

**遺伝子治療薬の安全性確保のための課題：  
ICH活動とICH見解（腫瘍溶解性ウイルス、生殖細胞への挿入リスク、ウイルス/ウイルスベクターの体外排出のリスク）**

**山口照英**  
**生物薬品部**



**国立医薬品食品衛生研究所**

*National Institute of Health Sciences*



# 日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) (1)

- 正式名称(英文): The **I**nternational **C**onference on **H**armonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use



- 目的: 日米EU 3極の**新医薬品の承認審査関連規制の調和**を図ることにより、データの国際的な相互受入れを実現し、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに、**新医薬品の研究開発を促進**し、もって優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けること
- 構成員: 日米EUの**各規制当局及び各医薬品業界代表者**
  - [日本] 厚生労働省(MHLW)、日本製薬工業協会(JPMA)
  - [米国] 食品医薬品局(FDA)、米国研究製薬工業協会(PhRMA)
  - [EU] 欧州委員会(EC)、欧州製薬団体連合会(EFPIA)
  - [オブザーバー] 世界保健機関(WHO)、欧州自由貿易連合(EFTA ; スイス治療用品庁(Swissmedic)が代表)、カナダ保健省(Health Canada)

# 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH) (2)

## ● 活動

- **国際会議**: 2~3年に1回開催し、ICHの成果の発表、討議を行う。行政、製薬業界及び学会から、千数百名参加
- **運営委員会(SC)**: 原則として半年に1回開催し、ICHの企画立案・意思決定を行う。各主催者から2名の委員が出席
- **専門家作業部会(EWG)**: 各主催者及び関連業界(ジェネリック業界等)から専門家が出席。テーマごとの作業部会であり、原則として半年に1回開催し、**ガイドライン**等の作成を行う

## ● 歴史

- 1990年4月 SC発足
- 1991年11月 第1回国際会議(ブリュッセル)
- 1993年10月 第2回国際会議(フロリダ)
- 1995年11月 第3回国際会議(横浜)
- 1997年7月 第4回国際会議(ブリュッセル)
- 2000年11月 第5回国際会議(サンディエゴ)
- 2003年11月 第6回国際会議(大阪)

遺伝子治療に関しては、「**専門家会議(Discussion Group; DG)**」が設置

# 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH) (3)

## 活動成果一例: ICHガイドライン

- 50を超える新医薬品の品質、有効性、安全性に関するガイドラインが最終合意に達し、それぞれ各極の規制当局により公表・運用

例: バイオ医薬品ウイルス安全性ガイドライン

「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について(Q5A)

- バイオ医薬品細胞基材のガイドライン

「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について(Q5D)

- バイオ医薬品の非臨床試験のガイドライン

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について(S6)

- 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領(コモン・テクニカル・ドキュメント; CTD)

# ICHガイドライン／見解／勧告

- ICH ガイドライン (Guideline) : 既にICH 各極で十分な知識や経験の蓄積があるトピックを対象に、ICHの活動成果として公表するもの
- ICH見解 (Consideration) : 研究が急速に発展しているさなかにある領域のトピック (例: 遺伝子治療) を対象に、ICHの活動成果として公表するもの
- ICH勧告 (Recommendation) : 情報技術 (IT) の急速な変化・革新に鑑み、あえてガイドラインとしての正式な手続きを踏まずに、ICHの活動成果として公表するもの

# ICH遺伝子治療専門家会議(GTDG) (1)

- 2001年5月 ICH SC

「遺伝子治療用医薬品など急速に進展している領域においては、特にその種の製品の規制に重大な影響を及ぼす可能性のある新しい科学的知見に関連する情報について、ICH各極間での情報の交換／共有を積極的に継続して行う必要がある」



ICH内に**遺伝子治療専門家会議 (Gene Therapy Discussion Group; GTDG)**を新設

Prof. K Cichutek (EMA), Dr. S. Simek (FDA),  
Dr. T. Yamaguchi (MHLW), Dr. C-Lise  
Julou (EFPIA), Dr. W. Toriumi (JPMA), Dr.  
B. Hutchins (PhRMA), Dr. A. Ridgway  
(Health Canada), A. Marti (EFTA)

# ICH遺伝子治療専門家会議 (GTDG) (2)

- GTDGの目的:
- 最新の科学的事項について調査・検討
  - 専門家会議における”Regional Up Date”を通じた情報交換
- 規制の国際調和に有益な影響をもたらす一般的原則の提示
  - 主要な課題に関する“ICH Considerations”の作成
- 議論の成果の社会に向けた発信
  - ICH遺伝子治療公開ワークショップの開催
  - ICH運営員会を介してのGTDG公的声明の発表ICH事務局ホームページ内(英語):  
[www.ich.org/cache/html/1386-272-1.html](http://www.ich.org/cache/html/1386-272-1.html)  
国立衛研 遺伝子細胞医薬部ホームページ内(日本語):  
[www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec1/index1-j.html](http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec1/index1-j.html)

# ICH遺伝子治療専門家会議の活動

- 1997 ブラッセル (バイオテクノロジー専門家会議)
- 2000 ブラッセル (ブレインストーミング・ミーティング)
- 2001 東京・舞浜 (バイオテクノロジー専門家会議)
- 2002 ワシントン (Ad hoc遺伝子治療専門家会議、公開ワークショップ)
- 2003 大阪 ICH6 (Ad hoc遺伝子治療専門家会議、公開ワークショップ)
- 2004 ワシントン (遺伝子治療専門家会議として正式に発足)
- 2005 ブラッセル (遺伝子治療専門家会議)
- 2005 シカゴ (遺伝子治療専門家会議、公開ワークショップ)
- 2006 横浜 (遺伝子治療専門家会議)
- 2006 シカゴ (遺伝子治療専門家会議)
- 2007 ロッテルダム (遺伝子治療専門家会議、公開ワークショップ)
- 2008 ポートランド (遺伝子治療専門家会議)
- 2008 ブラッセル (遺伝子治療専門家会議)
- 2009 横浜会議 (遺伝子治療専門家会議)



# ICH 遺伝子治療専門家会議で 取り上げられたトピック

- Viral Shedding from patients (Workshop)
- Detection of RCV (RCA or RCR)
- Reference Materials (Adenovirus type5)
- Minimize of the Risk of Germline transmission
- Insertional mutagenesis (X-SCID)
- Oncolytic virus (Workshop)
- Long term follow up (FDA Guideline)
- Lentiviral vector (EMA Guideline)

# X-SCID遺伝子治療のリスク

X-SCID遺伝子治療のリスクについてのまとめ(2004ワシントン会議)

- 患者の年齢(6ヶ月)
- 細胞当たりの平均的ベクターコピー数/挿入数 $>1$
- 導入された細胞数に依存
- 投与量
- 導入された細胞種によるリスクはT細胞や他の細胞より、幹細胞がより高い



- 3例目では6ヶ月を超えてから遺伝子治療が行われていた(2005ブラッセル会議)

# Gene Therapy Considerations

## 遺伝子治療薬の品質・安全性に関する見解

- Germline-integrationのリスク評価：
  - *General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors* Oct. 2006
  - <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3363.pdf>
- 腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性評価：
  - ICH Considerations: *Oncolytic Viruses* Nov 2008
  - <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> 改訂予定
- Virus / Vector Sheddingへの対応に関する一般原則：
  - *General Principles to Address Virus and Vector Shedding*, 2009 掲載予定

- Germline-integrationのリスク評価：
  - *General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors* Oct. 2006
  - <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3363.pdf>

# ICH 見解：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

## 《目的及び範囲》

本文書は、遺伝子治療用ベクターの意図しない生殖細胞への組み込みリスクに関する試験法やリスクに対応するための基本原則を明確にするとともに、ヒトでの臨床試験の実施に際して発生するリスクを最小にするために考慮すべき事項を示すものである。

本文書は遺伝子治療用ベクターに適用することを目的としているが、腫瘍溶解性ウイルスにも適用することができるともかもしれない。

（目的： 遺伝子改変された次世代を作らない）

# 各ベクター分類の生殖細胞への相対的な組み込みリスク

---

- 各ベクターの生体内分布の特性
- 複製能
- 染色体組み込み能

遺伝子治療用ベクターの生殖細胞への組み込みリスクは染色体への組み込み能が高さに応じる

---

- 細胞の核に移行し、組み込み能(機構)を持つベクター
- 組み込み能(機構)を持たないが、細胞の核に移行するベクター
- 細胞の核内に入ることにはできず、細胞質に留まるベクター

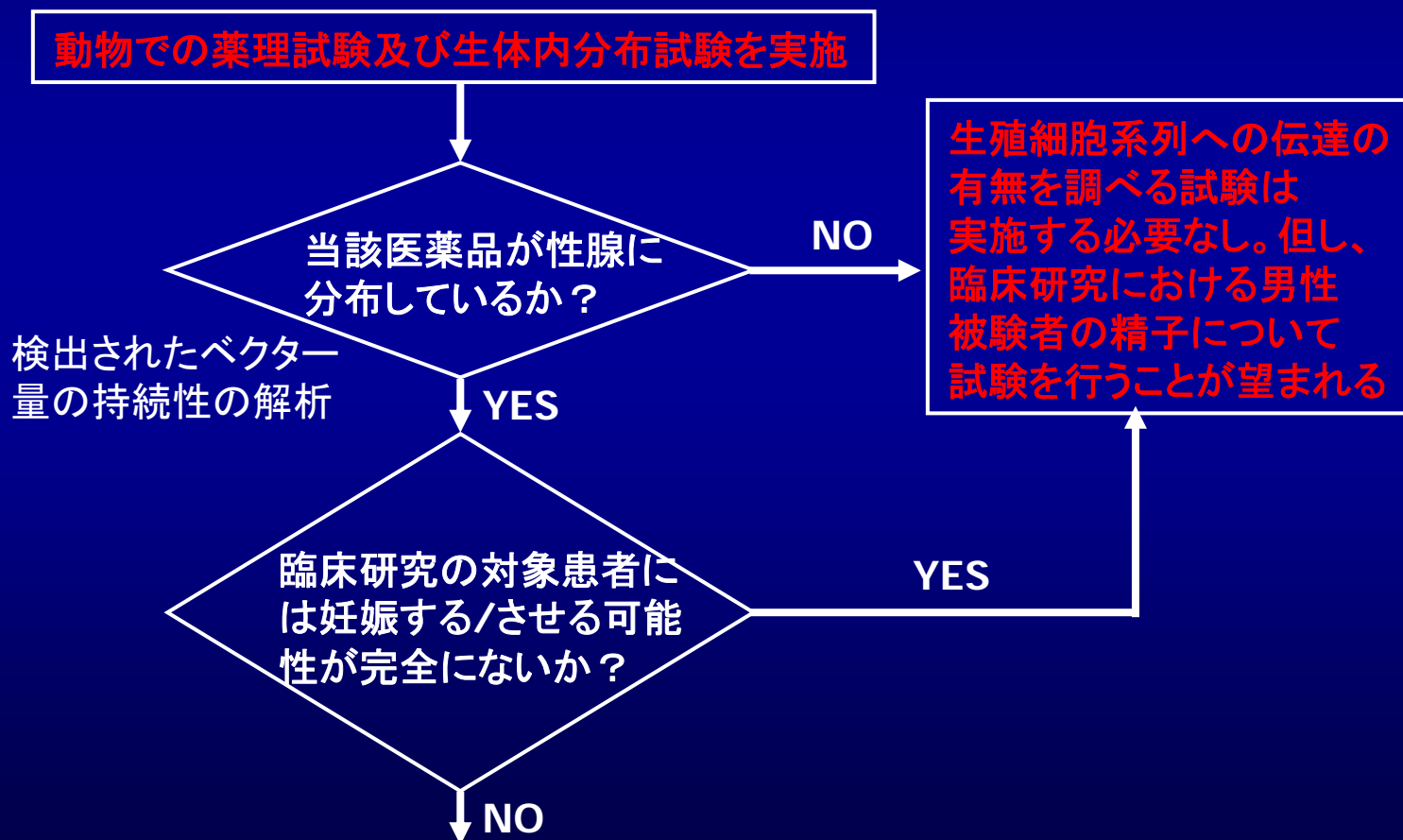
# Biodistribution studies

## 非臨床試験：生体内分布試験

- 医薬品の体内動態試験に相当
- 投与ベクターの動態を解析ではなく、投与ベクターの体内組織（生殖腺を含む）の分布の解析
- 生殖組織（精巣及び卵巣）への分布を分析
- 定量的PCRなどの高感度検出法
- GFPを発現するようなベクターを用いた生体内分布試験も参考にできる

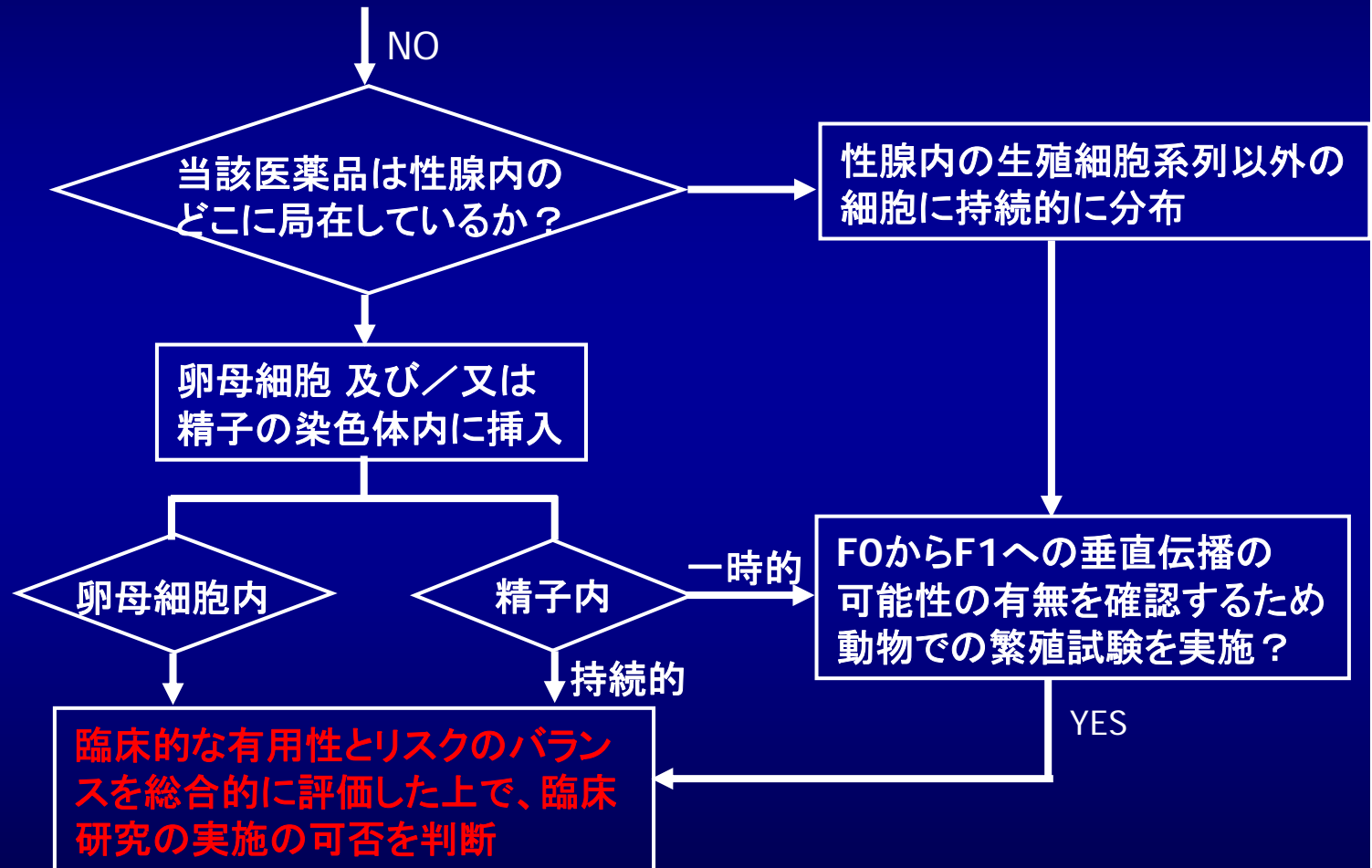
# ICH 見解:生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方

- 遺伝子治療用医薬品の生殖細胞系列への伝達の有無を調べるための動物試験のフロー





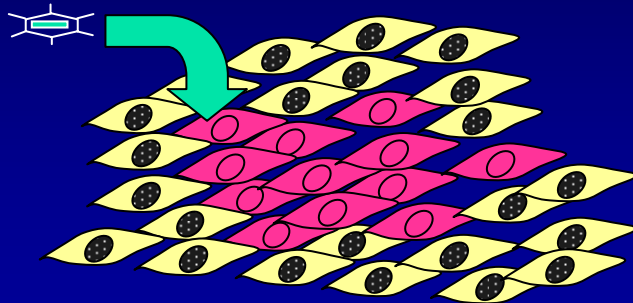
# ICH 見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方



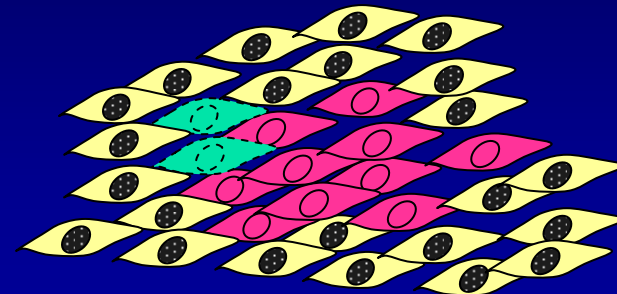
- 腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性評価：
    - ICH Considerations: *Oncolytic Viruses Nov 2008*
    - <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
- 改訂予定

# ウイルス療法とは

がん遺伝子治療  
ウイルスベクター

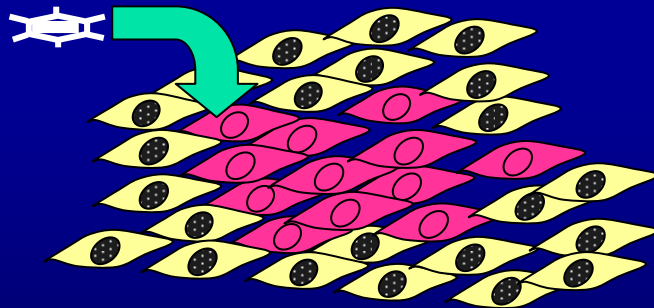


感染した細胞でのみ遺伝子発現  
(作用が限局的)

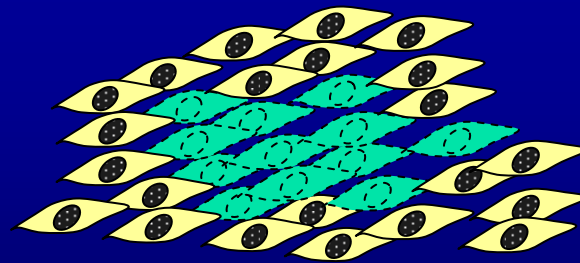


ウイルス療法

腫瘍溶解性ウイルス



周辺のがん細胞にも感染が拡大して溶解  
(作用が広範囲)



 正常細胞

 がん細胞

 感染細胞

- ウイルス療法は、正常細胞内では増殖できず、標的とするがん細胞内でのみ選択的に増殖可能な腫瘍溶解性ウイルスを用いたがんの新しい治療法
- がんの治療で遺伝子治療よりも高い効果が期待されている

# Oncolytic Virus 腫瘍溶解性ウイルス

## Oncolytic Virus 腫瘍溶解性ウイルスとは？

正常細胞内では増殖できず標的とするがん細胞内で選択的に増殖可能な制限増殖型ウイルスで、がん細胞内での増殖によりがん細胞を破壊・死滅させる

## Oncolytic Virus 腫瘍溶解性ウイルスの種類

- Wild-type OV 野生型ウイルス
- Attenuated OV 自然弱毒変異株
- Genetically modified OV 遺伝子改変ウイルス
  - 正常細胞におけるウイルス増殖に必要な遺伝子の欠失
  - 腫瘍細胞に特異的なプロモータの組み込み
  - 細胞親和性や細胞への侵入過程に関与するウイルス遺伝子の変異
  - ウイルスへの遺伝子導入: 受容体蛋白, サイトカインなど

# 国内開発中の腫瘍溶解性ウイルス

| ウイルスの種類              | 実施施設／企業名              | 対象疾患   | 実施状況                   |
|----------------------|-----------------------|--|------------------------|
| 変異単純ヘルペスウイルス         | 名古屋大学                 | 皮膚又は皮膚に再発した乳がん                                       | 2003年に臨床研究終了           |
|                      |                       | 頭頸部がん  | 2004年に臨床研究開始           |
|                      |                       | 進行性膵臓がん  | 臨床研究実施中                |
| 遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス     | 東京大学                  | 進行性膠芽腫   | 臨床研究申請中                |
| 遺伝子組換えアデノウイルス        | オンコリス・バイオフィーマ         | 各種進行性固形がん  | 2006年10月より米国にてPhaseI開始 |
| 変異単純ヘルペスウイルス         | エムズサイエンス              | 頭頸部がん  | 米国にてPhaseI申請中          |
| 遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス     | 大阪府立成人病センター           | 平滑筋腫   | 前臨床                    |
|                      | 愛知県がんセンター             | 卵巣がん   | 前臨床                    |
|                      | 東京大学医学部               | 前立腺がん  | 前臨床                    |
|                      | 慶應義塾大学医学部             | 脳腫瘍, 前立腺がん, 膀胱がん                                     | 前臨床                    |
|                      | 九州大学医学部               | 胆嚢がん, 胆道がん   | 前臨床                    |
|                      | 和歌山県立医科大学             | 前立腺がん, 腎がん, 卵巣がん, 乳がん                                | 前臨床                    |
| 遺伝子組換えヒトアデノウイルス      | 岡山大学医学部/オンコリス・バイオフィーマ | 大腸がん, 非小細胞肺癌がん, 頭頸部がん, 子宮頸部がん, 膀胱がん, 膵臓がん, 胃がん, 体外診断 | 前臨床                    |
|                      | 東北大学医学部               | 膵臓がん, 膀胱がん   | 前臨床                    |
|                      |                       | 非小細胞肺癌がん   | 前臨床                    |
|                      | 筑波大学                  | 胆嚢がん, 胆道がん   | 前臨床                    |
|                      | 愛媛大学医学部               | 卵巣がん   | 前臨床                    |
|                      |                       | グリオーマ  | 前臨床                    |
|                      | 千葉県立がんセンター            | 肝がん, 肝細胞がん   | 前臨床                    |
|                      | 札幌医科大学                | 大腸がん, 肝がん  | 前臨床                    |
| 遺伝子組換えセンダイウイルス (HVJ) | ディナベック                | 大腸がん, 線維肉腫   | 前臨床                    |
| レオウイルス3型             | 大分大学医学部               | 膵臓がん, 同腹膜転移  | 前臨床                    |

# ICH Considerations for Oncolytic Viruses

## 1. Introduction

## 2. Product Characterization of Oncolytic Viruses

### 2.1 Selectivity

### 2.2 Molecular variants

### 2.3 Adventitious agent testing

## 3. Non-clinical studies

### 3.1 Evaluation of Selectivity

### 3.2 Selection and limitations of animal models

### 3.3 Pharmacology / POC

### 3.4 Biodistribution

### 3.5 Viral Shedding Considerations

### 3.6 Toxicology and safety studies

### 3.7 Good Laboratory Practice (GLP) Studies

## 4. Clinical studies

### 4.2 Immunity and immune response

### 4.3 Biosafety

## ■ 序論

## ■ 腫瘍溶解性ウイルスの性質・特性

- 腫瘍細胞選択性
- 変異株 (Molecular variants)
- 不純物試験

## ■ 非臨床試験

- 選択性の評価
- 非臨床試験に用いる動物種の選択と限界
- 薬理試験 / POC
- 生体内分布
- ウイルスの排出(体外放出)に関する考察
- 安全性試験
- GLP試験

## ■ 臨床試験

- 薬物動態, 薬力学と生物活性
- 患者における免疫能
- バイオセーフティー

# ICH腫瘍溶解性ウイルス「見解」案: キーエレメント

- Product design & characterization
  - Replication competent virus (RCV) & molecular variants
  - 外来性汚染物質の試験(他のウイルス等)
  - 特性解析と品質管理
- Non-clinical studies
  - 腫瘍特異性を試験するための *in vitro* 細胞パネル
  - 適切なモデル動物の確立と体内での増殖性の解析
  - 体内分布試験と動物でのウイルス放出の解析
- Clinical studies
  - ウイルスの増殖性
  - ウイルスの放出: 患者や医療従事者への伝播のリスク

# OVの特性解析:腫瘍選択性

---

- 分子レベル腫瘍選択性の解明
  - 腫瘍溶解性ウイルスの細胞傷害性/細胞溶解性
  - 複製に関して増殖許容性(permissive)
  - in vitroアッセイ:腫瘍細胞株及び非許容性の正常細胞株
- 力価:腫瘍溶解性ウイルスの生物活性(腫瘍細胞の溶解性)
  - 腫瘍細胞に対する選択性は力価ではない



# 非臨床試験(1)動物モデルの選択とその限界

- 腫瘍溶解性ウイルスのトロピズム
  - 感染性
  - 複製能
  - 細胞傷害活性
  - 抗腫瘍効果
- 
- 非担がん動物
  - 異種移植担がん動物モデル
  - 同種移植担がん動物モデル

理想的には、ウイルス感染に感受性があり、腫瘍溶解性ウイルスによって引き起こされる感染が病理学的に類似した結果を示す様な動物モデルの選択

- 「ヒト化」げっ歯動物の有用性

# 非臨床試験(2)

- 薬理学/ POC
  - in vitro 及び in vivoモデルの有用性
  - 標的がんへの腫瘍溶解効果の確認
  - 薬理的活性を示す用量範囲の決定
  - 至適投与量や最小有効投与量の確立
  - 最適な投与経路の
  - 初期臨床試験のための投与スケジュール
- 生体内分布
  - 標的及び非標的臓器におけるOVの分布を解析(OVの感染価、ウイルスゲノム量)
  - 生体内分布の解析ではOVの感染性を評価

# 非臨床試験(2)

- ウイルス排出
  - 患者から排出されたOVの第3者への伝播のリスク
  - 非臨床試験でのウイルス排出の結果は臨床試験におけるモニタリング計画のデザインに有用
- 毒性試験及び安全性試験
  - POC試験で確立された動物種、投与経路及び投与手順、想定される治療上の用量域及び投与スケジュールから、毒性試験をデザイン
- 医薬品安全性試験実施基準(GLP)試験
  - GLPの全面遵守は、困難な場合が多い
  - 非GLP試験であっても十分な質と完璧性があれば受け入れ可能

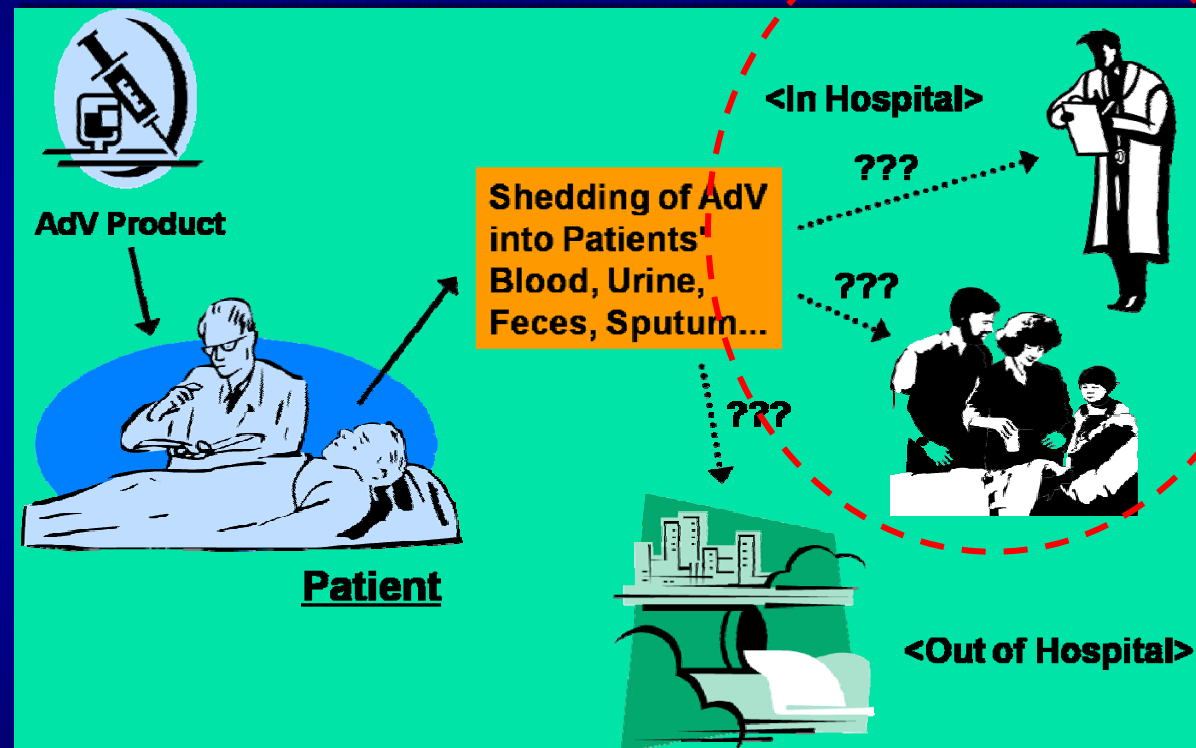
# 臨床試験

- 一般的原則
  - 初期の投与製剤
  - 投与経路
- 薬物動態、薬力学及び生物活性
  - 腫瘍溶解性ウイルス量のモニタリング
  - 感染組織でのウイルス複製を反映したウイルスの第二ピークの出現
- 免疫及び免疫反応
  - ウイルスに対する既存の免疫(体液性免疫や細胞性免疫)
  - 腫瘍溶解性ウイルスに対する免疫反応のモニタリング
- バイオセーフティー
  - 感染性物質やバイオセーフティーに関する予防措置
  - バイオセーフティーガイドライン

- Virus / Vector Sheddingへの対応に関する一般原則：
  - *General Principles to Address Virus and Vector Shedding, 2009* 掲載予定

# ICH Considerations

## General Principles to Address Viral / Vector Shedding



遺伝子治療を受けた患者からウイルス/ベクターが排出（体外放出）される可能性と、これに伴う伝搬のリスク評価

# ICH Considerations

## General Principles to Address Viral / Vector Shedding

---

- ウイルス/ベクターの生物学的性質
  - 増殖型
  - 制限増殖型
  - Molecular variant
  - 感染の持続期間
  - 細胞親和性
  - 患者の免疫機能
- 分析検査方法
  - 規格：特異性，感度，再現性，定量性
  - 検査方法：PCR／感染価測定

# ICH Considerations

## General Principles to Address Viral / Vector Shedding

---

- 非臨床試験
  - 感受性のある動物種の選択
  - 投与量, 投与経路
  - 試験期間
  - 排出されたウイルスの検査方法
  - 非臨床試験データの解釈
- 臨床試験
  - サンプル採取の頻度と期間
  - 臨床試験の初期から
  - 排出されたウイルスの検査方法
  - 伝搬の可能性評価
- 第三者への伝搬の防止



# Gene Therapy Discussion Group

---

1. ウイルス/ベクターの体外放出に関するICH Guideline作成を予定(2009年秋にEWG)
  - ご意見、ご協力をお願いします
2. 他のConsiderationsを検討中
  - *長期ホローアップ*
  - *投与量設定*
3. 将来的課題: 腫瘍溶解性ウイルスに関するICH Guideline作成

謝辞：(財)ヒューマンサイエンス振興財団  
— 研究成果等普及啓発事業

ICH遺伝子治療WG国内メンバー

MHLW

国立医薬品食品衛生研究所

- 山口照英
- 内田恵理子

医薬品医療機器総合機構

- 前田大輔
- 高橋史峰

JPMA

日本製薬団体連合

- 田中宜之
- 鳥海 亙
- 玄番岳践
- 田中舞紀
- 井上 誠



ご静聴ありがとうございました