

※取扱注意の内容を削除・言い換え
等の上、公表可能な内容に限り公表

ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する専門部会（ゲノム編集専門部会）の検討状況報告

専門部会長 山口 照英

ゲノム編集専門部会 委員名簿

- 内田 恵理子 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第一室長
- 岡田 尚巳 日本医科大学大学院 医学研究科 分子遺伝医学分野 大学院教授
- 小澤 敬也 自治医科大学 名誉教授／客員教授
- 小野寺 雅史 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部長
- 久米 晃啓 自治医科大学 臨床研究支援センター 教授
- 島田 隆 日本医科大学 名誉教授
- 高橋 智 筑波大学 医学医療系 教授・トランスポーター医学研究センター長
- 谷 憲三郎 東京大学 医科学研究所 特任教授／九州大学名誉教授
- 那須 保友 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 研究科長・教授
- 真下 知士 大阪大学大学院医学系研究科附属共同研ゲノム編集センター長
- 水口 裕之 大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野 教授
- 三谷 幸之介 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 遺伝子治療部門 部門長・教授
- ◎山口 照英 日本薬科大学 薬学部 客員教授

◎部会長、○副部会長
(五十音順)

本専門部会の目的

ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療用製品等におけるリスク評価の考え方を整理することにより、

- より安全なゲノム編集技術の開発の促進
と
- PMDAにおける審査

に資することを目的とする。

検討方針

報告書のとりまとめイメージ

- まず用いられるゲノム編集技術とそれを導入するための技術によって分類し、その特性を整理する。
(従来のベクターとmRNAやタンパク質等)
- これらのゲノム編集技術の特性を踏まえた上で、その安全性についての考慮事項をまとめることを目指す。
- また、臨床試験段階でのゲノム編集特有の考慮事項についても明らかにする。

このような整理を行うことにより、ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療用製品等におけるリスク評価の考え方を整理してはどうか

検討項目(案)

1 品質特性に関する課題

1) ゲノム編集の手法による分類

- ① ZFN
- ② TALEN
- ③ CRISPR/Cas9

2) ゲノム編集のツールによる分類

- ① ウイルスベクター
- ② Plasmid
- ③ タンパク質
- ④ mRNA

3) ゲノム編集の目的による分類

- ① 遺伝子破壊
- ② 相同組換え
- ③ Dead Cas9やデアミナーゼなどによる非切断改変
- ④ DNAメチル化 & 脱メチル化

2 非臨床試験における安全性に関する課題

1) ex vivo ゲノム編集

- ①オフターゲット効果
- ②想定外のゲノムの欠失・目的外配列の挿入、染色体の転座、逆位
- ③ゲノム編集細胞のP53変異の可能性

2) in vivo ゲノム編集

- ①編集効率を高めるための工夫をすることにより長期にわたって編集酵素が持続発現し、より上記1)の①～③リスクが昂進する可能性
- ②目的の組織・臓器への特異性
- ③多様なゲノム編集ツールの導入方法とその安全性

3 治験において留意する事項(長期フォローアップ等)

専門部会の進め方

- 専門部会において、委員又はその他有識者より、検討項目の検討に資する内容について講演いただき、検討を行う。
- 専門部会の下にワーキンググループ(WG)を設置し、専門部会での議論を踏まえ、報告書素案の検討を行う。WGにおいては、文献を収集し、最新の知見を報告書素案に反映させる。

検討経過

会議の開催	主な議題
第1回専門部会 (11月8日)	<ul style="list-style-type: none">● 検討方針とスケジュール● ゲノム編集の最新技術概要(真下委員)● ゲノム編集技術の安全性(三谷委員)
第2回専門部会 (12月25日)	<ul style="list-style-type: none">● ゲノム編集における安全性の確認について(高橋委員)● ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療に関する海外の規制状況(内田委員)

現時点で、WGは未開催。

ゲノム編集の最新技術概要

ZFN/TALEN/CRISPRによるゲノム編集

1996年～

Zinc finger nucleases (ZFNs)

Zinc finger binding motifs
FokI nuclease

Zinc finger binding motifs
FokI nuclease

2010年～

TALE nucleases (TALENs)

Transcription Activator-Like Effectors
FokI nuclease

5'-TAGCCATCAGGTTTTTATGTGATGGAACCTGAGGGACCACTATTACGTA-3'
3'-ATCGGTAGTCCAAAATACACTACCTGTGGACTCCCTGGTGATAATGCAT-5'

FokI nuclease
Transcription Activator-Like Effector

2012年～

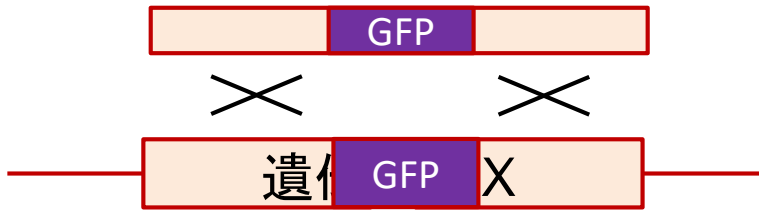
CRISPR/Cas9

20-bp target sequence
PAM
Cas9
guide RNA



non-homologous end joining (NHEJ)

homologous recombination (HR)



ノックアウト(破壊)

ノックイン(挿入)

CRISPR/Cas9による動物ゲノム編集の課題

	ノックアウト(KO)		ノックイン(KI)				
	indels	大規模欠失	SNP	Tag	flox	Reporter (GFP, Cre)	Human genes
ゲノムサイズ	数bp	~100Kb	1 bp	数十bp	数百bp	数Kb	~200Kb
方法	gRNA Cas9 RNP	2 gRNAs Cas9 RNP	gRNA Cas9 RNP ssODN		2 gRNAs Cas9 RNP LssDNA	gRNA Cas9 RNP LssDNA	2 gRNAs Cas9 2 ssODNs
名称	受精卵エレクトロポレーション			CLICK		LssDNA	2H2OP
効率(%)	50-100	10-30	10-30		5-20	0-10?	5-10

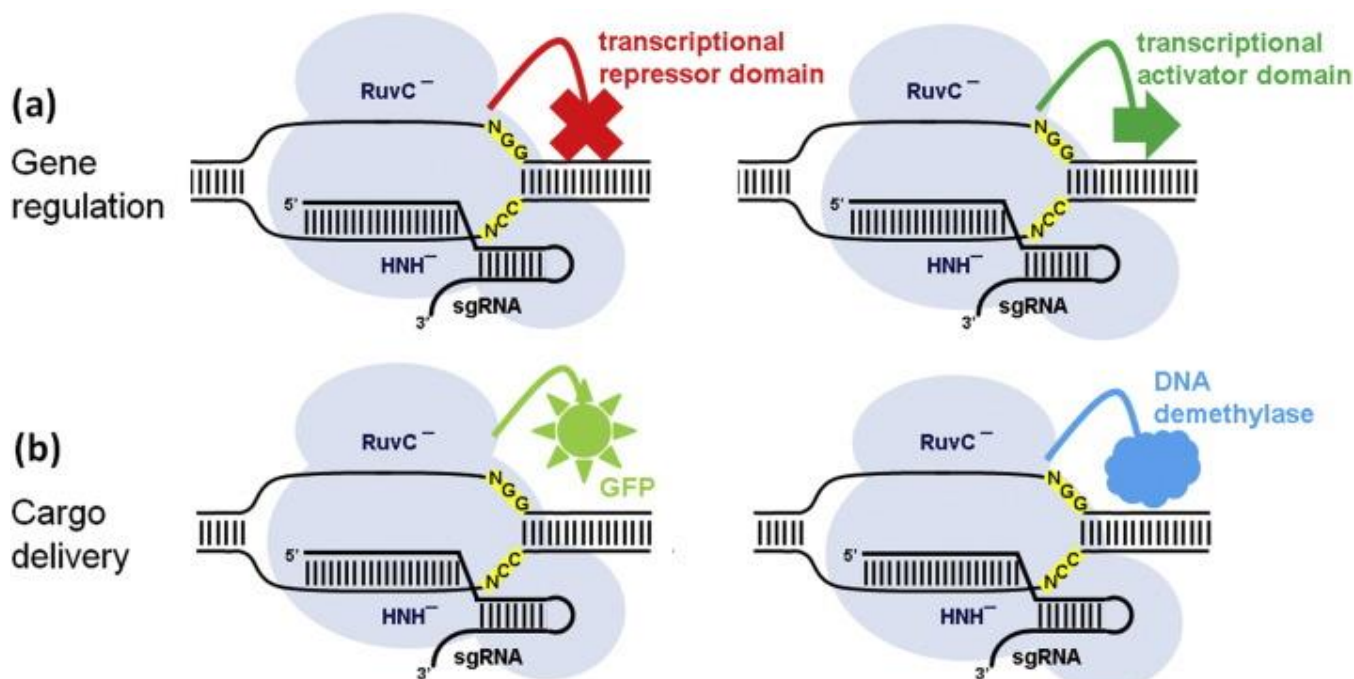
問題点: サイズが大きいと困難、不完全挿入が多い!

今後の課題: 数kbノックインのゲノム編集技術が必要!

CRISPR/Casの改良の取り組み

dead Cas9 (dCas9)

- 切断しないCas9 (dead Cas9)が開発されている。
- dead Cas9は、リプレッサードメイン又はアクチベータードメインを結合させたCas9が、遺伝子発現を調節するプロモーター領域等に結合し、遺伝子の発現を抑える (CRISPRi)、又は遺伝子の発現を上げる (CRISPRa) ものや、緑色蛍光タンパク (GFP) を結合して狙った遺伝子を光らせたり、メチラーゼ、デメチラーゼを結合させてメチル化、脱メチル化したりするものもある。



CRISPR/Casの改良の取り組み

その他

- **光誘導型Cas9**

2つのドメインに分かれたCas9が、光を当てた時だけ結合し、ゲノム編集を行うもの

- **Target-AID or Base Editor (BE)**

Dead Cas又はDNAを一本だけ切るCas9 nickase と別の酵素を結合させ、一塩基を変えるもの

(例えば、シチジンデアミナーゼを結合させることによりC→U(最終的にT)に変更)

これらは安全性向上に資すると思われる取り組みの例である。

(その他参考)

- **RNA編集技術**

CRISPR/Cas13を用いるものは、RNA分解(ノックダウン)、RNA編集(変異修復)、RNA検出(スクリーニング)を行うことができる。

ゲノム編集技術の安全性

ゲノム編集の医療応用の問題点

1. 従来の遺伝子治療の問題

- (主に) ベクターの免疫原性、細胞毒性
- ベクターの挿入変異による造腫瘍性等 (レトロウイルス、レンチウイルス)

遺伝子治療の研究 = delivery, 安全性, 免疫の研究

2. ゲノム編集に固有の問題

- 人工制限酵素 (細菌由来!) の免疫原性、細胞毒性
- 人工制限酵素の遺伝毒性 (オフターゲット変異)
- 染色体切断による転座や欠失
- 遺伝子ノックイン時のP53の変異

問題その1：人工制限酵素の免疫原性

- 人工制限酵素の免疫原性
 - 65%に抗spCas9抗体、79%に抗SaCas9抗体、46%に抗SaCas9 T細胞 (Charlesworth *et al.*, *BioRxiv*, 2018)
 - 2.5%に抗spCas9抗体、10%に抗SaCas9抗体 (ELISA) (Simhadri *et al.*, *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018)
 - AAV-CRISPRのマウス骨格筋投与後、Cas9に対する液性・細胞性免疫応答 (Chew *et al.*, *Nature Methods*, 2016)
 - 免疫原性の決定因子：ベクターの血清型、投与経路、投与量、プロモーター特異性、宿主、*etc.*
 - *ex vivo vs. in vivo*、タンパクで導入
 - 患者スクリーニング
- 免疫抑制？
- 本当に遺伝子付加治療よりも有利か？
- 遺伝子（付加）治療も大型動物への移行が困難だった

問題点その2 人工制限酵素の遺伝毒性 (オフターゲット変異)

オフターゲット編集の確認方法

プログラムで予測する方法

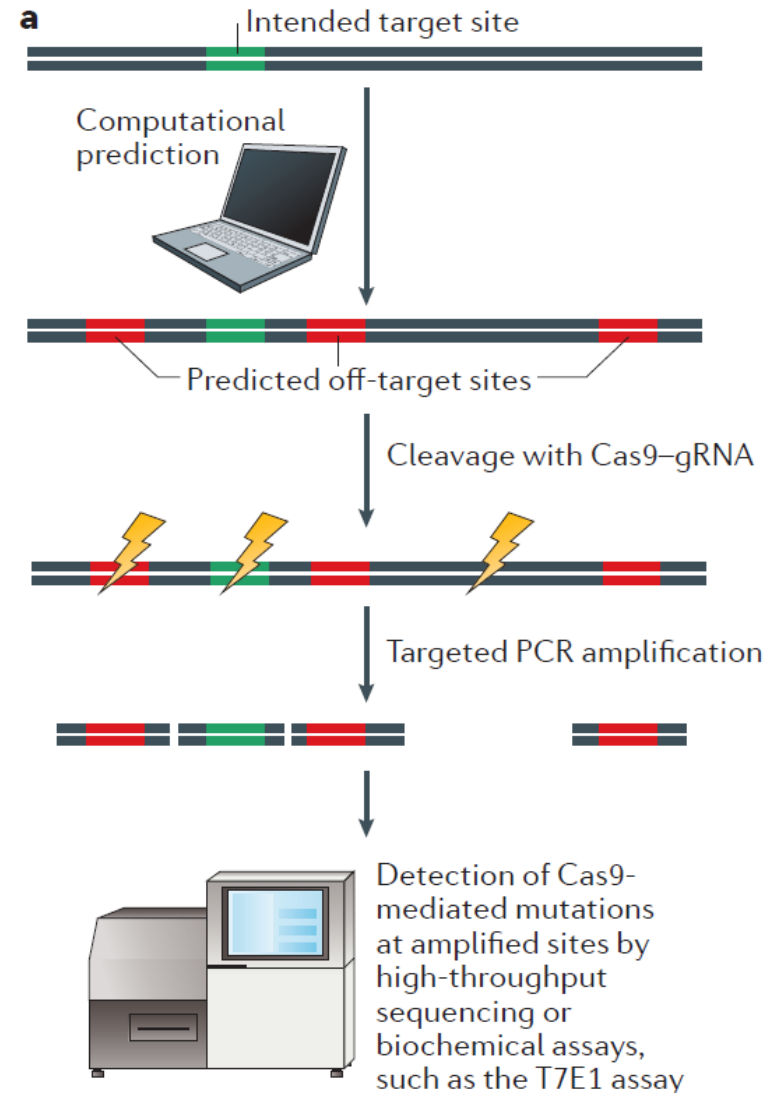
1. CRISPRdirect
<https://crispr.dbcls.jp/>
2. CRISPOR
<http://crispor.org>
3. CAS-OFFinder
<http://www.rgenome.net/cas-offinder/>
4. FORECasT (Favored Outcomes of Repair Events at Cas9 Targets)
<https://partslab.sanger.ac.uk/FORECasT>

実際の実験で確認する方法

1. GUIDE-seq (genome-wide, unbiased identification of DSBs enabled by sequencing)
2. Digenome-seq (*in vitro* Cas9-digested whole-genome sequencing)
3. CIRCLE-seq (circularization for *in vitro* reporting of cleavage effects by sequencing)
4. VIVO (verification of *in vivo* off-targets)

安全性: オフターゲット効果の評価法

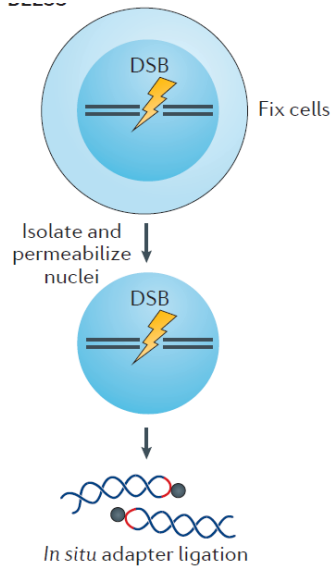
- In silicoでオフターゲット候補部位を予測し、PCR増幅後次世代シーケンサーによりディープシーケンスする方法
 - ✓ 検出感度 0.1%以下?
 - ✓ 全てのoff-target siteを予測できる保証はない
- 全ゲノムシーケンスにより検出する方法
 - ✓ 検出感度 ~1%?
 - ✓ クローニングした細胞株では培養により自然変異が入る可能性



(Tsai SQ et al. Nat.Rev. Genet 17, 300,2016)

オフターゲット変異のgenome-wide検出法

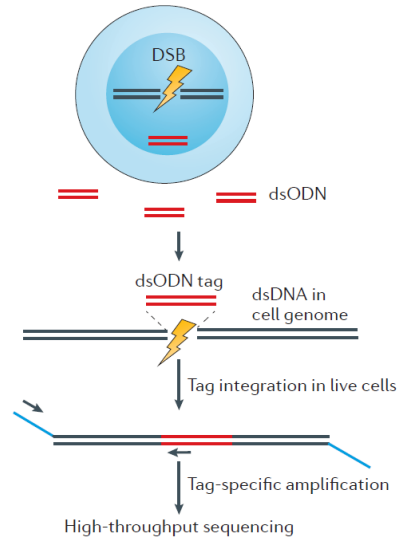
BLESS (2013)



DSB部位にbiotinラベルアダプターを結合させ、avidinで選択後、次世代シーケンス
 検出感度 ~1%

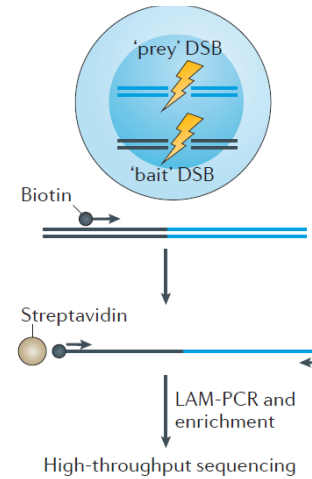
Breaks labelling, enrichment on streptavidin and next-generation sequencing (BLESS)

Guide-seq (2015)



DSBによりNHEJが起こる際にdsODNを取り込ませ、特異的プライマーを用いたLAM-PCR後、次世代シーケンス
 検出限界 ~0.1%

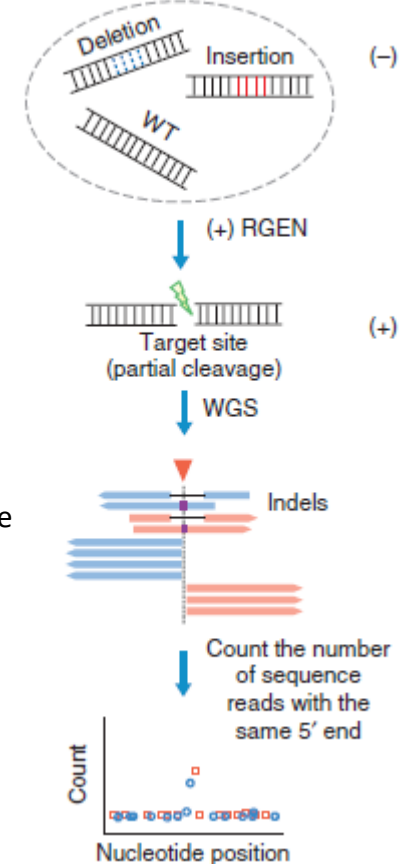
HTGTS(2015)



High-throughput genome-wide translocation sequencing

DSBによる転座部位を、特異的プライマーを用いたLAM-PCR、次世代シーケンスで検出
 検出限界 ~0.1%

Digenome-seq (2015)



Cell-freeでDSB後、全ゲノムシーケンスし、同一5'末端として検出
 検出感度 0.1%以下

- ✓ 各方法にはそれぞれ得意、不得意あり
- ✓ これらの方法を用いてもあくまで予測でしかない
- ✓ 実際に投与する細胞の変異を見ることはできない

(Tsai SQ et al. Nat.Rev. Genet 17, 300,2016)

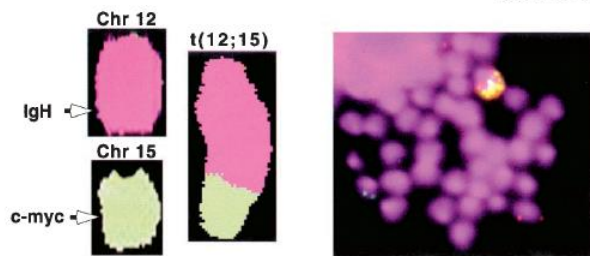
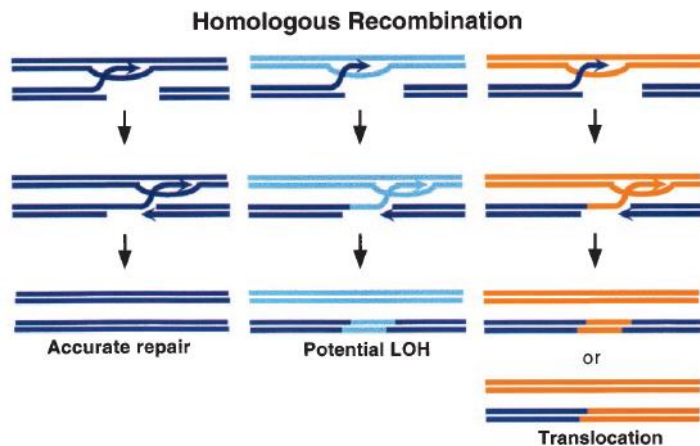
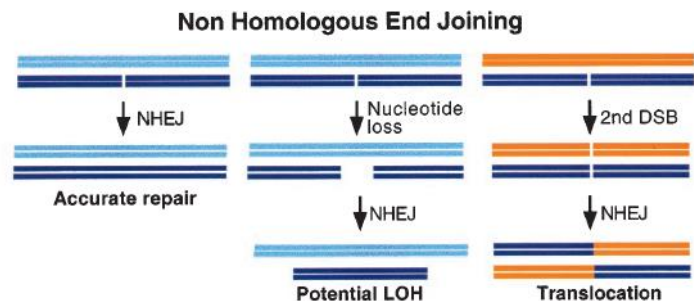
問題その3：オフターゲット以外のDNA変異

	変異/バリエーション	細胞あたりの頻度	
頻度	酵素の オフターゲット変異	<0.001 (0.1%)?	<ul style="list-style-type: none"> 検出法 転座、large deletion?
	ドナーDNAのランダム ム部位への組み込み	~0.05 (5%)?	<ul style="list-style-type: none"> 相同組換え修復 検出困難 ・ dsDNA
	DNA 複製エラー	>10 (1→10 ⁸ 細胞として)	<ul style="list-style-type: none"> iPS細胞
	個人間の DNAバリエーション	>10 ⁶	<ul style="list-style-type: none"> オフターゲット変異との区別

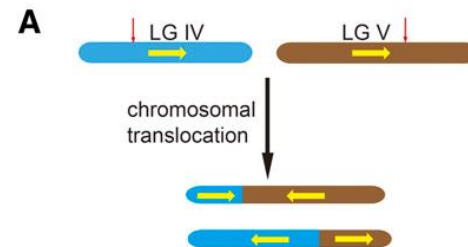
- 外来DNAが残らない → 変異を見つけにくい
- *in vivo*法： オフターゲット変異の蓄積
使用する動物とヒトゲノムとの違い
→ オフターゲット配列が予測不可

変異は必ず生じる → がん化に係る変異か？

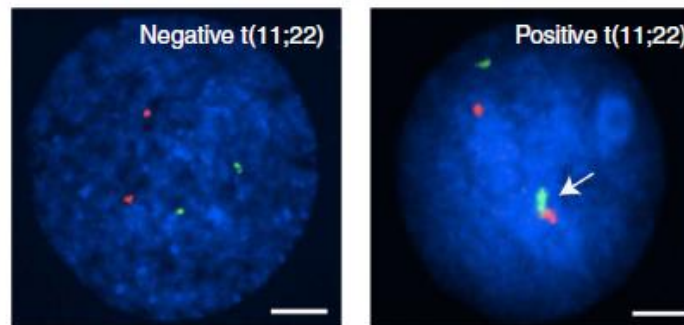
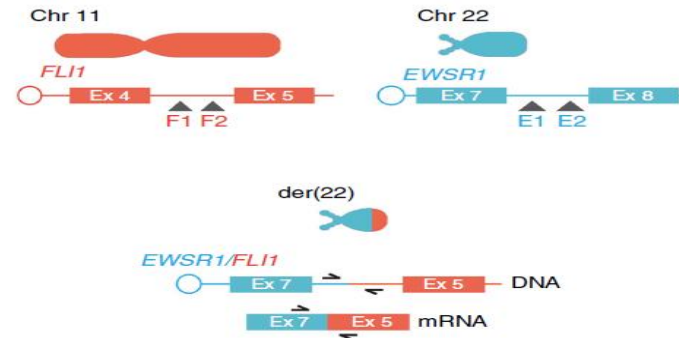
問題その4:ゲノム編集の安全性評価:染色体転座リスク



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

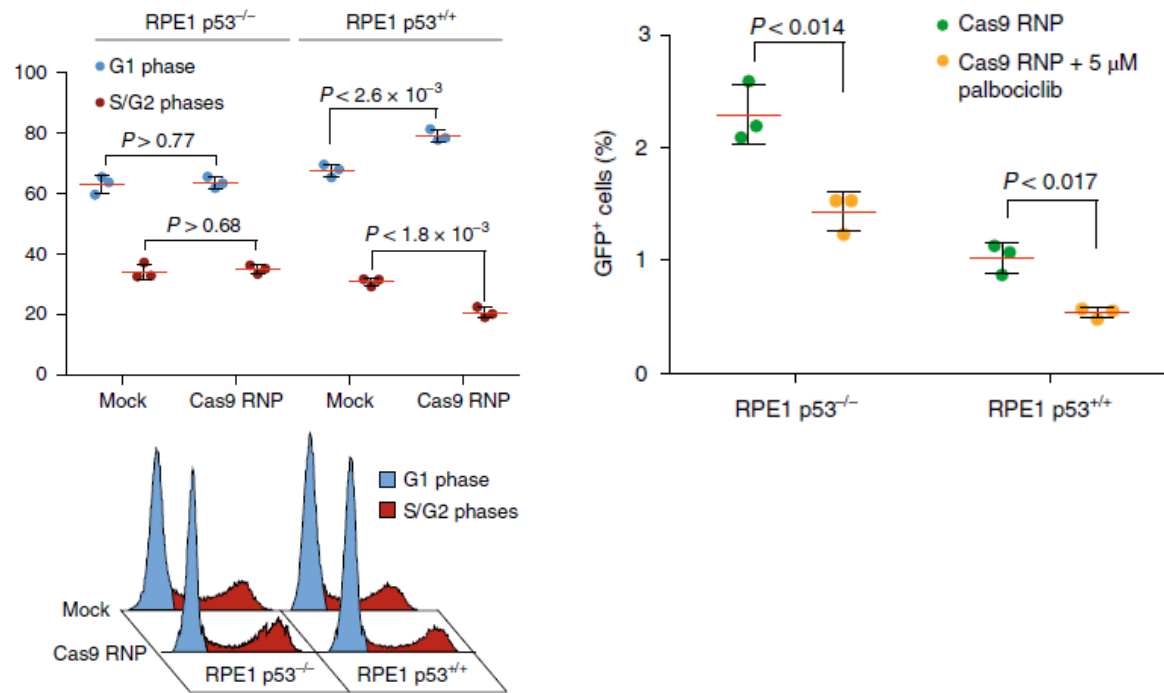


Chen et al: Targeted Chromosomal Translocations and Essential Gene Knockout Using CRISPR/Cas9 Technology in *Caenorhabditis elegans*. *Genome Research* 2017



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

問題その5：CRISPR・CAS9によるゲノム編集はp53によるDNAダメージを引き起す



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

ゲノム編集と従来の遺伝子治療の比較

従来の遺伝子治療

- 新たな遺伝子の導入
- レトロ／レンチウイルス
 - 染色体への遺伝子挿入
 - 挿入変異リスク(RAM-PCR)
- アデノウイルス/AAV/Plasmid
 - 核内への送達
 - 挿入変異リスク(低頻度)
- センダイウイルス
 - 細胞質内での遺伝子発現
 - 挿入変異リスク(無)
- 挿入変異によるがん化は一部の造血幹細胞にのみ
- クローナリティーの解析手法
- 酵素欠損患者に遺伝子を導入しても十分な遺伝子発現を得るために最適化
- ウイルスベクターではウイルスに対する抗体産生が有効性の減弱化を引き起す
じゅ

ゲノム編集

- ゲノムの切断による遺伝子改変(KOや相同変異)
- ウイルスベクター/プラスミド
 - 従来の遺伝子治療と同様のリスク
 - in vivo遺伝子改変
- mRNAやタンパク質
 - 低い導入効率
- オフターゲット効果: KOを行う場合には遺伝子配列解析
- 染色体の転座: G-バンド解析、mFISH、CGH
- 造血幹細胞にオフターゲット効果や染色体異常が誘導されればがん化のリスク
- 分化した細胞でオフターゲット効果が認められた場合にリスクの程度は不明
- 現時点ではオフターゲット効果を検出するにはWGSによる以外はない⇒技術的に低頻度なオフターゲット効果を検出するのは困難
- オフターゲット効果の予測技術の開発

臨床応用に向けての現状

- 全くリスクフリーの先端治療はない
- 遺伝子付加治療法や既存の治療法との比較 (eg. SCID-X1)
- ゲノム編集でなければ治せない疾患か？

臨床に近いプロトコールは？

- 安全性：ex vivoの方が確認しやすい → 血液細胞
- リスクベネフィット：がん、感染症 > 遺伝病
- 効率：遺伝子ノックアウト > 遺伝子修復
- 遺伝子ノックアウトは遺伝子付加治療では不可能
- 優性遺伝病

ゲノム編集技術を用いた 遺伝子治療に関する海外の規制状況

欧州

EMAの遺伝子治療ガイドライン

● 遺伝子治療用製品の品質・非臨床・臨床ガイドライン

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (2018.3)

- ゲノム編集も考慮した改正
- ゲノム編集には遺伝子治療用医薬品の定義からはずれるもの(核酸以外)もあるが、これらの製品でも本ガイドラインの考慮事項の多くが参考になる

● 遺伝子改変細胞製品の品質・非臨床・臨床ガイドライン (改正案)

Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (Draft, 2018.7)

- ゲノム編集とCAR-T/TCR-Tを考慮した改正案

EMAの遺伝子治療ガイドライン

● 遺伝子治療用製品の品質・非臨床・臨床ガイドライン

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (2018.3)

- **ゲノム編集も考慮した改正**
- This guideline is applicable to GTMPs containing recombinant nucleic acid sequences (e.g. DNA vectors) or genetically modified micro-organisms or viruses. **This may including gene editing tools, listed above if they contain recombinant elements, e.g. delivery vectors.**
- EU規制上の遺伝子治療用医薬品(GTMP)の定義からはずれるゲノム編集ツールもあるが、遺伝子治療としての考え方が適用できる

● 遺伝子改変細胞製品の品質・非臨床・臨床ガイドライン(改正案)

Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (Draft, 2018.7)

- **ゲノム編集とCAR-T/TCR-Tを考慮した改正案**
- Genetic modification can be obtained through a variety of methods (e.g. viral & non-viral vectors, mRNA, **genome-editing tools**).

ex vivoゲノム編集 vs. in vivoゲノム編集

	ex vivoゲノム編集	in vivoゲノム編集
有効成分	改変された細胞	ゲノム編集に用いるツールやターゲット組織に導入するためのDDSシステム
ゲノム編集結果の解析	製品レベル(細胞)で解析可能	どのようなゲノム編集が行われたかを直接解析不可能 代替指標による評価
ゲノム編集用ツールの存在状態	製品の有効成分の一つではない(患者への適用時には消失している可能性も)	投与されたゲノム編集用ツールの消長を評価することが困難
組織指向性	<ul style="list-style-type: none"> 細胞の選別 	<ul style="list-style-type: none"> 使用するベクターの選択 ゲノム編集酵素遺伝子を発現するプロモータの選択
望ましくない改変細胞の除去	特性解析や選別を通じて除去可能	有害事象が起きても遺伝子改変された細胞は除去不可能

ゲノム編集医薬品開発の重要課題

- ◆ 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

オフターゲットサイトの解析(1)

予測されるオフターゲット部位

目的とする部位

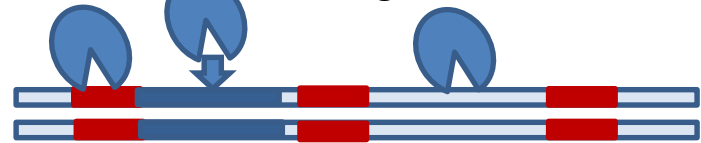


コンピュータ予測

in-silico解析による数塩基のミスマッチを許容する相同塩基配列の同定、予測 (CRISPOR, Cas-Oft-Finder等による解析)

+

Cas9-gRNAによる切断



ターゲット配列のPCR増幅

細胞内あるいはin vitro (cell free)でのゲノムワイドで偏りのないオフターゲット切断候補部位の評価 (GUIDE-seq、BLESS、CIRCLE-seq等)

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

オフターゲットサイトの解析(2)

- 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

規制要件の観点

全体を通じてのリスク・ベネフィットバランスの考慮において鍵となる事項

- 品質及び非臨床(場合によっては臨床)データセット
- 疾患の重篤性、対象患者数、他の治療法の有無
- 臨床試験デザイン、治験モニタリング、フォローアップ
- 方法の実現可能性
- 他のゲノム編集技術とそれぞれのリスクプロファイル
 - 各方法の評価に関しては科学に基づきケースバイケースで判断
 - それぞれの検討に際してはリスクベースアプローチを採用

米国

遺伝子治療製品の定義

- **Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998)**
 - Gene therapy is a medical intervention based on **modification of the genetic material of living cells**
 - **遺伝物質を送達するための組換えDNA物質 (recombinant DNA materials) が遺伝子治療製品**
- **Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (Draft, 2018.7)**
 - Human gene therapy products are defined as **all products that mediate their effects by transcription or translation of transferred genetic material or by specifically altering host (human) genetic sequences**. Some examples of gene therapy products include nucleic acids, genetically modified microorganisms (e.g., viruses, bacteria, fungi), engineered site-specific nucleases used for human genome editing, and ex vivo genetically modified human cells.
 - **遺伝物質の転写、翻訳により効果を示すもの、または人の遺伝子配列に特異的な変化をもたらすものが遺伝子治療製品**
 - **ゲノム編集に用いる部位特異的ヌクレアーゼも遺伝子治療製品と定義(法律上はいずれもBiological product)**

FDAの遺伝子治療関連ガイダンス

- 遺伝子治療製品のIND申請における化学、製造、品質管理情報に関するガイダンス(改正案)

Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (Draft, 2018.7)

- 腫瘍溶解性ウイルスやバクテリアベクター、**ゲノム編集**、ex vivo遺伝子改変細胞等の新たな製品やCTD(医薬品承認申請のための国際共通化資料)を考慮した改正案
- ゲノム編集特有の記載はほとんどなし

- 遺伝子治療製品投与後の長期フォローアップに関するガイダンス(改正案)

Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products (Draft, 201.7)

- これまでの遺伝子治療の臨床経験と、**ゲノム編集**やトランスポゾンベクターなどの新しい遺伝子治療を考慮した改正案
- ゲノム編集技術はオフターゲット変異をゲノムに与える可能性があり、未知の予測不能なリスクを被験者や患者に与えるリスク、遅発性の有害事象を生じるリスクがある
- ゲノム編集技術を用いた場合は**全て長期フォローアップ(LTFU)観察を行う**必要がある

LTFU:ゲノム編集用製品での非臨床評価の考慮事項

- 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

LTFU:ゲノム編集用製品での臨床における考慮事項

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

今後のゲノム編集専門部会の予定

今後の予定

- 2019年2月26日
第3回専門部会 有識者からのヒアリング
- 2019年5月27日
第4回専門部会 とりまとめに向けた検討
- 2019年7月18日
第5回専門部会 とりまとめに向けた検討
- 2019年11月頃
科学委員会(親委員会)に報告書案上程を目指す。