



AAVベクター製品の生殖細胞を介した次世代移行リスク及び生殖発生毒性評価

佐々木 正徳^{*1}, 三井田 宏明^{*2, *6}, 太田 哲也^{*3, *6}, 木下 潔^{*4, *6}, 奈良岡 準^{*5, *6}, 後藤 浩一^{*2}, 高木 観^{*3}, 川崎 秀吉^{*5}, 直田 みさき^{*7, ※}, 櫻井 陽^{*7, ※}, 小野寺 雅史^{*8}, 内田 安則^{*9}, 山下 拓真^{*9}, 吉田 徳幸^{*9}, 山本 武範^{*9}, 井上 貴雄^{*9}

Evaluation of Germline Transmission Risk and Reproductive/Developmental Toxicity of AAV Vector Products

Masanori SASAKI^{*1}, Hiroaki MIIDA^{*2, *6}, Tetsuya OHTA^{*3, *6}, Kiyoshi KINOSHITA^{*4, *6}, Hitoshi NARAOKA^{*5, *6}, Kohichi GOTO^{*2}, Kan TAKAGI^{*3}, Hideyoshi KAWASAKI^{*5}, Misaki NAOTA^{*7, ※}, Akira SAKURAI^{*7, ※}, Masafumi ONODERA^{*8}, Yasunori UCHIDA^{*9}, Takuma YAMASHITA^{*9}, Tokuyuki YOSHIDA^{*9}, Takenori YAMAMOTO^{*9} and Takao INOUE^{*9}

1. はじめに

「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」¹⁾ 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」(指針)では、ベクターを直接生体に投与する場合、①生体内分布試験により生殖細胞への分布が認められた場合には、②生殖細胞の染色体への組み込みリスクについて科学的に適切な

- * 1 中外製薬株式会社 安全性バイオサイエンス研究部 中外ライフサイエンスパーク横浜 神奈川県横浜市戸塚区戸塚町216 (〒244-8602)
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Chugai Life Science Park Yokohama, 216 Totsukacho, Totsuka-ku, Yokohama City, Kanagawa 244-8602, Japan
- * 2 第一三共株式会社 安全性研究所 東京都江戸川区北葛西1-16-13 (〒134-8630)
Daiichi Sankyo Co., Ltd., 1-16-13 Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan
- * 3 田辺三菱製薬株式会社 創業本部 安全性研究所 神奈川県藤沢市村岡東2-26-1 湘南ヘルスイノベーションパーク (〒251-8555)
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Shonan Health Innovation Park, 2-26-1 Muraoka-Higashi, Fujisawa-shi, Kanagawa 251-8555, Japan
- * 4 MSD株式会社 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア (〒102-8667)
MSD K. K., Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudankita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, Japan
- * 5 アステラス製薬株式会社 つくば研究センター 茨城県つくば市御幸が丘21 (〒305-8585)
Astellas Pharma Inc., Tsukuba Research Center, 21 Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8585, Japan
- * 6 日本製薬工業協会 東京都中央区日本橋本町2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング (〒103-0023)
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Nihonbashi Life Science Bldg., 2-3-11 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan
- * 7 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル (〒100-0013)
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shin-Kasumigaseki Bldg., 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan
- * 8 国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 大阪府吹田市山田丘2-1 (〒565-0871)
Graduate School of Engineering, the University of Osaka, 2-1 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan
- * 9 国立医薬品食品衛生研究所 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26 (〒210-9501)
National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan
- ※ 本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

手法を用いて評価することとされている。ベクター遺伝子の生殖細胞を介した次世代移行は、遺伝子治療用製品特有の潜在的リスクであるが、非臨床における評価方法は確立しておらず、試験実施の要否判断を含めて開発者によりケースバイケースで対応されているのが現状である。また、既承認アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター製品の生殖発生毒性評価では、通常の医薬品とは異なる試験で評価が行われている（本特集の太田哲也ら²⁾の稿を参照）。

このような背景から、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（2024年12月6日開催）³⁾では、パネルディスカッションにおける議題のひとつとして「AAVベクター製品の生殖細胞を介した次世代移行リスク及び生殖発生毒性評価」が取り上げられた。本稿では、パネルディスカッションで議論された内容を、論点を整理して紹介する。

なお、腫瘍形成及びがん化についても、同じ遺伝子組込みに起因する毒性であるが、本稿では生殖細胞における遺伝子組込みに焦点を絞って記載する。遺伝子組込み評価の一般原則、並びに腫瘍形成及びがん化の可能性に関する議論については、本特集の川崎秀吉ら⁴⁾の稿を参照されたい。

2. 遺伝子治療用製品の生体内分布評価

指針¹⁾では、「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、「遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方」について」（令和5年10月23日付け医薬機審発1023第1号厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知）を参考に、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。更に、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。」とされている。

遺伝子治療用製品の生体内分布評価の詳細については、ICH S12ガイドライン⁵⁾を参照いただきたい。

3. 意図しない遺伝子組込みリスクの評価

指針¹⁾では、「ベクターを直接生体に投与する場合、生体内分布試験により生殖細胞への分布が認められた場合には、生殖細胞の染色体への組込みリスクについて科学的に適切な手法を用いて評価すること。ただし、がん等の生命を脅かす疾患で、長期間の余命が期待できない患者を対象とする場合においては、必ずしも生殖細胞の染色体への組込みリスクの評価を求めるものではない。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込みリスクに対応するための基本的考え方」⁶⁾を参考にすることが望ましい。」とされている。

ICH見解⁶⁾の非臨床生体内分布試験に関する主な記載は、以下のとおりである。

- ・ベクターが生殖組織で検出された場合は、検出されたベクター量が経時的に減少し、検出限界以下になるかどうかを調べる動物試験の実施が必要となる（分布の一過性を確認）。生殖組織にベクター配列が持続的に検出された場合、生殖細胞へ遺伝子が導入されているか否かを明らかにする必要があるかもしれない。
- ・可能なかぎり、生殖組織の検査を実施して、ベクターが生殖細胞内に存在するのか、あるいは非生殖細胞（例えば、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、白血球など）内に存在するのかを検討すべきである。雄動物の場合、精子形成サイクルの期間に考慮し、異なる時点で精子を分析することによって評価可能である。
- ・ベクターの持続的な検出が非生殖細胞のみに限局している場合や、精子でのベクター配列の検出が一過性の場合には、おそらく生殖細胞への組込みが起こっていないと考えられる。雌動物の場合には、ベクターが一つの卵細胞で検出された場合、すべての卵細胞に分布していると現在のところ解釈すべきである。

Table 1 既承認 AAV ベクター製品における動物を用いた繁殖試験
(次世代移行リスク及び生殖発生毒性評価)

製品名 [一般名]	試験内容	評価結果
Glybera ^{®9)} [Alipogene tiparvovec]	雌雄マウス 単回投与4週後に交配	・胎児におけるベクターDNA 検出なし ・母動物及び胎児毒性なし
Hemgenix ^{®10)} [Etranacogene dezaparvovec]	雄マウス 単回投与6日後に無処 置雌マウスと交配	・投与20日後の雄性生殖器及び精子でベクターDNA 検出 ・母動物生殖器及び胎児におけるベクターDNA 検出なし ・交尾及び受胎率、妊娠パラメータ及び胎児重量に有害影 響なし
Roctavian ^{®11, 12)} [Valoctocogene roxaparvovec]	雄マウス 単回投与4日又は37日 後に無処置雌マウスと 交配	・投与14日又は50日後の精巣でベクターDNA 検出 ・出生児の肝臓におけるベクターDNA 検出なし ・交尾率、母動物の行動及び受胎率に影響なし、出生児の 一般状態、体重及び剖検における異常なし

公表された資料に基づく情報であり、各試験についての詳細は不明である

- ・ベクター配列が持続的に卵細胞又は精子から検出された場合は、各規制当局と議論する必要がある。

なお、欧州規制当局から発出されているガイドライン⁷⁾では、ゲノム挿入しうるベクター製品を生殖可能な患者に投与する場合、親世代の生殖能や次世代の発達を評価する発生毒性試験 (developmental toxicity studies) 又は繁殖試験 (breeding studies) を実施する必要があるかもしれないとの記載がある。

4. 遺伝子治療用製品の生殖発生毒性試験

指針¹⁾では、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する (Fertility and Early Embryonic Developmental, FEED) 試験は、一般毒性試験の病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。胚・胎児発生に関する (Embryo-Fetal Development, EFD) 試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する (Pre- and Postnatal Developmental, PPND) 試験については、適用患者集団、遺伝子治療用製品等の生物学的特性 (例えば一般毒性、薬理作用、曝露量、生体内分布、胎盤通過性、組織・細胞への指向性等) を踏まえて、試験実施の必要性を検討する必要がある」とされている。具体的な試験方法は、医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン (ICH S5 (R3))⁸⁾を参考にすること

ができる。

なお、次項に示すとおり、これまでに承認されている AAV ベクター製品において、医薬品のガイドラインに準じた FEED, EFD 及び PPND 試験が実施されたものはない。

5. 既承認 AAV ベクター製品における評価事例

遺伝子治療用製品として使用される組換え AAV ベクターは、一般的に *rep* 遺伝子及びカプシド産生に関与する *cap* 遺伝子を導入遺伝子に置換しているため、Rep タンパク質に依存したゲノム組込み機構を喪失しており、ほとんどのベクターDNAは、宿主細胞の核内でエピソームとして存在していると考えられている。しかし、組換え AAV においても、低頻度ながらもランダムな宿主ゲノムへの遺伝子組込みが起こることが報告されており (本特集の川崎秀吉ら⁴⁾の稿を参照)、AAV ベクター製品の生殖細胞への遺伝子組込みによる次世代移行リスクが懸念される。

既承認 AAV ベクター製品では、一般毒性試験における生体内分布評価の結果に基づき、ベクターDNAの次世代移行リスク評価 (生殖発生毒性評価を含む) として、限られた製品において動物を用いた単回投与による繁殖試験が実施されている (本特集の太田哲也ら²⁾の稿を参照)。試験内容及び評価結果⁹⁻¹²⁾をまとめて Table 1 に示す。いずれの製品に

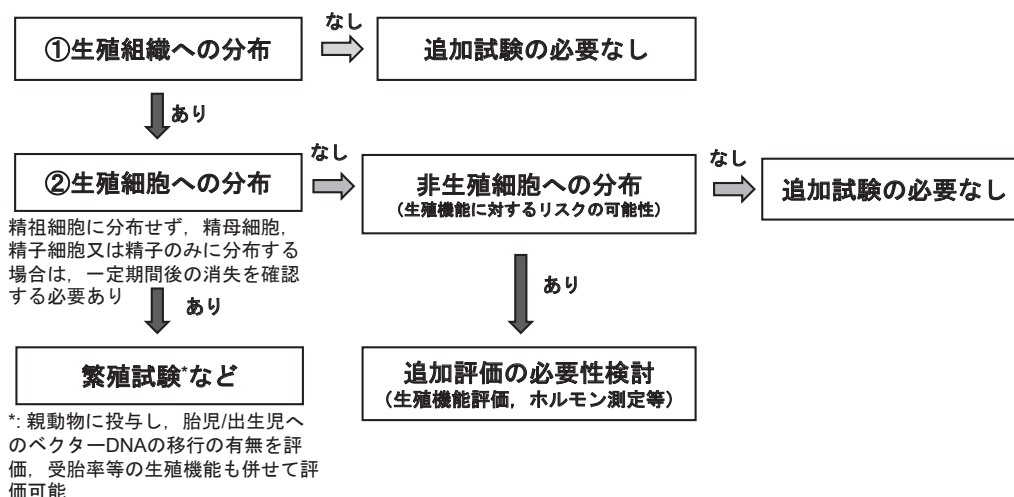


Fig. 1 AAVベクター製品（単回投与）の生殖細胞を介した次世代移行リスク及び生殖発生毒性に関する非臨床評価フロー

においても、胎児/出生児組織又は雌（母動物）生殖器からベクターDNAは検出されなかった。また、生殖細胞への遺伝子組込み評価は実施されていない。

が示唆されない場合は、追加の非臨床評価は不要と考えられる。

パネルディスカッションでは、上記の評価フロー案をベースとして、具体的な評価の詳細について議論を行った。

6. AAVベクター製品の生殖細胞を介した次世代移行リスク及び生殖発生毒性評価に関するパネルディスカッション

6.1 非臨床における評価フロー案

指針¹⁾及び既承認AAVベクター製品の非臨床評価に関する情報を踏まえ、「致死性ではない疾患を対象とした単回投与のAAVベクター製品の開発」を想定した場合の非臨床評価フローをFig. 1のように考えた。

Fig. 1に示すとおり、①生殖組織へのベクターDNA分布の有無、及び②生殖細胞へのベクターDNA分布の有無に基づき評価方針が変わり、①、②の両方が確認された場合は、動物を用いた繁殖試験等の実施についての考慮が必要となる。また、②で非生殖細胞（セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、血管内皮細胞、白血球など）のみへの分布が確認された場合は、一般毒性評価及び作用機序等を踏まえて追加評価（生殖機能、ホルモン産生等）の必要性を検討する必要がある。①で生殖組織への分布がない場合、又は②で生殖細胞への分布がなく、一般毒性評価及び作用機序等から生殖機能に対するリスク

6.2 生殖組織へのベクターDNAの分布がないと判断する基準について

疑問：「親動物の生殖組織にベクターDNAが分布しなければ生殖細胞への遺伝子組込み及び次世代移行リスクは考慮する必要がないと言えるが、生殖組織へのベクターDNAの分布がないと判断する際の基準をどう考えるべきか」について疑問が生じた。

例えば、「qPCR等の測定法の検出限界未満であることが基準となるか」、あるいは「肝臓などの主要な分布組織又は薬効標的組織と比較して分布量が極めて低い（例えば 10^{-3} 未満等）ことを基準とすることができるか」などが考えられた。

議論：生殖組織へのベクターDNAの分布は次世代に影響しうるため、その検出の有無を確認することは重要である。全身投与に比べ、局所投与の場合は生殖組織へ分布するリスクは低くなるが、いずれにしても分布の有無が繁殖試験等の追加評価の必要性判断の基準となる。

生殖組織への分布がないことの判断基準の一つとして、「qPCR等の測定において検出限界未満であること」が考えられる。この点については、FDAから発出されているガイダンス¹³⁾に記載されている定

量下限の基準（50 copies/ μ gゲノムDNA以上）をクリアしているqPCRの系で測定し、定量下限未満であるなら分布がないと判断することは妥当と考えられる。なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、その時点の科学的水準に照らし合わせて妥当であれば受け入れている。

検出量が極めて低い場合であっても、検出されれば生殖組織に分布することは否定できない。ただし、持続的な分布の有無もリスクを考える上で重要であり、qPCRで持続的な分布が認められない場合は、生殖組織を構成する細胞には組み込まれていないと判断しても差し支えないと思われる。生殖組織中のベクターDNAが経時的に減少し、一定期間後に、定量下限を下回るレベルまで減少する見込みであることを確認することが重要であろう。

結論：一定の性能が担保された測定系（qPCR等）において、生殖組織中のベクターDNAが定量下限未満であることに基づき、「分布なし」と判断することは可能と考えられる。検出された場合は「分布あり」の判断となるが、ベクターDNAが経時的に減少することを確認することが、リスク評価において重要である。

6.3 雄性生殖細胞へのベクターDNAの分布がないと判断する基準について

疑問：生殖組織に分布することが確認された場合、次に考える重要な点は生殖細胞に分布するか否かである。雄性生殖細胞における分布について、「*in situ* hybridization（ISH）法で間質等には分布するが、精細管内に分布が認められないことが確認できれば、生殖細胞への分布はないと判断できるか」、「精細管内に分布が認められた場合、分布する細胞の種類によって繁殖試験の必要性の有無が変わるか」、「生殖細胞への分布の有無判断に追加で検証すべき項目があるか（例：精液中の持続的なベクターDNAの有無の確認等）」などの疑問が生じた。

議論：ISH法は、組織中における特定配列の核酸（DNA及びRNA）の局在を評価できる有用な手法であるが、この方法は、組織の固定処理やプローブの設計、ハイブリダイゼーション条件などが実験結果に影響するため、注意が必要である。また、定性的な手法であり、感度が十分でない場合は、精細管と間質における分布の区別や、幹細胞に相当する精祖

細胞への分布の有無の正確な判定が難しい可能性も考えられる。このことから、精液中のベクターDNAのqPCRによる測定など、他の手法と組み合わせて評価することが適切と考えられる。

精細管内に分布が認められた場合、どの細胞に分布しているかが重要である。精祖細胞に分布していれば生殖細胞系への組込みリスクがあるが、精母細胞、精子細胞又は精子のみの分布であれば、精子形成サイクルを経ることによりベクターDNAは減衰すると考えられる。精液中のベクターDNAの持続的な検出がなければ、次世代移行リスクが低いことを補足するデータとなり得るだろう。

結論：ISH法は雄性生殖細胞におけるベクターDNAの局在（特に精祖細胞とそれ以外の細胞への分布の区別）を確認する手法として有用であるが、定性的評価であることに留意が必要である。精液中ベクターDNAのqPCRによる経時的測定等と組み合わせた評価が、より適切と考えられる。

6.4 雌性生殖細胞へのベクターDNAの分布がないと判断する基準について

疑問：雄性生殖細胞の場合、上述のように精祖細胞への分布の有無や精液中のベクターDNAの持続的検出などを基に次世代移行リスクを考察したが、「雌性生殖細胞ではどのように考えるべきか」という疑問が生じた。

議論：ベクターDNAが雌性生殖器で検出された場合は、雄と同様に、検出されたベクター量が経時的に減少し、定量下限未満になるかどうかを確認することが必要である。雌性生殖細胞（卵細胞）への分布の有無については、ISH法による評価が有用である。ベクターDNAの分布が卵細胞で確認された場合、基本的に経時的減衰は起こらないので次世代移行リスクがあると考えられ（3項参照）、動物を用いた繁殖試験の必要性を検討すべきであろう。なお、リスク評価の上では分布量の観点も重要であり、雌性生殖組織（卵細胞を含む）における絶対的な分布量や肝臓など分布が多い組織と比較した相対的な分布量は、リスク評価の際に有用な情報となるだろう。

また、AAVベクターはそもそも組込み頻度が低く、雌の卵細胞の一部にベクターDNAの分布が認められたとしても、ほとんどの卵細胞は排卵されず

に退行することを考慮すると、一般的な動物試験の規模（げっ歯類を用いた生殖発生毒性試験における1群あたりの母動物数：16～20例⁸⁾）での繁殖試験では、ベクターDNAの卵細胞を介した次世代移行及びそれに伴う有害性リスクを検出するには不十分と考えられる。

結論：ISH法等の手法を用いて、卵細胞へのベクターDNAの分布の有無を確認する。分布が確認された場合は、動物を用いた繁殖試験の実施を考慮する必要があるが、卵細胞への組み込みによる次世代移行リスクが十分に評価できない可能性が高いことも考慮する必要がある。

なお、PMDAは、特段の懸念がない場合は、動物を用いた繁殖試験の実施を積極的に求めている。

6.5 繁殖試験の実施時期について

疑問：生殖細胞を介した次世代移行リスクが想定される場合、動物を用いた繁殖試験の必要性を考慮すべきであるが、その実施時期に関する疑問が生じた。安全性に関する重要情報であり、リスクが否定できない場合は、初めてヒトに投与される臨床試験（第I相試験）の前までに繁殖試験の実施が必要となるだろうか。

議論：繁殖試験の必要性に関する検討は必要であるが、疾患の重篤性を考慮した場合、必ずしも第I相試験の前までに試験が必要ということではない。治験においては、治験製品投与に先立ち被験者への潜在的风险に関して説明が行われ、また、被験者が当該説明を理解した上で、治験への参加の同意を取得すること、及び避妊等の安全対策を実施することで治験の実施が可能である場合も考えられる。生殖細胞を介した次世代移行による安全性リスクが否定できない場合は、製品上市時までに試験を実施する必要があるかもしれない。既承認製品の情報なども含めて、繁殖試験実施の意義やタイミングを検討する必要がある（当局相談含む）と考えられる。

結論：動物を用いた繁殖試験は第I相試験までに必ずしも実施する必要はないが、生殖細胞を介した次世代移行による安全性リスクが否定できない場合は、製品上市時までに試験を実施する必要があるかもしれない。

6.6 非生殖細胞のみにベクターDNAの分布が確認された場合の生殖発生毒性に関する追加評価の必要性について

疑問：ISH法で生殖細胞に分布せず、非生殖細胞のみにベクターDNAの分布が確認された場合であっても、一般毒性試験で生殖組織に病理学的変化がない場合は生殖機能に対する影響のリスクは相対的に低くなると考えられる。一方、ICH S12ガイドライン⁵⁾では、「遺伝子治療用製品が生殖腺組織中の非生殖系列細胞（例：白血球、セルトリ細胞、ライディッシュ細胞）で持続的に検出され、特にこれらの細胞が生殖に重要である場合には、影響を受けた非生殖系列細胞の機能に対する潜在的な影響についての更なる検討が必要となりうる」との記載がある。「この記載に従って非生殖細胞の機能に対する更なる検討が必要か」、「逆転写PCRでベクターDNA由来のmRNAが検出されなければリスクはないと判断できるか」、「非生殖細胞に持続的な分布と発現が認められたが病理学的変化がなく、性ホルモン分泌能への影響もない場合、生殖機能への影響がなくリスクなしと判断できるか」、「逆に性ホルモン分泌能に変化があった場合、生殖機能に関する更なる追加評価が必要となるか」などの疑問が生じた。

議論：一般毒性試験で生殖組織に病理所見がないことは、説明材料の一つにはなるが、発現タンパク質が生殖機能に影響を及ぼす可能性が高いと考えられる場合は、追加評価の必要性を検討すべきであると考えられる。発現タンパク質の機能からリスク懸念が高い場合でも、生殖組織において当該タンパク質が検出されなければリスクはないと考えることは可能であるが、「検出されない＝発現がない」と判断する際は検出感度に留意が必要である。発現タンパク質の推定最小薬理作用量（MABEL）などを考慮し、十分な感度で評価できていることを示せることが望ましい。性ホルモン分泌能への影響の有無も説明材料の一つにはなるが、やはり発現タンパク質の機能を踏まえた判断が必要と考えられる。

結論：一般毒性評価の結果及び非生殖細胞におけるベクターDNA由来発現タンパク質の機能及び発現量を考慮の上、リスクの程度により追加評価（生殖機能、ホルモン測定等）の可否を判断する必要がある。

7. 終わりに

AAVベクター製品の非臨床安全性評価のうち、本稿では「AAVベクター製品の生殖細胞を介した次世代移行リスク及び生殖発生毒性評価」を扱った。

生殖発生に対する影響の評価は化学合成医薬品でも重要な項目であるが、AAVベクター製品の場合は、特にベクターDNAが生殖細胞や非生殖細胞に分布して生殖組織や機能に影響を与えたり、次世代移行して影響を与えたりする可能性が考えられることから、遺伝子治療用製品に特化した考え方でリスク評価を行う必要がある。既承認AAVベクター製品の一部では、非臨床評価として動物を用いた繁殖試験が実施されていたが、試験における使用動物数の限界により、ベクターDNAの次世代移行及びそれに伴う有害性リスクの有無を適切に判断することが難しい可能性も考えられ、臨床試験における患者由来試料（精液等）の評価を含めて、総合的に評価する必要があると考えられた。また、発現タンパク質の生殖機能に及ぼす影響や、適応疾患におけるリスクベネフィットも含めて総合的にリスク評価内容や評価タイミングを決定することが重要である。

なお、パネルディスカッションで得られた結論は、シンポジウムで議論した時点でのものであり、今後得られる知見や科学の進歩によって変わり得ることに留意が必要である。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長。遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について。薬生機審発0709第2号，令和元年7月9日（一部改正，医薬機審発1023第2号，令和5年10月23日）。
- 2) 太田哲也，三井田宏明，木下潔，奈良岡準，綾高宏，殿村優，本山径子，藤原由佳理，和泉智子。既承認AAVベクター製品の非臨床安全性評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス。2025, 56(5), p.351-362。
- 3) 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。国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ。http://www.nih.go.jp/mtgt/section2/kakusanRSSymp20.pdf (accessed 2025-06-23)。
- 4) 川崎秀吉，三井田宏明，奈良岡準，太田哲也，木下潔，後藤浩一，高木観，佐々木正徳，直田みさき，櫻井陽，小野寺雅史，内田安則，山下拓真，吉田徳幸，山本武範，井上貴雄。AAVベクター製品の遺伝子組込み評価並びに腫瘍形成及びがん化の可能性の評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス。2025, 56(5), p.370-376。
- 5) 厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長。「遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方」について。医薬機審発1023第1号，令和5年10月23日。
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，医療機器・再生医療等製品担当参事官室。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な考え方」について。事務連絡，平成27年6月23日。
- 7) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Non-clinical Testing for Inadvertent Germline Transmission of Gene Transfer Vectors. 16 November 2006. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-06/guideline-non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors-ema.pdf> (accessed 2025-08-19)。
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長。「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について。薬生薬審発0129第8号，令和3年1月29日。
- 9) Glybera®: EPAR-Product Information. Last updated: 10/07/2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera> (accessed 2025-07-07)。
- 10) Hemgenix®: Summary Basis for Regulatory Action. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. November 22, 2022. <https://www.fda.gov/media/164094/download> (accessed 2025-07-07)。
- 11) Roctavian®: Summary Basis for Regulatory Action. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. June 29, 2023. <https://www.fda.gov/media/170455/download> (accessed 2025-07-07)。
- 12) Fonck, C.; Su, C.; Arens, J.; Koziol, E.; Srimani, J.; Henshaw, J.; Van Tuyt, A.; Chandra, S.; Vettermann, C.; O'Neill, C. A. Lack of germline transmission in male mice following a single intravenous administration of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy. *Gene Ther.* 2023, 30, p.581-586. doi: 10.1038/s41434-022-00318-5.
- 13) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. January 2020. <https://www.fda.gov/media/113768/download> (accessed 2025-08-11)。