

核酸等を用いる医療技術により再生医療等を提供しようとする際に
再生医療等提供計画に添付する「提供する再生医療等の詳細を記した書類」
(研究の場合は研究計画書)に記載が必要な事項について

核酸等を用いる医療技術により再生医療等を提供しようとする際には、再生医療等提供計画に添付する「提供する再生医療等の詳細を記した書類」(研究の場合は研究計画書)に、省令及び施行通知に定める事項に加え、下記の事項について記載すること。なお、核酸等を用いる医療技術には多様性があり、計画作成時点の最新の科学的知見に基づき記載内容を決定すること。

なお、本規定の対象となる核酸等については、法第2条第5項の規定に基づく核酸等の定義に該当するものを指し、以下が対象となることに留意すること。

- ・ 特定核酸等
- ・ 核酸等に該当する医薬品※(例：感染症の予防を目的とした伝令リボ核酸（(以下、リボ核酸を「RNA」といい、伝令リボ核酸を「mRNA」という。）ワクチン、組換えウイルスワクチン（遺伝子組換え生ワクチンやウイルスベクターワクチンを含む。）等）
- ・ 核酸等に該当する再生医療等製品※(例：in vivo 遺伝子治療用製品、in vivo ゲノム編集製品、がん・疾病治療 mRNA ワクチン・医薬等)

※ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）の規定に基づく承認を受けたものであって、その承認に係る用法等又は人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認に係る用法等と同程度以下のものとして厚生労働省令で定める用法等で用いるものを除く。

記

第 1 核酸等を用いる再生医療等について

- 1 対象疾患に関する現時点での知見
- 2 提供しようとする核酸等を用いる医療技術による再生医療等の概要

第 2 核酸等及びその導入方法

1 核酸等の概要について

再生医療等の提供に用いようとする核酸等について、第 2 中 2 から 5 までに記載する事項の概要を記載すること。

2 核酸等の導入方法について

(1) 核酸等の導入方法

核酸等を用いることが人の身体の構造若しくは機能の再建、修復若しくは形成又は人の疾病の治療若しくは予防に適したものであることを、導入する核酸等（人の細胞

内に導入する遺伝子（以下「導入遺伝子」という。）、人の細胞の遺伝子若しくは mRNA の改変又はエピゲノム改変（以下「ゲノム編集等」という。）を行う目的で導入する mRNA やタンパク質又はその他の人の細胞内でタンパク質を産生する目的で用いる mRNA）の特性及び効果並びにその導入方法の観点から説明すること。

具体的には、人の体内の細胞に遺伝子を直接導入する場合やゲノム編集等を行うためにタンパク質（以下「ゲノム編集酵素」という。）、核酸（ゲノム編集酵素等をコードする mRNA やゲノム編集酵素を標的塩基配列に誘導するための RNA（以下「ガイド RNA」という。））又はその複合構成物（以下「ゲノム編集等システム」という。）を用いる場合に、どのような作用機構により目的とする臨床効果が期待できるようになるのかを説明し、これまで得られている基礎研究のデータや動物での試験結果、また海外で既に人に投与された経験がある場合にはその結果を踏まえて説明すること。また類似した技術を用いた人での実施例がある場合には、それらのデータを説明すること。

(2) 核酸等の導入方法を選択した理由

省令第2条第5号二に規定するものを用いて核酸等を細胞内に能動的に送達する技術（以下「核酸等送達技術」という。）として、増殖性・選択的増殖性を示すウイルスベクターを用いる場合は、その理論的根拠と臨床使用の妥当性について説明すること。

同一又は類似の核酸等を用いたヒトへの臨床試験及び医療提供が国内及び海外で既に行われている場合には、対象疾患を含めその概要、成果及び予定している臨床研究又は医療提供との相違点を説明すること。

3 導入する核酸等

(1) 核酸等の構造及び特性

導入する核酸等について、核酸は当該核酸の塩基配列情報、ゲノム編集酵素は当該酵素をコードする遺伝子の塩基配列及び当該酵素の一次構造を含む構造特性に関する情報を含めること。核酸等送達技術としてウイルスベクターやプラスミドベクター等を用いる場合は、これらについて、主な制限酵素切断位置を含む遺伝子模式図を記載すること。また、可能であれば全塩基配列を添付資料として添付すること。

ゲノム編集等システムを用いる場合、どのような機構で標的塩基配列の改変を行うのか（切断するのか修飾するのか）又は相同組換えを行う場合にもその作用について説明すること。

(2) 核酸等の由来及び由来となった生物における当該核酸等の特性や機能

導入する核酸等の生理活性について、その由来や構築手順を含め、その特性や機能を説明すること。「由来となった生物」については、例えば、導入する核酸等としてウイルスベクターを用いる場合は、当該ウイルスベクターの由来となった自然界に存在するウイルス（以下「野生型ウイルス」という。）について記載し、ゲノム編集酵素を用いる場合は、当該酵素を有する由来となった自然界に存在する生物について記載すること。ゲノム編集等を行うことを目的としてゲノム編集酵素を導入する場合においては、当該酵素に加え、ガイド RNA を用いる場合は、その配列や特異性についても記載すること。導入する核酸等とその由来となった自然界に存在する核酸やタンパ

ク質との構造及び塩基配列又は一次構造の比較（置換、付加、欠失等の変異の有無、相同性等）を記載すること。

(3) 発現調節エレメントの構造と機能（核酸等として核酸を用いる場合に限る。）

導入する核酸等の発現調節に関わる機構（プロモーター、エンハンサー等）について記載すること。導入する核酸等の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その適切性を説明すること。mRNA として環状 RNA を用いる場合は、どのように発現調節を行うかを説明すること。

(4) 核酸等によりタンパク質や mRNA 等が発現する場合は、その発現産物の構造と機能等（核酸等として核酸を用いる場合に限る。）

核酸等からの全発現産物のタンパク質の一次構造又は転写された RNA が機能する場合はその塩基配列及び生物活性について記載すること。目的とする生物活性がどのように発揮するか説明すること。特に、ヒトに対する生理作用が知られている場合にはその詳細な資料を添付すること。また、細胞指向性を有する場合は、どのような機能によって細胞指向性を付与しているかを説明すること。

(5) その他のエレメント及び翻訳可能領域の配置と機能（核酸等として核酸を用いる場合に限る。）

核酸等に含まれるすべての翻訳可能領域を明らかにすること。構成成分としてがん遺伝子や病原性に関連する遺伝子が含まれる場合、その理由と妥当性を説明すること。

(6) ゲノム編集等を行う方法及びその作用（ゲノム編集等を行う場合に限る。）

ゲノム編集等を行う場合は、その標的塩基配列に関する情報（ゲノム編集等前後の塩基配列情報が特定可能な場合はそれを含む。）、標的塩基配列の認識機構、標的組織又は臓器の細胞内への導入方法、ゲノム編集等の方法及び確認方法並びにゲノム編集等によって生じる特性及び機能の変化について具体的に説明するとともに、これまで得られている解析結果について説明すること。ゲノム編集等によって遺伝子が発現する場合は、その発現産物の構造と機能について記載すること。

4 核酸等の製造及び導入方法

用いる核酸等の種類に応じて、以下の内容を記載すること。

(1) 核酸等送達技術に関する事項

ア 核酸等送達技術の種類

- (ア) ウイルスベクター
- (イ) プラスミドベクター
- (ウ) 脂質ナノ粒子（LNP）その他の化学合成されたキャリアー
- (エ) その他の核酸等送達技術

イ 核酸等送達技術の構造、構築方法の詳細

ウイルスベクターを用いる場合は、その粒子構造、由来となった野性型ウイルスの特性と宿主領域、野性型ウイルスとの構造・性質の違い、増殖性・選択増殖性の有無等について説明すること。

プラスミドベクターを用いる場合は、ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う

場合に準じて、プラスミドの特性とその構造、構築方法の詳細を説明すること。

プラスミドベクター、mRNA 又はゲノム編集等システムの導入に LNP 等の化学合成されたキャリアを用いる場合は、その導入方法の適切性について説明すること。

ウ 製造方法等

(ア) 製造に用いる原材料

製造工程の概略をフローチャートなどで示し、各製造工程で使用されている原材料を明らかにするとともに、その適格性を説明すること。

(イ) 製造方法

① ウイルスベクターを用いる場合

製造に用いたプラスミドや野性型又は組換えウイルス（ヘルパーウイルス等を使用する場合）の構造とその構築方法及び製造方法を説明すること。また、製造に用いたパッケージング細胞、ベクター産生細胞、フィーダー細胞（使用する場合）について説明すること。

バンクシステムを構築する場合には、バンクシステムの構築経緯を説明するとともに、細胞バンクやウイルスシードに関して、次に掲げる事項を含めること。

1. 細胞バンクを用いる場合

・ 細胞バンクの概要

i) ウイルスベクター産生細胞を樹立するために用いた親細胞の遺伝子改変方法、ii) ベクター産生細胞（クローン）の分析法と選択法、iii) 培養方法（用いた全ての培地や試薬類を含む。）、iv) 細胞バンクの保存法や管理方法（マスターセルバンク（以下「MCB」という。）、ワーキングセルバンク等の情報を明らかにすること。

・ 細胞バンク使用の妥当性

安全性、同一性、純度、安定性を評価した試験結果を含めてその使用の妥当性を説明すること。特に、細胞の微生物学的な純度試験として、無菌性試験、マイコプラズマ否定試験、生体内(*in vivo*)及び試験管内(*in vitro*)等の迷入ウイルス試験の実施結果を含めること。細胞バンクのウイルス試験の実施に際しては、ICH-Q5A R2「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」を参考にすること。ヒト由来細胞を用いる場合には、必要に応じてヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型 (HIV-1、HIV-2)、ヒト B 型肝炎ウイルス (HBV)、ヒト C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型及び 2 型 (HTLV-1、HTLV-2)、サイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バーウイルス (EBV)、パルボウイルス B19 などについてウイルス否定試験を実施すること。培養に、ウシやブタ由来の成分（血清やトリプシンなど）を用いた細胞の場合、ウシやブタ由来の感染性因子による汚染について、適切な試験結果を含めてその安全性を説明すること。ヒトや動物由来細胞を用いる場合には、表現型、遺伝型、その他の細胞表面マーカーなどの試験の実施を、微生物の細胞バンクを用いる場合には、菌株の同定、選択マーカーとしての薬剤耐性、バクテリオファージなどの試験の実施を、それぞれ考慮すること。

2. ウイルスシード（ストック、ロット又はバンク）を用いる場合

・ウイルスシードの概要

i) マスターウイルスシード（以下「MVS」という。）の由来と履歴についての情報、ii) MVS やワーキングウイルスシードの培養方法、iii) 製造に用いた培地や試薬類、iv) 保存方法や管理方法等の情報を明らかにすること。

・ウイルスシード使用の妥当性

安全性（由来となった野生型ウイルスの病原性や細胞指向性を含む。）、同一性、純度、安定性を評価した試験結果を含めてその使用の妥当性を説明すること。微生物学的試験（無菌性試験、マイコプラズマ否定試験）、*in vivo* 及び *in vitro* でのウイルス等の感染性因子試験、増殖性ウイルス否定又は限度試験、エンドトキシンや不純物試験、ベクターとしての構造解析結果についての試験結果や情報を明らかにしておくこと。

② プラスミドベクターを用いる場合

細菌等を用いて製造する場合は用いる大腸菌 (*E. coli*) 等の細胞バンクの構築方法とその管理方法を説明すること。化学合成する場合は、その方法と精製方法を説明すること。

③ LNP その他の化学合成されたキャリアーを用いる場合

LNP その他化学合成されたキャリアーを用いて核酸等を導入する場合は、キャリアーの構造又は組成、各構成成分の合成法と生成方法（核酸等の内包化等）を説明すること。特定の細胞・組織への標的特異性を付与するためにキャリアー等に修飾を加える場合にはその適正性について説明すること。

④ その他の核酸等送達技術を用いる場合

現在、①～③の主たる核酸等送達技術の他にも様々な核酸等送達技術の研究開発が進められている。①～③に該当しない核酸等送達技術を用いる場合は、①～③の製造方法の記載事項の考え方を参考に、当該技術の製造方法について具体的に説明すること。ウイルス様粒子 (VLP) を用いてゲノム編集等システムを送達する技術であって製造工程で産生細胞を用いる場合には、①に準じて記載すること。

(ウ) 製造工程と工程管理

各製造工程（培養工程及び精製工程）の概略を明らかにすること。製造に用いた全ての培地や試薬類を示し、各工程内や中間生産物に対して実施している工程内管理試験及びその基準値を示すこと。

プラスミドベクターを用いる場合は、製造における大腸菌等の培養方法、プラスミドの抽出方法、精製方法、工程管理の方法について説明すること。

(2) ゲノム編集等システム又は mRNA に関する事項

ア ゲノム編集等システム又は mRNA の種類

- (ア) ゲノム編集等を行うゲノム編集酵素及びガイド RNA 等の複合構成物
- (イ) 人の体内でゲノム編集酵素に翻訳される mRNA 等の核酸
- (ウ) 人の細胞内でタンパク質を産生する目的で用いる mRNA 等の核酸

イ ゲノム編集等システム又は mRNA の構造、製造方法の詳細

(ア) 製造に用いる原材料

ゲノム編集酵素又は mRNA の製造に用いる細胞及び細胞培養に用いる原材料について安全性や品質の恒常性の観点からその妥当性を説明すること。(mRNA を細胞から抽出する場合は同様にその妥当性を説明すること。)

核酸について化学合成を行う場合又はインビトロ転写合成系を用いる場合、酵素系や鋳型となるデオキシリボ核酸（以下「DNA」という。）についてその構成配列、製造方法を説明すること。

(イ) 製造方法等

ゲノム編集酵素を用いる場合は、その製造はバイオ医薬品の製造と同様の製造方法がとられると考えられることから、生産細胞のバンクシステム等について説明すること。

mRNA についてインビトロ転写合成系を用いる場合（環状 RNA の製造に用いる場合を含む。）は、鋳型 DNA として用いるプラスミドの調製方法について(1)ウ(イ)②に準じて説明すること。また、製造した mRNA の精製方法や鋳型 DNA の分解方法について説明すること。化学修飾を行う場合にはその方法と妥当性を説明すること。

ガイド RNA 等の化学合成を行う場合には、合成機構や修飾方法、精製方法を説明し、想定される不純物についての安全性を説明すること。

(ウ) 製造工程と工程管理

製造方法に加えて工程管理について、説明すること。例えば培養細胞を用いて製造したタンパク質を用いる場合は、ウイルス安全性評価などについて説明すること。

mRNA をインビトロ転写合成系で生成する場合は、鋳型 DNA の品質管理、転写後の残存 DNA の管理、転写後の精製プロセスの管理及び精製物の品質の確認方法等について説明すること。

核酸を化学合成する場合は、使用する試薬の品質や、不純物の除去手順、品質の評価方法等について説明すること。

5 再生医療等を受ける者に投与する核酸等の最終産物の組成

最終的に再生医療等を提供する際に投与する溶液等の最終組成を表で示すこと。その際、各成分（核酸等の再生医療等の機能に関わる目的成分を除く。）を加える必要性及び妥当性を明らかにし、その安全性や使用実績等を記載すること。また、投与する製品の容器に関する情報や移動の際に破損汚染を防ぐような二次容器についても記載すること。

第3 核酸等の特性解析と品質試験

再生医療等を受ける者に対して投与する最終産物に対して適切な試験を実施することが必要である。実施すべき試験としては、安全性確保の観点で行う感染性因子の試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス試験など）や純度試験（エンドトキシンや製造工程由来不純物）、核酸等の特性を評価するための試験等が含まれる。試験の設定に当たっては、限度値やその幅、あるいは他の規格値が含まれる。しかし、これらの規格値は、核酸等を用いた医療技術の研究の進展にともない、より適切なものにしていくことが必要とされるものであり、再生医療等の提供を行う際には当該計画作成時点の最新の科学的知見に基づいた暫定的な値を設定することで差し支えない。また、試験項目についても研究の進展に伴い、より適切な試験の設定を考慮することが望ましい。

1 特性解析

核酸等の特性解析項目については技術ごとに個別に判断すること。

例えばウイルスベクターやプラスミドベクターを用いる場合は、導入遺伝子の配列、その当該遺伝子の転写を制御する遺伝子本体部分から離れた領域（フランキング領域）の配列として転写因子結合部位（プロモーター領域）や転写促進因子（エンハンサー領域）の配列に加え、場合によっては当該ベクターの全塩基配列を確認することもある。また、全塩基配列を確認しない場合でも、制限酵素切断マップの解析によりベクター全体の構造が設計通りのものが得られていることを確認することにもつながる。標的細胞で目的とする遺伝子の発現がどの程度期待されるのか、また、標的細胞以外の細胞での発現性についても *in vitro* 試験で解析することもあり得る。標的細胞での導入遺伝子の発現の持続性を解析することが必要な場合もある。

mRNA を用いる場合には、その安定性に関与する 5' 末端のキャップ化率や 3' 末端に存在するポリ A 鎖の長さや含量、RNA 構造の完全性に関する試験を実施することが望ましい。

ゲノム編集酵素を用いる場合には、タンパク質の構造特性の確認試験（例えば、ペプチドマップ解析、アミノ酸分析、質量分析等）や受容体結合能やシグナル伝達能、酵素活性等の目的タンパク質の生物活性に関する試験を実施すること。

2 感染因子に関する試験

感染性因子については、細胞バンク、ウイルスシード、中間工程、最終製品の各段階で適切に実施することが望ましい。無菌試験やマイコプラズマ否定試験は可能な限りヒトに投与する最終製品を対象として試験を実施することが望ましい。ウイルス試験では培養工程以降ではウイルスの増幅が想定されないことから、バルクハーベストないし適切な中間工程製品を対象として試験を実施する方が合理的な場合が多い。

(1) 無菌試験（細菌及び真菌に関する試験）

特定細胞加工物等の微生物学的安全性については、別途発出される予定の関連通知を参照すること。具体的には、日本薬局方（以下「局方」という。）無菌試験法（4.06）が適用可能であればこれに準じて試験を行うことが望ましい。当該核酸等の特性から、局方無菌試験法の適用が困難な場合には、局方無菌試験法を参考とし、それと同水準

の無菌性を担保する適切な試験（例えば局方参考情報の迅速無菌試験法）を実施し、その妥当性の根拠を示すこと。

(2) マイコプラズマ否定試験

局方参考情報のマイコプラズマ否定試験が適用可能であれば、準じて試験を行うことが望ましい。

(3) 迷入感染性因子（ウイルス）試験（ウイルスベクターを用いる場合に限る。）

迷入ウイルス試験の実施を考慮すること。迷入ウイルス試験を実施する場合には、ICH-Q5AR2 ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」を参考に、インビトロウイルス試験など迷入ウイルス検出するための試験を実施すること。ベクターをヒト由来の細胞で産生する場合には、特にヒトウイルスに対する試験を考慮すること。例えばアデノウイルスベクターを 293 細胞で産生する場合は、前述のウイルスに加えてアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV）などの他のヒトウイルスの試験を考慮すること。レトロウイルス由来以外のベクターを製造する場合、MCB 及び MVB 等についてレトロウイルスの混入の有無を逆転写酵素試験（RT）や電子顕微鏡による試験を考慮すること。

エコトロピックパッケージング細胞株をレトロウイルスベクターの産生に用いる場合には、MCB に低濃度に混入する可能性のあるエコトロピックレトロウイルスを検出する試験を実施して記載すること。マウスエコトロピックウイルスの混入は XC あるいは D56 プラークアッセイ法により検出可能とされていることを参考にする。

(4) 増殖性ウイルス試験（ウイルスベクターを用いる場合に限る。）

非増殖性ウイルスベクターの場合、最終製品等で増殖性ウイルス試験を実施すること。特に、非増殖性のレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターの製造においては、ベクター製造の複数の段階で増殖性ウイルス（増殖性レトロウイルス：RCR、増殖性レンチウイルス：RCL）否定試験を実施することが望ましい。ヒトに感染性を有するウイルスのエンベロープを有するベクターを産生する細胞の場合、適当な感受性細胞株を用いて増殖性ウイルス試験を実施すること。制限増殖性ウイルスベクターは、最終製品について目的外の増殖性ウイルスに関する試験を実施することが望ましい。

3 純度試験（不純物試験）

エンドトキシン試験／発熱性物質試験、ベクター産生細胞由来タンパク質や DNA、ベクターの製造や精製工程に用いる核酸、タンパク質やペプチド、溶媒血清などの試薬や成分に関する適切な純度試験を実施すること。エンドトキシン試験の実施に当たって、局方エンドトキシン試験法（4.01）が適用可能であれば、これに従うこと。局方では、1 回の投与で体重 1kg あたりのエンドトキシンの上限値として、髄腔内投与の場合には 0.2EU 以下に、それ以外の投与経路の場合には 5EU 以下にすることが推奨されている。検体量や被検試料の特性から局方エンドトキシン試験法の適用が困難な場合には、局方エンドトキシン試験法を参考にしつつ適切な試験法を用いることが望ましい。

核酸等として mRNA を用いる場合は、エンドトキシンや発熱性物質に加えて、不純物として混入する二本鎖 RNA 含量、DNA 残存量及び分解産物などを測定すること。ゲノム編

集酵素を用いる場合には、エンドトキシンや発熱性物質に加えて、純度試験として目的物関連物質や製造工程由来不純物の試験を実施すること。目的物関連物質としては重合体や分解物について解析すること。

4 力価・生物活性（核酸等の発現活性を含む。）

核酸等の導入による発現産物の生物活性を測定するために実施した全ての試験結果を記載すること。目的とする臨床効果と密接に関連する生物活性について測定しておくことが有用である。これらの生物活性試験は定量性を持っていることが望ましい。

ウイルスベクターの場合、可能であれば比活性（ウイルス粒子数あたりの力価/タイター）又は感染性のある粒子と感染性を持たない粒子の比率を明らかにすることが望ましい。

5 含量（投与における物理量等）

最終産物に含まれる活性物質の物理量や含量を示すこと。例えば、ウイルスベクターを用いる場合であれば、ウイルス粒子数、ゲノム含量又はウイルス粒子当たりの感染価（比活性）、プラスミドベクターを用いる場合は、プラスミド DNA の量又はコピー数、LNP を用いる場合は、粒子数及び LNP 当たりの核酸含量等、mRNA を用いる場合は mRNA の総量、ゲノム編集酵素を用いる場合はタンパク質定量による濃度で示すこと。

6 安定性

最終投与産物の核酸等の安定性を評価し、適切な保存条件と保存期間を設定すること。核酸等を一定期間保存する場合又は他施設へ輸送する場合はその手順書を作成するとともに核酸等の品質への影響を確認しておくこと。

第4 安全性及び有効性の評価

1 非臨床試験における安全性及び有効性の評価

(1) 臨床的有效性を予測するための試験

核酸等を用いる医療技術を用いた再生医療等の実施の科学的妥当性を支持するための非臨床試験の情報を提出すること。このために *in vitro* 試験や動物を用いた試験により、製品の活性や有効性を予測できるデータを示すこと（proof of concept: POC）。核酸等を用いた医療技術に特有の事項として、生体内分布や遺伝子発現の程度及び持続性が挙げられる。これらのデータは、ウイルス/ベクターの排出の評価や生殖細胞への分布に関するリスク評価にも用いることができる。

(2) 生体内分布

動物を用いて、再生医療等を受ける者に投与する核酸等の生体内分布を経時的に分析した結果を提出すること。毒性試験の実施に先立って、必要に応じて適切なモデル動物を用いた生体内分布試験の実施を行うこと。

再生医療等を受ける者に投与する核酸等とは同一ではないが、例えば、用いられる核酸又はタンパク質のみが異なる同一構造の核酸等送達技術を用いて分布を評価した結果を外挿して説明することが可能な場合もあるが、その場合は、その妥当性を示すこと。その際、用いられる核酸等の違いや発現産物の違いが、生体内分布やその排出

に影響を及ぼす可能性の有無も踏まえて考察し、その情報を示すこと。

生体内分布を検討する際には、用いる動物種の妥当性や、再生医療等の提供で予定する投与経路をどれくらい反映しているかの検討を行い、再生医療等を受ける者に投与した場合の核酸等の排出の程度や経路の予測を行うこと。また、人に投与する際に、投与手技によっては全身曝露になるリスクの有無も踏まえ、生体内分布の検討又は考察を行うこと。

核酸等送達技術の種類によっては、生体内に潜伏するものもあるため、完全な消失までの観察を継続する必要は必ずしも無いが、動物における傾向を把握し、人における分布予測などを整理した上で、考察を提示すること。

人の細胞・組織への高い標的特異性を持つ核酸等を用いる場合には、標的特異性を付与するために用いる機構についてその根拠となる知見を示すと共に、非臨床試験等により標的特異性が十分に期待できることを担保するデータを示すこと。

(3) 非臨床試験における安全性の評価

ア 一般毒性

心血管系及び呼吸器系等の適切な安全性薬理試験評価項目を組込んだ毒性試験が、用いる核酸等の安全性を評価するために有用であることが多い。試験の実施に際しては、臨床で想定されている投与経路のほかに、全身投与による単回投与毒性試験を実施し、全身性曝露が最大となると想定される毒性学的症状を検討すること。ただ、全身の血管系への浸透性がなく、投与された核酸等が局所にとどまることが適切なデータにより示されている場合は、全身投与による単回投与毒性試験は必ずしも必要としない。臨床適用で複数回投与が予定されている場合には、反復投与毒性試験を実施することが求められる。

イ その他

遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性について特に必要と考えられる場合を除いて、これらの試験の実施が必ずしも必要とされるわけではない。

(ア) 免疫原性

核酸等を用いた再生医療等の提供によって望ましくない免疫反応の起こる危険性について、特に導入遺伝子の発現産物やゲノム編集等システムによる免疫反応性について説明をすること。動物試験の結果についての評価をヒトに外挿する場合は、遺伝子発現産物や核酸等に対する免疫反応性が投与された動物の違いによる影響を受けていないかを十分に検討しておくことが必要である。現時点では、動物を用いた試験により人での免疫原性を予測できる方法はないとされているが、人への投与においては、予期せぬ免疫反応（免疫原性）が起こることを想定し、適切なモニタリングを行うことを考慮すること。

(イ) 造腫瘍性

化学物質等によって引き起こされるがん原性を評価するための従来のがん原性試験は、核酸等の導入された細胞や核酸等によってゲノム編集等がなされた細胞に対しては一般的には適切ではない。導入遺伝子にがん遺伝子が含まれる又は含

まれる可能性がある場合はその安全性について、必要に応じて適切なデータベース等を用いて確認し、考察結果を説明すること。核酸等を用いた再生医療等の提供において懸念されるリスクは、核酸等が導入された細胞の染色体への挿入変異やゲノム編集等による造腫瘍性の可能性である。投与した核酸等が、核内へ移行し、かつ染色体に組込まれる機能を有している場合は、挿入変異による造腫瘍発生の懸念が高い。このため、臨床適用においては、挿入変異による造腫瘍発生を想定し、適切なモニタリングを行うこと。また、染色体への組込み機構を持たない核酸等の場合であっても、投与した核酸等が核内へ移行する場合には、頻度は極めて低いが染色体挿入の危険性があり、挿入変異による造腫瘍性を考慮する必要がある。造腫瘍性の試験を実施する場合には、適切な免疫不全動物の使用も考慮すること。核酸等の製造にパッケージング細胞を用いた場合であって当該細胞ががん細胞の場合には、細胞由来のがん遺伝子が標的細胞に取り込まれる可能性についても特に考慮すること。

(ウ) 生殖細胞への意図しない組み込みリスク

核酸等を経静脈的等により全身投与する場合、生殖細胞への意図しない組み込みのリスクについて評価を行うことが必要である。ウイルスベクター又はプラスミドベクターを用いる場合は、リスク評価に当たっては、「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み込みリスクに対応するための基本的考え方」について（平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室連名事務連絡）」を参考にすることが望ましい。核酸等の導入により発現する遺伝子が生殖器官に何らかの影響を与える可能性やゲノム編集等によって生殖器官の遺伝子に何らかの影響を与える可能性がある場合以外には、化学合成医薬品に求められる従来の生殖発生毒性試験を核酸等に求めることは適切ではない。

(エ) 併用療法における安全性

核酸等の投与に付随して実施される併用療法（場合によっては再生医療等を受ける者のプレコンディショニングも含めて）の安全性について説明し、必要に応じて動物試験での確認を行うこと。

(オ) その他のゲノム編集等に特有の安全性リスク

核酸等による毒性は、目的外の作用（off-target 作用）によって引き起こされる毒性に加えて、核酸等による薬理作用が過剰な応答性（on-target 毒性）が惹起されることもある。導入された核酸等の過剰な薬理作用の発現によって引き起こされる on-target 毒性についても評価を行っておくこと。

(4) 非臨床試験の成績の総括

研究として実施しようとする場合には、臨床研究を安全に実施できるとした根拠や臨床初期投与量について説明すること。

ア 臨床研究を安全に実施できるとする根拠及び考察

イ 臨床初期投与量及びその妥当性

2 臨床研究での安全性及び有効性の評価

用いる核酸等又はそれに類似する核酸等について、既に人において用いられている場合は記載すること。核酸を用いる再生医療等を研究以外で実施する場合には、用いる核酸等と同一の核酸等について、同一の適応症に対して、同一の用法等で実施された臨床試験の結果を必ず記載すること。

(1) 臨床的有效性を示すための試験

研究以外で実施する場合については、臨床的有效性を評価した第一相から第三相の臨床試験のデータを用いて説明すること。

(2) 体内動態と排出

血中動態等の体内動態について説明すること。核酸等としてウイルスベクター等の生物を用いる場合、当該核酸等の排出の有無について説明すること。もし排出リスクが否定できない場合には、排出データについて説明すること。また、排出された場合の核酸等の第三者への伝播のリスクについて記載すること。

(3) 臨床研究における安全性の評価

非臨床試験と同様に、人における一般毒性、免疫原性／免疫毒性、発現産物に対する免疫応答の有無、造腫瘍性、生殖細胞への意図しない組み込みリスク、併用療法における安全性及びその他のゲノム編集等に特有の安全性リスクについて得られている知見を記載すること。

なお、ゲノム編集等を用いる技術については、種差による作用の違い等から、非臨床試験まででは、十分に off-target 作用を評価することが困難であり、臨床適用によって初めて顕在化する毒性が出てくる可能性もあり、臨床適用の初期においては慎重な投与とモニタリングが必要な場合もある。

(4) 臨床試験の成績の総括

臨床研究として実施する場合には、実施しようとする研究との違いや留意点の観点から、研究を実施できるとした根拠を説明すること。研究以外で実施する場合には、研究以外で実施できるとした根拠について説明すること。

3 再生医療等を受ける者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料

目的とする部位に投与する場合等に特殊な機器や医療材料を用いる場合には、その構造、機能及び安全性について説明すること。当該機器や医療材料を用いて海外で実施された試験等の結果があればその結果についても説明すること。

第5 その他必要な事項

その他記載すべき事項があれば記載すること。