

厚生労働行政推進調査事業費補助金

総括研究報告書

in vivo 遺伝子治療の規制構築に向けた研究（20CA2007）

研究代表者：山口 照英（金沢工業大学・加齢医工学先端技術研究所・所長/特任教授）

研究分担者：内田 恵理子（国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医療薬部・第一室長）

小野寺 雅史（国立成育医療研究センター・遺伝子細胞治療推進センター・センター長）

佐藤 陽治（国立医薬品食品衛生研究所・再生・細胞医療製品部・部長）

掛江 直子（国立成育医療研究センター・生命倫理研究室）

藤原 康宏（独立行政法人医薬品医療機器総合機構・再生医療製品等審査部・審査役補佐）

河野 健（国立医薬品食品衛生研究所・再生・細胞医療製品部・第四室長）

紀ノ岡 正博（大阪大学・大学院・工学研究科・教授）

黒田 享（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング・執行役員）

櫻井 陽（独立行政法人医薬品医療機器総合機構・再生医療製品等審査部・審査役補佐）

研究要旨

再生医療安全性確保法の施行により *ex vivo* 遺伝子治療については研究も医療提供も法的な規制によりその安全性が確保されている。一方 *in vivo* 遺伝子治療は、*ex vivo* 遺伝子治療と同様に、安全面や倫理面の課題、後世代への遺伝的影響、治療に用いるウイルス等による生物多様性への影響等の課題があると考えられている。本研究では *in vivo* 遺伝子治療の安全性を確保するために研究のみならず医療提供についてもどのような法的枠組みが望ましいか検討した。*in vivo* 遺伝子治療は、*ex vivo* 遺伝子治療と同様に用いるベクターの品質管理が重要であり、また挿入変異などのリスクもある。さらに全身投与ゆえに生殖細胞の改変リスク等もあり、再生医療安全税確保法と同様な法的規制が必要と結論にいたった。一方で、具体的な法整備の在り方については再生医療安全性確保法との関連もあり、複数の案を提案した。

A. 研究目的

遺伝子工学的改変を行ったウイルス等を直接体内に投与する *in vivo* 遺伝子治療は、臨床研究として行う場合は臨床研究法及び遺伝子治療等臨床研究に関する指針の対象となっているが、自由診療として行われる場合には特段の規制がかかっていない。一方、遺伝子工学的改変を行った細胞を体内に投与する *ex vivo* 遺伝子治療については、再生医療等安全性確保法が細胞加工物を用いる医療技術を規制の対象としているため、臨床研究、自由診療のいずれの場合においても同法による規制がかかっている。

こうした中で、平成 30 年度に実施した調査事業において、インターネットの公開情報だけでも 63 の医療機関が、がんに対する *in vivo* 遺伝子治療の提供を標榜しており、特段の規制がかかっていない *in vivo* 遺伝子治療の自由診療が、実臨床において実施されている可能性が明らかとなった。*in vivo* 遺伝子治療は、*ex vivo* 遺伝子治療と同様に、安全面や倫理面の課題、後世代への遺伝的影響、治療に用いるウイルス等による生物多様性への影響等の課題があると考えられており、令和元年 7 月から厚生科学審議会再生医療等評価部会において行われている再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号。以下「再生医療等安全性確保法」）の施行後 5 年の見直しの議論では、*in vivo* 遺伝子治療を安全に提供しながら開発・普及を推進していくためにも、自由診療も含めた何らかの法的枠組みを可及的速やかに設ける方向で検討すべきとの提言が令和元年 12 月 25 日にとりまとめられている。

本研究班では、このような *in vivo* 遺伝子

治療の規制構築に向けてその想定されるリスクを明らかにするとともに、そのリスクを低減するためにどのような対策が必要かを明らかにし、その対策に合致した規制構築に向けたあり方を提言することを目的としている。具体的な方法としては、再生医療等安全性確保法において、*ex vivo* 遺伝子治療と合わせて *in vivo* 遺伝子治療も対象とすることについても意見が出されているが、*in vivo* 遺伝子治療は細胞加工物を用いる医療技術ではないため、同法の枠組みを単純に活用することは困難である。そのため、まずは *in vivo* 遺伝子治療の規制を検討する上で必要となる、対象とする技術の範囲、当該医療の提供にあたって求められる手続、使用するウイルスベクター等の安全性確保対策等の具体的な内容について、遺伝子治療の専門的な見地を踏まえた調査を行い、自由診療として行われる場合を含め、その規制の在り方に関して検討した。

再生医療等安全性確保法のように、法の対象として一定の医療技術を定め、自由診療も含めて規制をかける法は他に類を見ない。同法では、再生医療等が安全面や倫理面での課題があること、用いられる細胞の人体へ及ぼす影響について未知な部分があること、細胞を介してウイルス等が伝搬するリスクがあること等を再生医療等の特徴的な要素として捉え、法の対象としている。*in vivo* 遺伝子治療についても、再生医療等と同様の課題に加え、遺伝子改変による後世代への遺伝的影響は未知であること、ウイルスベクター等の排出による第三者への影響などを踏まえると、同じように法規制をとっていくことが適当と考えられる。

B. 研究方法

本研究班では、*in vivo* 遺伝子治療の規制の枠組みを検討するに当たって、まずは対象とする技術の範囲、当該医療の提供にあたって求められる手続、使用するウイルスベクター等の安全性確保対策等の具体的な内容について、遺伝子治療の専門的な見地を踏まえた調査を行い、*in vivo* 遺伝子治療の臨床適用におけるリスクに鑑みた上で、どのような規制を敷いていく必要があるのかを検討した。

C. 研究結果

2. 遺伝子治療を法で規制する場合の対象範囲について

(1) 検討の大枠

in vivo 遺伝子治療技術としてどのようなリスクが存在するかを整理するために、*ex vivo* 遺伝子治療やそれ以外の第1種再生医療に該当する特定細胞加工物を対象として、安全性確保や研究・医療提供における妥当性を含めてリスクの比較を行った。さらに安全性確保のために取られている対応についても比較検討を行うことにより、どのような制度設計を策定すればその安全性を確保しつつこのような先端技術の開発を促進していけるのかを議論した。また安全性確保においては、近年開発が進むゲノム編集技術の取扱いについても検討を行った。特にゲノム編集では従来の遺伝子治療で用いられるウイルスベクターやプラスミドでゲノム編集酵素を発現するのみならず mRNA での発現やゲノム編集酵素タンパク質そのものを *in vivo*、*ex vivo* での遺伝子改変に用いるということも行われており、このような新たなモダリティに伴う安全性の考慮事項についても検討を進めた。なお、mRNA

での発現やゲノム編集酵素タンパク質そのものを遺伝子改変に使用するゲノム編集技術では、ウイルスベクターなどの従来技術によるリスクを回避できるという側面も指摘されている。

(2) 具体的検討

in vivo 遺伝子治療および *ex vivo* 遺伝子治療として規制すべき範囲について検討を行った。特にゲノム編集では多様なモダリティが用いられるのと同時に、ゲノム編集の技術が遺伝子改変だけでなく遺伝子発現制御にまで及ぶために、その検討すべき範囲については、現時点では未だ技術的に想定されるのみの範囲のものであっても技術開発が急速に進んでいることを考慮し、その進歩を先取りするように技術範囲を大きく包含することとした。

○ 遺伝子治療・関連技術の範囲の分類方法

遺伝子治療・関連技術の分類に当たってはそれらを一塊の技術群として法律に含めることを考慮した分類の検討が必要となる。そこで、遺伝子治療・関連技術として検討する技術を「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(細胞への導入方法)でどのような種類の技術を用いて、それを行うのかという視点に基づいて分類を行った。(表1)まず、基本となる技術を表内の記載に合わせ、「① 遺伝子を導入する技術」、「② ③ 遺伝子を改変する技術」及び「関連技術」とし、このうち「関連技術」に関しては、現在考え得るモダリティとして(縦軸)、「ウイルス、プラスミド、遺伝子組換え細菌ベクター」、「mRNA」、「Cas9+sgRNA 複合体などのゲ

ノム編集関連タンパク質」、「mRNA 以外の核酸 (siRNA、miRNA など)」、「その他 (今後実用化が想定されるモダリティ：エクソソームなど)」に分け、技術の種類として(横軸)、「ゲノム編集技術を応用した技術」、「RNA に作用する技術」、「翻訳に作用する技術」、「その他」として表を作成した。なお、遺伝子導入技術と遺伝子改変技術の違いに関しては参考資料 1 を参照。

なお、現行の遺伝子治療臨床研究指針(※)では、モダリティに関わらず、「遺伝子の導入又は改変を行う技術」が「遺伝子治療等」技術と定義されている(①と②、③)。よって、関連技術であっても、ウイルス、プラスミド、または遺伝子組換え細菌ベクターを用いる技術はすべからず「遺伝子導入」技術に該当するため「遺伝子治療等」技術となる(表 1 内の濃い青色)。

一方、上記に該当しない「関連技術」には、ゲノム編集技術を応用した技術(転写因子の導入やヒストン修飾など)やオリゴ核酸を用いて mRNA に直接作用しタンパク質の発現を制御する技術(核酸医薬品に該当する技術)、タンパク質翻訳に直接作用しタンパク質発現を制御する技術、また、「その他」として核内受容体に作用するステロイドホルモン(医薬品)など、さまざまな技術が含まれており、それぞれの技術(薬剤)において想定されるリスクもさまざまであることから、「関連技術」のうち、どこまでを法の範囲内とするかについて、技術的、また安全性の観点からさらなる検討が行われた。

(※) 遺伝子治療臨床研究指針における「遺伝子治療等」の定義

・ 遺伝子(*in vivo*)又は遺伝子を導入した細胞(*ex*

vivo)をヒトの体内に投与すること【遺伝子導入】

・ 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(*in vivo*)【遺伝子改変】

・ 遺伝子を改変した細胞をヒトの体内に投与すること(*ex vivo*)【遺伝子改変】

○ 「*in vivo* 遺伝子治療」として法の規制に含めるべき技術の範囲について

再生医療等安全性確保法においては「遺伝子を導入若しくは改変する操作を行った細胞を用いる技術(*ex vivo* 遺伝子治療)」は多能性幹細胞を用いる技術と同じ第 1 種再生医療等技術に含まれており、*in vivo* 遺伝子治療においても、それと同等のリスクを含んでいることから(後述 3.及び表 2 を参照)、再生医療等安全性確保法に類する法の規制が必要であるという考え方がこれまで整理されてきた。

「*in vivo* 遺伝子治療」として法の規制に含めるべき技術の範囲を考慮する上で、現行の遺伝子治療臨床研究指針の範囲の「遺伝子治療等」を含めることは当然として、現在「遺伝子治療等」に含まれていない関連技術をどのように扱うべきかについて検討した。まず「遺伝子治療等」も「関連技術」も「タンパク質等の発現もしくは発現を制御する技術群」であるとして、現状で両者を分けているのは「遺伝子の導入もしくは改変」の有無であると整理できる。その上で、関連技術の中で「遺伝子治療等」に類すると考えられる技術が存在するのか、またそれが存在するとして、そのリスクは「遺伝子治療等」のリスクと比較してどのように考えるべきかについて検討を行った。

現状の指針には含まれない「関連技術」のうち、「遺伝子治療等」技術に近似すると考え

られる技術として、目的の遺伝子（DNA）配列を標的とした転写因子の導入やヒストンの修飾（アセチル化等）などの、「ゲノム編集技術を応用して DNA の改変を行わずに核内で標的とする遺伝子の発現調節を行う技術」（※）が、遺伝子改変操作を行う「遺伝子治療等」に準じた同等の「未知のリスクを有する技術」に該当するという意見があった。一方で、「関連技術」として検討してきた技術は遺伝子導入、改変を伴わないことから科学的に純粋な「遺伝子治療」とは技術的に異なること、またそれら「関連技術」では技術毎に想定されるリスクがさまざま、上記の「ゲノム編集技術を応用した技術」以外は、技術群としての明確なきりわけが困難であることなどから、法の適用範囲として「遺伝子治療等」技術と同等の取り扱いにすることの妥当性については研究班で一致した意見は得られなかった。

以上から、具体的にどこまでを法の対象範囲とし、それぞれにどのようなリスクの分け方をする必要があるのであるのかについては、幅広い視点から議論を要すると考えられるため、今後、法の見直しのワーキンググループや再生医療等評価部会において具体的に検討するのが望ましいとされた。

また、「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」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を検討する必要があると結論づけられた。

（※）CRISPR/Cas9 など遺伝子改変技術を使用するが、DNA 切断や一塩基編集などのゲノム内の塩基の改変は行わず、核内で目

的の塩基配列に結合することで塩基配列特異的に発現調節を行う技術。

3. 細胞治療と遺伝子治療の規制の枠組みの検討

第1種再生医療には *ex vivo* 遺伝子治療が含まれるが、第1種に含まれる他の特定細胞加工物と *ex vivo* 遺伝子治療に用いられる細胞加工物では内包されるリスクにどのような違いがあるか検討した。そのような検討を踏まえたうえで、*in vivo* 遺伝子治療と *ex vivo* 遺伝子治療のリスクの違いや求められる対応策を整理し、従来の枠組みと *in vivo* 遺伝子治療を対比すべきか、又は *ex vivo* 遺伝子治療を含めた遺伝子治療全般と第1種再生医療とを対比して規制的枠組みを構築すべきかについて検討するために、細胞治療（*ex vivo* 遺伝子治療以外）、*ex vivo* 遺伝治療、*in vivo* 遺伝子治療においてそれぞれに想定されるリスクの比較を行った（表2）。

第1種再生医療に分類される細胞加工物と *ex vivo* 遺伝子治療を比較すると、共通する安全性項目としてウイルス安全性がある一方で、相違点として、第1種細胞加工物では同種細胞を用いる場合の拒絶反応やGVHDリスクが想定されるが、自己細胞を用いた *ex vivo* 遺伝子治療では導入した発現産物による免疫原性が大きな懸念とされる。また、がん化リスクはどちらの細胞加工物でも重要なリスク要因となるが、*ex vivo* 遺伝子治療では染色体への遺伝子組込みあるいはゲノム編集による遺伝子改変操作に起因するがん化が大きなリスク要因となる。さらにウイルスベクターを用いる場合には

増殖性ウイルスへの復帰変異のリスクも考慮する必要がある。

in vivo 遺伝子治療では、染色体への遺伝子組込み・遺伝子改変に伴うリスク以外のリスクも存在し、またウイルスベクターを用いた場合には増殖性ウイルスへの復帰変異のリスクは *ex vivo* と同様にある。一方、ゲノム編集ではこの技術が基本的に遺伝子の改変を目的とすることから、目的としない遺伝子の改変 — オフターゲット作用やオンターゲット変異など — によるがん化等のリスクが想定されている。さらに、生殖細胞の改変リスクや投与された被験者からのウイルスベクターの排出による第3者への伝播リスクがある。特にウイルスベクターを用いた場合には、免疫弱者の第3者への伝播により、重篤な副作用を引き起こす可能性もある。また、ウイルスベクターの大量投与では、ウイルスタンパク質に対する免疫応答と推定される致死的な副作用も報告され、RNA ウイルスを用いる場合にはウイルスセンサーや TLR 活性化による免疫毒性リスクもありえる。

以上のようなリスクに対して、それぞれ対応する方策がとられている。*ex vivo* 遺伝子治療と *in vivo* 遺伝子治療で共通するのは遺伝子導入ないしは遺伝子改変技術に伴うリスクであり、そのリスクの原因となる遺伝子変異を高感度に検出する方法が開発されている。また、分化した細胞はがん化等のリスクが比較的低いとされているが、造血幹細胞等の幹細胞を用いる場合にはがん化等のリスクが高いとされ、開発が進むゲノム編集ではオフターゲット作用やオンターゲット変異を引き起こす可能性があることから、開発に当たってはがん遺伝子等

の変異の可能性について評価が必要とされている。このようながん化等のリスクを排除できない場合には、投与を受けた患者に対して長期に亘るフォローアップ観察を行うことにより、有害事象を早期に検出して適切に対応するという方策がとられている。これ等の技術の現状から *ex vivo* 遺伝子治療、*in vivo* 遺伝子治療ともに、遺伝子導入や遺伝子改変に伴うリスクへの対応として長期フォローアップの考慮が必要とされている。

ex vivo 遺伝子治療を含む第1種細胞加工物については、再生医療等安全性確保法の適用を受け、その安全性確保において厚生労働省の審議会において適合性の確認が行われる。*in vivo* 遺伝子治療臨床研究は該当するすべての技術が臨床研究法の適用を受けると想定され、また遺伝子治療臨床研究指針の適用を受けるため、厚生労働大臣の意見を求め、その安全性や研究の妥当性が審査される。一方、未承認の *in vivo* 遺伝子治療が医療として提供される場合には、臨床研究法も遺伝子治療臨床研究指針の適用も受けないために、患者の合意のもとに医師による自由診療として実施されてしまう可能性がある。上記のような遺伝子導入や遺伝子改変のリスクを内包する技術が自由診療として適用される可能性があり、早急に対応が必要ということで班員の意見が一致した。

次に *ex vivo* 遺伝子治療及び *in vivo* 遺伝子治療のモダリティごとのリスク要因を抽出することにより、規制的要件として共通する部分が多いのか、むしろ *ex vivo* 遺伝

子治療には特定細胞加工物としての規範になじむのかを整理した。

ex vivo 遺伝子治療では細胞の改変に用いるモダリティが異なっても、リスクは *in vivo* と比較的共通していると考えられる。特に免疫原性は、自己細胞を用いている場合であっても、発現する遺伝子産物が免疫原性を惹起する可能性がある。すなわち、*ex vivo* 遺伝子治療では遺伝子導入による非ヒトタンパク質あるいは人工合成タンパク質の持続的な発現により、液性免疫のみならず遺伝子発現細胞に対する CTL の誘導も想定される。*ex vivo* でのゲノム編集遺伝子治療であっても、発現されるゲノム編集酵素が免疫原性を持つことが知られ、細菌タンパク質であるゲノム編集酵素に対する抗体を既に持つヒトがいることも知られている。また、従来の遺伝子治療と同様に造血幹細胞などの幹細胞へのゲノム編集の適用に際しては、がん化のリスクが高いことから長期フォローアップが必須になると考えられる。

in vivo 遺伝子治療では、*ex vivo* 遺伝子治療のリスクに加え、生殖細胞の改変リスクやウイルスベクターを用いる場合のウイルスの排出リスクが想定される。ゲノム編集を *in vivo* で適用する場合には、いずれのモダリティを用いるにしても生殖細胞の改変リスクがあり、そのリスクをどのように回避するが大きな課題となる。基本的には特定の組織・臓器にのみ投与(局所投与)することや組織指向性の高いモダリティ、あるいは組織特異的プロモータの使用によるゲノム編集酵素の組織特異的発現などの技術を用いることが想定される。

さらに、ウイルスベクターを用いる場合、特

に大量に投与する場合には、ウイルス抗原に対する免疫応答も重要なリスクとなる。また RNA ウイルスや外来性 mRNA によるウイルスセンサー活性化による免疫毒性や TLR 活性化などによる過剰免疫応答の懸念がある。強い免疫応答に対してはステロイド等の投与も行われており、mRNA やタンパク質によるゲノム編集でも、免疫原性については様々な対処法が工夫されていく可能性がある。

またいずれのモダリティを用いるにしても、がん化のリスクに対応するために長期フォローアップについて考慮が必要であり、遺伝子発現の持続性など、リスクに応じてフォローアップの期間が異なると考えられる。これまでに、X 連鎖性重症複合免疫不全症 (X-linked Severe Combined Immune Deficiency: X-SCID)、ウィスコット・アルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)、慢性肉芽腫症 (Chronic Granulomatous Disease; CGD) などの造血幹細胞を標的とした *ex vivo* 遺伝子治療において白血病の発症が報告されている。これらの治療開発では *in vitro*、*in vivo* 造腫瘍性試験によりがん化リスクの評価が行われてきたが、これらの試験ではそのリスクを予測することが困難であった。従って *ex vivo* と *in vivo* 遺伝子治療における造腫瘍リスクを考慮すると、いずれにおいても全てのリスクをあらかじめ評価できるものではなく、リスク低減策をとったとしても臨床適用後の長期フォローアップが非常に重要となる。

上記のように、第 1 種再生医療に指定される特定細胞加工物としての *ex vivo* 遺伝子治療と、*in vivo* 遺伝子治療のリスクやリ

スクを回避・低減化するための対策について検討を行った。*ex vivo* 遺伝子治療も *in vivo* 遺伝子治療も、共にゲノム改変に伴うリスクが（ウイルスベクターの種類によりリスクの程度は異なるものの）共通している。これは遺伝子治療の当初からの大きな懸念点である。また導入する遺伝子の発現産物やウイルスベクターそのものの抗原性（これもウイルスベクターの種類により強さは異なる）、ゲノム編集酵素の免疫原性など免疫毒性のリスクが共通して存在する。これらに加えて、*in vivo* 遺伝子治療では生殖細胞の改変リスクや目的以外の細胞組織での遺伝子改変が起こるリスク、さらには使用したベクターの排出による第三者への影響の懸念がある。

D. 考察

以上の検討から、細胞治療と遺伝子治療の規制の枠組みの検討において、以下の2つの考え方が示された。

（案1） *ex vivo* と *in vivo* を「遺伝子治療」として同一の枠組みで管理

両者に共通するリスクから、同一の枠組みで管理することのメリットは大きいと考えられるが、現状、再生医療等安全性確保法で「細胞治療」として管理されている *ex vivo* 遺伝子治療を切り出して新たな規制体系に入れる必要がある、

- ・ *ex vivo* 遺伝子治療において、現在よりも煩雑な手続きを申請者に課すことによることの影響
- ・ 現状は *ex vivo* とは整理されていない、遺伝子の操作を伴う細胞治療（iPS細胞やダイレクトリプログラミングを利用した技術）を *ex vivo* とどう区別するのか

上記の点について議論が必要となる。

（案2） 細胞治療（*ex vivo* 含む）は現行のまま、*in vivo* 遺伝子治療のみ新たな法規制

今回の特別研究班設置の主旨は「現在の規制のない *in vivo* 遺伝子治療の自由診療の規制のあり方」であったことから、*in vivo* 遺伝子治療には *ex vivo* 遺伝子治療では想定しにくい特有のリスク（全身投与における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）があることを踏まえ、臨床研究については、現行の遺伝子治療臨床研究指針を参考に規制の枠組みを設け、自由診療の規制については新たな規制の枠組みを設ける形で法制化を検討する案。

メリット：現行の細胞治療の規制の枠組みを変えずに *in vivo* 自由診療のみ手当てすることができる。

デメリット：細胞治療や *ex vivo* 遺伝子治療において、*in vivo* 遺伝子治療に近い技術やリスク（例えば遺伝子改変細胞を体内に戻した後に、そこから *in vivo* のように全身に改変遺伝子が影響を及ぼすリスクがあるもの）が想定できるとすれば、それらに対する規制をどのように考えるのか、について検討が必要となる。

班会議においては、上記（案2）を支持する意見が多かった。（案1）は primary mode of action による考え方であり国際的な分類方法に近いが、（案2）は「細胞を使用しているかどうか」という、初期の段階におけるリスクの考え方で分けており、科学的な安全性の観点からはこちらの方が望ましいという意見があった。また、現状の再生

医療等安全性確保法の運用においても、*ex vivo* 遺伝子治療を「細胞治療」の分類にとどめることのほうが影響が少ないと考えられ、デメリットとして挙げられた「*in vivo* と同等の技術が細胞治療に存在する場合」についても、その技術を想定した規制の枠組み（*in vivo* 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、対応することができる。一方で、遺伝子治療として審査するにあたっては、*ex vivo* 遺伝子治療においてもウイルスベクターの残存性や増殖性ウイルスの出現の可能性、さらにはこれらのベクター／増殖性ウイルスの排出の可能性について評価（※遺伝子組換えウイルスの残存の確認）を行うことが必須となる。現状では、*ex vivo* 遺伝子治療は特定認定再生医療等委員会での審査と並行して厚生労働省の遺伝子治療臨床研究審査委員会でカルタヘナ法の適用の有無が審査されており、審査体制の一元化を求める要望もある。このため、カルタヘナ法との関係も考慮しつつ、*ex vivo* についても審査体制を検討する必要がある。

（※）*ex vivo* 遺伝子治療における遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方については、厚生労働省医薬局の事務連絡（令和2年12月10日）で示されている。

4. 遺伝子治療の提供において求められる手続きの考え方

遺伝子治療の提供において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において細胞治療に求められる手続きのスキーム（参考資料2）を参考に、*ex vivo* 遺伝子治療及び *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が行われた。

遺伝子導入や遺伝子改変といった先端技術を評価する委員会の構成要件について、これまでの再生医療等安全性確保法下を実施された *ex vivo* 遺伝子治療では、「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り扱いについて識見を有する者」が含まれる特定認定再生医療等委員会において、遺伝子組換えウイルス残存の可能性について適正な評価がおこなわれた上で、細胞治療としての審査が行われてきた。しかしながら、今後、*ex vivo* 遺伝子治療においても遺伝子組換えウイルスが残存しうる技術が想定されることから、現在も *ex vivo* 遺伝子治療の審査において実質的に含まれている「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り扱いについて識見を有する者」について、構成要件として明記する必要があるのではないかという意見があった。一方で、*in vivo* 遺伝子治療では組換え DNA 技術を用いたウイルスベクター製造等に識見を有するものに加え、遺伝子治療のヒトへの影響について十分な科学的知見及び医療上の識見を有する者が必要となることが議論された。また、遺伝子導入を目的とする従来の遺伝子治療におけるウイルスベクターやプラスミドの製造、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る。例えば、ウイルスベクター製造では多くの場合、P2 レベルでの封じ込め施設での製造、保管、移動が必要であり、特にウイルスベクター

を用いる場合、陰圧と陽圧を複雑に使い分ける施設が必要となる場合がある。さらに細胞への遺伝子導入に使用する CPC も、従来の細胞製造の要件に加えて封じ込めの対応が必要な工程が含まれる。その製造(ウイルスベクターおよびプラスミド)や臨床適用(ウイルスベクター)では後述のように、カルタヘナ法に基づいた対応も求められる。患者への投与後のフォローアップ期間については、染色体等への影響が懸念される場合には、それぞれの治療計画の対象患者やそのリスクの程度に応じて、15年以上の長期経過観察が必要な場合もあることが示された。

これらに加えて、遺伝子治療においては、遺伝子組換えウイルスを扱う際の生物多様性への影響についてカルタヘナ法の規制がかかるため、法で求める手続きとカルタヘナ法との関係をどのように考えるかという観点でも議論が行われた。

自由診療での *in vivo* 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の手続きを検討すると、製造承認を受けず研究用としてカルタヘナ法第 2 種の取り扱いとなっているウイルスベクターをヒトに投与する場合や、医療機関におけるウイルスベクターの取り扱い(使用、保管、運搬及び廃棄ならびにこれらに付随する行為)などにおいて、臨床研究や治験におけるカルタヘナ法に基づく申請とは別の想定が必要となる。自由診療におけるカルタヘナ法に係る手続きについては、臨床研究・治験におけるカルタヘナ法で求められる手続きを踏まえ、簡便かつ一体的に審査することが望ましいという意見があった。

E. 結論

以上を踏まえて、遺伝子治療の提供におい

て求められる手続きについては、カルタヘナ法における手続きと重複しないような審査体制を構築すべきであり、また治験等における運用を参考に、臨床研究及び自由診療におけるカルタヘナ法の運用を検討すべきであると結論づけられた。

F. 最後に

我が国では多くの遺伝子治療開発がアカデミア主導の臨床研究として実施されてきた経緯があり、このために多くの *ex vivo* 遺伝子治療、*in vivo* 遺伝子治療研究が行われてきた。再生医療安全性確保法では、*ex vivo* 遺伝子治療が自由診療も含めた法の規制の網の中に含まれることになったが、*in vivo* 遺伝子治療では自由診療についての規制の枠組みが存在していない。*in vivo* 遺伝子治療では、用いるベクターの特性や直接人に投与することにより治療効果が期待されているが、ベクター等の安全性に加えて、生殖細胞の改変のリスク及び第三者への影響などが存在し、再生医療等安全性確保法のような規制が必要という意見が多くある。このために遺伝子治療臨床研究のみならず遺伝子治療を自由診療として行う場合を含めて再生医療等安全性確保法と同様の被験者の安全性を確保するための法的枠組みの必要性について本研究班で検討するに至った。本研究班では *in vivo* 遺伝子治療の安全性を確保するために求められる要件について、細胞治療および *ex vivo* 遺伝子治療と比較しながら検討を行った。特に *ex vivo* 遺伝子治療と *in vivo* 遺伝子治療のリスクを比較・整理した上で、安全性確保のポイントを明確にした結果、*in vivo* 遺伝子治療では、再生医療等安全性確保法の第 1 種リスク分類に該当する *ex vivo* 遺伝子治療と共通する

リスクがある一方で、生殖細胞の改変リスクやウイルス排出リスクなど特有のリスクもあるため、*in vivo* 遺伝子治療の安全性を確保するためには再生医療法で求められる手続きを参考にした規制の枠組みが求められると結論づけられた。また、近年の技術革新を踏まえ、現行の「遺伝子治療」には定義されなかった技術についても検討が行われ、そうした技術の分類について方向性が示された。

細胞治療、*ex vivo* 遺伝子治療と *in vivo* 遺伝子治療の安全性を確保していくためには、再生医療法の枠組みとの整合性を図りつつ、これらの治療に想定されるリスクとその対処方法などを考慮しながら新たな法的枠組みを設定する必要がある。本研究班での検討結果が、再生医療等評価部会等における議論に資することを期待したい。

結論

最終案については別紙 1 の通りに取りまとめた。

業績

1 : 山口照英: ゲノム編集技術応用医薬品の開発で留意すべき国内外規制・ガイドラインの動向. PHARMSTAGE 21, 8-14

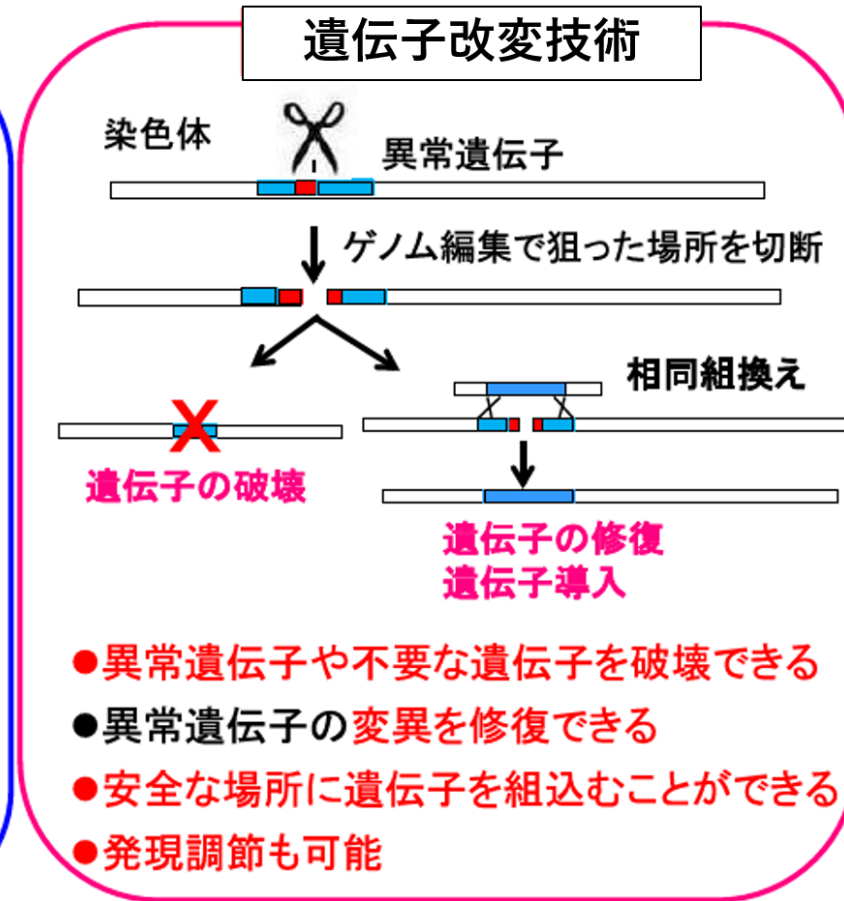
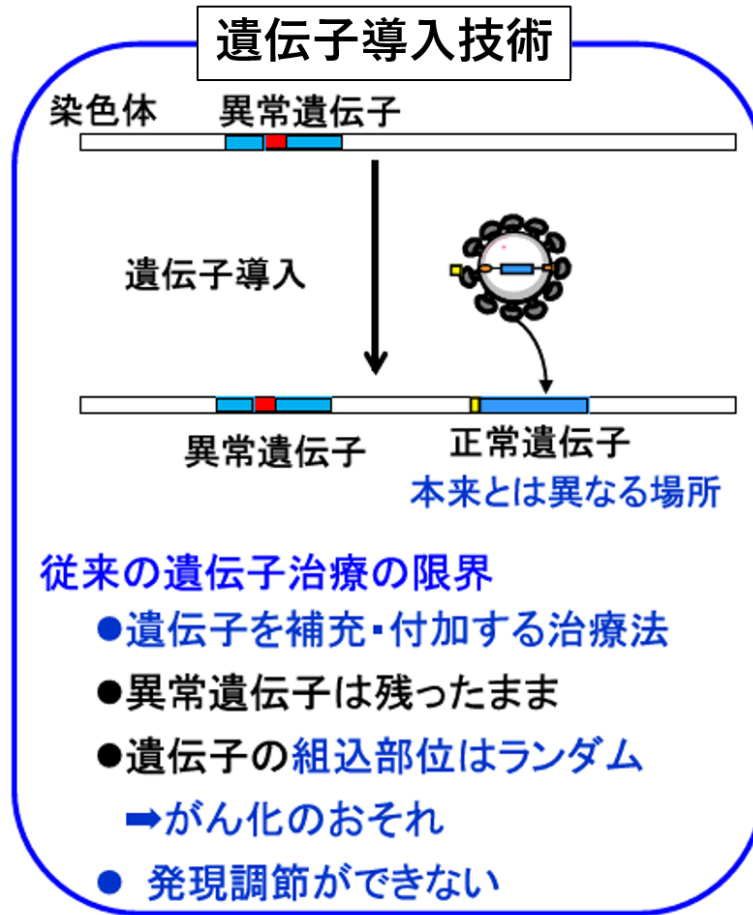
表1 遺伝子治療および関連技術の分類

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）



表2. 再生医療法の適用を受ける特定細胞加工物 とインビボ遺伝子治療におけるリスク要因の比較

		第1種細胞加工物	ex-vivo遺伝子治療	in vivo 遺伝子治療
特性とどのようなモダリティがあり得るか		iPS由来 ES由来 動物由来細胞 同種細胞	・ 遺伝子導入した自己及び同種細胞（ウイルスベクターやプラスミドにより遺伝子導入） ・ ウイルスベクターやプラスミド、mRNAやタンパク質を用いて遺伝子改変した自己及び同種細胞（遺伝子改変）	・ ウイルスベクター（腫瘍溶解性ウイルスを含む） ・ 細菌ベクター ・ プラスミドベクター ・ ゲノム編集に用いるmRNAやタンパク質等（ゲノム編集以外のmRNAは含まず）
安全性の考慮事項	共通	・ ウイルス安全性（細胞） ウイルスに汚染された細胞由来 or 加工工程での汚染 ・ がん化リスク（がん遺伝子の変異）	<u>モダリティ共通</u> ・ ウイルス安全性（細胞） ウイルスに汚染された細胞由来 or 加工工程での汚染 ・ がん化リスク（オン・オフターゲット変異やがん遺伝子の変異） ・ 免疫原性（発現タンパク質やゲノム編集酵素） <u>ウイルスベクターを用いた場合</u> ・ ウイルス安全性（ウイルスベクター） ・ 増殖性ウイルス（RCV）の病原性	<u>モダリティ共通</u> ・ ウイルス安全性 ・ がん化リスク（オン・オフターゲット変異やがん遺伝子の変異） ・ 免疫原性（発現タンパク質やゲノム編集酵素） <u>ウイルスベクターを用いた場合</u> ・ ウイルス安全性（ウイルスベクター、腫瘍溶解性ウイルス） ・ 増殖性ウイルス（RCV）の病原性（非増殖性ウイルスベクター）
	特有	・ 免疫応答(同種細胞；拒絶反応/GVHD)		・ 生殖細胞の遺伝的改変リスク ・ 排出に伴う第三者伝播リスク（ウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス） ・ 免疫毒性（ウイルスベクター等）
リスク対応	共通	・ ウイルス検査、安全な原材料の使用 ・ 長期フォローアップ（がん化リスク） ・ 免疫毒性についてはモニタリング ・ 造腫瘍性試験（インビトロ、インビボ） iPS細胞・ES細胞では遺伝子変異の検査	・ ウイルス検査、安全な原材料の使用 ・ 長期フォローアップ（がん化リスク） ・ 免疫毒性についてはモニタリング ・ 造腫瘍性試験（インビトロ、インビボ） ・ ゲノム編集：オフターゲットやオンターゲットの解析	・ ウイルス検査、安全な原材料の使用 ・ 長期フォローアップ（がん化リスク） ・ 免疫毒性についてはモニタリング ・ ゲノム編集：オフターゲットやオンターゲット変異の解析
	特有			・ 増殖性ウイルス：バンクや製造過程での検査 ・ ウイルス排出試験；臨床使用時の患者のモニタリング ・ 生殖細胞の変異リスク:生体内分布試験



再生医療等安全性確保法の手続き等のイメージ

