

平成25年6月4日

日本の遺伝子治療の課題

島田 隆

日本医科大学
分子遺伝学教室
遺伝診療科

日本の遺伝子治療の課題

1. 遺伝子治療の歴史

- 遺伝子治療とは何か？
- 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか？

2. 日本の遺伝子治療の課題

- 何故、日本の遺伝子治療は進まないか？
- ガイドライン及び審査体制の見直しの必要性

遺伝子治療

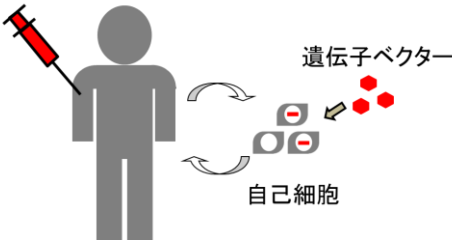
- 疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること「遺伝子治療臨床研究に関する指針(文科省、厚労省)」
 - 正常の遺伝子を導入して、遺伝子異常を修復する(狭義の遺伝子治療)
 - 遺伝子を導入して行う治療(広義の遺伝子治療)

体内(in vivo)遺伝子治療

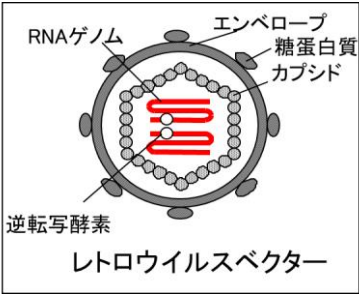
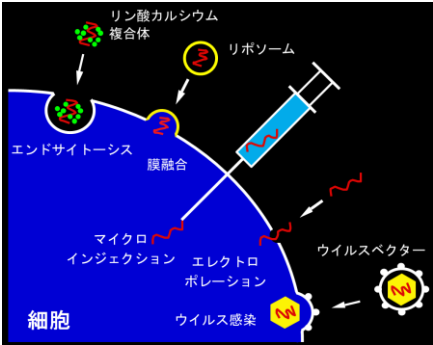
遺伝子ベクターの直接投与

体外(ex vivo)遺伝子治療

遺伝子導入細胞の移植



遺伝子導入法



ウイルスベクター	非分裂細胞への導入	長期発現	大量生産	安全性	臨床研究
レトロウイルス	×	○	○	△	352
アデノウイルス	○	×	○	△	406
AAV	○	△	×	○	81
レンチウイルス	○	○	×	△	40

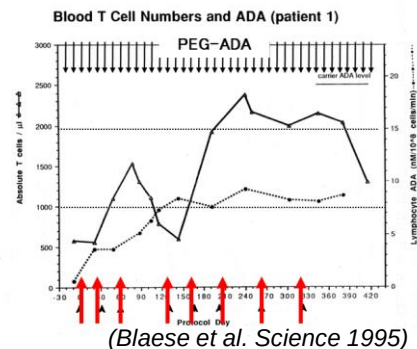
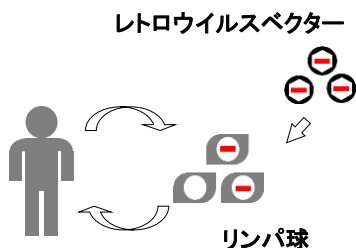
遺伝子治療の歴史

1975 年	組換えDNA実験の規制(アシロマ会議)(米)
1980 年	未承認でのヒトへの遺伝子導入(クライン事件)(米)
1982 年	遺伝子治療の倫理についての議論(Slicing life)(米) 生殖細胞の遺伝的改変の禁止、体細胞遺伝子治療の容認
1986 年	遺伝子治療ガイドライン(米)
1989 年	がん患者の遺伝子標識(米)
1990 年	先天性免疫不全症(ADA欠損症)の遺伝子治療(米) 世界最初の遺伝子治療 <i>First kids with new genes</i>
1991 年	がんの遺伝子治療(米)
1995 年	先天性免疫不全症(ADA欠損症)の遺伝子治療(日) 日本最初の遺伝子治療
1999 年	遺伝子治療による死亡事故(ゲルジンジャー事件)(米) 先天性免疫不全症(X-SCID)の遺伝子治療の有効性(仏) <i>The first cure of a genetic disease</i>
2002 年	ウイルスベクターによる白血病(仏)
2009 年	遺伝性神経変性疾患(ALD)の遺伝子治療の有効性(仏) <i>A comeback for gene therapy</i>
2011 年	血友病の遺伝子治療の有効性(英、米)

ADA欠損症(先天性免疫不全症)の遺伝子治療

世界最初の遺伝子治療

1990, Anderson et al.

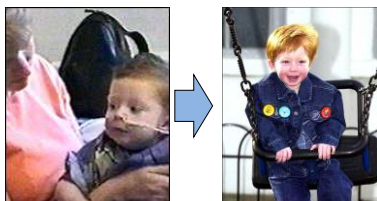
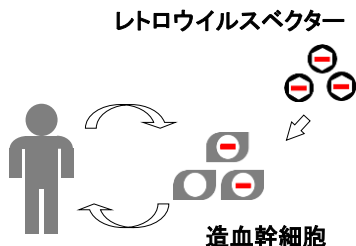


Time, 1993 July

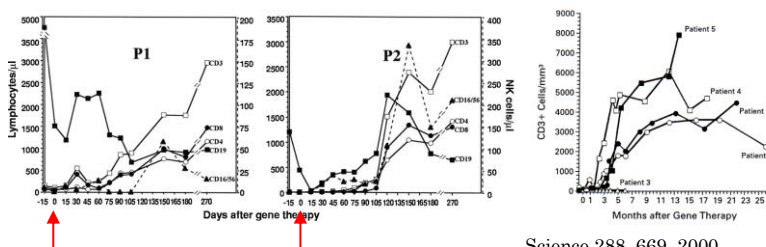
X連鎖免疫不全症(X-SCID)の幹細胞遺伝子治療

The first cure of a genetic disease

1999, Fischer et al.



He is a normal little boy now.



Science 288, 669, 2000

N Engl J Med 346, 1185, 2002

X-SCID遺伝子治療後に発症した白血病

SCIENCE VOL298 4 OCTOBER 2002

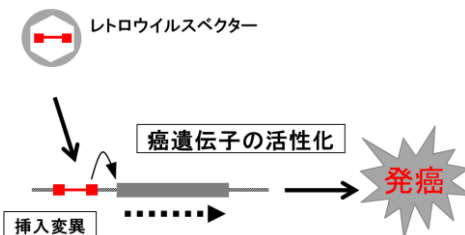
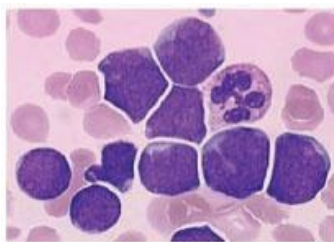
CLINICAL RESEARCH

Gene Therapy a Suspect In Leukemia-like Disease

SCIENCE VOL299 17 JANUARY 2003

GENE THERAPY

Second Child in French Trial Is Found to Have Leukemia



副腎白質ジストロフィー (ALD)の遺伝子治療



http://www.aaas.org/news/releases/2009/1105ep_ald_ahnl

Science: Gene Therapy Technique Slows "Lorenzo's Oil" Brain Disease

A strategy that combines gene therapy with blood stem cell therapy may be a useful tool for treating a fatal brain disease, researchers report in a new study in Science.

(Nature 461: 1173, 2009)



(Science 326: 805, 2009)

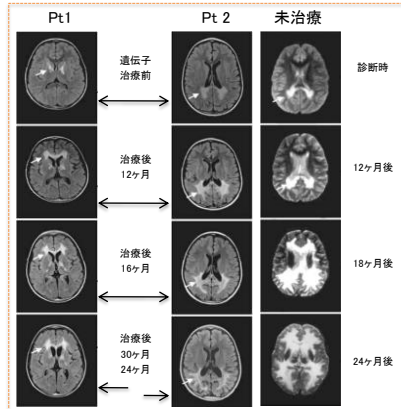


6 NOVEMBER 2009 VOL 326 SCIENCE www.sciencemag.org

RESEARCH ARTICLE

Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy

Nathalie Cartier,^{1,2*} Salima Haceni-Bey-Ahina,^{3,4,5*} Cynthia C. Bartholomae,⁶ Gabor Veres,⁷ Manfred Schmidt,⁸ Ina Kutschera,⁹ Michel Vidaut,¹ Ulrich Abel,⁶ Liliane Dal-Cortivo,^{1,3} Laure Caccavelli,^{3,4} Nizar Mahlaoui,⁸ Veronique Kiermer,⁹ Denise Mittelstaedt,¹⁰ Céline Bellesme,² Najiba Lahlou,¹¹ François Lefrère,⁹ Stéphane Blanche,⁸ Muriel Audit,¹² Emmanuel Payen,^{2,3,4} Philippe Leboucq,^{13,14,15} Bruno l'Homme,¹ Pierre Bougnères,² Christof Von Kalle,⁶ Alain Fischer,^{3,6} Marina Cavazzana-Calvo,^{3,4,5*} Patrick Aubourg^{13,14}



血友病Bの遺伝子治療

AAVベクター
の静脈内注射



2×10^{11} vg/kg

6×10^{11} vg/kg

2×10^{12} vg/kg

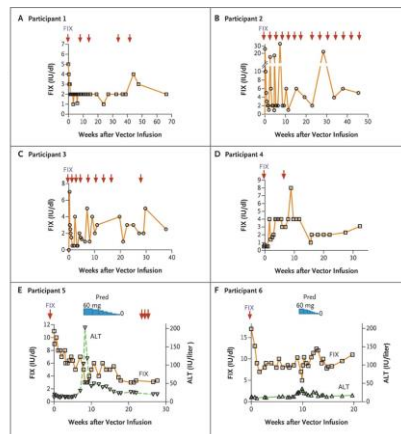
- 6人中4人で凝固因子の投与中止、2人で回数を減少
- 年間医療費が1/10以下
- Baxterが権利取得

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer in Hemophilia B

Nathwani et al., N Engl J Med (2011)



有効性が報告されている遺伝子治療

- ADA欠損症(RVによる造血幹細胞遺伝子治療)
- X連鎖免疫不全症(RVによる造血幹細胞遺伝子治療)
- 副腎白質ジストロフィー(LVによる造血幹細胞遺伝子治療)
- レーバー先天性黒内障(AAVの網膜下投与)
- パーキンソン病(AAVの脳内投与)
- 血友病B(AAVの静脈内投与)

RV:レトロウイルスベクター

LV:レンチウイルスベクター

AAV:アデノ随伴ウイルスベクター

欧米での遺伝子治療の最近の動向

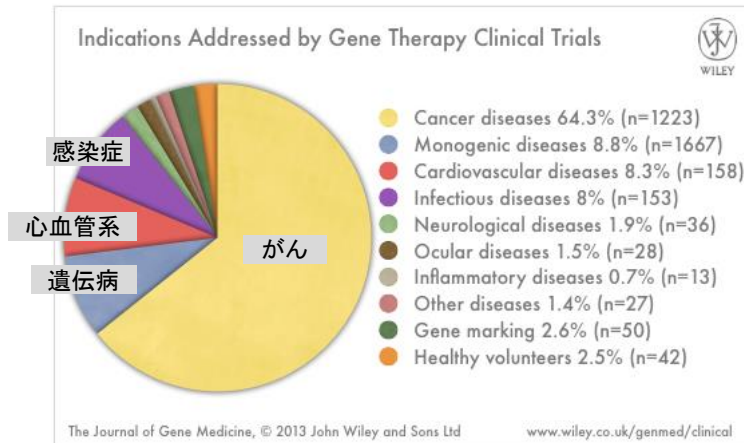
- 米国遺伝子治療学会(ASGCT)がTarget 10をNIHに提案(2012)

Target 10: 数年以内に実用化可能な遺伝子治療対象疾患

①レーバー黒内障、②ADA欠損症、③血友病、④X連鎖免疫不全症、
⑤パーキンソン病、⑥加齢黄斑変性症、⑦副腎白質ジストロフィー、
⑧サラセミア貧血、⑨EBVリンパ腫、⑩悪性黒色腫

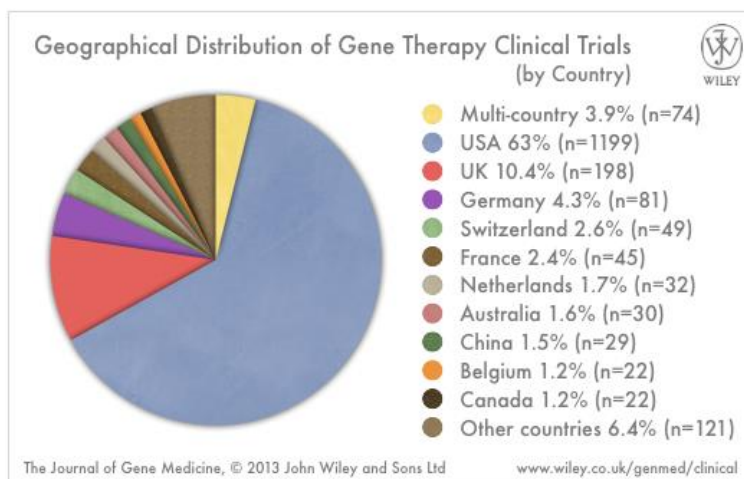
- ASGCTは遺伝子治療プロトコールのRACでの審査の中止を提案(2012)
- 大手製薬企業が遺伝子治療に参入
 - 1) GSK(ADA欠損症、Wiscott Aldrich症候群、慢性肉芽腫症、異染性白質ジストロフィー等)(2010)
 - 2) Baxter(血友病)(2012)
- 欧米で最初の遺伝子治療薬の承認
 - Glybera(脂質代謝異常症に対するAAVベクター)(2012)
- 欧米では多くの国際共同治験が計画されている

遺伝子治療の対象疾患



(Jan 2013)

遺伝子治療の国別プロトコール数



(Jan 2013)

日本の遺伝子治療が遅れている理由

1. 遺伝子治療研究に対する公的研究費が少ない
 - 日本オリジナルの研究が進まない
 - 臨床研究が始められない
2. 研究者の数が少ない
 - 若手研究者が幹細胞研究に流れてしまう
3. 臨床用ウイルスベクターの供給体制が整備されていない
 - 研究者が利用できる施設は限られている(東大医科研)
 - 企業からの参入も少ない
 - タカラバイオ(レトロウイルスベクター)
 - ディナベック(センダイウイルスベクター)
4. 臨床プロトコルの申請、審査が煩雑で時間がかかる.
 - 欧米では長くとも半年以内、日本では1年以上かかることがある
 - 施設内審査と中央審査(科学技術部会+作業委員会)の2段階審査
 - PMDAとの連携が取れていない(臨床研究で終わっている)

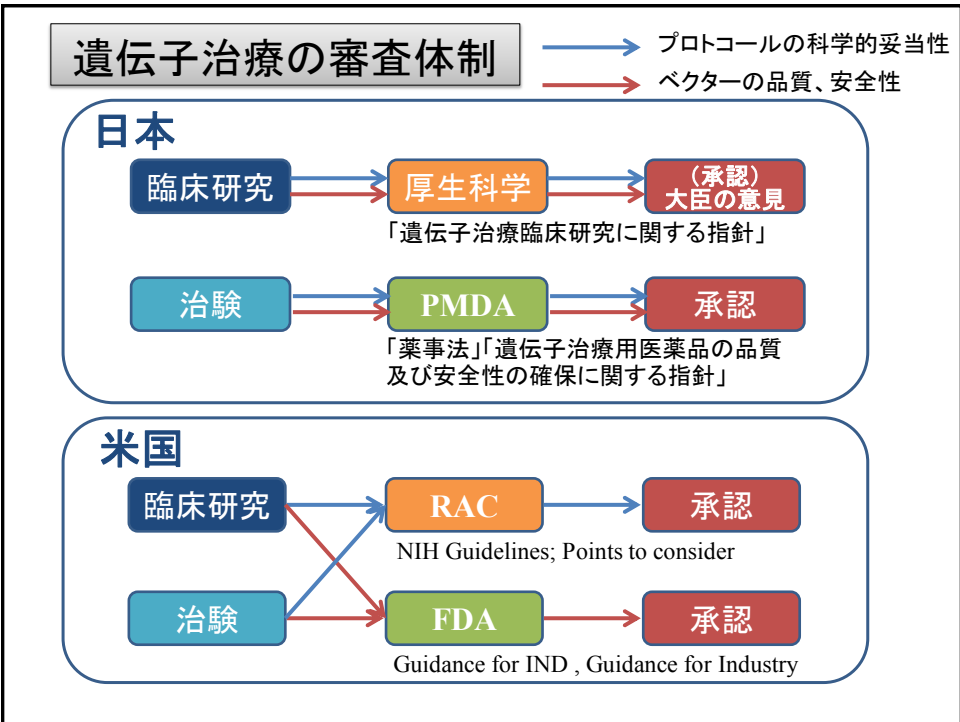
遺伝子治療の規制(日米の違い)

<日本>

- 臨床研究と、医薬品開発を目的とする臨床試験(治験)で全く別の審査が行われている
 - 臨床研究はプロトコルもベクターも厚生科学審議会で審査(「遺伝子治療臨床研究に関する指針」)
 - 臨床試験はプロトコルもベクターも医薬品医療機器総合機構(PMDA)で審査(「薬事法」「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」)
- ウイルスベクターは遺伝子組換え生物としてカルタヘナ法(生物多様性の確保)の規制も受ける

<米国>

- 臨床研究も治験も、ベクターは食品医薬品局(FDA)の審査を受ける(Guidance)
- 新規性のあるプロトコルはNIHの組換えDNA委員会(RAC)での審査を受ける(NIH guidelines: Points to consider)
- カルタヘナ法は適用されない(批准していない)



日本の遺伝子治療ガイドラインの歴史

- H2 米国でADA遺伝子治療
- H3 遺伝子治療に関する専門委員会(厚生科学)
- H5 遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン(厚生科学)
- H6 遺伝子治療臨床研究に関する指針(厚生省告示)
大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン(文部省告示)
ADA遺伝子治療申請(北大)
- H7 日本遺伝子治療学会(JSGT)
ADA遺伝子治療開始(北大)
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(薬務局長通知)
エイズ遺伝子治療申請(熊大、ミドリ十字)
- H14 遺伝子治療臨床研究に関する指針(文部科学省、厚生労働省告示)
審査手続きの簡素化、迅速化
- H15 個人情報保護法
カルタヘナ法
- H16 臨床研究指針全部改正(文部科学省、厚生労働省告示)
医薬品指針一部改正(医薬食品局長)
- H20 臨床研究指針一部改正(文部科学省、厚生労働省告示)

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(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

研究代表者 島田 隆 日本医科大学教授

研究分担者

小野寺雅史・国立成育医療研究センター・成育遺伝研究部・部長
小澤敬也・自治医大・血液内科・教授
那須保友・岡山大学・新医療研究開発センター・教授
山口照英・国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・客員研究員
内田恵理子・国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部・室長

現行の指針の問題点

1. 全体の構成に統一性がない
数回の改訂時に条文が追加されている
大半が個人情報保護の記載で占められている
2. 研究の進歩に伴う語句の定義の見直し
3. 幹細胞指針との整合性
遺伝子導入によるiPS細胞作製を想定していなかった
4. 生物多様性(カルタヘナ法)に関する申請との重複
5. ベクターの品質や安全性についての基準が明確でない
6. 申請に必要な前臨床研究(動物実験)の基準が明確でない
7. 患者フォローアップの項目が不備
重大事態の報告
経過報告

遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直し

<参考にした指針>

1. 遺伝子治療医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針（2004）
2. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（2010）
3. NIH Guideline for Research involving Recombinant DNA Molecules (2009)
4. FDA: Guidance and draft guidance for gene therapy products
 - 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)(2008)
5. EMES: Scientific guidelines for gene therapy products
 - Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (2008)
6. ICH (International Conference on Harmonization 日米欧医薬品規制調和会議): 見解

<結果と考察>

- (1)現指針の章立てを全面的に見直し、単純で分かり易い構成とした。臨床研究申請の段階で必要な情報を具体的に記載し、計画書の作成を容易にした。
- (2)最近の医学研究の進歩に合わせて遺伝子治療の定義及び適用範囲を再検討し、本指針の対象を明確にした。
- (3)遺伝子導入技術を使って作製したiPS細胞を用いた臨床研究についても、本指針の対象になるが、2重審査の弊害を避ける観点から、審査方法について今後、両委員会で調整することを提案した。
- (4)多施設共同で行う遺伝子治療臨床研究に対応するための改訂を行った。
- (5)新規性のある遺伝子導入についてはこれまで通り対象疾患を重篤なものに限定したが、新規性のない遺伝子治療の対象疾患の規制を一部緩和した。
- (6)施設内審査委員会と厚生科学技術部会の遺伝子治療臨床研究作業委員会の役割を明確にして、できるだけ審査期間の短縮を図るようにした。
- (7)臨床研究の情報の流れを一本化、緊急時にも対応できるようにした。期日を決めた研究経過報告及び終了報告書を義務づけた。
- (8)その他、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を記載した。

審査体制の見直し

1. 中央での審査の必要性

- IC定着、個人情報保護法(平成15年)、臨床研究に関する倫理指針(平成20)
- ウイルスベクターの評価が困難
 - 米国:INDとしてのFDAへの申請
 - ヨーロッパ:EMAの規制

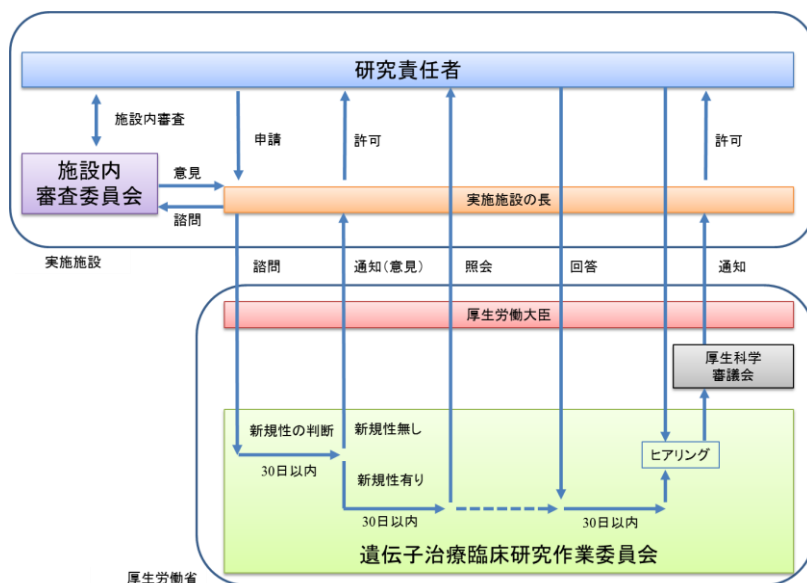
2. 委員会の役割分担

- 1) 施設内審査委員会:一般的な臨床研究としての科学性、安全性、倫理性の審査
→詳細な議事録の提出
- 2) 中央作業委員会:遺伝子治療特有のベクターや遺伝子導入の科学性、安全性の審査
- 3) 厚生科学審議会科学技術部会:倫理性も含めた最終判断

3. 具体的審査手続き

- 1) 作業委員会での新規性の判断(30日以内)
- 2) 作業委員会での書類審査(概ね30日以内)→申請者への照会事項
- 3) 作業委員会でのヒアリング(照会事項の回答が得られてから30日以内)
- 4) 厚生科学審議会での最終審査→申請者への通知→研究開始

遺伝子治療臨床研究の審査手続き



日本の遺伝子治療

- 日本最初の遺伝子治療は1995年にADA欠損症に対するリンパ球を標的とする治療として北大で行われた。
- 現在までに34のプロトコルが承認され、100人以上の患者に遺伝子治療が行われている。
- 日本では遺伝子治療が直接の原因となる重篤な有害事象は起きていない。
- 日本の遺伝子治療が遅れている理由として①研究支援(研究費)、②ベクター供給体制、③審査方法などの不備が指摘されている。
- 状況を改善するためには、遺伝子治療を規制しているガイドラインを改訂し、審査を迅速化し欧米と同様な基準で臨床研究が行える体制を作る必要がある。
- 臨床研究が進むことで、基礎研究の活性化、若手研究者の育成、公的研究費の増額が期待できる。
- 企業が参入することで、ベクター供給体制の改善や、遺伝子治療薬の治験申請の増加も期待できる。