



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

CSTI政策討議 説明資料

「組換えDNA技術」の定義

(食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号))

酵素等を用いた切断及び再結合の操作によって、DNAをつなぎ合わせた組換えDNA分子を作製し、それを生細胞に移入し、かつ、増殖させる技術(最終的に宿主に導入されたDNAが、当該宿主と分類学上同一の種に属する微生物のDNAのみであること又は組換え体が自然界に存在する微生物と同等の遺伝子構成であることが明らかであるものを作成する技術を除く。)

- ・ 食品衛生法で定められた遺伝子組換え食品の定義に合致するものについては、安全性審査の手続を経た旨が公表されたものでなければ、食品としての流通は認められない。
- ・ 食品衛生法で定められた遺伝子組換え食品の定義に合致しないものについては、カルタヘナ法や海外における検討状況も踏まえて検討していく。

遺伝子治療におけるゲノム編集技術の現状と課題

現状

- ゲノム編集技術(思い通りに標的遺伝子を改変する技術)は、近年、そのツールとしてのCRISPER / CAS9(クリスパー/キャスナイン)が開発されたことにより、従来よりも、容易に、かつ、高い効率で遺伝子を改変することができるようになった。これにより、急激に普及し、臨床応用の可能性、治療への期待が高まっている。
- ゲノム編集技術の臨床試験は、HIV感染症、がん、遺伝病を対象として、近年、徐々に海外で実施され始めてきている。

課題

(技術的課題)

- 医療応用に必要な周辺技術(遺伝子治療薬を、目的の細胞や臓器に届ける方法等)の開発はまだこれからの段階で、適応できる疾患は限定的である。
- 標的部位ではない遺伝子まで改変してしまう可能性もあるなど、安全性についての懸念もある。

(政策的課題)

- ゲノム編集には、従来の遺伝子治療等の定義に当てはまらない新しい方法(たんぱく質やmRNAの投与)で行われるものもある。そのため、ゲノム編集技術を用いた臨床研究を、有用性、倫理性を確保しつつ速やかに実施できるようにするため、今年度内を目途に「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」を改正する予定である。

遺伝子治療等とは

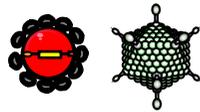
定義

疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること(「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」より)

遺伝子治療薬の直接投与 (in vivo遺伝子治療)

遺伝子治療薬
(目的遺伝子をベクターに搭載したもの)

ウイルスベクター



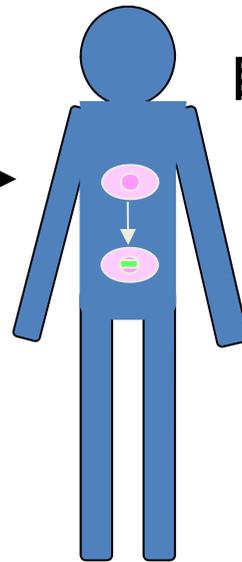
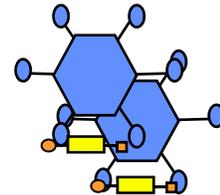
プラスミド
(Naked DNA)



プラスミド/リポソーム



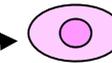
増殖性組換えウイルス



遺伝子導入細胞の投与 (ex vivo遺伝子治療)

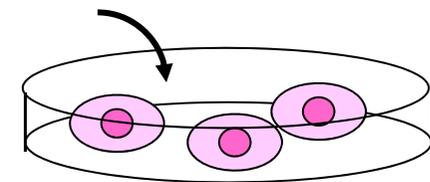
目的細胞の単離
(自己、同種)

目的細胞



体外培養
(増幅も)
遺伝子導入

(ウイルスベクター)



投与



ゲノム編集技術を用いた治療には、タンパク質やmRNAを利用するなど、現行指針の対象外となるものがある

遺伝子導入細胞



医療系ベンチャー企業の振興方策について

- 医薬品・医療機器分野のベンチャー（医療系ベンチャー）を育てる好循環（ベンチャーのエコシステム）の確立に向け、「**医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会**」を2015年12月より開催し、2016年7月に**報告書**が取りまとめられた。
- 報告書における提言内容を実行するため、体制の整備や予算等の措置を行い、医療系ベンチャーを支援するための各種の取り組みを推進している。

報告書における振興方策のための3つの柱と、具体的な取り組み

エコシステムを醸成する制度づくり

- 革新的医療機器の早期承認制度を施行（平成29年7月31日）
- H30年度診療報酬改定に向け、ベンチャー企業の特性を踏まえたイノベーション評価等について検討中
- 革新的医療機器・再生医療等製品の承認申請にかかる相談料・審査手数料に係る減免措置を実施

エコシステムを構成する人材育成と交流の場づくり

- 平成29年度予算事業として、以下を実施
 - 大手企業等のキーパーソンとベンチャーのマッチングに資するイベント「**ジャパン・ヘルスケアベンチャー・サミット2017**」を開催（平成29年10月）
 - ベンチャー企業等からの相談応需や人材支援等の事業（**ベンチャー・トータルサポート事業**）を実施

「オール厚労省」でのベンチャー支援体制の構築

- 医政局経済課に**ベンチャー等支援戦略室**を設置（平成29年4月）
- PMDAにイノベーション実用化支援業務調整役（部長級）を配置
- 支援施策について検証するとともに、より効果的な事業のあり方について意見を聴取し、今後の施策に反映させるため、「**医療系ベンチャー振興推進会議**」を開催 等

今後の課題

- 関係各省との連携によるオールジャパンでのベンチャー支援体制の構築
- ベンチャー企業の資金確保のための総合的な支援

他家iPS由来網膜組織を用いた網膜変性疾患に対する治療開発

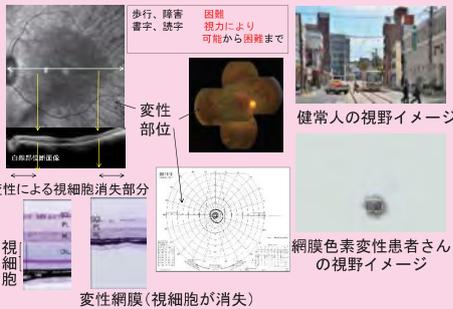
概要

私達は、すでに臨床研究が始まっている、高齢者に多い加齢黄斑変性という疾患や網膜色素変性という遺伝疾患の治療を目指しています。網膜色素変性は、様々な遺伝子の変異を原因として起こる視細胞の変性疾患で、症状としては徐々に進行する視野の狭窄や夜盲があり、進行すると著しい視力の低下をきたします。このプロジェクトでは、ES/iPS細胞(多能性幹細胞)から作製した視細胞を移植することにより、「暗いところでも光がわかるようになる」「失われた視野がいくらか回復する」「病気の進行を抑える」といった効果を目指しています。また、同時に、同じ眼組織の中でも角膜を作製する技術や、効果的な移植治療のためのより高度な、あるいは安定した、分化培養技術の開発も目指します。



【代表研究者】
理化学研究所
網膜再生医療
研究開発プロジェクト
プロジェクトリーダー
高橋政代

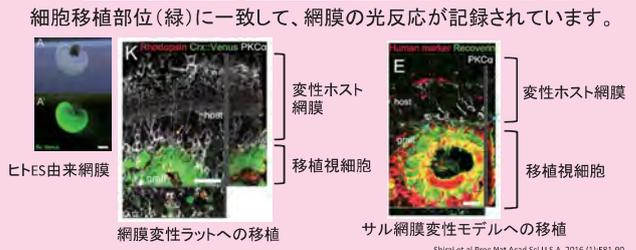
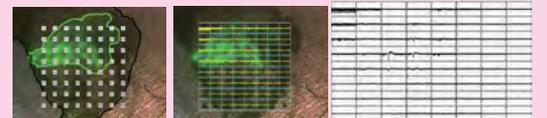
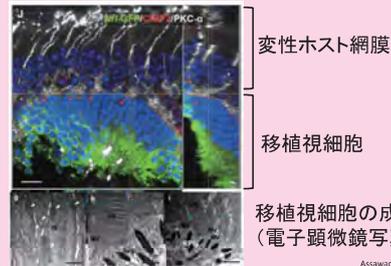
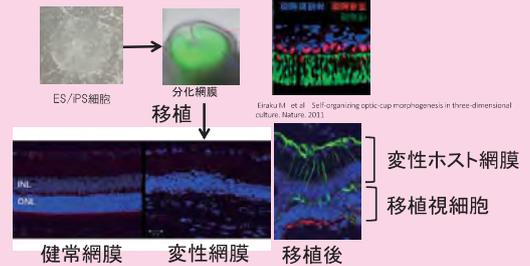
網膜色素変性 3000人に1人 40以上の原因遺伝子



網膜色素変性
網膜色素変性では視細胞が徐々に周辺から失われて、その部分では見えない状態となり、中心に向かって視野が狭くなって行きます(中心性視野狭窄)。

ES細胞からの網膜分化培養と網膜変性モデルへの移植
これまでにES細胞から発生段階をなぞらえて「自己組織化」培養により、網膜組織を分化する技術を開発してきました。また、変性網膜にこれらの分化網膜を移植し、再び光に反応するようになることを確認してきました。

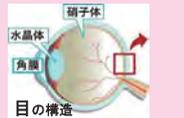
ES/iPS細胞より網膜用組織を分化



ヒトES/iPS細胞由来分化網膜でも同様に網膜変性モデルでの生着/成熟を観察しています。

今後の展望について

私たちは網膜色素変性に対して平成30年度の他家iPS細胞由来分化網膜の移植治療の臨床研究を目指すとともに、より良い視機能改善を目指して研究をすすめています。



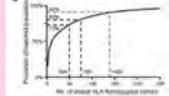
日本人に多い免疫的遺伝子型をもったiPS細胞株を用いた臨床試験の準備

人は両親から受け取った2組の遺伝子を対でもっています。日本人に多い免疫的遺伝子型を全く同じ組み合わせの対でもつ細胞を移植すると、2組のうち1組が一致していれば拒絶なく生着することが期待できます。現在このような細胞株から網膜色素上皮(加齢黄斑変性の治療)や網膜組織(網膜色素変性の治療目的)を分化培養し、安定性、安全性などを検証中です。

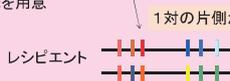
拒絶に関係する遺伝子座位(タイプ)



CIRA資料



移植細胞 1対の遺伝子が同じ型を持ったホモ株を用意

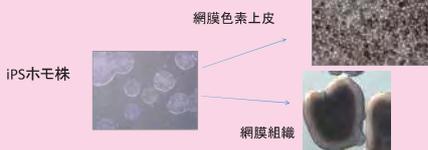


日本人に一番多い遺伝型のホモ株で、約15-17%の日本人が適合性があるとされています。

1対の片側が同じ型であれば拒絶されにくい



サルで同様にホモ株を行い、遺伝子型適合、不適合のサルに移植を行うと、適合ではきれいに生着(左)不適合では炎症反応が見られました(右、矢印)。



このようなホモ株から網膜色素上皮細胞や網膜組織を分化できることが確認できており、現在臨床研究に向けて準備中です。

概要



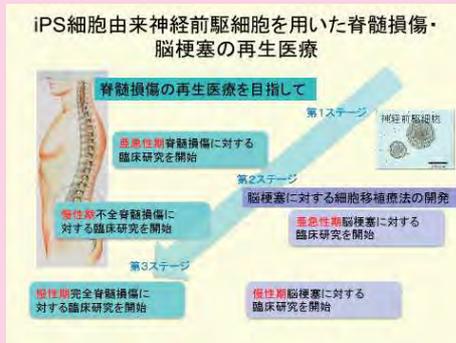
【代表研究者】*
慶應義塾大学
医学部
教授 岡野 栄之

中枢神経である脳と脊髄は、一度傷害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、傷害された脳や脊髄そのものを治療する方法はいまだ確立されていません。そこで私たちは、iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究を行ってきました。

本プログラムでは、第1ステージでは亜急性期脊髄損傷、第2ステージでは慢性期不全脊髄損傷および亜急性期脳梗塞、第3ステージでは慢性期完全脊髄損傷、慢性期脳梗塞に対する臨床研究の開始という達成目標を設定しています。今回は第1ステージにおける安全性および有効性に関する更なる工夫について報告します。



【代表研究者】**
慶應義塾大学
医学部
教授 中村 雅也



プログラムの概要



臨床で使用される細胞の培養工程

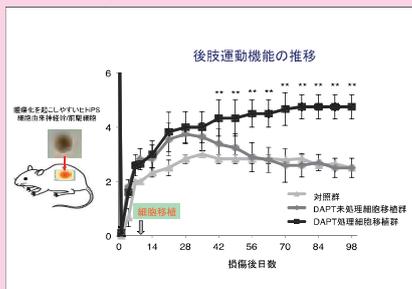
CiRAで樹立されたiPS細胞ストックから神経細胞への分化誘導工程、拡大培養工程を経て、移植用の神経前駆細胞が作成されます。

成果と今後の展望について

あえて腫瘍化を起こしやすい細胞を用いて脊髄損傷後の移植実験を行いました。移植の前日にDAPT (N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-l-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester) という薬品で、神経系への分化を促進した細胞を移植したマウスでは、移植細胞の腫瘍化を抑制することで、運動機能評価において有意な回復を認め、機能はそのまま維持されました(下左図)。

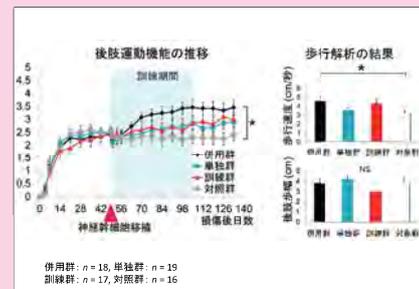
また、第2ステージにおける慢性期不全脊髄損傷においても、基礎研究で神経幹細胞移植を歩行訓練と併用することで、有意な運動機能の回復が確認できたと考えています(下右図)。

本プログラムでは、第1ステージのステージゲートとして、平成29年3月には亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞移植の臨床研究の申請書を特定認定再生医療等委員会に提出することを目指しています。



細胞移植後の運動機能評価

DAPT未処理細胞移植群では、移植後42日目以降に運動機能は再低下を認めました。これと比較し、DAPT前処理細胞移植群では、対照群と比較して有意な運動機能の回復を認めただけでなく、回復した運動機能はその後維持されました(**: $p < 0.01$)。



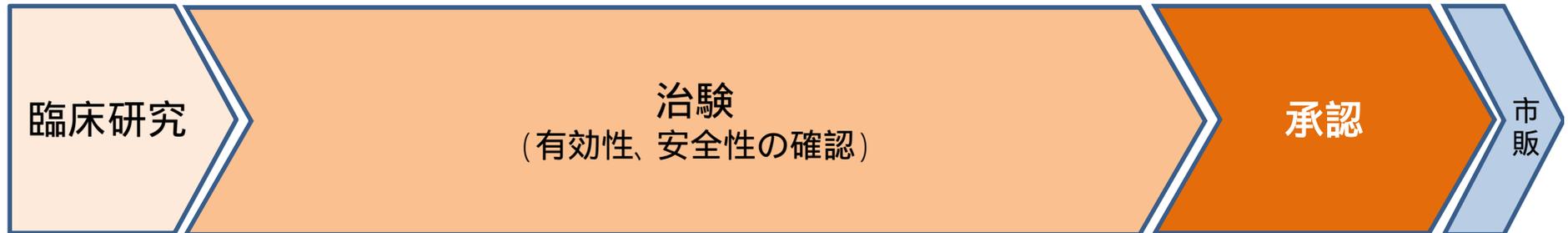
運動機能評価

併用群のマウスで、対照群と比べて有意な運動機能の改善を認めました(*: $p < 0.05$)。移植単独群や訓練群でも改善しているように見えますが、有意差は認められません。

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)

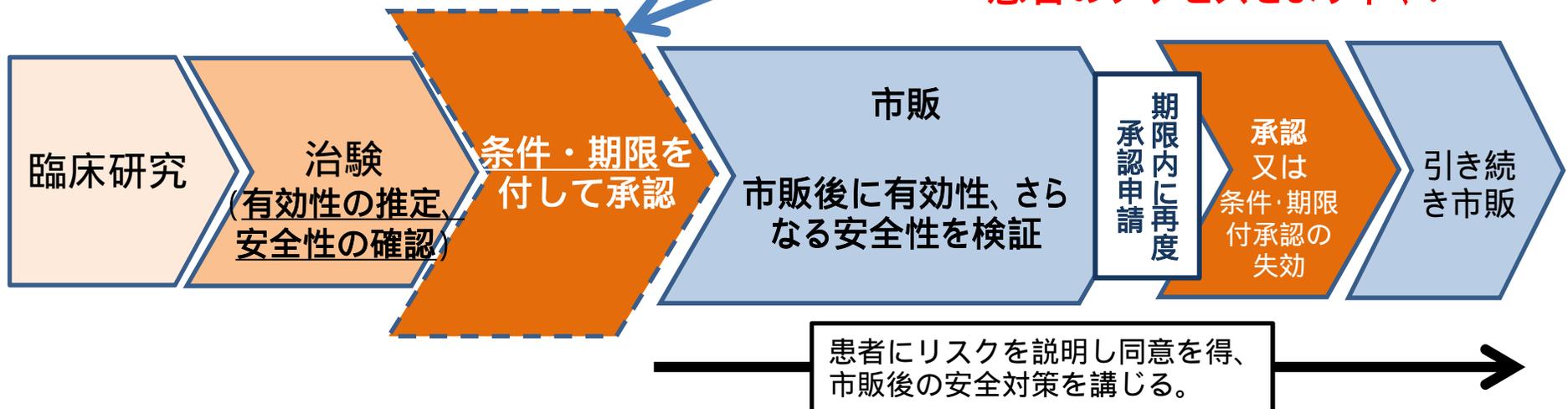
<再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点>
人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【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】

患者のアクセスをより早く！



- ・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。

先駆け審査指定制度

- ・ **世界に先駆けて開発**され、早い段階で有効性が期待される製品を選定
- ・ 承認審査当局による支援で早期実用化を目指す「**先駆け審査指定制度**」を開始
- ・ 平成27年4月1日に創設し、現時点で6品目を指定

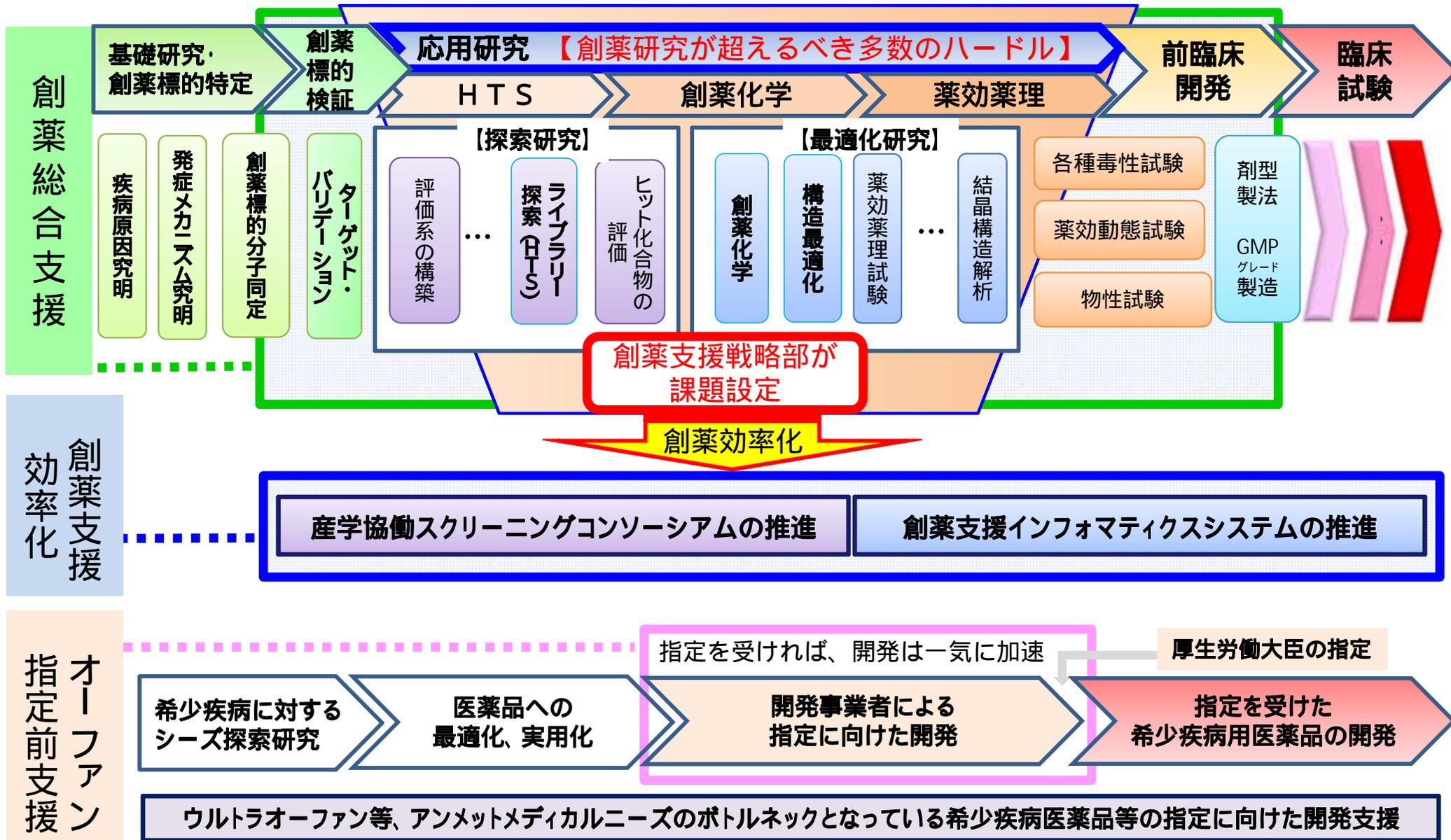
指定基準

1. 治療法の画期性: 今までに実用化されたことのない画期的な仕組みでできている。
2. 対象疾患の重篤性: 生命に重大な影響があり根治療法がない疾患を対象としている。
3. 極めて高い有効性: 既存の治療法に比べ有効性の大幅な改善が見込まれる。
4. 世界に先駆ける: 日本で早期開発・申請する意思を持ち、そのための体制が整っている。

指定による優遇措置

- 優先相談: 承認に至るまで、高頻度(月一回程度)で無料相談を行う。
- 事前評価: 承認申請前でも、提出されたデータに基づいて順次事前評価を行う。
- 優先審査: 優先的に審査して総審査期間の大幅な短縮(通常のおよそ半分の期間)を目指す。
- 審査パートナー制度: PMDAの管理職をコンシェルジュとして配置し、承認までの開発の進捗管理等を行う。

創薬支援推進事業



本事業では、「創薬総合支援」により、アカデミア発の革新的シーズの企業への導出支援を行うとともに、「オーファン指定前支援」により、企業に対し、希少疾病領域の医薬品開発支援を行うなど、革新的医薬品創出のための支援を行っている。