

第 23 回再生医療等評価部会	資料
平成 29 年 11 月 15 日（水）	4

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の改定について

1. 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」での検討経過について
 - （１）検討事項（資料 4－1－1）
 - （２）改正の方向性（資料 4－1－2）
2. 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」の検討課題の追加について（資料 4－2）

第 23 回再生医療等評価部会	資料
平成 29 年 11 月 15 日（水）	4－1－1

（第 5 回見直し委員会（平成 29 年 10 月 30 日）会議資料）

検討事項（案）（3 訂版）

1 ゲノム編集技術による治療等は、遺伝子治療等として指針の適用範囲とすべきではないか。

2 1 で「適用範囲とすべき」とした場合、以下のような点を検討すべきではないか。（次の頁へ続く。）

- （1）用語の定義について
- （2）研究計画書の記載事項・内容について
- （3）倫理審査委員会の構成要件について
- （4）新規性の判断について
- （5）試料及び情報等の保管期間について

(1) 「遺伝子治療等」、「最終産物」の定義等について

- 現在の「遺伝子治療等」、「最終産物」の定義等は、組換え遺伝子、ウイルスベクター等を投与することを前提としており、それ以外（ゲノム編集用酵素用に mRNA、タンパク質、ガイド RNA 用にオリゴ RNA、塩基の書き換え用にオリゴ DNA）を投与する場合があるゲノム編集技術による治療等の全体を包含しないのではないか。
- 切断活性が無い人工制限酵素により、ゲノム DNA の塩基配列を変異させずに目的の遺伝子発現を制御する手法は定義に含めるべきか。
- iPS 細胞にゲノム編集をおこなう臨床研究は定義に含めるべきか。

①遺伝子治療等の定義について

<現状>

「遺伝子治療等」：疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること。

②最終産物の定義について

<現状>

「最終産物」：被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれた DNA 又はこれを含むウイルスその他の粒子等（「組換え遺伝子等」）。

③品質等の確認について

<現状>

遺伝子治療等臨床研究に使用される遺伝子その他の人に投与される物質については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令若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又は再生医療等の安全性の確保等に関する法律に定められている規定により製造され、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限るとされている。

遺伝子治療等の定義について

	技術の内容	DNAの切断	特定のDNA配列の改変	エピジェネティクスへの作用	委員会のご意見
現在の定義	遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する	—	—	—	現在の定義では、ゲノム編集技術への対応不可な場合（例えば、Cas9酵素のmRNAやタンパクを使用する場合）がある。
ゲノム編集技術	ゲノムの狙ったDNA配列を認識する部分と、そこを特異的に切断する人工の核酸分解酵素からなるものを用い、細胞の持つDNA修復機構を利用し、切断による遺伝子の不活化又は、切断箇所への人工のDNA断片の挿入により、DNA配列の改変を行う技術をもちいるもの	あり	あり	なし	DNA配列の改変を行う技術は、安全性の観点（オフターゲット効果など）から、遺伝子治療等の定義に含めるべきである。
	DNAを切断しないタイプの酵素を使用することによって、例えば、デアミナーゼを使用することにより点変異、リコンビナーゼを使用することによって組み換えを行うことによって、特定のDNA配列の改変を行うもの				
	DNA配列の変化を伴わず、染色体の変化によって遺伝子発現を制御するシステム（エピジェネティクス）に作用する技術のうち、特定のDNAの修飾（メチル化／脱メチル化）を行う技術を用いるもの			あり（特定のDNAの部位を修飾）	DNA配列を改変しないものの、特定のDNAの修飾（メチル化／脱メチル化）を行っており、遺伝子治療等としても違和感はなく、また安全性上の観点（オフターゲット効果やDNAの切断の可能性の懸念）から遺伝子治療等の定義に含めるべきである。
	DNA配列の変化を伴わず、染色体の変化によって遺伝子発現を制御するシステム（エピジェネティクス）に作用する技術のうち、特定の遺伝子発現を制御するための、ヒストン修飾（アセチル化／脱アセチル化、メチル化／脱メチル化）を行う技術を用いるもの	なし	なし	あり（特定のヒストンの部位を修飾）	特定の遺伝子発現を制御するための、ヒストン修飾（アセチル化／脱アセチル化、メチル化／脱メチル化）については、 □遺伝子治療等という言葉の観点で考えると、直接DNAに作用しないため、必ずしも遺伝子治療等とはいえないものの、Cas9酵素の代わりにとのような酵素を使用するか（DNAを修飾する酵素を使用するか、ヒストンを修飾する酵素を使用するか）によって遺伝子治療等への該当の有無が変化することは適切ではなく、また、特定の遺伝子の発現を制御するという点から、遺伝子治療等という範囲でこの指針において取り扱うことも可能である。 □安全性の観点で考えると、ヒストン修飾の状態が継続性のあるものかどうかによって、遺伝子治療等への該当性を判断するという考え方もあるが、それが一過期的か、継続的かは、実際に検査しなければわからないため、そのような観点で、遺伝子治療等の定義の境界を決めることは困難である。しかしながら、DNAを切断しないときもCas9酵素を使用したとしても、DNAを本当に切断しないのかどうか現時点で明らかではなく、オフターゲットも含め、安全性上の課題も残っている。 一方で、海外の規制との整合性も考慮すると、現時点で明確な形では、定義に含めた書き方を行うべきではないと考えられる。 以上のことから、指針の定義の中では、ヒストン修飾の指針への該当性は明確にせず、当面は、通知等により、遺伝子治療等の定義の中に含める運用とし、知見を積み重ねて、最終判断するのが適切ではないか。

なお、ゲノム編集技術は、日々進歩しているため、固定的に指針の中でそれを定義し、ゲノム編集技術という言葉を用いて、改正の趣旨を説明することが適切である。

また、ゲノム編集技術に問わず、現在想定外の技術まで取り込んだ形で定義することは難しいため、今後、遺伝子治療等の定義から外れる新たな技術が登場した際には、その都度、検討し、必要に応じ指針の改訂を行うことが必要である。

また、疾病の治療や予防を目的として、iPS細胞又はiPS細胞から分化させた細胞に対してゲノム編集を行った後に人に投与する場合も遺伝子治療等に含まれる。

(参考 1) 現指針における遺伝子治療等への該当性

	現指針 への該 当性	対象外の理由	備考
自然変異型腫瘍溶解性ウイルス	対象外	組換え技術を用いないため	研究機関からの要請により、国の審査委員会で安全性評価を行うことは可能。 (平成 28 年 2 月 15 日、指針 Q&A)
遺伝子組換え腫瘍溶解性ウイルス	対象		
核酸医薬品 (アンチセンス核酸、siRNA)	対象外	組換え技術を用いないため	ただし、遺伝子治療用ベクターに組み込み、標的細胞の転写・翻訳機構を利用して、治療・予防効果が期待される核酸等を発現させる臨床研究は、対象となる。 (平成 28 年 2 月 15 日、指針 Q&A)
mRNA 製剤 (がんワクチンなど)	対象外	組換え技術を用いないため	ただし、配列の変更や別の遺伝子の部分配列を挿入する等の加工を行う場合は、個別の判断が必要。 (平成 28 年 2 月 15 日、指針 Q&A)
DNA ワクチン	対象		平成 27 年改正にて 1 次予防も対象となり、また、遺伝子治療用ベクターを用いるため。
iPS 細胞 (遺伝子導入を行う場合)	対象		再生医療安全確保法の第一種再生医療等に該当し、特定認定再生医療等委員会で審査。
DNA メチル化酵素阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、アルキル化剤など	対象外	組換え技術を用いないため	

(参考 2)

ex vivo 遺伝子治療等臨床研究については、定義等の総則のみが適用される。

第三 適用範囲

一 適用される研究

この指針は、我が国の研究機関により実施され、又は日本国内において実施される遺伝子治療等臨床研究を対象とする。

ただし、第十二から第三十四までの規定は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に定める治験に該当する遺伝子治療等臨床研究及び遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する遺伝子治療等臨床研究については、適用しない

(2) 現在の研究計画書の記載事項・内容及びその添付資料は、組換え遺伝子、ウイルスベクター等の投与することを前提としたものであり、ゲノム編集技術による治療等を行う場合も想定した内容とする必要はないか。

①研究計画書の記載事項について

<現状>

指針の他、詳細は、平成 27 年 8 月 12 日付け厚生科学課長通知「遺伝子治療等臨床研究に関する指針について」の別表 1・別表 2、別表 1 の別添に記載されている。

研究計画書に記載しなければならない事項 (31 項目)

研究計画書の記載事項 (抜粋)

- ⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法
 - (1) 開発の経緯
 - (2) 導入する遺伝子
 - (3) 遺伝子の導入方法
 - (4) 被験者に投与する最終産物の組成
- ⑨ 特性解析と品質試験
- ⑩ 被験者への投与に用いられる特殊な機器及び医療材料
- ⑪ 非臨床試験における安全性及び有効性の評価
 - (1) 臨床的有効性を予測するための試験
 - (2) 生体内分布
 - (3) 非臨床試験における安全性の評価
 - (4) 非臨床試験の成績の総括

※⑧から⑪の記載に当たっては、施行通知の「遺伝子治療等臨床研究計画書に係る品質及び安全性に関する評価項目の記載における留意事項について」を参照し、記載することとなっている。

研究計画書に添付しなければならない資料 (6 項目)

研究計画書の添付資料 (抜粋)

6 その他必要な資料

- (1) 類似の遺伝子治療等臨床研究の成果
- (2) ベクターの全塩基配列
- (3) ベクター作製方法に関する詳細な情報
- (4) ベクターの試験成績書 (ベクターの品質試験やベクターの安全性試験を含む。)
- (5) 遺伝子導入細胞の詳細な調製方法 (培地、培養方法等の資料や遺伝子導入細胞の試験成績を含む。)
- (6) 個人情報取扱実施規程

※1 本項目（項目（2））の検討の進め方について

これらの技術的かつ細目的な内容について、本専門委員会で検討することは効率的でないため、まずは、山口委員長のもとに別途研究班を組織し、本専門委員会での議論も踏まえつつ、研究計画書の記載事項・内容及びその添付資料について案を作成し、それを元に本専門委員会で検討を行う。

※2 本項目の検討に当たっての関連意見（第1回、第2回専門委員会でのご意見）

重要な技術的問題点として、全ての細胞で目的の変異が導入されない「モザイク」や目的としないゲノム DNA 部位に変異が入る「オフターゲット」がある。モザイクが許容できるかどうかについては、治療の目的に照らして考える必要がある。また、非相同末端再結合によるゲノム修復は制御が困難で予測不能な変異が生じ、相同組換え修復では任意の変異を誘導できるが効率が悪い。このため、相同組換え修復による臨床研究はまだ実施されていない。

しかしながら、Homology-Independent Targeted Integration (HITI) 法では、非相同末端結合を利用した遺伝子ノックインにより、非増殖細胞で効率よく遺伝子編集を行うことが可能である。この手法により、幹細胞をとりだして遺伝子を入れて体内に戻すという *ex vivo* の手法ではなく、直接投与による *in vivo* での疾病の治療が可能となるが、今後いかにオフターゲットを減らせるかが課題である

（３）倫理審査委員会の構成要件として、ゲノム編集技術の専門家を含めるべきか。

①倫理審査委員会の構成と成立要件について

<現状>

倫理審査委員会の構成及び成立要件は、研究計画書の審査等の業務を適切に実施できるよう、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。

- ① 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家及び遺伝子治療等臨床研究の対象となる疾患に係る臨床医が含まれていること。
- ② 法律に関する専門家及び生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有する者を含めて構成されるものであること。
- ③ 被験者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること。
- ④ 倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること。
- ⑤ 男女両性で構成されていること。
- ⑥ ５名以上であること。

<委員会意見>

現在の遺伝子治療等の定義の範疇の技術においても、様々な技術があり、必要があれば、審議する内容に応じて、適切な専門家の意見を聴くなどの運用がなされている。

ゲノム編集技術においても様々な技術があり、固定的にゲノム編集の専門家を委員に含めるという要件を課すとかえって倫理審査委員会の運営に支障を来すことが考えられるため、固定的な委員としてではなく、必要に応じて、当該審査案件に関連する技術についてのゲノム編集の専門家の意見を聴くという運用が適切である。

したがって、現在の規定の変更は不要である。

（４）遺伝子治療等臨床研究を新規性ありと判断し、厚生科学審議会の意見を聴く場合はどのような場合か。

①新規性の判断について

<現状>

当該遺伝子治療等臨床研究が、次に掲げる事項のいずれかに該当する場合には新規性ありと判断し厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

- ① 組換え遺伝子であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。
- ② 新規の疾病を対象としていること。
- ③ 新規の遺伝子治療等の方法を用いていること（①又は②に該当するものを除く。）。
- ④ その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。

※本項目（項目（４））の検討の進め方について

この項目は（２）の技術的な内容と関連するため、（２）と同様、山口委員長のもとに別途研究班を組織し、本専門委員会での議論も踏まえつつ、研究計画書の記載事項・内容及びその添付資料について案を作成し、それを元に本専門委員会で検討する。

（５）研究に係る試料及び情報等の保管期間は、最終産物については一定期間保管、被験者に最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等については 10 年以上の必要とされる期間保存することとなっているが、このままでよい。

①研究に係る資料及び情報等の保管について

<現状>

研究責任者は、被験者が将来新たに病原体に感染した場合等に、その原因が遺伝子治療等臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終産物を一定期間保管するとともに、当該被験者に最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等について、総括報告書を研究機関の長及び総括責任者に提出した日から少なくとも 10 年以上の必要とされる期間保存するものとする。また、研究機関の長は、当該期間、最終産物等が適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。

<委員会意見>

現在、最終産物については一定期間保管、当該被験者に最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等については総括報告書を研究機関の長及び総括責任者に提出した日から少なくとも 10 年以上の必要とされる期間保存とされており、画一的な年限ではなく必要な期間保管することとなっている。これまでの遺伝子治療等の技術と比べて、ゲノム編集技術において、現在の規定以上に最低限の保管期間を延長するなどの措置をとるべき特別な理由は見当たらない。したがって、現在の規定の変更は不要である。

第 23 回再生医療等評価部会	資料
平成 29 年 11 月 15 日（水）	4－1－2

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」改正の方向性について

（現時点での方向性を示したものであり、今後の議論と法令審査により文言は変更される。）

改正の方向性	現行
「遺伝子治療等」の定義（第二の一）	
この指針において「遺伝子治療等」とは、 <u>疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること、及び特定の塩基配列を標的として人の遺伝子を改変すること又は遺伝子を改変した細胞を人の体内に投与すること</u> をいう。	この指針において「遺伝子治療等」とは、 <u>疾病の治療や予防を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること</u> をいう。
「最終産物」の定義（第二の十六）	
この指針において「最終産物」とは、 <u>被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれたDNA及びこれを含むウイルスその他の粒子（以下「組換え遺伝子等」という。）</u> 、又は <u>特定の塩基配列を標的として遺伝子を改変するために用いるタンパク質若しくは核酸等</u> をいう。	この指針において「最終産物」とは、 <u>被験者に投与する最終的に作製された疾病の治療又は予防のための遺伝子が組み込まれたDNA又はこれを含むウイルスその他の粒子（以下「組換え遺伝子等」という。）等</u> をいう。
生殖細胞等の遺伝子治療等臨床研究の禁止（第七）	
<u>第七 生殖細胞等を対象とする遺伝子治療等臨床研究の禁止等</u> 人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。） <u>を対象とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚に対して遺伝的改変を行うおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない。</u>	<u>第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止</u> 人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であって、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。） <u>の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療等臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたらすおそれのある遺伝子治療等臨床研究は、行ってはならない。</u>

研究計画書の記載事項（第十八）	
①～⑦ （略） ⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 (1) 開発の経緯 (2) 導入する遺伝子 (3) 遺伝子の導入方法 (4) 被験者に投与する最終産物の組成 ⑨ 遺伝子の改変に用いるタンパク質又は核酸等の情報 (1) 開発の経緯 (2) 導入するタンパク質や核酸等 (3) 遺伝子の改変の方法 (4) 被験者に投与する最終産物の組成 ⑩～③② （略）	①～⑦ （略） ⑧ 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 (1) 開発の経緯 (2) 導入する遺伝子 (3) 遺伝子の導入方法 (4) 被験者に投与する最終産物の組成（新設） ⑨～③① （略）
厚生労働大臣の意見における新規性の判断（第二十四の三）	
厚生労働大臣は、二の規定に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療等臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療等臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。 ① 組換え遺伝子等であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。 ② 遺伝子の改変に用いられるタンパク質若しくは核酸等で新規のもの又は新規の遺伝子の改変方法を用いていること。 ③ 新規の疾病を対象としていること。 ④ 新規の遺伝子治療等の方法を用いていること（①、②又は③に該当する	厚生労働大臣は、二の規定に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療等臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療等臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。 ① 組換え遺伝子であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。（新設） ② 新規の疾病を対象としていること。 ③ 新規の遺伝子治療等の方法を用いていること（①又は②に該当するもの

ものを除く。）。 <u>⑤</u> その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。	を除く。）。 <u>④</u> その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。
--	--