[医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，PMDRS, 56 (5)，348～350（2025)]

序論：アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター製品の安全性評価の考え方

井上 貴雄*

Concepts for the Safety Evaluation of Adeno-Associated Virus（AAV）Vector Products

Takao INOUE*

1. はじめに

近年，アンメットメディカルニーズの高い遺伝性疾患や難治性疾患等の病態に対して，DNAやRNAのレベルで作用する医療モダリティの開発が活発化している（Fig. 1）．この中で，アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターは，主に単一遺伝子疾患に対し，疾患の原因となる遺伝子に対応する機能的な遺伝子を体内に導入することで，疾患を根本から治療する遺伝子治療用製品である．

2. AAVベクターの特徴と課題

天然に存在するAAVは，3種類のタンパク質から構成される20 nm程度の正二十面体構造（カプシド）の中に，約4.7kbの1本鎖DNAゲノムを内包した構造を持ち，ヒトに対して病原性を持たず，かつ，ヘルパーウイルス（アデノウイルスなど）が共在しないと増殖できないという特徴を有する．AAVを遺伝子治療用に改変したAAVベクターでは，ウイルス増殖に関与するタンパク質やカプシドタンパク質をコードする遺伝子をウイルスゲノムから除去し，当該部位に治療を目的とする遺伝子とその発現を誘導するプロモーター配列が組み込まれている．AAVベクターにより細胞内に導入された目的遺伝子は，原則として染色体には組み込まれず，エピソームとして核内に維持され，目的遺伝子を持続的に発現する．

以上のような特性から，AAVベクターは比較的安全性が高く，1回の投与で長期にわたる遺伝子発

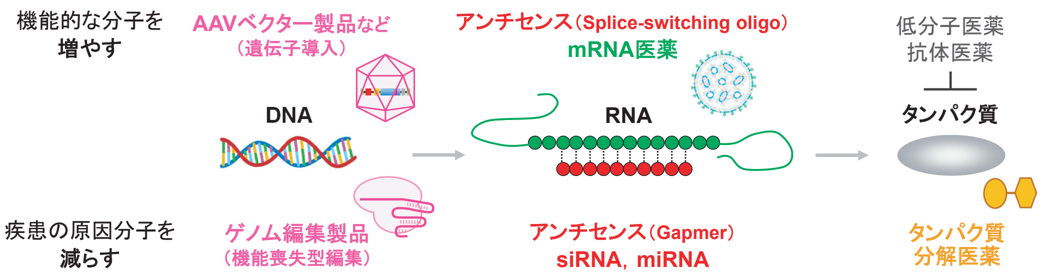

Fig. 1　多様化する医療モダリティの作用点と作用機序

＊ 国立医薬品食品衛生研究所　神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26（〒210-9501）
National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 210-9501, Japan

本誌掲載記事の無断転載・翻訳を禁止します．また，無断複写・複製は著作権法上の例外を除き禁止されています．

Table 1　既承認及び臨床試験段階にあるAAVベクター製品で報告されている主な重篤有害事象（2025年6月現在）

	製品名 or 開発コード	開発企業	対象疾患	血清型	標的臓器	投与形態	投与量*1（投与人数）	主な重篤有害事象 報告年月	主な重篤有害事象 内容（発症者数）	開発企業/FDAの対応等
承認品目	Zolgensma®/ゾルゲンスマ®	Novartis	脊髄性筋萎縮症	AAV9	脳	静脈内	1.1×10^{14} vg/kg	2022.8	肝障害により死亡（2名）	添付文書改訂
	Elevidys®/エレビジス®	Sarepta Therapeutics, Roche（海外）/中外製薬（日本）	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAVrh74	筋肉	静脈内	1.33×10^{14} vg/kg	2025.3 2025.6	肝障害により死亡（2名）	歩行不能DMD*2患者への出荷停止, 臨床試験投与中断対応検討中
臨床開発品目	SGT-001	Solid Biosciences	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAV9	筋肉	静脈内	2×10^{14} vg/kg（3名）	2019.11	補体活性化, 血小板減少, 赤血球数減少, 急性腎障害, 心肺機能不全（1名）	試験差し止め（2020.10解除）
	AT132	Astellas Pharma (Audentes Therapeutics)	X連鎖性ミオチュブラーミオパチー	AAV8	筋肉	静脈内	3.5×10^{14} vg/kg（17名）	2020.6	進行性胆汁うっ滞性肝炎, その後肝不全による敗血症（2名）又は消化管出血（1名）で死亡	試験差し止め（2020.12解除）
							1.3×10^{14} vg/kg（7名）	2021.9	肝機能障害により死亡（1名）	試験差し止め
	ADVM-022	Adverum Biotechnologies	糖尿病性黄斑浮腫	AAV2改変	眼	硝子体内	6×10^{11} vg	2021.3	眼内炎による失明（1名）	
	AGTC-401 AGTC-402	AGTC	先天色覚異常	AAV2改変	眼	網膜下	9.6×10^{11} vg	2021.9	ぶどう膜炎, 後眼部変化（3名）（うち1名は未治療の目に網膜下液）	
	PF-06939926	Pfizer	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAV9	筋肉	静脈内	2×10^{14} vg/kg	2021.8	筋力低下（3名）（うち2名は心筋炎）	
								2021.12	死亡（1名）	試験差し止め（2022.4解除）
	HMI-102	Homology Medicines	フェニルケトン尿症	AAV HSC15	肝臓	静脈内	公開情報なし	2022.2	肝機能検査での数値上昇	試験差し止め（2022.6解除）
	LB-001	LogicBio Therapeutics	メチルマロン酸血症	AAV	肝臓	静脈内	5×10^{13} vg/kg（4名）	2022.2	血栓性微小血管症	試験差し止め（2022.5解除）
	AT845	Astellas Pharma (Audentes Therapeutics)	遅発型ポンペ病	AAV8	筋肉	静脈内	6×10^{13} vg/kg（2名）	2022.6	末梢性感覚ニューロパチー（1名）	試験差し止め（2023.1解除）
	CRD-TMH-001	Cure Rare Disease	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	AAV9	筋肉	静脈内	1×10^{14} vg/kg	2022.11	急性呼吸窮迫症候群と心停止により死亡（1名）	

*1: 重篤有害事象が生じた投与量, *2: Duchenne Muscular Dystrophy：デュシェンヌ型筋ジストロフィー

現が可能なモダリティとして期待されており，2025年6月までに8品目が製造販売承認されるなど，活発な臨床開発が行われている[1]．

しかしながら，近年，死亡例を含む重篤な有害事象の報告が続いており，臨床試験の差し止めが行われるなど，安全性に懸念が持たれる事例が生じている（Table 1）．特に静脈内投与の製品において，免疫応答によると考えられる肝機能障害や神経炎症，血栓性微小血管症等が確認されており，高用量を投与した際に重篤な有害事象が認められている．このような背景から，現在，AAVベクター製品の研究開発においては，カプシドの改変による免疫原性の低減やベクターゲノム中の免疫刺激配列の低減，発現効率の高いベクターの開発による投与量の低減などが試みられている．

一方，評価科学の観点では，非臨床の段階でヒト

No reproduction or translation of articles in this journal without permission. Moreover, copy or reproduction without permission is prohibited except for exception under copyright laws.

における毒性発現を可能な限り高い精度で予測する評価系の開発や，適切な非臨床安全性試験のデザインとその実施が望まれる．

AAVベクター製品を含む遺伝子治療用製品の安全性評価については，「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」[2]において，行うべき評価の内容や各評価での留意点が示されている．しかし，AAVベクター製品の実際の開発にあたり，「具体的に何を，いつまでに，どのように行うべきか」については，十分な情報整理と議論が行われておらず，開発者並びに規制関係者においても，コンセンサスが得られていない状況である．そこで，日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業「アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療用製品の安全性評価法に関する研究」班（代表：山本武範，令和5年度～7年度）では，研究班に参画する産官学の関係者並びに日本製薬工業協会革新的医薬品・医療技術課題対応チームとの連携の下，AAVベクター製品の安全性評価に関する既知情報（既承認品目の承認申請書等）の整理や，適切な安全性評価の在り方に関する議論を重ねてきた．

3. AAVベクター製品の安全性評価に関するシンポジウムの開催

更に，研究班で議論した内容を周知し，広く意見交換を行うため，2024年12月に「AAVベクター製品の安全性評価の考え方」と題したシンポジウムを開催した（第20回核酸・遺伝子医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム[3]）．本シンポジウムにおいては，まず，AAVベクター製品の開発及び安全性評価に精通した産官の専門家により，最新の知見に基づいた4件の講演が行われた（AAVベクター製品の開発動向と規制の現状：山本武範氏，AAVベクター製品の非臨床安全性評価に関するPMDAの考え：直田みさき氏，既承認AAVベクター製品の非臨床安全性評価に関する調査研究：太田哲也氏，AAVベクター製品の非臨床安全性評価に向けた評価系構築に関する取り組み：川崎秀吉氏）．続いて，パネルディスカッションにおいて，AAVベクター製品の安全性評価の在り方を考察する上で重要な論点となる「動物種選択」，「毒性試験の試験期間」，「免疫反応の評価」，「ゲノム挿入評価」，「生殖組織への分布と次世代への移行リスク」，「がん化リスク評価」，「不純物の評価」をテーマに，フロアの有識者を巻き込み，活発な意見交換が行われた．

本号では，以上の取り組みの中で整理された「AAVベクター製品の安全性評価の考え方」を広く文書として発信することを目的に，同名の特集を企画した．具体的には，既承認AAVベクター製品の非臨床安全性評価に関する調査研究の成果（太田哲也氏の稿[4]）を提示した後に，パネルディスカッションで取り上げた論点を四つの総説に分けて紹介する（三井田宏明氏[5]，川崎秀吉氏[6]，佐々木正徳氏[7]，山本武範氏[8]）．

本特集がAAVベクター製品の開発促進と安全性確保の一助となれば幸いである．

文　献

1）国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ．日米欧で承認された遺伝子治療製品/*in vivo*遺伝子治療製品（アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター製品）．http://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section1-1.pdf (accessed 2025-07-05).

2）厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長．遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について．薬生機審発0709第2号，令和元年7月9日（一部改正，医薬機審発1023第2号，令和5年10月23日）．

3）第20回核酸・遺伝子医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム．国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ．https://www.nihs.go.jp/mtgt/section2/kakusanRSsymp20.pdf (accessed 2025-07-05).

4）太田哲也・他．既承認AAVベクター製品の非臨床安全性評価．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2025, **56**(5), p.351～362.

5）三井田宏明・他．AAVベクター製品の一般毒性評価及び免疫毒性評価．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2025, **56**(5), p.363～369.

6）川崎秀吉・他．AAVベクター製品の遺伝子組込み評価並びに腫瘍形成及びがん化の可能性の評価．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2025, **56**(5), p.370～376.

7）佐々木正徳・他．AAVベクター製品の生殖細胞を介した次世代移行リスク及び生殖発生毒性評価．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2025, **56**(5), p.377～383.

8）山本武範・他．AAVベクター製品に含まれうる不純物と安全性評価．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2025, **56**(5), p.384～392.

本誌掲載記事の無断転載・翻訳を禁止します．また，無断複写・複製は著作権法上の例外を除き禁止されています．