

# ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療 製品等のリスク評価や品質評価の考 え方

第29回科学委員会

2018.7.3

- ゲノム編集技術の現状
- 遺伝子治療等関連指針の問題点と海外を含めた状況
- ゲノム編集に安全性や品質評価

# 遺伝子治療等製品に関する指針・法律と審査

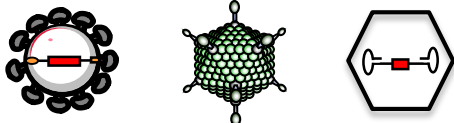
## 遺伝子治療製品の品質・安全性・有効性評価のための指針

### 体内 (in vivo) 遺伝子治療

### 体外(ex vivo) 遺伝子治療

#### ベクターの例

#### ◆ ウイルスベクター



レトロウイルス アデノウイルス  
レンチウイルス AAV 等

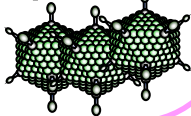
#### ◆ プラスミドベクター



プラスミドDNA リポフェクション

#### ◆ 腫瘍溶解性ウイルス

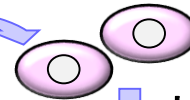
ヘルペスウイルス等



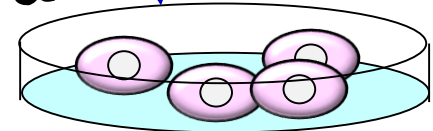
直接投与



細胞を取り出す  
(自己、同種)

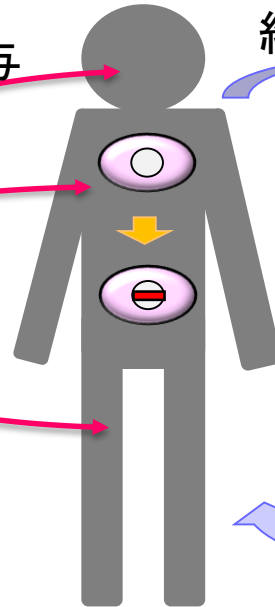


培養、増幅  
遺伝子導入



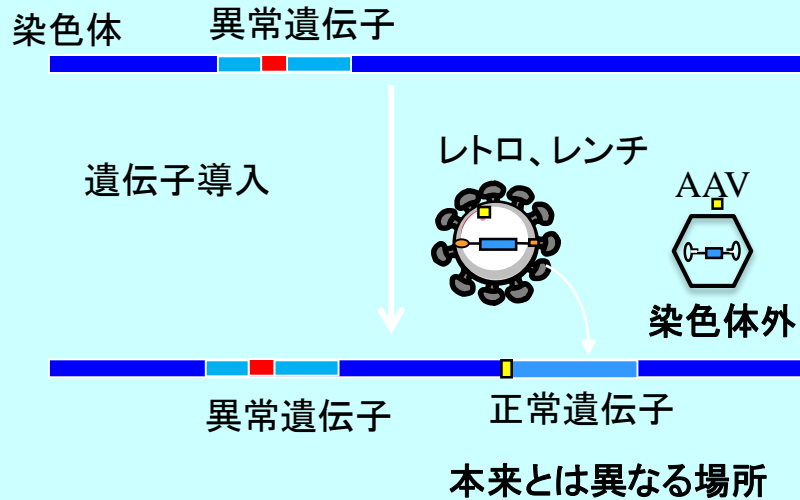
投与

遺伝子導入細胞



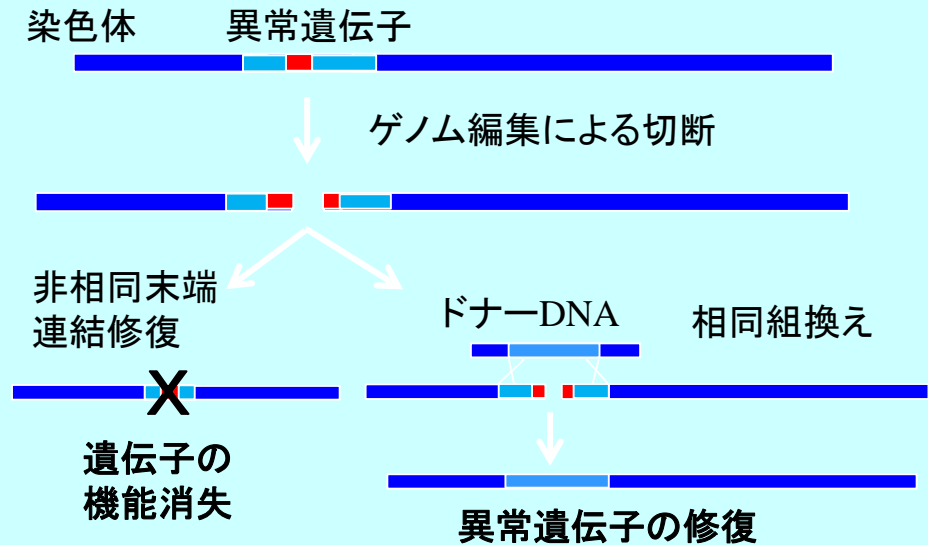
# 遺伝子治療技術とゲノム編集技術の違い

## 従来の遺伝子治療



- 遺伝子を補充・付加する治療法
- 異常遺伝子は残る
- 正常遺伝子の組み込み部位は制御不能  
→がん化の可能性
- 導入遺伝子の発現調節は困難

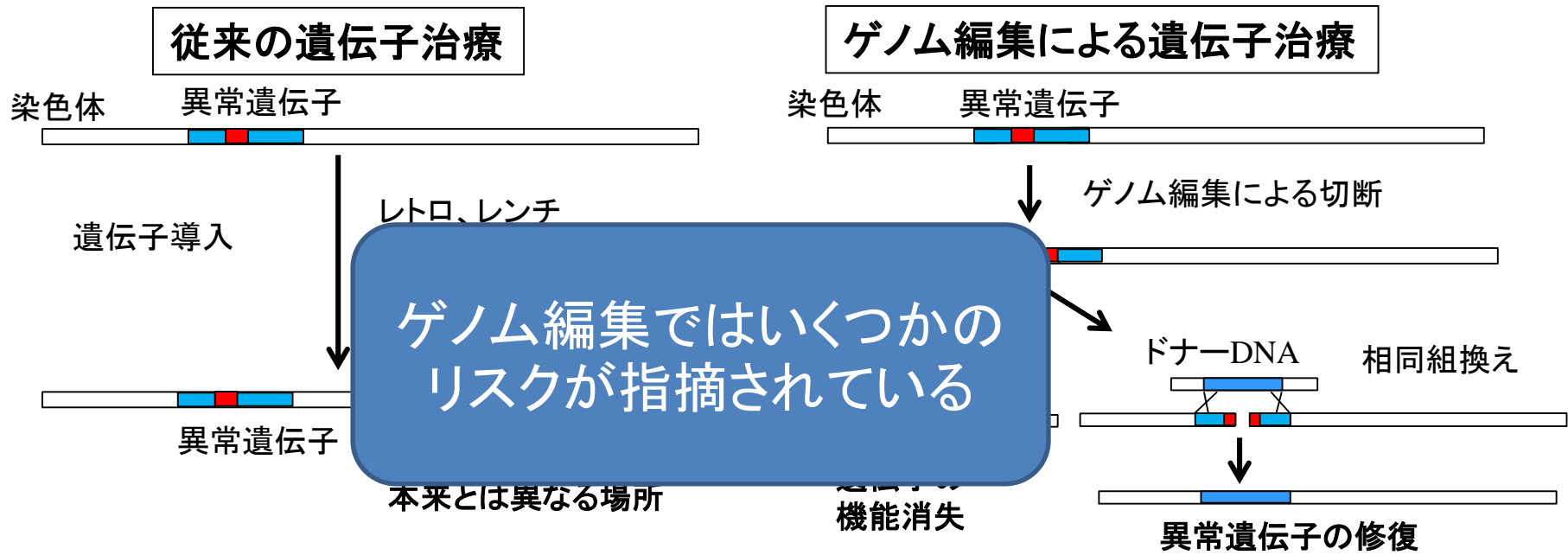
## ゲノム編集による遺伝子治療



- 異常遺伝子や特定の遺伝子の機能消失 (優性遺伝病の治療)
- 異常遺伝子の変異を修復 (究極の遺伝子治療)
- がん化を生じない安全な部位への遺伝子導入
- 遺伝子の発現調節も可能

- 異常遺伝子を正常遺伝子に変換可能であれば、究極の遺伝子治療となる可能性

# 遺伝子治療技術とゲノム編集技術の違い



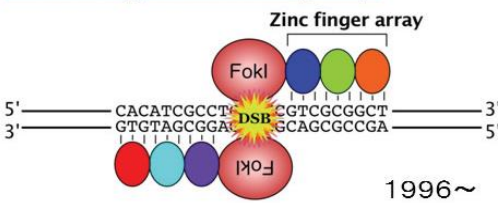
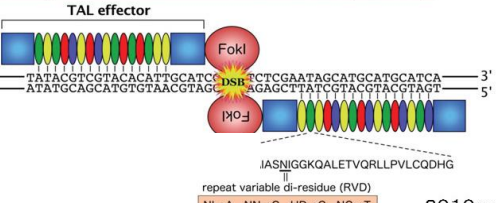
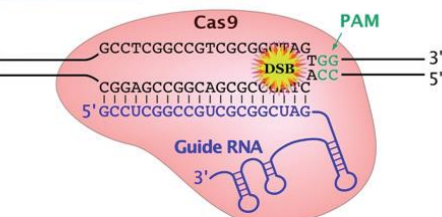
- 遺伝子を補充・付加する治療法
- 異常遺伝子は残る
- 正常遺伝子の組み込み部位は制御不能  
→がん化の可能性
- 導入遺伝子の発現調節は困難

目的とする遺伝子の改変効率の低さを克服。  
in vivoでも利用可能な新しい技術の開発  
改変効率を向上させると望ましくない影響も増加

- オフターゲット効果
- 染色体切断に伴う副作用の可能性
- 相同組換えによるP53の抑制リスク

# ゲノム編集技術について

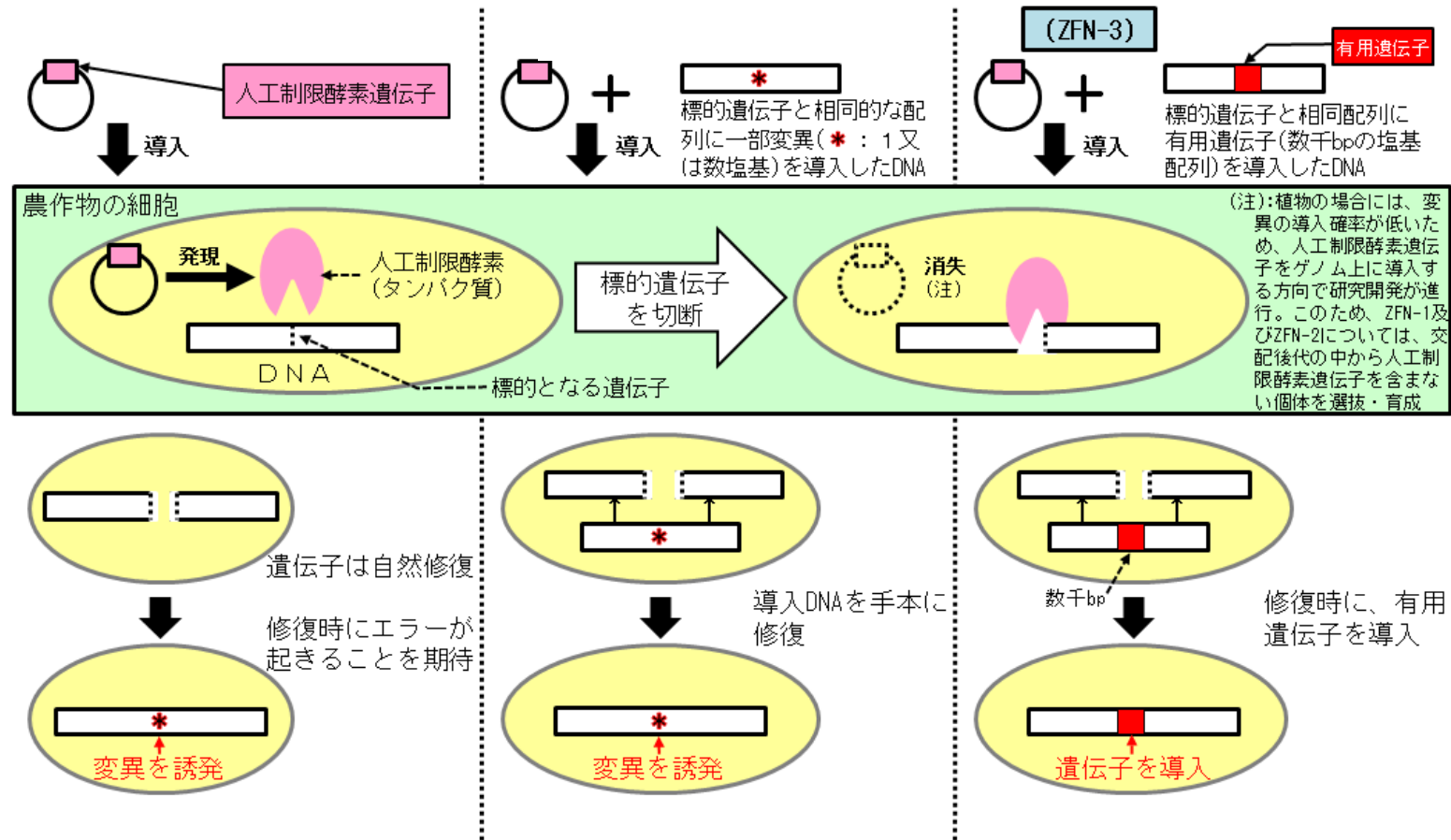
ゲノム編集技術とは、人工の制限酵素（DNA を切断する酵素）を用いた遺伝子改変技術である。これらの技術を利用することにより、ゲノム上の狙った部位に任意に変異（塩基の置換、挿入又は欠失）を誘導することができる。

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><b>Zinc Finger Nuclease (ZFN)</b></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><b>Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN)</b></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><b>CRISPR-Cas</b></p>  <p>2010~</p>

環境省作成資料

# ゲノム編集技術の主な利用方法について

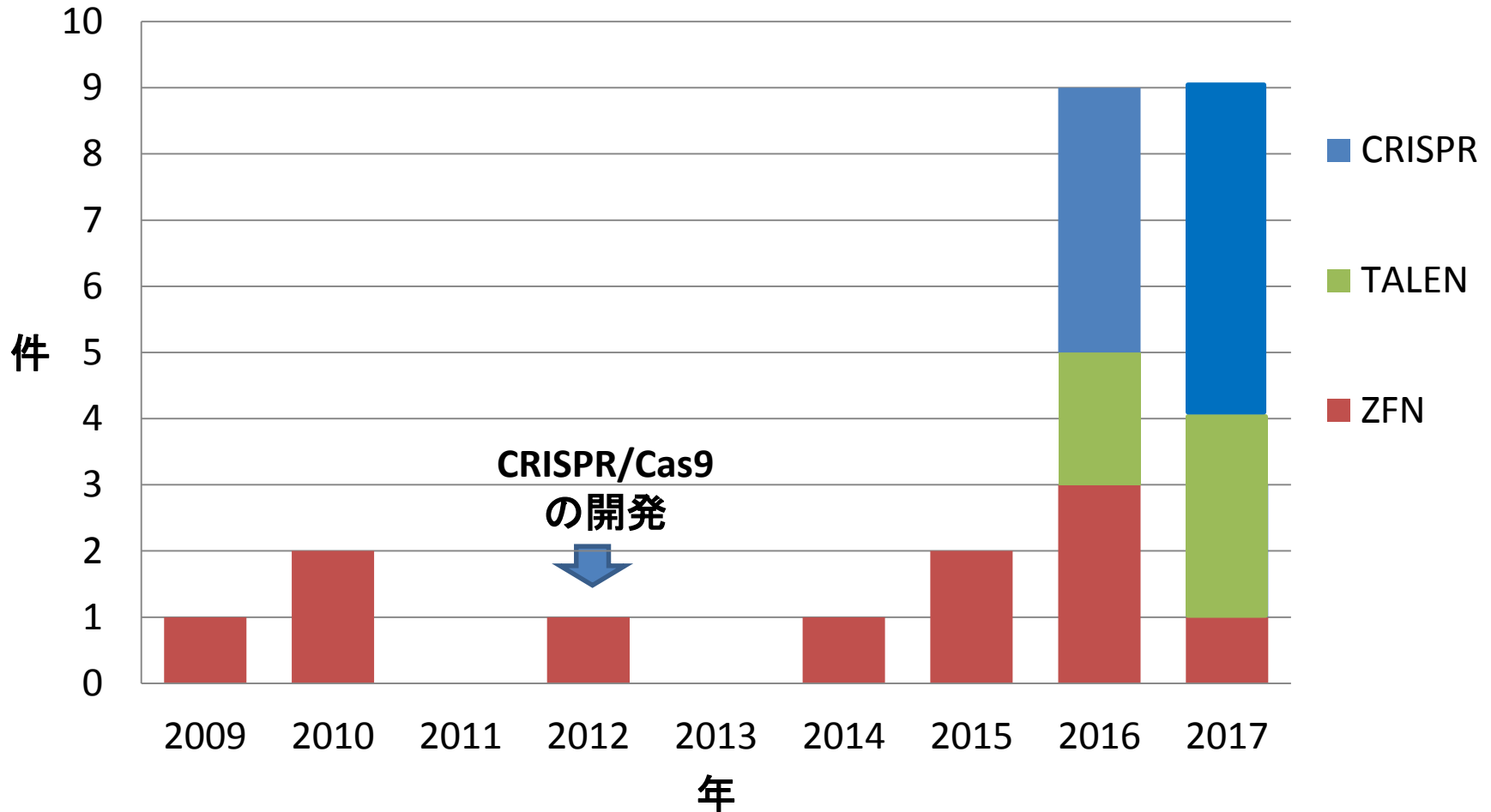
<p>A. 宿主の標的遺伝子を切断後、自然修復の際に変異（塩基の置換、挿入又は欠失）が発生（Site-Directed Nuclease ; SDN-1）</p>	<p>B. 標的遺伝子の配列を一部変異させたDNA断片（核酸）を細胞内に導入し、切断した宿主遺伝子を修復させる過程で変異を誘発（SDN-2）</p>	<p>C. 標的遺伝子の配列に有用遺伝子を組み込んだDNA断片（核酸）を細胞内に導入し、切断した宿主遺伝子の中に有用遺伝子を組み込む（SDN-3）</p>
---	--	---



出典：ゲノム編集技術等の新たな育種技術（NPBT）を用いた農作物の開発・実用化に向けて（農林水産省農林水産技術会議新たな育種技術研究会）

# ゲノム編集遺伝子治療の臨床試験登録件数

(clinicaltrial.gov data 2017.9)





# Clinicaltrial.govに登録済のゲノム編集臨床試験

Phase	Title	Status	Method		Target	First received
Phase 1	Autologous T cells genetically modified at the CCR5 gene by ZFN SB-728 for HIV	Completed	ZFN	ex vivo (T cell)	HIV	4-Feb-09
Phase 1	Phase I dose escalation study of autologous T cells genetically modified at the CCR5 gene by ZFN in HIV-infected patients	Completed	ZFN	ex vivo (T cell)	HIV	6-Jan-10
Phase 1/2	Study of autologous T cells genetically modified at the CCR5 gene by ZFN in HIV-infected subjects	Completed	ZFN	ex vivo (T cell)	HIV	29-Nov-10
Phase 1/2	Dose escalation study of cyclophosphamide in HIV-infected subjects on HAART receiving SB-728-T	Active	ZFN	ex vivo (T cell)	HIV	1-Mar-12
Phase 1/2	Repeat doses of SB728mR-T after cyclophosphamide conditioning in HIV infected subjects on HAART	Active	ZFN	ex vivo (T cell)	HIV	22-Aug-14
Phase 1	Safety study of ZFN CCR5-modified hematopoietic stem/progenitor cells in HIV-1 infected patients	Recruiting	ZFN	ex vivo (HSC)	HIV	16-Mar-15
Phase 1	A Phase I Study of T-Cells Genetically Modified at the CCR5 Gene by Zinc Finger Nucleases SB-728mR in HIV-Infected Patients	Recruiting	ZFN	ex vivo (T cell)	HIV	24-Feb-15
Phase 1	Ascending Dose Study of Genome Editing by ZFN Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B	Recruiting	ZFN	in vivo	Hemophilia B	24-Feb-16
Phase 1	Ascending Dose Study of Genome Editing by the Zinc Finger Nuclease (ZFN) Therapeutic SB-318 in Subjects With MPS I	Not yet recruiting	ZFN	in vivo	MPS-I	29-Feb-16
Phase 1	Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Biological Activity of a Single Dose of UCART19 in Patients With Relapsed / Refractory (R/R) B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) and Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) (CALM)	Recruiting	TALEN	ex vivo (T-cell:UCART19)	がん	7-Mar-16
Phase 1	PD-1 Knockout Engineered T Cells for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	Recruiting	CRISPR	ex vivo(T cell)	がん(	30-May-16
Phase 1	Study of Molecular-targeted Therapy Using Zinc Finger Nuclease in Cervical Precancerous Lesions	Not yet recruiting	ZFN	in vivo	HPV	1-Jun-16
Phase 1	Study of UCART19 in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia (PALL)	Recruiting	TALEN	ex vivo (T-cell: UCART19)	がん	16-Jun-16
Phase 1	PD-1 Knockout Engineered T Cells for Muscle-invasive Bladder Cancer	Not yet recruiting	CRISPR	ex vivo(T cell)	がん	1-Aug-16
Phase 1	PD-1 Knockout Engineered T Cells for Metastatic Renal Cell Carcinoma	Not yet recruiting	CRISPR	ex vivo(T cell)	がん	11-Aug-16
Phase 1	PD-1 Knockout Engineered T Cells for Castration Resistant Prostate Cancer	Not yet recruiting	CRISPR	ex vivo(T cell)	がん	11-Aug-16
Phase 1	Ascending Dose Study of Genome Editing by the ZFN Therapeutic SB-913 in Subjects With MPS II	Not yet recruiting	ZFN	in vivo	MPS II	13-Jan-17
Phase 1	PD-1 Knockout EBV-CTLs for Advanced Stage Epstein-Barr Virus (EBV) Associated Malignancies	Not yet recruiting	CRISPR	ex vivo(T cell)	がん	22-Jan-17
Phase 1	A Safety and Efficacy Study of TALEN and CRISPR/Cas9 in the Treatment of HPV-related Cervical Intraepithelial Neoplasia I	Not yet recruiting	TALEN, CRISPR	in vivo	がん	12-Feb-17

遺伝子のノックアウト/ノックインのみで遺伝子修復は行われていない

# CRISPR/Cas9によるヒト受精卵のゲノム編集

- ヒト3前核受精卵のゲノム編集の初めての例

(Protein Cell 2015, 6(5):363–372)

βサラセミアの遺伝子修復治療のモデル実験

βグロビン遺伝子の切断・変異導入

Cas9 mRNA, gRNA, GFP mRNA, ドナーオリゴDNAのマイクロインジェクション

- ヒト3前核受精卵のゲノム編集 2例目

(J. Assisted Reproduction and Genetics 2016, 33; 581–588)

CCR5のノックアウト

Cas9 mRNA, gRNA, ドナーオリゴDNAのマイクロインジェクション

- ヒト正常受精卵ゲノム編集の初めての例

(Mol Genet Genomics: published online March 2017)

βグロビン遺伝子、G6PD遺伝子

Cas9タンパク質、オリゴsgRNA、ドナーオリゴDNAをマイクロインジェクション

- ゲノム編集技術の現状
- 遺伝子治療等関連指針の問題点と海外を含めた状況
- ゲノム編集に安全性や品質評価

# 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の問題点

## 第一章 総則

### 第二 用語の定義

— 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。

指針Q&A 9: 核酸医薬(合成オリゴDNA/RNA)の導入は対象外

10: mRNAの導入は対象外

- ウイルスベクターやプラスミドを用いるゲノム編集
- 外来遺伝子を導入するゲノム編集

遺伝子治療

- ゲノム編集用酵素をタンパク質やmRNAで導入
- ガイドRNAにオリゴRNA、塩基の書換えにオリゴDNAを用いたゲノム編集

現行指針・Q&A  
では対象外



指針に基づく審査が  
行われない

# 厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の見直しに関する動き

## 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
<b>「遺伝子治療等」の定義（第二の一）</b>	
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。
<b>「最終産物」の定義（第二の十六）</b>	
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。
<b>研究計画書の記載事項（第十八）</b>	
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）

# 厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の見直しに関する動き

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」における  
遺伝子治療の定義についての議論

## 遺伝子切断するゲノム編集



DNA配列の改変を行う技術は、安全性の観点(オフターゲット効果など)から、**遺伝子治療等の定義に含めるべき**である。

## 遺伝子切断しないゲノム編集

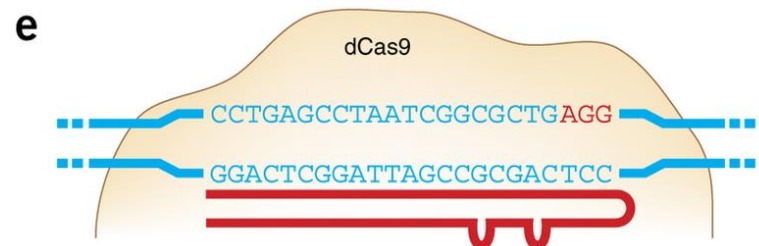
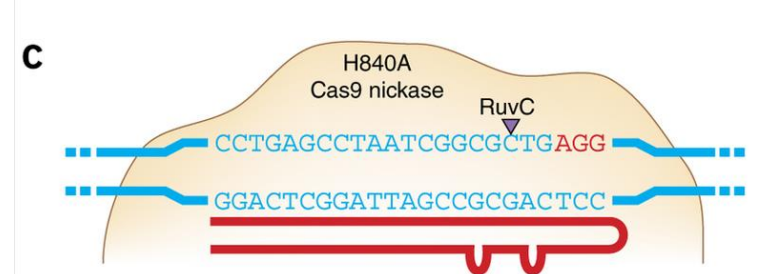
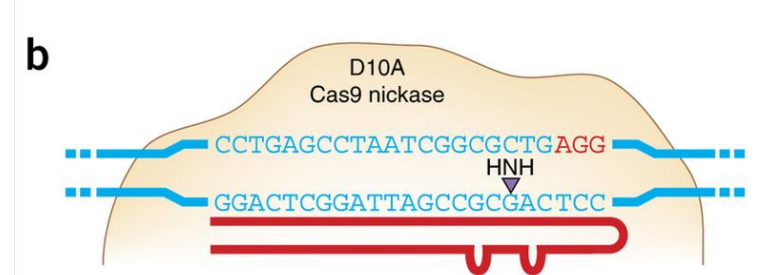
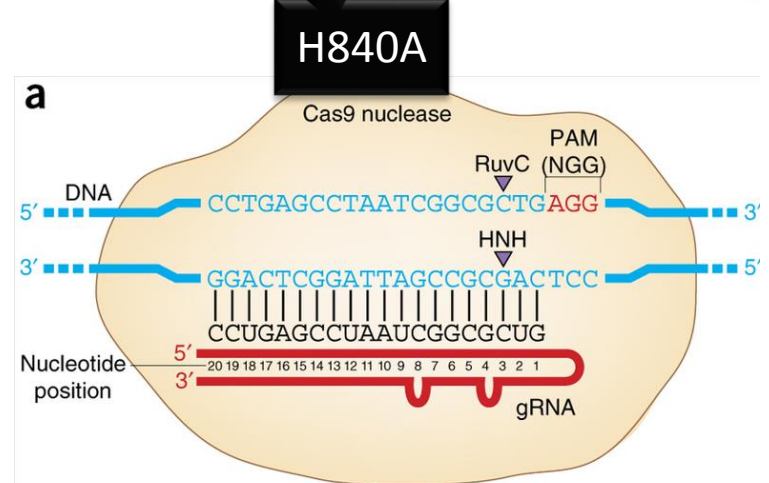
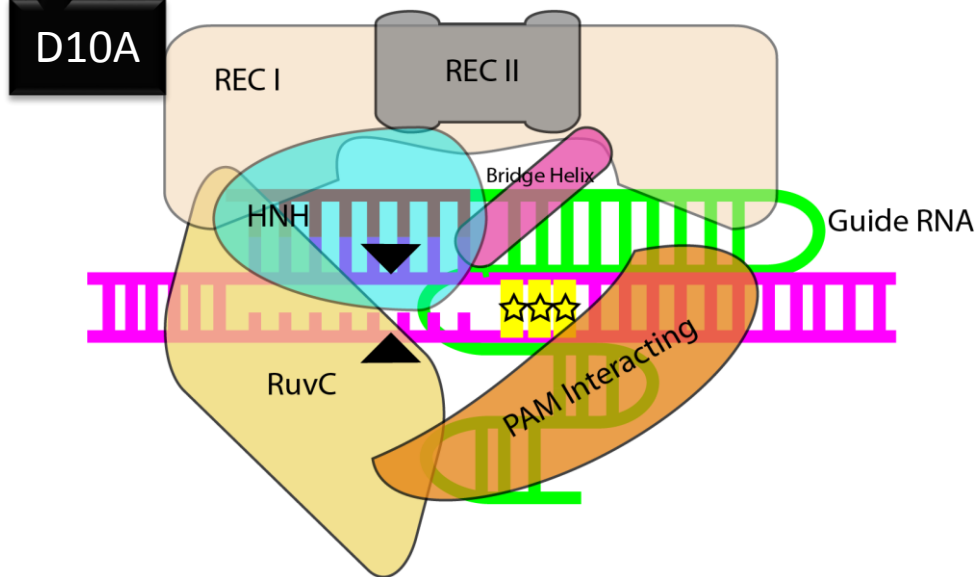
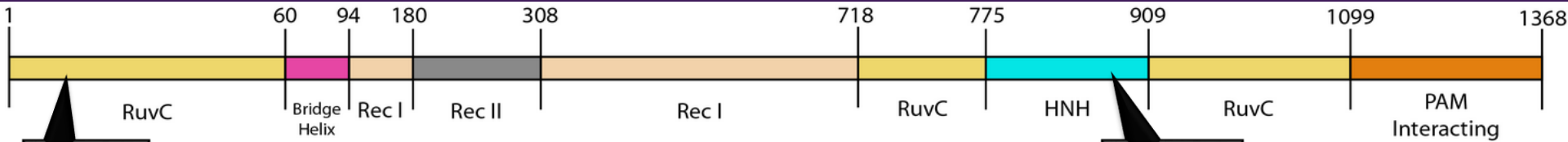


DNA配列の改変を行う技術は、安全性の観点(オフターゲット効果など)から、**遺伝子治療等の定義に含めるべき**である。



DNA配列を改変しないものの、特定のDNAの修飾(メチル化/脱メチル化)を行っており、遺伝子治療等としても違和感はなく、また安全性上の観点(オフターゲット効果やDNAの切断の可能性の懸念)から**遺伝子治療等の定義に含めるべき**である。

# DNAに結合するが切断しないCas9 (dead Cas9)



Nature Biotechnology 32, 347–355 (2014) doi:10.1038/nbt.2842

## 遺伝子切断しないゲノム編集(続き)

### ヒストン修飾 → 遺伝子発現制御

特定の遺伝子発現を制御するための、ヒストン修飾(アセチル化/脱アセチル化、メチル化/脱メチル化)については、

- **遺伝子治療等という言葉の観点**で考えると、直接DNAに作用しないため、**必ずしも遺伝子治療等とはいえないものの**、Cas9酵素の代わりにどのような酵素を使用するか(DNAを修飾する酵素を使用するか、ヒストンを修飾する酵素を使用するか)によって遺伝子治療等への該当の有無が変化することは適切ではなく、また、特定の遺伝子の発現を制御するという点から、遺伝子治療等という範疇でこの指針において取り扱うことも可能である。
- **安全性の観点**で考えると、ヒストン修飾の状態が継続性のあるものかどうかによって、遺伝子治療等への該当性を判断するという考え方もあるが、それが一過的か、継続的かは、実際に検査しなければわからないため、そのような観点で、遺伝子治療等の定義の境界を決めることは困難である。しかしながら、**DNAを切断しないとされるCas9酵素を使用したとしても、DNAを本当に切断しないのかどうか現時点で明らかではなく、オフターゲットも含め、安全性上の課題も残っている。**
- 一方で、**海外の規制との整合性も考慮すると、現時点で明確な形では、定義に含めた書き方を行うべきではないと考えられる。**

以上のことから、**指針の定義の中では、ヒストン修飾の指針への該当性は明確にせず、当面は、通知等により、遺伝子治療等の定義の中にも含める運用とし、知見を積み重ねて、最終判断するのが適切ではないか。**

なお、**ゲノム編集技術は、日々進歩しているため、固定的に指針の中でそれを定義し、ゲノム編集技術という言葉**を遺伝子治療等の定義に取り入れることは避けた方がよい。しかしながら、定義が何を指しているのかについて、研究者や一般国民に分かりやすく伝えるためには、通知等の解説の中でゲノム編集技術という言葉を用いて、改正の趣旨を説明することが適切である。

また、ゲノム編集技術に関わらず、現在想定外の技術まで取り込んだ形で定義することは難しいため、**今後、遺伝子治療等の定義から外れる新たな技術が登場した際には、その都度、検討し、必要に応じ指針の改訂を行うことが必要**である。



# 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について (平成25年7月1日薬食審査発0701第4号)

ゲノム編集技術を利用する遺伝子治療は想定されていない内容となっている

## 第1章 総則

### 第1 目的

本指針は、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性等の確保のために必要な基本的事項を定めるものである。

### 第2 定義

1 「**遺伝子治療**」とは、**疾病の治療等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。

## 第2章 遺伝子治療用医薬品の製造方法

## 第3章 遺伝子治療用医薬品の規格及び試験法並びに製剤設計

## 第4章 遺伝子治療用医薬品の安定性

## 第5章 遺伝子治療用医薬品の非臨床安全性試験

製品の安全性について、適切な動物種を用いた試験及び試験管内における試験を適切に実施すること。非臨床安全性試験は、人における製品の投与経路を反映していること。特に、次の項目について、安全性を確認すること。

1 非増殖性のウイルスベクターにあつては、増殖性ウイルスが出現しないことを適切に検査すること。また、検査方法の適切性について、説明を行うこと。

2 正常細胞又は正常組織に傷害を与える可能性について、説明を行うこと。

3 導入遺伝子の安定性、存在状態、細胞当たりの導入数、染色体に組み込まれる可能性等を調査し、安全性について、説明を行うこと。

4 導入遺伝子からの発現産物に関する安全性について、説明を行うこと。

5 細胞の増殖能の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について、説明を行うこと。

6 製品の成分、導入遺伝子の発現産物又は遺伝子が導入された細胞による望ましくない免疫反応が生じる可能性について、説明を行うこと。

7 遺伝子治療用医薬品の特性に応じて、一般毒性試験の実施を考慮すること。なお、一般毒性試験の実施に当たっては、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」(平成元年9月11日薬審1第24号及び平成5年8月10日薬新薬第88号)を参照すること。

## 第6章 遺伝子治療用医薬品の効力を裏付ける試験

## 第7章 遺伝子治療用医薬品の体内動態等

## 第8章 遺伝子治療用医薬品製造施設及び設備

## 第9章 倫理性への配慮

## 第10章 その他

# 「遺伝子治療の研究開発の推進について」(平成30年4月26日) (「ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード※」での議論とりまとめ)

## 薬事関連部分の抜粋

※内閣に置かれた健康・医療戦略推進本部に設置されたゲノム医療実現推進協議会の下に設置

- **ゲノム編集技術を含む遺伝子治療の研究開発の推進について、国内外の動向などの現状認識及び日本における今後の課題と方針を整理**

### 1. 現状認識

#### 1-2)ゲノム編集技術について

##### ①総論(国際的状況)

遺伝子修復効率は依然低く、オフターゲット効果への懸念もあることから、その臨床応用は現時点では遺伝子破壊または遺伝子導入に限定されている。オフターゲット効果については、多数認められると報告された論文(Schaefer KA et al, Nat Methods, 2017)が撤回になる等、評価は定まっておらず、サイエンスの更なる進展が求められているところである。また、現在、ゲノム編集酵素の導入にはその導入効率の高さからAAVベクターやアデノウイルスベクターが利用されている。一方で、ウイルスベクターを用いないゲノム編集技術、特異性の高いゲノム編集酵素の開発や二本鎖切断を伴わないゲノム編集技術等の安全性を高めた方法の開発も進められている。**特に病態解明が進む疾患領域のひとつである難病・希少疾患では、最先端の遺伝子工学技術を利用した治療法**の開発が期待される。

### 2. 日本における今後の課題と方針

#### 2-3)その他

##### (3)求められる対応

##### (イ)薬事規制等について

**薬事審査における安全性の評価に関しては、厚生労働省では、平成31年度中を目途に、ゲノム編集遺伝子治療の安全性評価に関するガイダンス等の策定を予定している。**

引き続き、内閣官房健康・医療戦略室において、これらの対応の進捗について確認を行うこととする。

# Characteristics of Gene-modified Cellular Products

FDA guidance : Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products (2015)

- **遺伝子改変細胞** (ex vivo 遺伝子治療製品)とは、**遺伝子を体外で細胞に導入**した製品であり、この遺伝子改変された細胞を患者に投与する

**Gene-modified cells**, or ex vivo GT products, are products in which **a gene is introduced into cells** ex vivo, and then the modified cells are administered to the subjects.

- ✓ Ex vivo遺伝子治療は遺伝子を導入することと定義するスタンス
- ✓ 単なる欠失 (deletion) の導入だけでは該当しない
- ✓ 組換えDNA物質を導入するという観点からは、タンパク質や mRNA の導入によるゲノム編集は遺伝子治療とみなせない

# Gene Editing in **FDA Voice** January 18, 2017

## FDA's Science-based Approach to Genome Edited Products

- ゲノム編集技術は、多くの生物のゲノムをより効率よく、正確に改変することが可能である
- タンパク質・核酸複合体を用いることにより、特定部位の遺伝子を除去したり入れ替えたりする技術となりえる
- 遺伝子治療では、HIV、がん、希少疾患などに適用できる技術となる可能性がある
- **ゲノム編集の適用に際しては、従来の規制的枠組みが適用されることになる**
- FY16 Appropriations Bill(特殊の目的のために公的資金の出資を認可するように提案する法案)によって、**ゲノム編集技術はその形質が遺伝することのない体細胞の遺伝子改変に限定され、生殖細胞への適用はみとめられない**

# Gene Editing in **FDA Voice** January 18, 2017

## FDA's Science-based Approach to Genome Edited Products

- RAC (Recombinant DNA Advisory Committee) はゲノム編集技術による遺伝子治療について、科学的、臨床的、かつ倫理的観点から審査を行っている(mRNAの場合も同様)
- 2017年1月の時点で、米国内でZFNを用いたゲノム編集技術による臨床試験が実施されている
- CRISPR/CAS9を利用したゲノム編集の最初のClinical Trialが審査された
- ゲノム編集技術に関しては、目的外の染色体部位への挿入や欠失によるオフターゲット変異が課題とされている

# The European Landscape for Human Genome Editing

A review of the current state of the regulations and ongoing debates in the EU  
(2016.4; Academy of Medical Sciences, UK)

## 欧州のヒト体細胞ゲノム編集臨床試験に関する規制

- EU内では、体細胞ゲノム編集の臨床応用には、**既存の遺伝子治療に関する規制や法律を当てはめるのが適当**との考えで一致している
- ゲノム編集の方法とそれに付随する安全性については、従来のベクターを用いた遺伝子治療とは異なる点があり、安全性評価でも規制の見直しが必要

## 欧州の生殖細胞ゲノム編集臨床試験に関する規制

- EU指令により「**生殖細胞の遺伝的改変を伴う遺伝子治療臨床試験**」は**禁止**されている (EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC, Clinical Trials Regulation EU No536/2014)

# EMA: Concept paper on the revision of the Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified (20 July 2017)

- 現在の「**遺伝的に改変された細胞の品質、非臨床的・臨床的側面に関するガイドライン**」は、ガイドラインが作成された時点(2008年)での最先端技術を反映した非常に一般的な推奨事項を提供しており、**2012年に施行された。現在のガイドラインではゲノム編集は扱われていない。**
- ゲノム編集ツールは、これまで、使用の複雑さ、特異性の制御の困難さなどの制約があったが、CRISPR / Cas9システムの導入といくつかの他のアプローチの改良のおかげで、最近これらの状況が変わった。
- ゲノム編集技術は、オフターゲットのゲノム改変などの新たな懸念があり、ガイドラインにおいて**対処が必要**である。
- 癌免疫療法のための遺伝的改変細胞(CAR-T細胞、組換えTCR T細胞など)や血液学的単遺伝子疾患の治療のための遺伝的改変CD34 +細胞の利用が劇的な増加していることから、現存するガイダンスの妥当性の再評価及び経験のあるこれらのタイプの製品の品質、非臨床、臨床開発のための具体的なガイダンスを含めた改訂が必要**である。
- 2018年第1四半期に改訂ガイドラインのドラフトが提供される予定**である。

- ゲノム編集技術の現状
- 遺伝子治療等関連指針の問題点と海外を含めた状況
- ゲノム編集に安全性や品質評価



# ゲノム編集に用いられる技術

## • 改変手段

- ウイルスベクター
- プラスミド
- mRNA
- タンパク質

遺伝子治療指針

mRNA製品については対応指針無し

ICHバイオ医薬品ガイドライン

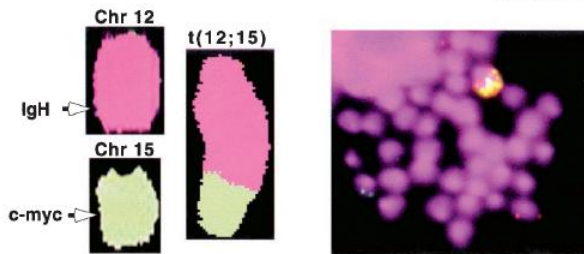
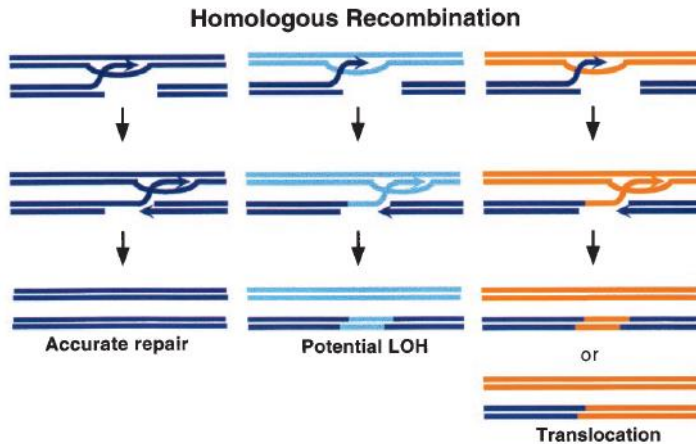
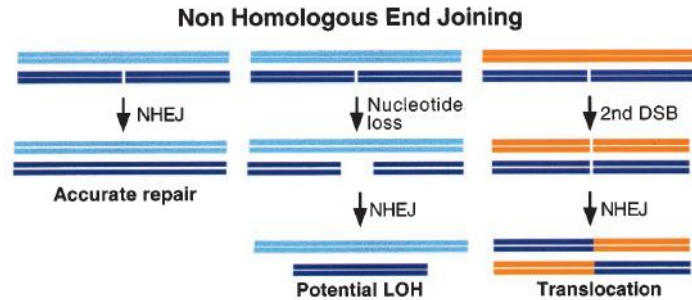
## • 投与方法

- in vivo
- ex vivo

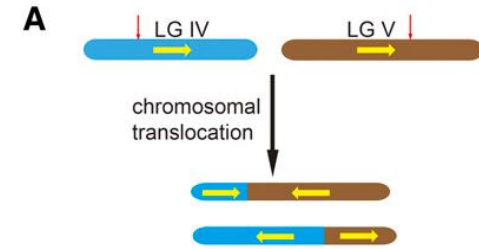




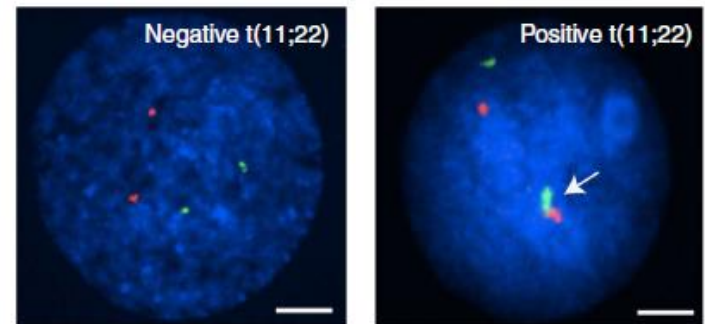
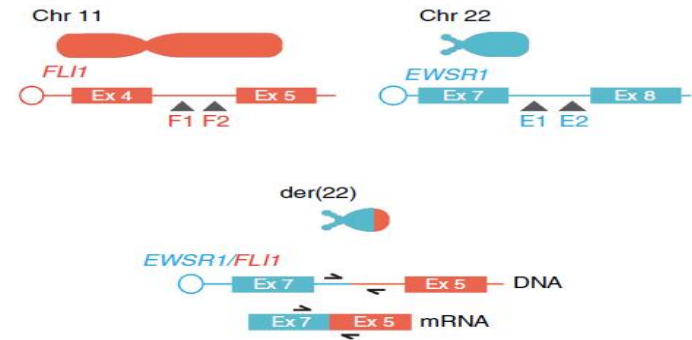
# ゲノム編集の安全性評価：染色体転座リスク



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

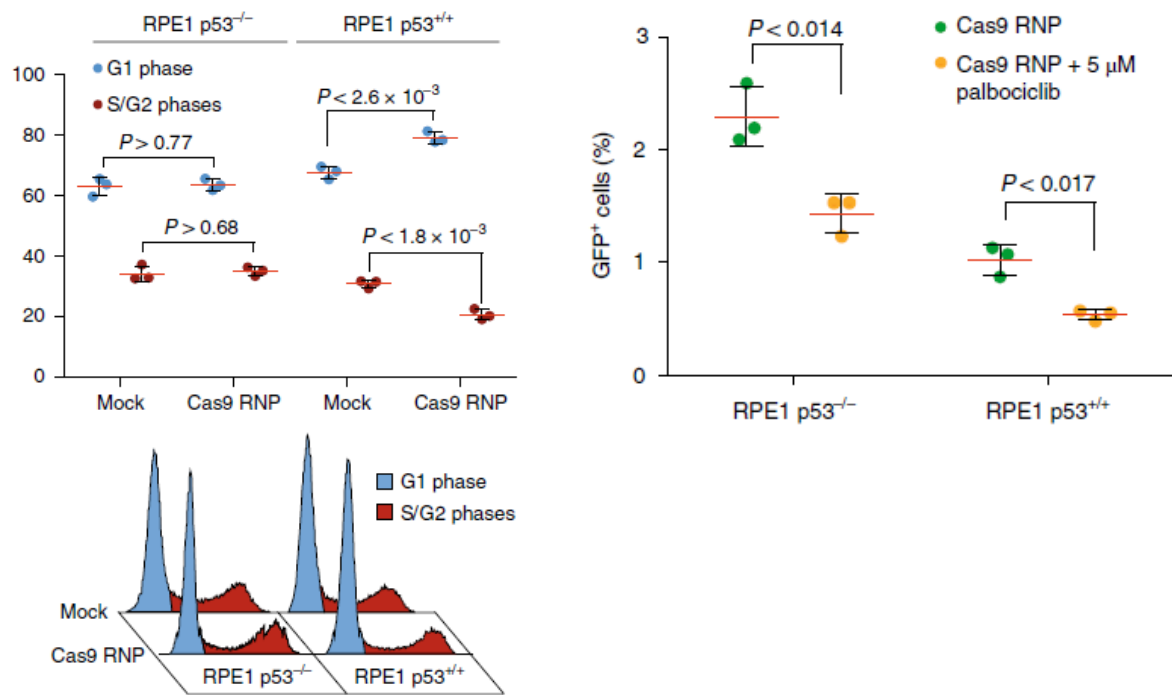


Chen et al: Targeted Chromosomal Translocations and Essential Gene Knockout Using CRISPR/Cas9 Technology in *Caenorhabditis elegans*. *Genome Research* 2017



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

# 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

# まとめ

- ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療製品は究極の遺伝子治療となる可能性があるとして、その開発が急速に進展している。特に遺伝子改変の効率化、in vivoゲノム編集技術の開発、遺伝子切断を伴わない遺伝子改変技術の開発が進められている
- 一方で、ゲノム編集は目的としないゲノムの切断を引き起すリスク(オフターゲット効果)や転座等のリスクが指摘されている。さらには相同組換えを目指すゲノム編集ではp53遺伝子の抑制が働く可能性を指摘する論文もあり、その安全性については慎重な解析が必要である。
- ヒト胚のゲノム編集技術の適用について「ヒト胚の取扱いに関するタスクフォース」でも検討が進められているが、in vivo遺伝子治療では意図しない生殖細胞改変リスクもある
- ゲノム編集技術では、タンパク質やmRNA、オリゴDNAを利用するなど、現行の遺伝子治療の定義の対象外となるものがある
- 以上のようなゲノム編集技術を遺伝子治療製品として開発していくのに際して解決すべき、あるいは明確にしておくべき課題を明らかにしておく必要がある。