

以下の論文は、ChatGPT をカスタマイズした「技術士二次試験三上塾 AI 論文作成ツール」

<https://suninfo.co.jp/g2gpt/>

が作成した「概要論文」なので、一般的な合格論文と異なります。

勉強の進め方としては、以下の資料を元に論文の方向性を掴みつつ、概要表や出典などを参考に以下の概要論文を修正すると短時間で効率的な勉強ができます。以下の出典の URL をクリックしてもサイトが表示されない場合は、出典名をネット検索してください。

以下の論文では、観点と課題を章の最初に書いていますが、課題などを最後に書きたい場合は、テンプレート（プロンプト）を変更すれば最後に書くことが可能です。

設問は以下のサイトをご覧ください。

https://www.engineer.or.jp/c_categories/index02022.html

=====

以下では、例として**非増殖性の組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）ベクター**を選びます。選択科目Ⅲは、単なる AAV の知識問題ではなく、「複合的な問題を把握→多面的に技術課題を抽出→最重要課題を選択→複数の解決策→新たなリスクと対策」という問題解決能力・課題遂行能力を評価する問題です。令和8年度の試験案内でも、選択科目Ⅲは600字×3枚で、この能力を問うものとされています。

また、以下の論文構成は「選択科目Ⅲ論文作成マニュアル」の、**観点→技術課題→最重要課題→解決策→リスク→対策**という骨子に合わせています。

1. 設問のテーマの社会目的

社会目的は、

先天性疾患の患者に対して、安全性・有効性・品質が確保された in vivo 遺伝子治療を安定的に提供し、根本的・長期的な治療につなげること

です。

特に AAV ベクターは標的組織へ治療遺伝子を届ける「医薬品そのものに近い役割」を担うため、単に「AAV を作れる」だけでは不十分です。

必要量を安定して製造できること、目的遺伝子を搭載したベクターを高純度で得られること、ロットごとの品質・力価を保証できることが社会実装上の核心となります。

厚生労働省の指針でも、ウイルスベクターについて、製造細胞、原材料、製造工程、精製、工程管理等を明らかにし、適正な品質のベクターを恒常的に製造することが求められています。(厚生労働省)

2. 出題者の意図

この問題で出題者が見ているのは、AAV の暗記量だけではありません。

選択科目Ⅲの「問題解決能力及び課題遂行能力」、すなわち、社会的ニーズや技術進歩を背景として複合的問題を把握し、多様な視点から分析し、問題解決のための課題とその遂行を論理的・合理的に説明する能力です。

したがって、採点者が確認したい思考は、

製造工程を理解している

→工程のどこに問題があるか分析できる

→異なる観点から課題化できる

→最重要課題を選べる

→専門技術による具体策を示せる

→解決策の副作用まで予測できる

という流れです。

選択科目Ⅲ論文作成マニュアルでも、具体的事例、観点、技術課題、最重要課題、ニーズ、分析、解決方法、リスクとその対策などが重要な構成要素とされています。

3. 重要な箇所と注意すべき箇所

特に重要なのは次の点です。

設問の表現	注意点
「非増殖性ウイルスベクターの例を1つ」	複数列举せず、rAAV など1つに絞る
「製造法の手順」	培養→遺伝子導入→産生→回収→精製→製剤化・品質試験まで工程として示す

設問の表現	注意点
「製造法に関して」	臨床上の有効性一般ではなく、 製造上の問題 から課題を出す
「多面的な観点から3つ」	同じ問題を言い換えた3課題にしない
「観点」	「生産性」「品質・安全性」「品質一貫性」等、課題を導く視点を明確にする
「課題」	「収率が低い」では問題の記述。「生産性の向上」のように、取り組むべき方向で書く
「最も重要」	選ぶだけでなく、社会目的との関係から理由を書く
「複数の解決策」	3つ用意し、それぞれ異なる技術アプローチにする
「専門技術用語」	HEK293、三重トランスフェクション、full/empty 比、AEX、PAT、CQA 等を具体的に使用
「新たに生じるリスク」	元々存在していた問題ではなく、 解決策を実行することによって生じるリスク を書く

特に最後は重要です。マニュアルでも「解決策を実行して新たに生じるリスクー対応策」という因果関係で骨子化しています。

4. 論文作成上のポイント

この問題では、最初に頭の中で次の一本のストーリーを作ると書きやすくなります。

先天性疾患への in vivo 遺伝子治療の実用化

- rAAV を安定供給する必要
- HEK293 細胞による三重トランスフェクションで製造
- 大量製造、生物学的不純物、ロット変動が問題
- ①生産性向上、②高純度化、③品質一貫性確保が課題
- 最重要は品質一貫性確保
- QbD による工程最適化＋高度精製＋PAT/多面的品質評価
- 工程高度化により工程変更時の品質特性変動という新リスク
- comparability 評価・直交分析法・工程バリデーション

という流れです。

「課題」は問題と混同せず、マニュアルが推奨するように、文末を明確に「〇〇が課題である」とすると採点者にも伝わりやすくなります。

5. 不合格者と合格者の思考の違い

設問を見た場面	不合格になりやすい思考	合格者の思考
ベクター選択	ウイルスをたくさん知っていることを示そう	rAAV 一つに固定して論理を深めよう
製造法	AAV の特徴を書こう	原料→培養→導入→回収→精製→QC の工程を書こう
課題抽出	「収率が低い」「不純物が多い」「ばらつく」	問題から「生産性向上」「高純度化」「品質一貫性確保」を導こう
多面的	とにかく3個書こう	生産性・品質安全性・品質一貫性という異なる観点にしよう
最重要課題	一番詳しく書けるものを選ぼう	社会目的達成へのボトルネックを選ぼう
解決策	「技術開発を進める」	QbD、AEX、PAT など専門技術まで落とそう
リスク	AAV には免疫原性がある	自分の解決策によって新たに何が起きるかを考えよう
全体構成	各設問を別々に答える	現状→課題→解決策→リスク→対策を一本につなぐ

6. 概要表

項目	骨子
設問の概要 (現状・問題)	先天性疾患に対する in vivo 遺伝子治療では、標的臓器へ目的遺伝子を送達する非増殖性ウイルスベクターが重要である。一方、臨床用ベクターでは必要量の確保だけでなく、安全性、純度、力価及びロット間一貫性を満足する製造技術が必要となる。
非増殖性ウイルスベクターの例	組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) ベクター
製造法	①HEK293 細胞を培養→②ITR で挟んだ治療遺伝子プラスミド、rep/cap プラスミド、アデノウイルス helper 遺伝子プラスミドを三重トランスフェクション→③細胞内で rAAV を産生→④細胞・培養液を回収、溶解・ヌクレアーゼ処理→⑤清澄化→⑥アフィニティクロマトグラフィー等で捕捉→⑦AEX 等により full capsid を濃縮し empty capsid 等を低減→⑧UF/DF、製剤化・無菌ろ過→⑨ベクターゲノム量、感染価・力価、full/empty 比、残留宿主 DNA/HCP、rcAAV、無菌性等を評価。三重トランスフェクションは HEK293 細胞

項目	骨子
	胞へ vector、rep/cap、helper の 3 プラスミドを導入する代表的方法である。 (PubMed Central (PMC))
技術課題 ①：生産性の観点	大量生産技術の高度化が課題。患者への投与量確保には大量の rAAV が必要である一方、三重トランスフェクションではスケールアップ、トランスフェクション効率、プラスミド使用量等が生産性・コストを左右する。
技術課題 ②：品質・安全性の観点	高純度化技術の高度化が課題。粗収穫液には empty capsid、宿主細胞由来タンパク質・DNA、残留プラスミド等が含まれ得るため、治療遺伝子を内包した full capsid を選択的に確保する必要がある。rAAV 製造では full/empty 比が重要な品質特性となる。 (PubMed)
技術課題 ③：品質一貫性の観点	製造工程の再現性及び品質一貫性の確保が課題。細胞状態、播種密度、プラスミド比、トランスフェクション条件、培養時間等の変動が収量、full/empty 比、ゲノム完全性及び力価に影響し、ロット間差につながる。
最重要技術課題	製造工程の再現性及び品質一貫性の確保
理由	in vivo 製剤ではベクター自体が患者体内へ直接投与される。したがって、単に高収量化しても、ロットごとに純度・力価・安全性が変動すれば安定した治療効果と安全性を保証できず、実用化・安定供給の前提を失うため。FDA も安全性、identity、quality、purity、strength/potency を保証する CMC 情報を求めている。 (U.S. Food and Drug Administration)
解決策①：QbD による上流工程最適化	CQA を設定し、CPP として細胞密度、プラスミド比、DNA 量、トランスフェクション試薬比、培養時間等を DOE で最適化する。浮遊化 HEK293 細胞と攪拌培養槽を用いてスケールアップし、工程再現性を高める。
解決策②：下流精製の高度化	アフィニティークロマトグラフィーによる捕捉後、AEX 等を用いて full/empty capsid を分離する。TFF による濃縮・バッファー交換も組み合わせ、HCP、宿主 DNA、残留プラスミド等を低減する。
解決策③：PAT・多面的品質評価	ddPCR/qPCR による vector genome 定量、ELISA 等による capsid 定量、AUC 等による full/empty 比、ゲノム完全性、potency assay 等の直交的分析を組み合わせ、工程内管理と出荷判定を高度化する。FDA も製造工程設計・工程管理・原材料管理・工程内試験・potency 試験を組み合わせた potency assurance を示している。 (U.S. Food and Drug Administration)
新たに生じるリスク	工程高度化・スケールアップに伴う CQA 変動と comparability 喪失。培養・精製条件を変更すると、収量が向上しても capsid 組成、full/empty 比、ゲノム完全性、凝集、力価等が従来製品から変化する可能性がある。
対策	リスクベースの comparability 評価と工程バリデーションを行う。変更前後について vector genome、capsid、full/empty 比、ゲノム完全性、純度、potency 等を直交的分析法で比較し、CQA と CPP の関連性を DOE・工程データで検証する。管理戦略を継続的に見直し、品質変動を早期検出する。

参考出典

1. [厚生労働省「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」](#)
 2. [PMDA「再生医療等製品」—遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保／AAV ベクターの製造・品質に関するリフレクションペーパー](#)
 3. [FDA「Chemistry, Manufacturing, and Control \(CMC\) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications \(INDs\)」](#)
 4. [FDA「Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products」](#)
 5. [EMA「Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products」](#)
 6. [EMA「Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors」](#)
 7. [PMDA「ICH-S12 遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方」](#)
-

7. 概要表から作成した約 1800 字の論文

1. 多面的な観点からの技術課題の抽出

0) 非増殖性ウイルスベクターの例と製造法の手順

非増殖性ウイルスベクターとして組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）ベクターを挙げる。製造には HEK293 細胞を用いる三重トランスフェクション法がある。まず HEK293 細胞を培養し、治療遺伝子を ITR で挟んだ vector plasmid、AAV の rep/cap plasmid 及びアデノウイルス由来 helper plasmid を導入する。細胞内で rAAV を産生後、細胞・培養液を回収し、細胞溶解、ヌクレアーゼ処理及び清澄化を行う。次にアフィニティクロマトグラフィー等で rAAV を捕捉し、陰イオン交換クロマトグラフィー（AEX）等で empty capsid 等を低減する。さらに UF/DF による濃縮・バッファー交換、無菌ろ過を行い、vector genome、力価、full/empty 比、残留宿主 DNA・HCP 等を評価して製品化する。

1) 大量生産技術の高度化

生産性の観点で考えれば、rAAV の大量生産技術の高度化が課題である。具体的には、in vivo 遺伝子治療では患者に必要な量のベクターを安定供給する必要がある。一方、三重トランスフェクションでは培養規模の拡大に伴い、細胞状態や遺伝子導入効率が不均一となり、収量が変動する。また、大量の GMP グレードプラスミドを必要とし、製造コストも増大する。

2) 高純度化技術の高度化

品質・安全性の観点で考えれば、rAAV の高純度化技術の高度化が課題である。具体的には、製造時には目的遺伝子を内包しない empty capsid に加え、宿主細胞由来タンパク質

(HCP)、宿主 DNA、残留プラスミド等が混在する。これらは製品の安全性や有効性に影響するため、目的遺伝子を完全に内包した full capsid を高い割合で回収する必要がある。

3) 製造工程の再現性及び品質一貫性の確保

品質一貫性の観点で考えれば、製造工程の再現性及び品質一貫性の確保が課題である。具体的には、細胞密度、プラスミド比、トランスフェクション効率、培養時間等の変動が、収量だけでなく full/empty 比、ゲノム完全性及び生物活性にも影響する。このため、ロット間で重要品質特性 (CQA) を一定範囲に管理する必要がある。

2. 抽出した技術課題のうち最も重要と考える技術課題と解決策

私は「製造工程の再現性及び品質一貫性の確保」が最も重要な課題と考える。理由は、in vivo 遺伝子治療では rAAV を患者へ直接投与するため、品質の変動が治療効果及び安全性の変動に直結するからである。

1) QbD による上流工程の最適化

Quality by Design (QbD) による製造工程の最適化が重要である。具体的には、full capsid 比、ゲノム完全性、力価等を CQA として設定する。さらに細胞密度、プラスミド比、DNA 量、トランスフェクション条件、培養時間等を重要工程パラメータ (CPP) として、実験計画法 (DOE) によりデザインスペースを設定する。加えて、浮遊化 HEK293 細胞と攪拌培養槽を用い、スケールアップ時の工程再現性を高める。

2) 下流精製工程の高度化

クロマトグラフィーによる高純度化が重要である。具体的には、アフィニティークロマトグラフィーで rAAV を選択的に捕捉した後、AEX により full capsid と empty capsid の分離を行う。さらに TFF を組み合わせ、HCP、宿主 DNA 及び残留プラスミド等を規格値以下まで低減し、純度と回収率を両立させる。

3) PAT と多面的品質評価の導入

Process Analytical Technology (PAT) による工程管理が重要である。具体的には、ddPCR 等による vector genome 定量、capsid 定量、full/empty 比、ゲノム完全性及び potency assay 等の直交的分析を組み合わせる。これらにより工程変動を早期に検出し、ロット間の品質一貫性を確保する。

3. 解決策を実行しても新たに生じうるリスクと対策

1) リスク

リスクとしては、工程高度化やスケールアップに伴い、従来工程との comparability が失われることがある。具体的には、培養槽、培養条件又は精製条件の変更によって、収量が

向上する一方、capsid 組成、full/empty 比、ゲノム完全性、凝集状態及び力価等の CQA が変動し、製品の安全性・有効性に影響する可能性がある。

2) 対策

対策としては、リスクベースの comparability 評価と工程バリデーションがある。具体的には、工程変更前後について vector genome、capsid 量、full/empty 比、ゲノム完全性、純度及び potency を複数の直交的分析法で比較する。また、DOE 及び製造データを用いて CQA と CPP の因果関係を継続的に評価し、許容範囲を逸脱する兆候を早期に検出する。これにより、高生産性と品質一貫性を両立し、安全で有効な in vivo 遺伝子治療の安定供給につなげる。

この答案で特に重要なのは、「問題」と「課題」を分けたことです。「empty capsidが多い」「ロット間で品質が変動する」は問題であり、それを受けて「高純度化技術の高度化」「製造工程の再現性及び品質一貫性の確保」を技術課題としています。これはマニュアルの「観点→技術課題→解決策」という考え方に沿った構成です。

以上