

2021/6/25 国立成育医療研究センター

GCPセンター 2周年記念シンポジウム

遺伝子細胞治療実用化に向けた課題と当センターの取り組み

# 安全な遺伝子細胞治療実施 のための多部門協力体制の構築

石黒 精

国立成育医療研究センター

教育研修センター

# 血友病遺伝子治療

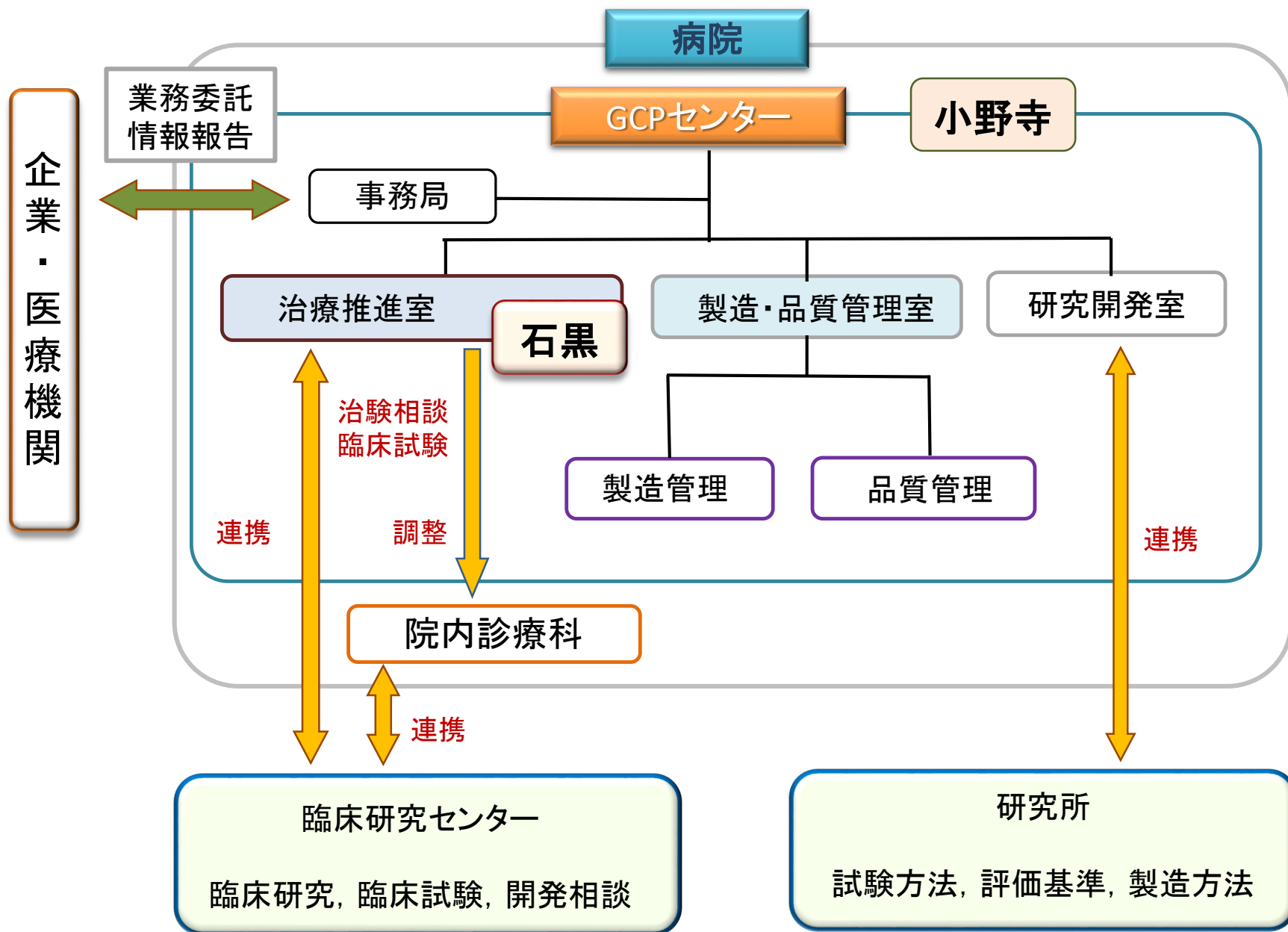
2020年10月

わが国で初めて実施

かなり満足できる治療がある

なぜ遺伝子治療を開発？

# GCPセンター





## COI 開示, Funding

臨床試験(受託研究・共同研究費)

ファイザー株式会社, 中外製薬, ノボノルディスク

国立成育医療研究センターにおいて, 倫理審査委員会および  
治験審査委員会の承認を得ている

# Agenda

- **血友病の遺伝子治療**
- **院内における多部門協力体制の構築**
- **わが国で血友病の遺伝子治療が発展するために**

# 血友病の危険性

頭蓋内 →  
重い後遺症



気道 → 気道緊急

後腹膜 →  
出血性ショック

筋肉内 →  
コンパートメント  
症候群

膝・足関節 → 関節破壊

# 血友病治療の流れ

**補充療法** 欠乏蛋白（FVIII / FIX）を投与

**出血時** → 運動前に予防的 → **定期補充**



**HIV, HB, HC**

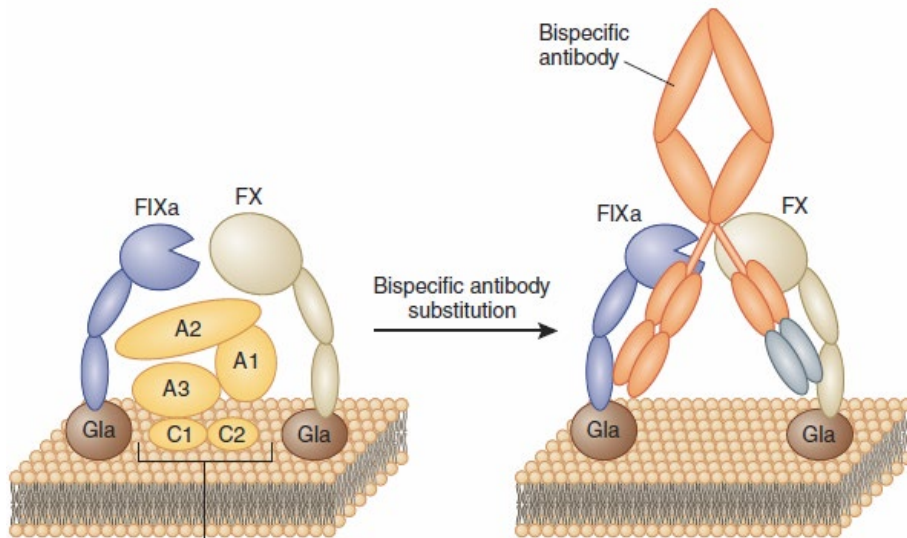
非加熱 → 加熱  
単クローン抗体精製 '88

**安全**  
**週に1~3回注射**

# 血友病治療の大きな流れ



2018年



有効性高い  
かなり満足  
1~4週に1回注射

Kitazawa T: Nature Med  
2012;18:1570



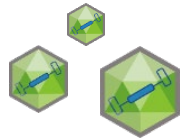
# 血友病に遺伝子治療が有用な理由

- 単一遺伝病 (原因遺伝子判明)
- 頻回の出血 → 生命の危険, 重い後遺症
- 低活性でも有効 正常100%,  $\geq 5\%$  軽症
- 頻回な凝固因子の補充 必要 半減期短い  
3回~1回/週
- 凝固因子製剤 高価 成人 200~350万円/月  
経済的合理性

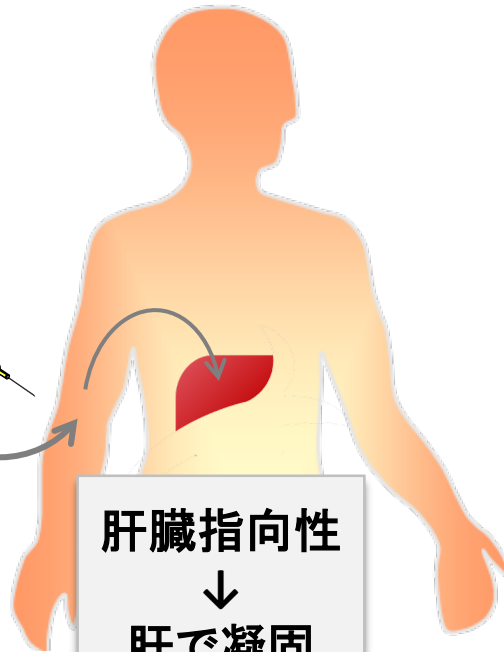
# 血友病の遺伝子治療

**In vivo 遺伝子治療** ベクターを直接に体内投与

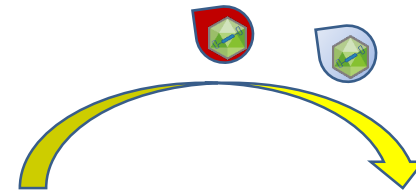
FVIII/FIX遺伝子  
搭載AAVウイルス  
ベクター由来製品



経静脈注射



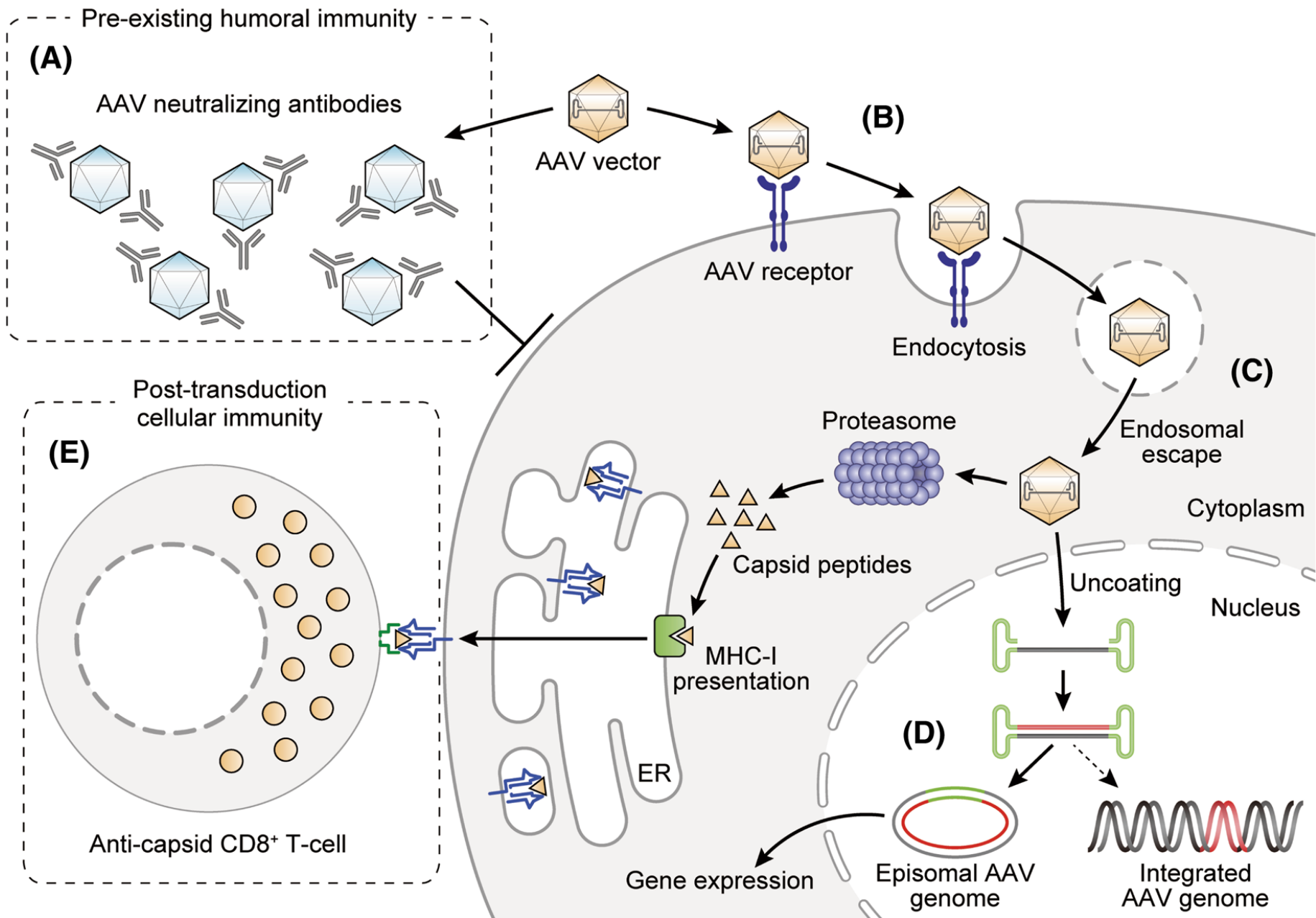
肝臓指向性  
↓  
肝で凝固  
因子産生



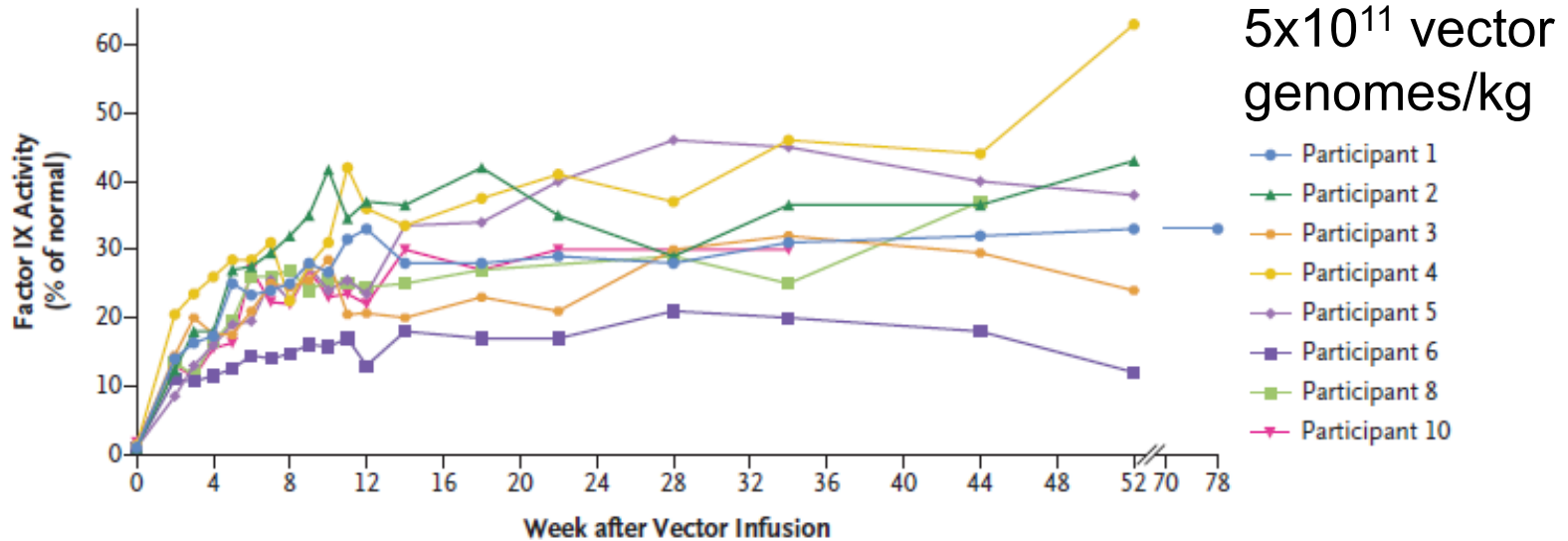
血液・体液  
からの排出

Viral shedding

環境や第三者  
への影響



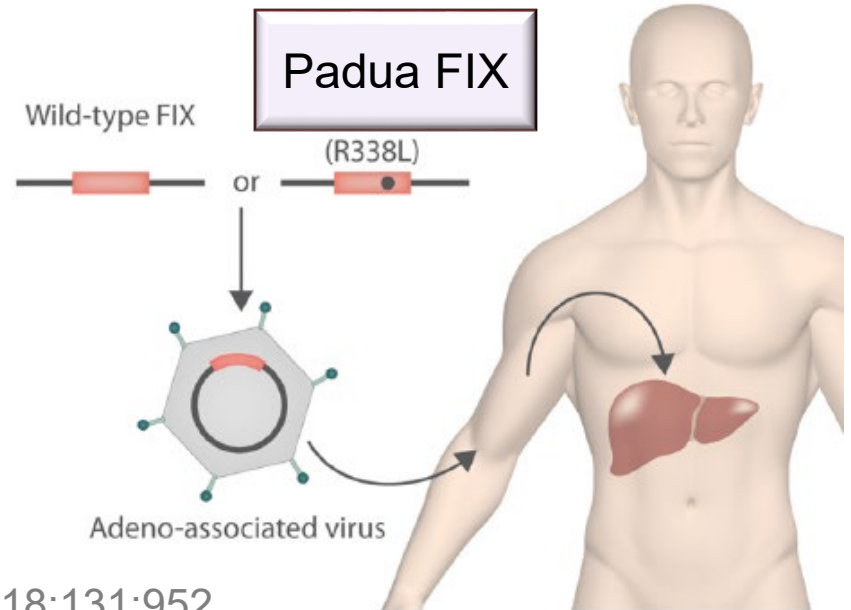
# 血友病B 遺伝子治療後の第IX因子活性



George LA. N Engl J Med 2017;377:2215

2~4年間有効

Nathwani AC, N Engl J Med 2014;371:1994

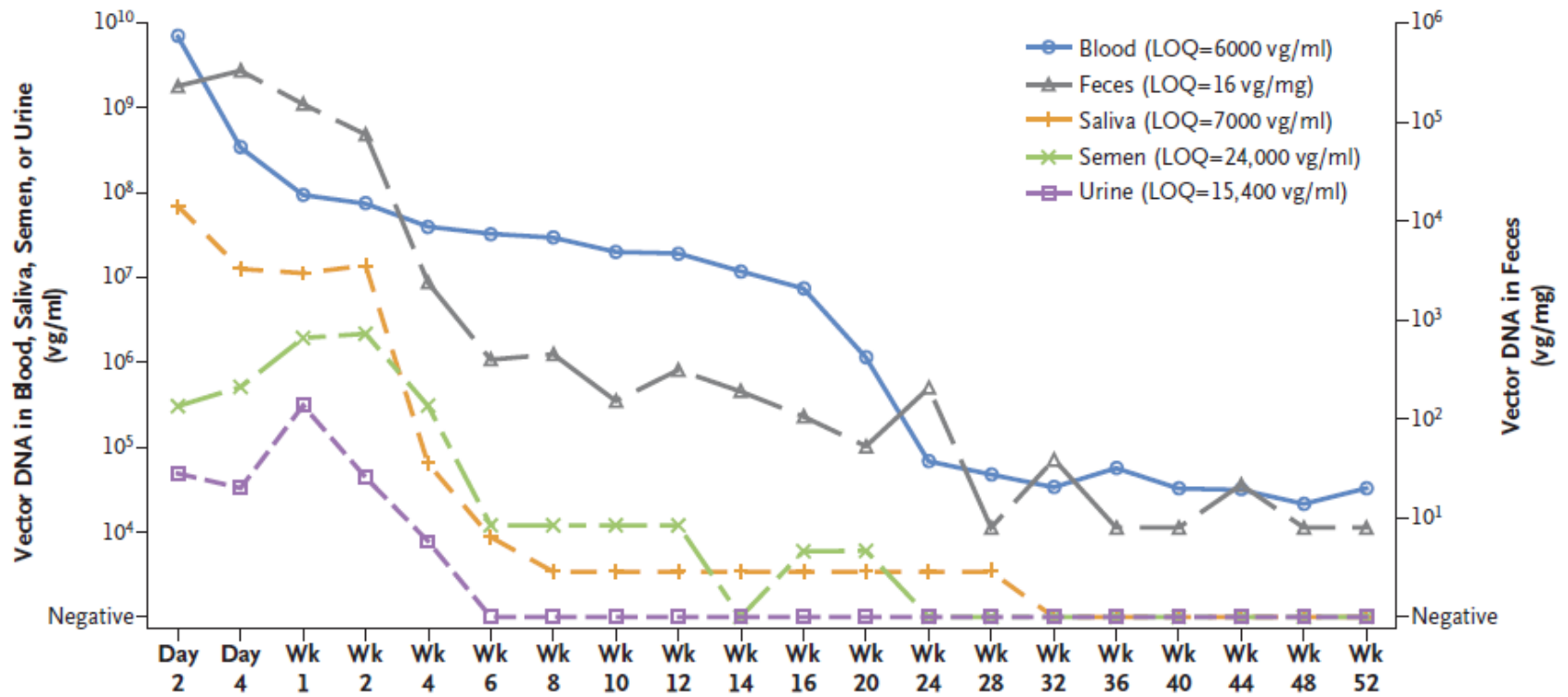


Markis M. Blood 2018;131:952



# FVIII遺伝子治療後のベクターDNAの排泄

高用量コホート  $6 \times 10^{13}$  vg/kg



# 血友病 A/B 遺伝子治療の臨床試験 フェーズ3

Interventions	Target	AAV serotype (transgene)	NCT Number	Sponsor/ Collaborators
Giroctocogene fitelparvovec (PF-07055480)	A	AAV2/6	NCT04370054	Pfizer
Valoctocogene roxaparvovec (BMN270)	A	AAV5 (BDD-FVIII)	NCT04323098, NCT03392974, NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical
(SPK-8011)	A	Bioengineered capsid (BDD-FVIII)		(Spark, Roche)
Fidanacogene elaparvovec (F-06838435)	B	Bioengineered capsid (FIX Padua)	NCT03861273	Pfizer
Etranacogene dezaparvovec (AMT-061)	B	AAV5 (FIX Padua)	NCT03569891	UniQure Biopharma B.V.

BDD, B domain deleted.

(ClinicalTrials.gov, 2021/6/13)

# 血友病遺伝子治療の問題点

- 抗AAVカプシド抗体 保有 ×
- 凝固因子インヒビター 保有 ×
- 肝炎・肝線維症・肝硬変 ×
- 治療効果が一定ではない
- 一過性肝障害
- 再治療が困難（抗AAV抗体産生）
- 長期安全性 生殖細胞への導入？、発がん性？  
インヒビター産生↑？、ベクターの水平伝播？
- 小児の安全性 死亡例 X-linked myotubular myopathy

除外

既知

未知



# Agenda

- 血友病の遺伝子治療
- 院内における多部門協力体制の構築
- わが国で血友病の遺伝子治療が発展するために

# 複数の診療科が総合的に遺伝子治療を実施

## 全領域の小児高度専門医療の提供

部門	総合診療部	: 総合診療科, 在宅診療科, 救急診療科, 緩和ケア科
	器官病態系内科部	: 消化器科, 循環器科, 呼吸器科, 神経内科, 腎臓・リウマチ・膠原病科
	生体防御系内科部	: 免疫科, 内分泌・代謝科, 感染症科, 遺伝診療科
	臓器・運動器病態外科部	: 小児外科, 脳神経外科, 心臓血管外科, 整形外科, 泌尿器科, リハビリテーション科
	感覚器・形態外科部	: 形成外科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 皮膚科, 歯科
	こころの診療部	: 乳幼児メンタルヘルス診療科, 児童・思春期メンタルヘルス診療科, 児童・思春期リエゾン診療科
	手術・集中治療部	: 集中治療科, 麻酔科・疼痛管理科・成人麻酔科, 医療工学室
	感染制御部, 病理診断部, 放射線診療部, 高度感染症診断部, 臨床検査部, 薬剤部, 看護部, チャイルドライフサービス室, <b>遺伝子細胞治療推進センター</b> , 周産期・母性診療センター, 妊娠と薬情報センター, 小児がんセンター, 臓器移植センター, ライソゾーム病センター, アレルギーセンター, 臨床研究センター, 教育研修センター	

## 用途にあわせて選べる病室

個室



**FIH 遺伝子細胞治療として  
陰圧室も提供可能**

マクドナルド・ハウス



**遠方からの患者さんと  
家族が利用**

# 遺伝子治療

## カルタヘナ法 により規制

### 第一種使用等

環境中への拡散防止を行わない

全過程にわたって規定を遵守

原液  
保管

希釈  
保管

運搬

患者  
投与

患者  
排出

検体  
取扱

感染  
性廃  
棄物

# カルタヘナ法第一種使用等に 必要な院内の緊密な協力体制

項目	関連部署
1. 原液の保管	薬剤部, 検査部など
2. 原液の希釈・保管	調製担当部署 (薬剤部, 検査部など)
3. 運搬	主診療科
4. 患者への投与	主診療科, 感染制御部, 看護部, 医療安全室
5. 患者からの排出	関連診療科, ICU, 看護部, 臨床検査部, 放射線科, 感染制御部, 医療安全室, 洗濯・清掃業者, など
6. 患者検体取扱い	主診療科, 臨床検査部
7. 感染性廃棄物	主診療科, 感染制御部, 医療安全室, 臨床検査部

# 遺伝子治療の臨床

## In vivo 遺伝子治療

ベクターを直接に体内投与

脊髄性筋萎縮症  
オナセムノゲン アベパルボベク  
(ゾルゲンスマ<sup>®</sup>)

慢性動脈閉塞症  
ベペルミノゲン ペルプラスミド  
(コラテジェン<sup>®</sup>)

## Ex vivo 遺伝子治療

体外での遺伝子操作後に投与

### CAR-T

白血病, 悪性リンパ腫  
チサゲンレクルユーセル  
(キムリア<sup>®</sup>)

リソカブタゲンマラルユーセル  
(ブレヤンジ<sup>®</sup>)  
アキシカブタゲンシロルユーセル  
(イエスカルタ<sup>®</sup>)

細胞採取, GMP, GCTP

# チサゲンレクルユーセル 治療提供可能施設の認定

アフエレーシス



細胞調製・検査



細胞保管



手順書等  
の準備



第三者機関による  
施設監査

**施設認定**

2019年12月

- 細胞原料の提供施設
- 治療施設

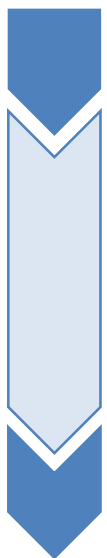
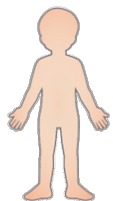
標準作業手順書（SOP）を作成 各部門で周知徹底

詳細な使用法を作業フローチャートに

# チサゲンレクルユーセル 細胞原料・製品納品の流れ

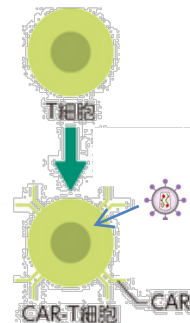
## 医療機関

- アフェレーシス（細胞採取）
- 細胞の処理・保管
- 出荷



## 製造施設

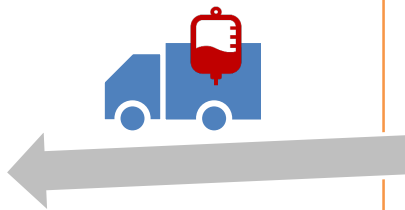
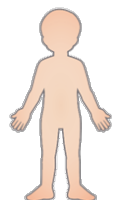
- 受入れ試験
- 製造



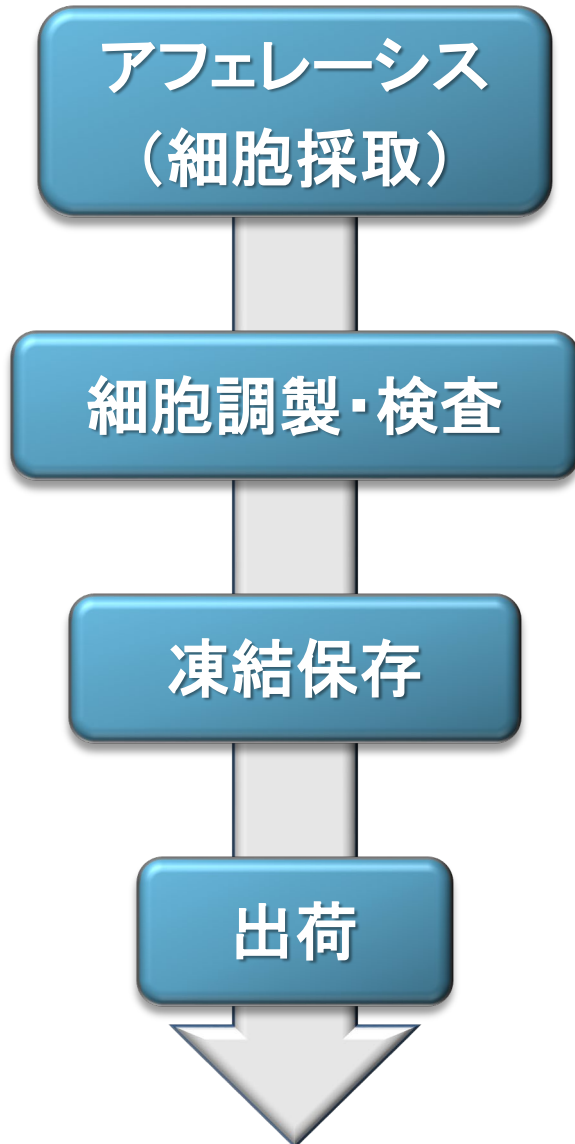
- 品質試験, 安全性試験
- 出荷判定



- 納品, 保管
- 投与



# チサゲンレクルユーセル 細胞原料の採取から出荷



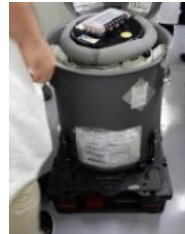
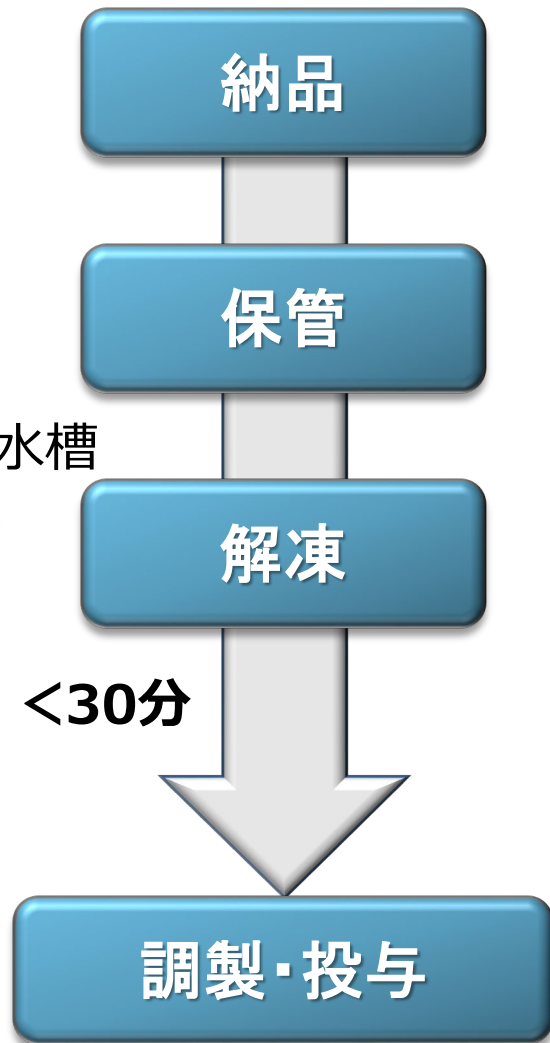
## 細胞調製室 (CPC)

- 採取細胞のサンプリング ➡ 検査
- 細胞調製

プログラムフリージング  
液体窒素 凍結保存



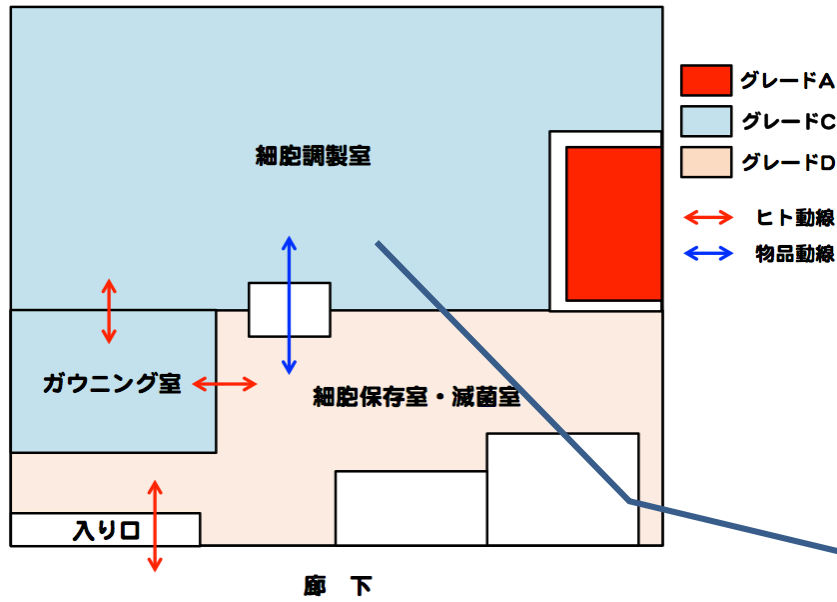
# チサゲンレクルユーセル 製品の納品から投与



ドライアイス

液体窒素 凍結保存

# 細胞調整室



調製室内の空調を常時管理



# その他の実施設備

## 輸血細胞療法室



プログラムフリーザー



液体窒素保存容器  
ディープフリーザー

## 薬剤部



- 安全キャビネット 2台
- 温度モニター付き大型冷蔵庫 1台

# Agenda

- 血友病の遺伝子治療
- 院内における多部門協力体制の構築
- **わが国で血友病の遺伝子治療が発展するため**

# 血友病に遺伝子治療が有用な理由

- 単一遺伝病 (原因遺伝子判明)
- 頻回の出血 → 生命の危険, 重い後遺症
- 低活性でも有効 正常100%,  $\geq 5\%$  軽症
- 頻回な凝固因子の補充 必要 半減期短い  
3回~1回/週
- 凝固因子製剤 高価 成人 200~350万円/月  
経済的合理性

# 血友病A 遺伝子治療の臨床試験 (ClinicalTrials.gov, 2021/6/13)

NCT Number	Status	Interventions	Sponsor/Collaborators
NCT03001830	Recruiting	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	University College, London Medical Research Council
NCT04418414	Recruiting	Recombinant AAV2/6 Human Factor VIII, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Gene Therapy	Pfizer
NCT03818763	Active, not recruiting	AskBio009	Baxalta now part of Shire Takeda
NCT04370054	Recruiting	AAV2/8-HLP-FVIII-V3 (PF-07055480)	University College, London Medical Research Council
NCT02576795	Not yet recruiting	YUVA-GT-F801	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
NCT03003533	Recruiting	SPK-8011	Spark Therapeutics
NCT03061201	Recruiting	PF-06838435 (formerly SPK-9001)	Pfizer
NCT04676048	Active, not recruiting	ASC618	Ultragenyx Pharmaceutical Inc
NCT03588299	Active, not recruiting	BAY2599023 (DTX201)/ Valoctocogene Roxaparvovec	BioMarin Pharmaceutical
NCT04323098			
NCT03392974			
NCT04684940	Recruiting		
NCT03734588	Active, not recruiting	SPK-8016	Spark Therapeutics
NCT04541628	Recruiting	SIG-001	Sigilon Therapeutics, Inc.
NCT03370172	Active, not recruiting	BAX 888	now part of Shire Takeda {Baxalta Innovations GmbH)
NCT04728841	Completed	SPK-9001	Pfizer
NCT03217032	Completed	YUVA-GT-F801	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
NCT03061201	Completed	SB-525 (PF-07055480)	Baxalta now part of Shire   Takeda

# 血友病B 遺伝子治療の臨床試験 (ClinicalTrials.gov, 2021/6/13)

NCT Number	Status	Interventions	Sponsor/Collaborators
NCT01687608	Active, not recruiting	AskBio009	Baxalta now part of Shire Takeda
NCT03861273	Recruiting	PF-06838435/ fidanacogene elaparvovec	Pfizer
NCT04135300	Recruiting	BBM-H901	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, East China University of Science and Technology
NCT03961243	Not yet recruiting	YUVA-GT-F901	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
NCT00979238	Active, not recruiting	scAAV2/8-LP1-hFIXco	St. Jude Children's Research. Hospital   National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia, Inc.   Children's Hospital of Philadelphia University College, London
NCT03369444	Recruiting	FLT180a	University College, London
NCT03569891	Active, not recruiting	AAV5-hFIXco-Padua (AMT-061)	UniQure Biopharma B.V.
NCT03489291			
NCT02484092	Completed	SPK-9001	Pfizer
NCT02396342	Completed	AAV5-hFIX	UniQure Biopharma B.V.
NCT00076557	Terminated	Adeno-Associated Viral with Human Factor IX	Avigen, Stanford University, et al.
NCT02618915	Terminated	DTX101	Ultragenyx Pharmaceutical Inc
NCT04394286	Suspended	SHP648	Baxalta now part of Shire Takeda
NCT01620801	Terminated	AAV8-hFIX19	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, et al.
NCT02695160	Terminated	B-FIX	Sangamo Therapeutics

# 開発競争

まるで春秋時代のよう  
誰が**戦国の覇者**になるのか？

男児 5000人に1人  
**市場が大きい**

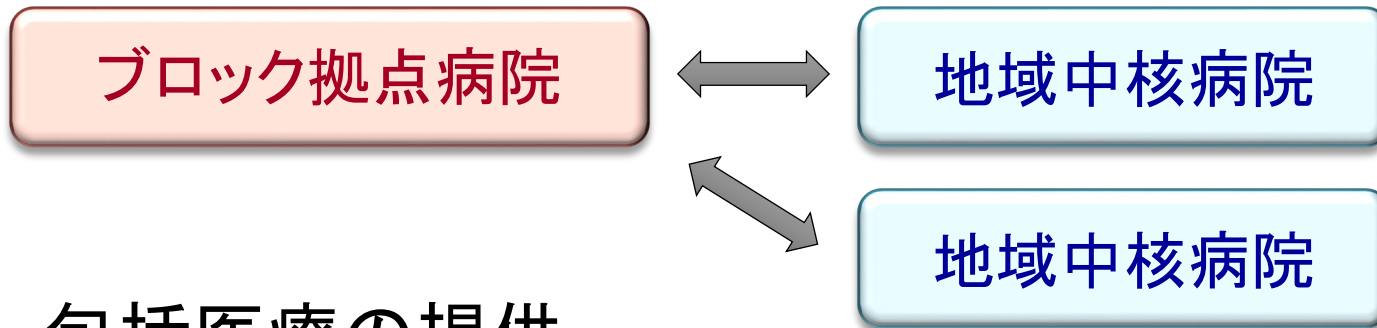


# 国際血栓止血学会 血友病の遺伝子治療の話ばかり

血友病の**遺伝子治療**

**わが国ではなぜ普及しないのか**

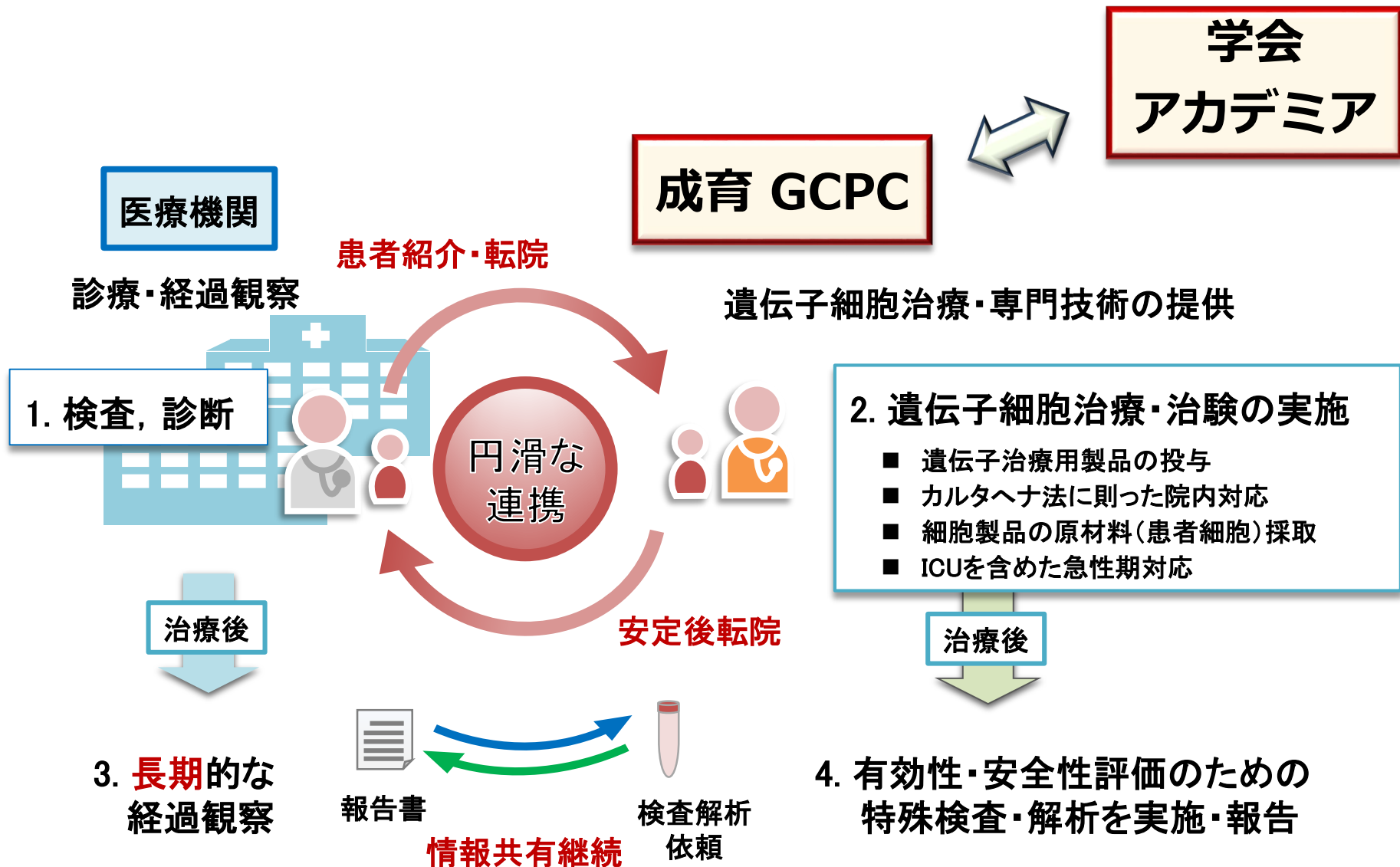
# 血友病診療連携



- 包括医療の提供
- 診療ネットワークの構築
- 救急医療体制
- 臨床研究
- 人材育成

集約化  
診療ネットワーク

# 外部機関との連携



# 企業・アカデミアの方へ GCPセンター

- 遺伝子細胞治療などの実施
- PMDA 薬事戦略相談への対応  
法律・規制への対応, PMDA相談後の問題解決支援
- その他の相談  
製薬企業, CRO, アカデミア, 医療機関  
非臨床試験, モデル動物開発, 品質試験開発  
安全性・有効性の評価手法開発の支援  
**医療機関**での実施体制に関する相談  
関連する**学会・患者会**との連携

**HP 参照下さい**