

遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発促進のためのレギュラトリーサイエンス共同研究

内田恵理子[#], 五十嵐友香, 佐藤陽治

Collaborative study on regulatory science for facilitating clinical development of gene therapy products for genetic diseases

Eriko Uchida[#], Yuka Igarashi, Yoji Sato

Gene therapy products are expected as innovative medicinal products for intractable diseases such as life-threatening genetic diseases and cancer. Recently, clinical developments by pharmaceutical companies are accelerated in Europe and the United States, and the first gene therapy product in advanced countries was approved for marketing authorization by the European Commission in 2012. On the other hand, more than 40 clinical studies for gene therapy have been completed or ongoing in Japan, most of them are conducted as clinical researches by academic institutes, and few clinical trials have been conducted for approval of gene therapy products. In order to promote the development of gene therapy products, revision of the current guideline and/or preparation of concept paper to address the evaluation of the quality and safety of gene therapy products are necessary and desired to clearly show what data should be submitted before First-in-Human clinical trials of novel gene therapy products. We started collaborative study with academia and regulatory agency to promote regulatory science toward clinical development of gene therapy products for genetic diseases based on lentivirus and adeno-associated virus vectors; National Center for Child Health and Development (NCCHD), Nippon Medical School and PMDA have been joined in the task force. At first, we are preparing pre-draft of the revision of the current gene therapy guidelines in this project.

Keywords: gene therapy, guideline, regulatory science

1. 背景

遺伝子治療薬は、遺伝性疾患やがんなどの難治性疾患に対して、従来の医薬品とは異なる作用機序で働く革新的医薬品として期待されている。レトロウイルスベクターによる白血病の発症などの重篤な副作用が問題となり一時開発が停滞したが、最近では、新たなベクターの開発や技術の改良、経験の蓄積により、臨床で著効が得られる例が増加している。特に、欧米で開発が進められている原発性免疫不全症や先天性代謝異常症などの遺伝性難病に対する遺伝子治療薬は極めて高い治療成績が得ら

れてきており、一部の疾患では根治療法として認識されるに至っている。2012年には先進国で初めての遺伝子治療薬、Alipogene Tiparvovec (商品名Glybera;リポプロテインリパーゼ欠損症治療薬)が欧州で上市されたことから、欧米では大手製薬会社も参入して遺伝子治療薬の企業レベルでの臨床開発が活発化し、遺伝性難病に対する遺伝子治療薬を中心に、数年以内に実用化が期待される製品が複数開発中である。

一方、日本でもこれまでに40件以上の遺伝子治療臨床試験が実施されている。しかし、承認取得を目的とした企業による治験としての実施はわずかであり、ほとんどが大学等の研究者による臨床研究に留まっている。遺伝子治療薬の実用化には治験の実施が不可欠であるが、日本では欧米と異なり、治験と臨床研究で異なる指針に基づき異なる審査が行われており、臨床研究から治験への移行に際して、臨床研究の成果を直接、承認申請に向けたデータとすることが困難である。また、治験の実施に

[#] To whom correspondence should be addressed:

Eriko Uchida; Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;
Tel: +81-3-3700-9217; Fax: +81-3-3700-9217;
E-mail: uchida@nihs.go.jp

際して参照すべき品質・安全性の指針が遺伝子治療の最新技術に対応していないことも、新たなベクターを用いた日本独自の新規遺伝子治療薬の開発や、海外の有望な遺伝子治療薬の導入・国際共同治験の実施を困難にしている一因と考えられる。

遺伝子治療薬の審査体制は、昨年、大きな制度改革があり、治験実施前の確認申請制度が廃止され薬事戦略相談に移行した。また、薬事法の改正により遺伝子治療薬は「再生医療等製品」に分類され、条件・期限付承認制度の創設により早期実用化が可能とされるようになった。しかし、遺伝子治療薬には重篤な副作用が生じた経験もあり、安全性を十分に確保しつつ迅速な実用化を図るには、遺伝子治療薬の有効性・安全性の評価や開発に関するガイドラインの整備等、レギュラトリーサイエンスに基づく研究開発支援が重要である。また、遺伝子治療薬に用いるベクターに特化した技術的要件や考え方を整理することが重要と考えられている。

そこで、これらの問題点を解決し、遺伝子治療薬の開発・実用化を促進することを目的として、「革新的医薬品・医療機器・再生医療等実用化促進事業」において、国立成育医療研究センター（成育）と日本医科大学（日本医大）は国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）と連携して「遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発に向けた安全性、有効性評価の確立・ガイドライン作成・人材交流」を目指した共同研究を実施することとなった。

2. 研究目標及び連携体制

本研究事業の概要と連携体制を図1に示した。研究目標としては、遺伝性難病に対する遺伝子治療薬として実用化が期待されている造血幹細胞遺伝子治療のためのレンチウイルスベクターと、酵素補充療法に用いるアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを取り上げ、臨床開発を行うことを目指している。そのうえで、この研究事業の推進において得られた経験を生かして、遺伝子治療薬のガイドラインの整備を行う。現行の遺伝子治療指針の改正に加え、レンチウイルスベクターやAAVベクターの臨床開発に伴う品質・安全性評価法の開発や基盤研究に基づく評価基準の策定、ガイドライン化を目指す。このような方策により、日本での使用実績に乏しいレンチウイルスベクターやAAVベクターを用いた新規遺伝子治療薬の臨床開発を促進する基盤整備を行う。さらに、共同研究機関相互の人材交流や情報交換を行うことにより、遺伝子治療薬の開発や審査のための体制整備や人材の育成に努めることを研究目標としている。

共同研究に参加している各機関の具体的な研究項目と役割分担は以下の通りである（敬称略）。

(1) 国立成育医療研究センター（成育）：小野寺雅史（総括研究代表者）、土田尚、五十嵐友香、山本茉莉、伴野太郎

研究項目：慢性肉芽腫症（CGD）に対するレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療臨床研究の実施、次期の遺伝子治療臨床研究（治験）で使用するレンチウイルスベクターの開発及び治験の準備、染色体組込み型ベクターの品質・安全性評価法の開発、ガイドラインの作成。

(2) 日本医科大学（日本医大）：島田隆（副総括代表者24～25年度）、岡田直巳（副総括代表者26年度～）

研究項目：日本で頻度が高い致死性骨系統疾患である低フォスファターゼ症と、遺伝性神経脱髄疾患である異染性白質ジストロフィーを対象疾患とするAAVベクターの開発及びAAVベクターの安全性と品質評価基準を策定するためのAAVベクターの大量生産・精製法の標準化、ガイドライン作成。

(3) 国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）：内田恵理子、佐藤陽治

研究項目：ガイドラインの作成、ウイルスベクターの品質・安全性評価法の開発。

(4) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）：石塚量見

研究項目：臨床開発に関する助言、ガイドラインの作成。

連携体制・人材交流としては、成育から国立衛研に五十嵐研究員が派遣され、ウイルスベクターの品質・安全性評価法の開発に関する研究を行っている。国立衛研からは内田と佐藤が成育で月1回程度開催される全体会議に出席して共同研究及びガイドライン作成に関する意見交換を行っている。また、成育の判野研究補助員はAAVに関する技術習得のために日本医大に派遣され、AAVベクターの精製法の開発を行っている。一方、成育・日本医大とPMDAとの人材交流としては、PMDAの石塚専門審査官が成育を月に一度訪問し、成育からは土田医師が月に2回程度PMDAに出向き、意見交換を行っている。さらに、成育や日本医大からPMDAに講師を派遣してPMDAの審査官を対象に遺伝子治療に関連するセミナーをこれまでに8回開催しており、これには内田も出席して情報交換を行っている。

3. 研究実施状況

公表できる成果として、本共同研究で国立衛研が中心になって進めているガイドライン作成について紹介する。

遺伝子治療薬の臨床開発では、平成7年に通知された「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」が基本指針としてこれまで使用されてきた。本指針は、遺伝子治療薬の治験実施前の確認申請制度の廃止

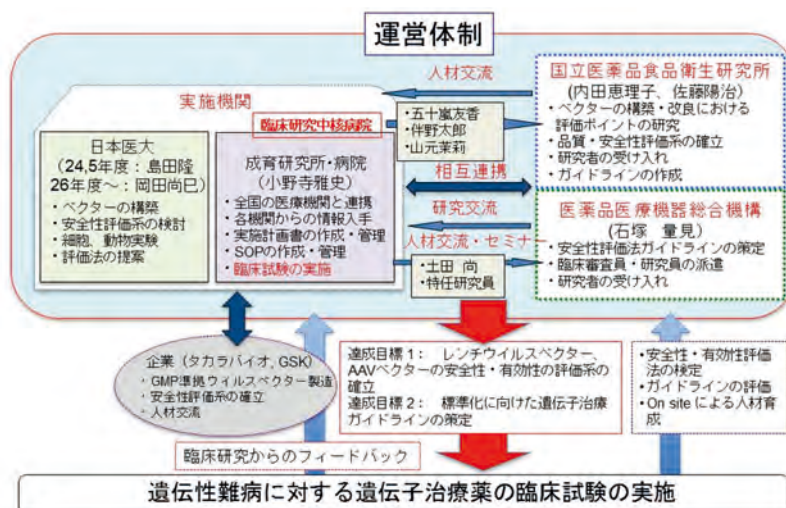


図1 事業の概要と連携体制

を目的として昨年7月に改正されたが、遺伝子治療薬の品質や安全性確保に関する項の記載は策定当時のままである。この間の遺伝子治療技術の進歩や臨床経験、海外の規制動向が反映されていないことや、非臨床試験の具体的な内容に乏しいことなど、指針としては不備があると指摘されている。この間、欧米では、遺伝子治療薬に関連する指針が改定され、また個別のベクターや関連する周辺技術に関するガイダンスが発出されていることも踏まえ、遺伝子治療薬の治験の活発化には指針の早急な整備が必要と考えられた。そこで、本研究事業ではまずこの基本指針の改正案を作成することとした。これまでに、欧米の指針等との比較を基に、従来の指針の問題点・改正ポイントを抽出し、改正指針では遺伝子治療薬の治験を開始するまでに明らかにすべき品質及び非臨床試験項目、特にFirst-in-Humanで求められる品質や安全性データを明確に示すことを目指した。現在、遺伝子治療に関するもう一つの指針である「遺伝子治療臨床に関する指針」についても厚生科学審議会の専門委員会で改正のための作業が行われている。遺伝子治療の定義や品質・安全性の記載内容は、臨床研究指針と整合性を持たせることにより、臨床研究から治験へと切れ目なく開発が進むことが期待される。そこで、臨床研究指針の品質・安全性評価項目に関する検討も同時に行い、両者の整合性を図ることとした。現在までに基本指針別紙の改正二次案を作成し、今後、さらに修正を行い最終的な改正案の今年度中の完成を目指している。

一方、基本指針の改正案には本研究事業で検討している個別のベクターの臨床開発に当たっての考慮事項や、挿入変異によるがん化リスクなどの個別の課題に関するガイダンスすべてを取り込むことは難しい。そこで、「AAVベクターの開発」、「染色体組込型ベクターの挿入

変異の評価基準」、「ウイルスベクターの品質解析と安全性評価」といった課題については、成育や日本医大で現在実施している評価研究の成果や海外の規制の最新動向を取り込み、今後、リフレクションペーパー等を作成していく予定である。

4. おわりに

本事業で作成中の遺伝子治療薬の基本指針の改正案や、今後作成を予定しているリフレクションペーパーは、遺伝性難病の遺伝子治療薬に限らず、広く遺伝子治療薬の臨床開発に役立つことが期待される。このような事業の成果により、日本でも遺伝子治療薬の開発が活発化し、実用化の促進につながることを願っている。

謝辞

本稿で紹介した共同研究は、厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の支援を受け遂行したものであり、ここに感謝申し上げます。