

201005014A

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治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的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ぬが、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い。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（国立大学附属病院院長会議、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 2 3 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ゾ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統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っては、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（国立大学付属病院長会議、(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る）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://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/>