

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：遺伝子組換え技術応用医薬品の利用における生物多様性の確保に係る規制のあり方に関する研究
2. 研究開発代表者：内田 恵理子（国立医薬品食品衛生研究所）
3. 研究開発の成果

ウイルスベクター等の遺伝子組換え生物等を用いた遺伝子治療の臨床試験を実施する場合、日本ではカルタヘナ法に基づき第一種使用規程の申請と生物多様性影響評価が求められているが、承認までに非常に時間がかかること、また投与後の患者からのウイルス排出の拡散防止措置として患者を個室管理しなければならないことについて、規制緩和の要望がアカデミアや産業界から出されている。そこで、本研究では海外の関連規制に関する現状調査及びウイルスベクターの製品群毎の排出リスクについて調査研究を実施し、カルタヘナ法に基づく第一種使用の運用のあり方の見直しについて検討した。

26年度は、欧米における遺伝子組換え生物等の臨床使用の規制の現状、及び我が国でこれまでに承認された遺伝子治療の第一種使用規程に記載されている拡散防止措置について調査を行った。その結果、遺伝子治療用製品の臨床使用に際して、日本ではカルタヘナ法に基づく生物多様性影響の評価が求められるが、海外ではカルタヘナ議定書に批准している欧州各国のみならず、批准していない米国でも生物多様性に限らず広範な環境影響のリスク評価が求められること、ただし、米国では治験開始時ではなく、治験での排出試験の結果に基づいて、製品の承認申請時に環境影響のリスク評価が求められるという違いがあることが明らかになった。また、欧州では臨床試験段階での拡散防止措置や排出のモニタリングは開発段階に応じた対応が取られていること、拡散防止措置の考え方は国により異なり、必ずしも入院管理が必須ではないことを明らかにした。

27年度は、非増殖性アデノウイルス 5 型ベクター、非増殖性アデノ随伴ウイルス (AAV) 2 型ベクター、制限増殖性アデノウイルス、腫瘍溶解性ヘルペスウイルス (HSV) 1 型の 4 種類のベクターについて文献等の調査を実施し、生体内分布試験と臨床試験でのウイルス排出データを収集した。各ウイルスベクターに関して、収集したデータに基づき、投与経路・投与部位毎の体内分布と排出に関するデータ、排出部位毎の体外排出リスクの有無を整理した。臨床試験での排出データの報告はあまり多くなく、また PCR による排出シグナル検出の報告がほとんどであるため、PCR による排出シグナルと感染性の関係を調べるための研究が今後必要と考えられた。また、海外で承認されている AAV ベクター製品及び HSV1 製品の排出データ、環境影響評価、及び使用法を調査し、海外での排出リスク管理のあり方を明らかにした。

本研究では、さらにアカデミアと PMDA の遺伝子治療の専門家 11 名を招集し、カルタヘナ法に基づく運用のあり方に関する検討会を 26 年度に 1 回、27 年度は 2 回開催した。検討会では、調査結果に基づき、第一種使用規程の運用上の課題に関する議論として、排出のモニタリング対象試料とモニタリングの方法、ベクターの種類毎の考え方、投与部位による考え方、PCR で陽性シグナルが出たときの判断、増殖性ウイルスの確認法、被験者の個室管理の必要性等について議論し、カルタヘナ第一種使用の運用についての提言をまとめた。

本研究成果の行政への反映として、2016 年より、第一種使用規程の個室管理の記載が排出の実態に基づき試験の途中で変更できるような柔軟な記載が可能となるように改められた。また、第一種使用規程承認手続きにおいて、これまでは部会承認が必要とされたところ、今後は部会には報告のみとすることで、承認までの期間の短縮化が図られることになった。さらに、本研究が契機となり、「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」、「腫瘍溶解性ウイルス」についての ICH 見解が事務連絡として正式に発出された。