

# 遺伝子治療の現況および 再生医療等安全性確保法施行5年の検討にあたって

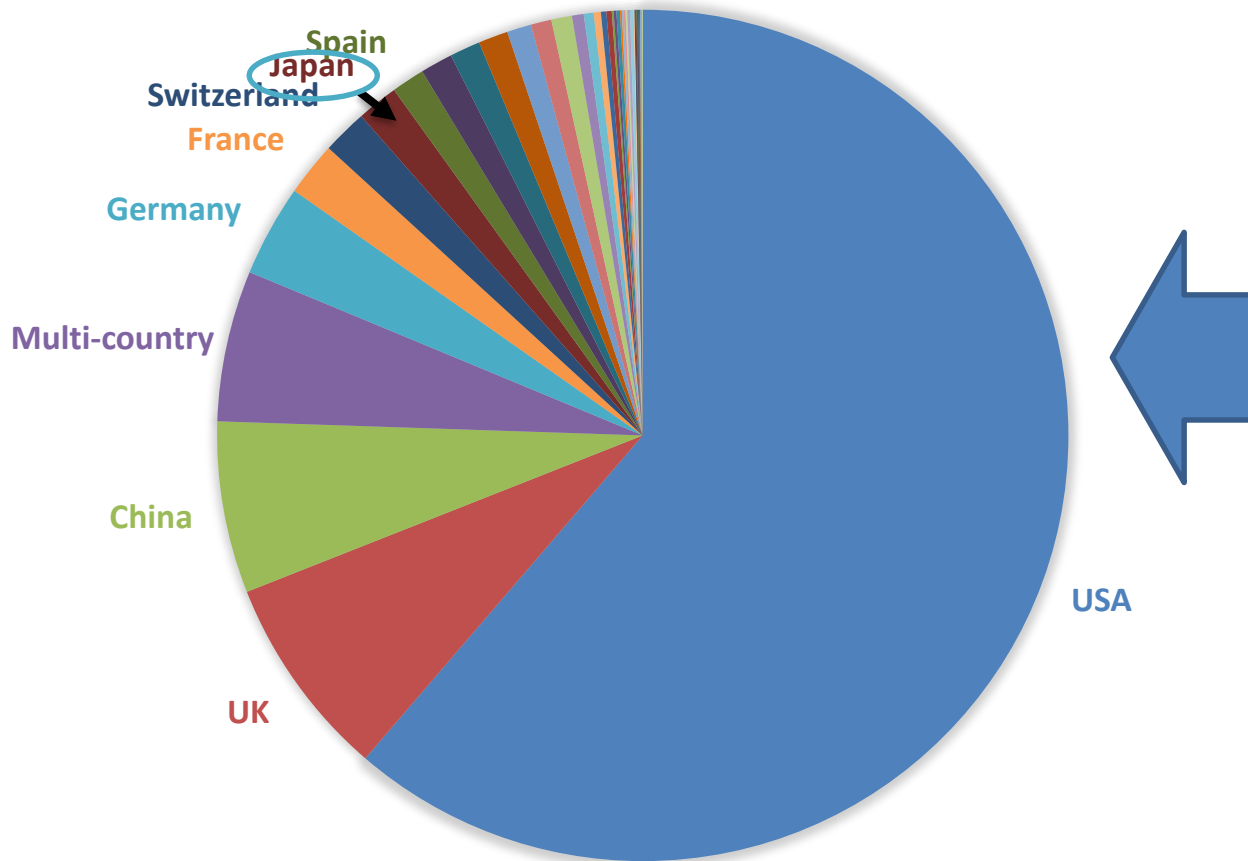
## 日本遺伝子細胞治療学会

理事長 藤堂具紀（東京大学医科学研究所・教授）  
事務局長 大橋十也（東京慈恵会医科大学 副学長）

2019年8月29日 第41回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

# 国別臨床試験数

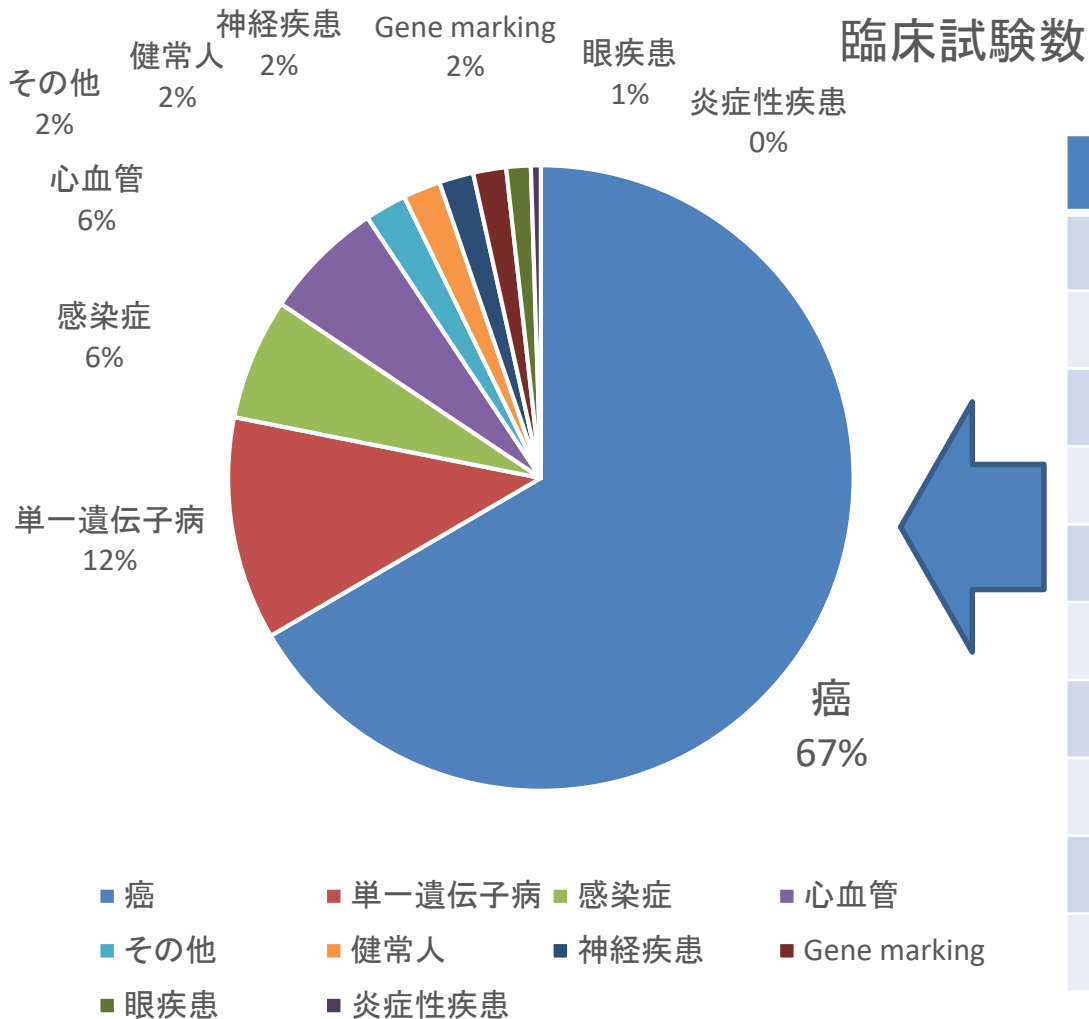
## 臨床試験数



	国名	臨床試験数	%
1	米国	1796	61.3
2	英国	226	7.7
3	中国	191	6.5
4	共同	168	5.7
5	ドイツ	102	3.5
6	フランス	60	2
7	スイス	50	1.7
8	日本	46	1.6
9	スペイン	37	1.3
10	オランダ	36	1.2
11	イタリア	34	1.2
12	オーストラリア	33	1.1
13	カナダ	27	0.9
14	韓国	23	0.8
15	ベルギー	23	0.8
16	スウェーデン	13	0.4
17	ロシア	11	0.4
18	イスラエル	8	0.3
19	ポーランド	6	0.2
20	フィンランド	6	0.2

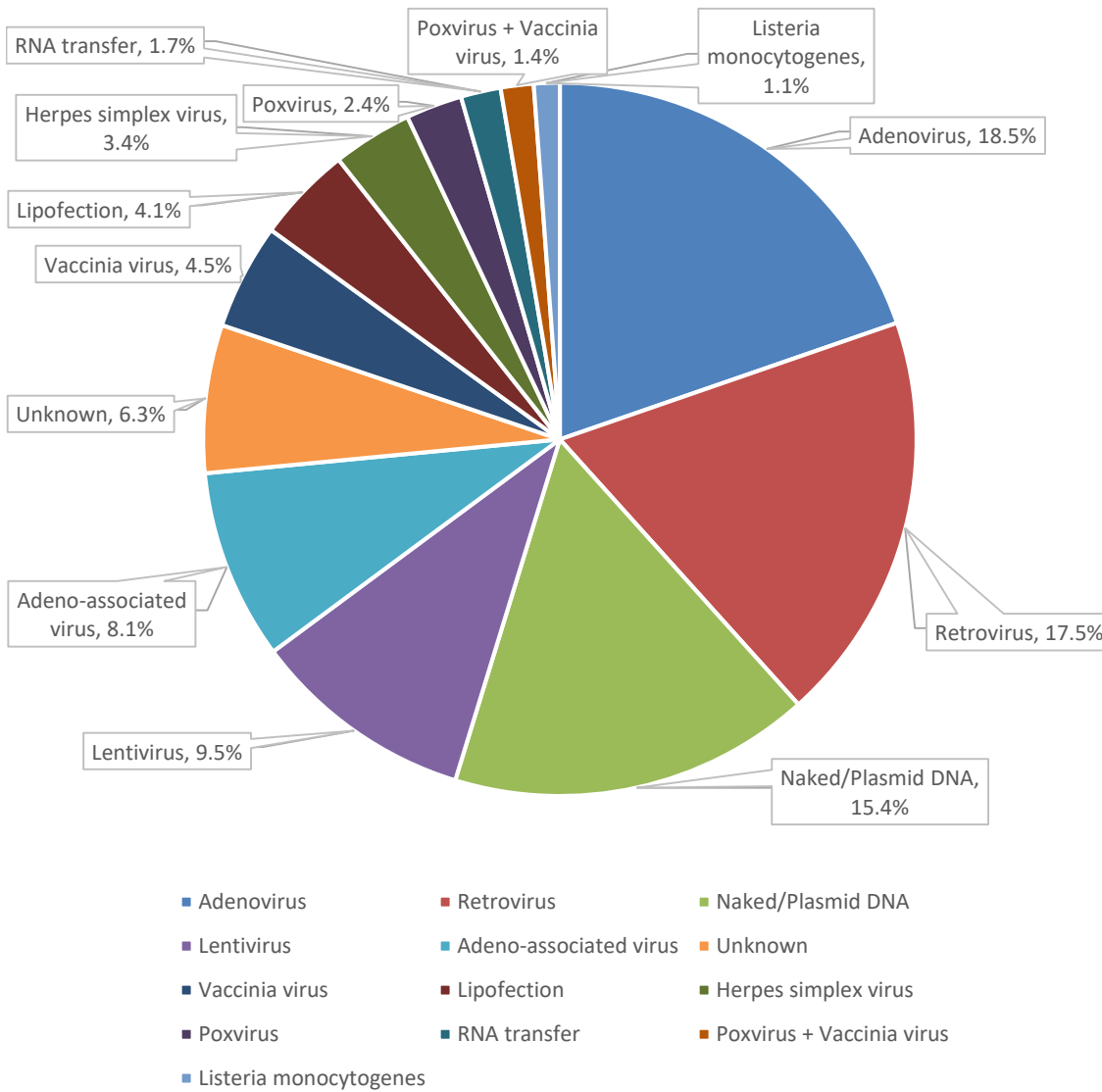
日本は合計2930のうち46、全体の1.6%、第8位

# 対象疾患別



	疾患	臨床試験数	%
1	癌	1951	66.6
2	単一遺伝子病	338	11.5
3	感染症	184	6.3
4	心血管	183	6.2
5	その他	63	2.2
6	健常人	57	1.9
7	神経疾患	52	1.8
8	Gene marking	50	1.7
9	眼疾患	37	1.3
10	炎症性疾患	15	0.5

# ベクター

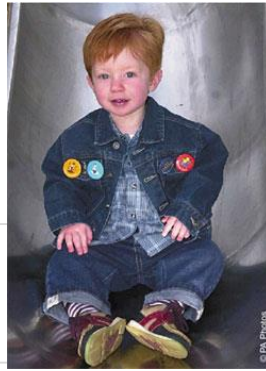


		臨床試験数	%
1	Adenovirus	541	18.5
2	Retrovirus	514	17.5
3	Naked/Plasmid DNA	452	15.4
4	Lentivirus	278	9.5
5	Adeno-associated virus	238	8.1
6	Unknown	184	6.3
7	Vaccinia virus	133	4.5
8	Lipofection	119	4.1
9	Herpes simplex virus	99	3.4
10	Poxvirus	71	2.4
11	RNA transfer	51	1.7
12	Poxvirus + Vaccinia virus	40	1.4
13	Listeria monocytogenes	31	1.1

# 年別臨床試験数

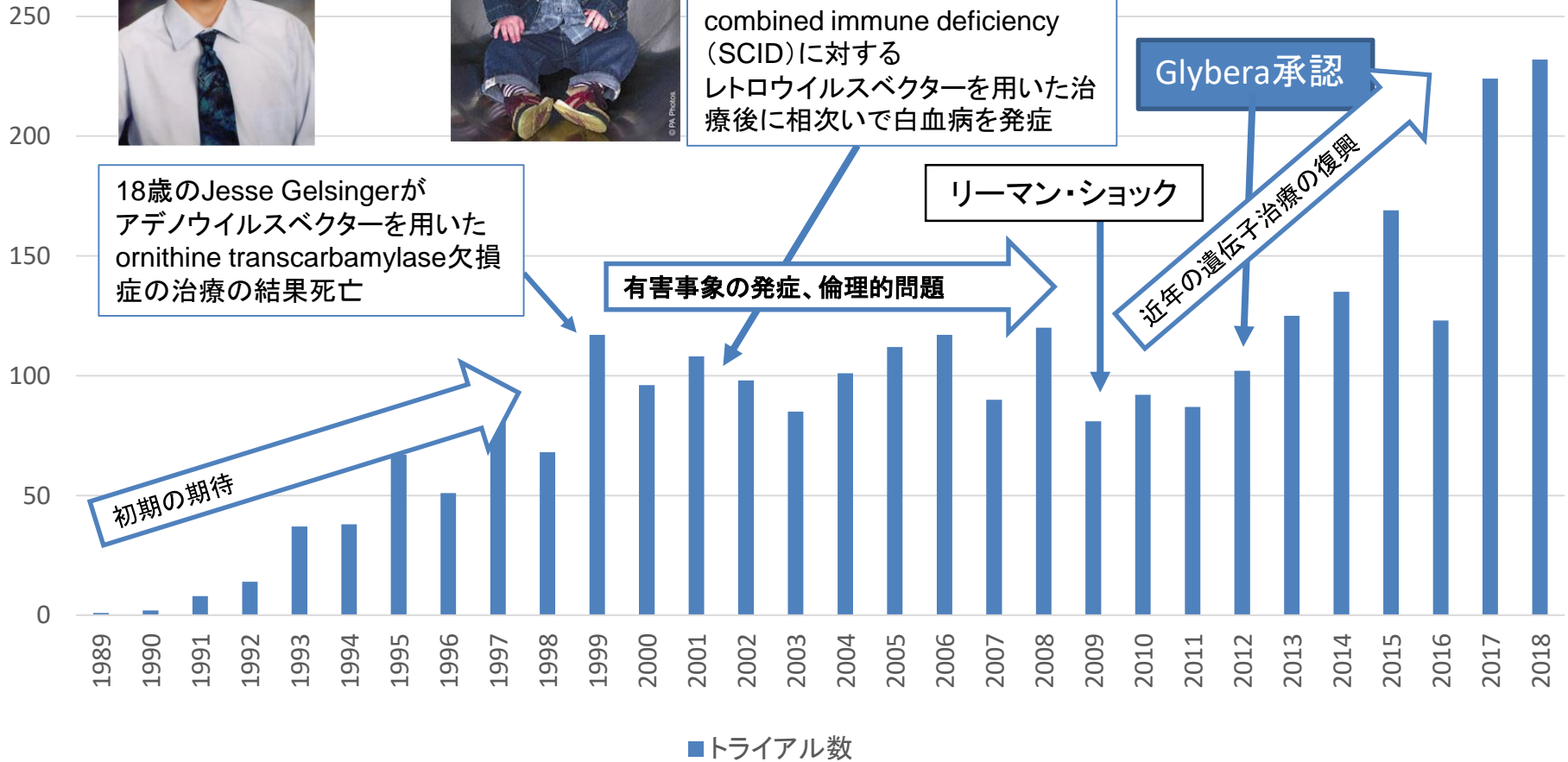


18歳のJesse Gelsingerが  
アデノウイルスベクターを用いた  
ornithine transcarbamylase欠損  
症の治療の結果死亡



Rhys Evans  
遺伝子治療を受けたSCID患者第一例

フランスでX-linked severe  
combined immune deficiency  
(SCID)に対する  
レトロウイルスベクターを用いた治  
療後に相次いで白血病を発症



Glybera承認

リーマン・ショック

有害事象の発症、倫理的問題

近年の遺伝子治療の復興

初期の期待

# 世界の主な承認済み遺伝子治療製品

Country	Product	Company	Target disease	Gene	Vector
China (2002)	Gendicine	Shenzhen SiBiono GeneTech	Head and neck squamous cell carcinoma	P53	Adeno
Philippines(2006)	Rexin G	EpeiusBiotrchnology	Pancreatic Ca	Cyclin G1	Retro
			Breast Ca		
			Sarcoma		
China(2006)	OncorineH101	Shanghai Sunway Biotech	Head and neck carcinoma	Oncolytic	Adeno
Russia(2011)	Neovasculgen	HSC	Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease (PAD)	Vascular Endothelial Growth Factor	Plasmid
EU(2012)	Glybera	UniQure	LPL def.	LPL	AAV
US(2015)	Imlygic	Amgen	Melanoma	Oncolytic	Herpes
EU(2016)	Strimvelis	Orchard Therapeutic	ADA def.	ADA	Retro
US(2017)	Luxturna	Spark Therapeutics	Retinal dystrophy	RPE65	AAV
US(2018)	Kymriah	Novartis	Leukemia	CAR-T	Lenti
US (2019)	Zolgensma	Novartis	SMA	SMN1	AAV
EU (2019)	Zynteglo	Bluebird Bio	beta-thalassaemia	β-globin	Lenti

# 本邦での承認済み遺伝子治療製品

Year	Product	Company	Target disease	Gene	Vector
2019	Collategene	AnGes	Limb Ischemia	HGF	Plasmid
2019	Kymriah	Novartis	Leukemia	CAR-T	Lenti

# 日本で現在実施されている遺伝子治療の臨床試験

## 検索方法

- 国立保健医療科学院が運営する「臨床研究情報ポータルサイトポータルサイト」は、3つの登録センター(大学病院医療情報ネットワーク研究センター〔UMIN-CTR〕、日本医薬情報センター〔JAPIC〕、日本医師会治験促進センター)に登録された治験や臨床試験・臨床研究の情報を横断的に検索できる
- 遺伝子治療、gene therapyなどのキーワードで検索
- ClinicalTrials.govを検索
- JSGCTの理事の先生にチェック
- 同名の試験は削除



# 日本で現在実施されている遺伝子治療の治験

がん免疫	参加者募集中	再発又は難治性のCD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象としたTBI-1501の多施設共同第I/II相臨床試験
	参加者募集中	NY-ESO-1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による同種移植後再発難治性成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした多施設共同臨床第I相医師主導治験
	募集前	UCART19/ALLO-501(レンチウイルスベクターを用いて抗CD19キメラ抗原受容体を発現させた、遺伝子工学的改変を加えたヒト(同種)由来T細胞)投与患者の長期経過観察試験
	募集中	再発・難治性CD19陽性B細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)患者に対するUCART19(遺伝子工学的改変にて抗CD19キメラ抗原受容体を発現させたヒト(同種)由来T細胞)の単回静脈投与の安全性と体内動態を検討する第I相、非盲検、用量漸増試験(用量漸増パート及び安全性を検討する用量拡大パートで構成)
	募集中	化学療法剤投与による前処置後のNY-ESO-1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による滑膜肉腫を対象とした多施設共同第I/II相治験
	参加者募集終了(試験継続中)	化学療法剤投与による前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による固形癌を対象とした多施設共同臨床第I相医師主導治験
	参加者募集終了(試験継続中)	化学療法剤投与による前処置後のNY-ESO-1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による固形癌を対象とした多施設共同臨床第I相医師主導治験
	募集中	難治性軟部肉腫に対するNY-ESO-1抗原を標的としたワクチン併用TCR遺伝子改変T細胞輸注療法の多施設共同医師主導治験
	募集中	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫の成人患者を対象とするtisagenlecleucel(CTL019)の有効性及び安全性を評価する第2相単群多施設非盲検試験
	募集中	CTL019による治療を受ける再発/難治性急性リンパ芽球性白血病の小児/若年成人患者を対象とする第IIIb相試験
	募集前	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者に対するBB2121の有効性及び安全性を検討する第2相多施設共同試験
募集前	成人のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するJCAR017の有効性及び安全性を検討する第2相単群多コホート多施設共同試験	
がん治療用ウイルス	参加者募集終了(試験継続中)	膠芽腫患者を対象とした増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型の第II相臨床試験
	募集中	標準的な治療の適用が困難な食道癌患者を対象としたOBP-301・放射線併用療法による第I相臨床試験
	募集中	進行性又は転移性固形がん患者を対象としたOBP-301とPembrolizumab併用療法の第I相臨床試験
	募集中	進行性固形がんを対象としたサバイビン反応性増殖型アデノウイルスベクター(Surv.m-CRA-1)の腫瘍局所投与による安全性/忍容性及び予備的な有効性検討のためのオープンラベル用量漸増試験(第I相試験)
	募集中	悪性黒色腫患者を対象としたインターロイキン12発現型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型の第I/II相臨床試験
	参加者募集中	再発悪性神経膠腫患者を対象としたAd-SGE-REIC-NSによる臨床第I/IIa相試験
がん	参加者募集中	Ad-SGE-REIC第II相臨床試験
	限定募集中	肝がん患者を対象としたAd-SGE-REIC-GHによる臨床第I/IIb相試験
	試験終了	悪性胸膜中皮腫患者を対象としたAd-SGE-REICの第I/II相臨床試験
	参加者募集前	ウィスコット・アルドリッチ症候群患者を対象とした遺伝子治療の臨床第I/II相試験
遺伝性疾患	参加者募集中	遺伝子的に脊髄性筋萎縮症(SMA)と診断され、SMN2のコピー数を2つ以上有する乳児で、かつ症状発症前の患者を対象としたAVXS-101の単回投与による国際共同試験
	参加者募集中	DVC1-0401網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の第I/IIa相医師主導治験
その他	中止	虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全患者を対象としたAMG0001-01の心筋内投与によるオープンラベル第I相臨床試験
	参加者募集中	化学療法剤INHとRFPIに耐性の結核菌(多剤耐性結核菌)による肺結核患者を対象としたKCMC-001の筋肉内投与による安全性/忍容性及び予備的な有効性検討のためのオープンラベル試験(第I相)
	参加者募集終了(試験継続中)	ヒト肝細胞増殖因子プラスミドDNAの原発性リンパ浮腫を対象とした第II相治験
	参加者募集中	DVC1-0101の高度間歇性跛行肢歩行機能改善効果に関する用量反応試験(臨床第IIb相 並行群間二重盲検試験)

## 日本で現在実施されている遺伝子治療の海外企業主導治験

がん免疫	参加者募集終了(試験継続中)	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients (JULIET)
	募集中	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (BELINDA)
	募集中	A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1)
がん治療用ウイルス	募集中	Study to Evaluate the Safety/ Efficacy of T-VEC in Japanese Subjects With Unresectable Stage IIIB-IV Malignant Melanoma

# 日本で現在実施されている遺伝子治療の臨床研究

がん免疫	募集中	CD19特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた再発・難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究
	募集中	健常人を対象とした固形癌に対するキメラ抗原受容体(Chimeric antigen receptor)-T細胞療法(CAR-T療法)の製造法検討に関する臨床研究
	募集中	CD19陽性急性リンパ性白血病に対するpiggyBacトランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞の安全性に関する臨床第Ⅰ相試験
	試験中止	MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療後の改変型WT1ペプチド継続投与臨床研究
	試験終了	MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究
	試験中止	免疫抑制性前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
	試験終了	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
	試験終了	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注後のMAGE-A4ペプチドワクチン継続投与臨床研究
がん治療用ウイルス	募集中	進行性悪性胸膜中皮腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究
	募集中	進行性嗅神経芽細胞腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いた遺伝子治療(ウイルス療法)の臨床研究
	試験終了	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いた遺伝子治療(ウイルス療法)の臨床研究
	試験終了	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究
	試験終了	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究
	試験終了	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究
	試験中止	悪性胸膜中皮腫に対するReduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究
	参加者募集終了(試験継続中)	前立腺癌に対するReduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3(REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究
	実施中(試験終了?)	ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究
	試験終了	ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK 遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法
がん	試験終了	前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
	試験終了	前立腺癌に対するInterleukin-12遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究
	試験終了	前立腺癌に対するAADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究
	試験終了	家族性LCAT(レシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ)欠損症を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究
遺伝性疾患	試験終了	慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究
	参加者募集終了(試験継続中)	慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)を対象としたAMG001の筋肉内投与による遺伝子治療
	試験終了	神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
その他	試験終了	血管新生因子(線維芽細胞増殖因子:FGF-2)遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
	試験終了	AADC発現AAVベクター被殻内投与によるパーキンソン病遺伝子治療の第Ⅰ/Ⅱ相臨床研究

# 再生医療法施行規則の遺伝子治療の技術の定義について

## 第二条の二 遺伝子を導入する操作を行った細胞又は当該細胞に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術

∴ 現在

1. Ex vivo遺伝子治療のみ
2. 遺伝子導入を行わない遺伝子操作を加える技術を含まない
3. ゲノム編集を含まない

- ウイルス遺伝子の欠失のみを加えた複製可能型遺伝子組換えウイルス（前出表における「がん治療用ウイルス」）を用いたがんの治療は、世界でも日本でも遺伝子治療として扱われる。世界では、現在がんの遺伝子治療の開発の中心。→ 遺伝子導入を伴わない遺伝子操作も遺伝子治療に用いられる。
- ゲノム編集は、遺伝子組換え技術の一つに過ぎない。→ ゲノム編集も含めるべき。
- Ex vivo遺伝子治療とin vivo遺伝子治療を分けることに合理性はない。→ In vivo遺伝子治療も含めるべき。

# 遺伝子治療実用化の「影」

## 民間医療機関による自称「遺伝子治療」の自由診療

- 学会として実態の全容が把握できていない
- ほとんどはがん患者が対象

→ 学会HP上に注意喚起 と相談窓口  
2014年4月開始。2019年8月13日更新。

これまで寄せられた相談 18件  
法外な費用を取られ、99%治ると説明を受けた例も。

Japan Society of Gene and Cell Therapy, renamed from Japan Society of Gene Therapy at the 21st JSGT Annual Meeting on July 24, 2015



HOME >> English Page >> JSGCT2019学術集会 >> 学会事務局 >>

日本遺伝子細胞治療学会(JSGCT)からの注意喚起

更新日：令和元年(2019)8月13日

遺伝子治療を受ける患者さんならびにご家族の方々へ

これらの未承認薬を用いた遺伝子治療を受ける方々は、ご自分が受ける遺伝子治療の安全性や有効性等について十分ご理解をされ、そのうえで受けるかどうかの判断を慎重に行われるよう、また法外な医療費を請求されるケースもあることが一部で指摘されていますので、医療費が適正かどうかについても十分考慮して判断されますよう、強くお勧めいたします。治療を受けるご決断をされる前に、それを勧める医師に、海外承認国におけるその薬の適応や薬効をご確認頂き、さらに未承認薬のために生じる疑問等をお尋ね頂いた上、場合によってはセカンドオピニオンを日本遺伝子細胞治療学会宛にお求め下さい。日本遺伝子細胞治療学会は誠意を持ってお答え致します。また本学会へのお尋ねに関して費用は一切かかりません。

## 遺伝子治療等臨床研究に関する指針(「指針」)について

- 遺伝子治療の臨床応用開始から30年が経過して技術は格段に進歩し、世界で遺伝子治療薬の実用化が進む。遺伝子治療開発と通常の医薬品開発との差はなくなった。
- 遺伝子治療の開発は、単一遺伝子疾患を対象とし、特定の遺伝子の発現により欠落する機能を代償することを目的とする概念から始まったものの、現在は、世界の遺伝子治療臨床試験の3分の2は「がん」を対象とし、単一遺伝子疾患を対象とする臨床試験は約1割に過ぎない。
- 国際的には、複製型ウイルスががんの遺伝子治療の主演となりつつある。世界の現状に、本年改正の指針の遺伝子治療の定義ですらもはや当てはまらない。
- 一方、iPS細胞を用いた治療は指針の遺伝子治療の定義に当てはまる。
- 民間医療機関における遺伝子治療と称する自由診療を規制すべきである。
- 平成30年4月の臨床研究法の施行に伴い、遺伝子治療等の臨床研究に必要な実施手順や実施体制はおおよそ臨床研究法でカバーされている。遺伝子治療開発と通常の医薬品開発との差はなくなった現況において、中央審査は不要である。
- 臨床研究法に1年遅れて指針の改正があり、法律の上に指針を位置づける不合理な運用がなされている。

本年改正の指針における遺伝子治療の定義(青字は本年改正で新たに追加):  
疾病の治療や予防を目的として遺伝子若しくは遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること  
特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること若しくは  
特定の塩基配列を標的として遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること

学会は「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の廃止を求める要望書」を  
内閣府 規制改革推進会議 宛てに2019年3月29日付で提出済み。

## In vivo遺伝子治療臨床研究

### 3つの関門(=足かせ)

1. 臨床研究法に則った認定審査委員会の審査と厚労省への報告
2. 遺伝子治療等臨床研究指針に則った遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会による審査、厚労省再生医療等評価部会の承認と厚生労働大臣の承認
3. カルタヘナ法に則った第一種使用規程と生物多様性評価書の審査、厚労省再生医療等評価委員会の承認と厚生労働大臣・環境大臣の承認

遺伝子治療は新しい創薬ジャンルであり国際競争が苛烈

米国はFDAによるIND申請承認1つで臨床開始が可能



日本は日本発の開発に対して自ら3重苦の足かせを課している。  
臨床研究開始までに要する労力と時間＝重複審査の改善は我が国の急務。

世界よりも早く遺伝子治療の臨床開発を進められる体制・環境整備



## カルタヘナ法の問題

(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)

- 遺伝子組換え生物の輸出入規制に係る国際条約に対応する国内法
- 生物多様性(自然環境)の保護が目的なので国際条約では医薬品開発は除外
- 国内法は医薬品も対象
- 国内法はウイルスも「生物」に含める→ 自然環境中のウイルスを保護するという不条理 ↔ ヒトに病気を起こすウイルスをワクチンで撲滅

遺伝子組換えウイルスはカルタヘナ法の対象であるのに

人為的変異でないウイルス(自然変異ウイルス)は対象外という不可思議。

∴ 科学的には、「変異」は遺伝子組換えが起きているということ。

**バイオセーフティー**には2つの意味

① 自然環境保護

② 医療従事者・患者家族等への感染予防

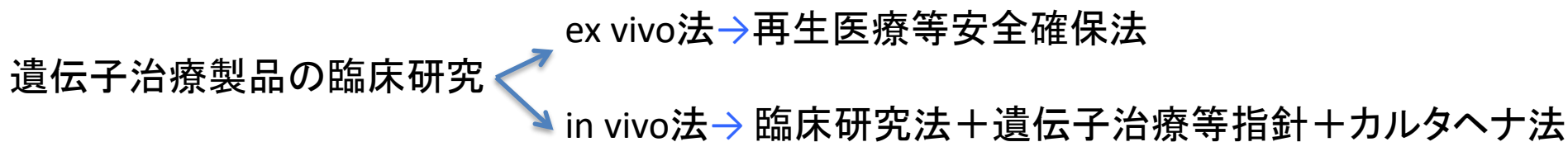
- カルタヘナ法は、本来前者が対象であるにもかかわらず、遺伝子治療においては、趣旨とは異なる後者を対象として規制が行われている。
- 遺伝子治療開発において、治療に用いるベクターやウイルスの体内動態や体外排出を知ることは極めて重要。= 抗がん薬の体内動態や代謝と全く同じ。
- 欧米と同じく、臨床開発の過程で調査・審査すべきことであり、カルタヘナ法の対象として臨床試験とは別途の申請書や審査があるのは不合理である。
- 遺伝子治療でのカルタヘナ対応=世界で「**日本だけがやっているおかしなこと**」。日本発の遺伝子治療開発者のみに課せられる労力と時間。それによる臨床開発の遅れは、国民の不利益となる。



## 医薬品医療機器法(薬機法)において遺伝子治療は「再生医療等製品」

治験は薬機法、臨床研究は臨床研究法というダブルスタンダードは日本特有の制度。「治験」を、製薬企業のマンパワーと多大な資金が必要な現状から、Academia friendlyに改良し、将来的には1ルートの臨床試験が望ましい。

再生医療等製品であるにもかかわらず(再生医療製品と異なり):



iPS細胞を用いた治療も遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する遺伝子治療(指針の定義)

薬機法の再生医療等製品に対応して、「再生医療等製品」の臨床研究は、in vivo遺伝子治療も含めて再生医療等安全確保法に一本化することが望ましい。

## In vivo遺伝子治療を再生医療等を含めるリスク

「遺伝子治療」であることのリスクはない。

- 世界でも日本でも実用化が進む。
- 遺伝子治療が始まってすでに30年。
- 遺伝子導入・遺伝子改変およびそれを検証する遺伝子解析・ゲノムシーケンスの技術は格段に進歩。

国民の利益のために：

- 民間診療 → 規制対象に含めるべきである。
- 国内承認製品については、他の医薬品と同様、個々の患者に必要と医師が判断した場合は保険外診療が行えるようにするべきである。  
→ 「遺伝子治療」を特殊に扱わず、患者の不利益を防ぐことが重要。

ゲノム編集は、遺伝子組換え技術の1つに過ぎない。

→「遺伝子導入」や「遺伝子組換え」と同じ扱いをするべきである。