

日本の遺伝子治療研究の現状と課題

遺伝子治療推進のための指針見直しに向けた取り組み

島田 隆



日本医科大学
生化学・分子生物学講座
大学院分子遺伝医学分野
ハイテクリサーチセンター
遺伝子治療研究部門

厚生科学審議会科学技術部会
遺伝子治療臨床研究作業委員会委員長

日本の遺伝子治療

1. 遺伝子治療の歴史と現状
2. 日本の遺伝子治療の問題点
 - ガイドライン及び審査体制の見直し

遺伝子治療の歴史

- 1940 年代 遺伝子病の発見 (Pauling)、形質転換 (Avery)
- 1970 年 ウイルス感染によるアルギニン血症の治療実験 (Rogers)
- 1970 年代 組換えDNA技術の発展
- 1972 年 遺伝子治療の基本概念 (Friedmann)
- 1980 年 未承認でのヒトへの遺伝子導入 (Cline)
- 1983 年 遺伝子治療の倫理 (生殖細胞/体細胞) (大統領生命倫理委員会)
- 1985 年 遺伝子治療小委員会 (RAC)
- 1986 年 遺伝子治療ガイドライン (Points to consider) (RAC)
- 1989 年 がん患者の遺伝子標識 (RV) (Rosenberg)
- 1990 年 ADA欠損症の遺伝子治療 (RV) (Blaese, Anderson)
- 1991 年 がんの遺伝子治療 (RV) (Rosenberg)
- 1993 年 嚢胞性線維症の遺伝子治療 (Ad) (Crystal)
- 1995 年 遺伝子治療研究の見直し (Orkin, Motulsky)
- 1999 年 アデノウイルスベクターによる死亡事故 (Wilson)
X連鎖免疫不全症 (SCID-X1) のHSC遺伝子治療 (RV) (Fischer)
- 2002 年 レトロウイルスベクターによる白血病 (Fischer)
- 2006 年 副腎白質ジストロフィー (ALD) のHSC遺伝子治療 (LV) (Aubourg)
- 2007 年 Leber先天性黒内障の遺伝子治療 (AAV) (USA, UK)
- 2010 年 Parkinson病遺伝子治療 (AAV) (USA)
- 2011 年 血友病Bの遺伝子治療 (AAV) (UK)

Cline事件 (1980)

UCLAのMartin Clineがイスラエルとイタリアでヒトへの組換え遺伝子の導入を行った。

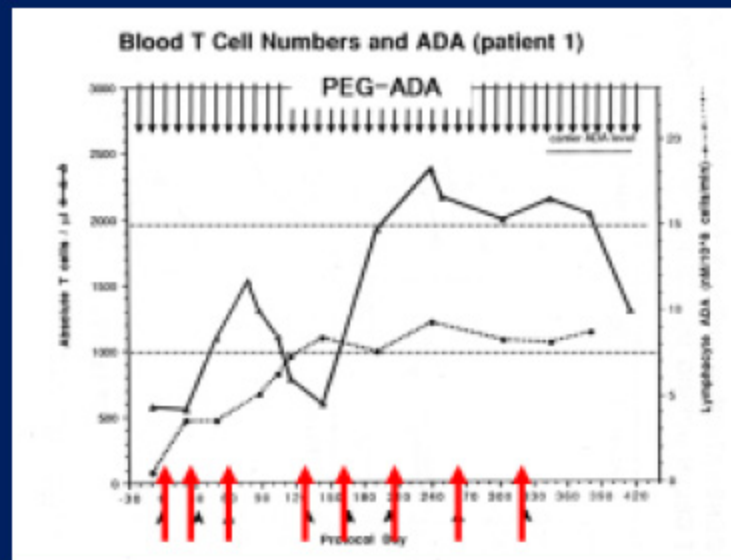
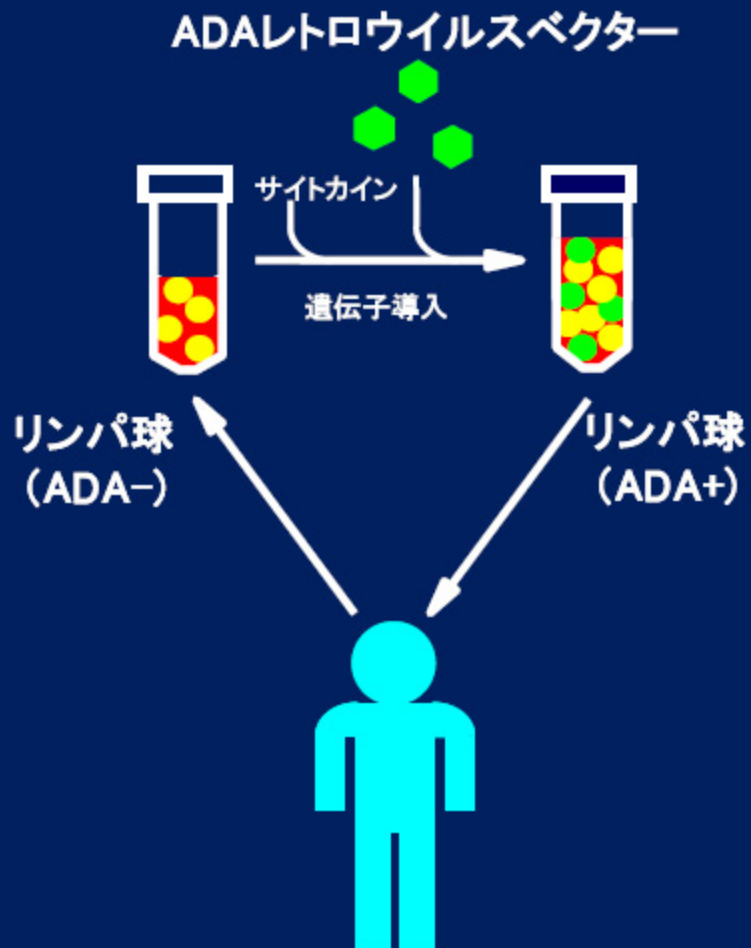
<背景>

- β -thalassemiaはグロビン蛋白質が合成されないために起こる貧血で、地中海沿岸(地中海貧血)で多くみられる。
- グロビン遺伝子は既にクローニングされていた。
- Cline等はグロビン遺伝子をネズミの骨髄細胞に導入することに成功。
- Thalassemia患者への遺伝子治療計画を大学の倫理委員会(IRB)に申請したが保留になっていた。
- 組み換えDNA実験は厳しい規制を受けていた。

<問題点>

- 造血幹細胞に遺伝子導入できる技術は無かった。
 - グロビン遺伝子発現調節の機構がほとんど分かっていなかった。
 - ヒトの遺伝子を操作することに対する倫理的検討が不十分だった。
- 治療実験が公になったことにより、実験は中止、Clineは失脚した。
- 大統領生命倫理委員会での議論、NIH遺伝子治療委員会での議論が開始された。

ADA欠損症の遺伝子治療



Blaese et al. Science 1995



Time, 1993 July

Gelsinger事件 (1999)

OTC欠損症の遺伝子治療としてアデノウイルスベクターが投与された直後に患者(Gelsinger)がSIRSにより死亡した

<問題点>

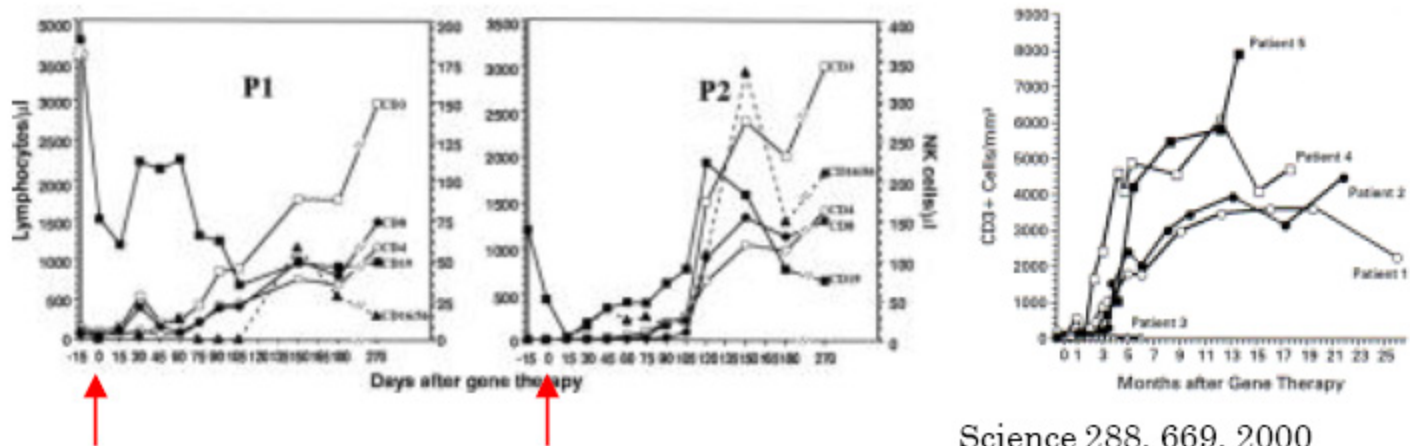
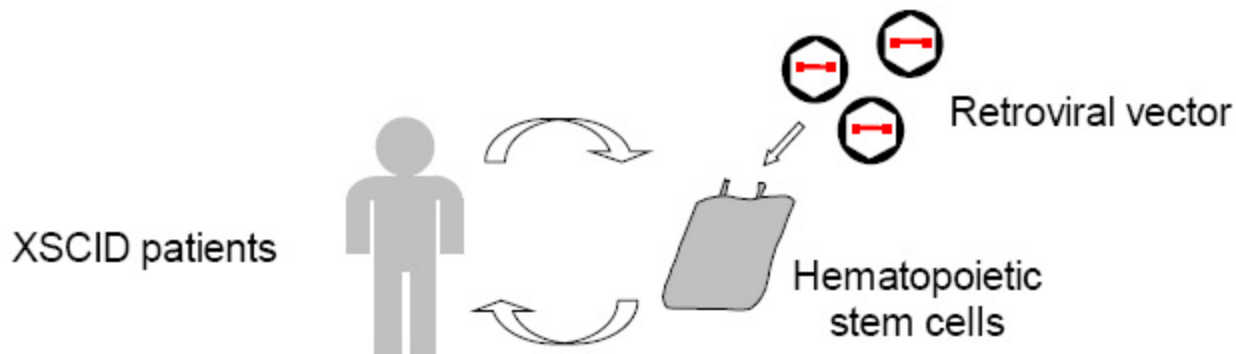
- 予定されていた患者が参加できなくなったため、十分なIC (informed consent)を得ないまま遺伝子治療を受けることになった.
- 軽症で、遺伝子治療の適応はなかった.
- 遺伝子治療を受けた2人の患者で発生した副作用について十分に検討されていなかった.
- サルで死亡事故が起きたことが報告されていなかった.
- 主任研究者(Jim Wilson)と大学(U Penn)が、遺伝子治療治験により多額の金銭的利益を得ていた(利益相反Conflict of interest).

<FDAの対応>

- Wilsonが臨床治験を行うことを永久禁止.
- ICレベルの引き上げ(治験参加者は起こりうる全てのリスクを知る権利がある)
- 利益相反マネジメントの義務化(治験実施者は、あらかじめ利益相反について開示しなくてはならない)

X連鎖複合免疫不全症 (X-SCID) の幹細胞遺伝子治療

1999, Fischer et al.



Science 288, 669, 2000

N Engl J Med 346, 1185, 2002

X-SCID遺伝子治療後に発症した白血病

SCIENCE VOL298 4 OCTOBER 2002

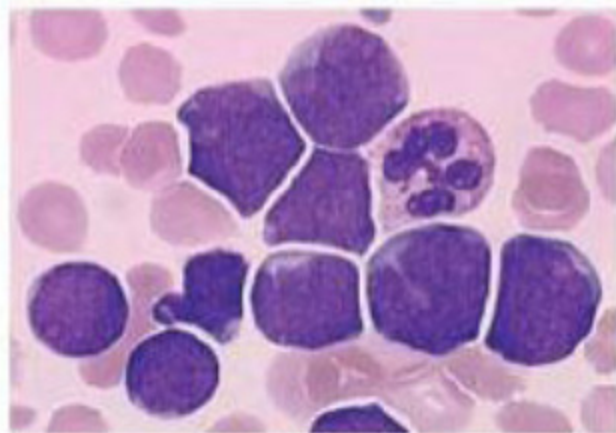
CLINICAL RESEARCH

Gene Therapy a Suspect In Leukemia-like Disease

SCIENCE VOL299 17 JANUARY 2003

GENE THERAPY

Second Child in French Trial Is Found to Have Leukemia

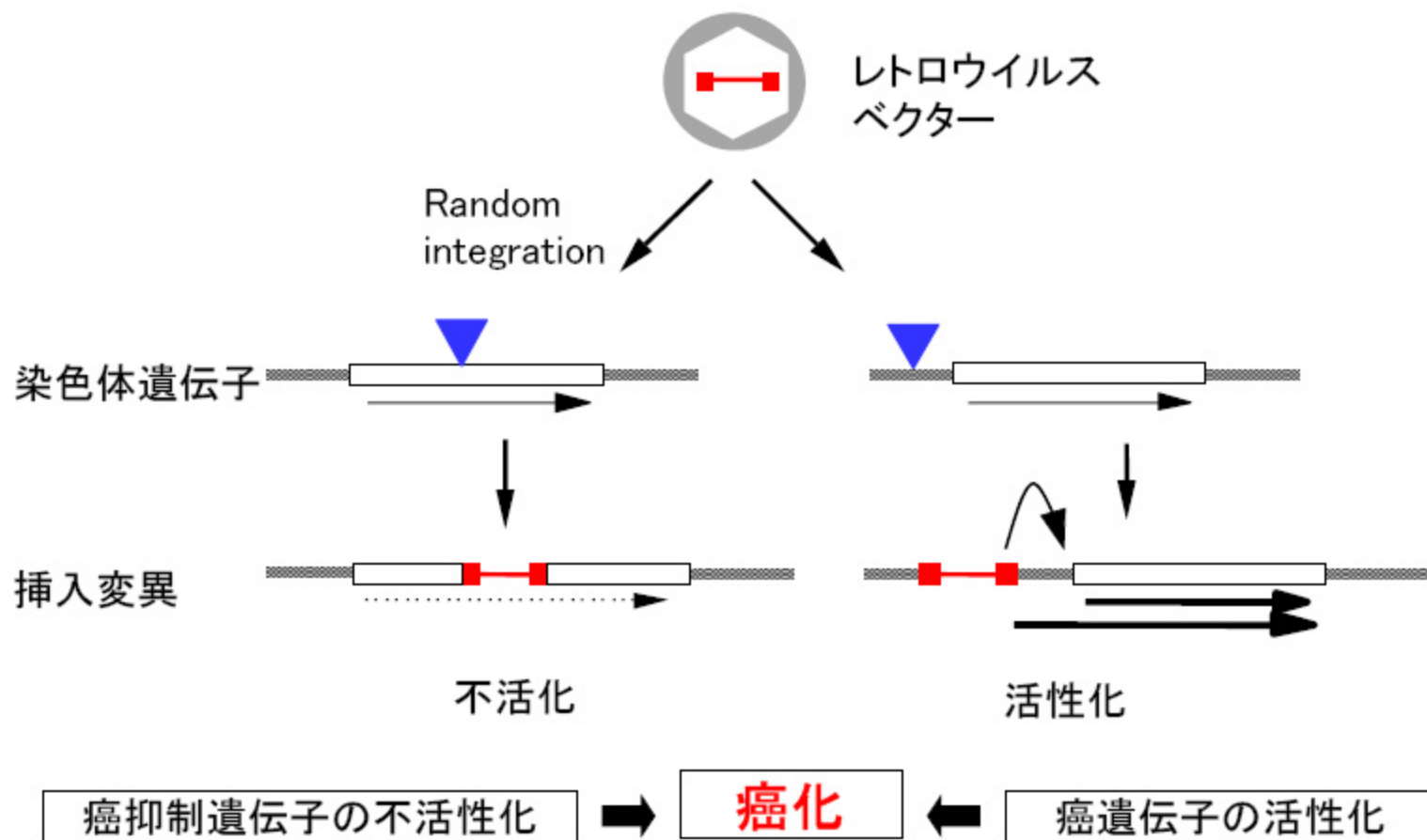


Patient No.	Age at Treatment (mo)	Infused Cells		Clinical Status after Treatment	Follow -up
		CD34+	CD34gc+		
1	11	15×10^6	$7-14 \times 10^6$	Successful	Well
2	8	16×10^6	5×10^6	Successful	Well
3	10	14×10^6	4×10^6	No response	BMT, improving
4	1	27×10^6	14×10^6	Successful	Leukemia at 30 mo
5	3	38×10^6	20×10^6	Successful	Leukemia at 3 y

N Engl J Med 348, 255, 2003

Science 302, 2003

レトロウイルスベクターによる挿入変異



先天性免疫不全症の造血幹細胞遺伝子治療

1. ADA 欠損症:32人(日本人2人)
レトロウイルスベクター → 骨髄造血幹細胞
2. X-SCID:26人
レトロウイルスベクター → 骨髄造血幹細胞
5人に白血病(1人死亡)
3. 慢性肉芽腫症(CGD):13人
レトロウイルスベクター → 末梢造血幹細胞
3人に骨髄異形成症候群(MDS)
4. Wiskott-Aldrich症候群(WAS):10人
レトロウイルスベクター → 末梢造血幹細胞
1人に白血病
5. JAK3欠損症:1人
レトロウイルスベクター → 骨髄造血幹細胞

- 総数72人がレトロウイルスベクターで遺伝子治療を受けた
- 9人に白血病が発症、1人が死亡

副腎白質ジストロフィー(Adrenoleukodystrophy:ALD)

<病因・病態>

- X連鎖劣性の極長鎖飽和脂肪酸の遺伝性代謝異常症
- ペルオキシソームに存在するALDタンパク質の異常
- 中枢神経系の脱髄、変性及び副腎皮質機能不全を示す

<臨床症状>

- 小児大脳型（4-8歳）注意力散漫、行動異常、学習障害、知能低下、視力聴力障害、副腎皮質機能不全
- 成人型（20歳代以降）歩行障害、尿失禁、性機能不全、副腎皮質機能不全

<診断・治療>

- 極長鎖飽和脂肪酸の血清測定、遺伝子診断、頭部MRI
- 早期の骨髄移植、Lorenzo oilが試みられている

ALD (副腎白質ジストロフィー) の遺伝子治療



ADVANCING SCIENCE. SERVING SOCIETY

News: News Archives

http://www.aaas.org/news/releases/2009/1109ep_aki.shtml

Science: Gene Therapy Technique Slows "Lorenzo's Oil" Brain Disease

A strategy that combines gene therapy with blood stem cell therapy may be a useful tool for treating a fatal brain disease, researchers report in a new study in Science.

(Nature 461: 1173, 2009)

www.nature.com/nature

Vol 461 | Issue no. 7268 | 29 October 2009

Gene therapy deserves a fresh chance

Initial interest in gene therapy waned after the technology failed to live up to expectation. Progress made since has received little attention, but suggests that the prevailing sense of disillusionment is misplaced.

(Science 326: 805, 2009)

PERSPECTIVES

MEDICINE

A Comeback for Gene Therapy

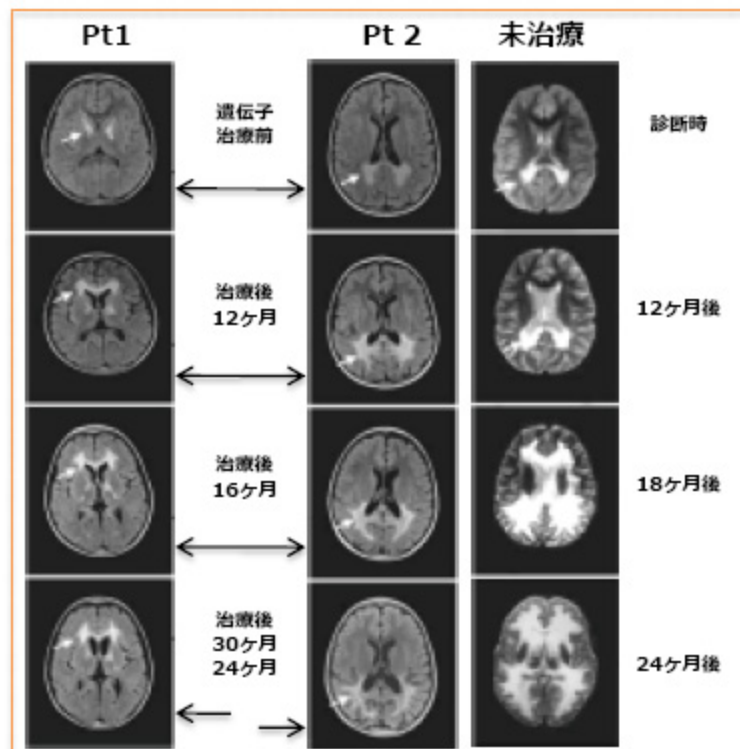
Luigi Naldini

A lentivirus was used as a vector in hematopoietic stem cells to treat a neurodegenerative disease in a clinical gene therapy trial.

RESEARCH ARTICLE

Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy

Nathalie Cartier,^{1,2*} Solima Hache/Bey-Ahina,^{3,4,5*} Cynthia C. Bartholomae,⁶ Gaber Verms,⁷ Manfred Schmidt,⁸ Ina Kutschera,⁹ Michel Vidaud,² Ulrich Abet,⁵ Liliane Dal-Cortivo,^{5,5} Laure Caccavelli,^{5,5} Nizar Mahlaoui,⁶ Véronique Klanner,⁷ Denise Mittelstaedt,¹⁰ Céline Belleme,² Najiba Lahlou,¹¹ François Lefrère,² Stéphane Blanche,⁶ Muriel Audit,¹² Emmanuel Papan,^{13,14} Philippe Leboucq,^{13,14,15} Bruno Thonnon,² Pierre Bougnères,² Christof Von Kalle,⁶ Alain Fischer,^{4,8} Marina Cavazzana-Calvo,^{3,4,5*} Patrick Aubourg,^{1,2,7*}



BRIEF REPORT

Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis

Albert M. Maguire, M.D., Francesca Simonelli, M.D., Eric A. Pierce, M.D., Ph.D., Edward N. Pugh, Jr., Ph.D., Federico Mingozzi, Ph.D., Jeannette Bernicelli, Ph.D., Sandro Barfili, M.D., Kathleen A. Marshall, C.D.T., Francesco Testa, M.D., Enrico M. Surace, D.V.M., Sottimo Rossi, M.D., Arkady Lyubarsky, Ph.D., Valder R. Arruda, M.D., Barbara Konik, M.D., Edwin Stone, M.D., Ph.D., Junwei Sun, M.S., Jonathan Jacobs, Ph.D., Lou Dell'Ossa, Ph.D., Richard Hertle, M.D., Jian-zing Ma, M.D., Ph.D., T. Michael Redmond, Ph.D., Xiaosong Zhu, M.D., Bernd Hauck, Ph.D., Olga Zelenina, Ph.D., Kenneth S. Strnadet, M.D., Ph.D., Maurine G. Maguire, Ph.D., J. Fraser Wright, Ph.D., Nicholas J. Volpe, M.D., Jennifer Wellman McDonnell, M.S., Alberto Auricchio, M.D., Katherine A. High, M.D., and Joan Bennett, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED (2008) 358: 2231

ORIGINAL ARTICLE

Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer in Hemophilia B

Arjit C. Nathwani, M.B., Ch.B., Ph.D., Edward G.D. Tuddenham, M.B., B.S., M.D., Savita Rangarajan, M.B., B.S., Cecilia Rosales, Ph.D., Jenny McIntosh, Ph.D., David C. Lynch, M.B., B.Ch., Pratima Chowdhary, M.B., B.S., Anne Riddell, B.Sc., Arnulfo Jaquimac Pla, B.S.N., Chris Harrington, B.S.N., James O'Beirne, M.B., B.S., M.D., Keith Smith, M.Sc., John Pasi, M.D., Bertil Glader, M.D., Ph.D., Pradip Rustagi, M.D., Catherine Y.C. Ng, M.S., Mark A. Kay, M.D., Ph.D., Junfang Zhou, M.D., Yunyu Spence, Ph.D., Christopher L. Morton, B.S., James Allay, Ph.D., John Coleman, M.S., Susan Sleep, Ph.D., John M. Cunningham, M.D., Deekumar Srivastava, Ph.D., Eriens Basner-Tschakarjan, M.D., Federico Mingozzi, Ph.D., Katherine A. High, M.D., John T. Gray, Ph.D., Ulrike M. Reiss, M.D., Arthur W. Nienhuis, M.D., and Andrew M. Davidoff, M.D.

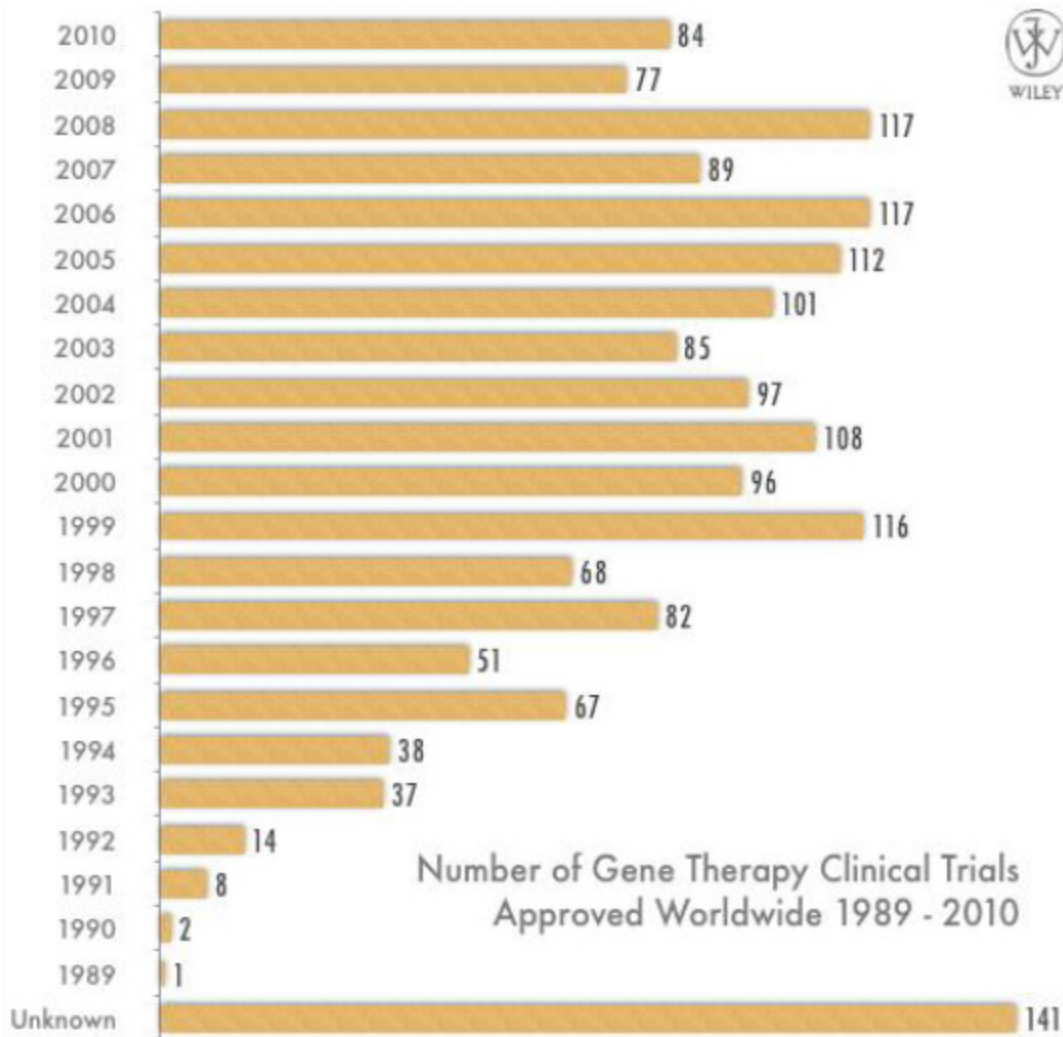
N ENGL J MED (2011) 365: 2357

AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial



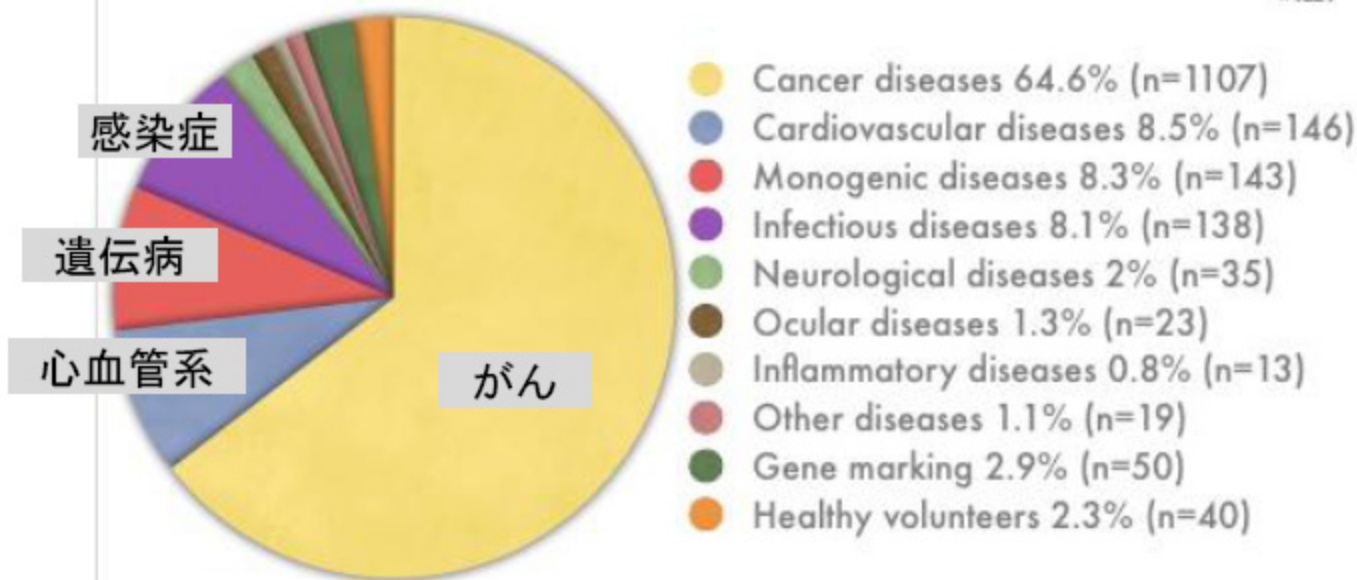
Peter A LeWitt, Ali F Rezai, Maurine A Loehje, Steven C Djansari, Alisa W Flaherty, Sinaad N Eskandar, Sandra K Kostyk, Karen Thomas, Adam Janiak, Mustafa S Siddiqui, Stephen B Tector, Jason M Schwab, Kathleen L Proctor, Janice M Henderson, Roger M Kurian, Irene H Richard, Lon Van Alsten, Christine V Soper, Matthew J Durrig*, Michael G Kaplan*, Andrew Fahn

Lancet Neurol (2011) 10: 309



遺伝子治療の対象疾患

Indications Addressed by Gene Therapy Clinical Trials



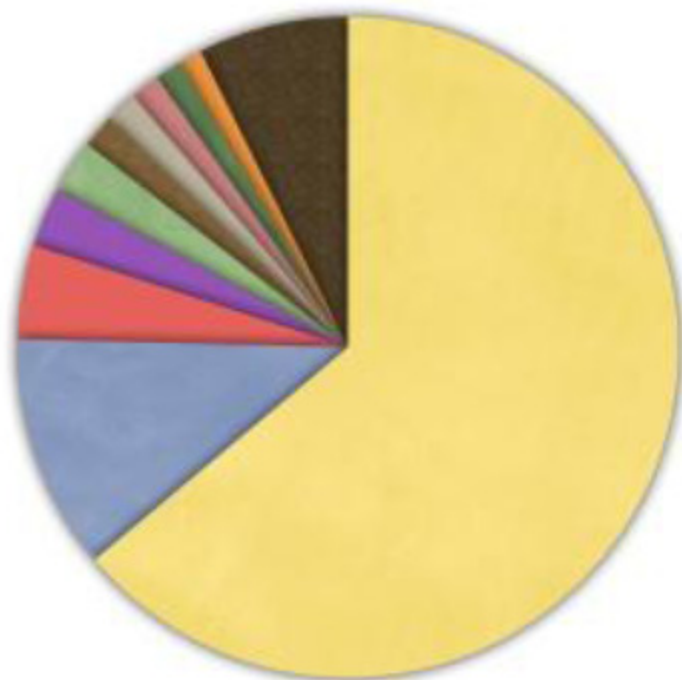
The Journal of Gene Medicine, © 2011 John Wiley and Sons Ltd

www.wiley.co.uk/genmed/clinical

(June 2011)

遺伝子治療の国別プロトコール数

Geographical Distribution of Gene Therapy Clinical Trials
(by Country)



- USA 63.9% (n=1095)
- UK 11.5% (n=197)
- Germany 4.6% (n=79)
- Switzerland 2.9% (n=50)
- France 2.6% (n=45)
- Australia 1.6% (n=28)
- Netherlands 1.6% (n=27)
- Belgium 1.5% (n=25)
- Canada 1.3% (n=22)
- China 1.2% (n=20)
- Other countries 7.4% (n=126)

GENE THERAPY CLINICAL PROTOCOLS

	2001	2006	2011		2001	2006	2011
<i>Australia</i>	2	17	26	<i>Netherlands</i>	6	12	27
<i>Austria</i>	2	2	2	<i>New Zealand</i>	1	2	2
<i>Belgium</i>		19	25	<i>Norway</i>		4	4
<i>Canada</i>	11	13	22	<i>Poland</i>	1	3	6
<i>China</i>	2	4	20	<i>Russia</i>		1	1
<i>Czech Republic</i>		1	1	<i>Singapore</i>	2	2	2
<i>Denmark</i>		2	2	<i>South Korea</i>		4	13
<i>Egypt</i>	1	1	1	<i>Spain</i>	3	4	13
<i>Finland</i>	3	3	5	<i>Sweden</i>	1	2	8
<i>France</i>	15	19	45	<i>Switzerland</i>	8	42	50
<i>Germany</i>	10	73	79	<i>Taiwan</i>		1	1
<i>Israel</i>		6	9	<i>UK</i>	43	136	197
<i>Italy</i>	7	15	21	<i>USA</i>	469	776	1095
<i>Japan</i>	4	15	19	<i>Multi-country</i>	4	12	13
<i>Mexico</i>		1	1	<i>Total</i>	596	1192	1714

日本の遺伝子治療

- 1990 米国でADA遺伝子治療
- 1991 遺伝子治療に関する専門委員会(厚生科学)
- 1992 遺伝子治療に関する中間意見
- 1993 遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン(厚生科学)
- 1994 遺伝子治療臨床研究に関する指針(厚生省告示)
大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン(文部省告示)
ADA遺伝子治療申請(北大)
- 1995 日本遺伝子治療学会(JSGT)
ADA遺伝子治療(北大)
エイズ遺伝子治療申請(熊大、ミドリ十字)
遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針(薬務局)
- 1998 腎癌遺伝子治療(医科研)
肺癌遺伝子治療(岡大)
- 2000 脳腫瘍遺伝子治療(名大)
- 2003 個人情報保護法
カルタヘナ法
- 2004 遺伝子治療臨床研究に関する指針(文部科学省、厚生労相省告示)

日本の遺伝子治療-1

(2011年11月)

	承認年度	施設	疾患	導入遺伝子	ベクター	患者数(予定)	状況	治験
1	1995	北海道大	ADA欠損症	ADA	Retro	1	終了	
2	1997	熊本大/ミドリ十字	HIV感染症	HIVenv/rev	Retro	0(4)	中止	治験
3	1998	東大医科研	腎癌	GM-CSF	Retro	4(6)	終了	
4	1998	岡山大/RPRg	肺癌	p53	Adeno	9(9)	終了	
5	2000	名古屋大	脳腫瘍(膠芽腫)	IFN- β	Liposome	5(25)	終了	
6	2000	千葉大/RPRg	食道癌	p53	Adeno	10(10)	終了	治験
7	2000	癌研	乳癌	MDR-1	Retro	3(10)		
8	2000	慈恵医大/RPRg	肺癌	p53	Adeno	1	終了	治験 → 臨床 研究
9	2000	東北大/RPRg				2		
10	2000	東京医大/RPRg				3		
11	2000	岡山大	前立腺癌	HSV-TK	Adeno	9(9)	終了	
12	2001	大阪大/アンジェス	閉塞性動脈硬化症/ パージャヤー病	HGF	Plasmid	22(22)	終了	
13	2002	筑波大	再発性白血病(BMT のGVHD治療)	HSV-TK + dLNGFR	Retro	5(10)		
14	2002	東大医科研	神経芽腫	IL-2 + Lymphotoctin	Adeno	0(6)	中止	
15	2002	北海道大	ADA欠損症	ADA	Retro	2(4)	終了	
16	2002	東北大	X-SCID	gC	Retro	0(5)	中止	

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部

http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec1/gt_prtcl/prtcl-j3.html

日本の遺伝子治療-2

(2011年11月)

	承認年度	施設	疾患	導入遺伝子	ベクター	患者数(予定)	状況	治験
17	2003	神戸大	前立腺癌	HSV-TK	Adeno	6(6)	終了	
18	2003	信州大	悪性黒色腫	Interferon- β	Liposome	5(5)	終了	
19	2003	アンジェスMG	閉塞性動脈硬化症/ パージャヤー病	HGF	Plasmid	50	終了	治験
20	2006	九州大	閉塞性動脈硬化症/ パージャヤー病	FGF-2	Sendai	12(12)	終了	
21	2006	自治医大	パーキンソン病	AADC	AAV	6(6)	終了	
22	2007	北里大	前立腺癌	HSV-TK	Adeno	3(25)		
23	2007	筑波大/タカラ	再発性白血病(BMTの GVHD治療)	HSV-TK + dLNGFR	Retro	1(9)		治験
24	2008	岡山大	前立腺癌	IL-12	Adeno	6(36)		
25	2009	東京大	脳腫瘍(膠芽腫)	LacZmarker	OL Herpes	(30)		
26	2009	国立がんセンター	造血器悪性腫瘍(BMT のGVHD治療)	HSV-TK + dLNGFR	Retro	(10)		
27	2009	三重大	食道癌	MAGE-A4 specific TCR	Retro	(18)		
28	2009	京都府立	腎細胞癌	INF- β	Liposome	(5)		
29	2011	岡山大	前立腺癌	REIC/Dkk-3	Adeno	(36)		

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部

http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec1/gt_prtcl/prtcl-j3.html

日本の遺伝子治療-3

(2011年11月)

	承認年度	施設	疾患	導入遺伝子	ベクター	患者数(予定)	状況	治験
30		千葉大	家族性LCAT欠損症	LCAT	Retro		審査中	
31		大阪大	食道癌	MAGE-A4 specific TCR	Retro		審査中	
32		北野病院	食道癌	MAGE-A4 specific TCR	Retro		審査中	
33		東京大	前立腺癌	LacZmarker	OL Herpes		審査中	
34		九州大	網膜色素変性症	hPEDF	SIV		申請中	
35		成育医療センター	X-CGD	gp91	Retro		申請中	
36		千葉大	悪性胸膜中皮腫	NK4	Adeno		申請中	
37		岡山大	頭頸部・胸部悪性腫瘍		OL Adeno		申請中	

日本の遺伝子治療臨床研究が遅れている理由

1. 遺伝子治療研究に対する公的研究費が欧米に比べ圧倒的に少ない。
 - 日本オリジナルのプロトコルが出にくい。
2. GMPレベルのベクターの供給体制が整備されていない
 - 研究者が利用できるGCPレベルのCPC施設は限られている。
 - 企業からの参入も少ない(唯一タカラバイオがレトロウイルスベクターの供給を開始している)。
3. 臨床研究の申請審査が煩雑で時間がかかる。
 - 欧米では長くとも半年以内だが、日本では1年以上(平均14.4ヶ月、最長39ヶ月)
 - 施設内審査と中央審査の2段階審査

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(特別研究事業)

遺伝子治療臨床研究推進のための
指針見直しに向けた調査研究

研究代表者 島田 隆 日本医科大学教授

研究分担者

小野寺雅史・国立成育医療研究センター・成育遺伝研究部・部長

小澤敬也・自治医大・血液内科・教授

那須保友・岡山大学・新医療研究開発センター・教授

山口照英・国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・客員研究員

内田恵理子・国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部・室長

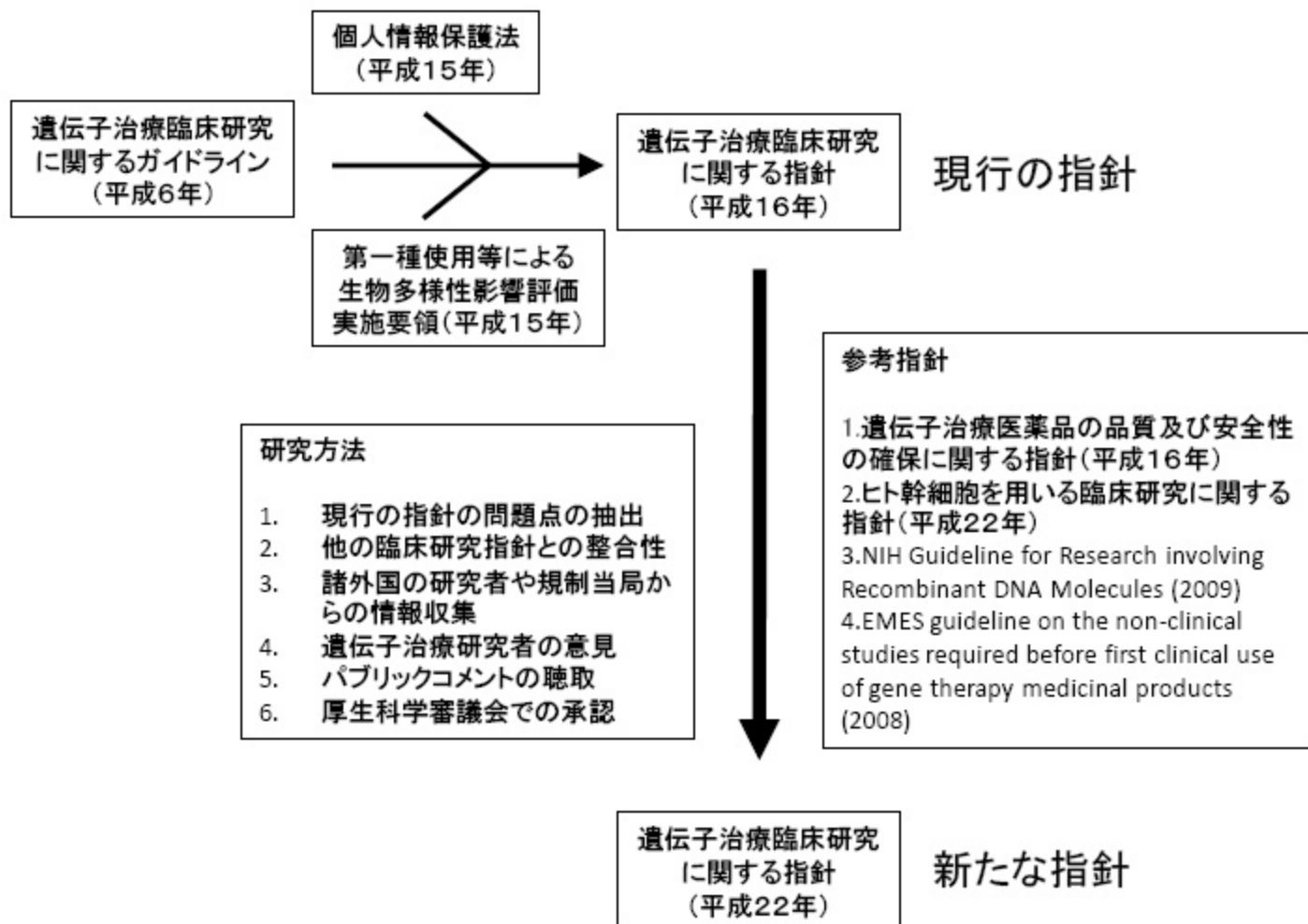
<研究目的>

遺伝子治療は組換えDNA技術を応用して、患者に遺伝子を導入し疾患を治療しようとする先端医療技術であり、様々な難治性疾患の新しい治療法として期待されている。日本での遺伝子治療の臨床研究は欧米に比較して大きく遅れている。その原因の一つとして申請手続きが煩雑で、審査に時間がかかることが上げられる。最新の科学の進歩や、臨床研究に対する国民の考え方を反映した新たな「遺伝子治療臨床研究に関する指針」を作り、我が国の遺伝子治療研究を活性化し、迅速な臨床応用を可能にすることを目的とする。

現行の指針の問題点

1. 数回の改訂時に条文が追加されているため全体の構成に統一性がない。指針の半分が個人情報保護の記載に取られている。
2. ウイルベクターによるiPS細胞作製を想定していなかったため、幹細胞指針との整合性に問題がある。iPS細胞の臨床応用の審査との関係を検討しておく必要がある。
3. 生物多様性(カルタヘナ法)に関する申請との重複を避ける工夫が必要。
4. 現在、遺伝子治療で大きな問題になっている組み込み型ベクターの安全性評価や、ベクターに起因する免疫反応についての基準が明確でない。
5. 申請に必要な動物実験の基準が不明確。
6. 報告を要求している重大な事態の基準が明確でない。
7. 経過報告を要求していないため、患者のフォローができていない場合がある。

遺伝子治療関連の指針



＜結果と考察＞

- (1)現指針の章立てを全面的に見直し、単純で分かり易い構成とした。臨床研究申請の段階で必要な情報を具体的に記載し、計画書の作成を容易にした。
- (2)最近の医学研究の進歩に合わせて遺伝子治療の定義及び適用範囲を再検討し、本指針の対象を明確にした。
- (3)遺伝子導入技術を使って作製したiPS細胞を用いた臨床研究についても、本指針の対象になるが、2重審査の弊害を避ける観点から、審査方法について今後、両委員会で調整することを提案した。
- (4)多施設共同で行う遺伝子治療臨床研究に対応するための改訂を行った。
- (5)新規性のある遺伝子導入についてはこれまで通り対象疾患を重篤なものに限定したが、新規性のない遺伝子治療の対象疾患の規制を一部緩和した。
- (6)施設内審査委員会と厚生科学技術部会の遺伝子治療臨床研究作業委員会の役割を明確にして、できるだけ審査期間の短縮を図るようにした。
- (7)臨床研究の情報の流れを一本化、緊急時にも対応できるようにした。期日を決めた研究経過報告及び終了報告書を義務づけた。
- (8)その他、情報の公開、記録の保存、インフォームド・アセントを含む人権保護に関する事項を記載した。

第1章 総則

第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の定義は、それぞれ次に定めるところによる。

- 1.遺伝子導入：組換え遺伝子を細胞内に導入することをいう。
- 2.遺伝子治療：ヒトへの遺伝子導入により疾病の治療や予防を行うことをいう。
- 3.ベクター：遺伝子導入のために使われるキャリアー（運搬体）をいう。

<細則>

- (1)組換え遺伝子には、組換えDNA技術を使って作製したDNAやRNAが含まれる。
- (2)化学合成したDNAあるいはRNA分子のヒトへの投与は本指針の対象としない。
- (3)自然界に存在するDNA、RNA、ウイルスの投与は本指針の対象としない。
- (4)(2)(3)を用いた臨床研究にあっても本指針の趣旨を踏まえ、科学的、倫理的に適正に実施されることが望まれる。
- (5)遺伝子導入法には、組換え遺伝子を直接細胞内に導入する方法と、ベクターを使う方法が含まれる。ベクターには組換えウイルスを利用したウイルスベクターとリポゾームなどの非ウイルスベクターが含まれる。
- (6)ヒトへの遺伝子導入には組換え遺伝子を直接個体に投与する方法(in vivo遺伝子導入)と、遺伝子導入した細胞の移植(ex vivo遺伝子導入)が含まれる。

第1章 総則

第3 適用範囲

1.本指針は疾病の治療を目的とする狭義の遺伝子治療だけでなく、ヒトを対象とした遺伝子導入臨床研究についても対象とする。

<細則>

遺伝子導入により作製したiPS細胞をヒトに投与する場合も含まれる。

2.薬事法(昭和35年法律第145号)に定める治験として行われるヒトへの遺伝子導入は本指針の適用としないが、本指針の趣旨を踏まえて実施されることが望まれる。

第1章 総則

第4 対象疾患等

1. 遺伝子治療臨床研究の対象は、病気の治療や予防を目的とするものであること。
2. 対象疾患については、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - (1) 遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して同等、あるいはそれ以上であることが十分に予測されるものであること。(優位性)
 - (2) 被験者にとって遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分予測されるものであること。(Risk/Benefit)
3. 新規性のある遺伝子導入による初めての遺伝子治療臨床研究の対象は重篤で生命を脅かす疾患、又は身体の機能やQOLを著しく損なう疾患に限る。

<細則>

新規性のある遺伝子導入とは、①これまでヒトに投与されたことがない組換え遺伝子やベクターを使う場合、②これまでヒトで行われたことのない新しい方法で遺伝子が投与される場合等をいう。

遺伝子治療臨床研究の対象疾患

現指針

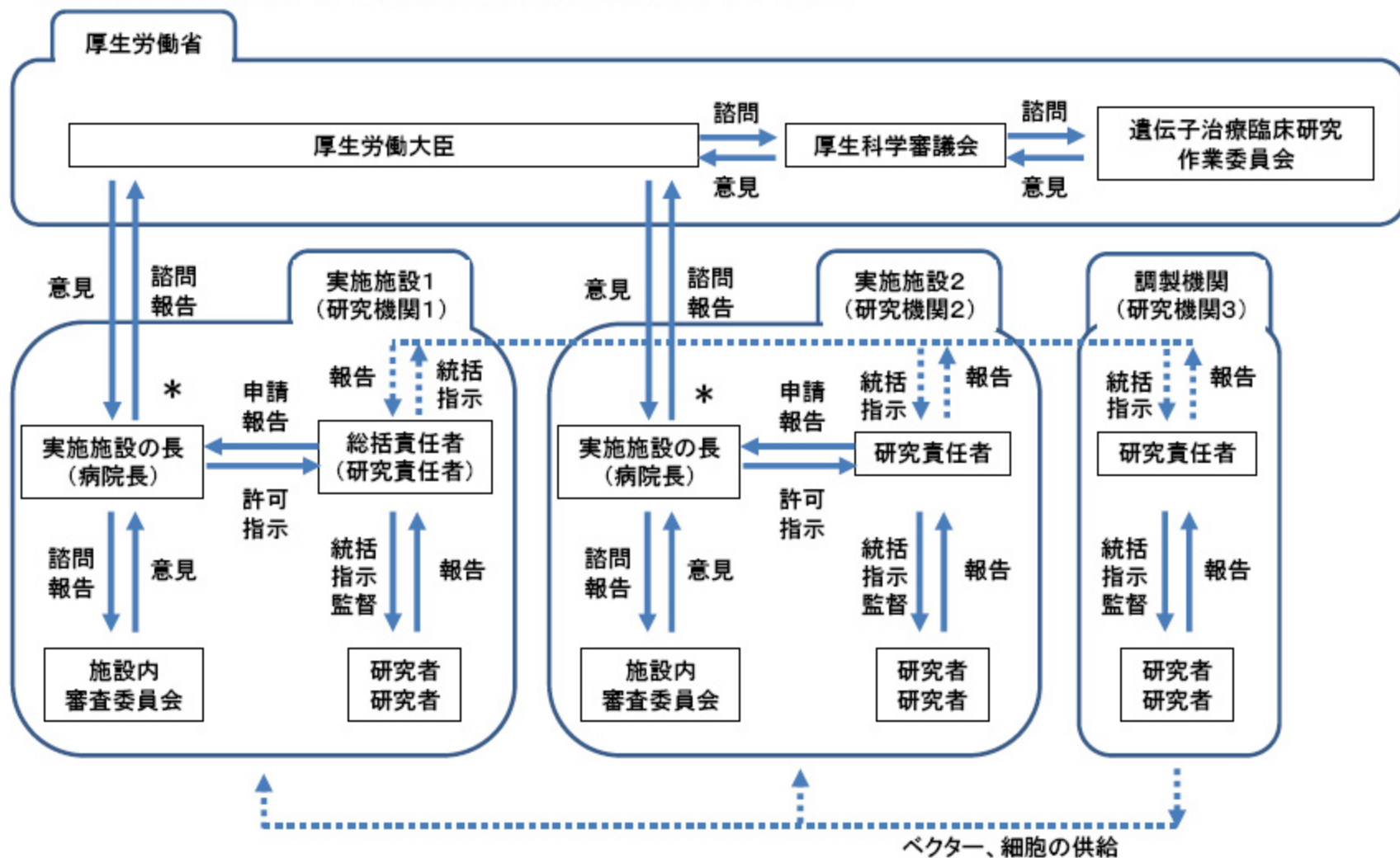
遺伝子治療臨床研究の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。

- 1 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患であること。
- 2 遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
- 3 被験者にとって遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分に予測されるものであること。

新指針

- 対象疾患については、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - (1) 遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して同等、あるいはそれ以上であることが十分に予測されるものであること。
 - (2) 被験者にとって遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分に予測されるものであること。
- 新規性のある遺伝子導入による初めての遺伝子治療臨床研究の対象は重篤で生命を脅かす疾患、又は身体の機能やQOLを著しく損なう疾患に限る。

多施設共同研究による遺伝子治療臨床研究の組織図



* 複数の実施施設で実施する遺伝子治療臨床研究において、厚生労働大臣の意見を聴く場合、特定の実施施設の長が、複数の実施施設を代表して意見を聴くことができる。(第2章、第6)

審査体制の見直し

1. 中央での審査の必要性

- IC定着、個人情報保護法(平成15年)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年)
- ウイルスベクターの評価が困難
 - 米国:INDとしてのFDAへの申請
 - ヨーロッパ:EMAの規制

2. 委員会の役割分担

- 1) 施設内審査委員会:一般的な臨床研究としての科学性、安全性、倫理性の審査
→詳細な議事録の提出(
- 2) 中央作業委員会:遺伝子治療特有のベクターや遺伝子導入の科学性、安全性の審査
- 3) 厚生科学審議会:倫理性も含めた最終判断

3. 具体的審査手続き

- 1) 作業委員会での新規性の判断(30日以内)
 - 新規性無し→申請者への通知→研究開始
 - 新規性有り→審査続行
- 2) 作業委員会での書類審査(概ね30日以内)→申請者への照会事項
- 3) 作業委員会でのヒアリング(照会事項の回答が得られてから30日以内)
- 4) 厚生科学審議会での最終審査→申請者への通知→研究開始

厚生労働省

遺伝子治療臨床研究作業委員会

30日以内

30日以内

30日以内

新規性有り

新規性無し

新規性の判断

ヒアリング

厚生科学
審議会

厚生労働大臣

実施施設

諮問

通知

照会

回答

通知

施設内
審査委員会

諮問

意見

施設内審査

実施施設の長

申請

許可

許可

研究責任者

第3章 研究実施の手続き

第1 研究申請の手続き

第2 研究中の手続き → 年次報告

第3 研究終了の手続き

第4 重篤な有害事象等に関する報告

実施施設の研究責任者は、遺伝子治療臨床研究実施中に被験者の死亡を含む重篤な有害事象が発生した場合には、当該事象と遺伝子治療臨床研究との因果関係に関わらず直ちに実施施設の長及び総括責任者に報告しなくてはならない。実施施設の長は、事象が認知された時点から3日以内に厚生労働大臣に報告しなくてはならない。その後、重大事態等報告書を30日以内に提出しなくてはならない。

第5 研究後の調査 → 10年～15年

第6 新規知見の情報提供

遺伝子治療臨床研究申請様式及び具体的留意点

1. 遺伝子治療臨床研究の名称
2. 研究体制
 - (1) 研究責任者、及び総括責任者を含む全研究者の氏名、所属、担当する役割
 - (2) 実施施設及び研究機関の名称、所在地、担当する役割
 - (3) 研究者及び研究機関の関係がわかるような組織図
3. 遺伝子治療臨床研究の概要
4. 対象疾患
 - (1) 対象疾患に関する最新の知見
 - (2) 他の治療法（計画されている治療法も含む）との比較及び遺伝子治療を選択した理由
5. 遺伝子治療用組換え遺伝子及び遺伝子導入方法*1
 - (1) 導入遺伝子
 - 1) 導入遺伝子の構造と性質
 - 2) 発現調節エレメントの構造と性質
 - 3) 導入遺伝子からの生成物の構造と性質
 - (2) 標的細胞（ex vivo 遺伝子導入の場合）*2
 - 1) 標的細胞とした細胞の由来と性質
 - 2) 標的細胞の調製方法
 - 3) 当該細胞を選択した理由
 - (3) 遺伝子導入方法
 - 1) ウイルスペクターを使って遺伝子導入を行う場合
 - ① ウイルスペクターの構造と性質
 - ② 安全性の評価
 - ③ 当該ウイルスペクターを選択した理由
 - ④ ウイルスペクターの製造方法
 - (ア) 組換え遺伝子の構築方法
 - (イ) ウイルスペクターの製造工程
 - (ウ) 製造に用いる細胞・ウイルスバンクシステム*3
 - (エ) 精製方法
 - (オ) 力価・純度の検定
 - 2) ウイルスペクター以外の方法を使って遺伝子導入を行う場合
 - ① 遺伝子導入法
 - ② 安全性の評価
 - ③ 当該遺伝子導入法を選択した理由
 - ④ 組換え遺伝子及びキャリアー（非ウイルスペクター）の作製方法
 - (ア) 組換え遺伝子の構築方法
 - (イ) キャリアーの構造又は組成
 - (ウ) 製造工程
 - (エ) 精製方法
 - (オ) 力価・純度の検定
6. 被験者に投与する最終産物の安全性及び品質の評価

(1) 品質試験*4

- 1) 感染性因子に関する試験*5
 - ① 無菌性試験（細菌及びカビの試験）*6
 - ② マイコプラズマ*7
 - ③ 迷入感染性因子(ウイルス)試験*8
 - 2) 純度試験*9
- 3) 生物活性（導入遺伝子の活性を含む）*10
- 4) 生存率*11
- 5) 細胞数/投与量*12
- 6) 安定性*13
- 7) 特殊な機器や医療材料を必要とする遺伝子治療臨床試験*14
- (2) 毒性試験*15
 - (3) 臨床的有効性を予測するための試験*16
 - (4) 生殖毒性と生殖細胞への意図しない組み込みリスクについて*17
 - (5) 免疫原性・免疫毒性*18
 - (6) 遺伝毒性・変異原性試験*19
 - (7) 造腫瘍性試験・がん原性試験*20
 - (8) 遺伝子産物の安全性
 - (9) 前処置及び併用療法について
7. 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する研究成果
8. 関連する遺伝子治療臨床研究の実施設以外の国内外の研究状況
9. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由
10. 遺伝子治療臨床研究の実施計画
 - (1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画
 - (2) 被験者の選定基準及び除外基準
 - (3) 実施期間及び目標症例数
 - (4) 遺伝子治療臨床研究の実施方法
 - (ア) 対照群の設定方法
 - (イ) 遺伝子導入方法
 - (ウ) 臨床検査項目及び観察項目
 - (エ) 予測される副作用及びその対処方法
 - (オ) 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準
 - (カ) 臨床研究終了後の追跡調査の方法
11. 被験者の人権保護に関する事項
 - (1) 個人情報の保護に関する事項
 - (2) インフォームド・コンセントに関する事項
 - (3) 被験者の同意の取得方法
 - (4) インフォームド・コンセントにおける説明事項
 - (5) 直接本人から同意を得ることが困難な場合の代替者の選定方針
 - (6) 有害事象が発生した場合の対処方法
12. 実施施設の施設設備及び遺伝子治療を実施するための準備状況
13. 研究資金の調達方法
14. その他、必要な事項