

平成27年 7月23日(木) 15:15~17:45
遺伝子治療臨床試験トレーニングコース

Session III
～ケース・スタディ～

医師主導治験

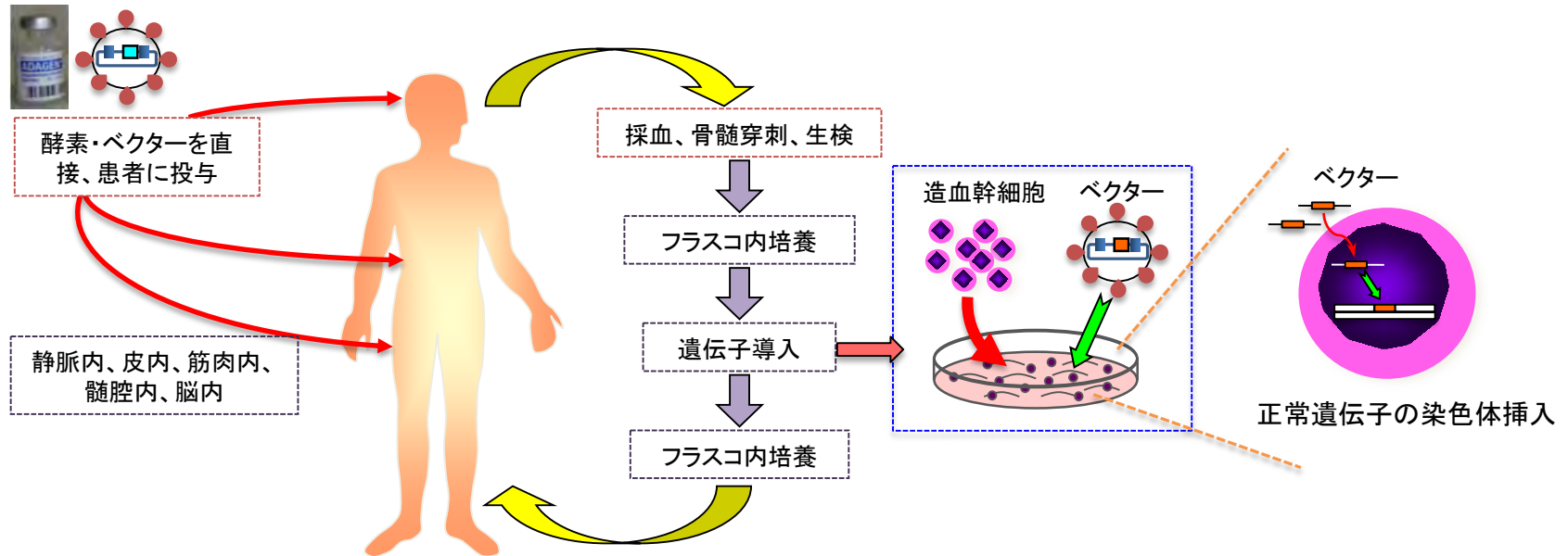
国立成育医療研究センター研究所
成育遺伝研究部

小野寺 雅史

遺伝性難病に対する酵素補充療法・遺伝子治療

ERT・In vivo 遺伝子治療
(酵素・ベクターを直接、体内に投与)

ex vivo 遺伝子治療
(体外での遺伝子操作後、体内に投与)



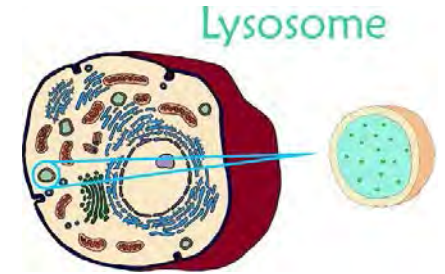
小児難治性疾患に対する遺伝子・細胞治療の開発研究

- ・小児難治性疾患の多くは一遺伝子異常により疾患が発症する単一遺伝病
- ・原因遺伝子を解析することで病態が明らかになり、新規治療法が開発される
- ・酵素補充療法(ERT)は欠損酵素(タンパク)を患者体内に投与して治療する方法
- ・遺伝子治療は正常遺伝子を患者細胞(染色体)を導入することで治療する方法

Pompe病 (糖原病 II 型)

ライソゾーム病 (ライソゾーム蓄積症 = LSD)

- acid alpha-glucosidase (GAA:グリコーゲン分解酵素) 欠損
- 常劣、1/4~10万人
- 乳児型: 筋緊張低下、心筋症 (1歳未満で心肺不全で死亡)
- 遅発型: 筋力低下、呼吸障害



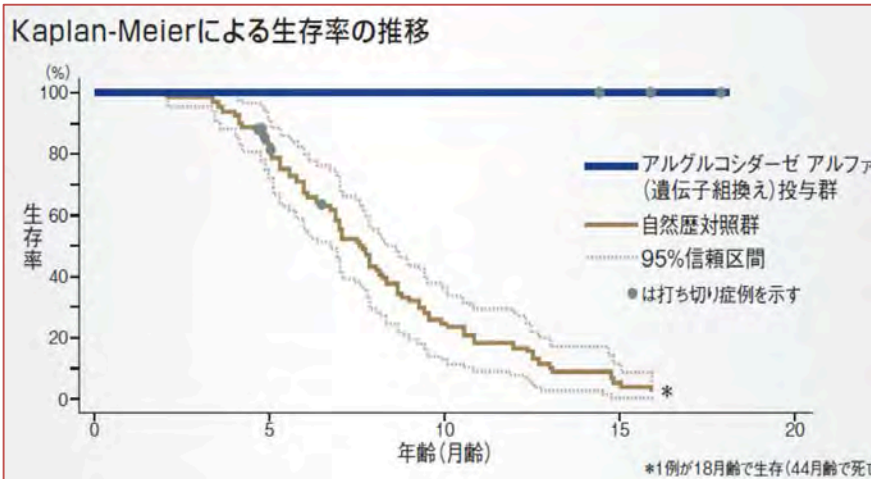
乳児型



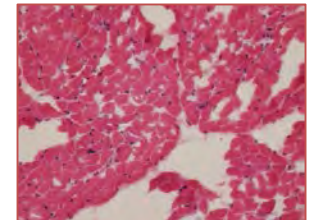
van den Hout HMP, et al. Pediatrics. 2003;112:332-340.
Kishnani et al. J Pediatr 2006; 148:671-676.
Hirschhorn R, Reuser AJJ. New York: McGraw Hill, 2001:3389-3420.

- 治療 - Alglucosidase alfa : Myozyme 本邦5番目の酵素製剤 (07.4.18 承認)

- 生存率の改善



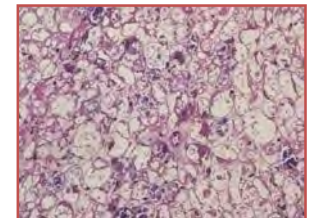
生後1ヶ月からの開始



生後2ヶ月からの開始例



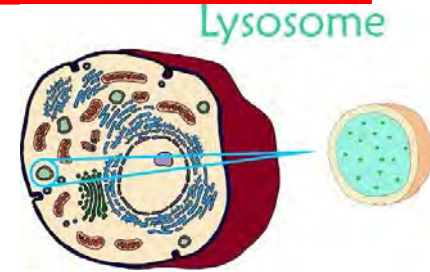
生後4ヶ月からの開始



先天性代謝異常症に対する遺伝子治療

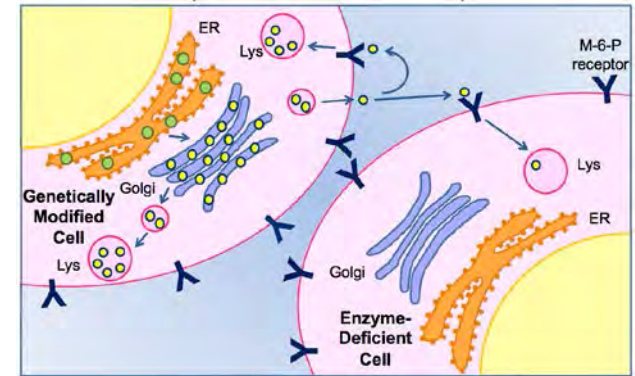
ライソゾーム病 (ライソゾーム蓄積症 = LSD)

- ・ライソゾームは様々な物質分解酵素を有する細胞内小器官
- ・分解酵素が欠損することで細胞内に代謝産物が蓄積
- ・臨床症状は様々で多くは小児期に発症
- ・酵素補充療法 肝脾腫や心臓には効果あり、BBBにより神経には効かない
- ・根治療法 **造血幹細胞移植、遺伝子治療**



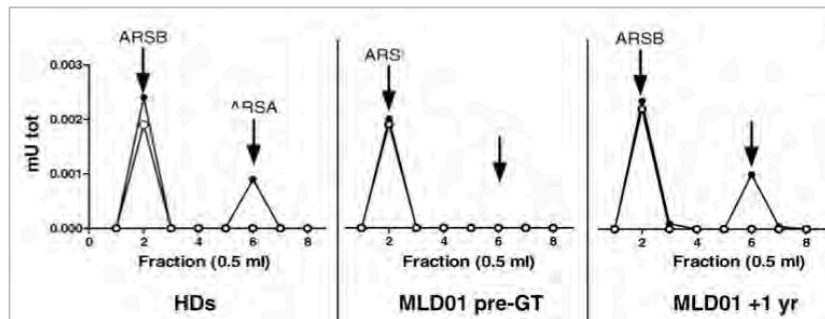
骨髄細胞が脳実質に移動、microgliaに?

Cross-Correction

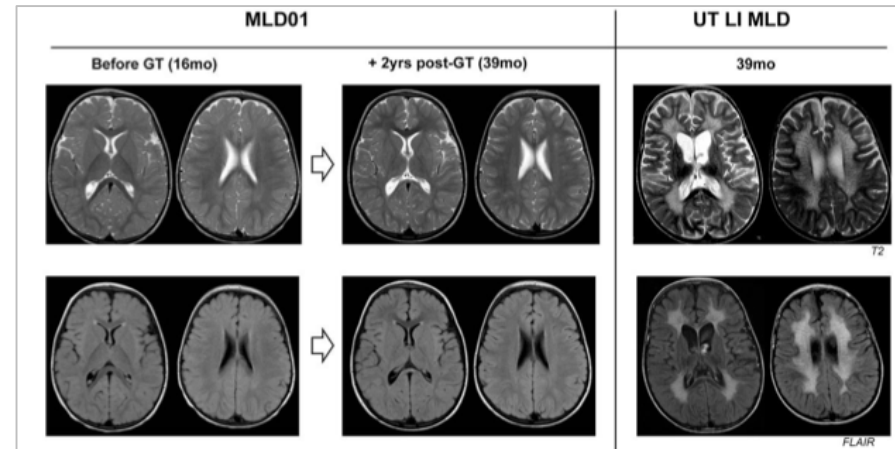


異染性白質ジストロフィー (MLD)

- ・Arylsulfatase A欠損症
- ・3名の発症前患者、レンチウイルス、BU



髄液中のARSA



(Biffi A. et al. Science 2013)

欧米の主な遺伝病遺伝子治療の企業

uniQure



LYSOGENE

- ・uniQure (オランダ)
リポ蛋白リパーゼ欠損症 (承認)、
血友病B、Parkinson病、サンフィリップ症候群
- ・HSR-TIGET (イタリア) + GSK (イギリス)
ADA欠損症、WAS、MLD、MPS1、CGD
- ・Genethon (フランス)
WAS、CGD、ガンマサルコグリカン欠損症
- ・BlueBirdbio (アメリカ)
ALD、 β -サラセミア
- ・Lysogene (フランス)
サンフィリップ症候群

平成28年 1月21日 (木曜日) 慈恵会医科大

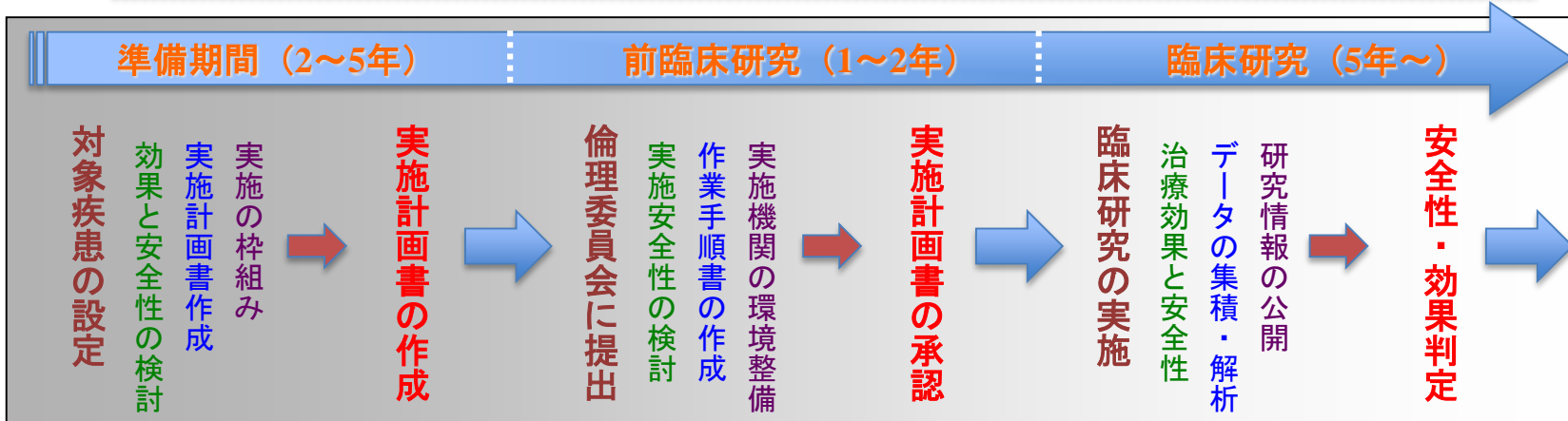
第6回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム 会長 衛藤 義勝 (慈恵)

- ・WAS, ADA def: Aiuti 博士 (TIGET, Italy)
- ・GENETHON Mavilio 博士
- ・日本の遺伝子治療の紹介
- ・医師、研究者、官庁、家族会、企業など

遺伝性疾患に対する遺伝子治療に興味にある方はご参加ください。

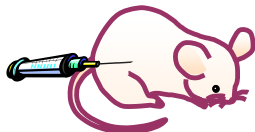
小児難治性疾患に対する遺伝子・細胞治療の開発研究

保険医療を目指した治験



研究的側面

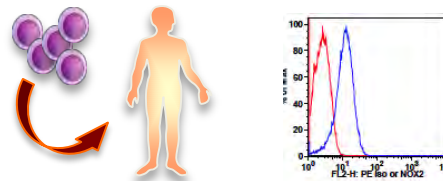
- ・マウス・ヒト細胞を用いた基礎研究
- ・安全性評価系の作成



- ・大型動物を用いた研究
- ・Dry Runの実施・安全性の確認

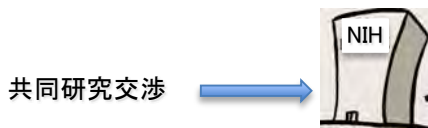


- ・有効性・安全性の評価・判定



事務的側面

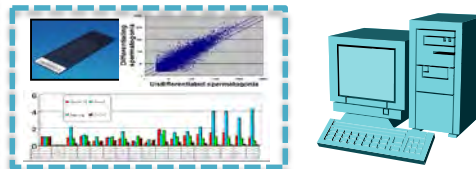
- ・ベクターの検討・入手先との交渉
- ・実施計画書の作成



- ・臨床用ウイルスベクターの購入
- ・標準手順書(SOP)の作成



- ・治験に向けた臨床データ解析



実施体制

- ・対象疾患の国内外の実態調査
- ・実施体制の構築



- ・細胞調整室の整備 (GMP)

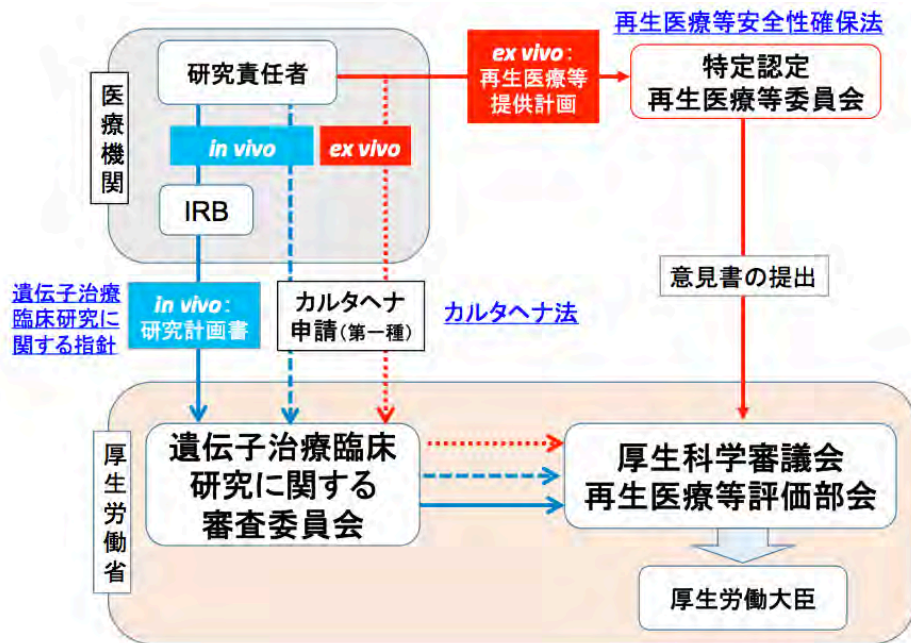


- ・臨床研究に関する情報の公開
- ・アウトリーチ(啓発)活動

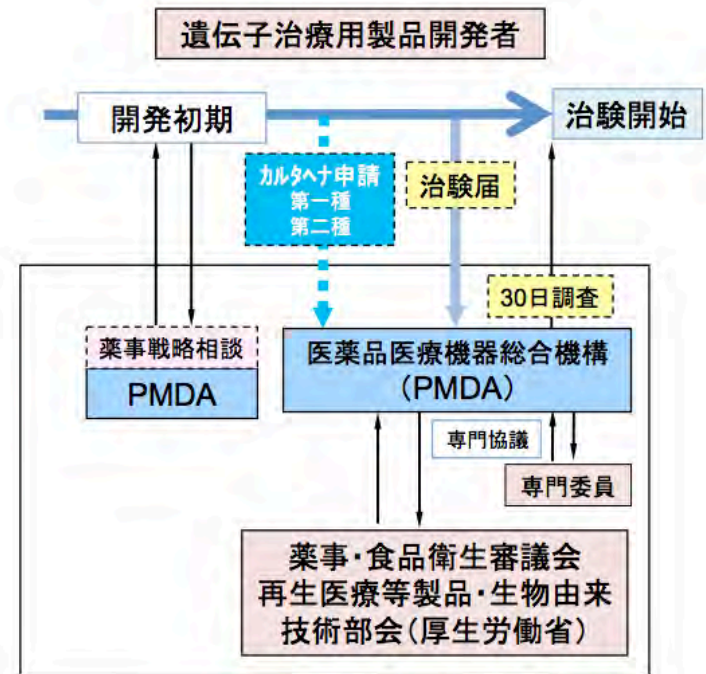


日本の遺伝子治療臨床試験の審査体制

臨床研究



薬事法上の治験



遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針

医薬品医療機器法
カルタヘナ法

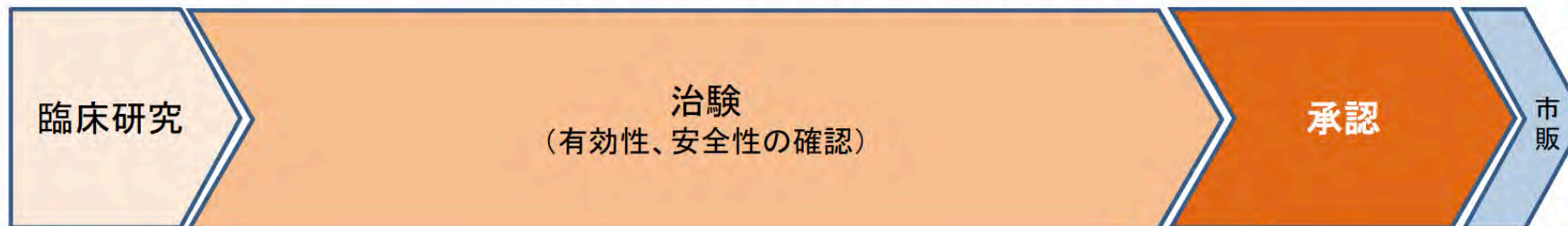
改正薬事法(H25.11.20)

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

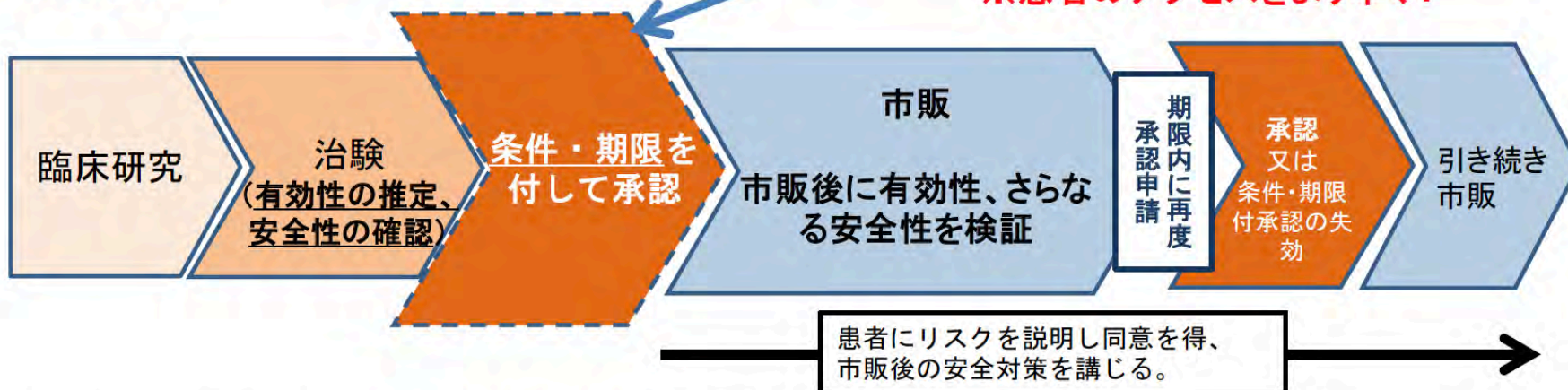
<再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点>

人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

遺伝子治療を治験で行うには

1. 臨床用ウイルス

Good Manufacturing Practice: GMP

Good Quality Practice: GQP

2. 非臨床安全性試験 (Dry Runを含む)

Good Manufacturing Practice: GMP

Good Laboratory Practice: GLP

3. 実施体制 (臨床プロトコル、SOP、DM)

Good Clinical Practice: GCP

(製造・販売承認前まで)

WHAT IS GENETHON?

- ・フランス筋疾患協会 (AFM) が **Telethon** にて得た資金で1990年に設立したNPO団体
- ・遺伝性疾患の理解に役立つツールを開発すること
- 1990～1992 ヒトゲノムのmapping
- 1993～1996 遺伝性疾患の遺伝子探索
- 1997～2002 遺伝子治療用ベクター開発 (AAV, Retro, Lenti) 前臨床用ベクターの提供
- 2003～2007 遺伝子治療臨床研究への取り組み
- 2005 GMP準拠ベクター製造開始 (AFSSAPS) Gene and Cell Therapy Facility (French Law)
- 2006 臨床用ベクターの製造 Gamma-sarcoglycanopathy, DMD, WAS
- 2007～ Gene Therapy Pinoneers
- 2010 国際的なWAS trialを開始
- 2011 Gene BioProd (Largest Production Plant)

・予算

2010年の予算は約2700万ユーロ (30億円くらい)。その85%はTelethonによるもの

・人材

2011年、約220名が働いており、その80%以上がバイオ関係、臨床開発の研究者

・設備

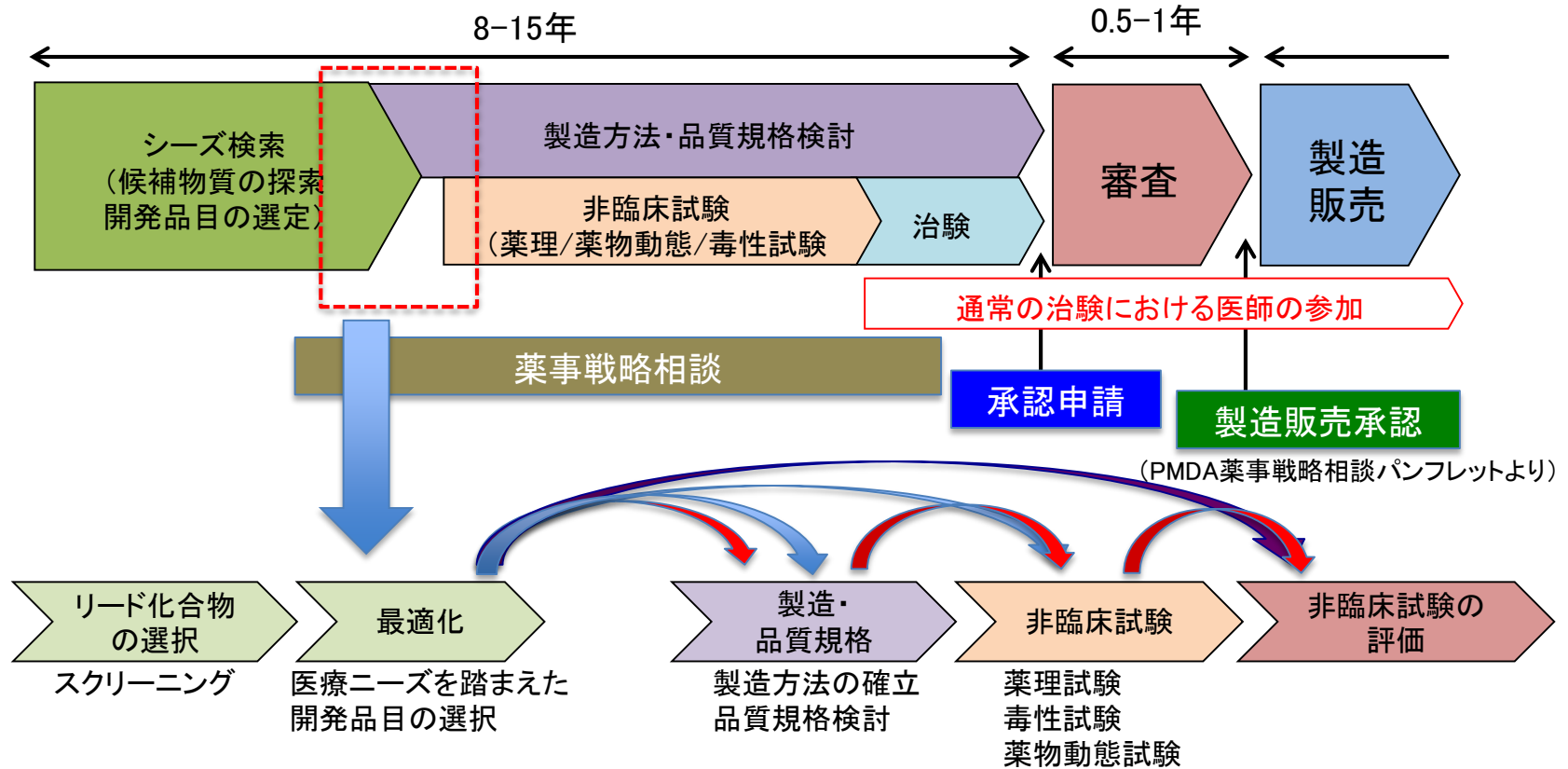
10,000m²の研究所

in vitro and in vivo therapeutic testing platform

世界最大のGMP準拠ウイルス製造プラント

ヨーロッパ最大のDNA、細胞バンク

医薬品開発の流れ



安全性、有効性(POC)を確認する前に **製造・品質規格** を行わなければならない

GMPに基づくウイルス製造とGLPに基づく非臨床安全試験の実施

海の物とも山の物とも分からない物に**大量の経費と人材**を投入



治験前の**開発スケジュール**に対する十分な検討と
試験製造や安全性試験に関する**利用可能な体制整備**

国際共同治験における問題点 FDA, EMA

1. 我が国特有の規制をどうするか

- ・生物由来原料(ウシ血清、アルブミン、トランスフェリンなど)
- ・治験における未承認薬、未承認医療機器の扱いは

2. 我が国で遺伝子治療の治験があまり行われていない

- ・遺伝子組換えウイルスのQCに関して
- ・非臨床安全性試験はどうか(毒性試験、免疫系試験、GLP)
- ・長期的フォローアップをどうか(genotoxicity)

3. カルタヘナ条約への対応

- ・第一種対応に関して 患者隔離をどうするか(医療機関も必要)
- ・第二種対応に関して 外注の際に検査会社に申請の必要あり?

対象が稀少疾患であるための問題点

1. 限られた症例数で有効性を出せるのか
 - ・国際共同治験への参加 同一プロトコル、データの共有化
 - ・条件・期限付き承認制度の活用
2. 誰が、どこで遺伝子治療を行うか
 - ・稀少疾患ゆえの特異性
 - ・遺伝子治療ゆえの特異性
 - ・限定された医療 医療の均てん化からどう考えるか
3. いかにして症例をあつめるか
 - ・新規患者を如何に見つけるか NBS?
 - ・患者登録をどうするか 学会・研究会

遺伝子「治療」から「医療」へ

from Gene Therapy to Gene Medicine

全国ろ紙によるNBS

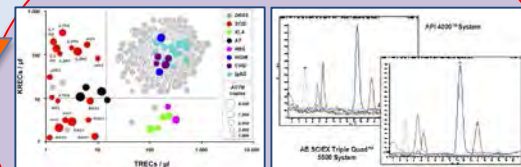


ろ紙送付

測定

NBS・ゲノムセンター

マススクリーニング



TRECs・KRECs
タンデムマス法
PID・ライソゾーム病

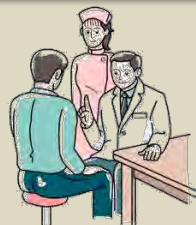
陰性

陽性

確定診断

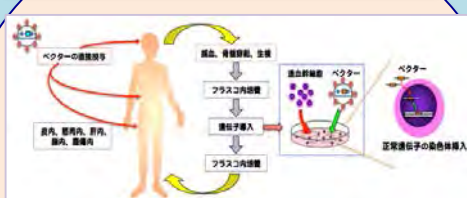
カウンセリング
治療・フォロー

カウンセリング



変異意義付け・医療方針決定
遺伝カウンセリング

高度先進医療

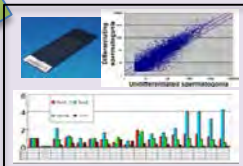


治療法及び治療時期の選択
遺伝子・細胞治療の実施

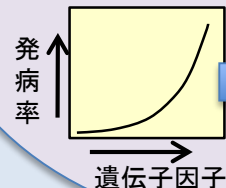
遺伝子医療センター

ゲノム情報

ゲノムデータの集積と解析



エクソーム解析
発現アレイ解析
候補遺伝子解析
メチル化解析等



臨床ゲノム疫学
遺伝的特徴を考慮した
個別化医療

臨床情報

遺伝性疾患に対する包括的医療の実現

- ・NBS - 診断 - 治療 - フォロー (カウンセリング)
- ・患者登録の実現
- ・医療の均てん化

我が国における遺伝子治療実施体制のために

4. 遺伝子治療実施に関する経費



外部資金

国の助成金・**企業**・寄付(重要)



1. ウイルスベクターの製造・調達



タカラバイオ株式会社・政府機関(Catapult 英国)・国外企業



2. 設備・環境



遺伝子導入の施設整備と遺伝子導入細胞の各医療機関への送付



遺伝子導入部位の決定とその周囲遺伝子の発現変化 pyrosequence



遺伝子治療に関する新技術の開発(Gene Editing領域)



3. 審査



Central IRB、特にvector関連に関して学会等がサポート

密な連携

学会・協会などの団体



衛研・PMDA

我が国の遺伝子治療の危機的な状況



遺伝子治療実施のための**医療特区**