この日本語訳は、国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部が参考までに仮訳したものですので、必ず英語原文をご参照ください。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）遺伝子治療専門家グループ（GTDG）「見解」

[仮訳]

ICH GTDG 会議
2004 年 6 月 10 日
（2005 年 2 月改正[1]）

今回の会議では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）各極（日本、アメリカ合衆国（米国）、ヨーロッパ連合（EU））における遺伝子治療に関する最新情報の紹介、及び 2003 年の ICH 遺伝子治療専門家グループ（GTDG）で合意された主要議題に関する情報交換などが行われた。さらに、今後 2005 年及び 2006 年の活動に関連する体制についても議論された。ICH 3 極の各代表者（規制当局及び産業界の遺伝子治療専門家を含む）並びにカナダ保健省及び欧州自由貿易連合（EFTA）[2]の各代表者が参加した。

重症複合免疫不全症（SCID）の遺伝子治療に関する最新情報

今回の会議では、SCID の遺伝子治療に関する各極の最新情報が報告された。

X1 連鎖重症複合免疫不全症（X1-SCID）及びアデノシンデアミナーゼ欠損症（ADA/SCID）の遺伝子治療臨床研究でも実際に示されているように、SCID に対する遺伝子治療の臨床的有用性は既に確認されている。同様に移植片対宿主病（GVHD）の遺伝子治療臨床研究においても、将来有望な予備的結果が報告されている。

GTDG は SCID の遺伝子治療における一般的リスク要因について議論を行い、以下の点が一般的リスク要因であるという点で合意した。

- 患者の年齢
- 細胞に組み込まれた遺伝子治療用ベクターのコピー数／染色体挿入頻度が、細胞あたり平均 1 を超えること
- 投与量（患者に投与した遺伝子導入細胞の総数）
- 遺伝子導入細胞の種類に応じた相対的リスクは以下のとおりである（リスクの高い順に）
  - 選択的優位性をもつと予想される幹細胞（すなわち、他の幹細胞に比べて増殖能が高い幹細胞）
  - 幹細胞
  - T 細胞又は他の既に分化した細胞

染色体へのベクター挿入による発がんのリスクを評価するための新しい技術が開発中である。このような技術は、まだバリデートはされていないものの、遺伝子治療臨床研究においても有用であるように思われる。現在、LAM PCR（linear-amplification-mediated

---

[1] 「見解」（"Considerations"）
GTDG 会議での結論は、ICH 内での段階的な手続きを経て定められた M2 ESTRI（規制情報の電子的伝送の標準）専門家作業グループの「勧告」（"Recommendations"）との用語の混乱を避けるために、現時点では「勧告」ではなく「見解」と称するよう ICH 運営委員会から求められた。

[2] 訳注：現在、ノルウェー王国、スイス連邦、アイスランド共和国及びリヒテンシュタイン公国の 4 カ国が加盟。

PCR；片方向増幅を介するポリメラーゼ連鎖反応）法が広く用いられている。しかし、LAM PCR 法はまだバリデートされていない技術であることから、複数の試験による確認が必要となる可能性がある。LAM PCR 法において検出される主要なバンドは疾患の過程でも変化するので、このようなバンドを治療方針決定のための根拠、すなわち白血病等副作用の発現の目安として使うことはできない。遺伝子導入細胞のクローナリティー（クローン[1]増殖）の傾向が、従来から用いられている信頼性の高い方法によっても認められた場合には、より頻繁に被験者のモニタリングを行う必要がある。

臨床における副作用発現を未然に防ぐための管理方法として、遺伝子導入細胞のクローナリティーをより高感度でかつより高い信頼性をもって監視するために複数の方法を組み合わせることは、科学的に適切であると GTDG では考えている。加えて、新しい検査方法がまだ開発途上にあることから、将来も必要に応じて科学的検査が行えるよう被験者検体等の試料を保管しておくことも意義があると GTDG では考えている。

遺伝子治療臨床研究に参加した被験者の長期フォローアップ（追跡）調査

米国食品医薬品局（FDA）は、遺伝子治療臨床研究に参加した被験者の長期フォローアップ調査について、現在 FDA が推奨している内容及びその背景を説明した。すなわち米国では、①すべての遺伝子治療臨床研究において、被験者の長期フォローアップ調査を遺伝子治療実施後 15 年間は実施するよう計画する必要がある。②その間に収集しなければならないデータとしては、以下の項目が含まれる。

De novo 由来がん[2]の発症の有無
神経疾患の発症の有無
リウマチ性疾患の発症の有無
免疫性疾患／血液疾患の発症の有無

③遺伝子治療実施後 5 年間は健康診断・検査によるフォローアップ調査を、その後 6 年目から 15 年目までは調査票によるフォローアップ調査を実施しなければならない。また、これに用いる調査票の内容は、わかりやすいものに留めておく必要がある。④このフォローアップ調査の結果は、遺伝子治療臨床研究に参加した被験者における長期リスクの評価のために、毎年とりまとめて FDA に報告しなければならない。

遺伝子治療臨床研究の長期フォローアップ調査に際しては、ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」[3]及び現在作成中[4]の医薬品安全性監視（ファーマコビジランス）に関連する ICH ガイドライン[5]の内容に加えて、遺伝子治療に特有の事項も考慮する必要があることから、本件については今後 ICH GTDG 内で正式な議題として議論する必要があると GTDG では考えている。

健康な被験者（ボランティア）への HIV ワクチン投与－可能性のあるリスク

遺伝子治療用ベクターを利用した HIV ワクチンを健康なボランティアに投与することに

---

[1] 訳注：単一細胞に由来する細胞集団。
[2] 訳注：前がん状態（ポリープ）を経ないで発生するがん。
[3] 訳注：http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e1a/e01a.html。
[4] 訳注：2004 年 11 月に ICH 3 極合意文書（英文）が完成。
[5] 訳注：http://www.ich.org/MediaServer.jser?@_ID=1195&@_MODE=GLB。

関する以下の諸問題について、GTDG では議論を行った。

- ワクチニアウイルス由来ベクターについて、ベクターの製造方法に関連して生じ得るリスク（例えば、初代ニワトリ胚線維芽細胞を使用して製造を行うことにより、当該細胞からレトロウイルスの塩基配列が混入する可能性がある）
- 治療目的又は予防目的で用いられる遺伝子治療用ベクター[1]の製造に非二倍体細胞株を使用することによるリスク
- ベクター（HIV ワクチン）に存在している何らかの機能を有する HIV 遺伝子（例えば *env*、*nef*、*tat*）によってもたらされるリスク
- 健康なボランティアに対する長期のモニタリング
- 健康なボランティアにとってのリスク－ベネフィットのバランス

米国では、遺伝子をベースとするワクチンは、それが予防目的で使用される限り、遺伝子治療用医薬品としての規制は受けない。日本においても、そのようなワクチンは遺伝子治療用医薬品としての規制は受けない。一方、EU においては、遺伝子をベースとするワクチンは、欧州議会及び理事会指令 2001/83/EC[2]別添 I における定義（欧州理事会指令 2003/63/EC[3]により改訂）に基づき、遺伝子治療用医薬品と扱われる。したがって、EU では、健康なボランティアへの HIV ワクチン投与に関するリスクについて調査を継続し、関連する可能性のある問題が発生した際には GTDG に報告することとする。

非増殖性アデノウイルスベクター中の増殖性アデノウイルス（RCA）

非増殖性アデノウイルスベクター中の増殖性アデノウイルス（RCA）の混入量は、ベクターの製造方法及び製造に用いた細胞株の種類に依存する。非増殖性アデノウイルスベクター中に検出される RCA の量は、従来から使用されている細胞株（例えば 293 細胞）によって製造する場合に比べて、遺伝子組換え技術を使って最近開発された細胞株（例えば PER.C6 細胞）によって製造する場合の方が少ない。

多量の RCA を含有する非増殖性アデノウイルスベクターを高用量投与された症例に関するデータが米国研究製薬工業協会（PhRMA）によりとりまとめられ、今回発表された。それによると

- がん患者において、種々の投与経路（腫瘍内、肝臓内、腹膜内）によって投与を受けた場合でも、RCA に起因する重篤な副作用はみられなかった。
- 環境へのリスクという点に関して、現在用いることのできる最も感度の高い RCA 検出法であるポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法によっても RCA の体外への排出は認められなかったことが、今回のデータから示唆された。

非増殖性アデノウイルスベクターに混入する RCA 量の許容限度値に関して、EU では、非臨床試験及び臨床試験において安全性が実際に確認されている RCA 量以下であることを求めている。一般的にはベクターに混入する RCA は可能な限り少ないことが望ましいものの、EU では現在のところ公的な許容限度値として特定の数値は示していない。一方、FDA では、RCA 量の許容限度として、現在「3×10^{10} ウイルス粒子あたり 1 未満」を推奨している。日本では、FDA の推奨値を参考としながら、RCA が混入している場合に想定

---

[1] 訳注：遺伝子治療用ベクターとして分類される HIV ワクチンも含む。
[2] 訳注：http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2001_83/DIR_2001_83_EN.pdf。
[3] 訳注：http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2003_63/DIR_2003_63_EN.pdf。

されるリスクをケースバイケースの原則で評価した上で、個別に許容限度値を設定している。カナダ保健省は、製薬企業から提出された大部分のデータにおいて RCA の体外への排出は起きていないと報告した。現在のところカナダ保健省では FDA の推奨する RCA 量の許容限度値を基準として考えているが、実際に製造した一部のロットがそれに適合していなかった場合には、FDA の推奨値を超えた許容限度値を認める場合もあるとのことである。

アデノウイルスベクター製品の各ロットに RCA が高レベルで混入することは認めないという点について、ICH 各極は合意に至った。

生殖細胞系列への遺伝子治療用ベクターの伝達に関する研究

EU 域内で治験を実施する者及び EU 加盟国に参考となるような現行の遺伝子治療ガイドライン[1]の補遺を作成することを目的として開催された医薬品委員会（CHMP）遺伝子治療専門家グループ（GTEG）の会議の内容が EU から発表された。遺伝子治療におけるリスク評価のアプローチ法に関して、GTEG は以下のような点を考慮に入れた科学的な見地からの報告書[2]を作成した。

- 体内に存在するベクターDNA の持続性
- 生殖細胞系列や他の細胞（間質細胞、白血球）との関連
- 生殖細胞系列の染色体へのベクターの挿入（伝達）

この EU の提案では、適切な分析法を用いた前臨床での動物体内分布試験によって、生殖細胞系列への予期しないベクター伝達のリスクがみられないことを示すことが望ましいとされている。

ICH 各極は、体内分布試験は重要であり、臨床開発の過程で検討されたヒトにおけるベクターの体内分布に関する成績を規制当局に提出する必要がある、という点では合意した。しかしながら、そのような成績を提出すべきタイミングは ICH 各極ごとに異なる。

GTDG は、生殖細胞系列へのベクターの伝達のリスクを最小にするための一般的方策を見いだすために、この件について今後も議論を継続することが必要であると考える。

今後の活動予定

2005 年秋に米国で開催される ICH 会議に併せて、次回の ICH 遺伝子治療公開ワークショップを開催する予定である。このワークショップの目的は、世界各国で開発が進められている腫瘍溶解性ウイルスについての現状に関する情報を得ることである。ワークショップでは、腫瘍溶解性ウイルス開発の進展状況及び臨床／公衆衛生上の問題の双方に関連するトピックを抽出し、それについて討論を行う予定である。また、腫瘍溶解性ウイルスの標的細胞選択性を調べるための試験系、弱毒化の様式、体内からの排出、臨床的安全性についてなど、新たに生じたトピックもワークショップで扱う予定である。ワークショップのプログラムの詳細は、2005 年の春に開催が予定されている次回の GTDG 会議において協議される予定である。

---

[1] 訳注：http://www.emea.eu.int/htms/human/itf/itfguide.htm。
[2] 訳注：http://www.emea.eu.int/pdfs/human/genetherapy/187904en.pdf。