

遺伝子治療(*in vivo*)に対する法的枠組みについて 第二回ワーキンググループ (R3.1.18) における議論

第三回再生医療等安全性確保法の
見直しに係るワーキンググループ
令和3年6月2日

資料1-2

1. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

- ・ 現行の遺伝子治療臨床研究指針で定義されている「遺伝子治療等」に含まれない「関連技術」「類縁技術」を含めて法の対象範囲を検討する方向性は妥当か

2. ①細胞医療 (*ex vivo*以外) ②*ex vivo*遺伝子治療 ③ *in vivo*遺伝子治療の法的枠組みのあり方について

- I. ②+③を「遺伝子治療」として同一の枠組みで管理することについてどう考えるか
- II. 細胞医療 (①+②) は現行のまま、③*in vivo*遺伝子治療のみ分けて管理することについてどう考えるか

3. 遺伝子治療に求められる手続きについて

- ・ 現行の再生医療等安全性確保法 (以下、再生法) で求められる手続きを参考に、遺伝子治療特有の要件 (※) について引き続き具体的な検討を行う方向性は妥当か

(※) 使用するベクターの安全性確保対策や特定認定再生医療等審査委員会の構成要件 (ベクター製造等や遺伝子治療の識者) など

遺伝子治療(in vivo)に対する法的枠組みについて

特別研究班の最終報告の概要

1. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

- ・「関連技術」のうち「ゲノム編集技術を応用した技術」については、技術的・リスク的な観点から「遺伝子治療等（遺伝子の導入・改変を行う技術）」技術に近いと考えられる
- ・今後の遺伝子治療と関連技術の急速な進歩を見据え、技術やリスクが近似する技術を範囲とするための柔軟な法体系とすることが望ましい

2. 細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方について

- ・現状の再生法の運用への影響や科学的な観点（細胞を使用しているかどうか）から、「現行の細胞医療（*ex vivo*遺伝子治療含む）と*in vivo*遺伝子治療を分けて管理することが望ましい」という意見が多かった
- ・今後の技術進歩を見据え、*in vivo*遺伝子治療と同等のリスクを有する細胞医療については同じ手続きを求めるようにすべきである

3. 遺伝子治療に求められる手続きについて

- ・遺伝子治療特有の手続きとして、ベクターの製造・管理・輸送における要件や患者に投与後のフォローアップ体制の構築などを追加で求めるべきとされた
- ・カルタヘナ法に係る手続きと重複しないような審査体制の構築が求められた

遺伝子治療(in vivo)に対する法的枠組みについて ワーキンググループでご議論いただきたい論点

■法の対象とする遺伝子治療技術の範囲の検討について

- ・現状の遺伝子治療等臨床研究指針で定義される「遺伝子治療等」技術に加え、「関連技術」のうち、研究班において「ゲノム編集技術を応用した技術」は技術とリスクが近似するとされたことを踏まえ、法の範囲をどのようにすべきか

(遺伝子治療等技術と近似する「ゲノム編集技術を応用した技術」までを法の対象範囲として検討することをどう考えるか)

- ・遺伝子治療および関連技術の昨今の急速な技術進歩を踏まえ、現状は想定されていない未知の「遺伝子治療等」技術であってリスクが近似するものに対し、迅速に対応することについてどう考えるか

遺伝子治療および関連技術の分類

遺伝子治療等の定義（遺伝子治療臨床研究指針）

- ① 遺伝子又は遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の導入：*in/ex vivo*）
- ② 特定の塩基配列を標的としてヒトの遺伝子を改変すること（遺伝子の改変：*in vivo*）
- ③ 遺伝子を改変した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の改変：*ex vivo*）

① 遺伝子を導入する技術



② ③ 遺伝子を改変する技術



関連技術の分類		技術の種類			
		ゲノム編集技術を応用した技術 (※)	RNA関連技術	翻訳に作用する技術	その他
モダリティ (細胞への導入方法)	ウイルスベクター・ プラスミド・遺伝子組み換え細菌ベクター	すべて遺伝子導入技術に該当			
	mRNA	/	/	mRNAワクチン	
	ゲノム編集関連タンパク質 (Cas 9 タンパク+sgRNA 複合体など)	ヒストン修飾	RNA編集		
	mRNA以外の核酸	/	siRNA, miRNA, アンチセンス核酸		デコイ核酸
	その他(今後実用化が想定されるモダリティを含む)	/			ステロイドホルモン

最終的に
タンパク質等の
・ 発現
・ 発現制御
のいずれかを行う
技術

表内に記載の関連技術は現状該当するものを例示している

(※) DNAの改変を行わず核内で目的塩基配列に結合することで発現調節を行う技術

理論上（現状）考えられない 今後技術として考えられるが、例示できるものとして現状考えられるものがない

「遺伝子治療等」技術に近似性がある

遺伝子治療技術・関連技術のイメージ図

遺伝子治療等の定義（遺伝子治療等臨床研究指針）

- ① 遺伝子又は遺伝子を導入した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の導入：*in/ex vivo*）
- ② 特定の塩基配列を標的としてヒトの遺伝子を改変すること（遺伝子の改変：*in vivo*）
- ③ 遺伝子を改変した細胞をヒトの体内に投与すること（遺伝子の改変：*ex vivo*）

① 遺伝子導入技術



②, ③ 遺伝子改変技術



細胞

核
遺伝子
(DNA)

ゲノム編集酵素を使用した技術



ゲノム編集技術を応用した
タンパク質発現制御 (※)

mRNA編集

mRNA

リボソーム

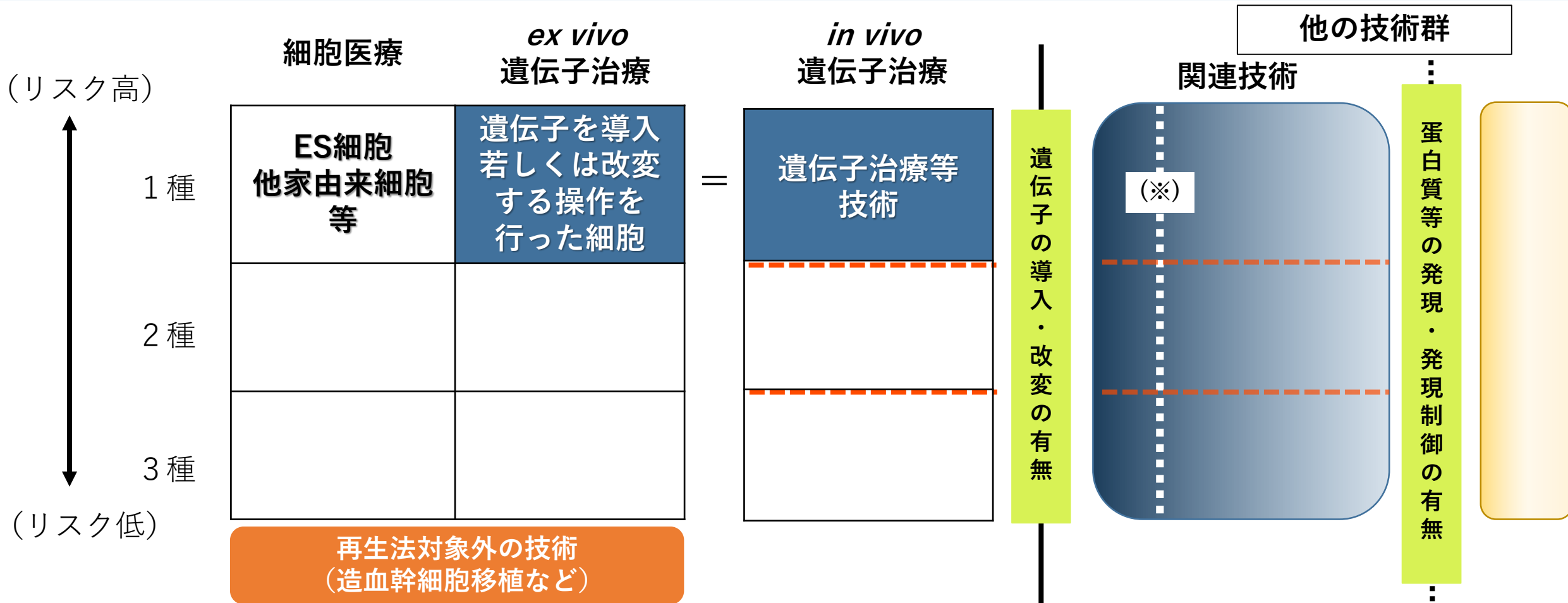
タンパク質等の
発現/発現制御

遺伝子の導入・改変
(指針の範囲)

その他関連技術

(※) 核内でDNAは切断せずに
タンパク質等の発現制御を行う技術

法の対象範囲となる遺伝子治療・関連技術の検討イメージ



- ・ 検討した遺伝子治療および関連技術は「タンパク質等の発現・発現制御」を行うという意味では同じ技術群
- ・ 現在、遺伝子治療等技術と関連技術を分ける根拠は「遺伝子の導入・変更」の有無
- ・ ゲノム編集技術を応用した技術（※より左側）は遺伝子治療等技術との近似性が高い
- ・ 一方、その他の技術（※より右側）は遺伝子治療等技術との近似性が低く、技術毎に想定されるリスクが多様であり明確な切り分けは難しい

遺伝子治療(*in vivo*)に対する法的枠組みについて ワーキンググループでご議論いただきたい論点

■細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方について

- ①細胞医療 (*ex vivo*以外) と②*ex vivo*遺伝子治療 に、法対象外である③*in vivo*遺伝子治療 (臨床研究を除く自由診療) を加える場合、どのような法的枠組みで整理するのが望ましいか

I ②+③を「遺伝子治療」として同一の枠組みで管理する

特徴： ②③には共通したリスク(※1)がある

(※1) がん化、生体内にない遺伝子産物発現の免疫原性、ベクターの増殖性ウイルスへの復帰変異

留意点： ・現状の対象(①+②)から②を切り出す必要がある

・報告書では手続きの煩雑性が指摘されているが、運用では遺伝子の専門家による審査が行われている

・これまでに想定されていなかった遺伝子操作を伴う細胞医療(多能性幹細胞やダイレクトリプログラミング(※2))を①と②のどちらに整理するのが難しい

(※2) iPS細胞を介さずに目的の細胞を作り出す手法

II 細胞医療(①+②)は現行のまま、③のみ分けて管理する

特徴： ③は、②にはない特有のリスク(※3)がある

(※3) 排出に伴う第三者伝搬、生殖細胞への遺伝子改変、免疫毒性

留意点：現状①②においてははないが、今後③に近いリスクを抱える技術が存在しうる

細胞医療と遺伝子治療の法的枠組み

		対象技術	研究	診療
再生医療等 ※「等」は細胞治療	①細胞 例：iPS細胞を心筋細胞に分化させヒトに移植	II	再生医療等 安全性確保法	
			②細胞・遺伝子 (<i>ex vivo</i> 遺伝子治療) 例：体外でリンパ球（細胞）に遺伝子改変を施し、ヒトに移植	I
③遺伝子 (<i>in vivo</i> 遺伝子治療) 例：ウイルスによって遺伝子を体内に導入し、タンパク質を発現させる	遺伝子治療等 臨床研究指針 ・ 臨床研究法	規制なし		
遺伝子治療等 ※「等」は予防				

遺伝子治療(*in vivo*)に対する法的枠組みについて ワーキンググループでご議論いただきたい論点

■遺伝子治療に求められる手続きの検討について

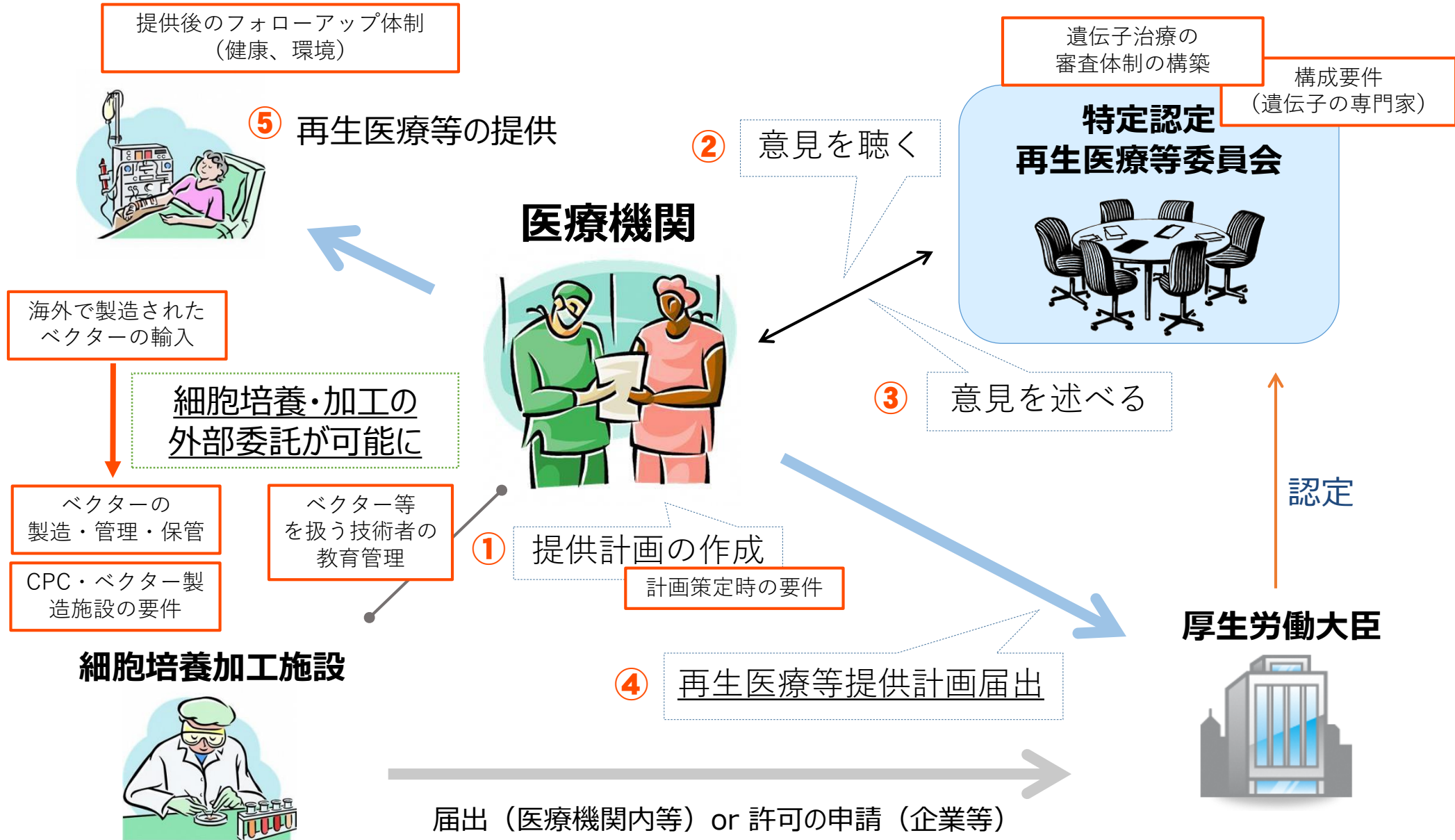
- ・現在までに、再生法下で行われた *ex vivo* 遺伝子治療の臨床研究は3件（※1）であり、全て遺伝子の専門家が含まれる適切な特定認定再生医療等委員会で審査が行われた
- ・これまで検討されてきた遺伝子治療特有の要件（※2）をもとにすると、どのような審査体制がよいか

（※1）「家族性（又は先天性）LCAT欠損症患者に対するLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞（CGT-HPAC-LCAT）の自家移植による遺伝子治療」、「CD19陽性急性リンパ性白血病に対するpiggyBacトランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞療法」、「CD19特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた再発・難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究」

（※2）使用するベクターの安全性確保対策や特定認定再生医療等審査委員会の構成要件（ベクター製造等や遺伝子治療の識者）など

遺伝子治療の提供において求められる手続き（案）

※ 朱枠内は遺伝子治療において特に留意すべき手続き



- 日本では、遺伝子組み換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）が平成15年に制定されている
- ベクターとして遺伝子組み換え生物等を用いた遺伝子治療の実施にあたっては、カルタヘナ法に基づく第1種使用（開放系での使用）規程の厚生労働大臣による承認の際、学識経験者に意見を聴かなければならない
- 遺伝子治療については、①第1種使用規程の審査に加えて、②研究計画の審査も必要であった。
- 審査手続きの合理化を図るため、①カルタヘナ法の審査について、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の結果をもって学識経験者の意見とし、部会で再度審議することはせず、結果を報告することとされた（右図）。
- 平成28年7月1日以降に申請された遺伝子治療から適用されている

	in vivo 遺伝子治療	ex vivo 遺伝子治療
適用法令等	① カルタヘナ法 ② 遺伝子治療等臨床研究に関する指針	① カルタヘナ法 ② 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
審議の場	① 【審議】 遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会 ↓ 【報告】 再生医療等評価部会 ② 【審議】 遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会 ↓ 【審議】 再生医療等評価部会	① 【審議】 遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会 ↓ 【報告】 再生医療等評価部会 ② 【審議】 認定再生医療等委員会（医療機関に設置） ↓ 【審議】 再生医療等評価部会

