

## 遺伝子編集治療製品に係る規制と安全性評価に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2023-05-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山田, 直樹 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00033463">https://doi.org/10.20780/00033463</a>

東京女子医科大学大学院 医学研究科 および  
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

## 博士論文審査報告書

### 論文題目

遺伝子編集治療製品に係る規制と安全性評価に関する研究

Study on Regulation and Safety Assessment for Gene Editing  
Therapeutic Products

申請者

山田 直樹

Naoki YAMADA

共同先端生命医科学専攻 分子細胞医療研究

2023年2月

## (1) 審査経緯

博士論文審査の経緯を以下に示す。

- 2022年11月26日 予備審査会
- 2022年11月26日 教室会議受理決定
- 2022年12月22日 先進理工学研究科運営委員会受理決定
- 2023年1月28日 公聴会
- 2023年2月6日 審査分科会
- 2023年2月25日 先進理工学研究科運営委員会

## (2) 論文背景・内容・評価

本申請者は「遺伝子編集治療製品に係る規制と安全性評価に関する研究」を博士課程の研究として実施し、博士論文を提出した。遺伝子編集治療は生きた細胞内の DNA をピンポイントで切断して改変する革新的な遺伝子操作技術を利用した治療であり、近年世界中で精力的に開発が進められている。しかし、日本では実施されている臨床試験もごく僅かであり、臨床開発におけるガイドラインの整備も未だ不十分である。本論文は日米欧における遺伝子編集治療に係る規制の現状及び非臨床試験・臨床試験の実態と課題を調査・分析し、日本における遺伝子編集治療製品開発の円滑化を目指すことを目的として実施されている。

本論文は6章で構成されている。第1章では遺伝子編集治療の技術内容をまとめ遺伝子治療との違いを明確にして、その作用メカニズムの特徴から想定される安全性の懸念点を整理している。それより、遺伝子編集治療製品の安全性の評価について、**Off Target Effect(OTE)**に特に重要な課題として焦点を絞り、本研究での議論の中心とすることを述べている。第2章では日米欧の遺伝子編集治療に関するガイドラインを調査・比較し、記述内容の定性的解析及び定量的分析を実施している。その結果、米欧のガイドラインでは非臨床試験で評価できない発がん性のリスクを明示して臨床試験においてその確認を行うことが推奨されているのに対し、日本では遺伝子編集治療製品に関する特別な記述は存在せず、遺伝子治療においても臨床試験に関する記述が極端に少ないことを明らかにした。第3章では非臨床試験における OTE の安全性評価に焦点を当てて、遺伝子編集技術の **TALEN**、**ZFN**、**CRISPR-Cas** について OTE の解析技術を分析し、その結果 2 段階のステップで多数の **Potential Off Target Loci(POL)** から数か所の OTE を絞り込み、リスク評価を行っていることが共通の解析スキームであることを見出した。さらに非臨床試験では 0.1% 以下の測定不可能な OTE のリスクが残存すること、その残存リスクは臨床試験実施には影響を与えず、臨床試験での継続した安全性評価を要することを明らかにした。第4章では遺伝子編集治療製品の臨床試験プロトコルを詳細に分析して、安全性の担保と評価についての分析を行っている。3 件の臨床試験プロトコル調査の結果より、プロトコルは米欧のガイ

ドラインに記載された内容に準拠して作成されており、試験参加者の条件設定と適切なインフォームドコンセントが設定され、試験後の長期間予後調査を実施して発がん等の遅延性有害事象を確実に検出することで安全性の担保と評価を実現していることを明らかにした。第5章では日本における遺伝子編集治療製品の開発が遅れている状況を示し、臨床開発に影響を与える因子として、規制、特許、患者ニーズ、について考察している。その結果、日本でも治療対象患者のニーズが存在すること、特許上の大きな支障が無いことを示し、日本での遺伝子編集治療製品の開発に大きな障壁はないことを述べた上で、実際には日本での遺伝子編集治療製品の開発が進んでいない原因について考察を広げ、第一に臨床試験を円滑にガイドするガイドラインが欠如していること、第二に関連する企業・学会・医師・研究者などによる開発促進のための働きかけが乏しいこと、第三に国民・社会における認識が未だ低く、リスクコミュニケーションも十分に成されていないことを述べている。日本での開発促進には臨床での安全性評価をガイドするガイドラインの制定が必要であり、その実現のためには企業・学会・医師・研究者からの積極的な規制策定への参画と、国民の認識を高めリスクコミュニケーションを十分に行うことの重要性を、先のiPS細胞開発を比較参照して述べている。第6章では本研究の成果をまとめ、日本における遺伝子編集治療製品の開発を円滑に進めるための提言として「非臨床試験で検出不能なOTEのリスクを内在した臨床試験を適切に誘導し実現化するガイドラインの整備が重要である」ことを提言している。本提言の実現には国内の関係する人々の積極的働きかけと、日本の社会における科学的理解の浸透とリスクコミュニケーションが必要であるとし、最後に本研究の限界を記している。

公聴会では滞りなく研究発表が行われ、その後の質疑では、OTEの検出限界、遺伝子編集技術のモダリティとLTFUの関連、非臨床での発がん性試験、動物実験の必要性、iPS細胞開発との相違、日本の背景との繋がり、などについて質疑応答が成され、公聴会后に日本で遺伝子編集治療が進まないことへの考察についてiPS細胞の開発との比較を踏まえて本論文に追記が成されたことを確認した。提出された博士論文のiThenticateによる類似度判定では既報との類似性は低く、剽窃や盗用がないことが確認された。

以上より、本研究の成果が日本における遺伝子編集治療製品の開発及びそのためのガイドライン制定に寄与し、今後の臨床開発が円滑に進むことが期待されることより、本論文を博士（生命医科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

2023年2月

審査員

主査

早稲田大学理工学術院 客員教授  
博士（医学）（東京女子医科大学）

有賀 淳

副査

早稲田大学理工学術院 教授  
工学博士（早稲田大学）

武岡 真司

早稲田大学理工学術院 客員准教授  
博士（医学）（和歌山県立医科大学）

田村 学