

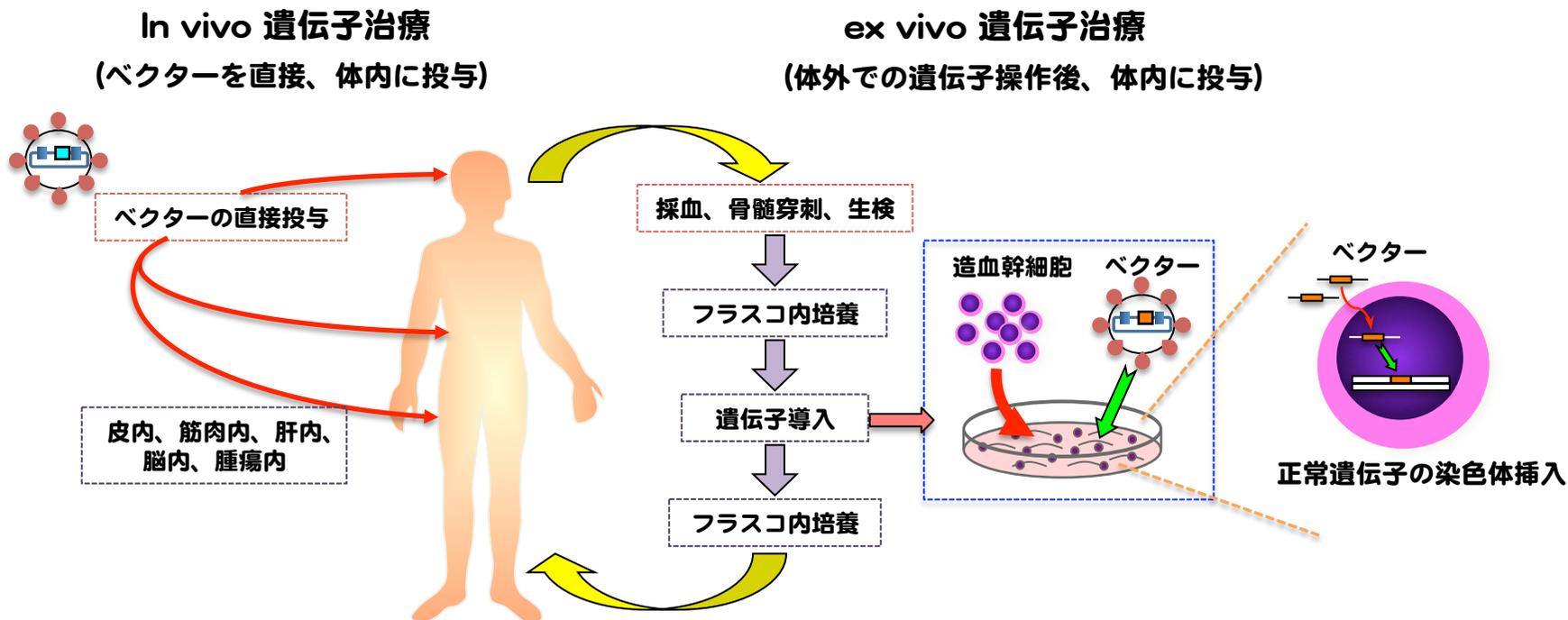
平成24年2月22日 バイオロジクスフォーラム第9回学術集会

フランスNPO団体 GENETHON の
稀少疾患に対する
遺伝子治療薬開発への取り組み

国立成育医療研究センター研究所
成育遺伝研究部

小野寺 雅史

小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療



小児難治性疾患に対する遺伝子・細胞治療の開発研究

- 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
- 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
- 欧米では80を超える症例に対して遺伝子治療が行われ、有効な治療成績を上げている

原発性免疫不全症に対する遺伝子治療 その1

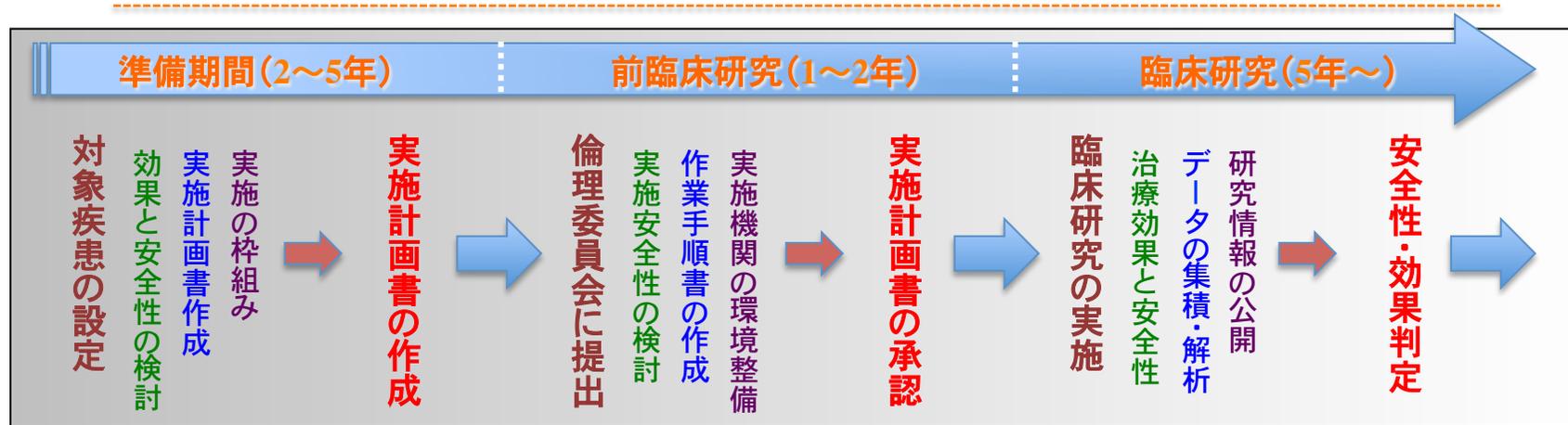
疾患	国	ベクター	標的細胞	前処置	患者数 (82)
ADA欠損症	イタリア	G1ADA1	BM CD34	+	15
	米国	GCsapMADA1 MNDADA	BM CD34	+	6
	英国	SFada/W	BM CD34	+	9
	日本	GCsapMADA	BM CD34	-	2
X-SCID	フランス	MFG	BM CD34	-	12
	米国	MFG	BM CD34	-	3
	英国	MFG	BM CD34	-	11
JAK3欠損	米国	MSCV	BM CD34	-	1
慢性肉芽腫症	英国	MFGSgp91 SFGgp91	PB CD34	+	1 3
	欧州	SFGgp91	PB CD34	+	4
	米国	MFGSgp91	PB CD34	+	3
	韓国	MT-gp91	PB CD34	+	2
WAS	ドイツ	SFG-WASp	PB CD34	+	10

造血幹細胞遺伝子治療 その2

疾患	国	ベクター	標的細胞	現状
ADA欠損症	イタリア	G1ADA1	BM CD34	GSKが治験を開始
	米国	MNDADA	BM CD34	継続して実施
X-SCID	フランス 英国 米国	SIN レトロ	BM CD34	白血病発症後の開始 3名の患者
WAS	イタリア	レンチ	BM CD34	3名の患者
	フランス 英国 米国	レンチ	BM CD34	2名の患者
慢性肉芽腫症	イタリア	レンチ	BM CD34	計画中
	フランス 英国 米国	レンチ	BM CD34	1名の患者
ALD	フランス	レンチ	BM CD34	4名の患者
MLD	イタリア	レンチ	BM CD34	1名の患者
サラセミア	フランス	レンチ	BM CD34	1名の患者

先進医療開発

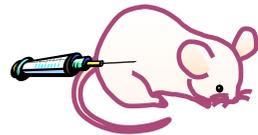
小児難治性疾患に対する遺伝子・細胞治療の開発研究



保険医療を目指した治験

研究的側面

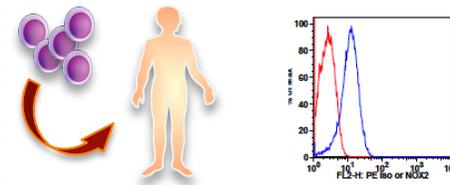
- ・マウス・ヒト細胞を用いた基礎研究
- ・安全性評価系の作成



- ・大型動物を用いた研究
- ・Dry Runの実施・安全性の確認



- ・有効性・安全性の評価・判定



事務的側面

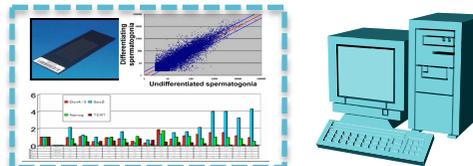
- ・ベクターの検討・入手先との交渉
- ・実施計画書の作成



- ・臨床用ウイルスベクターの購入
- ・標準手順書(SOP)の作成



- ・治験に向けた臨床データ解析



実施体制

- ・対象疾患の国内外の実態調査
- ・実施体制の構築



- ・細胞調整室の整備 (GMP)



- ・臨床研究に関する情報の公開
- ・アウトリーチ(啓発)活動



我が国におけるレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療

(赤字は主に日本で開発された製剤)

承認年	実施施設	対象疾患	導入遺伝子	導入細胞	症例・状況	入手先
1995	北海道大学医学部 附属病院	ADA欠損症	ADA	患者末梢血T細胞	1 [終了]	Genetic Therapy, Inc
1998	東京大学医科学 研究所附属病院	腎がん	GM-CSF	患者腎がん細胞	4 (6) [終了]	Cell Genesys
2000	癌研究附属病院/ 同癌化学療法センター	乳がん	MDR1	患者造血幹細胞	3 (10)	MAGENTA・MA
2002	筑波大学附属病院	再発白血病	HSV-tk/ deltaLNGFR	ドナー末梢血単核球	5 (10)	MolMed
	北海道大学医学部 附属病院	ADA欠損症	ADA	患者造血幹細胞	2 (2) [終了]	MAGENTA・MA
2007	タカラバイオ	再発白血病	HSV-TK/ deltaLNGFR	ドナー末梢血単核球	1 (9)	MolMed
2009	国立がんセンター 中央病院	造血器悪性腫瘍	HSV-tk/ deltaLNGFR	ドナー末梢血単核球	実施中	MolMed
2009	三重大学医学部 附属病院	食道がん	MAGE-A4/ TCRαβ鎖	患者末梢血Tリンパ球	実施中	TAKARA Bio 2009年7月 厚労省承認
2010	国立成育医療センター	慢性肉芽腫症	CYBB	患者造血幹細胞	計画中	BioReliance

小児難治性疾患に対する臨床用ベクターの提供元

1. アデノシン・デアミナーゼ

BioReliance (アメリカ), MolMed (イタリア), Eufet (ドイツ)

2. X連鎖重症複合免疫不全症

BioReliance (アメリカ), Genopietic (フランス)

3. X連鎖慢性肉芽腫症

BioReliance (アメリカ), Eufets GmbH (ドイツ), ViroMed (韓国)

4. ウィスコット・アルドリッチ症候群

MolMed (イタリア), **Genethon (フランス)**

5. ALD

Cell Genesys Inc (アメリカ)



Genethon



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20億円以上を資金を寄付で集め、**DMD**や**WAS**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

Telethon = Television + Marathon = 24時間テレビ「愛は地球を救う」

WHAT IS GENETHON?

GENETHON

Home | About us | R&D | Products | Partnerships | News

gene therapy treatments for rare diseases

Diseases of the muscles, immune system, blood, retina...

Breaking news

- 17 January 2012
Fulvio Mavillo, the internationally acknowledged expert in gene therapy for rare diseases, is appointed as Genethon's new Scientific Director
- 12 January 2012
Gene therapy : Encouraging results in a Phase I clinical trial in limb-girdle muscular dystrophy type 2C
- 1 September 2011
On the Internet site of the Usine Nouvelle magazine you can discover the Genethon laboratory financed by donations to the Telethon through images from behind the scenes

All the latest news

Pipeline

Research	Pre-clinical phase	Phase I or III
Gamma-sarcoglycanopathy (IM administration)		
Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)		
Chronic Granulomatous Disease		
Duchenne Muscular Dystrophy		
Leber's Hereditary Optic Neuropathy		

Bioproduction

Genethon Bioprod, 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にて得た資金で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
 - 1990~1992 ヒトゲノムのmapping
 - 1993~1996 遺伝性疾患の遺伝子探索
 - 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 Gamma-sarcoglycanopathy, DMD, WAS
 - 2007~ Gene Therapy Pinoneers
 - 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 (30億円くらい) 。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

GMP-Compliant Production Platform



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のエアダクト
- 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 (45億円)

AFM €5M, Council €15M, Genepole €8M

運営費 500~800万ユーロ (10億)

Telethon by AFM

Gene Therapy Clinical Trials

Research	Pre-clinical phase	Phase I or I/II
Gamma-sarcoglycanopathy (IM administration)		
Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)		
Chronic Granulomatous Disease		
Duchenne Muscular Dystrophy		
Leber's Hereditary Optic Neuropathy		
Gamma-sarcoglycanopathy (intravenous administration)		
Radiosensitive Severe Combined Immunodeficiency (Artemis gene mutation)		
Crigler-Najjar Syndrome		
Alpha-sarcoglycanopathy		
Spinal Muscular Atrophy		
Dysferlinopathies		
Cardiomyopathy		
Myotubular Myopathy		

WHAT IS HSR-TIGET?



- San Raffaele Scientific Institute (SRSI)
San Raffaele del Monte Tabor Foundationが革新的に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1995年に合同で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, MLD, WAS, CGD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 and Italian Telethon enter historic partnership



- 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, MPS 1, GLD, CGD) に対してもサポート



Italian Telethonの保護

WHAT IS the TELETHON?

テレソン (Telethon) = Television + Marathron の合成語

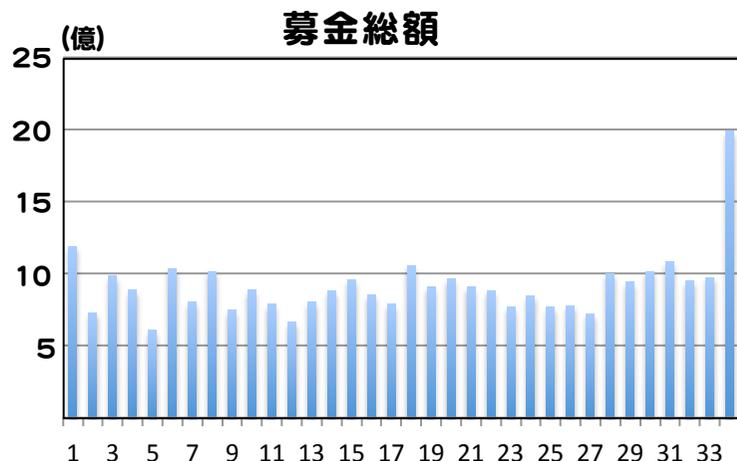
- ・ 中断することなく長時間放送されるテレビ番組。慈善募金活動や選挙番組
- ・ 米国での最初のテレソンは1950年の脳性小児麻痺 (UCP)に対するテレソン
- ・ テレビ代表取締役Goldenson夫妻にUCPのお子さんがいたため
- ・ 現在、米国、カナダ、チリ、イギリスなど多くの国で行われている
- ・ イタリア、フランスのテレソンは巨大なものである
- ・ 日本では「24時間テレビ 愛は地球を救う」が1978年から行われている

(Wikipediaより)

24時間テレビ「愛は地球を救う」の募金活動

- ・ 全国31の民間放送局 (NNN各局) において募金活動を行う
- ・ 募金は経費を差し引くことなく、全額が3つの支援活動に分配される
 - 「福祉」 福祉車両の贈呈、身体障害者補助券普及支援、障害者情報保障支援など
 - 「環境」 日本をきれいにするプロジェクト、全国各地での環境美化活動など
 - 「災害支援」 日本国内・国外で発生した災害に対する緊急支援など

(日テレホームページより)



WHAT IS the TELETHON?

フランス・イタリア テレソン

- 1987年以来、筋疾患協会 (AFM) 主催で毎年12月第一or第二週末に行われる。
- France 2,3,5、ラジオ、ホームページなどで行われる。
- 2007年では€96,228,136 (US\$ 141,089,693、**140億円**) の募金あり
- 1987年以来 RAI (Radiotelevision Italiana) にて行われている。
- 2006年 (15~17/12)で€30,740,000 (**50億円**) の募金あり

(Wikipediaより)

補助金を賭けてください

The screenshot shows the AFM Téléthon website interface. At the top, there's a search bar and navigation links. A prominent section titled 'Faites un don' (Make a donation) is highlighted with a red box, showing options for 30€, 60€, 100€, and 150€, with a 'Donner' button. Below this, there are sections for 'Calls for Proposals' and 'Actualités' (News). The website is in French and features various news items and community updates.

The screenshot shows the 'Formulaire de dons Téléthon 2011' (Donation Form 2011). The '1. Don' section is highlighted with a red box, showing a total amount of 86,119,425 €. Below this, there's a section for 'VOUS SOUHAITEZ FAIRE UN DON EN LIGNE AU PROFIT DE L'AFM.' (Do you want to make a donation online for AFM?). It asks to choose the amount of the donation and provides options for 30€, 60€, 100€, 150€, 200€, and 'AUTRE MONTANT (EN €)'. A note states: '* Après réduction d'impôt, votre don ne vous revient qu'à 20.4 €'. Below this, there's a table of 'Exemples de montants après déduction d'impôts' (Examples of amounts after tax deduction) and a 'Sécurité de paiement' (Payment security) section.

Pour un don de :	La dépense réelle est de :
30 euros	10.20 euros
60 euros	20.40 euros
100 euros	34 euros
150 euros	51 euros
200 euros	68 euros

あなたの会社はオンラインでの寄付を望んでいます。寄付金額を選んでください

減税後の総額の例

補助金	出費
€ 100	€ 40
€ 200	€ 80
€ 500	€ 200
€ 1000	€ 400
€ 2000	€ 800

募金総額の違い

≠ 日本人の気質
= 税金対策

遺伝子治療の体制構築 (レトロウイルス)

4. 遺伝子治療実施に関する経費



外部資金

国の助成金・企業・寄付 (重要)



1. ウイルスベクターの製造・調達



タカラバイオ株式会社・東大医科研治療ベクター開発室・国外企業



2. 設備・環境



遺伝子導入の施設整備と遺伝子導入細胞の各医療機関への送付



遺伝子導入部位の決定とその周囲遺伝子の発現変化 pyrosequence



3. 審査



Central IRB、特にvector関連に関して学会等がサポート

密な連携

学会・協会などの団体



衛研・PMDA

我が国の遺伝子治療の危機的な状況



遺伝子治療実施のための医療特区