

遺伝子治療とゲノム編集の臨床研究 に関する日本と欧米の規制の現状

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子医薬部
内田 恵理子

第2回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 2017.5.15

- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針とゲノム編集技術
- 米国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
- 欧州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

遺伝子治療等臨床研究に関する指針・法律と審査

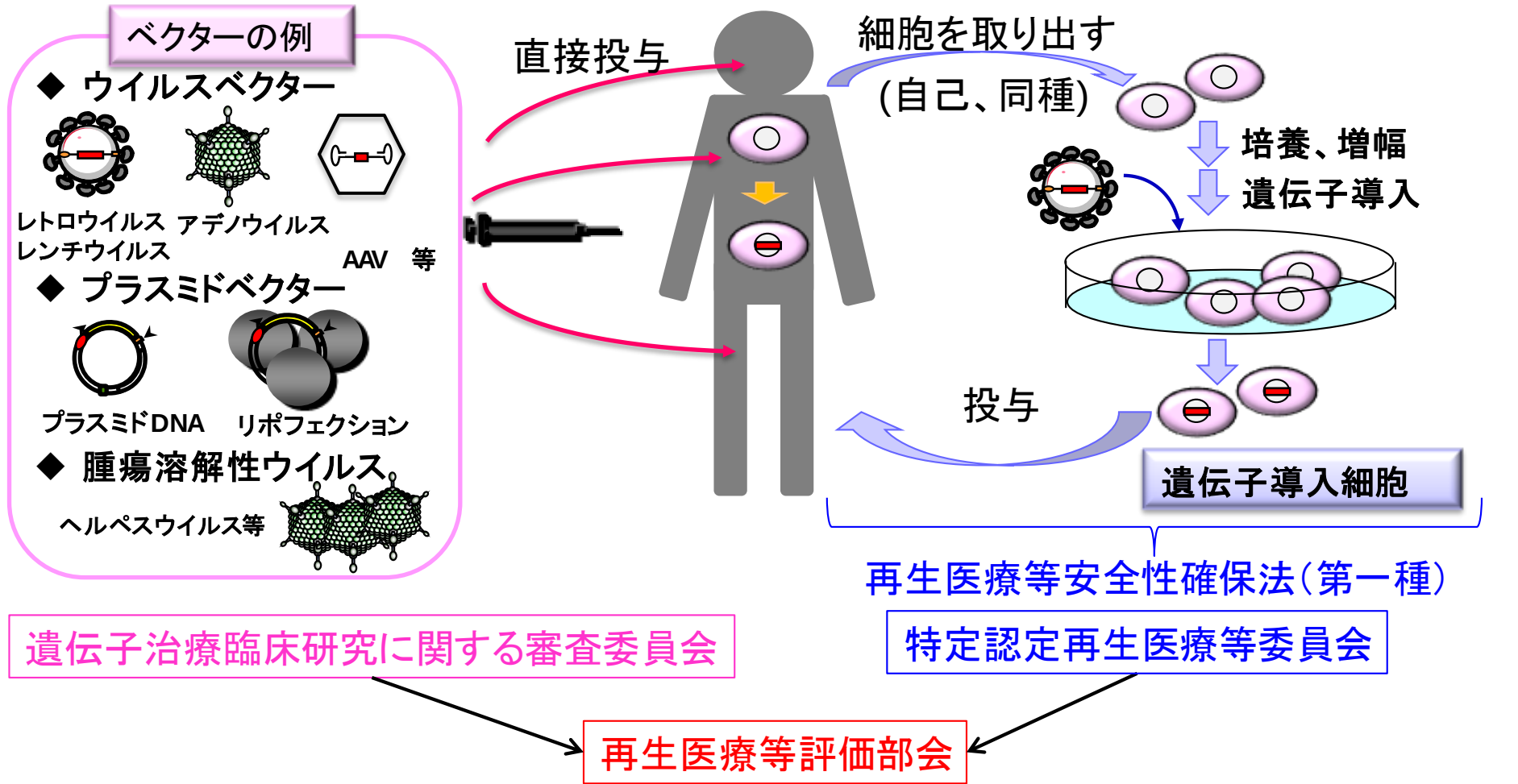
遺伝子治療等臨床研究に関する指針

指針全体が適用

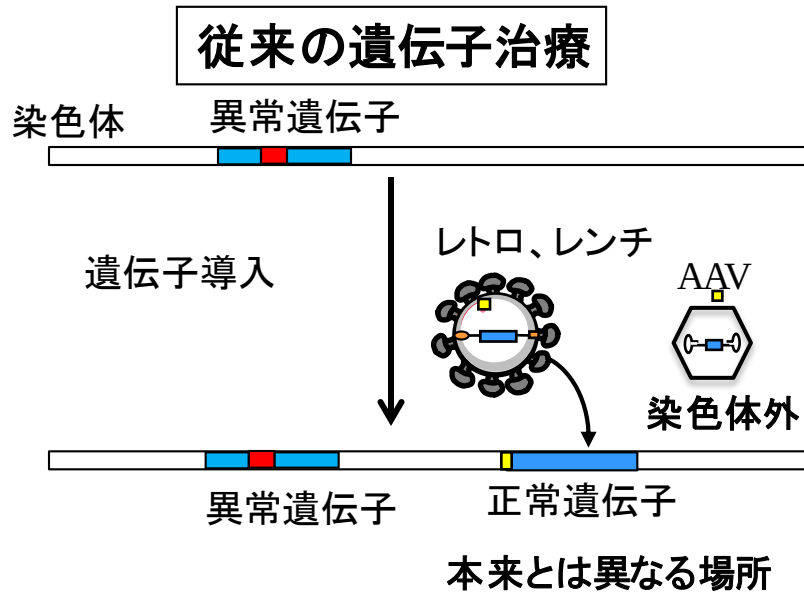
総則のみ適用

体内 (in vivo) 遺伝子治療

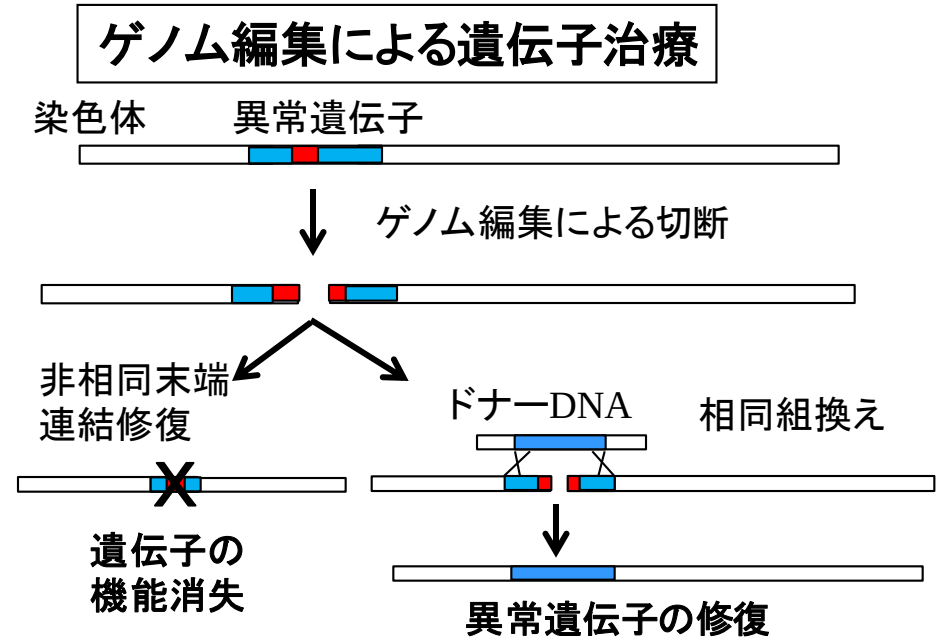
体外(ex vivo) 遺伝子治療



遺伝子治療とゲノム編集による治療の違い



- 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



- 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

従来の遺伝子治療では実現できない治療が可能
染色体切断に伴う副作用の可能性

「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

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**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

Ex vivo遺伝子治療の場合（再生医療等安全性確保法施行規則）

政令で除外した技術*

→ 法の対象外
Yes

*人の精子又は未受精卵に培養
その他の加工を施したものなど

人の胚性幹細胞/人工多能性幹細胞/人工多能性幹細胞様細胞

→ 第一種
Yes

遺伝子を導入する操作を行った細胞

→ 第一種
Yes

（核酸医薬は含まれない）

動物の細胞

→ 第一種
Yes

投与を受ける者以外の細胞

→ 第一種
Yes

幹細胞を利用している

Yes

培養を行っているか

→ 第二種
Yes

相同利用

→ 第二種
No

Yes
第三種

No

人の身体の構造又は機能の再建、
修復または形成を目的としているか

Yes

培養を行っているか

→ 第二種
Yes

相同利用

→ 第二種
No

Yes
第三種

No

相同利用

→ 第二種
No

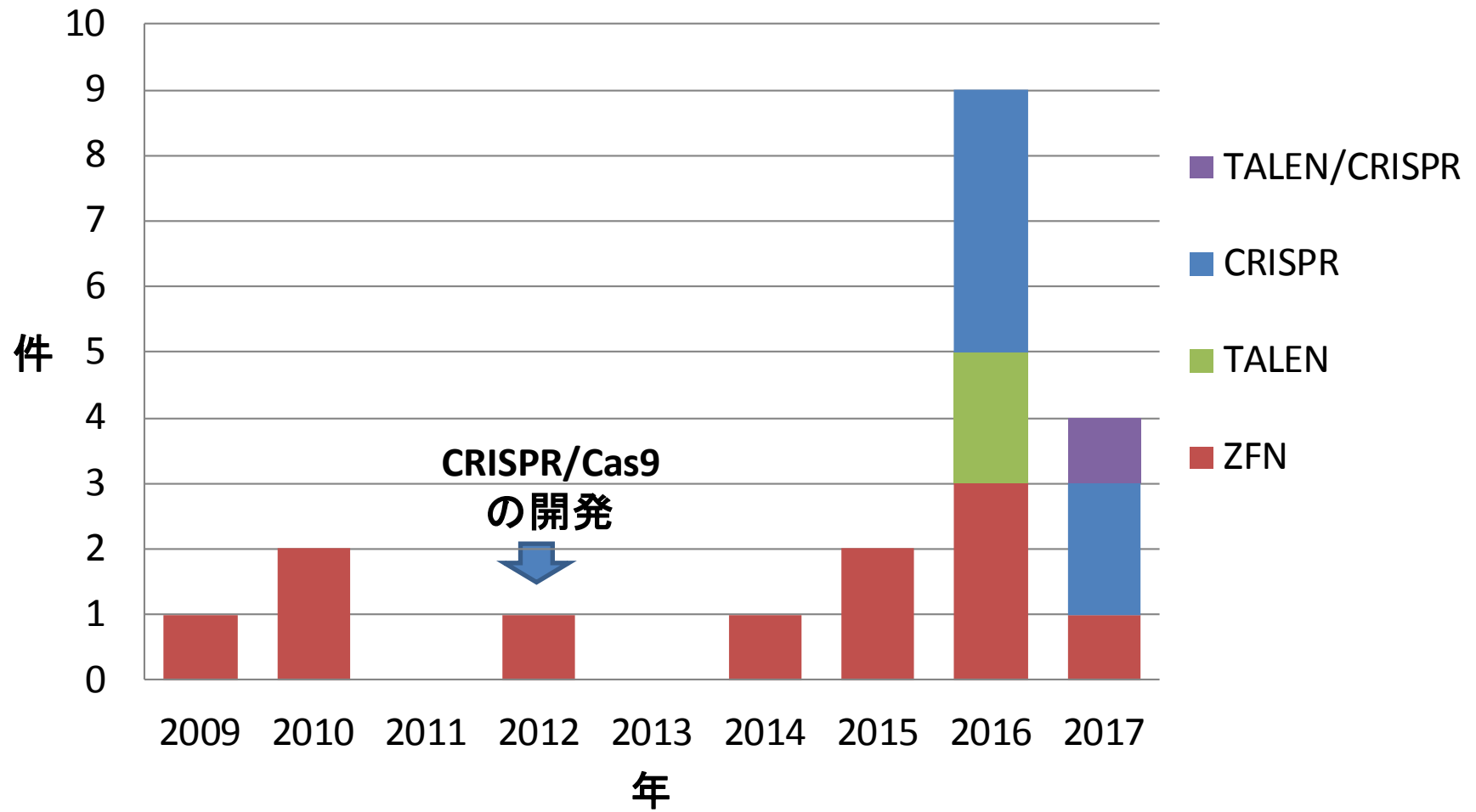
Yes

第三種

遺伝子導入を伴わない人自己遺伝子改変細胞は第一種再生医療等に該当しない

ゲノム編集遺伝子治療の臨床試験登録件数

(clinicaltrial.gov data 2017.4.14)



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
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

CRISPR/Casの臨床試験：T細胞の改変

CRISPR gene editing tested in a person

Trial could spark biomedical duel between China and US.

24 NOVEMBER 2016 | VOL539 | NATURE | 479

● 中国(四川大)

- 対象疾患：肺がん
 - 自己T細胞のPD-1をノックアウト
 - 2016年7月倫理審査承認
 - 2016年10月投与開始(CRISPRでは世界初の臨床試験)
- (Nature News 2016-11-15)

● 米国(ペンシルベニア大)

- 対象疾患：多発性骨髄腫
 - 自己T細胞にCARをレンチウイルスで導入(がん特異抗原NY-ESO-1認識)
 - TCR α 、 β をノックアウト(導入したCARとの競合を排除)
 - PD-1をノックアウト(免疫チェックポイントによる阻害を回避)
 - 2016年6月にRAC承認
 - 2017年開始予定
- (June 21, 2016 RAC meeting資料)

ゲノム編集はCAS9 RNAとガイドRNAのエレクトロポレーションにより実施

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

「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

第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない。

これまでCRISPR-Cas9により実施されたヒト受精卵のゲノム編集は、

「遺伝的改変」ではあるが、指針の「遺伝子治療等」には該当しない

内閣府生命倫理専門調査会

- ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について議論
- 2016年3月中間報告: ヒト受精胚のゲノム編集は基礎研究に限定し、臨床利用は容認できない
- ヒト受精胚ゲノム編集の基礎研究に関する倫理指針等作成の予定はなく、学会等に依存
- 臨床利用できないとする規定は「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」を根拠

米国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

Definitions of Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (FDA)

Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998)

- 遺伝子治療は生細胞の**遺伝物質の改変**に基づく医療行為
Gene therapy is a medical intervention based on **modification of the genetic material of living cells**
- 細胞はex vivoで遺伝子改変されてから患者に投与されるか、または患者体内の細胞を直接遺伝子改変する医療行為
- Ex-vivoで遺伝子改変された細胞を患者に投与する治療は、体細胞治療の一種とみなすこともできる
- **遺伝物質を送達するための組換えDNA物質 (recombinant DNA materials)**は遺伝子治療を構成しているとみなすことができ、これが規制要件となる

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

欧州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

EU の遺伝子治療ガイドライン(EMA)

● 遺伝子治療用製品の品質・非臨床・臨床ガイドライン(改定案)

(Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of **gene therapy medicinal products**, Draft, 2015)

ーウイルスベクター

ー DNAベクター(プラスミド DNA, ミニ染色体ベクター、
トランスポゾンベクター)

ー 細菌ベクター

- ✓ 遺伝子治療用製品の定義: recombinant nucleic acid を含むものから構成される
- ✓ ゲノム編集 (molecular scissors) も新たな方法として触れられている
(核酸の導入は含まれるがタンパク質の導入は考慮外)

● 遺伝子改変細胞製品の品質・非臨床・臨床ガイドライン

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

遺伝子改変細胞ガイドライン

- 適用範囲：遺伝子改変されたヒト自己細胞、ヒト同種細胞、ヒト株化細胞、異種動物細胞（細菌等は非適用）
- 遺伝子改変は治療目的に限るものではない
- 遺伝子改変細胞作製の手順には、ex vivoでの遺伝子導入が含まれる

Update in EU

- ゲノム編集技術を含むワークショップを開催(2016)
- ゲノム編集の遺伝子治療ガイドラインへどのように規制していくかを検討中
- ➡ 遺伝子改変細胞のガイドラインは、ゲノム編集への対応を目的のひとつとする改正作業を2017年より開始



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2 February 2017 EMA/48099/2017 Human
Medicines Research and Development Support
Division

2016年5月に開催された先端医薬品（遺伝子治療薬、細胞治療薬、細胞工学製品）のEMAワークショップのまとめとしてガイダンス類を作成：ゲノム編集についてのどのように考えていくかをまとめ、それを周知する

ATMP scientific and regulatory guidance

○ガイドラインの新規作成・既存のガイドラインの改正

- 先端医薬品の臨床試験の実施に際して求められる事項
- 細胞治療製品の製造における同等性評価
- 遺伝子治療薬の品質、安全性、有効性に関するガイドラインの改定
- Etc.

○ゲノム編集技術の科学的及び規制的要件に関する考え方を示す文書をまとめ、その考え方を周知する

Develop scientific and regulatory considerations on gene editing technologies and make conclusions publically available



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EBE

European Biopharmaceutical Enterprise

2014年からの10年間の行動期間(IMI2 (2014-2024))にバイオ医薬品の更なる開発を推進するために、官民共同基金から、3.3億ユーロが次の様な研究に投資される

- **Precision Genome Editing (PGE)**
- **clinical development and patient access**
- **clinical development of cell therapies in cancer (all prioritised for development in 2017)**
- **Manufacturing**
- **immunogenicity**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EBE

European Biopharmaceutical Enterprise

2014年からの10年間の行動期間(**IMI2** (2014-2024))にバイオ医薬品の更なる開発を推進するために、官民共同基金から、3.3億ユーロが次の様な研究に投資される

- **Precision Genome Editing (PGE)**
- **clinical development and patient access**
- **clinical development of cell therapies**
(all prioritised for development in 2017)
- **Manufacturing**
- **immunogenicity**

ゲノム編集に関して、その有用性を確保する施策も積極的に推進

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)

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」(2006.10.25)

ICH Considerations : General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors

- ICHに参加している規制当局は、現在の科学的、倫理的及び法的な議論に基づき、**生殖細胞への直接の遺伝子組み込みを目的とする遺伝子治療の臨床試験は実施すべきではないということ**で合意している
- さらに各極は、ベクターDNA の次世代への移行につながる可能性のあるものとして、生殖細胞への意図しない遺伝子組み込みリスクを最小にするべきであるということにも同意している

ま と め

- ゲノム編集技術を用いた治療には、タンパク質やmRNA、オリゴDNAを利用するなど、現行の「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の対象外となるものがある
- ゲノム編集が指針の対象外となる場合、十分な審査を受けることなく臨床研究が実施される懸念がある
- 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考えられている
- 欧米の遺伝子治療ガイドラインも「遺伝子導入」が基本となっており、ゲノム編集技術独自の安全性の課題への対応はこれから
- 欧米では、遺伝子治療(遺伝子導入)に該当しない場合でも、遺伝子治療と同様の審査を受ける
- 日米欧の規制当局は、生殖細胞への遺伝的改変はすべきではないということで合意