

**日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH)
遺伝子治療専門家会議 (GTDG) 「声明」[仮訳]
ICH GTDG ロッテルダム会議
2007 年 10 月 30 日 - 11 月 1 日**

【今回の会議の概略】

今回の日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)遺伝子治療専門家会議(GTDG)において、ワークショップの開催と、以下の議題について議論が行われた：

- ・ ウィルス/ベクター排出に関するワークショップ開催（一日）
- ・ 各極の最新情報の共有について
- ・ ウィルス/ベクター排出に関する ICH ワークショップ報告の最終版の作成
- ・ 腫瘍溶解性ウィルスに関する ICH 「見解」に対する議論
- ・ 今後の活動に関する議論および活動予定の作成

ICH 3 極の代表者（規制当局や産業界からの専門家を含む）、欧州自由貿易連合(EFTA)およびカナダ保健省(Health Canada)の代表者が参加した。

GTDG は以下の議題に関して合意した。

ウィルス/ベクター排出に関する ICH ワークショップ

GTDG はウィルス/ベクター排出に関する会議を一日開催した。GTDG は運営委員会向けの会議概要を作成した。[補遺 1]

腫瘍溶解性ウィルスに関する ICH 「見解」

GTDG は腫瘍溶解性ウィルスに関する ICH 「見解」一次案について議論し、ウィルス/ベクター排出に関する ICH 「見解案」と並行して議論を進めることに同意した。

ウィルス/ベクター放出に関する ICH 「見解」

GTDG はウィルス/ベクター排出に関する ICH 「見解」の素案を作成し、運営委員会の承認を求めて本素案を提出した。

今後の活動予定

次回の会議において専門家会議は各極の最新情報を交換するとともに、2つの ICH 「見解」案について議論を継続する。

- ・ 腫瘍溶解性ウィルスに関する ICH 「見解」案
- ・ ウィルス/ベクター排出に関する ICH 「見解」案

各極で経験が十分に蓄積されたトピックに関しては、ICH ガイドラインを作成することになるであろう。

次の公式会議は ICH 運営委員会および専門家会議と並行して 2008 年 6 月に開催予定である。

補遺 1

報告：ウイルス/ベクター排出に関する ICH ワークショップ（2007 年 10 月 30 日）

1. ワークショップの目的

ウイルス/ベクター排出に関する ICH 遺伝子治療専門家会議(GTDG)公式ワークショップが 2007 年 10 月 30 日に開催された。遺伝子治療分野における「shedding」は患者の排泄物・体液への遺伝子治療薬の排出を意味する。

本ワークショップの目的は以下の通りである。

- ・ 多様なベクター系の排出に関するデータについての議論
- ・ 排泄物中に排出されたベクターの検出法についての議論
- ・ 患者家族や医療従事者などの第三者への暴露や公衆衛生への影響についての議論
- ・ ウイルス/ベクター排出に関する ICH 見解案作成のための情報提供

本ワークショップにおいて収集された情報は、遺伝子治療薬のリスクベネフィットの評価において、ウイルス/ベクター排出に関する試験のインパクトを理解する上で有用となるであろう。

2. 背景

2006 年 10 月にシカゴで開催された ICH 運営委員会(ICH SC)において、第 15 回ヨーロッパ遺伝子細胞治療学会(ESGCT)年会と協催してウイルス/ベクター排出に関する ICH ワークショップを EU にて開催する GTDG 案が同意された。ワークショップは ESGCT によって主催された。ヨーロッパ遺伝子治療臨床試験推進ネットワーク(CLINIGENE)の協催が得られた。ワークショップは 2007 年 10 月 30 日にロッテルダムにて開催された。

3. ワークショップの概要

ワークショップは 3 つのセッションに分けられた。第一セッションの目的は、各極におけるウイルス/ベクター排出試験に関する基準および遺伝子治療薬の規制に対する排出試験の

用いられ方を概括することである。本セッションは Klaus Cichutek 博士(EU/EMEA)が座長となり、荒戸照世博士(日本/MHLW)、Sharon Longhurst 博士 (EU/EMEA)、Daniel Takefman 博士 (USA/FDA)、Andreas Marti 博士 (EFTA/Swissmedic)が発表を行った。

ウイルス/ベクター排出試験をいつどのようなステージで実施すべきかを明らかにしたガイダンスはどの極も持っていない。各極において公衆衛生上の懸念、すなわち病原体の伝播の可能性から、ウイルス/ベクター排出の評価を実施するような規制的枠組みがとられている。さらに、ウイルス/ベクター排出データは環境リスク評価を実施する上でも使用可能である。ICH 各極においてウイルス/ベクター排出試験は、段階的およびケースバイケースのアプローチが採用されている。

非臨床試験におけるウイルス/ベクター排出試験のデザインに関連した議論の要点は以下の通りである。

- ・ 動物モデルの妥当性と選択法
- ・ 排泄物および体液中に排出されたウイルスもしくはベクターの検出に使用するアッセイ法、すなわちウイルス/ベクターの塩基配列を検出するアッセイと感染性アッセイの長所および短所
- ・ 伝播の可能性

臨床試験におけるウイルス/ベクター排出試験に関する議論の要点は以下の通りである。

- ・ 患者の隔離に関する各極の見解
- ・ 検査すべき患者数
- ・ 患者のモニタリングの時期と期間
- ・ 排泄物・体液に排出されたウイルスもしくはベクターの検出方法の長所および短所(段階的解析の可能性も含めて)
- ・ 解析すべき排泄物・体液サンプル

規制当局より水平伝播に関する試験の要求はほとんどされていない。

セッション 2 は非臨床試験および臨床試験におけるウイルス/ベクター排出評価の経験について議論した。セッションの座長は Stephanie Simek 博士 (FDA)であり、演者は Edwin van Amersfoort 博士 (Amsterdam Molecular Therapeutics)、Samuel Wadsworth 博士 (Genzyme)、Didier Guilhem 博士 (World Courier France) であった。

非臨床試験での排出試験に使用される動物モデルの妥当性に関して議論が行われた。マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、非ヒト靈長類等における研究が例示された。

臨床試験で採取するサンプルの例としては、尿、糞、唾液、精液、血漿/血液、痰、口腔・咽頭ぬぐい液、うがい液等が挙げられる。ウイルス/ベクター排出データの質を担保するためには、サンプルの取り扱い、保存、輸送に関する手順書の作成とスタッフの全段階におけるトレーニングが重要であるとの発表もあった。

排出の評価に使用されるアッセイの妥当性に関する議論も行われた。感染性試験データの価値および解析の技術的限界に関して認識された。PCR を用いたベクター配列の検出が最も頻繁に用いられる手法である。

セッション3の座長は山口照英博士 (MHLW、日本)と Alan Boyd 博士 (Alan Boyd Consultants, UK)であり、体内分布やウイルス/ベクター排出等に関して、ベクターごとの個別の経験に焦点を当てたものであった。アデノウイルスベクターに関する発表者は、藤原俊義博士 (岡山大、日本)、David Echland 博士 (Ark Therapeutics, UK)、Ingrid Boltje 博士 (Genzyme, US)であり、AAV ベクターに関しては Caroline Le Guiner 博士 (Inserm, 仏) と Janneke Meulenberg 博士 (Amsterdam Molecular Therapies)、Seneca Valley ウィルスに関しては Paul Hallenbeck 博士 (Neotropix)が発表し、Ellen Schenk-Braat 博士 (Erasmus Medical Center, オランダ)がウイルス排出に関連した文献を要約紹介した。

藤原俊義博士は、ヒト p53 遺伝子導入組換えアデノウイルスの腫瘍内注入後のベクター排出及び体内分布データに関して発表した。うがい液、尿、剖検サンプルの PCR 解析結果が発表された。生体内分布データよりベクターの一過性の全身性拡散が確認され、導入遺伝子発現が中和抗体存在下で検出された。

David Echland 博士 は、HSV-tk 導入アデノウイルスベクター (Cerepro) の生体内分布に関して発表した。

Ingrid Boltje 博士は、HIF-1a/VP16 発現組換えアデノウイルスを投与された患者に関する排出試験のストラテジーに関する情報を発表した。ベクターは筋肉内投与された。サンプル (咽喉ぬぐい液、尿、精液) は投与後 1,3,7 日後に採取された。サンプルの種類と採取時期は非臨床試験により決定された。治療後の排出リスクのある期間を決定するために血液からのクリアランスパターンも併せて検証された。

Caroline Le Guiner 博士は文献のレビューと 8 年間の研究室での経験を基に、大動物モデルでの rAAV の排出試験に関して発表した。投与方法、血清型、投与量に関係なく、大動物(イヌ、ネコ、非ヒト霊長類)及びヒトに対する rAAV の投与は尿への排出に関連すると結論されていた。

Janneke Meulenbergh 博士は、リポプロテインリパーゼ発現 rAAV の非臨床試験及び筋肉内投与による臨床試験での生体内分布と排出のデータを示した。臨床サンプルは血清、唾液、尿、精液、そして筋肉バイオプシーであった。血清、唾液、尿、精液に関しては連続する 3 サンプルにおいて PCR 検査によりネガティブと判定されるまで繰り返された。結局、ベクターDNA は全体液に一過性に存在し、投与量とベクターDNA 濃度もしくはその持続期間に関しては明確な関連が認められなかった、一般的に、生体内分布と排出データはマウスやネコのデータとの相関性が高かった。

Paul Hallenbeck 博士は、Seneca Valley ウィルス（病原性未知のブタピコルナウィルス）に関して発表した。本腫瘍溶解性ウィルスは神経内分泌腫瘍において選択的増幅性を示すことが示唆されている。マウスを用いた研究において水平伝播は検出されていない。患者サンプルの PCR 及び感染性アッセイから得られたデータより、ウィルスは 50 日もの間、排出されることが示された。

Ellen Schenk-Braat 博士の文献要約は J Gene Med 2007; 9: 910-921 にて公表されたウィルス排出に関するものであった。公表された異なる研究のデータは詳細さが異なっているために、それぞれのデータの比較は難しいと結論づけた。

Klaus Cichutek 博士はワークショップの結論として以下の問題点を指摘した。

- ・ 専門用語（排出、生体内分布、伝播）の定義を明確にする必要性
- ・ 伝播のリスクを評価するための段階的アプローチの現段階の信頼性
- ・ 非臨床試験及び臨床試験での排出試験の計画において考慮すべき要素
- ・ ベクター配列及び感染性ベクターの検出方法の妥当性
- ・ 伝播のリスク及び予期される結果の評価より得られたデータの解析とインパクト
- ・ 非臨床の排出試験において使用される被検試料の特性(GMP で製造されたものである必要があるか?)、及び非臨床試験の種類 (GLP レベルである必要があるか?)の不明瞭性
- ・ 患者の隔離を含めたバイオセーフティ基準の各極間の相違
- ・ ウィルス/ベクター分類ごとの排出データの汎用性、質、量、及びこれらの研究の潜在的価値に関する意見の相違