

平成28年 4月11日 次世代のがん免疫療法へ - 科学の力とヒトの力 -

講演3

社会が新しい医療を作り出す
- 遺伝子治療開発でのNPO団体に学ぶ -

国立成育医療センター研究所
成育遺伝研究部

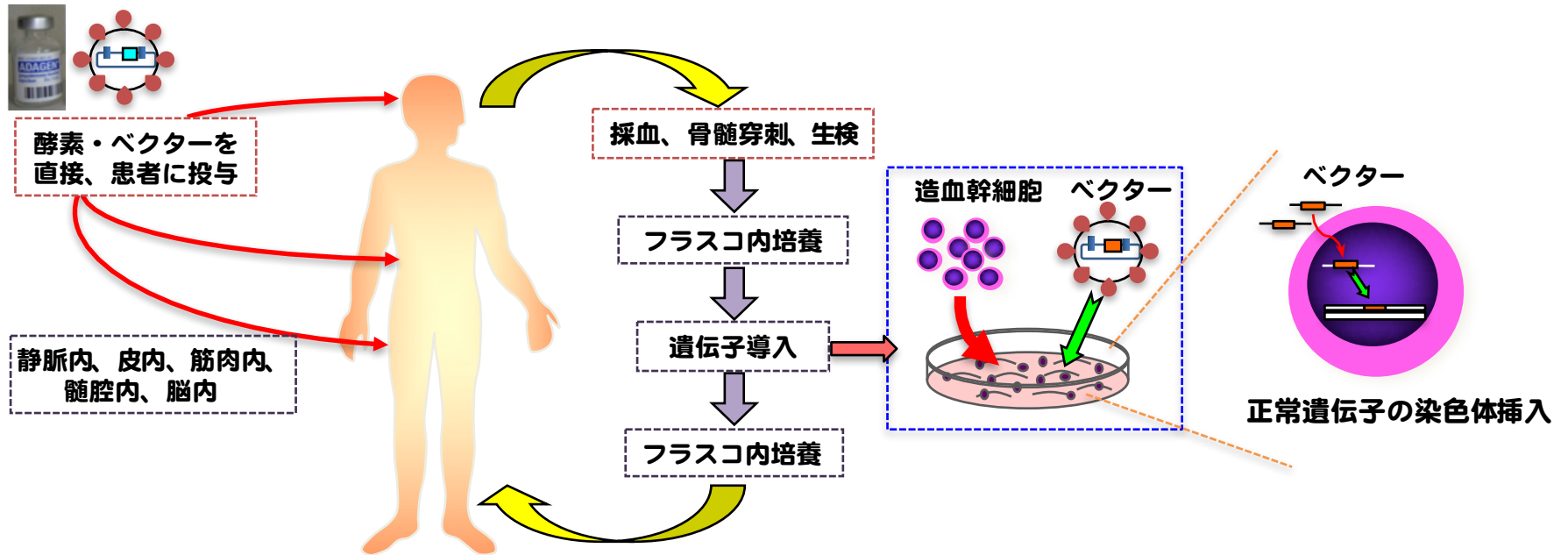
小野寺 雅史



小児難治性疾患に対する革新的治療法

ERT・in vivo 遺伝子治療
(酵素・ベクターを直接、体内に投与)

ex vivo 遺伝子治療
(体外での遺伝子操作後、体内に投与)



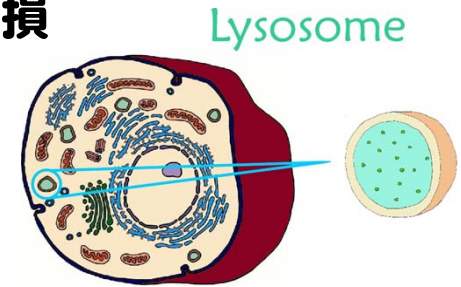
小児難治性疾患に対する革新的医療法の開発研究

- 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

小児難治性疾患に対する酵素補充療法

ポンペ病（糖原病Ⅱ型、ライソゾーム病の一型）

- acid alpha-glucosidase (GAA:グリコーゲン分解酵素) 欠損
- 常劣、1/4~10万人
- 乳児型: 筋緊張低下、心筋症（1歳未満で心肺不全で死亡）
- 遅発型: 筋力低下、呼吸障害



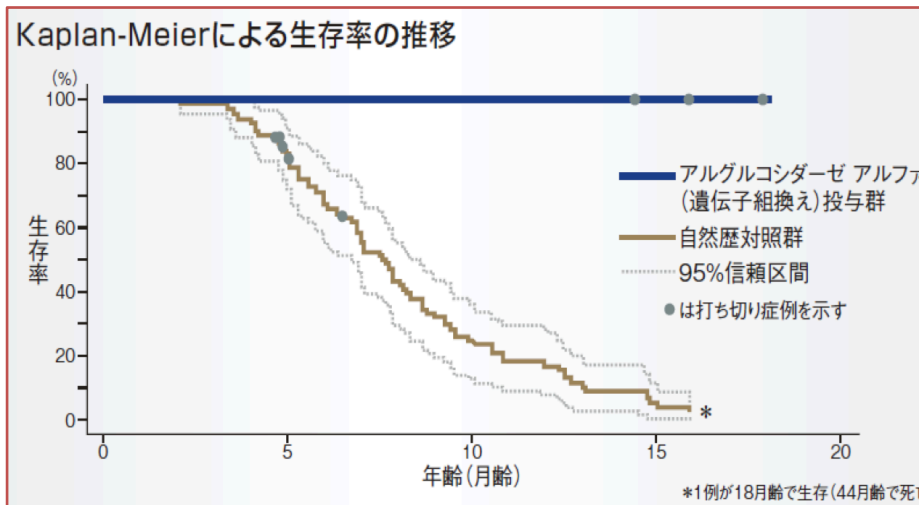
乳児型



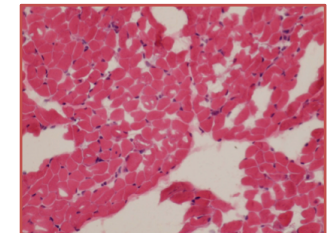
van den Hout HMP, et al. Pediatrics. 2003;112:332-340.
Kishnani et al. J Pediatr 2006; 148:671-676.
Hirschhorn R, Reuser A.J.J. New York: McGraw Hill, 2001:3389-3420.

- 治療ミ Alglucosidase alfa : Myozyme 本邦5番目の酵素製剤 (07.4.18 承認)

生存率の改善



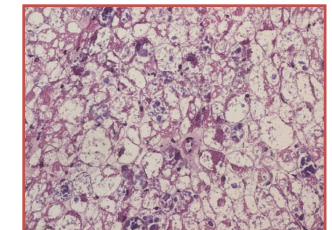
生後1ヶ月からの開始



生後2ヶ月からの開始例



生後4ヶ月からの開始

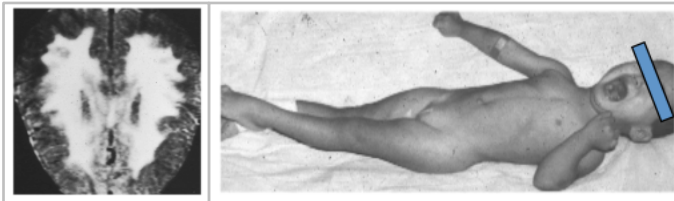


小児難治性疾患に対する遺伝子治療

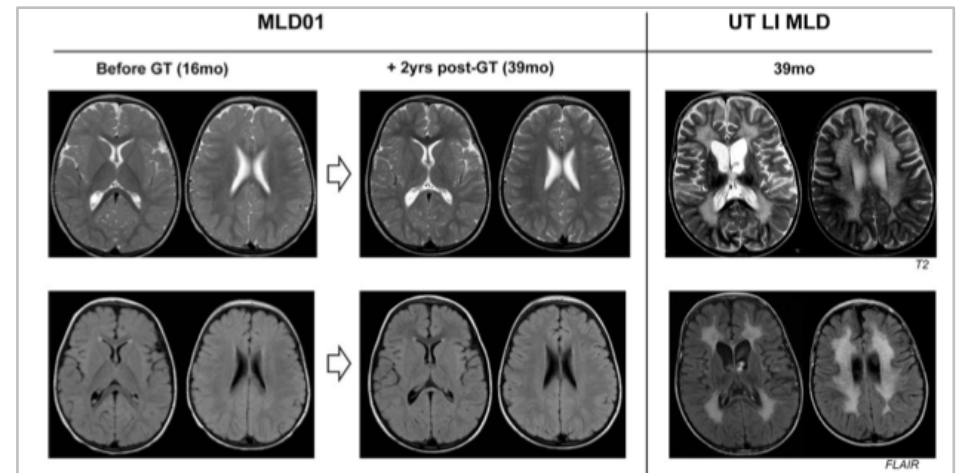
異染性白質ジストロフィー (MLD, ライソゾーム病の一型)

- Arylsulfatase A 欠損症
- 常劣、1/4~16万人
- 乳児型 (2歳まで) : 筋緊張低下、筋緊張低下、歩行障害
- 若年型 (4~6歳) : 視神経萎縮、知能障害、痙性麻痺
- 成人型 (10代後半) : 情緒障害、言語障害、痴呆、精神症状

乳児型

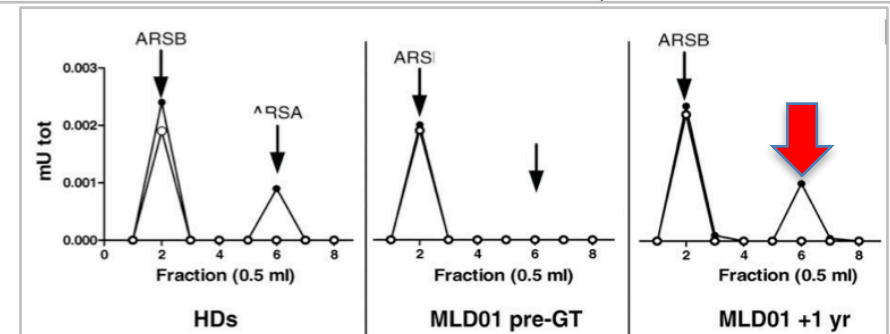
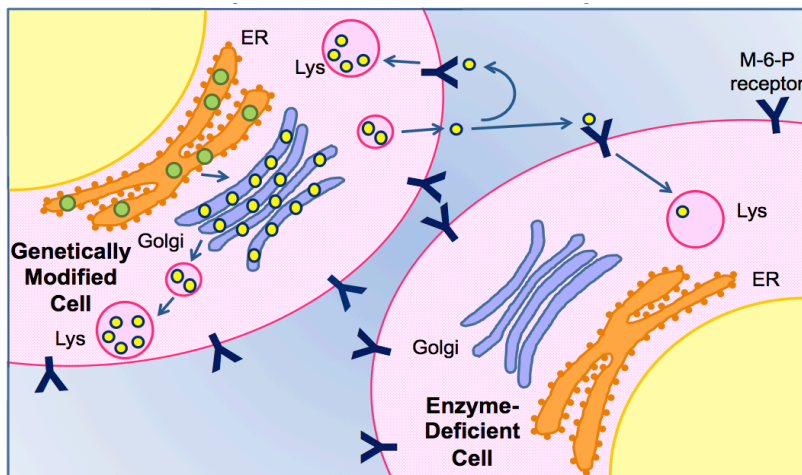


イタリア造血幹細胞遺伝子治療



- 治療ミ造血幹細胞移植、遺伝子治療
タンパク製剤はBBBのため脳内移行しない
骨髄細胞が脳実質に移動、microgliaに?

Cross-Correction



(Biffi A. et al. Science 2013)

X連鎖慢性肉芽腫症 X-CGD

慢性肉芽腫症

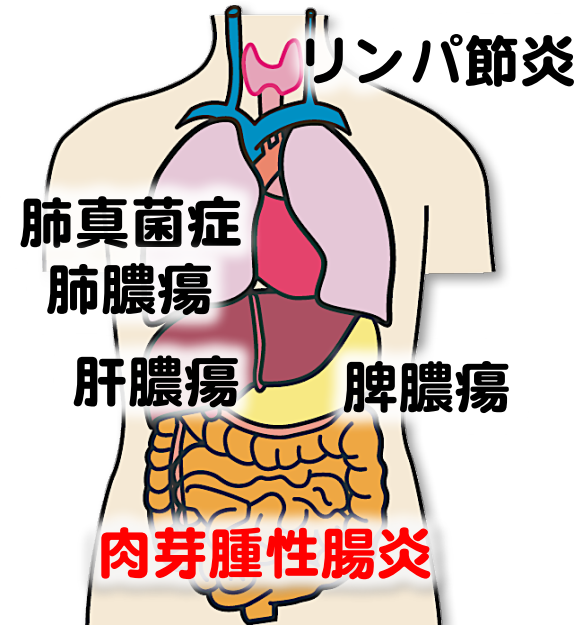
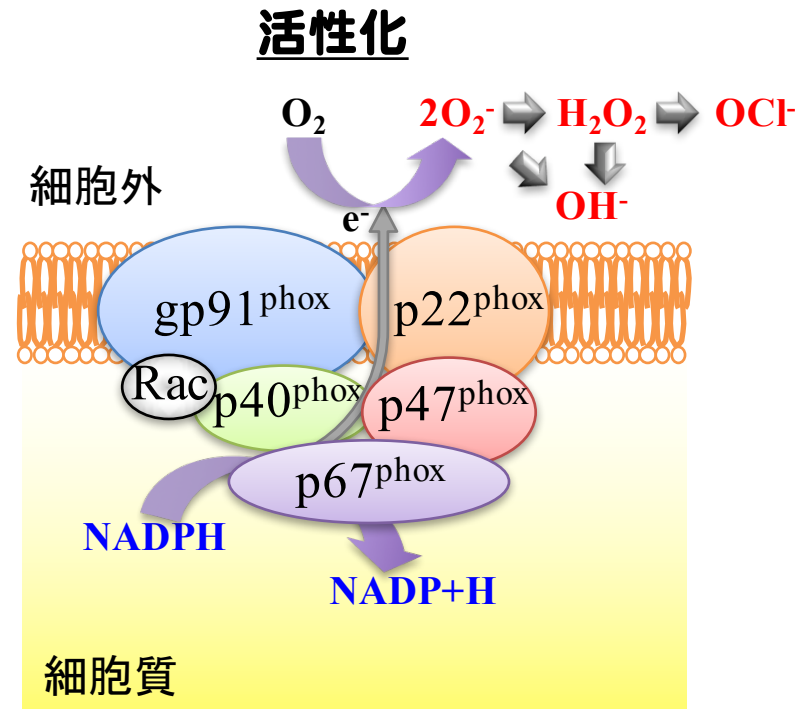
- 活性酸素産生異常により**殺菌能低下**
- 重篤な感染症を頻回に罹患
- 腸管等に肉芽腫を形成
- 根治療法は、造血幹細胞移植
⇒**HLA適合ドナー**が不在の場合、
拒絶やGVHDの**リスクが高い**



細菌性骨髄炎



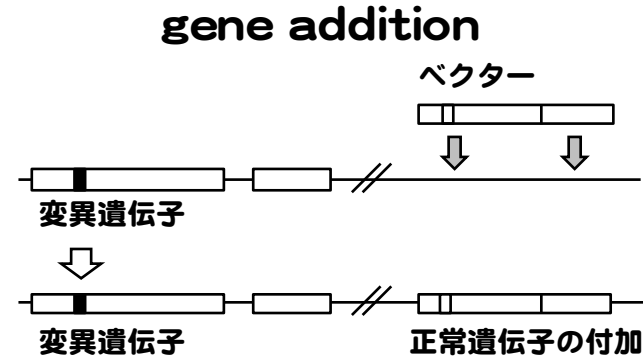
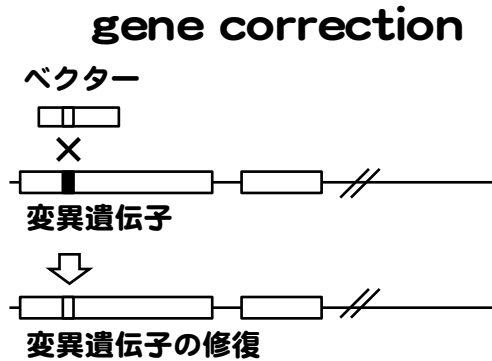
肺アスペルギルス症



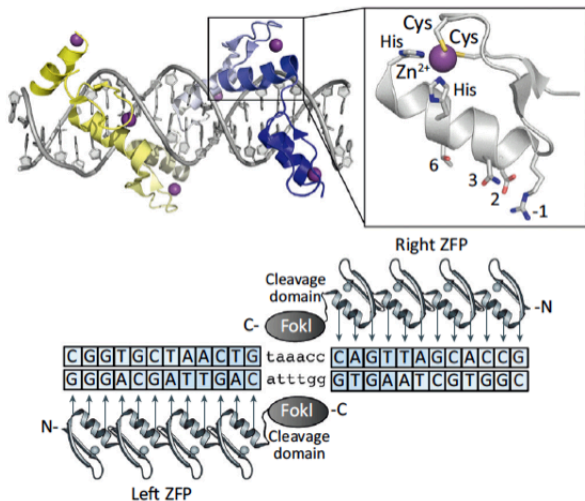
ゲノム編集

Q1. どうやって間違っただ遺伝子を書き換えるのか?

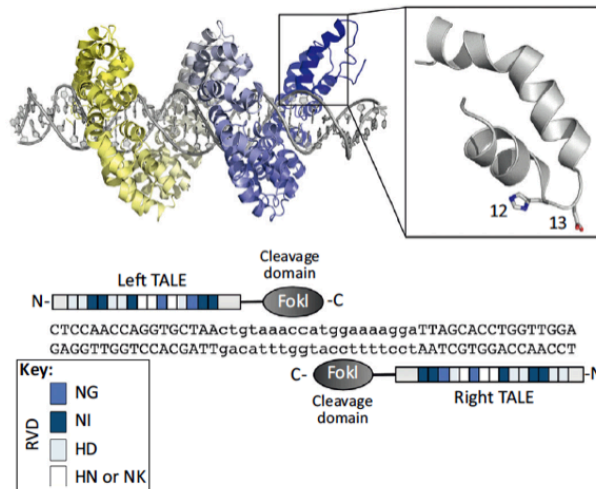
A1. ヒトの核 (DNA)において遺伝子組換えを行う



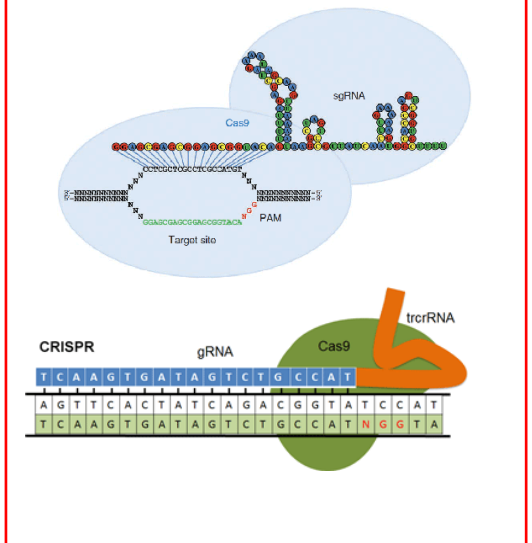
ZFNs
(Zinc Finger Nucleases)



TALENs
(Transcriptional Activator-Like Effector Nucleases)



CRISPR/Cas9



発症前診断が可能な小児難治性疾患

1. 世界的には有効な治療法として認識されている (有効性が報告されている疾患)

- 免疫不全症 **ADA欠損症、X連鎖重症複合免疫不全症、WAS、慢性肉芽腫症**
- 血液系疾患 β サラセミア、血友病B
- 神経系疾患 **副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー**
- 眼疾患 Leber先天盲

2. 現在、進められている遺伝性疾患 (進行中の症例も含む)

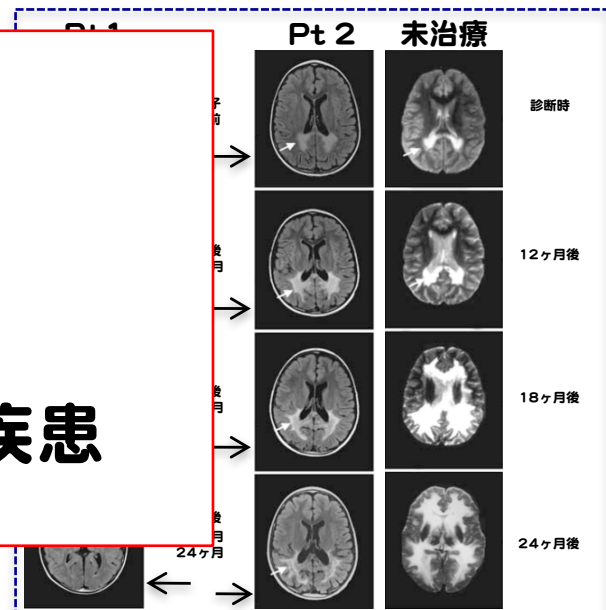
- 免疫不全症 **SCID (IL7R α , RAG-1/RAG-2)、SAP欠損症、IPEXなど**
- 神経系疾患 筋ジストロフィー (Duchenne型、サルコグリカン異常症)
- 代謝異常症 **ライソゾーム蓄積症、ポンペ病**

赤字は新生児スクリーニングにて診断が可能な症例

発症前診断が可能な遺伝性疾患

慢性
発症前・早期治療が可能な遺伝性疾患

進行が抑制され、言語等の知能が保持されている症例



免疫不全症の新生児マススクリーニング (NBS)

【背景】

重症複合免疫不全症

- 生後すぐに重症の感染症に罹患
- 1歳までに骨髄移植を行わなければ生存困難

予後

移植後5年生存率：現状

- ✓ 感染症なし群 (31%) ⇒94%が生存
- ✓ 感染症あり群 (69%) ⇒41%が生存(移植できない⇒20%)

新生児PID
マススクリーニング

移植後5年生存率：NBS導入後

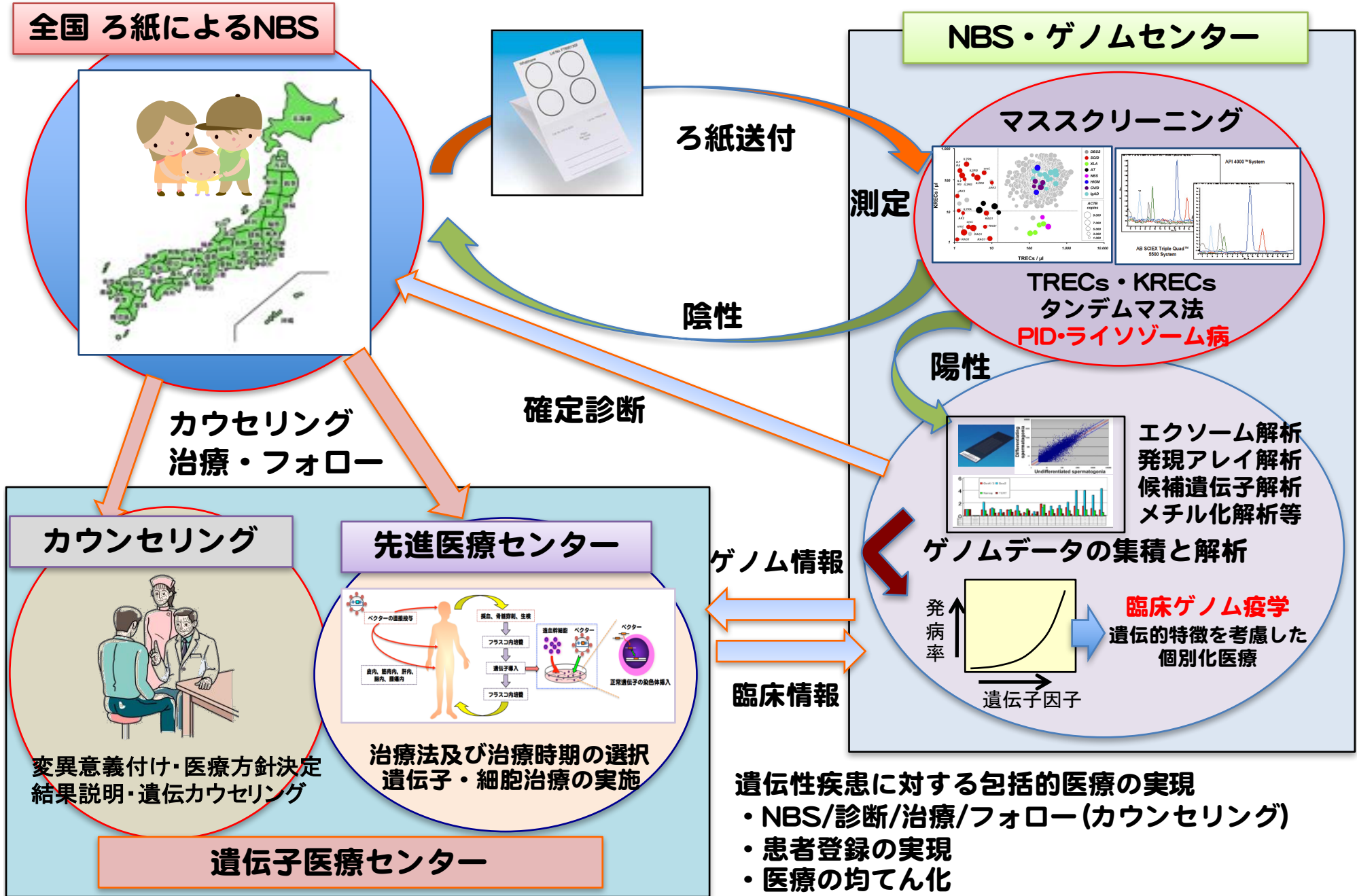
- ✓ 感染症なし群 (99%)
- ✓ 感染症あり群 (1%)

【目的】

免疫不全症の新生児マススクリーニング法の確立を目指す
⇒当院で出生した新生児を対象に、NBSのシステムを確立
⇒将来的に、全国の施設での実施へ

遺伝子「治療」から「医療」へ

from Gene Therapy to Gene Medicine

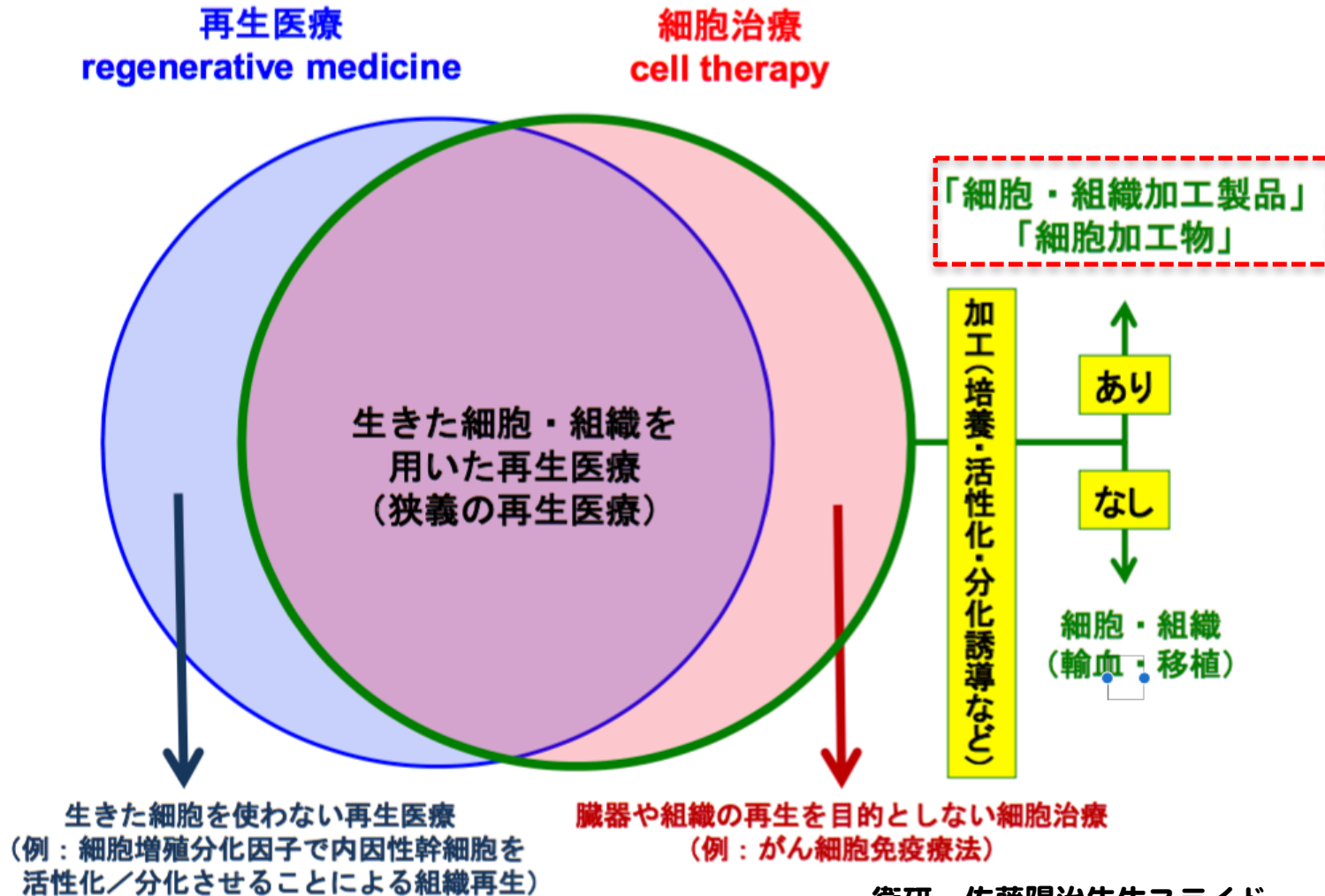


- 遺伝性疾患に対する包括的医療の実現
- NBS/診断/治療/フォロー(カウセリング)
 - 患者登録の実現
 - 医療の均てん化

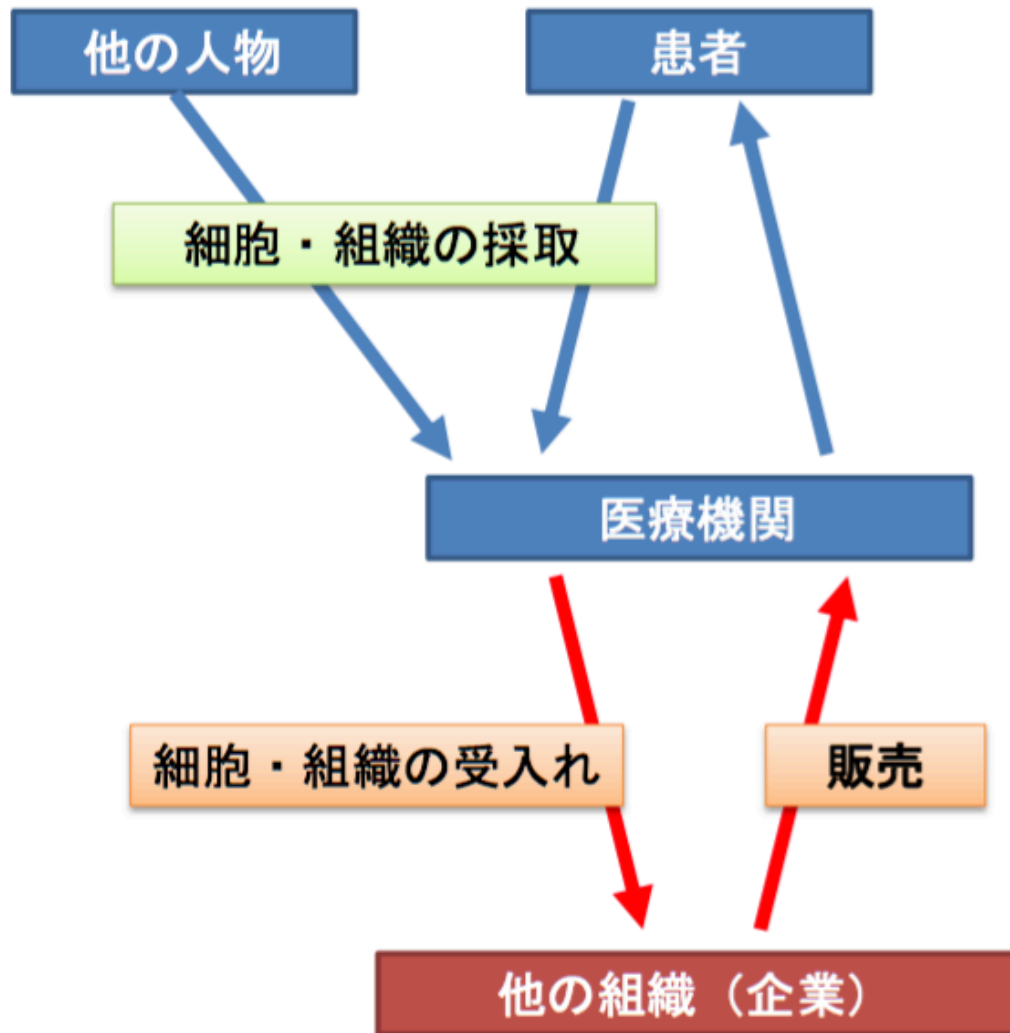
再生医療と細胞治療

再生医療：疾病、損傷、先天性障害にて機能を失った組織・期間の置換を目的に機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス (European Science Foundation)

細胞治療：体外で加工または改変された細胞を投与することでヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること (FDA)



再生医療・細胞治療と薬事法の関係



治療を行う**医師が自ら調製した**
ヒト組織・細胞を、**自らの患者に**
使用する**場合**

= **医療行為・臨床研究**
= **薬事法の規制対象外**

ヒト組織・細胞の培養、活性化、
遺伝子導入などの加工

= **医薬品等の”製造販売行為”**
= **事法薬事法に基づく規制の対象**

“**細胞・組織加工製品**” =
“**再生医療等製品**”の一類型

臨床研究と治験の違い

	臨床研究		治験	
	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>
法律・指針	再生医療等安全性確保法	遺伝子治療臨床研究に関する指針	医薬品医療機器法 (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)	
実施の可否を判断する委員会・組織	特定認定再生医療等委員会	遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会	医薬品医療機器総合機構	
審議する部会	厚生労働議審議会・再生医療等評価部会		薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	
遺伝子治療名称	再生医療等（技術）	遺伝子治療	再生医療等	
一般名	特定細胞加工物	ベクター	自己細胞加工物	遺伝子治療用製品・ 腫瘍溶解性ウイルス・ ワクチン等医薬品
カルタヘナを判断する委員会・組織	遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会		医薬品医療機器総合機構	
カルタヘナ審査部会	厚生労働議審議会・再生医療等評価部会		薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

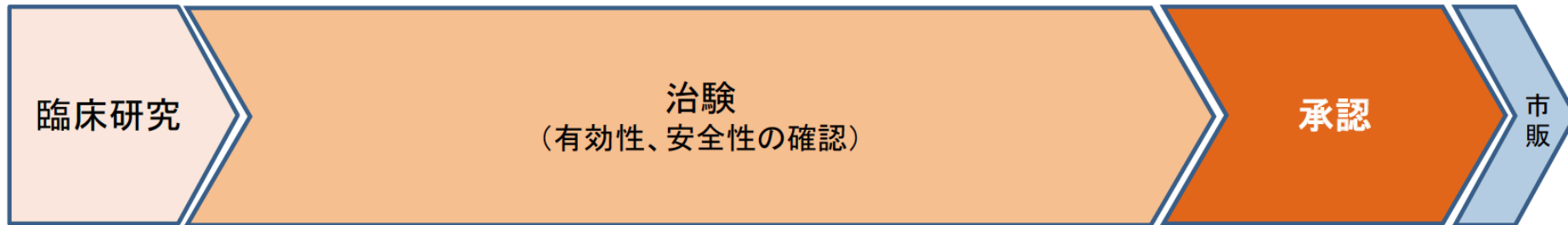
薬機法 (H25.11.20)

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

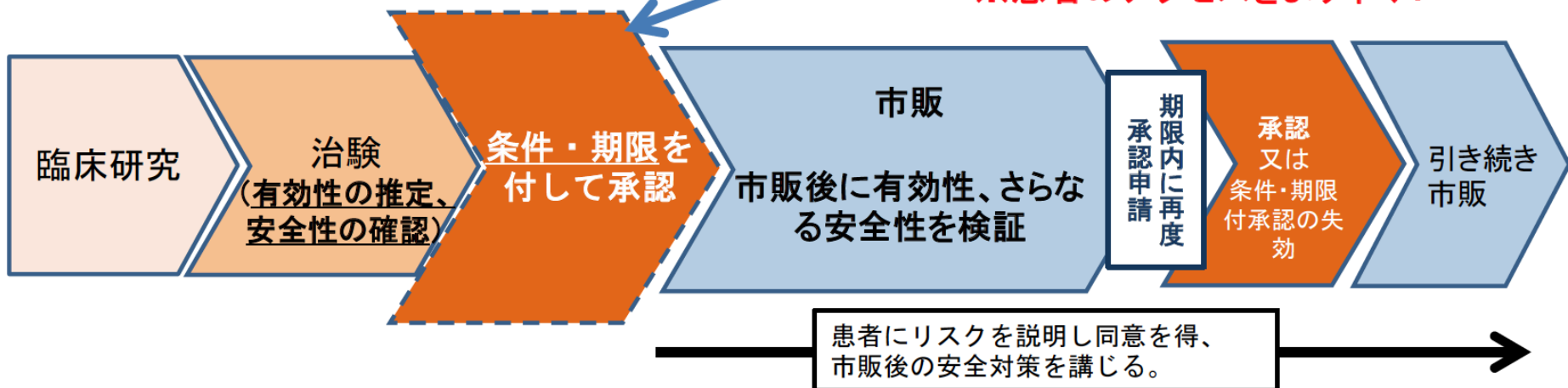
<再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点>

人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- ・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

遺伝子治療を治験で行うには : GXP

1. 臨床用ウイルス・ヒト細胞加工物

Good Manufacturing Practice: GMP

Good Cell and Tissue Practice: GCTP

Good Quality Practice: GQP

2. 非臨床安全性試験

Good Manufacturing Practice: GMP

Good Cell and Tissue Practice: GCTP

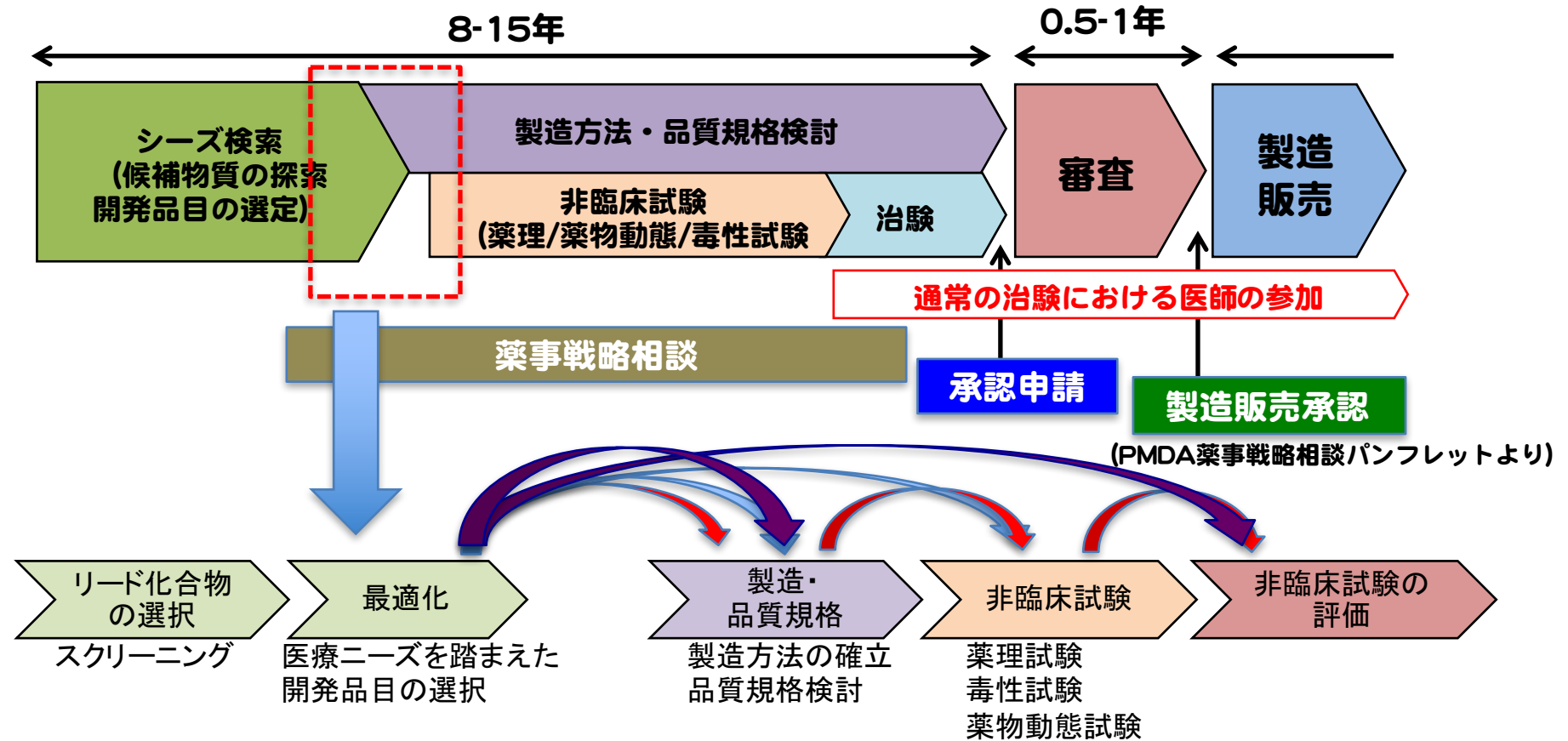
Good Laboratory Practice: GLP

3. 実施体制 (臨床プロトコル、SOP、DM)

Good Clinical Practice: GCP

(製造・販売承認前まで)

医薬品開発の流れ



安全性、有効性 (POC)を確認する前に **製造・品質規格** を行わなければならない

GMPに基づく**治験薬相当製造**と**GLP**に基づく**非臨床安全試験**の実施

海のものとも山のものとも分からないものに**大量の経費と人材**を投入



治験前の**開発スケジュール**に対する**十分な検討**と
試験製造や安全性試験に関する**利用可能な体制整備**

品質と安全性の確保

ISO9000の定義

品質 = 本来備わっている特性の集まりが、**要求事項**を満たす程度

要求事項 = 医薬品では**安全性**と**有効性**を意味する



医薬品の品質 = 製品が**安全性**と**有効性**を担保するための**必要条件**



では、如何にして製品の品質を担保するのか？



品質の担保に必要な**特性**を決定し、解析する (**特性解析**)
特性とはある種の事項を識別できる性質のこと



特性解析の基 (品質の担保) に製品製造工程を作り上げる



特性解析のうち品質を担保するminimal requirementが**規格**