

遺伝子治療の動向と課題

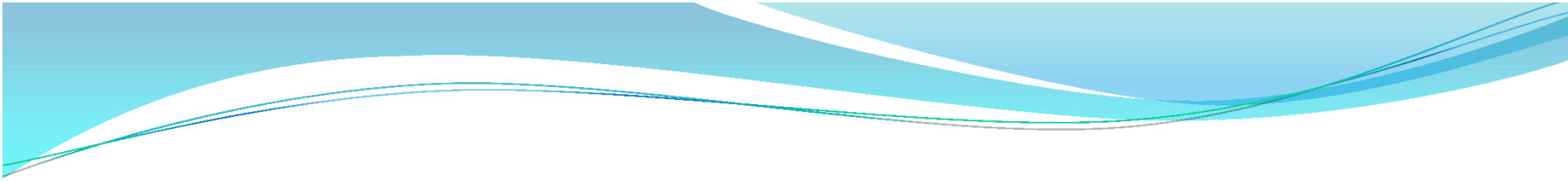
国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部
内田 恵理子

ヒューマンサイエンス振興財団規制基準委員会勉強会
2011.6.22



国立医薬品食品衛生研究所

National Institute of Health Sciences

- 
- 遺伝子治療の現状と最新動向
 - 日本の遺伝子治療の現状と規制
 - 海外の規制とICH遺伝子治療専門家会議
 - 今後の課題

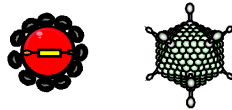
遺伝子治療とは

疾病の治療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（遺伝子治療臨床研究指針）

遺伝子治療薬（ベクター）
の直接投与
(in vivo gene therapy)

目的遺伝子を搭載
した遺伝子治療薬

Viral vector



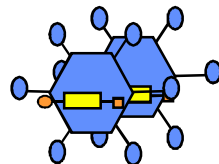
Non-viral vector



Naked DNA (plasmid)

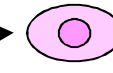


増殖性組換えウイルス・細菌

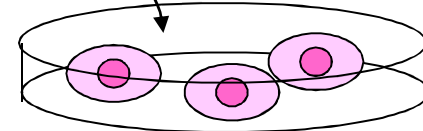


遺伝子導入細胞の投与
(ex vivo gene therapy)

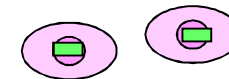
1) 標的細胞の単離
(自己、同種)



2) 遺伝子導入

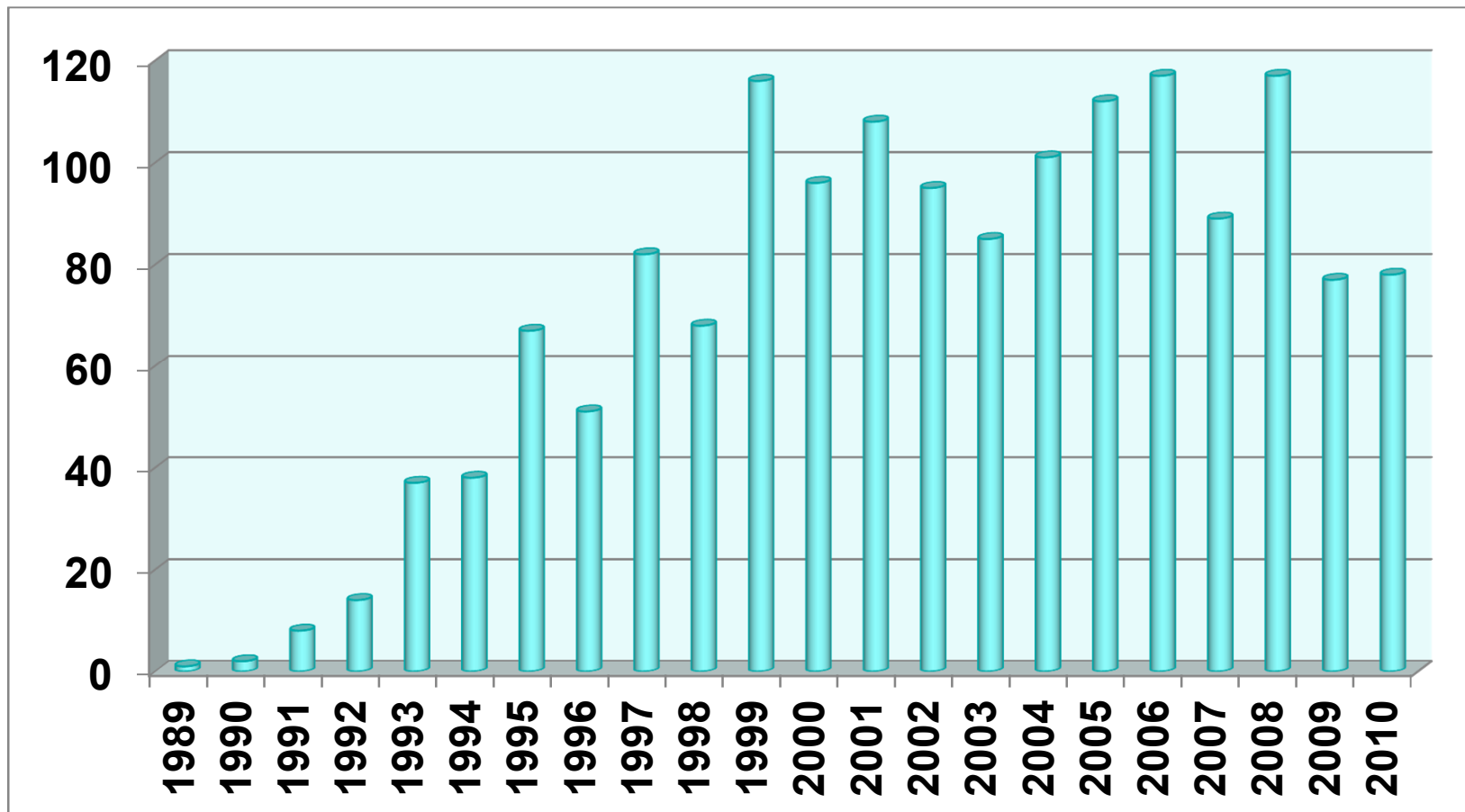


3) 遺伝子導入
細胞の投与



遺伝子治療の現状

—臨床プロトコール承認件数の推移—

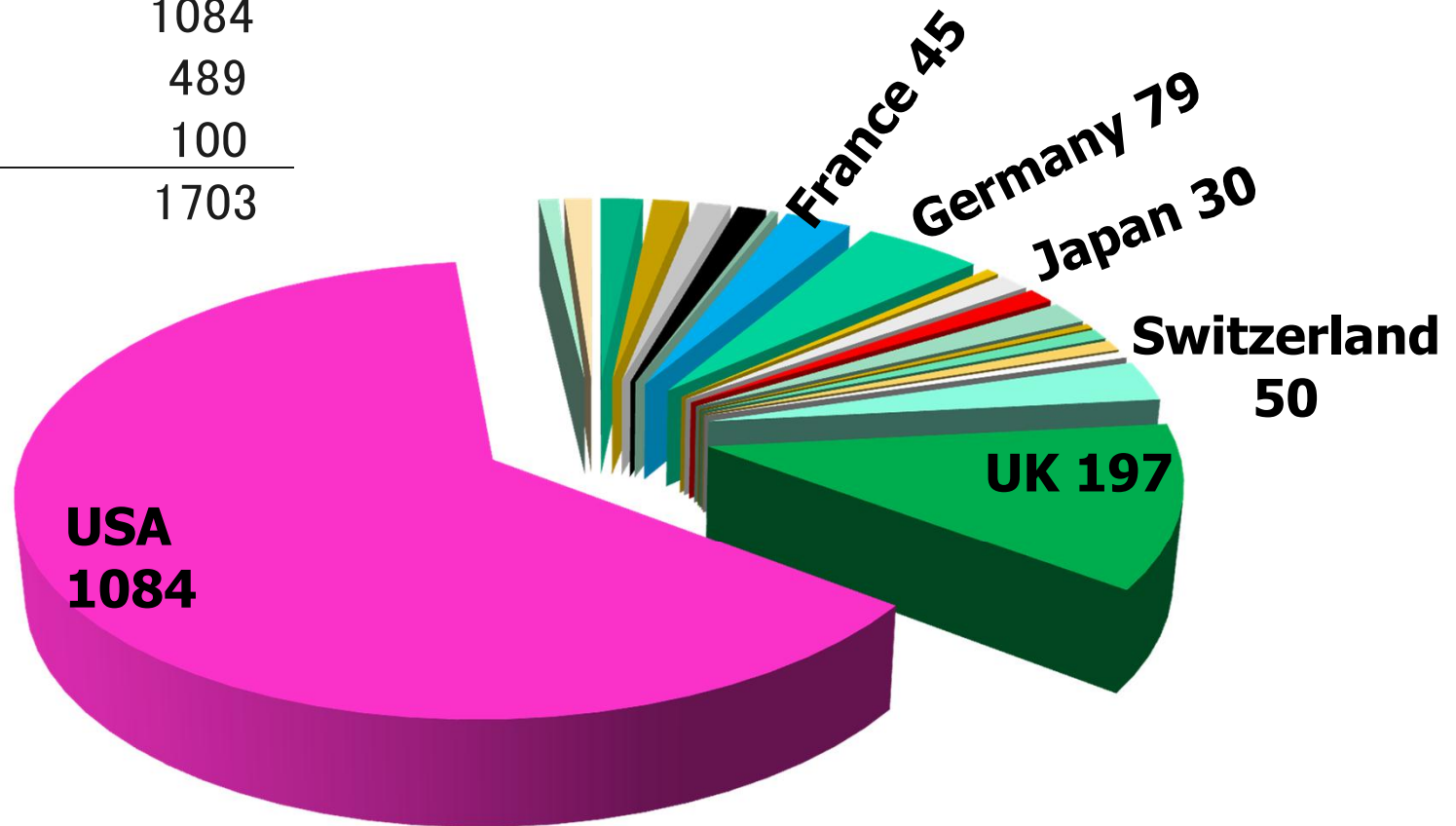


Wiley社 J. Gene Medicine “Gene Therapy Clinical Trials Worldwide”の統計
データより (2011.3) <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>

遺伝子治療の現状 —実施国—

臨床プロトコール承認件数

日本	30
米国	1084
欧州	489
その他	100
合計	1703



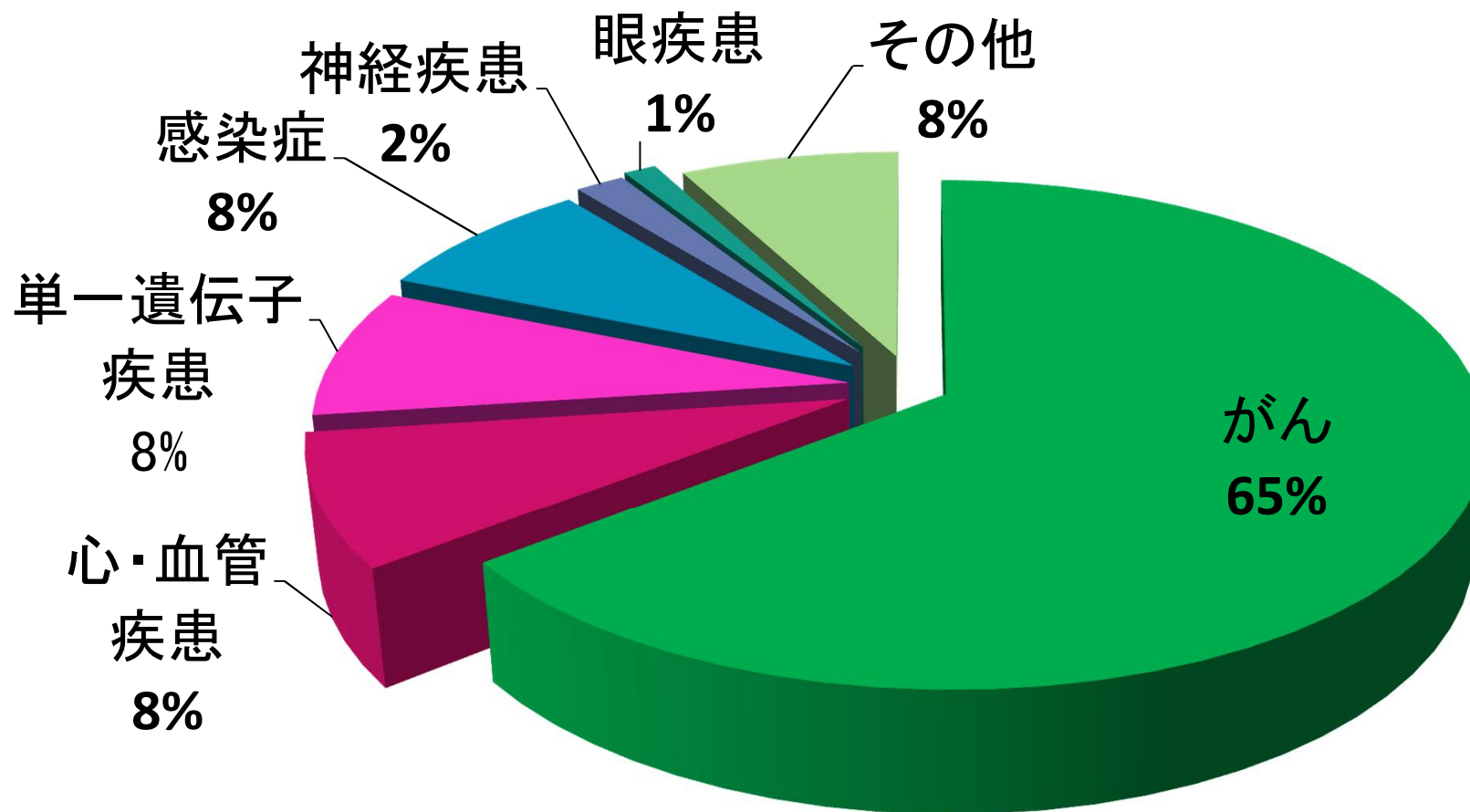
遺伝子治療の対象疾患

重篤な遺伝性疾患、がん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（遺伝子治療臨床研究指針）

- 先天性遺伝子疾患（単一遺伝子疾患）：ADA欠損症、X-SCID、CGD、 β サラセミア、Leber病、ALD（副腎白質ジストロフィー）など
- がん：肺がん、腎がん、前立腺がん、食道がん、脳腫瘍、黒色腫など
- 末梢性血管疾患：閉塞性動脈硬化症など
- 虚血性心疾患：狭心症、心筋梗塞など
- 神経変性疾患：アルツハイマー病、パーキンソン病、ALSなど
- ウイルス感染症：**HIV**、**B型**肝炎ウイルス、**C型**肝炎ウイルスなど
- 眼疾患：加齢黄斑変性など
- 生活習慣病、慢性疾患：糖尿病、関節リウマチなど
- 酵素補充療法

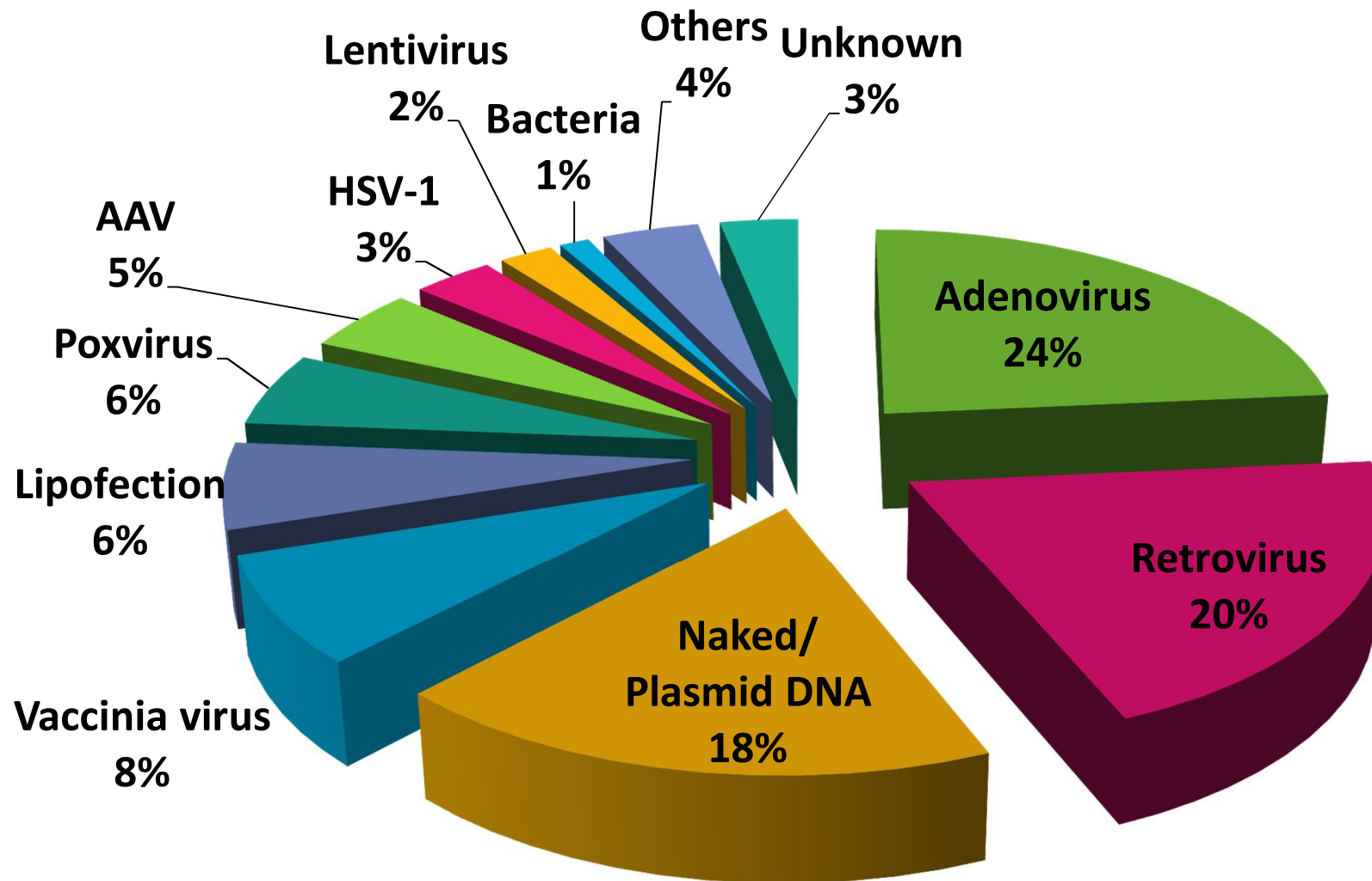
日本は欧米に比較して重篤性のある疾患への適用を目指した開発が多い

遺伝子治療の現状 ー対象疾患ー



Wiley社 のデータより (2011.3)

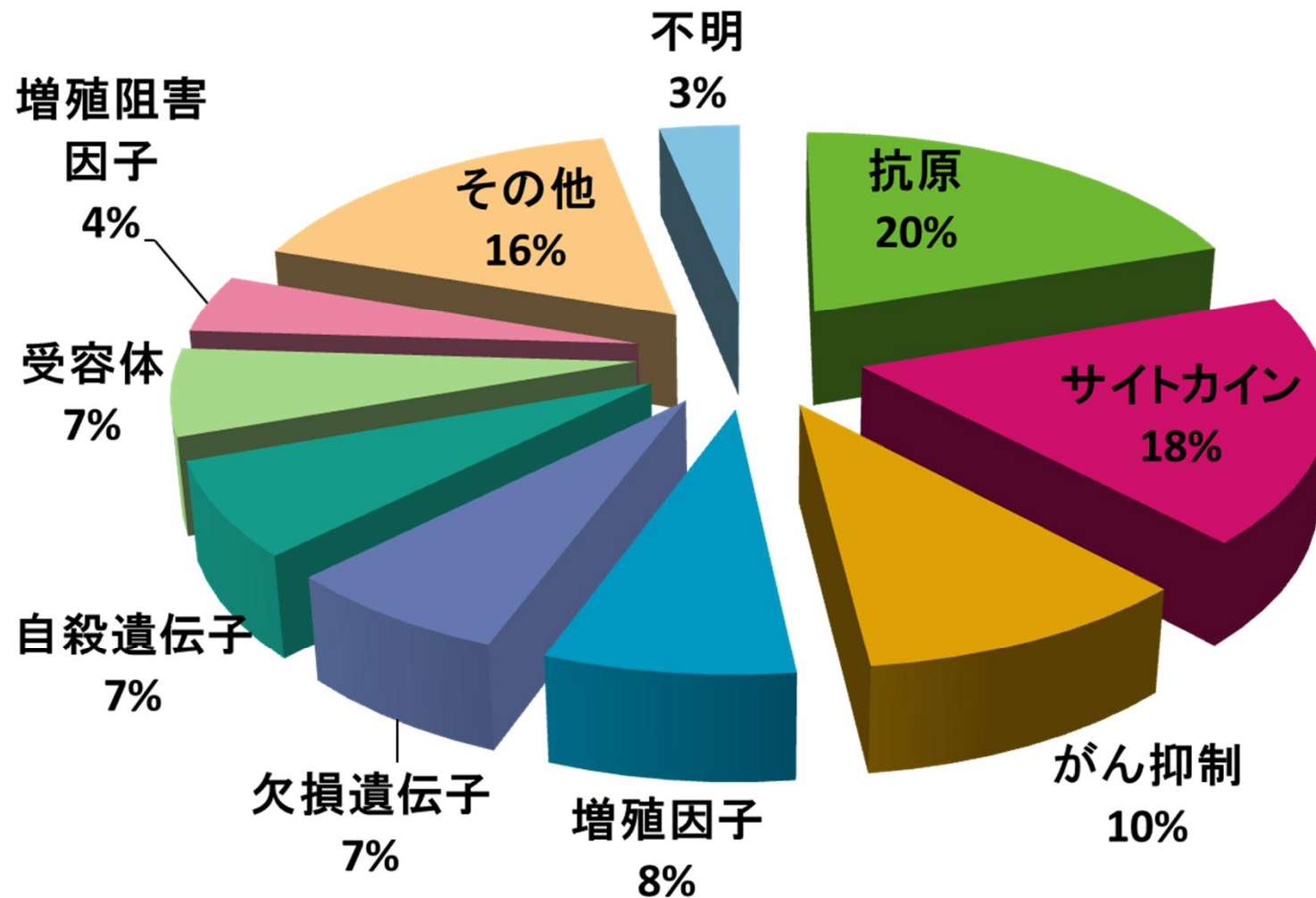
遺伝子治療の現状 —遺伝子導入法—



主な遺伝子治療用ベクターの特徴

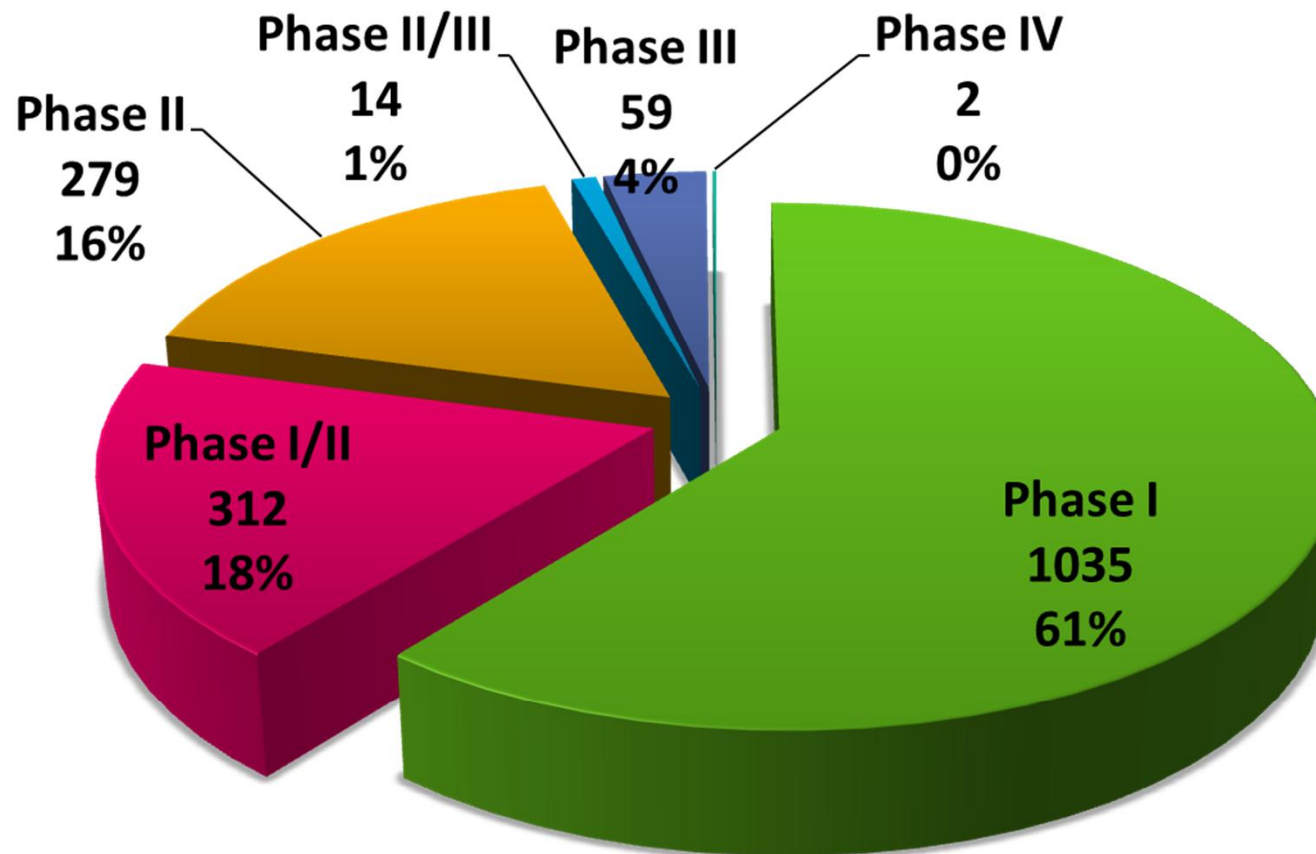
種 類	染色体への組み込み	分裂細胞への導入	非分裂細胞への導入	遺伝子発現期間	野生型の病原性
レトロウイルスベクター (マウス白血病ウイルス由来)	○	○	×	長期	あり
レンチウイルスベクター (HIV, SIV)	○	○	○	長期	あり
アデノウイルスベクター	低頻度	○	○	一過性	あり
アデノ随伴ウイルスベクター (AAV)	低頻度	○	○	長期	なし
プラスミドベクター	低頻度	△	△	一過性	(なし)

遺伝子治療の現状 —導入遺伝子—



遺伝子治療の現状 ー開発段階ー

開発後期の製品も増えてきているが、
医薬品として承認されたものは日米欧ではまだない



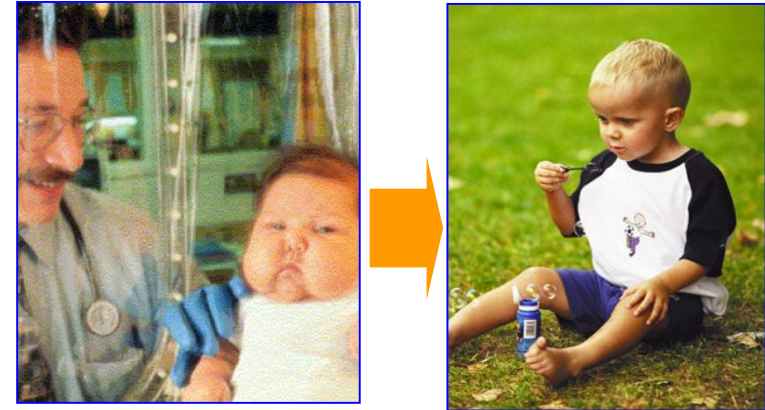
臨床開発後期の遺伝子治療薬の例

製品名 (INN)	種類	適応症	開発段階
Advexin contusogene ladenovec	Ad5-p53	がん	申請却下 (米国)
Cerepro sitimagene ceradenovec	Ad5-HSV-TK	悪性グリオーマ	申請取り下げ (欧州)
コラテジェン Beperminogene Perplasmid	Plasmid DNA, HGF	末梢性血管疾患	承認申請 (日本) 2008年⇒取り下げ
Glybera alipogene tiparvovec	AAV1, LPL S447X variant	LPL欠損症	承認申請 (欧州) 2010年
Allovectin-7 velimogene aliplasmid	plasmid/lipid complex, HLA-B7, β2 microglobulin	転移性メラノーマ	Phase III
TK-DLI	Retroviral vector, HSV-tk/ ΔLNGFR	ドナーリンパ球輸注 療法の GVHD 予防	Phase III
Generx alferminogene tadenovec	Ad5-FGF-4	冠動脈疾患	Phase III
NV1FGF Riferminogene Pecaplasmid	Plasmid DNA, FGF	末梢動脈閉塞性疾患	Phase III
TNFerade golnerminogene pradenovec	Ad5-TNFα	局所進行性膀胱がん	Phase III
OncoVEX Talimogene laherparepvec	Oncolytic HSV1, GM-CSF	メラノーマ 頭頸部がん	Phase III
Reolysin	Oncolytic reovirus	頭 頸部がん	Phase III
amolimogene bepiplasmid	Plasmid DNA, E6 and E7 epitopes from HPV	子宮頸部異形成	Phase II/III

遺伝子治療の成功例と副作用

成功例

- アデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)
- X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)
- 慢性肉芽腫症(CGD)
- パーキンソン病
- レーバー先天性黒内障(LCA)
10名全員が視力(光感受性)回復(2009)
- 副腎白質ジストロフィー(ALD)
2名とも症状の進行停止(2009)
- β サラセミア(2010)



重篤な副作用

- アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡(米・1999年)
- X-SCID遺伝子治療でレトロウイルスベクターによる遺伝子の染色体挿入により、20名中5名にT細胞白血病様症状発症(仏英・2002年～)

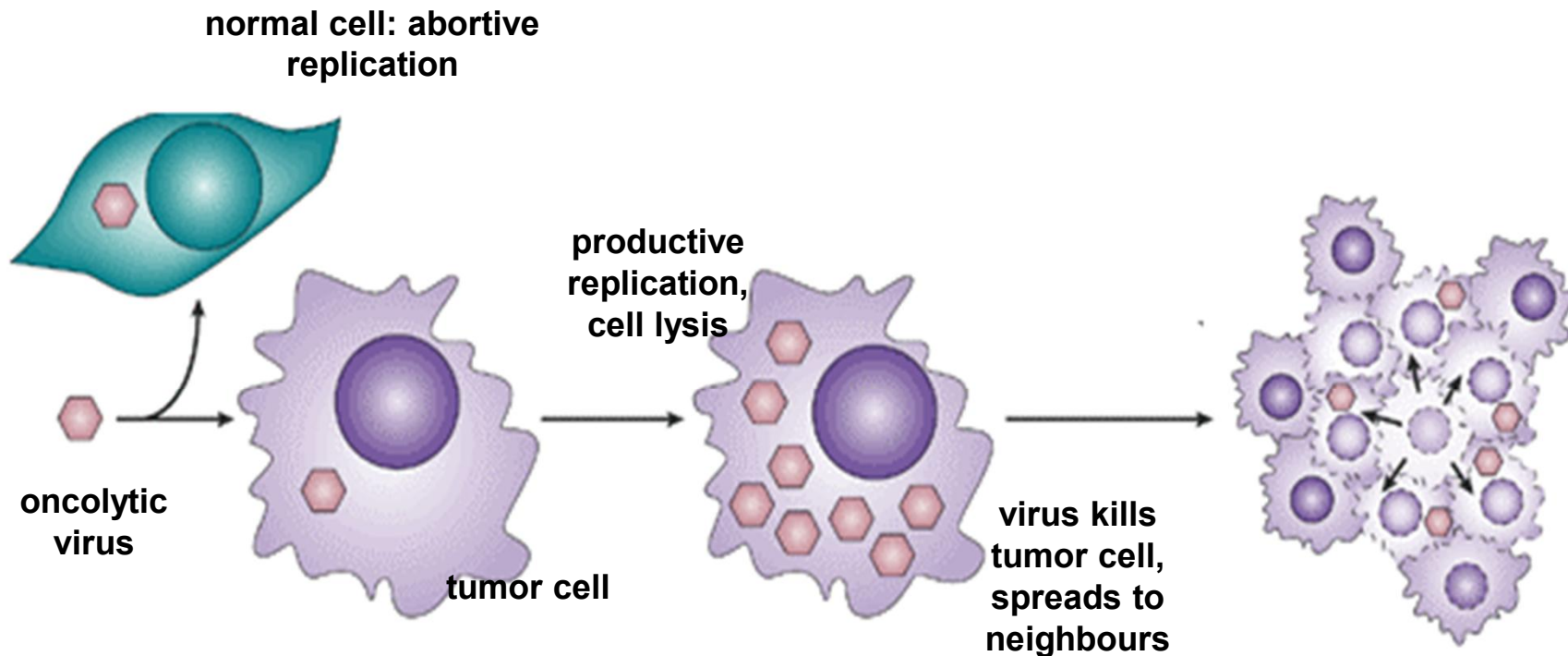
- 単一遺伝子疾患では目覚ましい成果が得られているが、がんなどの非遺伝的疾患に対する効果は限定的
- 予想外の重篤な副作用も生じるなど、遺伝子治療はまだ医療として十分確立されたものではないが、安全性・有効性を高めるための研究が進められている

がん遺伝子治療の最新動向(1)

がんウイルス療法

正常細胞内では増殖せず、がん細胞内でのみ選択的に増殖する腫瘍溶解性ウイルスを用いたがんの治療法

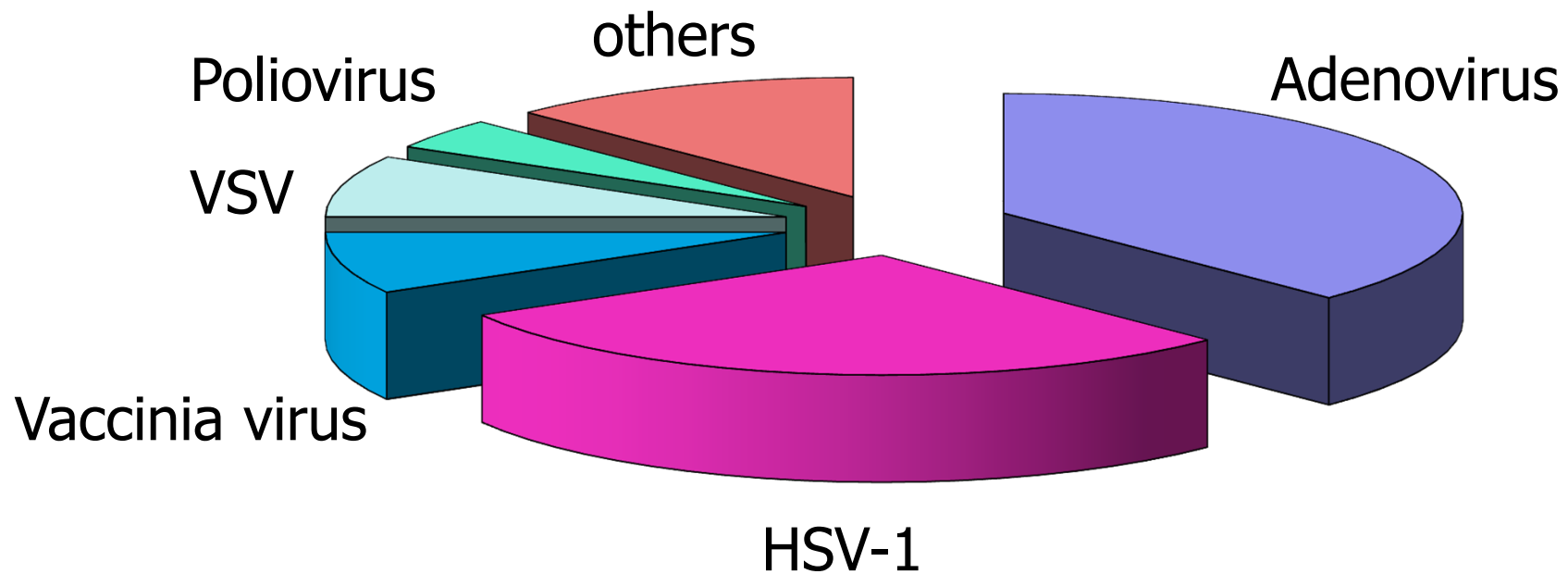
作用が限局的な従来の遺伝子治療用非増殖性ベクターと比べて高いがん治療効果が期待されている



腫瘍溶解性ウイルスの種類

- 野生型ウイルス
- 自然弱毒変異株
- 遺伝子改変ウイルス
 - 正常細胞におけるウイルス増殖に必要な遺伝子の欠失
 - 腫瘍細胞に特異的なプロモータの組み込み
 - 細胞親和性や細胞への侵入過程に関与するウイルス遺伝子の変異
 - ウイルスへの遺伝子導入：受容体蛋白，サイトカインなど

臨床試験に使用されている腫瘍溶解性ウイルス



2010Wileyより

日本の腫瘍溶解性ウイルス開発状況

実施機関	ウイルス名	対象疾患	実施状況	
臨床研究	名古屋大学	再発性乳がん	6例実施	
		変異単純ヘルペスウイルス(HF10)	進行膵がん	実施中
		頭頸部がん	3例実施	
	東京大学	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス(G47Δ)	グリオーマ	実施中
治 験	オンコリスバイオファーマ	遺伝子組換えアデノウイルス(Telomelysin)	各種進行性固形がん	米国でPhase I 終了 台湾でPhase I/II準備中
	エムスサイエンス →効ラバイオ	変異単純ヘルペスウイルス(HF10)	頭頸部がん	米国でPhase I/II 実施中

腫瘍溶解性ウイルスは欧米でも臨床開発段階

がん遺伝子治療の最新動向(2)

遺伝子組換え細菌を用いたがん治療薬

- 嫌気性細菌が静脈内投与で固形腫瘍内部の嫌气的環境に集積し増殖する性質を利用
- 細菌ベクターの免疫原性をがん免疫促進アジュバントとして利用

例:

- 組換え *Listeria Monocytogenes* を用いたがん免疫療法
- 組換え *Clostridium novyi-NT* を用いた腫瘍溶解療法
- 組換えビフィズス菌製剤を用いた癌治療

	ウイルスベクター	非ウイルスベクター	細菌ベクター
安全性	+	+++	++
導入効率	+++	+	+
生産コスト	+	++	+++
生産性	+	++	+++
デリバリー	++	+	+++

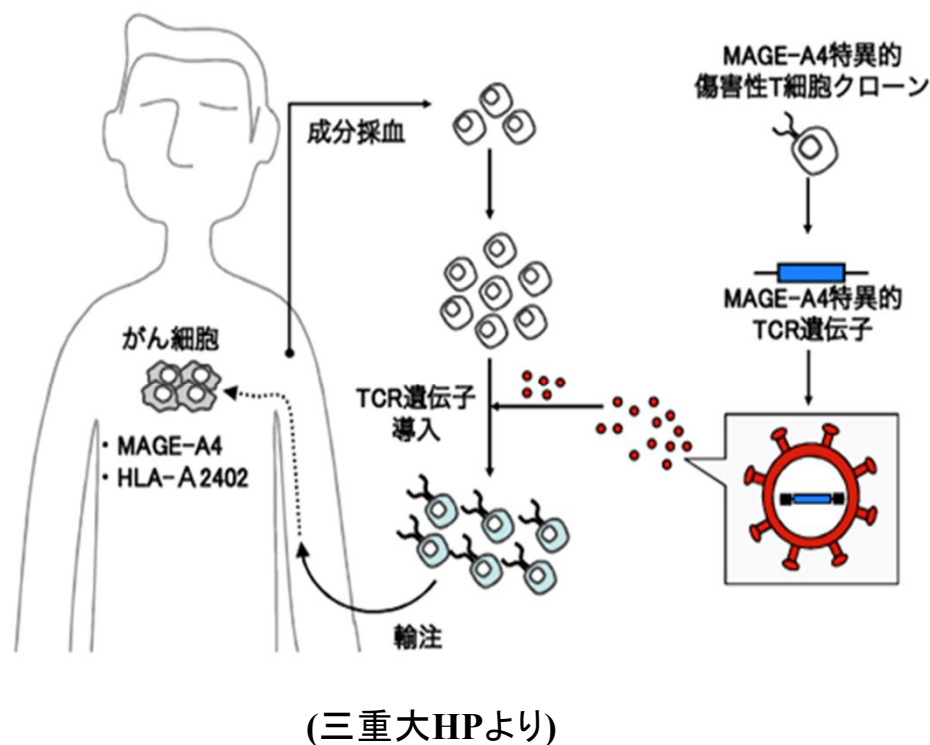
がん以外を標的とする遺伝子発現用ベクターとしても開発が進められている

がん遺伝子治療の最新動向(3)

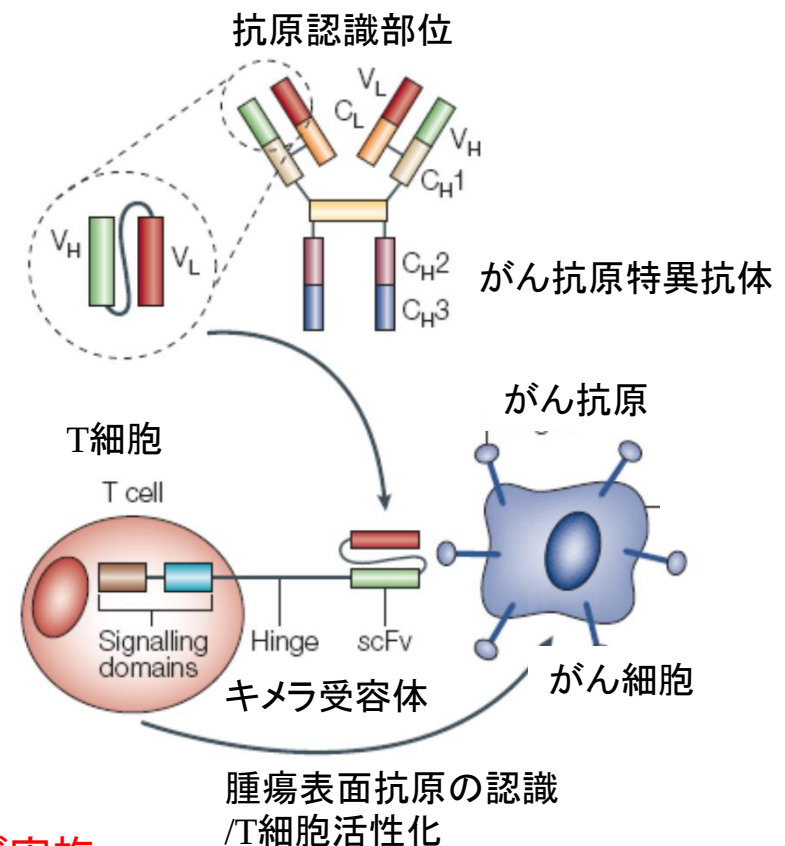
遺伝子導入T細胞療法

がん抗原を認識するT細胞受容体遺伝子や、がん抗原特異抗体の抗原認識部位とT細胞活性化領域を結合したキメラ受容体遺伝子を導入した自己T細胞を用いる養子免疫遺伝子治療が増加

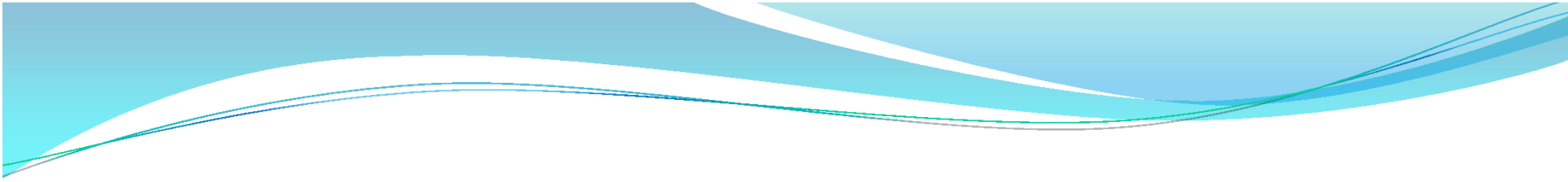
三重大で実施中の T細胞受容体(TCR)遺伝子治療の例



キメラ受容体(CAR)遺伝子治療



米国では既に30件以上の治験が実施

- 
- 遺伝子治療の現状と最新動向
 - 日本の遺伝子治療の現状と規制
 - 海外の規制とICH遺伝子治療専門家会議
 - 今後の課題

日本の遺伝子治療関連指針等

■ 遺伝子治療臨床研究に関する指針

2002年3月27日 文部科学省・厚生労働省告示第1号

2004年12月28日 文部科学省・厚生労働省告示第2号（全部改正）

2008年12月1日 一部改正

■ 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

薬事法の治験に該当する場合

厚生省薬務局長通知 薬発第1062号 1995年11月15日

（2002年、2004年に一部改正）

遺伝子組換え生物(ウイルスベクター等)を用いる場合：

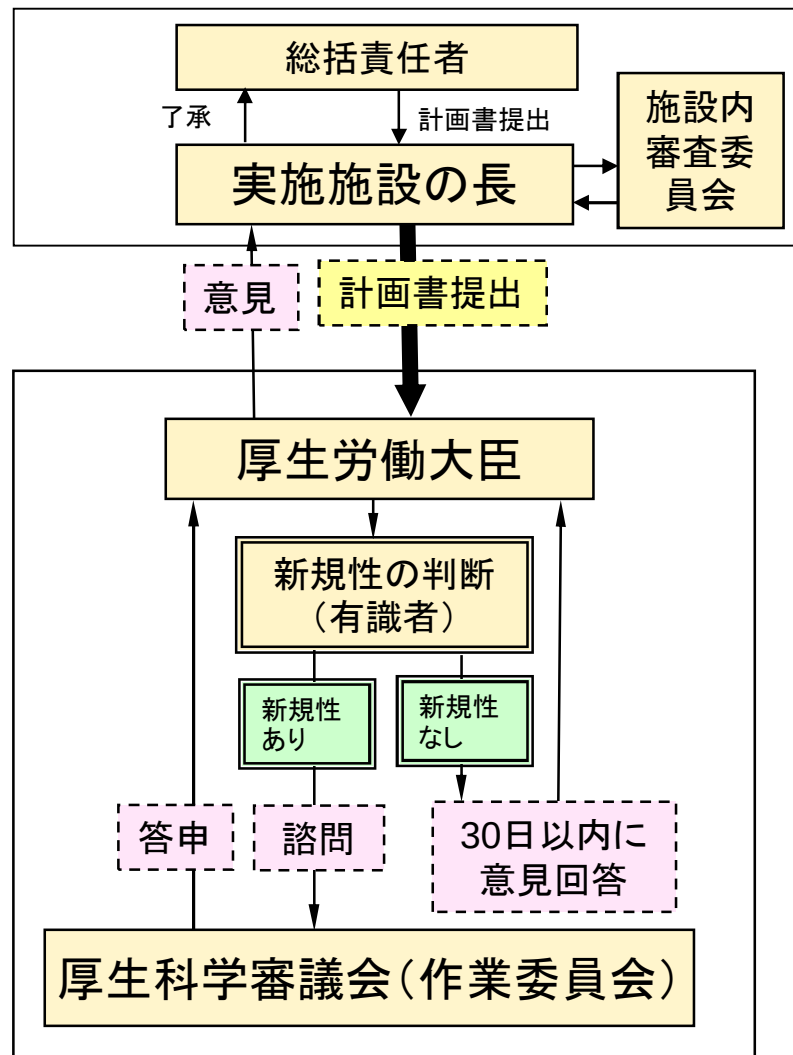
- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法） 2003. 6

- 遺伝子治療臨床研究に関する「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく第一種使用規程承認申請の手続等について

厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知 科発第0219001号 2004年2月19日

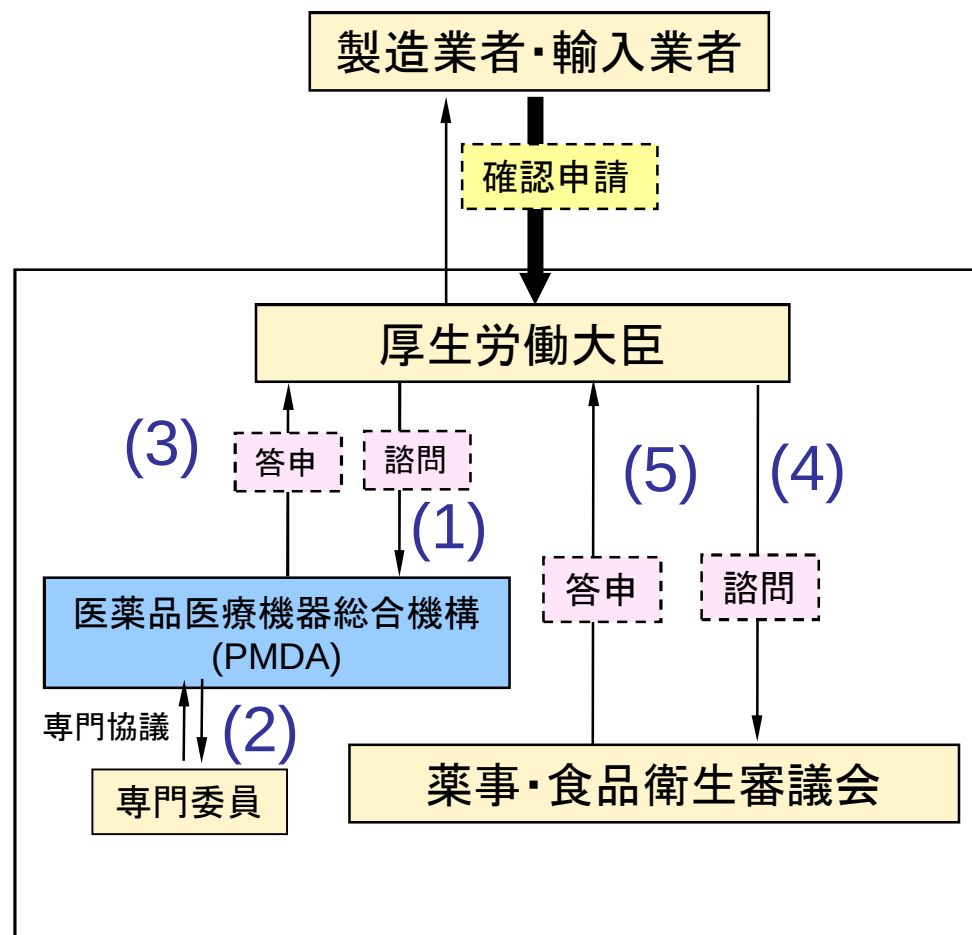
日本の遺伝子治療臨床試験の審査体制

臨床研究



遺伝子治療臨床研究に
関する指針

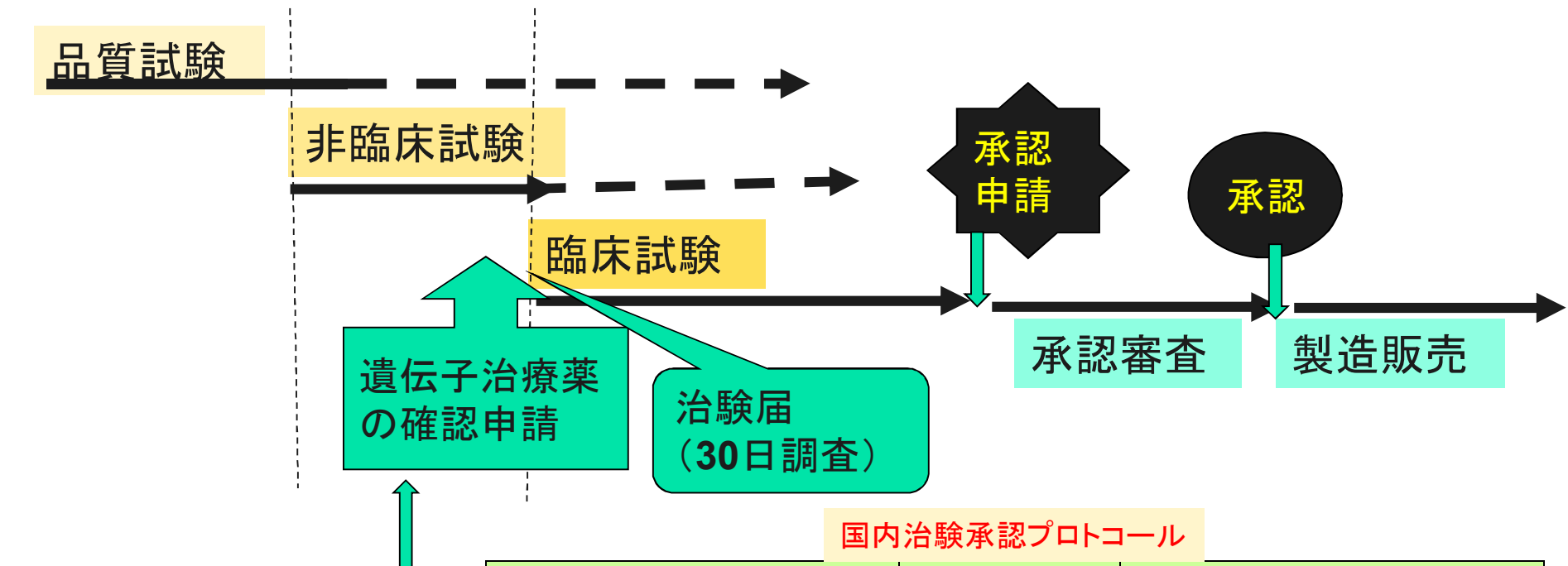
薬事法上の治験



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

薬事法に基づく先端医薬品(遺伝子治療薬や細胞治療薬)の臨床試験の品質・安全性の確保

— 治験に用いる遺伝子治療薬等の確認申請 —



臨床試験に用いる遺伝子治療薬等について、品質と安全性を確認
第一種使用と第二種使用の審査

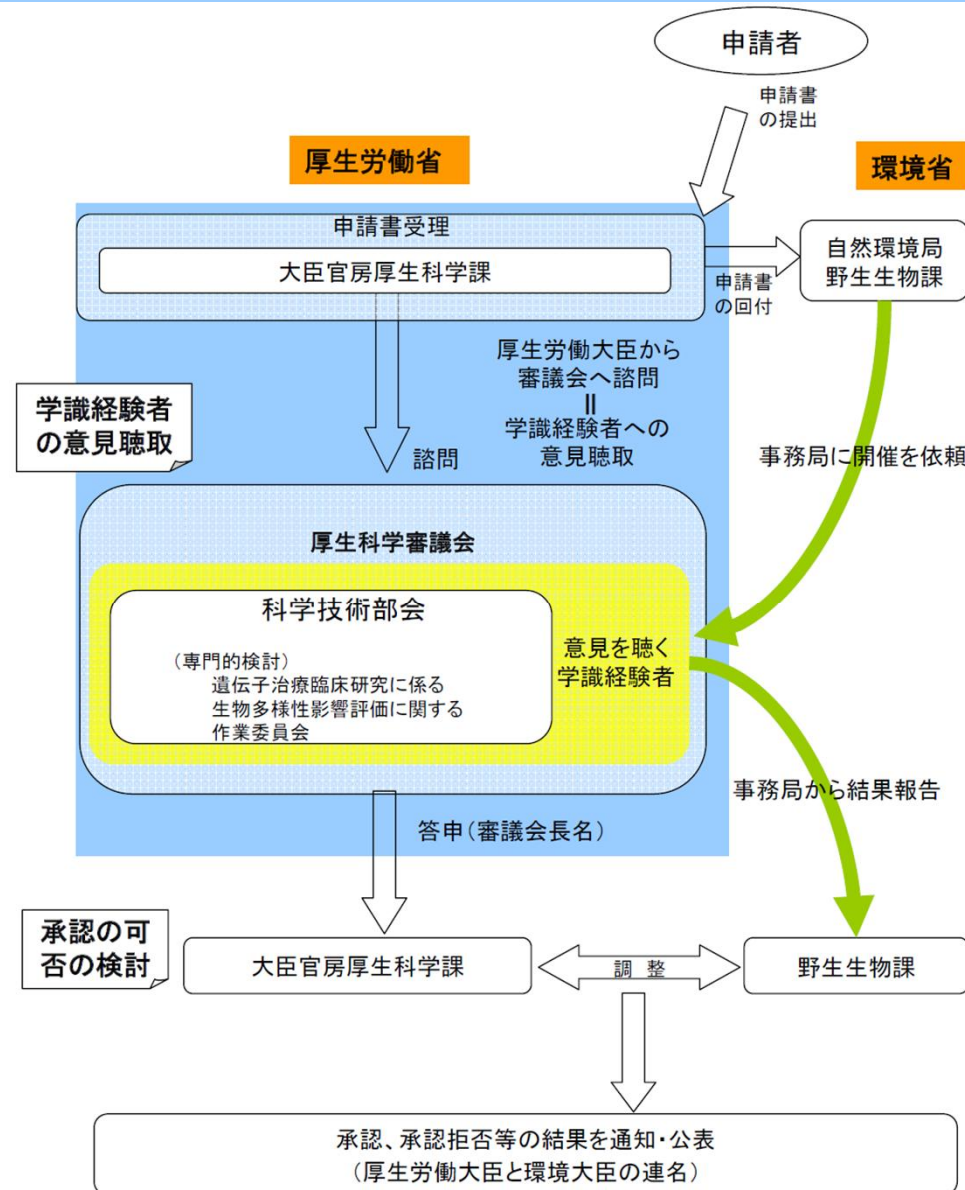
適用疾患	導入遺伝子	ベクターの種類等／導入方法
進行食道がん	正常型p53	アデノウイルスベクター／ <i>in vivo</i> (がん組織局所投与)
閉塞性動脈硬化症 バージャー病	HGF	プラスミドベクター／ <i>in vivo</i> (大腿部筋肉内投与)
末梢動脈閉塞性疾患	FGF	プラスミドベクター
再発性白血病 [移植片対宿主病 (GVHD) の重症化防止]	HSV-tk/ deltaLNGFR	レトロウイルスベクター／ <i>ex vivo</i> (ドナー末梢血単核球)

遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の 第一種使用規定承認手続きの流れ

「第1種使用等」

＝環境中への拡散を防止し
ないで行う使用等

新規の遺伝子組換え生物等の
環境中での使用等をしよう
とする者(開発者、輸入者等)等
は事前に使用規程を定め、生物
多様性影響評価書を添付し、
主務大臣の承認を受ける義務。



遺伝子臨床研究に関する指針（１）

第1章：総則（治験にも適用）

■ 定義

■ 対象疾患等

▲ 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患

▲ 治療効果が、現在可能な他の方法と比較してすぐれていることが十分に予測されるものであること

▲ 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

■ 有効性及び安全性

有効かつ安全なものであることが十分な科学的知見に基づき予測されるものに限る

■ 品質等の確認

遺伝子その他の人に投与される物質についてはGMP施設で製造され、品質、有効性、安全性が確認されているものに限る

■ 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

■ 適切な説明に基づく被験者の同意の確保

■ 公衆衛生上の安全の確保

遺伝子臨床研究に関する指針（２）

第2章 被験者の人権確保

- 被験者の選定、同意、説明事項

第3章 研究及び審査の体制

- 研究者、総括責任者、実施施設の要件、実施施設の長の役割、審査委員会の設置

第4章 研究実施の手続

- 研究開始の手続（実施計画書の作成）、研究中の手続、研究終了の手続

第5章 厚生労働大臣の意見等

- 新規性のある場合のみ医療上の有用性、倫理性を厚生科学審議会で審議

第6章 個人情報保護に関する措置

第7章 雑則

- 記録の保存、秘密の保護、情報の公開、啓発普及
- 薬事法の治験に相当する臨床研究は適用除外（第1章、第7章の一部は適用）

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

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性等の確保のために必要な基本的事項を定めるもの

遺伝子治療薬の製造業者又は輸入業者は治験薬が本指針に適合していることの確認を厚生労働大臣に求めなければならない(確認申請)

確認申請書記載事項

- 1) 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況について
- 2) 製造方法について(遺伝子導入法、投与方法)
- 3) 規格及び試験方法並びに製剤設計
- 4) 安定性試験
- 5) 非臨床安全性試験(増殖性ウイルス、細胞傷害性、染色体組込み、がん原性、免疫原性、一般毒性試験等)
- 6) 効能試験(遺伝子導入効率、導入遺伝子の安定性、発現効率と持続性、発現産物の生物活性、期待される効果等)
- 7) 体内動態等(吸収、分布、局在性等)
- 8) 非臨床試験結果等の総括
- 9) 遺伝子治療臨床試験の概要
- 10) 製造施設・設備

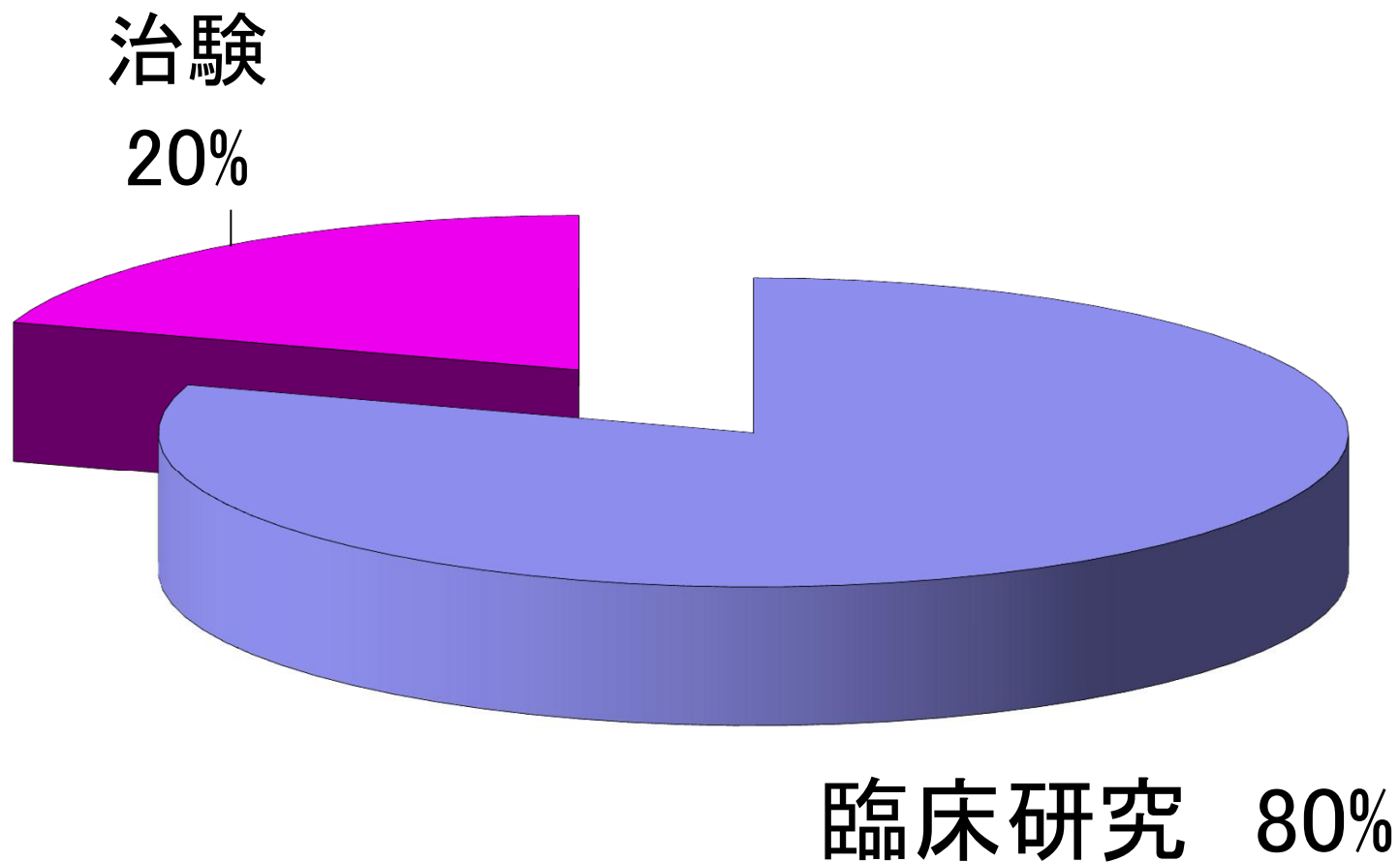
日本における遺伝子治療の現状(1)

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法	導入遺伝子	実施状況 (症例数)
1995	北海道大	ADA欠損症	レトロウイルス	ADA	終了(1)
1998	東大医科学研究所	腎細胞がん	レトロウイルス	GM-CSF	終了(4)
1998	岡山大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルス	p53	終了(9) ^{#1}
2000	慈恵医大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルス	p53	終了(1) ^{#1}
2000	東北大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルス	p53	終了(2) ^{#1}
2000	東京医大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノウイルス	p53	終了(3) ^{#1}
2000	千葉大/ RPRジェンセル	食道がん	アデノウイルス	p53	終了(10)
2000	癌研究会	乳がん	レトロウイルス	MDR1	継続 (3)
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	リポソーム	IFN-β	終了 (5)
2000	岡山大	前立腺がん	アデノウイルス	HSV-tk	終了(9)
2001	大阪大	閉塞性動脈硬化症	プラスミド	HGF	終了(22)
2002	筑波大	再発白血病(GVHD 防止)	レトロウイルス	HSV-tk / ΔLNGFR	継続 (5)
2002	北海道大	ADA欠損症	レトロウイルス	ADA	継続 (2)
2002	東北大	X-SCID	レトロウイルス	γc chain	自主保留中
2003	神戸大	前立腺がん	アデノウイルス	HSV-tk	終了(6)
2003	信州大	悪性黒色腫	リポソーム	IFN-β	終了(5)

日本における遺伝子治療の現状(2)

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法	導入遺伝子	実施状況(症例数)
2003	アンジェスMG	閉塞性動脈硬化症	プラスミド	HGF	終了(41)
		バージャー病	プラスミド	HGF	終了(9)
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症	センダイウイルス	FGF-2	終了(12)
2006	自治医大	進行期パーキンソン病	アデノ随伴ウイルス	AADC	終了(6)
2007	北里大	前立腺がん	アデノウイルス	HSV-tk	実施中(3)
2007	タカラバイオ	再発白血病 (GVHD防止)	レトロウイルス	HSV-tk / ΔLNGFR	実施中
2007	サノフィ・アベンティス	末梢動脈閉塞性疾患	プラスミド	FGF	実施中?
2008	岡山大	前立腺がん	アデノウイルス	IL-12	実施中(7)
2009	東京大	グリオーマ	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中(4)
2009	国立がんセンター	白血病(GVHD防止)	レトロウイルス	HSV-tk / ΔLNGFR	実施中
2009	三重大	食道がん	レトロウイルス	がん抗原特異的TCR	実施中
2009	京都府立医大	腎細胞がん	リポソーム	IFN-β	実施中
2010	岡山大	前立腺がん	アデノウイルス	がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3	実施中
	千葉大	家族性LCAT欠損症	レトロウイルス	LCAT	申請中
	九州大	網膜色素変性	サル免疫不全ウイルス	色素上皮由来因子 hPEDF	申請中

日本の遺伝子治療- 試験の種類-



日本の遺伝子治療薬の開発段階

Phase III (Global study)
1 (4%)
Riferminogene
Pecaplasmid
(FGF-1-expressing
plasmid DNA for CLI)

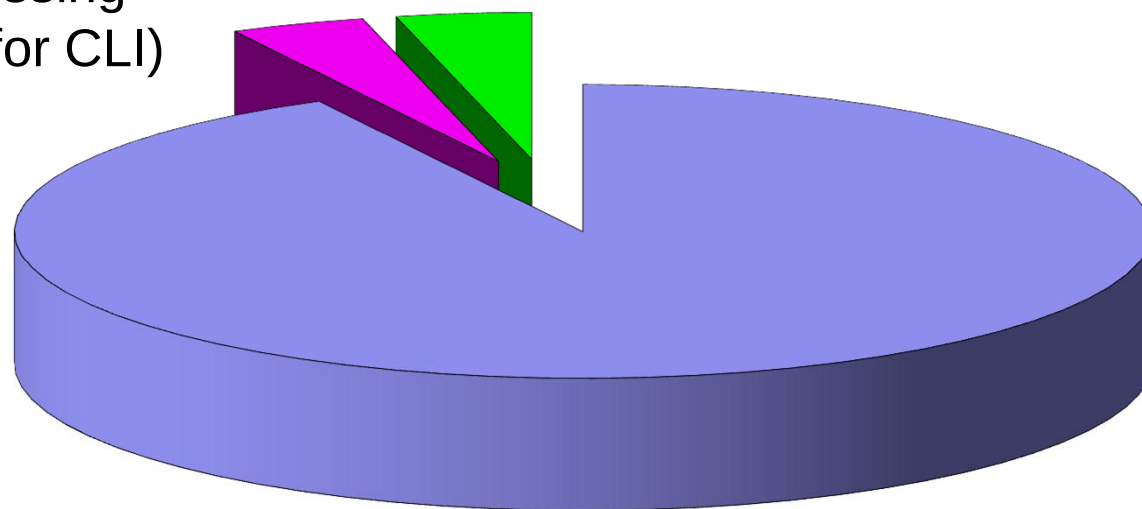
承認申請 1 (4%)

Beperminogene Perplasmid
(HGF-expressing plasmid DNA for ASO)

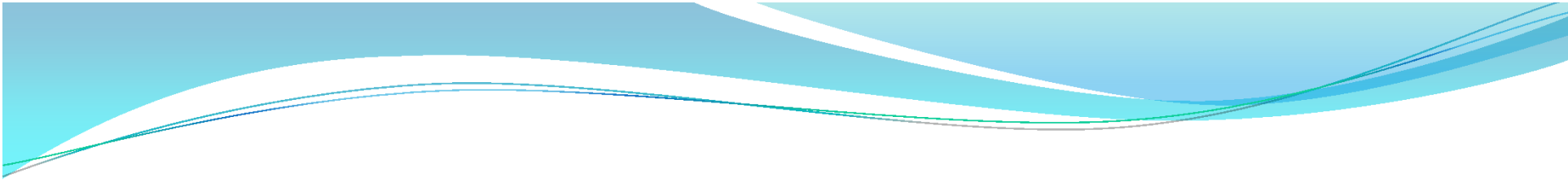
2008 承認申請

2010 申請取り下げ

Y 国際共同治験を検討中



Phase I, I/II 24 (92%)

- 
- 遺伝子治療の現状と最新動向
 - 日本の遺伝子治療の現状と規制
 - 海外の規制とICH遺伝子治療専門家会議
 - 今後の課題

FDA: Guidance and draft guidance for Gene Therapy Products

Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	Center for Biologics Evaluation and Research March 1998
Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events	Center for Biologics Evaluation and Research November 2006
Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors	Center for Biologics Evaluation and Research November 2006
Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)	Center for Biologics Evaluation and Research April 2008
Draft Guidance for Industry: Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products	Center for Biologics Evaluation and Research February 2008
Draft Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	Center for Biologics Evaluation and Research October 2008

EMA: Scientific Guidelines for Gene Therapy Products

Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (Draft)	CHMP/GTWP/671639/2008(draft)
Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (concept paper)	CHMP/CPWP/708420/09(draft)
Questions and answers on gene therapy	CHMP/GTWP/212377/08 (Dec-09)
Revision of the note for guidance on the quality, pre-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (concept paper)	CHMP/GTWP/234523/09(draft)
ICH Considerations General Principles to Address Virus and Vector Shedding	CHMP/ICH/449035/09 (Jul-09)
Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors	CHMP/GTWP/587488/07 (Jun-10)
ICH Considerations - Oncolytic Viruses	CHMP/GTWP/607698/08 (Oct-09)
Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products	CHMP/GTWP/125459/06 (May-08)
Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	CHMP/GTWP/60436/07 (Nov-09)
Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products	CHMP/GTWP/125491/06 (May-08)
Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors	EMA/273974/05 (Dec-06)
Development and Manufacture of Lentiviral Vectors	CHMP/BWP/2458/03 (May-05)
Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products	CPMP/BWP/3088/99 (Apr-01)

遺伝子治療製品の規制の枠組み

- 日米欧比較 -

米国

臨床研究も
医薬品として
の開発も**FDA**
による審査

日本

遺伝子治療薬の治験
総合機構での審査
遺伝子治療臨床研究
厚生科学審議会

EU

先端バイオ医薬品
の承認に関しては
EMAによる審査
(臨床研究を含む)
(ガイドライン作成)

遺伝子治療の適用範囲については各国で差異

遺伝子治療薬の適用範囲の差異

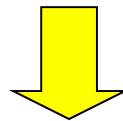
- 遺伝子組換え細菌：遺伝子治療薬として規制
- DNAワクチン：EUは遺伝子治療に.

FDAは遺伝子治療とせず. 日本は？

- FDA：目的遺伝子を搭載していることが遺伝子治療薬の要件
- Health Canada：mRNA（非合成）の投与も遺伝子治療
- 弱毒、天然型ウイルスであっても、腫瘍溶解性ウイルスは遺伝子治療（日本を除く）

ICH遺伝子治療専門家会議 (GTDG)

- 2001年5月 ICH SC
- 「遺伝子治療用医薬品のように急速に進展している領域においては、特にその種の製品の規制に重大な影響を及ぼす可能性のある新しい科学的知見に関連する情報について、ICH各極間での情報の交換／共有を積極的に継続して行う必要がある」



●ICH内に 遺伝子治療専門家会議 (Gene Therapy Discussion Group; GTDG) を新設

Klaus Cichutek (EMA), Stephanie Simek (FDA), Teruhide Yamaguchi (MHLW), Christine-Lise Julou (EFPIA), Wataru Toriumi (JPMA), Alex Kuta (PhRMA), EFTA, Canada

ICH GTDGで取り上げられたトピック

- 生殖細胞へのベクターの組み込みリスク
 - 腫瘍溶解性ウイルス (**Oncolytic virus**)
 - 患者からのウイルス/ベクター排出
 - ウイルス参照品 (**Adenovirus type5**)
 - 増殖性ウイルスの検出 (**RCA** や **RCR**)
 - **X-SCID** 挿入変異によるがん化
 - 長期フォローアップ (**FDA GL**)
 - レンチウイルスベクター (**EMEA GL**)
 - ファースト・イン・ヒューマン
 - 投与量の設定
- ICH見解の作成
- 日本の意見も
反映

ICH 見解 (ICH Consideration)

ICH見解 (Consideration): 研究が急速に発展しているさなかにある領域のトピック(例: 遺伝子治療)を対象に、**ICH**の活動成果として公表するもの。ガイドラインと異なり**ICH**の正式な手続き、**SC**の **signoff**は必要ないが、**ICH SC**による承認が必要

- ICH見解: 生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方 (2006年10月25日)
- ICH見解: ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方 (2009年6月11日)
- ICH見解: 腫瘍溶解性ウイルス(改訂版) (2009年9月17日)

ICH 見解：生殖細胞への遺伝子治療用 ベクターの意図しない組み込みリスクに 対応するための基本的な考え方

《目的及び範囲》

本文書は、遺伝子治療用ベクターの意図しない生殖細胞への組み込みリスクに関する試験法やリスクに対応するための基本原則を明確にするとともに、ヒトでの臨床試験の実施に際して発生するリスクを最小にするために考慮すべき事項を示すものである。

本文書は遺伝子治療用ベクターに適用することを目的としているが、**腫瘍溶解性ウイルスにも適用することができるかもしれない。**

（目的： 遺伝子改変された次世代を作らない）

ICH 見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方

1. 緒言
2. 生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みにおけるリスク要因
 - 2.1. ベクター（生体内分布特性、複製能、染色体組み込み能）
 - 2.2. 投与量及び投与経路
3. 非臨床試験
 - 3.1. 一般に考慮すべき事項
 - 3.2. 生体内分布試験
（生殖組織への分布をqPCRなどの高感度分析法で分析）
4. 患者のモニタリング
（分布の有無にかかわらず遺伝子治療期間は避妊）

ICH見解：腫瘍溶解性ウイルス キーエレメント

腫瘍溶解性ウイルスの臨床開発のための一般原則を示したものの
治療上の有用性と複製能を有するウイルスを使用するリスクとのバランス
が重要

■ 特性解析

- 増殖性ウイルス(RCV) & 分子変異体
- 外来性汚染物質の試験(他のウイルス等)
- 特性解析と品質管理

■ 非臨床試験

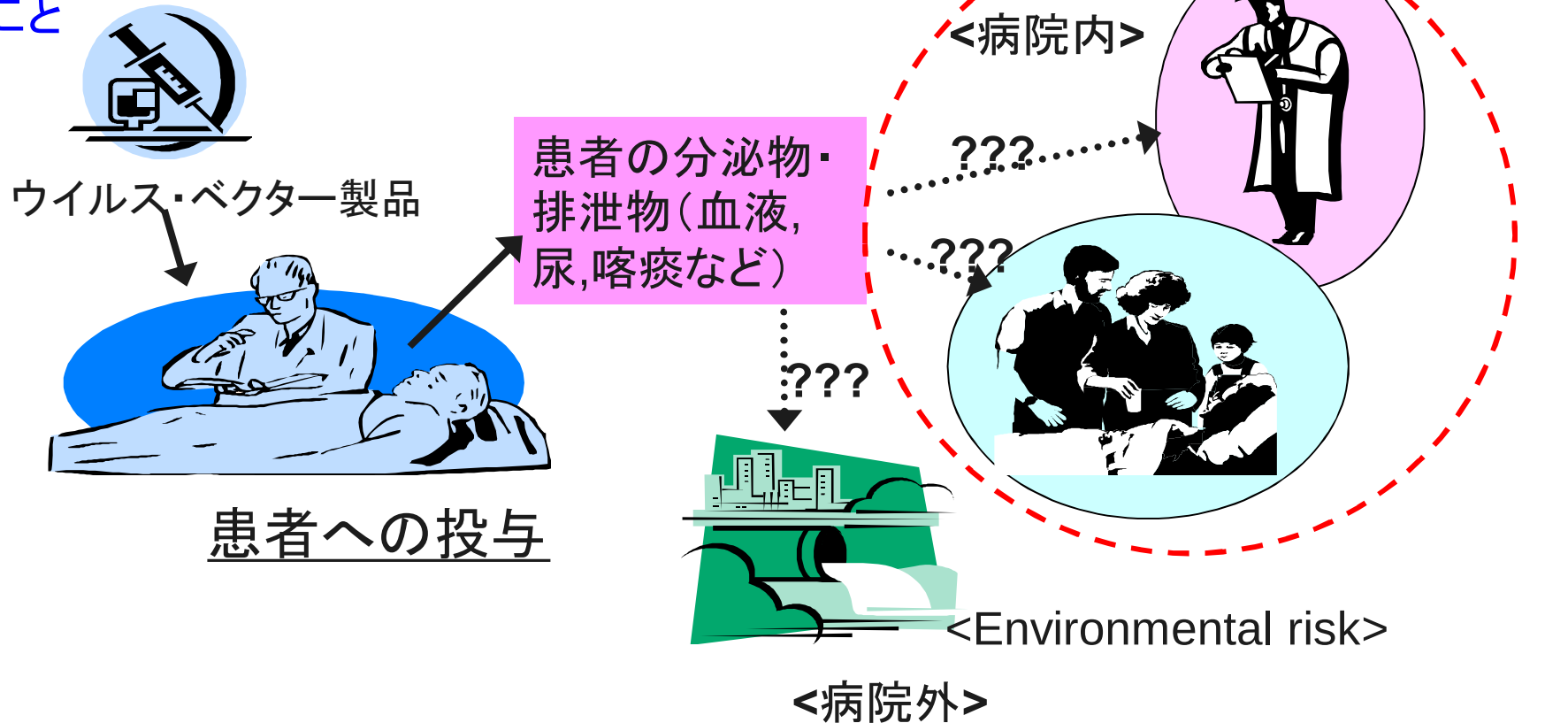
- 腫瘍特異性を試験するための *in vitro* 細胞パネル
- 適切なモデル動物の確立と体内での増殖性の解析
- 生体内分布試験と動物でのウイルス排出の解析

■ 臨床試験

- ウイルスの増殖性
- ウイルスの排出：患者や医療従事者へのリスク

「ICH見解：ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」の目的

ウイルス/ベクターの排出 (Shedding) : ウイルス/ベクターが患者の分泌物・排泄物を介して拡散すること



遺伝子治療を受けた患者からウイルス/ベクターが分泌物・排泄物を介して体外に排出 (shedding) される可能性と, これに伴う第三者への伝搬のリスク評価

ICH見解：ウイルスとベクターの排出に関する 基本的な考え方 概要(1)

- 排出に影響するウイルス/ベクターの生物学的特性
 - 増殖型
 - 制限増殖型
 - 分子変異体
 - 感染の持続期間
 - 細胞親和性
 - 患者の免疫能
- 分析検査方法
 - 規格：特異性，感度，再現性，定量性
 - 検査方法：qPCR／感染価測定

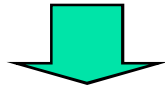
ICH見解：ウイルスとベクターの排出に関する 基本的な考え方 概要(2)

- 非臨床試験での考慮事項
 - 感受性のある動物種の選択
 - 臨床で予定される投与量, 投与経路
 - サンプルング頻度、試験期間
 - サンプルの種類
 - 排出されたウイルスの検査方法
 - 非臨床試験データの解釈
- 臨床試験での考慮事項
 - サンプル採取の頻度と期間
 - 臨床試験の初期から
 - 排出されたウイルスの検査方法
 - 伝搬の可能性評価
- 第三者への伝搬の防止

ICHでは、現在、本ICH見解を基にM6ガイドライン(Guideline on Gene Therapy Vector and Oncolytic Virus Shedding and Transmission)を作成中

X-SCID遺伝子治療による 白血病発症への対応

- X-SCIDに対する造血幹細胞遺伝子治療でサイトカイン受容体コモン γ 鎖遺伝子をレトロウイルスベクターにより導入
- 10例中9例で著効が認められ有効な治療法と考えられたが、投与数年後に白血病発症(仏、英合わせて20例中5例)
- レトロウイルスベクターががん遺伝子LMO2の近傍に組み込まれたことによる挿入変異が原因
- しかし、投与約10年経過も多くの患者で免疫機能維持確認



- レトロウイルスによる発ガンリスクの評価は10年単位でのフォローアップが必要⇒フォローアップGL (FDA, EMA)
ICHでも長期フォローアップについてICH見解の作成を計画
- 挿入変異がおこらないベクター開発の必要性
- リスク・ベネフィットを考慮した患者の選択基準・除外基準の採用

FDA: 遺伝子治療長期フォローアップGL

- 「レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療のRCR試験と患者の長期フォローアップガイダンス」の上位ガイドライン
- 基本的なフォローアップ期間としては15年。最初の5年間は毎年の検査を実施し、残り10年間は定期的な問診を行う
- フォローアップでは新たな臨床症状の発症のほか、ベクター配列の持続性試験を実施
- 染色体組込型ベクターによるex vivo遺伝子治療では、クローナリティーの評価

遅発性有害事象のリスクが極めて低いケースでは長期フォローアップを求めない

X-SCID遺伝子治療の安全性確保策

- New X-SCID protocols

- Product uses gamma-retroviral vector with SIN(self-inactivating) configuration (enhancer deleted)
Proposed trials in US, UK, and France
- Product uses lentiviral vector with SIN configuration (enhancer deleted) and insulator elements

- RAC recommendations

The trial **exclude infants younger than 3.5 months** who were in good clinical condition and **who had a haplo-identical (i.e., one parent) donor available**.

The RAC otherwise agreed with **inclusion of patients who lacked an HLA-identical related donor or for whom a readily available unrelated donor could not be identified**.

ICH GTDGの現在のトピック

- ICH M6 ガイドライン:

Guideline on Gene Therapy Vector and Oncolytic Virus Shedding and Transmission (Draft 1)

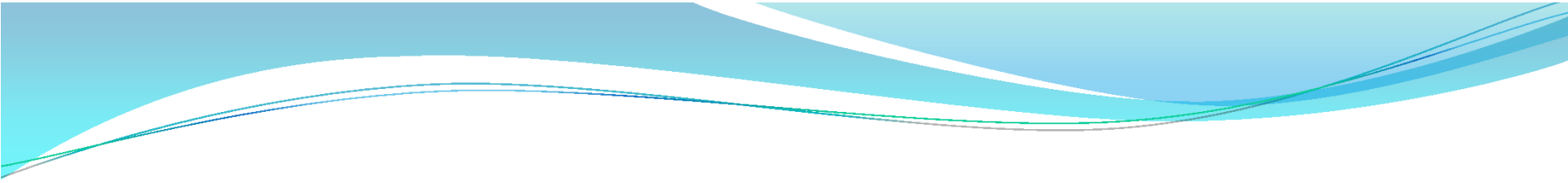
This ICH guideline is under preparation based on Shedding Considerations.

- ICH 見解:

General Principles to Address in preparation for First-in-Human Gene Therapy Studies (Draft 1)

The objective of this considerations is to highlight key points for preparing to conduct a first-in-human gene therapy clinical study.

Additionally, this consideration will be useful to those investigators who have not previously conducted a gene therapy clinical study.

- 
- 遺伝子治療の現状と最新動向
 - 日本の遺伝子治療の現状と規制
 - 海外の規制とICH遺伝子治療専門家会議
 - 今後の課題

ICH以外の国の状況

中国における遺伝子治療

2品目が既に承認→その後承認件数は増加せず
(2010年、2製品のまま)

10以上のプロトコールが治験中あるいはIND 申請が出されている

遺伝子治療の対象とされる範囲等、審査システム等についてはいくつか違いが認められる

中国等における遺伝子治療の問題点

製品名	種類	適応症	承認国・年
Gendicine (今又生)	Ad5-p53	頭頸部がん	中国・2002年
H101 (Oncoline)	E1B-55kD deleted adenovirus	がん	中国・2006年
Rexin-G	Retroviral vector, dn-cyclin G1	固形がん	フィリピン・2006年

世界レベルで見た問題点

- ◆ 中国やフィリピンで遺伝子治療を受けた患者が帰国しても確認の方法がない
- ◆ ONCORINE は増殖性ウイルスであり、体外への排出が続いている可能性がある



ウイルス排出は患者個人だけでなく公衆衛生リスクにもつながることから、M6-GL作成に当たっては多くの国からの意見を求める

日本における今後の課題

1. 急速な科学進歩に即応して欧米では指針の作成・改正が行われているが、国内指針も改定を検討すべき時期では？
2. 国際調和ガイドライン等の作成と国内への反映



ICH 遺伝子治療専門家会議

1. ウイルス/ベクターの排出に関する**ICH Guideline**作成
2. 新規**ICH Considerations**の検討
 - *First-in-Human*
 - 長期フォローアップ
 - 投与量設定
3. 腫瘍溶解性ウイルスに関する**ICH Guideline**

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 見直しの動き

平成22年度特別研究事業

「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」

主任研究者：島田隆・日本医大教授

分担研究者：小野寺 雅史(成育医療研究センター)、小澤 敬也(自治医大)、
那須 保友(岡山大)、山口 照英(国立衛研)、内田 恵理子(国立衛研)

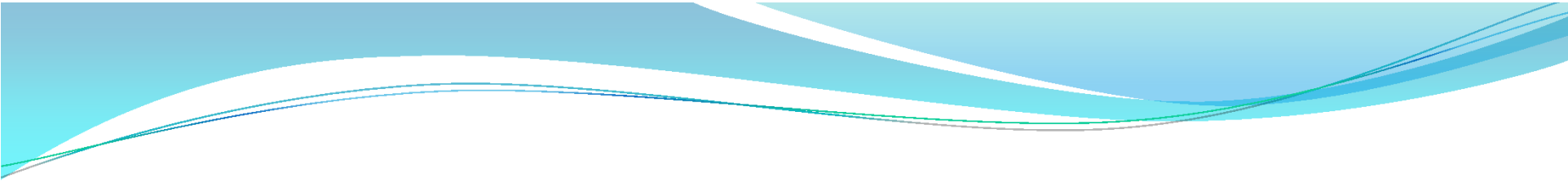
- 現行指針は原案作成から20年以上経過しており、最新の科学の進歩や海外の規制動向を取り入れる必要がある
- 日本での遺伝子治療の臨床研究が欧米に比較して大きく遅れている原因のひとつとして、申請手続きが煩雑で、審査に時間がかかることが挙げられる
- 改正により我が国の遺伝子治療研究を活性化し、迅速な臨床応用を可能にすることを目的とする

研究班として現行指針の問題点を整理し、改正案を作成

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 主な問題点と改正案

- 全体構成：単純で分かり易い構成
臨床研究申請に必要な情報を具体的に記載
- 遺伝子治療の定義及び適用範囲：指針の対象を明確化
- 多施設共同研究への対応
- 対象疾患：新規性のない遺伝子治療の規制を一部緩和
- 審査体制：施設内審査委員会と臨床研究作業委員会の役割の
明確化、審査期間の短縮化
- 実施施設からの報告：期限設定、研究経過報告の義務付け
- 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
保護に関する事項の記載

今後、厚生労働省に正式な作業委員会を立ち上げて議論する方向



ご清聴ありがとうございました

遺伝子治療薬関連情報は国立薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部HPで公開しています

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/home-j.html>



国立医薬品食品衛生研究所

National Institute of Health Sciences