

# 遺伝子治療(*in vivo*)に対する法的枠組みについて 特別研究班での検討

## 1. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

遺伝子治療・関連技術を「最終的にタンパク質等の発現もしくは発現制御を行うこと」を目的としている技術と定義した上で、どのようなモダリティ（細胞への導入法）でどのような技術を用いて行うのかという視点に基づいて分類を行い、技術と安全性の観点から対象範囲を検討した。

## 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

細胞医療（*ex vivo* 遺伝子治療以外）、*ex vivo* 遺伝子治療、*in vivo* 遺伝子治療において、それぞれに想定される安全性の考慮事項とリスク対応を比較した上で、従来の枠組みと *in vivo* 遺伝子治療を対比すべきか、または *ex vivo* 遺伝子治療と *in vivo* 遺伝子治療を遺伝子治療として同一の枠組みで管理する枠組みを構築すべきかについて検討した。

## 3. 遺伝子治療に求められる手続きについて

現行の再生法において細胞医療に求められる手続きのスキームを参考に、*ex vivo* 遺伝子治療、*in vivo* 遺伝子治療の審査を実施する委員会の要件及び審査体制、ウイルスベクターの製造・管理や取扱い業者に求められる要件、患者への投与後のフォローアップ体制について検討した。

# 遺伝子治療技術・関連技術のイメージ図

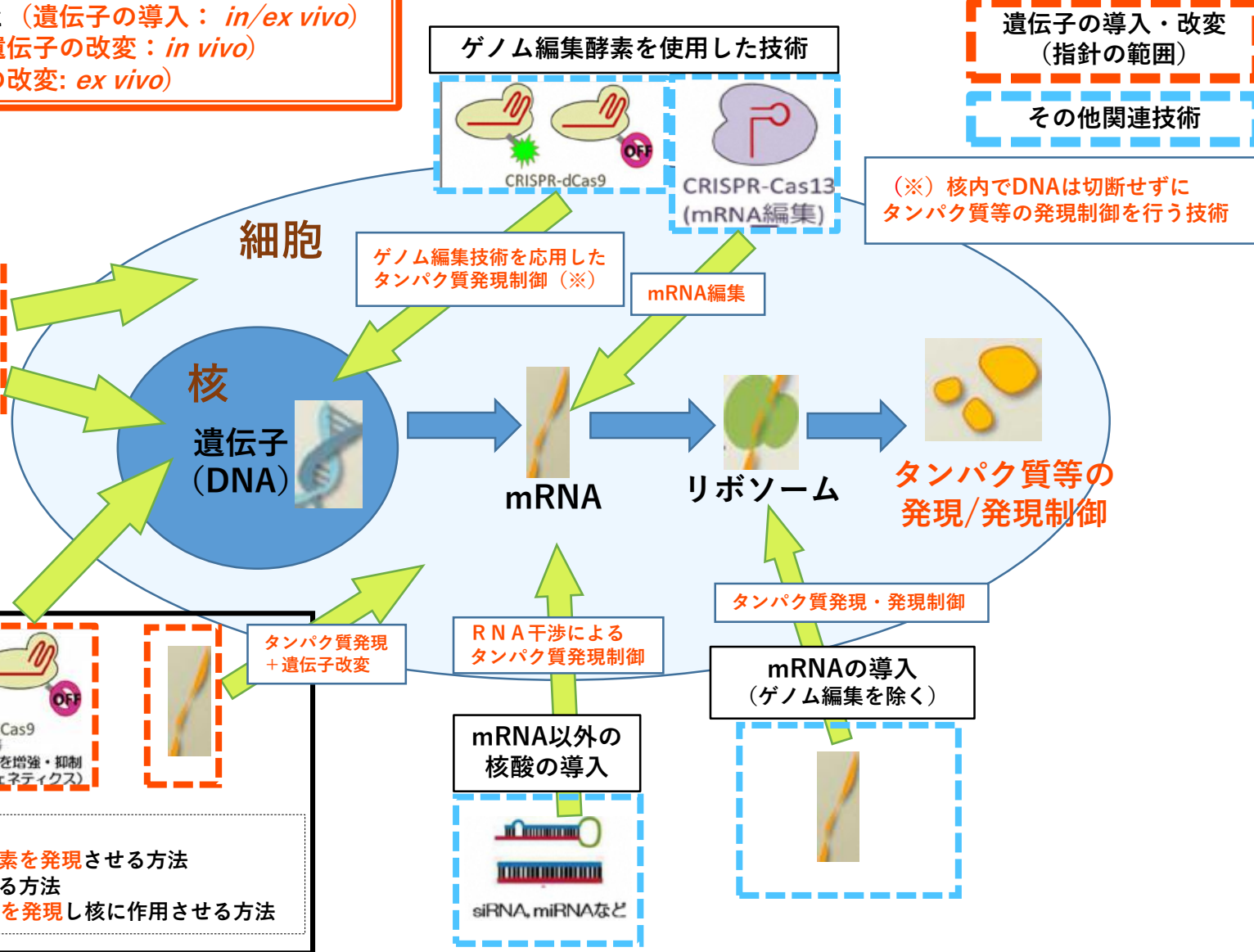
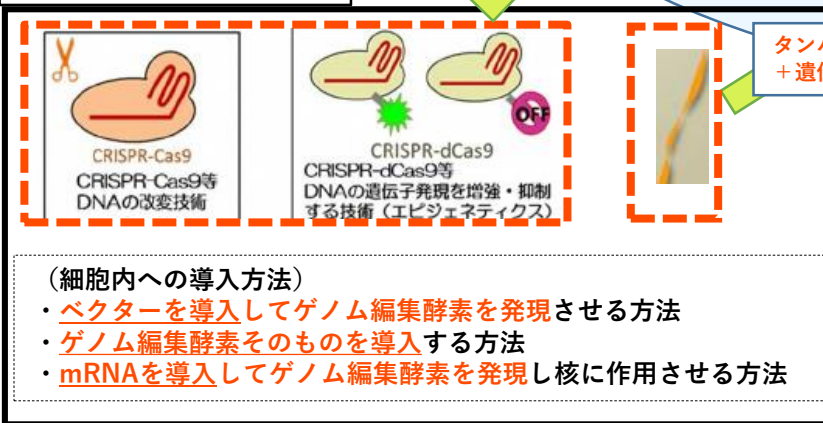
## 遺伝子治療等の定義 (遺伝子治療等臨床研究指針)

- 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

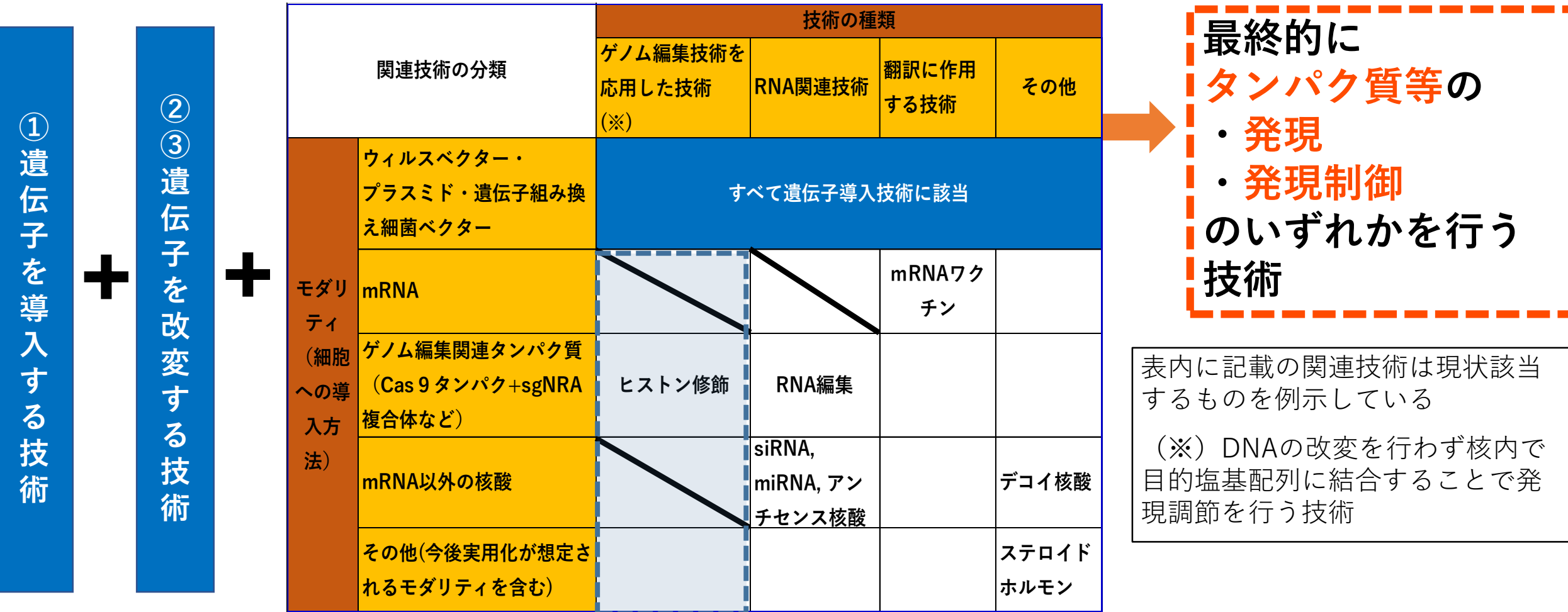


### ②, ③ 遺伝子改変技術



## 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*)

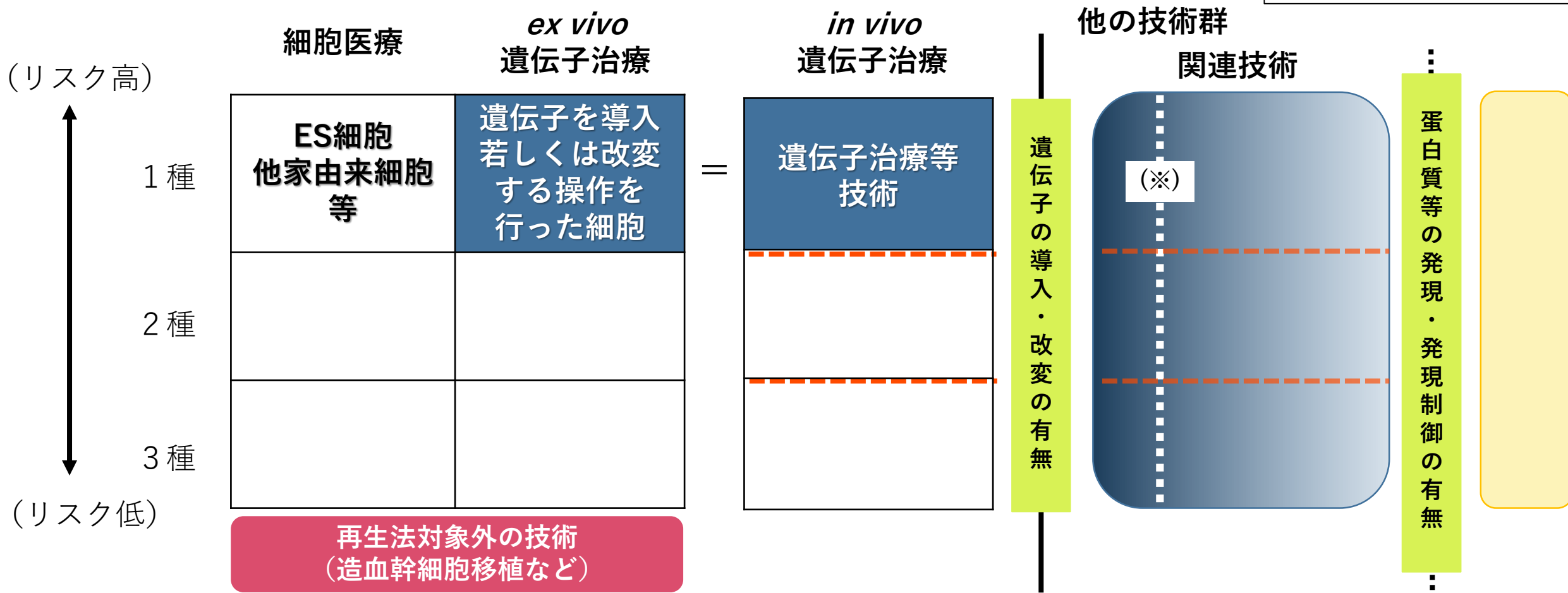


表内に記載の関連技術は現状該当するものを例示している

(※) 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



- ・ 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における議論の整理 (案)

## 1. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

【論点】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。

【議論】現行の遺伝子治療臨床研究指針では、「遺伝子の導入又は改変を行う技術」が「遺伝子治療等」技術と定義されており、*in vivo*遺伝子治療を含む。法改正の対象として、同指針の対象とする「遺伝子治療等」とともに、「関連技術」として、遺伝子の導入又は改変を行わないが、タンパク質の発現もしくは発現制御を行う技術について検討を行った。

「遺伝子治療等」の*in vivo*遺伝子治療については法の規制がかかっていないため、法の対象とする。また、「関連技術」は、技術の種類として①「ゲノム編集技術を応用した技術」、②「RNA関連技術」、③「翻訳に作用する技術」、④「その他」に分類できる。このうち、①「ゲノム編集技術を応用した技術」は、「遺伝子治療等」技術との近似性が高く、これに準じた同等の「未知のリスクを有する技術」に該当し、法の対象とすることが妥当である。それ以外は、「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様々で、技術群として明確な切り分けが困難であり法の対象に含めることは妥当ではない。



### 整理 (案)

遺伝子治療等臨床研究指針で定義する*in vivo*遺伝子治療を含めた「遺伝子治療等」技術を法の範囲に含める。「関連技術」については、「遺伝子治療等」技術とリスクが近似する「ゲノム編集技術を応用した技術」を法の対象範囲とする。

# 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における議論の整理 (案)

## 1. 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

【論点】 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関連技術で「遺伝子治療等」技術と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。

【議論】 ①「ゲノム編集技術を応用した技術」以外の「関連技術」、すなわち②「RNA関連技術」、③「翻訳に作用する技術」、④「その他」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、技術群としての明確な切り分けは難しい。

「関連技術」は、遺伝子の細胞への導入方法（モダリティ：「mRNA」「ゲノム編集関連タンパク質」「mRNA以外の核酸」「その他」）によっても細分化される。このような「関連技術」の中には、今般の技術的革新に伴い今後急速に普及する技術も含まれることから、「遺伝子治療等」技術と技術的に近似し、リスクも同等と考えられる技術を迅速に法の対象範囲に含められるような仕組みが必要である。



### 整理 (案)

今後の遺伝子治療及び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ものに対しても、迅速に対応できる法体系とできないか検討するべきである。

# 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における議論の整理 (案)

## 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

【論点】 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。

【議論】 「遺伝子治療」として②+③を同一の枠組みで整理する場合、②③のがん化、免疫原性、ベクターの増殖性ウイルスへの復帰変異といった共通するリスクを同一の枠組みで管理できるが、現状「細胞医療」(①+②)として管理されている②を切り出して新たな規制体系に入れる必要がある。さらにこれまで想定されていなかった遺伝子操作を行う細胞医療 (多能性幹細胞やダイレクト・リプログラミング) を①と②のどちらに整理するのが難しい。

現行の細胞医療 (①+②) に③を加えるという枠組みで整理する場合、現行の細胞医療の規制の枠組みを変える必要がなく影響が小さい。また、③は全身投与に伴う生体内分布や生殖細胞への影響、第三者への伝播リスクなど特有のリスクがあることを踏まえた手当ができる。一方で、今後、細胞医療においても③に近いリスクを抱える技術が存在するということが懸念されるが、その技術を想定した規制の枠組み (*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続きを課すなど) を予め設けることによって対応可能である。



### 整理 (案)

- 従来の「細胞医療 (①+②)」の枠組みに加え、*in vivo* 遺伝子治療のリスクに着目した新たな規制を整備する。
- また細胞医療にも *in vivo* 遺伝子治療に近いリスクを抱えた技術が今後出現する場合に備え、例えば、*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続きを課すなどその技術を想定した規制の枠組みを予め設けておく。

		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			
遺伝子治療等 ※「等」は予防	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(*in vivo*)に対する法的枠組みについて

## ワーキンググループにおける議論の整理 (案)

### 3. 遺伝子治療に求められる手続きについて

【論点】 遺伝子治療特有のベクターの安全性確保対策、特定認定再生医療等審査委員会の構成要件をもとにすると、どのような審査体制がよいか。

【議論】 *in vivo* 遺伝子治療の審査を実施する委員会の要件および審査体制、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱い業者に求められる要件、患者への投与後のフォローアップ体制で求められる要件について検討を行った。

*in vivo* 遺伝子治療及びそれと同等のリスクを有する *ex vivo* 遺伝子治療の審査には、その品質や安全性の評価においてウイルスベクターや遺伝子治療の人への影響について識見を有する者の意見が重要な意味をもつことから、その専門家の参画を委員会構成要件として明記することが求められる。患者への投与後は、遺伝子治療後に染色体への影響が懸念される場合、長期経過観察が必要である。

また、遺伝子治療におけるウイルスベクター等の製造、管理、適用については遺伝子組換え技術としての要件が必要となり、CPCでは従来の細胞製造の要件に加えて封じ込めの対応が必要である。その製造や臨床適用ではカルタヘナ法に基づいた対応が求められる。カルタヘナ法の手続きについては、遺伝子治療の提供において求められる手続きと重複しない審査とするべきである。

#### 整理 (案)

現行の再生法の手続きを前提とし、審査を行う委員会、遺伝子治療を提供する医療機関、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱い業者において、遺伝子治療の提供に必要な手続きを求める。例えば、委員会には、「組換えDNA技術を用いたウイルスベクター製造等の組換え生物の取扱いについて識見を有する者」及び「遺伝子治療の人への影響について十分な科学的知見及び識見を有する者」の参画を求めるなどが考えられる。また、カルタヘナ法の手続きについては、遺伝子治療の提供において求められる手続きと重複しない審査とするべきである。

# 遺伝子治療(*in vivo*)に対する法的枠組みについて

## 議論の整理 (案) 再掲

### 法の対象とする遺伝子治療技術の範囲について

- 遺伝子治療等臨床研究指針で定義する *in vivo* 遺伝子治療を含めた「遺伝子治療等」技術を法の範囲に含める。「関連技術」については、「遺伝子治療等」技術とリスクが近似する「ゲノム編集技術を応用した技術」を法の対象範囲とする。
- 今後の遺伝子治療及び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ものに対しても、迅速に対応できる法体系とできないか検討するべきである。

### 細胞医療と遺伝子治療の法的枠組みのあり方について

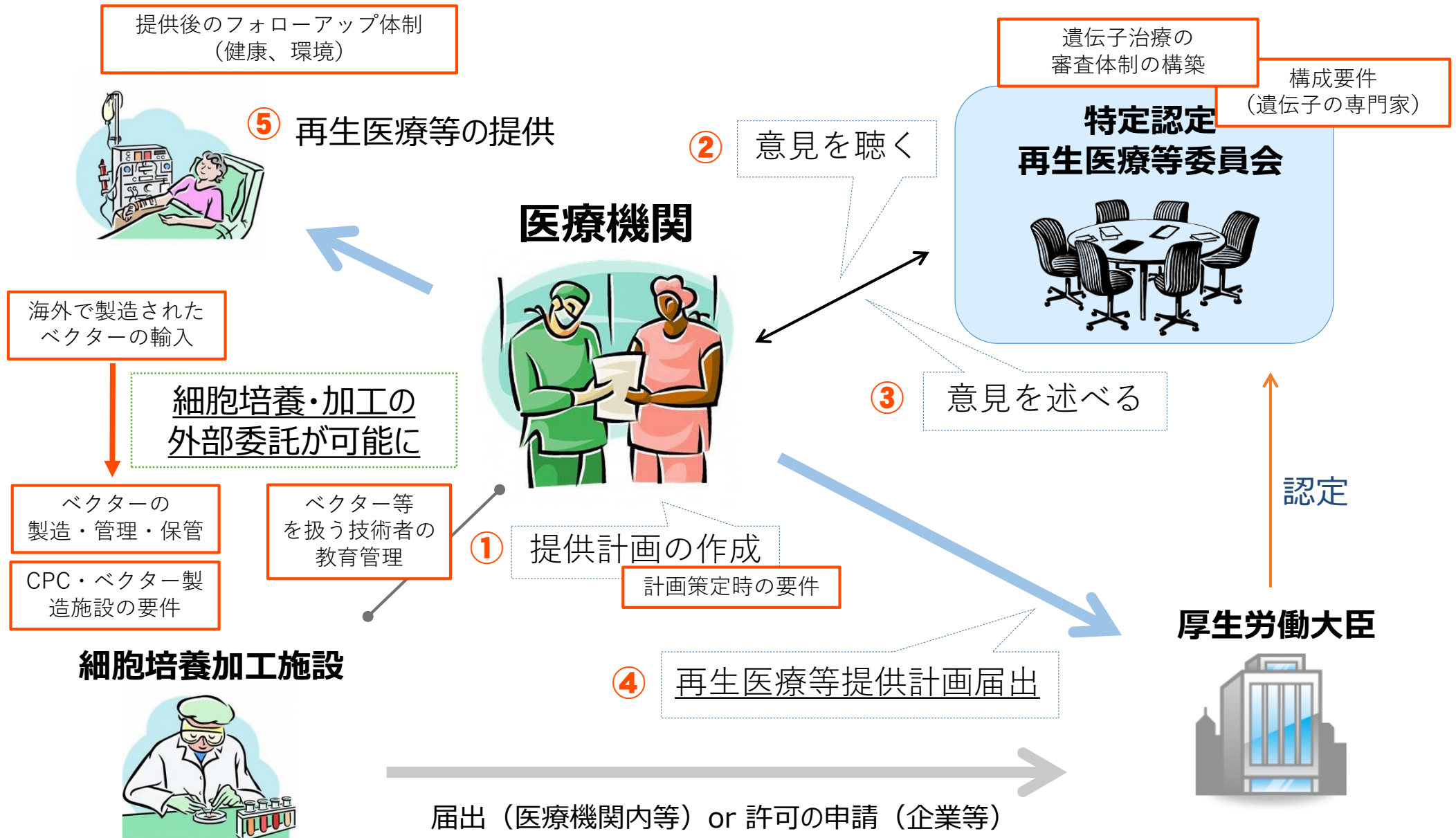
- 従来の「細胞医療 (①+②)」の枠組みに加え、*in vivo* 遺伝子治療のリスクに着目した新たな規制を整備する。
- また細胞医療にも *in vivo* 遺伝子治療に近いリスクを抱えた技術が今後出現する場合に備え、その技術を想定した規制の枠組みを予め設けておく。例えば、*in vivo* 遺伝子治療で求められるものと同等の手続きを課す。

### 遺伝子治療に求められる手続きについて

- 現行の再生法の手続きを前提とし、審査を行う委員会、遺伝子治療を提供する医療機関、ウイルスベクター等の製造・管理や取扱い業者において、遺伝子治療の提供に必要な手続きを求める。例えば、委員会には、「組換えDNA技術を用いたウイルスベクター製造等の組換え生物の取扱いについて識見を有する者」及び「遺伝子治療の人への影響について十分な科学的知見及び識見を有する者」の参画を求めるなどが考えられる。また、カルタヘナ法の手続きについては、遺伝子治療の提供において求められる手続きと重複しない審査とするべきである。

# 遺伝子治療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



# カルタヘナ法の概要

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html>)

## 目的

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保。

## 主務大臣による基本的事項の公表

遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表。

## 遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置

- ・第一種使用規程
- ・生物多様性影響評価書 を作成

### 第一種使用等

環境中への拡散防止措置を執ら<sup>ず</sup>に行う使用等

使用者

申請

厚生労働大臣  
環境大臣

意見聴取

学識経験者

承認

- ・使用規程に従い使用

- ・第一種使用規程を告示

※必要に応じてパブコメ

### 第二種使用等

環境中への拡散防止措置を執<sup>っ</sup>て行う使用等

リスク等の性質により区分

#### GILSP

特殊な培養条件下以外では増殖が制限されること、病原性がないこと等のため最小限の拡散防止措置を執ることにより使用等を行うことができるもの

#### カテゴリ-1

GILSP以外であって、病原性がある可能性が低いもの

#### カテゴリ-2

ヒトに感染させる可能性はあるが発症の可能性は少なく、予防対策及び有効な治療法があるもの

#### カテゴリ-3

ヒトに対し病原性があり、取り扱う際にかかなりの注意を必要とするが、感染・発症してもその危険度は、比較的<sup>低</sup>く、予防対策及び有効な治療法があるもの

#### 告示指定されている品目

省令で定められた**拡散防止措置**を執<sup>っ</sup>て使用等を行う  
(大臣確認不要)

#### 告示指定されていない品目 (新規品目等)

使用者が**拡散防止措置**を定め、大臣の確認を受けたのち、使用等を行う

拡散防止措置

使用者

申請

厚生労働大臣

確認

## その他

未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所要の規定を整備。

「臨床研究法」「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」「カルタヘナ法（第一種使用等）」に基づく規定内容の違い

## 遺伝子指針

臨床研究法の成立を受け、  
遺伝子指針を改正（点線→実線へ）

再生医療等評価部会で承認  
（平成31年1月）

施行  
（平成31年2月）

- 有害事象発生の手続
  - 研究との因果に関わらず大臣報告が必要
- 試料及び情報、倫理審査の資料を長期保存
  - 臨床研究法が5年であるのに対し、10年の保存を規定
- 海外へ試料及び情報を提供する際の手続
- 研究の実施や研究計画書変更にあたり、厚生労働大臣に意見を求める手続

- インフォームドコンセントの手続
- 個人情報等の取り扱い
- 利益相反の管理
- モニタリング及び監査 等

## カルタヘナ法

### ○生物多様性影響評価書

- 宿主情報
- 遺伝子組換え生物等の調整・使用等に関する情報
  - 供与核酸・ベクターの情報
  - 調整方法
  - 形質発現の安定性 等
- 生物多様性影響の評価
  - 他の微生物を減少させる性質
  - 有害物質の産出性
  - 核酸を水平伝達する性質 等

- 認定臨床研究審査委員会による審査意見業務
- 研究資金等の提供に関する契約の締結及び情報等の公表 等

※カルタヘナ第一種使用等申請と遺伝子指針の審査については、同一の審議体（遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会）で行っている。

# ウイルスベクター製造に係る施設要件

法令	内容
再生法	構造設備（法第42条）：構造、作業所、作業室、作業管理区域、清浄度管理区域、無菌操作等区域、貯蔵設備、試験検査
	製造管理・品質管理（法第44条）：品質リスクマネジメント、施設管理者、職員、特定細胞加工物標準書、手順書、製造管理、品質管理、特定細胞加工物の取扱い、検証又は確認、品質の照査、変更の管理、逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、重大事態報告等、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理
カルタヘナ法	第二種使用に当たって執るべき拡散防止措置※1, ※2 ・省令で定められている場合（法第12条） ・省令で定められていない場合（法第13条第1項）

※1. 平成16年財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号「遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」

※2. 薬食発第0219011号厚生労働省医薬食品局長通知「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置について」

【参考】「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」において投与される物質は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第17条もしくは「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第25条において求められる水準に達している施設（品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所）、または再生医療等安全性確保法で認定・届出した細胞培養加工施設において製造された物質に限る、とされている

## 3. 遺伝子治療提供にあたって求められる手続き

**【現状】** 遺伝子治療の提供にあたっては、カルタヘナ法に基づき、施設外の大気・水・土壌への遺伝子組換え生物等の拡散を防止したり（第二種使用等）、開放的な環境での遺伝子組換え生物等使用についての措置（第一種使用等）を執ることが義務づけられている。

- ウイルスベクターの製造・管理を行う施設 及び
- ウイルスベクターの残存等が想定される細胞医療（*ex vivo*遺伝子治療を含む）における細胞培養加工施設
  - 第二種使用等に基づく措置を執る。  
具体的には関係法令等に基づく「拡散防止措置」を定め主務大臣に申請する。
- 患者への投与を行う医療機関
  - 第一種使用等に基づく措置を執る。  
具体的には「生物多様性影響評価書」とあわせて「第一種使用規程」を定め主務大臣に申請する。

### 3. 遺伝子治療提供にあたって求められる手続き

#### 論点①

ウイルスベクターの製造や、ウイルスベクターの残存等が想定される技術を用いる施設では、再生法上、追加的に求める要件はあるか

#### 論点②

ウイルスベクターを使用する医療機関では、再生法上、追加的に求める要件はあるか