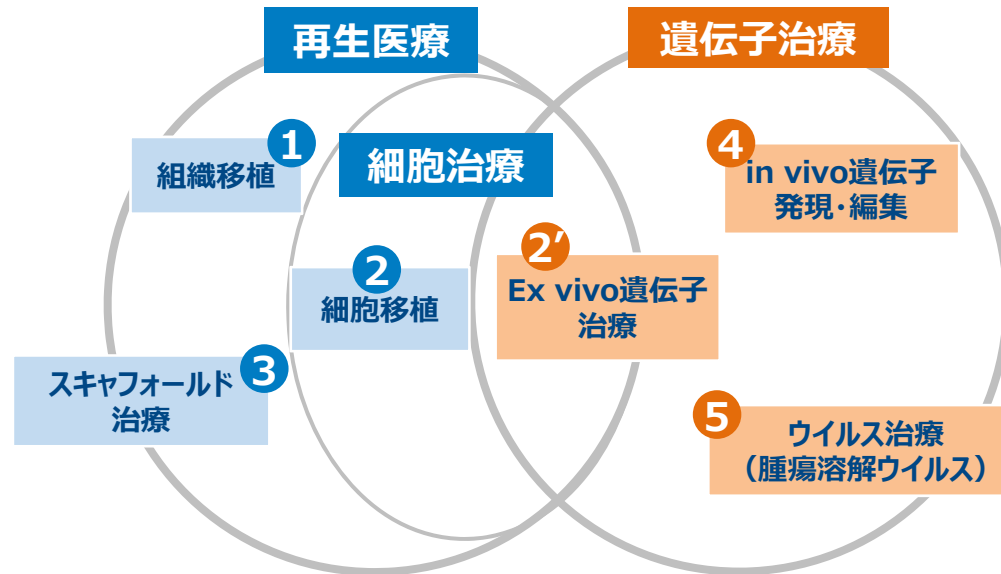


# 遺伝子治療の課題と方策

平成30年3月1日

経済産業省 商務・サービスグループ 生物化学産業課

# 遺伝子治療とは

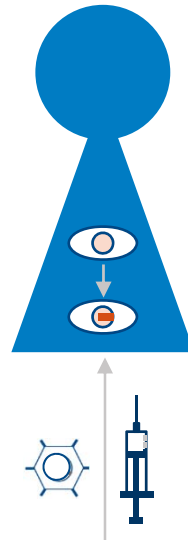


4 目的遺伝子を搭載した遺伝子治療薬の投与 (in vivo)

1) 目的遺伝子を搭載した遺伝子治療薬を直接投与



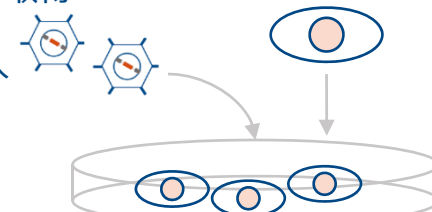
5 遺伝子組換えウイルスの投与 (in vivo) によるウイルス療法



2' 遺伝子を導入した細胞の投与 (ex vivo)

1) 標的細胞の取得

2) 遺伝子導入



3) 遺伝子導入細胞の投与

# 遺伝子治療と他モダリティとの比較

遺伝子治療は、従来型モダリティの医薬品では標的にできなかった生体内現象を長期にわたり制御することが可能。

凡例：メリット／デメリット

	標的にできる生体内現象	効果の持続性
遺伝子治療／ 遺伝子編集	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ タンパク質の発現プロセスに介入するため、<b>分子の局在に関わらずタンパク質の発現量/機能に介入ができる</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ex-vivo等の一部の治療法を除き、<b>半永続的な効果が期待できる</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 例えば、AAVを用いた場合には細胞内に導入した遺伝子が10年以上の長期間にわたり維持される</li> <li>- 例えば、遺伝子編集の場合には、対象細胞が生存している限り効果が維持される</li> </ul> </li> </ul>
低分子医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 分子サイズが小さいため、<b>タンパク質の機能の一部しか制御できない</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 例えば、低分子医薬品によるタンパク質間相互作用の制御は困難</li> </ul> </li> <li>■ 細胞内に入り込むことができるため<b>細胞内の標的を狙うことができる</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 体内で代謝を受けるため、<b>機能の持続は限定的</b></li> </ul>
たんぱく質 医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>タンパク質そのものの機能を代替できる</b></li> <li>■ 細胞内に入り込むことができないため、<b>細胞内タンパク質、細胞膜タンパク質の機能は代替できない</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 体内で代謝を受けるため、<b>機能の持続は限定的</b></li> </ul>
抗体医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 分子サイズが大きいため、<b>タンパク質間相互作用を制御することができる</b></li> <li>■ 細胞内に入り込むことができないため、<b>細胞内タンパク質の機能の制御はできない</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 体内で代謝を受けるため、<b>機能の持続は限定的</b></li> </ul>
ペプチド医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 分子サイズが大きいため、<b>タンパク質間相互作用を制御することができる</b></li> <li>■ 細胞内に入り込むことができるため<b>細胞内の標的を狙うことができる</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 体内で代謝を受けるため、<b>機能の持続は限定的</b></li> </ul>
核酸医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ タンパク質の発現プロセスに介入する*ため、<b>分子の局在に関わらずタンパク質の発現量/機能に介入ができる</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 体内で代謝を受けるため、<b>機能の持続は限定的</b></li> </ul>

\*タンパク質相互作用を制御する作用機序の核酸医薬品も存在する（アプタマー）

# 遺伝子治療で用いられるベクターの種類

長期発現が期待できる、免疫原性が比較的弱い等の特徴から、AAVベクターを用いた研究開発が多く行われている。

HEK293細胞をベクター生産細胞としてAAVベクターを選択することが主流

## ウイルスベクターごとの特徴

比較項目		レトロウイルス	レンチウイルス	アデノウイルス	アデノ随伴ウイルス	ヘルペスウイルス	センダイウイルス
有効性	遺伝子導入	分裂細胞にしか遺伝子導入ができない・長期の遺伝子発現が可能	非分裂細胞にも遺伝子導入が可能 長期の遺伝子発現が可能	既存のベクターでは最も遺伝子導入効率が良い 一過性の遺伝子発現	分裂、非分裂細胞を問わず <b>遺伝子導入可能</b> <b>長期発現を期待できる</b>	高い遺伝子導入効率 長期発現可能	分裂細胞、非分裂細胞ともに 遺伝子導入可能
	免疫原性	免疫原性は比較的低い	免疫原性は比較的低い	免疫原性高い	免疫原性は <b>比較的低い</b>	免疫原性高い	免疫原性高い
安全性	遺伝毒性	遺伝毒性あり (宿主染色体にランダム導入 遺伝子が挿入される)	遺伝毒性あり (宿主染色体にランダム導入 遺伝子が挿入される)	遺伝毒性なし (導入遺伝子が宿主染色体 への組み込み活性を持たない)	遺伝毒性あり (導入遺伝子はランダムに宿 主染色体に組みこまれるあるい は染色体外で存在)	遺伝子毒性なし (導入遺伝子は宿主染色体 に組み込まれない)	遺伝毒性なし (導入遺伝子は細胞質中に 局在し、染色体に組み込まれ ない)
	細胞毒性	細胞毒性は比較的低い	細胞毒性は比較的低い	細胞毒性が高い	細胞毒性はほとんどない	細胞毒性が比較的高い	細胞毒性が比較的高い
製造		物理化学的不安定性と細胞外に放出される性質から大量製造が比較的困難	レトロウイルスと同様の理由で大量製造が困難だが、産生細胞が確立しているためレトロウイルスよりは製造は容易	(他のベクターと比較すると) ウイルスの大量製造が比較的容易	(他のベクターと比較すると) ウイルスの大量製造が比較的容易	物理化学的不安定性と細胞外に放出される性質から大量製造が比較的困難	物理化学的不安定性と細胞外に放出される性質から大量製造が比較的困難
治療応用	治療応用実績	先天性アデノシンデアミナーゼ欠損症・血液細胞や造血幹細胞に対する遺伝子治療として用いられている	血液細胞や造血幹細胞を標的とした遺伝子治療で用いられている	中国において、Gendicine (p53発現ベクター) などがすでに実用化されている	血友病、パーキンソン病、Leber先天性黒内障への遺伝子治療で用いられている	米国でヘルペスウイルスを用いた薬剤t-vecが悪性黒色腫を適用として承認された	悪性黒色腫、中皮腫を標的とした臨床試験で用いられている
	投与経路	(体内投与はあまり行われな い)	大量精製が困難・体内動態の制御が難しいため、局所投与が主	体内動態の制御が難しいため、局所投与が主	大量精製が容易・体内動態の制御技術の開発が進んでおり、全身投与が試みられている	大量精製が困難・体内動態の制御が難しいため、局所投与が主	大量精製が困難・体内動態の制御が難しいため、局所投与が主

# 世界で承認された遺伝子治療薬

欧米において、最近数年で立て続けに遺伝子治療薬が承認を受けている。

製品名	開発企業	承認国・年度	対象疾患	導入遺伝子	製品の種類	投与方法
Glybera	Unique	オランダ 2012	リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症	LPL	AAV1	筋肉内投与 in vivo
Imlygic	Amgen	米国 2015	切除不能悪性黒色腫	顆粒球マクロ ファージコロニー 刺激因子 (GM-CSF)	HSV1	腫瘍内投与 in vivo
Strimvelis	GSK	英国 2016	アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	ADA	遺伝子導入自己 CD34+細胞 (RV)	静脈投与 ex vivo
Zalmoxis	MolMed	イタリア 2016	高リスク造血器悪性腫 瘍 (GVHD重症化防 止)	HSV-TK+ △LNGFR	遺伝子導入同種 T細胞 (RV)	静脈投与 ex vivo
Kymriah	Novartis	米国 2017	急性リンパ芽球性白血 病 (ALL) (小児、若年成人)	CD19 CAR	遺伝子導入自己 T細胞 (LV)	静脈投与 ex vivo
Yescarta	Kite Pharma	米国 2017	びまん性大細胞型B細 胞性リンパ腫	CD19 CAR	遺伝子導入自己 T細胞 (RV)	静脈投与 ex vivo
Luxturna	Spark Therapeutics	米国 2017	レーバー先天性黒内障	RPE65	AAV2	網膜内投与 in vivo

# 日本企業・アカデミアが治験中の主な遺伝子治療薬

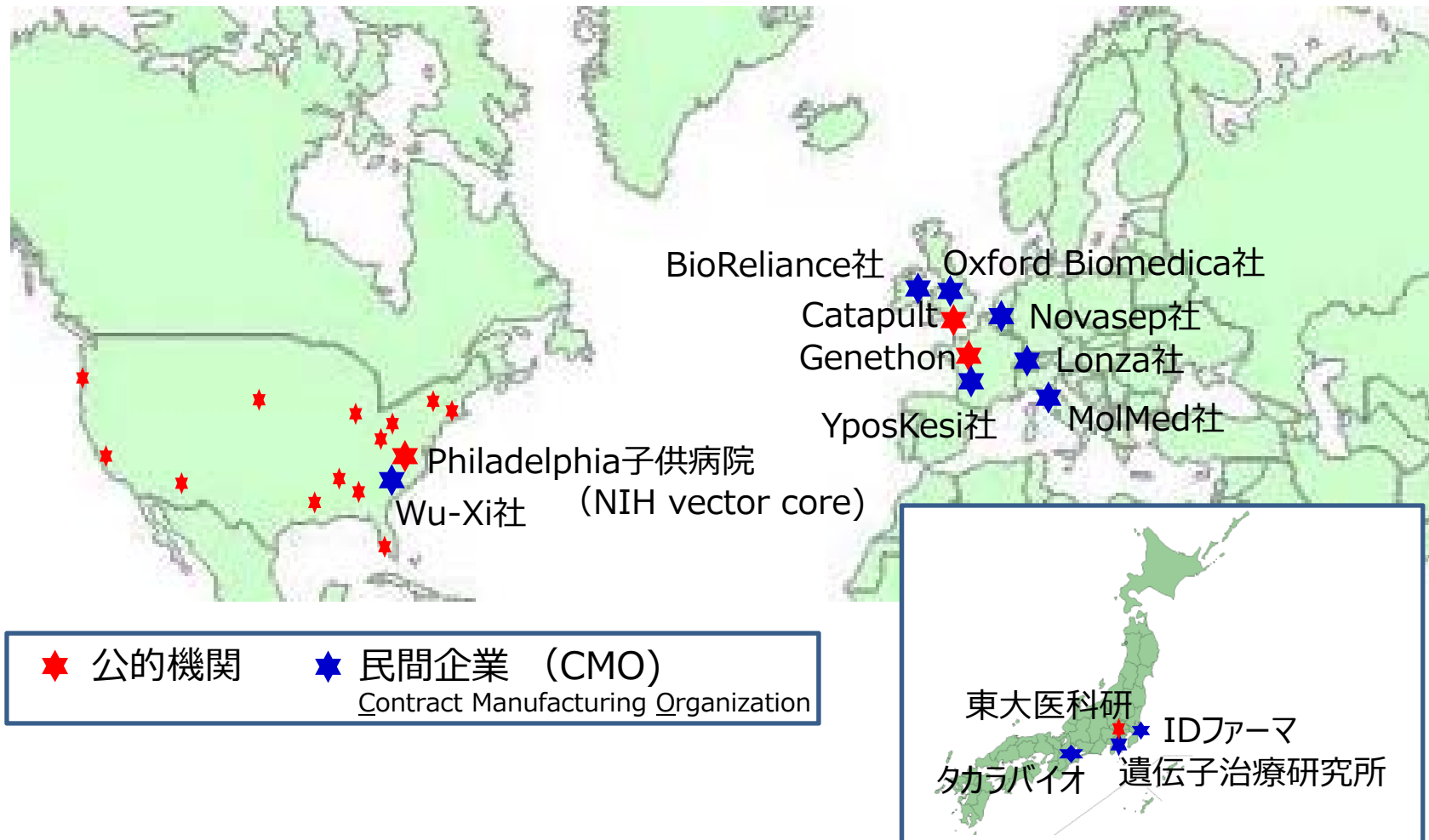
我が国では、がんを中心に遺伝子治療の治験が行われているが、承認には至っていない。臨床研究の件数は総計60件を超えている。

開発品目	開発企業・アカデミア	実施承認年	対象疾患	導入遺伝子	種類
FGF-2	IDファーマ	2006 (Phase I/IIa相当までで終了。オーストラリア・中国で臨床試験を進めている。)	虚血肢	DVC1-0101	センダイウイルス in vivo
AMG0001	アンジェスMG	2012	虚血肢、原発性リンパ浮腫	HGF	プラスミド in vivo
G47Δ	東京大学	2014	進行性膠芽腫、進行性嗅神経芽細胞腫、前立腺がん		腫瘍溶解性ウイルス
TBI-1201	タカラバイオ等	2014	食道がん等	MAGE-A4-TCR	siTCR ex vivo
Ad-REIC	桃太郎源、杏林製薬	2015	悪性胸膜中皮腫	REIC/Dkk-3	アデノウイルス5型 in vivo
Surv.m-CRA-1	鹿児島大学	2015	固形がん		腫瘍溶解性ウイルス
TBI-1301	タカラバイオ等	2016	滑膜肉腫、食道がん等	NY-ESO-1-TCR	siTCR ex vivo
HF10 (TBI-1401)	タカラバイオ	2017	メラノーマ		HSV (弱毒性自然変異株)
TBI-1501	タカラバイオ	2017	急性リンパ性白血病	CD19-CAR	CAR-T ex vivo

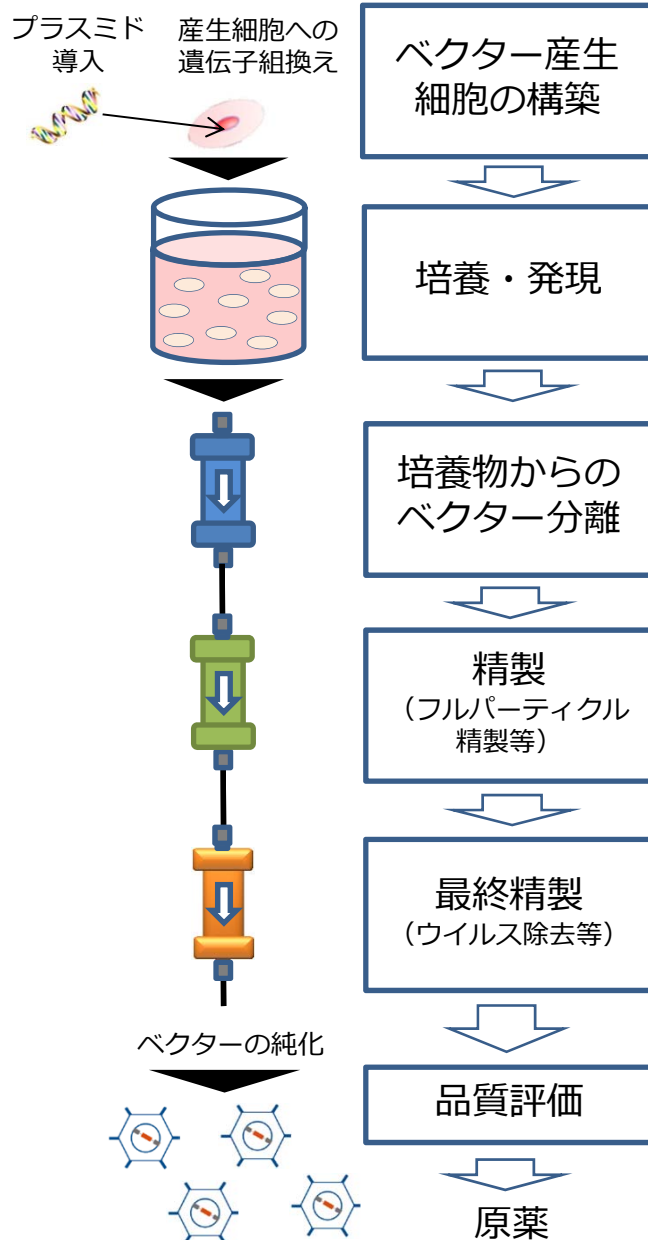
# 遺伝子治療における代表的な委託製造施設

欧米での開発が加速しており、各製造施設はフル稼働している状況。

2017年11月時点



# ベクター製造工程と開発課題の例



## (ホスト細胞)

- ① HEK293 : 生産性がまだ低い。分泌型生産株の知財はペンシルベニア大。
- ② Sf9 (昆虫細胞) : ラウドウィルスの懸念あり。Full Particleの比率が低く、ヒトへの有効性が弱い可能性。
- ③ ATCCからの貸与には商用目的の場合に高額なライセンス料が必要な場合がある  
⇒由来やトレーサビリティの確立した国産ホスト細胞株の樹立の検討が必要。

## (ベクター)

- ① プラスミド、AAV、センダイウイルス等多様な選択肢⇒知財戦略、コスト分析等を前提に優先順位を設定。
- ② カルタヘナ対応等の観点でリスクの小さいベクターを絞り込み。

## (上流工程 : USP)

- ① 現状は接着培養 (Cell Factory) が多い⇒シングルユースの浮遊培養系の開発 (国際的な実績が多い)。
- ② 安定なスケールアップ技術の開発による大規模 (2000 L) 培養技術の開発。
- ③ 高発現でフルパーティクル比率の高い培養技術の開発。

## (下流工程 : DSP)

- ① 超遠心分離は大量生産の場合にはQC面のリスクがある。⇒ウイルスタイプごとに最適なカラムクロマト (アフィニティ、イオン交換、ゲルろ過) やTFF (Tangential flow filtration) 技術の開発。
- ② フルパーティクルの高効率な精製技術の開発。

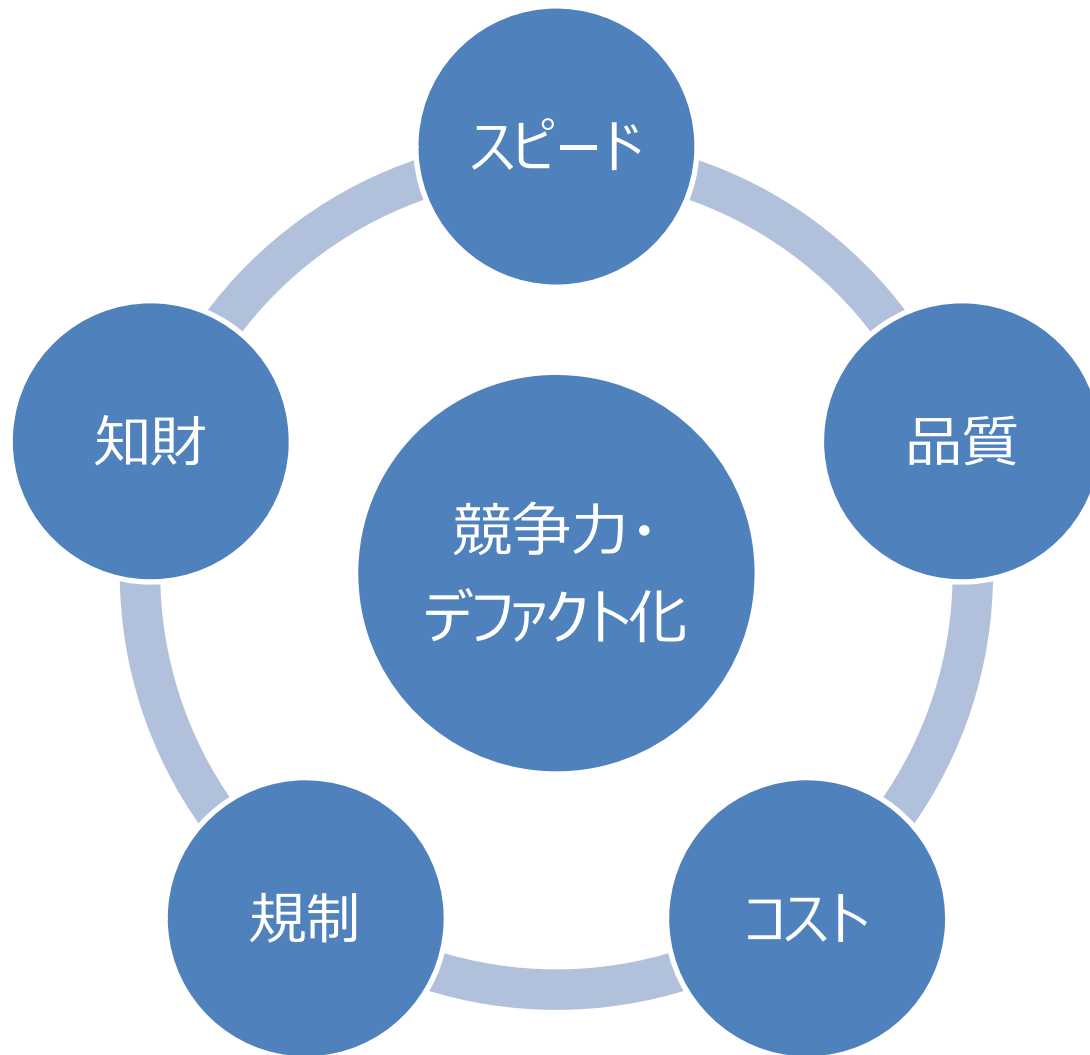
## (分析法)

- ① フルパーティクル定量法の高度化
- ② ウイルスの種類や濃度によっては、qPCRは定量性が低い⇒ddPCR法等のウイルス力価 (Viral titer) 測定系の開発。
- ③ 治験開始を前提とした分析法の開発。

## (規制対応)

- ① カルタヘナ法対応のために必要な測定系、Statement of Work (SOW) の確立。
- ② カルタヘナ法に準拠した治験インフラの確立。





- 欧米で製造施設の整備が進む中、**スピード感をもって我が国の技術を結集して取り組まない限り、シーズの実用化が滞るとともに、競争力を有する製造技術の開発は難しい。**
- 遺伝子治療の対象疾患には、希少疾患が多く含まれ、数か国で特許を押さえるのみでは、ビジネスモデルが成立しない。
- ベクターの種類によって、知財状況が異なり、安全性、有効性、国際的な実績等の観点も含めて、**我が国が支援する領域の絞り込みが必要。**
- 遺伝子治療製品は、バイオ医薬品と製造技術の点で共通する部分が多く、**バイオ医薬品で開発された技術の有効利用が必須。**