

# ICH S12ガイドライン説明会

## <2. ICH S12ガイドラインの概要>

### 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

2024年2月22日

ICH-S12 EWG

Rapporteur 平田 雅一 (PMDA)

# 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、血液等采取し、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

## 遺伝子治療製品に関する海外規制当局のガイドライン

---

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- FDA/CBER 2018 Draft Guidance: “Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products”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



### 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”



# 背景

## 遺伝子治療製品に関する国際的に合意された文書

---

### ICH



ICH Considerations

- General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors (2006)
- General Principles to Address Virus and Vector Shedding (2009)
- Oncolytic Viruses (2009)

### International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP)

Gene Therapy Working Group

Reflection paper “Expectations for Biodistribution (生体内分布) Assessments for Gene Therapy (遺伝子治療用) Products” 2018 (available at IPRP website)

## S12 EWG

---

Regulatory Chair: Mercedes Serabian ->Iwen Wu (FDA)

Rapporteur: 平田雅一 (PMDA)

<日本>

MHLW/PMDA: Topic Leader, 野中瑞穂 -> 直田みさき(PMDA)

Deputy Topic Leader, 滝島佑人(PMDA)

JPMA: Topic Leader, 池田孝則 (MSD株式会社)

Support Staff, 天水大介 (ブリストル マイヤーズ スクイブ)

<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)

<Plenary Working Party> SAFDA (サウジアラビア)

# ICH S12 の経緯

達成時期	
2019年6月	ICH Assembly にてS12のトピックが了承
2019年11月	シンガポール会合でEWG設立(唯一のF2F会議)
2021年6月3日	Step2a/b (public consultation)
2023年3月14日	Step4
2023年7月31日	Typographical error correction
2023年10月23日	Step5

## ICH S12

---

- 本ガイドラインの原文の“Should”は「すべき」と訳していますが、推奨事項を示しています
- 例示事項は、考察の助けとして示しています

- **発現産物**

導入された遺伝物質によって細胞内で産生されるRNAやタンパク質などの分子

- **遺伝子治療用製品**

導入された遺伝物質の発現(転写又は翻訳)によって、あるいはヒト細胞の標的ゲノムを特異的に変化させることによって、その作用を発揮する治療製品(この定義は本ガイドラインの範囲内のものである)

- **導入遺伝子**

細胞内での発現後に生物学的活性を付与することを目的としたベクターにより導入される転写活性又は翻訳活性のある遺伝物質

- **ベクター**

遺伝物質を細胞内に導入するために構築された、転写活性又は翻訳活性のある治療用遺伝物質又は宿主ゲノムを変化させる遺伝物質を含有する遺伝子治療導入担体又はキャリアー。ベクターにはアデノウイルスやアデノ随伴ウイルスなどの遺伝子組換えウイルスとプラスミドや遺伝子改変微生物などの非ウイルスベクターの両方が含まれる

また、遺伝物質やゲノム編集のための成分を細胞に導入する能力を持つ標的ナノ粒子を含めても良い

# ICH S12ガイドライン

---

1. はじめに
2. 非臨床生体内分布の定義
3. 非臨床生体内分布評価の実施時期
4. 非臨床生体内分布試験のデザイン
5. 個別留意事項
6. 非臨床生体内分布試験の適用

# 1.はじめに

## ● 目的

遺伝子治療用製品の開発における非臨床生体内分布試験の実施に関する調和された推奨事項を示すこと

本ガイドラインでは、非臨床生体内分布評価の全体的なデザインに関する推奨事項を示し、非臨床開発プログラム及び臨床試験のデザインを担保するための生体内分布データの解釈及び適用に関する留意事項も提示

本ガイドラインの勧告は、3R(使用動物数の削減、動物の苦痛軽減、代替法の利用)の原則に従って動物の不必要な使用を回避しながら、遺伝子治療用製品の開発を促進することを目指している

## ● 背景

生体に遺伝子治療用製品を投与した際の生体内分布プロファイルの理解は、非臨床開発プログラムの重要な要素

早期臨床試験を支持するための非臨床薬理試験及び毒性試験の解釈及び試験デザインの立案のために非臨床生体内分布データは有用

## ● 適用範囲

### 本ガイドラインにおける遺伝子治療用製品の定義

導入された遺伝物質の発現(転写又は翻訳)によって、あるいはヒト細胞の標的ゲノムを特異的に変化させることによって、その作用を発揮する治療製品

以下の製品を対象に含む。

- 核酸(例:プラスミド、RNA)
- 導入遺伝子を発現するように遺伝子改変された微生物(例:ウイルス、細菌、真菌)  
(宿主ゲノム編集を行う製品を含む)
- *ex vivo* で遺伝子改変されたヒト細胞
- 特定の転写又は翻訳なしに宿主細胞ゲノムを変化させることを目的とした製品(ウイルスを用いない方法によるヌクレアーゼやガイドRNAの送達)
- 導入遺伝子を発現するための遺伝子改変を行っていない腫瘍溶解性ウイルス

### <適用範囲外>

- 予防ワクチン
- 化学的に合成されたオリゴヌクレオチド及びその類似物質

非臨床排出(Shedding)プロファイル並びにゲノムへの組込み及び生殖細胞への組込み評価は対象外

## 2. 非臨床生体内分布の定義

---

### 定義

投与部位、体液\*、標的組織及び非標的組織における遺伝子治療用製品の体内での分布、持続性、消失

\* 体液の例：血液、脳脊髄液、硝子体液

採取した試料中の遺伝子治療用製品及び導入された遺伝物質を検出する分析法が必要

導入された遺伝物質からの発現産物を検出する方法を含めても良い

### 3. 非臨床生体内分布評価の実施時期

---

生体内分布データは以下に有用である

- 非臨床薬理試験及び毒性試験における所見の評価・解釈
- ヒト初回投与試験（First-in-human試験）のデザインの検討



**臨床試験開始前に**  
非臨床生体内分布評価が完了していることが重要

## 4. 非臨床生体内分布試験のデザイン

---

- 全般的留意事項
- 被験物質
- 動物種又は動物モデル
- 動物の数と性別
- 投与経路及び用量の選択
- 試料採取

## 4. 非臨床生体内分布試験のデザイン

---

### ● 全般的留意事項

独立した試験又は非臨床薬理試験/毒性試験と併せて実施することも可能  
生物学的に適切な動物種/モデルを用いて臨床投与製品を代表する製品を用いる

投与経路が臨床で予定される投与経路を可能な限り反映  
検討用量で生体内分布プロファイルを十分評価できること

生体内分布評価のデータの品質、完全性及び信頼性を担保すること  
生体内分布試験はGood Laboratory Practice (GLP)に従って実施されていなくても許容される

毒性試験 (GLP試験)の一部として生体内分布評価を実施する場合は、生前パラメータ及び試料採取の手順がGLPに準拠していること

## 4. 非臨床生体内分布試験のデザイン

---

### ● 被験物質

非臨床生体内分布試験に用いる被験物質は以下を考慮して、臨床で使用予定の遺伝子治療用製品を代表するものとすべきである。

- 製造工程
- 重要な品質特性(例:力価)
- 最終臨床製剤

場合によっては、「別の遺伝子治療用品」\* の非臨床生体内分布データを、目的とする生体内分布プロファイルを裏付けるために利用することができる

\*「別の遺伝子治療用製品」

異なる治療用導入遺伝子や発現マーカ―遺伝子を含む臨床使用予定と同じベクター

## 4. 非臨床生体内分布試験のデザイン

---

### ● 動物種又は動物モデル

生体内分布試験は、遺伝物質の導入及び発現が可能な生物学的に適切な動物種又は動物モデルを用いて実施すべき

動物種又は動物モデルの選択にあたり以下を考慮

- 組織指向性
- 遺伝子導入効率
- 標的及び非標的組織における導入遺伝子の発現
- 複製能のあるベクターを用いる場合には、その動物種又は動物モデルで複製可能であることが重要
- 生体内分布プロファイルに対する動物の種、性別、年齢、状態（健康な動物/病態動物モデル）の影響
- 動物種において、投与されたベクターや発現産物に対する免疫応答を生じる可能性

## 4. 非臨床生体内分布試験のデザイン

---

### ● 動物の数と性別

所定の各試料採取時点で、性別ごとに適切な動物種を用いる  
動物の総数を複数の試験から統合しても良い  
動物数に関する推奨事項は注2を参照

### ● 投与経路及び用量の選択

実施可能な範囲内で、臨床で予定されているROAで投与する(注3)

用量は薬理及び毒性評価の解釈に役立つように、生体内分布プロファイルの特性を十分評価できるものとすべき

最高用量: 毒性試験で想定される最高用量とすべき

予定される臨床での最大用量と同等かそれ以上であることが重要(ただし毒性試験の最高用量は超えない)

## 4. 非臨床生体内分布試験のデザイン

---

### ● 試料採取

#### 【試料採取手順】

汚染の可能性を最小限に抑え、各動物からの試料を適切に保存記録するように手順を設定

#### 【試料採取時点】

標的及び非標的組織や体液中の遺伝子治療製品のレベルの経時変化を十分に特徴づける時点を選択

定常状態または持続性について追加の時点を含めることができる

複製能を持つベクターの場合は複製とその後の消失期からなる第2ピークを検出できるように設定

#### 【採取する試料】

注射部位、生殖腺、副腎、脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓及び血液

ベクターの種類や指向性、発現産物、ROA、疾患の病態生理及び動物の性別や齢などに応じて拡大できる

## 5. 個別留意事項

---

- 分析法
- 発現産物の測定
- 免疫学的留意事項
- *Ex Vivo* 遺伝子改変細胞
- 生殖腺組織における生体内分布評価
- 追加の非臨床生体内分布試験の検討
- 代替アプローチに関する留意事項

## 5. 個別留意事項

---

### ● 分析法

現在の標準は、確立された核酸増幅法を用いて、インプットゲノムDNAに対するベクターゲノムや導入遺伝物質のDNA/RNA量を定量(試料中の細胞含量が変動する場合は濃度も可能)

### その他の手法の例示

酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、免疫組織化学的検査(IHC)、ウェスタンブロット法、*in situ* ハイブリダイゼーション(ISH)、フローサイトメトリー、*in vivo* 及び *ex vivo* イメージング技術など

\* 試験法の適切性を説明することが重要

## 5. 個別留意事項

---

### ● 発現産物の測定

組織や体液中の発現産物の濃度の測定



遺伝子治用量製品投与後の安全性及び活性プロファイルの特性解析に役立つ

以下の事項に関する検討を踏まえたリスクに基づくアプローチを用いて発現産物の濃度測定の必要性を判断

- 組織や体液中の遺伝子治療用製品の濃度と持続
- 臨床での適用対象集団
- ベクターや発現産物の潜在的な安全性の懸念

## 5. 個別留意事項

---

### ● 免疫学的な留意事項

- 動物のベクターに対する既存免疫が生体内分布プロファイルに影響を及ぼす可能性
  - 被験動物のスクリーニングと既存免疫によるバイアスを解消する考慮
  
- 動物の発現産物に対する細胞性又は液性免疫応答により、有益な生体内分布プロファイルが得られない場合がある
  - 免疫原性に関する解釈が可能な試料採取の考慮
  
- 生体内分布プロファイルの評価のみを目的として動物の免疫抑制をすることは推奨されない
  
- オーソログの使用の考慮も可能

## 5. 個別留意事項

24

### ● *Ex Vivo*遺伝子改変細胞

生体内分布評価の検討において以下の要因を含めるべき

- 細胞の種類
- ROA
- 発現産物や遺伝子改変により予想される体内での細胞の分布に影響する可能性

### ● 遺伝子改変ヒトT細胞

動物における移植片対宿主病の発生により生体内分布評価の解釈が難しくなる可能性

### ● 造血系由来の*ex vivo*遺伝子改変細胞

一般に、全身投与後に広範囲に分布することが予想されたため、生体内分布評価は重要ではない

ただし、標的器官・組織への分布が予測される場合は、生体内分布評価を検討すべき

## 5. 個別留意事項

25

- **生殖腺組織における生体内分布評価**

雌雄の動物の生殖腺で生体内分布評価を実施することが重要  
(臨床での適用集団が男女いずれかに限定されている場合を除く)

遺伝子治療用製品が生殖腺に持続的に存在する場合には、動物の生殖細胞で遺伝子治療用製品濃度を測定する追加試験が必要となりうる

生殖系列細胞への意図しない組込みリスクについては、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込みリスクに対応するための基本的な考え方」を参照

遺伝子治療用製品が非生殖系列細胞で検出され、特にこれらの細胞が生殖に重要である場合には、非生殖系列細胞の機能への影響をさらに検討することが必要となりうる

### ● 追加の非臨床生体内分布試験の検討

生体内分布評価のための追加試験が必要になる可能性がある状況として考え得る例

➤ 臨床開発プログラムにおける重大な変更

例：ROA変更、臨床用量の増加（非臨床試験で検討済の最大用量を大幅に超える場合）、用法の変更、片性から両性を含む臨床適応追加など

➤ ベクターの構造又は血清型の重大な変更、又は分布や導入遺伝子の発現を変化させる可能性のあるその他の変更

➤ 最終遺伝子治療用製品の処方（例：ベクターの組織指向性を変化させる添加物）又は品質特性（例：遺伝子導入効率、製品力価）に影響を及ぼす可能性のある製造工程の変更

➤ 製造工程の変更に関しては、ベクターの粒子径、凝集状態、抗原性、及び他の宿主成分（例：血清因子）との相互作用の可能性等も挙げられる

## 5. 個別留意事項

### ● 代替アプローチに関する留意事項

以下の場合には、既存の生体内分布データでの評価で十分である可能性がある

➤ 臨床での適用対象集団が変更となる場合

ただし、用量、用法、ROA、プロモーターの変更等を考慮に入れる

➤ ベクター構造及び細胞・組織指向性を決定する他の特性が同じもので、導入遺伝子が異なる遺伝子治療用製品から得られた生体内分布データにより、追加の生体内分布評価が免除できる適切性を説明できる場合

生物学的に適切な動物種が存在しない場合



当該問題の包括的な考察を示し、非臨床生体内分布評価についての代替アプローチを指示する適切性を説明することが重要

## 6. 非臨床生体内分布試験の適用

---

- 非臨床生体内分布データは、非臨床試験結果の全体的な解釈に役立ち、非臨床試験の所見と遺伝子治療用製品との関係をより良く理解することを可能とする
- 投与動物で認められた所見を遺伝物質(DNA/RNA)に関連付けることは、遺伝子治療用製品の潜在的なリスク・ベネフィットプロファイルを確認するのに役立つ
- 生体内分布データの臨床での適用対象集団との関連性を考慮することが重要(ROA、用量、用法、及び動物の免疫応答などの要因を考慮)
- 生体内分布データからヒト初回投与試験及びその後の臨床試験の要素に関する情報が得られる