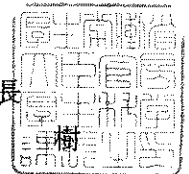


平成 27 年 8 月 12 日
科発 0812 第 1 号

関係試験研究機関の長
関係大学の長
関係学会の長
都道府県知事
特別区の長
保健所政令市の長
関係団体の長

殿

厚生労働省大臣官房厚生科学課長
椎 葉 茂



「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」について

遺伝子治療臨床研究については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号。以下「旧指針」という。）により、その適正な実施を図ってきたところであるが、今般、旧指針を廃止し、新たに「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」（平成 27 年厚生労働省告示第 344 号。以下「指針」という。）を定め、平成 27 年 8 月 12 日に告示したところである。指針の制定の趣旨及び旧指針からの変更点等は下記のとおりであるので、御了知の上、関係者に対する周知方お願いするとともに、指針を遵守し、研究が適切に行われるよう、必要な組織体制や内規の整備等の措置を図られるようお願いする。

記

第 1 制定の趣旨について

旧指針については、平成 14 年の告示以降、個人情報保護法等に対応した改正が平成 16 年に行われたものの、遺伝子治療に関する考え方や審査方法自体については改

正が行われていなかった。

一方、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）は平成 25 年 2 月に全面改正され、また、平成 26 年 12 月には「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）と「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）が統合され、新たに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号。以下「医学系研究指針」とする。）が制定された。

旧指針についても国内における申請件数の増加、近年改正された研究指針との整合性の確保、諸外国の動向や最近の遺伝子治療臨床研究の状況の変化を踏まえ、改正が必要と考えられたことから、平成 23 年 10 月 17 日に「遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」（以下「委員会」という。）を設置し、計 8 回にわたり検討を行った。委員会での検討を踏まえ、遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性を確保しつつ、審査手続の簡素化及び迅速化を図ることその他遺伝子治療臨床研究の適正な推進を図ることを目的として、種々の改正を行った。

また、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 6 年厚生省告示第 23 号）及び「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」（平成 6 年文部省告示第 79 号）並びに旧指針（以下「旧指針等」という。）により、約 20 年間に於いて、大学等における遺伝子治療臨床研究が適正に実施されてきたことを踏まえ、審査手続の簡素化及び迅速化を図る観点から、大学等からの遺伝子治療臨床研究に係る申請書の写し等の文部科学大臣への提出に係る規定を廃止することとした。これに伴い、厚生労働省及び文部科学省で共管の指針であった旧指針を廃止し、厚生労働省単独所管として新たに指針を制定することとしたものである。

第 2 旧指針からの主な変更点

1. 遺伝子治療の定義及び適用範囲に関する事項（第二、第三関係）

指針における「遺伝子治療等」の定義を、「疾病の治療や予防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」とし、疾病の治療に加えて、予防を目的とした行為を含めることとした。また、これに伴い、指針では、「遺伝子治療」ではなく、「遺伝子治療等」と表記することとした。

2. 研究対象要件に関する事項（第四関係）

旧指針において遺伝子治療臨床研究の対象の要件として規定されていた「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の著しく損なう疾患」を削除し、研究対象要件を緩和することとした。

3. 多施設共同研究に関する事項

(1) 総括責任者について（第二、第十四関係）

指針においては、多施設共同研究を実施する際は、総括責任者を置くことと

し、その責務等についても規定することとした。

(2) 審査体制について（第十六、第十七関係）

多施設共同研究における審査体制等の規定について、他の研究指針との整合性を図るため、多施設共同研究を行う場合は、一つの倫理審査委員会による一括した審査を求めることができることを規定した。また、厚生労働大臣に意見を求める際も同様に、一括審査の規定を追加した。

4. 倫理審査委員会に関する事項

(1) 研究に関する審査資料の保存について（第二十関係）

指針では、他の研究指針との整合性を図り、審査資料について、研究の終了が報告された日から10年を経過した日まで適切に保管しなければならないこととした。

(2) 教育・研修について（第二十一関係）

審査の質を担保するために、倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者の教育及び研修に関する規定を定めた。

5. 研究終了後の対応に関する事項

(1) 追跡調査について（第十三関係）

研究責任者は、遺伝子治療等臨床研究実施後においても、安全性及び有効性の確保の観点から、遺伝子治療等による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査を行うことを規定した。

(2) 記録の保存について（第三十二関係）

研究終了後、長期間経過してからの有害事象等の発生を想定し、記録（被験者に最終産物を投与する前後の血清等の試料及び情報等のことをいう。以下同じ。）の保存期間について、旧指針で規定されていた少なくとも5年から少なくとも10年以上へと変更した。また、記録以外にも、最終産物の保存についても規定した。

6. 他の研究指針と同様に新たに規定した事項（第二十三、第三十三等関係）

医学系研究指針やその他の研究指針との整合性を図るため、インフォームド・アセント、モニタリング・監査等について新たに規定した。

7. 大臣への報告に関する事項（第十六関係）

旧指針は厚生労働省と文部科学省の共管であり、大学等の場合は研究状況の把握のため研究計画書の写し等の提出を厚生労働大臣に加えて、文部科学大臣に対しても重複して求めていた。指針は厚生労働省の単管の指針とし、各種の報告書類については、文部科学大臣への提出を不要とした。

第3 施行期日及び経過措置

平成27年10月1日から施行する。旧指針は同日廃止するが、指針の施行前に旧

指針等の規定によってした手続等であって、この指針に対応する規定があるものは、この指針の相当の規定によってしたものとみなすこととした。

第4 研究計画書の記載事項等に関する事項

研究計画書の記載事項等については、次によることとする。

- (1) 指針第十八の一及び二の「研究計画書の記載事項」及び「研究計画書に添付しなければならない資料」の具体的な内容は、各々別表1及び別表2のとおりである。なお、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」については、in vivo 遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書のうち品質及び安全性に関する評価項目を記載する際の留意事項として取りまとめたものであるが、ex vivo 遺伝子治療等臨床研究に用いる遺伝子を導入した細胞の品質及び安全性に係る評価においても共通して考慮すべき事項である。したがって、別表1の別添については、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成25年法律第85号）に基づくex vivo 遺伝子治療等臨床研究の提供計画に係る研究計画書の作成においても、準拠することが望ましい。
- (2) 指針第十六の三の1により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、別紙様式第1に指針第二十四の二に掲げる書類を添付して申請することとする。また、指針第十六の三の1により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重大な変更について意見を求めようとする場合は、別紙様式第2により申請することとする。
- (3) 指針第十六の四の1により研究機関の長が厚生労働大臣に報告を行う場合は、報告する内容に応じて次の各々の様式によることとする。
 - ① 研究計画に係る事項の変更 別紙様式第3
 - ② 研究の中止 別紙様式第4
 - ③ 研究の終了 別紙様式第5
- (4) 指針第十六の四の2により、研究機関の長が厚生労働大臣に総括報告書の写しを提出する場合には、上記(3)の研究の終了の場合の報告（別紙様式第5）に当該総括報告書の写しを添付することとする。
- (5) 指針第十六の四の3及び第三十の四の3により、研究機関の長が厚生労働大臣に報告を行う場合は、別紙様式第6によることとする。なお、重大な事態が生じ、又は研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報を入手したため、当該遺伝子治療等臨床研究を中止する場合は、別紙様式第4によることとする。
- (6) 上記(2)から(5)までによる厚生労働大臣への意見照会、厚生労働大臣への報告の送付先は、第6に規定する指針運用窓口とする。

第5 申請様式等について

遺伝子治療等臨床研究の申請又は報告に必要な様式については、厚生労働省のホームページに掲載している。また、指針の各規定の解釈や具体的な申請手続の留意点等については追って「Q&A」を策定し、同ホームページに掲載するので、適宜参照願いたい。

○研究に関する指針について 「3 遺伝子治療等臨床研究に関する指針」

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

第6 指針運用窓口について

指針の運用に関する疑義照会及び厚生労働大臣への報告書等の送付については、下記に掲げる指針運用窓口において受け付けることとする。

なお、医学的又は技術的に専門的な事項にわたる内容については、必要に応じ専門家の意見も踏まえて対応する。

【指針運用窓口】

厚生労働省大臣官房厚生科学課

住所：〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

電話：03-5253-1111（代表）内線 3820

03-3595-2171（直通）

FAX：03-3503-0183

第7 その他

遺伝子治療等臨床研究の実施に伴い事前に厚生労働大臣への意見照会が必要となる事象は、研究の実施（別紙様式第1）及び重大な研究計画の変更（別紙様式第2）である。

遺伝子治療等臨床研究の実施に伴い厚生労働大臣への報告が必要となる事象は、重大ではない研究計画の変更（別紙様式第3）、研究の中止（別紙様式第4）、研究の終了（別紙様式第5）及び重大事態等発生の報告（別紙様式第6）である。また、現に実施している又は過去に実施した遺伝子治療等臨床研究について、本指針に適合していないことを知った場合は、速やかに上記連絡先に報告すること。

重大事態等の発生の報告に関して、研究機関の長が厚生労働大臣に対し報告しなければならない重大事態等及びその報告期限は以下とする。これらが生じた場合は、速やかにその概況及び対処の方針を第一報として上記連絡先に報告し、期限日までに、別紙様式第6により厚生労働大臣に対し報告すること。

<有害事象等の報告期限>

ア 7日以内に報告が必要なもの

次に掲げる症例等の発生のうち、当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われるもの又は当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの

- ・死亡
- ・死亡につながるおそれのある症例

イ 15日以内に報告が必要なもの

① 次に掲げる症例等の発生のうち、当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われるもの又は当該遺伝子治療等臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの

- ・治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・子孫に先天異常を来すもの

② 遺伝子治療等臨床研究に関連する情報の漏えい等、被験者等の人権を尊重する観点又は遺伝子治療等臨床研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

③ 遺伝子治療等臨床研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって遺伝子治療等臨床研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合

④ 遺伝子治療等臨床研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

別表1 研究計画書に記載しなければならない事項及びその内容

事項	内容
1 遺伝子治療等臨床研究の名称	
2 研究責任者及びその他の研究者（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、総括責任者及び共同研究機関の研究責任者を含む。）の氏名並びに当該遺伝子治療等臨床研究において果たす役割	(1) 研究責任者の氏名 (2) 研究責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割
3 研究機関及び共同研究機関の名称及びその所在地	
4 遺伝子治療等臨床研究の目的及び意義	
5 遺伝子治療等臨床研究の実施方法及び期間	(1) 遺伝子治療等臨床研究を含む全体の治療計画 (2) 遺伝子治療等臨床研究の実施方法 ① 対照群の設置方法 ② 被験者への遺伝子導入方法（品質、安全性、有効性及び非臨床試験に関する事項を除く。） ③ 前処置及び併用療法の有無 ④ 臨床検査項目及び観察項目 ⑤ 予測される副作用及びその対処方法 ⑥ 遺伝子治療等臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判断基準 ⑦ 症例記録に関する記録用紙等の様式 (3) 研究期間及び目標被験者数
6 対象疾患及びその選定理由	(1) 対象疾患に関する現時点での知見 (2) 当該遺伝子治療等臨床研究の概要 (3) 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由
7 被験者の選定方針	被験者の選択基準及び除外基準
8 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法 (※)	
(1) 開発の経緯	当該導入遺伝子及び当該遺伝子導入方法を選択した理由やベクターに関する安全性情報等
(2) 導入する遺伝子	1) 遺伝子治療用ベクターの遺伝子構造

		<p>2) 導入遺伝子の由来及び構造と機能</p> <p>3) 発現調節エレメントの構造と機能</p> <p>4) 導入遺伝子からの発現産物の構造と機能</p> <p>5) その他のエレメント及び翻訳可能領域の配置と機能</p>
	<p>(3) 遺伝子の導入方法</p>	<p>1) <u>ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合</u></p> <p>イ ウイルスベクターの由来、粒子構造と機能</p> <p>ロ ウイルスベクターの製造方法</p> <p>① 製造に用いる原材料</p> <p>② ウイルスベクターの製造に用いるプラスミドやウイルス、細胞等の構築方法及びバンクシステム</p> <p>③ ウイルスベクターの製造工程と工程管理</p> <hr/> <p>2) <u>ウイルスベクター以外の方法を用いて遺伝子導入を行う場合</u></p> <p>イ 遺伝子導入方法</p> <p>ロ プラスミドベクター及びキャリアーの作製方法</p> <p>① 製造に用いる原材料</p> <p>② プラスミドベクターの構築方法及びバンクシステム</p> <p>③ キャリアーの構造又は組成(キャリアーを用いて遺伝子導入する場合)</p> <p>④ プラスミドベクターの製造工程と工程管理</p> <hr/> <p>【参考】</p> <p>3) <u>体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合(ex vivo 遺伝子治療等臨床研究の場合)</u></p> <p>イ 標的とする細胞の種類、採取法及び加工方法</p> <p>ロ ドナーの適格性</p> <p>ハ 遺伝子導入細胞の加工方法 (遺伝子導</p>

		<p>入操作及び細胞培養)</p>
	<p>(4) 被験者に投与する最終産物の組成</p>	
<p>9</p>	<p>特性解析と品質試験 (※)</p>	<p>(1) ウイルスペクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 特性解析 2) 感染性因子に関する試験 <ol style="list-style-type: none"> ① 無菌試験 (細菌及びカビの試験) ② マイコプラズマ否定試験 ③ 迷入感染性因子(ウイルス)試験 ④ 増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合) 3) 純度試験 (不純物試験) 4) 力価・生物活性 (導入遺伝子の活性を含む。) 5) 含量 (投与における物理量等) 6) 製品の特性に応じて実施する試験 7) 安定性 <p>【参考】</p> <p>(2) 遺伝子導入細胞の特性解析と品質試験 (ex vivo 遺伝子治療等臨床研究の場合)</p> <p>遺伝子導入細胞の特性解析と品質試験</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 特性解析 2) 感染性因子に関する試験 <ol style="list-style-type: none"> ① 無菌試験 (細菌及びカビの試験) ② マイコプラズマ否定試験 ③ 迷入感染性因子(ウイルス)試験 ④ 増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合) 3) 純度試験 (不純物試験) 4) 細胞数

	5) 生存率 6) 力価・生物活性 7) 安定性
10 被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料(※)	
11 非臨床試験における安全性及び有効性の評価(※)	
(1) 臨床的有効性を予測するための試験	
(2) 生体内分布	
(3) 非臨床試験における安全性の評価	1) 一般毒性 2) その他 ① 免疫原性 ② 造腫瘍性 ③ 生殖細胞への意図しない組込みリスク ④ 併用療法における安全性評価
(4) 非臨床試験の成績の総括	臨床研究を安全に実施できるとした根拠並びに臨床初期投与量及びその妥当性
12 遺伝子治療等臨床研究の実施が可能であると判断した理由	
13 第二十二に規定するインフォームド・コンセントを受ける手続等(同規定による説明及び同意に関する事項を含む。)	
14 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む。)	
15 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	
16 試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法	
17 研究機関の長及び倫理審査委員会への報告内容及び方法	
18 研究の資金源等、研究機関の遺伝子	

治療等臨床研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者の遺伝子治療等臨床研究に係る利益相反に関する状況	
19 遺伝子治療等臨床研究に関する情報公開の方法	
20 被験者等及びその関係者からの相談等への対応	
21 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合には、第二十三の規定による手続（第二十二及び第二十三の規定による代諾者の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。）	
22 インフォームド・アセントを得る場合には、第二十三の規定による手続（説明に関する事項を含む。）	
23 被験者に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容	
24 重篤な有害事象が発生した際の対応	
25 遺伝子治療等臨床研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容	
26 被験者への遺伝子治療等臨床研究の実施後における医療の提供に関する対応	
27 遺伝子治療等臨床研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い	※当該研究において、ヒトゲノム・遺伝子の解析を行う予定があり、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合は本項目を記載すること。単に、導入遺伝子がゲノムに組み込まれる可能性をもって本項目を記載する必要はない。
28 遺伝子治療等臨床研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法	
29 被験者から取得された試料・情報について、被験者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いら	

れる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受け る時点において想定される内容	
30 第三十三の規定によるモニタリング 及び監査の実施体制及び実施手順	
31 その他必要な事項	

(※) の項目の記載に当たっては、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」を参照すること。

別表2 研究計画書に添付しなければならない資料及びその内容

資料	内容
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*1,*2	<p>(1) 培養細胞や実験動物を用いた研究の成果</p> <p>① 研究の概要に加え、培養細胞における遺伝子導入効率及び導入された遺伝子の発現とその持続性、導入された遺伝子により発現されたタンパク質等の機能等についての詳細な研究成果</p> <p>② 臨床研究における有効性の示唆、又は安全性の担保に関し、研究機関等で得られている詳細なデータ及びその総括</p> <p>(2) 関連する研究成果についての投稿論文等の情報</p>
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	特に同一のベクター又は当該ベクターの基になったベクターを用いて実施された国内外の研究状況
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	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様式（インフォームド・アセントを受ける場合はインフォームド・アセントにおける説明文書及び同意文書様式も含む。）
6 その他必要な資料*2	<p>(1) 類似の遺伝子治療等臨床研究の成果</p> <p>(2) ベクターの全塩基配列</p> <p>(3) ベクター作製方法に関する詳細な情報</p> <p>(4) ベクターの試験成績書（ベクターの品質試験やベクターの安全性試験を含む。）</p> <p>(5) 遺伝子導入細胞の詳細な調製方法（培地、培養方法等の資料や遺伝子導入細胞の試験成績を含む。）</p> <p>(6) 個人情報取扱実施規程</p>

*1：外部機関より導入したベクターを使用する研究の場合は、導入先から得た詳細なデー

タを添付すること。

*2：必要となる資料の範囲は目的とする遺伝子治療等やベクターの特性に応じて異なるため、全ての研究においてこれら全ての資料の提出を求めるものではなく、実施する研究に応じて必要と判断される資料を提出すること。

(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

下記については、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（以下「指針」という。）に基づく *in vivo* 遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書のうち、品質及び安全性に関する評価項目（「8 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法」、「9 特性解析と品質試験」、「10 被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料」及び「11 非臨床試験における安全性及び有効性の評価」）の記載に当たっての留意事項を取りまとめたものである。

また、下記については、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。）に基づく *ex vivo* 遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書のうち、品質及び安全性に関する評価項目の記載に当たっても共通して留意すべき事項である。したがって、当該研究計画書の作成の際にも参照することが望ましい。

記

1 「8 導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法」の項について

(1) 「開発の経緯」の項について

- ・ 遺伝子治療等臨床研究の申請に当たっては、当該ベクターを用いることにより目的とする疾患を治療又は予防することができることを、ベクターの特性、治療効果を発揮するためにベクターに導入された目的遺伝子（導入遺伝子）及び遺伝子導入方法の観点から説明するとともに、ベクターの特性から見た安全性等の情報について記載する。増殖性・選択的増殖性を示すウイルスベクターを使用する場合は、その理論的根拠と臨床使用の妥当性について説明する。同一又は類似のベクターを用いたヒトへの臨床試験が国内及び海外で既に行われている場合には、対象疾患を含めその概要、成果及び予定している臨床研究との相違点を説明すること。

(2) 「導入する遺伝子」の項について

1) 「遺伝子治療用ベクターの遺伝子構造」の項について

- ・ ウイルスベクターやプラスミドベクター等について、主な制限酵素切断位置を含む遺伝子模式図を記載する。また、可能であれば全塩基配列を添付資料として添付すること。

2) 「導入遺伝子の由来及び構造と機能」の項について

- ・ 導入遺伝子の構築手順、増幅法及び精製法を説明すること。なお、特定の機能をもつRNA(shRNA等)をコードする塩基配列をベクターを用いて導入する場合においても挿入した塩基配列に期待される作用について説明すること。
- ・ 導入遺伝子と自然界に存在する遺伝子との構造及び塩基配列の比較(置換、付加、欠失等の変異の有無、相同性等)を記載すること。

3) 「発現調節エレメントの構造と機能」の項について

- ・ 導入遺伝子の発現調節に関わる機構(プロモーター、エンハンサー等)について記載すること。導入遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その適切性を説明すること。

4) 「導入遺伝子からの発現産物の構造と機能」の項について

- ・ 導入遺伝子からの全発現産物のアミノ酸配列(shRNAのように転写されたRNAが機能する場合はその塩基配列)及び生物活性について記載すること。特に、ヒトに対する生理作用が知られている場合にはその詳細な資料を添付すること。

5) 「その他のエレメント及び翻訳可能領域の配置と機能」の項について

- ・ ベクターに含まれるすべての翻訳可能領域を明らかにすること。構成成分としてがん遺伝子や病原性に関連する遺伝子が含まれる場合、その理由と妥当性を説明すること。

(3) 「遺伝子の導入方法」の項について

- ・ 指針に基づくin vivo遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書においては、当該遺伝子治療等臨床研究で用いるベクターの種類に応じて、1)又は2)の内容を記載すること。また、法に基づくex vivo遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書の記載の参考とする場合は、3)を参照すること。

1) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合

イ「ウイルスベクターの由来、粒子構造と機能」の項について

- ・ ベクターの粒子構造、由来となった野性型ウイルスの特性と宿主領域、野性型ウイルスとの構造・性質の違い、増殖性・選択増殖性の有無などについて説明すること。

ロ「ウイルスベクターの製造方法」の項について

① 「製造に用いる原材料」の項について

- ・ 製造工程の概略をフローチャートなどで示し、各製造工程で使用されている原材料を明らかにするとともに、その適格性を説明すること。

② 「ウイルスベクターの製造に用いるプラスミドやウイルス、細胞等の構築方法及びバンクシステム」の項について

- ・ ウイルスベクターの製造に用いたプラスミドや野性型/組換えウイルス（ヘルパーウイルス等を使用する場合）の構造とその構築方法及び製造方法を説明すること。
- ・ ウイルスベクターの製造に用いたパッケージング細胞、ベクター産生細胞、フィーダー細胞（使用する場合）について説明すること。
- ・ バンクシステムを構築した場合には、バンクシステムの構築経緯を説明するとともに、セルバンクやウイルスバンクに関して、次のような情報を適切に研究計画書に含めることが望ましい。

<セルバンク>

- ・ i) ベクター産生細胞を樹立するために用いた親細胞の遺伝子改変方法、ii) ベクター産生細胞（クローン）の分析法と選択法、iii) 培養方法（用いた全ての培地や試薬類を含む。）、iv) セルバンクの保存法や管理方法（マスターセルバンク（MCB）、ワーキングセルバンク（WCB））などの情報を明らかにしておくこと。
- ・ セルバンクの安全性、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、マイコプラズマ否定試験、in vivo 及び in vitro の迷入ウイルス試験の実施結果を含めること。セル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、ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型（HIV-1、HIV-2）、ヒト B 型肝炎ウイルス（HBV）、ヒト C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型及び 2 型（HTLV-1、HTLV-2）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バールウイルス（EBV）、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、ウシやブタ由来の成分（血清やトリプシンなど）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、その他の細胞表面マーカー

などの試験の実施を、微生物セルバンクを用いる場合には、菌株の同定、選択マーカーとしての薬剤耐性、バクテリオファージなどの試験の実施を、それぞれ考慮すること。

<ウイルスバンク>

- ・マスターウイルスバンク (MVB) の由来と履歴についての情報、MVB やワーキングウイルスバンク (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* 及び *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、エンドトキシンや不純物試験、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。

③ 「ウイルスベクターの製造工程と工程管理」の項について

- ・各製造工程 (培養工程及び精製工程) の概略を明らかにすること。製造に用いた全ての培地や試薬類を示し、各工程内や中間生産物に対して実施している工程内管理試験及びその基準値を示すこと。

2) ウイルスベクター以外の方法を用いて遺伝子導入を行う場合

- ・プラスミドベクターを単独又はリポソーム等のキャリアーを用いて遺伝子導入を行う場合、目的とする遺伝子導入法の適切性を説明すること。なお、細菌ベクターを使って遺伝子導入を行う場合は、1) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合に準じて、細菌ベクターの特性とその構築方法の詳細を説明すること。

イ 「遺伝子導入方法」の項について

- ・プラスミドを直接投与する場合やプラスミドをリポソーム等に封入して遺伝子導入を行う場合には、用いる遺伝子発現構成体 (プラスミドベクター等) の導入方法の適切性について説明すること。

ロ 「プラスミドベクター及びキャリアーの作製方法」の項について

① 「製造に用いる原材料」の項について

- ・製造に用いる原材料を記入すること。

② 「プラスミドベクターの構築方法及びバンクシステム」の項について

- ・プラスミドの製造に用いる *E. coli* 等のバンクの構築方法とその管理方法を説明すること。

③ 「キャリアーの構造又は組成 (キャリアーを用いて遺伝子導入する場合) 」

の項について

- ・キャリアーを用いて遺伝子導入する場合は、キャリアーの構造又は組成を記入すること。

④ 「プラスミドベクターの製造工程と工程管理」の項について

- ・プラスミド製造における *E. coli* 等の培養方法、プラスミドの抽出方法、精製方法、工程管理の方法について説明すること。

3) 体外で目的細胞に遺伝子導入を行う場合（参考）

イ 「標的とする細胞の種類、採取法及び加工方法」の項について

- ・加工の対象となる細胞・組織の種類及びその採取方法について説明すること。

ロ 「ドナーの適格性」の項について

- ・患者の自己細胞を用いる場合は、許容されるウイルス感染症の情報を示すこと。必要に応じて、複数の患者細胞間の交差汚染の可能性や製造従事者の安全対策等について説明すること。
- ・同種細胞を用いる場合は、HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、HTLV-1、HTLV-2、CMV、EBV、パルボウイルス B19、その他必要に応じ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うこと。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や主要組織適合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。

ハ 「遺伝子導入細胞の加工方法（遺伝子導入操作及び細胞培養）」の項について

- ・目的細胞への遺伝子導入方法の詳細を示し、キャリアー等の遺伝子導入補助剤を使用している場合や特殊な機器等を用いている場合はそれらを使用することの安全性や妥当性を説明すること。遺伝子導入後に、遺伝子導入細胞の濃縮、選択、拡大培養等を行う場合には、その詳細を示すこと。

(4) 「被験者に投与する最終産物の組成」の項について

- ・遺伝子治療用ベクター又は遺伝子導入細胞に関して、最終的に臨床研究において投与する溶液等の最終組成を表で示すこと。その際、各成分（遺伝子治療用ベクターや遺伝子導入細胞を除く。）を加える必要性及び妥当性を明らかにし、その安全性や使用実績等を記載すること。また、投与する製品の容器に関する情報や移動の際に破損汚染を防ぐような二次容器についても記載すること。

2 「9 特性解析と品質試験」の項について

- ・指針に基づく *in vivo* 遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書においては、(1)の内容を記載すること。また、法に基づく *ex vivo* 遺伝子治療等臨床研究に係る研究計画書の記載の参考とする場合は、(2)を参照すること。
- ・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、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、マイコプラズマ否定試験、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）、ベクターの特性を評価するための試験、さらには遺伝子導入細胞の生存率試験や生物活性やウイルス力価等の試験が含まれる。場合によっては細胞の純度について解析を行うとともに品質試験としての設定についても考慮すること。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的な値を設定することで差し支えない。また、試験する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。
- ・なお、最終製品が遺伝子導入細胞の場合、細胞の調製に用いたウイルスベクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験結果も明らかにする必要がある。

(1) 「ウイルスベクターや非ウイルスベクターの特性解析と品質試験」の項について

1) 「特性解析」の項について

- ・遺伝子治療用ベクターの特性解析項目については製品ごとにケースバイケースで判断することが必要とされる。例えばウイルスベクターでは目的遺伝子の配列、そのフランキング領域の配列、さらにはプロモーターやエンハンサーの配列に加え、場合によってはベクターの全塩基配列を確認することもある。また、全塩基配列を確認しない場合でも、制限酵素切断マップの解析によりベクター全体の構造が設計通りのものが得られていることを確認することにもつながる。標的細胞で目的とする遺伝子の発現がどの程度期待されるのか、また標的細胞以外の細胞での発現性についても *in vitro* 試験で解析することもあり得る。遺伝子導入細胞でのベクターや目的遺伝子の発現の持続性を解析することが必要な場合もある。

2) 「感染性因子に関する試験」の項について

- ・感染性因子については、セルバンク、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。無菌試験やマイコプラズマ否定

試験は可能な限りヒトに投与する最終製品を対象として試験を実施することが望ましい。ウイルス試験では培養工程以降ではウイルスの増幅が想定されないことから、バルクハーベストないし適切な中間工程製品を対象として試験を実施する方が合理的な場合が多い。

① 「無菌試験（細菌及びカビの試験）」の項について

- ・臨床研究に用いる遺伝子治療用ベクターについて、日本薬局方（以下「局方」という。）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。

② 「マイコプラズマ否定試験」の項について

- ・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。

③ 「迷入感染性因子(ウイルス)試験」の項について

- ・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、インビトロウイルス試験など迷入ウイルス検出するための試験を実施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。レトロウイルス由来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。
- ・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とされている。

④ 「増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合)」の項について

- ・非増殖性ウイルスベクターの場合、最終製品等で増殖性ウイルス試験を実

施すること。特に、非増殖性のレトロウイルスベクター、レンチ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ウイルス（RCR、RCL）否定試験を実施することが望ましい。ヒトに感染性を有する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、適当な感受性細胞株を用いて増殖性ウイルス試験を実施すること。制限増殖性ウイルスベクターは、最終製品について目的外の増殖性ウイルスに関する試験を実施することが望ましい。

3) 「純度試験（不純物試験）」の項について

- ・エンドトキシン試験／発熱性物質試験、ベクター産生細胞由来タンパク質やDNA、ベクターの製造や精製工程に用いるDNA/RNA、タンパク質やペプチド、溶媒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。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。局方では、1回の投与で体重1kgあたりのエンドトキシンの上限値として、髄腔内投与の場合には0.2EU以下に、それ以外の投与経路の場合には5EU以下にすることが推奨されている。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。

4) 「力価・生物活性（導入遺伝子の活性を含む。）」の項について

- ・臨床研究に用いる遺伝子治療用ベクターの発現産物の生物活性を測定するために実施し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。これらの生物活性試験は定量性を持っていることが望ましい。
- ・ウイルスベクターの場合、可能であれば比活性（ウイルス粒子数あたりの力価/タイター）又は感染性のある粒子と感染性を持たない粒子の比率を明らかにすることが望ましい。

5) 「含量（投与における物理量等）」の項について

- ・容器に封入されたプラスミドDNAの量や濃度、ウイルス粒子数又はウイルスタイターで示すこと。

6) 「製品の特性に応じて実施する試験」の項について

- ・用いるウイルスベクター、非ウイルスベクター、キャリアー等に特異的な試験（例えば、粒子径分布等）について記載すること。

7) 「安定性」の項について

- ・ヒトに投与する遺伝子治療用ベクターの安定性を評価し、適切な保存条件と保存期間を設定すること。ベクターを一定期間保存する場合又は他施設へ輸送する場合はその手順書を作成するとともにベクターへの影響を確認しておくこと。

(2) 「遺伝子導入細胞の特性解析と品質試験」の項について

1) 「特性解析」の項について

- ・体外で遺伝子導入を行う場合、遺伝子導入細胞の特性解析には、細胞表面マーカーの解析、遺伝子が挿入された細胞の種類解析、導入された遺伝子の細胞あたりのコピー数などが含まれる。さらに目的としない細胞への遺伝子導入(例えばT細胞への導入を目的としていながら採取した細胞集団に幹細胞が含まれている可能性)について安全性面からの評価と挿入変異に関する *in vitro* 試験なども含まれる。*In vitro* での分化誘導を目的とした遺伝子導入の場合には、*in vitro* での培養期間の設定とその妥当性を示すための試験や、培養での特性の変化を解析するために、設定された期間を超えて培養された細胞の特性解析(増殖特性、生存率、遺伝子発現など)も含まれる。

2) 「感染性因子に関する試験」の項について

- ・感染性因子については、セルバンク、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。無菌試験やマイコプラズマ否定試験は可能な限りヒトに投与する最終製品を対象として試験を実施することが望ましい。ウイルス試験では培養工程以降ではウイルスの増幅が想定されないことから、バルクハーベストないし適切な中間工程製品を対象として試験を実施する方が合理的な場合が多い。

① 「無菌試験(細菌及びカビの試験)」の項について

- ・臨床研究に用いる遺伝子導入細胞について、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。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、凍結前あるいは凍結した細胞を対象として無菌試験を行うこと。

② 「マイコプラズマ否定試験」の項について

- ・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。遺伝子導入細胞は、ヒトに投与するまでの寿命が限られていることから、被検試料に対するマイコプラズマ否定試験として局方 PCR 法等の迅速法の採用を考慮し、患者の投与前に結果が判明するような手段を講じることも有用である。また培養法等を用いて試験を実施する場合には、患者への投与後にマイコプラズマ否定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。

③ 「迷入感染性因子(ウイルス)試験」の項について

- ・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。

④ 「増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターの場合)」の項について

- ・遺伝子導入後の細胞について、培養期間が長期にわたる場合には必要に応じて細胞試験又はRT-PCR等の方法により増殖性ウイルス試験を実施すること。

3) 「純度試験(不純物試験)」の項について

- ・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。さらに遺伝子導入の際に、目的とする細胞以外の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。局方では、1回の投与で体重1kgあたりのエンドトキシンの上限値として、髄腔内投与の場合には0.2EU以下に、それ以外の投与経路の場合には5EU以下にすることが推奨されている。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。

4) 「細胞数」の項について

- ・遺伝子治療等臨床研究に用いる遺伝子導入細胞の試験として、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、上限が設定されている場合にはどのような根拠に基づいて設定したかの説明を行うこと。

5) 「生存率」の項について

- ・ 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等臨床研究に用いざるを得ない場合は、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。

6) 「力価・生物活性」の項について

- ・ 臨床研究に用いる遺伝子治療用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ために実施した試験結果は可能な限り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。これらの生物活性試験は定量性を持っていることが望ましい。

7) 「安定性」の項について

- ・ ヒトに投与する遺伝子導入細胞の安定性を評価し、適切な保存条件及び保存期間を設定すること。遺伝子導入細胞を一定期間保存したり、他施設へ輸送する場合はその手順書を作成するとともに遺伝子導入細胞への影響を確認しておくこと。

3 「10 被験者への投与に用いられる特殊な機器や医療材料」の項について

- ・ 遺伝子治療用ベクターや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。

4 「11 非臨床試験における安全性及び有効性の評価」の項について

(1) 「臨床的有効性を予測するための試験」の項について

- ・ 遺伝子治療等臨床研究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 invitro 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

療等に特有の事項として、生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。

(2) 「生体内分布」の項について

- ・動物を用いて、被験者に投与する遺伝子治療用ベクター又は遺伝子導入細胞の生体内分布を経時的に分析した結果を提出すること。毒性試験の実施に先立って、必要に応じ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。
- ・被験者に投与する遺伝子治療用ベクターとは同一ではないが、例えば、搭載される遺伝子のみが異なる同一構造のベクターを用いて分布を評価した結果を外挿して説明することが可能な場合もあるが、その妥当性を示すこと。その際、搭載された遺伝子の違い、発現産物の違いが、生体内分布やその排出に影響を及ぼす可能性の有無も踏まえて考察し、その情報を示すこと。
- ・生体内分布を検討する際には、用いる動物種の妥当性や、臨床研究で予定する投与経路をどれくらい反映しているかの検討を行い、被験者に投与した場合の遺伝子治療用ベクターの排出の程度や経路の予測を行うこと。また、ヒトに投与する際に、投与手技によっては全身曝露になるリスクの有無も踏まえ、生体内分布の検討又は考察を行うこと。
- ・ベクターの種類によっては、生体内に潜伏するものもあるため、完全な消失までの観察を継続する必要は必ずしも無いが、動物における傾向を把握し、ヒトにおける分布予測などを整理した上で、考察を提示すること。

(3) 「非臨床試験における安全性の評価」の項について

1) 「一般毒性」の項について

- ・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。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。

2) 「その他」の項について

- ・遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性について特に必要と考えられる場合を除

いて、これらの試験の実施が必ずしも必要とされるわけではない。

① 「免疫原性」の項について

- ・ 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、特に遺伝子治療用ベクターにコードされた目的遺伝子の発現産物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をヒトに外挿する場合は、遺伝子発現産物やベクターに対する免疫反応性が投与された動物の違いによる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方法はないとされているが、臨床研究においては、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。

② 「造腫瘍性」の項について

- ・ 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。遺伝子治療用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、遺伝子導入細胞の染色体への挿入変異による造腫瘍性の可能性である。投与した遺伝子治療用ベクターが、核内へ移行し、かつ染色体に組込まれる機構を保存している場合は、挿入変異による造腫瘍発生の懸念が高い。このため、臨床研究においては、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持たない遺伝子治療用ベクターの場合であっても、投与した遺伝子治療用ベクターが核内へ移行する場合には、頻度は極めて低いながらも染色体挿入の危険性があり、挿入変異による造腫瘍性を考慮する必要がある。造腫瘍性の試験を実施する場合には、適切な免疫不全動物の使用も考慮すること。ベクターの製造に用いたパッケージング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。

③ 「生殖細胞への意図しない組込みリスク」の項について

- ・ 遺伝子治療用ベクターを直接生体に投与する場合、生殖細胞への意図しない組込みのリスクについて評価を行うことが必要である。リスク評価に当たっては、「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発生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。

④ 「併用療法における安全性評価」の項について

- ・当該遺伝子治療用ベクターの投与に付随して実施される併用療法(場合によっては被験者のプレコンディショニングも含めて)の安全性について説明し、必要に応じて動物試験での確認を行うこと。

(4) 「非臨床試験の成績の総括」の項について

- ・臨床研究を安全に実施できるとした根拠や臨床初期投与量について説明すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 申 請 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	(電話番号) (FAX番号)
	代 表 者 役職名・氏名	(職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の研究計画に対する意見を求めます。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 概 要 書

申 請 年 月 日	年 月 日
-----------	-------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	
研 究 実 施 期 間	年 月 日 から 年 月 日 まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)	
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職		
	氏 名	(印)	
研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)	
	名 称		
	連 絡 先	(電話番号)	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報 (多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。)

総 括 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	
	氏 名	

研究機関	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関①	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関②	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会が 研究計画の実施を	
----------------------	--

適当と認める理由		
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
		(印)

6. 遺伝子治療臨床研究計画の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義		
対象疾患及びその選定理由		
被験者の選定方法及び目標被験者数		
導入する遺伝子及び遺伝子の導入方法		
実施方法		

特殊な投与機器又は医療材料	使用の有無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
	機器等の概要	
特性解析と品質試験の概要		
安全性、有効性及び生体内分布の評価のために実施された非臨床試験一覧		
遺伝子治療等臨床研究の実施が可能であると判断した理由		

情報公開の方法	
---------	--

被験者が受ける経済的負担の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
被験者が受ける謝礼の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
重篤な有害事象が発生した際の対応		
研究によって生じた健康被害に対する補償の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
研究実施後における医療の提供について		
業務委託の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
試料・情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究への活用の可能性又は他の研究機関への提供の可能性	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
監査の実施の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。

3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関の実施状況（実施の状況、申請予定等）を記載すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 申 請 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	(電話番号) (FAX番号)
	代 表 者 役職名・氏名	(職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添のとおり研究計画の変更に対する意見を求めます。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名

遺伝子治療臨床研究等研究変更概要書

申請年月日	年月日
-------	-----

1. 基本情報

研究の名称	
研究実施期間	年月日から 年月日まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)	
	所属機関・部局・職		
	氏名	(印)	
研究機関	所在地	(郵便番号)	
	名称		
	連絡先	(電話番号)	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報 (多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。)

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	

研究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究 責 任 者 ①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究 機 関 ①	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究 責 任 者 ②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究 機 関 ②	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

研究 責 任 者 ③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究 機 関 ③	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 開催状況及び	
--------------------	--

研究計画の変更を 適当と認める理由		
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
		(印)

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義		
対象疾患及びその選定理由		
実施方法		
変更時期		
変更内容 ※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	研究計画書における該当箇所	変更の概要及びその理由
	1.	
	2.	
	3.	
	4.	
	5.	
今後の研究計画		

これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	
----------------------	--

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における同様の変更の実施状況（実施の有無、変更時期）を記載すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 報 告 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	(電話番号) (FAX番号)
	代 表 者 役職名・氏名	(職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添のとおり研究計画を変更したことを報告します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 概 要 書

申 請 年 月 日	年 月 日
-----------	-------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	
研 究 実 施 期 間	年 月 日 から 年 月 日まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)	
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職		
	氏 名	(印)	
研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)	
	名 称		
	連 絡 先	(電話番号)	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総 括 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	
	氏 名	

研究機関	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関①	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関②	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の開催状況及び	
----------------	--

研究計画の変更を 適当と認める理由		
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
		(印)

6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義		
対象疾患及びその選定理由		
実施方法		
変更時期		
変更内容 ※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	研究計画書における 該当箇所	変更の概要及びその理由
	1.	
	2.	
	3.	
	4.	
	5.	
今後の研究計画		

これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	
----------------------	--

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における同様の変更の実施状況（実施の有無、変更時期）を記載すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 中 止 報 告 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	(電話番号) (FAX番号)
	代 表 者 役職名・氏名	(職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添のとおり中止したことを報告します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 中 止 概 要 書

申 請 年 月 日	年 月 日
-----------	-------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	
研 究 実 施 期 間	年 月 日から 年 月 日まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)	
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職		
	氏 名	(印)	
研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)	
	名 称		
	連 絡 先	(電話番号)	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総 括 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	
	氏 名	

者		
研究機関	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関①	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関②	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の	
----------	--

意見		
	倫理審査委員会の長の職名	氏名
		(印)

6. 遺伝子治療等臨床研究中止の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義		
対象疾患及びその選定理由		
実施方法		
中止時期		
中止理由		
その後の対応状況		
今後の研究計画		
これまでの研究結果及び研究成果の公表状況		

--	--

備考 (共同研究機関の実施 状況等)	
--------------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関の検討状況(研究の継続状況、対応方針等)を記載すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	(電話番号) (FAX番号)
	代 表 者 役職名・氏名	(職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の総括報告書を提出します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 総 括 報 告 書

申 請 年 月 日	年 月 日
-----------	-------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	
研 究 実 施 期 間	年 月 日から 年 月 日まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)	
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職		
研 究 機 関	氏 名	(印)	
	所 在 地	(郵便番号)	
研 究 機 関	名 称		
	連 絡 先	(電話番号)	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総 括 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	(郵便番号)
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	
氏 名		

研究機関	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関①	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関②	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の意見	
------------	--

	倫理審査委員会の長の職名	氏 名
		(印)

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義		
対象疾患及びその選定理由		
実施方法		
研究結果の概要及び考察		
今後の研究計画		
研究成果の公表状況		

備 考 (共同研究機関の実施 状況等)	
------------------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関の進捗状況を記載すること。

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	(電話番号) (FAX番号)
	代 表 者 役職名・氏名	(職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名

遺伝子治療等臨床研究重大事態等概要書

申請年月日	年月日
-------	-----

1. 基本情報

研究の名称	
研究実施期間	年月日から年月日まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)	
	所属機関・部局・職		
	氏名	(印)	
研究機関	所在地	(郵便番号)	
	名称		
	連絡先	(電話番号)	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報 (多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。)

総括	所属部局の所在地	(郵便番号)
----	----------	--------

責任者	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関①	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関②	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 意 見		
	倫理審査委員会の長の職名	氏 名 (印)

6. 重大事態等の概要

研 究 の 区 分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義		
対象疾患及びその選定理由		
実 施 方 法		
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期		
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因		
その後の対応状況		

備考 (共同研究機関の実施 状況等)	
--------------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。