

厚生労働科学特別研究事業

「諸外国におけるゲノム編集技術等を用いたヒト胚の取扱いに係わる法制度や最新の動向調査及びあるべき日本の公的規制についての研究」

中間報告

2019年10月9日

「ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用のあり方に関する専門委員会」

研究班メンバー

加藤和人 大阪大学大学院医学系研究科・教授（代表者）

阿久津英憲 国立成育医療研究センター研究所・部長

石原理 埼玉医科大学・産科婦人科・教授

磯部哲 慶應義塾大学・法務研究科・教授

甲斐克則 早稲田大学法学学術院大学院法務研究科・教授

小門穂 大阪大学大学院医学系研究科・助教

三谷幸之介 埼玉医科大学医学部・教授

三成寿作 京都大学iPS細胞研究所・特定准教授

（研究協力者）

町野 朔 上智大学・名誉教授

ドイツにおけるヒト胚研究規制

(ドイツ担当: 甲斐克則)

- ヒト胚および配偶子を用いた研究
 - ➡ 胚保護法 (Embryonenschutzgesetz: 1990年) 1条1項2号により生殖補助目的以外の体外受精による胚創出は刑罰で禁止
- ヒト胚性幹細胞 (ES細胞) を用いた研究も規制
- 2002年に「ヒト ES細胞の輸入及び利用において胚の保護を維持するための法律 (幹細胞法)」により輸入許可
- iPS細胞を用いた研究は盛ん ➡ 医薬品の流通に関する法律 (Arzneimittelgesetz) により規制あり (4条9項)
- * 2009EC指令第1附則第4部
- 胚保護法一部改正 (2011年) ➡ 着床前診断 (PID) の規制

ドイツにおけるヒト胚に対するゲノム編集

- 過剰な研究規制に対する研究者からの批判
- iPS細胞を用いた研究とゲノム編集技術を用いた研究の葛藤
- 2017年9月：国家倫理評議会(Deutscher Ethikrat)がヒト配偶子への治療介入について検討開始
- 2018年：中国でのゲノム改変技術の臨床応用を意識
- 2019年5月：国家倫理評議会(Deutscher Ethikrat)報告書(Intervening in the Human Germline)
 - ➡基礎研究と臨床研究に分類➡前者にやや柔軟な姿勢

ドイツにおけるヒト胚に対するゲノム編集

- 国家倫理評議会報告書に対するドイツ国内の反応
- 必ずしもドイツ全体の見解を代表する見解ではないとして、やや距離を置く見解もあり
- 配偶子のゲノム編集については特別規定を設けず、モラトリアムとして海外の様子を見守る姿勢
- 臨床応用については胚保護法で対応可能とみる

フランスにおけるヒト胚研究規制

- **ヒト胚研究：条件を満たす場合に容認**
- 1994年生命倫理法による禁止→2004年生命倫理法改正により例外あり禁止→2011年生命倫理法改正により条件下容認
- ヒト胚・ヒトES細胞研究実施には生物医学機構の許可が必要。許可の判断基準は、研究計画の科学的妥当性・基礎応用を問わず医学的目的であること・代替方法がないこと。倫理原則の尊重。（公衆衛生法典L.2151-5条）
- 許可を受けた特定の施設（公立保健機関/ラボ）のみ実施可能。（公衆衛生法典R.2151-3条）

（フランス担当：磯部哲・小門穂）

フランスにおけるヒト胚研究規制

- ヒト胚研究の対象となるのは、親になる計画の一環として作製され使われなくなった胚のみ。カップルは事前に書面で同意(3ヶ月の熟考期間のち再確認)。(公衆衛生法典L.2151-5条)
- 凍結保存胚を有するカップルは毎年、親になる計画を維持するかどうか決定する
- 維持しない場合は、①他のカップルに提供、②研究利用に提供、③保存終了を選択。
- 2018年ABM報告書によると、2016年末時点で、保存継続胚は160442個、①他のカップルに提供(10266個)、②研究利用に提供(19354個)、③保存終了、④意思表示なし・カップル内の合意得られず(33774個)。

ヒト胚に対するゲノム編集

- ヒト胚に対するゲノム編集の基礎研究・臨床研究：禁止（国内法とオヴィエド条約）
- 民法典16-4条：何人も、人の種の完全性を侵害してはならない。（略）遺伝性の疾病の予防及び治療を目的とする研究を別として、人の子孫を変えるための遺伝形質のいかなる作り変えも行ってはならない。
- 公衆衛生法典L.2151-2条：研究目的での胚作製またはクローニングによるヒト胚作製は禁じられる。トランスジェニック胚またはキメラ胚の作製は禁じられる。

生命倫理法2019年改正

- これまでに、医学アカデミー、INSERM、CCNEは、ヒト胚に対するゲノム編集の基礎研究解禁を提案
- 2019年7月法案提出。10月現在、国民議会(下院)にて審議中
 - 「トランスジェニック胚・キメラ胚作製禁止」の削除(法案17条)
→ゲノム編集の基礎研究を可能にするため
 - ES細胞研究と胚研究を区別(法案14条)
 - 培養期間7日間(1990年CCNE見解→ABM)を14日間に延長(法案14条)
- 生命倫理法改正に先立ち、États généraux de la bioéthique(生命倫理全国会議、以下EGB)開催:①ウェブ②シンポジウム等③ヒアリング④市民パネル

英国における胚研究の規制

- **Human Fertilisation Embryology Act 1990（2008改正）により、生殖医療と胚研究を総合的に法規制**
- **独立機関として、HFEActの運用にあたるHFEA (Human Fertilisation Embryology Authority)を1990に設立**
- **生殖医療については、HFEAのガイドライン(Code of Practice)により詳細に規定、その後も継続的に頻繁な全面改訂が行われ現在第九版（2019.1発行）**
- **生殖医療、胚研究とも施行するためには、HFEAへライセンスを申請し、審査と許可が必要**

（イギリス担当：石原理・阿久津英憲）

英国のゲノム編集管理の現状

- HFEAct1990（2008改正）により、ゲノム編集技術をヒト胚に用いて臨床応用（子宮に移植）することは既に禁止済
- 一方、同法によりヒト胚研究は一定の範囲で許容され、ゲノム編集技術の胚研究への利用も同様
- したがって、ゲノム編集技術を用いる研究申請は、通常の研究申請と同様の扱いとなり、特に法改正や新法の必要性はない
- 現在のところ、Francis Crick Instituteによる申請が、ゲノム編集技術を用いる胚研究唯一の申請で、認められたライセンスである

英国のまとめ

- ヒト胚ゲノム編集について、新たな法整備、政策の変更の予定などはない
- その理由は法律(HFEAct)と管理機構(HFEA)がすでに存在するため
- 議論を推進するために、また教育のために、HFEAだけではなく、Wellcome Trust、Progress Educational Trust、Medical Research Councilなどが、資金供与している
- 日本では、一般、とくにメディアに対する教育（メディア勉強会）が重要

米国におけるヒト胚研究規制

1) 規制の概要

- ・人間を対象とする研究に参加する機関や施設は、被験者を保護する目的で作成された PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS (“the Common rule” : 45 CFR Part 46) 「米国保健福祉省被験者保護局(OHRP)」に従う。
- ・ヒト胚研究を規制する連邦法は存在しない。
- ・連邦助成からの規制(NIH)を行う。

2) NIHによる研究助成金の規制の背景

- ・歳出予算法への付帯条項であるDicky-Wicker Amendment「研究時にヒト胚が破壊される研究またはヒト胚を破壊する研究に対しては、基金を支出してはならない」に従う。

ディッキー・ウィッカー修正条項(Dickey-Wicker Amendment)について

歳出予算法案の付帯条項で、米国保健福祉省(Department of Health and Human Services: HHS)に対して、ヒト胚が破壊、廃棄または損傷を受ける研究に対する連邦政府の助成を原則禁止している。2009年に、オバマ元大統領は大統領令13505号「ヒト幹細胞を用いた責任を持って行われる研究の実施を妨げる障壁の撤廃(Removing Barriers to Responsible Scientific Research Involving Human Stem Cells)」を発表し、ヒト幹細胞の研究に対する連邦予算の助成を解禁した。ただし、ディッキー・ウィッカー修正条項はそのまま実施され、幹細胞をヒト胚から得ることに対する NIH の資金助成は禁じられたままとなった。毎年議会の承認が必要。

米国におけるヒト胚研究規制

3) ヒトES細胞研究とヒト胚研究の違い

- ・ヒトES細胞を使用する研究はNIHの研究助成の対象であり、オバマ大統領時代には樹立も対象となったこともあり、NIHはヒトES細胞の研究ガイドライン(連邦官報65FR51975)を作成した。米国科学アカデミー(NAS)のガイドラインとともに、ヒトES細胞研究を審査する仕組みが明確になった。各機関のIRB, (E)SCRO, Institutional Animal Care and Facilities Committees (IACUC)で審査を行う。
- ・ヒト胚研究については、そもそも助成を行わないことから、NIHはヒトES細胞研究のようなガイドラインを作成していない。

ヒト受精胚、配偶子への遺伝子改変による臨床応用について

1) FDA

FDAは、「遺伝性の遺伝子組み換えを含むヒトの胚の意図的な作成・改変をする」臨床試験の承認審査をすることを、議会によって禁じられている。この禁止措置は、2015年の歳出予算法案の付帯条項に初めて設けられ、毎年更新されてきた。直近では、2019年6月に更新されている。

2) NIH

2018年の賀建奎氏の事件の発覚後、NIHはヒト受精胚へのゲノム編集技術による臨床応用については、モラトリウムを設けるべきとしている。

<https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-supports-international-moratorium-clinical-application-germline-editing>

3) 米国科学アカデミー (National Academies of Sciences: NAS)

ヒト胚細胞のゲノム編集をめぐる倫理的課題に関する調査結果をまとめた2017年報告書のなかで、「ゲノム編集を含む臨床研究には注意してアプローチしなければならないが、これは禁止する必要があるという意味合いではない」。**賀建奎氏の事件の後も、モラトリウムは反科学的であり逆効果を生むこともあるため、モラトリウムを儲けるよりもより具体的な条件を示そうという考えである。**

社会の中の合意形成について

Interview with Dr. Carrie Wolinetz, Director of the Office of Science Policy (OSP) at the National Institutes of Health (NIH)

NIHとの議論でもsocial engagementが大変重要であるとの認識であった。NIHが直接アクションをとるということではなく、NASなどと協力していくアプローチである。日本がどのように行うかについても関心が高い。

Dr. Wolinetzは、アメリカでのpublic engagementの難しさを率直に語ってくれた。以下参考まで。「米国におけるこれらの問題のいくつかの二極化の性質は、合意の空白をもたらす可能性がある。生殖補助医療技術はその例である。体外受精をめぐる世間の議論は米国内で二極化していたからである。関与や合意のための良いシステムがなかったために、生殖医療はアメリカでは全く規制されていない産業となりました。さらに、患者や希少疾患のコミュニティの声は、なかなか届かないものになってしまった。米国では、中絶の政治利用のため、一部の団体が人間の受精胚を生命と同一視することに既得権を持っているため、胚と生殖をめぐる議論が複雑だ。」。ヒト受精胚の臨床応用に対する規制は英国のHFEAのようなシステムをモデルとすべきだが、米国では生殖医療が全く規制されていないために不可能である(Dr. Kahn)。

動物性集合胚のケースを例に説明された。

ヒト-動物キメラ研究のためのガイドラインを作成しようとしたこれまでのNIHの取り組みは、すぐに中絶反対の議論と混同され、22,000件のパブリックコメントが寄せられたために頓挫した。Dr. WolinetzはNIHがヒト-動物キメラに関する一般の知識を過大評価していると考えた。

FDAからの返答

1) FDAのCenter for Biologics Evaluation and Research (CBER)は、ヒト細胞・遺伝子治療製品、ヒト細胞・組織を含む多くの生物学的製品を規制している。これらには、ヒトレシピエントへの移植を意図した生殖細胞および組織が含まれる。米国議会は2015年12月以来、毎年連邦予算法の中で、ヒト胚を意図的に作成または改変して遺伝性の遺伝子改変を組み込んだ臨床研究の申請をFDAが受理することを禁止する規定を設けている。したがって、この分野の臨床研究を米国で合法的に進めることはできない。FDAは、FDAが管理する法律や規制の不遵守を認識した場合には、調査し、執行措置を講じる権限を維持する。

2) 「You may wish to review the FDA webpage on Therapeutic Cloning and Genome Modification.」

FDA “Therapeutic Cloning and Genome Modification”

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/therapeutic-cloning-and-genome-modification>

一部抜粋(翻訳)；

ジンクフィンガーヌクレアーゼ、TALENおよびCRISPR/Cas9は、現在科学研究コミュニティに利用可能なゲノム編集ツールのいくつかである。ゲノム編集をめぐる社会的課題に対処するため、2015年12月に、中国、英国及び米国の科学アカデミーが主催したヒト遺伝子編集に関する国際サミットがワシントンD.C.で開催され、ゲノム編集に基づく体細胞療法は現行のFDA規制の枠組みの下で進められるべきであるが、現時点でヒト生殖細胞系を編集することは無責任であるとの結論に達した。

FDAは遺伝子操作された細胞やその誘導体に対する規制権限を有しており、臨床試験を進める前に治験薬承認申請書(IND)の提出を求めている。INDの提出と審査のためのものを含む治験薬に関するFDAの規則は、連邦規則集(特許規則)のTitle 21, Part 50, 56および312に記載されている。細胞および遺伝子治療製品(「ヒト体細胞治療製品及び遺伝子治療製品に対する現行の法定権限の適用」)に対するFDAの権限を記載した連邦官報(故障率)告示が1993年10月14日(58FR53248)に公表され、生殖細胞および組織を含む段階的アプローチに基づくヒト細胞および組織ベース製品(HCT/P)の規制基準を定める最終規則が2001年1月19日に公表された。

中国におけるゲノム編集規制

・ 周辺の規定整備の歴史

(中国担当: 甲斐克則)

・ 1993年「遺伝子工学安全管理弁法」

→ バイオテクノロジーの促進、遺伝子工学の安全管理の強化、公衆及び遺伝子工学従業員の健康の保護、環境汚染の防止、生態バランスの維持を目的

・ 1993年「ヒトの体細胞治療および遺伝子治療臨床研究の品質管理要点」

→ ヒトの体細胞治療および遺伝子治療臨床研究の品質管理を「薬品管理法」の法制下に組み込んで、科学化・標準化させることを目的

・ 1998年「ヒト遺伝子資源に関する断定的管理弁法(規則)」

→ 行政指導

・ 2001年「人類補助生殖技術規範」

→ 主に生殖を目的とするヒト配偶子、接合子、胚の遺伝子操作を禁止→ 技術規範であり、効力はかなり低い

中国におけるゲノム編集規制

- 2003年「ヒトの遺伝子治療研究および製剤の品質管理に関するガイドライン」

→ どのような機構がゲノム治療研究を行うことができるか、幾つかのその条件が中に列挙→ 行政機関によるガイドラインで一定の効力あり

- 2009年「医療技術の臨床応用に関する管理弁法」(2018年に改正)

→ 主に脳科学と神経科学を対象→ ゲノム編集に対して、主に規制対象

- 2017年「細胞治療製品の研究および評価技術に関する指導原則」

→ 行政機関から出されたもので、一定の効果があるが、主に「ゲノム技術によって開発されたもの」が対象であり、それは薬品と同一視

中国におけるゲノム編集規制

- **ゲノム編集技術の法規制の最新動向**
- 2017年: 頭部移植
- 2018年: 賀建奎事件
- 2019年: 「生命科学技術管理条例」制定に向けた検討
 - ➔ **国を挙げてゲノム編集技術の臨床応用の条例による法規制へ**
- **倫理審査体制**
- 中央倫理審査委員会
- 省レベルの倫理審査委員会
- 各病院・施設の倫理審査委員会

ヒアリング調査

1. 日時 2019年7月22日11時～13時
2. 場所 中国上海社会科学院
3. ヒアリング実施者 早稲田大学大学院法学研究科
甲斐克則教授
4. ヒアリング対象者 中国上海社会科学院 劉秋長教授
5. 通訳 中国東南大学法学院 劉建利副教授
6. 協力 早稲田大学大学院法学研究科リサーチフェロー
(中国人民大学博士候補生)余秋莉氏