

遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等安全確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究

1. 遺伝子改変された異種臓器移植における人獣共通感染症リスクについて、ウイルス安全対策を中心に異種移植に伴う感染症の伝播・発症リスクについて調査
 - 遺伝子改変された異種臓器移植の開発で懸念される感染症のリスクについて調査した⇒指針の改訂に反映
2. 異種臓器移植は、基本的には再生医療等安全確保法（安確法）の適用を受けることから、その審査対象となる製造工程の範囲
3. 再生医療等評価部会の前に異種移植に特化した審査体制の整備を実施することを提案するとともに、審査委員の要件について取りまとめた

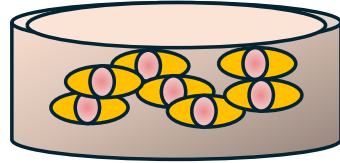
異種移植の範囲、審査対象になる工程、 認定再生医療等委員会等

細胞加工物を用いる異種移植は、**再生医療等安全性確保法**
(安確法)の適用を受けることから、その審査対象となる製造工程の範囲、認定再生医療等委員会での審査の在り方や参画すべき専門家の要件を検討した。さらに、国での審査が必須と考えられることから、再生医療等評価部会の前に異種移植に特化した審査体制の整備の提案を行うとともに、審査委員の要件についても議論を行った。

開発中の遺伝子改変を行った異種臓器移植の具体事例等を取り上げ、
その製造工程全般を含めた技術の範囲について

- 異種臓器移植の臨床適用（臨床研究等）に際して求められる手続き
- 臨床適用（臨床研究等）の審査において、その品質や安全性に関する評価を行うために参画すべき専門家
- 国における審査として再生医療等評価部会で行う審査の前に異種臓器移植を事前審査する審査体制の整備
- 異種移植を審査する認定再生医療等委員会において審査に参画すべき専門家の要件

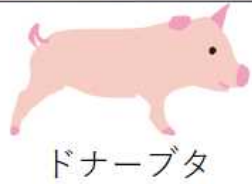
(1) 遺伝子改変されていない異種細胞移植



免疫隔離膜に封入されたブタ臍島細胞

(2) 遺伝子改変した異種臓器移植

受精卵の遺伝子改変



ゲノム編集/
遺伝子改変

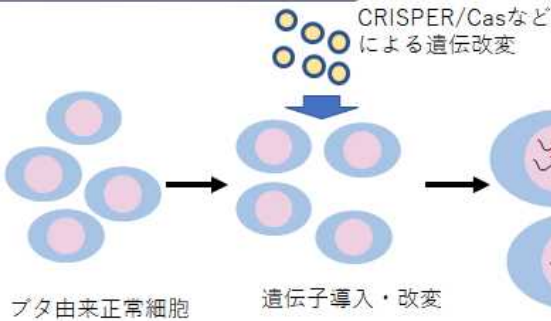
仮腹ブタへ



遺伝子改変されたブタの選択

目的遺伝子改変されたブタ

体細胞遺伝子改変の利用

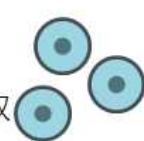


目的改変細胞の選択・細胞核の採取

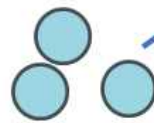
核移植



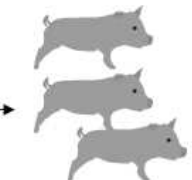
受精等の採取



脱核操作



借腹ブタへの移植



目的遺伝子改変されたブタ

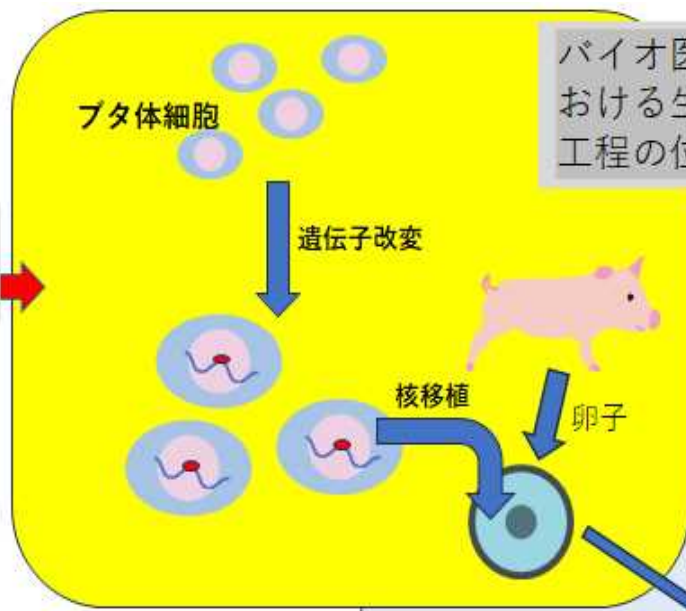
表 1. 異種移植について現行の開発候補品を想定し、技術ごとにどこまでを審査で評価するか

	具体例	適用条件	特徴	課題
遺伝子組換えされていない異種細胞を用いた技術	ブタ由来膵島細胞	免疫隔離膜等による拒絶回避が必須	分泌タンパク質成分等が通過	現行の膜技術ではウイルス等は隔離することは現状で困難
遺伝子改変されていないブタ胎仔腎臓のヒト胎児への移植	母ブタから胎仔を摘出し、その胎仔ブタのクロアカを摘出	胎児への投与により免疫拒絶が回避可能 長期にわたる生着を目指さない	生理機能としての尿の貯留とドレナージによる排出が可能	胎盤通過性を持つウイルス感染症。未知ウイルス 母体への感染管理
遺伝子改変された異種臓器	遺伝子改変クローン胚を移植された借腹胎仔を飼育し臓器を摘出	免疫拒絶を回避するために遺伝子改変操作が必須	臓器として人体内で機能すること	人獣共通感染症に加え、遺伝子改変によるウイルス伝播リスク

遺伝子改変を行った異種移植技術の範囲

- 製造工程
- 遺伝子改変クローン胚の作製（10個～の遺伝子改変）
- 借腹ブタの作製
- 借腹ブタへのクローン胚移植
- クローン仔豚の子宮から摘出
- クローン仔豚の育成
- 臓器の摘出
- 移植

群の管理、
感染症対策



バイオ医薬品開発に
おける生産細胞構築
工程の位置付け

遺伝子改変ブタクローン胚の作製と代理腹（借腹）による出産



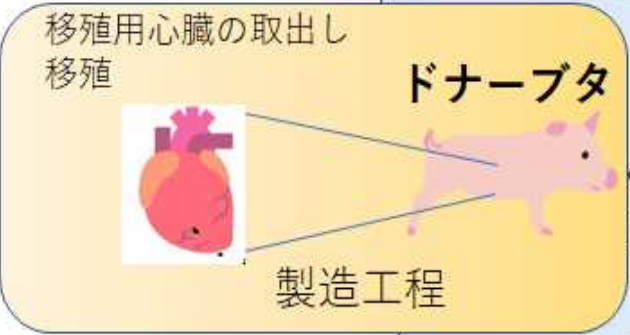
群の管理、
感染症対策

遺伝子改変核を移
植された受精胚

受精胚移植

借腹

出産



飼育：
・ 無菌
・ 隔離環境

- ・ DPFを求める動物は？
- ・ ドナーブタの検査
- ・ 遺伝子改変クローン胚工程
- ・ 借腹ブタの検査
- ・ ドナーブタの検査

現行の「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」の範囲の整理

異種移植

- 臍島移植
- 異種細胞との共培養
- 異種臓器移植
- ヒト細胞・組織の体外での異種動物への還流

指針の適用外

- 生理的な機能を有する細胞を含まない動物由来の弁等

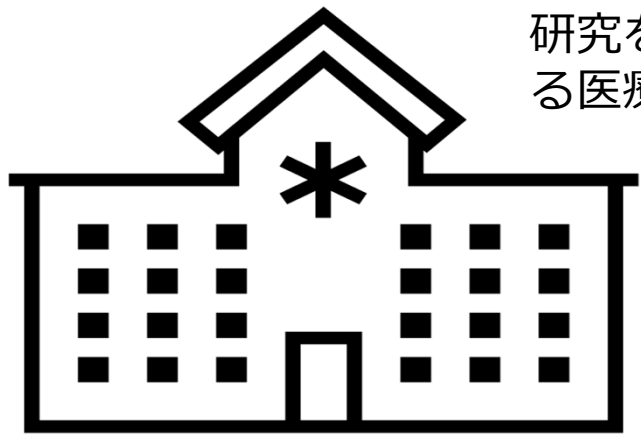
遺伝子改変された異種臓器移植技術の範囲

- クローン胚の作成、クローン胚の移植、借腹動物の作成など非常に複雑な工程が必要
- 各工程をどのように実施し、管理を行うのか
- 再生医療安全性確保法の適用：細胞加工等の工程とそれぞれの原材料の調製工程を整理する必要。
- 遺伝子改変動物の作成・飼育・管理はtransgenic動物の作成・管理の考え方が適用可能
- 複雑な製造工程のそれぞれに感染因子等の汚染リスク
- 人獣共通感染症発症リスク
- 遺伝子改変に伴う新たな感染症伝播リスク：種の壁を越えるリスク

遺伝子改変された移植臓器移植の実施に際して 求められる手続き

- 異種臓器移植の臨床適用（臨床研究等）に際して求められる手続き
- 臨床適用（臨床研究等）の審査において、その品質や安全性に関する評価を行うために参画すべき専門家
- 国における審査として再生医療等評価部会で行う審査の前に異種移植を事前審査する専門委員会の設置
- 異種移植を審査する特定認定再生医療等委員会の設置と審査に参画すべき専門家の要件

研究を実施しようとする医療機関の手続き



医療機関の
審査委員会

異種移植の適格性を審査する医療機関
の審査委員会の設置（構成要件等）



認定再生医療等委員会



認定



異種移植審査委員
会（仮）での審査



**再生医療等
評価部会**

認定再生医療等委員会に参画が求められる技術 専門委員としての専門家

- 対象疾患に係る臨床医
- 動物臓器を生産・管理するという視点から、獣医あるいは人獣共通感染症についての識見を持つ専門家
- トランスジェニック動物の作製やその評価の専門家
- 遺伝子改変技術に関連する安全性の評価において、遺伝子治療や遺伝子治療の臨床適用に関する専門的な知識や経験を十分に有している専門家

※安確法の下で実施される異種移植の提供については、「異種移植の実施に伴う異種移植片由来感染症のリスク管理に関するガイドライン（案）」における審査委員会の要件を満たす認定再生医療等委員会で審査を受けた場合には、当該認定再生医療等委員会において当該提供計画の再生医療等提供基準への適合性が確認されたことをもって、審査委員会の審査に代えることができるとして差し支えない。

国における異種移植の審査体制

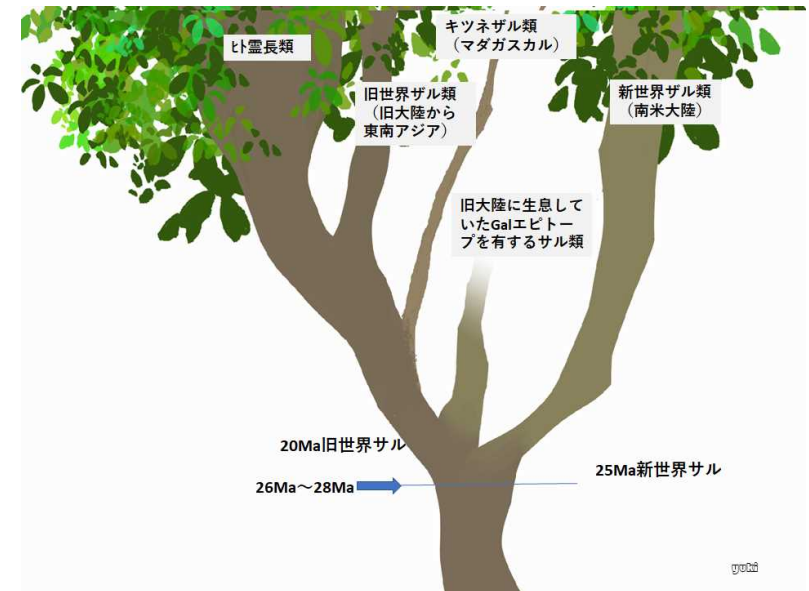
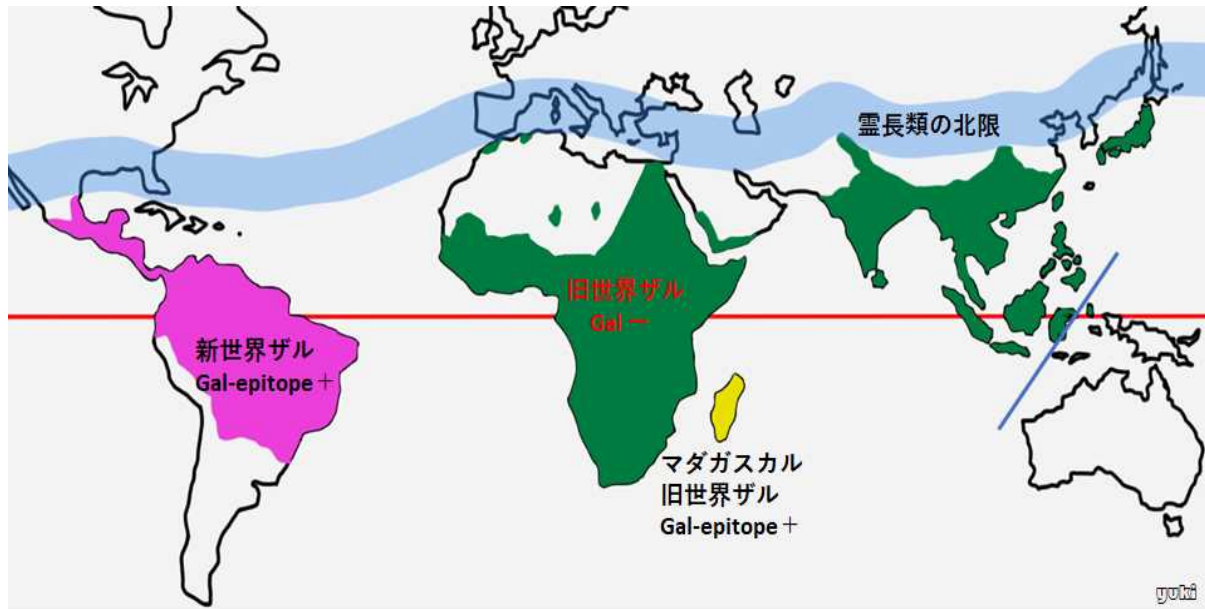
- 遺伝子編集技術の専門家（遺伝子治療の開発経験や臨床試験の経験）
- 異種移植免疫の専門家
- 動物工場の専門家（臓器自体の品質評価を担う）
- 複数の臓器移植の専門家
- 細胞培養加工の専門家
- 人獣共通感染症や微生物学を熟知した感染症の専門家
- ドナー動物種の畜産学と感染症を熟知した獣医師
- 院内疫学又は感染防止対策の専門家
- 臨床微生物検査の専門家
- 低免疫状態の患者の感染管理に詳しい者
- 倫理や法律の専門家

異種移植の実施に伴う異種移植片由来感染症のリスク管理に関するガイドライン（案）

- 米国を中心に遺伝子改変を行ったブタ由来の心臓、腎臓などがヒトに移植され、緊急避難的なINDに基づく異種臓器移植が実施
- ブタ由来臓器の移植においては、様々な拒絶反応を制御するために複数の遺伝子改変が必要
- 従来の方針では免疫隔離膜などを用いた臍島細胞移植を想定
- 遺伝子改変として超急性拒絶に関連するGalエピトープのノックアウトKOが必須とされている。このGalエピトープのKOや異種臓器移植動物の遺伝子改変は、動物に内在する感染因子の特性（細胞指向性）を変化させ、種の壁を超えた新たな人獣共通感染症を引き起こすリスクを内包
- **目的**：公衆衛生学的な見地から、異種移植片によって発生する可能性のある感染症に関して、どのような検査を行うべきか、投与後の長期に亘る感染症のモニタリングと共に公衆衛生を含めた安全性確保に資すること

※次のスライドより、本ガイドライン（案）の内容を一部抜粋、編集して説明

Galエピトープを持つ霊長類の世界分布とGal エピトープの有無による進化圧



Galエピトープの有無が特定のサル集団 (Gal+旧世界ザル) の絶滅を導いたとされている
⇒Galエピトープによる種の壁

異種移植チームの構成

(1) チームを総括する責任者（実施責任者）

(2) 移植手術についての責任医師

(3) 次に掲げる専門家が含まれること。

- a. 人獣共通感染症、免疫抑制下における感染症を熟知した臨床感染症学の専門家
- b. ドナー動物種の畜産学と感染症（特に人獣共通感染症）を熟知した獣医師
- c. 移植医療機関での院内疫学又は感染管理の専門家
- d. 微生物的検査・診断の専門家
- e. 遺伝子改変を行った動物由来の移植片を用いる場合には、遺伝子改変によって生じる新たな感染症リスクについてリスク評価を実施可能な専門家

異種移植提供機関の管理者が設置する審査委員会

1. 審査委員会の構成

- (1) 人獣共通感染症及び免疫抑制剤の使用や免疫不全患者における感染症態など感染症の基礎医学、臨床感染症学、検査学、疫学、公衆衛生行政について、各領域の専門家。特に遺伝子改変を行ったドナー動物を用いる場合には遺伝子改変に伴う感染症の伝播リスクを評価可能な専門家
- (2) ドナー動物のスクリーニングの頻度、感染因子の潜伏期間中の外界との隔離期間等の管理条件に関する疫学的事項を十分に評価できる獣医学の専門家
- (3) 異種移植チームに含まれる研究者は、委員として審査委員会に参画すべきでないこと。
- (4) 委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう適切な運営手続の策定。委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他審査に必要な手続に関する規則の制定と透明性が確保されていること。

異種移植提供計画の内容

- (1) ドナー動物のコロニー又は閉鎖系の集団についての製造や品質管理に関する事項
- (2) ドナー動物個体の品質管理・スクリーニングに関する事項
- (3) 異種移植臓器や組織等の採取・調製に関する事項
- (4) 異種移植片のスクリーニングに関する事項
- (5) 移植患者のインフォームド・コンセントやアセントの方法・内容に関する事項
- (6) 移植後の移植患者の監視・管理（モニタリング）に関する事項
- (7) 移植患者の接触者への十分な説明に関する事項。移植を受けた患者が日常医療を受ける際の留意事項。公衆衛生に及ぼす影響
- (8) 異種移植提供機関における感染対策に関する事項
- (9) ドナー動物と移植患者に関する記録・試料に関する事項

移植患者への説明事項（1）

移植患者に対する説明事項には、少なくとも以下の事項を含めること。

- (1) ドナー動物に由来することが知られている病原体による感染の可能性のみならず、未知ウイルスを含め迷入ウイルスの有無を定期的に検査する必要性
- (2) 異種移植片に未知の感染因子が潜在している可能性。その危険性が現時点では未知であること、このため発症時期やどんな病状を示すか予測できないこと。長期に亘って感染症の発症をモニタリングする必要性
- (3) 異種移植片由来感染因子は、移植患者に接触する家族や性的交渉相手等体液に接触する可能性のある者に伝播する可能性
- (4) 入院中の隔離の必要性と退院後の特別な注意点（食事、旅行等）

移植患者への説明事項（2）

- (5) ドナー動物となった動物種と移植患者とが、それぞれに、種を超えた感染症の伝播における危険因子となる可能性があり、その危険性を最小限にするため、退院後に注意が必要となること。
 - (6) 当該異種移植の技術に伴う感染症リスクの科学的知見は未確立であり、長期間、感染因子監視を行う必要があるため、当該知見が確立するまでの間、必要に応じて細胞や血清を採取して検査を行う必要性
 - (7) 採取された試料（検体）及び医学的記録の30年間以上の保管
 - (8) 移植患者は、当該異種移植の技術に伴う感染症リスクの科学的知見が確立するまでの間、移植後全血、血清、血球、骨髓液等のヒトへの使用を目的として提供してはならないこと。
- 未知未経験のリスクがあること、そのリスクが公衆衛生のリスクにつながる可能性のあることから十分な対策への協力が求められること

ドナー動物の条件

- 異種移植片（細胞・臓器等）は、閉鎖環境で生産・飼育された、由来が明確な動物から得られたものでなければならない。
- ドナー動物又は移植患者に感染する危険性のある感染因子をできる限り有しないコロニー又は閉鎖系の集団から得なければならない
- ブタをドナー動物とする場合については、ドナー動物から移植患者への感染する危険性が排除されるべき病原体のリストは別添として示されている。ドナー動物において、このようなリストの病原体が検出されないことをもって「Designated Pathogen Free (DPF)」と定義される
- ドナー動物に感染している、あるいは感染している可能性のある感染因子については新たに見出されることがあり、DPFに記載された感染因子の検査で十分とみなせるわけではなく、感染因子の新たな動向にも着目し、必要に応じて追加の検査を実施し、適切な対策をとること

ドナースクリーニングの考え方

ドナー動物の母集団、個々のドナー動物及び異種移植片における感染因子に対するスクリーニングでは、バイオ医薬品に用いる細胞基材のウイルス検査ガイドラインICH Q5A(R2)等の最新のもの参照すること

4.3.1 感染症検査法の開発と妥当性評価、及び非臨床試験での評価

4.3.2 検査法の見直し

4.3.3 採用前の検査方法の評価

4.3.4 具体的な検査方法

異種移植片からの試料をドナー動物に潜在する可能性のある一連のウイルスを検出できる適切な指標細胞との共培養試験により、内在性レトロウイルスを含めヒトに感染する可能性のある異種動物由来ウイルスの検査。

共培養法に加え、逆転写酵素活性、電子顕微鏡観察、免疫学的手法、遺伝子工学的手法なども併用し、これらの手法を多面的に用いることが有用

異種移植片の採取・加工・スクリーニング

4.6.1採取・加工を実施する区域

4.6.2受動的サーベイランスの実施

異種移植片については、移植前に感染症に関する適切なスクリーニング検査と組織学的検査を実施し記録を保管すること。同時に移植動物由来の検体を再検査可能な状態で保管し、移植患者に感染の徴候が見られて場合に保管検体を用いた検査を実施

4.6.3標準操作手順書の作成

4.6.4異種移植片の移植前の一時的な保管

4.6.5異種移植片を採取した後のドナー動物

移植後の感染対策・感染因子監視

5.1 移植患者の感染因子監視

- (1) 異種移植片由来の感染因子によって引き起こされる可能性のある感染症について、移植後、定期的に調べること

5.2 移植患者と緊密に接触する第3者

5.3 異種移植提供機関における感染症対策

5.4 移植患者等の記録

国際的な情報共有

異種移植では移植患者やその家族等の第三者のみならず公衆衛生にかかわる感染症が発生するリスクがあることから、2011年にWHOが異種移植における規制要件を公表し、異種移植に伴う感染症のリスク管理の重要性を指摘している。異種移植の感染症リスクについては海外で異種移植を受けることを含め国際的な情報共有が必要とされる。したがって、異種移植に関係する者は、国際的な情報共有に積極的にかかわることが求められる。