

遺伝子治療の開発と規制の現状と課題



国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子医薬部 第1室
(遺伝子治療担当室)
内田 恵理子

JBICバイオ関連基盤技術研究会
2019.9.30

(従来の) 遺伝子治療

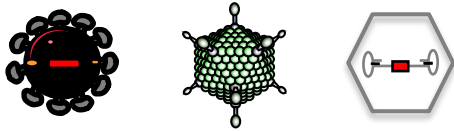
遺伝子を外から補充・付加する治療法

体内 (in vivo) 遺伝子治療
(遺伝子を組み込んだベクターの投与)

体外 (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



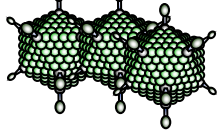
レトロウイルス アデノウイルス AAV 等
レンチウイルス

◆ 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

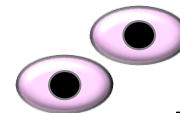


直接投与



腫瘍内、
筋肉内、
眼内、肝臓
内、脳内、
皮内 等

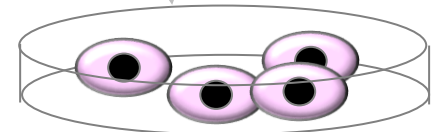
標的細胞を取り出す
(自己、同種)



造血幹細胞
T細胞 等

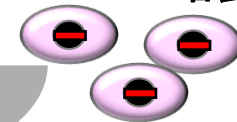
培養、増幅

ベクターによる
遺伝子導入



培養、増幅

投与

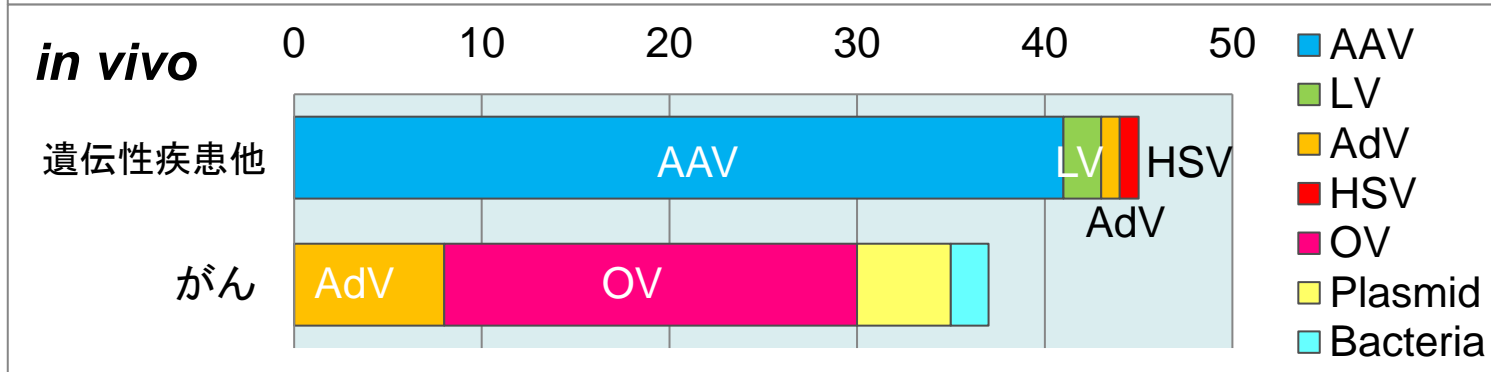
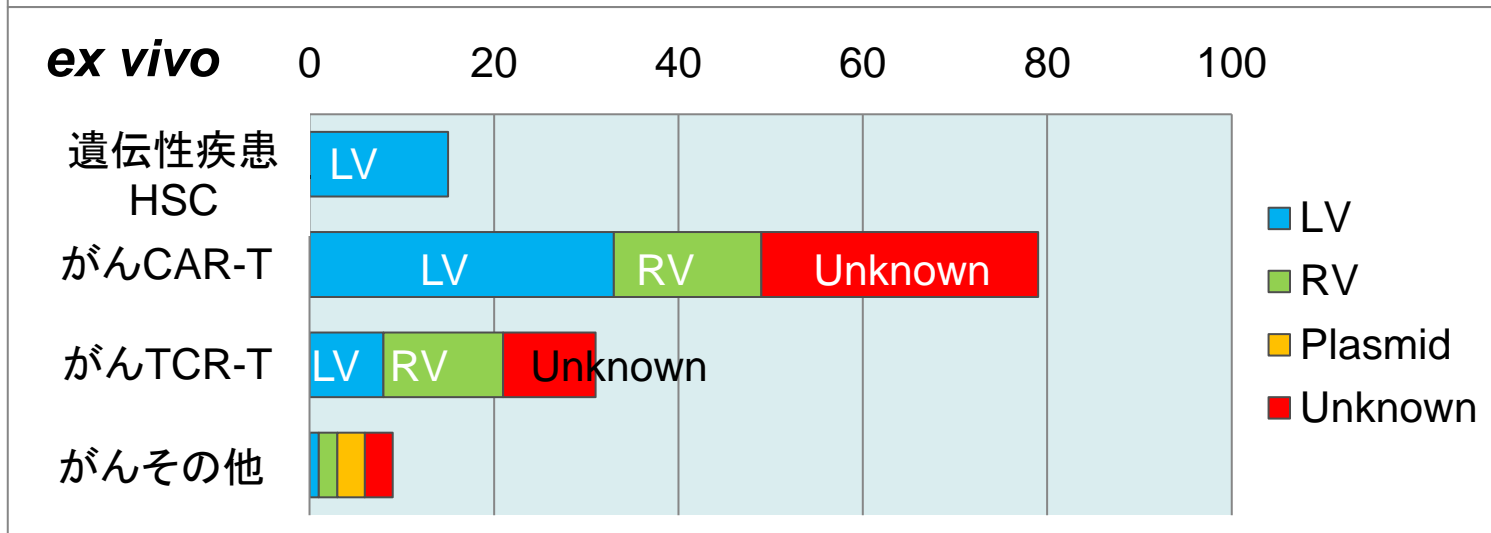
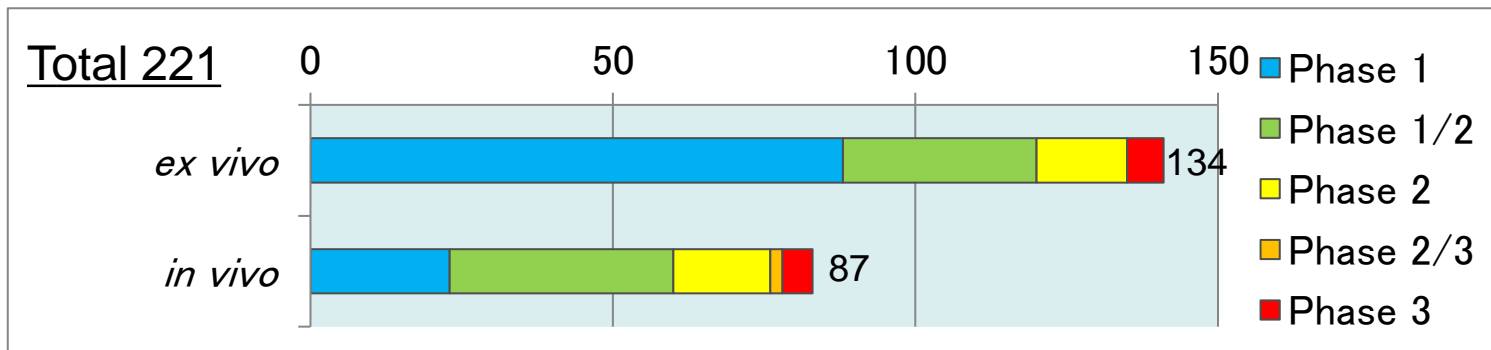


遺伝子導入細胞

日米欧で承認された遺伝子治療製品

製品名	製品の種類	導入遺伝子	対象疾患	承認年・地域
Glybera	AAV1	高活性型リポプロテイン リパーゼ(LPL)	LPL欠損症	2012・欧 2017販売終了
Imlygic	腫瘍溶解性HSV-1	GM-CSF	悪性黒色腫	2015 米欧
Strimvelis	自己造血幹細胞 (レトロ)	アデノシンデアミナーゼ (ADA)	ADA欠損症	2016・欧
Zalmoxis	同種T細胞 (レトロ)	HSV-TK Mut2/ ΔLNGFR	造血器悪性腫瘍 (ドナーT細胞輸注療 法時のGVHD予防)	2016・欧
Kymliah	自己T細胞 (CAR-T) (レンチ)	CD19特異的CAR	B細胞性白血病、 骨髄腫	2017・米 2018・欧 2019・日
Yescarta	自己T細胞 (CAR-T) (レトロ)	CD19特異的CAR	B細胞性白血病、 骨髄腫	2017・米 2018・欧
Luxturna	AAV2	RPE65	RPE65欠損遺伝性 網膜ジストロフィー	2017・米
コラテジェン	プラスミド	肝細胞増殖因子 (HGF)	慢性動脈閉塞症	2019・日 条件期限付承認
Zolgensma	AAV9	生存運動ニューロン (SMN)	脊髄性筋萎縮症	2019・米
Zynteglo	自己造血幹細胞 (レンチ)	βグロブリン	βサラセミア	2019・欧 条件付承認

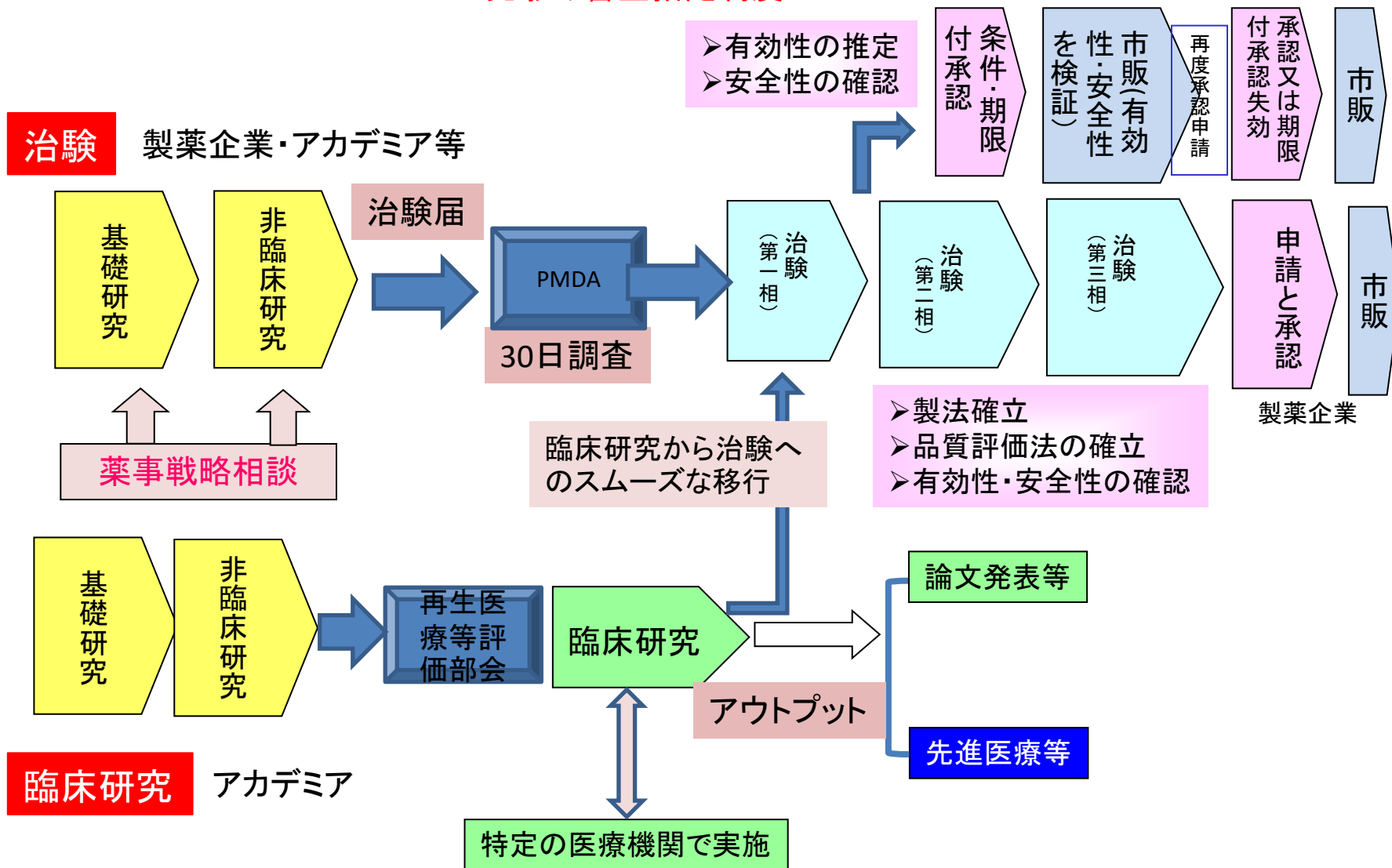
米国で実施中の遺伝子治療臨床試験(ゲノム編集を除く)



日本での遺伝子治療臨床開発プロセス

再生医療等製品の条件・期限付早期承認

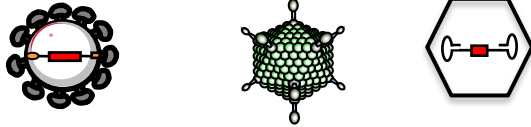
先駆け審査指定制度



遺伝子治療等臨床研究

In vivo 遺伝子治療

◆ Viral vectors



Retrovirus
Lentivirus Adenovirus AAV etc.

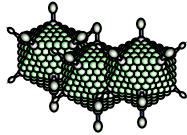
◆ Plasmid vectors



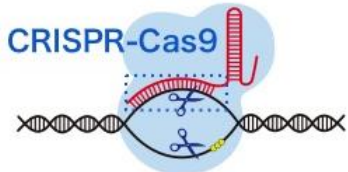
Plasmid DNA Lipofection

◆ Oncolytic viruses

HSV-1 etc

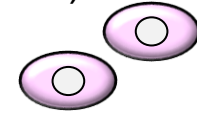


◆ Genome editing tools



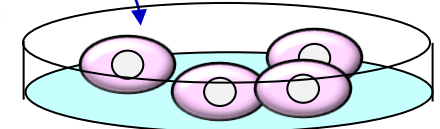
Ex vivo 遺伝子治療

T cells, HSCs iPS/ES
(Auto, Allo)



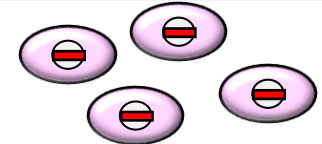
Culture

Gene transfer/
Genome editing



Culture

Expansion
Selection



◆ Genetically modified cells

臨床研究法

再生医療等安全性確保法

カルタヘナ法(遺伝子組換え生物等を用いる場合)

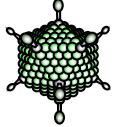
遺伝子治療等臨床研究

In vivo 遺伝子治療

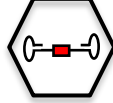
◆ Viral vectors



Retrovirus
Lentivirus



Adenovirus



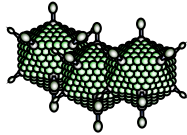
AAV etc.

遺伝子治療等臨床研究に関する指針
(2019.2.28改正)

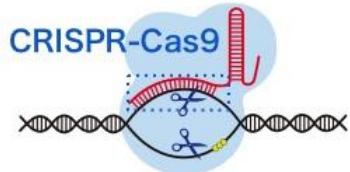
Plasmid DNA Lipofection

◆ Oncolytic viruses

HSV-1 etc

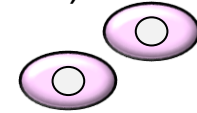


◆ Genome editing tools

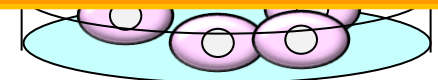


Ex vivo 遺伝子治療

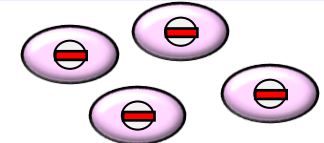
T cells, HSCs iPS/ES
(Auto, Allo)



遺伝子治療等臨床研究に関する指針
(2019.2.28改正)
総則のみ適用



↓ Culture
↓ Expansion
↓ Selection



◆ Genetically modified cells

臨床研究法

再生医療等安全性確保法

カルタヘナ法(遺伝子組換え生物等を用いる場合)

遺伝子治療等臨床研究に関する指針(2019.2.28改正)

第1章 総則

第1節 総則

- 第1 目的
- 第2 **用語の定義**
- 第3 適用範囲
- 第4 遺伝子治療等臨床研究の対象の要件
- 第5 有効性及び安全性
- 第6 品質等の確認
- 第7 **生殖細胞等を対象とする遺伝子治療等臨床研究の禁止等**
- 第8 インフォームド・コンセントの確保
- 第9 公衆衛生上の安全の確保
- 第10 情報の公開
- 第11 被験者の選定

- ex vivo遺伝子治療臨床研究
- 治験
にも適用

臨床研究法(2018.4施行)への対応:特定臨床研究

- ✓ 臨床研究法に追加して実施すべき事項を示す

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1節 研究者等の責務等
- 第2節 研究計画書
- 第3節 倫理審査委員会
- 第4節 インフォームド・コンセント等
- 第5節 厚生労働大臣の意見等
- 第6節 個人情報等及び匿名加工情報
- 第7節 重篤な有害事象への対応
- 第8節 遺伝子治療等臨床研究の信頼性確保
- 第9節 雑則

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

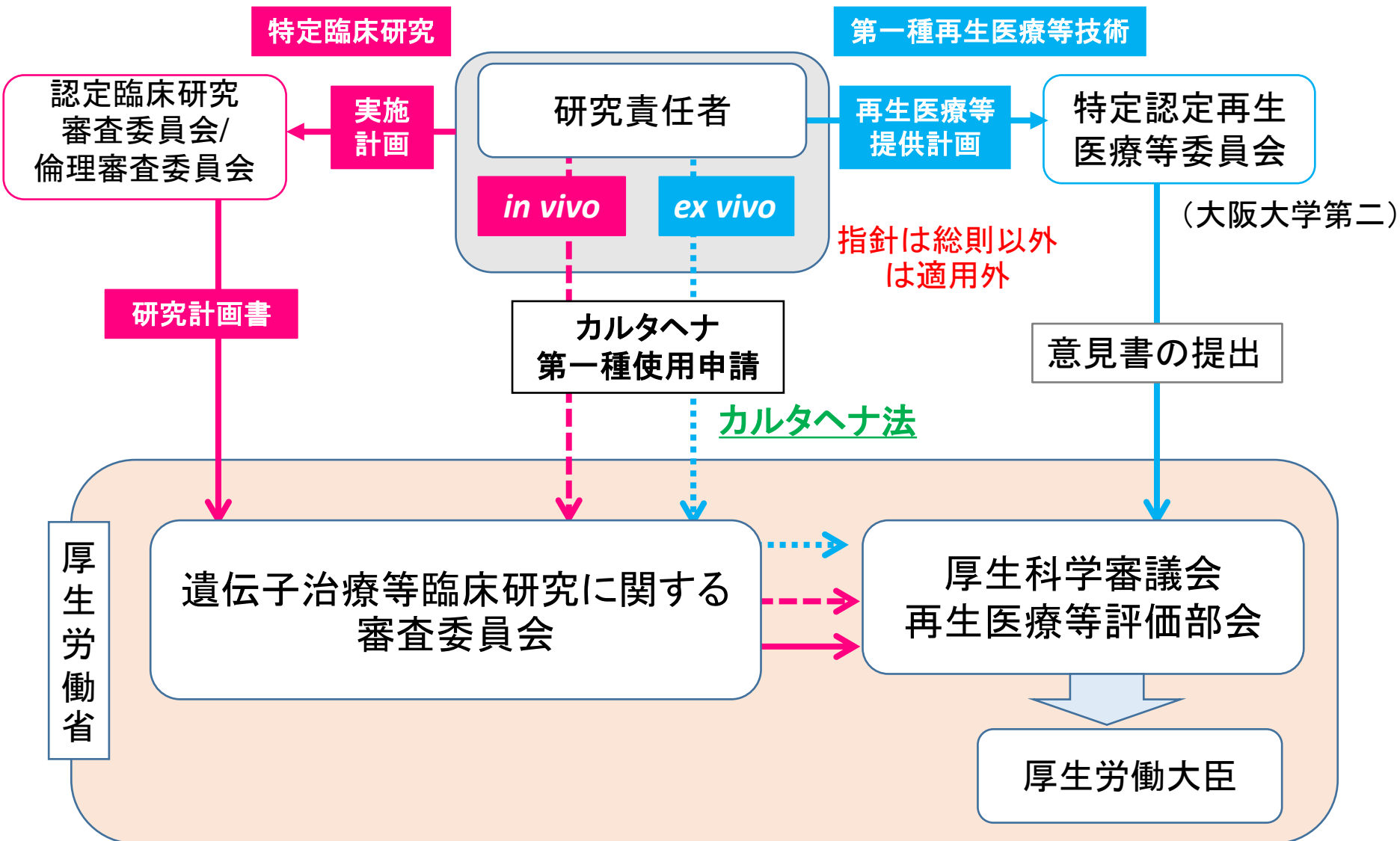
- 第1 研究機関の長の責務
- 第2 研究計画書に関する手続
- 第3 **研究計画書の記載事項**
- 第4 倫理審査委員会の設置等
- 第5 インフォームド・コンセントを受ける手続等
- 第6 厚生労働大臣の意見
- 第7 重篤な有害事象等に係る厚生労働大臣の意見
- 第8 厚生労働大臣の調査等
- 第9 重篤な有害事象への対応
- 第10 資料及び情報等の保管
- 第11 普及啓発

遺伝子治療等臨床研究の規制と審査

In vivo: 臨床研究法

遺伝子治療等臨床研究に関する指針

Ex vivo: 再生医療等安全性確保法



遺伝子治療の治験

In vivo 遺伝子治療

Ex vivo 遺伝子治療

◆ Viral vectors



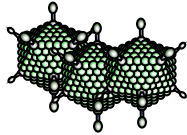
◆ Plasmid



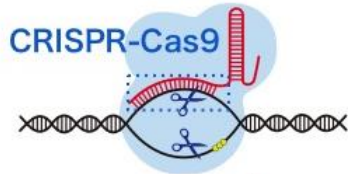
Plasmid DNA Lipofection

◆ Oncolytic viruses

HSV-1 etc



◆ Genome editing tools



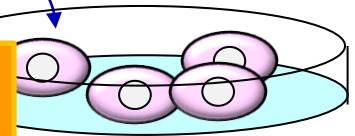
T cells, HSCs iPS/ES
(Auto, Allo)



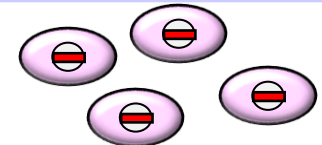
遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針
(2019.7.9改正)

遺伝子治療等臨床研究に関する指針
(2019.2.28改正)
総則のみ適用

Transfer/
Genome editing



↓ Culture
↓ Expansion
↓ Selection



◆ Genetically modified cells

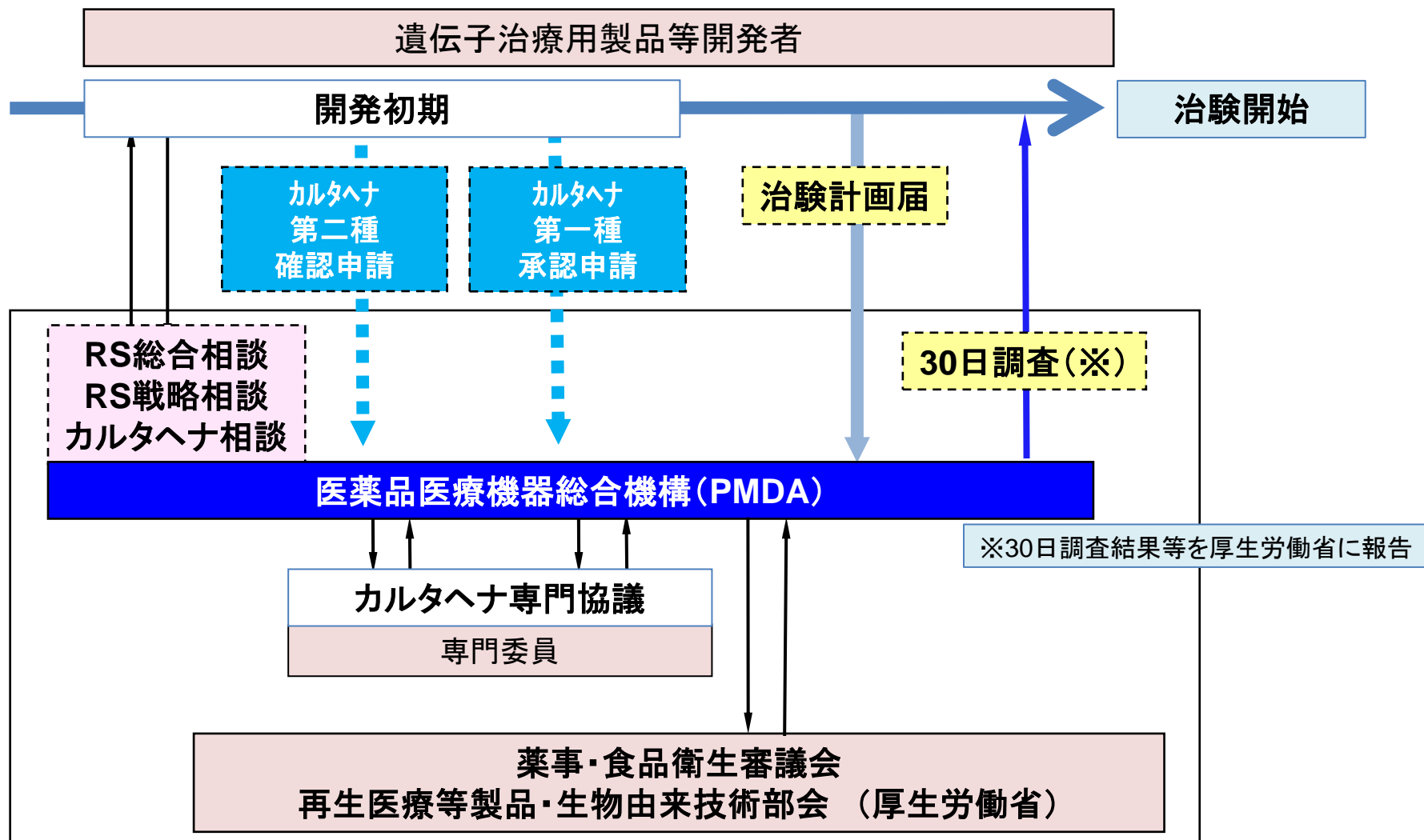
再生医療等製品

遺伝子治療用製品

ヒト細胞加工製品

医薬品医療機器法、カルタヘナ法(遺伝子組換え生物等)

遺伝子治療用製品の治験開始までの流れ



カルタヘナ法(第一種使用等)
産業利用二種省令

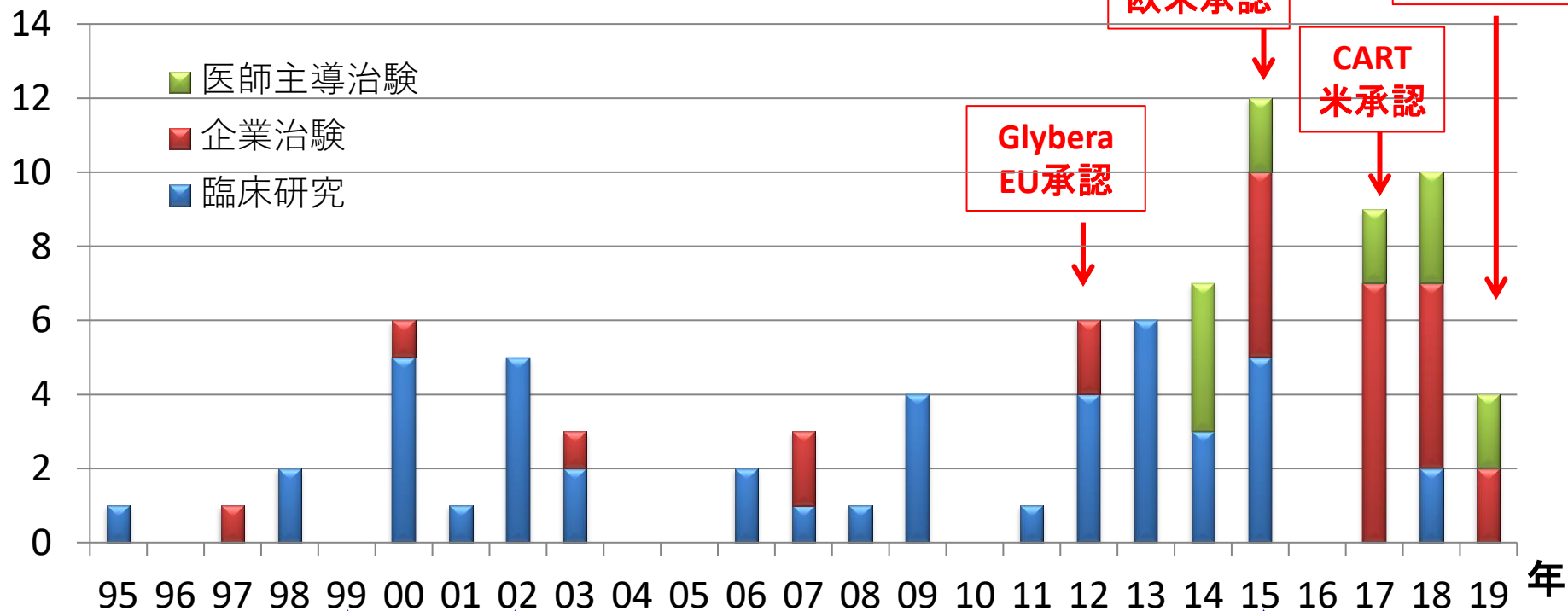
医薬品医療機器法

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

日本の遺伝子治療臨床試験の承認件数

total:77件**

件数



AdV投与
で死亡

X-SCID
白血病

Glybera
EU承認

T-vec
欧米承認

CART
米承認

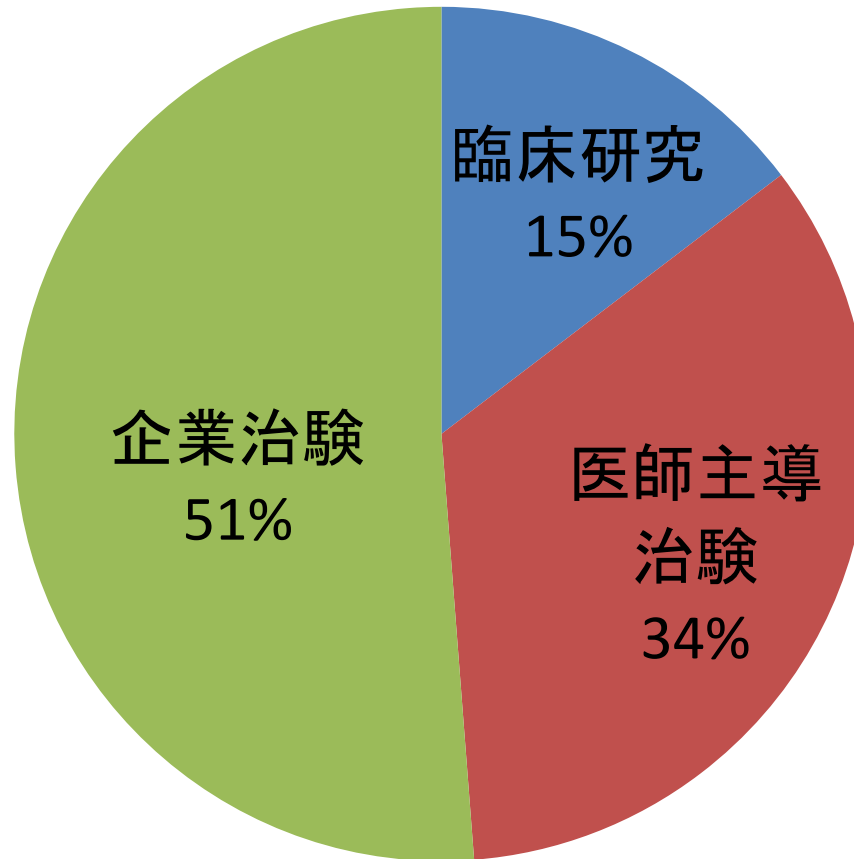
日本
初承認

AMED

医薬品医療機器法
再生医療新法施行

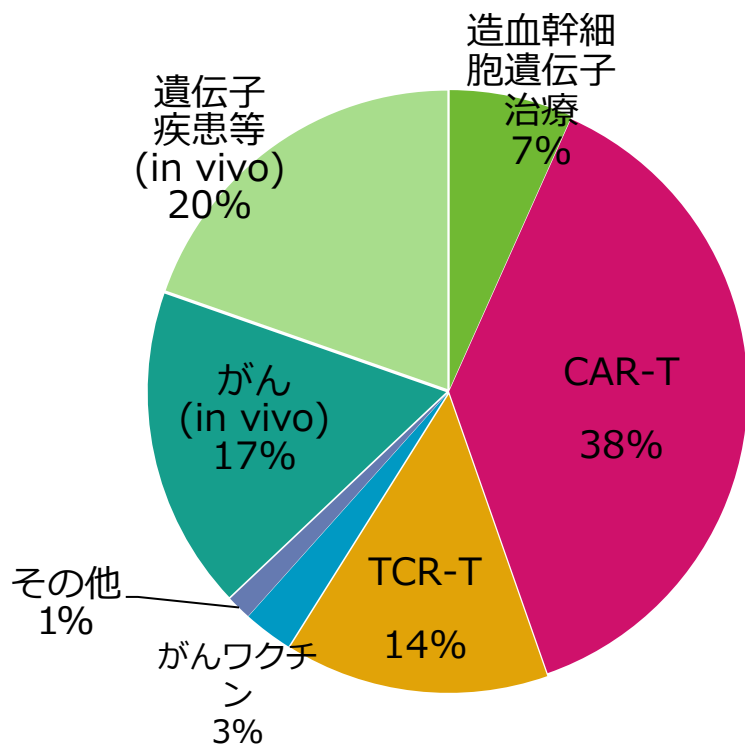
臨床研究法
施行

現在実施中の遺伝子治療臨床試験

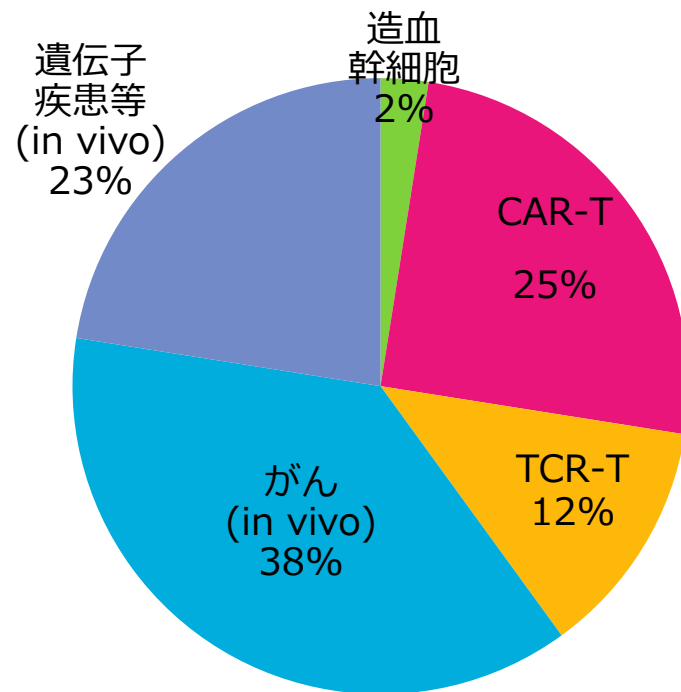


日米比較 実施中の治療法

米国
(実施中221件)

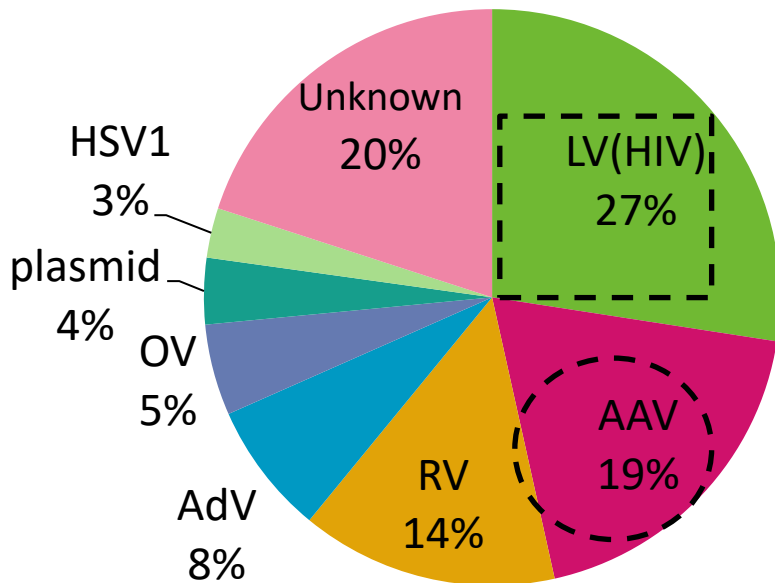


日本
(実施中 40件)

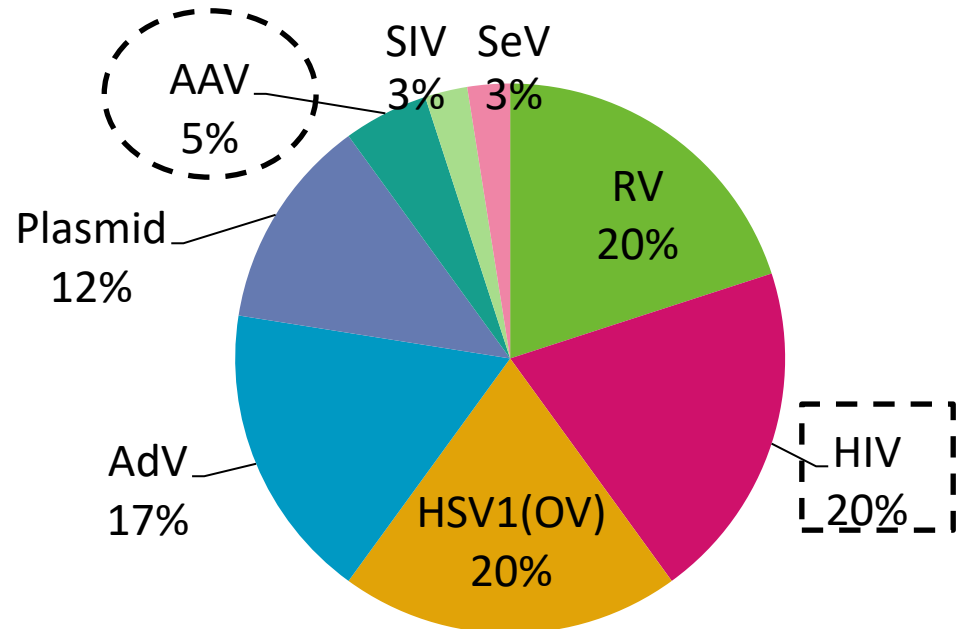


日米比較 実施中のベクターの種類

米国
(実施中221件)



日本
(実施中 40件)



- ・AAV遺伝子治療
- ・LV(HIV)を用いたex vivo遺伝子治療の国内開発が少ない

遺伝子治療用製品等の品質および安全性の確保に関する指針 (2019.7.9改正)

第1章 総則

第2章 遺伝子治療用製品等の概要及び開発の経緯等

第3章 品質

1. 遺伝子発現構成体
2. ベクターの構造及び特性並びに製造方法
 - (1) ウイルスベクター
 - (2) 非ウイルスベクター
3. 標的細胞又は遺伝子導入細胞
 - (1) 遺伝子治療用製品の場合 (in vivo遺伝子治療)
 - (2) 遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品等の場合 (ex vivo遺伝子治療)
4. 特性解析並びに規格及び試験方法
 - (1) 原則
 - (2) 遺伝子治療用製品等の特性解析及び管理方法
 - (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
5. 製品の開発の経緯
6. プロセス評価/プロセスバリデーション
7. 安定性試験

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
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

第5章 治験における留意事項

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

改正のポイント(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

改正のポイント(2):品質・安全性:臨床研究指針(施行通知:品質・安全性評価項目の留意事項)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、遺伝子導入細胞について、構造、製造方法、特性解析と品質試験に整理し、できるだけ記載を揃え、要件を明確化した
- ロット管理、原液、製品、容器・施栓、プロセス評価/プロセスバリデーション、安定性試験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

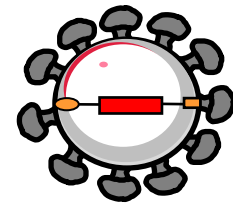
品質—特性解析・規格・試験方法

製品ごとにケースバイケースで設定

規格及び試験方法は治験の進展に伴い、より適切なものにしていくことが望まれる

■ 遺伝子治療用製品等の特性解析、管理方法

- 1) 特性解析: 塩基配列解析、遺伝子発現等
- 2) 確認試験
- 3) 純度試験: 製造に用いるプラスミド、培地添加物、非感染性ウイルス粒子、ベクター製造細胞由来不純物等
- 4) 感染性因子試験: 無菌試験、マイコプラズマ、増殖性ウイルス試験、エンドトキシン
- 5) 生物活性又は力価
- 6) 含量: ウイルス粒子数、力価、プラスミドDNA濃度等
- 7) その他製品の特性に応じて実施する試験



■ 遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品の特性解析、管理方法

- 1) 特性解析: 表面マーカー、サイトカイン産生能等
- 2) 確認試験
- 3) 純度試験: 培地添加成分、目的外の形質を持つ細胞等
- 4) 感染性因子試験: 無菌試験、マイコプラズマ、増殖性ウイルス試験、エンドトキシン
- 5) 生物活性又は力価
- 6) 細胞数及び細胞生存率
- 7) その他製品の特性に応じて実施する試験



非臨床試験

First-in-Human臨床試験のための非臨床試験要件の明確化

1. 効能又は性能を裏付けるための試験

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

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(一般原則、生殖細胞への組込リスクの評価)

(3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価

(がん原性の評価、造腫瘍性の評価)

(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

← 遺伝子治療で特に課題となる項目

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

治験における留意事項/ 第三者への伝播のリスク等の評価

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
 - ✓ 投与量、投与回数、投与部位
 - ✓ 前処置の安全性、有害事象発症時の対処方法
 - ✓ ベクターへの抗体産生や発現タンパク質への免疫応答など予期せぬ免疫応答を考慮し、適切に評価できる試験計画
3. 被験者の追跡調査計画
 - ✓ 投与されたベクター、遺伝子導入細胞の生体内分布、遺伝子導入細胞の生存、目的遺伝子の発現等、観察予定を明らかにする
 - ✓ 染色体組込み型ベクターでは最低年に一度、目的遺伝子の持続性と可能であればクローナリティーの評価

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」を参考に、第三者への伝播のリスクを含むヒトに与える影響を評価

カルタヘナ法とカルタヘナ議定書

正式名称：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

➡**カルタヘナ議定書**（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）を**日本で実施するための法律**（2004年施行）

- 生物多様性条約（Convention on Biological Diversity: CBD）（1993年条約発効）
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、①生物の多様性を包括的に保全し、②生物資源の持続可能な利用、③遺伝資源の利用から生じる利益の公正、衡平な配分を行うための国際的枠組み

- **カルタヘナ議定書**（2000年採択、2003年発効）

遺伝子組換え生物（LMO）の特に国境を越える移動に焦点を合わせて、生物多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響を及ぼす可能性のあるもの（人の健康に対する危険も考慮したもの）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国際的枠組み

カルタヘナ法の概要

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

・規制対象：**遺伝子組換え生物等**

①細胞外において核酸を加工する技術（**遺伝子組換え技術**）

②異なる分類上の科に属する生物の細胞を融合する技術（**科間細胞融合技術**）

を用いて得られた核酸を有する生物

・実際の措置：遺伝子組換え生物等の使用形態により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使用等

第二種使用等：拡散を防止しつつ行う使用等

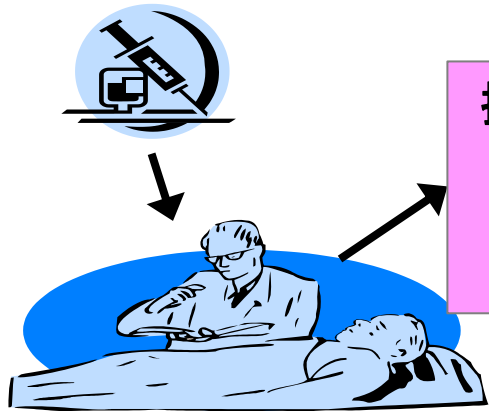
遺伝子組換え生物等の国内での使用について、遺伝子組換えに対する規制であった「組換えDNA実験指針」が廃止され、本法律に罰則規定をもって置き換わった

遺伝子治療における第一種使用等

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

✓ ウイルスベクター(組換えウイルス)や組換え細菌の投与
(臨床研究、治験) ⇒ 「第一種使用規程」の大臣承認が必要

ウイルス・ベクター製品
(遺伝子組換え生物等)



患者への投与

カルタヘナ法第一種使用等
(拡散防止措置を
執らない使用)

Viral shedding
(ウイルス排出)

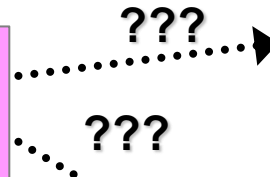
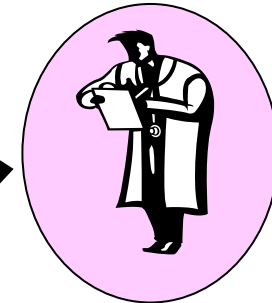
排泄物、分泌物
、
(尿、便、喀痰等)
皮膚など



<環境中>

生物多様性影響
環境影響

<医療従事者>



<家族>

第三者への
伝播リスク

遺伝子治療における第二種使用等の例

第二種使用等：環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

- ✓ 治験用ウイルスベクターの製造
- ✓ 組換え大腸菌を用いた治験用プラスミドベクターの製造
- ✓ ウイルスベクターを用いた治験用遺伝子導入細胞の製造(業として)
- ✓ 治験用ウイルスベクターの製造に用いるプラスミドの製造
- ✓ 治験に用いる遺伝子組換え生物等の保管、運搬

⇒拡散防止措置が省令によって定められている場合(GILSP)を除き、産業利用二種省令に基づき大臣確認を受けなければならない

- 海外での製造は対象外
- 臨床研究に使用するベクター製造等は、研究開発二種省令に従い、必要に応じて大臣確認が必要

遺伝子治療にかかるカルタヘナ法規制の問題点

- ✓ 第一種使用の**大臣承認に時間がかかる**（半年程度）
（申請前の記載整備に時間がかかる）
- ✓ 臨床研究・治験の実施に必要な書類とカルタヘナ申請の内容に重複があるが、異なる書類が必要で手間がかかる
- ✓ 第一種使用規程を一度定めると**途中での変更が難しい**
- ✓ 患者からのウイルスの排出が確認されなくなるまでの患者の**個室管理が大きな負担**
- ✓ 治験用ベクター製造に先立ち、第二種使用の大臣確認が必要であることを知らないと治験開始が遅れる

Etc.



カルタヘナ規制見直しの要望

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 法・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 (臨床試験前は特殊例を除き 不要)	臨床試験開始前（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

- ✓ 日本の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ため運用の見直しで対応

カルタヘナ法の運用・手続きの改善

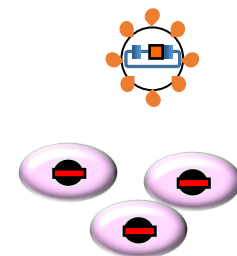
- **遺伝子導入細胞**:一定の要件を満たす場合、遺伝子導入細胞に遺伝子組換えウイルスは残存しないものとし、カルタヘナ一種使用申請は不要(2013)

✓使用ウイルス:非増殖性のレトロ/レンチウイルスでRCVが検出限界以下

✓製造法:感染能に比して十分長く培養・複数回の洗浄操作により細胞外の組換えウイルスが適切に失活/希釈除去されていること

✓遺伝子導入細胞:遺伝子組換えウイルス及びRCVが検出限界以下

(平成25.12.16 生物由来技術部会資料)



- 第一種使用規程における**個室管理に関する柔軟な記載**を可能とする(2015)
⇒期間を規定せず「必要な期間」とする、途中で期間の変更が可能な記載とする等
- 薬事戦略相談、治験相談でカルタヘナ相談を含むことを明確化(2015)
⇒PMDAに**カルタヘナ法事前審査前相談新設**(2019)
- カルタヘナ法の確認・承認手続きの運用改善(**部会承認を不要とする**)(2016)

H28-30年度AMED医薬品等規制調和・評価研究事業

遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一使用規程の考え方に関する研究

研究代表者：小野寺 雅史；研究分担者：山口照英、岡田 尚巳、内田恵理子

- 厚生労働省・PMDAとWG作成、業界団体（製薬協、EFPIA, PhRMA, FIRM, 日本バイオテック協議会）とも意見交換し、以下の文書を作成

- 第一種使用規程承認申請書モック版（AAV用、AdV・HSV用）

原液の保管、投与液/希釈液の調製及び保管、運搬、患者への投与、投与後の患者からの排出等の管理、患者検体の取扱い、感染性廃棄物等の処理

- 生物多様性影響評価書の記載にあたっての留意事項に関する補足解説

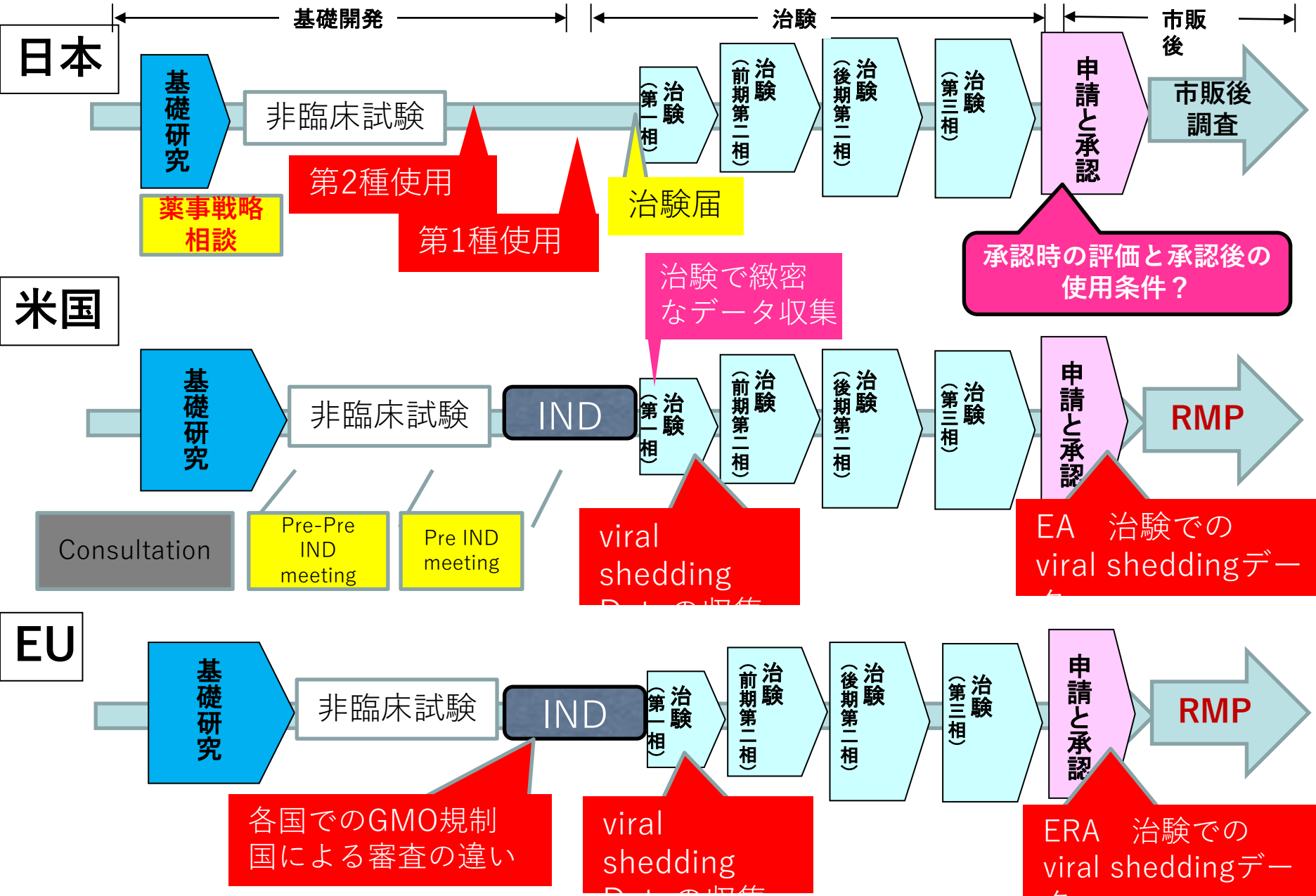
- 生物多様性影響評価書モック版（AAV用、レトロ用、レンチ用、AdV用）

成育医療研究センター HPで公開⇒記載整備に要する時間を短縮

- 治験中に排出データを取得し、得られたデータに基づいて承認申請時に生物多様性影響評価（環境影響評価）を実施⇒市販後の使用規程を設定

PMDAでの相談のほか、成育医療研究センターに新設された
遺伝子細胞治療推進センターでも相談可能

開発ステージとカルタヘナ申請、shedding試験、環境影響評価



遺伝子治療製品の開発を促進するための規制整備

遺伝子治療用製品等指針

← 改正・更新には相当のリソースが必要

ベクター毎のガイダンス・RP

- AAVの製造と品質
- レンチウイルス
- 腫瘍溶解性ウイルス

遺伝子治療の個別重要課題に関するガイダンス・RP

- ウイルス排出 (ICH見解)
- 生体内分布試験 (ICH S12)
- 第一種使用規程・生物多様性影響評価ガイダンス (モック版)
- ゲノム編集の品質・安全性評価
- 製法変更時の同等性評価

国際
調和
活動

新規治療技術
の開発やリスク
評価技術の進
歩に対応

Reflection paper、見解等の発出

- レトロウイルスの挿入変異のリスク評価
- ex-vivo遺伝子治療での細胞外ウイルスの残存性

個別審査
のOutput

遺伝子治療等臨床研究 に関する審査委員会

- 多くの委員が日本の遺伝子治療をリードしている研究者
- 作業委員会での議論を以降の審査に反映することの意義

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