

遺伝子治療分野における研究開発の状況と課題について

日本遺伝子細胞治療学会

藤堂具紀（理事長、東京大学医科学研究所・教授）

福原 浩（副事務局長、杏林大学医学部・教授）

2021年1月27日 第3回 再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会

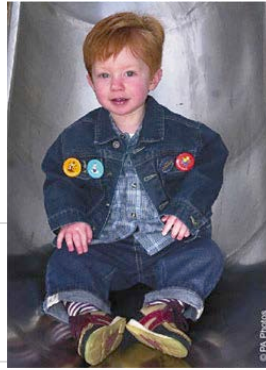
遺伝子治療分野における研究開発の状況

- 遺伝子治療の臨床応用開始から30年以上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んでいる。
- 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。現時点で承認された遺伝子治療製品も単一遺伝子疾患を対象とするものが多い。
- 一方、世界の現状は、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。
- 新型コロナウイルスワクチン開発も、ウイルスベクター（例：アストラゼネカ、J&J）やプラスミドベクター（例：アンジェス）などを用いる遺伝子治療が主要な技術として用いられている。mRNA（例：ファイザー、モデルナ）を含めれば、遺伝子（DNA）やRNAの体内細胞導入は、新型コロナウイルスワクチン開発全体の主要部分を占める。



遺伝子治療は、がん治療や感染症ワクチンなど、国民の大多数が対象となる時代

臨床試験数の推移



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

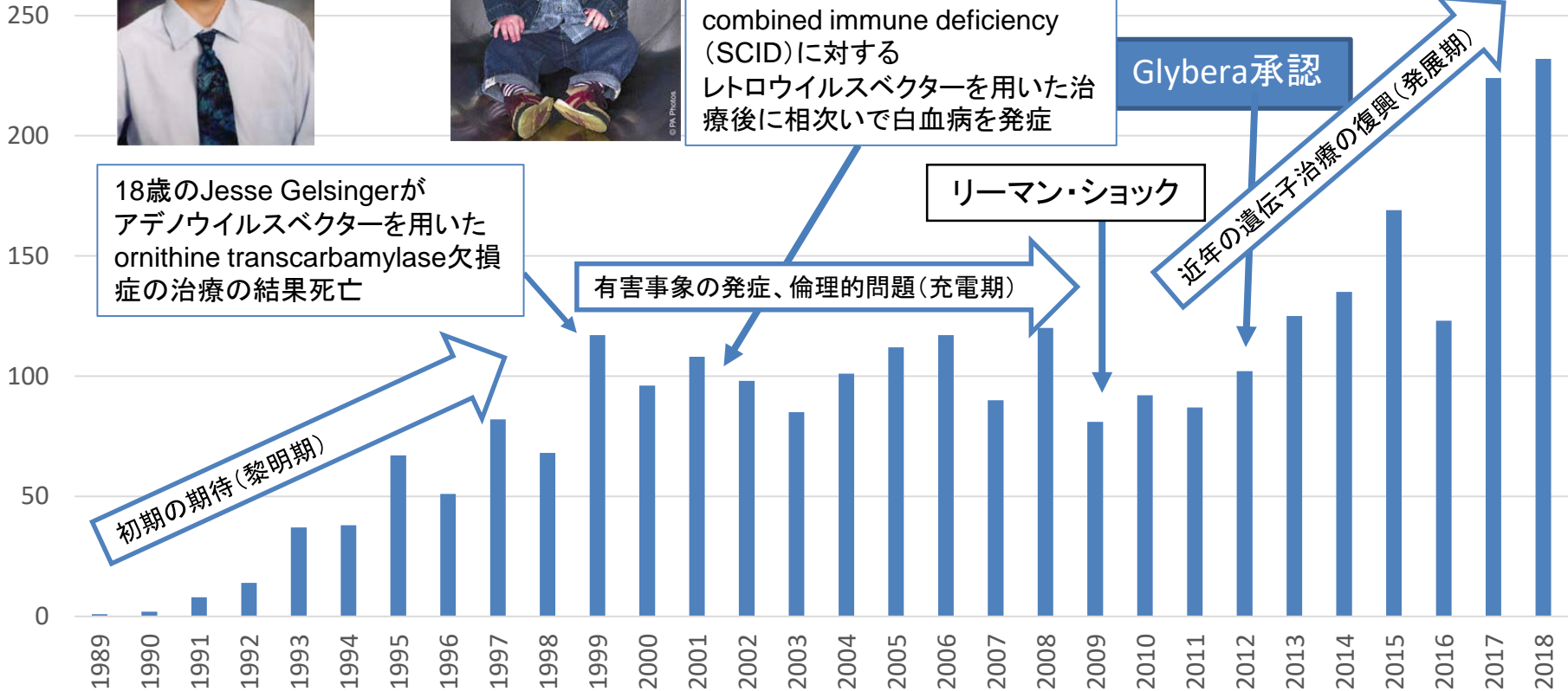
18歳のJesse Gelsingerがアデノウイルスベクターを用いたornithine transcarbamylase欠損症の治療の結果死亡

有害事象の発症、倫理的問題(充電期)

リーマン・ショック

Glybera承認

近年の遺伝子治療の復興(発展期)



出典 <http://www.abedia.com/wiley>

Wang F, J Gene Med., 21, e3108, 2019より改変

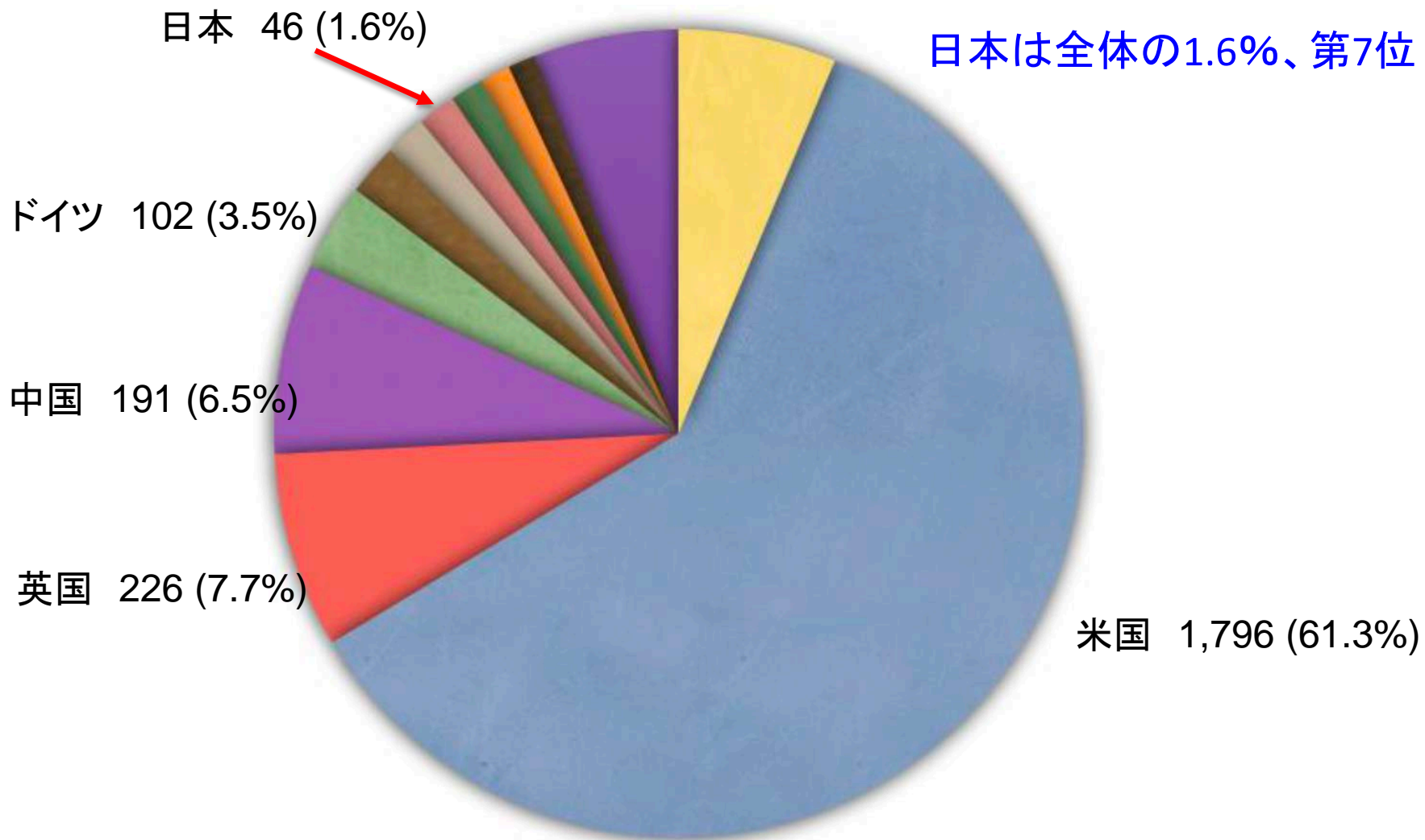
欧米で承認された主な遺伝子治療製品

製品名	企業	対象疾患	ベクター/ウイルス	承認国（年）
Glybera	UniQure	LPL欠損症（販売中止）	AAV	欧州(2012)
Imlygic	Amgen	悪性黒色腫	HSV-1	欧米(2015)
Strimvelis	GSK	ADA欠損症(使用停止中)	レトロウイルス	欧州(2016)
Zalmoxis	MolMed S.p.A.	移植片対宿主病	レトロウイルス	欧州(2016)
Luxturna	Spark Therapeutics	網膜変性症	AAV	欧米(2017)
Spinraza	Biogen/ Ionis	脊髄性筋萎縮症	AAV	欧米(2016)
Waylivra	Ionis/ Akcea	家族性カイロミクロネミア症候群	アンチセンス	欧州(2019)
Onpattro	Alnylam	遺伝性ATTRアミロイドーシス	リピッド（RNAi）	米国(2018)
Yescarta	Kite Pharma	大細胞型B細胞リンパ腫	レトロウイルス	欧米(2017)
Kymriah	Novartis	急性リンパ芽球性白血病	レンチウイルス	欧米(2017) *
Zolgensma	Novartis	脊髄性筋萎縮症	AAV	欧米(2019) *
Zynteglo	Bluebird Bio	β サラセミア	レンチウイルス	欧州(2019)

* 日本でも承認

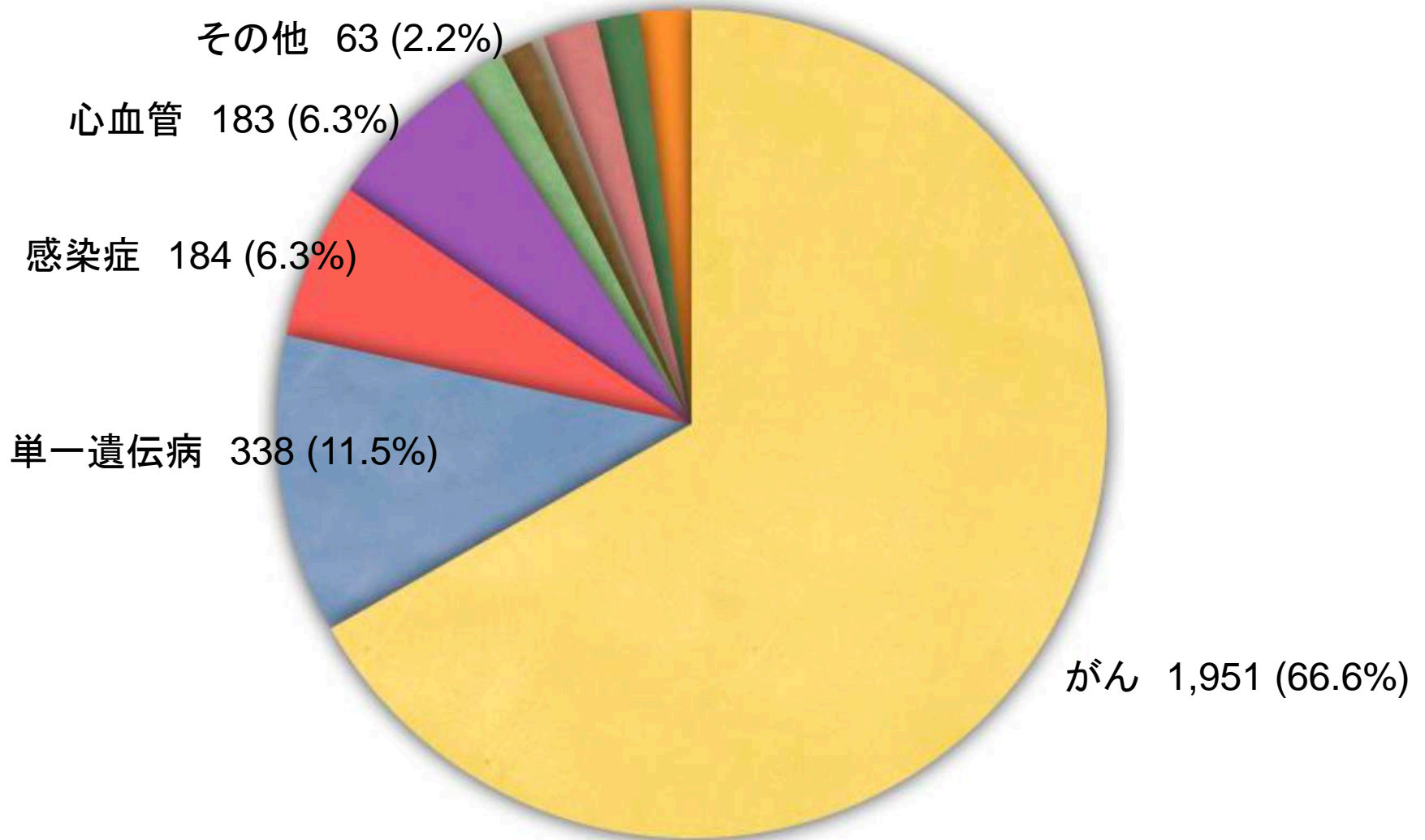
出典 各国のウェブサイトより作成

国別の臨床試験数



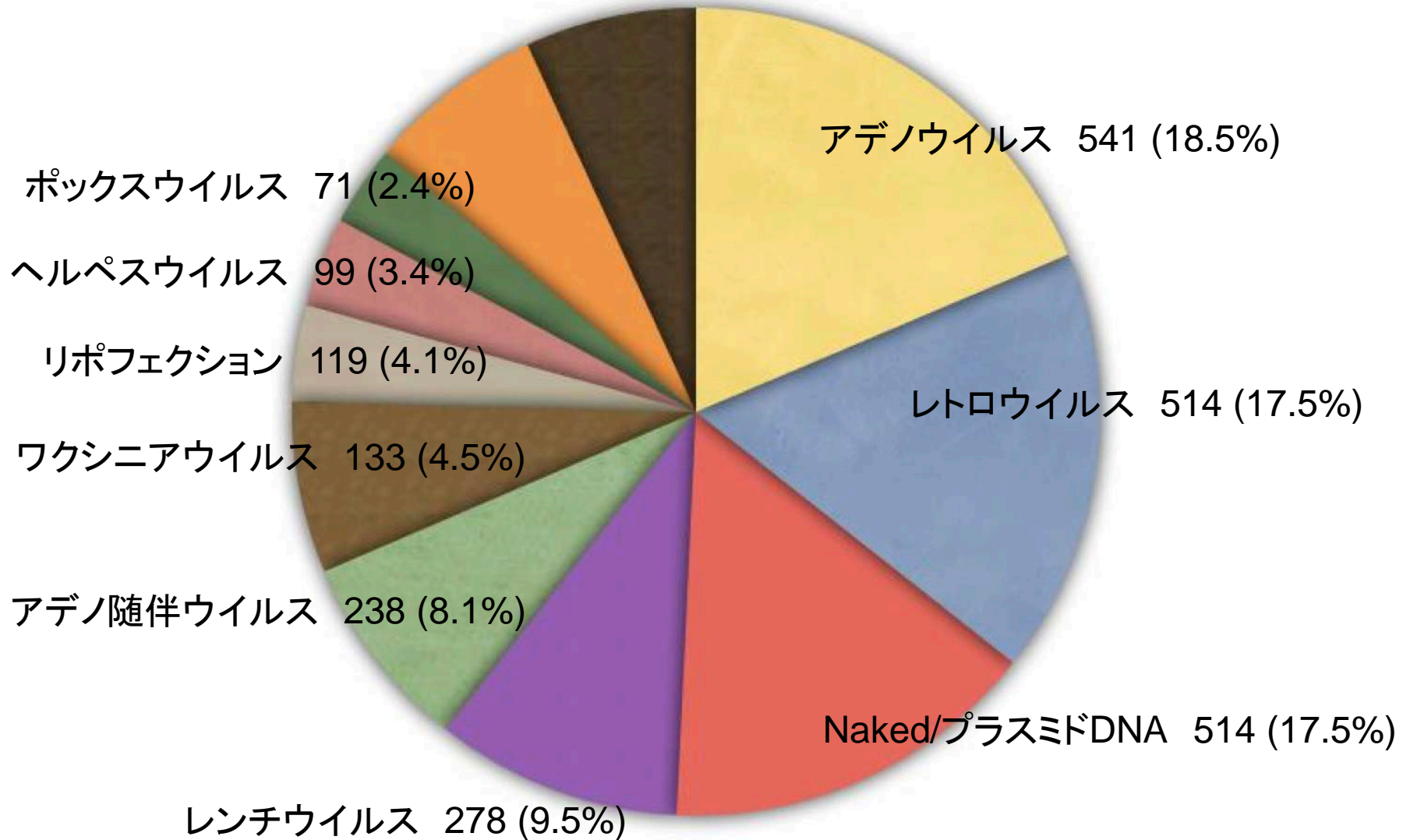
日本は全体の1.6%、第7位

対象疾患別の臨床試験数



出典 <http://www.abedia.com/wiley>
Wang F, J Gene Med., 21, e3108, 2019より改変

ベクター/ウイルス別の臨床試験数



出典 <http://www.abedia.com/wiley>

Wang F, J Gene Med., 21, e3108, 2019より改変

世界における我が国の臨床開発状況

- 我が国でも多様な分野で臨床試験が進行中であるが、臨床試験数は1.6%に過ぎない(ちなみに、日本のGDP比率は世界の6%前後)。
- 欧米で承認された製品で日本産のものがない。



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

国際競争が厳しい現況 →

日本の遺伝子治療開発を迅速に進められる環境が必要

日本で現在実施されている主な遺伝子治療の臨床試験(臨床研究を含む)

検索方法

- 「臨床研究情報ポータルサイト」*にて、遺伝子治療、gene therapy他、各疾患のキーワードで検索した。
- JSGCT理事・評議員のホームページで照合し、適宜追加修正した。
- 募集前、募集中、募集終了(試験継続)、試験終了を収集し、試験中止は削除した。
- 治験(医師主導治験を含む)をハイライトで示した。

*臨床研究情報ポータルサイトは、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が可能である。

日本で実施されている遺伝子治療の主な臨床試験(治験を含む)

がん治療用 ウイルス	募集前	局所進行食道癌患者を対象としたOBP-301・化学放射線併用療法による第I相試験
	参加者募集中	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
	参加者募集中	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
	参加者募集中	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	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
	参加者募集中	局所進行食道癌患者を対象としたOBP-301・放射線併用療法による第II相試験
	参加者募集中	治癒切除不能な膵癌患者を対象としたTBI-1401(HF10)の化学療法併用第I相試験
	参加者募集終了(試験継続中)	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)
	参加者募集終了(試験継続中)	切除不能なステージIIIb-IVの日本人悪性黒色腫患者を対象としたtalimogene laherparepvec(T-VEC)の安全性及び有効性を評価する第I相多施設共同非盲検用量漸減試験
	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	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
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	
がん	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-NSIによる臨床第I/IIa相試験
	試験終了	Ad-SGE-REIC第II相臨床試験
	参加者募集中	肝がん患者を対象としたAd-SGE-REIC-GHIによる臨床第I/Ib相試験
	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
	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
	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	悪性胸膜中皮腫患者を対象としたAd-SGE-REICの第III相臨床試験	

日本で実施されている遺伝子治療の主な臨床試験(治験を含む)

がん免疫	募集前	成人の再発又は難治性のインドレントB細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL) 患者に対するJCAR017の有効性及び安全性を評価する第2相非盲検単群多コホート多施設共同試験
	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
	参加者募集中	レンチウイルスを用いたCAR T細胞療法を受けた患者の長期追跡試験
	参加者募集中	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
	参加者募集中	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
	参加者募集中	再発又は難治性の成熟B細胞性非ホジキンリンパ腫(NHL) の小児患者を対象とするtisagenlecleucel の安全性及び有効性を評価する第II相単群多施設非盲検試験(BIANCA試験)
	参加者募集中	再発及び難治性の多発性骨髄腫(RRMM) 患者に対するBB2121の有効性及び安全性を標準併用療法と比較する第3相多施設共同ランダム化オープンラベル試験(KarMMa-3)
	参加者募集中	成人の高リスク再発又は難治性のアグレッシブB細胞性非ホジキンリンパ腫の移植適応患者に対するJCAR017の有効性及び安全性を標準療法と比較する第3相国際共同ランダム化多施設共同試験(TRANSFORM)
	参加者募集中	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
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	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1相医師主導治験
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	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1相医師主導治験
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	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	

日本で実施されている遺伝子治療の主な臨床試験(治験を含む)

がん免疫 続き	参加者募集中	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
	参加者募集中	再発及びレナリドミド難治性多発性骨髄腫患者を対象とした BCMA 標的キメラ抗原受容体発現T細胞 (CAR-T) 治療薬JNJ-68284528とポマリドミド, ポルテゾミブ及びデキサメタン (PvD) 又はダラツムマブ, ポマリドミド及びデキサメタゾン (DPd) の比較試験 (CARTITUDE-4)
	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1相医師主導治験
	参加者募集終了(試験継続中)	治療抵抗性又は再発の大細胞型B細胞リンパ腫日本人患者を対象としたKTE-C19の多施設共同、非盲検、単群、第II相試験
遺伝性疾患	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
	参加者募集中	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) 欠損症に対するLCAT遺伝子導入前脂肪細胞の自家投与による再生医療/遺伝子治療の医師主導治験
	参加者募集終了(試験継続中)	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
	参加者募集終了(試験継続中)	AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究
	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
	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
その他	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
	参加者募集中	中等症から重症の血友病B成人男性患者に対するPF-06838435によるFIX遺伝子導入の有効性及び安全性を評価する試験(第III相)
	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)
	参加者募集中	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
	参加者募集終了(試験継続中)	両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーを有する日本人患者を対象にvoretigene neparvovecを網膜下注射した際の有効性及び安全性を確認する非遮蔽単群試験
	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	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モ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
	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
	試験終了	XRP0038/NV1FGFの下肢虚血患者に対する第III相試験

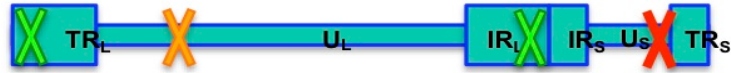
2020年12月末現在

本邦の承認済み再生医療等製品

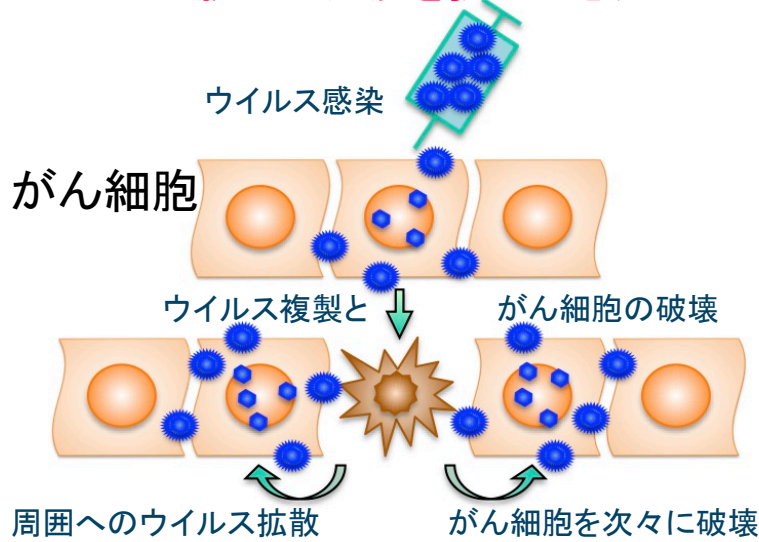
分類	製品名	企業	対象疾患	販売年
細胞治療	ハートシート	テルモ	虚血性心疾患による重症心不全	2015
	ジェイス	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	広範囲熱傷	2007
	ジャック	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	外傷性軟骨欠損症、 離断性骨軟骨炎の臨床症状緩和	2012
	テムセルHS注	JCRファーマ	造血幹細胞移植後の 急性移植片対宿主病	2015
	ネピック	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	角膜上皮幹細胞疲弊症	2020
	ステミラック	ニプロ	外傷性脊髄損傷	2018
遺伝子治療	キムリア	ノバルティス	B細胞性急性リンパ芽球性白血病 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	2019
	コラテジェン	アンジェス	慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	2019
	ゾルゲンスマ	ノバルティス	脊髄性筋萎縮症	2020
	デリタクト注 (G47Δ)	第一三共	悪性神経膠腫	承認申請中

出典
各製品のウェブサイトより作成

G47Δ 第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型



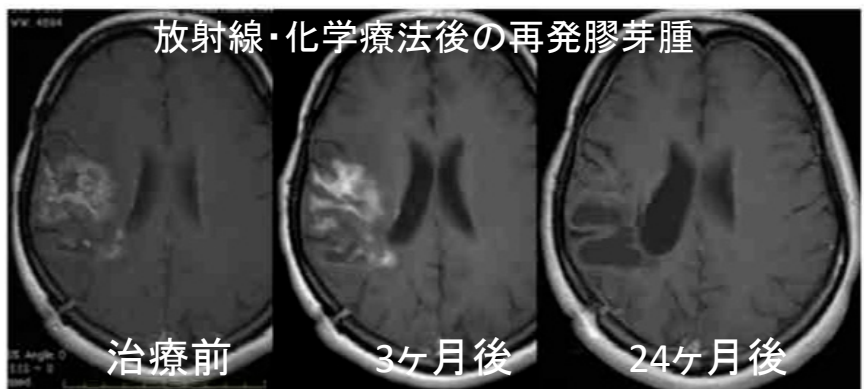
三重変異によるがん細胞特異性
 高い抗腫瘍効果・高い安全性
 抗がん免疫を強力に惹起



悪性脳腫瘍を対象とした臨床開発 (腫瘍内投与)

2004年10月	研究費獲得・臨床開発開始(がんTR事業)
2009年 5月	遺伝子治療臨床研究の承認(厚生労働大臣)
2009年11月	First-in-human臨床試験(第I-IIa相)開始
2014年11月	First-in-human臨床試験 終了
2015年 5月	第II相試験(医師主導治験) 開始 脳腫瘍内投与 最大6回 4週間間隔
2016年 2月	厚労省「先駆け審査指定品目」に指定
2017年 7月	希少疾病用製品に指定
2018年 7月	中間解析で高い有効性→治験の早期終了
2020年12月	製造販売承認申請(悪性神経膠腫)

G47Δの長期的効果 FIH試験(2回投与)



日本の遺伝子治療分野における研究開発の課題

1. 基盤研究とTR(トランスレーショナル・リサーチ)専門家育成の重要性
2. 規制と制度のハードル
国際競争で不利にならない制度環境
3. 遺伝子治療開発・TR拠点病院の必要性
3. 国民への情報発信
「遺伝子組換え」に対する正しい情報発信と不信感の払拭

1. 基盤研究とTR専門家育成の重要性

国際競争に勝つには基盤研究の強化が必須

オリンピックでいきなり金メダルは取れず、まずは選手を育て強化する必要がある

遺伝子治療の基盤研究の重要性

- 革新的医療はアカデミアから生まれる
- 効率的な遺伝子分配やベクター改良の基盤研究の推進が臨床開発の発展につながった歴史的事実（充電期より発展期へ）
- 遺伝子治療開発には分子生物学やウイルス学など学問融合的な遺伝子治療特有の基盤研究が必要
- 研究費の全体額と研究者の数は比例： 研究者数と国際競争力は比例

1. 基盤研究とTR専門家育成の重要性

遺伝子治療とTRの現状

- 臨床開発には多くの年数と資金が必要
- 革新的であればあるほど製薬企業の早期参画は望めない
- アカデミア発の臨床開発に必要な研究費の確保の困難
- 現状では複数の大型研究費を3年ごとに自転車操業的に獲得する必要
(そのため、研究費の申請書や報告書の作成に忙しく、研究を進める暇がない)
- 研究費は、国としての投資であり、研究への投資が、医療費の削減や産業化などで国の利益につながるなど、国全体の観点から研究費交付が考えられるべき
- 遺伝子治療の臨床開発・TRでは基礎研究に比べIFの高い論文が書けない
→ 専門家育成にはキャリアパスも重要
- TRに特化した拠点病院が必要

2. 規制と制度のハードル

国際競争で不利にならない制度環境の構築が必須

- 遺伝子治療臨床研究に対する規制
- カルタヘナ法の問題
- 再生医療との規制の差異
- 治験実施上の欧米との格差

遺伝子治療臨床研究に対する規制

制度イノベーションは技術イノベーションのあとになるのが常
とはいえ、遺伝子治療開発は国際競争 → 日本の制度対応の加速化

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

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。新型コロナウイルスワクチンも遺伝子治療。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。
- 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。

2019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。

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
- 国内法は医薬品開発のために自然環境中のウイルスを保護するという不条理
ウイルスベクターを用いる**新型コロナウイルスワクチンもカルタヘナ法の対象!**

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

バイオセイフティーには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

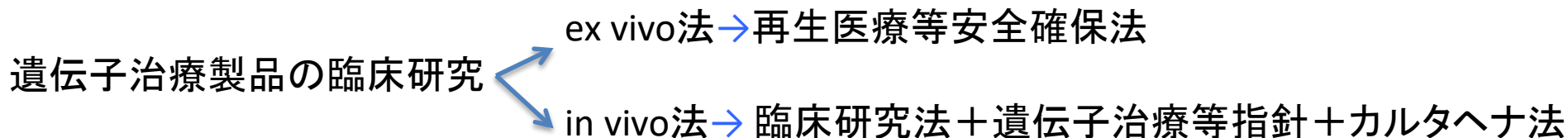
- カルタヘナ法は、本来前者①が対象であるにもかかわらず、遺伝子治療においては、趣旨とは異なる後②を対象として規制が行われている
- 遺伝子治療開発において、治療に用いるベクターやウイルスの体内動態や体外排出を知ることは極めて重要。= 抗がん薬の体内動態や代謝と全く同じ
- 欧米と同じく、臨床開発の過程で調査・審査すべきことであり、カルタヘナ法の対象として臨床試験とは別途の申請書や審査があるのは不合理である
- 遺伝子治療でのカルタヘナ対応 = 世界で「**日本だけがやっているおかしなこと**」。日本発の遺伝子治療開発者のみに課せられる労力と時間。それによる**臨床開発の遅れは、国民の不利益となる**

再生医療との規制の差異

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。

治験実施上の欧米との格差

- 第 I 相試験の開始までのハードルが高い
 - 特に治験製品に対し市販製品と同じくらいの高い品質の要求
 - カルタヘナ法の申請も必要（臨床には第一種、治験製品製造には第二種）
- 治験開始前の事前面談から承認申請まで同一の審査メンバーが望ましい
FDAでは：
 - preIND相談から承認申請まで1つの審査チーム → 治験デザインや治験開始前の合意が承認申請まで審査メンバーにより引き継がれる
 - 審査メンバーは審査の専門
 - 審査メンバーは市販後に新たに判明する副作用について免責
- 日本は皆保険制度であり、医療システムも欧米と異なるため、重篤疾患を対象とした大規模なランダム化比較試験が困難→日本独自の治験様式が必要
- 専門協議の弊害
 - 遺伝子治療の革新的技術には開発者以上の専門家がいなくても多い
 - 臨床試験企画や規制対応の経験がない「専門委員」による「机上の空論」的批判のリスク
 - 開発者以外の意見を聞くことの重要性は理解できるが、かならずしも「一般的」とならないため、専門協議が開発や適応範囲を左右するべきではない
 - 審議や市販後の批判予測ということであれば、関連学会や関連患者団体からの代表なども構成員に含まれるべき
 - 専門協議対応のために長い期間を要する→承認申請の遅れ

3. 遺伝子治療開発・TR拠点病院の必要性

米国NIH Medical Center (通称Building 10)は研究医療に特化した国立の総合病院
日本のカウンターパートが必要

- TRの推進には、TRに関連した広範な専門知識と実践経験が必要
【 知的財産権、臨床用製品プロセス開発とGMP製造、品質評価、
非臨床試験、臨床試験計画、規制対応、臨床実施体制、実用化・産業化 】
- 遺伝子治療と再生医療を実践する病院、遺伝子治療の治験製品製造施設、
研究倫理 そしてTRに精通した専門家チームが揃うことが重要

遺伝子治療開発・TR拠点病院により期待される成果

1. 実用化のスピードアップ
→ さまざまな新規遺伝子治療を一病院で集中的に開発
2. 日本の遺伝子治療開発の司令塔として機能
→ 後続の教育、アカデミアや企業の窓口かつ総合支援
3. 成果を効率的に日本の新しい産業へとつないで医療革新と社会・経済効果
→ 効率のよい国産の革新的創薬

4. 国民への情報発信



開発が進む新型コロナウイルスワクチンは遺伝子治療やmRNA治療

ゲノム編集技術を応用した食材の開発(肉厚の魚など)の推進

ゲノム編集は
遺伝子組換え技術
のひとつ



病気を治す遺伝子治療の開発とのハードルの差

欧米の遺伝子治療
日本の再生医療
動植物のゲノム編集

不必要な規制格差を無くす必要

国民への正しい情報発信により、「遺伝子組換え」の不信感・アレルギーを解消