

第4回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	資料 2
平成 29 年 10 月 2 日 (月)	

第1回「ゲノム編集技術を取り入れた遺伝子治療臨床研究における品質、安全性等に関する研究班」会議概要

場所:世界貿易センタービル WTC カンファレンスセンターRoomC

日時:平成 29 年9月1日 16:30~18:30

出席者:山口照英、荒戸照世、内田恵理子、小野寺雅史、尾山和信、谷憲三郎、高橋智(敬称略)

研究班での議論:

1. 遺伝子治療の定義について「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の記載をどのようにするべきか、またゲノム編集では遺伝子改変のみならず様々な遺伝子発現の制御のための遺伝子の修飾等が行われている。このような遺伝子の改変ではない修飾技術をどこまで遺伝子治療と考えるかを議論し、「見直し委員会」での議論の素案を提示する。
 - (ア) 見直し委員会で合意された意見にしたいが、タンパク質や mRNA 等を用いるゲノム編集など、これまで「遺伝子の導入」として定義されていた遺伝子治療には合致しない場合も含まれるよう定義にするべき。
 - (イ) ゲノム編集技術では遺伝子のノックアウトや相同組換えによる DNA の塩基配列の改変のみならず、ターゲット遺伝子の DNA のメチル化やヒストンアセチル化などエピゲノムの修飾によるゲノム発現の制御を行う開発も行われている。
 - (ウ) ゲノム編集技術を用いて特定遺伝子のエピジェネティックな変異を起こすことを目的とする場合、エピジェネティックな変異が一定期間持続することが想定され、またオフターゲットでのエピジェネティック変異のリスクもあることから遺伝子治療として評価をすべきではないか。(ただし、これらの技術が遺伝子編集技術として広く認知されているかは不明)

⇒ これについては見直し委員会で議論していただくための考え方を整理する。
 - (エ) 一方、ヒストンアセチル化などについては遺伝子の改変、修飾とは必ずしも言えないのではないか。

⇒ この点も見直し委員会で議論すべきで、そのための素案を提示
 - (オ) 指針本体での定義で、全てを説明することは難しいので、どこまでを遺伝子治療として含めるかについては、見直し委員会での議論を整理し、Q&Aにて説明するようにしてはどうか。
 - (カ) 定義については、エピジェネティックな修飾／編集技術を取り入れる案を見直し委員会へ提案することとしたい。

2. ゲノム編集技術について、計画書、別添等でどのように記載するか。すなわち従来の手法によらないゲノム編集による遺伝子治療について追記、あるいは変更案を議論した。
- (ア) 指針本体については、定義に加えて「最終産物」、第 18 研究計画書の記載事項⑧の次に、⑨ゲノム編集技術についての記載、第24「新規臨床研究の定義」等の記載提案について議論を行った。
- (イ) 研究計画書については、「遺伝子導入方法」「製法」「特性解析と品質評価」「その他必要な資料」の項に、ゲノム編集でタンパク質や mRNA 等を主として利用したケースについての記載を追記する。また最終製品は ex-vivo で改変した細胞ではなく、ex-vivo での改変に用いるベクターやタンパク質、mRNA 等になるような構成になっており、その点を踏まえた記載とする必要がある。
- (ウ) 別添については、「導入する遺伝子」の項に加えて、「遺伝子改変／修飾(編集)」の追記、「遺伝子導入の項」に同様の追記、ウイルスベクター以外の方法を用いて遺伝子導入を行うケースとしてプラスミドが挙げられていたが、タンパク質や mRNA 等を用いて遺伝子改変／修飾(編集)を行うケースの追記などが提案された。
3. 海外動向：FDA の動向は不明であるが、EMA は遺伝子治療ガイドラインの改定について Reflection Paper(RF)を発出している。具体的記載は無いが、ゲノム編集技術を取り込んだ遺伝子改変細胞のガイドラインを作成することとしている。またその簡単な定義として、”These tools use different starting materials and are able to achieve more specific genetic modifications than traditional vectors”の記載から従来の遺伝子導入に加えて、より特異的な遺伝子の改変という言葉で従来の技術との違いに言及されている。最終的にどのようなガイドラインが発出されてくるか、現時点では予測できないか、このような定義についても参考にすることが提案された。
4. 今後のスケジュール：
- 10 月に見直しの本委員会が 2 回開催されることから、見直し委員会で議論していただくべき定義等についてまず素案と複数の提案をまとめる。その議論の結果を踏まえて、WG での議論を継続し、来年 1 月くらいまでに数回の議論を行い、指針本体、研究計画、別添等の素案をまとめ見直し委員会に提案する。ただ、研究計画、別添については時間を要する可能性も有り、平行して議論を行うことも考慮する。
- 指針本体については、再生医療等評価部会やパブコメの日程も必要であり、その点も踏まえて検討をする必要がある。

(班会議資料より抜粋)

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」改定議論の「たたき台」

太字下線部のように記載を追加するイメージ

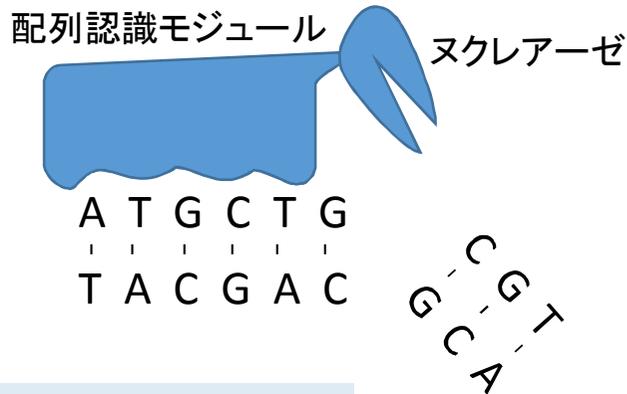
第二 用語の定義

- 一 この指針において「遺伝子治療等」とは、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、あるいは種々の方法により人の遺伝子を改変ないしはヒト細胞の遺伝子を改変して人体内に投与することをいう。

十六 この指針において「最終産物」とは、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(人又は人細胞の遺伝子を改変するために用いられる特別な活性を持つタンパク質や mRNA などが最終産物である場合も含む。)(以下「組換え遺伝子等」という。)等をいう。

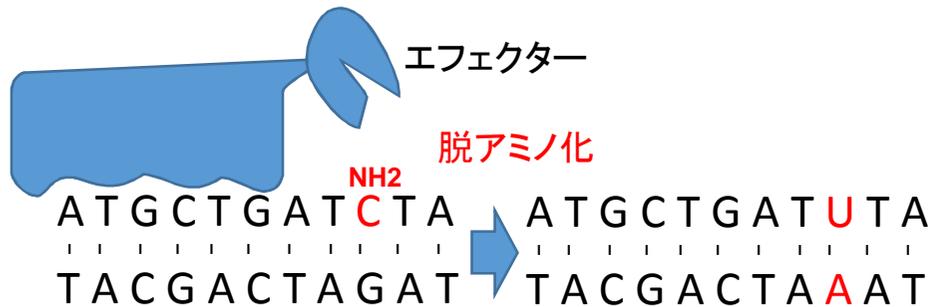
ゲノム編集の遺伝子治療としての定義及び遺伝子治療の範囲

ゲノム編集による遺伝子切断



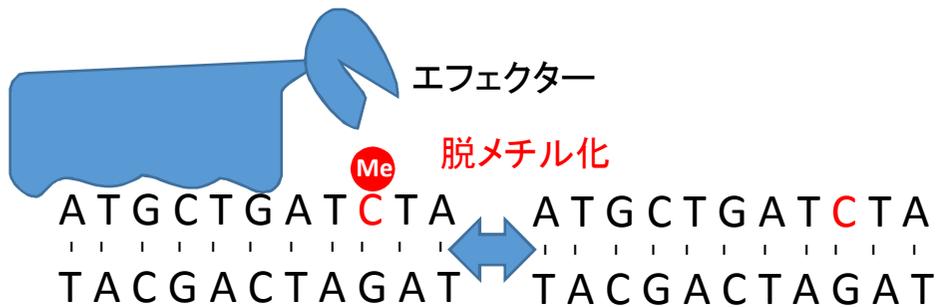
DNA二本鎖切断 → 欠失／挿入
相同組換え

切断しないゲノム編集



脱アミノ化 (デアミナーゼ)
リコンビナーゼ → 点変異
組換え

遺伝子改変に該当



DNAメチル化/
脱メチル化
転写制御因子
ヒストン修飾 → 遺伝子発現制御