

<遺伝性難病に対する遺伝子治療>

- ・難病の多くは遺伝性疾患であるが、そのうち原因遺伝子が解明されている疾患は約 5,000 種類存在する。これらの疾患に対しては、ゲノム編集を含む遺伝子治療こそが究極の根本的治療法であり、これに勝る代替治療法はない。
- ・一部の疾患に対する既存の酵素補充療法などは極めて高額(一人当たり年間数千万円)で、しかも生涯にわたって続ける必要がある。遺伝子治療では1回の治療で完治できる可能性がある。
- ・現在までにウイルスベクターの有効性、効率、安全性をめぐる課題がほぼ解決したことに加え、最近のゲノム編集技術の導入によって、実臨床への道が大きく開かれた。今こそ、遺伝性難病の克服に向けて、わが国においても遺伝子治療研究を大きく推進させることが望まれる。

<課題>

- ・わが国における遺伝性難病の基礎研究は世界のトップレベルにあるが、そのほとんどは小規模の研究室で実施されている。遺伝子治療に向けた研究を行うための研究費、施設、インフラが存在しない。これまでの研究成果を遺伝子治療に結びつけるためには、それらを支援する仕組みが必要。さらに、臨床応用を見据えた一貫通貫のプロジェクトを実施するためには、アカデミア、バイオベンチャーの small scale から大手製薬企業へのスムーズな流れを確立する必要がある。
- ・研究を支えるインフラが未整備。様々なアカデミアが前臨床の段階で共通に利用できる、GMP 準拠のベクター製造中央施設がない。現状は、零細な製造施設が数か所あるのみ
 - ・若手研究人材の不足。わが国における遺伝子治療研究の冬の時代が長く続いたため、遺伝子治療研究を行う若手研究者が数少ない
- ・遺伝性難病の遺伝子治療薬開発は、利潤が期待できず企業は参入に消極的。しかし、国の医療経済にとっては、一生涯高額な治療を続けるよりも単回の遺伝子治療による疾患完治の方が経済的
- ・遺伝子治療の実施に関する審査に対して、厚生労働省の窓口が一本化されていない。臨床研究としての in vivo 遺伝子治療を行う場合は大臣官房厚生科学課(カルタヘナとの関連)、ex vivo 遺伝子治療は医政局研究開発振興課(細胞治療、再生新法との関連)、治験としての遺伝子治療は医薬安全局審査管理課および PMDA の管轄下(薬としての扱い)になっており、相互の連携に乏しい
- ・遺伝子治療薬の薬価設定。海外では極めて高額な価格設定がなされている

<対策>

- ・オールジャパンの体制整備が肝要～アカデミアが共通で利用できる GMP 準拠のベクター製造中央施設の整備
- ・ベクター製造施設で働く人材の確保も重要。単なる製造施設では優れた人材の確保は困難。基礎研究も行えるような環境を整備する必要
- ・作成したベクターの品質管理試験を包括的に実施する公的施設を国内に整備

- ・有望なシーズを持つ遺伝性難病研究者への研究費助成
 - ・企業との連携マッチング支援
 - ・若手研究者の育成と研究支援
 - ・臨床応用を目指す研究については、最初から臨床応用に向けてシーズ開発段階から企業と連携し、GMPレベルで行うことが必要
- <臨床応用段階の遺伝子治療>
- ・臨床応用推進のための規制緩和。例えば、再生新法での臨床研究データの治験 phase I/II における利活用を認める
 - ・遺伝子治療の臨床治験を実施するにあたり、データ管理や遺伝子治療を受けた患者の管理についての基準を定めるとともに、それに対して責任をもって相談・対応できる一本化した窓口を厚労省に設置
 - ・海外では遺伝子治療薬に対して前処置の医療などをすべて含む「一連の行為」に対して薬価が設定されており、極めて高額となっている。わが国における再生医療等製品と同様に、遺伝子治療薬のみを「モノ」として薬価設定することにより、安価に実施することが可能

(国立成育医療研究センター・研究所長 松原洋一)

- ・海外では政府やNPO団体が遺伝子治療を支援するための拠点を整備し、臨床用ベクターの製造や遺伝子治療に関わる品質・安全性試験を行っている。
- ・日本ではこれらベクター製造や安全性試験は海外企業に依頼している。わが国の遺伝子治療を発展させるためには、国内に包括的な遺伝子治療支援体制を整備する必要がある。

GENETHON

フランス(欧州+米国)

フランス筋疾患協会(AFM)がTelethonにて集めた資金で1990年に設立したNPO団体。

年20億円以上の資金を寄付で集め、デュシェンヌ型筋ジストロフィーやウイスコット・アルドリッチ症候群に対する臨床用ベクターを製造している。現在、ここで作られた臨床用ベクターで欧州統合の遺伝子治療臨床研究が計画されている。



HSR-TIGET

イタリア(欧州+米国)

TIGETは、San Raffaele Scientific InstituteとTelethonが合同で1995年に、遺伝性疾患に対する基礎・臨床研究のため設立したNPO団体。

ADA欠損症，異染性白質ジストロフィー，ウイスコット・アルドリッチ症候群，慢性肉芽腫症の遺伝子治療を行う。同一敷地内にウイルス製造会社MoIMed社がある。GSK社と提携し、欧州で遺伝治療薬の承認を得た。

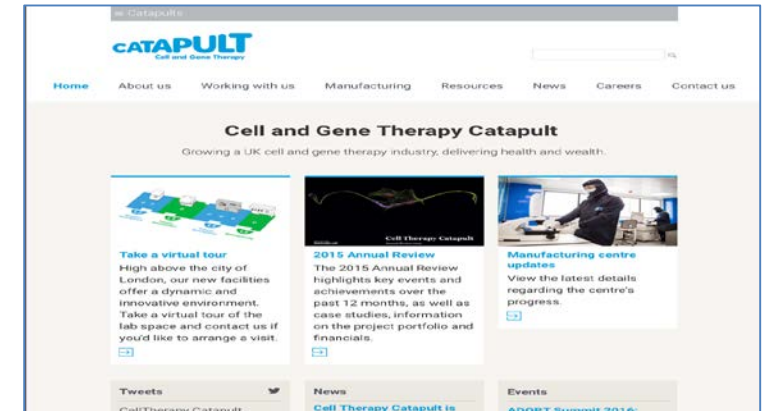


CATAPULT

イギリス

細胞療法および再生医学における橋渡し研究の卓越拠点で、**公的機関**として設立。英国が細胞療法の開発・提供・商業化で世界のリーダーとなり、企業の立ち上げと成長にとっての拠点になることを目指している。

英国貿易投資総省は世界の再生医療業界の規模を年31億ポンド(4,030億円)と評価し、2021年までに年1,000万ポンド(13億円)の支援を受ける予定。



GENETHONについて

The screenshot shows the Genethon website interface. At the top left is the Genethon logo. To its right is a search bar and a language selector set to 'Français'. Below the logo is a navigation menu with links for Home, About us, R&D, Products, Partnerships, and News. The main content area features a large banner with the text 'gene therapy treatments for rare diseases' and an image of a child wearing a white helmet. Below the banner is a carousel with the text 'Diseases of the muscles, immune system, blood, retina...'. To the left of the main content is a 'Breaking news' section with three news items dated 17 January 2012, 12 January 2012, and 1 September 2011. To the right is a 'Pipeline' section with a table showing the progress of various diseases through Research, Pre-clinical phase, and Phase I or II/III. The diseases listed are Gamma-sarcoglycanopathy (IM administration), Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS), Chronic Granulomatous Disease, Duchenne Muscular Dystrophy, and Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Below the pipeline is a 'Bioproduction' section with an image of a large industrial building and text describing it as the world's largest center for the production of clinical grade gene therapy products.

- ・フランス筋疾患協会 (AFM) が **Telethon** により得た資金で 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が目的
- 1990-1992 ヒトゲノムのマッピング
- 1993-1996 遺伝性疾患の原因遺伝子探索
- 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 (ガンマサルコグリカン欠損症、デュシャンヌ型筋ジストロフィー、ウイスコット・アルドリッチ症候群 (WAS))
- 2007- Gene Therapy Pioneers
- 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 (約30億円)。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

(資料提供: 国立成育医療研究センター・小野寺雅史)

GENETHONにおけるGMP準拠製造プラットフォーム



Genethon Bioprod

- 5,000m²のウイルス製造工場と品質管理
- 15個別HVACエンジン(清浄度10⁵~5x10⁵)
- 3kmのエアードクト
- High Environmental Quality (HEQ) 基準の建物



Lab

- 2,500m² レベル3封じ込め実験室
- 500m² 4つのウイルス製造室
- Class A isolatorをもつ2つの無菌的ウイルス充填室
- 500m² GMP準拠品質管理実験室

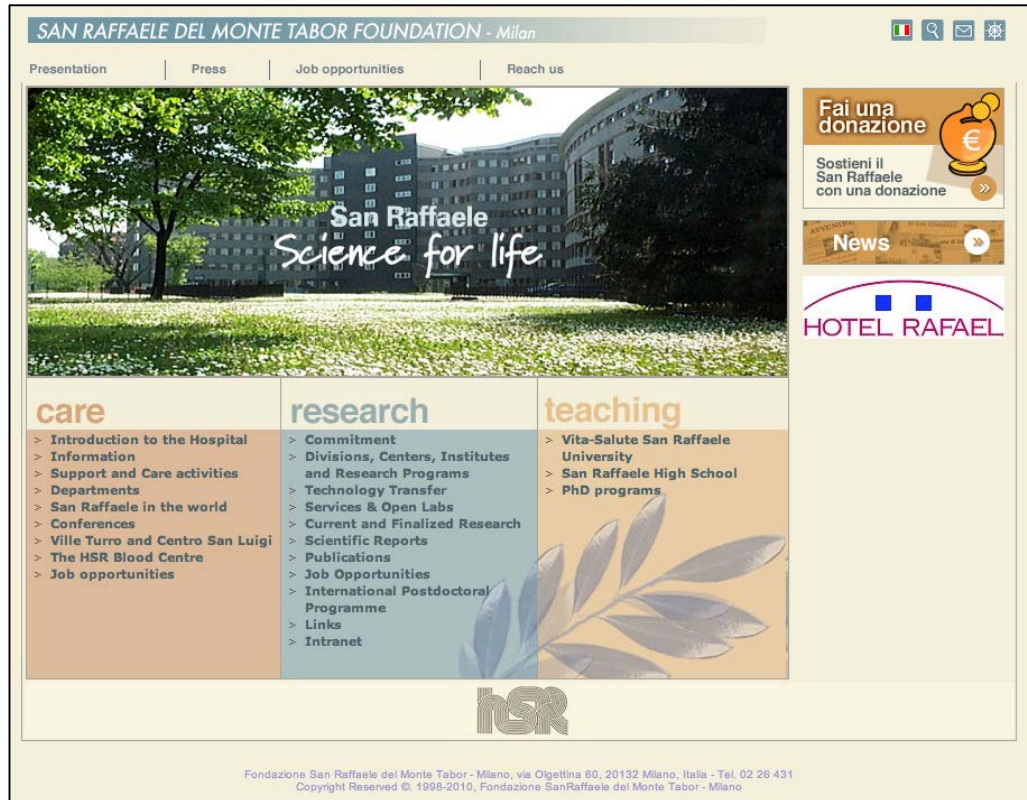
Production Capacity

- 年20の臨床用バッチの製造
- 800LのAAV製造(4x200L bioreactors)
- 100Lのレンチウイルス製造

建設費 2800万ユーロ (約37億円)
AFM €5M, Council €15M, Genepole €8M

運営費 500~800万ユーロ (約10億円)
Telethon by AFM

HSR-TIGETについて



- San Raffaele Scientific Institute (SRSI)
San Raffaele del Monte Tabor Foundationが、革新的な治療法を開発することを目的に設立
- San Raffaele Telethon Institute for GT
SRSIとTelethonが合同で、1995年に遺伝性疾患に対する基礎・臨床研究のため設立したもの
- ADA欠損症, 異染性白質ジストロフィー, ウィスコット・アルドリッチ症候群, 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療を行う
- 同一敷地内にウイルス製造会社MolMed社がある

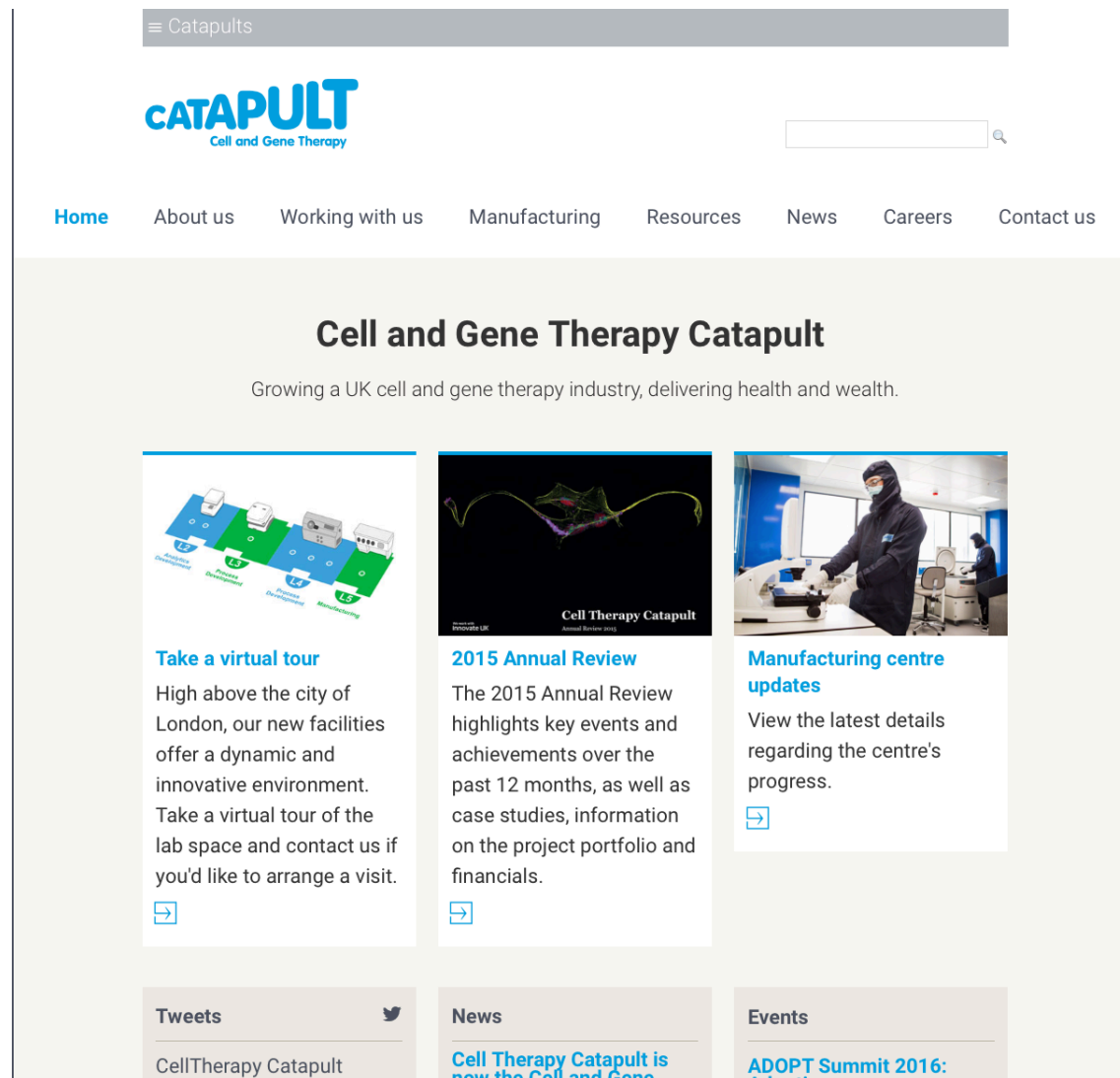
GSKとの提携



- GSKとイタリアTelethonの連携
- 1,000万ユーロをTelethonに提供
- ADA欠損症のベクターGSK2696273として治験
- 他の疾患 (MLD, WAS, b-thalassemia, MPS1, GLD, CGD) に対してもサポート

➡ **Italian Telethonの保護**

CATAPULTについて



Resources

Preclinical database

Clinical trials database

Clinical and regulatory

UK funding database

Whitepapers and resources

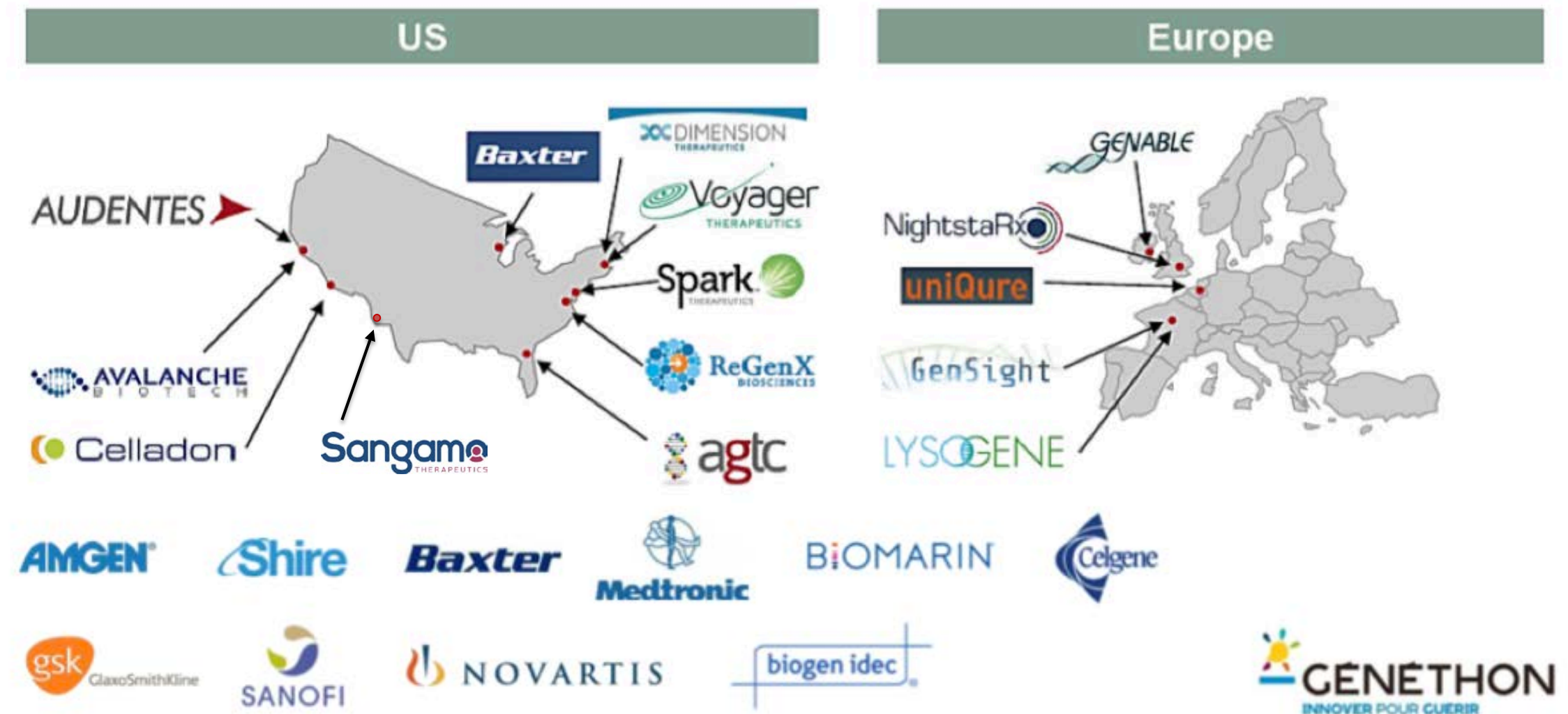
acCELLerate workshop

Regulatory news

- ・セル・セラピー・カタパルトは細胞療法および再生医学における橋渡し研究の卓越拠点。
- ・目的は、英国が細胞療法の開発・提供・商業化で世界のリーダーとなり、企業の立ち上げと成長にとっての拠点となること
- ・ロンドンのギーズ病院に拠点を置き、製品を初期臨床試験に供し、臨床・技術・製造・規制関連の専門技術を国民健康保険(NHS)で利用できるようにしている。
- ・重点を置いているのが、提携と投資・資金確保の障壁低減で、事業は設立以来、急成長している。
- ・英国貿易投資総省は世界の再生医療業界の規模を実に5億ポンド以上と評価しており、2021年までに50億ポンド以上の売上高をもたらすと見積もっている。(ct.catapult.org.uk)

(資料提供: 国立成育医療研究センター・小野寺雅史)

遺伝病に対する遺伝子治療を行っている主な企業等



＜対象となっている主な遺伝性疾患＞

リポ蛋白リパーゼ欠損症, ADA欠損症, 血友病B, Leber病(左記は承認済),
ウイスコット・アルドリッチ症候群(WAS), 慢性肉芽腫症(CGD), 血友病A, β -サラセミア,
ムコ多糖症 I, ムコ多糖症 III, パーキンソン病, 副腎白質ジストロフィー(ALD),
異染性白質ジストロフィー(MLD), ガンマサルコグリカン欠損症, 網膜色素変性症など