

遺伝子治療の発展を見据えた倫理社会的課題の検討

石井 哲也

北海道大学 安全衛生本部 教授

【スライド1】

今日の私の話は、研究というよりも検討あるいは問題提起ということになるかと思いますが、どうぞよろしくお願ひいたします。

【スライド2】

遺伝子治療のお話をしたいと思いますが、俗にOne-shot treatmentという言葉方をされて、非常に大きな期待を集めてきた分野です。最近、新しい遺伝子改変技術であるゲノム編集も登場し、介入のやり方としては、EX vivoという細胞を取り出して遺伝子操作をして戻すものと、人体に直接DNAを導入するIn vivoのアプローチがあります。

従来の遺伝子治療は正常型の遺伝子の導入を介入に使っていましたが、ゲノム編集の場合は、遺伝子の導入…それもゲノムの正確な所に入れるというものだけでなく、狙った内在の遺伝子を破壊することもできますし、変異を修復することもできます。そういった医療が今、現実味を帯びつつあります。

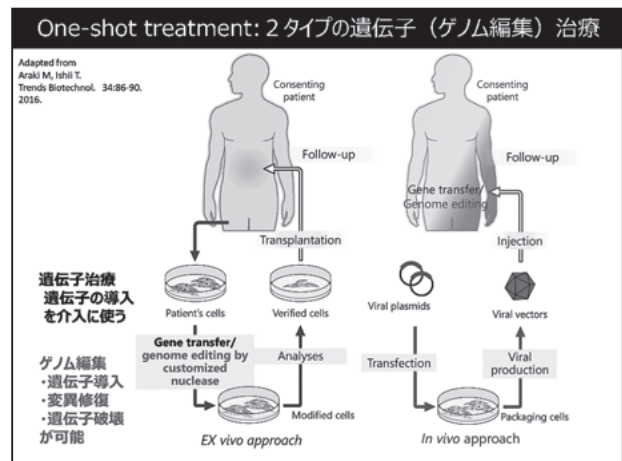
【スライド3】

最初にここで問題提起をしておきたいのですが、ADA-SCIDに対して生体外の遺伝子治療が昨年EUで承認になりました。振り返りますと、T細胞にレトロウイルスベクターを使って正常型のADA遺伝子を入れる治療法について、アメリカで最初にファーストヒューマン試験が行われましたが、日本では私の所属する北大で国内初の臨床研究が実施され、国内外で臨床開発が進みましたが、実際に承認になるまで四半世紀もかかっているという

スライド1



スライド2



ことです。

大きな原因としては、X-SCID に対するレトロウイルスを用いた Ex vivo 遺伝子治療の試験で被験者10人のうち4人が白血病を起こしたという副作用の問題があって、規制当局の態度が硬化したという出来事が大きいと思います。

ただ、今回の欧州での承認で大きな希望は出てきましたが、もっと驚かせたのが、承認になった Strimvelis という細胞製品は、コストが594,000ユーロ。日本円に換算すると1人当たり8,000万円です。

私がここで強調したいのは、高額コスト自体が本当に問題なのかということでもあります。

【スライド4】

遺伝子治療の開発は、これまで2,400以上行われていますけれども、大部分はアメリカで行われてきました。次に英国、そしていくつかの国を挟んで日本は7番目という位置づけになっております。

この数字からすると日本でのアクティビティ…研究開発の状況は、そう大きくないかもしれませんが、これまでの承認製剤も振り返りたいと思います。

【スライド5】

2,000以上の臨床試験の中から、現在のところ私の知る限り9の製剤が承認になっています。

一番最初に承認になったのが中国の Gendicine というがんの遺伝子治療でした。

また、中国、フィリピン、ロシアと、がん、末梢血病に対する遺伝子治療が承認になったのですけれども、やはりこの分野で大きな注目を浴びたのが、2012年の欧州で Glybera とい

スライド3


ADA-SCID Ex vivo 遺伝子治療の承認

Strimvelis: CD34+細胞にレトロウイルスベクターで正常型ADA遺伝子を導入

1990年 NIH 臨床試験
1995年 北大 臨床研究
2016年 GSKがEU承認獲得 (希少疾患指定)

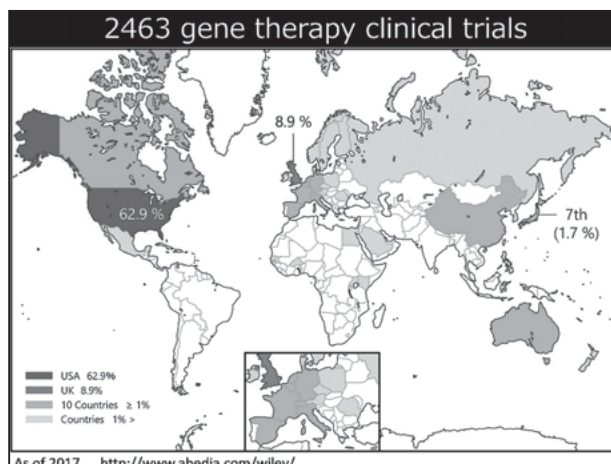
特異な介入、関連試験での副作用*等のため、遺伝子治療開発は停滞

Strimvelisコスト:
594,000 euros/patient
(665,000 USD)



*Hacein-Bey-Abina, S., et al. (2008) The Journal of clinical investigation 118, 3132-3142

スライド4



スライド5

承認遺伝子治療9製剤

承認年	国	製品名	適応	介入アプローチ	内容
2012	EU	Glybera	リポ蛋白リパーゼ欠損症患者で重症肺炎ケース	In vivo	リポ蛋白リパーゼ遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルスベクターで筋内注射で酵素を作らせる。
2015	米国	Imlygic	皮膚がん(メラノーマ)	In vivo (oncolytic virus)	ヘルペスウイルスの遺伝子欠損体で、GM-CSF遺伝子を発現させる機能も持たせてある。
2016	EU	Strimvelis	ADA-SCID	Ex vivo	患者の造血幹細胞にADA遺伝子を搭載したレトロウイルスベクターを感染させ、細胞を体内に戻す。
2017	米国	Kymriah	急性リンパ芽球性白血病	Ex vivo	自家T細胞に、CD19を標的とする chimeric antigen receptor (CAR) 遺伝子を導入し、患者体内に戻す。
2017	米国	Yeskarta	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	Ex vivo	自家T細胞に、CD19を標的とする CAR 遺伝子を導入し、患者体内に戻す。

FDAサイトと、金田安史 循環器内科 80, 311(2016)から作成

太字: 希少疾患指定

うLPLの酵素欠損症に対する In vivo 遺伝子治療製剤が承認になったことで、大きな前進と受けとめられました。

次いで、米国の oncolytic virus…腫瘍溶解ウイルスです。

そして4年後に、また欧州で Stimvelis が承認になった。

2017年はアメリカで2つ Ex vivo 遺伝子治療製剤が承認になっています。

最近、大きな奏功性があるといわれている CAR-T細胞で Kymriah という製品が承認になりましたし、ごく最近ですけれども、Yescarta という、適用となるがんは違うのですが、CAR-T細胞が承認になっています。

ここで一つ強調しておきたいのは、Glybera と Strimvelis は希少疾患指定を受けたものであるということです。

【スライド6】

日本のほうはどうか。

日本では承認製剤はありません。ありませんが、最近の臨床研究あるいは治験の数を見ると、徐々に治験の数が増えていっています。その中でも、2003年から導入された医師主導型治験の数が、着実に最近増えている印象を受けています。

また、振り返りますと、日本では生物医学の分野ではセンダイウイルス等、結構生物医学分野で大いに利用がありますけれども、こういう独自シーズも輩出してきましたし、CAR-T細胞に関しては、これは今年の論文ですけれども、インテグリンβ7を標的とする新しいターゲットというものの報告もあり、私は日本の可能性は決して低くないとは思っています。

【スライド7】

もう一度、ここで一番大事なものは、遺伝子治療は本当に規制当局が極端に構えるものなのかという課題ですが、捉え方によると思います。やはり薬剤のADMEと比較することは基本的は難しいと思います。なぜなら、遺伝子操作の結果は長く残存する。それが奏功性をもたらすのですが、逆にそれが誤った改変だとリスクを生んでしまいますので、X-SCID に対する臨床試験で起きた事態が起こり得る。

スライド 6

承認遺伝子治療製剤と日本での開発状況

期間	プロトコール承認数	内、治験数	内、医師主導型治験数
2010 -	33	12	7
2005 - 2009	10	2	0
2000 - 2004	15	2	0
1995 - 1999	4	1	—
合計	61	17	7

国衛研HPから集計

新しいシーズも。
インテグリンβ7を標的とする CAR T細胞療法の可能性。

日本ではまだ承認例はないが、近年、治験、とりわけ医師主導型が活発に。
またセンダイウイルスなど独自シーズも創出。

スライド 7

遺伝子治療プロトコールの審査

被験者のリスクと負荷

遺伝子操作結果の残存に関連するリスク評価の不定定性

介入特性から健常者のリクルートは困難

⇔ 薬剤のADME

将来の患者の利益

既存医療の利用率と有効性

対象疾患・症例
・希少疾患(特にMonogenic)
・難治疾患(特にがん)

外科手術に似た介入法と捉えうる。遺伝子導入の介入特性とリスク管理の進展を考えれば、特にMonogenic diseaseに対する治療試験は、十分な前臨床研究データと治療後5年以上のフォローアップ等の条件で概して許容しうる。

また、介入特異性から健常者のリクルートは不可能です。ほぼ不可能です。これまでの臨床試験でも、健常者をリクルートしたケースはほとんどありません。ただやはり、この介入方法は、希少疾患に注目しますと、先天性の酵素欠損症のような場合は非常に理にかなっていると、改めて思います。

一方で、最近こういった難治のがんに関する遺伝子治療製剤も出ています。安全性と効果を評価する前に、この製剤は、外科手術に似た少し特殊な生物製剤というコンセンサスをしっかり形成することが大事ではないかと考えます。

【スライド8】

ゲノム編集のほうは、現在、米国、中国で20余りの試験が行われています。

特徴的なのは、遺伝子を破壊するHIVやがんに対する治療があるということと、正常な細胞を導入するものもありますけれども、こういったHPVのゲノムを意図的に破壊する…子宮頸がんの発症を遅らせるという意味ですけれども、そういったものもあります。

しかし、私の見る限り、この中で臨床試験の論文はまだ1つしかありませんし、特に従来の遺伝子治療とゲノム編集の最大の違いは、ゲノム編集の場合は人工のヌクレアーゼを人体に入れているところで、そのリスクの評価体系がまだ構築されていないので、実際の承認はまだまだ時間かかるのではないかなと思います。

【スライド9】

日本の規制体制を調べますと、生体外、生体内の遺伝子治療で、臨床研究については、例えば「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」とか「遺伝子治療臨床研究に関する指針」でよくカバーされている印象を受けますが、問題は治験の部分です。薬機法はありますけれども、この07014号のガイダンスは、創薬をする立場から見ると、どのように開発していった方がいいがよく分からないところがありまして、もう少しそこを充実させる必要があるのではないかと思います。

スライド 8

“ゲノム編集”治療の開発状況

臨床試験の状況(米国、中国)

Ex vivo 治療試験：14
 ・全て遺伝子破壊を伴う自家移植：CCR5(HIV), PD-1, TCR & B2M(がん)
 ・ほとんどが第一相、一部は第二相

In vivo 治療試験：6
 ・遺伝子導入が3：IDS, IDUA, FIX、遺伝子破壊が3：HPV遺伝子
 ・全て第一相

開発に関する重要事項

- ・米国では、自家移植を用いるEx vivo治療についてはMinimal manipulation of HCT/Pガイダンスが試験を促進
- ・米国のin vivo治療は全てアデノ随伴ウイルスを使用
- ・論文報告はCCR5破壊HIV治療第一相試験のみ
- ・世界的にオフターゲット変異の評価体系が未確立

人工ヌクレアーゼの細胞や生体への導入に関連するリスク管理体制の問題

スライド 9

遺伝子(ゲノム編集)治療開発の国内規制

	Ex vivo 治療	In vivo 治療
臨床研究	再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成25年法律第85号) * 第一種再生医療等	遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号、改正平成20年、26年)
治験(ヒト細胞加工製品の製造)	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(平成25年法律第84号)	—
治験(プラスミドやウイルスベクター、およびその他製品)	—	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(平成25年法律第84号)
ウイルスベクターなどの臨床現場での使用・管理	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)	

*注 ライトグレー部分は一部のゲノム編集は規制対象とならない可能性を示す。

薬食審査発0701第4号「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」からは研究開発の方向性が得にくい状況。規制科学が不足。

【スライド10】

ここからが一番大事なところですよ。

薬価なのですが、先ほど最初に欧州で承認になったGlyberaはオランダの会社がもともと開発したもので、EU承認になってからまだ1人しか患者に使用されていないのです。しかも値段が900,000ユーロということで、これは世界最高薬価を記録しました。1人1億円以上です。

Strimvelisについては、多分イタリアで使用されたようですが、こちらはまだ1人しかいない。一方で英国のNICE…医療技術評価機構は594,000ユーロです。実はこの価格というのは、ほとんど、GSKがもともと提案している価格そのままです。今、パブコメにかかっている、おそらく、来年このまま薬価が決まると私は見ているのですが、もしそうだとすると、この意味をよく考える必要があると思います。

Kymriahについては、米国における薬価は自由経済の中で動いているのですけども、475,000ドル。Yeskartaについては、373,000ドルということで、4,000万円あるいは5,000万円以上の価格になっている。

米国は難治がんですけども、欧米で…特に欧州のほうで承認になっているのは希少疾患薬であることが大事かなと思います。

【スライド11】

薬価決定システムは、米国は自由経済主義に則っていますけれども、英国は、ご存じのとおりNICEが費用対効果をしっかり見た上で、NHSの適用をしようかどうかという判断をしています。

日本の場合は、これまで基本的に薬事承認イコール企業提案薬価でそのまま決まる傾向がありましたが、最近、見直そうという動きがあります。

【スライド12】

一つ、理にかなうのは、NICEのような医療技術評価を導入することで、実際に来年から薬価の一部には費用対効果を導入するという話があります。これは難治がんの部分については確かに理にかなっている話でして、私はそういったものは引き下げがあってもいいと思うのですが、希少疾患に関しては、本当に既存薬というものがあるのか、比肩するも

スライド 10

欧米における遺伝子治療製剤の薬価

2012年EU承認Glybera (オランダuniQure社)
 提供実績：2015年にドイツで1人
 ・ フランス当局は支払い拒否
 ・ ドイツ保険会社支払い額 900,000 euros(世界最高薬価)

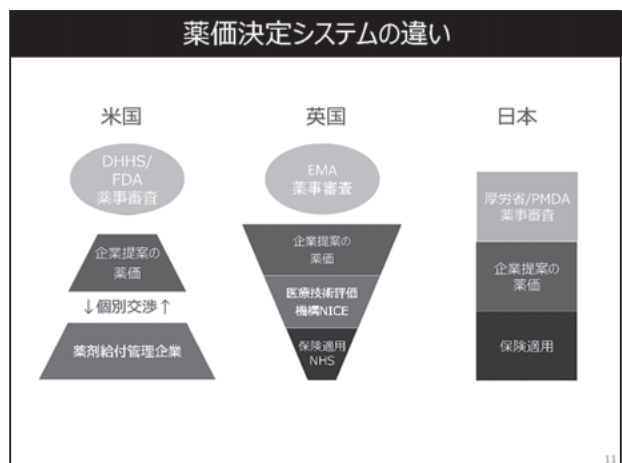
2016年EU承認Strimvelis (英国GSK)
 提供実績：2017年に1人(国籍不明)
 ・ イタリア当局は治療成績ベースの支払いを要求
 ・ 英国NICEは594,000 euros支払い予定 (パブコメ段階)

2017年米国承認Kymriah (スイスノバルティス)
 ・ 企業提案価格 475,000 USD 治療成績ベースの請求

2017年米国承認Escarta (米国Gilead)
 ・ 企業提案価格 373,000 USD

欧米初製品Glyberaの帰結は持続提供の困難さを物語るが、欧州で承認された二製品は希少疾患薬、米国で承認された二製品は難治がん治療用

スライド 11



のがあるのかという、そこをよく捉える必要がある。なぜ企業が提案している価格が、このように高くなっているのか。Glyberaとかも特にそうです。例えば欧州のEMAでuniQureというオランダの会社にEMAが要求した臨床試験のデータは342人という数でしたが、そもそも欧州にLPL欠損症の患者は250人しかいないのです。そんなのは無理に決まっています。やはり、規制当局は特にこの部分をよく考える必要があります。研究開発にお金がかかれば、その分、薬価提案すると高くなる。それは仕方のない話です。

【スライド13】

まとめますと、ゲノム編集治療はリスク面の観点でまだまだ萌芽期でして、私が強調したいのは、従来からある遺伝子治療は、こういった外科手術的な介入特性をよく理解するということです。

日本の、最近のポテンシャルの増大を考えますと、規制環境がもし充実していけば、日本でも承認する事例が出てきてもおかしくない。

ただ、そのときに、この分野で高額になりがちですが、薬価自体が問題

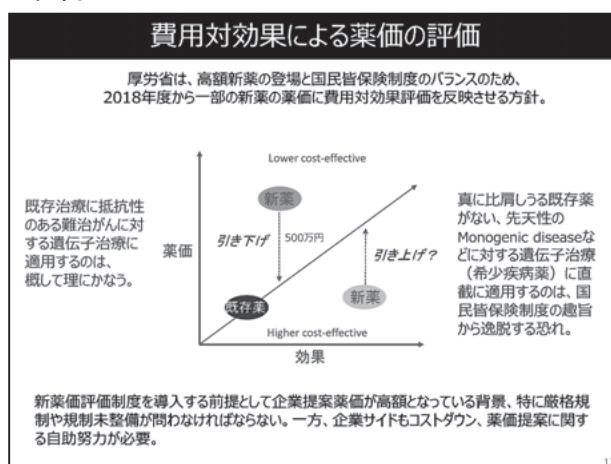
ではなくて、薬価をどのように支払うのかという議論が大事であって、その中ではOne-shot treatmentというような言い方は、やはり慎まなければならないと思います。

一方で、希少疾患薬に費用対効果を厳格に当てはめることについては、英国の状況を教訓としてとらえると、直截に当てはめるべきではないと思います。

あと、難治性のがんの場合は、治療成績ベースの支払いもあると思います。

企業が提案する薬価の低減を進めるには、実は、規制当局の規制環境の整備が大きいのではないかなと考えています。

スライド12



スライド13

- 結語**
- 遺伝子治療の外科手術的な介入特性の理解
 - 一方、ゲノム編集治療はリスク管理の面でまだ萌芽期
 - 近年、日本における遺伝子治療開発のポテンシャル拡大基調
 - 規制環境が充実すれば遺伝子治療の承認はそう遠くない
 - “保険適用された”遺伝子治療実現のために
 1. 効果について、One-shot treatmentという言葉、前提は捨てるべき
 2. 希少疾患薬に「費用対効果」を厳格に当てはめるべきではない
 3. 患者数が多い難治がんの場合、治療成績ベースの支払いもありえる
 4. 規制環境の整備は、企業提案薬価の低減にもつながる

質疑応答

座長： 今、自由経済の市場で決まるというようなおはなしがありました。もしそうだとすると、薬価にしる、自動車にしても、何でもそうですけれども、どれくらい売れるかということがベースですよね。将来、どのくらいのタイムスパンを見て投資を回収するのにもよるのですが、いずれにしても、分母の予測数字がいかようにでも動いてくるので、工場を全部使って自動車を1台しか造らないときの値段をチャージしたって駄目に決まっていますよね。それと同じことで、あれだけの価格が出てくるというのは、将来需要が相当増えたときのことを考えての価格なのかどうか。単純な素人の発想なのですが、特定の数字で議論していること自体がとても不自然に感じるのですが。

石井： そうですね。薬価ありきではなくて、例えば難治がんの遺伝子治療製剤については、確かにそういう部分は大きいと思うのですが、やはり希少疾患薬については、企業が開発してくれなければそういった治療の提供がされないわけで、いつまで経ってもアンメットニーズを充足させることはできない。国民皆保険制度の理念を掲げるならば、それは誤っていると思います。そういった方々にもある段階にはきちっと届けなければならない。そこの違いは十分に理解されるべきではないかと思っています。

座長： ただ、これはやはり、製薬会社の哲学の問題だと思うのです。普通に考えれば、ものすごい投資をするということは、将来需要が多くて、当然その投資に見合った利益が上がるからと思っているはずですよ。その瞬間には、1人の患者さんから1億円取ろうなんて計算などあり得ないですよ、常識的に。もう一方は、社会貢献ということを考えると、人類のたった1人しかいない、10年に1人しか出てこないような患者さんを治療したい、それに貢献するということも、一つ重要な問題です。だから、その辺の哲学の問題を、もう少し製薬会社のトップの人たちと、それから行政と、とことん議論する必要があるのではないかなという気がします。

石井： 同意します。