

Johnny Mahlangu: こんにちは。Johnny Mahlangu です。私は Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital に勤務する血液学者です。このウェビナーによること。今日は、血友病における遺伝子治療、特にアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターによる遺伝子導入、そして今までの遺伝子治療についてのデータをいくつかのデータを紹介します。

今はエキサイティングな時代です。遺伝子治療がなぜ重要なのか考えてみましょう。その理由はいくつかあります。まず、我々の多くは、標準的な半減期をもつ血液凝固因子補充療法の時代を経験しています、この製剤の薬物動態にはピークとトラフが存在し、十分な予防を実施することができません。

その後、半減期延長製剤によって、トラフレベルを上昇させ、破綻出血を防ぐことができるようになりました。予防により出血だけでなく、投与回数も減りました。その後、治療方法は非凝固因子療法に移りました。その効果は凝固因子レベルでは測定されません...

...代わりに、止血バランスを調整することによって、患者の出血を防ぐことができます。もちろん、最新のイノベーションは遺伝子治療です。遺伝子治療では、健常人と同様の安定した因子レベルが期待できます。これは、凝固因子産生の正常化を試みるという、遺伝子治療のエキサイティングな面です。

...健常人レベルを目指しているのです。遺伝子治療の科学的背景を簡単に復習しましょう。私たち全員は明らかに、凝固因子について非常によく知っています。それらに関連した遺伝子が遺伝子治療に際して注目されるものになります。多様な遺伝子からなる DNA をベクターに詰め込みます。

最も使われるベクターは、アデノウイルス関連のベクター（AAV）です。もちろん、今後はレンチウイルスベクターなどの他のベクターが利用可能になることが期待されています。導入遺伝子がベクターにパッケージされ、遺伝子治療を行う患者の末梢静脈に注入されます。

注入時に遺伝子が血流を介して循環します。これらのベクターは肝臓に向かうように工夫されています。遺伝子が肝細胞の中に入りますが、それは、エピソームに存在し、染色体に組み込まれません。そして、遺伝子が肝細胞内のエピソームに存在するので...



...正常遺伝子を発現する際に、凝固因子を産生します。これが、遺伝子治療の科学的背景です。この未だかつてない遺伝子治療の発展は、非常にエキサイティングなものです。この数年間に、これらの多数のプログラムが実施され、それらのプログラムの少なくとも 7 つは、現在治験に入っています。

これらの大半は、ベクターとして AAV を使用します。今後は、レンチウイルスベクターも使われていくでしょう。レンチウイルスベクターの治療は少なくとも 1 つのプログラムが開始されています。遺伝子治療は血友病 B 遺伝子治療が最初でした。現在、血友病 A の遺伝子治療も加速されています。

血友病 A の遺伝子治療は現在、様々な開発ステージにあり、少なくとも 1 つのプログラムは、第 III 相に進んでいます。ただ、大半は、未だに第 I 相、第 II 相の段階です。先駆的な血友病 B の治験には大規模な人数が参加し、非常に素晴らしい進展を続けています。

すでに第 I 相または第 II 相にあるプログラムに加えて、現在ではすでにいくつかのプログラムが第 III 相に入っています。勿論、私たちは今がすでに遺伝子療法の時代である事を知っています。前臨床試験に関する多くの論文があります。最近では、非常に影響力の強い学術誌において、第 I 相、第 II 相試験結果が発表されました。

血友病 B の遺伝子治療については、少なくとも 3 つの論文が、そして血友病 A については 1 つの論文が最近発表されました。これらの論文の概要について、遺伝子治療の内容を鑑みてお話ししたいと思います。

特に、これらの治験の安全性、有効性、そしてその他の特徴についてお話しします。

Johnny Mahlangu: 遺伝子治療治験に参加した母集団から見てみましょう。4 つの公表された試験全体で、大半の患者は 18 歳以上でした。

これらの患者集団は 30 歳から 50 歳の間で、54% が病状の改善を希望する成人でした。18 歳から 30 歳は、約 38% でより少数でした。遺伝子治療が徐々に進歩すると、将来的には青少年も適応になることが期待できます。

勿論、誰もが小児に対する遺伝子治療が安全であることを望んでいます。50 歳を超えた患者数は非常に少なく、約 10% でした。これらの患者のベースラインでの特性を見てみると、血友病 A または B に関わらず、大半が重度の疾患を持っていました。

因子レベルは 1% 未満でした。中等度の疾患の患者は 1 ~ 2 名が含まれていました。特に Nathwani らが行った試験では、中等症が 1 名でした。George らの試験では、4 名が中等症でした。Miesbach らの試験では、1 名でした。ここで重要なことは、血友病患者の全体にわたって遺伝子治療がどのような影響を持つのかを理解することです。

以前患者が受けていた治療をみますと、大半の患者が定期補充療法を実施しており、オンデマンド治療が少数であったことは、この時期と年齢では予想外のことではありません。遺伝子型についてはどうでしょうか？ 予想されるように、大半の患者は事実、一般的な遺伝子変異で、ミスセンス変異と欠損...

...一部の患者では逆位が起こっていました。1 名の患者には、スプライス部位の変異が認められました。よって、遺伝子変異は一般的なものになります。すでに公表されたこれらの試験の結果はどうでしょうか？ 簡単な概要をここでお話したいと思います。明らかに、ほぼすべての患者が遺伝子治療の恩恵を受けました。

これら試験によって、大半の患者はベースライン（1% 未満）を確実に超えていました。もちろん、達成した最高レベルは試験によって違います。例えば、Nathwani らの試験では、患者の第 IX 因子のレベルは 10% の高さまで上昇しました。George らの試験では、60% の高さでした。

Miesbach らの試験では 10% 程度まで上昇しました。最も高い凝固因子レベルは第 VIII 因子の遺伝子治療で達成され、Rangarajan らの試験では最高レベルは 237 % でした。ここで注目すべきは、凝固因子レベルがピークとトラフではなく、試験で見られた全体的な因子のレベルについてということです。遺伝子治療を受けた後の出血率は...

...遺伝子治療前のベースライン年次平均出血率と比較して、はるかに低くなっています。出血率の全般的な低下をみますと、第 IX 因子の Miesbach らの試験における 70% から、George 試験の 96% までの範囲に及び、出血率に対する遺伝子治療の効果は明らかです。



遺伝子治療後の凝固因子補充療法の使用を見てみますと、出血率の低下と同様です。すべての治験において、凝固因子の使用は、約 90% 低下をしています。ここで示すのは、それぞれの試験結果で、詳細は省きますが、その全体像を見てみましょう。

まず、最初にご覧にいたいのは、Spark-001 試験で、患者は体重 kg 当たり 5×10^{11} ベクターゲノムの治療を受けました。事実、多様な患者において発現した因子レベルには、大きな個人差がありました。この治験での最少レベルは 14% で、最高レベルは 81%、すべての患者がこの間の凝固因子レベルを達成しました。

注目すべきことは、これらの患者全員が 5×10^{11} ベクターゲノムの投与を受けたにもかかわらず、大きな個人差を認めることです。次に、発現が持続することです。少なくとも私たちが調べた期間内（これらの患者の一部は最長一年まで観察されました）で持続していました。

こうした発現は維持され、確かに永続的な要素もあるようです。別の試験では、BMN 270 6×10^{13} ベクターゲノムが患者に投与されました。この試験でも、同じような第 VIII 因子の個人差が見られました。注意したいのは、一部の患者では、非常に高くなり、正常域の 150%を超えていたことです。

一部の患者では、実際には徐々に減少しているように見えます。これは非常に懸念されます。少なくとも出血予防できるレベルに留まってくれることが期待されます。これらの試験結果から得られる結論は何でしょう？

明らかに、少なくとも現在公表されているデータでは、大半の患者で、持続的な治療効果が見られるようです。遺伝子治療前と比較して、遺伝子治療後には出血率が低下しています。出血低下があれば、凝固因子製剤の使用減少が予想されます...

...これがまとめです。勿論、遺伝子治療の最も重要な面は安全性です。遺伝子治療の安全性にはどのような特徴があるのでしょうか？ここでは、非常に簡単にまとめてみます。遺伝子治療関連の重篤な有害事象は何も認められていません。言い換えれば、遺伝子治療が投与され、どの患者も死亡せず、また入院を必要としませんでした。



いったん因子レベルが上昇すれば、インヒビターの発生は全くなりません。これは良い結果です。ご存知のように、インヒビターの治療は非常に複雑で高額です。現在の遺伝子治療プログラムでは、今日まで死亡例はありません。プログラム全体の有害事象をまとめると...

...事実、少なくとも一部の患者では、感染症が頻度の高い有害事象の 1 つのようです。Nathwani らの試験ではその発生頻度は 6 名でした。George らの試験では 9 名、発熱した患者が 3 名いました。厳密には、実際それは感染症ではなかったり、発熱は特定されない基礎的な感染症に関連しているのでしょうか。

最も重要なことはおそらく有害事象の重症度でしょう。まとめますと、有害事象が見られた患者は非常に少数で、大半は重症度がグレード 1 またはグレード 2 でした。事実、プログラム全体で、グレード 4 の有害事象のあった患者は 1 名で、再度申し上げますが、この公表された遺伝子治療プログラムの安全性プロファイルは...

...許容できるものであり、非常に喜ばしいものです。遺伝子治療を開始すると明らかに予期されるものに、肝臓の炎症、高トランスアミナーゼ血症の発生があります。これは、公表された試験の経過中に収集した高トランスアミナーゼ血症のまとめです。高トランスアミナーゼ血症には、副腎皮質ステロイド剤を使用します。

今日までの試験ではすべて、高トランスアミナーゼ血症の管理にステロイド剤を使いました。その患者数は治験間で非常に差があります。George らの試験のわずか 2 名の患者から、第 VIII 因子試験プログラムである Rangarajan らの試験の 7 名の患者です。ステロイド投与を受けなかった患者数を見ますと、...

実際には、それが大多数で、少なくとも公表されたこの試験ではそうでした。ここでデータをまとめますと、高トランスアミナーゼ血症の発生と凝固因子レベルの間の相関性は悪く、不一致があるように見えます。言い換えますと、これらの患者では、発現の低下と高トランスアミナーゼ血症の発生には相関性が無いようです。

そして勿論、遺伝子治療の時代の今、自問すべきことは、遺伝子治療についての患者の期待と認識は何かというものです。それは明らかに、居住地や現在の治療へのアクセスがどうかに依存します。遺伝子治療は、私たちの患者に沢山の可能性を秘めていると信じたいです。



一部の患者では、遺伝子治療は一度だけの治療と考えられています。言い換えますと、一回だけ実施して、その後は忘れてしまうのです。止血バランスを調整し、止血を安定状態に維持します。治癒には言及しませんが、一部の患者は、遺伝子治療によって治癒レベルの凝固因子発現、つまり、正常もしくは正常に近いレベルを期待しています。

勿論、遺伝子治療による先行投資で、費用が削減されることが期待されます。大半の患者は、いったん遺伝子治療を受けたら、治療や補充療法のために一生涯通院が必要であった血友病治療センターに行く必要はなくなると信じています。

もちろん、患者の期待としては当然でしょう。ただ、現実はどうでしょうか？ 勿論、遺伝子治療の効果が長く続くことを期待しています。しかし、実際には、どのくらい長く持続するかを示すデータがありません。もっとも集中的な治療が必要な小児患者が、いまだに現在の遺伝子治療試験に適格で無いことも懸念されます。

我々はまた、AAV ベクターに対する免疫反応をもつ患者が、現在の遺伝子治療プログラムに適格で無いことも懸念材料です。勿論、これは時間とともに変わります。持続性について不確実であり、発現が低下したら再投与できるかどうかの懸念もあります。また、遺伝子治療は、高い初期費用がかかることも予想されます。

勿論、沢山の既知と未知の要素があります。未知の要素としては、免疫学的プロセス、細胞ストレスと、時間を追ってベクターがゲノムに挿入するかどうかです。事実、今日までヒトではそれを検討していません。そして、多分沢山の既知の要素があります。事実、現在の遺伝子治療では、用量に依存的な...

...凝固因子レベルの達成が可能であることが知られています。凝固因子の補充の必要性を低減または排除できることもわかっています。また、高トランスアミナーゼ血症を発症する患者はステロイドで管理できます。今まで、凝固因子が上昇した後にインヒビターを発生する患者は見られていません。しかし、それ以上に多くの未知の要素があります。

事実、遺伝子治療を、HIV、B 型肝炎、C 型肝炎などの活動性の感染を有する患者に投与できるかどうかはわかっていません。先ほどお話したように、患者に遺伝子治療を再投与できるかもわかっていません。発現しない場合があります。小児患者に遺伝子治療



が安全であるかを明らかにしなければなりません。勿論、ゲノムへのベクターの挿入は常に頭の隅にある課題ですが、それについてはまだよくわかっていません。

発現の持続性、そして多分もっと重要なものは、患者に同じ用量投与した時に、発現の個人差を規定する因子です。現在の遺伝子治療プログラムで、いくつかの試験が現在進行中であることをお話ししました。

いくつかの試験により、遺伝子治療の概念を実証することができました。また、早期の安全性と有効性に関するデータが得られました。そして、それらの一部は第 III 相試験に進みました。遺伝子治療において安全性は常に一番に配慮すべき点あり、今日まで安全性に対して大きな注意が払われています。

特に心配すべき安全性の問題はありません。有効性も非常に期待が持てます。少なくとも私たちが観察した期間では、永続的な発現が得られています。一部の患者では、完全に補充療法をやめることができました。しかし、まだ不明点も多くありあり、明らかに、一部の患者の持つ免疫反応を解明する必要があります。

その解析は進められており、徐々に、一部の患者に高トランスアミナーゼ血症が生じる理由が解明されることが期待されます。勿論、常にリスクと利点のバランスに留意することも重要です。遺伝子治療について、明確に理解されている点がありますが、理解されていない点もあります。時間を追って既知の要素を理解することによって、遺伝子治療が...

...患者の生活を改善できることを期待します。一方、小児、青少年や中和抗体をもつ患者さんについては、遺伝子治療の利点を得ることができるまで、しばらく時間がかかるでしょう。ご静聴ありがとうございました。

