

遺伝子治療臨床研究指針について



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
7/27/2016

2016JSGCT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。

本日の内容

- 遺伝子治療臨床試験開始までの手続き
- 改正された「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」について
- 「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」の改正の方向性

遺伝子治療臨床開発の2つのパスウェイ

● 遺伝子治療等臨床研究

- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針
- 再生医療等安全性確保法
- カルタヘナ法に基づく第一種使用
- 再生医療等評価部会

● 遺伝子治療用製品としての臨床治験

- 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
- カルタヘナ法に基づく第一種使用
- PMDA-再生医療等製品・生物由来技術部会

再生医療実用化促進のための法改正と遺伝子治療

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
- 遺伝子導入細胞を用いた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
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「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
- 遺伝子治療を目的として人の細胞に導入するものは医薬品ではなく再生医療等製品(遺伝子治療用製品)
- 遺伝子導入細胞は細胞に加工を施した製品＝再生医療製品

医薬品医療機器法
2014年11月25日施行

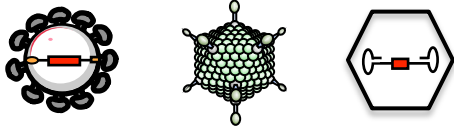
In vivo遺伝子治療とex vivo遺伝子治療

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
レンチウイルス

アデノウイルス

AAV 等

◆ プラスミドベクター

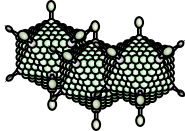


プラスミドDNA

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

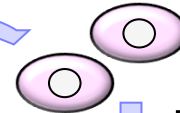


腫瘍内、
筋肉内、
眼内、肝臓
内、脳内、
皮内 等

標的細胞を取り出す
(自己、同種)

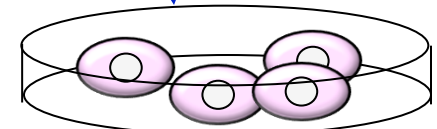
(自己、同種)

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



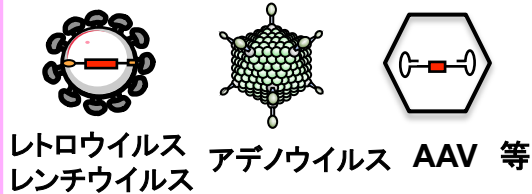
In vivo遺伝子治療とex vivo遺伝子治療

In vivo遺伝子治療
遺伝子を搭載したベクターの直接投与

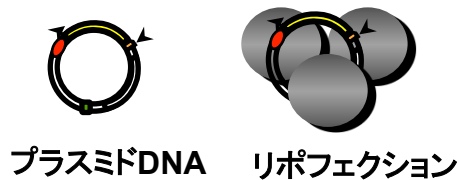
Ex vivo遺伝子治療
遺伝子導入細胞の投与

ベクターの例

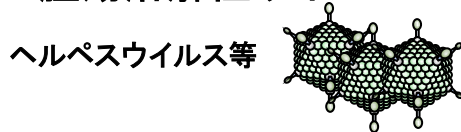
◆ ウイルスベクター



◆ 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

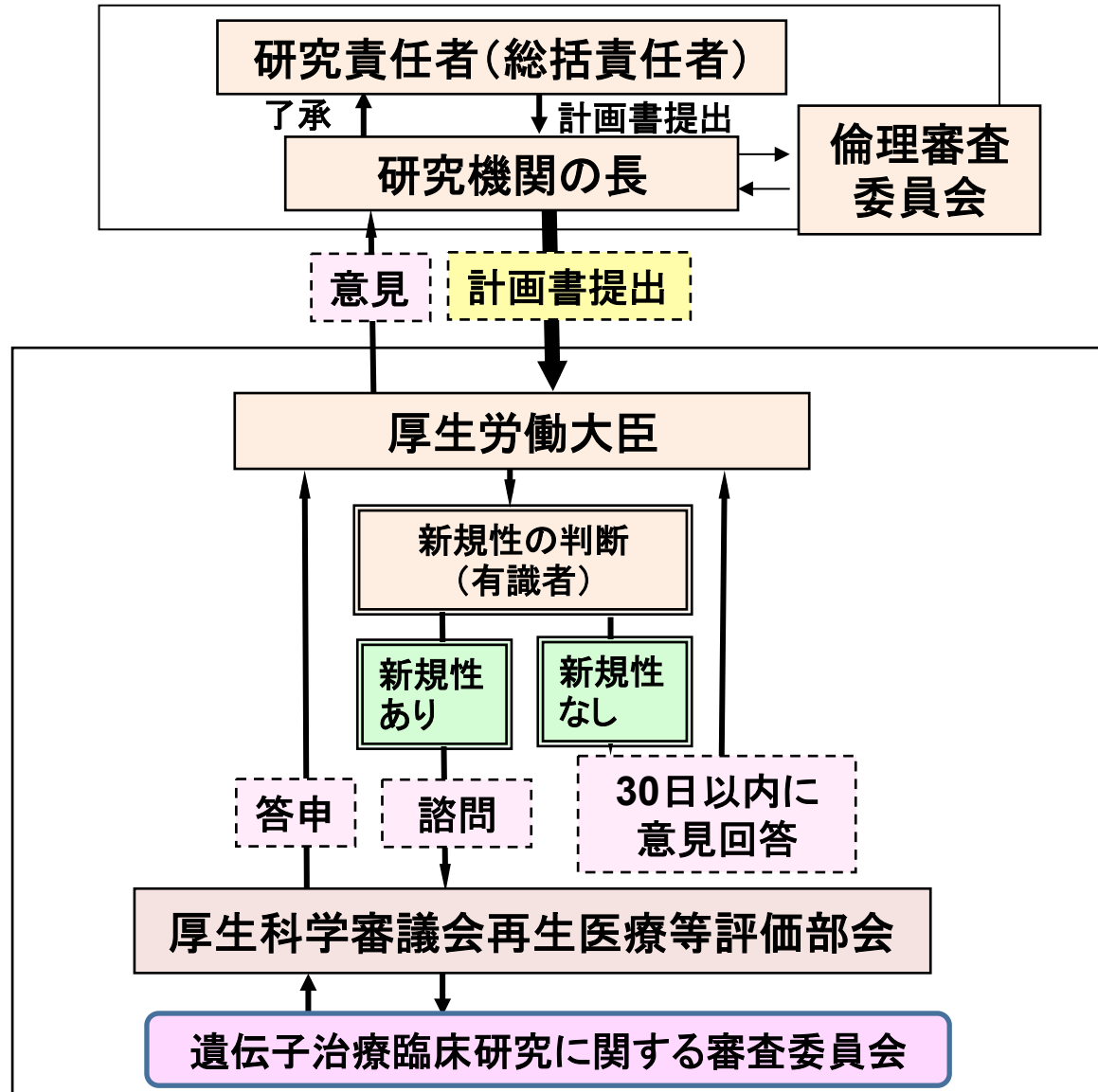
臨床研究: 遺伝子治療等

治験 : 遺伝子治療用製品

臨床研究: 第一種再生医療等

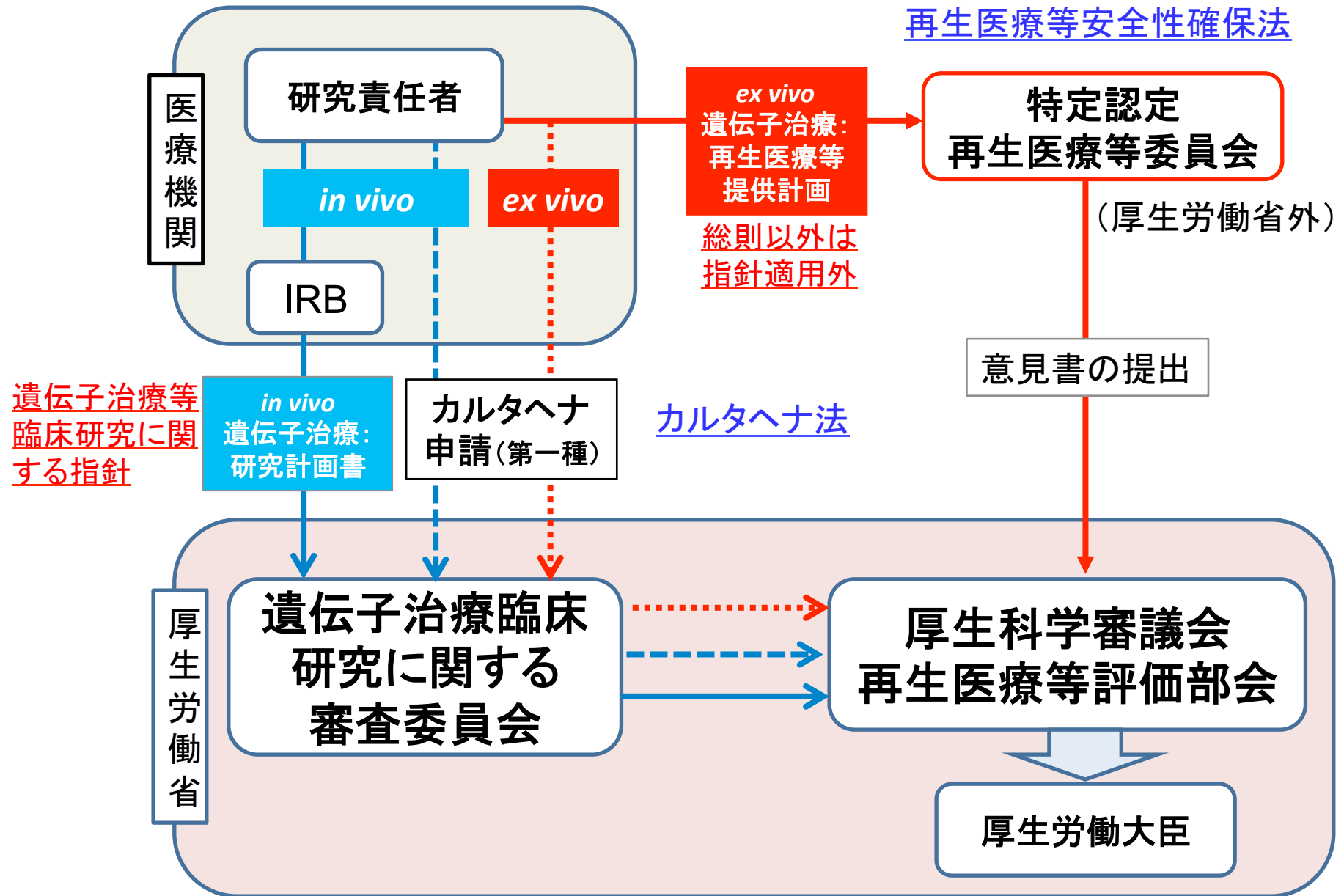
治験 : 再生医療製品

In vivo遺伝子治療等臨床研究開始までの流れ

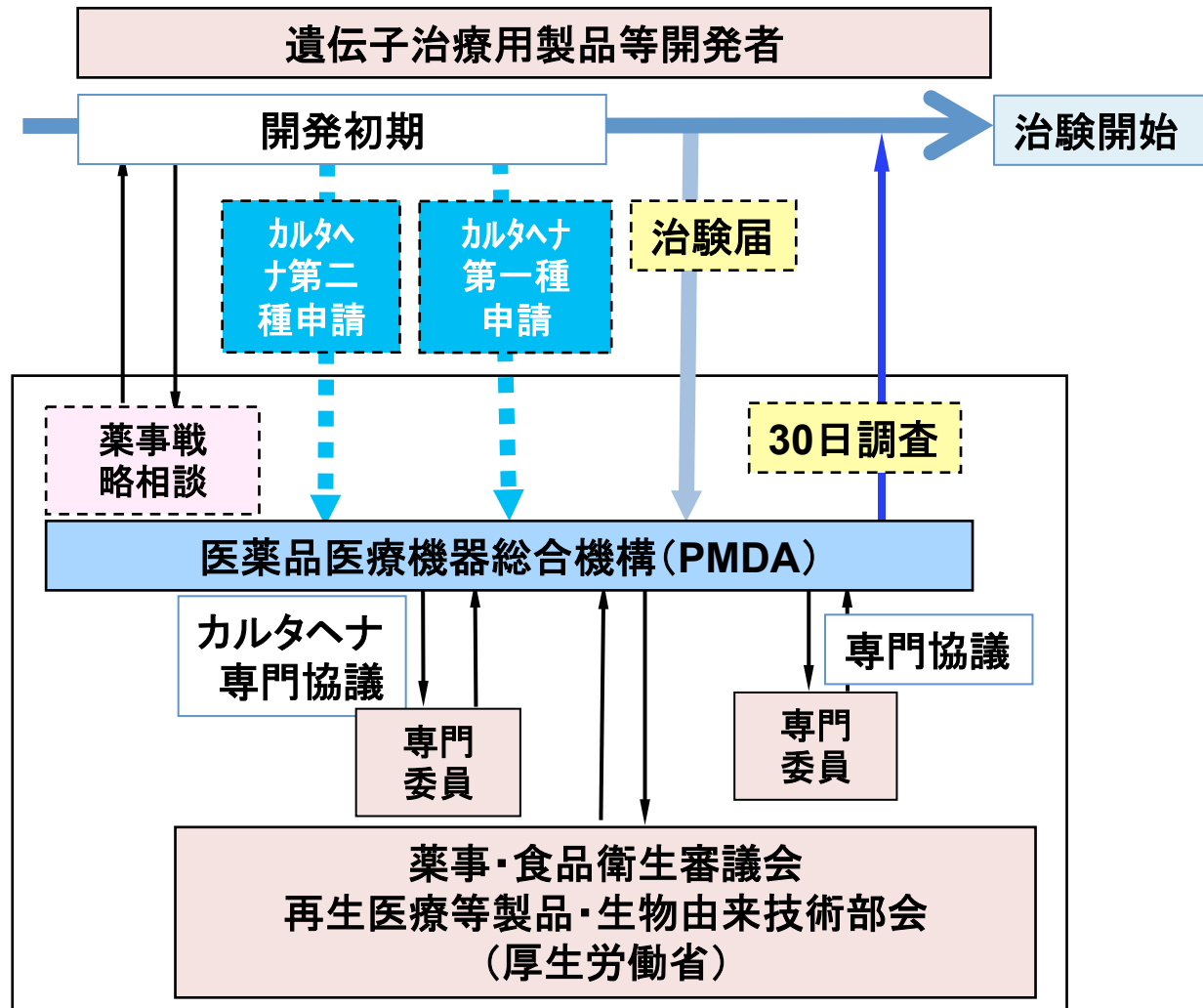


遺伝子治療等臨床研究に関する指針

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

本日の内容

- 遺伝子治療臨床試験開始までの手続き
- 改正された「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」について
- 「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」の改正の方向性

遺伝子治療臨床研究に関する旧指針

- 遺伝子治療臨床研究(治験を含む)の基本原則
- 遺伝子治療を臨床研究として実施するための研究者等の遵守事項や審査手続き等を定めたもの
 - 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
(個人情報保護法に伴う改正)
 - 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)

主な論点: 最新の遺伝子治療開発に十分対応できていない

- 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、安全性確保に関する内容の具体的な説明がない
- 医学系研究指針等との整合性を取る必要性
- 諸外国の動向や最近の遺伝子治療臨床研究の状況を反映する必要性

遺伝子治療臨床研究指針の改正作業

- 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（2014年12月～2015年1月）
- 「**遺伝子治療等臨床研究に関する指針**」
（2015.8.12告示、2015.10.1施行）
- 「**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（2015.8.12）
- **指針とカルタヘナに係る事項に関するQ&A**（2016.2.15）

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施行2015.10.1)

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

● 申請様式等

- 別紙様式第1 遺伝子治療等臨床研究計画申請書
- 別紙様式第2 計画変更申請書
- 別紙様式第3 計画変更報告書
- 別紙様式第4 中止報告書
- 別紙様式第5 終了報告書
- 別紙様式第6 重大事態等報告書

指針の改正ポイント(1)

第二 用語の定義

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



「新しい定義」

遺伝子治療等: 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

「適用外」(Q&Aより)

- **野生型あるいは弱毒型腫瘍溶解性ウイルス(OV)**: 遺伝子治療等に含まれないが、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)

第三 適用範囲

- 我が国の研究機関により実施され、又は日本国内において実施される遺伝子治療等臨床研究を対象
- 治験に該当する遺伝子治療等臨床研究及びEx vivo遺伝子治療等臨床研究は総則以外は適用外
- 日本国外で実施される臨床研究
本指針に従うとともに、実施地の法令、指針等の基準を遵守
(実施地の指針が本指針の規定と比較してより厳格な場合は実施地の法令、指針等の基準に従う)

指針の改正ポイント(3)

第四 研究対象要件

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。

旧指針の「重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群、その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患」との制限を撤廃し、研究対象要件を緩和⇒慢性疾患も対象とできる

指針の改正ポイント(4) 品質・有効性・安全性

(指針本体)

第五 有効性及び安全性

有効性かつ安全なものであることが十分な科学的知見に基づき予測されるものに限る

第六 品質等の確認

医薬品CGP省令又は再生医療等製品GCP省令に求められる水準の施設、又は再生医療安全性確保法の特定細胞加工物製造事業者の認定・届出された細胞培養加工施設で製造され、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る

(課長通知 別表1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

- 遺伝子治療で求められる品質試験や安全性確保の要件の明確化
- 医薬品医療機器法に基づく開発との整合性 → 臨床研究も試験も患者の安全性確保は同じレベルであるべき

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

● 申請様式等

- 別紙様式第1 遺伝子治療等臨床研究計画申請書
- 別紙様式第2 計画変更申請書
- 別紙様式第3 計画変更報告書
- 別紙様式第4 中止報告書
- 別紙様式第5 終了報告書
- 別紙様式第6 重大事態等報告書

別表1 研究計画書の記載事項

1. 研究の名称
2. 研究責任者・研究者氏名
3. 研究機関
4. 研究の目的及び意義
5. 実施方法及び期間
6. 対象疾患及びその選定理由
7. 被験者の選定方針
8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法
9. 特性解析と品質試験
10. 投与に用いられる特殊な機器や医療材料
11. 非臨床試験安全性・有効性の評価
12. 臨床研究の実施が可能と判断した理由
13. インフォームドコンセントの手続き
14. 個人情報の取り扱い
15. 被験者に生じる負担
16. 試料・情報の保管及び廃棄方法
17. 研究機関の長・IRBへの報告内容・方法
18. 利益相反
19. 情報公開の方法
20. 相談等への対応
21. 代諾者の手続
22. インフォームド・アセントの手続
23. 経済的負担・謝礼について
24. 重篤な有害事象発生時の対応
25. 健康被害の補償の有無
26. 臨床研究実施後の医療の提供
27. ゲノム解析を行う場合の対応
28. 業務委託の場合の対応
29. 試料・情報を他の研究に用いる可能性
30. モニタリング・監査の体制と手順
31. その他

医学系研究指針等との
整合性

製法、特性解析、非臨床試験に相当
別表1の別添に要件を詳細に説明

別表1の別添:品質及び安全性に関する評価項目

■ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法

(1) 開発の経緯

(2) 導入する遺伝子

- 遺伝子構造
- 導入遺伝子、発現調節エレメント等の構造と機能
- 発現産物

(3) 遺伝子の導入方法

1) ウイルスベクターを用いる場合

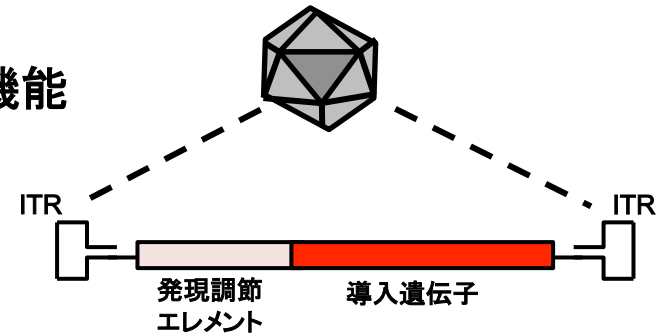
- ウイルスベクターの由来、粒子構造と機能
- ウイルスベクターの製造方法

原材料、バンクシステム、製造工程と工程管理

2) ウイルスベクター以外の方法

3) 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合(参考)

- 標的細胞の種類、採取法、加工方法
- ドナーの適格性
- 遺伝子導入細胞の加工方法



別表1別添にはex vivoに該当する内容も記載
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

別表1の別添:品質及び安全性に関する評価項目

■ 特性解析と品質試験

(1) ウイルスベクター、非ウイルスベクターの特性解析と品質試験

1) 特性解析

2) 感染性因子に関する試験

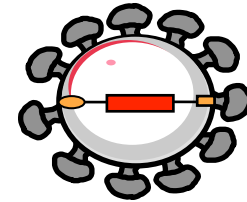
無菌試験、マイコプラズマ、迷入ウイルス試験、増殖性ウイルス試験

3) 純度試験(不純物試験)

4) 力価・生物活性

5) 含量

6) 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と品質試験(参考)

1) 特性解析

2) 感染性因子に関する試験

無菌試験、マイコプラズマ、迷入ウイルス試験、増殖性ウイルス試験

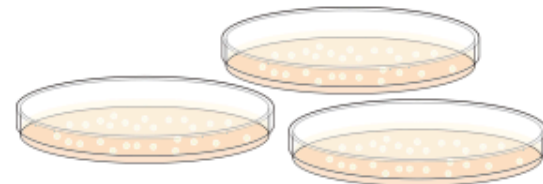
3) 純度試験(不純物試験)

4) 細胞数

5) 生存率

6) 力価・生物活性

7) 安定性



別表1の別添:品質及び安全性に関する評価項目

■ 投与に用いられる特殊な機器や医療材料との複合製品

■ 非臨床試験安全性・有効性の評価

(1) 臨床的有効性を予測するための試験(POC)

(2) 生体内分布(毒性、排出予測)

(3) 非臨床における安全性の評価

1) 一般毒性(分布が認められる組織、心血管系・呼吸器系・中枢神経系)

2) その他

① 免疫原性(ベクター、遺伝子発現産物)

② 造腫瘍性(挿入変異による造腫瘍性)

③ 生殖細胞への意図しない組込リスク(ICH見解を参考に評価)

④ 併用療法における安全性評価

(4) 非臨床試験の成績の総括



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

1. 研究の略歴及び研究業績
2. 研究機関の施設設備の状況
3. 研究機関における有効性、安全性に関する研究の成果
4. 研究機関以外の国内外の研究状況
 - 同一ベクター又は当該ベクターの基になったベクターを用いて実施された研究状況
5. インフォームド・コンセントの説明・同意文書
6. その他必要な資料
 - 類似の臨床研究の成果
 - ベクターの全塩基配列
 - ベクター作成方法に関する詳細な情報
 - ベクターの試験成績書
 - 遺伝子導入細胞の詳細な調製方法
 - 個人情報取扱実施規程



全ての資料の提出
を求めるものでは
ない

指針の改正ポイント(5)

■ 多施設共同研究への対応

- 複数の研究機関で実施する臨床研究は総括責任者を置く
- 一括審査を求めることができる

■ 臨床研究統合指針との用語等の整合性

■ 倫理審査委員会の審査資料

研究終了後10年間保管

■ 研究に関する試料及び情報等の保管

少なくとも10年以上の必要とされる期間保存(保管期間の延長)

保管が必要なもの: 最終産物、投与前後の血清等の試料、情報等

■ 追跡調査

遺伝子治療の効果、副作用について研究終了後、適当な期間追跡調査を実施(一律に設定はしない)

■ 文部科学大臣への研究計画書の写し等の提出は不要

指針の改正ポイント(6)

厚生労働大臣への意見照会事項

- 研究の実施(研究実施申請書)
- 重大な研究計画の変更(変更申請書)

厚生労働大臣への報告事項

- 変更報告書、中止報告書、終了報告書(総括報告書)

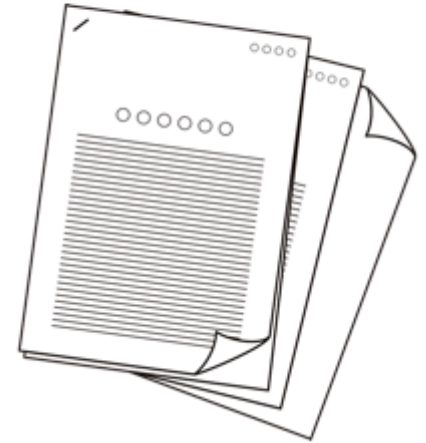
- 重大事態等発生への報告

有害事象等の報告期限(第一報はすみやかに)

- **7日以内**: 死亡・死亡につながる恐れのあるもの
- **15日以内**: 入院の必要性・入院期間の延長、永続的・顕著な障害、先天異常
倫理的妥当性、科学的合理性を損なう場合等

- 進捗状況への報告

研究責任者は少なくとも年**1回以上**進捗状況を研究機関の長、倫理審査委員会に文書で報告(機関の長から大臣に報告)

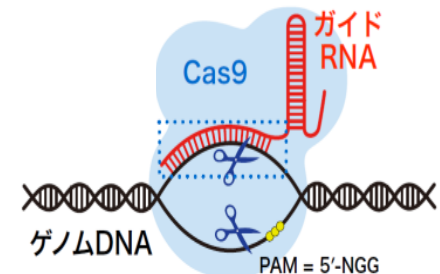


総則のその他の項目

■ 第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は行ってはならない

(ゲノム編集についても同様)



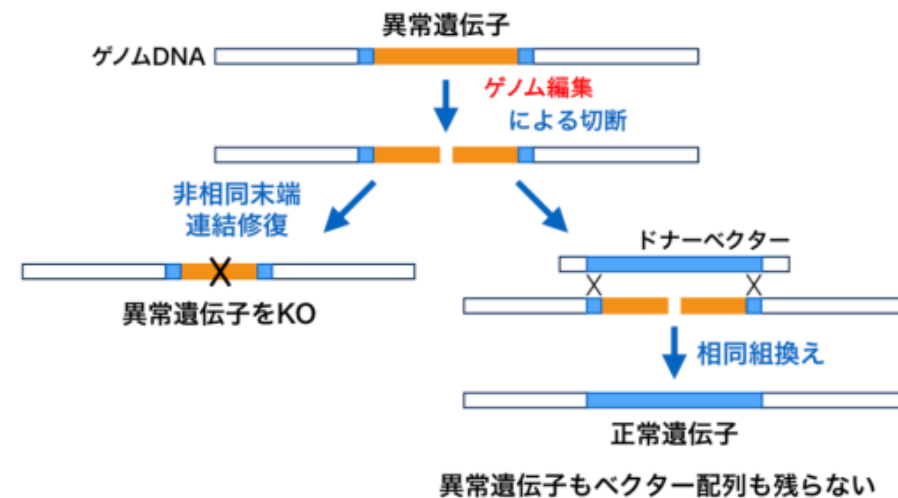
■ 第八 適切な説明に基づく インフォームド・コンセントの確保

■ 第九 公衆衛生上の安全の確保

■ 第十 情報の公開

データベースへの登録を義務付け

■ 第十一 被験者の選定



究極の遺伝子治療へ

本日の内容

- 遺伝子治療臨床試験開始までの手続き
- 改正された「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」について
- 「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」の改正の方向性

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

- 品質・安全性担保に関する項目に関して20年改正されていない
- 国際共同治験等の推進には規制の国際調和が必要
- 品質・安全性の具体的な記載が少ない
- 非臨床試験についてICHガイドライン等での調和要件と齟齬が生じている
- 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
- 別記も廃止
- ICH指針や見解を積極的に取り込む必要性

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

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
- 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案を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改正案
(PMDAの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

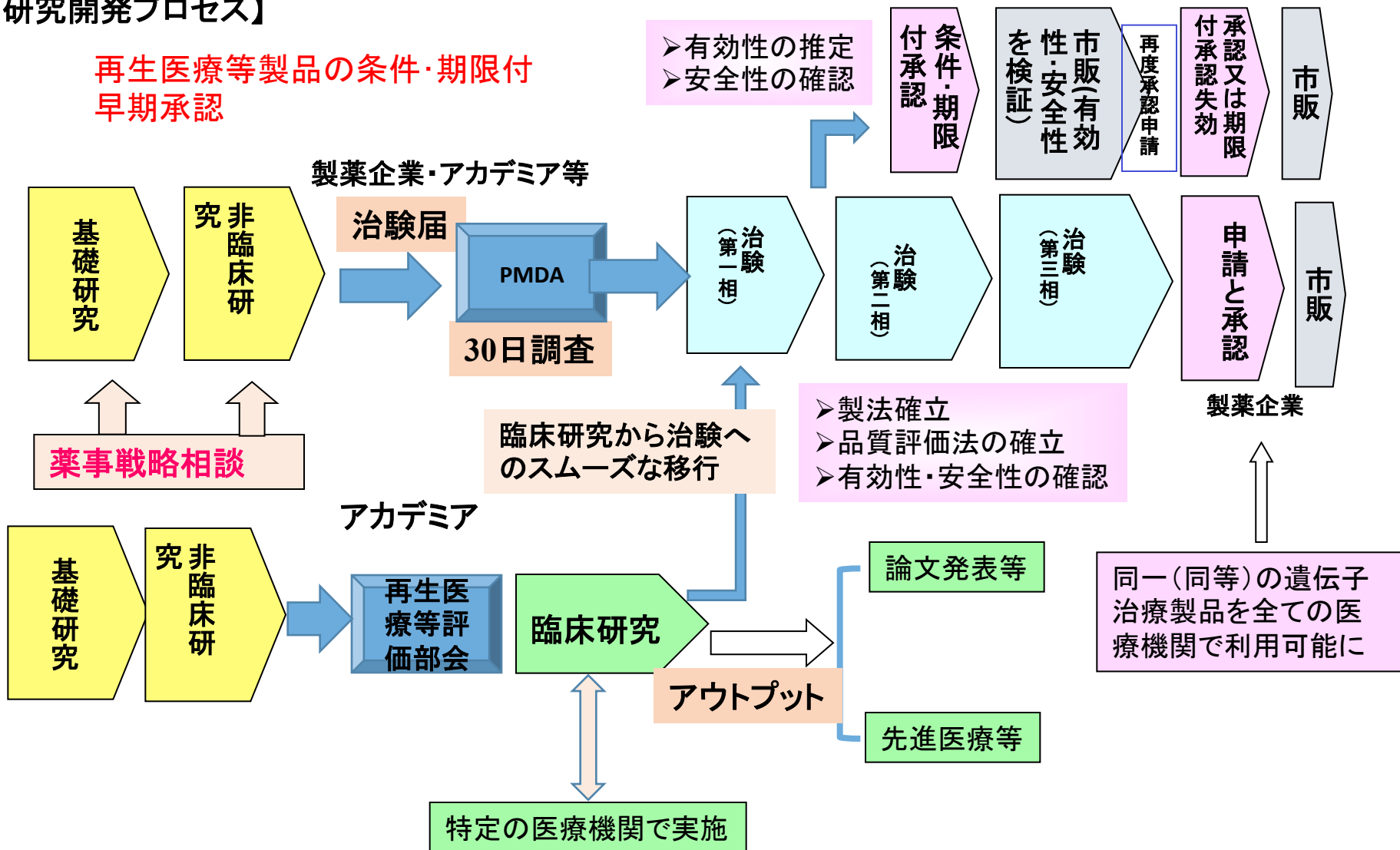
改正案のポイント(2): 品質・安全性:臨床研究指針との整合性

- 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

遺伝子治療用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医薬品医療機器法での開発に活用

【研究開発プロセス】



改正案：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有する医薬品（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)と臨床研究指針の 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 1. 遺伝子発現構成体 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 2) 非ウイルスベクター 3. 標的細胞 (ex vivo、in vivo)	8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 (1) 開発の経緯 (2) 導入する遺伝子 (3) 遺伝子の導入方法 1) ウイルスベクター 2) ウイルスベクター以外の方法 3) 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合 (4) 被験者に投与する最終産物の組成
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	臨床研究指針(通知)との整合性

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) 動物種を選択 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

まとめ

- 遺伝子治療等臨床研究はin vivoとex vivoで審査パスウェイは異なるが、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」と通知はin vivo、ex vivoともに参照する必要がある
- 治験は「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」に従い品質、安全性の確保された製品を用いることが求められるが、製品の製法や品質・安全性の評価においては「遺伝子治療等臨床研究指針」の通知も参考になる
- 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性評価に関する指針」は近く改正が見込まれる

参考URL

■ 遺伝子治療等臨床研究に関する指針

倫理指針(本文)、施行通知、別表1及び2、別表1の別添、様式第一～様式第六、疑義照会集(Q&A)

厚生労働省>研究事業>研究に関する指針について>遺伝子治療等臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

■ 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について

<http://www.pmda.go.jp/files/000161138.pdf>

■ 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

<https://www.pmda.go.jp/files/000208790.pdf>

★ 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部第一室HPにも上記指針やこれまでに実施された遺伝子治療臨床試験等、遺伝子治療関連情報を掲載しています

国立医薬品食品衛生研究所>研究部>遺伝子医薬部>第一室

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