

# 遺伝子治療用製品の開発における 国内と海外の規制動向 —5年間の進展—



国立医薬品食品衛生研究所  
遺伝子医薬部  
内田 恵理子

ヒューマンサイエンス振興財団規制動向調査班勉強会

2016.6.16

# 本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 海外の遺伝子治療の規制と国際調和
- 日本の遺伝子治療と関連規制
- 遺伝子治療指針の改正
- カルタヘナ法運用の見直し

# 遺伝子治療とは

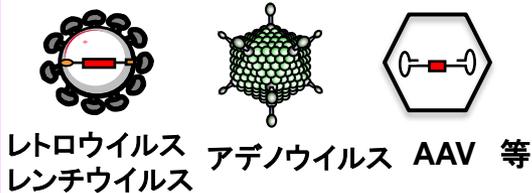
疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること(遺伝子治療等臨床研究に関する指針の定義)

体内 ( in vivo) 遺伝子治療  
遺伝子を搭載したベクターの直接投与

体外(ex vivo) 遺伝子治療  
遺伝子導入細胞の投与

ベクターの例

## ◆ ウイルスベクター



## ◆ プラスミドベクター



## ◆ 腫瘍溶解性ウイルス



直接投与



腫瘍内、  
筋肉内、  
眼内、肝臓  
内、脳内、  
皮内 等

標的細胞を取り出す

(自己、同種)

造血幹細胞  
T細胞 等

培養、増幅

ベクターによる  
遺伝子導入

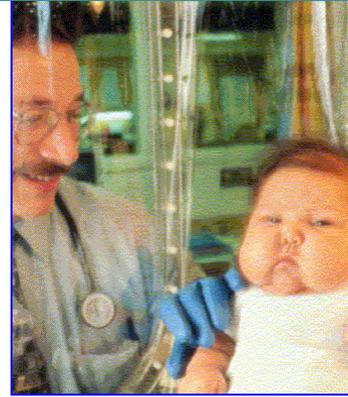
培養、増幅

輸注

遺伝子導入細胞

# 遺伝子治療の歴史

- 1970年代: 組換えDNA技術の発展
- 1990年: 世界で初めての遺伝子治療実施(米)  
ADA欠損症 (ex vivo)
- 1995年: 日本で初めての遺伝子治療実施  
ADA欠損症(ex vivo)



ADA欠損症の患児が遺伝子治療により無菌バブルから外に出られるようになった

- 1999年: アデノウイルスベクターの大量投与による死亡事故(米)
- 2000年: 遺伝子治療で初めての成功例が報告される(X-SCID)(仏)
- 2002年: X-SCID遺伝子治療の副作用で白血病が発症(仏)

この間、単一遺伝子疾患を中心に成功例の報告が相次ぐ

- 2012年: ASGCTがTarget 10を発表
- 2012年: 先進国で初めての遺伝子治療薬Glyberaが欧州で認可  
(家族性リポ蛋白質リパーゼ欠損症; AAV)
- 2015年: 欧米で初めての腫瘍溶解性ウイルスImlygicが欧米で認可  
(悪性黒色腫: HSV1-GM-CSF)
- 2016年: 欧州で遺伝子導入細胞製品Strimvelisが認可  
(ADA欠損症; レトロ-造血幹細胞)

# 実用化が期待される遺伝子治療対象疾患 Target 10

January 6, 2012

From: the American Society of Gene & Cell Therapy and all the Society's past Presidents

To: NIH Director, Francis S Collins

“Target 10” group of disease and disorders

2012のTarget 10中  
2品目が承認

1. レーバー先天性黒内障⇒ Spark Therapeutics (申請準備)
2. ADA-SCID⇒ GSK 欧州で承認2016 (レトロ)
3. 血友病B⇒ Baxter Phase I/II
4. X-SCID (Phase I/II)
5. パーキンソン病 (Phase I)
6. 加齢黄斑変性⇒ Sanofi-Genzyme (Phase I)
7. 副腎白質ジストロフィー⇒ Bluebird Bio (Phase II/III)
8. サラセミア⇒ Bluebird Bio (Phase II/III)
9. EBウイルスリンパ腫⇒ Novartis (Phase II)
10. メラノーマ⇒ Amgen 欧米で承認 2015 (HSV1)

5～7年以内に実用化が  
期待される主な病気

• パーキンソン病	脳
• 副腎白質ジストロフィー	脳、副腎
• 加齢黄斑変性	目
• メラノーマ	皮膚
• 血友病	血液
• ADA欠損症	
• サラセミア	

米遺伝子細胞治療学会  
による



# 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	欧州承認 2013
Imlygic (Amgen)	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	メラノーマ	欧米承認 2015
Strimvelis (GSK)	レトロ (HSC)	アデノシンデアミナーゼ (ADA)	ADA欠損症	欧州承認 2016
AAV2-hRPE65v2 (Spark Therapeutics)	AAV2	RPE65	レーバー先天性黒内障	承認申請準備
コラテジェン (アンジェス)	プラスミド	HGF	バージャー病 重症下肢虚血	医師主導臨床 研究(日本)
Generx	アデノウイルス	FGF-4	冠動脈疾患	Phase III
TK	レトロ(T cell)	HSV-TK/ ΔLNGFR	白血病(GVHD予防)	Phase III
CG0070 (Cold Genesys)	腫瘍溶解性Ad	GM-CSF	膀胱がん	Phase III
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)
LentiGlobin BB305 (bluebird bio)	レンチ (HSC)	beta-globin	βサラセミア	Phase II/III
Lenti-D (bluebird bio)	レンチ (HSC)	ABCD1	副腎白質ジストロフィー	Phase II/III
CTL019 (Novartis)	レンチ(T cell)	CD19特異的CAR	白血病、骨髄腫	Phase II
BAX 335 (Baxter)	AAV8	血液凝固第Ⅸ因子	血友病B	Phase I/II

# 遺伝子治療の動向

## ● 遺伝性疾患の遺伝子治療

- ex vivo遺伝子治療に用いるベクターの主流はレトロからレンチウイルスに、in vivoではAAVの開発が主となり、多くの成功例が報告  
海外ではAAVの開発が活発化

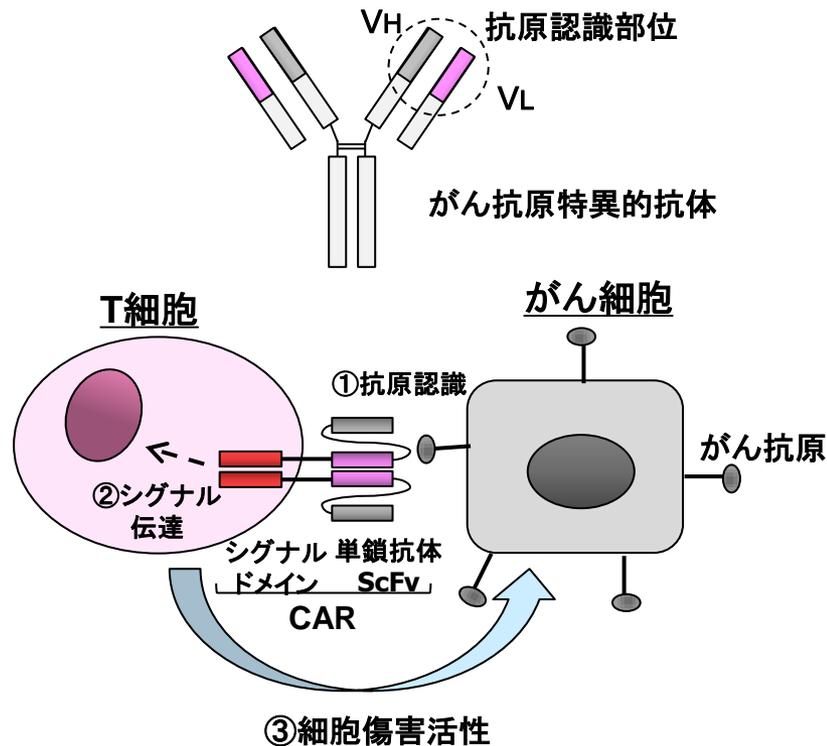
## ● がんの遺伝子治療

- 非増殖性ウイルスベクターから増殖性を持つウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス、細菌ベクターの利用が拡大
  - ヘルペスウイルス
  - アデノウイルス
  - ワクシニアウイルス
  - リステリア菌等
- 遺伝子導入T細胞療法(CAR-T)で著効(レトロ、レンチ)

## ● ゲノム編集技術を用いた次世代遺伝子治療

# CAR遺伝子導入T細胞:T-body, CAR-T

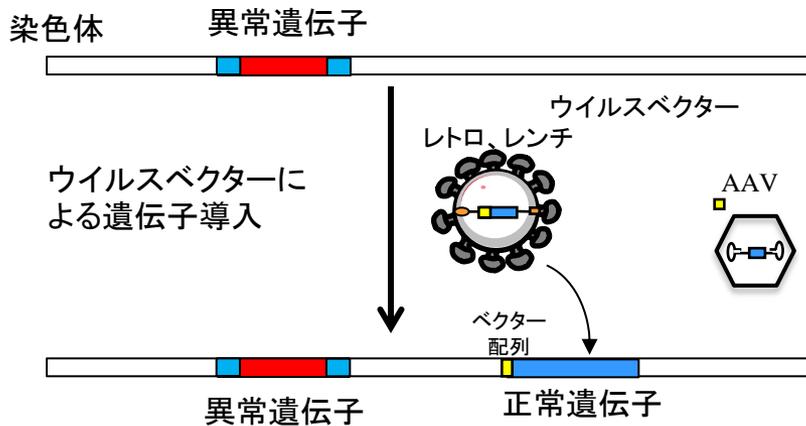
## キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子治療 (HLAの型に依存しない)



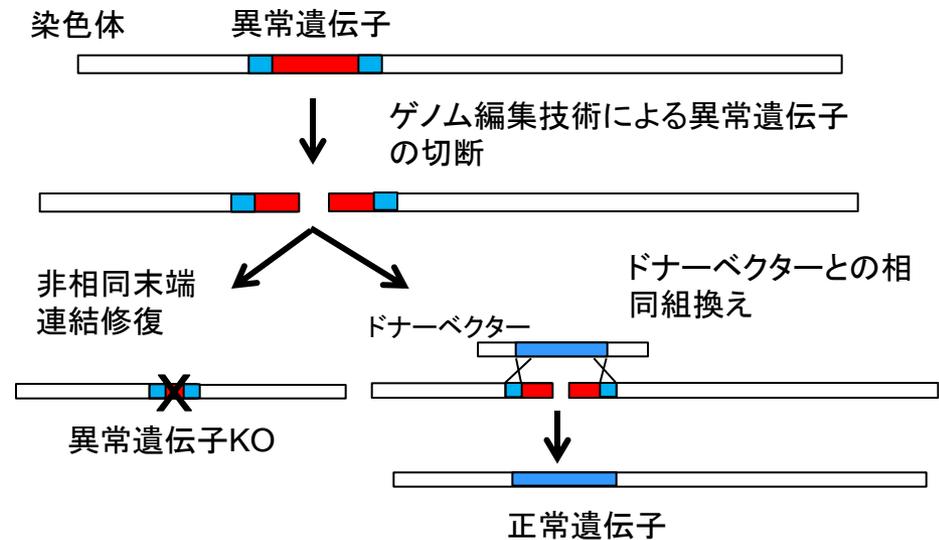
- CTL019 (Novartis) で再発・難治性ALLの小児患者の完全寛解率が92% (2014)
- Novartis社はCTL019の臨床試験を日本でも開始
- 副作用としてサイトカイン放出症候群が生じる恐れ  
⇒抗ヒトIL-6受容体抗体(トシリズマブ)投与による抗サイトカイン治療が有効

# ゲノム編集による次世代遺伝子治療

## 遺伝子治療(遺伝子導入)



## ゲノム編集(遺伝子修正)



## 従来の遺伝子治療の限界

- 正常遺伝子を補充する治療法
- 異常遺伝子は残る
- 正常遺伝子が組み込まれる位置は制御できずがん化の可能性
- 導入遺伝子の発現調節は困難

## ゲノム編集による遺伝子治療の可能性

- 異常遺伝子を正常遺伝子に修正(置換)  
(究極の遺伝子治療)
- がん化を生じない安全な部位への遺伝子導入
- 異常遺伝子の機能消失(優性遺伝病)
- 遺伝子の発現調節(プロモーター等)

## 課題

- 目的外の遺伝子を編集してしまう可能性  
(オフターゲット効果)
- 相同組換えの効率が低い(細胞選別の必要性)

# ゲノム編集による遺伝子治療開発の活発化

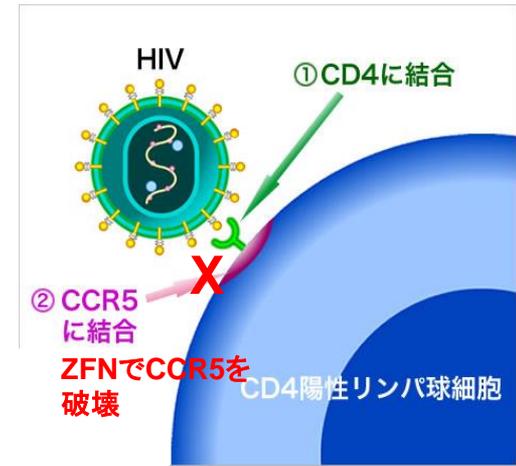
## ZFN (Sangamo社)

### ➤ AIDS

患者のCD4陽性T細胞のHIV受容体(CCR5)をKO  
(Phase II) (NEJM 2014)

### ➤ 血友病B, ムコ多糖症

患者の肝臓のアルブミン遺伝子座に正常遺伝子を  
導入するin vivoゲノム編集の臨床試験開始 (Phase I)



## TALEN

### ➤ 急性リンパ性白血病 (Cellectis社)

ユニバーサルCAR-T細胞を用いた治療に成功 (2015.11, 57th ASH)

・T細胞受容体  $\alpha$  鎖 KO  $\Rightarrow$  患者のHLAに関係なく投与可能

・CD52 KO  $\Rightarrow$  アレムツツマブ (抗白血病抗体) 併用の影響を受けない

## CRISPR/Cas9

➤ 3年前に開発された技術だが、動植物の改変は急激に増加

➤ 筋ジストロフィー、Bサラセミア、鎌形赤血球貧血、ハンチントン病、ライソゾーム病等について、臨床応用を視野にヒトiPS細胞の遺伝子修正に成功

➤ 臨床開発を目指した研究が企業レベルで行われている

$\Rightarrow$  特許の課題

# 本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 海外の遺伝子治療の規制と国際調和
- 日本の遺伝子治療と関連規制
- 遺伝子治療指針の改正
- カルタヘナ法運用の見直し

# FDA: Guidances for Gene Therapy Products

Guidance for Industry: <a href="#">Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy</a>	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: <b>Preclinical Assessment</b> 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	Jun 2015
Guidance for Industry: Design and Analysis of <b>Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products</b>	Aug 2015
Draft guidance for industry : Recommendations for <b>microbial vectors</b> 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 <b>genetically modified cells</b>	May 2012
<b>Design modifications</b> 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 <b>insertional mutagenesis</b> (reflection paper)	Aug 2013
Quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (Draft)	Mar 2015
Reflection paper on <b>classification of ATMPs</b>	Jun 2015

# 欧米で共通するガイドライン

- 遺伝子治療用製品を投与した患者の**長期フォローアップ**

FDA:Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events (2006)

EMA:Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (2009)

- 遺伝子治療用製品の**First in Humanのための非臨床試験**

FDA:Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (2013)

EMA: Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (2008)

カルタヘナ第1種  
使用に相当

- 遺伝子治療用製品の**環境影響評価**

FDA:Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products (2015)

EMA:Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products (2008)

# 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, 006)
- 遺伝子/細胞治療薬の力価試験 (FDA, 2011)
- LVベクターの開発と製造 (EMA, 2005)
- AAVベクターの品質、非臨床及び臨床 (EMA, 2010)
- 遺伝子改変細胞の品質、非臨床及び臨床 (EMA, 2012)
- 遺伝子治療薬の開発途中の計画変更 (**reflection paper**) (EMA, 2012)
- 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, 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)
- 遺伝子治療用微生物ベクター (FDA 2015, Draft)

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

医薬品承認申請データに関する国際調和を図るためにガイドライン作成等を行う（日本、米国、EUの規制当局と製薬団体連合、Health Canada, Swissmedic）



## Consideration Documents / [Work Products](#) / [Home](#)

Consideration documents are documents developed by discussion groups i.e., Gene Therapy Discussion Group (GTDG), and ICH & Women Discussion Group. These documents reporting specific scientific considerations do not require the formal ICH approval procedure (sign-off), but do require discussion and endorsement by the ICH Steering Committee.

### Related Links

[ICH M6 Gene Therapy EWG](#)



## Gene Therapy Discussion Group

In September 2002 the ICH Steering Committee established a Gene Therapy Discussion Group (GTDG) to address the evolving area of gene therapy medicinal products. The GTDG developed guidance documents which can be found below. In September 2011, after extensive discussions, the GTDG was discontinued. Resources to support the development of further ICH consideration documents were discontinued.

### ICH遺伝子治療専門家会議

- 2001年5月 ICH SC
- 「遺伝子治療用医薬品など急速に進展している領域においては、特にその種の製品の規制に重大な影響を及ぼす可能性のある新しい科学的知見に関連する情報について、ICH各極間での情報の交換／共有を積極的に継続して行う必要がある」

### ICH Considerations:

-  [General Principles to Address Virus and Vector Shedding, June 2009](#)
-  [Oncolytic Viruses, September 2009](#)
-  [General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors, October 2009](#)

ICH GT DGは中断しているが10年間の議論については各国のGLに反映

# ICH GTDGで取り上げられたトピック

- 生殖細胞へのベクターの組み込みリスク
- 腫瘍溶解性ウイルス (Oncolytic virus)
- 患者からのウイルス/ベクター排出
- ウイルス参照品作成 (Adenovirus type5)
- 増殖性ウイルスの検出 (RCA や RCR)
- 挿入変異 (挿入変異によるがん化)
- 長期フォローアップ (FDA GL)
- レンチウイルスベクター (EMEA GL)
- ファースト・イン・ヒューマン
- 投与量の設定

ICH見解

日本の意見も  
反映

PhRMAの反対  
でICH GT DGが  
中断

Regulators Forumへ  
移行

- 定義や適用範囲の整理
- 最新動向についての情報共有
- 特定の課題についての整理

- テレカン(4/year)
- F-to-F meeting

# ICH considerations for Gene Therapy

General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors 生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方	Oct 2006 事務連絡 2015.6.23
General Principles to Address Virus and Vector Shedding ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方	Jun 2009 事務連絡 2015.6.23
Oncolytic Viruses 腫瘍溶解性ウイルス	Sep 2009 事務連絡 2015.6.23

ICH M6専門家会議: ウィルスベクターの排出に関するガイドライン

中断

FDAのSheddingガイドライン(2015)に反映

# IPRF Gene Therapy Working Group

---

- ICH GTDGはPhRMAの反対で2011.9より中断
- 2012.10よりRegulators Forum GTDG (IPRF GTDG)として活動
- これまでTeleconference16回、face-to-face meeting1回
- 12の国・地域の規制当局が参加
- Regulatory Update情報共有(ガイダンス、承認品目等)
- 特定の課題についての整理

## 現在のトピック

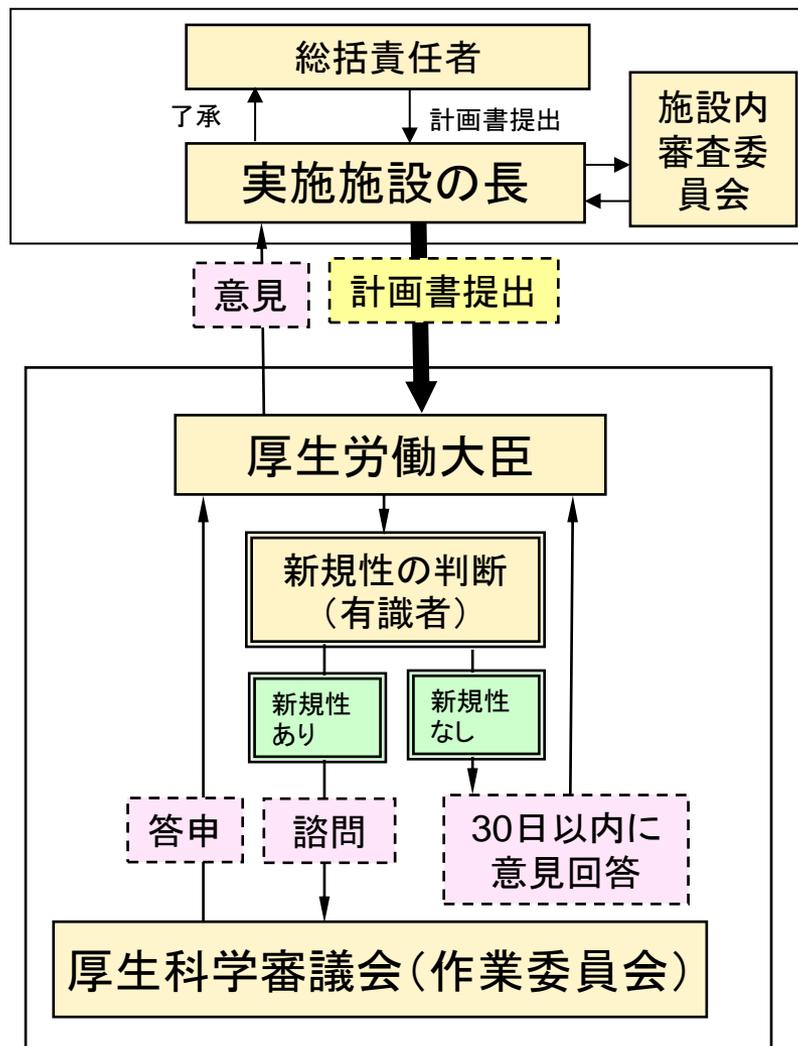
- Biodistribution Testing for Gene Therapy VectorsのRP作成を検討中⇒将来的にICHに提案し、ICH見解とする
- Long-Term Follow-Up studiesに関する情報交換

# 本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 海外の遺伝子治療の規制と国際調和
- **日本の遺伝子治療と関連規制**
- 遺伝子治療指針の改正
- カルタヘナ法運用の見直し

# 日本の遺伝子治療審査と適用法令等(2011)

## 臨床研究

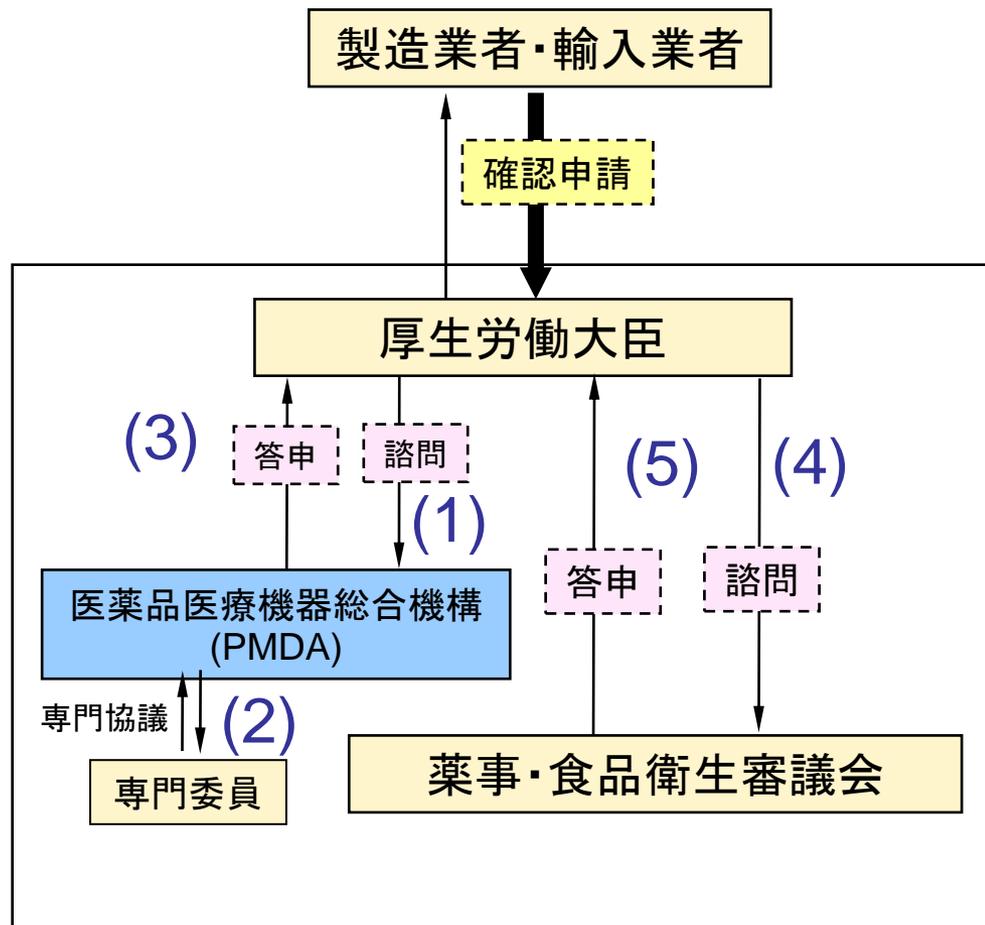


遺伝子治療臨床研究に  
関する指針

カルタヘナ法

## 治験

薬事法



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

# その後の遺伝子治療規制の変化

## 治験

- 治験前の**指針への適合確認申請制度の廃止**(2013),  
薬事戦略相談による開発初期からのアドバイス体制
- 医薬品医療機器法の施行(2014.11.25)  
⇒ **遺伝子治療用製品は再生医療等製品に分類され、  
条件・期限付早期承認制度が適用**

## 臨床研究

- 再生医療等安全性確保法の施行(2014.11.25)  
⇒ **ex vivo遺伝子治療臨床研究は遺伝子導入細胞を  
用いる第一種再生医療等に区分**
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」改正  
⇒ 「**遺伝子治療等臨床研究に関する指針**」告示(2015)

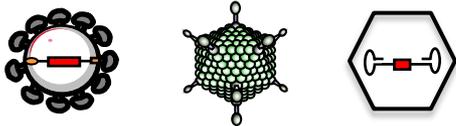
# 遺伝子治療の区分

In vivo遺伝子治療  
遺伝子を搭載したベクターの直接投与

Ex vivo遺伝子治療  
遺伝子導入細胞の投与

## ベクターの例

### ◆ ウイルスベクター



レトロウイルス アデノウイルス AAV 等  
レンチウイルス

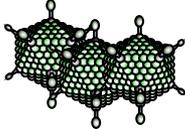
### ◆ プラスミドベクター



プラスミドDNA リポフェクション

### ◆ 腫瘍溶解性ウイルス

ヘルペスウイルス等



直接投与



腫瘍内、  
筋肉内、  
眼内、肝臓  
内、脳内、  
皮内 等

標的細胞を取り出す

(自己、同種)

造血幹細胞  
T細胞 等

培養、増幅

ベクターによる遺  
伝子導入

培養、増幅

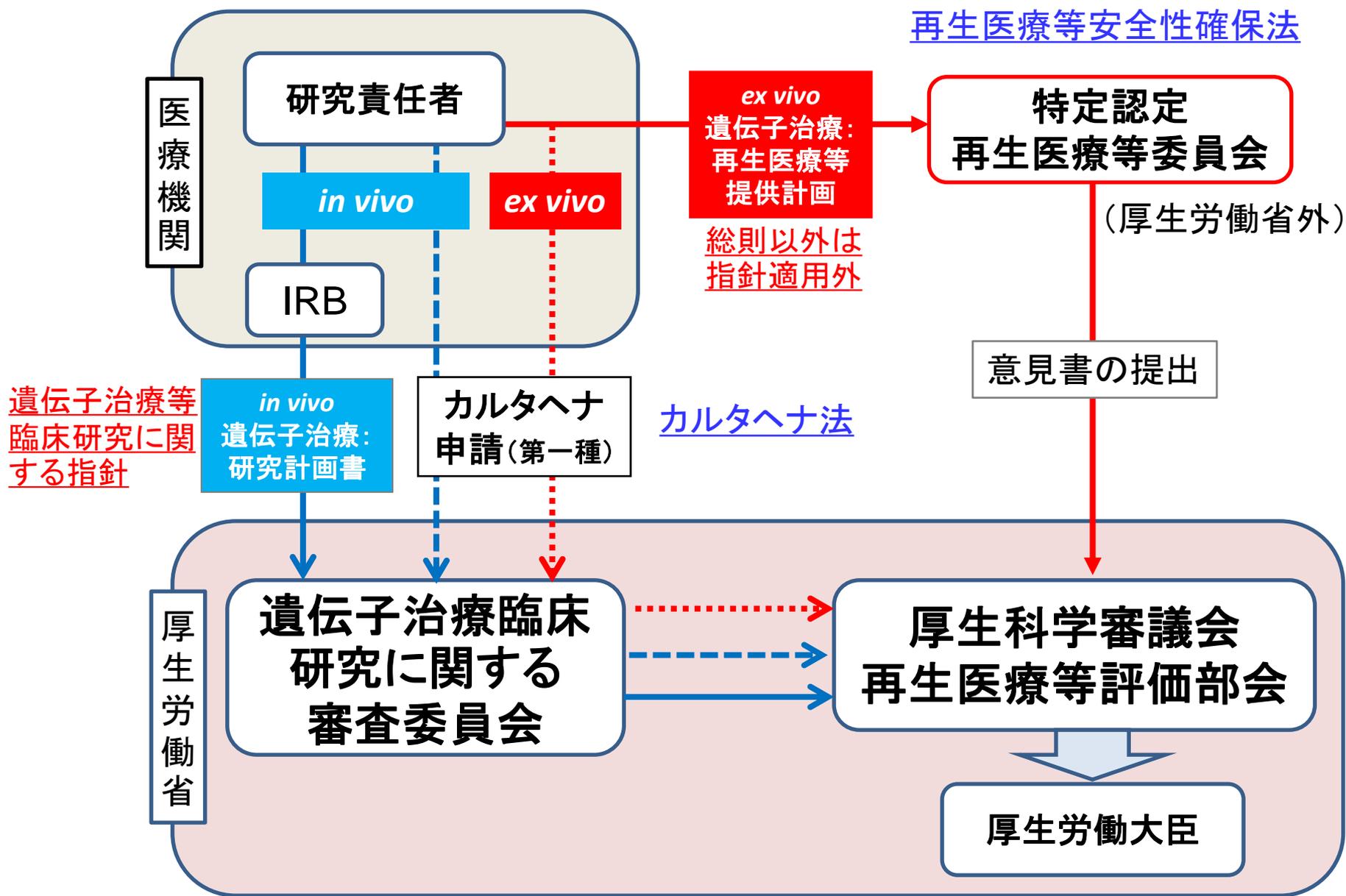
輸注

遺伝子導入細胞

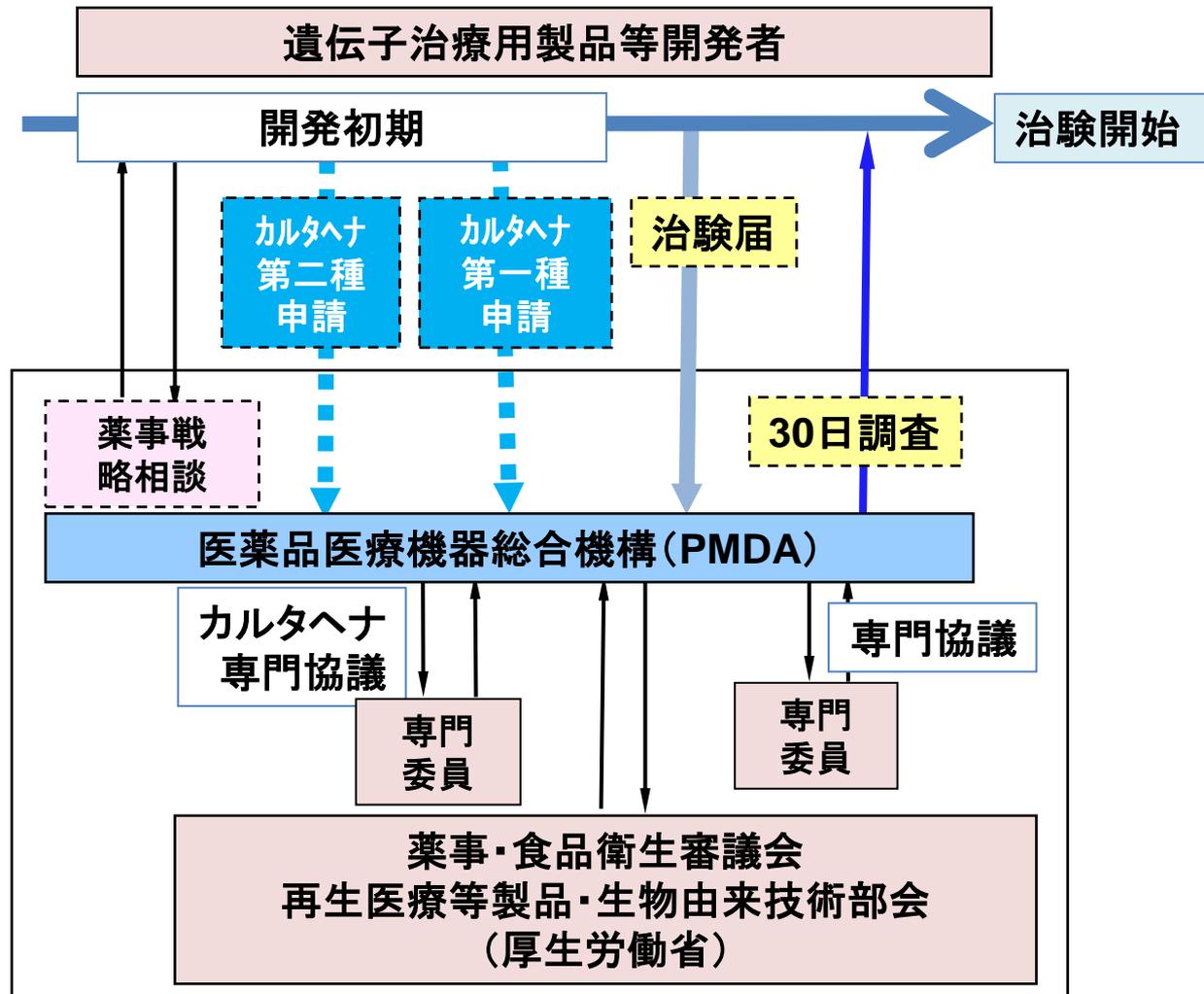
臨床研究: 遺伝子治療等  
治験 : 遺伝子治療用製品

臨床研究: 第一種再生医療等  
治験 : 再生医療製品

# 遺伝子治療等臨床研究の申請・審査の流れ



# 遺伝子治療用製品の治験開始までの流れ



カルタヘナ法

医薬品医療機器法

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

# 遺伝子治療臨床試験の国別承認件数

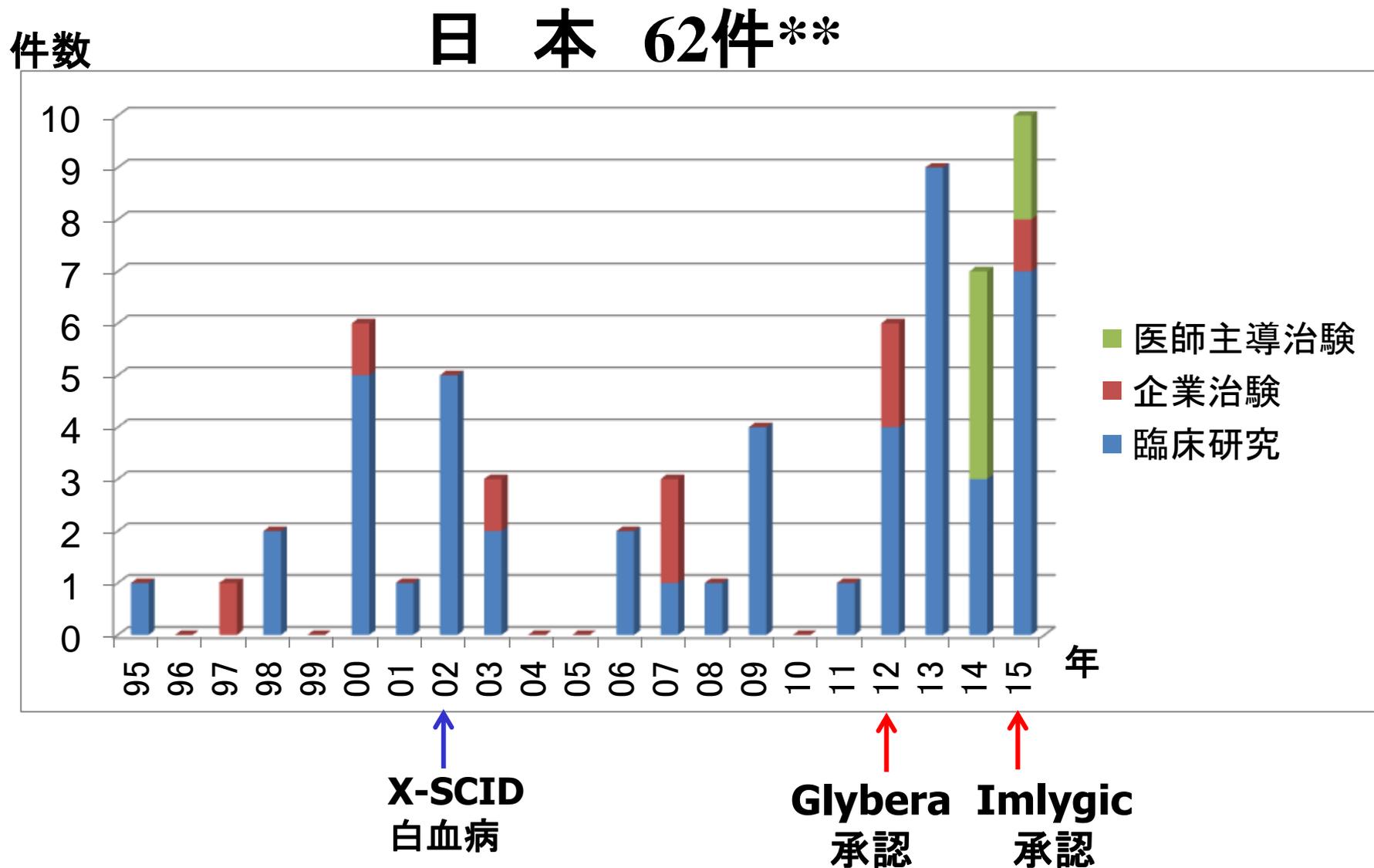
全世界合計 2210件\*

順位	国名	件数*
1	USA	1386
2	UK	209
3	Multi-Country	92
4	Germany	84
5	China	54
6	France	52
7	Switzerland	50
8	Japan	41* (62**)
9	Netherlands	34
10	Australia	32

\*J Gene Medicine 2015.7 data

\*\* 衛研調べ、多施設共同研究は施設毎にカウント 2016.2

# 遺伝子治療臨床試験の承認件数推移



\*\* 衛研調べ 2016.2 多施設共同研究は施設毎にカウント

# 臨床研究から治験への移行例

ベクター等	対象疾患	臨床研究	治験
HGF発現プラスミド コラテジェン	重症虚血肢	大阪大 (2001-2005)	アンジェスMG (2003-)
hFGF2発現 センダイウイルス	高度間歇性 跛行	九大 (2006-2011)	九大 (2014-)
腫瘍溶解性ヘルペ スウイルスG47Δ ⇒先駆け審査指定	進行性膠芽腫	東大/東大医科 研(2009-)	東大医科研 (2014-) 第一三共
MAGE-A4 抗原特 異的TCR遺伝子 導入Tリンパ球*	固形癌	三重大 (2009-2014)	三重大 (2014-)
REIC/Dkk-3発現 アデノウイルス*	悪性胸膜中皮腫	岡山大 (2014-)	杏林製薬 (2015-)

\*:臨床研究と治験でベクター変更

日本では治験に先だち臨床研究が実施されることが多い

# 日本の遺伝子治療用製品開発の課題

日本ではこれまで約60件の臨床試験が実施

- ベクター製造施設の課題
- 研究費の課題
- 遺伝子治療の開発が主に大学等のアカデミアの研究者に担われ、企業による開発が少ない
- 治験と臨床研究で異なる指針に基づいて審査が行われ、臨床研究から治験への移行の際、臨床研究の成果を承認申請データとすることが困難

(欧米では治験も臨床研究も同じIND審査を受ける)

⇒アカデミアの成果を広く国民に提供するために製薬企業による開発に結び付けていくさらなる取組が必要

超希少疾患の場合、先進医療としての実用化も考慮

(欧州:ATMP実用化促進策として、hospital exemptionから製造販売承認への移行制度ができる)

- カルタヘナ法の課題

# 本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 海外の遺伝子治療の規制と国際調和
- 日本の遺伝子治療と関連規制
- **遺伝子治療指針の改正**
- カルタヘナ法運用の見直し

# 日本の遺伝子治療指針

## ■ 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 (個人情報保護法)

2008年12月1日 一部改正

2014年11月25日 一部改正 (再生医療安全性確保法と薬事法改正に伴う改正)

## ■ 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 薬発第1062号

2002年、2004年 一部改正

2013年7月1日: 確認申請制度の廃止に伴う一部改正、別記も廃止  
(旧別記は薬事戦略相談の参考資料として活用)

主な論点: 策定から20年近く経過し、最新の遺伝子治療開発に十分対応できていない

● 臨床研究指針: 定義(予防?)、適用範囲、対象疾患(重篤な疾患)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・安全性に関して具体的な記載が少ない  
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  
非臨床試験について国際調和要件と齟齬が生じている

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

# 遺伝子治療関連指針改正の動き

## 「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)～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(治験指針改正案との整合性)
- 指針改正案の意見募集(平成26年12月～平成27年1月)
- 「**遺伝子治療等臨床研究に関する指針**」発出  
(2015.8.12告示、2015.10.1施行)
- 指針Q&A発出(2016.2.15)

## 「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

# 遺伝子治療等臨床研究に関する指針と通知

## 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 (大臣告示 2015.8.12)

### 第一章 総則

- 第一 目的
- 第二 用語の定義
- 第三 適用範囲
- 第四 対象の要件
- 第五 有効性及び安全性
- 第六 品質等の確認
- 第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止
- 第八 インフォームドコンセントの確保
- 第九 公衆衛生上の安全の確保
- 第十 情報の公開
- 第十一 被験者の選定

### 第二章 研究者等の責務等

### 第三章 研究計画書

### 第四章 倫理審査委員会

### 第五章 インフォームド・コンセント等

### 第六章 厚生労働大臣の意見等

### 第七章 個人情報等

### 第八章 重篤な有害事象への対応

### 第九章 研究の信頼性確保

### 第十章 雑則

## 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」 について(厚生科学課長通知)

- 制定の趣旨
- 旧指針からの主な変更点
- 研究計画書の記載事項等

別表1: 研究計画書に記載しなければならない事項及びその内容

別表2: 研究計画書に添付しなければならない資料及びその内容

別表1の別添: 遺伝子治療等臨床研究  
計画書に係る品質及び安全性  
に関する評価項目の記載にお  
ける留意事項について

治験の指針との整合性  
品質試験や安全性確保の明確化

# 指針の改正ポイント(1)

## 適用範囲

増殖性ウイルスベクター、細菌ベクター、DNAワクチン、iPS細胞等、新たな遺伝子治療の開発が行われている



■ 治療のみならず**予防**を目的とした臨床研究も含める(遺伝子治療等)

(以下、Q&Aより)

- **野生型あるいは弱毒型腫瘍溶解性ウイルス(OV)**: 遺伝子治療に含まれないが、安全性等の懸念は組換えOVと同様であることから、実施機関の求めに応じて中央で審査を行うことは可能
- **核酸医薬品(アンチセンス、siRNA等)**: 遺伝子治療等には該当しない遺伝子治療用ベクターに組み込んで発現させる臨床研究は該当
- **mRNA**: ヒトから抽出したもの、in vitro合成したmRNAは該当しない

# 指針の改正ポイント(2)

## 対象疾患等

遺伝子治療等臨床研究の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。

1. 遺伝子治療等臨床研究による治療・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。
2. 被験者にとって遺伝子治療等臨床研究により得られる**利益が、不利益を上回る**ことが十分予測されるものであること。また、当該研究が**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。

「生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患」との制限を撤廃

# 指針の改正ポイント(3)

## ■多施設共同研究への対応

複数の研究機関で実施する遺伝子治療等臨床研究において、総括責任者は複数の研究機関の研究計画書の登録を代表して行うことができる

## ■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

10年の必要とされる期間保存(保管期間の延長)

## ■研究に関する登録・公表を義務づける

■品質・安全性(課長通知別表1別添):薬機法に基づく開発との整合性⇒臨床研究の成果を薬事法での開発に活用

■治験及びEx vivo遺伝子治療等臨床研究は総則以外は適用外(別表1別添にはex vivoを残す。Ex vivoの研究計画書の作成の際にも参照することが望ましい)

# 「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」の改正に向けた取組み

# 「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」見直しの必要性

- 数度の改正が行われているが、品質、安全性担保に関する項目については、原案作成から20年近く見直しが行われていないため、科学技術の進歩や臨床試験の経験の反映が必要
- 国際共同治験等の推進には規制の国際調和が必要
- 品質・安全性に関して明らかにすべき項目等は示されているが具体的な記載が無い
- 非臨床試験についてICHガイドライン等での調和された要件と齟齬が生じている
- 治験開始前までに明らかにすべきデータと承認申請に提出すべきデータが区別されていない
- 別記も廃止
- ICH指針や見解を積極的に取り込む必要性

# 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 : 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 量見(PMDA)

PO:小澤敬也、山口照英

# 遺伝子治療関連指針改正の進捗状況

- 2012年度より遺伝子治療製品の臨床開発・実用化の促進を推進するためのガイドラインの整備の一環として小野寺班で指針改正案を作成
- 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、再生医療学会)及び産業界(製薬協、FIRM)からコメントを聴取(約350件)
- **コメントを参考に修正・記載整備した最終案とQ&Aを2015年10月に厚生労働省に提出**

**「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)」**

PMDA HPに掲載(<https://www.pmda.go.jp/files/000208790.pdf>)

⇒今年度中には発出される予定

# 改正案のポイント(1): 国際調和と公定書の引用

- ICHガイドラインや海外の遺伝子治療関連ガイドライン、ICH見解等を積極的に反映（国際調和を図る）⇒わが国で開発された遺伝子治療製品の海外での開発を促進
- 参照すべき公定書や指針等を引用することにより要件を明示

## 引用したガイダンス等

- ICHガイドライン
  - ベクターの遺伝的安定性(ICH-Q5B)
  - ベクター産生細胞のウイルス安全性 (ICH-Q5A)
  - ベクター産生細胞の考慮事項(ICH-Q5D)
  - ベクターの特性解析(ICH-Q6B)
  - ベクターの安定性(ICH-Q5C)
  - ベクターの非臨床安全性試験 (ICH-S6R)
  - がん原性試験ガイドライン(改正)(ICH-S1C R2)
- ICH 見解
  - 遺伝子治療ベクターの生殖細胞への意図しない組込みリスク
  - 遺伝子治療ベクターの体外排出
  - 腫瘍溶解性ウイルスベクターの考慮事項
- 日本薬局方(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン)
- 生物由来原料基準

## 改正案のポイント(2): 品質・安全性:臨床研究指針との整合性

- 臨床研究と医薬品医療機器法に従った遺伝子治療用製品の開発とでは求められる深さが異なる部分があるが、品質や安全性の要件に関してはできる限り整合性をとった  
(品質や安全性は同じレベルが求められるはず)  
⇒臨床研究から治験への円滑な移行を図る
- ウイルスベクター、非ウイルスベクター、ex vivo遺伝子治療に分け、ベクターの構造と機能、製造方法、特性解析と品質試験、非臨床試験に整理してできるだけ記載を揃え、要件を明確化した
- 臨床研究は施設ごとの承認であるが、治験での開発はどの施設でも実施されることを前提としている。ロットの概念や原液、製品など薬事特有の概念や承認申請に必要な試験などについては書き分けた

# 改正指針(案): 目的と適用範囲

目的: 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保のために必要な基本的事項を定める。

(治験開始時までには明らかにすべき事項に加え、治験の進行に伴い承認申請時までには明らかにすべき事項や治験で考慮すべき事項等も含む指針に示された事項を全て満たすことを求めているわけではない)

適用範囲:

- 遺伝子治療用製品 (遺伝子組換え腫瘍溶解性ウイルス製品を含む)
- 遺伝子導入したヒト加工細胞製品 (再生医療製品)
- 予防を目的とする遺伝子発現構成体を含む医薬品 (組換え生ワクチン等)

⇒ これらを総称して「**遺伝子治療用製品等**」と表記

(ワクチンについては削除の可能性)

# 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 第3章 製造方法 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 遺伝子発現構成体</li> <li>2. 遺伝子導入方法及びベクターの特性               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ウイルスベクター</li> <li>2) 非ウイルスベクター</li> </ol> </li> <li>3. 標的細胞 (ex vivo、in vivo)</li> </ol>	8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 開発の経緯</li> <li>(2) 導入する遺伝子</li> <li>(3) 遺伝子の導入方法               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ウイルスベクター</li> <li>2) ウイルスベクター以外の方法</li> <li>3) 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合</li> </ol> </li> <li>(4) 被験者に投与する最終産物の組成</li> </ol>
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 第7章 治験の実施が可能であるとした理由	11. 非臨床における安全性及び有効性の評価
第8章 治験の概要	
第9章 倫理性への配慮	<b>臨床研究と薬機法での開発の整合性を目指した</b>

# 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 (1) 増殖性ウイルス出現の可能性 (2) 細胞傷害性 (3) 染色体への遺伝子組込み (4) 発現産物の異常発現に起因する安全性 (5) がん原性 (6) 免疫原性 (7) 一般毒性試験	第6章 非臨床試験 1. ヒトでの有効性を示唆するための試験 2. 生体内分布 3. 非臨床安全性試験 (1) 一般毒性評価 1) 動物種の選択 2) 試験デザイン (2) 遺伝子組込み評価 (3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価 (4) 生殖発生毒性評価 (5) ベクターに関する考慮事項(免疫原性と免疫毒性評価) (8) 増殖性ウイルス出現の可能性	非臨床における安全性及び有効性の評価 (1)臨床的有效性を予測するための試験 (2)生体内分布 (3)非臨床試験における安全性の評価 1) 一般毒性 2) その他 ①免疫原性 ②造腫瘍性(遺伝子導入細胞) ③生殖細胞への意図しない組込みリスク ④併用療法における安全性評価
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

FIH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

# 改正案のポイント: 第6章 非臨床試験

## First-in-Human臨床試験のための非臨床試験要件の明確化

1. ヒトでの有効性を示唆するための試験

2. 生体内分布

3. 非臨床安全性試験

(1) 一般毒性評価

1) 動物種の選択

①一般原則 ②動物種の数 ③代替法の使用

2) 試験デザイン

①一般原則 ②用量設定 ③観察及び検査項目 ④回復性

(2) 遺伝子組込み評価(一般原則、生殖細胞への組込リスクの評価)

(3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価

(がん原性の評価、造腫瘍性の評価)

(4) 生殖発生毒性試験

(5) ベクターに関する考慮事項

(免疫原性及び免疫毒性評価):

(6) 増殖性ウイルス出現の可能性

← 遺伝子治療で特に課題となる項目

遺伝子治療での考え方について具体的に記載

遺伝子治療で特に課題となる項目

# 改正案：第8章 治験の概要

確認申請は投与する製品の品質・安全性の確認が目的であり、  
治験の内容は問われなかったが、薬事戦略相談では必要

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

- (1) 適応症として選択した疾患
- (2) 治験計画
- (3) 治験実施の正当性
- (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) 治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 ←

海外の規制動向やICHの議論を踏まえたもの  
追跡期間：ベクターの種類による適切な期間を設定  
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

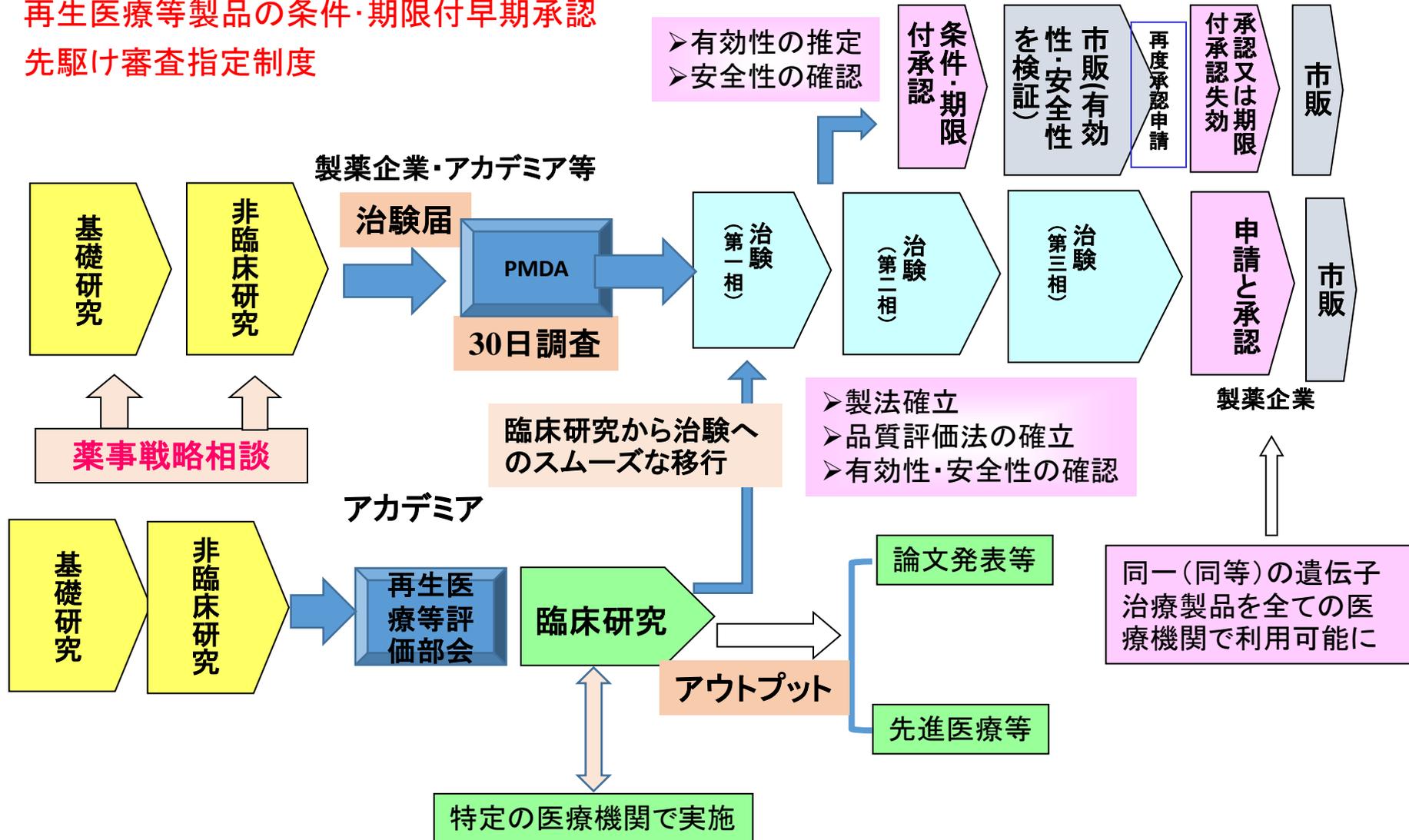
← ICH見解 (shedding)を参考

# 遺伝子治療製品により迅速な開発に向けたスキーム

## 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】

再生医療等製品の条件・期限付早期承認  
先駆け審査指定制度



# 我が国の遺伝子治療用製品開発を促進する環境を整備していくために

## 遺伝子治療用製品指針

← 改正・更新には相当のリソースが必要

ICH, IPRF  
GTDGからの  
フィード  
バック

ベクター毎のガイダンス・RP

- AAV
- レンチウイルス
- 腫瘍溶解性ウイルス

遺伝子治療の重要課題に関するガイダンス・RP

- ウイルス排出
- First-in-human
- 生体内分布試験
- 製法変更

新規遺伝子治療技術の開発  
やリスク評価技術の進歩に相応した対応

Reflection paper、見解等の  
発出

- レトロウイルスの挿入変異のリスク評価
- ex-vivo遺伝子治療での細胞外ウイルスの残存性
- 増殖性レトロウイルス試験

個別審査  
のOutput

遺伝子治療臨床研究  
に関する審査委員会

- 多くの委員が日本の遺伝子治療をリードしている研究者
- 作業委員会での議論を以降の審査に反映することの意義

# 本日の内容

- 遺伝子治療の現状
- 海外の遺伝子治療の規制と国際調和
- 日本の遺伝子治療と関連規制
- 遺伝子治療指針の改正
- カルタヘナ法運用の見直し

# 遺伝子治療とカルタヘナ法

**カルタヘナ議定書**: LMOの特に国境を越える移動に焦点を合わせて、生物多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響を及ぼす可能性のあるもの(人の健康に対する危険も考慮したもの)の安全な移送、取扱い及び利用の分野において十分な水準の保護を確保することに寄与することを目的

**カルタヘナ法**: カルタヘナ議定書を日本で実施するための法律

遺伝子組換え生物等を用いた遺伝子治療臨床試験はカルタヘナ法の拡散防止措置を執らずに行う使用等(第一種使用等)に該当

⇒ 第一種使用規程を定め、生物多様性影響評価書を提出して大臣承認を受ける義務

## 問題点

- 大臣承認を得るのに時間がかかる(半年程度)
- 第一種使用規程を定めると途中での変更が難しい
- 患者の個室管理が大きな負担

⇒ カルタヘナの規制の見直しの要望

# カルタヘナ法に基づく第一種使用の評価と海外のViral Shedding+環境影響評価

## Viral Shedding

ウイルスの第三者への  
伝播防止  
CBER; ウイルス、バクテ  
リア、OVを含むガイドラ  
イン案  
EU: ICH 見解(ウイルス+  
ウイルスベクターの  
Shedding)

### 海外規制当局

## 環境影響評価

ヒトのみならず多様な生  
物に対する影響リスクを  
評価  
米国: 連邦法  
EU: ヨーロッパ指令

Viral Shedding及び  
環境影響に関する  
リスク評価

Viral Sheddingでは  
安全性のみならず、  
ウイルスベクターを  
第三者に伝播を防  
止すること

- 排出の測定法
- qPCR/qRT-PCR
  - 感染性アッセイ

## カルタヘナ法

最初の頃は検査によって排  
出がないと判断されてから  
外部環境に、第2種使用に  
近い取り扱い  
使用規程を途中から変える  
ことが困難

### 国内

## Viral Shedding

「ICH見解」(あまり参考にさ  
れていない)  
ICH見解では、臨床開発初期  
に排出等のデータを得ること  
により、臨床開発が進んだ段  
階ではモニタリング等も不要  
にするなどの対応が書かれ  
ている

カルタヘナ法第一種使  
用規程は欧米のViral  
Shedding及び環境影響  
に関する規制に対応す  
る

Viral Shedding Studyに  
基づき、安全性のみな  
らずウイルスベクター  
の第三者への伝播防  
止をどのように達成す  
るか

### Environmental-Risk:

FDA: Guidance for Industry: Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products 2015

EMA: Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products 2008

### Virus shedding:

FDA: Guidance for Industry. Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products (2015)

EMA: ICH Consideration: General Principles to Address Virus and Vector Shedding

# 遺伝子組換え生物等の臨床使用に関する 環境影響評価と排出試験の規制の比較

	日本	米国	欧州
カルタヘナ 議定書批准	あり	なし	あり
環境影響評価 ガイダンス	なし	あり	あり
環境影響評価 の対象	遺伝子組換え生物等	遺伝子治療用製品(プラスミドも)、ベクターワクチン、組換えウイルス、微生物製品	GMOを含有する遺伝子治療用製品(GTMP)
環境影響評価 治験開始前	必要 (カルタヘナ法 生物多様性影響評価)	不要	必要 (各国レベルでGMOの 環境影響評価)
環境影響評価 承認申請時	不要	必要	必要
排出試験 ガイダンス	ICH見解	あり	ICH consideration
治験での 排出試験	(必要)	承認申請時に必要	承認申請時に必要
排出試験の 実施法	1例目から排出がないことを確認して個室管理を解除	増殖性: Phase Iから実施 非増殖性: Phase II以降実施	英国: Phase Iで排出の量と期間、経路に関するデータを出来るだけ取得

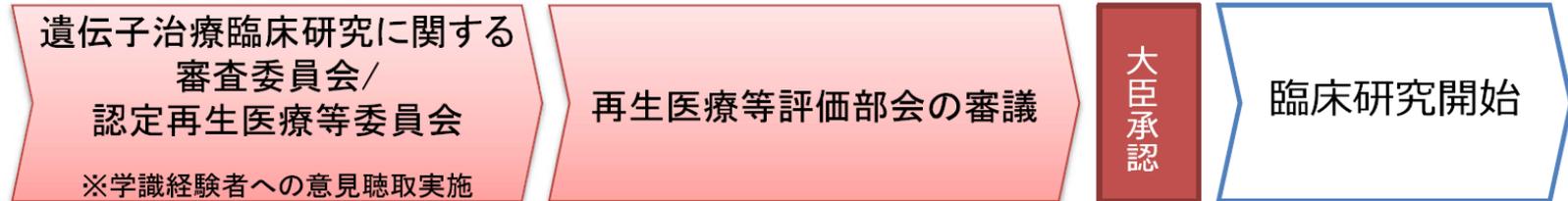
# カルタヘナ法の運用の改善

1. **Ex vivo**遺伝子導入細胞: 一定の要件\*を満たす場合、遺伝子導入細胞に遺伝子組換えウイルスは残存しないものとの判断で**カルタヘナ一種使用申請は不要**(2013)  
\*非増殖性レトロ、レンチでRCVが検出限界以下、培養や洗浄工程により細胞外の組換えウイルスが失活・除去され、RCV、ウイルスが検出限界以下 (平成25年12月16日生物由来技術部会資料)
2. 第一種使用規程における**個室管理に関する柔軟な記載**を可能とする(2015)  
⇒期間を規定せず「必要な期間」とする、途中で期間の変更が可能な記載とする等
3. **薬事戦略相談、治験相談でカルタヘナを含む**ことを明確化(2015)  
(平成27年2月24日再生医療製品・生物由来技術部会資料)
4. **カルタヘナ法の確認・承認手続の運用改善**(2016)  
(平成28年3月30日再生医療製品・生物由来技術部会資料、平成28年3月23日再生医療等評価部会)

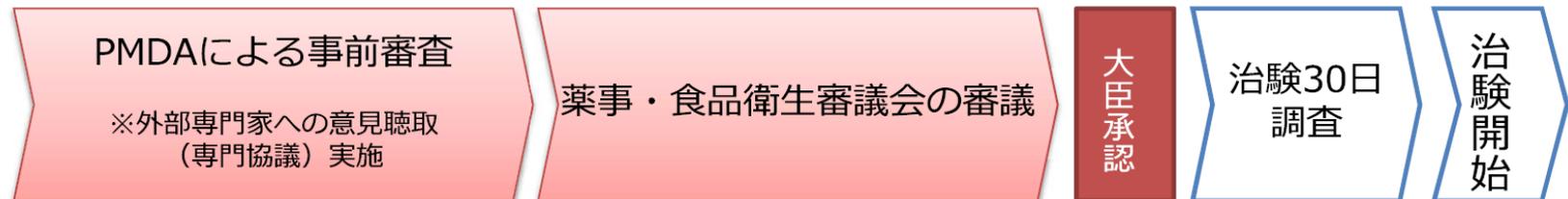
参考資料: 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく承認の申請等の事務手続等に関する質疑応答集(Q & A)について(平成27年7月16日事務連絡)

# 【参考】カルタヘナ法に基づく現行の承認手続の比較 (臨床研究-治験)

## 臨床研究



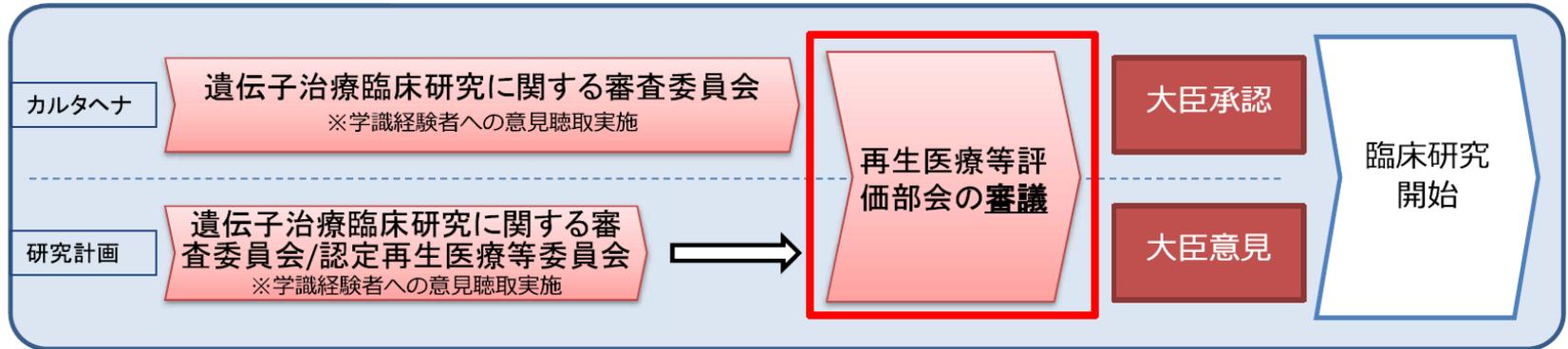
## 治験



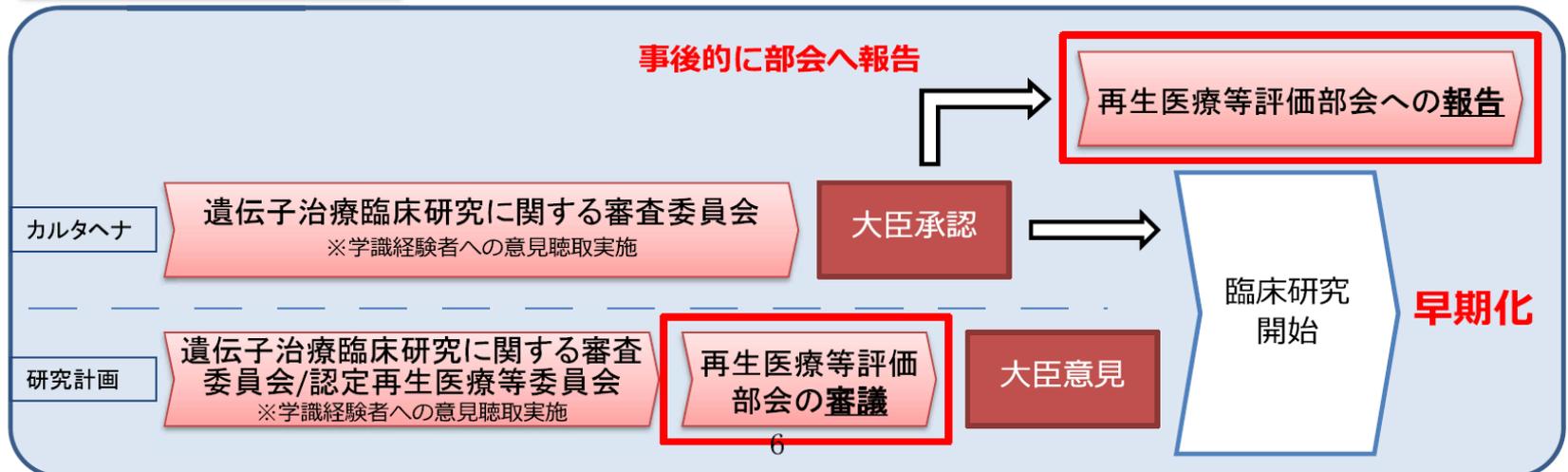
# カルタヘナ法の審査手続の合理化（案）（臨床研究）

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審査結果をもって学識経験者による意見とし、臨床研究開始を早期化（再生医療等評価部会で再度審議せずに結果を部会へ報告）

## 現行の手続の流れ



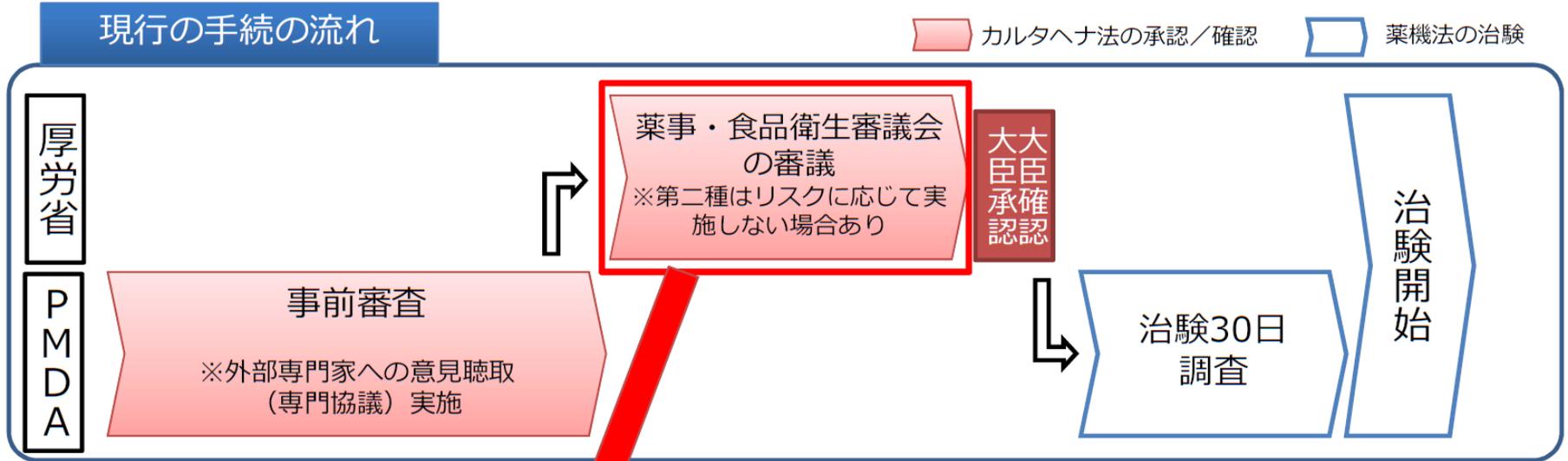
## 改正案



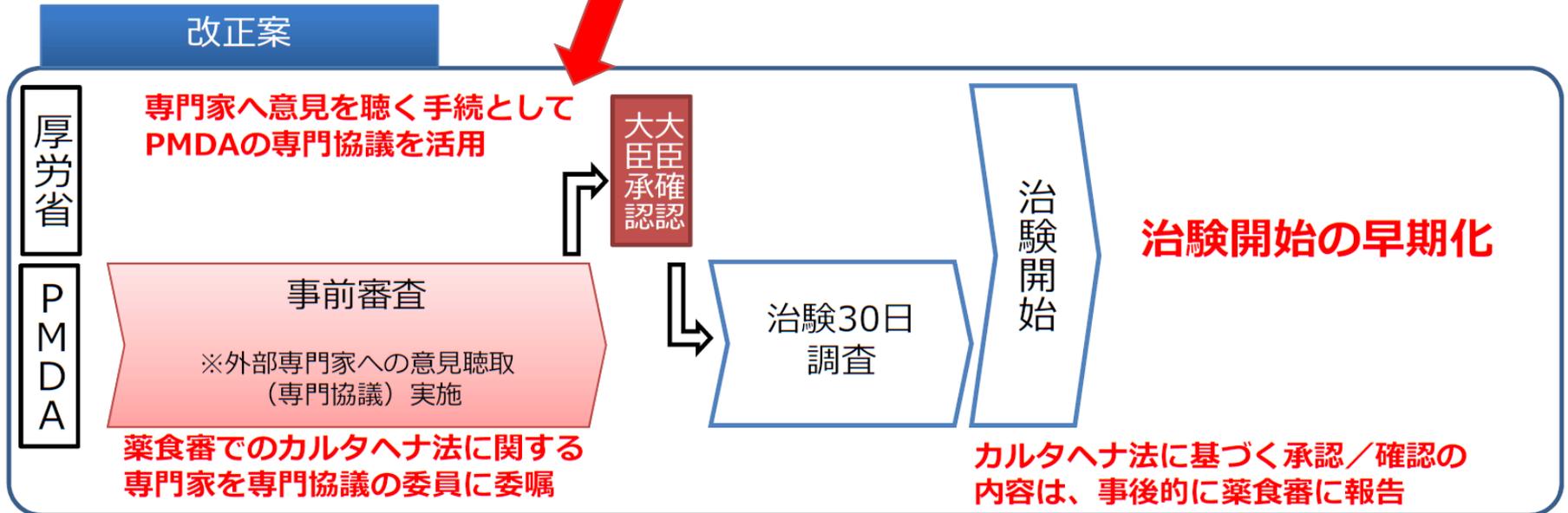
# カルタヘナ法の確認・承認手続の運用改善（案）（治験）

これまでの審査経験の蓄積から、PMDAにおいて十分評価が可能であることから、カルタヘナ法の承認／確認までの審査手続としてPMDAの専門協議を十分活用し、治験開始を早期化

## 現行の手続の流れ



## 改正案



# まとめ

---

- 遺伝子治療はこの5年間で実用化段階に入る
- 欧米の規制当局は遺伝子治療の進歩に対応するためにガイドラインの改定や個別課題に関する考え方を提示
- 日本の遺伝子治療の規制は再生医療の実用化促進策によりこの5年間で大きく変化、遺伝子治療の推進にも期待
- 遺伝子治療の指針の改定やカルタヘナ法運用の見直しが進む
- 進歩の激しい遺伝子治療製品の開発の促進には、最新の科学的レベルに基づく評価を積極的に取り入れること、適切なガイダンスを先導的に示すことが重要

# ご清聴ありがとうございました

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部のHPでは遺伝子治療に関する情報の提供を行っています

<http://www.nihs.go.jp/mtgt/section1.html>

- ・遺伝子治療トピックス
- ・日本で実施が承認されている遺伝子治療臨床研究一覧
- ・遺伝子治療関連ガイドライン

など