

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
平成29年10月2日(水)	3

## 検討事項(案)(再改訂版)

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。

(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	組み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	組み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	組み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。

(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。

**(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、このままでよいか。**

**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。