

1. 内山の紹介、研究分野と専門、経験
2. 抗体医薬と遺伝子治療関連の特許出願から分かること
3. In vivo遺伝子治療用アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの概要
4. AAVの分析と製造を通じて分かってきたこと、課題と対策
5. 遺伝子治療薬の開発の流れと課題 (現状)
成功確率を高めるためには、シーズの数、そして、製造と分析が成功の鍵である
6. 臨床用AAVベクターの製造と分析設備の現状
7. 高品質、少量製造を安定に稼働させ、少しずつ国産に置き換える
8. 徹底したモジュラー型のベクター製造に切り替えることが重要
9. エコシステムとオープンイノベーションが遺伝子治療の効率的発展に必要
10. 製造・分析・創薬・臨床が一体となった遺伝子治療推進が理想

内山 進 (53)

(所属 役職)

大阪大学大学院工学研究科生物工学専攻

教授

(兼任)

自然科学研究機構 生命創成探究センター

客員教授

株式会社ユー・メディコ

創立者 (2006年) ・ 科学責任者

Coriolis Pharma Research GmbH (Munich)

科学アドバイザー

(学歴)

名古屋大理・化学卒、大阪大学理学研究科 (蛋白研) 修士、薬学研究科 (薬学博士)

(専門)

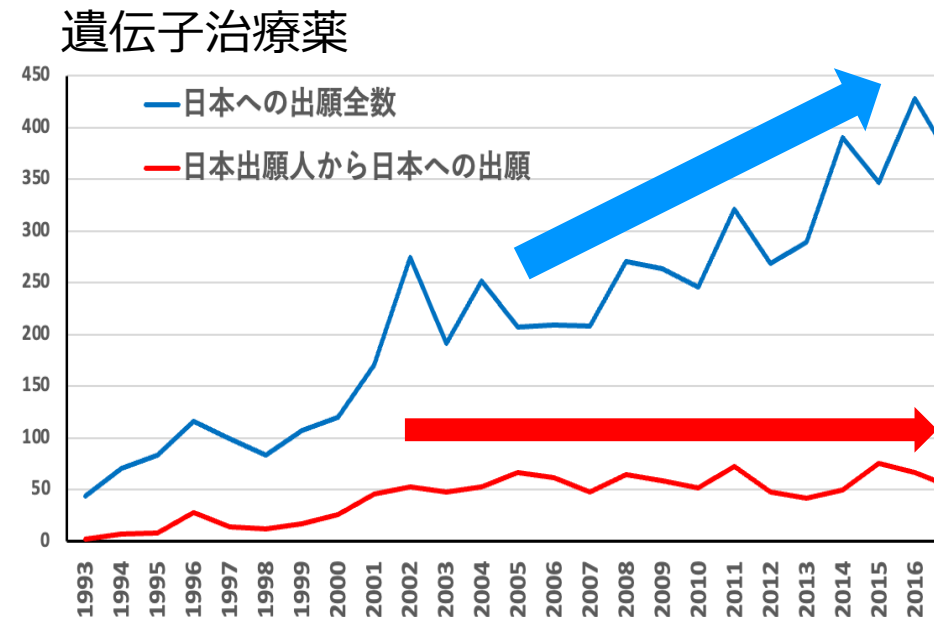
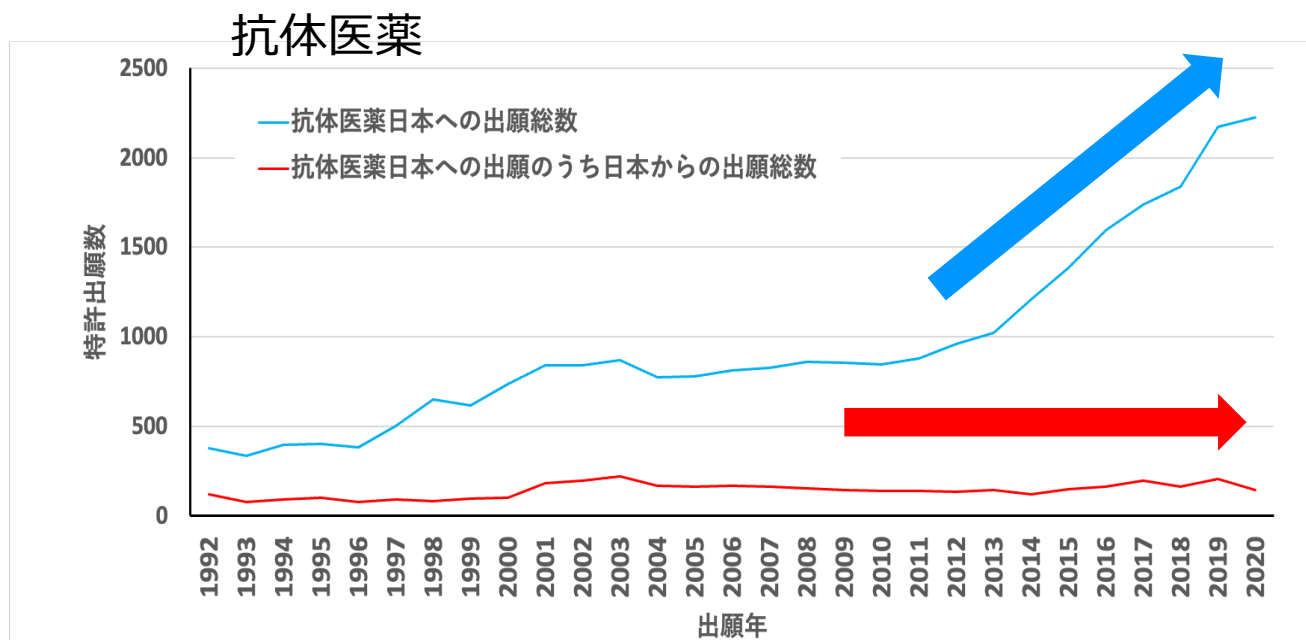
溶液物理化学、バイオ医薬品分析・製剤、遺伝子治療用ベクター製造・分析

(その他参考情報)

- ・ 論文発表250報以上、研究室卒業生の多くが製薬企業のバイオ医薬分析・製剤部門で活躍中
- ・ 国内外の製薬企業、医療デバイス企業に、分析・製剤サービス、コンサルティングを提供
- ・ バイオ医薬品や遺伝子治療用ベクターの規制に関する国内外の専門委員
- ・ 2018年よりAMED事業「遺伝子治療製造技術開発」に、次世代バイオ医薬品製造技術開発組合 (阪大/大阪集中研) にてベクターの品質分析法開発、製造に取り組む
- ・ R6年度よりAMED再生医療等実用化基盤整備促進事業「ベクター製造支援」担当
- ・ バイオ医薬品の知財鑑定、知財助言の経験多数

抗体医薬と遺伝子治療関連の特許出願からの状況分析

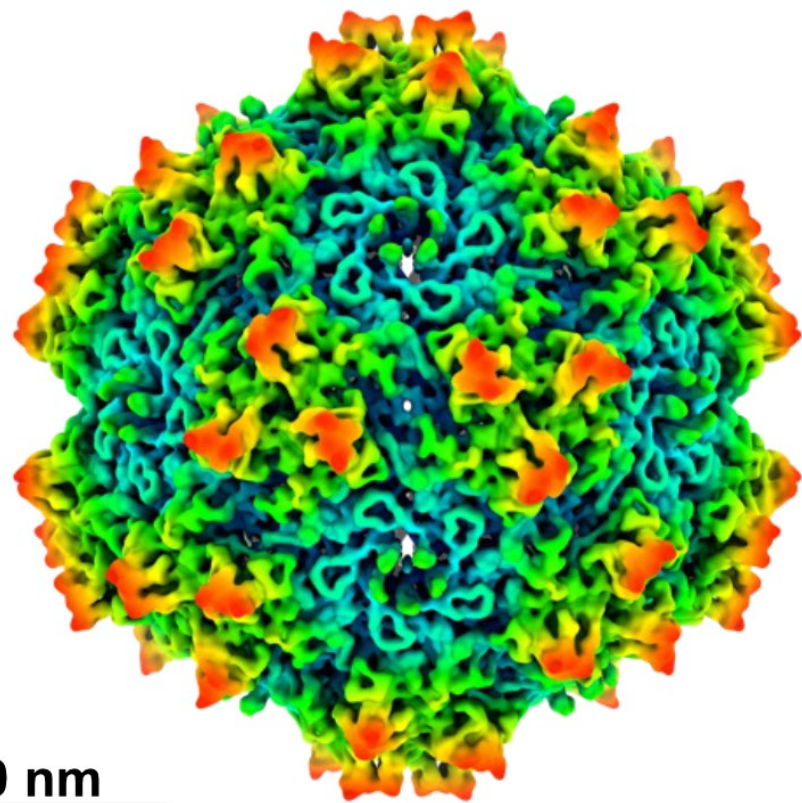
日本に出願された特許のうち、日本に住所がある出願人の数



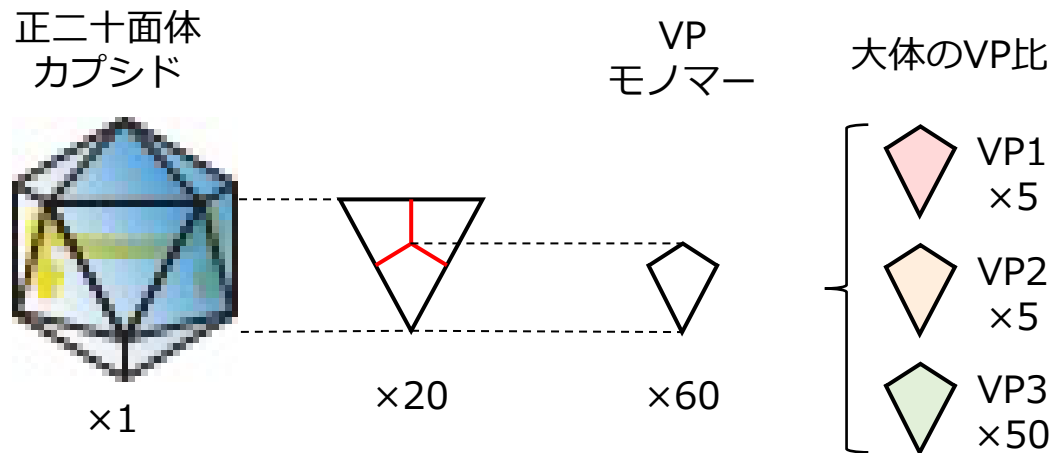
抗体医薬も遺伝子治療も2000年頃までは日本からの出願が2割以上占めていたところが、抗体医薬は2010年頃から、遺伝子治療は2005年頃から、ともに大きく引き離されている。

2020年に“ウイルスクター”を要約に含む119件の出願のうち日本からの出願は5件このままだと遺伝子治療薬も日本は単なる買い手になってしまう。

In vivo遺伝子治療用アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの概要

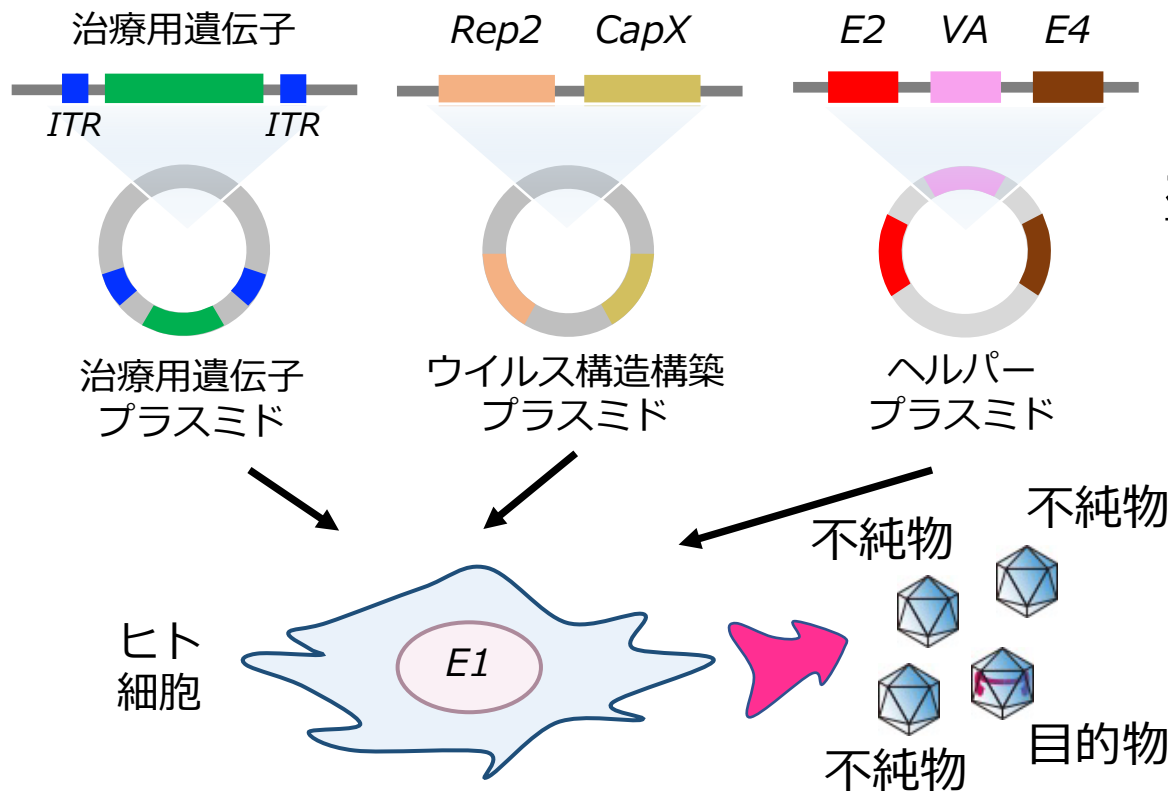


内部に治療用遺伝子を搭載
患者体内に注射により投与

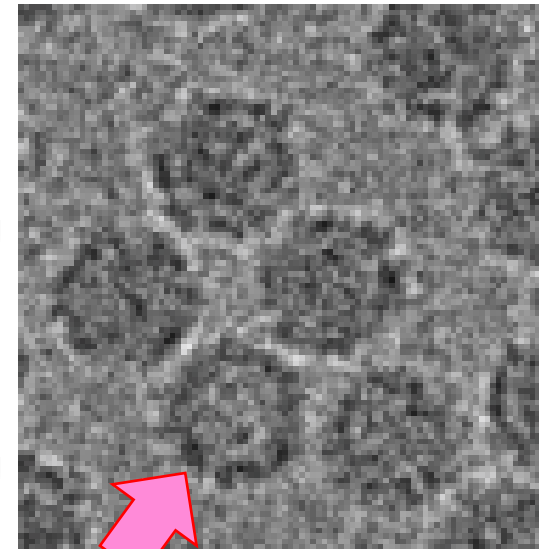


- 60個のタンパク質が精緻に組み上がり外殻を構成
- タンパク質割合が5:6:49や5:7:48などの混合物
- 1つの違いでも活性が異なる (内山ら、2023年)
- 最長4700塩基のDNAを内包
- 細胞に取り込まれコードされたタンパク質が発現
- 分子量は抗体分子の約30倍

AAVの製造と分析を通じて分かってきたこと、課題と対策

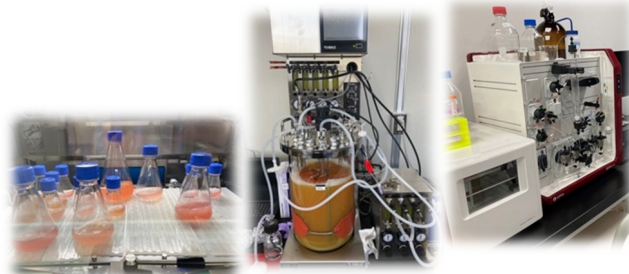


＜状況把握(遺伝子治療製造技術開発事業)＞
 2018年～2022年に世界最高レベルの分析法を開発
 (論文7報、特許出願4件)
複数の海外ベンダーからAAV購入、比較分析実施



海外ベンダーから購入の場合、純度は50～70%程度であることが判明。
創薬などの研究開発で信頼できる結果を得るのが難しい理由の一因と特定。臨床における有効性と安全性に基づくリスクベースアプローチの実現性にも疑問が生じた。

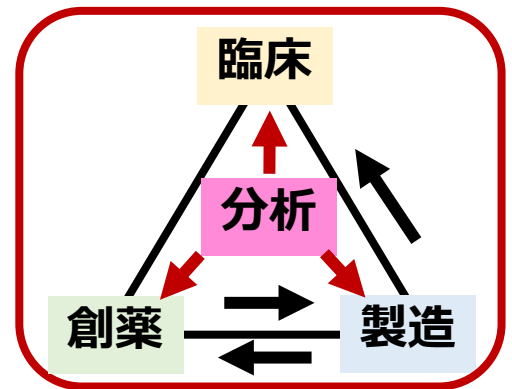
＜対策＞2021～2023年の取り組みによりPOC取得用高品質AAV (純度90～95%以上)を製造供給可能な体制を構築。創薬シーズの育成と製造プロセス開発へ。



製造における課題 (2017年頃の認識)

- 細胞にウイルスを造らせることは難しい
- 強制的に製造させており同時に不純物が大量にできてしまう
- 精製法が確立していない
- 分析法が発展途上のため品質管理が不十分

遺伝子治療薬の開発の流れと課題（現状）



成功確率を高めるためには

(創薬)

- ・シーズの種類と数が多く、性質の良いベクターが含まれていること

(臨床)

- ・有効性と安全性が高いこと

(製造)

- ・製造・品質管理性が良いこと⇒手戻りしないために創薬からの製造性の把握

(共通)

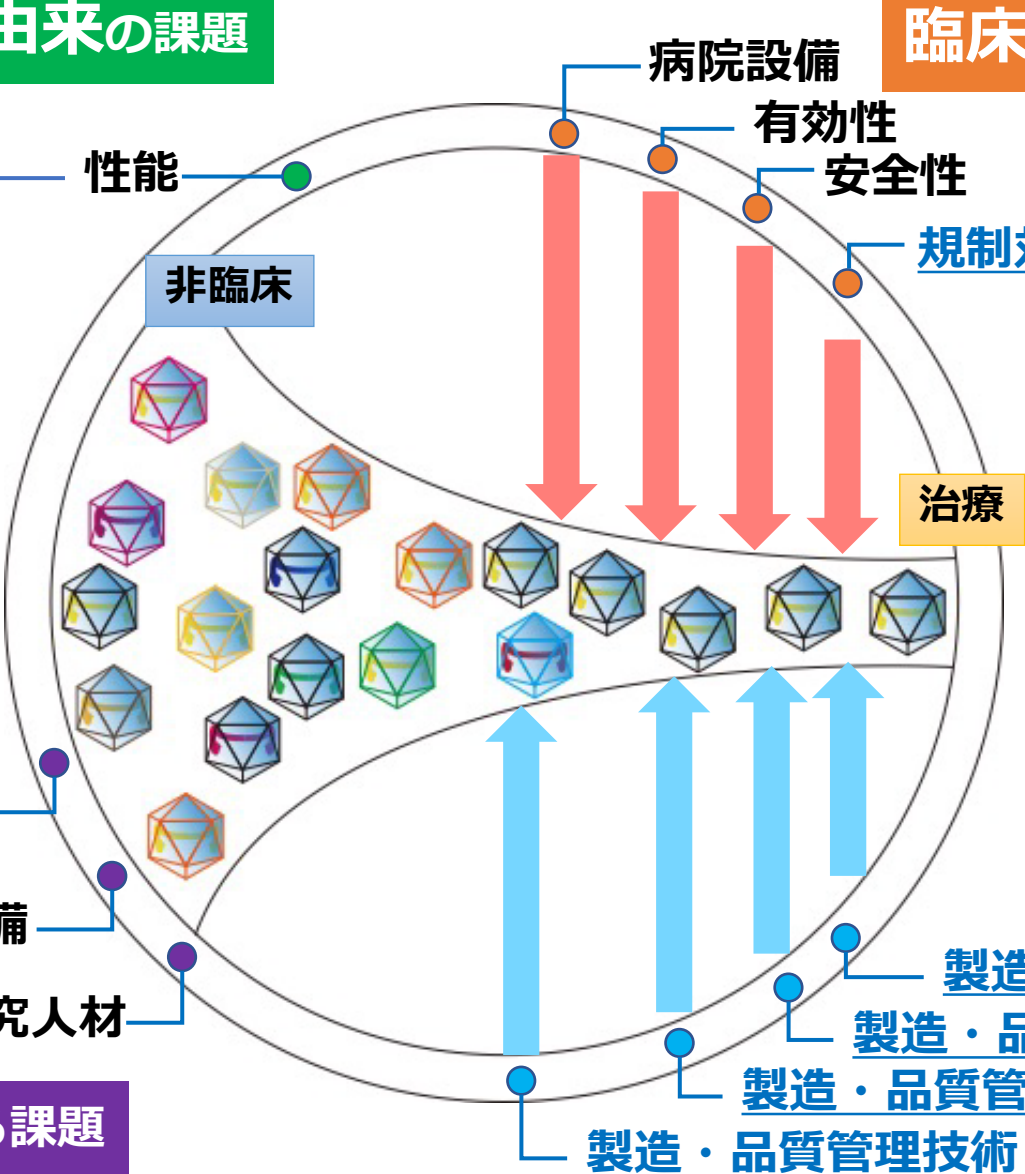
- ・分析によるリスクベーストアプローチ

リスクベーストアプローチ

$$\text{リスク} = \text{分析項目の安全性等への影響強度} \times \text{頻度}$$

ベクター由来の課題

- 製造性**
- 品質管理性**
- ・製造量
 - ・精製容易性
 - ・製剤化容易性
 - ・安定性
- 活性**
- ・組織指向性
 - ・ゲノムサイズ
 - ・遺伝子発現力
 - ・免疫原性



臨床における課題

規制対応

治療

創薬における課題

製造・品質管理における課題

- ・製造コスト
- ・製造・品質管理設備、消耗品
- ・製造・品質管理人材
- ・製造・品質管理技術

臨床用AAVベクターの製造と分析設備の現状

培養（アップストリーム）

分離・精製（ダウンストリーム）

充填・輸送・保存

細胞、培地
リアクター

フィルター、カラム、フィルター
遠心機/カラム、フィルター

フィルター、容器、蓋

製造設備
消耗品

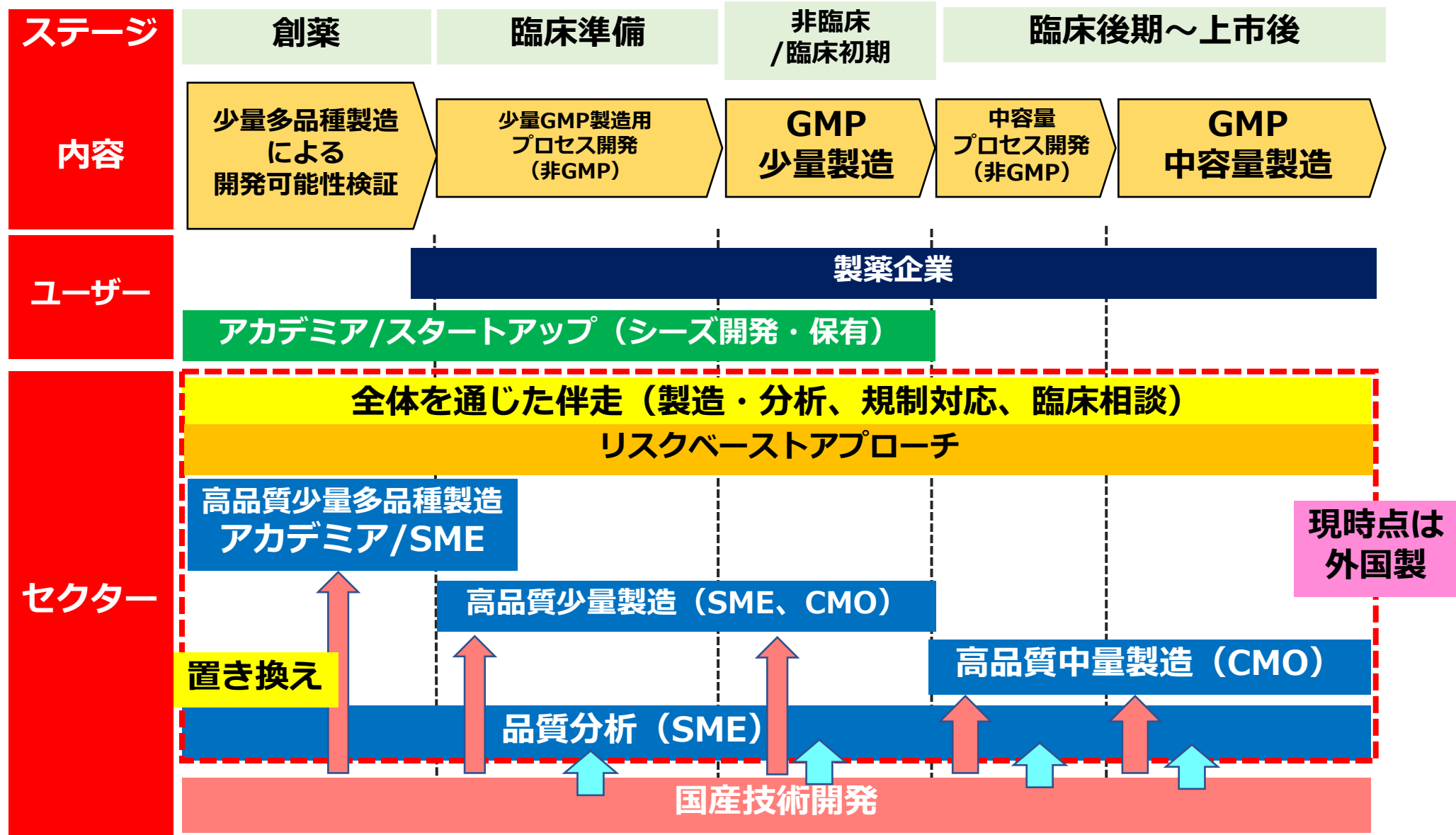


分析装置



- ・ 外国製の設備・装置を使った大量製造用設備が中心。分析装置もほとんどが外国製。
- ・ 現時点では、分析を駆使した少量製造を実施し、高品質ベクターを製造・供給
- ・ 外国製が中心だと、高価、技術も蓄積しない、競争力が低い。パイプライン育成の継続困難。
- ・ 国内で製造が回転していないと国内の異業種からの参入も難しい

高品質、少量製造を安定に稼働させ、国産に置き換える



徹底したモジュラー型のベクター製造に切り替えることが重要

培養（アップストリーム）

分離・精製（ダウンストリーム）

充填・輸送・保存

インテグラル（摺り合わせ）型 専門性が高い「職人」が「経験」に基づき、微調整しながらつくる

製法A

製法B

工程モニタリング

品質分析
規格設定

モジュラー（組み合わせ）型 基礎知識を持つ「技術者」が「数値・規格」に基づき、組み合わせでつくる

製法C

製法C'

品質分析
規格設定

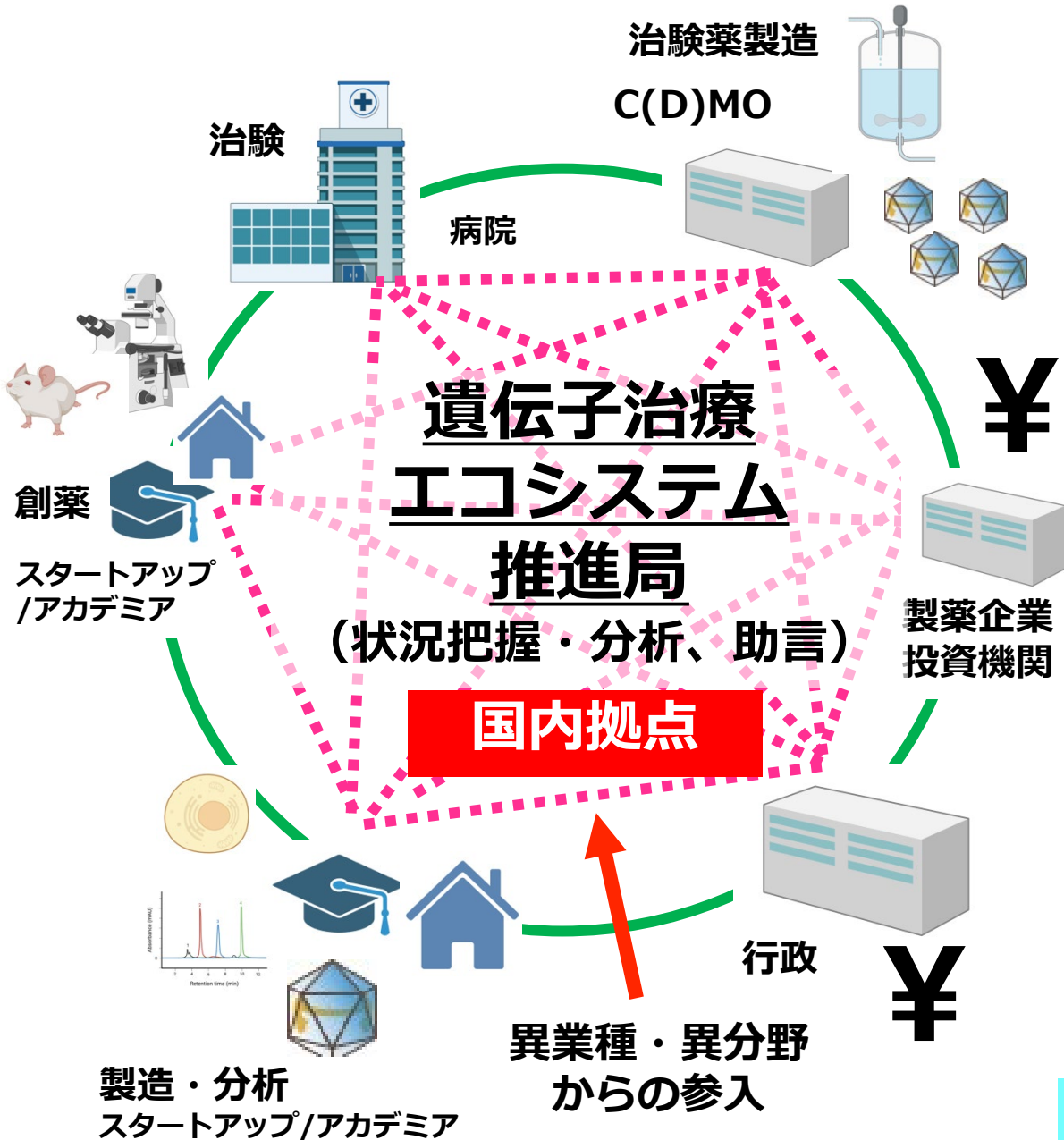
品質分析
規格設定

置き換え
国産

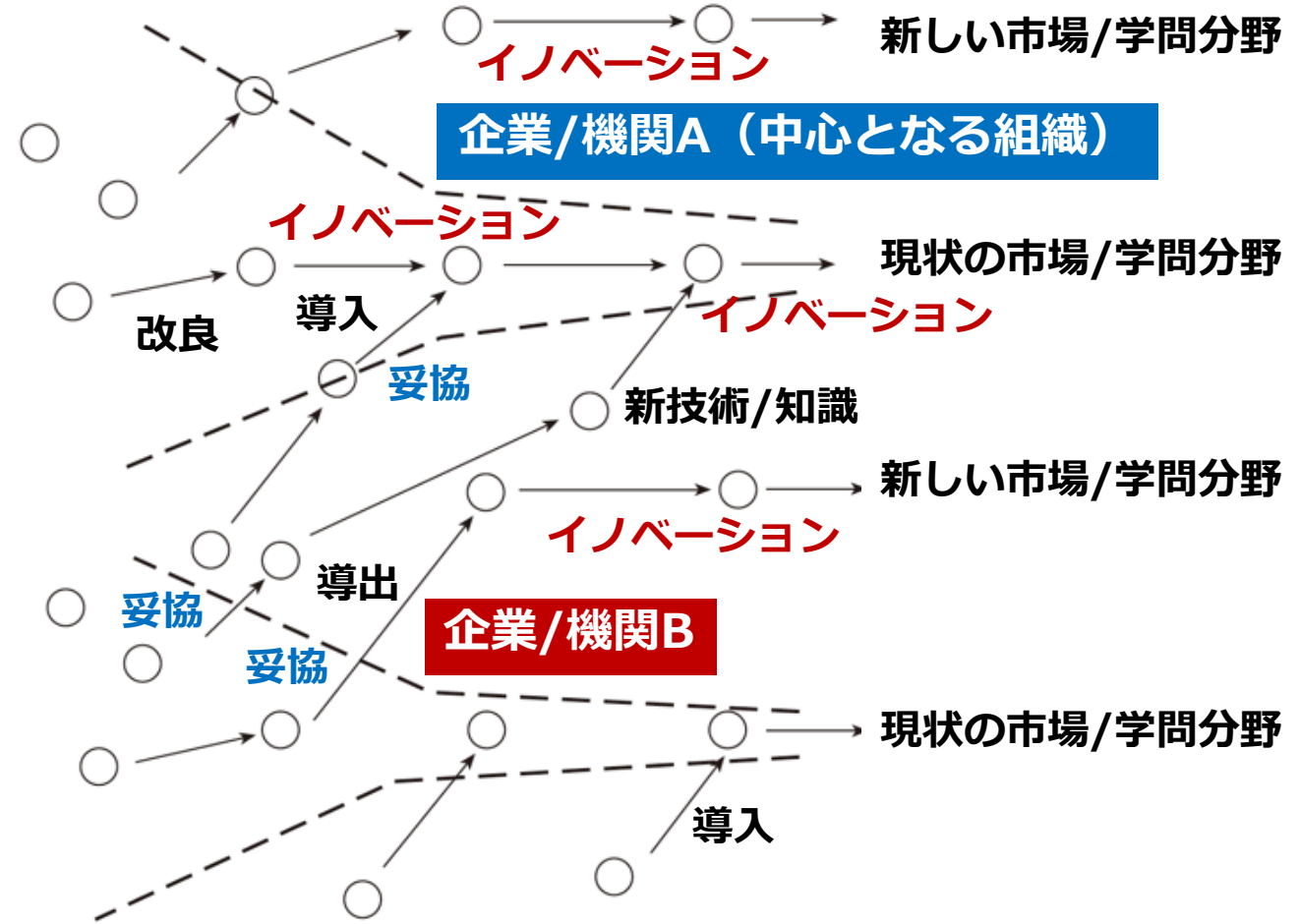
品質分析
規格設定

- ・ 徹底したモジュラー型で状況に応じた消耗品や装置の「置き換え」を容易に
- ・ 分析による規格設定により実現

エコシステムとオープンイノベーションが遺伝子治療の効率的発展に必要



オープンイノベーション (モジュラー型と相性が良い)



Henry Chesbrough "Open Innovation" Fig 3-1を改訂

戦略的妥協によるセカンドベストが重要

製造・分析・創薬・臨床が一体となった遺伝子治療推進が理想

