

# 「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 — 遺伝子治療用製品の開発促進のために —



国立医薬品食品衛生研究所  
遺伝子医薬部  
内田恵理子

バイオロジクスフォーラム第13回学術集会  
2/29/2016

# 本日の内容

- 日本の遺伝子治療と関連規制の現状
- 遺伝子治療臨床研究指針の改正
- 「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」の改正に向けた取り組み

# 遺伝子治療とは

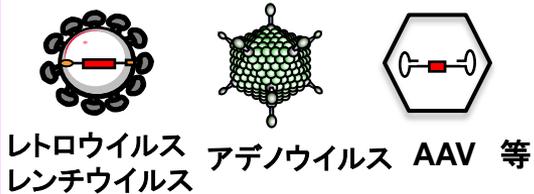
遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること(指針の定義)

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

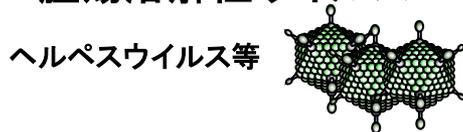
## ◆ ウイルスベクター



## ◆ 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

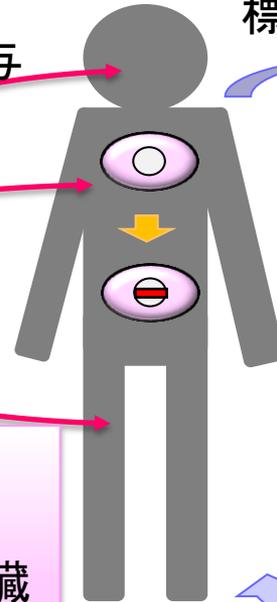
培養、増幅

ベクターによる遺  
伝子導入

培養、増幅

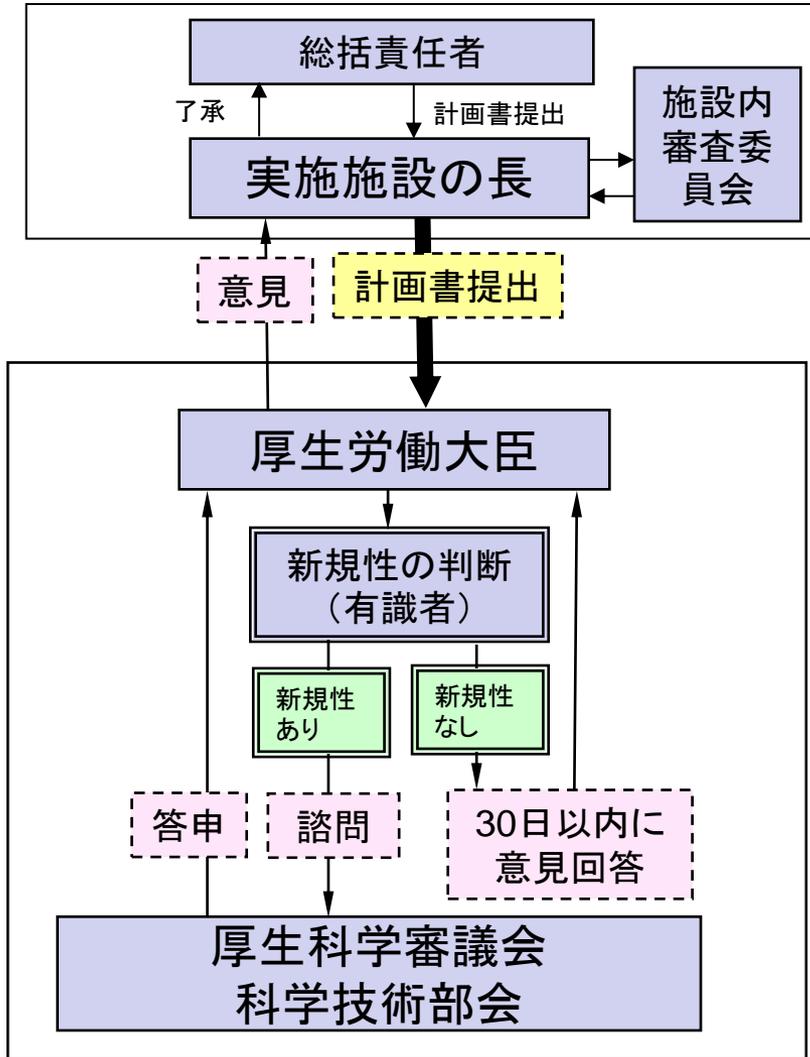
輸注

遺伝子導入細胞



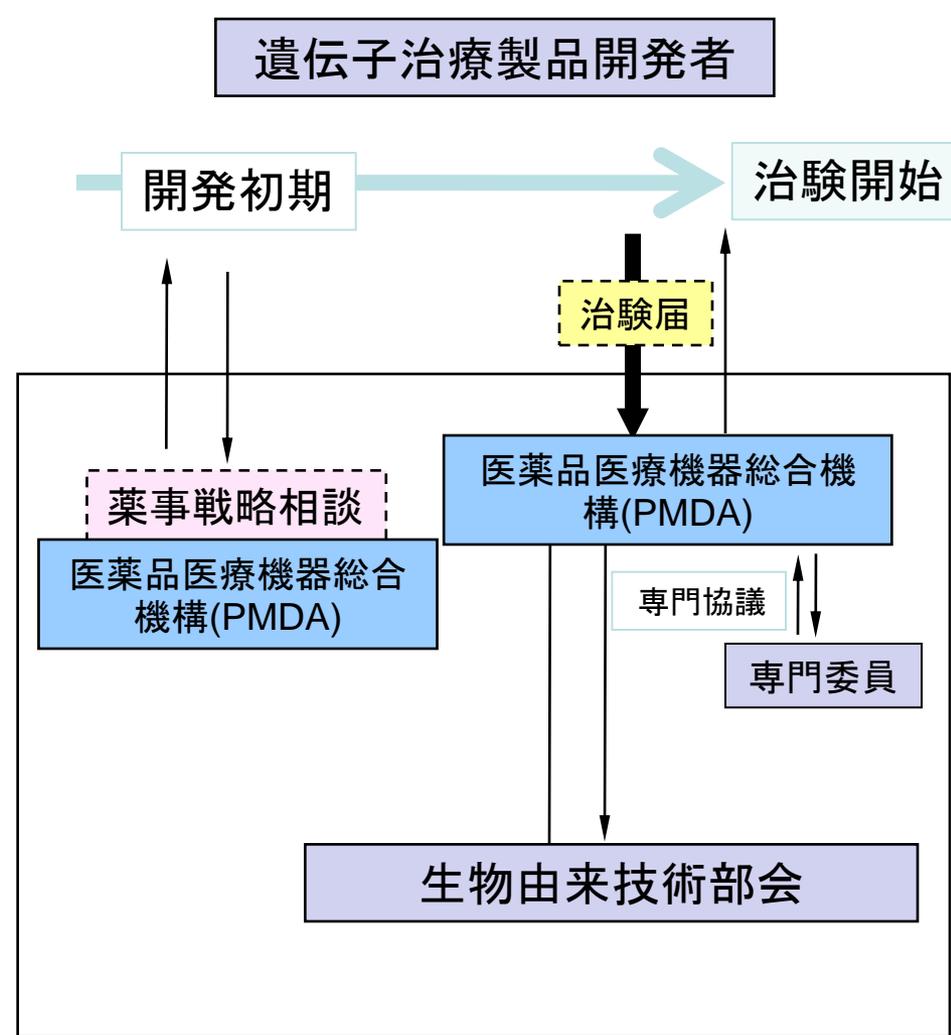
# 遺伝子治療臨床試験の審査体制(2014.11以前)

## 臨床研究



遺伝子治療臨床研究に関する指針

## 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

# 最近の遺伝子治療の規制の変化

## 治験

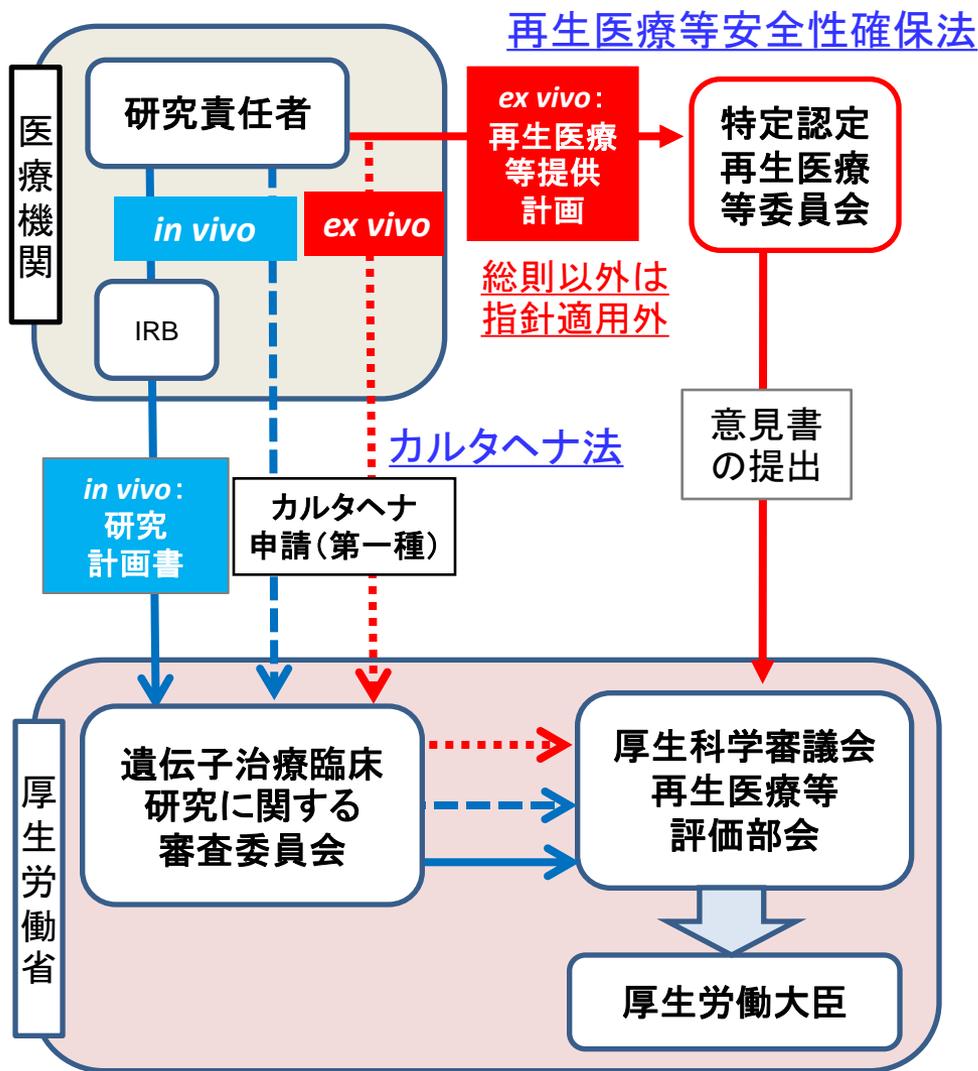
- 治験前の指針への適合確認申請制度の廃止(2013), 薬事戦略相談による開発初期からのアドバイス体制
- 医薬品医療機器法の施行(2014)  
⇒ 遺伝子治療用製品は再生医療等製品に分類され  
条件・期限付早期承認制度が適用

## 臨床研究

- 再生医療等安全性確保法の施行(2014)  
⇒ *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(2015)  
⇒ 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」告示

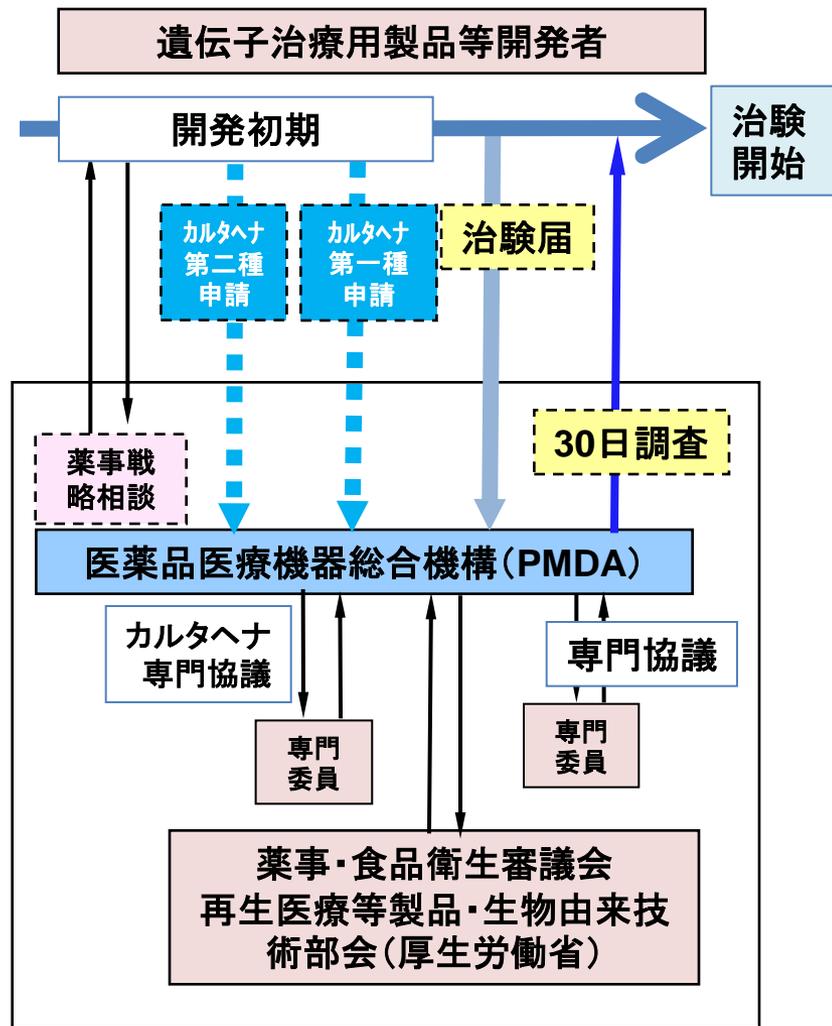
# 遺伝子治療臨床試験開始までの流れ

## 臨床研究



遺伝子治療等  
臨床研究に関する指針

## 治験



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

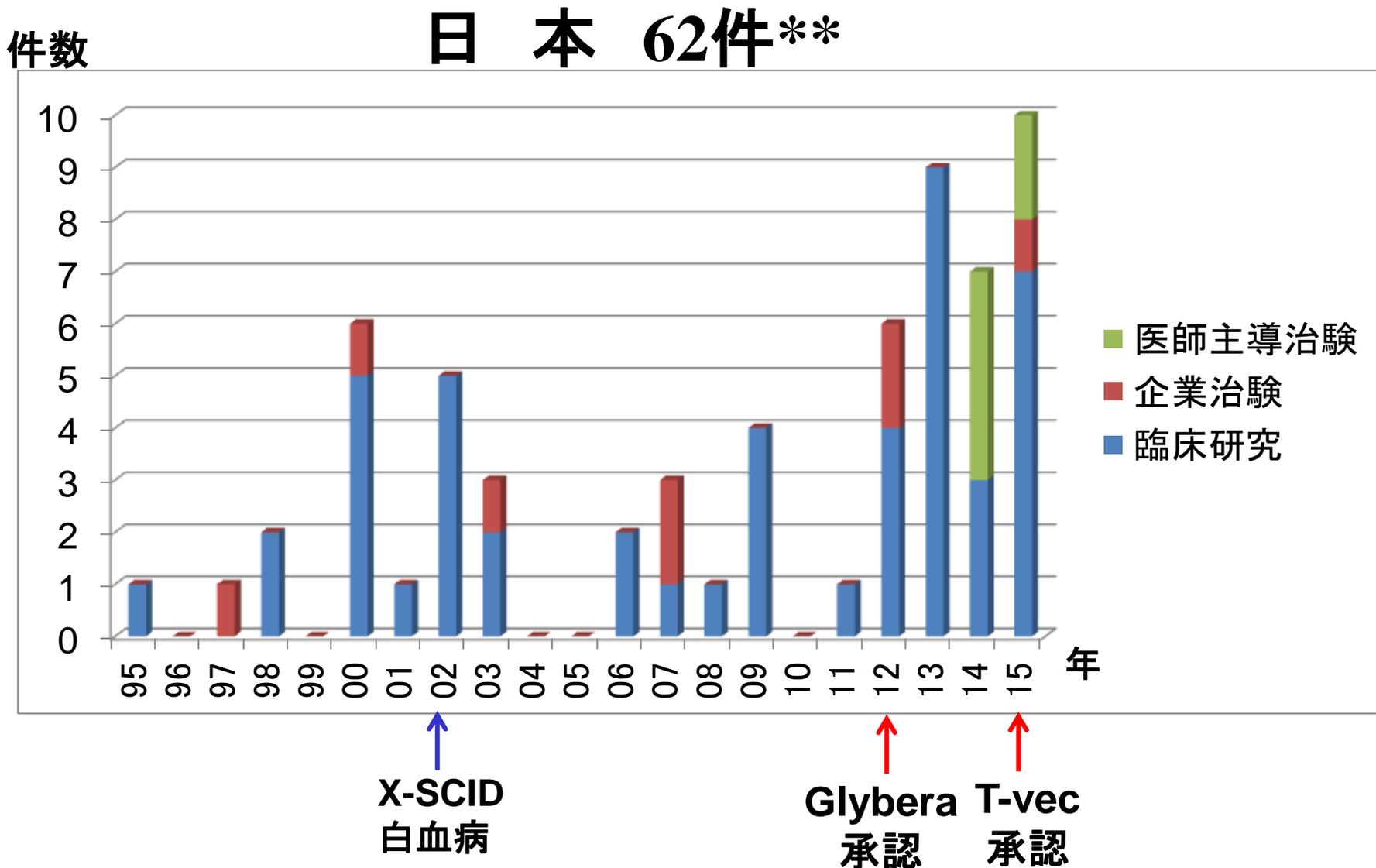
全世界合計 2210件\*

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-)

\*:臨床研究と治験で変更あり

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

- 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実用化に結びつけるため、さらなる取組が必要
  - ⇒臨床開発のためのガイドラインの整備

# 本日の内容

- 日本の遺伝子治療と関連規制の現状
- **遺伝子治療臨床研究指針の改正**
- 「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」の改正に向けた取り組み

# 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

- 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・安全性に関して20年改正されていない、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

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

# 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」改正点

- **遺伝子治療等の適用範囲**: 治療のみならず**予防も含める**  
(腫瘍溶解性ウイルス、核酸医薬品、mRNAはQ&A参照)
- **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(課長通知別表1別添)**: 薬事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
- Ex vivo遺伝子治療は総則以外指針適用外(別表の品質、安全性評価項目にはex vivoを残す)

# 本日の内容

- 日本の遺伝子治療と関連規制の現状
- 遺伝子治療臨床研究指針の改正
- 「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」の改正に向けた取り組み

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 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

- 「**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)のコメントを聴取(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)**

# FDA: Guidances for Gene Therapy Products

<b>Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy</b>	<b>Mar 1998</b>
Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for <b>Delayed Adverse Events</b>	Nov 2006
Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for <b>Replication Competent Retrovirus</b> 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 ( <b>CMC</b> ) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications	Apr 2008
Guidance for Industry: <b>Potency Tests</b> 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 <b>early-phase clinical trials</b> of cellular and gene therapy products	Jul 2015
Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or <b>Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products</b>	Aug 2015
Draft guidance for industry : Recommendations for <b>microbial vectors used for gene therapy</b>	Oct 2015

# EMA: Guidelines for Gene Therapy Products

<b>Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products</b>	<b>Apr 2001</b>
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 ( <a href="#">reflection paper</a> )	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 ( <a href="#">reflection paper</a> )	Aug 2013
<b>Quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (Draft)</b>	<b>Mar 2015</b>

# 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)

- 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)

# ICH considerations for Gene Therapy

<p>General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors</p> <p>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</p>	<p>Oct 2006</p> <p>事務連絡 2015.6.23</p>
<p>General Principles to Address Virus and Vector Shedding</p> <p>ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方</p>	<p>Jun 2009</p> <p>事務連絡 2015.6.23</p>
<p>Oncolytic Viruses</p> <p>腫瘍溶解性ウイルス</p>	<p>Sep 2009</p> <p>事務連絡 2015.6.23</p>

# 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

# 改正案：第3章 製造方法(1)

以下の項目に従い、**遺伝子治療用製品の構造及び製造方法に関して詳細に説明すること。**  
**遺伝子治療用製品等の製造に用いた全ての原料、原材料等の構成成分を示すこと。**  
**製造工程のフローチャート等を用いて工程管理の概略を示し、その妥当性を説明すること。**  
**一定の品質を持った製品の製造を保証することでヒトに投与するための品質が確保されていることを説明すること。**

## 1. 遺伝子発現構成体

- (1) 遺伝子発現構成体の構造 (模式図、制限酵素切断位置、**全塩基配列**)
- (2) 目的遺伝子の由来、構造及び機能
- (3) 発現調節要素の構造及び機能
- (4) 目的遺伝子からの発現産物の構造及び機能
- (5) その他の構成要素並びに翻訳可能領域の配置及び機能

### **全塩基配列解析：遺伝子発現構成体の全塩基配列を示すこと**

ウイルスベクターの構造：**ベクターの全塩基配列解析を可能な限り実施し、配列分析を行い、評価すること。**・・・少なくとも目的遺伝子、ランキング領域(目的産物をコードする塩基配列の5'及び3'両端に隣接する非コード領域をいう。)、プロモーター、エンハンサー、スプライシング配列等及びウイルスの特性を変更するために行った改変領域については、塩基配列解析を実施すること。その他の塩基配列のうち、機能が未知のものについては、過去に報告された配列との相同性検索等の配列分析を行うこと。

# 改正案：第3章 製造方法(2)

## 2. 遺伝子導入方法及びベクターの特性

### (1) ウイルスベクターを用いて遺伝子を導入する場合

- 1) ウイルスベクターの構造
- 2) ウイルスベクターの由来及び性質
- 3) ウイルスベクターの製造に用いる原料及び製造方法
- 4) ウイルスベクターの製造工程と工程管理
- 5) バンクシステム(MCB/WCB; MVB/WVB)(構築法、特性解析、管理法)

### (2) 非ウイルスベクターを用いて遺伝子を導入する場合

- 1) 非ウイルスベクターの構造
- 2) 非ウイルスベクターの由来及び性質
- 3) 非ウイルスベクターに用いる原料及び製造方法
- 4) 非ウイルスベクターの製造工程と工程管理
- 5) バンクシステム

## 3. 標的細胞

### (1) in vivo 投与方法(ベクターの投与)の場合

### (2) ex vivo 投与方法(遺伝子導入細胞の投与)の場合

- 1) 標的とする細胞の由来及び性質並びに選択理由
- 2) ドナー細胞の適格性
- 3) 標的細胞の採取法
- 4) 遺伝子導入細胞の調製方法(細胞培養及び遺伝子導入操作)
- 5) 遺伝子導入細胞に残存するベクター及び工程由来不純物の評価

### 臨床研究に関する指針との整合性

- ウイルスベクターと非ウイルスベクター、*ex vivo* に整理
- 製造工程、精製の全工程に関する説明事項、及び製法変更時での対応を含めて具体的に記載
- セルバンク・ウイルスバンクの樹立法、特性解析、ウイルス安全性等の必要項目を詳細に記載
- ドナースクリーニング等は細胞指針に準じて詳細に記載

# 改正案の構成と改正ポイント: 第4章 品質管理

## 1. 規格及び試験方法

規格項目及び値は、治験の進展にともない、より適切なものにしていくことが必要とされるものであり、**感染性因子の試験を除き、治験に入る際には少なくとも暫定値を設定しておくこと**。試験すべき項目も治験の進展に伴い、より適切な試験を設定すること。

### (1) ベクターの特性解析と品質試験

#### (in vivo投与方法)

- 1) 特性解析(遺伝子構造構造、発現量等)
- 2) 感染性因子(無菌試験、マイコプラズマ、迷入ウイルス、増殖性ウイルス)
- 3) 純度試験(エンドトキシン、プラスミドの定量・性状、ウイルスベクターの製造由来不純物等)
- 4) 生物活性及びウイルス力価(感染性粒子と非感染性粒子の比率、粒子あたりの感染価等)
- 5) 含量(ウイルス粒子数/力価、プラスミド濃度)
- 6) その他製品の特性に応じて実施する試験

### (2) 遺伝子導入細胞の特性解析及び品質試験

#### (ex vivo投与方法)

- 1) 特性解析(表面マーカー、導入コピー数等)
- 2) 感染性因子(無菌試験、マイコプラズマ、迷入ウイルス、増殖性ウイルス)
- 3) 純度試験(エンドトキシン/発熱性物質試験、タンパク質/ペプチドの残存、目的外細胞等)
- 4) 細胞数(生細胞数、目的細胞数下限値、投与細胞数の上限値)
- 5) 細胞生存率(生存率の下限値)
- 6) 生物活性

- ベクターと遺伝子導入細胞に分け記載、臨床研究指針との整合性
- 感染性因子試験は参照すべき公定書やガイドラインを引用

## 2. 製品化

## 3. ロット間製造管理(臨床開発の進行に伴い必要)

(本指針独自)

# 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) 遺伝子組換え

#### (3) 腫瘍形成

(がん原)

#### (4) 生殖発生

#### (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

#### 動物種の選択: POC

導入遺伝子が薬理作用を示す適切な動物の選択  
⇒適切な動物種が存在しない場合は相同遺伝子の導入も一案(ヒトへの外挿性の妥当性)

薬で特  
る項目

#### 動物種の選択: 安全性試験

- 非げっ歯類、げっ歯類の2種は必須ではない
- 投与方法の安全性(脳内投与や心筋内投与)は適切な大動物が必要な場合もある
- GLP試験の実施が困難な場合もある(P2対応等)  
⇒できるだけGLPに沿うように試験を実施すること

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

2) 試験デザイン

① 一般原則 ② 用量設定

- 有効性の評価(標的細胞・組織への分布の確認)
- 安全性の評価(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  
⇒分布が見られなくても主要臓器は安全性試験のターゲットとする

(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

2) 試験デザイン

① 一般原則 ② 用量

(2) 遺伝子組込み評価(一般原則、工程細胞、遺伝子発現の評価)

(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

がん原性の評価: ベクターの発現産物の影響、挿入変異、  
キャリアーの影響

造腫瘍性の評価: 遺伝子導入細胞の挿入変異

- 試験の実施を必ずしも求めているわけではない
- 重篤な疾患を対象とする場合には、挿入変異や造腫瘍性評価を行わなくてもよい可能性がある

⇒動物試験でリスクが全て明らかになるわけではないので、  
ベクターや対象疾患に応じて長期フォローアップが重要

遺伝子治療で特  
に課題となる項目

で  
る  
こ  
と

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

# 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  
— AAV  
— レンチウイルス  
— 腫瘍溶解性ウイルス  
遺伝子治療の重要な課題に関するガイダンス  
— 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  
作業委員会

- 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

# まとめ

---

- 遺伝子治療の規制は最近大きく変わり、再生医療とともに遺伝子治療の推進も期待される
- 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」が施行された
- 臨床研究指針との整合性を考慮した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の改定が進む

**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**

*National Institute of Health Sciences*