



国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

資料 4-2-5
(末松参考人説明資料)

平成30年3月1日
第5回ゲノム医療実現推進に関する
アドバイザリーボード

遺伝子治療の研究開発について

日本医療研究開発機構
理事長 末松 誠

Science
AAAS

2017 Breakthrough of the year

AAV9遺伝子治療を受けたSMA1患者のEvelyn Vilarreal さん

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



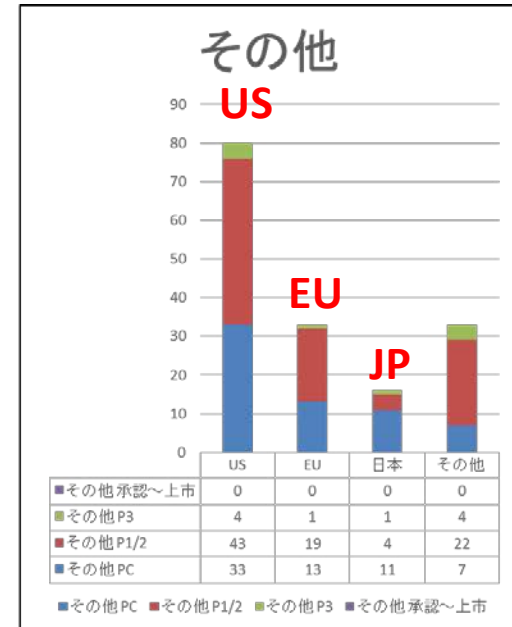
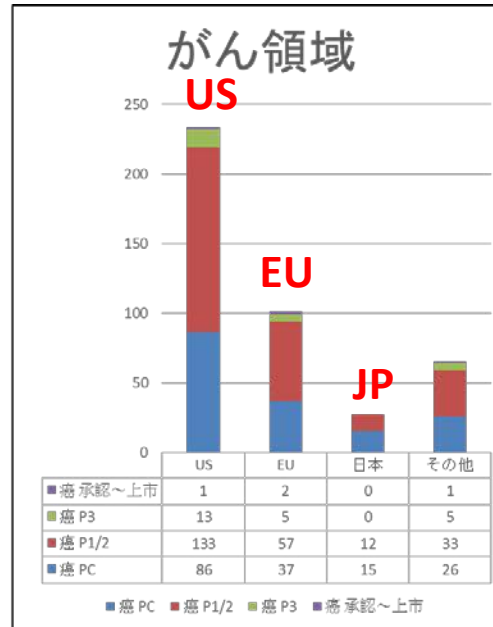
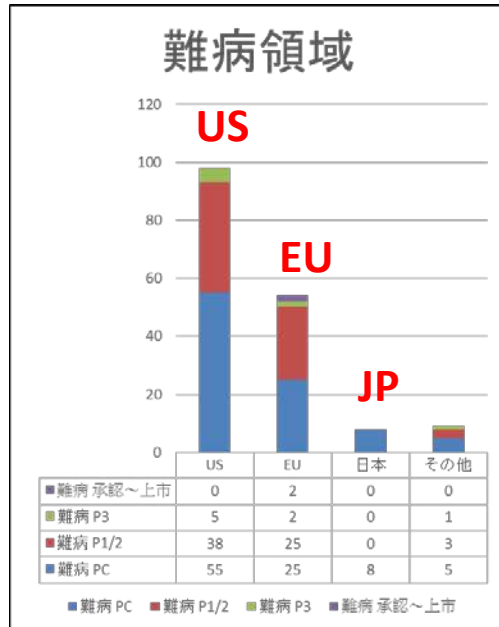
"Gene therapy's new hope: A neuron-targeting virus is saving infant lives" (DOI: 10.1126/science.aar3664), on N Engl J Med 377, 1713–1722, Nov 2017

革新的治療としての遺伝子治療に対する市民の関心と期待は高まっている

各国の遺伝子治療薬の開発（治験状況）



開発パイプライン数 US 411件、EU 188件、日本 51件、その他 107件



日本における遺伝子治療開発は欧米と比し、大幅に出遅れている

(株) テクノミック「明日の新薬」2016年11月データベースをもとにAMED作成

① 遺伝子治療薬の研究開発競争力促進の必要性:

欧米では遺伝子治療の製造承認がなされる段階にあり、本邦で国際競争力をさらに加速する必要がある。

- ・アカデミアの革新的基盤研究の促進と、研究室に眠る遺伝子治療アカデミア・シーズの産業応用の加速
- ・国内に供給可能な遺伝子ベクター製剤の製造能力の拡充

② 遺伝子治療の医療現場への実装

国内の遺伝子治療の研究開発・技術革新・社会実装の促進により、医療現場への普及を加速

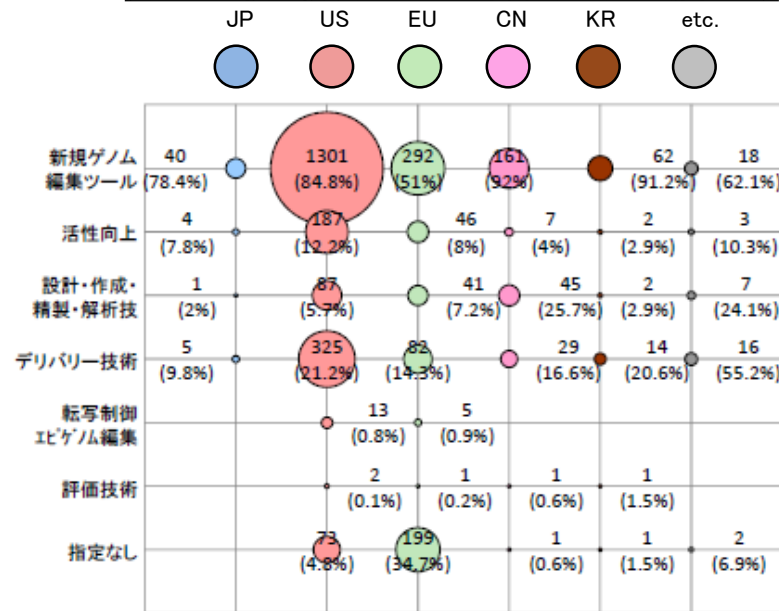
アカデミアの基盤的研究と産業応用研究へ橋渡しの加速 や特許等知財戦略の促進

表1. 「ゲノム編集および遺伝子治療関連技術」の論文発表と特許出願状況

順位	国籍	論文発表件数	国籍	特許出願件数
1	米国	1,444	米国	1,535
2	中国	550	フランス	278
3	日本	302	中国	175
4	ドイツ	272	ドイツ	110
5	フランス	120	韓国	68
6	英国	120	英国	59
7	韓国	89	日本	51
8	カナダ	75	オランダ	50
9	オランダ	48	ベルギー	27
10	オーストラリア	48	スイス	17
11	デンマーク	40	デンマーク	12
12	スペイン	35	イスラエル	12
13	スイス	28	オーストラリア	8
14	インド	27	スペイン	8
15	シンガポール	27	リトアニア	7

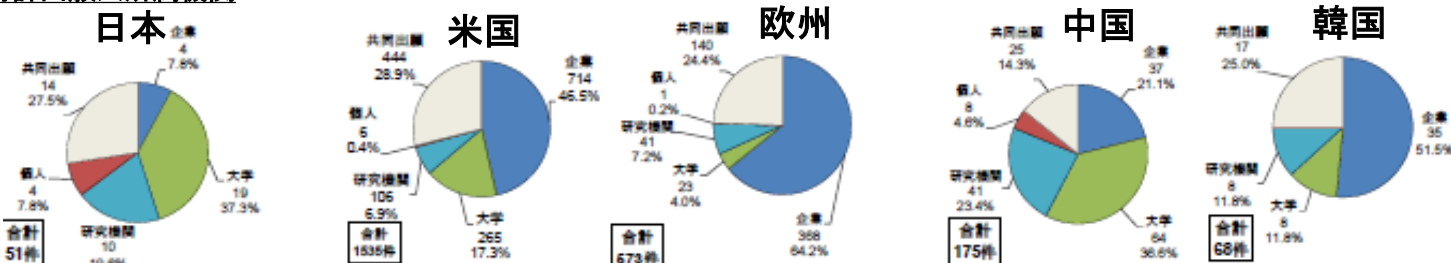
論文発表件数で日本は世界3位であり、米国に大きく差があるものの基礎研究は充実している。しかし、特許出願件数で日本は世界7位にとどまっている。一方で、フランス、韓国では特許出願数が論文発表数に比して多い。

表2. 基盤技術領域別のゲノム編集・遺伝子治療特許数



遺伝子治療の臨床応用に必要な活性向上、デリバリー技術、ベクター設計や発現解析等の産業応用に関わる性能に関する特許は欧米で多い。

表3. 特許出願人所属機関



日本からの遺伝子治療関連特許出願はアカデミアと研究機関で56.9%を占めるのに対して、欧米では企業が46.5~64.2%を占める。

アカデミアの基盤的研究と産業応用研究へ橋渡しの加速や特許等知財戦略の促進 ～ベクター基本特許について～

● ベクター関連特許

(1) レンチウイルス

- 第一世代の特許は既に失効している。
W01998018934 (出願 1997/10/28) ⇒ **失効**
- 複数の機関から改良技術が開発されているが、その**特許も失効済みか、満了を目前に控えている。**

(2) AAV

- AAV1～AAV6まで: ベクター化されてから 20年以上経ており**失効、あるいはなし。**

● その他の基盤技術および組み換えベクター特許

- ベクター関連特許と同様に、**失効、日本に移行されていない、特許庁から拒絶通知／査定**を受けているものが散見される。

AAV	発見	ベクター化
1型	1965	1999
2型	1966	1982
3型	1966	1996
4型	1966	1997
5型	1984	1999
6型	1998	1999
7型	2002	2002
8型	2002	2002
9型	2004	2004
10型	2004	2004
11型	2004	2004

坂田 Hemophilia Topics 2007

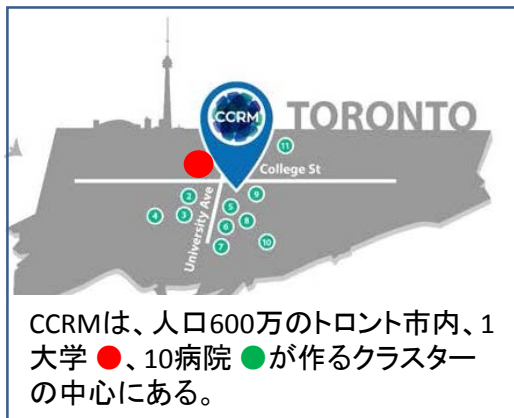
1. 2000年代初頭に出願された基本特許は権利満了により失効しているものが多い。
2. 特許失効したベクターを用いた改良研究が遂行でき、日本独自の研究開発による新たな知財戦略を構築可能。
3. 先行する欧米研究により主要な基本特許が出願済みである可能性を考慮し、推進研究領域については、十分な知財調査が必要。

欧米における政府主導の細胞・遺伝子治療開発推進の例

アカデミア・シーズから細胞・遺伝子治療を社会実装する戦略



欧米を中心として、米国 Children's Hospital of Philadelphia, 英国 Catapult, 仏国 Genethon、カナダ CCRM等の遺伝子治療技術基盤にて研究開発が進められている。



細胞・遺伝子治療研究開発の世界動向

1) 開発の遅れをとった世界各国では国策として細胞・遺伝子治療を推進する動きが活発であり、最近ではアイルランド、中国で技術基盤を整備し国際競争力の強化を図っている。

2) 包括的な産学官協働政策実施例としてカナダ政府が整備したCCRM(Centre for Commercialization of Regenerative Medicine) は、製造インフラと同時に、生物製剤取扱者教育者養成機関(NIBRT)を併設し、包括的な遺伝子治療技術転用基盤を構築している。これにより、アカデミア・シーズを細胞・遺伝子治療として社会実装を実現するにとどまらず、グローバルな研究協力体制を展開し、新たなイノベーション創出や産業基盤形成を通して、雇用促進や経済成長へと寄与・貢献するとしている。 Site Selection Magazine <https://siteselection.com/LifeSciences>

遺伝子治療の社会実装に向けた、 研究開発の課題



1. 個別の疾患治療研究における取り組み
2. 遺伝子治療研究に資する技術開発
3. 製造、橋渡し、臨床研究・治験等の基盤整備
4. レギュラトリーサイエンス、社会実装に向けた倫理的・法的課題対応、社会的合意形成

現 状

- 治療の多様なモダリティの一つとして、遺伝子治療研究が行われている^注。
- 特に稀少疾患では、発症責任遺伝子の同定が進み、次に遺伝子治療を始めとする奏功性の高い治療の研究開発が期待されている。
- 一方、治療研究におけるモダリティの選択時に、遺伝子治療を選ぶインセンティブは必ずしも高くない。
- AMED事業においては、がん、単一遺伝子疾患を始めとする稀少・難治性疾患領域の遺伝子治療研究が支援されている（第4回資料参照）。

課題と方向性

- ターゲットにふさわしいモダリティの治療研究が進められることが必要。
- 遺伝子治療に関しては、遺伝子治療に精通した研究者、ベクター製造施設、技術を持つ人材、臨床研究を行う場等の不足が、隘路となっており、改善を要する。

注) 単一遺伝子疾患、稀少疾患に対しては、低分子医薬品、核酸医薬、たんぱく質／ペプチド、抗体医薬、細胞医薬、遺伝子治療等のモダリティがある。

技術開発及び 製造、橋渡し、臨床研究・治験等の基盤整備



現 状

- 遺伝子治療は、低分子医薬品と異なり、デリバリー技術、ベクター設計、製造技術等、多くの技術要素を要する。
- 日本は遺伝子治療研究が、基礎研究、アカデミア研究に偏っており、基盤技術領域の研究、企業の取組みは比較的少ない。
- 非臨床・治験グレードのベクター製造、規制に対応した臨床研究実施施設等が不足している。
- AMED事業においては、平成28年度春調整費で、革新的ゲノム編集技術の開発、新たな遺伝子治療法の開発、遺伝子治療の基盤整備を支援。

課題と方向性

- 遺伝子治療の技術開発、人材育成、ベクター製造、臨床研究を行う基盤を形成し、広く企業、アカデミアがオープンに連携できることが望ましい。
- 基盤形成・運営は長期的な支援が必要であり、欧米において政府主導の体制整備が進められていることも参考になる。
- In vivo のみならずEx vivo遺伝子治療を考慮すると、**ベクター製造施設と医療機関のセット整備**も必要となる。

レギュラトリーサイエンス、 社会実装に向けた倫理的・法的課題対応、社会的合意形成

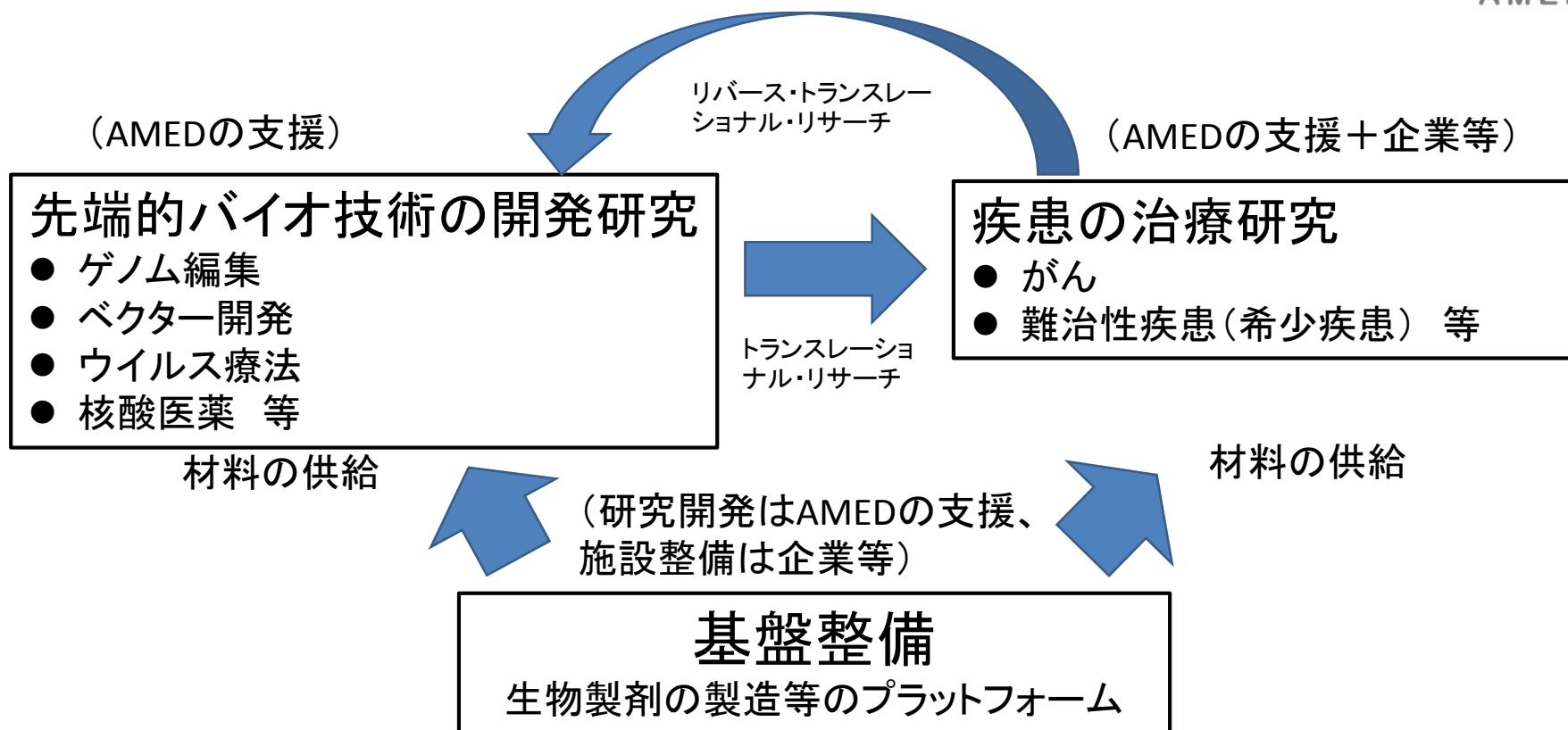
現 状

- 遺伝子治療の研究開発には、薬機法による治験と遺伝子治療臨床研究指針による臨床研究の2つのトラックがある。そこにカルタヘナ法の規制等が加わり、より複雑な仕組みとなっている。
- 社会実装に向かって、品質、一貫性/同等性の基準、非臨床評価法、治療後のフォローアップなど、クリアすべき要件や道筋について、明確にされていない重要な点も多い。
- 患者・家族には遺伝子治療への大きな期待がある一方、一般の国民の知識や理解は十分ではない。

課題と方向性

- 品質、非臨床、安全性、環境に対する影響評価方法等の評価やカルタヘナ法対応について、レギュラトリーサイエンス研究がさらに必要である。
- 社会実装への道筋が明らかになるよう、国内の制度・規制の調和や、運用改善など細部の速やかな検討が望まれる。
- 倫理的・法的課題の研究推進、国民への啓発、専門家以外の医療関係者の啓発が望まれる。

先端的バイオ技術の開発と疾患の治療研究について



- 「遺伝子治療」だけが最先端の技術の中で特別扱いをするか?(治療法には複数のモダリティがある)→ここでも「たて(疾患研究)」と「よこ(技術開発)」の連携
- **技術開発、治療研究、基盤整備、人材育成**を同時並行的に推進する必要がある。