

第23回日本輸血・細胞治療学会秋季シン
ポジウム（金沢商工会議所会館）

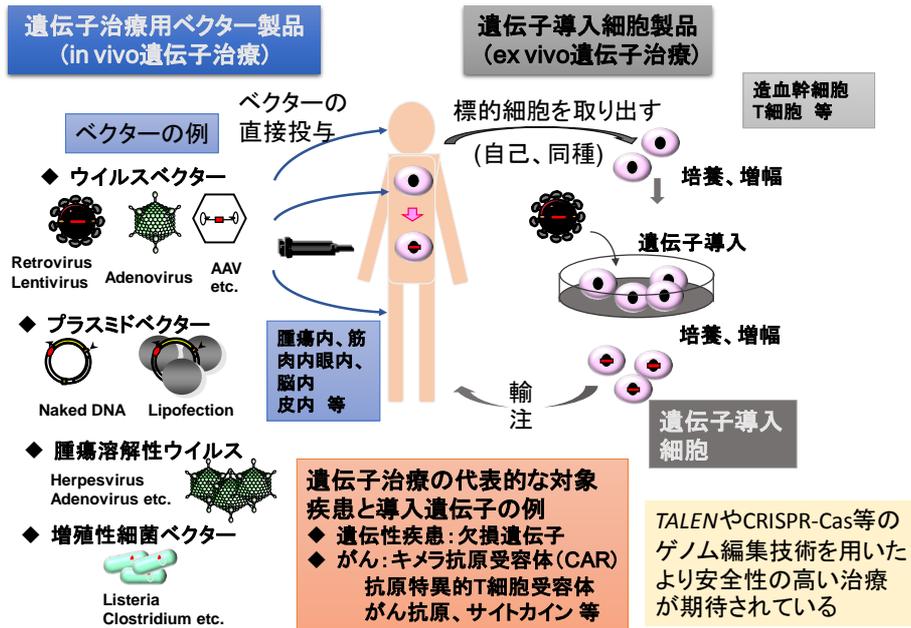
遺伝子治療と関連法規

金沢工業大学
山口照英

8/10/2016

- 遺伝子治療開発とベクター
- 遺伝子治療臨床研究と治験による開発
- 遺伝子治療指針の改定と承認制度

遺伝子治療用製品の種類と遺伝子治療の方法



遺伝子治療ベクターと臨床適用

- 遺伝子治療ベクターとして用いられるもの
 - ウイルスベクター
 - 非増殖性
 - 増殖性ベクター (腫瘍溶解性ウイルス等)
 - プラスミド
 - バクテリアベクター (腫瘍溶解性組換えバクテリア)
- ベクターとしての特徴
 - 染色体への挿入 (インテグラーゼ活性をもつ)
 - 核内での遺伝子発現 (アデノウイルスベクター、プラスミド)
 - 核外での遺伝子発現 (センダイウイルスベクター)

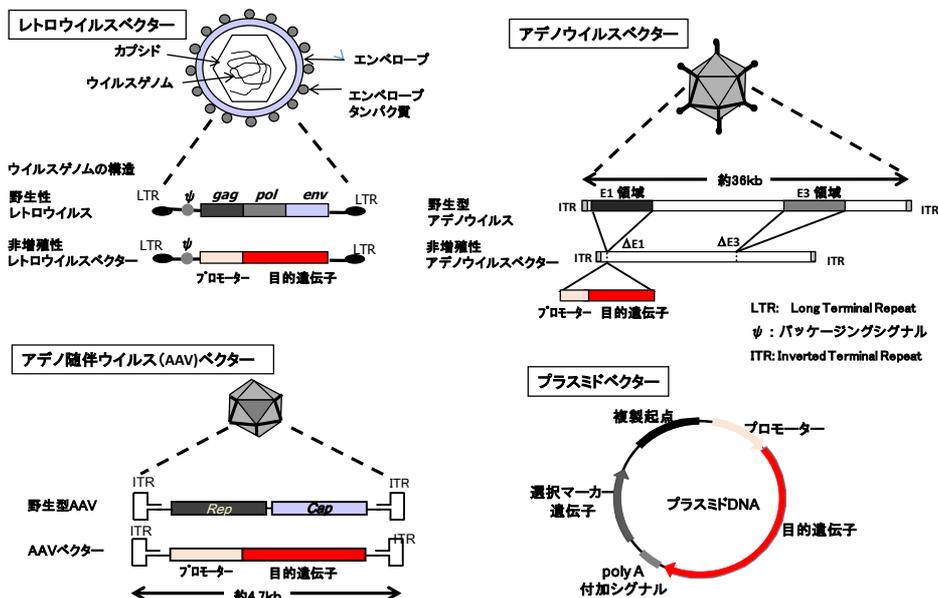


Ex vivo遺伝子導入 ⇔ ヒトへの直接投与

ウイルスベクターの特徴

- アデノウイルスベクター
 - 一過性、大量発現、全長36Kbであり長い遺伝子が搭載可能、受容体: CAR、ヒトの方がマウスより入りやすい、免疫原性、造血細胞へは入りにくい. 非エンベロープウイルス、正20面体
- アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター
 - ゲノムに組込まれない、長期安定性、搭載可能な遺伝子の大きさが限定(全長4.7Kb)
- レトロウイルスベクター
 - ゲノムに組み込まれる、長期間安定、LTRにより望ましくない宿主遺伝子の発現の可能性
- レンチウイルスベクター(HIVベクターやサル免疫不全ウイルス(SIV)ベクター)
 - ゲノムに組込まれ、長期間安定発現、高い造血幹細胞への導入、非増殖細胞へ導入可能
- センダイウイルスベクター
 - 細胞質でのみ遺伝子発現、高い免疫反応性、挿入変異が無い、長い遺伝子+複数の遺伝子の搭載が可能.

主な遺伝子治療用ベクターの構造(例)



- 遺伝子治療開発とベクター
- 遺伝子治療臨床研究と治験による開発
- 遺伝子治療指針の改定と承認制度

遺伝子治療の実用化への動きと安全性等の動向

- 遺伝子治療開発がスタートして20年以上が経過
- 有効性や安全性に関する様々な情報が蓄積



- この間に得られた情報に基づいてガイドライン等の整備が行われてきた
- エポックメイキングな出来事と規制当局の動きを振り返ってみる
- ICH活動等を通じた規制の国際調和

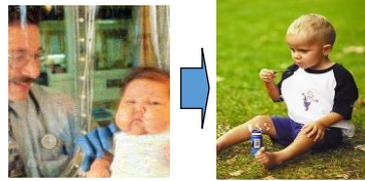


- 我が国の指針改定への反映

遺伝子治療の成功例と副作用

成功例

- アデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA-SCID)
- X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)
- 慢性肉芽腫症 (CGD)
- パーキンソン病
- レーバー先天性黒内障(LCA)
10名全員が視力(光感受性)回復(2009)
- 副腎白質ジストロフィー(ALD)
2名とも症状の進行停止(2009)
- βサラセミア(2010)



重篤な副作用

- アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡(米・1999年)
- X-SCID遺伝子治療でレトロウイルスベクターによる遺伝子の染色体挿入により、20名中5名にT細胞白血病様症状発症(仏英・2002年～)

- 単一遺伝子疾患では目覚ましい成果が得られているが、がんなどの非遺伝的疾患に対する効果は限定的(がんに対しても著効を示す事例が出始めている)
- 予想外の重篤な副作用も生じるなど、遺伝子治療はまだ医療として十分確立されたものではないが、安全性・有効性を高めるための研究が進められている

日本の遺伝子治療臨床研究1

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法(導入細胞)	導入遺伝子	実施状況(症例数)
1995	北海道大	ADA欠損症	レトロ(T cell)	ADA	終了(1)
1998	東大医学研究所	腎細胞がん	レトロ(がん細胞)	GM-CSF	終了(4)
1998-2000	岡山大, 東京医大, 慈恵医大, 東北大/ RPRジェンセル	非小細胞肺がん	アデノ	p53	治験・臨床研究終了(計15)*1
2000	癌研究会	乳がん	レトロ(HSC)	MDR1	継続(3)
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	リポソーム	IFN-β	終了(5)
2000	岡山大	前立腺がん	アデノ	HSV-tk	終了(9)
2001	大阪大	閉塞性動脈硬化症	プラスミド	HGF	終了(22)
2002	筑波大	再発白血病(GVHD防止)	レトロ(T cell)	HSV-tk / ΔLNGFR	継続(5)
2002	北海道大	ADA欠損症	レトロ(HSC)	ADA	継続(2)
2003	神戸大	前立腺がん	アデノ	HSV-tk	終了(6)
2003	信州大	悪性黒色腫	リポソーム	IFN-β	終了(5)
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症	センダイウイルス	FGF-2	終了(12)
2006	自治医大	進行期パーキンソン病	AAV	AADC	終了(6)
2007	北里大	前立腺がん	アデノ	HSV-tk	終了(5)

日本の遺伝子治療臨床研究2

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法(導入細胞)	導入遺伝子	実施状況(症例数)
2008	岡山大	前立腺がん	アデノ	IL-12	実施中
2009	東京大/東大医科研	進行性膠芽腫	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中
2009	国立がんセンター	白血病(GVHD防止)	レトロ(T cell)	HSV-tk/ΔLNGFR	実施中
2009	三重大	食道がん	レトロ(T cell)	MAGE-A4特異的 TCR	終了(15)
2009	京都府立医大	腎細胞がん	リポソーム	IFN-β	実施中
2011	岡山大	前立腺がん	アデノ	がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3	実施中
2012	成育医療研究センター	慢性肉芽腫症	レトロ(HSC)	gp91phox	実施中
2012	東京大	前立腺がん	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中
2012	九州大	網膜色素変性	サル免疫不全ウイルス	色素上皮由来因子 hPEDF	終了
2012	岡山大	頭頸部・胸部悪性腫瘍	腫瘍溶解性アデノ	(Telomelysin)	実施中
2013	三重大 愛媛大 藤田保健大 名古屋大	急性骨髄性白血病	レトロ(T cell)	WT1特異的TCR	実施中
2013	三重大	食道がん	レトロ(T cell)	MAGE-A4特異的 TCR	実施中

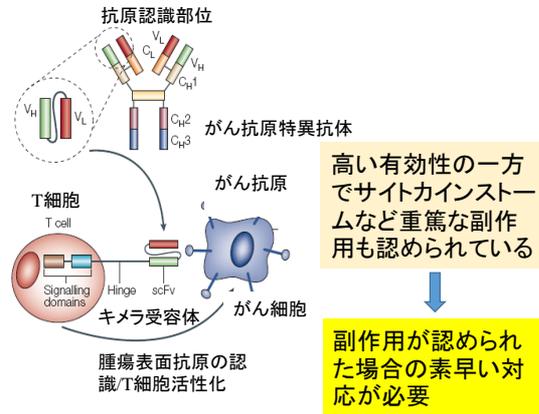
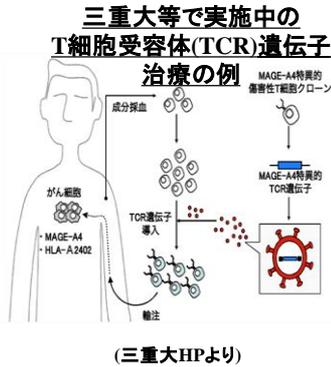
日本の遺伝子治療臨床研究3

承認年	実施機関(付属病院)	対象疾患	導入方法(導入細胞)	導入遺伝子	実施状況
2013	千葉大	家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症	レトロ(前脂肪細胞)	LCAT	実施中
2013	千葉大	悪性胸膜中皮腫	アデノ	NK4	実施中
2013	東大医科研	進行性嗅神経芽細胞腫	腫瘍溶解性 HSV-1	(HSV1 G47Δ)	実施中
2014	自治医大	難治性B細胞リンパ腫	レトロ(T cell)	CD19特異的CAR	実施中
2014	岡山大	悪性胸膜中皮腫	アデノ	がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3	実施中
2014/ 2015	大阪大 神戸大 佐賀大 新潟大 徳島大 愛媛大	閉塞性動脈硬化症、パーキンソン病	プラスミド	HGF	実施中
2015	自治医大	パーキンソン病	AAV	AADC	実施中
2015	自治医大	AADC欠損症	AAV	AADC	実施中

がん遺伝子治療の最新動向 遺伝子導入T細胞療法

がん抗原を認識するT細胞受容体遺伝子や、がん抗原特異抗体の抗原認識部位とT細胞活性化領域を結合したキメラ受容体遺伝子を導入した自己T細胞を用いる養子免疫遺伝子治療が増加

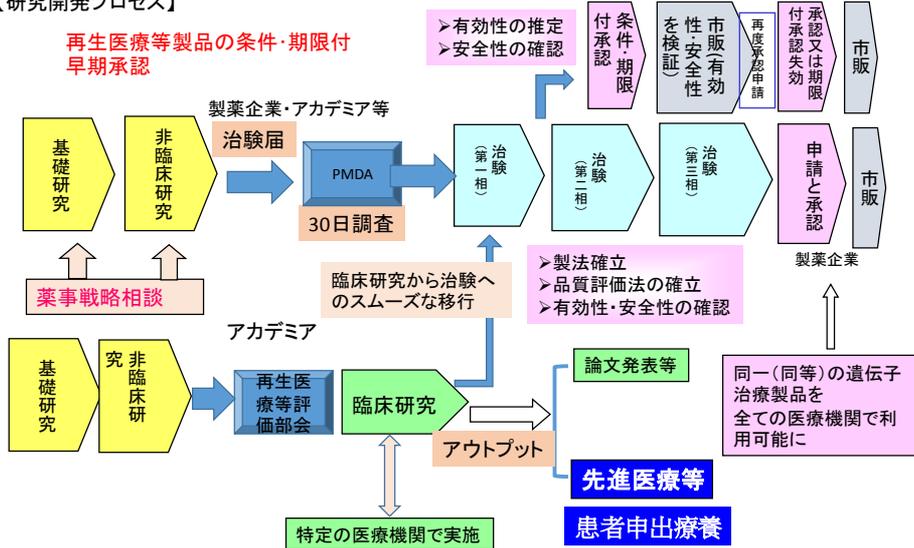
キメラ抗原受容体(CART19)遺伝子治療



品質・安全性(別表を含む):薬事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事法での開発に活用

【研究開発プロセス】



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

- 遺伝子治療開発とベクター
- 遺伝子治療臨床研究と治験による開発
- 遺伝子治療指針の改定と承認制度

日本の遺伝子治療関連指針

■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)

■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**

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、安全性確保に関する内容は20年近く見直しが行われていない
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
- 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

遺伝子治療の法規制の変化

● 薬事法の改正

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(医薬品医療機器等法/薬機法)

(平成25年11月27日公布、26年11月25日施行)

- ✓ 「医薬品」「医療機器」とは別に「再生医療等製品」という区分を新たに定義
- ✓ 「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」は「再生医療等製品」に分類(遺伝子治療用医薬品ではなく遺伝子治療用製品)
- ✓ 「再生医療等製品」の条件・期限付承認制度の創設による早期実用化

● 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

(26年11月25日施行)

- ✓ ex vivo遺伝子治療は遺伝子導入細胞を用いた臨床研究となり、再生医療新法の「高リスク」第一種再生医療等として特定認定再生医療等委員会により審査を受ける(ex vivoとin vivo遺伝子治療が異なる組織で審査を受ける)
- ✓ 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の一部改正について: ex vivo遺伝子治療の除外と薬事法の名称変更に伴う改正

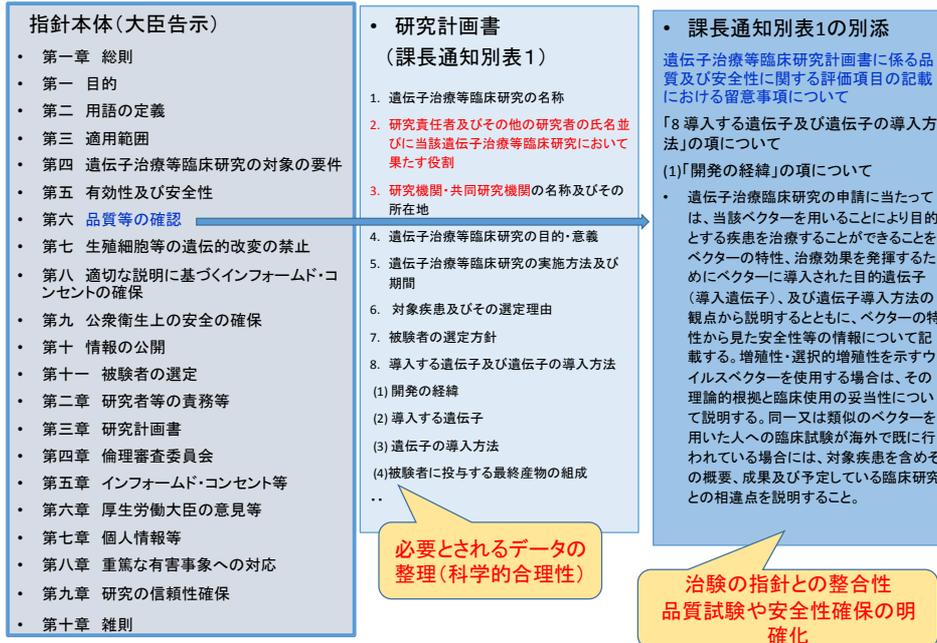
遺伝子治療関連指針改正の動き

- 「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」の研究班で品質・非臨床試験を中心に指針改正案を作成
 - 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）及び産業界（製薬協）に意見を求めた
 - **意見を参考に修正した最終案と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に関する指針改正案の意見募集（平成26年12月23日～平成27年1月21日）
 - **「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」告示（2015.8.12）**

- 遺伝子治療臨床研究指針の改定と遺伝子治療製品指針との整合性
 - 再生医療新法
- 遺伝子治療薬指針の改正

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の構成

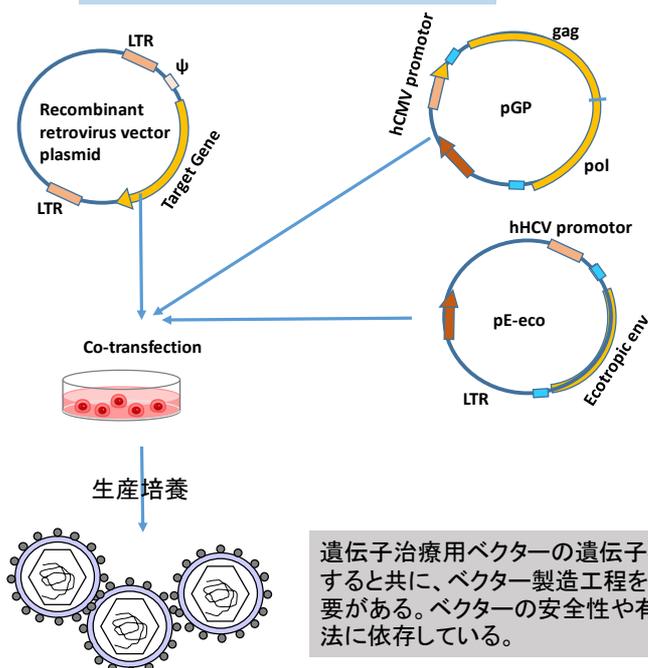


「8 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法」

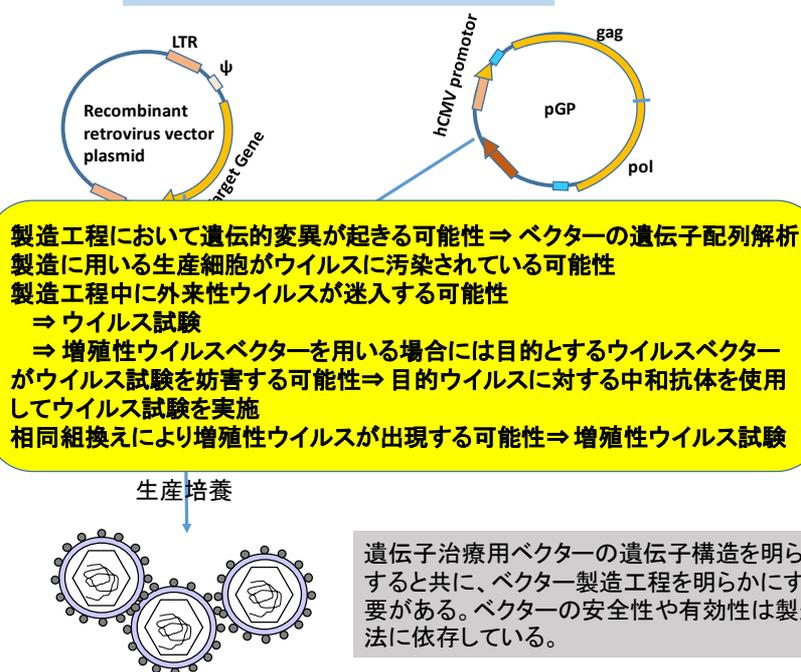
(別表1の別添)

- (1)「開発の経緯」
- (2)「導入する遺伝子」
 - 1)「遺伝子治療用ベクターの遺伝子構造」
 - 2)「導入遺伝子の由来及び構造と機能」
 - 3)「発現調節エレメントの構造と機能」
 - 4)「導入遺伝子からの発現産物の構造と機能」
 - 5)「その他のエレメント及び翻訳可能領域の配置と機能」
- (3)「遺伝子の導入方法」
 - 1) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合
 - イ「ウイルスベクターの由来、粒子構造と機能」
 - ロ「ウイルスベクターの製造方法」
 - ①「製造に用いる原材料」
 - ②「**ウイルスベクターの構築方法**及びバンクシステム」
 - ③「ウイルスベクターの製造工程と工程管理」
 - 2) ウイルスベクター以外の方法を用いて遺伝子導入を行う場合
 - イ「遺伝子導入方法」
 - ロ「プラスミドベクター及びキャリアーの作製方法」
 - ①「製造に用いる原材料」
 - ②「プラスミドベクターの構築方法及びバンクシステム」
 - ③「キャリアーの構造又は組成(キャリアーを用いて遺伝子導入する場合)」
 - ④「プラスミドベクターの製造工程と工程管理」
 - 3) 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合(参考)
 - イ「標的とする細胞の種類、採取法及び加工方法」
 - ロ「ドナーの適合性」
 - ハ「**遺伝子導入細胞の加工方法(遺伝子導入操作及び細胞培養)**」
- (4)「被験者に投与する最終産物の組成」

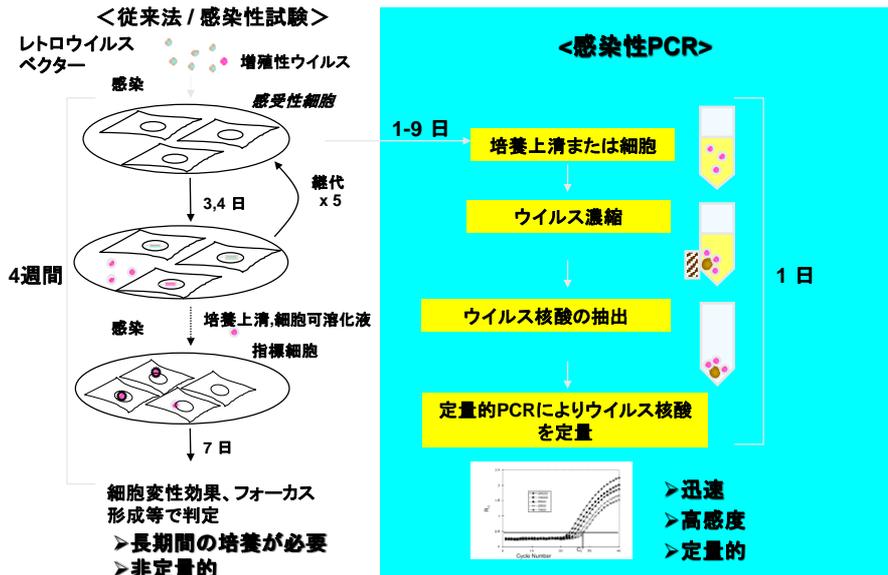
レトロウイルスベクターの製造スキーム



レトロウイルスベクターの製造スキーム

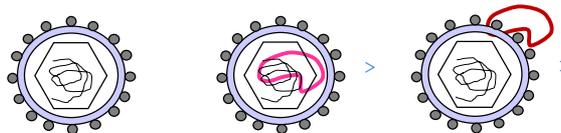


ウイルスベクターに混入する増殖性ウイルスの検出法：CPEによる検出と感染性PCR法



製造工程と遺伝子治療ベクターの安全性

製造に用いたプラスミド()がウイルスベクターのパッケージングに際してウイルス粒子内あるいはウイルスベクター外に混入してくる可能性がある。



ウイルスベクターの目的遺伝子のみならずプラスミドにコードされた遺伝子が発現される可能性

「9 特性解析と品質試験」

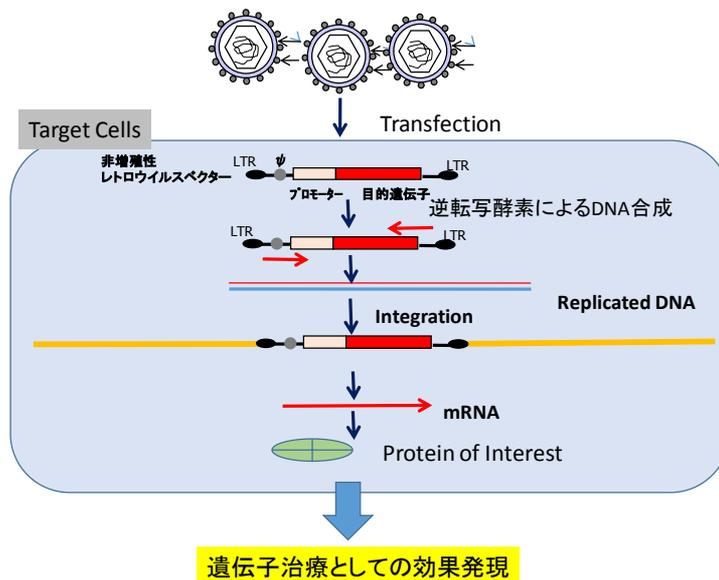
(1) 「ウイルスベクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験」

- 1) 「特性解析」
- 2) 「感染性因子に関する試験」
 - ① 「無菌試験 (細菌及びカビの試験)」
 - ② 「マイコプラズマ否定試験」
 - ③ 「**迷入感染性因子(ウイルス)試験**
 - ④ 「**増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合)**
- 3) 「純度試験 (不純物試験)」
- 4) 「力価・生物活性 (導入遺伝子の活性を含む。)」
- 5) 「含量 (投与における物理量等)」
- 6) 「製品の特性に応じて実施する試験」
- 7) 「安定性」

(2) 「遺伝子導入細胞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」
 - ① 「無菌試験 (細菌及びカビの試験)」
 - ② 「マイコプラズマ否定試験」
 - ③ 「**迷入感染性因子(ウイルス)試験**
 - ④ 「**増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合)**
- 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」

ウイルスベクターによる細胞の遺伝子改変



Ex vivo遺伝子治療等臨床研究で用いる 遺伝子導入細胞の品質・安全性について

- Ex vivo遺伝子治療等臨床研究は総則以外は「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」は適用外
- 通知の別表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」には、ex vivo遺伝子治療等臨床研究の品質及び安全性に関する評価項目も参考として示されており、当該研究計画書の作成の際にも参照することが望ましい
- 遺伝子導入細胞の調製に用いるベクターの品質・安全性
 - 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合
 - 遺伝子導入細胞の特性解析と品質試験

「11 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の評価」
 - 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」
- (4) 「非臨床試験の成績の総括」

「10 被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料」

遺伝子治療等臨床研究指針の改正のポイント

- 遺伝子治療の適用範囲: 治療のみならず予防も含める
- 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(別表を含む): 薬事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事法での開発に活用
- Ex vivo 遺伝子治療は総則以外適用外(別表1別添の品質及び安全性に関する評価項目にはex vivoを残した)

遺伝子治療等臨床研究指針の適用範囲

- 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。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**
 - DNAワクチン
 - 組換え生ワクチン
(薬機法の遺伝子治療用製品は予防を対象外としている)
- 腫瘍溶解性ウイルス(組換えタイプ)、ただし野生型あるいは非組換え腫瘍溶解性ウイルスは適用されないが実施施設の要望に応じて審査を実施
- **ゲノム編集技術を用いる場合にはケースバイケースで判断**

研究に係る試料及び情報等の保管

- 最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等について、総括報告書を研究機関の長及び総括責任者に提出した時点から少なくとも**10年以上**

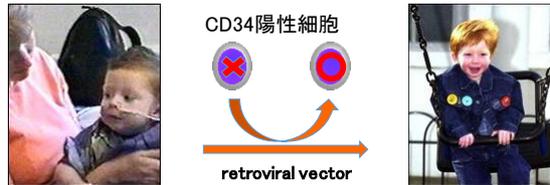
再生医療等提供機関における記録／保存

- 一部の特定細胞加工物にあつては、30年間
- 上記以外の特衛細胞加工物では、10年間

- 目的と課題
 - 遅発性の感染症等の原因究明
 - 長期保管における管理

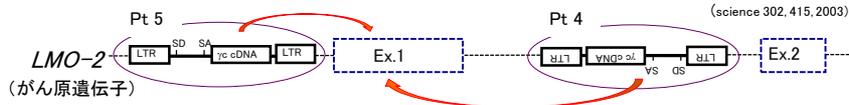
レトロウイルスベクターの挿入変異によるがん化

X-SCID遺伝子治療:造血幹細胞を使用した理想的な遺伝子治療



After his gene therapy, he was running around at home
 - He is a normal little boy now - (science, 2000)

LMO-2遺伝子座への挿入による白血病の発症



FDAの遺伝子治療長期フォローアップGL

- ベクターごとのリスクに応じたフォローアップ対策
- 基本的なフォローアップ期間としては15年。最初の5年間は毎年の検査を実施し、残り10年間は定期的な問診を行う
- 造血幹細胞にレトロウイルスで目的遺伝子を挿入する場合はより多くの検査が必要
- 長期に渡る遅発性有害事象に関しては、全ての遺伝子治療薬が同じリスクを持つわけではない
- 極めて予後の悪い患者、病状の重い患者、発ガン性のある治療薬を投与されている患者などに同様のフォローアップを適用することは困難
- それぞれの遺伝子治療薬の特性に応じたフォローアップを行う必要がある
- 遅発性有害事象のリスクが極めて低いケースでは長期フォローアップを求めない

モニタリング対象

- レトロウイルスベクターによる発癌
- De novo 由来がんの発症の有無
- 神経疾患の発症の有無
- リウマチ性疾患の発症の有無
- 免疫性疾患／血液疾患の発症の有無等を含める

FDAの遺伝子治療長期フォローアップGL

- ベクターごとのリスクに応じたフォローアップ対策
- 基本的なフォローアップ期間としては15年。最初の5年間は毎年の検査を実施し、残り10年間は定期的な問診を行う
- 造血幹細胞にレトロウイルスで目的遺伝子を挿入する場合はより多くの検査が必要
- 長期に渡る遅発性有害事象に関しては、全ての遺伝子治療薬が同じリスクを持つわけではない

我が国の指針

- レトロウイルス等による挿入変異
- 感染症の発症

- 神経疾患の発症の有無
- リウマチ性疾患の発症の有無
- 免疫性疾患／血液疾患の発症の有無等を含める

特定認定委員会(ex vivo遺伝子治療)と遺伝子治療審査委員会での審査と再生医療等評価部会

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の概要

趣旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

1. 再生医療等の分類

内容

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「**第1種再生医療等**」「**第2種再生医療等**」「**第3種再生医療等**」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

2. 再生医療等の提供に係る手続

○ **第1種再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施**

一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。

○ 第2種再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

○ 第3種再生医療等提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

3. 適正な提供のための措置等

○ インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。

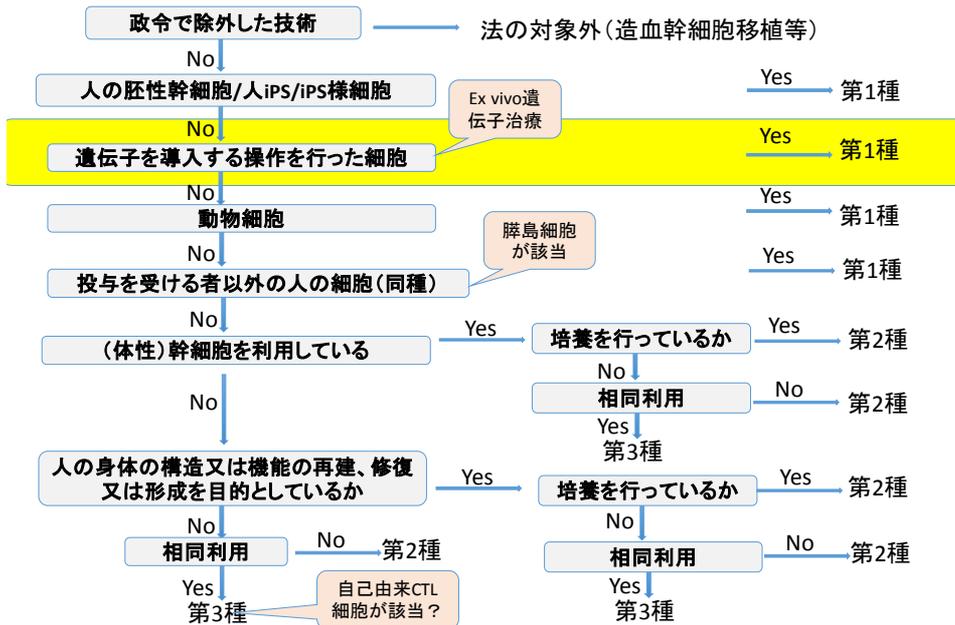
○ 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。

○ 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。

4. 特定細胞加工物の製造の許可等

○ **特定細胞加工物の製造を許可制(医療機関等の場合には届出)とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。**

第1種・第2種・第3種再生医療等技術のリスク分類



レトロウイルスベクターの安全性に関する 遺伝子治療臨床研究作業委員会の見解(2012)

現状

- レトロウイルスベクターは300以上の臨床プロトコールで使用
- 先天性免疫不全症に対して行われた造血幹細胞を標的とする遺伝子治療では、有効性が確認されている一方、82人中9人が白血病などの造血型異常を発症
 - 染色体に組み込まれたベクターによる近傍の癌原遺伝子の活性化が主な原因
 - 白血病発症は**造血幹細胞を標的**とした場合に限られ、T細胞では認められない
 - **特定の対象疾患(X-SCID, Wiscott-Aldrich症候群)、または発現効率の高いレトロウイルス(SFFV由来)**を使用した場合に限られる
 - 白血病を発症した患者は1名を除き白血病も免疫不全も治療されている

⇒骨髄移植が実施できない重篤な先天性免疫不全症に対しては、造血幹細胞遺伝子治療は重要な選択肢であり、リスク・ベネフィットの観点からも有益

レトロウイルスベクターの安全性に関する 遺伝子治療臨床研究作業委員会の見解(2012)

安全性確保策

- 投与細胞数の低減
- 細胞あたりの遺伝子導入数の低減(細胞あたり1コピー以下)
- より安全性の高いベクターの使用
 - ウイルスのプロモーターを除去した自己不活化ベクターの利用(挿入部位近傍の遺伝子発現に影響を与えない)
 - レンチウイルスベクターの利用(レトロウイルスとは挿入部位が異なりこれまで挿入変異によるがん化は認められていない)
- 遺伝子治療後の患者の長期フォローアップの実施:がん化の早期診断・治療
- 十分なインフォームド・コンセントを行う

遺伝子組換え生物に関する規制

遺伝子組換え生物等の使用等に規制による生物の多様性確保に関する法律の概要

→ 遺伝子治療にも適用

目的

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るために、**遺伝子組換え生物等の使用等の規制**に関する措置を講ずることにより、**生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施**を確保

主務大臣による基本的事項の公表

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るために、**遺伝子組換え生物等の使用等の規制**に関する措置を講ずることにより、**生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施**を確保

目的

遺伝子組換え生物等の使用に先立ち、使用形態に応じた措置を実施

「第一種使用等」

環境中への拡散を防止しないで行う使用等

新規の遺伝子組換え生物等の環境中での使用等をしようする者（開発者、輸入業者等）は事前に使用規定を定め、生物多様性影響評価書を添付し、主務大臣の承認を受ける義務

「第二種使用等」

環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

施設の態様等拡散防止措置が主務省令で定められている場合は、当該措置をとる義務。
定められていない場合は、あらかじめ主務大臣の確認を受けた拡散防止措置をとる義務

未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等

遺伝子組換えに対する規制の流れ

	国際的な規制	日本の対応状況
1970's	NIH組換えDNA実験ガイドライン	(文部省) 大学等における 組換えDNA実験指針 (科学技術庁) 組換えDNA実験指針(大学等以外)
1980's	OECD組換えDNA技術の安全性に関する考察	上記指針の改定(10~11回)
1990's	バイオテクノロジーに関する安全性に関する考察生物の多様性に対する条約	
2000~	<ul style="list-style-type: none"> ● 生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書発効[2003年9月] ● 環境影響評価 ● ウイルス排出 	(文科省) 組換えDNA実験指針[2002年1月] 研究機関、高等学校等 (関係6省)カルタヘナ法 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の確保に関する法律 [2004年2月施行]

生物の多様性に関するバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書

目的・

この議定書は、環境及び開発に関するリオ宣言の原則15に規定する予防的な取組方法に従い、特に国境を越える移動に焦点を合わせて、現代のバイオテクノロジーにより改変された生物であって生物の多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響(人の健康に対する危険も考慮したもの)を及ぼす可能性のあるものの安全な移送、取扱い及び利用の分野において十分な水準の保護を確保することに寄与することを目的とする

実際の措置: 遺伝子組換え生物等の使用形態を2つに分け、講ずるべき措置を規定

- 第一種使用等 拡散を防止しないで行う
- 第二種使用等 拡散を防止しつつ行う・罰則あり

プラスミドで細胞を改変した場合は非適用

「生物」を用いなければ対象外 (プラスミドそのものは生物でない)

- 「ヒトは生物でない」から対象外
 - 組換えウイルスを用いた遺伝子治療は対象
 - in vivo 投与は第一種使用等
 - ex vivo 遺伝子導入は第二種使用等(ウイルスが残存していない場合)
 - ⇒ウイルスが残存している場合には第一種使用
- 組換えウイルス製造等...全て第二種使用

第一種使用等と第二種使用等

- **第一種使用等: 環境中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止しないで行う使用等**(遺伝子治療を含む)
 - すべて大臣の承認が必要
- **第二種使用等: 環境中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止しつつ行う使用等**であって、そのことを明示する等の措置を執って行うもの
 - 拡散防止措置が省令によって定められており、その措置を行うことが義務付けられているもの(機関承認又はGILSP該当)
 - 省令に定められていない実験、産業利用など、主務大臣に確認の手続きを行わなくてはならないもの(大臣確認)

第二種使用等の例

- 培養施設での遺伝子組換え微生物の培養(組換えウイルスベクターの製造)
- 遺伝子組換え生物等の保管、運搬
- **CPC等における遺伝子組換え生物等の使用等(ex vivo で患者細胞に遺伝子を導入)**
- 実験動物施設における遺伝子組換え動物の繁殖、飼育
- 特定の措置を講じている網室における遺伝子組換え植物の栽培

第一種使用等に関する手続き

- 第一種使用等は、環境中で遺伝子組換え生物等の使用等をするもので、使用する生物等の種類や受容環境ごとに、生じる可能性のある生物多様性影響、防止措置が異なると考えられる。
- 第一種使用規程を策定し、大臣の承認を受けなくてはならない

手続きの簡素化のために

- ウイルスが残存していなければ第一種使用規程承認申請不要
- 第一種使用規程に汎用性を持たせる
- 患者の個室管理期間を変更できるような 第一種使用規程も認める

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 平成25年12月16日

1 遺伝子組換えウイルスについて

- ① レトロウイルス科ウイルス(ガンマレトロウイルス属、レンチウイルス属等)であること
- ② 非増殖性のコンストラクトになっており、製造において増殖性ウイルス(以下「RCV」という。)が容易に出現しないようにデザインされた遺伝子改変がなされていること
- ③ 製造された遺伝子組換えウイルスについて、RCVが検出限界以下であること

2 遺伝子導入細胞の製造方法について

細胞外液中の遺伝子組換えウイルスが適切に失活／希釈除去されていることが見込まれること。

- ・遺伝子導入以降に、ウイルスの感染能の半減期に比して十分に長く培養されること
- ・遺伝子導入工程以降で複数回の洗浄操作がなされていること

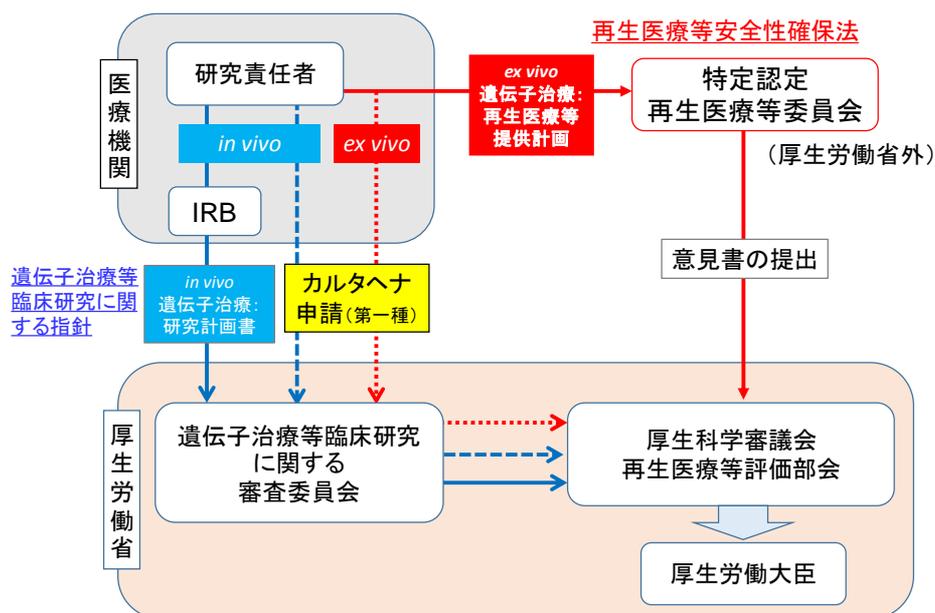
3 遺伝子導入細胞について

適切にバリデートされ、又は試験法の妥当性が広く支持されている検出系により、用いた遺伝子組換えウイルス及びRCVが検出限界以下であることを確認していること。なお、遺伝子導入細胞の複数ロット(ロットを形成しないものにおいては、個別に調製した由来の異なる複数の検体)において確認することが望ましい。

4 同一製品又は類似製品での知見について

同一製品又は同種のウイルスを用いて製造された類似製品について、海外臨床試験や国内遺伝子治療臨床研究等で臨床使用実績がある場合には、それらの試験等において遺伝子組換えウイルスの残存や顕在化を疑わせるような知見が得られていないこと。

遺伝子治療等臨床研究の申請及び審査の流れ



- 遺伝子治療臨床研究指針の改定と遺伝子治療製品指針との整合性
 - 再生医療新法
- 遺伝子治療薬指針の改正

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) PO: 小澤敬也
 研究者 : 岡田 尚巳(日本医科大学) 山口照英
 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)

治験指針(案)と臨床研究指針
 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	8. 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法
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	9. 特性解析と品質試験
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	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
1) ウイルスベクター	
2) 非ウイルスベクター	11. 非臨床における安全性及び有効性の評価
3. 標的細胞 (ex vivo、in vivo)	
第4章 品質管理	臨床研究と薬事法での開発の整合性を旨とした
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)	
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	
第8章 治験の概要	
第9章 倫理性への配慮	

治験指針(案)と臨床研究指針 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	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
遺伝子治療製品の品質や安全性に関連する事項に関しては、 遺伝子治療臨床研究指針と基本的に同様のスタンスで記載	
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 第8章 治験の概要 第9章 倫理性への配慮	11. 非臨床における安全性及び有効性の評価 臨床研究と薬事法での開発の整合性を旨とした

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み込み (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) 動物種の選択 2) 試験デザイン (2) 遺伝子組み込み評価 (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み込みリスク 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

動物種の選択

- POCや安全性試験における動物種の選択
- POCにおいて適切な動物種が存在しない場合
 - ベクターに被検動物の相同遺伝子を導入した試験も一案
 - その場合には定量的評価は困難
- 安全性試験
 - 非げっ歯類、げっ歯類の2種の動物を用いることは必須ではない
 - 投与方法による安全性などの評価には適切な大動物が必要な場合もある(脳内投与や心筋内投与)
 - GLP試験の実施が困難な場合も考えられる(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

生体内分布試験

- 遺伝子治療用製品で特に求められる試験
 - qPCR等(或は発現タンパク質の検出)の手法を用いて解析
 - 検出感度の妥当性
 - 発現の確認とその持続性の確認
- 有効性の評価(ターゲット細胞・組織への分布の確認)
- 安全性評価(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
 - 生体内分布がない組織でも安全性上のターゲットとしなくてよいわけではない

造腫瘍性試験と遺伝毒性試験

- 遺伝子治療用製品では挿入変異による造腫瘍性の評価が求められる
 - ただし、「評価をする」ということは試験の実施を必ずしも求めているわけではない
 - 発現タンパク質が増殖因子等の場合には内在している腫瘍の増殖を促進したり、細胞の異常増殖を引き起こす可能性がある
 - 重篤な疾患を対象とする場合には、挿入変異や造腫瘍性の評価を行わなくてもよい可能性がある
- 非ウイルスベクターに用いられる薬剤によっては遺伝毒性試験が必要となる場合もある。

改正案の構成と改正ポイント： 第8章 試験の概要

(1)適応症として選択した疾患

(2)試験計画

(3)試験実施の正当性

(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)試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

非臨床試験から得られたデータや公知情報から、試験において注意すべき懸念点を追記

海外の規制動向を踏まえて具体的に記載
海外規制当局での要求事項
追跡期間：ベクターの種類による適切な期間
●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

カルタヘナ法に基づく適切な使用に関する記載

まとめ

- 欧米の規制当局は遺伝子治療薬の進歩に対応するためにガイドラインの改定や個別課題に関する考え方などを提示
- 近年、遺伝子治療により画期的な臨床効果が確認されるようになり、複数の製品が承認されるようになった
- このような背景もあり、遺伝子治療等臨床研究や遺伝子治療用製品の指針の改定が進む
- 遺伝子治療臨床研究から薬機法(旧薬事法)での開発を目指す動きがあり、臨床研究での指針と薬機法での指針の整合性が求められた
- 遺伝子治療に関しては生物多様性評価(カルタヘナ法)の順守が重要
- 再生医療新法による規制と迅速な審査や科学的合理性の規制が求められている

ご静聴ありがとうございました

ご質問がございましたら