

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 議事次第

資料 1

平成 30 年 3 月 1 日 (木)
10 時 00 分～11 時 45 分
於：中央合同庁舎4号館2階 共用第3特別会議室

ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード の開催について

平成 29 年 10 月 11 日

1. 開 会
2. 議 事
 - 1) 政府における研究開発の知財に関する取組について (報告)
 - 2) 遺伝子治療の研究開発の推進について
 - 3) その他
3. 閉 会

資料

- 資料 1 : ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボードの開催について
- 資料 2 : ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 構成員名簿
- 資料 3-1 : 内閣府知的財産戦略推進事務局説明資料
- 資料 3-2 : 特許庁説明資料
- 資料 3-3 : AMED 説明資料
- 資料 4-1 : 「遺伝子治療の研究開発の推進について」ご検討いただきたい事項
- 資料 4-2-1 : 春日構成員説明資料
- 資料 4-2-2 : 金田構成員説明資料
- 資料 4-2-3 : 北川構成員説明資料
- 資料 4-2-4 : 松原構成員説明資料
- 資料 4-2-5 : 末松参考人説明資料
- 資料 4-2-6 : 文部科学省説明資料
- 資料 4-2-7 : 厚生労働省説明資料
- 資料 4-2-8 : 経済産業省説明資料

1. ゲノム医療実現推進協議会の議論の過程において、新たに見出された留意すべき点、その他重要課題について、長期的視点かつ大所高所から評価し、意見・助言するため、ゲノム医療実現推進協議会に設置する。
2. アドバイザリーボードは、ゲノム医療に知見のある研究者や法律家等の有識者 (5 名程度)、また、議題に応じた有識者 (2～3 名程度) の参集を求めて開催する。
3. アドバイザリーボードの庶務は、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の協力を得て、内閣官房健康・医療戦略室において処理する。
4. 上記のほか、アドバイザリーボードの運営に関して必要な事項は、アドバイザリーボードで定める。

〔当面の開催予定〕

平成 29 年 10 月 第 1 回

以 降 ・多種多様な医療人材のキャリアパス
・その他重要課題
ゲノム編集技術

ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 構成員

議長	和泉 洋人	内閣官房 健康・医療戦略室長
	春日 雅人	日本医療研究開発機構 疾病克服に向けたゲノム医療 実現プロジェクト プログラムディレクター
	金田 安史	日本遺伝子細胞治療学会 理事長
	北川 雄光	日本癌治療学会 理事長
	秦 奈峰子	弁護士（東京弁護士会所属）
	松原 洋一	日本人類遺伝学会 理事長
	門田 守人	日本医学会 会長
	米村 滋人	東京大学大学院法学政治学研究科 准教授
	文部科学省	研究振興局長
	厚生労働省	大臣官房審議官(危機管理、科学技術・ イノベーション、国際調整、がん対策担当)
	経済産業省	大臣官房商務・サービス審議官
参考人	内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 室長
	末松 誠	日本医療研究開発機構 理事長

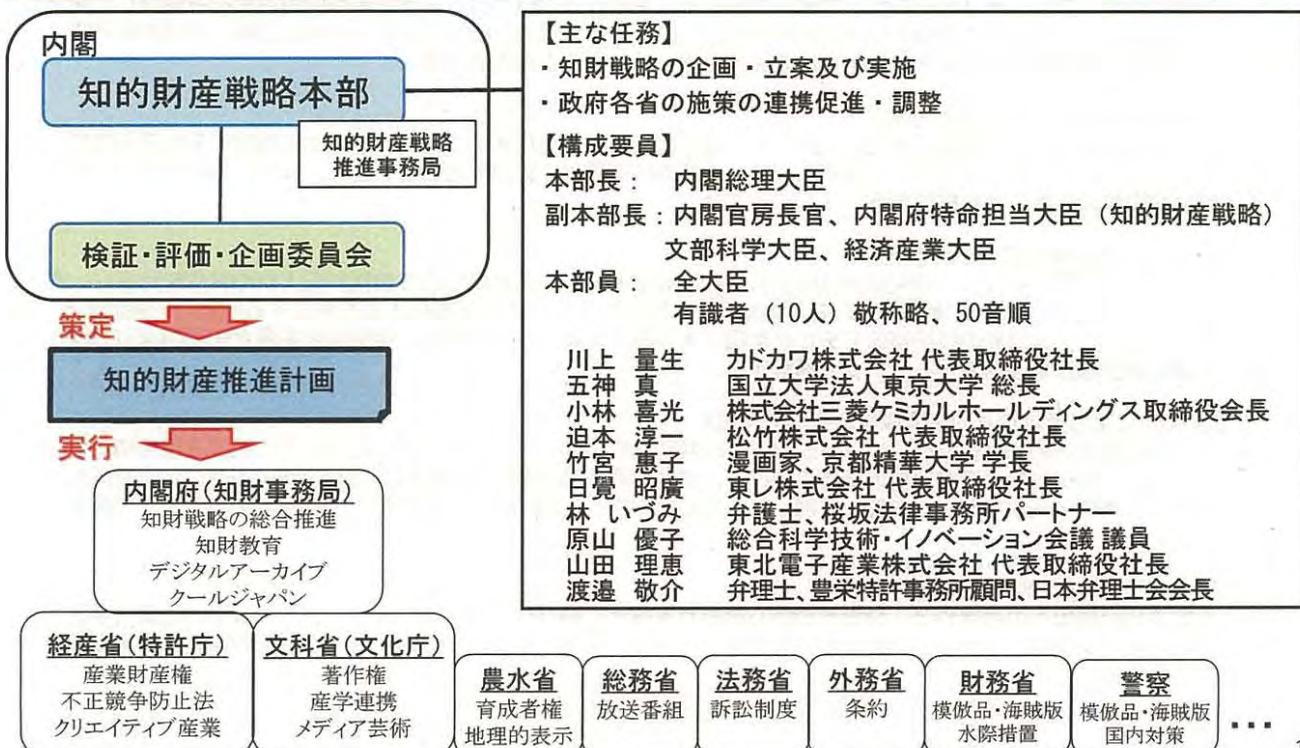
知的財産戦略の推進について

2018年3月1日

内閣府知的財産戦略推進事務局

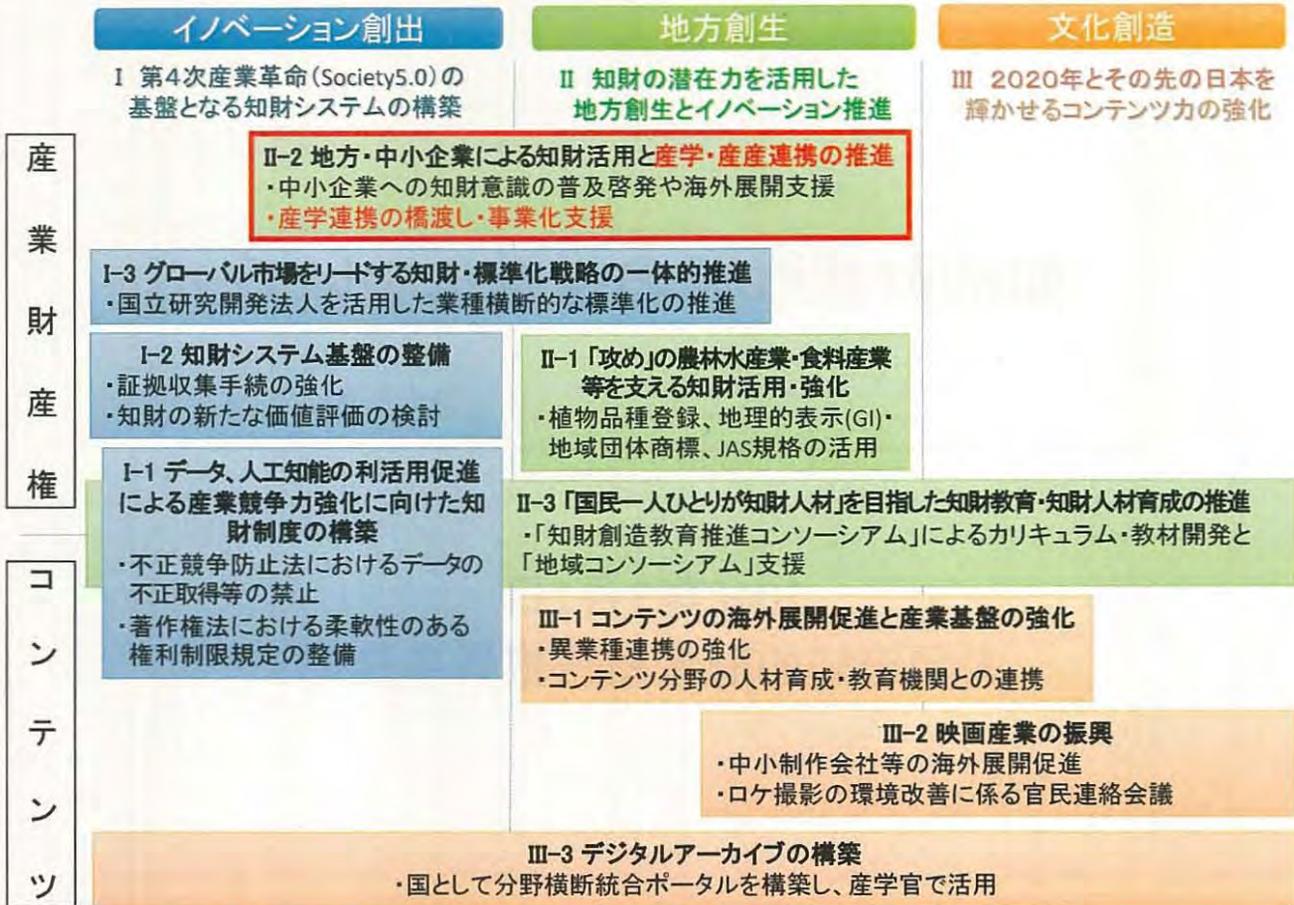
知的財産戦略の推進体制

- ✓ 知的財産戦略本部は、「知的財産基本法」に基づいて2003年に設置。政府全体の知的財産推進計画の作成・推進、知的財産に関する重要施策の企画・推進・総合調整を推進。
- ✓ 2013年には、本部設置10年を機に「知的財産政策ビジョン」を策定し、「知的財産政策に関する基本方針」を閣議決定。



「知的財産推進計画2017」の全体構成

参考



2

知的財産推進計画2017に位置付けられた主な産学連携関連施策

2. 地方・中小企業による知財活用と産学・産産連携の推進

(2) 今後取り組むべき施策

②産学・産産連携の推進 (P. 48~)

(産学官連携による共同研究の促進)

- 我が国のオープン・イノベーションを加速するため、産業界との協力の下、大学等が知的資産を総動員し、産学による技術・システム改革シナリオの共同作成、そのシナリオ実現に向けた活動・体制の企画、産学共同研究・人材育成・知的財産マネジメントを官民の資金のマッチングにより実施する。

(大学等の知財マネジメントの強化)

- 研究開発プロジェクトの優れた成果を国内外で適切に権利化・維持するために、事業化を視野に入れる制度においては、研究成果である特許の権利化まで、一部直接経費から支出することも含め、大学における適切な知的財産予算の確保方策を検討する。

(技術移転人材育成システムの強化)

- マーケティングを実践し、研究開発段階から事業化段階までを一気通貫で行う技術移転人材の育成を目指し、先進的なTLO等が全国の大学等から中核人材を受け入れ、OJT形式で技術移転人材を育成する仕組みを構築することにより、一気通貫の技術移転モデルを全国の大学等に普及するとともに、全国の大学等と先進的なTLO等との間に親密な技術移転ネットワークを構築する。

(活用視点による柔軟な共同研究成果取扱いの実現)

- 大学等と企業との個別型及びコンソーシアム型の共同研究における成果の取扱いについての検討結果を関係者に周知し、本格的な産学官連携の実現に向けて、共同研究成果の柔軟な取扱いを含めた活用視点による共同研究契約の実現を促進するとともに、経営レベルでの産と学の対話を通じて産学双方のパートナーシップを強化していく。

(概念実証に向けた支援策の整備)

- 大学の研究成果への民間企業・投資家の関心を高め事業化に結び付けるため、ギャップファンドの充実の検討も含め新たな研究アイデアの実現可能性を検証する概念実証(POC: Proof of Concept)の実施を促す支援を強化する。

3

産学連携を通じた知財マネジメント強化の取組

(課題と方向性)

- 大学等における研究成果の知財化のためには、**特許出願・維持等に係る費用の確保**が課題。
- さらに、単に特許出願件数を増加させることが重要なのではなく、**大学の研究成果の戦略的な知財化により企業に活用される特許を作り込んでいくことが重要**。
- このため、**大学の知財マネジメントを高度化するとともに、大学等での実証実験を促進することで、大学の研究成果の円滑かつ戦略的な技術移転を図ることが重要**。



(主な取組)

- **産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA) 等の組織的な産学官連携の推進を通じた大学の知財システム改革**
- **事業化を視野に入れる研究開発制度について、特許の権利化に必要な経費の直接経費支出の可能化による知財関連経費の確保**
- **先進的なTLOのノウハウの共有等による技術移転支援人材育成**
- **共同研究等成果の柔軟な取扱いを可能とするモデル契約書 (さくらツール) の開発・普及**
- **研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 「機能検証フェーズ・実証研究タイプ」を平成30年度より新設。**

知的財産戦略本部 検証・評価・企画委員会 産業財産権分野会合 (第3回) 文部科学省提出資料に基づき知財事務局作成 (平成30年2月)

4

医療分野におけるこれまでの取組

- ✓ 「人間を手術、治療、診断する方法」は原則として特許の対象外。
- ✓ この原則にそぐわない新しい技術が出現した場合には、**新たな技術ごとに特許保護の是非を検討し、医師の行為を特許の対象としないことを前提に、特許保護の範囲を拡張**。

2002年 知的財産戦略大綱

近年進展の著しい再生医療及び遺伝子治療関連技術においては、**皮膚の培養方法、細胞の処理方法等の新技術**が生まれている。そのような技術開発の発明を更に促進するため、**特許法における取扱いを明確化すべく、2002年度中に法改正及び審査基準改訂の必要性について検討し、結論を得る**。なお、本検討に当たっては、医師による医行為等に影響を及ぼさないよう、十分配慮する。

2004年 医療関連行為の特許保護の在り方について (とりまとめ)

「医療機器の作動方法」については、検査系の医療機器のみならず、広く治療系その他の医療機器についてもその開発推進を図ることが重要であることから、本専門調査会としては医師の行為に係る技術を含めないことを前提に**「医療機器の作動方法」全体を特許の対象とすべきであるとした**。

2009年 先端医療分野における特許保護の在り方について (報告書)

- ① 副作用や生活の質 (QOL) を劇的に改善するなど**医薬の用法・用量の刷新により専門家の予測を超えるような効果を示す医薬の発明**、及び
 - ② MRIやCT等の断層画像の撮像の仕組みに関する発明のような医師の最終的な診断を補助するための**人体のデータの収集方法に係る発明**
- については、**新たに特許対象とすべく審査基準を改訂することが必要である**。



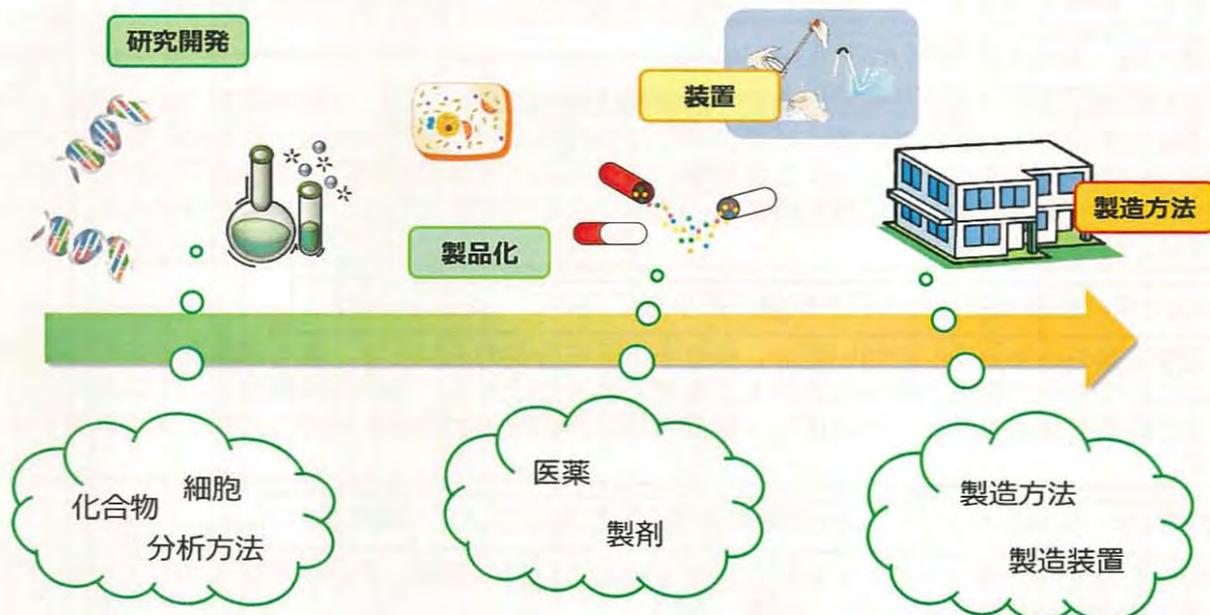
いずれも特許審査基準を改訂し、特許保護の範囲を拡張。

5

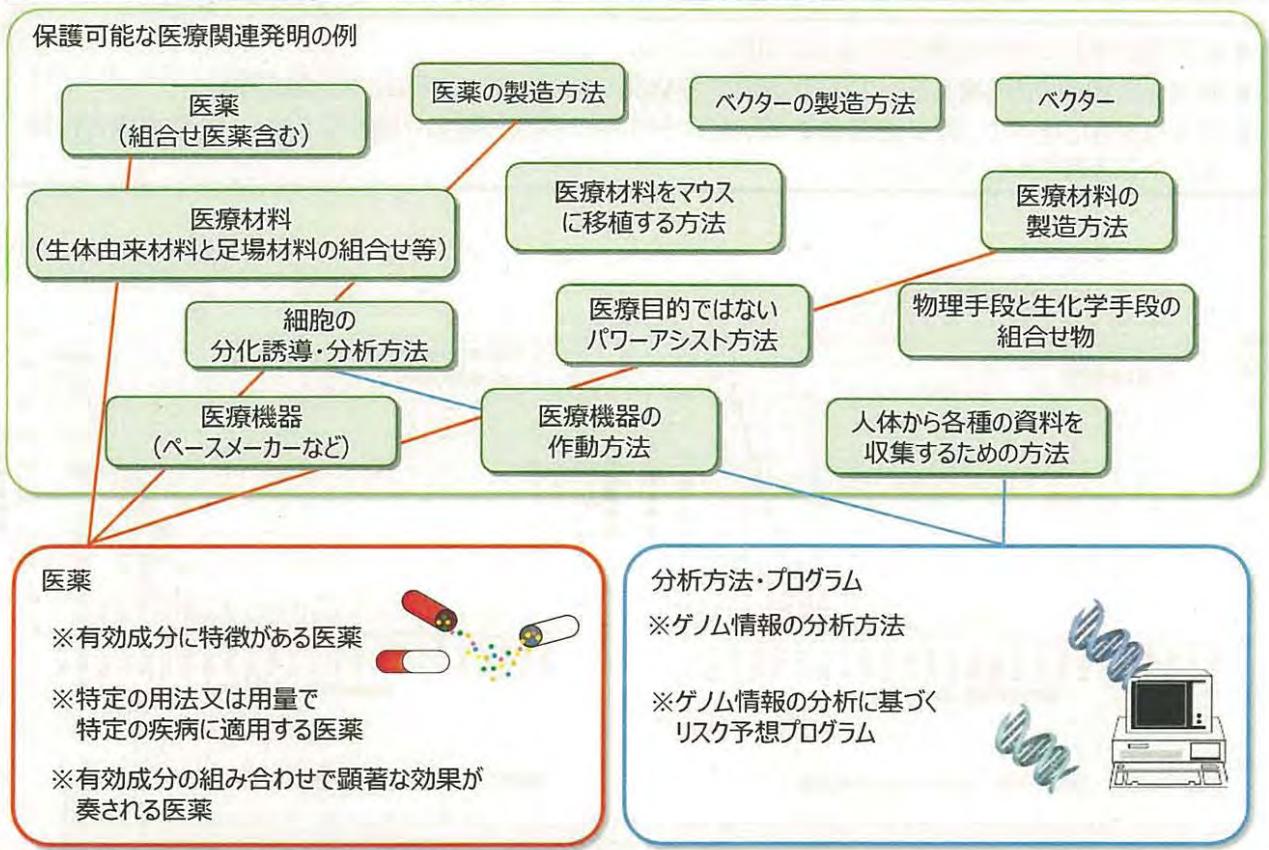
ゲノム医療に関する特許保護と 特許庁の支援施策について

平成30年3月1日
特許庁

医薬・医療関連技術の権利保護について



※各段階に応じた知的財産権の保護が必要



ゲノム編集及び遺伝子治療関連技術の出願状況

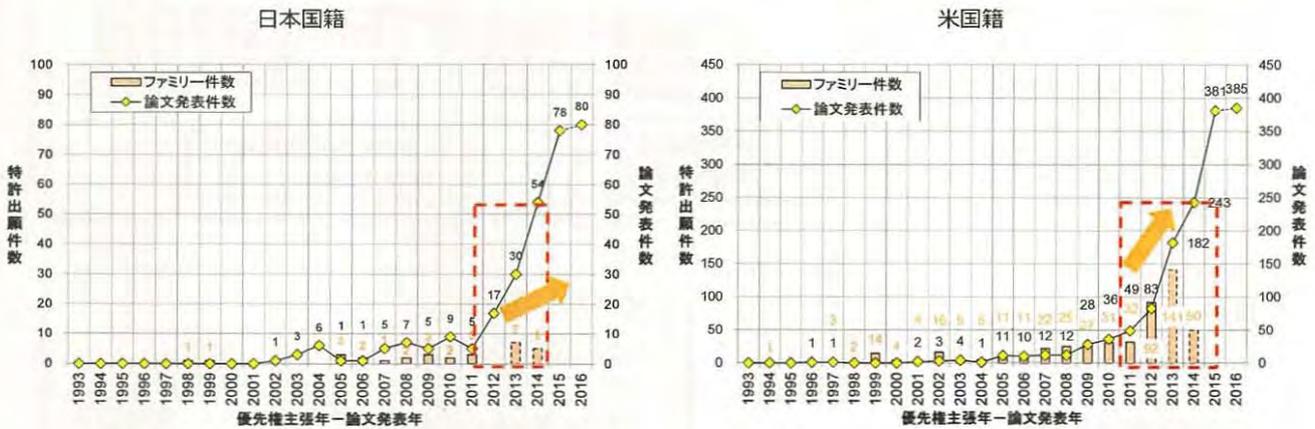
- 出願人国籍別出願件数比率では、米国籍出願人が約55%を占め最多である。日本国籍出願人は約3%と米国籍出願人、中国出願人、欧州国籍出願人に比べ非常に少ない。
- 出願件数は2012年以降急激に増えている。特に2012年の増加率が非常に大きい。
- 中国籍出願数は2014年に加速化しており、年間出願数は米国を上回っている。
- 日本国籍は他国籍の出願が加速した2012年においても出願数が少ない。

【出願人国籍別ファミリー件数推移及びファミリー件数比率】



注：2013年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

- 論文数の増加と特許出願数の増加は相関している。
- 論文の増加傾向から考えると、特許出願数も今後更に急激に増加することが予測される。
- 日本は米国と比べて、論文発表数の増加に伴う特許出願数の増加が緩やかである。研究成果の特許化の点で課題があると考えられる。



(特許：出願先：日米欧中韓、1993～2014年の出願、)

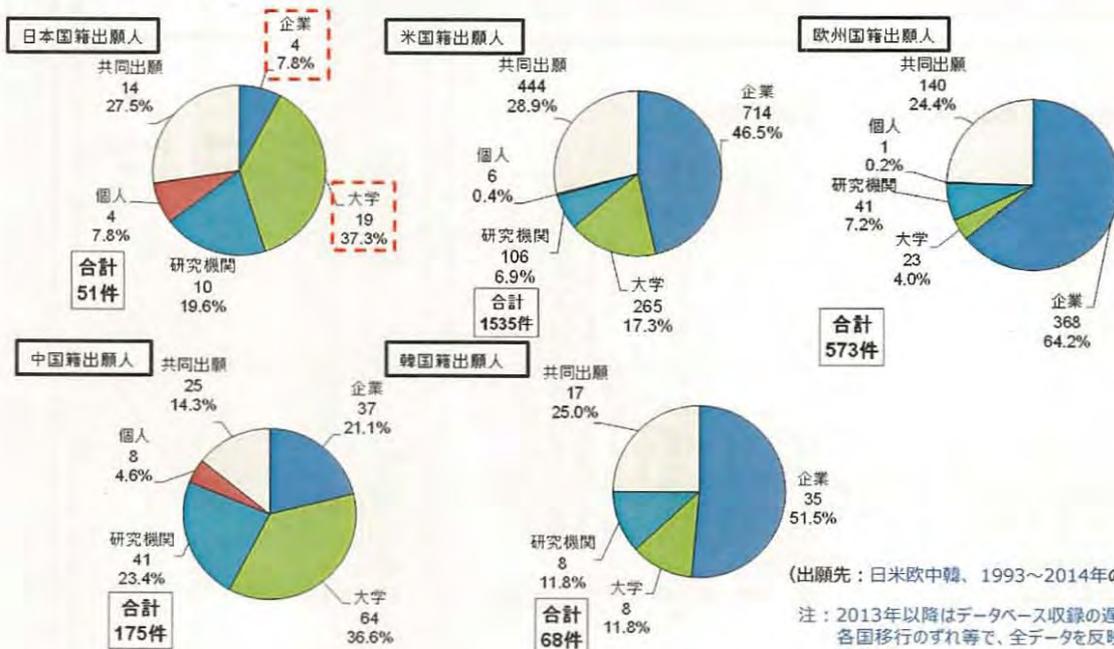
(論文：1993～2016年の発行)

注：技術区分別特許出願件数及び論文発表件数推移で特許出願件数については、2013年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。論文発表件数については、2016年の発表件数はデータベース検索実施日（2016年11月2日）の関係から、全データを反映していない可能性がある。

ゲノム編集及び遺伝子治療関連技術の国別出願人属性割合

- 米欧韓国籍出願人の主体は企業であるのに対し、日本及び中国籍出願人の主体は大学である。特に日本国籍出願人の企業の割合が非常に低く、企業が当該技術の研究に十分参入していない状況が示唆された。

【出願人国籍別／出願人属性別出願比率】

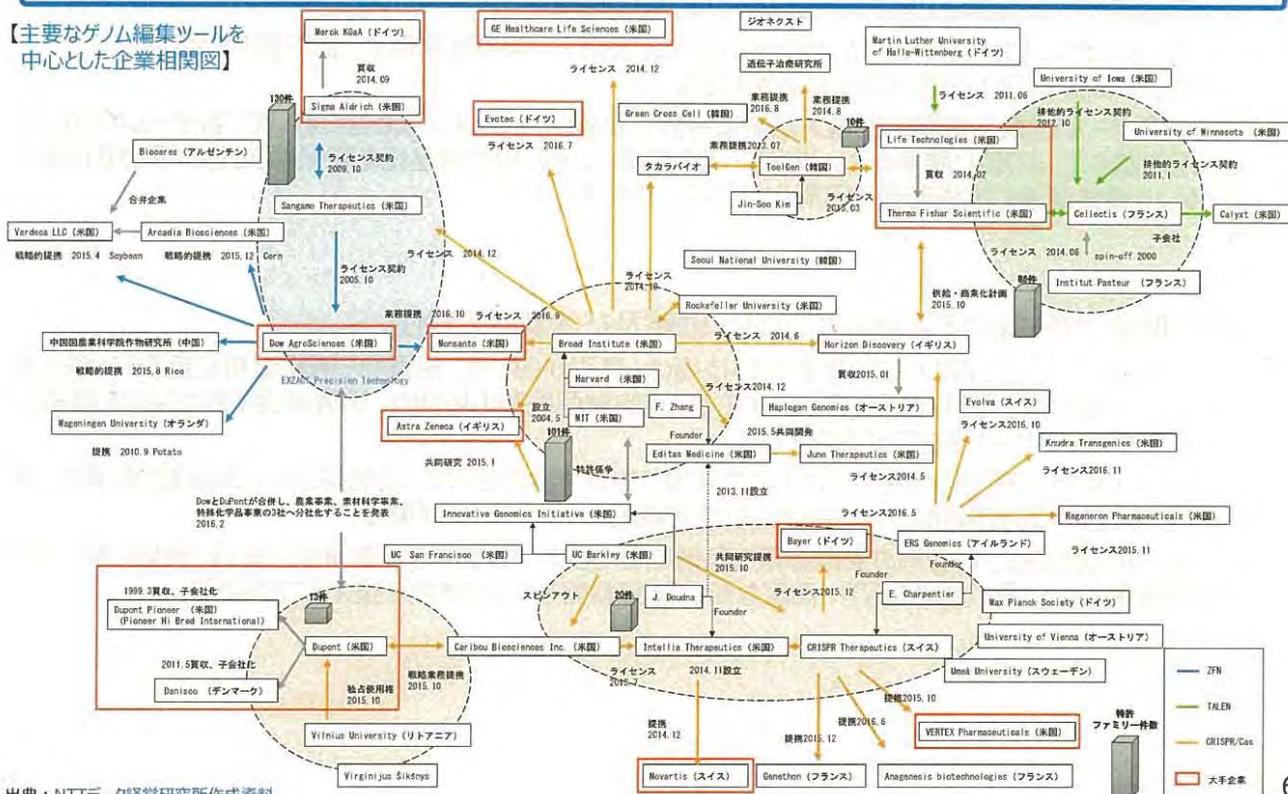


(出願先：日米欧中韓、1993～2014年の出願)

注：2013年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

■ 主要なゲノム編集ツールを開発する大学・研究機関・企業と、応用産業分野で活動する企業とのライセンス、コラボレーションが活発な状況にある。

【主要なゲノム編集ツールを中心とした企業相関図】



ゲノム編集及び遺伝子治療関連技術の出願数ランキング

- 共同出願特許の数が多く、共同研究が活発な技術分野であることが考察できる。また、共同出願状況から、出願人をグルーピングすることが可能であり、非特許情報と合わせて、注目すべき出願人を選定した
- 共同出願特許の数が多く、共同研究が活発な技術分野であることが推察される。注目すべき出願人のグループの中に日本国籍出願人は含まれず、基本特許ならびにその周辺特許が獲得できていない状況が示唆された。

【技術区別別－出願人別ファミリー件数上位ランキング】

【注目出願人及び関連グループ別ファミリー件数上位ランキング】

ZFN			TALEN			CRISPR		
順位	出願人名称	出願件数	順位	出願人名称	出願件数	順位	出願人名称	出願件数
1	Sangamo Therapeutics (米国)	99	1	Sangamo Therapeutics (米国)	34	1	Harvard College (米国)	48
2	Dow AgroSciences (米国)	26	2	Cellartis (フランス)	22	1	Broad Institute (米国)	48
3	Sigma-Aldrich (米国)	12	3	University of Iowa (米国)	11	3	Massachusetts Institute of Technology (米国)	46
4	Scipos Research Institute (米国)	9	4	Dow AgroSciences (米国)	10	4	Sangamo Therapeutics (米国)	19
5	University of California (米国)	8	4	University of Minnesota (米国)	10	5	Dow AgroSciences (米国)	13
5	ToolGen (韓国)	8	6	Harvard College (米国)	9	5	Regeneron Pharmaceuticals (米国)	13
7	Regeneron Pharmaceuticals (米国)	6	7	Massachusetts Institute of Technology (米国)	8	7	Agilent Technologies (米国)	9
7	Pioneer Hi Bred International (米国)	6	7	Recombinetics (米国)	8	8	University of California (米国)	7

グループ順位	グループ出願件数	順位	出願件数	出願人名称
1	130	1	113	Sangamo Therapeutics (米国)
		6	30	Dow AgroSciences (米国)
2	101	3	58	Harvard College (米国)
		4	52	Massachusetts Institute of Technology (米国)
		5	51	Broad Institute (米国)
		70	2	Editas Medicine (米国)
3	86	2	60	Cellartis (フランス)
		8	15	University of Iowa (米国)
		10	13	University of Minnesota (米国)
		27	5	Institut Pasteur (フランス)
4	20	7	16	University of California (米国)
		39	4	Caribou Biosciences (米国)
5	13	16	9	Dupont (米国)
		19	8	Pioneer Hi Bred International (米国)
		70	2	Vilnius University (リトアニア)
6	10	13	10	ToolGen (韓国)

(出願先：日米欧中韓、1993～2014年の出願)

注：2013年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

(1)より高度なゲノム編集技術や関連技術の開発に向けて

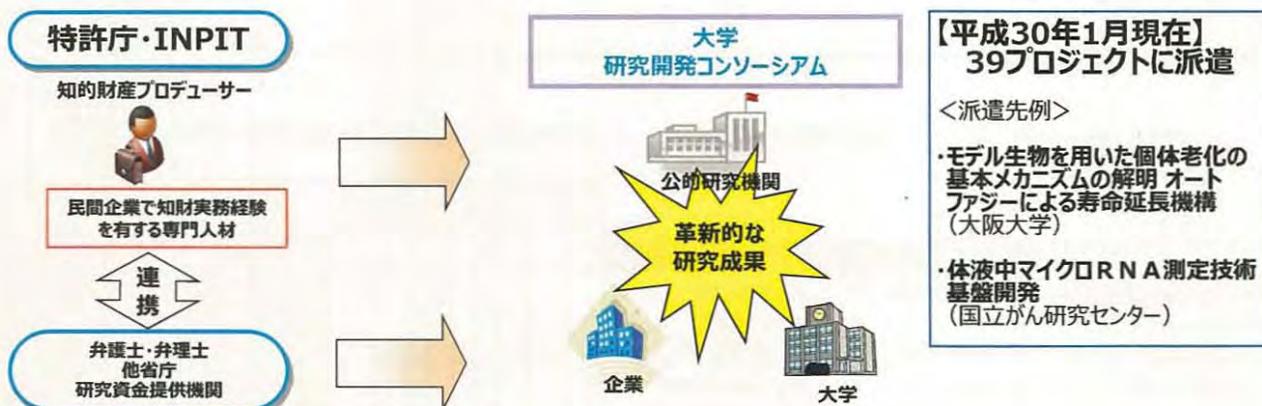
- ✓ ZFN、TALEN、CRISPR/Casといったツールには、設計・作製の難易度や、標的配列の自由度にそれぞれ特色があり、既存の研究成果の積み重ねもある。
- ✓ 当該各ツールに関し、他国の出願人が基本特許を取得したとしても、我が国において、各ツールの機能的特色を踏まえ、より使い勝手のよい改良ツールを開発し、その知的財産権を確保することで、我が国におけるゲノム編集関連の技術開発の円滑化とビジネスの拡大は可能。

(2)研究開発戦略における高度な知的財産戦略及び体制の必要性

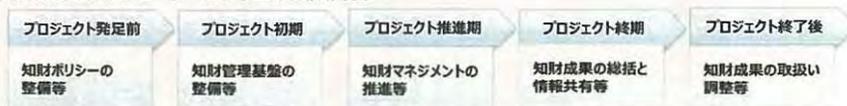
- ✓ ゲノム関連技術に代表される新規革新的技術は、基礎から応用、医薬から情報分析に至るまで様々な観点から知的財産権として保護することができ、知的財産戦略の巧拙が、研究開発における国際競争力や社会実装のスピードを左右することとなる。
- ✓ このため、大学・研究機関においては、論文発表に先立つ特許出願による特許ポートフォリオの構築や、特許情報に基づく研究開発の方向性の検討などを戦略的に進めることが重要。
- ✓ 大学・研究機関は、政府等の支援施策を有効に活用しつつも、自らの経営資源の配分・評価において知的財産関連に一層の重点を置き、高度な知的財産戦略を支える体制を整えることが必要。

特許庁の支援：知的財産プロデューサーの派遣 ※INPIT事業として実施

■ 知的財産の視点から、出口・活用を見据えた戦略の策定を支援する
「知的財産プロデューサー」23名を39プロジェクトに派遣（2018年1月現在）



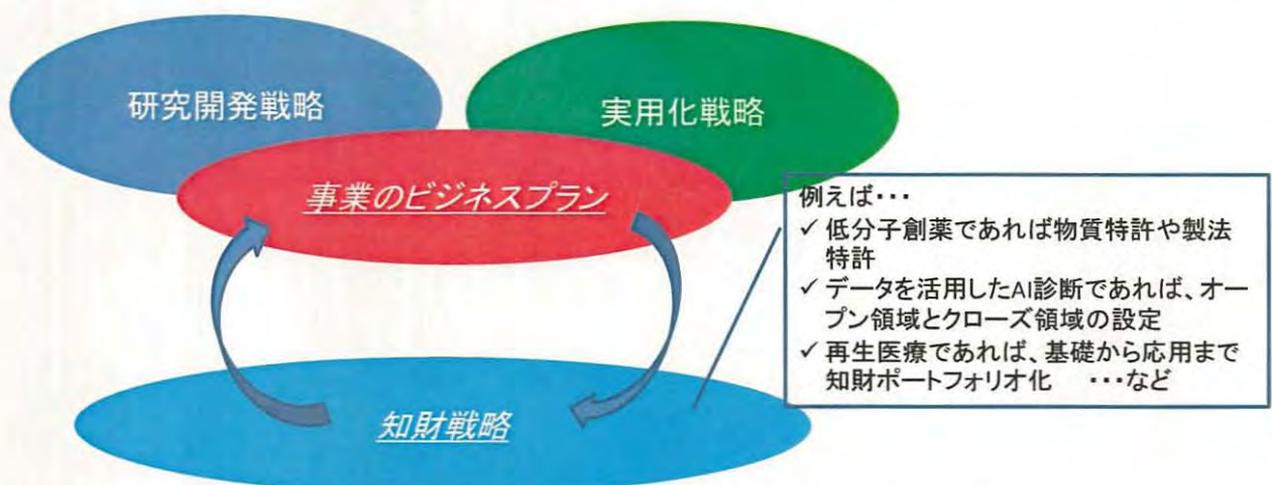
○知的財産プロデューサーによる主な支援内容



AMED知的財産部による 研究開発の知的財産に関する取組み

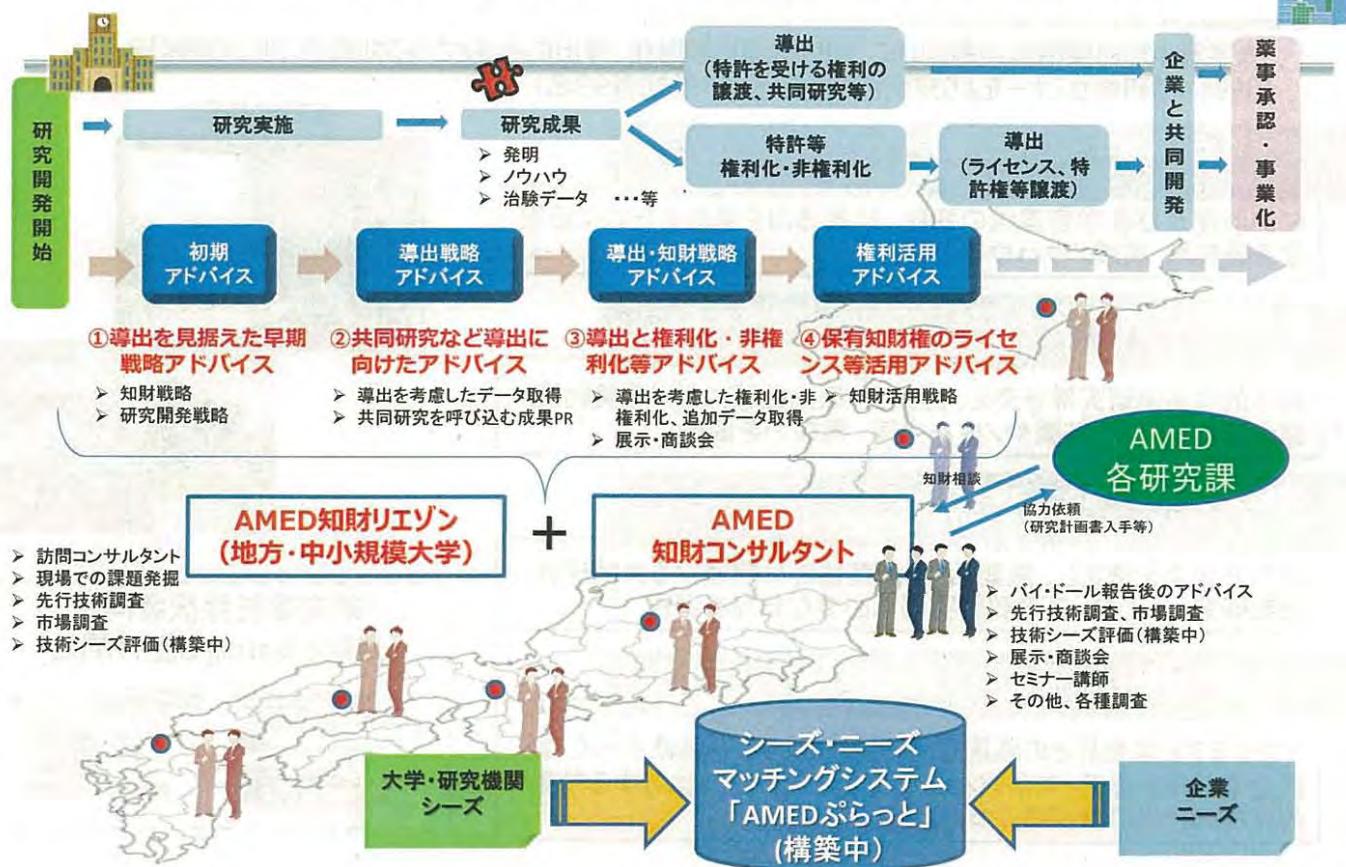
日本医療研究開発機構
知的財産部部長
岩谷 一臣

AMED知財部による知財支援の基本的な考え方



- 研究開発の早期から実用化に向けた戦略立案(事業のビジネスプラン立案)が重要
- 知的財産を目的化せず、ビジネスプランの実効性を最大化させるための知財戦略サポート
- 研究開発の進行状況に合わせ、知財戦略と具体的な支援策を随時リバイス

AMED知財部による知財相談・支援体制



2

特許出願、相談等の状況

<AMED委託研究事業に基づく特許出願>

出願国	2015年度	2016年度	2017年度 (2月まで)	合計
日本	158	242	199	599
米国	7	18	9	34
欧州	0	2	1	3
PCT	24	87	72	183
中国	0	1	0	1
台湾	0	9	7	16
合計	189	359	288	836

<AMED知財部における知財・導出相談等の回数>

種別	2015年度	2016年度	2017年度 (集計時点)	総計
コンサルタント	205	230	76	511
リエゾン	-	-	117※	117
合計	205	230	193	628

※)リエゾンは、7月～12月までの期間訪問数

3

研修セミナー

大学等の知財実務担当者向けに、研究成果の知財化・導出に必要とされる知識やスキルの習得を目的とする研修セミナーをより充実して開催（延べ参加者99名）

(研修の様子)



1. 成果導出・基礎コース(東京10月3, 4, 23, 24日)

(大阪10月10, 11, 18, 19日)※

知的財産及び産学官連携の意義、成果導出を進めるために必要な基礎知識・実践ノウハウ等を習得

※大阪会場の設定は、1.のみ

2. 成果導出・応用コース(医薬コース10月16, 17, 11月17, 18日)

(医療機器コース10月16, 17, 11月28, 29日)

具体的な事例研究等を交え、医薬品・医療機器における契約等諸問題について、知識やノウハウ等、実践力を習得

3. 契約交渉コース(国内コース11月13, 14, 12月1, 2日)

(国外コース11月1, 2, 12月7, 8日)

国内外企業を想定し、医薬品・医療機器等に関連する共同研究、受託研究、ライセンスの契約実務に必要な知識を習得

4. 製薬協×AMED×medU-net 創業塾

アカデミアと産業界との強固なパートナーシップを構築すべく、製薬企業との本音ディスカッションのほか、製薬企業に対する効果的なPRシートの作成のこつを習得

研究委託採択者向け
知財e-learnigも施行開始



4

調査研究事業

1. バイオ医薬品分野における知的財産戦略および活用の最適化に関する調査研究
2. 医療分野の成果導出における試験研究データの取扱いに関する調査研究
3. CRISPR/CAS9関連技術に関する簡易特許調査(平成27年度調査リバイス)

※)その他、CAR-T関連、AI技術を活用した内視鏡の画像診断技術関連について、簡易特許調査を実施中

<平成28年度以前の調査研究>

- ・再生医療分野における知的財産戦略に関する調査(平成28年度)
- ・中分子医薬化合物の研究開発・知的財産動向調査(平成28年度)
- ・腸内細菌叢を応用した医療分野における研究開発・知的財産動向調査(平成28年度)
- ・中分子医薬化合物の研究開発・知的財産動向調査(平成28年度)
- ・医工連携における知財権の活用に関する調査研究(平成28年度)
- ・CRISPR/CAS9関連技術に関する簡易特許調査(平成27年度)
- ・がん領域における調査分析(平成27年度)
- ・BMI(Brain Machine Interface)分野における技術動向調査分析(平成27年度)

5

「遺伝子治療の研究開発の推進について」
ご検討いただきたい事項

1. 日本における遺伝子治療の研究開発の課題と方策
2. AMEDにおける遺伝子治療の研究開発の課題と方策
 - 1) 個別のシーズ研究（研究開発ステージ別）
 - 2) 汎用性のある技術的研究
 - 3) インフラ整備に係る研究
3. その他（規制面、知財面）

遺伝子治療の研究開発の推進について

ゲノム医療実現推進に関する
アドバイザーボード
構成員 春日 雅人

1. CAR-T療法の clinical trial の現状

- ・現在（2018年1月）全世界で301の clinical trial が行われているが、その内訳は、以下の通りである。

124 （中国）
99 （米国）
51 （ヨーロッパ）
13 （カナダ）
3 （日本）

- ・難治性 ALL に対する CAR-T 療法の費用（入院費等も含めての総額）

米国：1億円
中国：300万円

2. 日本における遺伝子治療の研究開発の課題と対策

- (1) 一般的な新しい治療法の開発（例えば創薬など）における課題
- ・研究開発を担う研究者をアカデミアにおいて正当に評価する仕組みの欠如
 - ・ベンチャー企業が育っていない環境

(2) 遺伝子治療の研究開発における課題と方策

課題① カルタヘナ法への対応のために、臨床試験の規制対応を並行して、多大な労力と時間を取られる。

- ・カルタヘナ法は、環境保護のため遺伝子組換え生物の輸出入規制に関する国際条約（カルタヘナ議定書）に対応する国内法。国際条約は医薬品を除外しているが、国内法では医薬品もウイルスも対象とする。アメリカはカルタヘナ議定書を批准しておらず、欧州では医薬品を除外している。従って、日本だけが医薬品開発においてカルタヘナ法の規制を受ける状況となっている。

- ・遺伝子治療の開発において、ウィルスベクターの自然環境への影響を

評価したり、ウィルス排出の状況を把握して感染防御策を講じることが非常に重要であるが、欧米と同様、これらは医薬品開発の一環として臨床試験の過程で実施することも可能である。

方策① カルタヘナ法における医薬品および医薬品開発に関する手続を簡素化する。

課題② 遺伝子治療研究に従事する人材、特に若手が育っていない。

研究者は研究費の出る研究テーマを選ばざるを得ない。過去、遺伝子治療に関して研究費が不十分な時期があった可能性がある。

方策② 遺伝子治療を対象とした研究、特に若手の研究者が応募しやすい基盤研究（パテントを取得するための基礎研究）も含めてその研究費枠を拡大する。

課題③ 遺伝子治療に関する知識と経験を持つ企業が少ない。

従って、アカデミアが自ら治験薬の GMP 製造と品質管理を行うこととなり、また、企業が遺伝子治療薬の開発参入に、より慎重な姿勢をとることとなる。

「遺伝子治療の研究開発の推進について」

金田安史 (日本遺伝子細胞治療学会 理事長)

(下線部は特に緊急性の高い計画)

1. 日本における遺伝子治療の研究開発の課題と方策

我が国における初期の遺伝子治療の研究については Translational research (TR) についての理解、経験が決定的に欠如していた。そのため自らの研究成果をどのように臨床応用し、社会に還元するのかがほとんどの研究者が知らなかった。またそれをサポートする体制も構築されていなかった。そのため 2000 年代の中ころまでの遺伝子治療は、臨床研究のみに専念し治験を行わなかった、治験を行ったケースでも海外企業の治験に便乗したため企業の方針転換により途中で打ち切られた、国外のシーズを国内で応用することに専心していた、遺伝子治療の基礎研究を磨かなかつた、ベンチャー企業の参加はほとんどなかった、などなど、行われてきた遺伝子治療研究のほとんどが未熟であったと言わざるをえない。

アカデミアの意識が変わってきたのは、2007 年以降、文科省が橋渡し研究拠点事業を、厚労省が早期探索的臨床試験拠点事業を開始してからである。

TR の体制整備が進み、TR に対する意識も相当高まってきたが、遺伝子治療の進歩は欧米に比較して依然として劣っている。しかし遺伝子治療は難病治療のために欠かすことのできない治療技術である。またわが国でも、オリジナルな研究やシーズが育っていないわけではなく、相当臨床応用のステージが進んでいるシーズも実は多く存在する。それらを加速するとともに、次々と基礎研究成果が応用段階に入り実用化を目指すような支援をすることが喫緊の課題である。

そのためには、以下の方策を提案したい。

- 1) 基礎研究の充実 (そのために 遺伝子治療技術開発としての枠を設けた研究費の拡大が必要で、これが研究者人口の増加をうみ好循環につながる)
- 2) 特許戦略
- 3) サポート体制の構築 (TR 拠点の ARO 機能の充実と活用、ベンチャー起業、産学連携)
- 4) 臨床を目指すシーズの評価・指導体制の構築
- 5) 規制緩和 (治験におけるカルタヘナ法の運用など)
- 6) TR 及び遺伝子治療の教育と普及 (拠点外シーズの採用なども含む)

これらを実現するためには、AMED の現組織は統制力が強すぎる印象を受ける。全体を俯瞰するための横断的かつ各省庁とも連携した戦略室が必要ではないか。

2. AMED における遺伝子治療の研究開発の課題と方策

- 1) 個別のシーズ研究 (研究開発ステージ別): 以下の 4 段階で、それぞれすでに AMED の支援事業では実現されているものが多いが、特に 基礎研究フェーズについては今後さ

らに改善の余地が多い。また、それぞれの段階の要求事項を明確にして申請者に示すことが必要である。

- (1) 臨床試験フェーズ: 医師主導治験 (あるいは企業治験) の実施。Go or No Go を判定する評価体制の充実。企業の参画を採択条件とする一部資金の援助 (Phase II 以降)。
- (2) 非臨床フェーズ: PMDA との対面助言の要求に応える非臨床安全性・毒性試験の実施。用法・用量試験と薬効・薬理試験はできるだけ早期に完了させる。
- (3) 応用研究フェーズ: 動物での POC の取得。できるかぎり最適なモデル動物を使用 (AMED からの指導があってもよい)。
- (4) 基礎研究フェーズ: 科研などでの成果をもとに細胞レベル、動物レベルでの有効性の研究。特許取得を目標とする指導の実施。現状では本フェーズの要求事項や方針が明確でないため、シーズの吸い上げが円滑に機能していない。その改善が必要。

2) 汎用性のある技術的研究

AMED の支援は主として疾患ベースのカテゴリーごとに分けられているので、遺伝子治療の技術開発自体を進めるための枠が設定されていない。それが遺伝子治療全体の進歩を阻んでいる。したがって、この 汎用性のある技術開発を支援することはきわめて重要である。

- (1) 遺伝子治療用ベクター開発 (ナノ粒子などの非ウイルスベクター、新規ウイルスベクター、既存ベクターの改良)
- (2) 遺伝子修復機構研究と新規ゲノム編集技術の開発
- (3) 遺伝子発現制御技術開発 (ゲノム編集技術の応用も含む)
- (4) ベクター製造技術開発 (ベクターの大量生産と高純度化)
- (5) ハンチントン病などの優性遺伝性疾患に対する遺伝子治療法の開発 (これを汎用性技術の研究としてよいかどうかは議論があると思われるが、この治療法は世界的にも決定打がなく、受精卵での遺伝子修復が考えられている)

3) インフラ整備に係る研究

- (1) ベクター製造については治験以降ではなく、治験に入る前の治験用ベクター製造も課題。
ベンチャー企業を創設して治験用ベクターの製造を実施している研究者やアカデミア内で施設を設立したケースもあるが、多くの研究者のニーズにこたえるための治験用ベクター、特に AAV vector と Lentivirus vector、の製造施設の設立が必要。またこれらのベクターの大量生産系や精製システムの技術開発は今後も必要である。
・ AAV vector については、今後我が国においては、筋ジストロフィー、ALS、

パーキンソン病などの神経筋疾患を対象にし、静脈内投与、髄液内投与、局所投与を選択するのが良いのではないかと考えられる。本ウイルスにはさまざまな血清型があり、それによって組織嗜好性が異なるので、対象疾患との組み合わせが重要であるが、それぞれについての 特許の状況を調査 する必要がある。

・Lentivirus vector については、主として造血幹細胞を対象とした ex vivo gene therapy であり、現在考えられる対象疾患の殆どがすでに海外で実施されている。したがってわが国で今後対象とすべき疾患を現時点であげるのは難しいが、IRUD プロジェクトで原因遺伝子が明らかになった血液疾患や酵素欠損症などでは、このベクターによる遺伝子治療が可能になるかもしれない。また CAR-T cell の構築にも利用されており、今後もその活用は続くと考えられる。日本で開発された Simian lentivirus vector (九次の網膜色素変性症で既に使用) の可能性については HIV を改変した従来の Lentivirus vector との優位性などの検証が必要。

- (2) ウイルスベクターの品質検査 (ウイルスクリアランスなど) を行える施設を国内で整備する。

3. その他 (規制面、知財面)

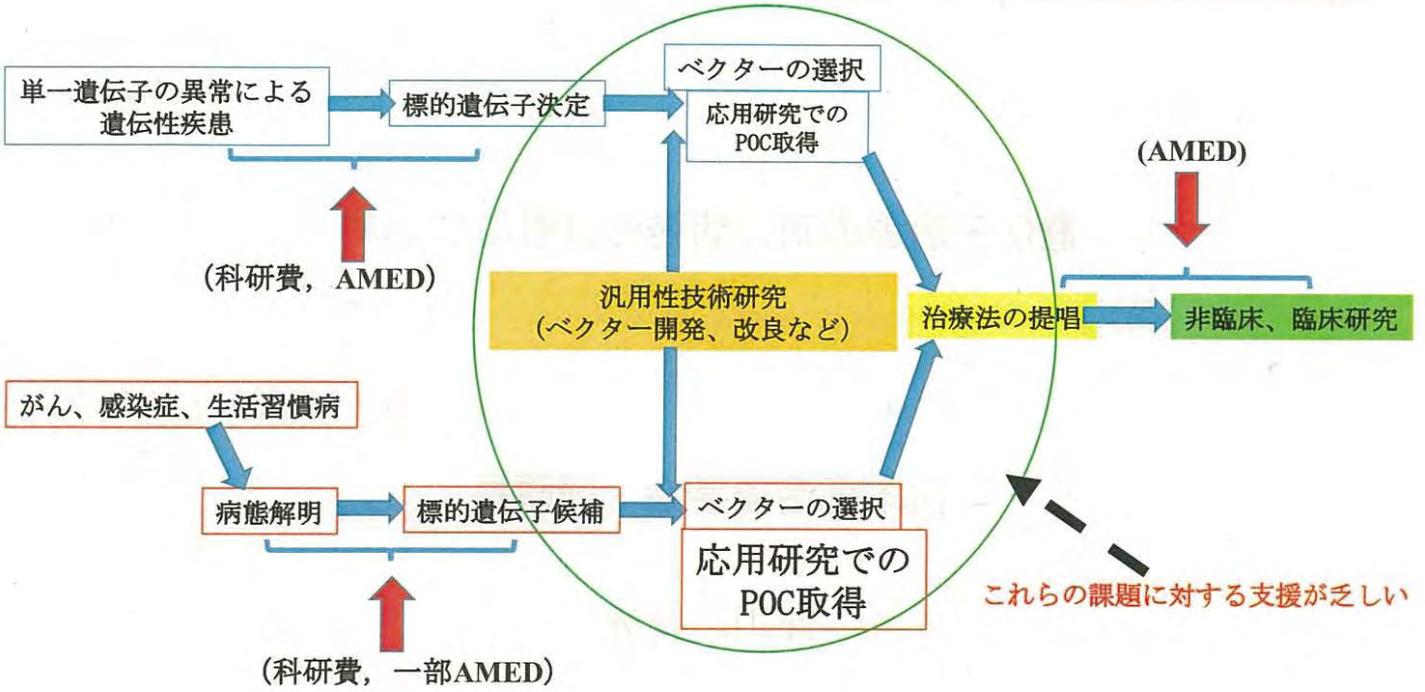
1) 規制面: カルタヘナ法の運用については既に厚労省、国衛研、国立成育医療センターなどが調査班を作って取り組まれている。この法の本来の趣旨は組み換え生物の普及による環境への影響を防ぐことである。しかし遺伝子治療で問題となるのはウイルス排出管理であり第三者への感染を防ぐことにある。第1種使用規定においてはこれらを分けて考える必要がある。ウイルス排出管理についてはすでに多くの国内外での経験から、既存のベクターについてはその使用規定が定まってきたので、それを踏襲するのなら手続きを簡素化できるのではないか。一方、新規ベクターについては、ウイルス排出の期間、経路などのデータを治験開始までに要求するのは困難であり、治験を通じて収集することを認める。

2) 知財面: 2つの観点からの特許戦略が必要。

(1) 重点的に支援する有望シーズについて、基本特許、用途特許、製造特許などの知財を次々と確保する戦略を立てて、強力な特許が長く維持できる方針が必要。AMED が指導すべき。

(2) アカデミアと特許庁との連携による我が国のオリジナルな研究の知財保護 (既に特許庁の「知的財産プロデューサー派遣事業」が活動を開始している)。

日本の遺伝子治療の支援状況



遺伝子治療の研究開発の推進について

日本癌治療学会 理事長

北川 雄光

1. 日本における遺伝子治療の研究開発の課題と方策(1/2)

①有望なシーズを開発するための研究支援体制の不足

- 方策
- 先天性疾患やがんに対する遺伝子治療に特化した大型研究費の充実
 - 遺伝子治療の有望なシーズに対する知財確保への支援体制の強化
 - 遺伝子治療を臨床開発するベンチャー企業への財政支援の拡充、中長期的なベンチャー支援が可能なファンドの確立

②ヒトへ投与可能な遺伝子治療用製剤の開発支援体制の不足

- 方策
- GMP基準のウイルスベクターを大量生産できるアカデミア・企業の強化、受託企業の製造施設の整備支援（大規模バイオリアクター）、受託企業間連携の推進（技術共有、コンソーシアム化）
 - ウイルスベクターの安全性試験を行うためのアカデミア・企業の強化、実験動物の充実（コットンラット、ハムスター）、受託企業間連携の推進（技術共有、コンソーシアム化）
 - ウイルスベクターを使用するための法規制の緩和による開発の促進（カルタヘナ法規制の緩和、製造施設の適応除外）

1. 日本における遺伝子治療の研究開発の課題と方策(2/2)

③遺伝子治療の臨床研究・治験を行うための人材育成や支援体制の不足

- 方策
- 遺伝子治療を行うための医師・看護師・薬剤師などの人材育成の強化、理解不足による治験責任医師や参加施設の確保困難の解消、遺伝子治療の啓発活動の充実（関連学会の協力）
 - 産学官の連携による遺伝子治療の臨床応用を実現するチームの構築
 - 遺伝子治療の臨床研究・医師主導治験に特化した大型研究費の充実
 - 法規制による遺伝子治療製剤を使用可能な施設の制限の緩和・撤廃、カルタヘナ法規制の緩和（薬事承認時の適応除外）、国内規定の明文化・簡素化と中央IRB制度の活用

2. AMEDにおける遺伝子治療の研究開発の課題と方策

1) 遺伝子治療のシーズ開発に関する課題

- 方策
- 各種がんや先天性疾患に対する治療効果を示す遺伝子群の同定
 - 有効な治療法のない難病に対する遺伝子治療の積極的な開発支援

2) 汎用性のある技術的研究に関する課題

- 方策
- 治療遺伝子を細胞内に効率的かつ持続的に誘導する技術の開発
 - 副作用が少なく体外排出後に不活化されるウイルスベクターの開発
 - 新規ゲノム編集ツールそのものの開発、ゲノム編集ツールの設計・解析等の周辺技術の改良

3) インフラ整備に関する課題（ウイルスベクターの製造・試験に関する技術的課題）

- 方策
- ウイルスベクターを効率的に安価に製造できる技術の開発
 - ウイルスベクターを小規模な施設で製造できる技術の開発
 - ウイルスベクターに対する動物を用いない新しい安全性試験の開発

3. 遺伝子治療の研究開発のための制度・知財確保の課題と方策

① 遺伝子治療の研究開発のための制度について

- 方策
- 遺伝子治療用ウイルスベクターの使用に関する法規制の段階的緩和
 - 日本発の遺伝子治療の早期承認に向けた政府主導の開発支援
 - 海外で承認されている薬剤の臨床試験の速やかな開始
 - 産学官のチームによる遺伝子治療の臨床開発の負担軽減と効率化
 - 臨床研究中核病院等の制度の中での遺伝子治療の体制整備と人材育成システムを構築

② 遺伝子治療の研究開発のための知財確保について

- 方策
- 難病に対する遺伝子治療の有望シーズの知財確保への支援体制
 - 遺伝子治療の知財確保に関する専門家の育成と企業への開発支援
 - 遺伝子治療の基礎研究から臨床応用までのシームレスな開発支援

<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、一生高価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。海外では極めて高価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生労働省に設置
 - ・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、極めて高価となっている。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MolMed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。



(資料提供: 国立成育医療研究センター・小野寺雅史)

GENETHONについて



- ・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、デュシェ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

(資料提供: 国立成育医療研究センター・小野寺雅史)

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

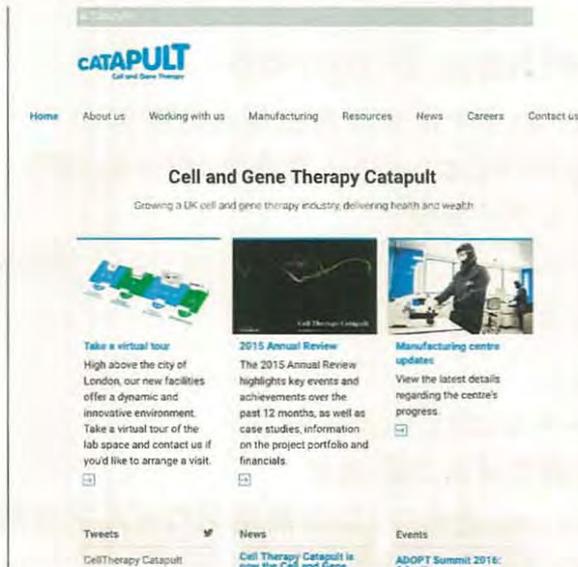


- ・GSKとイタリアTelethonの連携
- ・1,000万ユーロをTelethonに提供
- ・ADA欠損症のベクターGSK2696273として治験
- ・他の疾患(MLD, WAS, b-thalassemia, MPS1, GLD, CGD)に対してもサポート

⇒ Italian Telethonの保護

(資料提供: 国立成育医療研究センター・小野寺雅史)

CATAPULTについて



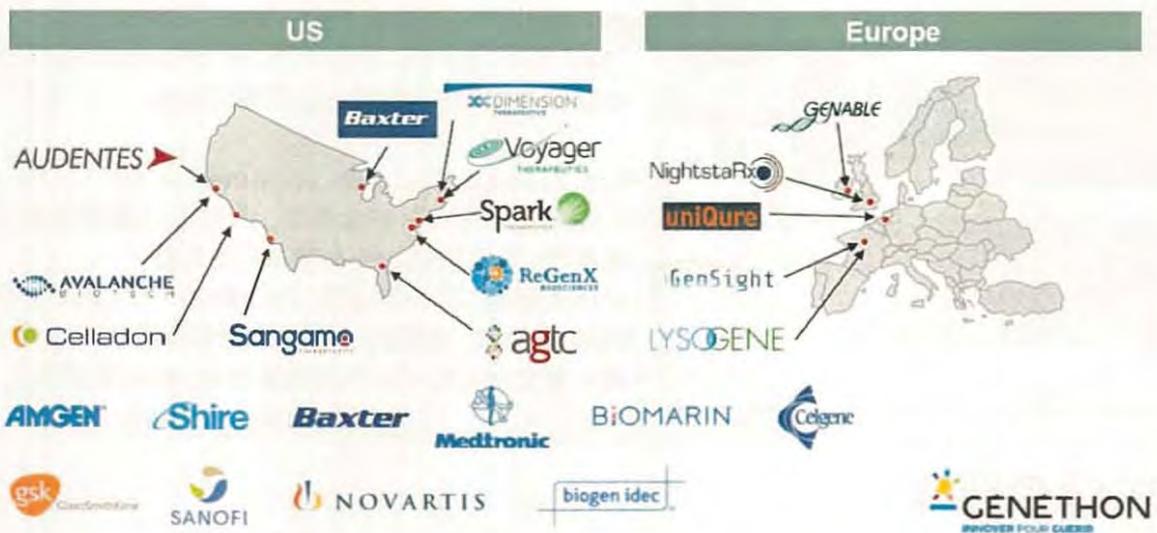
Resources

- 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),
 ウィスコット・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

(資料提供: 国立成育医療研究センター・小野寺雅史)

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

1



Science 2017 Breakthrough of the year
MAAAS

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



Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J. B. Mendell, S. Al-Zalab, R. Shih, W. D. Arnold, L. R. Bredius, K. Gao, T. W. Prior, L. Lewis, I. Altano, A. Berry, K. Chhab, J. F. Russell, S. Nigam, J. L. Haines, D. M. Sproule, C. Wallis, J. A. Carlotta, M. D. Harkin, A. Kasper, B. Cossentino, L. Brown, S. Lillie, C. Mavrouk, G. Meppan, S. D. Furlan, A. A. M. Borghese, and R. K. Kasper



"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

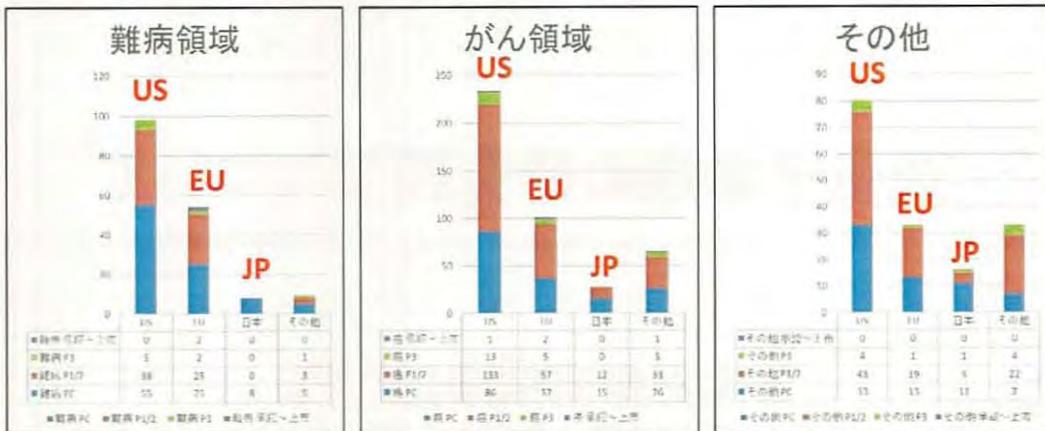
革新的治療としての遺伝子治療に対する市民の関心と期待は高まっている

2

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

3

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

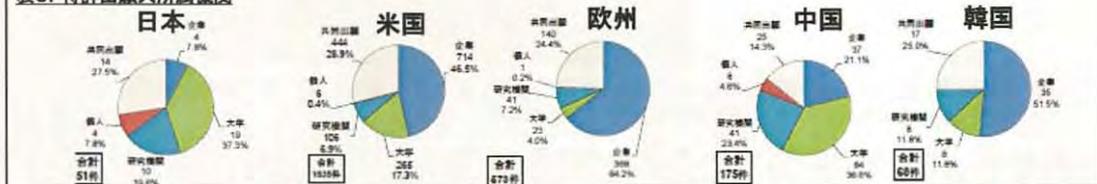
論文発表件数で日本は世界3位であり、米国に大きく差があるものの基礎研究は充実している。しかし、特許出願件数で日本は世界7位にとどまっている。一方で、フランス、韓国では特許出願数が論文発表数に比して多い。

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。

4

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。
WO1998018934 (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。

5

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ことと並行し、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>

6

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

7

個別疾患の治療研究



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。

8

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。

9

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

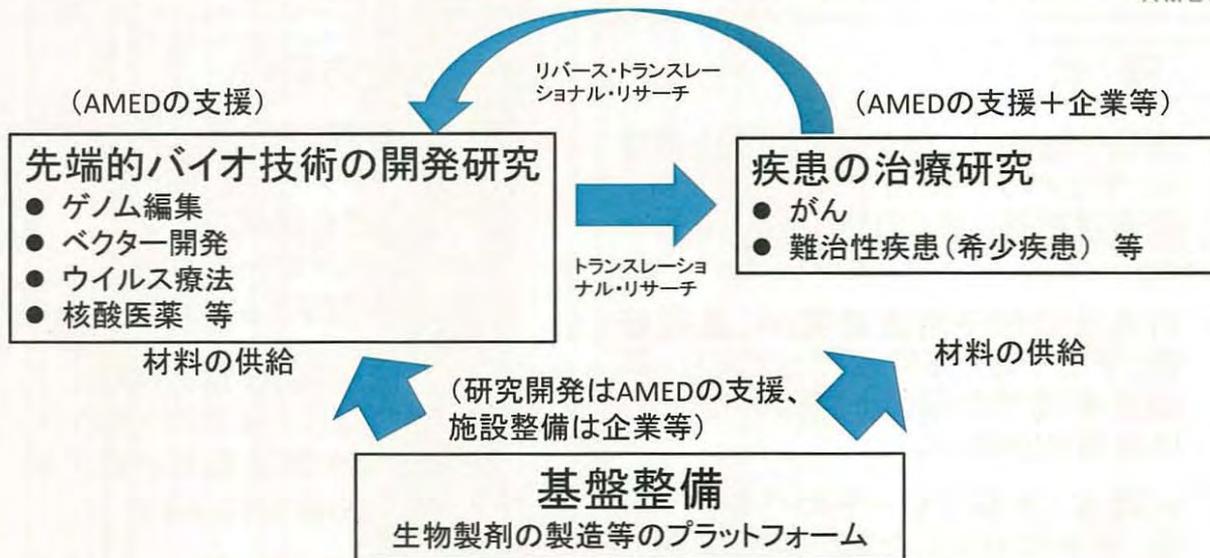
- 遺伝子治療の研究開発には、薬機法による治験と遺伝子治療臨床研究指針による臨床研究の2つのトラックがある。そこにカルタヘナ法の規制等が加わり、より複雑な仕組みとなっている。
- 社会実装に向かって、品質、一貫性/同等性の基準、非臨床評価法、治療後のフォローアップなど、クリアすべき要件や道筋について、明確にされていない重要な点も多い。
- 患者・家族には遺伝子治療への大きな期待がある一方、一般の国民の知識や理解は十分ではない。

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。

10

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。

遺伝子治療の研究開発について

文部科学省 研究振興局
平成30年3月1日

現在支援している遺伝子治療の研究開発

- ◆ 次世代の遺伝子治療を担うシーズ研究の推進
 - ・次世代がん医療創生研究事業
 - ・橋渡し研究戦略的推進プログラム 等

- ◆ 遺伝子治療を支える基盤技術開発
 - ・革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業

現在支援しているシーズ研究の課題例

○次世代がん医療創生研究事業

課題名	研究機関	代表者	対象疾患	研究期間
免疫抑制に対する制御能を有するCAR-T細胞を利用したがん治療法の研究	国立大学法人山口大学	玉田 耕治	固形がん	H28-30
がん生物学とウイルス学の融合による抗がんウイルス創薬システムの開発	国立大学法人東京大学 医科学研究所	藤堂 具紀	n/a	H28-29
個別化T細胞受容体遺伝子導入T細胞療法 of 臨床応用を目指す独自のかつ革新的ながん抗原およびT細胞受容体スクリーニング法の開発	国立研究開発法人国立がん研究センター	中面 哲也	肺がん・肝胆臓がん	H28-29
次世代ゲノム編集技術を用いた次世代がん免疫細胞療法の開発	国立大学法人千葉大学	大内 靖夫	n/a	H28-29

現在支援しているシーズ研究の課題例

○橋渡し研究戦略的推進プログラム

課題名	研究機関	代表者	主な対象疾患	研究開発 ステージ	採択年度
独自開発の全身性の腫瘍溶解性・免疫療法の非臨床開発	鹿児島大学	小賤 健一郎	悪性骨軟部肉腫	前臨床	H29
CXCL2 遺伝子含有HVJ-Eによる癌免疫遺伝子治療剤の創出を目指した研究	大阪大学	金田 安史	乳がん	前臨床	H29
前臨床・臨床試験を踏まえた、中枢神経症状を伴うライソゾーム病の遺伝子治療法開発	徳島大学	伊藤 孝司	テイーサックス病 (ライソゾーム病)	前臨床	H29
難治性がんを標的破壊する遺伝子組換えワクシニアウイルスによるがんウイルス療法の開発	鳥取大学	中村 貴史	膵臓がん	前臨床	H29
成人T細胞白血病/リンパ腫に対するT細胞受容体遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発	三重大学	宮原 慶裕	成人T細胞白血病/ リンパ腫	前臨床	H29
遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発	東京大学	藤堂 具紀	悪性脳腫瘍(膠芽腫)	臨床	H29
高性能国産新規RNAウイルスベクターによる虚血肢治療薬剤の開発	九州大学	米満 吉和	閉塞性動脈硬化症	臨床	H29

現在支援しているシーズ研究の例

○次世代がん医療創生研究事業

免疫抑制に対する制御能を有するCAR-T細胞を利用したがん治療法の研究 (H28応用研究ユニット型・研究領域C採択課題)

研究代表者: 玉田耕治 山口大学大学院医学系研究科

対象疾患: 固形がん

目標: キメラ抗原受容体の遺伝子導入により誘導されるCAR-T細胞の機能をさらに向上させる技術の開発とヒト腫瘍モデルでの応用

研究概要:

T細胞の増殖や生存、遊走に重要な因子であるIL-7とCCL19を同時に発現するCAR-T細胞は、通常のCAR-T細胞と比べて有意に優れた抗腫瘍効果を発揮し、マウス固形がんモデルにおいて腫瘍の完全拒絶とマウスの長期生存を達成することが示された。



○橋渡し研究戦略的推進プログラム

遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法
の臨床開発 (H29シーズC採択課題)

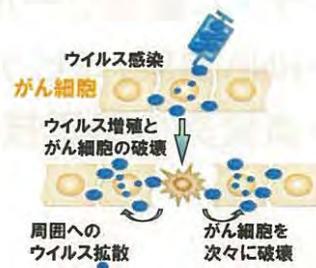
研究代表者: 藤堂具紀 東京大学医科学研究所

対象疾患: 悪性脳腫瘍(膠芽腫)

目標: 第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス型 (HSV-1) G47Δの膠芽腫を対象とした再生医療等製品としての承認

研究概要:

G47Δががん細胞で複製し、がん細胞を直接破壊することに加え、がん細胞に特異的な抗腫瘍免疫を誘導することを利用した画期的な治療法を開発した。現在Phase IIの医師主導治験が進行中。



現在支援している基盤技術開発の例

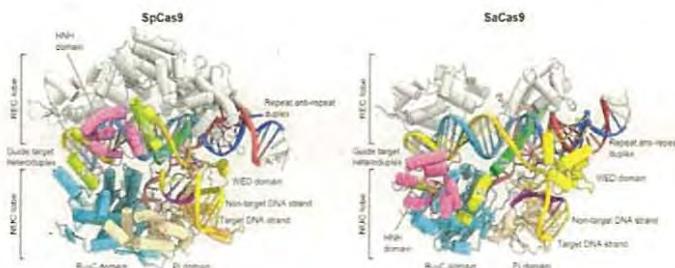
○革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業

新規CRISPR-Cas9システムセットの開発とその医療応用

[研究代表者: 濡木理 東京大学大学院理学系研究科]

医療応用で、より使いやすい新規ゲノム編集技術の創出をめざし、以下の基盤技術開発を推進。

- ① 立体構造情報をもとに高機能なCas9酵素の創出 (ねらった遺伝子を活性化させる機能を持つCas9、薬剤によって切断活性を制御できるCas9等)
- ② 細胞内へCas9酵素を高効率で導入する技術の開発 (Cas9の小型化)
- ③ 疾患動物モデルを用いた治療法開発 (X-SCIDブタのex vivo遺伝子治療等)



東京大学の改変CRISPR
酵素技術をベースに創
薬ベンチャーが設立
「EdiGENE(2016年1月)」

今後の遺伝子治療の研究開発の強化ポイント

- ◆ 継続的なシーズの創出、産学連携システムの構築
- ◆ 遺伝子治療を支える基盤技術開発(ゲノム編集技術や細胞への運搬技術 等)の強化
(ゲノム編集技術に係る検討例)
 - ・ゲノム編集ツールの更なる高度化、周辺特許の確保
 - ・RNA編集、エピゲノム編集による治療基盤技術の確立
 - ・点変異の修正技術の確立



第5回ゲノムアドバイザーボード資料

2018年3月1日
厚生労働省

1

日本における遺伝子治療の研究開発の現状

1 遺伝子治療全般について

(1) シーズについて

- 単一遺伝子疾患をはじめとする希少・難治性疾患領域においては、遺伝子治療に対し根本治療としての期待が寄せられているが、**難治性疾患実用化研究事業において、臨床研究、治験にまで至っている開発パイプライン数が少ない。**

(2) 制度について

- 希少疾病の治療等を目的とした医薬品等の研究開発を促進するため、**希少疾病用医薬品等の指定を受けたもの**については、医薬基盤・健康・栄養研究所において、**開発企業に対して、助成金交付等**を行うとともに、**指定前**であっても、AMEDにおいて、実用化の可能性の高い研究に対して**研究開発費の支援**を行っている。
- 遺伝子治療に用いる製品を含む再生医療等製品については、薬機法で条件・期限付き承認の制度化、先駆け審査指定制度による、**薬事承認に係る相談・審査の優先的な取扱い**等を行っており、迅速な実用化を図ることとしている。

2

2 特にゲノム編集技術を用いた遺伝子治療臨床研究について

技術について※	<p>目的としないゲノムDNA部位に変異が入るオフターゲットが起きるため、安全性の確保が必要である。</p> <p>全ての細胞には目的の変異が導入されないモザイクの問題がある。なお、モザイクが許容できるかどうかは治療の目的に照らして考える必要がある。</p> <p>遺伝子のノックアウトに比べ、遺伝子の挿入は困難なため、効率的な挿入手法の開発が必要である。</p> <p>ゲノム編集技術を医療において実用化するためには、基本特許に加え、Cas9を医療応用できるツールに作り替えるための酵素エンジニアリング（ベクターに搭載できるようなCas9の小型化、切断部位の高認識化など）や疾患が起きている臓器に特異的に送達するとともに作用する時間も制御できる技術（時空間的な制御技術）の開発が必要である。</p>
制度について	<p>現在、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療等臨床研究の適正な実施を確保するため指針の見直しを行い、指針の一部改正に対しパブリックコメントを募集しているところである。さらにゲノム編集に対応した品質・有効性・安全性確保のため臨床研究に関する指針の細則が必要である。</p>

※「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」において指摘された課題

3

方策

1 シーズについて

- 日本の難治性疾患に対する遺伝子治療のパイプラインは限られているため、遺伝子治療のシーズを育成し、臨床研究、治験をめざすための研究を行う。

2 制度について

- 科学技術の進展に対応して、適時、遺伝子治療の品質、有効性、安全性の確保のための基準の整備を引き続き進めていくことが必要である。

現在、以下の通り取り組んでいる

① 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針（平成25年薬食審査発0701第4号）の改正に向けてパブリックコメントを実施し、科学的知見の進展に伴う見直しを行っている。

② ゲノム編集技術について

- ・ 遺伝子治療用製品については、平成28年度からのAMED研究において、ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価（オフターゲット効果）に関する研究を行っており、その成果を踏まえた新たな指針の作成を想定している。
- ・ 臨床研究については、平成29年度厚生労働科学研究費により、遺伝子治療等臨床研究に関する倫理指針等によりゲノム編集技術に対応した、品質、有効性、安全性確保のための事項を定めるための研究を行っている。

4

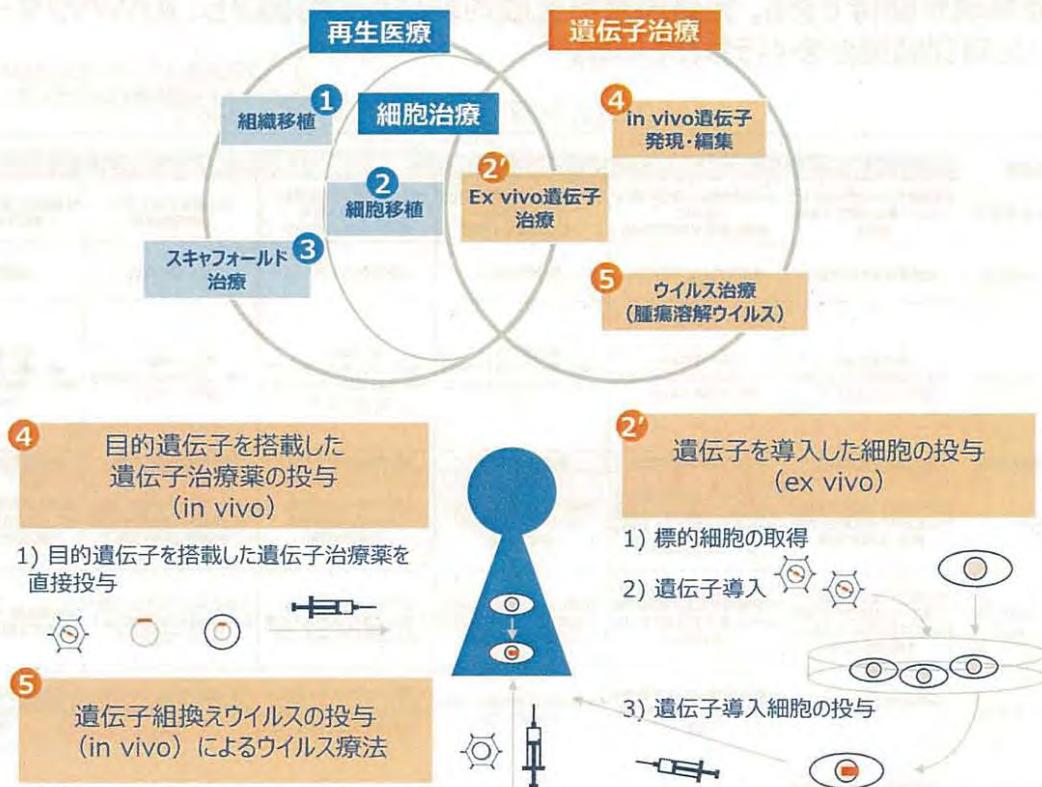
遺伝子治療の課題と方策

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

0

遺伝子治療とは



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	■ タンパク質の発現プロセスに介入するため、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	■ Ex-vivo等の一部の治療法を除き、半永続的な効果が期待できる - 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 - 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
低分子医薬品	■ 分子サイズが小さいため、タンパク質の機能の一部しか制御できない - 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 ■ 細胞内に入り込むことができるため細胞内の標的を狙うことができる	■ 体内で代謝を受けるため、機能の持続は限定的
たんぱく質医薬品	■ タンパク質そのものの機能を代替できる ■ 細胞内に入り込むことができないため、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	■ 体内で代謝を受けるため、機能の持続は限定的
抗体医薬品	■ 分子サイズが大きいため、タンパク質間相互作用を制御することができる ■ 細胞内に入り込むことができないため、細胞内タンパク質の機能の制御はできない	■ 体内で代謝を受けるため、機能の持続は限定的
ペプチド医薬品	■ 分子サイズが大きいため、タンパク質間相互作用を制御することができる ■ 細胞内に入り込むことができるため細胞内の標的を狙うことができる	■ 体内で代謝を受けるため、機能の持続は限定的
核酸医薬品	■ タンパク質の発現プロセスに介入するため、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	■ 体内で代謝を受けるため、機能の持続は限定的

*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）

出所：アーサー・D・リトル調査報告書から一部改変

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	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遺伝子導入可能 長期発現を期待できる	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
安全性	免疫原性は比較的低い	免疫原性は比較的低い	免疫原性が高い	免疫原性は比較的低い	免疫原性が高い	免疫原性が高い
安全性	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 主染色体に組み込まれるある いは染色体外で存在)	遺伝毒性なし (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に困難	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に困難	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に困難
治療応用実績	先天性アデノミ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

出所：アーサー・D・リトル調査報告書から一部改変

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
Zalmaxis	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

4

日本企業・アカデミアが治験中の主な遺伝子治療薬

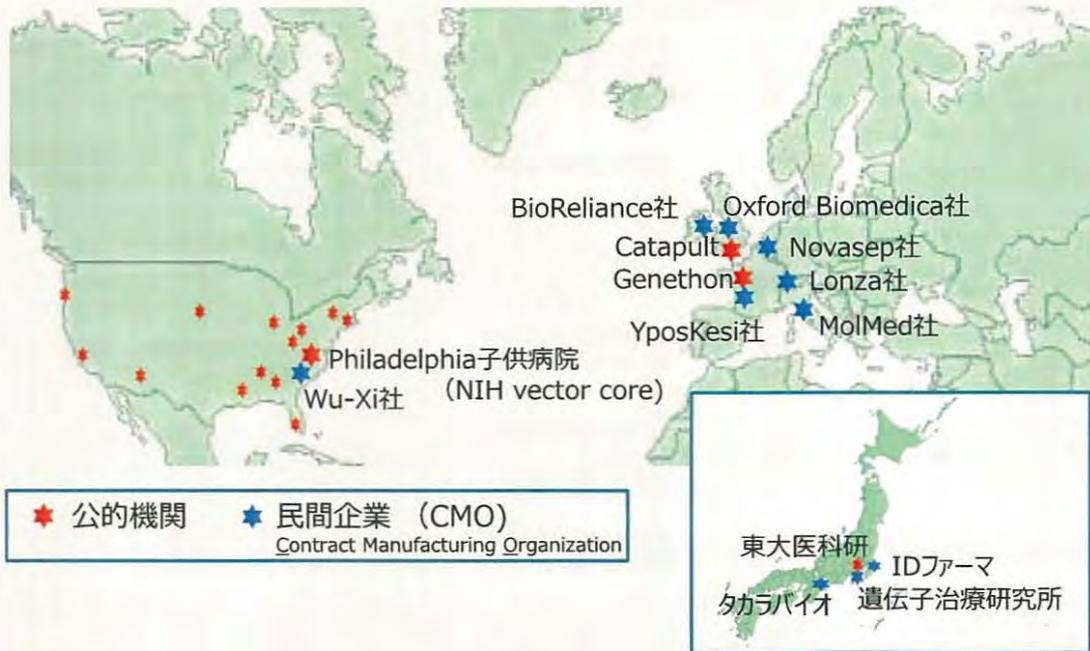
我が国では、がんを中心に遺伝子治療の治験が行われているが、承認には至っていない。臨床研究の件数は総計60件を超えている。

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

5

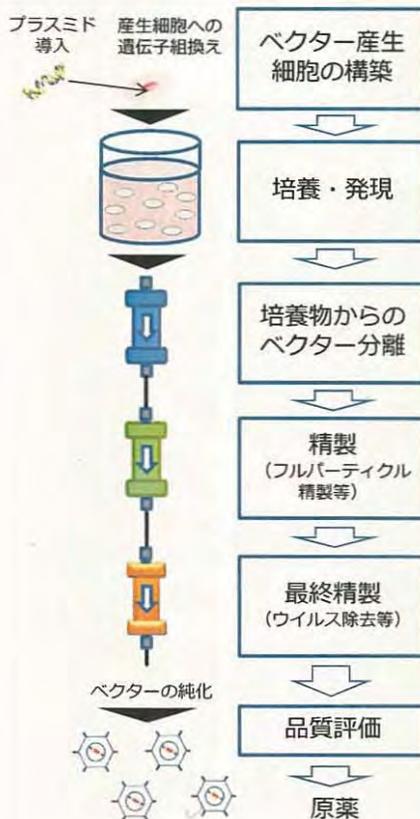
欧米での開発が加速しており、各製造施設はフル稼働している状況。

2017年11月時点



6

ベクター製造工程と開発課題の例



(ホスト細胞)

- HEK293: 生産性がまだ低い。分泌型生産株の知財はベンシルベニア大。
- Sf9 (昆虫細胞): ラウドウイルスの懸念あり。Full Particleの比率が低く、ヒトへの有効性が弱い可能性。
- 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)

- 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。
- 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)

- 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)。
- 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。
- 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)

- 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。
- フルパーティクルの高効率な精製技術の開発。

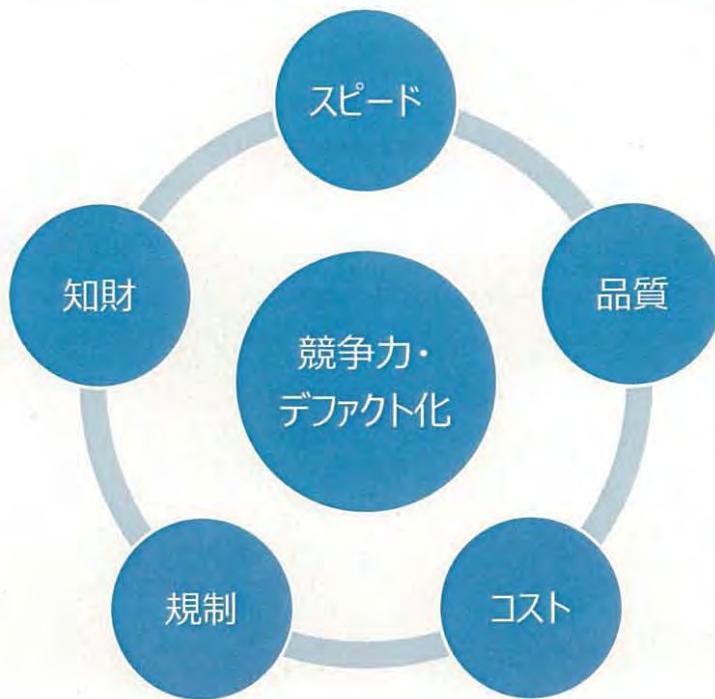
(分析法)

- フルパーティクル定量法の高度化
- 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。
- 治験開始を前提とした分析法の開発。

(規制対応)

- 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。
- カルタヘナ法に準拠した治験インフラの確立。

7



- 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、知財状況が異なっており、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。