

(案)

## 遺伝子治療の研究開発の推進について

(アドバイザーボードでの議論 とりまとめ)

平成 30 年〇月〇日

ゲノム医療実現推進に関するアドバイザーボード

# 目次

はじめに	2
1. 現状認識	
1-1) 遺伝子治療について	
① 総論（国際的状況）	2
② 日本の動向	4
1-2) ゲノム編集技術について	
① 総論（国際的状況）	7
② 日本の動向	8
2. 日本における今後の課題と方針	
2-1) 日本における遺伝子治療の研究開発	9
2-2) AMEDにおける遺伝子治療の研究開発	10
2-3) その他	
① 特許・知財等	14
② カルタヘナ法及び薬事規制等	16
3. 工程表	18

## はじめに

ゲノム医療実現推進協議会では、ゲノム医療を実現するために必要な取組として中間とりまとめに位置付けられた各項目について、関係府省・関係機関の取組の進捗状況を平成28年度報告として取りまとめたが、その議論の過程において、遺伝子を改変するゲノム編集技術の研究開発の推進など、留意すべき視点が新たに見出されており、政府として関係府省・関係機関での取組が求められた。

このため、本アドバイザリーボードにおいては、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以下の項目に沿って整理した。

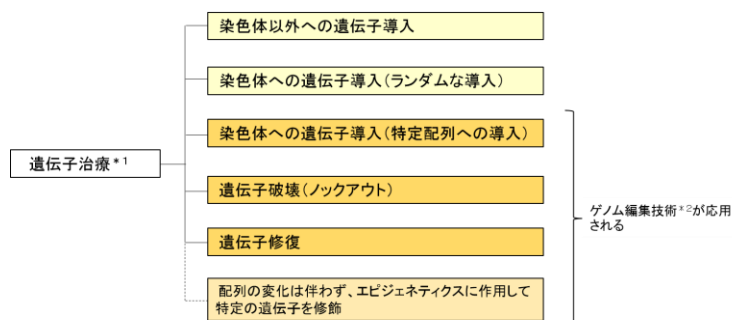
## 1. 現状認識

### 1-1) 遺伝子治療について

#### ① 総論 (国際的状況)

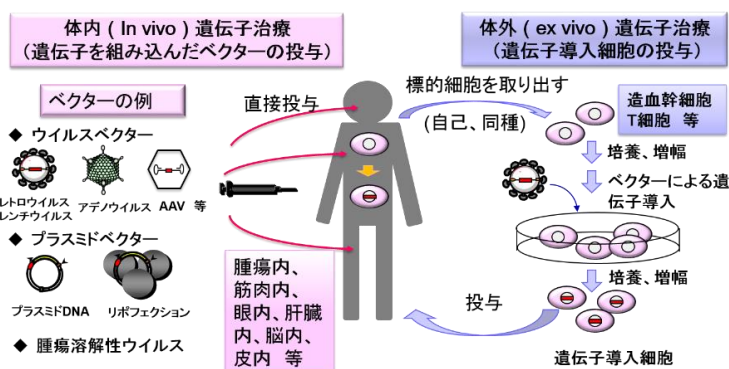
遺伝子治療とは、ゲノム編集技術を用いずに遺伝子を外から補充又は付加する従来の方法と、1-2)において後述するゲノム編集技術を用いた方法に大別される(図1)。

遺伝子変異が発症の原因である難病等の疾患では、正常な遺伝子の補充により治療効果が得られる可能性があることから、遺伝子治療が根治的治療法として期待される。一般的に、その投与方法から体内遺伝子治療 (in vivo: 遺伝子を組み込んだベクターの投与) と体外遺伝子治療 (ex vivo: 遺伝子導入細胞の投与) に分類されており(図2)、具体的には、in vivo では、目的遺伝子を組み込んだウイルスベクターやプラスミドベクター、腫瘍溶解性ウイルス等を用いて、体内に直接投与される。一方、ex vivo では、標的細胞を体外に取り出して培養・増幅したのち、ベクターにより、目的遺伝子を導入した細胞が体内に投与される。



\*1 In vivo(遺伝子を体内に投与/体内で遺伝子を改変)と Ex vivo(遺伝子を導入した細胞/遺伝子を改変した細胞を投与)がある  
\*2 ゲノム編集技術:生物のゲノムを狙ったDNA配列を認識する部分と、そこを特異的に切断する人工の核酸分解酵素(ヌクレアーゼ)からなるものを用いて、細胞の持つDNA修復機構を利用し、切断による遺伝子の不活化又は、切断箇所への人工のDNA断片の挿入により、遺伝子の改変を行う技術。従来の遺伝子組換えと異なり、ゲノムに編集の痕跡を残さず、改変される。  
(生命倫理専門調査会「ヒト受精卵へのゲノム編集技術を用いる研究について(中間まとめ)」(平成28年4月22日))

(図1) 遺伝子治療の分類  
(第4回ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 資料4-2)



(図2) 体内遺伝子治療と体外遺伝子治療  
(国立医薬品食品衛生研究所 内田恵理子参考人より提供)

これまでの経緯としては、1970年代の遺伝子組換えDNA技術の飛躍的な進歩を受け、1989年に実施された遺伝子マーキング臨床研究をベースに1990年に世界初の遺伝子治療として、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症に対するレトロウイルスベクターを用いた治療が実施された。1999年に米国でオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症に対するアデノウイルスベクター投与による死亡事故を皮切りに、2002年以降、レトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療後での白血球発症等の有害事象が相次いで報告されたため、遺伝子治療は一時停滞したが、2008年頃より欧米において、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた単一遺伝子疾患を中心とした成功例がレーバー先天性黒内障、血友病B、パーキンソン病等多くの症例で報告されたことにより再び脚光を浴びるようになった。2012年には、先進国で初めて欧州でAAVベクターを用いた遺伝子治療製品が承認され、以降、実用化に向けた動きが非常に活発になっており(図3)、開発の進む欧米では既に7品目(単一遺伝子疾患3品目、がん4品目)が上市されている。

遺伝性疾患に対して使用するベクターに関しては、in vivoではAAVベクター、ex vivoではレンチウイルスベクターが現在主流となっており、特に単一遺伝子疾患を成因とする病態の割合が高い難病・希少疾患では、本技術の臨床応用を通して画期的な治療成績を示す臨床例が報告されている。また、それらウイルスベクターの製造施設等の整備については、製造プロセスのデファクト化を目指し、国際的な競争が熾烈となってきている。現在、遺伝子治療の臨床試験で過半数を占めるがんについては、局所療法では有効性の確認には至っていないものの、養子免疫遺伝子療法としてキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞療法に代表される遺伝子導入T細胞療法(レトロウイルス、レンチウイルス)が実用化に至っている他、腫瘍溶解性ウイルス療法の開発が進められており、メラノーマを対象とした遺伝子組換えヘルペスウイルス製剤が2015年に欧米で承認されている。

現状の課題としては、①染色体の遺伝子挿入による発癌のリスク、②生殖細胞への遺伝子導入のリスク、③ウイルスベクターが増殖能を獲得するリスク、④ウイルスベクターの体外排出による周囲への伝播のリスク、等が挙げられ、課題解決に向けた研究が取り組まれている。

## 再生・細胞医療/遺伝子治療の研究状況

赤字:実用化(日本) 青字:実用化(欧米) 黒字:臨床試験(日欧米) 灰字:非臨床・応用・基礎

		① がん 1) 血液がん 2) 固形がん		② 単一遺伝子疾患	③ 感染症	④ 心血管疾患	⑤ 神経疾患	⑥ 聴覚疾患	⑦ 筋骨格系疾患	⑧ その他	
再生細胞医療	終末分化細胞 体性幹細胞	-	-	-	-	心不全 (遺伝子治療) 単細胞幹細胞(造血球)	脳梗塞、 脊髄損傷 (神経幹細胞・骨髄幹細胞)	角膜上皮幹細胞 皮膚幹細胞 (角膜上皮幹細胞)	軟骨修復 (軟骨幹細胞、 骨髄幹細胞)	急性GVHD (骨髄幹細胞) 皮膚修復 (皮膚幹細胞)	
	ES/iPS細胞	-	-	先天性 アンモニア代謝異常症 (肝細胞)	-	心不全 (心筋細胞)	パーキンソン病、 脳梗塞、 脊髄損傷 (神経幹細胞)	加齢黄斑変性症 (網膜色素上皮細胞)	軟骨修復 (軟骨幹細胞)	GVHD予防 (腸管幹細胞) 皮膚修復 (皮膚幹細胞、人工肝臓) 造血 (造血幹細胞)	
	免疫細胞	-	活性化リンパ球療法 樹状細胞ワクチン療法	-	-	-	-	-	-	-	
移植細胞の生着・免疫拒絶											
腫瘍形成(未分化細胞混入による)、がん化(継代等による)											
遺伝子治療	Ex vivo										
	ゲノム編集なし	リンパ腫 白血病 GVHD重症化予防 (T細胞)	食道がん (T細胞)	遺伝性免疫不全症候群 (造血幹細胞) 副腎白質ジストロフィー、 ミササキ症(造血幹細胞) 免疫不全症 (造血幹細胞)	-	-	-	-	-	-	-
	ゲノム編集あり	リンパ腫 白血病 (他家CAR-T細胞)	肺がん、メラノーマ (T細胞)	表皮水疱症 (表皮幹細胞)	HIV (造血幹細胞、 T細胞)	-	-	-	-	-	-
In vivo											
ゲノム編集なし	-	メラノーマ (腫瘍溶解性ウイルス) 脳腫瘍 (腫瘍溶解性ウイルス) 新着三脚がん (がん抑制遺伝子)	先天性代謝異常症 レーバー先天性黒内障 血友病 ライソソーム病 肥満症 AADC欠損症	CMV 予防ワクチン	水痘帯状疱疹、 新型コロナウイルス (再生)	パーキンソン病 等 脳梗塞、 脊髄損傷 (再生)	加齢黄斑変性症、 網膜変性症等	軟骨・骨髄修復 (再生)	肝不全(再生)、 糖尿病(再生)、 眼疾患(再生)、 慢性腎臓病(再生)		
ゲノム編集あり	-	-	ライソソーム病 血友病	-	-	-	-	-	-	-	
標的臓器・細胞での安定的遺伝子発現(臓器指向性、遺伝子導入効率)											
編集効率(ゲノム編集)											
免疫原性											
体へのウイルス排出											
がん化(挿入変異による)											
オフターゲット(ゲノム編集)											
製造(コスト、設備)、薬事戦略相談、知財戦略等											

技術的な課題  
維持・発現(有効性)  
維持・発現(安全性)  
維持・発現

(図3) 再生・細胞医療/遺伝子治療の研究状況(第4回ゲノム医療実現推進に関するアドバイザーボード 資料4-2)

## ② 日本の動向

日本における遺伝子治療の研究開発は、ウイルス学や分子生物学者を中心に注目されていたが、1994年に厚生省及び文部省においてそれぞれ「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」が公表されたことを受け、1996年に初めてADA欠損症に、1998年にがんに対する遺伝子治療が実施された。1995年には現在の日本遺伝子細胞治療学会が設立される等、徐々に体制整備がされてきたところであり、海外と同様に疾患に関しては、がんや単一遺伝子疾患を中心に行われてきた。

しかし、我が国においては遺伝子治療に関する政策的な位置づけがなかった上に、本領域への企業の積極的な参画がみられない中、アカデミアを中心に研究が進められていたため、基礎研究成果を応用段階から実用化へ進める支援体制が極めて脆弱であった。また、技術開発や基盤整備が遅れており、遺伝子治療の臨床試験が世界中で活発に行われる中、国別の件数において、日本は第8位に位置している(図4)。これま

順位	国名	件数*
1	USA	1643
2	UK	221
3	Multi-Country	130
4	Germany	92
5	China	84
6	France	59
7	Switzerland	50
8	Japan	44* (66**)
9	Netherlands	34
10	Australia	32

\* Ginn SL et al, J Gene Med, 2018

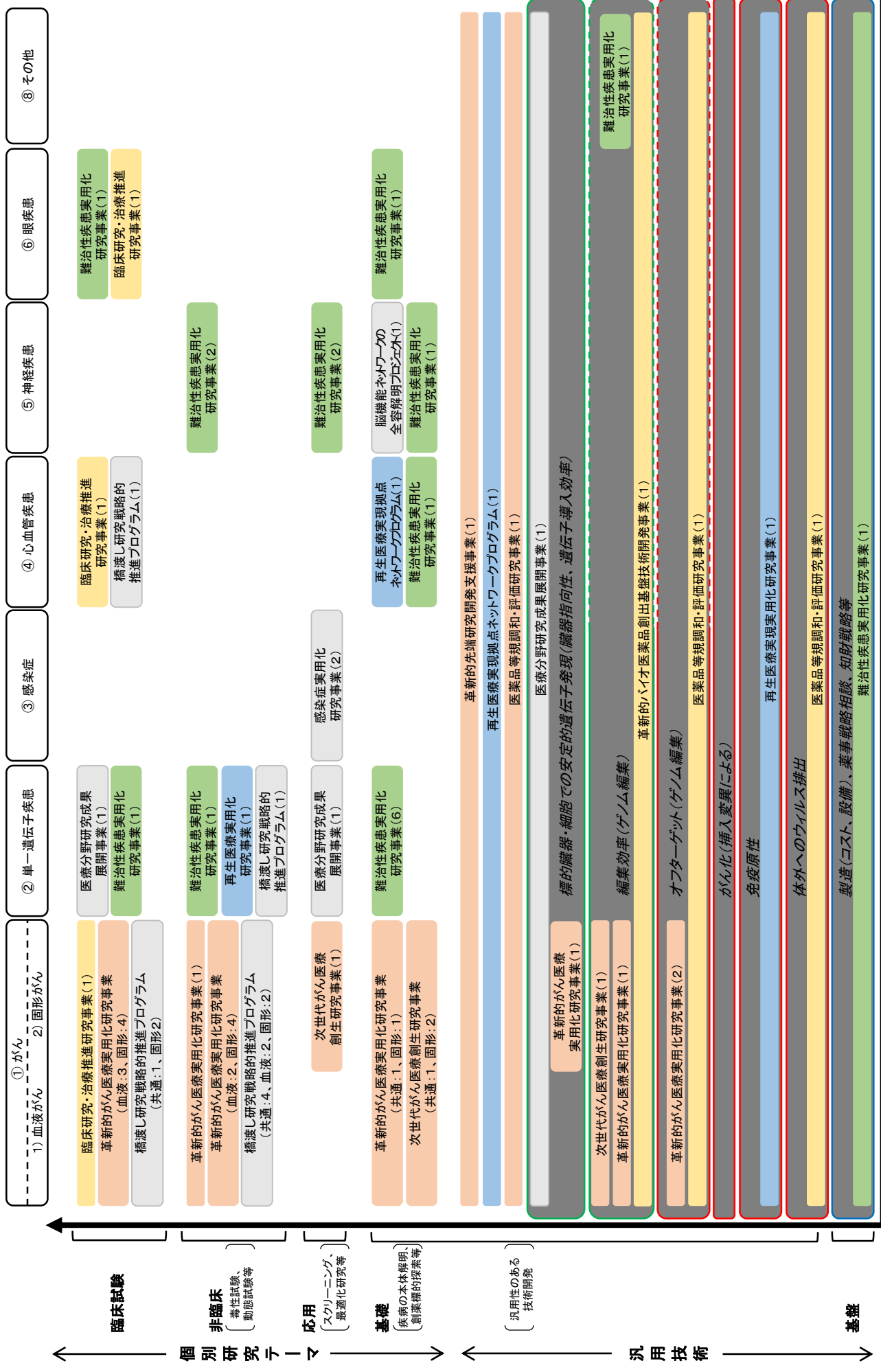
\*\*多施設共同研究は施設毎にカウント(2018年1月時点)

(図4) 遺伝子治療臨床試験の国別承認件数  
(国立医薬品食品衛生研究所 内田恵理子参考人より提供)

でに 60 件以上の遺伝子治療に関する臨床試験が実施されてきたが、未だに承認品目はなく、欧米の後塵を拝している。

現在、我が国で進められている関連の研究開発として、政府の方針に沿って研究開発の中核を担う日本医療研究開発機構（AMED）では、「革新的がん医療実用化研究事業」・「次世代がん医療創生研究事業」において、がんを、「難治性疾患実用化研究事業」において単一遺伝子疾患を中心に基礎から臨床試験のフェーズまで支援をしている。また、「難治性疾患実用化研究事業」において希少・未診断疾患の研究を推進する未診断疾患イニシアチブ（IRUD）では、単一遺伝子疾患の原因解明が急速に進んでいる。さらに、「橋渡し研究戦略的推進プログラム」においては多様な疾患を基礎から臨床試験のフェーズまで、「臨床研究・治験推進研究事業」においては臨床試験のフェーズを支援するとともに、「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」においては汎用性のある基盤技術開発にも取り組んでいるが（図5）、実際に支援をしている研究課題数は多くはない。

# 遺伝子治療におけるAMED支援事業（イメージ）



括弧内の数字は研究課題数(平成28年度以降に実施している課題に限る)  
旧事業の研究課題は現事業を含む

(図5) 遺伝子治療におけるAMED支援事業（健康・医療戦略室調べ）

## 1-2) ゲノム編集技術について

### ① 総論 (国際的状況)

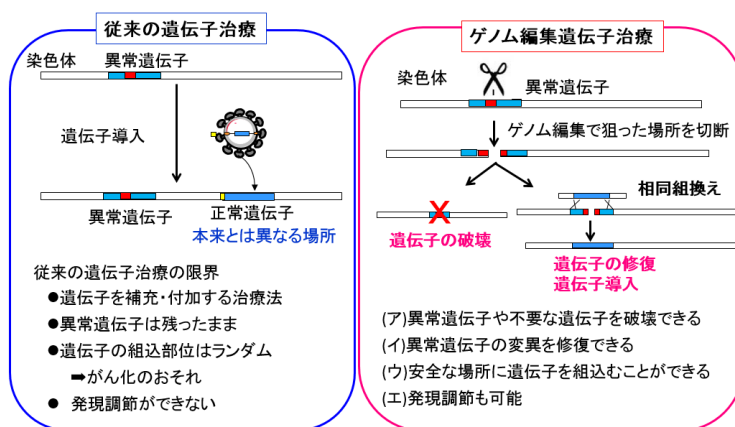
次世代の遺伝子治療として注目の集まるゲノム編集は、生命の設計図である遺伝情報(ゲノム)の標的とした特定の部位を切断し、遺伝子の破壊、修復または導入を可能とする技術である(図6)。従来の遺伝子治療と比較し、(ア)異常または不要な遺伝子を破壊可能、

(イ)異常な遺伝子の変異を修復可能、(ウ)安全な特定の配列に遺伝子を挿入可能、(エ)遺伝子発現を調節可能、などのメリットを有している(図6)。ゲノム編集においても、体内で行う *in vivo* の技術と、体外で増殖させた細胞をゲノム編集した後に、体内に投与する *ex vivo* の技術が開発されている。

これまでの経緯としては、1996年にDNAを特定の位置で切断できる部位特異的ヌクレアーゼタンパク質 ZFN (Zinc-Finger Nuclease) が報告され、

従来の遺伝子改変技術で課題となっていた組換え部位の正確性が大きく改善された。さらに、狙ったDNA配列を認識する際の特異性を改善する技術として、2010年にTALEN (Transcription Activator-Like Effector Nuclease) が報告され、DNA認識能は向上したが、この段階では標的とするDNA配列ごとに対応したタンパク質を新たに作製する必要があり、時間と簡便性等に課題を残していた。2013年にガイドRNAを用いてゲノム編集を迅速かつ容易に行うCRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/CRISPR-associated protein 9) が開発され、その簡便さから本技術は多くの研究者に利用されている。

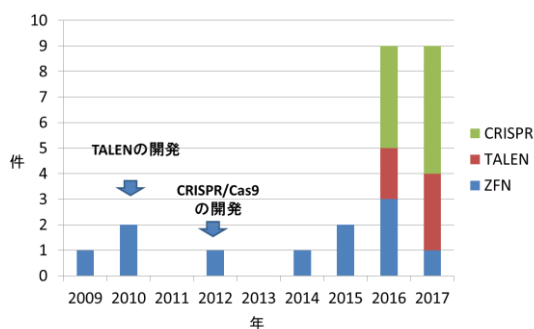
ゲノム編集技術により従来の遺伝子治療では治療困難であった疾患を治療できる可能性から、遺伝性疾患に限らず様々な疾患を対象とした研究開発が進められ、海外では臨床試験が急増している(図7)。実際に、十分量の自家T細胞の採取が困難な急性リンパ性白血病患者に対し、ゲノム編集技術を利用して作製された他家T細胞由来のCAR-T細胞(ユニバーサルCAR-T細胞)による治療奏功例も報告されている。



(図6)従来の遺伝子治療とゲノム編集遺伝子治療  
(国立医薬品食品衛生研究所 内田恵理子参考人より提供)

### ゲノム編集治療の臨床試験登録件数

(ClinicalTrials.govの2017.9のデータより)



(図7)ゲノム編集治療の臨床試験登録件数  
(国立医薬品食品衛生研究所 内田恵理子参考人より提供)



ただし、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が開発が期待される。

## **② 日本の動向**

日本では未だ臨床開発は開始されていないものの、基礎段階の研究や新規のゲノム編集技術の開発等も行われている。特に、ウイルスベクターを用いないゲノム編集技術については、安全面でのリスクが軽減されることから早期の臨床応用が期待されている。

AMEDにおいては、ゲノム編集技術関連課題として、「革新的がん医療実用化研究事業」、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」でゲノム編集効率等の有効性やオフターゲット等の安全性に関する基礎研究が行われている。「感染症実用化研究事業」、「難治性疾患実用化研究事業」においては、がん以外の疾患領域が支援されている。また、「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」、「革新的先端研究開発支援事業」、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」、「再生医療実用化研究事業」、「医薬品等規制調和・評価研究事業」においては、汎用性のある基盤技術開発が実施されている。

## 2. 日本における今後の課題と方針

### 2-1) 日本における遺伝子治療の研究開発

#### (1) 構成員からの指摘

- アカデミアを中心に研究が進められており、オリジナルシーズに加え、臨床応用に近い段階のシーズは国内に存在する。
- わが国では、本領域における知識・経験不足や高額な薬価により使用が限られることへの懸念等から、企業が遺伝子治療の開発参入に慎重な姿勢となっており、研究者の基礎研究成果を応用段階から実用化へ繋げる支援体制が脆弱だった。
- 遺伝子治療研究に関する政策的な位置づけがなかったため、AMEDにおいても基礎から臨床応用までを見据えた一貫通貫の研究プロジェクトの支援体制が脆弱であった。
- 遺伝子治療の対象疾患としては単一遺伝子疾患及びがんが重要であり、また、患者レジストリの整備（どこに・何の病気・どれ位いるか把握すること）も喫緊の課題である。

#### (2) 今後の課題

- 以下について基本的な考え方を整理する。
  - ・上記の遺伝子治療の研究開発課題について、主にAMEDで実施可能な対応について検討する。 → 2-2) AMEDにおける遺伝子治療の研究開発参照
  - ・その他、知財戦略や規制関係の合理化についてAMED及び関係省庁の取組を検討する。 → 2-3) ①② その他参照

#### (3) 求められる対応

- 遺伝子治療は疾患に対する多種多様な治療法に対するモダリティの一つであることから、必ずしも本領域のみを事業化する必要はないものの、海外に劣らない多くのシーズが国内に存在していることやその一方で企業参画の状況が必ずしも十分でないこと等に鑑み、重点的な支援が必要な状況と考えられる。

## 2-2) AMEDにおける遺伝子治療の研究開発

### (1) 構成員からの指摘

- 「医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定、平成29年2月17日一部変更）」に基づいた事業の柱の中で、遺伝子治療に特化した事業が存在せず、「難病」や「がん」などの個別の事業ごとに遺伝子治療関連課題が採択されているため、有望シーズを拾い上げていない可能性がある。
- 個別の事業ごとに採択されているため、基礎から応用以降へステップアップするために求められる要求事項が必ずしも統一されていない。
- 「医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定、平成29年2月17日一部変更）」に基づいた事業の柱の中で研究課題を採択しているため、個別シーズとは別に汎用性のある基盤技術開発（遺伝子治療用ベクター開発、新規ゲノム編集技術や新規発現制御技術の開発等）や基盤整備（治験前からアカデミア等も利用できるGCTP（Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice）準拠のベクター製造施設や関連する人材育成・産官学連携体制整備等）の研究課題が採択される事業が不十分である。
- 研究者の研究成果を企業による実用化へ繋げる支援（ファンドやマッチング等）が不十分である。

### (2) 今後の課題

- 以下について基本的な考え方を整理する。
  - (ア) 遺伝子治療に関する研究開発の考え方、位置づけを明確化
  - (イ) 個別シーズ研究の公募に際して要求事項を明確化
  - (ウ) 汎用性のある基盤技術開発や基盤整備等の研究課題への支援を検討

### (3) 求められる対応

#### (ア) 遺伝子治療に関する研究開発の考え方、位置づけについて

- 遺伝子治療は疾患に対する多種多様な治療法に対するモダリティの一つであることから、必ずしも本領域のみを事業化する必要はないものの、海外に劣らない多くのシーズが国内に存在していることやその一方で企業参画の状況が必ずしも十分でないこと等に鑑み、重点的な支援が必要な状況と考えられる。現在、AMED事業においては、疾患領域プロジェクトとして、「難病」、「がん」において、横断型統合プロジェクトとして、「医薬品」、「革新的医療技術創出拠点」、「再生医療」において研究課題の支援が可能である。
  - 疾患領域プロジェクトにおいては、個別シーズ研究課題の採択要求事項を明確に示し、基礎から応用以降へステップアップするための要求事項を明確にする（以下「(イ) 個別シーズ研究への対応について」参照）。
  - 特に難病・希少疾患においては、ウイルス学、ゲノム遺伝学、ナノテクノロジー等の基礎学術的研究を促進するとともに、産業応用技術研究の推進

を両軸の車輪として遺伝子治療研究開発が進められるよう基礎から応用まで動的に課題支援を行う。

- 横断型統合プロジェクトにおいては、汎用性技術開発やインフラ整備研究についての支援を行う（以下「(ウ) 汎用性のある基盤技術開発研究や基盤整備研究について」参照）。
- 研究成果を企業導出へ繋げるための支援として、難病克服プロジェクト、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトにおいては企業向け成果発表会を開催するなどの取組によって、製薬企業と研究者がより緊密に連携し、研究成果の企業導出を促進するための環境の整備を図る。
- その他、知的財産面から、導出を見据えたコンサルテーションのほか、「AMEDぷらっと」による早期のシーズ・ニーズマッチング支援、展示・商談会の出展支援等を行う。
- これらを統合的に進めるため、プロジェクト横断型のPS・POを新たに配備して連携して支援を行う。

### (イ) 個別シーズ研究への対応について

- 研究開発のうち、個別シーズ研究については平成30年度開始事業より、以下のフェーズ毎に公募時の採択要件等を明確化する。

#### <基礎研究>

- 「次世代がん医療創生研究事業」や「橋渡し研究戦略的推進プログラム」において、今後、特許取得等を目指すアカデミア発の革新的なシーズに対する採択課題数の増加や若手育成を見据えた研究課題の支援等を検討するとともに、研究の早い段階から遺伝子治療の実用化を見据えた課題管理を行うことや、PS・POの目利きを生かした優れた基礎研究の成果の吸い上げを行うことにより、シーズ研究の成果を次のフェーズへ繋げる。

#### <応用研究>

- 「次世代がん医療創生研究事業」や「橋渡し研究戦略的推進プログラム」において、今後、適切な動物モデルを用いて非臨床POC取得等を目指すアカデミア発の革新的なシーズに対する採択課題数の増加を検討するとともに、研究の早い段階から遺伝子治療の実用化を見据えた課題管理を行うことにより、シーズ研究の成果を次のフェーズへ繋げる。「難治性疾患実用化研究事業」や「革新的がん医療実用化研究事業」では実用化に向けた開発段階において必要な場合には非臨床POCの確立を既に成果として求めており、引き続き、PS・POの指導等を通じて支援を行う。なお「革新的がん医療実用化研究事業」においては非臨床POCの確立など医師主導治験へつなげる段階にある遺伝子治療などの革新的な医療技術の開発にかかる研究課題の公募を検討する。

### <非臨床研究>

- 「難治性疾患実用化研究事業」や「革新的がん医療実用化研究事業」では既に実用化段階に移行する研究課題においてPMDAの対面助言（薬効薬理試験、用法・用量試験、生体内分布、非臨床安全性・毒性試験等）を受け、臨床開発開始前に非臨床安全性試験、安全性薬理試験等の試験計画・成績が適切であるかを確認し、その結果を研究開発計画に反映する等、よりスムーズに臨床開発に進めるように研究開発を進めている。

### <臨床研究>

- 「難治性疾患実用化研究事業」では、既に遺伝子治療の医師主導治験や臨床研究を支援しているが、今後は新たに公募要領に「治療効果へのインパクトが大きい課題を優先的に採択する」等を採択要件とし、遺伝子治療のように治療効果へのインパクトが大きい課題を優先的に採択することを検討する。
- 「革新的がん医療実用化研究事業」では、既に「がん研究10か年戦略」に沿って平成30年度も革新的がん診断・治療薬の実用化に関する医師主導治験や臨床試験等を実施している。遺伝子治療等新規治療の開発を目指し、今後も各がん種に適した治療研究を継続していくが、がんの治療法として遺伝子治療法はモダリティの一つに過ぎないため、必ずしもそれを公募要件とすることはしないものの、他のプロジェクトと連携して支援を行う。

### (ウ) 汎用性のある基盤技術開発研究や基盤整備研究について

- 研究開発のうち、汎用性のある基盤技術開発研究については、
  - 「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業（～平成30年度）」では、既にゲノム編集に必要なCRISPR-Cas9を高機能化する研究や新規ウイルスベクターの開発を推進しているが、平成31年度以降は次世代医薬品等の創出に係る革新的技術の開発を行う新規事業を立ち上げることにより、新規のモダリティ開発の柱の一つとして、多様な医療応用に向けたゲノム編集技術の更なる高機能化や遺伝子治療用ベクターとその送達技術等の開発の支援を検討する。
- 基盤整備研究のうち、GCTP準拠のベクター製造施設等の整備については、
  - 異分野の業界による多段階の工程が必要な融合技術であることから、必要な要素技術を開発し、その技術を結集させることで新規モダリティである遺伝子治療分野における高品質で安価なウイルスベクター製造技術を開発するための新規事業を検討する。また、併せてウイルスベクターの品質検査や毒性試験の国内における施設整備も必要なため、ウイルスベクターの最適な培養技術の開発や高度な品質管理を可能にする精製技術や解析技術の高度化に関する研究開発を行うとともに、品質・有効性・安全性評価のための研究開発や施設整備も新規事業において検討する。

- 「創薬基盤推進研究事業」ではバイオ医薬品（抗体医薬や遺伝子治療用ウイルスベクター）の生産技術に関する人材育成プログラム開発事業を既に公募したところであり、本事業の中で、専門人材育成に資する教育プログラムを作成することとしている。

## 2-3) その他

### ①特許・知財等

#### (1) 構成員からの指摘

- 本領域は有望なシーズが多くあることやアカデミアが主体となって進められてきたことから、知財面での戦略支援が必須である。
- 個別シーズのみならず、わが国オリジナルな汎用性技術開発含め、AMED内外問わず、特許支援の検討が必要である。

#### (2) 今後の課題

- 以下について基本的な考え方を整理する。
  - (ア) AMED対象課題問わず、我が国オリジナルな研究課題に対する知財保護戦略を検討する。

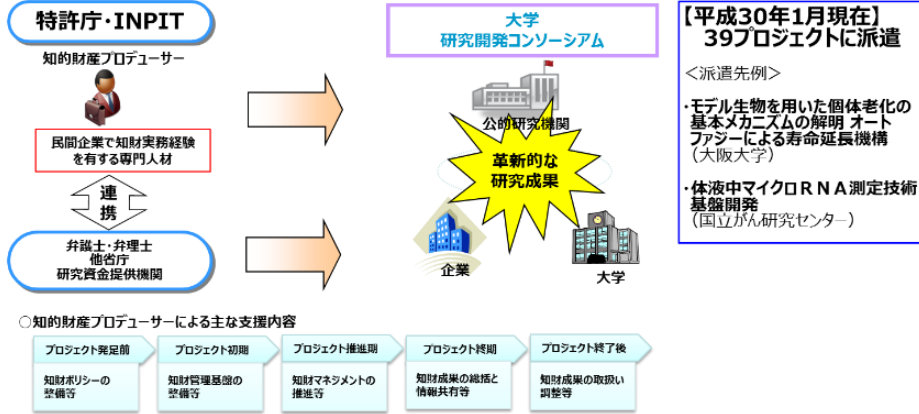
#### (3) 求められる対応

##### (ア) AMEDにおける知財保護戦略について

- AMED対象課題については、課題内容に合わせたオープン領域・クローズ領域の設定を含めた知財支援を既に行っているが、更に、新たに設置を検討しているPS・POが重要課題を選択した上で、知財の専門家が課題管理の早期からアドバイスを行うこと等を検討する。また、研究開発動向や特許出願等の状況を俯瞰した上で課題横断的な知財戦略の分析や情報発信を技術分野ごとに行っており、今後、遺伝子治療分野においても対象とする予定。
- AMED対象課題以外も対象としている支援としては、以下の事業を行っており、研究者及び産学連携担当者の知財リテラシー向上のため、これらを引き続き進める。
  - ・ 知財セミナー、講演、e-learning の提供
  - ・ 知財戦略に関する調査研究結果の提供
  - ・ コンサルタント、リエゾンによる一般的な知財戦略についての相談
- 特許庁では、平成23年度より「知的財産プロデューサー派遣事業」を実施しており、引き続き、公的資金が投入された革新的技術の研究開発プロジェクトを推進している大学やコンソーシアム等へ専門家を派遣し、支援している(図8、9)。

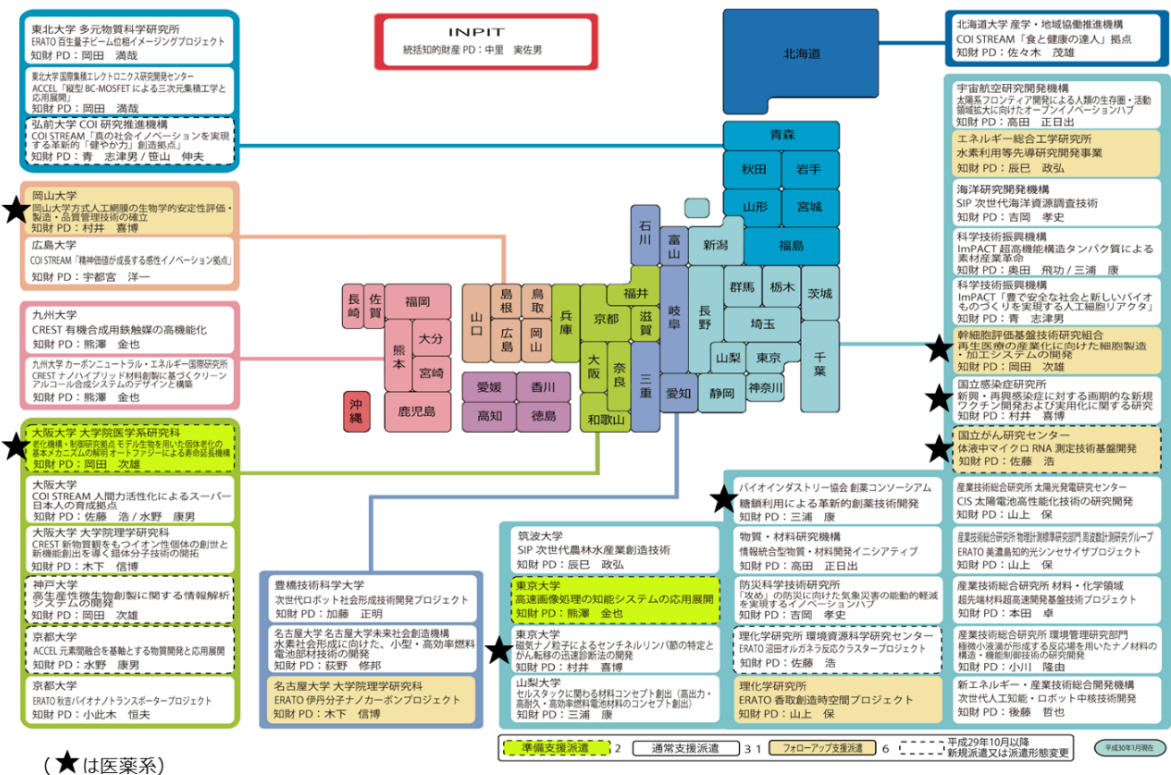
特許庁の支援：知的財産プロデューサーの派遣 ※INPIT事業として実施

■ 知的財産の視点から、出口・活用を見据えた戦略の策定を支援する  
「知的財産プロデューサー」23名を39プロジェクトに派遣（2018年1月現在）



(図8) 知的財産プロデューサー派遣事業（特許庁より提供）

知的財産プロデューサー派遣先（平成30年1月現在）



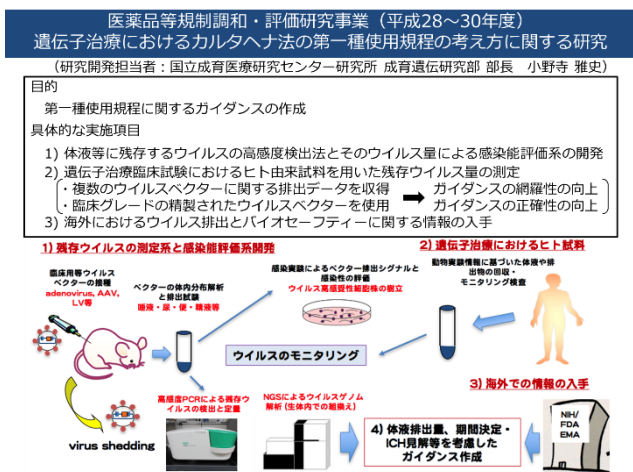
(図9) 知的財産プロデューサー派遣先（特許庁より提供）



## ②カルタヘナ法及び薬事規制等

### (1) 構成員からの指摘

- 日本では遺伝子組換え生物等を用いる遺伝子治療について、カルタヘナ法の下で生物多様性影響評価として環境影響評価を実施しているが、欧米においても他の法律に基づき、環境影響評価が実施されている。実用化を見据えた臨床開発では、事前にカルタヘナ法に基づく申請・承認を得る必要があることから、より合理的な審査を可能にする等、効率的な運用を検討する必要がある（図10）。



(図10) 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の考え方に関する研究  
 (第6回ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード 資料6-2)

- 厚生労働省において、治験としての遺伝子治療は医薬・生活衛生局医療機器審査管理課及びPMDAの管轄下（医薬品医療機器法に基づく取り扱い）と、臨床研究としての in vivo 遺伝子治療は大臣官房厚生科学課、ex vivo 遺伝子治療は医政局研究開発振興課（細胞治療、再生医療等安全性確保法との関連）、と遺伝子治療の実施における担当部署が複数あるため、一元的に相談対応できる体制が望ましい。

### (2) 今後の課題

- 以下について基本的な考え方を整理する
  - (ア) カルタヘナ法の運用の合理化を検討する。
  - (イ) 遺伝子治療の実用化に向けて、臨床研究で得られた成績を薬事審査で活用することや、薬事規制等の効率的な運用を検討する。

### (3) 求められる対応

#### (ア) カルタヘナ法の運用について

- 「医薬品等規制調和・評価研究事業」においてウイルス排出等の考え方を整理し、環境影響評価のために求めるデータの合理化を検討する「遺伝子治療におけるカルタヘナ法第一種使用規程の考え方に関する研究（平成28-30年度、研究代表者：小野寺雅史）」を実施しており、この研究成果を踏まえ、厚生労働省では、平成31年度中を目途に、カルタヘナ法の手続きの簡略化を検討する。

## (イ) 薬事規制等について

- 薬事承認のための臨床試験の成績等は、臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）に適合した臨床研究により得られたものであることが原則であるが、臨床研究法の下で、臨床研究実施基準で定められたことを踏まえ、厚生労働省においてどのような場合に臨床研究で得られた成果を薬事承認のための申請資料として活用することが可能であるかについて、平成30年度中に検討する予定である。
- 薬事審査における安全性の評価に関しては、「医薬品等規制調和・評価研究事業」において、ゲノム編集のオフターゲット効果の安全性評価に関する研究を実施する「ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究（平成28年～30年度、代表研究者：内田恵理子）」を行っており、この研究成果を踏まえ、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。
- 厚生労働省大臣官房厚生科学課に遺伝子治療臨床研究に関するワンストップサービス窓口を設置する。

### 3. 工程表

	平成29年度以前	平成30年度	平成31年度	平成32年度
AMEDにおける遺伝子治療の研究開発	①基礎研究	①次世代がん事業(平成28年度～)/橋渡し事業(平成29年度～)等 ①特許取得等を旨とする革新的シーズへの支援強化		
	②応用研究	②次世代がん事業(平成28年度～)/橋渡し事業(平成29年度～)/難治性事業/革新がん事業(平成28年度～)等 ②非臨床POC取得等を旨とするアガミア発革新的シーズへの支援強化		
	③非臨床試験	③難治性事業/革新がん事業(平成28年度～)		
	④臨床試験	④難治性事業/革新がん事業(平成28年度～)	④治療効果の大きい課題の優先採択の検討	
	⑤汎用性のある基礎技術開発研究(新規ベクターの開発、ゲノム編集技術の高機能化等)	⑤革新バイオ事業(平成26年度～)	⑤新規事業	
	⑥GGTP準拠のウイルスベクター製造施設及び関連する生産技術の開発	⑥新規事業	⑥新規事業	
	⑦ウイルスベクターの品質検査や毒性試験の国内での施設整備	⑥創業基盤推進研究事業 人材育成プログラム開発	⑦新規事業	
特許・知財等	我が国オリジナルな研究課題に対する知財保護戦略	⑧各課題に対する知財支援(平成27年度～)	⑧遺伝子治療における知財戦略の分析・情報発信	
	⑧AMED対象課題			
	⑨AMED対象課題以外を含む	⑨知財研修等知財リテラシー向上支援(平成28年度～)		
カルタヘナ法及び薬事規制等	⑩カルタヘナ法の運用の合理化	⑩規制調和・評価研究事業 研究課題:カルタヘナ法の考え方(平成28～30年度)		
	⑪ゲノム編集遺伝子治療に関するレギュラトリーサイエンス研究	⑪規制調和・評価研究事業 研究課題:ゲノム編集の安全性評価(平成28～30年度)		
関係省庁の取組	厚労省		⑩カルタヘナ法等手続き簡略化	
	⑩カルタヘナ法の運用の合理化 ⑪ゲノム編集遺伝子治療の安全性評価に関するガイドランス等	⑫臨床研究データの活用に関する検討	⑪ガイドランス等の策定	
	⑬特許庁	⑬知的財産プロフェッショナル派遣事業(平成23～31年度)		

青は実施中の取組、赤は新規対策 注：上記事業については検討中のものも含む