

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

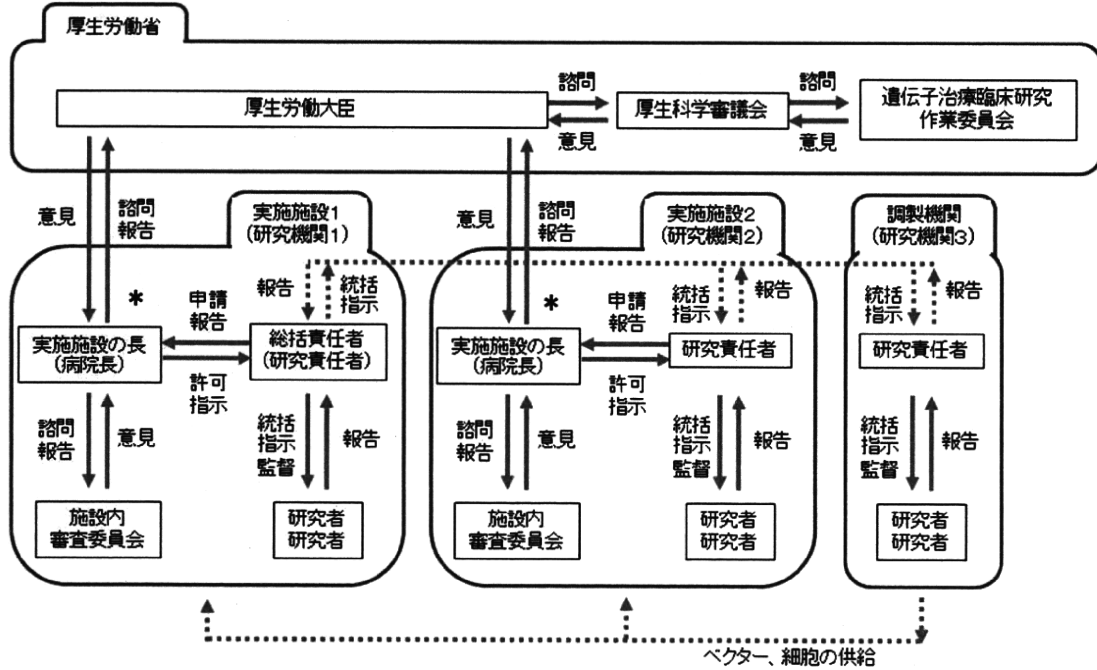
この指針に定めるもののほか、この指針の施行に関し必要な事項は、別に定める。

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。

多施設共同研究による遺伝子治療臨床研究の組織図



* 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、特定の実施施設の長が、複数の実施施設を代表して意見を聴くことができる。(第2章、第6)

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) ウイルスペクターを使って遺伝子導入を行う場合

- ① ウイルスペ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 ウイルスペクターの製造方法

(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 やパッケージ細胞> MCB/WCB やパッケージ細胞について、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を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