

1. 遺伝子治療臨床研究におけるゲノム編集を巡る議論

- Revision of guideline for gene therapy clinical study based on the novel technology of gene editing

金沢工業大学／日本薬科大学
山口照英

第24回日本遺伝子治療学会

2018.7.27

- ゲノム編集技術の現状
- 遺伝子治療等関連指針の問題点と海外を含めた状況
- ゲノム編集の安全性や品質評価

遺伝子治療等臨床研究に関する指針・法律と審査

遺伝子治療等臨床研究に関する指針

指針全体が適用

総則のみ適用

体内 (in vivo) 遺伝子治療

体外(ex vivo) 遺伝子治療

ベクターの例

- ◆ ウイルスベクター
 - レトロウイルス
 - レンチウイルス
 - アデノウイルス
 - AAV 等
- ◆ プラスミドベクター
 - プラスミドDNA
 - リポフェクション
- ◆ 腫瘍溶解性ウイルス
 - ヘルペスウイルス等

直接投与

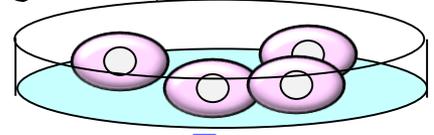


腫瘍内、
筋肉内、
眼内、肝臓
内、脳内、皮
内 等

細胞を取り出す
(自己、同種)



培養、増幅
遺伝子導入



培養、増幅

投与

遺伝子導入細胞

再生医療等安全性確保法(第一種)

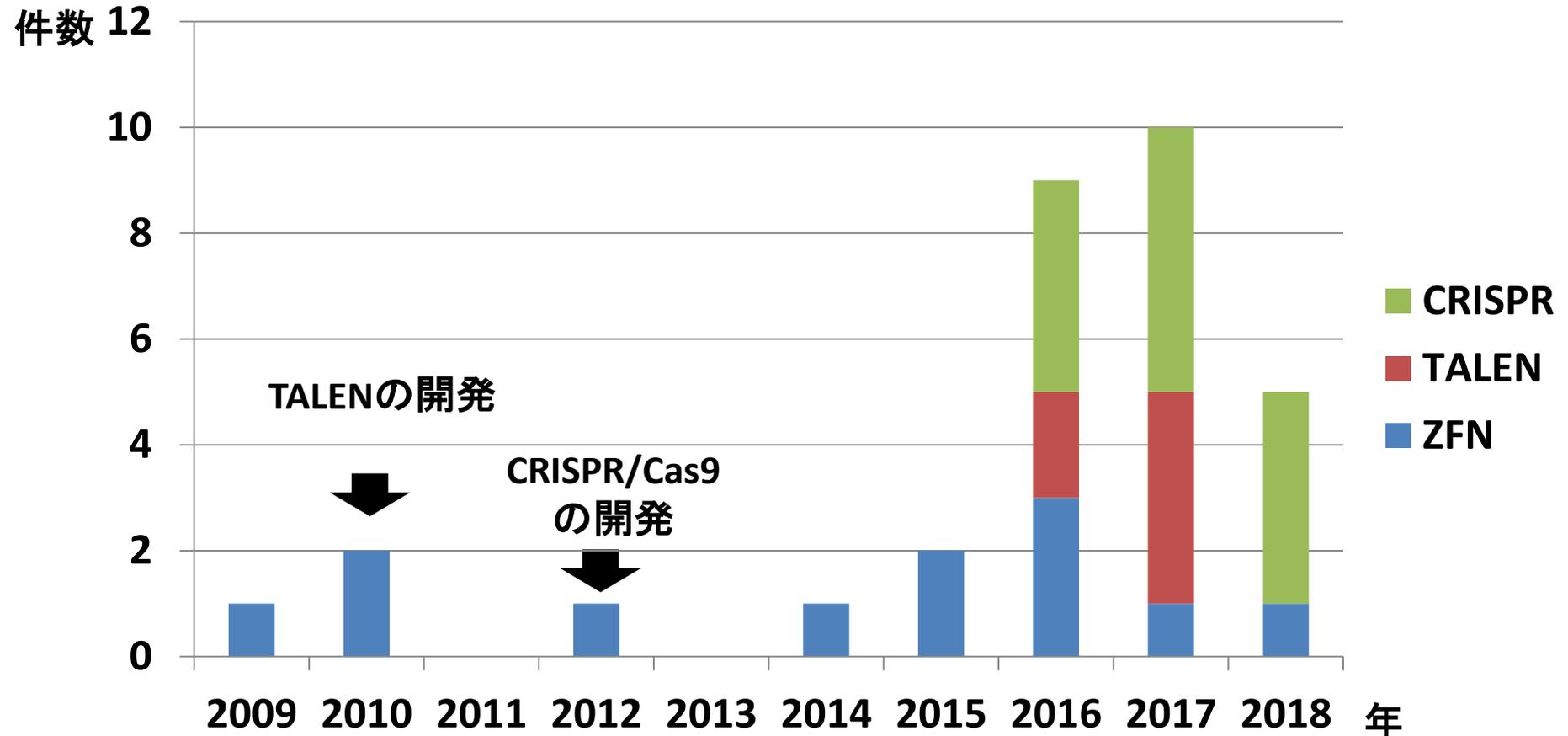
特定認定再生医療等委員会

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会

再生医療等評価部会

ゲノム編集治療の臨床試験登録件数

(ClinicalTrials.gov, 2018.7のデータより)



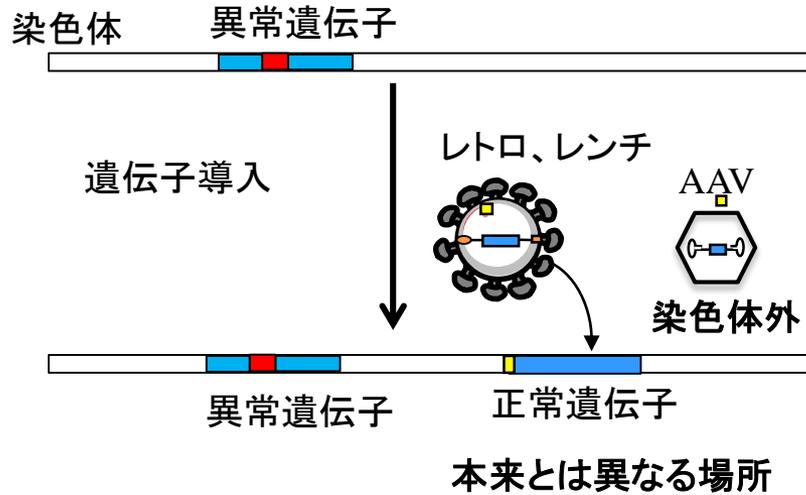
日本ではまだ実施されていないが、海外ではゲノム編集の臨床試験が急増

Clinicaltrial.govに登録済のゲノム編集臨床試験

受理年	対象疾患	状況	ゲノム編集の種類、導入法			標的細胞・組織・臓器	標的遺伝子	ゲノム編集目的	治験段階
			ZFN	アデノ	ex vivo				
2009	HIV	終了	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1
2010	HIV	終了	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1
2010	HIV	終了	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1/2
2012	HIV	実施中	ZFN	アデノ	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1/2
2014	HIV	実施中	ZFN	mRNA	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1/2
2015	HIV	リクルート中	ZFN	mRNA	ex vivo	造血幹細胞	CCR5	KO	Phase 1
2015	HIV	リクルート中	ZFN	mRNA	ex vivo	T細胞	CCR5	KO	Phase 1
2016	血友病B	リクルート中	ZFN	AAV	in vivo	肝臓	アルブミン座	遺伝子導入	Phase 1
2016	ムコ多糖症1型	未実施	ZFN	AAV	in vivo	肝臓	アルブミン座	遺伝子導入	Phase 1
2016	ALL、CML	リクルート中	TALEN	mRNA (CARはレンチ)	ex vivo	T細胞	TCR, CD52	KO (UCART19)	Phase 1
2016	非小細胞肺癌	実施中	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2016	子宮頸部前がん病変	未実施	ZFN	plasmid	in vivo	子宮頸部	HPV	KO	Phase 1
2016	小児ALL	リクルート中	TALEN	mRNA (CARはレンチ)	ex vivo	T細胞	TCR, CD52	KO (UCART19)	Phase 1
2016	膀胱がん	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2016	腎細胞がん	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2016	前立腺がん	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2017	ムコ多糖症2型	未実施	ZFN	AAV	in vivo	肝臓	アルブミン座	遺伝子導入	Phase 1
2017	EBウイルス性腫瘍	未実施	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 1
2017	パピローマウイルス性子宮頸部上皮内部腫瘍	未実施	TALEN, CRISPR	plasmid	in vivo	子宮頸部	HPV16, HPV18 E7	KO	Phase 1
2017	食道がん	リクルート中	CRISPR		ex vivo	T細胞	PD-1	KO	Phase 2

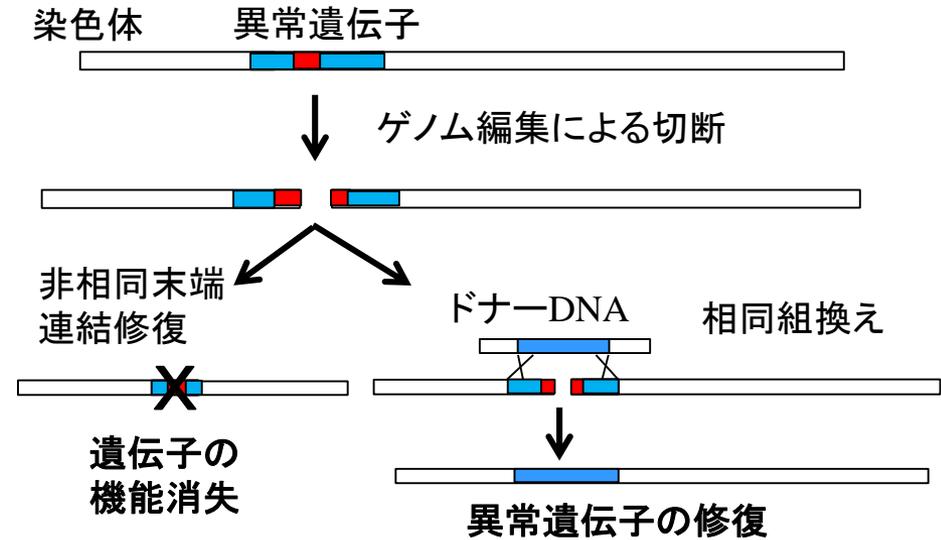
遺伝子治療技術とゲノム編集技術の違い

従来の遺伝子治療



- 遺伝子を補充・付加する治療法
- 異常遺伝子は残る
- 正常遺伝子の組み込み部位は制御不能
→がん化の可能性
- 導入遺伝子の発現調節は困難

ゲノム編集による遺伝子治療

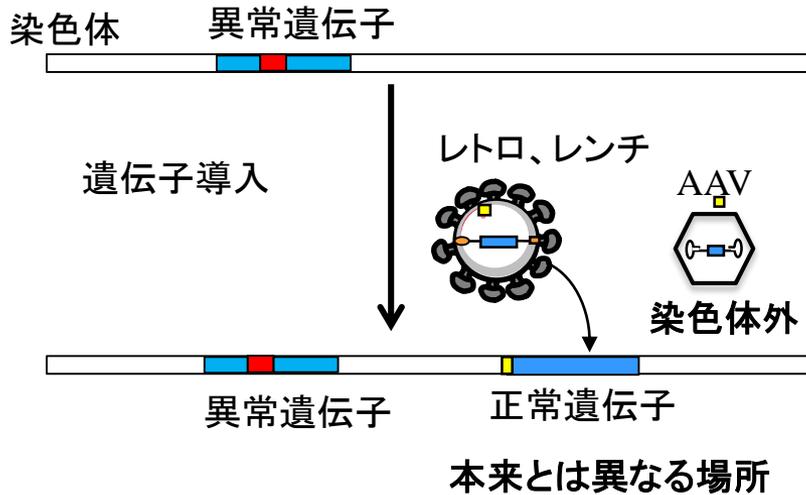


- 異常遺伝子を正常遺伝子に変換可能であれば、究極の遺伝子治療となる可能性
- 目的とする遺伝子の改変効率の低さを克服
- *in vivo*にも利用可能な新しい技術の開発

- 異常遺伝子や特定の遺伝子の機能消失 (優性遺伝病の治療)
- がん化を生じない安全な部位への遺伝子導入
- 遺伝子の発現調節も可能

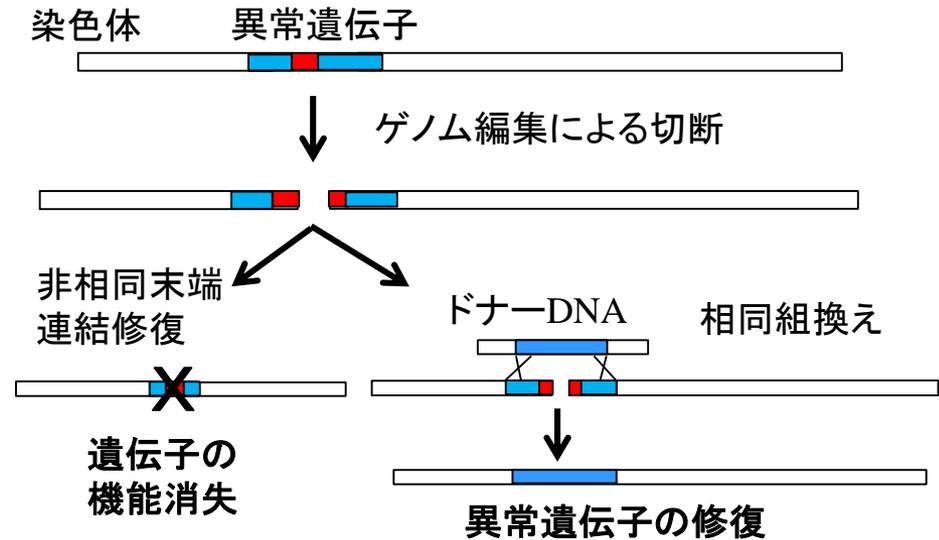
遺伝子治療技術とゲノム編集技術の違い

従来の遺伝子治療



- 遺伝子を補充・付加する治療法
- 異常遺伝子は残る
- 正常遺伝子の組み込み部位は制御不能
→がん化の可能性
- 導入遺伝子の発現調節は困難

ゲノム編集による遺伝子治療



- オフターゲット効果
- 染色体切断に伴う副作用の可能性
- 改変効率を向上させると望ましくない影響も増加

- 実用化にはいくつかの課題
- 従来の遺伝子治療に定義に当てはまらない改変が可能にであり、指針の改定も必要

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の問題点

第一章 総則

第二 用語の定義

— 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**をいう。

指針Q&A 9: 核酸医薬(オリゴDNA/RNA)の導入は対象外

10: mRNAの導入は対象外

- ベクターを用いるゲノム編集
- 外来遺伝子を導入するゲノム編集

遺伝子治療

- ゲノム編集用酵素をタンパク質やmRNAで導入
- ガイドRNAにオリゴRNA、塩基の書換えにオリゴDNAを用いたゲノム編集

現行指針・Q&A
では対象外



指針に基づく審査が
行われない

CRISPR/Cas9によるヒト受精卵のゲノム編集

- ヒト3前核受精卵のゲノム編集の初めての例

(Protein Cell 2015, 6(5):363–372)

βサラセミアの遺伝子修復治療のモデル実験

βグロビン遺伝子の切断・変異導入

Cas9 mRNA, gRNA, GFP mRNA, ドナーオリゴDNAのマイクロインジェクション

- ヒト3前核受精卵のゲノム編集 2例目

(J. Assisted Reproduction and Genetics 2016, 33; 581–588)

CCR5のノックアウト

Cas9 mRNA, gRNA, ドナーオリゴDNAのマイクロインジェクション

- ヒト正常受精卵ゲノム編集の初めての例

(Mol Genet Genomics: published online March 2017)

βグロビン遺伝子、G6PD遺伝子

Cas9タンパク質、オリゴsgRNA、ドナーオリゴDNAをマイクロインジェクション

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の問題点

第一章 総則

第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚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。

これまでCRISPR-Cas9により実施されたヒト受精卵のゲノム編集は、

「遺伝的改変」ではあるが、指針の「遺伝子治療等」には該当しない

内閣府生命倫理専門調査会

- ヒト受精胚へのゲノム編集技術を用いる研究について議論
- 2016年3月中間報告:ヒト受精胚のゲノム編集は基礎研究に限定し、臨床利用は容認できない
- ヒト受精胚ゲノム編集の基礎研究に関する倫理指針等作成の予定はなく、学会等に依存
- 臨床利用できないとする規定は「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」を根拠

ICH 見解

「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」(2006.10.25)

ICH Considerations : General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors

- ICHに参加している規制当局は、現在の科学的、倫理的及び法的な議論に基づき、**生殖細胞への直接の遺伝子組み込みを目的とする遺伝子治療の臨床試験は実施すべきではないということ**で合意している
- さらに各極は、ベクターDNAの次世代への移行につながる可能性のあるものとして、**生殖細胞への意図しない遺伝子組み込みリスクを最小にするべきであるということ**にも同意している

- ゲノム編集技術の現状
- 遺伝子治療等関連指針の問題点と海外を含めた状況
- ゲノム編集の安全性や品質評価

Gene Editing in **FDA Voice** January 18, 2017

FDA's Science-based Approach to Genome Edited Products

- タンパク質・核酸複合体を用いることにより、特定部位の遺伝子を除去したり入れ替えたりする技術となりえる
- **ゲノム編集の適用に際しては、従来の規制的枠組みが適用されることになる**
- FY16 Appropriations Bill(特殊の目的のために公的資金の出資を認可するように提案する法案)によって、**ゲノム編集技術はその形質が遺伝することのない体細胞の遺伝子改変に限定され、生殖細胞への適用はみとめられない**
- RAC(Recombinant DNA Advisory Committee)はゲノム編集技術による遺伝子治療について、科学的、臨床的、かつ倫理的観点から審査を行っている(mRNAの場合も同様)
- **ゲノム編集技術に関しては、目的外の染色体部位への挿入や欠失によるオフターゲット変異が課題とされている**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2 February 2017 EMA/48099/2017 Human
Medicines Research and Development Support
Division

2016年5月に開催された先端医薬品（遺伝子治療薬、細胞治療薬、細胞工学製品）のEMAワークショップのまとめとしてガイダンス類を作成：ゲノム編集についてのどのよう
に考えていくかをまとめ、それを周知する

ATMP scientific and regulatory guidance

○ガイドラインの新規作成・既存のガイドラインの改正

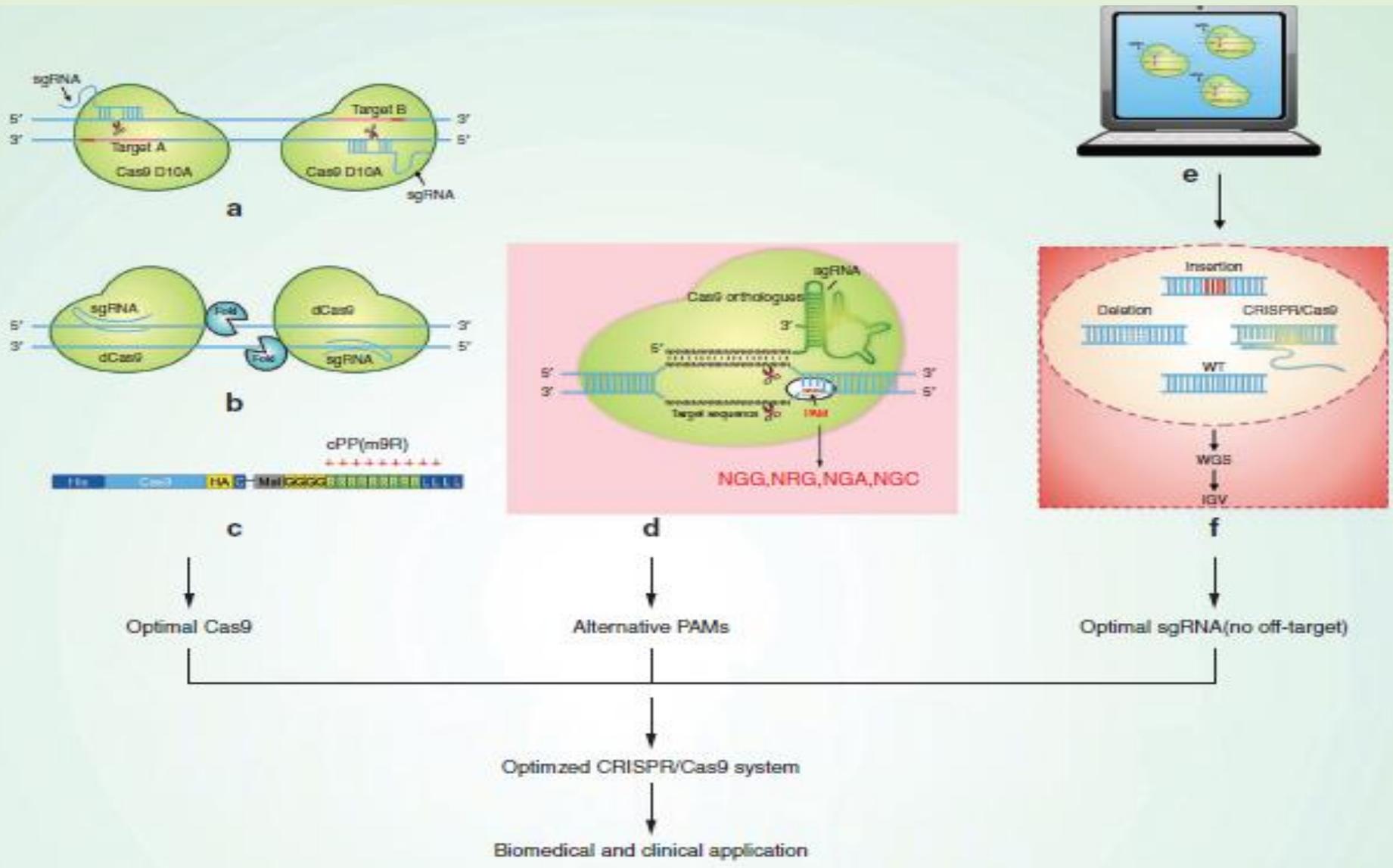
- 先端医薬品の臨床試験の実施に際して求められる事項
- 細胞治療製品の製造における同等性評価
- 遺伝子治療薬の品質、安全性、有効性に関するガイドラインの改定
- Etc.

○ゲノム編集技術の科学的及び規制的要件に関する考え方を示す文書を
まとめ、その考え方を周知する

Develop scientific and regulatory considerations on gene editing
technologies and make conclusions publically available

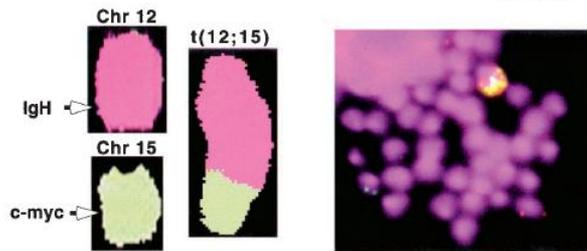
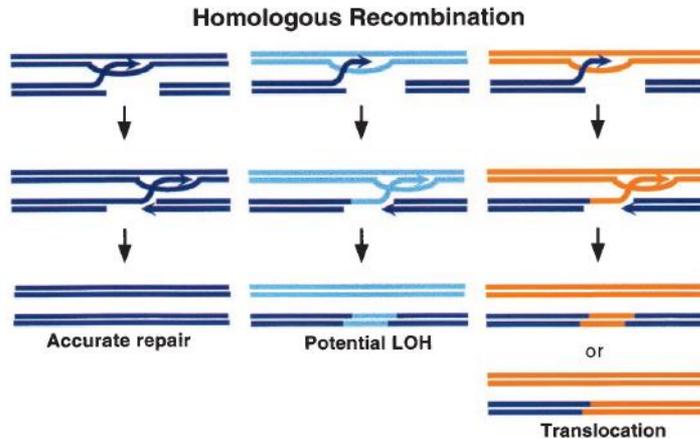
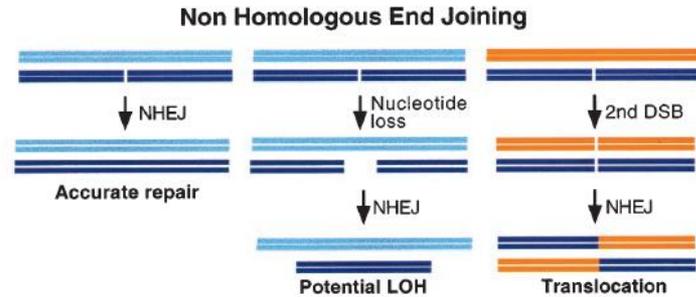
- ゲノム編集技術の現状
- 遺伝子治療等関連指針の問題点と海外を含めた状況
- ゲノム編集の安全性や品質評価

ゲノム編集の安全性評価: オフターゲット効果評価

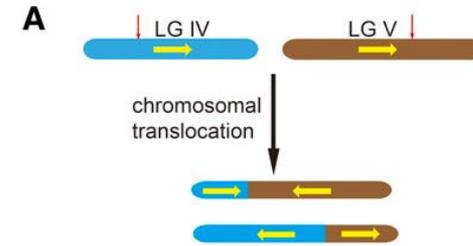


種々の条件下でのCRISPR/Cas9によるOff-targetをWGS解析による解析からCas9、PAM配列、SgRNAの最適化
 Zhang et al : Off-target effect in CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. Molecular Therapy-Nucleic Acid.4, e264; 2015

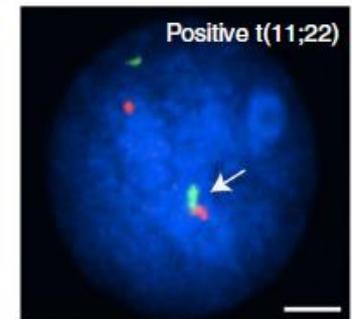
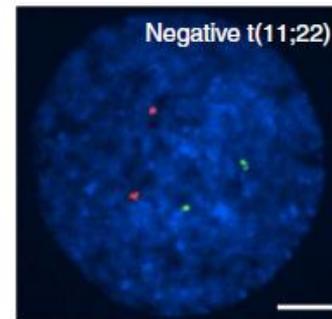
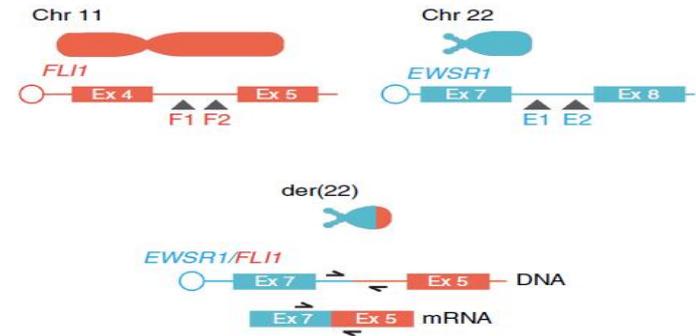
ゲノム編集の安全性評価：染色体転座リスク



Ferguson & Frederick :DNA double strand break repair and chromosomal translocation: Lessons from animal models. *Oncogene* 20: 5572 (2001)

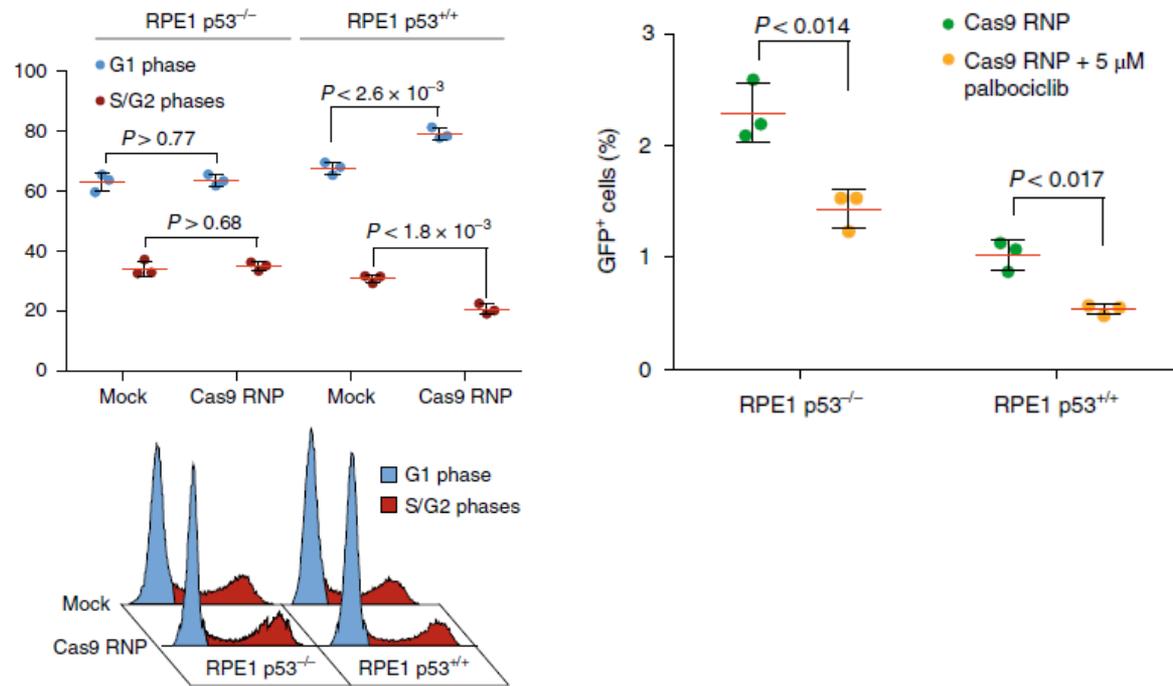


Chen et al: Targeted Chromosomal Translocations and Essential Gene Knockout Using CRISPR/Cas9 Technology in *Caenorhabditis elegans*. *Genome Research* 2017



Torres et al: Engineering human tumour-associated chromosomal translocations with the RNA-guided CRISPR–Cas9 system. *Nature Communications* 2014

CRISPR/CAS9によるゲノム編集はp53によるDNAダメージを引き起す



CRISPR/Cas9によるゲノム編集をがん抑制遺伝子であるp53KOヒト網膜細胞に適用すると効率よくゲノム編集できるが、正常細胞ではクリスパーに対抗してがん抑制遺伝子が働き、編集に失敗しやすいことを報告。P53の影響で細胞が死んだり、増殖が停止するという。著者らは、結果としてがん化の恐れが高い細胞が多く残る可能性がある」と指摘

Haapaniemi et al: CRISPR/Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. Nat. Med. 2018
Ihry et al: p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells Nat. Med. 2018

特定のゲノム特異的に作用するゲノム編集技術の開発とその規制

- タンパク質やmRNA 導入によるゲノム編集技術は、従来の遺伝子治療の定義に合致しない可能性。しかし、短期のみならず長期の安全性について遺伝子治療と同等の評価が必要と考えられる
- EUではゲノム編集技術を用いた遺伝子治療についてどのように取り扱うか検討中。FDAも同様の考え方
- 現時点で想定されるゲノム編集技術を用いた遺伝子改変を遺伝子治療とみなすためには、現行の指針の定義等を変更する必要がある
- 欧米との国際調和を図ることが重要
- 指針本体のみならず、遺伝子治療臨床研究でのベクター等の製造や品質管理、安全性評価などの別添の記載や研究計画についても変更するひつようがある

遺伝子治療臨床研究指針見直し委員会

- 多様なゲノム編集技術について、指針や計画書、別添などにどのように規定し、提出すべきデータを整理する。また平行して、海外規制当局との動向を踏まえた見直しのための素案をまとめる

厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の見直しに関する動き

改正の方向性

- 「遺伝子治療等」及び「最終産物」の定義として、外部から遺伝子を導入せずに行うゲノム編集技術を用いる場合を追加。
- 研究計画書の記載事項として、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療等臨床研究に対応するため、研究計画書に記載すべき事項として、遺伝子の改変に用いるタンパク質、核酸等の情報に関する事項を追加。

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、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 をいう。	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、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。） 又は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 をいう。	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（以下「組換え遺伝子等」という。）等をいう。
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 ⑩～⑳ （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） ⑨～⑳ （略）

遺伝子切断しないゲノム編集(続き)

ヒストン修飾 → 遺伝子発現制御

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酵素の代わりにど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疇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を切断しないとされる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。**

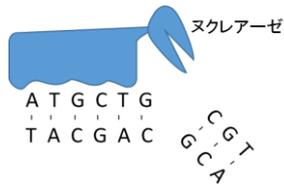
なお、**ゲノム編集技術は、日々進歩しているため、固定的に指針の中でそれを定義し、ゲノム編集技術という言葉**を遺伝子治療等の定義に取り入れることは避けた方がよい。しかしながら、定義が何を指しているのかについて、研究者や一般国民に分かりやすく伝えるためには、通知等の解説の中でゲノム編集技術という言葉を用いて、改正の趣旨を説明することが適切である。

また、ゲノム編集技術に関わらず、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。

厚生労働省「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の見直しに関する動き

「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」における
遺伝子治療の定義についての議論

遺伝子切断するゲノム編集



DNA二本鎖切断 → 欠失/挿入
相同組換え

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。

遺伝子切断しないゲノム編集



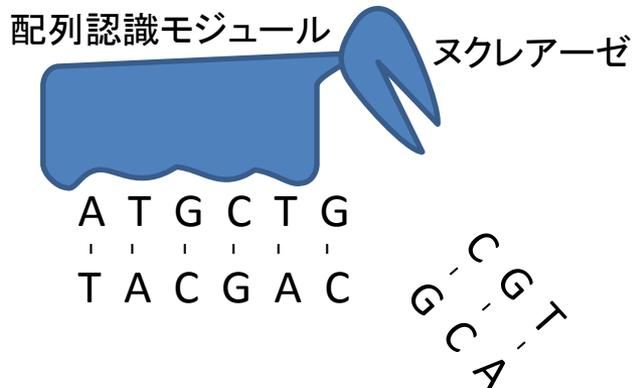
DNA配列の改変を行う技術は、安全性の観点(オフターゲット効果など)から、**遺伝子治療等の定義に含めるべき**である。



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。

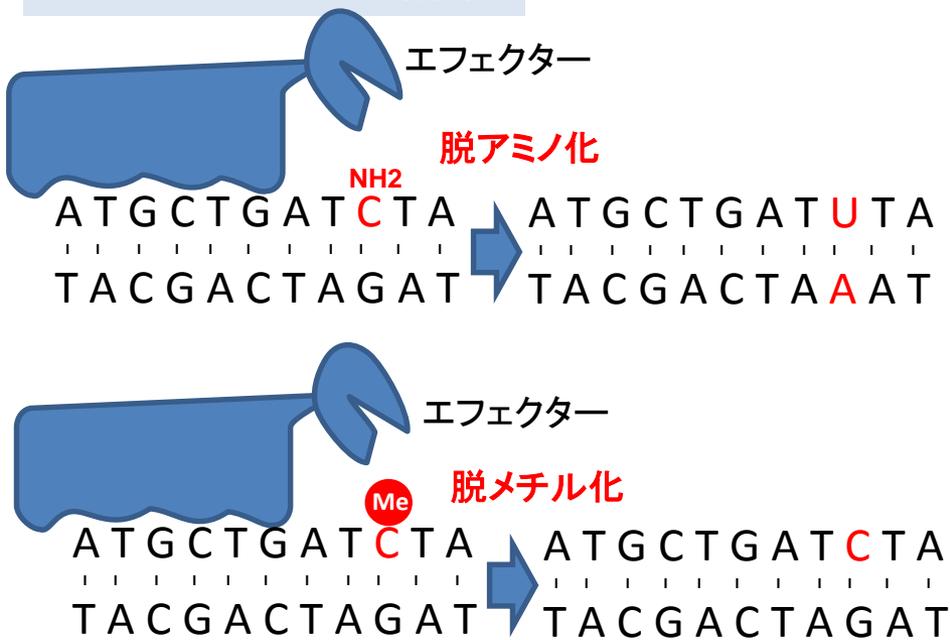
ゲノム編集遺伝子治療の定義と適用範囲

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) → 点変異
リコンビナーゼ → 組換え

遺伝子改変
に該当

DNAメチル化/
脱メチル化

ゲノム以外の
修飾

DNAの特異的修飾は
遺伝子治療の範囲

遺伝子発現制御

現時点では含めないが
今後の検討課題

ゲノム編集に用いられる技術

• 改変手段

- ウイルスベクター
- プラスミド
- mRNA
- タンパク質

遺伝子治療指針

mRNA製品については対応指針無し

ICHバイオ医薬品ガイドライン

• 投与方法

- in vivo
- ex vivo

「遺伝子の改変に用いるタンパク質又は核酸等の情報」

導入するタンパク質や核酸等

- 遺伝子改変に用いるタンパク質や核酸(mRNAやガイドRNA)について、どのような機作で目的遺伝子の改変(切断するのか修飾するのか)を行うのか、あるいは相同組換えを行う場合にもその作用について説明すること。

遺伝子の改変の方法

- タンパク質又は核酸等を用いて遺伝子改変する場合、選択した標的遺伝子に関する情報、標的遺伝子配列の認識機構、選択標的組織・臓器の細胞内への導入方法、遺伝子改変の確認方法、改変によって生じる特性の変化について、説明すると共に、これまでに得られている解析結果について説明すること。

遺伝子の改変に用いるタンパク質又は核酸等の製造方法

- タンパク質の製造は従来のバイオ医薬品の製造と同様の製造方法がとられると考えられることから、生産細胞のバンクシステム等について説明すること
- 製造に用いる原材料:培養に用いる原材料について安全性や品質の恒常性の観点からその妥当性を説明すること
- 遺伝子改変に用いるタンパク質の製造に遺伝子組換え細胞を用いる場合には、そのバンクシステム:生産細胞のバンクシステムとその特性や安全性評価について説明すること

遺伝子の改変に用いるタンパク質 又は核酸等の特性解析と品質試験

1) 特性解析

遺伝子改変に用いるタンパク質の特性解析はバイオ医薬品と同等の品質評価と安全性評価を実施すること。mRNAを用いる場合には配列の確認や目的細胞での発現活性等についても評価すること。

2) 感染性因子に関する試験

無菌試験の他、必要に応じて他の感染性因子の試験を実施すること

3) 純度試験

4) 力価/生物活性

5) 含量

6) 安定性

安全性評価の一環として

- 安全性評価の面から、目的としない細胞への遺伝子導入/改変(例えばT細胞への導入/改変を目的としているながら採取した細胞集団に幹細胞が含まれている可能性)に加えて、挿入変異や望ましくない**遺伝子の改変(オフターゲット変異等)**に関する**評価**なども含まれる。

まとめ

- ゲノム編集技術を用いた治療には、タンパク質やmRNA、オリゴDNAを利用するなど、現行の「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の対象外となるものがある
- ゲノム編集による遺伝子改変の範囲を明確化した
- 従来の遺伝子治療の定義に当てはまらないゲノム編集技術も指針に含まれるように改正を行った
- タンパク質やmRNAを用いて遺伝子改変を行う場合の品質や安全性に関して提出すべきデータについて明確にした
- ゲノム編集の安全性についても必要なデータを提出するように求めた
- これらの改正は臨床研究法への適合に関する改定と共に発出される予定

2. 臨床研究法の施行に伴う 指針の見直しについて

臨床研究法制定の経緯

- 平成25年～26年にかけて、臨床研究に関する不適切な事案が生じた。それらの試験の中には、複数の大学機関が関連していた臨床研究においてデータ操作があり、試験結果の信頼性や研究者と企業とのCOIに関して大きな問題となった。これらの研究不正等を背景として、臨床研究法が制定された。
- 臨床研究法制定の目的
 - 臨床研究の対象者、国民の臨床研究に対する信頼性の確保及び実施の推進、保健衛生の向上に寄与
- 平成30年4月1日：臨床研究法が施行

臨床研究法の概要

臨床研究法の概要

臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

臨床研究法の内容

1. 臨床研究の実施に関する手続

(1) 特定臨床研究（※）の実施に係る措置

① 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報の保護、記録の保存等を義務付け。

※ 特定臨床研究とは

- ・ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

② 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。

③ 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

(2) 重篤な疾病等が発生した場合の報告

特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。

(3) 実施基準違反に対する指導・監督

① 厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の停止等を命じることができる。

② 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を経ることなく特定臨床研究の停止等を命じることができる。

2. 製薬企業等の講ずべき措置

① 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け。

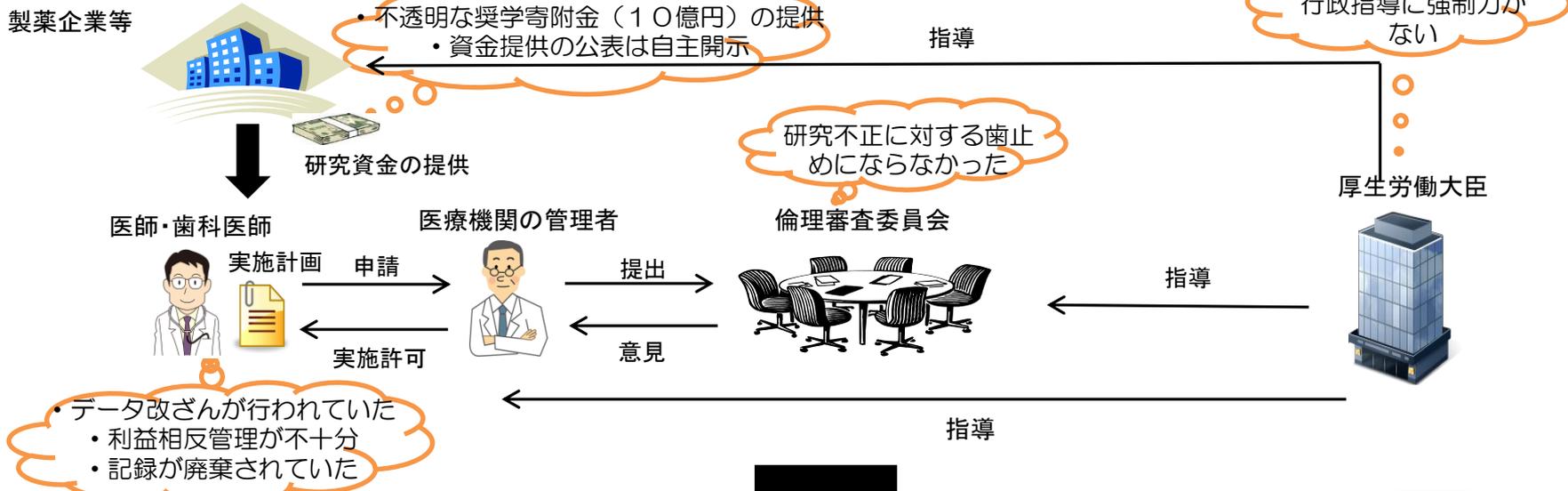
② 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等（※詳細は厚生労働省令で規定）の公表を義務付け。

施行期日

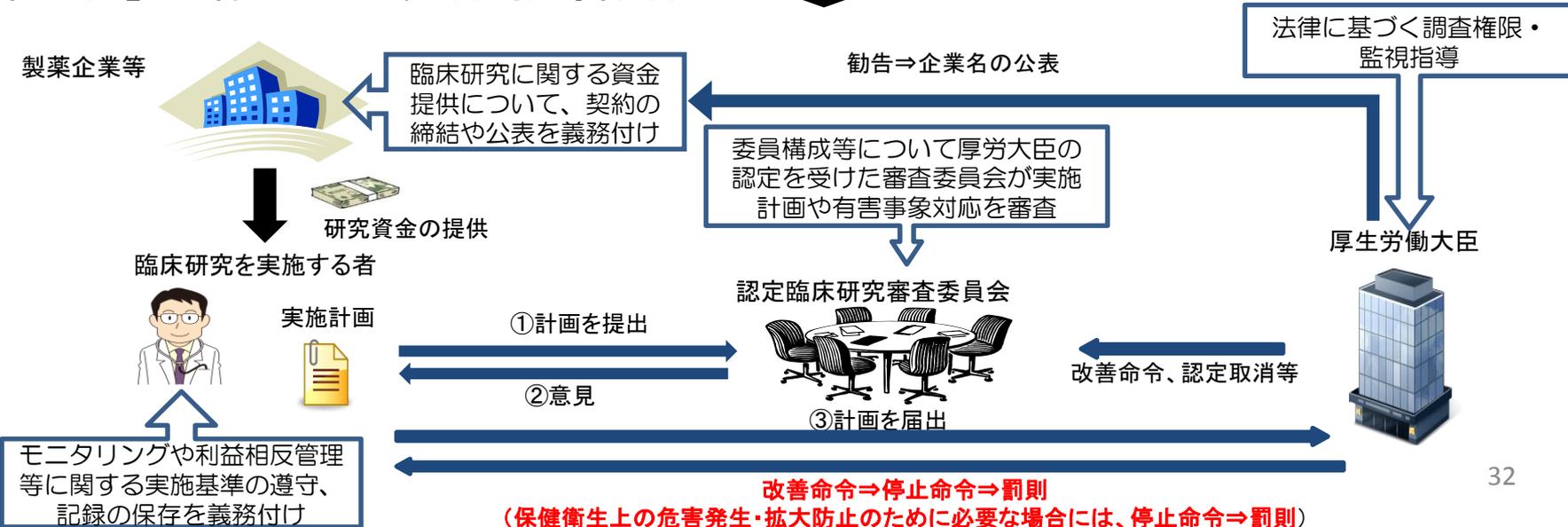
公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日

法制度による見直しの考え方(ポイント)

【見直し前】: 倫理指針に基づく実施・指導体制



【見直し後】: 法律に基づく実施・指導体制



医療における規制の区分について

医薬品等の臨床研究		手術・手技の臨床研究	一般の医療
治験 (承認申請目的の医薬品等の臨床試験)	特定臨床研究		
	未承認・適応外の医薬品等の臨床研究	製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究	
基準遵守義務 (GCP省令)	基準遵守義務		基準遵守義務 (努力義務)
			一般の医療も含め、医薬品等以外の臨床研究等についての検討規定を臨床研究法に設ける

医薬品医療機器等法

臨床研究法

高難度新規医療技術及び未承認新規医薬品等を用いた医療の提供については、

- ①各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
- ②当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を、
 - ・特定機能病院については承認要件として義務付け
 - ・その他の病院については努力義務とする。

(平成28年6月10日省令公布)
※平成29年4月以降適用

特定臨床研究の実施の手続

< 特定臨床研究の実施プロセス >

研究実施者が、実施計画を認定臨床研究審査委員会に提出

認定臨床研究審査委員会が実施計画を審査

厚生労働大臣に実施計画を届出（認定臨床研究審査委員会の意見書を添付）

研究実施者が特定臨床研究を実施
⇒以下の事項について遵守することを義務付け

◎適切なインフォームド・コンセントの取得

◎記録の作成・保存

◎研究対象者の秘密の保持

◎臨床研究実施基準

- ・臨床研究の実施体制・構造設備に関する事項
- ・モニタリング・監査の実施に関する事項
- ・健康被害の補償・医療の提供に関する事項
- ・製薬企業等との利益相反管理に関する事項 等

< 上記の手続に違反した場合の対応 >

立入検査・報告徴収

改善命令

（保健衛生上の危害の発生又は拡大防止のために必要と認めるとき）

研究の一部又は全部の停止命令

緊急命令（研究の停止等）

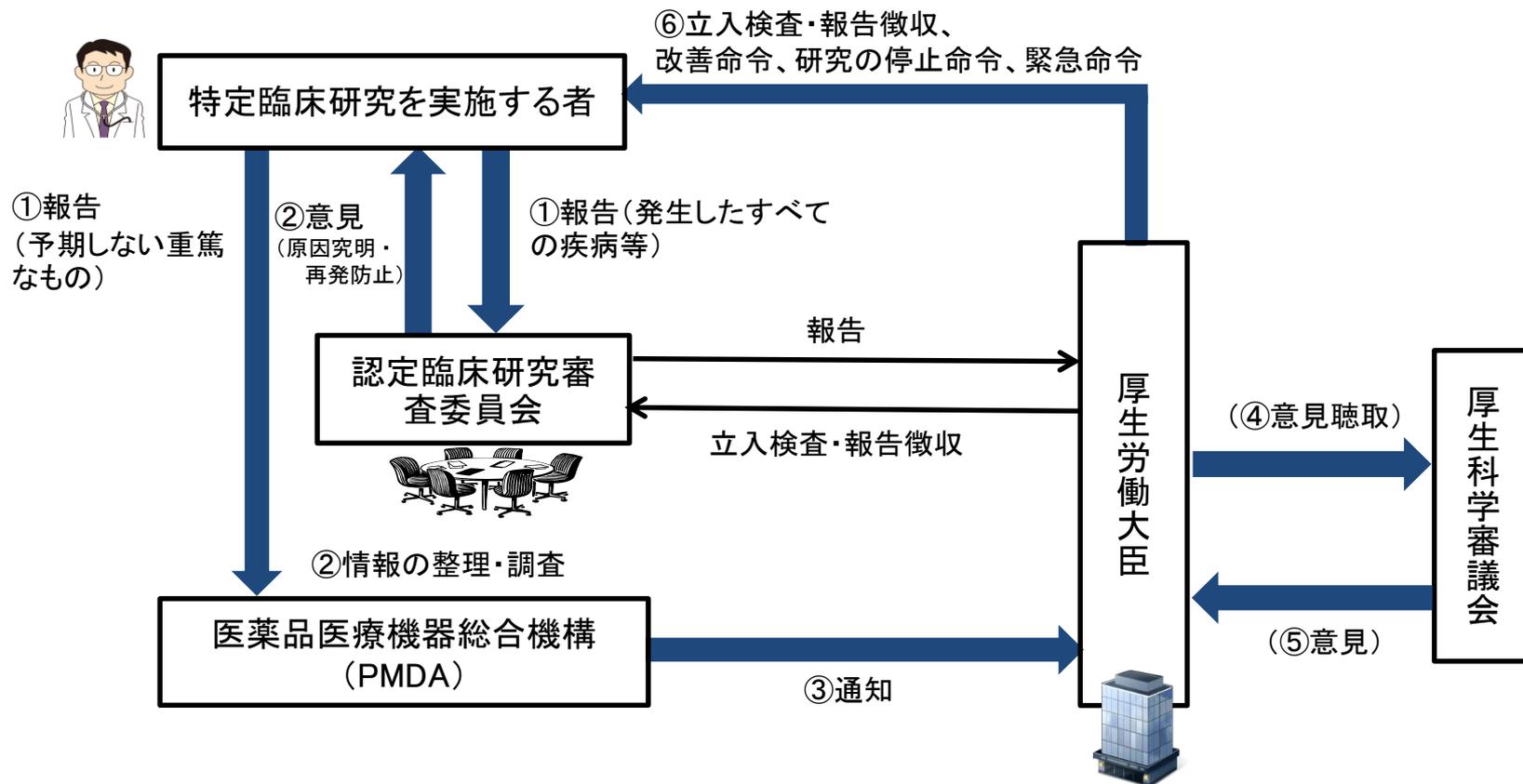
（検査の忌避・虚偽報告の場合）

罰則

重篤な疾病等の報告の義務付け

臨床研究法における対応

- 特定臨床研究に起因することが疑われる疾病・死亡・障害・感染症が発生した場合には、認定臨床研究審査委員会への報告を義務付けるとともに、そのうち予期しない重篤なものについては、厚生労働大臣(PMDA)への報告を義務付ける。
- 厚生労働大臣は、毎年度、報告を受けた特定臨床研究における疾病等の発生状況について、厚生科学審議会に報告し、その意見を聴いて、保健衛生上の危害の発生・拡大を防止するために必要な措置をとる。



法律に基づく資金提供の公表範囲

- 医薬品等(医薬品・医療機器・再生医療等製品)の製造販売業者等(一定の関係法人(例:子法人)を含む)に対し、医薬品等(自社製品)の臨床研究を実施する医師・歯科医師(研究責任者)、研究責任者が所属する機関への資金提供について、毎年度、公表を義務付ける。
- 企業が違反した場合は、厚生労働大臣が勧告を行い、勧告に従わない場合は企業名の公表を行う。
- 医薬品等の製造販売業者等が自社製品の臨床研究へ資金提供を行うときは、契約を締結して行うことを義務付ける。

公表の対象範囲

	公表の有無
研究費(臨床)	○
寄附金	○※ (自社製品の研究責任者、研究責任者が所属する機関へのもの)
原稿執筆料・講師謝金等	○※ (自社製品の研究責任者、研究責任者が所属する機関へのもの)
その他 (接遇費等)	×

※自社製品の臨床研究終了後2年以内の資金提供も含む

臨床研究法の施行に伴う遺伝子治療臨床研究指針の見直し

- 遺伝子治療等臨床研究については、医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的として、平成6年に指針を策定。以後、必要な見直しを行ってきた。
- 臨床研究一般に関する事項に加え、**遺伝子治療等臨床研究特有の事項として、研究の開始または重大な変更時に厚生労働大臣の意見を聴くこと等を規定。**
- 臨床研究法施行後、指針が対象としてきたin vivo遺伝子治療等臨床研究のうち、医薬品等を用いるものは臨床研究法の対象となる(**全てが適用されると想定**)。

検討事項1：遺伝子治療等臨床研究全般について、指針と再生医療等安全確保法(ex vivo遺伝子治療)、臨床研究法との整合を図る。

- ①有害事象発生時の対応
- ②実施中の研究計画書の変更手続

検討事項2：臨床研究法の対象となる遺伝子治療等臨床研究の適正な実施を図るため、遺伝子治療特有の事項については引き続き指針の規定の遵守を求めるか検討する。

- ① 研究計画書の記載内容
- ② 委員会の構成要件
- ③ 実施前又は重大な変更を行う前の厚生労働大臣の意見

実施中の有害事象発生時の対応について

1. 研究責任者は、有害事象の発生状況を研究機関の長、総括責任者及び倫理審査委員会に報告する。(第十三の一の2(5))
2. 研究機関の長は、重篤な有害事象について、速やかに厚生労働大臣に報告する。(第三十一の四の3)

	報告対象	定義
遺伝子治療等臨床研究指針 (in vivo遺伝子治療等臨床研究)	有害事象	<u>因果関係の有無を問わず</u> 、全ての好ましくない若しくは意図しない傷病又はその徴候(臨床検査値の異常を含む。)
臨床研究法	疾病等	<u>臨床研究に起因するものと疑われる</u> 疾病、障害若しくは死亡又は感染症
(参考) 再生医療等安全確保法 (ex vivo遺伝子治療等臨床研究)	疾病等	<u>再生医療等の提供に起因するものと疑われる</u> 疾病、障害若しくは死亡又は感染症

これまで厚生労働大臣に報告された遺伝子治療等臨床研究における重篤な有害事象では、研究機関における因果関係についての判断が適切に行われてきており、指針でも「疾病等」に変更してよいのではないか。

実施中の研究計画書の変更手続について

軽微な変更においても、倫理審査委員会の審査（迅速審査でも可）と研究機関の長の許可が必要となる。（第十三の一の1(1)、第十六の三の1）

	変更の程度		
	軽微	（軽微にも重大にも該当しないもの）	重大
遺伝子治療等 臨床研究指針 （in vivo遺伝子治療 等臨床研究）	研究機関の長が、倫理審査委員会に意見を求める （軽微な変更は、迅速審査を行うことができる）		研究機関の長が、倫理審査委員会と厚生労働大臣に意見を求める
臨床研究法	研究責任者が、認定臨床研究審査委員会にその内容を変更前に通知（※）	研究責任者が、認定臨床研究審査委員会に意見を求める	
（参考） 再生医療等 安全確保法 （ex vivo遺伝子治療 等臨床研究）	病院又は診療所の管理者が、変更の日から10日以内に認定再生医療等委員会に通知	病院又は診療所の管理者が、認定再生医療等委員会に意見を求める	

※軽微な変更とは、①特定臨床研究に従事する者の氏名の変更（特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないものに限る。）、②地域の地名の変更又は地番の変更に伴う変更をいう。

指針においても、審査になじまない事項の軽微な変更については、
倫理審査を不要として通知をいこととしてほしい。

研究計画書の記載内容について

• 遺伝子治療等臨床研究に関する指針

研究計画書に記載すべき品質及び安全性に関する評価項目の記載事項として、遺伝子治療等臨床研究に特有な事項が、詳細に規定されている。(施行通知別表1の別添)

(記載項目の一部)

- ・導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法
- ・特性解析と品質試験
- ・被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料
- ・非臨床試験における安全性及び有効性の評価

• 臨床研究法

研究計画書に記載すべき項目が規定されている。

(記載項目の一部)

- ・臨床研究の背景に関する事項(医薬品等の概要に関する事項を含む。)
- ・臨床研究の内容に関する事項
- ・品質管理及び品質保証に関する事項
- ・安全性の評価に関する事項
- ・有効性の評価に関する事項

臨床研究法の対象となる遺伝子治療等臨床研究については、臨床研究法で求められている項目の中に、遺伝子治療等臨床研究に特有な内容も記載するよう求めてはどうか。

委員会の構成要件について

指針は「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かかる臨床医が含まれること」としている。
(第二十一の2の1①)

	遺伝子治療等臨床研究指針(倫理審査委員会)	臨床研究法(認定臨床研究審査委員会)
構成要件	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>⑤男女両性で構成されていること。</p> <p>⑥5名以上であること。</p>	<p>①医学又は医療の専門家</p> <p>②臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者</p> <p>③一般の立場の者</p> <p>④同一の医療機関(当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。)に所属している者が半数未満であること。 臨床研究審査委員会を設置する者の所属機関に属しない者が2名以上含まれていること。</p> <p>⑤男性及び女性がそれぞれ1名以上含まれていること。</p> <p>⑥5名以上であること</p>
その他	<p>審査の対象、内容等に応じて有識者に意見を求めることができる。</p> <p>※技術専門員</p> <p>①審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家</p>	<p>実施計画の新規審査・変更審査を行うに当たっては、技術専門員(※)からの評価書を確認しなければならない。</p>

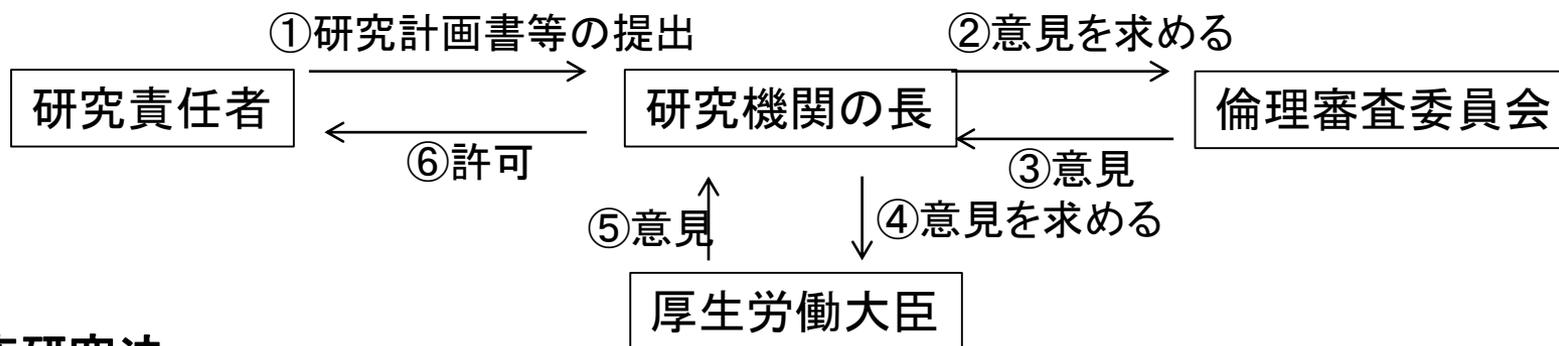
②毒性学、薬力学、薬物動態学等の専門的な知識を有する臨床薬理学の専門家、生物統計家その他の臨床研究の特色に応じた専門家

臨床研究法の対象となる遺伝子治療等臨床研究の審査では、認定臨床研究審査委員会の委員または技術専門員に「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」を含むように努めなければならない。

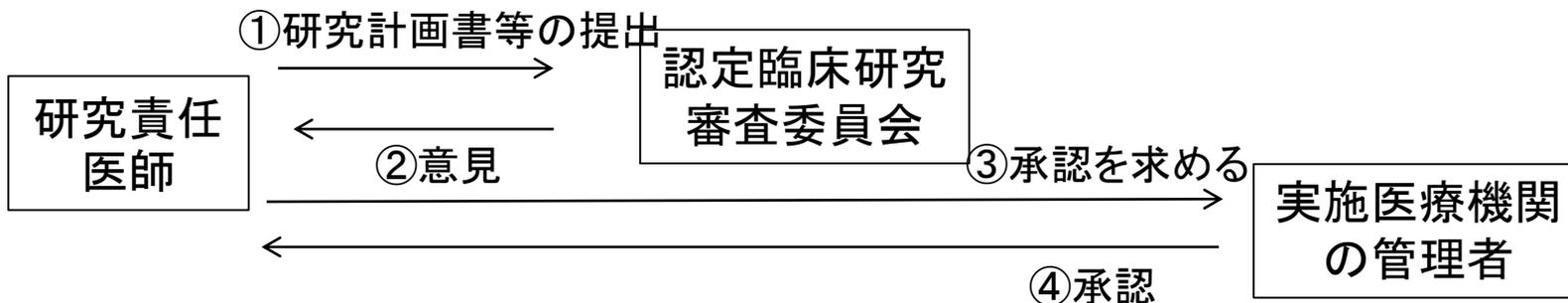
実施前(又は実施中に重大な変更を行う前)の手続について

1. 研究機関の長は、実施前又は重大な変更の許可を求められたときは、厚生労働大臣に意見を求める。厚生労働大臣が不相当である旨の意見を述べたときには、実施を許可してはならない。(第十六の三の1、第十七の三)
2. 厚生労働大臣は、あらかじめ実施又は重大な変更に関し、研究機関の長に意見を述べる。(第二四の一)

遺伝子治療等臨床研究指針に関する指針



臨床研究法

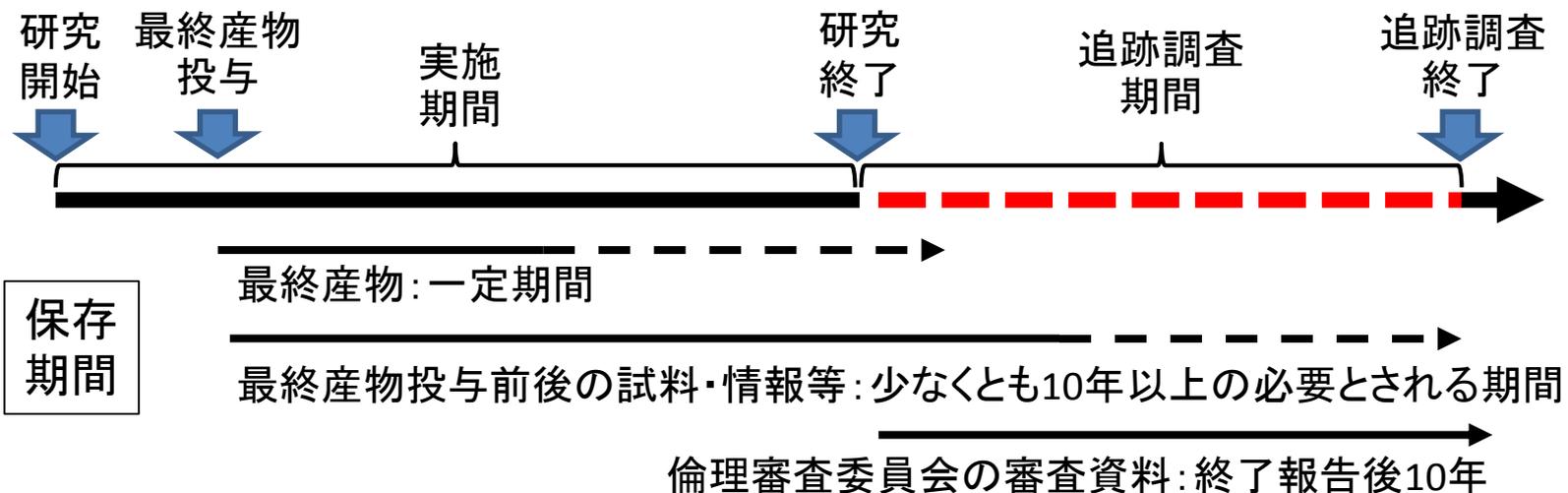


- 遺伝子治療等臨床研究における安全性及び有効性の確保は、最新かつ最高の科学的知見に基づき、正当かつ公正に行われていることを確認できるような手続で行う必要がある。
- このため、これまで遺伝子治療等臨床研究に関する指針において、実施前（又は実施中に重大な変更を行う前）にあらかじめ厚生労働大臣の意見を聴くこととし、厚生科学審議会再生医療等評価部会と、そこに設置された遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会において審議されてきた。

臨床研究法が適用される遺伝子治療等臨床研究についても、引き続き指針により厚生労働大臣の意見を聴くこととしてはどうか。

追跡調査、最終産物・審査資料等の保存

1. 研究責任者は、安全性及び有効性の確保の観点から、実施後も効果及び副作用について追跡調査を行い、その結果を研究機関の長及び総括責任者に報告する。
(第十三の一の3(2))
(再生医療法でも、提供終了後も一定期間の追跡調査を規定)
2. 研究責任者は、最終産物を一定期間、最終産物投与前後の試料・情報等を実施後少なくとも10年以上の必要とされる期間保存する。(第三十三の五)
(臨床研究法では記録を5年、再生医療等安全確保法では記録に加え、細胞加工物とその元となった細胞につき一定期間の保存を規定)
3. 倫理審査委員会は、審査資料を終了報告後10年保存する。(第二十の二の2)
(臨床研究法は5年、再生医療等安全確保法は10年の保存を規定)



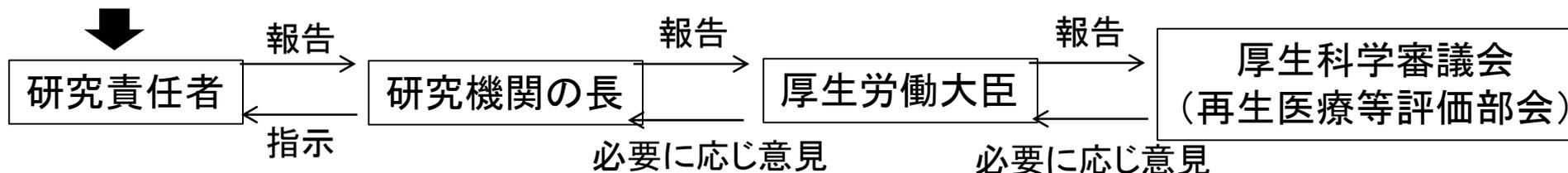
遺伝子治療等臨床研究においては治療に起因する晩発性白血病の報告があること等から、臨床研究法が適用される遺伝子治療等臨床研究についても、引き続き指針により追跡調査、最終産物・審査資料等の保存を求めることとしてはどうか。

厚生労働大臣への疾病等の報告

厚生労働大臣への報告の流れ

遺伝子治療等臨床研究指針に関する指針

重篤な有害事象



臨床研究法

厚生労働省令で定める疾病等



認定臨床研究
審査委員会

実施医療機関
の管理者

厚生労働大臣に報告を要するものとその報告期限

遺伝子治療等臨床研究に関する指針 (in vivo遺伝子治療等臨床研究)			臨床研究法 (未承認又は適応外の医薬品等を用いる 特定臨床研究)		(参考) 再生医療等安全確保法 (ex vivo遺伝子治療等臨床研究)	
因果関係	有	無	因果関係	有	因果関係	有
死亡	7日	定め 無し	死亡	7日 (予測できな いもの)	死亡	7日
死亡につながるおそれ のある症例			死亡につながるおそれのある疾 病等		死亡につながるおそれのある症 例	
治療のために医療機関 への入院又は入院期間 の延長が必要とされる 症例	15 日	定め 無し	治療のために医療機関への入 院又は入院期間の延長が必要 とされる疾病等	15日 (予測できな いもの)	治療のために医療機関への入 院又は入院期間の延長が必要 とされる症例	15日
永続的又は顕著な障 害・機能不全に陥るもの			障害・障害につながるおそれの ある疾病等		障害・障害につながるおそれの ある症例・重篤である症例	
子孫に先天異常を来す もの			後世代における先天性の疾病又 は異常		後世代における先天性の疾病 又は異常	

- 遺伝子治療に起因する疾病等については、予測できないもの以外であつても頻度や機序が不明確なものが多く、厚生労働大臣が報告を受け、必要に応じて意見を述べることで研究の安全性を確保してきた。
- 臨床研究法が適用されるものについても、重篤な疾病等については、予測できないものであるか否かを問わず引き続き厚生労働大臣への報告を求めることとしてはどうか。

合理的な運営を

- 特定認定臨床研究審査委員会
- Ex vivo遺伝子治療の審査と特定認定臨床研究審査委員会を2重審査にならないように
- 緊急時の委員会開催