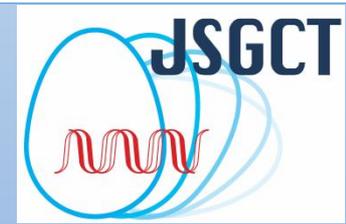


“Current Status of Gene Therapy in Japan - Regulatory Issues”

日本の遺伝子治療における規制面での現状

山口照英(金沢工業大学/日本薬科大学)

内田恵理子(国立医薬品食品衛生研究所)



Disclosure of COI

Authors : Teruhide Yamaguchi, Eriko Uchida

I have no COI with regard to our presentation.

本日のお話

- 国際調和
 - ICH Biodistribution
- 臨床研究法へ適用
- ゲノム編集

International harmonization except for ICH framework (ICH外の枠組みでの規制調和の進展)

IPRP(国際薬事規制当局プログラム)で再生医療等製品の規制調和を推進
第12回薬事規制当局サミットの合意を踏まえ、「細胞治療WG」と「遺伝子治療WG」でそれぞれ実施

2018会合で、ウイルスベクター等を用いた遺伝子治療製品を人に投与したときの生体内分布(biodistribution)を評価するための試験デザイン・手法について科学的考え方をまとめたリフレクションペーパー※を合意(遺伝子治療WG)

今後、IPRPウェブサイトで公表予定。また、ICHガイドライン化を検討予定。

※ ”Expectations for Biodistribution (BD) Assessments for Gene Therapy (GT) Products”



Biodistribution RP

Publication(s)

Reflection paper: Expectations for Biodistribution (BD) Assessments for Gene Therapy (GT) Products

http://development.iprp.backend.dev6.penceo.com/sites/default/files/2018-09/IPRP_GTWG_ReflectionPaper_BD_Final_2018_0713.pdf

Mol Ther Methods Clin Dev. 2016; 3: 16022.

Published online 2016 Apr 20. doi: 10.1038/mtm.2016.22

PMCID: PMC4837973

Biodistribution studies: understanding international expectations

File(s)

[GTWG - Mandate Document, dated 17 October 2018](#)

Members list

IPRF BD EDITING member

A new ICH guideline on Biodistribution

Posted 14 June 2019 | By [Zachary Brennan](#)

Regulators from Argentina, Israel, Jordan and Saudi Arabia were recently approved by the International Council for Harmonisation (ICH) Assembly as Regulatory Observers. The approvals came at a meeting from 1-6 June in Amsterdam.

ICH said the meeting was its largest biannual meeting ever and that progress was made on existing guidelines, training materials to support guideline implementation, the details of an ICH meeting in Silver Spring, MD, on 31 October on the revision of the guideline ICH E8 on clinical trials, and the council decided to work on four new topics.

The four new topics for ICH harmonization include:

- Q5A(R2) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin**, which is proposed as an update and to expand the scope of the guideline to include new biotech products, such as viral-like particles and viral-vectored particles.
- A new Guideline on Non-clinical Biodistribution Studies for Gene Therapy Products, which will “recommend types of the nonclinical studies with which collection of biodistribution data is considered informative and/or necessary to support dosing in early clinical trials, and which will provide guidance on the design of the studies. This will result in streamlined development of the gene therapy products with higher scientific rigor while minimising the unnecessary use of animals.”**

ICH also said it plans to publish on its website the results of a survey conducted this year on monitoring the adequacy of implementation and adherence to ICH guidelines. In addition, ICH is holding a public stakeholder meeting in Tokyo on 25 July 2019.

Impact of BD Guideline for Gene Therapy

- ウイルスベクターがどのような生体分布(BD)をし、かつその持続性や消長を解析することにより、非臨床試験をどのようにデザインするか
- ウイルス排出を予測し、どのような排出試験を実施するかをデザインする
- 第3者への伝播リスクや第1種使用におけるモニタリングをデザイン

遺伝子治療製品の指針

生体内分布

遺伝子治療用製品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、ヒトでの安全性や生殖細胞への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。

本日のお話

- 国際調和
 - ICH Biodistribution
- 臨床研究法へ適用
- ゲノム編集

遺伝子治療臨床研究に関する指針改正のポイント

臨床研究法との関係

「臨床研究法」に規定される遺伝子治療等臨床研究を実施する場合、臨床研究法の遵守すべき規定に加えて、改正指針の第1章、第3章に規定される項目を遵守する必要がある。

遺伝子治療等臨床研究に関する指針改正案

第1章 総則

第2章 遺伝子治療等臨床研究に関し遵守すべき事項等

第3章 臨床研究法に定める臨床研究に該当する遺伝子治療等臨床研究に関し遵守すべき事項等

第3章において、臨床研究法による規定の他に、指針の上乗せとして遵守すべき事項

○ 有害事象発生時の手続き

「疾病等」という介入治療との因果関係がある事項のみを報告の対象としているが、指針では、「有害事象」として因果関係の有無に関わらず報告の対象としている。

○ 試料及び情報、倫理審査委員会の審査資料の保管期間を10年間とする

遺伝子治療等を行う事での身体への影響を長期間フォローする必要があるため、臨床研究法に規定される保管期間よりも長期間となっている。

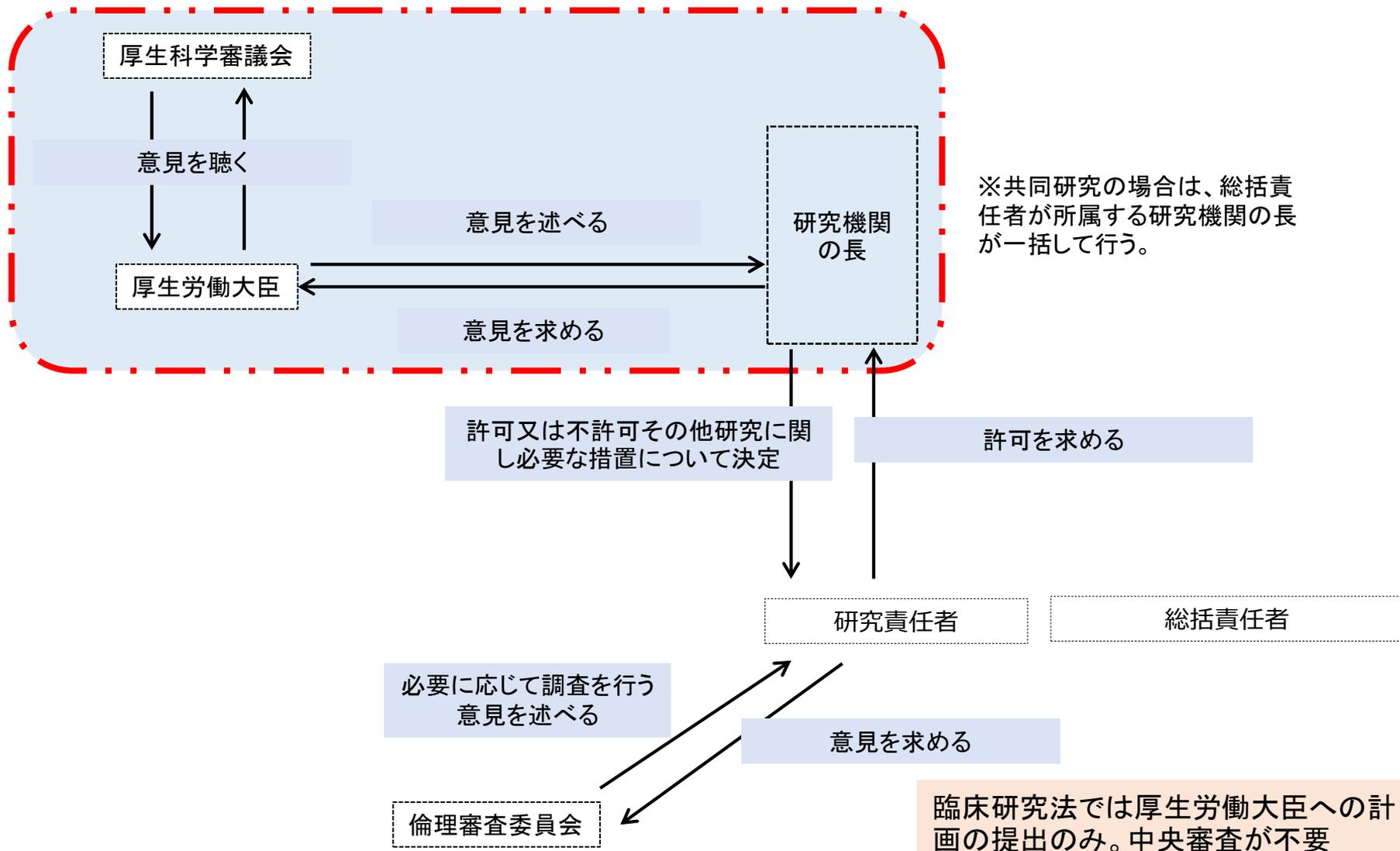
○ 海外への試料・情報を提供する場合の手続き

海外への試料・情報を提供する場合の手続きについて、指針で規定している。

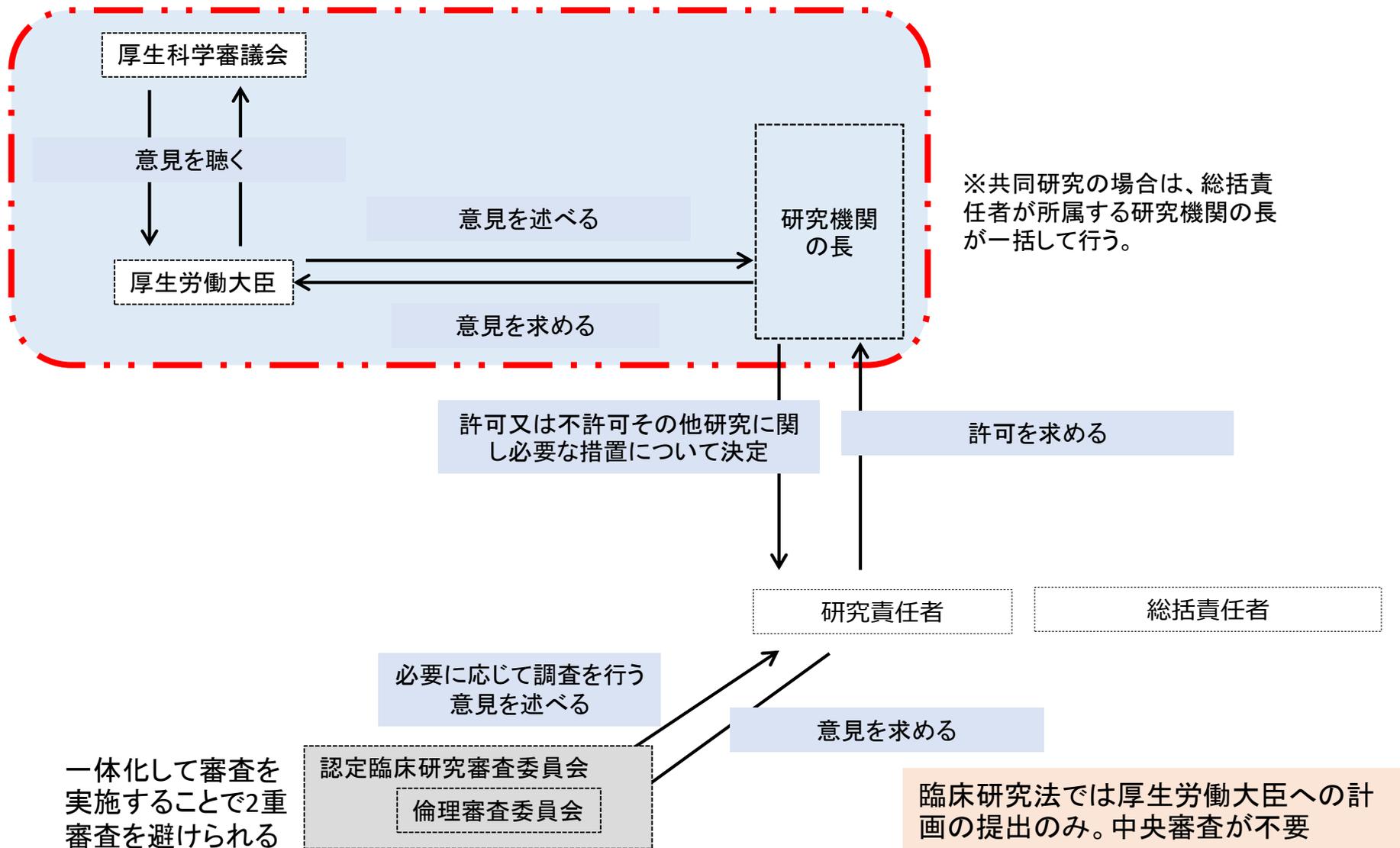
○ 厚生労働大臣への意見を求める手続き

遺伝子治療等臨床研究の実施や研究計画書の変更にあたっては、臨床研究法の手続きに加え、指針においては、大臣に意見を求めるよう規定している。

研究計画書の作成及び研究計画書の変更（軽微な変更を除く） 臨床研究法への対応



研究計画書の作成及び研究計画書の変更（軽微な変更を除く） 臨床研究法への対応



重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのある有害事象
- (3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる有害事象
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのある有害事象
- (6) (1)から(5)までの規定に準じて重篤である有害事象
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

臨床研究法における「疾病等」と定義は同じ。

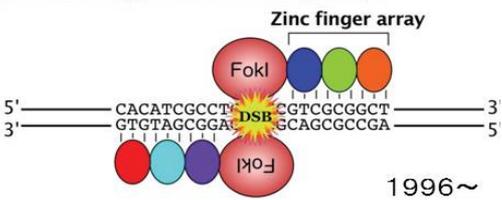
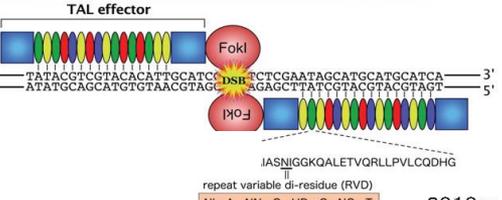
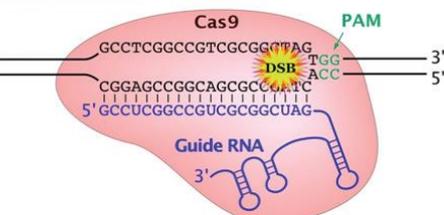
因果関係の有無に関わらず、報告の対象となる。

本日のお話

- 国際調和
 - ICH Biodistribution
- 臨床研究法の適用
- ゲノム編集
 - 遺伝子治療臨床研究
 - Ex-vivo遺伝子治療臨床研究
 - 遺伝子治療製品

ゲノム編集技術について

ゲノム編集技術とは、人工の制限酵素（DNA を切断する酵素）を用いた遺伝子改変技術である。これらの技術を利用することにより、ゲノム上の狙った部位に任意に変異（塩基の置換、挿入又は欠失）を誘導することができる。

主なゲノム編集技術	概要	原理図 (出典：JST-CRDS 調査報告書)
<p>(1) ZFNs (Zinc Finger Nucleases)</p>	<p>制限酵素（タンパク質）を用いて遺伝子を切断する手法。特定の塩基配列に結合する機能を持つ部位（ガイド）と遺伝子を切断する機能を持つ部位（ハサミ）から構成される。</p>	<p>Zinc Finger Nuclease (ZFN)</p>  <p>1996~</p>
<p>(2) TALENs (Transcription Activator Like Effector Nucleases)</p>	<p>制限酵素（タンパク質）を用いて遺伝子を切断する手法。ZFN と同様にガイドとハサミから構成されるが、ZFN に比べガイドをより細かい単位で構築できるので、特定の塩基配列を認識する精度が高い。</p>	<p>Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN)</p>  <p>2010~</p>
<p>(3) CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR Associated Protein 9)</p>	<p>ガイド RNA (核酸) と制限酵素 (タンパク質) を用いて遺伝子を切断する手法。バクテリアの免疫機構が起源であるにも関わらず、多くの生物種で切断活性を示す。ガイド RNA の設計は比較的簡便にできるため、ゲノム編集が容易とされている。</p>	<p>CRISPR-Cas</p>  <p>2010~</p>

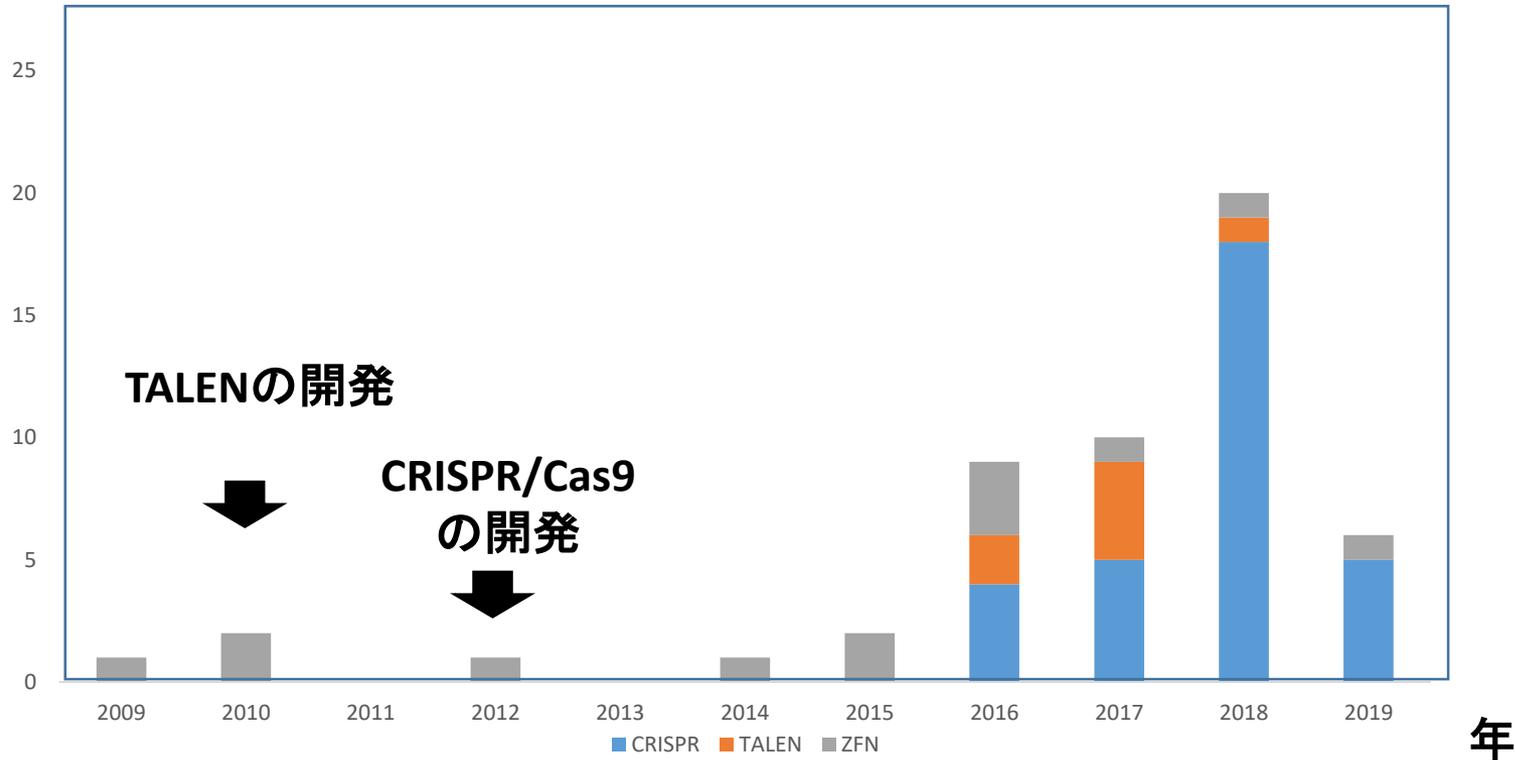
環境省作成資料

ゲノム編集治療の臨床試験登録件数

(ClinicalTrials.gov, 2019.6)

件数

世界的ニア50以上のプロトコールが実施



- 日本ではまだ実施されていないが、海外ではゲノム編集の臨床試験が急増
- CRISPR/Casを用いたゲノム編集による臨床開発が大きな割合を占める
- 多くがex-vivoゲノム編集だがin vivoゲノム編集でも有用性が示唆

Clinicaltrial.govに登録済のゲノム編集臨床試験

受理年	対象疾患	状況	ゲノム編集の種類、導入法			標的細胞・組織・臓器	標的遺伝子	ゲノム編集目的	治験段階
			ZFN	アデノ	ex vivo				
2009	HIV	終了	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1
2010	HIV	終了	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1
2010	HIV	終了	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1/2
2012	HIV	実施中	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1/2
2014	HIV	実施中	ZFN	mRNA	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1/2
2015	HIV	リクルート中	ZFN	mRNA	ex vivo	造血幹細胞	CCR5	KO	Phase 1
2015	HIV	リクルート中	ZFN	mRNA	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1
2016	血友病B	リクルート中	ZFN	AAV	in vivo	肝臓	アルブミン座	遺伝子導入	Phase 1
2016	ムコ多糖症1型	未実施	ZFN	AAV	in vivo	肝臓	アルブミン座	遺伝子導入	Phase 1
2016	ALL、CML	リクルート中	TALEN	mRNA (CARはレンチ)	ex vivo	T細胞	TCR, CD52	KO (UCART19)	Phase 1
2016	非小細胞肺癌	実施中	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2016	子宮頸部前がん病変	未実施	ZFN	plasmid	in vivo	子宮頸部	HPV	KO	Phase 1
2016	小児ALL	リクルート中	TALEN	mRNA (CARはレンチ)	ex vivo	T細胞	TCR, CD52	KO (UCART19)	Phase 1
2016	膀胱がん	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2016	腎細胞がん	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2016	前立腺がん	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2017	ムコ多糖症2型	未実施	ZFN	AAV	in vivo	肝臓	アルブミン座	遺伝子導入	Phase 1
2017	EBウイルス性腫瘍	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2017	パピローマウイルス性子宮頸部上皮内部腫瘍	未実施	TALEN, CRISPR	plasmid	in vivo	子宮頸部	HPV16, HPV18 E7	KO	Phase 1
2017	食道がん	リクルート中	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 2

厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改正(2019. 3)

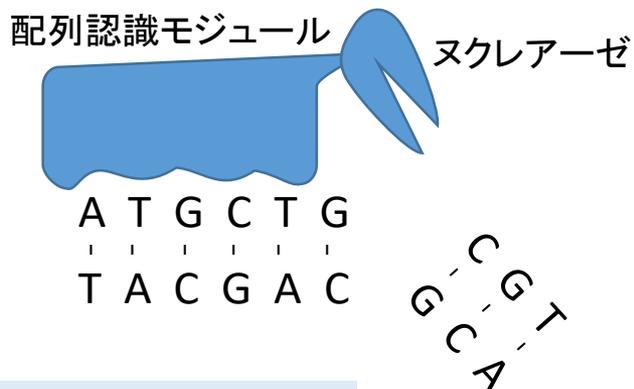
改正の方向性

- 「遺伝子治療等」及び「最終産物」の定義として、外部から遺伝子を導入せずに行うゲノム編集技術を用いる場合を追加。
- 研究計画書の記載事項として、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療等臨床研究に対応するため、研究計画書に記載すべき事項として、遺伝子の改変に用いるタンパク質、核酸等の情報に関する事項を追加。

改正の方向性	現行
「遺伝子治療等」の定義（第二の一）	
この指針において「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること、 及び特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること又は遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること をいう。	この指針において「遺伝子治療等」とは、疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。
「最終産物」の定義（第二の十六）	
この指針において「最終産物」とは、被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれたDNA 及びこれを含むウイルスその他の粒子（以下「組換え遺伝子等」という。） 、 又は特定の塩基配列を標的として遺伝子を改変するために用いるタンパク質若しくは核酸等 をいう。	この指針において「最終産物」とは、被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれたDNA 又はこれを含むウイルスその他の粒子（以下「組換え遺伝子等」という。） 等をいう。
研究計画書の記載事項（第十八）	
①～⑦ （略） ⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 (1) 開発の経緯 (2) 導入する遺伝子 (3) 遺伝子の導入方法 (4) 被験者に投与する最終産物の組成 ⑨ 遺伝子の改変に用いるタンパク質又は核酸等の情報 (1) 開発の経緯 (2) 導入するタンパク質や核酸等 (3) 遺伝子の改変の方法 (4) 被験者に投与する最終産物の組成 ⑩～⑳ （略）	①～⑦ （略） ⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 (1) 開発の経緯 (2) 導入する遺伝子 (3) 遺伝子の導入方法 (4) 被験者に投与する最終産物の組成 (新設) ⑨～⑳ （略）

ゲノム編集の遺伝子治療としての定義及び適用範囲

ゲノム編集による遺伝子切断

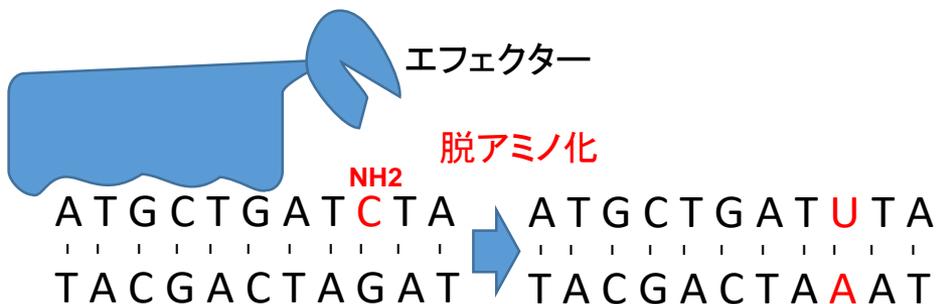


DNA二本鎖切断



欠失による遺伝子
不活化
相同組換え

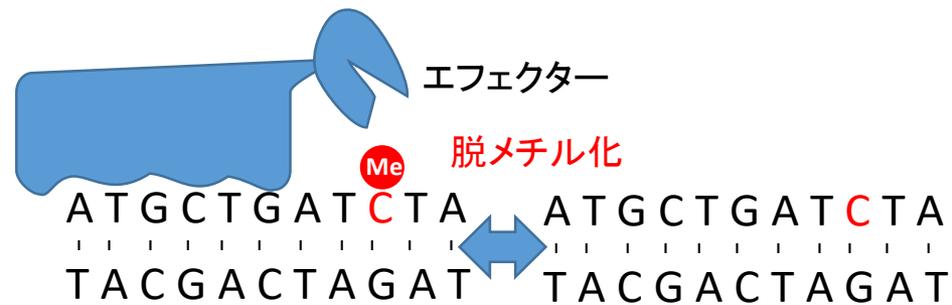
切断しないゲノム編集



脱アミノ化
(デアミナーゼ)
リコンビナーゼ



点変異
組換え



DNAメチル化/
脱メチル化

転写制御因子
ヒストン修飾



遺伝子発現制御

遺伝子治療
の範囲



現時点では含めない
が明確にはせず

Ex vivo遺伝子治療

- 再生医療等に用いられる細胞加工物へのゲノム編集の適用
- 遺伝子治療にかかる定義は遺伝子治療臨床研究指針による
- 遺伝子改変の範囲については新たな定義が必要

現行第2条

2. 遺伝子を導入する操作を行った細胞又は当該細胞に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術（前号に掲げるものを除く。）

改正案1：

2. 遺伝子を導入若しくは**改変**する操作を行った細胞又は当該細胞に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術（前号に掲げるものを除く。）

省令第2条

(第一種再生医療等技術) 第二条の二

「・・・遺伝子を導入又は改変する操作を行った細胞・・・」の文言で対応

※遺伝子治療等臨床研究に関する指針の文言と同じ

- ・Double Stand Break
- ・Single Stand Break
- ・based editing
- ・エピゲノム(メチル化)
- ・ヒストンの修飾

ここまでを対象とする
(遺伝子治療等臨床研究と同じ)

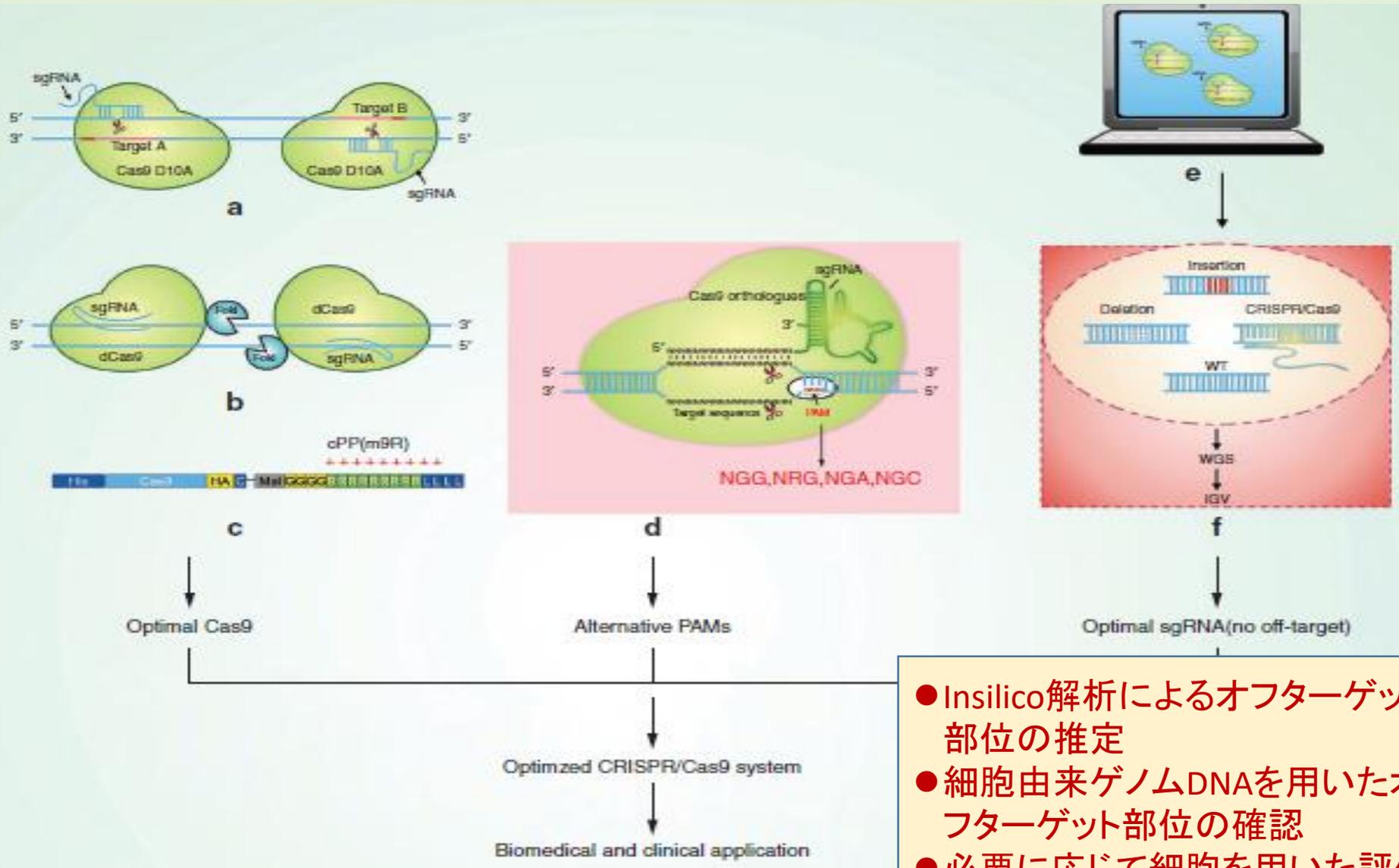
どのように運用するのか?

Ex vivo遺伝子治療(阪大第二)		プロモーター×造血幹細胞 (リスク高)	細胞
第1種	<ul style="list-style-type: none"> ・プラスミド ・ウイルスベクター ・ゲノム編集 (含:タンパク質、核酸) 	<ul style="list-style-type: none"> ・造腫瘍性の評価 ・長期follow up ←特に重要 	iPS
	ゲノム編集を行った細胞をバンク化	ゲノム編集: 細胞側のリスクも考慮 融合タンパク出現の懸念	ゲノム編集を行った細胞をバンク化
第2種 第3種	議論 <ul style="list-style-type: none"> ・タンパク質:細胞外→培地添加物扱い 細胞内:なんらかの操作が必要→リスク? ・mRNA:タンパクの発現が一過性か、持続的かによって リスクは異なる? ・むしろ低分子化合物の方が懸念があるかもしれない 		ゲノム編集以外の <ul style="list-style-type: none"> ・タンパク質(細胞内外) ・mRNA(発現時間によらない) ・核酸 ・低分子化合物 の添加

ゲノム編集による遺伝子改変の懸念点

- オフターゲット作用の安全性
 - オフターゲット作用の検出手法
- P53などのがん抑制遺伝子の変異リスク
- オンターゲット部位の大きな変異や欠失
- 染色体変異リスク(DSB関連)
- ゲノム編集酵素の抗原性
- In vivoゲノム編集における生殖細胞の改変リスク

ゲノム編集の安全性評価: オフターゲット作用の評価



- Insilico解析によるオフターゲット部位の推定
- 細胞由来ゲノムDNAを用いたオフターゲット部位の確認
- 必要に応じて細胞を用いた評価

種々の条件下でのCRISPR/Cas9によるOff-targetをWGS解析による解析からCas9、PAM配列、SgRNAの最適化
 Zhang et al : Off-target effect in CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. Molecular Therapy-Nucleic Acid.4, e264; 2015

オフターゲット効果のリスク

- オフターゲット結合 転写阻害、転写因子等の結合阻害
- オフターゲット切断 DNA損傷、細胞集遅延、細胞死
- オフターゲット変異 遺伝子機能阻害、**がん化**

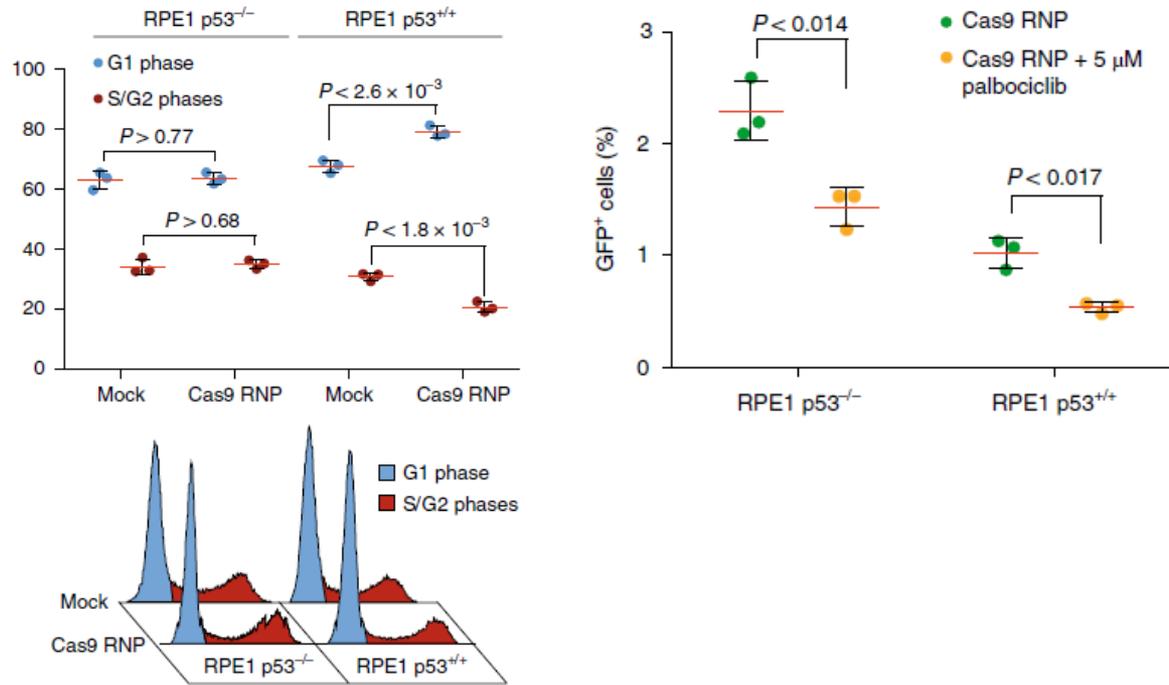
特定認定再生医療等委員会におけるヒト多能性幹細胞を用いる再生医療等提供計画の造腫瘍性評価の審査のポイント

腫瘍関連遺伝子(**Cosmic census + Shibata list**)の**SNV/Indel** 及び**コピー数異常(CNV)**を評価(iPS/ES細胞等由来細胞の評価に適用)

厚生労働省医政局研究開発課長通知 医政研発0613第3号(2016年)

- アデノウイルスやプラスミド等を用いた遺伝子治療においても低頻度ではあるがゲノム編挿入変異は起きていると考えられている
- 非増殖細胞や分化した細胞、CARTなどのがん治療などでは挿入変異や造腫瘍性についてゲノム変異の解析等を求めることはない

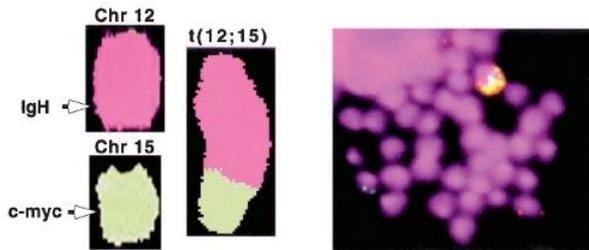
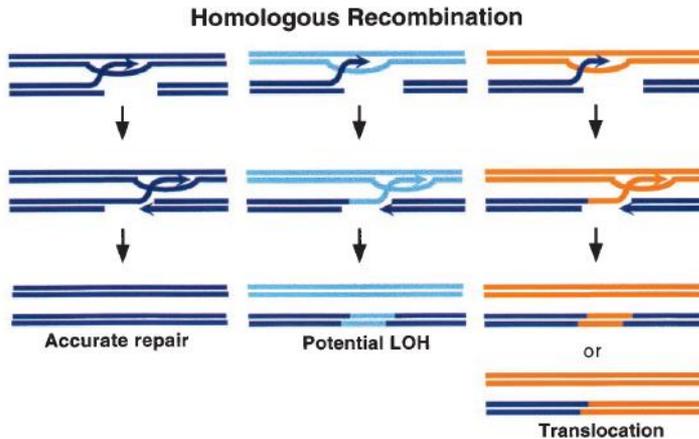
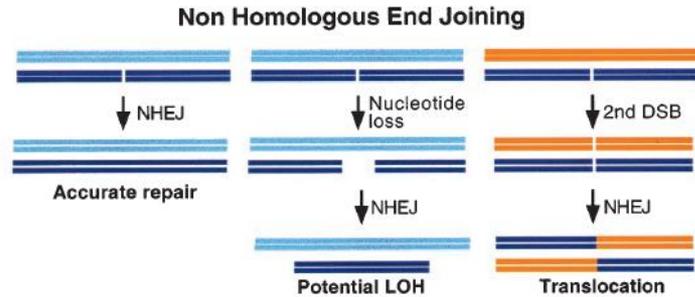
がん抑制遺伝子であるP53はCRISPR・CAS9によるゲノム編集を阻害する ⇒ p53がKOされた細胞で下ゲノム編集が起きやすい



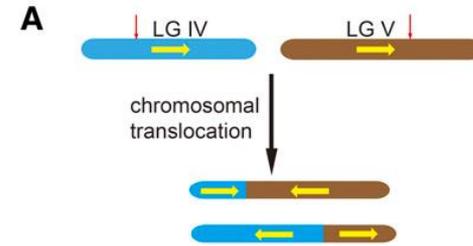
CRISPR/Cas9によるゲノム編集をがん抑制遺伝子であるp53KOヒト網膜細胞に適用すると効率よくゲノム編集できるが、正常細胞ではクリスパーに対抗してがん抑制遺伝子が働き、編集に失敗しやすいことを報告。P53の影響で細胞が死んだり、増殖が停止するという。著者らは、結果としてがん化の恐れが高い細胞が多く残る可能性がある」と指摘

Haapaniemi et al: CRISPR/Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. Nat. Med. 2018
 Ihry et al: p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells Nat. Med. 2018

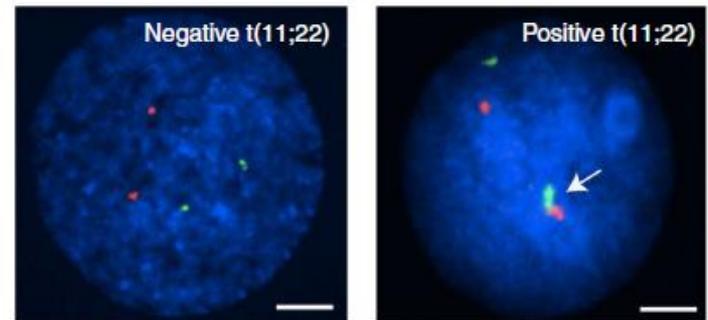
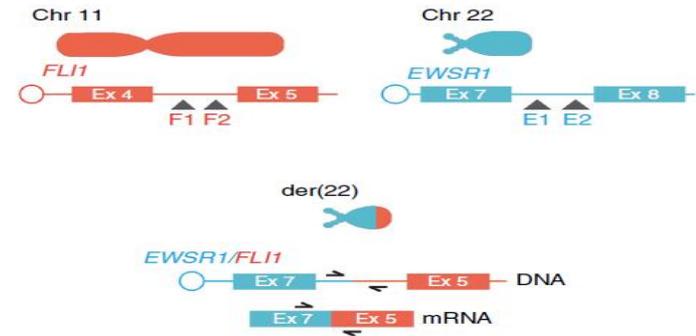
ゲノム編集の安全性評価：染色体転座リスク



Ferguson & Frederick :DNA double strand break repair and chromosomal translocation: Lessons from animal models. *Oncogene* 20: 5572 (2001)



Chen et al: Targeted Chromosomal Translocations and Essential Gene Knockout Using CRISPR/Cas9 Technology in *Caenorhabditis elegans*. *Genome Research* 2017



Torres et al: Engineering human tumour-associated chromosomal translocations with the RNA-guided CRISPR-Cas9 system. *Nature Communications* 2014

従来の遺伝子付加型遺伝子治療とゲノム編集の差異

- 遺伝子治療での造腫瘍性(発ガン)は造血幹細胞にレトロウイルス等の遺伝子挿入能のあるベクターで惹起
 - がん遺伝子に遺伝子発現のためのベクター由来プロモータの挿入
- 従来の遺伝子治療でがん抑制遺伝子のオフターゲット変異が見つかった事例はしられていない(相同組換えと遺伝子KOの違い)
- ゲノム編集はDSBの導入と細胞の遺伝子修復機構に依存⇒DSBによる染色体変異の評価、特に複数のサイトにDSBを導入するケース
- フィラデルフィア染色体のような融合タンパク質の出現リスク

ゲノム編集の他の安全性評価

- ゲノム編集の適用と細胞の特性との関係(造血幹細胞へのゲノム編集)
- インビボゲノム編集による生殖細胞の改変リスク
- 長期ホローアップ(遺伝子挿入能のあるレトロウイルスやレンチウイルスベクターでは遅発性の有害事象の調査が必要):どのように設定するべきか
- 免疫原性:異種抗原であるゲノム編集酵素の抗原性によって引き起こされる可能性

医薬品医療機器総合機構

第29回 科学委員会

平成30年7月3日

ゲノム編集技術について専門部会を立ち上げることを決定。
Concept-Paperを取りまとめる

専門部会名「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療製品開発における課題と品質・安全性評価のための要件」の専門部会：ゲノム編集を利用した遺伝子治療製品の品質特性解析や安全性の要件についてまとめる

委員長 山口照英

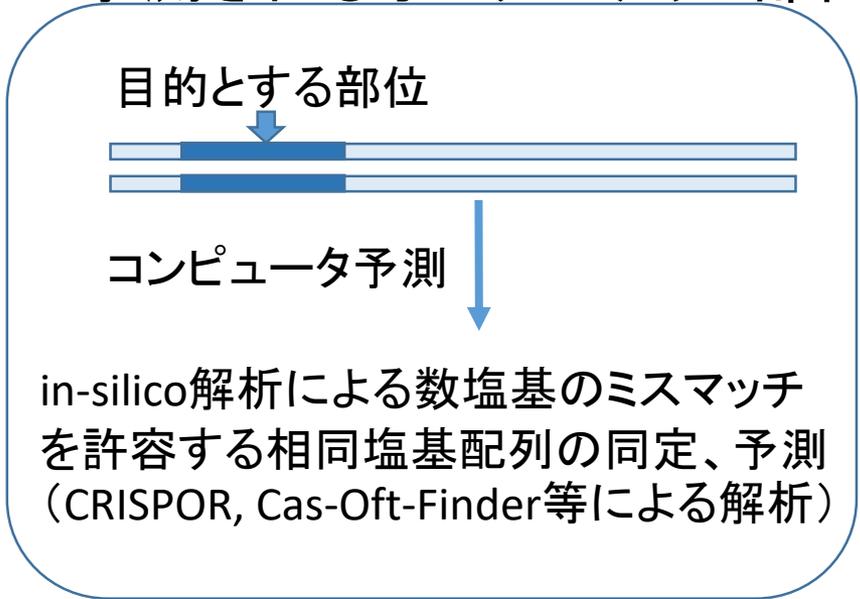
副委員長 小澤敬也

欧米の遺伝子治療関連ガイドラインと ゲノム編集技術への対応

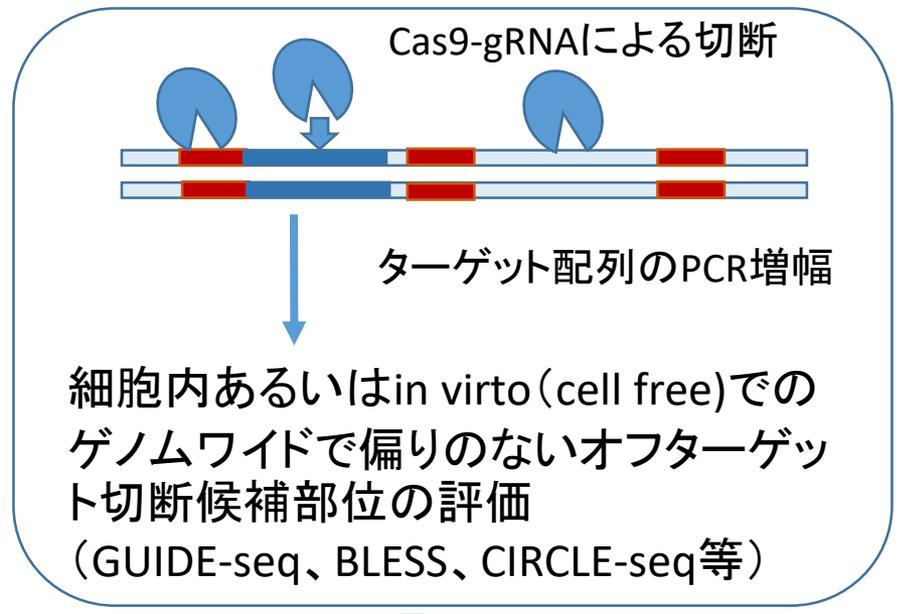
- ◆ ゲノム編集用ツールの設計の適切性確認
- ◆ オンターゲット効果及びオフターゲット変異の解析
 - どのような種類、どの程度の変異がおこるのか
 - オフターゲット変異により起こりえる結果の予測解析
- ◆ 遺伝子改変と提案されている治療効果との相関
- ◆ 治療コンセプト(mode-of-action)に依存した有効性を示唆する結果(POC)、薬理効果、in-vivoの生体分布試験など
- ◆ 安全性試験:
 - オンターゲット効果やオフターゲット効果の同定、及びゲノム編集ツールの投与の経路等を考慮した一般毒性試験
 - ゲノム編集した細胞のクローナリティーや造腫瘍性
 - 免疫原性

Stance of EU オフターゲットサイトの解析(1)

予測されるオフターゲット部位



+



評価されたオフターゲット部位

代表的な標的細胞/組織でCasによる変異部位の検出

相同性に基づく方法と基づかない方法により同定されたオフターゲットサイトについて、代表的な細胞種 (in vitro and/or in vivo) を用いて次世代シーケンサーやLAM-HTGTSにより解析

LAM-HTGTS: Linear amplification-mediated high throughput genome-wide translocation sequencing

注: 改正案には具体的評価法までは記載されていない

- 評価試験において、Indel(挿入欠失)単独の頻度と(Indelの頻度+ゲノム編集ツール)を定量
 - 改変した細胞での評価
 - 検出法の感度、閾値の妥当性(ゲノム編集細胞 vs. 細胞)
 - ゲノム編集の様式と編集される遺伝子の大きさの決定
 - オフターゲットゲノム編集によって引き起される事象の評価
- 染色体の転座や欠失の解析
 - 特に目的としない異なる部位で起きている可能性の解析
 - 例: FISH、核型分析、アレイを用いたゲノムハイブリダイゼーションアッセイ(CGH)

Indel-frequency: ゲノムの挿入ないしは欠失、あるいはその両方の頻度

Stance of FDA ゲノム編集用製品での安全性評価

- ゲノム編集による遅発性有害事象のリスク要因 (ex vivo, in vivo)
 - ゲノム編集は宿主ゲノムに永続的な変化を与える
 - ゲノム編集は目的外のゲノム改変により、遺伝子発現の異常や染色体の転座、悪性腫瘍の誘導などをもたらす可能性がある
 - 組込型ベクターを用いてゲノム編集コンポーネントを導入する場合は挿入変異によるがん化のリスクがある
 - ゲノム編集コンポーネントや発現産物に対する免疫応答の可能性
- 非臨床安全性評価で考慮すべき事項
 - ゲノム編集に用いる技術
 - ex vivoで改変する細胞の種類
 - ゲノム編集コンポーネントのデリバリーに用いるベクター
 - 臨床での投与経路

フォローアップ期間: 15年間 (組込型ベクターと同じ)

1. オフターゲット活性に関する非臨床試験 (INDELに関するin vivo, in vitro, in silico解析等) の結果に基づき遅発性有害事象のモニタリング計画を立案すること
(例: 肝細胞でがん抑制遺伝子に影響する場合、フォローアップ観察に肝がん発生の評価のモニタリング計画を組み込む)
2. ゲノム編集の標的組織に特異的な有害事象をモニタリングすること
3. ゲノム編集の標的組織を直接モニタリングすることが困難な場合 (脳など)、ゲノム編集用製品の効果について代替案を提案すること
4. オフターゲット活性とオンターゲット活性の量比を求め、オンターゲット効果の測定値からオフターゲット活性を予測してフォローアップ計画を立てること
5. ゲノム編集用製品を全身投与する場合、臨床での安全性モニタリングは標的組織・臓器でのオフターゲット作用だけでなく、他の組織・臓器でのオフターゲット作用も調べること

	FDA	EMA	日本	
			臨床研究	
対応するガイドライン等	Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (Draft, 2018.7) Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products (Draft, 201.7)	Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (2018.3) Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (Draft, 2018.7)	遺伝子治療臨床研究指針	遺伝子治療の定義やゲノム編集による遺伝子の改変の定義は臨床研究指針が適用される(指針第1章)
ゲノム編集	ゲノム編集に用いるツールについての記載はない。	有効成分として組換え核酸を含む製品から構成され、遺伝子配列の制御、修復、置換、挿入、欠失をヒトに引き起す製品	特定の塩基配列を標的として人の遺伝子の改変 遺伝子を改変した細胞の投与	
ゲノム編集を含めて製品及びその原材料	ウイルスベクターやプラスミドに加えて、mRNAによるゲノム編集について遺伝子治療に含まれる	改変用酵素をコードするベクター(mRNAを含む)、改変用酵素タンパク質、ゲノム編集に用いられる核酸、ノックインするための核酸テンプレート、改変を行うための細胞	ウイルスベクターやプラスミドに加え、特定の塩基配列を遺伝子を改変するためのタンパク質、核酸等	
ゲノム編集の重要課題	ゲノム編集はゲノムに永続的な変化 遺伝子発現の異常や染色体の転座、悪性腫瘍の誘導リスク 組挿入変異リスク ゲノム編集コンポーネントや発現産物に対する免疫応答性	オンターゲット効果及びオフターゲット変異の解析 遺伝子改変と提案されている治療効果との相関 ゲノム編集した細胞のポリクローナリティーや造腫瘍性 免疫原性	オフターゲット効果の評価 遺伝子改変に用いるタンパク質等による免疫反応 p53の変異や染色体転座リスクについては言及なし	

まとめ

- IPRFでBiodistribution に関するCPがまとめられ、このCPに基礎として、ICH でBiodistribution ガイドラインの作成することが決まる。BDガイドラインは非臨床試験の基盤となる試験。どのようにBDデータを活用するかについてガイドラインに盛り込まれる
- 本年3月末で臨床研究法の移行期間が終了。遺伝子治療臨床研究も臨床研究法の適用のものに実施
- ゲノム編集の開発が進んでおり、遺伝子治療臨床研究、ex-vivo遺伝子治療研究についてゲノム編集技術独自の安全性の課題への対応をとることにした
- 欧米では遺伝子治療に関する既存の規制や法律をゲノム編集にも当てはめるのが妥当とし、オフターゲット効果の解析や長期ホローアップなどの適用について情報発信
- PMDA科学委員会でゲノム編集についてのCPをまとめることとなり、これまでの議論の経緯についてはホームページで公開

ご清聴ありがとうございました