

# ICH S12ガイドライン説明会

＜3.事前質問への回答＞

**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

Deputy Topic Leader 滝島 佑人(PMDA)

Topic Leader 直田 みさき(PMDA)

## 事前質問への回答(1)

---

### <質問>

#### 「4.4. 動物の数及び性別」

「性別ごとに適切な動物数を評価すべきである」とあり、「注2」には、「一般的には、各性/群/時点あたり最低5匹のげっ歯類又は3匹の非げっ歯類で評価すること」と記載されている。

非げっ歯類として、非ヒト霊長類を用い、毒性試験に生体内分布評価を組み込む場合、生体内分布評価のために各時点で動物をと殺するため、多くの動物数を追加する必要がある。可能な限り動物数を削減することを目的とし、例えば、途中時点は動物をと殺することなく実施可能な体液採取のみとする、雌雄併合として評価することは可能か。

### <回答>

非げっ歯類は使用動物数が限定的になることから、生体内分布評価を実施するにあたり、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が非ヒト霊長類のみであるかどうか、確認する必要があります。

取得すべきデータ(体液採取のみとするかどうかや動物の数)は、開発する遺伝子治療製品の生体内分布の情報の充足度によって変わりうると考えます。例えば、GL5.7代替アプローチに関する留意事項にあるように、「以前に特性解析済みの遺伝子治療用製品(ベクター構造及び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場合)から得られた生体内分布データ」など、参考にできる既知の情報があれば、利用して開発製品での生体内分布データを合わせて開発する遺伝子治療用製品レベルの経時変化を十分に特徴付けるようにしてください。また、雌雄で生体内分布が大きく変わらないことが確認できているのであれば、雌雄生殖器における分布を除き、雌雄のデータを併合して解析することも可能と考えます。

## 事前質問への回答(2)

### <質問>

#### 「5.2. 発現産物の測定」

「遺伝子治療用製品の遺伝物質の定量が主要な生体内分布評価であるのに対し(5.1項を参照)、ベクターゲノム陽性組織や体液中の発現産物レベルを測定することは、遺伝子治療用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。このような評価の実施に関する決定は、遺伝子治療用製品に必要な非臨床生体内分布解析の範囲に基づき、リスクに基づくアプローチ(Risk-Based Approach)を用いて判断されるべきである。」と記載されている。

どのような場合に発現産物の測定が必要となるか。

### <回答>

非臨床生体内分布データの観点からは、発現産物による薬理的・生理学的影響によって、製品に含まれる遺伝物質の生体内分布データの解釈が困難となる場合に、発現産物の測定が有用になる可能性があります。その他、発現産物量は有効成分量に該当し、遺伝物質量と比べ、より直接的に安全性及び有効性に相関する指標となります。非臨床における発現産物の測定は、遺伝子治療用製品投与後の安全性及び活性プロファイルの特性解析(例:PK/PDの把握や毒性発現時の解釈)に有用です。発現産物の生体内分布の情報の重み・重要性を踏まえてデータを取得すべきかを検討する必要があります。リスクに基づくアプローチを検討するにあたって、発現産物の測定が必要となる条件が明確に決まっているわけではありませんが、以下のような場合、発現産物の測定は特に有用であり、製品の安全性及び有効性について詳細な考察が可能となる可能性があります。

- 製品分布や持続期間が発現産物によって影響を受けることが考えられる場合。
- 発現産物の生体内分布を確認することが、ヒトでの有効性や安全性の検討において有用な情報となる場合。
- ベクターや発現産物の生物学的特性が十分に明らかになっていない場合。

## 事前質問への回答(3)

---

### <質問>

#### 「5.3. 免疫学的な留意事項」

「動物を試験群に無作為に割り付ける際に用いるバイアスをなくす方法の中に既存免疫に関する考慮を含める」と記載されている。

既存免疫のある動物を試験系から除外する、既存免疫のある動物を対照動物にする、各投与群に均等に既存免疫のある動物を割り付ける等、どのような割付け、対応をすべきか。

### <回答>

推奨する特定の方法はありません。既存免疫を有する動物を使用する場合、生体内分布のデータを解釈する際に、既存免疫の影響が考察可能になるような試験計画が推奨されます。

---

ありがとうございました。