

表2 バイオ後続品／バイオシミラー 各極での呼称、定義、および、ガイドライン

国／地域	呼称	定義	主な法律またはガイドライン
日本	バイオ後続品 Follow-on Biologics	国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品	バイオ後続品の承認申請について 平成21年3月4日 薬食発第0304004号【2009年】
欧州	Similar Biological Medicinal Products (Biosimilar Medicines)	A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorised (the 'biological reference medicine') .	Directive 2001/83/EC (amended by 2003/63/EC)【2003年】 Guideline on Similar biological medicinal products CHMP/437/04【2005年】
米国	Biosimilar Biological Products	Biosimilar or Biosimilarity means that “the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components,” and that “there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.”	Biological Price Competition and Innovation Act【2010年】 Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (DRAFT)【2012年】
カナダ	Subsequent Entry Biologics (SEBs)	A biologic drug that enters the market subsequent to a version previously authorized in Canada, and with demonstrated similarity to a reference biologic drug	Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)【2010年】
韓国	Biosimilar Products	A "biosimilar product" is a biological product that is comparable to already marketed reference products in terms of quality, safety and efficacy.	Guideline on the evaluation of biosimilar products【2010年】
インド	Similar Biologics	A biological product/ drug produced by genetic engineering techniques and claimed to be “similar” in terms of safety, efficacy and quality to a reference biologic, which has been granted a marketing authorization in India by Drug Controller General of India on the basis of a complete dossier, and with a history of safe use in India.	Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India【2012年】
WHO	Similar Biotherapeutic Products (SBPs)	A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product	Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)【2009年】

表3 各極のガイドラインの特徴

	適用対象	参照品	剤形・投与経路	臨床試験	効能効果の外挿	互換性・代替性
日本	遺伝子組換えタンパク質・ペプチド及びそれらの誘導体 (*)	・日本承認製品	原則的に参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性に関する試験は省略可能 ・必要に応じて免疫原性を含む臨床安全性試験を実施	可能	少なくとも製造販売後調査の期間は、混用・代替を避ける
欧州	組換えタンパク質医薬品 (*)	・欧州承認製品 ・次回の改訂で、海外承認製品の利用も認める方向	・参照品と同じ ・参照品と異なる場合もあり得る	・必要 ・免疫原性の評価は必須（長期投与される製品では1年間）	可能	各国の規制要件
米国	タンパク質医薬品 (*)	・米国承認製品 ・動物実験や臨床試験の一部において、米国以外で承認された製品を使用することも可能	参照品と同じ（参照品の投与経路全てについて承認を得る必要はない）	・PK、PD試験のみで十分な場合もあり得る ・免疫原性は少なくとも1つの試験で評価（長期投与される製品では1年間） ・非劣性試験が許容される場合もある	可能	互換性があると認められた製品については、代替も可能
カナダ	組換え／細胞培養タンパク質医薬品	・カナダ承認製品 ・カナダ承認製品と同じ企業の海外承認製品の使用も可能	参照品と同じ	・必要 ・免疫原性の評価は必要 ・非劣性試験が許容される場合もあるが、効能効果の外挿は難しくなる	可能	（記載なし）
韓国	タンパク質医薬品 (*)	・韓国承認製品 ・韓国承認製品と同じものを海外から購入して使用することは可能	参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性に関する試験は省略可能 ・全ての被験者について免疫原性を評価 ・同等性試験	可能	（記載なし）
インド	組換えタンパク質医薬品	・インド承認されている先行品 ・先行品がインドで承認されていない場合は、先行品承認国での原則4年以上の市販実績	参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性・安全性の確認のための試験は省略可能 ・免疫原性の評価は必要 ・非劣性試験が許容される場合もある	可能	（記載なし）
WHO	組換えタンパク質医薬品のように、十分に特性解析された生物薬品	・自国承認製品 ・自国承認製品がない場合、海外承認製品の利用を考慮	参照品と同じ	・必要 ・免疫原性の評価は常に必要 ・同等性試験を推奨	可能	各国の規制要件

(*) これ以外の生物薬品について、ガイドラインの適用対象ではないものの、バイオ後続品／バイオシミラーとしての開発可能性はあるとされている。

－先端バイオ医薬品規制に関する研究－

研究分担者：内田恵理子（国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部第一室長）

研究要旨

先端バイオ医薬品規制に関する研究として、24年度は、がん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品、25年度はプラスミドDNAワクチン、26年度は増殖性ウイルス製品について開発動向と規制状況の調査を行い、各製品の臨床開発の現状を明らかにすると共に、これら製品の品質、安全性確保において考慮すべき点を考察した。

キーワード：遺伝子改変細胞、プラスミドDNAワクチン、増殖性ウイルス、国際動向

A. 研究目的

本研究は、遺伝子治療製品や細胞治療製品等の先端バイオ医薬品（再生医療等製品）の品質、有効性、安全性確保のための規制の国際調和の推進に関わる研究を行うことを目的としている。これら先端バイオ医薬品（再生医療等製品）は、従来の化学薬品やバイオ医薬品とは異なる構造・特性・生物活性・作用機序を持つものであり、品質、有効性、安全性確保には従来の医薬品とは異なる視点が必要である。またこれら医薬品の開発・実用化の促進には規制の国際調和が必要である。

24年度は、遺伝子工学技術を用いたがん免疫療法用製品、特にがん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品を中心に、国内外の開発動向と規制状況を調査した。25年度は、がん免疫療法にも用いられるプラスミドDNAワクチンの開発と規制の国際動向について調査を行った。26年度は増殖性ウイルス製品について開発動向と規制状況の調査を行った。

B. 研究方法

各製品の開発動向は米国国立衛生研究所（NIH）の治験データバンクClinicalTrial.govに登録されている治験プロトコールを中心に、関連する書籍や論文等を調査・分析した。規制動向は、米国食品医薬品

局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）のHP情報を中心に調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は調査研究であり、倫理面への配慮が必要な試料・資料の取り扱いはない。

C. 研究結果及び考察

1. 製品開発の現状

(1) 遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品

1.1 がん免疫療法用製品の種類と特徴

がん免疫療法は能動免疫療法と受動免疫療法に大別される（表1）。能動免疫療法は、宿主の樹状細胞による抗原提示能や、液性免疫、細胞性免疫を活性化して宿主の抗免疫を誘導する方法で、いわゆる治療用がんワクチンと呼ばれるペプチドワクチンや、DNAワクチン、組換えウイルスや細胞など、多種多様な剤形が用いられている（図1）。一方、受動免疫療法は、それ自体が直接、抗腫瘍免疫能を持つ細胞や抗体を投与する方法で、細胞性免疫の中心的役割を担うがん細胞特異的CTLを体外で活性化したり、遺伝子導入により作製して投与する養子免疫細胞療法や、液性免疫を担う抗腫瘍抗体を直接投与する方法などがこれに該当する。

この中で、遺伝子工学技術、遺伝子治療技術を用いたものとしては、能動免疫療法に用いられるDNA（プラスミド）ワクチン、組換えウイルス・細菌ベクターワクチン、遺伝子改変細胞ワクチンと、受動免疫療法に用いられる遺伝子改変T細胞が該当する。

1.2 治療用がんワクチンの開発動向

治療用がんワクチンは、大きく分けてがんペプチドワクチンと呼ばれる9-10アミノ酸からなるがん細胞（がん抗原）特異的ペプチドやタンパク質からなるもの、樹状細胞やがん細胞などの細胞治療薬に該当するもの、プラスミド（DNAワクチン）やウイルスベクター、遺伝子改変細胞など遺伝子治療に該当するものに分類される。治療用がんワクチンについて、NIHの治験登録を検索した結果、1067プロトコールがヒットした。プロトコールの詳細を検討し、分野別に示したものが図2である。樹状細胞やがん細胞を含めた細胞治療薬が最も多く、次いでペプチドワクチンのプロトコールが多いが、遺伝子治療薬に該当するものやDNAワクチンも一定数存在する。

遺伝子工学を利用したがんワクチンに絞ってさらに詳細に検討した（図3）。治験プロトコール総数273件中、組換えウイルスを用いたプロトコールが77件と最も多い。これは複数回の免疫を行う際、異なる種類のウイルスを投与するものが含まれる。vaccinia virus48件、fowlpox virus38件など、一過性に増殖能と強い抗原性を持つウイルスがウイルスワクチンとしてよく使われている。DNAプラスミドと遺伝子組換え細胞はいずれも30件以上の治験が登録されている。遺伝子組換え細菌を用いたプロトコールも1件登録されている。

1.3 治療用がんワクチンとしての遺伝子改変細胞の開発動向

治療用がんワクチンとして用いられている遺伝子改変細胞について、さらに詳細に開発動向を分析した（図4）。用いられている細胞の種類としては、がん細胞と樹状細胞（DC）に大別される。

遺伝子改変がん細胞は、がん抗原を発現しているがん細胞にさらに宿主の免疫活性化に関与するサイ

トカインなどの遺伝子を導入し、がん抗原に対する抗腫瘍免疫をより強力に誘導しようとするものである。がん細胞は、放射線照射等の処理を行い、遺伝子発現は起こるが、生体内での増殖性を持たない細胞が用いられる。

がん細胞に対する導入遺伝子としては、顆粒球コロニー刺激因子GM-CSFが最も多く11件で用いられており、次いでIL-2が10件、CD40Lが5件であった。GM-CSFは、抗原提示細胞、特に樹状細胞に作用してその抗原提示能を増強し、最終的にCD8+細胞障害性T細胞（CTL）を介して宿主の抗腫瘍免疫能を増強する作用があることから導入遺伝子として頻用されている。GM-CSF遺伝子は単独で導入されている例が多いが、抗原提示細胞の活性化に作用するCD40リガンド（CD40L）遺伝子や、TGFβ2アンチセンス遺伝子と共導入される例もある。一方、細胞性免疫を活性化させるIL-2遺伝子は、CD40LやLymphotoxin遺伝子と組み合わせて導入されている。

がん細胞の種類としては、同種がん細胞株を用いた例が15件、自己がん細胞を用いた例が11件である。医薬品としての開発が進めやすい同種がん細胞の開発が多く行われているが、自己がん細胞と比較して特異性が低い可能性がある。同種がん細胞株では、複数の細胞株を混合して用いることも行われている。自己がん細胞を遺伝子改変して用いるプロトコールは、かなり以前から行われており、日本でも、患者の自己腎がん細胞を取り出してレトロウイルスベクターによりGM-CSF遺伝子を導入後、放射線照射により増殖能を消失させてから患者に戻すという遺伝子治療臨床研究が、1998年に承認され、東京大学医科学研究所で実施された。

がん細胞を用いた治療用がんワクチンとして、現在、最も開発段階が進んでいるものとしては、NovaRx社が開発中のBelagenpumatucel-L（商品名Lucanix）が挙げられる。Belagenpumatucel-Lは、4種類の同種由来非小細胞肺癌（NSCLC）細胞株にTGFβ2のアンチセンス遺伝子をプラスミドとして細胞に導入したものである。TGFβ2はがん細胞から分泌される免疫抑制性サイトカインであり、樹状細胞のT細胞活性可能やサイトカイン産生、細胞障害活

性の抑制、制御性T細胞や制御性DCなどの免疫抑制性細胞の誘導を通じて、がん細胞を宿主免疫系から防御する働きがある。Belagenpumatucel-LはTGFβ2のアンチセンスを発現することにより、TGFβ2の発現を抑制し、がん抗原を宿主免疫系に暴露する作用を期待したものである。非小細胞肺がんを適応としてPhaseIII試験が行われている。

一方、樹状細胞は、取り込んだ細胞を免疫担当細胞に提示する能力を持つ抗原提示細胞のなかでも最も強力な細胞であり、がん免疫療法では様々な方法でがん抗原を提示させて用いられている。遺伝子改変細胞としては、がん抗原等の遺伝子を導入した自己樹状細胞が用いられる。ClinicalTrials.govの登録内容を分析すると、抗原遺伝子としてケモカインリガンドCCL21、がん抑制遺伝子p53、腫瘍マーカーのCEAを用いたものが各2件、EBウイルスの潜伏感染膜蛋白LMP 1/2が1件であった。細胞への遺伝子導入には一過性に強力に遺伝子発現を行うアデノウイルスベクターやfowlpox virusがよく用いられている。

1.4 がんの遺伝子改変T細胞療法の開発動向

遺伝子改変T細胞療法とは、遺伝子導入により、T細胞を抗腫瘍免疫の主役であるがん細胞特異的細胞障害性T細胞(CTL)に改変して投与する方法であり、遺伝子治療の分野では最近、非常に多くのプロトコールが実施されている。導入遺伝子としては、T細胞受容体(T cell receptor : TCR) 遺伝子を用いる方法とキメラ抗原受容体(Chimeric antigen receptor : CAR) 遺伝子を用いる方法に大別される(図5)。

TCRを用いる方法は、がん抗原特異的T細胞から得たTCR遺伝子を患者から取り出した自己T細胞に導入する方法であるが、がん細胞の認識・T細胞活性化はHLAに依存する(図5、6)。現在日本では、がん抗原のMAGE-A4特異的TCR遺伝子を導入したT細胞を用いる遺伝子治療臨床研究が三重大学により実施されている。T細胞への遺伝子導入はレトロウイルスベクターが用いられている。なお、TCRはTCRα鎖、TCRβ鎖の2本鎖から構成されているが、発現されたα鎖、β鎖が内在性のTCRとミスペアリングして目的とするCTLが得られる効率が低くなる可

能性がある。そこで、三重大では、がん抗原のWT 1 特異的TCR遺伝子の他に、内在性TCRとのミスペアリングを防ぐため、内在性TCRを阻害するsiRNAを発現する遺伝子をT細胞に導入する遺伝子治療臨床研究を他施設共同研究として計画している。

一方、CARは、がん抗原特異的抗体の抗原認識部位を含む単鎖抗体と、T細胞受容体の細胞内シグナル伝達部位とのキメラ遺伝子を自己T細胞に導入する方法で、T-bodyとも呼ばれる。TCRを用いる方法と異なり、HLA非依存的にがん抗原を認識してT細胞が活性化する(図5、7)。CARを用いる遺伝子治療では、CD19を認識するCAR遺伝子を、レンチウイルスベクターを用いて導入したT細胞を用いた慢性リンパ性白血病の遺伝子治療臨床試験が実施され、3名中2名が完全寛解という、がんの遺伝子治療としては初めての有望な成果が報告されている(Kalos M et al: Sci. Transl. Med., 3, 95, 2011)。このCARを用いる遺伝子改変T細胞療法は、大手製薬企業のNovartis社が開発を進めることを2012年に発表しており、医薬品としての実用化も期待される。

遺伝子改変T細胞療法について、ClinicalTrials.govに登録されている治験を調査した。全部で42件登録されているうち、TCRは13件、CARが29件とCARがTCRの倍以上多いという結果であった。CTLの標的抗原としては、これまでに有望な成果が報告されているB細胞抗原のCD19を用いたものが最も多い。次いで黒色腫のMART1、乳がんのHer2など、多様な抗原が用いられており、さまざまながんに対して遺伝子改変T細胞療法が試みられていることが明らかになった。遺伝子導入に用いられるベクターはClinicalTrials.govの資料では明記されていない場合も多いが、有効な治療には体内に投与したT細胞での持続発現が必要となることから、染色体組込み型のレトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターが用いられている。

(2) プラスミドDNAワクチン

2.1 プラスミドDNAワクチンの定義

「プラスミドDNAワクチン」とは、遺伝子組換え技術により抗原をコードするDNAを搭載したプラ

スミドDNAのことを指す。通常のワクチンは、抗原となる病原体、あるいは抗原となるタンパク質・ペプチドを投与して、生体内での免疫誘導を目的とするものであるが、「プラスミドDNAワクチン」は生体内に導入した遺伝子から抗原が発現されることにより免疫誘導を行うものである。一定期間抗原を発現し続けることにより、従来のワクチンよりも高い免疫応答の誘導が期待される。また、生ワクチンや不活化ワクチンと比べて安全性が高く、製法が簡単でコストがかからず、保存・備蓄も容易という利点がある。

プラスミドDNAは安全性の高い遺伝子治療製品として開発が行われているが、プラスミドDNAワクチンとプラスミドDNAを用いた遺伝子治療製品とはプラスミドの構造に違いがあるわけではない。遺伝子治療用製品は、治療用の目的遺伝子がプラスミドに組み込まれており、体内で目的遺伝子が発現することで治療を行うものである。目的遺伝子として抗原遺伝子を使用し、免疫誘導を目的としたものがプラスミドDNAワクチンであり、プラスミドDNA製品の形態としてプラスミドDNAワクチンが含まれると考えられる。

2.2 プラスミドDNAワクチンの臨床開発の現状

NIHの治験データバンクClinicalTrial.govに登録されている治験プロトコールを中心に開発動向を調査した。プラスミドDNAワクチンは、単に「DNAワクチン」と呼ばれることも多いが、「DNAワクチン」にはDNAウイルスベクターが含まれる場合もあることから、今回の調査対象は「plasmid DNA vaccine」に限定した。その結果、「plasmid DNA vaccine」でヒットした臨床試験の登録総数は97件であった。対象疾患の分類としては感染症の予防・治療用ワクチンが73件、がんの治療用ワクチンが20件であり、その他としてスギ花粉のアレルギーに対するワクチンが登録されていた(図9)。ワクチンの主目的で分類すると、治療用ワクチンと予防用ワクチンの比率はほぼ1:1となった(図10)。臨床開発段階としては大部分がPhase 1であり、Phase 3の登録はまだなく、開発は初期段階であることが明らかとなった(図11)。

臨床プロトコールについてさらに詳しく分析した。感染症ワクチンではヒト免疫不全ウイルス(HIV)を対象とするものが44件と半数以上を占め、次いでインフルエンザウイルス(パンデミックインフルエンザ及び季節性インフルエンザ)の13件であり、その他の感染症はいずれも5件以内だった(図12)。HIVワクチンは、予防を目的とするものと治療を目的とするものの両方が含まれていた。HIV以外では、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)といった慢性の感染症に対する治療用ワクチンが開発されている。一方、インフルエンザやエボラなどの急性感染症には予防用ワクチンとしての開発が進められている。一方、がんの治療用ワクチンで対象とされるがん種では、メラノーマが6件で1/3近くを占めていた(図13)。

登録されている臨床試験の実施地域を見ると、北米が2/3を占め、その大部分が米国での実施であるが、アフリカや中南米などの発展途上国でも相当数の臨床試験が行われており、先進国を中心として臨床試験が実施されている遺伝子治療とは大きな違いが見られた(図14)。

プラスミドDNAワクチンに導入されている遺伝子や投与方法については、詳細な情報が入手できないものも多く、統計的に数値を示すことはできないが、明らかになった範囲では次のような傾向が認められた。使用される遺伝子としては、病原体の抗原タンパク質・ペプチド抗原をコードする遺伝子やがん抗原が用いられており、異なる抗原をコードした複数のプラスミドを混合した多価のワクチンとしての開発例が多い。また、がん治療用ワクチンでは、がん抗原としてヒトの遺伝子のかわりに異種の相同遺伝子を用いる例、たとえばヒトのCD20のかわりにマウスのCD20を抗原とする例がいくつか認められた。これは、ヒトと相同の異種抗原を用いることで、CD8⁺T cellが誘導されるという治験に基づいた手法である。また、免疫を増強するためのサイトカイン遺伝子を組み込んだプラスミドを単独、もしくは他のプラスミドとの併用で用いる例もある。

生体への導入方法としては、プラスミドDNAは遺

伝子導入効率が低い、筋肉内投与ではnaked DNAで取り込まれて発現することが知られ、筋肉内の直接投与が多く用いられている。また、アジュバントを用いたり、カチオン性脂質やエレクトロポレーション、金コロイド粒子を用いたニードルフリーインジェクション法等のドラッグデリバリーシステム(DDS)も多く利用されている。

プラスミドDNAワクチンの投与方法として、時期を変えて異なる種類のワクチンを投与することにより免疫原性の増強を行う方法であるプライム・ブースト(prime-boost)法が用いられる例も見られた。これにはDNAワクチンとワクシニアウイルスベクターやアデノウイルスベクターなどとの組み合わせが用いられている。このような使用法は遺伝子治療にはないワクチン独自の方法である。

2.3 日本の現状

「plasmid DNA vaccine」でヒットした臨床試験97件には、日本で実施されている臨床試験は含まれていなかった。しかし、実際には日本で初めてのプラスミドDNAワクチン(開発コード:ASP0113)の臨床試験が実施中である。Clinicaltrials.govで検索したところ、この臨床試験は「plasmid DNA vaccine」ではなく「vaccine」として登録されていることが確認された。ASP0113はがん患者への造血細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)の感染抑制を目的としたワクチンである。日本ではワクチンとしてではなく、遺伝子治療用医薬品としての確認申請が提出され、治験前の品質及び安全性の確認が厚生労働省により行われた。2012年6月25日の薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会議事録およびアステラス製薬のプレスリリースによると、本品目はCMV抗原であるリンタンパク質pp65と糖タンパク質gBの2種類の遺伝子をそれぞれ組み込んだ2種類のプラスミドDNAを主成分とする2価ワクチンである。組成としては2種類のプラスミドDNAとブロック共重合体であるポロキサマー、陽イオン界面活性剤である塩化ベンザルコニウム(3者からなる複合体であり、筋肉内に投与される。投与部位において、CMV抗原タンパク質が発現し、抗原特異的な免疫を獲得・増

強させることで、結果としてCMVの再活性化抑制効果や再活性化後の感染症の重症化防止の効果をもたらすことを目指したものとされる。昨年より、約500例を対象とする国際共同第Ⅲ相試験として実施されている。

(3) 増殖性ウイルス製品

3.1 増殖性ウイルス製品の臨床開発の現状

NIHの治験データベースClinicalTrials.govに登録されている治験プロトコールを中心に増殖性ウイルス製品の開発動向を調査した。増殖性ウイルス製品には、がん細胞などの目的とした細胞でのみ増殖性を示す腫瘍溶解性ウイルスや制限増殖性ウイルスを利用したウイルス療法(viro-therapy)と、複製能を持つワクシニアウイルス等を利用したワクチンが含まれるため、それぞれ別に解析を行った。

解析方法として、腫瘍溶解性ウイルス製品を「Oncolytic」で検索したところ、69件がヒットした。これらにはがんを標的とする増殖性ウイルスの登録は65件含まれていた。また、増殖性ウイルス製品を検索するために「replication competent」としたところ43件がヒットした。このうち、「oncolytic」との重複が5件、「oncolytic」では検索されなかった増殖性ウイルス製品は10件含まれ、うち7件がoncolytic virus製品で、残りの3件は感染症ワクチンであった。また、「recombinant vaccinia」で検索されたもののうち、「oncolytic」との重複が5件、「oncolytic」では検索されなかったoncolytic virusが5件含まれていた。これらの合計77件について、登録内容の解析を行った。

まず、Oncolytic virusの由来となるウイルスは11種類が使用されており、アデノウイルスが20件、ワクシニアが16件、レオウイルスが15件、ヘルペスウイルスが10件、麻疹ウイルスが6件で後は3件以下であった(図15)。各ウイルスについて詳細を見ると、アデノウイルスは8種類、ワクシニアは2種類(JX594、GL-ONC1)、レオウイルスは1種類(Reolysin)、HSVは4種類、麻疹ウイルスは1種類(MV-NIS)の製品についての臨床試験が登録されていた。これらのoncolytic virusの臨床試験うち、目的

遺伝子を搭載した増殖性ウイルスベクターを用いたものは半数弱の48%にのぼった(図16)。導入遺伝子の種類としては、免疫賦活化作用を有するGM-CSFが6割を占め、アデノウイルス、ワクシニア、ヘルペスウイルスで用いられていた(図17)。化学療法や放射線との併用療法としての臨床試験は36%であった(図18)。投与経路としては静脈内投与が45%と最も多く、次いで腫瘍内投与が36%、がん細胞が含まれる局所組織への投与が16%であり、体外に取り出した間葉系幹細胞にウイルスを感染させた後に投与するという方法も2件登録されていた(図19)。

臨床開発の段階としては、Phase 1が42%、Phase 2が32%で、Phase 3も3件登録されていた(図20)。臨床試験のスポンサーは企業が6割以上を占めており、実用化を目指した開発が多く進められている(図21)。開発企業の総数は17社であった。

開発が進んでいる主な腫瘍溶解性ウイルス製品について以下に紹介する。

Talimogene laherparepvec(別名OncoVEX GM-CSF)は単純ヘルペスウイルス1型(HSV1)をベースとする腫瘍溶解性ウイルスである。殺腫瘍能の強いJS1株を用い、HSV1のICP34.5、ICP47を除去し、GM-CSF遺伝子を搭載している。ICP34.5は正常細胞が持つウイルス防御機構であるリン酸化PKR(RNA依存性プロテインキナーゼ)による翻訳開始因子eIF2a阻害に対して拮抗する働きを持つ遺伝子で、ICP34.5を除去すると正常細胞では増殖できず、がん細胞選択的な増殖を示す。ICP47は感染細胞の抗原提示能抑制作用を持つ遺伝子で、ICP47を除去することにより抗腫瘍免疫応答の誘導、及びUS11の発現を早めウイルス増殖を増強する作用が期待される。Talimogene laherparepvecはPhase 3試験が1プロトコール実施中で、1プロトコールは終了していた。Amgen社が開発中で、局所進行または遠隔転移を認める悪性黒色腫(メラノーマ)に対する治療薬として現在、米国FDA及び欧州医薬品庁EMAに販売承認申請が提出されており、承認されれば欧米で最初の腫瘍溶解性ウイルス製品となる。

Reolysinはレオウイルスの変異株で、カナダのOncolytics Biotech社が開発中の腫瘍溶解性ウイルス

製品である。レオウイルスは正常細胞に感染すると、PKRのリン酸化によりeIF2aが阻害を受けて増殖できない。しかし、Rasが活性化したがん細胞ではPKRのリン酸化が阻害され、レオウイルスが細胞内で増殖して細胞を死滅させる働きを示すことが期待される。Reolysinは全部で15の臨床試験が実施されており、頭頸部がんに対してPaclitaxel、Carboplatinとの併用療法でPhase 3が実施され、また様々ながんを対象にPhase 2試験が実施中である。

CG0070はアデノウイルス5型をベースとする制限増殖性ウイルスで、がん化抑制経路であるRb経路が欠損したがん細胞でのみ作動するヒトE2F1プロモーターによりウイルス遺伝子E1aを発現するように改変され、がん細胞でのみ増殖して細胞毒性を発揮する。またE1a遺伝子産物により活性化されるE3プロモーターによりGM-CSFを発現する。これらの改変により、ウイルスの複製もGM-CSFの発現もRb経路が欠損したがん細胞のみとなるように制御される。Cold Genesys社が開発を行っており、3つの臨床試験が行われているが、Non-Muscle Invasive Bladder Cancerの治療薬として治験Phase 3が実施中である。

JX594(別名Pexa-Vec)はワクシニアワクチンのWyeth株をベースとする腫瘍溶解性ウイルスで、ウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子を除去し、GM-CSF遺伝子を搭載したものである。チミジンキナーゼ遺伝子の除去により、Rasやp53に変異のあるがん細胞で良く認められるキナーゼ活性が高い細胞でのみ増殖して細胞を殺す作用を示す。iv投与が可能な腫瘍溶解性ウイルスとして、13の臨床試験が実施されている。韓国のSillaJen社(旧 Jennerex Biotherapeutics)が開発中である。

MV-NISは、はしか(麻疹)ウイルス生ワクチンのエドモンスター株に由来する弱毒腫瘍溶解性ウイルスで、ヒトナトリウムヨウ素共輸送体遺伝子を搭載している。麻疹ウイルスは卵巣がんなどで過剰発現しているCD46を介して細胞膜融合により細胞内に侵入し、細胞間融合を引き起こして細胞のapoptosisを誘導する。またNIS発現細胞は放射性ヨウ素を取り込み、NIS発現細胞のイメージングや放射線によ

る治療が期待される。MV-NIS感染MSC を用いた臨床試験も実施されている。Mayo Clinicが開発中である。

一方、異種抗原を発現する増殖性ウイルスベクターとしてワクシニアウイルスを用いたプロトコールが92件あり、「oncolytic」に分類されるJX594を除くと80件のプロトコールが登録されている。内訳はがん治療用ワクチンと感染症の予防用ワクチンがともに40件で、感染症の内訳はHIV感染症が34件で6件は結核であった(図22)。

がんを対象とするワクシニアウイルス製品について開発段階を調べると、Phase 1よりもPhase 2が多く、50%を占めていた(図23)。対象とされるがんは前立腺がんが最も多い16件(36%)でメラノーマ、乳がんが続いた(図24)。腫瘍溶解性ウイルスを除くワクシニアウイルス製品は企業以外での臨床試験が大部分であり、がん治療用の製品については1製品のみが企業開発品であった。この1製品とはTG4010というワクシニアウイルスワクチンのアンカラ株をベースとし、癌抗原のMUC1とインターロイキン2(IL2)遺伝子を発現することにより、抗腫瘍免疫誘導を期待するものである。非小細胞肺癌を対象としてPhase 3が予定されている。

3.2 日本の現状

ClinicalTrials.govに登録されているoncolytic virusには日本企業が開発中の製品の治験が2件含まれていた。2件ともタカラバイオが開発中のHF10で、米国内で頭頸部がんを対象とするPhase I臨床試験と、悪性黒色腫を対象に免疫チェックポイント阻害剤ipilimumabとの併用療法としてのPhase 2試験が実施されている。HF10はHSV1の自然弱毒変異株で、日本国内ではこれまで名古屋大学病院で臨床研究として実施された経験があるが、今後固形がんを対象とする国内での治験も予定されている。

一方、ClinicalTrials.govには登録されていないが、日本で臨床開発中の腫瘍溶解性ウイルスとしては、G47ΔとTelomelysinがある。G47ΔはHSV1をベースとし、 γ 34.5(ICP34.5)と α 47(ICP47)の欠失の他にribonucleotide reductaseの大サブユニットをコード

するICP6に変異を導入し、分裂が盛んでRR活性の上昇した細胞でのみ増殖するように改変されている。またICP6プロモーターにより発現されるLac Z遺伝子を搭載している。これまでに進行性膠芽腫、前立腺がん、進行性嗅神経芽細胞腫を対象とする臨床研究が東京大学病院、東京大学医科学研究所附属病院で実施されており、進行性膠芽腫を対象とする治験も最近開始された。

Telomelysinはアデノウイルス5型をベースとする腫瘍溶解性ウイルスで、オンコリス・バイオフィーマが開発中である。テロメラーゼプロモーターhTERTによりアデノウイルスの増殖に必須のE1A、E1Bが発現するように改変されており、テロメラーゼ活性が高いがん細胞でのみ増殖して細胞死を誘導することが期待される。米国でPhase I臨床試験を実施後、2012年より頭頸部・胸部悪性腫瘍を対象に岡山大学病院で臨床研究として実施されている。

ワクシニアウイルスベクターワクチン製品については、これまで日本で臨床試験は実施されていない。

2. 規制・指針の国際動向

(1) 遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品

遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品に関する規制・指針について調査を行った(表2)。がん免疫療法用製品や治療用がんワクチンに特化した規制・指針は日本には存在しないが、米国には治療用がんワクチンに関する指針が、また欧州にはがん免疫療法用細胞製品の力価試験に関する指針が存在する。

一方、がん免疫療法用製品のなかでも、本研究で対象としている遺伝子工学を利用したものについては、遺伝子治療薬に関する指針を参照する必要がある。日本では「遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針」が対象となる。欧米には遺伝子治療薬全般に関する指針の他に、遺伝子治療薬の初回投与のための非臨床試験に関するガイダンスや、遺伝子治療用ウイルスベクターの種類別の指針も発出されており、使用するベクターによっては個別指針の参照が必要となる。なお、日本ではウイルスベクターを用いた製品の臨床使用は、「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)の第一種使用となることに注意が必要である。

また、EMAには遺伝子改変細胞に特化した指針が作成されており、がん免疫療法用細胞製品の場合は、本指針も参考になる。

1.1 がん免疫療法用製品に関する指針

がん免疫療法用製品に関する欧米の指針について検討した。米国には、治療用がんワクチンに関する指針として、“Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines”がFDAにより2011年に公表されている。この指針は、治療用がんワクチンのIND申請を行う開発者に対して、これらの製品の治験において推奨する臨床的な考慮点、臨床試験デザインや初期臨床試験、後期臨床試験で考慮すべき事項について示したものである。がんワクチンは、抗原特異的なT細胞応答、特にCTLの応答の増幅を介してその薬効を発揮すると考えられているが、抗原提示及びそのプロセッシング、リンパ球の活性化を経て腫瘍細胞死に至る過程には、生体内でかなりの時間を要する。また、免疫システムに影響する複数の治療を受けている可能性がある。したがって、がんワクチンの開発には、従来のバイオ医薬品や抗がん剤とは異なる新たな視点が必要となる。また、臨床の評価には、抗腫瘍効果に直接関連すると考えられる免疫応答を測定するためのアッセイ系の開発やバイオマーカーの開発が重要となる。本指針の項目・ポイントを表3に示す。本指針は、治療用がんワクチンの種類によらず考慮すべき点を示しており、遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品の場合も、その臨床試験デザインを考えるのに有用である。

一方、欧州ではEMAより、“Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer”が2008年に公表されている。この指針は、がん免疫療法に用いるがん細胞や樹状細胞、養子免疫細胞治療に用いるCTLを含む細胞製品の力価試験に関する指針である。化学的処理を行った細胞や遺伝子改変細胞も対象としている。力価試

験は特性解析、製造工程のバリデーション、バッチ間の一貫性確認、安定性試験など様々な活用されるため、生物学的効果と関連する適切な力価試験を可能な限り早く確立することが望ましいこと、また、抗腫瘍免疫では細胞性免疫が中心的な役割を果たすことから、細胞性免疫、CTL活性を測定可能な力価試験の設定を考慮することが重要である。その他、細胞性免疫制御製品の力価試験に関するポイントを表4にまとめた。本指針は、がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞も対象としており、力価試験の設定では本指針が有用である。

1.2 遺伝子改変細胞に関するEMAの指針

EMAには遺伝子改変細胞を用いた製品に特化した指針として、“Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells”が2012年に発出されている。この指針は、遺伝子改変細胞の承認申請時における品質、有効性、安全性の要件を示したものである。表5に項目を示した。

1.3 がん免疫療法用細胞製品の品質・安全性に関する考察

がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞製品の規制としては、遺伝子治療薬と細胞治療薬の両指針を考慮する必要があり、使用するウイルスベクターによっては個別指針も参照する必要がある。EMAの遺伝子改変細胞に関する指針は、遺伝子改変細胞全般に関して品質、非臨床、臨床の要件がまとめられており、がん免疫療法用細胞製品についても参照すべきであるが、必ずしも当てはまらない要件もある。例えば、遺伝子改変細胞での最も大きな懸念の一つに、挿入変異によるがん化のリスクが挙げられるが、治療用がんワクチンとして用いられる遺伝子導入がん細胞は、細胞が増殖しないような処理が行われており、がん化の恐れはない。また、製品の対象疾患ががんであることから、がん化のリスクはがん以外を対象とする遺伝子改変細胞と同列に扱うことは妥当でない。さらに、遺伝子改変T細胞療法では染色体組込型のベクターが用いられているが、これまでに

数多く実施されているT細胞へのレトロウイルスベクターによる遺伝子導入で、がん化が生じた例は確認されておらず、造腫瘍性試験は必要ないと考えられる。その代わりに、治療後のフォローアップとして、遺伝子導入細胞の持続性やクローン増殖の有無について確認することが必要と考えられる。

遺伝子改変細胞では目的外の免疫応答も安全性上の大きな課題であるが、治療用がんワクチンでは免疫誘導が目的であり、異なる視点が必要である。この点で、がん免疫療法用製品に特化した指針を考慮することが必要と考えられる。FDAの治療用がんワクチンに関する指針は、遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品の場合も、その臨床試験デザインを考えるのに有用であろう。また、EMAのがん免疫療法に用いる細胞製品の力価試験に関する指針は、がん免疫療法に用いる遺伝子改変細胞も対象としており、力価試験の設定では本指針が有用である。

(2) プラスミドDNAワクチン

2.1 欧米の規制との比較

プラスミドDNAワクチンに関する規制・指針について調査を行った(表6)。プラスミドDNAワクチンは、日本では遺伝子治療製品として規制されている。プラスミドDNAワクチンに特化した指針はなく、遺伝子治療用医薬品の指針が適用される。なお、平成22年に「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」が発出されているが、プラスミドDNAワクチンは適用外である。

一方、米国FDAは、感染症の予防・治療用DNAワクチンはワクチン(生物製剤)として規制されるが、感染症以外の治療用プラスミドDNA製剤は遺伝子治療薬として扱われており、規制的には両者は区別されている。FDAは感染症に対するプラスミドDNAワクチンに特化したガイダンス(Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications, Nov.2007)を2007年に発出している。これはFDAが1996年に発出した「Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications(感染症予防用プラスミドDNAワクチンに関する考慮事項)」について、その後のプラスミド

DNAワクチンの前臨床試験成績や臨床使用実績を反映して、ガイダンスの内容を改めたものである。感染症以外の治療を目的としたプラスミドDNA製剤は、このガイダンスの対象外とされる。がんに対するプラスミドDNAについては、遺伝子治療製品の指針の他に、昨年(2010年)の報告書でも取り上げた治療用がんワクチンの臨床試験に関するガイダンス(Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (2011))が適用されることになる。また、EMAでも感染症に対するプラスミドDNAワクチンは遺伝子治療薬には含めないとされ、感染症に対するDNAワクチンのガイダンス作成に関するコンセプトペーパーが発出されているが、ガイダンス自体はまだ公表されていない。

そこで、FDAのガイダンスを基に、プラスミドDNAワクチンの考慮事項を検討した。このガイダンスは感染症に用いるプラスミドDNAワクチン以外の治療用プラスミドDNA製剤には適用されないとされる。しかし内容を確認すると、出荷試験に関する事項として、安全性・有効性に影響するプラスミドの全塩基配列の決定と配列成分の特定、MCB・WCBの作製、エンドトキシン含量、有効性に影響するスーパーコイル構造の含有率の規格など、感染症ワクチンに限らず、プラスミドDNA製品に共通する品質管理項目が示されていると考えられる。FDAの遺伝子治療製品に関するガイダンス(1998年)よりも作成時期が新しく、また遺伝子治療のガイダンスにプラスミドDNAに関する記載は少ないこともあり、プラスミド製品の品質に関する考慮事項としては、この間の知見を踏まえたより詳細なものとなっている。一方、非臨床試験については、免疫原性試験、自己免疫の評価に対する考え方など、免疫誘導を目的とした製品に関する基本的な考え方が示されている。これも感染症ワクチンに限定される内容ではなく、他の治療用プラスミドDNAワクチンにも当てはまる内容である。また、生体内分布試験と持続性、組込試験は一般的なワクチンにはない遺伝子治療製品に特有の試験となるが、具体的な試験法が示されているほか、ベクターバックボーンが同一で遺伝子だけ異なる場合には生体内分布試験が必要ない

ことや、組込試験が必要となる条件は「宿主DNA 1 µgあたり30,000コピーを超える量で持続性が確認された場合」というこれまでのプラスミドDNA製品での経験に基づいた考え方や具体的な数値が示されているなど、FDAのガイダンスは、感染症にとどまらず、プラスミドDNAワクチンやプラスミドDNA製品の品質・安全性確保の方策を考える上でも参考になるものと考えられる。

(3) 増殖性ウイルス製品

増殖性ウイルス製品のうち、腫瘍溶解性ウイルス製品が遺伝子治療に該当するかどうかの調査がRegulators Forum Gene Therapy Discussion Groupにより昨年実施された。腫瘍溶解性ウイルス製品については、日本では、遺伝子組換えが行われているものは外来遺伝子を持たない場合でも遺伝子治療製品と見なし、臨床研究であれば「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査、治験では「遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針」に基づく事前相談等が行われる。また、「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）」の「遺伝子組換え生物等」に該当するため、カルタヘナ法による第一種使用等の規制がかかる。一方、自然弱毒変異株を利用した腫瘍溶解性ウイルス製品は遺伝子治療には該当しないため、これまで遺伝子治療臨床研究としての審査は受けずに臨床研究が実施されていた。昨年「遺伝子治療臨床研究に関する指針」改正案が公表されたが、改正案でも自然変異型腫瘍溶解性ウイルスは指針の対象外となる。しかし、被験者の安全性確保の観点からは組換え腫瘍溶解性ウイルスと同様と考えられることから、研究機関の長からの要請があれば安全性等の評価を行うことは可能との通知やガイダンスが出される予定とされる。治験の場合、遺伝子治療製品ではないが、遺伝子治療製品に準じた評価を受けると考えられる。しかし、カルタヘナ法の「遺伝子組換え生物等」には該当しない。

米国FDAでは、外来の治療用遺伝子を発現する腫瘍溶解性ウイルスは遺伝子治療製品に分類されるが、弱毒化を目的とした遺伝子組換えで外来遺伝子が含

まれない場合は遺伝子治療製品には分類されない。しかし、このような製品でも遺伝子治療製品と同様の評価を行うとされている。

欧州医薬品庁（EMA）は、遺伝子組換えされていない腫瘍溶解性ウイルスは遺伝子治療製品ではなく、生物製剤に分類される。一方、ヘルスカナダでは、腫瘍溶解性ウイルス製品であれば、組換えが行われていない製品でも遺伝子治療製品として分類される。このように、腫瘍溶解性ウイルス製品が遺伝子治療に分類されるかどうかは、製品が組換えかどうか、また外来遺伝子を発現するかどうかによっても、また各規制当局によっても見解が分かれている。

一方、ワクシニアウイルスベクターワクチンについては、日本では組換えにより外来遺伝子が組み込まれているものは遺伝子治療製品に該当すると考えられるが、感染症予防用の組換え生ワクチンが遺伝子治療製品として分類されるかどうかはまだ明らかな見解は示されていない。FDA及びEMAでは、感染症予防用製品はワクチン（生物製剤）、がん治療用の製品は遺伝子治療製品に分類されるが、感染症予防用の製品でも、遺伝子治療と同じベクターが用いられている場合は、遺伝子治療製品の指針も参照すべきとされ、ワクシニアウイルスベクターも該当する。

増殖性ウイルス製品に関連する指針等としては、各規制当局から出されている遺伝子治療製品関連指針の他に、腫瘍溶解性ウイルス製品についてはICH遺伝子治療専門家会議（GTDG）で作成されたICH見解「Oncolytic virus」が2009年に発出されており、日本でも参照されている。EMAは2009年に本見解をガイダンスとして取り入れている。表7に本見解の項目名を示した。

一方、ウイルスベクターワクチンに関しては、EMAから感染症予防用の異種感染症病原体の抗原を発現するウイルスベクターワクチンに関するガイドライン（Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines）が2010年に発出されている（表8）。組換え生ワクチンは2001年に発出された「遺伝子導入用医薬品の品質および非臨床／臨床に関するガイダンス（CPMP/BWP/3088/99）」の適用範囲内となるが、組

換え生ワクチンの品質、安全性および有効性の確保に関するガイダンスとしては不十分との理由で発出されたものである。本ガイダンスは遺伝子治療製品やがん治療用ワクチンは指針の適用範囲外であるが、これらの製品にも当てはまる部分があると考えられる。

これらのガイダンスから、特に増殖性を持つウイルス製品に共通する課題をまとめると、

- ・ 組換えウイルスの表現型の変化（弱毒化／複製レベル、指向性の変化、神経毒性）
- ・ 組換えウイルスの遺伝的安定性
- ・ 野生型株による病原性復帰や組換えによる病原性の獲得
- ・ 染色体または生殖細胞系列への組み込み
- ・ 既存免疫及び免疫誘導
- ・ ウイルスの排出（Shedding）による第三者への伝播
- ・ 遺伝子組換え生物による環境影響

などの課題が挙げられる。

これらの課題の中で、ウイルスやベクターの排出に関する基本的な考え方についてはICH見解が2009年に公表されている。ICH-GTDGではこの見解を基にした排出に関するICHガイドラインの作成が検討されたが、ICH-GTDGの中断により作業は中断した。FDAは2014年に腫瘍溶解性ウイルス製品や遺伝子治療用ウイルス・細菌製品の排出の試験法に関するガイドライン案（Draft Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products）を公表した（表9）。FDAは外来遺伝子の有無で腫瘍溶解性ウイルスを遺伝子治療とするかどうか異なるが、本指針は遺伝子治療であるなしに関わらず適用されるものである。今後、我が国で腫瘍溶解性ウイルスを含めた増殖性ウイルスの排出の課題を考える上で参考になると思われる。

D. 結論

先端バイオ医薬品規制に関する研究として、24年度は、がん免疫療法に用いられる遺伝子改変細胞製品、25年度はプラスミドDNAワクチン、26年度は増

殖性ウイルス製品について開発動向と規制状況の調査を行った。各製品の臨床開発の現状を明らかにすると共に、これら製品の品質、安全性確保において考慮すべき点を考察した。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山口照英、内田恵理子：遺伝子治療の開発に関する我が国の規制と海外動向、Pharma Medica（印刷中）
- 2) Teruhide Yamaguchi and Eriko Uchida: Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies, *Current Cancer Drug Targets* (in press)
- 3) 内田恵理子、五十嵐友香、佐藤陽治：遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発促進のためのレギュラトリーサイエンス共同研究、衛研報告 132, 10-12 (2014)
- 4) 内田恵理子：遺伝子治療臨床研究の現状、*PharmStage*, 12(11), 1-3 (2012)
- 5) 内田恵理子：“希少疾患/難病の診断・治療技術と製品開発”，第4章 ゲノム創薬技術・遺伝子治療薬・核酸医薬の開発動向，技術情報協会，東京(2012)，pp95-107
- 6) 内田恵理子：遺伝子治療の現状と課題について，*Risk Management Times*, 28, 1-4 (2012)

2. 学会発表

- 1) 内田恵理子：遺伝子治療用製品指針改定の取り組み—品質及び安全性の確保と遺伝子治療製品の開発促進のために、第5回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム(2015.1)
- 2) 山口照英、内田恵理子、小野寺雅史：遺伝子治療製品の品質/安全性確保のための指針改定と国際調和、IMSUT-CGCT キックオフシンポジウム 2014, 2014.11.21、東京
- 3) Eriko Uchida: Current situation of advanced therapy regulation in the world, 第20回日本遺伝子治療学会学術集会(2014.8)（東京）
- 4) Eriko Uchida, Yuka Igarashi, Yoji Sato, Masafumi

- Onodera, Teruhide Yamaguchi : Study on the biosafety of ex vivo transduced cells with retroviral vectors and Cartagena protocol domestic law, 第20回日本遺伝子治療学会学術集会(2014.8) (東京)
- 5) Birei Furuta, Eriko Uchida, Ken Nishimura, Manami Ohtaka, Souko Takayasu, Mahito Nakanishi, Teruhide Yamaguchi : The application of gp91phox expressing Sendai virus vector in X-CGD gene therapy, 第18回日本遺伝子治療学会学術集会 (2012.6) (熊本)
- 6) 内田恵理子 : 国内外の遺伝子治療に関する指針及びICH 遺伝子治療専門家会議について、第3回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム (2013.1) (港区)
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当なし

図1 治療用がんワクチン
がん免疫の増強による抗腫瘍効果

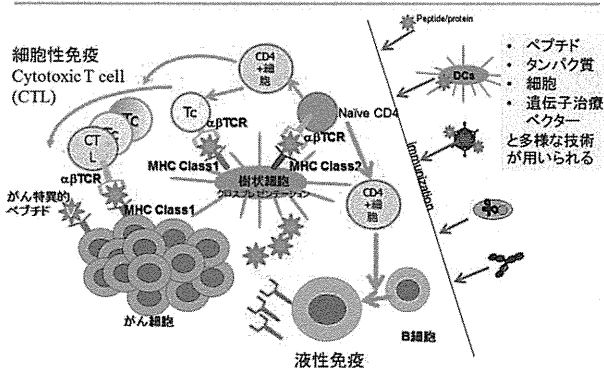


図2 治療用がんワクチンのProtocol数

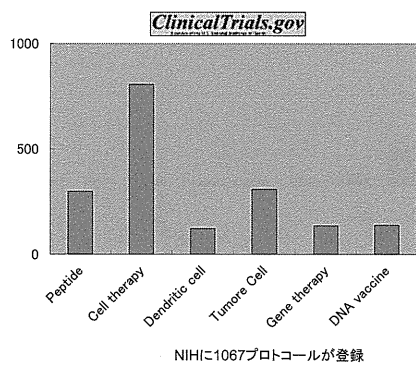


図3 遺伝子工学を利用したがんワクチンのProtocol数 (ClinicalTrials.gov)

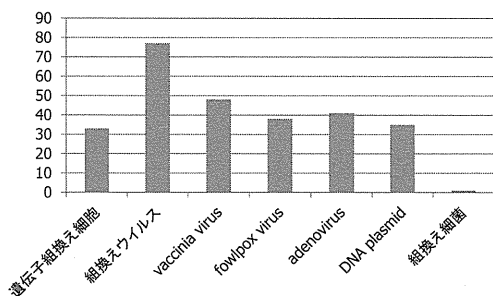


図4 がんワクチンとしての遺伝子改変細胞 (ClinicalTrials.gov)

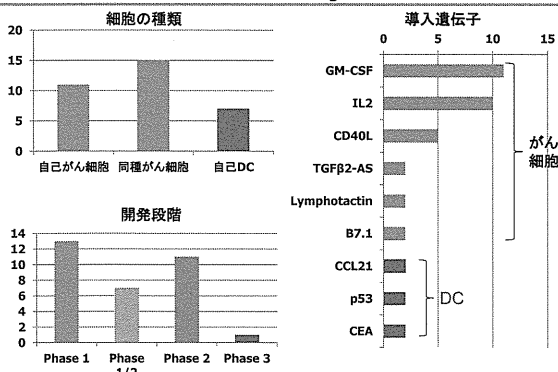


図5 遺伝子改変T細胞療法

2006年, 2009年のICH FDA update

がん抗原を認識するT細胞受容体遺伝子や、キメラ受容体遺伝子を導入した自己T細胞を用いる養子免疫遺伝子治療が増加

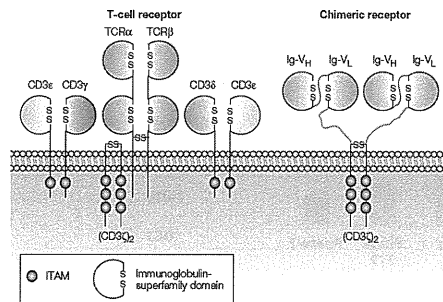
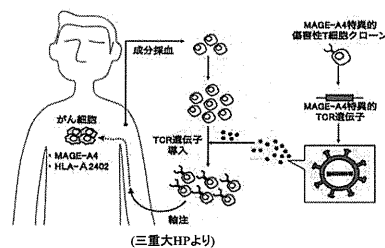


図6 遺伝子改変T細胞療法: TCR

T細胞受容体(TCR)遺伝子治療 (HLA依存性)

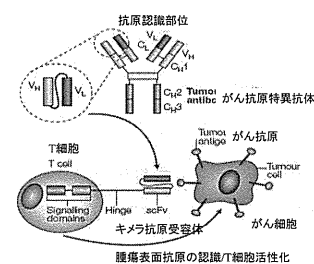


三重大:

- MAGE-A4特異的TCR遺伝子を導入したT細胞を用いる遺伝子治療について、臨床研究実施中
- 内因性TCRと導入TCRとのミスペアリングを防ぐため、TCRに対するsiRNAとWT1特異的TCR遺伝子を導入したT細胞を用いる遺伝子治療臨床研究を申請中

図7 遺伝子改変T細胞療法: CAR (T-body)

キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子治療 (HLAの型に依存しない)



CD19を認識するCAR遺伝子導入T細胞を用いた慢性リンパ性白血病遺伝子治療により3名中2名が完全寛解 (Sci. Transl. Med. 3, 95, 2011)

図8 遺伝子改変T細胞療法 (ClinicalTrials.gov)

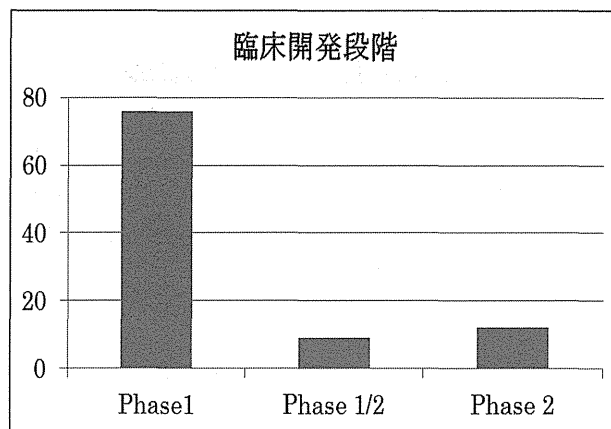
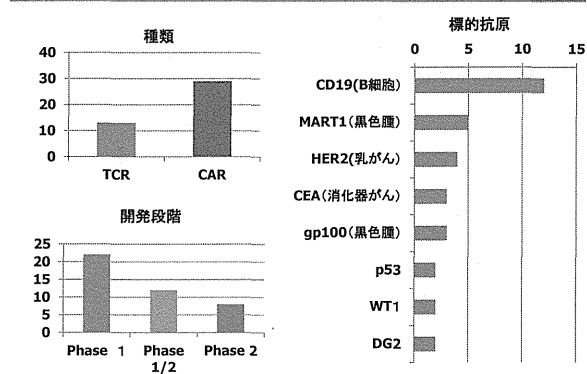


図11 プラスミドDNAワクチンの臨床開発段階

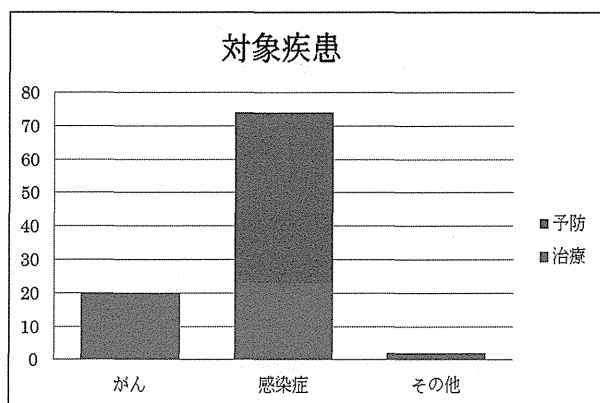


図9 プラスミドDNAワクチンの対象疾患 (Clinicaltrials.gov登録件数、以下同様)

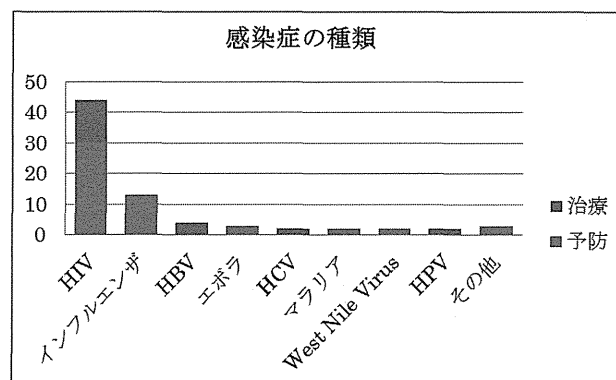


図12 プラスミドDNAワクチンが対象とする感染症の種類

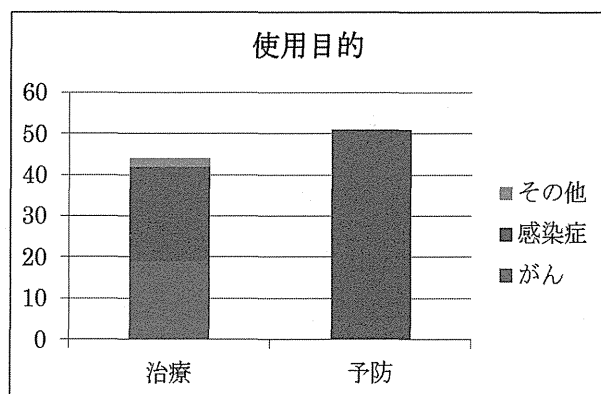


図10 プラスミドDNAワクチンの使用目的

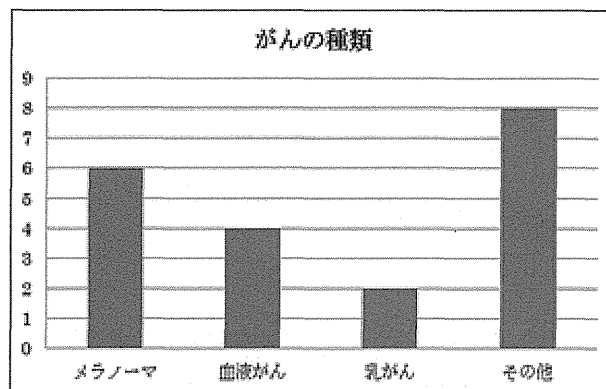


図13 プラスミドDNAワクチンが対象とするがんの種類

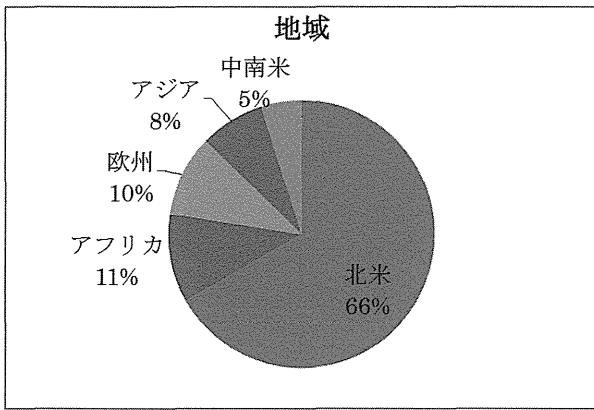


図14 プラスミドDNAワクチンの臨床試験実施地域

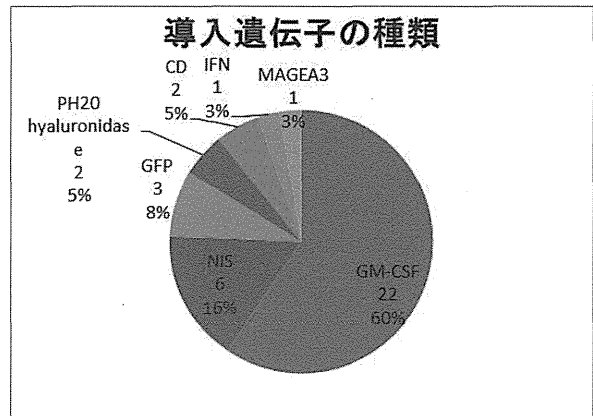


図17 腫瘍溶解性ウイルスに搭載されている遺伝子の種類

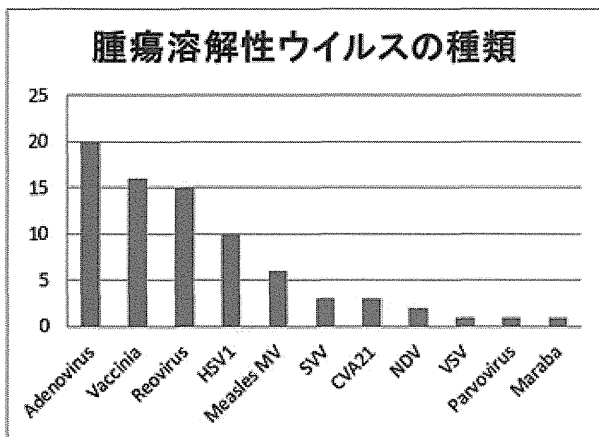


図15 腫瘍溶解性ウイルスとして使用されているウイルスの種類

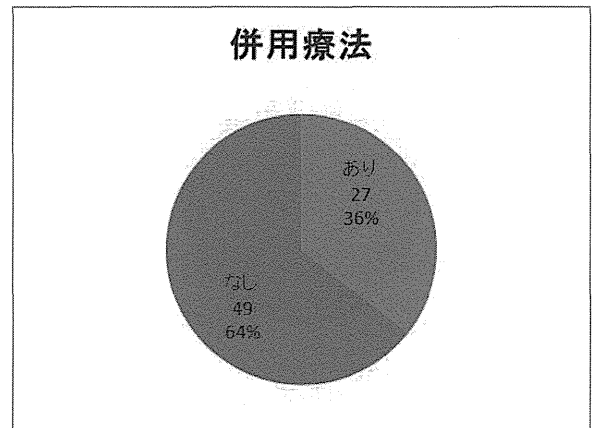


図18 腫瘍溶解性ウイルス臨床試験での併用療法の有無

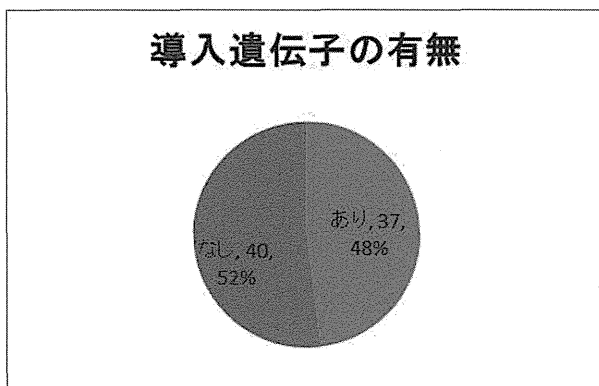


図16 腫瘍溶解性ウイルスへの遺伝子搭載の有無

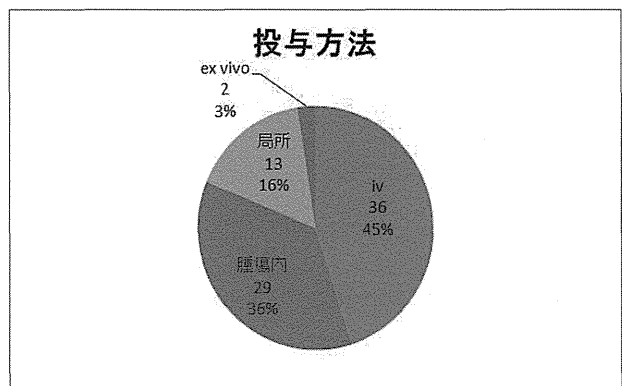


図19 腫瘍溶解性ウイルスの投与方法

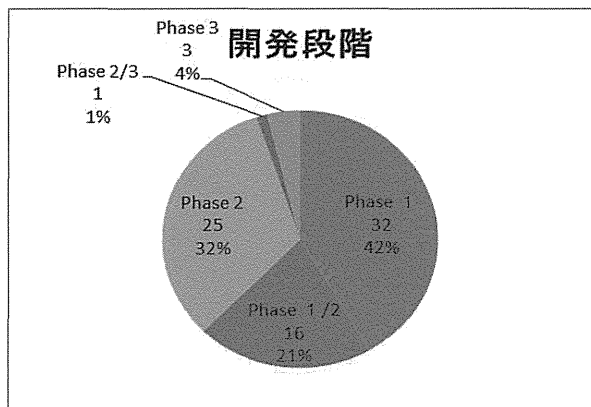


図20 腫瘍溶解性ウイルスの開発段階

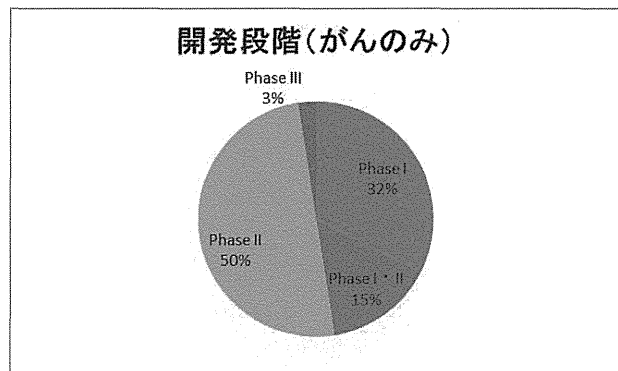


図23 Vaccinia virus製品（Oncolytic virus製品を除く）の開発段階

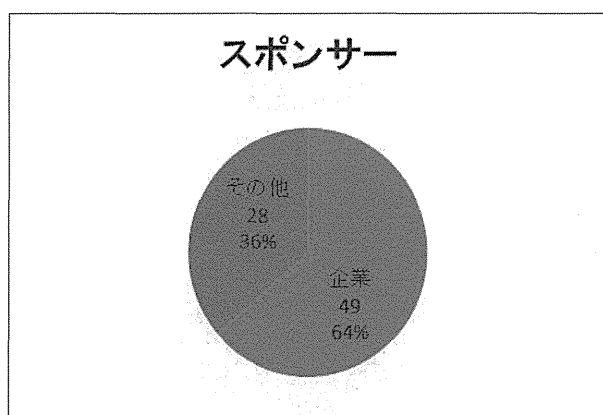


図21 腫瘍溶解性ウイルス臨床試験のスポンサー

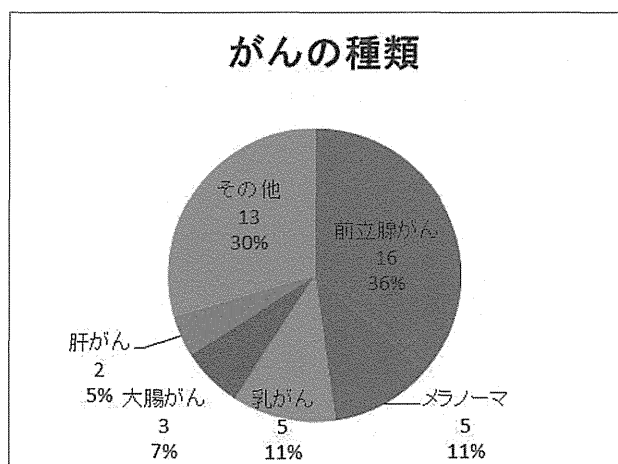


図24 Vaccinia virus製品（Oncolytic virus製品を除く）の対象となるがん

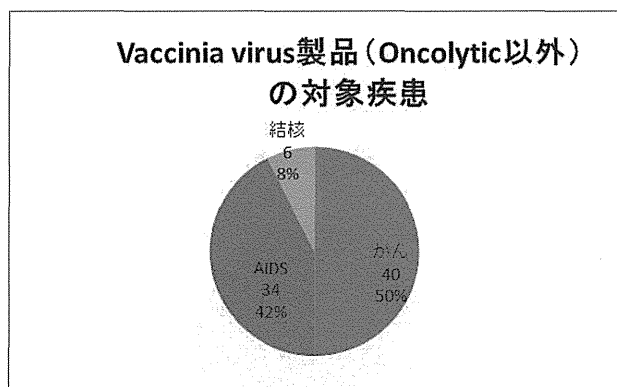


図22 Vaccinia virus製品（Oncolytic virus製品を除く）の対象疾患

表1 がん免疫療法用製品の分類

<p>能動免疫（宿主の抗腫瘍免疫を誘導）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治療用がんワクチン <ul style="list-style-type: none"> ➢ ペプチド ➢ タンパク質・抗体 ➢ <u>DNA（プラスミド）</u> ➢ <u>組換えウイルス・細菌ベクター</u> ➢ 細胞（がん細胞、樹状細胞、<u>遺伝子改変細胞</u>）
<p>受動免疫（直接作用）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 養子免疫細胞療法（T細胞療法） <ul style="list-style-type: none"> ➢ 活性化T細胞 ➢ <u>遺伝子改変T細胞</u> ● 抗腫瘍抗体 <p>下線は遺伝子工学技術を用いたもの</p>

表2 遺伝子工学を利用したがん免疫療法用製品に関する指針等

対象製品	日本	米国FDA	欧州EMA
治療用がんワクチン	なし	Guidance for Industry : Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (2011)	Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (2008)
遺伝子治療用製品	遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する指針（1995. 2002, 2004一部改正）	Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998) Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events (2006)	Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (2001) Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (2009) Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (2008)
遺伝子治療用ウイルスベクター	「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)	Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors (2006)	Development and Manufacture of Lentiviral Vectors (2005) ICH Considerations - Oncolytic Viruses (2009) Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors (2009)
細胞治療用製品	ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（2008） ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（2008）	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2008)	Guideline on human cell-based medicinal products (2008)
遺伝子改変細胞	なし	なし	Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (2012)

表3 Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (FDA, 2011) の概要

<p>A. 臨床試験デザインの考慮事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者の選択 <ol style="list-style-type: none"> a. 適用症の設定 b. 患者集団での腫瘍の不均一性 c. がんワクチンと目的抗原のアッセイ系の同時開発 2. 免疫応答性のモニタリング 3. 有効性の指標としてのバイオマーカー 4. 免疫反応を促進するために用いられるアジュバント 5. 複数の抗原ワクチン 6. がんワクチン投与直後や短期間のうちに起るがんの進行や再発 7. 併用療法、投与後のがん治療 <p>B. 初期臨床試験の考慮事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験開始投与量と投与スケジュール 2. 追加免疫と維持療法 3. 投与量の選択 4. 開発初期における単群試験とランダム化第2相試験 <p>C. 後期臨床試験の考慮事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 初期臨床試験の安全性プロファイル 2. エンドポイント 3. 統計的課題 4. コントロール群 5. 遅発性のワクチン効果 6. 自己由来ワクチン製品 7. 迅速承認制度

表4 Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (EMA, 2007) の概要

項目	要点
<i>in vivo</i> (動物) 力価試験	適切な動物モデル、ヒトMHC発現トランスジェニック動物、免疫不全動物の利用が有用である可能性
<i>in vitro</i> 力価試験	細胞レベルでの生物応答の直接試験：標的細胞のCTLによる溶解、細胞応答によるサイトカイン産生等 代替試験：細胞表面マーカー、活性マーカー、遺伝子発現の測定等
生細胞数の計測	細胞の生存率は力価の重要なパラメーターとなるが、バイオアッセイで得られる生物活性や抗原発現量との相関が必要
自己細胞製品	製品の変動が多く、力価試験のバリデーションが困難
参照品の調製	力価の測定には力価の定まった参照品が必要 in houseの参照品は組成、純度、生物活性等の特性解析が重要
アジュバント含有製品	アジュバントは力価試験を妨害する可能性があり、注意が必要