

平成27年度 国立薬品食品衛生研究所シンポジウム

「新しい法律に基づくレギュラトリーサイエンスの推進」
—医薬品医療機器等法、健康・医療戦略推進法—

遺伝子治療製品の過去・現在・未来

遺伝子医薬部長 内藤幹彦

平成27年7月24日
国立医薬品食品衛生研究所 講堂

遺伝子治療とは

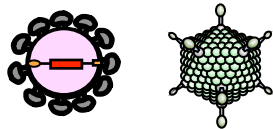
疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること（遺伝子治療臨床研究に関する指針）

- ・単一遺伝子の異常により発症する遺伝病等に対して、正常遺伝子を導入して異常遺伝子の機能を補うことにより治療する（狭義の遺伝子治療）
- ・遺伝子を導入して行う治療で、様々な疾患を対象に遺伝子治療が行われている（広義の遺伝子治療）

遺伝子治療は遺伝子を治療するのではなく、遺伝子を用いて治療する方法

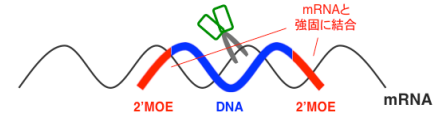
遺伝子治療製品

- ・遺伝子を発現ベクターに組み込んだ製品。
- ・タンパク質をコードする遺伝子を組み込んでいるため、数kb以上の長い核酸を含む事が多い
- ・ベクターに組み込んだ遺伝子を発現することにより治療効果を示す



核酸医薬品

- ・10–30塩基程度のオリゴ核酸
- ・化学修飾核酸(非天然型)を使用
- ・アンチセンス核酸では相補配列を持つ遺伝子の発現を制御する事により治療効果を示す



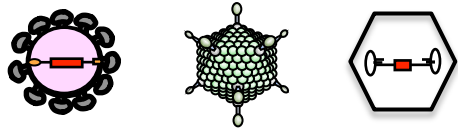
遺伝子治療の方法

in vivo遺伝子治療

ex vivo遺伝子治療

ベクターの例

◆ ウイルスベクター



Retrovirus
Lentivirus Adenovirus AAV etc.

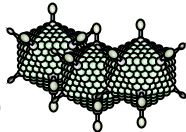
◆ プラスミドベクター



Naked DNA Lipofection

◆ 腫瘍溶解性ウイルス

HSV-1,
Adenovirus etc.



◆ 増殖性細菌ベクター



Listeria, Clostridium etc.

ベクターの
直接投与

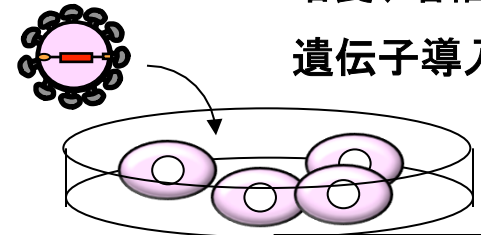


腫瘍内、筋肉内
眼内、肝臓内、
脳内、皮内 等

標的細胞を取り出す
(自己、同種)

造血幹細胞
T細胞 等

培養、増幅
遺伝子導入



培養、増幅

輸注

遺伝子導入細胞

本日のトピック

- 1, 遺伝子治療の歴史
- 2, 遺伝子治療の現状と最新動向
- 3, 日本の遺伝子治療の現状と課題
(未来に向けて)

本日のトピック

- 1, 遺伝子治療の歴史**
- 2, 遺伝子治療の現状と最新動向
- 3, 日本の遺伝子治療の現状と課題
(未来に向けて)

遺伝子治療の歴史

- 1970年代: 組換えDNA技術の発展
- 1990年: 世界で初めての遺伝子治療実施(米) ADA欠損症 (レトロex vivo: T細胞)
- 1995年: 日本で初めての遺伝子治療実施 ADA欠損症(レトロex vivo: T細胞)
(遺伝子治療への期待)
- 1999年: アデノウイルスベクターの大量投与による過剰免疫反応で死亡事故(米)
- 2000年: 遺伝子治療の初めての成功例: X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)(仏)
(レトロex vivo: 造血幹細胞)
- 2002年: X-SCID遺伝子治療でレトロウイルスベクターの挿入変異により白血病発症(仏)
(遺伝子治療の停滞) 日本では再生医療に期待が移る

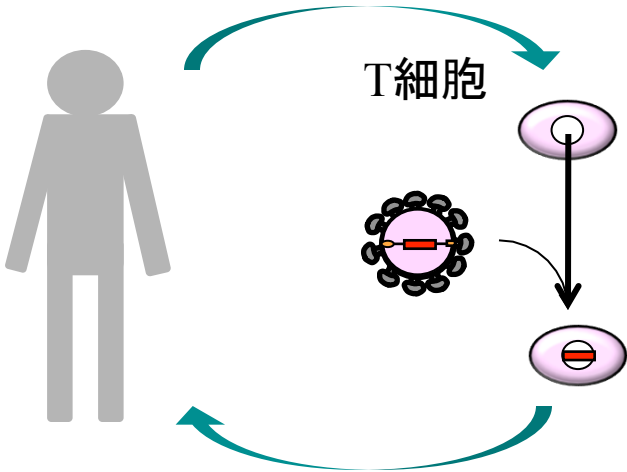
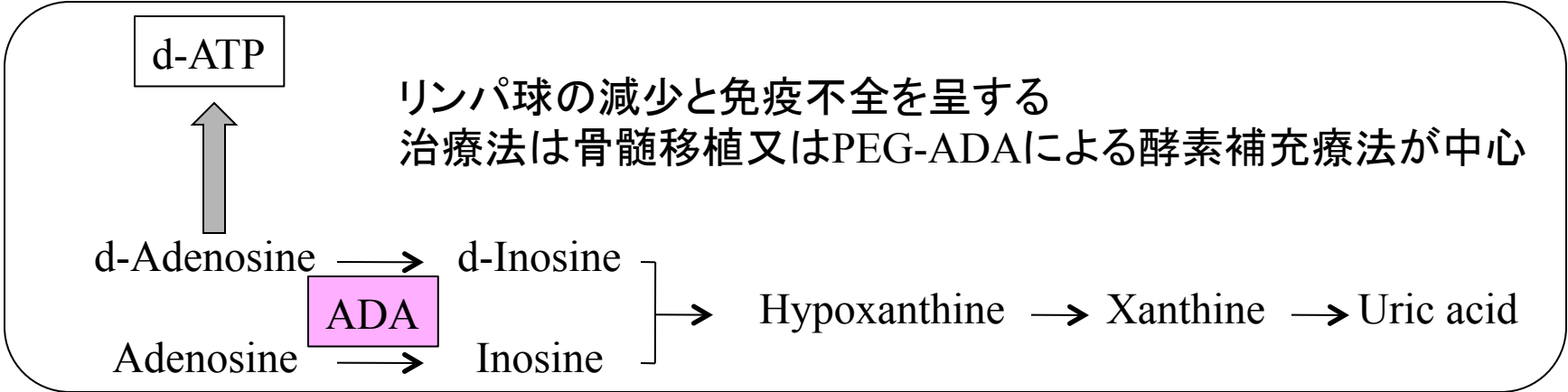
この間、遺伝子治療法の進歩、安全性、有効性の高いベクターの開発

- 2009年: 副腎白質ジストロフィー(ALD)の遺伝子治療 (レンチex vivo: 造血幹細胞)
- 2011年: 血友病Bの遺伝子治療 (AAV, in vivo)
- 2012年: EUで初めて遺伝子治療薬の製造販売承認

Glybera: 家族性リポ蛋白質リパーゼ欠損症治療薬(AAV:筋注)

現在はビッグファーマも参入して遺伝子治療製品の開発が非常に活発化

ADA (Adenosine deaminase) 欠損症に対する遺伝子治療



1990年
米国で4歳女兒に遺伝子治療を8回実施
PEG-ADA酵素補充は継続

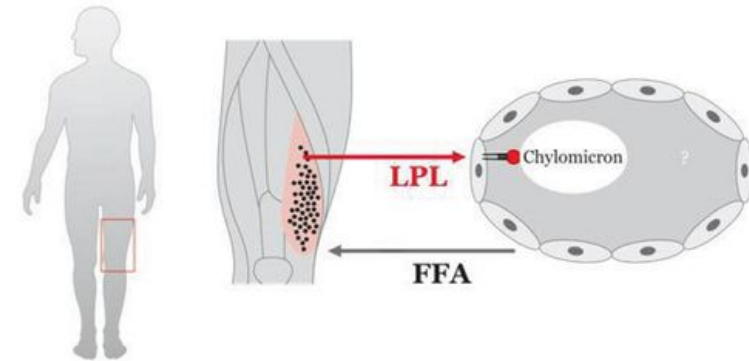
1995年
日本で4歳男児に遺伝子治療を計11回実施
PEG-ADA酵素補充は継続(初期量の1/2)
感染予防のため戸外での生活は著しく制限されていたが、7回の投与後から戸外での生活制限を解除して幼稚園に通園。
11回終了後の1997年4月に小学校入学。日常生活に支障なく、年齢相応の身体発育。

既承認の遺伝子治療製品

商品名 **Glybera**

(一般名: **Alipogene Tiparvovec**)

- UniQure社 (オランダ)
- 2012年11月 欧州で承認
- 欧米で初めて上市された遺伝子治療製品
- 適応: 家族性リポ蛋白質リパーゼ (LPL) 欠損症、18歳以上を対象
(血中のトリグリセリドレベルが上昇し、膵炎を発症)
- ベクター: AAV 1型
- 導入遺伝子: LPL S447Xバリエント
- 投与量: 1×10^{12} genome copies/kg
- 投与方法: 足の筋肉内, 単回投与
(60kgの患者でvial 20本, 0.5ml/siteで40カ所)
- 価格は1本€53,000、20本で€ 1.1million (約1.5億円)



既承認の遺伝子治療製品

製品名 (会社名)	ベクターの種類	導入遺伝子	適応症	承認国
Gendicine	アデノウイルス	P53	頭頸部がん	中国 2002
Rexin G	レトロウイルス	cyclin G1	固形がん	フィリピン 2006
Oncoline	腫瘍溶解性 アデノウイルス	—	がん	中国 2006
Neovasculgen	プラスミド	VEGF	末梢血管疾患	ロシア2011
Glybera (UniQure)	AAV1	リポ°蛋白質リパーゼ (S447Xバリエーション)	LPL欠損症	欧州 2012

本日のトピック

- 1, 遺伝子治療の歴史
- 2, 遺伝子治療の現状と最新動向**
- 3, 日本の遺伝子治療の現状と課題
(未来に向けて)

遺伝子治療の現状：臨床試験の実施国

全世界合計2142件*

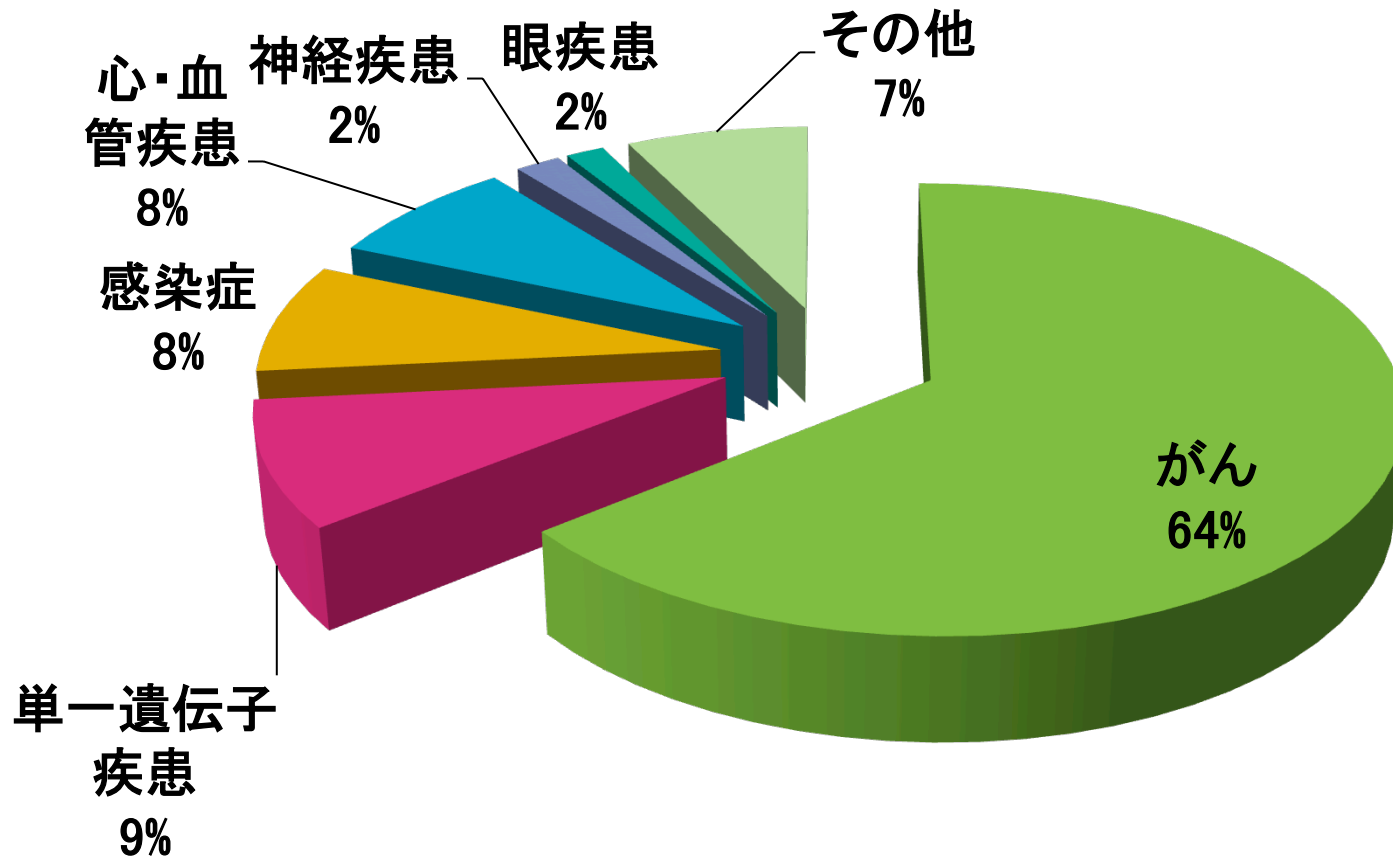
順位	国名	件数*
1	USA	1312
2	UK	206
3	Germany	83
4	Multi-country	80
5	France	51
6	Switzerland	50
7	日本	30* (52**)
8	China	37
9	Netherlands	33
10	Australia	32

*Wiley 2015 data

** 衛研調べ

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

遺伝子治療の現状 —対象疾患—



実用化が期待される遺伝子治療対象疾患 Target 10

January 6, 2012

From: the American Society of Gene & Cell Therapy and all the Society's past Presidents

To: NIH Director, Francis S Collins

“Target 10” group of disease and disorders

1. レーバー先天性黒内障 → Spark Therapeutics (Phase III)
2. ADA-SCID → GSK (EMAに承認申請中)
3. 血友病B → Baxter (Phase I/II)
4. X-SCID (Phase I/II)
5. パーキンソン病 (Phase I)
6. 加齢黄斑変性 → Sanofi-Genzyme (Phase I)
7. 副腎白質ジストロフィー → Bluebird Bio (Phase III)
8. サラセミア → Bluebird Bio (EMAに条件付承認申請可能)
9. EB ウイルスリンパ腫 → Novartis (Phase II: Breakthrough therapy)
10. メラノーマ → Amgen (FDAに申請中: FDA諮問委員会が承認を後押し)

5~7年以内に実用化が期待される主な病気

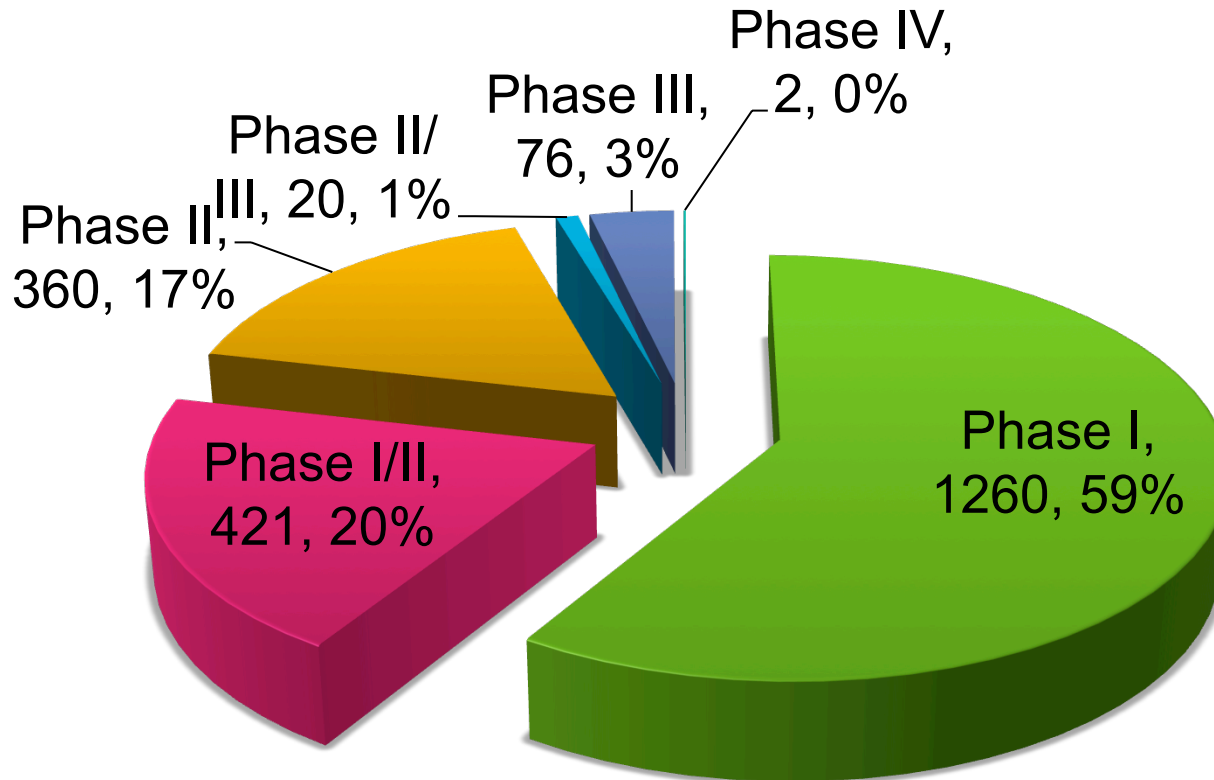
• パーキンソン病	脳
• 副腎白質ジストロフィー	脳、副腎
• 加齢黄斑変性	目
• メラノーマ	皮膚
• 血友病	血液
• ADA欠損症	
• サラセミア	

米遺伝子細胞治療学会による



遺伝子治療の現状 —開発段階—

開発後期の製品も増えてきている
医薬品として承認されたものは日米欧では1品目のみ



主な臨床開発後期の遺伝子治療製品

製品名・開発名 (会社名)	ベクターの種類	導入遺伝子	適応症	開発段階
T-vec: Talimogene laherparepvec (Amgen)	腫瘍溶解性 ヘルペスウイルス	GM-CSF	メラノーマ	FDA申請中(諮問委 員会承認支持)
GSK2696273 (GSK)	レトロ ex vivo (HSC)	アデノシンデアミナーゼ (ADA)	ADA欠損症	EMA申請中(2015)
LentiGlobin BB305 (bluebird bio)	レンチ ex vivo (HSC)	beta-globin	β サラセミア	EMAに条件付承認を 申請予定
AAV2-hRPE65v2 (Spark Therapeutics)	AAV2	RPE65	レーバー先天性黒内障	Phase III
Lenti-D (bluebird bio)	レンチ (HSC)	ABCD1	副腎白質ジストロフィー	Phase III
Generx	アデノウイルス	FGF-4	冠動脈疾患	Phase III
TK	レトロウイルス	HSV-TK/ Δ LNGFR	白血病 (GVHD予防)	Phase III
CG0070 (Cold Genesys)	腫瘍溶解性 アデノウイルス	GM-CSF	膀胱がん	Phase III
PROSTVAC (Bavarian Nordic)	ワクシニア, Fowlpox	がん抗原	前立腺がん	Phase III
コラテジェン	プラスミド	HGF	バージャー病 重症下肢虚血	Phase III (日本)
ASP0113 (Vical・アステラス)	プラスミド (DNAワクチン)	CMV抗原	造血幹細胞移植後の CMV感染抑制	Phase III (日本)
CTL019 (Novartis)	レンチ (T cell)	CD19特異的CAR	白血病、骨髄腫	Phase II

遺伝子治療の最新動向

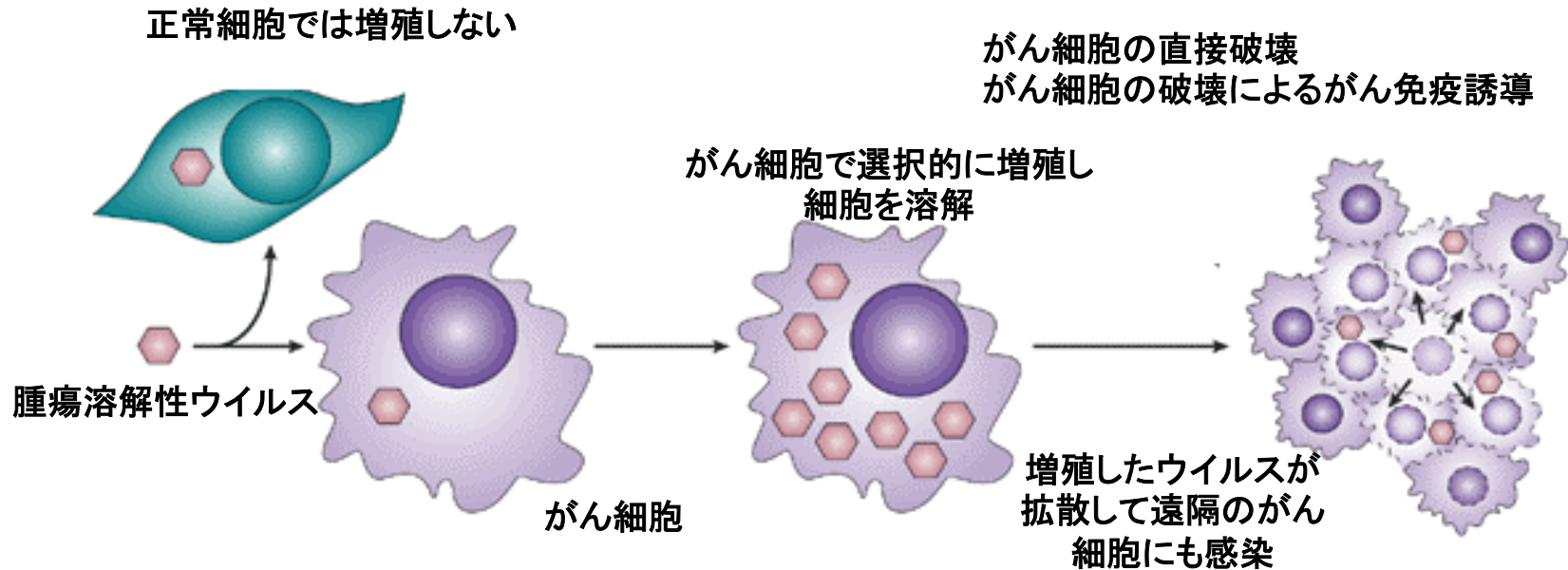
1. ベクターの主流はレトロ、アデノからレンチ、AAV(アデノ随伴ウイルス)に移行し、特に遺伝性疾患で多くの成功例
2. がんの遺伝子治療では増殖性を持つウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス、組換え細菌の利用が拡大
3. がん遺伝子治療における遺伝子改変T細胞療法の活発化(レトロ、レンチ)
4. ゲノム編集技術による遺伝子治療の進歩(ZEN, TALEN, CRISPR-Cas)

最新動向1 主な遺伝子治療用ベクターの特徴

ベクターの種類	染色体への組み込み	分裂細胞への遺伝子導入	非分裂細胞への遺伝子導入	遺伝子発現期間	野生型ウイルスの病原性	主な投与方法	その他の特徴
レトロウイルスベクター	○	○	×	長期	あり	ex vivo	<ul style="list-style-type: none"> ● 挿入変異の可能性 ● 大量生産が容易
レンチウイルスベクター	○	○	○	長期	あり	ex vivo	<ul style="list-style-type: none"> ● 挿入変異の可能性 ● 病原性(HIV) ● 大量生産が難しい
アデノウイルスベクター	低頻度	○	○	短期	あり	in vivo	<ul style="list-style-type: none"> ● 高力価 ● 免疫原性 ● 細胞傷害性
アデノ随伴ウイルスベクター	低頻度	○	○	長期 (非分裂細胞)	なし	in vivo	<ul style="list-style-type: none"> ● ゲノムサイズの制限 <4.7kb ● 大量生産が難しい
プラスミドベクター	低頻度	△	△	短期	—	in vivo	<ul style="list-style-type: none"> ● 非ウイルス性 ● 細胞傷害性 ● 導入効率が低い

遺伝子治療の最新動向2 がんウイルス療法

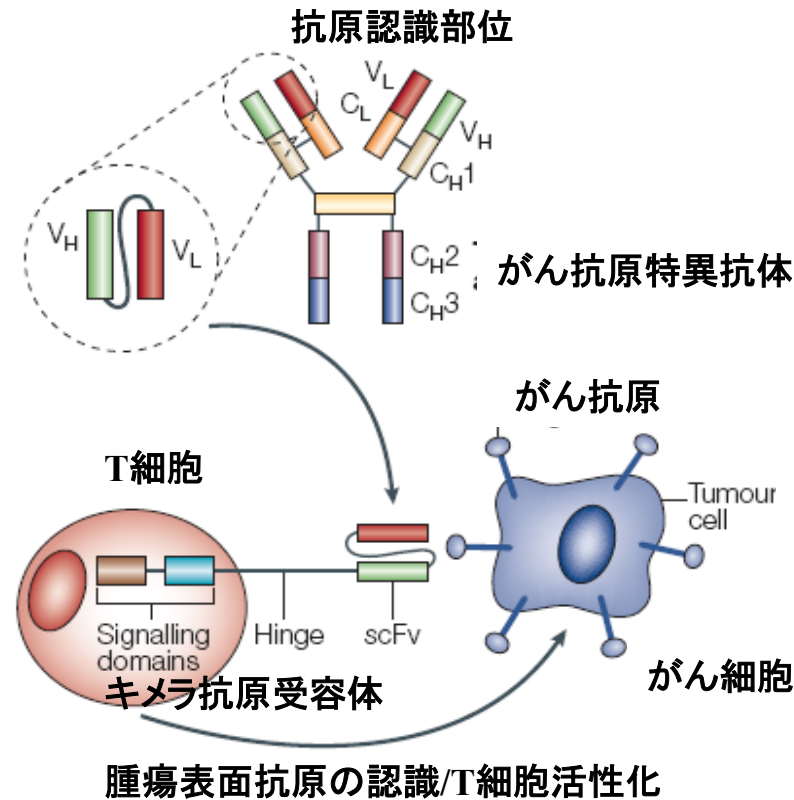
がん細胞内でのみ選択的に増殖する腫瘍溶解性ウイルスを用いたがんの治療法
作用が限局的な従来の遺伝子治療用非増殖性ベクターと比べて高いがん治療効果が期待される



- T-Vec (Talimogene laherparepvec)
GM-CSFを発現する腫瘍溶解性ヘルペスウイルス) : Amgen社
メラノーマに対するPhase IIIの成功(2013.3)
⇒ FDAに承認申請中(2015年5月、FDA諮問委員会が承認を後押し)
- 日本で開発中の腫瘍溶解性ウイルス
 - ・ヘルペスウイルス: G47Δ(東大)、HF-10(タカラバイオ)
 - ・アデノウイルス: テロメライシン(オンコリスバイオファーマ)

最新動向3 CAR遺伝子導入T細胞:T-body, CAR-T

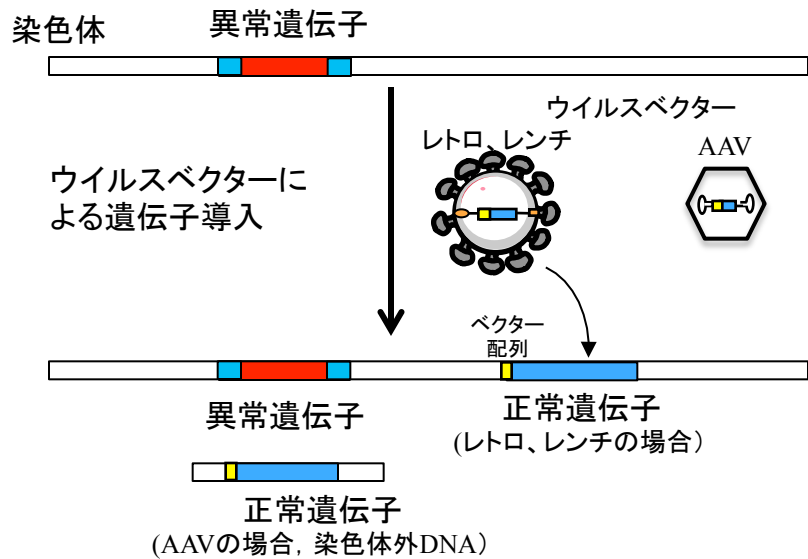
がん抗原を認識する抗体(Single chain)とT細胞受容体シグナルドメインとのキメラ抗原受容体(CAR)導入T細胞を用いた養子免疫遺伝子治療 (HLAの型に依存しない)で著効



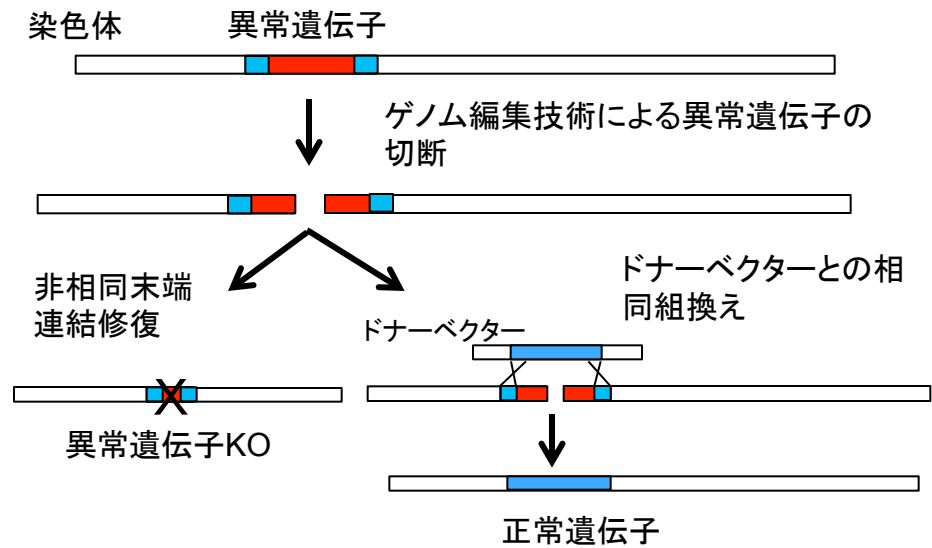
- CD19を認識するCAR遺伝子導入T細胞を用いた慢性リンパ性白血病遺伝子治療により3名中2名が完全寛解 (*Sci. Transl. Med.* 3, 95, 2011)
- 悪性度の高い小児白血病患児2例で完全寛解を達成 (*NEJM* 368: 1509, 2013)
- キメラ抗原受容体を導入したT細胞「CTL019 (Novartis)」で再発・難治性ALLの小児患者の完全寛解率が92% (141210_日経メディカル)
- Novartis社はCTL019の臨床試験を日本でも開始予定

最新動向4 ゲノム編集技術による遺伝子修正 — 遺伝子疾患に対する従来の遺伝子治療とゲノム編集の違い —

遺伝子治療(遺伝子導入)



ゲノム編集(遺伝子修正)



従来の遺伝子治療の限界

- 正常遺伝子を入れることはできるが、異常遺伝子はそのまま残る
- 正常遺伝子導入の際、ベクター配列が染色体に入る
- 正常遺伝子が組み込まれる位置は制御できないため、癌遺伝子近傍に入るとがん化の可能性
- 異常遺伝子の発現産物が疾患の原因となる場合は治療できない
- 導入遺伝子の発現調節が必要な場合は治療できない
- AAVは染色体に入らないが、分裂細胞には向かない
また導入できる遺伝子のサイズに限界がある

ゲノム編集による遺伝子治療の可能性

- **ゲノム編集・相同組換えができれば異常遺伝子を正常遺伝子に修正可能(究極の遺伝子治療)**
- ベクター配列も残らない
- がん化を生じない安全な部位に遺伝子導入可能
- 異常遺伝子の機能を失わせることが可能
- 正常遺伝子が修正できれば、遺伝子の発現調節も可能

ゲノム編集による遺伝子治療の課題

- 目的外の遺伝子を切断する可能性(オフターゲット効果)
- 相同組換えの効率が低い
- In vivo遺伝子治療の効率が低い

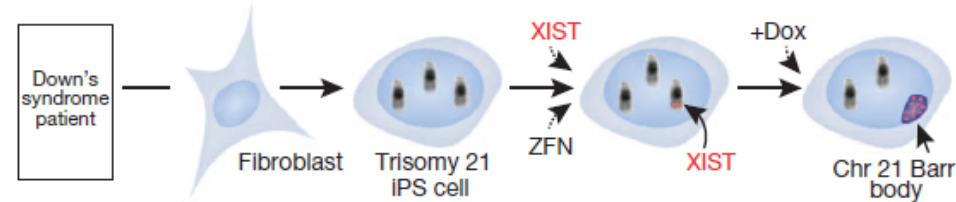
ゲノム編集による遺伝子治療の研究例 —ZFN—

基礎研究

- 血友病モデルマウス肝臓の異常遺伝子のin vivo修正に成功(AAVでZFN、FIXを導入) (Nature, 2011)
- α 1-アンチトリプシン欠損症*患者から作製したiPS細胞の原因遺伝子の点突然変異の修正に成功(DNAVEC社)(Nature, 2011)

*欧米で1500–5000人に1人の割合で発症する常染色体劣性遺伝病。新生児から肝機能障害を発症し、小児期から成人に至る迄に肝硬変、肺気腫等が発生、平均寿命は50数年。現在の治療法は高価な α 1アンチトリプシンの補充療法。

- ZFNによりダウン症患者由来iPS細胞の原因となる余分な21番染色体を永久に不活性化することに成功(Sangamo社) (Nature, 2013)

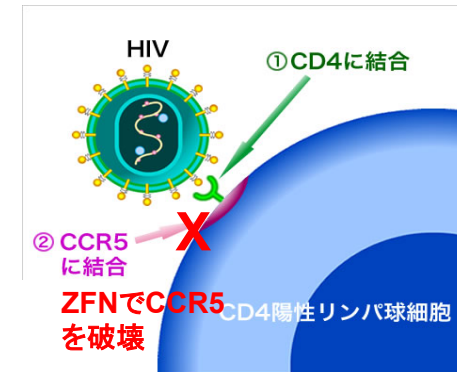


- X-SCID患者のCD34細胞をZFNにより遺伝子修正し、マウスへの移植に成功(Nature, 2014)

- その他基礎研究で治療可能性が示された対象疾患：
筋ジストロフィー、ファンコニー貧血、パーキンソン病、WAS(先天性免疫不全症)

臨床試験

- AIDS患者のCD4陽性T細胞を体外に取り出し、HIV受容体のCCR5を破壊してHIVの感染を防ぐ臨床試験を実施中(Sangamo社) (Phase II)
- 血友病Bの患者の肝臓のアルブミン遺伝子座にZFNで正常FIX遺伝子をknock inするin vivo治療の臨床試験を2015年開始予定。(ZFN, FIXはAAVで導入)アルブミン遺伝子の発現機構を利用して大量のFIXを分泌可能。(Sangamo社)



- その他の非臨床開発中の対象疾患
Bサラセミア、鎌形赤血球貧血、ハンチントン病、ライソゾーム病(酵素異常の総称)

ゲノム編集による遺伝子治療の研究例 —TALEN, CRISPR-Cas—

全て基礎研究

- **デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)** 患者由来iPS細胞において、TALENやCRISPR/Cas9システムを用いて、DMDの原因遺伝子であるジストロフィンの修復に成功 (Stem Cell Reports, 2014)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(指定難病):筋線維の破壊・変性と再生を繰り返しながら、次第に筋萎縮と筋力低下が進行していく遺伝性筋疾患。デュシェンヌ型は最も頻度が高い病型であり、日本では約5000人の患者がいると推測されてる。3-4歳頃から運動機能は徐々に低下し、10歳頃に歩行が困難になり、昔は20歳前後で心不全・呼吸不全のため死亡したが、人工呼吸など医療技術の進歩により、5年から10年は生命予後が延びている。原因遺伝子はジストロフィン遺伝子。

- **表皮水疱症** 患者由来iPS細胞の原因遺伝子(7型コラーゲン遺伝子)の変異をCRISPR-CasによりKOすることで、異常なコラーゲンの発現を抑えることに成功 (日経バイオテクオンライン, 2015)

表皮水疱症(指定難病):7型コラーゲン遺伝子の変異により異常なコラーゲンが発現して、粘膜に水疱(水ぶくれ)やびらん(ただれ)を生じる常染色体優性遺伝の皮膚疾患、日本の推定患者数は、500~640人

⇒現在の遺伝子治療では治療が出来ない

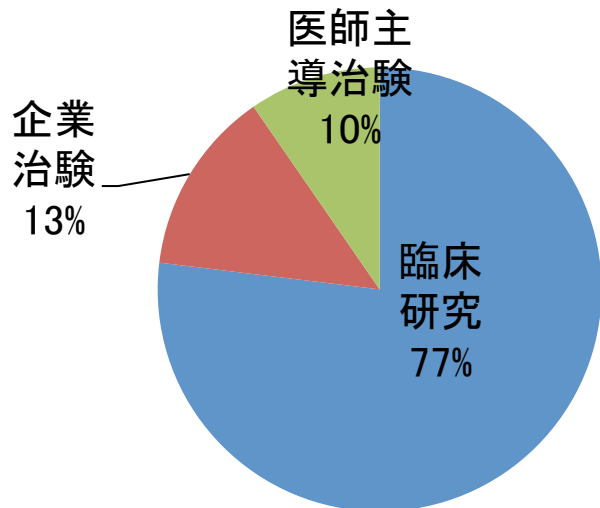
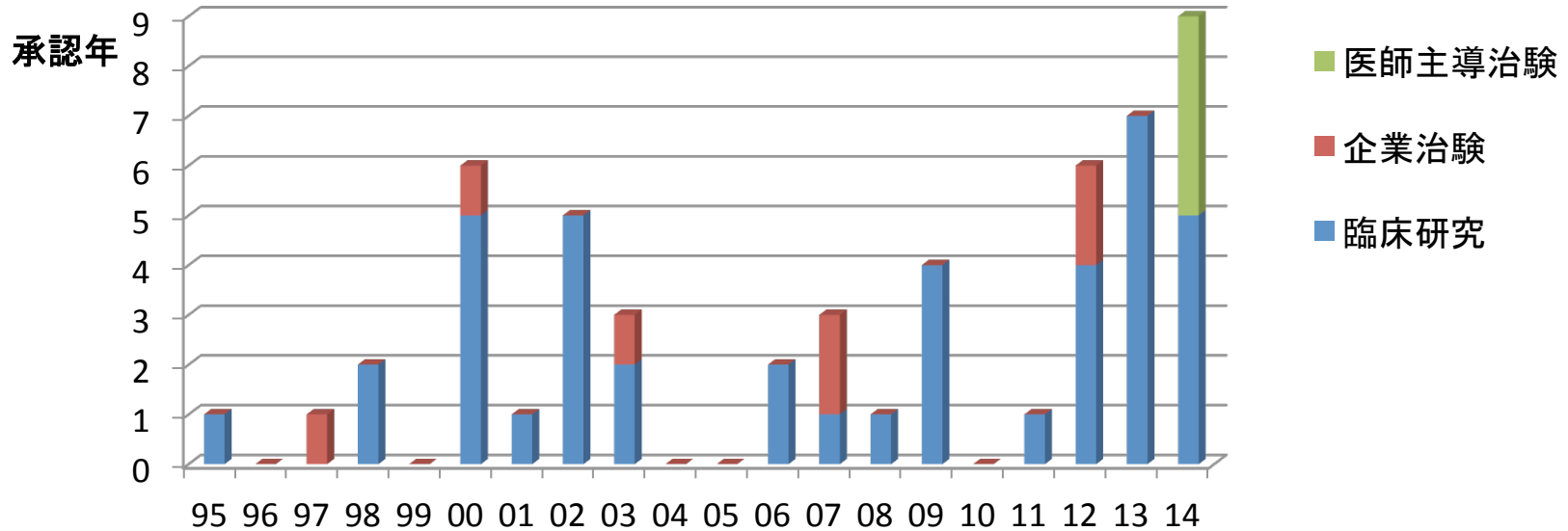
その他、数多くの疾患を標的とした治療法の開発が進められている

本日のトピック

- 1, 遺伝子治療の歴史
- 2, 遺伝子治療の現状と最新動向
- 3, 日本の遺伝子治療の現状と課題
(未来に向けて)**

遺伝子治療プロトコール承認件数

日本(52件**)



日本では遺伝子治療による有害事象が報告された2002年からの10年近く遺伝子治療が停滞

治験は最近増加し、昨年から初めて医師主導治験4件が開始された

日本の遺伝子治療製品開発の特徴と課題

日本ではこれまで約50件の臨床試験が実施されているが、欧米に比較して数が少ない

- ベクター製造施設が少ない
- 遺伝子治療を目的とする研究費がない
- 薬事承認の取得を目指した治験の実施が少ない
- 遺伝子治療の開発が主に大学等の研究者に担われ、製薬企業による開発が少ない
- 日本では治験と臨床研究で異なる指針に基づいて審査が行われ、臨床研究から治験への移行の際、臨床研究の成果を承認申請データとすることが困難
(欧米では治験も臨床研究も同じIND審査を受ける)
⇒アカデミアの成果を広く国民に提供するために製薬企業による開発に結び付けていくさらなる取組が必要

再生医療の実用化を促進するための新たな枠組みと遺伝子治療

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する
法律(再生医療推進法)【議員立法】2013年5月10日公布
再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療



臨床研究

- 再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を設定
- 細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に
- 再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を設定
- ex vivo遺伝子治療臨床研究は最もリスクの高い「第一種再生医療等」に分類

再生医療等安全性確保法(再生医療新法)
2014年11月施行

製造販売



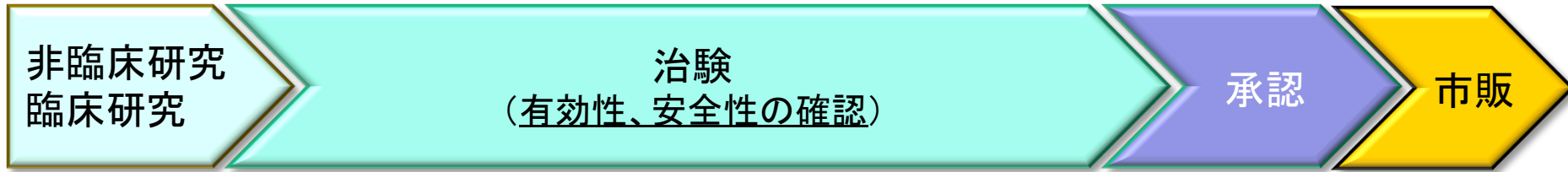
薬事法の改正

- 「医薬品」、「医療機器」の他に再生医療の実用化に対応できるよう「再生医療等製品」の区分を新設
- 再生医療等製品の特性に応じた条件期限付早期承認制度の導入
- 遺伝子治療製品は再生医療等製品に分類
- 患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

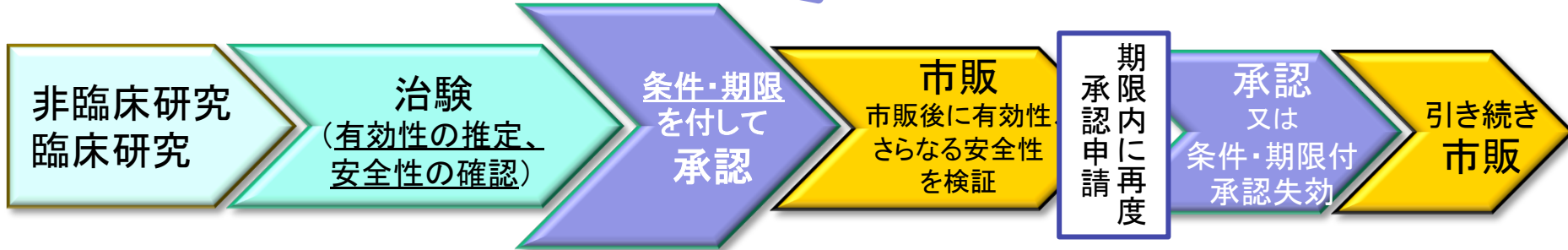
医薬品医療機器法
2014年11月施行

再生医療等製品(遺伝子治療用製品)の条件・期限付承認制度

【従来の承認制度】 再生医療等製品は人の細胞を用いるなど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



【再生医療等製品の早期実用化に対応した条件・期限付承認制度】



- 有効性:一定数の限られた症例から従来より短期間で推定
- 安全性:急性期の副作用等は短期間で評価可能

患者にリスクを説明し同意を得、市販後の安全対策を講じる

日本の遺伝子治療関連指針

■ 臨床研究

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)

2014年11月25日 一部改正: ex vivoの除外と薬事法の名称変更に伴う改正

■ 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

1995年11月15日 厚生省薬務局長通知 薬発第1062号

2013年7月1日 医薬食品局審査管理課長通知: 確認申請制度の廃止に伴う改正

主な論点

- 臨床研究指針: 定義(予防?)、適用範囲、対象疾患の見直しの必要性
計画書に記載すべき品質、安全性確保項目の具体的な説明がない
- 医薬品指針: 品質、安全性確保に関する内容は20年近く見直しが行われていない
治験開始前の要件と承認申請の要件が区別されていない

この間の科学技術の進歩や臨床試験の経験の反映、海外の規制の動向を取り込む必要性

遺伝子治療臨床研究指針の改正のポイント

- 遺伝子治療の適用範囲: 治療のみならず予防も含める
- 対象疾患等: 「重篤な疾患」という制限を撤廃
 - 治療・予防効果が、現在可能な他の方法と比較して**同等以上**であることが十分に予測されること
- 多施設共同研究への対応
- 臨床研究統合指針との整合性
- 研究に係る試料及び情報等の保管⇒10年以上
- 研究に関する登録・公表
- 品質・安全性(別表を含む): 薬事法に基づく開発との整合性
 - ⇒臨床研究で得られた成果を薬事法での開発に活用
- Ex vivo遺伝子治療は適用外(別表の品質、安全性評価項目にはex vivoを残し、審査で活用)

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の
臨床開発にむけた安全性、有効性評価法の
確立・ガイドライン作成・人材育成

事業概要

申請機関 : 国立成育医療研究センター・病院

申請者 : 五十嵐 隆 (総長)

ガイドライン : **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の見直し**

医薬品等 : 医薬品分野・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

総括研究代表者 : 小野寺 雅史 (国立成育医療研究C)

副総括研究代表者 : 島田 隆 (日本医科大学)

研究者 : 岡田 尚巳 (日本医科大学)

PMDA人材交流 : 土田 尚 (国立成育医療研究C)

PMDA人材交流 : 川本 恵 (国立成育医療研究C)

NIHS人材派遣 : 五十嵐 友香 (国立成育医療研究C)

NIHS人材派遣 : 伴野 太郎 (国立成育医療研究C)

NIHS担当者 : 内田 恵理子 (NIHS)

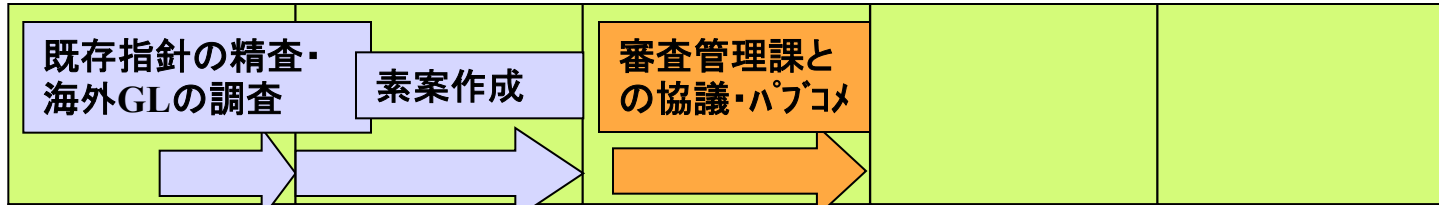
PMDA担当者 : 石塚 量見 (PMDA)

ガイドライン等作製に関する今後の予定： 個別の課題に関するコンセプトペーパー（CP）の作成

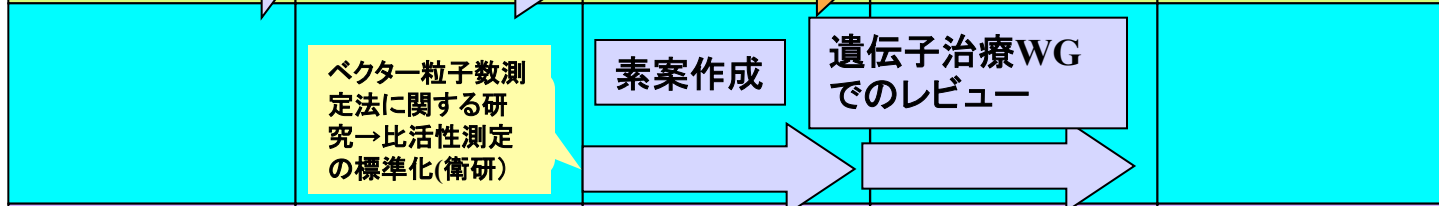
評価研究のコンセプトペーパーへの取り込み

平成24年度 平成25年度 平成26年度 平成27年度 平成28年度

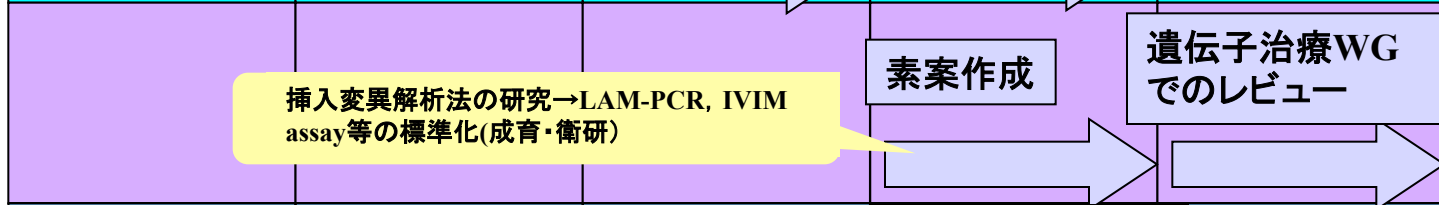
基本指針 遺伝子治療薬の 品質・安全性評価



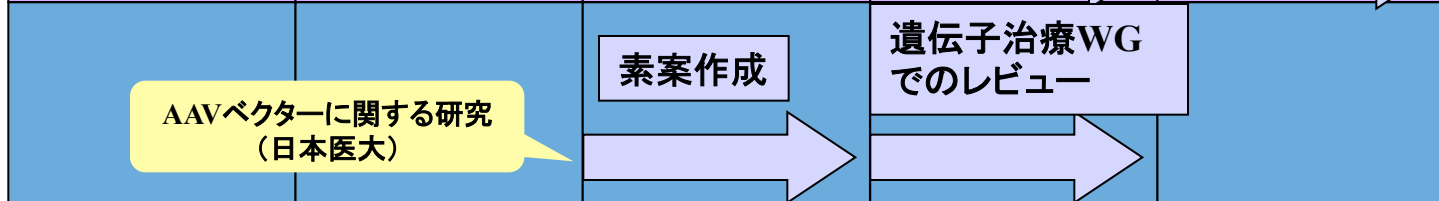
ウイルスベクターの 品質解析と安全性 評価CP



ウイルスベクターの 挿入変異評価基準



AAVベクターの製造・ 品質解析・安全性評 価CP



ベクターの製法変更時の考え方に関するCPの作成も検討

遺伝子治療製品により迅速な開発に向けたスキーム

【研究開発プロセス】

