

# 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



国立医薬品食品衛生研究所  
遺伝子医薬部  
内田恵理子

遺伝子治療臨床試験トレーニングコース  
7/23/2015

# 2015JSGT臨床試験トレーニングコース COI 開示

発表者名：内田 恵理子

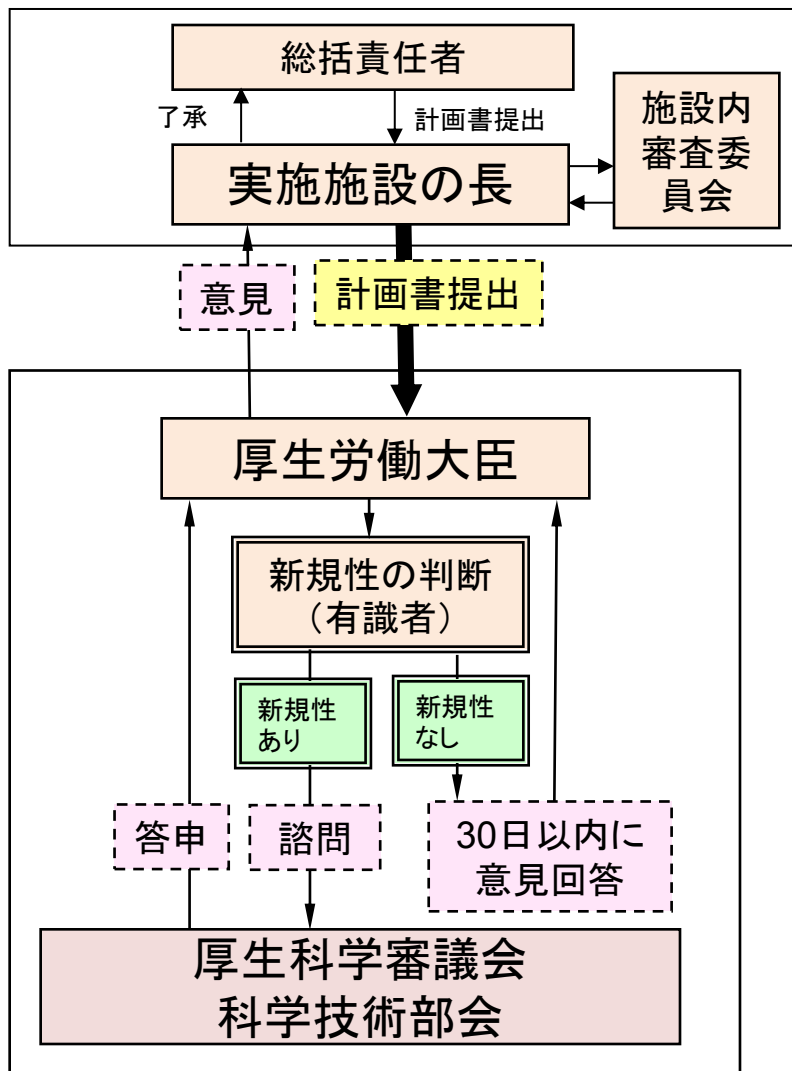
- 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。
- 本発表中、指針改正案については、今後変更になる可能性もありますのでご留意ください。

# 本日の内容

- 臨床試験開始までの手続き
- 遺伝子治療の指針改正に向けた取組
- 「遺伝子治療用製品の品質及び安全性確保に関する指針」改正案

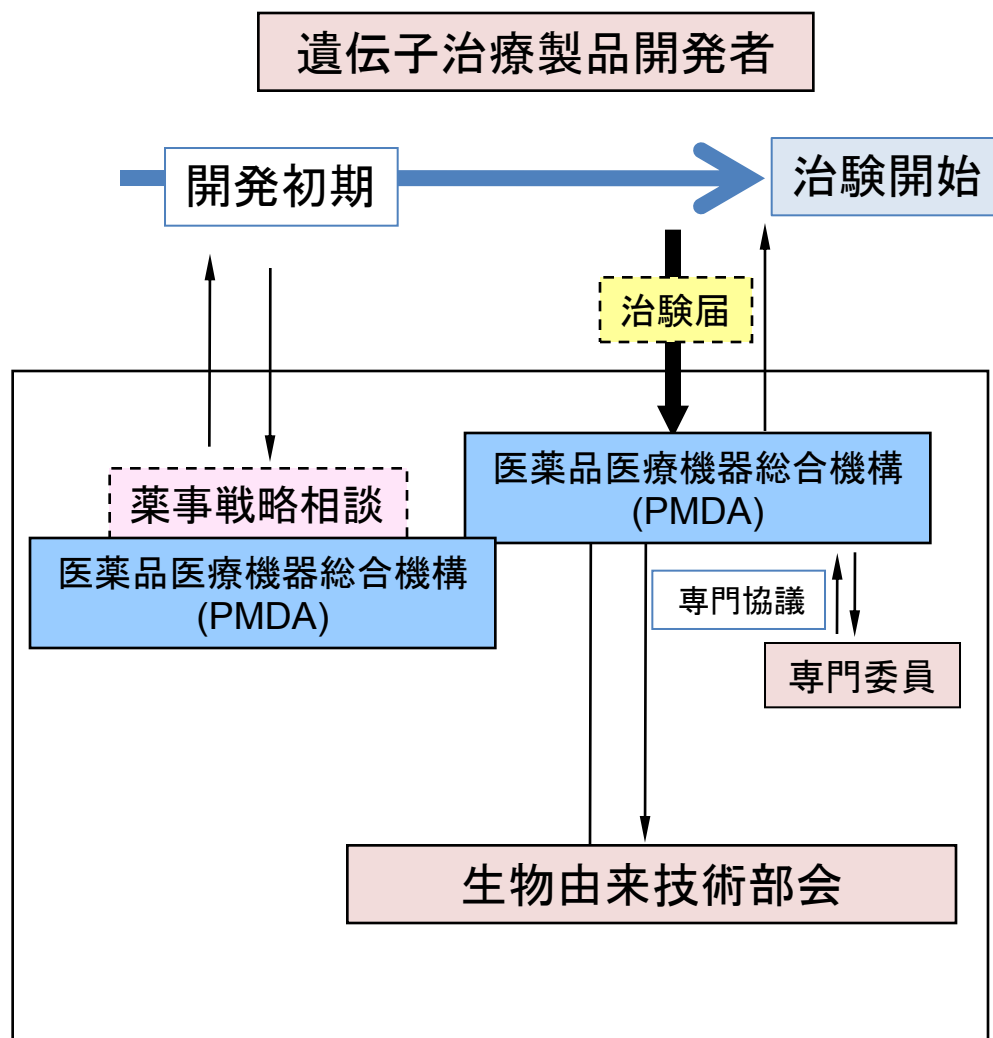
# 遺伝子治療臨床試験の審査体制(2014.11.24まで)

## 臨床研究



遺伝子治療臨床研究に関する指針

## 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

# 再生医療の実用化を促進するための新たな枠組みと遺伝子治療

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する  
法律(再生医療推進法)【議員立法】2013年5月10日公布  
再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

目標

論文発表・  
自由診療等

臨床研究

- 再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を設定
- 細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に
- 再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を設定
- **ex vivo**遺伝子治療臨床研究は最もリスクの高い「**第一種再生医療等**」に分類

再生医療等安全性確保法(再生医療新法)  
2014年11月25日施行

目標

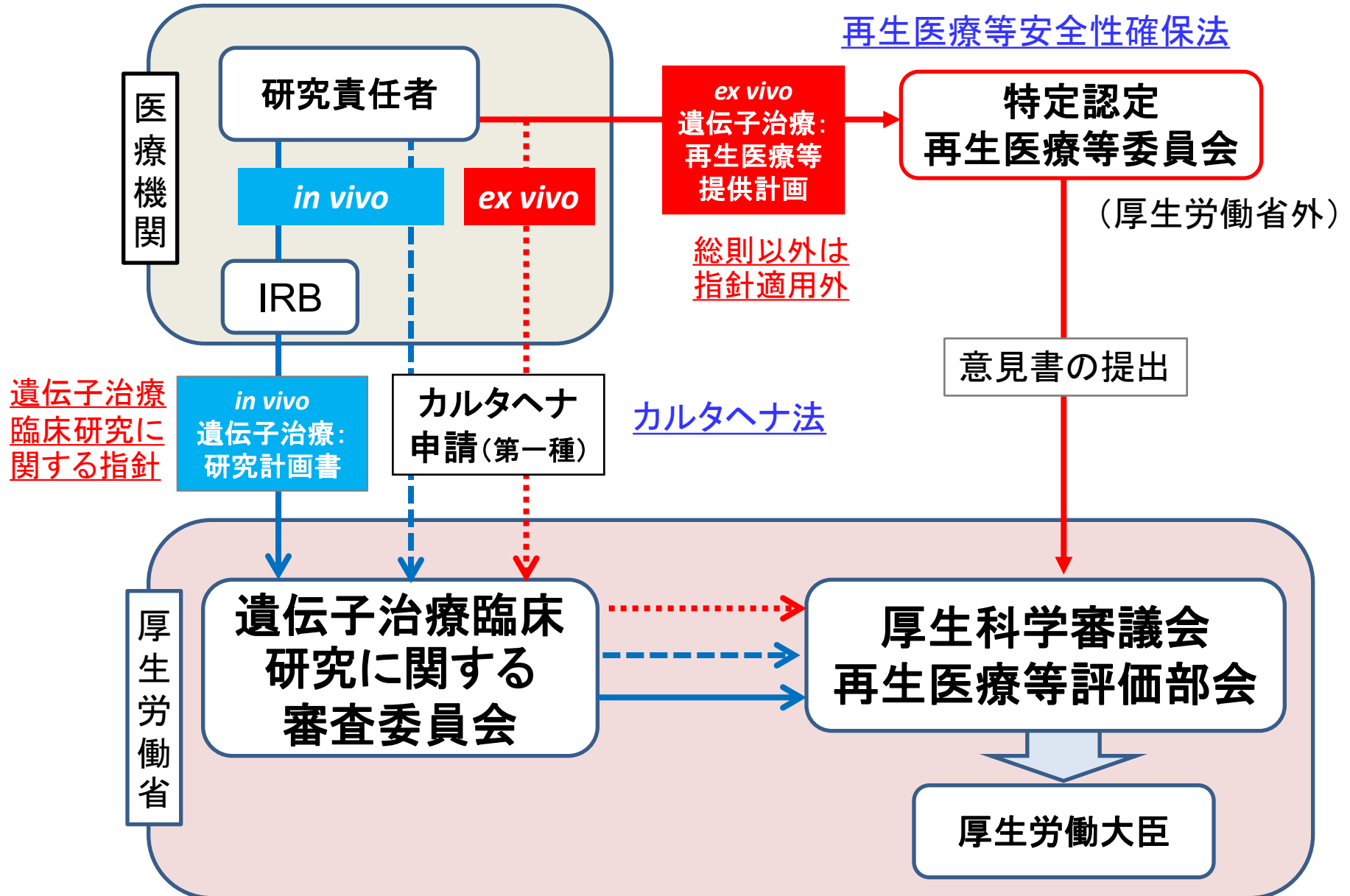
製造販売

薬事法の改正

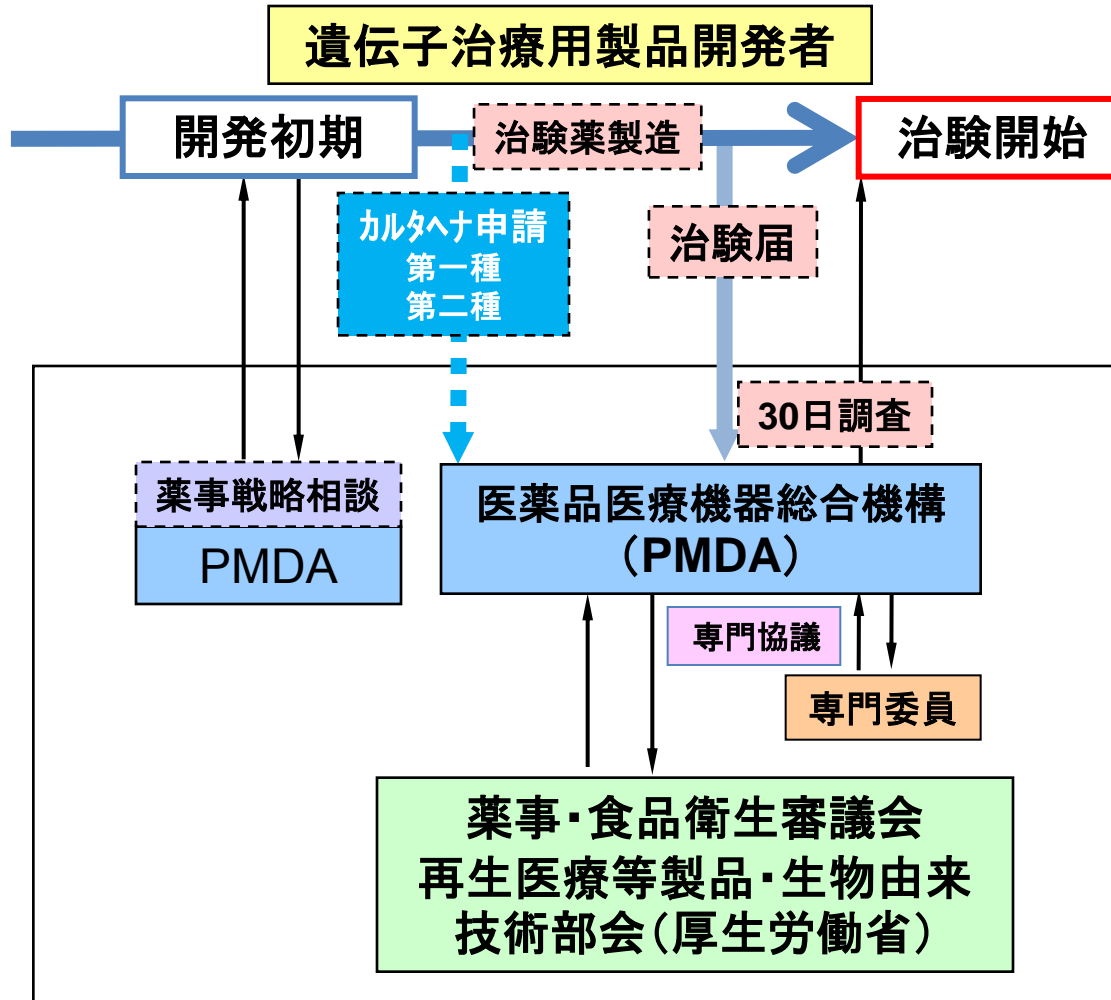
- 「医薬品」、「医療機器」の他に再生医療の実用化に対応できるように「再生医療等製品」の区分を新設
- 再生医療等製品の特性に応じた条件期限付早期承認制度の導入
- **遺伝子治療は医薬品ではなく再生医療等製品に分類(遺伝子治療用製品)**
- 患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

医薬品医療機器法(薬機法)  
2014年11月25日施行

# 遺伝子治療臨床研究の申請及び審査の流れ (再生医療等安全性確保法施行後)



# 遺伝子治療用製品の治験開始までの流れ (医薬品医療機器法施行後)



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

# 本日の内容

- 臨床試験開始までの手続き
- 遺伝子治療の指針改正に向けた取組
- 「遺伝子治療用製品の品質及び安全性確保に関する指針」改正案



# 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)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指針の本体(大臣告示)については2014年10月24日の科学技術部会では了承
- 平成26年12月23日～平成27年1月21日パブリックコメント実施
- 近く大臣告示の見込み
- 品質・安全性評価項目(別表)は通知として発出予定

# 遺伝子治療臨床研究指針の改正ポイント

- 遺伝子治療の適用範囲: 治療のみならず予防も含める  
(製品指針は予防を含まない)
- 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  
「生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患」を撤廃
- 多施設共同研究への対応
- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」との記載の整合性
- 研究に係る試料及び情報等の保管(少なくとも10年)
- 研究に関する公開データベースへの登録・公表
- 品質・安全性(別表): 薬機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機法での開発に活用
- Ex vivo遺伝子治療は適用外  
(別表の品質・安全性評価項目にはex vivo遺伝子導入細胞の考慮事項を残す)

# 遺伝子治療等臨床研究に関する指針(改正案)

## 指針本体(大臣告示)

### 第一章 総則

- 第一 目的
- 第二 用語の定義
- 第三 適用範囲
- 第四 遺伝子治療等臨床研究の対象の要件
- 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 適切な説明に基づくインフォームド・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 被験者の人権保護

### 第三章 研究及び審査の体制

### 第四章 研究実施の手続

### 第五章 厚生労働大臣の意見等

### 第六章 個人情報等の保護

### 第七章 重篤な有害事象への対応

### 第八章 研究結果の信頼性確保

### 第九章 雑則

## 研究計画書作成の際の「品質及び安全性に関する評価項目」(課長通知)

### ○導入する遺伝子及び遺伝子導入方法

- (1) 開発の経緯
- (2) 導入する遺伝子
- (3) 遺伝子の導入方法
- (4) 被験者に投与する最終産物の組成

### ○特性解析と品質試験

- (1) ウイルスベクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験
- (2) 遺伝子導入細胞の特性解析と品質試験

### ○被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料

### ○非臨床試験における安全性及び有効性の評価

- (1) 臨床的有効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評価
- (4) 非臨床試験の成績の総括

治験の指針との整合性  
品質試験や安全性確保項目の明確化

# 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」の遺伝子治療薬研究班(総括研究代表者:小野寺雅史)において、国立成育医療研究センター、日本医大、国立衛研、PMDAが連携して指針改正のための検討を実施

➤ 2015年3月に「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」改正案をまとめ、関連学会(遺伝子治療学会、再生医療学会)及び業界団体(製薬協、FIRM)の意見を聴取

⇒現在、いただいたご意見を参考に修正作業中

⇒厚生労働省に正式に提案

⇒年内に再生医療等製品・生物由来技術部会で審議予定

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の見直し**

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)

# 改定作業における考慮事項1 国際調和

- 海外の規制やICHの成果をガイダンス等に積極的に反映 (FDA: Viral Shedding Guideline)
- 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

## 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 (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)
- 遺伝子治療ベクターの非臨床安全性試験 (ICH-S6R)
- ICH 見解
  - 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
  - ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方
  - 腫瘍溶解性ウイルス

**ICH-GTDG  
の成果**

# 改定作業における考慮事項2

## 臨床研究指針との整合性

- 臨床研究と治験では求められる深さが異なる部分があるが、品質や安全性に関してはできる限り整合させるようにした。(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。ロットの概念など特有の概念などについては少し書き分けた。
- 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、ベクターの設計、製造、品質特性解析、出荷試験などに整理して記載する点は揃えるようにした。



# 改定作業における考慮事項3

## ■ 遺伝子治療臨床研究

- 臨床研究に入るまでの品質や安全性に関するデータ

## ■ 遺伝子治療用製品(遺伝子治療薬からの変更を含めて)

- 遺伝子治療薬の確認申請が行われていたときは、**治験に入るための品質・安全性が確保**されているかどうかの主眼
- 確認申請がなくなったことをうけ、**臨床試験についての考慮事項**についても追記
- **治験に入るまでに求められるデータと承認申請に必要なデータ**についての書き分け
- 薬事法改正で遺伝子治療用製品が再生医療等製品とされたことにより、**生物由来原料基準**の記載の整備
- **指針本体と別記に分かれた記載を一つに統合**

# 本日の内容

- 臨床試験開始までの手続き
- 遺伝子治療の指針改正に向けた取組
- 「遺伝子治療用製品の品質及び安全性確保に関する指針」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の全体構成

現行指針	改正案
	はじめに
第1章 総則	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2章 製造方法	第3章 製造方法
第3章 規格及び試験法並びに製剤設計	第4章 品質管理
第4章 安定性	第5章 安定性試験
第5章 非臨床安全性試験 第6章 効力を裏付ける試験 第7章 体内動態等	第6章 非臨床試験
第8章 製造施設及び設備	
	第7章 治験の実施が可能であると判断した理由
	第8章 治験の概要
第9章 倫理性への配慮	第9章 倫理性への配慮
第10章 その他	

# 改正案の内容:はじめに

本指針は、遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保のために必要な基本的事項として、主に治験開始時まで明らかにすべき事項について定めるものである。  
(治験届の添付資料に関する説明ではない)

本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項全てを包含しているわけではなく、ケースバイケースで柔軟に対応することが必要

治験開始に際して、本指針の要件及び内容を全て充たすことを必ずしも求めている訳ではない

製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は、治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に治験開始時点でその趣旨にかなう条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること

治験開始に必要なとされる資料の範囲は当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法、及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかなでないことも少なくないので、個別に医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい

# 改正案：第1章 総則

## 1. 目的

本指針は、遺伝子治療用製品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ものである。

## 2. 定義

- 遺伝子治療用製品、遺伝子治療、遺伝子導入、遺伝子導入細胞
- 遺伝子発現構成体：目的遺伝子及びプロモーターやエンハンサー等、その発現調節に関わる要素をコードする配列を含む構成体をいう。  
ICH-Q5B:組換えタンパク質をコードする配列を含む発現ベクター
- ウイルスベクター、非ウイルスベクター、バンクシステム、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、マスターウイルスバンク、ワーキングウイルスバンク
- ヘルパー、パッケージング細胞

## 第2章 開発の経緯及びこれまでの臨床試験の実施状況

### 1. 開発の経緯

当該遺伝子治療用製品により治療可能であると考えたに至った開発の経緯  
遺伝子導入方法の概略、遺伝子治療用製品の概要（構造、製法、特性等）

### 2. これまでの臨床試験の実施状況

同一製品、類似製品の人への臨床試験が実施されているか  
(類似製品:ベクターの配列の一部変更など、十分にデータを参考にできるような製品)

# 改正案の内容：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。**  
特に、**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。

# 改正案の内容: 第3章 製造方法2, 3

## 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(選択理由、粒子構造、遺伝子構造)
- 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(製造に用いる原料、プラスミド、細胞、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

### 臨床研究に関する指針の品質パートとの整合性

- 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

## 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

# 改正案の構成と改正ポイント: 第4章 品質管理1

遺伝子治療用製品の品質を確保するため、特性解析の結果に基づき、製品に期待する品質特性を考慮した規格及び試験方法を設定するほか、製造間の均質性を確保するために重要中間体の管理も含めた製造間の変動を管理できる品質管理を行うこと。

## 1. 規格及び試験方法

規格値は、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投与法)

- 1) 特性解析(遺伝子構造構造、遺伝子発現量等)
- 2) 感染性因子に関する試験
- 3) 純度試験(エンドトキシン、プラスミドDNAの場合、ウイルスベクターの場合)
- 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)
- 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) 感染性因子に関する試験
- 3) 純度試験(エンドトキシン/発熱性物質試験、タンパク質やペプチドの残存等)
- 4) 細胞数(生細胞数、目的細胞の下限值、投与細胞数の上限値)
- 5) 細胞生存率(生存率の下限值)
- 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



# 改正案：第4章 2) 感染性因子に関する試験

## 1. 規格及び試験方法

### (1) ベクターの特性解析と品質試験 (in vivo 投与法)

#### 2) 感染性因子に関する試験

セルバンク、ウイルスバンク、中間工程及び最終製品の各段階で適切に実施。

無菌試験及びマイコプラズマ否定試験は可能な限りヒトに投与する最終製品を対象。

ウイルス試験について培養工程以降ではウイルスの増幅が想定されないことから、合理的な場合には、未精製バルク又は適切な工程内各中間製品を対象として試験を実施。

- ① 無菌試験(細菌及び真菌の否定試験)：適用可能であれば局方
- ② マイコプラズマ否定試験：局方
- ③ 迷入ウイルス試験：ICH-Q5Aを参考
- ④ 増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターを用いる場合)：各バンク及び最終製品

### (2) 遺伝子導入細胞の特性解析及び品質試験 (ex vivo 投与法)

#### 2) 感染性因子に関する試験：試験結果が投与後となる場合の対処方法を明らかにすること

- ① 無菌試験(細菌及び真菌の否定試験、可能であれば迅速法との併用も考慮すること)
- ② マイコプラズマ否定試験：適用可能であれば局方  
迅速法を採用する等、ヒトへの投与前に結果が判明する手段を講じることも有用
- ③ 迷入ウイルス試験
- ④ 増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターを用いる場合)  
非増殖性ウイルスベクターを用いて製造した遺伝子導入細胞であり、培養期間が長期にわたる場合には、必要に応じて細胞試験、RT-PCR等の方法により増殖性ウイルス否定試験を実施すること。試験方法の概要、検出感度及び試験結果について説明すること。

# 改正案の構成と改正ポイント: 第4章 品質管理2,3

## 2. 製剤化

- ・遺伝子治療用製品の製剤化方法
- ・製品の無菌性及び純度を確保するための方法について詳細に説明すること。

## 3. ロット間製造管理(規格及び試験方法)

- 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、恒常性が得られるためのロット管理の方法について考慮すること。
- 原体、中間体及び最終製品について、ロット間の一定性を担保するための製造管理の方法を説明すること。重要品質特性の特定とそれに関連する重要工程パラメータの特定と管理幅の設定、さらに原料管理の設定を前提とし、適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。規格試験項目としては、例えば、① 性状、② 理化学的試験、生物学的試験及び免疫化学的試験等の適切な確認試験、③ 不純物に関する限度試験及び有害汚染物質否定試験、④ 導入遺伝子からの、又はその他測定可能な指標の試験、⑤ 遺伝子導入細胞を含む場合には、その生存率等が挙げられる。
- 設定の根拠を示すに当たって用いたロット数の妥当性について説明すること。

ロット間製造管理は臨床開発の進行に従い必要になることを記載

# 改正案：第5章 安定性試験

遺伝子治療用製品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を設定すること。ベクターや遺伝子導入細胞を一定期間保存したり、他施設への輸送が行われる場合にはその手順書を作成するとともに、ベクターや遺伝子導入細胞の有効性及び安全性への影響を検証すること。

(試験開始時：臨床研究指針と同じ)

なお、承認申請時には、ICH-Q5Cを参考に遺伝子治療用製品について、使用期間を考慮し、適切な安定性試験を行い、貯法及び有効期限を設定するとともに設定根拠を明らかにすること。その設定の根拠を示すに当たって用いたロット数の妥当性について説明すること。

(製品指針独自)

# 改正案：非臨床試験の構成比較

旧別記	治験指針改正案	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効力の評価
(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	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 (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・免疫原性及び免疫毒性評価) (6) 増殖性ウイルス出現の可能性の評価	(1)臨床的有効性を予測するための試験 (2)生体内分布 (3)非臨床安全性評価 1) 一般毒性 2) その他 ①免疫原性 ②造腫瘍性 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	

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性を図る

# 改正案：第6章 非臨床試験1、2

## 1. ヒトでの有効性を示唆するための試験

- in vitro試験、in vivo試験を実施
- in vivo試験の目的：
  - 1) 薬理作用量と最適用量の検討
  - 2) 至適投与ルートの実立
  - 3) 最適な投与スケジュールの解明
  - 4) 作用機序又は想定される生物活性の明確化
- 目的遺伝子により、人に投与された場合と同様に薬理作用を惹起することが期待される病態モデル動物を選択する
- 適切なモデル動物が利用できない場合には、目的とするヒト遺伝子と相同なモデル動物由来の遺伝子を検討する

## 2. 生体内分布

- 遺伝子治療の安全性や有効性を評価するための基礎データ
- 目的とする生体組織への分布、目的外の組織や生殖細胞への分布を明らかにする⇒**人での安全性**や生殖細胞への**組込みリスク**を評価する際に着目すべき器官を明らかにできる
- ウイルス/ベクターの**排出の評価**にも利用できる
- 投与後、一定時間ごとに組織・血液等を採取し、定量的PCR等を用いてベクターのコピー数を測定

# 改正案：非臨床安全性試験（1）一般毒性評価

## 3. 非臨床安全性試験

治験開始前のみならず、臨床開発の進行と並行して、臨床試験の拡大に伴って適時実施すべきもの

遺伝子治療用製品の非臨床安全性試験では、GLP適合での試験の実施が困難な試験も考えられる。その場合はGLPに適合しない部分を明確にした上で、非臨床安全性評価全体に及ぼす影響を評価する。

### (1) 一般毒性評価

#### 1) 動物種の選択

- ①一般原則：ベクターによる遺伝子導入が可能で、導入遺伝子が発現して薬理学的反応性を示す適切な動物を選択
- ②動物種の数：遺伝子治療用製品については、妥当性が説明できれば1種類の適切な動物種のみでの評価で十分な場合がある（必ずしも2種類を求めない）
- ③代替法の使用：遺伝子改変動物や動物由来の 目的遺伝子を利用

#### 2) 試験デザイン

- ①一般原則：遺伝子治療用製品の特性を踏まえて試験デザインを設定
- ②用量設定：遺伝子治療用製品の導入効率、発現効率、薬理活性の種差等を考慮
- ③観察及び検査項目：生体内分布が確認された組織・臓器に加えコアバッテリー（生命維持に重要な影響を及ぼす器官系）を評価
- ④回復性

遺伝子治療製品の試験に関する考え方について具体的に記載

# 改正案：非臨床安全性試験(2)～(6)

## 3. 非臨床安全性試験

### (2) 遺伝子組込み評価

- 1) 一般原則：染色体への組込の可能性、コピー数と組込部位について解析
- 2) 生殖細胞への意図しない遺伝子組込リスクの評価：ICH見解を参考

### (3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価

ベクターのがん原性(発現産物のプロモーター作用、染色体への挿入変異等)や、*ex vivo*遺伝子導入細胞の細胞加工や挿入変異による造腫瘍性の観点から評価

- 1) がん原性の評価：標準的ながん原性試験の実施を求めているわけではない
- 2) 造腫瘍性の評価：遺伝子導入細胞の作成に用いたベクターのがん原性の評価を実施した上で、増殖性の変化、腫瘍形成及びがん化のリスクを評価

### (4) 生殖発生毒性評価：生殖細胞への分布が認められる場合

### (5) ベクターに関する考慮事項(免疫原性及び免疫毒性)

ベクターとベクターの発現産物による抗原性の付与、免疫反応性について説明する

### (6) 増殖性ウイルス出現の可能性の評価

遺伝子導入細胞からの増殖性ウイルスの出現の有無を評価

可能であれば、*in vivo*投与された遺伝子治療用製品からの増殖性ウイルスの出現の可能性について動物モデルで評価

# 改正案の構成と改正ポイント: 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

- (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) 遺伝子治療用製品の被験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、治験において注意すべき懸念点を追記

海外の規制動向やICHでの議論を踏まえて記載

追跡期間: ベクターの種類により適切な期間を設定  
染色体組込型ベクターの場合、最低年に一度の観察として

- ・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

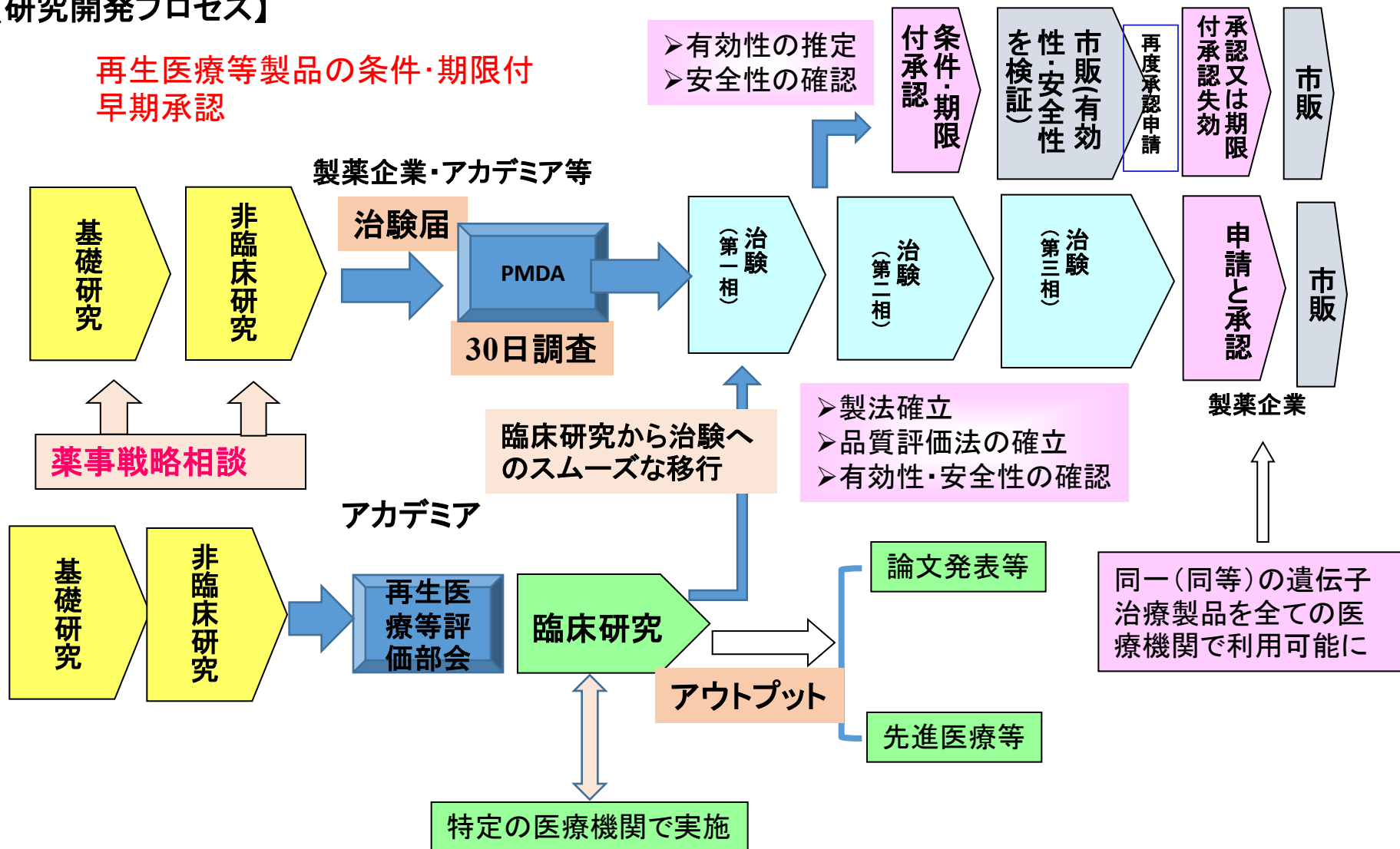
カルタヘナ法に基づく適切な使用に関する記載



# 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】



**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*