

令和3年（2021年）6月25日  
国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター  
2周年記念シンポジウム

遺伝子細胞治療実用化に向けた課題と

当センターの取り組み

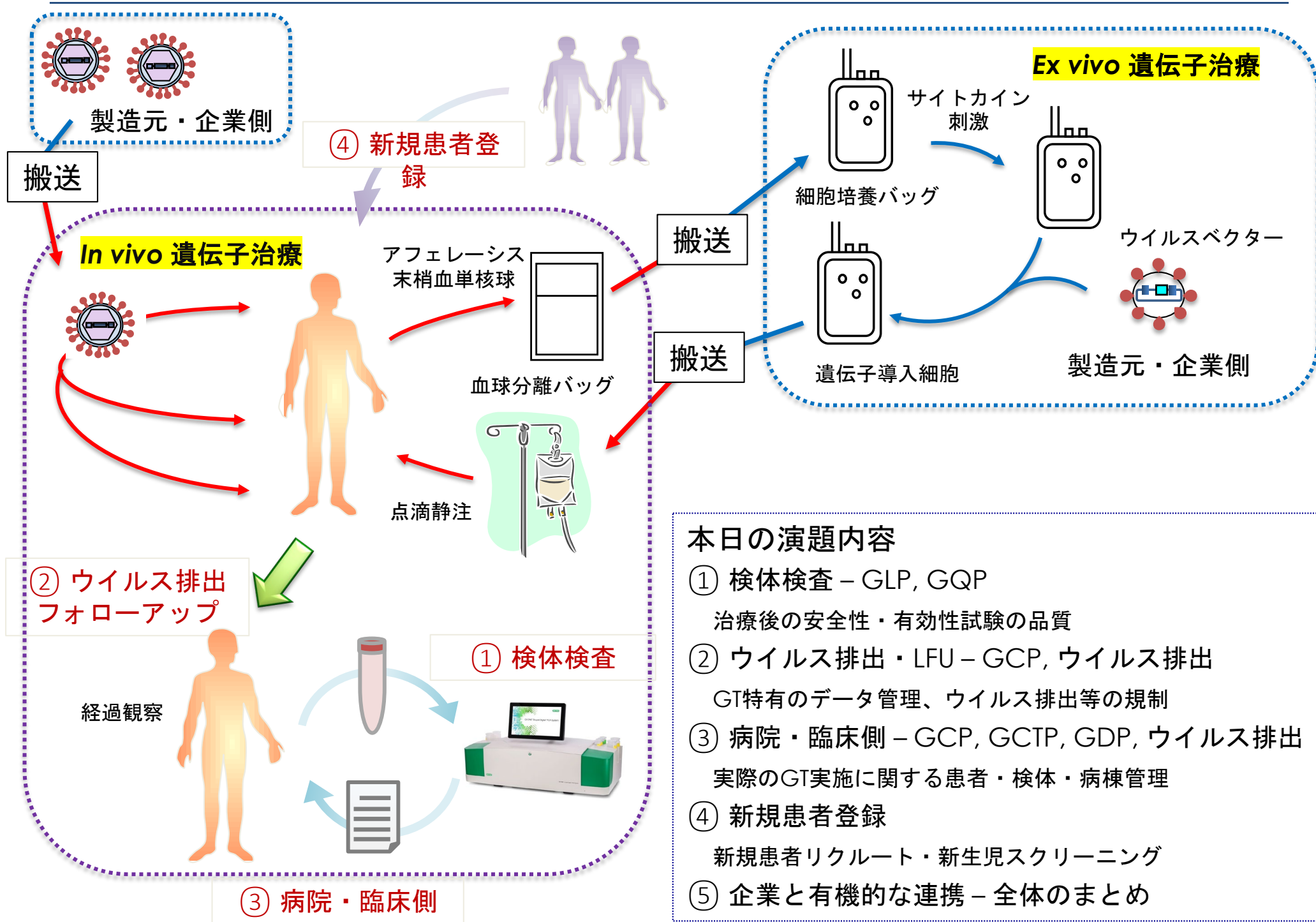
次期開発戦略に向けた

市販後患者フォローアップの体制構築

遺伝子細胞治療推進センター（GCPセンター）

小野寺 雅史

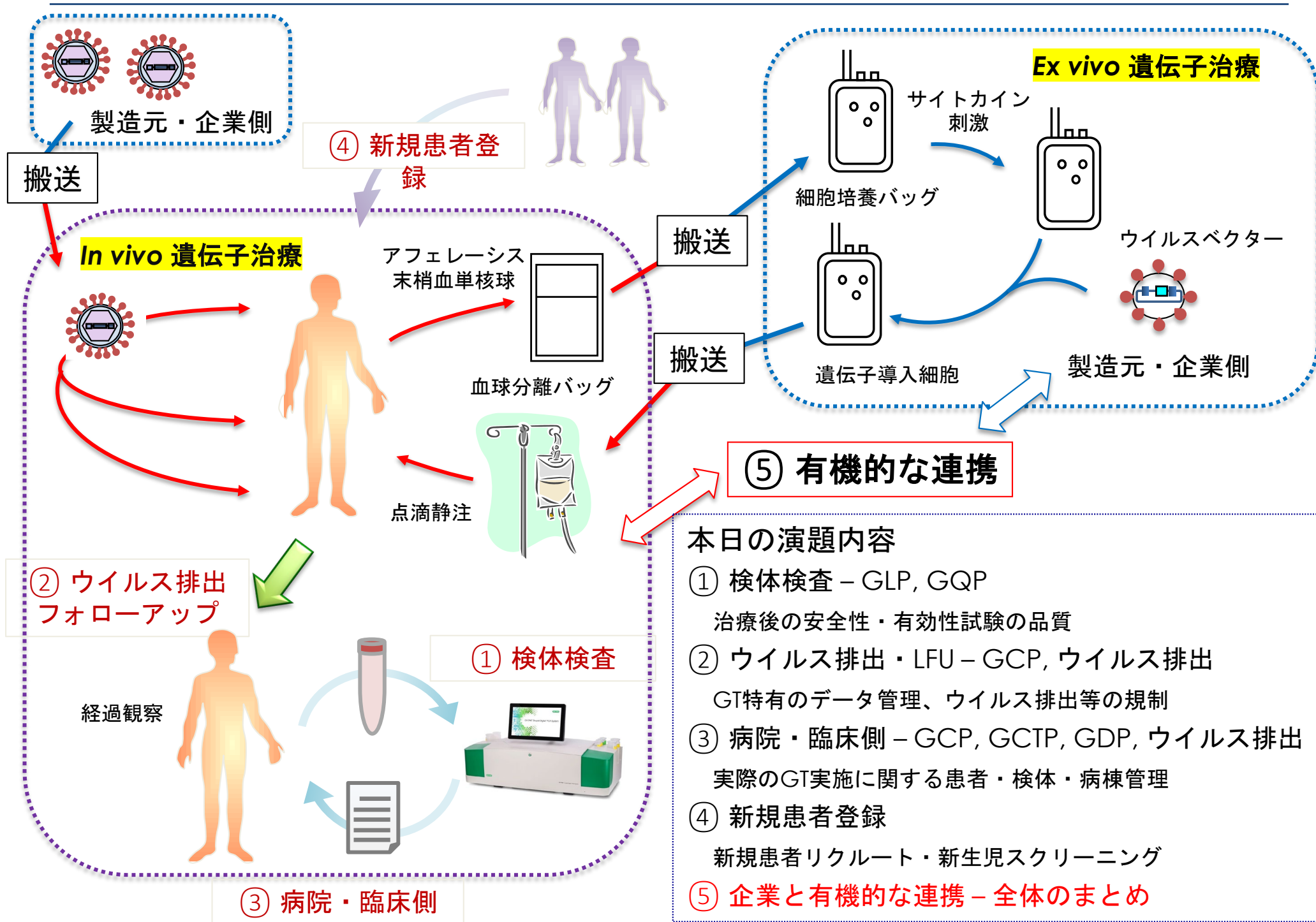
# 遺伝子細胞治療実用化に向けた課題



## 本日の演題内容

- ① 検体検査 - GLP, GQP  
治療後の安全性・有効性試験の品質
- ② ウイルス排出・LFU - GCP, ウイルス排出  
GT特有のデータ管理、ウイルス排出等の規制
- ③ 病院・臨床側 - GCP, GCTP, GDP, ウイルス排出  
実際のGT実施に関する患者・検体・病棟管理
- ④ 新規患者登録  
新規患者リクルート・新生児スクリーニング
- ⑤ 企業と有機的な連携 - 全体のまとめ

# 遺伝子細胞治療実用化に向けた課題



- 本日の演題内容**
- ① 検体検査 – GLP, GQP  
治療後の安全性・有効性試験の品質
  - ② ウイルス排出・LFU – GCP, ウイルス排出  
GT特有のデータ管理、ウイルス排出等の規制
  - ③ 病院・臨床側 – GCP, GCTP, GDP, ウイルス排出  
実際のGT実施に関する患者・検体・病棟管理
  - ④ 新規患者登録  
新規患者リクルート・新生児スクリーニング
  - ⑤ 企業と有機的な連携 – 全体のまとめ

# 遺伝子治療を行うには医療側の準備: GXP+カルタヘナ法

---

1. 臨床用ウイルス・ヒト細胞加工物（製造、品質、安定性）
  - Good Manufacturing Practices: GMP
  - Good Gene, Cell and Tissue Practices: GCTP
  - Good Quality Practices: GQP (QMS)
  - Good Distribution Practices: GDP
2. 非臨床試験（POC、安全性）
  - Good Manufacturing Practices: GMP
  - Good Gene, Cell and Tissue Practices: GCTP
  - Good Laboratory Practices: GLP
  - Good Quality Practices: GQP (QMS)
3. 実施体制（臨床プロトコル、ICF、生物統計、DM）
  - Good Clinical Practices: GCP + Short & Long Term Follow Up
4. カルタヘナ法
  - 第一種使用規程 ウイルス排泄管理、患者隔離（医療機関）
  - 第二種使用規程 ウイルス製造方法（製造所）

（製造販売承認後に向けて）

# 臨床試験における安全性評価

---

## LTFU観察の期間

- ・ 遺伝子治療用製品のin vivoが持続する期間
- ・ 導入遺伝子の発現が予想される期間
- ・ in vivoにおける遺伝子治療用製品の特性
- ・ 投与経路
- ・ 治療患者の期待される生存期間と背景
- ・ LTFU観察を行う際に可能的及び科学的妥当性（治療効果の期間）

## 一般的な推奨期間

- ・ 15年：ガンマレトロウイルス、レンチウイルス、トランスポゾン等のヒトゲノム挿入型
  - ・ ～15年：ヒトゲノム編集による製品
  - ・ ～5年：AAVベクター
- 加えて、使用するベクターの特性を考慮
- ・ 潜在性（ヘルペスウイルス）、ゲノムに挿入しないが発現が長期化するもの（AAV）

## 以下の項目を記載

- ・ 患者受診スケジュール、血液等の検体採取計画、モニタリングの方法、注意すべき臨床での事項
- ・ 正確な記録の管理・保管
- ・ 医療技術提供者（Health care providers: HCPs）に対するテンプレート、マニュアル
- ・ 直接検査が侵襲性が高い場合は代用試験（surrogate test）。但し、規制側と相談

# Post Marketing Surveillance

## Post Marketing Surveillance/ PMS

市販後の医薬品/ 医療機器の安全性を監視する行為。ファーマコビジランスの重要な部分

### 1. Good Post-marketing Study Practice (GPSP)

市販後の医薬品の調査と検査の基準

### 2. Good Vigilance Practice (GVP)

医薬品の安全性として医薬品の有害作用の収集、検出、評価、監視、および防止に関する薬理学



医薬品（遺伝治療用製品）の安全性・有効性は？



## Risk Management Plan : RMP

「開発～審査」から「市販後」へのリスク管理文章 / 医薬品のリスク（副作用・不具合）の最小化

- ・ 開発から審査の段階までのリスクを市販後に提示⇒ 重篤な副作用・副作用 ⇒ 添付文書
- ・ いまだ不足している情報を市販後に確認⇒ 潜在的リスク（関連性）・不足情報（小児・高齢者）⇒ RMP
- ・ 医薬品安全性監視活動（情報収集）⇒ 副作用症例収集、使用成績調査、市販後臨床試験、など
- ・ リスク最小化活動（情報提供）⇒ 添付文章・適正使用資料・マニュアルの作成、など



遺伝子治療用製品においては

「いまだ不足している情報」から「RMP」の重要性は増している！

# PMDA安全性情報回収情報等

**PMDA** 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

本文へジャンプ 文字サイズ 標準 拡大 | 日本語 | English | サイトマップ

サイト内検索 [検索]

PMDAについて | **安全性情報回収情報等** | 添付文書等検索 | **医療用医薬品** | 医療機器 | よくみるページ一覧 | お問い合わせ先  
**再生医療等製品** | 一般用・要指導医薬品 | 体外診断用医薬品 | 各種様式ダウンロード | 地図・交通案内

訪問者別メニュー  
 おすすめのコンテンツをご案内します  
 製品種類別メニューに切替

一般の方向け | 医療従事者向け | アカデミア向け | 企業向け

## 医療用医薬品

一般名	販売名	製造販売業者等	添付文章	患者向け医薬品ガイド/ワクチン接種をうける人へのガイド	インタビューフォーム	RMP	RMP資料		改訂指示反映履歴及び根拠症例	審査報告書/再審査報告書/最適使用推進ガイドライン等
							医療従事者向け	患者向け		

## 再生医療等製品

一般的名称	販売名	製造販売業者等	添付文章	改訂指示反映履歴及び根拠症例	審査報告書/再審査報告書/最適使用推進ガイドライン等	緊急安全性情報	安全性速報

再生医療等製品にまだ**RMP**の項目はない ⇒ **市販後の安全対策**をどのように構築するか？

# 薬機法（H25.11.20）

---

## 3 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

### 1) 医薬品・医療機器との個別の定義付け

- ・ **医薬品**や**医療機器**とは別に「**再生医療等製品**」を**新たに定義**し、再生医療等製品の「**章**」を設ける。
  - ・ 人の細胞に培養等の加工を施したものであって、① 身体の構造・機能の再建・修復・形成や、② 疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は**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
- \* これらいずれも**人の細胞**等を用いることから、**品質が不均一**であり、**有効性の予測が困難**な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

### 2) 条件及び期限付き承認制度の導入

- ・ 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、**条件及び期限付き**で特別に**早期に承認**できる仕組みを導入する。その場合、**承認後に有効性・安全性を改めて検証**する。
- \* 原則7年を超えない範囲を想定

### 3) 安全対策等の整備

- ・ **医師等**は、製品の使用に当たって患者に対して**適切な説明**を行い、**使用の同意**を得るように努める。
- ・ **使用成績に関する調査**、感染症定期報告や使用の対象者等の係る**記録と保存**など、**市販後の安全対策**を講ずる。
- ・ 健康被害に関しては、副作用被害救済制度及び感染等被害救済制度の対象とする（PMDA）。

### 4) その他の改正事項

- ・ 製造所における製造管理又は品質管理の基準を作成し、品質・安全性を確保する（再生医療等安全性確保法案の下での細胞培養加工施設と共有）。
- ・ 業として人体から採取することは原則禁止されているが、再生医療等製品について、その製造業者や医療機関が人体から採取した血液を原料として、製品を製造することを可能とする（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律の改正）

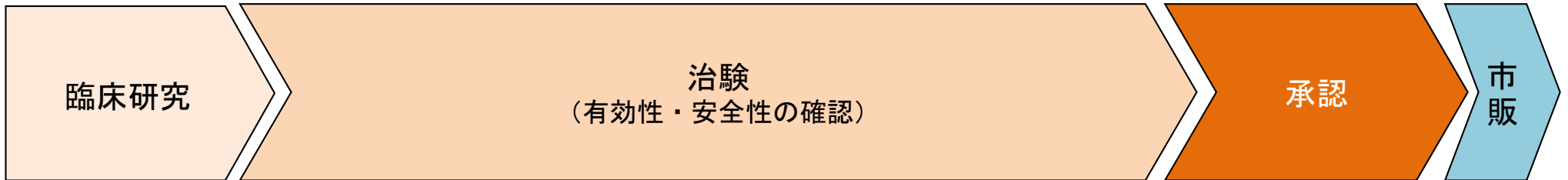


# 薬機法（H25.11.20）

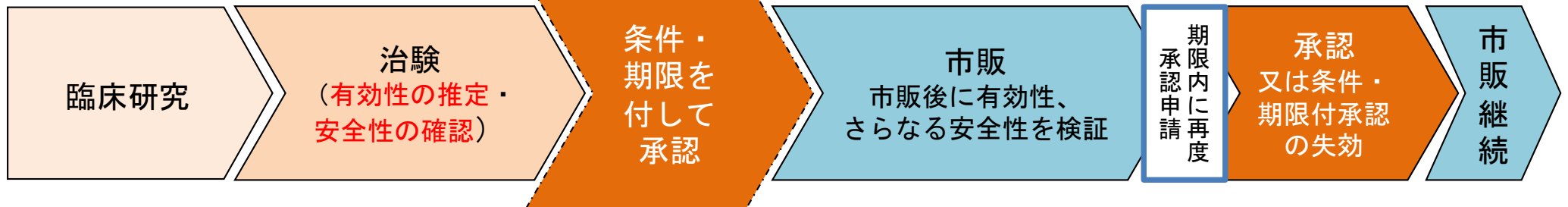
## 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）

<再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点>  
人の細胞を用いることから、個人差と反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

### 【従来の承認までの道筋】



### 【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



※患者のアクセスをより早く!

- ・ 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定
- ・ 安全性については、急性期の副作用等は短時間で評価を行うことが可能

患者にリスクを説明し同意を得、  
**市販後の安全性対策を講ずる**

### 安全対策等の整備

- ・ 使用成績に関する調査、感染症定期報告や使用の対象社等の係る記録と保存など、**市販後の安全対策**を講ずる。
- ・ データの収集に関しては改正GPSP省令（2018年）での**使用成績調査**や**製造販売後データベース調査**及び**製造販売後臨床試験**がその手法の参考になるとされている。

# 改正GPSP

- ・ MID-NETなど医療情報データベースを活用した調査を再審査等の申請資料とする際の信頼性を確保するため
- ・ 製造販売後調査等：
  1. **使用成績調査**：医療機関から収集した情報を用いて、診療において医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の現出又は確認のために行う調査
    - 1) 一般使用成績調査：医薬品の使用する者の条件を定めことなく行う調査（使用成績比較調査は除く）。  
特定使用成績調査及び使用成績比較調査以外の使用成績が該当する。
    - 2) 特定使用成績調査：小児、高齢社、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者、その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査（使用成績比較調査は除く）。
    - 3) **使用成績比較調査**：特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う調査  
これまでは使用成績調査として行われてきたが、特定の医薬品を使用する患者の情報だけではなく、当該医薬品等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、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、今回新たに規定された。
  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、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、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
  3. **製造販売後臨床試験**：治験、使用成績調査、製造販売後データベース調査の成績に関する検討を行った結果得られる推定等を検証し、又は診療において得られない情報を収集するために、承認された用法、用量、効能・効果に従い行う検査

.....

各遺伝子治療用製品の製造販売後調査（PMDA HP・審査報告書より）

- ・ キムリア：？（後半記載なし）
- ・ ゾルゲンスマ：全例調査（使用成績調査）、長期患者登録（RESTORE・データベース調査）
- ・ イエスカルタ：全例調査（使用成績調査、妊婦/授乳婦、自己免疫疾患等の特定使用成績調査）
- ・ コラテジェン：全例調査（使用成績調査）、使用成績比較調査（使用・非使用）、NRDMへのデータベース調査
- ・ デリタクト：現時点で記載なし

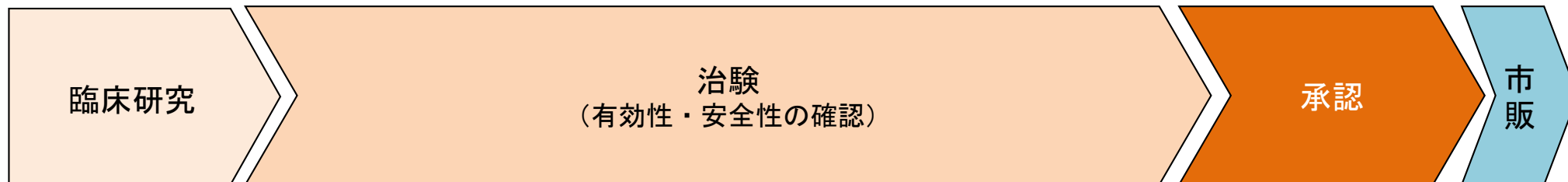
**改正GPSPの項目に基づき遺伝子治療製品の市販後安全対策を検討する必要がある**

# 遺伝子治療開発企業との有機的な連携体制

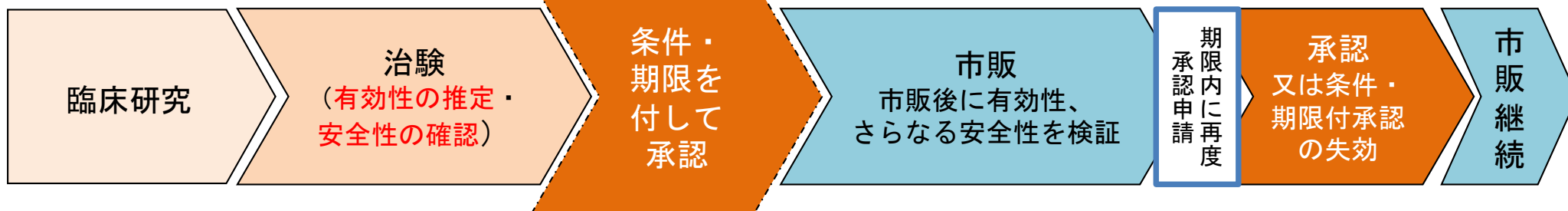
## 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞  
人の細胞を用いることから、個人差と反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

### 【従来の承認までの道筋】



### 【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



市販後安全性対策に向けた  
プロトコル作成の準備  
(不足している情報の抽出とその対策)

患者にリスクを説明し同意を得、  
市販後の安全性対策を講ずる

## Why Not Asking the GCP Center ?

### GCPセンター業務

- ・ 病院：治験・臨床試験の実施、遺伝カウンセリング、介入患者のLTFU支援
- ・ 研究所：非臨床試験、新規ベクター構築、モデル動物開発、品質試験開発、安全性・有効性評価系開発支援
- ・ 臨床研究センター：治験・市販後調査に関する相談・支援
- ・ その他：外部機関（企業、研究所等）との連携、PMDA・厚労省との連携、関連学会・患者会との連携

# 遺伝性疾患に対するセンター内アンケート調査

## 遺伝子細胞治療に適していると思われる疾患のセンター内診療科への調査

2. 候補疾患について、以下の質問の太枠内にご回答ください。候補疾患1から6まで回答できます。

### 質問事項

- 疾患名
- 全国での患者数（推定）
- 成育でのフォロー数
- 患者レジストリの有無
- 重篤度
- 現在の有効な治療法
- 発症時期
- 主な障害部位
- 血液系/臓器障害
- 全身性/局所
- NBSの有無
- 原因遺伝子同定
- 原因遺伝子機能
- その他

候補疾患 1

質問項目	回答欄		
疾患名			
全国の患者数（推定数）		人	
成育でフォローしている患者数		人	
患者レジストリの有無	<input type="checkbox"/> あり（→レジストリ名を右に記入） <input type="checkbox"/> なし	レジストリ名 （「あり」の場合のみ記入）	
重篤度	選択してください		
現在の有効な治療法の有無	<input type="checkbox"/> あり（→治療法を右に記入） <input type="checkbox"/> なし	治療名 （「あり」の場合のみ記入）	
患者レジストリの有無	<input type="checkbox"/> あり（→レジストリ名を右に記入） <input type="checkbox"/> なし	レジストリ名 （「あり」の場合のみ記入）	
発症時期	選択してください		
主な障害部位	（回答例）全身、肝臓、心臓、網膜、CNS		
血液系障害/臓器障害	<input type="checkbox"/> 血液系の障害 <input type="checkbox"/> 血液系以外		
症状：全身性/局所性	<input type="checkbox"/> 全身性 <input type="checkbox"/> 局所性		
新生児スクリーニングの有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
原因遺伝子の同定の有無	<input type="checkbox"/> あり（→具体的内容を右に記入） <input type="checkbox"/> なし	遺伝子のサイズ （「あり」の場合のみ記入）	
		詳細な機能解析の有無 （「あり」の場合のみ選択）	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		遺伝子発現調節の必要性 （「あり」の場合のみ選択）	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
何か情報がございましたらご記入ください			

# 遺伝性疾患に対するセンター内アンケート調査の結果

調査方法：2021年3月18～4月15日      結果：15診療科より以下の60疾患がコメントとともに提示

STAT6機能異常症	遺伝性非症候群難聴(DFNB9)	Oxalosis
レーバー先天盲	QT延長症候群1型	Wilson病
若年性網膜色素変性症	肥大型心筋症	PFIC 胆汁酸代謝異常症
慢性肉芽腫症	ブルガダ症候群	craniometaphyseal dysplasia
Wiskott-Aldrich症候群	Cardio-facico-cutaneous(CFC)症候群	偽性副甲状腺機能低下症
ADA欠損症	特発性拡張型心筋症	Hunter症候群
X連鎖重症複合免疫不全症	カテコラミン誘発多形性心室頻拍	先天性無痛無汗症
高IgM症候群	結節性硬化症	大理石骨病
白血球接着不全症	網膜芽細胞腫(germline RB1 mutation型)	軟骨無形成症
血友病A	Li-Fraumeni症候群	X-linked MTM
血友病B	ミスマッチ修復遺伝子異常症(Turcot症候群)	CCHS
フォン・ヴィレブラント病	Duchenne型筋ジストロフィー	Neurofibromatosis type 1
血小板無力症	GLUT1欠損症	Ehlers-Danlos syndrome 血管型
プロテインC欠乏症	Rett症候群	Rubinstein-Taybi syndrome
無フィブリノゲン血症	X連鎖性ミオチューブラーミオパチー	骨形成不全症 2型、3型
ペンドレッド症候群	副腎白質ジストロフィー	軟骨無形成症
Usher症候群	リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)	福山型筋ジストロフィー
ワールデンブルグ症候群	Monogenic IBD	神経線維腫症1型
遺伝性非症候群性難聴(DFNA2A)	OTCD,CPS1Dなど尿素サイクル異常症	結節性硬化症
遺伝性非症候群難聴(DFNB12)	PA、MMAなど有機酸代謝異常症	先天性巨大色素性母斑、神経皮膚黒色症

1. 全国に一定数の患者（100程度）/成育でもフォロー
2. 遺伝子サイズが4.5kb以下（AAVの関係）
3. Ex vivoあるいは局所投与が可能
4. 直接、生死に繋がる臓器は避ける

# 遺伝子細胞治療推進センター



国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

遺伝子細胞治療推進センター

Gene & Cell Therapy Promotion Center



## 病気で苦しむ子どもたちに 新しい治療法 を届ける

- 遺伝子細胞治療（臨床研究・治験・市販後調査等）の実施
- 遺伝子細胞治療に関する企業・CROへのコンサルテーション
- 非臨床試験法（新規ベクター構築、モデル動物開発）の支援
- 市販後有効性・安全性評価法の開発



本日はご多忙中にもかかわらず、ご参集頂きましたこと、誠にありがとうございます  
なお、本日の発表は個人的見解に基づき行いましたこと申し添え致します

最後に、本センター運営に関しましてアンジェス株式会社様より  
ご寄付を頂きましてここをここに報告し、深謝致します