

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」及び遺伝子治療等臨床研究に伴うカルタヘナ法に係る事項

についてのQ & A

平成28年2月15日

※本Q & Aは、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（以下「指針」という。）及び遺伝子治療等臨床研究に伴うカルタヘナ法に係る事項について、各規定の解釈や具体的な手続きの留意等を説明したものです。今後の運用状況等を勘案し、随時改訂していく予定ですので、ご意見やご質問がありましたら、指針運用窓口までご連絡ください。

1. 厚生労働大臣への申請・報告に係る事項について

【申請手続きについて】

番号	質問	回答
1	Q. in vivo 遺伝子治療等臨床研究の実施に際し、厚生労働大臣への申請に必要な資料の種類及び記載の留意事項を教えてください。	A. 研究機関の長が厚生労働大臣に遺伝子治療等臨床研究の実施について意見を求めようとする場合は、通知別紙様式第1に、以下の書類を添付して指針運用窓口に提出してください。 1. 研究計画書（作成に当たっては通知別表1及び別表1の別添を参照すること。） 2. 研究計画書に添付する資料（添付に当たっては通知別表2を参照すること。） ①研究者の略歴及び研究業績 ②研究機関の施設設備の状況 ③研究機関における当該遺伝子治療等臨床研究に関する有効性を示唆する試験及び安全性に関する研究の成果がある場合には、当該試験及び研究の成果 ④遺伝子治療等臨床研究に関連する研究機関以外の国内外の研究状況 ⑤インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書の様式 ⑥その他必要な資料 3. 倫理審査委員会における審査の過程及び結果を示す資料

		4. 倫理審査委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他遺伝子治療等臨床研究の審査に必要な手続きに関する規則
2	Q. 研究計画書の変更について、厚生労働大臣への申請が必要となる事例（様式第1の提出が必要。）と報告で足る事例（様式第2の提出が必要。）について教えてください。	<p>A. 研究計画書の変更のうち、重大な変更該当するものは、事前に厚生労働大臣への変更の申請が必要となります。変更の可否については、倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を尊重し、研究機関の長が決定する必要があります。一方、重大な変更以外の研究計画書の変更を行う場合には、変更内容について、速やかに厚生労働大臣へ届出が必要となります。</p> <p>個々の変更事例に係る重大性については、当該変更が遺伝子治療等臨床研究に与える影響を踏まえ、一義的には研究責任者が判断し、その妥当性を含めて倫理審査委員会で審査され、その倫理審査委員会の意見を踏まえて研究機関の長が決定する必要がありますが、判断に迷う場合は事前に指針運用窓口にご相談ください。なお、以下の事例については、過去重大な変更として取り扱われておりますので、事前に変更の申請を行う必要があります。また、ベクターについて、プロモーターやエンハンサーなどの設計変更を行う場合は、研究計画の変更ではなく、新規の研究計画としての申請が必要となる場合があります。</p> <p><過去重大な変更として取り扱われた事例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究責任者の変更 ・ 被験薬との因果関係が否定できない有害事象等を踏まえ、研究計画書を変更する場合
3	Q. 研究計画書の変更について、記載整備のみの変更や総括責任者（研究責任者）以外の研究者の変更を行う場合であって研究に与える影響が低いと判断した時までも、厚生労働大臣への報告は必要ですか。	<p>A. 研究計画書の変更については、原則厚生労働大臣への申請又は報告が必要ですが、研究への影響が軽微な場合には厚生労働大臣への報告が不要となるケースがありますので、判断に迷う場合は、事前に具体的な変更内容（新旧対照表）をもって指針運用窓口にご相談ください。</p> <p>また、変更の届出が不要と判断された場合は、次回以降に変更の申請や届出を行う時に、過去実施した軽微な変更内容も新旧対照表にまとめて記載し、研究計画の変更の経緯がわかるようにしてください。</p>
4	Q. 申請・報告資料について、再生医療等評価部会等において公開される範囲を教えてください。	<p>A. in vivo 遺伝子治療等臨床研究の資料のうち、以下の資料については、科学面及び倫理面を踏まえた総合的な議論がなされるよう再生医療等評価部会の資料として用いるとともに、部会審議</p>

	<p>ださい。また、公表対象とされている資料について、非公開とすることや非公開とする範囲を設定すること（マスキング）は可能でしょうか。</p>	<p>後は当該臨床研究に対する審査過程の透明性の確保及び国民への情報提供のため、HPにおいて公開しているところです。</p> <p>○研究計画新規申請時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通知別紙様式第1及びその別添（研究計画申請書、研究計画概要書） ・ 研究計画書本体（添付資料は除く。） ・ 同意説明文書 ・ その他審議に必要となる資料 <p>※カルタヘナ法の対象となる臨床研究の場合は、以下の資料も添付されます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第一種使用規程承認申請書 ・ 生物多様性影響評価書（生物多様性影響評価書の添付資料は除く。） ・ その他審議に必要な資料 <p>○研究計画変更/申請報告時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通知別紙様式第2及びその別添（変更申請書、変更概要書） / 通知別紙様式第3及びその別添（変更報告書、変更概要書） ・ 新旧対照表 ・ その他審議に必要な資料 <p>○研究中止時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通知別紙様式第4及びその別添（中止報告書、中止概要書） ・ その他審議に必要な資料 <p>○研究終了時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通知別紙様式第5及びその別添（終了報告書、総括報告書）
--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> ・ その他審議に必要な資料 <p>○ 重大事態等報告時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通知 別紙様式第6及びその別添（重大事態等報告書、重大事態等概要書） ・ その他審議に必要な資料 <p>審議資料の公開範囲は、原則上記のとおりとなりますが、研究者等の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれがある情報が含まれている場合等においては、審議や情報の公開に支障を来さない最小限の範囲においてマスキング等が認められる場合があります。マスキング等を希望される場合は、申請等の際にその範囲や妥当性について指針運用窓口までご相談ください。</p> <p>ただし、公表資料としてのマスキング等が認められる場合であっても、再生医療等評価部会及び「遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会」の審議の際は、当該委員及び厚生労働省等の職員に対しては開示いただきますので、ご承知置きください。</p> <p>なお、上記委員はこれらの申請資料について知り得た内容に守秘義務を負っています。</p>
--	--	---

【多施設共同臨床研究について】

番号	質問	回答
5	<p>Q. 厚生労働大臣への申請及び報告に関して、多施設共同臨床研究の場合、主たる研究機関の長が他の共同研究機関の申請書等を取りまとめ、一括して厚生労働大臣へ申請等を行うことは可能でしょうか。</p>	<p>A. 多施設共同臨床研究において研究計画の申請等を行う場合、主たる研究機関の長が他の共同研究機関の申請書等を取りまとめの上、厚生労働大臣へ一括して申請等を行うことは可能です。なお、研究機関内の手続き等により研究機関間で提出時期に差が生じることが想定される場合等においては、各研究機関から順次提出を行っていただいても構いません。</p>

【報告手続きについて】

番号	質問	回答
6	Q. 被験薬の投与後も長期間に渡って被験者の追跡調査を実施する場合、総括報告書はどの段階で提出すればよろしいでしょうか。	A. 必ずしも全ての被験者の追跡調査期間が終了するまで総括報告書の提出を待つ必要はありません。追跡調査期間中であっても、一定の成果がまとまったと判断した時点で総括報告書を提出してください。なお、総括報告書の提出後であっても、追跡調査期間中に重大事態が生じた場合は、速やかに厚生労働大臣へ報告してください。

2. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針の各規定に係る事項について

第一章 総則

【第二 用語の定義】

番号	質問	回答
7	Q. 指針の対象範囲が「遺伝子治療臨床研究」から「遺伝子治療等臨床研究」に変更されていますが、「等」は何を意味するものですか。	A. 平成27年10月1日からは、治療だけでなく予防を目的とする遺伝子治療臨床研究の実施も可能であることから、名称についても遺伝子治療「等」と表記することとしました。なお、ここでの予防とは、疾病の発生を未然に防ぐ一次予防のことを指しており、悪性腫瘍等の再発予防等のいわゆる三次予防は対象となりません。
8	Q. 旧指針では、組換え遺伝子等を用いた臨床研究が指針の対象として扱われており、自然変異型腫瘍溶解性ウイルスを用いた臨床研究は指針の対象外とされていました。指針での取扱いはどうなっていますか。	A. 従前の取扱いどおり、自然変異型腫瘍溶解性ウイルスを用いた臨床研究は指針の対象とはなりません。ただし、自然変異型腫瘍溶解性ウイルスを用いた臨床研究のように、指針の対象外であっても、遺伝子治療等の安全性や体外排出リスクの観点から配慮が必要な臨床研究については、研究機関の長から厚生労働大臣に要請がある場合には、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会において当該臨床研究の安全性等の評価を行うことは可能です。当該臨床研究について、審査委員会による評価を希望する場合は、倫理審査委員会の意見も踏まえた上で、指針運用窓口にご相談ください。
9	Q. 核酸医薬品（アンチセンス核酸、siRNA等）を用いた臨床研究は指針が適用される「遺伝	A. 核酸医薬品を用いた臨床研究は基本的には「遺伝子治療等」には該当しないため、指針の対象外です。ただし、核酸医薬品であっても、これらを遺伝子治療用ベクターに組み込み、標的細胞

	子治療等」に該当しますか。	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については、「遺伝子治療等」に該当し、指針の対象となります。
10	Q. mRNA を製剤化し、人に投与する研究は指針の適用対象となる「遺伝子治療等」臨床研究に該当しますか。	A. ヒトから抽出した mRNA や in vitro で合成した mRNA を製剤化し、例えばがんワクチンとして投与する臨床研究は「遺伝子治療等」には該当せず、指針の対象外です。ただし、抽出した mRNA に対し、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伴う場合の指針該当性については、個別の事例に基づいた判断が必要となりますので、事前に指針相談窓口にご相談ください。

【第三 適用範囲】

番号	質問	回答
11	Q. ex vivo 遺伝子治療等臨床研究については、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下「法」という。）が適用されますが、指針の対象にもなりますか。	A. ex vivo 遺伝子治療等臨床研究は基本的に指針の対象外です。ただし、指針第一章総則及び雑則は、遺伝子治療等臨床研究を実施するに当たって共通して配慮が必要な事項ですので、ex vivo 遺伝子治療等臨床研究を実施する場合は、法とともに指針の上記箇所に従う必要があります。 なお、研究計画書の記載や添付資料は、in vivo、ex vivo を問わず共通であるため、法に基づき ex vivo 遺伝子治療等臨床研究の研究計画書を作成する場合であっても、指針第十八の一の規定や 通知別表 1 及び 2 並びに 通知別表 1 の別添 を参照することが望ましいと考えます。
12	Q. 遺伝子治療等臨床研究を実施する場合、指針の他に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下「医学系研究指針」という。）等の他の研究指針を参照する必要がありますか。	A. 遺伝子治療等臨床研究の実施に際しては、原則指針を参照してください。 医学系研究指針ガイダンス第 3 適用範囲の項に記載されているとおり、人を対象とする医学系研究を実施する場合は、研究の種類に応じて、まずは各種研究指針（指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等）の規定が適用された上で、各種研究指針に規定されていない事項については、医学系研究指針の規定が適用されることとなります。一方、指針においては、遺伝子治療等臨床研究を実施する研究者等の便宜のため、医学系研究指針が規定した全ての事項を網羅の上策定しておりますので、遺伝子治療等臨床研究を実施する場合には、指針を参照すれば十分です。ただし、ヒトゲノム・遺伝子解析研究等の特別な配慮が必要な研究を遺伝子治療等臨床研究と併せて実施する場合には、指針の他にヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等における取扱いも加えて研究計画を作成することが適切な場合もあると考えられます。

【第四 遺伝子治療等臨床研究の対象の要件】

番号	質問	回答
13	Q. 指針においては、遺伝子治療等臨床研究の対象の要件から旧指針に規定されていた「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。」が外されていますが、対象疾患に制限はなくなったのでしょうか。	A. 世界的にも慢性疾患に対する遺伝子治療等臨床研究が広く実施されていることを考慮して、指針では、疾患の限定を行わないこととしています。ただし、対象疾患の選定に当たっては、従前どおり倫理審査委員会や厚生労働大臣の意見を尊重し、被験者の安全に十分に配慮する必要があります。

【第七 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止】

番号	質問	回答
14	Q. 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」は適用されますか。	A. 当該資料は遺伝子改変された生殖細胞を介して挿入遺伝が次世代に伝達されることをさけるための重要な考え方が示されているものであることから、参考とする必要があります。

【第八 適切な説明に基づくインフォームド・コンセントの確保】

番号	質問	回答
15	Q. 指針の規定以外にインフォームド・コンセントに係る具体的な留意事項はありますか。	A. 指針におけるインフォームド・コンセントの規定は、医学系研究指針の同事項のうち、侵襲を伴う研究の場合と同様の規定となっています。具体的な留意事項については「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」の「インフォームド・コンセント等」の項も参考にしてください。

【第十 情報の公開】

番号	質問	回答
16	Q. 情報の公開に関して、具体的にどのような	A. 情報の公開に関する具体的な留意事項については、指針第十九の規定の他、「人を対象とする医

	対応が必要ですか。	学系研究に関する倫理指針ガイダンス」の「研究に関する登録・公表」の項も参考にしてください。
--	-----------	---

第二章 研究者等の責務等

【第十三 研究責任者の責務】

番号	質問	回答
17	Q. 指針では、研究実施後に適切な期間の追跡調査等を行うよう求めています。適切な期間とは具体的にどのように決定すればよいでしょうか。	A. 一律に追跡期間を設定すべきではないと考えます。当該研究に用いるベクターの種類や導入遺伝子等によってリスクが異なることを配慮し、欧米等のガイドラインも踏まえ、個別の研究毎に適切な追跡期間を設定してください。

【第十六 研究機関の長の責務】

番号	質問	回答
18	Q. 指針では、遺伝子治療等臨床研究に関する倫理や実施に必要な知識、技術に関して教育・研修を研究者が受けることを確保することを求めています。対象は研究者のみでよいでしょうか。	A. 指針では、遺伝子治療等臨床研究を実施する研究者のみ教育・研修を受けることが求められていますが、適切な研究の実施のためには、当該研究に携わる全ての関係者が教育・研修を受けることが望ましいと考えます。

第四章 倫理審査委員会

【第二十 倫理審査委員会の設置等】

番号	質問	回答
19	Q. 指針において新たに「倫理審査委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他遺伝子治	A. 遺伝子治療等臨床研究に係る倫理審査委員会については、必要な事項を倫理審査委員会報告システムに登録する必要があります。

	療等臨床研究の審査に必要な手続に関する規則を定め、倫理審査委員会報告システムにおいて公表しなければならない」との規定が追加されていますが、倫理審査委員会報告システムとは何を指すものですか。	倫理審査委員会報告システムとは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構が設置している「研究倫理審査委員会報告システム」を指しており、 https://rinri.mhlw.go.jp/ において公開されています。なお、第二十の二の三の規定により倫理審査委員会が非公開とすることが必要な内容と判断したものは、審査の概要の当該内容に係る部分をマスキングするなどして公表する必要があります。
20	Q. 倫理審査委員会報告システムにおける委員情報の登録について、システム上の属性と指針上の各構成員の要件とは標記が異なります。委員の属性はどのように登録すればよいでしょうか。	A. 各構成員の登録は、以下のとおり行ってください。 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 → 自然科学の有識者 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 → 人文・社会科学の有識者 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 → 研究対象者の観点を含めて一般の立場を代表する者

第八章 重篤な有害事象への対応

【第三十 重篤な有害事象への対応】

番号	質問	回答
21	Q. 倫理審査委員会の見解も踏まえ、遺伝子治療等臨床研究との因果関係がないと判断した重篤な有害事象についても厚生労働省への報告は必要ですか。	A. 必要です。 また、施設内臨床研究審査委員会の意見も添えて提出してください。

第九章 研究の信頼性確保

【第三十一 利益相反の管理】

番号	質問	回答
----	----	----

22	Q. 臨床研究に参加する研究者が関連するベンチャー企業に参画している場合の利益相反等はどのように考えればよろしいでしょうか。	A. 利益相反等については、指針の同規定の他、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドダンス」の「利益相反の管理」の項も参考にして管理する必要があります。
----	--	---

【第三十二 研究に係る試料及び情報等の保管】

番号	質問	回答
23	Q. 五「最終産物を一定期間保存しなければならない。」について、どのくらいの期間の保存が必要でしょうか。	A. 最終産物についても「最終産物を投与する前後の血清等の資料及び投与する前後の情報等」と同様の期間の保存が必要です。「最終産物を投与する前後の血清等の資料及び投与する前後の情報等」の保存期間は、10年を基本としますが、扱うベクターの種類、リスク等を踏まえ、どのような検体を保管する必要があるのか、またその保管期間についても審査の中で個々に判断します。

【第三十三 モニタリング及び監査】

番号	質問	回答
24	Q. 「必要に応じ監査を実施」と規定されていますが、研究計画書に監査の実施を定めた場合に監査を実施しなければならないという理解でよろしいですか。	A. 監査については、医学系研究指針と同様とすべきだと考えており、記載についても同一としています。監査の実施の有無については、一義的には研究責任者が研究計画書の作成に当たって判断し、その妥当性を含めて倫理審査委員会で審査され、その倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を踏まえ研究機関の長が許可・不許可を決定してください。したがって、研究計画書に監査の実施を規定した遺伝子治療等臨床研究において、監査を実施する必要があります。
25	Q. モニタリング及び監査に従事する者について、当該研究機関に属する者でもよいのか、他の研究機関等の第三者機関に委任することが望ましいのでしょうか。	A. 監査については、医学系研究指針と同様とすべきだと考えており、記載についても同一としています。監査に従事する者は、当該研究実施機関に属する者でも構いませんが、その場合はモニタリング及び当該研究に関与していない者を条件とします。

【第三十四 啓発普及】

番号	質問	回答
26	Q. 普及啓発について、どのように行えばよろしいでしょうか。	A. 学会等で開催される研修会なども活用してください。また、「『国民との科学・技術対話』の進展について（基本的取組方針）」（平成 22 年 6 月 19 日科学技術政策担当大臣及び有識者議員決定）等も参考にして、研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明するよう努めてください。

その他

【通知別表 1 の別添（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）】

番号	質問	回答
27	Q. 別添に記載されている事項について、全ての項目を網羅する必要があるのでしょうか？	A. 別添に記載されている事項は、用いるベクターや対象疾患などに応じてケースバイケースで判断されるべきものです。不要と判断した試験や情報については必要に応じてそのように判断した根拠を説明してください。

3. 遺伝子治療等臨床研究に伴うカルタヘナ法に係る事項について

(1) in vivo 及び ex vivo 遺伝子治療等臨床研究に共通する事項について

【個室管理について】

番号	質問	回答
28	Q. 治験に係る遺伝子治療については、平成 27 年 7 月 16 日付け医薬食品局審査管理課・医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡	A. 遺伝子治療等臨床研究においても準用されます。

	において、個室管理期間の特定の必要性の考え方が示されていますが、この考え方は臨床研究においても適用されますか。	
--	---	--

(2) ex vivo 遺伝子治療等臨床研究に係る事項について

【申請手続きについて】

番号	質問	回答
29	Q. ex vivo 遺伝子治療等臨床研究に伴うカルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請について、申請するタイミングを教えてください。	A. 特定認定再生医療等委員会に再生医療等提供計画を提出するタイミングと併せて、第一種使用規程承認申請を行ってください。また、特定認定再生医療等委員会での議論を踏まえ、第一種使用規程の内容を変更する必要がある場合は、速やかにその旨連絡してください。平行して行われる審査間の情報をスムーズにやりとりすることにより迅速な審査に努めたいと思っております。

【ウイルス残存の考え方について】

番号	質問	回答
30	Q. 治験に係る ex vivo 遺伝子治療については、「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」(平成 25 年 12 月 16 日薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会資料)等により、遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方が示されていますが、この考え方は臨床研究においても適用されますか。	A. ex vivo 遺伝子治療等臨床研究においても準用されます。

31	Q. 「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」等に基づき、ウイルス残存が否定できる場合は、カルタヘナに係る手続きはどのようになりますか。	A. 遺伝子治療等臨床研究に伴う第一種使用等の申請は不要です。 ただし、残存性が否定できるとする根拠データを示した上で、第一種使用申請が不要と考えることを説明する必要があります。
----	--	--