

# 第42回 ICH即時報告会

## ICH S12

### Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products

### 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布の 考え方について

MHLW/PMDA Deputy Topic Leader

滝島 佑人(PMDA)

# 本日のトピックス

- 背景
- シンガポール対面会合までの活動と議論
- シンガポール会合後の活動と議論
- 今後の予定

# 背景

## 「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」

(令和元年7月9日付け薬生機審発0709第2号)

### 別添「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」

#### 第4章 非臨床試験 2.生体内分布

遺伝子治療用製品等の安全性及び有効性を評価するための基礎データとして、適切な動物を用いて遺伝子治療用製品等の生体内分布を明らかにすること。生体内分布の解析から、目的とする生体組織への分布だけでなく、目的としない生体組織及び生殖細胞への分布を明らかにすることにより、ヒトでの安全性や意図しない組込みリスクを評価する際に着目すべき器官を明らかにすることが可能になる。ベクターの分布や消失を含めた持続性を明らかにすることにより、ヒトでの適切な解析時期に関する情報が得られる。さらに、生体内分布データは、毒性試験で組織特異的に検出された異常所見の毒性学的意義を考察する際に有用な場合がある。

新規遺伝子治療用製品等の治験開始前に生体内分布試験を実施しない場合には、その合理的な理由が明らかにされなければならない。

生体内分布の解析では、遺伝子治療用製品等を投与後、一定時間ごとに組織、血液等を採取し、定量的PCR等を用いてベクターのコピー数を測定すること。さらに、ベクターのコピー数の経時的な変化を測定することにより、その消長に関する情報が得られる。特定の組織、体液等に遺伝子発現構成体の存在が示された場合には、必要に応じて使用した遺伝子発現構成体からの目的遺伝子等の発現について解析すること。

# 背景

## 遺伝子治療用製品等とは？

---

- 増殖性ウイルスベクター  
例) 腫瘍溶解性ウイルス等
- 非増殖性ウイルスベクター  
例) アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター等
- 非ウイルスベクター  
例) リポソーム封入DNA/RNA、プラスミドDNA等
- 遺伝子導入細胞  
例) CAR-T細胞等



ICH S12ガイドラインの対象となる遺伝子治療製品  
“Gene Therapy Products” の範囲は現在検討中である。

# 背景

## 遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関連する 海外規制当局のガイドライン等、国際的に合意された文書

---

### ① FDA

FDA/CBER 2018 Draft Guidance: “Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products”

FDA/CBER 2015 – “Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products”

FDA/CBER 2013 - “Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products”

### ② EMA

EMA 2018 - “Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products”

EMA 2018 - “Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells”

### ③ ICH

ICH見解 「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」 2009年

### ④ International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP)

Gene Therapy Working Groupが作成したReflection paper “Expectations for Biodistribution (BD) Assessments for Gene Therapy (GT) Products” 2018年

## シンガポール対面会合前～シンガポール対面会合の活動

---

- 2019年5月  
ICH会合にてトピック提案  
Informal WG設立承認
- 2019年7月～11月対面会合前 Informal WGとしての活動内容
  - Concept Paper及びBusiness Plan案の作成
  - ICH MCからのコメントをInformal WG内で検討
- 2019年11月 シンガポール会合での活動内容
  - Business Plan及びConcept PaperがMCに承認され、EWGが発足。
  - ガイドラインの草案作成を開始

# S12 EWG

---

Regulatory Chair: Mercedes Serabian (FDA)

Rapporteur: 平田雅一 (PMDA)

## <日本>

MHLW/PMDA: Topic Leader, 野中瑞穂 (PMDA)

Deputy Topic Leader, 滝島佑人 (PMDA)

JPMA: Topic Leader, 池田孝則 (MSD株式会社)

## <日本以外>

ANVISA (ブラジル), EC (欧州), FDA (米国), Health Canada (カナダ),  
MFDS (韓国), NMPA (中国), Swissmedic (スイス), TFDA (台湾)

BIO, EFPIA, PhRMA

## <オブザーバー>

IFPMA, WHO, CDSCO (インド), TGA (オーストラリア)

# シンガポール会合後の活動

---

- 2020年5月及び2020年11月の対面会合が中止となったため、テレカン等で議論を継続中である。
- シンガポール会合～2020年8月：EWG内で草案の内容を議論し、EWGで議論すべき論点を抽出した。
- 2020年9月～12月：EWG全体での1回あたり約4時間にわたるテレカンを計4回実施し、EWG全体で草案作成。
- 2020年12月末までにStep1最初の草案を完成予定。

# 今後の予定

予測される達成時期	目標
2021年5月	• Step1及びStep2a/b
2023年3月	• Step3
2023年5月	• Step4

※ 上記のスケジュールは、現在見直し中であり変更の可能性がある。