

GCP レター

今回のテーマ【遺伝子治療】

第 50 号 2019 年 3 月 29 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター

2019年2月20日、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会において、重症虚血肢を対象とした遺伝子治療薬「コラテジェン」の条件及び期限付での製造販売が了承されました。

今後、国の承認が得られれば、条件及び期限付ではありますが、国内初の遺伝子治療薬となります。

当該遺伝子治療薬は2008年3月に製造販売の承認申請が行われましたが、症例数の少なさを指摘され、2010年に一旦、承認申請は取り下げられました。2013年に薬事法が改正され、遺伝子治療薬を含む再生医療等製品の早期実用化に向けた条件及び期限付承認が導入されたことにより（GCPレター第49号をご参照下さい）国内開発が再開され、2018年1月22日に再申請されました。今回は、遺伝子治療について見てゆきましょう。

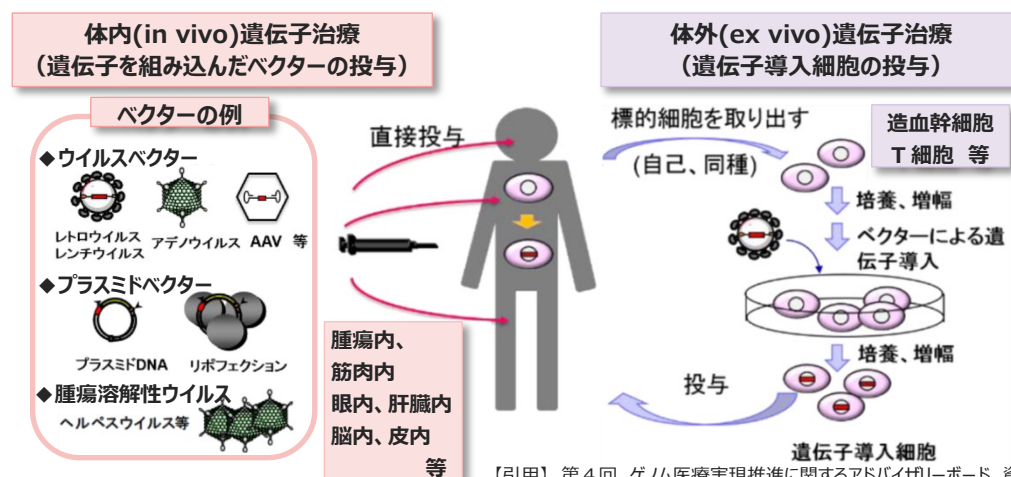
遺伝子治療の区分

遺伝子治療は疾病の治療又は予防を目的として行われます。

一般的に、その投与方法から体内(in vivo)遺伝子治療と、体外(ex vivo)遺伝子治療に分類されます（図1）。

具体的には、体内(in vivo)遺伝子治療では、目的遺伝子を組み込んだウイルスベクターやプラスミドベクター、腫瘍溶解性ウイルス等を用いて、体内に直接投与されます。一方、体外(ex vivo)遺伝子治療では、標的細胞を体外に取り出して培養・増幅したのち、ベクターにより、目的遺伝子を導入した細胞が体内に投与されます。

（図1）体内遺伝子治療と体外遺伝子治療



【引用】第4回 ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 資料4-1、P4、一部改変

遺伝子治療に関する規制

遺伝子治療に関する規制は表1のとおりです。体内(in vivo)遺伝子治療か体外(ex vivo)遺伝子治療かによって、適用される法律が異なります。治験は薬機法の規定に基づいて実施されます。体内(in vivo)遺伝子治療の臨床研究には、遺伝子治療等臨床研究に関する指針に加え、臨床研究法が適用されます。一方、体外(ex vivo)遺伝子治療の臨床研究は、再生医療等安全確保法(第1種)（GCPレター第49号をご参照下さい）に基づき実施されます。

(表1)

	治験	臨床研究
体内(in vivo)遺伝子治療	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)	臨床研究法 +
体外(ex vivo)遺伝子治療		遺伝子治療等臨床研究に関する指針※ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (再生医療等安全確保法 (第1種))

【引用】第4回 ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 資料3-3、P1 一部改変

※ 今般、ゲノム編集技術の進歩により外部から遺伝子を導入せずに効率よく遺伝子を改変することが可能となったこと、及び臨床研究法（平成29年法律第16号）の施行に伴い、遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しが行われ、2019年2月28日付けで同指針が改正され、2019年4月1日より施行されます。

遺伝子治療の歴史

創世期

- 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）：先天性免疫不全症（ADA^{※1}欠損症）
- 1995年：日本で初めての遺伝子治療実施：ADA欠損症（※1 アデノシン・デアミナーゼ）

停滞期

- 1999年：アデノウイルスベクターによる死亡事故（Gelsinger事件）（米）
- 2000年：X連鎖免疫不全症（X-SCID）遺伝子治療で初めての成功例が報告される（仏）
- 2002年：X-SCID遺伝子治療の副作用で白血病発症（仏）

再興期

- 2008年頃から単一遺伝子疾患を中心に成功例の報告が相次ぐ
- 2012年：米国遺伝子治療学会（ASGCT）が、**Target 10^{※2}**を発表

実用化

- 2012年：先進国で初めての遺伝子治療製品（AAV）が欧州で承認
- 2015年：欧米で初めての腫瘍溶解性ウイルス製品（HSV）が欧米で承認
- 2016年：欧州で遺伝子導入細胞製品2品目承認（ADA欠損症、GVHD予防）
- 2017年：米国でCAR-T細胞製品2品目、遺伝子治療製品（レーバー病）1品目承認

※2 Target 10

5~7年以内に実用化が期待される遺伝子治療対象疾患

1. レーバー先天性黒内障 ⇒ 米国で承認（2017）（Spark Therapeutics社）
2. ADA欠損による重症免疫不全症（ADA-SCID）⇒ 欧州で承認（2016）（GSK社）
3. 血友病B ⇒ Phase I/II（Baxter社、Spark Therapeutics社）
4. X-SCID ⇒ Phase I/II
5. パーキンソン病 ⇒ Phase I
6. 加齢黄斑変性 ⇒ Phase I（Sanofi-Genzyme社）
7. 副腎白質ジストロフィー ⇒ Phase II/III（Bluebird Bio社）
8. サラセミア（溶血性貧血）⇒ Phase II/III（Bluebird Bio社）
9. リンパ腫 ⇒ 米国で承認（2017）（Novartis社、Kite Pharma社）
10. メラノーマ（悪性黒色腫）⇒ 欧米で承認（2015）（Amgen社）

2012年に発表された Target 10 中
4品目（赤字）が2017年までに承認

【引用】第4回 ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 資料 4-1、P6 及び P8、一部改変

条件及び期限付承認の課題

症例数の少なさを指摘され、一旦は承認申請を取り下げた「コラテジェン」の再申請が可能になったのは、薬事法の改正により、遺伝子治療薬を含む再生医療等製品の条件及び期限付承認の制度が導入されたからです。

条件及び期限付承認は、少ない症例でも有効性が推定されれば条件付き・期限付きで承認し、その後に症例数を増やして有効性を調べ、その結果により正式承認する制度です。

今回、「コラテジェン」の条件及び期限付承認では、5年以内に以下を行い、有効性を示すことが正式承認の条件となっています。

- ①重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること。
- ②条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する全症例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

上記を実施する際の課題は、症例数を集められるかどうかです。「コラテジェン」では200人の患者を対象として、有効性を示す必要があります。ちなみに、条件及び期限付承認の第1号の製品となった、虚血性心疾患による重症心不全治療用の細胞シート「ハートシート®」は、5年以内では条件達成が困難となり、期限が3年延長されました。

アドバイザリーボード運営事務局からのお知らせ

今回のGCPLetterはいかがでしたか。
GCPLetterに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザリーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザリーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com

GCPLetterのバックナンバー：
<https://www.j-smo.com/advisoryboard/archive/>



【次回の発行予定】

日ごとに暖かさを感じられるようになりましたが、お元気にお過ごしでしょうか。

次回のGCPLetterは2019年4月26日発行予定です。
楽しみにして下さい。



医薬の進歩に、Human Valueを。

住所：東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング
TEL：03-6779-8160（代表）
URL：<https://www.j-smo.com/>

CMIC サイトサポート・インスティテュート株式会社
シミックグループ