

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

専門部会長 山口 照英

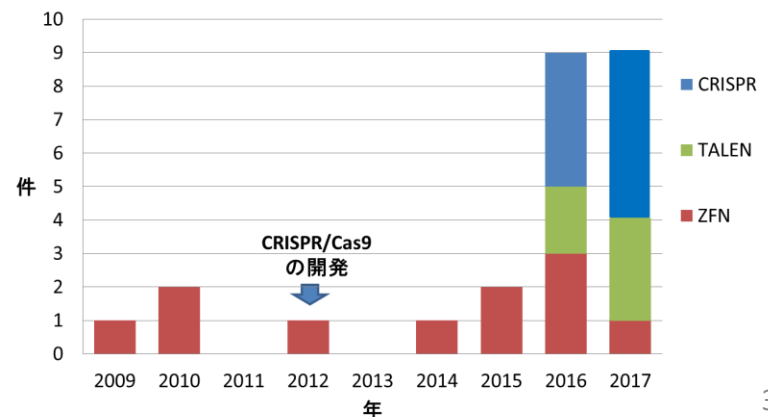
専門部会設置の背景と目的

背景(ゲノム編集技術の進展)

- 特定の遺伝子をターゲティングして、改変、編集できる画期的な遺伝子操作技術としてゲノム編集技術の開発が精力的に進められている。
- ゲノム編集技術と相同組換えを用いることにより**異常のある疾患の原因遺伝子を正常化できる究極の遺伝子治療**となる**可能性**があり、不要な遺伝子の機能を失わせるという新たな治療法の可能性も含め大きな期待が持たれている。
- 初期にはZFNやTALENといった複雑な人工タンパク質の設計が必要な特殊な技術が用いられていたが、**CRISPR/Cas9の発見によりターゲット遺伝子に合わせてガイドRNAを設計し、Cas9酵素を併用するだけで非常に容易にゲノム編集ができるようになった。**

ゲノム編集遺伝子治療の臨床試験登録件数

(clinicaltrial.gov data 2017.9)



- このように汎用性のある遺伝子改変技術である**CRISPR/Cas9の開発**により様々な疾患治療を目指した**ゲノム編集遺伝子治療の開発が急激に進展している。**

背景(ゲノム編集技術の安全性への懸念)

- その一方で、ゲノム編集の研究が進むにつれて当初から予想されていた目的外の遺伝子を改変する**オフターゲット効果**や細胞毎に改変の不均一性(**モザイク**)が生じる可能性のみならず、多様なゲノム変異を引き起す可能性が指摘されてきている。
- 特に、相同組換えを目的としたゲノム編集ではがん抑制遺伝子のP53に変異があると相同組換えが起こりやすいことが報告されており、結果的に**P53の変異のある細胞ができてしまうリスク**がある。
- また、ゲノム編集では二本鎖DNAの切断により遺伝子を改変するため、**染色体切断に伴うゲノムの不安定性のリスク**や、切断部位に従来の評価法では検出できていなかった**ゲノムの大きな欠失**や**目的外配列の挿入**が起こる**リスク**があることも指摘されてきている。
- さらに**インビボでゲノム編集を行う場合には改変効率を高めるためにゲノム編集酵素の持続的な発現を行う場合も多く**、上記のような**リスクがより高くなる可能性**がある。このためにゲノム切断を行うことなく遺伝子改変を行う技術の開発も進められている。
- また、それぞれの**リスクは用いるゲノム編集技術に依存すると想定され**、ゲノム編集ツールの細胞内への導入や組織ターゲティングなども関連する。

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。

検討のイメージ(案)

以上の背景を踏まえ、検討の方向性として、

- 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(案)

検討方法

- 専門部会において、委員又は委員以外からの専門家より、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。
- WGメンバーは、委員の一部とし、第1回専門部会後に、部会長、副部会長で相談の上、メンバー案を作成し、専門部会委員の了解を得ることとしたい。
- WGにおいて作成した報告書素案については、専門部会で検討を行う。また、報告書素案作成過程で、専門部会で検討が必要な事項が生じた際には、WGより専門部会に報告し、専門部会で必要な事項を検討する。
- 専門部会での報告書案の検討を踏まえ、必要な修正をWGにおいて行い、最終的に専門部会で報告書案を確認し、完成させる。

今後のスケジュール(暫定)

	内容
第1回専門部会(11月8日)	趣旨説明、進め方の検討、講演
WG立ち上げ	
第2回専門部会(12月25日)	WGの検討状況についての報告、講演
親委員会(1月8日)	部会長報告
第3回専門部会(2月26日)	WGの検討状況についての報告、講演
親委員会(3月19日)	部会長報告
第4回専門部会(5月27日)	WGの検討状況についての報告、報告書案の検討
第5回専門部会(7月18日)	報告書案の検討
予備(専門部会(9月))	報告書案の検討
親委員会(9月～11月頃)	親委員会へ報告書案を上程

WGの開催日は未定であるが、適宜開催予定