

## 遺伝子治療用製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係るRS戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【非臨床安全性】

RS 戦略相談のうち、再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談では、遺伝子治療用製品の初回治験計画の届け出を行う前に安全性の観点から当該製品を用いた治験を開始することが可能かどうかの相談に応じ、必要なアドバイスを行います。

遺伝子治療用製品の治験開始にあたっては、「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）に沿って開発製品の品質及び安全性の確保をすることが重要になります。開発のより初期の段階から、品質及び非臨床安全性評価に関する問題点を洗い出し、その解決のために当該相談を積極的に活用されることを勧めます。

当該相談時に、可能な範囲で検討及び対応をお願いすることが多い、予め留意すべき事項のうち、非臨床安全性評価に関する事項について以下のとおりチェックポイントを作成しましたので、相談のための資料（相談資料）を作成する際に活用してください。その際、開発製品の特性、相談内容等を踏まえ、開発製品に関連するガイドライン等も参考にしてください。なお、下記のチェックポイントはあくまで例示であり、一律に全ての項目について充足することを求めるものではありません。

### <資料作成についての一般的留意事項>

- 相談資料の一般的な構成は、①相談の概要（相談事項とその背景に関する簡潔な説明）、②開発製品に関する基本的な情報（品目概要や開発対象とする適応疾患に関する情報）、③相談事項の内容に関する資料（相談事項の詳細な内容、相談内容に対する相談者の見解とその根拠）となっています。また、必要に応じ、相談において有用な参考資料（治験製品概要書、非臨床試験の計画/試験報告書、治験計画骨子、開発ロードマップ等）や引用文献等を添付してください。
- 相談事項の内容に関する資料には、相談者が機構の助言を得たい内容を明確かつ具体的に記載してください。
- 相談資料には、目次及びページ番号をつけてください。
- 略号、特殊な用語を用いる場合には、それらの定義一覧を添付してください。
- 図表等を積極的に活用してください。
- 動物を用いた試験の概要を説明する場合には、動物種、群構成、動物数、性、週（月）齢、投与量、投与経路、投与回数、試験期間、観察項目及び検査項目、試験結果等の情報を記載してください。

### ＜非臨床安全性評価の項目＞

「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）の第4章 非臨床試験「3. 非臨床安全性試験」を参考に以下の項目の非臨床安全性評価について、相談資料において説明してください。非臨床安全性試験の結果が得られていない時点での相談の場合には、非臨床安全性試験計画や非臨床安全性評価の方針を説明することでも差し支えありません。

- (1) 一般毒性評価（主に一般毒性試験に基づく安全性評価）
- (2) 遺伝子組込み評価（ベクターの染色体への組込みの可能性及び生殖細胞への意図しない遺伝子組込みリスクの評価）
- (3) 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価（がん原性及び造腫瘍性の評価）
- (4) 生殖発生毒性評価（受胎能、胚・胎児発生、出生前・出生後の発生及び母体機能に関する評価）
- (5) 免疫毒性評価（免疫系に有害な影響を与える可能性）
- (6) 増殖性ウイルス出現の可能性（非増殖性ウイルスベクターを使用する場合）

### ＜一般毒性試験に関する留意事項＞

- ヒトでの安全性を評価するにあたり、試験に用いる動物種の選択理由及び適切性について、a) 発現ベクターに搭載した目的遺伝子が標的細胞で発現すること、b) 目的遺伝子由来の核酸、タンパク質等がヒトで期待される薬理学的作用を発揮すること、c) ウイルスベクターを用いる製品の場合は、ヒトと同様の感染性及び組織・細胞への指向性を示すこと、d) 臨床での投与方法を適用できること等の観点から説明してください。
- 1種の適切な動物種のみでの評価で十分な場合があります。その場合には、ベクターや目的遺伝子の生物学的特性等を踏まえ、1種類の動物種で評価することの合理的な理由を説明してください。
- 試験デザインの適切性については、開発製品の特性を踏まえて、「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」（平成11年4月5日付け医薬審第655号）を参考に説明してください。
- 開発製品のハザード（有害性）を適切に評価するために、毒性試験の最高用量は、臨床投与量、意図する薬理作用が最大となる用量、最大耐量、投与可能な最大量等の適切な限界値を踏まえて設定する必要があります。また、用量依存性を確認するためには、複数の投与群を設定する必要があります。以上を踏まえて、用量設定の適切性について説明してください。
- 臨床において目的遺伝子又はタンパク質の長期間の発現を期待する製品については、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成24

年3月23日付け薬食審査発0323第1号)を参考に、非臨床安全性試験では最長で6カ月の試験期間を設けることを検討する必要があります。この場合、毒性試験の試験期間は、ベクターの発現期間、免疫原性等も考慮して、動物において、製品の安全性の評価が可能な期間を想定して設定する必要があります。以上を踏まえて、試験期間の適切性について説明してください。

- 通常、一般毒性試験において、主要な生理的機能(循環器系、呼吸器系及び中枢神経系)への影響を評価が可能であれば、独立した安全性薬理試験を追加実施する必要はありません。その場合には、一般毒性試験における一般状態観察等に基づき主要な生理的機能への影響を評価してください。
- 必要に応じて薬理作用に関連する評価項目(例えば免疫機能検査、行動検査、神経学的検査、細胞増殖活性パラメータ等)の追加を検討してください。
- 病理組織学的検査においては、生体内分布試験で分布が確認された器官・組織に加えて、少なくとも脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓等の主要臓器、精巣及び卵巣並びに投与部位を評価する必要があると考えます。病理組織学的検査の対象とする器官・組織を限定する場合には、限定する理由と開発製品の安全性評価に及ぼす影響を説明してください。

#### <その他>

以下に示す情報を相談資料に反映してください。

- 非臨床安全性試験に用いた被験物質と治験に用いる予定の製品(治験製品)が異なる場合には、製造工程及び品質特性の差異を明確にし、当該差異が安全性評価に及ぼす影響を説明してください。また、非臨床安全性試験で用いた被験物質には含まれていない製造工程由来不純物が治験製品に含まれる場合には、当該不純物に関する非臨床試験や臨床投与経験等の公表論文等に基づく安全性評価を行ってください。
- 開発製品と類似した製品や開発製品と同一のベクターを用いた非臨床安全性試験、臨床での安全性に関する公表論文等、並びに開発製品が発現する目的遺伝子又はタンパク質に関する生物学的特性等の情報があれば、開発製品の安全性評価に活用することを検討してください。

以上