

## 第Ⅷ次 学術推進会議 報告書

# 遺伝子診断・遺伝子治療の新しい展開 —学術推進の立場から—

平成 28 年 6 月  
日本医師会 学術推進会議

平成 28 年 6 月

日本医師会  
会長 横倉 義武 殿

学術推進会議  
座長 清水 孝雄

## 第Ⅷ次学術推進会議報告書

学術推進会議では、平成 27 年 1 月 28 日開催の第一回会議において、貴職より「遺伝子診断・遺伝子治療の新しい展開—学術推進の立場から—」との諮問を受けました。

これを受けて会議では 2 年間に亘り鋭意検討を続け、ここにその結果をとりまとめましたので、ご報告申し上げます。

なお、生命倫理懇談会との共同で作成した「かかりつけ医として知っておきたい遺伝子検査、遺伝学的検査 Q & A 2016」も併せてご参照ください。

## 第Ⅷ次学術推進会議委員

座 長 清水 孝雄（日本医学会副会長、国立国際医療研究センター理事・研究所長）  
副座長 大中 正光（福井県医師会長）  
委 員 高久 史磨（日本医学会長）  
門田 守人（日本医学会副会長、がん研究会有明病院院長）  
寺本 民生（日本医学会副会長、帝京大学臨床研究センター長）  
岸 玲子（日本医学会副会長、北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授）  
久道 茂（前日本医学会副会長、宮城県対がん協会会長）  
石川 育成（岩手県医師会長）  
今井 立史（山梨県医師会長）  
岡林 弘毅（高知県医師会長）  
小田 悦郎（山口県医師会長）  
近藤 稔（大分県医師会長）  
塩見 俊次（奈良県医師会長）

徳永 正靱（山形県医師会長）  
 久野 梧郎（愛媛県医師会長）  
 小澤 敬也（東京大学医科学研究所附属病院長）  
 加藤 規弘（国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部長）  
 齋藤加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授）  
 古川 洋一（東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野教授）

## 目次

- I. はじめに
- II. 遺伝子診断
  1. 臨床応用に向けた取り組み・現況
    - （1）がん
    - （2）希少疾患・難病
    - （3）心血管病などの生活習慣病
    - （4）出生前診断
    - （5）遺伝カウンセリング
  2. DTC（direct-to-consumer）遺伝子検査
    - （1）国際的に見た DTC の現状
    - （2）日本における DTC の現状と課題
    - （3）「遺伝子検査ビジネス」をめぐる問題点・課題
  3. 遺伝子診断の課題
    - （1）遺伝情報の理解
    - （2）研究と診療
    - （3）技術革新に伴う新たな課題
    - （4）課題解決に向けた取り組み
- III. 遺伝子治療
  1. 遺伝子治療のコンセプトと歴史
  2. 遺伝子治療の最近の動向と課題
    - （1）造血幹細胞遺伝子治療
    - （2）造血幹細胞遺伝子治療以外の遺伝子治療
    - （3）遺伝子治療に関する企業の開発動向
    - （4）遺伝子治療臨床開発のレギュラトリー・サイエンス
- IV. まとめと提言

## I. はじめに

ゲノム情報を用いて、個人ごとの最適の診断・治療をするという次世代型医療—ゲノム医療—への取り組みは、現在、急速に進められている。既に、単一遺伝子疾患や一部のがんに関しては、診断は元より治療に使われており、保険収載されているものもある。この他に比較的早く臨床応用されて普

及すると見込まれるのは、ゲノム薬理学検査（ファーマコゲノミクス）であり、一方、臨床現場での実用化に最も時間を要するのが多因子疾患（生活習慣病、脳卒中、認知症など）であると推測されている。

今後数年の間に、ゲノム医療は順次拡大し、より早期の医療介入、予防・先制医療に軸足が移っていくであろう。それと共に、一般臨床医（実地医家）が患者の遺伝子診断に関わる機会は多くなる。いわゆる体質診断に相当する、多因子疾患のDTC 遺伝子検査(direct-to-consumer genetic testing)は、現在、医療行為の範疇外として行われているものの、患者やその家族から相談を受けるケースも生じており、極めて慎重な対応が必要である。

ゲノム医療としての遺伝子診断と共に、遺伝子治療も、近年、再び脚光を浴びつつある。遺伝子治療は、既に発症した、または発症が予想される疾患に対して加えられる治療の一手段であるが、大きく、“遺伝子を治す”もの（ベクターを用いた、難治性疾患に対する正常遺伝子の導入など）と“遺伝子で治す”もの（がんに対する、免疫力を強化する遺伝子の挿入など）とがある。

本報告書では、遺伝医学関連医療として、特に遺伝子診断と遺伝子治療の二つのテーマについて、臨床応用に向けた取り組み・現況及び課題などを解説する。特に、遺伝子診断に関しては、一般臨床医が学習すべきと考えられる遺伝カウンセリング、出生前診断やDTC 遺伝子検査について、及び遺伝子治療に関しては、企業の開発動向やレギュラトリーサイエンス（有効性、安全性の適正な評価の在り方）についても重点を置いて解説する。

## Ⅱ. 遺伝子診断

### 1. 臨床応用に向けた取り組み・現況

#### （1）がん

がんの分野での遺伝子解析検査には、がん細胞の遺伝子解析と、体質を調べるための遺伝子解析の2種類がある。前者は、がんの診断確定と抗がん剤選択のためのものであり、がん細胞がもつ遺伝子の後天的変異（体細胞変異）を調べる検査で、子孫に受け継がれる情報は原則として得られない。一方、後者は、抗がん剤の副作用の出やすさに関する検査や、家族性腫瘍のような、がんを発生しやすい体質に関する検査などであり、子孫に受け継がれる情報を調べる遺伝学的検査である。

近年開発された抗がん剤の多くは、がん細胞が獲得した遺伝子変異により活性化した分子や、遺伝子増幅などにより発現亢進した分子を標的とする薬剤（分子標的薬）である。例えばイマチニブ（商品名グリベック）は、慢性骨髄性白血病などで22番染色体と9番染色体との相互転座によって形成される、融合遺伝子産物BCR-ABLの酵素（チロシンキナーゼ）活性を抑制する薬剤である。したがって、この転座をもつ白血病で高い有効性が示されている。また、上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子産物を標的とするゲフィチニブ（商品名イレッサ）やエルロチニブ（商品名タルセバ）は、EGFR 遺伝子に変異をもつ非小細胞肺癌んで効果が高いことが明らかにされている。この他にも、ERBB2/HER2遺伝子がコードする受容体タンパク質を標的とする抗体薬トラスツズマブ（商品名ハーセプチン）は、ERBB2/HER2の遺伝子増幅がある乳がんや胃がんで有効性が認められている。これらのように分子標的薬の効果に関係する遺伝子の検査は、それぞれの薬剤を選択する上で必須のものとなっており、コンパニオン診断と呼ばれる。また標的分子を含むシグナル伝達経路の中で、その下流分子に異常がある場合には効果が少ないことが分かっている分子標的薬や、薬剤耐性に関連する遺伝子変異が判明している分子標的薬の場合は、薬剤の選択や中止の決定に遺伝子変異を調べることも

必要となる。例えば大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブ（商品名アービタックス）やパニツムマブ（商品名ベクティビックス）の場合、KRAS と NRAS 遺伝子のいずれかに変異が認められる場合には効果がない。ゲフィチニブやエルロチニブに対しては標的分子 EGFR の二次的な遺伝子変異 T790M（790 番目のトレオニンがメチオニンに変異）が耐性に働くことなどが知られている。今後も新たな分子標的薬のコンパニオン診断として、遺伝子解析検査が増えていくであろう。

体質検査の中で抗がん剤の副作用検査として保険収載されているのは、イリノテカン（商品名カンプト、トポテシン）の副作用と相関する、UDP グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）の遺伝子多型検査のみである。他の抗がん剤についても副作用予測のバイオマーカー開発が待ち望まれている。

遺伝性乳がん卵巣がん症候群や家族性大腸腺腫症など、家族性腫瘍に対する遺伝学的検査で 2015 年度まで保険収載されたものはなかったが、2016 年度の診療報酬改定で、甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝子検査と、網膜芽細胞腫に対する RB1 遺伝子検査が、保険収載された。家族性腫瘍の遺伝学的検査が保険外診療として提供されていることもあるが、専門家が関与し適切な遺伝カウンセリングを提供した後に実施されなければならない。

## （２）希少疾患・難病

平成 27 年 1 月 1 日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」において、難病とは「発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とする事となるもの」と定義された。その中で「国は、難病に関する調査及び研究並びに難病の患者に対する医療のための医薬品及び医療機器の研究開発の推進を図るための体制を整備し、国際的な連携を確保するよう努める」と述べられている。現在、わが国における指定難病は 306 疾患である。その半数以上は一種類の遺伝子変異を原因とする疾患、すなわち、単一遺伝子疾患である。単一遺伝子疾患には、染色体上の遺伝子変異により発症するメンデル遺伝病と、ミトコンドリアにおける遺伝子変異により発症する疾患が含まれる。遺伝子診断技術は、単一遺伝子疾患における確定診断の方法として発展してきた。希少疾患・難病においては、遺伝子診断を実施して得られた遺伝子変異により臨床的重症度の判定を下し、適切な治療や療育の方針などの診療に貢献できるようになった。

希少疾患、難病の遺伝子診断の領域では、大量の DNA 断片の並列シーケンスによる革新的な遺伝子解析技術である次世代シーケンサーの開発によりパーソナルゲノム解析が格段にハイスループット化され、網羅的解析が臨床応用される時代となりつつある。採血による低侵襲的な確定診断、早期診断の時代への変革がなされ、患者への負担が減少してきている。

遺伝子診断は対象者の目的別に、確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断に分類される。生殖細胞系列における遺伝子変異を同定する検査を実施することから倫理的問題が含まれる。そのため、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（日本医学会，2011）に沿って、インフォームド・コンセントを含む遺伝カウンセリングの下に実施する必要がある。

### ①確定診断

すでに発症をしている患者に対して実施される。臨床的に可能性が高いと診断をした疾患について、また検討すべき疾患の鑑別診断として行われる。得られた結果は血縁者にも影響を及ぼす情報であることへの留意が必要である。単一遺伝子病において、患者の遺伝子変異が同定されると、その血縁者の遺伝子診断は遺伝子変異部位のみの検査となり、比較的容易になる。現在、単一遺伝子病に関して 72 種類の遺伝学的検査が保険収載されているが、その他の多くの疾患は保険収載されず、臨床現場のニーズと保険診療における限界というギャップが存在している。



## ②発症前診断

単一遺伝子病の遺伝学的検査により、疾患を発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測する事が可能となった。被検者の家系における発端者（罹患者）の遺伝子変異が同定されている場合に、その変異部位を調べることで診断する。発症前診断は特に予防法や治療法が確立していない疾患における検査の実施に当たっては、疾患の特性、自然歴、発症の予防法、治療法、遺伝形式などの医学的情報を被検者に提供するのみならず、被検者の心理、家族関係への慎重な配慮・判断を要する。検査前の遺伝カウンセリングのみならず、検査により遺伝子変異が同定された場合には、長期に亘る遺伝カウンセリング、医学的、心理的支援が必要である。

## ③保因者診断

次世代に遺伝子変異を伝える可能性があるかを調べる遺伝学的検査を行う。その検査が直接本人の健康管理に役立つ情報を得る目的のものではなく、被検者の子が遺伝子変異を受け継ぎ、当該疾患に罹患する可能性を予測するための検査として実施される。X連鎖劣性遺伝病において、保因者が症状を示すこともある。その場合の遺伝学的検査は、患者における確定診断と同様の意義も有する。小児に対する保因者診断は、将来の自由意思の保護の観点から、また、本人の発症に直接関係するものではないという理由から、基本的には行われるべきではない。

## ④出生前診断

出生前診断とは胎児が特定の医学的状況にあるかどうか、その健康を確認する方法のことである。希少疾患・難病における出生前診断を受ける被験者は、主に、その疾患に罹患している子を既にもっているか、兄弟姉妹が罹患者である場合であり、被検者に大きな葛藤、精神的・身体的苦痛をもたらす。出生前診断を受けること、その結果が「罹患」であった場合に妊娠継続をあきらめることは、被検者である女性が、自分の子や兄弟姉妹を否定する感覚に陥ることにもなる。その実施にあたっては、遺伝医学的な情報提供と共に、被検者を心理的にもサポートできる環境の提供が必要である。さらに、希少疾患・難病の遺伝学的検査において、コストパフォーマンスの問題からか、特に出生前診断を、わが国の検査企業が引き受けない状況にある。その疾患のゲノム研究を実施している研究者が、イン・ハウスにて検査を引き受けているのが現状である。（後述（４）②の「母体血を用いた新しい遺伝学的検査＝無侵襲的出生前遺伝学的検査」NIPTの項も参照のこと）

## （３）心血管病などの生活習慣病

糖尿病や高血圧、それらがリスクとなる心血管病などは多因子疾患で、「どの治療法が最も有効であるか」という科学的選択を行う際に、個々人の遺伝素因と生活習慣などの非遺伝要因に関する情報、遺伝と環境の相互作用に関する理解が不可欠となる。遺伝子の変化、そしてその源であるDNA配列の変化を調べることで、疾患ないし特定の病態を診断することが「遺伝子診断」である。従来は、主に浸透率の高い先天性疾患などのメンデル遺伝疾患を対象としていたが、ゲノム医学の進展とともに、多因子疾患をも対象として行われるようになってきた。メンデル遺伝疾患における「発症前診断」と異なり、多因子疾患に対する遺伝子診断は、あくまで疾患発症リスクの高さを予測できるにすぎない「易罹病性診断」である。その臨床的有用性は、感度、特異度、および陽性適中率などの厳密な評価がなされて、はじめて明らかとなる。すなわち易罹病性診断では、どの「遺伝子群」の変化が疾患発症リスクをどの程度高めるかという命題が解決されなければ、遺伝子診断の有効性について議論することは難しい。

多因子疾患の病因遺伝子を探索する手法としてゲノムワイド関連解析（GWAS）が本格的に実施されるようになったのは2007年頃からである。その後数年間に、糖尿病、高血圧、脂質、体格指数

(BMI)、冠動脈疾患などの感受性遺伝子座位が次々と新たに同定された。その結果判明したのは、比較的高頻度の一塩基多型 (SNP) マーカーを用いた GWAS では、一部の例外はあるものの、個々には、たとえば疾患発症リスクとして 10 ～ 50% 程度 (オッズ比 1.1 ～ 1.5) の上昇効果を示す遺伝子が相当数 (数十～数百カ所以上) 存在し、それらが疾患感受性 (いわゆる体質) の一部を為していることであった。GWAS により同定される遺伝子座位の数は年々増え続けている。しかしながら、同手法による、疾患感受性の全体像の解明には相当大きなハードルが存在することも明らかとなってきた。すなわち比較的高頻度の感受性 SNP だけでは、多因子疾患の遺伝率 (heritability: 集団における表現形質のばらつきが個体間の遺伝素因で決定されている割合) の多くの部分を説明することができず、「何が見逃されているのか (missing heritability)」という命題が大いに注目されている。この missing heritability の要因の一つは、低頻度だが大きな遺伝的効果をもつ感受性変異 (群) であろうと推定されており、それを検出すべく、低頻度 SNP マーカーをも含めた GWAS や直接的シーケンシング解析が進められている。今暫くは多くの基盤研究・トランスレーショナルリサーチが行われ、それらの成果の蓄積に基づいて、危険因子を持つ人に、ゲノム情報に合わせた生活や食事・嗜好品、運動などの指導、予防薬の投与などが始まると推測される。

#### (4) 出生前診断

遺伝学的検査を用いた出生前診断には、羊水、絨毛、その他の胎児試料を用いた侵襲的出生遺伝学的検査、および母体血を用いた新しい遺伝学的検査＝無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) がある。その実施に当たっては、慎重な遺伝カウンセリングと倫理的考察を要する。「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」(日本産科婦人科学会, 2013)、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」(日本産科婦人科学会, 2013) などのガイドラインがあり、その実施要件が定められ、実施希望があった場合に、検査前によく説明し適切な遺伝カウンセリングを行った上で、インフォームド・コンセントを得て実施することが定められている。

##### ①侵襲的出生遺伝学的検査

絨毛穿刺は胎盤絨毛の一部を経膣的に又は経腹的に穿刺する方法であり、妊娠 10 ～ 12 週に実施される。胎動を感じる以前の穿刺のために母体の精神的負担は少ない利点があると考えられるが、流産する危険性が羊水穿刺より高い。一方、羊水穿刺は妊娠 15 ～ 18 週に実施される。妊娠の安定期で羊水量も多く、胎児に影響が少ないと考えられる時期であるので流産の危険性は 0.1 ～ 0.3% である。得られた微量の胎児細胞由来の DNA にて遺伝学的検査を実施する。

##### ②母体血を用いた出生前遺伝学的検査 (NIPT)

母体血の中には胎児の DNA 断片が約 1.3% の割合で含まれている。次世代シーケンサーによる解析により胎児の染色体数的異常が判定できる。平成 24 年 8 月に、NIPT が日本で始まるという話題が報道され、日本医学会、日本人類遺伝学会、日本小児科学会の協力の下に「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」(日本産科婦人科学会, 2013) が制定された。平成 25 年 4 月より、NIPT は、一定の規制の下に施設要件および人的条件を有する施設において臨床研究として始まった。現在 (2016 年 4 月)、66 施設が「臨床研究施設」として日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会により認可されている。

検査で陽性と出た人のうち実際に疾患に罹っている人の割合が「陽性的中率」(Positive Predictive Value, PPV) であるが、検査対象者におけるその疾患の罹患率 (頻度) により PPV は大きく変わってくる。例えば、NIPT における感度 (疾患をもつ人が陽性になる率) 99.0%、特異度 (疾患をもたない人が陰性になる率) 99.8% である時、ある疾患の罹患率が 0.3% の場合に PPV は 75% であるが、

罹患率が0.1%の場合のPPVは50%となる（図1a, b）。このように妊婦の年齢により胎児における疾患の罹患率が異なる場合に、検査で陽性が出たからといって、必ずしも実際に疾患に罹っている可能性が高いわけではないということに留意する必要がある。従って、NIPTは非確定的検査であり、診断確定のためには、さらに羊水検査による染色体解析が必要である。妊婦が得た結果を確定的なものと誤解して、その誤解に基づいた判断を下す可能性が危惧される。また、妊婦の採血という簡単な手技であることから、胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる危険性も孕んでいる。不正確な遺伝医学の情報をもって対応することにより、重大な問題を引き起こす危険もあり得る。高年妊娠の増加を背景として、NIPTを受けたいと考えて受診するカップルに対して、遺伝医学、臨床遺伝学の専門的知識の下に正確な医学的情報を提供すること、妊娠に対する漠然とした不安や家族関係に対する心理社会的支援を行うことも、出生前診断の医療としての対応において必要である。

図1a 陽性的中率と陰性的中率

感度

: 疾病をもつ人が陽性になる率

99.0%

特異度

: 疾病をもたない人が陰性になる率

99.8% として

妊婦年齢 35歳(罹患率0.3%)の場合

	21トリソミーである	21トリソミーでない	合計	
NIPT陽性	297	100	397	陽性的中率 = 297/397 = 75 %
NIPT陰性	3	99600	99603	
合計	300	99700	100000	陰性的中率 = 99600/99603 = 99.9 %

妊婦年齢 20歳代後半(罹患率0.1%)の場合

	21トリソミーである	21トリソミーでない	合計	
NIPT陽性	99	100	199	陽性的中率 = 99/199 = 50 %
NIPT陰性	1	99800	99801	
合計	100	99900	100000	陰性的中率 = 99800/99801 = 99.9 %

図1b NIPTにおける21, 18, 13トリソミーの陽性的中率

年齢	21トリソミー		18トリソミー		13トリソミー	
	頻度 <sup>*1</sup>	陽性的中率	頻度 <sup>*2</sup>	陽性的中率	頻度 <sup>*3</sup>	陽性的中率
30歳	1/626	61.3%	1/2100	10.6%	1/6500	4.5%
35歳	1/249	80.0%	1/840	22.9%	1/2600	10.5%
40歳	1/68	93.7%	1/230	52.2%	1/700	30.4%

<sup>\*1</sup> 妊娠12週の母親がダウン症候群の児を妊娠している確率: Snijder(1999)の値を使用  
<sup>\*2</sup> 妊娠16週の母親が18トリソミーの児を妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用  
<sup>\*3</sup> 妊娠16週の母親が13トリソミーの児を妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用  
NIPTコンソーシアム資料より改変



## （５）遺伝カウンセリング

遺伝学的検査が医療全域にわたって広く有効に利用される時代に対応して、2011年に日本医学協会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が策定された<sup>1)</sup>。このガイドラインにおいては、すでに発症している患者の診断目的として行われる遺伝学的検査において、各診療科の医師自身が遺伝に関する十分な理解と知識および経験をもつことが重要であること、検査の意義や目的の説明と共に、結果が得られた後の状況や検査結果が血縁者に影響を与える可能性があることなどについて十分に説明し、被験者が理解して自己決定できるように支援する体制を整えることを述べている。医療機関は、遺伝医学の基本的事項および個人の遺伝情報の取扱いに関する啓発や教育を行い、適切な遺伝医療を実施できる体制を整備することが望まれる。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮することを述べ、保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査においても、遺伝カウンセリングの専門職による支援を述べている。

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、

- 1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、
- 2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育、
- 3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる。

### ①遺伝子医療に携わる人材育成

疾患を発症するか（発症前診断）、発症しないが保因者であるか（保因者診断）、妊娠中の胎児がある疾患に罹患しているか（出生前診断）などに関する遺伝カウンセリングにおいて、また、パーソナルゲノム時代における個の医療、オーダーメイド医療を診療の場に導入すべき状況を迎えるにあたって、臨床遺伝学の専門的教育と、遺伝カウンセリング教育が必要である。医師においては、被験者の心理状態をつねに把握しながら遺伝子医療、遺伝カウンセリングを実施する資格として、臨床遺伝専門医（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定）の養成が行われている。非医師の職種としては、上記二学会の共同認定の認定遺伝カウンセラー養成が大学院教育としてなされている。そこでは、遺伝医療、遺伝教育、さらに企業において活躍する認定遺伝カウンセラーとしての人材育成を実施している。患者・家族と遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で医療的・心理的・精神的援助がなされる。一方的な医学情報提供だけではないことに留意すべきである。

### ②予期せぬ結果や偶発的な所見について

パーソナルゲノム解析の医療応用、すなわち次世代シーケンサーの臨床応用、クリニカルシーケンスによって網羅的に全ゲノム、全エクソンの解析が行われると、目的とする遺伝子解析の結果だけでなく、ゲノム上の全ての遺伝子の遺伝子変異の情報が得られる。その中には家族性腫瘍遺伝子や遺伝性変性疾患の遺伝子が含まれるかもしれない。家族性腫瘍の場合には、発症リスクが予測できることにより適切な対応をとることができ、被験者の健康にとって大きなメリットもあろう。現時点では治療法のない神経変性疾患の場合には、被験者は予期せぬ結果を発症前に知らされることになる。このような情報は、偶発的所見 incidental findings (IF) として議論されるようになってきている。偶発的所見について、American College of Medical Genetics (ACMG) は被験者に報告することを推奨している遺伝子として56遺伝子を呈示している<sup>2)</sup>。これに対して、現在、多くの論議がなされている。ACMGは、「浸透率および臨床的有用性において（この56遺伝子についても）不十分なデータがあ



ることを認識している。さらなるデータの集積とともに、これらの提言を少なくとも毎年更新する過程を作ること強く勧める」と述べている。一方、米国では、2013年12月に Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues から Incidental findings についての勧告が出された。ここでは、検査担当者は検査実施の前に予め被験者に何が起こり得るか予測して知らせておくことを勧めている<sup>3)</sup>。

- 1) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2011)」<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 2) Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-574.
- 3) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Anticipate and communicate. Ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research and direct-to-consumer contexts. Washington, D.C. December 2013, <http://www.bioethics.gov/>

## 2. DTC (direct-to-consumer) 遺伝子検査

### (1) 国際的に見た DTC の現状

DTC (消費者直販型) 遺伝子検査は、過去数年間に大きな社会的注目を集めるようになってきた。2007年に米国人類遺伝学会が出した声明のポイントは以下の通りである。DTC 検査を支持する者は、1) 検査への消費者の利便性が増加する、2) 消費者の自己決定と統御感の獲得につながる、3) 得られた情報のプライバシーが強化する、などの効用 (benefits) をあげる。一方、DTC 検査を批判する者は、4) 十分な内容説明やカウンセリングを提供されずに検査を受ける、5) 怪しげな品質の検査施設で行われる検査を受ける、6) 科学的に証明されていない benefits により誤解させられる、などの危険 (risks) を指摘する。

DTC 遺伝子検査に関する法規制等の状況は、国際的に見ると、米国と欧州の間で相当異なり、それは両者の、ゲノム情報取り扱いに係る姿勢の違いを反映している。米国では、技術開発の推進、ヒトゲノム解読自体は基本的には是であるという前提で、プライバシー保護とのバランスをどう取るかが議論されている。一方、欧州では、ゲノム情報は機微情報の法規制を受け、医療サービスは社会的に給付されるもので、遺伝子診断もそこに含まれるべきという考え方である (末尾参考資料「DTC の現状、海外の動向 (法規制など)」の10枚目、「DTC 遺伝子検査に関する、欧米での法規制の状況」)。近年、DTC 遺伝子検査が、より大きな社会的議論を呼び起こしているのは米国である。

米国で、新たな DTC 遺伝子検査時代が始まったのは2007年とされるが、1990年代後半から、専門家パネルおよび米国会議員が、DTC 遺伝子検査の臨床的意義の検証に関する規制・監視システムにおける不備をFDA (米食品医薬品局) に指摘してきた。2010年にFDAがDTC 遺伝子検査の規制に乗り出すことを多くの検査会社に通告したため、それ以降、いくつかの検査会社は、臨床遺伝学的検査を中止したり、米国での販売を控えたりしている。こうした背景には、DTC 遺伝子検査ビジネスの過熱傾向 (2018年までに2億3400万USドル、日本円で約280億円の市場規模に達する見込み) と共に、未解決課題への対応に迫られたという事情があった。もともと、医師や遺伝カウンセラーが全く関与せずに、消費者に遺伝学的検査が提供されても支障ないのか、特定の検査がDTCとして提供可能か否かの決定において臨床的有用性 (あるいは「医学的解釈の正確さ」) の観点は含まれるべきか、などの課題が指摘されてきたが、それらに対して検査会社の方は「DTC 遺伝子検査は、医学的情報をもたらすのではなく、単なる情報提供の目的で行われるもの」だと説明してきたという経緯に関わる。

最大手の 23andMe 社に対して、FDA は 2013 年に personal genome service の停止命令を出し、2015 年 2 月になって Bloom 症候群の保因者診断の検査のみを先ず承認して、DTC における「医学的解釈の正確さ」の必要性を示しつつある。

## (2) 日本における DTC の現状と課題

日本においては、2000 年以降に肥満や生活習慣病などのリスクを調べる DTC 検査ビジネスが多数出現した。2013 年 2 月の経済産業省「遺伝子検査ビジネス調査報告書」によれば、DTC を提供する事業者は 700 を超え、その約 8 割を医療機関が占めた。残る非医療機関 143 の事業者のなかに、13 の遺伝子検査提供サービス企業が含まれていた。検査を提供している医療機関の 95% 以上が、この 13 の企業から検査の提供を受けていた。事業者向けのアンケート結果では、検査項目で最も多いのが肥満などの体質に関する検査で、次は潜在能力の検査、糖尿病やがんなどの易罹患性検査がこれらに続いた。付帯したサービスとして、健康食品やサプリメント、美容・スキンケア、育毛剤などのサービスを販売する事業者もあるが、医療への活用、予防、生活改善指導、運動プログラムの提供など、検査結果を有効に活用しようという事業者の方が多かった。2014 年の調査報告書では、2002 年から 2013 年に全国の消費者生活相談窓口寄せられた、遺伝子検査に関する相談は合計 474 件で、「高価な付帯サービスを解約したい」、「解約ができない」、「キットが届かない」、「注文していないのに検査キットが届いた」などの苦情が含まれていた。

このような状況の中、日本人類遺伝学会は 2008 年に「DTC 遺伝学的検査に関する見解」、2010 年に「一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解」を発表し、警鐘を鳴らしてきた。すなわち遺伝学的検査においては、臨床遺伝専門医等の遺伝医学の専門家が関与すべきとし、消費者が不利益を受けないよう DTC 提供者の関連するガイドラインの遵守と、一般市民に対する教育・啓発活動、公的機関による監視・監督を行うべきであると提言している。日本医学会も、2012 年に「拡がる遺伝子検査市場への重大な懸念表明」を公表し、1) 遺伝子検査を実施する際の必要条件、2) 遺伝子検査の提供体制、3) 子供を対象とした遺伝子検査、4) DNA 鑑定、に対する懸念を表明した。

医療の中での遺伝学的検査に対しては、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011 年)や、日本衛生検査所協会の「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(2011 年)により、検査実施に際して遵守すべき事項が定められている。しかし DTC はビジネスとして行われてきたために、これらの指針の適応を逃れていた。そこで経済産業省は「遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項」を公表し(2013 年)、事業者に対する指導を開始した。また、遺伝学的検査を提供している企業が NPO 法人個人遺伝情報取扱協議会(CPIGI)を設立し、加盟企業が遵守すべき自主基準(2008 年策定、2014 年改正)を制定している。

社会としてどのような管理・監督体制を構築すべきなのか、今後も継続した議論と監視が必要であろう。

## (3) 「遺伝子検査ビジネス」をめぐる問題点・課題

日本国内では、1990 年代後半から「SNP による疾患リスク予測遺伝子検査」を提供する事業者が確認され、当初は代理店ビジネスやベンチャー企業が担い手となってきた。2010 年に上海のベンチャー企業が才能・資質検査サービスを開始し、さらに 2013 年頃からは、様々な業態の大手企業による DTC 検査の事業化も活発化している。

国内では、2004 年に経済産業省が「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」を策定したが、DTC 検査の質や提供方法を規制する法令・指針の策定

には及ばず、日本人類遺伝学会が過去3回にわたって警鐘を鳴らすのみであった。その間、事業者を中心とした業界団体が2006年に発足して2008年に「個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準」をまとめ（2014年改定）、これに基づいて2015年より事業者に対する認定制度が構築された。これらは、日本独自の取り組みであり、国民に信頼されるものとなるか、これからが勝負であろう。

米国でも規制手法には迷いが見える。前述した通り、米国食品医薬品局では、代表的なDTC検査企業である23andMe社に対して、医療機器として未承認の検査キットの使用を理由に、2013年に販売中止を命じた。しかし2015年2月には事業再開を認めるとともに、常染色体劣性遺伝性疾患の保因者検査キットを、FDAの上市前審査の対象から除外することを検討し始めている。

一方、遺伝子検査ビジネスへの一般市民の反応はどうか。武藤らが2015年に実施した一般市民に対する意識調査（36,901名を対象）では、回答者の32.9%がこうした事業を認知しているが、購入意欲がある者（14.6%）や購入経験がある者（4.3%）は低く留まっている。武藤は、一般市民が熟慮のうえで遺伝子検査ビジネスの利用を検討できるよう、「遺伝子検査を購入するかどうか迷っている人へのチェックリスト・10か条」を考案し、多くの人々の反応を聞いているところである。

DTC検査では、事前・事後の説明が対面ではないことのほか、二次的サービスとして、検査結果との関連において科学的根拠に乏しい食品やサプリメント等の物販があることなども問題とされている。DTC検査に係る消費者相談窓口への相談件数は、徐々に増えており、検査に付帯する二次的サービスの契約に関するトラブル、がん検診との誤解など、一つ一つの苦情の背景が異なっていることにも留意しなければならない（経済産業省委託「遺伝子検査ビジネスに関する調査報告書」平成25年2月）。

また、DTC検査キットを用いて、医療機関で自由診療の範囲内で実施する場合にも、二次的サービスには留意されたい。例えば、既に科学的根拠の乏しくなった「肥満遺伝子検査」とダイエット食品を提供する医院、「がんの体質遺伝子検査」で高リスクと判定された人へのビタミン注射や高額なサプリを提供する医院などが見られる。医師が推奨する場合、一般市民にとっては、より信憑性が高いものと期待され得るため、このような二次的事業は慎む必要がある。

### 3. 遺伝子診断の課題

#### （1）遺伝情報の理解

広辞苑（第6版）で「遺伝病」を調べてみると、「遺伝する病気」と記載されている。わが国で「遺伝」の問題を考える際、「遺伝するか、しないか」と二律背反で考えてしまう傾向がある。「遺伝する・遺伝しない」は黒か白、離散的な概念であり、「病気になりやすい・なりにくい」は、黒に近いグレーか白に近いグレーかという連続的な概念である。日本語では、「数えるモノ」と「量るモノ」とを明確に区別する感覚が育ちにくい。すなわち、豆は「数えるモノ」であり、水は「量るモノ」である。英語では「a」をつけるか、つけないか、複数形があるかないかで、感覚的に理解されるが、日本語はそれらを表現する方法を持ち合わせていない。遺伝性疾患では、遺伝型\*（genotype）と表現型（phenotype）の理解が重要である。浸透率（遺伝子変異を有している人のうち、発症する人の割合）が100%のメンデル遺伝病では、遺伝型と表現型は一致しており、黒か白かで考えることが可能であるが、メンデル遺伝病でも浸透率が100%ではない疾患や、多因子遺伝病などほとんどの疾患では、連続的な概念が必要となる。わが国で、遺伝カウンセリングを行う場合、最も留意しなければならないことの一つである。

〔\*遺伝型（genotype）：genotypeの日本語訳として、「遺伝子型」という表現が広く用いられてきたが、genotypeは、gene（遺伝子）よりも古くから用いられていた用語であり、遺伝子領域以外の



領域が含まれることもあることから、日本人類遺伝学会は 2009 年に、genotype の日本語訳を「遺伝型」とすることとした。]

## (2) 研究と診療

同じ、遺伝子・ゲノム解析であっても研究を目的とする場合と、診療に用いる場合とでは意味合いは全く異なる。今までと違う、新しいことをするのが研究であり、今までも今後も同じ手順を繰り返すことを要求されるのが臨床検査としての遺伝子解析・ゲノム解析である。新しい方法で解析し、100 回に 1 回でも成功すれば新しい発見につながるのが研究であるが、一方、臨床の場で、検査として行う場合には、全く同じ方法で解析し、100 回行ったら 100 回とも成功しなければならない。臨床検査としての遺伝子・ゲノム解析を制度として行うためには、精度評価の方法、実施施設および担当者の認証が必要であるが、わが国の遺伝子診断の体制整備は極めて遅れている。

## (3) 技術革新に伴う新たな課題

生涯変化せず（不変性）、将来の発症を予測できることがあり（予測性）、本人だけではなく血縁者も共有している可能性のある（共有性）遺伝情報をどのように扱うかは遺伝学的検査の実施に際し、長く議論されてきたところである。従来の遺伝学的検査は、臨床症状や家系情報から、ある疾患や疾患群が疑われて、可能性のある遺伝子に変異があるかどうかを解析するものであった。しかし、近年、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーによる解析など、網羅的ゲノム解析技術が開発され、臨床の場でも用いられるようになってきた。それに伴い、当初の目的とは異なる情報が得られた場合の対処法が新たな課題として議論され始めている。上述したように、米国臨床遺伝学会（ACMG）では、2013 年に、予防法・治療法のある 24 疾患、56 遺伝子については、当初の目的とは異なっても報告すべきであるとしたが、文化的背景や、診療システムの異なるわが国にそのまま導入してよいかどうかは慎重に検討する必要がある。

## (4) 課題解決に向けた取組

従来、遺伝子診断に伴う様々な課題を解決するために、日本医学会や日本人類遺伝学会などのアカデミアは、各種ガイドラインを作成・公表してきた。国もようやく 2015 年に厚生労働省厚生科学課を中心とするゲノム医療実現推進タスクフォースを立ち上げ、次の 4 つの課題に重点的かつ早急に取り組むとしており、わが国の遺伝子診断を含むゲノム医療、遺伝子医療の体制が早急に整備されることが期待される。

- 1) 遺伝学的検査の品質・精度の確保
- 2) 遺伝カウンセリング体制等の整備
- 3) 遺伝情報に基づく差別の防止
- 4) データの管理と二次利用

# Ⅲ. 遺伝子治療

## 1. 遺伝子治療のコンセプトと歴史

遺伝子治療は、遺伝子病の発症メカニズムが明らかになった 1900 年代中頃に、遠い将来の可能性として漠然と考えられていた。1970 年代に組換え DNA 技術が登場し、遺伝子治療は新しい医療技



術として研究されるようになった。

遺伝子病の治療法として、「遺伝子の治療」が考えられたが、遺伝子異常を直接修復 (Repair) することは技術的に難しいため、正常遺伝子を補充 (Replacement) することが行われるようになった。更に、新たな機能をもつ遺伝子を追加 (Addition) して、癌や生活習慣病を治療する「遺伝子を使った治療」も遺伝子治療として研究されるようになった。

1980 年に遺伝性貧血であるサラセミアの患者に遺伝子を導入する実験が秘密裏に行われた (Cline 事件)。人の遺伝子を操作しようという試みは倫理的に大問題となったが、科学的にも当時の遺伝子導入技術では成功する見込みのない無謀な実験だった。その後、1980 年代にウイルスベクターが開発され、遺伝子治療のためのヒト細胞への遺伝子導入が可能になった。

1980 年代には米国 NIH の組換え DNA 委員会 (RAC、Recombinant DNA Advisory Committee) が中心になり、遺伝子治療の倫理的問題や技術的問題についての多くの議論が行われた。1990 年に世界最初の遺伝子治療が、先天性免疫不全症であるアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症に対して NIH で行われた。その後、世界中で遺伝病や癌に対する多くの遺伝子治療の臨床研究が開始された。日本でも 1995 年に ADA 欠損症の遺伝子治療が北大で行われている。

遺伝子治療が開始された当初は、夢の治療法として大きな期待を集めていたが、実際には技術的に多くの問題があり、明らかな有効性を示すことはできなかった。1999 年に、ペンシルバニア大学で行われていた遺伝性代謝疾患に対する遺伝子治療で患者が死亡した (Gelsinger 事件)。これはウイルスベクターが原因で起きた最初の死亡事故であり、遺伝子治療の安全性が大きな問題になった。更に、この事件がきっかけになり、米国では当時の臨床研究全般の倫理的問題や利益相反問題が見直されることになった。

2000 年に X 連鎖免疫不全症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の劇的な治療効果がフランスから報告された。これは一回の遺伝子治療で、一生涯遺伝病を治療できる方法であり、人類が初めて遺伝病を克服したとして大きな注目を集めた。ところが治療開始から 3 年後に遺伝子治療を受けた子供が次々に白血病を発症したことが報告され世界中に衝撃を与えた。遺伝子治療による細胞の癌化は、染色体に組み込まれたレトロウイルスベクターによる癌遺伝子の活性化が原因であった。これをきっかけに、遺伝子治療に対する評価は一気に低下した。

白血病の問題以降、遺伝子治療は世間から注目されなくなっていたが、原因究明とその対策に向けた研究は続けられてきた。特に癌化を起こさないような安全なウイルスベクターの開発や改良が集中的に行われた。その結果、2000 年代後半になると、多くの疾患に対する遺伝子治療の成功例が報告されるようになった。遺伝子治療は復活したと言われ、最近では大手の製薬会社も遺伝子治療領域に参入している。更に、究極の遺伝子治療と考えられている遺伝子の修復 (Repair) を可能にするゲノム編集 (Genome editing) の研究も進んでいる。遺伝子治療に対する期待は再び高まっている。

## 2. 遺伝子治療の最近の動向と課題

### (1) 造血幹細胞遺伝子治療

小児難治性疾患の多くは、責任遺伝子の異常が直接、病気の発症に繋がる単一遺伝病であり、また、多くの例で劣性遺伝形式を採ることから、欠失した機能を遺伝子で回復させる遺伝子治療は、遺伝性疾患に対する有効な治療法といえる。事実、欧米ではウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療が原発性免疫不全症を始めとする数多くの遺伝性疾患に対して行われ、その有効性、安全性が臨床レベルで証明されている。そして、現在ではこれら遺伝子治療が移植の適応とならない患者に対する標準的な治療法として実施されている。なお、これまでに造血幹細胞遺伝子治療が行われてきた疾患

は、原発性免疫不全症でアデノシン・デアミナーゼ欠損症、X連鎖重症複合免疫不全症、ウィスコット・アルドリッチ症候群、慢性肉芽腫症、先天代謝異常症で副腎白質ジストロフィーや異染色性白質ジストロフィーが挙げられる。そして、そのいずれにもにおいて骨髓あるいは末梢血由来の患者造血幹細胞を抗ヒト CD34 抗体磁気ビーズを用いて分取し、培養バッグ内 (ex vivo) でレトロウイルスベクターかレンチウイルスベクターにて正常遺伝子を導入し、再び、患者に静脈注射にて投与方法が採られている。ただ、疾患によっては造血幹細胞移植同様、遺伝子導入細胞の骨髓生着を増強させるために一定の前処置を必要とするものもある。

一方、これら造血幹細胞遺伝子治療において最も重篤な副作用は、遺伝子導入細胞の造腫瘍性であろう。これは染色体に挿入されたウイルスベクターの promoter/enhancer が、挿入部位近傍の癌原遺伝子 (proto-oncogene) を活性化することが原因と考えられている。ただ、腫瘍化した細胞を詳細に調べてみるとほぼ全例で細胞増殖に繋がる他の遺伝子変異も確認され、遺伝子導入細胞の腫瘍化は、単にベクターの挿入変異だけで起こるのではなく、通常のがんのメカニズムで唱えられる「two-hit theory」が適応されると現在は考えられている。このため、最近では使用するベクターを挿入部位周囲への影響が少ない self-inactivated (SIN) ベクターや挿入部位が遺伝子の promoter 領域に集中しないレンチウイルスベクターに変更した遺伝子治療が主に行われ、また、より安全な遺伝子治療を目指し、ゲノム編集が可能な TALEN や CRISPR/Cas9 による染色体上、安全領域 (safe harbor) といわれる CCR5 や AAVS1 への治療遺伝子挿入法の開発が進められている。特に、近年のゲノム編集技術の開発は凄まじく、近い将来、安全面として off target effect が少なく、効率面として primary cell での遺伝子修復が可能なゲノム編集法が確立され、実際に遺伝子治療が「遺伝子による治療」から、「遺伝子を修復する治療」に代わっていくことが予想される。

## (2) 造血幹細胞遺伝子治療以外の遺伝子治療

遺伝子治療がここ数年、欧米で復活してきた理由としては、成功例が着実に増え、安全性も高くなってきている前項の造血幹細胞遺伝子治療の方向性とは別に、アデノ随伴ウイルス (AAV: adeno-associated virus) ベクターを使った別のタイプの遺伝子治療が大きく進み始めたことが挙げられる。AAV ベクターは非病原性ウイルスの AAV に由来するため安全性が高く、神経細胞、筋細胞、肝細胞などの終末分化した非分裂細胞に効率良く遺伝子導入できる。また、そのような非分裂細胞では遺伝子発現が長期間 (年の単位) 持続する。神経疾患ではパーキンソン病が遺伝子治療に適しており、AADC (芳香族アミノ酸脱炭酸酵素) という L-ドーパをドパミンに変換する酵素の遺伝子を AAV ベクターで線条体の神経細胞に導入する遺伝子治療の臨床研究が日本でも既に実施され、有効性が確認されている。この AADC 発現 AAV ベクターを線条体に注入する遺伝子治療は、遺伝性の AADC 欠損症でも極めて有効であることが台湾で示されており、日本でも 2015 年に実施され、有効であったことが報告されている。さらに、網膜疾患でも AAV ベクターによる遺伝子治療が有効であり、レーバー先天性黒内障で視力の改善が観察されている。また、血友病 B に対しても、静脈内投与で肝臓に遺伝子導入した結果、漸く有効性が得られるようになってきている。但し、血友病の場合は、全身の血中凝固因子レベルを高める必要があり、大量の AAV ベクターを必要とすること、静脈内投与であるため、AAV に対する中和抗体が陽性の患者では効果が得られないといった課題が残されている。その他、リポタンパク質リパーゼ欠損症に対して、グリベラ Glybera という AAV ベクター製剤 (筋肉注射) が欧米で最初の遺伝子治療製剤として承認されている。

遺伝子治療の臨床試験で過半数を占めるのは、がんに対する遺伝子治療であるが、その多くの場合、有効性を確認するには至っていない。しかし最近、キメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen

receptor) を用いた養子免疫遺伝子療法が脚光を浴びている。特に、B リンパ球の分化抗原である CD19 を認識する CAR を発現させた T リンパ球を用いる方法では、再発難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病に対して劇的な効果が得られることが報告され、俄に注目されている。一方、固形がんに対する CAR-T 遺伝子治療は難しく、今後の課題となっている。がん遺伝子治療関係では、その他、腫瘍溶解性ウイルス療法の開発も進んでおり、T-Vec という遺伝子組換えヘルペスウイルス製剤が、メラノーマを対象に 2015 年に欧米で承認された。

遺伝子治療に関する技術開発では、ゲノム編集技術の応用が最近のトピックスとなっている。実際に、HIV 感染症や急性リンパ性白血病において、ゲノム編集技術によって T リンパ球の特定の遺伝子の破壊を行う臨床応用が既に試みられており、有効性が認められている。

### (3) 遺伝子治療に関する企業の開発動向

1990 年米国 NIH で遺伝子治療の臨床試験が世界で初めて施されたが、タカラバイオ社は、その 5 年後 (1995 年) にレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞や T 細胞への遺伝子導入効率を飛躍的に高める補助剤「レトロネクチン」を開発し、遺伝子治療への取り組みを始めた。2000 年代に入り遺伝子治療による数多くの有効例が発表されたが、そのうち承認された遺伝子治療製剤は中国、フィリピン、ロシアでのみであった。その後、2012 年に Uniqure 社の Glybera が、2015 年に Amgen 社の Imlygic が、それぞれ EMEA (欧州医薬品審査庁) と FDA (アメリカ食品医薬品局) により承認され、グローバルな製薬企業も開発に名乗りを上げている。タカラバイオ社は 2000 年中頃から自社プロジェクトとしての遺伝子治療臨床試験と、臨床研究のサポートを開始した。現在 5 つの遺伝子治療臨床試験を実施しており、HF10 という腫瘍溶解性ウイルスを用いた遺伝子治療は、米国でメラノーマに対するフェーズ II 試験を、国内で固形がんに対するフェーズ I 試験を進めている。2013 年、Science 誌の「ブレイクスルー・オブ・ザ・イヤー 2013」にがん免疫療法が選ばれ、免疫チェックポイント阻害抗体に加えて CAR (キメラ抗原受容体) を用いた遺伝子治療が取り上げられた。この記事に象徴される通り、昨今、がんの免疫寛容に対する遺伝子治療への期待が高まっているが、タカラバイオ社は TCR (T 細胞受容体) を用いた食道がんと固形がんに対する遺伝子治療のフェーズ I 試験を国内で実施しており、急性リンパ性白血病に対する CAR 遺伝子治療を間もなく国内で開始する予定である。

世界における日本の遺伝子治療臨床研究・治験の実施数はそれほど多くなく、世界で実施された総数の 2 % 以下であるが、その要因の一つとして、臨床用ウイルスベクター等の供給体制が十分に整備されていないことが指摘されている。タカラバイオ社は自社プロジェクトを推し進めるためと、ウイルスベクターの製造や細胞加工など、社外の遺伝子治療臨床試験の支援のため、「遺伝子・細胞プロセッシングセンター」を新設し、2014 年秋に稼働開始した。このセンターは総床面積約 6,500m<sup>2</sup> で、大腸菌の培養、プラスミドベクターや組み換えタンパク質の製造、ウイルスベクターの製造、細胞加工、という複数の製造機能を持つ GMP 製造施設で、国際製薬技術協会 (ISPE) 国際本部より 2016 年ファシリティ・オブ・ザ・イヤー (FOYA) のファシリティ・インテグレーション部門賞を受賞した。2014 年 11 月 25 日に施行された「再生医療等の安全性確保等に関する法律」により細胞加工の外部委託が可能になったが、タカラバイオ社は、遺伝子・細胞プロセッシングセンターを活用してバイオ医薬品の開発支援サービス (CDMO 事業) を展開し、遺伝子治療の実用化を支援していく体制を作っている。



#### （４）遺伝子治療臨床開発のレギュラトリー・サイエンス

我が国の遺伝子治療臨床開発のルートとしては、医薬品医療機器法（薬機法）で定められる遺伝子治療製品としての開発とアカデミアが中心になって実施する臨床研究としての開発の２つが存在する。前者は従来遺伝子治療薬（医薬品）として開発されるものであったが、薬事法の改正により、再生医療等製品等に含まれるものとして整理された。再生医療製品等の枠組みに入ることにより、同カテゴリーの条件付き承認などが適用されることになっている。

遺伝子治療臨床研究についても、ex vivo 遺伝子治療は再生医療の一つとされて in vivo 遺伝子治療とは異なる枠組みとされるようになり、その審査も厚生科学審議会に再生医療等評価部会が新設され、同部会で審議されるようになった。再生医療等安全性確保法や改正薬事法によって遺伝子治療臨床開発の枠組みが大きく変り、その安全性を確保しつつ早期の実用化を目指す環境が整備されてきている。

In vivo 遺伝子治療臨床研究の実施に際して、従来は施設内の臨床試験審査委員会での審査を経て厚生労働省に臨床研究申請を行うこととされており、30日以内に新規性の判断を行い、新規性がない場合には臨床研究の実施が可とされ、その判断は再生医療等評価部会への報告を経て科学技術部に報告される。一方、ex vivo 遺伝子治療は再生医療等安全性確保法により細胞加工製品として法の適用を受けることになり、臨床研究を開始しようとする研究者は第１種特定認定再生医療等委員会での意見を聞くことになるために、特定認定再生医療等委員会の意見を受けた部会での判断ないしは特定認定再生医療等委員会の専門家の意見により、新規性の有無を判断することになる。

ここで新規性があると判断された、ヒトへ直接投与する in vivo 遺伝子治療の臨床研究については再生医療等評価部会の下部組織である遺伝子治療臨床研究審査委員会で「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に従って審査を行うことになる。本指針の改定通知が2015年に厚生労働大臣告示として発出された。この改正指針では、上記の経緯から ex vivo 遺伝子治療は指針の対象外となり再生医療製品の枠組みに入るが、品質、安全性については遺伝子治療の指針を参考にとされている。改正指針の告示本文では、過去20年間に及ぶ遺伝子治療に関する科学の進展を反映させるために、対象疾患、遺伝子治療の範囲、複数施設の共同研究体制などについて整理している。ここで適用疾患は、初期には未経験の要素が多いとして重篤な疾患に限用されるとしてきた。非常に多くの経験の蓄積に基づき、挿入変異による造腫瘍性のリスクについては、レトロウイルス等を用いた場合でも造血幹細胞などの特定の細胞を対象とした場合に適用が限定されていることから、従来の治療と同等以上の効果が期待される疾患とした。

遺伝子治療製品の開発での、治験までに明らかにしておくべき品質や安全性データは、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための指針」に記載されている。同指針は、従来遺伝子治療薬の治験開始前に求められていた確認申請が廃止されたことを受けて2013年に部分改定された。

遺伝子治療製品の指針には、治験の承認申請において提出すべきデータについても触れられている。同指針は、全体として1995年に発出された指針をベースにしており、欧米とは異なりこれまで大幅な改定が行われてこなかった。現在、全面的な改定作業が行われており、その中で、遺伝子治療臨床試験で求められる品質や安全性の要件は同様であるべきとの観点から、遺伝子治療製品指針と遺伝子治療臨床研究指針の２つの指針の整合性が図られようとしている。

以上のように、我が国における遺伝子治療臨床開発における２つの指針の改定によって遺伝子治療という先進医療の開発が進むことが期待されている。特に遺伝子治療製品の承認事例が海外で出てきた現状に鑑み、遺伝子治療を合理的に整備することがこのような先進医療を進める駆動力の役割を果



たしていくと期待される。

#### Ⅳ. まとめと提言

20 世紀前半に抗生物質が発明されて普及するようになると、先進諸国での感染症による死亡者数は激減した。20 世紀後半に日本人の栄養状態は大きく改善され、そして日本は 1980 年代以降、世界一の長寿国となったが、今から 100 年ほど前まで日本人の平均寿命は 40 歳台であったことを考えると隔世の感がある。他方、食生活の欧米化の進展に伴い、動脈硬化性疾患、がんなどの生活習慣病が大きな医療・健康上の課題となってきた。抗生物質に代表される治療薬は、従来、「one size fits all（汎用性）」を目指して開発されてきたが、その効果や副作用の出易さには個人差があること、そして一部は遺伝的に規定されていることが分かり、現在、ファーマコゲノミクスとして臨床応用が始まっている。こうした「個別化・精密化」の考え方と、それに基づく、ゲノム医療としての遺伝子診断は、上述した「汎用性」の考え方とは対峙するものである。医療は大きなパラダイムシフトを起こしている。

また、病気の原因や状態を遺伝子レベルで迅速かつ効率的に調べることが可能となり、遺伝病を克服する手がかりが掴めるようになってきた。遺伝病の治療手段の一つである遺伝子治療のうち、異常のある T リンパ球を“遺伝子で治す”方法は技術的に比較的取り組みやすく、1990 年に世界で最初に行われて大きな期待を集めた。しかし 2000 年前後に死亡事故や白血病の問題が発生したため、以後、安全性に関する厳しい評価に晒されてきた。近年、安全なウイルスベクターの開発や改良が進んだこと、遺伝子治療の臨床的成功例が次々と報告されるようになったこと、及び究極の遺伝子治療と考えられているゲノム編集技術が急速に発展したことで、遺伝子治療に対する期待は再び高まっている。

ゲノム医療は、臨床的インパクトのみならず、ゲノム研究における学術的・経済的インパクトも大きな分野である。創薬や生物情報学への多大な貢献が注目される一方、ゲノム情報という高度な機微情報を取り扱うことに関わる、倫理的配慮、プライバシー保護、ゲノム医療に関する教育・研修、特に専門性を持った人材の大幅な育成などが重要な課題として生じている点も強調したい。特に、1) 遺伝学的検査の品質・精度の確保、2) 遺伝カウンセリング体制等の整備、3) 遺伝情報に基づく差別の防止、4) データの管理と二次利用などが重要かつ喫緊の課題と考えられる。

#### ※本報告書の執筆分担について

本報告書は、遺伝子診断と遺伝子治療の項に大きく分かれるが、遺伝子診断の項は、古川洋一東京大学医科学研究所附属病院教授、齋藤加代子東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授、加藤規弘国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部長、武藤香織東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野教授、福岡義光信州大学医学部教授がそれぞれ分担して執筆した。

遺伝子治療の項では、島田隆日本医科大学分子遺伝学名誉教授・特任教授、小野寺雅史国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部長、小澤敬也東京大学医科学研究所附属病院長、峰野純一タカラバイオ常務取締役バイオ産業支援事業部門本部長、山口照英日本薬科大学客員教授がそれぞれ分担し、執筆を担当している。

分担は以下の通りである。

「はじめに」(加藤)、遺伝子診断の項の「がん」(古川)、「希少疾患・難病」(齋藤)、「心血管病などの生活習慣病」(加藤)、「出生前診断」(齋藤)、「遺伝カウンセリング」(齋藤)、「国際的に見たDTCの現状」(加藤)、「日本におけるDTCの現状と課題」(古川)、「遺伝子検査ビジネス」をめぐる問題点・課題(武藤)、「遺伝子診断の課題」全般(福島)。

また、遺伝子治療の項の「遺伝子治療のコンセプトと歴史」(島田)、「造血幹細胞遺伝子治療の最新の動向」(小野寺)、「造血幹細胞遺伝子治療以外の遺伝子治療の最近の動向」(小澤)、「遺伝子治療に関する企業の開発動向」(峰野)、「遺伝子治療臨床開発のレギュラトリー・サイエンス」(山口)。

全体の最終的校閲と「まとめと提言」の執筆は、清水孝雄日本医学会副会長、国立国際医療研究センター理事・研究所長、東京大学特任教授が行った。

## 第Ⅷ次 学術推進会議報告書

### 「遺伝子診断・遺伝子治療の新しい展開―学術推進の立場から―」資料

1. 日本における DTC の動き、その課題・問題点  
古川洋一（東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学）  
52
2. 出生前診断の現状と課題  
斎藤加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）  
62
3. DTC の現状、海外の動向（法規制など）  
加藤規弘（国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部）  
72
4. 「遺伝子ビジネス」をめぐって  
武藤香織（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野）  
77
5. 遺伝子診断の課題  
福嶋義光（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）  
85
6. 遺伝子治療はどこまで進んだか―遺伝子治療のコンセプトと歴史―  
島田 隆（日本医科大学分子遺伝学教室・遺伝診療科）  
95
7. 造血幹細胞遺伝子治療の最新の動向  
小野寺雅史（国立成育医療研究センター成育遺伝研究部）  
104
8. 造血幹細胞遺伝子治療以外の遺伝子治療の最近の動向  
小澤敬也（東京大学医科学研究所附属病院）  
114
9. 遺伝子治療に関する企業の開発動向  
峰野純一（タカラバイオ株式会社）  
125
10. 遺伝子治療臨床開発のレギュラトリー・サイエンス  
山口照英（日本薬科大学）  
139

第2回学術推進会議(Ⅳ)資料  
平成27年3月26日(木)

## 日本におけるDTCの動き、その課題・問題点

東京大学医科学研究所  
臨床ゲノム腫瘍学分野  
古川 洋一

### 事業形態と各種指針等の適用関係



### 遺伝子関連検査に関する学会・団体の指針

指針・ガイドライン	策定期期	策定団体	備考
医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン	2011年2月	日本医学会 (関連17学会)	「遺伝学的検査に関するガイドライン」等のガイドラインの基盤となる基本的な指針
遺伝学的検査受託に関する倫理指針	2011年10月	日本衛生検査所協会	「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(2001年4月)を改名・改定
遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン	2011年2月	日本臨床検査標準協議会	「分子遺伝学的検査における質保証に関するOECD勧告」(2007年)に対応
親子鑑定についての指針	1999年6月	日本法医学会	
DNA鑑定についての指針	2012年2月	日本DNA多型学会	
個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準	2014年5月改正	個人遺伝情報取扱協議会	個人情報保護法の全面施行(2005年)、個人情報保護ガイドライン(2004年)に伴い、2008年に策定



## DTC遺伝子検査に対する日本人類遺伝学会の対応

### ・「DTC 遺伝学的検査に関する見解」日本人類遺伝学会(2008年10月)

1. DTC遺伝学的検査においては、その依頼から結果解釈までのプロセスに十分な遺伝医学的知識のある専門家(臨床遺伝専門医等)が関与すべきである
2. DTC遺伝学的検査を実施する際は関連するガイドライン等を遵守すべきである
3. 公的機関はDTC遺伝学的検査について監督する方法を早急に検討すべきである
4. 消費者が不利益を受けないように、関係者はあらゆる機会を通じて、一般市民に対し、遺伝学の基礎およびDTC遺伝学的検査について教育・啓発を行なうべきである

### ・「一般市民を対象とした遺伝学的検査(遺伝子検査)に関する見解」日本人類遺伝学会(2010年10月)

1. 一般市民を対象とした遺伝子検査においては、その依頼から結果解釈までのプロセスに、学術団体等で遺伝医学あるいは当該疾患の専門家として認定された医師等(臨床遺伝専門医等)が関与すべきである
2. 不適切な遺伝子検査の実施によって消費者が不利益を受けないように、学会員および関係者は、関連する科学者コミュニティと連携を図り、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の最新の進行状況についての情報を得るとともに、遺伝子解析の意義、有用性、およびその限界に関する科学的な検証を継続的に行うべきである
3. 学会員および関係者は、あらゆる機会を通じて、一般市民、学校教育関係者、マスメディアに対し、ヒトゲノム解析研究の成果や遺伝子検査がもたらす意味について、積極的に教育・啓発活動を行ない、遺伝子検査に関する一般市民の理解が促進されるように努力すべきである

## 拡がる遺伝子検査市場への重大な懸念表明

日本医学会臨床部会運営委員会  
「遺伝子・健康・社会」検討委員会  
(2012年3月)

### ・ 遺伝子検査を実施する際の必要条件について

遺伝子検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性[注3]などの科学的根拠は適切か  
倫理的・法的・社会的問題の影響等を考慮しているか

### ・ 遺伝子検査の提供体制について

遺伝子検査の科学的根拠、結果解釈およびそれらの限界について、正確な情報をわかりやすく説明しているか  
不安や疑問に応えることのできる体制を整備しているか  
検体の品質管理や検査の精度保証等に関する質的保証が適切になされているか  
使用された後の試料等が適切に処理されているか  
個人情報とともに、遺伝子検査により明らかにされた個人遺伝情報を適切に保護しているか

### ・ 子ども(未成年者)を対象とした遺伝子検査について

子どもの人権保護や差別防止といった観点から十分な考慮が必要

### ・ DNA鑑定について

鑑定対象者全員のインフォームドコンセントは適切に得られているか  
出生前親子鑑定など、医学界で禁止されている検査を隠れて実施していないか

## 日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の提言

1. 一般市民を対象とした遺伝子検査においては、その依頼から結果解釈までのプロセスに、学術団体等で遺伝医学あるいは当該疾患の専門家として認定された医師等(臨床遺伝専門医等)が関与すべきである。
2. 不適切な遺伝子検査の実施によって消費者が不利益を受けないように、関係者は、関連する科学者コミュニティと連携を図り、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の最新の進行状況についての情報を得るとともに、遺伝子解析の意義、有用性、およびその限界に関する科学的な検証を継続的に行うべきである。
3. 国と医学界は、あらゆる機会を通じて、一般市民、学校教育関係者、マスメディアに対し、ヒトゲノム解析研究の成果や今後急速に市民生活の様々な分野で拡がりを見せるであろう遺伝子検査がもたらす意味について、積極的に教育・啓発活動を行ない、遺伝子検査に関する一般市民の理解が促進されるように努力すべきである。
4. 市場が拡大しつつある一般市民に提供される遺伝子検査事業の質的な保証や提供体制について、既に諸外国で行われている規制法の制定、公的機関による継続的な監督システム、専門家を中心とした第三者検証機関の設立、一般市民を巻き込んだ議論の場を設ける等の取り組みが、わが国ではほとんど行われていない状況に鑑み、今後速やかに、国による遺伝子検査を監視・監督する体制の確立を早急に検討すべきであり、その実現を強く求めていくものである。
5. 日本医学会としては、医療分野・事業分野等領域毎に所管官庁の異なる多領域にまたがる遺伝子検査を統合的に規制・管理する部署を、一環として消費者庁に設置するという選択肢を示すとともに、その下位組織として各省庁に共通基準で分掌管理させるシステムの構築と立法化を早急に整備されるよう求めるものである。

## 個人遺伝情報取扱協議会の設立(2006年4月)

### 設立の背景

個人遺伝情報の厳格な保護の下で適切に事業を実施するためには、企業自らの取組みも重要であるとの認識が広まった。

### 設立趣旨

個人遺伝情報の厳格な保護の下、個人遺伝情報を利用する事業の健全な発展と、科学的な根拠に基づいた消費者の健康増進

### 活動内容

- ・個人遺伝情報取扱事業者に関する情報収集。
- ・法学・倫理学・医学等の専門家と事業者との交流促進
- ・各種ガイドラインや技術に関する研修会の開催
- ・検査技術等に関する業界指針の策定(自主基準)
- ・消費者への啓発活動(個人遺伝情報ガイドブック) など

## 個人遺伝情報取扱協議会組織主要メンバー

### 役員一覧

役職	氏名	所属企業
代表理事	堤 正好	(株)エスアールエル
理事	傳 亘	ジェネシスヘルスケア(株)
理事	武安 岳史	(株)医学生物学研究所
理事	松尾 啓介	日本ジェノミクス(株)
理事	松尾 通	日本アンチエイジング歯科学会
理事	田澤 義明	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)
理事	佐藤 恵一	(株)日立ソリューションズ
監事	金森 世津子	凸版印刷(株)
監事	小林 裕次	(株)エスアールエル

### 評議委員会 委員一覧

所属	氏名	専門分野
早稲田大学大学院 法務研究科 教授	甲斐 克則	法学(医事法・生命科学と法)
京都大学大学院 医学研究科 法医学 教授	玉木 敬二	法医学
北海道医療大学 元学長	松田 一郎	遺伝学
東京大学医科学研究所公 共政策研究分野教授	武藤 香織	社会学
神京川歯科大学 社会医学系社会歯科学講 座教授	山田 良広	法歯科学
早稲田大学 社会科学部 准教授	横野 恵	法学(医事法・医療と法)

## 個人遺伝情報取扱協議会加盟企業

1. 日本ジェノミクス株式会社
2. 株式会社ローカス
3. 日本アンチエイジング歯科学会
4. ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
5. 凸版印刷株式会社
6. プレシジョン・システム・サイエンス株式会社
7. 株式会社日立ソリューションズ
8. 三菱スペース・ソフトウェア株式会社
9. 株式会社NSD
10. ヤフー株式会社
11. 日鉄住金環境株式会社J-Bio21センター
12. 株式会社エスアールエル
13. ジェネシスヘルスケア株式会社
14. イービーエス株式会社
15. 湧永製薬株式会社
16. 株式会社ヘルスケアアンドビューティパートナー
17. 株式会社ヒメナ・アンド・カンパニー
18. 株式会社セラノスティック研究所
19. 株式会社ゲノフ
20. 株式会社DINA
21. 株式会社サインポスト
22. 株式会社医学生物学研究所
23. G&Gサイエンス株式会社
24. 株式会社ジーンクエスト
25. 株式会社DeNAライフサイエンス
26. オリンパス株式会社
27. P5株式会社

計27社(2014年9月現在)

## 個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準(1)

個人遺伝情報取扱協議会  
2008年3月策定  
2014年5月改正

- ・ 第1章 背景、目的、構成
- ・ 第2章 基本的な考え方
- ・ 第3章 遵守事項
- ・ 第4章 事業分野の特性に応じた遵守事項
  - ① 親子・DNA鑑定分野
  - ② 体質遺伝子検査分野
  - ③ 受託解析分野

## 個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準(2)

個人遺伝情報取扱協議会  
2008年3月策定  
2014年5月改正

### 第2章 基本的な考え方

この自主基準は、次の基本的な考え方を踏まえ策定されたものである。

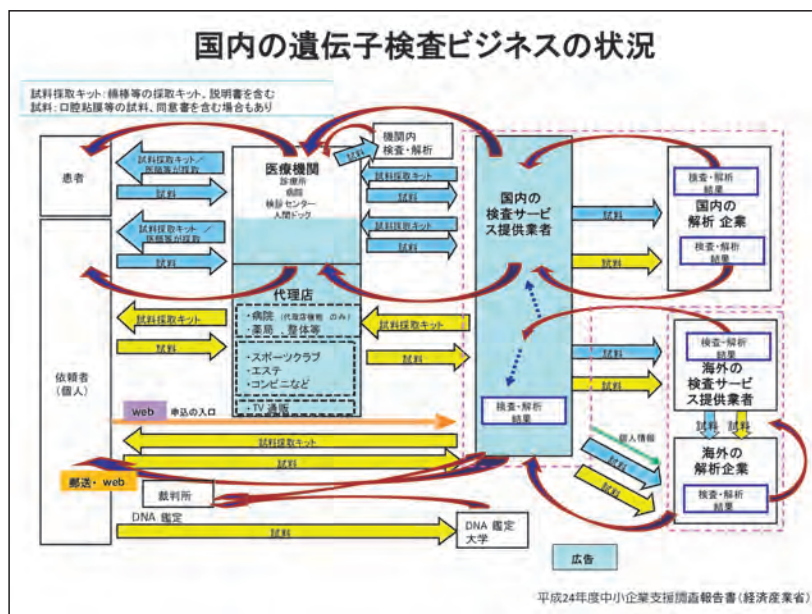
1. 個人遺伝情報を利用する消費者やその家族及び血縁者の人権の保障
2. 消費者保護の重要性と個人遺伝情報の取扱いに関する基本認識の向上
3. 個人情報及び個人遺伝情報の保護の徹底
4. 民間企業が提供する検査及び商品に関する情報内容の充実  
(消費者にサービス内容等についての確かな情報提供を実施)と適正な広告
5. 事前の十分な説明と消費者の自由意思による同意  
(インフォームドコンセント)の確認
6. 安全管理措置に関する体制の整備
7. カウンセリング体制の整備
8. 医師・栄養士・弁護士等各種分野の専門家との連携
9. 自ら提供する検査結果に関する検査技術の精度の維持・向上
10. 事業の妥当性及び倫理的・法的・社会的課題への対応のための  
個人遺伝情報取扱審査委員会による審査
11. 消費者からの問い合わせ、相談窓口機能の充実

## 平成24年度中小企業支援調査 (個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査) 報告書

### (遺伝子検査ビジネスに関する調査) 報告書

平成25年2月  
委託元 経済産業省  
委託先 株式会社三菱化学テクノロジーサーチ





### 組織属性別遺伝子検査ビジネス実施状況

組織属性、回答数		現在実施中	過去実施	計画あり	実績・ 予定無し
企業 (代理店等を含める)	52	38	6	2	6
受託解析機関 (登録衛生検査所等)	62	13	1	4	44
CRO	8	0	0	2	6
合 計	122	51	7	8	56

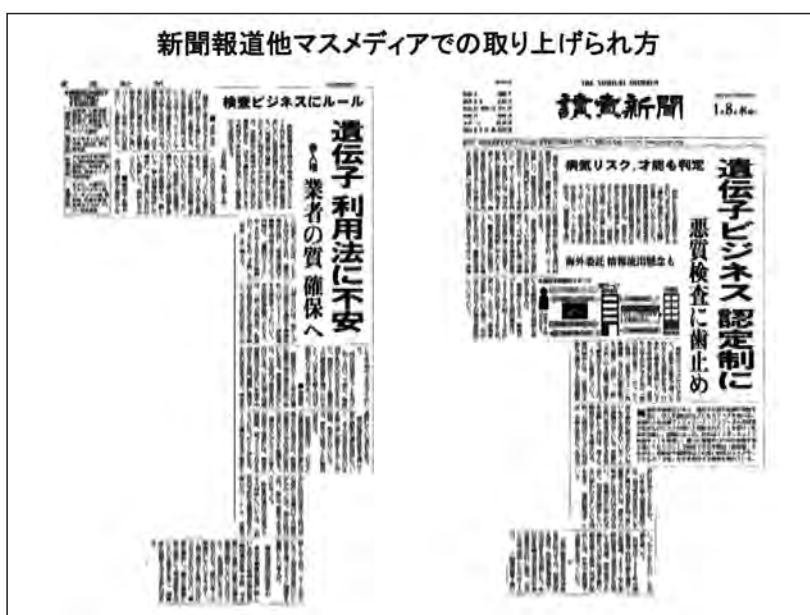
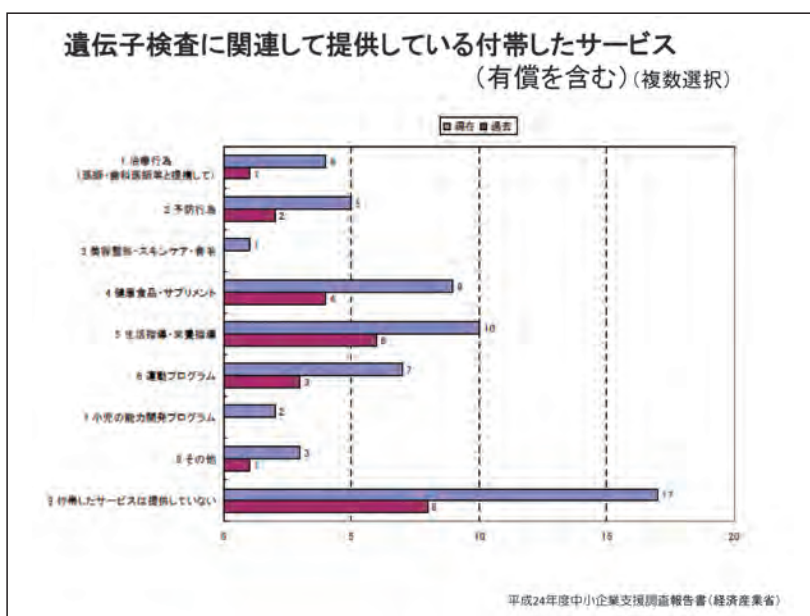
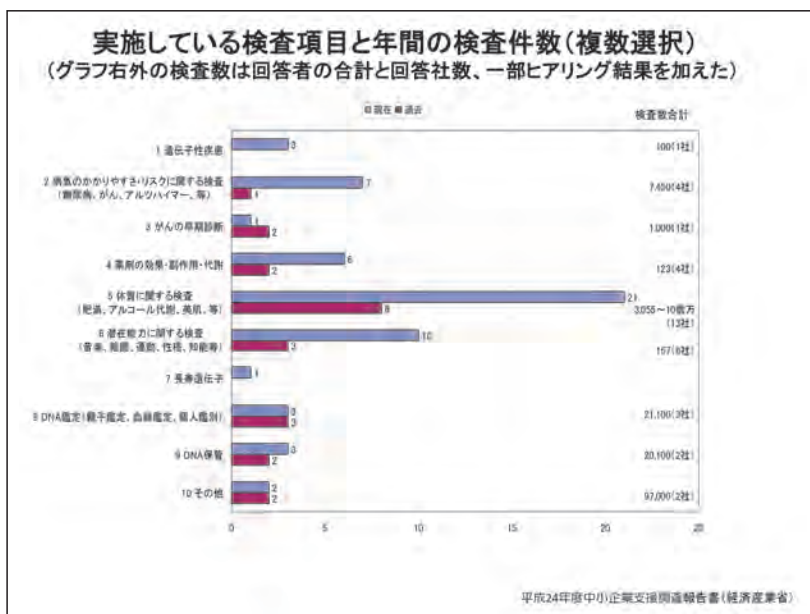
平成24年度中小企業支援調査報告書(経済産業省)  
遺伝子検査ビジネスに関するアンケート調査  
回答122企業・機関/対象303企業・機関

### 国内の代表的遺伝子検査ビジネス企業

平成24年度中小企業支援調査報告書(経済産業省)

平成24年度中小企業支援調査報告書（経済産業省）

形態	企業例	項目
主に医療機関	G&G サイエンス	体質・易罹患性
	ジーンサイエンス	がんの早期診断
	サインポスト	体質・易罹患性
	日本ジェノミクス	DNA 鑑定
	セラノスティック研究所	体質・易罹患性
	ディーエヌエーバンク・リテイル	易罹患性
	メディビック	薬剤代謝
web 経由	ゲノムコンシェルジュ	がん
	上海バイオチップ(日本代理店)	潜在能力
	ブロップジーン	体質・易罹患性、deCODE 社
	DHC	体質
	IFT オンラインショップ	サインポスト社製品
	レクチャーモア	体質・易罹患性
	DINA	体質・易罹患性
web 経由、大規模小売店、コンビニ、提携企業	イービーエス	体質
	ジェネシスヘルスケア	体質・易罹患性
薬局、web 経由	湧永薬品	体質
試料採取者立会い	ソリューション	DNA 鑑定
スポーツクラブ	スポーツスタイル	運動能力



[illegible]

PRESIDENT 2014年8月18日号




### 消費者に対する注意喚起（経済産業省）

◆◆◆ こんな検査を受けようとしている貴方に ◆◆◆

お医者さんに行かなくても  
インターネットやお店で買ってもらえる、  
検査がいろいろあります

体質検査、肥満検査、血（は）の検査、アルコール代謝の検査  
病気のリスクや、病気になるリスク  
運動能力、音楽の才能、画の才能  
親子鑑定、血縁鑑定

気がつかないで遺伝子検査を受けることになるかもしれません



① 遺伝子検査って？

貴方のDNAの並び方を調べることで、  
できる限りわかる遺伝子情報、DNAを読み取って  
その人の人となりを調べるという検査です。

それをコンピュータで解析すると  
貴方に最適なアドバイスはこれ！  
貴方は「A」タイプの人が15%！

② リスクがとれ過ぎて？

集団の平均値、個人のことであればまだいい、  
自分の研究で使われるかもしれない、  
貴方の遺伝子と他の人の遺伝子も、  
貴方の遺伝子と他の人の遺伝子も、  
貴方の遺伝子と他の人の遺伝子も、

◆◆◆◆◆ 遺伝子検査事業者選定チェックリスト ◆◆◆◆◆

遺伝子検査を受ける前に、事業者の信頼性を確認することが重要です。事業者の信頼性を確認するために、事業者の信頼性を確認することが重要です。

① 親子鑑定・血縁鑑定のための遺伝子検査の場合

- ① 直接関係した事前説明が行われ、同意を得た上で検査を受けることになっている。
- ② 検査結果は本人以外にも影響を及ぼすので慎重に判断するようになっている。
- ③ 検査結果には、検査の結果が正確かどうかの保証も必要としている。
- ④ 検査の結果が正確かどうかの保証も必要としている。

② 体質検査など親子鑑定・血縁鑑定以外の遺伝子検査の場合

- ① 検査の結果が正確かどうかの保証も必要としている。
- ② 検査の結果が正確かどうかの保証も必要としている。
- ③ 検査の結果が正確かどうかの保証も必要としている。
- ④ 検査の結果が正確かどうかの保証も必要としている。

### アカデミアによる啓発活動（東大医科研公共政策分野 武藤香織教授）

① 遺伝子検査サービスを導入しようとしている人のための  
チェックリスト 10 か条

② 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

③ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

④ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑤ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑥ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑦ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑧ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑨ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑩ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑪ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑫ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑬ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑭ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑮ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑯ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑰ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑱ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

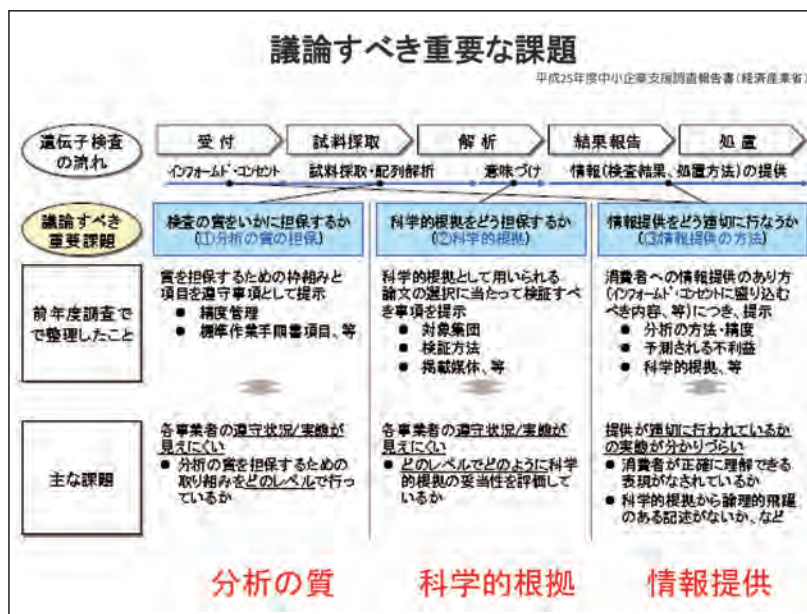
⑲ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

⑳ 遺伝子検査サービスの導入を検討している人のための  
チェックリスト 10 か条

## 平成25年度中小企業支援調査 （再生医療による経済効果及び再生医療等の事業 環境整備に関する調査） 報告書

### （遺伝子検査ビジネスに関する調査） 報告書

平成26年2月  
委託元 経済産業省  
委託先 株式会社ドリームインキュベータ



## 遺伝子検査に関連する全国の消費生活相談情報(1)

(2002～2013 年度)

平成25年度中小企業支援調査報告書参考資料(経済産業省)

内容	件数	事例
全相談件数	474 +101	
1 遺伝子検査関連(広義)	242 +43	
(1) 親子鑑定	62 +7	
(1) トラブル	33 +2	・キットが届かない。連絡してもつながらない ・解約をしたいが受け付けない ★報告書に関する質問電話への対応がひどい。指導して欲しい。
(1) 不安相談	29 +5	・業者が信用できるかどうか知りたい ・個人情報を守られるのか不安
(2) ダイエット・エステ関連	16 +11	・高額な付帯サービスを解約したい ・次々とサービスを追加され、高額になる ・カウンセリング結果を受けて、薦められたダイエット食品や運動などしているが痩せない。 ★検査結果の説明を求めたら、クレーマー扱いされた。
(3) 疾患関連	12 +3	
(1) トラブル	6 +2	★ガンの早期診断で異常なしといわれたが、その後別の医院で経過と診断された ・採血等の問題で検査が不調。解約したい(遺伝子検査とはいえない)
(1) その他	6	・遺伝子検査事業者の信頼性

## 遺伝子検査に関連する全国の消費生活相談情報(2)

(2002～2013 年度)

平成25年度中小企業支援調査報告書参考資料(経済産業省)

(4) レーシック手術関連	3 +6	・レーシック手術時に遺伝子検査を申し込んだが、手術をしない場合の検査結果通知の割り増し料金など
(5) 無断送付	139+2	・中国から頼んでいないのに遺伝子検査キットが届く
(6) 能力判定関連	2+0	★同じ機体を2件の代理店を通じて申し込んだら異なる結果が出た(検査の質の問題)
(7) 顧客サービス	0+4	・遺伝子検査キットの販売業者が出荷停止命令を受けたようだ。自分は検査して欲しい又は返金に応じて欲しい。
(8) その他	8+10	・セミナー、景観、マルチとの絡み ・遺伝子検査を受けていれば無駄な投資がなかった

注1) 遺伝子検査に関連するPJQ-NET データを基に経済産業省が分類・集計した。

注2) データは前年度調査2012年10月25日までの登録分に加え、2014年2月4日までの登録分を加えたもの。昨年度調査+今年度調査の形式で表記

注3) 平成25年度追加した文章には、下線を記載。

・: 多数の同様の意見を整理したもの ★: 個別の事例の概要

### まとめと問題点、課題

- かなりの件数のDTCが行われている
- DTCの中には、ガイドラインを遵守していないものがある
- DTCに対する管理・監督体制がない
- 科学的根拠は妥当か、有用性は明らかか？
- 分析の質は担保されているか？
- 情報提供、相談への対応は適切か？
- 一般消費者に対する教育、啓発活動が必要



日本医師会学術推進会議 2015.3.26(木)

## 出生前診断の現状と課題



齋藤加代子  
東京女子医科大学 附属遺伝子医療センター  
同 大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野



## 出生前診断

- ・ 絨毛検査(穿刺)
  - ・ 羊水検査(穿刺)
  - ・ 胎児採血
- } 侵襲的な出生前診断
- 
- ・ 母体血清マーカー検査
  - ・ 超音波検査
  - ・ NIPT
- } 非侵襲的な出生前診断

## 出生前診断の対象による違い

対象	遺伝子疾患	染色体疾患
	稀な疾患のハイリスクカップル 兄弟/子等に同疾患	一般集団 高齢、既往、超音波所見
例	DMD SMA I型 FCMD 先天性代謝異常症 など	21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー など
遺伝性	X劣/常劣/常優	突然変異が多い
家系内発生頻度	高	稀
	ハイリスク: 1/2-1/4	高齢妊娠: 1/100-300
方法	絨毛穿刺/羊水穿刺 遺伝子検査	羊水穿刺 染色体検査
		超音波検査 母体血清マーカー検査
	↓	↓
	着床前診断	母体血を用いた出生前 遺伝学的検査(NIPT)

## 出生前診断に関するガイドライン

日本医学会

「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

2011年2月

出生前診断には、広義には羊水、絨毛、その他の胎児試料などを用いた細胞遺伝学的、遺伝生化学的、分子遺伝学的、細胞・病理学的方法、着床前診断、および超音波検査などを用いた画像診断的方法などがある。しかしながら、出生前診断には、医学的にも社会的および倫理的にも留意すべき多くの課題があることから、**検査、診断を行う場合は日本産科婦人科学会等の見解を遵守し、適宜遺伝カウンセリングを行った上で実施する。**

## 出生前診断に関するガイドライン

日本産科婦人科学会

「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」

2013年6月

絨毛採取や羊水穿刺など侵襲的な検査(胎児検体を用いた検査を含む)については、表1の各号のいずれかに該当する場合の妊娠について、夫婦ないしカップル(以下夫婦と表記)からの希望があった場合に、**検査前によく説明し適切な遺伝カウンセリングを行った上で、インフォームドコンセントを得て実施する。**

表1 侵襲的な検査や新たな分子遺伝学的技術を用いた検査の実施要件

1. 夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合
2. 染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
3. 高齢妊娠の場合
4. 妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合
5. 夫婦の両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合
6. 夫婦の一方もしくは両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合
7. その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

## 出生前診断の対象

新生児期もしくは小児期に発症する重篤な遺伝性疾患

遺伝関連10学会による遺伝学的検査に関するガイドライン(2003)

「重篤な疾患」＝成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が発現したり、生存が危ぶまれる疾患

日本産科婦人科学会 着床前診断に関する倫理審査委員会(2004)



**Non-invasive prenatal testing**  
**無侵襲性出生前遺伝子検査**  
 母体血cell-free DNA胎児染色体検査

- ・母体血中にcell-free DNAが存在する
- ・約10%は胎児由来である

母体血中のDNA断片  
 母体由来の断片と胎児由来の断片が存在している

胎児: 正常核型

胎児: ダウン症

児がDown症候群の場合には、正常核型の児の場合に比べ多くの21番染色体由来の断片が母体血中に循環する

- ・約10%のDNA断片が胎児由来である ( )
- ・約90%のDNA断片は母体由来である ( )

左合治彦先生より提供

**母体血cell-free DNA胎児染色体検査**  
**MPS法検査原理** 左合治彦先生より提供

- ・DNA断片からその断片が母体由来か、胎児由来かの区別はできない
- ・DNA断片の比率の変化から診断する(特殊なアルゴリズムを使用)

**21番染色体由来のDNA断片数**

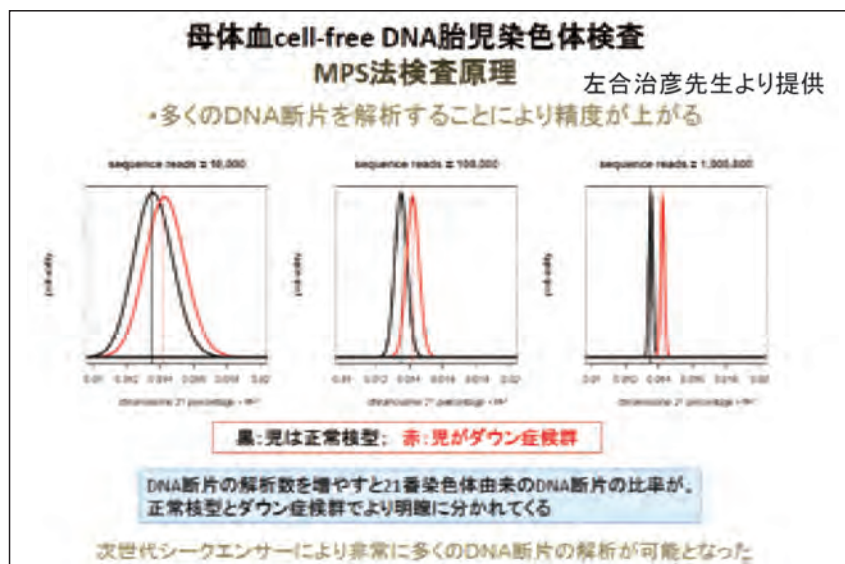
胎児が正常核型

胎児がDown症候群

児がDown症候群の場合には、21番染色体由来のDNA断片数は多くなると考えられる

21番染色体断片濃度: 正常核型=1.3%; ダウン症候群=1.42%





陽性的中率と陰性的中率

感度 : 疾病をもつ人が陽性になる率
特異度 : 疾病をもたない人が陰性になる率

99.0%
99.8% として

妊婦年齢 35歳(罹患率0.3%)の場合

	21トリソミー である	21トリソミー でない	合計
NIPT陽性	297	100	397
NIPT陰性	3	99600	99603
合計	300	99700	100000

陽性的中率 = 297/397 = 75%
陰性的中率 = 99600/99603 = 99.9%

妊婦年齢 20歳代後半(罹患率0.1%)の場合

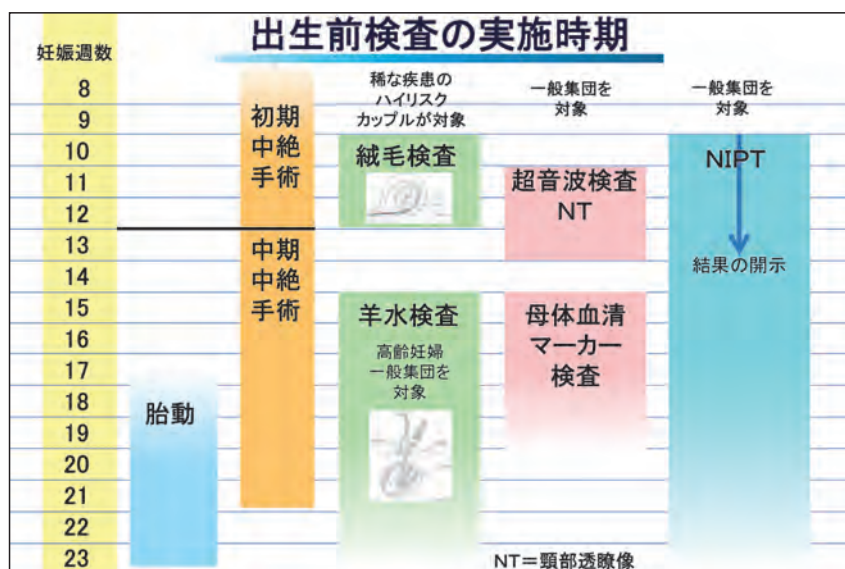
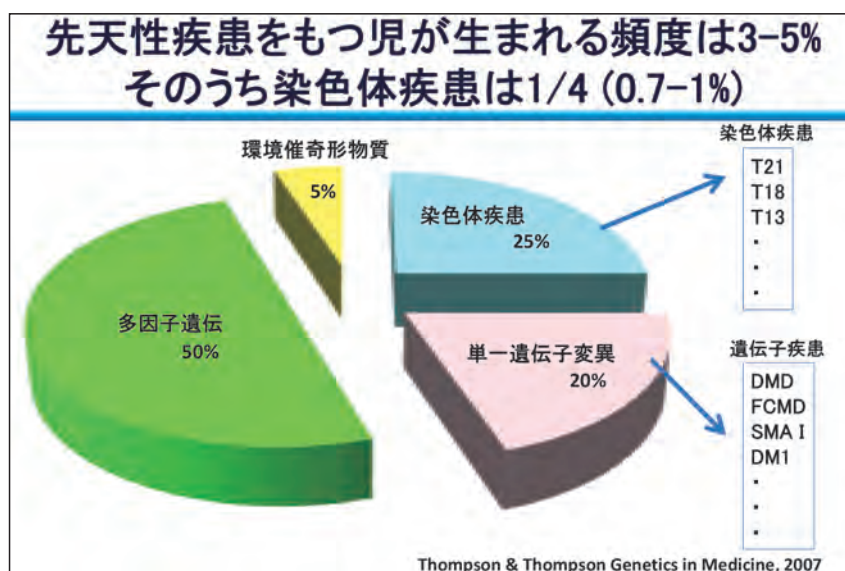
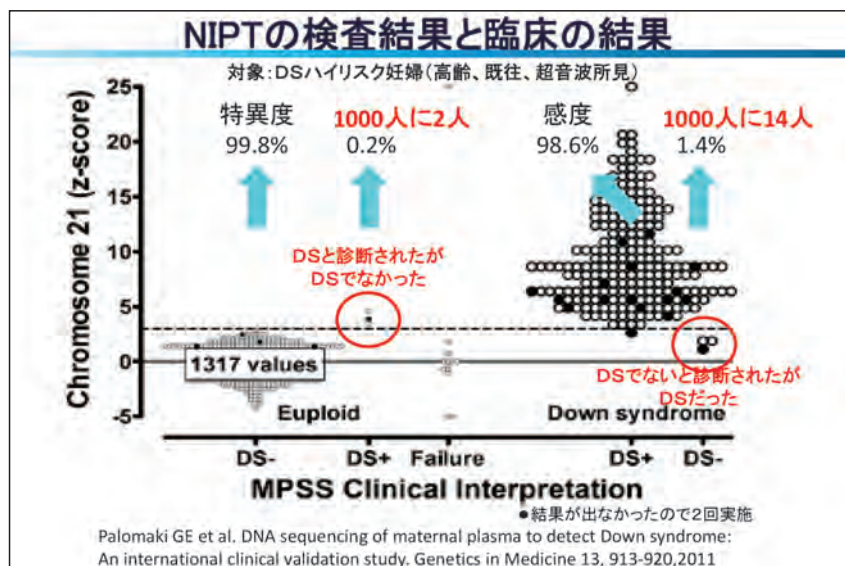
	21トリソミー である	21トリソミー でない	合計
NIPT陽性	99	100	199
NIPT陰性	1	99800	99801
合計	100	99900	100000

陽性的中率 = 99/199 = 50%
陰性的中率 = 99800/99801 = 99.9%

陽性的中率						
年齢	21トリソミー		18トリソミー		13トリソミー	
	頻度 <sup>*1</sup>	陽性的中率	頻度 <sup>*2</sup>	陽性的中率	頻度 <sup>*3</sup>	陽性的中率
30歳	1/626	61.3%	1/2100	10.6%	1/6500	4.5%
35歳	1/249	80.0%	1/840	22.9%	1/2600	10.5%
40歳	1/68	93.7%	1/230	52.2%	1/700	30.4%

<sup>\*1</sup> 妊娠12週の母親がダウン症候群の児を妊娠している確率: Snijder(1999)の値を使用  
<sup>\*2</sup> 妊娠16週の母親が18トリソミーの児を妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用  
<sup>\*3</sup> 妊娠16週の母親が13トリソミーの児を妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用

NIPTコンソーシアム資料より改変



## NIPTの問題点

- 1) 妊婦が十分な知識を持たずに検査が行われる可能性があること
- 2) 検査結果の意義について妊婦が誤解する可能性のあること
- 3) 胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる可能性があること

- ・ ハイリスク妊婦でなくても対象となりえる
- ・ 産科医師でなくても採血をして検査実施が可能である
- ・ 検査の質の保証が明確でない
- ・ 禁止しても、検体を海外の企業に送れば実施が可能である





## 日本産科婦人科学会 公開シンポジウム 出生前診断—母体血を用いた出生前遺伝学的検査を考える 平成24年11月13日(火)14:00—17:00 東京コンファレンスセンター・品川





## パブリックコメント(219件)の分類

	本検査には制限や条件を設けるべきではない	60
	本検査に制限は必要だが、本指針(案)よりも条件を緩和するべきである	22
	本指針(案)は概ね適切である(細部の修正を要する意見を含む)	35
	本検査に制限は必要であり、本指針(案)よりも厳しい要件とするべきである	17
	本検査の実施には反対である、または本検査は禁止すべきである	51
	本検査の是非や、本指針の適否には直接言及しない意見	34

## 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針

I はじめに	2013.3.9
II 検討の経緯	
III 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査の問題点	
IV 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に対する基本的考え方	
V 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査を行う場合に求められる要件	
V-1母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査を行う施設が備えるべき要件	
V-2対象となる妊婦	
・胎児超音波検査で、胎児が染色体数の異常を有する可能性が示唆された者	
・母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数の異常を有する可能性が示唆された者	
・染色体数の異常を有する児を妊娠した既往のある者	
・高齢妊娠の者	
・両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が13トリソミーまたは21トリソミーとなる可能性が示唆される者	
V-3母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査を行う前に医師が妊婦およびその配偶者、および場合によっては他の家族に説明し、理解を得るべきこと	
V-4母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査を行った後に、医師が妊婦およびその配偶者に説明し、理解を得るべきこと	
V-5 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査を行う検査会社に求められる要件	
VI 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に対する医師、検査会社の基本的姿勢	
VII 認定登録制度の確立	

## 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

平成25年3月9日  
 社団法人 日本医師会  
 会長 横倉 義武  
 日本医学会  
 会長 高久 史麿  
 公益社団法人 日本産科婦人科学会  
 理事長 小西 郁生  
 公益社団法人 日本産婦人科医会  
 会長 木下 勝之  
 一般社団法人 日本人類遺伝学会  
 理事長 福岡 義光

1. 臨床研究として認定・登録された施設で実施する。
2. 施設の認定・登録は、日本医学会にて施設認定・登録
3. 十分な遺伝カウンセリングが行われる体制の整備が必要
4. 学術団体、医学研究機関、医療機関、臨床検査会社、遺伝子解析施設、遺伝子解析の仲介会社、健康関連企業、マスメディアなども、本指針の考え方を尊重すること

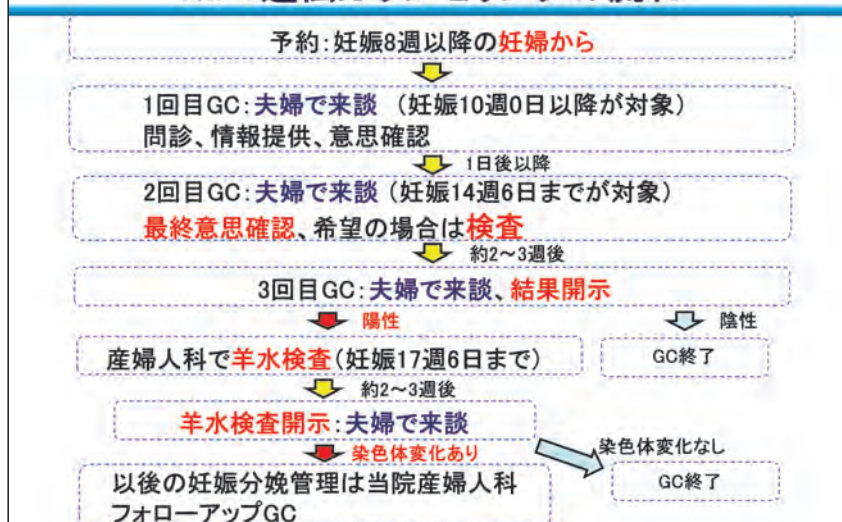
## 遺伝子医療センターにおける出生前診断体制

- 本学倫理委員会の承認下に、**遺伝カウンセリング**を行い実施
  - 1995年～ デュシェンヌ型筋ジストロフィー  
福山型筋ジストロフィー
  - 1996年～ 脊髄性筋萎縮症 **自施設にて遺伝子検査**
- 遺伝性疾患の遺伝カウンセリング
  - 臨床遺伝専門医(小児科医)
  - + 臨床心理士(認定遺伝カウンセラー)が担当
- NIPTの遺伝カウンセリング
  - 臨床遺伝専門医(小児科医、産婦人科医、内科医)
  - + 認定遺伝カウンセラーが対応

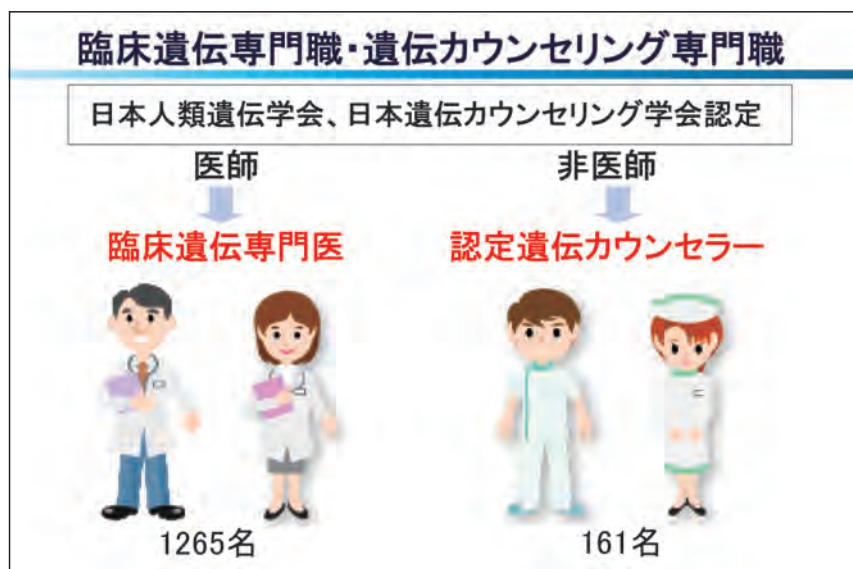
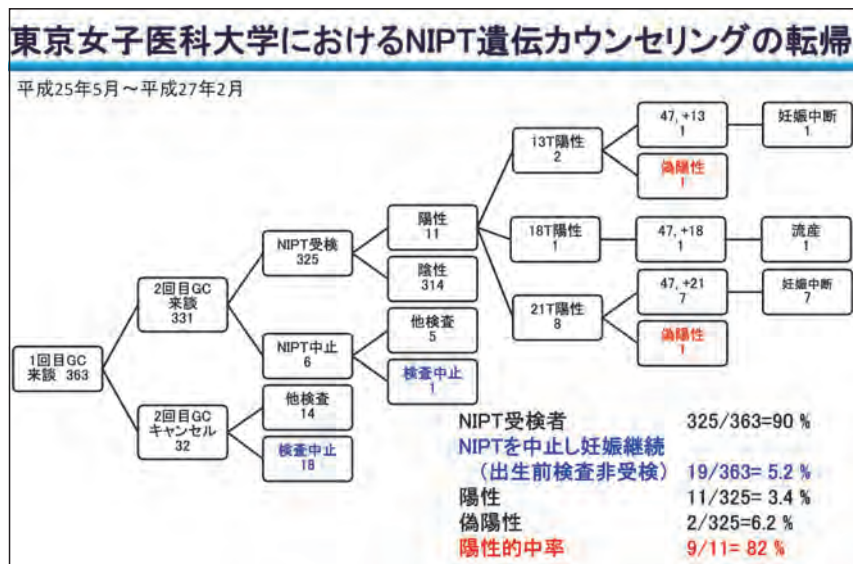
## 東京女子医科大学におけるNIPTの実施体制

- 日本医学会の承認 → NIPTコンソーシアムの臨床研究として  
**2013年5月より運用開始**
- 担当部門:**遺伝子医療センター・産婦人科**
  1. NIPT遺伝カウンセリング(GC):  
認定遺伝カウンセラー(CGC)  
臨床遺伝専門医(小児科医、産婦人科医、内科医)
  2. 羊水検査GC: 臨床遺伝専門医(産婦人科医)
  3. 羊水結果開示: CGC+臨床遺伝専門医(小児科医)
- 外来:**遺伝子医療センター外来**で、平日9～17時の随時実施
- 連絡会議:1-2カ月毎実施し、両担当部門間で情報共有

## NIPT遺伝カウンセリングの流れ









## 人材育成 全国に臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーを 配置することが必要

2015年3月現在

全国遺伝子医療部門連絡会議	108施設
臨床遺伝専門医研修施設	77施設
遺伝カウンセラー養成専門課程	12施設
大学院修士課程	11施設
大学院博士課程	1施設
臨床遺伝専門医	1265名
認定遺伝カウンセラー	161名

## 「遺伝子診断・遺伝子治療の新しい展開—学術推進の立場から—」

2015年3月26日、日本医師会館

## DTCの現状、海外の動向 (法規制など)

加藤 規弘

国立国際医療研究センター 研究所

遺伝子診断治療開発研究部



## 米国におけるDTC遺伝子検査の状況

2007年が、新たなDTC遺伝子検査時代の始まりとされる。

1990年代後半から、専門家パネルおよび米国議員は、DTC遺伝子検査の臨床的意義の検証に関する規制・監視システムにおける不備をFDAに指摘してきた。2010年にFDAは遺伝子検査の規制に乗り出すことを多くの会社に通告した。

- (1) 科学的根拠の乏しい検査を直販している点  
(2) 誤解させ得る検査結果が、人を欺くような販売広告によって煽られている点

2010年以後、いくつかのDTC遺伝子検査会社は、臨床遺伝学的検査を中止したり、米国での販売を控えたりしている。

米国の主なDTC遺伝子検査会社\* 数の推移



米国のDTC遺伝子検査会社一覧 (2011年)

[illegible][illegible]

Greenies	75			
Burlington	79			
Boomer	<0%			
Greenies	<0%			8
Harvest Convention	<0%		8	8
Perkins Medical Group	71			
Parkland Linear-Growth	88			

MS = 1 (assuming constant) to a fixed initial price; MSB = 1 (assuming constant) to a fixed initial price.

Genetics and Public Policy Center 調査  
Johns Hopkins Univ.

## DTC遺伝子検査に対する米国人類遺伝学会の声明のポイント

Am J Hum Genet 2007: 81: 635-637

消費者直販型(DTC) 送付子検査は、過去数年間に大きな社会的注目を集めるようになった。DTC検査を支持する者は、(1) 検査への消費者の利便性が増加する、(2) 消費者の**自己決定と統御感の獲得**につながる、(3) 得られた情報の**プライバシーが強化する**、などの効用(benefits)をあげる。一方、DTC検査を批判する者は、(4) **十分な内容説明やカウンセリングを提供されず**に検査を受ける、(5) **怪しげな品質の検査施設で**行われる検査を受ける、(6) **科学的に証明されていないbenefitsにより誤解させられる**、などの危険(risks)を指摘する。

ポイント	提言
<b>コンテキスト</b> どのような過程を経て、検査が消費者に提供されるか	<b>透明性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>●検査の感度・特異度等の科学的根拠となる情報、および宣伝文に記載したbenefitsの検証・提示</li> <li>●検査に伴う精神的リスク、家族が被るリスクなどを明確に開示すべきである</li> <li>●検査施設がCLIA承認を受けていること、プライバシーポリシーを開示すべきである</li> </ul>
<b>宣伝文</b>	<b>ヘルスクア提供者の教育</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>●専門家団体・組織（学会・医師会など）は、その潜在的な価値と限界について患者に助言できるように、DTCとは異なるものか、どのような遺伝学的検査がDTCとして提供されるか、をメンバに教育し、広めねばならない</li> </ul>
<b>品質</b>	<b>検査と検査施設の質</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>●検査の分析的妥当性、臨床的妥当性を確認し監視する組織・規制を設けるべきである</li> <li>●宣伝文が真実か、科学的限界を適切に説明しているかを選守させるガイドラインを作成すべきである</li> </ul>

## DTC遺伝子検査に対する考え方・立場

Global Industry Analysts ([http://www.prweb.com/releases/DTC\\_genetic\\_testing/direct\\_to\\_consumer\\_tests/prweb9790295.htm](http://www.prweb.com/releases/DTC_genetic_testing/direct_to_consumer_tests/prweb9790295.htm))

DTC遺伝子検査の市場は2018年までにUS\$233.7 million (日本円で約280億円)に達する見込み  
DTC遺伝子検査会社は「検査は、医学的情報をもたらすのではなく、単なる情報提供の目的で行われるもの」と説明している

「如何に、DTC遺伝子検査サービスを規制すべきか」については大きく3つの立場がある。

### 1. 極度の自由意志論

検査自体は直接的な害を生じないから規制しなくてよいという立場

### 2. 極度の保守主義論

結果として生じうる害を考慮すれば、全てのDTC遺伝子検査は、臨床的有用性が証明され、適切な医療支援がない限り、販売許可すべきでないという立場

### 3. 中間的立場

検査自体の安全性と正確さ、及び宣伝の適切さに限定して規制する形で、医学的情報を生み出す他の検査と同様に扱えばよいという立場

## DTC遺伝子検査には少なくとも3つの形式が存在する

1. 消費者に販売されるが、注文と解釈はヘルスケア提供者（主に医師）によるもの
2. 販売と注文は消費者によるが、検査結果の受け取りと解釈は医師（ないし医師の立ち会い下）によるもの
3. 医師の関与は必要とされずに、販売、注文と検査結果の受け取りは全て消費者によるもの：ただし、多くは、要望があれば医師への相談の紹介を行うとしている

FDA (アメリカ食品医薬品局)が懸念しているのは、あくまで**医学的解釈** (の正確さ)であり、消費者個人が自身の(生の) **遺伝情報に直接アクセスする権利** (を有するという議論)ではない。

## DTC遺伝子検査に関連した未解決の課題 (抜粋)

1. 医師や遺伝カウンセラーが全く関与せずに、消費者に遺伝学的検査が提供されても支障ないか (上記の3番目の形式)：米国人類遺伝学会は、この点について反対の声明を発信
2. 臨床的な遺伝学的検査と、非臨床的な遺伝学的検査を如何に適切に区別するか
3. 臨床的有用性の観点は、特定の検査がDTCとして提供可能か否かの決定に含まれるべきか
4. 新たに遺伝子検査を実施するのではなく、消費者が別途入手して保有する既存データを「解釈するツール(ソフト)」を、如何に規制するか
5. 「解釈するツール(ソフト)」の開発における、予備的な学術データ、“研究”の役割を如何に扱うか
6. 潜在的に有害な遺伝子検査の提供を制限するための予備テスト規制や、実施された遺伝子検査に対する消費者の反応に関する事後評価に、力を注ぐべきか

## 23andMe

- ① Genealogical DNA test：系譜(祖先)に関するDNA検査
- ② Personal genome service (PGS)：健康関連情報(体質と遺伝病)のDNA検査  
唾液からのDNA抽出 → 一塩基多型 (SNP) genotyping (遺伝子型決定)

2007年11月にDTC genetic testing事業を開始 **体外診断薬・機器 class IIIに分類**

2013年にFDAからpersonal genome serviceの停止命令\*

\*2013年11月22日に健康関連の結果開示サービスを停止

2014年10月時点で75万人分のgenotypingを実施 **80%の顧客が研究参加に同意**

2015年2月19日に、FDAはBloom症候群のDTC testing (保因者診断)を承認

※胃が痛いこと、がんになりやすいこと、が特徴

### クラウド活用とコミュニティ (一般の人々の自主的参加) 主導の、遺伝学研究アプローチ

PGS価格が、2007年の\$999から、2012年には\$99に低下

→ **貴重な顧客データベース**を構築すべく、**loss leader** (客寄せ商品)として販売

疾患コミュニティを構築：Parkinson病、炎症性腸疾患、骨髄増殖性腫瘍

→ Parkinson病コミュニティの患者約3000名の全ゲノムシーケンス情報をGenentechに提供する合意



### 23andMeでの、キット購入者に対する研究参加の呼びかけ

#### How it works.

##### Making research participation simple.

We are changing the way the world does research by allowing everyone to participate in research—online, at home, in the office (day or night).

Research participation is an opt-in choice during the kit registration process.

You can choose to answer surveys on a variety of topics ranging from skin pigmentation to neurogenetics or family health history.

You can opt-out of research at any time.

**Opt-in**  
明確な意思表示のある同意

**Opt-out**  
拒否する意思表示による脱退



#### Our disease communities.

##### Bringing people together to make an impact.

We believe DNA can provide insight into why some people are more likely to get a disease than others. We want to understand, through genetics, why people respond differently to disease treatment options and drugs.

We work with sponsors in developing research communities (large cohorts of people sharing a common disease or condition) such as Parkinson's Disease and inflammatory bowel disease (IBD). Today, we are partnering with Genentech on Parkinson's and Pfizer on IBD.




### 自身のゲノムデータをもとに検索可能なタブレット (iPad) アプリ：一般向け教育ツール

iPad でヒトゲノムデータを視覚化できるツールであるMyGenome は、教育ツールとして作成され、視覚的な形式でデータを表示することで、ヒトゲノムの多型や変異の理解を行える。イルミナCEOのJay Flatley のゲノム、あるいはイルミナ臨床サービスラボで実施した自身のゲノムデータをダウンロードして表示させることができる。

#### MyGenome

By Illumina, Inc.

Open iTunes to buy and



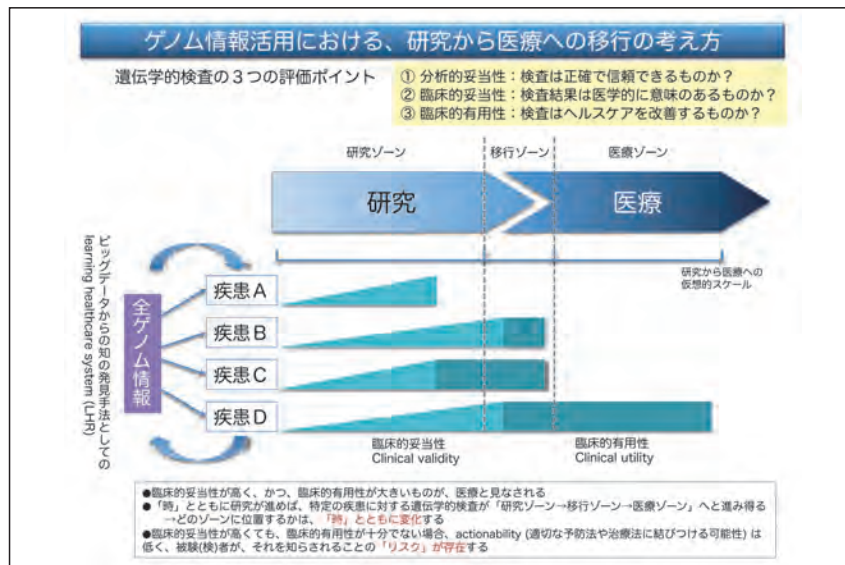
View on iTunes

**\$10.99**

Category: Education  
Updated: Oct 10, 2014  
Version: 1.5  
Size: 263 MB  
Language: English  
Seller: Illumina, Inc.  
© 2012 Illumina, Inc.  
Rated 4.0



DTC遺伝子検査に関する、欧米での法規制の状況									
	米国	イギリス	フランス	ドイツ	スイス	ベルギー	オランダ	ポルトガル	
DTCを規制する法律の有無	無	無	有	有	有	無	無	有	
遺伝子差別禁止法の有無	有	△(生命保険での使用の禁止)	有	有	無	有	無	有	
遺伝子検査に係る法律	現状では法的規制無し 事実上承認検査法(LDT)の一部に当たる。"体外診断用薬・機器"として、規制の在り方を検討中	ヒト組換え法2004 提供者の同意なくヒト組織の遺伝子解析をすることを不法とする	フランス法2009 遺伝子検査は"医学的検査"と見なされ、研究目的には適用(研究目的には適用)不得、医師による説明に限り、DTC検査は禁止	遺伝子診断法2009 医療目的の診断に適用(研究目的には適用)不得、医師による説明に限り、DTC検査は禁止	ヒト遺伝子検査に係る連邦法2004 医学的監視下で、DTC検査は禁止	認可された施設で実施された場合にのみ検査提供可能 他には、特段の法的規制は無し	DTC遺伝子検査は許可ただし、遺伝子スクリーニング法に依るオランダ法は有害なDTC検査を厳格的に禁止している	No.12/2005法律 医師・発症前診断や遺伝子の異常性診断は臨床遺伝専門医の指示で行い、遺伝子カウンセリングを要する →DTC検査は禁止と解釈	
遺伝子検査施設/会社に係る法・規制	臨床検査改善改正法(CIA法)は診断に関わる検査精度の監視に限定	非政府系公的機関(GC)作成のガイドライン：消費者とその家族の利益を守る safe-guard	生命医学局に届け出て、地域保健局長の許可を5年毎に受ける必要 →検査施設の認定制度				ある種のDTC検査(がん/治療法のない病気のスクリーニング)を行う施設は、医師の認可を要する →DTC検査禁止の法的観点	遺伝子検査を行う検査施設の認可・免許を定める規制がない →DTC検査禁止の法的観点	



患者がDTC遺伝子検査について開業医に質問/相談する、基本的な理由									
	自身の健康の不安に関するもの			子供の不安に関するもの			薬物治療		
1. 患者が相談してきた理由	関連症状があり、自身の健康の不安があったため	家族歴があって、将来の健康の不安があったため	一般的なレベルの、健康の不安があったため	家族歴のために、子供の不安があったため	家族歴以外(近親者など)による、子供の不安があったため	一般的なレベルの、健康の不安があったため	体質にあった薬物治療が不安があったため		
2. 患者の動機・意図の聞き取り、対応	既往歴を聴取し、当該疾患症状の診察を行う	家族歴を聴取し、検査結果をどうしたいのか聞く	不安の内容、家族歴を聴取し、検査結果をどうしたいのか聞く	家族歴を聴取し、検査結果をどうしたいのか聞く	家族歴を聴取し、検査結果をどうしたいのか聞く	家族歴を聴取し、検査結果をどうしたいのか聞く	家族歴を聴取し、検査結果をどうしたいのか聞く		
3. 遺伝的リスクの大きさの評価	単一遺伝子疾患(遺伝病)が疑われるか？	臨床遺伝相談の紹介が必要かどうか？	家族歴で、遺伝病の十分な兆候があるか？	家族歴で、遺伝病の十分な兆候があるか？	リスクは、十分大きなものか？	不安は特定の薬物に関連したものか？			
Yes/No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No
点検では他の方の考えでの選択も含む									
検査の強みと留意すべき留意点	(A) 単一遺伝子疾患のDTC検査	(B) 多因子(複合)疾患のDTC検査	(C) DTC検査での遺伝子検査	(D) DTC検査での家系ゲノム検査	(E) DTC検査を受けることの一般的な注意				
当該検査に係る一般的な注意	検査前後に望ましいカウンセリングが受けられない可能性がある	実際の病気の発症を予測する精度は低い	検査対象とされた病変・変異は人種などによって異なる可能性がある	検査結果を望むならば、生体組織の正確な検体が必要である	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する
結果解釈上の注意	検査の結果に基づいて、特別な不安がもたらされる可能性がある	一般的に、非遺伝的要因を十分に考慮していない	検査対象とされた病変・変異は人種などによって異なる可能性がある	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する	検査結果を望むならば、検査結果をどうしたいのかを事前に医師と相談する
検査の品質：分析的妥当性等	治療法の決定に用いるならば、検査の品質が重要である	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある
臨床的妥当性	DTCは、関連する遺伝子や変異を十分にカバーしていない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある	検査結果に十分な信頼性がない可能性がある
臨床的有用性	注目する病気の診断にきちんと焦点が当たっているか	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い	検査結果により治療法が影響される可能性は低い

患者からのDTC遺伝子検査に関する質問/相談への勧告ポイント	
ポイント	勧告の要点
情報	これからDTC遺伝子検査を受けようとする患者は、検査前に十分な説明を受けて、理解・納得したうえで受けるべきこと。特に、将来生ずる可能性の高い重大な健康問題や、生殖（子供を産むかどうか）の選択に用いられ得る検査では、医療従事者の関与が不可欠であり、DTC検査は勧められないこと。
分析的妥当性	検査施設が正確に検査を行っているかどうかが重要な問題であり、この品質・レベルを保証するための国家的な認証／認定制度が米国などでは設けられていること。重大な健康問題等に関わる検査データは、医療機関での再検査・再確認が不可欠なこと。
科学的妥当性	検査結果の“解釈”が科学的にみて妥当かという点には細心の注意が必要なこと。一部を除いて、通常のDTC遺伝子検査で調べられる遺伝的情報（特徴）と病気との因果関係については、未だ科学的評価の定まらない“研究”段階のものが多く、あくまでDTC検査結果は、病気の“診断”ではないこと。
専門家による助言	検査結果の解釈には、技術的解釈（変異と病気との関係を一般的に評価すること）と、臨床的解釈（特定の個人の結果に対して、予防介入や医学的対応についての助言をすること）の2種類があること。特に後者については、専門家による遺伝カウンセリングが必要なこと。
宣伝内容	関係機関による、消費者保護の観点からの、公的監視の必要性が次第に認識されつつあるものの、不適切で、誤解させるような宣伝がなされるリスクの存在を考慮すべきこと。



2015年6月17日（水）  
日本医師会学術推進会議  
於：日本医師会館



## 「遺伝子検査ビジネス」をめぐって

武藤香織

東京大学 医科学研究所  
ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野

1

### 「遺伝子検査ビジネス」に関する 利益相反申告

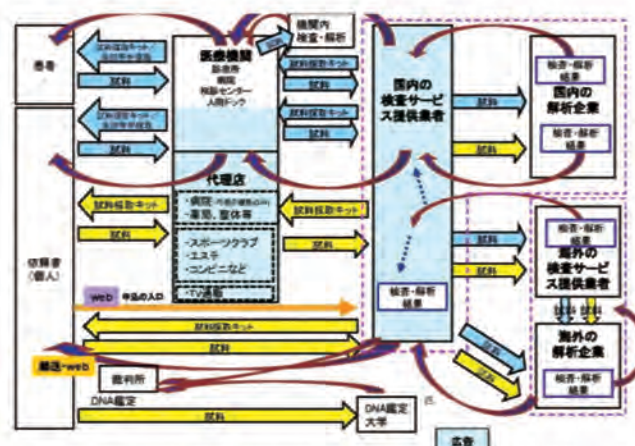
- ・ 本務先では、DeNAライフサイエンス社との間で共同研究を実施しており、私は倫理・法・社会面に関する調査研究に関与しています。
- ・ 「遺伝子検査ビジネス」を所管する経済産業省の委託調査、検討会等には、断続的に関わっています。
- ・ 「遺伝子検査ビジネス」事業を有する企業との経済的取引はありません。
- ・ 「遺伝子検査ビジネス」事業を有する企業の倫理審査委員会には関与していません。

1

### 遺伝子検査ビジネスの流れ

- ・ 国内では、1990年代後半から「SNPによる疾患リスク予測遺伝子検査」を提供する事業者が確認され、当初は代理店ビジネスやベンチャー企業が担い手
- ・ 2010年に上海のベンチャー企業が才能・資質検査サービスを開始
- ・ 2013年頃からは、大手企業も参入
  - －ヘルスケア産業としての起業・事業追加
    - ・ サプリメントや食品の物販
    - ・ ヘルスケア産業・産学連携研究へのデータベース利用を志向
  - －情報産業としての関心
    - ・ もともとはヘルスケア分野への関心が薄い
    - ・ データベースの多目的な商用利用を志向

## 多様な販売形態が認められている



経済産業省 平成24年度中小企業支援調査（個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査）報告書

## 2014年は、新たに参入する企業も多数

**SCITE** (2014年1月23日)

「SCITE」が、遺伝子検査事業を2月中旬に全国展開。SCITEは、遺伝子検査事業を2月中旬に全国展開。SCITEは、遺伝子検査事業を2月中旬に全国展開。SCITEは、遺伝子検査事業を2月中旬に全国展開。

**DeNA** (2014年6月3日)

DeNAが、遺伝子検査事業を6月3日に全国展開。DeNAは、遺伝子検査事業を6月3日に全国展開。DeNAは、遺伝子検査事業を6月3日に全国展開。DeNAは、遺伝子検査事業を6月3日に全国展開。

**TOSHIBA** (2014年2月20日)

TOSHIBAが、遺伝子検査事業を2月20日に全国展開。TOSHIBAは、遺伝子検査事業を2月20日に全国展開。TOSHIBAは、遺伝子検査事業を2月20日に全国展開。TOSHIBAは、遺伝子検査事業を2月20日に全国展開。

**HealthData Lab** (2014年6月5日)

HealthData Labが、遺伝子検査事業を6月5日に全国展開。HealthData Labは、遺伝子検査事業を6月5日に全国展開。HealthData Labは、遺伝子検査事業を6月5日に全国展開。HealthData Labは、遺伝子検査事業を6月5日に全国展開。

## 経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた 事業分野における個人情報保護ガイドライン (2004年)

- ・ 個人情報保護法に基づき、経済産業省で策定された。
- ・ 「個人遺伝情報取扱事業者」に対して、個人遺伝情報取得時のインフォームド・コンセントの実施、利用目的の限定、適切な管理、個人遺伝情報取扱審査委員会の設立、遺伝カウンセリングの機会提供などを求めている。



個人遺伝情報の管理体制を中心としたガイドラインであり、  
遺伝子検査の質や提供方法には触れていない

現在まで、改正されていない

## 消費者相談窓口への苦情

経済産業省委託「遺伝子検査ビジネスに関する調査報告書」平成25年2月

(2012～2013年度)

内容	件数	事例
全商品件数	474	
① 遺伝子検査「広告」	242	
「1」 誤り診断	42	
「1」トラブル	22	・キットが届かない、連絡してもつながらない ・解約をしたいが受け付けない
「2」不実相談	29	・業者が信用できるかどうか知りたい ・個人情報を守られるのか不安
「2」ダイエット・ホリスティック	16	・高額な付帯サービスを解約したい ・改定サービスを退会され、苦情になる
「3」健康関連	12	
「1」トラブル	8	★がんの早期診断が異常なしといわれたが、その直後の病院で検出と診断された ・検査中の期間で検査が不調、解約したい(遺伝子検査とは言いえない)
「2」その他	2	・遺伝子検査事業者の信頼性
「3」レーンジャック誤断関連	2	・レーンジャック手動時に遺伝子検査を申し込んだが、手動をしない場合の検査結果通知の遅れ懸念料金など ・中国から輸入していないのに遺伝子検査キットが届く
「5」無断送付	129	
「6」能力判定関連	1	★同じ身体を2ヵ所の代理店を通じて申し込んだら異なる結果が出た(検査の質の問題)
「7」その他	9	・セミナー、家族との悩み ・遺伝子検査をきっかけに無駄な投資になった

二次的サービスの課題

がん検診との誤解

潜在能力検査

注1: 遺伝子検査に関連する苦情相談データを基に経済産業省が分類・集計した。  
注2: データは2012年4月25日までの集計分。

## NPO法人個人遺伝情報取扱協議会（CPIGI）概要

国の動き

民間（CPIGI）の動き

- 2001年3月  
「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」制定  
(厚労省・文科省・経産省)
- 2004年12月  
「個人遺伝情報保護ガイドライン」制定  
(経産省)
- 2005年4月  
「個人情報保護法」の全面施行

- 2006年4月  
**個人遺伝情報取扱協議会  
(CPIGI) 発足**

- 2008年3月  
**CPIGI自主基準**を制定

- 2014年2月  
「遺伝子検査ビジネスに関する調査」  
(経産省)  
・分析の質の担保、科学的根拠、情報提供の方法

- 2014年7月  
認定制度検討委員会発足、検討

- 2014年2月  
「遺伝子検査ビジネス実施事業者の  
遵守事項」(経産省)

- 2015年秋頃(予定)～  
**CPIGI自主基準認定制度**  
運用開始をめざす

8

## CPIGI認定制度審査・評価項目（概要）

- ①分析の質の担保、②科学的根拠(引用する論文の根拠)、③情報提供の方法の論点を重視しつつ、審査・評価項目を以下のように整理

1. 基本要件
  - (1) 法人としての基本的確認事項
2. 遺伝子検査の実施
  - (1) 基本要件
  - (2) 個人への事前の情報提供
  - (3) インフォームド・コンセント
  - (4) 解析
  - (5) 科学的根拠
  - (6) 個人への検査結果に対する情報提供
  - (7) カウンセリング問合せ窓口
  - (8) 個人遺伝情報・センシティブ情報・試料の取扱い
3. その他
  - (1) 2次的サービス
  - (2) 情報・試料の研究利用

9



## 専門家との連携に関するCPIGIでの取扱い

### CPIGI認定制度項目

- ・CPIGI自主基準では、「医療者・遺伝カウンセラー等の専門家との連携」を規定している
- ・2015年秋より、CPIGI自主基準の認定制度の運用開始予定

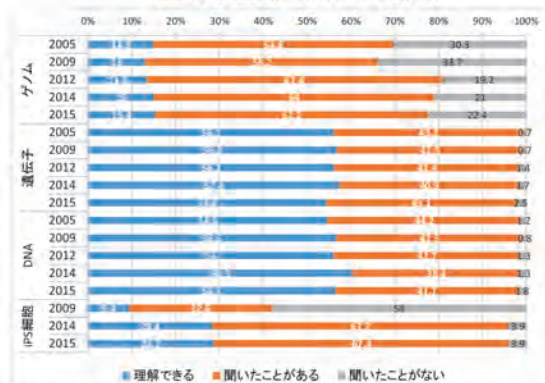
### <CPIGI自主基準 第3章第1項(10)より抜粋>

事業者が提供するサービス、検査及び検査結果の解釈、提供する商品に関して、消費者から説明を求められる場合や相談を受ける場合に、自社又は医師・栄養士・弁護士等各分野の専門家の協力により、サービス提供の前後に限定することなく、総合的に対応できる体制を整備しなければならない。

なお、消費者からの問合せは、遺伝に関するものに限定されないことから、この自主基準では「カウンセリング」の用語を使用しているが、専門家と連携した「遺伝カウンセリング」を行うことができる体制を整備しなければならない。

10

## 一般市民の考えは・・・？ 基本用語認知の状況



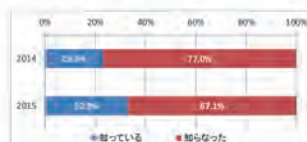
調査実施主体：文部科学省新学術領域「ゲノム」(2005, 2009), 「オーダーメイド医療の実現プログラム」(2012, 2014, 2015)

- ・この10年間で、用語認知のほか、内容理解等、リテラシーに大きな変化はみられない

11

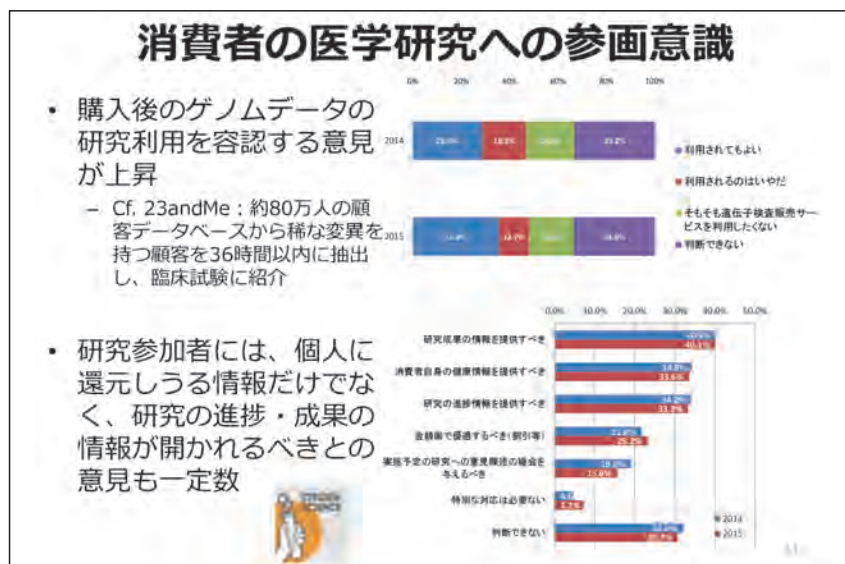
## DTC遺伝子検査サービスの認知度

調査方法	ウェブ調査（対象者重複なし） （株）インテージのモニター利用	
調査実施時期	2014年3月	2015年3月
対象者	24,718	36,901
回答者	7,540	10,696
回収率	30.5%	29.0%



- ・1年間で認知度が10ポイント上昇している
- ・購入意向や購入経験への影響は少ない

12



### 消費者向けの注意喚起の取り組み

#### 自分の遺伝子を検査

遺伝子検査を購入するかどうか迷っている人への  
チェックリスト(第1次の高齢世代が対象10カ条)

- ① 年齢ではありません
- ② 会社によって答えはバラバラです
- ③ 研究が進めば、健康は変わります
- ④ 予断料の気持ちにならなくてもいい
- ⑤ 知らないでいる権利の存在を知りましょう
- ⑥ 知った後は開きません
- ⑦ 自分で知ろうと決めたら、医師に頼るのはやめましょう
- ⑧ 血縁者と共有している情報を大切にしましょう
- ⑨ 家族健康・疾病検査はダメ、プレゼントにも不適切です
- ⑩ 子どもには、大人になって自分で選べる権利を授けましょう

#### 病気の傾向 知って予防

#### 健康管理の 助言も

「遺伝子検査を購入するかどうか迷っている人への  
チェックリスト・10か条」の考案 武藤香織  
2014年10月26日 日本経済新聞にて紹介

### 「チェックリスト10か条」へのコメント：男性 (三菱化学テクノリサーチ社による調査 2014, N=275)

19歳以下	病気にかかる確率が会社によって異なるのは、医者によって治療の考え方が違うのと同じ気がする。
19歳以下	チェックを迷っているならやらなければいいと思う。これからの人生はこれから分かっていけばいいから、先回りしていろいろ知っても人生にはよくないと思う
19歳以下	是非受けてみたいくなりました
20-29歳	自分には無縁のサービスだなと思いました。
20-29歳	会社によって答えバラバラなんかい……
30-39歳	現時点で注意すべき点についておおむね適切な説明がなされていると感じる
40-49歳	このパンフレットの目的は、検査を進めているのか、検査するな、と言っているのかよくわからないものである
50-59歳	現在の国民の知識・学識レベルが、技術の進歩に対して相当劣っているため、サービスを受けるチェックでは無く、検査自体の存在意義への警鐘として公開して欲しい
60-69歳	身内に重篤な病気になった人が多いような人は、遺伝子検査を受けて自分の状況について知ることが有用だと思う



### 「チェックリスト10か条」へのコメント：女性 (三菱化学テクノリサーチ社による調査 2014, N=292)

19歳以下	受けてみようかなという気持ちになった
19歳以下	受けるかどうかを迷ってる時にこれを読んだら、私は間違いなく受けたいです。知らぬが仏を選ぶ、怖いので
20-29歳	まあ信用できる
20-29歳	わかりやすいが本格的な感じがしない
30-39歳	自分の遺伝情報は血縁関係のある他人にも関係があり、影響を及ぼす可能性がある、という点は、言われてみれば当たり前だが、想像が及んでいなかった。
40-49歳	心構えと注意事項(自分と他人)がごっちゃになってるので、とっちらかった印象になっている。字が多い。イラストは分かり易い。子供に関することは、別紙にもっとくどくど書いておいても良いと思う。
50-59歳	冷たいような表現だがわかりやすいと思った
50-59歳	一体何を指して何が正しいのか、これでは漠然としすぎていて、いたずらに恐怖心をあおるだけの様な気がする
60-69歳	なかなか、よく考えて、色々なリスクに対応している

16

### 「チェックリスト10か条」へのコメント：(6) 医師の関与 (三菱化学テクノリサーチ社による調査 2014, N=567)

男性	10-19歳	医師にたよるのはやめようが無いだろ
	30-39歳	「医師に相談するのをやめましょう」というのが気になる。医師に相談すべき
	50-59歳	「医師に頼るのはやめましょう」というのには、びっくりした。まるで医学的根拠がないかのようにさえ受け取れます。
	50-59歳	6番目はいまいわからない。医師に相談して今後を考えていったほうが良いと思う
女性	30-39歳	医者に頼るのをやめようって怪しすぎる
	30-39歳	大部分は納得できるが、6について、もう少しアフターケアについて説明すべきと思われる。不安になれば、結果を持って医療機関を訪ねる人もいるはずなので、相談機関などを詳しく明示すべきと考える。
	40-49歳	医師に頼るのをやめましょうという言葉は誤解を招き危険だと思う
	40-49歳	遺伝子検査について相談出来る窓口が一般医師では無理なのは理解できるのですが、具体的にどこに相談にいけばいいのかを記載した方がより安心だと感じました。
	60-69歳	安易に医師に頼ろうと思わないでください。は説得力がある

17

### DTC(Direct-to-consumer)から DTP(Direct-to-provider)へ

1. すでに実施されたDTC検査のフォローアップ
2. 医師を介した「遺伝子検査」の販売



### かかりつけ医の役割は重要なものに

**楽観的な意見：**一般の医師にも関心を持つ人は多く、学習意欲も旺盛。一定の知識を持てば、DTCとの差別化が実現する。

**悲観的な意見：**医師向けの説明用資料は企業がつくるが、それに従って実施してくれない医師への教育に苦労している。医師の個人的見解が付け加えられる恐れ。

18



## 二次的サービスのあり方には共通の課題

- ・ **DTC検査ビジネス**
  - － 二次的サービスとして、食品やサプリメント等の物販  
→ 経産省からも消費者に警告
- ・ **人間ドック、健診機関**
  - － 二次的サービスとして、検診・精密検査受検勧奨を想定し、疾患リスク予測検査の外来での活用を検討中
  - － 日本人間ドック学会：遺伝性疾患の家系員をスクリーニングするための手法を検討中
- ・ **一部の医療機関**
  - － すでに科学的根拠の乏しくなった「肥満遺伝子検査」の提供とダイエット食品の提供
  - － 「がんの体質遺伝子検査」によってリスクが高いとされた方に、ビタミンD注射や高額なサプリを提供

## ご検討いただきたいこと

1. **遺伝子検査ビジネスの認定制度**が公正に機能し、市民・専門家から信頼を得られる制度として定着するかどうか、注視していただきたい
2. 「SNPによる疾患リスク予測遺伝子検査」の顧客フォローアップでは、遺伝に関する不安を抱いて検査を購入した人が、事後にかかりつけ医を受診した場合には、**遺伝子診療部門に関する情報提供**、可能であれば**家族歴聴取**をお願いしたい
3. 「SNPによる疾患リスク予測遺伝子検査」を外来で活用される場合には、**その特徴と限界の事前説明、事前説明、検査結果、カウンセリング**など、慎重にご検討・対応いただきたい
4. 学術団体からのDTC検査への批判の一つが、予防介入効果に関する科学的根拠が乏しい疾患・体質を対象にしていることである。現在、「SNPによる疾患リスク予測遺伝子検査」に対する二次的サービスとして何らかの予防介入手段を提供するかどうかについては、慎重にご検討いただきたい

## 遺伝子検査サービスを購入しようか迷っている人のための チェックリスト 10 か条

Ver.2 2014.11.15

昨今、体質や病気、能力、容姿など、様々な「遺伝子検査」に関する宣伝に触れる機会が増えてきました。しかし、もし購入しようとするときには、いくつか考えて頂きたいことがあります。「購入する」ボタンをクリックする前に、あるいは、医師やエステ等で勧められて「買います!」という前に、セルフチェックしてみてください。

- 1 診断ではありません**

現在、あなたが直接購入できる遺伝子検査は、現在の体調に関する医師の「診断」とは全く違います。あくまでも将来に関する「確率の情報」であって、あなた自身がその病気に将来かかるか／かからないかは、わかりません。

○ 確率の情報  
× 診断
- 2 会社によって答えはバラバラです**

あなたの遺伝情報の並び順は、一生変わりません。しかし、その遺伝情報と、病気や体質との間わりを示す確率の計算式は、遺伝子検査を販売している企業によって大きく異なり、その計算式は企業秘密となっています。もし複数の会社の遺伝子検査を買ったら、異なる確率の結果が返ってくるでしょう。そのつもりでお付き合いを!
- 3 研究が進めば、確率は変わります**

現在、販売されている遺伝学的検査は、まだまだ研究途上のもも含まれています。研究が進めば進むほど、病気や体質との間わりを示す確率や解釈は、大きく変わっていきます。そのつもりでお付き合いを!
- 4 予想外の気持ちになるかもしれません**

検査結果を読んで、精神的なショックを受けたり、誤解したりしてしまう可能性があります。甲し込む前に思っていたとは違う、予想外の気持ちや感情がわいてくることもあります。
- 5 知らないでいる権利の存在を知りましょう。知った後は戻れません**

遺伝医療の世界では、遺伝学的検査の結果を「知らないでいる権利」という考え方を大切にしてきました。仮に購入した後であっても、あなたには、属した情報を開封しない自由があります。知った後は、知らなかった状態には戻れません。でも、まあ、見なかったことにして、棄ててしまうのも自由です!

©Kazumi HUTO 2014 <http://www.pugetill-must.jp/> Designed by Chihiko KOBAYASHI

- 6 自分で知ろうと決めたなら、医師に頼るのはやめましょう**

検査結果を読んでも、よくわからなかったときに、安易に医師に頼ろうと思わないでください。あなたが購入した商品(検査)の提供先医療機関以外の、一般の診療所や病院は、この商品のアフターサービスを求める場所ではありません。もし家族も同じ病気だったなど、遺伝に関して心配な場合には、遺伝の専門外来をあらかじめ予約するのも手です。
- 7 血縁者と共有している情報を大切に扱いましょう**

あなたの遺伝情報はあなたのものであるけれども、あなたと生物学的につながりのある人たちとも共有している大切な情報です。だから、遺伝子検査は、血縁者(あなたが思っている人とは違う人かもしれません)にも影響を与える結果を示します。結果を SNS(ソーシャル・ネットワーク・サービス)に晒したりするのは、絶対にやめましょう!
- 8 強制検査・無断検査はダメ、プレゼントにも不向きです**

気になるからといって、家族、交際相手、友達、上司・部下など、あなた以外の人の DNA(を含む身体物質)を無断で入手したり、他の人に遺伝学的検査を受けるよう強制したりしてはいけません。結果を見せるように要求するのも NG です。本人が望んでいるかわからないのに、サプライズとしてプレゼントしないほうがよいでしょう。
- 9 あなたの DNA やゲノムのデータの行方に関心を持ちましょう**

検査終了後、あなたのゲノムのデータやアンケートへの回答内容を、データベースに格納し、学術研究や次のビジネスに活用する事業者もあり、そのことはあなたに説明されているはずですが、事業者によっては、データベースの活用方に意見を述べる機会が与えられ、「顧客参加型研究」に一役買うことができるかもしれません。でも、同意していても、あなたには、「自分のデータを使ってほしくない」と伝える権利もあります。
- 10 子どもには、大人になって自分で選べる権利を残しましょう**

未成年者の遺伝情報は、しっかり保護してあげることが大人の務めです。子ども向けの遺伝子検査や、子どもとの血縁関係を調べる鑑定も、日本では販売されています。しかし、そうした検査や鑑定を受けることが、本当にそのお子さんのためになるのかどうか、単に親の興味や都合が理由ではないのか、よくよく考えてください。

©Kazumi HUTO 2014 <http://www.pugetill-must.jp/> Designed by Chihiko KOBAYASHI

## 遺伝子診断の課題

信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座  
信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部

福 嶋 義 光

### 自己紹介

- ・ 日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会委員長
- ・ 日本人類遺伝学会 理事長
- ・ 日本遺伝子診療学会 理事
- ・ 日本遺伝カウンセリング学会 監事
- ・ 日本小児遺伝学会 理事
- ・ 全国遺伝子医療部門連絡会議 理事長
- ・ 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」作成委員長
- ・ 遺伝医学関連10学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」（2003）策定WG
- ・ 日本衛生検査所協会「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」（2001）策定委員
- ・ 3省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）  
「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（2001）策定委員

平成26年度厚生労働科学研究補助金厚生労働科学 特別研究事業

### 遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた 遺伝医療政策研究

研究代表者： 高田史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学講座
研究分担者： 福嶋義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学
小西郁生	京都大学大学院医学研究科器官外科学・産婦人科学
櫻井晃洋	札幌医科大学医学部遺伝医学
山内泰子	川崎医療福祉大学医療福祉学部 遺伝カウンセリングコース



はじめに

## I. 総論・総括報告

### 第1 遺伝子関連検査・遺伝学的検査とは

- 1 遺伝子関連検査の分類
- 2 遺伝学的検査の特性

### 第2 国内の遺伝学的検査の現状

- 1 国内の医師の指示を受けて行われる遺伝学的検査の実施状況及び規制について
  - (1) 科学的根拠が確立されている遺伝学的検査
  - (2) 医師の指示を受けて行われるその他の遺伝学的検査
- 2 国内の医師の指示を受けずに行われる遺伝学的検査の実施状況及び規制について

### 第3 諸外国の遺伝学的検査の現状

- 1 諸外国の規制について
- 2 国際的機関等の状況
- 3 諸外国の規制のまとめ

### 第4 今後の展望

### 第5 今後の課題

## Ⅱ. 各論・分担研究報告

### 第7 我が国の医療制度下における遺伝医療の現状にみる問題点

### 第8 難病対策における課題と保因者スクリーニング検査の危惧

### 第9 母子保健と周産期における問題点

### 第10 遺伝医療専門職としての認定遺伝カウンセラー

### 第11 諸外国での遺伝学的検査の法規制および「遺伝子検査ビジネス」への適用

### 第12 米豪欧での遺伝学的検査ビジネスへの対応にまつわる最近の動向

### 第13 資料編 医療及び産業分野における遺伝子検査の現状

## 遺伝子関連検査

### (1) 病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)

### (2) ヒト体細胞遺伝子検査

### (3) ヒト遺伝学的検査(遺伝学的検査、生殖細胞系列遺伝子検査)

単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査

薬物の効果・副作用・代謝に関する遺伝学的検査

網羅的遺伝学的検査

疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査

体質に関する遺伝学的検査

潜在能力(音楽、絵画、性格、知能等)に関する遺伝学的検査

いわゆる「長寿遺伝子」に関する遺伝学的検査

DNA鑑定(親子鑑定、血縁鑑定、個人鑑定)

## 2 遺伝学的検査の特性

医学関係の123の分科会で組織されている日本医学会が作成した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月。以下、「**日本医学会ガイドライン**」という。)においては、遺伝学的検査・診断を実施する際に考慮すべき遺伝情報の特性について、以下のように記載されている。

- ・ **生涯変化しないこと。**
- ・ **血縁者間で一部共有されていること。**
- ・ 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること。
- ・ 非発症保因者(将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者)の診断ができる場合があること。
- ・ **発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること。**
- ・ 出生前診断に利用できる場合があること。
- ・ 不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

こうした遺伝情報の特性から、遺伝学的検査及びその結果に基づいてなされる診断を行う際にはこれらの特性を十分に考慮する必要がある。同ガイドラインにはその他医師等が留意すべき事項として、対象者や目的により異なる遺伝学的検査の留意点、個人情報及び個人遺伝情報の取扱い、**遺伝カウンセリング**等についても記載されている。

## 第2 国内の遺伝学的検査の現状

### 1 医師の指示を受けて行われる遺伝学的検査の実施状況及び規制について

#### (1) 科学的根拠が確立されている遺伝学的検査

- ① **分析的妥当性**: 検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切に行われていること
- ② **臨床的妥当性**: 検査結果の意味付けが十分になされていること
- ③ **臨床的有用性**: 検査の対象となっている疾患の診断がつけられることにより、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがあること

#### 単一遺伝子疾患及び染色体異常症に関する遺伝学的検査

米国のGenetic Testing Registry(2015年): **4,600以上**の遺伝学的検査を提供  
我が国においては、**国内で提供が可能**な遺伝学的検査項目数は**144項目**  
現在**保険収載**されている遺伝学的検査は、**36疾患**

保険点数は、疾患、検査方法によらず一律3,880点(38,800円)  
検査の質保証は民間(日本臨床検査標準協議会)の**自主基準**まかせ  
結果の伝え方は**日本医学会ガイドライン**

指定難病**306疾患の60%**は**単一遺伝子疾患**、診断基準に**遺伝子解析検査**

#### (2) 医師の指示を受けて行われる**その他の**遺伝学的検査

「遺伝子検査ビジネス」を行っている事業者の分類(2012年8月)  
調査した国内の738事業者のうち、**医療機関が約80%**(595/738)

201の医療機関から76件の回答  
回答医療機関の診療科目(複数選択可)では、内科が37機関(49%)  
歯科が26機関(34%)

現在、「遺伝子検査ビジネス」と同様の遺伝学的検査を実施していると回答している  
医療機関は50機関

診療所	24機関	47%
歯科診療所	17機関	35%
健診センター・人間ドック	7機関	9%

検査サービスの項目	割合
易罹患性に関する検査	46%
体質検査	36%
DNA鑑定	30%
潜在能力に関する検査	なし

## 2 消費者に直接提供される遺伝学的検査の実施状況及び規制について

- ・ 疾患の易罹患性リスクに関する遺伝学的検査
- ・ 体質に関する遺伝学的検査
- ・ 潜在能力(音楽、絵画、性格、知能等)に関する遺伝学的検査
- ・ いわゆる「長寿遺伝子」に関する遺伝学的検査
- ・ DNA鑑定(親子鑑定、血縁鑑定、個人鑑定)

### 遺伝子関連検査に係る指針及びガイドライン等

- ① 経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン(経済産業省、2004年12月)
- ② 遺伝子検査ビジネス実施事業者の遵守事項(経済産業省、2013年2月)
- ③ 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン(日本臨床検査標準協議会(JCCLS)、2010年12月)
- ④ 個人情報を取り扱う企業が順守すべき自主基準(個人情報取扱協議会(CPIGI)、2008年3月)

## 第3 諸外国の遺伝学的検査の現状

### 1 諸外国の規制について

米国、フランス、ドイツ、英国、韓国、欧州議会、OECD  
医療・非医療には区別せず、諸外国の規制状況を整理

#### ① 遺伝学的検査の質保証について

多くの調査対象国では、遺伝学的検査の質保証に関して、法律に基づいて検査施設や検査担当者を対象に認証するなどの規制が敷かれていた。

#### ② 情報の提供について

多くの調査対象国で遺伝学的検査結果などの情報は、医師又は臨床遺伝専門医などの専門家によって遺伝カウンセリングを通じて提供されていた。

#### ③ 遺伝差別について

調査対象国では、遺伝情報を用いて差別することは禁止されていた。特に、雇用及び保険分野において、法的に遺伝情報の利用を禁止、制限していた。

#### ④ DTC遺伝子検査について

国により具体的対応は様々であるが、直接法的規制を設けたり、遺伝学的検査を医療・医学目的に限定したり、遺伝の専門家の関与を必須とするなどの制限を設ける事で、健康に関連するDTC遺伝子検査が事実上禁止又は行えない

## 第4 今後の課題

日本においては、医療は厚生労働省、ビジネスは経済産業省の管轄となっている。医療である、ないにかかわらず、遺伝学的検査においては国民の健康が損なわれることのないよう、検査の一連の過程が正しく実施される必要がある。適切に遺伝学的検査を行うために、現時点における我が国の喫緊の課題は次の3点にまとめられる。

- ① 正確な遺伝学的検査が行われ正しい結果が得られるための精度管理の仕組みの構築
- ② 検査・解析結果が専門知識に基づいて正しく解釈され、その後取り得る選択肢も含め被検者に分かりやすく伝えられ、彼らが納得し自己決定ができる支援体制の整備
- ③ 検査結果が差別へと繋がることもありうることから、今後、就職や保険加入等において検査結果がどのように取り扱われるべきかについての国民的議論



#### 第5 おわりに

米国では1990年代前半から遺伝学的検査の倫理的問題について議論され、**遺伝情報差別禁止法**が制定された。またその他諸外国でも、遺伝学的検査への対応として様々な**法規制**が行われている。一方、我が国においては、これまで遺伝学的検査のあり方について、ほとんど議論されてこなかった。そのため**規制等の取り組みが十分とはいえない現状**がある。しかしながら、遺伝学的検査の応用・発展という観点から、今後10年程度で、クラウド関連の医療ICTに係るインフラ整備、パーソナルゲノムデータと医療データ及び生活習慣を記録するデータベースの活用等のビッグデータ分析技術の発展等により、急速に、医療・非医療の区別なく国民の健康の予防、保持・増進等に寄与するサービスが提供されるようになることが予測される。医療においては、正確な疾病の診断、最適な治療法、創薬等のゲノム医療の発展が期待される。さらに、まだ医療に用いられるに至っていない遺伝学的検査においても、将来的に医療適用に対する科学的根拠が明確となり、十分な質保証がなされることで健全に事業が発展し、より一層健康の増進等に資する成長産業になりうる。

このように、今後発展が見込まれる遺伝学的検査に対して、我が国はまず「第4 今後の課題」にあげた3点に重点的に取り組む必要がある。

また、遺伝学的検査が成長していくためには国民の遺伝学的検査への理解が必要であり、**ゲノムリテラシー向上**への取り組みも必要である。

### 臨床遺伝医療をめぐるわが国の状況

#### 社会的背景

- ・日本人には、人種的に特に頻度が高い遺伝疾患は存在せず、遺伝に関する問題が社会で大きく取り上げられることはなかった。

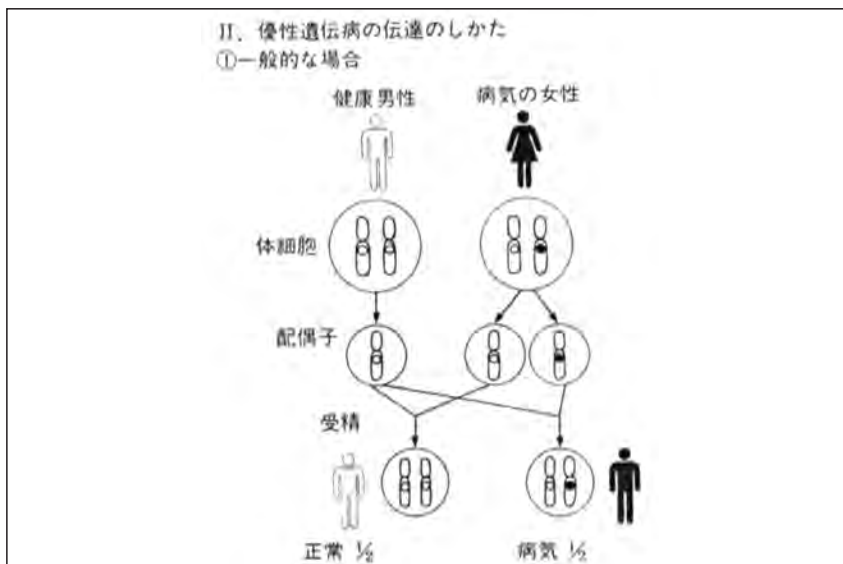
白人：嚢胞性線維症、  
黒人：鎌状赤血球症 etc.

- ・初等中等教育における不十分な遺伝学教育
- ・遺伝病に対する偏見、忌避感
- ・対岸の火事  
まさか自分自身が関係する可能性があるとは夢にも思っていない
- ・当事者だけが悩み、隠しておかなくてはならない状況
- ・十分な遺伝医学教育が行われておらず十分な医療対応がなされていない

遺伝型 (genotype)	と	表現型 (phenotype)
-------------------	---	--------------------

離散的概念	連続的概念
-------	-------

白・黒	白に近いグレー 黒に近いグレー
-----	--------------------



**Precision Medicine**

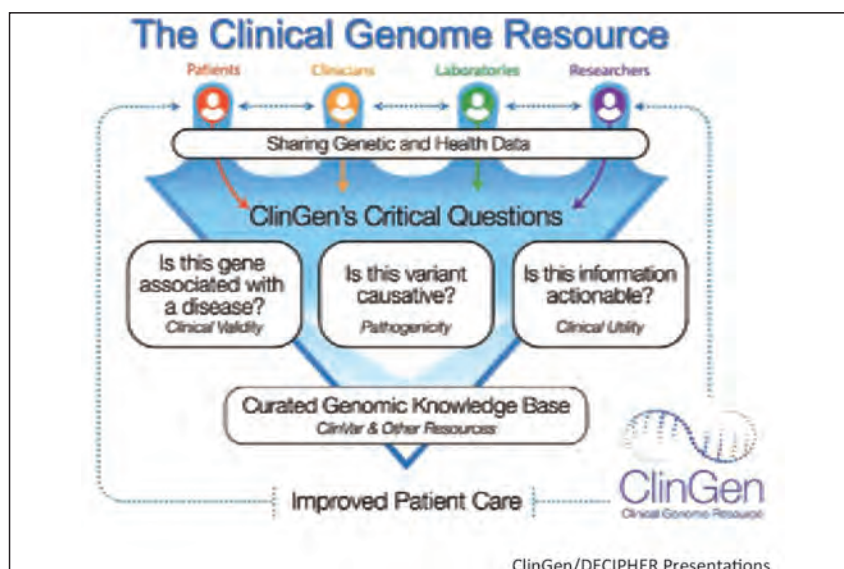
- **Today:** most medical care based on expected response of the average patient
- **Tomorrow:** medical care based on individual genomic, environmental, and lifestyle differences that enable more precise prevention and treatment of disease

**How do we get from today to tomorrow?**

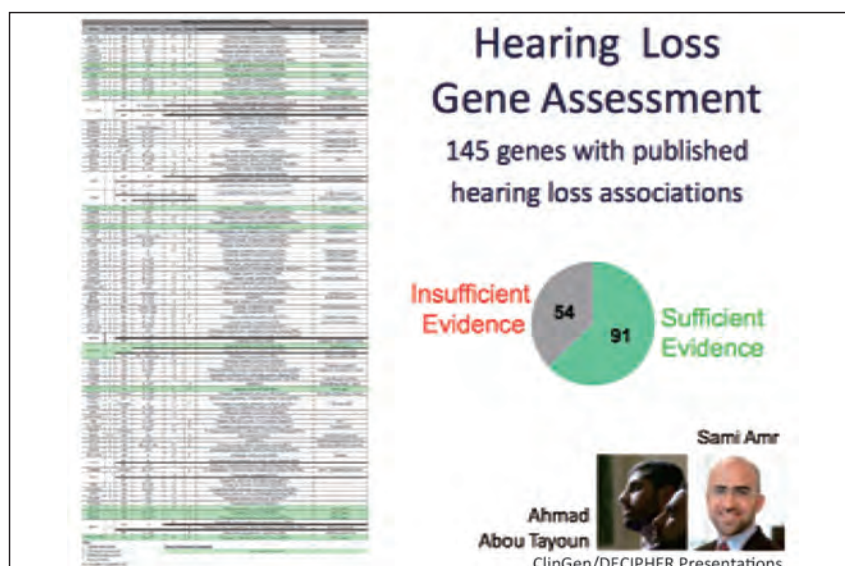
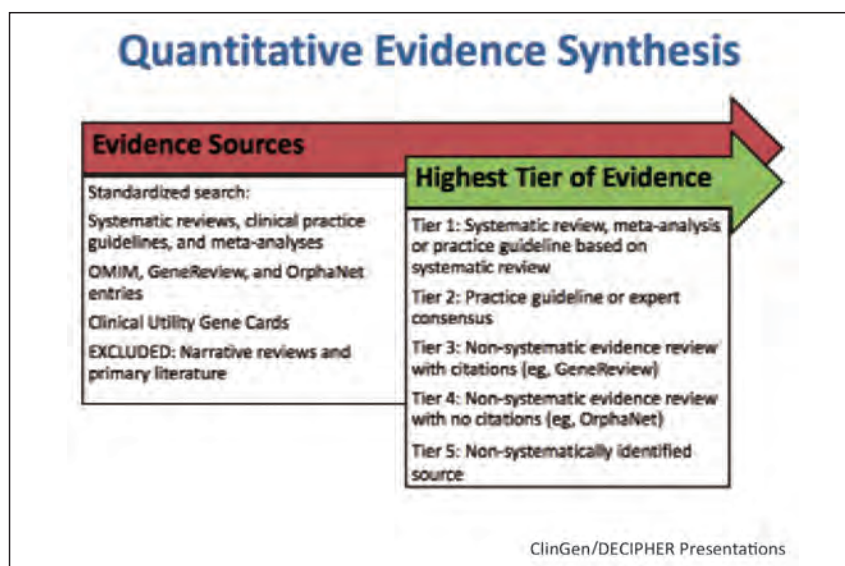
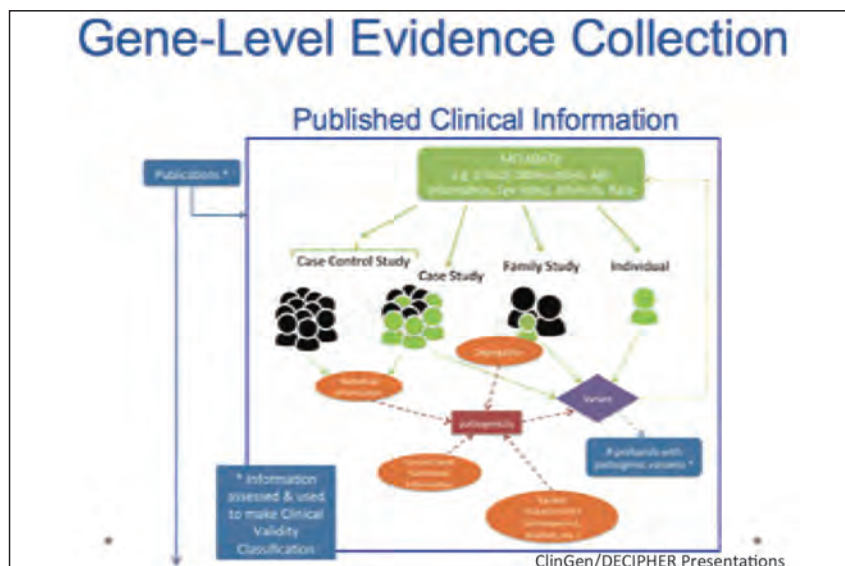


## Precision Medicine Initiative: The Vision

- **NEAR TERM: Cancer as a Model of Precision Medicine**  
Cancer as leading edge of precision medicine, yet more to learn  
Ramp up current efforts to include more cancer types
- **LONGER TERM: Expanding the Model to Other Diseases**  
Create national research cohort of >1 million volunteers  
Generate knowledge base for precision medicine
- **POLICY CHANGES: Remove Barriers to Clinical Implementation**  
Update federal rules protecting research participants  
Advance FDA oversight of precision medicine products







平成26年度厚労科研委託費  
(医療技術実用化総合化研究事業)

公募課題 ア.

「ゲノム医療実施体制の構築等、ゲノム医療の実現に不可欠な具体的課題の解決のための試行的・実証的な臨床研究」

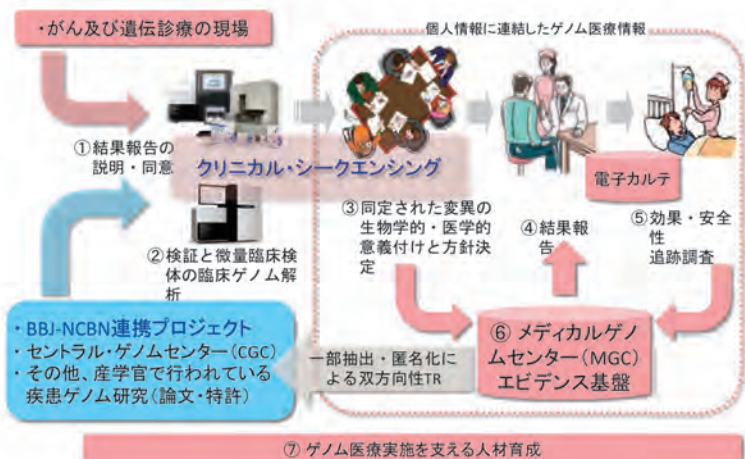
メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究

研究代表者  
国立がん研究センター研究所 所長  
中釜 斉

サブテーマ1)～4)と、疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクトにおける連携構造



ゲノム医療実施体制の構成要素①～⑦(ゲノム診断周辺部分を中心に)



### ゲノム医療従事者の育成プログラム開発（遺伝性疾患）

福嶋義光

信州大学医学部遺伝医学・予防医学

日本人類遺伝学会 理事長

日本遺伝カウンセリング学会 監事

日本遺伝子診療学会 理事

全国遺伝子医療部門連絡会議 理事長

### ゲノム医療従事者

- ・ ゲノム情報を生み出す
- ・ ゲノム情報を解釈する
- ・ ゲノム情報を伝える

### ゲノム医療従事者

- ・ ゲノム情報を生み出す  
→ マイクロアレイ染色体検査
- ・ ゲノム情報を解釈する  
→ 臨床遺伝情報検索講習会
- ・ ゲノム情報を伝える  
→ 遺伝カウンセリング



日本医師会  
第4回学術推進会議

平成27年11月11日

## 遺伝子治療はどこまで進んだか

—遺伝子治療のコンセプトと歴史—

島田 隆

日本医科大学  
分子遺伝学教室・遺伝診療科

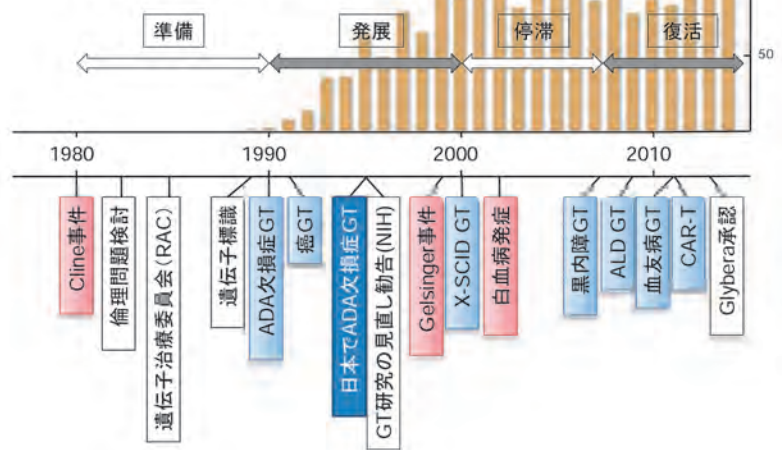
### 遺伝子治療の歴史

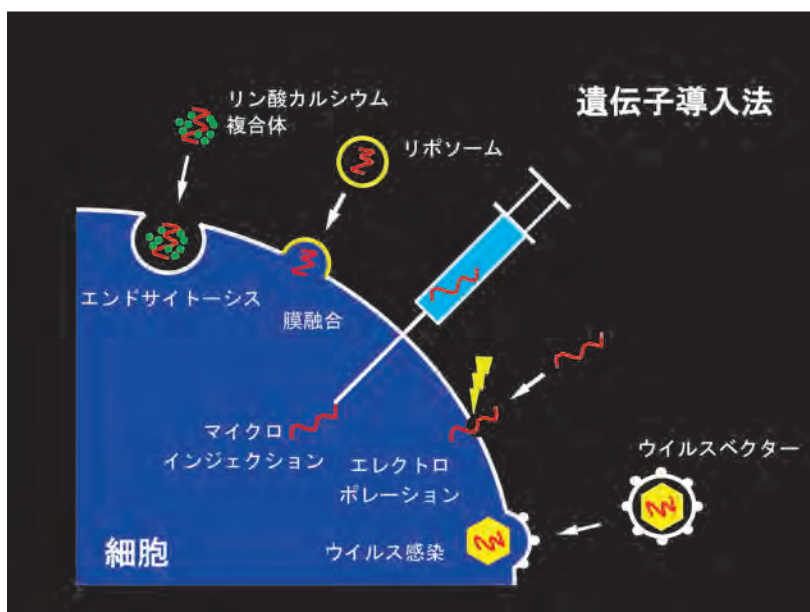
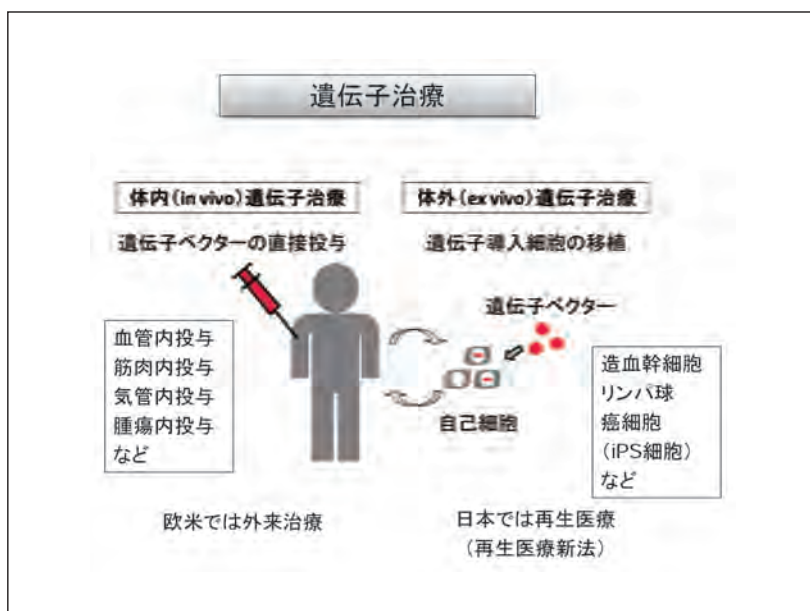
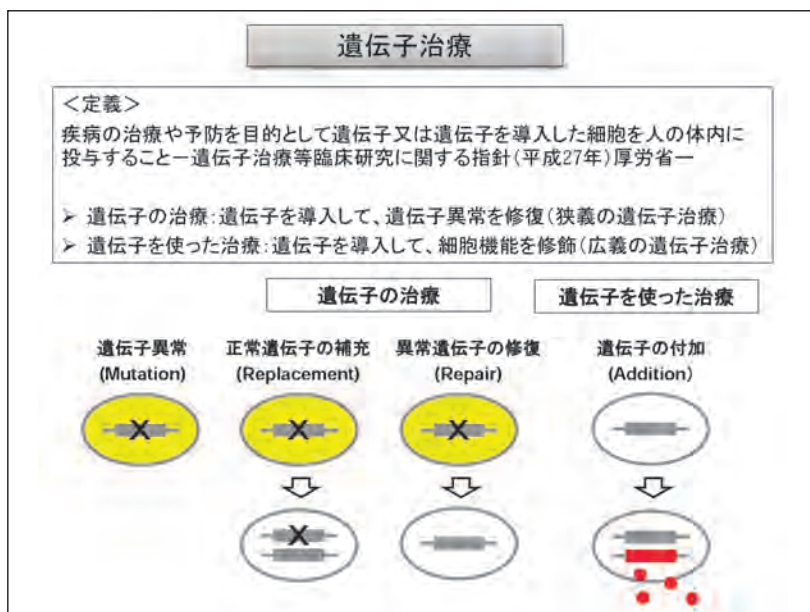
1962	DNAによるヒト培養細胞の形質転換 (Szybalski)
1970	遺伝病の治療のためのウイルス感染 (Rogers)
1972	遺伝子治療のコンセプト (Friedmann)
1980	未承認のヒトへの遺伝子導入 (Cline事件)
1982	遺伝子治療の倫理 (大統領諮問委員会 Splicing life)
1983	レトロウイルスベクターの開発 (Mulligan)
1986	NIH遺伝子治療ガイドライン (Points to consider)
1989	癌患者の遺伝子標識 (Rosengerg)
1990	ADA欠損症の遺伝子治療 (Blaese, Anderson)
1995	遺伝子治療臨床研究の見直し (Orkin, Motulskyレポート)
1999	遺伝子治療による死亡事故 (Gelsinger事件) (Wilson)
2000	X-SCIDの遺伝子治療 (Fischer) The first success of gene therapy.
2002	ウイルスベクターによる白血病
2008以降	遺伝子治療の有効性の確認 Come back for gene therapy

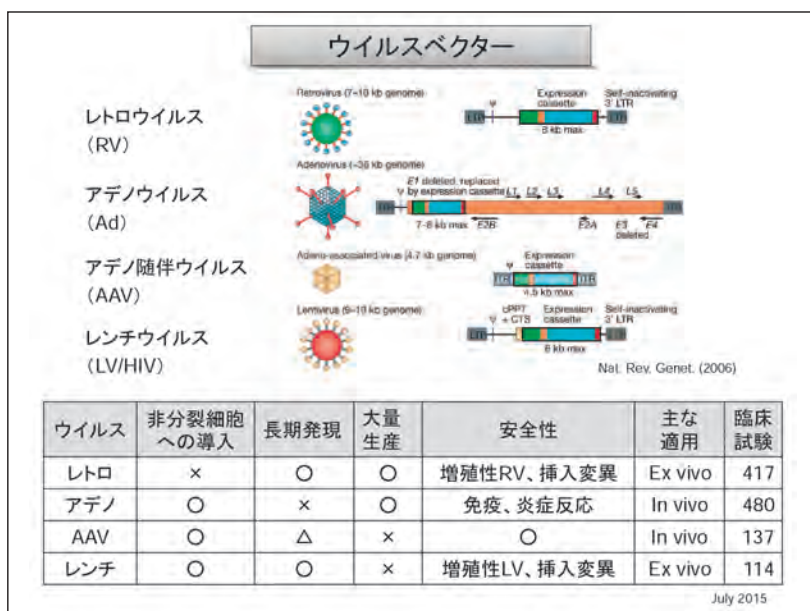
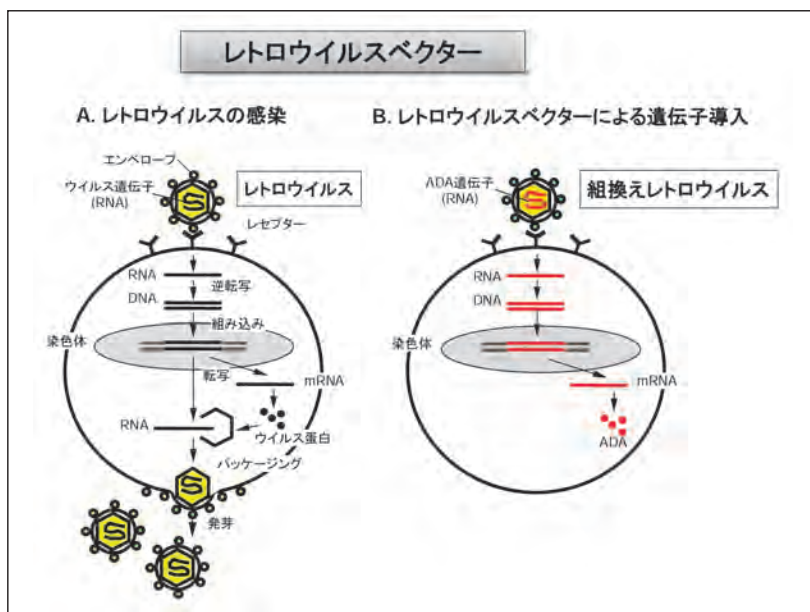
### 遺伝子治療の歴史

遺伝子治療臨床研究  
(承認されたプロトコル数)

<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>







### Cline事件

1980年にUCLAのMartin Clineがイスラエルとイタリアでサラセミア（地中海貧血）の患者に遺伝子導入を行った。

<背景>

- グロビン遺伝子はクローニングされていた。
- マウス骨髄細胞への遺伝子導入に成功していた。

<問題点>

- ヒト造血幹細胞に遺伝子導入できる技術は無かった。
- グロビン遺伝子発現調節の機構が分かっていなかった。
- ヒトの遺伝子操作についての倫理的検討が不十分だった。
  - ・ UCLAのIRBで保留していた
  - ・ 組換えDNAガイドライン違反

➤ 治療実験が公になり、実験は中止、Clineは失脚。



### 遺伝子治療臨床応用への課題

1. 大統領諮問倫理委員会 (Splicing life) (1982)
  - Frankenstein's monster
    - 生殖細胞遺伝子治療→体細胞遺伝子治療
2. 組換えDNA委員会 (RAC/HGTS) での公開議論 (1985~)
  - レトロウイルスベクターの安全性
    - 増殖性ウイルス、挿入変異→サルでの実験
  - レトロウイルスベクターの効率
    - 造血幹細胞→末梢リンパ球
    - 遺伝子導入細胞の増殖優位性 (Bordignon)
  - 遺伝子治療の倫理性
    - Last hope, Risk/Benefit
    - 遺伝病の小児→末期癌の大人
    - 遺伝子治療→遺伝子マーキング

### ADA欠損症(先天性免疫不全症)の遺伝子治療

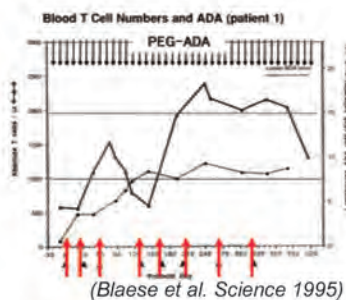
世界最初の遺伝子治療

1990, Anderson et al.

レトロウイルスベクター



- ・ 遺伝子導入リンパ球の繰り返し投与
- ・ 酵素補充療法との併用



Time, 1993 July



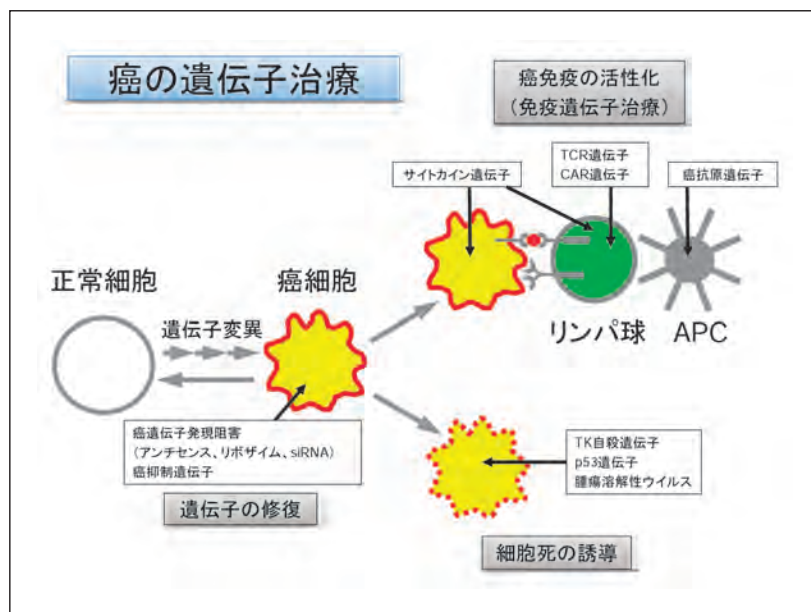
National Institutes of Health



S. Rosenberg

M. Blaese

W.F. Anderson



**NIH panel report on Gene Therapy  
Orkin-Motulsky report (December 1995)**

- Somatic gene therapy is a logical and natural progression in the application of fundamental biomedical science to medicine and offers extraordinary potential, in the long term, for the management and correction of human disease, including inherited and acquired disorders, cancer and AIDS...;
- while the expectations and the promise of gene therapy are great, clinical efficacy has not been definitively demonstrated at this time in any gene therapy protocol, despite anecdotal claims of successful therapy and the initiation of more than 100 approved protocols;
- significant problems remain in all basic aspects of gene therapy. Major difficulties at the basic level include shortcomings in all current gene transfer vectors and an inadequate understanding of the biological interaction of these vectors with the host;
- overselling of the results of laboratory and clinical studies by investigators and their sponsors - be they academic, federal or industrial - has led to the mistaken and widespread perception that gene therapy is further developed and more successful than it actually is. Such inaccurate portrayals threaten confidence in the integrity of the field and may ultimately hinder progress toward successful application of gene therapy to human disease.

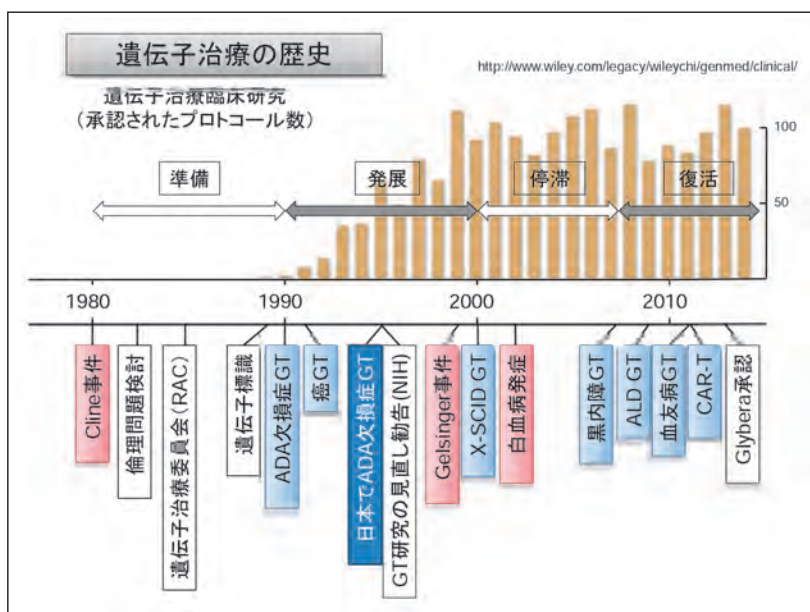
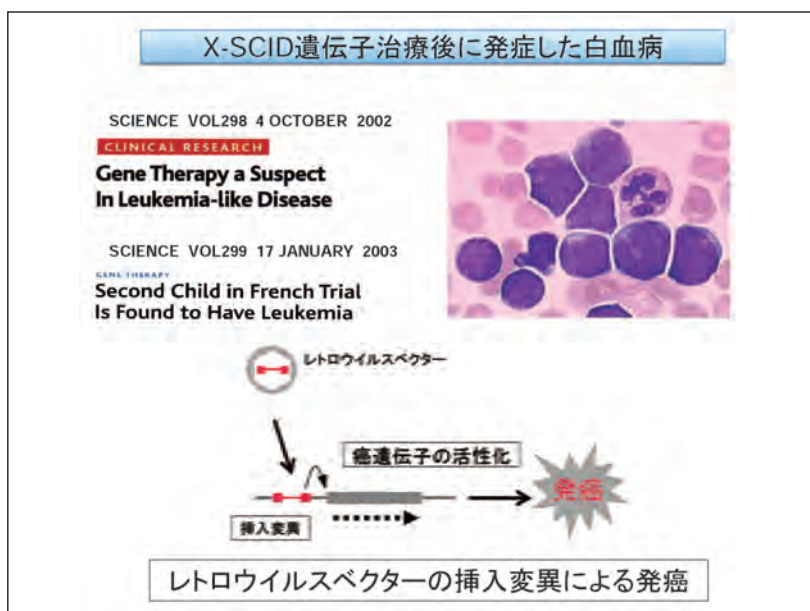
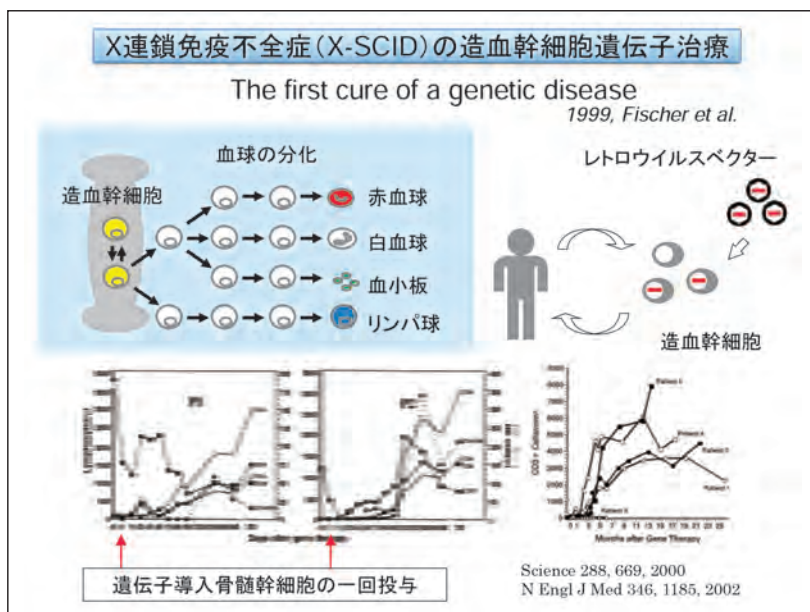
➢ 期待は大きい、有効性は確認できていない  
➢ 基礎研究に集中するべきである

**Gelsinger事件**

1999年にOTC欠損症に対するアデノウイルスベクターを使った遺伝子治療で患者(Jesse Gelsinger)が死亡した(Wilson、UPenn)

- ウイルスベクターに対するSIRS(全身性炎症反応)による多臓器不全
- プロトコル違反(患者選択、IC、有害事象の評価)
- 不適切な利益相反(COI)

➢ Wilsonは治験医師の資格はく奪  
➢ ICレベルの引き上げ  
➢ COIマネージメント





### ウイルスベクターによる白血病の発症機序

1. 挿入変異による癌遺伝子の活性化
  - LMO2、MDS1-EV1
2. ベクターの特異性
  - 挿入部位の特異性(ランダムではない)
    - レトロウイルスベクターは遺伝子転写開始点近傍
    - レンチウイルスベクターは遺伝子転写領域
  - 構造の特異性
    - SIN型ベクターでは起きない
    - レンチウイルスベクターでは起きない
3. 細胞の特異性
  - 造血幹細胞以外では起きない
4. 対象疾患の特異性
  - X-SCID、CGD、WASでのみ起きている
  - ADA、ALD、MLDでは起きない

### 副腎白質ジストロフィー (ALD) の遺伝子治療

神経系疾患に対する造血幹細胞遺伝子治療

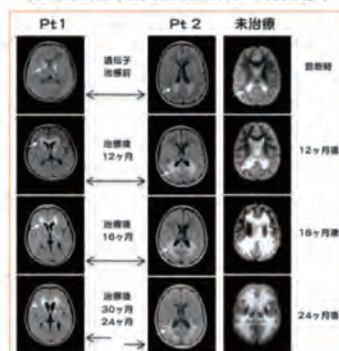


6 NOVEMBER 2009 VOL 326 SCIENCE www.sciencemag.org

### RESEARCH ARTICLE

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

Nathalie Curiel,<sup>1,2,3,4</sup> Sabine Mouri-Doy-Henn,<sup>5,6,7,8</sup> Corinne C. Bartholomew,<sup>9</sup> Didier Virel,<sup>10</sup> Mathias Schmidt,<sup>11</sup> Jan Kutschera,<sup>12</sup> Michel Vabnick,<sup>13</sup> Ulrich Abel,<sup>14</sup> Ulrike Bal-Csernok,<sup>15</sup> Jean-Claude Cuvellier,<sup>1,2</sup> Remy Mollnes,<sup>16</sup> Dominique Grosse,<sup>17</sup> Sandra Wittmann,<sup>18</sup> Gertler Robinson,<sup>19</sup> Nadine Curiel,<sup>20</sup> Françoise Lathion,<sup>21</sup> Sébastien Mouton,<sup>22</sup> Michel Audi,<sup>23</sup> Emmanuel Pagan,<sup>24</sup> Philippe Leclercq,<sup>1,2,25</sup> Bruce Hargreaves,<sup>26</sup> Pierre Bouteiller,<sup>27</sup> Daniel Van Sille,<sup>28</sup> Alain Fischer,<sup>29</sup> Barbara Gennarelli-Cole,<sup>3,24</sup> Patrick Aubourg<sup>1,2</sup>



### 有効性が確認されている遺伝子治療

1. 免疫不全症
  - ADA欠損症 (RV-ADA→HSC)
  - X連鎖免疫不全症 (RV-γc→HSC)
  - Wiscott-Aldrich症候群 (LV-WASP→HSC)
2. 血液疾患
  - 血友病B (AAV-FIX→IV)
  - サラセミア (LV-β-globin→HSC)
3. 神経疾患
  - 副腎白質ジストロフィー (ALD) (LV-ABCD1→HSC)
  - 異染性白質ジストロフィー (MLD) (LV-ASA→HSC)
  - パーキンソン病 (AAV-GAD→Brain)
4. 悪性腫瘍
  - 白血病、リンパ腫 (RV/LV-CAR→T-cells)
  - 悪性黒色腫 (Oncolytic HSV→Tumor) (V-Tec)
5. その他
  - リポ蛋白リパーゼ欠損症 (AAV-LPL→IM) (Glybera)
  - レーバー先天性黒内障 (AAV-RPE65→Subretinal)

RV: Retroviral vector  
LV: Lentiviral vector  
AAV: Adeno-associated viral vector  
HSV: Herpes simplex virus

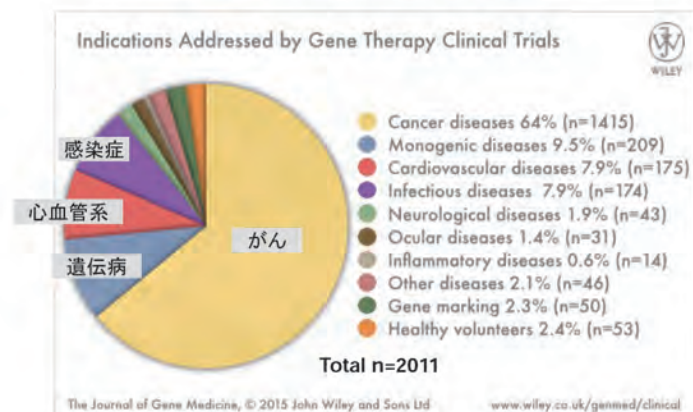
### 欧米での遺伝子治療の最近の動向

- Target 10(ASGCT(2012))  
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
- RACでの審査不要(ASGCT(2012)、IOM(2013)、NIH(2014))
- 大手製薬企業が遺伝子治療に参入  
GSK(遺伝病)、Baxter(血友病)、Pfizer(血友病)、Bayer(血友病)、  
Novartis(癌)、Amgen(癌)、Roche、Sandofi-Genzyme
- 欧米での遺伝子治療薬の薬事承認
  - EMAの承認: 脂質代謝異常症のAAV(Glybera)(2012)
  - FDAの承認: 腫瘍溶解性ウイルスのHSV(T-VEC)(2015)
  - EMAに申請: ADA(RV)
  - FDAのBreakthrough Therapies: Leber黒内障(AAV)、心不全(AAV)、白血病(CAR-T)、ヘモグロビン異常症(LV)

### Genome editing for human gene therapy

- Sequence specific artificial nucleases
  - 1) Zinc-finger nuclease
  - 2) TALE nuclease
  - 3) CRISPR/Cas9
- Applications for gene therapy
  - Non-homologous end joining (NHEJ)→Knock-out
    - ・ KO of CCR5 gene (HIV)
    - ・ KO of (Thalassemia)
  - Homology directed repair (HDR)→Knock-in, Repair
    - ・ KI of FVIII gene in Albumin locus (Hemophilia A)
- Open discussion
  - RAC meeting
  - Napa meeting (1/24/2015)

### 遺伝子治療の対象疾患



July 2015

### 日本の遺伝子治療

1990	米国でADA欠損症遺伝子治療開始
1991	北大でADA欠損症が見つかる 厚生科学会議「遺伝子治療専門委員会(高久委員長)」
1994	遺伝子治療臨床研究指針(厚生省告示)(日本最初の臨床研究指針) 大学等における遺伝子治療臨床研究ガイドライン(文部省告示) ADA遺伝子治療申請(北大)
1995	日本遺伝子治療学会(東京) ADA遺伝子治療開始(北大) 遺伝子治療用医薬品指針(薬務局) エイズ遺伝子治療申請(熊本、ミドリ十字)
2003	カルタヘナ法(生物多様性確保)
2014	薬事法改正(ウイルスベクターは再生医療等製品) 再生医療新法(ex vivo遺伝子治療は再生医療)
2015	遺伝子治療臨床研究指針の改定 遺伝子治療用製品指針の改定
2015	遺伝子治療臨床試験 44件 (治験 11件) (世界全体の遺伝子治療臨床試験 2142件)

### 日本の遺伝子治療の課題

1. 研究費が少ない
2. 研究者が少ない
3. ベクターの供給体制が整備されていない
  - バイオベンチャー、学内GMP(米)、共用Catapult(英)
4. 企業の参入が少ない
5. 臨床研究の審査体制が複雑
  - 規制の内容はほとんど同じでも、日本では時間がかかる
  - カルタヘナ、再生新法など日本独自の審査体制
6. 治験が少ない(臨床研究で終わっている)
  - 医師主導治験の経験が少ない
  - 規制基準が異なるため、臨床研究から治験への移行が困難
  - 日本独自の規制のため国際共同治験への参加が難しい






### JAPAN PRIZE


「Japan Prize」(日本国際賞)  
「国際社会への恩返しの意味で日本にノーベル賞並みの世界的な賞を作ってはどうか」との政府の構想に、松下幸之助氏が寄付をもって応え、1985年に実現した国際賞  
全世界の科学技術者を対象とし、独創的で飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、もって人類の平和と繁栄に著しく貢献したと認められる人に与えられる

**2015年(第31回) Japan Prize受賞者**

「医学、薬学」分野  
遺伝子治療の概念の提唱とその臨床応用



セイドア・フリードマン博士

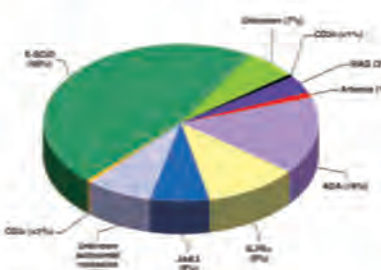



アラシ・フィッシャー博士「ア  
ラシ」

多くの困難を乗り越え今日花開いた遺伝子治療の概念を提唱し、初期の遺伝子治療基礎研究を牽引したフリードマン博士と、遺伝子治療の創的効果を致死性遺伝性疾患で実証し、夢の治療法といわれた遺伝子治療を現実のものとしたフィッシャー博士の果たした役割は極めて大きく、両博士の功績は「医学、薬学」分野への貢献を称える2015年Japan Prizeにふさわしいと考える

### 重症複合免疫不全症 (SCID)

- ・ T細胞の成熟・分化障害によりB細胞やNK細胞の異常を伴う
- ・ 乳児期より日和見感染等やワクチン関連合併症を発症する  
慢性の下痢、ニューモシスチス肺炎、真菌症 (カンジダ、アスペルギルス)  
ウイルス感染 (サイトメガロウイルスなど)
- ・ 造血幹細胞移植 (HSCT) が唯一の治療であり、何らかの治療を行わなければ  
**生後1年以内に死亡**する いわゆるpediatric emergencyのひとつである





## 造血幹細胞移植

### 造血幹細胞移植とは

白血病などの悪性疾患では

- ・ 骨髄の耐用量を超える治療（抗がん剤、放射線）で白血病細胞の撲滅を図る。
- ・ 回復不可能となった造血機能を造血幹細胞で補う。
- ・ この前処置によってドナー造血幹細胞の生着のためのスペースを作る。

### 造血幹細胞移植後の合併症

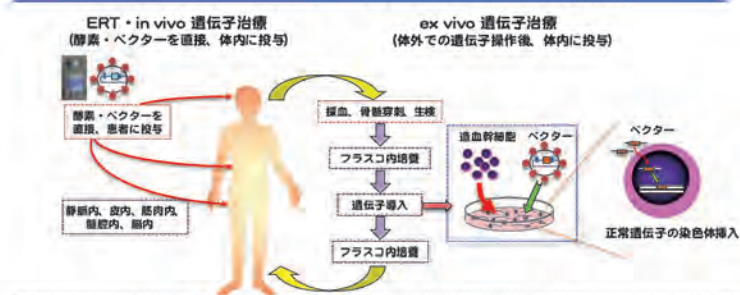
- ・ 各種日和見感染症
- ・ 肝静脈閉塞性疾患（VOD）や血栓性微血管障害（TMA）
- ・ 急性GVHD、慢性GVHD

### 小児の場合には

- ・ 成長障害をはじめとする内分泌障害
- ・ 妊孕性の問題
- ・ 「こころ」の問題
- ・ 学習障害
- ・ 二次がんの発生

晩期障害

## 小児難治性疾患に対する革新的治療法



### 遺伝性疾患に対する遺伝子治療の整合性

小児の多くの難治性疾患は  
単一遺伝子病であり、劣性の遺伝形式をとる



Gene Additionによる遺伝子治療でも十分の効果がある

## 遺伝子治療臨床研究の一覧

Disease	Gene	Target	Gene delivery	Approved	Country
MPSVII	β-glucuronidase	HSC	Ex vivo	2006	USA
β-thalassemia Sickle cell anemia	β-globin	HSC	Ex vivo	2006	France, USA
ALD	ALDP	HSC	Ex vivo	2007	France, USA
Parkinson	TH, GCH1, AADC	Brain cells	In vivo intracranial	2008	France, UK
Wiscott Aldrich	WAS	HSC	Ex vivo	2008	UK, France, USA
Fanconi anemia	FAC group A	HSC	Ex vivo	2008	USA
K-SCID	Common gamma	HSC	Ex vivo	2009	USA
ADA deficiency	ADA	HSC	Ex vivo	2009	USA, UK
AMD	Endostatin, Angiostatin	Retina	In vivo subretinal	2010	USA
MLD	ASA	HSC	Ex vivo	2010	Italy
Stargardt disease	ABCR	Retina	In vivo subretinal	2011	France, USA
Retinitis Pigmentosa		Retina	In vivo subretinal	2011	USA
CGD	gp91phox	HSC	Ex vivo	2011	UK
Hemophilia A	Factor VIII	HSC	Ex vivo	2011	USA

<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>

### X連鎖重症複合免疫不全症 (SCID-X1)

- IL2, 4, 7, 9, 15, 21受容体の共通  $\gamma$  鎖欠損症
- X連鎖、SCIDの40-50% を占める
- T-/NK-/B+ SCID

#### 造血幹細胞移植

移植前処置：HLA一致の場合、行わない時もある  
患者免疫能低下のため、骨髓非破壊的前処置

#### 骨髓非破壊的前処置

フルダラビン (150mg/m<sup>2</sup>) + メルファラン (140mg/m<sup>2</sup>)  
フルダラビン (180mg/m<sup>2</sup>) + ブスルファン (8mg/kg)

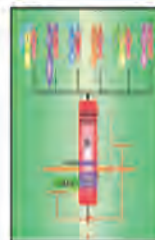
#### 骨髓破壊的前処置

生命に関わる潜在感染症の悪化  
治療関連毒性  
晩期障害

→ 極力避ける

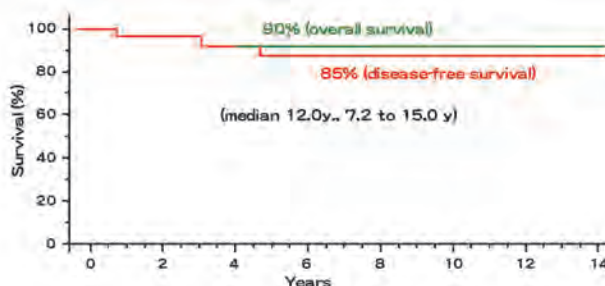
#### 重度の感染症が存在する場合

前処置無しでの移植を行なう：長期的には、拒絶される可能性が高い。



### Outcome of gene therapy trials in 20 pts with SCIDX1

Paris-London Combined Data



Normal quality of life, school attendance, normal growth and development free of therapy (n = 10).  
IG substitution (n = 8)

### SCID-X1 移植 vs 遺伝子治療 (Necker Hosp)

#### 遺伝子治療

March 1999

SCID-X1 n° 1 trial n=9

April 2002

November 2010

SCID-X1 n° 2 trial n=5

June 2012

#### Active Infections

Protracted viral lung infections  
CMV, ADV, EBV infections  
Disseminated BCG infection

#### 造血幹細胞移植

March 1999

Haplo HSCT

n=13

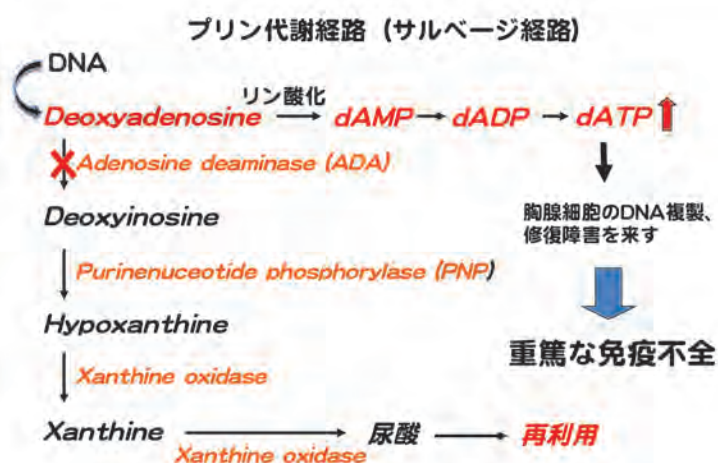
December 2013



### SCID-X1 移植 vs 遺伝子治療 (Necker Hosp)

	Gene Therapy (n=14)	Haploidentical HSCT (n=13)
Median age in months (range)	7 (2-12)	6.5 (1-15)
Active infections at treatment	9	5
Maternal T cells: median (range)	0 (0-8300)	0 (0-270)
CD34 <sup>+</sup> cell dose (x10 <sup>6</sup> /kg): median (range)	7 (2.4-17)	4.9 (1.2-22)
Adverse events		
Graft failure	1	3
GVHd	-	4
Dysimmunity	-	3
T-ALL	4	-
Death	2	2
Median duration of follow-up in Years (range)	12 (1-15)	6 (1-12)

### アデノシン・デアミナーゼ欠損症



### アデノシン・デアミナーゼ欠損症

ADA欠乏により発症する重症複合免疫不全症、先天性代謝異常症

常染色体劣性遺伝で、20万にひとりの割合で出生する

生下時より重い肺炎などを罹患し、抗生剤等を使用しても悪化する

治療法は、

1. HLA一致造血幹細胞移植 (HLA一致血縁ドナー 90%)

2. 造血幹細胞遺伝子治療 (60名以上の患者に行われている)

3. 酵素補充療法

ウシ由来ADAをPEGに包埋したもの (PEG-ADA、ADAGEN)  
1986年に開発され、1990年から現在まで180名以上使用  
重篤な副作用は無いが、極めて高価 (7200ドル/vial)

## ADA-SCIDに対する造血幹細胞遺伝子治療

レトロウイルスベクター  
前処置あり Milan/ London/ LA-Bethesda  
前処置なし Japan

Center	Pts	F/U (yrs)	Off Enzyme	Survival	DFS
Milan	18	0.8-11.5	15/18	100%	83.3%
London	8	0.5-7.5	4/8	100%	50.0%
CHLA-NHGR	6	3-7	3/6	100%	50.0%
UCLA-NHGR	10	0.2-4	9/10	100%	90.0%
Japan	2	11	1/2	100%	50%
TOTAL	42	0.2-11.5	32/44	100%	72.7%

As of January 2015, DFS = alive without BMT or PEG-ADA re-start from 2014 ESGT MEETING

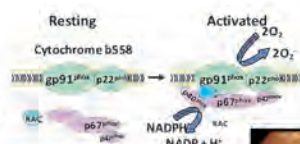
Europe: London, Paris, Frankfurt, Zurich  
US: Boston, Los Angeles, Cincinnati, Washington DC  
ADA-SCID レンチウイルスベクター 18名

今年の5月、GSK社がEMA (欧州)に対して承認申請を行う

## 慢性肉芽腫症 CGD

### 臨床症状

- ・活性酸素産生障害
- ・gp91phox欠損が80%
- ・細菌、真菌に対する感染症
- ・主要臓器に肉芽腫を形成
- ・炎症性腸症が50%



アスペルギルス肺炎



CGD腸炎

### 遺伝子

- ・CYBB (gp91), CYBA (p22), NCF1 (p47), NCF2 (p67), NCF4 (p40)
- ・CYBB欠損が80%を超え、X連鎖で症状は最も重篤

### 治療

- ・支持療法: ST合剤、抗真菌剤、IFNg、ステロイド
  - ・根治的治療: 造血幹細胞移植
- 反復する感染症にてリンパ球の活性化が起こっている  
T細胞、B細胞の免疫能が正常である  
年長者では移植が困難な場合が多い

## CGDの移植成績

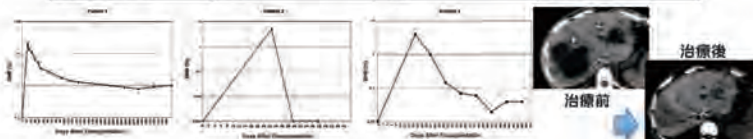
症例	年齢	ドナー	移植前感染症	前処置	DU	結果
1	21	MRD	肝臓癌	Flu, CY, TBI	4	生存
2	28	MMRD 3/6	肺臓癌	Flu, CY, TBI, ATG	2	生存
3	20	MRD	脳臓癌	Flu, CY, TBI, ATG	3	生存
4	26	MRD	脳臓癌	Flu, CY, TBI, ATG		生存
5	26	MRD	脳臓癌	Flu, CY, TBI, ATG		生存
6	7	MMUD 5/6	紅門周囲膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
7	17	MMUD 5/6	CGD腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		死亡(肺出血)
8	28	MUD	肺炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
9	25	MRD	肝臓癌	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
10	9	MMUD 5/6	CGD腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
11	8	MUD	肺臓癌	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
12	35	MRD	肺臓癌	Flu, CY, ATG, L-PAM	1	死亡(ウイルス感染後HPS)
13	6	MUD	CGD腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
14	8	MUD	肺アスペルギルス症	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
15	39	MUD	肺臓癌	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	3	死亡(GVHD)
16	4	MUD	CGD腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	2	生存
17	28	MUD	肺臓癌	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	3	生存
18	28	MUD	肺炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存
19	5	MUD	紅門周囲膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM		生存

MRD: HLA一致血縁ドナー、MUD: HLA一致非血縁ドナー、MMUD: HLA不一致血縁ドナー  
MMRD: HLA不一致血縁ドナー、HPS: 血球貪食症候群

(小児科診療 76:477, 2013より抜粋)

### MFGSgp91を用いた米国CGD遺伝子治療の結果

	症例1	症例2	症例3
年齢	28歳	28歳	19歳
遺伝子導入効率	73%	41%	25%
投与直後の割合	26%	5%	4%
現在の割合	0.6% (5年)	0%	0.03% (3年)
治療前の感染症	ブドウ球菌による 巨大肝腫瘍 3~6ヶ月ごとの感染症	真菌肺感染症 (Pneumocystis) 胸部から肋骨にかけて腫 瘍を形成し、2年間ドレ ナージ	アスペルギルス肺炎 1年間の抗真菌剤にても 改善せず
治療後の感染症	新たな肝腫瘍	真菌感染症により 6ヶ月後に死亡	肝腫瘍を一回発症
治療後の治療	抗生剤のみで軽快	ICU管理	外科的切除と抗真菌剤にて 現在は軽快
短期的治療効果	あり	なし	あり
長期的治療効果	不明	なし	不明



### 被験者 1

症 例：27歳 男性

診断名：X連鎖慢性肉芽腫症

合併症：CGD腸炎、右肺野の真菌感染に伴う肉芽腫、頸部腫瘍

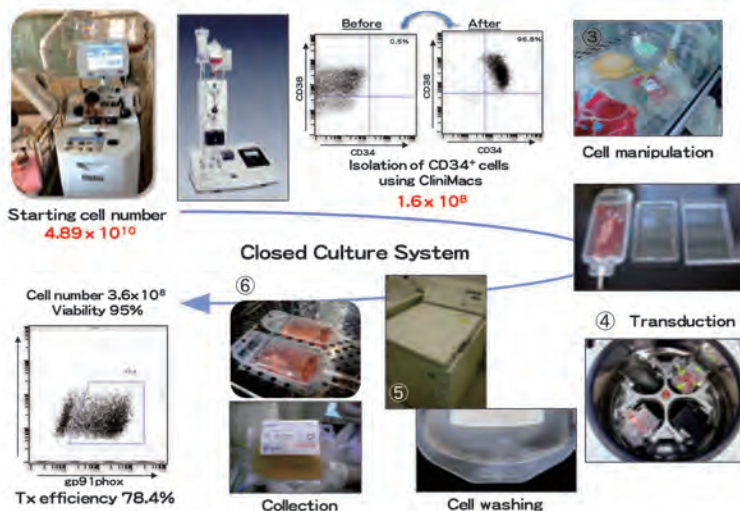
既往歴：生後9ヶ月頃より感染を反復し、1歳時に慢性肉芽腫と診断  
その後、肺アスペルギルス症、頸部リンパ節腫瘍、咽後腫瘍  
23歳時にCGD腸炎を併発  
リンパ節腫瘍などの重症感染症を年一回以上罹患

HLA適合ドナー 不在 (広島大小児科 小林正夫教授)

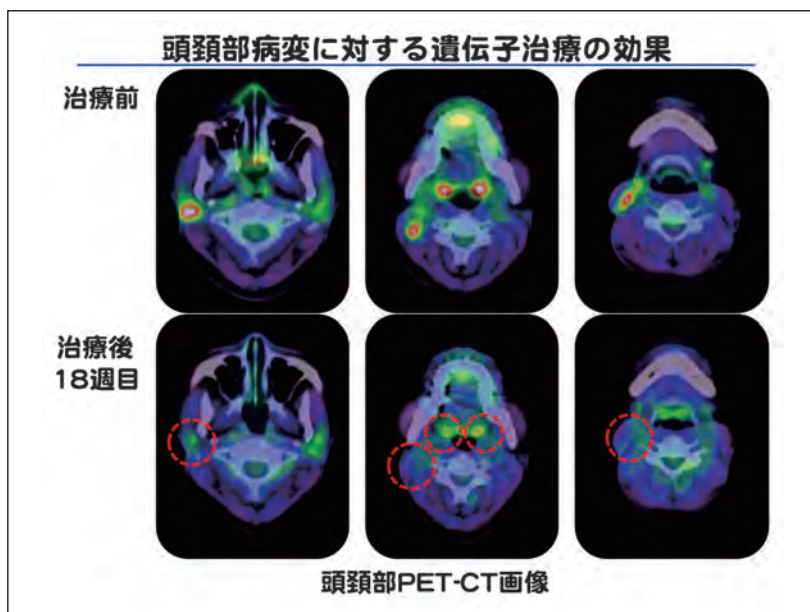


1. 当センターで一次同意を取得 (2014年3月)
2. 遺伝子治療臨床研究評価判定委員会の承認 (2014年4月)
3. 最終同意の取得 (2014年5月)

### 患者造血幹細胞への遺伝子導入







### Wiskott-Aldrich Syndrome: WAS

**臨床症状**

- ・X連鎖の免疫不全症
- ・サイズの低下を伴う血小板減少
- ・湿疹
- ・易感染性
- ・リンパ系悪性疾患の合併
- ・自己免疫性疾患の合併

**遺伝子**

- ・Wiskott-Aldrich Syndrome Protein gene: WASP gene
- ・Xp11.22に存在, 502-amino acids proline-rich protein
- ・赤血球以外の血球細胞に発現 (細胞質)
- ・シグナル伝達や細胞骨格系に関与

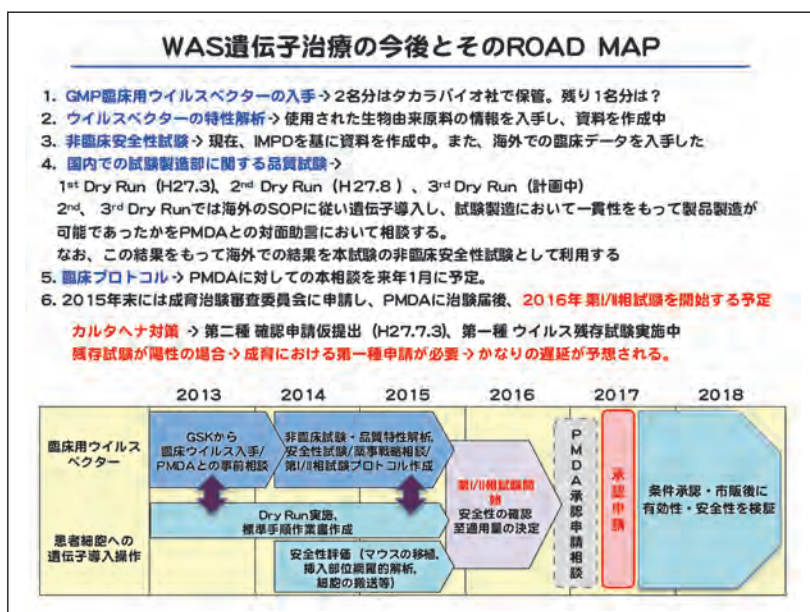
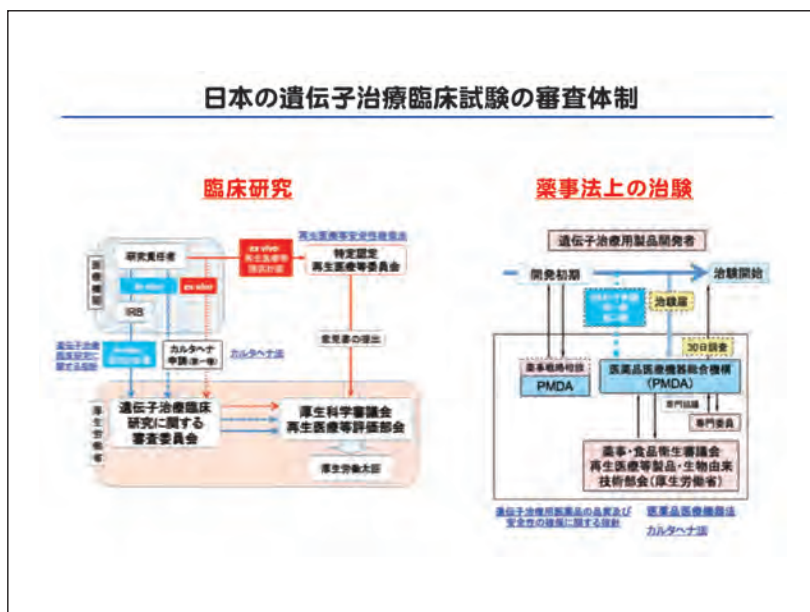
**治療**

- ・支持療法: 脾摘、ST合剤、抗真菌剤、IVIg
- ・根治的治療: 造血幹細胞移植

Busulfanを含む骨髄破壊的前処置でも拒絶をきたすことがある  
混合キメラでは、移植後の自己免疫疾患や悪性腫瘍の発症がある  
Bu 16mg/kg + Cy 200mg/kg が推奨される

### レンチウイルスベクターを用いたWAS遺伝子治療

	フランス・英国・米国	イタリア
ベクター	W1.6_hWASP_WPRE_(VSVg)_lentiviral vector	W1.6_hWASP_WPRE_(VSVg)_lentiviral vector
製造所	GENETHON	MolMed
前処置	Bu 16mg/kg, CPA200mg/kg (+ATG)	Bu 8mg/kg, Flt 180mg/m <sup>2</sup> , αCD20Ab
標的細胞	BM CD34 <sup>+</sup> (or PB CD34 <sup>+</sup> )	BM CD34 <sup>+</sup> (or PB CD34 <sup>+</sup> )
患者数	7	6
観察期間	9 (6-42月)	Up to 36月
T細胞数	増加	増加
血小板数	$56 \times 10^3, 21 \times 10^3, 11 \times 10^3 / \text{mm}^3$	around $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (max 170-190 $\times 10^3$ )
MPV	7.8-9.1	8.3-9.3
出血傾向	改善	改善
湿疹	改善	改善
ベクターコピー数	0.6-2.8	CD3 <sup>+</sup> -2, CD19 <sup>+</sup> -2, CD56 <sup>+</sup> -2-3
その他	One patient died from HSV Autoimmunity improved	P1, P3: discontinuation of IVIG P5: cure of autoimmune (CD21 <sup>+</sup> B cell)






### 先天性代謝異常症に対する遺伝子治療法

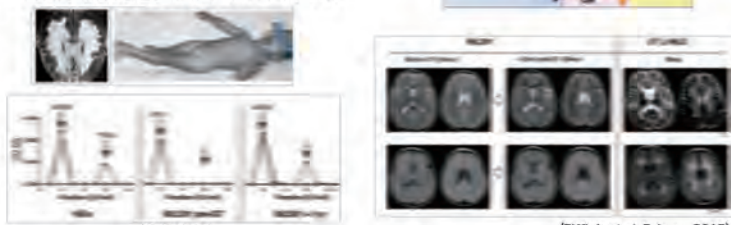
#### ライソゾーム病 (ライソゾーム蓄積症 = LSD)

- ライソゾームは様々な物質分解酵素を有する細胞内小器官
- 分解酵素が欠損することで細胞内に代謝産物が蓄積
- 臨床症状は様々で多くは小児期に発症
- 酵素補充療法 肝脾腫や心臓には効果あり、BBBにより神経には効かない
- 根治療法 **造血幹細胞移植、遺伝子治療**  
骨髄細胞が脳実質に移動、microgliaに？  
**Cross-Correction**



#### 異染性白質ジストロフィー (MLD)

- Arylsulfatase A欠損症
- 3名の発症前患者、レンチウイルス、BU



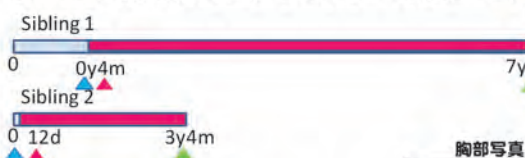
髄液中のARSA


(Birfii A. et al. Science 2013)

### 発症前診断の重要性

#### ボンペ病 (糖原病Ⅱ型、ライソゾーム病の一種)

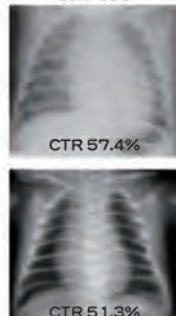
\* Diag. ERT Check





Sib 2      Sib 1

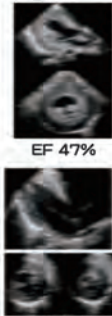
胸部写真



Sib 1  
CTR 57.4%

Sib 2  
CTR 51.3%

心エコー



Sib 1  
EF 47%

Sib 2  
EF 76%

### 発症前診断が可能な小児難治性疾患

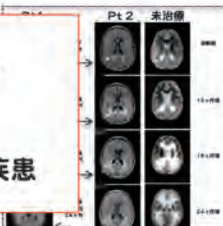
- 世界的には有効な治療法として認識されている (有効性が報告されている疾患)
  - 免疫不全症 **ADA欠損症、X連鎖重症複合免疫不全症、WAS、慢性肉芽腫症**
  - 血液系疾患 **βサラセミア、血友病B**
  - 神経系疾患 **副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー**
  - 眼疾患 **Leber先天盲**
- 現在、進められている遺伝性疾患 (進行中の症例も含む)
  - 免疫不全症 **SCID (IL7Rα, RAG-1/RAG-2)、SAP欠損症、IPEXなど**
  - 神経系疾患 **筋ジストロフィー (Duchenne型、サルコグリカン異常症)**
  - 代謝異常症 **ライソゾーム蓄積症、ボンペ病**

赤字は新生児スクリーニングにて診断が可能な症例

発症前診断が可能な遺伝性疾患

発症前・早期治療が可能な遺伝性疾患

進行が抑制され、言語等の知能が保持されている症例



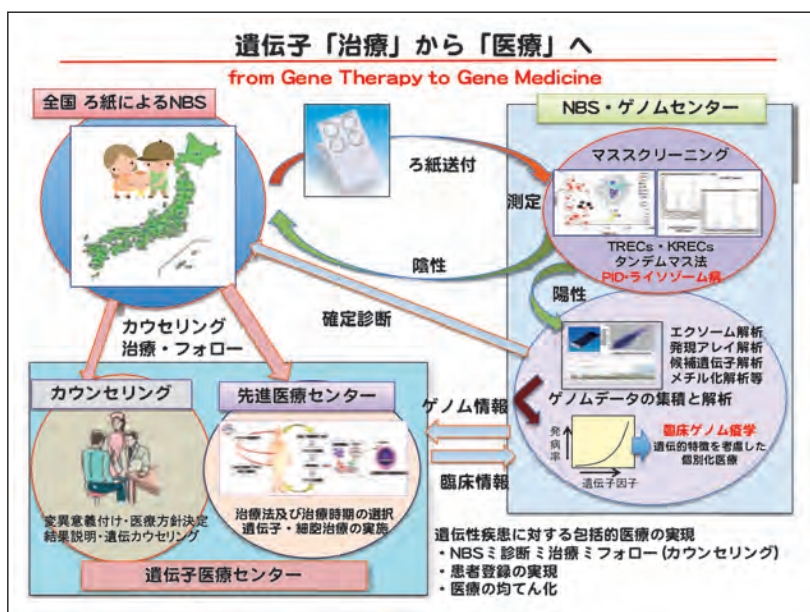
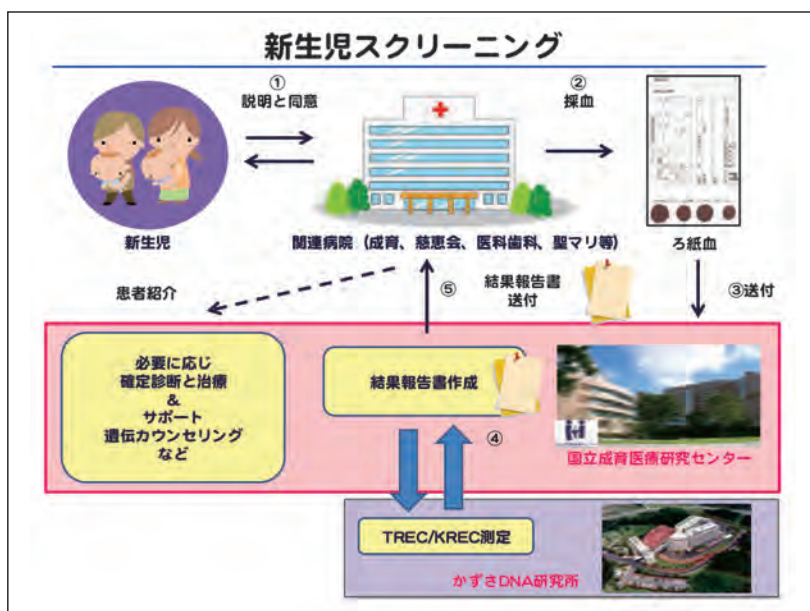
Pt 2 未治療

15ヶ月

18ヶ月

22ヶ月





## 日本医師会 第4回学術推進会議



### 造血幹細胞遺伝子治療以外の 遺伝子治療の最近の動向



小澤 敬也

東京大学医科学研究所 附属病院長

同 Center for Gene & Cell Therapy センター長

同 先端医療研究センター

遺伝子治療開発分野 教授

自治医科大学

免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授



#### 遺伝子治療の最近の動向：成功例

##### 造血幹細胞遺伝子治療

X-SCID (21例：17例有効、白血病発生5例、死亡1例)  
ADA欠損症 (42例：酵素補充療法中止が31例、全例生存、無病生存率80%)  
Wiscott-Aldrich症候群 (10例：全例有効、白血病発生7例)  
 $\beta$ -サラセミア  
Adrenoleukodystrophy (ALD：副腎白質ジストロフィー)  
Metachromatic leukodystrophy (MLD：異染性白質ジストロフィー)

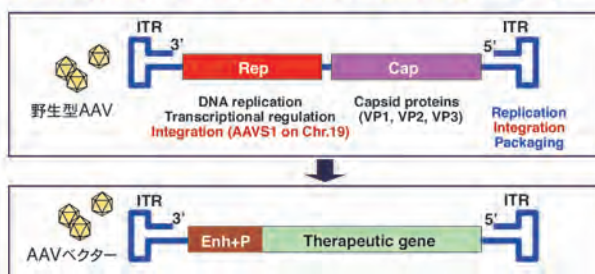
##### AAVベクター

レーバー先天性黒内障 (数10例)  
コロイデレミア (網脈絡膜変性疾患)  
パーキンソン病 (日本では6例実施、最近 再開)  
AADC欠損症 (台湾、日本)  
血友病B (10例程度)  
リポタンパク質リパーゼ欠損症 (グリベラGlyberaが欧米で初めて承認)

##### がん遺伝子治療

キメラ抗原受容体(CAR)を用いた養子免疫遺伝子療法  
腫瘍溶解性ウイルス療法

#### AAV (adeno-associated virus) ベクター

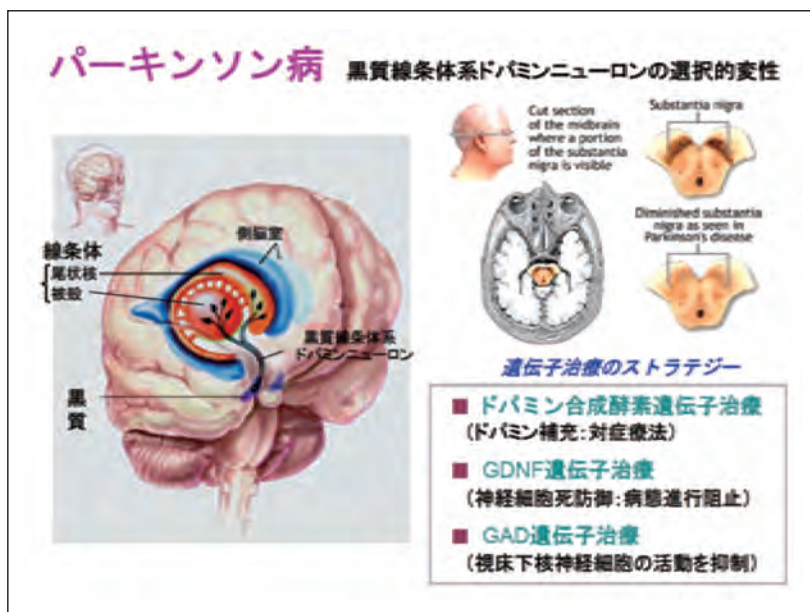


- 非病原性のアデノ随伴ウイルスに由来
- 非分裂細胞(神経細胞、筋細胞、肝細胞など)へ遺伝子導入可能
- 非分裂細胞では遺伝子発現が長期間持続する
- 標的細胞のゲノムへの組み込みが起こらない
- 重複感染可能(複数の遺伝子を別々のベクターで導入できる)
- ベクター粒子が安定

20-30 nm







## パーキンソン病に対する遺伝子治療の臨床研究

課題名: AADC発現AAVベクター線条体内投与による  
重症パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究  
総括責任者: 故中野今治 (自治医科大学)

第1段階 AAV-AADCの被殻への注入とL-dopa内服療法の併用

対象患者: L-dopaの効果が減弱してきた患者

利点: ドーパミン産生量をL-dopaの投与量で調節可能, 安全性が高い

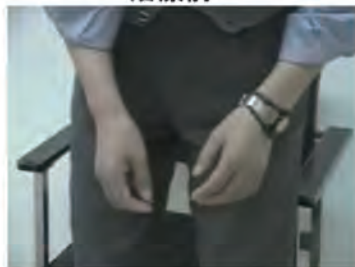


- ・パーキンソン病モデルサルにおいて  
運動障害改善, 副作用(一)
- ・2004年12月: UCSFで臨床研究開始
- ・2005年 5月: 自治医大倫理委員会承認
- ・2006年10月: 厚生労働省/環境省承認
- ・2007年 5月: 臨床研究開始

## パーキンソン病に対する遺伝子治療の効果

治療前

治療後



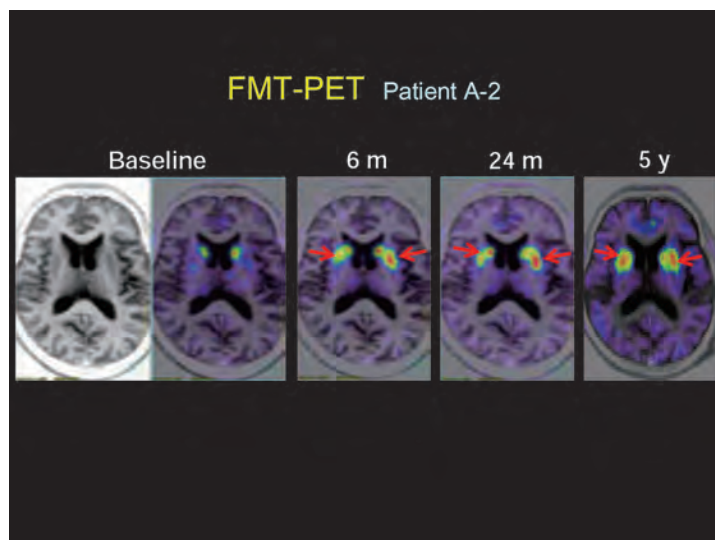
(神経内科: 故中野今治教授、村松慎一教授 提供)

Molecular Therapy (2010) 18 9, 1731-1735. doi:10.1038/mt.2010.135

### A Phase I Study of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Gene Therapy for Parkinson's Disease

Shin-ichi Muramatsu<sup>1</sup>, Ken-ichi Fujimoto<sup>1</sup>, Seiya Kato<sup>2</sup>, Hiroaki Mizukami<sup>3</sup>, Sayaka Asari<sup>4</sup>,  
Kunihiko Ikeguchi<sup>4</sup>, Tadataka Kawakami<sup>4</sup>, Masashi Urabe<sup>3</sup>, Akihiro Kume<sup>3</sup>, Toshihiko Sato<sup>4</sup>,  
Eiju Watanabe<sup>2</sup>, Keiya Ozawa<sup>2</sup> and Imaharu Nakano<sup>1</sup>





### Gene therapy for AADC deficiency in Taiwan

- 2009 – 2014
- 16 patients (2 to 8 years of age)

Most of the patients can sit, and some patients can walk with support.

**Adverse events;**  
transient dyskinesia or apnea

<Patients>

- About 100 in the world
- About 40 in Taiwan
- 6 patients in Japan



### Japanese patients with AADC deficiency

- Case 1) 18-year-old male
  - Case 2) 14-year-old male
  - Case 3) 11-year-old female
  - Case 4) 4-year-old male
  - Case 5) 1-year-old male
- } siblings

Takanori Yamagata  
Shin-ichi Muramatsu  
(Jichi Medical University)

**Gene therapy:**  
Case 2 on June 29, 2015  
Case 3 on July 27, 2015

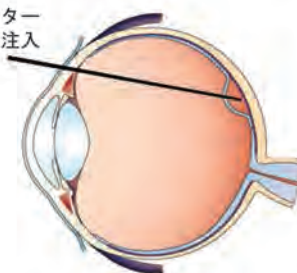
### Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis

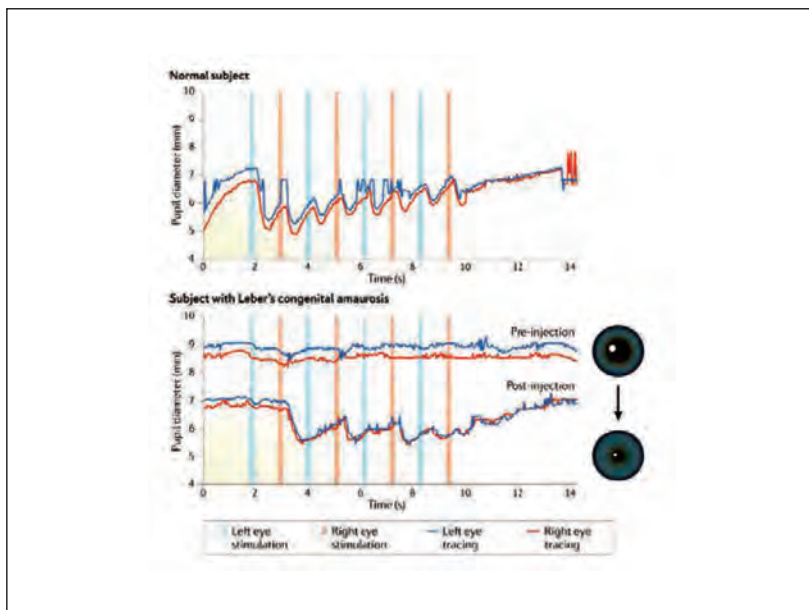
Lancet. 2009 Nov 7;374(9701):1597-605.

#### Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial.

Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, Mingozzi F, Benniselli JL, Ying GS, Rossi S, Fulton A, Marshall KA, Banfi S, Chung DC, Morgan JJ, Hauck B, Zeleniia O, Zhu X, Raffini L, Coppieters F, De Baere E, Shindler KS, Volpe NJ, Surace EM, Acerra C, Lyubarsky A, Redmond TM, Stone E, Sun J, McDonnell JW, Leroy BP, Simonelli F, Bennett J.

治療遺伝子搭載AAVベクター  
(AAV2-RPE65) の網膜下注入





**Spark Therapeutics**

Spark Therapeutics Announces Positive Top-line Results from Pivotal Phase 3 Trial of SPK-RPE65 for Genetic Blinding Conditions

Meets Primary and First Two Secondary Endpoints with High Statistical Significance and No Serious Adverse Events Related to SPK-RPE65

Demonstrates Restoration of Functional Vision and Improvement in Light Sensitivity in Subjects Previously Progressing toward Complete Blindness

First Randomized, Controlled Phase 3 Trial of a Gene Therapy for a Genetic Disease

PHILADELPHIA, October 5, 2015 – Spark Therapeutics (NASDAQ: ONCE) today announced positive top-line results from the Phase 3 pivotal trial of its lead gene therapy product candidate, SPK-RPE65, for the treatment of RPE65-mediated inherited retinal dystrophies (IRDs).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 371:21 NEJM.ORG NOVEMBER 20, 2014

ORIGINAL ARTICLE

**Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B**

A.C. Nathwani, U.M. Reiss, E.G.D. Tuddenham, J. McIntosh, M. Della Peruta, E. Lhenteș, S. Rangarajan, D. Bevan, M. Recht, Y.-M. Shao, F. Mingozzi, K.A. High, J. Allay, M.A. Ragni, C.L. Morton, J.T. Gray, D. Srivastava, et al.

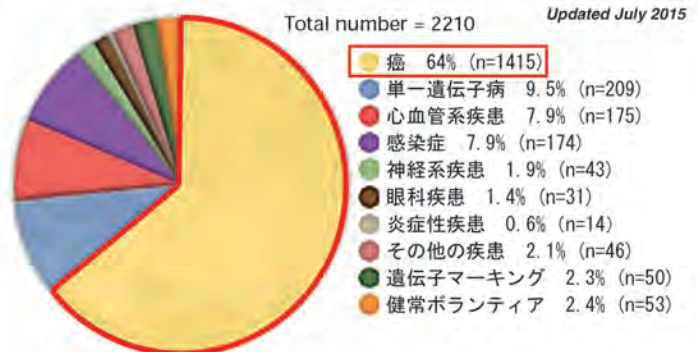
**Gene therapy for hemophilia B**

- Target tissue: from muscle to liver
- Vector serotype: from AAV2 to AAV8?
- scAAV vector ?
- Neutralizing Ab
- CTL response

**CONCLUSIONS**

In 10 patients with severe hemophilia B, the infusion of a single dose of AAV8 vector resulted in long-term therapeutic factor IX expression associated with clinical improvement. With a follow-up period of up to 3 years, no late toxic effects from the therapy were reported. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00979238.)

遺伝子治療臨床研究の対象疾患別プロトコール数（全世界）



The Journal of Gene Medicine, © 2015 John Wiley and Sons Ltd

www.wiley.co.uk/genmed/clinical

### Cancer Gene Therapy

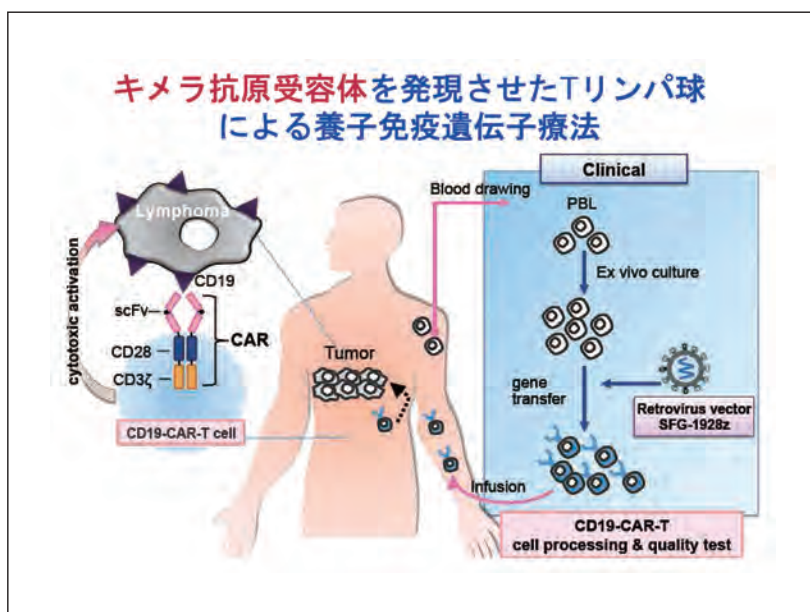
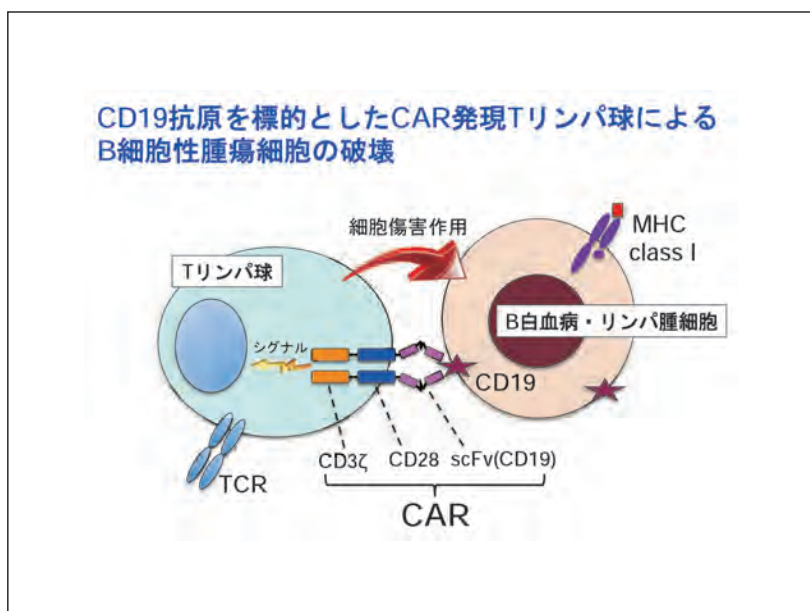
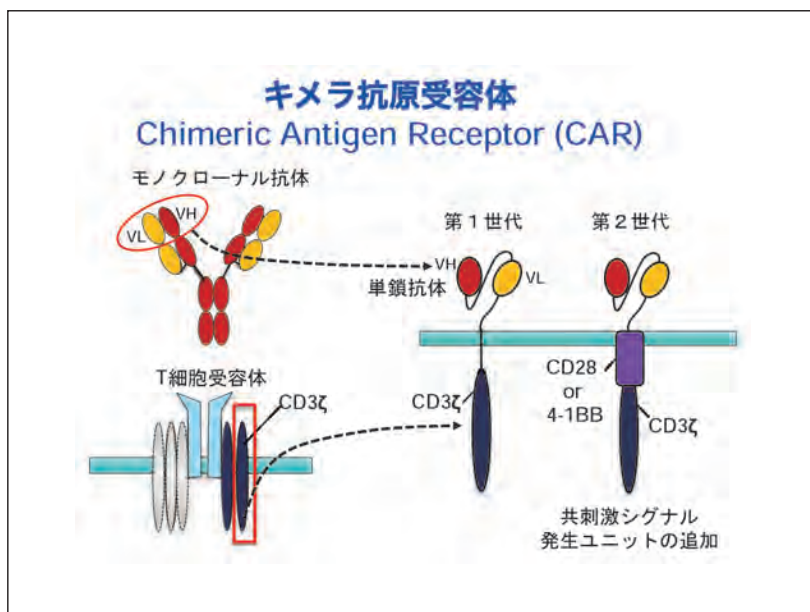
## がんに対する遺伝子治療

- ❖ アデノウイルスベクターを用いた直接的がん遺伝子治療
- ❖ 腫瘍溶解性ウイルス療法
- ❖ 遺伝子操作T細胞療法

## 遺伝子操作T細胞療法 (Engineered T cell therapy)

- ☞ TCR (T cell receptor) Gene Therapy
- ☞ CAR (chimeric antigen receptor) Gene Therapy





CD19 CAR Therapy for ALL | 2015 Educational Book | ASCO Meeting Library  
 Michel Sadelain, Renier Brentjens, Isabelle Rivière, and Jae Park

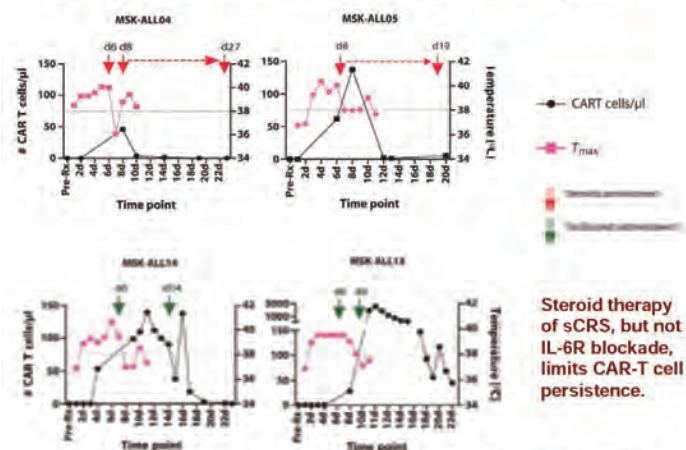
#### Outcomes of Patients with ALL Treated with CD19 CAR Therapy

Publication/Meeting Date	Number/Age of Subjects	Complete Remission Rate
Brentjens, <i>Sci Transl Med</i> <sup>7</sup> March 21, 2013	5 (adults)	100%
Grupp, <i>N Engl J Med</i> <sup>8</sup> April 18, 2013	2 (children)	100%
Davila, <i>Sci Transl Med</i> <sup>9</sup> February 19, 2014	16 adults	88%
Lee, <i>Lancet</i> <sup>10</sup> October 13, 2014	21 (children)	67%
Maude, <i>N Engl J Med</i> <sup>21</sup> October 16, 2014	30 (25 children, 5 adults)	90%
Park, ASCO-2015 May 30, 2015	33 adults	91%

### CD19-CAR-T療法における毒性

- ⇒ サイトカイン放出症候群 (Cytokine Release Syndrome: CRS)
  - ❖ 高サイトカイン血症
  - ❖ 精神・神経症状
- ⇒ 腫瘍崩壊症候群 (Tumor Lysis Syndrome: TLS)
- ⇒ 正常B細胞の減少 (免疫グロブリン減少)  
 “On-target, Off-tumor 反応”

#### Steroid and Tocilizumab treatment of sCRS

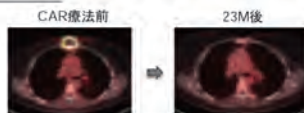


### 難治性非ホジキンリンパ腫に対するCD19-CAR-T療法

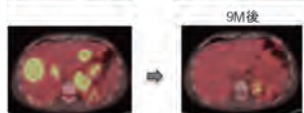
Kochenderfer et al. J Clin Oncol 2015

No. of Patients	response
11	CR : 5 PR : 3 SD : 1

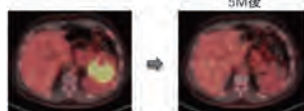
縦隔原発B細胞性リンパ腫：R-CHOP療法にてPD  
→放射線療法にてCR  
→再発後、2レジメンのサルベージ療法にて  
non-CR



縦隔原発B細胞性リンパ腫：10レジメンの  
サルベージ療法にて何れも1ヵ月以内にPD



びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫：  
R-CHOP療法、R-ESHAP療法にてPD



プレスリリース



自治医科大学

平成 27 年 7 月 14 日

報道関係各位

自治医科大学医学部

非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床研究において、  
日本で初めてとなる CAR 遺伝子治療を実施

自治医科大学附属病院は、タカラバイオ株式会社および米国メモリアルスローンケタリングがんセンターの協力の下、悪性リンパ腫の一種である B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に、CD19 抗原特異的キメラ抗原受容体(CAR: Chimeric Antigen Receptor)遺伝子治療の臨床研究を実施しておりますが、7 月 13 日に第 1 例目の被験者へ遺伝子導入細胞の投与が行われました。本投与が日本で初めての CAR 遺伝子治療となります。

## The CAR T-Cell Race

TheScientist

Tumor-targeting T-cell therapies are generating remarkable remissions in hard-to-beat cancers—and attracting millions of dollars of investment along the way.

### CAR T-CELL DEALS

Institution/Company	Date	Partner	Terms
University of Pennsylvania	August 2012	Novartis	Undisclosed
Calgene	March 2013	Bluebird Bio, Baylor College of Medicine	Unspecified upfront payment plus up to \$225 million per product in option fees and milestone payments
Collectis	June 2014	Pfizer	\$80 million upfront plus up to \$105 million per product and royalties
Collectis	January 2015	Ohio State University	Undisclosed
Kite Pharma	January 2015	Amgen	\$60 million upfront and up to \$525 million per product in milestone payments, plus royalties on sales and IP licensing
MD Anderson	January 2015	Ziopharm, Intrexon	\$100 million in stock and \$15–20 million/year for 3 years



## The history of gene therapy drugs approval on the market



1. **2003** – **Gendicine** (Shenzhen SiBiono GeneTech, now incorporated into Benda Pharmaceutical, Wuhan, China). Wild-type p53 gene (Ad-p53) for the treatment of head and neck cancer.
2. **2005** – **Oncorine** (Shanghai Sunway Biotech, Shanghai, China). E1B-defective Ad for the treatment of head and neck cancer.
3. **2011** – **Neovasculogen** (Human Stem Cell Institute, Moscow, Russia). VEGF for treatment of peripheral arterial disease (PAD) and its complication critical limb ischemia (CLI).

The accelerated approval of **Rexin-G** for all solid tumors by the Philippine FDA in 2007

### Alipogene Tiparvovec (Glybera®) - a Gene Therapy for LPLD

ユニキュア (uniQure) のグリベラ (Glybera®)、遺伝子治療としては初めて欧州委員会の認可を...

ユニキュア (uniQure) のグリベラ (Glybera®)、遺伝子治療としては初めて欧州委員会の認可を獲得  
 アムステルダム (オランダ)、2012年11月2日 /PRニュースワイヤー/ ユニキュアは本日、リポ蛋白質リ  
 パーゼ欠損症 (LPLD: lipoprotein lipase deficiency、別名家族性高カイロミクロン血症 familial  
 hyperchylomicronemia) を抱え、再発性急性肺炎を繰り返す患者を対象とした遺伝子治療、グリベラ  
 (Glybera®、アリポジーン・チバルボベック alipogene tiparvovec) について欧州委員会の認可を受けたと

### \$1-million price tag set for Glybera gene therapy

The first gene therapy approved in the Western world is set to go on sale in Germany at a cost close to \$1 million per treatment. The record-breaking price tag came to light in November 2014, when Amsterdam-based UniQure and its marketing partner Chiesi, of Parma, Italy, filed a pricing dossier with German authorities to launch Glybera.



### UPDATE 2-FDA approves Amgen's injected immunotherapy for melanoma

Markets | Tue Oct 27, 2015

Oct 27 (Reuters) - U.S. health regulators on Tuesday approved Amgen Inc's novel cancer immunotherapy for injection into melanoma lesions and lymph nodes of patients with the deadliest form of skin cancer that returns after initial surgery.

The Food and Drug Administration said Imlygic, known chemically as talimogene laherparepvec, or T-Vec, is the first oncolytic virus therapy to be approved in the United States. Amgen said it expects the average cost of Imlygic therapy to be about \$85,000.

**The New York Times** OCT. 5, 2015

### Eye Treatment Closes In on Being First Gene Therapy Approved in U.S.

By ANDREW POLLACK

The developer, Spark Therapeutics, said the treatment had allowed people with certain so-called inherited retinal dystrophies to more easily maneuver in dimmer light than they could before. The company said it planned to apply to the Food and Drug Administration next year for approval to sell the product.

There are almost 500 gene therapy candidates in development, according to market research firm Roots Analysis, with more than 40% targeted at cancer and one in five in late-stage clinical development.

(参考資料)

## 最近の話題

### 体細胞遺伝子治療 Somatic cell gene therapy

### 生殖細胞系列遺伝子治療 Germline gene therapy



Don't edit the  
human germ line

410 | NATURE | VOL 519 | 26 MARCH 2015

### ゲノム編集技術の遺伝子治療への応用 Genome Editing Technology for Gene Therapy

ZFN (Zinc finger nuclease)



Talen (Transcription Activator-Like Effector Nuclease)

CRISPR/Cas9

(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

N Engl J Med 2014;370:901-10.

#### Gene Editing of CCR5 in Autologous CD4 T Cells of Persons Infected with HIV

Pablo Tebas, M.D., David Stein, M.D., Winson W. Tang, M.D., Ian Frank, M.D., Shelley Q. Wang, M.D., Gary Lee, Ph.D.,  
S. Kaye Spratt, Ph.D., Richard T. Surosky, Ph.D., Martin A. Giedlin, Ph.D., Geoff Nichol, M.D.,  
Michael C. Holmes, Ph.D., Philip D. Gregory, Ph.D., Dale G. Ando, M.D., Michael Kalos, Ph.D.,  
Ronald G. Collman, M.D., Gwendolyn Binder-Scholl, Ph.D., Gabriela Plesa, M.D., Ph.D.,  
Wei-Ting Hwang, Ph.D., Bruce L. Levine, Ph.D., and Carl H. June, M.D.

## First Gene-Edited Dogs Reported in China

MIT  
Technology  
Review

An extra-muscular beagle has been created through genome engineering. Are we on our way to customizing the DNA of our pets?

By [Antonio Regalado](#) on October 19, 2015

These are the world's first gene-edited dogs. They named the female **Tiangou**, after the "heaven dog" in Chinese myth. They named the male **Hercules**.

U.S. doctors are already attempting to block **myostatin** in gene-therapy experiments that seek to slow muscle loss in boys suffering from **Duchenne muscular dystrophy**.



Journal of Molecular Cell Biology Advance Access published November 2, 2015

doi:10.1093/jmcb/mjv061

Journal of Molecular Cell Biology 0055, 000, 1–4 | 1

Letter to the Editor

### Generation of gene-target dogs using CRISPR/Cas9 system

The list of animals already engineered using gene editing in China includes goats, rabbits, rats, and monkeys.

The ease with which gene-editing can be carried out has raised worries that humans could be next (see "Engineering the Perfect Baby").

Protein Cell  
DOI 10.1007/s13238-015-0153-5

CellPress Protein & Cell

## RESEARCH ARTICLE

### CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes

Puping Liang, Yanwen Xu, Xiya Zhang, Chenhui Ding, Rui Huang, Zhen Zhang, Jie Lv, Xiaowei Xie, Yuxi Chen, Yujing Li, Ying Sun, Yaofu Bai, Zhou Songyang, Wenbin Ma, Canquan Zhou<sup>✉</sup>, Junju Huang<sup>✉</sup>

Guangdong Province Key Laboratory of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital, and Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China  
✉ Correspondence: [hjunju@mail.sysu.edu.cn](mailto:hjunju@mail.sysu.edu.cn) (J. Huang), [zhoucanquan@hotmail.com](mailto:zhoucanquan@hotmail.com) (C. Zhou)

Received March 30, 2015 Accepted April 1, 2015

[www.moleculartherapy.org](http://www.moleculartherapy.org) vol. 23 no. 8 august 2015

commentary

### ASGCT and JSGT Joint Position Statement on Human Genomic Editing

Theodore Friedmann<sup>1</sup>, Erica C Jonlin<sup>2</sup>, Nancy MP King<sup>3</sup>, Bruce E Torbett<sup>4</sup>, Nelson A Whvel<sup>5</sup>, Yasufumi Kaneda<sup>6</sup> and Michel Sadelain<sup>7</sup>





Clontech **Takara** cellartis

第5回学術推進会議



## 遺伝子治療に関する企業の 開発動向

タカラバイオ株式会社  
峰野純一



### Takara Bio Inc. Company overview

- Established : April 1, 2002
- Issued Capital : ¥ 14,965 million  
(As of March 31, 2015)
- Head Office : Kusatsu city, Shiga, Japan
- Listed in Tokyo Stock Exchange MOTHERS
- Number of Employees of Takara Bio Group : 1,236  
(As of March 31, 2015)





2 February 12, 2016

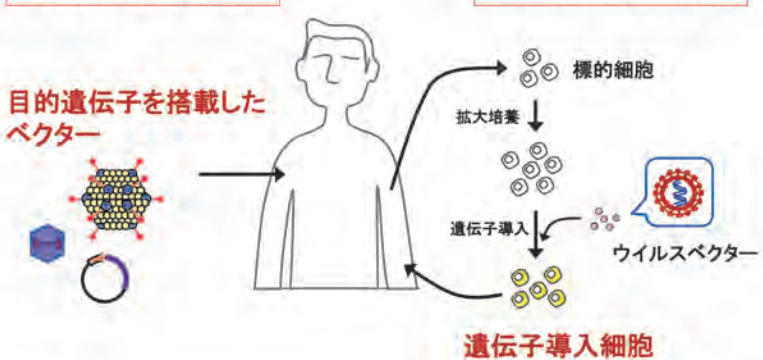
遺伝子治療に関する企業の開発動向



## 遺伝子治療

体内遺伝子治療


体外遺伝子治療



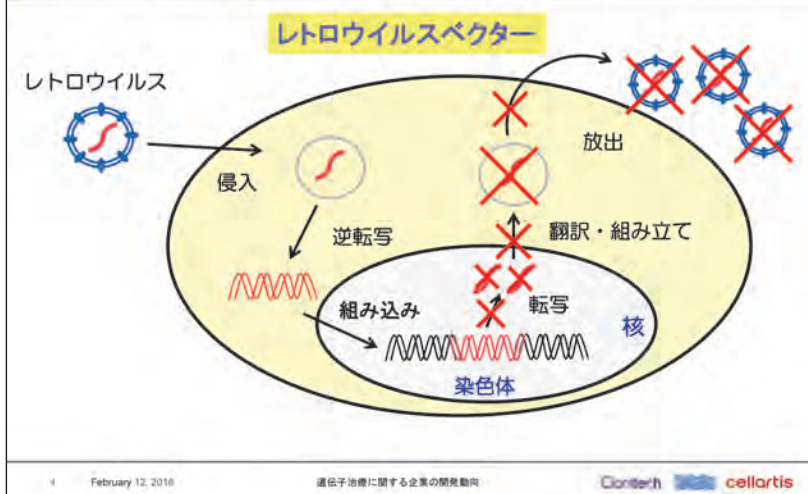
遺伝子導入細胞

2 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向



## ウイルスの生活環(レトロウイルス)



## 遺伝子治療の歴史

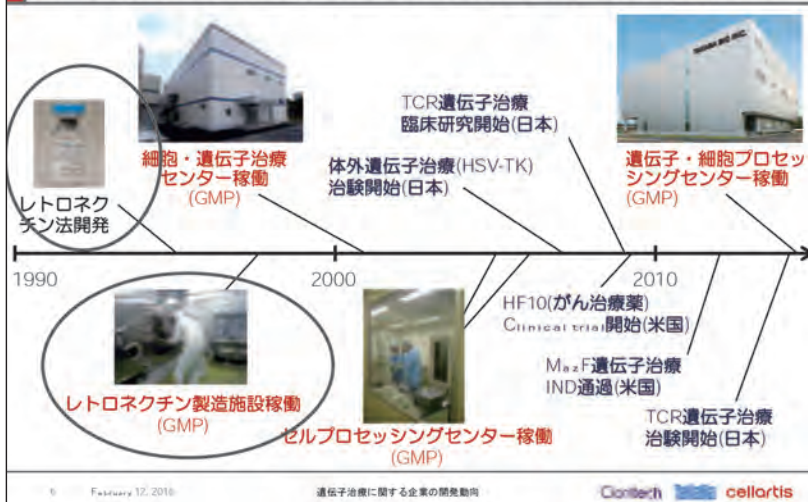
- 1970年代 組換えDNA技術の発展
- 1972年 遺伝子治療の基本概念 (Friedmann)
- 1980年 未承認でのヒトへの遺伝子導入 (Cline)
- 1983年 遺伝子治療の倫理(生殖細胞/体細胞) (大統領生命倫理委員会)
- 1986年 遺伝子治療ガイドライン (Points to consider) (RAC)
- 1989年 がん患者の遺伝子標識 (RV) (Rosenberg)
- 1990年 ADA欠損症の遺伝子治療 (RV) (Blaese, Anderson)
- 1991年 がんの遺伝子治療 (RV) (Rosenberg)
- 1993年 嚢胞性線維症の遺伝子治療 (Ad) (Crystal)
- 1999年 アデノウイルスベクターによる死亡事故 (Wiscov)
- X連鎖免疫不全症 (SCID-X1) のHSC遺伝子治療 (RV) (Friedman)
- 2002年 レトロウイルスベクターによる白血病 (Fischer)

February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech cellartis

## タカラバイオ株式会社の遺伝子治療への取り組み



### Recombinant human fibronectin fragment RetroNectin®

Fibronectin structure: NH<sub>2</sub> - [15 repeats] - C<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

Repeats 1-10: fibrin, collagen, DNA binding

Repeats 11-14: VLA-5, VLA-4, heparin, CS-1 binding

RetroNectin®: Recombinant fragment containing repeats 11-14, fused to a DNA binding site.

February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向 Clontech cellartis

### RetroNectin® enhances the gene transfer efficiency

Gene transfer efficiency: 76.13%

Hematopoietic stem cells

February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向 Clontech cellartis

### RetroNectin® Manufacturing

February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向 Clontech cellartis



## 遺伝子治療のその後の成果

- 2006年 副腎白質ジストロフィー(ALD)のHSC遺伝子治療
- 2006年 悪性黒色腫患者における腫瘍特異的TCR遺伝子治療:がん免疫遺伝子治療
- 2008年 先天性黒内障(Lesch-Nyhan congenital amarirosis)の遺伝子治療
- 2008年 Parkinson病遺伝子治療
- 2009年 副腎白質ジストロフィー(ALD)の遺伝子治療
- 2010年  $\beta$ サラセミアの遺伝子治療
- 2010年 ウィスコット・アルドリッチ症候群の遺伝子治療
- 2010年 家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症の遺伝子治療  
→ 欧州医薬品審査庁(EMA)から販売承認が推奨された(2012年7月19日)
- 2011年 血友病の遺伝子治療
- 2011年 慢性リンパ性白血病(ALL)のCAR遺伝子治療:がん免疫遺伝子治療

10 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech  cellartis

## Global situation (approval)

- China
  - 2003 Oct.: Gendicine: Ad-p53 gene therapy for head and neck squamous cell carcinoma
  - 2005 Nov.: Oncorine: Oncolytic adenovirus for advanced nasopharyngeal carcinoma
- Philippines
  - 2007 Dec.: Rixin-G: Retrovector bearing a cytotoxic cyclin G1 for a broad spectrum of intractable cancers
- Russia
  - 2011 Sep.: Neovascugen: Plasmid vector-embedded VEGF for peripheral arterial disease
- Netherlands
  - 2012 Nov.: Glybera: LPL gene modified AAV for lipoprotein lipase deficiency
- USA
  - 2015 Oct.: Imlygic (T-VEC): the HSV1 to secrete the cytokine GM-CSF for patients with melanoma recurrent after initial surgery



11 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech  cellartis

## Global situation (major pharmaceutical companies)

GSK: Rare disease  
(ADA-SCID, WAS, CGD, MLD)



[http://www.gsk.com/media/pressreleases/2010/2010\\_pressrelease\\_10113.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2010/2010_pressrelease_10113.htm)

Novartis: CAR gene therapy  
(CLL)



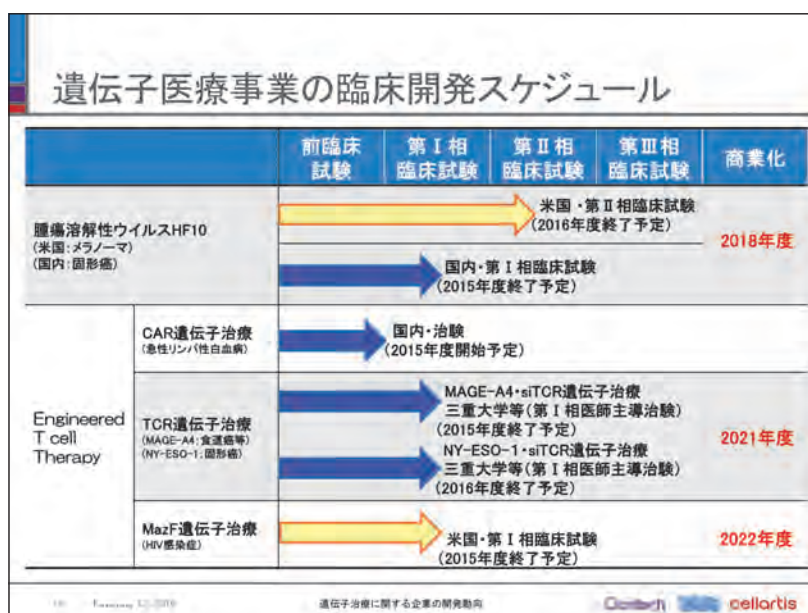
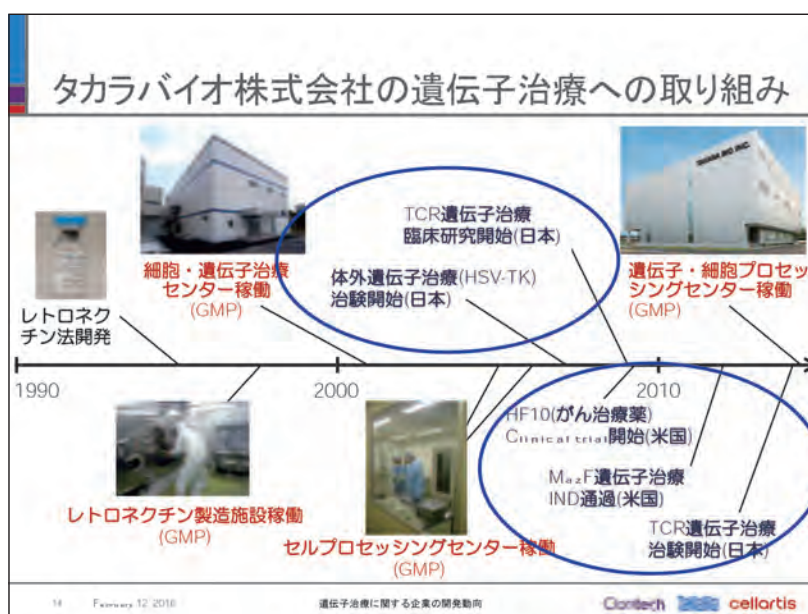
<http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1631944.shtml>

Baxter: Factor IX Hemophilia B

12 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech  cellartis



Breakthrough of the Year 2013




**Cancer Immunotherapy**

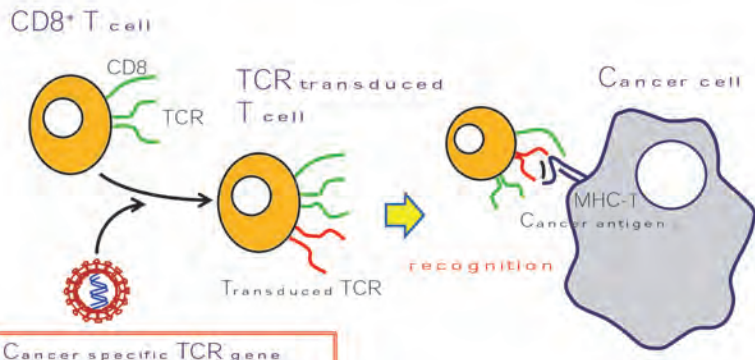
This year marks a turning point in cancer, as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off—even if the future remains a question mark.

SCIENCE VOL.343 20 DECEMBER 2013

- ✓ anti-CTLA-4
- ✓ anti-PD-1
- ✓ CAR therapy ← Gene Therapy

18 February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向  

TCR gene-modified CD8<sup>+</sup> T cells recognize cancer antigen



CD8<sup>+</sup> T cell

CD8 TCR

TCR transduced T cell

Cancer cell



MHC-T

Cancer antigen

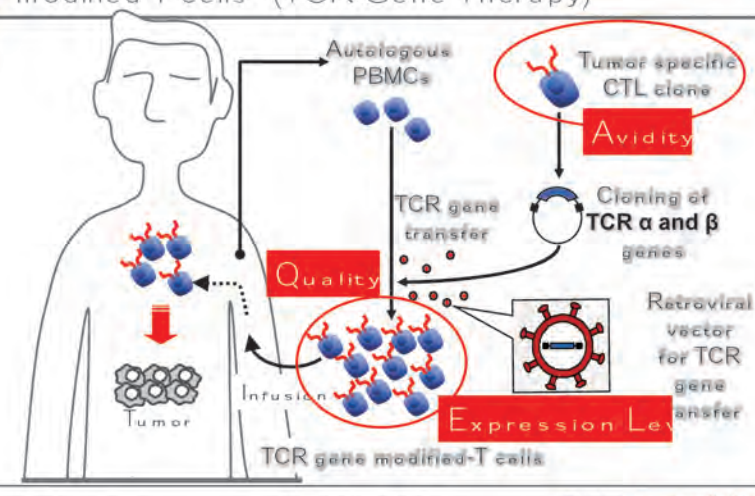
recognition

Transduced TCR

Cancer specific TCR gene recombinant Retroviral vector

13 February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向  

Adoptive Immunotherapy using TCR Gene modified T cells (TCR Gene Therapy)



Autologous PBMCs

Tumor specific CTL clone

Avidity

Cloning of TCR  $\alpha$  and  $\beta$  genes

TCR gene transfer

Retroviral vector for TCR gene transfer



Expression Level

Quality

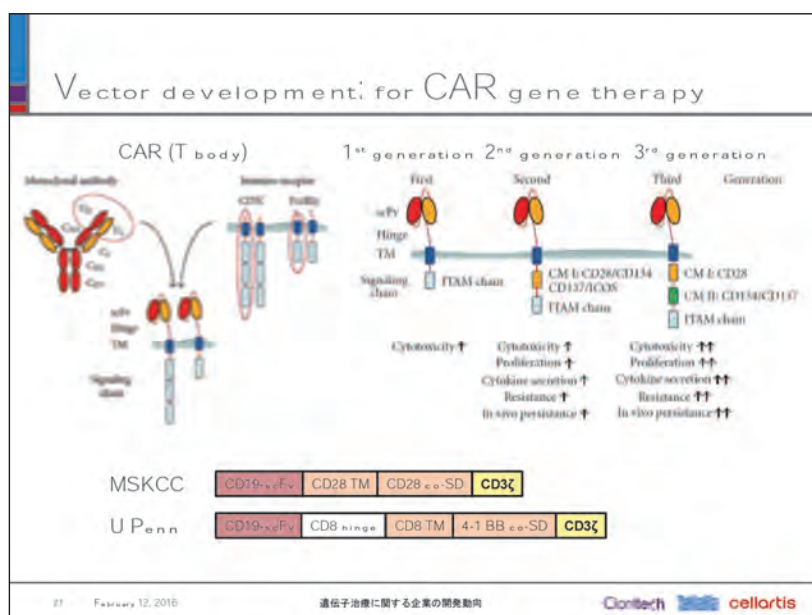
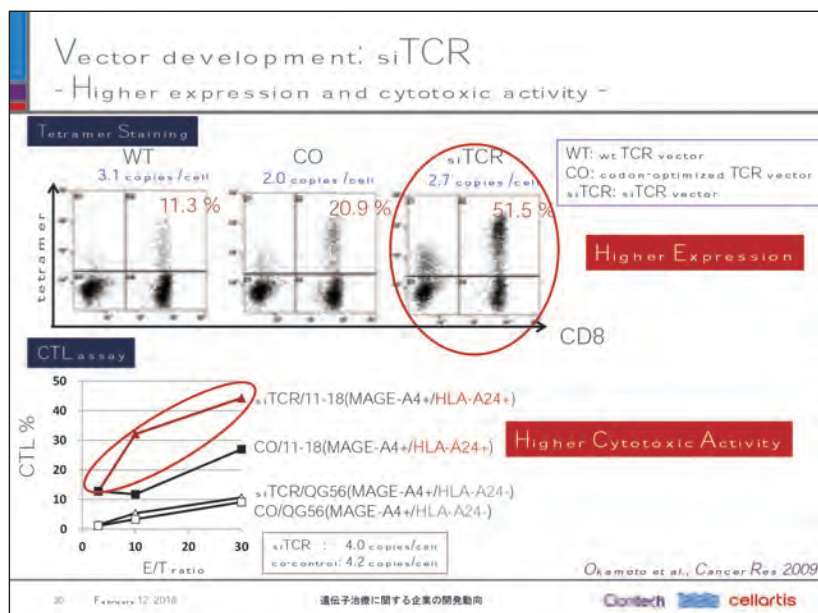
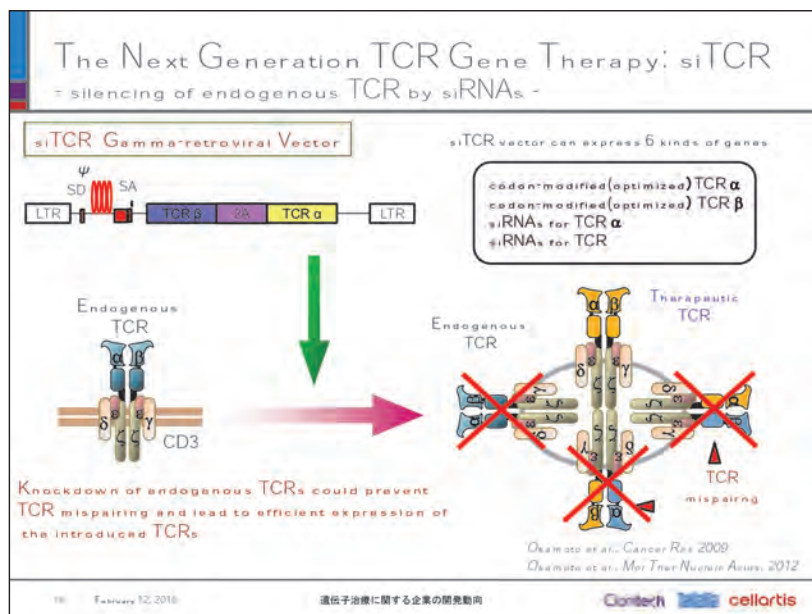
Infusion

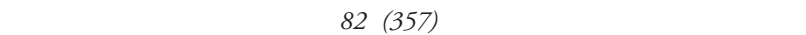
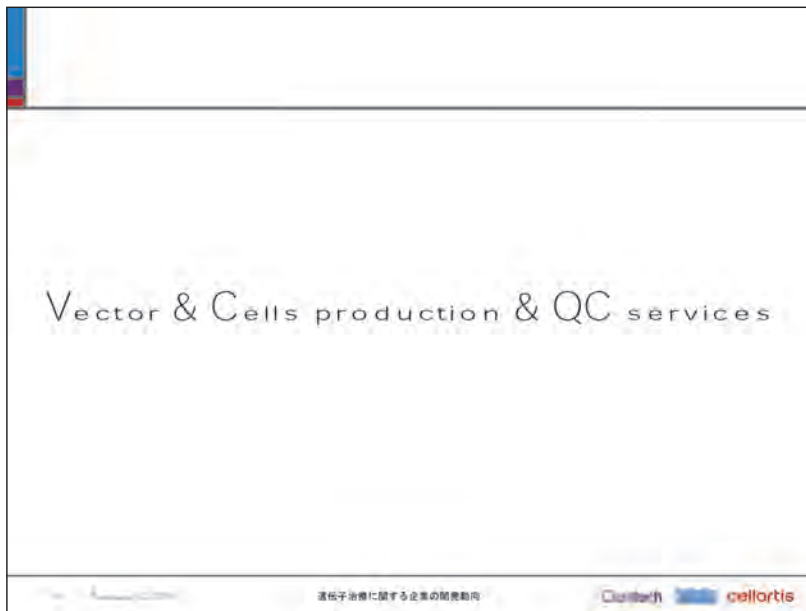
TCR gene modified-T cells

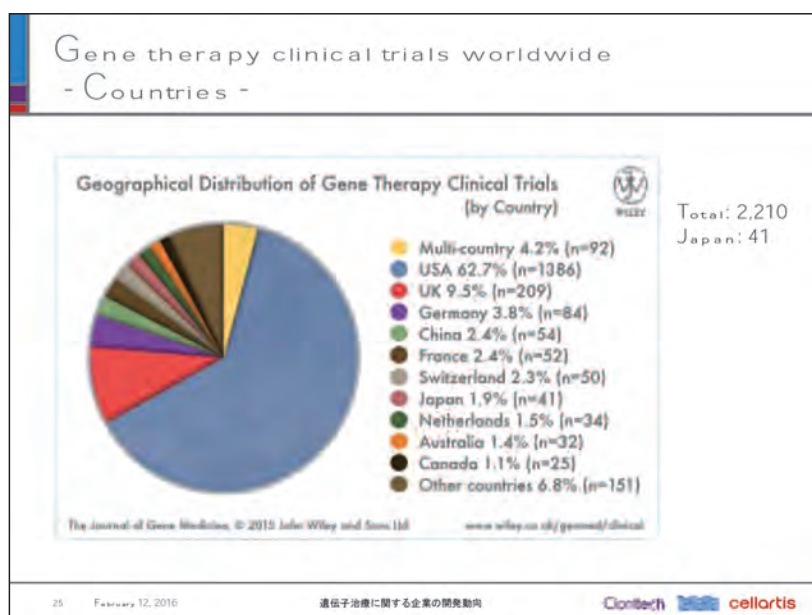
Tumor

18 February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向  









## 遺伝子治療で日本が出遅れている現状とその要因

遺伝子治療学に関する基礎研究は高いレベルにあったものの、臨床応用に関しては欧米に比較して著しい後れをとっている。特に、臨床での実施例が少なく、研究・開発の方向性を決める知見や患者データの蓄積がなく、その差はさらに拡大しつつある。

- 質の高い臨床研究、国際共同研究を実施するための支援体制や臨床用ウイルスベクター等の供給体制が十分に整備されていない。
- 審査制度が煩雑でガイドラインが未整備。
- 遺伝子治療に対する公的研究費が乏しく、若手研究者が研究費の潤沢な再生医療に流れることなど、研究を支える基盤が弱体化。

26 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech cellartis

## タカラバイオ株式会社 遺伝子・細胞プロセッシングセンター



総床面積: 約6500 m<sup>2</sup>

3階建

3階:  
細胞調製  
品質試験  
試験用検体保管

2階:  
ウイルスベクター製造  
(レトロ、レンチ、ヘルペス、アデノ、アデノ随伴、センダイ)  
タンパク精製(レトロネクテンなど)  
無菌充填(レトロネクテン、各種ベクターなど)

1階:  
大腸菌マスターセルバンク製造  
プラスミドベクター製造  
レトロネクテン、タンパク製造用大腸菌培養  
品質試験(無菌試験、マイコプラズマ試験)  
セルバンク保管



27 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech cellartis



## 遺伝子・細胞プロセッシングセンター 関連法規・指針

- 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP) (薬食発第0709002号)
- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(厚生労働省令179号)
- 薬局等構造設備規則(厚生労働省令10号)
- Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products(2013 PIC/S)
- Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Code of Federal Regulations title 21, part 211)
- EU guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use
- 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(事務連絡 H23/4/20)
- 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令(財務省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省令1号)・カルタヘナ法に基づく省令

28 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech cellartis

## Facility of the Year Awards 2016



29 February 12, 2016

遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech cellartis

## 再生医療等製品

再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって、政令で定めるものをいいます。

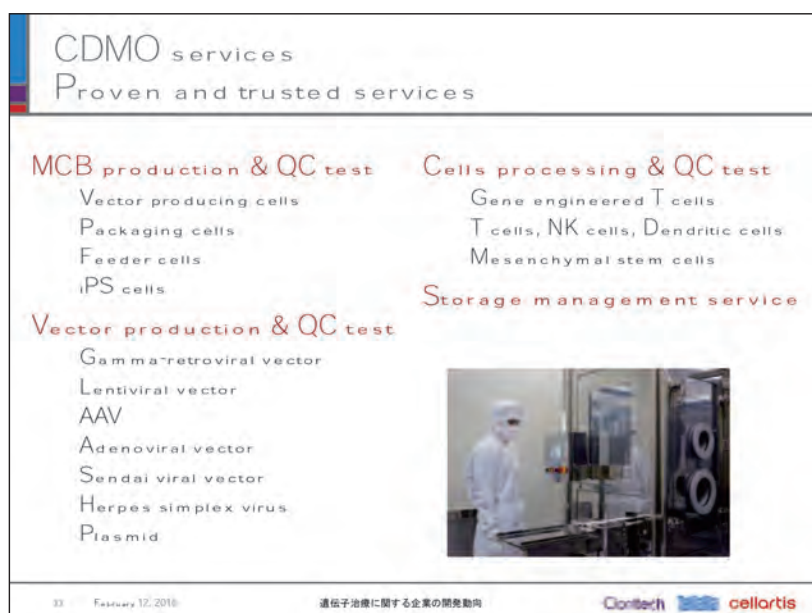
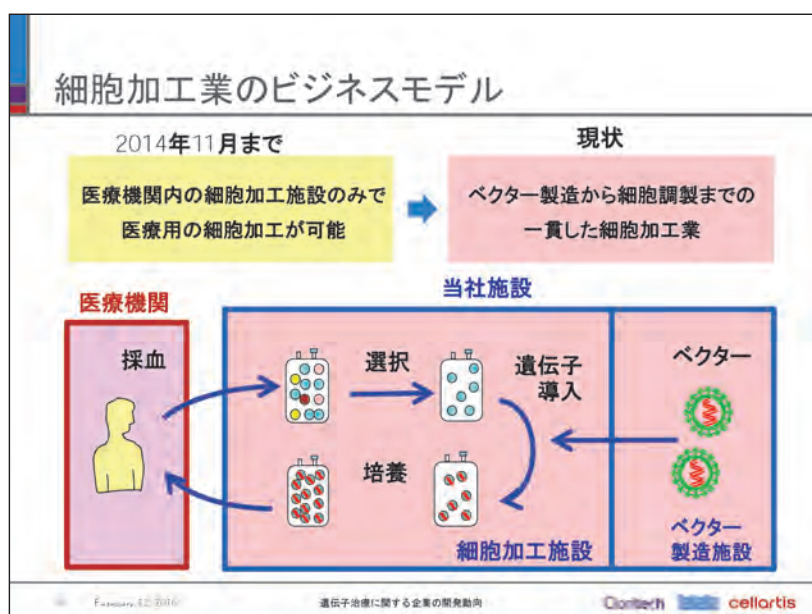
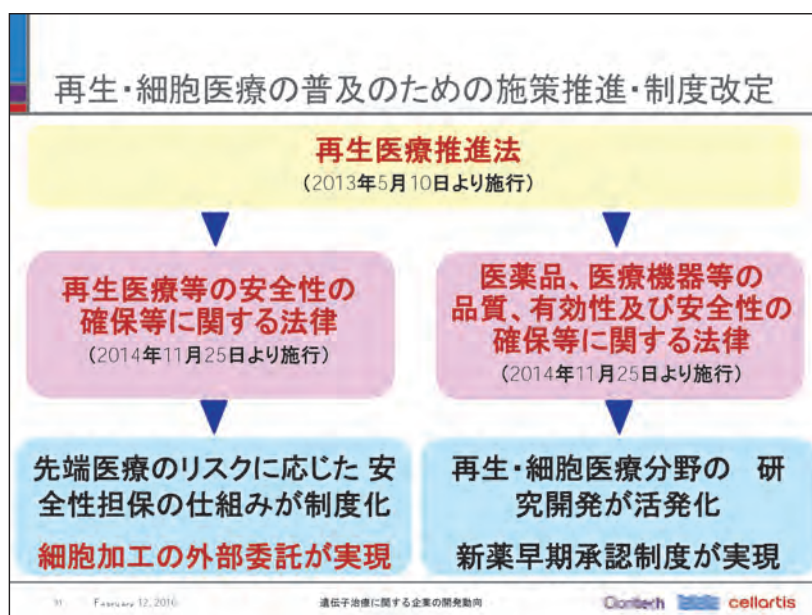
(医薬品医療機器等法)

- (1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、
  - イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
    - 組織工学製品(軟骨再生, etc.)
  - ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
    - 癌免疫製品(抗原ペプチド添加樹状細胞, etc.)
- (2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの
  - 遺伝子治療製品

30 February 12, 2016


遺伝子治療に関する企業の開発動向

Clontech cellartis



## GMP manufacturing of Retroviral vector



Retroviral vector

34 February 12, 2016
遺伝子治療に関する企業の開発動向

## CDMO services Clinical trial supporting services






Purification



Final products

36 February 12, 2016
遺伝子治療に関する企業の開発動向

## AAV vector was administered to the patients of AADC deficiency



37 February 12, 2016
遺伝子治療に関する企業の開発動向



### 日本で実施が承認されている遺伝子治療 臨床研究(治験も含む)(2006～)


<http://www.nins.go.jp/msg/section-1/prtc/prtc-jpn.htm>

研究番号	研究名称	実施機関	承認年月
1001	...	...	...
1002	...	...	...
1003	...	...	...
1004	...	...	...
1005	...	...	...
1006	...	...	...
1007	...	...	...
1008	...	...	...
1009	...	...	...
1010	...	...	...
1011	...	...	...
1012	...	...	...
1013	...	...	...
1014	...	...	...
1015	...	...	...
1016	...	...	...
1017	...	...	...
1018	...	...	...
1019	...	...	...
1020	...	...	...
1021	...	...	...
1022	...	...	...
1023	...	...	...
1024	...	...	...
1025	...	...	...
1026	...	...	...
1027	...	...	...
1028	...	...	...
1029	...	...	...
1030	...	...	...
1031	...	...	...
1032	...	...	...
1033	...	...	...
1034	...	...	...
1035	...	...	...
1036	...	...	...
1037	...	...	...
1038	...	...	...
1039	...	...	...
1040	...	...	...
1041	...	...	...
1042	...	...	...
1043	...	...	...
1044	...	...	...
1045	...	...	...
1046	...	...	...
1047	...	...	...
1048	...	...	...
1049	...	...	...
1050	...	...	...
1051	...	...	...
1052	...	...	...
1053	...	...	...
1054	...	...	...
1055	...	...	...
1056	...	...	...
1057	...	...	...
1058	...	...	...
1059	...	...	...
1060	...	...	...
1061	...	...	...
1062	...	...	...
1063	...	...	...
1064	...	...	...
1065	...	...	...
1066	...	...	...
1067	...	...	...
1068	...	...	...
1069	...	...	...
1070	...	...	...
1071	...	...	...
1072	...	...	...
1073	...	...	...
1074	...	...	...
1075	...	...	...
1076	...	...	...
1077	...	...	...
1078	...	...	...
1079	...	...	...
1080	...	...	...
1081	...	...	...
1082	...	...	...
1083	...	...	...
1084	...	...	...
1085	...	...	...
1086	...	...	...
1087	...	...	...
1088	...	...	...
1089	...	...	...
1090	...	...	...
1091	...	...	...
1092	...	...	...
1093	...	...	...
1094	...	...	...
1095	...	...	...
1096	...	...	...
1097	...	...	...
1098	...	...	...
1099	...	...	...
1100	...	...	...

38 February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向 Contech cellartis


### Genome analysis services

**QC**




Agilent 2100 BioAnalyzer Qubit 2.0

**NGS**




Ion Proton Ion PGM

**SNP**




Affymetrix GeneTitan

**Microarray**




Agilent Array GeneChip

**HiSeq**



MiSeq HiSeq 2500(Yokkaichi) PacBio

**MassArray**



Illumina BeadArray

38 February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向 Contech cellartis

### List of Takara Bio's Genome analysis services

➤ Genome analysis

- CGH/CNV array
- Exome Sequence
- Whole genome Sequence

➤ Expression analysis

- Microarray
- qPCR (PRTSS)
- Whole Transcriptome analysis

➤ Epigenetic analysis

- Methylated DNA enrichment
- CpG array
- Methylation array
- miRNA analysis
- Bisulfite sequencing
- RNA-editing

➤ Cell identity analysis

- STR analysis

➤ Marker antibody analysis

- Immunostaining

➤ Phenotype analysis

- Teratoma formation
- Karyotype analysis

38 February 12, 2016 遺伝子治療に関する企業の開発動向 Contech cellartis



日本医師会 第5回学術推進会議

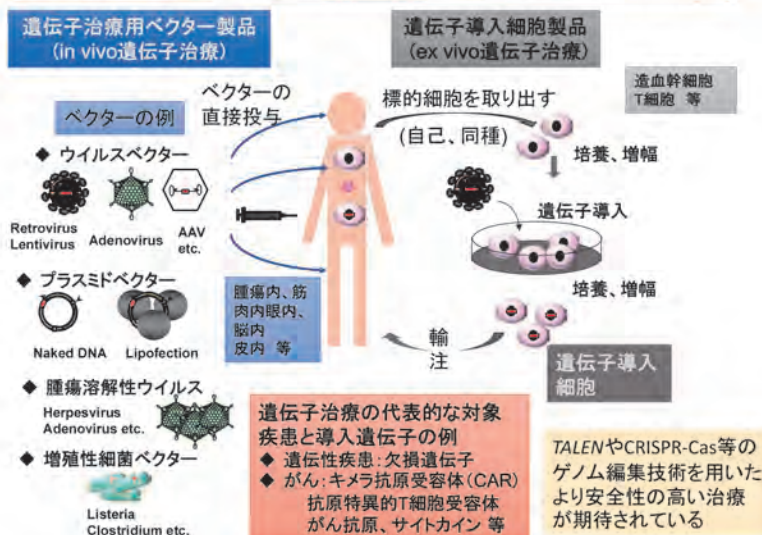
## 遺伝子治療臨床開発の レギュラトリー・サイエンス

日本薬科大学・客員教授  
山口照英

12/2/2016

- 遺伝子治療開発とベクター
- 遺伝子治療：各国の規制状況とICH  
遺伝子治療専門家会議
- 遺伝子治療指針の改定と承認制度

### 遺伝子治療用製品の種類と遺伝子治療の方法





## 遺伝子治療ベクターと臨床適用

- 遺伝子治療ベクターとして用いられるもの
  - ウイルスベクター
    - 非増殖性
    - 増殖性ベクター(腫瘍溶解性ウイルス等)
  - プラスミド
  - 独立染色体
  - バクテリアベクター(腫瘍溶解性組換えバクテリア)
- ベクターとしての特徴
  - 染色体への挿入(インテグラーゼ活性をもつ)
  - 核内での遺伝子発現(アデノウイルスベクター、プラスミド)
  - 核外での発現(センダイウイルスベクター)



Ex vivo遺伝子導入かヒトへの直接投与

## ウイルスベクターの特徴

- アデノウイルス
  - 一過性、大量発現、全長36Kbであり長い遺伝子が搭載可能、受容体: CAR、ヒトの方がマウスより入りやすい、免疫原性、造血細胞へは入りにくい、非エンベロープウイルス、正20面体
- アデノ随伴ウイルス(AAV)
  - ゲノムに組み込まれない、長期安定性、搭載可能な遺伝子の大きさが限定(全長4.7Kb)
- レトロウイルス
  - ゲノムに組み込まれる、長期間安定、LTRにより望ましくない宿主遺伝子の発現の可能性
- レンチウイルスベクター(HIVベクターやサル免疫不全ウイルス(SIV)ベクター)
  - ゲノムに組み込まれ、長期間安定発現、高い造血幹細胞への導入、非増殖細胞への導入
- センダイウイルスベクター
  - 細胞質でのみ遺伝子発現、高い免疫反応性、挿入変異が無い、長い遺伝子+複数の遺伝子の搭載が可能

## 遺伝子治療の対象疾患

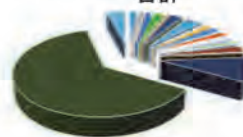
重篤な遺伝性疾患、がんその他の生命を脅かす疾患又は身体機能を著しく損なう疾患(旧遺伝子治療臨床研究指針)

- 先天性遺伝性疾患(単一遺伝子疾患): ADA欠損症、X-SCID、CGD、 $\beta$ サラセミア、Leber病、ALD(副腎白質ジストロフィー)など
- がん: 肺がん、腎がん、前立腺がん、食道がん、脳腫瘍、黒色腫など
- 末梢性血管疾患: 閉塞性動脈硬化症など
- 虚血性心疾患: 狭心症、心筋梗塞など
- 神経変性疾患: アルツハイマー病、パーキンソン病、ALSなど
- ウイルス感染症: HIV、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスなど
- 眼疾患(加齢黄斑変性など)
- 生活習慣病、慢性疾患: 糖尿病、関節リウマチなど
- 酵素補充療法
  - 日本は欧米に比較して重篤性のある疾患への適用を目指した開発が多い

## 遺伝子治療の現状 - 実施国

### 臨床プロトコル承認件数

日本	41
米国	1386
欧州	531
その他	252
合計	2210



Australia, Austria, Belgium, Burkina Faso  
 Canada, China, Czech Republic, Denmark  
 Egypt, Finland, France, Germany  
 Ethiopia, Ireland, Israel, Italy  
 Japan, Kenya, Mexico, Netherlands  
 New Zealand, Norway, Poland, Romania  
 Russia, Saudi Arabia, Senegal, Singapore  
 South Korea, Spain, Sweden, Switzerland  
 Taiwan, Thailand, USA, UK, UAE, USA

Wiley社 J. Gene Medicine "Gene Therapy Clinical Trials Worldwide"の統計データより(2015.7)  
<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>

### 主な臨床開発後期・承認遺伝子治療製品

製品名(会社名)	ベクターの種類	導入遺伝子	適応症	開発段階
Glybera (UniQure)	AAV1	LPL S447Xvariant	LPL欠損症	承認2013年
Imlygic (Amgen)	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	メラノーマ	2015年FDA、EMA承認
GSK2696273 (GSK)	レトロ ex vivo (HSC)	アデノシンデアミンナーゼ (ADA)	ADA欠損症	EMA申請中 (2015)
LentiGlobin BB305 (bluebird bio)	レンチ ex vivo (HSC)	beta-globin	βサラセミア	EMAに条件付承認申請予定
AAV2-hRPE65v2 (Spark Therapeutics)	AAV2	RPE65	レーバー先天性黒内障	Phase III
Lenti-D (bluebird bio)	レンチ(HSC)	ABCD1	副腎白質ジストロフィー	Phase III
Generx	アデノウイルス	FGF-4	冠動脈疾患	Phase III
TK	レトロウイルス	HSV-TK/ ΔLNGFR	白血病(GVHD予防)	Phase III
CG0070 (Cold Genesys)	腫瘍溶解性アデノウイルス	GM-CSF	膀胱がん	Phase III
PROSTVAC (Bavarian Nordic)	ワクシニア, Fowlpox	がん抗原	前立腺がん	Phase III
コラテジェン	プラスミド	HGF	バージャー病重症下肢虚血	Phase III (日本)
ASP0113 (Vical・アステラス)	プラスミド (DNAワクチン)	CMV抗原	造血幹細胞移植後のCMV感染抑制	Phase III (日本)
CTL019 (Novartis)	レンチ(T cell)	CD19特異的CAR	白血病、骨髄腫	Phase II

### ● 遺伝子治療開発とベクター

### ● 遺伝子治療：各国の規制状況とICH 遺伝子治療専門家会議

### ● 遺伝子治療指針の改定と承認制度

### FDA: Guidances for Gene Therapy Products

Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	Mar 1998
Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events	Nov 2006
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	Nov 2006
Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications	Apr 2008
Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	Jan 2011
Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products	Jul 2013
Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products	Nov 2013
Guidance for Industry: Determining the Need for and Content of <b>Environmental Assessments</b> for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products.	Mar 2015
Guidance for industry : Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products	Jul 2015
Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus <b>or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products</b>	Aug 2015
Draft guidance for industry : Recommendations for microbial vectors used for gene therapy	Oct 2015



## EMA: Guidelines for Gene Therapy Products

Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products	Apr 2001
Development and Manufacture of Lentiviral Vectors	May 2005
Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors	Dec 2006
Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products	May 2008
Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products	May 2008
Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	Oct 2009
Questions and Answers on gene therapy	Dec 2009
Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors	Jun 2010
Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	May 2012
Design modifications of gene therapy medicinal products during development (reflection paper)	Feb 2012
Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products	Mar 2013
Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis (reflection paper)	Aug 2013
Quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (Draft)	Mar 2015

## 個別課題に関するガイドライン・リフレクションペーパー

- 増殖性レトロウイルス試験 (FDA, Nov2006)
- 遺伝子/細胞治療薬の力価試験 (FDA, Jan2011)
- LVベクターの開発と製造(EMA, May 2005)
- AAVベクターの品質、非臨床及び臨床(EMA, June 2010)
- 遺伝子改変細胞の品質、非臨床及び臨床(EMA, May 2012)
- 遺伝子治療薬の開発途中の計画変更(reflection paper) (EMA, Dec2011)
- 遺伝子治療薬・細胞治療薬の早期臨床試験計画 (FDA, 2015)
- 挿入変異のリスク管理(reflection paper)(EMA, Aug 2013 )
- ウイルスベクター、細菌ベクター及び腫瘍溶解性ウイルスの排出試験 (FDA, Jul 2015)

数多くの臨床経験やいくつかの有害事象発症への対応として多様なガイドラインを発出

## 遺伝子治療の実用化への動きと安全性等の動向

- ・ 遺伝子治療開発がスタートして20年以上が経過
- ・ 有効性や安全性に関する様々な情報が蓄積



- ・ この間に得られた情報に基づいてガイドライン等の整備が行われてきた
- ・ エポックメイキングな出来事と規制当局の動きを振り替えてみる
- ・ ICH活動等を通じた規制の国際調和



- ・ 我が国の指針改定への反映



## 遺伝子治療の成功例と副作用

### 成功例

- アデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA-SCID)
- X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)
- 慢性肉芽腫症 (CGD)
- パーキンソン病
- レーバー先天性黒内障 (LCA)
  - 10名全員が視力 (光感受性) 回復 (2009)
- 副腎白質ジストロフィー (ALD)
  - 2名とも症状の進行停止 (2009)
- βサラセミア (2010)



### 重篤な副作用

- アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡 (米・1999年)
- X-SCID遺伝子治療でレトロウイルスベクターによる遺伝子の染色体挿入により、20名中5名にT細胞白血病様症状発症 (仏英・2002年～)

- 単一遺伝子疾患では目覚ましい成果が得られているが、がんなどの非遺伝的疾患に対する効果は限定的 (がんに対しても著効を示す事例が出始めている)
- 予想外の重篤な副作用も生じるなど、遺伝子治療はまだ医療として十分確立されたものではないが、安全性・有効性を高めるための研究が進められている

## X-SCID遺伝子治療のリスク

### X-SCID遺伝子治療のリスクについてのまとめ (2004ワシントン会議)

- 患者の年齢 (6ヶ月)
- 細胞当たりの平均的ベクターコピー数/挿入数>1
- 導入された細胞数に依存
- 投与量
- 導入された細胞種によるリスクはT細胞や他の細胞より、幹細胞がより高い



遺伝子治療のような先進医療では最新の情報を逐次取り入れた対応が必要

- 3例目では6ヶ月を超えてから遺伝子治療が行われていた
- 4例の白血病が仏国で発症
- 英国でも発症 (フランスと英国での治療レジメンの差異ではない)
- レトロウイルスによる発ガンリスクの評価は10年単位でのフォローアップが必要

#### 挿入変異のリスクの再認識

ベクターや導入する細胞の特性にリスクが依存する

## FDAの遺伝子治療長期フォローアップGL

- ・ ベクターごとのリスクに応じたフォローアップ対策
- ・ 基本的なフォローアップ期間としては15年。最初の5年間は毎年の検査を実施し、残り10年間は定期的な問診を行う
- ・ 長期に渡る遅発性有害事象に関しては、全ての遺伝子治療薬が同じリスクを持つわけではない
- ・ 極めて予後の悪い患者、病状の重い患者、発ガン性のある治療薬を投与されている患者などに同様のフォローアップを適用することは困難
- ・ それぞれの遺伝子治療薬の特性に応じたフォローアップを行う必要がある
- + 遅発性有害事象のリスクが極めて低いケースでは長期フォローアップを求めない

#### モニタリング対象

- レトロウイルスベクターによる発癌
- De novo 由来がんの発症の有無
- 神経疾患の発症の有無
- リウマチ性疾患の発症の有無
- 免疫性疾患/血液疾患の発症の有無等を含める

#### 他局の対応

- ・ 有害事象の長期フォローアップに関しては、各極ごとにモニタリング体制が求められている
- ・ 他の地域 (EUで開発されている遺伝子治療薬をFDAに) への治験申請する場合も想定され、議論の継続により基本原則の調和が達成されることが望ましい

## ICH遺伝子治療専門家会議(GTDG)

- 染色体へのベクター挿入による発がんのリスクを評価するために、現在、LAM PCR (linear-amplification-mediated PCR; 片方向増幅を介するポリメラーゼ連鎖反応) 法が広く用いられている。しかし、LAM PCR 法はまだバリデートされていない技術である。
  - 臨床における副作用発現を未然に防ぐための管理方法として、遺伝子導入細胞のクローナリティー(クローン増殖)をより高感度でかつより高い信頼性をもって監視するために複数の方法を組み合わせることは、科学的に適切である。加えて、新しい検査方法がまだ開発途上にあることから、将来も必要に応じて科学的検査が行えるよう被験者検体等の試料を保管しておくことも意義がある。
  - 遺伝子治療臨床研究に参加した被験者の長期フォローアップ(追跡)調査
  - 米国では、遅発性の有害事象発症のリスクに応じて遺伝子治療臨床研究において、被験者の長期フォローアップ調査を遺伝子治療実施後(15年間実施)するよう計画する必要がある。
- FDAガイダンス"Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Participants for Delayed Adverse Events" (2006年11月)

## ICH遺伝子治療専門家会議(GTDG)

アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡事象を受けて

- 非増殖性アデノウイルスベクター中の増殖性アデノウイルス(RCA)
  - ・ 非増殖性アデノウイルスベクター中に検出されるRCAの量は、従来から使用されている細胞株(例えば293細胞)によって製造する場合に比べて、遺伝子組換え技術を使って最近開発された細胞株(例えばPER.C6細胞)によって製造する場合の方が少ない。
  - ・ RCA が高レベルで混入しているアデノウイルスベクター製品の使用は認められない。
  - ・ RCAに関しては否定試験として求めているのではなく限度試験

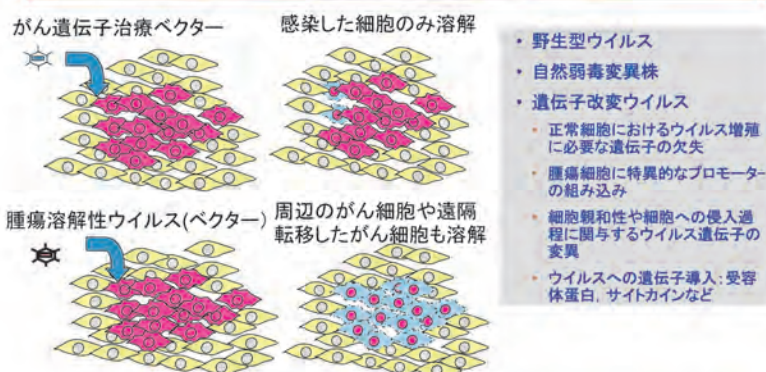
遺伝子挿入により次世代に組換え遺伝子が伝播するリスクへの対応

- 生殖細胞系列への遺伝子治療用ベクター挿入リスク
  - ・ 生体内分布試験は重要であり、非臨床開発でのベクターの生体内分布に関する成績に基づいて対応を考慮すべき。

生殖細胞への挿入と遺伝子改変の次世代への伝播リスク

### 腫瘍溶解性ウイルス:

正常細胞内では増殖できず、標的とするがん細胞内で選択的に増殖可能な制限増殖型ウイルス



増殖性を持つウイルスベクターを利用することにより高い薬効が期待



## 国内開発中の腫瘍溶解性ウイルスの例

区分	実施施設	ウイルスの種類	開発名	特徴	対象疾患	実施状況
臨床研究	名古屋大学	変異単純ヘルペスウイルス	HF10	弱毒型自然変異株	再発性乳がん(皮膚転移)	2003年 終了
					再発性頭頸部がん	2004年 終了
					進行性膵がん	2013年 開始
	三重大学	変異単純ヘルペスウイルス	HF10	弱毒型自然変異株	固形がん	2012年 開始
	東京大学	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)	G47Δ	第三世代遺伝子組換えHSV-1	進行性膠芽腫	2009年 開始
治療					前立腺癌	2012年 開始
					進行性嗅神経芽細胞腫	2013年 開始
	岡山大学	遺伝子組換えアデノウイルス	Telomelysin	hTERTプロモーター	膵臓がん、肺癌、食道がん	2012年 開始
	オンコリスバイオファーマ	遺伝子組換えアデノウイルス	Telomelysin	hTERTプロモーター	各種進行性固形がん	米国でPhase I 終了 台湾、韓国でPhase I / II
	タカラバイオ株式会社	変異単純ヘルペスウイルス	HF10	弱毒型自然変異株	膵臓がん	米国でPhase I / II
					悪性黒色腫	米国でPhase II 実施中 (2014-)
					悪性黒色腫、皮膚の扁平上皮癌等	国内Phase II (2015-)
	東京大学	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)	G47Δ	第三世代遺伝子組換えHSV-1	進行性膠芽腫	2014年開始
	鹿児島大学	遺伝子組換えアデノウイルス	Surv-m-CRA-1	サイバイピンプロモーター	骨軟部悪性腫瘍	2015年度開始予定

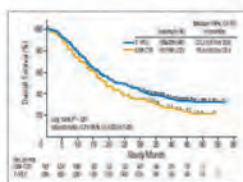
<http://www.nirs.go.jp/mgtg/section-2/150924-oncolytic-virus.pdf>

## FDA: メラノーマの治療に対し、初めて腫瘍溶解性ウイルス療法薬talimogene laherparepvecを承認 (2015-11-7)

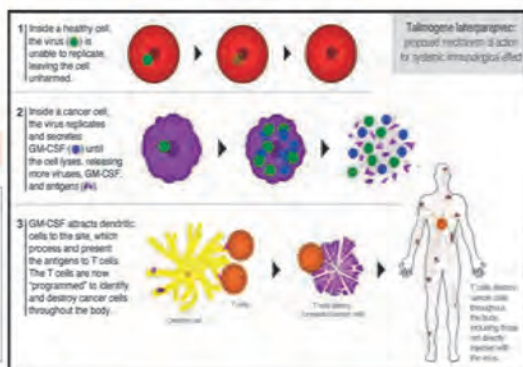
腫瘍溶解性ウイルスの臨床有効性の概念の変更:  
腫瘍溶解によるバイスタ  
ンダー効果の重要性

Oncolytic virotherapy

oncolytic immunotherapy



遅延型の有効性: 免疫  
応答が認められるまで  
時間を要する



がん効率的に死滅させる機能以上に宿主免疫  
応答に重要な役割が期待

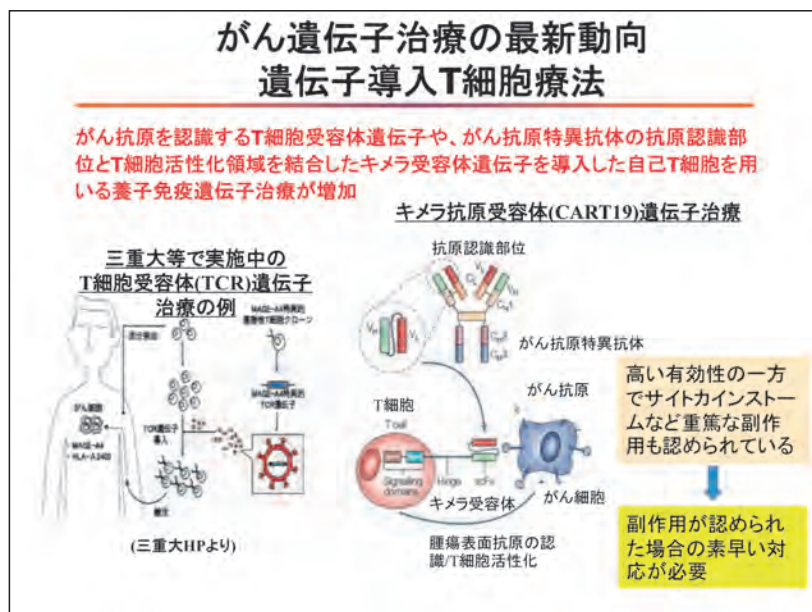
## リポプロテインリパーゼ遺伝子を搭載したAAVベクター(Glybera)の承認(2012年)

- ・オランダ uniQure社; 家族性リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症の治療薬: LPL遺伝子を搭載したAAVベクター
- ・重度あるいは頻繁な膵炎発作を起こす患者を対象、遺伝子の欠損と低比重リポタンパクの存在を検査で確認することを条件
- ・27名の患者を対象とした臨床試験
- ・AAV1型
- ・AAVベクターの作製: プラスミドからバキュロウイルスベクターへの変更



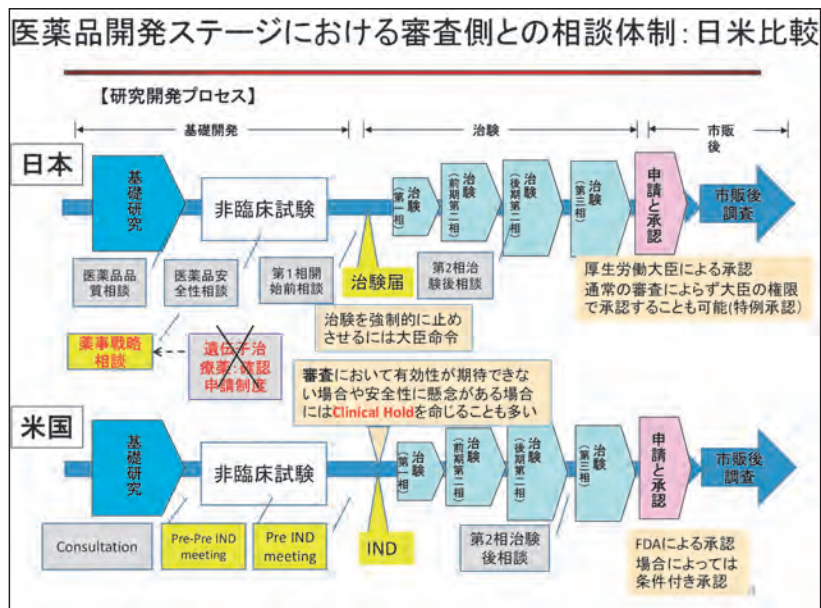
遺伝子治療ベクターの設計変更や製法変更の重要性



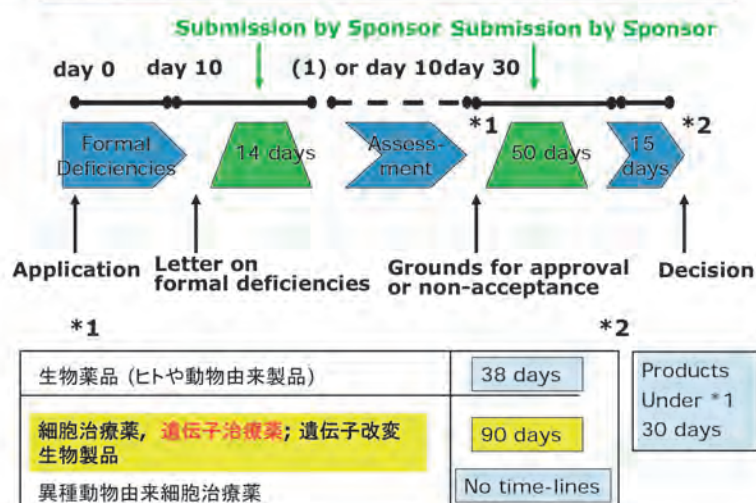


## 遺伝子治療等の先端医薬品の規制に関する国際比較

- 治験申請と承認申請



## 臨床試験申請に対する審査期間の概略図



- 遺伝子治療開発とベクター
- 遺伝子治療: 各国の規制状況とICH 遺伝子治療専門家会議
- 遺伝子治療指針の改定と承認制度

## 日本の遺伝子治療関連指針

### ■ 臨床研究

#### 遺伝子治療臨床研究に関する指針

2002年3月27日 文部科学省・厚生労働省告示第1号

2004年12月28日 文部科学省・厚生労働省告示第2号 (全部改正)

### ■ 治験

#### 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

1995年11月15日 厚生省薬務局長通知 薬発第1062号

2013年7月1日 医薬食品局審査管理課長通知: 確認申請制度の廃止に伴う改正

#### 主な論点

- 臨床研究指針: 定義(予防?), 適用範囲, 対象疾患の見直しの必要性  
計画書に記載すべき品質、安全性確保項目の具体的な説明がない
  - 医薬品指針: 品質、安全性確保に関する内容は20年近く見直しが行われていない  
治験開始前の要件と承認申請の要件が区別されていない
- この間の科学技術の進歩や臨床試験の経験の反映、海外の規制の動向を取り込む必要性



## 遺伝子治療の法規制の変化

### ● 薬事法の改正

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(医薬品医療機器等法/薬機法)

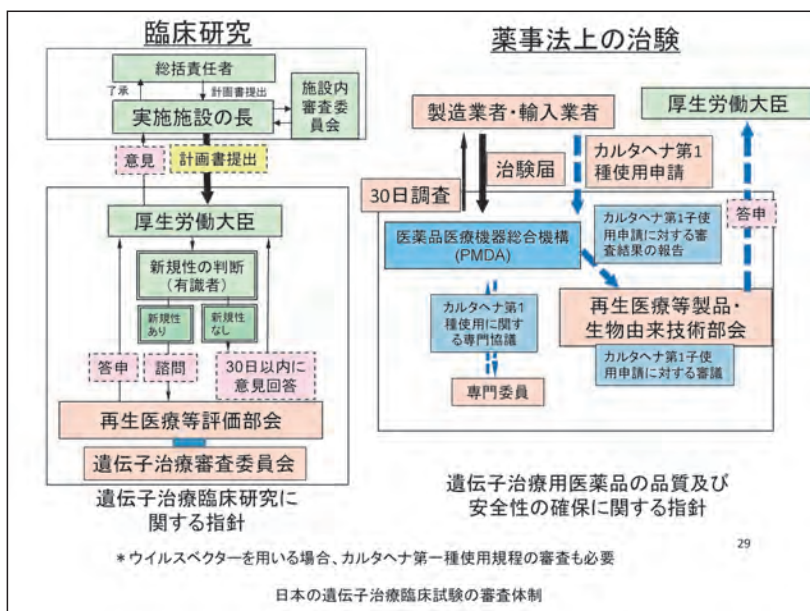
(平成25年11月27日公布、26年11月25日施行)

- ✓「医薬品」「医療機器」とは別に「再生医療等製品」という区分を新たに定義
- ✓「遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの」は「再生医療等製品」に分類(遺伝子治療用医薬品ではなく遺伝子治療用製品)
- ✓「再生医療等製品」の条件・期限付承認制度の創設による早期実用化

### ● 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

(26年11月25日施行)

- ✓ ex vivo遺伝子治療は遺伝子導入細胞を用いた臨床研究となり、再生医療新法の「高リスク」第一種再生医療等として特定認定再生医療等委員会により審査を受ける(ex vivoとin vivo遺伝子治療が異なる組織で審査を受ける)
- ✓「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の一部改正について: ex vivo遺伝子治療の除外と薬事法の名称変更に伴う改正



## 遺伝子治療関連指針改正の動き

### ● 「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」

- 2012年度より「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の研究班で品質・非臨床試験を中心に指針改正案を作成
- 2014年12月に改正案を厚生労働省・PMDAに提案
- 2015年3-4月に専門家(遺伝子治療学会)及び産業界(製薬協)に意見を求めた
- 意見を参考に修正した最終案とQ&Aを2015年10月に厚生労働省に提出

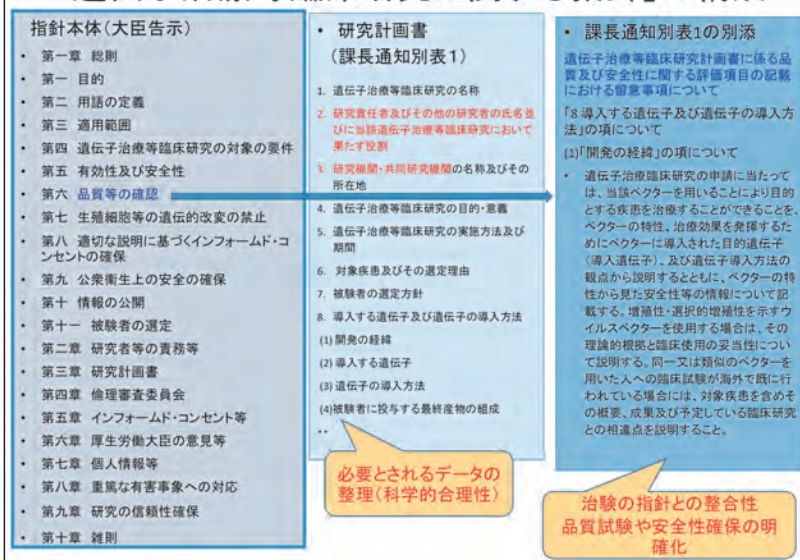
### ● 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」

- 厚生科学審議会の科学技術部会の下に遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会を設置
- 2013年6月4日(第1回)から2014年8月29日(第8回)
- 品質・安全性に関する評価項目の詳細に関しては専門委員会の下にサブグループを設置して議論(治験指針の改正案との整合性)
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針改正案の意見募集(平成26年12月23日～平成27年1月21日)
- 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」告示(2015.8.12)

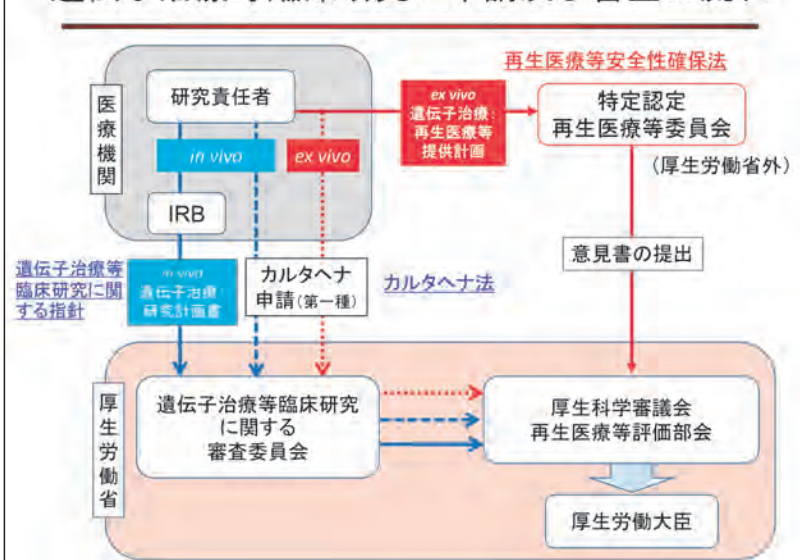


- ・ 遺伝子治療臨床研究指針の改定と遺伝子治療製品指針との整合性
  - ・ 再生医療新法
- ・ 遺伝子治療薬指針の改正

### 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の構成



### 遺伝子治療等臨床研究の申請及び審査の流れ



## 遺伝子治療等臨床研究指針の改正のポイント

- 遺伝子治療の適用範囲**:治療のみならず予防も含める
- 対象疾患等**:治療・予防効果が、現在可能な他の方法と比較して**同等以上**であることが十分に予測されるものであること  
(**重篤な疾患という制限を撤廃**)
- 多施設共同研究への対応
- 臨床研究統合指針との整合性
- 研究に係る試料及び情報等の保管
- 研究に関する登録・公表
- 品質・安全性(別表を含む)**:**薬事法に基づく開発との整合性**
  - 臨床研究で得られた成果を薬事法での開発に活用
- Ex vivo遺伝子治療は総則以外適用外(別表1別添の品質及び安全性に関する評価項目にはex vivoを残した)

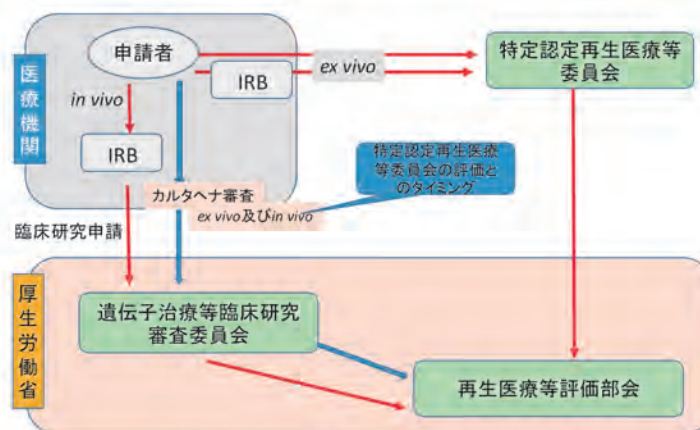
## 遺伝子治療等臨床研究指針の適用範囲

- ・治療・予防効果が、現在可能な他の方法と比較して**同等以上**であることが十分に予測されるもの、**予防を目的とする場合には、利益が不利益を大きく上回ることが十分予測されるものであること**
  - ・DNAワクチン
  - ・組換え生ワクチン  
(薬機法の遺伝子治療用製品は予防を対象外としている)
- ・腫瘍溶解性ウイルス(組換えタイプ)、ただし野生型あるいは非組換え腫瘍溶解性ウイルスは適用されないが実施施設の要望に応じて審査を実施
- ・ゲノム編集技術を用いる場合にはケースバイケースで判断

## 研究に係る試料及び情報等の保管

- ・最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等について、総括報告書を研究機関の長及び総括責任者に提出した時点から少なくとも**10年以上**
  - 再生医療等提供機関における記録／保存
    - ・一部の特定細胞加工物にあっては、30年間
    - ・上記以外の特異細胞加工物では、10年間
- ・目的と課題
  - ・遅発性の感染症の原因究明
  - ・長期保管における管理

## Ex vivo遺伝子治療とカルタヘナ第一種使用審査



- 1) Ex vivo遺伝子治療臨床研究についても審査が可能な特定認定再生医療等委員会が設置されている
- 2) 遺伝子治療等臨床研究審査委員会と1)の多くの委員は重複しており、審査の質は担保される
- 3) 再生医療等評価部会で審査

- ・ 遺伝子治療臨床研究指針の改定と遺伝子治療製品指針との整合性
  - ・ 再生医療新法
- ・ 遺伝子治療薬指針の改正

## 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の 臨床開発にむけた安全性、有効性評価法の 確立・ガイドライン作成・人材育成

### 事業概要

申請機関 : 国立成育医療研究センター・病院  
 申請者 : 五十嵐 隆 (総長)  
 ガイドライン : 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  
 医薬品等 : 医薬品分野・遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発に  
 向けた安全性、有効性評価の確立、ガイドライン作成・人材交流

総括研究代表者 : 小野寺 雅史 (国立成育医療研究C)  
 副総括研究代表者 : 島田 隆 (日本医科大学)  
 研究者 : 岡田 尚巳 (日本医科大学)  
 PMDA人材交流 : 土田 尚 (国立成育医療研究C)  
 PMDA人材交流 : 川本 恵 (国立成育医療研究C)  
 NIHS人材派遣 : 五十嵐 友香 (国立成育医療研究C)  
 NIHS人材派遣 : 伴野 太郎 (国立成育医療研究C)  
 NIHS担当者 : 内田 恵理子 (NIHS)  
 PMDA担当者 : 石塚 麗見 (PMDA)

PO:  
 小澤敬也  
 山口照英



治験指針(案)と臨床研究指針 品質安全性評価項目の全体構成	
治験指針(案)	臨床研究指針(通知別表1別添)
第1章 総則	
第2章 開発の経緯及びこれまでの臨床試験の実施状況	8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法
第3章 製造方法	(1) 開発の経緯
1. 遺伝子発現構成体	(2) 導入する遺伝子
2. 遺伝子導入方法及びベクターの特性	(3) 遺伝子の導入方法
1) ウイルスベクター	1) ウイルスベクター
2) 非ウイルスベクター	2) ウイルスベクター以外の方法
3. 標的細胞 (ex vivo, in vivo)	3) 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合
	(4) 被験者に投与する最終産物の組成
第4章 品質管理	9. 特性解析と品質試験
第5章 安定性試験 (治験開始時と承認申請時との書き分け)	
	10. 遺伝子治療等臨床研究で投与に用いられる特殊な機器や医療材料
第6章 非臨床試験	11. 非臨床における安全性及び有効性の評価
第7章 治験の実施が可能であるとした理由	
第8章 治験の概要	
第9章 倫理性への配慮	臨床研究と薬事法での開発の整合性を目指した

改正案第6章 非臨床試験		
旧指針別記	治験指針(案)	臨床研究指針
V. 非臨床安全性試験	第6章 非臨床試験	非臨床における安全性及び有効性の評価
(1) 増殖性ウイルス出現の可能性	1. ヒトでの有効性を示唆するための試験	(1) 臨床的有效性を予測するための試験
(2) 細胞傷害性	2. 生体内分布	(2) 生体内分布
(3) 染色体への遺伝子組込み	3. 非臨床安全性試験	(3) 非臨床試験における安全性の評価
(4) 発現産物の異常発現に起因する安全性	(1) 一般毒性評価	1) 一般毒性
(5) がん原性	1) 動物種の選択	
(6) 免疫原性	2) 試験デザイン	2) その他
(7) 一般毒性試験	(2) 遺伝子組込み評価	① 免疫原性
	(3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価	② 造腫瘍性(遺伝子導入細胞)
	(4) 生殖発生毒性評価	③ 生殖細胞への意図しない組込みリスク
	(5) ベクターに関する考慮事項(免疫原性と免疫毒性評価)	④ 併用療法における安全性評価
	(8) 増殖性ウイルス出現の可能性	
VI 効能試験		
VII 体内動態等		
VIII 非臨床試験結果等の総括	VI 非臨床試験結果等の総括	(4) 非臨床試験の総括
ほとんど項目名のみ	FHIに入るための非臨床試験要件、特に新規ベクターを用いる場合に求められるデータを明確に示す、臨床研究指針との整合	

動物種の選択
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ POCや安全性試験における動物種の選択</li> <li>・ POCにおいて適切な動物種が存在しない場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベクターに被検動物の相同遺伝子を導入した試験も一案</li> <li>・ その場合には定量的評価は困難</li> </ul> </li> <li>・ 安全性試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非げっ歯類、げっ歯類の2種の動物を用いることは必須ではない</li> <li>・ 投与法による安全性などの評価には適切な大動物が必要な場合もある(脳内投与や心筋内投与)</li> <li>・ GLP試験の実施が困難な場合も考えられる(P2対応等) <ul style="list-style-type: none"> <li>→ できるだけGLPに沿うように試験を実施すること</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

## 生体内分布試験

- ・ 遺伝子治療用製品で特に求められる試験
  - ・ qPCR等(或は発現タンパク質の検出)の手法を用いて解析
  - ・ 検出感度の妥当性
  - ・ 発現の確認とその持続性の確認
- ・ 有効性の評価(ターゲット細胞・組織への分布の確認)
- ・ 安全性評価(生殖細胞への分布、目的外細胞・組織への分布)
  - ・ 発現タンパク質の生体への影響
  - ・ コアバッテリー組織への影響
  - ・ 生体内分布がない組織でも安全性上のターゲットとしなくてよいわけではない

## 造腫瘍性試験と遺伝毒性試験

- ・ 遺伝子治療用製品では挿入変異による造腫瘍性の評価が求められる
  - ・ ただし、「評価をする」ということは試験の実施を必ずしも求めているわけではない
  - ・ 発現タンパク質が増殖因子等の場合には内在している腫瘍の増殖を促進したり、細胞の異常増殖を引き起こす可能性がある
  - ・ 重篤な疾患を対象とする場合には、挿入変異や造腫瘍性の評価を行わなくてもよい可能性がある
- ・ 非ウイルスベクターに用いられる薬剤によっては遺伝毒性試験が必要となる場合もある。

## 改正案の構成と改正ポイント： 第8章 試験の概要

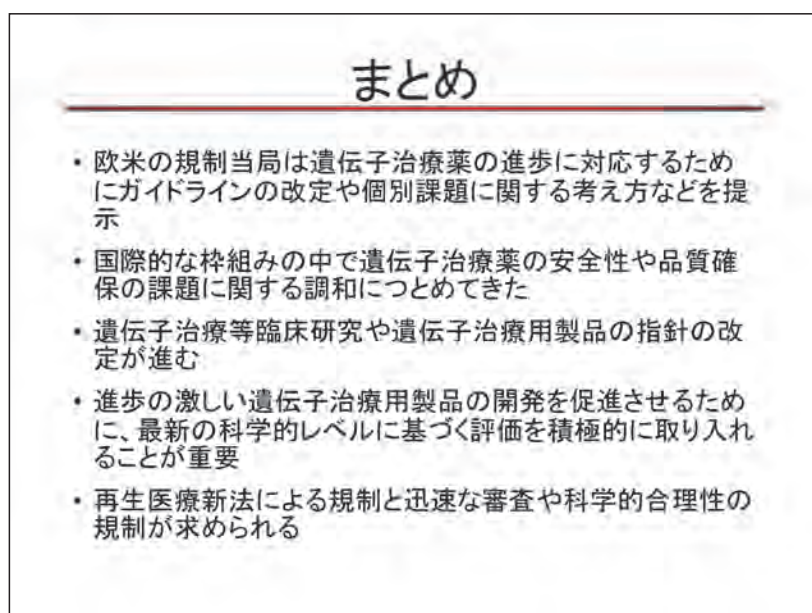
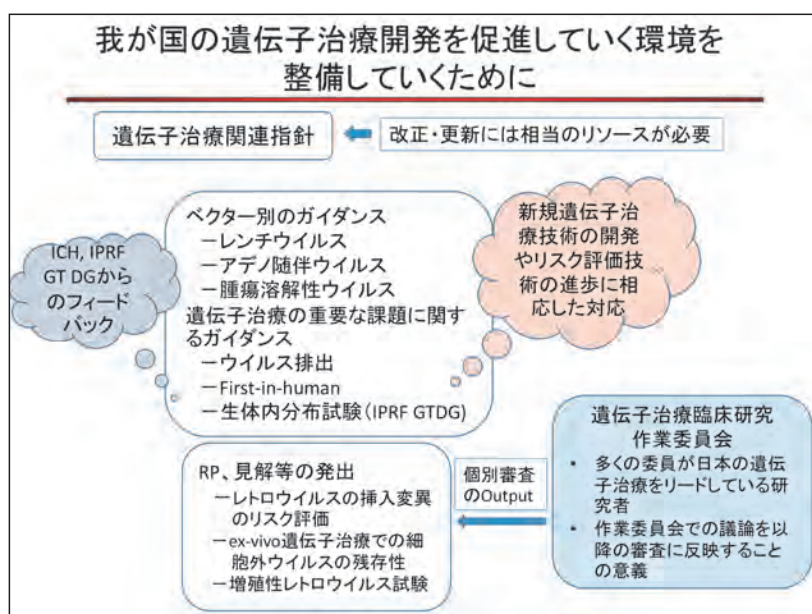
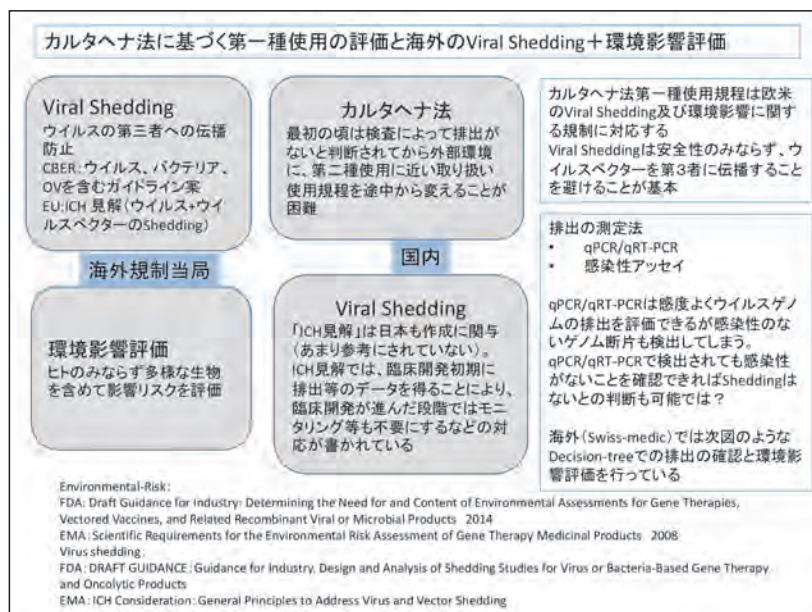
- (1)適応症として選択した疾患
- (2)試験計画
- (3)試験実施の正当性
- (4)被験者の選択基準及び除外基準
- (5)被験者の同意の取得方法
- (6)目標症例数及び実施期間
- (7)実施方法
- (8)被験者フォロー予定
- (9)試験における考慮事項
- (10) 遺伝子治療用製品等の患者以外への遺伝子導入の可能性及び環境に与える影響について

非臨床試験から得られたデータや公知情報から、試験において注意すべき懸念点を追記

海外の規制動向を踏まえて具体的に記載  
海外規制当局での要求事項  
追跡期間：ベクターの種類による適切な期間  
●染色体組込型ベクター  
・最低年に一度の観察  
・目的遺伝子の持続性  
・遺伝子導入細胞のクローナリティーの評価

カルタヘナ法に基づく適切な使用に関する記載







## 遺伝子治療臨床の併用薬

- ・超稀少先天性遺伝子疾患の臨床開発
- ・ADA-SCID遺伝子治療
  - ・世界初の遺伝子治療1990年、
  - ・我が国初の遺伝子治療1995年、北大
- ・世界初のADA-SCID遺伝子治療ではT細胞が正常値近くまで上昇
- ・我が国の遺伝子治療ではPEG-ADA投与の離脱が可能になったが、治療後長期間を経てPEG-ADAの投与が必要に

### ・課題

- ・遺伝子治療での併用薬
  - ・ガンマグロブリン製剤
  - ・PEG-ADA補充療法

- ・医薬品として承認されていない場合も多い
- ・オフラベルとして使用
- ・アンメットニーズにどのように対応するべきか

2015年11月10日日系バイオテクニクス

自治医科大学、AADC欠損患者に対する遺伝子治療で全身硬直が消失（2015年6月と7月に実施された治療後の経過報告）

研究課題名 AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究  
 申請等年月日 平成26年7月23日  
 実施施設 実施施設：自治医科大学附属病院  
 総括責任者 総括責任者：自治医科大学医学部小児科学・教授 山形 崇倫  
 対象疾患 ヒト芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素（aromatic L-amino acid decarboxylase：AADC）欠損症  
 挿入遺伝子 AADC遺伝子  
 ベクター アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus：AAV）  
 実施期間及び対象症例数 最終登録症例にベクターを投与した時点から9ヶ月後まで 4症例  
 治療研究の概要 本臨床研究は、AADC欠損症患者の線条体（被殻）に、AADC遺伝子を組み込んだ2型 AAV ベクターを定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、運動症状を改善することを目的とする。

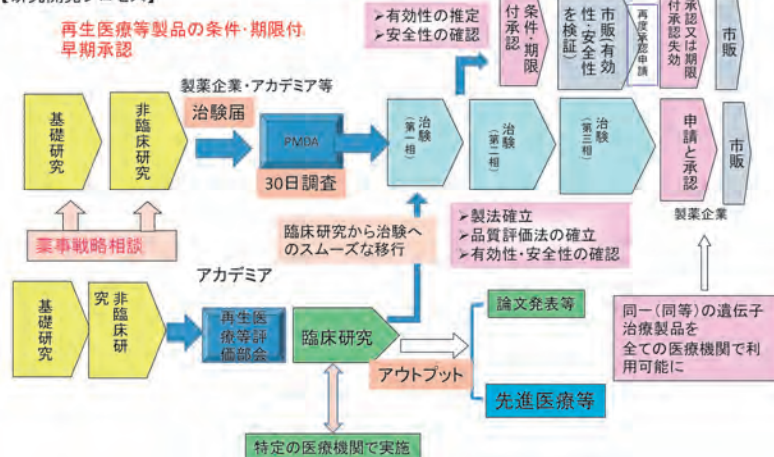
台湾での臨床試験結果を含め、AADC欠損症の治療として非常に期待ができるがこれを薬事法のもとで開発が可能か

遺伝子治療の対象となる非常にまれな遺伝子疾患の治療薬をどのような枠組みで開発していくことが可能か検討をする必要があるのでは？

品質・安全性（別表を含む）：薬事法に基づく開発との整合性

臨床研究で得られた成果を薬事法での開発に活用

### 【研究開発プロセス】



ご静聴ありがとうございました

ご質問がございましたら