

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	https://doi.org/10.20780/00033463

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

博士論文概要

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

2022年12月

遺伝子編集技術は、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である。同技術は今までの医薬品とはまったく異なる作用機序を有するため、非臨床試験、臨床試験での安全性評価等についての課題が存在している。特に安全性についての懸念は強く、遺伝子編集治療製品開発における新たな安全性評価が必要と考えられている。本研究は日米欧における遺伝子編集治療に係る規制の現状を調査・分析し、遺伝子編集治療製品の非臨床試験および臨床試験における安全性評価のあり方を考察し、日本における遺伝子編集治療製品開発の円滑化を目指した提言を行うことを目的とする。本研究は 6 章で構成される。

第 1 章では序章として、遺伝子編集治療製品のメカニズムから想定される安全性の懸念点を整理した。まず、従来型の遺伝子治療と遺伝子編集治療について、生化学的なメカニズムの違いと法規・規制上の定義の違いについて述べた。遺伝子編集治療は、遺伝子編集酵素による配列特異的な DNA 切断を利用することに特徴がある。次に、遺伝子編集酵素のモダリティ (ZFN, TALEN, CRISPR-Cas9) の特徴と作用メカニズムをまとめ、遺伝子編集治療で試みられている投与方法 (ex vivo と in vivo) や遺伝子導入モダリティの違いについて記述した。さらに、遺伝子編集治療製品の安全性の懸念点の整理を行い、特にターゲット以外の DNA 編集 (Off Target Effect: OTE) に強い懸念があることを示した。強い懸念の理由は、極少数の OTE が発がんの有害事象を引き起こしうること、解析技術の限界から数多く存在する低頻度 OTE が原理的に測定できないこと、従来技術にはない遺伝子編集治療に固有の新たな問題であること、にある。これより、本研究では、OTE を安全性担保の議論の中心とすることにした。

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し、品質 (CMC) 開発・非臨床開発・臨床開発の各領域について、記述内容の定性的な解析及び、記述量の定量的な分析を行った。定量的な分析の準備として、日本と欧米の記述言語の差 (日本語と英語) を補完するために、日本語と英語の換算値の算出を試みた。日本語版と英語版の双方の公式版が発行された ICH ガイドライン 合計 76 本について、日本語版と英語版の記述量を比較した結果、日本語の文字数 / 英語の単語数に換算値 2.7 ± 0.2 の関係があることを見出した。この換算値を用いて、各局の遺伝子編集を含む遺伝子治療用製品に関するガイドラインを比較した結果、日本のガイドラインは、米国と欧州に比較して臨床試験に関する記載が極端に少ないことが分かった。さらに記述内容を解析したところ、米国と欧州のガイドラインは、遺伝子編集治療製品には、非臨床試験で技術的に評価できない発がん性のリスクが残存することを明示的に認め、その上で①被験者のベネフィットの確保、②インフォームドコンセント、③最大 15 年の長期観察 (Long Term Follow Up: LTFU) を前提に、臨床試験によってヒトで発がんのイベントを確認す

ることを推奨した。一方、日本のガイドラインは、遺伝子編集に関する特別な記載は存在せず、遺伝子治療用製品の臨床試験での発がんのリスクを確認するガイドを提供しなかった。いずれのガイドラインも、非臨床試験における OTE の具体的な評価方法とクライテリアを提示しなかったため、治験申請(米国では IND/欧州では CTA)のクリアランスの際に当局が要求する OTE のリスク評価の要件が不明確であることが明らかとなった。

第 3 章では、非臨床試験段階で実施する OTE の安全性評価についてのミニマム・コンセンサスを調べた。この調査では、臨床試験を開始した製品の非臨床試験報告の網羅を目指した。最初に①遺伝子編集技術名、CRISPR-Cas, TALEN, ZFN をキーワードに臨床試験登録サイトを検索して、米国、欧州及び日本で臨床試験に入った製品名、及び技術企業名をすべてリストアップした。次に②リストアップしたこれら製品名、技術開発企業名をキーワードに Google Scholar, PubMed を用いて、OTE に関する非臨床試験の報告を収集した。結果、7 報の非臨床試験の報告、4 件の臨床試験プロトコルが見つかった。これらを解析した結果、調査した製品間で共通した 2 段階の OTE 解析スキームが行われていることを見出した。すなわち、第 1 ステップで、検出感度の高い方法で多数の Potential Off Target Loci(POL)をリスト化。第 2 ステップでは臨床使用条件に近い in vitro モデルを遺伝子編集処理した後に、POL に関するアンプリコンシーケンスで 0 から数か所の OTE をベリフィケーションした。その後のリスクアセスメントでは、ベリフィケーションされた数個の OTE のみを対象としたリスク評価が実施され、OTE の部位と既知のがん関連遺伝子との関連が議論された。検出感度以下の OTE の潜在的なリスクは非臨床試験におけるリスク評価の議論に取り上げられていなかった。これは、非臨床試験で技術的に評価できない発がん性リスクの臨床試験での確認を推奨する米国、欧州のガイドラインに沿ったものであった。このスキームは、開発会社や対象疾患の異なる製品に共通したものであることから、欧米で非臨床試験におけるミニマム・コンセンサスであると考えられた。日本での開発例は極めて少なく、考察にたる情報は得られなかった。

第 4 章では、遺伝子編集治療製品の臨床試験での安全性の担保の方法を調べた。第 3 章でリスト化した遺伝子編集治療製品の臨床試験のプロトコルについて、公開された 3 件の臨床試験のプロトコルを分析した。この内、米国と欧州のガイドラインが公開された後に作成された 2 件のプロトコルでは、患者適格基準設定によってガイドラインの要求が実現されていることがわかった。すなわち、Inclusion Criteria によって①重篤かつ他の代替の治療法がない者(患者ベネフィットの確保)、②インフォームドコンセントが可能、③LTFU に合意、に適格性のある被験者のみをリクルートし、Exclusion Criteria によって④免疫原性や生殖細胞への編集の高リスクの被験者を除外した。有害事象の評価においては、一般

的な安全性の観察基準が採用され、OTEに関する解析は設定されなかった。すなわち、適格基準で被験者を遺伝子編集治療でベネフィットが期待されリスクが許容される者に限定すること、LTFUで発がん等の遅延性の有害事象を確実に検出するという2つの方法で、臨床試験の安全性の担保と確実な評価を実現していた。欧米でのガイドラインが臨床試験の推進をガイドしている状況を明らかにした。

第5章では、日本での遺伝子編集治療製品の開発が欧米に比較してきわめて遅れている状況を示し、日本での開発に与える影響因子(規制、特許、患者ニーズ)について考察を行った。米国と欧州では、多数の遺伝子編集治療製品が遺伝病、感染症、がんの分野で臨床試験に入ったが、日本での臨床試験は外国企業が開発する遺伝子編集 CAR-T の1製品であった。海外で開発が進む家族性アミロイドーシスや血友病 B については日本に相当数の患者が存在するが、日本での臨床開発は進められていない。特許環境については、日本では遺伝子編集技術に関する大きな知的財産の係争はなく、開発はし易い環境である。このような背景の元、なぜ日本で遺伝子編集治療が進まないのかについて、さらに3つの観点、第一にガイドライン、第二に関連する企業・学会・医師・研究者などによる遺伝子編集治療製品の開発促進のための働きかけ、第三に、国民社会とのリスクコミュニケーションと開発のコンセンサスの取得、について考察した。

これらの考察の結果、日本でも遺伝子編集治療製品の対象となる疾患の患者が欧米と同様に存在すること、遺伝子編集治療製品の日本での開発に障害となる特許上の大きな問題点はないこと、が明確となり、遺伝子編集治療製品の非臨床試験では評価不可能な発がん性の残留リスクについての臨床での評価方法のガイドラインの欠如が日本で臨床開発を進める重大な障壁であると推定された。ガイドラインの制定には、日本国内における遺伝子編集治療の技術開発の活性化と産業界からの積極的な規制策定への参画が重要であると考察した。

第6章では、第1章から5章の総括を行った。本論文の結言として『非臨床で検出できない OTE のリスクを内在した遺伝子編集治療製品の臨床試験を適切にガイドするガイドライン』の制定が重要であると提言した。このガイドラインの制定および国民の合意と浸透のためには、『発がん性が原理的に否定できない医薬品の開発では、実際に発がんが起らないことをヒトで確かめる試験が必要である』ことを日本の社会が科学的に理解して了解することが重要となると考えられる。本研究成果がその大きな障壁を取り除く扶翼になることを切に期待する。本研究の限界として、遺伝子編集治療製品の開発フェーズは若く、日米欧のいずれにも承認品目がないため、公知化され分析可能な情報が限定されたことを指摘した。このため、本研究の議論は臨床試験段階の安全性担保に留まった。今後、承認品目が現れ審査報告書のレビューが可能になれば、承認時・市販時の安全性担保についての当局の考え方を明らかにできると考えている。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名： 山田 直樹 印

(2022年 11月 現在)

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
○論文	Analysis of off-target effects and risk assessment leading from preclinical to clinical trials of gene-edited therapeutic products, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Naoki Yamada, Atsushi Aruga, 24 Nov. 2022. https://doi.org/10.1007/s43441-022-00481-2
学会発表	遺伝子編集治療の品質と安全性に関する日米欧ガイドラインの比較. 第23回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会. 2022年2月19日. 山田 直樹, 有賀 淳.
学会発表	遺伝子編集治療製品の前臨床試験におけるオフターゲット作用の解析とリスクアセスメントの戦略. 第24回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会. 2022年8月20日. 山田 直樹, 有賀 淳.