

Title	新規医薬品モダリティとしてのウイルスベクター遺伝子治療の研究開発戦略
Author(s)	西田, 優; 仙石, 慎太郎
Citation	年次学術大会講演要旨集, 36: 505-510
Issue Date	2021-10-30
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/17830
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

2 D O 4

新規医薬品モダリティとしてのウイルスベクター遺伝子治療の研究開発戦略

○西田 優（東京工業大学）、仙石 慎太郎（東京工業大学）

1. はじめに

近年、製薬業界においては従来の低分子医薬品だけではなく、様々な創薬技術を活用した新規医薬品モダリティ（治療手段）が研究開発され、新しい医薬品として期待されている[1][2]。新規医薬品モダリティの中でも遺伝子治療、特にウイルスを利用して疾患治療に関連する遺伝子を送達するウイルスベクター遺伝子治療は、遺伝性の難治性希少疾患をたった一度の薬剤投与で治療することができる方法として医学的に注目されており、市場の拡大成長が予測されている遺伝子治療創薬に製薬企業各社も高い関心を抱いている[3][4]。しかしながら、ウイルスベクター遺伝子医薬品の研究開発のトレンドを分析し、さらにその医薬品としての創出プロセス及びダイナミクスを分析した報告は少ない。

そこで本研究では、この注目が寄せられているウイルスベクター遺伝子治療のトレンドやその課題を明らかにし、またウイルスベクター遺伝子治療医薬品を創出する組織の特性や、合併・買収を含む企業間提携の特徴を分析することにより、ウイルスベクター遺伝子治療に関わる実務家取るべき方策を提言することを目的とした。

2. 分析手法

2.1. ウイルスベクター遺伝子治療におけるトレンドと課題の分析

遺伝子治療に用いられる代表的な4種類のウイルスベクターとして、レトロウイルス（Retro）、アデノウイルス（Adeno）、アデノ随伴ウイルス（AAV）、及びレンチウイルス（Lenti）を選出した。これらの研究と臨床開発のトレンドを分析するために、各ウイルスベクターの学術論文出版数と臨床開発品の新規登録数の経時変化を調査した。学術論文出版数の調査にはアメリカ国立衛生研究所が運営する医学・生物学文献データベース PubMed を利用した。各ウイルスベクターに関連する学術論文データセットを作成し、各ウイルスベクターに関連する学術論文数を出版年ごとに集計し、1985年から2020年までの学術論文出版数をプロットした。また、臨床開発品目数の調査にはクラリベイトアナリティクス社が提供する臨床開発品データベース Cortellis を利用した。各ウイルスベクターに関連する臨床開発品データセットを作成し、各ウイルスベクターに関連する臨床開発品目数を新規登録年ごとに集計し、1996年から5年ごとの期間において新規登録された臨床開発品数をプロットした。

これらのトレンド分析の結果から明らかになった現在最も注目されているウイルスベクターについて、課題を特定するために、2018年以降に出版されたレビュー文献のうち、引用件数が上位7位の文献を精読し、当該ウイルスベクターを用いた遺伝子治療に関する課題を抽出・評価した。

2.2. 臨床開発状況と組織体制の関係性分析

臨床開発品のデータセット構築のために Cortellis を利用した。AAVを用いたウイルスベクター遺伝子治療医薬品（AAV 遺伝子治療薬品）を抽出し、臨床開発ステージごとのリストを作成した。過去12か月（2021年5月8日時点）の間に製品に関する情報が更新されていない製品を「開発活動休止中（休止中）」、過去12か月（2021年5月8日時点）の間に製品に関する情報が更新された製品を「開発活動中（活動中）」と定義し、開発活動の状況と開発に関与する組織の特徴に関して分析を実施した。なお、最近の製品は「開発活動中」の製品数として過大評価される可能性があるため、分析の対象は2018年12月末日までに追加された製品とした。

「開発活動中または開発休止中」と、①「単独組織が開発に関与（単独組織開発）または複数組織が開発に関与（複数組織開発）」、②「アカデミア発の臨床開発品（アカデミア発開発）または企業発の臨床開発品（企業発開発）」、③「自社製造設備を保有している企業が開発に関与（自社製造型）または自社製造設備を保有する企業が開発に関与せず医薬品受託製造開発機関（Contract Development Manufacturing Organization, CDMO）へ製造を委託する企業が開発に関与（CDMO委託製造型）」の組み合わせによる2×2の分割表を作成し、フィッシャーの正確確率検定を実施することにより、臨床開

発状況と組織体制の関係性分析を行なった。

2.3. 製造能力獲得に着目した遺伝子治療関連企業の買収提携の分析

2019年から2020年にかけて行われた「AAVに関連する企業の買収」に関する事例について、企業のプレスリリース、ニュース記事及びを調査し、「AAVの自社製造設備の獲得」が企業買収の意図として言及されているかを確認した。「AAVの自社製造設備の獲得」が言及されていた買収事例と、言及されていなかった買収事例に関する企業の基本情報やプレスリリースを調査し、得られた情報を元に、AAV遺伝子治療関連企業のM&A事例のパターン分析を行った。また、得られたパターン分析結果に関連するインタビュー調査を、遺伝子治療研究に関わる企業研究員に対して実施した。

3. 結果と考察

3.1. ウイルスベクター遺伝子治療のトレンドと AAV 遺伝子治療の課題

図1に、代表的な4種類のウイルスベクター（Retro、Adeno、AAV、Lenti）の *in vivo* 遺伝子治療に関する学術論文出版数と、遺伝子治療医薬品としての臨床開発品の新規登録件数のトレンド分析結果を示す。AAVを用いた *in vivo* 遺伝子治療は2014年から年間論文出版数が急増し、2020年には年間論文出版数が4種類のウイルスベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療の中で最も多いことが確認された。また、AAVを用いた遺伝子治療の臨床開発品の新規登録数は2006年から2010年の期間において4種類のウイルスベクターの中で最も高くなり、以降2020年までの10年間に於いて新規登録件数が急増していることが確認され、AAVがウイルスベクターの中では学術的にも臨床的にも最も注目されていることが示唆された。

このトレンドの背景には、2000年前後に起きた遺伝子治療の重篤な副作用報告から、より安全性の高いウイルスベクターの開発が注目されるようになり、他のウイルスベクターと比べると安全性が高いAAVを用いた遺伝子治療研究が加速化したことがあると考えられる。また、2007年に新しい遺伝子解析技術である次世代シーケンサーが登場し、AAV遺伝子治療の標的拡充に繋がるゲノム解析のためのコストが劇的に低下し始めたという遺伝子治療周辺領域の技術革新の後押しや、2012年に米国で画期的新薬開発の迅速化制度や遺伝性疾患などの希少疾患医薬品開発の優先審査制度が整備されたという規制当局からの遺伝子治療医薬品創出の奨励、そして2012年に世界で初めのAAV遺伝子治療医薬品であるグリベラが欧州で承認されたという成功事例の登場が、このAAVを取り巻くトレンドに大きく影響を与えていると考えられる。

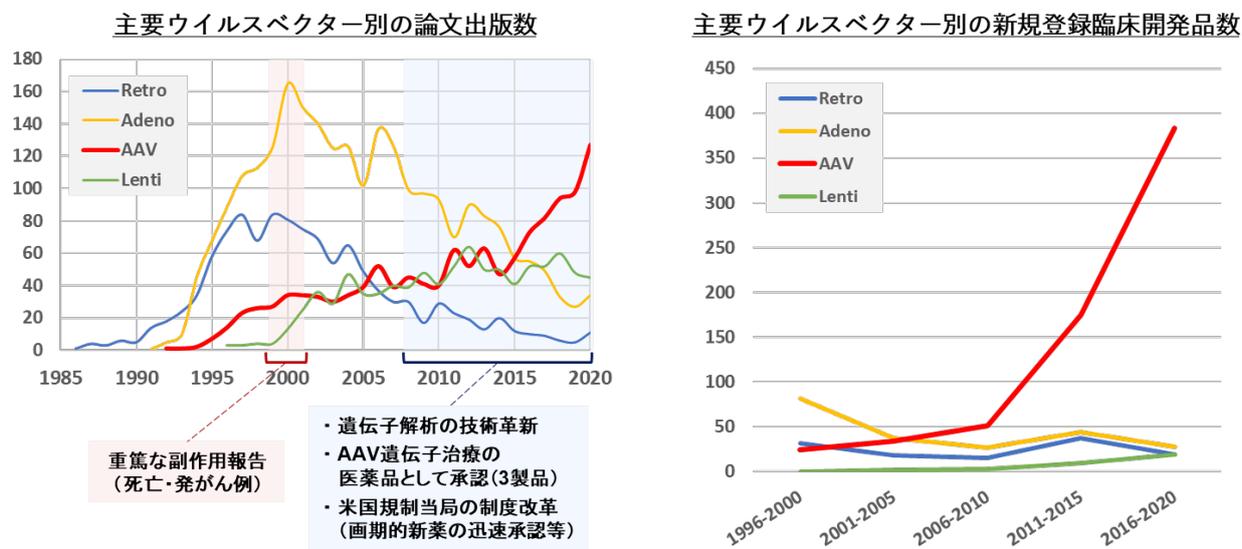


図1：主要ウイルスベクターの論文出版数・新規登録臨床医薬品数の経時変化

トレンド分析の結果から、*in vivo* 遺伝子治療では AAV が近年最も注目されているベクターであることが示唆されたため、AAV を利用する遺伝子治療における課題の特定と分析を実施した。2018 年以降に出版された AAV 遺伝子治療に関する複数の高引用レビュー文献から抽出した結果、①技術的な課題、②臨床試験上の課題、及び③社会的な課題が存在することを特定した。技術的な課題としてはドラッグ

デリバリーシステム (DDS)、安全性、製造に関する 3 つの課題が、臨床試験上の課題としては治療対象患者数、臨床試験実施コストに関する 2 つの課題が、社会的な課題としては高額医療に関する課題が特定された。

技術的課題の 1 つである安全性の課題には製造課題の一部でもある精製技術の未成熟さと関連し、臨床上の課題の 1 つである臨床試験実施コストの課題及び社会的課題の 1 つである高額医療の課題には製造効率の低さに由来する高い製造コストと関連することから、製造に関する課題は 3 種類の異なる視点での課題（技術的課題、臨床試験上の課題、社会的課題）のすべてに影響を与える課題であると考えられる。遺伝子治療を始めとする新規医薬品モダリティは、その新規性ゆえに効率的な商業製造法が確立されていないことが多いが、製造課題は新規医薬品モダリティの社会実装における複数の課題に影響するため、早期からの課題解決や検討着手が重要であることが示唆された。

3.2. AAV 遺伝子治療医薬品のあるべき開発組織体制

AAV 遺伝子治療薬品の臨床開発状況と、2.2 節で解説した①単独組織開発または複数組織開発、②アカデミア開発または企業開発、及び③自社製造型または CDMO 委託製造型の関係性を、フィッシャーの正確確率検定により分析した（表 1）。AAV 遺伝子治療医薬品の臨床開発品全体、アカデミア開発品および企業開発品のいずれにおいても、単独組織開発であるか複数組織開発であるかと開発活動状況には有意な関係性は確認されなかった（ $p \geq 0.05$, 表 1：上段）。一方で、AAV 遺伝子治療医薬品の臨床開発品全体、単独組織開発品および複数組織開発品のいずれにおいても、アカデミア開発であるか企業開発であるかと開発活動状況には有意な関係性が見いだされた（ $p < 0.05$, 表 1：中段）。最後に、関与する開発組織に自社製造型組織が含まれるか CDMO 委託製造型組織のみであるかと開発活動状況には有意な関係性は確認されなかった（ $p \geq 0.05$, 表 1：下段）。以上の結果から、AAV 遺伝子治療医薬品の開発において、製品が単独組織により開発されるか複数組織により開発されるかは、開発活動に影響を与えることがないことが示唆された。また、アカデミア発の開発よりも企業発の開発が継続に有利に働くが、自社製造設備保有型組織の関与は必要条件ではないことが示唆された。

表 1：AAV 遺伝子治療の開発と組織体制の関係性分析

	全体		アカデミア発		企業発	
全体	休止中	活動中	休止中	活動中	休止中	活動中
単独組織開発	12	31	7	4	5	27
複数組織開発	14	39	13	23	1	16
分割表のp値	1.0000		0.1645		0.6503	

	全体		単独組織開発		複数組織開発	
全体	休止中	活動中	休止中	活動中	休止中	活動中
アカデミア発	20	27	7	4	13	23
企業発	6	43	5	27	1	16
分割表のp値	0.0011 **		0.0047 **		0.0222 *	

	全体		単独組織開発		複数組織開発	
全体	休止中	活動中	休止中	活動中	休止中	活動中
自社製造	11	50	4	20	7	30
CDMO委託	2	15	2	7	0	8
分割表のp値	0.4220		0.5331		0.2269	

単独組織開発であるか複数組織開発であるかは開発活動に影響を与えないという結果が得られた要因の一つには、AAV 遺伝子治療医薬品の創成において有機化学研究員の存在が必要でないことが挙げられる。低分子医薬品や核酸医薬品等の創成においては薬理評価を行うバイオ系研究員と医薬品候補物質を作製する有機化学研究者の両方が必須であり、このように異なるケイパビリティを保有している人材やそれぞれの活動に適した多岐にわたる研究設備が必要不可欠である。一方で AAV 遺伝子治療医薬品候補の作製はバイオ系分野のケイパビリティと研究設備で可能であるため、比較的小型な組織においても十分に開発可能となったと考えられる。また、開発活動を開始する際にはアカデミア発の開発よりも企業発の開発が有利に働くという結果が得られた要因としては、創薬応用研究がアカデミアの基礎研

究と内容も指向性も異なること[5]や AAV 遺伝子治療医薬品の課題の一つに製造課題があることが考えられる。というのも、AAV 遺伝子治療医薬品を創出に取り組む営利企業は研究機関である非営利アカデミア組織と比べると開発活動開始時から、ラボスケールでの AAV 遺伝子治療医薬品製造だけでなく、出口戦略として商業製造についてまでの十分な検討がされており、このことが企業発開発における効率的な開発活動に反映されていると考えられるからである。さらに、自社製造設備を保有する企業の関与が必ずしも必要でないという結果が得られた要因の一つには、AAV 遺伝子治療医薬品の開発段階においては、十分な製造ノウハウと実績を保有している CDMO がプレイヤーとして多数存在していることが影響していると考えられる。バイオ医薬品 CDMO の大手である Lonza 社を始めとし、ThermoFisher 社、富士フイルム社や AGC 社など、CDMO 企業の買収や製造施設の拡大を行う大手の理化学機器メーカーや化学メーカーが存在しており、自社で製造設備を保有していなくても、これら外部の CDMO を活用することにより、開発活動を問題なく進めることができる状況を生み出しているためと考えられる。

3.3. AAV 遺伝子治療関連企業の買収パターンと製造設備の獲得

2019 年から 2020 年にかけて行われた遺伝子治療関連企業の M&A 事例は全部で 9 件であり、そのうち 8 件が AAV をウイルスベクターとして利用する遺伝子治療企業の M&A 事例であった。このうち、製造設備獲得に関する言及のあった 3 つ事例 (Spark 社、Audentes 社、Asklepios 社) と、製造設備獲得に関する言及がなくパイプラインの拡充についてのみ言及のあった 4 つの事例 (Prevail 社、NightStar 社、Vedere Bio 社、BrainVectis 社) について事例研究を実施し、AAV 遺伝子治療関連企業の買収の特徴を調査した (図 2)。製造設備獲得に関する言及のあった Spark 社、Audentes 社および Asklepios 社の事例調査より、AAV 遺伝子治療医薬品の創成に新規参入する製薬企業の企業買収において、パイプラインの拡充とともに自社製造設備の獲得が高く価値評価される買収パターン (図 2: パターン 1) が確認された。製造設備獲得に関する言及がなくパイプラインの拡充についてのみ言及のあった Prevail 社、NightStar 社、Vedere Bio 社及び BrainVectis 社の事例調査より、AAV 遺伝子治療医薬品の創成に新規参入する製薬企業の企業買収において、パイプラインの拡充とともに CDMO との連携体制が期待評価される買収パターン (図 2: パターン 2)、パイプラインの拡充を意図した企業買収実施後に別の企業との提携により自社製造設備を構築していくパターン自社製造設備の獲得が高く期待評価される買収パターン (図 2: パターン 3) が確認された。また、すでに自社製造設備を保有している製薬企業ではパイプラインの拡充のみを期待する買収パターン (図 2: パターン 4) が見られることが示唆された。

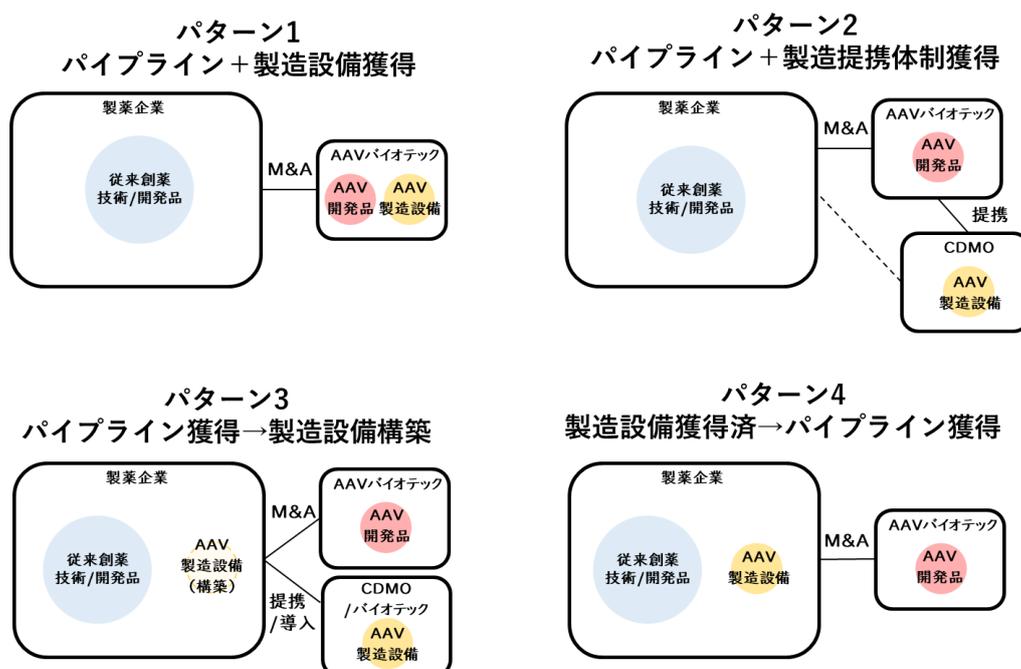


図 2: AAV 遺伝子治療関連企業の買収パターンと製造設備の獲得

3.2 節で示したように、AAV 遺伝子治療医薬品の開発活動に有効な組織体制に関する分析では、自社製造設備を保有する企業の関与が必ずしも必要でないという結果が得られた。その一方で、大手製薬企業が自社製造設備保有企業を買収する事例が見られた背景には、2つの理由が考えられる。まず、AAV 遺伝子治療医薬品に対する期待の高まりと開発パイプライン数の増加により、各社が CDMO に製造を受注し、CDMO のキャパシティが世界的に逼迫している[6]ために、CDMO に完全依存すると研究開発が遅延しかねない状況になっていることである。CDMO の製造設備拡大の速度を上回る勢いで、AAV 遺伝子治療医薬品の研究開発が加速していることが、昨今の自社製造設備保有企業を買収劇の一因を担っていると考えられる。

もう一つの理由としては、AAV に限らず遺伝子治療医薬品の製造経験のない企業が CDMO を活用することには組織連携上のリスクが伴うことが考えられる。遺伝子治療はバイオ医薬品の一種に分類されるが、抗体などのタンパク質医薬品と異なり、タンパク質と DNA/RNA などの核酸から構成される医薬品であるために、製造や分析のプロセスで検討・注意すべき事柄が顕著に異なる。また、AAV 遺伝子治療の製造は抗体製造と異なり、十分に技術的に確立されておらず、技術の進展や陳腐化により過去の常識が覆される可能性をはらんでいることも想定される。そのため、AAV 遺伝子治療医薬品の製造経験に乏しい製薬企業が CDMO にその製造を受託しようとしても、どの CDMO に委託するのが適切なのかを適切に見極めることができず、また CDMO から条件等を提示されても、適切な判断ができないことが危惧される。その結果として、遺伝子治療医薬品開発プログラムの中止や遅延が発生する可能性がある。こうしたリスクを回避するためにも、製造に関連するノウハウを取得したり、獲得した製造設備で製造経験を蓄積したりすることが重要となり、結果的に自社製造設備を積極的に獲得しようとする企業が近年増え、買収パターン 1 または 3 が多く見られる理由となっていると考えられる。

4. 結びに代えて

本研究では、新規医薬品モダリティの 1 つであるウイルスベクター遺伝子治療に焦点を当て、ウイルスベクターのトレンド変化と現在最も注目されているベクターである AAV 利用した遺伝子治療における課題、AAV 遺伝子治療医薬品創出における開発組織体制と開発活動の関係性について分析を行った。まず、AAV がどのようにして最も注目されるベクターに至ったかを明らかにし、AAV 遺伝子治療が抱える課題として、技術的課題・臨床試験上の課題・社会的課題という観点の異なる 3 種類の課題を特定した。続いて、AAV 遺伝子治療医薬品創出組織としては、単独組織でも複数組織でも開発には違いは見られない一方で、アカデミア発の開発よりも企業発の開発の方が活動となること、そして自社製造設備を保有する組織の関与は必ずしも開発において必要ではないことを示した。最後に AAV 遺伝子治療の企業買収と製造設備の獲得に関しては 4 種類のパターンが見出されることを明らかにし、製造ノウハウの獲得や蓄積が重要であるという示唆を得た。

一連の調査結果と考察から、AAV 遺伝子治療医薬品の創成に関わる実務家へ以下の 3 点を提言する。第一に、AAV 遺伝子治療医薬品製造には解決すべき課題が存在し、今後のさらなる発展のためには製造上の課題を解決する研究開発投資を積極的に実施すべきである。第二に、AAV 遺伝子治療医薬品の創出を加速化するためには、アカデミア発で開発を開始するよりも、既存企業と提携した開発を開始すべきである。第三に、AAV 遺伝子治療に製薬企業が新規参入するためには製造設備の保有や製造に関するノウハウ・技術へのアクセスが重要であるが、自社の全体戦略に見合う買収や提携のパターンを検討すべきである。この 3 点の提言により今後の AAV 遺伝子治療の将来の発展に貢献することが期待される。また、本研究で実施した各種分析を踏襲することにより、他の新規医薬品モダリティに対してもトレンドや課題、創出における組織の特性等の分析が行える可能性がある点についても、新規医薬品モダリティに関わる実務家に対する貢献となることを期待できる。

謝辞・注記

本研究の実施にあたり、いずれも国内製薬企業に在籍する匿名 2 氏には情報提供と指摘を賜り、ここに謝意を表す。本研究は、科学研究費補助金・基盤研究(B)研究課題「制度・規制とイノベーションの共進と企業行動」(2021-24 年度, 研究課題/領域番号: 21H00739, 代表研究者: 仙石慎太郎) の助成の下で実施された。西田は本研究実施時に田辺三菱製薬株式会社とエーザイ株式会社に在籍していたが、本研究との利害関係は存在しない。

参考文献

- [1] 戸邊雅則, 創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像 —低分子から中分子への広がり—, 医薬産業政策研究所リサーチペーパー, **72**, (2018)。
- [2] Erik Tambuyzer, Benjamin Vandendriessche, Christopher P. Austin, Philip J. Brooks, Kristina Larsson, Katherine I. Miller Needleman, James Valentine, Kay Davies, Stephen C. Groft, Robert Preti, Tudor I. Oprea and Marco Prunotto, Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead, Nature Reviews Drug Discovery, **19**, 93(2020)。
- [3] 2020 年版 世界の遺伝子治療・ウイルス療法の現状と将来展望, 株式会社 BB ブリッジ, (2019)。
- [4] Karen Bulaklak and Charles A. Gersbach, The once and future gene therapy, Nature Communications, **11**, (2020)。
- [5] 奥山亮, 辻本将晴, アカデミア創薬の課題 -創薬応用研究部分の能力に関する分析-, 医療と社会, **13(2)**, 127(2017)。
- [6] Joseph Rininger, Ashley Fennell, Lauren Schoukroun-Barnes, Christopher Peterson and Joshua Speidel, Capacity Analysis for Viral Vector Manufacturing: Is There Enough?, BioProcess International, <https://bioprocessintl.com/manufacturing/emerging-therapeutics-manufacturing/capacity-analysis-for-viral-vector-manufacturing-is-there-enough/> (2021 年 9 月確認)。