

# 遺伝子治療臨床研究に関する指針と 遺伝子治療用医薬品の品質および安全性 の確保に関する指針の比較

国立医薬品食品衛生研究所 山口照英

第4回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

2013.10.4

### Ⅲ. 規格及び試験方法並びに製剤設計

#### (1) 遺伝子治療用医薬品原体の純度

- ・生物学的及び化学的混入物の検出対象とした物質、その理由、用いた試験方法、検出感度並びに試験結果
- ・予測される混入物に関するプロセスバリデーションを製造及び精製過程でどのように行ったか
- ・治療に直接関係しないが重大な生物学的又は免疫学的な活性を持つ産物(副産物)

#### (2) 細菌、迷入ウイルス、マイコプラズマ、真菌等による汚染の可能性

- ・細菌、迷入ウイルス、マイコプラズマ、真菌等による汚染の可能性及びそれを阻止するために講じた措置
- ・予測されるウイルス混入に関するプロセスバリデーションを行った場合には、どのように行ったか、また、これらの検出に用いた試験方法、検出感度及び試験結果

#### (3) エンドトキシン汚染の可能性

- ・エンドトキシン汚染の可能性及びそれを阻止するために講じた措置、また、エンドキシンの検出に用いた試験方法、検出感度及び試験結果

#### (4) 製剤化

#### (5) ロット間製造管理(規格及び試験方法)

### 安全性についての評価

#### (1) 遺伝子導入方法の安全性

- ① 遺伝子導入に用いるウイルスベクター又はその他のベクター(担体)の純度
- ② 患者に投与する物質の純度及びその安全性
- ③ 増殖性ウイルス出現の可能性
- ④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクター又はその他のベクター(担体)の細胞傷害性
- ⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性
- ⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性
- ⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点
- ⑧ がん原性の有無

#### (2) 遺伝子産物の安全性

#### (3) 細胞の安全性

- ① 培養細胞の純度
- ② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性
- ③ 被験者に投与する細胞の安全性

## II. 製造方法について

### 1. 遺伝子導入法で区分した各々の製造について

- (1) ウイルスベクターを用いて遺伝子を導入する場合
  - ① 当該遺伝子導入法を選択した理由及びその特徴
  - ② 野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響
  - ③ 導入DNA又はRNA
    - (i) 作製方法
    - (ii) 構造分析
    - (iii) 性質
    - (iv) 導入遺伝子からの生成物の構造及び生物活性
  - ④ その他のDNAの作製方法、構造及び性質
  - ⑤ パッケージングに用いる細胞の培養方法、生物学的特徴及び人に対する影響
  - ⑥ パッケージング細胞の培養方法、生物学的特徴及び人に対する影響
  - ⑦ ウイルスベクター産生細胞の人に対する影響
  - ⑧ ウイルスベクターの粒子構造上の特徴
  - ⑨ ウイルスベクターの生物学的特徴
  - ⑩ ウイルスベクターの製造方法
  - ⑪ セルバンクシステム

### 遺伝子の種類及びその導入方法

- (1) 人に導入する遺伝子の構造と性質
  - (1) 人に導入する遺伝子の構造
  - (2) 人に導入する遺伝子の性質
  - (3) 導入遺伝子からの生成物の構造及びその生物活性
- (2) 本計画で使用するその他の組換えDNAの構造と性質
- (3) 標的細胞とした細胞の由来及び生物学的特徴並びに当該細胞を標的細胞とした理由
- (4) 遺伝子導入方法の概略及び当該導入法を選択した理由
- (5) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合
  - (1) 野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響
  - (2) ウイルスベクターの作製方法
  - (3) ウイルスベクターの構造
  - (4) ウイルスベクターの生物学的特徴
- (6) 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
  - (1) 遺伝子導入方法の理論的根拠
  - (2) 使用するベクター(担体)の作製方法
  - (3) 使用するベクター(担体)の構造又は組成
  - (4) 使用するベクター(担体)の生物学的特徴

II. 製造方法について

2. 投与方法による区分について

(1) ex vivo法の場合

① 標的細胞

② 細胞供与者の選択基準

HIV-1、HIV-2、B型及びC型肝炎ウイルス、HTLV-1等のウイルス並びに他の感染性微生物による汚染の否定

③ 細胞培養

試薬及び機器に関しては、外来性微生物汚染の混入防止のために講じた対策及び処置

・培養期間中を通じて、またロット間で細胞フェノタイプの望ましくない変化が生じないことの確認試験方法及び試験結果

④ 遺伝子導入細胞

無菌性試験、マイコプラズマ否定試験、増殖性ウイルス否定試験及びエンドトキシン否定試験

⑤ 投与方法

安全性についての評価

(1) 遺伝子導入方法の安全性

- ① 遺伝子導入に用いるウイルスベクター又はその他のベクター(担体)の純度
- ② 患者に投与する物質の純度及びその安全性
- ③ 増殖性ウイルス出現の可能性
- ④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクター又はその他のベクター(担体)の細胞傷害性
- ⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性
- ⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性
- ⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点
- ⑧ がん原性の有無

(2) 遺伝子産物の安全性

(3) 細胞の安全性

- ① 培養細胞の純度
- ② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性
- ③ 被験者に投与する細胞の安全性

## V. 非臨床安全性試験

### (1) 増殖性ウイルス出現の可能性

・増殖性ウイルスが出現する可能性はどの程度あるか、増殖性ウイルスの出現を阻止するために講じた措置、増殖性ウイルスが出現した場合の対処方法、増殖性ウイルスの検出に用いた試験方法の概要、検出感度及び試験結果

### (2) 細胞傷害性

・ベクターの構成成分及び遺伝子導入法が直接的又は間接的に細胞又は組織に傷害を与える可能性、細胞傷害性を減じるために講じた処置

### (3) 染色体への遺伝子組込み

・細胞当たりのコピー数、染色体への組み込み位置は特定されているか、遺伝子の組み込みにより細胞内遺伝子の活性化、不活性化及び変異が認められたことがあるか

### (4) 発現産物の異常発現に起因する安全性

・導入遺伝子からの発現産物が標的細胞及び個体に有害な影響を与える可能性、治療効果を得るために必要な発現量の安全域、遺伝子が過剰に発現した場合には、どのような副作用が予測されるか、また、患者をこれらの副作用から守る方法

### (5) がん原性

・当該遺伝子又は遺伝子導入法による細胞の増殖能の変化、腫瘍形成及びがん化の有無

### (6) 免疫原性

・導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応を引き起こす可能性、移植された細胞に対する免疫又はアレルギー反応、治療の安全性に対するその影響の評価等

### (7) 一般毒性試験

## 安全性についての評価

### (1) 遺伝子導入方法の安全性

① 遺伝子導入に用いるウイルスベクター又はその他のベクター(担体)の純度

② 患者に投与する物質の純度及びその安全性

### ③ 増殖性ウイルス出現の可能性

④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクター又はその他のベクター(担体)の細胞傷害性

⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

⑧ がん原性の有無

### (2) 遺伝子産物の安全性

#### (3) 細胞の安全性

① 培養細胞の純度

② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性

③ 被験者に投与する細胞の安全性

VI. 効能試験

(1) 培養細胞での遺伝子導入研究成果

- ① 実験計画の概要
- ② 培養細胞における遺伝子の導入効率並びに導入遺伝子の構造及び安定性
- ③ 培養細胞に導入された遺伝子の機能
- ④ 培養細胞を用いた実験の評価

(2) 実験動物での遺伝子導入研究成果

- ① 実験計画の概要
- ② 実験動物における遺伝子の導入効率並びに導入遺伝子の構造及び安定性
- ③ 実験動物に導入された遺伝子の機能
- ④ 実験動物の評価

VII. 体内動態等

遺伝子治療用医薬品又は遺伝子が導入された細胞の動物での吸収、分布等体内動態に関する知見を記載する。

・実験動物内での遺伝子導入細胞の生存期間、また*ex vivo*で遺伝子が導入された細胞が特定の部位(組織等)に到達する必要がある場合には、当該細胞の*in vivo*での局在性を明らかにしておく。

実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果

(1) 培養細胞を用いた研究の成果

- ① 実験計画の概要
- ② 培養細胞における遺伝子導入効率及び導入された遺伝子の構造と安定性
- ③ 培養細胞に導入された遺伝子の機能
- ④ 培養細胞を用いた実験の評価

(2) 実験動物を用いた研究の成果

- ① 実験計画の概要
- ② 実験動物における遺伝子導入効率及び導入された遺伝子の構造と安定性
- ③ 実験動物に導入された遺伝子の機能
- ④ 動物実験の評価

(3) 関連する研究の成果



# FDA: Guidances for Gene Therapy Products

<p><b>Guidance for Industry:</b>  <b>Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy</b></p>	<p><b>Mar. 1998</b></p>
<p>Guidance for Industry:  Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events</p>	<p><b>Nov. 2006</b></p>
<p>Guidance for Industry:  Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors</p>	<p><b>Nov. 2006</b></p>
<p>Guidance for Industry(Draft)  Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products</p>	<p><b>Feb. 2008</b></p>
<p>Guidance for FDA Reviewers and Sponsors:  Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)</p>	<p><b>Apr. 2008</b></p>
<p>Guidance for Industry:  Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products</p>	<p><b>Jan. 2011</b></p>
<p>Guidance for Industry(Draft):  Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products</p>	<p><b>Nov. 2012</b></p>
<p>Guidance for Industry (Draft):  Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products</p>	<p><b>Jul. 2013</b></p>

# EMA: Guidelines for Gene Therapy Products

<b>Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products</b>	<b>Apr 2001</b>
Development and Manufacture of Lentiviral Vectors	May 2005
Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors	Dec 2006
Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products	May 2008
Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products	May 2008
Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	Oct 2009
Revision: Quality, pre-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (concept paper)	Dec 2009
Questions and Answers on gene therapy	Dec 2009
Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors	Jun 2010
Design modifications of gene therapy medicinal products during development (reflection paper)	Dec 2011
Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products	Mar 2013
Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	May 2012
Design modifications of gene therapy medicinal products during development(reflection paper)	Feb 2012
Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis(reflection paper)	Aug 2013



# 欧米で共通する指針項目

## 遺伝子治療薬を投与した患者の長期フォローアップ

- FDA: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events (Nov. 2006)
- EMA: Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (Oct. 2009)

## 遺伝子治療薬のFIH(First in Human) のための非臨床試験

- FDA: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (Draft, 2012)
- EMA: Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (May 2008)

# ICH considerations for Gene Therapy

General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors (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)	Oct 2006
General Principles to Address Virus and Vector Shedding (ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方)	Jun 2009
Oncolytic Viruses (腫瘍溶解性ウイルス)	Sep 2009