

令和元年（2019年）9月28日  
国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター  
設立シンポジウム

今、小児医療における遺伝子細胞治療に  
何が求められているか

## センター体制の説明

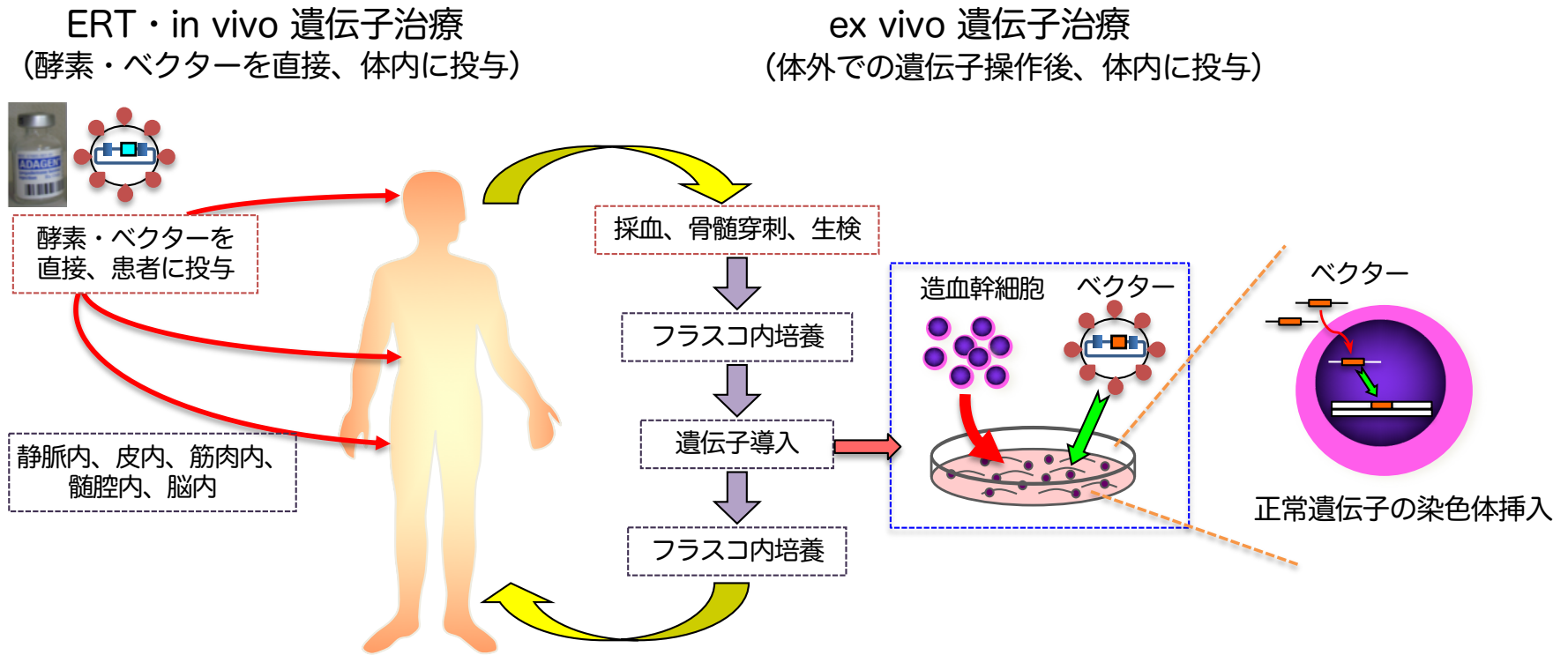
国立成育医療研究センター  
遺伝子細胞治療推進センター（GCPセンター）

小野寺 雅史





# 小児難治性疾患に対する革新的治療法



## 小児難治性疾患に対する革新的医療法の開発研究

- ・ 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

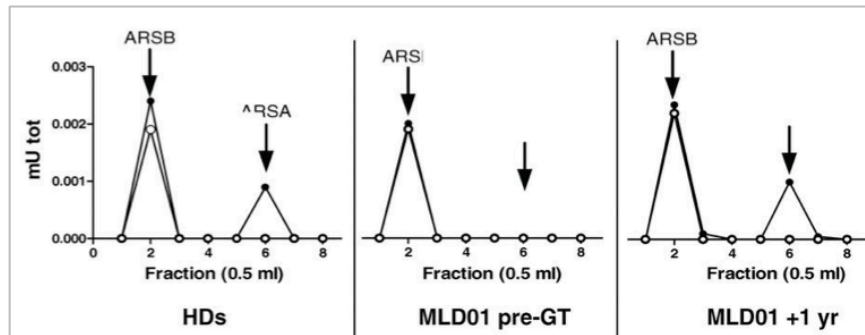
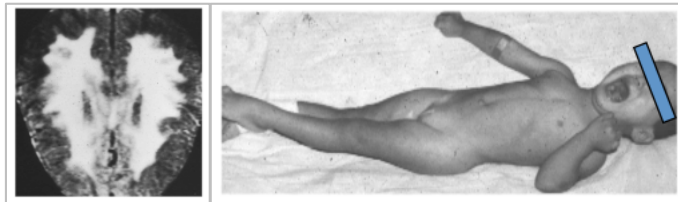
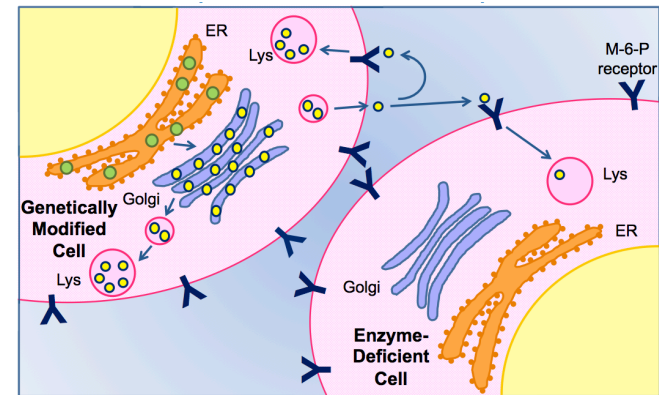


# 代謝性疾患に対する *ex vivo* 遺伝子治療

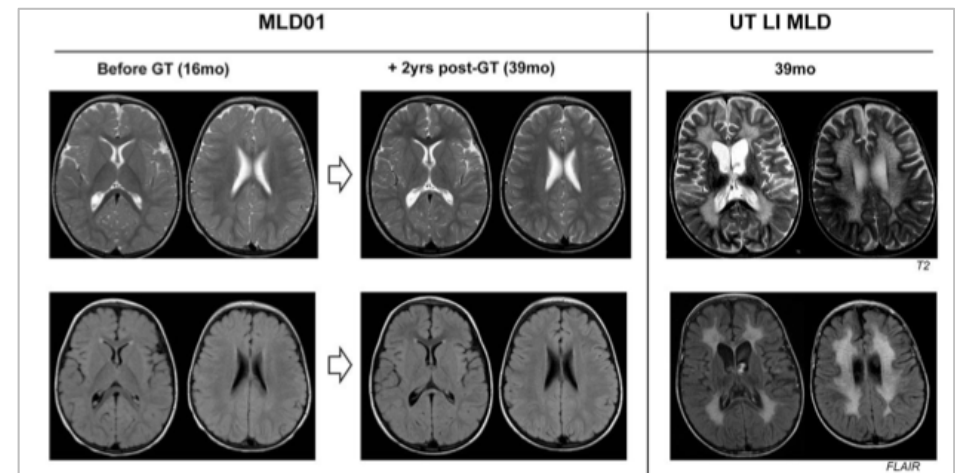
- ・ライソゾームは様々な物質分解酵素を有する細胞内小器官
- ・分解酵素が欠損することで細胞内に代謝産物が蓄積
- ・臨床症状は様々で多くは小児期に発症
- ・ **酵素補充療法** 肝脾腫や心臓には効果あり、 **BBBにより神経には効かない**
- ・ 根治療法 **造血幹細胞移植、遺伝子治療**  
 骨髄細胞が脳実質に移動、microgliaに?  
**Cross-Correction**

## 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)



# 神経性疾患に対する *in vivo* 遺伝子治療

## 脊髄性筋萎縮症: Spinal Muscular Atrophy (SMA)

- ・ 脊髄前角細胞の変性による神経原性萎縮症
- ・ 進行性の体幹、四肢の筋力低下及び筋萎縮
- ・ 第5染色体 (5q13.2) 上の運動神経細胞生存遺伝子 (*SMN*) 異常
- ・ I、II型SMAではSMN遺伝子欠損が9割以上であり、遺伝子診断可能
- ・ 人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6~9ヶ月
- ・ *SMN2*mRNA前駆体を標的としたスピンラザ (antisense-oligo)
- ・ 1、2、4、9週、その後4ヶ月毎に髄液内投与

型	病名	発症年齢	運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann病 急性乳児型 SMA	0~6ヶ月	坐位未獲得	常劣
II	Dubowitz病 慢性乳児型 SMA	~1歳6ヶ月	立位未獲得	常劣
III	Kugelberg-Welander病 若年性 SMA	1歳6ヶ月~ 20歳	立位、歩行	常劣 まれに 常優
IV	成人型 SMA	20歳以上	正常運動	孤発

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

### Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar



再生医療等製品の先駆け申請指定制度の対象品  
(平成30年3月27日)

AVXS-101 (AveXis, Inc)

## Science

### 2017 BREAKTHROUGH OF THE YEAR

#### Gene therapy triumph



遺伝子治療を受けたEvelyn Vilarrealさん



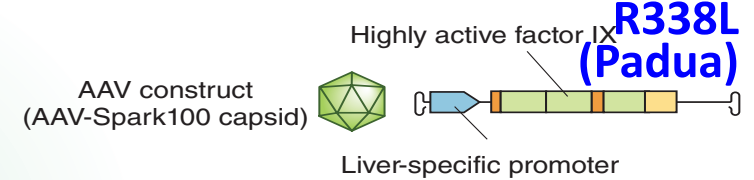
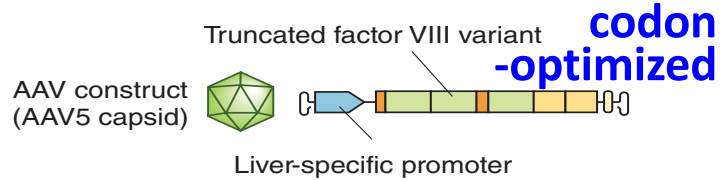
# 血液系疾患に対する *in vivo* 遺伝子治療

## Hemophilia A

## Hemophilia B

Coagulation factor VIII deficiency

Coagulation factor IX deficiency



Low dose: 1 participant  
Intermediate dose: 1 participant  
High dose: 7 participants

Low dose: 10 participants

**$5 \times 10^{11}$  v.g./kg BW**  
**ss-rAAV-Spark100**  
**293 cells (mammalian)**

Dose-dependent increase in factor VIII activity levels

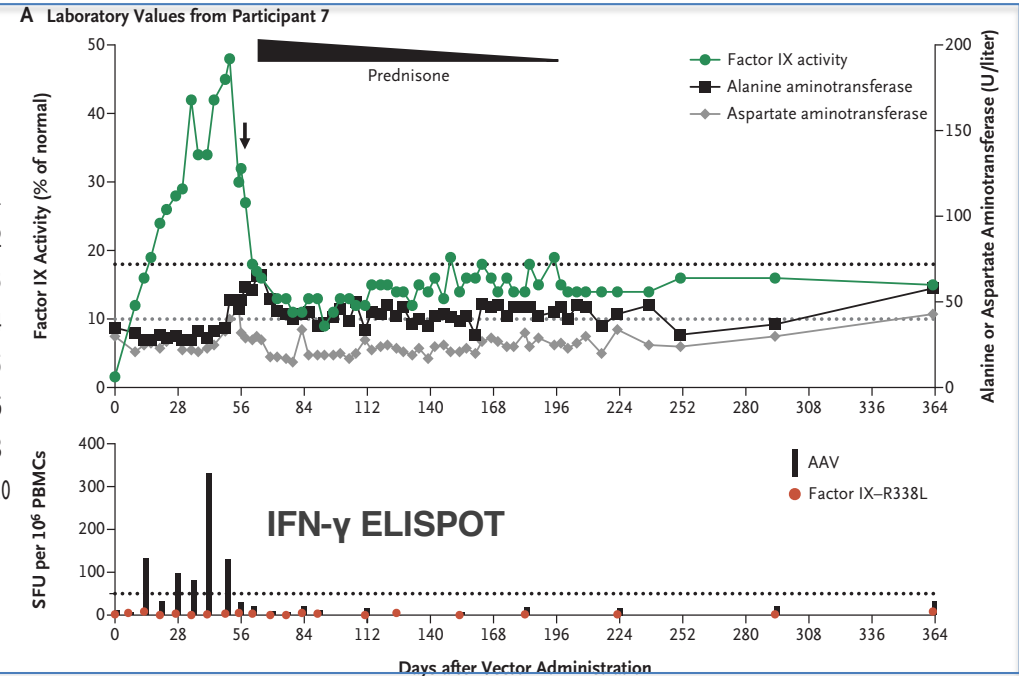
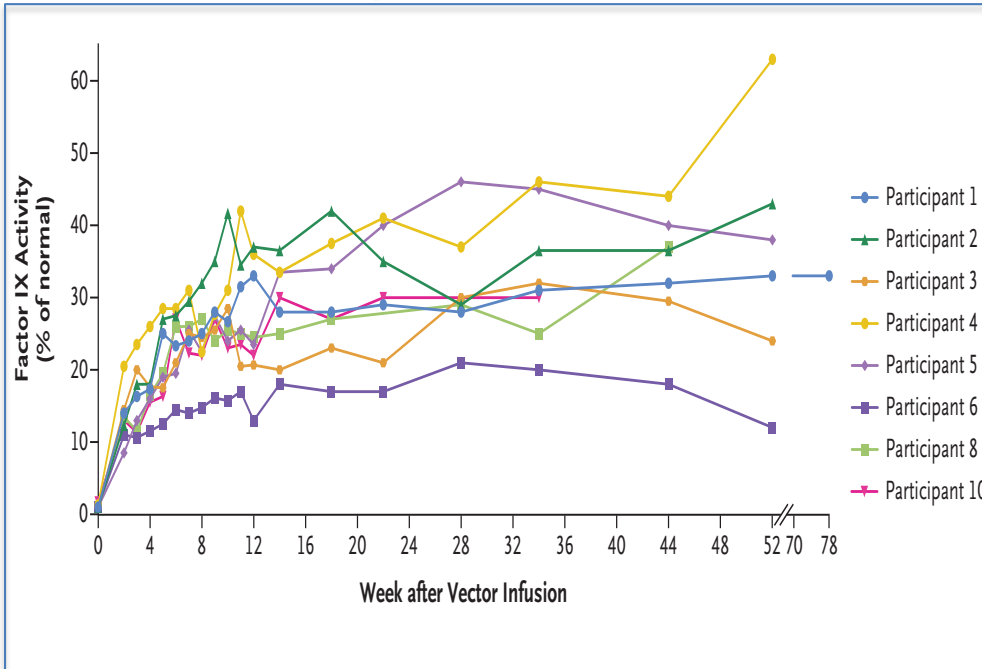
Sustained high factor IX activity levels

Reduction in bleeding episodes

Reduction in bleeding episodes

Pickar *et al.*, Nat. Med., p121-122, 2018

George, *et al.*, Nat. Med., p2215-2227, 2017





# 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム

## 設立の趣旨：

近年、**欧米諸国**では難病、特に遺伝病に関わる難病に対し、**遺伝子治療の有効性、安全性が数多く報告され**、その一部の疾患では幹細胞移植の代替療法として認可されるに至っております。ただ、我が国においては**遺伝子治療を支えるインフラの不備**から、**遺伝子治療を治療の一選択肢としてこれら難病を抱える患者様に提供できない状況**にあります。このことを深く鑑み、この状況を打開するためには単に医師、研究者がその研究成果を発表するだけではなく、**遺伝子治療に関わる全ての関係者**ならびに**実際の生活においてご苦労**されている患者様や**そのご家族が一堂に会し、「一体何が問題なのか」**を明確にすることで少しでも我が国の遺伝子治療実施体制を整備していくことが重要と考え、このフォーラムを発足致しました。

**第1回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
開催日：平成 23 年 1 月 26 日 (木) 13:00-19:00  
会場：女性と仕事の未来館 (東京都港区芝浦 3-35-3)  
参加費：無料

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第2回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
日時：2012年1月19日(木曜日)  
場所：女性就業支援センター (東京都港区芝浦3-35-3)

13:00 開会式  
13:30 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
14:00 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
14:30 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第3回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
日時：2013年1月17日(木) 13:00-18:30  
会場：女性就業支援センター (東京都港区芝浦3-35-3)  
http://www.jikei-idenby.jp/3rd\_forum.html

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第4回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
日時：2014年1月15日(木) 13:00-18:30  
会場：女性就業支援センター (東京都港区芝浦3-35-3)

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第5回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
開催日：平成 27 年 1 月 15 日 (木) 13:00 - 18:30  
会場：東京医科歯科大学 第一講義室 (東京都港区芝浦3-25-8)  
参加費：3,000円

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第6回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
日時：2015年1月21日(木) 午前10時午後7時  
会場：東京医科歯科大学 第一講義室 (東京都港区芝浦3-25-8)  
参加費：3,000円

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第7回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
日時：2016年1月19日(木) 13:00-18:30  
会場：女性就業支援センター (東京都港区芝浦3-35-3)

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**第8回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム**  
International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease  
日時：2017年1月17日(木) 13:00-18:30  
会場：女性就業支援センター (東京都港区芝浦3-35-3)

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**The 9th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease**  
President: Takashi Date, Thursday, January 17th, 2019  
Venue: The Jikei University School of Medicine (Tokyo, Japan)

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来

**10周年記念大会 First Announcement**  
第10回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム  
世界での遺伝子治療の現状と国際展開  
今日は何をすべきか

● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来  
● 講演：遺伝子治療の現状と遺伝子治療の未来



# 遺伝子治療学会への企業参画

## ASGCT

### 21st Annual Meeting Sponsors



CAR T Cell Therapy Workshop sponsored by an educational grant from: **Celgene Corporation**

## ESGCT



## JSGCT



From current ASGCT, ESGCT and JSGCT homepages

# 遺伝子治療を行うには医療側の準備: GXP+カルタヘナ法

---

## 1. 臨床用ウイルス・ヒト細胞加工物（製造、品質、安定性）

Good Manufacturing Practices: GMP

Good Gene, Cell and Tissue Practices: GCTP

Good Quality Practices: GQP

Good Distribution Practices: GDP

## 2. 非臨床試験（POC、安全性）

Good Manufacturing Practices: GMP

Good Gene, Cell and Tissue Practices: GCTP

Good Laboratory Practices: GLP

## 3. 実施体制（臨床プロトコル、ICF、生物統計、DM）

Good Clinical Practices: GCP

## 4. カルタヘナ法

第一種使用規程 ウイルス排泄管理、患者隔離（医療機関）

第二種使用規程 ウイルス製造方法（製造所）

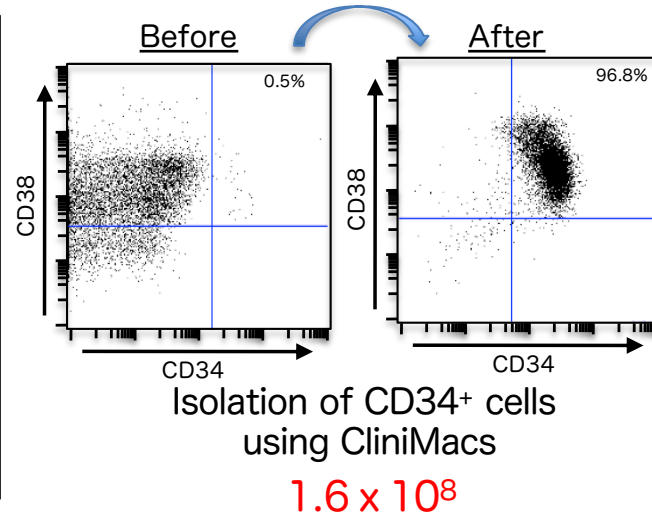
（製造・販売承認前まで）



# 患者造血幹細胞への遺伝子導入



遺伝子治療用製品の  
原材料

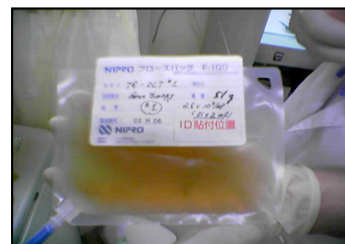
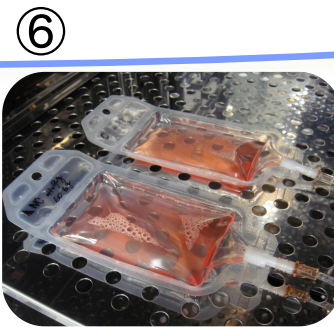


③ Cell manipulation



④ Transduction

## バッグを用いた閉鎖系培養法



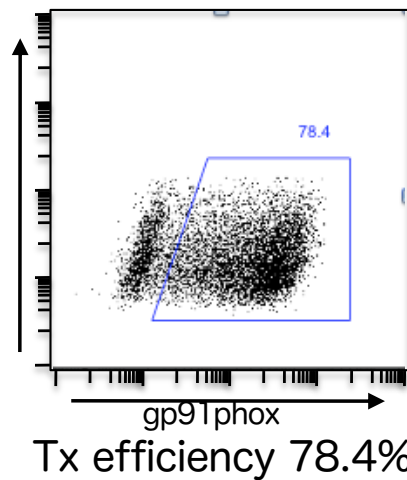
Collection



Cell washing



Cell number  $3.6 \times 10^8$   
Viability 95%



⑥

# Validation と Verification

---

## Validation

製品の品質に影響を及ぼす変動要因をあらかじめ予想し、それを基に許容条件の下での製品製造工程を立案し、最終的には目的とする品質に適合した製品を恒常的に製造できる製造工程を文書化する体制を構築する

### Process Validation

## Verification

遺伝子治療用等製品では、倫理面から患者細胞を利用することができず、非臨床でのprocess validationの実施は困難であり、実際には治験における製造工程において、あらかじめ特定していた製品の品質に影響を及ぼす変動要因が許容条件の範囲内にあるかを確認し、それを文書化する方法



前臨床試験での暫定的な製品製造工程



実際の治験の中で製造工程の見直しが必要



製造工程はすでに医療機関から始まっている



# 院内体制の整備

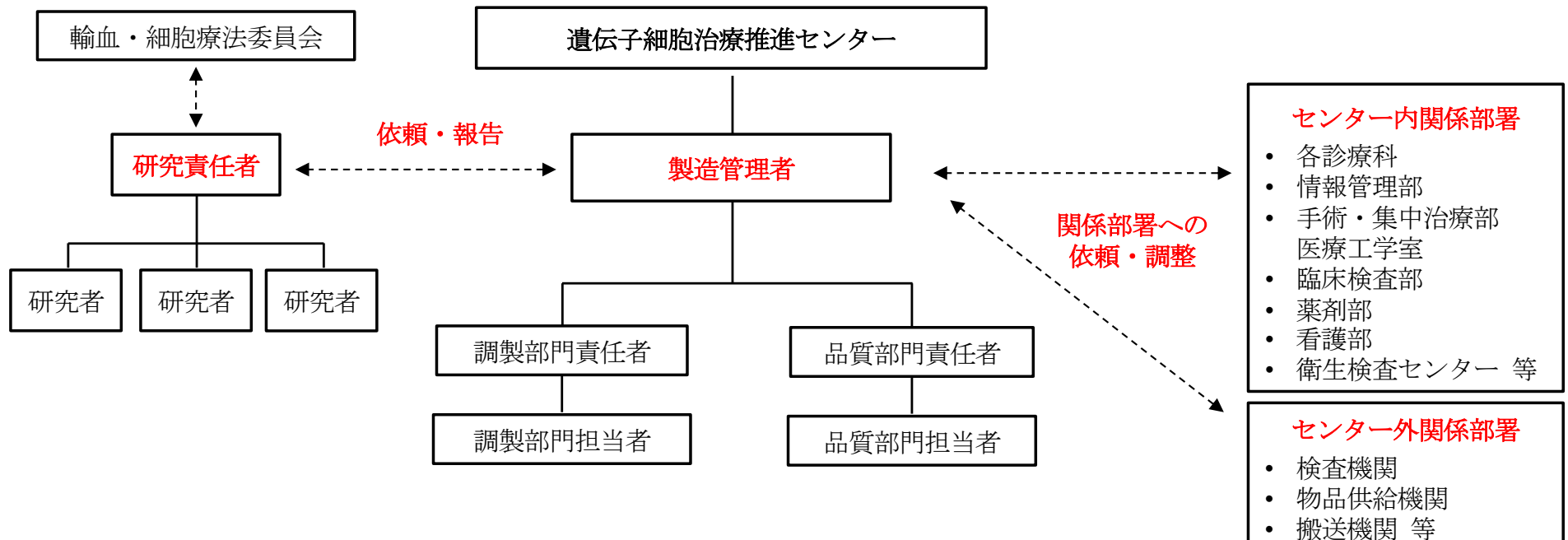
製造における最重要課題 = **如何に情報を一元化するか**

情報の一元化：製品製造に関わる情報、すなわち受注から製造を経て出荷にいたる工程で発生するすべての情報を一カ所に集約すること

院内における製造工程とは

患者登録（ICF取得を含む）、臨床症状の表記、臨床検体採取（アフエレーシスを含む）、細胞調製、細胞保管・管理、細胞移送等の工程

遺伝子細胞治療実施体制組織図



# 医療機関におけるその他の課題

---

1. 我が国特有の規制をどうするか
  - ・ 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
  - ・ 特殊な特性解析をどうするか（毒性試験、免疫系試験、等）
  - ・ 長期的フォローアップをどう考えるか（genotoxicity）
3. カルタヘナ条約への対応
  - ・ 第一種対応に関して ウイルス排泄管理、患者隔離（医療機関）
  - ・ 第二種対応に関して ウイルス製造方法（製造所）



# Virus Shedding FDA Guidance\*より

1. **なぜ、ウイルス排出 (virus shedding) に関するガイダンスが必要か？**
  - > 治療を受けた**患者から周囲のヒトに製品関連ウイルス (遺伝子治療用製品等) が伝播 (感染) する可能性**があるから
  - > 遺伝子治療用製品等の特性や患者の状態により、**過去のデータ**や**非臨床安全性試験のデータ**が完全に**virus shedding**を**予想できない**から
2. virus sheddingに関するガイダンスの目的は？
  - > 非臨床、臨床試験における遺伝子治療用製品等のsheddingのデータ収集  
どのphase、何時、どのように？
  - > 遺伝子治療用製品等がvirus sheddingにより周囲のヒトに感染する可能性の評価
3. 患者の何にウイルスがあればvirus sheddingとするか？
  - > 分泌物：尿、唾液、鼻汁など、排泄物：便、皮膚：膿疱、創傷など
  - > bio-distributionとは異なり、排外に排出しないため血液は含まない
4. 試験デザインの留意点は？
  - > 患者試料の選択、試料収集の時期・頻度、モニタリングの期間、アッセイ法
  - > 遺伝子治療用製品等の特性 (複製可能、免疫原性、感染種、など)、投与ルート

 **製造販売承認後の環境リスク評価を含めた安全な使用法のため**

 **治験の枠組みでの適切な試験デザインの構築**

# カルタヘナ第一種使用規程承認申請書と評価書

医薬品等規制調和・評価研究事業（2016～2018年）

遺伝子治療におけるカルタヘナ法的第一種使用規程の考え方に関する研究

## 第一種使用規程承認申請書

項目	記載項目の注意点等
1. 原液の保管	CRO・企業内：第二種申請（確認申請は不要）
	治療施設内：第一種申請
2. 原液の希釈・保管	非増殖性ウイルス：区別された場所
	増殖性ウイルス：エアロゾルの飛散を防止、区別された場所
3. 運搬	CRO・企業内：第二種申請（確認申請は不要）
	治療施設内：第一種申請
4. 患者への投与	区別された場所
5. 患者からの排出	基本事項
	個室管理が必要な場合
	個室管理は必要ないが一定期間ウイルスの排出が確認される場合
	ヒトでの排出データが十分に得られていない場合
6. 患者検体取扱い	増殖性ウイルスの場合
	基本事項
	取扱い注意が必要な検体を試験機関に委託する場合（エアロゾル）
7. 感染性廃棄物	基本事項
	感染性の可能性がある廃棄物の自宅での対応
	CRO・企業内での廃棄

# より安全で有効な遺伝子治療の実施を目指して

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

## 遺伝子細胞治療推進センター

Gene & Cell Therapy Promotion Center (GCP Center)

### 当センターでの遺伝子細胞治療などの実施

- ・ 遺伝子細胞治療の治験実施
- ・ 市販後調査、市販後臨床研究・臨床試験の実施

(<https://www.ncchd.go.jp/scholar/clinical/chiken/index.html>)



### PMDA薬事戦略相談への対応

- ・ カルタヘナ法など法律・規制等への対応
- ・ 試験実施計画書作成支援
- ・ PMDA相談後の問題解決支援

(<https://www.ncchd.go.jp/scholar/clinical/section/kikaku/madoguchi.html>)



### 製薬企業、CRO、アカデミア、医療機関などからの各種相談に対応

ご希望の方は、臨床研究センター 臨床研究相談・支援窓口から  
お申し込みください (初回無料)

(<https://www.ncchd.go.jp/scholar/clinical/section/kikaku/madoguchi.html>)



### 遺伝子細胞治療に関する患者さんからのご相談

遺伝子細胞治療に関するご相談は、医療連携室にご連絡ください

TEL : 03-5494-5486

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究教育部  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 E-mail [crconsul@ncchd.go.jp](mailto:crconsul@ncchd.go.jp)



国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター  
National Center for Child Health and Development

## 遺伝子細胞治療推進センター

Gene & Cell Therapy Promotion Center



Gene & Cell Therapy Promotion Center



GCTP Center



Good Gene, Cell, Tissue Practice Center



Good Gene, Cell, Tissue Practice Center



GCP Center



Good Clinical Practice Center