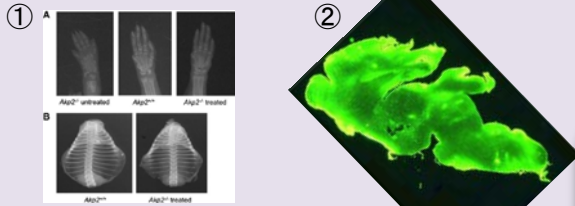


医薬品分野 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の臨床開発に向けた 安全性、有効性評価法の確立・ガイドライン作成・人材育成

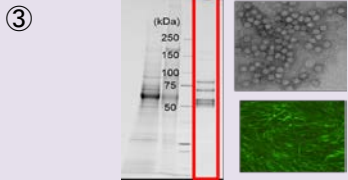
3. AAVベクターの開発

- ① 低フォスファターゼ症(HPP)の遺伝子治療
- ② 異染性白質ジストロフィーの遺伝子治療
- ③ 高規格AAVベクターの製造法



胎児遺伝子治療により救済したHPPマウス

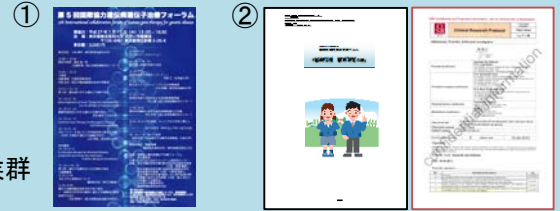
相補性AAV9ベクターを静脈内投与した成体マウスの脳



精製した高純度AAVベクター

6. アウトリーチ・臨床研究

- ① シンポジウムの開催
国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム
- ② 遺伝子治療臨床研究（成育）
慢性肉芽腫症、ウイスコット・アルドリッチ症候群

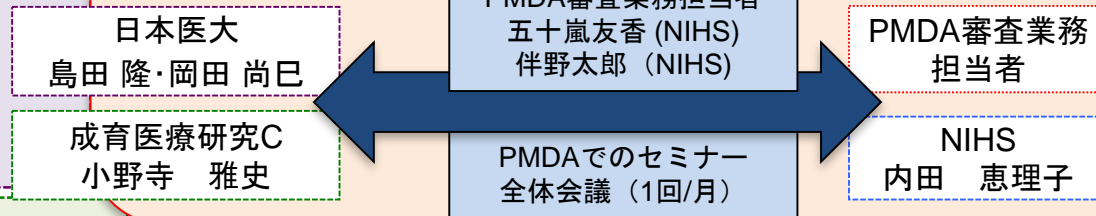


これまでの研究概要

1. ガイドラインの作成

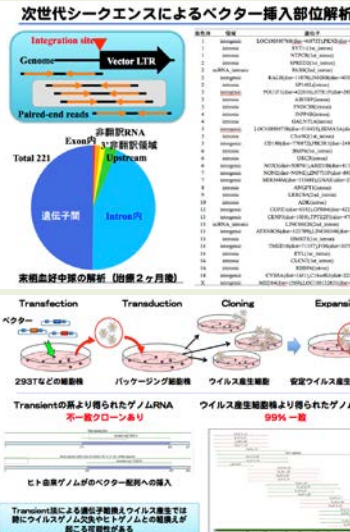
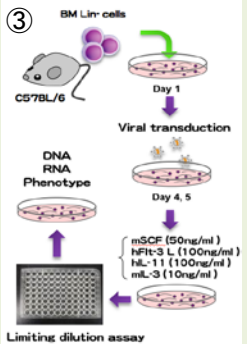
- ① 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」案とQ&Aの作成（10月提出済）
- ② AAVベクター、LV/レトロウイルスベクター及び製法変更の考え方に関するリフレクションペーパーを作成予定）

5. 人材交流・相互連携



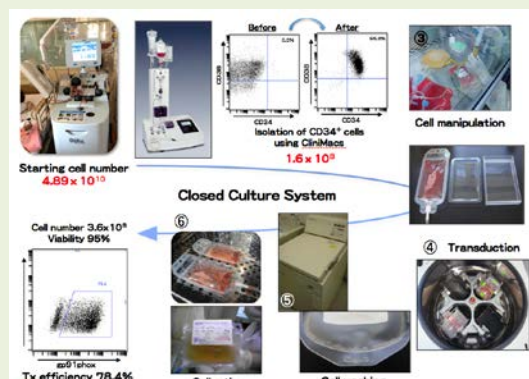
2. 安全性・品質検査法

- ① 遺伝子導入細胞の網羅的挿入部位解析
- ② ウイルス粒子内の全ウイルスゲノム解析
- ③ 遺伝子導入細胞のin vitro不死化アッセイ



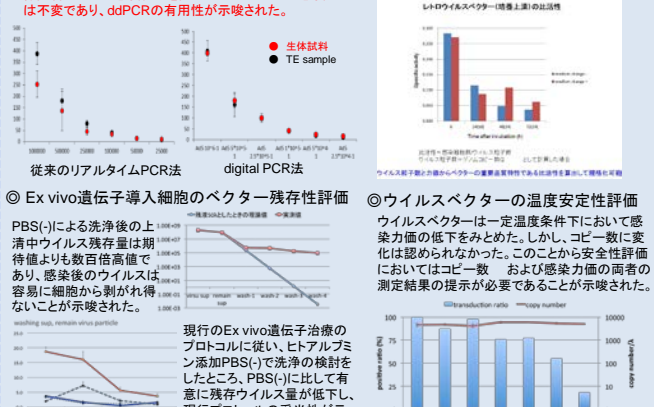
4. 臨床用ベクターによる遺伝子導入

慢性肉芽腫症用臨床ウイルスベクター
臨床用MFGSgp91を用いた遺伝子導入法
患者造血幹細胞への遺伝子導入効率 78.4%



2. 安全性・品質検査法

ウイルスベクターの品質・安全性評価
◎ デジタルPCRの活用
● 臨床検体などの生体試料を用いたsampleではPCR反応を阻害するような成分の混入により検出感度の低下のみならず微量検出は困難⇒リアルタイムPCRでは生体試料において感度低下を認めたとがddPCRでは感度は不変であり、ddPCRの有用性が示唆された。



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、有効性評価法の確立・ガイドライン作成・人材育成

1. 遺伝子治療のガイドライン作成に関して

1) 遺伝子治療臨床研究に関する指針

- ・ 遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究・代表 島田 隆 先生
(H22年度厚労省科学研究費補助金・特別研究事業)
- ・ 科学技術部会・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・議長 山口照英 先生
H25年6月より開始。H27度に改正案。品質、安全性に関する詳細は治験の指針側へ

2) 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（薬発第1062号）

- ・ 欧米の指針との比較の下、治験開始までに明らかにすべき事項を示す改正素案（一次案）の作成
- ・ 品質、安全性に関しては遺伝子治療臨床研究指針と整合性を考慮
- ・ 遺伝子治療製品の製法、品質特性解析・規格設定、非臨床を含めた二次案を作成
- ・ 三次案を審査管理課、PMDAに提案し、学会等からコメントにて一部修正
- ・ 「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」案とQ&Aの作成（10月提出済）
- ・ 今後は製造販売承認に向けた指針案作成に役立つように個別案件をsmall groupで論議していく

5. 人材交流に関して

1) 人材交流

- ・ NIHS: 五十嵐友香（時限付常勤職員、H27年8月末退職）、伴野太郎（時限付非常勤研究補助員）
内田恵理子が月1回程度成育でのmeetingに参加
- ・ PMDA: PMDA審査業務担当者2名が月1回程度成育でのmeetingに参加

2) PMDAでのセミナー

- ・ H24年 4回（小野寺、島田、奥山先生、土田）
- ・ H25年 3回（金田先生、那須先生、岡田先生）
- ・ 遺伝子治療の概要、AAV、LVの安全性、有効性の個別テーマでの話し合い

指針改正案作成に関する流れ

「遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保に関する指針」改正案

1. 欧米の指針との比較し、治験開始までに明らかにすべき事項を示す改正素案（**一次案**）の作成
 - ・ 品質、安全性に関しては遺伝子治療臨床研究指針と整合性を考慮
2. 遺伝子治療製品の製法、品質特性解析・規格設定、非臨床試験項目を含めた**二次案**を作成
3. H26.9月のPO訪問時に旧指針の別記改正案（**第三次案**）を提示
4. H26.10月10日に他の班への情報提供として**第三次案修正版**を審査管理課へ提示
 - ・ 指針別記改正案を指針本体と統合して指針本体の改正案を作成（第1章総則 第一 目的、第二 定義を追加）
 - ・ 治験開始時までに明らかにすべき事項に承認申請に向けて必要な考え方を盛り込んだ
5. 審査管理課、PMDAの関係者からのコメントを受けて修正・記載整備し、**第四次案**を作成
6. 学会（日本遺伝子治療学会、日本再生医療学会）及び企業（日本製薬工業協会、再生医療イノベーションフォーラム）からのコメントを受けて修正・記載整備し、**最終案**を作成
7. 指針最終案に関する**Q&A**を作成、PO訪問時に提示
8. 当班の成果物として指針案及びQ&Aを審査管理課に**H27.10末に提出**