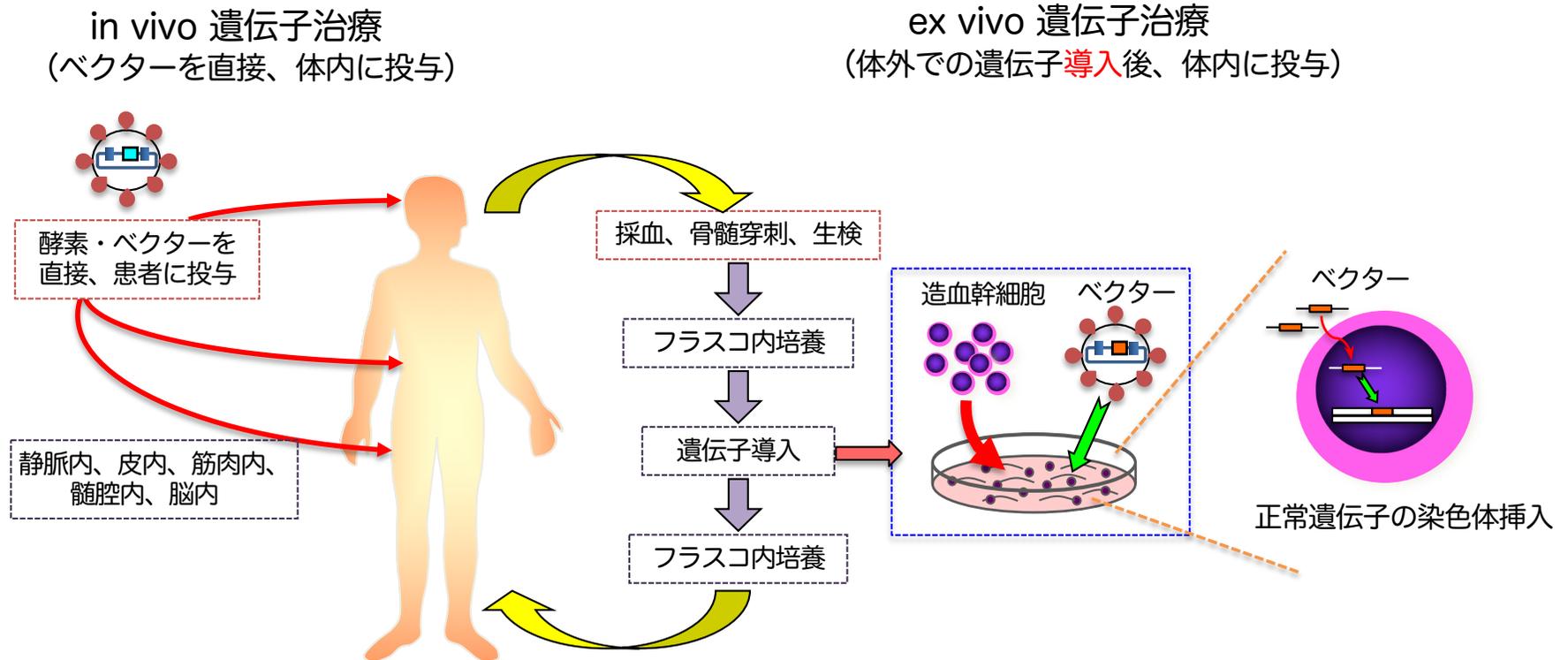


遺伝子細胞治療・再生医療等製品

「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的とした以下の行為

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 (gene addition)

(13文科振第114号、科発第0327001号 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 平成14年 3月27日)



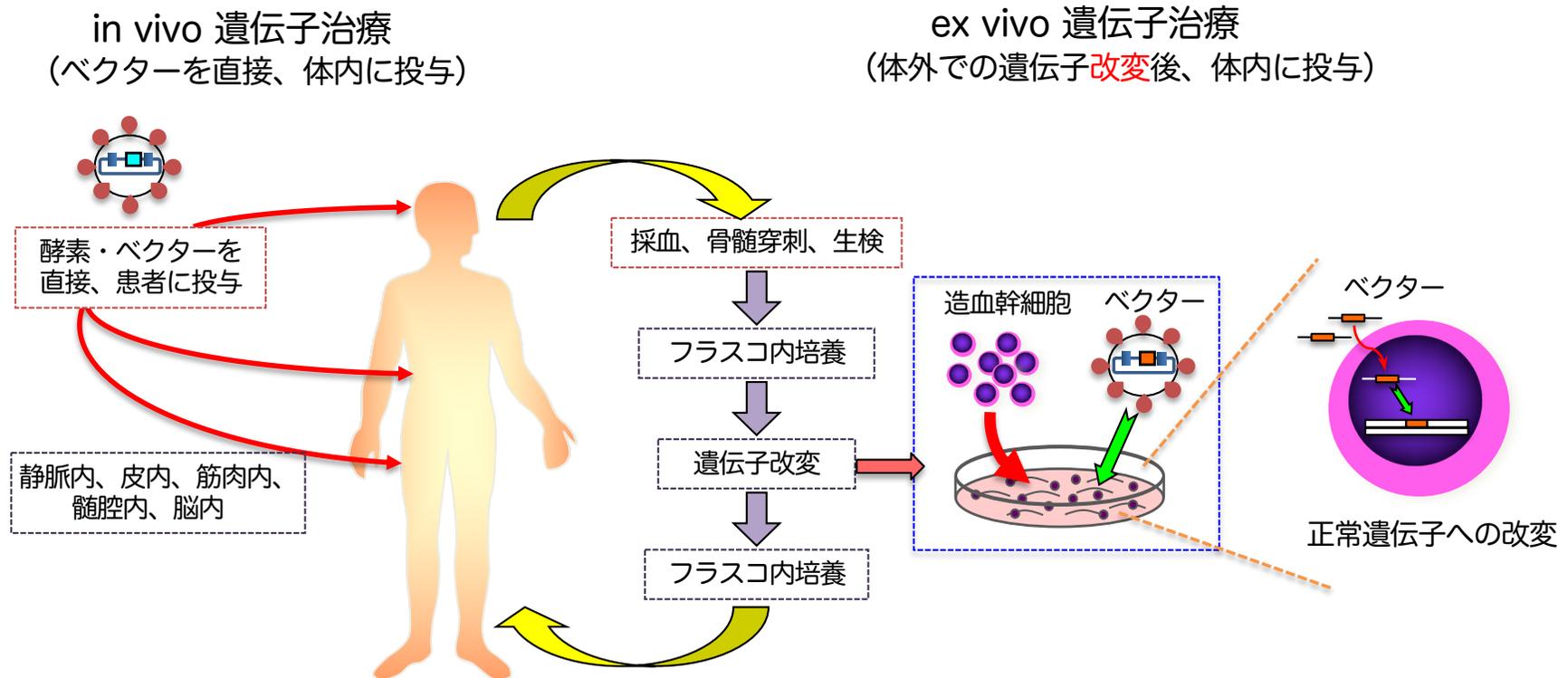
遺伝子細胞治療・再生医療等製品

「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的とした以下の行為

1. 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 (gene addition)
2. 特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること (gene correction)
3. 遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること (gene modifications, ex vivo)

2と3はゲノム編集対応

(厚生労働省告示第48号 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 平成31年 2月28日)



臨床研究と治験の関連法律・指針

	臨床研究			治験		
	細胞	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>	細胞	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>
法律・指針	再生医療等安全性確保法		臨床研究法 (遺伝子治療臨床研究に関する指針)	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)		
実施の可否を判断する委員会・組織	(特定) 認定再生医療等委員会	特定認定再生医療等委員会 (阪大第2)	認定臨床研究審査委員会 (院内) 遺伝子臨床研究に関する審査委員会 (国)	医薬品医療機器総合機構		
審議する部会	厚生科学審議会・再生医療等評価部会			薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会		
名称	再生医療等 (技術)		遺伝子治療	再生医療等		
一般名	特定細胞加工物		ベクター	(ヒト) 細胞加工物	遺伝子治療用製品・腫瘍溶解性ウイルス・ワクチン等医薬品	
カルタヘナを判断する委員会・組織	—	遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会		—	医薬品医療機器総合機構	
カルタヘナ審査部会	—	厚生科学審議会・再生医療等評価部会		—	薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

遺伝子治療臨床研究に関する指針改正のポイント

臨床研究法との関係

「臨床研究法」に規定される遺伝子治療等臨床研究を実施する場合、臨床研究法の遵守すべき規定に加えて、改正指針の第1章、第3章に規定される項目を遵守する必要がある。

遺伝子治療等臨床研究に関する指針改正案

第1章 総則

第2章 遺伝子治療等臨床研究に関し遵守すべき事項等

第3章 臨床研究法に定める臨床研究に該当する遺伝子治療等臨床研究に関し遵守すべき事項等

第3章において、臨床研究法による規定の他に、指針の上乗せとして遵守すべき事項

○ 有害事象発生時の手続き

「疾病等」という介入治療との因果関係がある事項のみを報告の対象としているが、指針では、「有害事象」として因果関係の有無に関わらず報告の対象としている。

○ 試料及び情報、倫理審査委員会の審査資料の保管期間を10年間とする

遺伝子治療等を行う事での身体への影響を長期間フォローする必要があるため、臨床研究法に規定される保管期間よりも長期間となっている。

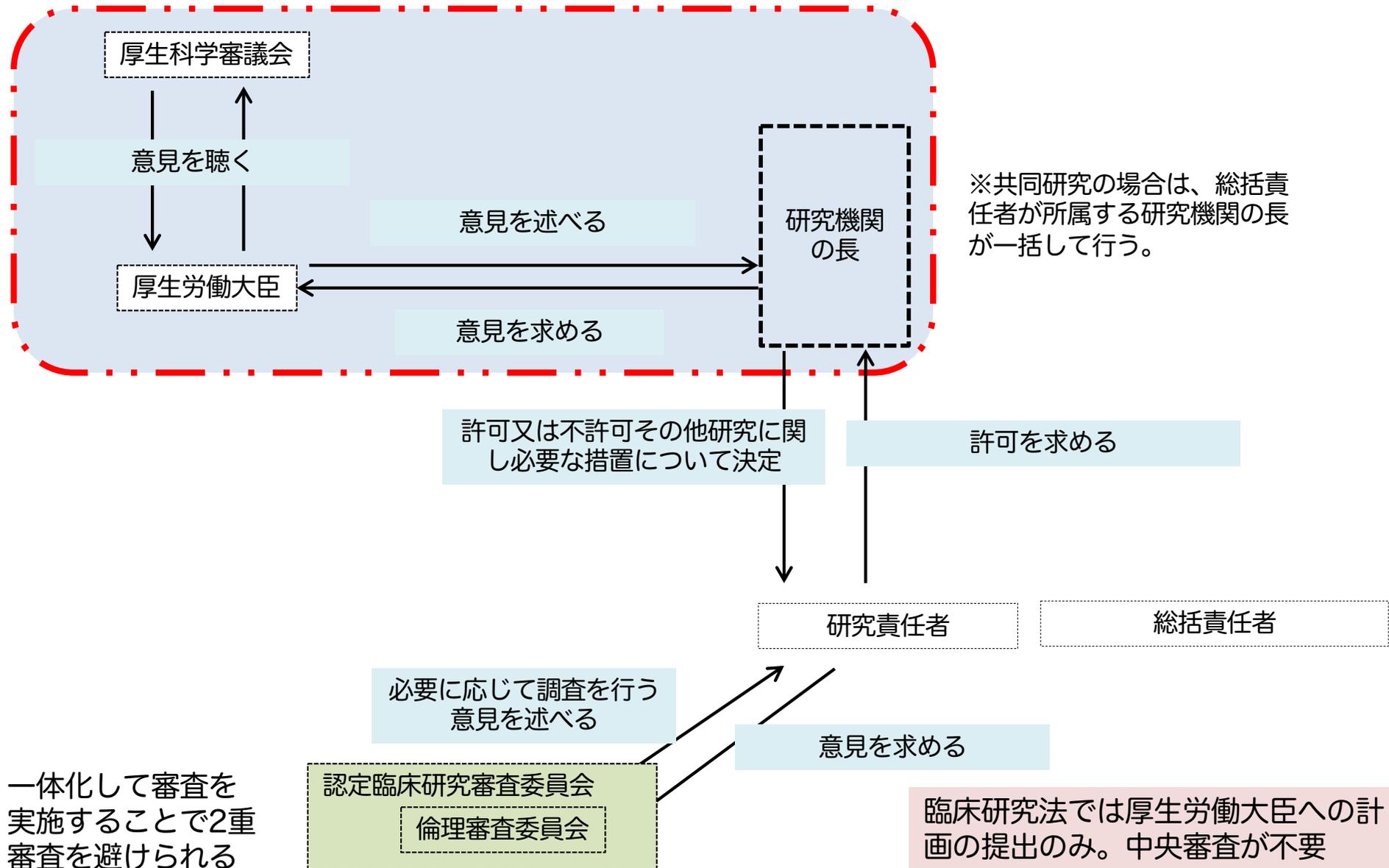
○ 海外への試料・情報を提供する場合の手続き

海外への試料・情報を提供する場合の手続きについて、指針で規定している。

○ 厚生労働大臣への意見を求める手続き

遺伝子治療等臨床研究の実施や研究計画書の変更にあたっては、臨床研究法の手続きに加え、指針においては、大臣に意見を求めるよう規定している。

研究計画書の作成及び研究計画書の変更（軽微な変更を除く） 臨床研究法への対応



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

(H25.11.27)

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

1) 医薬品・医療機器との個別の定義付け

- ・ **医薬品**や**医療機器**とは別に「**再生医療等製品**」を**新たに定義**し、再生医療等製品の「**章**」を設ける。
- ・ 人の細胞に培養等の加工を施したものであって、① 身体の構造・機能の再建・修復・形成や、② 疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は**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
- * これらいずれも**人の細胞**等を用いることから、**品質が不均一**であり、**有効性の予測が困難**な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

2) 条件及び期限付き承認制度の導入

- ・ 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、**条件及び期限付き**で特別に**早期に承認**できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。

* 原則7年を超えない範囲を想定

3) 安全対策等の整備

- ・ **医師等**は、製品の使用に当たって患者に対して**適切な説明**を行い、**使用の同意**を得るように努める。
- ・ **使用成績に関する調査**、感染症定期報告や使用の対象社等の係る**記録と保存**など、**市販後の安全対策**を講ずる。
- ・ 健康被害に関しては、副作用被害救済制度及び感染等被害救済制度の対象とする（PMDA）。

4) その他の改正事項

- ・ **製造所**における**製造管理**又は**品質管理**の**基準を作成**し、品質・安全性を確保する（**再生医療等安全性確保法案**の下での細胞培養加工施設と共有）。
- ・ 業として人体から採取することは原則禁止されているが、再生医療等製品について、その製造業者や医療機関が人体から採取した血液を原料として、製品を製造することを可能とする（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律の改正）

再生医療等製品の種類

細胞加工製品

自己由来
同種由来
自己由来体性幹細胞由来
同種由来体性幹細胞由来
自己由来iPS(様)細胞由来
同種由来iPS(様)細胞由来
ES細胞由来

遺伝子改変細胞

遺伝子治療用製品

非増殖型ウイルスベクター
プラスミドベクター

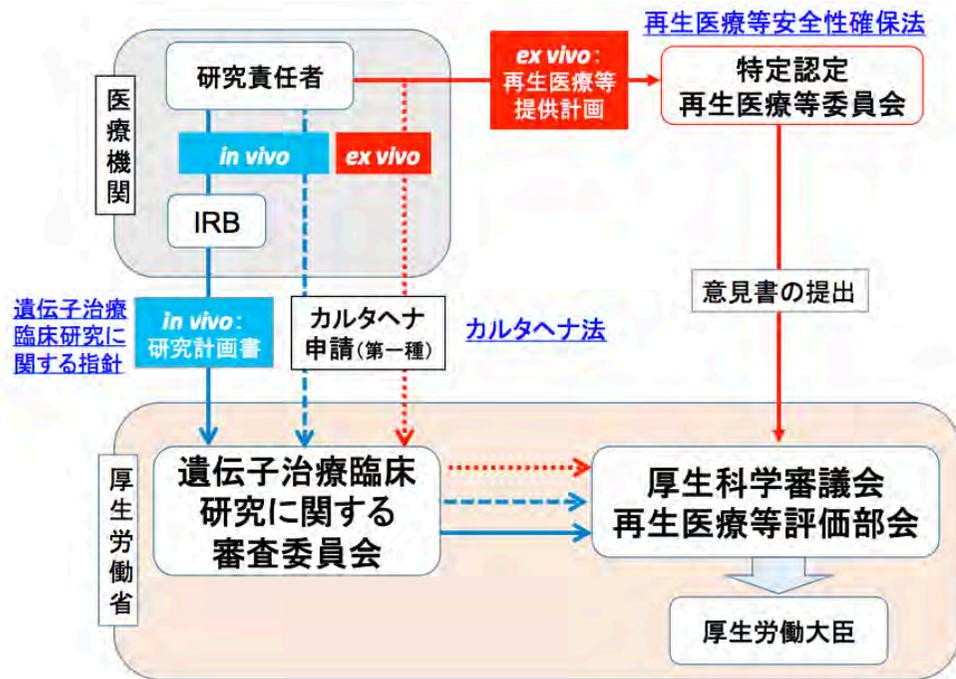
遺伝子改変
腫瘍溶解性ウイルス

腫瘍溶解性ウイルス

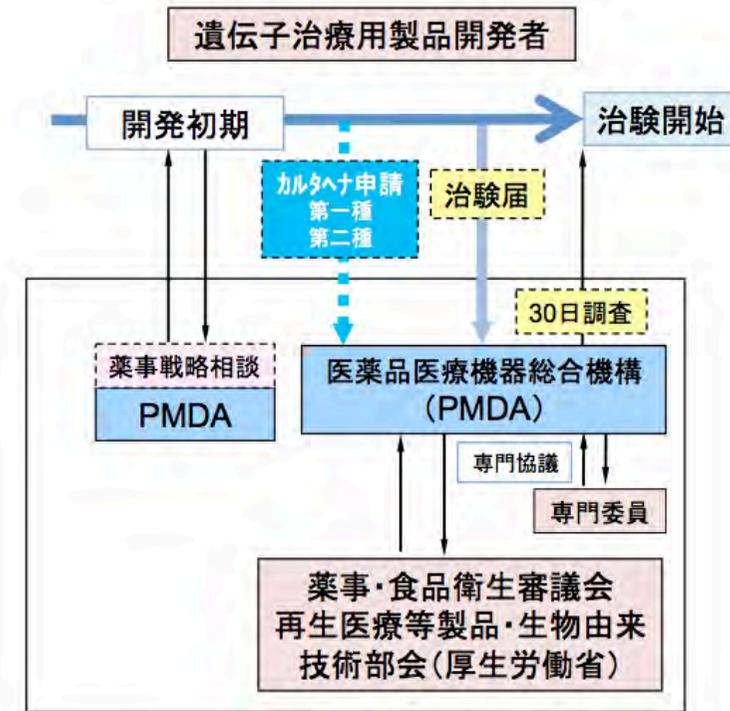
弱毒型増殖性ウイルス
ヘルペスウイルス
アデノウイルス

日本の遺伝子治療臨床試験の審査体制

臨床研究



薬事法上の治験



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

医薬品医療機器法
カルタヘナ法

遺伝子治療を行うには：GXP+カルタヘナ法

1. 臨床用ウイルス・ヒト細胞加工物（製造、品質、安定性）

Good Manufacturing Practices: GMP

Good Gene, Cell and Tissue Practices: GCTP

Good Quality Practices: GQP

2. 非臨床試験（POC、安全性）

Good Manufacturing Practices: GMP

Good Distribution Practices: GDP

Good Gene, Cell and Tissue Practices: GCTP

Good Laboratory Practices: GLP

3. 実施体制（臨床プロトコル、ICF、生物統計、DM）

Good Clinical Practices: GCP

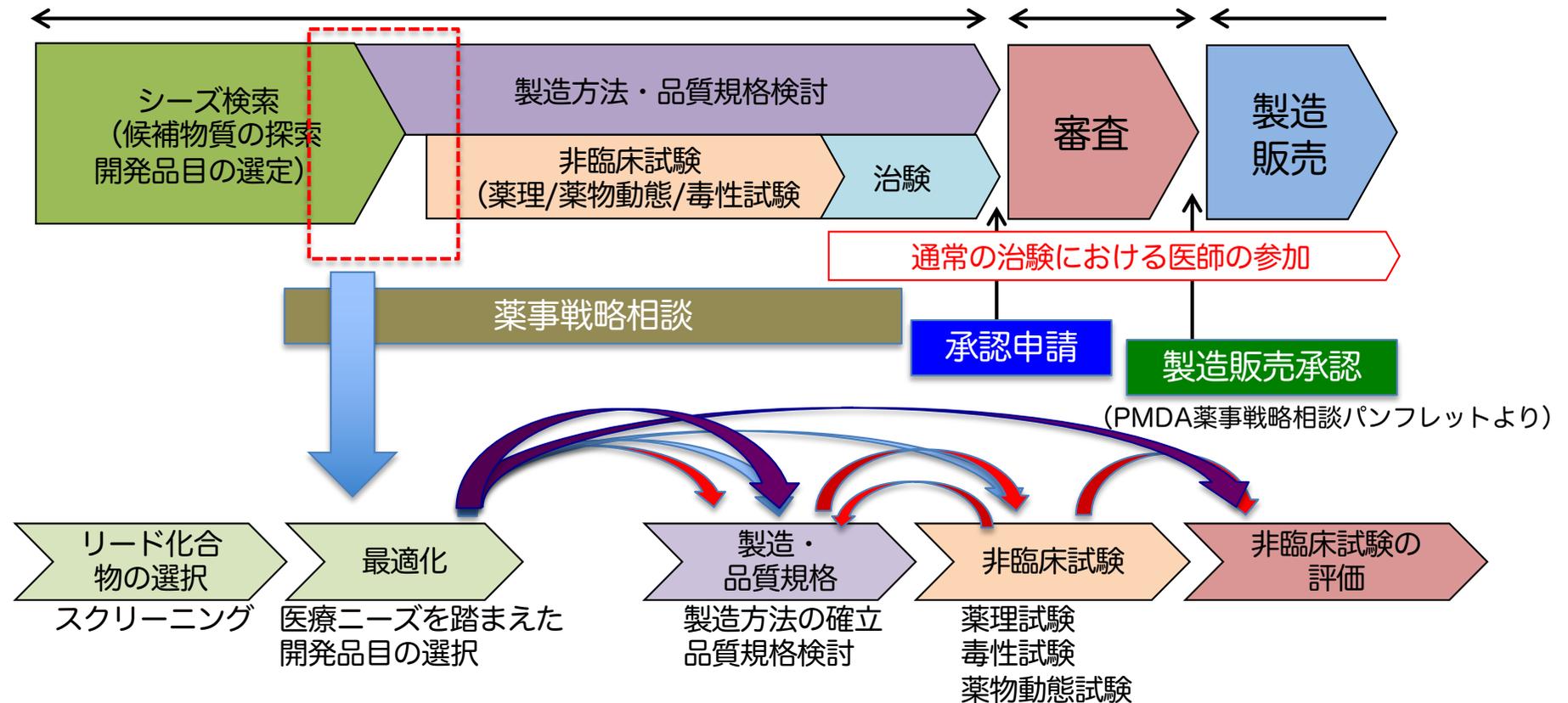
4. カルタヘナ法

第一種使用規程 ウイルス排泄管理、患者隔離（医療機関）

第二種使用規程 ウイルス製造方法（製造所）

（製造・販売承認前まで）

医薬品開発の流れ



安全性、有効性 (POC)を確認する前に **製造・品質規格** を行わなければならない

GMPに基づく **治験薬相当製造**と **GLP**に基づく **非臨床安全試験**の実施

海の物とも山の物とも分からない物に**大量の経費**と**人材**を投入



治験前の**開発スケジュール**に対する**十分な検討**と
試験製造や安全性試験に関する**利用可能な体制整備**

品質と安全性の確保

ISO9000の定義

品質 = 本来備わっている**特性**の集まりが、**要求事項**を満たす程度

要求事項 = 医薬品では**安全性**と**有効性**を意味する



医薬品の品質 = 製品が**安全性**と**有効性**を担保するための**必要条件**



では、如何にして製品の品質を担保するのか？



品質の担保に必要な**特性**を決定し、解析する（**特性解析**）

特性とはある種の事項を識別できる性質のこと



特性解析の基（品質の担保）に製品製造工程を作り上げる



特性解析のうち品質を担保するminimal requirementが**規格**

遺伝子治療用製品の特性解析の問題

細胞は複雑・・・動的な「生きている」システム

- ・細胞の形質は置かれる（微小）環境に依存する
 - ・種特異性
 - （ヒトの細胞の安全性を異種動物中（非臨床試験）で評価するのは難しい）
 - ・病態特異性（例：正常環境 vs 虚血環境）
- ・細胞は周囲の環境に対して作用する（薬理的・免疫学的・物理的作用等）
- ・細胞により均一性が低下する可能性がある（例：長期培養中）
- ・脱分化する可能性がある（例：長期培養中）
- ・遊走する可能性がある（体内動態）
- ・壊れやすい・寿命が有限である場合が多い（輸送・有効期間の問題）
- ・高度な精製、ウイルス不活化・除去が困難

細胞の特性解析が大切

従来の品質管理、非臨床試験、臨床試験のやり方が適用できるとは限らない

製品の多様性が高い

- ・リスクの在り処が様々

リスクベースアプローチ

- ・ 米国 : Docket Number 97N-0068
- ・ EU : Directive 2001/83/EC Annex I Part IV

「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」

前例主義的な安全対策ではなく、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関するリスク要因を探り当てることをベースに、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ方法

日米欧医薬品規制調和会議 (ICH)

品質リスクマネジメント・ガイダンス (Q9)でも採用 (2005年)

= 今日では医薬品規制の一般的な原則

想定されるリスクを、現在ある学問や技術を駆使して排除し、さらに、その科学的妥当性を明らかにした上でも、なおも残る「未知リスク」と、重篤な疾患に対し「この新たな治療機会を失うことで被るかもしれないリスク」との大小を勘案し、これら情報を全て公開した上で、治療の選択を患者自己決定権に委ねるという視点

Validation と Verification

Validation

製品の品質に影響を及ぼす変動要因をあらかじめ予想し、それを基に許容条件の下での製品製造工程を立案し、最終的には目的とする品質に適合した製品を恒常的に製造できる製造工程を文書化する体制を構築する

Process Validation

Verification

遺伝子治療用等製品では、倫理面から患者細胞を利用することができず、非臨床でのprocess validationの実施は困難であり、実際には治験における製造工程において、あらかじめ特定していた製品の品質に影響を及ぼす変動要因が許容条件の範囲内にあるかを確認し、それを文書化する方法



前臨床試験での暫定的な製品製造工程



実際の治験の中で**製造工程の見直し**が必要

平成24年度医薬品等審査迅速化事業費補助金
革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

事業実施機関は、レギュラトリーサイエンスの考え方を踏まえて、**独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）**及び**国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）**と**連携・人材交流**を行い、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の安全性と有効性の評価方法の確立に資する研究を実施し、国が作成する新薬・新医療機器審査・安全対策のガイドラインの世界初または世界同時発信につなげる。

本事業により、レギュラトリーサイエンスの推進による医療イノベーションの社会的調和を図るとともに、**アカデミア、審査側双方において、革新的技術及びレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成及びそのための体制の確立**にも資するものである。



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
国立成育医療研究センター・病院

指針見直しの必要性

- 品質、安全性担保に関する項目について、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
- ICH指針や見解を積極的に取り込む必要性

引用したガイダンス等（国際調和をはかる）

- 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（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）
- 遺伝子治療ベクターの非臨床安全性試験（ICH S6R）

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

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

- レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方
- レギュラトリーサイエンス推進業務
- レギュラトリーサイエンス推進業務の概要
- 研究推進業務
- 包括的連携・連携大学院
- 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
- 科学委員会運営業務
- 基準作成調査業務
- シンポジウム・ワークショップ

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業は、厚生労働省が行う事業です。

事業内容

レギュラトリーサイエンスの考え方を踏まえて、実施機関と、PMDA及び国立医薬品食品衛生研究所(NIHSS)と連携・人材交流を行い、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の安全性と有効性の評価方法の確立に資する研究を実施し、国が作成する新薬・新医療機器審査・安全対策のガイドラインの世界初または世界同時発効につなげる。

また、本事業により、レギュラトリーサイエンスの推進による医療イノベーションの社会的調和を図るとともに、アカデミア、審査側双方において、革新的技術及びレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成及びそのための体制の確立に資するものです。

PMDAにおける当該事業実施機関

分野	実施機関	研究内容	開始年度
医薬品	北海道大学大学院薬学研究院	がん、ナノテクノロジー	平成24年度
	東北大学大学院薬学研究所	ゲノム薬理学	平成24年度
	東京大学医学部附属病院	アルツハイマー病、臨床評価	平成24年度
	国立がん研究センター中央病院	がん、個別化医療、分子イメージング	平成24年度
	国立成育医療研究センター病院	小児疾患、遺伝子治療薬	平成24年度
	名古屋市立大学大学院薬学研究所	がん、個別化医療	平成24年度
	京都大学大学院医学研究科	アルツハイマー病、非臨床評価、薬剤疫学	平成24年度
	大阪大学大学院薬学研究所	核酸医薬	平成24年度
	東京大学医科学研究所	がんウイルス療法	平成25年度
	三重大学医学部附属病院	がんワクチン・免疫療法	平成25年度
医療機器	東北大学大学院工学研究科	がん、電磁波・超音波治療装置	平成24年度
	筑波大学医学医療系	整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト	平成24年度
	国立がん研究センター東病院	がん、次世代型内視鏡システム	平成24年度
	東京大学大学院工学系研究科	低侵襲治療機器	平成24年度
	早稲田大学先端生命科学センター(TWIns)	定量的評価法、国産人工弁	平成24年度
	国立循環器病研究センター	次世代型循環補助装置	平成24年度
	九州大学大学院医学研究院	循環器疾患、次世代型治療機器	平成24年度
再生医療製品	北海道大学大学院医学研究科	脳梗塞の再生医療	平成24年度
	国立成育医療研究センター	ES細胞	平成24年度
	千葉大学大学院医学研究院	脊髄損傷の再生医療	平成24年度
	京都大学iPS細胞研究所	iPS細胞、血小板等	平成24年度
	大阪大学大学院医学系研究科	心筋シート、角膜シート、軟骨再生等	平成24年度
	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	加工細胞の品質評価法	平成24年度
	国立研究開発法人理化学研究所	iPS細胞、ES細胞	平成25年度



国立成育医療研究センター病院

実施機関	国立成育医療研究センター・病院
ガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療臨床研究に関する指針 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
主体	医薬品
総括研究代表者(所属機関)	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)
副総括研究代表者(所属機関)	鳥田隆(日本医科大学 分子遺伝学)
開始年度	平成24年度 事業概要 <ul style="list-style-type: none"> H24年度ロードマップ H24年度成果
報告	H25年度 <ul style="list-style-type: none"> H25年度ロードマップ H25年度成果
	H26年度 <ul style="list-style-type: none"> H26年度ロードマップ H26年度成果
	H27年度 <ul style="list-style-type: none"> 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改正案 遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保に関する指針改定案に関する質疑応答 H27年度ロードマップ H27年度成果
	H28年度
備考	*(ただし、公表可能なものに修正しています) ここに掲載するロードマップ、成果及びその他の資料は、実用化促進事業の実施機関により作成されたものであり、医薬品医療機器総合機構の公式見解ではないことに留意してください。



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
(薬生機審発0709第2号 R元7.9)

遺伝子治療用製品の製造方法

1. 遺伝子発現構成体（**プラスミド等**）
 - (1) 遺伝子発現構成体の構造
 - (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

2. 遺伝子導入方法及びベクターの特性（**ウイルスベクター**）
 - (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

3. 標的細胞（**遺伝子導入細胞**）
 - (1) in vivo投与方法
 - (2) ex vivo投与方法
 - 1) 標的とする細胞の由来、生物学的特徴及び選択理由
 - 2) ドナーの適格性
 - 3) 標的細胞の採取法
 - 4) 遺伝子導入細胞の調製方法
 - 5) 遺伝子導入細胞の残存する工程由来不純物の評価

遺伝子治療用製品の品質管理

1. 規格及び試験方法

(1) ベクターの特性解析及び品質試験

- 1) 特性解析：ウイルスの構造、配列、発現量、細胞・組織特異性
- 2) 感染性因子に関する試験：無菌性・マイコプラズマ否定試験・迷入ウイルス試験・増殖性ウイルス試験（セルバンク、ウイルスバンク、中間工程及び最終製品で実施）
- 3) 純度試験：エンドトキシン試験・プラスミドの定量試験、構造試験、性状試験、タンパク質混入等の純度試験、ウイルスベクターの定量試験、非感染性粒子の残存量等
- 4) 生物活性及びウイルス力価
- 5) 含量（投与における物理量等）
- 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

- 1) 特性解析：細胞表面マーカー、サイトカイン産生能、ベクターコピー数、細胞の系譜
- 2) 感染性因子に関する試験：無菌性・マイコプラズマ否定試験・迷入ウイルス試験・増殖性ウイルス試験（セルバンク、ウイルスバンク、中間工程及び最終製品で実施）
- 3) 純度試験：エンドトキシン試験・使用したサイトカイン、成長因子、抗体、血清等の残存量
- 4) 細胞数
- 5) 細胞生存率
- 6) 生物活性

2. 製品化：

遺伝子治療用製品等の製品化方法についての詳細（logistic等も）

3. ロット間製造管理：

臨床開発の進行に従い、承認申請を考慮して複数のロットの試験を実施し、その結果に基づいた製品の均質性及び恒常性が得られるためのロット管理方法

遺伝子治療用製品の安定性試験・非臨床試験

安定性試験

遺伝子治療法製品等のヒトに投与するまでの安定性を評価し、適切な保存条件及び保存期間の設定（ICH-Q5C ガイドライン「生物製品の安定性試験」を参考

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：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
 - 1) 一般原則
 - 2) 生殖細胞への意図しない遺伝子組込みリスク評価
 - (3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価
 - 1) がん原性の評価
 - 2) 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）
 - (6) 増殖性ウイルス出現の可能性

非臨床安全性試験 (FDA)

遺伝子治療用製品の生体内分布及び持続性に評価

1. 動物モデル

- 1) 使用する製品は臨床で使用するもの（最終産物）と同等であること（生体内分布に影響がある）
- 2) 動物モデルは雌雄を用いること、片性の場合は理由を示すこと
- 3) 齧歯類の場合は解析時のマウスを各性最低でも5匹、大型動物の場合は各性3～5匹
- 4) 動物の年齢や生理学的状況を考慮し、生体内分布や維持性を評価すること
- 5) 可能であれば、臨床で使用される投与方法（経路等）と同じくすること
- 6) 投与可能な最大容量（MFD）か実際に臨床で使用する量を投与すること。また、量依存性効果も評価する
- 7) 毒性試験内で評価されていないのなら、遺伝子治療用製品の存在・持続と毒性の関係を安全性評価として実施すること（体重、臨床病理、臓器病理、組織等）
- 8) 遺伝子治療用製品の生体内分布及び時速性を評価するため複数点にて解析すること

2. 組織回収と解析

- 1) 回収する組織は最少でも、血液、投与部位、生殖腺、脳、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓とすること
使用する遺伝子治療製品や投与部位を考慮し、リンパ節や皮下、筋肉、骨髄を含める
- 2) 周囲の正常組織の混入に注意すること
- 3) PCRのような定量性で感度の高い解析法を使用すること（ヒトにおいても解析可能であること）
 - ・ゲノムDNA 1 μ gあたり50コピー以下を測定限界することで95%の信頼性をもって解析可能である
 - ・各組織最低でも3サンプルを解析。各組織1サンプルをスパイクコントロールとすることで精度管理を行う
 - ・各組織ごと得られる量を考慮して、適切な解析回数を決定すること

3. その他

各遺伝子治療用製品のvivo評価に関する結果及び解釈がばらつきが多いため、動物実験を開始する前にCBER (Center for Biologics Evaluation and Research) のOTAT (Office of Tissue and Advanced Therapeutics) に相談することを推奨する

国際共同治験における問題点 FDA, EMA

1. 我が国特有の規制をどうするか

- ・ 生物由来原料（ウシ血清、アルブミン、トランスフェリンなど）
- ・ 治験における未承認薬、未承認医療機器の扱いは

2. 我が国で遺伝子治療の治験があまり行われていない

- ・ 遺伝子組換えウイルスのQC・QAに関して
- ・ 非臨床安全性試験はどうか（毒性試験、免疫系試験、GLP）
- ・ 長期的フォローアップをどうするか（genotoxicity）

3. カルタヘナ条約への対応

第一種使用規程 ウイルス排泄管理、患者隔離（医療機関）

第二種使用規程 ウイルス製造方法（製造所）

遺伝子細胞治療後の長期フォローアップが必要と考えられる

1. 遺伝子治療用製品がヒトゲノムに挿入する特性を有しているもの
レトロウイルス（ガンマレトロウイルス、レンチウイルス、フォーミーウイルス）由来ベクター
トランスポゾン要素を有しているベクター
2. ゲノム編集機能を有するもの
off target event
3. 導入遺伝子の長期発現を促すもの
VEGF等の成長因子やp53等の細胞分裂に関わる遺伝子の長期的発現
CAR-TやT細胞受容体等の免疫認識に関わるもの
mRNAや免疫調節遺伝子を発現するもの
4. 潜在性・再活性化
ヘルペスウイルスのように潜在性・再活性化を示すもの
5. 持続的感染能を有するもの
制限増殖型アデノウイルス等の複製可能ウイルスやリステリア等の細菌によるもの

加えて、標的細胞や組織、患者状況（免疫系、死亡率）、疾患の特性を考慮して判断

臨床試験における安全性評価

LTFU観察の期間

- ・ 遺伝子治療用製品のin vivoが持続する期間
- ・ 導入遺伝子の発現が予想される期間
- ・ in vivoにおける遺伝子治療用製品の特性
- ・ 投与経路
- ・ 治療患者の期待される生存期間と背景
- ・ LTFU観察を行う際に可能的及び科学的妥当性（治療効果の期間）

一般的な推奨期間

- ・ 15年：ガンマレトロウイルス、レンチウイルス、トランスポゾン等のヒトゲノム挿入型
- ・ ~15年：ヒトゲノム編集による製品
- ・ ~5年：AAVベクター

加えて、使用するベクターの特性を考慮

- ・ 潜在性（ヘルペスウイルス）、ゲノムに挿入しないが発現が長期化するもの（AAV）

以下の項目を記載

- ・ 患者受診スケジュール、血液等の検体採取計画、モニタリングの方法、注意すべき臨床での事項
- ・ 正確な記録の管理・保管
- ・ 医療技術提供者（Health care providers: HCPs）に対するテンプレート、マニュアル
- ・ 直接検査が侵襲性が高い場合は代用試験（surrogate test）。但し、規制側と相談

国際共同治験における問題点 FDA, EMA

1. 我が国特有の規制をどうするか

- ・ 生物由来原料（ウシ血清、アルブミン、トランスフェリンなど）
- ・ 治験における未承認薬、未承認医療機器の扱いは

2. 我が国で遺伝子治療の治験があまり行われていない

- ・ 遺伝子組換えウイルスのQCに関して
- ・ 非臨床安全性試験はどうか（毒性試験、免疫系試験、GLP）
- ・ 長期的フォローアップをどうか（genotoxicity）

3. カルタヘナ条約への対応

- ・ 第一種対応に関して ウイルス排泄管理、患者隔離（医療機関）
- ・ 第二種対応に関して ウイルス製造方法（製造所）

カルタヘナ法

- ・ 生物多様性条約 (Convention on Biological Diversity: CBD) (1993年、批准)

希少種の取引規制や特定の地域の生物種の保護を目的とする既存の国際条約 (ワシントン条約、ラムサール条約) を補完し、生物の多様性を包括的に保全し、生物資源の持続可能な利用を行うための国際的な枠組み

- ・ 生物多様性条約バイオセーフティに関するカルタヘナ議定書 (2003/ 2004 公布/効力)

遺伝子組換え技術などのモダンバイオテクノロジーによって**改変された生物**の中で、生物多様性と持続可能な利用に**悪影響を及ぼすもの**に対して対策を講ずるための**適切な手続き**を定めた**議定書**

1999年2月コロンビア カルタヘナでの特別締約国会議の議決、 2000年 カナダ モントリオールで採択

- ・ **遺伝子組換え生物の国境を越える移動に着目した国際的な枠組み**であり、
 - ・ 事前情報提供による輸出入に関する手続きの規定や
 - ・ 安全な移送と取扱い及び利用の分野における適切な手続きを規定している。
-

- ・ **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に確保に関する法律**

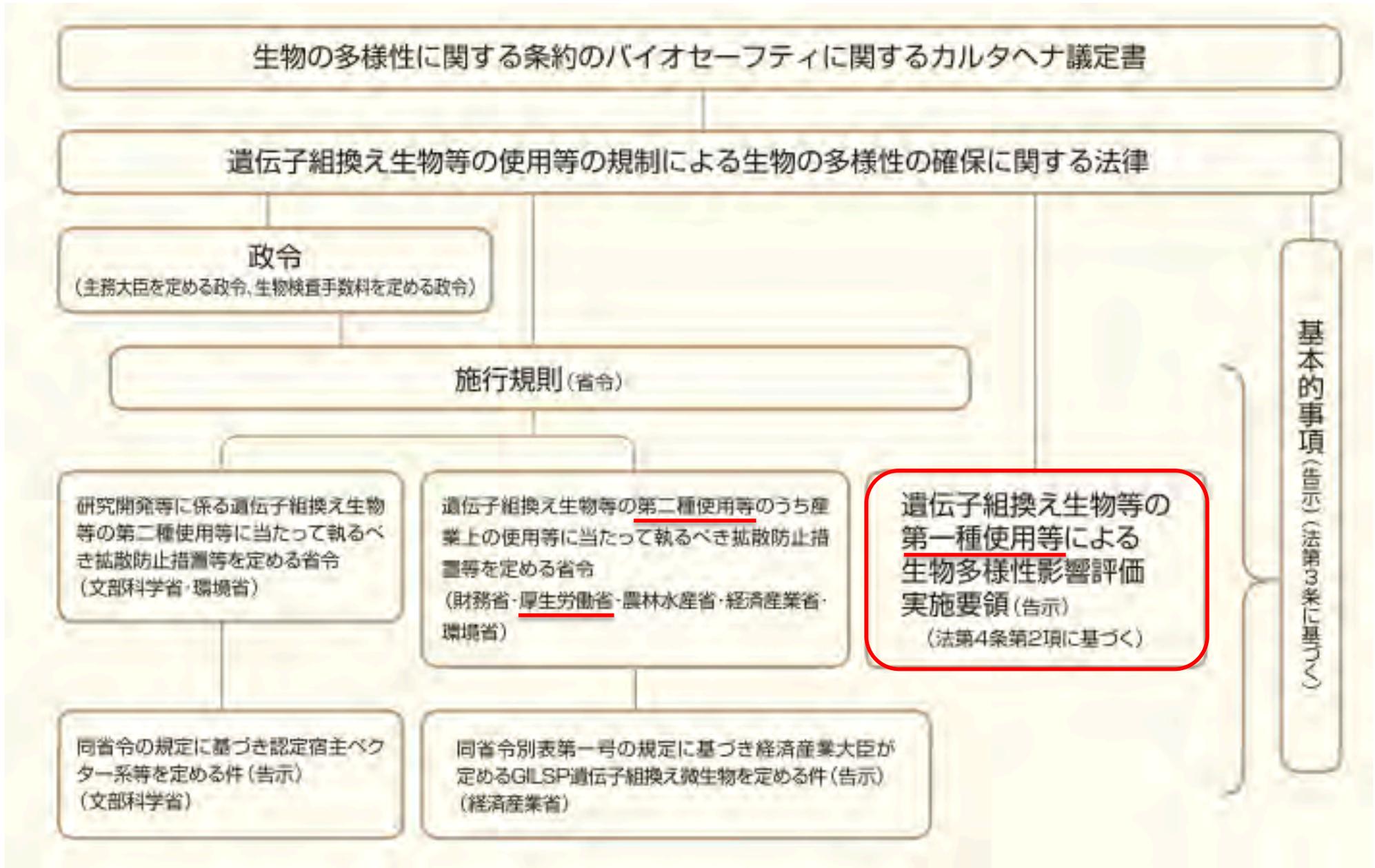
旧来の「組換えDNA実験指針」が廃止され、本法律が罰則規定をもって置き換わった。

生物多様性の確保のために、**遺伝子組換え生物等の使用等の規制**を講ずることにより、カルタヘナ議定書の実施を確保し、また人類の福祉及び国民の健康で文化的な生活を確保する。

「第二種使用等」 環境中 (大気、水、土壌等) への拡散を防止する (通常の研究等)

「第一種使用等」 環境中への拡散防止を行わない (遺伝子組換え作物の栽培、**遺伝子治療**)

法律の体系



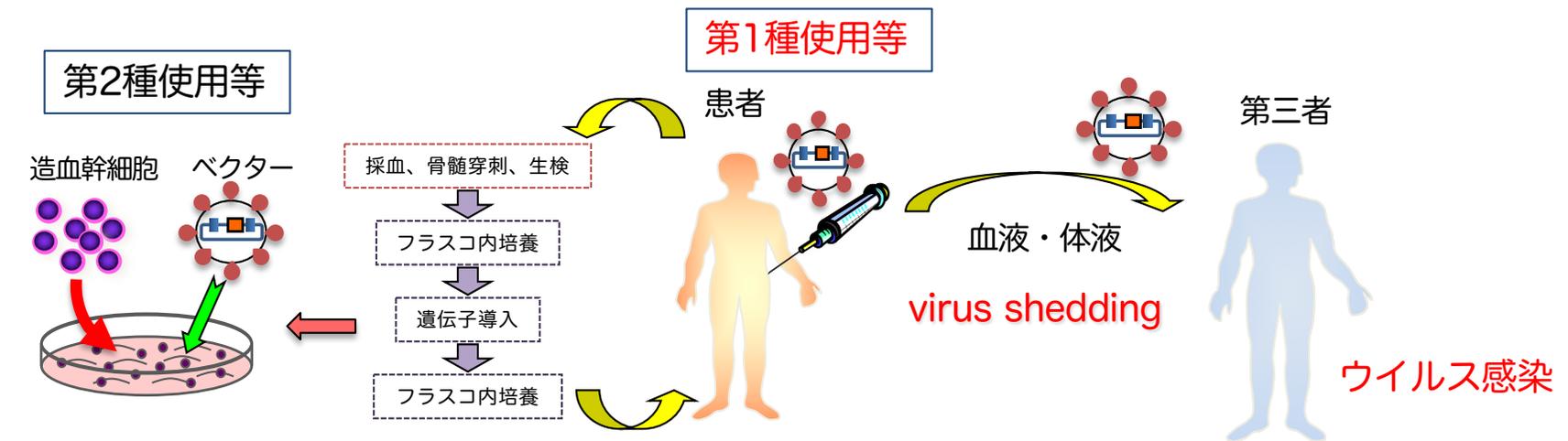
カルタヘナ法とVirus Shedding

遺伝子組換え生物が環境（生体系）に与える影響（カルタヘナ法）



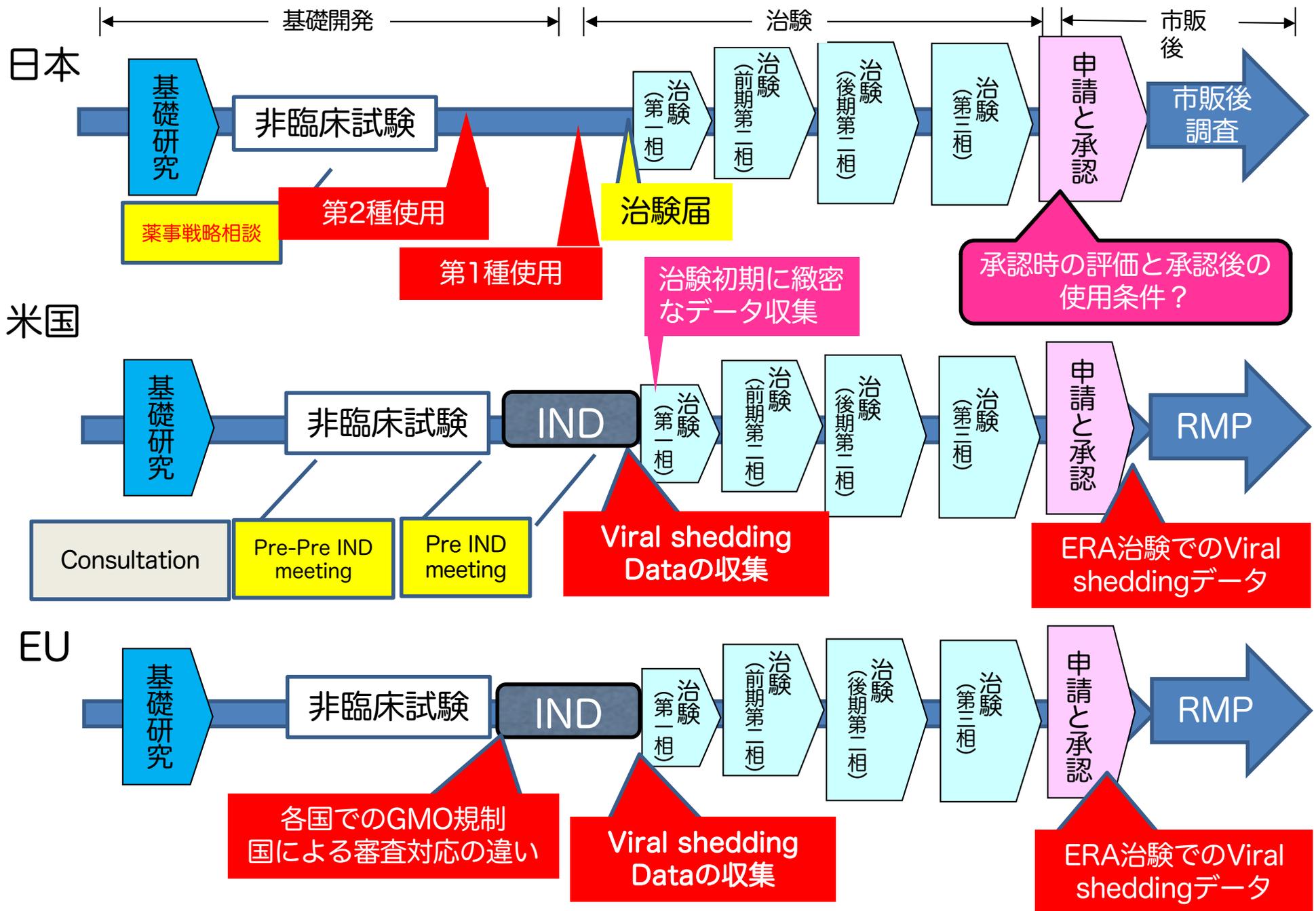
財団法人バイオインダストリー協会「カルタヘナ法ハンドブック(2006)」より

遺伝子組換え生物が環境（ヒト）に与える影響（Virus Shedding）



1. 自然界でのベクターの生存能の確認
2. 使用するベクター中のRCLの有無
3. 投与する細胞懸濁液中の残存するベクター量

遺伝子治療薬開発ステージと環境影響評価とカルタヘナ申請



遺伝子組換え生物等の臨床使用の規制の比較

	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 ガイドライン	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
環境影響評価の 時期	臨床試験開始前* (承認申請時?)	承認申請時 (治験前は特殊例を除き不要)	臨床開始前（各国） 承認申請時（EMA）
排出試験 ガイダンス	ICH見解	あ り	ICH見解
排出データの提出	明記されていない	承認申請に必要	承認申請に必要
排出試験の 実施時期	1例目から排出がないことを 確認後、個室管理を解除	増殖性ウイルス：Phase Iから 非増殖性ウイルス：Phase II以降	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
投与後の患者の管理	入院(個室管理)	外来又は入院	入院又は外来

*生物多様性影響評価

カルタヘナ法による規制は欧米のViral Shedding及び環境影響に関する規制に相当法に基づく規制をやめることは難しいが運用の見直しは可能

Virus Shedding FDA Guidance*より

1. なぜ、ウイルス排出 (virus shedding) に関するガイダンスが必要か？

- > 治療を受けた患者から周囲のヒトに製品関連ウイルス（遺伝子治療用製品等）が伝播（感染）する可能性があるから
- > 遺伝子治療用製品等の特性や患者の状態により、過去のデータや非臨床安全性試験のデータが完全にvirus sheddingを予想できないから

2. virus sheddingに関するガイダンスの目的は？

- > 非臨床、臨床試験における遺伝子治療用製品等のsheddingのデータ収集
どのphase、何時、どのように？
- > 遺伝子治療用製品等がvirus sheddingにより周囲のヒトに感染する可能性の評価

3. 患者の何にウイルスがあればvirus sheddingとするか？

- > 分泌物：尿、唾液、鼻汁など、排泄物：便、皮膚：膿疱、創傷など
- > bio-distributionとは異なり、排外に排出しないため血液は含まない

4. 試験デザインの留意点は？

- > 患者試料の選択、試料収集の時期・頻度、モニタリングの期間、アッセイ法
- > 遺伝子治療用製品等の特性（複製可能、免疫原性、感染種、など）、投与ルート

- 
- ・ **複製型**：I相で開始、II相は継続、III相前に評価、**非複製型**：投与法が決定してから開始（II相中）
 - ・ 投与直後に回収、その後は1、3、7、10、毎週。感度以下（LOD）が連続するまで継続
 - ・ 試験ごと回収サンプルを検討（尿、便、唾液等）
 - ・ 複製可能：感染性試験+PCR、**非複製可能**：PCR  PCR (+) -> 感染性 (?)

*Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products:

<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/cellularandgenetherapy/ucm404087.pdf>

カルタヘナ第一種使用規程承認申請書と評価書

医薬品等規制調和・評価研究事業（2016～2018年）

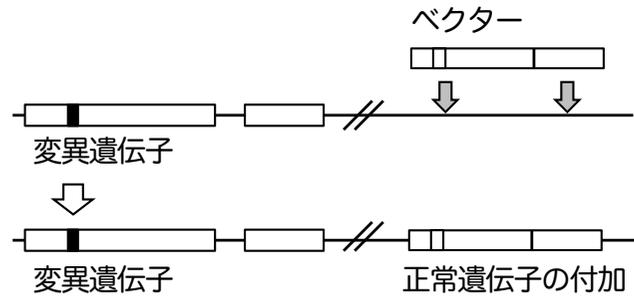
遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究

第一種使用規程承認申請書

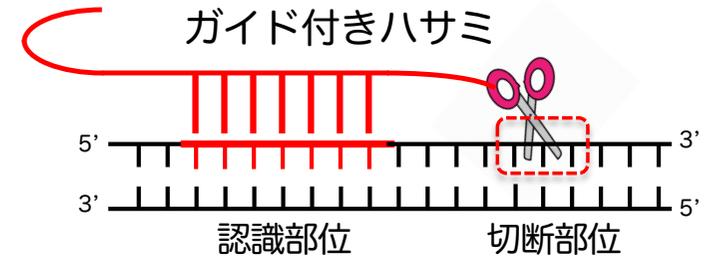
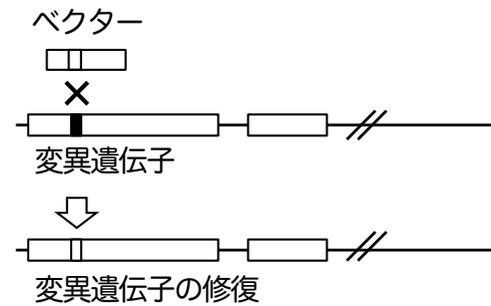
項目	記載項目の注意点等
1. 原液の保管	CRO・企業内：第二種申請（確認申請は不要）
	治療施設内：第一種申請
2. 原液の希釈・保管	非増殖性ウイルス：区別された場所
	増殖性ウイルス：エアロゾルの飛散を防止、区別された場所
3. 運搬	CRO・企業内：第二種申請（確認申請は不要）
	治療施設内：第一種申請
4. 患者への投与	区別された場所
5. 患者からの排出	基本事項
	個室管理が必要な場合
	個室管理は必要ないが一定期間ウイルスの排出が確認される場合
	ヒトでの排出データが十分に得られていない場合
	増殖性ウイルスの場合
6. 患者検体取扱い	基本事項
	取扱い注意が必要な検体を試験機関に委託する場合（エアロゾル）
7. 感染性廃棄物	基本事項
	感染性の可能性がある廃棄物の自宅での対応
	CRO・企業内での廃棄

ゲノム編集技術

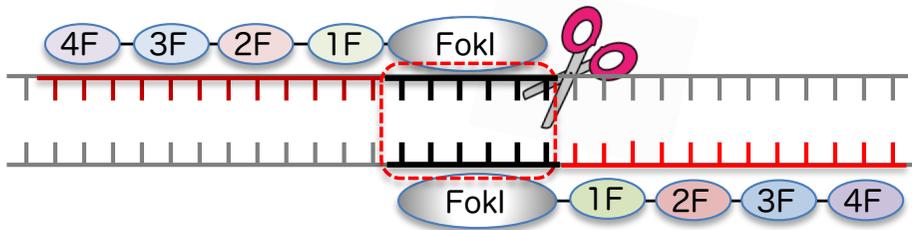
gene addition



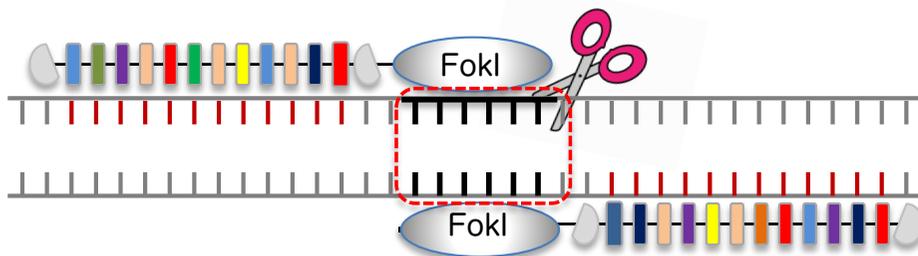
gene correction



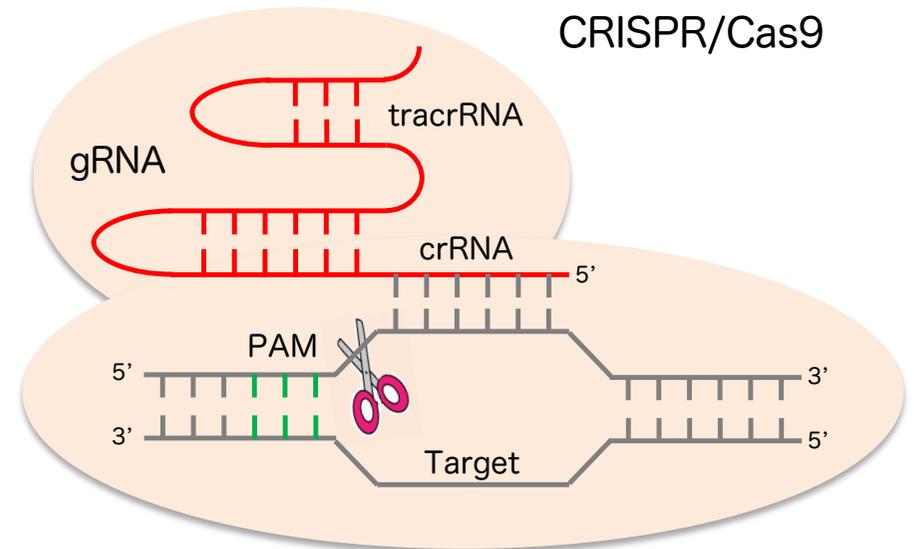
ZFNs



TALENs



CRISPR/Cas9



厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改正

(2019. 3)

<p>改正の方向性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「遺伝子治療等」及び「最終産物」の定義として、外部から遺伝子を導入せずに行うゲノム編集技術を用いる場合を追加。 ● 研究計画書の記載事項として、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療等臨床研究に対応するため、研究計画書に記載すべき事項として、遺伝子の改変に用いるタンパク質、核酸等の情報に関する事項を追加。

改正の方向性	現行
「遺伝子治療等」の定義（第二の一）	
<p>この指針において「遺伝子治療等」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、<u>及び特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること又は遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること</u>をいう。</p>	<p>この指針において「遺伝子治療等」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をいう。</p>
「最終産物」の定義（第二の十六）	
<p>この指針において「最終産物」とは、被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれたDNA <u>及びこれを含むウイルスその他の粒子（以下「組換え遺伝子等」という。）</u>、<u>又は特定の塩基配列を標的として遺伝子を改変するために用いるタンパク質若しくは核酸等</u>をいう。</p>	<p>この指針において「最終産物」とは、被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれたDNA <u>又はこれを含むウイルスその他の粒子（以下「組換え遺伝子等」という。）</u>等をいう。</p>

研究計画書の記載事項（第十八）	
<p>①～⑦ （略）</p> <p>⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法</p> <p>(1) 開発の経緯</p> <p>(2) 導入する遺伝子</p> <p>(3) 遺伝子の導入方法</p> <p>(4) 被験者に投与する最終産物の組成</p> <p>⑨ <u>遺伝子の改変に用いるタンパク質又は核酸等の情報</u></p> <p><u>(1) 開発の経緯</u></p> <p><u>(2) 導入するタンパク質や核酸等</u></p> <p><u>(3) 遺伝子の改変の方法</u></p> <p><u>(4) 被験者に投与する最終産物の組成</u></p> <p>⑩～⑳ （略）</p>	<p>①～⑦ （略）</p> <p>⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法</p> <p>(1) 開発の経緯</p> <p>(2) 導入する遺伝子</p> <p>(3) 遺伝子の導入方法</p> <p>(4) 被験者に投与する最終産物の組成 (新設)</p> <p>㉑～㉓ （略）</p>

細胞によるリスク度と審査機関

省令第2条

(第一種再生医療等技術) 第二条の二

「・・・遺伝子を導入又は改変する操作を行った細胞・・・」の文言で対応

※遺伝子治療等臨床研究に関する指針の文言と同じ

- ・ Double Stand Break
- ・ Single Stand Break
- ・ based editing
- ・ エピゲノム (メチル化)
- ・ ヒストンの修飾



どのように運用するのか？

Ex vivo 遺伝子治療 (阪大第二)		プロモーター×造血幹細胞 (リスク高)	細胞
第1種	<ul style="list-style-type: none"> ・ プラスミド ・ ウイルスベクター ・ ゲノム編集 (含: タンパク質、核酸) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造腫瘍性の評価 ・ 長期follow up ←特に重要 	iPS
	ゲノム編集を行った細胞をバンク化	ゲノム編集: 細胞側のリスクも考慮 融合タンパク出現の懸念	ゲノム編集を行った細胞をバンク化
第2種 第3種	議論 <ul style="list-style-type: none"> ・ タンパク質: 細胞外→培地添加物扱い 細胞内: なんらかの操作が必要→リスク? ・ mRNA: タンパクの発現が一過性か、持続的かによって リスクは異なる? ・ むしろ低分子化合物の方が懸念があるかもしれない 		ゲノム編集以外の <ul style="list-style-type: none"> ・ タンパク質 (細胞内外) ・ mRNA (発現時間によらない) ・ 核酸 ・ 低分子化合物の添加



従来の遺伝子付加型遺伝子治療とゲノム編集の差異

これまでの遺伝子治療における造腫瘍性（発がん）

- ・ 造血幹細胞のような未熟幹細胞
- ・ レトロウイルスベクターによるproto-oncogene近傍への挿入
- ・ LTRが持つ造腫瘍性（リンパ性白血病）
- ・ ただ、**癌抑制遺伝子への挿入による腫瘍発生はない**

ゲノム編集はDSBの導入と細胞の遺伝子修復機構に依存

- ・ DSBによるフィラデルフィア染色体のような融合タンパク質の出現

その他

ゲノム編集の適用と細胞の特性との関係（造血幹細胞へのゲノム編集）

In vivoゲノム編集による生殖細胞の改変リスク

長期follow up（遅発性の有害事象の調査）

異種抗原であるゲノム編集酵素の抗原性による免疫原性

今回の発表はあくまでも私、個人の意見です。

また、一切、企業との利益相反もありません

なお、ご意見は

小野寺 雅史 まで お願いいたします。

onodera-m@ncchd.go.jp

ご静聴ありがとうございました