

## 日本における遺伝子治療の開発と規制の現状と課題

内田恵理子<sup>#</sup>

### Current status and challenges in the development and regulation of gene therapy in Japan

Eriko Uchida<sup>#</sup>

Gene therapy is an advanced medical treatment that replenishes missing genes to hereditary diseases or adds new functions to cells through gene transfer. In addition, genome-editing techniques such as gene disruption and repair of aberrant genes are also expected to be used as next-generation gene therapy. *In vivo* gene therapy using adeno-associated virus vector or *ex vivo* hematopoietic stem cell gene therapy has shown remarkable efficacy against monogenic diseases. In addition, *ex vivo* gene therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy has shown high response rates against cancer. To date, 14 gene therapy products have been approved for marketing authorization in the world. In Japan, three products have been approved and commercialized since 2019. This article summarized the current situation and challenges of clinical development of gene therapy and its regulation in Japan.

Keywords: gene therapy, genome editing, viral vector, regulation, clinical development

#### 1. はじめに

遺伝子治療は、遺伝子を外から導入することにより、遺伝性疾患で欠損している遺伝子を補充したり、キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞療法のように新たな機能を細胞に付加することで治療を行う先端医療である。遺伝子治療には、体内に遺伝子を直接導入する*in vivo*遺伝子治療と、体外に取り出した細胞に遺伝子を導入して投与する*ex vivo*遺伝子治療の2種類がある。遺伝子導入には導入効率の高いウイルスベクターが主に利用され、様々な性質の異なるウイルスが治療の目的や標的細胞に応じて選択される。がん細胞で選択的に増殖して細胞を破壊する性質を持つウイルスを利用した腫瘍溶解性ウイルス療法も、遺伝子治療に用いられるウイルスベクターと同様の遺伝子組換えウイルスが用いられることから、遺伝子治療の一種として規制されている。さらに、ゲノム編

集技術を用いて特定の遺伝子を破壊したり、異常遺伝子の修復などの遺伝子改変を行うことで治療する方法も、次世代の遺伝子治療として期待され、開発が進められている。

世界で初めての遺伝子治療が1990年に実施されてから30年、世界ではこれまでに3,000件以上の臨床試験が遺伝性疾患やがんをはじめとする様々な難治性疾患を対象に実施され、14の製品が承認されている(表1)。日本でも2019年以降3製品が承認され、ようやく実用化が始まったところである。このうち2製品は海外開発品目の導入だが、1製品は大学で実施された臨床研究を基に開発された国産の製品である。

日本で行われる遺伝子治療の臨床開発には、アカデミアが学術論文での公表や治験への橋渡し、あるいは先進医療への申請を目的に実施する臨床研究と、薬事承認を目指して企業又は医師主導で実施される治験の2つのトラックがあるが、日本ではこれまで臨床研究として主に実施されてきた。しかし最近、この状況は大きく変わってきている。筆者の所属する研究室では、日本での臨床開発の状況に関する情報を収集し、ホームページで情報発信を行ってきた。本稿では、日本における遺伝子治療の臨床開発とその規制について、これまで取りまとめた情報等を基に、過去を振り返りつつ現状を紹介し、今後

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Eriko Uchida; Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan

Tel.: +81-44-270-6535, Fax: +81-44-270-6539; E-mail: uchida@nihs.go.jp

表1 世界で承認された遺伝子治療用製品等(2020年6月現在)

製品名 (INN* / 一般名)	販売企業	適応	製品の種類 (ベクター)	導入遺伝子	承認国・年
Gendicine	Shenzhen SiBiono Gene Tech	頭頸部扁平上皮がん	アデノウイルス	p53	中国・2003
Oncorine H101	Shanghigh Sunway Biotech	頭頸部扁平上皮がん	腫瘍溶解性アデノウイルス	—	中国・2005
Rexin-G	Epeius Biotechnologies	転移性膀胱がん、骨肉腫、軟部肉腫	レトロウイルス	Cyclin G1	フィリピン・2007
Neovasculgen	Human Stem Cells Institute	末梢動脈疾患	プラスミド	VEGF	ロシア・2011 ウクライナ・2013
Glybera (alimogene tiparvovec)	UniQure	LPL欠損症	AAV1	LPL	欧州・2012 (販売終了)
Imlygic (talimogene laherparepvec)	Amgen	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	米国・2015 欧州・2015
Strimvelis	GlaxoSmithKline	ADA欠損症	自己造血幹細胞 (レトロウイルス)	ADA	欧州・2016
Zalmaxis	MolMed	造血器悪性腫瘍 (ドナーT細胞輸注時のGVHD予防)	同種T細胞 (レトロウイルス)	HSV-TK, ΔLNGFR	欧州・2016 (条件付) (販売終了)
Kymliah / キムリア (tisagenlecleucel / チサゲンレクルユーセル)	Novartis	B細胞性白血病 B細胞リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	CD19-CAR	米国・2017 欧州・2018 日本・2019
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma	B細胞性白血病 B細胞リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	米国・2017 欧州・2018
Luxturna (voretigene neparvovec)	Novartis/Spark	RPE65欠損レーバー 先天性黒内障	AAV2	RPE65	米国・2017 欧州・2018
コラテジェン (bepmerminogene perplasmid / ベベルミノゲン ペルプラスミド)	田辺三菱/アンジェス	慢性動脈閉塞症 (潰瘍の改善)	プラスミドDNA	HGF	日本・2019 (条件期限付)
Zolgensma / ゴルゲンスマ (onasemnogene abeparvovec / オナセムノゲン アベパルボベク)	Novartis	脊髄性筋萎縮症	AAV9	SMN1	米国・2019 日本・2020
Zynteglo (betibeglogene autotemcel)	bluebird bio	βサラセミア	自己造血幹細胞 (レンチウイルス)	β A-T87Q- globin	欧州・2019 (条件付)

\*医薬品国際一般名称, INNがない製品は製品名のみ示す

の課題をまとめた。

## 2. 遺伝子治療の臨床試験にかかる規制

日本で実施される遺伝子治療の臨床研究と治験は、それぞれ基づく法律や指針が異なり開始の手続きも異なる(表2)。また、*in vivo*遺伝子治療と*ex vivo*遺伝子治療でも規制には違いがある。

臨床研究に係る規制としては、日本で初めての遺伝子治療の実施に先立ち、遺伝子治療の適正な実施を目的として遺伝子治療臨床研究の基本原則や審査体制を定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」が1994年に制定された。以後何度かの改正を経ながら、基本的には本指針に基づき、実施機関の倫理審査委員会の審査後、国によ

る二段階審査により安全性の確保が行われてきた。その後、2014年の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療新法)」<sup>1)</sup>の施行により、*ex vivo*遺伝子治療は細胞を用いた臨床研究であることから再生医療新法の「第一種再生医療等」に分類されることになり、指針ではなく法に基づく審査を受けることとされ、現在に至っている。一方、*in vivo*遺伝子治療には2018年施行の「臨床研究法」<sup>2)</sup>が適用されることになり、法と指針の手続きの重複を避けながら従来通りの安全性確保を図るため、2019年に「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」が改正され<sup>3)</sup>、現在はこの指針に従い実施される。なお、2019年の指針改正によって、ゲノム編集技術を用いた臨床研究は遺伝子治療等臨床研究として定義され、本指針

表2 遺伝子治療の臨床試験に係る規制

投与方法	臨床研究		治験	
	<i>in vivo</i>	<i>ex vivo</i>	<i>in vivo</i>	<i>ex vivo</i>
区分	遺伝子治療等臨床研究	第一種再生医療等	再生医療等製品 (遺伝子治療用製品)	再生医療等製品 (再生医療製品)
関係する法律	臨床研究法	再生医療等の安全性の 確保等に関する法律 (再生医療新法)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の 確保等に関する法律 (薬機法)	
	カルタヘナ法* (ウイルスベクターの場合)	カルタヘナ法 (ウイルスベクターが 残存する場合)	カルタヘナ法 (ウイルスベクターの場合)	カルタヘナ法 (ウイルスベクターが 残存する場合)
指針	遺伝子治療等臨床研究に 関する指針	遺伝子治療等臨床研究に 関する指針 (総則)	遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 (総則)	
提出書類	研究計画書	再生医療等提供計画	治験計画届	
遺伝子治療 審査担当	遺伝子治療等臨床研究に 関する審査委員会 (厚生労働省厚生科学課)	第二特定認定再生医療等 委員会 (大阪大学)	医薬品医療機器総合機構	
カルタヘナ法 審査担当	遺伝子治療等臨床研究に 関する審査委員会 (厚生労働省厚生科学課)	遺伝子治療等臨床研究に 関する審査委員会 (厚生労働省厚生科学課)	医薬品医療機器総合機構	
担当部会	厚生労働省厚生科学審議会 再生医療等評価部会		厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

\* 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

で規制されることになった。

一方、治験については*in vivo*遺伝子治療でも*ex vivo*遺伝子治療でも両者の手続きに違いはなく、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験計画届を提出し、30日調査を経て実施が可能となる。しかし、複雑な遺伝子治療用製品等の品質、安全性を30日調査で確認することは難しく、事前にレギュラトリーサイエンス戦略相談等で確認を受けることが強く推奨されており、その際に活用される指針として「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」<sup>4)</sup>が発出されている。ただし、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療には対応していない。ゲノム編集については、2020年2月にPMDA科学委員会から「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書」<sup>5)</sup>が発出されており、現時点でゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の品質や安全性に関しては本報告書を参照することになる。また、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の総則部分は治験にも適用される。なお、2014年施行の「医薬品・医療機器等の品質及び安全性の確保に関する法律（薬機法）」<sup>6)</sup>により、遺伝子治療に用いられる製品は、医薬品や医療機器とは別の「再生医療等製品」に区分され、*in vivo*遺伝子治療に用いられるウイルスベクター等は「遺伝子治療用製品」、*ex vivo*遺伝子治療に用いる遺伝子を導入・改変した「ヒト細胞加工製品」は「再生医

療製品」に分類され、両者を合わせて「遺伝子治療用製品等」と呼ばれている。「遺伝子治療用製品等」を含む再生医療等製品には、安全性が確認され、有効性が推定されれば臨床試験早期に条件及び期限付きで製造販売承認が可能であるという「条件期限付き承認制度」が適用される。

上記に加え、遺伝子治療の臨床試験に関する手続きとして、2003年に告示された「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）」<sup>7)</sup>の手続きが必要な場合がある。ウイルスベクター等の遺伝子組換えウイルスを用いた遺伝子治療はカルタヘナ法の「第一種使用等」に該当するため、臨床研究でも治験でも、実施前に「第一種使用規程」の大臣承認を得る必要がある。しかし、臨床研究と治験で審査の担当組織は異なっている。

なお、遺伝子治療の臨床研究に関する情報は、2014年までは厚生科学審議会科学技術部会の資料として実施計画書等が全例公開されていた。現在は厚生科学審議会再生医療等評価部会の資料から実施が許可された臨床研究が確認できる。一方、治験の実施状況に関する情報は、PMDAが「主たる治験情報リスト」<sup>8)</sup>を公開しているが、*ex vivo*製品だけでなく*in vivo*製品の治験も「加工細胞等」に区分されている。また、現在は臨床研究でも治験でも「大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）」、「日

本医薬情報センター (JAPIC)、「日本医師会治験促進センター (JMACCT)」の3つの臨床試験登録機関のいずれかに登録が義務付けられており、これらの情報をまとめて検索可能なウェブサイトとして保健医療科学院の「臨床研究ポータルサイト」<sup>9)</sup>が利用できる。しかし、例えば「遺伝子治療」で一括検索できるわけではなく、様々なキーワードを用いて検索する必要があり、遺伝子治療の治験をすべて把握できているとは限らない。一方、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程は、環境省の「日本版バイオセーフティークリアリングハウス (J-BGH)」<sup>10)</sup>で公開されている。

### 3. 日本の遺伝子治療臨床開発の推移

これまで日本で実施が認められた臨床研究を表3に、臨床研究と治験の件数の推移を図1に示した。日本で最初の遺伝子治療臨床研究は、1995年に北大で実施された先天性免疫不全症のアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症の遺伝子治療で、ADA遺伝子をレトロウイルスベクターにより患者のT細胞に導入して投与するという *ex vivo* 遺伝子治療であった。この遺伝子治療では寿命の短いT細胞を用いていたため酵素補充療法も併用され、遺伝子治療の有効性は不明であった。その後、2002年にはADA遺伝子を造血幹細胞に導入する遺伝子治療が行われ、10年以上の長期にわたる有効性と安全性が確認されている<sup>11)</sup>。同様の遺伝子治療は、欧州で2016年に Strimvelisとして承認されている (表1)。

臨床研究の2例目以降、1998年から2003年頃は、がんを標的とする遺伝子治療が主に実施され、がん細胞

にGM-CSF遺伝子を導入したがんワクチン療法や、非増殖性アデノウイルスベクターにがん抑制遺伝子のp53や自殺遺伝子の単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-TK) を搭載したものが海外からの技術導入により実施された (表3)。p53遺伝子を搭載したアデノウイルスベクターは中国で2003年に承認されたが (表1)、欧米では同様の製品が承認申請されたものの十分な有効性が示されず承認には至らなかった。一方、国産の遺伝子治療では、慢性動脈閉塞症に対して肝細胞増殖因子 (HGF) を搭載したプラスミドを下肢虚血部位の筋肉内に投与し、HGFの働きで血管新生を誘導して治療するという臨床研究が2001年に実施された (表3)。これは企業治験に移行して2007年に一度承認申請されたが取下げられた。しかしその後、薬機法により遺伝子治療用製品には条件期限付き承認が可能となったため、2014年以降、複数の大学で臨床研究が実施され、再度の承認申請により、2019年にコラテジェン (ベペルミノゲン ベルプラスミド) として国内初の製造販売承認に至った (表1)。コラテジェンの効能効果は、慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善である。なお、5年の期限付で承認されており、本承認を得るには、市販後の症例全例の使用成績から有効性や安全性を再確認し、改めて承認申請が必要である。

一方、1998年に米国で実施された遺伝子治療でのアデノウイルスベクターの大量投与による死亡事故<sup>12)</sup>や、フランスで実施されたX連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) の遺伝子治療で、2000年に成功が報告されたが2002年には複数の患者で白血病が発症したこと<sup>13)</sup>な

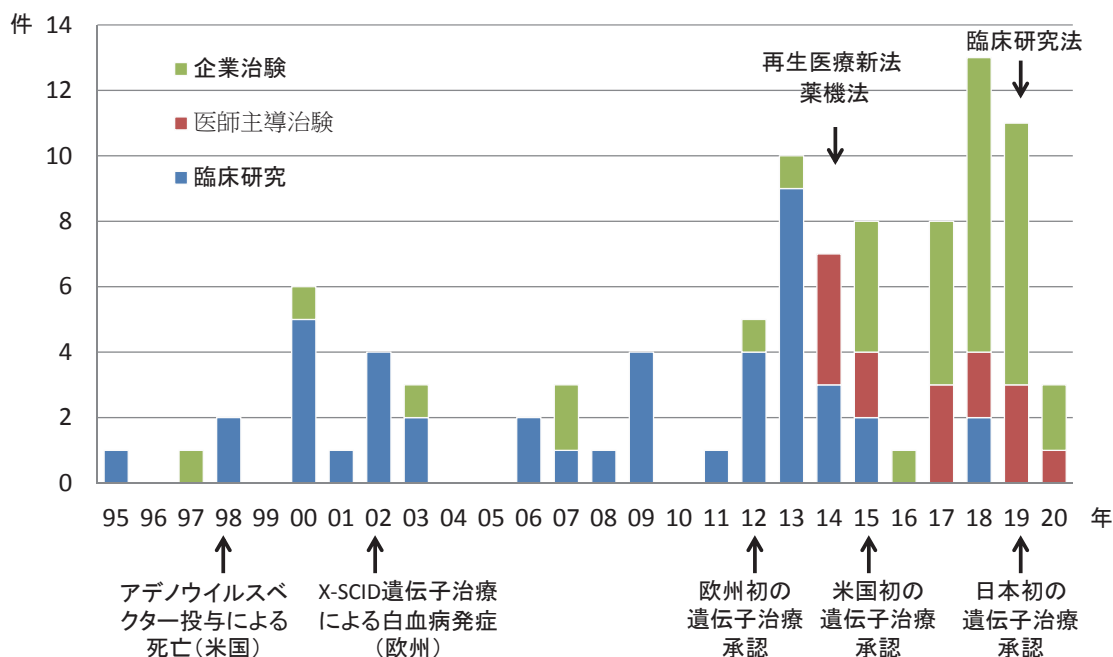


図1 日本における遺伝子治療の臨床研究と治験の承認件数の推移

表3 日本で承認された遺伝子治療臨床研究の実施状況 (2020年6月現在)

承認年	実施者	対象疾患	導入遺伝子	ベクター	種類・投与方法	実施状況
1995	北海道大	ADA欠損症	ADA	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	終了
1998	東大医科研	腎細胞がん	GM-CSF	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己腎がん細胞	終了
1998	岡山大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	東京医大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	東北大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	慈恵医大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	癌研究会	乳がん	多剤耐性遺伝子MDR1	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	終了
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	IFN- $\beta$	リボソーム包埋プラスミド	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	岡山大	前立腺がん	HSV-TK	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2001	大阪大	閉塞性動脈硬化症 バージャー病	HGF	プラスミド	<i>in vivo</i> 筋肉内投与	終了
2002	筑波大	再発白血病 (GVHD防止)	HSV-TK/欠損型ヒト低 親和性神経成長因子受容体 ( $\Delta$ LNGFR)	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> ドナーT細胞	終了
2002	東大医科研	神経芽腫	IL-2/リンフォタクチン	アデノウイルス	<i>ex vivo</i> 自己神経芽腫細胞	開始前中止
2002	北海道大	ADA欠損症	ADA	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	終了
2002	東北大	X-SCID	サイトカインコモン $\gamma$ 鎖	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	開始前中止
2003	神戸大	前立腺がん	HSV-TK	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2003	信州大	悪性黒色腫	IFN- $\beta$	リボソーム包埋プラスミド	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症 バージャー病	FGF-2	センダイウイルス	<i>in vivo</i> 筋肉内投与	終了
2006	自治医大	パーキンソン病	芳香族L-アミノ酸 脱炭酸酵素 (AADC)	AAV2	<i>in vivo</i> 脳被殻内投与	終了
2007	北里大	前立腺がん	HSV-TK	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2008	岡山大	前立腺がん	IL-12	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2009	東大	進行性膠芽腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 $\Delta$ )	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2009	国立がんセンター 中央病院	白血病 (GVHD防止)	HSV-TK/ $\Delta$ LNGFR	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> ドナーT細胞	終了
2009	三重大	食道がん	MAGE-A4抗原特異的 T細胞受容体 (TCR)	レトロ	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	終了
2009	京都府立医大	腎細胞がん	IFN- $\beta$	リボソーム包埋プラスミド	<i>in vivo</i> 転移腫瘍内投与	終了
2011	岡山大	前立腺がん	REIC/Dkk-3	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2012	東大	前立腺がん	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 $\Delta$ )	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2012	九州大	網膜色素変性	ヒト色素上皮由来因子 hPEDF	サルレンチウイルス	<i>in vivo</i> 網膜内投与	終了
2012	国立成育医療研究セ	慢性肉芽腫症	チトクロームb245 $\beta$ ポリペプチド	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	終了
2012	岡山大	頭頸部・胸部悪性腫瘍	テロメラゼ特異的 プロモーター	腫瘍溶解性アデノウイルス (テロメライシン)	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2013	千葉大	家族性LCAT欠損症	レシチンコレステロール アシルトランスフェラーゼ (LCAT)	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己前脂肪細胞	実施中 再生医療
2013	千葉大	悪性胸膜中皮腫	NK4	アデノウイルス (Ad5CMV-NK4)	<i>in vivo</i> 胸腔内投与	終了
2013	三重大・愛媛大・藤 田保健大・名古屋大	急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群	WT1特異的TCR, TCR siRNA発現配列	レトロウイルス (MS3-WT1-siTCR)	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	中止
2013	三重大	食道がん	MAGE-A4特異的TCR	レトロウイルス (MS-bPa)	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	中止
2013	東大医科研	進行性膠芽腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 $\Delta$ )	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2013	東大医科研	進行性 嗅神経芽細胞腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 $\Delta$ )	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	実施中
2014	自治医大	B細胞性悪性リンパ腫	CD19-CAR	レトロウイルス (SFG-1928z)	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	実施中 再生医療
2014	岡山大	悪性胸膜中皮腫	REIC/Dkk-3	アデノウイルス (Adv/hREIC)	<i>in vivo</i> 胸腔中病変内投与	終了
2014~ 2015	大阪大, 神戸大・ 佐賀大・新潟大, 愛媛大・徳島大	閉塞性動脈硬化症 バージャー病	HGF	プラスミド	<i>in vivo</i> 筋肉内投与	実施中
2015	自治医大	AADC欠損症	芳香族L-アミノ酸 脱炭酸酵素 (AADC)	AAV2 (AAV-hAADC-2)	<i>in vivo</i> 線条体投与	実施中
2015	自治医大	パーキンソン病	AADC	AAV2 (AAV-hAADC-2)	<i>in vivo</i> 脳被殻内投与	終了
2018	名古屋大	CD19陽性急性 リンパ性白血病	CD19-CAR	PiggyBac トランスポゾンプラスミド	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	実施中 再生医療
2018	東大医科研	悪性胸膜中皮腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 $\Delta$ )	<i>In vivo</i> 胸腔内投与	実施中

\* : RPRジェンセルとの治験から臨床研究へ変更

ど、遺伝子治療が直接の原因となる重篤な有害事象の発生が続き、2002年以降、世界的に遺伝子治療の開発は頭打ちとなった。日本でも新規の臨床研究はほとんど行われなかったが、国産の遺伝子治療としてアデノウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍抗原を特異的に認識するT細胞受容体 (TCR) 遺伝子を導入したTCR-T細胞療法の開発など、件数は少ないがこの時期新たに開始された臨床研究もあり (表3)、これらのいくつかは現在治験に移行して開発が進められている (表4)。

その後、2010年頃から欧米で遺伝子治療の顕著な成功例の報告が相次ぎ、さらに2012年に先進国で初めての遺伝子治療が承認されたことをきっかけに世界では企業による開発が活発化し、日本でも臨床試験の開始件数が急増した。特に、日本で治験はそれまでほとんど行われていなかったが、2014年以降は医師主導治験も含め、治験の実施件数が急増した一方、臨床研究は2013年をピークに減少した (図1)。この原因として、2015年に設立された日本医療研究開発機構 (AMED) が支援する研究では実用化を目標としており治験の実施が求められたことや、再生医療新法・臨床研究法の施行により、試験開始の手続きが大幅に変更され、既に指針により承認され実施中の臨床研究であっても再度、法に基づく審査が求められたことなどが挙げられる。法の施行をきっかけに多くの臨床研究が終了となった。

#### 4. 国内で臨床開発中の遺伝子治療とその課題

2020年6月現在、国内で臨床試験が行われている主な遺伝子治療を表4に示した。開発段階の進んでいるものとして、承認申請中が2品目、申請予定が1品目、第Ⅲ相試験が4品目あるが、1品目を除き海外からの導入で、日本では第Ⅲ相試験から始められたものもある。一方、国産の開発品目では、臨床研究から治験への移行が11品目、最初から治験として行われているものが3品目あるが、全て開発段階は第Ⅱ相以下である。また、臨床研究は5品目6試験が実施されている。これらの主な開発品目について、これまでに承認された遺伝子治療用製品 (表1) や海外での開発動向<sup>14,15)</sup>とも比較しながら、開発動向とその課題を以下にまとめた。

##### 4.1 遺伝性疾患に対する *in vivo* 遺伝子治療: AAVベクターの開発と課題

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは、自己増殖能がなくヒトに対する病原性のないウイルスに由来し、非分裂細胞では染色体に組み込まれずに数年から10年以上の長期にわたり遺伝子発現が持続することから、遺伝性疾患に対する *in vivo* 遺伝子治療では現在最も有力なベクターである。先進国で初めて承認されたGlybera

(alimogene tiparvovec) は、家族性リポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損症を対象とするAAV1型ベクターであった (表1)。Glyberaは薬価が1億円以上と高額で上市後の投与が増えず2017年に販売は終了されたが、この承認後、AAVベクターの開発が活発化し、RPE65変異遺伝性網膜ジストロフィー (レーバー先天性黒内障) を適応とするAAV2型ベクターのLuxturna (voretigene neparvovec) や、脊髄性筋萎縮症 (SMA) を適応とするAAV9型ベクターのZolgensma (onasemnogene abeparvovec) が米国で相次いで承認された (表1)。Zolgensmaは2020年3月に日本でも承認された。

AAVベクターは10種類以上の血清型があり、血清型によって組織指向性や遺伝子発現効率が異なるため、対象疾患や投与部位により最適な血清型を選択することが重要である。Zolgensmaは血液脳関門 (BBB) を通過して脳内に遺伝子導入可能な9型のAAVにSMAの原因遺伝子である生存運動ニューロン (SMN1) 遺伝子を搭載したものであり、静脈内投与でもBBBを通過して運動ニューロンでSMN1が発現する。SMAは多くが2歳までに死亡するが、Zolgensmaの臨床試験では単回投与で全員が生後20か月以上無治療で生存し、神経や骨格筋の機能が改善したと報告されている<sup>16)</sup>。

現在、日本ではAAVベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療が第Ⅲ相で2件実施中である (表4)。1件は米国で承認されたレーバー先天性黒内障を対象疾患とするLTW888 (voretigene neparvovec)、もう1件は血友病Bを対象疾患とするPF-06838435である。PF-06838435は、高活性の変異型第Ⅸ因子 (R338L, Padua) を肝細胞特異的プロモーターにより発現するAAVベクターで、 $5 \times 10^{11}$  vector genome (vg)/kgという低投与量 (投与量については後述) でも長期間の遺伝子発現の維持が認められるという<sup>17)</sup>。

また、米国で第Ⅱ相試験が行われているデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) を対象とするSRP-9001も日本で希少疾病用再生医療等製品指定を受けている (表4)。AAVは小型のウイルスのため搭載可能な遺伝子のサイズが4.7 kbまでという制限があり、DMDの原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子 (14 kb) の全長をAAVベクターに搭載することはできない。そこで、SRP-9001ではジストロフィンタンパク質の機能を残して短縮化した短縮型ジストロフィン (マイクロジストロフィン) 遺伝子が使用されている。AAVベクターにはヒト由来のAAVベクターよりも免疫原性が低いアカゲザル由来のAAVrh74ベクターが用いられ、骨格筋、心筋でマイクロジストロフィンが高発現するようにMHCK7プロモーターが利用されている。米国で行われた治験では、足の静脈からの単回投与で遺伝子治療の安

表4 国内で実施中の主な遺伝子治療の治験と臨床研究 (2020.6現在) (日本で希少疾病用再生医療等製品指定を受けたものを含む)

開発名又は製品名 (INN)	開発者	対象疾患	製品の種類 (使用ベクター)	導入遺伝子	開発段階	試験登録ID
Axi-Cel, KTE-019 * <sup>1</sup> (Axicabtagene Ciloleucecl)	第一三共	B細胞リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	承認申請 (2020.3)	
JCAR017, liso-cel * <sup>1</sup> (lisocabtagene maraleucecl)	セルジーン	B細胞性 非ホジキンリンパ腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	CD19-CAR	承認申請 (2020.6)	
G47Δ, DSI647 * <sup>1</sup> * <sup>2</sup> * <sup>3</sup>	第一三共	悪性神経膠腫	腫瘍溶解性HSV1	—	承認申請予定	
rAAV-Spark100-hFIX-Padua PF-06838435	ファイザー	血友病B	AAV-Spark100	第IX因子	第Ⅲ相	JapicCTI-205228
LTW888, Luxturna (voretigene neparvovec) * <sup>1</sup>	ノバルティス ファーマ	RPE65変異 網膜ジストロフィー	AAV2	RPE65	第Ⅲ相	
bb2121, ide-cel (idecabtagene vicleucecl)	セルジーン	多発性骨髄腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	BCMA-CAR	第Ⅲ相	JapicCTI-194719
JNJ-68284528 * <sup>1</sup>	ヤンセンファーマ	多発性骨髄腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	BCMA-CAR	第Ⅲ相	JapicCTI-205280
SRP-9001 * <sup>1</sup> rAAVrh74.MHCK7.micro- dystrophin	サレプタ・セラ ピューティックス	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	AAVrh74	マイクロジス トロフィン	第Ⅱ相 (米国)	NCT03769116
OBP-301, テロメライシン * <sup>2</sup> * <sup>3</sup>	中外製薬 (オンコリス)	頭頸部痛, 食道痛, 非小細胞肺癌	テロメララーゼ依存性 腫瘍溶解性アデノウイルス	—	第Ⅱ相	JapicCTI-205125
DVC1-0101 * <sup>3</sup>	九州大	間欠性跛行	センダイウイルス	FGF2	第Ⅱ b相医師 主導治験	UMIN000014307
Ad-SGE-REIC * <sup>3</sup>	杏林製薬	悪性胸膜中皮腫	アデノウイルス	REIC/Dkk3	第Ⅱ相	JapicCTI-184040
	岡山大	再発悪性神経膠腫			第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	jRCT2063190013
		肝臓癌			第Ⅰ/Ⅰ b相医師 主導治験	UMIN000027770
DVC1-0101 * <sup>3</sup>	九州大	間欠性跛行	センダイウイルス	FGF2	第Ⅱ b相医師 主導治験	UMIN000014307
AMG0001, コラテジェン * <sup>3</sup> (bepermingene perplasmid)	旭川医大	原発性リンパ浮腫	プラスミドDNA	HGF	第Ⅱ相医師 主導治験	UMIN000033159
TBI-1501 * <sup>3</sup>	タカラバイオ	B細胞性白血病	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	第Ⅰ/Ⅱ相	JapicCTI-173565
TBI-1301 * <sup>1</sup> * <sup>2</sup> * <sup>3</sup> (mipetresgene autoleucecl)	大塚製薬 (タカラバイオ)	滑膜肉腫	自己TCR-T細胞 (レトロウイルス)	NY-ESO-1 -TCR	第Ⅰ/Ⅱ相	JapicCTI-173514
	三重大他	難治性軟部肉腫			第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	JMA-IIA00346
		成人T細胞白血病			第Ⅰ相医師 主導治験	JapicCTI-183830
WASP LV	国立成育医療研究セ	ウイスコット・アル ドリッチ症候群 (WAS)	自己造血幹細胞 (レンチウイルス)	WASP	第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	UMIN000030806
DVC1-0401 * <sup>3</sup>	九州大/Idファーマ	網膜色素変性	サル免疫不全ウイルス	hPEDF	第Ⅰ/Ⅱ a相医師 主導治験	jRCT2073180024
T-hIL12	信州大/東大医科研	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1	IL12	第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	jRCT2033190086
Imlygic, AMG678 * <sup>1</sup> (talimogene laherparepvec)	アムジェン	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	第Ⅰ相	NCT03064763
C-REV, TBI1401, HF-10 * <sup>3</sup> (canerpaturev)	タカラバイオ	睪臓癌	自然変異腫瘍溶解性HSV1	—	第Ⅰ相	JapicCTI-173671
UCART19/ALLO-501	日本セルヴィエ	CD19陽性急性 リンパ性白血病	同種CAR-T細胞 (レンチウイルス)	CD19-CAR	第Ⅰ相	JapicCTI-195059
TBI-1201 * <sup>3</sup>	三重大他	固形癌	自己TCR-T細胞 (レトロウイルス)	MAGE-A4- TCR, siTCR	第Ⅰ相医師 主導治験	JapicCTI-142555
Surv.m-CRA-1	鹿児島大	固形癌	サバイビン依存性 腫瘍溶解性アデノウイルス	—	第Ⅰ相医師 主導治験	UMIN000023120
CGT-HPAC-LCAT * <sup>3</sup>	千葉大/ セルジェンティック	家族性LCAT欠損症	ヒト自己前脂肪細胞 (レトロウイルス)	LCAT	医師主導治験	
G47Δ	東大	嗅神経芽細胞腫	腫瘍溶解性HSV1	—	臨床研究	jRCTs033180325
		悪性胸膜中皮腫			臨床研究	jRCTs033180326
AAV-hAADC-2	自治医大	AADC欠損症	AAV2	AADC	臨床研究	jRCTs033180309
CGT_hLCATRV	千葉大/ セルジェンティック	家族性LCAT欠損症	ヒト自己前脂肪細胞 (レトロウイルス)	LCAT	臨床研究	UMIN000023810
SFG-1928z	自治医大	B細胞性悪性 リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	臨床研究	UMIN000015617
—	名古屋大	B細胞性急性 リンパ性白血病	自己CAR-T細胞 (PiggyBacトランスポゾン プラスミド)	CD19-CAR	臨床研究	UMIN000030984

\*<sup>1</sup> 希少疾病用再生医療等製品指定\*<sup>2</sup> 先駆け審査指定制度の対象品\*<sup>3</sup> 臨床研究から治験に移行した品目

全性と筋機能指標の改善が報告されている<sup>18)</sup>。

AAVベクターは海外では遺伝性疾患を中心に数多くの研究開発が行われているが、国産技術の臨床開発例は少なく、上述の海外導入品を除きまだ治験の実施例はない。しかし、臨床研究として実施中の芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症に対する遺伝子治療 (表4) では、寝たきりの患者が歩行器で歩けるようになるなどの顕著な有効性が報告されている<sup>19)</sup>。また、筋委縮性側索硬化症や先天性代謝異常症、網膜色素変性等を対象とするAAVベクターの研究開発が、臨床試験入りを目指して複数のアカデミアや国内企業で始まっている。

AAVベクターの課題としては、免疫原性や肝毒性、製造の課題が挙げられる。AAVベクターはアデノウイルスベクター等に比べると免疫原性は低いとされるが、中和抗体を保有する患者には投与できない。また投与したベクターに対する抗体の出現により、2回目の投与は難しい。網膜内投与のLuxturna ( $1.5 \times 10^{11}$  vg/eye) や脳の被殻内投与のAADC欠損症 ( $2 \times 10^{11}$  vg/person) のようにベクターの投与量が少なく免疫系の影響を受けにくい部位への局所投与ではこれまで大きな問題は生じていない。しかし、AAV2ベクターを用いた肝臓での遺伝子発現では、細胞性免疫による肝毒性が報告されており<sup>20)</sup>、ごく最近、米国で行われたX染色体連鎖性ミオチューブラーミオパチーに対するAAV8を用いた遺伝子治療では、高用量群 ( $3 \times 10^{14}$  vg/kg) の年齢の高い患者 (患者当たりの総投与量が多い) 3例で、投与後に進行性の肝機能不全から死亡に至り、治験が差し止めになった。ベクターの免疫原性に関しては、血清型の変更やカプシドの改変、免疫抑制剤の投与、投与量の低減化等による免疫応答の回避が試みられているが、全身性投与のZolgensmaでは $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、SRP-9001では $2 \times 10^{14}$  vg/kgと投与量が多いため、年齢の高い患者への投与は注意が必要である。また、AAVベクターは主に細胞へのプラスミドトランスフェクションにより製造されているが、製造の効率が悪く、大量製造が難しいことが課題となっている。製造効率を上げるための技術開発は必要であるが、製造の観点からも、PF-06838435のように少ない投与量で十分な薬効を得るための技術開発も必要と考えられる。

## 4.2 遺伝性疾患に対する*ex vivo*遺伝子治療

遺伝性疾患に対する*ex vivo*遺伝子治療として、患者の自己造血幹細胞に正常遺伝子を導入した2製品 (Strimvelis, Zynteglo) が欧州で承認されている (表1)。Strimvelisは先天性免疫不全症のアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症、Zyntegloはヘモグロビン異常症のβサラセミアを適応とする。造血幹細胞を用いる*ex vivo*

遺伝子治療では、遺伝子導入細胞が増殖しても遺伝子発現が持続する必要があることから染色体組込み型ベクターが用いられるが、前者はマウス白血病ウイルス等に由来するレトロウイルスベクター、後者はヒト免疫不全ウイルス (HIV) に由来するレンチウイルスベクターが使用されている。

X-SCIDに対する造血幹細胞遺伝子治療では、使用した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、ウイルスのプロモーターにより*LMO2*が活性化したことが原因となり白血病が発症したことが明らかになっている<sup>13)</sup>が、このような挿入変異のリスクは対象疾患や導入遺伝子、導入細胞、ベクターの種類により異なることが知られている。Strimvelisの遺伝子導入にはレトロウイルスベクターが用いられているが、投与後の患者50名を15年以上フォローアップした結果、1例もがん化が認められず、長期の有効性と安全性が確認されたうえで承認された<sup>21)</sup>。しかし、Zyntegloを始め、その後開発された造血幹細胞遺伝子治療では、これまで挿入変異によるがん化を認めたことがなく、さらにウイルスのプロモーターを除去することで安全性を高めた自己不活化型レンチウイルスベクターが使用されている。

欧米では遺伝性疾患に対する造血幹細胞遺伝子治療として、副腎白質ジストロフィーや異染色性白質ジストロフィーに対して第Ⅲ相試験が実施されているほか、複数の先天性免疫不全症やヘモグロビン異常症に対して臨床開発が行われている<sup>15)</sup>。しかし、日本では先天性免疫不全症のウイスコット・アルドリッチ症候群 (WAS) に対する造血幹細胞遺伝子治療が1件、医師主導治験として実施されているのみである (表4)。

## 4.3 がんに対する*in vivo*遺伝子治療

がんを適応とする*in vivo*遺伝子治療として米国で最初に承認されたImlygic (talimogene laherparepvec) は、腫瘍溶解性ウイルスに分類される遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (HSV1) に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子が搭載されたものである (表1)。ウイルスのがん細胞特異的な増殖による直接の抗腫瘍効果に加え、免疫賦活化作用のあるGM-CSFの発現により抗腫瘍免疫が増強されている。対象疾患は悪性黒色腫で、日本でも治験が行われている。

腫瘍溶解性ウイルスは国産の技術開発も複数進められており、先駆け審査指定制度の指定を受けて開発中のDS1647 (G47Δ) は、HSV-1の一部の遺伝子を欠失させ、癌細胞でのウイルス増殖能と、抗腫瘍免疫を引き起こす能力を増強した腫瘍溶解性HSV1である (表4)。悪性神経膠腫を適応として承認申請予定とされる。G47Δは



また、嗅神経芽細胞種、悪性胸膜中脾腫を対象に臨床研究が行われているほか、G47ΔにIL12遺伝子を搭載して抗腫瘍免疫を高めたT-IL12の医師主導治験も開始されている。

国産の腫瘍溶解性ウイルスでは、自然変異型の腫瘍溶解性HSV 1であるC-REV (Canerpturev; 別名TB-1401, HF10) が2019年3月に悪性黒色腫を適応として承認申請されたが、同年9月に取り下げられた。第Ⅱ相の試験結果から有効性が推定されるとして申請されたが、がん治療の領域では再生医療等製品であっても一般の抗癌剤と同様のレベルでの有効性を示す必要があるとの規制当局の考えが示されたためである。国産の開発品目には腫瘍溶解性HSV 1の他にも腫瘍溶解性アデノウイルスやがん抑制遺伝子を搭載した非増殖性アデノウイルスベクターなど、がんを対象とする品目が多いが、がんを対象疾患とする場合、明確な有効性を示すことが承認要件になると考えられる。

#### 4.4 がんに対する*ex vivo*遺伝子治療：遺伝子導入T細胞療法

がんに対する*ex vivo*遺伝子治療では、自己CAR-T細胞の2製品 (Kymliah, Yescarta) が欧米で承認されている (表1)。Kymliahは2019年に日本でもB細胞性白血病及びB細胞性リンパ腫の適応で承認され、後者は日本で承認申請中である (表4)。どちらもB細胞の表面抗原であるCD19を認識する一本鎖抗体 (scFv) と、T細胞を活性化する細胞内シグナル伝達部位及び共刺激分子を融合したキメラ抗原受容体 (CAR) を自己T細胞に発現させたもので、CD19を発現するB細胞性腫瘍を特異的に認識して細胞障害活性を示す。CARの構成はKymliahとYescartaで異なり、前者は抗CD19抗体のscFv、共刺激分子4-1BB、CD3ゼータ鎖からなるが、後者は共刺激分子としてCD28が用いられている。また前者はCARの導入にレンチウイルスベクターが、後者はレトロウイルスベクターが用いられている。なお、造血幹細胞と異なり、T細胞への遺伝子導入ではこれまでがん化が認められたことはなく、対象疾患もがんであることから、CAR-T細胞療法ではレンチウイルスベクターに限らずレトロウイルスベクターが用いられる場合も多い。

現在日本で承認申請中のJCAR017もCD19を標的とする自己CAR-T細胞製品で、海外からの導入品である (表4)。CD19に対する国産のCAR-T細胞製品としては、TBI-1501の治験が行われているほか、ウイルスベクターを用いるよりも安価にCAR-T細胞が製造できることを期待して、PiggyBacトランスポゾンプラスミドを用いてCAR遺伝子を導入するという臨床研究も行わ

れている。

一方、第Ⅲ相試験が実施されているbb2121, JNJ-68284528は、どちらもB細胞成熟抗原 (BCMA) を標的とする自己CAR-T細胞で、対象疾患は多発性骨髄腫である (表4)。

CD19 CAR-T細胞療法では、極めて高い奏効率が報告されたことから、米国でも様々な標的に対してCAR-T細胞の臨床開発が実施されているが<sup>15)</sup>、CD19以外の有効な標的抗原の探索、特に固形癌に有効な標的の開発が課題となっている。

なお、第Ⅰ相試験が開始されたUCART19/ALLO-501は、ゲノム編集により他家T細胞を改変したユニバーサルCAR-T細胞であり、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療としては国内初の臨床試験となる (表4)。T細胞へのCD19 CAR遺伝子の導入には従来の遺伝子治療と同様のレンチウイルスベクターが用いられているが、さらにゲノム編集技術のTranscription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) を用いて、CAR-T細胞のT細胞受容体 (TCR) 遺伝子とCD52遺伝子を破壊している。TCR遺伝子の破壊は患者の細胞を異物として攻撃しないため、またCD52遺伝子の破壊は白血病治療薬である抗CD52抗体による治療を併用する際、CAR-T細胞が抗がん剤による攻撃で消失するのを防ぐためである。米国では、ゲノム編集技術を用いた*ex vivo*遺伝子治療として、エイズ (ヒト免疫不全ウイルス感染症) の治療や、がんに対するT細胞療法、遺伝性ヘモグロビン異常症 (地中海貧血、βサラセミア) の治療など、25件以上実施されており、さらに遺伝性疾患に対する*in vivo*ゲノム編集の臨床試験も行われているが<sup>14)</sup>、日本では、ゲノム編集の臨床試験は現時点ではこの1件のみである。

この他に、国産の開発品目として、腫瘍抗原ペプチドを特異的に認識するTCR遺伝子を自己T細胞に導入したTCR-T細胞のTBI-1301, TBI-1201を用いたがん治療が、企業治験や医師主導治験として実施されている (表4)。TCR-T細胞は、細胞表面抗原を標的とするCAR-T細胞と異なり、主要組織適合抗原 (MHC) に提示されたペプチドを認識するため、標的抗原は主に細胞内抗原であり、固形癌も標的にすることができるが、HLA拘束性がある。海外を含めまだ承認例はないが、米国で行われている遺伝子治療開発のうち、半数以上はCAR-T細胞とTCR-T細胞の開発で占められている<sup>15)</sup>。

#### 4.5 日本独自の開発品目

これまでに紹介したもの以外にも、日本独自の遺伝子治療技術開発が、臨床研究から治験に移行して進められている (表4)。

*in vivo*遺伝子治療では、日本で発見されたセンダイ

ウイルスをベクターとして用いたDVC1-0101が医師主導治験として実施されている。下肢虚血による間欠性跛行を対象疾患とする血管新生療法で、血管新生作用のある線維芽細胞増殖因子2 (FGF2) を搭載したセンダイウイルスベクターを筋肉内投与で使用する。また、DVC1-0401は、ヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子をサル由来のレンチウイルスベクターに搭載したもので、網膜色素変性を対象に眼内投与で用いる。hPEDF遺伝子は網膜色素変性の原因遺伝子ではないが、神経栄養因子であるhPEDFの作用により視機能障害の進行抑制を期待するものである。

一方、*ex vivo*遺伝子治療では、家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症に対して、自己の前脂肪細胞にLCAT遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて導入後、皮下脂肪組織に移植するという臨床研究が行われており、今後治験として実施が予定されている。脂肪細胞は採取が容易でがん化しにくく、移植後に異常が生じた場合には取り出すことが可能であることが利点であり、この方法で有効性が認められれば、他の遺伝性疾患等にも応用可能性がある点が注目される。

## 5. 日本の遺伝子治療開発の課題

### 5.1 臨床研究と治験

日本でも遺伝子治療の治験が多数行われているが、開発段階の進んだものは主に海外からの導入品であり、国産の開発品は多くが臨床研究から治験に進んだものである。しかし、現在実施中の臨床研究は6件のみで、国産の遺伝子治療シーズは十分とは言えない。前述したように、臨床研究の実施が減少した原因の一つとしてAMEDが治験の実施を求めていることが挙げられるが、例えばAACD欠損症の遺伝子治療では、臨床研究で顕著な有効性が示されたが、数例の患者を治療したところ国内には対象患者がいなくなり、治験ができないという例もある。このような場合、必ずしも治験から承認を目指さず、臨床研究から先進医療に移行することでも十分に患者の利益につながる可能性がある。AMEDも患者が少ない場合などは臨床研究でもよいとしており、対象疾患によって柔軟な対応が求められる。また、治験や臨床研究の実施件数を増やすためには遺伝子治療の研究費を増やす必要がある。これについては、最近、国の研究政策でも遺伝子治療が重点施策として掲げられるようになり、今後の実施件数の増加に期待したい。

### 5.2 カルタヘナ法

遺伝性疾患の遺伝子治療では、患者数が少ないため国内だけで試験をすることは難しく、国際共同治験が行わ

れる場合も多い。この際、日本での治験の開始で問題になるのがカルタヘナ法である。カルタヘナ法に基づく第一種使用等の承認には6カ月程度を要するため、国際共同治験を実施するかなり前の段階からカルタヘナ法への対応が求められる。筆者も研究分担者として参加したAMED研究班では、第一種使用の承認申請が容易に行えるように、「第一種使用規程」のモックアップと「生物多様性影響評価書」の記載の補足解説書を作成して公開している<sup>22)</sup>。これらの資料を活用し、国際共同治験が遅滞なく開始されることが望まれる。

### 5.3 高額薬価

日本で承認されたキムリアの薬価は3,349万円、ゾルゲンスマの薬価は1億6,707万円と極めて高額で、保険医療財政の圧迫が懸念されている。遺伝子治療により1回の投与で一生に渡る治療効果が得られるとすれば、高額なバイオ医薬品の投与を生涯続けるのと比べ、総額は遺伝子治療の方が安い可能性もあり、また患者のQOLにも優れている。また、特に遺伝性疾患の遺伝子治療では、開発費は高額でも対象患者が少なく投与は1回限りのため、高額薬価となることはやむを得ない点もある。しかし、例えばSMA治療薬のゾルゲンスマの場合、その価格はSMA治療で承認された核酸医薬のスピナラザ (ヌシネルセン) の投与に要する費用との比較から算出されたとされるが、ゾルゲンスマの効果が何年続くかはまだ明らかではない。また、経口投与可能なSMA治療薬として、スプライシング修飾低分子薬のリズジプラムも臨床試験で有望な成績が得られており、今後承認されれば高額なゾルゲンスマは売れなくなりGlyberaのように販売終了になる可能性もある。AAVベクターの全身投与には大量のベクター製造が必要であるが、4.1でも述べたように、現在は製造効率が悪く高コストにならざるを得ないところもある。製造コストを下げるためにも、効率の良いベクター製造方法の開発が求められる。

## 6. おわりに

遺伝子治療といってもあらゆる遺伝性疾患を治療できるわけではないが、単一遺伝子欠損症で、ある程度の遺伝子発現があれば治療効果が出る場合には顕著な有効性が示されており、疾患の根治療法となる可能性がある。また、CAR-T細胞療法のように、導入する遺伝子を工夫することにより、これまであまり有効性が得られなかったがんに対しても高い奏効率が得られる場合もある。さらにゲノム編集技術の進展により、従来は治療ができなかった疾患も遺伝子破壊や遺伝子修復により治療ができる可能性もでてきている。遺伝子治療は長く冬の

時代が続いたが、最近では、1回の投与で長期間治療効果が得られ、高い有効性を示す遺伝子治療に対して国も研究開発支援に力を入れ始めており、これらの取り組みにより、今後、日本の遺伝子治療の臨床研究や治験がより活発に行われ、実用化が進むことを期待したい。

#### 参考文献

- 1) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律，平成25年法律第85号。
- 2) 臨床研究法，平成29年法律第16号。
- 3) 遺伝子治療等臨床研究に関する指針，平成31年2月28日厚生労働省告示第48号。
- 4) 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について，薬生機審発0709第2号，令和元年7月9日厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知。
- 5) ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書，令和2年2月7日PMDA科学委員会：<https://www.pmda.go.jp/files/000233744.pdf>
- 6) 医薬品・医療機器等の品質及び安全性の確保に関する法律，平成25年法律第84号。
- 7) 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，平成15年法律第97号，平成30年一部改正。
- 8) 医薬品医療機器総合機構 主たる治験情報リスト：<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0019.html>
- 9) 保健医療科学院 臨床研究ポータルサイト：<https://rctportal.niph.go.jp/s/>
- 10) 環境省 日本版バイオセーフティークリアリングハウス：<http://www.biodic.go.jp/bch/>
- 11) Otsu M, Yamada M, Nakajima S et al: *J Clin Immunol* 2015; 35: 384-98.
- 12) Raper SE, Chirmule N, Lee FS et al.: *Mol Genet Metab* 2003; 80: 148-58.
- 13) Nienhuis AW, Dunbar CE, Sorrentino BP: *N Engl J Med* 2006; 358: 1031-1049.
- 14) 内田恵理子：*Pharmstage* 2019; 19: 1-5.
- 15) 内田恵理子，内藤幹彦：*Clin Neurosci* 2020; 38: 299-303.
- 16) Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al.: *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-22.
- 17) Lindsey AG, Spencer KS, Giermasz A et al: *N Engl J Med* 2017; 377: 2215-27.
- 18) Jerry R. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K et al: *JAMA Neurol* doi:10.1001/jamaneurol.2020.1484.
- 19) Kojima K, Nakajima T, Taga N et al: *Brain* 2019; 142: 322-33.
- 20) Manno CS, Pierce GF, Arruda VR et al.: *Nature Med* 2006; 12: 342-347.
- 21) Stirnadel-Farrant H, Kudari M, Garman N et al.: *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13, 49.
- 22) 国立成育医療研究センター研究所研究開発法人 日本医療研究開発機構成育遺伝研究部：[nrchd.ncchd.go.jp/genetics/shiryoku\\_koukai.html#amed\\_cartagena\\_koukai](http://nrchd.ncchd.go.jp/genetics/shiryoku_koukai.html#amed_cartagena_koukai)