

# 遺伝子治療用製品の開発・申請戦略

<承認取得に向けた規制対応と品質及び安全性の確保>



# 第1章

---

遺伝子治療用製品に関する国内規制と開発動向



サイエンス&テクノロジー

## 第1節 遺伝子治療用製品等の開発に関する規制と臨床開発動向

国立医薬品食品衛生研究所 内田 恵理子 山下 拓真 山本 武範 井上 貴雄

### はじめに

遺伝子治療は、遺伝子を外から導入することにより、遺伝性疾患で欠損している遺伝子の補充や、キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞のように新たな機能を細胞に付加することで治療を行う先端医療である。また、ゲノム編集技術を利用して疾患の原因となる遺伝子の破壊や修復、安全な部位への遺伝子導入などにより治療を行うことも次世代の遺伝子治療として期待されている。遺伝子治療に用いられる遺伝子治療用製品等(1.2.2項参照)は2016年に欧州で初めて承認されて以降、実用化が急速に進み、日米欧で23品目、日本では9品目が承認されており、承認品目の増加に伴い日本での臨床開発も増加している。

本節では、遺伝子治療用製品等を日本で臨床開発する際に係る法規制や参照すべき指針等を紹介するとともに、日本で行われている臨床開発の動向と課題を概説する。なお、遺伝子治療で使用されるウイルスベクターには「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(カルタヘナ法)」の規制がかかるが、これは第1章第2節で取り上げられるため本節では省略する。

### 1. 遺伝子治療の臨床開発に関する規制の概要

人を対象に医薬品や治療法の有効性や安全性を明らかにするために行われる臨床試験は、医薬候補品の製造・販売の承認(薬事承認)の取得を目指して実施される「治験」と、薬事承認を目的としない臨床試験である「臨床研究」に大別される。治験は最終的に薬事承認申請を行う企業が医療機関に依頼して実施されるが、その前段階として、医師が自らの医薬候補品について臨床試験データを取得する場合がある(医師主導治験)。臨床研究については、データを承認申請に利用することは難しいが、臨床のエビデンスを得ることで治験への橋渡し、あるいは先進医療への申請等を目的として実施される。

遺伝子治療の臨床試験も概要は同じであるが、一般的な医薬品に対する臨床研究とは別の法律により規制される場合や、指針の上乗せ規制がかかる場合がある。また、遺伝子治療は、「体内に遺伝子を直接導入あるいは体内の遺伝子を直接改変する in vivo 遺伝子治療」と「体外に取

り出した細胞に遺伝子を導入あるいは遺伝子を改変した後に患者に投与する ex vivo 遺伝子治療」の2種類に大別されるが、遺伝子治療の臨床研究では in vivo 遺伝子治療と ex vivo 遺伝子治療で規制が異なる(表1)。

表1 遺伝子治療の臨床試験に係る規制

臨床試験の種類	臨床研究		治験	
	in vivo遺伝子治療	ex vivo遺伝子治療	in vivo遺伝子治療	ex vivo遺伝子治療
研究・製品の区分	遺伝子治療等臨床研究	第一種再生医療等(研究・治療)	再生医療等製品(遺伝子治療用製品)	再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)
関係する法律	臨床研究法	再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療等安全性確保法)	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(薬機法)	
指針等	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に関する指針(第1章)	遺伝子治療等臨床研究に関する指針(第1章) 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 ICHガイドライン, ICH見解等	
提出書類	実施計画(研究計画書)	再生医療等提供計画	治験計画届	
審査	認定臨床研究審査委員会 + 遺伝子治療等臨床研究に関する審査委員会(厚生労働省)	特定認定再生医療等委員会	医薬品医療機器総合機構	
担当部会	厚生労働省厚生科学審議会 再生医療等評価部会		厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

## 1.1 遺伝子治療の臨床研究に関する法律と指針

遺伝子治療の臨床研究に係る法律として、in vivo 遺伝子治療には「臨床研究法」<sup>1)</sup>、ex vivo 遺伝子治療には「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療等安全性確保法)」<sup>2)</sup>がある。また、両者に関連する関連指針として「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」<sup>3)</sup>がある。

### 1.1.1 遺伝子治療等臨床研究に関する指針と in vivo 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」<sup>3)</sup>は、遺伝子治療の適正な実施を目的として遺伝子治療臨床研究の基本原則や審査体制を定めたものである。なお、「遺伝子治療等」の「等」は、治療だけでなく予防も含まれることを意味する。

方、海外メーカーからは環境影響評価として評価が求められる事項と国際法である生物多様性評価としてのカルタヘナ議定書とは区別すべきとの批判もあった。

表1 承認された遺伝子治療製品(2023年7月時点)

	製品名(INN/一般名)	販売企業	主な適応	ベクター	導入遺伝子	投与	承認年
in vivo 遺伝子治療製品	デリタクト (teserpaturev/ テセルパツレブ)	第一三共	悪性神経膠腫	腫瘍溶解性 HSV1 ( $\gamma$ 34.5, ICP6, $\alpha$ 47欠損)	LacZ	腫瘍内	日本・ 2021
	Zolgensma/ ゾルゲンスマ (onasemnogenebeparvovec/ オナセムノゲン アベバルボベク)	Novartis	脊髄性筋萎縮症	AAV9	SMN1	静脈内	日本・ 2020
	コラテジェン (ベペルミノゲン ベルプラスミド)	アンジェス/ 田辺三菱	慢性動脈閉塞症 (潰瘍の改善)	プラスミド	HGF	筋肉内	日本・ 2019
	Luxturna/ ルクスターナ (voretigeneparvovec/ ボレチゲンネバルボベク)	Spark Therapeutics (米国)/ Novartis	両アレル性 RPE65 変異遺伝性網膜 ジストロフィー	AAV2	RPE65	網膜下	日本・ 2023
ex vivo 遺伝子治療製品	Carvykti/ カービクティ (ciltacabtageneautoleucel/ シルタカブタゲン オートユーセル)	Janssen	多発性骨髄腫	自己CAR-T 細胞 (レンチ ウイルス)	BCMA- CAR	点滴 静注	日本・ 2022
	Abecma/アベクマ (idecabtagenevicleucel/ イデカブタゲンビクルユーセル)	Bristol-Myers Squibb	多発性骨髄腫	自己CAR-T 細胞 (レンチ ウイルス)	BCMA- CAR	点滴 静注	日本・ 2022
	Breyanzi/ブレヤンジ (lisocabtagenemaraleucel/ リソカブタゲンマラルユーセル)	Bristol-Myers Squibb	大細胞型B細胞 リンパ腫 濾胞性リンパ腫	自己CAR-T 細胞 (レンチ ウイルス)	CD19- CAR	点滴 静注	日本・ 2021
	Yescarta/イエスカルタ (axicabtagenecloleucel/ アキシカブタゲン シロルユーセル)	Kite Pharma/ ギリアド(国内)	大細胞型B細胞 リンパ腫	自己CAR-T 細胞 (レトロ ウイルス)	CD19- CAR	点滴 静注	日本・ 2021
	Kymliah/キムリア (tisagenlecleucel/ チサゲンレクルユーセル)	Novartis	B細胞性急性 リンパ性白血病 大細胞型B細胞 リンパ腫 濾胞性リンパ腫	自己CAR-T 細胞 (レンチ ウイルス)	CD19- CAR	点滴 静注	日本・ 2019

<国立医薬品食品衛生研究所>

すなわち欧米では環境影響法が施行されており、医薬品の治験や承認審査においても環境影響法の観点から、環境影響リスクを評価した上で、そのリスクを低減するための対策が求められている<sup>3-6)</sup>。一方、我が国では環境影響法が施行されておらず、治験や承認後の使用において生物多様性の国際法であるカルタヘナ法を環境影響にまで拡大して適応しているとみなすこともできる。

カルタヘナ審査に時間を要するという点についてはここ数年、カルタヘナ第一種使用申請や第二種使用申請における申請スキームや申請時期に関して様々な改定が行われており、審査の迅速化や効率化が行われている。

本稿では、遺伝子治療ウイルスベクターのカルタヘナ第一種使用等における対応も含めて最近の状況を解説し、体外排出の評価や臨床使用における第一種使用規程の改定について紹介する。さらに、体外排出の評価においてウイルスベクターの生体内分布ガイドライン<sup>7)</sup>をどのように活用するべきかについても言及する。

## 1. 遺伝子治療臨床研究でのカルタヘナ第一種使用申請について

国内での遺伝子治療の臨床開発には、遺伝子治療臨床研究指針に基づく臨床研究と遺伝子治療製品としての承認を目指した治験がある。いずれの場合にもヒトへの投与に先立って第一種使用の厚生労働大臣承認が必要となるが、それぞれ審査のパスウェイや審査を行う機関が異なる(図1)。

遺伝子治療の臨床研究は、体外で細胞に遺伝子導入してヒトに投与する ex vivo 遺伝子治療と、ウイルスベクターを直接ヒトに投与する in vivo 遺伝子治療に分けられる。ウイルスベクターを用いて目的細胞に感染させ、遺伝子導入された細胞をヒトに投与する ex vivo 遺伝子治療臨床研究は、再生医療と位置付けられ、その臨床研究は第一種再生医療として特定認定再生医療等委員会の意見を添えて厚生労働省に申請を行う必要がある。その際、ウイルスベクターが細胞外に残存している場合には、再生医療等評価部会での審査のみならず、カルタヘナ第一種使用の申請を厚生労働大臣に提出し、承認を得る必要がある。審査は遺伝子治療臨床研究審査委員会で行われる。一方、レンチウイルスやレトロウイルスベクター用いた ex vivo 遺伝子治療で、細胞外のウイルスの残存性が否定できる場合には、第一種使用の適用を受けない可能性があり、その適否について厚生労働省に確認をする必要がある。

ウイルスベクターを直接体内に投与する in vivo 遺伝子治療臨床研究は現時点では再生医療等安全性確保法の適用を受けないが、臨床研究を開始する前に、遺伝子治療臨床研究計画を当該機関等の特定臨床研究審査委員会と遺伝子治療臨床研究審査委員会の審査を受けた上で、厚

# 第2章

---

遺伝子治療用製品・遺伝子導入/改変細胞製品の  
品質・安全性に関する海外規制の最新動向



サイエンス&テクノロジー

## はじめに

遺伝子治療は、ヒトへの遺伝子の導入やヒト遺伝子の改変により疾病を治療する先端医療である。遺伝性疾患やがんなどの難病に対する画期的治療法になると期待され、これまで実用化に向けた開発研究が進められてきた。遺伝子治療に関する研究は1980年代に始まり、深刻な副作用のために一時低迷したが、2010年頃から臨床的な成功例が相次ぎ、2023年7月現在、日米欧で23品目の製品が承認されている。遺伝子治療は、ウイルスベクターやプラスミドベクター等により遺伝子を直接体内に投与するin vivo遺伝子治療と、遺伝子を導入あるいは改変した細胞をヒトに投与するex vivo遺伝子治療の2つに分類され、いずれの遺伝子治療も欧米を中心に臨床開発が活発に進められている。欧米では、これらの遺伝子治療に用いる製品の品質・安全性の確保や開発促進を目的としてガイダンスやリフレクションペーパーが数多く発出されている。本章では、遺伝子治療製品に関する海外規制について最新動向を含めて俯瞰するとともに、近年発出されたガイダンスのうち、重要性が高いと考えられるものについて、その概要を紹介する。

## 1. 欧米における「遺伝子治療製品」の定義と位置づけ

日本では薬機法<sup>注釈1</sup>上、in vivo遺伝子治療に用いられるベクター等の製品を「遺伝子治療用製品」、ex vivo遺伝子治療に用いられる遺伝子導入/改変細胞製品を「ヒト細胞加工製品」に分類しており、いずれも「再生医療等製品」に区分される(表1)。一方、欧米ではin vivo用製品、ex vivo用製品はいずれも「遺伝子治療製品」に分類される。

米国では遺伝子治療を目的とする製品は生物製剤(Biologics)に区分される。臨床試験を開始するためのInvestigational New Drug(IND)の審査及び生物製剤承認申請の審査はいずれも米国食品医薬品局(FDA)・生物製剤評価センター(CBER)のOffice of Tissues and Advanced Therapies (OTAT)が担当しており、次項で紹介する企業向けのガイダンスもCBERから発出されている。欧州では遺伝子治療製品は、遺伝子の導入/改変を行っていない体細胞治療製品や組織加工製品と共に先端医療医薬品(Advanced Therapy Medicinal Products; ATMP)に分類される。先端医療医薬品の治験申請は各国の所轄官庁で審査されるが、製造販売承認申請は欧州医薬品庁(EMA)で中央審査が行われ、欧州で統一された評価を受け、欧州全域に適用される承認を受ける。承認審査は、提出された先端医療医薬品の申請に対して先端医療委員会



(Committee for Advanced Therapies; CAT) が意見書を作成し、これを基にヒト用医薬品委員会(Committee for Human Medicinal Products; CHMP) が最終審議を行い、製造販売承認の可否が決定される。

(注釈1) 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

表1 日米欧における遺伝子治療・細胞治療製品の分類

	種別	分類		
		in vivo遺伝子治療のためのベクター等の製品	ex vivo遺伝子治療のための遺伝子導入/改変細胞製品	遺伝子の導入/改変を行っていない細胞(組織)製品
日本	再生医療等製品	遺伝子治療用製品	ヒト細胞加工製品	
米国	生物製剤 (Biologics)	遺伝子治療製品 (Gene Therapy Products)		細胞・組織由来製品 (Cellular and Tissue-Based Products)
欧州	先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMP)	遺伝子治療製品 (Gene Therapy Medicinal Products; GTMP)		体細胞治療製品 (Somatic Cell Therapy Medicinal Products; CTMP) 組織加工製品 (Tissue Engineered Products; TEP)

## 2. 米国の遺伝子治療製品関連ガイダンス

### 2.1 米国のガイダンスの概要

FDAは2023年7月現在、遺伝子治療に関して20のガイダンスを発出している(表2)。1991年、「Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy」というこの分野で最初のガイダンスを発出し、1998年にガイダンスの改訂が行われた<sup>1)</sup>。本ガイダンスは、細胞治療製品(遺伝子を導入/改変していない細胞製品)とex vivo及びin vivo遺伝子治療製品の基本ガイダンスであり、細胞の特性解析やバンクシステム及び規格試験、ベクターの製造と特性解析及び規格試験、前臨床試験における考慮事項が概説されている。その後、増殖性レトロウイルスが混入したレトロウイルスベクターで遺伝子導入した造血幹細胞を投与したアカゲザルにおいて、リンパ腫が発生したことを受け、2000年に増殖性レトロウイルス否定試験に関するガイダンスを発出した(2006年改訂)<sup>2)</sup>。また、2006年にはX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)のex vivo遺伝子治療において、投与から数年後に挿入変異による白血病が発症したことを受け、遺伝子治療を受けた被験者の遅発性有害事象の観察に関する文書を発出した<sup>3)</sup>。2008年には、遺伝子治療製品の治験申請の際に「化学、製造及び品質管理(以下、CMC)」に関して記載すべき情報をまとめた文書が発出された<sup>4)</sup>。さらに、近年ベクターの設計/製造法が改良され、

# 第3章

---

遺伝子治療用製品の非臨床安全性評価



サイエンス&テクノロジー

## はじめに

アデノ随伴ウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルスなどで注目されている遺伝子治療は、革新的な医療として大きな期待が寄せられている。しかし、1998年に米国でアデノウイルスベクターの大量投与による死亡事故が発生<sup>1)</sup>し、2000年にはフランスでX連鎖重症複合免疫不全症の遺伝子治療における白血病発症<sup>2)</sup>など、遺伝子治療には安全性への懸念もある。このため、遺伝子治療用製品の開発では、「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」<sup>3)</sup>を参考にし、臨床試験開始前の安全性を慎重に確認することとしている。医薬品や医療機器では、これまでに得られた多くの知見に基づき、非臨床安全性試験の試験項目や試験方法が整備されている。しかし、遺伝子治療用製品については、ベクターの種類や特性、臨床応用方法が多様であり、科学技術の進歩や経験の蓄積も急速に進んでいる。そのため、柔軟かつ合理的な、ケース・バイ・ケースの対応が求められている。

本章で取り扱う遺伝子治療用製品は、疾病の治療を目的としてヒト又は動物の細胞に導入され、体内で発現する遺伝子を含有させたものであり<sup>4)</sup>、プラスミドベクター、mRNA、非増殖性のウイルスベクター、増殖性を有する腫瘍溶解性ウイルス、といったモダリティが該当する。本稿では、遺伝子治療用製品の非臨床安全性評価に関する一般的な考え方を解説する。

## 1. ベクターの特性の把握

ベクターの特性に関する情報は、非臨床試験における動物種の選択、試験成績の解釈、染色体へのベクター組込みリスク評価、発現産物によるハザードの把握のために重要である。非臨床安全性を評価するにあたり、特に考慮すべきベクターの特性を以下に示す。

### 1.1 ベクターの由来及び性質

非ウイルスベクターの場合は、由来となるプラスミド及びベクターに使用されるキャリアーの構成成分(タンパク質、糖質、脂質等)について、名称、構造、物理化学的安定性、毒性等を、ウイルスベクターの場合は、由来となる野生型ウイルスについて、名称、構造、物理化学的安定性、病原性、細胞傷害性、種特異性、組織特異性、ベクターの細胞内での存在状態、染色体への組込み機構等を明らかにする。また、ウイルスベクターの増殖性、選択的増殖性及び目的

# 第4章

---

規制をふまえた遺伝子治療用製品の  
臨床試験の立案



ることでI型IFN産生が誘導され、結果、肝臓を含む臓器障害が起こる。他にもAAVカプシドが補体C3と結合し、マクロファージを活性化させ、IL-8やIL-1 $\beta$ 、マクロファージ炎症性タンパク質(macrophage inflammatory protein, MIP)を産生させることで内皮細胞障害を起こすことが報告され、実際、デュシェンヌ型筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症に対し $1 \times 10^{14}$  vg/kg以上の大量AAVベクターを静脈内投与した*in vivo*遺伝子治療では補体の活性化による血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy, TMA)が発症している。このため、現在の遺伝子治療臨床試験ではこれら自然免疫反応の発生を抑制するため治療開始時よりコルチコステロイドを使用するケースが増えてきているが、これら免疫反応の発症時期や程度は個人差が大きく、開始後も検査結果の動向を含めて注意深い経過観察が必要となる。

## 1.5 感染性ウイルスの排出

現在、主な遺伝子治療用製品はウイルスベクターを基に製造されているが、これは目的とする細胞への遺伝子導入が非ウイルスベクターと比べて極めて高率であり、同時に細胞に与える傷害が極めて少ないことによる。しかし、この遺伝子導入法はウイルスが持つヒト細胞への感染機構を利用したもので、ウイルスベクターを直接、体内に投与した場合、治療を受けた患者の唾液や糞便、尿等の体液に感染性ウイルスが排泄され、患者周囲の第三者に感染する可能性がある。このため欧米ではvirus sheddingとしてベクター使用に関し一定の管理基準を定めている。しかし、国内にはvirus sheddingを扱う法律や指針はなく、このため我が国では患者周囲のヒトも環境と捉えて「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 平成15年 法律第97号」(カルタヘナ法)にて対応している。なお、同法律では遺伝子組換え生物の使用方法を拡散防止措置を執らずに使用する「第一種使用規程」と拡散防止措置を執りながら使用する「第二種使用規程」に分類しており、医療機関では完全な患者隔離を行うことができないため遺伝子組換えウイルスを用いる遺伝子治療は「第一種使用規程」の対象となる。これに関しては第5章の「3.1項 カルタヘナ法」で改めて解説する。

## 2. 遺伝子治療用製品開発のための臨床試験デザイン

遺伝子治療用製品開発に対する臨床試験(治験)立案の考え方は基本的にこれまでの医薬品開発における臨床試験と同様であり、まずは臨床試験の目的を明確にし、その目的に適した「質」を定義して目的達成のための重要要因(Critical to Quality Factors, CTQ要因)を決定する。そして、目的達成を妨げるリスクに関しては被験者の安全性への影響や試験の信頼性に与える程度を勘案し、予めリスク管理対策を検討しておく。

さて、ここで言及する臨床試験に適した「質」であるが、例えばICH E8(R1)では「目的への適合性(Fitness for Purpose)」であるとし、米国臨床試験変換イニシアチブ(Clinical Trials Transformation Initiative, CTTI)の recommendations ([https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI\\_Patient\\_Group\\_Engagement\\_Reccs.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Patient_Group_Engagement_Reccs.pdf))では「被験者の安全性や試験結果の解釈に影響を与えるようなエラーがない状態を保証するもの」としている。通常、臨床試験には変動する要因は数多くあり、その中で臨床試験の倫理性や最終的な決定に影響を与える重要要因がCTQ要因で、そのプロセスを妨げるリスクを管理することでCTQ要因の完全性(インテグリティ)を担保し、臨床試験の信頼性を保証することになる。すなわち、CTQ要因の完全性を保証するもの(程度)が臨床試験における「質」となる。一方、臨床試験の目的は試験ごとで異なるためそこでのCTQ要因が変化し、さらにはそのインテグリティに悪影響を与えるリスクも試験ごとで変わってくる。このため、CTQ要因の完全性を担保するためには臨床試験ごとで発生し得るリスクを特定し、その頻度や検出可能性、試験に与える影響等を勘案して各々のリスクに対する対応策を予め検討しておくことが必要となる。なお、この考え方は「リスクに応じたアプローチ(Risk Proportional Approach)」と呼ばれている。

このように、臨床試験実施においてCTQ要因のインテグリティを脅かすリスクへの対応を含めた「質」の管理は重要であり、ICH E8(R1)では臨床試験の「質」の管理をプロトコルや実施手順書の内に設計するQuality by Design(QbD、試験デザインにて質を保証する考え方)を推奨している。これに関しては、例えばCTQ要因に関連する検査やモニタリング、教育等の各種要項を実施計画書内に記載し、その実施手順書を作成することで開発早期から臨床試験の質を将来的(prospective)にも確保するという考え方である。確かに、臨床試験中あるいは事後に行われる文書、データに対するSDV(source document/data verification)や監査は臨床試験の「質」を保証する重要なプロセスであるが、これら活動のみでは臨床試験の質を十分に保証できないことを記録しておく必要がある。

なお、QbDでは以下の臨床試験項目に留意して適切な臨床試験計画の立案と実施を求めている。

- ・ 主要な科学的疑問に答えるための明確に定義された試験目的の提示
- ・ 対象とする疾患、病態、分子/遺伝学的プロファイルを有する適切な被験者の選択
- ・ 盲検化や無作為化あるいは交絡因子の偏り(バイアス)を最小化する解析法の導入
- ・ 臨床的に意義があり、患者にとって適切で測定可能な評価項目の設定
- ・ 実施可能性がある医療機関の選択と関連スタッフ全員の試験実施に関する明確な理解
- ・ 試験内で行われる検査及び取得するデータのインテグリティを保証するプロセス設定

ここではこれら項目に加え被験者追跡調査に関して遺伝子治療用製品の開発における留意点を記載する。

# 第5章

---

国内での遺伝子治療用製品の臨床試験実施



サイエンス&テクノロジー

## はじめに

第4章では、国内での遺伝子治療用製品の臨床試験(治験)に対する実施計画書作成時の課題や注意点を記載してきた。本章ではこれら実施計画書に基づき実際に遺伝子治療用製品に対する臨床試験(治験)を実施する際の問題点や留意点を記載する。なお、第4章同様、ここでも *in vivo*, *ex vivo* 遺伝子治療内で使用されるベクターや細胞加工製品等を一括して遺伝子治療用製品として記載する。

### 1. 日米欧での臨床試験(治験)実施プロセスと特別措置

日本の医薬品を審査する医薬品医療機器総合機構(PMDA)は米国食品医薬局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)と合わせて3当局とされ、日米欧が3極として存在してきたが、近年、医薬品の開発はその製造や臨床試験が多くの国で実施され、さらにはバイオ医薬品の台頭により各国が独自の薬事規制を有するようになってきた。しかし、いまだ我が国はアジアにおいては医薬品開発の中心的な存在であるため、本章では日米欧で遺伝子治療用製品に対する臨床試験(治験)を管轄する組織と政府機関及び、そのプロセスと治験実施に際して受けられる特別措置について解説する。

#### 1.1 日本

国内で遺伝子細胞治療を実施するには、製造販売承認を目指し治験として実施する方法と、医師・歯科医師が臨床研究あるいは医療行為(自由診療)として実施する方法がある。前者は「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(薬機法)」(令和5年法律第63号による改正)の適応となり、後者は遺伝子導入細胞のような特定細胞加工物を用いた *ex vivo* 遺伝子では「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(安確法)」(令和4年法律第68号による改正)が適応となり、ウイルスベクター等を用いた *in vivo* 遺伝子治療では「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」(令和4年3月25日一部改正)が適応となる。このように臨床試験においては *ex vivo* 遺伝子治療と *in vivo* 遺伝子治療が異なる法律や指針で規制されている(表1)が、昨今の腫瘍溶解ウイルスやmRNAワクチンの開発により民間医療機関においても *in vivo* 遺伝子治療への関心が高まり、その安全性を考慮して自由診療としての *in vivo* 遺伝子治療を一定の枠組み内で規制する動きがある。現在、行われている「再生医療等安全性確保法



施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ(厚生科学審議会再生医療等評価部会 令和4年6月3日)] (<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000946672.pdf>) では *in vivo* 遺伝子治療を安確法内で規定する方針が進められている。

表1 臨床研究と治験の関連法律・指針

	臨床研究			治験		
	細胞	<i>ex vivo</i>	<i>in vivo</i>	細胞	<i>ex vivo</i>	<i>in vivo</i>
法律・指針	再生医療等安全性確保法		臨床研究法 (遺伝子治療臨床研究に関する指針)	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)		
実施の可否を判断する委員会・組織	(特定)認定再生医療等委員会	特定認定再生医療等委員会 (阪大第2)	認定臨床研究審査委員会(院内) 遺伝子臨床研究に関する審査委員会(国)	医薬品医療機器総合機構		
審議する部会	厚生科学審議会・再生医療等評価部会			薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会		
名称	再生医療等(技術)		遺伝子治療	再生医療等		
一般名	特定細胞加工物		ベクター	(ヒト)細胞加工製品	遺伝子治療用製品・腫瘍溶解性ウイルス・ワクチン等医薬品	
カルタヘナを判断する委員会・組織	-	遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会		-	医薬品医療機器総合機構	
カルタヘナ審査部会	-	厚生科学審議会・再生医療等評価部会		-	薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

さて、医師(医療機関)が安確法の下で遺伝子細胞治療を臨床試験として実施する場合、遺伝子細胞治療が同法の第1種再生医療等として定められているため、再生医療等提供計画を大阪大学の第二特定認定再生医療等委員会に提出し、その審査を受ける。そして、同委員会での再生医療等提供の適否並びに提供に当たっての留意点に関する意見を提供計画書と共にe-再生医療 (<https://saiseiryu.mhlw.go.jp>) を通して厚生労働大臣にオンラインで提出する。厚生労働大臣は一定期間の実施制限期間(最大90日)を設けて厚生科学審議会(再生医療等評価部会)より意見を聴取し、安全性に問題がないと判断した場合は臨床試験の実施を許可する。一方、厚生科学審議会にて安全性等の基準に適合していないと判断された場合は、提供計画の変更が命令される。なお、再生医療等提供後は年次報告(再生医療等提供状況定期報告)として、以下を認定再生医療委員会に提出することが義務付けられている。

# 第6章

---

ウイルスベクターの規格設定方法と品質評価



にも遺伝子導入が可能である。染色体には組み込まれにくいですが、非分裂細胞では長期間の遺伝子発現が可能である。野生型のAAVは生体内で単独では増殖できず、複製にはアデノウイルス等との共感染が必要であるため、AAVを単独で投与する場合は、投与量の制御が比較的容易である。ベクターに搭載可能な遺伝子サイズが約4.7 kbと小さいため、ベクターの設計の際は工夫が必要な場合がある(第7章参照)。AAVベクターは、複製の開始点となる末端逆位反復配列(ITR)間に目的遺伝子を挿入したベクタープラスミド、rep/cap遺伝子を発現するパッケージングプラスミド、アデノウイルス由来E2A, E4, VA遺伝子を含むヘルパープラスミドを、同時にヒト胎児腎細胞(HEK293細胞)にトランスフェクションして作製する。また、AAVには多数の血清型があり、その違いによって分泌型/非分泌型、及び標的細胞への親和性が異なる(表2)。したがって、AAVにおける血清型の選択は、目的遺伝子の発現量と感染特異性に大きく影響を及ぼす。言い換えれば、疾患や標的の細胞・組織に応じて、使い分けが可能になってきている。

表2 AAVベクター血清型と臨床応用

血清型	主な標的組織	対象疾患, 応用
1	骨格筋, 神経	LGMD, BMD, ポンペ病, LPL欠損, PPCA欠損
2	神経	LGMD, レーバー先天黒内障, DMD, AD, パーキンソン病, AADC欠損, 血友病B, CF
5	骨格筋, 肝	血友病A, 血友病B
6	骨格筋, 神経	LPL欠損, Sanfilippo症候群, HSPC, CD4/8
8	骨格筋, 肝, 脳	LGMD, 血友病B, ポンペ病, Crigler-Najjar症候群
9	骨格筋, 肝, 脳, 心筋	ポンペ病, Sanfilippo症候群, SMA, DMD

## 2. ウイルスベクターの規格設定方法

ウイルスベクターの規格設定は、個々のケースによるところが多い。ここでは、AAVベクターを例にして、ベクターの設計(ベクターゲノム, 血清型・カプシド変異体)及び不純物などの程度分析し規格化するかに関してそれぞれ解説する。

## 2.1 ベクターの設計：ベクターゲノム

### 2.1.1 組織特異的の小型プロモーター/エンハンサー

プロモーターには, cytomegalovirus immediate-early enhancer and chicken  $\beta$ -actin (CAG), cytomegalovirus (CMV) 等の汎用性が高いプロモーターの他に, 標的組織において特異的に目的遺伝子を発現させるプロモーターが知られており, 遺伝子治療の安全性向上の意味においてもベクター設計の要となる。一般的に, 組織特異的プロモーターは, 汎用性プロモーターに比べて発現量が低いとされているが, エンハンサーの挿入により転写活性を増強することが可能である<sup>4)</sup>。また, ベクターに搭載可能なゲノムサイズには上限があり, 目的遺伝子のサイズ自体が大きい場合は, ubiquitin C (UbC), elongation factor (EF1- $\alpha$ ) 等の小型プロモーターを選択する等, 特に工夫が必要となる。また, ヒト生体内では, ウイルス由来のプロモーターはサイレンシングされやすい傾向があるため, プロモーターの選定は十分検討する必要がある。

### 2.1.2 免疫応答の回避：CpG 排除, メチル化

一般的に, ウイルス由来のDNAにおけるシトシン-グアニンの連続配列 (CpG 配列) は非メチル化されており, Toll様受容体を活性化して免疫応答を惹起する。GC含量のチェック, 又はコドン変更により CpG 配列を排除する等の工夫も必要であると考えられる。

### 2.1.3 由来不明配列の除去, 誤封入の防止

遺伝子治療用製品は, 原料であるウイルスの血清型, プラスミド, 産生細胞, 培養スケール・培養条件, 並びに精製条件の違いによって, カプシド内に混入する物質 (産生細胞・プラスミド由来のタンパク質, 核酸断片) や精製中に混入する夾雑物質が異なる。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) からは, カプシド内に含まれる物質の詳細な分析結果の提出が求められる場合もあり, ベクターの設計において, 由来不明配列を除去することは必要最低限の対応であると考えられる。また製造過程で生じる完全ではないベクター (中間体) は, 薬効に悪影響を及ぼす可能性があり, 製造ロットの均一性や安全性を担保するためには, AAVベクターの品質に影響を及ぼす全工程に注意を払う必要がある。中間体の中には, 目的遺伝子ではないプラスミドバックボーン配列が誤封入されるケースがある。その場合, バックボーンに hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT1) 等の stuffer 配列を挿入しサイズを調整することで, 誤封入を軽減することが可能である。

### 2.1.4 コドン至適化

タンパク質の発現において, アミノ酸は複数のコドンから翻訳されるが, 特定のコドンが他

# 第7章

---

ウイルスベクターの製造方法と品質管理手法



## はじめに

第6章で述べたように、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターは遺伝子治療用ベクターとして多くの優れた特性を有しており、2010年以降、AAVベクターを用いた遺伝子治療市場は、指数関数的な成長を示している<sup>1)</sup>。本邦においても、海外企業との連携や買収が進み、Quality by Design(QbD)の考え方に基づいた製造過程での連続分析や自動制御の重要性が高まっている。その一方で、基盤技術の開発に携わる研究者や企業が限定されており、国際的な競争力が十分とは言い難い。今後、遺伝子治療用製品の本格的な普及に向け、投与量の低減等安全性やコストの優れた治療法の開発、技術料加算の施設認定、人材育成、医療従事者の啓蒙に加え、製品となるベクターの生産性や安全性に関わる製造・分析の基盤技術開発が急務である。本章では、遺伝子治療用ベクターとして最も研究が進んでいる一方で、製造や治験における課題解決が急がれるAAVベクターを中心に、製造技術の現状や開発状況、および品質管理に関して解説する。

## 1. 代表的な製造プロセス

現在、AAVベクターの製造において確立したプロセスは存在しないが、ここでは最も標準的なヒト胎児腎細胞(HEK293細胞)を用いたトランスフェクション法による、AAVベクター製造技術を中心に、上流工程、下流工程に分けて解説する(図1)。

### 1.1 上流工程

AAVベクター製造の上流工程は、セルバンク構築、拡大培養、生産培養並びに原液回収の4つの工程に大別される。以下、産生細胞の特徴も含めたそれぞれの工程について解説する。

#### 1.1.1 AAVベクター産生細胞とその特徴

AAVベクターの製造においては、主にヒト胎児腎芽細胞由来の細胞株であるHEK293細胞が用いられている。HEK293細胞は、AAVの複製に必要なアデノウイルス5型由来のE1遺伝子が恒常発現している細胞株であり、優れたトランスフェクション効率を示す。AAVは、自己複製に必要な全ての因子を自身のゲノムに含んでいないため、1986～2000年代においては、ヘルパーウイルスとしてアデノウイルスや単純ヘルペスウイルス(HSV)等を共感染させるこ

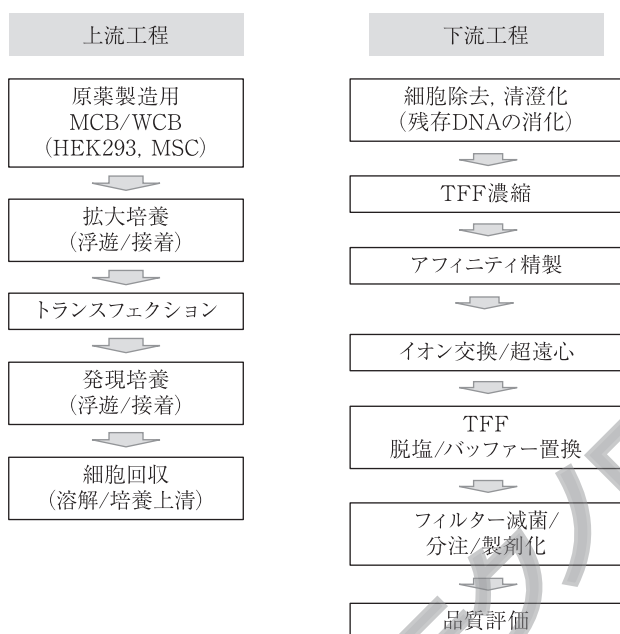


図1 AAVベクター大量製造プラットフォームの例

とにより産生していた<sup>2)</sup>。現在では、ヘルパーウイルスの夾雑を防ぐためヘルパーフリー法が主流であり、ヘルパーウイルスの遺伝子をコードするプラスミド(pHelper)、AAVの複製やパッケージングに必須であるrep遺伝子、カプシドを構成するcap遺伝子をコードするプラスミド(pRepCap)、並びに末端逆位反復配列(ITR)に挟まれた目的遺伝子をコードするプラスミド(pAAV-GOI)をトランスフェクションする、トリプルトランスフェクション法が用いられている<sup>3)</sup>。

ヨトウガ卵巣由来 Sf9細胞を利用して、バキュロウイルスによってベクターを複製させる製造方法では、粒子内に封入された昆虫細胞由来のタンパク質や核酸の除去が不可能であることや、粒子の不均一性、糖鎖修飾構造の違いによる免疫原性等の克服すべき課題が残されている。欧州にて承認された Glybera<sup>®</sup> は、治験開始当初はヒト293細胞で製造され治療効果の期待が高かったが、治験後期相では、製造がバキュロウイルス法に変更された結果、効果が減弱した<sup>4)</sup>。産生細胞の種によって糖転移酵素が異なることによる翻訳後修飾の変化が有効性や免疫原性に関与している可能性が指摘されている。近年の創薬においては、異種由来成分を避け、動物由来の成分をまったく含まない(xeno-free)作製系に移行する傾向にあり、ヒト由来細胞を改良した製造技術の開発が重要である。

トランスフェクション効率の観点から、浮遊化293T細胞を用いた製造が産業界でも普及し

# 第8章

---

遺伝子治療用製品の特許戦略



サイエンス&テクノロジー



解性HSV1(単純ヘルペスウイルス)を用いたものであり、がん細胞でのみ増殖可能となるように設計されている<sup>5)</sup>。2021年11月1日より第一三共(株)により販売されている。

## 2. 遺伝子治療用製品の特許調査

特許調査には、日本国特許庁が提供している「特許情報プラットフォーム<sup>6)</sup>」(J-PlatPat)のほか、「Patent Scope<sup>7)</sup>」(世界知的所有権機関：WIPO)、「ESPACENET<sup>8)</sup>」(欧州特許庁：EPO)などが利用されている。

特許調査の手法としては、キーワード検索のほか、国際特許分類(IPC)により検索することが可能である。より精度の高い特許調査を行うためには、国際特許分類(IPC)を利用することが推奨されている<sup>9)</sup>。ここでは、国際特許分類(IPC)から遺伝子治療用製品に関する特許検索を行う方法について説明する。

### 2.1 遺伝子治療

遺伝子治療それ自体については、国際特許分類(IPC)として、「A61K48/00」(遺伝子疾病を治療するために生体の細胞内に挿入する遺伝子物質を含有する医療用製剤；遺伝子治療)を用いて検索することができる。

遺伝子治療の特徴が「有効成分」や「医薬用途」にある場合には、有効成分である「遺伝子(核酸)」(A61K31/7052～、C12N15/11)や医薬用途としての「治療活性」(A61P)を用いて検索することができる。また、「バクターの利用」に特徴がある場合には、「C15N15/48」(バクターを用いた外来遺伝物質の導入；バクター；そのための宿主の使用；発現の制御)を用いて検索することができる。

### 2.2 有効成分(遺伝子(核酸))

遺伝子治療用製品に用いる「遺伝子(核酸)」については、国際特許分類(IPC)として、「A61K31/7042……糖類基と複素環を持つ化合物」を用いて検索することができる。

「核酸」の構造については、「A61K 31/7088……3個以上のヌクレオシドまたはヌクレオチドを持つ化合物」という分類から具体的に展開されている。この分類では、構造的な特徴から分類が展開されているため、目的とする核酸の構造的な特徴を明確にしたうえで、適切な分類(IPC)を選択して検索を行うことが有効である<sup>10)</sup>。

C12N15/63 ……ベクターを用いた外来遺伝物質の導入;ベクター;そのための宿主の使用;発現の制御  
 C12N15/64 ……ベクターを製造するため,ベクターを細胞内へ導入するためまたはベクター含有宿主を選択するための一般的方法  
 C12N15/65 ……マーカの使用  
 C12N15/66 ……開裂および連結反応を用いることにより,ベクター内に遺伝子を挿入して組み換えベクターを作成するための一般的方法;非機能的リンカーまたはアダプターの使用  
 C12N15/67 ……発現を高めるための一般的方法  
 C12N15/68 ……ベクターの安定  
 C12N15/69 ……ベクターのコピー数の増大  
 C12N15/79 ……真核宿主に特に適合するベクターまたは発現システム  
 C12N15/85 ……動物細胞用  
 C12N15/86 ……ウイルスベクター  
 (※以下,具体的なウイルスベクターが展開されている。)

「遺伝子(核酸)」の機能や由来については,国際特許分類(IPC)において,

「C12N15/11……DNAまたはRNAフラグメント;その修飾物」を用いて検索することができる。とくに,

「C12N15/113」には,アンチセンスが含まれ,

「C12N15/115」には,アプタマーが含まれ,

「C12N15/117」には,CpGモチーフが含まれている。

また,

「C12N15/12……動物蛋白質をコードする遺伝子」には,具体的な動物蛋白質が展開され,

「C12N15/33」(ウイルス蛋白質をコードする遺伝子)には,具体的な「ウイルス」が展開され,

「C12N15/52」(酵素または酵素前駆体をコードする遺伝子)には,具体的な「酵素」が展開されている。

C12N15/11 ……DNAまたはRNAフラグメント;その修飾物  
 C12N15/113 ……遺伝子の発現を調節する非コード核酸,例.アンチセンスオリゴヌクレオチド  
 C12N15/115 ……アプタマー(ハイブリダイズ以外の手段で,特異的にかつ高親和性で標的分子に結合する核酸)  
 C12N15/117 ……免疫調節性を有する核酸,例.CpGモチーフを含む核酸  
 C12N15/12 ……動物蛋白質をコードする遺伝子  
 (※以下,具体的な動物蛋白質が展開されている。)  
 C12N15/31 ……微生物蛋白質  
 C12N15/33 ……ウイルス蛋白質をコードする遺伝子  
 (※以下,具体的なDNAウイルス蛋白質が展開されている。)  
 C12N15/52 ……酵素または酵素前駆体をコードする遺伝子  
 (※以下,具体的な酵素が展開されている。)  
 C12N15/62 ……融合蛋白質をコードするDNA配列

### 2.3 医薬用途

遺伝子治療用製品に用いる医薬用途については,国際特許分類(IPC)において,「化合物または医薬製剤の特殊な治療活性」(A61P)を用いて検索することができる。遺伝子治療用製品

# 第9章

---

遺伝子治療用製品等の申請資料作成



サイエンス&テクノロジー

はじめに

近年、mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチン、遺伝子組換え技術を用いたキメラ抗原受容体 T 細胞療法 (CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy), 目的遺伝子をベクターに搭載し直接投与する in vivo 遺伝子治療, 目的細胞に体外で遺伝子を導入した細胞を投与する ex vivo 遺伝子治療など, 新しいモダリティ医薬品が次々に開発, 承認され, 世界の医療に貢献している。これら新モダリティ医薬品, 旧モダリティの低分子医薬品やバイオロジクスとの関係のイメージを図 1<sup>1)</sup> に示す。

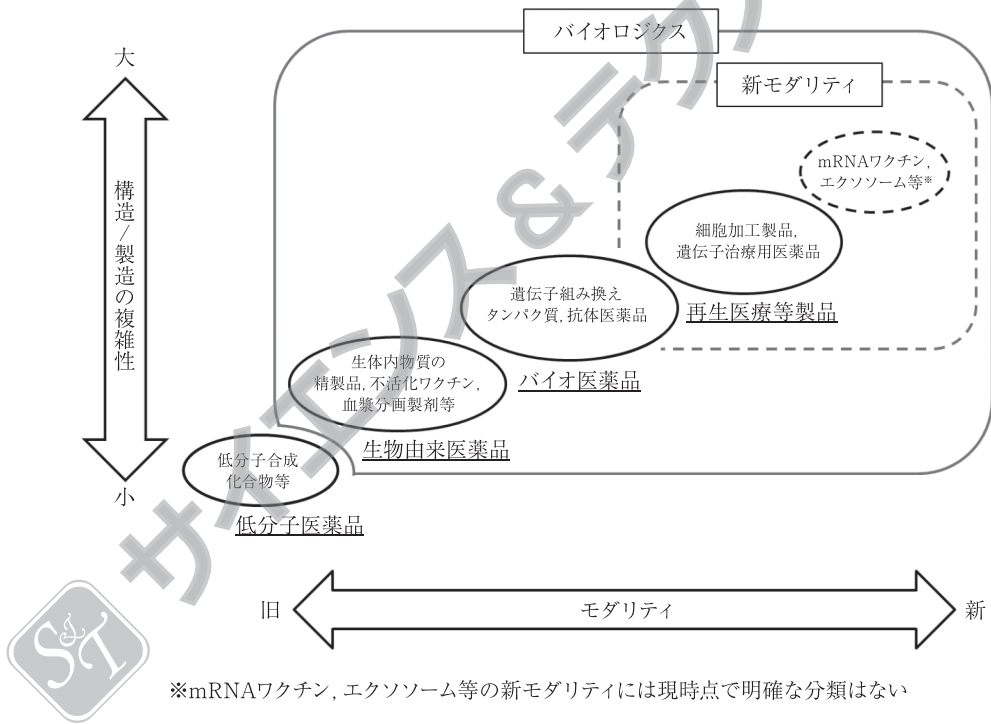


図 1 多様化する医薬品モダリティのイメージ図<sup>1)</sup> (著者作成)

このモダリティの多様化は, その構造や製造, 品質の複雑性が増大するため, 非臨床試験や臨床試験よりも品質のハードルを上げている。すなわち, 遺伝子治療用医薬品の開発をはじめとした新モダリティの開発には, かつてないほどの高度な CMC 開発力が求められていると考える。

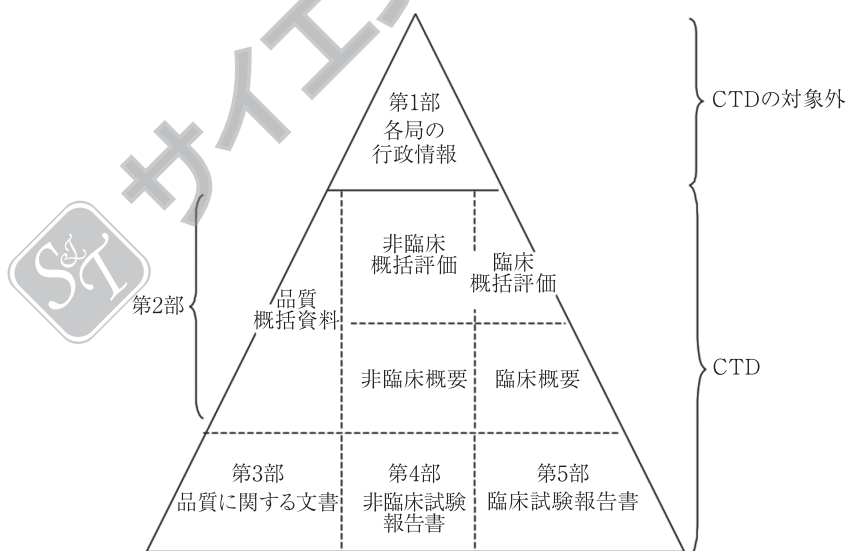
“Begin with the End in Mind”「終わりを思い描くことから始めよ」という言葉が示唆するように、モダリティにかかわらず医薬品の開発において、品質に関するCTD(CTD-Q)といった承認申請時の薬事文書を思い描くことは重要な視点と考えられる。しかしながら、遺伝子治療用製品を含む新モダリティ医薬品のCMC開発においてはまだ国際的に標準的なガイダンスがないため、従来の低分子医薬品のTraditional approach<sup>2)</sup>をベースにバイオ医薬品におけるEnhanced approach<sup>2)</sup>をも考慮しながら、手探りでCTD-Qを思い描かざるを得ないのが現状であろう。

そこで、本章では遺伝子治療用製品等は無駄なく最速でCMCを開発するためにCTD-Qをどう思い描き、開発初期からアプローチする必要があるか考慮ポイントの提示を試みる。

## 1. CTDの作成

### 1.1 CTDの構成

CTDは図2に示す通り、5つの部(モジュール)で構成されている。第1部(モジュール1)は、各地域に特有な部分であるが、その他の第2部(モジュール2)から第5部(モジュール5)はすべての地域の申請において共通の調和された内容である。第2部(モジュール2)は、品質、非臨床、臨床にわたる全般的な概要であり、第3部(モジュール3)は品質に関する文書、第4部(モジュール4)は非臨床試験報告書、第5部(モジュール5)は臨床試験報告書である。



<引用:ICH M4「別紙1(コモンテクニカルドキュメント(CTD)の構成)」>

図2 CTDの構成

# 第10章

---

PMDA 相談の対応と相談資料作成



サイエンス&テクノロジー

## はじめに

本邦において遺伝子治療用製品の実用化を目指す場合、実施した、又はこれから実施しようとしている試験や評価の結果が、規制当局からも受け入れ可能なものとなっているかどうかは開発者にとっての大きな関心事であろう。とりわけ遺伝子治療用製品に関わる技術は日進月歩であり、類似製品や標的とする疾患に関する科学的な知見も日々更新されることから、適切なタイミングで規制当局に確認しながら進めることは、効率的な製品開発を行う上で不可欠な視点である。また、そのような相談を通して実用化に向けたマイルストーンを明確にすることが、研究開発費の獲得に有利であることも少なくない。

本章では、臨床試験の開始が実用化における1つの山場であるという認識の下、シーズ選定後から臨床開発初期段階までを中心に、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)実施の相談事業を活用していく上での留意点、相談資料の作成方法などについて解説を行う。

## 1. PMDAが実施する相談について

まず、PMDAが行う相談の全体像を簡単に説明する。

PMDAは、医薬品等の承認審査、安全対策、健康被害救済の業務を行う独立行政法人であり、治験届の提出先、治験中の副作用・不具合等の報告先でもある。PMDAは、医薬品等を開発する企業や大学・研究機関などを対象に、開発方針や治験の内容、申請資料等について、指導・助言を行うために有料相談等のサービスも提供している。開発者に対して開発段階から適切な指導や助言を行うことで、効率的な開発を促し、実用化の予見性を高め、結果として国民が画期的な治療薬等の恩恵をできるだけ早く享受できるようにするのである。

PMDAでは、開発ステージや取り扱うことのできる内容に応じて、多数の相談メニューが用意されている。遺伝子治療用製品が分類される再生医療等製品に関する開発ステージと各種相談について、図1に示す。

相談サービスを利用するか否か、どのような相談メニューを選択するかは、開発者の任意である。自身の開発方針に自信があれば、相談サービスを利用しない選択もあるが、相談を通して開発方針に大きな誤りがないこと、欠けている視点がないことを確認することができ、時には規制当局側から当該製品の実用化にあたって解決すべき課題が伝達されることもあるため、適切なタイミングでの利用を検討してもよいだろう。

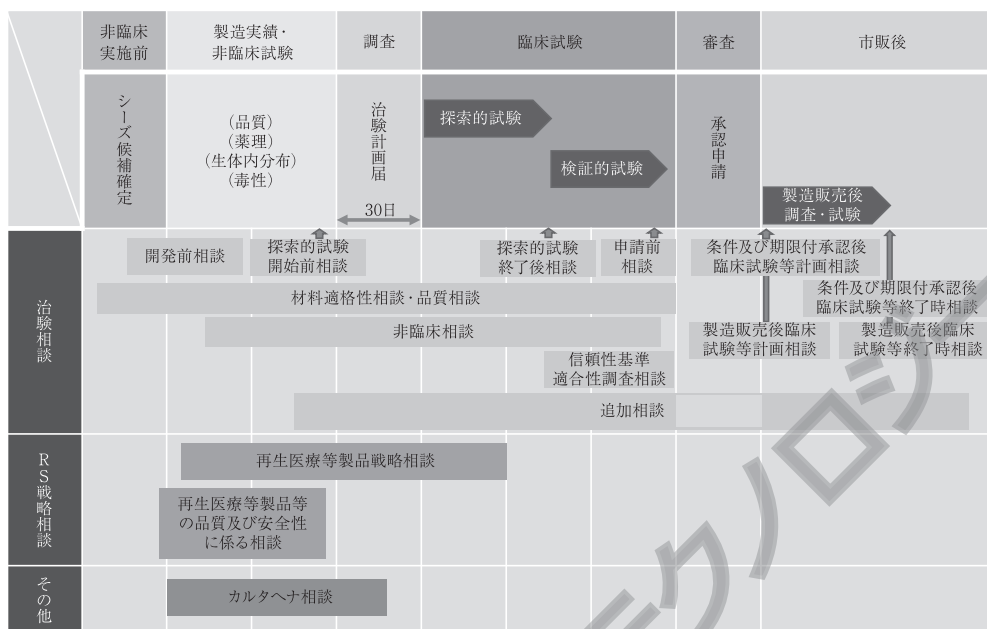


図1 PMDAが行う再生医療等製品に係る対面助言(各種相談)

先進的技術を基にした製品開発においては、開発の参考となるガイドライン等が事前に整っていないこともあるので、相談の利用は、開発上の疑問を解消するとともに、規制当局に対して製品や技術の理解を促し、実用化に向けた課題を共有するよい機会となるかもしれない。

PMDAの相談の特徴を以下に示す。

- 開発ステージや相談内容に応じて、異なる相談区分がある
- 相談する側が資料(相談資料)を事前に準備する必要があり、整備の場として事前の面談(事前面談)を適宜活用できる
- 相談資料の中で相談したい事項とそれに対する相談者の考えを示し、その適切性を確認するものが多い

## 2. RS 総合相談及びRS 戦略相談

### 2.1 RS 相談の概要

レギュラトリーサイエンス(RS) 総合相談及びレギュラトリーサイエンス(RS) 戦略相談は、PMDAが提供する相談サービスの1つである(以下、本章の中では、2つの相談を指して、便宜的に「RS相談」と表現することとする)。RS相談は、基礎研究で発見された有望なシーズに



# 第11章

---

市販後の安全対策構築



サイエンス&テクノロジー

## 第1節 再生医療等製品における市販後の安全対策

国立医薬品食品衛生研究所 澤田 留美

### はじめに

2023年5月現在、我が国では19品目の再生医療等製品(細胞加工製品16品目、遺伝子治療用製品3品目)が製造販売承認(条件及び期限付承認4品目を含む)を取得している(表1)。最初の製品が2007年に承認(当初は医療機器として承認)されてから15年余りであるが、そのほとんど(14/19品目)が直近の5年以内(2019年以降)に承認されており、遺伝子治療用製品は3品目全て2019年以降に製造販売承認を取得している。そして現在も、COVID-19を含む多岐にわたる疾患(循環器、消化器、脳神経系、整形外科、眼科、等さまざまな分野)を対象とした細胞加工製品や、がんに対するCAR-T細胞療法に代表される遺伝子導入細胞からなる細胞加工製品、そして遺伝子疾患やがん等を対象とした遺伝子治療用製品といった多種多様の再生医療等製品について国内外問わず臨床開発が進んでおり、また製品に係る技術力の進歩もめざましく、今後ますます新たな製品開発が加速されていくであろう。

一方で、前述の通り再生医療等製品はそれぞれの製品に特有の特性が存在し、かつ新しく画期的な技術が導入されているため、これらを踏まえた安全対策としてのリスク管理(開発、審査から市販後まで)を実施する必要があると考えられる。本節では、再生医療等製品を安全かつ有効に使用するための市販後安全対策について、規制を中心にその現状と課題、及びリスク管理に係る対応等について述べたい。

### 1. 再生医療等製品について

まず初めに「再生医療等製品」について少し整理してみよう。

#### 1.1 再生医療等製品の分類

再生医療等製品とは、薬機法<sup>1)</sup>第2条第9項に定められており、再生医療等製品には、ヒト又は動物細胞加工製品と遺伝子治療用製品が存在する<sup>2)</sup>。再生医療等製品の範囲を図1に示す。細胞加工製品とは、製品の効能、効果又は性能の本質となる主たる構成細胞がヒト又は動物から採取された細胞・組織又は当該細胞・組織を加工したものである。

## 第2節 遺伝子治療用製品における市販後の安全対策

(国研) 国立成育医療研究センター 小野寺 雅史

### はじめに

前臨床試験及び治験において安全性、有効性が確認され、さらには製造工程の適格性が十分に管理されていると判断された場合、厚生労働大臣は申請製品に対し医薬品製造販売承認を与えることができる。しかし、治験内で評価できる症例数は限られており、また、市販後の製品の使用方法が必ずしも治験での使用方法と同一ではないことから、市販後も継続して製品の安全性と有効性に関する情報を収集する必要がある。通常、これらの活動を製造販売後調査(post marketing surveillance, PMS)と呼ぶが、その目的は、承認された製品の市販後に拡大された対象患者での安全性情報を収集することと、新たな効能を含む有効性に関する情報を回収することで、製品のさらなる活用法につなげることにある。ここでは一般的なPMSの内容と遺伝子治療用製品特有の市販後の安全対策に関して解説する。

### 1. 製造販売後調査の概要

現在、医薬品の製造販売承認を受けた製薬企業は「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(昭和35年法律第145号、令和5年法律第63号、薬機法)」第14条の4「新医薬品等の再審査」に基づいて承認後4～10年間(新有効成分含有医薬品に関しては原則8年間)の再審査期間中にPMSとして市場における新規医薬品の使用実態に関する情報を収集し、製品の有効性と安全性を確認して再審査を受ける必要がある。なお、この再審査申請に係る資料の適格性は2013年に改正された「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第171号、令和4年厚生労働省令第84号による改正、改正GPSP省令)」に基づいて評価されるが、再生医療等製品の市販後調査に関しては「再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成26年厚生労働省令第90号、令和4年厚生労働省令第84号による改正)」があり、その内容は改正GPSP省令と大差ないが条件・期限付承認期間でのPMSに関しても本省令が適応されている。

さて、実際に実施するPMSであるが、前記省令では以下の3通りの方法が示されている。

(1) 使用成績調査

医療機関から収集した情報を用い、診療において医薬品(再生医療等製品)の副作用(不具合)による疾病等の種類別の発現状況ならびに品質、有効性及び安全性に関する情報を検出又は確認するために行う調査で、以下の3つに分類される。

a. 一般使用成績調査：

医薬品(再生医療等製品)を使用する者の条件を定めることなく行う調査であり、以下に示す使用成績比較調査は除かれる。

b. 特定使用成績調査：

小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品(再生医療等製品)を長期に使用する者、その他医薬品(再生医療等製品)を使用する者の条件を定めて行う調査であり、以下に示す使用成績比較調査は除かれる。

c. 使用成績比較調査：

特定の医薬品(再生医療等製品)を使用する者の情報と当該医薬品(再生医療等製品)を使用しない者の情報とを比較することで行う調査である。なお、本調査はこれまでは使用成績調査として行われてきたが、特定の医薬品(再生医療等製品)を使用する患者情報だけではなく、当該医薬品(再生医療等製品)を使用していない患者の情報についても医療機関から情報を収集し、その比較を行う使用成績調査の実施が可能であることを明確にするため新たに規定されたものである。

(2) 製造販売後データベース調査

医療情報データベース取扱事業者が提供する医療情報データベースを用い、医薬品(再生医療等製品)の副作用(不具合)による疾病等の種類別の発現状況ならびに品質、有効性及び安全性に関する検出又は確認のために行う調査である。なお、医療情報データベースとは、一定の期間において収集される診療録や診療に関する記録、診療報酬請求書、疾病登録等に関する情報の集合物であって、それらの情報を電子計算機等にて検索できるような体系的に構成したものである。具体的には、厚生労働省が提供する公益目的のNDB(National Database)を始め国内10拠点23病院が保有する電子カルテやレセプト等の電子診療情報より集め、製造販売後の調査もしくは公益性の高い研究を対象としたMID-NET(Medical Information Database Network)や(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が提供する有害事象自発報告医療データベースのJADER(Japanese Adverse Drug Event Report Database)があり、他にも民間営利企業や教育研究機関が、独自に運営している医療データベースを提供している。

# 第12章

---

CAR-T細胞の開発と製造



サイエンス&テクノロジー

## はじめに

CAR-T細胞(Chimeric Antigen Receptor-T cell, キメラ抗原受容体導入T細胞)製剤は、体外に取り出した細胞を遺伝子改変等により治療機能をもった細胞にし、再度体内に戻すことで疾患の治癒をめざす *ex vivo* 遺伝子治療の中で、特に代表的な遺伝子細胞製剤として知られる。CAR-T細胞は、モノクローナル抗体の抗原認識部位である重鎖(H鎖)と軽鎖(L鎖)の変領域を1本鎖化した単鎖可変領域(Single chain variable fragment, scFv)とT細胞受容体(TCR)のシグナル伝達部位のCD3 $\zeta$ 鎖を結合したキメラタンパク質である。CAR-T細胞ではscFvによる抗原の結合により、CAR-T細胞単独で、標的抗原の認識が可能であり、下流のTCRのシグナルドメインの活性化によるサイトカインの産生や細胞傷害作用の誘導を可能としている。

第一世代のCARの構造は、scFvとTCRを結合させたものであったが、増殖、細胞傷害活性が不十分であったことから、第二世代のCARは、共刺激シグナル分子として、4-1BBあるいはCD28が使用されることで、増殖能や細胞傷害活性を高めている。現在臨床応用されているCAR-T細胞のCARは第二世代である(図1)。第三世代のCARは、複数の異なる共刺激因子を発現させ、増殖能、サイトカイン産生能が高くなり、疲弊も防ぐ効果が認められているものの、活性化が強すぎることで重篤な副作用が発生する可能性が指摘されている。研究はさらに次世代へと進んでいる<sup>1)</sup>。

CAR-T細胞療法の世界的規模で実施された最初の治験は、ノバルティスファーマとペンシ

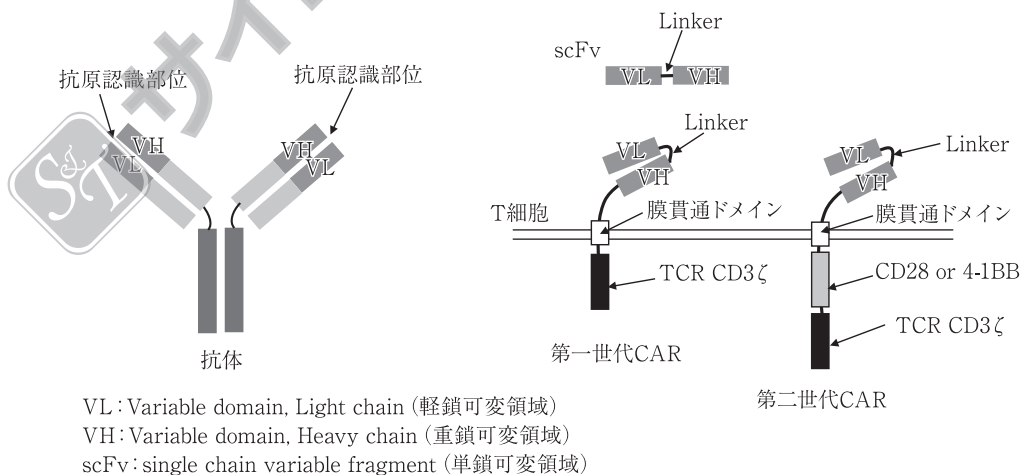


図1 CARの構造

筆者らが所属する(株)サイト-ファクトは、旧(公財)神戸医療産業都市推進機構・細胞療法研究開発センターを母体とするスピンアウト企業であり<sup>5,6)</sup>2018年からの治験薬製造を経て、2020年からノバルティスファーマが販売しているキムリア点滴静注の市販品(商用)製造を開始、CMO/CDMOとしてのCAR-T細胞製剤の市販品製造を行ってきた経験とその蓄積を持つ<sup>7)</sup>。また、現在でも様々な企業や研究機関からの受注を頂き、CAR-T細胞製剤等の遺伝子細胞製剤に加え、間葉系幹細胞をはじめとした再生医療等製品の製造について、市販品製造を見据えた治験薬製造を行っている<sup>8)</sup>。本章では、当社がCMOとして、CAR-T細胞の市販品製造の製造現場での経験から得られた、CAR-T細胞製剤の課題と留意点について記載する。

## 1. CAR-T細胞の開発と製造における課題と留意点

CAR-T細胞製剤の製造は、生きたヒト細胞を原料として、培養、遺伝子導入等の加工を行い製品とする。しかし、従来の化学合成品、抗体医薬品とは異なり生きた細胞であるために、最終滅菌ができない。そのため、外因性の微生物等の混入リスクを低減、衛生管理がされている細胞製造施設内にて、無菌性が担保された原料、材料を用いて、十分教育を受けた作業員が、製造の全工程を通じて無菌操作を行う必要がある。使用する施設、製造工程の留意点、製造における課題について記載する。

### 1.1 CAR-T細胞製造に使用する施設について

CAR-T細胞製造を実施する施設は、外因性の汚染を防止し、無菌性が担保され、交差汚染、取り違え防止措置をとった動線であることに加えて、多くのCAR-T細胞製品で、製造工程中にウイルスベクターを使用することから拡散防止措置が取られていることが必要である。

外因性の汚染防止のため、CPC(Cell Processing Center)内では清浄度管理によるゾーニングを行い、各区域の清浄度(表3)を維持できるよう、所定の換気回数でHEPA給気及び排気を行う。さらにCPC内においては室圧と気流方向の維持が必要となる。グレードBの環境下に安全キャビネットを設置、安全キャビネット内でグレードA環境を形成してその中で無菌操作を実施するケースや、グレードCの環境下で完全閉鎖型の自動細胞加工装置を使用するケース、あるいは、アイソレーター等の閉鎖型設備内で無菌操作を実施するケースがある。CAR-T細胞の製造は工程が複雑であるため、グレードB環境内に設置した安全キャビネット内で無菌操作を実施するケースが多かったが、近年では、完全閉鎖型の自動細胞加工装置を使用するケースが見られるようになってきている。

また、外部から室内への汚染を抑えるためには、室圧の制御が必要である。CAR-T細胞製

# 第13章

---

ゲノム編集技術の研究開発動向  
～医療応用に向けた動き～





## はじめに

ゲノム編集技術は、標的とするゲノムDNA配列を選択的に改変する技術であり、これにより遺伝子機能の破壊、遺伝子異常の修復、ならびに特定のゲノム領域への遺伝子導入が可能である。これらのゲノム改変は、従来の遺伝子治療にはない新しい改変様式であることから、ゲノム編集技術を用いることにより治療可能な疾患が大幅に拡大することが期待されている。本章では、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療(ゲノム編集治療)に関連する研究の動向、ならびに、ゲノム編集製品の臨床開発動向について概説する。なお、近年ではゲノム編集技術を応用したエピゲノム編集、転写発現制御、RNA編集等の関連技術が開発されているが、本稿ではゲノムDNAの塩基配列を改変する本来のゲノム編集技術に焦点を絞り、研究開発動向と医療応用に向けた動きを述べる。

## 1. ゲノム編集技術の概要

ゲノム編集技術の基本は、ゲノムDNA上の標的部位を配列特異的に認識して二本鎖切断を起こす技術である(図1)。細胞内で生じた二本鎖切断は内因性の修復機構により修復されるが、この修復に伴って配列の改変が生じる。ヒトでは、ゲノム編集により生じた二本鎖切断の多くは非相同末端結合(Non-homologous end joining : NHEJ)やマイクロホモロジー媒介末端結合(Microhomology-mediated end joining : MMEJ)<sup>脚注1</sup>により修復され、この際に数塩基程度の挿入や欠失を生じる(図1:左)<sup>1)</sup>。この変異導入により、スプライシングや翻訳の読み枠などが変化し、遺伝子の機能欠損を引き起こすことが可能である。遺伝子変異の修復や目的遺伝子の導入を目的とする場合には、別途、切断部位との相同配列を有するドナーDNAを導入することで、ゲノムDNAとドナーDNAの間で相同組換え修復(Homology-directed repair : HDR)を起こし、目的の配列に改変することができる(図1:右)。一般に相同組換え修復は非相同末端結合より起こりにくいため、遺伝子機能の欠損に比べて、遺伝子の修復や挿入が生じる確率は低く、医療応用についても遺伝子破壊よりも技術的に難しいとされる。

---

脚注1 : DNA末端付近の数~数十塩基程度の相補配列が結合して修復される機構。相補結合しない末端塩基の削り込みが行われるため、欠失を起こす。

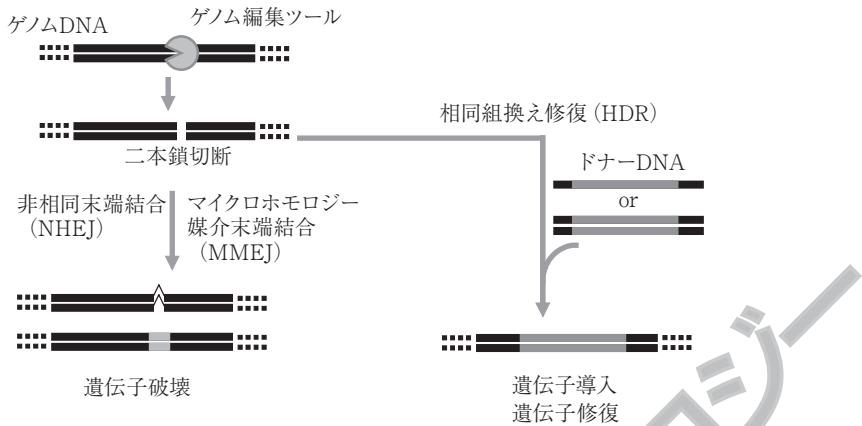


図1 ゲノム編集のメカニズム  
(カラーの図は巻頭ページに掲載)

### 1.1 主なゲノム編集ツールとその特徴

現在までに開発された主なゲノム編集ツールとしては、第一世代のジンクフィンガーヌクレアーゼ(Zinc finger nuclease : ZFN), 第二世代の転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(Transcription activator-like effector nuclease : TALEN), 第三世代のCRISPR-Cas (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR associated proteins)が挙げられる(図2)。以下にそれぞれの特徴を述べる。

#### 1.1.1 ZFN (Zinc finger nuclease)

ZFNは、DNAを認識するジンクフィンガーモチーフとDNAを切断するヌクレアーゼドメインを融合したタンパク質である(図2A)。1つのジンクフィンガーモチーフは連続する3つのDNAを認識するものであり、ゲノム上の特定の部位を認識するためにこのモチーフを3~6つ連結した配列がZFNに用いられる(すなわち、1つのZFNが9~18塩基長のDNA配列を認識する)。ヌクレアーゼドメインとしては、二量体を形成することで二本鎖切断活性が生じる制限酵素であるFokIなどが利用される。ZFNを用いたゲノム編集では、切断したい部位を挟むようにゲノムDNAのセンス鎖及びアンチセンス鎖の標的配列を認識するZFNをそれぞれ作製し、これらを同時に投与(あるいは細胞に添加)する。細胞内に導入された2つのZFNがジンクフィンガーモチーフを介して標的配列に結合すると、近接した双方のヌクレアーゼドメインが二量体を形成し、二本鎖切断を引き起こす<sup>2)</sup>。ZFNの利点としては、ほかのゲノム編集ツールと比較して小型であることが挙げられ、アデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus : AAV)ベクターなど搭載可能な遺伝子のサイズが制限されるツール(後述)にも利用しやすい。