

令和4年度 内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業
バイオ医薬品・再生医療等製品の技術開発及び
バリューチェーンに関する動向調査

2023/2/27

最終報告資料

経済産業省 生物化学産業課 御中

ARTHUR LITTLE

ご注意：本資料にはADL社の独自コンセプト、分析フレームや手法が含まれており、本資料開示範囲は、貴社内およびグループ企業内に限定させていただいております。
上記以外の第三者開示は、事前にADL社の文書による確認をお願い申し上げます。

報告書サマリ

本編

本調査では、医薬品が継続的に上市され産業化しつつある又は産業化した次の医薬品モダリティを分析対象とした

医薬品モダリティ	定義	グローバル市場規模 (\$m)			グローバル開発品数*1
		2021年	2028年	年成長率	
再生・細胞医療	 ■ iPS化以外の遺伝子改変を行っていない細胞を生体に投与する治療法	595	11,038	52%	1,206
Ex vivo遺伝子治療	 ■ 遺伝子を改変した細胞を生体に投与する治療法	1,712	25,890	47%	867
In vivo遺伝子治療	 ■ 生体に遺伝子を導入/生体の遺伝子を編集する治療法 ■ 本調査においては腫瘍溶解性ウイルスを除く	1,438	26,672	52%	811
核酸医薬	 ■ 数十bp程度の塩基長のDNAもしくはRNAを生体に投与し、タンパク質の発現/機能阻害を行う治療法	3,329	23,220	32%	559
mRNA医薬*2	 ■ mRNAを生体に投与することで、コードされたタンパク質を発現させる治療法	0 (58,016)	4,036 (18,199)	N/A (-15%)	150 (190)
抗体医薬	 ■ 抗体を生体に投与することで、中和、アゴニスト、アンタゴニストなどとして作用させる治療法	189,393	322,037	8%	3,072
ADC*3	 ■ 抗体にリンカーを介して低分子物質を結合させ、標的細胞への低分子の送達性を向上させたもの	5,320	26,754	26%	546
ペプチド医薬*4	 ■ アミノ酸数十程度の分子量のペプチドを生体に投与し生理活性物質として作用させる治療法	45,784	74,261	7%	346
タンパク質医薬*4	 ■ タンパク質を生体に投与し、生理活性物質として作用させる治療法	58,869	72,148	3%	1,036
病原体生物等*2	 ■ 継代培養や化学処理等により弱毒化又は無毒化した病原体を投与することで、免疫記憶を誘導する治療法	14,945 (34,048)	20,810 (21,878)	5% (-6%)	133 (160)
有機化合物	 ■ 薬理作用を持つ化合物を生体に投与する治療法（低分子医薬など）	401,975	581,242	5%	11,856

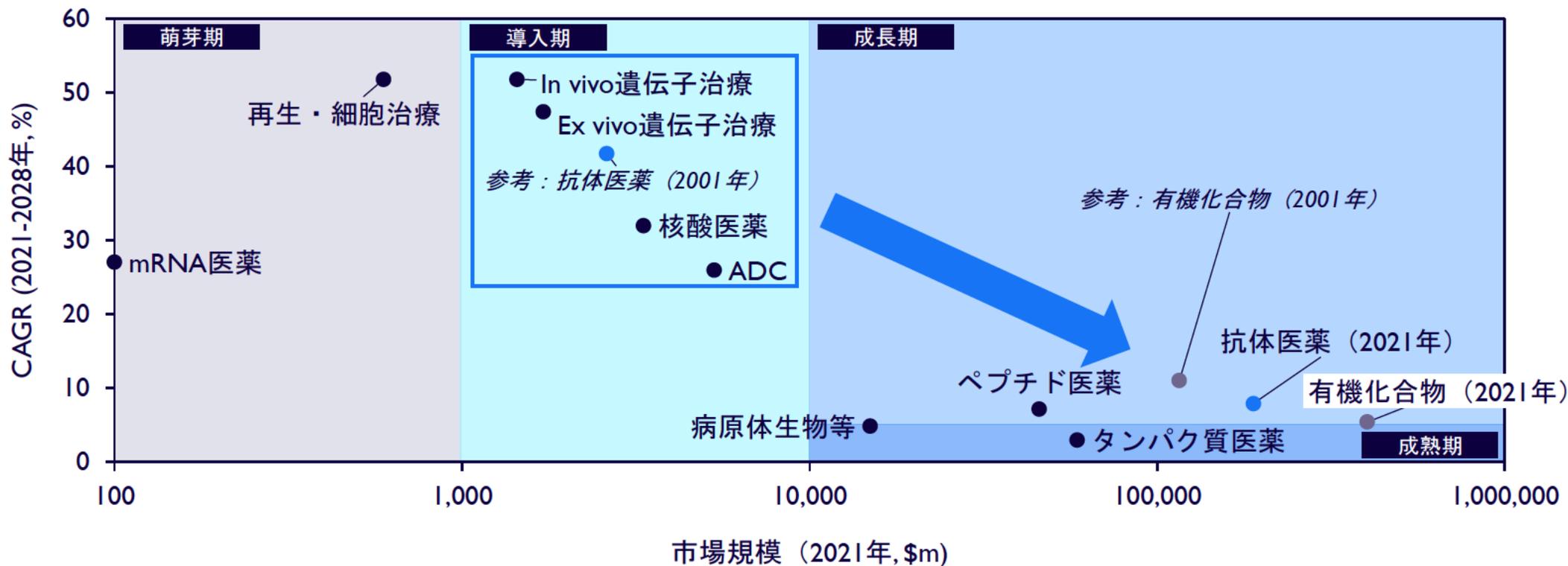
*1 前臨床以降の開発品を品目ごとにカウント *2 mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除く。COVID-19関連の品目を含む値は参考としてカッコ内に記載した

*3 ADC: Antibody-Drug Conjugate *4 本調査においてはワクチンを除く

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

In vivo/ex vivo遺伝子治療、核酸医薬、ADCの4モダリティは2001年の抗体医薬と同じ導入期にあり、20年程度で10兆円市場に成長することが期待される魅力的な投資対象である

モダリティの市場規模と成長率（2021年）*1,2



*1 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除いて算出した *2 2021年の売上が\$100m未満のモダリティは\$100mとした。2021年の市場が存在しないモダリティは2026-28年のCAGRを、2001年の抗体医薬と有機化合物は2001-06年のCAGRをそれぞれプロットした
 出所: Evaluate Pharma (検索月: 2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

核酸医薬とin vivo遺伝子治療は、薬剤送達課題を解決できる単一要素技術の開発が大幅な市場拡大につながるため、技術開発支援の候補となる重要モダリティと設定した

技術開発支援の候補となるモダリティ

モダリティ	①市場成長性		②国内プレイヤーのプレゼンス		③作用機序の競合優位性		④要素技術の市場拡大へのインパクト			
	評価	世界市場規模 (\$m, 28年)	CAGR (21-28年)	評価	世界開発品数 (前臨床以降)	国内企業開発品数シェア*1	評価	他モダリティとの競合状況	評価	市場拡大に寄与する要素技術
ADC	M	26,754	26%	M	546	5%	M	がん抗原を認識して傷害するCAR-T/NKや二重特異性抗体が競合	H	新規抗体コンストラクトの設計*2により利用可能ながん抗原を拡大可能
A 核酸医薬	M	23,220	32%	H	559	11%	H	ゲノム編集 (KO) が将来的に競合するが、薬剤送達性面で有利	H	リガンドコンジュゲートによりモダリティの対象組織を拡大可能
Ex vivo 遺伝子治療*2	M	25,890	47%	L	867	3%	M	がん抗原を認識して傷害するADCや二重特異性抗体が競合	M	固形がん対象化には複数技術が必要で、個別の要素技術開発が市場拡大につながりにくい
B In vivo 遺伝子治療	H	26,672	52%	M	811	6%	H	mRNA医薬が将来的に競合するが、薬剤送達性や利便性面で有利	H	新規AAVによりモダリティの対象組織を拡大可能

重要モダリティとして深掘り検討
技術開発支援の候補となる

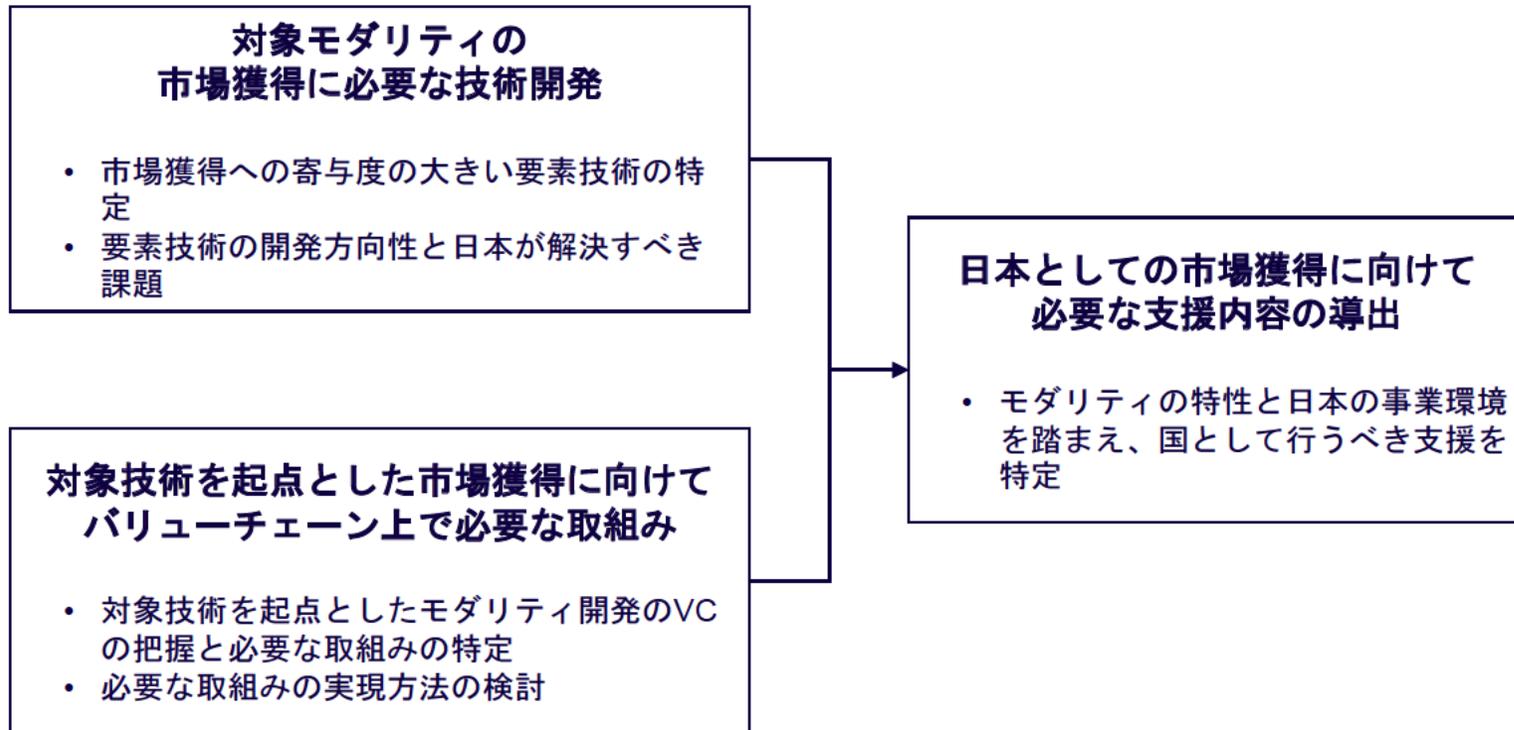
*1 世界の開発品数に占める国内企業開発品の割合。自社創製品に限らず、海外企業の買収や導入等により獲得した品目を含む *2 市場の大半を占める遺伝子改変免疫細胞 (CAR-T/NK細胞等) を

③④の分析対象とした *3 二重特異性抗体やスイッチ抗体等を利用し、特異性や内在化能が低いためにADCの適用が難しい既知がん抗原を広く利用可能とする

出所: Evaluate Pharma (検索月: 2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

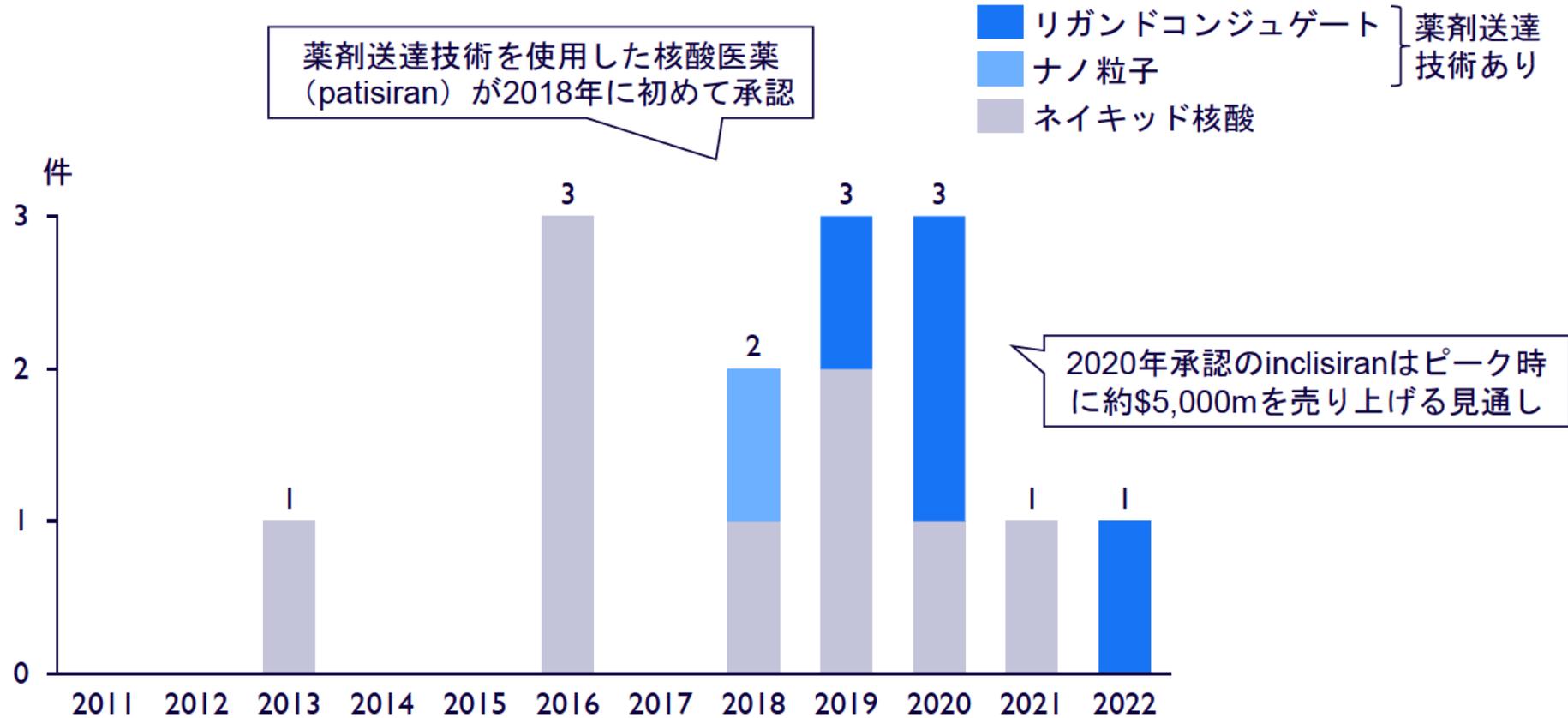
核酸医薬とin vivo遺伝子治療の2モダリティについて、それぞれ技術面とバリューチェーン面の課題を特定し、次いで必要な取組みと国として行うべき支援を導出した

深掘り対象モダリティの分析フロー



薬剤送達技術を使用した核酸医薬が近年承認されており、一部は大型化が期待されるなど、薬剤送達技術が市場拡大のイネイブラーとなっている

薬剤送達技術ごとの核酸医薬承認件数の推移（2011年以降）*1

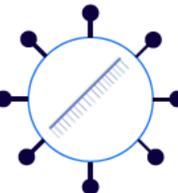


*1 品目ごとに日米欧のいずれかで最初の承認を取得した年をカウント

出所：国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ウェブサイト「承認された核酸医薬品（2022年10月時点）」、Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

薬剤送達技術の中でもリガンドコンジュゲートはアクティブターゲティングが可能であり、キャリアと比較し製造も容易であるため、短期的に市場拡大により大きく貢献する

核酸医薬の薬剤送達技術の種類

分類	DDS担体	機能性素子	概要	標的指向性に関する特徴	製造難度
ネイキッド核酸 	なし	なし	<ul style="list-style-type: none"> 核酸本体のみ 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤送達技術を使用していないため、核酸医薬の物理化学的性質に従って分布 全身投与では主に肝臓に分布するが、侵襲性の高い局所投与により眼や中枢に送達することも可能 	<ul style="list-style-type: none"> キャリア型と比較して製造は容易
リガンド コンジュゲート*1 		あり	<ul style="list-style-type: none"> 標的細胞上受容体のリガンド等の薬物動態に影響をもたらす機能性素子を核酸本体と直接的に化学結合したものの 	<ul style="list-style-type: none"> 核酸医薬にリガンドの性質に応じた標的指向性を持たせるアクティブターゲティングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> コンジュゲートが必要となるが、キャリア型と比較して製造は容易
キャリア 	あり	なし	<ul style="list-style-type: none"> 脂質やポリマー等のDDS担体を用いてLNPやミセル等の複合体を形成し、核酸本体のキャリアとしたもの 	<ul style="list-style-type: none"> キャリア自体は標的指向性を持たないため、キャリアの物理化学的性質に従って全身投与では主に肝臓に分布 	<ul style="list-style-type: none"> LNP等のキャリアは粒子径が不均一となるなど製造時に規制科学上の課題が存在
リガンド結合型 キャリア 		あり	<ul style="list-style-type: none"> 機能性素子を結合したDDS担体を用いてLNPやミセル等の複合体を形成し、核酸本体のキャリアとしたもの 	<ul style="list-style-type: none"> 核酸医薬にリガンドの性質に応じた標的指向性を持たせるアクティブターゲティングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> LNP等のキャリアは製造時に規制科学上の課題が存在する上に、リガンド付加の難易度が高い

*1 リガンドを結合したHDO（ヘテロ核酸）は、DDS担体として核酸そのもの（RNA）を使用しているためリガンドコンジュゲートに含めた
出所：日本核酸医薬学会誌2017「リガンド付加型の核酸医薬DDSによる送達技術の発展」、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

現行のリガンドコンジュゲート技術は送達可能な組織が肝臓に限られているため、他の組織に対応可能な技術を開発できれば幅広い疾患に対する創薬が可能となる

核酸医薬（ASO/siRNA）上市品の対象組織

侵襲性が高い
投与量が多い

	一般名	適応症	薬剤送達技術	標的組織	投与経路	投与量
ASO	fomivirsen	CMV性網膜炎	ネイキッド	眼	硝子体内	0.33 mg/eye
	nusinersen	脊髄性筋萎縮症		神経	髄腔内	12 mg/body
	mipomersen	ホモ接合型家族性高コレステロール血症		肝臓	皮下	200 mg/body
	inotersen	遺伝性ATTRアミロイドーシス				284 mg/body
	volanesorsen	家族性高カイロミクロン血症				285 mg/body
	eteplirsen	デュシェンヌ型筋ジストロフィー		筋肉	静脈内	1,800 mg/body* ¹
	golodirsen					1,800 mg/body* ¹
	viltolarsen					4,800 mg/body* ¹
	casimersen					1,800 mg/body* ¹
siRNA	patisiran	遺伝性ATTRアミロイドーシス	キャリア（LNP）	肝臓	静脈内	18 mg/body* ¹
	givosiran	急性肝性ポルフィリン症	リガンド コンジュゲート （GalNAc）		皮下	150 mg/body* ¹
	lumasiran	原発性高シュウ酸尿症I型				180 mg/body* ¹
	inclisiran	高コレステロール血症・混合型脂質異常症				284 mg/body
	vutrisiran	遺伝性ATTRアミロイドーシス				25 mg/body

*1 60 kg/bodyの場合

出所：国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ウェブサイト「承認された核酸医薬品（2022年10月時点）」、Drug Delivery System, 36, 40 (2021)、添付文書、有識者コメントより
アーサー・ディ・リトル作成

現行のリガンドコンジュゲート技術は適用範囲、有効性、安全性に課題があり、技術開発による課題解決が求められている

現在のリガンドコンジュゲート技術が解決できていない課題

分類	内容
適用範囲の拡大	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲート技術により薬剤送達可能な組織が肝臓に限られているため、対応可能な疾患が限定されている <ul style="list-style-type: none"> - 特に中枢神経領域は血液脳関門が障壁となり全身投与が困難
有効性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ コンジュゲート化により有効性が低下することがある <ul style="list-style-type: none"> - リガンドやリンカーの存在に起因する細胞内移行性や核酸本体の結合親和性の低下等
安全性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ コンジュゲート化による標的指向性や有効性の向上が不十分であるために、侵襲性の高い投与経路やオフターゲット毒性を回避できていない ■ リガンドコンジュゲート自体に起因する免疫原性の懸念も存在

核酸医薬一般としては、より患者数の多い通常疾患にも対応できるようにするため、液相合成等の新規製造技術の開発による製造コストの低減が望まれている

リガンドコンジュゲート型核酸医薬と競合モダリティの比較（患者数・薬価）

適応症	世界患者数	モダリティ	開発品名	フェーズ	用法	米国年間薬価	28年売上予測			
非遺伝性疾患	高コレステロール血症 (PCSK9 標的薬)	30億人	核酸医薬 (siRNA-GalNAc)	inclisiran	承認 (2020年)	年2回 皮下注射	\$6,500	\$2,624m	通常疾患は比較的安価なため製造コストを下げる必要がある	
			抗体医薬	evolocumab	承認 (2015年)	月1-2回 皮下注射	\$5,850	\$1,991m		
				alirocumab	承認 (2015年)	2週に1回 静脈投与	\$5,850	\$604m		
遺伝性希少疾患	遺伝性 ATTR アミロイドーシス (ATTR 標的薬)	10,000人	核酸医薬	siRNA-GalNAc	vutrisiran	承認 (2022年)	年4回 皮下注射	\$463,500	\$2,372m	希少疾患はモダリティに関わらず高薬価が許容されるため製造コストの課題は小さい
				siRNA-LNP	patisiran	承認 (2018年)	3週に1回 静脈投与	\$450,000	\$1,063m	
				ASO (Naked)	inotersen	承認 (2018年)	2週に1回 皮下注射	\$450,000	\$95m	
			低分子	tafamidis	承認 (2011年)	1日1回 経口投与	\$225,000	\$2,384m ^{*1}		
			mRNA医薬 (遺伝子編集)	NTLA-2001	Ph1	1回きり 静脈投与	N/A	\$1,980m		

*1 特許満了は2029年と見られているが、2025年の\$3,608mをピークに減少に転じると予測されている

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）、FiercePharma “Novartis’ Leqvio to reap \$2.5B by 2027 thanks to convenience edge over Amgen, Sanofi rivals: analyst”（2022年11月4日 閲覧）、添付文書、Intellia Therapeuticsウェブサイト、WHOウェブサイト、各種二次情報よりアーサー・ディ・リトル作成

リガンドコンジュゲートの課題解決には要素技術間のすり合わせが必要となるため、要素技術開発者は技術の汎用性に応じて適切な形で製薬企業と共同研究を行うことが望ましい

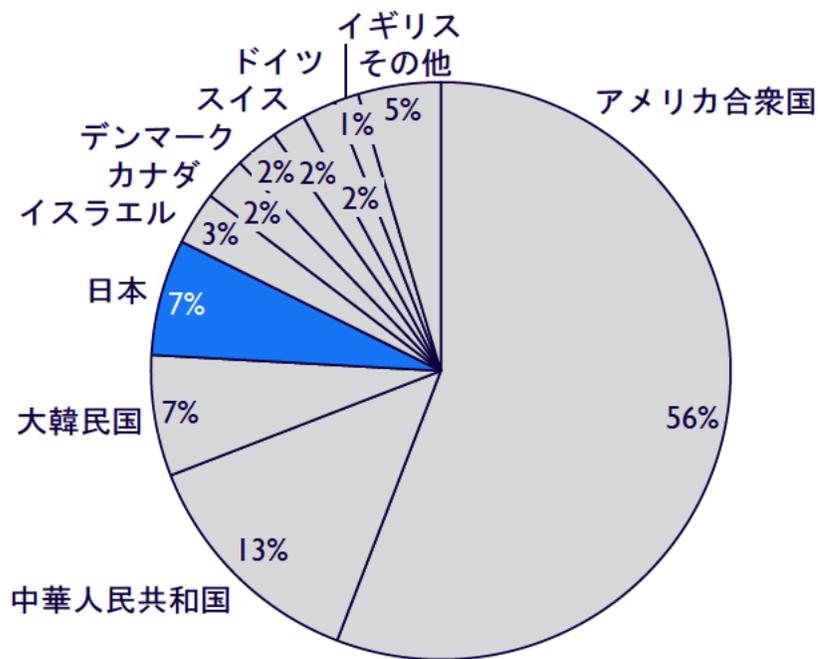
リガンドコンジュゲート要素技術の技術開発方向性

概念図	要素技術	技術間のすり合わせの必要性	技術の汎用性	技術開発の方向性
	機能性素子	<ul style="list-style-type: none"> ■ コンジュゲート技術によっては最適ナリガンドを選択する必要がある <ul style="list-style-type: none"> - 結合親和性をあえて低下させ細胞内拡散性を高める等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発品間の共通性は同一疾患領域内に限られる <ul style="list-style-type: none"> - 肝臓：GalNAc - 中枢：TfR抗体 等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾患領域ごとに製薬企業と共同研究を行うことが望ましい <ul style="list-style-type: none"> - 同一の注力疾患領域を持つ製薬企業間では共通のリガンドを使用可能
	コンジュゲート技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ 機能性素子と核酸本体に合わせた構造最適化が必要 <ul style="list-style-type: none"> - リンカー長調節や多量体化による活性・物性の調節等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基本的な構造は標的疾患に依存せず共通のものが利用可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基本的な構造は疾患に依存せず共通であるため、複数製薬企業との共同研究により効率的な技術開発が可能 <ul style="list-style-type: none"> - 個別の開発品における構造最適化は製薬企業が行う
	核酸本体 (人工核酸)	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲート用に最適化されたものが望ましい <ul style="list-style-type: none"> - 核酸本体とリガンドとの不要な相互作用の防止等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的疾患に依存せず共通のものが利用可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発品間の共通性が高いため、複数製薬企業との共同研究により効率的な技術開発が可能 <ul style="list-style-type: none"> - リガンドコンジュゲートにおけるニーズに合致した人工核酸の開発が目的

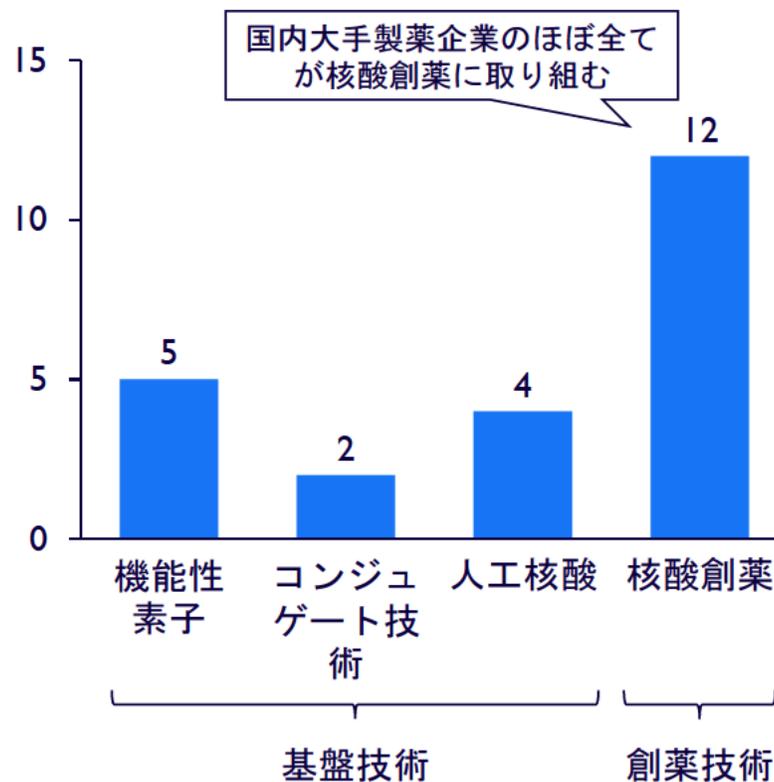
リガンドコンジュゲートは開発品ごとに最適な要素技術を組み合わせるため、製造方法も開発品ごとに異なり、汎用的な製造技術を事前に開発することは難しい

日本は核酸医薬の薬剤送達技術関連特許ファミリー数で世界4位とプレゼンスは大きく、多くの国内企業が基盤技術開発・創薬研究に取り組むなど産業化も進行しつつある

核酸医薬の薬剤送達技術関連特許の出願人国籍*1



リガンドコンジュゲート関連の国内企業数*2



*1 2000年以降の出願をファミリー単位で集計。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 *2 複数の要素技術を持つ企業はそれぞれ1件としてカウントした
出所: Biz Cruncher (検索日: 2022年10月28日)、日経バイオテック、各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

一方、日本では欧米のように基盤技術と創薬技術の両方を保有するプレイヤーが存在せず技術が分散しているため、企業間の連携を行う必要がある

国内外のバリューチェーンの対比と市場獲得に必要な取組み

	欧米	日本
バリューチェーンの概念図		
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多くのプレイヤーが基盤技術と創薬技術の両方を保有し、自社で技術をすり合わせ効率的に開発品を創製している <ul style="list-style-type: none"> - AlnylamはGalNAc技術を自社開発し多数の上市に成功 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各技術の開発者は存在するものの企業間の連携が少ないため、技術間のすり合わせが重要となるリガンドコンジュゲートの開発品創製が進んでいない
環境要因	<ul style="list-style-type: none"> ■ 豊富な資金調達環境と人材供給が自社創業を実現 <ul style="list-style-type: none"> - 米国には、多額の資金が投入されている技術開発のハブが存在し、優秀な人材が育成されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 資金調達の制約により基盤技術開発者の事業展開に支障 <ul style="list-style-type: none"> - 自社創業に必要な創薬技術の獲得ができない - 製薬企業への導出に必要なデータを取得できない
市場獲得に必要な取組み	-	<ul style="list-style-type: none"> ■ 保有技術を開発品創製につなげるため企業間の連携が必要 <ul style="list-style-type: none"> - コーディネーターが情報の取りまとめや共有を行い、企業間の提携を促進する

オリゴマー合成CMOは国内に有力なプレイヤーが複数存在しており、国内製薬企業からの受注を得やすいことから、市場獲得に向けたVC上の大きな課題は存在しないと見られる

主要な核酸医薬CMO

	プレイヤー名	国籍	概要
モノマーサプライヤー	Hongene	中国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工核酸の製法を最初に確立し、市場シェアの大半を保有 ■ 品質・コストに優れる
	Sigma-Aldrich	米国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場シェアはHongeneに続く2番手としての位置付け
	Thermo Fisher	米国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場シェアはHongeneに続く2番手としての位置付け
オリゴマー合成CMO	日東電工Avecia	日本	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最大手のオリゴマー合成CMOであり約半分のシェアを保有 ■ オリゴマー合成のほか、コンジュゲート化にも対応可能
	Agilent Technologies	米国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場シェアは日東電工Aveciaに続く2番手としての位置付け ■ オリゴマー合成のほか、コンジュゲート化にも対応可能
	ST Pharm	韓国	<ul style="list-style-type: none"> ■ モノマーサプライヤーから事業を拡大し、市場シェアは上記2社に続く位置付け
	Biospring	ドイツ	<ul style="list-style-type: none"> ■ オリゴマー合成CMOとして後発ながら一定のシェアを保有
	味の素	日本	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本新薬のViltepsoの商用製造を受託していると見られる ■ 創薬研究段階から一貫した製造を可能とし、シェアを拡大

リガンドコンジュゲートの開発には基盤技術開発者と製薬企業の連携が必要となるが、資金調達等の環境要因により阻害されているため、国として改善に向けた支援が必要

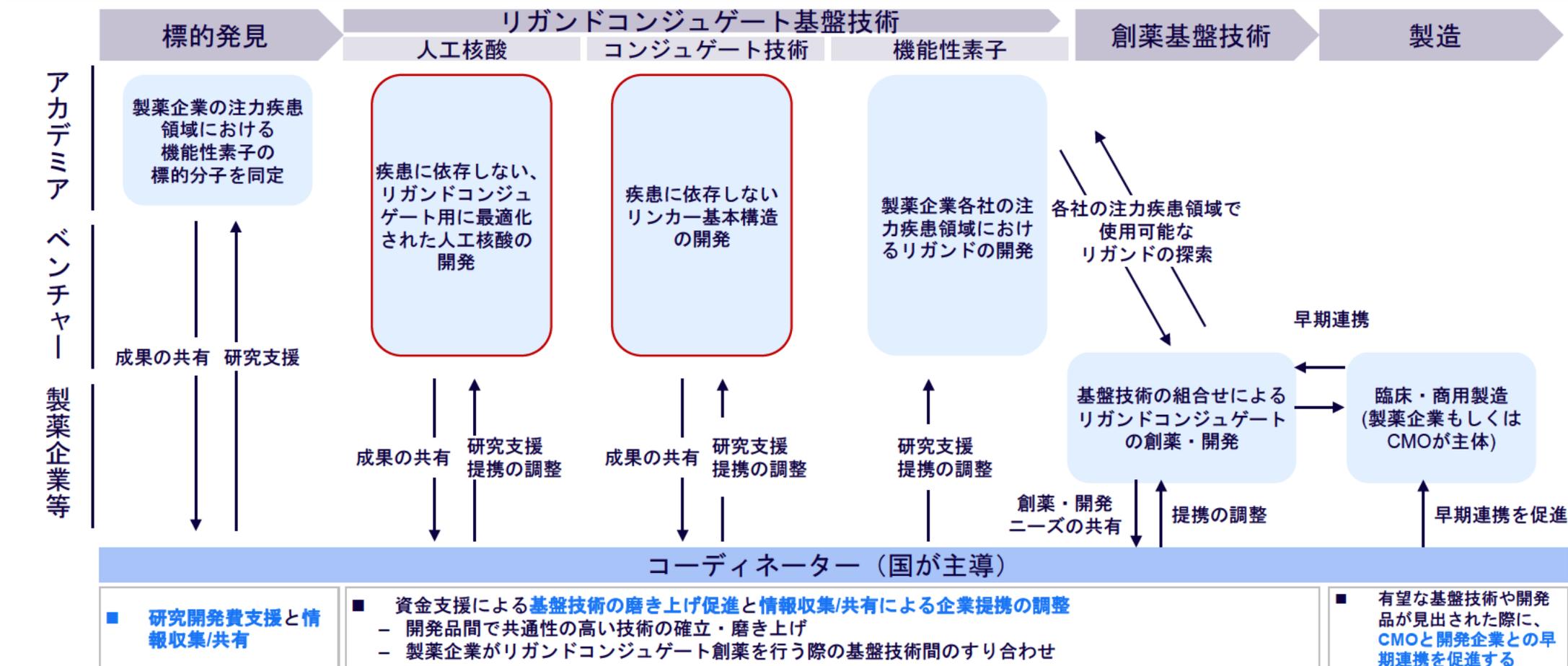
日本として市場獲得に向け支援が必要な取組み

バリューチェーン	課題	必要な取組み	国として必要な支援
基盤技術・創薬研究	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基盤技術開発・創薬研究に取り組む企業は多い一方で、企業間の連携が少ないために保有技術が開発品の創製につながっていない <ul style="list-style-type: none"> - リガンドコンジュゲートは要素技術間のすり合わせが必要となるため、企業間の連携が必須 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 基盤技術開発者と製薬企業が連携し、要素技術をすり合わせ最適化することでリガンドコンジュゲートの開発品の創製を実現する ■ 製薬企業が連携に踏み切ることができるようにするため、基盤技術開発者は保有技術の有用性の検証や排他性の高い特許の確保を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 要素技術の開発品間での共通性に応じ、基盤技術開発者と製薬企業の適切な形式での提携を調整する <ul style="list-style-type: none"> - 汎用性の高い人工核酸とコンジュゲート技術は複数製薬企業と共同で効率的に開発を行う等 ■ 企業間の連携の前提となる、要素技術の有用性の検証や知財権確保等の研究支援を行う
製造	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲートは開発品ごとに製法が異なるため、今後拡大する市場を事前の技術開発により取り込むことが難しい <ul style="list-style-type: none"> - 開発品に依存しない汎用的な製造技術は少ない ■ 核酸医薬一般としては、通常疾患への適応拡大を見据えた製造コスト低減とスケールアップが必要 	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲートを手掛ける製薬企業と早期段階から連携し、製造技術の共同開発を行う ■ 核酸医薬一般や新規人工核酸の製造など開発品間で共通性の高い製造技術については、CMO単独又は基盤技術を持つスタートアップと連携し製造技術の開発を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造方法の開発は個別の製薬企業とCMOが連携し取り組むべきであり、国として積極的な支援は不要 <ul style="list-style-type: none"> - リガンドコンジュゲートは開発品ごとに製造方法が異なる ■ 核酸医薬一般や新規人工核酸等の汎用性の高い製造技術については、CMOや人工核酸スタートアップに対し製造技術開発支援を実施

コーディネータを設置することにより、開発品間で共通性の高い技術領域は協力して効率的に開発し、開発品に固有の技術領域は各製薬企業の主導で開発を行えるようにすべき

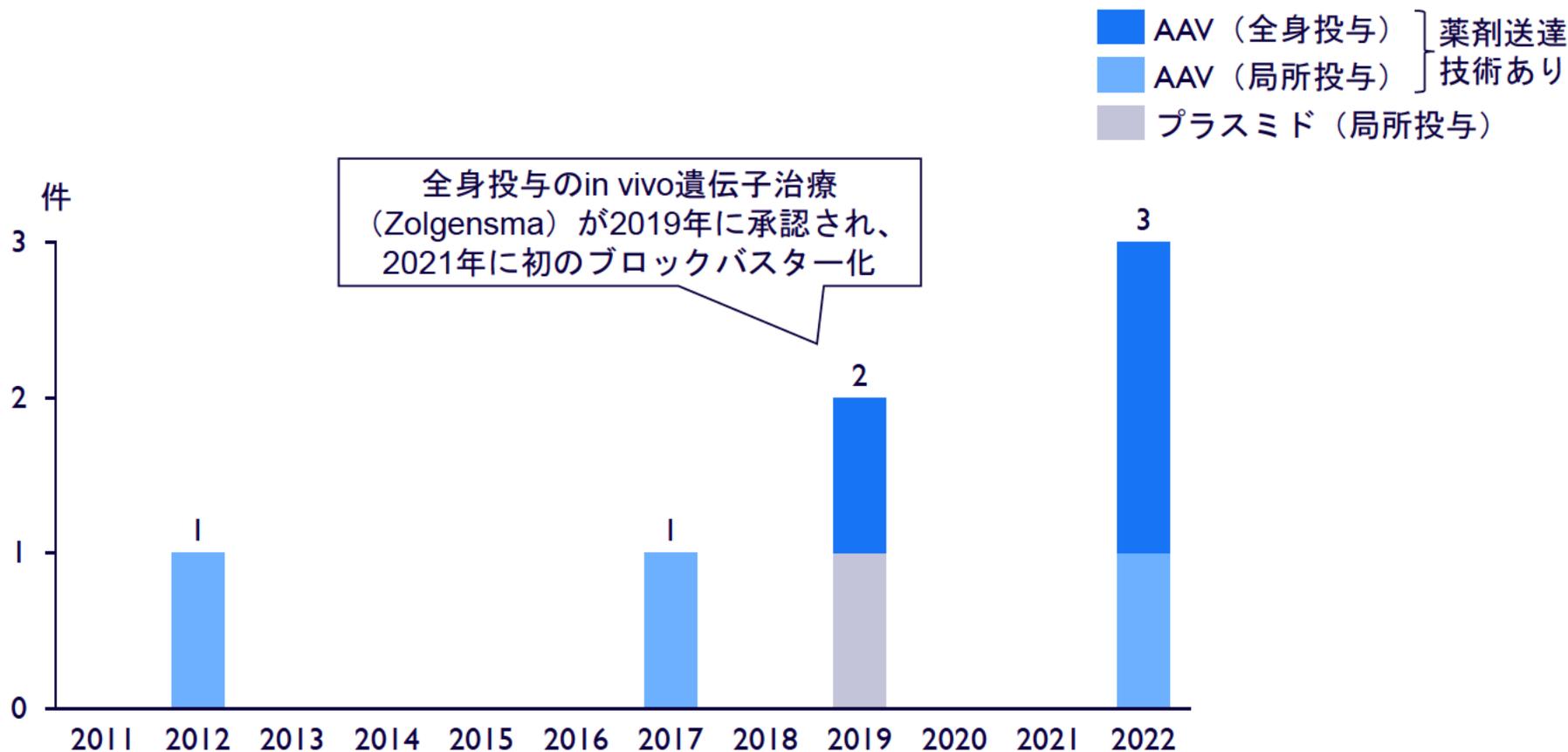
疾患特異的なリガンドコンジュゲート型核酸医薬開発のコンソーシアム

開発品間で共通性の高い技術



薬剤送達技術を使用したin vivo遺伝子治療が近年承認されており、一部は大型化が期待されるなど、薬剤送達技術が市場拡大のイネイブラーとなっている

薬剤送達技術ごとのin vivo遺伝子治療承認件数の推移^{*1}



*1 品目ごとに日米欧のいずれかで最初の承認を取得した年をカウント。ウイルス治療（腫瘍溶解性ウイルス）を含まない
 出所：国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ウェブサイト「承認された遺伝子治療製品（2022年11月時点）」よりアーサー・ディ・リトル作成

AAVは幅広い組織に全身投与で送達可能な唯一のベクターであり、適応疾患が限定される他のベクターと比べて市場拡大への寄与度が大きい

In vivo遺伝子治療に使用されるベクター（Ph1以降・開発品ごと）

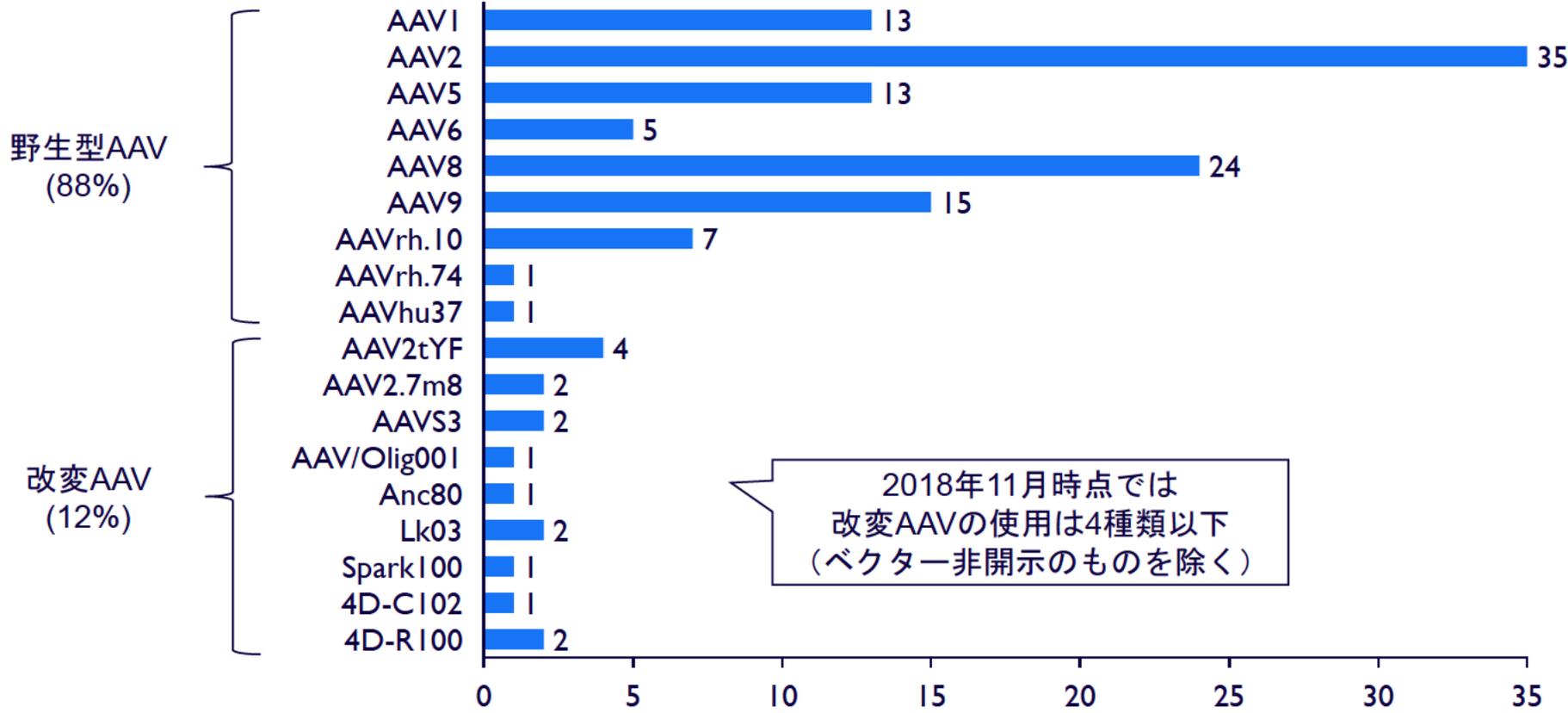
2021年10月時点

種類		標的指向性	低免疫原性	安定発現性	開発品数	特徴
ウイルスベクター	AAV	✓	✓	✓ ^{*1}	92	<ul style="list-style-type: none"> ■ 比較的高い標的指向性と低い免疫原性を持つため、全身投与で幅広い疾患に利用しうる ■ 全身投与時は白血球に送達される ■ がん化懸念があるためex vivoの使用例が多い ■ レンチウイルスよりもがん化の懸念が大きいため、近年は使用例が少ない ■ 比較的低い標的指向性と高い免疫原性を持つ一過性発現ベクターであるため、用途が固形がんやワクチン等の局所投与に限られる
	レンチウイルス			✓	7	
	レトロウイルス			✓	2	
	アデノウイルス				21	
	単純ヘルペスウイルス				2	
	ワクシニアウイルス				11	
	センダイウイルス				1	
細菌ベクター	細菌				7	
非ウイルスベクター	プラスミド	ネイキッド		✓	14	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的指向性が乏しいため、局所投与が必要 ■ 遺伝子導入効率が極めて低い
		エレクトロポレーション		✓	22	<ul style="list-style-type: none"> ■ 電氣的刺激を用いるため局所投与が前提となり、用途が固形がんやワクチンに限られる
		ナノ粒子		✓	4	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンド結合ナノ粒子が実用化していないため、肝臓以外の全身投与は困難
	(参考 ^{*2}) mRNA		✓		61 ^{*3}	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンド結合ナノ粒子が実用化していないため、肝臓以外の全身投与は困難

*1 AAVは染色体に挿入しないが、非分裂細胞では発現が長期間持続する *2 モダリティとしてはmRNA医薬品に含まれるため参考として記載 *3 2022年10月時点。COVID関連の品目を除く

In vivo遺伝子治療のベクターは従来から報告されている野生型AAV等が主流だったが、近年は配列改変により見出された改変AAV等の新規AAVを使用した開発品が増加している

臨床試験中のin vivo遺伝子治療の使用ベクター（2021年4月時点）*1



*1 ClinicalTrials.govよりAAVベクターを使用したin vivo遺伝子治療を抽出し、同一開発品は1件とカウント
 出所：Front. Med., 8, 809118 (2021) [doi: 10.3389/fmed.2021.809118]、Nat. Rev. Drug Discov., 18, 358 (2019) [doi: s41573-019-0012-9]、J. Virol., 78, 6381 (2004) [doi: 10.1128/JVI.78.12.6381-6388.2004]より
 アーサー・ディ・リトル作成 © Arthur D. Little 20

現在のAAVベクターはin vivo遺伝子治療の薬剤送達課題を十分に解決できていないため、特に標的指向性と安全性を向上した新規AAVの開発が求められている

現在のAAVベクターが解決できていない課題

新規AAVにより解決可能
AAV以外の技術開発も必要

分類		内容
標的指向性	適用範囲の拡大	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの標的指向性が十分高くないため、対応可能な疾患が限定されている <ul style="list-style-type: none"> - 特に中枢神経領域は血液脳関門が障壁となり全身投与が困難 - 筋疾患領域は投与量が多くなるため治療域が狭い
	安全性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性を十分に低下できていないため、治療域が狭い <ul style="list-style-type: none"> - ステロイド等の免疫抑制剤を併用しても有害事象が発生することがある - 標的指向性の向上を図ることによっても解決可能
免疫原性	有効性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの免疫原性が原因で有効性の持続期間が短くなっている可能性がある <ul style="list-style-type: none"> - ただし、基本的には搭載遺伝子に起因すると考えられており、AAVよりも遺伝子配列の最適化により改善できる可能性が高い
	2回目投与の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 初回投与でAAVに対する中和抗体が発生するため、2回目投与が無効 <ul style="list-style-type: none"> - ただし、AAVベクターの工夫では解決困難と考えられている ■ 自然感染により抗体を保有しているケースでは抗体価によっては投与可能だが、投与可能な抗体価の基準が定まっていないことが課題

新規AAVの取得方法の主流は、大規模ライブラリから選抜を行う分子進化法やin silico設計法にシフトしており、日本としてはまず競争力のある手法を確立することが必要である

新規AAVの取得方法

種類	概要	特徴	見出されたAAVの例示
天然由来	野生型AAVの探索	<ul style="list-style-type: none"> 自然界に存在するAAVであることから、一定の感染性や安全性が保証されている 従来主流だったが、新規AAVが見つかりにくくなったため現在は下火になっている 	<ul style="list-style-type: none"> AAV1-9 AAVrh AAVhu
人工改変	合理的設計法	<ul style="list-style-type: none"> 有効な仮説を立てることができれば、目的の機能を持つAAVを直接的に取得できる 仮説立案に必要なバイオロジー研究がボトルネックとなるため、主流の方法ではない 	<ul style="list-style-type: none"> AAV2tYF AAV.GTX (遺伝子治療研究所) <ul style="list-style-type: none"> AAV9の細胞内分解に関わるアミノ酸を置換
	分子進化法	<ul style="list-style-type: none"> 仮説が不要であり、大規模なライブラリを一度に評価できるため、比較的容易に目的に応じたAAVを取得可能 現在の主流だが、膨大なライブラリの中から目的のAAVを選抜する方法の開発が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 4D-C102, MyoAAV等多数 <ul style="list-style-type: none"> MyoAAVは特に優れた筋指向性を持つ CereAAV (タカラバイオ)
	In silico設計法	<ul style="list-style-type: none"> 生物学的な背景が不要でありながら、データに基づく効率的な配列設計が可能 最先端の研究で取り組まれているが、ソースとなる配列活性相関データの蓄積や学習モデルの構築等に多大なりソースが必要 	<ul style="list-style-type: none"> Anc80 <ul style="list-style-type: none"> 野生型AAVの共通の祖先配列を推定したもの CapsidMap技術 (Dyno) <ul style="list-style-type: none"> AIによる配列設計

新規AAVは既存の原料や精製装置が利用できないことが将来的に問題となりうるため、有望なAAVが取得できた段階で製造課題も解決しておくことが望ましい

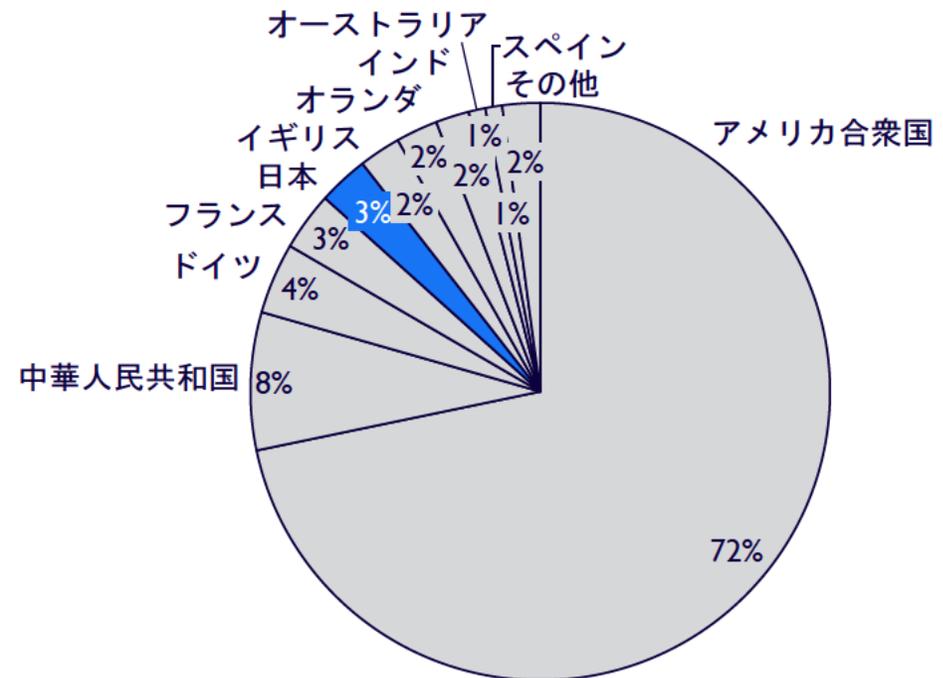
新規AAV使用時に新たに発生する製造課題

製造プロセス		製造課題
原料調達	産生細胞調達	■ 新規AAVは既存のパッケージング細胞株を利用できないため、 新たにパッケージング細胞株や安定細胞株の樹立が必要
	プラスミド調達	■ 新規AAVは既存のOff-the-Shelfプラスミド ^{*1} が市販されていないため、製造コストや納期面で不利となる 委託製造が必要
上流工程	拡大培養	■ 特になし
	プラスミド導入	■ 特になし
	発現培養	■ （新規AAVに合わせた培養条件の最適化が必要）
下流工程	前処理	■ 特になし
	初期精製（Capture）	■ 新規AAVはカプシド構造が異なるため、 既存の親和性クロマトグラフィーカラムが利用できない可能性がある
	最終精製（Polishing）	■ （新規AAVに合わせた精製条件の最適化が必要）
	製剤化	■ 特になし
	分析	■ 特になし
流通	保存	■ 特になし
	輸送	■ 特になし

*1 開発品ごとに固有の配列を持つGOIプラスミドと異なり、アデノウイルス由来のヘルパープラスミドや使用頻度の高いAAVのrep/capプラスミドは開発品間で同じものが利用できるため、事前に大量製造したOff-the-Shelfプラスミドを使用することがある
 出所：有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

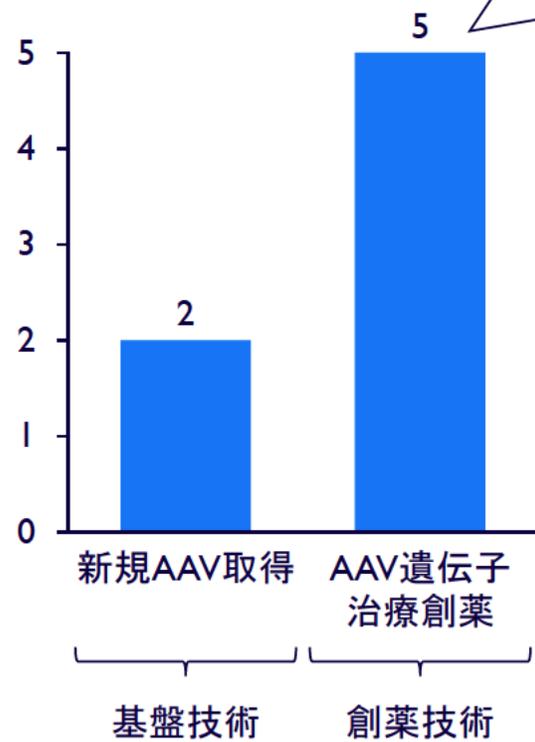
新規AAV関連特許ファミリー数は米国が他を圧倒しており、日本のプレゼンスは小さい。基盤技術開発・創薬研究に取り組む国内企業も僅少で、プレイヤー数の増加が必要

新規AAVの出願人国籍*1



In vivo遺伝子治療 (AAV) の国内企業数

大手製薬企業は海外企業買収により参入しており、国内拠点の開発者は大学発スタートアップ3社²のみ



*1 2000年以降の出願をファミリー単位で集計。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 *2 遺伝子治療研究所、レストアビジョン、ギャップジャンクション
 出所：Biz Cruncher（検索日：2022年10月28日）、Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）、各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成（2022年11月14日時点） © Arthur D. Little 24

国内に拠点を持つCDMOは数が少ない上に十分な量・品質のAAVを製造できないため、欧米に拠点を持ち製造ノウハウを蓄積しているCDMOを巻き込むことが必要となる

主要なウイルスベクター製造CDMO（日系）

プレイヤー	ベクター種				製造スケール			特徴・備考	
	in vivoメイン		ex vivoメイン		Lab.	Clinical	Commer cial		
	AAV	Adeno	Lenti	Retro					
国内拠 点	タカラバイオ	○	○	○	○	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> 2014年10月に遺伝子・細胞プロセッシングセンター（CGCP）を新設 治験薬GMP基準に準拠して製造 	
	IDファーマ	○		○		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> センダイウイルス（SeV）ベクターやサル免疫不全ウイルス（SIV）ベクターに強みを有する 治験薬GMP基準に準拠して製造 	
欧米拠 点	富士フイルム ※ 製造設備はUS	○	○	○	○	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> 2019年に130億円の設備投資を行うなど、バイオCMO事業には活発的で、Biogenから取得した設備をベースに多種ベクターを製造
	AGC	○*1		○	○	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> 2020年にAGCはMolmedを買収し、ウイルスベクターを用いた遺伝子細胞治療の受託開発・製造に事業を拡大することを発表

*1 2020年7月時点で参入する計画を示した

欧米の大手サプライヤーはワンストップショップによる強大な参入障壁を構築しており、国内サプライヤーが互角に戦うには企業連合の競争力を向上させる必要がある

プレイヤー*1

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)

	プレイヤー	原料調達		上流工程			下流工程		分析	CDMO	
		細胞株	プラスミド	培養装置	培地	TF試薬*3	精製装置	濃縮装置	分析装置		
欧米	ThermoFisher		Patheon (2017)		Life Techno logies (2014)	Life Techno logies (2014)				Brammer (2018)	
	Sartorius				Xell, Bi, Cellgenix (2019-21)		BIA (2020)	WaterSep (2020)	BIA (2020)		
	Danaher	Aldevron (2021)									
		Cytiva (2020)			Xcellerex (2012)	HyClone 事業 (2014)					
		Pall (2015)			ATMI*4 (2014)						
		Beckman (2011)									
		Sciex (2009)									
		CEVEC (2022)									
	独Merck										
	国内	MAB組合*5	ちとせ研究所 タカラバイオ	カナカ (Eurogentec)	エイブル	タカラバイオ		東レ、カナカ ワイエムシー等		島津製作所 日立製作所 ユー・メディコ 大阪大学等	タカラバイオ

- 培養装置を起点に買収により全方位へ展開
- ワンストップショップ化によりシェア・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
- 培養装置を起点に買収により全方位へ展開
- ThermoFisherと同様のワンストップショップ化を志向

- 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
 - 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
- Danaherは2022年時点でCytivaとPallを合併予定と発表しており、従来よりも積極的にワンストップショップ化を志向している

- 安定細胞株という技術的優位性の高い新技术に特化し、市場獲得を図ったが、Danaher傘下に入ることを選択

- 細胞株と培地をセット販売 (VirusExpress 293 AAV Production Platform)

- MAB組合*5は遺伝子治療を含むバイオ医薬品を国際基準に適合して製造するための技術開発を目的として設立された

*1 カッコ内はDanaherの買収年 *2 枠内は買収企業と買収年 *3 TF試薬: トランスフェクション試薬 *4 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 *5 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
出所: 各社ウェブサイト、有識者コメントよりアーサー・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
 □ 当該製品に関する取組み実績がある

欧米はin vivo遺伝子治療のエコシステムが機能している。一方、日本はプレイヤーが少なくVCが断絶しているため、AAV製造を起点にエコシステムを立ち上げる必要がある

国内外のバリューチェーンの対比と市場獲得に必要な取組み

	欧米	日本
バリューチェーンの概念図		<p>大手製薬・CDMOは海外企業買収により欧米市場に参入</p>
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ■ モダリティエコシステムが回っており、各プレイヤーが相互作用することで自己強化的に技術進歩と市場拡大が進行 ■ サプライヤーは大手CDMOと連携することで優位性構築 	<ul style="list-style-type: none"> ■ いずれの領域もプレイヤーが少ない上、一部企業は欧米市場に参入し、国内バリューチェーンの断絶・空洞化が進行 ■ サプライヤーはパーツごとに分散し市場獲得できていない
環境要因	<ul style="list-style-type: none"> ■ 豊富な資金調達環境と人材供給によりエコシステムが機能 <ul style="list-style-type: none"> - 米国には、多額の資金が投入されている技術開発のハブが存在し、優秀な人材が育成されている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 資金調達や人材供給の制約によりAAVの国内製造が難しい <ul style="list-style-type: none"> - 研究開発に必要なAAVベクターの製造や、サプライヤーの製造技術開発に支障を来している
市場獲得に必要な取組み	-	<ul style="list-style-type: none"> ■ 十分な量・品質のAAVを製造可能とし、同時に各領域の障害を取り除くことで国内エコシステムの立ち上げを図る <ul style="list-style-type: none"> - 欧米拠点を持つ国内CDMOや、外資CDMOの国内誘致

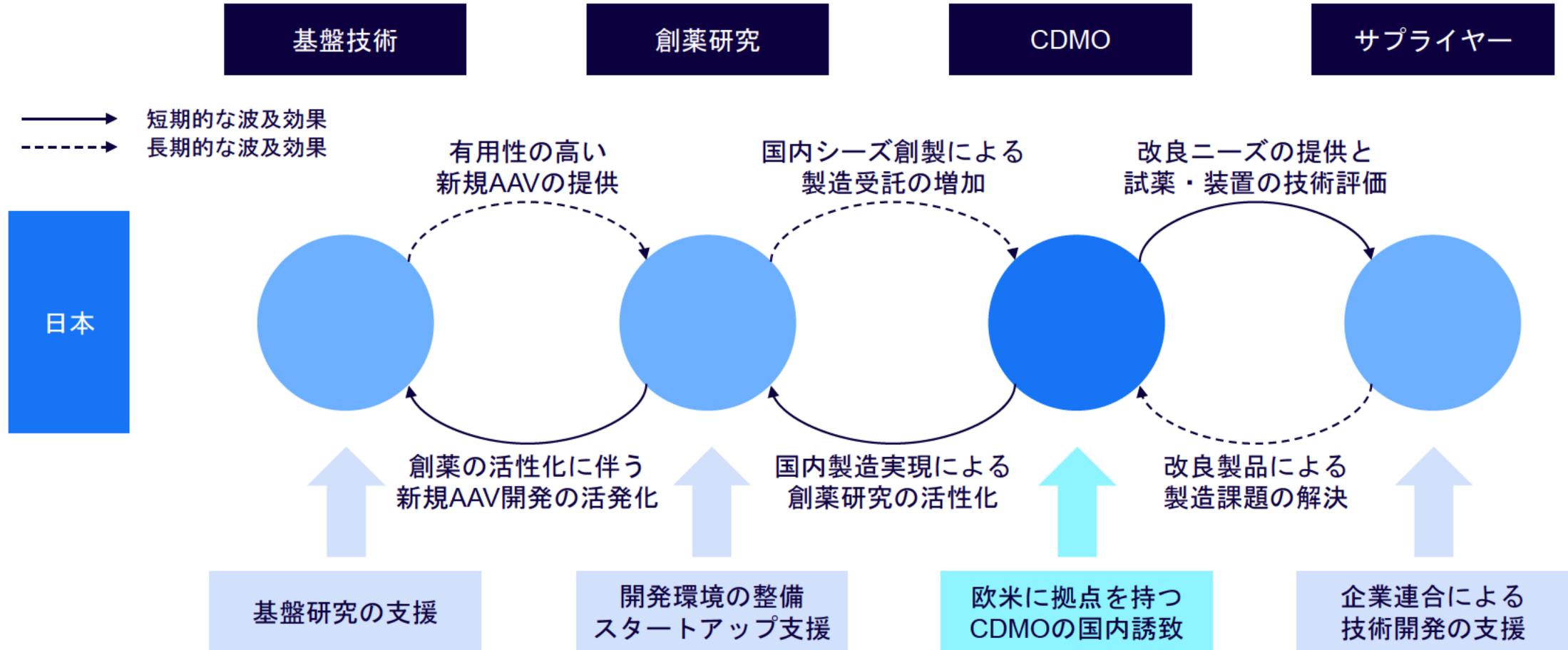
バリューチェーンの全領域で有力プレイヤーが存在しないため、新規AAVを利用したin vivo遺伝子治療の市場獲得に向け国としてCDMOを中心に全方位の支援を行う必要がある

日本として市場獲得に向け支援が必要な取組み

バリューチェーン		課題	必要な取組み	国として必要な支援
基盤技術		<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規AAVの開発を行うプレイヤーが少ない <ul style="list-style-type: none"> - 取得方法の開発も欧米が先行しており、優位性に乏しい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミアを中心に競争力のある新規AAVの取得技術を開発する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミアの基盤研究の活性化に必要なとなる研究資金の支援を行う
創薬		<ul style="list-style-type: none"> ■ In vivo遺伝子治療の創薬を行うプレイヤーが少ない <ul style="list-style-type: none"> - 大手製薬企業は海外企業の買収により参入しており、国内の創薬知見は限定的 	<ul style="list-style-type: none"> ■ In vivo遺伝子治療の創薬の障害となっている製造課題の解決や開発環境の整備を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 民間では実現が難しい大手CDMOの誘致と規制環境の改善を行う ■ 特に創薬に取り組むアカデミア・スタートアップに対しては、製薬企業との連携に向けた資金を支援
製造	CDMO	<ul style="list-style-type: none"> ■ 十分な量・質のAAVを国内製造できるプレイヤーが少ない <ul style="list-style-type: none"> - 研究の大きな障害となっている 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高い製造技術を持つ、欧米に拠点を持つCDMOの誘致を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大手CDMOとしては国内進出の動機に乏しいため、国としてCDMOの誘致とエコシステム立ち上げに向けた全方位の支援を行う
	サプライヤー	<ul style="list-style-type: none"> ■ プレイヤーは存在するが、欧米の大手サプライヤーのワンストップ戦略に対抗できていない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧米サプライヤーに対抗可能な製造プラットフォームの開発を行う <ul style="list-style-type: none"> - 高い製造技術を持つCDMOと連携し、ニーズに合致した製品開発を行うことが望ましい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存の企業連合としてMAB組合が組織されているため、国として製造プラットフォーム開発に向け継続的な支援を行う

欧米に拠点を持つCDMOの国内誘致を軸とし、同時に各プレイヤーに対して研究開発の活性化や優位性の獲得につながる支援を行うことで国内エコシステムの立ち上げを図るべき

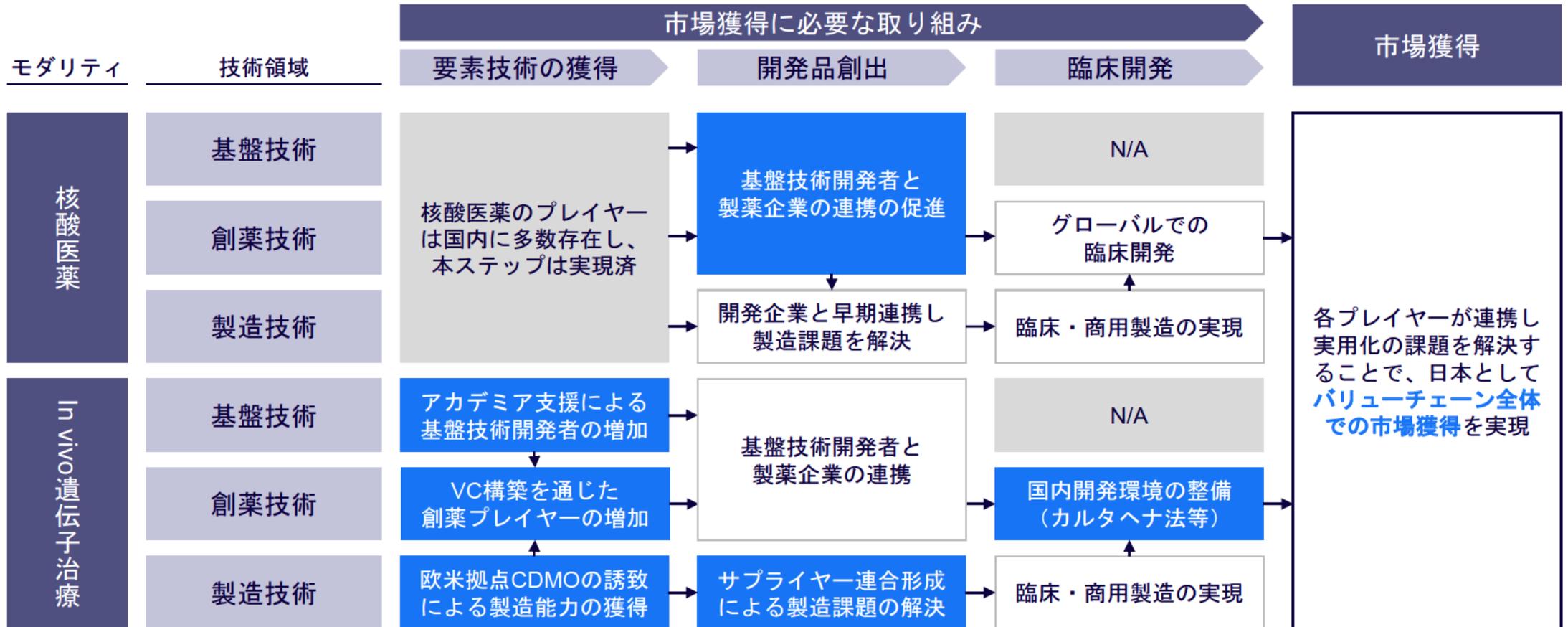
CDMOを起点とした国内バリューチェーンの構築



核酸医薬はプレイヤー間の連携促進により、in vivo遺伝子治療は製造を起点としたプレイヤー増加により、日本としてバリューチェーン全体での市場獲得を目指すべき

市場獲得に向けたシナリオ

国として特に支援すべきステップ



報告書サマリ

本編

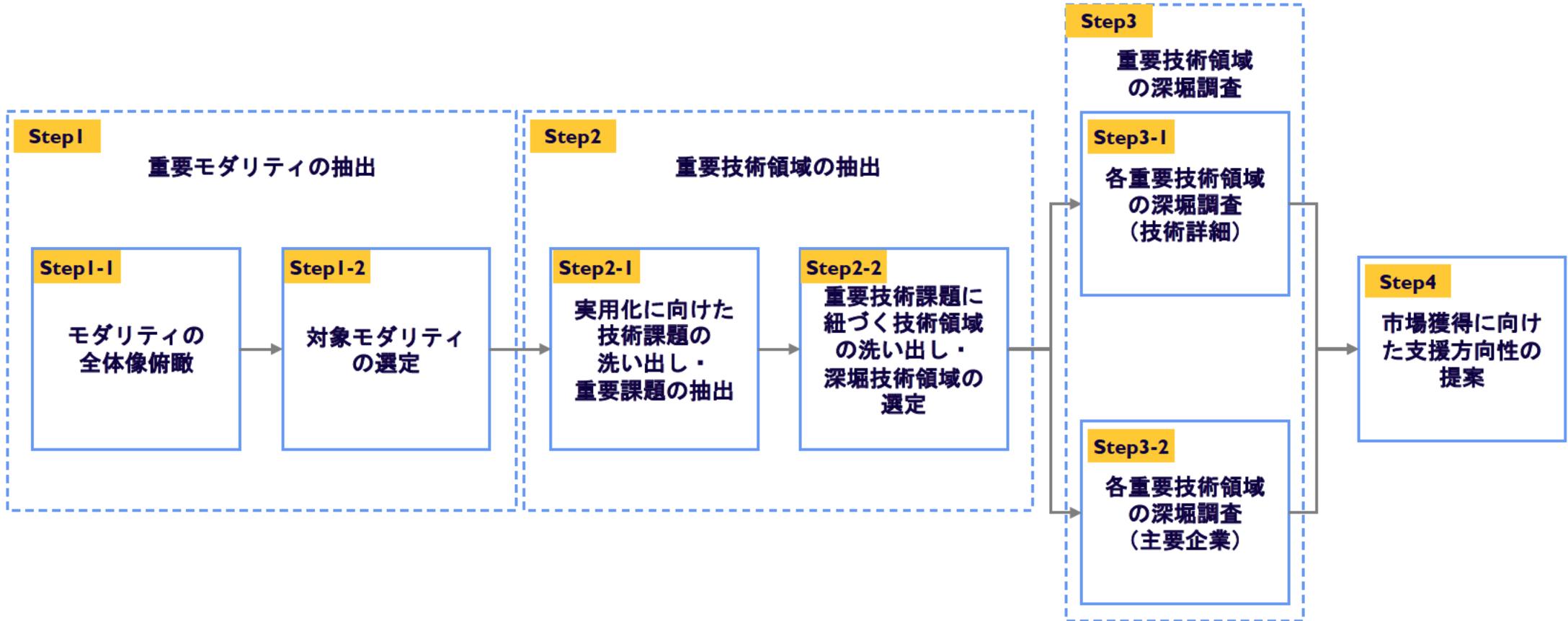
Step1 重要モダリティの抽出

Step2 重要技術領域の抽出

Step3 重要技術領域の深掘調査

Step4 市場獲得に向けた支援方向性の提案

Step1,2でモダリティと技術領域を順に分析・抽出した。抽出した重要技術領域につきStep3で深堀調査し、Step4で支援方向性を具体化した



再生・細胞治療・遺伝子治療は、先天性疾患やがん、組織再生向けに展開

モダリティ*1		定義・作用機序		主な対象疾患*2
1 再生・細胞治療	スキャフォールド治療		<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工材料の足場を生体内に移植する治療法 ■ 足場に生体内で細胞が集積することで組織が再生する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 皮膚 ■ 心血管（内血管シャント向け）
	組織移植		<ul style="list-style-type: none"> ■ 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、組織再生を促進する治療法（例：培養軟骨） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 心血管、筋骨格、皮膚等 - 軟骨欠損、重度火傷
	細胞移植		<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子未編集の細胞を投与する方法 ■ 投与細胞の生着/パラクライン効果により組織再生が起こる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、筋骨格、等
	免疫細胞療法		<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子未改変の免疫細胞を投与し免疫機能増強を図ることで治療効果を得る治療法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん - 現状は血液がんが中心
2 ex vivo 遺伝子治療	遺伝子改変免疫細胞（CAR-T/NK等）		<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子改変免疫細胞を投与し免疫機能増強を図ることで治療効果を得る治療法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん - 現状は血液がんが中心
	遺伝子改変細胞（non-CAR-T）		<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 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患 - ヘモグロビン異常症等
3 in vivo 遺伝子治療	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 ■ 改変された遺伝子により治療効果を得る 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患 - レーバー先天性黒内障等
	in vivo 遺伝子導入（VV*3）		<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスペクターを用い、遺伝子を搭載したベクターを導入する治療法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患、感染症、がん ■ 感染症ワクチン（VV*2ワクチン）
	in vivo 遺伝子導入（non-VV）		<ul style="list-style-type: none"> ■ ウイルスペクター以外の方法（例：プラスミド自体、細菌ベクター等）で、遺伝子を搭載したベクターを導入する治療法 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患、感染症、がん ■ 感染症ワクチン（DNAワクチン）

*1 点線で囲われているモダリティは本調査での定量データに含まれていない

*2 上市品や先行している開発品のある疾患を中心に記載 *3 Virus Vectorの略でウイルスベクター

出所：アーサー・ディ・リトル作成

核酸医薬は単一遺伝性疾患向けが多い。mRNAは感染症ワクチンへの利用を機に普及

	モダリティ	定義・作用機序	主な対象疾患*1
4	アンチセンス	 ■ 一本鎖の核酸。細胞内でmRNAへと結合し、翻訳阻害によるタンパク質発現抑制、およびmRNAの転写後調節を行う	■ がん、単一遺伝性疾患、炎症性疾患、等
	siRNA	 ■ 二本鎖RNA。細胞内で mRNAの分解によるタンパク質発現抑制を行う	■ がん、単一遺伝性疾患、等
	miRNA	 ■ mRNAの転写活性を制御する	■ がん、単一遺伝性疾患、等
	デコイ	 ■ デコイの持つプロモーター領域と同じ塩基配列が転写因子と結合することで、本来の転写を阻害する	■ がん、末梢神経障害、等
	アプタマー	 ■ 細胞外タンパク質に結合し、抗体のようにその機能を阻害/増強する	■ 肝中心静脈閉塞症、末梢神経障害、固形がん、加齢黄斑変性等
	核酸アジュバント	 ■ TLRに作用して自然免疫を活性化させる	■ がん、感染症、慢性疲労症候群、潰瘍性大腸炎、等
5	mRNA	 ■ 投与されたmRNAがタンパク質に翻訳されることで薬効を発揮。遺伝子治療と異なり核内に入らず一過性の発現	■ 感染症ワクチン ■ がん、単一遺伝性疾患
	レプリコンRNA	 ■ RNA を生体内に投与する治療法 ■ 体内で一過性のRNA増幅が起こる機能を付与したもの	■ 感染症ワクチン

*1 上市品や先行している開発品のある疾患を中心に記載
出所：アーサー・ディ・リトル作成

様々な次世代抗体が存在するが、多くはがんや自己免疫疾患向けに開発される

モダリティ	定義・作用機序	主な対象疾患*2	
6 抗体医薬	通常抗体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 軽鎖と重鎖によって構成される抗体を投与する治療法 ■ 中和抗体、アゴニストやアンタゴニストとして働く 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患等の様々な疾患
	改変抗体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有効性・安全性の向上を目的として抗体の一部の部位を改変したもの。作用機序は通常抗体と同様 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患
	コンジュゲート抗体 (ADC*1等)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 通常抗体にリンカーを介して低分子物質等を結合させたもの ■ 標的細胞への低分子の送達性を向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患 - がん向けが多い
	多価抗体 (二重特異性抗体等)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1つの抗体で2種以上の標的の補足を可能としたもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患 ■ 血友病
	フラグメント化抗体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体の軽鎖のみからなるもの ■ 組織への浸透性が向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患
	低分子化抗体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体の軽鎖のうち、可変領域のみからなるもの ■ 組織への浸透性が向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患
	抗体カクテル	<ul style="list-style-type: none"> ■ 二種類以上の抗体を混ぜて使用するもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん ■ 感染症治療薬
	多量体抗体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体が多量体を形成した状態で存在するもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん

*1 Antibody-drug conjugateの略で抗体薬物複合体 *2 上市品や先行している開発品のある疾患を中心に記載
出所：アーサー・ディ・リトル作成

ペプチド医薬は形状や修飾方法で複数種類のモダリティが存在

モダリティ*1		定義・作用機序	主な対象疾患*2
7 ペプチド 医薬	直鎖ペプチド	 <ul style="list-style-type: none"> ■ 複数のアミノ酸が直列に結合されたペプチド（一部分岐したペプチドも含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患、感染症等各種疾患
	環状ペプチド	 <ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドの構造の一部もしくは全体が、ペプチド結合やジスルフィド結合などによって環を形成したペプチド 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、自己免疫疾患、感染症等各種疾患
	リポペプチド	 <ul style="list-style-type: none"> ■ ペプチドの一部のアミノ酸に脂肪酸が結合したもの。開発品は基本的に環状ペプチドに脂肪酸が結合したもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症
	コンジュゲート型ペプチド	 <ul style="list-style-type: none"> ■ 化学物質/高分子等がリンカーを通じて結合したもの ■ 血中半減期や化学物質の標的指向性を向上させる目的で使用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん ■ 代謝性疾患、心血管系、等
	タンパク質融合型ペプチド	 <ul style="list-style-type: none"> ■ タンパク質（抗体のFc領域）とペプチドを結合させたもの ■ 血中安定性が向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、代謝性疾患、等
	ペプチドワクチン	 <ul style="list-style-type: none"> ■ がん抗原の配列を投与することで、免疫細胞によるがん細胞の殺細胞効果を高める 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん ■ 感染症ワクチン

*1 点線で囲われているモダリティは本調査での定量データに含まれていない

*2 上市品や先行している開発品のある疾患を中心に記載

出所：アーサー・ディ・リトル作成

タンパク質医薬は修飾方法で複数種類のモダリティが存在

	モダリティ*1	定義・作用機序	主な対象疾患*2	
8	タンパク質 医薬	生理活性タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生体内に存在する成長因子やサイトカイン、ホルモンなどの生理活性を持つたんぱく質を補充する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、単一遺伝性疾患、自己免疫・炎症性疾患など
		融合タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> ■ IgG抗体のFc部位とタンパク質医薬品を結合させたもの ■ 血中安定性が向上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん、単一遺伝性疾患、自己免疫・炎症性疾患など
		コンジュゲートタンパク質	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低分子/高分子とタンパク質医薬品をリンカーを介して結合させたもの 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん
		抗体様タンパク	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体のように特定の標的に強く結合するタンパク質を用いた医薬品。抗体と同様の作用機序 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん
		組み換えタンパク質ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ■ 病原体の抗原タンパク質そのもの、または修飾を行ったもの ■ 投与により、病原体への免疫記憶を誘導する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症ワクチン
		ウイルス様粒子（VLP）ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ■ 病原体の抗原タンパク質を粒子化させたもの ■ 投与により、病原体への免疫記憶を誘導する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症ワクチン - B型肝炎、子宮頸がん等
9	病原体 生物等	弱毒化ワクチン（生ワクチン）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 継代培養により病原性を弱毒化させた病原体 ■ 投与により、病原体への免疫記憶を誘導する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症ワクチン - 天然痘、麻疹、等
		不活化ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ■ 精製後にホルマリン処理などで病原性を消失させた病原体 ■ 投与により、病原体への免疫記憶を誘導する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症ワクチン - 日本脳炎、ポリオ、等
10	有機化合物	低分子医薬品（分子量～500程度）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 概ね分子量500以下の有機化合物 ■ タンパク質に結合することで薬効を発揮。経口投与が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症、がん ■ その他、あらゆる疾患に展開
		中分子医薬品（分子量500～3,000）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 分子量500～3,000程度の有機化合物。天然物と、低分子化合物をベースに分子量を高めたものがある 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各種疾患に展開可能性がある - 感染症、がんなど

*1 点線で囲われているモダリティは本調査での定量データに含まれていない

*2 上市品や先行している開発品のある疾患を中心に記載

出所：一般社団法人 日本ワクチン産業協会「2020 ワクチンの基礎」よりアーサー・ディ・リトル作成

その他モダリティとしては以下のようなものが存在

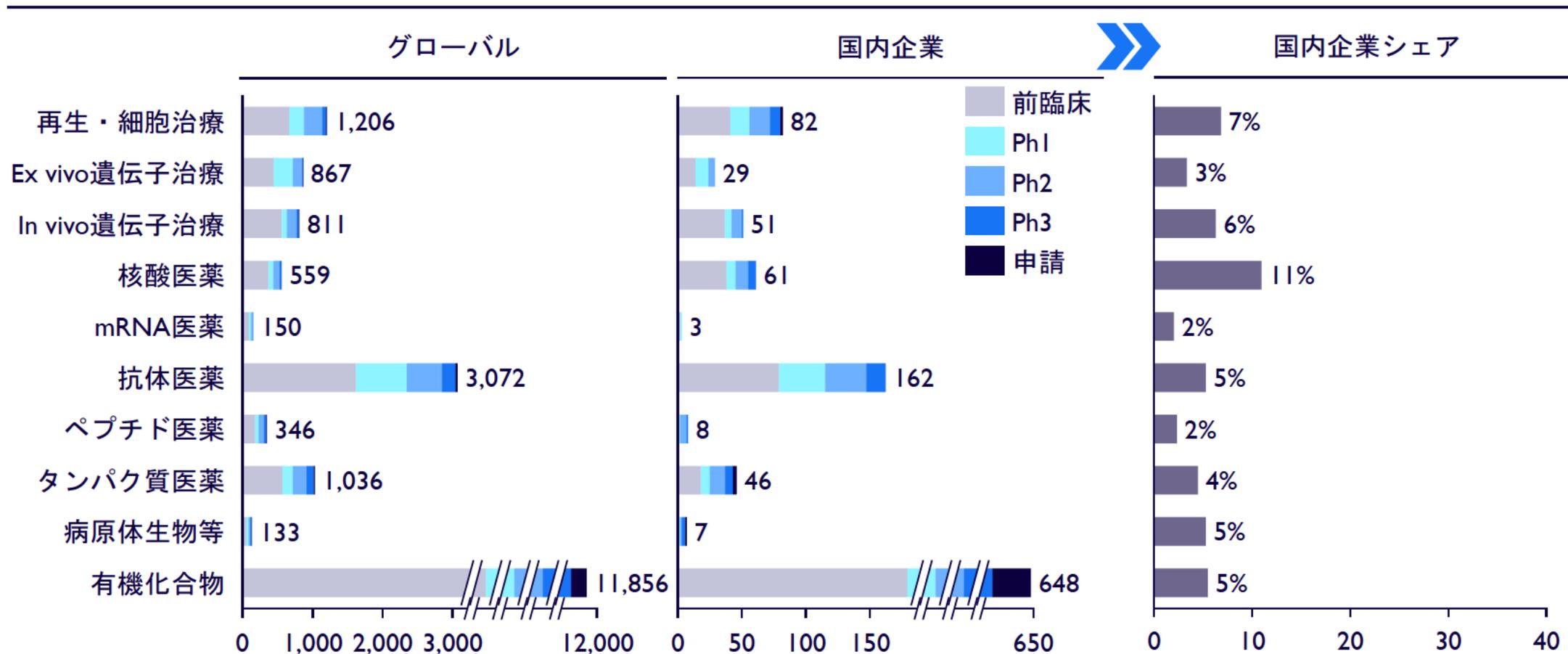
モダリティ	定義・作用機序	主な対象疾患*1
ウイルス治療	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的となる細胞でのみ特異的に増殖するウイルスを用い、標的細胞を細胞死させる治療法（例：腫瘍溶解性ウイルス） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん（現存のパイプラインすべてががん治療向け）
ファージ	<ul style="list-style-type: none"> ■ ファージの細菌に対する感染機構を活用した、細菌感染症に対する治療法 ■ 投与したファージが細菌に感染した際に出す溶菌酵素によって細菌を溶解 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細菌性感染症 <ul style="list-style-type: none"> - 糖尿病性足潰瘍、扁桃腺炎
マイクロバイオータ・ バクテリア	<ul style="list-style-type: none"> ■ 体内の細菌、古細菌・ウイルスなどの微生物叢を標的する治療法 ■ 疾患に関連する微生物のバランスを変化させることで治療する 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細菌性感染症
エクソソーム	<ul style="list-style-type: none"> ■ 表面や内部に核酸やタンパク質などを含むエクソソームを投与する治療法 ■ 細胞間伝達の阻害・促進等により薬効を発揮 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 炎症性の肺疾患 <ul style="list-style-type: none"> - 急性呼吸窮迫症候群
人工細胞	<ul style="list-style-type: none"> ■ 脂質膜の中でDNAからタンパク質を合成する擬似的な細胞 ■ DNAに各種機能をコードし、細胞に発現させることで治療効果を得る 	<ul style="list-style-type: none"> ■ N/A
人工染色体	<ul style="list-style-type: none"> ■ 巨大な遺伝子を搭載可能かつ細胞内で安定なベクター ■ 人工染色体を細胞に導入し、遺伝子を発現させることで治療効果を得る 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 単一遺伝性疾患 <ul style="list-style-type: none"> - 筋ジストロフィー
人工化学触媒	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工的に作成した酵素を投与することで、治療効果を得る治療法 <ul style="list-style-type: none"> - ヒストンのアセチル化によりがん抑制遺伝子の転写を促進する等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ がん
DTx (Digital Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ソフトウェアを活用して疾患の予防や管理、治療などを行う <ul style="list-style-type: none"> - スマートフォンを活用した認知行動療法等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生活習慣病・慢性疾患 <ul style="list-style-type: none"> - 喫煙、ADHD*2

*1 上市品や先行している開発品のある疾患を中心に記載 *2 Attention-deficit hyperactivity disorderの略で、注意欠陥・多動性障害

出所：ClinicalTrials.gov、Rebiotix Inc.、鳥取大学、東京大学、理化学研究所のウェブサイト、ビジネス+IT「DTx（デジタルセラピューティクス）とは何か」よりアーサー・ディ・リトル作成

再生・細胞治療と遺伝子治療はグローバル開発品数が1,000件前後あり開発が活発である。
また、国内企業シェアは核酸医薬がやや大きいものの全体的に小さい状況

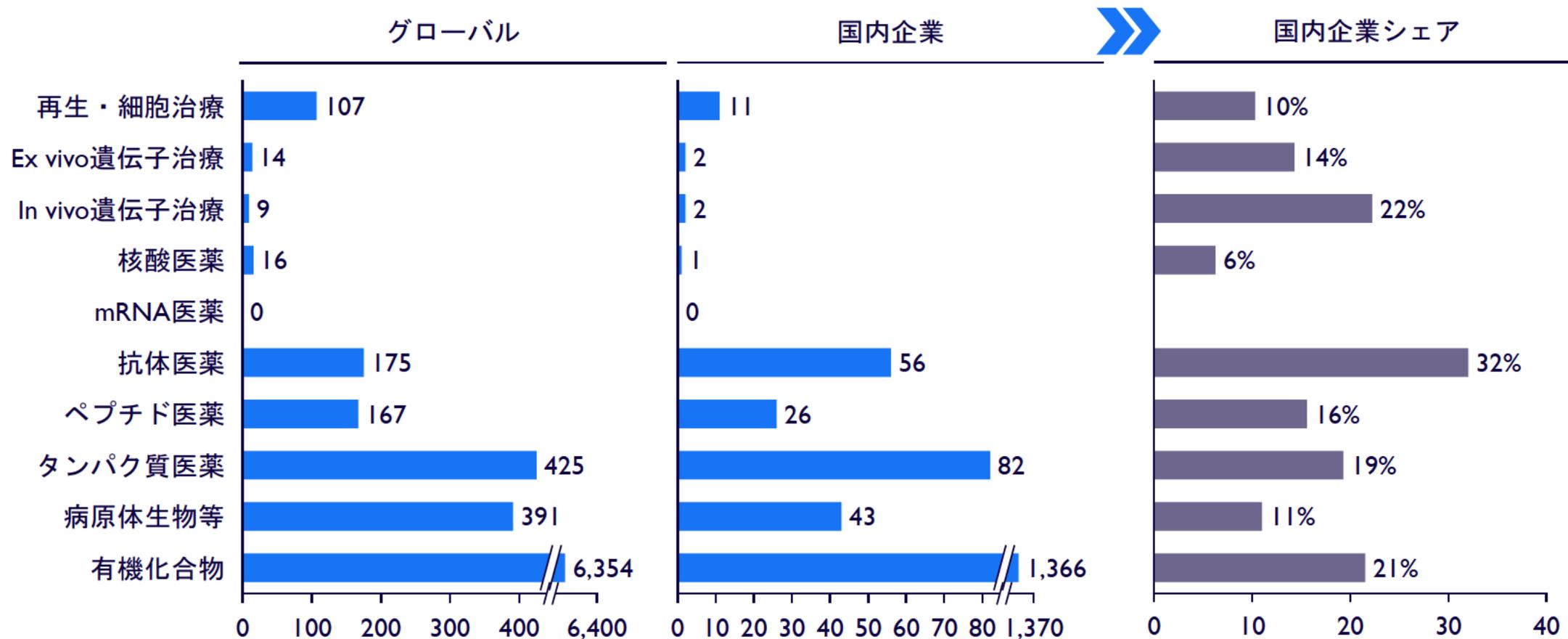
モダリティの開発品数（保有企業国籍別、2021年）*1,2



*1 品目ごとにカウント。自社創製品に限らず、導入や買収により獲得した品目を含む *2 mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の開発品を除く
出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

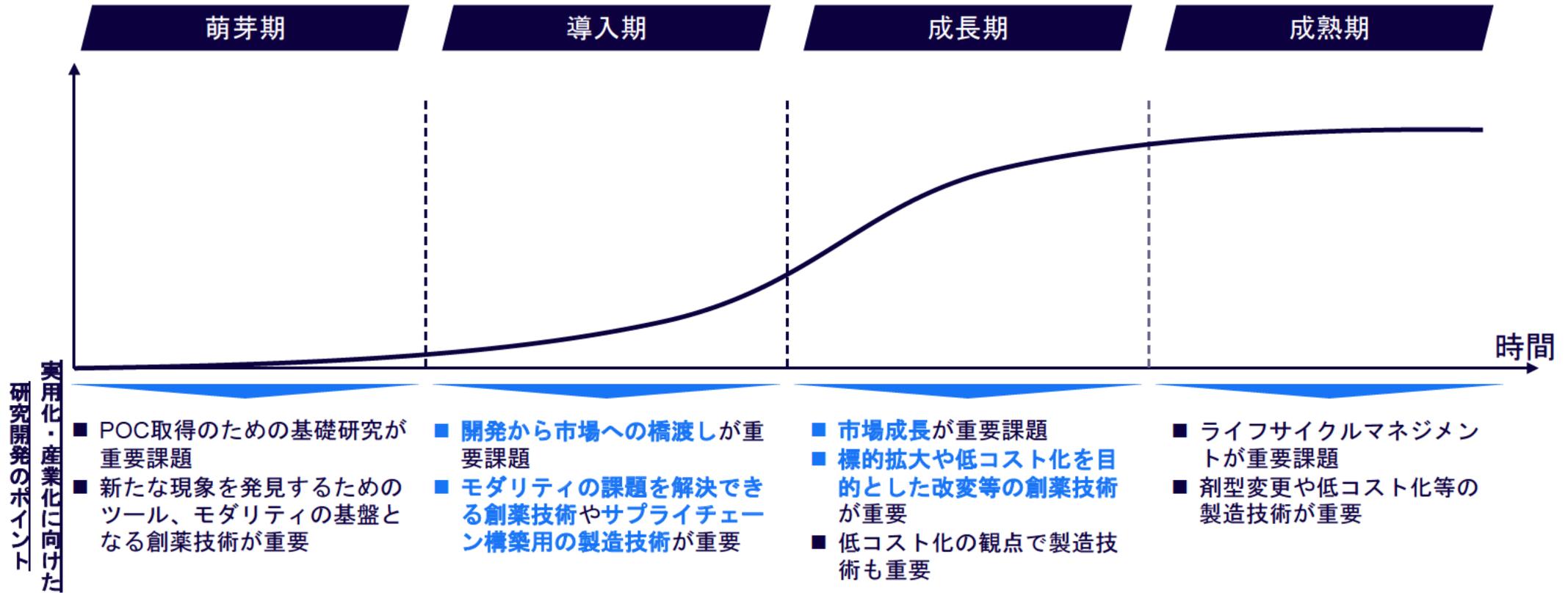
承認品数ベースでは多くのモダリティで日本企業シェアが10%以上と高い。ただし導入品を含むため、技術開発力よりも日本の製薬企業の規模に起因する数値と考えられる

モダリティの承認品数（保有企業国籍別、2021年）*1,2



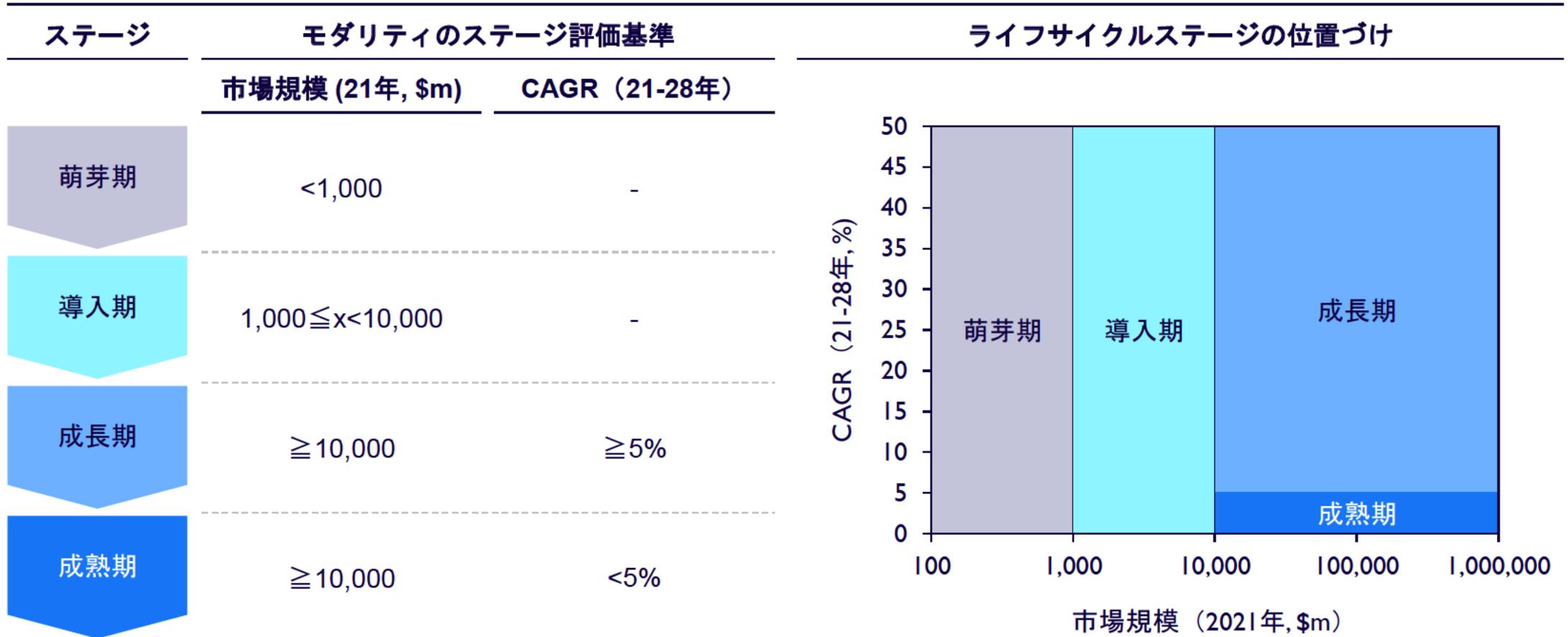
*1 品目ごとにカウント。自社創製品に限らず、導入や買収により獲得した品目を含む *2 mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の開発品を除く
出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

医薬品・治療法はモダリティの集合体であり、モダリティごとのライフサイクルステージごとに異なる課題や研究開発のポイントが存在



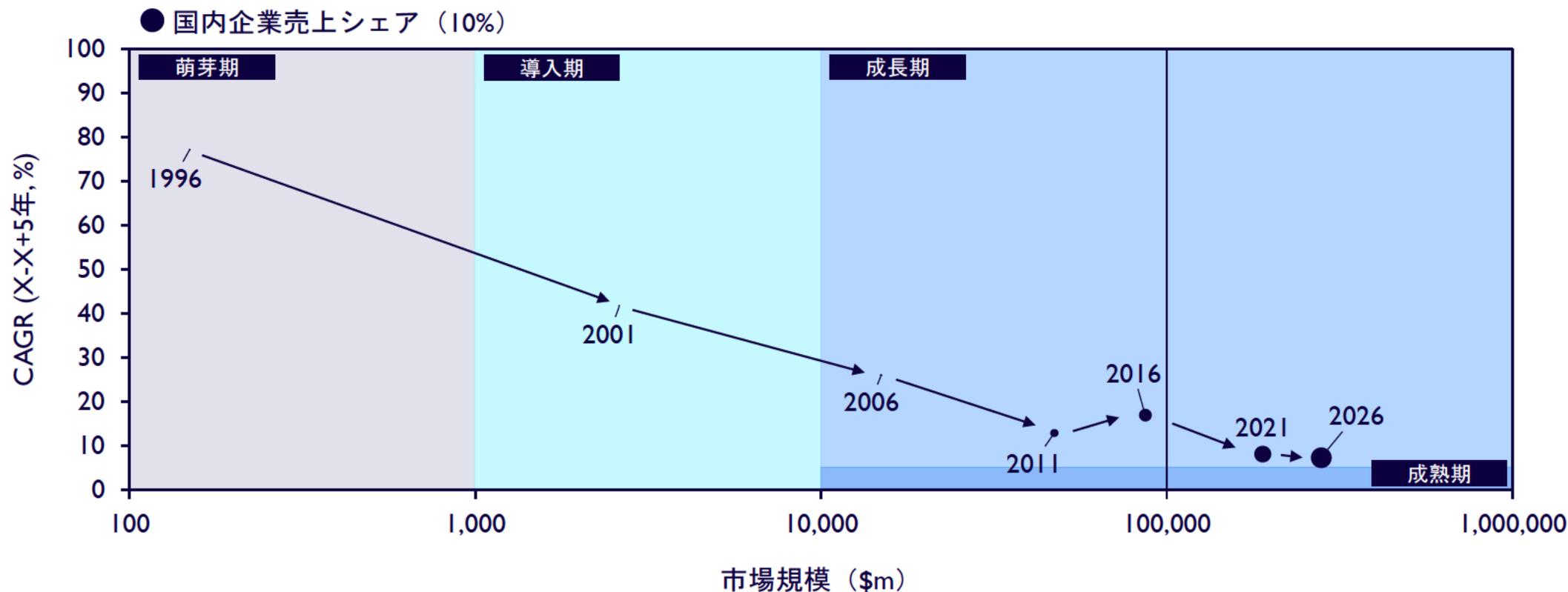
市場規模とCAGRを基準に、モダリティのライフサイクル上のステージを萌芽期、導入期、成長期、成熟期の4つに分類した

モダリティライフサイクルの定義



2001年時点で導入期に位置していた抗体医薬は20年後の2021年時点で10兆円を超える市場に成長しており、導入期時点で重点投資をしていけば大きな市場を獲得できた可能性

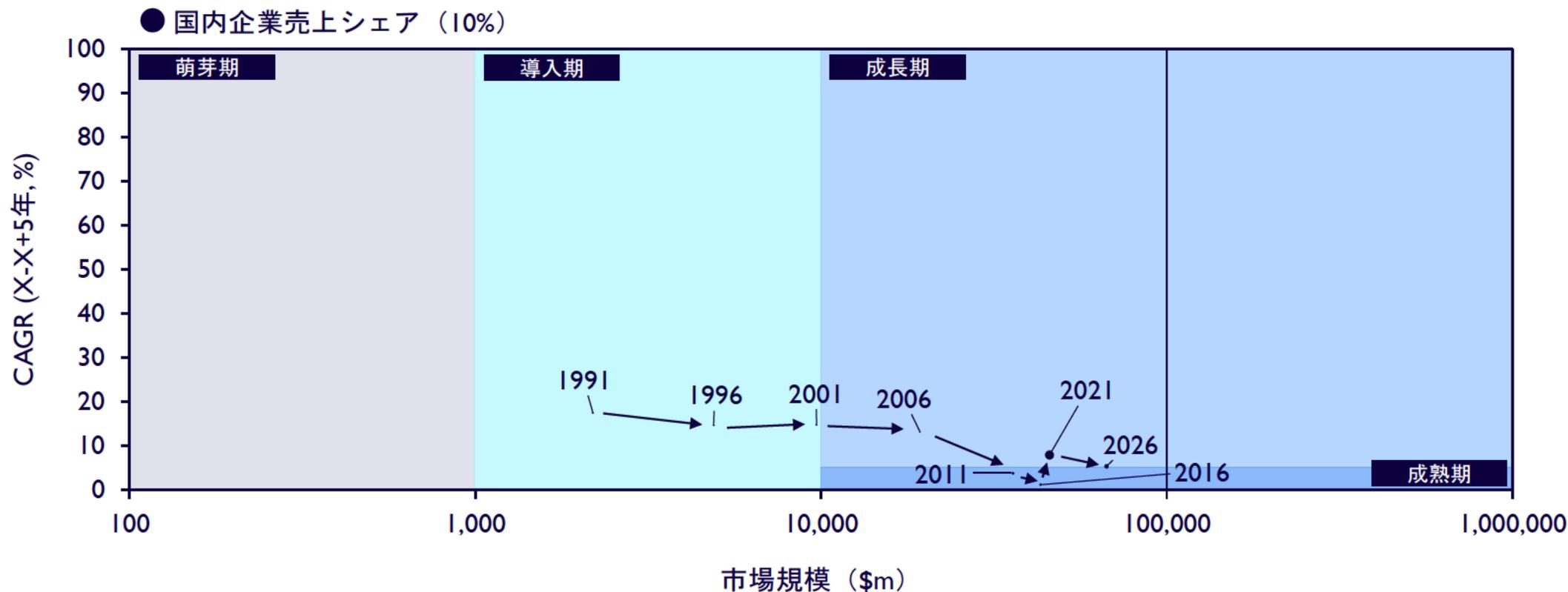
抗体医薬の市場規模・成長率と国内企業売上シェア（1996-2026年）^{*1,2}



*1 国内企業売上シェアはバブルの直径に比例 *2 2026年のCAGRは2026-28年の市場規模を用いて算出した
出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

導入期に位置している時期にすでにCAGRが低いモダリティは20年後でも10兆円を超える大きな市場拡大が期待しにくい

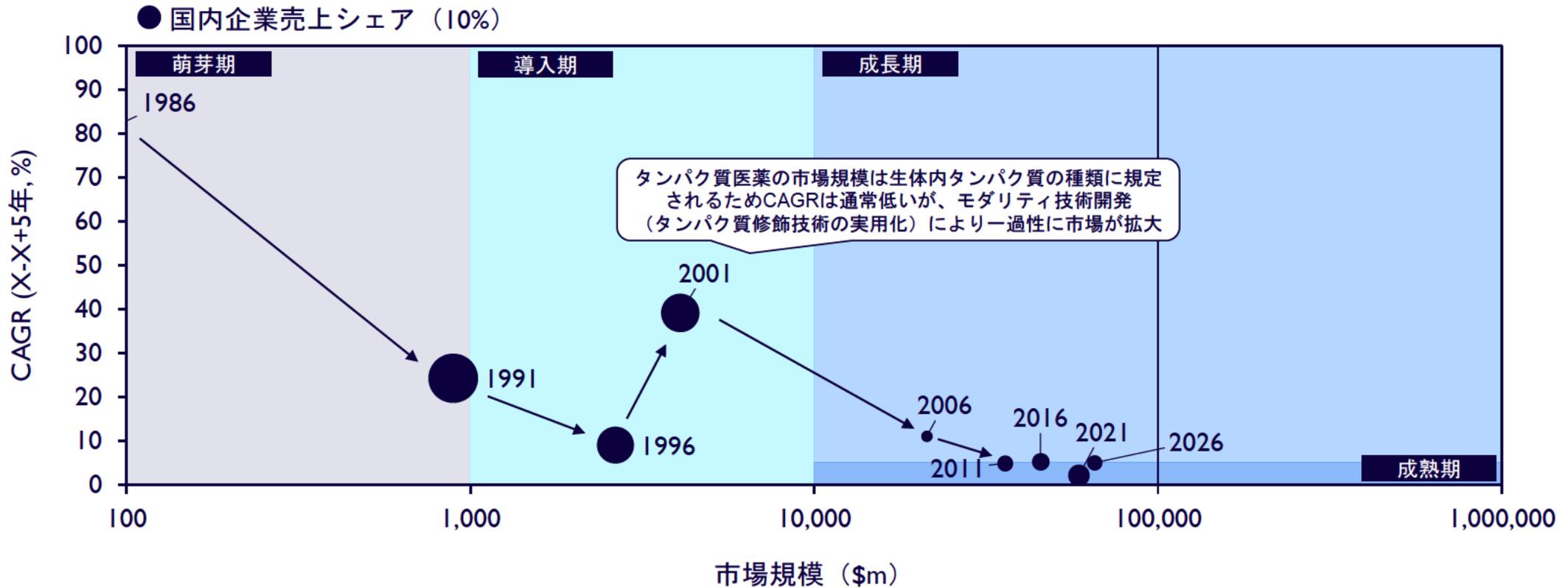
ペプチド医薬の市場規模・成長率と国内企業売上シェア（1991-2026年）^{*1,2}



*1 国内企業売上シェアはバブルの直径に比例 *2 2026年のCAGRは2026-28年の市場規模を用いて算出した
 出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

タンパク質医薬のようにCAGRの上下変動の大きいモダリティも存在するが、導入期で一定以上のCAGRが維持されないモダリティは将来的な市場規模が10兆円に満たない傾向

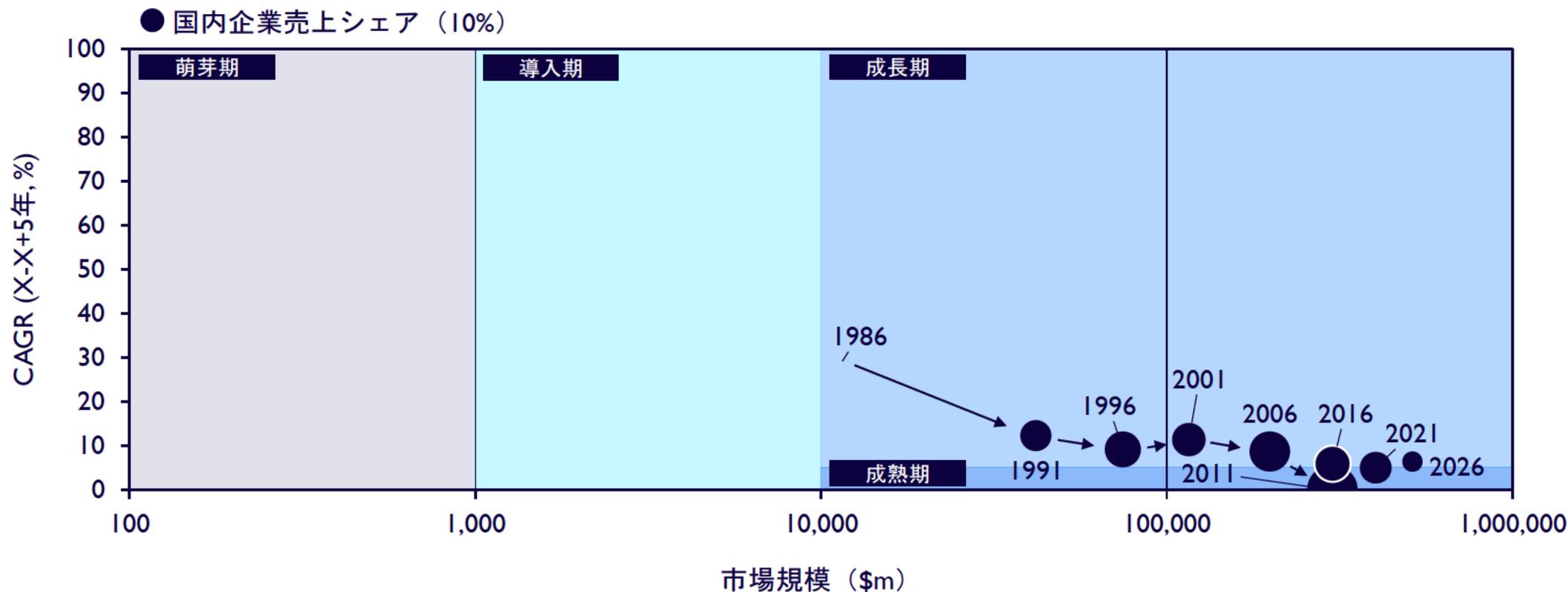
タンパク質医薬の市場規模・成長率と国内企業売上シェア（1986-2026年）*1,2



*1 国内企業売上シェアはバブルの直径に比例 *2 売上が\$100m未満の年は\$100mとしてプロットした。2026年のCAGRは2026-28年の市場規模を用いて算出した
 出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）、ファルマシア, 51, 403 (2015)よりアーサー・ディ・リトル作成

2001年時点で成長期に位置していた有機化合物は20年後でも3.5倍程度の市場拡大であり
 売上シェアも大きく変化しないため、重点投資領域としては導入期に劣後する

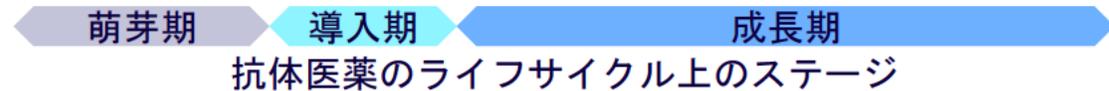
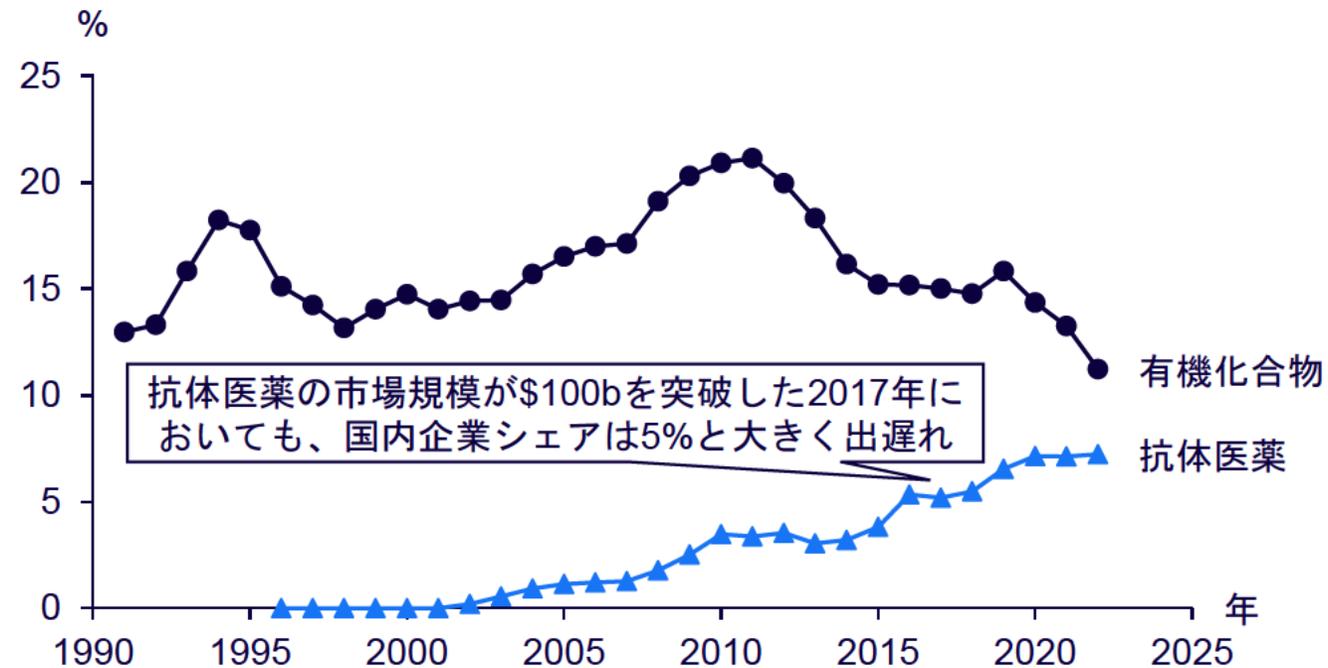
有機化合物の市場規模・成長率と国内企業売上シェア（1986-2026年）*1,2



*1 国内企業売上シェアはバブルの直径に比例 *2 2026年のCAGRは2026-28年の市場規模を用いて算出した
 出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

国内製薬企業は低分子創薬で高いプレゼンスを誇っていたために、かえって萌芽～導入期の抗体医薬に対する投資が遅れ、成長期入りしてからも十分な市場を獲得できていない

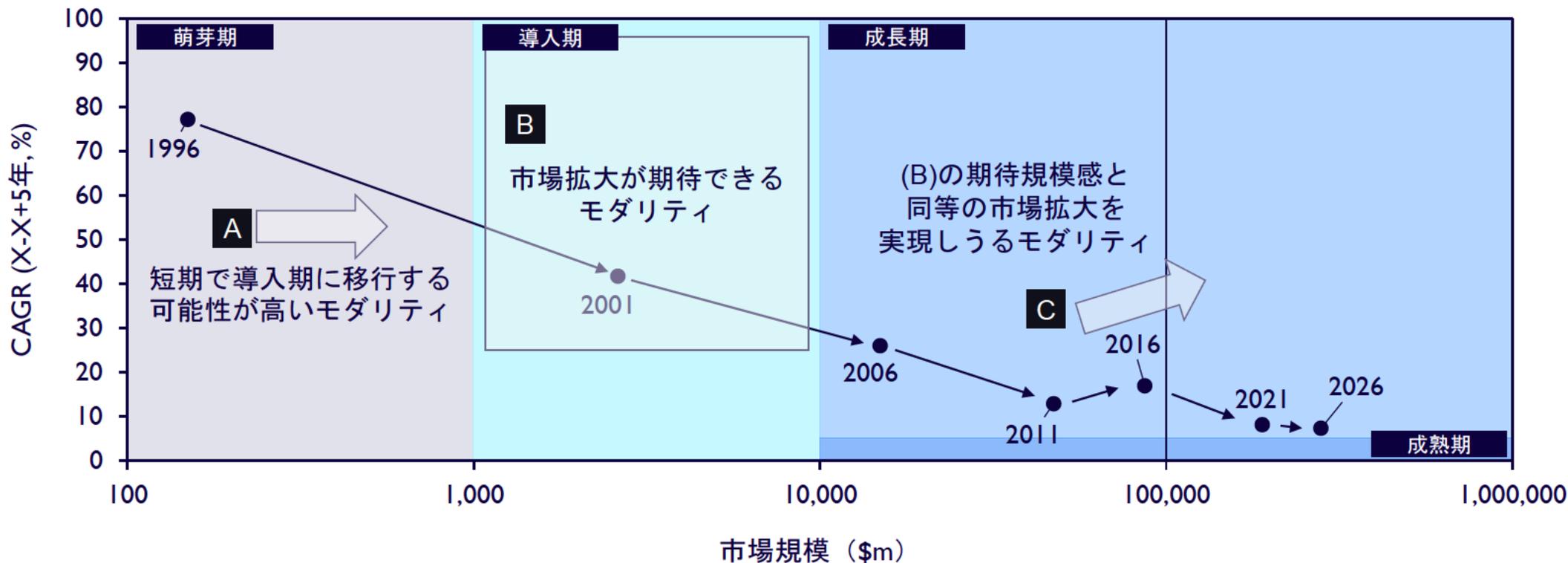
国内企業シェアの推移（抗体医薬・有機化合物）*1



*1 世界の開発品数に占める国内企業開発品の割合。自社創製品に限らず、海外企業の買収や導入等により獲得した品目を含む
 出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）、医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ「次世代創薬基盤技術の導入と構築に関する研究」（発表月：2021年5月）、日経バイオテク「第一三共 中山譲治会長インタビュー」（掲載日：2020年12月8日）よりアーサー・ディ・リトル作成 © Arthur D. Little 48

現時点での投資で大きな市場獲得を狙える導入期モダリティに加え、次期導入期候補の萌芽期モダリティまたは導入期と同程度に市場が拡大しうる成長・成熟期モダリティを選定

対象とするモダリティ (A~C) と抗体医薬の市場規模・成長率 (1996-2026年) *1,2



*1 国内企業売上シェアはバブルの直径に比例 *2 2026年のCAGRは2026-28年の市場規模を用いて算出した
出所: Evaluate Pharma (検索月: 2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

市場規模とCAGRを基準に10種類のモダリティ（大分類）のライフサイクル上のステージを判定した

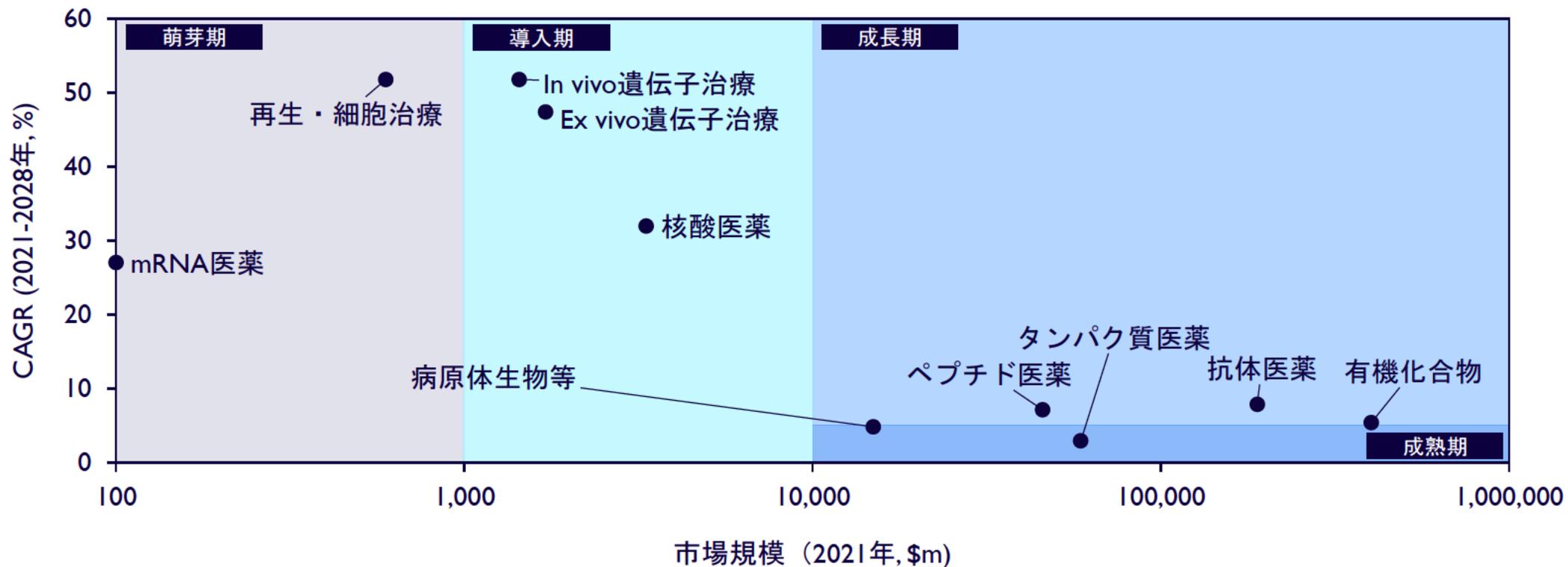
モダリティ（大分類）のライフサイクルステージ

	モダリティ	ステージ	市場規模（2021年, \$m）	CAGR（2021-28年, %）
1	再生・細胞治療	萌芽期	595	52
2	Ex vivo遺伝子治療	導入期	1,712	47
3	In vivo遺伝子治療	導入期	1,438	52
4	核酸医薬	導入期	3,329	32
5	mRNA医薬*1	萌芽期	0	27*2
6	抗体医薬	成長期	189,393	7.9
7	ペプチド医薬	成長期	45,784	7.2
8	タンパク質医薬	成熟期	58,869	2.9
9	病原体生物等*1	成熟期	14,945	4.8
10	有機化合物	成長期	401,975	5.4

*1 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除いて算出した *2 2021年の市場が存在しないため、2026-28年の市場規模を用いて算出した
出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

10種類のモダリティ（大分類）の位置づけは以下のとおり

モダリティの市場規模と成長率（2021年）*1,2

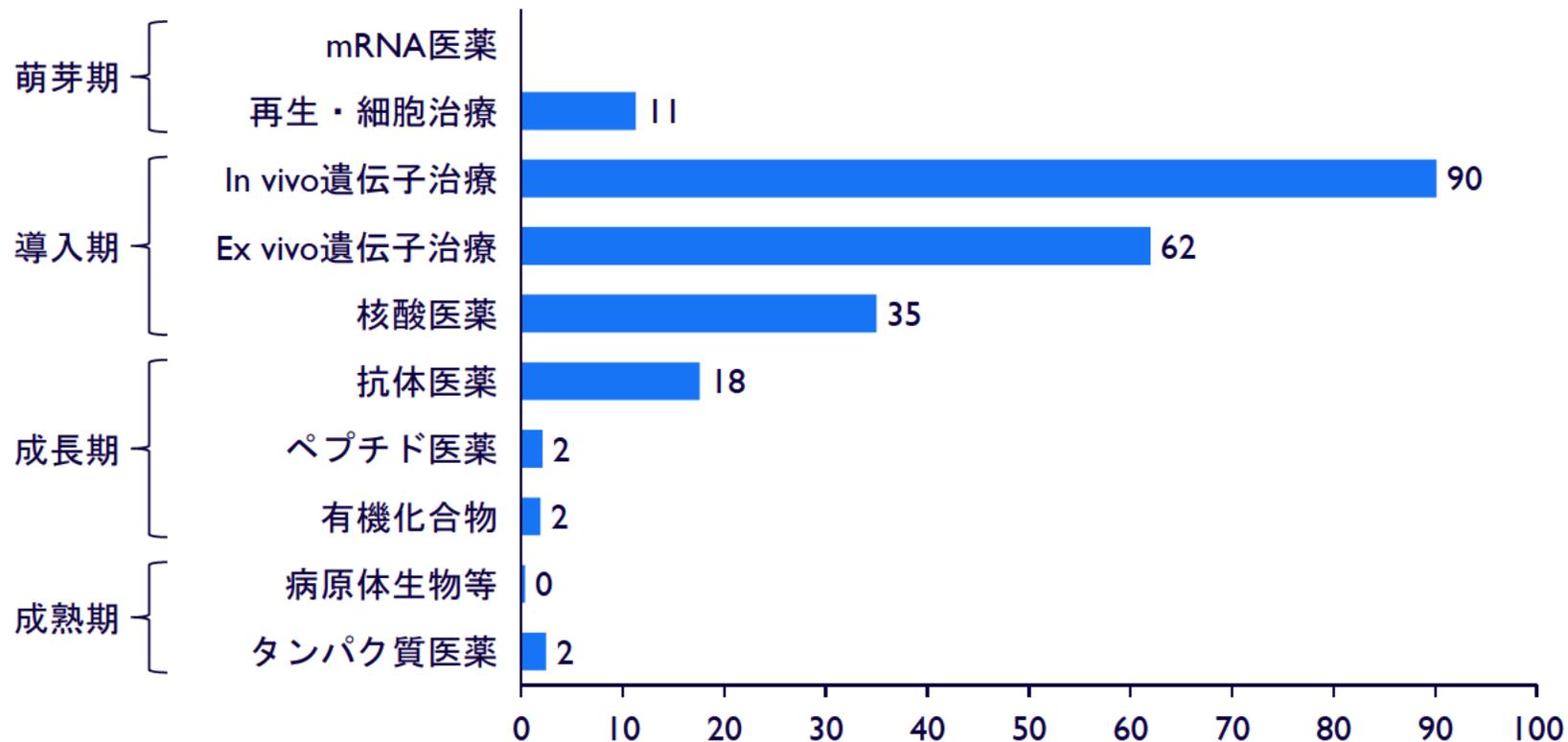


*1 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除いて算出した *2 2021年の売上が\$100m未満のモダリティは\$100mとして、2021年の市場が存在しないモダリティは2026-28年のCAGRをプロットした

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

導入期のモダリティは承認品数の50倍前後の開発品が存在しており、開発が最も活発なステージ

モダリティの開発品／承認品比率（グローバル）*1,2



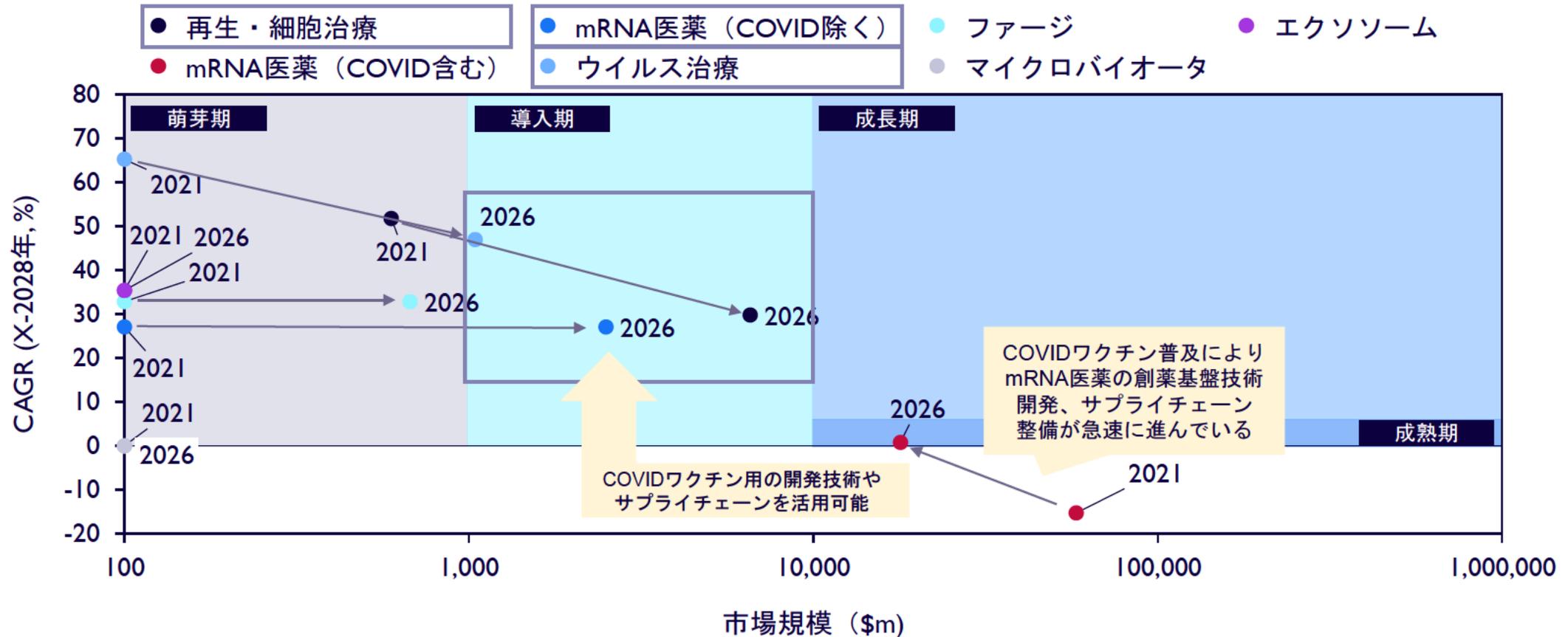
*1 品目ごとにカウント *2 mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の開発品を除く
出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

導入期の3モダリティに加えて、萌芽期からI種類または成長・成熟期からI種類の対象モダリティを選定

対象モダリティ	候補モダリティ	絞り込みの考え方	抽出モダリティ
<p>A</p> <p>【萌芽期】 短期的に導入期に移行する可能性が高いモダリティ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 再生・細胞治療 ■ mRNA医薬 ■ その他モダリティ（ウイルス治療、ファージ、マイクロバイオータ、エクソソーム等） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 導入期に移行するための創薬基盤が確立している/する可能性が高いと考えられるモダリティを抽出 	<ul style="list-style-type: none"> ■ mRNA医薬
<p>B</p> <p>【導入期】 市場拡大が期待できるモダリティ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ex vivo遺伝子治療 ■ In vivo遺伝子治療 ■ 核酸医薬 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 導入期開始後20年間で10兆円規模の市場拡大を狙えるモダリティを抽出 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ex vivo遺伝子治療 ■ In vivo遺伝子治療 ■ 核酸医薬
<p>C</p> <p>【成長・成熟期】 (B)の期待規模感と同等の市場拡大を実現しうるモダリティ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体医薬 ■ ペプチド医薬 ■ タンパク質医薬 ■ 病原体生物等 ■ 有機化合物 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 小分類の中で(B)と同等に投資価値のある規模感で将来的に市場拡大をブーストしうるものが存在するモダリティを抽出 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体医薬（ADC）

今後5年以内に導入期への移行が予想される3モダリティのうち、mRNA医薬は創薬基盤技術の開発、サプライチェーン整備が急速に進んでおり、将来の導入期候補として最も有望

萌芽期モダリティの市場規模と成長率 (2021-26年) *1,2

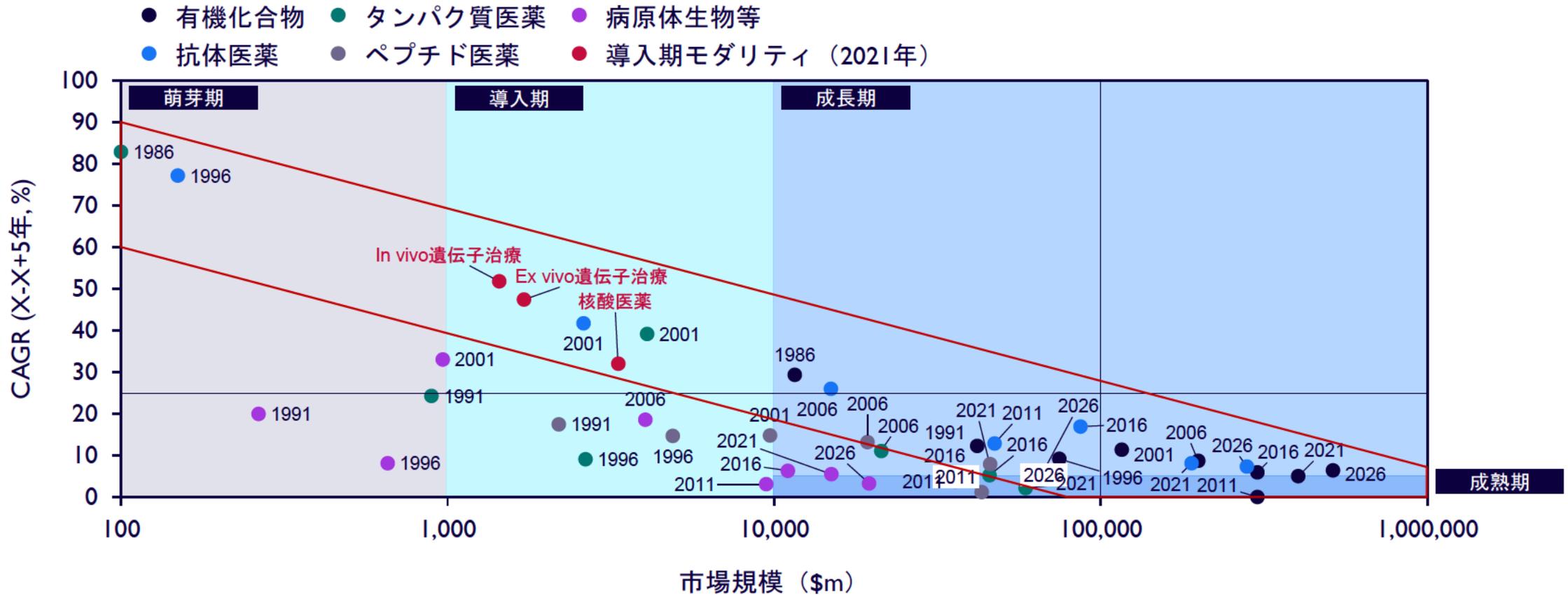


*1 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除いて算出した *2 2021年の売上が\$100m未満のモダリティは\$100mとして、2021年の市場が存在しないモダリティは2026-28年のCAGRをプロットした

出所：Evaluate Pharma (検索月：2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

導入期開始後20年間で10兆円規模の市場拡大を狙う場合、CAGR25%が最低限必要と考えられるが、候補モダリティは全てCAGR25%以上であり対象となる

主要モダリティの市場規模・成長率 (1986-2026年) *1,2



*1 国内企業売上シェアはバブルの直径に比例 *2 売上が\$100m未満の年は\$100mとしてプロットした。2026年のCAGRは2026-28年の市場規模を用いて算出した
 出所: Evaluate Pharma (検索月: 2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

成長・成熟期のモダリティのうち、抗体医薬の小分類であるADCは(B)と同等に投資価値のあるモダリティとして抽出される

小分類の中で導入期と同等の市場規模のモダリティが存在する可能性が高いか

市場規模： $\geq 100,000$

	候補モダリティ (大分類)	ステージ	市場規模 (2021年, \$m)
6	抗体医薬	成長期	189,393
7	ペプチド医薬	成長期	45,784
8	タンパク質医薬	成熟期	58,869
9	病原体生物等	成熟期	14,945
10	有機化合物	成長期	401,975

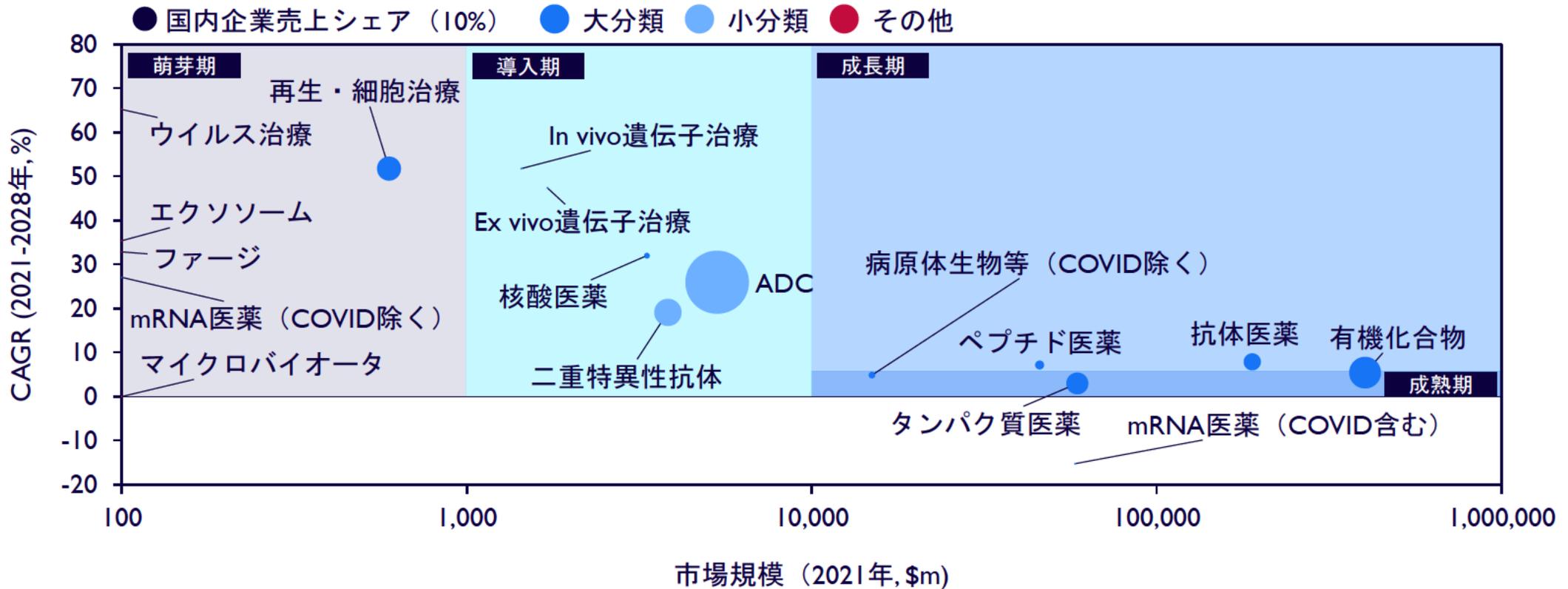
小分類で(B)の抽出基準をクリアするか

市場規模： $1,000 \leq x < 10,000$ かつ CAGR： $\geq 25\%$

候補モダリティ (小分類)	市場規模 (2021年, \$m)	CAGR (2021-28年, %)
通常抗体	-	-
改変抗体	-	-
コンジュゲート抗体 (ADC等)	5,320	26%
多価抗体 (二重特異性抗体等)	3,829	19%
フラグメント化抗体	-	-
低分子化抗体	-	-
抗体カクテル	-	-
多量体抗体	-	-
低分子医薬品 (分子量~500程度)	-	-
中分子医薬品 (分子量500~3,000)	?	?

萌芽期は市場が立ち上がっておらず不確実性が高い。一方、抗体医薬の中でもADCは国内企業売上シェアが25%程度あるため他モダリティの市場獲得を優先すべきとの考えもある

モダリティの市場規模と成長率（2021年）*1,2

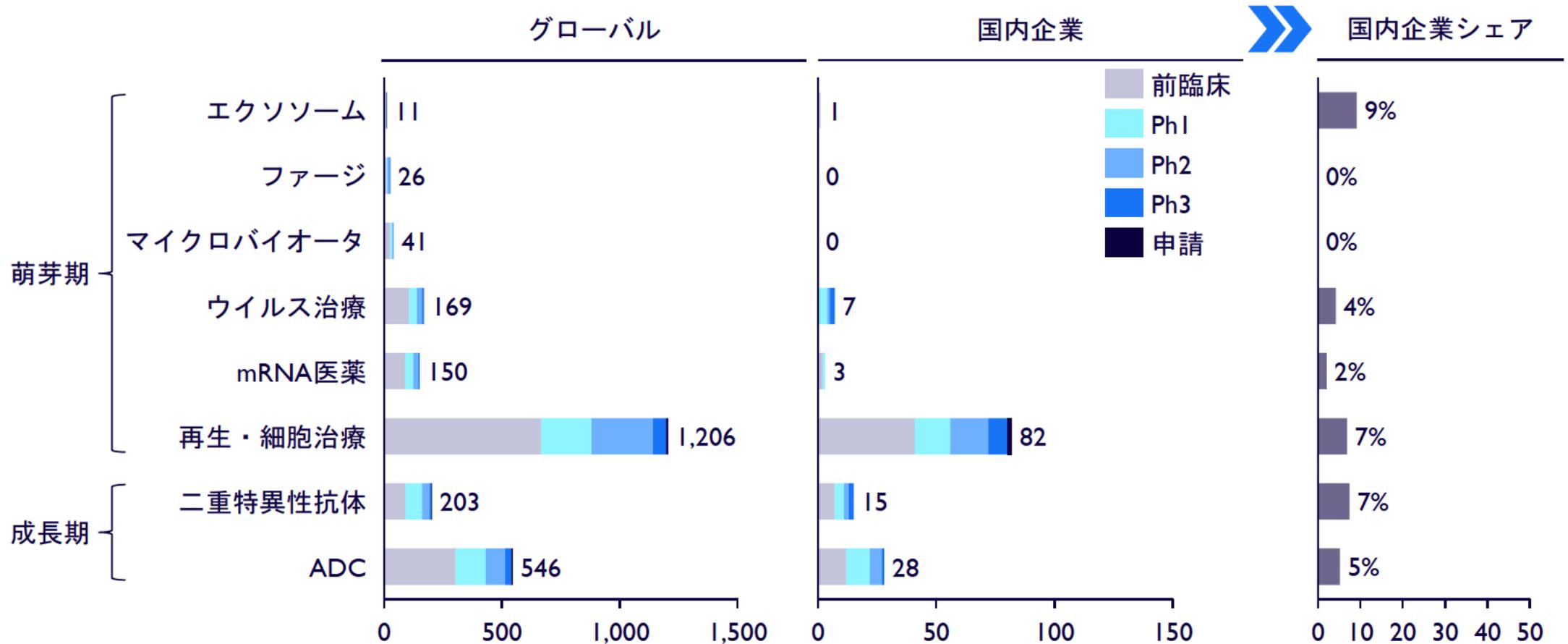


*1 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除いて算出した *2 2021年の売上が\$100m未満のモダリティは\$100mとして、2021年の市場が存在しないモダリティは2026-28年のCAGRをプロットした

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

萌芽期は再生・細胞治療を除き国内開発者が僅少で支援先が限定される一方、ADC等の抗体医薬の派生モダリティは国内開発者が一定存在するため支援対象モダリティとして有望か

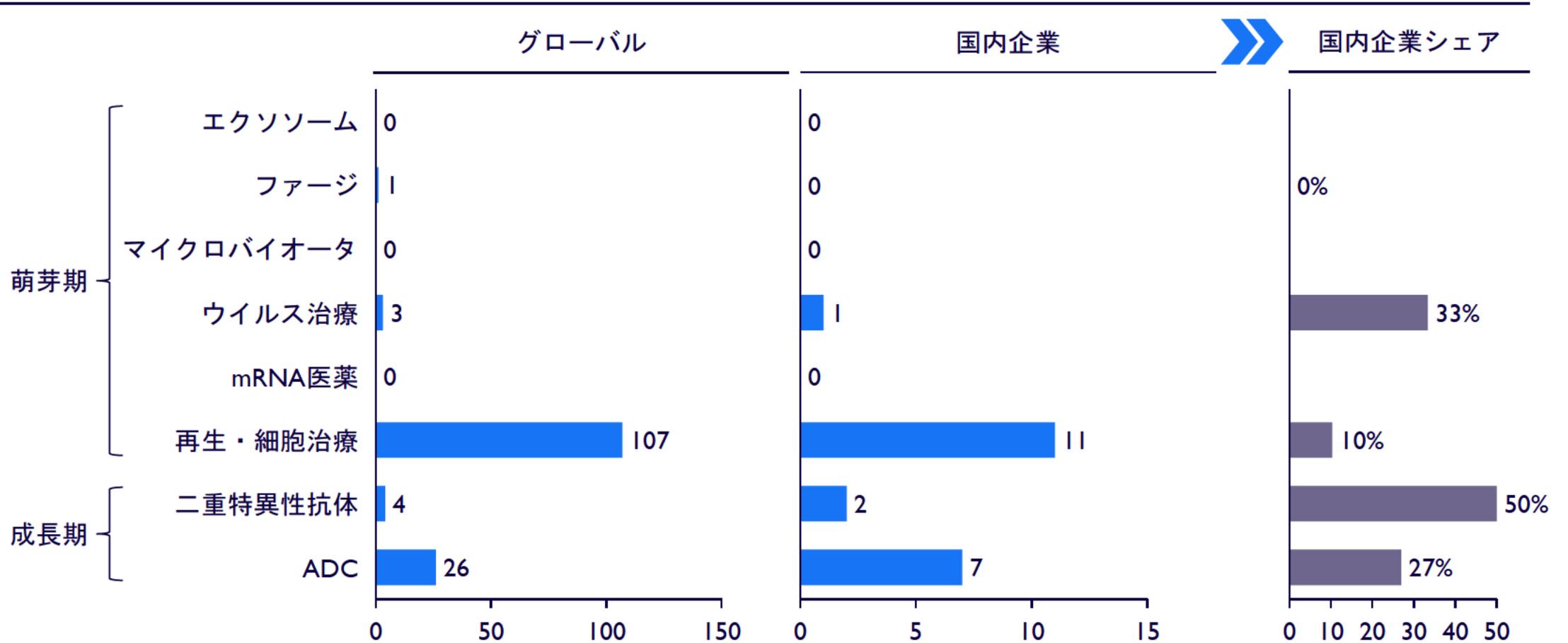
モダリティの開発品数（保有企業国籍別）*1,2



*1 品目ごとにカウント。自社創製品に限らず、導入や買収により獲得した品目を含む *2 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA医薬はCOVID-19関連の品目を除いて算出した
出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

(ご参考)

モダリティの承認品数（保有企業国籍別）*1



*1 品目ごとにカウント。自社創製品に限らず、導入や買収により獲得した品目を含む
 出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

報告書サマリ

本編

Step1 重要モダリティの抽出

Step2 重要技術領域の抽出

Step3 重要技術領域の深掘調査

Step4 市場獲得に向けた支援方向性の提案

対象モダリティ4種類について「解決することで獲得しうる市場規模が大きい」と考えられる課題の種類を特定し、該当する課題を抽出

課題の重要度評価プロセス

評価例 (In vivo遺伝子治療)

<p>① 対象モダリティで獲得可能な市場の全体空間を設定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 対象モダリティの現在の開発状況から、将来的に対象となりうる疾患群を整理 ■ 各疾患群の患者数規模を相対比較 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LOF型遺伝性疾患、GOF型遺伝性疾患を対象となりうる疾患群として、2つの疾患群の疾患数規模を相対比較
<p>② 市場を獲得する上で存在する課題の種類別に獲得可能な最大市場規模を評価</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 「課題の種類」別に①の市場をセグメンテーション ■ 各種類の課題を解決することで獲得可能な最大市場規模を評価 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 解決済、薬効改善、薬剤送達、機能付加、複数課題の5種類で市場をセグメンテーションし、各セグメントの規模を相対比較
<p>③ ②で区分した市場セグメントごとに市場の獲得可能性を評価</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各市場セグメントにおける競合モダリティの有無により、課題解決時の市場の獲得可能性を半定量評価 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ②の5つのセグメントの市場獲得実現度を競合モダリティの有無で評価
<p>④ ②×③で獲得可能な市場規模の期待値を評価し有望セグメントを特定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 獲得可能な市場規模の期待値を半定量評価し、期待値の大きいセグメントを有望と評価 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 「薬剤送達」が課題となる市場セグメントを有望と評価
<p>⑤ 技術課題一覧のうち有望セグメントの獲得において解決すべき課題を抽出</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特定した有望セグメントに紐づく「課題の種類」に当てはまる創薬関連の個別課題を抽出 ■ 製造関連の技術課題については、有効性・安全性に直結するものを中心に抽出 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬：「薬剤送達」関連の個別課題として「標的指向性の向上」を抽出 ■ 製造：有効性・安全性に関わる「純度の向上」を抽出

LOF型遺伝性疾患は遺伝子治療やタンパク質医薬以外の手段で治療することは通常難しいが、GOF型遺伝性疾患と非遺伝性疾患は核酸医薬を含む様々なモダリティで治療可能

疾患の発症機構と治療に適したMoA

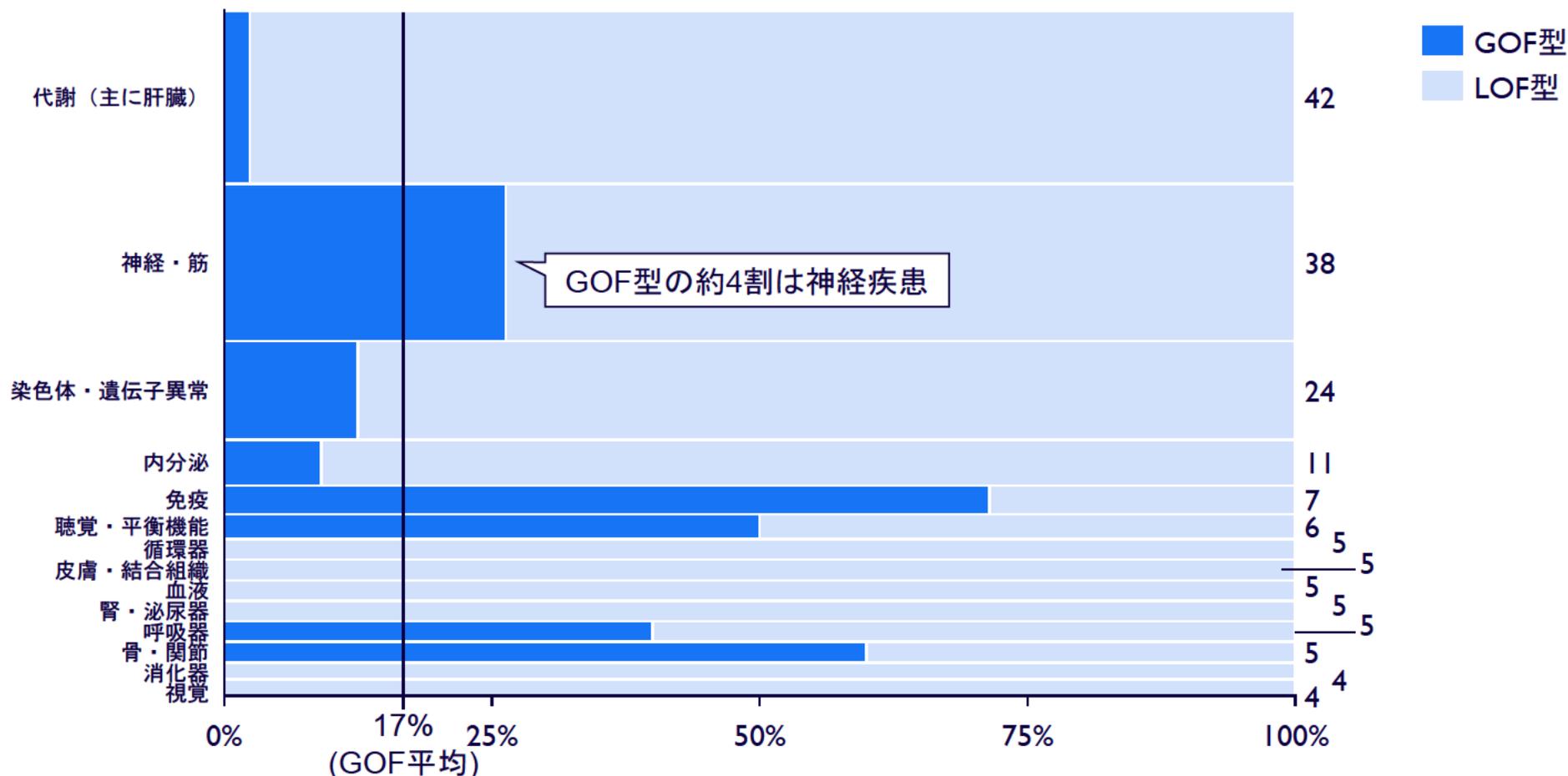


*1 例外的にその他のモダリティで治療可能な疾患も存在するが、いずれも疾患ごとに詳細なバイオロジー研究が必須であり、正常遺伝子やタンパク質の補充と比べて直接的な治療効果も期待できないため、プラットフォーム性の高い疾患横断的な創薬戦略にはなりにくい

出所：Orphanet]. Rare. Dis., 2, 30 (2007) [doi: 10.1186/1750-1172-2-30]よりアーサー・ディ・リトル作成

遺伝性の指定難病は肝臓、神経、筋肉を中心に幅広い臓器に分布している。
 また、大半の発症機構がLOF型であり、GOF型も約4割が神経疾患に集中している

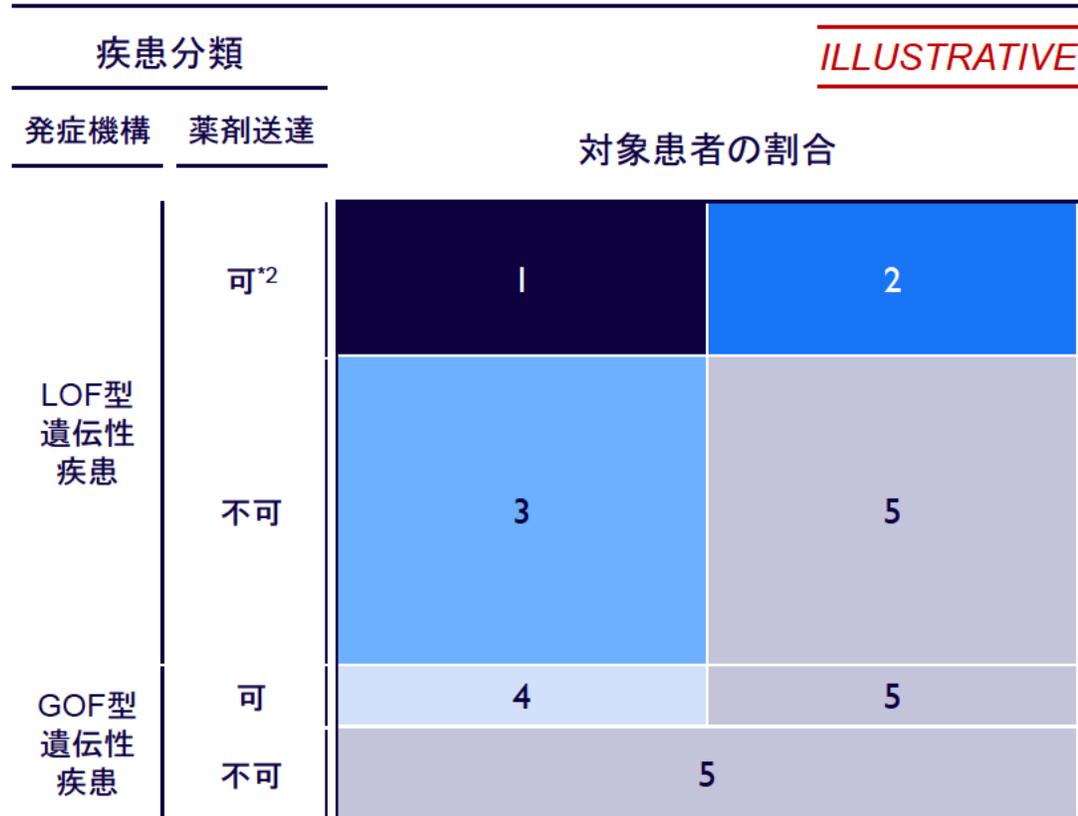
遺伝性の指定難病の疾患分類と発症機構 (疾患単位) *1



*1 338個の指定難病より明確な原因遺伝子が判明している疾患を対象に分析。非遺伝性が大半を占める疾患、発症機構が不明な疾患、GOF型とLOF型の両方が含まれる疾患は除外した
 出所：難病情報センター「指定難病一覧」、各種二次情報よりアーサー・ディ・リトル作成

In vivo遺伝子治療は、薬剤送達可能な組織を広げることで獲得可能な最大市場規模を大きく拡大することができる

In vivo遺伝子治療が獲得可能な市場の全体空間*1



In vivo遺伝子治療は非遺伝性疾患の開発が顕在化していない

各セグメントの課題と適応拡大可能な疾患

課題の種類	課題解決により適応拡大可能な疾患（例示）
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> ■ レーバー先天性黒内障 ■ 脊髄性筋萎縮症
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病 ■ 先天性代謝異常症
3 薬剤送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ デュシェンヌ型筋ジストロフィー ■ ミトコンドリア病 ■ ライツゾーム病
4 機能付加	<ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝性ATTRアミロイドーシス（遺伝子編集）
5 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ トリプレットリピート病（薬剤送達×機能付加） ■ 遅発型ライツゾーム病（薬剤送達×薬効改善）

*1 グラフは各セグメントの患者数の大小関係を定性的に示したもので、実際の患者数や市場規模とは必ずしも正確に比例しない*2 主に肝臓で、重篤な場合は局所投与が許容される眼と中枢も一部含む
出所：難病情報センター「指定難病一覧」、各種二次情報よりアーサー・ディ・リトル作成

薬剤送達の課題解決により適応拡大できる疾患領域は、直ちに競合となるモダリティが存在しないため、課題解決時に獲得可能な市場規模の期待値が最も大きい

課題解決により獲得可能な市場規模の期待値 (In vivo遺伝子治療)

課題の種類	獲得可能な最大市場規模	市場の獲得可能性	獲得可能な市場規模の期待値
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> ■ 対応可能な疾患が極めて限定されているため、獲得済の市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 既存薬が存在しない疾患を優先したため、例外*1を除いて他モダリティと競合することなく市場を獲得可能 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ \$1,438M (2021年) の市場を獲得済
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> ■ 適応拡大は標的送達可能な組織に限られるため、獲得可能な最大市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ タンパク質医薬とmRNA医薬が主な競合となるため、市場獲得は一部に留まる懸念が存在 	<p>L</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 課題解決に加えてタンパク質医薬とmRNA医薬に対する優位性構築が必要
3 薬剤送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多様な組織のLOF型遺伝性疾患が対象となるため、獲得可能な最大市場規模は大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ タンパク質医薬とmRNA医薬は薬剤送達に課題を抱えているため、競合することなく市場を獲得可能 	<p>H</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ タンパク質医薬とmRNA医薬に先んじて課題を解決できれば市場の大部分を獲得可能
4 機能付加	<ul style="list-style-type: none"> ■ GOF型の遺伝性疾患は少ないため、獲得可能な最大市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因遺伝子をノックダウンできる核酸医薬や、抗体・低分子も競合となるため、市場獲得は一部に留まる 	<p>L</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 課題解決に加えて核酸医薬や抗体、低分子等に対する優位性構築が必要
5 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多様な遺伝性疾患が対象となるため、獲得可能な最大市場規模は最も大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多様な遺伝性疾患が対象となるため、モダリティの競合状況と市場の獲得可能性は様々 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 複数の課題解決が必要となるため、上記のセグメントよりも先に実用化される可能性は低い

*1 LOF型遺伝性疾患は核酸医薬や低分子で治療することが通常難しいが、Zolgensmaの適応である脊髄性筋萎縮症は例外。通常は発現が抑制されているスベア遺伝子 (SMN2) が存在したためスプライシング調節薬 (SSOやRNA標的的低分子) による正常タンパク質の補充が可能だった

創薬関連の重要技術課題として、多様な組織に対する薬剤送達と関連の深い「標的指向性の向上」を抽出した

In vivo遺伝子治療の技術課題（創薬関連）

課題の種類	技術課題	概要	重要課題	
2 薬効改善	有効性	生体内安定性の向上	■ 天然型AAVに対する交差免疫や2回目投与等で患者がベクター抗体を持つ場合、ベクターが中和されるため必要量を送達できない	
		細胞内移行性の向上	■ 細胞内への遺伝子導入効率が低いため、大量のベクター投与が必要	
		発現効率の向上	■ 導入遺伝子の発現効率が低く、有効量のタンパク質を産生できない又は産生が遅い	
		持続期間の延長	■ 再投与ができない場合は5-10年以上の持続性が求められるが、細胞分裂に伴う希釈やサイレンシングにより減弱する可能性がある	
	安全性	免疫原性の抑制	■ ベクターに対する免疫反応による肝炎等の予防を目的としたステロイドや免疫抑制剤の投与が必要となり、副反応の懸念が存在	
		薬効発現の制御	■ 遺伝子発現のタイミングや量を制御できないため、過剰発現による副作用の懸念がある	
3 薬剤送達	標的指向性の向上	■ 標的組織へのベクター送達効率が低いため、 組織によってはベクターを事実上送達できない	✓	
4 機能付加	作用機序の拡張	■ 正常遺伝子の遺伝子導入を行う場合はメカニズム上、機能獲得型の遺伝性疾患や非遺伝性疾患の治療は難しい		
	搭載可能なゲノムサイズの向上	■ AAVは搭載可能ゲノムサイズに制約が存在し、CRISPR-Cas9を搭載できない		

製造関連の重要技術課題としては、薬剤の有効性・安全性に直結する「産生効率の向上」、「純度の向上」を抽出した

In vivo遺伝子治療の技術課題（製造関連）

課題の種類		技術課題	概要	重要課題
原料 調達	産生細胞調達	(主にコスト面の課題)	■ 現在主流のHEK293細胞を使用する場合はロイヤリティの支払いが必要	
	プラスミド調達	(主にコスト面の課題)	■ 高品質なプラスミドを供給できるCDMOが限られているため原料コストが高い	
上流 工程	拡大培養	(特に無し)	■ 他のバイオリジクスと共通であり、技術的な課題は小さい	
	プラスミド導入	(主にコスト面の課題)	■ プラスミドの導入効率が低いため、大量のトランスフェクション試薬やプラスミドが必要となり製造コストが高い	
	発現培養	産生効率の向上	■ 発現量が少ない、産生細胞の培養密度が低い等の理由でスケールアップが難しく製造コストが高いほか、純度や再現性も問題	✓
下流 工程	前処理	(特に無し)	■ 他のバイオリジクスと共通であり、技術的な課題は小さい	
	初期精製 (Capture)	(特に無し)	■ AAV特異性の高い親和性クロマトグラフィーが使用可能であり、技術的な課題は小さい	
	最終精製 (Polishing)	純度の向上	■ 主にイオン交換クロマトグラフィーが使用されているが、 空カプシド等を十分に分離できないため純度が低い	✓
	製剤化	(特に無し)	■ 低温保存が必要となるが、技術的な課題は小さい	
	分析	分析手法の確立	■ 分析項目・手法が確立していない	
流通	保存	(特に無し)	■ 他のバイオリジクスでも採用されているプラスチックバイアルが使用されており、技術的な課題は小さい	
	輸送	(特に無し)	■ 低温下の輸送が必要となるが、技術的な課題は小さい	

核酸医薬は非遺伝性疾患疾患の開発が顕在化していることから、薬剤送達可能な組織を広げる又は薬効改善することで獲得可能な最大市場規模を大きく拡大することができる

核酸医薬が獲得可能な市場の全体空間*1

疾患分類		対象患者の割合			
発症機構	薬剤送達	1	2	4	5
LOF型 遺伝性 疾患	可*2	1	2	4	5
	不可	3	5		
GOF型 遺伝性 疾患 ・ 非遺伝性 疾患	可	1	2		
	不可	3	5		

ILLUSTRATIVE

各セグメントの課題と適応拡大可能な疾患

課題の種類	課題解決により適応拡大可能な疾患（例示）
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> ■ 脊髄性筋萎縮症 ■ 遺伝性ATTRアミロイドーシス ■ 高コレステロール血症
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病 ■ 高血圧 ■ 非アルコール性脂肪性肝炎
3 薬剤送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 嚢胞性線維症 ■ ドラベ症候群 ■ トリプレットリピート病 ■ アミロイドーシス・タウオパチー
4 機能付加	<ul style="list-style-type: none"> ■ デュシェンヌ型筋ジストロフィー（RNA編集） - 現状はスプライシング調節により部分的に対応
5 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋萎縮性側索硬化症（薬効改善×薬剤送達） ■ ライソゾーム病（薬剤送達×機能付加） ■ ミトコンドリア病（同上）

核酸医薬は非遺伝性疾患の開発が顕在化

*1 グラフは各セグメントの患者数の大小関係を定性的に示したもので、実際の患者数や市場規模とは必ずしも正確に比例しない*2 主に肝臓と筋肉で、重篤な場合は局所投与が許容される眼と中枢も一部含む

薬剤送達の課題解決により適応拡大できる疾患領域は、直ちに競合となるモダリティが存在しないため、課題解決時に獲得可能な市場規模の期待値が最も大きい

課題解決により獲得可能な市場規模の期待値（核酸医薬）

課題の種類	獲得可能な最大市場規模	市場の獲得可能性	獲得可能な市場規模の期待値
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> ■ 対応可能な疾患が限定されているため、獲得済の市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LOF型遺伝性疾患は遺伝子治療と、GOF型や非遺伝性疾患は抗体や低分子と競合し市場を分け合っている 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ \$3,329M（2021年）の市場を獲得済
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的組織は主に肝臓に限られるが、非遺伝性疾患が対象に含まれるため獲得可能な最大市場規模は大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ コスト・利便性に優れた低分子や有効性・安全性に優れた抗体が主な競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>M</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 課題解決に加えて低分子や抗体に対する優位性構築が必要
3 薬剤送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特に中枢はGOF型遺伝性疾患と非遺伝性疾患が多く含まれるため、獲得可能な最大市場規模は大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ KO*1が可能な遺伝子編集は実用化されていないため、他モダリティと競合することなく市場を獲得可能 	<p>H</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 遺伝子編集に先んじて課題を解決できれば市場の大部分を獲得可能
4 機能付加	<ul style="list-style-type: none"> ■ LOF型の遺伝性疾患に対しても既にSSO*2で一部対応できているため、獲得可能な最大市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原因タンパク質を補充できる遺伝子治療やタンパク質医薬が主な競合となるため、市場獲得は一部に留まる 	<p>L</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 課題解決に加えて遺伝子治療やタンパク質医薬に対する優位性構築が必要
5 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多様な疾患が対象となるため、獲得可能な最大市場規模は最も大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 多様な遺伝性疾患が対象となるため、モダリティの競合状況と市場の獲得可能性は様々 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 複数の課題解決が必要となるため、上記のセグメントよりも先に実用化される可能性は低い

創薬関連の重要技術課題として、多様な組織に対する薬剤送達と関連の深い「標的指向性の獲得」を抽出した

核酸医薬の技術課題（創薬関連）

課題の種類	技術課題	概要	重要課題	
2 薬効改善	有効性	生体内安定性の向上	<ul style="list-style-type: none"> 天然型核酸は生体内で分解されやすいため、有効性を発揮できない 人工核酸の開発により一定程度解決されている 	
		細胞内移行性の向上	<ul style="list-style-type: none"> 特にsiRNAにおいて、細胞内移行性が低いため有効性を発揮できない 	
		結合親和性の向上	<ul style="list-style-type: none"> 特にASOにおいて、結合親和性が低く有効性を発揮できない 人工核酸の開発により一定程度解決されている 	
		持続期間の延長	<ul style="list-style-type: none"> 有効性の持続期間が短いため、頻回の投与が必要となることがある 	
	安全性	免疫原性の抑制	<ul style="list-style-type: none"> 天然型核酸は免疫原性が高いため、炎症等の副反応の懸念が存在 人工核酸の開発により一定程度解決されている 	
		狭義のオフターゲット毒性の抑制	<ul style="list-style-type: none"> 標的配列の類似配列に対して作用することによる副反応の懸念が存在 類似配列の少ない配列を標的とすることで一定程度解決されている 	
		広義のオフターゲット毒性の抑制	<ul style="list-style-type: none"> 核酸自体の化学構造に起因するクラスエフェクトとしての毒性の懸念が存在 	
		薬効発現の制御	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤を積極的に除去可能な手段が無いため、有害事象発生時の対処法が限られる 	
3 薬剤送達	標的指向性の獲得	<ul style="list-style-type: none"> 核酸自体に標的組織への指向性がないため、組織によっては事実上送達できない 	✓	
4 機能付加	作用機序の拡張	<ul style="list-style-type: none"> 現在主流のASOとsiRNAは主にノックダウンを行うメカニズムであることから、一部を除いてLOF型の遺伝性疾患の治療が難しい 		

製造関連の重要技術課題としては、薬剤の有効性・安全性を直結する「反応純度の向上」と、非遺伝性疾患の対象化に関わる「スケーラビリティの向上」を抽出した

核酸医薬の技術課題（製造関連）

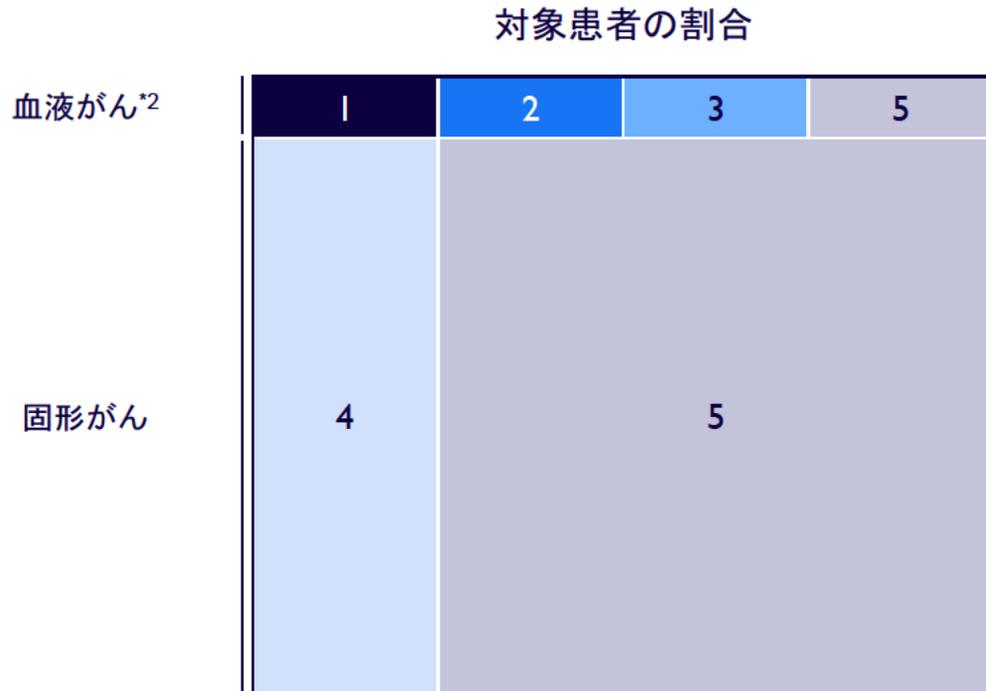
課題の種類		技術課題	概要	重要課題
原料調達	モノマー合成	(特に無し)	<ul style="list-style-type: none"> ■ オリゴマーの繰返し単位となるため高い純度が要求されるが、低分子の化学合成品であり技術的課題は小さい 	
オリゴマー合成	伸長反応	スケーラビリティの向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 固相合成が一般的でありスケールアップが難しい ■ 核酸医薬は非遺伝性疾患も対象となるため、特に量的供給が必要 	✓
		反応純度の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 伸長反応の収率は非常に高いが、精製段階では分離困難な(n-1)オリゴマーの生成を伸長反応段階で回避することが望ましい 	✓
		(主にコスト面の課題)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 逐次合成で多量の試薬や溶媒を必要とするため、製造コストが高い 	
	精製	精製純度の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 目的物とほぼ同じ物性を持つ(n-1)オリゴマーを分離できないが、技術的に精製段階での解決は困難 	
	修飾	(特に無し)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化学合成品である核酸医薬は修飾済のモノマーを伸長反応に利用できるため、オリゴマーの事後修飾は通常行われない 	
製剤化	アニーリング	(特に無し)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2本鎖核酸（主にsiRNA）の製造において1本鎖核酸を等量混合する工程であり、技術的課題は小さい 	
	包摂	(特に無し)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬はmRNA医薬と異なり生体内安定性が比較的高いためダイレクトコンジュゲートが一般的で、包摂は通常行われない 	
分析	分析	分析手法の確立	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化学合成品であり、バイオリジクスと比較して分析法は充実 ■ ただし伸長反応で生じる多種類の微量副生成物の分析法は未確立 	
流通	保存・輸送	(特に無し)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬はダイレクトコンジュゲートが一般的であり、室温保管ができることから流通面の課題は小さい 	

Ex vivo遺伝子治療は固形がんを対象化することで、獲得可能な最大市場を大きく拡大することができる

Ex vivo遺伝子治療が獲得可能な市場の全体空間*1

疾患分類

ILLUSTRATIVE



がん以外を対象としたex vivo遺伝子治療は実質的に萌芽期のモダリティであるため割愛

各セグメントの課題と適応拡大可能な疾患

課題の種類

課題解決により適応拡大可能な疾患（例示）

1 解決済	■ 血液がんのラストラインセラピー（三次治療等）
2 薬効改善	■ 血液がんの二次治療
3 Off-the-Shelf化	■ 血液がんのラストラインセラピー - 納期短縮やコスト低減により対象患者が拡大
4 固形がん対象化	■ 固形がんのラストラインセラピー（三次治療等） - 表面抗原既知の乳がん、胃がん、肺がん等
5 複数の課題	■ 血液がんの一次治療（薬効改善×Off-the-Shelf化） ■ 固形がんの一次治療（上記全て） ■ 固形がんの術前後薬物療法（上記全て）

*1 グラフは各セグメントの患者数の大小関係を定性的に示したもので、実際の患者数や市場規模とは必ずしも正確に比例しない *2 血液がんの推定罹患率は人口10万人あたり46人（日本・2019年）であり、がん全体（同792人）の約6%

固形がんは抗体医薬が現在又は将来の競合となるが、固形がんの罹患率は血液がんの10倍以上で市場が非常に大きいため、課題解決時に獲得可能な市場規模の期待値が最も大きい

課題解決により獲得可能な市場規模の期待値（E vivo遺伝子治療）

課題の種類	獲得可能な最大市場規模	市場の獲得可能性	獲得可能な市場規模の期待値
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> 再発・難治性の血液がんに限定されているため、獲得済の市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ラストラインセラピーで実用が進んだが、次世代抗体医薬の競合が始まり市場を分け合う見込み^{*1} 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> \$1,712M（2021年）の市場を獲得済
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> 適応拡大は血液がんに限られるため、獲得可能な最大市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> MoAが類似する抗体医薬や次世代抗体医薬が現在又は将来の競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>L</p> <ul style="list-style-type: none"> 課題解決に加えて抗体医薬等に対する優位性構築が必要
3 Off-the-Shelf化	<ul style="list-style-type: none"> 適応拡大は血液がんに限られるため、獲得可能な最大市場規模は小さい 	<ul style="list-style-type: none"> MoAが類似し比較的低コストで製造可能な次世代抗体医薬が主な競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>L</p> <ul style="list-style-type: none"> 課題解決に加えて次世代抗体医薬に対する優位性構築が必要
4 固形がん対象化	<ul style="list-style-type: none"> 固形がんの罹患率は血液がんの10倍以上であり、獲得可能な最大市場規模は非常に大きい 	<ul style="list-style-type: none"> MoAが類似する抗体医薬や次世代抗体医薬が現在又は将来の競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>H</p> <ul style="list-style-type: none"> 獲得可能な最大市場規模が非常に大きいため、期待値も大きい 課題解決に加えて抗体医薬等に対する優位性構築が必要
5 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> 固形がんの一次治療や術前後薬物療法も射程に含まれるため、獲得可能な最大市場規模は最も大きい 	<ul style="list-style-type: none"> 有効性・安全性に優れる通常抗体や、コストに優れる低分子が主な競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> 複数の課題解決が必要となるため、上記のセグメントよりも先に実用化される可能性は低い

*1 CAR-T上市品と同じ適応を持つ次世代抗体医薬として、CD79b ADCのpolatuzumab vedotin (Polivy)やCD20xCD3二重特異性抗体のmosunetuzumab (Lunsumio)が承認されている

創薬関連の重要技術課題として、固形がん対象化と関連の深い「標的の拡大」「腫瘍微小環境の突破」を抽出した

Ex vivo遺伝子治療の技術課題（創薬関連）

課題の種類	技術課題	概要	重要課題	
2 薬効改善	有効性	奏効率の向上	■ がん細胞に対する攻撃力の不足のため、有効性を発揮できない	
		再発率の低下	■ 投与細胞の疲弊やCARIに対する免疫反応等の様々な理由により有効性が持続せず、がんが再発する	
	安全性	前処置の安全性向上	■ 有効性向上を目的に前処置としてリンパ球除去化学療法が必要となる	
		オンターゲット毒性の抑制	■ がん細胞に対する攻撃の結果として重篤なサイトカイン放出症候群が発生することがある	
		オフターゲット毒性の抑制	■ 標的抗原のがん特異性が低い場合、同じ抗原を発現している正常細胞が傷害される	
		がん化リスクの低減	■ 遺伝子改変免疫細胞の製造において遺伝子導入・編集や細胞増殖が必要となるため、がん化の懸念が存在	
3 Off-the-Shelf化	GvHDの回避	■ 他家細胞は内因性TCRにより宿主側正常細胞を攻撃するため、GvHD（移植片対宿主病）の回避が必要		
	免疫拒絶反応の回避	■ 他家細胞は通常HLA型が宿主と一致せず宿主側免疫細胞により攻撃されるため、免疫拒絶反応の回避が必要		
	がん化時の安全確保	■ 他家細胞で免疫拒絶反応の回避を目的にHLAのノックアウト等を行った場合、投与細胞ががん化時に排除されにくいいため、安全確保手段の用意が必要		
4 固形がん対象化	標的の拡大	■ 遺伝子改変免疫細胞の標的として利用可能ながん抗原が限られているため、治療可能ながん種が少ない	✓	
	腫瘍微小環境の突破	■ 固形がんは間質やサイトカイン等の腫瘍微小環境により守られているため、十分な有効性を発揮できない	✓	

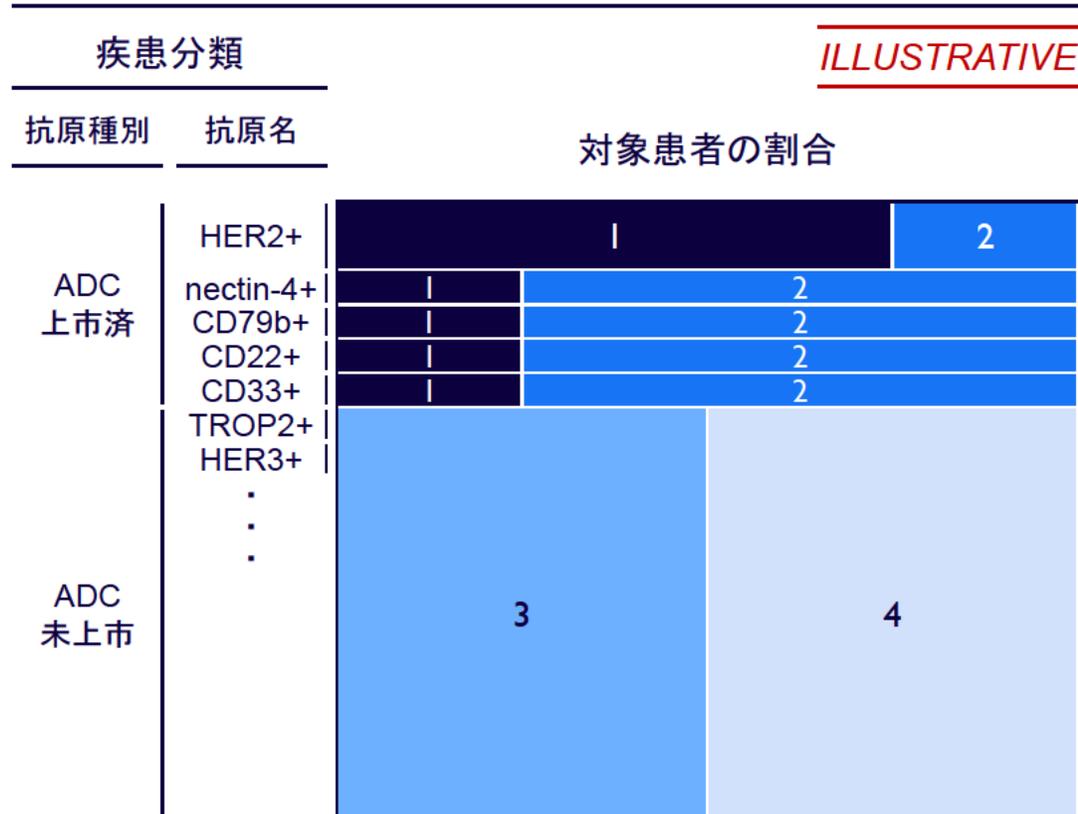
Ex vivo遺伝子治療は品質に関わる製造技術課題が多岐に渡るため、プロセス全体に関わる「ロバスト性の高い培養法の開発」「製造期間の短縮」を抽出した

Ex vivo遺伝子治療の技術課題（製造関連）

課題の種類		技術課題	概要	重要課題
全体	製造プロセス全体の最適化	ロバスト性の高い製造法の開発	<ul style="list-style-type: none"> 細胞の品質が各製造工程に大きく影響を受ける上に原料細胞も患者やドナーごとに異なるため、高品質な製品の安定的製造が困難 	✓
		製造期間の短縮	<ul style="list-style-type: none"> 現在主流の自家ex vivo遺伝子治療は患者ごとに製造が必要となるため、製造中に疾患が進行し治療効果が低下することがある 	✓
原料調達	細胞調達	品質の安定した細胞の入手	<ul style="list-style-type: none"> 原料細胞の品質が患者やドナーに依存するため、ロット間で製品の品質が不均一となる 	
	細胞処理	(特に無し)	<ul style="list-style-type: none"> 細胞の単離・活性化法は確立しており、技術的課題は小さい 	
培養	遺伝子導入	(主にコスト面の課題)	<ul style="list-style-type: none"> 高品質なレンチウイルスを供給できるCDMOが限られているため、原料コストが高い 	
	遺伝子編集	(主にコスト面の課題)	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子編集を行う場合、CRISPR-Cas9は特許紛争中で知財リスクが生じる上にライセンス料が高額 	
	拡大培養	培養効率の向上	<ul style="list-style-type: none"> 他家細胞で1×10^9個以上に増殖させる場合、品質が不均一となるためスケールアップが難しい 	
精製	洗浄・濃縮	細胞品質の均一化	<ul style="list-style-type: none"> 洗浄・濃縮工程等で細胞が変質し、品質が低下する可能性がある 	
	分離・精製	がん化細胞の除去	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子導入・編集や拡大培養工程で細胞ががん化する可能性があるが、除去が難しい 	
分析	分析	分析手法の確立	<ul style="list-style-type: none"> 分析項目・手法が確立していない 	
流通	保存・輸送	品質変化の抑制	<ul style="list-style-type: none"> 特にOff-the-Shelf化を行った場合、製造から投与までに時間がかかることにより品質に変化が生じる可能性がある 	

ADC上市済のがん抗原は限られているため、ADC未上市抗原陽性がんに対する薬剤送達を実現することで、獲得可能な最大市場を大きく拡大することができる

ADCが獲得可能な市場の全体空間*1



各セグメントの課題と適応拡大可能な疾患

課題の種類	課題解決により適応拡大可能な疾患（例示）
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADC上市済抗原陽性がんのラストラインセラピー – HER2+, nectin-4+, CD79b+, CD22+, CD33+がん（乳房、胃、肺、尿路上皮、血液の各種がん） ■ HER2+乳がんの二次治療
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADC上市済抗原陽性がんの二次治療以前や術前後薬物療法
3 薬剤送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADC未上市抗原陽性がんのラストラインセラピー
4 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADC未上市抗原陽性がんの二次治療以前や術前後薬物療法（薬効改善×薬剤送達）

*1 グラフは各セグメントの患者数の大小関係を定性的に示したもので、実際の患者数や市場規模とは必ずしも正確に比例しない
出所：アーサー・ディ・リトル作成

大半のがんは薬剤送達が課題となっており、現在主流の通常抗体や低分子に対する優位性構築の必要性を踏まえても、獲得可能な市場規模の期待値が大きい

課題解決により獲得可能な市場規模の期待値 (ADC)

課題の種類	獲得可能な最大市場規模	市場の獲得可能性	獲得可能な市場規模の期待値
1 解決済	<ul style="list-style-type: none"> ■ 乳がんの多くを占めるHER2陽性がんが適応となっているため、獲得済の市場規模は大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 二次治療以前は通常抗体が主な競合 ■ 血液がんはex vivo遺伝子治療と市場を分け合っている 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ \$5,320M (2021年) の市場を獲得済
2 薬効改善	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADC上市済のがん抗原は限られるため、獲得可能な最大市場規模はがん全体と比較して小さい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗体医薬やex vivo遺伝子治療等の多様なモダリティが現在又は将来の競合となり市場獲得は一部に留まる 	<p>L</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 課題解決に加えて通常抗体に対する優位性構築が必要 ■ 低分子に対しては有効性面で優位性を構築可能と見られる
3 薬剤送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大半のがんは薬剤送達が課題となっているため、獲得可能な最大市場規模は非常に大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 固形がんが中心となることから、低分子や抗体医薬が現在又は将来の競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>H</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 獲得可能な最大市場規模が非常に大きいため、期待値も大きい ■ 低分子に対しては有効性面で優位性を構築可能と見られる
4 複数の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全てのがんの一次治療や術前後薬物療法が射程に含まれるため、獲得可能な最大市場規模は非常に大きい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有効性・安全性に優れる通常抗体や、コストに優れる低分子が主な競合となり、市場獲得は一部に留まる 	<p>—</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 複数の課題解決が必要となるため、上記のセグメントよりも先に実用化される可能性は低い

創薬関連の重要技術課題として、多様な組織に対する薬剤送達と関連の深い「標的の拡大」「固形がんへの浸透性向上」を抽出した

ADCの技術課題（創薬関連）

課題の種類	技術課題	概要	重要課題	
2 薬効改善	有効性	搭載薬物の種類増加	■ 搭載薬物の種類が限られているため、現在搭載可能な薬物に耐性を持つ腫瘍に対しては有効性を発揮できない	
		搭載薬物量の向上	■ 抗体薬物比（DAR）が低く搭載薬物量が少ない場合、十分な有効性を発揮できない	
		薬物放出性の向上	■ リンカーの種類によってはがん細胞内で十分に切断されないため、薬物がん細胞内に放出されず有効性を発揮できない	
		組織攻撃範囲の拡大	■ 固形がんは発現しているがん抗原の種類や量の不均一性が高いため、標的抗原が十分発現していないがん細胞に対しては有効性を発揮できない	
	安全性	オフターゲット毒性の低減	■ 搭載薬物の半減期が長い場合、がん細胞以外で遊離した薬物が直ちに代謝（無毒化）されず正常組織を傷害する	
		生体内安定性の向上（リンカー）	■ リンカーの種類によってはがん細胞以外で発現している酵素等により切断され、遊離した薬物が正常組織を傷害する	
		生体内安定性の向上（結合部位）	■ ADCの薬物結合部位によっては結合やリンカーが不安定となり、遊離した薬物が正常組織を傷害する	
		生体内安定性の向上（物性）	■ 抗体薬物比（DAR）が高い場合は薬物やリンカーの疎水性により肝臓で代謝されやすくなるため、免疫原性による副反応の懸念が存在	
3 薬剤送達	標的の拡大	■ ADCの標的として利用可能ながん抗原が限られているため、治療可能ながん種が少ない	✓	
	固形がんへの浸透性向上	■ 固形がんは間質による物理的障壁（腫瘍微小環境）に守られているため、ADCはがん新生血管から固形がんへ浸透しにくく有効性を発揮できない	✓	
その他	抗体結合薬物分布の均一性向上	■ ADCの設計によっては製造条件を最適化しても抗体薬物比（DAR）が不均一となるため、製剤規格設定が困難になる		

製造関連の重要技術課題としては、薬剤の有効性・安全性に直結する「結合部位・個数の制御」を抽出した

ADCの技術課題（製造関連）

課題の種類		技術課題	概要	重要課題
原料 調達	原料抗体の製造	(主にコスト面の課題)	■ ADCに通常抗体を使用する場合、抗体製造に動物細胞が必要となるため製造コストが高い	
		精製方法の最適化	■ ADCに低分子化抗体を使用する場合、Fc領域が存在しないため通常抗体で確立済のプロテインAを用いた精製ができない	
	薬物（ペイロード）の製造	(特に無し)	■ 低分子の化学合成品であり技術的課題は小さい	
合成	ジスルフィド結合の還元	(特に無し)	■ 抗体ヒンジ領域のシステイン残基にコンジュゲートを行う場合にジスルフィド結合の還元が必要となるが、技術的課題は小さい	
	リンカー・薬物の結合	結合部位・個数の制御	■ 製造条件に起因しリンカーの結合部位や個数が不均一となった場合、有効性・安全性が低下し、製剤規格設定も困難となる	✓
	未反応試薬の中和	(特に無し)	■ 未反応のリンカー・薬物の過剰反応を防ぐために中和が必要となるが、技術的課題は小さい	
精製	ろ過	(特に無し)	■ ADCは試薬や溶媒を限外ろ過により除去することで精製可能であり、技術的課題は小さい	
分析	分析	分析手法の確立	■ DARや結合部位の分析にLC/MS等が利用されているが、ADCは薬剤ごとに安定性が大きく異なるため分析条件の検討が必要	
流通	保存・輸送	(特に無し)	■ 通常抗体と同様に低温で保存可能であり、技術的課題は小さい	

計13種類の重要課題を抽出した

モダリティ	課題の種類		重要課題
In vivo遺伝子治療	創薬	薬剤送達	標的指向性の向上
	製造	最終精製（Polishing）	純度の向上
Ex vivo遺伝子治療	創薬	固形がん対象化	標的の拡大 腫瘍微小環境の突破
	製造	製造プロセス全体の最適化	ロバスト性の高い製造法の開発 製造期間の短縮
核酸医薬	創薬	薬剤送達	標的指向性の獲得
	製造	伸長反応	スケーラビリティの向上 反応純度の向上
ADC	創薬	薬剤送達	標的の拡大 固形がんへの浸透性向上
	製造	リンカー・薬物の結合	結合部位・個数の制御

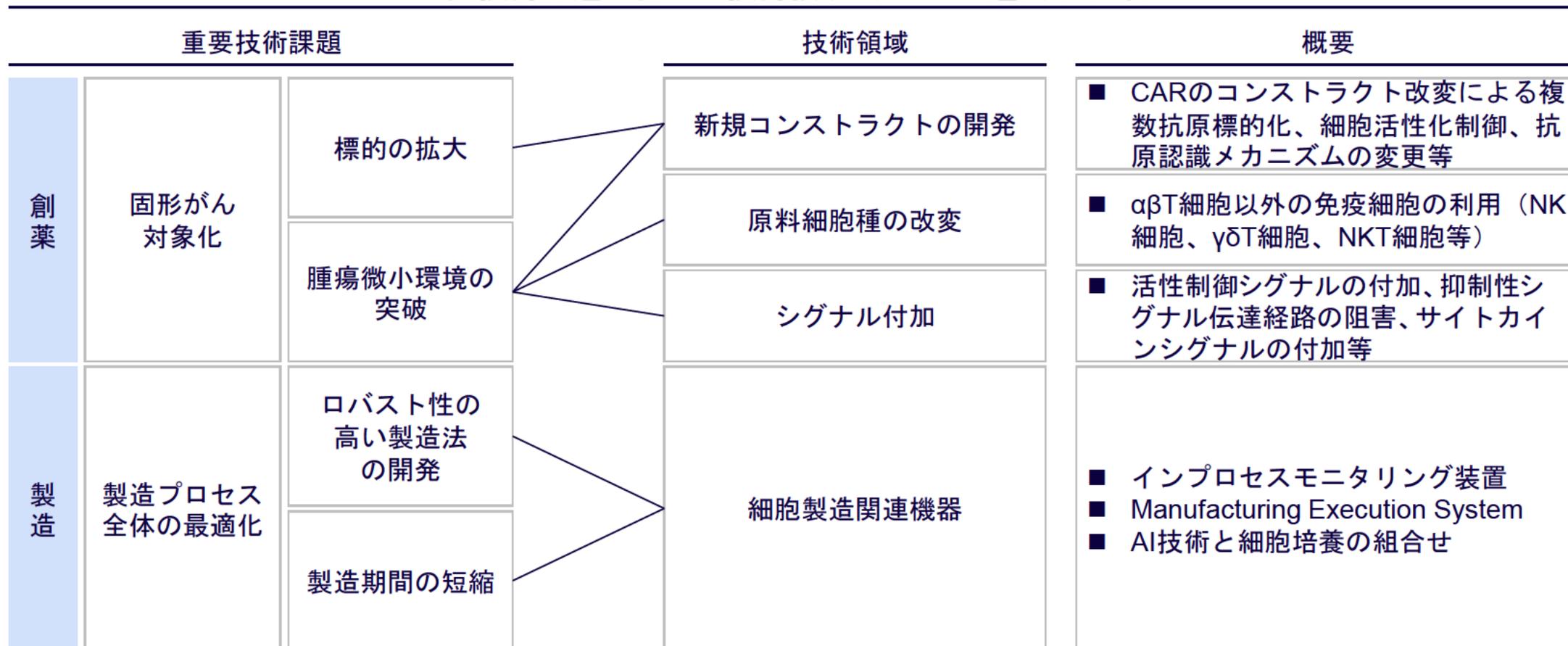
In vivo遺伝子治療の重要技術課題を解決しうる技術領域は次の通り

重要技術課題に紐づく技術領域（In vivo遺伝子治療）

重要技術課題		技術領域	概要	
創薬	薬剤送達	標的指向性の向上	新規AAVの取得	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVベクターのカプシド配列の改変等により、目的の標的指向性を持つものを取得
	発現培養	産生効率の向上	安定細胞株の樹立	<ul style="list-style-type: none"> ■ 安定細胞株を用いてトランスフェクション工程を回避し、産生効率と再現性を高める
製造	最終精製 (Polishing)	純度の向上	クロマトグラフィー担体の開発	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各種クロマトグラフィーの担体を改良し、精製効率を向上
		純度の向上	超遠心精製	<ul style="list-style-type: none"> ■ ゾーナルロータ超遠心等によりスケラビリティを向上

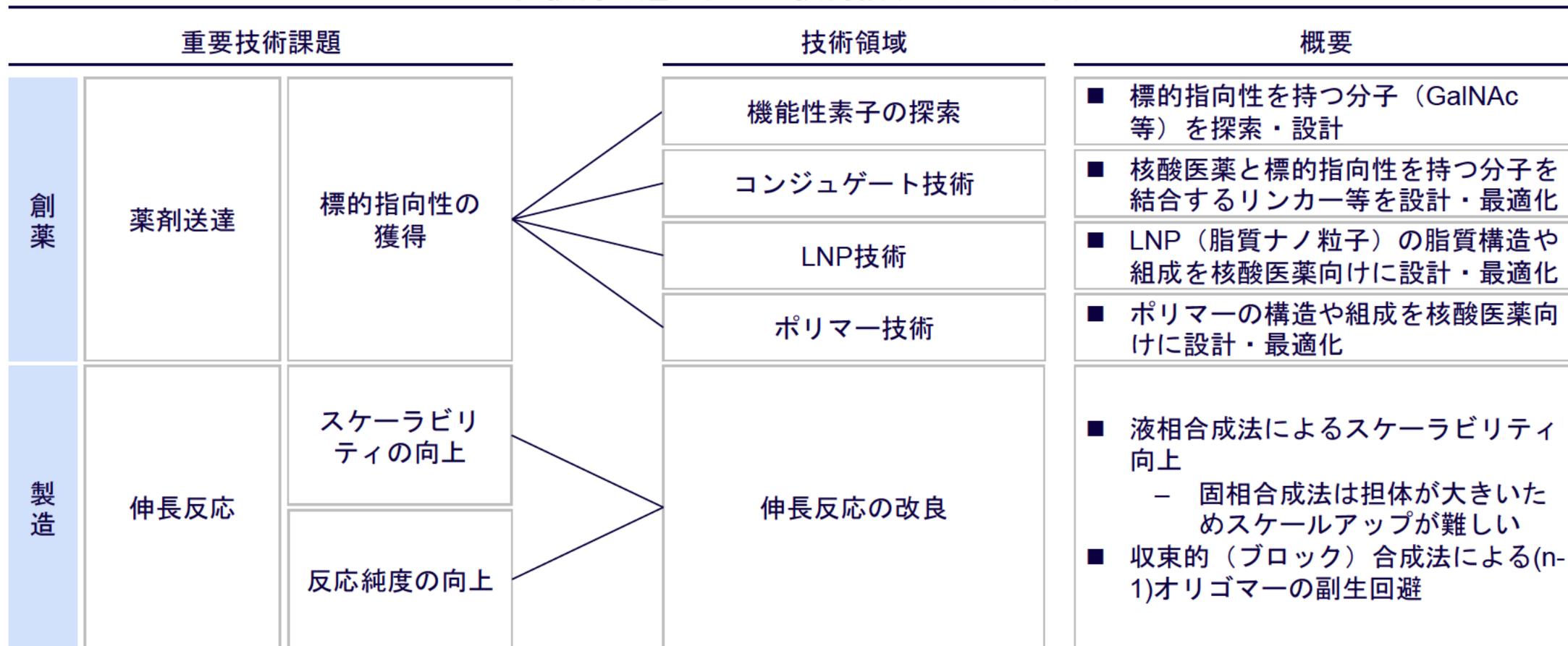
Ex vivo遺伝子治療の重要技術課題を解決しうる技術領域は次の通り

重要技術課題に紐づく技術領域（Ex vivo遺伝子治療）



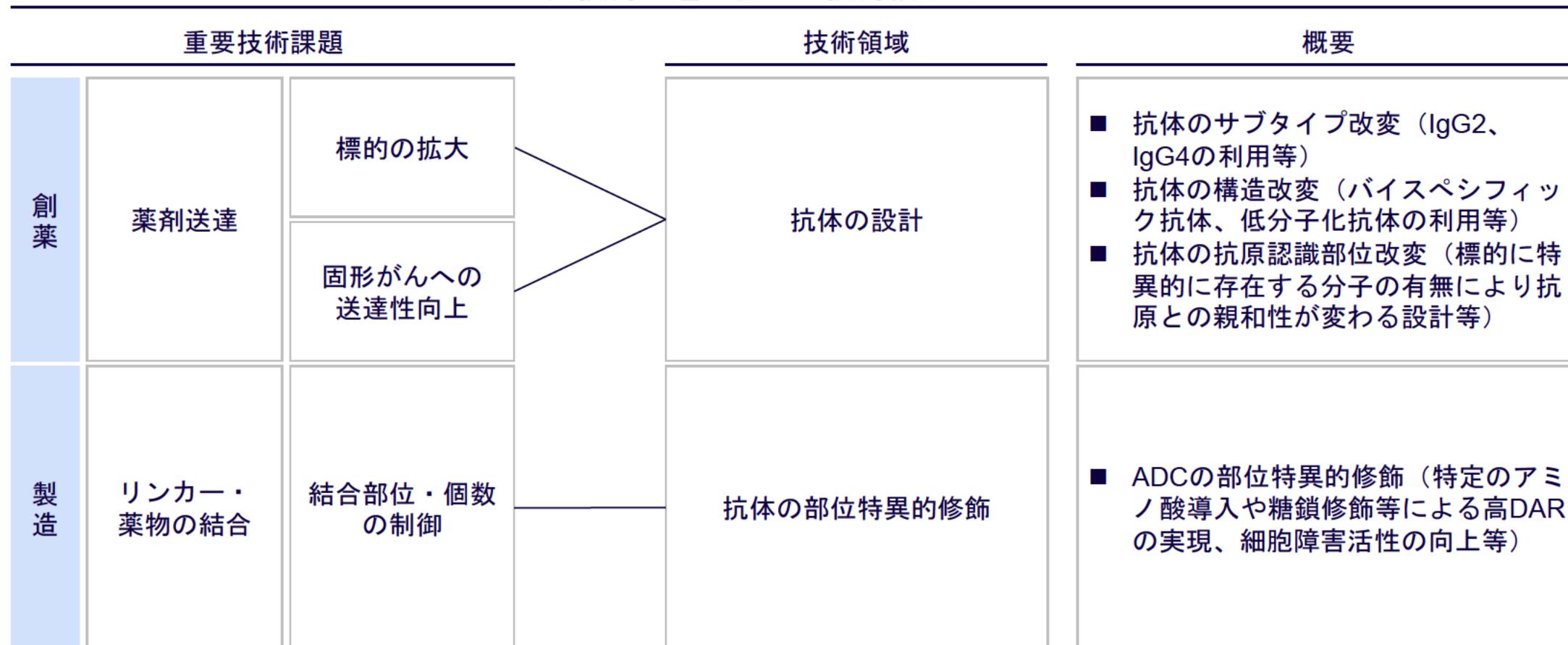
核酸医薬の重要技術課題を解決しうる技術領域は次の通り

重要技術課題に紐づく技術領域（核酸医薬）



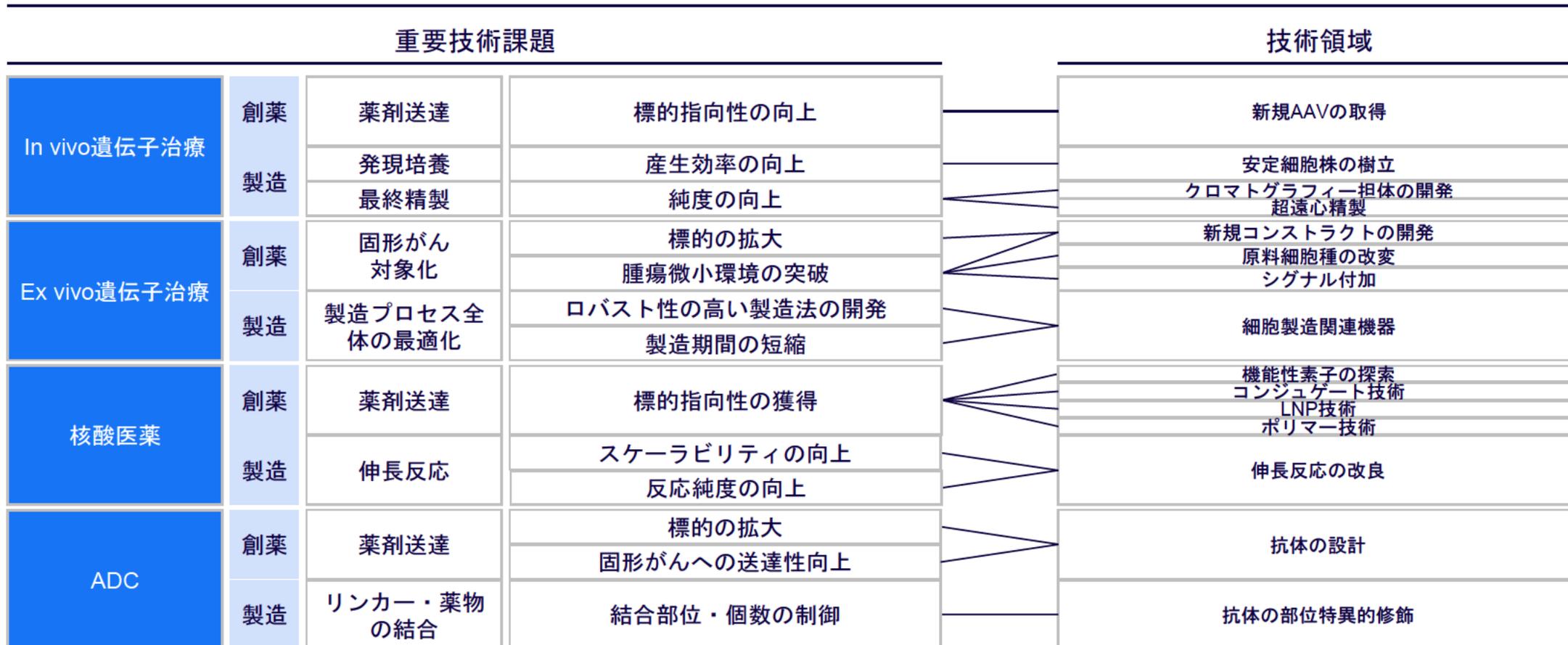
ADCの重要技術課題を解決しうる技術領域は次の通り

重要技術課題に紐づく技術領域（ADC）

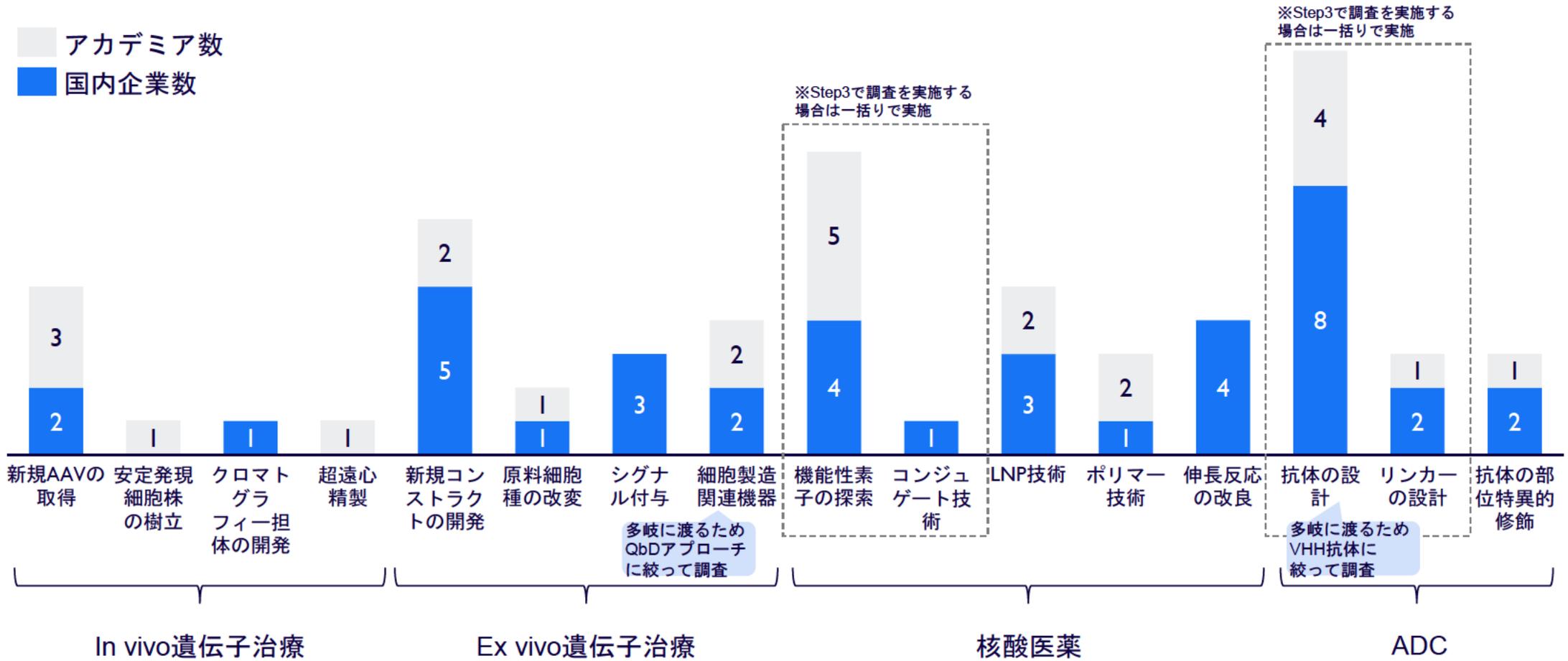


各モダリティの重要技術課題に紐づく14個の技術領域を抽出した

各モダリティの重要技術課題に紐づく技術領域



大きな活用の広がりが期待できる技術領域は国内プレイヤー数も多いため、国として開発支援を行うことで大きな市場獲得が実現できる可能性がある



出所：日経バイオテック、日本医療研究開発機構 候補情報検索、アステラス製薬、リバーセル、ティーセルヌーヴォー、ノイルイミュン・バイオテック、神戸医療産業都市、神戸医療産業都市推進機構、理化学研究所、株式会社ブレイゾン・セラピューティクス、レナセラピューティクス、富士フィルム株式会社、ナノキャリア株式会社、川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター、味の素株式会社、株式会社ナティアス、日産化学株式会社、藤本化学製品株式会社、株式会社Barcodebody、東ソー株式会社、株式会社ワイエムシー、東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 分子遺伝医学分野のウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成（2022年10月21日時点）

核酸医薬「機能性素子の探索+コンジュゲート技術」と合わせて、本プロジェクトでの深堀対象技術領域を以下の6領域の中から選定した

モダリティ	課題の種類	技術課題		技術領域
In vivo 遺伝子治療	薬剤送達	創薬	標的指向性の向上	新規AAVの取得
	薬効改善 (有効性・安全性)	製造	【発現培養】 産生効率の向上	安定細胞株の樹立
	薬効改善 (有効性・安全性)	製造	【最終精製】 純度の向上	クロマトグラフィー担体 の開発 超遠心精製
ADC	薬剤送達	創薬	標的の拡大	ADCコンジュゲートの設計 (低分子化抗体+リンカー)
	薬剤送達	創薬	固形がんへの浸透性向上	
	薬効改善 (有効性・安全性)	製造	【リンカー・薬物の結合】 結合部位・個数の制御	抗体の部位特異的修飾

定性評価となるがプラットフォーム性の高さも含めて3項目で本プロジェクトにおける領域の重要度を評価した

選定における評価項目	対象とすべき評価項目の特徴	スコアリング
市場獲得へのインパクト	<ul style="list-style-type: none"> 課題を解決することで、当該モダリティにおいて獲得可能な市場規模の期待値が大きい技術領域 	3点：獲得しうる市場規模の期待値が大きい 2点：市場獲得に繋がりうるが規模の期待値は小さい 1点：各社での開発が前提の領域
国内プレイヤー数	<ul style="list-style-type: none"> 日本として新たな市場を獲得するために必要な技術開発を担う当事者が十分に存在する技術領域 	3点：プレイヤー数が5以上 2点：プレイヤー数が2~4 1点：プレイヤー数が0~1
プラットフォーム性	<ul style="list-style-type: none"> 製薬企業や医薬品シーズごとに個別で開発される性質の技術領域ではなく、モダリティ全体の基盤技術として広く活用されうる技術領域 	3点：領域全体で汎用性がある 2点：領域の一部要素に汎用性がある 1点：各社での開発が前提の領域

評価の結果、本プロジェクトの対象とする技術領域として「改変AAVの取得」を選定

モダリティ	技術領域	市場獲得へのインパクト	国内プレイヤー数	プラットフォーム性	評価結果
In vivo 遺伝子治療	新規AAVの取得	3 「薬剤送達」に紐づきインパクト大	3 プレイヤー数：5	3 AAVは製薬企業に非独占的にライセンスされている	9
	安定細胞株の樹立	2 「薬効改善」に紐づくがインパクトは薬剤送達に劣後	1 プレイヤー数：1	3 製造関連技術領域は特定シーズに紐づかず汎用性を持つ	6
	クロマトグラフィー担体の開発	2 「薬効改善」に紐づくがインパクトは薬剤送達に劣後	1 プレイヤー数：1	3 製造関連技術領域は特定シーズに紐づかず汎用性を持つ	6
	超遠心精製	2 「薬効改善」に紐づくがインパクトは薬剤送達に劣後	1 プレイヤー数：1	3 製造関連技術領域は特定シーズに紐づかず汎用性を持つ	6
ADC	ADCコンジュゲートの設計 (低分子化抗体+リンカー)	3 「薬剤送達」に紐づきインパクト大	3 プレイヤー数：12+3 (「VHH抗体」に限る、ADC×低分子化抗体は0)	2 抗体の知見を持つ製薬内で独自開発される、VHHの取得やリンカー構造等パーツとしては汎用性を持つ	8
	抗体の部位特異的修飾	2 「薬剤送達」に紐づきインパクト大	2 プレイヤー数：3	3 製造関連技術領域は特定シーズに紐づかず汎用性を持つ	7

各技術領域において以下の国内プレイヤーが存在する

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
in vivo 遺伝子治療	創薬	新規AAVの取得	企業	遺伝子治療研究所	AAV.GTX	<ul style="list-style-type: none"> 中枢移行性が高いAAVを開発済み
			企業	タカラバイオ	CereAAV	<ul style="list-style-type: none"> 脳への指向性が高いAAVを開発済み
			アカデミア	東京大学 医科学研究所 (岡田 尚巳 教授)	筋指向性AAV	<ul style="list-style-type: none"> 神経筋組織における長期発現が可能なAAVの実用化を目指している
			アカデミア	大阪大学 学院医学系研究科 (朝野 仁裕 講師)	心臓標的AAV	<ul style="list-style-type: none"> ファブリー病および拡張型心筋症において、心臓標的AAVベクターによる遺伝子治療法の開発を行っている
			アカデミア	自治医科大学 小児科学講座 (村松 一洋 准教授)	肝臓標的AAV	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓をターゲットにした先天代謝異常症において、肝臓に標的指向性を持つAAVによる遺伝子治療開発に取り組んでいる
	製造	安定発現細胞株の樹立	アカデミア	東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター	AAV安定発現細胞株	<ul style="list-style-type: none"> AAVベクターの製造法に関して、トランスフェクションが不要な安定発現細胞株の開発を進めている (2022年3月時点の岡田尚巳教授へのインタビューより)
			企業	株式会社 ワイエムシィ	AAV対応カラム	<ul style="list-style-type: none"> 液体クロマトグラフィーにおいてAAVに対応するカラム「Accura Triart Bio C4」「Accura Triart Bio C18」「BioPro IEX QF」を取り扱う
			アカデミア	東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター	新規超遠心分離技術	<ul style="list-style-type: none"> ウイルスベクター関連技術の開発として、新規超遠心分離技術開発に取り組んでいる

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
ex vivo 遺伝子治療	創薬	新規コンストラクトの開発	企業	タカラバイオ株式会社	SMARTer™技術・SMARTer™MICELL8@cx	<ul style="list-style-type: none"> ①SMARTer™: ハイスループットなネオアンチゲン解析技術 ②SMARTer™MICELL8@cx: シングルセル解析システム (腫瘍部位に集積したリンパ球を1細胞単位で単離可能) 上記2つの技術でネオアンチゲン標的TCR-Tの開発を行う
				アステラス製薬株式会社	ConvertibleCAR細胞	<ul style="list-style-type: none"> ConvertibleCAR細胞は、抗体-リガンド融合タンパク (MicAbody) のリガンドと結合する受容体を持つ免疫細胞 攻撃対象となるがん細胞の特徴に応じてMicAbodyを調整可能
				リバーセル株式会社	iPS細胞由来他家TCR-T作成技術	<ul style="list-style-type: none"> iPS細胞由来他家CAR-T/TCR-T遺伝子細胞治療製剤を作製する技術を開発済み
				株式会社CURED	新規のがん抗原Xを標的とするCAR-Tの開発	<ul style="list-style-type: none"> 固形がん特異的に過剰発現する新規のがん抗原X (分子名は非開示) を標的とするCAR-Tを開発中
				オプティウム・バイオテクノロジーズ株式会社	Eumbody System	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T療法に適用可能な新規抗体作製技術である「Eumbody System」を利用し、細胞外ドメインを改良したCAR-T療法の開発を目指している
			アカデミア	富山大学 学術研究部医学系 (小林 栄治 助教)	iCAR/TCR ハイブリッドT細胞	<ul style="list-style-type: none"> ハイブリッドT細胞を用いたがん免疫療法創出に取り組む ハイブリッドT細胞はTCRの標的的特異性を維持しCARの効果を弱めTCRのサポートを行うようにするよう改変されている
				東京大学 医学系研究科・医学部 (垣見 和宏 特任教授)	TCR-T細胞治療法の開発	<ul style="list-style-type: none"> AMEDの採択課題にて「全ゲノム情報等を用いた腫瘍内免疫応答の解析とネオアンチゲン特異的TCR-T細胞治療法の開発」に取り組む

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
ex vivo 遺伝子治療	創薬	原料細胞種の改変 (ガンマデルタT細胞、NK細胞、NKT細胞)	企業 武田薬品工業株式会社 (MD Andersonと提携)	臍帯血由来 CAR-NK 細胞療法	<ul style="list-style-type: none"> 武田薬品工業はCAR-NK細胞療法 (TAK007) を開発中 TAK007は、CD19を標的とし、免疫サイトカインであるIL-15が体内でのCAR-NK細胞の増殖や生存を促進するように設計 	
			ミア アカデ 大阪大学 免疫細胞治療学 (保仙 直毅 教授)	臍帯血由来 CAR-NK細胞療法	<ul style="list-style-type: none"> AMEDの採択課題にて「多発性骨髄腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発」に取り組む 	
		シグナル付与	企業 ティーセルヌーヴォー株式会社	GITRを付加した CARコンストラクト	<ul style="list-style-type: none"> 共刺激シグナル分子の1種であるGITR (グルココルチコイド誘発腫瘍壊死因子受容体) が付与されたCARコンストラクトを開発済み 	
			企業 タカラバイオ株式会社 (カナダUniversity Health Networkと共同開発)	JAK/STATシグナル伝達系活性化機能を持つ CAR-T療法	<ul style="list-style-type: none"> CAR構造の治療効果に係る部位に、T細胞の長期生存に重要な、JAK/STATシグナル伝達系を活性化させる機能を新たに導入したCAR-Tを開発済み 	
	製造	細胞製造関連機器	企業 ノイルイミュン・バイオテック株式会社	PRIME CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T細胞がインターロイキン-7とCCL19を産生するように従来のCAR-T細胞を改良した細胞療法「PRIME CAR-T細胞療法」を開発済み 	
			企業 シンフォニアテクノロジーズ株式会社	センシング技術を装備した自動細胞培養装置	<ul style="list-style-type: none"> データによる工程評価機能装備の自動培養装置を開発済み 取得するデータは、製造工程の監視にとどまらず細胞製造のさらなる質の向上にも役立てることが可能 	
				企業 ティーセルヌーヴォー株式会社	自動細胞調製装置	<ul style="list-style-type: none"> HybridCART細胞における自動細胞調製装置 (オールインワンCPユニット) を開発する

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
遺伝子治療 EX VIVO	製造	細胞製造関連機器	アカデミア	細胞療法研究開発センター	細胞製造工程に関する研究開発	<ul style="list-style-type: none"> 基礎/開発研究・検査において細胞製造工程の研究開発を行う 製造工程中のリアルタイム品質管理モニタリングsystemの導入、電磁的記録及び電子署名フォーマット等を行う
			アカデミア	理化学研究所	ヒューマノイドロボットとAIによる自律細胞培養システム	<ul style="list-style-type: none"> ヒト型ロボットと人工知能ソフトウェアを組み合わせ、自律細胞培養システムを開発済み
核酸医薬	創薬	機能性素子の探索	企業	ペプチドリーム株式会社 (JCRファーマと共同開発)	トランスフェリン受容体1 (TfR1) 結合ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> 複合体を形成した医薬品化合物が血液脳関門を通過可能にするトランスフェリン受容体結合ペプチドを開発済み
				JCRファーマ株式会社	J-Brain Cargo	<ul style="list-style-type: none"> 血管内皮細胞に発現するトランスフェリン受容体に結合する抗TfR抗体をDDSとして用いることで、血液脳関門を通過させる独自技術「J-Brain Cargo」を開発済み
				アネキサペップ株式会社	アネキシンA1に対してターゲティング能力を持つペプチド	<ul style="list-style-type: none"> ファージディスプレイを用いて、悪性腫瘍の増殖に際し血管の内皮細胞に特異的に発現するアネキシンA1に対してターゲティング能力を持つペプチドを同定し、医薬品開発を行う
				株式会社ブレイゾン・セラピューティクス	グルコースリガンド	<ul style="list-style-type: none"> グルコースリガンド (ナビゲーション分子) に修飾された高分子ミセルに薬剤を内包して血液脳関門を突破させる薬剤送達技術を開発済み
			アカデミア	新潟大学大学院 医歯学総合研究科 (近藤英作教授)	膵がんへのキャリアとなる特殊ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> 膵がん細胞選択的かつ高吸収性能を発揮する特殊ペプチドを独自に開発済み

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
核酸医薬	創薬	機能性素子の探索	アカデミア	日本大学 薬学部 (金沢貴憲専任講師)	Tat peptide (48-60)	<ul style="list-style-type: none"> Tat peptide (48-60) は細胞膜透過性を持つペプチド Tat peptide (48-60) と高分子から作製したミセルを用いることでsiRNAを効率よく脳内に移行させることができたと発表
			熊本大学 大学院生命科学研究部 (大槻 純男教授)	小腸透過環状ペプチド キャリア	<ul style="list-style-type: none"> AMEDの採択課題にて「高分子医薬品の経口投与を可能とする小腸透過環状ペプチドキャリアの開発」に取り組む 	
			岐阜大学大学院 応用生物科学研究科 (上野義仁教授)	RECQL1-siRNA	<ul style="list-style-type: none"> RECQL1-siRNAに、がん細胞表面に過剰発現している受容体を標的とした化合物を結合させることでがん指向性を向上 RECQL1の抑制によりがん細胞選択的に分裂死を引き起こす 	
			東京理科大学 薬学部薬学科 (山下親正教授)	機能性配列 (膜透過性促進配列とエンドソーム脱出促進配列から成る)	<ul style="list-style-type: none"> 神経ペプチドに機能性配列を付加したペプチド誘導体を創製し、効率良くCNSへ送達させることのできるデリバリーシステムを構築済み 	
		コンジュゲート技術	企業	レナセラピューティクス株式会社	ヘテロ2本鎖核酸 (HDO)	<ul style="list-style-type: none"> アクティブ鎖 (DNA鎖) と相補的なキャリアー鎖 (RNA鎖とリガンド) の2本鎖で構成される人工機能核酸を開発済み リガンドはターゲット疾患部位への運搬として機能する
		LNP技術	企業	エーザイ株式会社 (横浜市立大学・東京大学と共同開発)	生分解性脂質ナノ粒子	<ul style="list-style-type: none"> 様々な組織のマクロファージに短い二本鎖RNA (siRNA) を送達可能な生分解性LNPを開発し、マウスにおける実験で実証済み
			企業	協和キリン株式会社	腫瘍指向性を持つ独自の脂質ナノ粒子	<ul style="list-style-type: none"> KRAS (がん遺伝子の一種) を標的としたsiRNAを腫瘍に送達可能な独自の脂質ナノ粒子を開発し、in vivo実験などで強力な抗腫瘍効果を確認したとする研究成果を発表した

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要
核酸医薬	創薬	LNP技術	企業 富士フイルム株式会社 (カナダPrecision NanoSystemsとパートナーシップ契約)	NanoAssemblr	<ul style="list-style-type: none"> マイクロ流体技術を応用した装置「NanoAssemblr」を使用して低分子薬以外にも、核酸医薬を内包するリポソーム製剤の開発・製造受託に取り組む
			アカデミア 静岡県立大学 医薬生命化学分野 (浅井知浩教授)	電荷反転型LNP製剤の精密設計と核酸・ペプチド医薬品開発	<ul style="list-style-type: none"> AMED採択課題にて「電荷反転型LNP製剤の精密設計と核酸・ペプチド医薬品開発への応用」に取り組む
			アカデミア 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 (中村孝司助教)	YSK12-C4	<ul style="list-style-type: none"> siRNA搭載カチオン性脂質ナノ粒子の研究開発を行う 独自のカチオン性脂質「YSK12-C4」を開発し、マウス樹状細胞において効果を実証済み
		ポリマー技術	企業 ナノキャリア株式会社	ミセル化ナノ粒子	<ul style="list-style-type: none"> siRNA等の核酸医薬のDDSに適用可能であり、PEGからなる親水性ポリマーとポリアミド酸からなる疎水性ポリマーを分子レベルで結合させたブロックコポリマー（共重合体）から構成される「ミセル化ナノ粒子」を開発済み
			アカデミア 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター (東京大学との共同研究)	ユニットポリイオンコンプレックス (uPIC)	<ul style="list-style-type: none"> 「ポリエチレングリコールとポリリシンがY字型に連結されたブロックコポリマー」と「1分子の核酸医薬」との間で静電相互作用を介して形成される医薬品「uPIC」を開発済み
			アカデミア 東京工業大学 科学技術創成研究院 (西山伸宏教授)	高分子ミセル	<ul style="list-style-type: none"> AMED採択課題にて「高分子ミセルによる核酸・ペプチド・タンパク質医薬品の送達技術に関する研究」に取り組む
	アカデミア 東京理科大学 薬学部 (和田猛教授)		核酸結合性人工ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> 二重鎖RNAに選択的に結合してRNAを安定化し、核酸医薬のDDSに応用可能な新規カチオン性人工ペプチドの合成を行う (注：ポリマーとは素材が異なるが原理は同じと推測) 	

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要
核酸医薬	製造	伸長反応の改良	味の素株式会社	AJIPHASE	<ul style="list-style-type: none"> アンカーと結合した分子鎖を非極性溶媒に溶解させ、溶けて均一になった状態で化学反応を行う独自の改良を加えた液相合成技術「AJIPHASE」を開発済み
			株式会社ナティアス	Blockmer®	<ul style="list-style-type: none"> 独自技術により複数のヌクレオチドを連結させた物質「Blockmer®」を開発済み 液相合成において高品質な核酸APIを製造可能にする
			日産化学株式会社	SYNCSOL™	<ul style="list-style-type: none"> 液相合成技術プラットフォーム「SYNCSOL™」を開発済み 高品質なペプチド中間体（フラグメント）が製造できフラグメントの収束的連結により目的化合物を得ることが可能
			藤本化学製品株式会社 (東京農工大学と共同開発)	Fujimat®	<ul style="list-style-type: none"> 液相合成において使用される擬液相担体「Fujimat®」を開発済み
ADC	創薬	抗体の設計	大正製薬株式会社	抗TNFαVHH抗体 オゾラリズマブ	<ul style="list-style-type: none"> オゾラリズマブはTNFαを認識する2つのVHHを持つ オゾラリズマブをAblynx社（2018年にSanofi社が買収）から導入し、国内開発を進めている
			協和キリン株式会社 (鹿児島大学 伊東祐二教授と共同研究)	VHHやscFvを使用した IgG抗体の高機能化	<ul style="list-style-type: none"> VHHやscFvをIgG抗体の高機能化に使い、脳細胞や細胞内抗原をターゲットにした抗体を開発中
			味の素株式会社 (理化学研究所の坂本健作氏らと共同研究)	VHH抗体に関する研究	<ul style="list-style-type: none"> VHH抗体の高機能化や製造など幅広い受託業務を準備している（開発の詳細は明かされていない）
			株式会社Epsilon Molecular Engineering	VHH抗体等の創薬シー ズ創出	<ul style="list-style-type: none"> 環状ペプチドとVHH抗体のライブラリーを保有しており、抗原に対する目的に応じたペプチドやVHH抗体をスクリーニングして取得する

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
ADC	創薬	抗体の設計	企業	RePHAGEN株式会社	安定型VHH抗体の生産	<ul style="list-style-type: none"> 多様性の高いファージライブラリーを所有しており、VHH抗体の受託製造を行う
				株式会社COGNANO	VHH抗体の創薬シーズ創出	<ul style="list-style-type: none"> VHH抗体のライブラリーを保有しており、目的に応じたVHH抗体をスクリーニングして取得する
				MabGenesis株式会社	VHH抗体 cVHH MOURA Library	<ul style="list-style-type: none"> 世界最大の多様性 (10¹¹サイズ) を誇る抗体ライブラリー「cVHH MOURA Library」を保有しており、目的に応じたVHH抗体をスクリーニングして取得する
				株式会社Barcodebody	ペプチドバーコードを用いたVHH抗体作成	<ul style="list-style-type: none"> 動物を用いず、ペプチドバーコードを用いてオーダーメイドに抗体を作成可能な技術を開発済み
			アカデミア	東北大学大学院 工学研究科 (梅津光央教授)	BiBian	<ul style="list-style-type: none"> VHH抗体を活用した新規モダリティ「BiBian」の開発済み BiBianは、scFvとVHHをつないだ分子をリンカーの長さ調節によって二量体化しdiabodyにしたものである
				鹿児島大学 理学部 理学科 (伊東祐二教授)	CCA法	<ul style="list-style-type: none"> IgG抗体のFcの特定部位 (Lys248) にペプチドを介して様々な高機能化分子を結合させる技術「CCA法」を開発済み
				産業技術総合研究所	VHH抗体を取得するためのファージディスプレイの効率化	<ul style="list-style-type: none"> VHH抗体を取得するためのファージディスプレイをDNAシーケンサーとコンピューター解析で効率化させるための研究を行っている

(続き)

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要
ADC	創薬	抗体の設計	アカデミア 理化学研究所	VHHへの非天然アミノ酸の挿入	<ul style="list-style-type: none"> 構造の安定化や抗原親和性の向上などを可能にするためVHHに非天然のアミノ酸を挿入する研究を行っている
		リンカーの設計	企業 第一三共株式会社	独自開発したペプチドリンカー	<ul style="list-style-type: none"> 血液中で切断されにくい半面、細胞内に取り込まれるとペイロードを遊離するという性質のリンカーを開発済み 開発の過程で100種類以上のリンカーを合成して評価した
			企業 ブライトパス・バイオ株式会社	容易にADC分子が調整できる独自リンカー	<ul style="list-style-type: none"> がんワクチン開発において、ネオアンチゲンペプチドと抗体を混合することで、容易にADC分子が調整できる独自リンカーを開発済み
	製造	抗体の部位特異的修飾	アカデミア 名古屋大大学院 医学系研究科 (高橋一臣氏等)	光感受性色素が構造変化により切断されるリンカー	<ul style="list-style-type: none"> 活性化する波長のレーザー光を当てることにより、ADCに付与された光感受性色素が構造変化を起こし、リンカーを破壊することでペイロードが周囲に放出される研究を行う
			企業 第一三共株式会社	DARが7~8のADC「エンハーツ」を開発	<ul style="list-style-type: none"> システイン残基が8つある抗体において、8つのシステイン残基全てにリンカーを介して薬物を付けることを試み、実際に上市済みADC「エンハーツ」ではDARが7から8を達成済み
			企業 味の素株式会社	AJICAP	<ul style="list-style-type: none"> 抗体中の特定の位置にペイロードを結合させられるADC製造技術「AJICAP」を開発済み
	アカデミア 理化学研究所	糖鎖構造の改変による搭載薬物の均一性の高いADCの作成	<ul style="list-style-type: none"> 抗体に結合している限られた糖鎖に薬物を搭載し搭載薬物の数や位置のばらつきを無くすアプローチを開発済み 		

遺伝子編集ツールに関して、以下の国内プレイヤーが存在する

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
In vivo 遺伝子治療	創薬	遺伝子編集ツールの開発	企業	C4U株式会社	CRISPR/Cas3	<ul style="list-style-type: none"> CRISPR/Cas9の認識配列（約20塩基）よりも、認識配列が長い（32塩基）ゲノム編集技術「CRISPR/Cas3」を開発済み
				株式会社セツロテック	TiDシステム	<ul style="list-style-type: none"> TiDはCRISPR-Casの一種であり、複合体中にCas10dを含む CRISPR/Cas9の認識配列（約20塩基）よりも、認識配列が長い（35～36塩基）「TiDシステム」を開発済み
				株式会社 バイオパレット	「Target-AID®」 「Target-G®」	<ul style="list-style-type: none"> 点変異が可能な2種類の塩基編集技術「Target-AID®」「Target-G®」を開発済み
				株式会社モダリス	CRISPR-GNDM	<ul style="list-style-type: none"> 切断活性の無いCas9に改変し、遺伝子のスイッチを制御するタンパク質を連結することで目的の遺伝子の量をコントロール可能な技術「CRISPR-GNDM」を開発済み
				Nexuspiral株式会社	PODiRシステム	<ul style="list-style-type: none"> 一定の構造（詳細非公表）を取った一本鎖のオリゴヌクレオチドを外から導入することで、任意の配列に欠失や挿入、一塩基置換などを誘導する手法「PODiRシステム」を開発
				エディットフォース株式会社	PPRの設計技術	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子編集で使用され、精密にDNAおよびRNAを認識できる植物由来のPPR（Pentatricopeptide Repeat）蛋白質を特定の塩基配列に応じて人工的に設計可能な技術を開発済み
				プラチナバイオ株式会社	プラチナTALEN	<ul style="list-style-type: none"> TALENについて改良を進め、簡便で高活性な国産の「プラチナTALEN」技術を開発済み

（続き）

		重要技術領域	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要	
In vivo	創薬	遺伝子編集ツールの開発	企業	米Emendo Biotherapeutics (アンジェスの子会社)	CRISPR-OMNInuclease	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子編集ツールにて、超精度なヌクレアーゼを作り出すことが可能な技術プラットフォーム「OMNIプラットフォーム」を開発済み
			アカデミア	東京大学大学院 総合文化研究科 (佐藤守俊教授)	光活性化型Cpf1ツール	<ul style="list-style-type: none"> Cpf1蛋白質を2分割したsplit-Cpf1をMagnetシステムと組み合わせた光活性化型Cpf1 (paCpf1) ツールを開発済み 微弱な青色光によってスイッチをON/OFF可能
				東京大学大学院 工学系研究科 (西増弘志教授)	新規のCRISPR-Cas 複合体の探索等	<ul style="list-style-type: none"> CRISPR-Cas複合体の機能構造解析：新規のCRISPR-Cas複合体の探索、および、それらの作動メカニズムの解明を目指している
				国立成育 医療研究センター (福原康之医長)	CRISPR/Cas3	<ul style="list-style-type: none"> AMED課題にて「ムコリピドーシス (ICD) を対象としたCRISPR/Cas3系ゲノム編集技術により作製した胎児付属物由来造血幹細胞製剤のPOC取得」に取り組む
				川崎医科大学 衛生学 (伊藤達男教授)	CRISPR/Cas13	<ul style="list-style-type: none"> 1本鎖RNAに結合するCas13とCRISPR RNAから成る「CRISPR/Cas13」を開発済み

局所投与が難しい大半の組織の疾患を治療しうるモダリティは限られているため、全身投与による薬剤送達を実現しうる特定の送達媒体の開発が市場拡大に重要な役割を果たす

主な遺伝子治療系モダリティの疾患適合性

凡例：
 ○：優位性高
 △：優位性中
 ×：優位性低・現時点で実現困難
 上市品あり
 ー：作用機序不適合

モダリティの構成要素		全身投与が必要な組織の疾患 (肝臓以外)				局所投与可能な組織の疾患 (全身投与の肝臓含む)			
送達媒体	薬効本体	遺伝性疾患		非遺伝性疾患	感染症ワクチン	遺伝性疾患		非遺伝性疾患	感染症ワクチン
		機能欠損型	毒性獲得型			機能欠損型	毒性獲得型		
AAV	正常遺伝子等 (遺伝子補充)	○ 単回投与・安全性高	×			○ 単回投与・安全性高	×		×
	Base Editor等 (遺伝子編集)	△ 搭載難・要個別設計	△ 搭載難・要個別設計	△ 原価高・規制煩雑		△ 搭載難・要個別設計	△ 搭載難・要個別設計	△ 原価高・規制煩雑	ー
一過性発現ウイルス (アデノウイルス等)	Cas (遺伝子破壊)	ー	△ 遺伝子搭載難			ー	△ 遺伝子搭載難		ー
	正常遺伝子等 (遺伝子補充)	× 免疫原性が高いため全身投与は困難							△ 安全性課題
LNP	Base Editor等 (遺伝子編集)	ー				△ 頻回投与・免疫原性	×	△ 頻回投与・免疫原性	ー
	Cas (遺伝子破壊)	ー				×	×	×	ー
核酸医薬	正常遺伝子等 (遺伝子補充)	ー				△ 免疫原性・個別設計	△ 免疫原性・個別設計	△ 免疫原性・個別設計	ー
	Base Editor等 (遺伝子編集)	×				ー	×	×	ー
リガンドコンジュゲート	Cas (遺伝子破壊)	ー				△ 免疫原性高	△ 免疫原性高	○ 免疫原性高	ー
	ASO, siRNA (遺伝子抑制)	ー				△ 頻回投与・安全性高	×	○ 単回投与可・原価低	○ 単回投与可・原価低
	SSO (遺伝子調節)	×				△ 単回投与・個別設計	△ 単回投与・個別設計	○ 原価低	ー
	ASO, siRNA (遺伝子抑制)	-				ー	○ 単回投与可・原価低	○ 原価低	ー
	SSO (遺伝子調節)	-				△ 薬効課題・個別設計	○ 安全性高・原価低	○ 安全性高・原価低	ー
		△ 薬効課題・個別設計	○ 安全性高・原価低	○ 安全性高・原価低	ー	△ 薬効課題・個別設計	○ 安全性高・原価低	○ 安全性高・原価低	ー
		○ 安全性高・原価低	×	×	ー	○ 安全性高・原価低	×	×	ー
		○ 安全性高・原価低	×	×	ー	○ 安全性高・原価低	×	×	ー
		△ 薬効課題・個別設計	×	×	ー	△ 薬効課題・個別設計	×	×	ー

大半の組織は薬剤送達の制約によりモダリティ候補が限られる
 →全身投与可能な送達媒体を利用できるモダリティが独占可能

薬剤送達容易な一部の組織は様々なモダリティを利用可能
 →モダリティと疾患の相性に応じて市場を分け合う

報告書サマリ

本編

Step1 重要モダリティの抽出

Step2 重要技術領域の抽出

Step3 重要技術領域の深掘調査

核酸医薬「リガンドコンジュゲート」

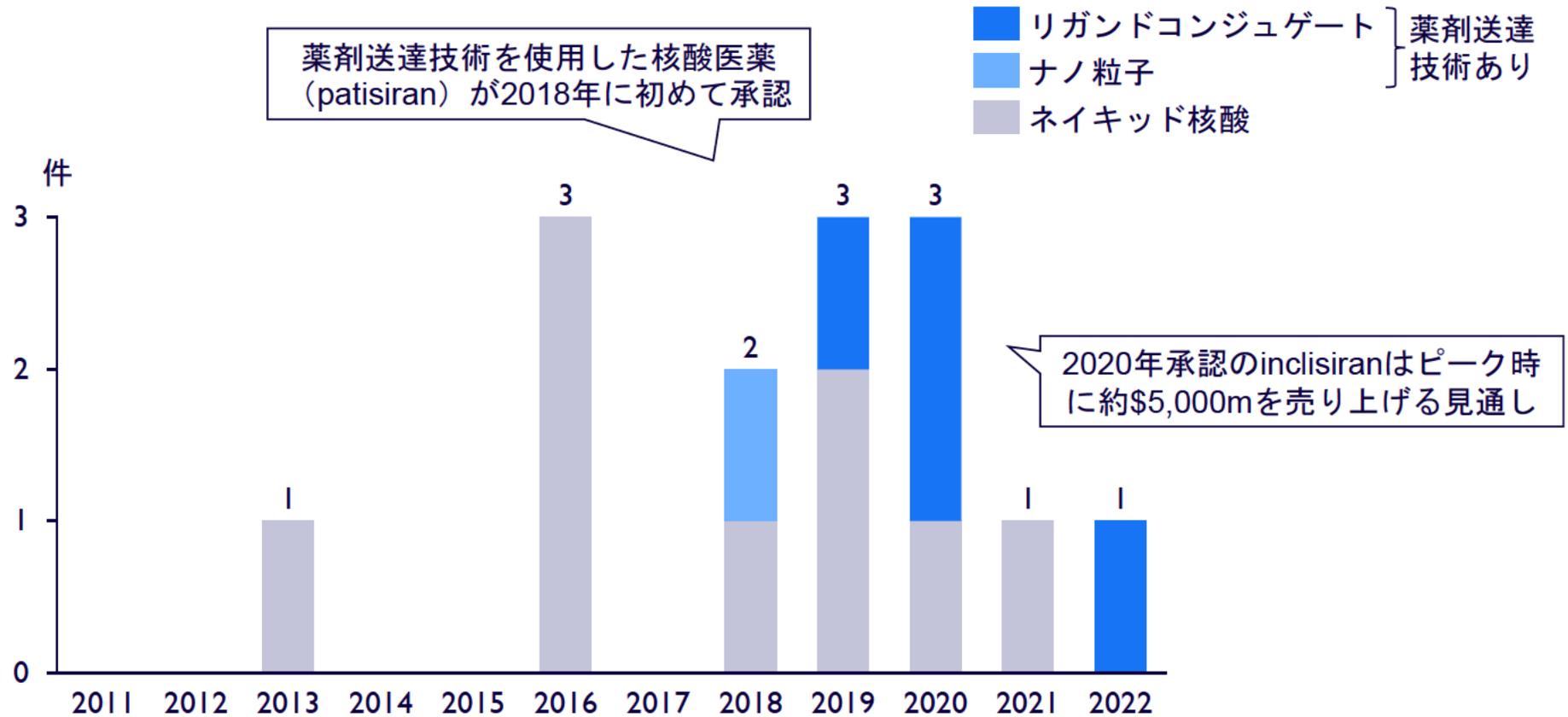
In vivo遺伝子治療「新規AAVの取得」

Step4 市場獲得に向けた支援方向性の提案

Step3-1の論点	検証内容	検証結果
① なぜ核酸医薬「薬剤送達技術」領域が重要か？	承認品目と技術領域の関係、ディール、政策の状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬剤送達技術を使用した核酸医薬が近年承認されており、薬剤送達技術が市場拡大のイネイブラーとなっている ■ 薬剤送達技術に関連する大型ディールが相次いでおり、英国では重点投資領域に指定される等、核酸医薬の開発を促進する技術領域として急速に注目度が高まっている
② 領域内のどの技術において市場獲得への寄与度が高いか？	領域に含まれる技術の分類、メカニズム、Pros/Cons	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬の薬剤送達技術のうち「リガンドコンジュゲート」と「リガンド結合型キャリア」はアクティブターゲティング可能 ■ 「リガンド結合型キャリア」は標的指向性や製造に課題がある一方、「リガンドコンジュゲート」は実用化の事例もあることから短期的に有望
③ 日本として戦える余地のあるスペースはどこか？	代表プレイヤー、開発状況、特許出願状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲートの要素技術である機能性素子、コンジュゲート技術とも現時点で標準的な手法は存在せず、知財面の参入障壁は小さい ■ 肝臓を除き、現在送達可能な部位を含め全ての組織に薬剤送達技術のニーズがあり、参入可能なスペースは広い
④ 当該スペースにおいて日本が解決すべき課題は何か？	技術面、製造面での課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現在のリガンドコンジュゲート技術では組織の適用範囲、有効性、安全性に課題が残存しており、いずれの課題にも対応できる新規のコンジュゲート技術の開発が求められている ■ 核酸医薬一般の製造上の技術課題は解決済みであり、今後は通常疾患又は超希少疾患に対応できる低コスト化が重要となる

薬剤送達技術を使用した核酸医薬が近年承認されており、一部は大型化が期待されるなど、薬剤送達技術が市場拡大のイネイブラーとなっている

薬剤送達技術ごとの核酸医薬承認件数の推移（2011年以降）*1



*1 品目ごとに日米欧のいずれかで最初の承認を取得した年をカウント

出所：国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ウェブサイト「承認された核酸医薬品（2022年10月時点）」、Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

近年は核酸医薬の薬剤送達技術に関わる大型ディールが相次いでおり、業界内の注目が高まっている

リガンドコンジュゲート技術関連の主なディール

 : 国内企業

年月	取引形式	対象企業	支払い者	金額*1	概要
2022年8月	技術導出	レナセラピューティクス	武田薬品	非開示	■ 武田薬品は2018年12月、2020年12月に締結したHDO（ヘテロ核酸）技術導入の契約範囲を拡大
2022年7月	開発品導出	Ionis	Roche	一時金\$55m	■ RocheはIonisが開発中の免疫グロブリンA腎症治療薬IONIS-FB-LRxを導入。マイルストーン等は非開示
2021年12月	開発品導出	Ionis	AstraZeneca	最大\$3,585m +ロイヤリティ	■ AstraZenecaはIonisが開発中のATTRアミロイドーシス治療薬eplontersenを導入
2021年12月	M&A	Dicerna	Novo Nordisk	\$3,300m	■ Dicernaはリガンドコンジュゲート技術GalXC-Plusを保有
2021年11月	開発品導出	Arrowhead	GSK	最大\$1,030m +ロイヤリティ	■ GSKはArrowheadが開発中のNASH治療薬ARO-HSDを導入し、一時金・マイルストーン・ロイヤリティを支払い
2021年7月	共同研究	ペプチドリーム	Alnylam	最大\$2,200m	■ ペプチドリームはAlnylam指定の標的受容体に結合するペプチドを取得し、Alnylamは合成と送達性の評価を実施
2021年7月	技術導出	Bicycle	Ionis	一時金\$56m +マイルストーン等	■ IonisはBicycleのTfR1標的ペプチドのライセンスを取得し、開発・上市成功時はマイルストーン・ロイヤリティを支払い
2020年10月	開発品導出	Arrowhead	武田薬品	最大\$1,040m +ロイヤリティ	■ 武田薬品はArrowheadが開発中のα-1アンチトリプシン欠乏症治療薬ARO-AATを導入
2020年3月	技術導出	Silence	AstraZeneca	一時金\$80m +マイルストーン等	■ AstraZenecaが標的タンパク質を指定し、SilenceはGalNAc-siRNA技術を使用してsiRNAの設計と製造を担当
2019年11月	M&A	The Medicines Company	Novartis	\$9,700m	■ The Medicines CompanyはAlnylam創製のリガンドコンジュゲート型核酸医薬inclisiranの開発企業

*1 支払いの類型は次の通り。一時金：契約締結時に直ちに支払われる。マイルストーン：共同研究により創製した開発品や導入品について、臨床試験の成功や承認取得、一定の売上高の達成などの成果に応じて支払われる。ロイヤリティ：前記の開発品や導入品について、上市後の売上の一定割合が支払われる
出所：各社プレスリリースよりアーサー・ディ・リトル作成

英国は核酸医薬の実用化・産業化を目的に、国家研究イニシアチブとしてNATAを設立。重点プログラムの一つとして薬剤送達技術の開発に最大600万ポンドを資金提供している

Nucleic Acid Therapy Accelerator (NATA)の概要

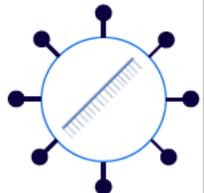
項目	内容
沿革	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2020年にUK Research and Innovation (UKRI)が設立した国家研究イニシアチブ <ul style="list-style-type: none"> - UKRIは2018年にビジネス・エネルギー・産業戦略省（BEIS*1）の後援で発足した科学技術研究に対する国の資金提供機関であり、総額60億ポンド以上の予算により運営されている
目的	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬の革新的な薬剤送達技術を開発し、次世代の核酸医薬の開発を加速させる ■ 核酸医薬研究やその投資先としての英国の地位を確立し、経済的利益を定着させる
主な取組み	<ul style="list-style-type: none"> ■ 総額3,000万ポンドの予算により、特定課題に対する資金提供や研究インフラハブの整備を実施 <ul style="list-style-type: none"> - 特定課題の資金提供としては、2021年に薬剤送達技術と製造技術の2プログラムを発表 - Harwell Science and Innovation CampusにNATAハブを設置し、関係者のコラボレーションを促進
薬剤送達技術プログラム	<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸医薬の薬剤送達技術やその研究ツール等の開発を行うアカデミアや企業を支援 <ul style="list-style-type: none"> - 最大600万ポンドの資金と、化合物設計・動態評価等を支援可能なNATAハブとの提携機会を提供 - 特定の疾患や開発品に限定される技術、肝細胞への送達技術、mRNAの送達技術は対象外

*1 BEIS: Department for Business, Energy and Industrial Strategy

出所：Nucleic Acid Therapy Accelerator, UK Research and Innovationウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

核酸医薬の薬剤送達技術はDDS担体と機能性分子の有無により4種類に大別され、うち標的指向性を付与可能なものはリガンドコンジュゲートとリガンド結合型キャリアの2種類

核酸医薬の薬剤送達技術の種類

分類	DDS担体	機能性素子	概要	上市品の例（会社名）
ネイキッド核酸 	なし	なし	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬剤送達技術を使用していないため、核酸医薬の物理化学的性質に従って分布（パッシブターゲティング） - 全身投与では主に肝臓に分布するが、侵襲性の高い局所投与により眼や中枢に送達することも可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nusinersen (Ionis) ■ eteplirsen (Sarepta) ■ viltolarsen (日本新薬)
リガンドコンジュゲート*1 		あり	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的細胞上受容体のリガンド等の薬物動態に影響をもち、機能性素子を核酸本体と直接的に化学結合したものの核酸医薬にリガンドの性質に応じた標的指向性を持たせるアクティブターゲティングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ givosiran (Anylam) ■ inclisiran (Anylam) - 機能性素子としてGalNAcを使用
キャリア 	あり	なし	<ul style="list-style-type: none"> ■ 脂質やポリマー等のDDS担体を用いてLNPやミセル等の複合体を形成し、核酸本体のキャリアとしたもの ■ キャリア自体は標的指向性を持たないため、キャリアの物理化学的性質に従って全身投与では主に肝臓に分布 	<ul style="list-style-type: none"> ■ patisiran (Anylam) - DDS担体としてカチオン性脂質を使用
リガンド結合型キャリア 		あり	<ul style="list-style-type: none"> ■ 機能性素子を結合したDDS担体を用いてLNPやミセル等の複合体を形成し、核酸本体のキャリアとしたもの ■ 核酸医薬にリガンドの性質に応じた標的指向性を持たせるアクティブターゲティングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ なし

*1 リガンドを結合したHDO（ヘテロ核酸）は、DDS担体として核酸そのもの（RNA）を使用しているためリガンドコンジュゲートに含めた
 出所：日本核酸医薬学会誌2017「リガンド付加型の核酸医薬DDSによる送達技術の発展」、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

リガンド結合型キャリアは十分な標的指向性を持たせることができず、製造面など複数の課題解決も必要となることから、リガンドコンジュゲートが短期的には有望

アクティブターゲティング技術の短期的な有望性^{*1}

特に大きな技術的課題

観点		リガンドコンジュゲート		リガンド結合型キャリア	
投与経路		○	静脈投与・皮下注が可能 (皮下注は自己投与化が可能)	△	静脈投与
体内動態	生体内安定性	△	酵素代謝や腎排泄を受けやすいが、人工核酸等の修飾により回避可能	○	酵素代謝や腎排泄を受けにくい
	標的指向性	△	標的分子やリガンドの性質に依存	×	標的分子やリガンドとともに、キャリア自体の指向性にも依存
	細胞内移行性	△	標的分子やリガンドの性質に依存	○	細胞膜融合性が高い
	細胞内動態	△	細胞内で核酸本体が放出されるよう、解離可能なリンカーが必要	○	細胞内でキャリア構造が壊れるため核酸本体が放出される
有効性		△	リンカー構造や結合部位により有効性に影響が出る可能性がある	○	核酸医薬自体は未修飾のため、有効性はネイキッド核酸と同じ
安全性		○	DDS担体を使用しないため、特有の毒性は生じにくい	△	カチオン性脂質等のDDS担体が毒性を持つ可能性がある
製剤の安定性		○	ネイキッド核酸と同等であり、室温保存も可能	×	キャリアの構造を維持するため、一般に低温保存が必要
製造難度		△	リガンドや核酸本体の物性によって凝集等の製造上の課題が存在	×	LNP等は粒子径が不均一となるなど製造時に規制科学上の課題が存在
知財障壁		○	リガンドコンジュゲート全体をカバーする基本特許は存在しない	△	現在主流のLNPIは知財障壁が大きい
コスト		○	ネイキッド核酸と同等	×	製造難度が高く高コスト
短期的な有望性		○	主な課題は体内動態に限られ、GalNAcリガンドで実用化例も存在	△	複数の課題解決が必要となっており短期的な実用化は難しい

*1 評価の凡例は次の通り。○：優れている △：優劣は状況に依存 ×：劣っている又は解決できていない

出所：日本核酸医薬学会誌2017「リガンド付加型の核酸医薬DDSによる送達技術の発展」、Drug Delivery System, 36, 40 (2021)、有識者コメント等よりアーサー・ディ・リトル作成

リガンドコンジュゲートは機能性素子、コンジュゲート技術、核酸本体の3種類の要素技術から成り、核酸本体もリガンドコンジュゲート用に最適化を行うことが望ましい

リガンドコンジュゲートの要素技術

概念図	要素技術	機能
	<p>機能性素子</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的細胞上の受容体等と相互作用することにより、標的組織に対する薬剤送達性を高める
	<p>コンジュゲート技術</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 機能性素子と核酸本体を化学的に結合させる <ul style="list-style-type: none"> - 機能性素子の結合を目的とした人工核酸の使用はコンジュゲート技術に分類 ■ 必要に応じて細胞内で解離し、核酸本体を放出する
	<p>核酸本体</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的mRNAへの結合等により薬効を発揮 <ul style="list-style-type: none"> - 通常のネイキッド核酸と共通のものが利用可能だが、動態の観点からリガンドコンジュゲート用に最適化することがより望ましい

機能性素子としては様々な種類のものが検討されており、標準的手法は確立していない。
現時点では低分子、ペプチド、抗体の開発事例が比較的多く有望と見られている

機能性素子の分類	機能性素子としての特徴			事例（標的組織）
	スクリーニング	製造	物性	
低分子	<ul style="list-style-type: none"> 化合物ライブラリを利用したスクリーニングが可能 化合物の最適化は困難 	<ul style="list-style-type: none"> 化学合成が可能で修飾済モノマーも使用できるため、製造は容易 	<ul style="list-style-type: none"> リガンドに依存 脂溶性化合物はLDL/HDLに結合し薬物動態面で有利 	<ul style="list-style-type: none"> 脂溶性ビタミン（肝臓） コレステロール（肝臓） 葉酸（腫瘍）
糖類	<ul style="list-style-type: none"> 利用可能な糖の種類が限られ、化合物の最適化も困難 	<ul style="list-style-type: none"> 単糖は化学合成が可能で修飾済モノマーも使用できるため製造は容易 	<ul style="list-style-type: none"> リガンドに依存 	<ul style="list-style-type: none"> GalNAc（肝臓） ヒアルロン酸（腫瘍）
ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> ディスプレイ法を利用したスクリーニングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> ペプチドは化学合成が可能だが、ポスト官能基化が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 親和性・特異性に優れる 核酸本体とペプチドが相互作用し凝集しやすい 細胞膜透過ペプチドは毒性が課題 	<ul style="list-style-type: none"> RVGペプチド（神経細胞） 細胞膜透過ペプチド（全身）
抗体・タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> ディスプレイ法を利用したスクリーニングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> 化学合成ができず、ポスト官能基化も必要となるため、製造工程が煩雑 	<ul style="list-style-type: none"> 親和性・特異性に優れる 通常抗体は半減期が長く薬物動態面で有利 	<ul style="list-style-type: none"> CD71抗体（骨格筋・心臓） CD19抗体（B細胞）
アプタマー	<ul style="list-style-type: none"> SELEX法を利用したスクリーニングが可能 	<ul style="list-style-type: none"> 核酸本体と同様に化学合成が可能であるため、製造は比較的容易 	<ul style="list-style-type: none"> 親和性・特異性に優れる 生体内の安定性や免疫反応の惹起が課題 	<ul style="list-style-type: none"> ミトコンドリアRNAアプタマー（ミトコンドリア） PSMAアプタマー（腫瘍）

リガンドコンジュゲート技術開発においてリガンドの重要性は高く、特定の有望なりガンドを見出しいち早く知財権を確保することが市場獲得に必要となる

トランスフェリン受容体リガンドの開発状況

分類	開発企業	概要
通常抗体	Avidity Biosciences	■ Avidityはトランスフェリン受容体抗体を使用したリガンドコンジュゲートAOC1001のPh1/2試験を実施中
Fab'抗体	Dyne Therapeutics	■ Dyneはトランスフェリン受容体結合フラグメント抗体を使用したリガンドコンジュゲートDYNE-251のPh1/2試験を実施中
二環性ペプチド	Bicycle Therapeutics	■ Ionisは2021年7月にBicycleと提携し、トランスフェリン受容体結合ペプチドを使用したリガンドコンジュゲートの創製を目指す
環状ペプチド	ペプチドリーム	■ 武田薬品は2020年12月にペプチドリームと提携し、トランスフェリン受容体結合ペプチドを使用したペプチド薬物複合体の創製を目指す

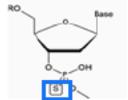
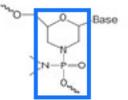
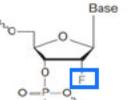
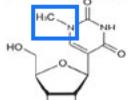
コンジュゲート技術も核酸本体やリガンドに合わせて様々なものが検討されている。
現時点で標準的手法は確立しておらず、大きな参入障壁となる特許も存在しない

コンジュゲート技術	開発企業	技術特徴			
		利用可能な核酸	結合分子	結合様式	特徴
GalNAc Conjugate	Alnylam	siRNA	GalNAc等の低分子	siRNAパッセンジャー鎖の末端	リガンド修飾済のモノマーによりオリゴマー合成と同時に修飾可能
TRiMプラットフォーム	Arrowhead	siRNA	様々なリガンド	siRNAパッセンジャー鎖の末端	リンカー構造の最適化が可能
GalXC-Plus	Dicerna	siRNA (Dicer基質siRNA)	GalNAc等の低分子	DsiRNA*1ステムループ部位の4塩基	DsiRNA*1ステムループ部位は活性に影響しないため、結合様式の自由度が高い
LICA	Ionis	ASO (Gapmer)	GalNAc等の低分子	ASOの末端	RNase Hによるノックダウンを主な作用とするGapmerに使用
PPMO	Sarepta	ASO (SSO*2)	様々なペプチド	ASOの末端	スプライシング調節を主な作用とするモルホリノ核酸に使用
HDO	レナセラピューティクス	ASO (ヘテロ核酸)	ビタミンE等の低分子	HDO*3キャリアー鎖の末端	HDO*3キャリアー鎖はRNase Hの活性に影響しないため、結合様式の自由度が高い

*1 DsiRNA: Dicer基質siRNA *2 SSO: スプライシングスイッチオリゴ *3 HDO: ヘテロ核酸
出所: 各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

リガンドコンジュゲートに適した核酸本体は、ネイキッド核酸のものとは異なるため、新たに核酸本体部分の技術開発が必要となる可能性がある

核酸本体の技術分類

主なモノマー修飾法		概要	機能
リン酸部位修飾	ホスホロチオエート化 (S化)	 <ul style="list-style-type: none"> リン酸の酸素原子を硫黄に置換 上市済のアンチセンス医薬品で頻用 	<ul style="list-style-type: none"> ヌクレアーゼ分解抑制 膜透過性の向上
	モルフォリノ核酸化	 <ul style="list-style-type: none"> リボースをモルフォリノ核酸に置換 Exondys 51で採用 	<ul style="list-style-type: none"> ヌクレアーゼ分解抑制
リボース部位修飾	リボース2'位修飾	 <ul style="list-style-type: none"> リボースの2'位を修飾 (2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE 等) Spinrazaで採用 	<ul style="list-style-type: none"> ヌクレアーゼ分解抑制 相補鎖との結合力向上
	架橋型	 <ul style="list-style-type: none"> リボースの2'位と4'位を架橋 (c-Et, BNA, LNA) 臨床入り製品がある 	<ul style="list-style-type: none"> ヌクレアーゼ分解抑制 相補鎖との結合力向上
塩基部位修飾	N1-メチルシュドウリジン化	 <ul style="list-style-type: none"> ウリジンの窒素原子の位置を変更し、メチル基を修飾 新型コロナワクチンで活用 	<ul style="list-style-type: none"> ヌクレアーゼ分解抑制 免疫応答の回避

比較的技術が成熟している肝臓を除き、現在送達可能な部位を含め全ての組織に薬剤送達技術のニーズがあり、参入可能なスペースは広い

核酸医薬（ASO/siRNA）上市品の対象組織

侵襲性が高い
投与量が多い

	一般名	適応症	薬剤送達技術	標的組織	投与経路	投与量
ASO	fomivirsen	CMV性網膜炎	ネイキッド	眼	硝子体内	0.33 mg/eye
	nusinersen	脊髄性筋萎縮症		神経	髄腔内	12 mg/body
	mipomersen	ホモ接合型家族性高コレステロール血症		肝臓	皮下	200 mg/body
	inotersen	遺伝性ATTRアミロイドーシス				284 mg/body
	volanesorsen	家族性高カイロミクロン血症				285 mg/body
	eteplirsen	デュシェンヌ型筋ジストロフィー		筋肉	静脈内	30 mg/kg
	golodirsen					30 mg/kg
	viltolarsen					80 mg/kg
	casimersen					30 mg/kg
siRNA	patisiran	遺伝性ATTRアミロイドーシス	キャリア（LNP）	肝臓	静脈内	0.3 mg/kg
	givosiran	急性肝性ポルフィリン症	リガンド コンジュゲート （GalNAc）		皮下	2.5 mg/kg
	lumasiran	原発性高シュウ酸尿症I型				3 mg/kg
	inclisiran	高コレステロール血症・混合型脂質異常症				284 mg/body
	vutrisiran	遺伝性ATTRアミロイドーシス				25 mg/body

リガンドコンジュゲート技術に関する請求範囲の広い特許は存在しないため、知財面の参入障壁は小さい

siRNAの薬剤送達技術に関連するマイルストーン特許*1

優先日	公報番号	タイトル	薬剤送達技術の分類
~2000	WO2002044321	RNA interference mediating small RNA molecules	人工核酸
2001-2002	WO2004029212	In vivo gene silencing by chemically modified and stable siRNA	
2003-2004	WO2005007196	Lipid encapsulated interfering RNA	キャリア (LNP)
2005-2006	WO2007086881	Cationic lipids and formulated molecular compositions containing them	
2007-2008	WO2010042877	Improved amino lipids and methods for the delivery of nucleic acids	
2009-2010	WO2010088537	Improved lipid formulation	
2011-2012	WO2012170889	Cleavable lipids	
2013-2014	WO2014210356	Multi-tailed lipids and uses thereof	
2015-2016	WO2017218704	Stabilized formulations of lipid nanoparticles	
2017-2020	WO2019173787	Toxin-derived delivery constructs for oral delivery	リガンドコンジュゲート

- リガンドコンジュゲート技術を広くカバーするものではないため、参入障壁にならない
- 微生物由来の毒素の一部ドメインより設計した特定のリガンドに関する特許

*1 最も引用数の多い特許ファミリーを2年ごとに抽出したもの

出所：Mol. Ther. Nucleic Acids, 29, 150 (2022) [doi: 10.1016/j.omtn.2022.06.011]、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

核酸医薬における薬剤送達技術の特許分析に際し、以下の3ステップで分析

分析フロー	分析の内容	分析結果
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"> - 核酸医薬における薬剤送達技術の開発トレンドの把握を目的とし、網羅性よりも精度（適合率）を重視した母集団を作成 - リガンドコンジュゲートだけの切り出しが困難なため、キャリア（脂質やポリマー）も含めて母集団を設定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ①全体のファミリー数の推移 <ul style="list-style-type: none"> - 核酸医薬における薬剤送達技術の関連特許は、2000年以降微増傾向にある ■ ②出願人国籍 <ul style="list-style-type: none"> - 米国が約60%を占めており、他国を圧倒 - 国内プレイヤーは7%を占めており、アカデミアや大手企業が関連特許を出願している ■ ③有力プレイヤー（出願人スコア、パテントスコア最高値、特許件数から分析） <ul style="list-style-type: none"> - Ionis、siRNA therapeuticsは出願人スコア、特許件数の2項目で他を圧倒しており、有力プレイヤーである
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、①全体のファミリー数の推移、②出願人国籍、③有力プレイヤーの3点を想定 - 精度を重視した母集団を作成している一方で、検索に使用するワード（素材名等）が目的の技術以外でも使用されうることから、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 	
特許リストの出力	<ul style="list-style-type: none"> ■ 検索条件に記載の内容で定量分析に必要なデータを出力 <ul style="list-style-type: none"> - 検索条件は次のスライド以降に記載 	

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

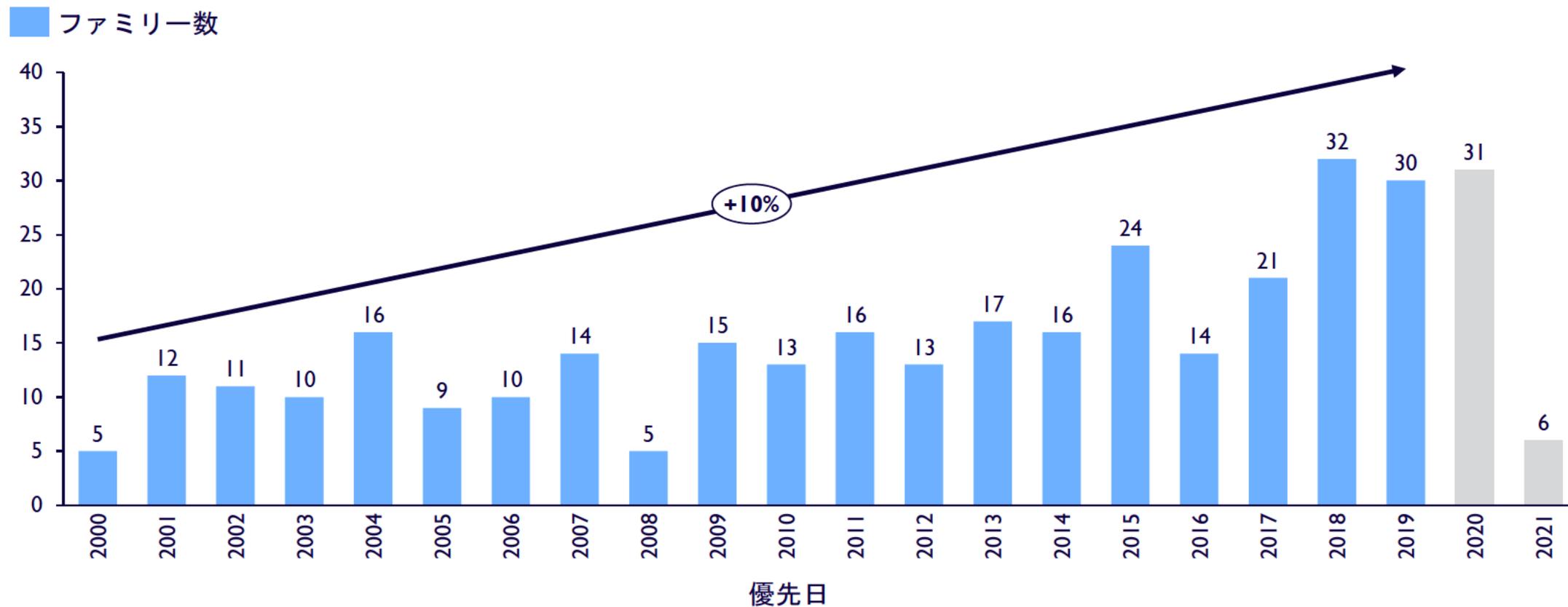
利用する経過情報	経過情報の意義
早期審査請求 国際出願	出願人の権利化への意欲
拒絶理由通知に引用された回数など	先行技術としての審査官からの認知度
無効審判 異議申立	競合他社からの注目度

次の検索式で特許母集団を作成した

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	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」
#02	特許分類	C12N15/113 (遺伝子の発現を調節する非コード核酸, 例. アンチセンスオリゴヌクレオチド)	
#03	出願日	2000:	
#04	テキスト(英語)	"Oligonucleotide Therapeutic" + siRNA + ASO + RNAi	「限定する」 「検索対象: 発明名称、要約」
#05	テキスト(日本語)	"Oligonucleotide Therapeutic" + siRNA + ASO + RNAi + 核酸医薬 + アンチセンス + RNA干渉	「限定する」 「検索対象: 発明名称、要約」
#06	テキスト(英語)	antisense	「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)	antisense + アンチセンス	「限定する」 「検索対象: 発明名称、要約、請求項」
#08	テキスト(英語)	DDS + delivery + LNP + nanoparticle + Conjugate + Compound	「限定する」 「検索対象: 発明名称」
#09	テキスト(日本語)	DDS + delivery + LNP + nanoparticle + Conjugate + Compound + 伝達 + 送達 + コンジュゲート + 結合 + ナノ粒子 + 複合体 + 連結体	「限定する」 「検索対象: 発明名称」
#10	テキスト(英語)	Crispr + Cas	「限定する」 「検索対象: 発明名称」
#11	テキスト(日本語)	Crispr + Cas + クリスピー	「限定する」 「検索対象: 発明名称」
-	条件式指定	#1 & #2 & #3 & (#4 + #5) & (#6 + #7) & (#8 + #9) ! (#10 + #11)	

核酸医薬における薬剤送達技術の関連特許は、2000年以降微増傾向にある

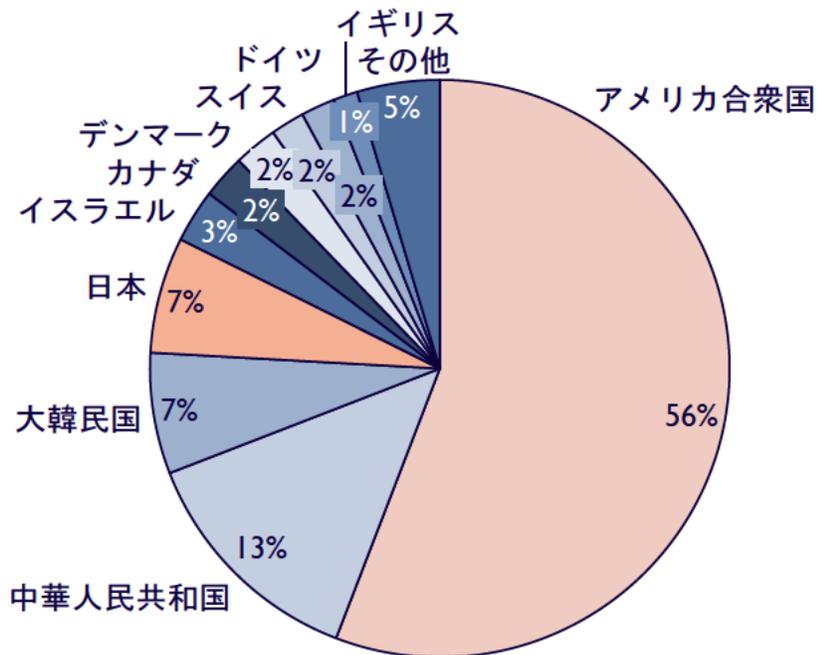
「核酸医薬の薬剤送達技術」特許のファミリー数



* 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2020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：2022年10月28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割を占めており他を圧倒。また、国内においてはアカデミアや大手企業が関連特許を出願している

出願人国籍の分布*1（ファミリー単位）



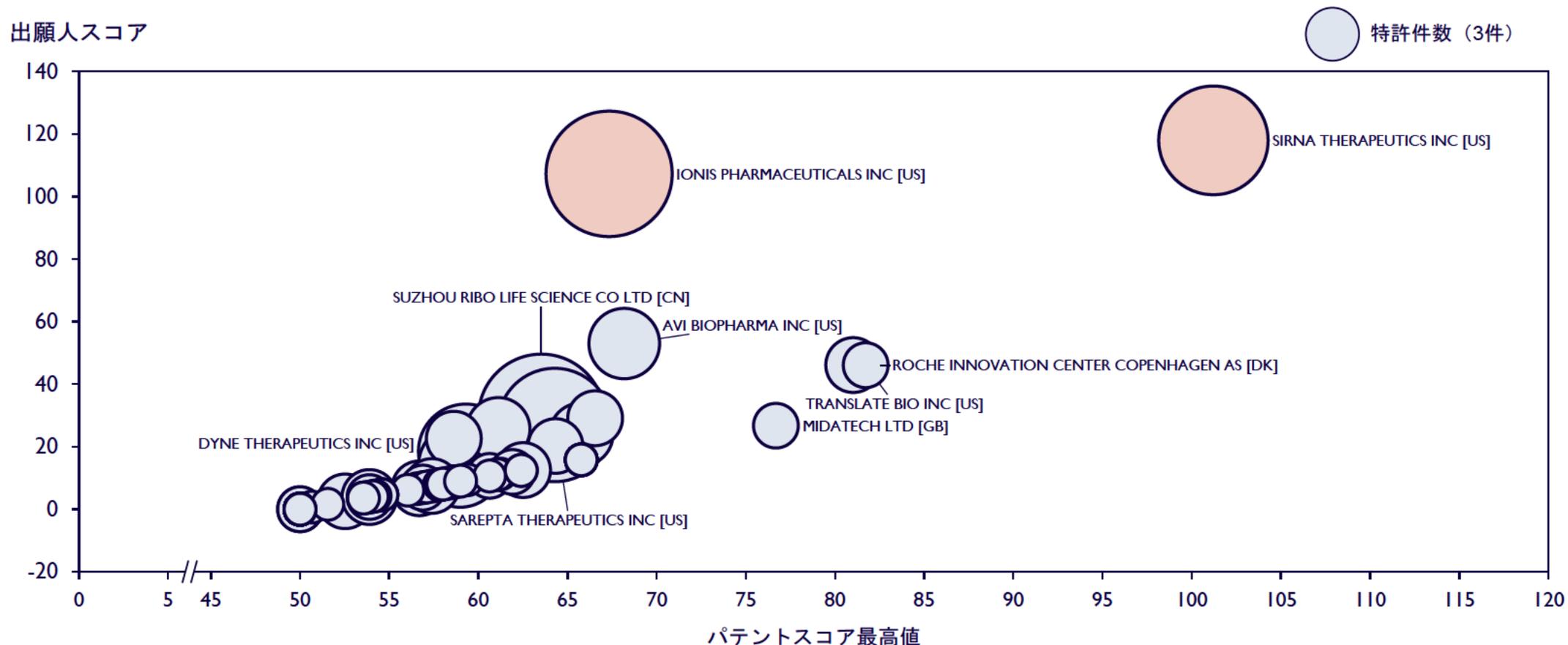
国内の出願特許の概要

特許番号	出願日	発明名称	出願人
WO2021054370	2020/9/16	核酸複合体	UNIV TOKYO MEDICAL & DENTAL [JP] ;TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]
WO2020111280	2019/12/2	核酸複合体	KYOWA KIRIN CO LTD [JP]
WO2020102668	2019/11/15	RNA干渉送達製剤及び悪性腫瘍のための方法	NITTO DENKO CORP [JP]
WO2019177061	2019/3/13	核酸複合体	UNIV TOKYO MEDICAL & DENTAL [JP] ;TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]
WO2019146759	2019/1/25	受容体タンパク質を標的とする治療薬、検査薬、受容体タンパク質に結合する抗体、及び分子標的薬のスクリーニング方法	UNIV NAGOYA [JP]
WO2019027009	2018/8/2	核酸複合体	KYOWA KIRIN CO LTD [JP]
WO2019027015	2018/8/2	核酸複合体	KYOWA KIRIN CO LTD [JP]
WO2019013255	2018/7/11	核酸送達用組成物及び核酸含有組成物	TOKYO UNIV OF PHARMACY AND LIFE SCIENCES [JP];NISSAN CHEMICAL CORP [JP]
US201816629511	2018/7/11	核酸送達用組成物及び核酸含有組成物	TOKYO UNIV OF PHARMACY AND LIFE SCIENCES [JP]
WO2018062510	2017/9/29	オーバーハングを有する二本鎖核酸複合体	UNIV TOKYO MEDICAL & DENTAL [JP]
WO2018003739	2017/6/26	機能的リガンドを含む核酸複合体	RENA THERAPEUTICS INC [JP]
WO2017078054	2016/11/2	RNA i分子とN-アセチル化キトサンを含む複合体	STELIC INSTITUTE & CO INC [JP]
WO2017068791	2016/10/21	少なくとも1つのバルジ構造を有する核酸複合体	RENA THERAPEUTICS INC [JP]
WO2017068790	2016/10/21	核酸複合体	RENA THERAPEUTICS INC [JP]
WO2017015552	2016/7/22	ナノ粒子凍結乾燥形態のための組成物および方法	NITTO DENKO CORP [JP]

*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：2022年10月28日）よりアーサー・ディ・リトル作成

バイオフーマを中心に多数のプレイヤーが存在。中でもIonis、Sirna Therapeuticsが出願人スコア、特許件数において群を抜いている

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カプレイヤーと見なすことが可能
 出所：Biz Cruncher（検索日：2022年10月28日）よりアーサー・ディ・リトル作成

現在のリガンドコンジュゲート技術は核酸医薬の薬剤送達課題を十分に解決できていないため、より標的指向性・有効性・安全性を向上できる技術の開発が求められている

現在のリガンドコンジュゲート技術が解決できていない課題

分類	内容
適用範囲の拡大	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲート技術により薬剤送達可能な組織が肝臓に限られているため、対応可能な疾患が限定されている <ul style="list-style-type: none"> - 特に中枢神経領域は血液脳関門が障壁となり全身投与が困難
有効性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ コンジュゲート化により有効性が低下することがある <ul style="list-style-type: none"> - リガンドやリンカーの存在に起因する細胞内移行性や核酸本体の結合親和性の低下等
安全性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ コンジュゲート化による標的指向性や有効性の向上が不十分であるために、侵襲性の高い投与経路やオフターゲット毒性を回避できていない ■ リガンドコンジュゲート自体に起因する免疫原性の懸念も存在

希少疾患はモダリティに関わらず高薬価が許容されるが、患者数が多く安価な既存薬が存在する疾患に対してはリガンドコンジュゲートであっても安い薬価を設定する必要がある

リガンドコンジュゲート型核酸医薬と競合モダリティの比較（患者数・薬価）

適応症	世界患者数	モダリティ	開発品名	フェーズ	用法	米国年間薬価	28年売上予測		
非遺伝性疾患	高コレステロール血症 (PCSK9 標的薬)	30億人	核酸医薬 (siRNA-GalNAc)	inclisiran	承認 (2020年)	年2回 皮下注射	\$6,500	\$2,624m	
			抗体医薬	evolocumab	承認 (2015年)	月1-2回 皮下注射	\$5,850	\$1,991m	
				alirocumab	承認 (2015年)	2週に1回 静脈投与	\$5,850	\$604m	
遺伝性希少疾患	遺伝性ATTR アミロイドーシス (ATTR標的薬)	10,000人	核酸医薬	siRNA-GalNAc	vutrisiran	承認 (2022年)	年4回 皮下注射	\$463,500	\$2,372m
			核酸医薬	siRNA-LNP	patisiran	承認 (2018年)	3週に1回 静脈投与	\$450,000	\$1,063m
			核酸医薬	ASO (Naked)	inotersen	承認 (2018年)	2週に1回 皮下注射	\$450,000	\$95m
			低分子	tafamidis	承認 (2011年)	1日1回 経口投与	\$225,000	\$2,384m ^{*1}	
			mRNA医薬 (遺伝子編集)	NTLA-2001	Ph1	1回きり 静脈投与	N/A	\$1,980m	

希少疾患はモダリティに関わらず高価

*1 特許満了は2029年と見られているが、2025年の\$3,608mをピークに減少に転じると予測されている

リガンドコンジュゲートに限らず核酸医薬一般として見た場合、製造上の技術課題は解決済みであり、今後は通常疾患又は超希少疾患に対応できる低コスト化が重要となる

核酸医薬一般の製造課題（適応ごと）

適応	製造課題
通常疾患	<ul style="list-style-type: none">■ 患者数が多い一般的な疾患（通常疾患）に対しても広く核酸医薬を適用可能とするため、核酸医薬の大量製造のコストを下げる必要がある<ul style="list-style-type: none">- 液相合成等の技術を用いた大量合成による、1患者あたりの製造原価の低減
超希少疾患	<ul style="list-style-type: none">■ 患者数1-10名程度の超希少疾患に対し「N-of-1+創薬」を実現するため、核酸医薬の個別製造のコストを下げる必要がある<ul style="list-style-type: none">- 革新的な製造技術による、小規模合成における製造原価の低減

液相合成法は固相合成法と比較しスケールアップ能力が大きく、過剰量の試薬・溶媒や特殊な装置も不要であるため、大量の核酸医薬を安価に供給できる優れた製造技術である

核酸医薬の大量製造における固相合成と液相合成の比較

	固相合成		液相合成	
スケールアップ能力	×	数 kg / バッチ	○	~200 kg / バッチ
伸長速度	○	20分 / 塩基	×	1日 / 塩基
試薬量	×	過剰量	○	等量
溶媒量	×	多い	○	少ない
製造装置	×	専用の固相合成装置が必要	○	通常の反応装置を使用可能
製造コスト	×	大量製造時は高価 (※少量多品種の製造では有利)	○	大量製造時は安価

mRNA医薬は鎖長が長いいため化学合成法の適用は困難であり、酵素合成法による製造が主流

鎖長ごとの主要な核酸製造法

対象疾患拡大とともにより大きなタンパク質も創薬対象となり、長鎖化が進む

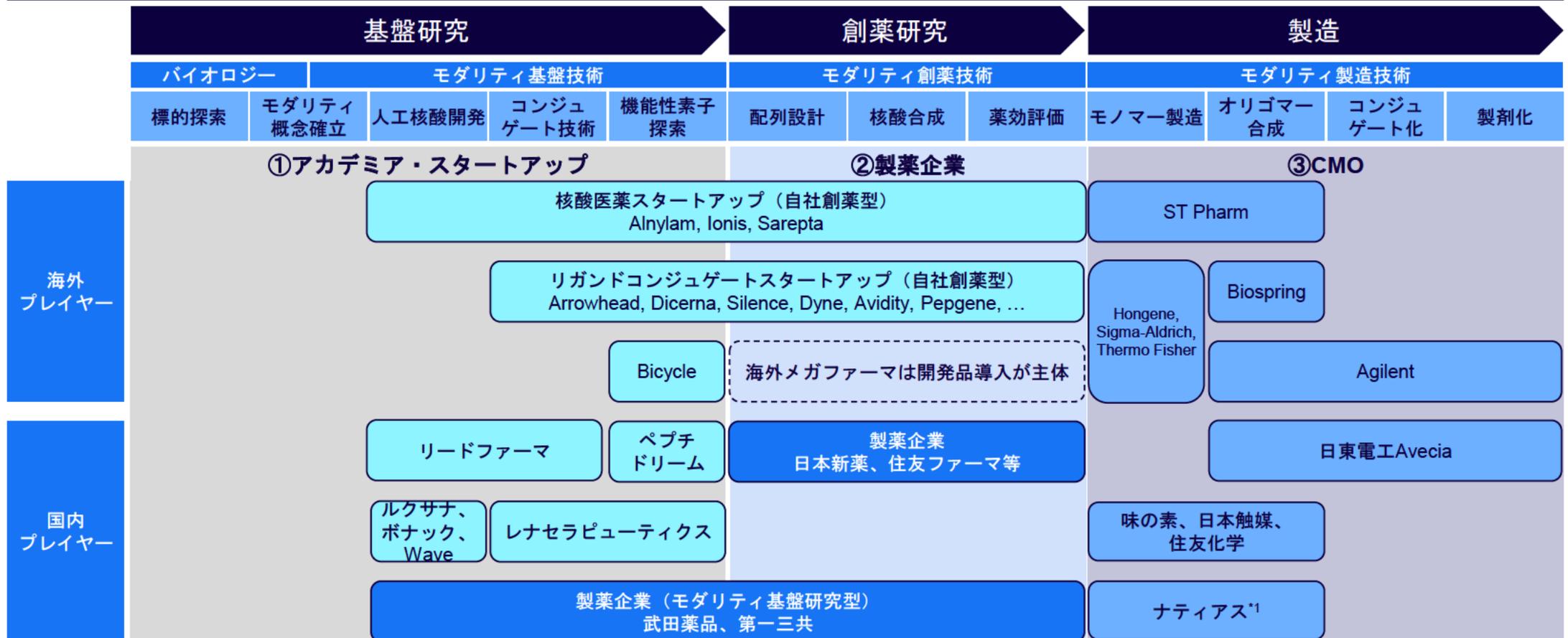
合成法		概要	核酸の種類			
			短鎖 (50mer以下)	中長鎖 (100mer程度)	長鎖 (1,000mer以上)	超長鎖 (10,000mer以上)
			核酸医薬、miRNA等	sgRNA (ゲノム編集)	mRNA医薬	
化学合成法	固相合成法	固相担体に核酸を1つずつ結合させることで合成	主流	主流	非主流 長くなるほど収率が指数関数的に落ちるため長鎖mRNAの合成は不可能	
	液相合成法	溶液中で核酸を1つずつ結合させることで合成	今後主流化 スケールアップや製造コストのメリットが大きい ため、今後普及の可能性が高い			
酵素合成法		鋳型DNAと溶液中のRNAポリメラーゼによる転写反応	非主流 安定性向上のため修飾核酸を用いる必要があるが酵素では不可能	一部使用 修飾核酸以外を使用するsgRNAのみ	主流	
発酵合成法		微生物・培養細胞内RNAポリメラーゼによる転写反応	収率の低さ、培養時間の長さ、精製の困難さ等の問題から、現状GMP製造に使用されていない			合成手段を確立した方法が主流化 酵素法で生体内同様の合成を可能にする OR 発酵法が収率や製造スピード等の課題を解決する

Step3-2の論点	検証内容	検証結果
<p>⑤ 当該技術を起点として市場を獲得するために必要なVC上の取組みは何か？</p>	<p>VCの全体像、当該技術に関連性の高いプロセス、VC上の主要プレイヤー</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ①開発者が少ないため既存プレイヤーの技術の磨き上げが重要 ■ ②現状は国内の開発技術を医薬品化するための製薬企業との連携が十分に行われていないため、連携を促す仕組みが必要 ■ ③核酸製造CMOは国内プレイヤーが強いことを生かして、開発企業とCMOの早期連携により製造市場の獲得も狙うべき
<p>⑥ 当該技術の開発に取り組む企業が満たすべき成功要因は何か？</p>	<p>先行プレイヤーの事例に基づくKSF（保有技術、技術開発/活用方法、財務状況、主要特許等）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alnylamは核酸本体の創薬技術とリガンドコンジュゲート技術の両方を特許含め自社で保有することによる効率的な出口シーズの開発、積極的な共同研究や資金・人材獲得による技術の磨き上げと臨床試験の早期実施がKSFとなり自社創薬に成功
<p>⑦ 日本において当該技術を開発できるプレイヤーは誰か？</p>	<p>国内プレイヤー、技術開発状況（保有技術、技術開発方法、財務状況、主要特許等）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内には以下のプレイヤーが存在 <ul style="list-style-type: none"> - 人工核酸：リードファーマ、ボナック、ルクサナ、Wave - コンジュゲート：レナセラピューティクス、リードファーマ - 機能性素子：レナセラピューティクス、ペプチドリーム、JCRファーマ、アネキサペップ、ブレイゾンセラピューティクス
<p>⑧ 日本において当該技術開発を実現する上で生じる課題は何か？</p>	<p>⑥と⑦のギャップ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本としてリガンドコンジュゲート技術を起点に市場を獲得するために基盤技術と創薬技術をすり合わせた技術改良が必要 ■ 各プレイヤーの情報を取りまとめ、適宜ニーズの共有をしつつ技術導出や共同開発を促進することが有望な打ち手となる

核酸医薬のバリューチェーン上のプレイヤーは、①モダリティ基盤技術を持つアカデミア・スタートアップ、②創薬技術を持つ製薬企業、③製造を行うCMOに大別される

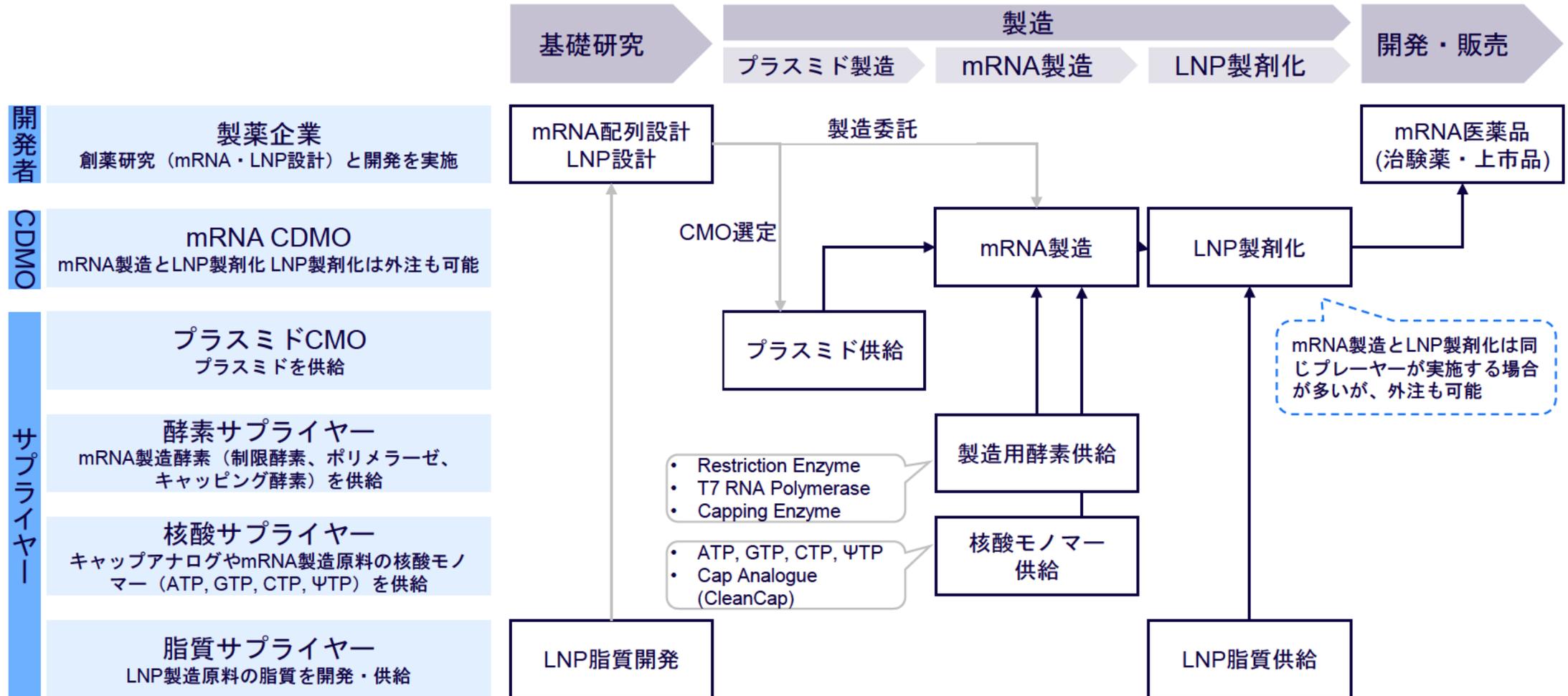
凡例：
スタートアップ
製薬企業
CMO

核酸医薬のバリューチェーン（リガンドコンジュゲート系）



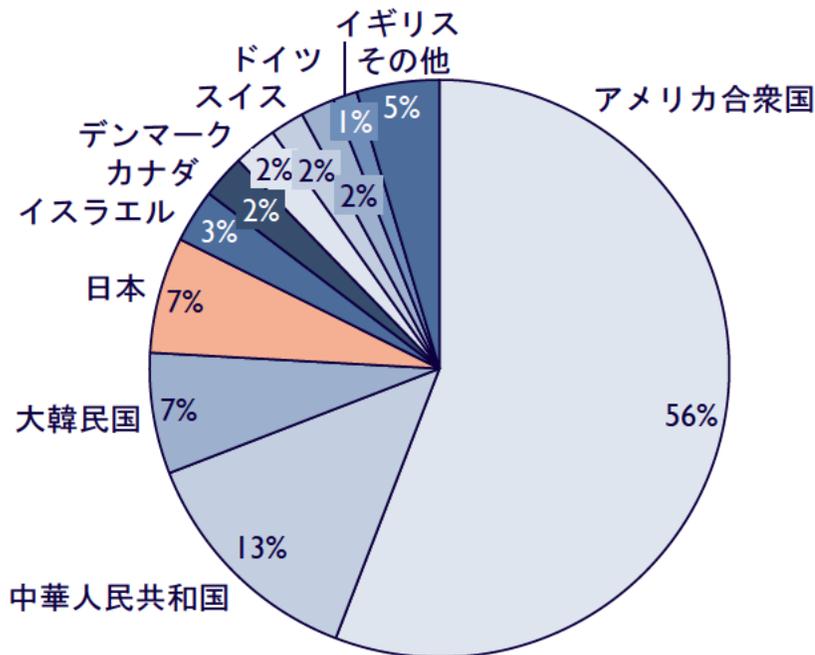
*1 オリゴマー合成の原料として使用可能な数塩基長のBlockmerを開発・製造
 出所：有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

製薬企業がmRNA CDMOに製造委託する際、製薬企業が創薬研究・開発を行い、CDMOは原材料となるプラスミドや酵素、核酸モノマー、脂質を調達し、mRNAの製造を実施



日本は核酸医薬の薬剤送達技術関連特許ファミリー数で世界4位とプレゼンスは大きいですが、コンジュゲート技術の開発者が比較的少ないためアカデミアの研究開発の活性化が必要

核酸医薬の薬剤送達技術の出願人国籍の分布*1



コンジュゲート技術保有スタートアップ数の比較

欧米	企業数	9
	技術事例	<ul style="list-style-type: none"> • Alnylam Pharmaceuticals / Gal-Nac • Dicerna Pharmaceuticals / GalXC • Arrowhead Pharmaceuticals / TRiM • Geron / 5' palmitoyl (C16) lipid group • Sarepta Therapeutics / PPMO • Ionis Pharmaceuticals / LICA • Bioasis Technologies / xB3 platform • Silence Therapeutics / siRNAにおける独自リンカー技術 • Arbutus / siRNA医薬品「AB-729」にてGalNAcを採用（2019年にPh1/2を開始予定）
国内	企業数	2
	技術事例	<ul style="list-style-type: none"> • レナセラピューティクス株式会社 / ヘテロ2本鎖核酸 (HDO) • リードファーマ株式会社 / 機能性リンカー

*1 ファミリー単位。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：2022年10月28日）等よりアーサー・ディ・リトル作成

リガンドコンジュゲート技術を持つ欧米の有カスタートアップは自社創薬を行っている点で日本と大きく異なり、開発品に合わせた技術改良・最適化を行っていることが窺われる

リガンドコンジュゲート技術の海外プレイヤー

開発者	技術名	技術開発の概要	開発ステージ（開発医薬品）	投与経路
Alnylam Pharmaceuticals	Gal-Nac	<ul style="list-style-type: none"> Gal-Nac核酸はsiRNAにガラクトース3分子を適切な位置に配置したもの Gal-Nacに結合したsiRNAは、肝細胞膜上に発現するASGPR**に捉えられ、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる 	US/EUで承認 (Givlaari: 急性肝性ポルフィリン症に対するsiRNA)	皮下注射
Dicerna Pharmaceuticals	GalXC	<ul style="list-style-type: none"> GalXCはRNAiを利用する核酸にガラクトース4分子が結合した配置を取る GalNacに類似しており、標的臓器は肝臓で作用機序も同じ 	Ph3 (Nedosiran: 原発性高シュウ酸尿症を対象としたRNAiで使用と推測)	皮下注射
Arrowhead Pharmaceuticals	TRiM	<ul style="list-style-type: none"> TRiM (Targeted RNAi Molecule) はsiRNAに結合させる標的指向性リガンド・リンカーを最適化するプログラム 	Ph3 (ARO-APOC3: 高トリグリセリド血症に対するRNAi)	皮下注射
Geron	5' palmitoyl (C16) lipid group	<ul style="list-style-type: none"> 脂質基 (5' palmitoyl (C16) lipid group) が細胞透過性を増強することで、細胞内への薬剤送達量が増加し、薬効が増強される 	Ph3 (imetelstat: 骨髄線維症を対象としたオリゴヌクレオチド)	静脈注射
Sarepta Therapeutics	PPMO	<ul style="list-style-type: none"> PPMOは、標的細胞内への薬剤の到達量を増加させる目的でエクソスキッピング用のモルフォリノ核酸 (PMO) に細胞膜透過性ペプチドを結合したもの 	Ph2 (SRP-5051: 筋ジストロフィーを対象としたアンチセンス)	静脈注射
Ionis Pharmaceuticals	LICA	<ul style="list-style-type: none"> LICA (Ligand-conjugated Antisense) は、リガンド分子を細胞表面の受容体と高度に特異的に結合させることで、特定の受容体を発現する細胞型にアンチセンス薬を効果的に送達することを可能とする技術 	Ph3 (Pelacarsen: リポタンパク質上昇による心血管疾患のアンチセンス)	皮下注射
Angiochem	Angiopep	<ul style="list-style-type: none"> Angiopepsは血液脳関門上で最も発現量の多い受容体の一つであるLRP-1受容体に結合するように設計された独自のアミノ酸配列 各薬剤にAngiopepsを組み込むことで血液脳関門通過が可能になる 	Ph2 (ANG1005: 乳がんの脳転移に対するペプチド-薬剤複合体)	静脈注射

*1 アシアロ糖タンパク質受容体

出所: 各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成 (2022年11月8日時点)

国内スタートアップは自社創薬型のビジネスモデルを目指すことが難しいため製薬企業との連携が望ましいが、提携事例は少数の企業に限られている

リガンドコンジュゲート関連技術を開発する国内のアカデミア・スタートアップ

プレイヤー名	保有基盤技術			核酸医薬関連の近年のビジネス動向	
	機能性素子	コンジュゲート	人工核酸	自社創薬の開発品	共同研究・技術導出 ^{*1}
レナセラピューティクス	✓	✓			Ionis (2018) 武田薬品 (2018)
ペプチドリーム	✓				Alnylam (2021) 武田薬品 (2020)
JCRファーマ	✓				
アネキサペップ	✓				
ブレイゾン セラピューティクス	✓				
リードファーマ		✓	✓		
ボナック			✓	✓	
ルクサナ			✓		武田薬品 (2022) 大日本住友製薬 (2020)
Wave Life Sciences			✓	✓	武田薬品 (2018)

*1 リガンドコンジュゲート関連の共同研究や技術導出の事例を記載
出所：各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

リガンドコンジュゲート技術を持つ企業の提携先候補となる、核酸医薬の創薬を手掛ける製薬企業は国内に多数存在するため、連携を促すことで企業間の提携を増やすことが可能

企業名	核酸医薬における取組み内容
武田薬品	<ul style="list-style-type: none"> ■ アンチセンスの創薬基盤技術の確立を開始後、Alnylam社と提携契約を締結しsiRNAも創製できる環境を整備 ■ 近年は神経精神疾患領域において、核酸医薬の創製・開発に力を入れている
アステラス製薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2019年12月時点で創薬基盤技術の確立は進めていないものの、アンチセンスやsiRNAなど核酸医薬の多様なモダリティにおいて外部と連携し創薬プロジェクトを進めている
大塚ホールディングス	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬基盤技術の確立を進めている段階 ■ 重点疾患領域の一部等において、siRNAやアプタマーに関する自社の創薬プロジェクトが進行中
第一三共	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1990年代から核酸医薬の創薬研究を手掛けており、アンチセンスだけでなくsiRNAの創薬にも取り組んでいる ■ DMD*1を対象に、独自の修飾核酸であるENAオリゴヌクレオチドを活用したDS-5141の開発を進めている
エーザイ	<ul style="list-style-type: none"> ■ アプタマーが中心だったが、近年はアンチセンスやsiRNAへも創薬の手を広げ複数のプロジェクトを進めている ■ AMEDに採択されたプロジェクトでは、難治性の癌に対する核酸医薬など複数のプロジェクトを進める
中外製薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬基盤技術の確立を進めている段階であり、疾患領域は特定していない
大日本住友製薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬基盤技術の確立を進めている段階 ■ 遺伝性希少疾患等において、アンチセンス、siRNA、アプタマーに関する自社の創薬プロジェクトが進行中
田辺三菱製薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 修飾核酸であるGuNAについて大阪大学の小比賀教授と共同研究を実施するなどして核酸医薬の創薬研究を開始 ■ 難治性の神経疾患領域を中心に、複数のプロジェクトが進行中
塩野義製薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感染症向けの核酸アジュバントであるS-540956について非臨床試験を進めている ■ 東京大学の石井健教授との共同研究や自社内で確立した創薬基盤技術を活用しアジュバントの創製に取り組んできた
協和キリン	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2010年に米Dicerna Pharmaceuticals社と癌領域のsiRNAとDDSの研究開発・商業化に向けた契約を締結し、核酸医薬の研究を本格化した
小野薬品	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬基盤技術の確立を進めている段階 ■ 複数の疾患領域において、アンチセンスやsiRNAに関する自社の創薬プロジェクトが進行中
日本新薬	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1990年代から核酸医薬の創薬研究を手掛けている ■ 2020年にDMD*1を対象としたアンチセンスの治療薬「ビルトラルセン」が上市済み

*1デュシェンヌ型筋ジストロフィー

出所：日経バイオテク、各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成

オリゴマー合成CMOは国内プレイヤーのシェアが高く、核酸医薬の製造市場の獲得も狙えるため、リガンドコンジュゲート型核酸医薬の開発企業と国内CMOの早期連携が望まれる

主要な核酸医薬CMO

	プレイヤー名	国籍	概要
モノマー サプライヤー	Hongene	中国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 人工核酸の製法を最初に確立し、市場シェアの大半を保有 ■ 品質・コストに優れる
	Sigma-Aldrich	米国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場シェアはHongeneに続く2番手としての位置付け
	Thermo Fisher	米国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場シェアはHongeneに続く2番手としての位置付け
オリゴマー合 成CMO	日東電工Avecia	日本	<ul style="list-style-type: none"> ■ 最大手のオリゴマー合成CMOであり約半分のシェアを保有 ■ オリゴマー合成のほか、コンジュゲート化にも対応可能
	Agilent Technologies	米国	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場シェアは日東電工Aveciaに続く2番手としての位置付け ■ オリゴマー合成のほか、コンジュゲート化にも対応可能
	ST Pharm	韓国	<ul style="list-style-type: none"> ■ モノマーサプライヤーから事業を拡大し、市場シェアは上記2社に続く位置付け
	Biospring	ドイツ	<ul style="list-style-type: none"> ■ オリゴマー合成CMOとして後発ながら一定のシェアを保有
	味の素	日本	<ul style="list-style-type: none"> ■ 日本新薬のViltepsoの商用製造を受託していると見られる ■ 創薬研究段階から一貫した製造を可能とし、シェアを拡大

Alnylamは、創薬基盤技術や、大手製薬企業との共同開発等により得た知見や資金を活用することで、薬剤送達技術を確立することができ、自社開発品の上市に成功した

Alnylam Pharmaceuticalsのビジネスハイライト

- 2002 ライフサイエンスの著名人によりAlnylam Pharmaceuticalsが設立される
2001年に哺乳類細胞でのRNAiが成功し、その翌年に設立される

siRNA医薬品の**基本特許群取得で排他的に研究開発を進める**
siRNA 医薬品の基本特許群である「Kreutzer-Limmer 特許群」および「Tuschl 特許群」を取得(2020年以降に失効予定)
- 2004 核酸医薬全般の化学、モチーフ、メカニズムに関する知財と具体的な標的分子においてIonisと**クロスライセンス契約を締結**
Ionis側が4つの標的分子の標的的特異的な核酸医薬品に関する知財について\$ 5mでライセンスを提供
Alnylam側も同様に4つの標的分子について非独占的ライセンスを提供
- 2010年頃 **ライセンス契約により得られた資金の利用や基盤技術の活用により薬剤送達技術の機能評価を実施**
2009年、TekmiraのDDS技術「SNALP」を用いて治験開始(PhI以降続報なし)
2012年、Arbutus BiopharmaのLNP技術を使用したsiRNA医薬品「ONPATTRO」の臨床試験を開始した
2013年、自社技術として、第一世代 GalNac-siRNA「Revusiran」の臨床試験を開始した
- 2014 **Sanofi GenzymeとsiRNA 医薬品「ONPATTRO」の共同開発*1を開始**
2014年の契約に基づいて、遺伝性疾患において、Alnylamは北米および西欧での開発を担当し、Sanofi Genzymeはそれ以外の地域をテリトリーとして臨床・非臨床試験段階の開発品について独占的に開発・商業化を行う
さらにSanofiがAlnylamに対して**\$700mの株式投資**をすることで主要株主となった
- 2018 Sanofi Genzyme と共同開発していたsiRNA 医薬品「ONPATTRO」がFDAに承認される
- 2019 **自社技術を用いた第二世代 GalNac-siRNA 「Givosiran」 がFDAに承認される**

*1 2018年に契約の見直しがあり、Alnylamが全世界での開発販売権を獲得することになった
出所：Alnylamウェブサイト等よりアーサー・ディ・リトル作成

リガンドコンジュゲート型核酸医薬の市場獲得において、要素技術の獲得や基盤・創薬技術を組合せた技術改良が重要。また、その背景として技術開発のハブが市場獲得に貢献

リガンドコンジュゲート型核酸医薬における市場獲得のKSF（Alnylamの事例）

市場獲得に必要なステップ		Alnylamの実現方法	成功の背景となる欧米特有の環境要因
要素技術の獲得	核酸本体の創薬技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ siRNA医薬品の基本特許群を取得し、排他的に研究開発を進めた ■ 核酸医薬や標的疾患のメカニズムに関する深い知見を持った優秀な人材を確保したと推測 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 米国には、多くの資金が投入されている技術開発のハブが存在し、優秀な人材が育成されている <ul style="list-style-type: none"> - アイデアや人材などの相互交流が盛んに行われている - 積極的に情報共有が行われ、創薬現場のニーズに合致した技術開発が行われていると推測
	リガンドコンジュゲート基盤技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ コンジュゲート技術や標的疾患のメカニズムに関する深い知見を持った優秀な人材を確保したと推測 ■ 大手製薬企業との共同研究やライセンスで資金調達をし、独自のリガンドコンジュゲート技術を確立した 	
基盤・創薬技術を組合せた技術改良と開発品の創出		<ul style="list-style-type: none"> ■ 核酸本体の創薬技術とリガンドコンジュゲート基盤技術をすり合わせることで最適化し有望な開発品を創出した 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アイデアや人材の流動性が高いため、企業の基盤技術を拡張しやすい環境が整っている <ul style="list-style-type: none"> - 核酸配列設計から薬剤送達技術の開発までを一貫して行う企業が多数存在
リガンドコンジュゲート型核酸医薬の開発・上市		<ul style="list-style-type: none"> ■ 大手製薬企業と共同開発をし、知見や臨床試験費用を獲得したと推測 <ul style="list-style-type: none"> - 第一世代 GalNac-siRNA「Revusiran」の開発に際し、Sanofi Genzymeと共同開発 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臨床試験実施にあたり、資金調達を行いやすい環境が整備されている <ul style="list-style-type: none"> - ボストン周辺では、バイオテクノロジー企業に多くの資金が流れている
臨床・商用製造の実現		<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造に関しては目立った課題は存在しないと推測 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 目立った環境要因はないと推測

AInylamは眼やCNS組織等への送達に関する薬剤送達技術の特許出願を行っている

AInylamの特許出願動向

特許番号	出願日	発明名称 (日本語)	概要
WO20210 92371	2020/11/6	肝外送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本発明は、標的遺伝子に相補的なアンチセンス鎖およびリンカー・キャリアを介して共役した1つ以上の親油性モノマーを含む化合物等に関するもの <ul style="list-style-type: none"> - 化合物は、特定のCNS組織や眼の組織への送達を仲介するレセプターを標的とするリガンド等を含む
WO20202 57194	2020/6/16	線条体への送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本発明は、標的遺伝子に相補的なアンチセンス鎖およびリンカー・キャリアを介して結合された1つ以上の親油性部分を含む二鎖iRNA剤に関するもの <ul style="list-style-type: none"> - CNS組織、特に線条体の組織および細胞を標的化する
WO20192 17459	2019/5/7	肝臓外送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本発明は、治療上有効な量の親油性部位-結合二本鎖iRNAを投与することを含む、遺伝子サイレンシングの方法に関するもの <ul style="list-style-type: none"> - CNS組織や眼の組織への送達を仲介するレセプターを標的とするリガンドを備えることを特徴とする
WO20160 57693	2015/10/7	結合オリゴヌクレオチドを吸入送達する方法および組成物	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本発明の吸入型製剤は、リガンド結合オリゴヌクレオチドおよび生理学的に許容される薬理学的不活性担体の粒子を含む <ul style="list-style-type: none"> - 炭水化物部分をiRNA剤に結合すると効果的に被験者の気道に送達することができるという知見に基づく
WO20091 26933	2009/4/10	標的リガンドをエンドソーム分解性成分と組み合わせることによる核酸の部位特異的送達	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本発明は、核酸を標的リガンドおよびエンドソーム分解性成分と組み合わせることによる、核酸の部位特異的送達のための組成物および方法に関するもの

リガンドコンジュゲートの創薬においては要素技術をすり合わせ最適化する必要があるため、有望な基盤技術を持つプレイヤーはいずれも支援対象となりうる

国内プレイヤーの支援先候補

プレイヤー名	保有基盤技術			備考
	機能性素子	コンジュゲート	人工核酸	
レナセラピューティクス	✓	✓		<ul style="list-style-type: none"> ■ HDO（ヘテロ核酸）の基本特許を保有 ■ 多様な臓器に送達可能なリガンドライブラリーを開発中
ペプチドリーム	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 血液脳関門を通過可能なペプチドを開発 ■ AlnylamとペプチドsiRNAコンジュゲートを共同研究
JCRファーマ	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 血液脳関門を通過可能な抗体を開発 ■ 武田薬品とライソゾーム病の遺伝子治療薬を共同研究
アネキサペップ	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 血液脳関門を通過可能なペプチドを開発 ■ 製薬企業とペプチド薬物複合体の共同研究を交渉中
ブレイゾンセラピューティクス	✓			<ul style="list-style-type: none"> ■ 血液脳関門を通過可能なグルコース修飾ミセルを開発
リードファーマ		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 臓器標的化技術として速やかに核酸医薬本体を細胞中に放出するリンカーやを疾患ターゲット捕捉能力高い人工核酸を開発
ボナック			✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 従来法に比べ高い安定性を保有し、免疫応答を惹起しない新規一本鎖核酸「ボナック核酸」を創出
ルクサナ			✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ ヌクレアーゼ耐性の向上や肝毒性の懸念が大幅に低下する3種類の架橋型修飾核酸群（AmNA、GuNA、scpBNA）を所有
Wave Life Sciences			✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 立体純度の高いオリゴヌクレオチドの精密な設計、最適化、製造を可能な独自のケミストリープラットフォームを保有

日本としてリガンドコンジュゲート技術を起点に市場を獲得するためには、基盤技術と創薬技術をすり合わせた技術改良が必要であり、企業間の提携促進が有望な打ち手となる

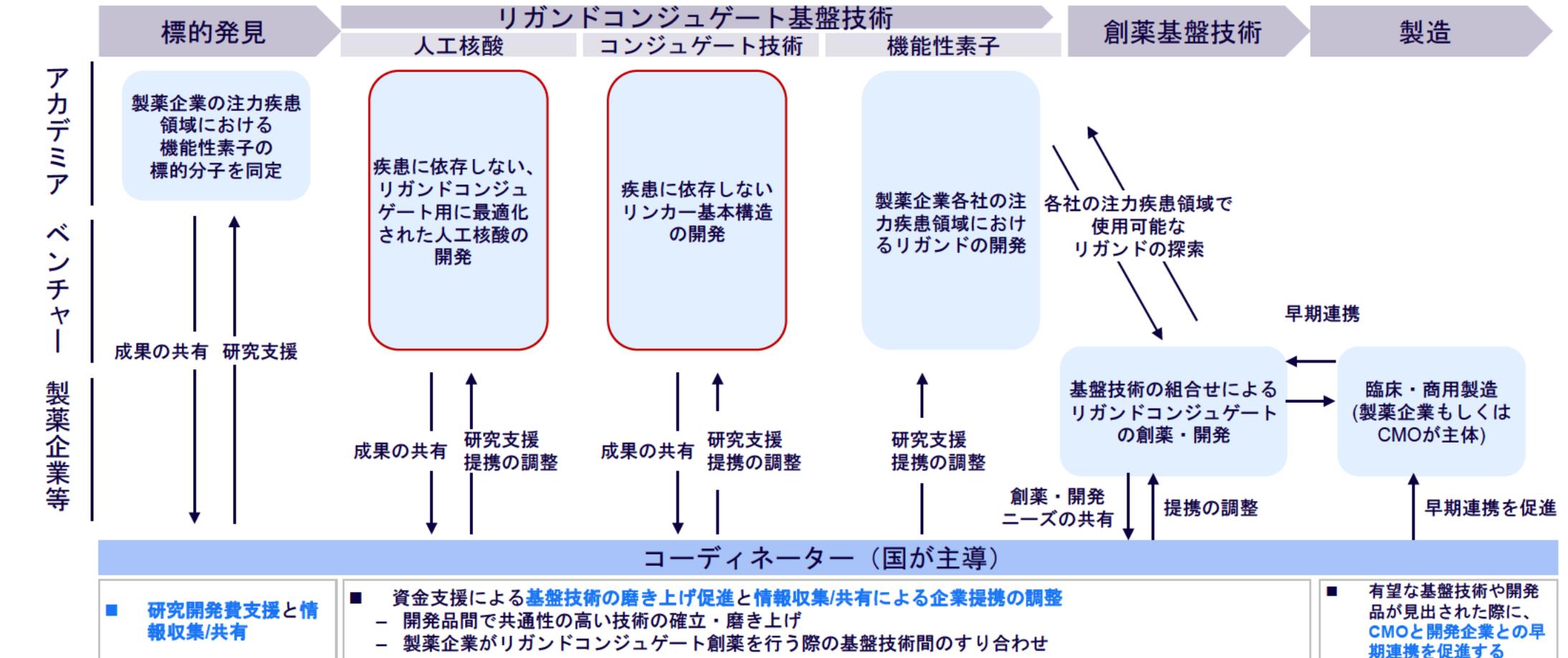
リガンドコンジュゲート技術を起点とした市場獲得に必要な取組み（日本視点）

市場獲得に必要なステップ		日本におけるステップ実現の課題	必要な取組み
要素技術の獲得	核酸本体の創薬技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内製薬企業各社が核酸創薬技術を構築しており、日本新薬が上市に成功するなど技術水準も高い ■ 一方、資金調達や人材供給の制約から、スタートアップが国内で創薬技術を獲得することは難しい 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 創薬技術は製薬企業が独自に構築しており技術水準も高いため、民間主導で対応可能
	リガンドコンジュゲート基盤技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主にスタートアップやアカデミアが取り組んでおり、基盤技術自体は国内に存在 <ul style="list-style-type: none"> - ただし、核酸医薬用のコンジュゲート技術の開発者は比較的少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 短期的な取組みとして、コンジュゲート技術を持つ企業の技術開発を支援し実用化を加速 ■ 長期的な取組みとして、コンジュゲート技術の開発を行うアカデミアに対し研究や起業を支援
基盤・創薬技術を組合せた技術改良と開発品の創出		<ul style="list-style-type: none"> ■ 各技術のすり合わせによる技術改良が不十分であり、開発品の創出につながっていない <ul style="list-style-type: none"> - 情報交流や他社のニーズ把握が不十分 - 共同研究に足る科学的証拠を十分に示せていない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ コーディネーターが情報の取りまとめや共有を行い、企業間の提携を促進する
リガンドコンジュゲート型核酸医薬の開発・上市		<ul style="list-style-type: none"> ■ グローバル開発のケイパビリティを持つ国内製薬企業が限られているため共同開発・導出機会が少ない <ul style="list-style-type: none"> - 新技術は重篤な希少疾患の開発品に最初に適用されるが、希少疾患はグローバル開発が前提となる 	<ul style="list-style-type: none"> ■ グローバル開発が可能なメガファーマの導入判断にあたり求められるPOCの取得を支援 <ul style="list-style-type: none"> - Ph1/2の臨床試験設計や開発資金を支援
臨床・商用製造の実現		<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内に有力なCMOが存在するため、日本としての課題は比較的小さい <ul style="list-style-type: none"> - リガンドコンジュゲート特有の製造課題も限定的 	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンドコンジュゲートの実用化を加速化するため、有望な基盤技術や開発品が見出された際に、CMOと開発企業との早期連携を促進する

コーディネータを設置することにより、開発品間で共通性の高い技術領域は協力して効率的に開発し、開発品に固有の技術領域は各製薬企業の主導で開発を行えるようにすべき

疾患特異的なリガンドコンジュゲート型核酸医薬開発のコンソーシアム

開発品間で共通性の高い技術



報告書サマリ

本編

Step1 重要モダリティの抽出

Step2 重要技術領域の抽出

Step3 重要技術領域の深掘調査

核酸医薬「リガンドコンジュゲート」

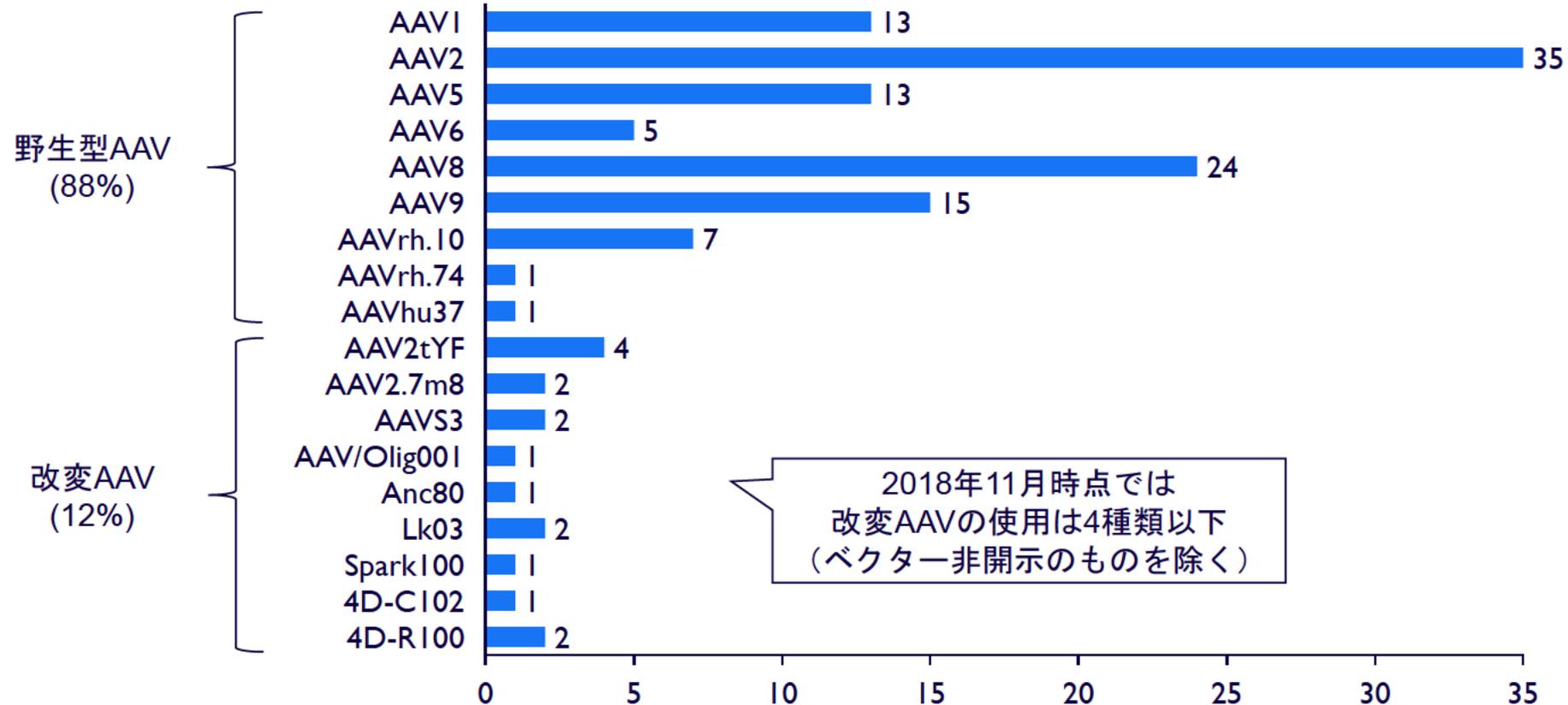
In vivo遺伝子治療「新規AAVの取得」

Step4 市場獲得に向けた支援方向性の提案

Step3-1の論点	検証内容	検証結果
① なぜIn vivo遺伝子治療「新規AAVの取得」領域が重要か？	開発品目と技術領域の関係、 現行技術の課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 従来型の野生型AAVを用いた開発品で投与量の多い筋疾患を中心に有害事象の報告が近年相次いでおり、高い標的指向性を持つなど低用量でも有効なAAVに対するニーズが高まっている ■ 近年は配列改変により見出された改変AAV等の新規AAVを使用して従来の課題を解決することが試みられている
② 領域内のどの技術において市場獲得への寄与度が高いか？	領域に含まれる技術の分類、 メカニズム、Pros/Cons	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVは全身投与が可能で幅広い疾患に利用しうる唯一のベクターであり、現在・将来ともに主流のベクターであり続ける見通し
③ 日本として戦える余地のあるスペースはどこか？	代表プレイヤー、開発状況、 ディールの状況、特許出願状況	<ul style="list-style-type: none"> ■ 様々な指向性の新規AAVにニーズがあり、現時点で標準的なものは定まっていない。開発者は見出した新規AAVごとに特許を取得しており、知財上の参入障壁は小さいと見られる ■ 新規AAVの取得方法の主流は、大規模ライブラリから選抜を行う分子進化法やin silico設計法にシフトしており、日本としてはまず競争力のある取得方法を確立することが必要である
④ 当該スペースにおいて日本が解決すべき課題は何か？	技術面、製造面での課題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 現在のAAVベクターはIn vivo遺伝子治療の薬剤送達課題を十分に解決できていないため、標的指向性・有効性・安全性を向上した新規AAVの開発が求められている ■ 製造に関する新規AAVに特有の課題は複数存在するが、実用化に向けた大きな障害とは見なされていない

In vivo遺伝子治療のベクターは従来から報告されている野生型AAV等が主流だったが、近年は配列改変により見出された改変AAV等の新規AAVを使用した開発品が増加している

臨床試験中のin vivo遺伝子治療の使用ベクター（2021年4月時点）*1



*1 ClinicalTrials.govよりAAVベクターを使用したin vivo遺伝子治療を抽出し、同一開発品は1件とカウント

出所：Front. Med., 8, 809118 (2021) [doi: 10.3389/fmed.2021.809118]、Nat. Rev. Drug Discov., 18, 358 (2019) [doi: s41573-019-0012-9]、J. Virol., 78, 6381 (2004) [doi: 10.1128/JVI.78.12.6381-6388.2004]より

投与量の多い筋疾患を中心にAAVに起因すると見られる有害事象の報告が近年相次いでおり、高い標的指向性を持つなど低用量でも有効なAAVに対するニーズが高まっている

AAVに起因すると見られる有害事象による臨床試験中断事例

筋疾患

中断時期	開発品名	開発企業	対象疾患	使用ベクター	有害事象の内容
2022年1月	LB-001	LogicBio	メチルマロン酸血症	AAVsL65	■ 臨床試験で2例に 血栓性微小血管症（TMA） が発生
2021年12月	PF-06939926	Pfizer	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAV9	■ 臨床試験で心毒性と見られる副作用により1例が 死亡
2021年9月	AT132	アステラス	X連鎖性ミオチューブラーミオパチー	AAV8	■ 臨床試験の低用量群で、投与前の肝機能検査が適格基準の範囲内だった1例が 死亡
2021年5月	RP-A501	Rocket Pharmaceuticals	ダノン病	AAV9	■ 臨床試験で1例に補体の活性化が原因と見られる 可逆的な血小板減少症と急性腎障害 を発症
2020年6月	AT132	アステラス	X連鎖性ミオチューブラーミオパチー	AAV8	■ 臨床試験の高用量群で、肝胆道系疾患の既往歴を持つ2例が 死亡
2019年11月	SGT-001	Solid Biosciences	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAV9	■ 臨床試験の6例目で 重篤な有害事象 が発生 ■ 免疫抑制剤の予防投与等を行うプロトコルに変更
2018年3月	SGT-001	Solid Biosciences	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAV9	■ 臨床試験で 血小板・赤血球減少と補体活性化 が発生。ステロイド投与や補体監視を行うプロトコルに変更

AAVは比較的高い標的指向性と低い免疫原性を持つため、全身投与が可能で幅広い疾患に利用しうる唯一のベクターであり、現在・将来ともに主流のベクターであり続ける見通し

In vivo遺伝子治療に使用されるベクター（Ph1以降・開発品ごと）

2021年10月時点

種類		標的指向性	低免疫原性	安定発現性	開発品数	特徴
ウイルスベクター	AAV	✓	✓	✓ ^{*1}	92	<ul style="list-style-type: none"> ■ 比較的高い標的指向性と低い免疫原性を持つため、全身投与で幅広い疾患に利用しうる ■ 全身投与時は白血球に送達される ■ がん化懸念があるためex vivoの使用例が多い ■ レンチウイルスよりもがん化の懸念が大きいため、近年は使用例が少ない ■ 比較的低い標的指向性と高い免疫原性を持つ一過性発現ベクターであるため、用途が固形がんやワクチン等の局所投与に限られる
	レンチウイルス			✓	7	
	レトロウイルス			✓	2	
	アデノウイルス				21	
	単純ヘルペスウイルス				2	
	ワクシニアウイルス				11	
	センダイウイルス				1	
細菌ベクター	細菌				7	
非ウイルスベクター	プラスミド	ネイキッド		✓	14	<ul style="list-style-type: none"> ■ 標的指向性が乏しいため、局所投与が必要 ■ 遺伝子導入効率が極めて低い
		エレクトロポレーション		✓	22	<ul style="list-style-type: none"> ■ 電氣的刺激を用いるため局所投与が前提となり、用途が固形がんやワクチンに限られる
		ナノ粒子		✓	4	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンド結合ナノ粒子が実用化していないため、肝臓以外の全身投与は困難
	(参考 ^{*2}) mRNA		✓		61 ^{*3}	<ul style="list-style-type: none"> ■ リガンド結合ナノ粒子が実用化していないため、肝臓以外の全身投与は困難

*1 AAVは染色体に挿入しないが、非分裂細胞では発現が長期間持続する *2 モダリティとしてはmRNA医薬品に含まれるため参考として記載 *3 COVID関連の品目を除く
出所：ADLデータベース、Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

様々な指向性のAAVにニーズがあり、現時点で標準的なものは定まっていない。開発者は見出した新規AAVごとに特許を取得しており、知財上の参入障壁は小さいと見られる

臨床試験中のin vivo遺伝子治療の使用ベクター

野生型AAV				改変AAV			
種類	指向性	開発品数	権利者	種類	指向性	開発品数	権利者
AAV1	神経・筋肉	13	特許切れ	AAV2tYF	網膜	4	AGTC
AAV2	様々な組織	35	特許切れ	AAVS3	肝臓	2	Freeline
AAV5	神経・網膜	13	特許切れ	Spark100	肝臓	1	Spark
AAV6	筋肉・肺	5	特許切れ	AAV/Olig001	神経	1	Asklepios
AAV8	肝臓・筋肉・心臓	24	RegenxBio	Lk03	肝臓	2	LogicBio
AAV9	肝臓・筋肉・肺	15	RegenxBio	AAV2.7m8	網膜	2	Adverum
AAVrh.10	脳	7	RegenxBio	4D-C102	筋肉	1	4D Molecular Therapeutics
AAVrh.74	筋肉	1	Sarepta	4D-R100	網膜	2	4D Molecular Therapeutics
AAVhu37	肝臓	1	RegenxBio	Anc80	網膜	1	Odylia

AAVベクターは標的指向性の他にも、既存抗体が少ない／回避できることや発現持続性など種類ごとに様々な特徴があり、目的に応じて使い分けられていると見られる

臨床試験中のin vivo遺伝子治療の使用ベクターの特徴

野生型AAV		改変AAV	
種類	特徴	種類	特徴
AAV1	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特許が満了している ■ Glyberaで使用されていた（現在は販売終了） 	AAV2tYF	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網膜細胞に対し強力かつ広範囲に遺伝子導入が可能
AAV2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特許が満了し性能も高いため、最もよく使用されている ■ LuxturnaとUpstazaで使用されている 	AAVS3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肝細胞に対し効率的に遺伝子送達が可能
AAV5	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特許が満了している ■ RoctavianとHemgenixで使用されている 	Spark100	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血友病B患者に対する臨床試験で、FIX凝固活性の持続発現が示されている
AAV6	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特許が満了している 	AAV/Olig001	<ul style="list-style-type: none"> ■ 細胞特異的プロモータを必要とせず、線条体とオリゴデンドログリアに対する強い標的指向性を持つ
AAV8	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肝臓に対し高い指向性を持つことから、血液疾患で最も頻繁に使用されている 	Lk03	<ul style="list-style-type: none"> ■ ヒト肝細胞に対しAAV8より100倍優れた遺伝子導入効率がin vitroで示されている
AAV9	<ul style="list-style-type: none"> ■ 乳児期の投与で中枢移行が可能 ■ Zolgensmaで使用されている 	AAV2.7m8	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網膜細胞に対し効率的に遺伝子導入が可能 ■ AAV2に対する中和抗体を回避可能
AAVrh.10	<ul style="list-style-type: none"> ■ サル由来であるため、ヒトが自然感染により抗体を持つ可能性が低い 	4D-C102	<ul style="list-style-type: none"> ■ マウスの心臓・肝臓細胞に対し、AAV1,8,9よりも優れた遺伝子送達性と低い免疫原性が示されている
AAVrh.74		4D-R100	<ul style="list-style-type: none"> ■ 網膜の全ての層に対し効率的に遺伝子を送達可能
AAVhu37	<ul style="list-style-type: none"> ■ 生体内分布に優れ、遺伝子発現の持続性が高い 	Anc80	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAV8に対する中和抗体を回避可能

新規AAVの取得方法の主流は、大規模ライブラリから選抜を行う分子進化法やin silico設計法にシフトしており、日本としてはまず競争力のある手法を確立することが必要である

新規AAVの取得方法

種類	概要	特徴	見出されたAAVの例示
天然由来	野生型AAVの探索	<ul style="list-style-type: none"> 自然界に存在するAAVであることから、一定の感染性や安全性が保証されている 従来主流だったが、新規AAVが見つかりにくくなったため現在は下火になっている 	<ul style="list-style-type: none"> AAV1-9 AAVrh AAVhu
人工改変	合理的設計法	<ul style="list-style-type: none"> 生物学的な背景に基づいて既知のAAVの配列置換やペプチドの導入を行い、目的の性質を持つAAVを取得する 有効な仮説を立てることができれば、目的の機能を持つAAVを直接的に取得できる 仮説立案に必要なバイオロジー研究がボトルネックとなるため、主流の方法ではない 	<ul style="list-style-type: none"> AAV2tYF AAV.GTX (遺伝子治療研究所) <ul style="list-style-type: none"> AAV9の細胞内分解に関わるアミノ酸を置換
	分子進化法	<ul style="list-style-type: none"> 仮説が不要であり、大規模なライブラリを一度に評価できるため、比較的容易に目的に応じたAAVを取得可能 現在の主流だが、膨大なライブラリの中から目的のAAVを選抜する方法の開発が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 4D-C102, MyoAAV等多数 <ul style="list-style-type: none"> MyoAAVは特に優れた筋指向性を持つ CereAAV (タカラバイオ)
	In silico設計法	<ul style="list-style-type: none"> 生物学的な背景に基づくことなく、既知のAAVの配列をランダムに変更したライブラリから目的の性質を持つAAVを取得する 多数のAAVの配列と性質の情報をもとに、コンピュータによる機械学習等により目的の性質を持つAAVの配列を設計 生物学的な背景が不要でありながら、データに基づく効率的な配列設計が可能 最先端の研究で取り組まれているが、ソースとなる配列活性相関データの蓄積や学習モデルの構築等に多大なりソースが必要 	<ul style="list-style-type: none"> Anc80 <ul style="list-style-type: none"> 野生型AAVの共通の祖先配列を推定したもの CapsidMap技術 (Dyno) <ul style="list-style-type: none"> AIによる配列設計

AIにより新規AAVの取得を行うDyno Therapeuticsは多数のメガファーマと提携しており、近年登場したin silico設計法は優れたAAVを取得しうる有望な手法と評価されている

Dyno Therapeuticsの主なディール

年月	取引形式	支払い者	金額	概要
2021年12月	共同研究	アステラス	一時金\$18m +マイルストーン・ロイヤリティ (最大\$1,600m)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 骨格筋・心筋領域の提携 ■ Dynoは新規AAVベクターを取得し、アステラスが遺伝子治療の創薬・開発・製造・販売を担当
2020年10月	共同研究	Roche /Spark	一時金 +マイルストーン (最大 \$1,800m) +ロイヤリティ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中枢神経・肝臓疾患領域の提携 ■ Dynoは新規AAVベクターを取得し、Roche/Sparkが遺伝子治療の創薬・開発・製造・販売を担当
2020年5月	共同研究	Sarepta	一時金\$40m +マイルストーン +ロイヤリティ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 筋肉疾患領域の提携 ■ Dynoは新規AAVベクターを取得し、Sareptaが遺伝子治療の創薬・開発・製造・販売を担当
2020年5月	共同研究	Novartis	一時金 +マイルストーン +ロイヤリティ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 眼疾患領域の提携 ■ Dynoは新規AAVベクターを取得し、Novartisが遺伝子治療の創薬・開発・製造・販売を担当

Dyno TherapeuticsのDyno's CapsidMap™ Platformは、AIを使用して体系的かつ迅速にAAVカプシドを最適化するプラットフォームである

Dyno's CapsidMap™ Platform

概要

- AIを使用して体系的かつ迅速にAAVカプシドを最適化するプラットフォーム
 - AAVの標的能力、ペイロードサイズ、免疫回避、製造可能性を向上させる

改変カプシドをコードするDNAライブラリーの合成

- 数百万個のキャプシド配列を設計
- DNAプリンターで合成してカプシドライブラリーを作成

カプシド特性のハイスループット測定

- 次世代シーケンサーを使用し、ライブラリー内の個々のカプシド変異株を識別するDNAバーコードを追跡
- 数百万個のカプシドプールでは、治療の成功に重要な数々の特性を同時に測定可能

カプシドの適合性マップの機械学習モデル

- 新規配列の機能を予測するために、AAVカプシドの適合性マップに関して機械学習モデルを構築
- 新たな実験が行われるたびに、マップはより大きくかつ詳細になる

最適化されたAAVカプシドのための適合性マップを構築

- 探索と最適化のバランスを取りながら、効率的に最適化されたカプシドを探索
- 最適化されたカプシドは、現在アプローチできていない臓器や細胞タイプで治療を可能にする

新規AAV作成

In vivo遺伝子治療における新規AAVの特許分析に際し、以下の3ステップで分析

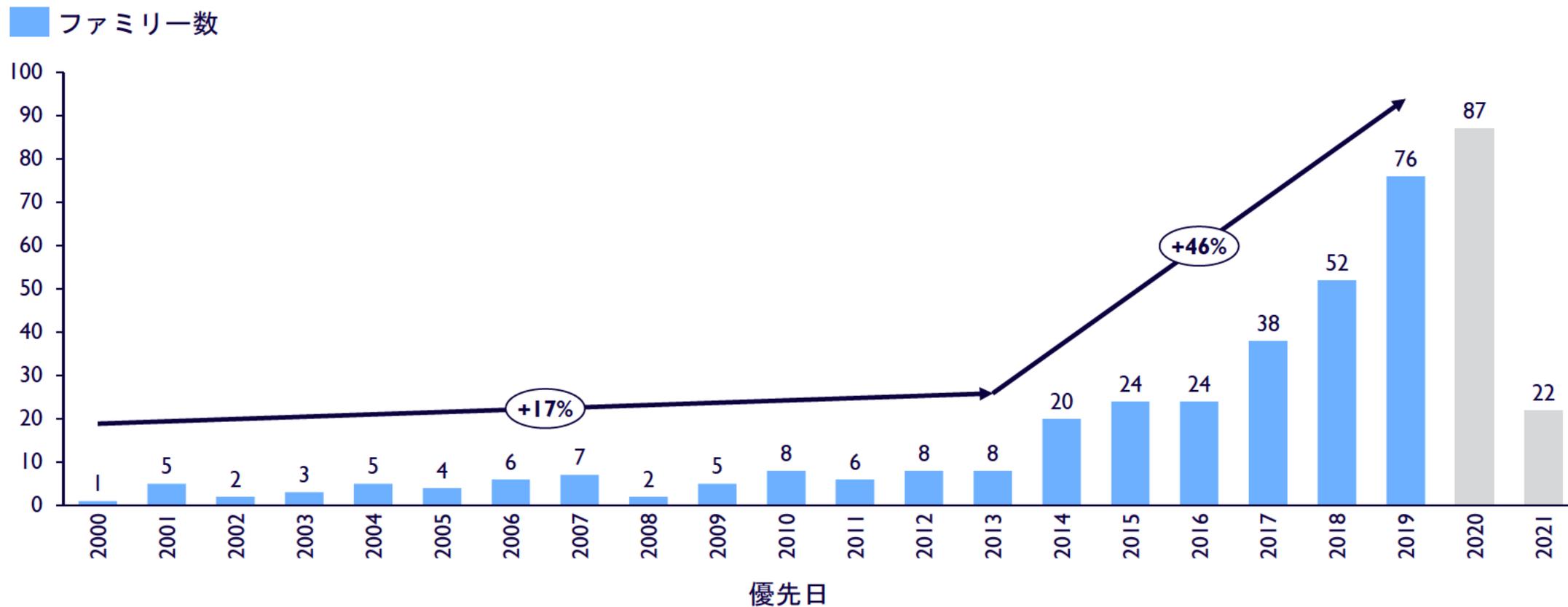
分析フロー	分析の内容	分析結果
<p>母集団の設定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 技術・特許面での重要度の高い基盤技術について検索式を作成し、特許母集団を設定 <ul style="list-style-type: none"> - In vivo遺伝子治療における新規AAVの開発トレンドの把握を目的とし、網羅性よりも精度（適合率）を重視した母集団を作成 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ①全体のファミリー数の推移 <ul style="list-style-type: none"> - In vivo遺伝子治療における新規AAVの関連特許数は2000年以降微増傾向にあり、2013年以降は急増している ■ ②出願人国籍 <ul style="list-style-type: none"> - 出願人国籍は米国が約70%を占めており他国を圧倒 - 日本が約3%を占めており、遺伝子治療研究所、タカラバイオ、自治医科大学の特許出願が目立つ ■ ③有カプレイヤー（出願人スコア、パテントスコア最高値、特許件数から分析） <ul style="list-style-type: none"> - 多数のプレイヤーが存在する中で、ペンシルベニア大学が出願人・パテントスコアで他を圧倒 - 出願人スコアが50以上の企業には、Genzyme、RegenXBio、uniQureが含まれる
<p>出願動向の定量分析</p>	<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、①全体のファミリー数の推移、②出願人国籍、③有カプレイヤーの3点を想定 - 精度を重視した母集団を作成している一方で、検索に使用するワード（素材名等）が目的の技術以外でも使用されうることから、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 	
<p>特許リストの出力</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 検索条件に記載の内容で定量分析に必要なデータを出力 <ul style="list-style-type: none"> - 検索条件は次のスライド以降に記載 	

次の検索式で特許母集団を作成した

No.	検索項目	入力内容	オプション
#01	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」
#02	出願日	2000:	
#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」
#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」
#05	テキスト(英語)	capsid	「限定する」 「検索対象：発明名称要約、請求項」
#06	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」
#07	テキスト(英語)	SEQ	「限定する」 「検索対象：発明名称要約、請求項」
#08	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」
#09	テキスト(英語)	engineer + improve + enhance + increase + variant + mutation	「限定する」 「検索対象：発明名称要約」
#10	テキスト(日本語)	engineer + improve + enhance + increase + variant + mutation + 改良 + 改善 + 新規 + 向上 + 修飾 + 増強 + 操作 + 変異体	「限定する」 「検索対象：発明名称要約」
#11	テキスト(英語)	vaccine	「限定する」 「検索対象：発明名称」
#12	テキスト(日本語)	vaccine + ワクチン	「限定する」 「検索対象：発明名称」
-	条件式指定	#1 & #2 & (#3 + #4) & (#5 + #6) & (#7 + #8) & (#9 + #10) ! (#11 + #12)	

In vivo遺伝子治療における新規AAVの関連特許数は、2000年以降微増傾向にあり、2013年以降は急増している

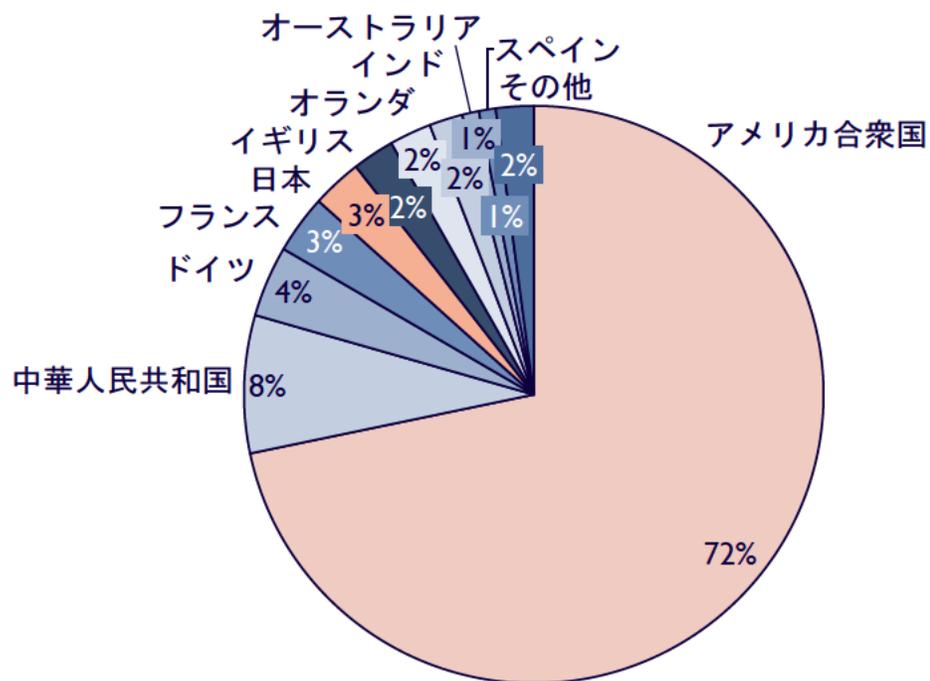
「新規AAV」特許のファミリー数



* 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2020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：2022年11月09日）よりアーサー・ディ・リトル作成

出願人国籍は米国が約70%、日本が約3%を占めている。国内プレイヤーにおいては、遺伝子治療研究所、タカラバイオ、自治医科大学の特許出願が目立つ

出願人国籍の分布*1（ファミリー単位）



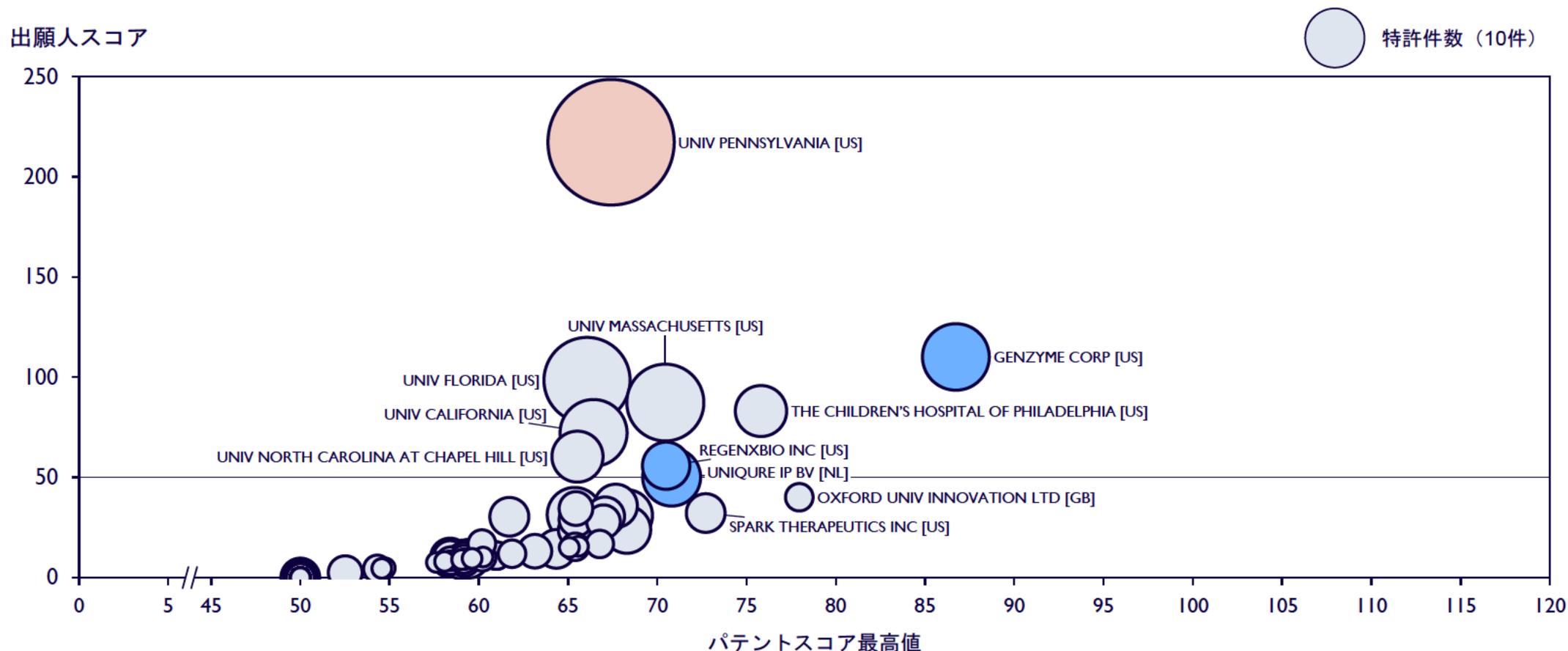
国内の出願特許の概要

特許番号	出願日	発明名称	出願人
JP2021097617	2019/12/20	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の治療用アデノ随伴ウイルスベリオン	UNIV JICHI MEDICAL [JP]; 遺伝子治療研究所 [JP]
WO2021119053	2020/12/9	アデノウイルスは、ハンター病の治療のための関連するウイルスベクター	TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]等
WO2021009805	2019/7/12	ヒト肝臓への遺伝子導入のためのアデノ随伴ウイルスベリオン	GENE THERAPY RESEARCH INSTITUTION CO LTD [JP]
WO2020218419	2020/4/23	脳に指向性を有するAAV変異体	TAKARA BIO INC [JP]
WO2020026968	2019/7/26	AAVベクターによる遺伝子発現を増強する方法	GENE THERAPY RESEARCH INSTITUTION CO LTD [JP]
JP2019216667	2018/6/21	ヒト肝臓への遺伝子導入のためのアデノ随伴ウイルスベリオン	遺伝子治療研究所 [JP]
WO2019146745	2019/1/25	テイサックス病及びザンドホッフ病治療の新規アデノ随伴ウイルスベリオン	TOKUSHIMA UNIV [JP]; UNIV JICHI MEDICAL [JP]; GENE THERAPY RESEARCH INSTITUTION CO LTD [JP]
WO2018139634	2018/1/29	アデノ随伴ウイルス (AAV) キャプシドタンパク質の変異体	NIPPON MEDICAL SCHOOL FOUNDATION [JP]; NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY [JP]; TAKARA BIO INC [JP]
WO2018131551	2018/1/9	肝臓ゲノム上の凝固関連因子遺伝子を破壊するためのAAVベクター	UNIV JICHI MEDICAL [JP]
WO2017122789	2017/1/13	てんかん治療のためのアデノ随伴ウイルスベリオン	UNIV JICHI MEDICAL [JP]; GENE THERAPY RESEARCH INSTITUTION CO LTD [JP]
JP6996728	2017/1/6	グルコーストランスポーター1発現用アデノ随伴ウイルスベクター	UNIV JICHI MEDICAL [JP]
WO2014103957	2013/12/20	AAV変異体	TAKARA BIO INC [JP]

*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：2022年11月09日）よりアーサー・ディ・リトル作成

多数のプレイヤーが存在する中で、ペンシルベニア大学が出願人・特許件数で他を圧倒。出願人スコアが50以上の企業には、Genzyme、RegenXBio、uniQureが含まれる

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カプレイヤーと見なすことが可能

出所：Biz Cruncher（検索日：2022年11月09日）よりアーサー・ディ・リトル作成

現在のAAVベクターはin vivo遺伝子治療の薬剤送達課題を十分に解決できていないため、特に標的指向性と安全性を向上した新規AAVの開発が求められている

現在のAAVベクターが解決できていない課題

新規AAVにより解決可能
AAV以外の技術開発も必要

分類		内容
標的指向性	適用範囲の拡大	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの標的指向性が十分高くないため、対応可能な疾患が限定されている <ul style="list-style-type: none"> - 特に中枢神経領域は血液脳関門が障壁となり全身投与が困難 - 筋疾患領域は投与量が多くなるため治療域が狭い
	安全性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 免疫原性を十分に低下できていないため、治療域が狭い <ul style="list-style-type: none"> - ステロイド等の免疫抑制剤を併用しても有害事象が発生することがある - 標的指向性の向上を図ることによっても解決可能
免疫原性	有効性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ AAVの免疫原性が原因で有効性の持続期間が短くなっている可能性がある <ul style="list-style-type: none"> - ただし、基本的には搭載遺伝子に起因すると考えられており、AAVよりも遺伝子配列の最適化により改善できる可能性が高い
	2回目投与の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 初回投与でAAVに対する中和抗体が発生するため、2回目投与が無効 <ul style="list-style-type: none"> - ただし、AAVベクターの工夫では解決困難と考えられている ■ 自然感染により抗体を保有しているケースでは抗体価によっては投与可能だが、投与可能な抗体価の基準が定まっていないことが課題

新規AAVに特有の製造課題は実用化に向けた大きな障害とは見なされていないが複数存在するため、有望なAAVが取得できた早期の段階で解決しておくことが望ましい

新規AAV使用時に新たに発生する製造課題

製造プロセス		製造課題
原料 調達	産生細胞調達	■ 新規AAVは既存のパッケージング細胞株を利用できないため、 新たにパッケージング細胞株や安定細胞株の樹立が必要
	プラスミド調達	■ 新規AAVは既存のOff-the-Shelfプラスミド ^{*1} が市販されていないため、製造コストや納期面で不利となる 委託製造が必要
上流 工程	拡大培養	■ 特になし
	プラスミド導入	■ 特になし
	発現培養	■ (新規AAVに合わせた培養条件の最適化が必要)
下流 工程	前処理	■ 特になし
	初期精製 (Capture)	■ 新規AAVはカプシド構造が異なるため、 既存の親和性クロマトグラフィーカラムが利用できない可能性がある
	最終精製 (Polishing)	■ (新規AAVに合わせた精製条件の最適化が必要)
	製剤化	■ 特になし
	分析	■ 特になし
流通	保存	■ 特になし
	輸送	■ 特になし

*1 開発品ごとに固有の配列を持つGOIプラスミドと異なり、アデノウイルス由来のヘルパープラスミドや使用頻度の高いAAVのrep/capプラスミドは開発品間で同じものが利用できるため、事前に大量製造したOff-the-Shelfプラスミドを使用することがある
 出所：有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

AAV製造は品質・スケールアップ・コスト等の多くの課題があり、これらを解決できる製造プロセスを構築することで製造関連市場における日本のプレゼンス向上に繋がる可能性

AAVの製造における課題

分類	内容	実用化への影響
製造品質の向上	<ul style="list-style-type: none"> ■ 中間体カプシドや空カプシドの生成を抑制できず、精製段階の分離も難しい ■ 現在主流のトリプルトランスフェクション法はバッチごとの品質のバラツキが大きい ■ 重要品質特性が十分に解明されていない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 近年の有害事象の一因は中間体カプシドや空カプシドの存在にあると考えられており、実用化に向け品質向上が求められている
スケールアップの実現	<ul style="list-style-type: none"> ■ 産生・精製効率の低い又はスケールアップの難しいプロセスが存在し、複数バッチの製造が必要となる <ul style="list-style-type: none"> － 接着培養や超遠心精製等 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 開発品や上市品の増加により高まるニーズに対応できておらず、実用化の障害となっている
製造コストの低減	<ul style="list-style-type: none"> ■ 産生効率が低いため製造コストが高い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高薬価が期待できない疾患へのin vivo遺伝子治療の将来的な適用範囲の拡大の障害となる <ul style="list-style-type: none"> － 軽症の遺伝性疾患や非遺伝性疾患など

AAVの製造課題はサプライヤーの試薬・製造装置開発によっても解決可能であるため、in vivo遺伝子治療の実用化においてCDMOの製造プロセス開発と並んで重要となる

試薬・製造装置の技術開発により解決しうる製造課題*1

	試薬・製造装置	技術開発により解決しうる製造課題			参入可能性（性能・知財・競合環境等）
		製造品質	スケールアップ	製造コスト	
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
	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
	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 ■ 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
	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	✓			<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
	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
	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
	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が有カ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
	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
	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
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 	

*1 課題解決に対する寄与度や参入可能性の観点で重要性の高い試薬・製造装置を抜粋
出所：各社ウェブサイト、有識者コメント、BizCruncherよりアーサー・ディ・リトル作成

Step3-2の論点	検証内容	検証結果
⑤ 当該技術を起点として市場を獲得するために必要なVC上の取組みは何か？	VCの全体像、当該技術に関連性の高いプロセス、VC上の主要プレイヤー	<ul style="list-style-type: none"> ■ ①アカデミアの支援により研究の活発化を図るとともに、創業プレイヤーのニーズに合致した新規AAVの取得・検証が必要 ■ ②新規AAVの導出先となる国内製薬企業が少ないため、製造設備と開発環境の整備により創業プレイヤーを増やすことが必要 ■ ③十分な量・品質のAAVを製造可能な、欧米に拠点をもち製造ノウハウを蓄積しているCDMOを巻き込むことが必要
⑥ 当該技術の開発に取り組む企業が満たすべき成功要因は何か？	先行プレイヤーの事例に基づくKSF（保有技術、技術開発/活用方法、財務状況、主要特許等）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規AAVの市場獲得において、要素技術の獲得やAAV基盤技術と創業技術の組み合わせが重要。また、VCの積極的な投資や、技術開発のハブ等の環境要因が成功に貢献している ■ 大手サプライヤーはワンストップショップ化とニーズに合致した技術改良を進めることでシェアと価格支配力を高め、製造市場を獲得することに成功している
⑦ 日本において当該技術を開発できるプレイヤーは誰か？	国内プレイヤー、技術開発状況（保有技術、技術開発方法、財務状況、主要特許等）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規AAVの開発に取り組むプレイヤーが少ないため、アカデミアの研究開発を活発化しプレイヤー数を増やすことが必要 ■ 欧米に拠点をもちCDMOとしてフジフィルムやAGCが、サプライヤーとしては他モダリティの製造装置等の開発で実績を持つ複数の企業が支援候補となる
⑧ 日本において当該技術開発を実現する上で生じる課題は何か？	⑥と⑦のギャップ	<ul style="list-style-type: none"> ■ バリューチェーンの全領域で有力プレイヤーが存在しないため、国として欧米に拠点をもちCDMOの誘致を軸に全方位の支援を行い、エコシステムの立ち上げを図る必要がある

In vivo遺伝子治療のプレイヤーは、①新規AAV取得技術を持つアカデミア・スタートアップ、②創薬技術を持つ製薬企業等、③周辺産業（CDMO・サプライヤー）に大別される

In vivo遺伝子治療のバリューチェーン*1（新規AAV系）

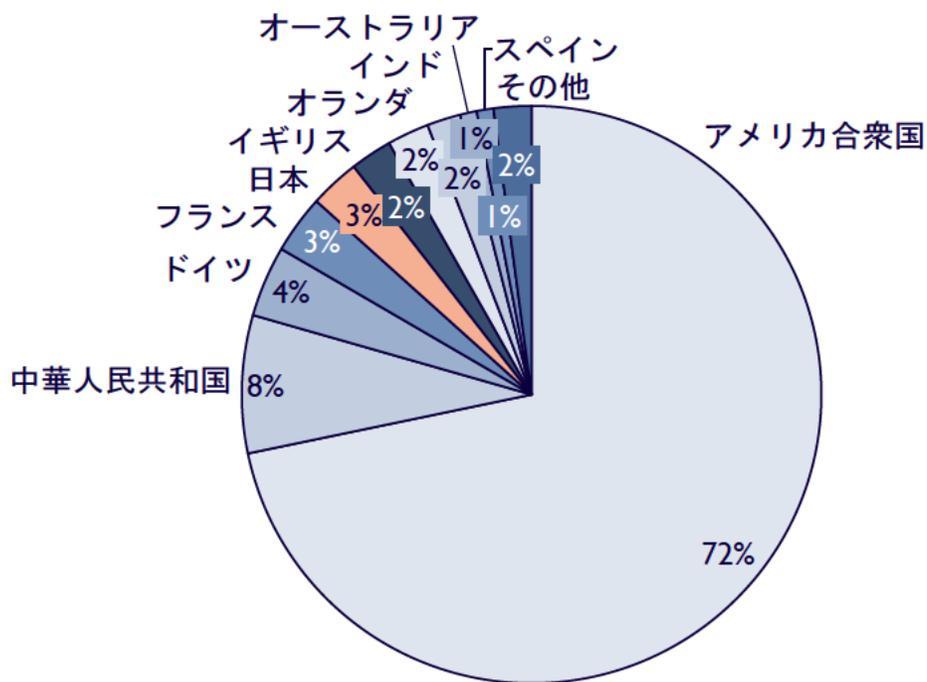
凡例： スタートアップ VV CDMO
製薬企業 サプライヤー



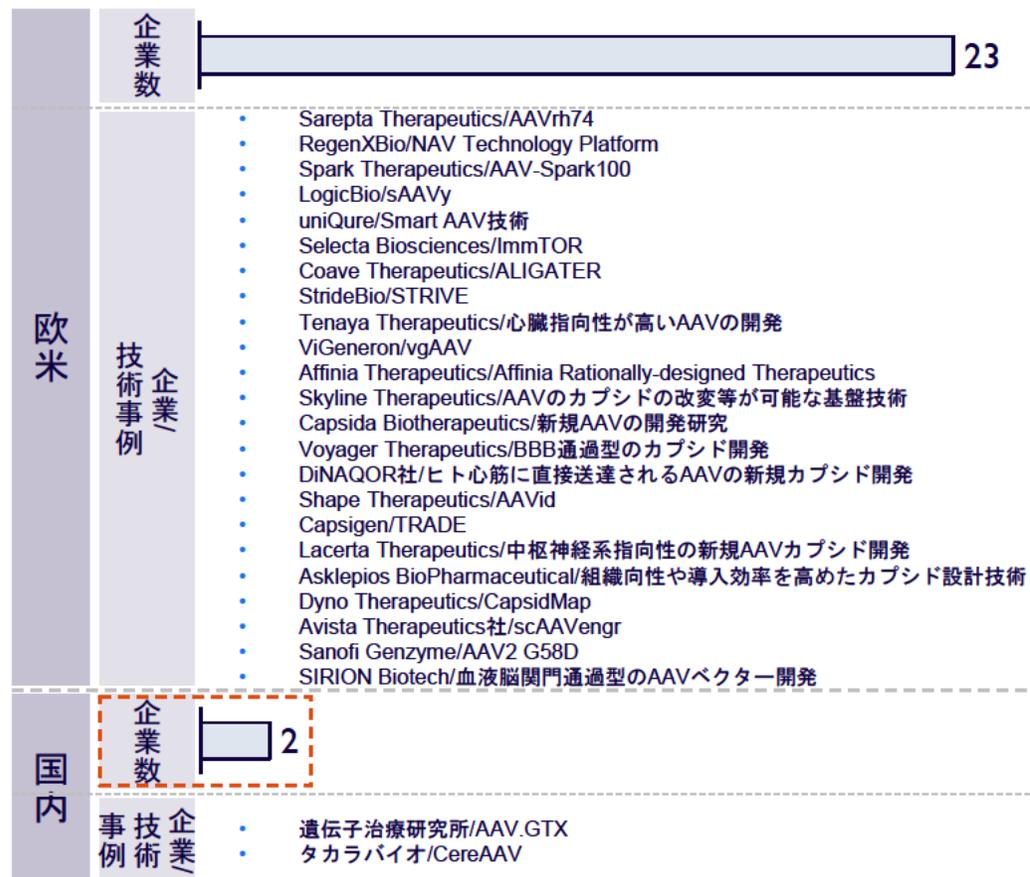
*1 代表的プレイヤーを記載。また、バリューチェーンの範囲は典型的なものを記載した *2 Cytiva, Pall, Beckman, Sciex, Aldevron, CEVECの6社
 出所：各社ウェブサイト、日経バイオテク、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

日本は海外と比較し新規AAVに関わる特許出願や企業が少ないため、まずアカデミアの研究を活発化させることが必要となる

新規AAVの出願人国籍の分布*1 (ファミリー単位)



新規AAV技術保有企業数の比較



*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：2022年10月28日）等よりアーサー・ディ・リトル作成

既存の**新規AAVプレイヤー**は、**導出先となる製薬企業のニーズに合わせた技術開発と有用性の検証に加え、より根本的には競争力のあるAAV取得方法の開発**といった取組みも必要

新規AAVプレイヤーの技術の磨き上げに必要な取組み

課題	取組方法（例示）
製薬企業のニーズに合致した技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ■ 導出先となる製薬企業との事業開発の場を設けニーズを把握する
新規AAVの有用性の証明	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製薬企業が求める水準の実験で新規AAVの有用性を証明する <ul style="list-style-type: none"> - 前臨床レベルの動物実験が望ましい
製造プロセスの開発	<ul style="list-style-type: none"> ■ CDMOや装置サプライヤーと提携し、新規AAVが実用上問題無い水準で製造できることを示す <ul style="list-style-type: none"> - 製造プロセスや新規AAVに必要な新しい精製装置の開発 等
AAV取得方法の開発	<ul style="list-style-type: none"> ■ アカデミアと連携し、欧米の競合に対し競争力のある新規AAV取得方法を確立する

In vivo遺伝子治療の創薬は、欧米ではスタートアップを中心に多数のプレイヤーが担っている

新規AAVの海外プレイヤー

ビジネスモデル

開発者（技術名）	技術開発の概要	開発ステージ （開発医薬品）	投与経路	自社創薬	AAV技術提供*1
Sarepta Therapeutics (AAVrh74)	<ul style="list-style-type: none"> 「AAVrh74」は、特に骨格筋、横隔膜、心筋への指向性が高いAAV また、アカゲザル由来のAAVであり、ヒト由来と比較して免疫原性が低い 	承認申請 (デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした「SRP-9001」で使用)	静脈注射	✓	-
RegenXBio (NAV Technology Platform)	<ul style="list-style-type: none"> 「NAV Technology Platform」は、旧世代のAAVベクター (AAV1~AAV6) の課題を克服する次世代AAVベクターを特定可能なプラットフォーム プラットフォームで特定されたNAVベクターの利点は以下 <ul style="list-style-type: none"> 免疫応答を引き起こす可能性が低い 遺伝子発現が改善され、より少量で長期にわたる治療が可能等 	Ph3 (加齢黄斑変性を対象とした「RGX-314」でNAV AAV8を使用)	網膜下投与	✓	✓
Spark Therapeutics (AAV-Spark100)	<ul style="list-style-type: none"> AAV-Spark100は、Spark Therapeuticsが開発した新規AAV AAV-Spark100を使用した「SPK-9001」の開発ではPfizerと提携 	Ph3 (血友病Bまたは第IX因子欠乏症を対象とした「SPK-9001」で使用)	静脈注射	✓	✓
LogicBio (sAAVy)	<ul style="list-style-type: none"> カプシドライブラリーを構築し、ベクターの安全性を改善し、組織向性を高めるようにカプシドを改変できる基盤技術「sAAVy」を開発 <ul style="list-style-type: none"> オーストラリアChildren's Medical Research Instituteと共同開発 一部のパイプラインについて、武田薬品工業、第一三共と提携 	Ph2 (メチルマロン酸血症に対する「LB-001」で使用と推測)	静脈注射	✓	-
uniQure (Smart AAV技術)	<ul style="list-style-type: none"> 「Smart AAV技術」は、中枢神経系 (CNS) への遺伝子治療の送達を改善する新世代のカプシド <ul style="list-style-type: none"> これらのカプシドは、抗体とペプチドを使用して特定の組織や細胞を標的とし、血液脳関門を通過可能 	Ph1/2 (ハンチントン病を対象とした「AMT-130」で使用と推測)	脳内投与	✓	-
Selecta Biosciences (ImmTOR)	<ul style="list-style-type: none"> 「ImmTOR」は特定の抗原に対する免疫寛容を誘導する基盤技術 <ul style="list-style-type: none"> AAVへの適用で反復投与が可能な遺伝子治療の開発を目指す Sarepta Therapeuticsと神経筋疾患の遺伝子治療で共同研究を進めている他、武田薬品工業とライソゾーム病の遺伝子治療で戦略提携 	Ph1 (メチルマロン酸血症を対象とした「SEL-302」で使用と推測)	不明	✓	✓

*1 AAV技術提供には、ライセンスアウトや共同研究による金銭の受領が含まれる

（続き）

新規AAVの海外プレイヤー				ビジネスモデル	
開発者（技術名）	技術開発の概要	開発ステージ （開発医薬品）	投与経路	自社創薬	AAV技術提供*1
Coave Therapeutics (ALIGATER)	<ul style="list-style-type: none"> 「ALIGATER」は生体内分布の改善、特定の細胞・組織への標的化、細胞内への送達効率の向上、免疫応答の回避のため、AAVベクターに独自の化学修飾を加える基盤技術 <ul style="list-style-type: none"> coAAVは基盤技術を活用して作成されたAAV 	pre-clinical (パーキンソン病を対象とした「CTX-GBA1」でcoAAVを使用)	不明	✓	✓*2
StrideBio (STRIVE)	<ul style="list-style-type: none"> 「STRIVE」は、効力向上、臓器指向性の制御、中和抗体の回避が可能なAAVの新規カプシドを探索・開発するための基盤技術 一部のパイプラインで武田薬品工業、Sarepta Therapeuticsと提携 	pre-clinical (ニーマン・ピック病C型を対象とした「STRX-210」で使用と推測)	不明	✓	✓
Affinia Therapeutics (Affinia Rationally-designed Therapeutics)	<ul style="list-style-type: none"> 「Affinia Rationally-designed Therapeutics」は、有効性、安全性、製造効率を改善したAAVの新規カプシドを探索・開発する、独自の基盤技術 神経疾患、脳腫瘍、筋疾患等を対象に遺伝子治療を開発 一部のパイプラインについて米Vertex Pharmaceuticals社と提携 	pre-clinical (異染性白質ジストロフィーを対象とした医薬品で使用と推測)	不明	✓	✓
ViGeneron (vgAAV)	<ul style="list-style-type: none"> 「vgAAV」は、低侵襲で硝子体内に投与できる独自のAAVベクター基盤技術 眼科疾患を対象に遺伝子治療を開発中 	pre-clinical (網膜色素変性症を対象とした「VG901」でvgAAVを使用)	不明	✓	✓*2
Tenaya Therapeutics (-)	<ul style="list-style-type: none"> AAVのカプシドの設計技術とライブラリーを保有 <ul style="list-style-type: none"> 心臓指向性が高いカプシドや特定の心筋細胞への指向性が高いカプシドを探索・同定可能 循環器疾患を対象に前臨床段階で複数の遺伝子治療を開発中 	pre-clinical (肥大型心筋症を対象とした「TN-201」で使用と推測)	不明	✓	-
Skyline Therapeutics (-)	<ul style="list-style-type: none"> AAVのカプシドの改変、ベクターの設計、製造プロセスの開発・分析が可能な基盤技術を保有 複数のパイプラインの開発を進めており、上海と杭州に製造拠点を保有 	pre-clinical (加齢黄斑変性症を対象とした医薬品で使用と推測)	不明	✓	✓

*1 AAV技術提供には、ライセンスアウトや共同研究による金銭の受領が含まれる *2 金銭の受領は明らかでないが製薬企業と戦略的提携を結んでいる
出所：日系バイオテック、Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）、各社ウェブサイトよりアーサー・ディ・リトル作成（2022年11月10日時点）

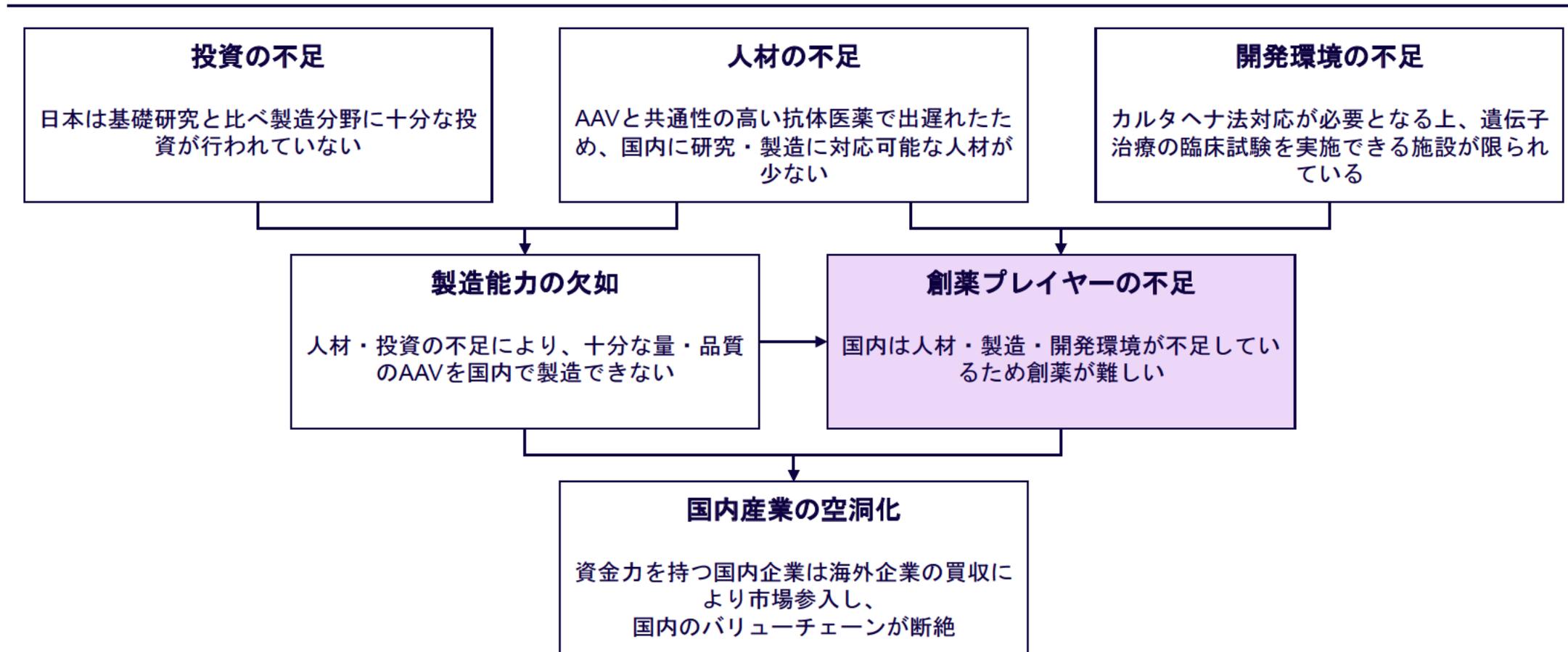
国内大手製薬企業のin vivo遺伝子治療創薬には海外の買収先の技術が使用されており、国内発の新規AAV技術は導出先となる製薬企業のニーズに対応できていない可能性がある

AAVを用いた遺伝子治療薬の開発プレイヤー

取組み企業	開発品名 (開発ステージが最も高い開発品)	開発ステージ	技術開発の概要
大手製薬	武田薬品工業株式会社	TAK-748	<ul style="list-style-type: none"> 「TAK-748」は血友病Bを対象とした遺伝子治療薬 武田薬品工業はShire買収に伴い、遺伝子治療の研究開発を引き継いだ <ul style="list-style-type: none"> Shireは希少疾患を専門として遺伝子治療の研究開発を積極的に進めていた
	アステラス製薬株式会社	AT982	<ul style="list-style-type: none"> 「AT982」はポンペ病を対象とした遺伝子治療薬 アステラス製薬は、2020年のAudentes Therapeutics買収に伴い、遺伝子治療関連のパイプラインを引き継いだ
ベンチャー	株式会社遺伝子治療研究所	GT0001X	<ul style="list-style-type: none"> 「GT0001X」は筋萎縮性側索硬化症を対象とした遺伝子治療薬 遺伝子治療研究所は、主に脳神経疾患を対象とした遺伝子治療の開発を行っているベンチャー
	株式会社レストアビジョン	RV-001	<ul style="list-style-type: none"> 「RV-001」は網膜色素変性症を対象とした遺伝子治療薬 レストアビジョンは、主に眼疾患を対象とした遺伝子治療の開発を行っているベンチャー
	株式会社ギャップジャンクション	-	<ul style="list-style-type: none"> GJB2遺伝子の変異を原因とした遺伝性難聴のAAV遺伝子治療を開発中 ギャップジャンクションはAAVベクターを用いた遺伝子治療や低分子、ペプチドにより難聴の治療を目指すベンチャー
アカデミア	東京大学医科学研究所	AMP-101	<ul style="list-style-type: none"> 「AMP-101」は自己免疫疾患を対象とした遺伝子治療薬 「AMP-101」は、東京大学の山梨 裕司教授らによって開発された <ul style="list-style-type: none"> Amplio Biotechnologyは、東京大学と治療法の特許出願等に関する独占ライセンス契約を締結し主体的に臨床試験を進めていると推測

国内の創薬プレイヤーを増やすためには、第一にボトルネックとなっている製造能力の不足を解消し、次いで人材育成や開発環境の整備等にも取り組む必要がある

国内の創薬プレイヤーが少ない要因



アカデミア・スタートアップの創薬シーズの実用化には製薬企業との提携が重要となるため、その前提となる臨床データ取得に必要な資金調達面の課題解決が必要とされている

アカデミア・スタートアップの資金調達面の課題

出資者		支援規模		研究活動の自由度		支援の確実性
大学	×	一定の資金提供は行われるものの、特許出願・維持費用等の支援が不十分	△	大学が知財確保に積極的であることが、研究活動の障害となることがある	△	提携交渉中など調達の見通しがある場合は支援を受けられないことがある
競争的資金	△	数千万円規模の支援が行われるが、実用化に向けては支援期間が不十分	△	研究員の雇用や導出活動に制限がある他、資料提出の負担が極めて大きい	△	支援期間は定められているが、次の公募が設定されないことがある
国内ベンチャー キャピタル	△	競争的資金と比較し調達金額は大きいですが、欧米と比較し1-2桁程度小さい	○	公的資金と比較し制約は小さく、研究員の継続的な雇用も可能	△	出資を受けられれば、期間に特定の定めは無い
製薬企業	○	創薬インフラ・ノウハウを持つ製薬企業が製造や開発を担うため、 実用化の強力な後押し となる	×	独占的な契約を求められる他、契約締結に至るまでの交渉の負担が大きい	×	臨床データ不足や製薬企業の戦略事由 により、提携に至らないことがある

国内に拠点を持つCDMOは数が少ない上に十分な量・品質のAAVを製造できないため、欧米に拠点を持ち製造ノウハウを蓄積しているCDMOを巻き込む必要がある

主要なウイルスベクター製造CDMO（日系）

プレイヤー	ベクター種				製造スケール			特徴・備考	
	in vivoメイン		ex vivoメイン		Lab.	Clinical	Commer cial		
	AAV	Adeno	Lenti	Retro					
国内 拠 点	タカラバイオ	○	○	○	○	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2014年10月に遺伝子・細胞プロセッシングセンター（CGCP）を新設 ■ 治験薬GMP基準に準拠して製造 	
	IDファーマ	○		○		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ センダイウイルス（SeV）ベクターやサル免疫不全ウイルス（SIV）ベクターに強みを有する ■ 治験薬GMP基準に準拠して製造 	
欧米 拠 点	富士フイルム ※ 製造設備はUS	○	○	○	○	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2019年に130億円の設備投資を行うなど、バイオCMO事業には活発的で、Biogenから取得した設備をベースに多種ベクターを製造
	AGC	○*1		○	○	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2020年にAGCはMolmedを買収し、ウイルスベクターを用いた遺伝子細胞治療の受託開発・製造に事業を拡大することを発表

*1 2020年7月時点で参入する計画を示した

富士フィルムとAGCは数カ所の製造拠点を保有し2,000Lまでのスケールで製造が可能。近年は製造拠点の拡充や、大量培養に適した浮遊培養設備の導入を進めている

各社のウイルスベクター製造能力

	製造拠点・スケール	最近の動向	顧客事例
富士フィルム	<ul style="list-style-type: none">■ 米国（テキサス、ボストン）と英国の3拠点を保有<ul style="list-style-type: none">- 2014年にテキサス拠点で遺伝子治療薬のプロセス開発・製造受託ビジネスを開始■ 50L~2,000LスケールのcGMP製造に対応	<ul style="list-style-type: none">■ 2021年に英国拠点に遺伝子治療薬のプロセス開発・製造施設を新設■ 2022年には、米国ボストン拠点にて、遺伝子治療薬のプロセス開発の受託サービスを開始<ul style="list-style-type: none">- 2024年には米国ボストン拠点内で原薬製造設備も稼働させ、遺伝子治療薬のプロセス開発から原薬製造まで一貫した受託サービス体制を構築予定	<ul style="list-style-type: none">■ Voyager Therapeutics<ul style="list-style-type: none">- 中枢神経系を対象とした遺伝子治療の開発を行っている米国のベンチャー■ REGENXBIO<ul style="list-style-type: none">- GMPでの製造は外部のCMOへ委託- 2018年には市販後の製造も見越した戦略的製造契約をFUJIFILM Diosynth Biotechnologiesと締結
AGC	<ul style="list-style-type: none">■ 米国とイタリアの2拠点を保有■ 2つのグローバルサイトにおいて、最大2,000LまでのスケールでcGMP製造が可能	<ul style="list-style-type: none">■ 2021年3月、イタリアミラノにおいて遺伝子・細胞治療CDMOの培養能力を増強することを発表<ul style="list-style-type: none">- 新設備は2022年第1四半期に稼働開始予定- ウィルスベクターの大量生産により適した浮遊培養設備を設置■ 2022年5月、米国における遺伝子・細胞治療CDMOの製造能力を増強することを発表<ul style="list-style-type: none">- 新設備は2022年第3四半期に稼働開始予定- ウィルスベクターの大量生産により適した浮遊培養設備を新たに導入	<ul style="list-style-type: none">■ 公開情報で目立った動向は見つからず

欧米の大手サプライヤーはワンストップショップによる強大な参入障壁を構築しており、国内サプライヤーが互角に戦うには企業連合の競争力を向上させる必要がある

プレイヤー*1		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	
		細胞株	プラスミド	培養装置	培地	TF試薬*3	精製装置	濃縮装置	分析装置			
欧米	ThermoFisher		Patheon (2017)		Life Technologies (2014)	Life Technologies (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 ■ ワンストップショップ化によりシェア・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 	
	Sartorius				Xcell, Bi, Cellgenix (2019-21)		BIA (2020)	WaterSep (2020)	BIA (2020)			<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 ■ ThermoFisherと同様のワンストップショップ化を志向
	Danaher	Aldevron (2021)										
		Cytiva (2020)			Xcellerex (2012)	HyClone 事業 (2014)						
		Pall (2015)			ATMI*4 (2014)							
		Beckman (2011)										
		Sciex (2009)										
		CEVEC (2022)										
	独Merck											<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术に特化し、市場獲得を図ったが、Danaher傘下に入ることを選択 ■ 細胞株と培地をセット販売 (VirusExpress 293 AAV Production Platform)
	国内	MAB組合*5	ちとせ研究所 タカラバイオ	カナカ (Eurogentec)	エイブル	タカラバイオ		東レ、カナカ ワイエムシー等		島津製作所 日立製作所 ユー・メディコ 大阪大学等	タカラバイオ	<ul style="list-style-type: none"> ■ MAB組合*4は遺伝子治療を含むバイオ医薬品を国際基準に適合して製造するための技術開発を目的として設立された

*1 カッコ内はDanaherの買収年 *2 枠内は買収企業と買収年 *3 TF試薬: トランスフェクション試薬 *4 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 *5 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合。枠内は所属企業等
出所: 各社ウェブサイト、有識者コメントよりアーサー・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
 □ 当該製品に関する取組み実績がある

RegenxBioは、GlaxoSmithKlineがアカデミアに出資して確立したNAV Technologyを活用し、自社創薬や技術導出を行うことで事業展開を進めている

RegenxBioのビジネスハイライト

- 2008 アカデミアで研究開発されたAAV技術を基に、RegenxBioが設立される
AAVに関する要素技術は University of Pennsylvania の James M. Wilson 博士らより開発され、同社が独占的实施権を取得

NAV Technologyを確立
RegenxBioが設立される以前から、GlaxoSmithKlineは、NAV Technologyの基礎研究を行っていた James M. Wilson 博士らに資金提供をしていたNAV Technology Platformは、旧世代のAAVベクター（AAV1～AAV6）の課題を克服する次世代AAVベクターを特定可能なプラットフォーム
- 2009 **GlaxoSmithKlineの研究開発のためにNAV Technologyを導出する契約を提携**
権利取得に係るRegenxBioへの支払金額は非開示
- 2013 **Audentes TherapeuticsとNAV Vector Technologyを導出する契約を締結**
Audentesは、自社の開発品でRegenxBioの技術を使用。一時金および開発段階に応じたマイルストーン、販売額に応じたロイヤルティをRegenxBioへ支払う
- 2014 脊髄性筋萎縮症治療薬「Zolgensma」の開発において、AveXis（2018年にNovartisが買収）へNAVrAAV9の使用権利を提供
権利取得に係るRegenxBioへの支払金額は非開示

加齢性黄色斑変性症を対象とした**自社開発品「RGX-314」の臨床試験を開始**
2019年8月に発表されたPh1/2の途中経過では、高用量群のうち半数で、投与後18ヶ月後でもVEGFの抑制効果が確認できた
- 2018 市販後の製造も見越した戦略的製造契約をFUJIFILM Diosynth Biotechnologiesと締結
本契約では最大2,000Lスケールの製造を3年契約で締結しており、期間延長も可能
- 2019 **RegenxBioの技術基盤を使用した「Zolgensma」が上市される**
RegenxBioは、Novartisから上市後の売上に基づくロイヤリティとして約10%を取得

新規AAVの市場獲得において、要素技術の獲得やAAV基盤技術と創薬技術の組み合わせが重要。また、VCの積極的な投資や、技術開発のハブ等の環境要因が成功に貢献

新規AAVにおける市場獲得のKSF (RegenxBioの事例)

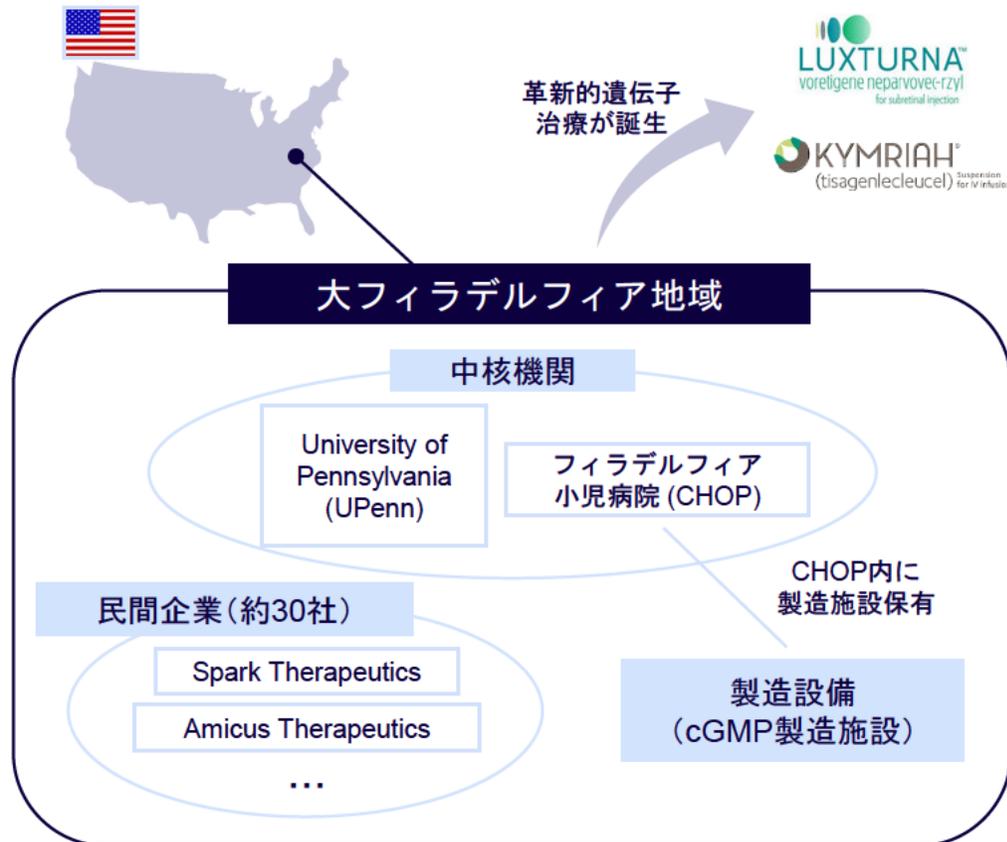
市場獲得を自社技術を使用した開発品の上市と定義

市場獲得に必要なステップ		RegenxBioの実現方法	成功の背景となる欧米特有の環境要因
要素技術の獲得	AAVの基盤技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ 大手製薬企業からの資金提供を受け、アカデミアの技術を基盤に技術を確立した <ul style="list-style-type: none"> - GlaxoSmithKlineは、NAV Technologyの基礎研究を行っていた James M. Wilson 博士らに資金提供 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 米国ではベンチャーキャピタルがバイオ企業に積極的に出資を行っている <ul style="list-style-type: none"> - ベンチャーキャピタルは、企業の技術プラットフォームや、創業者が特定の疾患領域の専門家である企業等に資金を提供している ■ また、米国には技術開発のハブが存在し、アイデアや人材交流が盛んに行われている <ul style="list-style-type: none"> - 特にボストン周辺は、世界のバイオテクノロジーの中心地
	遺伝子治療の創薬技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ RegenxBioではなく AveXisの創薬基盤技術を使用 <ul style="list-style-type: none"> - AveXisは、Nationwide Children's Hospital・オハイオ州立大学からAAV9の末梢/中枢投与によるSMAの治療に関する特許を取得 (AveXis創業者の発明) 	
AAV基盤技術と創薬技術の組み合わせによる開発品の創出		<ul style="list-style-type: none"> ■ ①AAVの基盤技術と②創薬スタートアップが持つ遺伝子治療の創薬技術を組み合わせることで有望な開発品を創出した 	<ul style="list-style-type: none"> ■ アイデアや人材の流動性が高いため、企業間のコラボレーションが起こりやすい環境が整備されている
新規AAVを使用したin vivo 遺伝子治療薬の開発・上市		<ul style="list-style-type: none"> ■ RegenxBioではなく、AveXis/Novartisが臨床試験・承認申請を行った 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AveXis創業者の所属していたNationwide Children's Hospitalの持つ開発ノウハウを活用したと見られる^{*1} <ul style="list-style-type: none"> - スタートアップのAveXisは初期段階の臨床試験を実施した
臨床・商用製造の実現		<ul style="list-style-type: none"> ■ RegenxBioではなく、AveXis/Novartis又はその製造委託先のCDMOが臨床・商用製造を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nationwide Children's Hospital (NCH)でAAV製造が可能だった <ul style="list-style-type: none"> - NCHは数十年に渡る遺伝子治療研究の蓄積があり、2006年には臨床試験用のベクター製造施設を建設

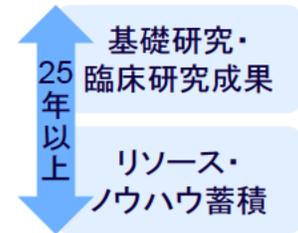
*1 Nationwide Children's HospitalのAbigail Wexner研究所は基礎研究の臨床トランスレーションを推進するため、臨床試験インフラ、cGMP製造施設、薬事専門家と技術商業化推進室を保有している

米国フィラデルフィアでは、中核機関となるUPenn及びCHOPによる長年の研究・ノウハウの蓄積が実を結び、遺伝子治療のエコシステムが形成されている

遺伝子治療エコシステム (米フィラデルフィア)



エコシステム形成の背景



UPennが1990年代初頭に先んじて遺伝子治療への投資を決定。CHOPと共に戦略的に基礎研究、臨床研究を重ねてきた

UPennとCHOPとで長期間にわたって基盤整備への投資を行い、人的リソースとノウハウを培ってきた

技術移転の推進

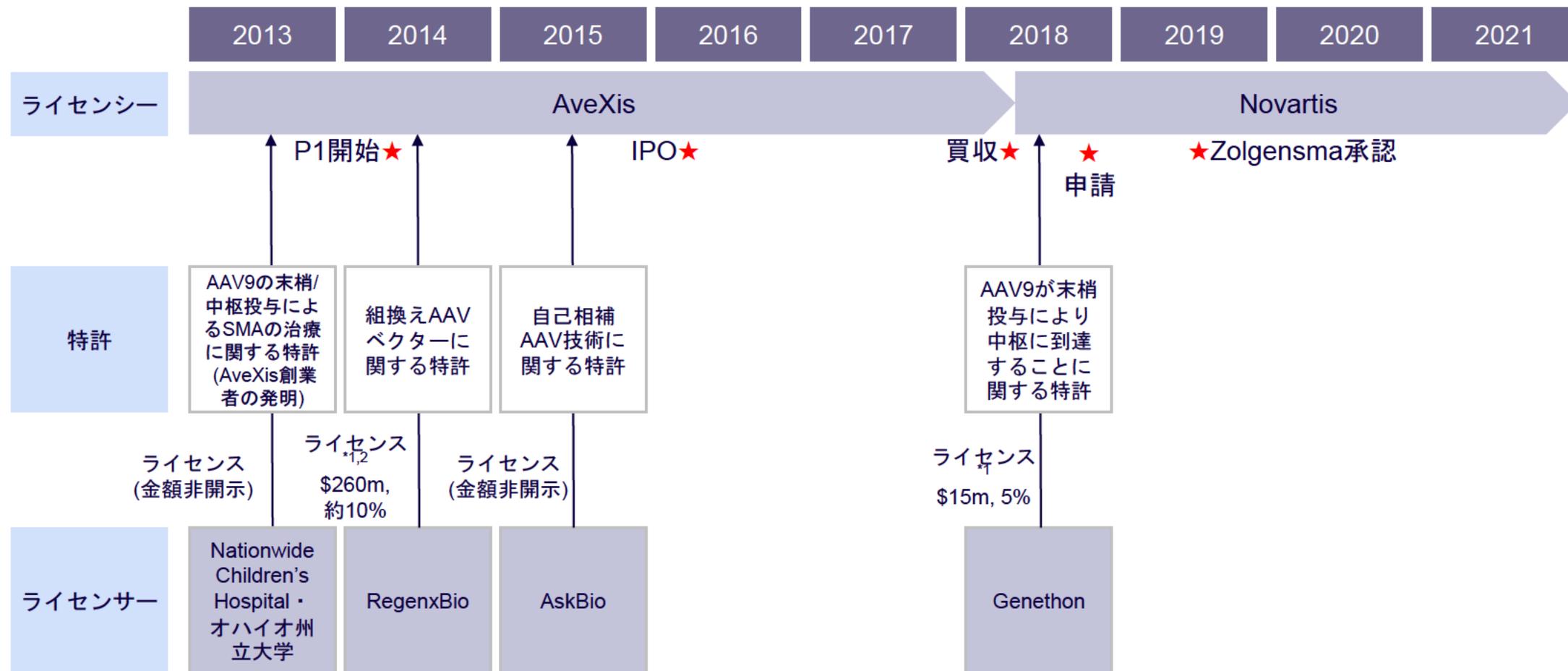
多額の資金が投下され、学術的研究の技術移転が進められた

“ペンシルベニア大学は1990年代初めに誰よりも先んじて遺伝子治療に投資すると決め、CHOPとともに戦略的に基礎研究、臨床研究を重ねてきた。長期間、基盤整備に投資し、人的リソースとノウハウを培ってきた”

“大学、病院、企業が一緒になって最先端の医療技術の開発に取り組んできたフィラデルフィア。それがキムリアやラクスターナといった画期的な新薬を生み、一時は下火となった遺伝子治療の研究を活発にさせた”

日経ビジネス「遺伝子治療ブームの米国で見た創薬エコシステムの現状」

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。PhI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

RegenxBioは、中枢神経や筋組織等、様々な組織へ指向性を持つ新規AAVの特許出願を行っている

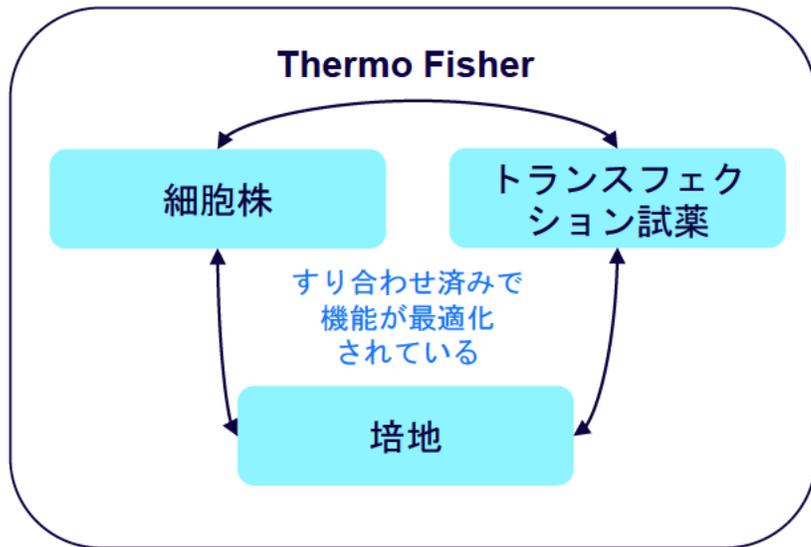
RegenxBioの出願特許（事例）

特許番号	出願日	発明名称（日本語）	概要
WO2022076750A2	2021/10/7	CNS又は筋肉の送達のための組換えアデノ随伴ウイルス	<ul style="list-style-type: none">■ 本発明は、通常の組換えAAVと比較して、CNS（中枢神経系）/筋肉細胞におけるトランスダクションの増加を付与/強化するアミノ酸配列を含むように操作された組換えAAVに関するもの
WO2022076711A2	2021/10/7	遺伝子治療の眼への送達のためのアデノ随伴ウイルス	<ul style="list-style-type: none">■ 本発明は、眼組織に対する指向性を持つ組換えAAVに関するもの<ul style="list-style-type: none">- 対象となる組換えAAVは、通常の組換えAAVと比較して、眼球組織のトランスダクションが増強したキャプシドを有する
WO2020206189A1	2020/4/2	組換えアデノ随伴ウイルス及びその使用	<ul style="list-style-type: none">■ 本発明は、所望の特性を付与/強化するアミノ酸配列を含むように設計された組換えAAVに関するもの<ul style="list-style-type: none">- 異種タンパク質からのペプチド挿入物が、ウイルスカプシドの可変領域IV近くに挿入され、AAV粒子上で表面露出するように設計- また、本発明は中枢神経系を含む網膜組織/神経組織に指向性を持つ組換えAAVを提供

大手サプライヤーはワンストップショップを形成し、従来は顧客企業側で必要だった最適化検討を自社で行うことにより顧客利便性と受容性を高めている

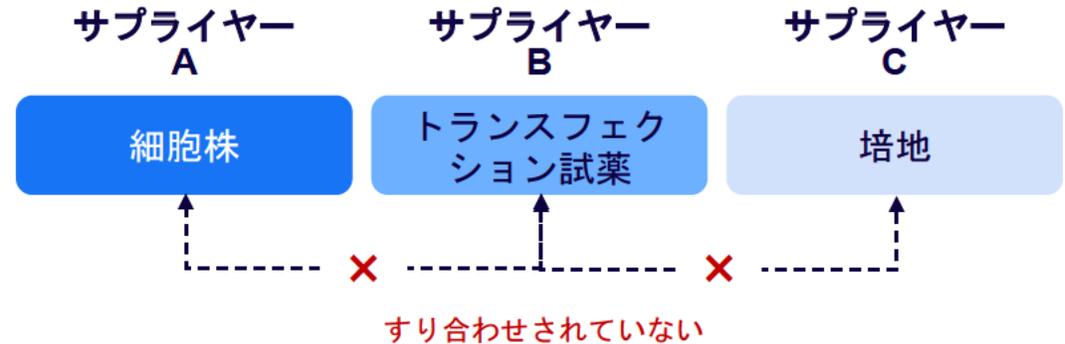
サプライヤーのビジネスモデル（試薬サプライヤーの事例）

ワンストップショップモデル



- 最適化済で利便性が高い
- セットで大幅な性能向上が実現できるため、高価格でも受容されやすい

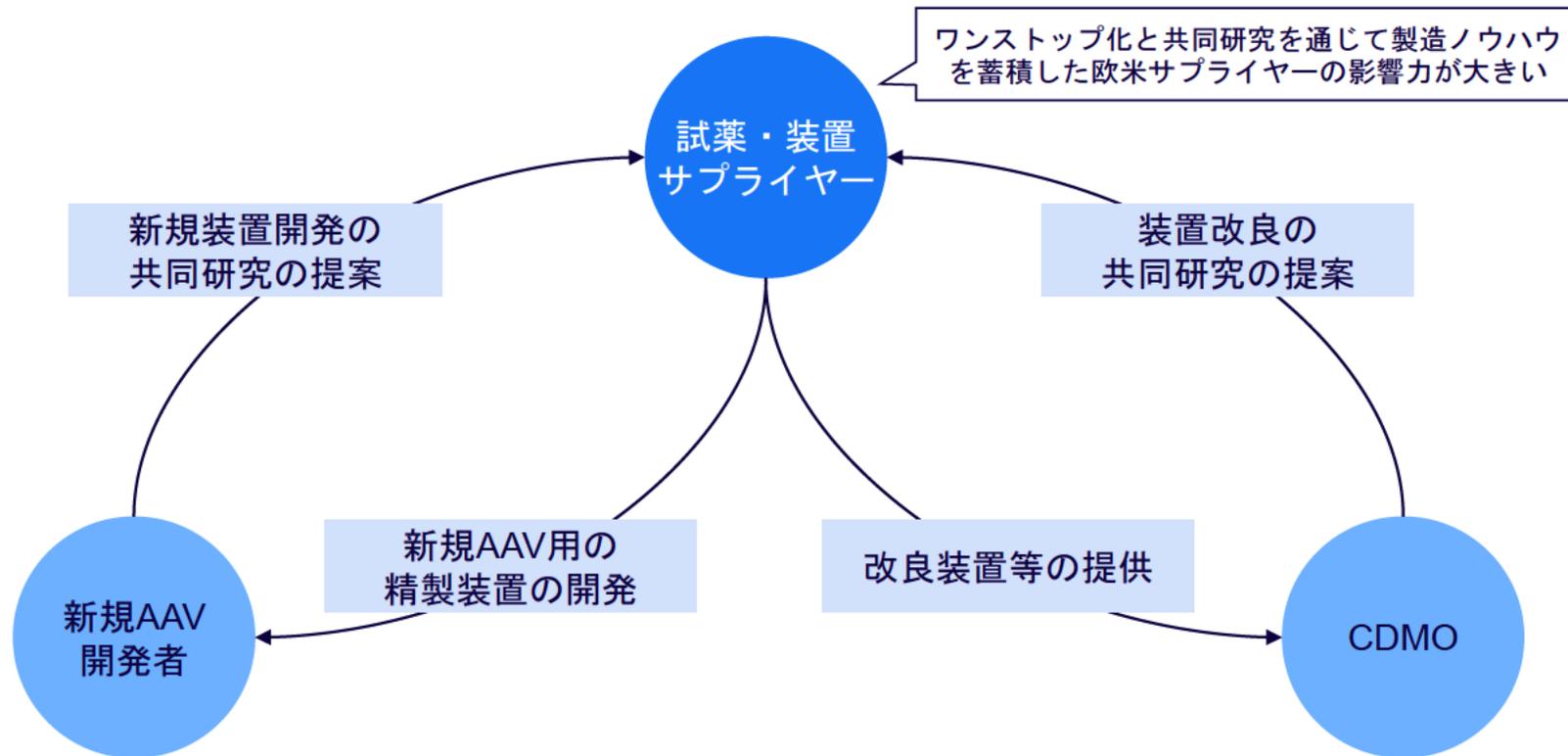
ニッチモデル



- 顧客企業側で最適化が必要
- 大幅な性能向上が期待できるなど優位性が無い限り単体では受容されにくい
 - 費用対効果や薬事上のリスクを考慮

大手サプライヤーは顧客のCDMO等との共同研究を通じて研究・製造現場のニーズを把握しており、ニーズに合わせた製品開発を行うことが優位性につながっている

サプライヤーと顧客企業の共同研究



新規AAVの取得技術を持つタカラバイオと遺伝子治療研究所が支援候補となる。また、有力なスタートアップを増やすため、長期的にはアカデミアの支援を行うことも必要となる

	開発プレイヤー	技術・開発品名	技術開発の概要
企業	遺伝子治療研究所	AAV.GTX	<ul style="list-style-type: none"> 中枢移行性が高いAAVを開発済み
	タカラバイオ	CereAAV	<ul style="list-style-type: none"> 脳への指向性が高いAAVを開発済み
アカデミア	東京大学 医科学研究所 (岡田 尚巳 教授)	筋指向性AAV	<ul style="list-style-type: none"> 神経筋組織における長期発現が可能なAAVの実用化を目指している
	大阪大学 学院医学系研究科 (朝野 仁裕 講師)	心臓標的AAV	<ul style="list-style-type: none"> ファブリー病および拡張型心筋症において、心臓標的AAVベクターによる遺伝子治療法の開発を行っている
	自治医科大学 小児科学講座 (村松 一洋准教授)	肝臓標的AAV	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓をターゲットにした先天代謝異常症において、肝臓に標的指向性を持つAAVによる遺伝子治療開発に取り組んでいる

CDMOとしては欧米に拠点を持つ富士フィルムとAGCが、サプライヤーとしては他モダリティの製造装置等の開発で実績を持つ複数の企業が国内の支援候補となる

国内プレイヤーの支援先候補

分類	企業	概要
CDMO	富士フィルムDiosynth	■ 2014年にKalonを買収し、AAV製造に参入。英国、米国に製造拠点を保有
	AGC Biologics	■ 2020年にMolmedを買収し、AAV製造に参入。米国、伊国に製造拠点を保有
	タカラバイオ	■ 国内の滋賀県にて、遺伝子・細胞プロセッシングセンターを保有
	IDファーマ	■ 茨城県つくば市に遺伝子治療・再生医療等に用いるGMPベクター製造施設・CPCを保有
サプライヤー	ちとせ研究所	■ AAVベクターを高効率に生産するヒト由来の新規国産細胞株の取得に成功*1
	カネカ (Eurogentec)	■ 2016年にEurogentecを完全子会社化しプラスミド製造に参入。ベルギーに拠点を保有
	日本マイクロバイオファーマ	■ 遺伝子治療用プラスミド製造を開発
	旭化成メディカル	■ ウイルスベクター精製にも使用されるウイルス除去フィルター「Planova™ フィルター」を提供
	カネカ	■ アフィニティークロマトグラフィーにおいて、AAVの分離に使用可能なカラムを開発
	東ソー	■ イオン交換クロマトグラフィー等、AAVの分離に使用されるカラムを提供
	ワイエムシィ	■ イオン交換カラムにて、AAV用のカラムを取り扱う
	島津製作所	■ 不純物等の品質管理において、細胞/遺伝子治療に関連するソリューションや装置を提供
	日立製作所	■ AAV生産における迅速な分析/品質管理を可能にするウィルスベクタ解析透過電子顕微鏡を提供
ユー・メディコ	■ 遺伝子治療に関する分析・品質試験サービスを提供	

*1 日経バイオテック「MAB組合のちとせ研究所、AAVベクターを高生産する新規国産細胞株の取得に成功」

出所：各社ウェブサイト、日経バイオテック、Google Patentsよりアーサー・ディ・リトル作成

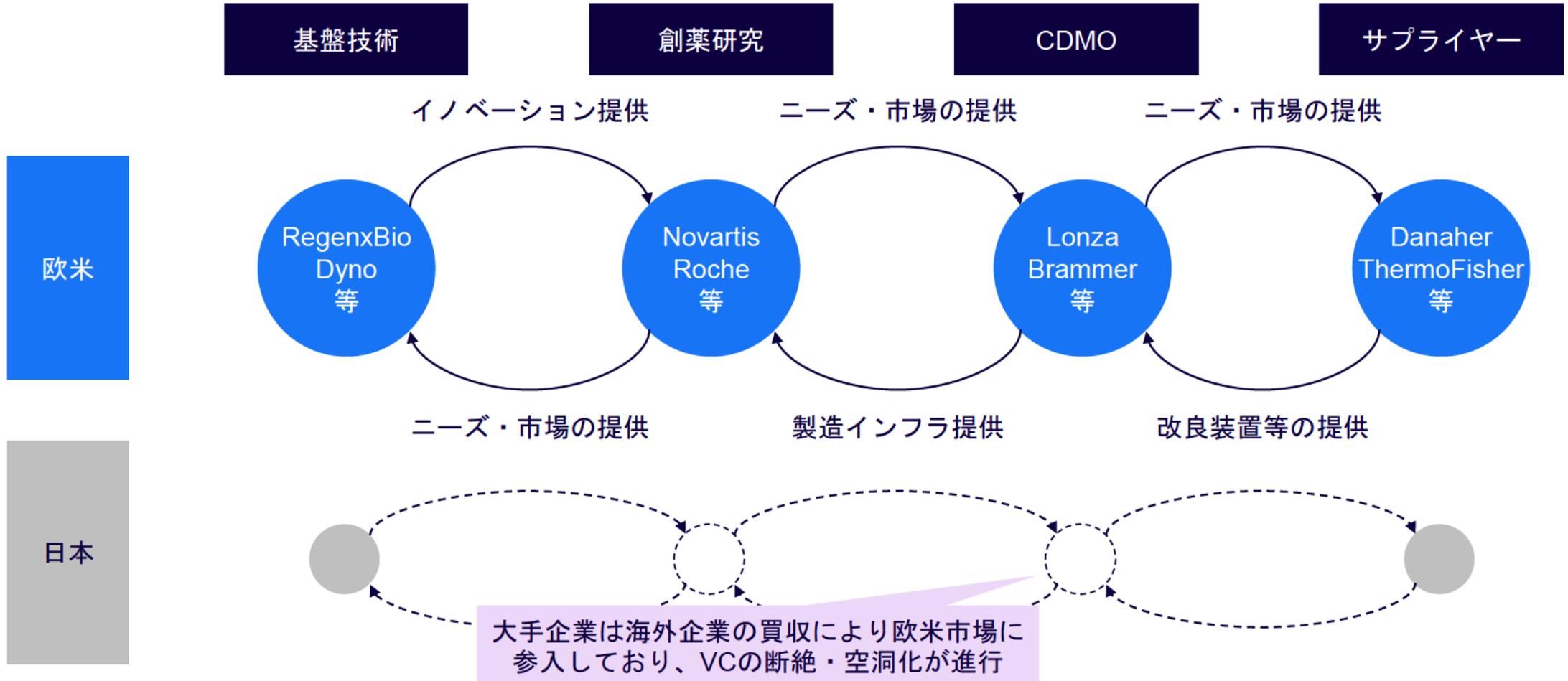
日本としては、製薬企業のニーズに合った新規AAVを開発できる仕組みを作ることと、欧米に拠点を持つCDMOとサプライヤーが連携して技術開発に取り組むことが特に必要

新規AAVを起点とした市場獲得に必要な取組み（日本視点）

市場獲得に必要なステップ		日本におけるステップ実現の課題	必要な取組み
要素技術の獲得	AAVの基盤技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規AAVの開発を行うプレイヤーが少なく、競争に対し優位性を持つ新規AAVを取得又は検証できていない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新規AAVの開発を行うアカデミアを資金面で支援し、有望な技術を持つスタートアップの数を増やす ■ 既存の企業に対しては、導出先の製薬企業のニーズの把握と、それに合致したAAVの開発・検証を支援
	遺伝子治療の創薬技術	<ul style="list-style-type: none"> ■ In vivo遺伝子治療の創薬を行うプレイヤーが少ない <ul style="list-style-type: none"> - 製薬企業は海外企業の買収により参入したため、国内の創薬知見は限定的 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内製薬企業やアカデミア・スタートアップがin vivo遺伝子治療創薬に取組みやすい環境を整備する <ul style="list-style-type: none"> - 製造課題の解消、開発環境の整備、アカデミア・スタートアップの資金面の支援 等
AAV基盤技術と創薬技術の組み合わせによる開発品の創出		<ul style="list-style-type: none"> ■ 要素技術を持つ国内プレイヤーが少ないため提携機会に乏しく、技術改良や開発品の創出が起きない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上記の取組みにより国内の技術開発者が増加した際に、プレイヤー間の連携を促進する <ul style="list-style-type: none"> - 新規AAVの有用性検証を支援し、導出を促進 等
新規AAVを使用したin vivo遺伝子治療薬の開発・上市		<ul style="list-style-type: none"> ■ カルタヘナ法や遺伝子治療の臨床試験を実施できる施設の不足が障害となり、臨床試験の実施が難しい ■ 将来的には、グローバル開発のケイパビリティを持つ国内製薬企業が限られていることが課題 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 規制や臨床試験等の開発環境の整備を行うことで、国内で遺伝子治療の臨床試験に取組みやすくする ■ 長期的には、グローバル開発が可能なメガファーマへの導出にあたり求められるPOCの取得を支援
臨床・商用製造の実現		<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内に臨床・商用製造実績を持つ有力なCDMOが少ないため、十分な量・品質のAAVを製造できない ■ 国内に有力なCDMOが存在しないため、サプライヤーが現場の製造課題を捕捉できない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧米に拠点を持つCDMOを国内に誘致し、AAVベクターを製造可能とする ■ 欧米に拠点を持つCDMOとサプライヤー企業連合が連携し、ニーズに合致した製品の開発を行う

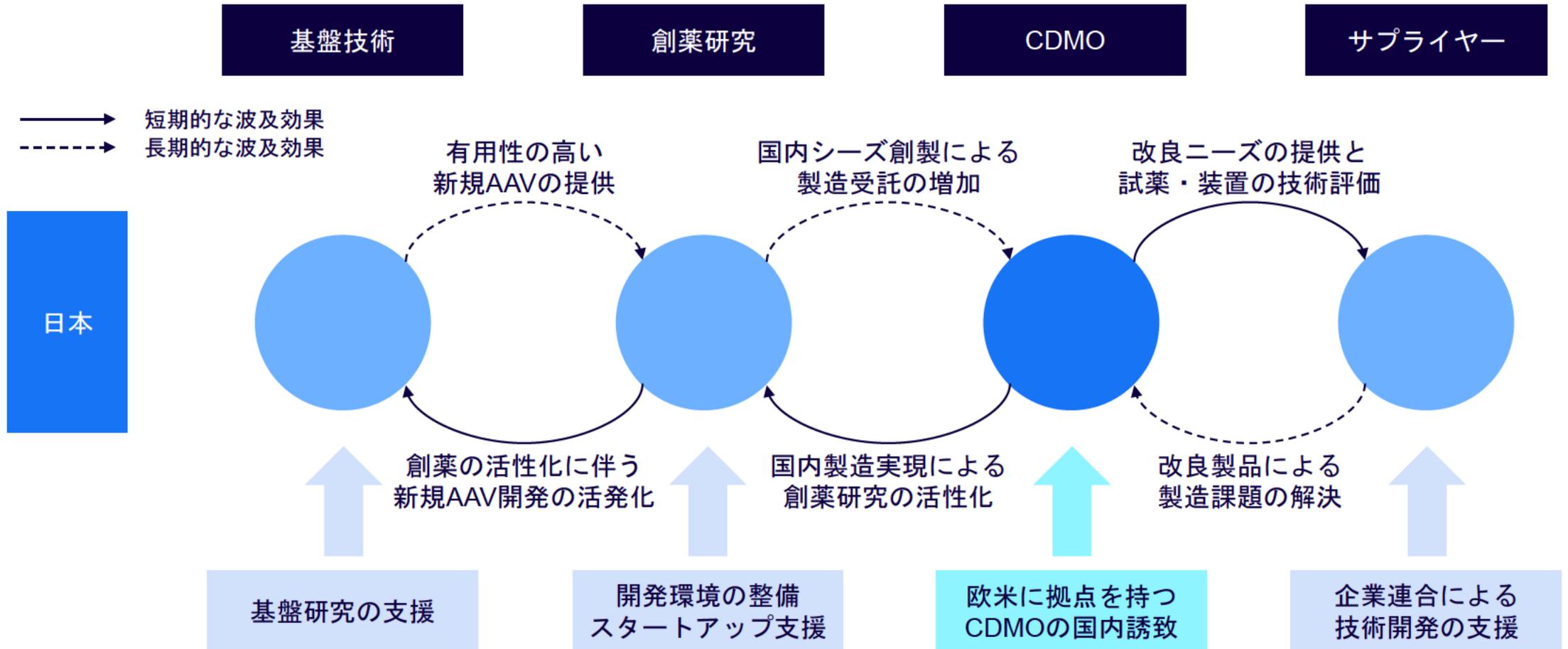
欧米はin vivo遺伝子治療エコシステムが回っており、VC上の各プレイヤーが相互作用することで自己強化的に技術進歩と市場拡大が進行しているが、日本は断絶・空洞化が進む

国内外バリューチェーンの比較



欧米に拠点を持つCDMOの国内誘致を軸とし、同時に各プレイヤーに対して研究開発の活性化や優位性の獲得につながる支援を行うことで国内エコシステムの立ち上げを図るべき

CDMOを起点とした国内バリューチェーンの構築



報告書サマリ

本編

Step1 重要モダリティの抽出

Step2 重要技術領域の抽出

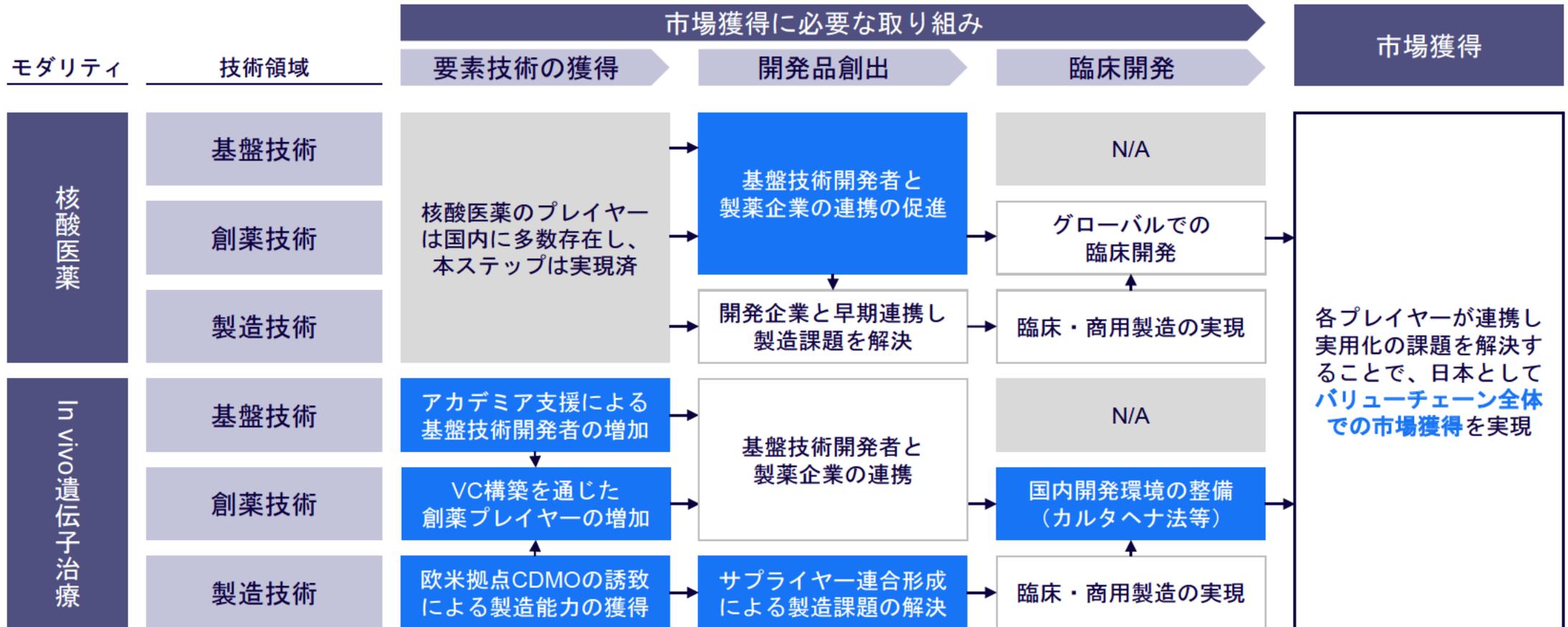
Step3 重要技術領域の深掘調査

Step4 市場獲得に向けた支援方向性の提案

核酸医薬はプレイヤー間の連携促進により、in vivo遺伝子治療は製造を起点としたプレイヤー増加により、日本としてバリューチェーン全体での市場獲得を目指すべき

市場獲得に向けたシナリオ

国として特に支援すべきステップ



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.

Copyright © Arthur D. Little 2022. All rights reserved.

Contact:

花村 遼

Partner

hanamura.ryo@adlittle.com

アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社

〒105-7133

東京都港区東新橋1-5-2
汐留シティセンター36階

Phone: 03-6264-6300 (代表)

URL: <http://www.adl.co.jp>

ARTHUR  LITTLE

二次利用未承諾リスト

報告書の題名 令和4年度 内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業（バイオ医薬品・再生医療等製品の技術開発及びバリューチェーンに関する動向調査）最終報告資料

委託事業名 令和4年度 内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業

受注事業者名 アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社

頁	図表番号	タイトル
25	-	主要なウイルスベクター製造CDMO
170	-	主要なウイルスベクター製造CDMO