

第20回 核酸・遺伝子医薬
レギュラトリーサイエンスシンポジウム

アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター製品の
安全性評価の考え方

要旨集

- 【日時】** 2024年12月6日(金)
13時00分～16時30分, 開場:12時30分～
- 【場所】** TKPガーデンシティPREMIUM品川高輪口 ホール3C
東京都港区高輪4-10-18 京急第一ビル 3階
- 【主催】** 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会
- 【共催】** 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会

開催趣旨

「核酸・遺伝子医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム」は、核酸医薬の研究開発に携わる産官学の関係者の「学びと相互交流」の場として、規制科学に関連する種々のテーマの下、2014年の「第1回核酸医薬レギュラトリーサイエンス勉強会」を端緒に、「核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム」へと名称を変えながら、これまでに通算19回が開催されてきた(次頁参照)。この間、既承認の核酸医薬品は3品目から20品目に増大し(<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf>)、また、国内企業による本邦初の核酸医薬品も上市されるなど、核酸医薬の研究開発を巡る環境は大きく変化してきた。さらに、新型コロナウイルス感染症のワクチン開発を契機に、mRNAの医療応用が大きな注目を集め、また、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター製品やゲノム編集製品等の遺伝子治療製品の臨床開発および実用化も活発化している。このような「核酸成分を含む医療モダリティ」の近年の潮流を念頭に、日本核酸医薬学会は日本遺伝子細胞治療学会、日本ゲノム編集学会、日本DDS学会、日本RNA学会等の関連する学会との連携を深め、相互理解を図ることを今後の重点項目のひとつとしている。

通算で20回目となる本シンポジウムでは、AAVベクター製品を開発する際の非臨床安全性評価に係る考え方と課題を取り上げる。AAVベクター製品については、これまでに8品目が承認されており、AAVベクターを含む遺伝子治療用製品の非臨床試験については、ICH S12ガイドラインをはじめ、関連する規制文書が数多く発出されている。しかし、実際の開発現場では、非臨床安全性試験における「動物種の選択」、「試験期間」、「免疫反応の評価」、「ゲノム挿入評価」、「がん化リスク評価」、「生殖組織への分布と次世代への移行リスクの評価」、あるいは安全性と密接に関連する「空ベクター等の不純物の評価」などについて、「何を・いつまでに・どのように」といった観点で頭を悩ます課題が山積している。

今回のシンポジウムでは、実際の開発段階において直面する種々の課題を浮き彫りにし、産官学で議論を交わすことでその本質を見極め、より良いAAVベクター製品を効率的に創製するための考え方を導き出すことを目的とする。そのため、第一線で活躍されている関係者に御講演を頂いた後、パネルディスカッションを開催し、フロアも含めて活発な議論を交わしたい。

日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会 主任幹事
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部
井上 貴雄

核酸・遺伝子医薬レギュラトリーサイエンス(RS)シンポジウム^(注1)

回数	開催日時	テーマ
第1回	2014.8.4	「非臨床安全性試験に関するコンセプト」に関する意見交換
第2回	2014.11.26	「品質管理に関するコンセプト」に関する意見交換
第3回	2015.3.13	核酸医薬品の非臨床安全性評価の課題
第4回	2015.8.31	核酸医薬の非臨床安全性を考える-既存ガイドラインの適用の可否からみた問題点
第5回	2015.12.1	核酸医薬の開発における留意点と課題について
第6回	2016.11.16	ナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス -核酸医薬DDSへの適応-
第7回	2017.3.15	開発中止品目の整理と考察 -毒性発現の観点から-
第8回	2017.7.14	核酸医薬品の安全性評価に関する考え方 -仮想核酸医薬品をモデルとして-
第9回	2018.1.30	核酸医薬創出に資するDNA/RNAデータベース整備の現状と課題
第10回	2018.7.10	mRNA医薬の開発動向と品質・安全性評価の考え方
特別企画 第1回	2018.12.11	核酸医薬開発の現状と課題 -原料供給・製造・品質担保の観点から-
第11回	2019.2.13	既承認核酸医薬品の審査報告書を読み解く
第12回	2019.7.11	核酸医薬品の品質評価に関する考え方 -仮想核酸医薬品をモデルとして-
第13回	2019.10.8	核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題抽出とその解決へ向けた提言
第14回	2021.6.28	核酸医薬品の薬物動態評価
第15回	2022.8.3	オフターゲット効果の評価と毒性発現機構
第16回	2023.1.17	mRNA医薬の現状と今後の展望
第17回	2023.7.13	核酸医薬のCMCに関する取り組み～産官学の立場から～
第18回	2023.11.22	核酸医薬開発を支援する業務受託機関等の取り組み
第19回	2024.7.17	核酸医薬の規制整備における日本製薬工業協会の貢献～活動の軌跡～
第20回	2024.12.6	アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター製品の安全性評価の考え方

^(注1)核酸医薬、mRNA 医薬、遺伝子治療用製品などの核酸・遺伝子医薬の品質評価、安全性評価、薬物動態評価等の評価に関するテーマを題材に、産官学で議論を行うシンポジウム。2014年に国立医薬品食品衛生研究所が「第1回核酸医薬レギュラトリーサイエンス勉強会」として立ち上げ、2016年以降は「核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム」として、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会が企画・運営を行ってきた。近年、mRNA 医薬やアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターをはじめとする核酸系モダリティの臨床開発および実用化が活発化してきた状況を受け、第19回(2024年度)より対象とするモダリティを「核酸成分を含む医薬品・医療製品(細胞加工製品を除く)」に拡大し、それに伴い、本シンポジウムの名称を「核酸・遺伝子医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム」に改訂した。

講演要旨

AAV ベクター製品の開発動向と規制の現状 山本 武範 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部	1
AAV ベクター製品の非臨床安全性評価に関する PMDA の考え 直田 みさき 独立行政法人医薬品医療機器総合機構	2
既承認 AAV ベクター製品の非臨床安全性評価に関する調査研究 太田 哲也 日本製薬工業協会/田辺三菱製薬	3
AAV ベクター製品の非臨床安全性評価に向けた評価系構築に関する 取り組み 川崎 秀吉 アステラス製薬 開発研究部門	4

上記の 4 つの講演が終了した後に、パネルディスカッションを行います。シンポジウム当日は会場にて、パネルディスカッションの資料(抜粋)を配付する予定です。

AAV ベクター製品の開発動向と規制の現状

山本 武範

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

遺伝子治療は、ヒトへの遺伝子の導入やヒト遺伝子の改変により疾病を治療する先端医療である。遺伝子治療に用いられる遺伝子治療用製品等は2016年に欧州で初めて承認されて以降、実用化が急速に進み、現在日米欧で23品目、日本では9品目が承認されており、承認品目の増加に伴って国内での臨床開発も増加している。遺伝子治療の中でも、遺伝子を体内に直接導入する *in vivo* 遺伝子治療では、非病原性ウイルスで安全性が高く、生体内で非分裂細胞に対しても比較的高い効率で遺伝子が導入可能で長期間の遺伝子発現が期待されるアデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus: AAV) ベクターが遺伝性疾患を中心に臨床開発の主流となっており、これまでに日米欧で8品目、国内では2品目が承認されている他、現在16品目の第三相臨床試験が実施されている。一方、AAV ベクターは安全性が高いベクターとして臨床開発が活発に行われてきたが、近年、複数の臨床試験で死亡例を含む重篤な有害事象が発生し、試験が差し止めになる例が報告されており、その安全性に対する懸念等から安全性確保のための対応が求められている。

遺伝子治療用製品等の品質・安全性に係る規制文書として、日本では「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」が発出されている。遺伝子治療用ベクターはその製造方法や品質評価項目がベクターの種類毎に大きく異なり、本指針は個別のベクターに対応したものとはなっていないが、AAV ベクターに関しては、厚生労働省の研究班が指針を補足する文書として作成した「AAV の製造・品質に関するリフレクションペーパー」が公開されている。一方、欧米では、遺伝子治療を目的とした製品の開発が活発化する状況に対応するため、品質・安全性確保や開発促進を目的としたガイダンスやリフレクションペーパーが数多く発出されていることに加え、遺伝子治療の要素技術や評価技術の進展に応じた文書の改訂が積極的に進められており、AAV ベクター製品を開発する上で参考になる。

本講演では、AAV ベクター製品の開発動向及び関連する規制の現状を俯瞰したうえで、近年の重篤な有害事象に関する報告、及び AAV ベクター製品の安全性を考えるに当たり重要性が高いと考えられる規制文書の内容を中心に概説する。

AAV ベクター製品の非臨床安全性評価に関する PMDA の考え

直田 みさき

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターは遺伝子治療に使用される代表的なウイルスベクターであり、本邦では脊髄性筋萎縮症に対するオナセムノゲン アベパルボベクや、遺伝性網膜ジストロフィーに対するボレチゲン ネパルボベクが承認され、近年、AAV ベクター製品に関する治験や開発に係る PMDA への相談も増えつつある。

遺伝子治療用製品の非臨床安全性に関する基本的要件は「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)に示されている。しかしながら、遺伝子治療分野における技術開発や知見の獲得は日進月歩であり、遺伝子治療用製品のモダリティや特性、臨床での適用方法は多種多様であることなどから、臨床試験の開始にあたって必要な非臨床安全性評価も最新の知見と製品の特性に応じてケースバイケースで検討する必要がある。AAV ベクターの特性として、①神経細胞や網膜細胞などの非分裂細胞を標的とし、1回のベクターの投与により年単位で遺伝子発現が持続すること、②遺伝子発現効率が良くないことからある程度の発現量を得るには多量のベクターを必要とすること、③Repをコードする遺伝子が取り除かれていることから、野生型 AAV の特徴である第19番染色体への部位特異的取込みの性質が失われていることなどが挙げられる。

本講演では、上記のような AAV ベクター製品の特性を踏まえ、関連するガイドラインや、これまでの PMDA での再生医療等製品の審査、相談事例を参考に、AAV ベクター製品の基本的な非臨床安全性評価について概説し、また安全性評価を行う上で留意すべき点を中心に、基本的な考え方を紹介したい。

既承認 AAV ベクター製品の非臨床安全性評価に関する調査研究

太田 哲也

日本製薬工業協会/田辺三菱製薬

AAV ベクターを用いた in vivo 遺伝子治療製品 (AAV ベクター製品) はこれまでに遺伝子補充を目的として日米 EU の 3 極で 8 製品が上市されており、それぞれの製品の特性や適用対象に合わせた非臨床安全性試験が実施されてきている。また、AAV ベクター製品は発現タンパクの種交叉性に加えて AAV 血清型の組織指向性についてもヒトと試験動物種で一致させる必要があることから、バイオ医薬などと比較して試験に用いる動物種選択のハードルも高い。

そのため、本講演では上市品で実施されている非臨床試験パッケージの内容を紐解き、その実態について調査し、試験項目の選択、それらの試験に用いる動物種の選択、安全性試験における AAV ベクター製品投与後の観察期間の設定について比較した結果を報告する。

また、AAV ベクター製品では次世代への影響や腫瘍形成リスクなどの観点で、生殖細胞への分布や宿主ゲノムへのインテグレーションなども問題となる。AAV は一般的にはエピソームに存在し、ゲノムには取り込まれにくいとされている一方、低頻度でランダムにゲノムに挿入されるという報告や齧歯類などでは特定の領域への挿入を示唆する報告などもある。そのため、実際の製品において何をどこまで、どのような考えで、どのような方法で試験を実施し、安全性を担保しているのかについて比較した結果を報告する。

免疫原性についても毒性試験の中でカプシド、発現タンパクのいずれか、或いは両方の抗体の産生を確認しているのか、発現タンパクそのものの確認を行っているのか、について導入タンパクの特性を考慮に入れて比較したい。その他、免疫毒性の指標となる特殊検査項目の実施や非臨床安全性試験実施時における免疫抑制剤の使用の有無などについても比較する。

更に、AAV ベクター製品では、開発の途中で製剤の変更がなされる場合があり、試験結果をブリッジングする際に実施されている試験についても比較し、報告したい。

AAV ベクター製品の非臨床安全性評価に向けた 評価系構築に関する取り組み

川崎 秀吉

アステラス製薬 開発研究部門

AAV は医学生物学領域において遺伝子治療への応用が進められているウイルスの 1 つであるが、生体内で種々の免疫反応を惹起する可能性が知られている。例えば、AAV ゲノムに含まれる非メチル化 CpG ジヌクレオチドは、Toll 様受容体 9 (TLR9) を介して自然免疫応答の活性化を誘導することが報告されている。さらに、形質細胞様樹状細胞 (pDC) における TLR9 活性化を介した I 型インターフェロン産生が、AAV カプシドに対する CD8+ T 細胞応答の活性化に寄与することが報告されており、AAV ゲノムに対する自然免疫反応は、AAV に対する免疫反応の最初のトリガーとして機能していると考えられる。このような自然免疫反応以外にも、AAV は補体を活性化することも報告されており、AAV による補体活性化が血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) などの重篤な副作用に関与することも示唆されている。このように、AAV に対する免疫反応は重篤な副作用に繋がる可能性があるだけでなく、AAV 感染細胞が排除されてしまう事で薬理作用の減弱にも繋がり得るため、安全性だけでなく薬効持続の観点からも重要である。

一方、免疫反応には種差があることが知られており、非臨床で実施される一般毒性試験ではヒトの免疫反応を完全には予測出来ないと考えられる。そのため、非臨床の時点でヒトにおける免疫活性化リスクを直接的に予測するための評価系を拡充することは、臨床での安全性リスクの低減および開発成功確率の向上につながることを期待できる。そこで我々は、ヒト生体内に対してより外挿性の高い評価系の構築を目指して、ヒトサンプルを用いた評価系の構築に取り組んでいる。

本講演では、我々が取り組んでいる AAV に対する免疫反応の評価系構築の中から特に、1. AAV ゲノムに対する自然免疫応答、2. AAV による補体活性化、の 2 点について概要を紹介する。