

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の想定し、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:高島正浩、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cope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、本指針に準拠す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(開発課)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の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、議論できなかつ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

