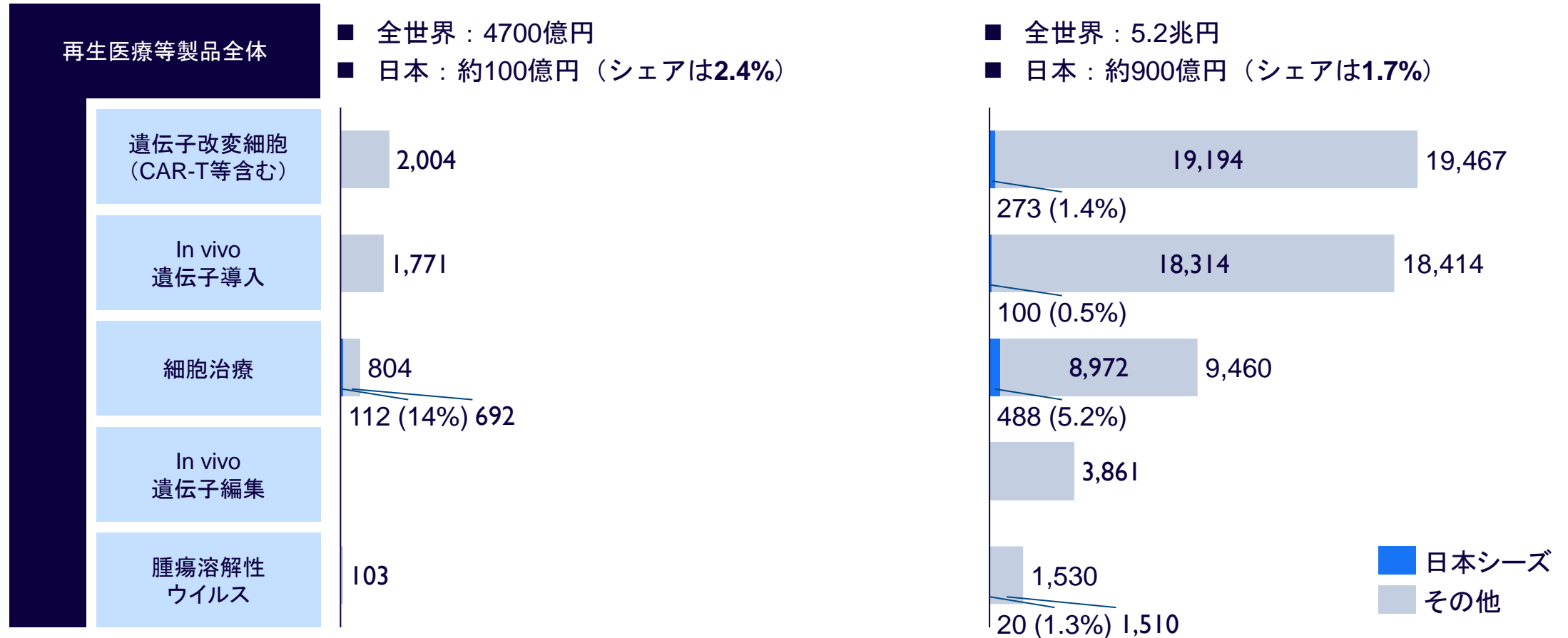
*1 2020年は2020年1月時点、2022年は2021年10月時点のデータを使用。P1以降の開発品数を開発品単位でカウント。複数適応症で開発されている場合でも重複してカウントしない
出所：ADLデータベースよりアサー・ディ・リトル作成

現在のパイプラインベースで見ると日本のシェアは1%前後に留まる見込み。2026年には差が広まる可能性が高いため、エコシステム構築で早急に状況改善を図るべき。

2021年



2026年



日本企業やアカデミアが主たる開発者となっているもの、もしくはOriginatorとなっているものを「日本シーズ」と設定。1 USD = 115 JPYとして計算。売上見込みがデータベース上ない製品・開発品もあることに留意。また、本推計は成功確率が考慮されておらず、主要パイプラインがそれぞれ順調に上市した場合の推計となるため、ADLデータベースからの推計とは数値が異なる
出所：Evaluate Pharmaよりアサー・ディ・リトル作成

現状をみても、国内承認済の再生医療等製品に、海外でも承認を受けた国内創製品は存在しない。

再生医療等製品のグローバル承認状況

国内創製品
海外創製品

モダリティ	品目(適応症)	開発企業	起源	承認状況(カッコ内は承認年月)			
				日本	米国	欧州	その他
組織移植	ジェイス (皮膚潰瘍/創傷/熱傷等)	J-TEC	ハーバード大学	✓ (2007.10)	✓*2 (1987)	—	—
	ジャック (軟骨損傷)	J-TEC	島根医科大学	✓ (2012.7)	—	—	—
	ハートシート (心不全)	テルモ	大阪大学	✓ (2015.9)*1	—	—	—
	ネピック (角膜上皮幹細胞疲弊症)	J-TEC	伊・IDI	✓ (2020.3)	—	✓*3 (2014.12)	—
	オキュラル (角膜上皮幹細胞疲弊症)	J-TEC	大阪大学	✓ (2021.6)	—	—	—
	サクラシー (角膜上皮幹細胞疲弊症)	ひろさきLI	京都府立医大	✓ (2022.1)	—	—	—
細胞移植	テムセル (移植片対宿主病)	JCRファーマ	米・Osiris	✓ (2015.9)	—	—	✓*4 (2012)
	ステミラック (脊髄損傷)	ニプロ	札幌医科大学	✓ (2018.12)*1	—	—	—
がん免疫療法	キムリア (急性リンパ芽球性白血病)	Novartis	ペンシルベニア大学	✓ (2019.3)	✓ (2017.8)	✓ (2018.8)	✓*5 (2018-)
	イエスカルタ (びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)	Gilead	米・Kite	✓ (2021.2)	✓ (2017.10)	✓ (2018.8)	✓*6 (2019-)
	ブレヤンジ (大細胞型B細胞性リンパ腫/濾胞性リンパ腫)	BMS	米・Juno	✓ (2021.3)	✓ (2021.2)	✓ (2022.1)*7	—
	アベクマ (多発性骨髄腫)	BMS	米・bluebird	✓ (2022.1)	✓ (2021.3)	✓ (2021.8)	✓*8 (2021)
In vivo遺伝子治療	コラテジェン (重症下肢虚血)	アンジェス	大阪大学	✓ (2019.2)*1	—	—	—
	ゾルゲンスマ (脊髄性筋萎縮症)	Novartis	米・AveXis	✓ (2020.2)	✓ (2019.5)	✓ (2020.5)	✓*5 (2020-)
ウイルス治療	デリタクト (悪性膠芽腫)	第一三共	東京大学	✓ (2021.7)*1	—	—	—

IDI: Istituto Dermopatico dell'Immacolata BMS: Bristol Myers Squibb

*1 条件・期限付き承認 *2 Genzyme (現Vericel) よりEpicelとして承認取得 *3 ChiesiよりHoloclarとして承認取得 *4 OsirisよりProcymalとして2012年5月にカナダで、2012年6月にニュージーランドで承認取得 *5 カナ

ダ、スイス、韓国、オーストラリアで承認 *6 カナダ、スイス、オーストラリアで承認 *7 CHMPより肯定的な見解を受領 *8 カナダとスイスで承認

出所: 各種審査報告書、ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

市販後調査で得られるエビデンスには限界があるため、臨床試験で有効性を十分証明しない限り、条件・期限付き承認は得られても海外では認められない可能性が高い。

開発品の 真のポテンシャル	承認申請ルートの影響		関連コメント
		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> メリット デメリット </div>	
	条件・期限付き承認	通常承認	
有効	<ul style="list-style-type: none"> ■ P2試験程度の段階で早期に条件・期限付き承認を取得可能 ■ 市販後調査はエビデンスレベルが低いため、承認後に真のポテンシャルを証明することは困難 <ul style="list-style-type: none"> - 市販後はランダム化が一層困難となり、対照群のバイアスが否定できない*1 - 海外承認には別途臨床試験が必要となる可能性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ P3試験の必要性が障害となり、承認申請に至らない可能性 ■ 高いエビデンスレベルで開発品の真のポテンシャルを証明可能 <ul style="list-style-type: none"> - 医薬品の価値に基づいた高薬価と保険収載を訴求可能 ■ 海外承認のハードルが低い <ul style="list-style-type: none"> - 最大限取得可能なエビデンスが既に得られているため 	<p>“Muse細胞²については、日本での限定的な臨床試験に基づく条件・期限付き承認ではなく、通常承認の取得を目指すことにした”</p> <p>“日本限定の臨床試験では欧米市場で制限される。欧米市場でのポテンシャルを高めるために作用機序の理解を深め、準備が整ってから完全な第3相臨床試験を行う”</p> <p>“日本の他に海外の規制当局と相談した上で二重盲検無作為化試験の実施を決めた”</p> <p style="text-align: right;">三菱ケミカルホールディングス</p>
無効	<ul style="list-style-type: none"> ■ 条件・期限付き承認される可能性(偽陽性)が否定できない <ul style="list-style-type: none"> - 患者や保険者にとって有害 - 真に有効な医薬品の開発が阻害される ■ 市販後調査はエビデンスレベルが低いため、条件・期限付承認の失効が保証できない <ul style="list-style-type: none"> - 海外承認は当然不可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ P3試験の実施を行うことにより高いエビデンスレベルで無効な医薬品の承認を排除できる ■ 海外承認は当然不可能 	<p>“ガラパゴス化した制度の下で承認を得ても市場規模の大きい米国や欧州では新たな治験を求められ、遠回りになりかねない。”</p> <p style="text-align: right;">化学工業日報 社説</p>

*1 薬事・食品衛生審議会において度々論点が上がっており、ハートシートの有効性評価計画に対し「市販後のフォローアップにおいて対照データを得るのはかなり難しい」「ランダム化が本当にできなかったのか」、デリタクトの有効性評価計画に対し「ヒストリカルコントロールを同じ施設で一定期間遡ったデータを使うということですが、そうなると、恐らくデータ自身のクオリティがきちっと担保されない可能性があります」等の指摘がされている。また、ICH-E10は「試験デザインがこれらの特徴（注：ランダム化・盲検化）を備えているか否かで、その試験の質と説得力は大きく違ってくる」としている *2 脳梗塞等を適応症として開発中の多能性幹細胞
 出所：薬事・食品衛生審議会議事録、ICH-E10、Nature, 528, 163 (2015)、三菱ケミカルホールディングス会社説明会資料（2021年12月1日）、日経バイオテック「三菱ケミカルHD、新社長の下で大規模リストラ打ち出す」（2021年12月2日）、化学工業日報「【社説】再生医療に一石投じるギルソン改革」（2021年12月17日）、ミクスOnline（2021年12月2日）よりアーサー・ディ・リトル作成

条件・期限付き承認制度は外部対照試験でも承認する運用としているが、適切な試験設計・運用、エンドポイント開発やRWD利用等、エビデンスレベル向上を求めるべき。

条件・期限付き承認品目の試験デザイン

国際的な指針・運用

品目(適応症)	開発企業	申請時の臨床試験	市販後調査
ハートシート (心不全)	テルモ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計7例) <ul style="list-style-type: none"> - 標準治療の外部対照も無し - 投与前のベースラインと比較 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計180例・5+3年) <ul style="list-style-type: none"> - ハートシート投与施設以外の120症例を前向きに集積 - 本来ランダム化試験が適切だが、承認後は実施困難なため
ステミラック (脊髄損傷)	ニプロ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計17例) <ul style="list-style-type: none"> - 標準治療の外部対照も無し - 投与前のベースラインと比較 ■ 単施設 ■ 不適切な試験の早期終了 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計612例・7年) <ul style="list-style-type: none"> - ステミラックの適用だが使用しなかった症例を前向きに集積 - 本来ランダム化試験が適切だが、承認後は実施困難なため
コラテジェン (重症下肢虚血)	アンジェス	<ul style="list-style-type: none"> ■ プラセボ対照ランダム化二重盲検試験(計54例) ■ 不適切な試験計画 <ul style="list-style-type: none"> - 途中結果に基づいて中間解析を計画したこと等、試験の完全性・信憑性を大きく低下 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計200例・5年) <ul style="list-style-type: none"> - コラテジェンを使用しなかった症例を集積を前向きに集積 - 本来ランダム化試験が適切だが、承認後は実施困難なため
デリタクト (悪性膠芽腫)	第一三共	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計19例) <ul style="list-style-type: none"> - 予後良好患者の多い患者背景 - 20年以上前のメタアナリシス文献を外部対照に採用 ■ 単施設 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 外部対照試験(計750例・7年) <ul style="list-style-type: none"> - デリタクト納入施設の初回投与日から2.5-2年前の6ヶ月間の症例を後ろ向きに集積 - 本来ランダム化試験が適切だが、承認後は実施困難なため

“バイアスを制御できないため、外部対照デザインの使用は、治療効果が劇的であり、疾患の通常の経過が十分に予測可能である場合に限定される。”

“一般的に好ましいのは、満足な治療法がない重篤な疾患であっても、疾患の経過が確実に予測できない場合には、開発初期の臨床試験においてもランダム化することである。この方法は、通常、その治療が有効との印象が根付く前に試験が行われるときに可能である。”

ICH-E10
「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」

“RMAT指定が拒否された品目には、試験デザインや疾患の自然史からして、予備的な臨床上のエビデンスが示されているとは評価できない品目や、そもそも対照群よりも有効性が劣っていると示唆される品目もあった。”

Director, CBER/FDA
Wilson W. Bryan, M.D.

RWD: Real-World Data, RMAT: Regenerative Medicine Advanced Therapy

注：ICH E-10では「外部対照試験は、被験薬を投与される群を含むランダム化比較試験には参加していない患者で対照群を構成する試験であり、同時にランダム化された対照群が存在しない試験である。」と定義
出所：各種審査報告書、薬事・食品衛生審議会議事録、ICH-E10、日経バイオテック「FDA、21世紀医療法での再生医療の迅速承認支援制度について説明」（2017年5月15日）よりアーサー・ディ・リトル作成

米・Vericel社は限局性軟骨欠損適応の自家培養軟骨細胞MACIで黒字化を達成。有効性のエビデンスを創出し、保険者・医師・患者の受容性を向上したことが勝因。

事業成立に向けた取り組み

その成果

良好な 製品特性	<p>■ 有効性のエビデンスを創出</p> <ul style="list-style-type: none"> - 既存療法（骨髄刺激法）対照のランダム化試験*1 - 重度の変形性膝関節症や高齢の患者を除外し、効果が期待できる患者層に限定*2 - フォローアップ試験で5年間の持続性を証明*3
	<p>■ 手術手技を簡便化し、手術時間や侵襲性を低下</p> <ul style="list-style-type: none"> - 軟骨細胞を膜上に培養することで術式を効率化 - 移植部位を覆うための正常骨膜の採取も不要 - いずれも前世代のCarticelの欠点を克服
優れた 事業戦略	<p>■ 巧みな営業戦略を立案*4</p> <ul style="list-style-type: none"> - 高い事業性が期待できる米国市場に集中 - EUでは2013年に承認も、低薬価を理由に撤退 - マーケット分析を実施し市場規模を予測 - 営業先の医師を特定し効率的な営業体制を整備
	<p>■ 投資家とのコミュニケーションを実施</p> <ul style="list-style-type: none"> - 上記の実績と経営戦略をIR・論文でアピール - 現在の市場規模予測を開示（最大20億ドル以上） - 今後の適応拡大計画と市場規模予測を開示 - 小児の適応拡大や関節鏡視下手術の開発等



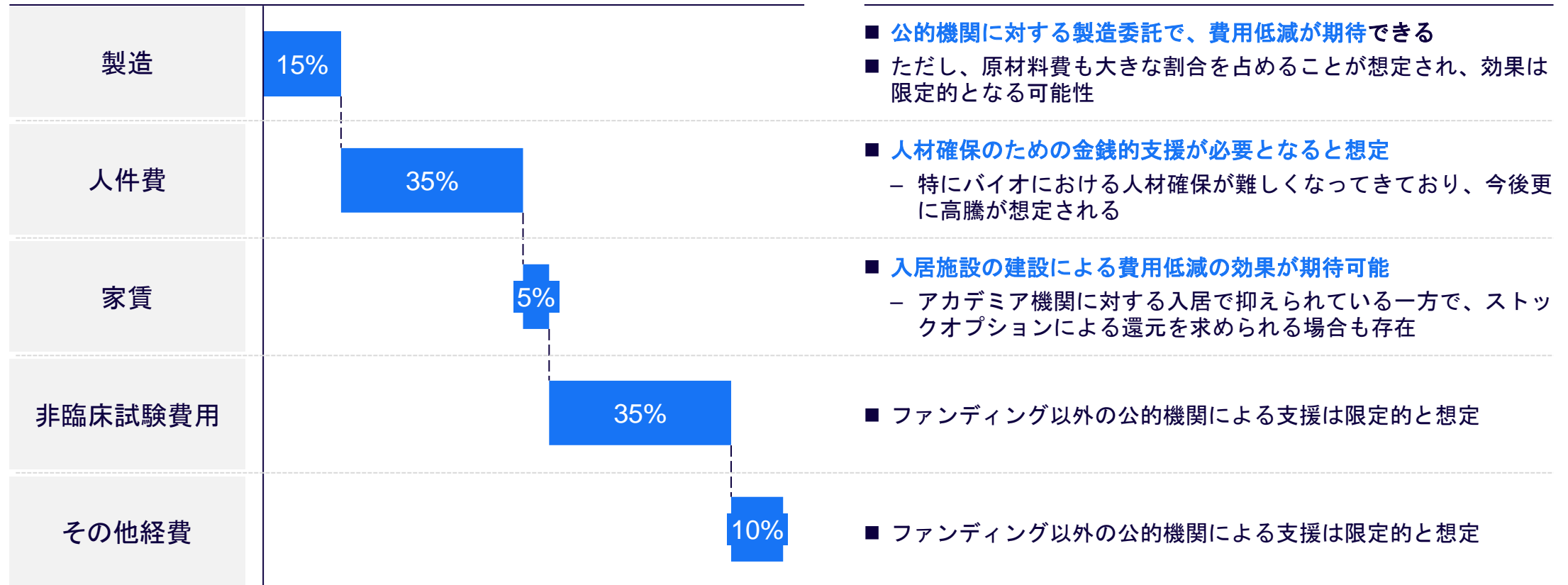
<p>■ 高い保険償還率</p> <ul style="list-style-type: none"> - 多くの医療保険で償還対象 - 治療患者の保険償還率は94% - 単価は3-4万ドルと見られる*5
<p>■ 医師・患者の受容性が向上</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2016年の上市後、年率25%で売上を拡大 - 2026年の売上予測は3.77億ドル
<p>■ 採用率の拡大による売上の最大化</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2020年に初の黒字化 - MACIを採用する医師の増加 - 医師1人あたりのMACI使用数の増加
<p>■ 投資家の好評価を獲得</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2014年のSanofi再生医療事業買収時と比較して株価は約10倍 - 時価総額は約20億ドル

*1 NCT00719576 *2 Arthritis Foundation Website (http://blog.arthritis.org/news/new-generation-knee-cartilage-repair-fda-approved) *3 Am. J. Sports Med., 46, 1343 (2018) [doi: 10.1177/0363546518756976] *4 Vericel Form 10-K (2020) *5 Vericel社の市場規模予測（保険償還可能な適応患者6万人に対し市場規模が20億ドル以上）より推定。MACI、Carticelともに膝軟骨欠損に対する自己培養の軟骨細胞による治療薬。
出所：Vericel社ウェブサイト、Evaluate Pharmaよりアーサー・ディ・リトル作成

人件費や非臨床試験費用、製造が大きな費用負担となっている。費用低減に対する支援を行うことで、これらの費用を賄う資金ができる可能性。

シード期バイオベンチャーの支出割合の概算
(臨床試験入りまでの総額費用)

支援の方向性



割合は目安であり、実際は個別企業により異なることに留意。
出所：シード期VCインタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

患者団体等の非営利目的での資金調達は寄付文化が根付く米国では盛ん。日本では資金調達のルートとして認識されるためには長い年月が必要。

非営利目的での資金調達



日本における非営利目的の資金調達の見通し

	非営利目的での資金調達	日本における非営利目的の資金調達の見通し
具体例	<ul style="list-style-type: none">■ 患者団体■ その他NPO財団、等	<ul style="list-style-type: none">■ 日本においては寄付文化が根づいていないため、寄付を活性化させるための施策（税額控除枠の増大等）が必要であり、資金調達ルートの一つとして認識されるためには長い年月が必要
資金調達方法	<ul style="list-style-type: none">■ 寄付や公的資金等で募った資金を研究開発資金として援助<ul style="list-style-type: none">– クラウドファンディングによる研究開発も近年活発化	<ul style="list-style-type: none">■ また、寄付や公的資金で募った資金がベースであり、予見可能性が低いため、ビジネス発展のための資金としては依存するリスクが高い
利用されるケース	<ul style="list-style-type: none">■ 寄付文化が根付く米国で活発だが、日欧は米国と比較すると利用が進まない状況■ 患者が少なく多くの利益が見込めない領域において利活用が進むが、その中でも資金調達額や規模にばらつきがあると想定	<ul style="list-style-type: none">■ 疾患ごとの患者数もばらつきが大きく、患者団体の規模も差があるため、調達額のばらつきも大きくなる可能性

啓発活動、研究開発促進及び医療政策・環境整備に関わる活動において、日米欧の活動内容の差が存在する状況。

活動領域	日米欧の差		その理由
	評価	イメージ	
患者支援	少	= =	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧米患者団体の方が運営が組織化しているが（専門人材の登用等）、概ね活動状況は近い
社会一般への啓発	中	> >	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧米患者団体はマーケティングの専門家が患者団体の活動に関与し効果的な啓発活動を実施 ■ 特に米国患者団体は大規模なチャリティイベントを開催
研究開発促進	中	>> =	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調達資金規模に起因して、欧米の研究開発助成金は大きく、米国の規模が桁違いに大きい状況 ■ 米国では、患者団体が治験を主導
医療政策・環境整備	大	= >>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧米の制度設計上、患者団体がステークホルダーとして規定。又、各ステークを纏める機能も組織されている故、制度・政策への関与度が高い

米国とは活動内容、予算規模ともに明確な差が存在。患者団体の組織体制や運営のケイパビリティが活動内容に影響している可能性。

患者団体名	疾患領域	国	予算規模*	啓発活動			研究開発支援			医療政策・環境整備		
				学会参加	会議主催 ¹⁾	広告代理店と連携	研究費提供	患者レジストリ	治験の主導	要望発信	政治家連携	審査への関与
日本筋ジス協会 (参考例)	筋ジストロフィー	日	0.37MUSD 3878万円	✓			✓	✓		✓	✓	
Roy Castle Lung Cancer Foundation	肺がん	英	6.0MUSD 6億3206万円	✓	✓		✓			✓	✓	✓
Action Duchenne	DMD	英	0.93MUSD 9800万円	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓
Allergy UK	アレルギー	英	2.14MUSD 2億2439万円	✓	✓					✓	✓	✓
French Hemophilia Association	血友病	仏	1.16MUSD 1億2161万円	✓			✓			✓	✓	✓
PanCan	膵がん	米	42.04MUSD 44億1421万円	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

*1ドル=105円、1ドル=0.75英ポンド、1ドル=0.85ユーロで計算

1: 患者、医師、製薬企業、学術関係者、行政機関関係者が参加する会議の主催

出所: 各種二次情報及びインタビューによりアーサー・ディ・リトル作成

寄付型と金融型のクラウドファンディングはそれぞれ公的資金とリスクマネーの補完として機能することから、政策支援・規制整備による拡大は有望なオプションと思料。

創薬研究におけるクラウドファンディング

分類	概要	創薬研究における事例	考察
寄付型	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主に研究者・機関に寄付し、対価を伴わないもの <ul style="list-style-type: none"> - 対価性の無いリターンの提供は可能 - 所得控除が可能な場合がある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 腸呼吸法の研究(医科歯科大、武部研究室)*1 <ul style="list-style-type: none"> - 2021年に約1,000万円を調達 - 現行予算が一時的措置であること、AMED予算での海外臨床開発は困難であることから、クラウドファンディングを選択 - 大学に対する寄付として所得控除が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 善意に基づく寄付で対価を求めないことから、基礎研究の公的資金の補完として機能 ■ 所得控除等の政策支援により拡大可能
購入型	<ul style="list-style-type: none"> ■ 研究者・機関や企業等から物品やサービスを購入するもの <ul style="list-style-type: none"> - 消費者関係法の規制を受ける場合がある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ プロジェクト成果の医薬品を対価とした国内事例は未詳 ■ 米国で類似の事例が存在 <ul style="list-style-type: none"> - 世界初のiPS由来ドーパミン前駆細胞の研究は、治験薬の最初の投与を受けたパーキンソン患者自身が200万ドルを寄付し実現*2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 患者自身からの資金調達には倫理的問題が指摘されている ■ 患者団体によるファンディングも寄付型か金融型が望ましい
金融型	<ul style="list-style-type: none"> ■ 非上場企業に投資し、対価として株式や新株予約権を受領 <ul style="list-style-type: none"> - 投資収益が目的 - 各種の金融規制を受ける 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 腫瘍封止ナノデバイスの開発(メディギア)*3 <ul style="list-style-type: none"> - 2021年に約7,000万円を調達 - 動物モデルが存在しないためPoC未確立であり、機関投資家の投資を受けることが難しいことからクラウドファンディングを選択*4 - 対価として新株予約権を付与 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 投資収益が目的でありベンチャーのリスクマネーの補完として機能 ■ 情報開示等の十分な投資家保護が必要だが、規制整備によりむしろ拡大できる可能性

*1 Readyfor「世界初の腸呼吸で、呼吸に苦しむ患者さんを助けたい！」(https://readyfor.jp/projects/takebelab) *2 N. Engl. J. Med., 382, 1926 (2020) [doi: 10.1056/NEJMoa1915872], STAT (https://www.statnews.com/2020/05/14/ethics-questions-swirl-around-historic-parkinsons-experiment/) *3 FUNDINNO「累計調達額約3.3億円」画期的ナノデバイス「nanoSAPP」でがん治療の新たな道を切り拓く！薬のいらない世界を目指す、ライフサイエンス系東工大発ベンチャー」(https://fundinno.com/projects/195) *4 https://sogyotecho.jp/news/medigearinternational_interview/ 出所：Readyforウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

5-1. 取り組むべき課題と施策の全体像

5-2. モダリティ別のロードマップ

5-3. 国として取り組むべき施策まとめ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

In vivo遺伝子導入/ 編集、遺伝子改変 細胞

- 創薬確度の高い遺伝性疾患で市場形成が進んでおり、**今後は創薬確度の低い疾患にも十分な薬効を示すことが分水嶺**
 - 創薬確度の高い疾患は、市場規模が極めて小さい疾患まで先行プレイヤーの開発が進んでいる。短期的には、市場規模が大きい疾患のUMNを突いたシェア獲得か、市場規模は小さいが競合の少ない疾患を狙うニッチ戦略が可能
 - 創薬確度の低い疾患は、先行プレイヤーも薬効不足のために商業的に成功していない。比較的長期の取り組みが必要となるが、技術開発により創薬確度を向上し、シャープな薬効を示すことができれば大きな市場を形成可能
- 技術開発としては、疾患毎の創薬ボトルネックに対応し、**モダリティの開発とバイオロジーの解明の2つの方向性が重要**
 - テクノロジーが解明済の疾患に対しては、独自のモダリティ開発により技術突破できれば複数の市場を独占できる
 - バイオロジーが未解明の疾患に対しては、モダリティに関わらずシャープな薬効は期待しにくい。長期視点でアカデミア主体の基礎研究を実施し、世界に先駆けて原因遺伝子や病態制御因子を発見・創薬できれば巨大市場を獲得可能

がん免疫細胞療法

- **他家細胞の効果・安全性の確認、固形がんでの効果確認ががん免疫細胞療法の市場発展における分水嶺**
 - 他家細胞は一部がん種において自家細胞と同等の効果を示す可能性が高い
 - 他家細胞が自家細胞と同等の効果・安全性を発揮した場合、大量培養も可能でありコストが下がるため市場は拡大
 - それに伴い、サプライチェーン（SC）もHorizontal SCからCentralized SCへと拡大
 - ただし、いずれにせよ実用化まで時間がかかることから、Horizontal SCとCentralized SC双方が発展していく
 - 固形がんは市場が大きいいため、固形がんで著効を示せば市場は大きくなる
- 特に今後産業が発展するかは固形がんの市場に大きく依存しているものの、著効を発揮するための技術開発に大きな課題があるため**継続的な研究開発が必要**

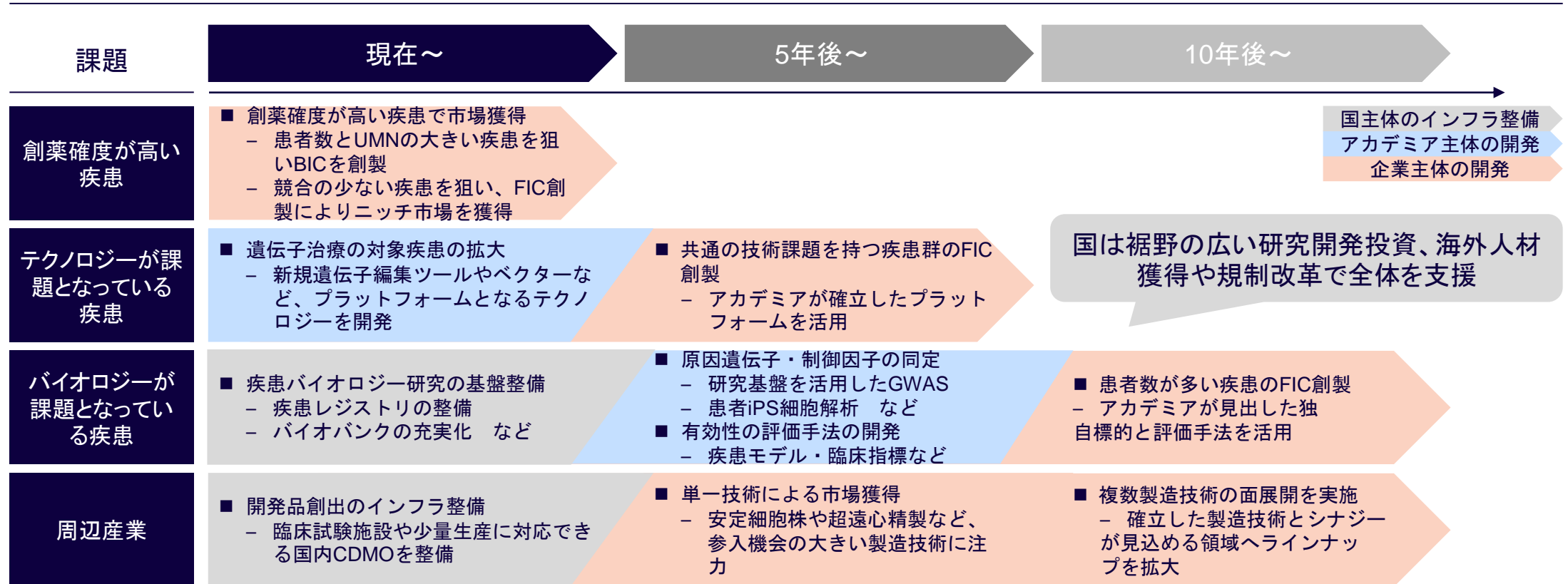
多能性幹細胞

- 2022年時点での技術においては、**多能性幹細胞は細胞医薬としてのアプリケーションが現実的**であり、臓器代替などには**長期的な視点での技術開発が必要**
 - **造血幹細胞、白血病や肝・膵の特定細胞に対しては細胞移植での治療が可能であり多能性幹細胞の治療対象となりうる**
 - また、企業主導による臨床試験が進んでいる中枢神経、心血管、眼などは細胞移植や簡単な組織移植での治療が可能であるものの、バイオロジーの理解なども必要な領域となり実現まで一定の時間がかかる
 - 腎臓等は臓器構築の技術開発が必要であり、10-20年先を見据えた長期的な目線での開発が必要。これらの臓器の治療はアンメットニーズも大きく他の技術での代替が難しいことから、現状は多能性幹細胞でしか達成し得ない治療と思料
- 将来的には大量の細胞が必要となり**他家細胞の使用が必須になることから、ユニバーサル細胞等の免疫回避技術や、間葉系幹細胞又は制御性T細胞等による免疫寛容技術**も長期的な目線での開発が求められている

	短期的視点 (5年前後)	中期的視点 (5-10年)	長期的視点 (10年以上)
In vivo遺伝子導入/編集、 遺伝子改変細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ バイオロジー・テクノロジー双方の観点から創薬確度が高い市場を狙う <ul style="list-style-type: none"> - 先行品はあるものの、アンメットニーズが大きくBICが市場獲得可能な市場を見極め、後発で市場を獲得していく - 市場規模は小さいが競合の少ない疾患を狙うニッチ戦略を取ることで、市場シェアを一定獲得していく 	<ul style="list-style-type: none"> ■ テクノロジーの開発によって治療可能な疾患を拡大し、そこでのFICを狙う <ul style="list-style-type: none"> - 特にプラットフォームとなる技術が獲得できれば複数の疾患市場が獲得可能となり、大きな市場を獲得可能 ■ バイオロジーのが未解明の疾患においては、アカデミア主導での疾患研究により疾患の原因遺伝子もしくは制御因子を特定し、その後の実用化を民間主導で加速化 <ul style="list-style-type: none"> - バイオロジーが不明な疾患においては、疾患レジストリやバイオバンクの充実化など、一企業では困難な部分をアカデミア・国が手動して実施することで疾患研究が加速 - それにより得られた知見をもとに国内CDMOや製薬企業との共同研究により実用化を早めていく 	
がん免疫細胞療法	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血液がん×自家細胞においてBICを目指し、市場を獲得していく <ul style="list-style-type: none"> - 現状固形がんや他家細胞などは技術の実現確度が高くない - 血液がん×自家細胞では複数製品が著効を発揮し上市済み - 一方でサイトカインリリースなど安全性に懸念があるため、そこを改善したBICを目指していくことで市場獲得 	<ul style="list-style-type: none"> ■ フォーマットの作成を通じ他家細胞を実現し大きな市場での市場獲得を目指していく ■ 並行して自家細胞のコスト低減によって適応患者が拡大した際のボトルネックを解消していくことで、より多くの患者を獲得する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有効性・安全性が向上したフォーマットの作成を通じ固形がん市場獲得を目指していく <ul style="list-style-type: none"> - がん局所環境などのバイオロジーの理解もアカデミア中心に推進 - それをフォーマットの改良につなげ新たな市場獲得へとつなげていく
多能性幹細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ 作用機序が明らかとなっている領域において、細胞医薬としてのアプリケーションに注力し市場を獲得していく <ul style="list-style-type: none"> - 造血幹細胞や肝実質細胞、白血球などは細胞医薬で治療可能であり、多能性幹細胞の貢献が期待される 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミアが主導してバイオロジーへの研究へ注力し、再生促進のアプリケーションへの道筋を作る <ul style="list-style-type: none"> - 作用機序が不明なまま臨床試験が多数行われているため、バイオロジーから見直し上市へとつなげていく - 特に高薬価を求めるとなればシャープな薬効が必要であり、そのためにはバイオロジー理解は必須 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 組織再生、臓器再生におけるテクノロジーの進化を産官学一体となり注力し、将来の大きな市場を獲得していく ■ また、それと同時に他家細胞の実用化に向けた研究も進め、細胞ソースとしての多能性幹細胞の可能性を広げて市場を獲得していく

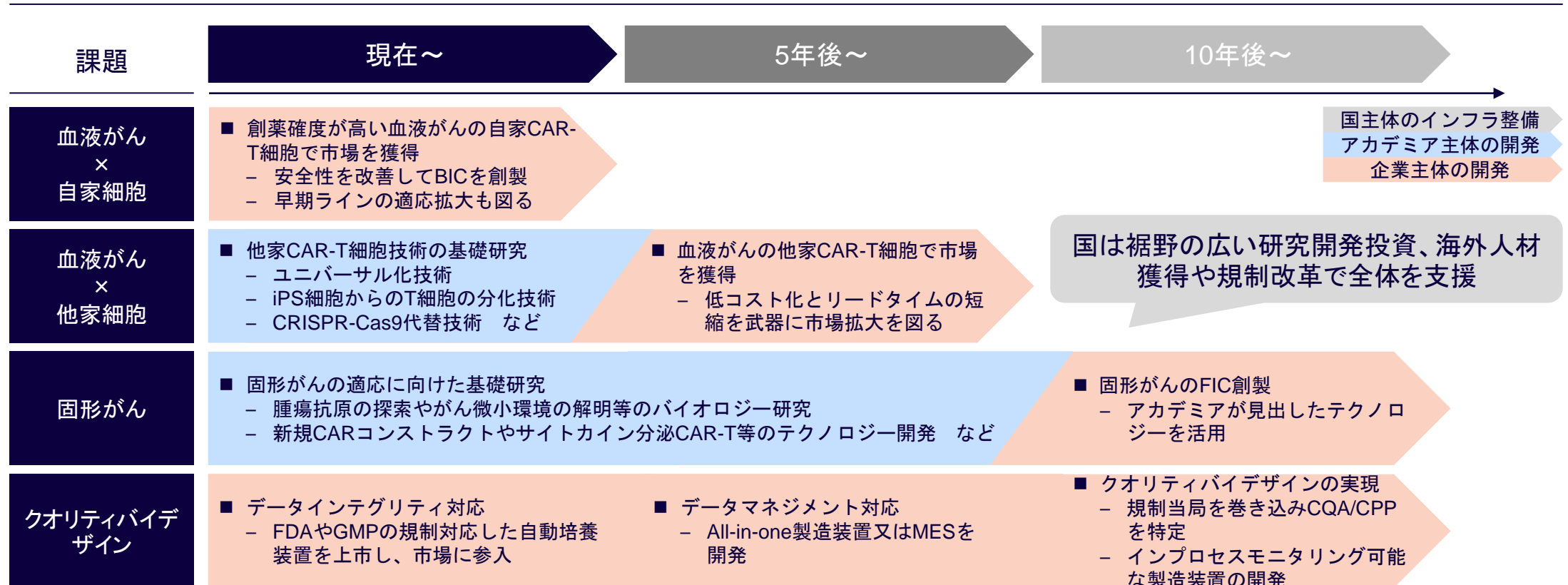
今後5年程度で創薬確度が高い疾患の市場を獲得するとともに、国・アカデミア主体で基礎研究と基盤整備を実施。その成果をもとに巨大市場のFIC創製を目指す。

In vivo遺伝子導入/編集、遺伝子改変細胞における市場獲得に向けたタイムライン



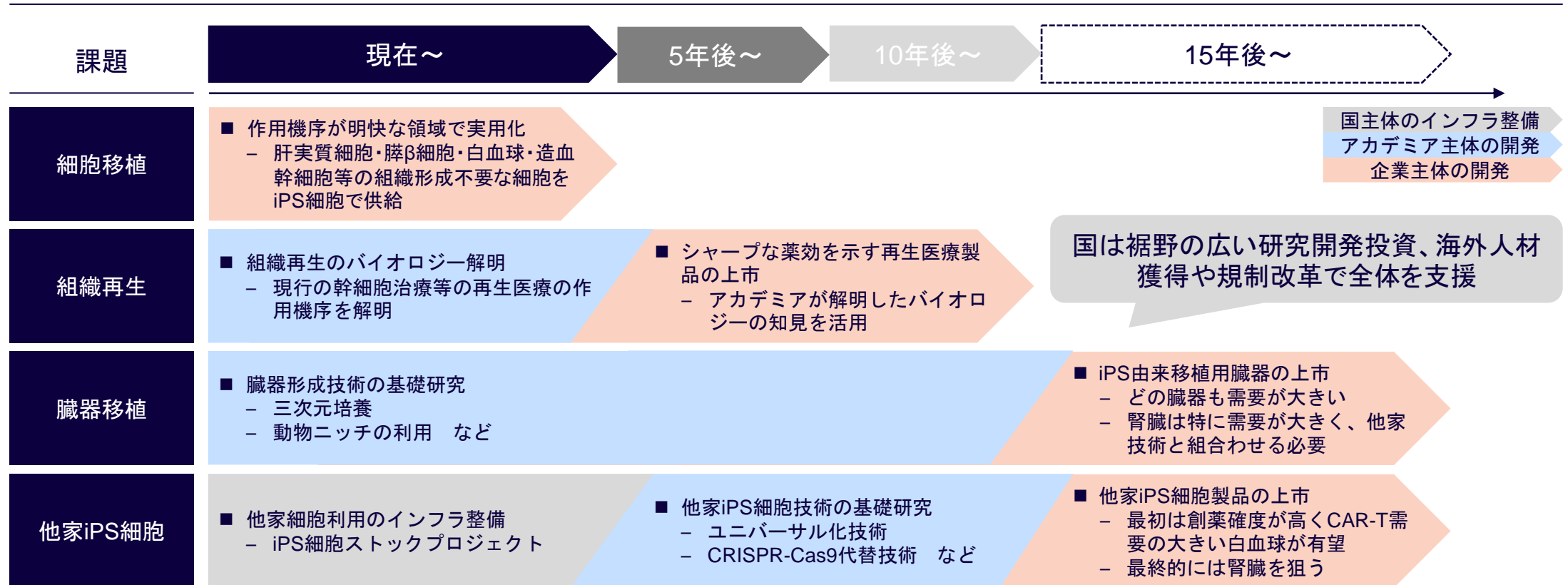
今後5年程度で創薬確度の高い血液がんの自家CAR-T細胞でBICを創製。並行して他家細胞・固形がん・QbDの基礎研究を行い、将来の市場拡大に向けた布石を打つ。

がん免疫細胞療法における市場獲得に向けたタイムライン



組織形成不要で作用機序が明快な細胞種でiPS細胞の実用化を目指す。期待の大きい組織再生・臓器移植・他家細胞は、当面はアカデミア主体で長期の基礎研究が必要。

多能性幹細胞における市場獲得に向けたタイムライン



1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ
 - 5-1. 取り組むべき課題と施策の全体像
 - 5-2. モダリティ別のロードマップ
 - 5-3. 国として取り組むべき施策まとめ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

市場が大きく、開発環境の整っている米国に日本のシーズや企業が流出している。 目指すべきは、グローバルに開かれたエコシステムの構築。

● 市場魅力度:小

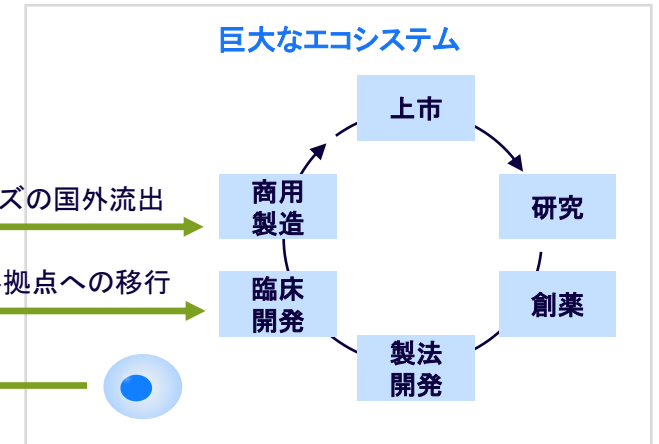
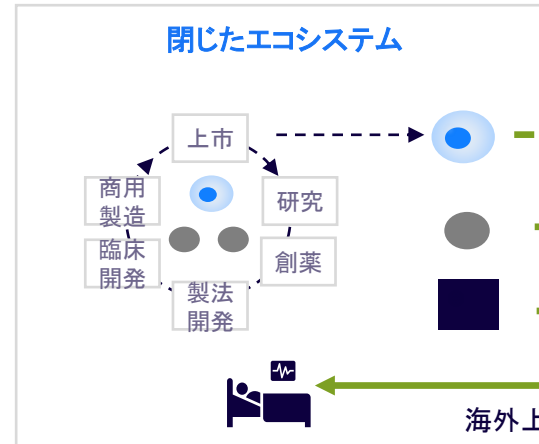


市場魅力度:大

現状

国内に閉じた未成熟なエコシステム

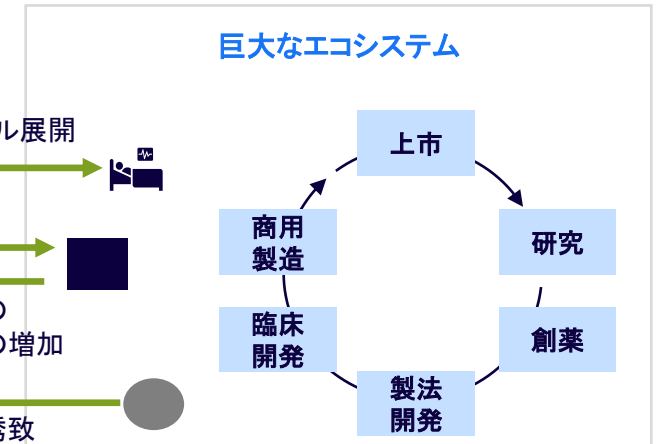
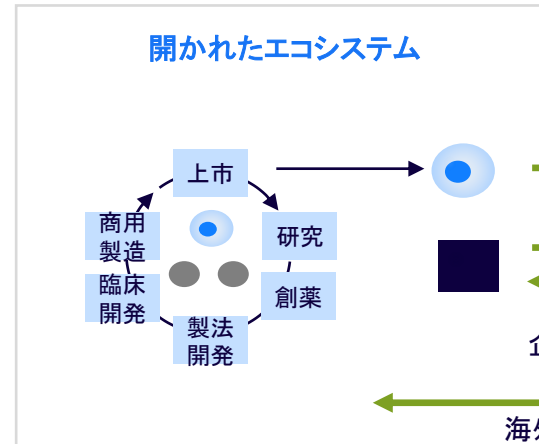
- 開発・製造・規制等がグローバル水準でない
- 日本の上市品はスケールせず、海外展開も限定的
- 日本のシーズや企業の開発・製造機能の米国への移行の加速
- 欧米上市品が日本で市場を獲得



目指すべき姿

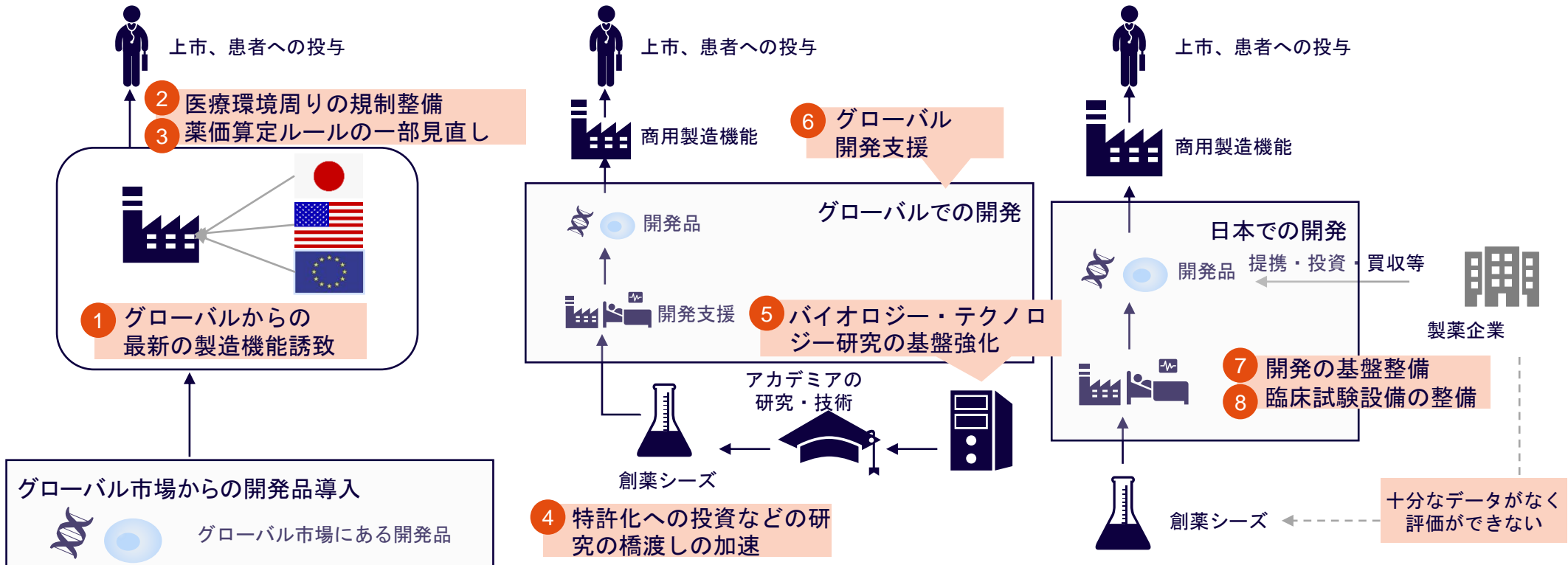
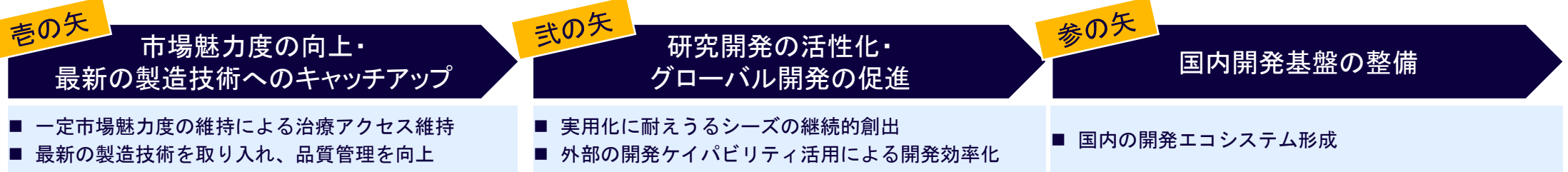
開かれた特色あるエコシステム

- 開発・製造・規制等がグローバル水準で、研究開発も活発化
- 日本で開発したシーズがスムーズにグローバル展開
- 市場環境の魅力度が増し、日本への企業の参入・投資を増加、海外シーズの日本への誘致



● 製品 ● シーズ ■ 企業

製造サイトの誘致を起点とし、製造・規制周りを支援。次第に研究開発の活性化やプロセス開発にも注力し産業発展に貢献していく。



壹の矢

【市場魅力度の向上・最新の製造技術へのキャッチアップ】

- 日本市場の魅力度向上による**最先端医療への治療アクセスを維持**する
 - 開発や実臨床での規制対応の煩雑さを低減し、再生医療等製品の特性を考慮し薬価算定ルールを一部見直すことで参入を促進
- 産業化のキーとなる製造では、グローバル水準から大きく劣後。**海外市場と同等の製造水準に早急に持っていく必要がある**
 - 製造プロセス開発・品質管理のノウハウや人員が不足し、製造技術も「2~3周遅れている」状況
 - 「日本独自の技術」の追求ではなく、「グローバル基準に追いつくこと」を念頭に製造ケイパビリティの外部獲得が早急に必要
 - 海外で上市された製品を、グローバルのGMP/GCTPに準拠した製造プロセスごと輸入することで、製造ノウハウの獲得が可能
 - その結果、周辺産業の活性化、雇用拡大、専門人材が増えることで開発の加速とスムーズな海外展開も可能

貳の矢

【研究開発の活性化・グローバル開発の促進】

- 日本で開発を行った製品は、**グローバルで開発・上市が期待できる製品になっておらず**、産業がスケールしていない
- 開発に必要な大型の資金や専門人材の獲得、製品特性に応じた薬価取得、開発基盤の充実度を踏まえると研究拠点は日本に構えつつも**米国などのグローバルで開発するのが現実的**
- 一方で、グローバルで開発するためには高いサイエンスレベルに基づいたシャープな効果と高い安全性が必要であり、それを実現するための**バイオロジー・テクノロジーの基礎研究の活性化、適切な規制の整備、海外展開の支援**は必須

参の矢

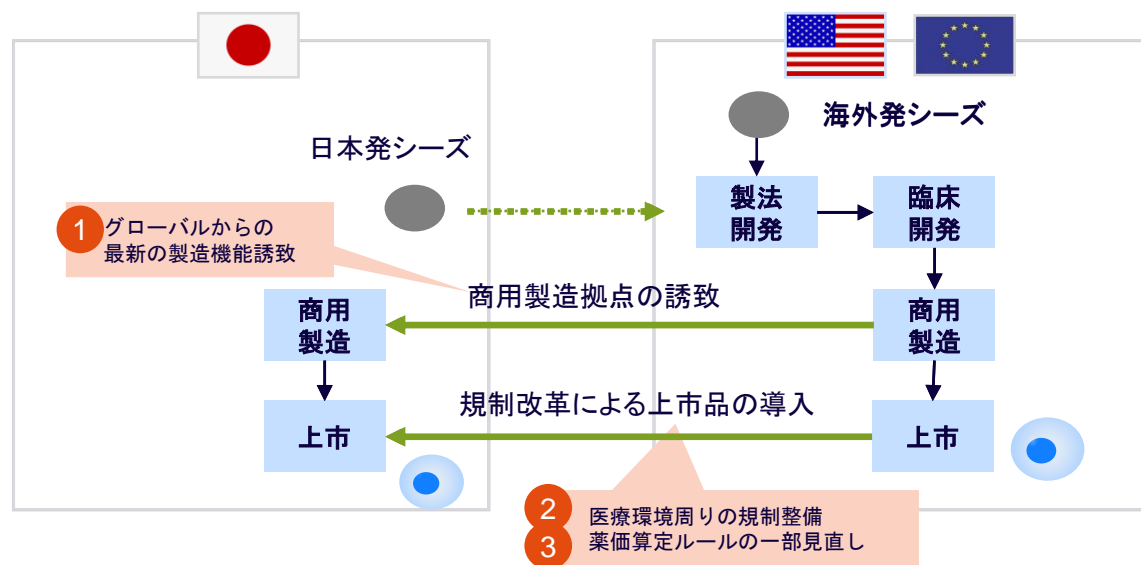
【国内開発基盤の整備】

- 日本でエコシステム形成を循環させるために、**臨床試験や初期製造の基盤**が必要
 - その際には、前段の製造拠点の誘致で経験を積んだ専門人材が、グローバル水準のGMP/GCTPで製造プロセスを確立可能
- グローバルでの開発を前提としつつ、**日本でも同等の水準で同時に開発が出来る体制を整備**することで、産業を更に活性化

まずは、日本発シーズのグローバル開発で市場拡大を目指す。治療へのアクセスや産業発展のために、規制改革や商用製造拠点の誘致を同時に進めておく。

達成イメージ

- 産業化の核となる製造拠点は日本へ積極的に誘致
- また、規制改革も行い日本上市のインセンティブを確保し、最先端医療へのアクセスを低下させない事を目指す



施策により期待される効果

- ### 1 製造拠点の誘致

 - グローバルファーマが日本に上市する際に製造機能を日本に持つことを促進
 - 商用製造機能が日本で増えることで、周辺産業の発展、雇用創出、産業の拡大、ノウハウの蓄積に貢献
 - 特にグローバル基準のGMP/GCTP準拠の製造ノウハウが蓄積されることで、専門人材育成にも貢献
- ### 2 医療環境周りの規制整備

 - 日本で開発・上市するにあたりハードルとなるカルタヘナ法や生物由来原料基準等を改正することで、開発・上市ハードルを下げる
 - 結果として日本での開発が増加
- ### 3 薬価算定ルールの一部見直し

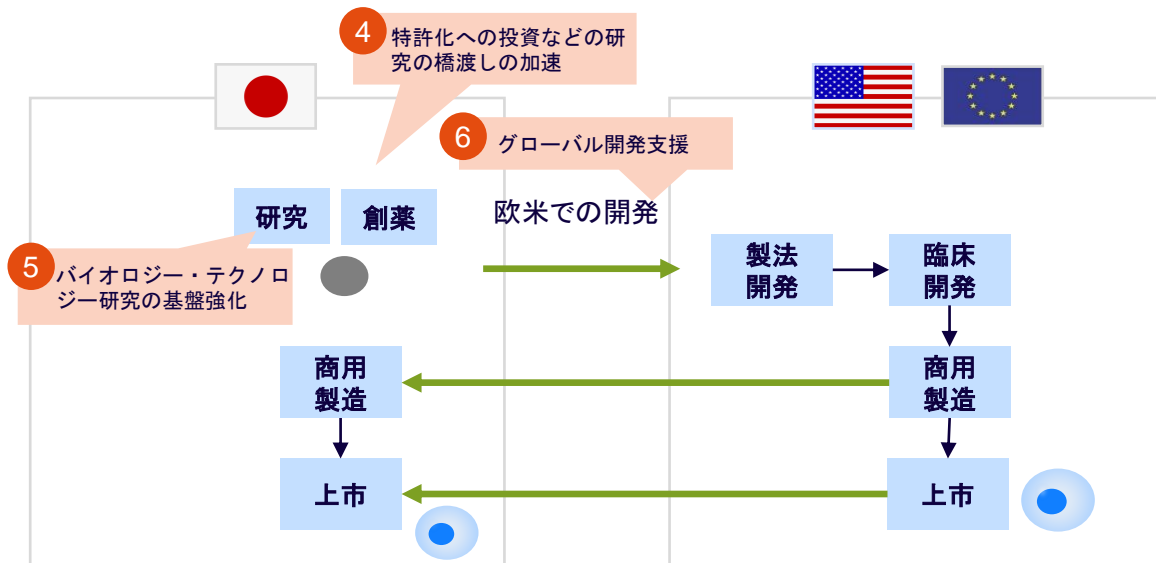
 - 再生医療等製品の特性により適した薬価制度により、日本で上市することのインセンティブが拡大
 - 結果として日本での開発・上市品が増加



次に、研究・創薬を促進し、革新的シーズを生み出す。ただし、開発のケイパビリティが揃うまでは欧米での開発に利があるため、開発段階ではグローバル開発を促進。

達成イメージ

- 日本におけるシーズ創出を促進し、革新的シーズを出していく
- 資金調達や開発ノウハウ、マーケットの規模や提携候補先が多数いるなど、開発環境が整っている欧米での開発によりシーズを磨き込む
- 海外のケイパビリティを活用した効率的開発を行いつつ、商用段階では日本で上市・製造することで日本に還元



施策により期待される効果

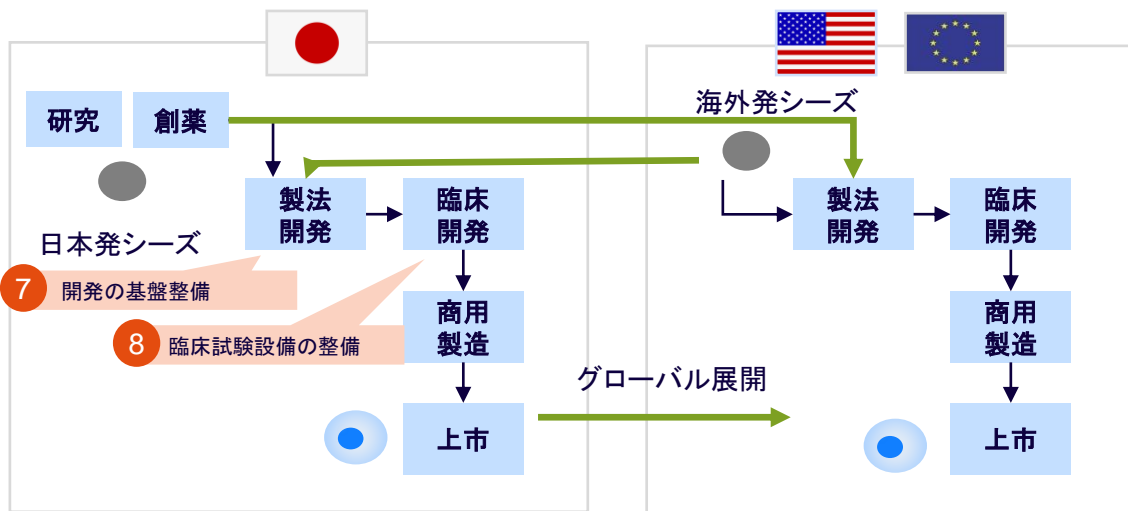
- 4 **研究の橋渡し加速**
 - アカデミアの研究成果特許化への投資や臨床試験アドバイス等により橋渡しを促進
 - 特許化の資金確保、強固な臨床試験デザインによりグローバルでの競争力が高いシーズを創出
- 5 **バイオロジー・テクノロジー研究の基盤強化**
 - 疾患特異的iPS細胞バンクの整備や、より上流の疾患・テクノロジー研究への研究費増額による基礎研究促進
 - よりシャープな薬効・安全性を出す事が可能なシーズの創出が期待される
- 6 **グローバル開発支援**
 - 予算の使用用途制限の撤廃等により、欧米への開発支援
 - グローバルでのシーズ認知度が向上し、投資も促進される可能性
 - 欧米の開発ノウハウを活用しクオリティを高め、商用段階では日本で上市・製造し日本に還元

● シーズ ● 製品

最終的に日本国内での開発基盤を整備することで、日本国内での開発を促進。バイオベンチャーの参入や開発効率化を支援していく。

達成イメージ

- 日本での製法開発、臨床開発の基盤が整備され、日本での開発が活性化
- 日本発シーズの海外開発は継続的に実施しつつも、日本での開発も選択されるような状態を目指す
- 更に海外発シーズの日本での開発も選択される状態を目指す



施策により期待される効果

- 7 開発の基盤整備**
 - 小規模製造設備の設置による製造開発支援や、レギュラトリーサイエンスの教育充実化による規制対応支援
 - PoC早期取得による大手製薬企業との提携が促進され、資金が流入
 - 開発の手戻りが少なくなり開発効率向上につながる
- 8 臨床試験設備の整備**
 - カルタヘナ法に対応した封じ込め施設など、臨床試験専用の設備を設置し、企業へのコンサルを含めた臨床医開発支援を実施
 - 臨床試験によるPoC取得によって大手製薬企業との提携促進
 - バイオベンチャーや新規参入を目指すプレーヤーの参入を活性化

【研究・特許化】

- 日本における産業発展のためには、サイエンスに基づいた有効性・安全性が確認された開発品を増やすことが第一であり、そのためには**バイオロジー・テクノロジーの研究基盤の強化は必須**
 - 日本で承認されている日本発の再生医療等製品は、その多くが十分な効果を示せておらず、それに相関し売上も限定的なものが多い
 - 市場シェア獲得のためには、シャープな薬効や十分な安全性が必要であり、バイオロジーやテクノロジーのサイエンスに基づく開発が必要
- 特許取得などの技術の実用化における資金やケイパビリティが不足しているため、**戦略的な特許取得に対する継続的な啓発や、技術の実用化に対する資金提供・支援の充実化**が必要
 - 資金不足や戦略的な視点の欠如により、良い技術があったとしても強い特許が取れていないケースが多い
 - 戦略的な視点を有する人材に加え、強い特許へのアドバイス可能な人材の育成、それらを活用するための十分な資金が必要
- 多くの分野で欧米で先行特許が取られているものの、**一部技術においては他国に先行できる分野も存在**。特許化による優位性確立を目指しつつ、**不足している技術は積極的にライセンスインを行いスピードをもって開発を推進**していくことが重要。
 - ライセンス元も利益を上げたいものの、ライセンス先のビジネスが成り立たない契約は結ばない
 - 特に売上が見込まれる有望な開発品においては、ライセンス元がフィーを低減して利用を促進することもあるため、有望な開発品の創出、磨き込みが重要
 - 無理に特許回避を画策すると、時間・資金が余計にかかり競合優位性もない「孤立した」特許が生まれる可能性があるため、ビジネス上の選択肢としてライセンスは積極的に取り入れていく
- 周辺産業では**自社の強みを起点に面展開する先行プレーヤーが市場を獲得**している。後発の日本プレーヤーが市場を獲得していくためには、**尖った技術による一点突破、もしくは買収等による不足技術の補完**によるシェア獲得が必要

【開発】

- 海外のメガベンチャーの多くが**サイエンスの観点から距離が近い疾患・モダリティを開発**しており、十分に薬効が期待できるものを開発する事が、商業的な成功や長期的なサイエンスレベルの向上に重要
 - 作用機序に関する理解が不十分だと、品質管理もままならず効果もばらつきが大きいいため、結果的に臨床試験に失敗するリスク
 - サイエンスの観点から距離が近いものでも一旦成功を取れば、そこから資金調達容易となるため、より難度の高い開発にも挑戦可能となり、結果としてサイエンスのレベルも向上していく

【開発（続き）】

- 国内のエコシステムが未形成である現状を踏まえると、**日本発シーズは海外で開発を実施し、海外市場の獲得を促進**していく
 - 市場が形成しスケールするためにはグローバル展開可能な開発品・上市品が必要
 - グローバル展開するためには、専門人材や潤沢なリスクマネー、グローバル開発が可能な提携先が見つかるエコシステムが必要
 - しかし、日本においてはエコシステムは形成されておらず、日本での開発をベースにグローバルでの開発・上市をすることはハードルが高い
 - このような現状を踏まえると、日本発シーズも海外で開発しブラッシュアップしていくほうが産業的な成功は近い
 - そのためには、我が国のシーズの海外での開発実施もサポートできるような投資、制度を整備していく
- 市場シェア獲得のためには**客観的な臨床効果を立証することが何よりも重要**。期間・コストがかかるものの、長期的な売上拡大や産業全体の発展を目指すためには、**多施設でのランダム化試験によるサイエンスに基づいた臨床的なエビデンス**を求めていくことが大事

【上市、商用】

- 産業化のキーとなる製造ケイパビリティはグローバル水準と大きくかけ離れており、早急なキャッチアップが必須。**海外からの人材獲得や製造拠点誘致を積極的に行う**
 - バイオ医薬産業で出遅れたため、同様の品質管理ノウハウが求められる再生医療・遺伝子治療のGMP/GCTPのノウハウも不足
 - 現行CMO/CDMOでは量・質共に足りていないため、日本発の有望シーズも海外での開発・生産が第一選択となりつつあり産業が空洞化してきている
 - それを解決するためには、東アジア諸国が行ったように税制優遇や人材獲得支援策を通じた製造ケイパビリティの獲得が必須
 - 多少初期費用がかかったとしても、ノウハウがなく製造拠点が稼働しない状況と比べると、長期的なコストは抑えられリターンも大きい
- 治療アクセスを維持するためにも**日本の市場魅力度を落とさないための規制改革**が必要。再生医療等製品の特性に適した薬価制度、開発・上市においてハードルとなりうる規制（カルタヘナ法など）は、実態に即した形での改定を早急に目指す
 - 現行の薬価制度は再生医療等製品を意図した制度にはなっておらず、優れた再生医療等製品の価値を適切に評価できていない事例もあるため改定が必要
 - また、投与における規制対応も現場でのオペレーションに即した形になっていない場合もあり見直しが必要
 - オペレーションに即した形で改正をするためには、アカデミアや医師だけではなく、各ステークホルダーも巻き込んだ議論を行うことが肝要

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 開発品動向
2. 市場規模推計

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

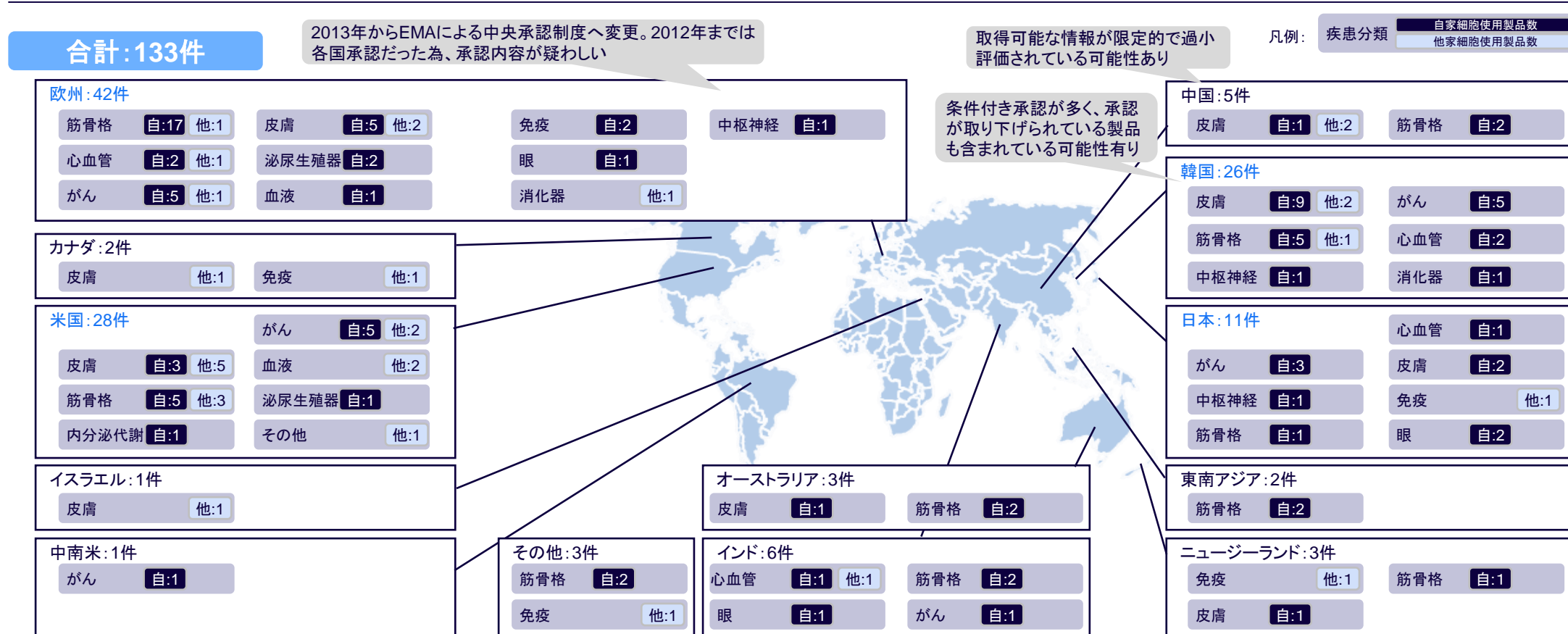
Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 開発品動向
2. 市場規模推計

再生・細胞医薬品の上市品数は欧州・米国・韓国・日本の順で多く、開発が活発化。

2022年1月時点

疾患分類・自家/他家別の再生・細胞治療上市品製品数（ex vivo遺伝子治療を含む）*1

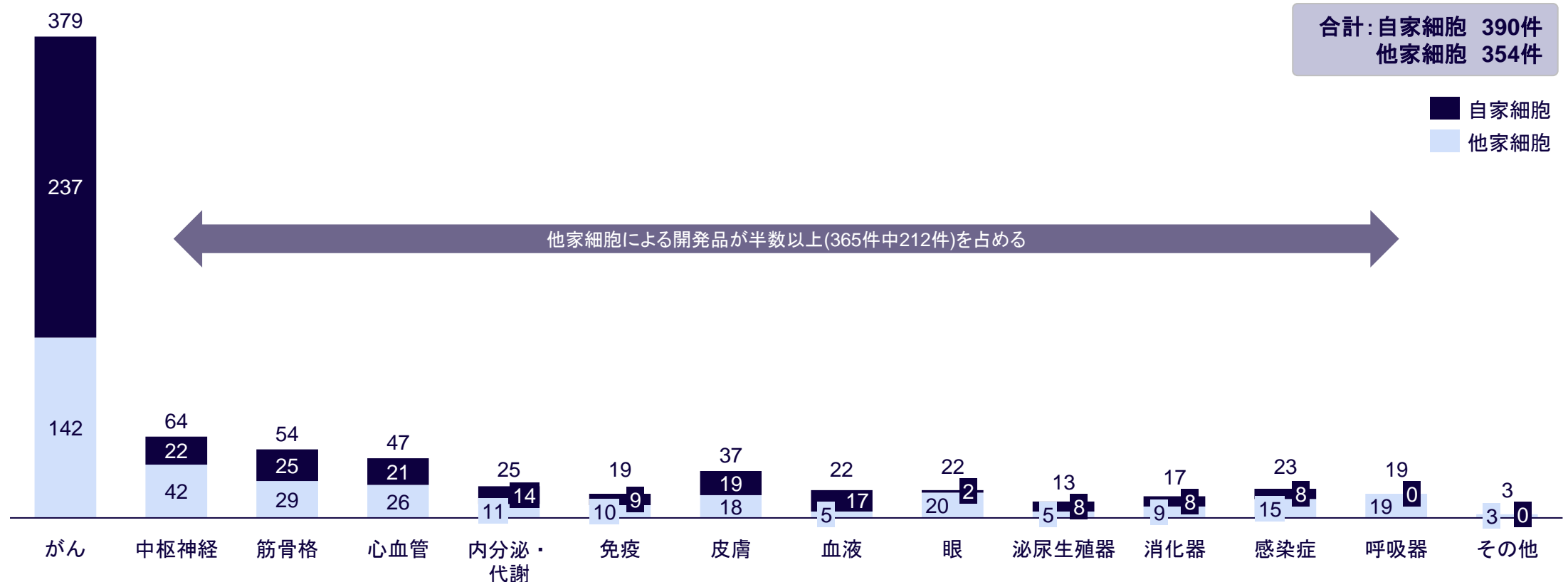


*1: 許可区分(承認地域・対象疾患)、開発企業が異なる場合は、全て分けてカウント。同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とみなす
*2: 製品名・販売会社が同一のものは承認を得ている地域ごとに1製品とカウント
出所: ADLデータベースよりアサー・ディ・リトル作成

再生・細胞治療の開発品は、がん領域が過半を占め、自家細胞が主流。がん以外の疾患領域では、他家細胞を用いた開発品が半数以上を占める。

2022年1月時点

疾患分類・自家/他家別の再生・細胞治療開発件数 (ex vivo遺伝子治療を含む)*1

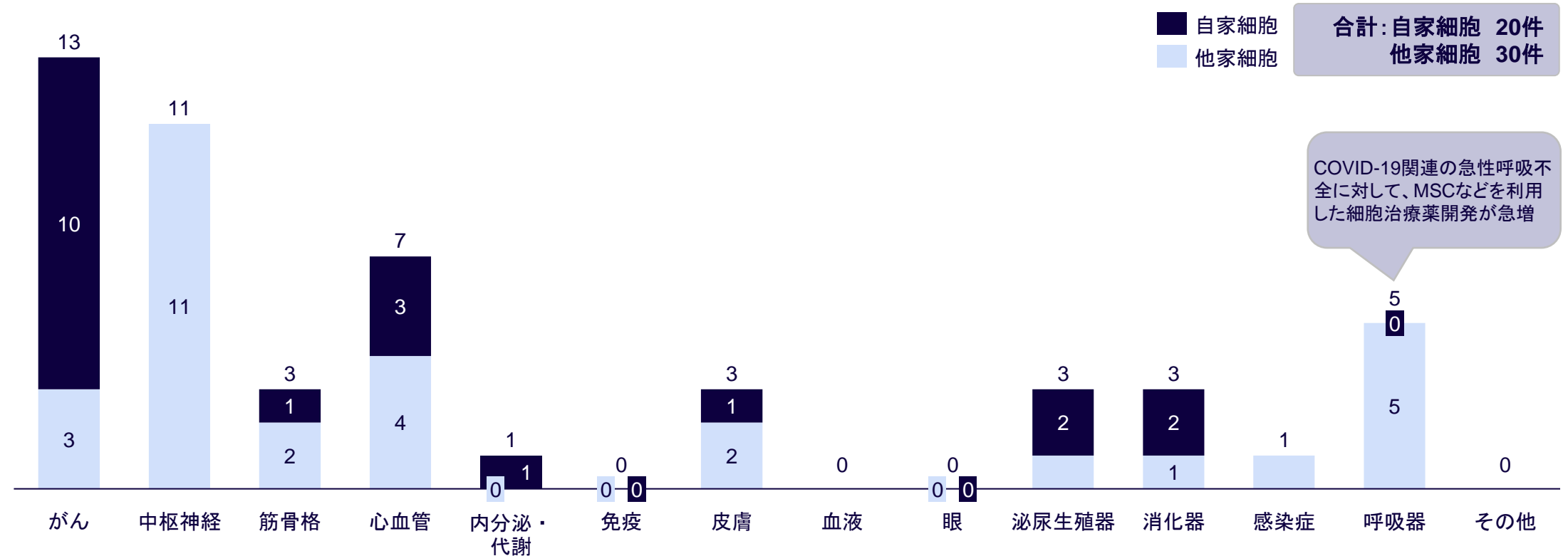


*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

日本では、がんに加えて他家細胞の使用率が高い中枢神経領域・呼吸器領域の開発品目も多いため、全体として他家細胞が半数以上を占める。

2022年1月時点

疾患分類・自家/他家別の再生・細胞治療開発件数 (ex vivo遺伝子治療を含む)*1



*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

日本における再生・細胞治療製品の開発品は以下の通り。

2022年1月時点

疾患分類・自家/他家別の再生・細胞治療開発件数 (ex vivo 遺伝子治療を含む)*1

商品名・開発コード	企業	作用機序	使用細胞種	自家/他家	ウイルス種別	疾患大分類	疾患名	開発フェーズ
ALLO-501 (UCART19)	Allogene Therapeutics, Cellectis SA	がん免疫細胞療法	免疫細胞	他家細胞	レンチウイルス	がん	B細胞リンパ腫	Phase I
MultiStem	Athersys	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	虚血性脳梗塞	Phase II / III
MultiStem	Athersys	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	呼吸器	急性呼吸不全	Phase II
ide-cel (bb2121, Abecma)	Celgene, Bluebird Bio	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	レンチウイルス	がん	多発性骨髄腫	Phase III
CLBS12	Caladrius Biosciences	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	自家細胞	NA	心血管	閉塞性動脈硬化症による重症四肢虚血	Phase II
liso-cel (JCAR017、ブレヤンジ)	Celgene (Bristol Myers Squibb)	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	レンチウイルス	がん	非ホジキンリンパ腫	Phase III
liso-cel (JCAR017、ブレヤンジ)	Celgene (Bristol Myers Squibb)	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	レンチウイルス	がん	非ホジキンリンパ腫	上市 (条件付き)
CLS2702C/D	CellSeed	組織移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	がん	食道がん	Phase III
AMDC-USR	Cook Myosite	細胞移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	泌尿生殖器	尿失禁	Phase III
ECCI-50	cytori	細胞移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	泌尿生殖器	腹圧性尿失禁	承認申請
テムセル	JCR ファーマ	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	新生児低酸素性虚血性脳症	Phase I / II
JTR-161/JR-161	JCR ファーマ	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	急性期脳梗塞	Phase I / II
Stemchymal	Steminent Biotherapeutics	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	脊髄小脳変性症	Phase II
ASP7517	アステラス製薬	がん免疫細胞療法	免疫細胞	他家細胞	NA	がん	急性骨髄性白血病	Phase I / II
RKリガンドパルス自家抗原提示細胞	アンビシオン	細胞移植	免疫細胞	自家細胞	NA	がん	固形がん	Phase I
SB623	サンバイオ	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	外傷性脳損傷	Phase II
TBI-1301	タカラバイオ	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	レトロウイルス	がん	滑膜肉腫	Phase I / II
TBI-1301	タカラバイオ	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	レトロウイルス	がん	固形がん	Phase I
TBI-1501	タカラバイオ	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	レトロウイルス	がん	急性リンパ芽球性白血病	Phase I / II
gMSC®1	ツーセル	組織移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	筋骨格	軟骨損傷	Phase III
TLP0-001	テラ	細胞移植	免疫細胞	自家細胞	NA	がん	膵臓がん	Phase III
EYE-01M (ネビック)	ニデック (J-TEC)	組織移植	幹細胞/前駆細胞	自家細胞	NA	眼	角膜上皮幹細胞疫症	上市
NIB-102 (TAK-102)	ノイルイミュン・バイオテック、武田薬品工業	がん免疫細胞療法	免疫細胞	自家細胞	不明	がん	固形がん	Phase I
臍帯由来間葉系細胞	ヒューマンライフコード	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	呼吸器	急性呼吸窮迫症候群(COVID-19由来)	Phase I
IK-01	ひろさきLI	組織移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	筋骨格	軟骨損傷	Phase I
FSI2007	富士ソフト	組織移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	消化器	口唇口蓋裂	承認申請
iPS-NKT	ブライトパス・バイオ	細胞移植	iPS細胞	他家細胞	NA	がん	頭頸部がん	Phase I
HLCM051	ヘリオス	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	急性期脳梗塞	Phase II / III
HLCM051	ヘリオス	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	呼吸器	急性呼吸窮迫症候群	Phase II
MTC001	メトセラ	細胞移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	心血管	虚血性心不全	Phase I

*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合はフェーズが進んでいる開発品のみ記載。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。フェーズが不明なものは未掲載
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

日本における再生・細胞治療製品の開発品は以下の通り。

2022年1月時点

疾患分類・自家/他家別の再生・細胞治療開発件数 (ex vivo遺伝子治療を含む)*1

商品名・開発コード	企業	作用機序	使用細胞種	自家/他家	ウイルス種別	疾患大分類	疾患名	開発フェーズ
ADR-001	ロート製薬	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	消化器	肝硬変	Phase I / II
ADR-001	ロート製薬	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	感染症	COVID-19	Phase II
ADR-001	ロート製薬	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	泌尿生殖器	IgA腎症	Phase I
ADR-001	ロート製薬	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	呼吸器	肺繊維症	Phase I / II
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	心血管	心筋梗塞	Phase II / III
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	筋萎縮性側索硬化症	Phase I / II
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	心血管	急性心筋梗塞	Phase I / II
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	呼吸器	急性呼吸窮迫症候群(COVID-19由来)	Phase I / II
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	脊髄損傷	Phase II
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	皮膚	表皮水疱症	Phase II
CL2020	生命科学インスティテュート	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	中枢神経	脳梗塞	Phase II
— (他家iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞)	大日本住友製薬	細胞移植	iPS細胞	他家細胞	NA	中枢神経	パーキンソン病	Phase I / II
JRM-001	日本再生医療	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	自家細胞	NA	心血管	小児先天性心疾患	Phase III
IDCT (Injectable Discogenic Cell Therapy)	DiscGenics, Inc.	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	他家細胞	NA	筋骨格	椎間板変性	Phase I / II
TWB-103	Easywell Biomedicals, Inc.	組織移植	最終分化細胞	他家細胞	NA	皮膚	創傷	Phase I / II
ADR-002K	ロート製薬	細胞移植	iPS細胞	他家細胞	NA	心血管	虚血性心筋症	Phase I
—	Heartseed	細胞移植	iPS細胞	他家細胞	NA	心血管	心不全	Phase I
JNJ-68284528(cilta-cel)	Janssen Pharmaceutical	がん免疫細胞療法	がん免疫細胞	自家細胞	レンチウイルス	がん	多発性骨髄腫	Phase III
CGT-HPAC-LCAT	セルジェンテック	遺伝子改変細胞	幹細胞/前駆細胞	自家細胞	レトロウイルス	内分泌・代謝	LCAT欠損症	Phase I / II
TAK-102	武田薬品工業	がん免疫細胞療法	がん免疫細胞	自家細胞	レトロウイルス	がん	固形がん	NA
UDI-001	ロート製薬	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	不明	NA	中枢神経	脳性麻痺 (脳室周囲白質軟化症由来)	Phase I / II
ICEF15 (aSMDC)	Innovacell Biotechnologie	細胞移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	消化器	便秘	Preclinical
NIB101	Noile-Immune Biotech, Inc.	がん免疫細胞療法	免疫細胞	不明	不明	がん	悪性胸膜中皮腫、小細胞肺がん、膵臓がん	Preclinical
NIB102	Noile-Immune Biotech, Inc.	がん免疫細胞療法	免疫細胞	不明	NA	がん	固形がん	Phase I
KP-100IT	Kringle Pharma, Inc.	細胞移植	増殖因子	他家細胞	NA	中枢神経	急性脊髄損傷	Phase III
RCH-01	RepliCel Life Sciences Inc.	細胞移植	最終分化細胞	自家細胞	NA	皮膚	男性型脱毛症	Phase III
JB-101	Junten Bio Co., Ltd.	細胞移植	免疫細胞	自家・他家細胞	NA	血液	免疫拒絶	Phase I / II
JB-102	Junten Bio Co., Ltd.	細胞移植	免疫細胞	自家・他家細胞	NA	血液	免疫拒絶	基礎研究
S 005151	Shionogi	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	不明	NA	皮膚	表皮水疱症	Phase II
NC-301	Novumcella Inc.	細胞移植	幹細胞/前駆細胞	不明	NA	皮膚	強皮症	Preclinical
AE101	ActualEyes Inc.	細胞移植	最終分化細胞	不明	NA	眼	フックス角膜内皮ジストロフィ	Preclinical

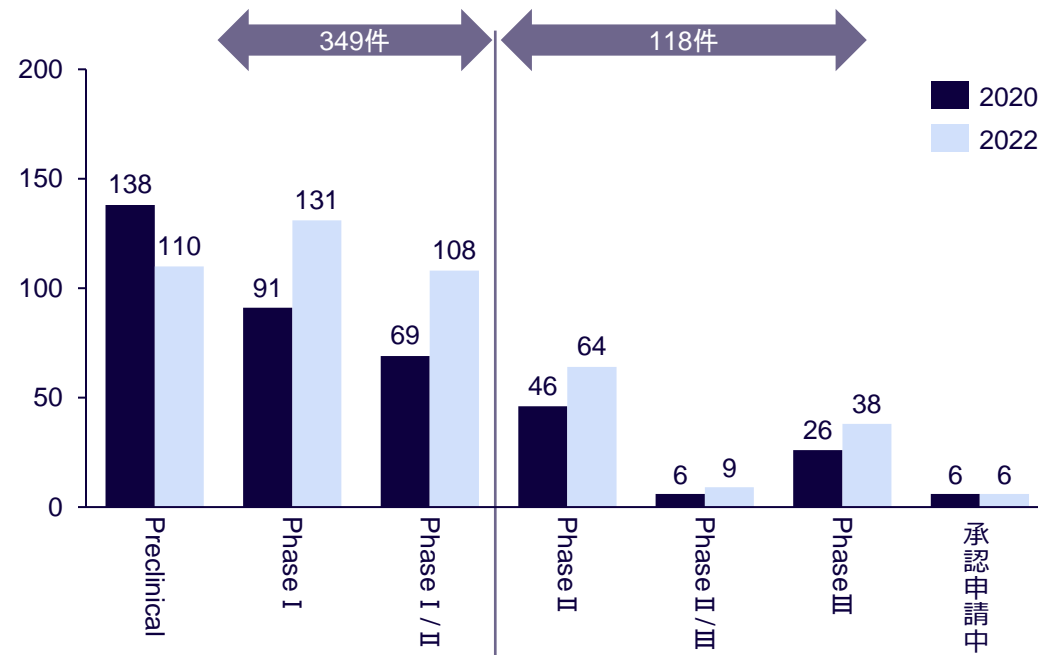
*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合はフェーズが進んでいる開発品のみ記載。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。フェーズが不明なものは未掲載
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

開発初期において他家細胞を使用した開発品が多くなっており、開発全体では自家細胞での開発に匹敵しつつある。

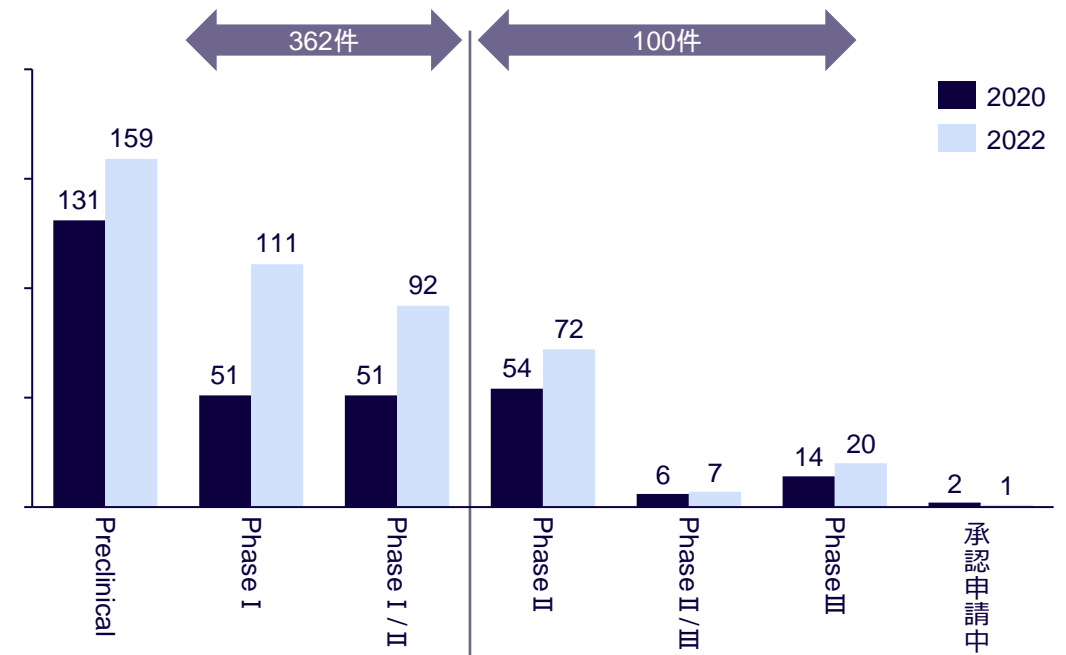
2022年1月時点

自家/他家別の臨床研究段階の開発品目数(ex vivo遺伝子治療を含む)*1

自家細胞を使用*2



他家細胞を使用*2



*1：研究段階が不明なもの、使用細胞の自家/他家が不明なものを除き、製品数を集計

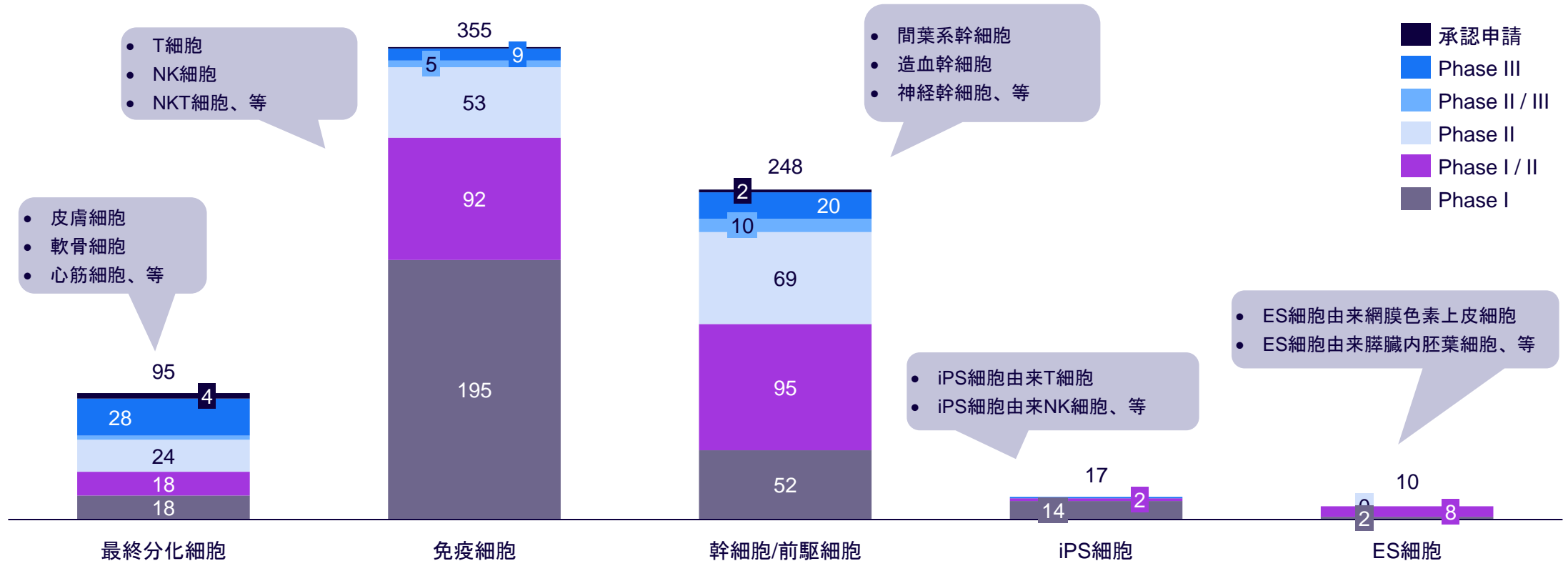
*2：同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域で開発が進められている場合は、疾患領域別に1製品とカウント

出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

T細胞などの免疫細胞や、間葉系幹細胞などの幹細胞／前駆細胞を使用した開発品が先行。iPS細胞やES細胞を使用した開発品目は初期段階に限定的。

2022年1月時点

細胞種類別の開発段階 (ex vivo遺伝子治療を含む) *1

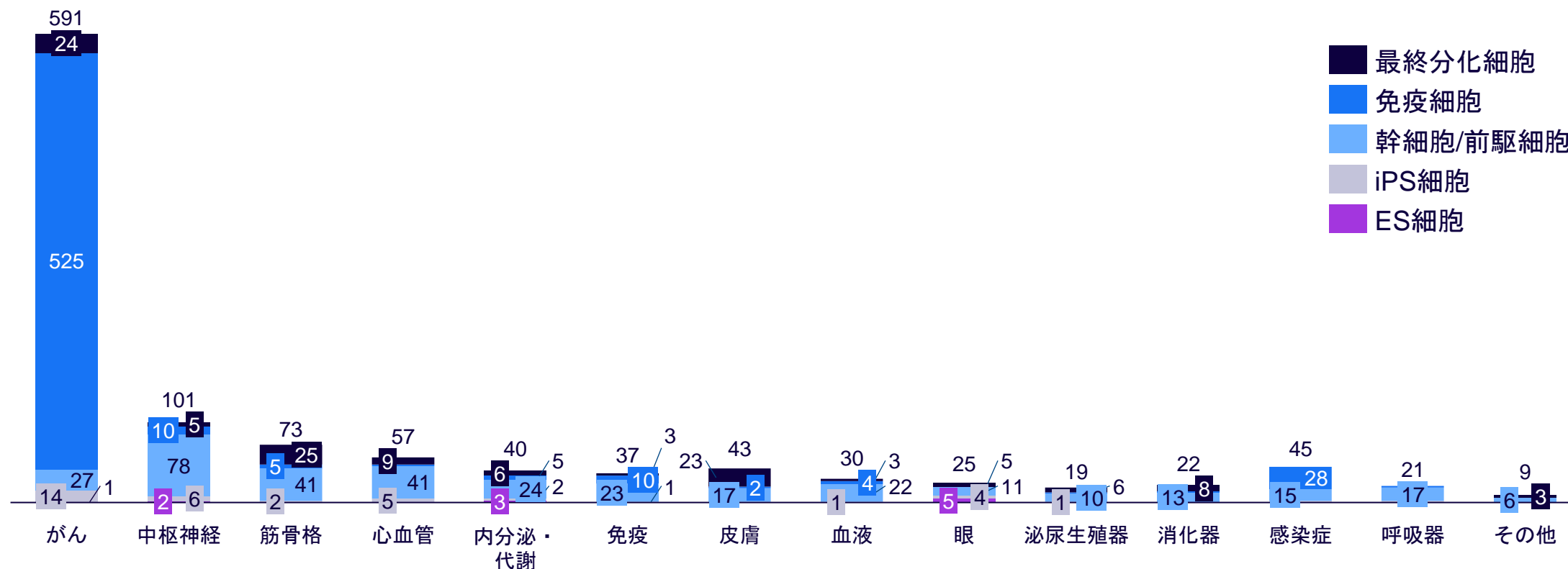


*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類、細胞種が不明な製品はカウントしない。
出所：ADLデータベースよりアサー・ディ・リトル作成

がんを対象とする免疫細胞の開発品が圧倒的に多い。次いで幹細胞/前駆細胞の開発件数が多く、中枢神経・骨格筋・心血管などの疾患領域で幅広く使用されている。

2022年1月時点

疾患別 x 細胞種別の開発動向（細胞移植、組織移植、ex vivo遺伝子治療）*1

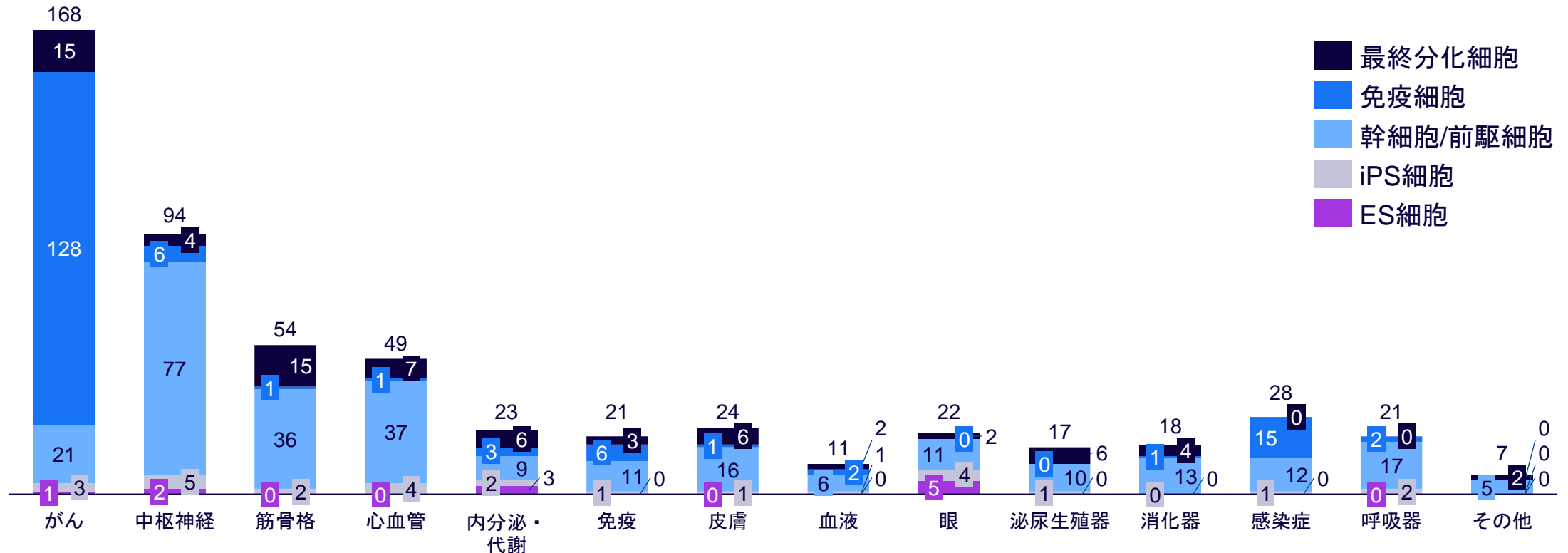


*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類、細胞種が不明な製品はカウントしない。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

がんを対象とする免疫細胞を用いた開発品が最も多い。次いで、中枢神経、心血管、骨格筋、心血管などを対象として、幹細胞/前駆細胞の開発品が多い。

2022年1月時点

疾患別 x 細胞種別の開発動向(細胞移植)*1

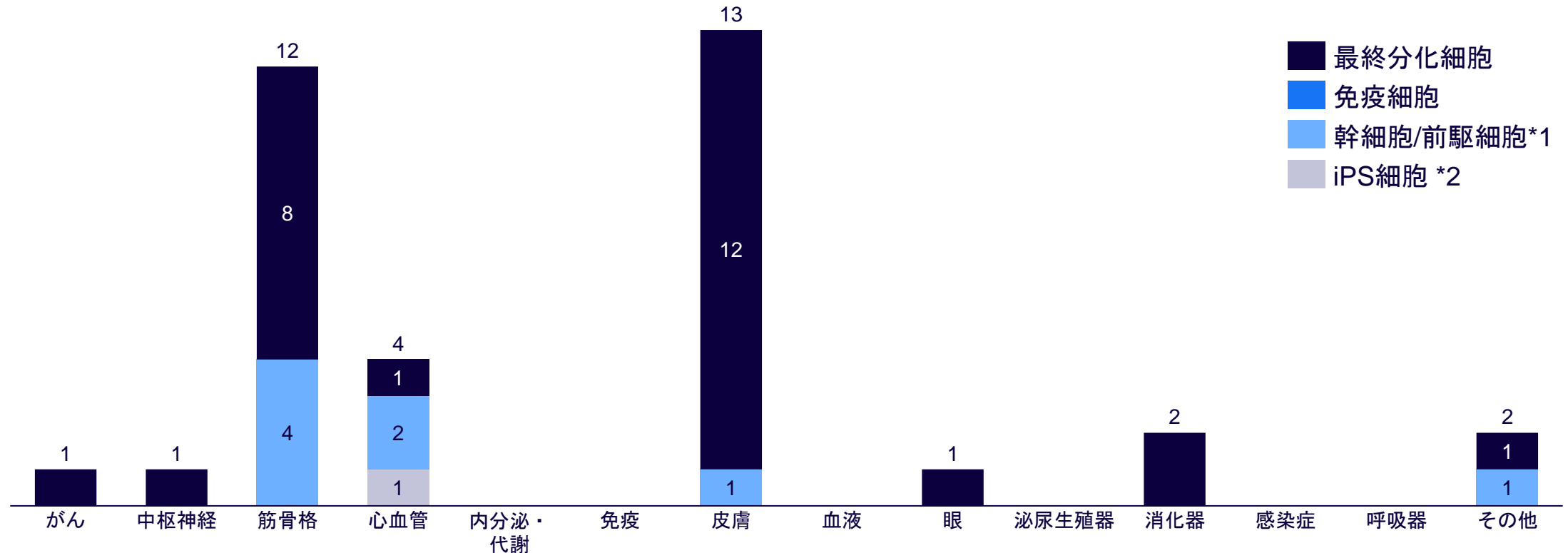


*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類、細胞種が不明な製品はカウントしない。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

最終分化細胞治療の開発品が多いが、iPS細胞などを使用した組織移植も一部で実施。2020年時点で0件であった骨格筋における開発品が急増。

2022年1月時点

疾患別 x 細胞種別の開発動向（組織移植）



*1：間葉系幹細胞などを用いて作製された組織の移植
 *2：iPS細胞を用いて作製された組織の移植
 出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

iPS 細胞以外の細胞種は、米国での臨床試験実施数が圧倒的に多い。

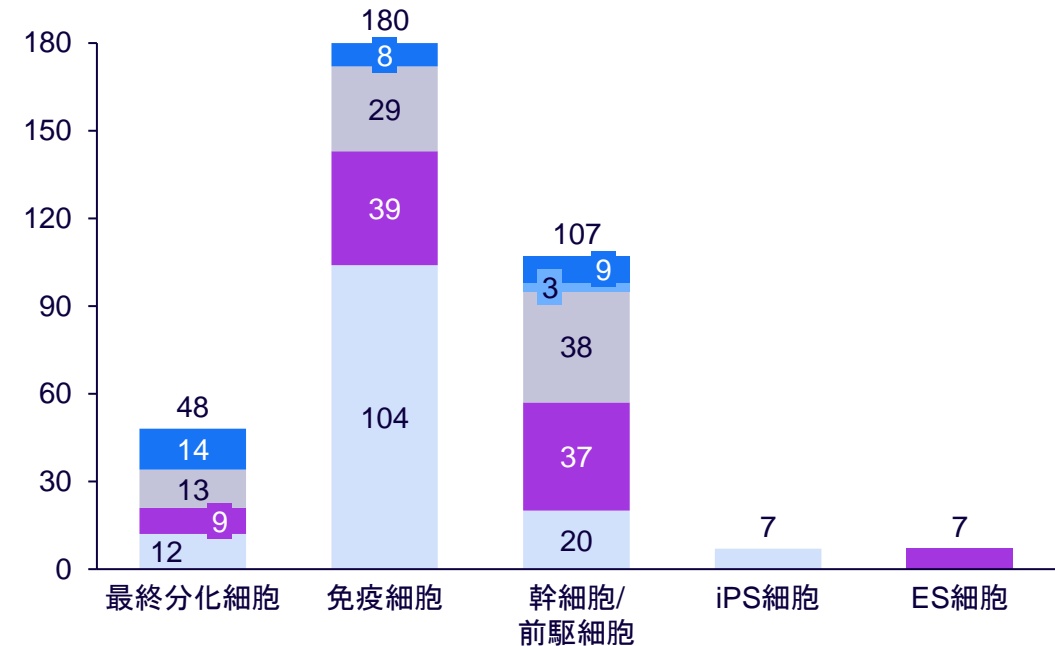
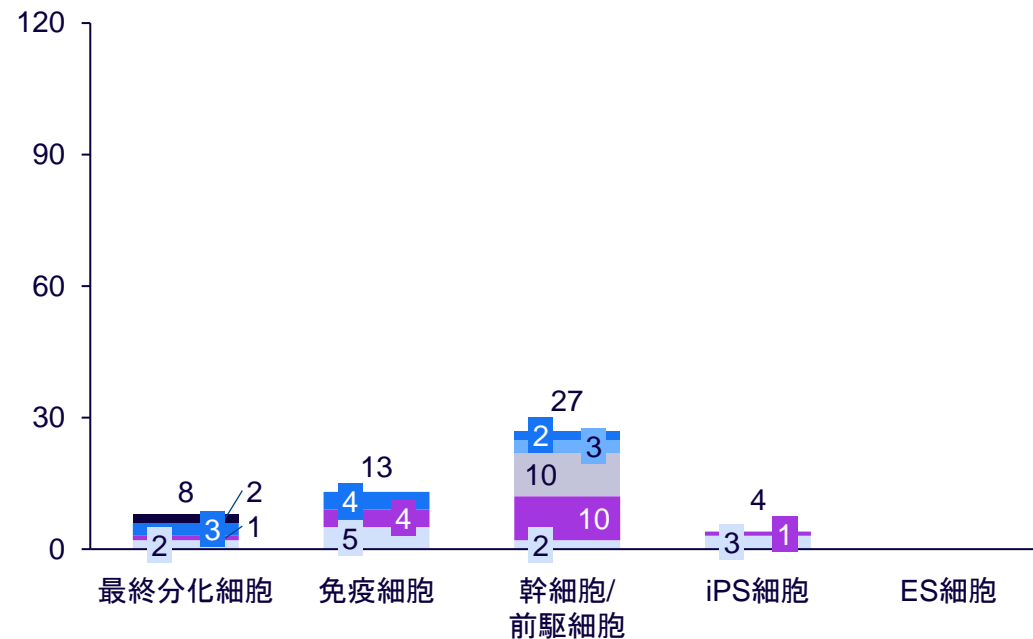
承認申請 Phase III Phase II / III Phase II Phase I / II Phase I

2022年1月時点

細胞種類別の開発段階（臨床試験実施国による分類）*1

日本

米国



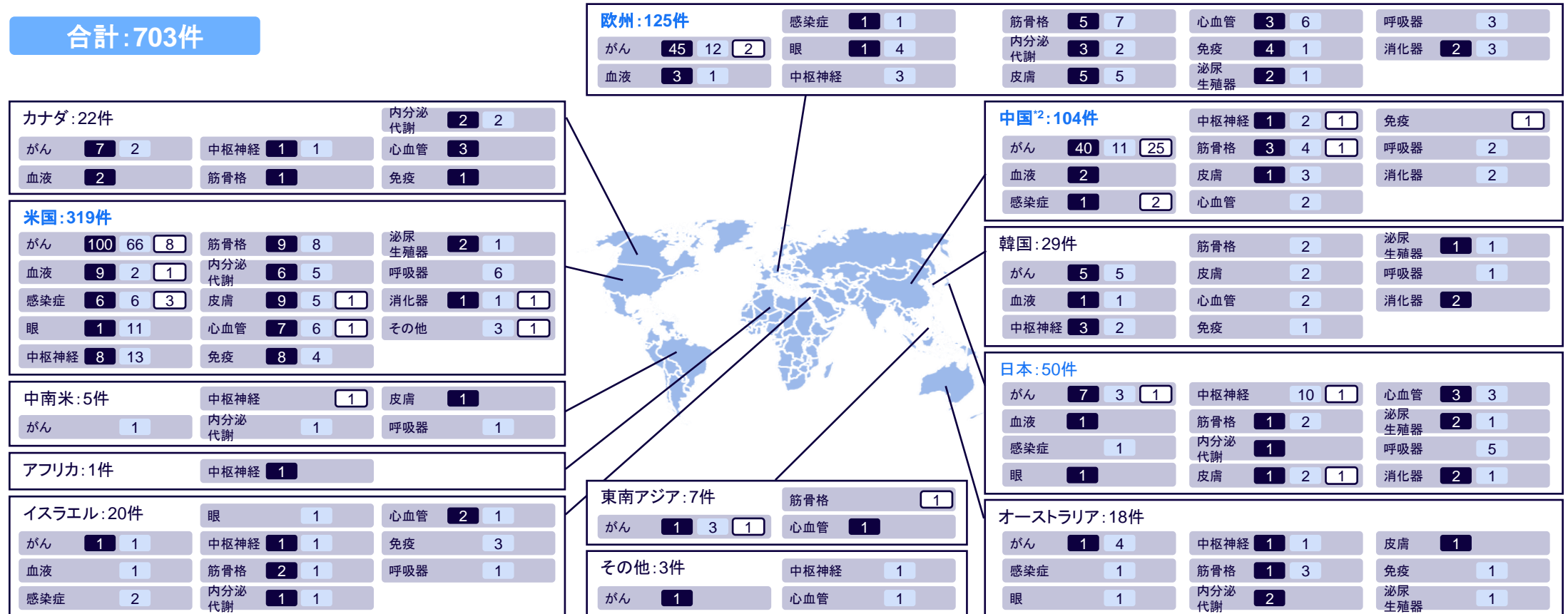
*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。
臨床試験実施国による分類であり企業の所属国でないことに留意。
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

再生・細胞医薬品の開発品数は米国・欧州・中国・日本の順で多く、 開発が活発化している。

2022年1月時点

地域別の再生・細胞治療品開発品数 (ex vivo遺伝子治療を含む) *1

使用細胞分類
 自家細胞使用製品数
 他家細胞使用製品数
 細胞ソース不明な製品数



*1: 製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2: 含、台湾

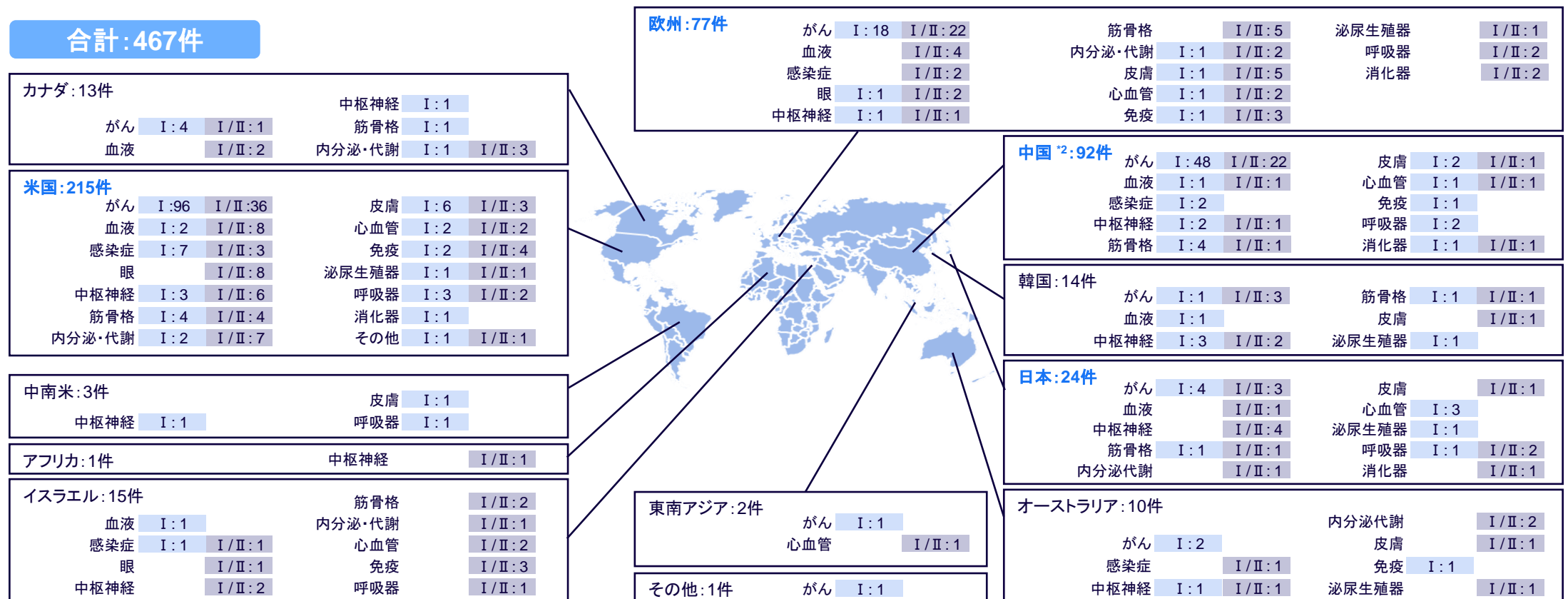
出所: ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

臨床初期の開発品数は、米国・欧州・中国・日本の順で多い。開発品の中では、がんを対象としたものが最も多い。

2022年1月時点

地域別の再生・細胞治療品開発品数 (ex vivo遺伝子治療を含む) *1

Phase I
Phase I/II



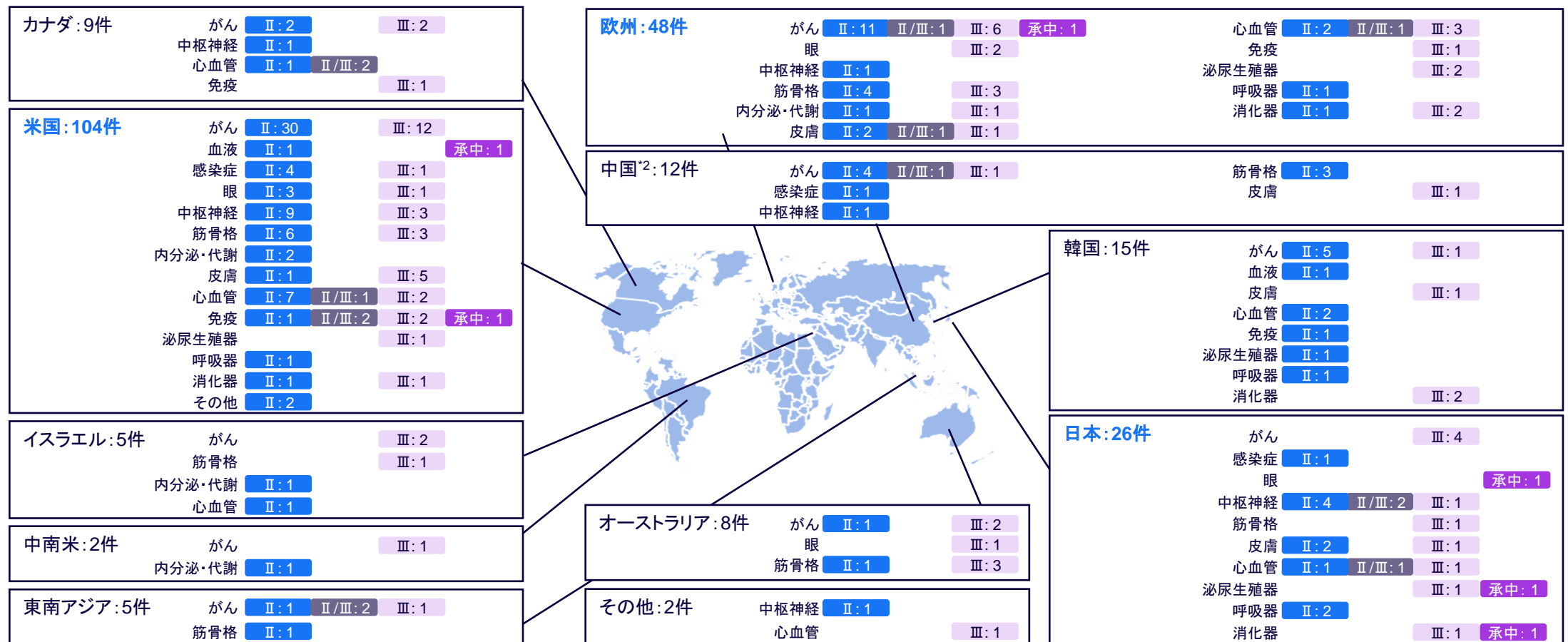
*1: 製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2: 含、台湾

出所: ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

臨床の中・後期開発品数は、米国・欧州・日本の順で多く3地域とも疾患領域は多岐にわたる。開発品の中では、がんや心血管を対象としたものが多い。

2022年1月時点 合計:236件 地域別の再生・細胞治療品開発品数 (ex vivo遺伝子治療を含む) *1



*1: 製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント *2: 含、台湾 出所: ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

In vivo遺伝子導入・編集製品は、欧州・米国・日本・中国で計5品目承認。

2022年1月時点

In vivo遺伝子導入の上市製品

製品名	開発企業	キャリア	疾患分類	対象疾患	承認国/承認年	薬価	備考
Gendicine	Shenzhen SiBiono Genetech	アデノウイルス	がん	頭頸部扁平上皮がん	中国/2003年	-	-
Neovaculgen	Human Stem Cell Institute	プラスミド	心血管	末梢動脈疾患	ロシア/2011年 ウクライナ/2013年	-	-
Luxturna	Spark Therapeutics	アデノ随伴ウイルス	眼	レーバー先天性黒内障	米国/2017年 欧州/2018年	42万5,000ドル/片目 (4,888万円*2)	-
コラテジェン	アンジェス	プラスミド	心血管	重症虚血肢	日本/2019年	600,360円/1バイアル	-
Zolgensma	Novartis	アデノ随伴ウイルス	中枢神経	脊髄性筋萎縮症	米国/2019年 日・欧/2020年	212万5000ドル/人 (2億5500万円*2)	-

*1: 1ユーロ=120円として換算、*2: 1ドル=115円として換算、Seeking Alpha、PMLiVE

出所：国立医薬品食品衛生研究所「遺伝子治療製品の過去・現在・未来」、Genes (Basel). 2017 Feb 17;8(2) "Early Insights from Commercialization of Gene Therapies in Europe"、日経バイオテックよりアーサー・D・リトル作成

In vivoウイルス治療薬は欧州・米国・日本・中国で計3品目承認。

2022年1月時点

In vivoウイルス治療の上市製品

製品名	開発企業	使用ウイルス	疾患分類	対象疾患	承認国/承認年	薬価	備考
Oncorine	Shanghai Sunway Biotech	アデノウイルス	がん	頭頸部がん	中国/2006年	-	-
IMLYGIC (T-VEC)	Amgen	ヘルペスウイルス	がん	メラノーマ	米国/2015年 欧州/2015年	65,000ドル/人 (750万円*1)	<ul style="list-style-type: none"> 日本では2017年3月に治験開始 肉腫、乳がん、膵がん等、適応拡大に向けた治験を実施
DELYTACT (DS-1647, G47Δ, Teserpaturev)	第一三共	ヘルペスウイルス	がん	悪性神経膠腫	日本/2021年 (条件付き)	1,431,918円	<ul style="list-style-type: none"> 日本で初承認となるがん治療用ウイルス 前立腺がんなど他のがんにも臨床試験実施中

遺伝子改変細胞は、現時点では欧州で計4品目承認。

2022年1月時点

遺伝子改変細胞の上市製品

製品名	開発企業	細胞種	ベクター種	疾患分類	対象疾患	承認国/承認年	薬価	備考
Strimvelis	GlaxoSmith Kline	自家骨髄細胞	レトロウイルス	免疫	ADA欠損症	欧州/2016年	59万4,000ポンド/人 (8,910万円*1)	-
Zalmoxis	MolMed	他家免疫細胞	単純ヘルペスウイルス	免疫	造血幹細胞移植後の免疫反応	欧州/2016年	14万9,000ユーロ/回（最高4回まで投与可能） (1,788万円*2)	-
Skysona (Lenti-D)	Bluebird bio	自家造血幹細胞	レンチウイルス	中枢神経	副腎白質ジストロフィー	欧州/2021年	-	<ul style="list-style-type: none"> EUでの販売中止を計画（欧州での事業縮小のため）
Zynteglo	Bluebird bio	自家造血幹細胞	レンチウイルス	血液	Bサラセミア	欧州/2019年	180万ドル/回 (2億700万円*3)	<ul style="list-style-type: none"> ドイツにおいて薬価面で保険当局と合意取れず撤退、2022年にEU全域での承認取下げ見込み 2021年9月に米国で承認申請

がん免疫細胞療法は、欧州・米国・日本で計4品目承認。

2022年1月時点

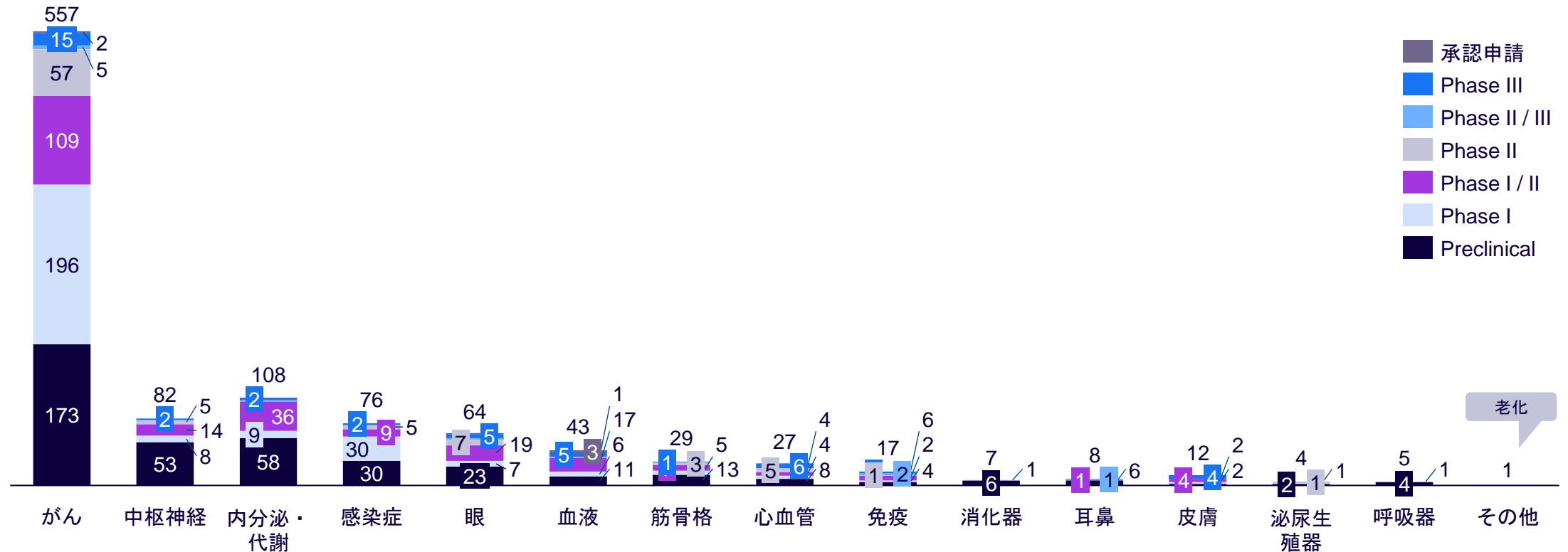
がん免疫細胞療法の上市製品

製品名	開発企業	細胞種	ベクター腫	疾患分類	対象疾患	承認国/承認年	薬価	備考
Kymriah	Novartis	自家T細胞	レンチウイルス	がん	急性リンパ芽球性白血病（ALL） （小児、若年成人）	米国/2017年 欧州/2018年 日本/2019年	米：47万5,000ドル/回 （5,463万円*1） 日：3264万円/回	-
Yescarta	Kite Pharma (Gilead Sciences)	自家T細胞	レトロウイルス	がん	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	米国/2017年 欧州/2018年 日本/2021年	米：37万3,000ドル/回 （4,290万円*1） 日：3264万円/回	-
Breyanzi	Celgene (Bristol Myers Squibb)	自家T細胞	レンチウイルス	がん	大細胞型B細胞リンパ腫/濾胞性リンパ腫	日・米/2021年	米：41万300ドル/回 （4,718万円*1） 日：3264万円/回	-
Abecma	Celgene (Bristol Myers Squibb)	自家T細胞	レンチウイルス	がん	多発性骨髄腫	米・欧/2021年 日/2022年	米：41万9500ドル/回 （4,824万円*1）	-

遺伝子治療ではがん領域の開発品目数が非常に多く、開発の中心となっている。

2022年1月時点

疾患分類別の各臨床段階における開発製品数*1



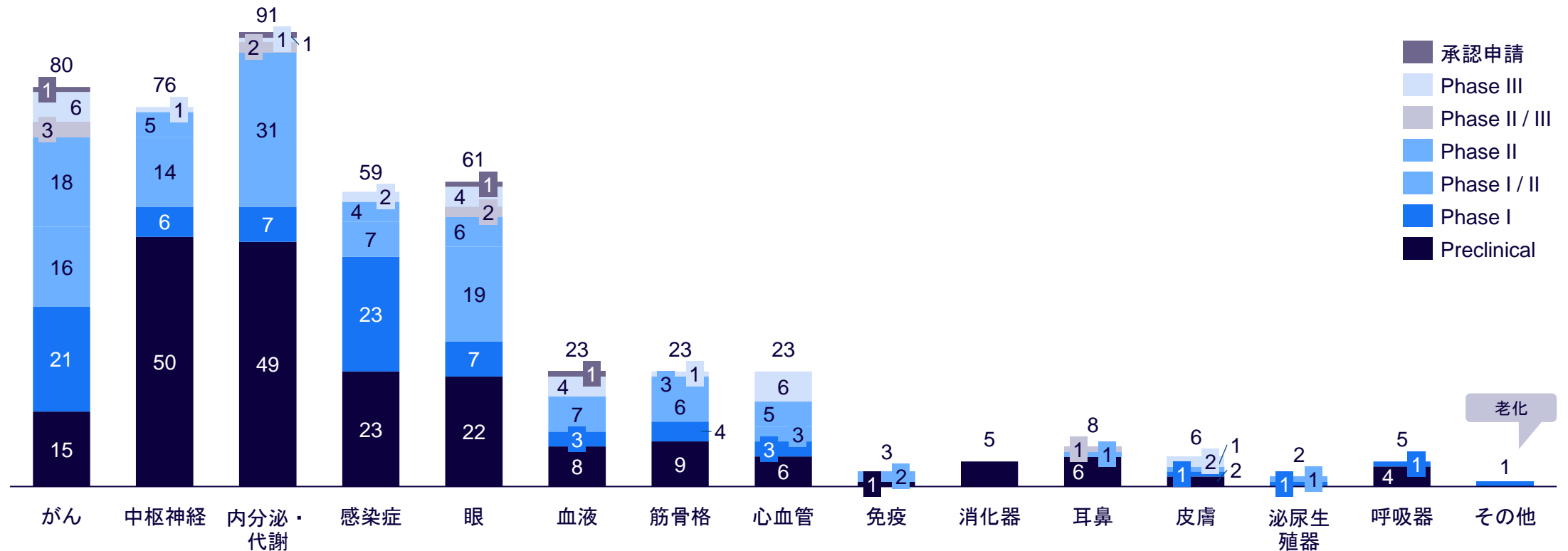
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。in vivo遺伝子治療、ex vivo遺伝子治療、in vivoウイルス治療の合計。

in vivo遺伝子治療においては、がんに加え、内分泌・代謝や中枢神経、眼などの遺伝性疾患や感染症においても開発が活発。

2022年1月時点

疾患分類別の各臨床段階における開発製品数*1（in vivo遺伝子治療）

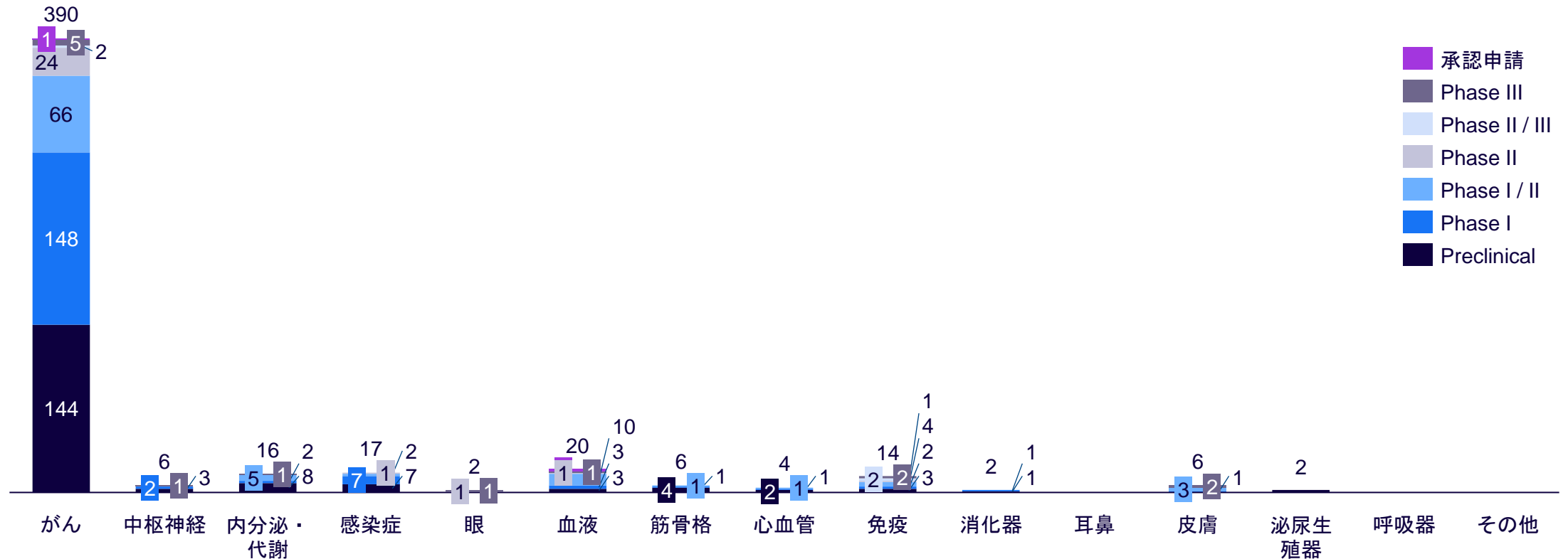


出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成
 *1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。

Ex vivo遺伝子治療ではがんが大半を占めるが、血液や免疫、内分泌・代謝など造血幹細胞の遺伝子編集による治療法開発も進展。

2022年1月時点

疾患分類別の各臨床段階における開発製品数*1（ex vivo遺伝子治療）



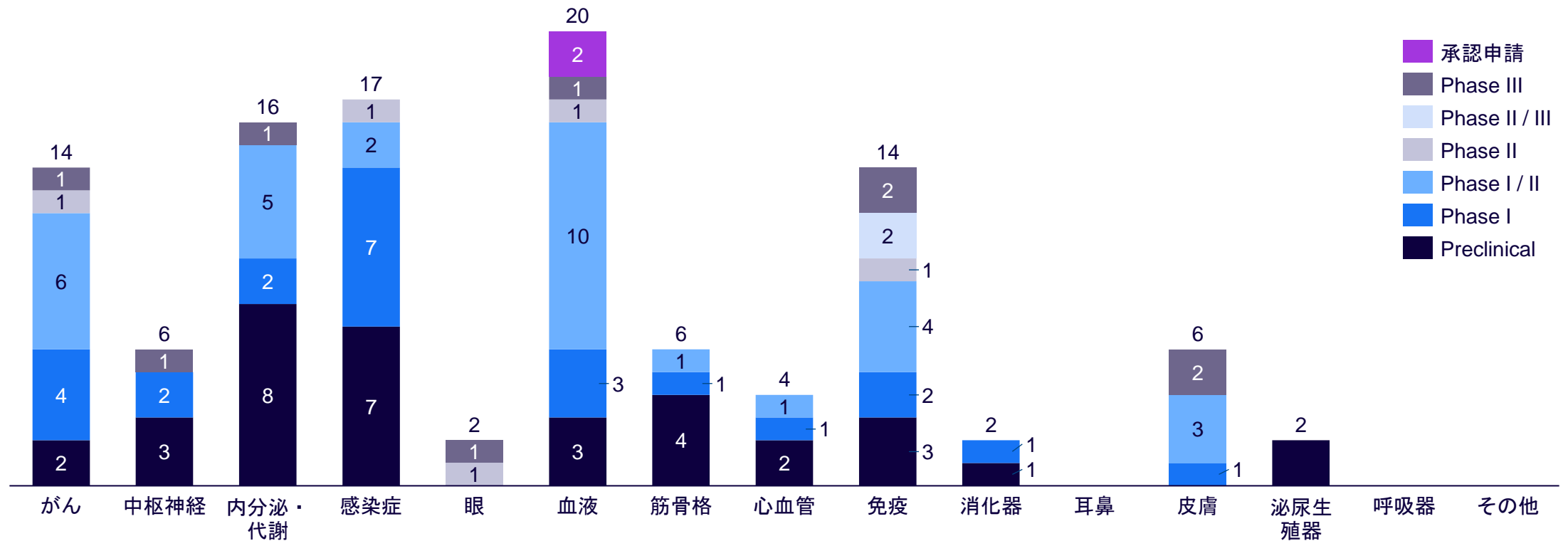
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。

Ex vivo遺伝子治療のうち遺伝子改変細胞治療では、血液、感染症、内分泌・代謝など様々な疾患において進展。

2022年1月時点

疾患分類別の各臨床段階における開発製品数*1（ex vivo遺伝子改変細胞）



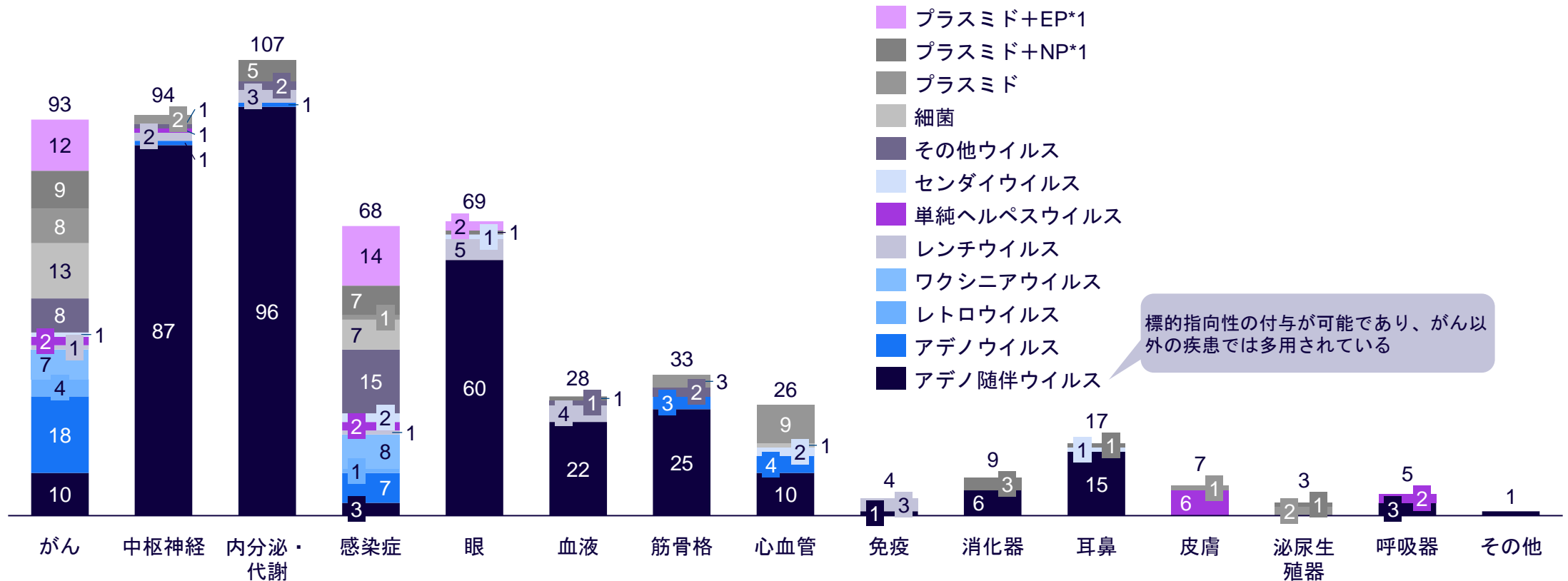
出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。

がん、中枢神経、内分泌・代謝、感染症、眼などでの開発品が多く、がんや感染症では様々なベクターが、中枢神経や内分泌・代謝、眼ではアデノ随伴ウイルスが多用されている。

2022年1月時点

対象疾患別の使用ベクター種 (in vivo遺伝子治療)



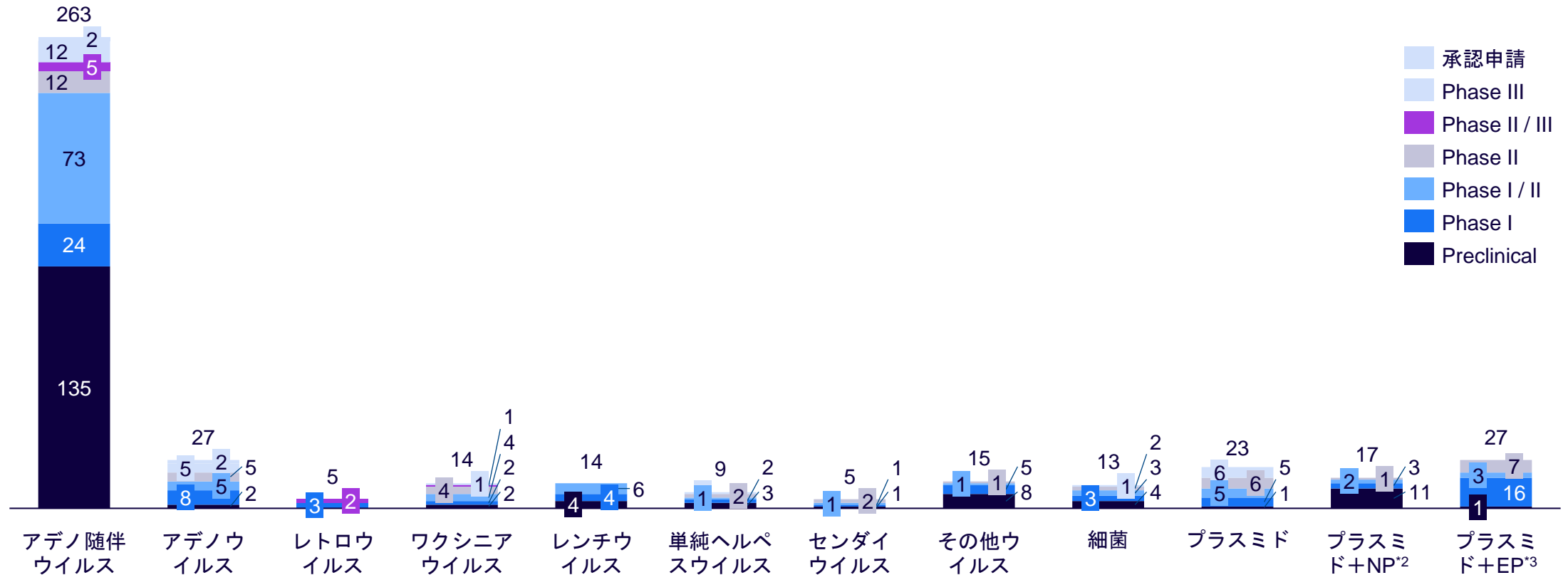
標的指向性の付与が可能であり、がん以外の疾患では多用されている

出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成
*1：NP：ナノ粒子 EP：エレクトロポレーション 不明なものは除く

アデノ随伴ウイルス (AAV)を用いた臨床試験数が目立つ。アデノウイルス (AdV)や、ウイルスを用いないプラスミドを用いた開発も実施されている。

2022年1月時点

遺伝子送達キャリア別の開発段階 (in vivo遺伝子治療)*1



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

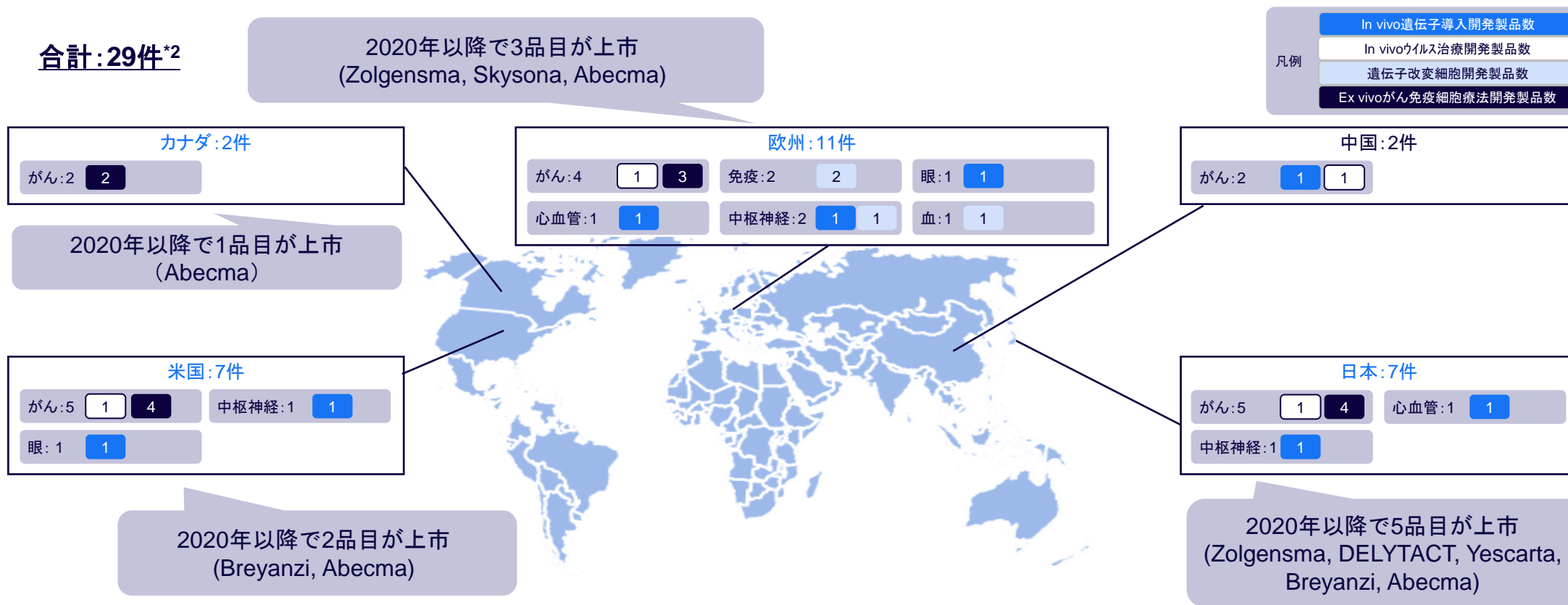
*1：同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とカウント。疾患領域が複数ある場合は、夫々の疾患領域で1製品とカウント。又、疾患分類が不明な製品はカウントしない。

*2：EP：エレクトロポレーション *3：NP：ナノ粒子

遺伝子治療の上市品数は欧州・米国が多く、近年日米欧の3地域で上市が活発化。

2022年1月時点

地域別の遺伝子治療上市品製品数*1



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：許可区分(承認地域・対象疾患)、開発企業が異なる場合は、全て分けてカウント。同じ疾患領域内で複数の対象疾患がある場合は1製品とみなす

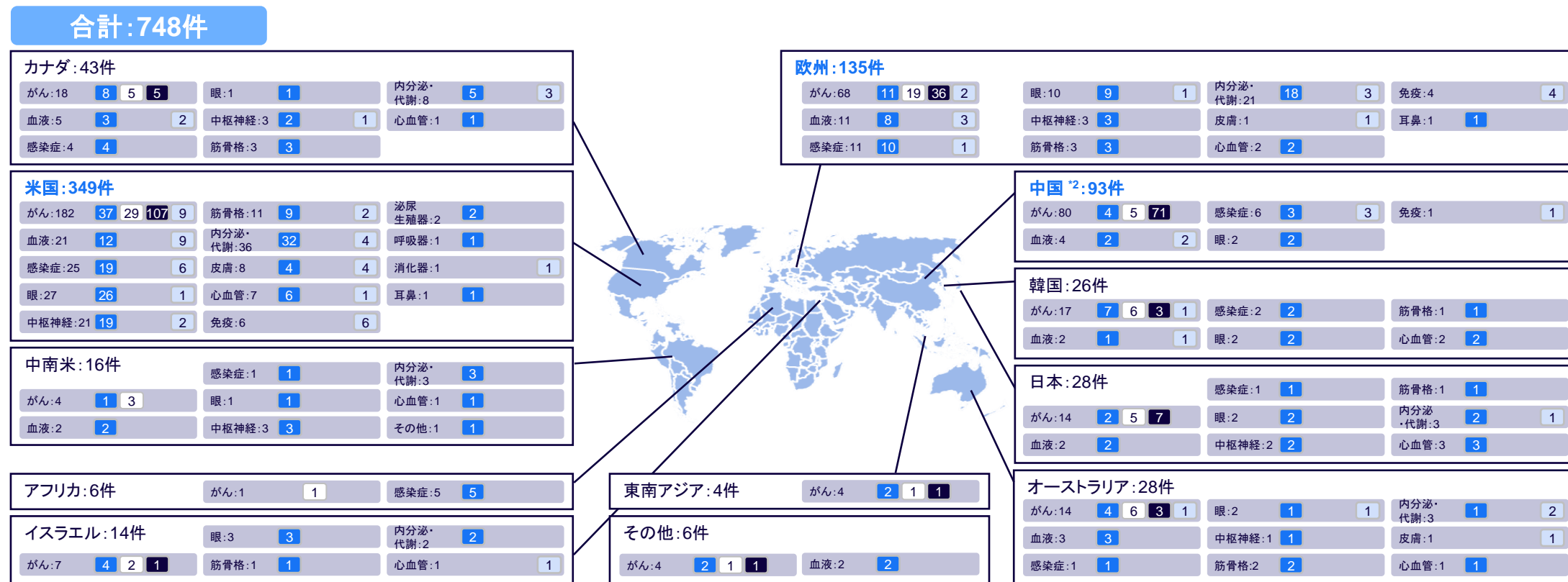
*2：製品名・販売会社が同一のものは複数地域で承認を得ている場合も1製品とカウント

遺伝子治療の開発品数は米国・欧州・中国の順で多い。

2022年1月時点

地域別の遺伝子治療品開発製品数*1

- 凡例
- In vivo遺伝子導入開発製品数
 - In vivoウイルス治療開発製品数
 - 遺伝子改変細胞開発製品数
 - Ex vivoがん免疫細胞療法開発製品数



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

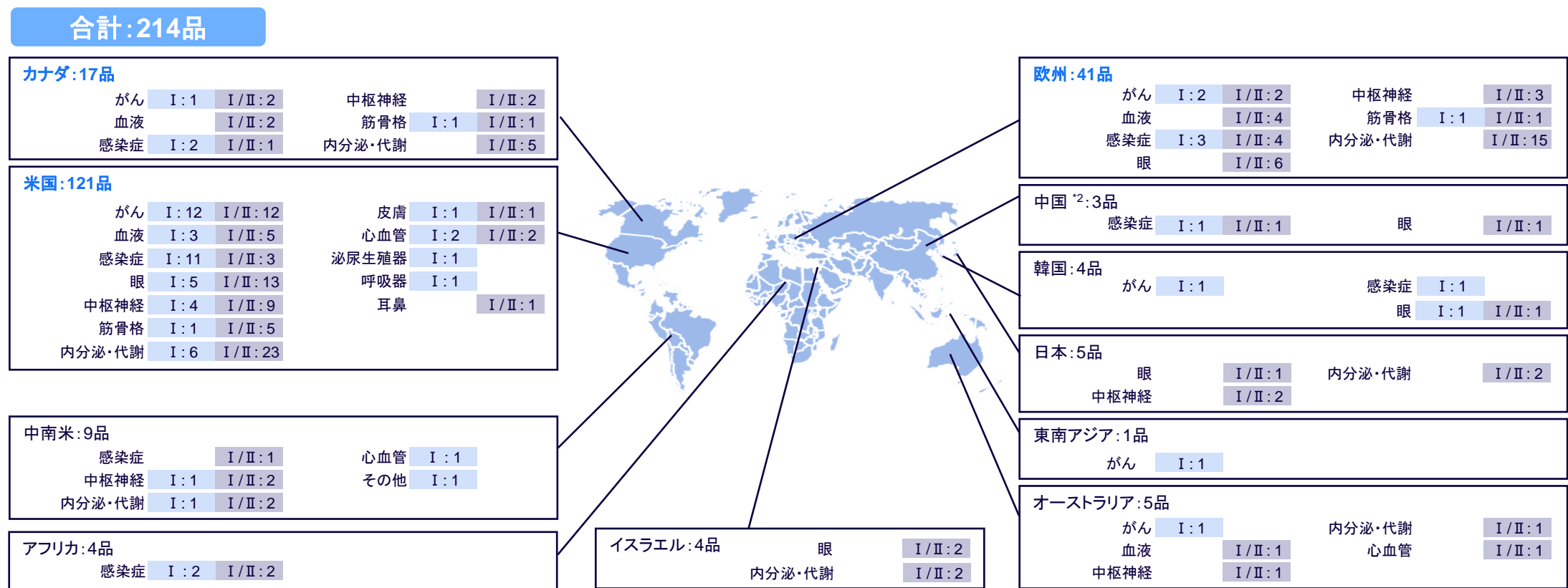
*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント*2：含、台湾

In vivo遺伝子導入の臨床初期段階の開発品数は、米国・欧州・カナダの順で多い。対象疾患はがん・感染症・内分泌代謝など。

2022年1月時点

地域別のin vivo遺伝子導入開発製品数*1

Phase I
 Phase I/II



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

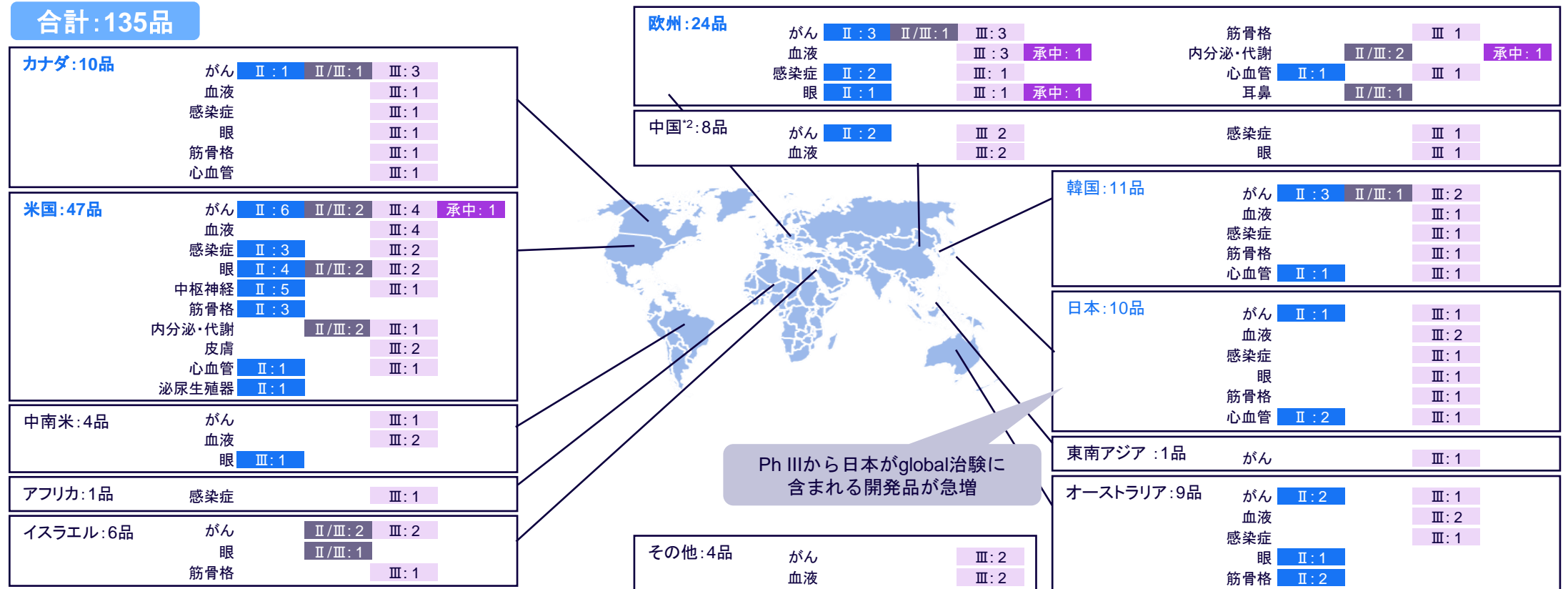
*2：含、台湾

In vivo遺伝子導入の臨床中・後期の開発品数は、米国、欧州、カナダ・韓国・日本の順で多い。対象疾患はがん・血液・感染症・眼・中枢神経など。

2022年1月時点

地域別のin vivo遺伝子導入開発製品数*1

Phase II
 Phase II/III
 Phase III
 承認申請中



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2：含、台湾

In vivo遺伝子編集を利用した治療において開発ステージに至っている品数は、米国などまだ数品のみ。

2022年1月時点

地域別のin vivo遺伝子編集開発製品数*1

合計:6品

米国:4品

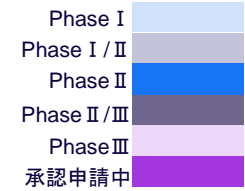
眼	I/II:1
内分泌・代謝	I:1 I/II:2

サウジアラビア:1品

内分泌・代謝	I/II:1
--------	--------

ニュージーランド:1品

内分泌・代謝	I:1
--------	-----



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

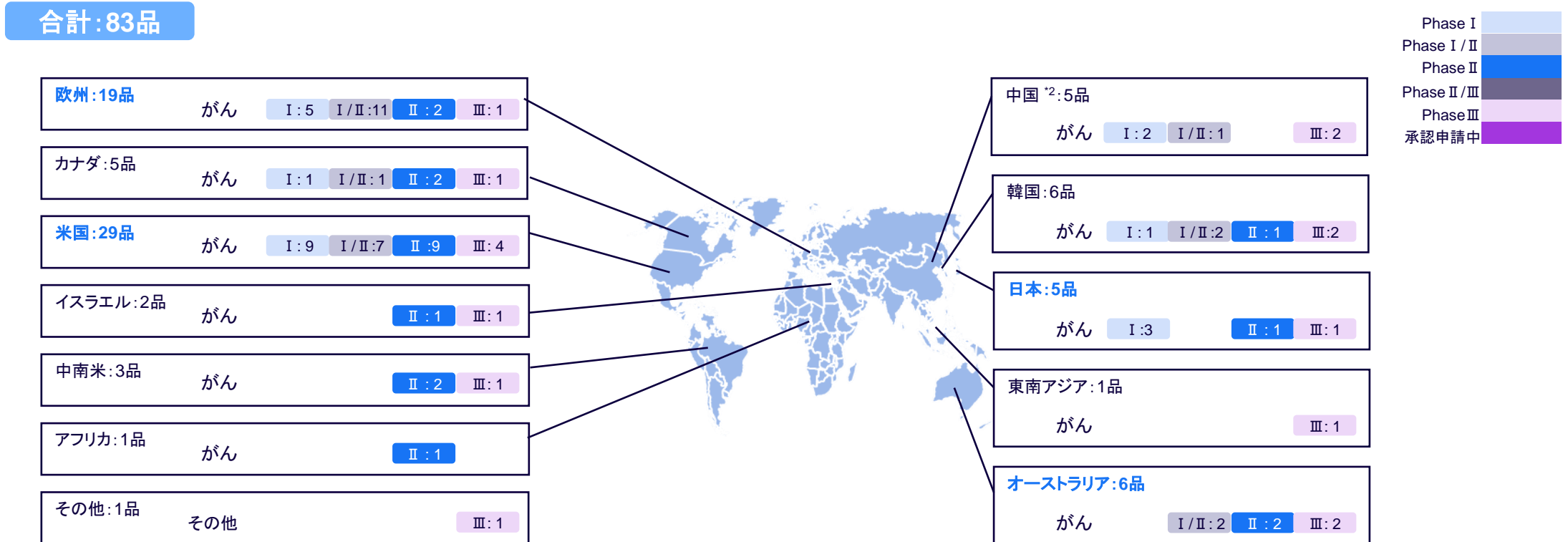
*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2：含、台湾

In vivoウイルス治療におけるの開発品数は、米国、欧州、日本・オーストラリアの順で多い。

2022年1月時点

地域別のin vivoウイルス治療開発製品数*1



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

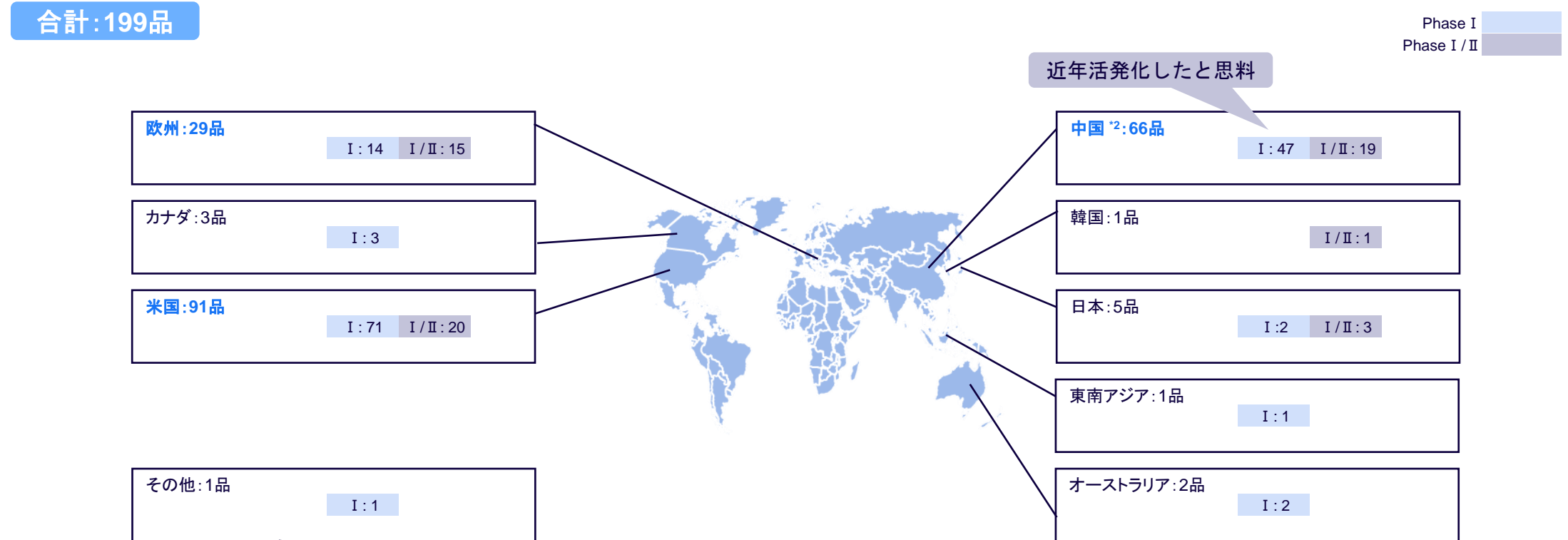
*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2：含、台湾

Ex vivoがん免疫細胞療法においては、米国・欧州に加え中国における開発が活発化。臨床の前期開発品数は、米国と中国が特に多い。

2022年1月時点

地域別のex vivoがん免疫細胞療法開発製品数*1



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

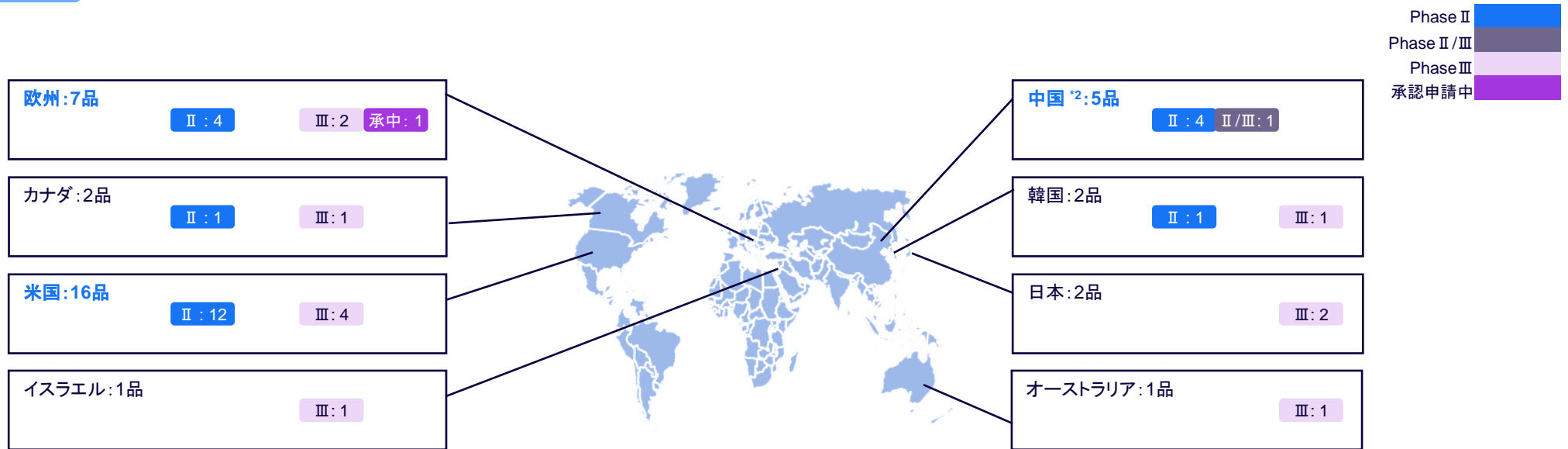
*2：含、台湾

Ex vivoがん免疫細胞療法においては、米国・欧州に加え中国における開発が活発化。臨床の中・後期開発品数は、米国と欧州が多い。

2022年1月時点

地域別のex vivoがん免疫細胞療法開発製品数*1

合計: 36品



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

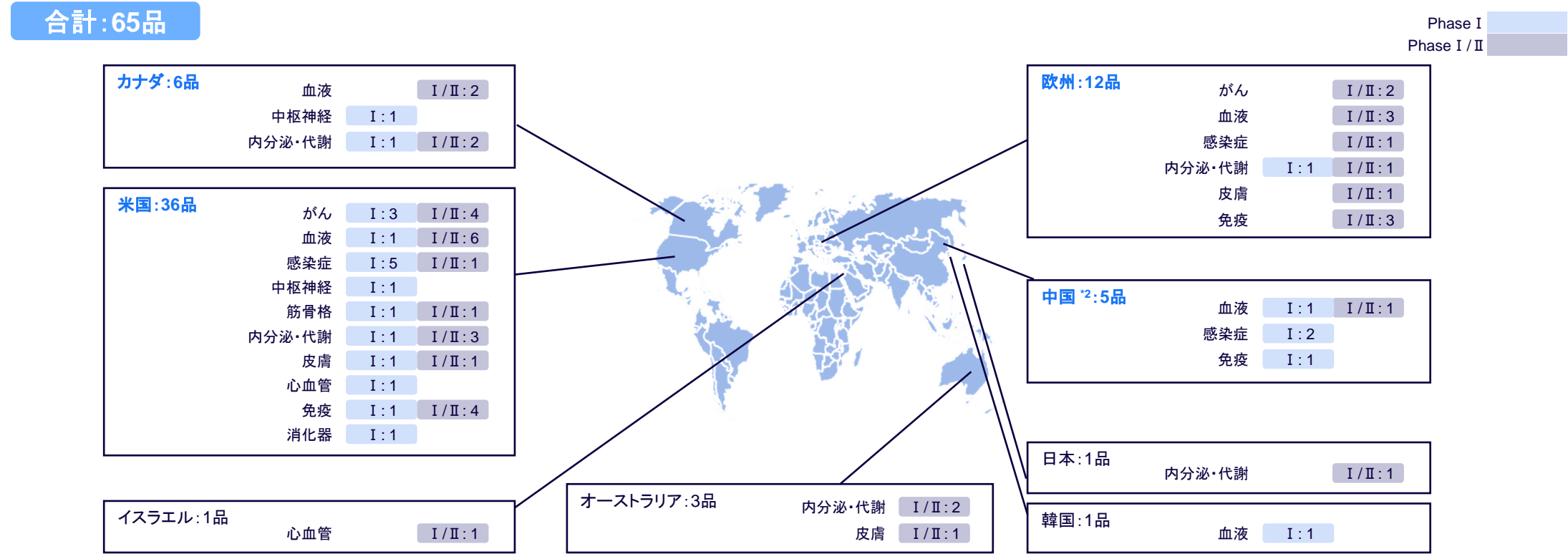
*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2：含、台湾

遺伝子改変細胞に関しては、米国・欧州を中心にカナダや中国でも開発が進んでいる。

2022年1月時点

地域別の遺伝子改変細胞開発製品数*1



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

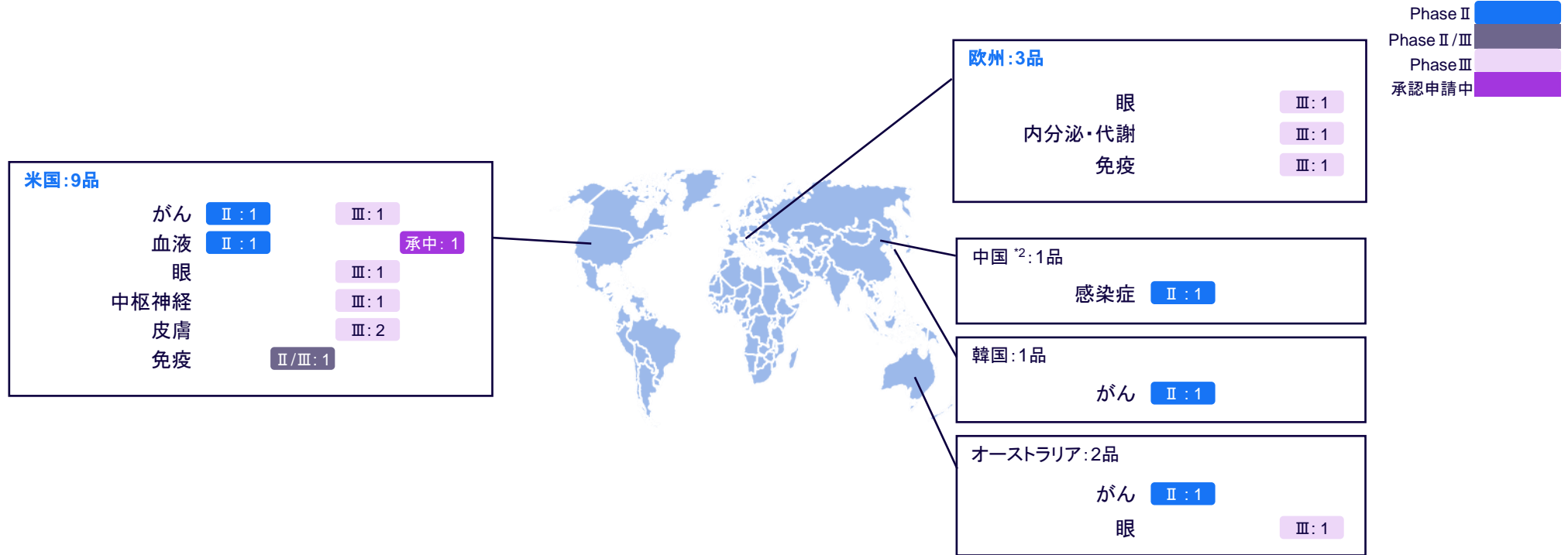
*2：含、台湾

遺伝子改変細胞製品の開発において、開発後期のフェーズは米国・欧州が中心。

2022年1月時点

地域別の遺伝子改変細胞開発製品数*1

合計：16品



出所：ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

*1：製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、そのうちの最も研究段階が進んでいる開発品1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント

*2：含、台湾

1. 検討全体像
2. 基盤技術の技術開発動向
3. ターゲット疾患動向
4. 産業化に向けて解決すべき課題
5. 産業発展に向けた戦略シナリオ

Appendix 再生・細胞医療・遺伝子治療の開発動向

1. 開発品動向

2. 市場規模推計

「投与人数×薬剤単価」により各疾患で再生医療・遺伝子治療法の市場規模を積み上げることで年間市場規模を算出

市場規模算出ロジック

概要

投与人数 (1年間)	1 対象疾患罹患者数	<ul style="list-style-type: none"> 対象患者数、年間の対象疾患罹患者数を公開情報より引用* <ul style="list-style-type: none"> 年間罹患者数が取得可能な場合は潜在対象患者数/年間罹患者数で有病期間を算出 有病期間が取得可能な場合は潜在対象患者数/有病期間で年間罹患者数を算出 適用患者は重症患者に限定されると仮定し公開情報より引用* 根本治療や自然減による患者減少、新規患者数を勘案して患者人数推移を推計 	
	×	2 再生医療・遺伝子治療選択率	<ul style="list-style-type: none"> 疾患別に再生医療・遺伝子治療の選択率を設定** <ul style="list-style-type: none"> 年間使用者数 / 治療対象患者数を再生医療・遺伝子治療と定義 開発品の効果や他の治療法の有効性を鑑みて再生医療・遺伝子治療選択率を設定**
	×	3 作用機序別 使用割合	<ul style="list-style-type: none"> パイプラインの合計成功確率は有望度と相関があると想定し、再生医療・遺伝子治療選択率を作用機序ごとの合計成功確率で按分することで、モダリティ別使用率を算出
	×	4 ピークセールス に対する割合	<ul style="list-style-type: none"> 上市時期は合計成功確率を基に推計 <ul style="list-style-type: none"> 合計成功確率が10-50%のものは2035年に上市、100%未満のものは2030年に上市、100%以上のものはパイプラインで最も開発が進んでいるものが滞りなく上市すると仮定 ピークセールスに達するまで数年かかると仮定し、各作用機序に対して上市后X年目の割合を算出
5 薬剤単価	×	<ul style="list-style-type: none"> 「疾患×作用機序」のマトリクスに対して、価格を仮定 <ul style="list-style-type: none"> 疾患:患者数を基にUltra-rare disease、Rare disease、Common diseaseの3種に分類 作用機序:スキャフォールド治療、組織移植、細胞移植、Ex vivo遺伝子治療、In vivo遺伝子治療、In vivoウイルス治療の6種に分類 上市後は1年毎に3%ずつ薬価が下落すると仮定 	

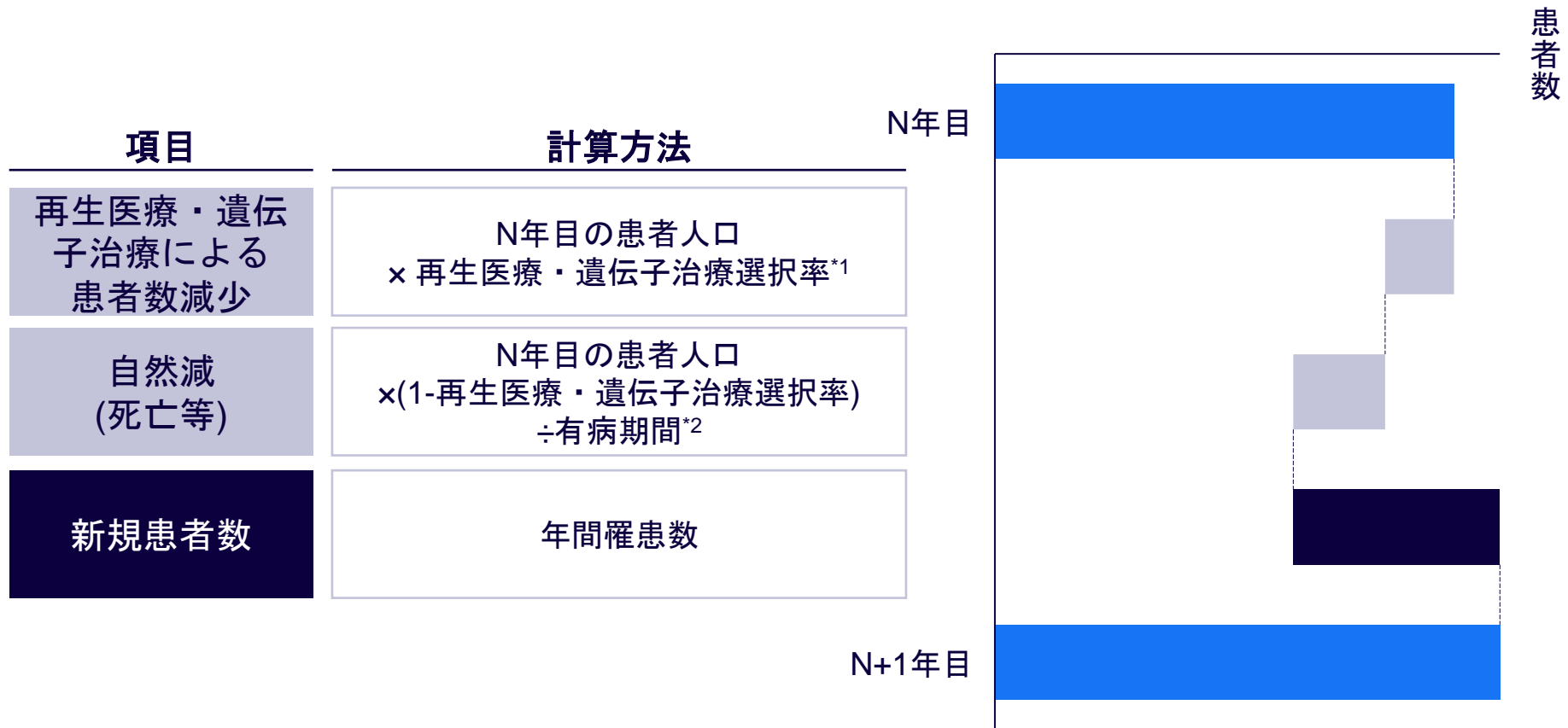
*:各疾患における文献、政府統計等から引用
 **:Calculation logic of market size estimation in the CGT area参照

希少難病・既存治療がない疾患では再生医療・遺伝子治療が全患者に適用されると想定。
 ほかの疾患では重症患者に使用されると想定し対象患者の割合を設定

疾患区分	疾患例	再生医療・遺伝子治療の対象割合	考え方
既存治療がない疾患	<ul style="list-style-type: none"> 筋萎縮性側索硬化症 肺動脈性肺高血圧症 など 	<ul style="list-style-type: none"> 100% 	<ul style="list-style-type: none"> 生命予後やQOLの劇的改善が期待され、全患者への使用が認められると思料
その他の疾患	<ul style="list-style-type: none"> 糖尿病 パーキンソン病 加齢黄斑変性 など 	<ul style="list-style-type: none"> 各疾患で個別に設定 	<ul style="list-style-type: none"> 患者数が多い疾患では重症患者のみ治療対象となると想定し、各疾患で割合を設定 <ul style="list-style-type: none"> 重症患者の数が推計可能な場合は、重症患者割合を設定 重症患者の数が不明な場合は、総患者数を基に推計

患者数推移は、再生医療・遺伝子治療使用による患者数減少、自然減、新規患者数より算出

患者数推移の考え方



^{*1} 再生医療・遺伝子治療の対象患者のうち、再生医療・遺伝子治療を1年間のうちに選択する割合
^{*2} 症状が進行せず平均寿命が健常人と同等の場合は80歳と仮定
 出所：アーサー・ディ・リトル作成

売上予測、臨床試験の結果をもとに再生医療・遺伝子治療の選択率を設定

検討疾患 か否か	売上予測	臨床試験の結果	再生医療・遺伝子治療 選択率	考え方
検討疾患	あり	—	<ul style="list-style-type: none"> 売上予測より選択率を計算 	<ul style="list-style-type: none"> 上市品、承認申請中の品目の売上予測に応じた選択率を逆算 がんなど適用拡大を前提とした疾患は個別に算出
	なし	あり	<ul style="list-style-type: none"> 他治療法の効果や市場規模を考慮して個別で選択率を設定 	<ul style="list-style-type: none"> 効果や副作用、競合状況が選択率に影響すると想定 <ul style="list-style-type: none"> 他治療法の効果が高い場合は選択率が低くなると思料
		なし	<ul style="list-style-type: none"> 基本5%で設定 ただし一部疾患においては市場規模等を考慮して個別で設定 	<ul style="list-style-type: none"> ピークにおいて全対象患者の5%程度が使用すると仮定
検討疾患以外	—	—	<ul style="list-style-type: none"> 基本2%で設定 ただし一部疾患においては個別で設定 	<ul style="list-style-type: none"> アンメットニーズ等が少ないと判断し2%と設定

各疾患・各フェーズからの上市確率は文献を参照し以下のように設定した

疾患領域	各フェーズからの上市確率							
	不明	基礎研究	Preclinical	Phase I	Phase I / II Phase II	Phase II / III Phase III	承認申請	上市
血液	7%	7%	13%	26%	36%	63%	84%	100%
免疫	7%	7%	13%	26%	36%	63%	84%	100%
感染症	5%	5%	10%	19%	28%	65%	89%	100%
眼	4%	4%	9%	17%	20%	45%	78%	100%
筋骨格	4%	4%	8%	16%	24%	62%	88%	100%
耳鼻	4%	4%	8%	16%	24%	62%	88%	100%
消化器	4%	4%	8%	15%	20%	56%	92%	100%
内分泌・代謝 ^{*1}	4%	4%	7%	14%	24%	56%	82%	100%
呼吸器	3%	3%	6%	13%	20%	67%	95%	100%
泌尿生殖器	3%	3%	6%	11%	20%	61%	86%	100%
皮膚	2%	2%	5%	10%	15%	50%	85%	100%
中枢神経 ^{*2}	2%	2%	4%	7%	13%	48%	86%	100%
心血管	2%	2%	3%	7%	11%	47%	84%	100%
がん	1%	1%	3%	5%	8%	33%	82%	100%
その他	4%	4%	8%	16%	24%	62%	88%	100%

*1 内分泌と代謝における成功率の平均値を採用

*2 中枢神経と精神科における成功率の平均値を採用

臨床試験前のデータはないため、基礎研究のうち50%の確率でPreclinicalに進み、Preclinicalのうち50%の確率でPhase IIに進むと仮定

出所: Clinical Development Success Rates 2006-2015 (Biotechnology Innovation Organization)よりADL作成

出所: アーサー・ディ・リトル作成

各疾患・各フェーズからの上市確率をもとに、疾患・作用機序ごとにパイプラインの合計成功確率を計算

成功確率の計算方法(血友病、in vivo遺伝子治療の例)

	不明/ 基礎研究	Preclinical	臨床試験 /Phase I	Phase I / II	Phase II	Phase II / III	Phase III	承認申請	上市
パイプ ライン 数	0	4	1	8	0	0	3	0	0
× 上市 確率	7%	13%	26%	36%	36%	63%	63%	84%	100%
 成功 確率	0%	+ 52%	+ 26%	+ 286%	+ 0%	+ 0%	+ 189%	+ 0%	+ 0%
605%									

各疾患を分析し再生医療・遺伝子治療治療の選択率を設定。各作用機序の成功率は有望度と相関すると想定し、成功率で按分することで各技術の選択率を推計

作用機序別の根本治療選択率(血液がんの例)

	合計	スキャフォールド	組織移植	細胞移植	Ex vivo 遺伝子治療	In vivo 遺伝子治療	In vivoウイルス治療
成功率	2238%	0%	0%	694%	1475%	80%	8%
使用率	30%	0%	0%	9.3%	19.5%	1.1%	0.1%

各疾患で再生医療・遺伝子治療の選択率を想定

成功率をもとに按分

各疾患・作用機序の成功確率に応じて上市時期を設定

上市時期の設定方法

考え方

疾患・作用機序ごとの成功確率 (P)			
	100% \leq P	遅延なく上市 (最も進んでいる開発品のフェーズに依存)	<ul style="list-style-type: none"> 臨床後期の開発品が多い、もしくは上市品が存在している場合を想定 製品の上市時期が予測可能
	50% \leq P < 100%	2030年に上市	<ul style="list-style-type: none"> 臨床後期に少数の開発品が存在している場合を想定した際、臨床試験の結果により上市時期が遅れる可能性 臨床早期に開発品が多数存在している場合を想定した際、上市まで時間がかかる可能性
	10% \leq P < 50%	2035年に上市	<ul style="list-style-type: none"> 臨床早期に開発品が少数存在している場合を想定 臨床試験中の開発品数が少なく、上市までさらに時間がかかると思料
	P < 10%	上市しない	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験中の開発品がなく、Preclinicalに1-2品目のみ存在している場合を想定 人への投与実績がなく、今後成功するかは未詳なため上市しないと想定

遅延なく上市した場合、現時点での臨床フェーズと上市までの年数は以下のように設定

上市までの年数と臨床フェーズ

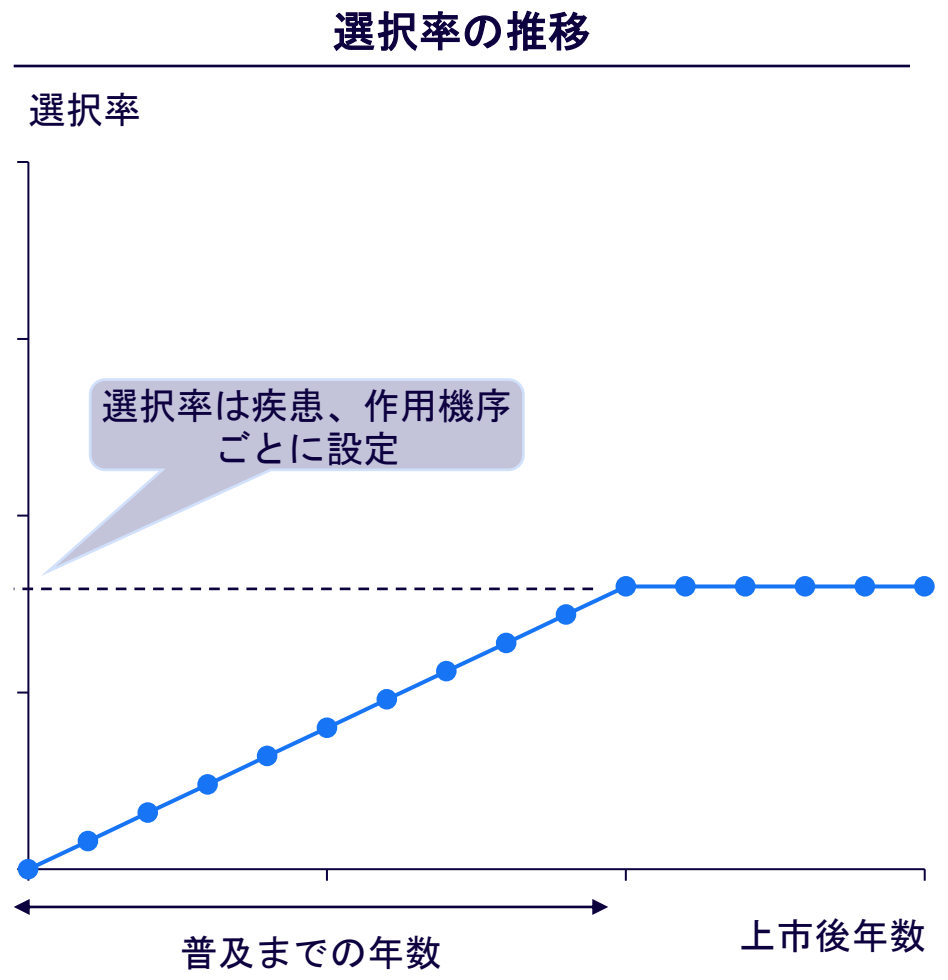
		不明/基礎 研究	Preclinical	臨床試験 /Phase I	Phase I / II	Phase II	Phase II / III	Phase III	承認申請	上市
開発国に日本を含むか	含む	10年	7年	6年	5年	4年	3年	2年	1年	0年
	含まない						5年 (6年*1)	4年 (5年*1)	3年 (4年*1)	2年 (3年*1)

Phase IIIからのグローバル治験への参加可能性を考慮し
開発国に日本が入っていない場合も遅延がないと想定

グローバル治験に入っていない場合、日本でP1を
やり直す事があり、Phase II以前の段階よりも上
市まで時間がかかると想定

普及までの年数は細胞使用の有無でそれぞれ15年、10年とし、選択率は上市後に線形増加すると想定。

	細胞使用あり	細胞使用なし
作用機序	<ul style="list-style-type: none"> 細胞移植 組織移植 Ex vivo遺伝子治療 	<ul style="list-style-type: none"> スキャフォールド治療 In vivo遺伝子治療 In vivoウイルス治療
普及までの年数	<ul style="list-style-type: none"> 15年 	<ul style="list-style-type: none"> 10年
備考	<ul style="list-style-type: none"> 細胞の安定供給に時間を要すると思料 	<ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品のピークセールスと同等と想定



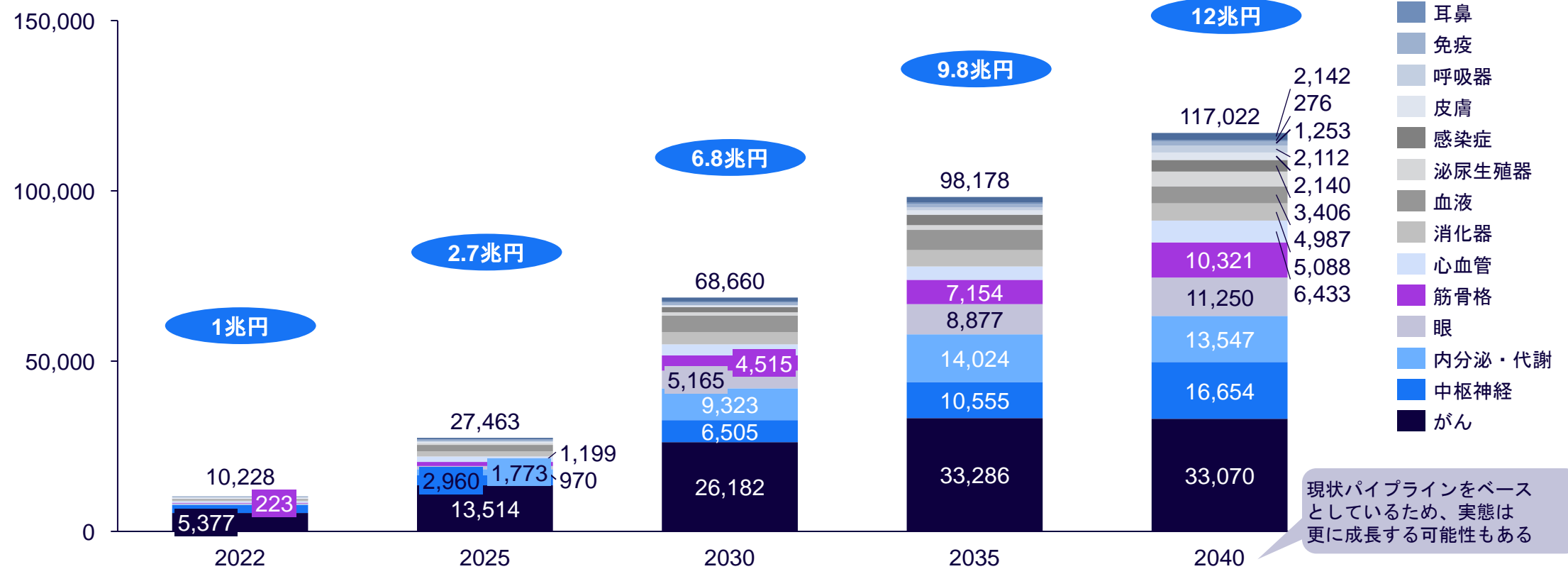
根本治療が上市している疾患では上市品の価格を参考に薬剤単価を設定。根本治療が上市していない疾患に関しては、作用機序・患者数ごとに薬剤単価を設定

		薬剤単価(根本治療にかかる患者一人当たり費用)			
作用機序		Ultra-rare disease (<1/50,000)	Rare disease (1/50,000-1/2,000)	Common disease (>1/2,000)	備考
再生医療	スキャフォールド治療	25万円			<ul style="list-style-type: none"> 患者数に依存しないと想定し、生体吸収性ステントの価格(244,000円)より推計
	組織移植	1,000万円	500万円	250万円	<ul style="list-style-type: none"> ジェイス(1,000万円、80人/年)、ジャック(200万円、数千人/年)より推計
	細胞移植	1,500万円			<ul style="list-style-type: none"> ステミラック(1,496万円、249人/年)より推計 患者数に依存しないと想定
	Ex vivo 遺伝子治療	3,000万円			<ul style="list-style-type: none"> Kymriah(3,349万円)より推計 患者数に依存しないと想定
遺伝子治療	In vivo 遺伝子治療	5,000万円	3,000万円	1,000万円	<ul style="list-style-type: none"> Luxturna(約5,000万円)より推計 将来的な製造原価下落を考慮
	In vivo ウイルス治療	500万円			<ul style="list-style-type: none"> IMLYGIC(約750万円)より推計 患者数に依存しないと想定

がんだけでなく中枢神経や内分泌・代謝、眼科領域が市場拡大を牽引し、2030年には6.8兆円、2040年には12兆円の市場規模に達すると推計。

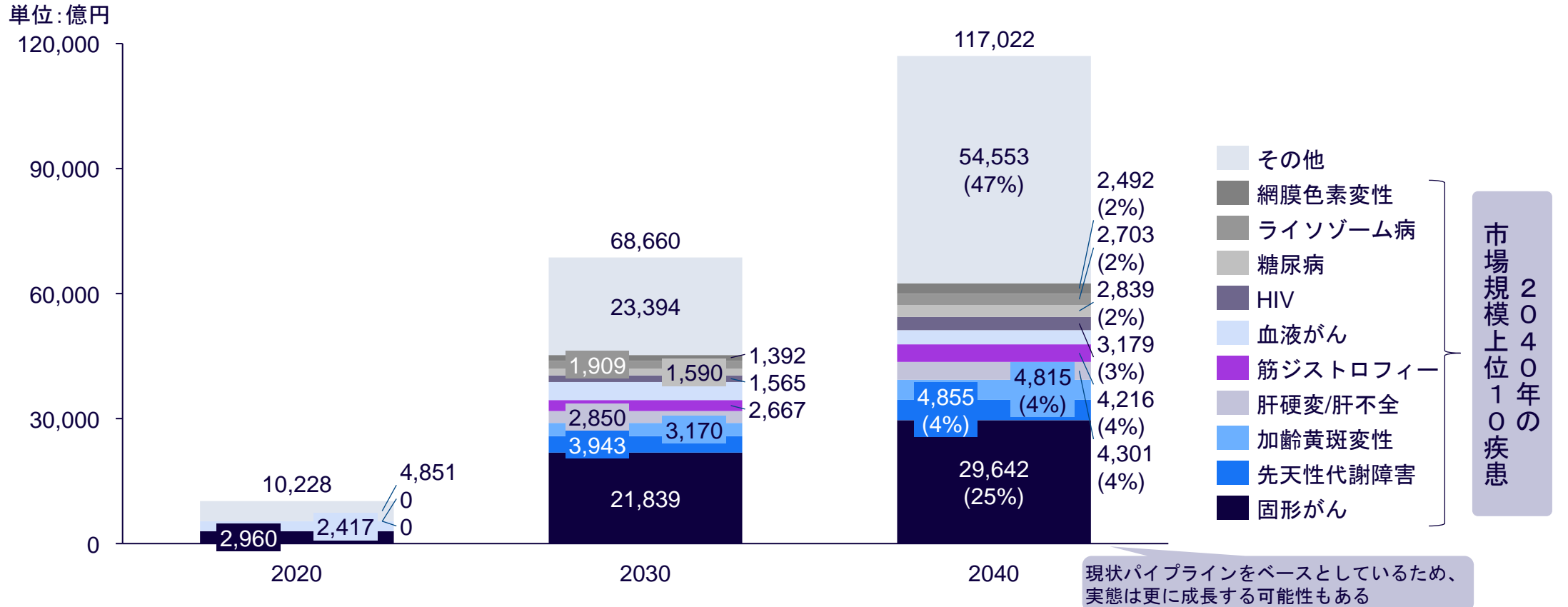
グローバル市場規模推計（疾患別）

単位：億円



2040年時点では多くの疾患において根本治療が実用化され、多数の疾患に対して根本治療が適用されるフラグメント化した市場になると推計。

グローバル市場規模推計（疾患詳細別）

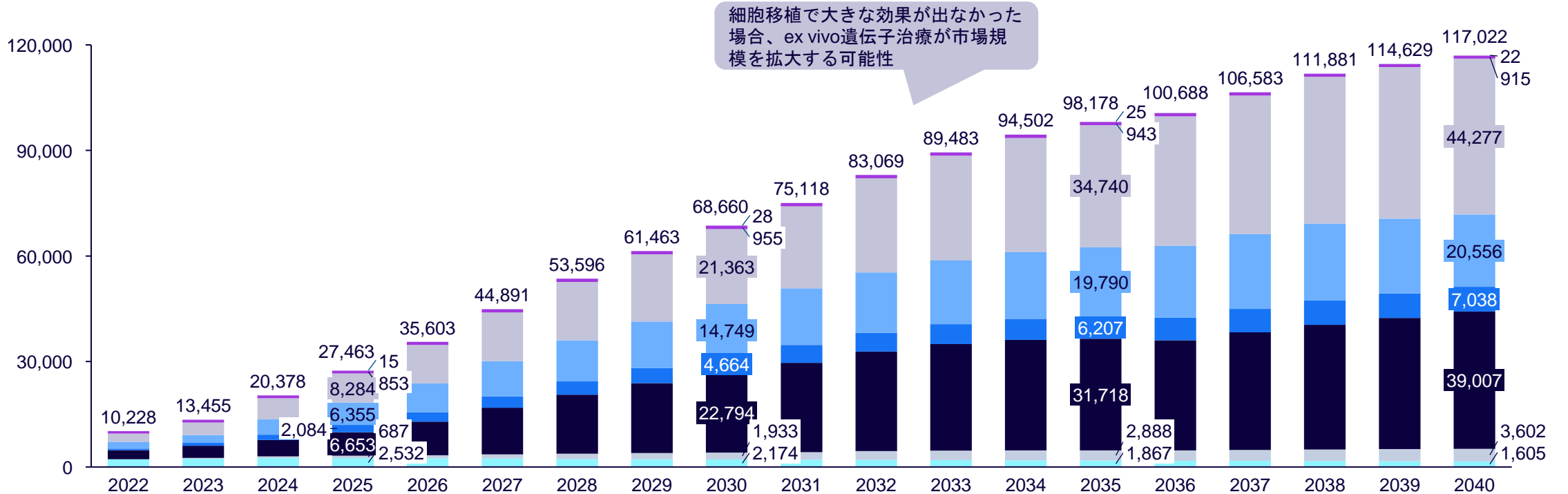


細胞移植やIn vivo遺伝子導入、がん免疫細胞療法が市場拡大を大きく牽引。組織移植やスキャフォールド治療、in vivoウイルス治療の拡大余地は限定的な見込み。

グローバル市場規模推計（作用機序別）

■ スキャフォールド治療
 ■ 組織移植
 ■ 細胞移植
 ■ がん免疫細胞療法
 ■ 遺伝子改変細胞
 ■ In vivo遺伝子導入
 ■ In vivo遺伝子編集
 ■ In vivoウイルス治療

単位：億円



Arthur D. Little has been at the forefront of innovation since 1886. We are an acknowledged thought leader in linking strategy, innovation and transformation in technology-intensive and converging industries.

We navigate our clients through changing business ecosystems to uncover new growth opportunities. We enable our clients to build innovation capabilities and transform their organizations.

Our consultants have strong practical industry experience combined with excellent knowledge of key trends and dynamics. Arthur D. Little is present in the most important business centers around the world. We are proud to serve most of the Fortune 1000 companies, in addition to other leading firms and public sector organizations.

For further information please visit www.adlittle.com.

© Arthur D. Little 2023. All rights reserved.

Contact :

花村 遼(Partner)
hanamura.ryo@adlittle.com

田原健太郎(Manager)
tahara.kentaro@adlittle.com

吉田 瑛二(Consultant)
yoshida.eiji@adlittle.com

Arthur D. Little Japan – Tokyo
Shiodome City Center 36F
1-5-2 Higashi Shimbashi, Minato-ku
105-7136 Tokyo
T: +81 3 4550-0201 (Reception)
www.adlittle.com