

第3回（平成25年8月30日）、第4回（平成25年10月4日）
及び第5回（平成25年11月15日）
専門委員会での遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しにおける
検討すべき事項の主な議論

1 遺伝子治療の定義および指針の適用範囲について

1-1 遺伝子治療の定義

現行指針では「疾病の治療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」となっており、組換えの有無や遺伝子発現について特に記載されていない。

遺伝子治療に関する現行の定義の解釈では、遺伝子組換えを行っているものが本指針の対象として扱われており、遺伝子組換えを行っていないものは対象外となっている。

議論

<定義について>

- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスによる治療は現行指針の定義の解釈では本指針の対象とされず、臨床研究に関する倫理指針で扱われている。
- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスは施設内倫理審査委員会（IRB）において本指針を参照し審査することは可能。
- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスについては、米国食品医薬品庁（FDA）や欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインでは対象となっていないが、国による評価が行われている。
- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスそれ自体のリスクを考えると、自然界のものだから安全ということにはならない。一方で、本指針は遺伝子組換えといったリスクを伴った治療を対象としてきたので、改めて遺伝子組換えを行っていない自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスを用いた治療を指針の対象とするのかどうかについては整理する必要がある。
- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスは欧米との整合性の観点から遺伝子治療の定義に含めないほうがよい。
- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスを本指針の対象に含めないにもかかわらず、国で審査するのであれば、その理由はリスクが高いからか。
- 自然変異型を含め、腫瘍溶解性ウイルスは腫瘍選択的に体内で増殖する。ヒトからヒトへの感染やその場合の人体への影響など予測ができない部分が

ある。

まとめ

- 今までの遺伝子治療では、組換え技術を用いた治療しか実際に行われてこなかったことから、組換え技術を用いた研究のみを実際に対象としてきた。近年、組換え技術を用いないものとして、自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスによる治療が行われるようになり、このことを踏まえて新たに本指針の対象を整理することが必要となってくる。
- 自然変異型の腫瘍溶解性ウイルスによる治療は現行の遺伝子治療臨床研究に関する指針の対象には含まれない。一方で、国による評価を行うべきとの観点もあるため、当該ウイルスを用いた臨床研究は本指針の対象には含まれないが、各施設の IRB 等の要請により、国において当該臨床研究の安全性等の評価ができることにしてはどうか。

1-2 予防も適用範囲として含めるか。

議論

<適用範囲について>

- 適用範囲に予防を含めて良いのではないか。
- 予防という概念については再発予防と一般的な予防で分けるべき。
- 再発予防は三次予防にあたり、疾病の予防は一次予防にあたる。
- FDA ではがんの再発予防は治療に含まれているが、DNA ワクチン投与による予防は遺伝子治療の指針とは異なる指針で扱われている。一方、EMA では DNA ワクチンによる予防も遺伝子導入用医薬品指針に含まれている。
- 組換え技術を用いたプラスミドベクターによる治療薬と予防薬（ワクチン）の違いは、発現するものが治療薬では治療に必要なタンパク、ワクチンでは抗原となるタンパクで、プラスミドベクターの構造には大きな違いがない。
- 仮に予防を適用範囲に含めるとした場合は、プラスミドベクターを用いたワクチンによる予防は本指針の対象として評価することになる。

<指針の名称について>

- 疾病に対応するのが治療で、未発症に対応するのが予防。予防を含めるのであれば、遺伝子治療から遺伝子医療にしてはどうか。
- 医療とすると診断や検査も含めることになる。このため、医療という言葉を使うには留意が必要である。
- 治療と記載すると予防を含めるのが難しいので、言葉の使い方は検討する必要がある。

まとめ

- 治療だけでなく、予防（いわゆる一次予防）も適用範囲に含め、その際、遺伝子治療等とはヒトへの遺伝子導入により疾病の治療や予防であることを明記してはどうか。
- 再発予防（いわゆる三次予防）は治療の一連と考えられるため、新たな定義は行わない。

2 対象疾患について

2 遺伝子治療開始後20年ほど経過し、有効性・安全性についての情報量が増えてきた状況のなか、対象疾患について、現行指針の要件のままで良いか。

議論

- 治療によるリスクがある程度分かってきたので、新規性のないものは対象疾患を緩めてはどうか。
- 3つの要件のうち、2の遺伝子治療臨床研究による治療効果については現在可能な他の方法と比較して優れているものだけでなく、同等以上であることが十分に予測されるものも対象とすべきである。治療効果が同等であっても低侵襲であれば患者にメリットとなる。治療効果が同等でもリスクが高いか、低いか、安全性も判断材料となる。
- 新規性のあるベクターは今までの要件が必要との考え方でよいか。
- 疾患で限定するのではなく、初めてヒトに投与する場合は厳格な判断が必要なのではないか。
- 治療だけでなく予防も含め、利益と不利益の概念で対象を整理できるのではないか。

まとめ

- 上記2の治療効果については現在可能な他の方法と比較して同等以上であることが十分に予測されるものとする。
- 新規性の判断基準や、予防における対象については検討を要する。
- 予防においては当該疾患の予防の利益が不利益を大きく上回ることが十分予測される場合など、留意が必要である。
- 要件1（次頁）については、重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患であることとなっているが、慢性疾患への対応等も考慮して疾患を限定する必要はないのではないか。

要件2については、遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して同等以上であることが十分に予測されるものであることとしてはどうか。

要件3については、治療については被験者にとって遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分予測されるものであること。また、予防については利益が不利益を大きく上回ることが十分予測されるものであることとしてはどうか。

関連条文

第一章 総則

第三 対象疾患等

- 一 遺伝子治療臨床研究（遺伝子標識の臨床研究（以下「遺伝子標識臨床研究」という。）を除く。以下この第三で同じ。）の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 1 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患であること。
 - 2 遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
 - 3 被験者にとって遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分に予測されるものであること。

3 iPS細胞を用いた臨床研究の取り扱いについて

3 iPS細胞を用いた臨床研究の取り扱いについて、本指針の適用範囲や審査体制をどのように整理するか。

議論

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究においては、iPS細胞以外にヒト幹細胞に遺伝子導入することがある。よって、iPS細胞に限らずに、ヒト幹細胞に遺伝子導入する臨床研究と範囲を広げた方が良い。
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する審査委員会だけでなく、今後再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が施行されると、特定認定再生医療等委員会等の審査員の構成などについて、政省令で定められる可能性があるため、そちらと齟齬のないように整理する必要がある。
- 遺伝子治療臨床研究を別々の委員会で議論するのは避けるべきである。現状では、iPS細胞を用いた臨床研究は、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する審査委員会で審査できている。
- iPS細胞の遺伝子を修復し、そのiPS細胞を分化させて治療に用いると遺伝子治療の占める割合が高くなるので、遺伝子を修復したiPS細胞を分化させて治療に用いる場合には、本指針の対象とすべきか検討が必要ではないか。
- 遺伝子導入した体細胞も再生医療新法の対象になる。

まとめ

- iPS細胞だけでなく、遺伝子導入を行ったヒト幹細胞を用いた臨床研究については、特定認定再生医療等委員会で審査することとし、遺伝子治療の専門家が審査委員として加わることを明確化するよう調整を図る。

4 ベクターの品質・安全性に関する基準について

4 ベクターの品質・安全性に関する基準について、指針においてどこまで示すか。

5 臨床研究と治験の整合性について

5 遺伝子治療臨床研究から治験への移行を円滑にし、遺伝子治療の実用化推進等のため、本指針と遺伝子治療用医薬品の指針との整合性をどのように図るか。

6 海外の規制との整合性について

6 遺伝子治療についても近年、国際共同研究の動きが進んでいるが、我が国も国際共同研究に円滑に参加できるよう、海外の規制とどのように整合性を図るか。

議論

<ベクターの品質・安全性に関する基準について>

<臨床研究と治験の整合性について>

- 遺伝子治療臨床研究の指針も遺伝子治療用医薬品の指針も品質・安全性について同様の内容にすべき。
- 遺伝子治療の実用化を考慮すると安全性の担保は重要であり、安全性の基準については臨床研究と治験において、なるべく一致させるべき。
- 品質・安全性について全ての項目について遺伝子治療用医薬品の指針と同一の基準にするのは難しいのではないか。
- 品質・安全性について一定の基準を設けた場合に、本則に記載するのか、別表等を書くかは検討の余地がある。
- 遺伝子治療臨床研究の指針の本則に細かな基準まで今回書き込むと、遺伝子治療用医薬品の指針と将来的に齟齬が生じる可能性がある。本指針ではあくまで概念や定義を書くにとどめ、具体的な内容については遺伝子治療用医薬品の指針に準ずることにしてはどうか。
- 臨床研究に治験と全く同一の基準を設けると研究が進まなくなる可能性も

ある。

- 臨床研究では、治験における非臨床試験の GLP について全て合わせるは難しいのではないか。

＜海外の規制との整合性について＞

- 海外とのハーモナイゼーションは必要である。
- 臨床研究の基準をすべて治験と同様にした場合、海外の生物由来材料などが使用不可となる可能性もある。

まとめ

＜ベクターの品質・安全性に関する基準について＞

＜臨床研究と治験の整合性について＞

- 遺伝子治療臨床研究に関する指針の品質・安全性に関する基準については、臨床研究の質を担保できるよう、遺伝子治療用医薬品の指針の見直しと併せて当該指針における基準と同程度に定めることとする。

＜海外の規制との整合性について＞

- 海外の規制とも整合性を図り、国際共同研究を推進していくために必要と考えられる事項については海外の規制と齟齬のないよう、留意しながら作成する。

7 多施設共同研究について

7 多施設共同研究を円滑に行うにあたって、新たに規定すべき、あるいは留意すべき事項はあるか。

議論

<多施設共同研究における研究を総括する者等について>

- 共同研究においては、研究機関毎に生じる副作用や重大な事態を取りまとめる総括責任者をおくべきである。また、各研究機関に研究責任者は必要である。
- 安全性の観点から総括責任者を設置し、情報の周知徹底を行うことは必要である。
- 多施設共同研究を行う場合、従来は施設毎に研究計画書等について厚生労働大臣に意見を求めている。研究計画書等を総括責任者の所属する施設が代表して厚生労働大臣に意見を求める方法も考えられる。

<調製機関について>

- 調製機関については、欧州のように GMP に準拠した一定の管理の仕組みが必要ではないか。
- 調製機関を定め、治験薬 GMP に準拠するよう求めた場合、大学に企業と同等の運用レベルを求めるのは難しいのではないか。
- in vivo 治療のように、患者の細胞は扱わずウイルスベクターを作製するだけの場合、調製機関とするのは違和感がある。
- 遺伝子治療では細胞を調製する場合と、ウイルスベクター等を作製する場合があるが、ウイルスベクター等を製造するだけであれば、機関内に倫理審査委員会は不要ではないか。
- ex vivo 治療では調製機関といった整理が必要かもしれないが、in vivo 治療については、現行の指針に新たに上乗せする必要はないのではないか。

まとめ

<多施設共同研究における研究を総括する者等について>

- 多施設共同研究といった複数の研究機関で共同研究を行う場合、共同研究（全体）に係る業務を総括する者について、新たに定義を設ける方向で検討する。この場合、現在見直し中の「疫学および臨床研究に関する指針」との整合性を図ることとする。

<調製機関について>

調製機関に対して新たな上乘せ要件は求めないこととする。なお、遺伝子治療臨床研究に使用される遺伝子等については、治験薬 GMP に準拠した品質管理等を引き続き求めることとする。

8 審査について

8-1 現行の指針では施設内倫理審査委員会（IRB）による審査と実施施設の長が厚生労働大臣に意見を求める2段階審査を行っている。IRBの審査の質を担保するため、審査委員の責務として新たに規定すべきことはないか。

議論

- 遺伝子治療に関する倫理審査委員への教育を各施設で求めるのは厳しいのではないか。
- 教育・研修については施設内だけでなく、学会等も含めた外部のものも含めると良いのではないか。
- 教育・研修についてはe-learningもあり得るのではないか。
- 教育・研修の方法については倫理審査委員の負担も考えて、配慮が必要である。
- 研究指針によってIRBの委員の教育・研修については要件にばらつきがあるので、整合性を図ってはどうか。

まとめ

- 倫理審査委員の質を担保するため、委員の教育・研修については委員の負担も考慮して、他の指針と整合性を図りながら規定することとする。

8-2 遺伝子治療臨床研究の新規性の判断の要件を見直す必要はあるか。

議論

- 要件2の新規の疾病についてがん腫の場合には、臓器の違いや投与方法の変更等に関する新規性の判断は、有識者の判断で良いのではないか。
- 治療薬の投与量の増加や、異なる機関における同一ベクター等の新たな製造によるリスク等について、個別に判断が必要である。
- 新規性の判断は現行の要件のままでも良いのではないか。

まとめ

- 遺伝子治療臨床研究の新規性の判断の要件は現行の指針と同様の規定とすることとする。

9 実施施設から厚生労働大臣への各種報告について

9 現行の指針では実施施設の長は遺伝子治療臨床研究の実施について厚生労働大臣に意見を求める他、当該研究の質及び安全性の担保のため以下に示す報告に関する業務を行うこととなっているが、提出期限等について細かい規定はない。

議論

<遺伝子治療臨床研究の進捗状況について>

- 多施設共同研究における進捗状況についての報告は、多施設であっても施設毎に作成し報告する必要があるのか。一方で、共同研究であれば報告内容は共有可能なのか。
- 研究機関の長に報告することが重要であって、その方法については柔軟に対応しても良いのではないか。
- 進捗状況の報告は、他の指針との整合性にも留意が必要ではないか。また、報告の方法については研究計画書等にあらかじめ記載しておく方が良いのではないか。

<重大な事態等についての厚生労働大臣への報告について>

- 研究計画書には3日以内に第一報を行うように記載している。
- 治験の場合の取り扱いや、他の指針等との整合性も図るべき。

まとめ

<遺伝子治療臨床研究の進捗状況について>

- 遺伝子治療臨床研究の質及び安全性の担保のために、実施施設の長は総括責任者から定期的に報告を受け、必要に応じ厚生労働大臣に報告することとするが、他の指針との整合性も図ることとする。

<重大な事態等についての厚生労働大臣への報告について>

- 重大な事態等については、他の指針等との整合性を図りつつ、速やかに厚生労働大臣に報告することとする。

10 情報の公開について

10 遺伝子治療臨床研究における情報の公開について、どのような方法で行うか。

議論

- 遺伝子治療臨床研究も、公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び公益社団法人日本医師会が設置したもの）に登録されている。
- 上記データベースに登録していれば、結果も登録可能で公開される。
- 臨床研究を事前登録すると、別の研究者がその研究計画を模倣して先に研究成果を出す恐れもある。
- 遺伝子治療臨床研究の場合は2段階審査のために、研究計画を模倣され先に研究成果を出されるといった問題は生じにくい。

まとめ

- 遺伝子治療臨床研究は侵襲性を有する介入研究であり、その情報の公開については臨床研究に関する倫理指針の規定にそって、これまでと同様に登録することとなるが、遺伝子治療臨床研究に関する指針においても情報公開の規定を明記する。