

事 務 連 絡
平成 27 年 6 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

厚生労働省医薬食品局

医療機器・再生医療等製品担当参事官室

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」について

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

近年の遺伝子治療に関する研究開発の発展等を踏まえ、ICH の遺伝子治療専門家会議（GTDG）において ICH 見解としてとりまとめられた「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」について、別添のとおり事務連絡しますので、今後の業務の参考とするよう、貴管下関係業者に対し御周知願います。

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*¹リスクに対応するための基本的な考え方

1. 緒言

遺伝子治療用ベクターは、疾患の治療、予防又は診断を目的として遺伝子を患者の細胞へ導入するために設計される。遺伝性疾患の治療において、長期間にわたる効果的な遺伝子発現が求められるケースでは、導入遺伝子を目的細胞の染色体へ組み込むことが治療の最終目的となる。さらに、導入遺伝子の染色体への組み込みは、一般に組み込み能があるとは考えられていないベクターでも低頻度とはいえ起こりうることである。標的細胞への DNA の組み込みは望ましいことであり、また容認しうることであるが、非標的細胞への組み込みは最小限に抑えるべきであり、生殖組織においては、可能性は低いものの生殖細胞が改変されるおそれがあり、特に懸念されるものである。染色体への組み込みが起こると、(正常な) 遺伝子構造を修飾したり遺伝子発現を妨害、誘発する遺伝子の再配列や挿入変異が起こる可能性がある。さらに、新しい遺伝子治療技術により作製される、より高い力価、より高い導入効率、あるいはより広い指向性を有するベクターでは、生殖細胞への意図しない組み込みリスクに対する懸念が高まる可能性がある。ICH に参加している規制当局は、現在の科学的、倫理的及び法的な議論に基づき、生殖細胞への直接の遺伝子組み込みを目的とする遺伝子治療の臨床試験は実施すべきではないということに合意している。さらに各極は、ベクターDNA の次世代への移行につながる可能性のあるものとして、生殖細胞への意図しない遺伝子組み込みリスクを最小にするべきであるということにも同意している。

本文書では、生殖細胞への意図しない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的な考え方を明確にするとともに、臨床試験の被験者に対するリスクを最小にするために考慮すべき事項を示す。本文書は遺伝子治療用ベクターに適用されるが、腫瘍溶解性ウイルスに適用されることもあり得る。

2. 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におけるリスク要因

生殖細胞への意図しない組み込みリスクは、ベクターの種類、投与量、投与経路、投与部位などを含む多様な要因に基づいていることから、リスク評価には科学的知見に基づくケースバイケースのアプローチが用いられるべきである。

2.1. ベクター：

ベクターごとの生殖細胞への相対的な組み込みリスクの大きさは、一般に各ベクターの生体内分布の特性、複製能及び染色体組み込み能に基づく。

遺伝子治療の研究や臨床試験に用いられるベクターには以下のようなものがあるが、これらに限定されるものではない。

- ・アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター
- ・アデノウイルスベクター
- ・ガンマレトロウイルスベクター
- ・単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) ベクター
- ・レンチウイルスベクター
- ・パラミクソウイルスベクター
- ・プラスミドベクター
- ・ポックスウイルスベクター

ベクターの宿主細胞染色体への組み込み能は、生殖細胞への組み込みリスクを評価するうえでの重要な要因である。遺伝子治療用ベクターは、組み込み能が高い順に以下の 3 つに分類される。

- (i) 細胞の核に移行し、組み込み能 (組み込み機構) を持つベクター
- (ii) 組み込み能 (組み込み機構) を持たないが、細胞の核に移行するベクター
- (iii) 細胞の核内に移行することができず、細胞質に留まるベクター

例えば、ガンマレトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターは、ベクターの宿主染色体への組み込みが可能となるようなウイルス特有の酵素（例えば、インテグラーゼ）を持っている。従って、これらのベクターは生殖細胞への意図しない組み込みリスクが高いと考えられる。リスクを評価する際にさらに考慮すべき性質として、複製能や細胞宿主選択性（トロピズム）がある。ウイルスベクターの改変やシュードタイプ化^{*2}はウイルスの本来のトロピズムを変えることができ、これにより生殖組織への分布が可能になる。一方、ベクターの持つ複製能は生殖組織への暴露量に影響を及ぼす可能性がある。

2.2. 投与量および投与経路

高用量の投与は、ベクターやベクター構成成分の生殖腺に対する暴露のリスクが統計的に高まる可能性がある。静脈内投与は、血流を介する拡散により遺伝子治療用ベクターの生殖腺への暴露リスクを高める可能性がある。反対に、複製能を欠損した遺伝子治療用ベクターを用いた *ex vivo* での遺伝子導入は、生殖細胞への組み込みリスクはきわめて小さいと考えられる。

3. 非臨床試験

3.1 一般に考慮すべき事項

遺伝子治療用ベクターの臨床開発は非臨床試験及び臨床試験から得られる安全性情報を検討しながら進められるべきである。非臨床試験は、臨床使用を目的とした全ての製品において、安全性やブルー・オブ・コンセプト^{*3}を確立するために重要である。また、これらの試験は当該製品の対象患者に対するリスク・ベネフィット比の評価にも役立つ。バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験のデザインは ICH S6 において述べられている。遺伝子治療用ベクターは ICH S6 の適用範囲に含まれていないものの、このガイドラインに記載されている考え方は遺伝子治療用ベクターに適用できる場合もある。

3.2. 生体内分布試験^{*4}

動物での生体内分布試験は標的及び非標的臓器におけるベクターの分布や推移を調べるための試験であり、臨床試験において使用される製品を用いて実施される必要がある。生殖組織への分布は生殖細胞への組み込みの可能性の指標であることから、生体内分布試験では生殖組織（精巣及び卵巣）の分析を含む必要がある。ベクターの分布や推移は核酸配列を測定することにより検出できる。動物の臓器や組織でのベクター配列の存在を調べるには、少なくとも一つは、定量的 PCR のような高感度分析法を用いることが望ましい。

他の導入遺伝子を含む同一ベクターを用いて行った生体内分布試験データは初期の臨床開発で利用できる可能性がある。

ベクターが生殖組織で検出されない場合、生殖細胞への遺伝子の組み込みを確認するためのそれ以上の試験は必要ないであろう。ベクターが生殖組織で検出された場合は、検出されたベクター量が経時的に減少し、検出限界以下になるかどうかを調べる動物試験の実施が必要となる（分布の一過性を確認）。生殖組織にベクター配列が持続的に検出された場合、生殖細胞へ遺伝子が導入されているか否かを明らかにする必要があるかもしれない。可能なかぎり、生殖組織の検査を実施して、ベクターが生殖細胞内に存在するのか、あるいは非生殖細胞（例えば、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、白血球など）内に存在するのかを検討するべきである。雄動物の場合、精子形成サイクルの期間に考慮し、異なる時点で精子を分析することによって評価可能である。ベクターの持続的な検出が非生殖細胞のみに限局している場合や、精子でのベクター配列の検出が一過性の場合、おそらく生殖細胞への組み込みが起こっていないと考えられる。雌動物の場合、ベクターが一つの卵細胞で検出された場合、すべての卵細胞に分布していると現在のところ解釈すべきである。ベクター配列が持続的に卵細胞又は精子から検出された場合は、各規制当局と議論する必要がある。

4. 患者のモニタリング

動物での生体内分布試験において、遺伝子治療用ベクターが一過性に生殖腺で検出された場合には、患者の精液にベクターが存在するか否かを検査することを考慮したほうがよい。患者が生殖不能な場合、または余命が短いことが見込まれる重篤な疾患では、精液のモニタリングは必要

ないであろう。

精液の検査は、成人男子における精子形成の1サイクルである約64-74日間を越えて複数回実施することが望ましい*5。精子形成の1サイクルを過ぎて実施した精液の検査が陽性であった場合には、検査を継続するとともに規制当局へ報告すべきである。

現在、女性の生殖細胞への組み込みを非侵襲的にモニターする方法はない。したがって、女性の被験者におけるリスクは主として非臨床試験成績に基づいて評価する必要がある。

臨床試験の期間中は、非臨床生体内分布試験の結果にかかわらず避妊手段をとるべきであろう。

注：以下の説明は和訳に当たって、理解を助ける目的で付したものである。

*1：ここでいう組み込みとは、ベクターに含まれるDNAやその一部、又はRNAウイルスベクターにあつてはそのRNAに由来するDNAの全体や一部が生殖細胞の染色体へ組み込まれることを指す。染色体外に存在している場合には、発生毒性等からの懸念は当然存在するが本文書の範囲外としている。

*2：ウイルスやウイルスベクターの感染に関与するエンベロープタンパク質を別のウイルスのエンベロープタンパク質に置換し、細胞への指向性を変えること。

*3：製品開発過程において、その開発コンセプトの妥当性を証明することの総称。ここでは開発段階にある遺伝子治療薬について、非臨床試験で検討された有効性や安全性から、ヒトへの応用研究の妥当性を確認することを意味する。

*4：いわゆる医薬品の体内動態試験に相当するが、ここでは投与したベクターの動態を解析することが目的ではなく、投与したベクターが生殖腺を含めて体内組織にどのように分布するかを明らかにする試験を意味する。

*5：精子幹細胞への組み込みを否定するために、一般的には精子形成の1サイクルを超える期間を考慮して、複数回（例えば3回）の試験で連続して陰性であることを確認する必要がある。またその最終の試験は、ベクター投与後精子形成1サイクルの期間を超えている必要がある。