

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」



遺伝子治療の開発と 問題点



2019年9月28日
アンジェス株式会社
代表取締役社長
山田 英

本日のお話



1. HGF遺伝子治療薬の承認

2. 小児医療における遺伝子細胞治療

3. ゲノム編集への挑戦

先進国で承認された遺伝子治療一覧

承認時期	製品名	適応症	開発会社	承認地域
NEW 2019年	ベペルミノゲン ペルプラスミド	重症虚血肢	アンジェス (日本)	日本
2019年	Zolgensma (ゾルゲンマス)	脊髄性筋萎縮症	ノバルティス (スイス)	米国
2017年	Kymriah (キムリア)	急性リンパ芽球性白血病	ノバルティス (スイス)	米国
	Yescarta (イエスカルタ)	大細胞型B細胞リンパ腫	カイト・ファーマ (米国)	米国
	Luxturna (ラクスターナ)	遺伝性網膜ジストロフィー	スパーク・セラピューティクス (米国)	米国
2016年	Strimvelis (ストリムベリス)	ADA欠損症	サンラファエルテレソン研究所 (イタリア)	欧州
	Zalmoxis (ザルモクシス)	GVHD予防	モルメド (イタリア)	欧州
2015年	Imlygic (イムリジック)	悪性黒色腫 (メラノーマ)	アムジェン (米国)	米国
2012年	Glybera (グリベラ)	リポたんぱくリパーゼ欠損症	ユニキュア (オランダ)	欧州

HGF遺伝子治療薬承認までの経緯



- 2001年 5月 厚生労働省及び文部科学省 遺伝子治療臨床研究の実施計画を了承
- 2001年 6月 大阪大学 臨床研究開始(第1例目投与)
- 2002年 2月 アンジェス MG 治験相談実施(相談区分: 初回治験相談)
- 2003年 3月 アンジェス MG 厚生労働省に「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」に基づく確認の申請
- 2003年 9月 大阪大学 臨床研究終了(投与総症例22例の審査終了)
- 2003年 9月 厚生労働省 指針への適合確認の申請に対し適合を確認
- 2003年10月 アンジェス MG 厚生労働省に第Ⅲ相試験に係る治験の計画の届出
- 2004年 3月 第Ⅲ相試験開始(第1例目投与)
- 2007年 6月 第Ⅲ相試験終了(中間解析にて有効性確認)
- 2008年 3月 医薬品製造販売承認申請
- 2010年 9月 医薬品製造販売承認申請取り下げ
- 2014年11月 薬機法(改正薬事法)施行
- 2014年10月 大阪大学 先進医療B 医師主導型臨床研究開始(第1例目投与)
- 2017年 8月 大阪大学 先進医療B 医師主導型臨床研究終了(最終症例の観察期間終了)
- 2018年 1月 再生医療等製品製造販売承認申請
- 2019年 3月 条件及び期限付き再生医療等製品製造販売承認取得
- 2019年 9月 薬価収載

プラスミドを選んだ理由

- ◆ウイルスベクターの安全性に関する懸念
- ◆HGFタンパク質は血中半減期が短い



プラスミドベクター
局所で持続的な発現が期待できる

1つの国内初と3つの世界初

- ① **国内初**の遺伝子治療用製品である
- ② **世界初**のプラスミド（DNA分子）製品である
- ③ **世界初**のHGF実用化製品である
- ④ **世界初**の末梢血管を新生する治療用製品である

次のお話

1. HGF遺伝子治療薬の承認

2. 小児医療における遺伝子細胞治療

3. ゲノム編集への挑戦

Ex vivo遺伝子導入

造血幹細胞移植（他家）の適用となり得る疾患

- 造血幹細胞由来細胞の遺伝子疾患
- ライソゾーム酵素の欠損症



自家造血幹細胞へのレンチウイルスによる遺伝子導入

- ◆ 宿主（患者）ゲノムへの正常遺伝子の挿入
- ◆ 強力なプロモータによる十分な発現量
- ◆ 遺伝子導入幹細胞の患者造血組織への生着



導入した遺伝子の永続的な発現

海外から導入する際の課題



- ◆ 導出元からウイルスベクターが供給されない場合
 - ・ 患者から採取した細胞を空輸する必要
 - ・ 凍結しない場合、輸送時間の制限が厳しい
- ◆ 導出元からウイルスベクターが供給される場合
 - ・ 医療施設の近傍にCPCが必要

次のお話

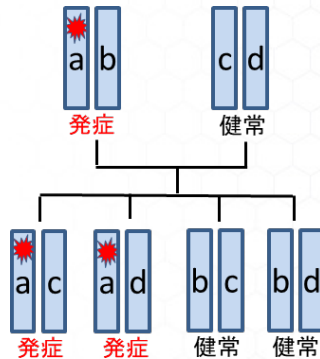
1. HGF遺伝子治療薬の承認

2. 小児医療における遺伝子細胞治療

3. ゲノム編集への挑戦

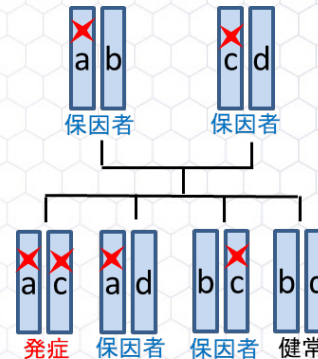
ゲノム編集が必要なケース

常染色体顕性遺伝



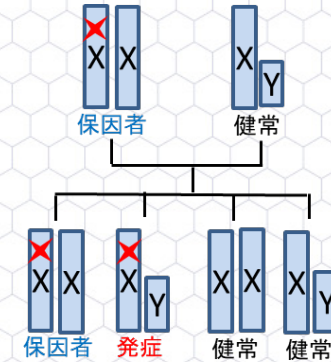
異常な遺伝子が働いて発症する

常染色体潜性遺伝



必要な遺伝子が欠損して発症する

伴性遺伝



- 常染色体顕性遺伝
 - 異常な遺伝子を破壊する必要がある
 - 正常な遺伝子を導入しても治療効果は期待できない
- 分化段階に応じた発現調節が必要な場合
 - 当該遺伝子自身の転写調節による発現が必要
 - 定常発現用のプロモータでは対応できない
 - イントロンが転写調節に関与している場合がある

アレル特異的な編集の必要性

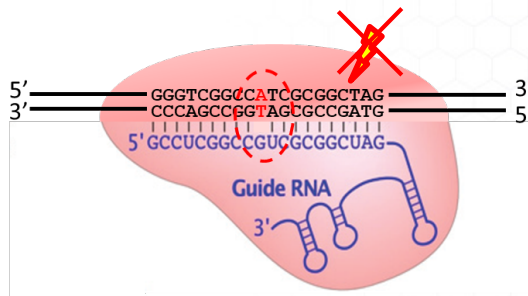
- 特に常染色体顕性遺伝疾患の場合、
異常アレルのみ破壊し、
正常アレルは保全
されなければならない
- 一塩基の変異が疾患の原因となる



対立アレルとの一塩基の違いをも区別できる
精度の高いゲノム編集技術が必要

Emendo社との提携

- オフターゲット効果を回避できる精度の高いゲノム編集技術
 - 標的配列の選択 (gRNAの設計) に加え、
 - 標的配列とgRNAの配列が完全一致した時のみDNA切断活性が発現する精度の高いヌクレアーゼを作出
 - 標的配列毎に高精度なヌクレアーゼを迅速に作出する手法を開発
- オフターゲット効果の懸念がないので、標的配列の選択の自由度が向上
- 必要な要素はRNP等として供給し、基本的にウイルスベクターは用いない



安全性の高いゲノム編集技術の確立と、
医療への応用を目指す

遺伝子疾患に対する ゲノム編集医療の課題

- ◆ 遺伝子疾患＝希少疾患
- ◆ 個別医療（自家細胞への*Ex vivo*ゲノム編集の場合）
- ◆ 変異箇所の多様性
（原因遺伝子の変異箇所は患者によって異なる）



- 遺伝子診断技術（変異箇所の特定）との連携が必須
- 事業として成立させるための仕組みが必要

最後に

今後の課題

1. 院内CPCの設置・運営

2. 新生児遺伝子検査体制の整備

3. 事業性の確立
