

# Points to consider in quality and preclinical aspects of gene therapy products

## 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について

The 25<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
再生医療製品等審査部 川本 恵

Megumi Kawamoto

Reviewer, Office of Cellular and Tissue-based Products,  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan

# Just published !

## Guideline on the quality and preclinical aspects of Gene therapy and Gene transduction cell products

薬生機審発0709第2号  
令和元年7月9日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について

遺伝子治療の目的に使用される医薬品（治験薬を含む。以下「遺伝子治療用医薬品」という。）については、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成25年7月1日付け薬食審査発0701第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧課長通知」という。）において、品質及び安全性確保のために必要な基本的要件として「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」（以下「旧指針」という。）を定めているところです。

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成24年度から平成28年度まで、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした品質及び安全性の評価方法の確立を図るためのガイドラインの作成を行うとともに、当該大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所との間で人材交流を行う事業を実施しました。

# Outline

---

## Guideline on the quality and preclinical aspects of Gene therapy and Gene transduction cell products

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

- 指針作成の経緯
- 指針の主な内容と改定のポイント
- パブリックコメント及び回答の一部ご紹介

# 日本の遺伝子治療関連指針

## ■ 臨床研究

遺伝子治療等臨床研究に関する指針

2019年 厚生労働省告示第48号

## ■ 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日厚生省薬務局長通知 薬発第1062号

2013年7月1日医薬食品局審査管理課長通知：確認申請制度の廃止に伴う改正

→廃止

### 主な問題点

- 品質、安全性確保に関する内容は20年程見直しが行われていない
- この間の科学技術の進歩や臨床試験の経験、海外の規制の動向を取り込む必要性



改正指針の作成

# 新指針作成の経緯

- ◆ 平成24年～ 革新的医薬品・医療機器・再生医療品実用化促進事業※の国立成育医療研究センター 小野寺研究班において、指針改定案を検討。

島田 隆 (日本医科大学特任教授)  
岡田 尚巳 (日本医科大学 教授)  
内田 恵理子 (国立医薬品食品衛生研究所 室長)  
伴野 太郎 (国立成育医療研究センター 研究員)  
川本 恵 (成育/PMDA )

- ◆ 平成28年～ 厚生労働省及びPMDAは、小野寺研究班と議論の上、指針改定案の修正・記載整備等を実施

- ◆ 平成29年～ 指針改定案のパブリックコメントを実施

- ◆ 令和元年7月9日 指針発出

※厚生労働省が実施した事業（平成24～平成28年度）：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（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

はじめに。。。

# 指針を参考とするにあたっての留意点

---

- ◆本分野における科学的な技術や知見は日進月歩！
- ◆指針を一律に適用することは必ずしも適切ではない。  
(遺伝子治療用製品等の種類や特性、臨床上の適用方法は多種多様であり、開発段階での対応も個別のケースにより一様とならない。)
- ◆製品の特性及び開発段階に応じケース・バイ・ケースで柔軟に対応する。
- ◆公知情報も含め可能な限りリスク評価、リスク低減化を行った上で、ヒトへの適用に際してベネフィット・リスクを十分に理解し、最終的なヒトへの投与の可否を判断する。

### 目的：

「本指針は、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となる**基本的な技術的事項を示すものである。**」

### 適用対象：

- ▶ 遺伝子治療用製品※
- ▶ 遺伝子導入したヒト細胞加工製品

（なお、遺伝子導入された動物細胞加工製品、疾病の予防を目的とした遺伝子発現構成体を含有する医薬品等の本指針の適用対象でない医薬品等について本指針を参照とする場合は、個々の事例ごとに事前に厚生労働省及びPMDAに相談すること。）

※「遺伝子治療用製品」は薬機法施行令で以下のように定義。

「施行令1条の2（別表第2）に定める範囲のものであり、ヒト又は動物の体内で発現し、製品の効能、効果又は性能の本質となる遺伝子を含む遺伝子発現構成体からなるもので、ヒト細胞加工製品又は動物細胞加工製品以外の再生医療等製品を指すものである。」

別表第2：遺伝子治療用製品：一 プラスミドベクター製品、二 ウイルスベクター製品、三 遺伝子発現治療製品（前2号に掲げる物を除く。）



## 改正の主な内容とポイント（3）：国際調和と公定書の引用

- 海外の遺伝子治療関連ガイドラインやICH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
  - ベクター産生細胞のウイルス安全性（ICHQ5A）
  - 遺伝子発現構成体・バンクシステム（ICHQ5B）
  - ベクター産生細胞の考慮事項（ICHQ5D）
  - ベクターの同等性／同質性評価（ICHQ5E）
  - ベクターの特性解析（ICHQ6B）
  - ベクターの安定性（ICHQ5C）
  - 非臨床安全性評価（ICH S6）
  - がん原性試験ガイドライン（ICH S1 A）
- 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み込みリスク
  - 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

## 改正の主な内容とポイント（4）：

# 品質・安全性：臨床研究指針との整合性及び具体的な技術的事項を記載

- 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、品質や安全性の基本的事項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、特性解析と品質管理、非臨床試験に整理してできるだけ記載を揃え、具体的な技術的事項を記載した。
- 臨床研究は単施設で実施されることが多いが、治験は製造販売承認申請を目指した開発であるため、恒常的な品質の確保が可能となるような品質管理が必要。ロットの概念、プロセス評価/プロセスバリデーション、スケールアップのための製法変更時の考え方などについて新たに記載した。

# 新指針と臨床研究指針(品質・安全性評価項目) の構成

新指針	臨床研究指針(通知別表1別添)
<p>第1章 総則</p> <p>第2章 遺伝子治療用製品等の概要及び開発の経緯等</p> <p>第3章 品質</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 遺伝子発現構成体</li> <li>2. ベクターの構造及び特性並びに製造方法               <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</li> <li>4. 特性解析並びに規格及び試験方法               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 原則</li> <li>(2) 遺伝子治療用製品の特性解析及び管理方法</li> <li>(3) 遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品の特性解析及び管理方法</li> </ol> </li> <li>5. 製品の開発の経緯</li> <li>6. プロセス評価/プロセスバリデーション</li> <li>7. 安定性試験</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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) 患者に投与する最終産物の組成</li> </ol> </li> <li>9. 特性解析と品質試験               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ウイルスベクターや非ウイルスベクター</li> <li>(2) 遺伝子導入細胞</li> </ol> </li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ol>
<p>第4章 非臨床試験</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>11. 非臨床における安全性及び有効性の評価</li> </ol>
<p>第5章 治験における留意事項</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>12. 臨床研究の実施が可能であると判断した理由</li> </ol>
<p>第6章 遺伝子治療用製品等の第三者への伝播のリスク等の評価について</p>	

## 改正の主な内容とポイント（5）：

# First-in-Human臨床試験のための非臨床試験について具体的な技術的事項を記載

## 第4章 非臨床試験

1. 効果又は性能を裏付けるための試験
2. 生体内分布：安全性や有効性を評価する際の基盤となるデータ
3. 非臨床安全性試験

### (1) 一般毒性評価

#### 1) 動物種を選択

- ① 一般原則：ヒトで期待される薬理学的作用を示すと想定される適切な動物の選択
- ② 動物種の数：必ずしも2種類を求めない
- ③ 代替法の使用

#### 2) 試験デザイン：基本的に医薬品毒性試験法ガイドラインを参照

- ① 一般原則：
- ② 用量設定
- ③ 試験期間
- ④ 観察及び検査項目
- ⑤ 回復性

### (2) 遺伝子組込み評価：染色体への組込の可能性について解析

### (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：発現タンパクの生殖発生毒性

### (5) 免疫毒性評価

### (6) 増殖性ウイルス出現の可能性の評価

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

## 第5章 治験における留意事項

### 1. 治験実施の正当性

### 2. 治験実施計画書

ベクター又は発現タンパク質に対する抗体産生や予期しない免疫応答を考慮し、患者の状態を把握できる試験計画を立てる。

### 3. 被験者の追跡調査計画

追跡期間：ベクターの種類、疾患の特性等を踏まえ適切な期間を設定  
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

### 第6章

#### 遺伝子治療用製品等の第三者への伝播のリスク等の評価について

- 「ICH見解：ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」（平成27年6月23日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）を参考に、被験者に投与したベクターが、投与を受けた被験者以外の第三者へ伝播するリスクを評価すること。
- 遺伝子導入細胞の場合は、投与する細胞内外にウイルスベクターが残存<sup>\*</sup>する可能性について明らかにし、残存性が否定できない場合には遺伝子導入に使用したベクターの特性を踏まえ、第三者へ伝播するリスク等について評価すること。

<sup>\*</sup>遺伝子導入細胞のウイルス残存評価については、平成25年12月16日付けの薬事・食品衛生審議会 生物由来技術部会資料「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」を参照されたい。

## Public comment

---

- ✓ 頂いたコメント数：70件
- ✓ コメント結果は、e-GovのHPに掲載しています。  
(<https://www.e-gov.go.jp/>)

# Public comment 1

---

- 臨床試験開始時までに必要な事項、承認申請時までに必要な事項、及び市販後に必要な事項それぞれがわかるような記載をご検討いただきたい。

→本指針は、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となる基本的な技術的事項を示すものです。ご意見を踏まえ、本指針の冒頭に「はじめに」を追加しました。

治験開始の場合、その届出に当たって添付すべき資料として本指針に示された要件や内容をすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではありません。製造販売承認申請までに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合う条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出してください。個別の品目に関する具体的な事項は、PMDAとの相談を活用し、それぞれの段階で適切に判断してください。



## Public comment 2

---

- 当該改正案が日本独自のものであるのか、あるいは海外規制当局とも協議した内容を盛り込んだものかを確認するため、当該改正案の内容が海外規制と調和されたものであるか否かについて御教示願いたい。

→海外規制当局と協議し作成されたものではありませんが、本指針改正の検討において、ICHの他、欧米のガイドライン等の海外規制当局の動向も参考にし、国際的な整合性を考慮して作成しました。

## Public comment 3

- 遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品に使用される原料等について明らかにすべきとされている情報の中に”構成成分及び組成等”があるが、知的財産の保護の観点から情報開示が困難、また、情報の開示する場合にも、どの物質の組成情報について開示すべきかの判断が困難であり、遺伝子治療製品の開発において隘路となっていることもある。この状況に対応するために原薬等登録原簿を有効的に活用できるような明確な基準等をご検討いただきたい。

→**使用者に対し、安全性に関する情報の提供が必要**ですが、治験開始に際し、知的財産の保護の観点等により情報開示が困難な場合は、PMDAが実施する**「再生医療等製品材料適格性相談」**を活用ください。また、製造販売承認時には、原薬等登録原簿を利用することで再生医療等製品の副成分として混合物の成分分量の詳細を開示せず承認審査を受けることも可能です。個別の品目については、PMDAと相談してください。

□ 非臨床安全性試験の一般毒性評価において、観察期間についても考え方を記載いただきたい。

→ご意見を踏まえ、試験期間の設定に関する考え方を追記いたしました。（下記）

### 第4章 非臨床試験、3. 非臨床安全性試験、（1）一般毒性評価

#### ③試験期間

試験期間は、ベクターの発現期間、免疫原性、臨床での適応症等を考慮して設定すべきである。なお、遺伝子治療用製品では、目的遺伝子由来の核酸、タンパク質等が薬理学的作用を発揮することから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）を参照し、最長の試験期間は6カ月で十分と考えられる。

## Public comment 5

---

- 「遺伝子治療用製品等の第三者への伝播のリスク及び環境に与える影響評価について」はvirus sheddingの評価に関する記載がありますが、遺伝子治療用製品はカルタヘナ法が適用される可能性があるため、その旨の留意点又は関係規制への適合性に留意する旨追記しておいては如何でしょうか。

→本指針は、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となる基本的な技術的事項を示すものです。カルタヘナ法に関する記載は行っていませんが、記載の有無によらず、関係法令を遵守する必要があります。

Thank you!  
ご清聴ありがとうございました

