

厚生労働科学研究費補助金
特別研究事業

遺伝子治療臨床研究推進のための
指針見直しに向けた調査研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 島田 隆

平成23(2011)年 5月

目 次

I.	総括研究報告	
	遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究	----- 1
	研究代表者 島田隆・日本医大	
	研究分担者 小野寺雅史・国立成育医療研究センター	
	小澤敬也・自治医大	
	那須保友・岡山大学	
	山口照英・国立医薬品食品衛生研究所	
	内田恵理子・国立医薬品食品衛生研究所	
II.	参考資料	
	1. 遺伝子治療臨床研究に関する指針（案）平成23年	----- 9
	2. 多施設共同研究による遺伝子治療臨床研究の組織図	----- 33
	3. 別紙（案）	----- 35
	4. 班会議事録	----- 45

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）

総括研究報告書

遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究

研究代表者 島田 隆 日本医科大学教授

研究要旨

遺伝子治療は組換え DNA 技術を応用して、患者に遺伝子を導入し疾患を治療しようとする先端医療技術であり、様々な難治性疾患の新しい治療法として期待されている。臨床研究は 1989 年米国で開始され、これまでに欧米を中心に 1,600 を越える臨床プロトコールが承認され、患者への遺伝子導入が行われている。一部の遺伝病の治療では有効性が確認されているが、遺伝子導入の技術的課題も明らかになっている。遺伝子治療は大きな可能性を持った医療技術であるが、未解決の問題もあり、その実用化のためには基礎研究だけでなく、臨床研究での安全性や有効性についての検証が不可欠である。このような考えに立ち、欧米では新しく開発された技術を使った新規の遺伝子治療の臨床研究が次々に開始されている。

日本で最初の遺伝子治療は 1995 年に、北大で行われた。その後、癌やパーキンソン病の遺伝子治療も開始されたが、その数は欧米に比較して極端に少なく、治験を含めても 22 のプロトコールにつき、200 人に充たない患者への治療研究が行われているに過ぎない。しかも、ほとんどが欧米のプロトコールであり、日本オリジナルの臨床研究は少ない。基礎研究は進んでいるにもかかわらず、臨床研究が開始できない理由の一つとして、欧米に比較して申請手続きが煩雑で、審査に時間がかかることが上げられる。これらの問題を解決するためには、最近の科学の進歩、他の臨床研究指針との整合性、諸外国の最近の動向も考慮した新たなガイドラインの策定が不可欠である。原案の作成から 20 年以上経過している「遺伝子治療臨床研究に関する指針」を見直し、新たな指針と審査体制を導入することで、我が国の遺伝子治療研究を活性化し、難治性疾患に対する遺伝子治療を日本でも迅速に実施できるようにすることを目的としている。

本研究は遺伝子治療臨床研究と直接関係している、旧ガイドライン作成者（島田、小澤）、臨床研究の申請経験者（小澤、小野寺、那須）、臨床研究の審査委員（島田、小澤、小野寺）、国立薬品食品衛生研究所関係者（山口、内田）が、我が国での遺伝子治療臨床研究の更なる発展を目指し、新しいガイドライン策定の方向性を検討したものである。

研究分担者

小野寺雅史・国立成育医療研究センター・
成育遺伝研究部・部長
小澤敬也・自治医大・血液内科・教授
那須保友・岡山大学・新医療研究開発セン
ター・教授
山口照英・国立医薬品食品衛生研究所・生
物薬品部・客員研究員
内田恵理子・国立医薬品食品衛生研究所・
遺伝子細胞医薬部・室長

A. 研究目的

遺伝子治療は難治性疾患の新しい治療法として期待され 1989 年に米国で開始された。これまでに、様々な遺伝病や癌に対する臨床研究が行われ、一部のプロトコールでは有効性が確認されているが、ウイルスベクターの安全性など技術的課題も残されている。このような中で最近、新しいベクターを使った遺伝性神経難病である副腎白質ジストロフィー(ALD)の遺伝子治療の成功例が報告され

(Science(2009)326, 816)、再び遺伝子治療への期待が高まっている(Science (2009) 326, 805)。欧米では新たな遺伝子治療の臨床研究が次々に開始されており、日本の患者会からも日本での遺伝子治療の実施に強い要望が出されている。

日本の遺伝子治療臨床研究は欧米に比較して大きく遅れている。2010年までに承認された臨床研究プロトコルの数は米国=1034件、英国=195件、ドイツ=79件に比較して日本では未だ22件しかない。その原因の一つとして複雑で時間のかかる、日本の審査体制の問題が挙げられている。我が国の「遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」は1994年(平成6年)に公布され、その後、個人情報保護法やカルタヘナ法の制定時に部分的な改訂が行われてきたが、遺伝子治療そのものの基本的な考え方や審査方法についての見直しは行われてこなかった。一方、欧米では遺伝子治療に関する技術的、倫理的問題が明らかになる度に、ガイドラインの見直しが行われており、現在のNIHの組換えDNA(RAC)指針は2009年9月、FDAの指針は2006年9月及び2008年10月、EMAの指針は2008年5月に最新版が出されている。更にICHでは遺伝子治療医薬品についての新たなガイドラインの策定が進められている。

又、iPS細胞の開発により、遺伝子導入技術の新たな応用が注目されている。今後、遺伝子導入により初期化された幹細胞をヒトへの治療に使う場合に、現状のままでは「遺伝子治療臨床研究」と「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」の二つの指針への適合性をそれぞれ別個に審査せざるを得ない状況も想定される。この問題を解決するためにも、他の指針との整合性も含めた遺伝子治療指針の見直しが急務である。

遺伝子治療と幹細胞治療はいずれも重要な次世代の医療技術である。これらの先端医療研究を推進し、臨床研究に積極的に結び付けることは医療行政の観点からもきわめて重要な方向性である。

原案の作成から20年以上経過している「遺伝子治療臨床研究に関する指針」を全面的に見直し、最新の科学の進歩や、臨床

研究に対する国民の考え方を反映した新たな指針を作るための調査研究を行う。新たな指針と審査体制を導入することで、我が国の遺伝子治療研究を活性化し、難治性疾患に対する遺伝子治療を日本でも迅速に実施できるようにすることを目的としている。

B. 研究方法

班会議(非公式会議3回、公式会議3回)やメールでの頻回の意見交換により、①現行の指針の問題点の抽出、②他の臨床研究指針との整合性のチェック、③諸外国の研究者や規制当局からの情報収集、④遺伝子治療研究者の意見聴取、を行った。特に以下の関連指針を参考に議論した。

1)遺伝子治療医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針(平成16年)

2)ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成22年)

3)NIH Guideline for Research involving Recombinant DNA Molecules(2009)

4)EMES guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products(2008)

これらの情報をもとに新しい指針案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子治療に対する倫理的配慮を最大限組み入れた新たな臨床研究指針を策定することを目的としたもので、研究自身に倫理的問題がある課題ではない。新たな指針の基本的な考え方としては、生殖系列細胞の遺伝的改変や、優生学に結びつく可能性のあるような遺伝的改変は厳に禁止する。遺伝子治療のRisk/Benefitについて被験者が十分に理解したうえで自主的な判断により臨床研究に参加できるような指針とした。又、利益相反についても十分に配慮した。

C. 研究結果及び考察

平成22年5月に行われた非公式な検討会以降、約1年に及ぶ多岐にわたる議論の結果、参考資料1として添付した「遺伝子治

療臨床研究に関する指針(案)(平成23年)」を作成した。この間に行われた主な論点を以下に述べる。

(1) 全体の構成について

現行の指針は数回の改訂時に条文が追加されているため、項目の重複や個人情報の保護に関する膨大な記載など、全体に統一性がない構成になっていた。そこで、全体の構成を見直し、第1章に「総則」、第2章に「研究及び審査の体制」、第3章に「研究実施の手続き」、第4章に「雑則」をまとめた。現行の「第二章 被験者の人権保護」は第1章に、現行の「第五章 厚生労働大臣の意見等」は第2章にそれぞれ取り込み整理した。現行の「第六章 個人情報の保護に関する措置」については独立した章立てを廃止し、必要に応じて各章に取り込むことにした。

又、現行の指針では、臨床研究において人に投与する遺伝子治療用ベクターや遺伝子改変細胞の安全性、品質の確保に関する記載がほとんどなく、指針からは計画書提出の際にどの程度の試験を実施しておく必要があるのか明確でなかったことが問題であった。実施計画書に記載すべき事項と具体的内容は、これまでは指針ではなく通知に示されていたが、改正案では指針の別紙として「遺伝子治療臨床研究申請様式及び具体的留意点」を示すこととした。特に、遺伝子治療用ベクターや遺伝子改変細胞の安全性や品質の確保に関する具体的留意点、必要とされる情報や実施すべき品質、安全性評価試験項目等について、欧米の指針等を参考に、別紙に詳細に記載することにした。これは遺伝子治療臨床研究を規制し、審査を厳しくすることを目的としたものではなく、臨床研究申請時に求められる試験項目や基準等を明確化することにより、遺伝子治療臨床研究の活性化を図ることを目的としている。

(2) 遺伝子治療の定義及び適用範囲について

旧指針では遺伝子治療を「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」と定義し、指針の適用範囲としては遺伝子治療に加え、遺伝子標識も含むとしていた。遺伝子標識(マーキング)は追跡用マーカー遺伝子を導入した細胞を患者に投与し、その体内動態を調べることで病因解明や治療法開発に結び付けようとするもので1990年代初期に行われていた。最近では、遺伝子導入技術は更に幅広い臨床研究で使われるようになっており、指針の適応の判断が難しい例も出てきている。そこで改正案では遺伝子導入を「組換え遺伝子を細胞内に導入すること。」遺伝子治療(狭義)を「ヒトへの遺伝子導入により疾病の治療や予防をおこなうこと。」と新たに定義した(第1章、第2-1,2)。更に、指針の適用範囲として「狭義の遺伝子治療だけでなく、ヒトを対象とした遺伝子導入臨床研究」も含まれることを明記した(第1章、第3-1)。

改正案に従えば、従来の遺伝子治療用ウイルスベクターに限らず、組換えウイルスや組換え細菌(生菌)を使った臨床研究も指針の対象となる一方、天然弱毒化ウイルスやmRNA、化学合成された核酸医薬を使った臨床研究は指針の対象外であることが明確化された。また、疾病の治療だけでなく予防も対象に含めることにより、DNAワクチンも指針の対象とした。更に、組換え遺伝子を導入して作製したiPS細胞を使った臨床研究も本指針に従うことになる。

(3) iPS細胞を用いた臨床研究の取り扱いについて

iPS細胞の細胞治療・再生医療への応用が期待されているが、遺伝子導入により作製したiPS細胞由来細胞を臨床研究に使用する場合、遺伝子導入細胞のヒトへの投与となることから、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に加え本指針にも従う必要がある(第1章、第3-1)。ベクターの品質と安全性を確保することが本指針の最も重要な役割であり、この点では直接治療を目的とした狭義の遺伝子治療でも、細胞の初期化を目的としたiPS作製でも違いが無く、遺伝子導入の安全性の評価は同列に議論されなくてはならない。臨床研究で使われるベクターの安全性の評価基準が我が

他に存在しない現状では、本指針への適合性の審査は不可欠である。

しかし iPS 細胞を使った臨床研究がヒト幹細胞臨床研究作業委員会と遺伝子治療臨床研究作業委員会による 2 重審査になることは避けるべきであり、審査の方法については今後、両委員会での調整が必要である。合同委員会での審査、或いは遺伝子治療の専門家が加わったヒト幹細胞臨床研究作業委員会での審査が必要だと考えている。

(4) 多施設共同研究について

今後、増加することが予測される、多施設共同で行う遺伝子治療臨床研究に対応するため研究組織に関連する項目を全面的に見直した（第 1 章、第 2-3~9、第 2 章、第 1-1~7）。複数の「研究機関」が共同で行う場合、各機関の「研究責任者」とともに、全体を統括する「総括責任者」を置くものとした。患者に対する治療行為を行う「実施施設」では「実施施設の長」の諮問機関である「施設内審査委員会」の設置が義務づけられている。ベクターの作製やベクターを導入した細胞を作製するが、治療行為を行わない研究機関は「調製機関」として定義した。企業が調製機関として臨床研究に参加することも可能にした。多施設共同研究の組織図の概略を参考資料 2 に図示した。

(5) 対象疾患について

現行の指針では、遺伝子治療臨床研究の対象は、①重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他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すぐ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予測されるものであること、のすべての要件に適合するものに限定されている。対象を重篤な疾患に限定したのは、当時は遺伝子治療の安全性が確立していなかったためであるが、我が国の遺伝子治療臨床研究の発展を遅らせる原因の一つとな

っていた。既に世界では 1000 件以上のヒトへの遺伝子治療研究が行われ、ベクターの安全性に関する課題も明らかになっている現状に適應した対象疾患の見直しが必要である。改正案では、新規性のある遺伝子導入による初めての遺伝子治療臨床研究を行う場合のみ、①の条件のうち具体的な疾患名を削除し、「重篤で生命を脅かす疾患、又は身体の機能や QOL を著しく損なう疾患」と修正して対象疾患を限定するが、新規性がない場合は①の条件を撤廃することとした。また、酵素補充療法や、造血幹細胞移植などの現在可能な代替療法との治療効果の比較は困難なことから、②の条件を「現在可能な方法と比較して同等、あるいはそれ以上であることが十分に予測されるものであること」に修正した（第 1 章、第 4）。

(6) 審査体制の見直し

これまで我が国の遺伝子治療臨床研究は施設内審査委員会での審査の後、厚生労働大臣の意見を聞くという手続きを踏んでおり、実際には施設内審査と中央での審査という 2 段階審査が行われてきた。しかし、国による審査に非常に時間がかかることが大きな問題とされてきた（申請書提出から大臣の回答が出るまでの平均期間は 14.4 ヶ月、最長 39 ヶ月）。審査期間の迅速化を図るため、審査方法について全面的な見直しを行った（第 1 章、第 2-9,10、第 2 章、第 1-7、第 2-3）。

1) 中央での審査の必要性

遺伝子治療が開始された 1990 年代に比べ、日本の医療機関での臨床研究の実施体制も大きく進歩してきた。現在ではインフォームド・コンセントや個人情報の考え方も定着し、学内倫理審査委員会も機能している。平成 20 年には臨床研究に関する倫理指針が全面的に改正されている。遺伝子治療臨床研究に関しても、本来は学内審査委員会での審議結果を尊重すべきである。しかし、ウイルスベクターの専門家の数は限られており、現実的に学内審査だけで遺伝子治療の安全性の評価を行うことは難しいと考えられる。

欧米諸国と違い日本では臨床研究に用い

られるウイルスベクターの品質と安全性を評価するシステムが無い。米国では臨床研究のためのベクターについても IND としての FDA への申請が必要であり、ヨーロッパでは EMEA のガイドラインの規制を受けることになっている。日本では「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成 16 年)が在るが、治験用のベクターを対象としたものであり、臨床研究のためのベクターは対象とならない。従って本指針が臨床研究のためのベクターの品質と安全性を確保するための唯一の基準であり、その適合性を評価するためには専門家による中央での審査が必要である。従って当面は 2 段階審査体制を維持すべきであると考えた。

2) 委員会の役割分担

一方、審査期間の迅速化を図るため学内審査委員会と中央での実質的審査を行う遺伝子治療臨床研究作業委員会の役割を明確にした。これまでは施設内審査委員会と同じ議論が中央でも繰り返されることが多く審査の長期化の原因となっていた。今後は、一般的な臨床研究の科学性や倫理性の審査は施設内委員会で行い、この詳細な議事録を添付資料として厚生労働省に提出することで議論の繰り返しを避ける。遺伝子治療の専門家及び対象疾患に係る臨床医より構成される遺伝子治療臨床研究作業委員会では、ベクターや遺伝子導入に関連した科学的事項や、遺伝子治療から見た対象疾患の評価を専門的見地から行う。倫理的検討及び最終判断は社会科学系委員も含まれる厚生科学審議会において公開で行われることにした。

3) 具体的審査手続き

国による審査の手続きとして、現行指針では、まず複数の有識者により新規性の判断を行い、新規性がなければ厚生科学審議会での審議は行われませんが、同じベクターを用いる場合でも対象疾患が異なれば新規性があると判断され、これまでの申請はすべて厚生科学審議会での審議された。改正案では、まず遺伝子治療臨床研究作業委員会の書面審査により新規性、安全性、科学的妥当性、被験者の人権保護を含めた社会的

妥当性の判断を行い、厚生科学審議会での審議の必要性を判断するが、新規性の定義を現行指針から変更し、①これまでヒトに投与されたことがない組換え遺伝子やキャリアーを使う場合、②これまでヒトで行われたことのない新しい方法で遺伝子が投与される場合等に限定した。そして、厚生科学審議会での審議が必要ないと判断された場合は、現行指針と同様 30 日以内に申請者に通知し、厚生科学審議会での審議が必要な場合でも、その後おおむね 30 日以内に作業委員会からの照会事項が実施施設の長に対して通知することとした。さらに、照会事項の回答が得られてから 30 日以内に作業委員会においてヒアリングすることとし、審査にかかる日数に期限を設定した。

(7) 実施施設から厚生労働大臣への報告

1) 研究経過報告書

現行の指針では、研究経過報告書の提出が求められていないため、実施施設での遺伝子治療臨床研究の実施状況は、重大事態等報告書あるいは変更報告書が厚生労働省に提出されない限り把握できない。「臨床研究に関する倫理指針」や「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」では、年に一度は研究責任者から実施施設の長に対して経過報告を提出することが明記されている。そこで、改正案では実施施設の研究責任者は臨床研究の実施状況を研究経過報告書として一年に一回以上、実施施設の長に提出すること、さらに実施施設の長はこの報告書を厚生労働大臣に提出することを義務付けた(第 3 章、第 2)。

2) 研究終了後の調査

遺伝子治療では長期間経過後に重篤な有害事象が発症する懸念があるが、現行指針では、臨床研究終了後の追跡調査に関する記載がない。欧米の指針には追跡調査に関する記載があり、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にも関連記載がある。そこで改正案では、染色体に組込まれるレトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターを使用した臨床研究では、FDA の指針に準じて臨床研究終了後 15 年間、その他のベクターの場合でも記録の保存期間に合

わせて臨床研究終了後 10 年間は追跡調査を実施し、この間、重篤な有害事象が発生した場合には直ちに報告を行うことを義務付けた（第 3 章、第 5）。

3) 報告書の提出期限

現行の指針では重大事態等報告書や終了報告書（総括報告書）の提出の期限が明記されていないが、特に、被験者の死亡を含む重篤な有害事象が発生した場合の重大事態等報告については、緊急に類似の研究を止める必要があるため、可能な限り短期間での報告が望まれる。そこで改正案では、当該事象と遺伝子治療臨床研究との因果関係にかかわらず、重篤な有害事象が認知されてから 3 日以内に実施施設の長から厚生労働大臣に第一報を入れること、また書面（重大事態等報告書）の提出は 30 日以内に行うことを求めることとした（第 3 章、第 4）。一方、終了報告書は臨床研究終了後 60 日以内に提出するよう期限を定めた（第 3 章、第 3）。

(8) 情報の公開について

遺伝子治療臨床研究の情報の公開については現行の指針にも記載されているが、公開方法は示されていなかった。改正案では、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を参考に、データベースへの登録による情報公開を義務付けるとともに、登録可能なデータベースデータベース（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社団法人日本医師会が設置したものに限る）を明記した（第 1 章、第 5-8）。

(9) 記録の保存について

現行指針では、研究終了後少なくとも 5 年間記録を保存することとされているが、遺伝子治療は長期経過後に経過後に有害事象を発症する懸念があること、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」でも 10 年間の保存を義務付けていることから、10 年間保存することとした（第 4 章、第 1）。

(10) 個人情報に関する記載の整理

旧指針は 2003 年に個人情報保護法が制定された時に、個人情報の保護に関する措置が大幅に追記された。しかし、これらの内容は個人情報保護法の一般的な解説であり、遺伝子治療臨床研究に特異的な事項ではない。新指針では個人情報保護に関する必要な事項のみを残し、詳細な解説は本文から削除した。遺伝子治療臨床研究の指針として、個人情報の保護に関し具体的にどこまで記載する必要があるかについては、今後、専門家の意見も聞いたうえで正式な指針見直しの作業委員会で検討する必要がある。

(11) 人権保護に関する事項

遺伝子治療の進歩に伴い、今後、我が国においても小児の遺伝病患者に対する遺伝子治療臨床研究が増加することが考えられる。未成年者に対する研究では、代諾者からのインフォームド・コンセントに加え、被験者本人に対しても説明と理解を得る努力を求めるとともに 16 歳以上の未成年者に対しては、法的拘束力のないインフォームド・アセントを受けることを要求した（第 1 章、第 2-14、第 5-5）。

インフォームド・コンセントを得るために必要な説明事項については COI も含め最近の考え方に合わせてアップデートした。具体的には COI、費用、特許権、避妊の必要性などにつき追記した（第 1 章、第 5-5(3)）。

D. 結論

最終的に、現時点での問題点をほぼ解決した完成度の高い指針案が策定できたと考えている。今後、パブリックコメントの聴取、厚生科学審議会での検討などを経て早期に実施されることを希望している。新指針が施行されることで我が国の遺伝子治療研究が更に発展することを期待している。

E. 健康危険情報

該当せず

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考資料 1

遺伝子治療臨床研究に関する指針（案）

平成 23 年〇月〇日

文 部 科 学 省
厚 生 劳 働 省

目次

第1章 総則

- 第1 目的
- 第2 用語の定義
- 第3 適用範囲
- 第4 対象疾患等
- 第5 基本原則
 - 1. 有効性及び安全性の確保
 - 2. 品質等の確認
 - 3. 倫理性の確保
 - 4. 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止
 - 5. 被験者の人権保護
 - 6. 公衆衛生上の安全の確保
 - 7. 生物多様性の確保
 - 8. 情報の公開

第2章 研究及び審査の体制

- 第1 研究体制
 - 1. 研究者
 - 2. 研究責任者
 - 3. 実施施設の研究責任者
 - 4. 総括責任者
 - 5. 実施施設
 - 6. 実施施設の長
 - 7. 施設内審査委員会
- 第2 厚生労働大臣の意見など
 - 1. 厚生労働大臣の意見
 - 2. 厚生科学審議会の意見
 - 3. 遺伝子治療臨床研究に関する作業委員会での審査
 - 4. 重大な事態等に係る厚生労働大臣の意見
 - 5. 厚生労働大臣の調査等
 - 6. 文部科学大臣への連絡

第3章 研究実施の手続き

- 第1 研究申請の手続き
- 第2 研究中の手続き

- 第3 研究終了の手続き
- 第4 重篤な有害事象等に関する報告
- 第5 研究後の調査
- 第6 新規知見の情報提供

第4章 雑則

- 第1 記録の保存
- 第2 啓発普及
- 第3 細則
- 第4 施行期日等

第1章 総則

第1 目的

遺伝子治療の臨床研究（以下「遺伝子治療臨床研究」という。）は遺伝子導入技術を使って難治性疾患に対する治療法や予防法を開発しようとするもので、先端医療の一つとして期待されている。この指針は、遺伝子治療臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために遺伝子治療臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の定義は、それぞれ次に定めるところによる。

1. 遺伝子導入：組換え遺伝子を細胞内に導入することをいう。
2. 遺伝子治療：ヒトへの遺伝子導入により疾病の治療や予防を行うことをいう。
3. ベクター：遺伝子導入のために使われるキャリアー（運搬体）をいう。

<細則>

- (1) 組換え遺伝子には、組換え DNA 技術を使って作製した DNA や RNA が含まれる。
 - (2) 化学合成した DNA あるいは RNA 分子のヒトへの投与は本指針の対象としない。
 - (3) 自然界に存在する DNA、RNA、ウイルスの投与は本指針の対象としない。
 - (4) (2) (3) を用いた臨床研究にあっても本指針の趣旨を踏まえ、科学的、倫理的に適正に実施されることが望まれる。
 - (5) 遺伝子導入法には、組換え遺伝子を直接細胞内に導入する方法と、ベクターを使う方法が含まれる。ベクターには組換えウイルスを利用したウイルスベクターとリポソームなどの非ウイルスベクターが含まれる。
 - (6) ヒトへの遺伝子導入には組換え遺伝子を直接個体に投与する方法（in vivo 遺伝子導入）と、遺伝子導入した細胞の移植（ex vivo 遺伝子導入）が含まれる。
4. 研究者：遺伝子治療臨床研究を実施する者をいう。

5. 研究責任者：研究機関において、研究を統括し、研究者に必要な指示を行う立場にある研究者をいう。研究責任者は、研究機関毎に1名とする。
6. 総括責任者：遺伝子治療臨床研究において、研究全体を統括する立場にある研究責任者をいう。複数の研究機関で同一の遺伝子治療臨床研究を行う場合、或いは組換え遺伝子の調製からヒトへの投与の過程を複数の研究機関で分担して実施する遺伝子治療臨床研究においては、研究責任者のうちの一人が担当するものとする。単一の研究機関で遺伝子治療臨床研究を行う場合は研究責任者が総括責任者も兼務することとする。
7. 研究機関：遺伝子治療臨床研究が行われる施設をいう。組換え遺伝子の調製や体外での遺伝子導入を行う研究施設、ヒトからの細胞や組織の採取を行う医療施設、ヒトへの遺伝子導入を行う医療施設（実施施設）が含まれる。
8. 実施施設：研究機関のなかでヒトへの遺伝子導入を行う医療施設をいう。
9. 実施施設の長：実施施設における遺伝子治療臨床研究の実施に関する最終的な責任を有し、研究責任者及び研究者が研究計画に従って適正に研究を実施するよう監督する立場にあるもの。通常は病院長が担当する。
10. 施設内審査委員会：遺伝子治療臨床研究の実施、継続、変更又は中止の適否、その他の遺伝子治療臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、実施施設の長の諮問機関として施設内に置かれた合議制の機関をいう。
11. 遺伝子治療臨床研究作業委員会：遺伝子治療臨床研究について実施施設の長から厚生労働大臣の意見が求められた時に、計画の新規性、安全性、科学的妥当性について審査を行う遺伝子治療の専門家及び対象疾患に係る臨床医よりなる委員会で厚生科学審議会科学技術部会の下部組織をいう。
12. 重大な事態：被験者の死亡その他の遺伝子治療臨床研究の実施に際して生じた重篤な有害事象及び遺伝子治療臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報の提供を受けた事態をいう。
13. 被験者：遺伝子治療臨床研究において遺伝子治療を受ける者をいう。
14. インフォームド・コンセント：被験者、又は代諾者となるべき者が、実施施設の研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前に遺伝子治療臨床研究に関する十分な説明を受け、当該臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて、被験者となることについて、当該研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者に対して与える同意をいう。
15. インフォームド・アセント：被験者が未成年者の場合は、法規制上の義務に関わらず、実施施設の研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者が、事前に遺伝子治療臨床研究に関して被験者の年齢や理解度に相応しい説明を十分に行い、理解と納得を得ること。

16. 代諾者：被験者となるべき者が単独で同意を与える能力を欠いている場合において、親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であって、本人に代わってインフォームド・コンセントを与え得る者をいう。
17. 調製機関：遺伝子治療臨床研究のために用いられる組換え遺伝子或いは組換え遺伝子を導入した細胞を調製する機関をいう。
18. 最終産物：被験者に投与する最終的に調製された組換え遺伝子或いは組換え遺伝子を導入した細胞等をいう。
19. 個人情報：生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。

第3 適用範囲

1. 本指針は疾病の治療を目的とする狭義の遺伝子治療だけでなく、ヒトを対象とした遺伝子導入臨床研究についても対象とする。
＜細則＞
遺伝子導入により作製した iPS 細胞をヒトに投与する場合も含まれる。
2. 薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に定める治験として行われるヒトへの遺伝子導入は本指針の適用としないが、本指針の趣旨を踏まえて実施されることが望まれる。
3. 本指針は、日本国内において実施される遺伝子治療臨床研究を対象とするが、日本国外において我が国の研究機関が研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施される遺伝子治療臨床研究も対象とし、研究者等は、相手国の法令、指針等を遵守しつつ、原則として本指針の基準に従わなければならない。ただし、本指針と比較して相手国の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該相手国の基準に従って遺伝子治療臨床研究を実施しなければならない。

＜細則＞

日本国外において我が国の研究機関が研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合において、この指針の基準が相手国の法令、指針等の基準よりも厳格な場合であって、かつ次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、当該相手国の基準に従って研究を行うことができる。

(1) 相手国においてこの指針の適用が困難であること。

(2) 次に掲げる事項が適切に措置されることについて、我が国の実施

施設の施設内審査委員会の審査を受け、実施施設の長が適当であると判断していること。

- ① インフォームド・コンセントを受けられること。
- ② 被験者の個人情報の保護について適切な措置が講じられること。
- ③ 当該研究の実実施計画が、倫理的及び科学的観点から相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の実施施設内の施設内審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の実施施設の長により許可されること。

第4 対象疾患等

1. 遺伝子治療臨床研究の対象は、病気の治療や予防を目的とするものであること。
2. 対象疾患については、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - (1) 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、あるいはそれ以上であることが十分に予測されるものであること。
 - (2) 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。
3. 新規性のある遺伝子導入による初めての遺伝子治療臨床研究の対象は重篤で生命を脅かす疾患、又は身体の機能やQOLを著しく損なう疾患に限る。

<細則>

新規性のある遺伝子導入とは、①これまでヒトに投与されたことがない組換え遺伝子やベクターを使う場合、②これまでヒトで行われたことのない新しい方法で遺伝子が投与される場合等をいう。

第5 基本原則

1. 有効性及び安全性の確保

遺伝子治療臨床研究は、適切な実験により得られた科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

2. 品質等の確認

遺伝子治療臨床研究に使用される組換え遺伝子やその他のヒト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（平成9年厚生

省令第28号)第17条第1項において求められる水準に達している施設において製造され、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。

3. 倫理性の確保

遺伝子治療臨床研究は被験者の保護の観点から、生命倫理を最大限尊重して行われなければならない。倫理性の確保に関してはヘルシンキ宣言に示された倫理規範や「臨床研究に関する倫理指針」を遵守しなくてはならない。

4. 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

ヒトの生殖細胞(精子及び卵子)や受精卵の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療臨床研究及びヒトの生殖細胞や受精卵の遺伝的改変をもたらすおそれのある遺伝子治療臨床研究は、行ってはならない。

5. 被験者の人権保護

被験者の選定に当たっては、人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討しなければならない。

(1) 個人情報の保護

- ① 個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第58号)、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第59号)及び個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留意しなければならない。
- ② 研究者及び施設内審査委員会の委員は、遺伝子治療臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その職を退いた後も同様とする。

(2) 適切な説明に基づく同意の確保

遺伝子治療臨床研究は、適切な説明に基づく被験者の同意(インフォームド・

コンセント)が確実に確保されて実施されなければならない。

- ① 研究責任者又は研究責任者の指示を受けた医師である研究者（以下「研究責任者等」という。）は、遺伝子治療臨床研究の実施に際し、(3)に掲げる説明事項を被験者に説明し、文書により自由意思によるインフォームド・コンセントを得なければならない。なお、インフォームド・コンセントを得るものは、原則として、医師でなければならない。
- ② 同意能力を欠く等、被験者本人の同意を得ることが困難であるが、遺伝子治療臨床研究を実施することが被験者にとって有用であることが十分に予測される場合には、施設内審査委員会の審査を受けた上で、代諾者からの文書によるインフォームド・コンセントを得なければならない。
- ③ 被験者が未成年者の場合であっても、研究責任者等は、被験者の年齢や理解度に応じたわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めなくてはならない。また、被験者が16歳以上の未成年者である場合には、代諾者からのインフォームド・コンセントとともに、被験者本人からのインフォームド・アセントを得なければならない。
- ④ ②③の場合においては、当該同意に関する記録及び同意者と当該被験者の関係を示す記録を残さなければならない。

(3) 被験者に対する説明事項

研究責任者等は、5.(2)の同意を得るに当たり次のすべての事項を被験者(5.(2)の②に該当する場合にあつては、代諾者)に対し十分な理解が得られるよう可能な限り平易な用語を用いて説明しなければならない。

- ① 遺伝子治療臨床研究の目的、意義及び方法
- ② 遺伝子治療臨床研究を実施する施設名
- ③ 研究責任者の氏名及び職名
- ④ 遺伝子治療臨床研究により予期される効果及び危険性
- ⑤ 他の治療法の有無、内容並びに当該治療法により予期される効果及び危険性
- ⑥ 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
- ⑦ 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できること。
- ⑧ 子孫への影響を避けるため、遺伝子治療臨床研究実施中は避妊が必要であること。
- ⑨ 当該臨床研究に参加することで新たな費用は発生しないこと、及び報酬

はないこと

- ⑩ 当該臨床研究に係る資金源及び起こり得る利益相反に関する事項
- ⑪ 当該臨床研究に伴い健康被害が発生した場合の補償などに関する事項
- ⑫ 試料などを採取する場合にはその目的、又試料を保存する場合にはその目的及び保存期間
- ⑬ 当該臨床研究が終了後も追跡調査が行われること
- ⑭ 個人情報保護に関し必要な事項
- ⑮ その他の必要な事項
- ⑯ 当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

6. 公衆衛生上の安全の確保

遺伝子治療臨床研究は、公衆衛生上の安全が十分確保されて実施されなければならない。

7. 生物多様性の確保

遺伝子治療臨床研究は生物多様性の確保の観点から、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守し、種内、種間および生態系の多様性を保持することを留意して行わなければならない。

8. 情報の公開

遺伝子治療臨床研究は、あらかじめ、登録された臨床研究の計画の内容が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)日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限り）に登録され、その情報は適切かつ正確に公開されるものとする。

<細則>

登録可能なデータベースは以下の通りである。

国立大学附属病院長会議 UMIN 臨床試験登録システム

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

財団法人日本医薬情報センター JapicCTI

http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp

社団法人日本医師会 臨床試験登録システム
<https://dbccentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/>

第2章 研究及び審査の体制

第1 研究体制

1. 研究者

遺伝子治療臨床研究に関係した全ての研究者は以下の要件を満たす者でその責務を果たすことができる者なければならない。

- (1) 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ること。
- (2) 遺伝子治療臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者であること。
- (3) 遺伝子治療臨床研究を適正に実施するための情報収集に努めること。

2. 研究責任者

研究責任者は、次に掲げる要件を満たす者でその責務を果たすことが出来る者でなければならない。

- (1) 遺伝子治療臨床研究の対象となる疾患及び関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療上の経験及び知識を有していること。

<細則>

研究責任者が医療上の経験及び知識を有していない場合は、十分な臨床経験を有する医師が当該ヒト遺伝子治療臨床研究に参加していなければならない。

- (2) 遺伝子治療臨床研究の実施に関して内外の入手し得る資料及び情報に基づき、遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について検討すること。
- (3) 遺伝子治療臨床研究を統括し、研究者に必要な指示を与えること。
- (4) 遺伝子治療臨床研究が実施計画書に従い適切に実施されていることを随時確認すること。
- (5) その他、遺伝子治療臨床研究を進めるに当たって必要となる措置を講ずること。

3. 実施施設の研究責任者

実施施設の研究責任者は 2. の研究責任者の責務に加え、以下の要件を満たさなければならない。

- (1) 遺伝子治療臨床研究を実施(当該遺伝子治療臨床研究の重大な変更を含む。)するに当たり、実施施設の体制を整え、あらかじめ当該臨床研究の実施計画書を作成し、実施施設の長の許可を受けなければならない。
- (2) 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果に関し、実施施設の長及び総括責任者に対し必要な報告を行うこと。
- (3) 遺伝子治療臨床研究において重大な事態が発生した場合には、実施施設の長及び総括責任者に対し、速やかに報告しなければならない。また、実施施設の研究責任者は、実施施設の長及び総括責任者の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。
- (4) 遺伝子治療臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。

4. 総括責任者

総括責任者は、次に掲げる要件を満たす者でその責務を果たすことが出来る者でなければならない。

- (1) 遺伝子治療臨床研究を総括し、他の研究責任者に必要な指示を与えること。
- (2) 実施が許可された遺伝子治療臨床研究の計画を、第1章第5の8. に規定するデータベースに登録すること。

<細則>

複数の実施施設により行われる遺伝子治療臨床研究で、総括責任者が代表してデータベースへの登録を行う場合は当該臨床研究を行うすべての実施施設に関する情報が登録内容に記載されていなければならない。

- (3) 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果に関し、実施施設の長及び全ての研究責任者に対し報告を行うこと。
- (4) 遺伝子治療臨床研究において重大な事態が発生した場合には、実施施設の長及びすべての研究責任者に対し、速やかに報告しなければならない。また、総括責任者は、実施施設の長の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。
- (5) 遺伝子治療臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。

5. 実施施設

ヒトへの遺伝子導入が行われる実施施設は、次のすべての要件を満たさな

なければならない。

- (1) 十分な臨床観察及び検査並びにこれらの結果の分析及び評価を行うことができる人的能力及び施設機能を備えたものであること。
- (2) 被験者の病状に応じた必要な措置を講じることができる人的能力及び施設機能を備えたものであること。
- (3) 遺伝子治療臨床研究の科学的妥当性と倫理的妥当性を審査する施設内審査委員会が置かれているものであること。

6. 実施施設の長

実施施設の長は、次の業務を行わなければならない。

- (1) 遺伝子治療臨床研究の科学的妥当性と倫理的妥当性を審査する施設内審査委員会を設置しなくてはならない。
- (2) 研究責任者から遺伝子治療臨床研究の実施の了承を求められた際に、遺伝子治療臨床研究の実施について施設内審査委員会に意見を求め、当該意見に基づき必要な指示を与えること。さらに厚生労働大臣に意見を求め、当該研究の実施等の許可又は不許可を決定すること。

<細則>

複数の実施施設で実施する遺伝子治療臨床研究において、厚生労働大臣の意見を聴く場合、総括責任者からの申請等をうけた特定の実施施設の長が、その他の実施施設の長の委任を受けて、複数の実施施設を代表して意見を聴くことができる。その場合においても、各実施施設の施設設備及び遺伝子治療を実施するための準備状況についての情報、及び各実施施設の施設内審査委員会での具体的審議内容がわかる議事録を添付すること。

- (3) 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について、研究責任者又は施設内審査委員会から報告を受けた際には、必要に応じ、研究責任者に対しその留意事項、改善事項等に関して指示を与えるとともに厚生労働大臣に対し報告を行うこと。
- (4) 被験者の死亡その他遺伝子治療臨床研究の実施に際して生じた重篤な有害事象について研究責任者から報告を受けた際には、遺伝子治療臨床研究との因果関係に係わらず速やかに厚生労働大臣に報告すること。
- (5) 研究責任者から提出された研究経過報告書、重大事態等報告書、終了報告書については、それらの写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。

<細則>

複数の実施施設で実施する遺伝子治療臨床研究において、(3)の規定による厚生労働大臣への報告や、(5)の規定による厚生労働大臣への報告書の提出

を行う場合には、総括責任者からの申請等をうけた特定の実施施設の長が、その他の実施施設の長の委任を受けて、複数の実施施設を代表して報告や提出を行うことができる。

- (6) 実施施設が大学等である場合においては、(2)の規定による意見の求めの写しを文部科学大臣に提出するとともに、(3)から(5)の規定による報告或いは報告書の提出を文部科学大臣に対しても行うこと。

〈細則〉大学等とは大学、大学共同利用機関又は文部科学大臣が所管する法人であって、法律により直接に設立された法人若しくは一般社団法人及び一般財団法人に関する法律及び公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律の施行に伴う関係法律の整備等に関する法律（平成18年法律第50号）第42条第2項に規定する特例民法法人をいう。

7. 施設内審査委員会

- (1) 実施施設の施設内審査委員会は、次の業務を行わなければならない。
- ① 実施計画書等に基づき、当該遺伝子治療臨床研究の実施についてこの指針に即し審査を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について、実施施設の長に対し意見を提出するとともに、当該審査の過程の記録を作成し、これを保管すること。
 - ② 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について実施施設の長に対し、意見を提出すること。
- (2) 施設内審査委員会は、次のすべての要件を満たさなければならない。
- ① 施設内審査委員会は、遺伝子治療臨床研究の実施に関する医療上の有用性及び倫理性を総合的に審査できるよう分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家、遺伝子治療臨床研究の対象となる疾患に係る臨床医、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。
 - ② 施設内審査委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。
 - ③ 施設内審査委員会における審査が公正に行われるよう施設内審査委員会の活動の自由及び独立が保障されていること。

〈細則〉

- (ア) 当該遺伝子治療臨床研究に携わる者は、施設内審査委員会の求めに応じてその会議に出席し、説明する場合を除き、審査に参加できない。

(イ) 実施施設の長は、審議及び採決に参加することはできない。

- ④ 施設内審査委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他遺伝子治療臨床研究の審査に必要な手続に関する規則が定められ、公開されているものであること。
- ⑤ 施設内審査委員会による審査の過程を詳細な議事録として記録し、厚生労働大臣に遺伝子治療臨床研究の実施計画書についての意見を求める際の添付資料として提出できる体制が整備されていること。又、その内容は個人の情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き公開されるものであること。

第2 厚生労働大臣の意見など

1. 厚生労働大臣の意見

- (1) 厚生労働大臣は、実施施設の長からの意見の求めに応じ実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、実施施設の長に対して意見を述べるものとする。
- (2) 実施施設の長は、第2章第1の6.(2)に基づき厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次の書類を提出しなければならない。
 - ① 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料
 - ② 施設内審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類（議事録）
 - ③ 第2章第1の7.(2)④に定める規則
- (3) 厚生労働大臣は、(2)に基づき意見を求められた場合、当該臨床研究計画について、倫理的及び科学的観点から、厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

2. 厚生科学審議会の意見

- (1) 厚生科学審議会では、厚生労働大臣の意見を求められた遺伝子治療臨床研究の実施計画について遺伝子治療臨床研究作業委員会委員により新規性、安全性、科学的妥当性、被験者の人権保護を含めた社会的妥当性についての書類審査を行ない、厚生科学審議会での審議の必要性について30日以内に申請者に通知するものとする。
- (2) 書類審査にて厚生科学審議会での審議が必要ないと判断された場合には、実

- 施を許可するための留意事項や改善事項を書面で実施施設の長に通知する。
- (3) 書類審査にて厚生科学審議会での審議が必要であると判断された場合には、その旨を実施施設の長に通知する。その後概ね 30 日以内に遺伝子治療臨床研究作業委員会からの照会事項が実施施設の長に通知される。
 - (4) 照会事項の回答が得られてから 30 日以内に遺伝子治療臨床研究作業委員会においてヒアリングを実施する。
 - (5) 厚生科学審議会は遺伝子治療臨床研究作業委員会の意見を参考に実施の妥当性を倫理的及び科学的観点から総合的に判断し、その審査結果を厚生労働大臣に報告する。

<細則>

審査の効率化・迅速化を図る観点より総括責任者は事前に事務局に相談することが望ましい。

3. 遺伝子治療臨床研究に関する作業委員会での審査

- (1) 遺伝子治療臨床研究作業委員会は書類審査の結果、厚生科学審議会での審査の必要性が生じた場合に開催される。
- (2) 実施計画書について総括責任者からヒアリングを行い、安全性、科学的妥当性、被験者の人権保護を含めた社会的妥当性について具体的に審査する。
- (3) 実施施設の施設内審査委員会での議論も参考に、研究計画の本指針に対する適合性を総合的に判断し、その結果を厚生科学審議会に報告する。

4. 重大な事態等に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第 2 章第 1 の 6. (5) に基づき実施施設の長から報告を受けた場合には、必要に応じ、遺伝子治療臨床研究に関して意見を述べるものとする。

5. 厚生労働大臣の調査等

厚生労働大臣は、第 2 の 1. (1) 又は 2. の意見を述べる時その他必要があると認めるときは、実施施設の長に対し第 2 の 1. (2) に定める書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該実施施設の長の承諾を得て当該実施施設の調査その他必要な調査を行うものとする。

6. 文部科学大臣への連絡

厚生労働大臣は、実施施設が大学等である場合においては、第2の1.(1)又は2.の規定による意見を記載した書面の写しを文部科学大臣に送付するものとする。

第3章 研究実施の手続き

第1 研究申請の手続き

1. 実施施設の研究責任者は、遺伝子治療臨床研究を実施するに当たっては、あらかじめ実施計画書を作成し、実施施設の長の了承を得なければならない。
2. 実施計画書には、次の事項を記載しなければならない。具体的な内容は別紙に定めるものとする。
 - (1) 遺伝子治療臨床研究の名称
 - (2) 研究体制
 - (3) 遺伝子治療臨床研究の概要
 - (4) 対象疾患
 - (5) 遺伝子治療用組換え遺伝子及び遺伝子導入方法
 - (6) 被験者に投与する最終産物の安全性及び品質の評価
 - (7) 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する研究成果
 - (8) 関連する遺伝子治療臨床研究の実施施設以外の国内外の研究状況
 - (9) 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由
 - (10) 遺伝子治療臨床研究の実施計画
 - (11) 被験者の人権保護に関する事項
 - (12) 実施施設の施設設備及び遺伝子治療を実施するための準備状況
 - (13) 研究資金の調達方法
 - (14) その他、必要な事項
3. 実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。
 - (1) 遺伝子治療臨床研究の概要を簡潔に記載した要旨
 - (2) 遺伝子治療臨床研究の概要をできるだけ専門用語を使わずに平易に記載した要旨
 - (3) インフォームド・コンセントを得るための説明文書及び同意文書の様式
 - (4) ベクター等の製造方法及び最終産物の品質試験の結果
 - (5) 生物多様性影響評価書（ウイルスベクターを用いる場合）
 - (6) 施設内審査委員会の構成
 - (7) 施設内審査委員会での具体的審議内容がわかる議事録
 - (8) 引用した文献のリスト及び pdf ファイル
 - (9) 研究者の略歴及び研究業績
 - (10) その他必要な資料

第2 研究中の手続き

1. 実施施設の研究責任者は、遺伝子治療臨床研究の進行状況を施設内審査委員会及び実施施設の長に随時報告しなければならない。
2. 実施施設の研究責任者は遺伝子治療臨床研究の実施中においては毎年、研究が終了するまで、研究経過報告書を実施施設の長に提出しなければならない。提出期限は1年後以降毎年、厚生労働大臣の許可を得た日から60日以内とする。
3. 実施施設の長は研究責任者から提出された研究経過報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出しなければならない。

第3 研究の終了の手続き

実施施設の研究責任者は、遺伝子治療臨床研究の終了後60日以内に次の事項を記載した終了報告書を作成し、実施施設の長に対し提出しなければならない。

1. 遺伝子治療臨床研究の目的及びその実施期間
2. 実施施設の研究責任者及びその他の研究者の氏名
3. 実施施設の名称及び所在地
4. 遺伝子治療臨床研究の実施方法
5. 遺伝子治療臨床研究の結果及び考察
6. 遺伝子治療臨床研究終了後の追跡調査の方法
7. その他必要な事項

第4 重篤な有害事象等に関する報告

実施施設の研究責任者は、遺伝子治療臨床研究実施中に被験者の死亡を含む重篤な有害事象が発生した場合には、当該事象と遺伝子治療臨床研究との因果関係に関わらず直ちに実施施設の長及び総括責任者に報告しなくてはならない。実施施設の長は、事象が認知された時点から3日以内に厚生労働大臣に報告しなくてはならない。その後、重大事態等報告書を30日以内に提出しなくてはならない。

第5 研究後の調査

1. 総括責任者は、研究の終了後にも追跡調査を実施し必要に応じて厚生労働大臣に報告するものとする。なお、検査・観察項目は別に定めるものとする。

2. 総括責任者は、遺伝子治療臨床研究終了後の追跡調査中に重篤な有害事象が発生した場合には、当該事象と遺伝子治療臨床研究との因果関係に関わらず直ちに厚生労働大臣に報告しなくてはならない。

<細則>

有害事象の追跡調査期間は染色体に組み込まれるレトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターを使った研究については少なくとも15年、その他の研究は10年を原則とする。追跡調査の結果により延長することがある。この間、有害事象が発症した場合の原因究明のために、細胞或いは細胞を含む最終産物を保存することを考慮すること。

第6 新規知見の情報提供

総括責任者及び実施施設の長は、当該遺伝子治療臨床研究に関連する新規知見が得られた場合は適切に情報提供するものとする。また、科学の進展に伴い、実施計画書も柔軟に見直す体制を整えるものとする。

第4章 雑則

第1 記録の保存

実施施設の長は、遺伝子治療臨床研究に関する記録に関し、保管責任者を定め、適切な状態の下で、研究終了後少なくとも10年間保存しなければならないものとする。

第2 啓発普及

研究者は、あらゆる機会を利用して遺伝子治療臨床研究に関し、情報の提供等啓発普及に努めるものとする。

第3 細則

この指針に定めるもののほか、この指針の施行に関し必要な事項は、別に定める。

第4 施行期日等

1. この指針は、平成xx年xx月xx日から施行する。

2. この指針の施行前に旧指針等の規定によってした手続その他の行為であつて、この指針に相当の規定があるものは、この指針の相当の規定によってしたものとみなす。

参考資料3

別紙

遺伝子治療臨床研究申請様式及び具体的留意点

1. 遺伝子治療臨床研究の名称
2. 研究体制
 - (1) 研究責任者、及び総括責任者を含む全研究者の氏名、所属、担当する役割
 - (2) 実施施設及び研究機関の名称、所在地、担当する役割
 - (3) 研究者及び研究機関の関係がわかるような組織図
3. 遺伝子治療臨床研究の概要
4. 対象疾患
 - (1) 対象疾患に関する最新の知見
 - (2) 他の治療法（計画されている治療法も含む）との比較及び遺伝子治療を選択した理由
5. 遺伝子治療用組換え遺伝子及び遺伝子導入方法*1
 - (1) 導入遺伝子
 - 1) 導入遺伝子の構造と性質
 - 2) 発現調節エレメントの構造と性質
 - 3) 導入遺伝子からの生成物の構造と性質
 - (2) 標的細胞（ex vivo 遺伝子導入の場合）*2
 - 1) 標的細胞とした細胞の由来と性質
 - 2) 標的細胞の調製方法
 - 3) 当該細胞を選択した理由
 - (3) 遺伝子導入方法
 - 1) ウイルスベクターを使って遺伝子導入を行う場合
 - ① ウイルスベクターの構造と性質
 - ② 安全性の評価
 - ③ 当該ウイルスベクターを選択した理由
 - ④ ウイルスベクターの製造方法
 - (ア) 組換え遺伝子の構築方法

- (イ) ウイルスベクターの製造工程
- (ウ) 製造に用いる細胞・ウイルスバンクシステム*3
- (エ) 精製方法
- (オ) 力価・純度の検定
- 2) ウイルスベクター以外の方法を使って遺伝子導入を行う場合
 - ① 遺伝子導入法
 - ② 安全性の評価
 - ③ 当該遺伝子導入法を選択した理由
 - ④ 組換え遺伝子及びキャリアー（非ウイルスベクター）の作製方法
 - (ア) 組換え遺伝子の構築方法
 - (イ) キャリアーの構造又は組成
 - (ウ) 製造工程
 - (エ) 精製方法
 - (オ) 力価・純度の検定

6. 被験者に投与する最終産物の安全性及び品質の評価

- (1) 品質試験*4
 - 1) 感染性因子に関する試験*5
 - ① 無菌性試験（細菌及びカビの試験）*6
 - ② マイコプラズマ*7
 - ③ 迷入感染性因子（ウイルス）試験*8
 - 2) 純度試験*9
 - 3) 生物活性（導入遺伝子の活性を含む）*10
 - 4) 生存率*11
 - 5) 細胞数／投与量*12
 - 6) 安定性*13
 - 7) 特殊な機器や医療材料を必要とする遺伝子治療臨床試験*14
- (2) 毒性試験*15
 - (3) 臨床的有効性を予測するための試験*16
 - (4) 生殖毒性と生殖細胞への意図しない組込みリスクについて*17
 - (5) 免疫原性・免疫毒性*18
 - (6) 遺伝毒性・変異原性試験*19
 - (7) 造腫瘍性試験・がん原性試験*20
 - (8) 遺伝子産物の安全性
 - (9) 前処置及び併用療法について

7. 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する研究成果
8. 関連する遺伝子治療臨床研究の実施施設以外の国内外の研究状況
9. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由
10. 遺伝子治療臨床研究の実実施計画
 - (1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画
 - (2) 被験者の選定基準及び除外基準
 - (3) 実施期間及び目標症例数
 - (4) 遺伝子治療臨床研究の実施方法
 - (ア) 対照群の設定方法
 - (イ) 遺伝子導入方法
 - (ウ) 臨床検査項目及び観察項目
 - (エ) 予測される副作用及びその対処方法
 - (オ) 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準
 - (カ) 臨床研究終了後の追跡調査の方法
11. 被験者の人権保護に関する事項
 - (1) 個人情報の保護に関する事項
 - (2) インフォームド・コンセントに関する事項
 - (3) 被験者の同意の取得方法
 - (4) インフォームド・コンセントにおける説明事項
 - (5) 直接本人から同意を得ることが困難な場合の代諾者の選定方針
 - (6) 有害事象が発生した場合の対処方法
12. 実施施設の施設設備及び遺伝子治療を実施するための準備状況
13. 研究資金の調達方法
14. その他、必要な事項

*1. 遺伝子治療臨床研究の申請に当たっては、臨床研究に用いる組換え遺伝子や治療用ベクターの製造方法に関連する詳細な情報を提出すること。ベクター、細胞、バンクシステム、試薬等を含め、製造に用いた全ての構成成分を示すこと。さらに、製造工程の概略を示し、その妥当性を示すこと。特に、ベクターの構築方法、生産細胞を用いた大量製造と精製、*ex vivo* で遺伝子導入した細胞の調製、ヒトへ投与する最終産物の処方などが挙げられる。製品の同一性、品質、純度、生物活性の評価結果を示した上で臨床研究に用いることの妥当性を説明すること。

*2. 細胞調製を行う由来となった細胞・組織の種類、細胞の採取方法について細胞を採取する方法を含めて説明すること。自己細胞を用いる場合は、患者が HIV、HCV、HBV 等のウイルス疾患を持っているかについての情報を説明すること。同種細胞を用いる場合は、HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型及び 2 型 (HTLV-1、HTLV-2)、CMV、EBV、パルボウイルス B19 その他必要に応じて実施したウイルス等の感染性因子を否定するためのドナースクリーニング試験を行い、その結果を記載しておくこと。またドナーに関する血清学的試験あるいは診断履歴、病歴等についても可能な範囲で明らかにし、目的細胞の使用の妥当性を説明すること。必要に応じて遺伝的多型性や主要組織適応抗原の一致について解析し、同種細胞の使用の妥当性を説明すること。

*3. 臨床研究用ベクターの製造に用いた細胞基材やウイルスベクターについて、バンクシステムを構築した場合には、その MCB (マスターセルバンク)、WCB (ワーキングセルバンク)、MVB (マスターウイルスバンク)、WVB (ワーキングウイルスバンク) に関して次のような適切な情報を提供することが望ましい。パッケージング細胞、産生細胞 (微生物あるいは動物細胞)、フィーダー細胞 (使用する場合) についても説明すること。製造に用いる各細胞バンクの特性解析結果を示すこと。

<MCB/WCB やパッケージング細胞> MCB/WCB やパッケージング細胞について、その安全性、同一性、純度、安定性を評価した試験結果を含めてその使用の妥当性説明することが望ましい。特に、細胞の微生物学的な純度試験として、無菌性試験、マイコプラズマ試験、*in vivo* および *in vitro* の迷入ウイルス試験の実施、及び必要に応じて最終製品での増殖性ウイルス (RCV) 試験を含めること。細胞バンクのウイルス試験の実施に際しては、ICH-Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」を参考にすることが望ましい。ヒト由来細胞を用いる場合には、HIV-1, 2, HBV, HCV, HTLV-1, 2, EBV, CMV, パルボウイルス B19 などについて必要に応じて

試験を実施すること。培養に、ウシやブタ由来の増殖因子等（血清や血清由来成分、トリプシンなど）を用いた細胞の場合、ウシやブタ由来の感染性因子による汚染について、適切な試験結果を含めてその安全性を説明すること。ヒトや動物由来細胞を用いる場合には、表現型、遺伝型、DNA 配列その他のマーカーなどの試験を、微生物細胞バンクの場合には、菌株の同定、選択マーカーに用いる薬剤耐性の試験に加え、バクテリオファージの試験の実施を考慮すること。上記に加え、i) 培養条件（製造に用いる全ての培地や試薬・添加剤を含めて）、ii) ベクター産生細胞を樹立するために用いた MCB/親細胞の遺伝子改変方法、iii) 産生細胞クローンの分析法と選択法、iv) MCB の保存方法や管理方法などを説明すること。

<MVB や WVB>MVB の履歴と由来についての情報、MVB や WVB の培養方法、製造に用いた培地や試薬類、微生物学的試験（無菌性試験、マイコプラズマ否定試験）、in vivo、in vitro でのウイルス等の感染性因子試験、増殖性ウイルスの否定あるいは限度試験、遺伝子治療用ベクターとしての構造解析結果、保存方法や管理方法についての試験結果や情報を明らかにしておくこと。

*4. 臨床研究に用いる遺伝子治療用ベクターや遺伝子改変細胞について、最終製品としての適切な製品試験を実施することが必要である。製品試験としては、安全性確保の観点で行う感染性因子の試験（無菌試験、マイコプラズマ試験、迷入ウイルス試験など）や純度試験（エンドトキシンや製造工程由来不純物）試験、ベクターの特性を評価するための試験、さらには ex vivo 遺伝子導入細胞の生存率試験や細胞の純度試験、生物活性や力価等の試験が含まれる。試験の設定に当たっては、限度値やその幅、あるいは他の規格値が含まれる。しかし、これらの規格値は、臨床研究の進展にともない、より適切なものにしていくことが必要とされるものであり、臨床研究に入る際には暫定値を設定しておくことでやむを得ない。また、試験すべき項目についても臨床研究の進展に伴いより適切な試験の設定を考慮することが望ましい。

*5. 感染性因子について、細胞バンク、ウイルスバンク、中間工程、最終製品の各段階で適切に実施することが望ましい。

*6. 臨床研究に用いる遺伝子治療用ベクターや遺伝子導入細胞について、日本薬局方（以下「局方」）無菌試験法（4.06）が適用可能であれば、準じて試験を行うことが望ましい。被検ベクター等の特性から、局方無菌試験法の適用が困難な場合には、適切な試験を実施すること。その場合であっても、局方無菌試験法を参考にすることが望ましい。また、局方無菌試験法等を用いた場合に、試

験結果が患者への投与の後に判明する場合も想定されるが、投与後に試験結果が陽性になった場合の対処方法についても明らかにしておくことが望ましい。最終製品を使用前に凍結して保存する場合には、患者に投与する前に無菌試験の結果が得られるように、凍結前に無菌試験を行うことが望ましい。

*7. 局方参考情報のマイコプラズマ否定試験が適用可能であれば、準じて試験を行うことが望ましい。遺伝子導入細胞を用いる場合には、細胞製品のヒトに投与するまでの寿命が限られていることから、出荷試験としてマイコプラズマ試験結果が患者の投与後になる可能性が高い。このようなケースでは、PCR 法等の迅速法との併用を考慮することも有用である。マイコプラズマ試験結果を得るために細胞を保存しておくことを求めるものではない。また、患者への投与後にマイコプラズマ試験の結果が陽性となった場合の対応についても考慮しておくこと。

*8. 迷入ウイルス試験の実施を考慮すること。迷入ウイルス試験に関しては、ICH-Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」を参考にすることが望ましい。ベクターをヒト由来の細胞で産生する場合には、特にヒトウイルスに対する試験を考慮すること。例えばアデノウイルスベクターを 293 細胞で産生する場合は、前述のウイルスに加えてアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス (AAV) などの他のヒトウイルスの試験を考慮すること。レトロウイルスベクター以外のベクターを製造する場合、MCB 及び MVB 等についてレトロウイルスの混入の有無を逆転写酵素試験 (RT) や電子顕微鏡による試験を考慮すること。また、レトロウイルスベクターの製造においては、ベクター製造の複数の段階で増殖性レトロウイルス (RCR) 試験を実施することが望ましい。アンフォトロピックマウス白血病ウイルスのエンベロープを有するベクターを産生する細胞の場合、Mus dunni などの感受性細胞を用いて RCR 試験を実施すること。エコトロピックパッケージング細胞株をレトロウイルスベクターの産生に用いる場合には、MCB に低濃度に混入する可能性のあるエコトロピックレトロウイルスを検出する試験を実施して記載すること。マウスエコトロピックウイルスの混入は XC あるいは D56 プラークアッセイ法により検出可能である。

*9. エンドトキシン試験／発熱性物質試験、細胞の活性化や加工に用いたタンパク質やペプチドの残存、製造に用いたサイトカイン、成長因子、抗体、血清などの試薬や成分に関する適切な純度試験を実施すること。さらに遺伝子導入細胞の場合には、目的外の形質を持つ細胞に関する純度試験の実施も考慮するこ

と。エンドトキシン試験の実施に当たって、局方エンドトキシン試験法（4.01）が適用可能であれば、これに従うこと。エンドトキシン上限値は、1回の投与で体重 1kg あたり 5EU 以下にすることが推奨されている。また、髄腔内投与される医薬品では、1回の投与で体重 1kg あたり 0.2EU 以下が望ましい。検体量や被検試料の特性から局方エンドトキシン試験法の適用が困難な場合には、局方エンドトキシン試験法を参考にしつつ適切な試験法を用いることが望ましい。

*10. 臨床研究に用いる遺伝子治療ベクターの発現産物や遺伝子導入細胞の生物活性を測定するのに用いた全ての試験結果を記載することが望ましい。目的とする臨床効果と密接に関連する生物活性について測定しておくことが有用である。これらの生物活試験は定量性を持っていることが望ましい。

*11. 遺伝子導入細胞として投与する場合、細胞生存率の下限値を設定しておくべきである。生存率の下限値の規格としては一般的に少なくとも 70%以上であることが求められる。細胞の生存率がそれ以下であっても遺伝子治療臨床研究に用いざると得ない時には、低い生存率の細胞を用いることの妥当性を説明することが求められる。

*12. 遺伝子治療臨床研究に用いる遺伝子導入細胞の試験及び出荷基準の一部として、生細胞数及び目的機能を持つ細胞数の下限値の規格を設定することが望ましい。また投与される細胞数の上限値の設定の有無と設定されている場合にはどのような根拠に基づいているのかを説明すること。遺伝子治療用ベクターを投与する場合には、投与量をプラスミド DNA の濃度、ウイルス粒子数もしくはウイルスタイターとして示すこと。

*13. ヒトに投与する遺伝子治療ベクターや遺伝子導入細胞のヒトに投与するまでの安定性を評価しておくこと。適切な保存期間を設定すること。一方で、ベクター産生細胞の遺伝的安定性については ICH Q5B を参考に評価を行うことが有用である。ベクターや遺伝子導入細胞を一定期間保存したり、他施設への輸送が行われる場合にはその手順書を作成するとともにベクターや細胞への影響を検証すること。

*14. 遺伝子治療用ベクターや ex vivo 遺伝子導入細胞のヒトへの投与に際して、特殊な機器が必要なもの、あるいは医療材料等との複合製品では、医療機器・医療材料としての承認が得られている場合には、それらについての資料を

提出すること。また、臨床研究の実施に際して特別に開発された機器や材料を用いる場合には、その使用の妥当性を示すデータやヒトに用いることの安全性を担保するデータを提出すること。

*15. 心血管系及び呼吸器系等の適切な安全性薬理試験評価項目を組み込んだ単回投与毒性試験が、遺伝子治療用ベクターの安全性を評価するために有用であることが多い。また、この単回投与毒性試験の実施に先立って、適切なモデル動物を用いた生体内分布試験の実施を行うことが望ましい。この生体内分布試験は、毒性試験のデザインや評価のみならず、生殖細胞への分布やウイルス／ベクターの体外排出の可能性評価にも有用な情報が得られることがある。試験の実施に際しては、臨床で想定されている投与経路のほかに、全身投与による単回投与毒性試験を実施し、全身性曝露が最大となると想定される毒性学的症状を検討すること。ただ、全身の血管系への浸透性がなく、投与されたウイルス／ベクターが局所にとどまることが適切なデータにより示されている場合は、全身投与による単回投与毒性試験は必ずしも必要としない。臨床研究で複数回投与が予定されている場合には、反復投与毒性試験を実施することが求められる。

*16. 遺伝子治療臨床研究計画の科学的妥当性を支持するための非臨床試験の情報を提出すること。このためにインビトロ試験や動物を用いた試験により、製品の活性や有効性を予測できるデータを示すこと（proof of concept: POC）。遺伝子治療に特有の事項として、体内分布や遺伝子発現の程度及び持続性が挙げられる。これらのデータは、ウイルス／ベクターの排出の評価や生殖細胞への分布に関するリスク評価にも用いることができる。

*17. 遺伝子治療ベクターを直接 in vivo 投与で用いる場合、生殖細胞への意図しない組み込みのリスクについて評価を行うことが必要である。試験の実施に当たっては、「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考え方」（厚生労働省医薬食品局審査管理課、平成19年4月6日）を参考にすることが望ましい。発現ベクターが生殖器官に何らかの影響を与える可能性がある場合以外には、化学合成医薬品に求められる従来の生殖毒性試験を遺伝子治療用ベクターに求めることは適切ではない。

*18. 遺伝子治療用ベクターによって望ましくない免疫反応の起こる危険性について、特に発現ベクターにコードされた目的遺伝子の発現産物である増殖

因子やサイトカイン等のタンパク質分子に対する免疫反応性について説明をすること。動物試験の結果についての評価やヒトへの外挿性については、投与された動物の遺伝子発現産物やベクターに対する免疫反応性により、試験が影響を受けていないかを十分に検討しておくことが必要である。現時点では、動物を用いた試験によりヒトでの免疫原性を予測できる技術はないとされている。臨床試験に際しては、予期せぬ免疫反応（免疫原性）が起こることを想定し、適切なモニタリングを行うことを考慮すること。

*19. 化学物質等によって引き起こされることを想定した従来の遺伝毒性試験や変異原性試験は、遺伝子導入用ベクターに対しては一般的には適切ではない。しかしながら、遺伝毒性試験は特定の不純物や複合体化材料などの構成要素については必要となる可能性がある。遺伝子導入用ベクターにおいてより重要な問題は、挿入変異の可能性である。

*20. 化学物質等によって引き起こされるがん原性を評価するための従来のがん原性試験は、遺伝子治療用ベクターや遺伝子導入細胞に対しては一般的には適切ではない。発現ベクターにコードされた目的遺伝子のがん遺伝子との関連性について、適切なデータベース等を用いて評価しておくことが望ましい。遺伝子治療用ベクターや遺伝子導入細胞において懸念されるリスクは、遺伝子の染色体への挿入変異による造腫瘍性の可能性である。投与した核酸が、核内へ移行し、かつ染色体に組込まれる機構が保存されている場合には、挿入変異による造腫瘍発生の懸念が高い。このため、臨床試験に際しては、挿入変異による造腫瘍発生を想定し、適切なモニタリングを行うこと。また、染色体への組込み機構をもたない場合においても、投与した核酸が核内へ移行する場合には、頻度は極めて低いものの染色体への挿入が起こる可能性があり、挿入変異による造腫瘍性を考慮する必要がある。造腫瘍性の試験においては、適切な免疫不全動物を使用すること。製造に用いたパッケージ細胞ががん細胞の場合には、細胞由来のがん遺伝子が標的細胞に取り込まれる可能性についても特に考慮すること。

参考資料4

「遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究」第一回班会議 議事録

日時:平成 22 年 12 月 16 日(木) 14:00~16:00

場所:日本医科大学大学院棟地下2階第二演習室

出席者(敬称略・順不同):島田(日本医大)、小野寺(成育医療センター)、那須(岡山大)、山口(PMDA)、内田(国立衛研)

オブザーバー:平野、村井(厚生科学課)、三宅(日本医大)

【議事】

遺伝子治療臨床研究に関する指針の改正案(20101216 案)について検討を行った。次のような意見が出された。

〈第一章第二 定義〉

- ・ 遺伝子導入の定義については、「組換え DNA」、「遺伝子組換え体」は妥当ではなく、より適切な記載を再検討する。
- ・ スコープについて、特に DNA ワクチン、mRNA、oncolytic virus、iPS 細胞については再度議論が必要。スコープに入れなくても「指針を参考にすることが望ましい」と記載することはできる。(スコープの整理:内田担当)
- ・ 多施設共同研究ができるようにするため、記載を整備する必要がある。
- ・ 研究を行う機関の長について、具体的にどうあるべきかを例示してはどうか。

〈第一章第三 対象疾患等〉

- ・ 対象疾患の拡大が望ましい。ヒト幹指針に準じて具体例を削除し、単に「重篤で生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患」としてはどうか。
- ・ 「他の方法と比較して優れている」を「同等以上」とすれば酵素補充療法なども対象にできるのではないか。

〈第一章第四 基本原則〉

- ・ 胎児遺伝子治療は FDA も今のところ認めておらず、本指針でも対象としない。
- ・ 情報公開について、臨床研究を登録する UMIN 等のデータベースの情報を追記する。(那須担当)

〈第二～四章 研究および審査の体制、研究実施の手続き〉

- ・ 重篤な有害事象報告について、提出期限を明記することはよいが、「15 日以内」よりもさらに迅速な対応が必要ではないか(7日以内?)。
- ・ 作業委員会による審査はベクターに特化し、倫理性は IRB での審査にまかせてはどうか。
- ・ フォローアップ観察期間について、15 年を目安とあるが、すべての臨床研究に対して求めるわ

けではないことを示す必要がある。

〈第五章 雑則〉

- ・記録の保存について、研究終了後 10 年間は保存する必要があるのではないか。

出された意見に基づいて次回までに指針案を修正するとともに、議論できなかった部分の見直しを行う。次回の班会議は一月の予定。

「遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究」第二回班会議 議事録

日時:平成 23 年 1 月 18 日(木) 13:00~16:00

場所:日本医科大学大学院棟地下2階第二演習室

出席者(敬称略):

班員:島田隆、小澤敬也、小野寺雅史、那須保友、山口照英、内田恵理子

事務局:三宅弘一、平井幸彦(日本医科大学)

オブザーバー:高嶋正浩、平野貴之(厚生科学課)

【議事】

第一回班会議記録の確認後、遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しについて、改正案(20101216案)に基づいて検討を行った。次のような意見が出された。

〈第1章 総則〉(担当:島田先生)

- 「遺伝子導入」、「遺伝子治療」を RAC と同様に定義することとする。
- スコープについて、組換え DNA 技術を使って作製した DNA や RNA を対象とすることとし、DNA ワクチンも対象に入れる。mRNA 及び天然型 OV は対象としないが、本指針に準じることが望ましいことを記載する。(細則の記載の検討:島田先生、山口先生)
- 研究機関の定義について、企業も含めることとする。
- 作業委員会の定義について、審査内容に「倫理性」を入れると倫理の専門家を入れる必要性が生じることから、「被験者の保護」など「倫理性」を代替する文言を検討する。(検討課題)
- 適用範囲について、遺伝子導入により作製した iPS 細胞を含めるかどうかは、ヒト幹指針で整理が可能かどうかによるが、使用するウイルスベクターの問題については遺伝子治療の専門家が審査に入る必要がある。ヒト幹指針(研発課)との調整が必要。(検討課題)
- 遺伝子治療臨床研究の対象は、病気の治療だけでなく予防も含めること、予防には DNA ワクチン等による感染症の予防も含めることとする。
- 対象疾患の拡大と新規性のある遺伝子治療における対象疾患の表現、新規性についての記載場所についてはさらに検討が必要である。未知、未経験のベクターについては対象疾患を限定すべきではないか。
- 基本原則の倫理性の確保に関しては「臨床研究の倫理指針を参考にすること」と入れる。
- 情報の公開のデータベースについては、海外の情報も追記する。

〈第2章 研究及び審査の体制〉(担当:那須先生)

- 倫理審査のあり方が一番の問題と考えられる。遺伝子治療作業委員会には倫理の専門家を入れる必要性はなく、倫理性は IRB での審査にまかせ、作業委員会では被験者の保護などの観点に限定して審査することが望ましい。

- 重篤な有害事象の報告は、特に多施設で実施している場合、すぐに止める必要があることから7日よりさらに短時間で報告が必要ではないか。
- 審査期間の短縮化を図るため、厚生科学審議会の意見に期限(日数)を記載することは望ましいが、審査の短縮化には事前相談が重要であることを示してはどうか。

〈第3章 研究実施の手続き〉(担当:山口先生、小野寺先生)

- 計画書には研究全体の概要について記載し、裏付けとなるデータは添付資料として提出するという階層性を持った資料構成にすることがのぞましい。
- 計画書に記載すべき項目の具体的内容は細則として具体的に書いてはどうか。
- 概要書のあり方として、現在のように計画書とほぼ同じ内容を記載するのではなく、数ページで簡潔にまとめるように Q&A を示してはどうか。

【全体のまとめ】

- 指針案に関する要検討項目
 - ・スコープの文言
 - ・倫理性の表現
 - ・ウイルスベクターの所に新規性を入れられるようにする
- 本研究班の最終的な報告書としては、指針案の提示とは別に、指針案の作成に当たり、どのような点を検討したかについてまとめる必要がある。
- 今後の予定としては、3月末までに本研究班で指針案をまとめ、これをたたき台として指針の改訂に関する作業委員会を立ち上げる予定。
- 出された意見に基づいて、次回の班会議までに指針案の各担当部分を修正するとともに、議論できなかった部分の見直しを行う。

担当: 第1章 島田先生

第2章 那須先生

第3章 山口先生、小野寺先生

次回の班会議は2月22日(火)の予定。

「遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究」第三回班会議 議事録

日時:平成 23 年 2 月 22 日(火) 10:00~12:00

場所:日本医科大学大学院棟地下2階第二演習室

出席者(敬称略):

班員:島田隆、小澤敬也、小野寺雅史、那須保友、山口照英、内田恵理子

事務局:飯島修(日本医科大学)

オブザーバー:平野貴之、村井孝(厚生科学課)

【議事】

<指針案について>

遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しについて、改正案(110222 案)に基づいて検討を行った。次のような意見が出された。

<第1章 総則>

- 遺伝子導入の定義に従い、遺伝子導入法の細則の「投与」を「細胞内に導入」に修正する。
- 「審査委員会」は中央の審査委員会と紛らわしいので「施設内審査委員会」に置き換える。
- 「アセント」の定義を追記する。
- 「調製」、「調製機関」の定義はヒト幹指針と異なり必要ないのではないか。
- 日本国外において我が国の研究機関が遺伝子治療臨床研究を行う場合、我が国の国民を対象としない場合でもその国により厳格な指針がない場合には本指針に従うべきである。
- 基本原則に、臨床研究中の避妊の必要性について記載してはどうか。

<第2章 研究及び審査の体制>

- 実施施設の長の責務として、重大事態の報告は第1報を3日以内に入れることとし、書面による報告書の提出は30日以内としてはどうか。
- 遺伝子治療臨床研究作業委員会では倫理性ではなく、被験者の人権保護を含めた社会的妥当性を検討することとする。
- 施設内審査委員会については、中央での審査の際、詳細な議事録(テープ起こしが望ましい)を提出するように指針に明記すべきである。倫理性の審査はIRBで実施するので、作業委員会ではIRBの議事録により倫理性をチェックすればよいのではないか。
- 審査の効率化・迅速化を図る観点より、総括責任者は事前に事務局に相談することが望ましいことを指針に明記する。

<第3章 研究実施の手続き及び別紙>

- 第1の「研究申請の手続き」等の「総括責任者」は「実施施設の研究責任者」に変更する。

- 第1の2の実施計画書に記載すべき内容(項目)については、第2の項目及び別紙との関連も含め整理が必要である(山口、内田で検討)
- 別紙について、
 - ・ 3の(1)のベクターの構造、特性についてはカルタヘナの生物多様性影響評価書と重複するところもあるが、計画書への記載は必要と考える。また、(2)の ex vivo 遺伝子治療に用いる遺伝子改変細胞については、アロの細胞を投与する例も考慮して再検討が必要である。
 - ・ 4の(1)のベクターの精製については、必要に応じてベクターの精製度を示す規格の設定が必要であること、また5の(2)の純度試験ではベクターの純度(精製度)を示すものとして particle/ml や host cell protein, host cell DNA 等の混入物の試験も必要であることを示すよう修正する。
 - ・ 5の(1)のマイコプラズマ試験等は試験に長期間必要であるが、細胞を保存しなくても良い方法を探ることができることを示すとよい。
 - ・ 5の(6)の安定性については培養後の細胞の安定性と ICH Q5B の遺伝的安定性を書き分けるようにする。
 - ・ 別紙に、施設におけるベクターや細胞の受け入れ試験の項目を追記してはどうか。
- 第5の研究終了の手続きについて、終了時の報告書提出の期限を明記する(60日以内)。なお、終了時に提出するものは「総括報告書」とあるが、「終了報告書」とする。
- 第6の2の研究経過報告については、ヒト幹指針に準じて提出義務を課すこととする。
- 第6の3のフォローアップ期間については、記録の保存期間が10年であることから10年を目安に症例の状況に応じて変更することとし、レトロウイルスベクターについてはFDAに準じて、15年を目安とするのが妥当ではないか。

<全体的事項>

- 次回班会議において、研究班としての最終の指針案をまとめる予定。その後は、正式な指針改正の作業委員会で検討を行う予定。
- 検討中の指針案からは個人情報の保護に関する記載を除いてあるが、他の指針の引用ではなく個々の指針に書かなければならないことになっている。厚生科学課としては作業委員会での検討が望ましい。

次回の班会議は3月15日又は22日の予定