

55. Takeuchi Y, Cosset FL, Lachmann PJ, et al. Type C retrovirus inactivation by human complement is determined by both the viral genome and the producer cell. *J Virol* 68:8001-8007, 1994.
56. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LM02-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302:415-419, 2003.
57. Check E. Gene therapy put on hold as third child develops cancer. *Nature* 433:561, 2005.
58. Commentary from the Board of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT) Fourth case of leukaemia in the first SCID-X1 gene therapy trial, and the diversity of gene therapy.
59. Recommendations of the Gene Therapy Advisory Committee/Committee on Safety of Medicines Working Party on Retroviruses. *Hum Gene Ther* 16:1237-1239, 2005.
60. Thrasher A and Gaspar B. Severe Adverse Event in Clinical Trial of Gene Therapy for X-SCID. (http://www.esgct.org/upload/X-SCID_statement_AT.pdf) December 18, 2007.
61. Board of the European Society of Gene and Cell Therapy, Executive Committee of the Clinigene Network of Excellence, Executive of the Consort Integrated Project. Case of Leukaemia Associated with X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Gene Therapy Trial in London. *Hum Gene Ther* 19(1):3-4, 2008.
62. Williams DA. An international conversation on Stem Cell Gene Therapy. 4th Stem Cell Conference on Stem Cell Gene Therapy, Thessaloniki, Greece, 13-17 September 2007. *Mol Ther* 15(12):2058-2059, 2007.
63. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. *Lancet* 371:2044-2047, 2008.
64. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 360(5):447-458, 2009.
65. Considerations from the Gene Therapy Discussion Group meeting June 10, 2004 (Revised in February 2005)
66. Baum C, Kustikova O, Modlich U, et al. Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 17:253-263, 2006.
67. Recchia A, Bonini C, Magnani Z, et al. Retroviral vector integration deregulates gene expression but has no consequence on the biology and function of transplanted T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1457-1462, 2006.
68. Dudley ME, Wunderlich J, Nishimura MI, et al. Adoptive transfer of cloned

- melanoma-reactive T lymphocytes for the treatment of patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 24:363-373, 2001.
69. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. A phase I study of nonmyeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor antigen-specific T lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 25:243-251, 2002.
 70. Schumacher TNM. T-cell-receptor gene therapy. *Nature Rev Immunol* 2:512-519, 2002.
 71. Sauce D, Tonnelier N, Duperrier A, et al. Influence of ex vivo expansion and retrovirus-mediated gene transfer on primary T lymphocyte phenotype and functions. *J Hematother Stem Cell Res* 11:929-40, 2002.
 72. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nature Rev Cancer* 3:666-675, 2003.
 73. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC, et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus⁺ Hodgkin's disease. *J Exp Med* 200:1623-1633, 2004.
 74. Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10(9):909-915, 2004.
 75. Rosenberg SA, Dudley ME. Cancer regression in patients with metastatic melanoma after the transfer of autologous antitumor lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:14639-14645, 2004.
 76. Guidance for Industry Gene therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events
 77. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000.

X.3 検査・観察スケジュール

表 5 検査・観察スケジュール

臨床研究期間	スクリーニング期間		治療期間										追跡調査期間
	同意取得日	アフェレーシス実施日	day0 *	day1	day2	day3	day7	day14 ±3	day16 ±3	day28 ±3	day30 ±3	day35 ±3	day63 ±3
入院		○	○				→	○	→	○	→		
同意取得	○		○										
一次登録	○												
二次登録			○										
被験者背景	○												
アフェレーシス		○											
TCR 遺伝子導入 リンパ球投与			○										
MAGE-A4 ペプチド 投与								○		○			
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血酸素分圧/動 脈血酸素飽和度	○		○										
一般状態 (PS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○												
血液学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○
血液凝固能検査	○		○ ²									○	○
免疫血清 (CRP)	○		○ ²	○			○	○		○		○	○
尿検査	○		○ ²	○			○	○		○		○	○
腫瘍マーカー	○		○ ^{2,4}									○ ⁴	○ ⁴
胸部 X 線検査	○		○ ²									○	○ ⁵
12 誘導心電図	○		○ ²									○	○ ⁵
頭部・胸部・ 腹部・骨盤 CT	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵
PET-CT			○ ³									○	○ ⁵
上部消化管 内視鏡検査	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵
腫瘍組織生検			○ ³									○	○ ⁵
TCR 遺伝子導入 リンパ球 血中動態用採血 ^a			○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫機能解析 用採血			○ ²					○		○		○	○
TCR 遺伝子導入 リンパ球の 腫瘍組織浸潤度、 MAGE-A4 発現検査			○ ³									○	○ ⁵
RCR ⁶				○ ⁸								○	○
LAM-PCR ⁶												○	○
採血量 (mL)	15	-	110	23	10	10	18	68	10	68	10	70	70
有害事象			←										→

*アフェレーシス実施日より約 40 日後 (遺伝子導入細胞製剤の調製・QC に要する日数により異なる)。

1. スクリーニング期間開始前 12 週間以内の成績の利用を可とする。
2. 治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする。
3. 治療期間開始前 7 日以内の成績の利用を可とする。
4. スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。
5. 必要に応じて実施。
6. 臨床研究終了後も 1 年に 1 回の頻度でサンプリングを実施。
7. TCR 遺伝子導入リンパ球投与前 (治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする)、投与 1 時間後、3 時間後、6 時間 (± 2 時間) 後、及び 12 時間 (± 2 時間) 後。
8. 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。

X.4 TNM 病期分類 (TNM Classification of Malignant Tumours)

表 6 TNM 病期分類

病期分類			
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II A 期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
II B 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
III 期	T3	N1	M0
	T4	N に関係なく	M0
IV 期	T, N に関係なく		M1
IVA 期	T, N に関係なく		M1a
IVB 期	T, N に関係なく		M1b

[UICC International Union Against Cancer - 第 6 版 (2002 年) 抜粋-]

T : 原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 粘膜固有筋層又は粘膜下層に浸潤する腫瘍
- T2 固有筋層に浸潤する腫瘍
- T3 外膜に浸潤する腫瘍
- T4 周囲組織に浸潤する腫瘍

N : 所属リンパ節

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 所属リンパ節転移あり

M : 遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

- 胸部上部食道腫瘍 : M1a 頸部リンパ節への転移
- M1b 他の遠隔転移
- 胸部中部食道腫瘍 : M1a 該当なし
- M1b 所属リンパ節以外の転移又は他の遠隔転移
- 胸部下部食道腫瘍 : M1a 腹腔動脈周囲リンパ節への転移
- M1b 他の遠隔転移

X.5 Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG))

表 7 Performance Status

Grade	Performance Status (PS)
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。 例えば軽い家事、事務等。
2	歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助が要ることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
3	身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助が要り、日中の 50%以上は就床している。
4	身の廻りのこともできず、常に介助が要り、終日就床を必要としている。

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。〔出典先 : Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982〕

X.6 RECIST ガイドライン (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

測定可能病変及び測定不能病変

測定可能病変とは、少なくとも一次元で正確に測定でき、最大径（以下、長径）が従来の検査法で ≥ 20 mm あるいはヘリカル CT で ≥ 10 mm の病変である。

測定不能病変とは、それ以外の全ての病変であり、小病変（長径が従来の検査法で < 20 mm 又はヘリカル CT で < 10 mm）と真の測定不能病変を含む。

標的病変及び非標的病変の選択

登録時に認められた測定可能病変のうち、長径の大きい順に5つまでを選択して標的病変とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、長径、全ての標的病変の長径の和（以下、長径和）を記録する。

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず全て非標的病変として部位、検査方法、検査日を記録する。

腫瘍縮小効果の判定

標的病変及び非標的病変の評価を登録時と同じ検査方法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失又は増悪の有無を記録する。

標的病変の効果判定基準

- ・完全奏効（CR）：全ての標的病変の消失。
- ・部分奏効（PR）：治療開始前の長径和と比較して標的病変の長径和が30%以上減少。
- ・進行（PD）：治療開始以降の最小の長径和と比較して標的病変の長径和が20%以上増加。
- ・安定（SD）：PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない。

$$\text{長径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100$$

$$\text{長径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100$$

非標的病変の効果判定基準

- ・完全奏効（CR）：全ての非標的病変が消失。
- ・不完全奏効/安定（IR/SD）：1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーが院内基準値上限を超える（測定を行った場合）。
- ・進行（PD）：既存の非標的病変の明らかな増悪。

新病変出現の有無

「RECIST ガイドライン」における「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが、総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

例えば、標的病変の長径和の増大割合 $< 20\%$ 、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変=SD、非標的病変=IR/SD、新病変出現あり」として、「総合効果=PD」とする。

総合効果

総合効果は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下にしたがって判定する。

表 8 標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせによる総合効果

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	任意	任意	PD
任意	PD	任意	PD
任意	任意	あり	PD

CR=complete response (完全奏効)、IR/SD=incomplete response/stable disease (不完全奏効)、PR=partial response (部分奏効)、SD=stable disease (安定)、PD=progressive disease (進行)

臨床研究ご参加についての説明書

MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注
による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

この臨床研究の内容は人権と安全性に最大限の配慮をして、当院に設置されている倫理委員会において、患者さまの人権が保護され、科学的・倫理的に妥当であることが確認されております。

(遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日：2011 年 月 日)

第 1.0 版 作成年月日：2011 年 1 月 14 日

1. はじめに-----	3
2. 臨床研究について-----	3
3. あなたの食道癌について-----	4
4. 遺伝子治療臨床研究の概要について-----	5
5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について-----	6
6. 臨床研究の方法-----	7
7. 参加できる方、参加できない方-----	9
8. 臨床研究のスケジュール-----	10
9. 期待される効果-----	13
10. 予想される危険性および副作用-----	13
11. 臨床研究への参加予定期間-----	17
12. 臨床研究への参加患者数-----	17
13. 他の治療法について-----	18
14. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて-----	18
15. 健康被害の補償について-----	18
16. 新たな情報のお知らせについて-----	18
17. 遺伝子治療臨床研究の中止について-----	19
18. あなたに守っていただきたいこと-----	19
19. あなたの費用負担について-----	19
20. 個人情報の保護について-----	20
21. 個人情報の第三者への提供の制限について-----	20
22. 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の 窓口について-----	21
23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について-----	21
24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制-----	21

1. はじめに

近年、癌細胞の表面のみに発現する“目印”（この目印を「癌抗原」といいます）が存在することが科学的に解明され、また、この癌抗原を認識して、癌を攻撃・破壊することができる細胞（この細胞を「細胞傷害性 T 細胞」といいます）の存在も証明されました。

本臨床研究では、患者さま自身の細胞をいったん体の外に取り出し、そこに細胞傷害性 T 細胞が癌抗原を認識するために必要な「アンテナ」の遺伝子を導入した後、再びその細胞を患者さまに戻すことによって、治療効果を得る遺伝子治療を考えています。

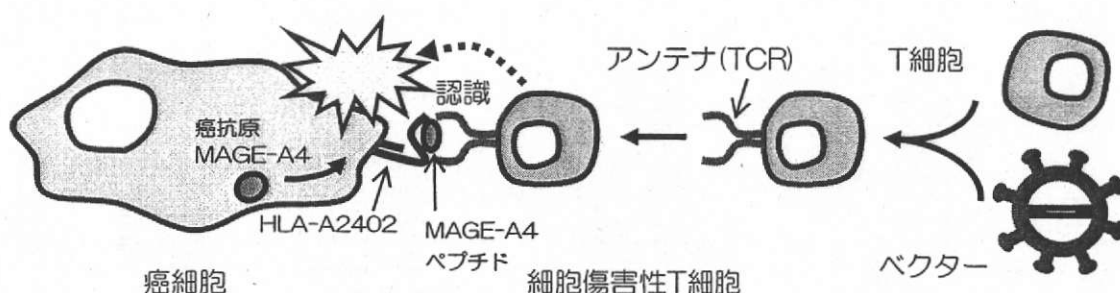


図 1 細胞傷害性 T 細胞による癌抗原の認識

2. 臨床研究について

これまでに多くの病気の原因が解明され、また、たくさんの「薬」や「治療法」が開発され、広く一般に使用されるようになりました。どの「薬」や「治療法」も、患者さまに使っていただけるようになるためには、はじめに試験管等を使った実験により、目的とする作用を持ったいくつかの「薬」や「治療法」を選び出し、次に動物を使ってそれがどれくらい効くか（効果）、また、安全かどうか（安全性）を調べる実験が行われます。そして、最終的に実際の患者さまに試みて、効果と安全性を検討する必要があります。

患者さまを対象にして、「薬」や「治療法」を評価するために行うものを臨床研究といいます。一般的に臨床研究には、安全性を調べる段階（第Ⅰ相試験）、効果（例えば、癌であればどの程度縮小するか）を調べる段階（第Ⅱ相試験）、現在一般的に使われている「薬」や「治療法」と比較する段階（第Ⅲ相試験）があり、段階を踏みながら進んでいきます。このように臨床研究には、研究的な一面があることを十分ご理解ください。

今回、患者さまに説明する臨床研究は、安全性を調べることを目的とした臨床研究（第Ⅰ相試験）に相当するものです。本臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、当院の倫理委員会（臨床研究を実施する者から独立した委員会）と国の審議会の厳しい審査を受け、承認されたものです。

3. あなたの食道癌について

癌にはその進行の程度をあらわす分類法があり、癌がどのくらいの大きさになっているか（深達度）、周辺のリンパ節にどれほど転移しているか（リンパ節転移）、遠く離れた臓器への転移があるか（他臓器の転移）、の3つの要素によって決められています。以下にその分類を示します。

表 1 食道癌の病期分類（TNM 分類一部改変）

病期分類			
I 期	T1（粘膜下層にとどまる腫瘍）	NO（リンパ節転移なし）	MO （遠隔転移なし）
II A 期	T2（固有筋層に浸潤する腫瘍） T3（外膜に浸潤する腫瘍）	NO（リンパ節転移なし）	
II B 期	T1（粘膜下層にとどまる腫瘍） T2（固有筋層に浸潤する腫瘍）	N1（リンパ節転移あり）	
III 期	T3（外膜に浸潤する腫瘍） T4（周囲組織に浸潤する腫瘍）	N1（リンパ節転移あり） N に関係なし	
IV 期	T, N に関係なし		M1 （遠隔転移あり）

食道癌に対する一般的な治療法として、内視鏡粘膜切除（内視鏡を用いて粘膜上の癌を切除する方法）、手術（身体から癌を切除する方法）、化学療法（抗癌剤による治療）および放射線療法（癌に放射線を照射する治療）の4つの治療法があります。

現在あなたは、

- ☐ 根治切除が不可能で、かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）に抵抗性となったⅢ期、Ⅳ期の食道癌
- ☐ 術後あるいは初回放射線化学療法（化学療法と放射線療法を組み合わせたもの）後に再発転移をきたし、その後の治療に抵抗性となった食道癌

であることが判明しました。

食道癌では、初回の治療がきちんと行われたにもかかわらず再発することが多いですが、化学療法や放射線療法が効果を示すことがあり、しばらくはこれらの治療をおこないます。しかし、効果がみられなくなった際に、その後の治療法について確立されたものがないのが実情で、病気による苦痛をとってQOL（「生活の質」といいます）の改善をはかる治療をするのが現状です。（本臨床研究以外の他の治療法については、後ほど説明します。）

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、以下のとおりです。この臨床研究は、三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学（タカラバイオ株式会社との産学連携講座）を含む複数の医療機関とタカラバイオ株式会社（本社：滋賀県大津市瀬田）との共同研究に基づいて、大阪大学医学部附属病院で実施します。

- 1) 食道癌に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「MAGE-A4」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA-A2402」である患者さまから末梢血（「末梢血」とは血管の中を流れている血液のことをいいます）中のリンパ球を採取します。
- 2) 採取した末梢血中のリンパ球に、MAGE-A4 を認識するアンテナ（これを「T 細胞受容体：TCR」といいます）の遺伝子を、レトロウイルスベクターという運び屋を使って導入します。
- 3) TCR 遺伝子を導入したリンパ球を体外で培養して数を増やした後に、再び患者さま自身に投与します。
- 4) MAGE-A4 ペプチド（蛋白の小さいもので、9 個のアミノ酸からできたもの）を投与し、患者さまの体内での TCR 遺伝子導入リンパ球の活性化（あるいは増殖）を図ります。
- 5) 癌細胞を認識するアンテナ（TCR）を発現した細胞が、患者さまの体内で活性化され、癌細胞に向かっていくことが期待されます。

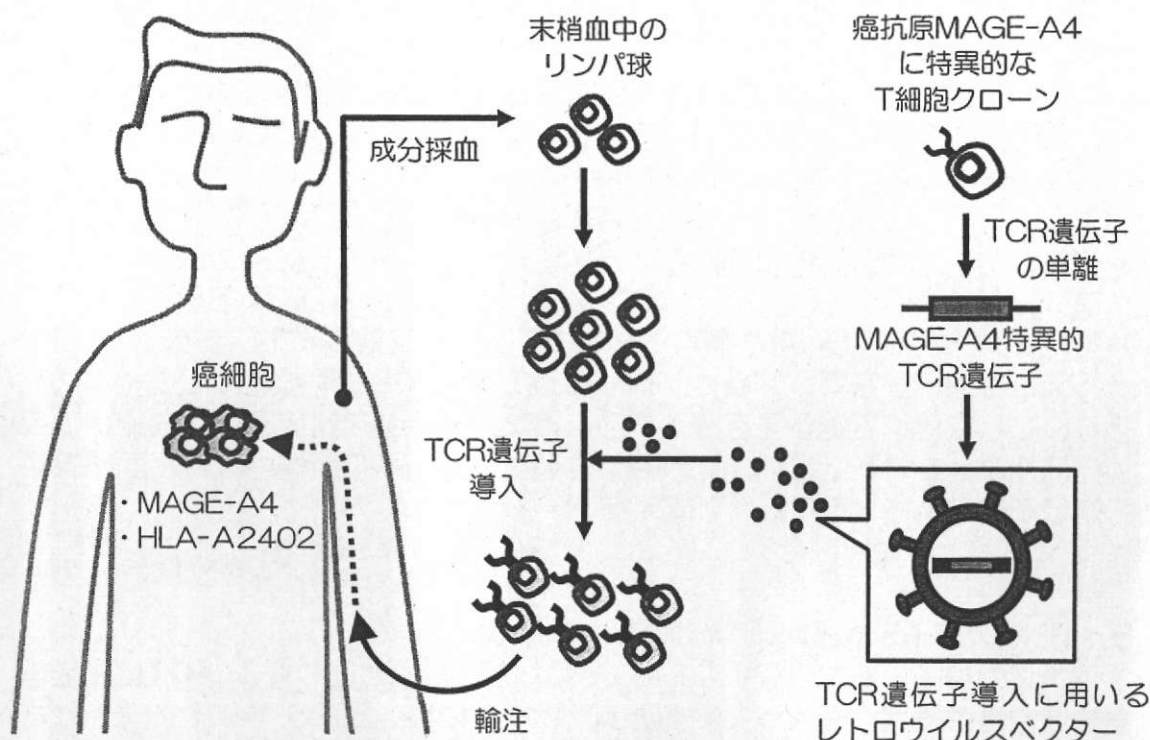


図2 遺伝子治療臨床研究の概要

リンパ球について

血液は、血漿^{けっしょう}という液体成分と血球という細胞成分からできていて、血球には赤血球、白血球、血小板の3種類の細胞があります。リンパ球は、白血球のうち約25%を占める細胞のことで、免疫系にかかわるB細胞（Bリンパ球）、T細胞（Tリンパ球）等から構成されています。

HLA（human leukocyte antigen：ヒト白血球抗原）について

HLAとは白血球の型のことで、自己と非自己を区別して認識する重要な抗原であり、ヒトの6番染色体に存在します。ここには多数の遺伝子が存在しますが、HLAの検査では、A、B、DRの3種類の遺伝子座が検査されます。ヒトの細胞はA抗原、B抗原、DR抗原の遺伝子を各2個、計6個有しており、これらの抗原が細胞表面に発現しています。HLA-A2402の日本人における頻度はおよそ60%です。

T細胞受容体（TCR）について

T細胞（Tリンパ球）とは例えば癌細胞のような標的細胞を攻撃する役割と、抗体の産生を調節する役割を担う重要な細胞であり、免疫系の司令塔的な役割を担っています。T細胞の表面に出ている、抗原を認識するためのアンテナをT細胞受容体（TCR）といいます。

MAGE-A4について

MAGE-A4とは癌組織のみに過剰に発現する“目印”蛋白であり、正常組織では精巣以外ほとんど発現が認められません。MAGE-A4は食道癌の他に、頭頸部癌や肺癌等の多くの癌で発現が確認されていますが、個々のケースでは、MAGE-A4が適切に癌細胞に発現していることを調べる必要があります。しかし、現在、この蛋白の発現を直接調べる方法がないため、MAGE-A4蛋白のもととなるRNAの量で推定しています。

レトロウイルスベクターについて

ベクターとは『運び屋』という意味で、細胞や体に異種のDNAを入れる際に用いる、二本鎖の環状DNAや無毒化したウイルス等を指します。また、レトロウイルスとは遺伝子を導入するベクターとして最も応用が早く進んだウイルスであり、これを用いて遺伝子を導入することで、導入した遺伝子が標的細胞の染色体に組み込まれるため、細胞分裂後も確実に娘細胞に伝達され、長期間安定に遺伝子を発現させることが可能です。

5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について

アメリカの国立衛生研究所において、私たちの計画と同じく TCR 遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床試験が行われ、2006 年にその報告がさ

れました。ただし、この臨床試験は、あなたと同じ食道癌ではなく、悪性黒色腫（メラノーマと呼ばれる皮膚癌の一種です）の患者さまを対象として行われたものです。

進行性の転移性悪性黒色腫の患者さま 17 名に対して、悪性黒色腫に特有な癌抗原（ここではこれを「MART-1」といいます）を認識する TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した患者さま自身のリンパ球を輸注したものです。この臨床試験において、17 名の患者さまのいずれにおいても、TCR 遺伝子導入細胞の輸注による毒性は認められませんでした。また、そのうち 2 名の患者さまでは、輸注された TCR 遺伝子導入細胞が、輸注後 1 年を超えても末梢血単核球（白血球の約 25% を占めるリンパ球と、約 5% を占める単球の総称）中の 40% 前後という非常に高い水準で維持され、この 2 名の患者さまでは癌の明らかな縮小が観察されました。なお、この臨床試験の後に行われた、MART-1 抗原との反応性がより強い TCR 遺伝子を使った臨床試験では、自己免疫反応と思われる目および耳の障害が発生したとの情報があります。

ただし、TCR 遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床試験は、悪性黒色腫を対象とした上に述べる試験以外には報告がなく、悪性黒色腫以外の癌にどの程度効果があるかは未知数です。また、標的となるがん抗原、導入された TCR 遺伝子、TCR に対して抗原ペプチドを提示する HLA 分子の種類、投与されたペプチドの種類などが、アメリカの国立衛生研究所で行われた試験とあなたが受けようとしている今回の試験とは異なるために、安全性や効果の程度が異なる可能性があります。

また、今回の臨床研究で使う TCR 遺伝子については、レトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した細胞が、これまで人に投与されたことはありません。

6. 臨床研究の方法

本臨床研究は以下のステップで行います。

第Ⅰ段階：T 細胞への TCR 遺伝子の導入

1) T リンパ球の採取

あなたの全身状態に問題がないことを確認し、採取機械を使ってあなたの末梢血から T リンパ球を採取します。これをアフェレーシス（成分採血）といいます。

あなたの腕（あるいは太もも）の静脈血管から約 90 分かけて約 5,000 mL の血液を採取し、リンパ球の濃縮された成分、およびその T リンパ球を培養するために必要な血漿（～最大 400 mL）を採血します。残りの血液は採血した腕と反対の腕からあなたに戻します。

2) TCR 遺伝子導入細胞の調製

採取した T リンパ球と血漿は三重大学内の細胞処理センターに搬送され、前述

したレトロウイルスベクターを使ってTCR 遺伝子が導入されます。この施設では細胞の処理はすべて無菌操作で行います。遺伝子導入を含めて試験管内で7日間培養し、いったん凍結させて保存します。そして、TCR 遺伝子導入細胞の品質を確認後、三重大大学の細胞処理センターから大阪大学医学部附属病院に搬送されます。

この試験ではTCR 遺伝子導入細胞の品質が確認されて、投与することが可能になるまで、40日程度かかります。その間は無治療で経過をみていただきます。さらに、投与前に選択基準を満たすかどうかを確認して投与することになります。基準を満たさない際は、投与することができなくなることをご了解いただきたいと思います。

第Ⅱ段階：TCR 遺伝子導入リンパ球の投与

TCR 遺伝子導入リンパ球を投与します。治療効果が最も期待でき、かつ、安全なTCR 遺伝子導入リンパ球の量は、現時点でははっきりしていません。投与するTCR 遺伝子導入リンパ球の量は、参加いただいた患者さまに対して、次の3段階を予定しています。最初の3人には 2×10^8 個（2億個）、次の3人には 1×10^9 個（10億個）、最後の3人には 5×10^9 個（50億個）の細胞を投与します。

なお、各段階で、もし日常生活に支障をきたしたり、また治療が必要なほどの重い副作用（高度な有害事象と言われます）が、3人のうち1人に発現した場合には、増量せずに同じ細胞数でさらに3人の患者さまに対して投与を続け、合計2人以上に重い副作用が発現した場合には、その細胞数は重い副作用がよく起こるものとして次の段階には進みません。

あなたには、（ $\times 10$ 個）の細胞を投与します。その後十分な観察を行い、副作用が発現した場合には、適切な処置を行います。

第Ⅲ段階：MAGE-A4 ペプチドの投与

あなたの体内でTCR 遺伝子導入細胞をさらに活性化（あるいは増殖）させるため、MAGE-A4 ペプチド 1回量 300 μ g を、TCR 遺伝子導入細胞投与後 14日目および28日目の2日間の計2回、アジュバント（ペプチドの作用を修飾・増強するために加えられるものを「アジュバント」といいます）とともに投与します。

本臨床研究終了後、大阪大学医学部附属病院では患者さまの生存期間（アメリカ食品医薬品局（FDA）のガイドラインに従い、最短 15 年間）にわたり、二次発癌や増殖能を持つレトロウイルスの有無についてフォローアップを行う予定であることをご了解ください。これは遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、臨床研究後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。

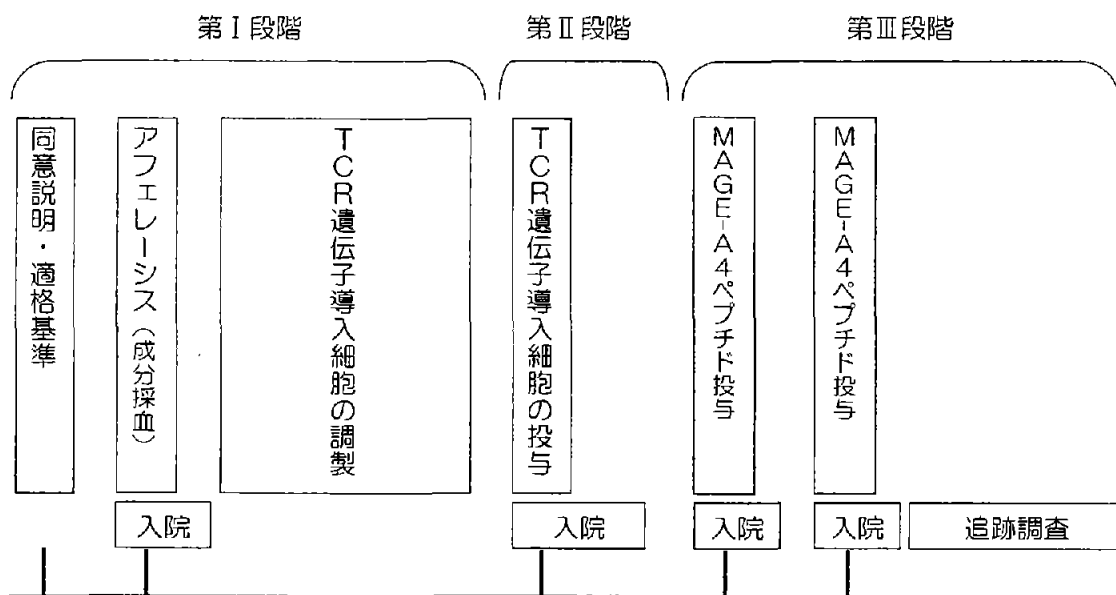


図3 遺伝子治療臨床研究のステップ

7. 参加できる方、参加できない方

本臨床研究に参加できるのは以下のすべての条件を満たす患者さまです。

- ① 組織診断によって食道癌であることが確認されている方
- ② 根治切除不可能で、かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）抵抗性となった臨床Ⅲ期、Ⅳ期（表 1）の食道癌の方、又は、術後あるいは初回放射線化学療法後に再発転移をきたし、治療抵抗性となった食道癌の方
- ③ HLA-A2402（白血球の型）陽性の方
- ④ 癌組織に MAGE-A4 の発現が確認されている方
- ⑤ 画像診断に必要とされる、測定可能な癌病変を持っている方
- ⑥ Performance Status（全身一般状態）が 0～1 の方
- ⑦ 本臨床研究に参加時点の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の方
- ⑧ 細胞採取時に前治療（手術、化学療法、放射線療法）終了から 4 週間以上の経過が見込まれる方
- ⑨ 同意取得後 4 ヶ月以上の生存が見込まれる方
- ⑩ 主要な臓器（骨髄、心、肺、肝、腎等）に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たす方
 - ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ・好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ・総ビリルビン（T-Bil） $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ・AST（GOT）、ALT（GPT） $\leq 150 \text{ IU/dL}$

- ・クレアチニン (Cr) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ・動脈血酸素分圧 70torr 以上、または動脈血酸素飽和度 94%以上
- ⑪ 癌組織にHLA クラスⅠ分子の発現が確認されている方
- ⑫ 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた方
- ⑬ 本臨床研究における最小輸注量 (2×10^8 個) のTCR 遺伝子導入リンパ球輸注量が得られた方 (二次登録時)

本臨床研究に参加できないのは以下のいずれかの条件に該当する患者さまです。

- ① 以下の重篤な合併症を有する方
 - ・不安定狭心症、心筋梗塞又は心不全
 - ・コントロール不良な糖尿病又は高血圧症
 - ・活動性の感染症
 - ・胸部 X 線検査による明らかな間質性肺炎^{かんしつせい}又は肺線維症^{はいせんいしょう}
 - ・自己免疫疾患
 - ・出血傾向 (プロトロンビン時間 (PT) <50%、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) >60 秒、フィブリノゲン (Fbg) <100 mg/dL、フィブリン分解産物 (FDP) >20 $\mu\text{g/mL}$)
 - ・血栓形成傾向
- ② 重篤な過敏症の既往歴を有する方
- ③ HCV 抗体、HBs 抗原、HTLV-1 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である方
- ④ コントロール不能な胸水・腹水・心嚢水^{しんのう}を有する方
- ⑤ 制御困難な脳内転移を有する方
- ⑥ 副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を全身投与中の方
- ⑦ MAGE-A4 ペプチドの投与に適さない方
- ⑧ 本臨床研究参加への同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症等の疾患を有する方
- ⑨ 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望している女性の方。又は挙子希望の男性の方 (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合はこの限りではありません)
- ⑩ 一次登録前 4 ヶ月以内に他の臨床試験 (臨床研究) に参加している方
- ⑪ その他、総括責任者又は分担研究者が不適当と認めた方

8. 臨床研究のスケジュール

あなたが先に説明した「参加できる条件」に当てはまる場合、次ページの「表 2」に示したスケジュールに従って本臨床研究を実施します。概要としては、はじめに、あなたから遺伝子を導入する細胞を採取するために数日間入院していただきます。その後、いったん退院いただき、あなたから採取した細胞は三重大大学内にある細胞処理センターに搬送します。そして、TCR 遺伝子を導入する

一連の作業を行い、その細胞の安全性を確認します。細胞の安全性が確認された後投与することになりますが、TCR 遺伝子導入細胞を投与する日から投与後 7 日間、および 2 回の MAGE-A4 ペプチド投与後 2 日間（詳細は次項をご覧ください。）は、再度入院していただくことになります（患者さまの状態によっては長く入院することもあります）。この間に診察や画像診断、各種の検査を実施しますが、それ以外は外来通院での治療が可能です。本臨床研究は、TCR 遺伝子導入細胞投与の 63 日後に終了となります。それ以降も、8 ページに記載したように患者さまの生存期間にわたり、フォローアップとして 1 年に 1 回の頻度で、TCR 遺伝子導入細胞の血中動態、および二次発癌や増殖能を持つレトロウイルスの有無について注意深く経過を観察します。なお、臨床研究で実施する検査のうち TCR 遺伝子導入細胞の血中動態、TCR 遺伝子導入細胞の腫瘍組織浸潤度、RCR、LAM-PCR および免疫機能解析は三重大学で検査を行います。

今回使用するレトロウイルスベクターは増殖能力を欠損していますが、万が一増殖能力を持つレトロウイルスが患者さまの血液に出現する場合に備えて、遺伝子導入細胞投与後、最低 3 日間は個室に入院していただく必要があります。また、その個室入院期間中には個室外に出る自由が制限されること、検査等のために個室外に出る際にはマスク及びガウンの着用が義務付けられること、および排泄物が特別な消毒をされること等、増殖能力を持つレトロウイルスが環境中に放出される可能性を最小限にするための措置にご協力していただく必要があります。

表2 遺伝子治療臨床研究の検査・観察のスケジュール

臨床研究期間	スクリーニング期間		治療期間											追跡調査期間
	同意 取得日	アフェーシス 実施日	day0*	day1	day2	day3	day7	day14 ±3	day16 ±3	day28 ±3	day30 ±3	day35 ±3	day63 ±3	
入院		○	○					○		○				
同意取得	○		○											
一次登録	○													
二次登録			○											
被験者背景	○													
アフェーシス		○												
TCR 遺伝子導入 リンパ球投与			○											
MAGE-A4 ペプチド投与								○		○				
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血酸素分圧/動 脈血酸素飽和度	○		○											
一般状態 (PS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○													
血液学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○	○
血液凝固能検査	○		○ ²					○		○		○	○	○
尿検査	○		○ ²	○			○	○		○		○	○	○
免疫血清 (CRP)	○		○ ²	○			○	○		○		○	○	○
腫瘍マーカー	○		○ ^{2,4}									○ ⁴	○ ⁴	○ ⁴
胸部 X 線検査	○		○ ²									○	○ ⁵	○ ⁵
12 誘導心電図	○		○ ²									○	○ ⁵	○ ⁵
頭部・胸部・ 腹部・骨盤 CT	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵	○ ⁵
PET-CT			○ ³									○	○ ⁵	○ ⁵
上部消化管 内視鏡検査	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵	○ ⁵
腫瘍組織生検			○ ³									○	○ ⁵	○ ⁵
TCR 遺伝子導入 リンパ球 血中動態用採血 ⁶			○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫機能解析 用採血			○ ²					○		○		○	○	○
TCR 遺伝子導入 リンパ球の 腫瘍組織浸潤度、 MAGE-A4 発現検 査			○ ³									○	○ ⁵	○ ⁵
RCR ⁶				○ ⁸								○	○	○
LAM-PCR ⁶												○	○	○
採血量 (mL)	15	-	110	23	10	10	18	68	10	68	10	70	70	
有害事象														

*アフェーシス実施日より約 40 日後 (遺伝子導入細胞製剤の調製・QC に要する日数により異なる)。

1.スクリーニング期間開始前 12 週間以内の成績の利用を可とする。

2.治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする。

3.治療期間開始前 7 日以内の成績の利用を可とする。

4.スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。

5.必要に応じて実施。

6.臨床研究終了後も 1 年に 1 回の頻度でサンプリングを実施。

7.TCR 遺伝子導入リンパ球投与前 (治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする)、投与 1 時間後、3 時間後、6 時間 (±2 時間) 後、及び 12 時間 (±2 時間) 後。

8.遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。

※RCR 検査	遺伝子治療に用いるレトロウイルスベクターは増殖能力を欠損していますが、何らかの理由によって増殖を始めてしまう可能性が皆無ではありません。増殖能力を持つようになったレトロウイルスをRCRといい、その出現の有無を確認する検査です。
※LAM-PCR	レトロウイルスを用いた遺伝子治療において、あなたに投与された遺伝子導入細胞の中である特定の細胞だけが増えていないかどうかを調べる検査です。また、特別に増えた細胞がある場合には、染色体のどの場所に治療用遺伝子が挿入されたかを確認します。
※有害事象	副作用等の好ましくないすべての事象のことで遺伝子治療との因果関係は問いません。

9. 期待される効果

臨床効果は、実際に患者さんに投与されたことがないため、はっきりとわかっていません。

「5. 海外での状況について」の項で説明しましたとおり、今回の抗原とは別の悪性黒色腫の癌抗原 MART-1 に対する TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた臨床試験は、アメリカで悪性黒色腫の患者さま 17 名に対して行われ、2 名の患者さまで明らかな癌の縮小が認められました。しかし、悪性黒色腫以外の癌である食道癌に対して、また別の癌抗原である MAGE-A4 を用いた今回の遺伝子治療により、どの程度の効果が得られるかについては、これまで人に投与されたことがないため、不明です。

私たちが実験小動物や試験管内で行った実験においては、MAGE-A4 を認識する TCR 遺伝子を導入したリンパ球が、MAGE-A4 陽性/HLA-A2402 陽性の癌細胞株を攻撃・破壊することが認められており、本臨床研究においても同様の効果が期待されています。但し、実験小動物や試験管内での実験結果は、リンパ球投与量や投与時期、腫瘍量など実験室における最適と思われる条件下で得られたものであり、必ずしも人での効果を反映するものではありません。

「2. 臨床研究について」の項で説明したとおり、臨床研究には研究的な一面があります。今回の試験は、安全性を主目的として調べる段階（第Ⅰ相試験）ですが、あなたに御参加いただくことで本研究の発展に非常に助けになり、将来同じ病気になった患者さんの治療に役立つ可能性があります。

10. 予想される危険性および副作用

1) レトロウイルスベクターを用いることによる危険性

レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、現在までアメリカを中心とした全世界で 280 件以上が実施されており、多くの実績があります。しかし、何らかの原因により、治療を受けた患者さまの体内でこのウイルスベクターが増殖をはじめめる可能性や、遺伝子を導入した細胞が腫瘍性に増殖する可能性は皆無とはいえません。

そこで、この可能性を最小限にするために、遺伝子治療についての規則やガイドラインにしたがって、ウイルスベクターの安全性と品質の管理が行われています。また、この臨床研究で使われるのは人工的に改良した安全性の高いレトロウイルスベクターです。しかしながら、レトロウイルスベクターによって導入された治療用の遺伝子が、患者さまの T リンパ球の染色体に組み込まれたときに悪影響を及ぼす可能性は皆無とはいえません。そこで、レトロウイルス

ベクターを用いることによる副作用および危険性の可能性について、もう少し詳しく説明します。

第1点目は、レトロウイルスベクターの無秩序な増殖という問題です。今回の遺伝子治療で使われるレトロウイルスベクターは、一度細胞に感染すると二度は感染しないように、安全性を高める工夫が施されています。しかし、何らかの理由によってこのレトロウイルスベクター自身が増殖を始め、患者さまにウイルス性の疾患を引き起こす可能性は皆無とはいえません。この危険性を可能な限り取り除くために、あらかじめ定められた品質規格に合格した遺伝子導入Tリンパ球のみが投与され、投与後も体内で増殖性ウイルスが発生していないことを確認する検査が繰り返し行われる計画になっています。

第2点目は、「挿入変異」といわれる、治療用の遺伝子が細胞の染色体に組み込まれる際におこる可能性のある問題です。染色体には、蛋白の設計図に相当する多数の遺伝子が並んでいます。レトロウイルスベクターは治療用の遺伝子をこの染色体のいずれかの場所に組み込みます。ただし、この組み込まれる場所はあらかじめ予測することができないため、組み込まれる場所によっては、大切な遺伝子を壊したり、他の遺伝子に悪い影響を与えたりして、遺伝子導入された細胞を癌細胞に変えてしまう危険性があります。通常、染色体には、癌遺伝子や癌の発生を抑える働きをする遺伝子が含まれていますが、遺伝子導入によってこれらの遺伝子の働きに何らかの影響がおきて、癌化へと進む可能性もあります。一般的には、1つの遺伝子に影響が生じただけでは、癌化する可能性は極めて低いと考えられていますが、その危険性は完全には否定できません。

特に「挿入変異」による癌化の可能性については、極めて大切なことですので具体例についてさらに詳しく説明します。X連鎖重症複合性免疫不全症（遺伝的に身体の抵抗力が弱く、重症の細菌やウイルス感染症を起こしやすい病気）という先天性の病気の乳幼児に対して、レトロウイルスベクターを用いて、欠けている遺伝子を血液のもとになる造血幹細胞に導入する遺伝子治療の臨床研究がフランスで1999年3月から行われました。当初、この遺伝子治療では11例中9例で治療が成功し、遺伝子治療の最大の成功例として注目を集めました。しかしながら、その後2002年に2例の患者さまが白血病を発症（治療後30又は34ヶ月後）したという報告がなされ、解析の結果、遺伝子治療による「挿入変異」が白血病の原因と考えられました。具体的には、この白血病発症の原因として、特定の癌遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が挿入され、その結果、この癌遺伝子が活性化されて、細胞が腫瘍性に増殖してしまったという可能性が考えられています。さらに、レトロウイルスベクターで導入した治療用遺伝子が、細胞の増殖をコントロールする遺伝子だったことが、白血病の発症リスクをさらに高くしたと考えられています。この報告の後に、アメリカでは、同様の先天性免疫不全症に対するレトロウイルスベクター遺伝子治療臨床研究を一時中断し、公聴会での議論がなされ、この症例に関する内容を患者さまやそのご家族に正しく伝えたいと再開することとなりました。しかし、2005年1月には上記フランスの臨床研究で3例目の白血病発

症（治療後 33 ヶ月後）の報告がなされるとともに、白血病発症第 1 例目の患者さまが白血病によって亡くなられたという報告がありました。また、2007 年 3 月には 4 例目の白血病発症の報告がなされました。現在フランスのグループは、より安全なベクターが開発されるまでこの遺伝子治療を中断しています。なお、この X 連鎖重症複合性免疫不全症に対して、イギリスのグループもフランスと同様の遺伝子治療臨床研究を行っていましたが、治療を受けた 10 例中 1 例で白血病が発症したことが 2007 年 12 月に報告されました。

また、慢性肉芽腫症（好中球などの食細胞が機能しないため重症な細菌・真菌性感染症を反復して発症する先天性免疫不全症）に対して、レトロウイルスベクターを用いて、欠けている遺伝子を血液のもとになる造血幹細胞^{そうけつかん}に導入するドイツの遺伝子治療では、遺伝子導入細胞を投与された 2 例の患者さまで、特定の癌遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が挿入された細胞が多く認められており、骨髓異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。一方、アデノシンデアミナーゼ欠損症（アデノシンデアミナーゼという酵素が先天的に欠けているために血液中の正常に働くリンパ球が減少し、感染症が発症しやすくなる病気）に対して、レトロウイルスベクターを用いて欠けている遺伝子を血液のもとになる造血幹細胞^{そうけつかん}に導入するイタリアの遺伝子治療では、10 例中 8 例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、癌化は見られなかったと報告されています。このように、レトロウイルスベクターによる癌化の可能性は、対象となる病気、遺伝子を挿入する細胞、ベクターの種類等によって大きく異なっています。ちなみに、本研究で行うような末梢リンパ球に対するレトロウイルスベクターによる遺伝子導入ではこれまで癌化の報告はありません。

上記の先天性免疫不全症以外のレトロウイルスベクターを使用する遺伝子治療では、白血病の発症の頻度は比較的低いと考えられ、その危険性について患者さまに十分に説明したうえで実施してもよいとの決定が各実施国の所轄官庁からなされています。日本においても同様の状況で、実施が承認されている 4 件のレトロウイルスを使用する遺伝子治療臨床研究のうち、X 連鎖重症複合性免疫不全症に対する遺伝子治療については実施施設が開始を保留していますが、それ以外の 3 件の遺伝子治療臨床研究については、長期間にわたって被験者の追跡調査を行うとともに、それぞれの遺伝子治療臨床研究のリスク／ベネフィットに関する評価を最新の知見に基づき定期的に実施することを条件に継続されています。

今回の TCR 遺伝子導入リンパ球輸注療法では、遺伝子を導入する細胞は T リンパ球であり、先に述べた先天性免疫不全症に対する遺伝子治療のような造血幹細胞に遺伝子を導入するものではありません。造血幹細胞は未熟な細胞であり、骨髓等で再生する能力があるため、癌化がおこりやすい細胞ですが、T リンパ球は分化や再生能を失った細胞であるため、癌化しにくい細胞と考えられています。このことから、治療用遺伝子が染色体に組み込まれることによる挿入変異のリスクは T リンパ球と造血幹細胞の間で同程度ではあるものの、今回の治療法で癌化がおきる危険性は、先天性免疫不全症に対する遺伝子治療と

比較して低いものと考えています。実際に、過去に日本や海外で実施された、Tリンパ球にレトロウイルスベクターで遺伝子を導入する臨床研究において、遺伝子治療による癌化は 1 件も報告されていません。また、イタリアのグループは、レトロウイルスベクターで遺伝子導入した Tリンパ球を投与した患者さま 46 人について、最長 9 年間の追跡調査をした結果、遺伝子導入した細胞の異常増殖は認められなかったと報告しています。

以上より、今回の遺伝子治療臨床研究における、遺伝子治療に起因する癌化の危険性は極めて低いと考えられます。ただし、万が一、癌化が認められた場合には、化学療法等の最善の治療が行われることになります。

2) 本遺伝子治療による危険性

①成分採血（アフエレーシス）に伴う副作用

- ・ルート確保に關すること

両腕に十分な太さの血管がなく、鎖骨下静脈又は鼠径静脈に針を刺す場合、まれに出血、感染気胸^{ききょう}の合併の危険がありますが、消毒を十分に行之、ルート確保に習熟した医師が行います。また、常に救急カート等の設備を整え、出血、気胸の対処に備えます。

- ・迷走神経反射^{めいそうしんけい}

精神的な緊張、不安、体調不良等の原因により血管迷走神経反射が起こり、約 10%の方でめまい、吐き気、嘔吐が出現し、重篤な場合には、意識障害、嘔吐、血圧低下、徐脈、さらに高度では痙攣^{けいれん}、失禁、そして心停止に至る可能性もあります。血圧や脈拍をモニターしながら十分に観察し、このような副作用の兆候が出現した場合は、採取を一時休止もしくは中止し、薬剤投与等適切な処置を施します。

- ・クエン酸反応

成分献血は、血液が固まらないように抗凝固剤を加えながら採血していきます。抗凝固剤に含まれるクエン酸による低カルシウム血症をきたすことがあります。軽い症状では、口唇、手指のしびれ感が出現し、進行により症状が悪化する他、手指の突っ張り感が出現します。軽い症状が出現した場合は、採取速度を低下させて観察しますが、それでも改善しない場合は薬剤を投与します。

- ・血小板減少

アフエレーシスの際に血小板も一部除去されるため、アフエレーシス後に血小板の減少が高頻度（50%以上）にみられ、また、 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の高度の減少も 5%前後みられます。そのため、アフエレーシス終了後 1 週間位は必ず血小板をチェックし、採取前値への回復を確認します。また、アフエレーシス開始から終了までアスピリン製剤（血小板の働きを抑え、血液を固まりにくくする作用があります）は使用しません。

②TCR 遺伝子導入リンパ球輸注に伴う副作用

- ・発熱、発疹、アレルギー類似反応等

TCR 遺伝子を導入し、一旦凍結後に解凍したリンパ球を投与した際に、解凍に伴って一部崩壊した細胞内のサイトカイン（細胞から分泌される蛋白のこと）等による発熱、悪寒、皮疹、関節痛、嘔気等をきたす可能性があります。その際には、経過観察、あるいは解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤等の適切な薬剤の投与にて対処します。また、高度な副作用の場合には副腎皮質ステロイド剤の投与を行います。

- ・肺障害

重篤な輸血副作用として「輸血関連急性肺障害」が知られています。抗白血球抗体（抗HLA抗体、抗顆粒球抗体）による抗原・抗体反応が原因と推測されていますが、現在のところ詳細は不明です。本臨床研究は自己血液細胞輸注によるものであり、「輸血関連急性肺障害」に類似の病態が発症する可能性は考えにくいですが、TCR 遺伝子導入リンパ球投与後の肺障害に注意すべきと考えられます。発症時には、副腎皮質ステロイド剤の大量投与等、適切な処置を行います。

- ・免疫反応に伴う事象

本臨床研究の標的抗原である MAGE-A4 は、「癌・精巢抗原」の一つであり、腫瘍特異性が極めて高いのが特徴です。精巢組織ではHLA分子の発現が欠失しているため、正常組織への細胞傷害の可能性は極めて低いのですが、自己免疫疾患様症状（発熱、皮疹、関節痛、筋肉痛等）には常に注意する必要があります。対処法として、軽度の副作用では無処置で経過観察しますが、中等度以上では対症療法を行い、さらに重篤な場合には副腎皮質ステロイド剤を投与します。

③ペプチド投与に伴う副作用

MAGE-A4 ペプチドはアジュバントとともに 2 回の皮下投与が予定されています。MAGE-A4 と同様な癌抗原のペプチドを用いた臨床研究は種々行われていますが、現在までに重篤な副作用の報告はありません。軽微な副作用として、皮膚反応（注射部位の発赤、腫^{しゅちよう}脹）、微熱、倦怠感等が報告されています。軽度の副作用の場合、無処置にて経過観察しますが、中等度以上では対症療法を行い、さらに重篤な場合には副腎皮質ステロイド剤を投与します。また、予期せぬ副作用の発現に十分注意する必要があります。

3) その他予測できない副作用

上記以外にも予測できない副作用が発現する可能性があります。その場合にも必要に応じて、できる限り適切な処置を行います。

11. 臨床研究への参加予定期間

本臨床研究への参加予定期間は、最長で約 110 日間です（TCR 遺伝子導入リンパ球の準備にかかる時間や副作用の有無により変化します）。

12. 臨床研究への参加患者数

本臨床研究に参加していただく患者さまは、9 名（最大で 18 名）を予定しています。

13. 他の治療法について

あなたの食道癌に対する治療に関しては、既に手術、あるいは化学療法や放射線療法が行われておりますので、根治療法はありません。再発形式がリンパ行性、血行性、複合性のいずれであるか、初回治療におけるステージがどの程度であったか、初回治療は何か、などにより治療方法が異なってきますが、一定のコンセンサスが得られている治療法はありません。また、新しい治療法としては、分子標的治療の開発が期待されているところですが、まだ確立された治療法ではありません。

その他、最良支持療法という症状緩和を目指す治療（栄養管理や QOL 向上のための緩和医療）を受けることもできますので、十分に担当医師とご相談ください。

14. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて

この臨床研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。たとえ臨床研究への参加をお断りになっても、あなたが不利益を受けることは一切ありません。その場合、あなたにとって最も良いと考えられる治療を行います。

また、この臨床研究に参加することに同意された後でも、中止を希望される場合には、どんな理由であっても担当医師に申し出てください。あなたの自由意思でいつでも参加を取りやめることができます。その場合でもあなたが不利益を受けることは一切ありません。ただし、TCR 遺伝子導入リンパ球の輸注を受けた後は、あなたの体内の TCR 遺伝子導入リンパ球を取り除くことはできません。あなたが TCR 遺伝子導入リンパ球輸注の後に本臨床研究への参加の中止を申し出られても、あなたの体内から TCR 遺伝子導入リンパ球がすべて消失したことが検査によって確認されるまでは検査等を実施します。

15. 健康被害の補償について

本臨床研究に関連する健康被害が生じた場合には、最も適切な治療を行います。健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判定は、本遺伝子治療臨床研究を行っている医療機関が共同で設置する「安全・効果評価・適応判定中

央部会」で検討します。なお、「安全・効果評価・適応判定中央部会」は私たちと利害関係はありません。この臨床研究との関連が否定できないと判断された副作用の検査や治療に対する医療費は当院が負担いたします。一方、この臨床研究との関連が認められない健康被害に関する医療費の支払いには、あなたの加入している健康保険が適用されます。また、当院に過失がない限り、補償金は支払われないことをご了承ください。

16. 新たな情報のお知らせについて

本臨床研究に参加中、新しい情報（例えば本臨床研究と同様の試験が海外で行われた場合の成績等）が得られることがあります。このような新しい情報を知ることによって、あなたが本臨床研究への参加をやめるという判断をされるかもしれません。よって、本臨床研究に関連する全ての情報はできるだけ速やかにお知らせし、本臨床研究に継続して参加されるかどうかについて、担当医師があらためてお尋ねします。

17. 遺伝子治療臨床研究の中止について

あなたに本臨床研究参加の意思があったとしても、以下の場合には本臨床研究を中止させていただきます。なお、必要な検査・観察を行うとともに、有害事象の発現や対象疾患の悪化など、安全性に問題が生じて中止した場合には、速やかに適切な処置を行い、安全性が確認されるまで追跡調査を行います。

- 1) 本臨床研究開始後に対象として不適格であることが判明した場合
- 2) 本臨床研究の継続が困難な有害事象が発現した場合
- 3) 本臨床研究の継続が困難な対象疾患の悪化が生じた場合
- 4) 担当医師が本臨床研究の中止が必要と判断した場合

18. あなたに守っていただきたいこと

- ① 何らかの理由で担当医師以外の医師による治療を受けている場合や、本臨床研究の途中で新たに担当医師以外の医師による治療を受けた場合は、必ずその旨をお知らせください。本臨床研究参加中に服用することが好ましくない薬があった場合には、その薬をやめていただくか、本臨床研究への参加をやめていただくことがあります。
- ② 担当医師の指示に従い、定められた来院日は必ず守るようにしてください。その際には診察や定められた検査を受けていただきます。どうしても来院できない場合には、できるだけ早く担当医師にお知らせください。
- ③ 本臨床研究期間中、今までと比べて身体の調子がおかしいと感じたときは、必ず担当医師等に相談してください。
- ④ 本臨床研究での遺伝子導入リンパ球による生殖器や胎児への影響に関する検討がなされておりません。研究ご参加期間中と終了後 5 年間は避妊することをお願いします。

19. あなたの費用負担について

臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。その代わり、本臨床研究にかかる費用、たとえばレトロウイルスベクターや TCR 遺伝子導入にかかわる費用、遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するために必要な検査の費用、および入院中の個室使用料等は当院または共同実施機関で負担します。

ただし、今回の臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病状に対する治療費には、通常の診療と同じようにあなたの加入している健康保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金はあなたの負担となります。

なお、この臨床研究の経費の一部には、共同研究先であるタカラバイオ株式会社から提供された資金が使用されています。

20. 個人情報の保護について

あなたの診療録をはじめとする個人情報は、「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 5 月 30 日法律第 59 号）その他関係法令に定めるものの他、「国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規程」（平成 17 年 4 月 1 日施行）および「大阪大学医学部附属病院の保有する個人情報の適切な管理に関する規程」（平成 17 年 4 月 1 日施行）にしたがって保護されます。

本臨床研究で扱うあなたの個人情報は、主として病状の経過観察、緊急事態発生のための連絡等、あなたの生命を守るために使用します。その他、特別な目的で使用する場合には、事前にあなたに説明し、ご了解を頂いてから使用します。また、本臨床研究の成果を検討する時や、医療向上等を目的に本臨床研究の成績を公表・公開する場合には、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開します。

21. 個人情報の第三者への提供の制限について

個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません。

国の審議会における審査の過程において、厚生労働省の担当官および審議会の委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。

当院の倫理委員会における審査の過程において、審査の客観性を保つために当院以外の外部委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。また、本臨床研究の客観性を保証するために当院以外の外部の監査担当者があなたの診療記録を閲覧することがあります。このような方々は第三者に相当しますので、このような場合は当院との秘密保持契約のもとで行われますので、あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。

本臨床研究では、タカラバイオという会社が外部協力者としてレトロウイル

スベクターに関する基礎的助言や TCR 遺伝子導入リンパ球の調製技術の提供・助言と遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供に限定し、間接的に関与しています。調製されたリンパ球をあなたに投与した場合の安全性や機能に関する記録は、通常の治験と同様に被験者識別コードを用いることにより個人が特定できないように個人情報を完全に匿名化してから、タカラバイオの担当者が閲覧する可能性があります（被験者識別コードから患者さまを特定する情報については、担当医師が厳重に管理します）。

22. 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の窓口について

本臨床研究で取り扱う個人情報について、あなたは開示、訂正、利用停止を求めることができます。個人情報に関する疑問等がある場合は、担当医師にお問い合せください。お申し出に応じ、その手続きに関する詳細を説明します。

また、担当医師とは別に個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口もございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください。

【個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口】

大阪大学医学部附属病院 個人情報相談窓口

・個人情報の内容と開示請求について：総務課広報評価係（TEL：06-6879-5020）

・診療録開示の手続き：医事課医事係（TEL：06-6879-5206）

23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、またこの臨床研究について何かご心配やご質問がありましたら、下記にご連絡ください。

大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科

TEL：06-6879-3251

休日・夜間の緊急連絡先 TEL：06-6879-5111

24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

1) 研究の正式名称：

MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

2) 実施施設：

大阪大学医学部附属病院

3) 総括責任者：

土岐 祐一郎：大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻
外科学講座 消化器外科 教授

4) 分担研究者：

- 和田 尚：大阪大学医学部附属病院 消化器外科 臨床登録医
山崎 誠：大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻 外科学講座
消化器外科 助教
宮田 博志：大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻 外科学講座
消化器外科 助教
富山 佳昭：大阪大学医学部附属病院 輸血部 部長
- 珠玖 洋：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座
教授
影山 慎一：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座
准教授
池田 裕明：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座
准教授
今井 奈緒子：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座
助教
佐藤 永一：東京医科大学 人体病理学講座 助教

臨床研究参加同意書

大阪大学医学部附属病院 病院長 殿

私は、本臨床研究（研究課題名：MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究）について、文書と口頭にて説明を受け、以下の事項について十分了解しました。

了解した事項は□内にレを付けて示します。

- ☐ はじめに
- ☐ 臨床研究について
- ☐ あなたの食道癌について
- ☐ 遺伝子治療臨床研究の概要について
- ☐ TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 参加できる方、参加できない方
- ☐ 臨床研究のスケジュール
- ☐ 期待される効果
- ☐ 予想される危険性および副作用
- ☐ 臨床研究への参加予定期間
- ☐ 臨床研究への参加患者数
- ☐ 他の治療法について
- ☐ 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて
- ☐ 健康被害の補償について
- ☐ 新たな情報のお知らせについて
- ☐ 遺伝子治療臨床研究の中止について
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ あなたの費用負担について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 個人情報の第三者への提供の制限について
- ☐ 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の窓口について
- ☐ 緊急連絡先およびお問い合わせ先について
- ☐ 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

どちらかにレ又は○で囲む。

☐ 同意します

☐ 同意しません

同意年月日：平成 年 月 日

患者さま

ご署名：_____

説明年月日：平成 年 月 日

同席者さま

ご署名：_____

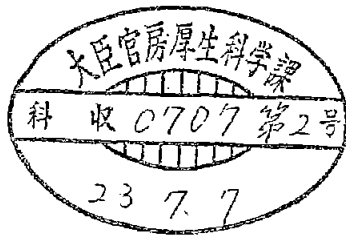
説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者（又は分担研究者）所属・氏名：_____

説明年月日：平成 年 月 日

その他説明補助者

所属・氏名：_____

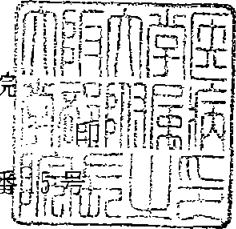


第一種使用規程承認申請書

平成 23 年 7 月 5 日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿
環境大臣 江田 五月 殿

氏名 大阪大学医学部附属病院
申請者 病院長 福澤 正洋
住所 大阪府吹田市山田丘 2 番 5 号



第一種使用規程について承認を受けたいので、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第4条第2項（同法第9条第4項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の種類の名称	HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	治療施設の所在地 大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号 治療施設の名称 大阪大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 導入細胞は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に運搬し、施設内の施設可能な冷凍庫に保管する。 (2) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。 (3) MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理、0.5%以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。）を行った後、大阪大学医学部附属病院で定められた感染性医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。 (4) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (5) 投与後 3 日まで、被験者を個室で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。 (6) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。 (7) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて

	運搬する。 (8) 個室内における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室内における管理を継続する。 (9) 個室内における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室内における管理下に移し、上記（5）から（8）までと同様の措置を執る。
--	---

遺伝子治療臨床研究実施計画について

【（財）田附興風会医学研究所 北野病院】

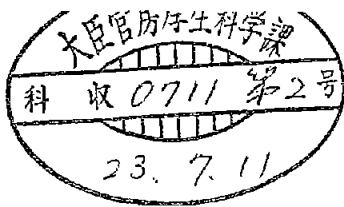
課題名 : MAG-E-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による
治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

遺伝子治療臨床研究実施計画の申請

- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書 及び概要書 . . . P. 1
- 実施計画書 (略)

遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請

- 第一種使用規程承認申請書 P. 19



別紙様式第1

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 申 請 書

平成 23年 7月 6日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	(530-8480) 大阪市北区扇町2丁目4番20号
	名 称	財団法人田附興風会医学研究所北野病院 tel: 06-6312-1221 fax: 06-6361-0588
	代 表 者 役職名・氏名	病院長 藤井信吾



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画に対する意見を求めます。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総括責任者の所属・職・氏名
MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注 による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	消化器センター・副部長 上田 修 吾

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

平成 23 年 7 月 6 日

(申請年月日)

研究の名称	MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成 21 年 7 月 17 日（三重大学医学部附属病院の実施計画の承認日）から 3 年間

総括責任者	所属部局 の所在地	大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号 （郵便番号 530-8480）	
	所属機関・ 部局・職	田附興風会医学研究所 北野病院 消化器センター 外科：副部長	
	氏 名	上田 修吾 (印)	
実施の場所	所 在 地	大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号 （郵便番号 530-8480）	
	名 称	財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院	
	連 絡 先	大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号 （電話番号 06-6312-8831）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	尾崎 信弘	田附興風会医学研究所 北野病院 副院長 消化器センター長	試験登録患者の診療
	珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 教授	多施設共同臨床研究 代表者、臨床研究薬 品質管理者
	影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授	レトロウイルスベク ター製剤の品質管理 責任者、遺伝子導入 細胞製剤の品質管理 責任者
	池田 裕明	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授	レトロウイルスベク ター製剤の製造管理 責任者、遺伝子導入 細胞製剤の製造管理 責任者 遺伝子導入細胞製剤 の体内動態及び免疫 反応の評価

	今井 奈緒子	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 助教	遺伝子導入細胞製剤 の体内動態及び免疫 反応の評価
外部 協力 者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長	ウイルスベクターに 関する基礎的助言及 び遺伝子導入 T リン パ球調製技術の提供 と助言、遺伝子導入 細胞製剤の体内動態 検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技 術提供

審査委員会が研究 計画の実施を適当 と認める理由	本臨床研究は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日文科科学省・厚生労働省告示第1号（平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正））」の必要条件を満たしていると認める。 本臨床研究で遺伝子導入する細胞はレトロウイルスベクターによる癌化リスクは低く、対象疾患の利益・不利益を総括すると遺伝子治療臨床研究の実施に問題は少ない。また本臨床研究実施計画に先立ち施行された実験動物に遺伝子導入ヒトリンパ球を授与した安全性試験の結果、遺伝子導入細胞投与群に毒性所見は観察されなかった。また、遺伝子導入細胞は三重大学内細胞調製施設において GMP 基準に準拠して調製され、細胞品質は調製時毎に確認される。本臨床研究を担当する研究者は、遺伝子ベクター調製、癌免疫療法・細胞治療等の経験者であり計画施行に適切な構成である。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	北野病院遺伝子治療臨床研究審査委員 会 委員長 田附興風会医学研究所 北野病院 副院長 心臓センター長	野原 隆司 

研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌患者を対象として、腫瘍抗原 MAGE-A4 を HLA-A2402 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体（T cell receptor：TCR）α 鎖及び β 鎖の遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入した自己リンパ球（TCR 遺伝子導入リンパ球）輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。 ① 主要エンドポイント ・本遺伝子治療の安全性〔有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス（replication competent retrovirus：RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕	

	② 副次エンドポイント ・ TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・ 腫瘍特異的免疫反応 ・ 腫瘍縮小効果 尚、本臨床研究は三重大学大学院医学系研究科の珠玖洋を多施設共同臨床研究代表者として、三重大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、及び田附興風会医学研究所北野病院が参加する多施設共同臨床研究として実施する予定である。
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 食道癌は 60 歳代男性に多くみられる疾患であり、本邦での年間罹患数（2003 年、年齢調整）は男性 13,658 人、女性 2,742 人、死亡数（2007 年、年齢調整）は男性 9,900 人、女性 1,769 人である。食道癌は縦隔等へ浸潤傾向が強く、また、早期からリンパ節転移をきたす治療困難例が多いため、予後不良癌とされている。食道癌の治療法はその進行度により、内視鏡的粘膜切除、手術、放射線療法及び化学療法から選択される。近年、食道癌の治療成績は手術や補助療法の進歩により改善が得られているが、全国食道癌登録調査報告書によれば、全体の 5 年生存率（TNM 病期分類）は、0 期：70.2%、Ⅰ期：64.5%、Ⅱa 期：51.5%、Ⅱb 期：34.0%、Ⅲ期：19.8%、Ⅳa 期：13.7%、Ⅳb 期：5.5%と未だ予後不良である。現在、病期進行食道癌に対する治療法として、シスプラチン（CDDP：白金系抗腫瘍剤）/5-フルオロウラシル（5-FU：葉酸代謝拮抗剤）による化学療法と放射線療法の併用療法（化学放射線療法）が標準的治療法として選択されているが、無効例も少なくない。また、CDDP/5-FU の他、ドセタキセルやパクリタキセル（本邦では食道癌の適応未承認）等のタキソイド系薬剤の併用が検討されている。食道癌では、初回治療が適正に行われたにもかかわらず再発を認めることが多く、再発食道癌に対する治療法は、現在のところ一定のコンセンサスが得られていない。治療にあたっては、もっぱら延命効果の期待あるいは患者の生活の質（QOL）の改善を目的とし、再発食道癌の 50%生存期間は約 6 ヶ月とされている。 2. 当該遺伝子治療臨床研究の概要 本臨床研究では、治療抵抗性の食道癌患者から採取した末梢血リンパ球に、MAGE-A4 特異的 TCR α 鎖及び β 鎖遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入し、その自己リンパ球を経静脈的に投与する。遺伝子導入リンパ球を投与後、MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドを投与し、患者体内での TCR 遺伝子導入リンパ球の増殖を図る。本臨床研究は、ヒト白血球抗原（HLA）-A2402 拘束性 MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球を輸注することにより、腫瘍特異的免疫反応、更には腫瘍縮小効果を期待するものである。MAGE-A4 は食道癌、頭頸部癌及び非小細胞肺癌等に多く発現する腫瘍抗原であり、正常組織においては HLA を発現しない精巣のみに発現する。そして、TCR 遺伝子導入リンパ球による細胞傷害活性は、遺伝子導入された細胞傷害性 T リンパ球（CTL）表面上の MAGE-A4 特異的 TCR が、腫瘍細胞表面上の HLA-A2402 分子と MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドの複合体を特異的に認識することにより発揮される。本臨床研究における評価項目は、遺伝子治療の安全性、TCR 遺伝子導入リンパ球の体内動態及び臨床効果である。 3. 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由 治療抵抗性食道癌に対する根治療法は現時点では存在せず、栄養管理や QOL 向上のための緩和医療を行っているのが現状である。食道癌に対する抗癌剤以外の治療として、分子標的治療の開発が期待されているが、臨床研究結果の報告はない。このような現状において、食道癌に発現する腫瘍抗原を標的とした新規治療の開発が期待される。腫瘍抗原を標的とした免疫療法の 1 つとして、抗腫瘍活性を有する自己 T リンパ球を投与する細胞療法が積極的に研究されており、複数の臨床試験において有効例が報告されている。中でも、米国国立衛生研究所（NIH）の Rosenberg らのグループは、転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験において、体外で増殖させた腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を患者に再移入する養子免疫療法を実施し、RESIST ガイドラインによる判定として 51%の腫瘍縮小効果を報告している。これら養子免疫療法における従来の細胞調製法と比較して、本遺伝子治療では、HLA-A2402

	陽性患者の T リンパ球に MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子を導入することによって、腫瘍細胞に対する傷害活性を付与するものであり、必要量の MAGE-A4 抗原特異的 T リンパ球を調製することが可能である。なお、上記の Rosenberg らのグループは、腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を投与した臨床試験において、悪性黒色腫患者 17 名中 2 名について転移腫瘍巣の明らかな退縮を観察しており、この戦略が有望な新規癌治療法となる可能性を示唆している。更に、同グループは、より親和性の高い TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者 36 名中 9 名について腫瘍退縮を観察している。
遺伝子の種類及びその導入方法	1. 人に導入する遺伝子の構造と性質 本臨床研究において発現する遺伝子は TCR α 鎖及び β 鎖遺伝子である。 1.1. 人に導入する遺伝子の構造 本臨床研究に用いる TCR α 鎖遺伝子は 272 アミノ酸からなるポリペプチドをコードしており、この遺伝子にコードされる蛋白は、111 アミノ酸からなる V8-1 領域、20 アミノ酸からなる J10 領域、141 アミノ酸からなる C 領域という構造からなっている。TCR β 鎖遺伝子は 313 アミノ酸からなるポリペプチドをコードしており、この遺伝子にコードされる蛋白は、118 アミノ酸からなる V7-9 領域、3 アミノ酸からなる N 領域、15 アミノ酸からなる J2-5 領域、179 アミノ酸からなる C2 領域という構造からなっている。これらの遺伝子は、HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドに特異的な CTL クローン #2-28 から単離された。 1.2. 人に導入する遺伝子の性質 本臨床研究において導入する遺伝子は、TCR α 鎖と β 鎖をコードする cDNA である。ヒトにおいて TCR α 鎖は 14 番染色体上に、β 鎖は 7 番染色体上にコードされ、多様なクロータイプが存在する。TCR 遺伝子は免疫グロブリン (Ig) と同様に多数の重型からなる V、D、J の可変領域と少数の C の定常領域からなる。その中で α 鎖の可変領域は V-J で β 鎖の可変領域は V-D-J で形成される。TCR 遺伝子は T 細胞の分化に伴い、これらの領域の遺伝子再構成という特徴的な過程を経て機能的遺伝子を形成する。まず D-J の遺伝子再構成が起こり、続いて V-DJ の再構成が生じる。再構成に伴い V-D 及び D-J 間にランダムな塩基配列 (N 領域) が組み込まれ TCR の多様性はさらに増加する。本臨床研究にはこの再構成を経た後の TCR 遺伝子の cDNA を導入する。われわれの使用する TCR α 鎖は Vα8-1、Jα10、C であり、TCR β 鎖は Vβ7-9、Jβ2-5、C2 の配列である。 レトロウイルスベクター MS-bPa により遺伝子導入された細胞において、TCR α 鎖遺伝子はマウスホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK) 遺伝子プロモーター (PPGK) によって転写される。マウス PPGK はヒトを含む広範囲の哺乳類細胞において、細胞が増殖中であるか否かを問わずに機能するプロモーターであり、レトロウイルスベクター MS-bPa により導入される PPGK は 513 bp のマウスゲノム由来 DNA 断片に含まれる。 TCR β 鎖遺伝子は LTR プロモーターによって転写される。レトロウイルスベクター MS-bPa ゲノム RNA の 5'-LTR は R 領域と U5 領域、3'-LTR は U3 領域と R 領域からなり、U5 領域と両端の R 領域は Moloney murine leukemia virus (MoMLV) 由来、U3 領域は murine leukemia virus (MLV) の変異株である murine stem cell virus (MSCV) 由来である。細胞に遺伝子導入されてプロウイルスになると、両末端の LTR はいずれも U3-R-U5 領域の構造をとる。LTR 中では、MSCV 由来の U3 領域が強いプロモーター活性とエンハンサー活性を有する。MSCV LTR は胚性幹細胞、胎児がん細胞及びその他の哺乳動物細胞において高い発現レベルを持続的に保持することが可能である。 1.3. 導入遺伝子からの生成物の構造及びその生物活性 TCR α 鎖及び β 鎖は S-S 結合でヘテロダイマーとして機能的な TCR 分子を構成し、主要組織適合抗原 (MHC) 拘束性に標的細胞の MHC 分子と抗原ペプチドの複合体を認識する。このことにより、T 細胞は抗原特異性を示す。抗原認識の際の結合力の強弱や補助レセプターからのシグナルの有無により、T 細胞の活性化、アナジーの誘導、分化、生存と細胞死等を司る。TCR 鎖は Ig スーパーファミリー分子に属し、

2つのIgドメインからなる細胞外領域、20アミノ酸からなる膜貫通領域、数個のアミノ酸からなる細胞内領域で構成される。2つのIgドメインのうち、N末端側が可変領域、C末端側が定常領域に相当する。細胞外領域に存在する相補性決定領域(CDR)1、CDR2領域はMHCとの結合に貢献し、CDR3領域は主としてペプチドを認識するのに必要とされる。

TCRの発現とシグナル伝達にはTCRと複合体を形成する4種類のCD3鎖(γ 、 δ 、 ϵ 及び ζ 鎖)が重要であり、これらとTCRとが複合体を形成している。抗原認識の際にTCR/CD3複合体とCD4・CD8が会合してCD3の活性化モチーフITAMのチロシンがリン酸化されることによりTCRのシグナルが開始される。以上のシグナルにより、T細胞の抗原特異的な上記生理活性が発現される。

2. 本計画で使用するその他の組換えDNAの構造と性質
本計画では使用しない。

3. 標的細胞とした細胞の由来及び生物学的特徴並びに当該細胞を標的細胞とした理由

本臨床研究における標的細胞は、治療抵抗性食道癌患者(HLA-A2402陽性、腫瘍組織中にMAGE-A4発現)末梢血由来のTリンパ球である。その生物学的特徴として、①CTLは癌細胞を認識して破壊する能力を有する、②自己のTリンパ球を輸注した場合は、非自己では生じる可能性のある移植片対宿主病(GVHD)等の副作用がないことが挙げられる。Tリンパ球を標的としてMAGE-A4特異的TCR α 鎖及び β 鎖遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入することで、腫瘍細胞表面上のHLA-A2402分子とMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ペプチド複合体の特異的認識能を獲得した自己Tリンパ球を輸注することにより、腫瘍特異的免疫反応、更には腫瘍縮小効果が期待される。レトロウイルスベクターは増殖中の細胞に高効率で遺伝子導入することから、本臨床研究では、抗CD3抗体であるオルソクロンOKT3(OKT3)による活性化とTリンパ球増殖因子であるインターロイキン2(IL-2)の存在下で増殖するTリンパ球が標的細胞として使用される。

4. 遺伝子導入方法の概略及び当該導入法を選択した理由

4.1. 遺伝子導入方法の概略

自己末梢血リンパ球(PBL)にTCR α 鎖及び β 鎖遺伝子を導入するにあたっては、組換えフィブロネクチンフラグメント(レトロネクチンCH-296;タカラバイオ(株))をコートした培養バッグ中にて、Tリンパ球にレトロウイルスベクターMS-bPaを感染させる。

4.2. 当該導入法を選択した理由

レトロウイルスベクターは感染した後に逆転写を経て細胞染色体に組み込まれ、細胞ゲノムの複製に伴って複製されるために、導入遺伝子を長期にわたり発現しうる。また、レトロウイルスベクターによる末梢血Tリンパ球への遺伝子導入効率が高いことが知られている。さらに、多くのMoMLVベースのレトロウイルスベクターがヒト血液細胞への遺伝子導入に利用されており、過去のT細胞遺伝子治療において重篤な副作用は報告されていない。以上の理由により、自己PBLへのTCR α 鎖及び β 鎖遺伝子を導入する方法として、レトロウイルスベクターを選択した。

4.3. レトロウイルスベクターの選択根拠

他の遺伝子導入ベクターとして、アデノウイルスベクターやウイルスを利用しないNaked DNAベクターが使用されるが、それらは導入遺伝子が細胞染色体に組み込まれて長期にわたり安定に発現する効率が低いことが知られている。一方、レトロウイルスにより遺伝子導入する場合、他のベクターに比べて効率よく遺伝子を細胞染色体に組み込むことが可能である。レトロウイルスベクターMS-bPaを選択したもうひとつの根拠は安全性である。すなわち、もともとなるMS-bPa DNAは、野生型レトロウイルス由来のgag、pol、envをコードする遺伝子の全てを欠如しており、このDNAのみを通常の細胞に導入したのではウイルス粒子を産生することはない。また、ウイルスベクター製造に用いるパッケージング細胞株PG13は、すでに世界的

に広く使用されているパッケージング細胞株であり、American Type Culture Collection (ATCC) から購入可能である (CRL-10686)。本パッケージング細胞株において、gag、pol をコードする DNA 断片と env をコードする DNA 断片とが染色体上の異なった位置に導入されているため、RCR が出現する可能性は極めて低いと考えられる。

5. ウイルスベクターを用いた遺伝子導入

5.1. 野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響

レトロウイルスベクターMS-bPa のもとになる野生型ウイルスは MoMLV であり、以下のようなウイルス学的特徴を持つ。形態的には直径約 100 nm の球形の C 型粒子に分類され、ウイルスコアをエンベロープが囲っている。ウイルスゲノムは分子量約 3×10^6 の 1 本鎖 RNA で、相同の RNA 分子が 2 分子、ウイルスコア中に存在する。レトロウイルス科は、オルソレトロウイルス及びスプーマレトロウイルスの 2 つの亜科に分類される。MoMLV はオルソレトロウイルス亜科のガンマレトロウイルス属に属する、マウスを宿主とする白血病ウイルスの一種である。マウス白血病ウイルスは AKR や C58 系マウスの自然発症白血病の病原ウイルスであるが、MoMLV は実験室内での継代により病原性の高いウイルス株として単離されたものである。

オルソレトロウイルスの病原性として、主体となるものは、肉腫、急性白血病、白血病、がんであり、野生マウスの後肢麻痺を招く神経向性ウイルスも知られている。肉腫ウイルスや急性白血病ウイルスはウイルスと細胞の間での遺伝子の組換えにより形成されるが、MoMLV は細胞由来の遺伝子を持たないウイルスであり、AKR や C58 系マウスでのみ白血病を誘発する。病理学的には胸腺リンパ腫を原発とした白血病所見を示し、脾臓への浸潤が顕著に認められる。AKR マウスの自然発症白血病に対しては抗 AKR MLV 血清が効果を示し、発症を遅延させることが報告されているが、MoMLV に対する血清の効果については不明である。ヒトへの感染の報告はない。

5.2. ウイルスベクターの作製方法

①MS-bPa DNA ベクターの構築

レトロウイルスベクターMS-bPa 産生細胞株の構築に使用したプラスミドである MS-bPa DNA ベクターは、標準的な遺伝子工学的手法を用いて構築された。MoMLV プロウイルスの 5'-LTR 及び 3'-LTR を含み、ウイルス蛋白をコードする配列を全く含まないレトロウイルスベクターである HT ベクターのプロウイルス配列を含むプラスミドが HT DNA ベクターであり、HT DNA ベクターの 3'-LTR を MSCV プロウイルスの 3'-LTR で置換したものが MS DNA ベクターである。MS DNA ベクターのマルチプルクロニングサイトに、TCR β 鎖 cDNA のコード域、マウス PPGK 及び TCR α 鎖 cDNA のコード域を組み込むことにより MS-bPa DNA ベクターを構築した。

②パッケージング細胞株の構築

本臨床研究において使用するパッケージング細胞株は、PG13 で、パッケージングに必要なウイルス遺伝子を 2 種類のプラスミド (1 つは gag と pol、もう 1 つは env 遺伝子) で別々に導入した細胞株である。古い世代のパッケージング細胞株と比較して、このアプローチは RCR 出現のリスクは極めて少ないことが知られている。

③ウイルス産生細胞株の構築

gag-pol 遺伝子発現プラスミドである pGP、エコトロピック env 遺伝子発現プラスミドである pE-eco 及びウイルスプラスミドベクター pMS-bPa を 293T 細胞にコトランスフェクトした。培養上清中には、マウス由来のパッケージング細胞である PG13 に効率よく感染するエコトロピックレトロウイルスベクターMS-bPa が一過性に産生される。この培養上清を PG13 細胞に感染させ、限界希釈法により細胞をクロニングした。こうして得られたクローンから、高力価なアンフォトロピックウイルスを産生するクローン MS-bPa #20 を得た。これをマスターセルバンク (MCB) 用シードセルとして樹立し、これを培養して NCB を作製した。

④レトロウイルスベクターMS-bPa の製造

本臨床研究において使用するレトロウイルスベクターMS-bPa は、バンキングされたウイルス産生細胞株 [MCB 又はワーキングセルバンク (WCB)] の培養上清を回収

	することにより製造する。製造は全て管理された製造エリアにて GMP 遵守下で行われる。 5.3. ウイルスベクターの構造 レトロウイルスベクター MS-bPa はパッケージングシグナルとして Ψ + を有し、gag、pol、env をコードする配列を持たない。 5.4. ウイルスベクターの生物学的特徴 パッケージング細胞株 PG13 は、GaLV のエンベロープ蛋白を持つレトロウイルスベクターを製造するためのパッケージング細胞株で、この細胞により産生されるレトロウイルスベクターはマウス、ラット、サル、ヒト等を含む多くの種の哺乳類細胞に感染しうる。また、レトロウイルスベクター MS-bPa は増殖能を欠いているので、遺伝子導入した末梢血 T リンパ球内でウイルス粒子を形成することはない。したがって、RCR が出現しない限り周囲の細胞に感染することはない。
安全性についての評価	1. 遺伝子導入方法の安全性 1.1. 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度 レトロウイルスベクター MS-bPa を安定かつ安全に供給するために、ウイルス産生細胞にはセルバンクシステムを使用する。MCB の作製・保存及びレトロウイルスベクター MS-bPa の製造は GMP 管理下で行う。組成と品質の確認された培地及び試薬を使用し、特にウシ胎児血清はウシ海綿状脳症非発生源産のものを使用する。 ① MCB の作製法 ウイルス産生細胞 MS-bPa #20 の初代細胞ストックより作製された Primary Seed Bank が拡大培養され、ウイルス産生細胞 MCB が GMP 遵守下で作製された。MCB の作製においては組成と品質が確認された培地及び試薬が使用された。作製された MCB に関しては、以下の品質試験が行われた。 1. マイコプラズマ否定試験（培養法、DNA 染色法） 2. in vivo ウイルス試験 3. in vitro ウイルス試験 4. RCR 試験（細胞）（293 細胞で増幅後、PG-4 S+L-アッセイ） 5. RCR 試験（上清）（293 細胞で増幅後、PG-4 S+L-アッセイ） 6. XC プラークアッセイ 7. マウス抗体産生試験（MAP 試験） 8. 無菌試験（日本薬局方） 9. ウシウイルス試験 10. ヒトウイルス試験 11. アイソザイム分析による細胞の由来動物種同定 12. 組み込まれたベクター遺伝子の組み込み数試験 13. 導入遺伝子配列解析 14. 細胞生存率試験（トリパンブルー） 15. 産生ウイルスの力価試験 16. 導入遺伝子の機能確認 ② レトロウイルスベクター MS-bPa の製造方法 MCB の細胞を拡大培養した後、培地を交換し翌日に培養上清液を回収する。回収した培養上清は、保管、精製することなく引き続きレトロウイルスベクター製造工程に用いる。回収した培養上清液を 0.22 μm のミリポアフィルターで濾過滅菌した後、ウイルスベクターとして凍結保存バックに小分け分注を行い、使用時まで凍結保存する。以下の品質試験を行う。 1. マイコプラズマ否定試験（培養法） 2. in vivo ウイルス試験 3. in vitro ウイルス試験 4. RCR 試験（293 細胞で増幅後、PG-4 S+L-アッセイ）

5. 無菌試験（日本薬局方）
6. エンドトキシン試験（日本薬局方）
7. 導入遺伝子配列解析
8. 産生ウイルスの力価試験
9. 導入遺伝子の機能確認

1.2. 患者に投与する物質の純度及びその安全性

患者に投与されるのはレトロウイルスベクターMS-bPaによりTCR α 鎖及び β 鎖遺伝子を導入した患者由来Tリンパ球である。

1.3. 増殖性ウイルス出現の可能性

①レトロウイルスベクターの安全性

本臨床研究で使用するレトロウイルスベクターMS-bPaのゲノムはMoMLV由来のgag、pol、envをコードする遺伝子を完全に欠如している。また、パッケージング細胞株としてPG13を用いるので、RCRの出現する可能性は極めて低いと考えられる。レトロウイルスベクターMS-bPaの試験項目にRCR試験が含まれており、RCR陰性のレトロウイルスベクターを臨床使用する。また、治療後には患者末梢血中のRCRを測定する。

②パッケージング細胞の安全性

レトロウイルスベクターMS-bPaを作製する際に使用されるパッケージング細胞PG13は、第3世代のパッケージング細胞株であり、RCRを産生する可能性は極めて低い。すなわち、パッケージングに必要なウイルス遺伝子がpLGPS及びpMOV-GaLV-Seato envという2個のDNA断片として別々に導入されていることに加え、どちらのDNA断片も Ψ パッケージングシグナルと3'-LTRを欠失しているため、gag-pol遺伝子やenv遺伝子がウイルス粒子内にパッケージングされて細胞外に出ることはない。

PG13と同じ第3世代のアンフォトロピック系パッケージング細胞株GP+envAml2を用いて産生したレトロウイルスベクター中にRCRを検出したことが1996年にChongらにより初めて報告された。RCR出現の頻度を測定することは困難であるが、過去4年間、GP+envAml2細胞を用いてウイルス産生細胞株を樹立し、60以上のウイルスについてRCRチェックを試みたが検出されなかったため、極めて低い頻度と考察されている。なお、PG13を用いてレトロウイルスベクターを作製する過程でRCRが出現したという報告はない。

1.4. 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの細胞傷害性

レトロウイルスベクターによる遺伝子導入過程において、細胞を傷害することはないと考えられている。一方、細胞染色体上の遺伝子導入位置によっては細胞の生存・増殖に必要な遺伝子の発現が抑制され、細胞が死に至ることがありうるが、このような細胞の割合は少ないと考えられる。なお、レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療において細胞傷害性は報告されていない。

1.5. 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

本臨床研究では、患者Tリンパ球にex vivo（生体外）でTCR α 鎖及び β 鎖遺伝子を導入し、拡大培養や細胞洗浄等の工程を経た後に患者に投与する。使用したレトロウイルスベクターMS-bPaはこの過程でほぼ完全に除去され、また、レトロウイルスは比較的不安定なウイルスなので、細胞培養中に大部分は不活化されると考えられる。また、マウス細胞由来のパッケージング細胞株により生産されたレトロウイルスベクターはヒト血清中の補体により速やかに不活化されるため、たとえレトロウイルスベクター粒子が患者体内に侵入しても、それが原因で患者体内において遺伝子導入が起こる可能性は低いと考えられる。また、レトロウイルスベクターMS-bPaは増殖能を欠いているので、遺伝子導入した患者Tリンパ球内でウイルス粒子を形成することはなく、RCRが出現しない限り標的細胞以外の細胞に遺伝子導入が起きることはない。

1. 6. 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

本臨床研究の細胞調製は、当該操作に十分な知識と経験を有する研究者のみが行う。一連の細胞調製操作時には、マスク、手袋、実験用衣服を着用し、レトロウイルスベクターの皮膚等への付着を防止する。このような配慮により、細胞調製作業者に遺伝子が導入される可能性は極めて低いと考えられる。遺伝子導入操作は P2 レベルの細胞調製施設において、可能な作業は閉鎖系で行い、開放系での作業は細胞調製施設内に設置されたクラスⅡ安全キャビネット内で行う。また、レトロウイルスベクターを含む廃液の全ては高圧蒸気滅菌後に廃棄される。以上のようにしてレトロウイルスベクターMS-bPa の環境中への拡散及び環境中における予期しない遺伝子導入を防止する。レトロウイルスベクターMS-bPa は増殖能欠損型なので、患者を介して患者以外の人に遺伝子導入が起こる可能性は、大量の RCR が患者体内に存在しない限り非常に低い。

1. 7. 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

レトロウイルスベクターは細胞染色体上のランダムな位置に組み込まれるので、その挿入位置によっては細胞の生存や増殖等の機能に影響を及ぼすことがある。細胞の生存や増殖に重要な遺伝子の近傍に挿入され、その遺伝子の発現が抑制された場合には細胞は死に至る可能性がある。ただし、このような細胞は遺伝子導入細胞のごく一部であると考えられるので、患者への影響は極めて小さい。一方、がん遺伝子の近傍に挿入され、レトロウイルスベクターの LTR が有するエンハンサー・プロモーター活性によりその遺伝子の発現量が増加した場合、及び、がん抑制遺伝子の近傍に挿入され、その遺伝子の発現量が減少した場合には、その細胞が異常増殖する可能性がある。

1. 8. がん原性の有無

レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが細胞の増殖にとって正に働く場合には、上述のとおり異常増殖によるがん化の問題が出現する。実際に、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) のフランスでの遺伝子治療において、合計 4 例の白血病発症が報告されている。本臨床研究における遺伝子導入標的細胞である成熟 T リンパ球のがん化のリスクは造血幹細胞に比べて低いとの見解が、ICH の遺伝子治療専門家グループから出されている。過去に実施された T 細胞を遺伝子導入の標的細胞とした遺伝子治療において、遺伝子導入細胞のがん化は報告されていない。また、レトロウイルスベクターで遺伝子導入した T リンパ球を投与した 46 例のフォローアップ（最長 9 年間）において、遺伝子導入 T リンパ球のクローン増殖が認められなかったとの報告がある。なお、本臨床研究では、遺伝子導入細胞の患者体内におけるクローン増殖を LAM-PCR によってモニタリングして、遺伝子導入細胞の異常増殖の有無を評価する。

2. 遺伝子産物の安全性

導入遺伝子の産物は、可変領域の配列に違いがあるものの、標的細胞である T 細胞は内在性に TCR α 鎖及び β 鎖を発現している。したがって、導入遺伝子が発現することにより標的細胞が獲得する性質は、異なる抗原特異性だけであると考えられる。Ex vivo で培養、増殖させた T 細胞クローンを大量に投与する臨床試験において、重大な有害事象は併用した化学療法剤又は IL-2 によるものだけであったとの報告がある。このことから、特定の TCR 可変領域を持つ T 細胞の大量投与による安全上の問題は小さいと考えられる。

前述したとおり、本臨床研究における遺伝子導入の標的細胞の大半は内在性に TCR α 鎖及び β 鎖を発現している。ここに新たに MAGE-A4 に対する TCR 遺伝子を導入するので、遺伝子導入細胞において 2 種類の配列の α 鎖及び β 鎖が発現する。このため、(1) 予測不可能な抗原特異性を持つ混合 TCR 2 量体の形成、(2) 自己抗原特異的 TCR を有する無応答 T 細胞の、導入された TCR からの刺激による活性化及び (3) 腫瘍抗原ペプチドと HLA 分子との複合体が、自己抗原ペプチドと患者の HLA アレル (対立遺伝子) との複合体の立体構造に酷似していることによる、自己細胞の攻撃、のいずれかのメカニズムにより、理論的には自己免疫疾患を発症する可能性が指摘されている。

ただし、メラノーマ抗原に対する TCR 遺伝子を用いた臨床試験において遺伝子導入細胞による毒性は認められていないことから、TCR 遺伝子を導入した T 細胞が自己免疫疾患を引き起こす可能性は否定できないものの、臨床における安全性は確保されていると考えられる。

3. 細胞の安全性

3.1. 遺伝子導入細胞の調製方法

以下に示す遺伝子導入細胞の調製にかかわる全ての操作は三重大学医学部内に設置された P2 レベルの細胞調製施設内で行う。また、細胞調製操作時には、品質が確認された試薬、培地類を使用し、清浄度クラス 100、クラス II 安全キャビネット内で、又は可能な工程については閉鎖系で細胞を取り扱うことにより、他の患者由来の細胞や外来微生物の混入を防止する。

遺伝子導入 T リンパ球調製工程の概略は以下に示すとおりである。すなわち、OKT3 及び組換えヒト IL-2 を含む培地で患者リンパ球の培養を開始し、レトロウイルスベクター MS-bPa を結合させたレトロネクチン CH-296 コートバッグに上記活性化 T リンパ球懸濁液を添加して遠心することにより遺伝子導入を合計 2 回行い、拡大培養後に細胞を洗浄・濃縮・回収するというものである。こうして得られた細胞懸濁液に凍害保護液を添加し、凍結保存バッグに移した後、凍結保存する。

3.2. 培養細胞の純度

遺伝子導入後の細胞中に遺伝子導入されていない T リンパ球やその他の細胞が混在すると予測されるが、もともと患者末梢血中にあった細胞であり問題はないと考えられる。また、細胞培養の際に使用する原材料の残留は極めて微量であり、これらが生体に及ぼす影響は限りなく少ない。TCR 遺伝子導入リンパ球は、「3.4. 被験者に投与する細胞の安全性」に記載の試験によって品質が担保される。

3.3. 細胞の遺伝子型、表現型の安定性

リンパ球と遺伝子導入細胞の遺伝子型の違いは、後者には TCR α 鎖及び β 鎖の遺伝子が導入されていること、及び、レトロウイルスベクター MS-bPa のプロウイルス配列が染色体内のランダムな位置に挿入されていることである。本臨床研究で遺伝子導入する細胞は成人 PBL であり、挿入変異によって細胞のがん化が起きる可能性は大変低いと考えられるが完全には否定できないので、LAM-PCR によるモニタリングを行う予定である。OKT3 で刺激することによって CD3 陽性細胞が活発に増殖し、その結果として CD3 陽性細胞の割合が増加する。また、一般にリンパ球を ex vivo で培養すると CD4 陽性細胞の割合が減少し、CD8 陽性細胞の割合が増加する。しかし、培養後の細胞集団を構成する個々の細胞のサブタイプは末梢血中に存在するものであり、これを患者に投与しても安全性に問題はないと考えられる。Sauce らは、PBMC を OKT3 や IL-2 を含む培地で ex vivo にて培養すると、リンパ球の表現型が変化するが、レトロウイルスベクターの感染による変化は特に認められないことを報告している。ex vivo で培養したリンパ球や TCR 遺伝子を導入したリンパ球を用いた Rosenberg らの臨床研究では、移入 T 細胞の安全性に対する問題は報告されていない。また、レトロウイルスベクターにより TCR 遺伝子を導入した臨床試験では、6 日から 9 日という比較的短期間の ex vivo 培養 T リンパ球の群において移入 T リンパ球が患者生体内で長期間観察されたことが報告されている。本計画においても同様に短期間培養した遺伝子導入 T リンパ球を使用する予定である。

3.4. 被験者に投与する細胞の安全性

以下の試験を行うことにより遺伝子導入細胞の品質を担保する。安全性が確認されるまで凍結保存され、安全性が確認された後に使用される。

1. マイコプラズマ否定試験 (PCR 法)
2. RCR 試験 (RT-PCR 法)
3. 無菌試験 (日本薬局方)
4. エンドトキシン試験 (日本薬局方)
5. 細胞生存率試験 (トリパンブルー)

	6. 細胞数試験 7. 遺伝子導入効率試験 8. 導入遺伝子の機能試験
遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由	以下の理由により本臨床研究は実施可能と判断される。 ①臨床ニーズ 再発食道癌の患者の50%生存期間は約8ヶ月である。さらに、化学療法等の治療に抵抗性となれば、もっぱら栄養管理等の緩和医療以外の手立てがないのが現状である。本臨床研究は、絶対予後不良かつ他に有効な治療法がない患者を対象としており、このような患者に対する有効な治療手段開発の臨床ニーズが存在する。 ②品質・安全性 本臨床研究は、腫瘍抗原 MAGE-A4 を認識する CTL クローン由来の TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入した自己リンパ球を患者に投与する。この製造過程は十分に確立され、また、調製された輸注用の TCR 遺伝子導入リンパ球の品質は、調製時毎に確保される。 本臨床研究で遺伝子導入する細胞は、小児由来の造血幹細胞ではなく、成人末梢血由来の T リンパ球であり、T リンパ球への遺伝子導入の場合、レトロウイルスベクターによるがん化のリスクは極めて低く、対象疾患とのリスク・ベネフィットを総括すると、レトロウイルスベクターを使用した遺伝子治療の施行に問題はない。 免疫不全マウスに TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を投与した安全性比較試験において、対照とした非遺伝子導入ヒトリンパ球と比較して、遺伝子導入に起因する毒性所見は観察されなかった。 レトロウイルスベクターによる遺伝子導入で同様にして調製された、他の腫瘍抗原を認識する TCR 遺伝子導入リンパ球のヒトへの投与は、NIH の Rosenberg らのグループで既に実績がある。 ③期待される有効性 三重大学にて調製された MAGE-A4 TCR 遺伝子導入リンパ球は、MAGE-A4 陽性・HLA-A2402 陽性の腫瘍細胞株に対して特異的な細胞傷害活性を示すことが in vitro において確認されている。また、免疫不全マウスにヒト腫瘍細胞株を接種したモデル実験において、TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球投与に特異的な腫瘍径増大抑制効果が認められた。 NIH の Rosenberg らは、転移性悪性黒色腫患者 17 例に腫瘍抗原 MART-1 の TCR 遺伝子導入リンパ球を投与する遺伝子治療臨床研究を行った結果、2 例 (12%) に PR (部分奏功) を認めており、更に、同グループは、より親和性の高い TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者 36 名中 9 名について腫瘍退縮を観察している。 従って、本臨床研究においても同様の抗腫瘍効果が見込まれる可能性がある。 ④当施設・研究者の能力 当施設の総括責任者及び研究者（上田修吾、尾崎信弘）は対象疾患である食道癌に対する十分な臨床経験（手術 約 40 例、化学療法 約 30 例）及び臨床研究（CHP がんワクチン臨床試験、抗癌剤感受性に関する研究：文部科学省科学研究費）に対する知識を有している。これらのことから、当施設における研究者は本臨床研究を行うために必要な能力を十分に有していると判断する。 ⑤臨床研究薬の調製 被験者へ投与される TCR 遺伝子導入リンパ球は、遺伝子ベクター調製、リンパ球アフェレーシス、遺伝子導入、細胞培養、品質管理及び腫瘍抗原由来ペプチドワクチン臨床試験の経験者である三重大学大学院医学系研究科の珠玖、影山、池田による監督・管理のもとで三重大学にて調製される。 ⑥安全・効果評価・適応判定中央部会 本臨床研究は多施設共同臨床研究として実施されることから、安全性や有効性の評価、被験者登録の可否について統一された評価基準にて行うことが必要である。

	そのため、各医療機関から安全性や有効性の評価、適応の判定を行うための委員を選出し、安全・効果評価・適応判定中央部会を設置する。
実 施 計 画	1. 本臨床研究の実施手順 治療抵抗性食道癌患者より一次登録時の選択基準・除外基準に適合する患者を選定し、本臨床研究への一次登録を行う。 北野病院においてアフレーシスにて自己PBLを採取し、三重大学細胞調製施設に搬送する。三重大学細胞調製施設で自己PBLにMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ペプチドを認識するTCRα鎖及びβ鎖遺伝子をレトロウイルスベクターにて導入し、得られたTCR遺伝子導入リンパ球をex vivo培養し、一旦凍結保存する。 三重大学細胞調製施設にて調製したTCR遺伝子導入リンパ球の品質が確認された後、北野病院にTCR遺伝子導入リンパ球が提供される。二次登録の前に再度文書にて同意を取得し、二次登録時の選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことを確認したうえで本臨床研究への二次登録を行う。 TCR遺伝子導入リンパ球（単回投与）を経静脈的に投与する。 1日投与量300μgのMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ペプチドと不完全フロイントアジュバントとの懸濁液を、TCR遺伝子導入リンパ球投与日を0日として14日目及び28日目の2日間の計2回、皮下投与する。 追跡調査を行った後、本遺伝子治療の安全性（有害事象、臨床検査、RCR、LAM-PCR）、TCR遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤、腫瘍特異的免疫反応及び腫瘍縮小効果を評価する。 TCR遺伝子導入リンパ球投与後63日目に本臨床研究を終了とする。 <u>TCR遺伝子導入リンパ球数の設定</u> 投与するTCR遺伝子導入リンパ球数は1回投与量2×10^8個、1×10^9個、5×10^9個の各コホート別とする。各コホートは3例とし、1回投与量を1×10^9個、5×10^9個へと増加させる。ただし、有害事象が発現した場合には、投与量増加基準に従ってそのコホートの症例数を増加し、安全性の評価を強化する。 2. 被験者の選択基準及び除外基準 選択基準（一次登録）： 以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。 1) 組織診で確定診断の得られた食道癌の患者 2) 根治切除不能かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）抵抗性の臨床病期Ⅲ期あるいはⅣ期（TNM分類）の食道癌患者、又は術後あるいは初回放射線化学療法後に再発転移をきたし治療抵抗性となった食道癌患者 3) HLA-A2402陽性の患者 4) PCR法にて腫瘍組織にMAGE-A4発現が確認されている患者 5) 画像診断等による臨床効果判定に必要とされる測定可能な腫瘍病変を有する患者 6) ECOG Performance Status 0～1の患者 7) 本臨床研究参加時点の年齢が20歳以上75歳以下の患者 8) 細胞採取時に前治療（手術、化学療法、放射線療法）終了から4週間以上の経過が見込める患者 9) 同意取得後4ヶ月以上の生命予後が見込める患者 10) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎等）に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たす患者 ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ ・好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ・総ビリルビン（T-Bil） $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ・AST（GOT）、ALT（GPT） $\leq 150 \text{ IU/dL}$ ・クレアチニン（Cr） $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ・動脈血酸素分圧 70torr以上、または動脈血酸素飽和度 94%以上 11) 免疫組織染色法にて腫瘍組織にHLAクラスⅠ分子発現が確認されている患者

12) 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者

除外基準（一次登録）：

以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外する。

- 1) 以下の重篤な合併症を有する患者
 - ・不安定狭心症、心筋梗塞又は心不全
 - ・コントロール不良な糖尿病又は高血圧症
 - ・活動性の感染症
 - ・胸部 X 線検査による明らかな間質性肺炎又は肺線維症
 - ・自己免疫疾患
 - ・出血傾向〔プロトロンビン時間 (PT) < 50%、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) > 60 sec、フィブリノゲン (Fbg) < 100 mg/dL、フィブリン分解産物 (FDP) > 20 μ g/mL]
 - ・血栓形成傾向
- 2) 重篤な過敏症の既往歴を有する患者
- 3) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者
- 4) コントロール不能な胸水・腹水・心嚢水を有する患者
- 5) 制御困難な脳内転移を有する患者
- 6) 副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を全身投与中の患者
- 7) MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド投与に適さない患者 (例えば MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドの成分、アジュバントに対して過敏症の既往を有する患者)
- 8) 本臨床研究参加への同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症等の疾患を有する患者
- 9) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望している女性患者。又は挙子希望の男性患者 (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合は該当しない)
- 10) 一次登録前 4 ヶ月以内に他の臨床試験 (臨床研究) に参加している患者
- 11) その他、総括責任者又は分担研究者が不適当と認めた患者

選択基準（二次登録）：

以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。

- 1) 本臨床研究における最小輸注量 (2×10^8 個) の TCR 遺伝子導入リンパ球が得られた患者
- 2) 画像診断等による臨床効果判定に必要とされる測定可能な腫瘍病変を有する患者
- 3) ECOG Performance Status 0~1 の患者
- 4) 主要臓器 (骨髄、心、肺、肝、腎等) に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たす患者
 - ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ・好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ・総ビリルビン (T-Bil) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ・AST (GOT)、ALT (GPT) $\leq 150 \text{ IU/dL}$
 - ・クレアチニン (Cr) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ・動脈血酸素分圧 70torr 以上、または動脈血酸素飽和度 94%以上
- 5) 一次登録後に同意撤回がなく、治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者

除外基準（二次登録）：

以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外する。

- 1) 以下の重篤な合併症を有する患者
 - ・不安定狭心症、心筋梗塞又は心不全
 - ・コントロール不良な糖尿病又は高血圧症
 - ・活動性の感染症

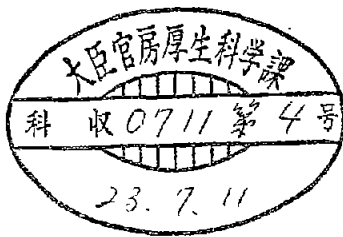
	・胸部X線検査による明らかな間質性肺炎又は肺線維症 ・自己免疫疾患 ・出血傾向〔プロトロンビン時間 (PT) <50%、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) >60 sec、フィブリノゲン (Fbg) <100 mg/dL、フィブリン分解産物 (FDP) >20 μg/mL] ・血栓形成傾向 2) 重篤な過敏症の既往歴を有する患者 3) コントロール不能な胸水・腹水・心嚢水を有する患者 4) 制御困難な脳内転移を有する患者 5) 副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を全身投与中の患者 6) MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド投与に適さない患者(例えばMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドの成分、アジュバントに対して過敏症の既往を有する患者) 7) 本臨床研究参加への同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症等の疾患を有する患者 8) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望している女性患者。又は挙子希望の男性患者(ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合は該当しない) 9) その他、総括責任者又は分担研究者が不適当と認めた患者 3. 被験者の同意の取得方法 本臨床研究の開始に先立ち、総括責任者又は分担研究者は被験者の同意を得るに際し、北野病院内に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が得られた同意・説明文書を説明の前又は説明するときに渡し、内容を口頭で詳しく説明する。その後、自由意思による同意を文書にて取得する(文書による同意取得は一次登録時及び二次登録時の計2回行う)。なお、同意を取得する前には、質問する機会と本臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を被験者本人に与え、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。また、総括責任者又は分担研究者以外の臨床研究コーディネーター等が説明補助を行うことも可能とする。 4. 実施期間及び目標症例数 実施期間は共同実施機関である三重大学医学部附属病院が厚生労働大臣から本臨床研究実施の承認を得た時点(2009年7月17日)から3年間とする。症例毎の実施期間はTCR 遺伝子導入リンパ球輸注後63日であるが、本臨床研究終了後も当該被験者の生存期間にわたり、遺伝子導入Tリンパ球の血中動態及び二次発がんやRCRの有無について追跡調査を実施する。 目標症例数は以下のとおり全施設の症例を合わせて9例とするが、有害事象が発現した場合には、投与量増加基準に従ってそのコホートの症例数を最大6例まで増加し、安全性の評価を強化する。 <u>1 回当たりの TCR 遺伝子導入リンパ球輸注量</u> <table><tr><td>コホート 1</td><td>2×10^8 個</td><td>3 例</td></tr><tr><td>コホート 2</td><td>1×10^8 個</td><td>3 例</td></tr><tr><td>コホート 3</td><td>5×10^8 個</td><td>3 例</td></tr></table> 5. 臨床検査項目及び観察項目 検査・観察スケジュール(別紙)に定められたとおりに検査・観察を実施する。	コホート 1	2×10^8 個	3 例	コホート 2	1×10^8 個	3 例	コホート 3	5×10^8 個	3 例
コホート 1	2×10^8 個	3 例								
コホート 2	1×10^8 個	3 例								
コホート 3	5×10^8 個	3 例								
備 考										

(別紙) 検査・観察スケジュール

臨床研究期間	スクリーニング 期間	治療期間											追跡 調査 期間
日数	同意 取得日	アフェレーシス 実施日	day0 *	day1	day2	day3	day7	day14 ±3	day16 ±3	day28 ±3	day30 ±3	day35 ±3	day63 ±3
入院		○	○				→	○	→	○	→		
同意取得	○		○										
一次登録	○												
二次登録			○										
被験者背景	○												
アフェレーシス		○											
TCR 遺伝子導入 リンパ球投与			○										
MAGE-A4 ペプチド 投与								○		○			
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血酸素分圧・動 脈血酸素飽和度	○		○										
一般状態 (PS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○												
血液学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○
血液凝固能検査	○		○ ²									○	○
免疫血清 (CRP)	○		○ ²	○			○	○		○		○	○
尿検査	○		○ ²	○			○	○		○		○	○
腫瘍マーカー	○		○ ^{2,4}									○ ⁴	○ ⁴
胸部 X 線検査	○		○ ²									○	○ ⁵
12 誘導心電図	○		○ ²									○	○ ⁵
頸部・胸部・ 腹部・骨盤 CT	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵
PET-CT			○ ³									○	○ ⁵
上部消化管 内視鏡検査	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵
腫瘍組織生検			○ ³									○	○ ⁵
TCR 遺伝子導入 リンパ球 血中動態用採血 ⁵			○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫機能解析 用採血			○ ²					○		○		○	○
TCR 遺伝子導入 リンパ球の 腫瘍組織浸潤度、 MAGE-A4 発現検査			○ ³									○	○ ⁵
RCR ⁶				○ ⁸								○	○
LAM-PCR ⁶												○	○
採血量 (mL)	15	-	110	23	10	10	18	68	10	68	10	70	70
有害事象			←										→

*アフェレーシス実施日より約 40 日後 (遺伝子導入細胞製剤の調製・QC に要する日数により異なる)。

1. スクリーニング期間開始前 12 週間以内の成績の利用を可とする。
2. 治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする。
3. 治療期間開始前 7 日以内の成績の利用を可とする。
4. スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。
5. 必要に応じて実施。
6. 臨床研究終了後も 1 年に 1 回の頻度でサンプリングを実施。
7. TCR 遺伝子導入リンパ球投与前 (治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする)、投与 1 時間後、3 時間後、6 時間 (± 2 時間) 後、及び 12 時間 (± 2 時間) 後。
8. 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。



第一種使用規程承認申請書

平成 23 年 7 月 6 日

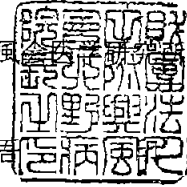
厚生労働大臣 細川 律夫 殿

環境大臣 江田 五月 殿

氏名 財団法人 田附興風
北野病院

申請者 病院長 藤井信吾

住所 大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号



第一種使用規程について承認を受けたいので、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第 4 条第 2 項（同法第 9 条第 4 項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の内容	治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の方法	治療施設の所在地 大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号 治療施設の名称 財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院 (1) MS-bPa 導入細胞は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に運搬し、施設内の施設可能な冷凍庫に保管する。 (2) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。 (3) MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理、0.5%以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。）を行った後、北野病院で定められた医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。 (4) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (5) 投与後 3 日まで、被験者を個室で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。 (6) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。 (7) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄

	を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (8) 個室における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室における管理を継続する。 (9) 個室における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記（5）から（8）までと同様の措置を執る。
--	---

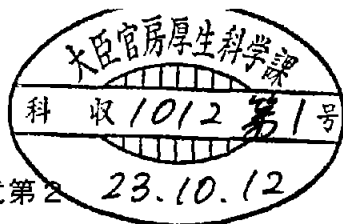
第 67 回 科学技術部会	資料 5
平成 23 年 11 月 9 日	

遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 岡山大学病院 】

課題名 : 前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究

○ 変更報告書 P. 1



別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成23年10月11日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野博史 (職印)

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

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3(REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた 遺伝子治療臨床研究	岡山大学病院新医療開発研究センター 教授 那 須 保 友

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号)

(初回申請年月日)

平成21年7月6日

研究の名称	前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3(REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成23年1月6日から最終症例の治療終了後5年間まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	
	氏 名	那 須 保 友 印	
実施の場所	所 在 地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名 称	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(泌尿器病態学分野)及び岡山大学病院	
	連 絡 先	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (電話番号 086-235-7287) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (泌尿器病態学分野)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	江 原 伸	岡山大学病院・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調製、ベクターの投与、臨床観察、基礎的効果判定
	渡 部 昌 実	岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授	ベクターの投与、臨床観察、分子生物学的解析
	賀 来 春 紀	岡山大学病院・新医療研究開発センター・講師	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察

柳 井 広 之	岡山大学病院・病理診断科・教授	病理組織学的解析
佐 々 木 克 己	岡山大学病院・泌尿器科・助教	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
佐 藤 威 文	北里大学医学部泌尿器科・講師	免疫学的解析
公 文 裕 巳	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・教授 岡山大学新医療創造支援本部長	研究の円滑な遂行のための包括的アドバイス
清 水 憲 二	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(分子遺伝学分野)・教授	組織内における REIC/Dkk-3 遺伝子の同定
山 田 雅 夫	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻(病原ウイルス学分野)・教授	ウイルスベクター力価の測定
中 山 睿 一	川崎医療福祉大学・教授	免疫学的解析
七 條 茂 樹	久留米大学医学部免疫学講座・准教授	C T L 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定
Timothy C. Thompson	テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター 臨床腫瘍科・教授	遺伝子治療臨床研究における全般的指導
Malcolm K. Brenner	ベイラー医科大学・小児科・教授・遺伝子・細胞治療センター所長	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
谷 本 竜 太	岡山大学病院・泌尿器科・助教	ウイルスベクター・遺伝子治療に関する情報の提供
Simon J. Hall	マウントサイナイ・医療センター・准教授(米国・ニューヨーク)	米国臨床研究に関する情報提供

	Crawford Brown	Eden Biodesign、 CEO (英国・リバプール)	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
	Marc Gaal	The SAFC Project Manager (米国・サンディエゴ)	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
	Richard Rpwenthal	Pacific-Link Consulting (米国・サンディエゴ)	米国臨床研究に関する情報提供
	塩 見 均	桃太郎源株式会社 代表取締役社長	アデノウイルスベクターの供与

審査委員会の開催状況 及び実施計画の変更を 適当と認める理由	別紙のとおり（末尾に添付）		
	審査委員会の長の職名	氏 名	
	岡山大学病院遺伝子治療臨 床研究審査委員会委員長	伊 達 勲	

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	本臨床研究は、 A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対し Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (以下: REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で投与した場合、 もしくは、 B) 外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを術前 neoadjuvant 療法として投与した場合に 1) 安全性の検討(最大耐量の推定)を行うことを本試験の主な目的とする(主要エンドポイント)。 2) 治療効果の観察(評価可能症例)を行い、治療効果判定を総合的に解析する(副次エンドポイント)。 3) 当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応を解析し、同治療効果の病理学的な評価を行う(副次エンドポイント) 特に B) に関しては外科的切除後の病理学的な評価も含む A) 遠隔転移の有無にかかわらず、内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で前立腺腫瘍内もしくは局所ないし遠隔転移(軟部組織を含む)病巣内に直接投与する。 また、 B) 外科的切除の適応があるが、術後再発の可能性が高いと考えられる、ハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、術前 neoadjuvant 療法として、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺腫瘍内へ投与後に通常の外科的切除を行う。 その際の質的、量的安全性を確認し、治療効果の判定、を行うとともに、腫瘍退縮や腫瘍マーカーの低下を期待する際の根拠となる、組織学的(外科的切除後の病理学的な評価も含む)、分子生物学的効果、ベクターの感染、mRNA レベル及びたんぱく質レベルでの REIC/Dkk-3 遺伝子の発現について総合的に解析することを目的とした第Ⅰ/Ⅱ相試験とする。 本臨床研究は米国ベ일러医科大学の遺伝子治療臨床研究プロトコールを参考に、同医科大学(現: テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター 臨床腫瘍科)の Timothy C. Thompson 博士等の研究協力者と岡山大学の研究者間で実施される共同研究であり、製造販売承認を目的とした治験ではない。本臨床研究に用いられる REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、(株)桃太郎源社が製造委託した、英国 Eden Biodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。	

対 象 疾 患	1. 対象疾患 本研究では病理組織学的に前立腺癌と診断され、 A) 内分泌療法で治療された患者のうち、経過中に腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA:Prostate Specific Antigen) を用いた生化学診断上、内分泌療法が無効と診断された症例、もしくは B) 外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌を対象とし、以下のカテゴリーに分類する。 A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌 ①. 内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌：(非転移症例) 外科的切除により根治不能な局所的に進行した前立腺癌症例で、内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌と診断され、かつ臨床的に遠隔転移を認めない患者。 ②. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：(有転移症例) 前立腺全摘出術の有無により、2 カテゴリーに分類する。 ②-1: <u>前立腺全摘出手術未施行例</u> 前立腺癌診断時、既に臨床的に遠隔転移を有し、外科的切除により根治不能な進行前立腺癌症例で内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断された患者。 ②-2: <u>前立腺全摘出手術施行例</u> 根治的前立腺全摘術後に局所ないし遠隔転移(軟部組織を含む)にて再発した前立腺癌症例で、内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断され、かつ再燃時に組織学的に転移が確認された患者。 B) ハイリスク初発限局性前立腺癌(未治療例) 遠隔転移を有さない限局性初発前立腺癌(未治療例)と診断され、外科的切除の適応があるが、術後再発のリスクが高いと判断された患者。具体的には、血清前立腺特異抗原値 (PSA)、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測(ノモグラム評価)において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例(総得点115点以上)
変 更 時 期	平成 23 年 9 月 17 日
変 更 内 容	本臨床研究に用いられる REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの製造先を英国 EdenBiodesign 社から英国 EdenBiodesign 社及び米国 SAFC 社に変更する。

変 更 理 由	本臨床研究は、当初英国 Eden Biodesign 社で作製された REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター（以下「ベクター」という。）を使用して開始された。この臨床用製剤は、英国 Eden Biodesign 社が作成し、当初の基準をクリアすることができた製剤であるが、ベクターの収量が必ずしも良くないことが作製後に判明し、結果として当初発注した製剤のみでは本遺伝子治療臨床研究を完遂することが不可能であるとわかった。同社に対し追加オーダーを行ったところ、同社の製造ラインの使用予定から、追加のベクターの納入は 1 年先以上になるとの返信があり、本臨床研究の遂行に支障をきたすこととなった。そのため、同等のベクターが製造可能である他の施設として米国 SAFC 社を選定し、本臨床研究遂行の為に今後は同社製のベクターを使用するという変更を、岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に申請するに到った。
今 後 の 研 究 計 画	申請時の計画に基づき、平成 23 年 10 月 1 日現在、治療 A 群においては 3 名、治療 B 群においては 9 名に治療を実施した。今後は患者に投与するベクターをこれまで使用してきた英国 Eden Biodesign 社製ロットから米国 SAFC 社製ロットに変更し、引き続き研究を実施する。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	現時点(平成 23 年 10 月 1 日)で、計 12 名の前立腺癌患者において REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた治療を実施し、重篤な副作用は認められず、当該治療の安全性が確認されている。また、一部の症例においては、一過性ではあるが前立腺癌の腫瘍マーカーである血中の前立腺特異抗原（PSA）の値の低下を認め、また、前立腺標本において抗癌免疫の活性化を示唆する組織学的所見が認められている。本臨床研究の終了後に、当該研究結果をまとめた上、公表することとしている。

別紙理由書

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が 研究計画の変更を適当と認める理由

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が、本遺伝子治療臨床研究実施計画の変更は適当であると認める理由は、次のとおりであります。

1. 審査の経過状況

岡山大学病院新医療研究開発センター・那須保友教授から、平成 23 年 9 月 7 日付けで岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という。）規定に基づき、「前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究（「以下本研究」という。）の変更申請書の提出があった。

平成 23 年 9 月 14 日に審査委員会を開催し、平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 14 年 3 月 27 日告示：平成 16 年 12 月 28 日全部改正：平成 20 年 12 月 1 日一部改正）に基づき、本研究の変更の内容について審査を行った。

審査委員会では、本研究の実施計画変更に関し、総括責任者である新医療研究開発センター那須教授ほか臨床研究者から詳細な説明を求めるとともに、審査委員の質疑に対する説明を求め、慎重に検討を行った。特に、英国 Eden Biodesign 社で製造した臨床用の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターが不足するに到った理由、またどのような経緯で米国 SAFC 社製の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターに変更されることになったのかという点について説明を求め、慎重に検討を行った。

2. 実施を適当と認める理由

審査委員会は、提出された本研究実施計画変更書、添付資料、当日のプレゼンテーション、質疑応答を基に慎重に審査した。その結果、平成 23 年 9 月に岡山大学で実施された効能試験により、英国 Eden Biodesign 社製と米国 SAFC 社製の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターがほぼ同等の効能を示したことにより、これらは同等の製剤であると判断した。また変更するに至った経緯についてもやむを得ないと判断し、今後の本研究遂行の為に SAFC 社製 REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを使用するという変更は適当であるとの合意に達し、研究計画の変更を承認した。

平成 23 年 10 月 11 日

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長

伊達



ヒト幹細胞臨床研究に関する実施施設からの報告について

【報告書】

○財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター

難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による
骨・血管再生治療

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書

平成 23 年 10 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神戸市中央区港島南町 2 - 2
	名称	(財) 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	センター長 鍋島 陽一

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
難治性骨折（偽関節）患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法	神戸大学医学部付属病院整形外科准教授 兼 先端医療センター病院 非常勤嘱託医師 黒田良祐

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成23年10月11日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長

職名・氏名

先端医療センター長 鍋島 陽一

印

研究責任者

所属 神戸大学医学部附属病院 兼 先端医療センター病院

職名・氏名 整形外科 准教授 兼 非常勤嘱託医師 黒田良祐

印

臨床研究の名称	難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法		
被験者識別コード	※ TR8-002	生年月日	※ 昭和46年 7月 17日
性別	※ 男 ☒ 女	診療区分	※ ☒ 入院 ・ 外来
※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要			
重大な事態と判断した理由	☐ 死亡 ☐ 死亡につながるおそれがある ☒ 入院または入院期間の延長 ☐ 障害 ☐ 障害につながるおそれがある ☐ 後世代における先天性の疾病又は異常 ☐ ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を 及ぼすおそれがある ☐ その他()		
重大な事態の概要			
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等		
平成22年2月15日	手術および細胞移植を施行。		
平成23年2月8日	移植後1年でのスクリーニング検査として、平成23年2月8日に兵庫県立淡路病院でパパニコロー検査を施行。		
平成23年2月18日	病理検査の結果、子宮頸癌疑いとの結果が判明。		
平成23年3月3日	兵庫県立淡路病院に入院。		
平成23年3月4日	同病院にて円錐切除術を施行。		
平成23年3月8日	同病院を退院。術後の経過は良好である。		
平成23年3月9日	手術標本の組織診断にて子宮頸部高度異形成と判明し、切除断端の悪性所見は陰性であった。		
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本臨床試験を今後継続して実施して差し支えない。		
原因の分析	本試験中に行ったCD34陽性細胞移植とG-CSFの投与が異型細胞の出現に関与した可能性を完全には否定できないが、動物実験では骨折部局所に移植したCD34陽性細胞が他の臓器に移行しないことが確認されており、本治療と今回の有害事象との関連性は極めて低いように思われる。		
研究機関長の指示	☐ 臨床研究を中止を命じた ☐ 臨床研究の休止を命じた ☐ その他の必要な措置を講じた ()		

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ☐ 実施計画書の写し
- ☒ 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- ☒ 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- ☒ 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- ☐ 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(様式自由)
- ☒ その他(資料内容: 研究責任者→独立データモニタリング委員会・委員長へSAE報告、継続の可否について審議依頼)
- ☒ その他(資料内容: 独立データモニタリング委員会・委員長→研究責任医師へ研究継続の審議結果報告)
- ☒ その他(資料内容: 独立データモニタリング委員会・委員長→先端医療センター・センター長へ審議結果報告)

厚生科学審議会科学技術部会委員名簿

氏 名	所 属
あいざわ ひでたか 相澤 英孝	一橋大学大学院国際企業戦略研究科教授
い べ としこ 井部 俊子	聖路加看護大学長
いまい みちこ 今井 通子	株式会社ル・ベルソー代表取締役
いわや つとむ 岩谷 力	国際医療福祉大学大学院副大学院長
かなざわ いちろう 金澤 一郎	国際医療福祉大学大学院長
かわごえ こう 川越 厚	クリニック川越院長
きりの たかあき 桐野 高明	独立行政法人国立国際医療研究センター理事長
さとう ひろし 佐藤 洋	独立行政法人国立環境研究所理事
すえまつ まこと 末松 誠	慶應義塾大学医学部長
たかすぎ のりひさ 高杉 敬久	社団法人日本医師会常任理事
◎ ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科教授
にしじま まさひろ 西島 正弘	昭和薬科大学特任教授
のむら ゆ み こ 野村 由美子	中日新聞社編集局整理部記者
はしもと のぶお 橋本 信夫	独立行政法人国立循環器病研究センター理事長
○ ひろはし せつお 廣橋 説雄	慶應義塾大学医学部特任教授
ふくい つぐや 福井 次矢	聖路加国際病院長
まのの さく 町野 朔	上智大学生命倫理研究所員
まつだ ゆずる 松田 譲	協和発酵キリン株式会社代表取締役社長
みなみ ひろこ 南 裕子	高知県立大学長
みやた みつる 宮田 満	日経BP社医療局主任編集委員
みやむら たつお 宮村 達男	元国立感染症研究所長
もちづき まさたか 望月 正隆	東京理科大学薬学部教授
もりしま はるひと 森島 治人	日本医用光学機器工業会長代行

厚生科学審議会関係規程等

○厚生科学審議会の構成について.....	P 1
○厚生労働省設置法（妙）.....	P 3
○厚生科学審議会令.....	P 4
○厚生科学審議会運営規程.....	P 6

厚生科学審議会の構成について

厚生科学審議会

[30名以内]厚生労働省設置法(平成11年7月16日法律第97号)により設置

感染症分科会

厚生科学審議会令(平成12年6月7日政令第283号)により設置

感染症部会

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する重要事項を処理すること。検疫法及び感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の規定により厚生科学審議会の権限に属された事項を処理すること。

結核部会

結核の予防及び結核の患者に対する医療に関する重要事項を処理すること。

予防接種部会

予防接種に関する重要事項を調査審議すること。

生活衛生適正化分科会

厚生科学審議会令(平成12年6月7日政令第283号)により設置

科学技術部会

疾病の予防及び治療に関する研究その他所掌事務に関する科学技術に関する重要事項を調査審議すること。

医療関係者部会

保健師、助産師、看護師、准看護師、理学療法士、作業療法士、あん摩マッサージ指圧師、はり師、きゅう師又は柔道整復師の学校又は養成所若しくは養成施設の指定又は認定に関する重要事項を調査審議すること。

疾病対策部会

特定の疾患(難病、アレルギー等)の疾病対策及び臓器移植対策に関する重要事項を調査審議すること。

地域保健健康増進栄養部会

地域保健の向上、国民の健康の増進、栄養の改善及び生活習慣病対策に関する重要事項を調査審議すること。

生活環境水道部会

建築物衛生その他生活衛生に係る生活環境に関する重要事項及び水道に関する重要事項を調査審議すること。

生殖補助医療部会

精子・卵子・胚の提供等による生殖補助医療に関する重要事項を調査審議すること。

健康危機管理部会

原因の明らかでない公衆衛生上重大な危害が生じ、又は生じるおそれがある緊急の事態への対処に関することとする。但し、他の分科会・部会に所掌に属するものを除く。

医薬品等制度改正検討部会

薬事肝炎検証検討委員会の最終提言を踏まえ、医薬品等の承認時及び販売後における安全対策の強化を図る等必要な医薬品等の制度改正について調査審議すること。

厚生科学審議会の構成について

厚生科学審議会

感染症分科会

感染症部会

——エイズ・性感染症ワーキンググループ

結核部会

予防接種部会

——ワクチン評価に関する小委員会

——日本脳炎に関する小委員会

生活衛生適正化分科会

科学技術部会

——遺伝子治療臨床研究作業委員会 —— 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会

〔がん、小児免疫不全疾患、冠動脈疾患、末梢性血管疾患
パーキンソン病、遺伝性疾患、網膜色素変性〕

——ヒト胚研究に関する専門委員会

——ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会

——ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

医療関係者部会

疾病対策部会

——臓器移植委員会

——クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会

——リウマチ・アレルギー対策委員会

——難病対策委員会

——造血幹細胞移植委員会

地域保健健康増進栄養部会

生活環境水道部会

——水質管理専門委員会

生殖補助医療部会

健康危機管理部会

医薬品等制度 改正検討部会

厚生労働省設置法（平成十一年七月十六日法律第九十七号）（抄）

（厚生科学審議会）

第八条 厚生科学審議会は、次に掲げる事務をつかさどる。

一 厚生労働大臣の諮問に応じて次に掲げる重要事項を調査審議すること。

イ 疾病の予防及び治療に関する研究その他所掌事務に関する科学技術に関する重要事項

ロ 公衆衛生に関する重要事項

二 前号ロに掲げる重要事項に関し、厚生労働大臣又は関係行政機関に意見を述べること。

三 厚生労働大臣又は文部科学大臣の諮問に応じて保健師、助産師、看護師、准看護師、理学療法士、作業療法士、あん摩マッサージ指圧師、はり師、きゅう師又は柔道整復師の学校又は養成所若しくは養成施設の指定又は認定に関する重要事項を調査審議すること。

四 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成十年法律第百十四号）、検疫法（昭和二十六年法律第二百一号）及び生活衛生関係営業の運営の適正化及び振興に関する法律の規定によりその権限に属させられた事項を処理すること。

2 前項に定めるもののほか、厚生科学審議会の組織、所掌事務及び委員その他の職員その他厚生科学審議会に関し必要な事項については、政令で定める。

厚生科学審議会令（平成十二年六月七政令第二百八十三号）

内閣は、厚生労働省設置法（平成十一年法律第九十七号）第八条第二項の規定に基づき、この政令を制定する。

（組織）

第一条 厚生科学審議会（以下「審議会」という。）は、委員三十人以上で組織する。

2 審議会に、特別の事項を調査審議させるため必要があるときは、臨時委員を置くことができる。

3 審議会に、専門の事項を調査させるため必要があるときは、専門委員を置くことができる。

（委員等の任命）

第二条 委員及び臨時委員は、学識経験のある者のうちから、厚生労働大臣が任命する。

2 専門委員は、当該専門の事項に関し学識経験のある者のうちから、厚生労働大臣が任命する。

（委員の任期等）

第三条 委員の任期は、二年とする。ただし、補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

2 委員は、再任されることができる。

3 臨時委員は、その者の任命に係る当該特別の事項に関する調査審議が終了したときは、解任されるものとする。

4 専門委員は、その者の任命に係る当該専門の事項に関する調査が終了したときは、解任されるものとする。

5 委員、臨時委員及び専門委員は、非常勤とする。

（会長）

第四条 審議会に会長を置き、委員の互選により選任する。

2 会長は、会務を総理し、審議会を代表する。

3 会長に事故があるときは、あらかじめその指名する委員が、その職

務を代理する。

（分科会）

第五条 審議会に、次の表の上欄に掲げる分科会を置き、これらの分科会の所掌事務は、審議会の所掌事務のうち、それぞれ同表の下欄に掲げるとおりとする。

名 称	所 掌 事 務
感染症分科会	一 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する重要事項を調査審議すること。 二 検疫法（昭和二十六年法律第二百一十号）及び感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成十年法律第百十四号）の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること。
生活衛生適正化分科会	一 生活衛生関係営業に関する重要事項を調査審議すること。 二 生活衛生関係営業の運営の適正化及び振興に関する法律（昭和三十二年法律第百六十四号）の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること。

2 前項の表の上欄に掲げる分科会に属すべき委員、臨時委員及び専門委員は、厚生労働大臣が指名する。

3 分科会に分科会長を置き、当該分科会に属する委員の互選により選任する。

4 分科会長は、当該分科会の事務を掌理する。

5 分科会長に事故があるときは、当該分科会に属する委員又は臨時委員のうちから分科会長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する。

6 審議会は、その定めるところにより、分科会の議決をもって審議会の議決とすることができる。

(部会)

第六条 審議会及び分科会は、その定めるところにより、部会を置くことができる。

2 部会に属すべき委員、臨時委員及び専門委員は、会長（分科会に置かれる部会にあつては、分科会長）が指名する。

3 部会に部会長を置き、当該部会に属する委員の互選により選任する。

4 部会長は、当該部会の事務を掌理する。

5 部会長に事故があるときは、当該部会に属する委員又は臨時委員のうちから部会長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する。

6 審議会（分科会に置かれる部会にあつては、分科会。以下この項において同じ。）は、その定めるところにより、部会の議決をもって審議会の議決とすることができる。

(議事)

第七条 審議会は、委員及び議事に関係のある臨時委員の過半数が出席しなければ、会議を開き、議決することができない。

2 審議会の議事は、委員及び議事に関係のある臨時委員で会議に出席したものの過半数で決し、可否同数のときは、会長の決するところによる。

3 前二項の規定は、分科会及び部会の議事に準用する。

(資料の提出等の要求)

第八条 審議会は、その所掌事務を遂行するため必要があると認めるときは、関係行政機関の長に対し、資料の提出、意見の表明、説明その他必要な協力を求めることができる。

(庶務)

第九条 審議会の庶務は、厚生労働省大臣官房厚生科学課において総括し、及び処理する。ただし、感染症分科会に係るものについては厚生労働省健康局結核感染症課において、生活衛生適正化分科会に係るものについては厚生労働省健康局生活衛生課において処理する。

(雑則)

第十条 この政令に定めるもののほか、議事の手続その他審議会の運営に關し必要な事項は、会長が審議会に諮って定める。

附 則

この政令は、内閣法の一部を改正する法律（平成十一年法律第八十八号）の施行の日（平成十三年一月六日）から施行する。

厚生科学審議会運営規程

(平成十三年一月一九日 厚生科学審議会決定)

厚生科学審議会令(平成十二年政令第二百八十三号)第十条の規定に基づき、この規程を制定する。

(会議)

第一条 厚生科学審議会(以下「審議会」という。)は、会長が招集する。

2 会長は、審議会を招集しようとするときは、あらかじめ、期日、場所及び議題を委員並びに議事に関係のある臨時委員及び専門委員に通知するものとする。

3 会長は、議長として審議会の議事を整理する。

(審議会の部会の設置)

第二条 会長は、必要があると認めるときは、審議会に諮って部会(分科会に置かれる部会を除く。以下本条から第四条までにおいて同じ。)を設置することができる。

2 会長は、必要があると認めるときは、二以上の部会を合同して調査審議させることができる。

(諮問の付議)

第三条 会長は、厚生労働大臣の諮問を受けたときは、当該諮問を分科会又は部会に付議することができる。

(分科会及び部会の議決)

第四条 分科会及び部会の議決は、会長の同意を得て、審議会の議決とすることができる。

(会議の公開)

第五条 審議会の会議は公開とする。ただし、公開することにより、個人情報保護に支障を及ぼすおそれがある場合又は知的財産権その他個人若しくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、会長は、会議を非公開とすることができる。

2 会長は、会議における秩序の維持のため、傍聴人の退場を命ずるなど必要な措置をとることができる。

(議事録)

第六条 審議会における議事は、次の事項を含め、議事録に記載するものとする。

- 一 会議の日時及び場所
- 二 出席した委員、臨時委員及び専門委員の氏名
- 三 議事となった事項

2 議事録は、公開とする。ただし、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合又は知的財産権その他個人若しくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、会長は、議事録の全部又は一部を非公開とすることができる。

3 前項の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合には、会長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開するものとする。

(分科会の部会の設置等)

第七条 分科会長は、必要があると認めるときは、分科会に諮って部会を設置することができる。

2 分科会長は、第三条の規定による付議を受けたときは、当該付議事項を前項の部会に付議することができる。

3 第一項の部会の議決は、分科会長の同意を得て、分科会の議決とすることができる。

4 分科会長は、必要があると認めるときは、二以上の部会を合同して調査審議させることができる。

(委員会の設置)

第八条 部長は、必要があると認めるときは、部会に諮って委員会を設置することができる。

(準用規定)

第九条 第一条、第五条及び第六条の規定は、分科会及び部会に準用する。この場合において、第一条、第五条及び第六条中「会長」とあるのは、分科会にあつては「分科会長」、部会にあつては「部長」と、第一条中「委員」とあるのは、分科会にあつては「当該分科会に属する委員」、部会にあつては「当該部会に属する委員」と読み替えるものとする。

(雑則)

第十条 この規程に定めるもののほか、審議会、分科会又は部会の運営に必要な事項は、それぞれ会長、分科会長又は部長が定める。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究実施計画の申請に関する 参考資料

- ヒト幹指針への適合性が承認され我が国で実施されているヒト幹細胞臨床研究の一覧 P1
- 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿 P3
- 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ ... P4
- ヒト幹細胞臨床研究に関する指針（改正後） P5
（平成22年厚生労働省告示第380号（平成22年11月1日全部改正））
- ヒト幹細胞臨床研究に関する指針（改正前） P22
（平成18年厚生労働省告示第425号）

ヒト幹指針への適合性が承認され我が国で実施されているヒト幹細胞臨床研究の一覧

2011年10月26日現在

番号	申請機関	研究機関の長	研究責任者	研究課題名	申請日	大臣意見	研究期間
1	大阪大学医学部	遠山 正弥	澤 芳樹	虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究	2007/3/5	2007/10/25	H23年10月まで
2	東海大学医学部	猪子 英俊	持田 謙治	自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板細胞を用いた椎間板再生研究	2007/4/13	2008/1/24	H23年1月まで
3	国立循環器病センター	橋本 信夫	成富 博章	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する臨床研究	2007/5/7	2007/10/25	H25年3月まで
4	京都大学医学部	内山 卓	戸口田 淳也	大腿骨頭無菌性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討	2007/6/1	2007/10/25	H23年3月まで
5	京都大学医学部	内山 卓	戸口田 淳也	月状骨無菌性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討	2007/6/1	2007/10/25	H23年3月まで
6	信州大学医学部附属病院	勝山 努	加藤 博之	若壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究	2007/10/1	2008/1/21	H24年1月まで
7	信州大学医学部附属病院	勝山 努	加藤 博之	若壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患摘出後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究	2007/10/1	2008/1/21	H24年1月まで
8	慶應義塾大学医学部	末松 誠	坪田 一男	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植	2008/1/16	2009/1/21	H23年1月まで
9	北野病院	山岡 義生	塚本 達雄	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2008/6/17	2009/5/1	H24年1月まで
10	札幌北極病院	笠井 正晴	堀江 卓	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2008/9/4	2008/5/1	H24年1月まで
11	湘南鎌倉総合病院	塩野 正喜	小林 修三	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2008/9/19	2009/5/1	H24年1月まで
12	虎の門病院	山口 徹	高市 憲明	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2008/9/19	2009/5/1	H24年1月まで
13	京都府立医科大学	山岸 久一	松原 弘明	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増殖因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討	2008/12/12	2009/9/10	H23年9月まで
14	(財)先端医療振興財団先端医療センター病院	西尾 利一	黒田 良祐	難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第I-II相試験	2008/12/18	2009/9/4	H24年3月まで
15	大阪大学医学部附属病院	林 紀夫	澤 芳樹	重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	2008/12/25	2009/7/30	H23年7月まで登録期間
16	松本歯科大学	森本 俊文	上松 隆司	ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立	2008/12/25	2009/9/10	H24年9月まで
17	東邦大学大森病院	山崎 純一	水入 苑生	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/3/11	2009/9/4	H24年1月まで
18	千葉東病院	山岸 文雄	岩下 力	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/3/31	2009/9/4	H24年1月まで
19	市立函館病院	古川 修身	森下 清文	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/4/20	2009/9/4	H24年1月まで
20	青森県立中央病院	吉田 茂昭	久保 恒明	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/4/28	2009/9/4	H24年1月まで
21	東京医科歯科大学医学部	大野 喜久郎	金子 英司	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/8/20	2010/2/25	H24年1月まで
22	(社)有隣厚生会東部病院	牧野 恒久	花田 明香	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/8/21	2010/2/25	H24年1月まで
23	(医)天神会新古賀病院	福山 尚哉	古賀 伸彦	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/8/24	2010/2/25	H24年1月まで
24	島根大学医学部	紫藤 治	織田 慎二	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/12/2	2010/2/25	H24年1月まで
25	奈良県立医科大学	吉岡 章	桐田 忠昭	顎骨嚢胞摘出後の骨欠損を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究	2009/8/31	2010/5/28	H27年5月まで
26	慶應義塾大学医学部	末松 誠	尾原 秀明	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2010/2/18	2010/5/28	H24年1月まで
27	財団法人住友病院	阪口 勝彦	松澤 佑次	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2010/3/8	2010/5/28	H24年1月まで

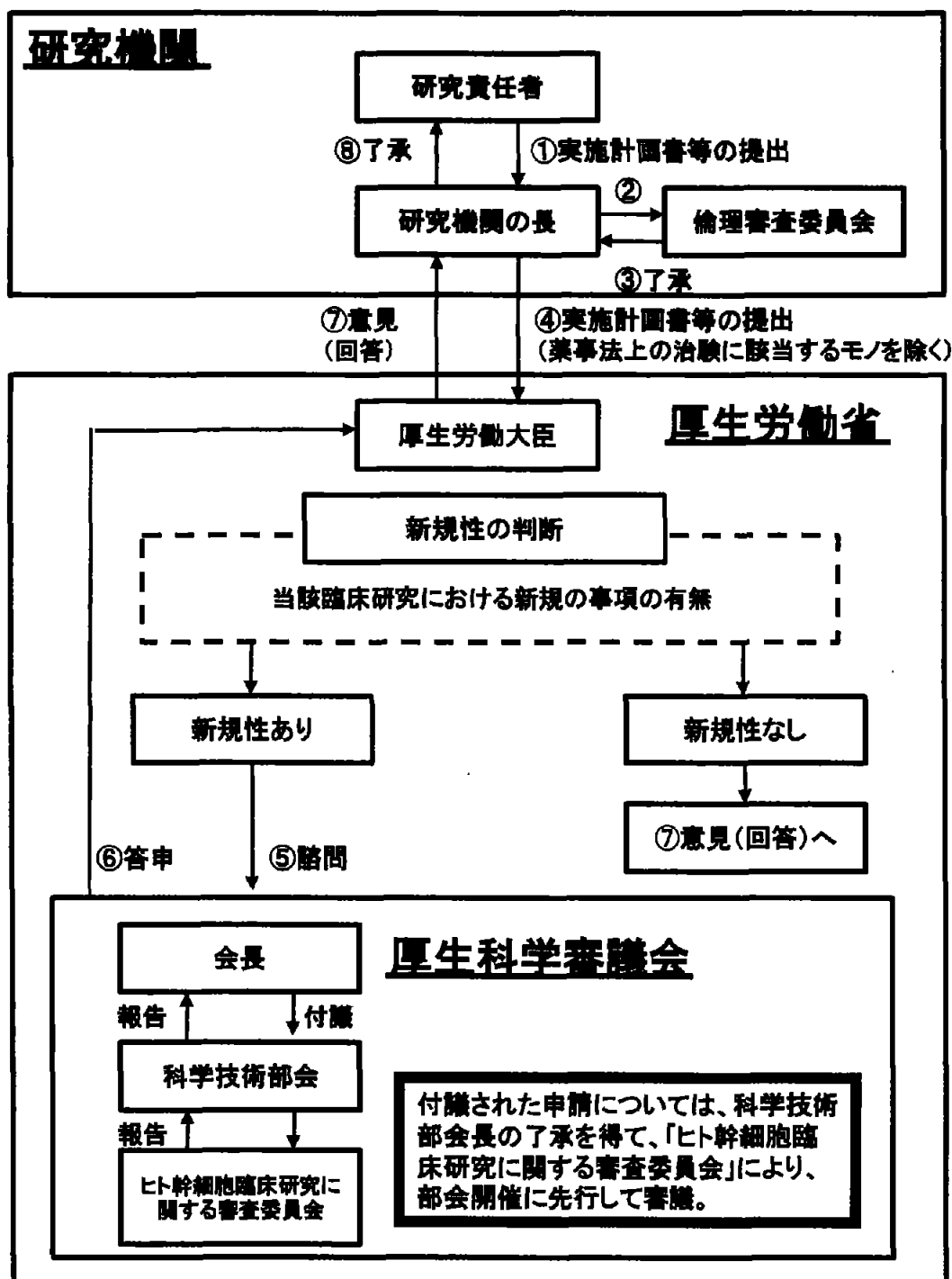
28	島根大学医学部附属病院	小林 祥泰	竹谷 健	重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植	2009/8/27	2010/6/10	H25年3月まで
29	名古屋大学医学部附属病院	松尾 清一	石黒 直樹	培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術	2010/2/15	2010/9/14	H25年3月まで
30	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	山下 俊一	錦戸 雅春	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2010/5/28	2010/9/14	H24年1月まで
31	岡山大学病院	森田 深	王 英正	機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法第Ⅰ相臨床試験	2010/5/13	2011/1/4	H25年1月まで
32	東京女子医科大学	宮崎 俊一	安藤 智博	自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建	2010/9/27	2011/1/4	H25年1月まで
33	独立行政法人国立国際医療研究センター	桐野 高明	岡 慎一	肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有用性に関する研究	2010/9/28	2011/1/4	H26年1月まで
34	大阪大学医学部附属病院	福澤 正洋	西田 幸二	角膜上皮幹細胞症候症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験	2010/10/12	2011/1/4	H26年1月まで
35	東北大学大学院医学系研究科	山本 雅之	布施 昇男	角膜上皮幹細胞症候症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験	2010/10/14	2011/1/4	H28年1月まで
36	名古屋大学医学部附属病院	松尾 清一	後藤 百万	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究	2009/8/11	2011/3/15	H25年3月まで
37	東京大学大学院医学系研究科	清水 孝雄	高戸 毅	口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発—アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨	2010/9/29	2011/3/15	H25年3月まで
38	東京大学医科学研究所附属病院	今井 浩三	各務 秀明	自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討(第Ⅰ、第Ⅱa相試験)	2010/10/1	2011/3/15	H27年3月まで
39	(財)先端医療振興財団先端医療センター病院	西尾 利一	川本 篤彦	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療	2010/12/28	2011/3/15	H25年5月まで
40	大阪大学大学院歯学研究科	米田 俊之	村上 伸也	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発	2010/10/28	2011/8/22	H26年4月まで
41	大阪大学医学部附属病院	福澤 正洋	森 正樹	消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用	2010/11/18	2011/8/22	H26年2月まで
42	大阪大学医学部附属病院	福澤 正洋	玉井 克人	表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究	2010/12/22	2011/8/22	H26年8月まで
43	徳島赤十字病院	日浅 芳一	阪田 章聖	末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	2009/8/24	2011/10/3	H26年10月まで
44	鳥取大学医学部附属病院	豊島 良太	中山 敏	自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討	2011/2/28	2011/10/3	H25年3月まで
45	東海大学医学部	今井 裕	佐藤 正人	細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究	2011/3/3	2011/10/3	H26年10月まで
46	(財)先端医療振興財団先端医療センター病院	鍋島 陽一	坂井 信幸	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究	2011/4/22	2011/10/3	H25年3月まで
47	(財)先端医療振興財団先端医療センター病院	鍋島 陽一	川本 篤彦	慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生治療	2011/6/28	2011/10/3	H26年9月まで

厚生科学審議会科学技術部会
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿

氏 名	所 属 ・ 役 職
青木 清	上智大学名誉教授
位田 隆一	京都大学大学院法学研究科教授
春日井 昇平	東京医科歯科大学インプラント・口腔再生医学教授
貴志 和生	慶應義塾大学医学部形成外科教授
木下 茂	京都府立医科大学眼科学教室教授
小島 至	群馬大学生体調節研究所所長
島崎 修次	杏林大学救急医学教室教授
高橋 政代	理化学研究所神戸研究所網膜再生医療研究チームチームリーダー
戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野教授
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授
中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門疾患再現研究分野特定 拠点教授
中村 耕三	国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局長
前川 平	京都大学医学部付属病院輸血部教授
松山 晃文	先端医療振興財団先端医療センター研究所睥島肝臓再生研究グル ープグループリーダー
水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学教授
湊口 信也	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病学教授
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

(敬称略)

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ



ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

平成18年7月3日
(平成22年11月1日全部改正)

厚生労働省

目次

前文

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 対象となるヒト幹細胞等
- 第6 基本原則
 - 1 倫理性の確保
 - 2 有効性及び安全性の確保
 - 3 品質等の確認
 - 4 インフォームド・コンセントの確保
 - 5 公衆衛生上の安全の配慮
 - 6 情報の公開
 - 7 個人情報の保護

第2章 研究の体制等

第1 研究の体制

- 1 すべての研究者等の基本的な責務
- 2 研究者の責務
- 3 研究責任者の責務等
- 4 総括責任者の責務等
- 5 研究機関の長の責務等
- 6 組織の代表者等の責務等
- 7 研究機関の基準
- 8 倫理審査委員会

第2 厚生労働大臣の意見等

- 1 厚生労働大臣の意見
- 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見
- 3 厚生労働大臣の調査

第3章 ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取

第1 提供者の人権保護

- 1 提供者の選定
- 2 インフォームド・コンセント
- 3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項
- 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
- 5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合
- 6 提供者が死亡している場合

- 7 提供者に移植又は投与を行う場合
- 第2 採取段階における安全対策等
 - 1 提供者の選択基準及び適格性
 - 2 採取作業の適切性の確保
 - 3 記録等
- 第4章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等
 - 第1 調製段階における安全対策等
 - 1 品質管理システム
 - 2 標準操作手順書
 - 3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ
 - 4 試薬等の受入試験検査
 - 5 最終調製物の試験検査
 - 6 微生物等による汚染の危険性の排除
 - 7 検疫、出荷及び配送
 - 8 調製工程に関する記録
 - 9 最新技術の反映
 - 第2 調製段階における管理体制等
- 第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与
 - 第1 被験者の人権保護
 - 1 被験者の選定
 - 2 インフォームド・コンセント
 - 3 被験者となるべき者に対する説明事項
 - 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
 - 第2 移植又は投与段階における安全対策等
 - 1 ヒト幹細胞等に関する情報管理
 - 2 被験者の試料及び記録等の保存
 - 3 被験者に関する情報の把握
- 第6章 雑則
 - 第1 見直し
 - 第2 施行期日
 - 第3 経過措置

前文

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、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、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）を平成18年7月に策定した。

その後、既存の幹細胞に係る臨床研究の進展が図られている中、新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（以下「iPS細胞」という。）や胚性幹細胞（以下「ES細胞」という。）等が開発され、現在、臨床応用のための基礎研究が精力的に実施されており、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されている。また、研究実施体制においても多様化が進んでいる。これら現在実施されている幹細胞に係る研究の成果等が広く疾病の治療法等として確立するためには、臨床研究の実施が必要不可欠である。

こうした状況を踏まえ、新たな幹細胞技術を用いたヒト幹細胞臨床研究に対応するとともに、一層の研究開発の推進を図るため、ヒト人工多能性幹細胞（以下「ヒトiPS細胞」という。）やヒト胚性幹細胞（以下「ヒトES細胞」という。）についても指針の対象とすることとした。また、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）の安全性、倫理性等の確保を図る観点から多様化する研究体制等について明確化した。

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して厳格な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないように、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。

第1章 総則

第1 目的

ヒト幹細胞臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、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、ヒト幹細胞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) ヒト幹細胞 自己複製能（自分と同じ能力を持った細胞を複製する能力をいう。以下同じ。）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力をいう。以下同じ。）を有するヒト細胞をいい、別に厚生労働省医政局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定するヒト体性幹細胞、ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む。

<細則>

- 1 ヒト体性幹細胞は、ヒトの身体の中に存在する幹細胞で、限定した分化能を保有するヒト細胞である。例えば、造血幹細胞（各種血液細胞に分化するものをいう。）、神経幹細胞（神経細胞又はグリア細胞等に分化するものをいう。）、間葉系幹細胞（骨、軟骨又は脂肪細胞等に分化するものをいう。）等が含まれる。この指針では体性幹細胞を含んだ組織（骨髄又は臍帯血等）を用いる臨床研究も含まれる。
- 2 ヒトES細胞は、受精卵を培養して得られる胚盤胞の内部細胞塊から樹立されたヒト細胞で、未分化な状態で自己複製能と多分化能を有する。
- 3 ヒトiPS細胞は、人工的に多能性を誘導されたヒト幹細胞であり、ヒトES細胞とほぼ同様の能力を持つ細胞である。一方、人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞（例えば、皮膚の線維芽細胞からiPS細胞を経ずに直接作製された神経幹細胞等）はiPS細胞とは呼ばないが、この指針に含まれる。

- (2) 研究者 ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。
- (3) 研究責任者 研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。
- (4) 総括責任者 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、研究者及び研究責任者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する研究責任者をいう。なお、総括責任者は、研究責任者のうちの一人でなければならない。
- (5) 研究者等 研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。
- (6) 研究機関 ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞又は採取時に既に

に分化しているヒト細胞（以下「ヒト分化細胞」という。）の採取又は調製を行う機関を含む。）をいう。

- (7) 倫理審査委員会 ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞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、ヒト幹細胞臨床研究を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。
- (8) 重大な事態 被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及びヒト幹細胞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。
- (9) 被験者 ヒト幹細胞臨床研究において移植又は投与の対象となる者をいう。
- (10) 提供者 ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞又はヒト分化細胞を提供する者をいう。
- (11) インフォームド・コンセント 被験者、提供者又は代諾者となるべき者が、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞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、被験者又は提供者となること及び第5に規定するヒト幹細胞等（以下「ヒト幹細胞等」という。）の取扱いについて、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。
- (12) 代諾者 被験者又は提供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。
- (13) 調製 ヒト幹細胞等に対して、最小限の操作、ヒト幹細胞等の人為的な増殖、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。

<細則>

最小限の操作とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍又は解凍等の当該細胞の本来の性質を改変しない操作をいう。

- (14) 調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞等を調製する機関をいう。
- (15) ロット 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞等の一群をいう。
- (16) 最終調製物 被験者に移植又は投与する最終的に調製されたヒト幹細胞等をいう。
- (17) 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。

なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人に関する情報となる。

- (18) 保有個人情報 研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。
- (19) 未成年者 満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがない者をいう。
- (20) 代理人 未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め(以下「開示等の求め」という。)をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

第3 適用範囲

- 1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞等を、疾病の治療を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- (1) 安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為
- (2) 薬事法(昭和35年法律第145号)における治療

- 2 この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において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ヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

<細則>

我が国の研究機関が日本国外において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、我が国の研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、研究機関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 被験者及び提供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研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

第4 対象疾患等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。
- 2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞(以下「新規のヒト幹細胞」という。)を用いる臨床研究については、次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。
- (1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL(生活の質)を著しく損なう疾患であること。
- (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
- (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

第5 対象となるヒト幹細胞等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究において被験者に移植又は投与されるヒト幹細胞等は、次に掲げる細胞等とする。
- (1) ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団
- (2) (1)を調製して得られた細胞及び血球
- <細則>
- ヒト胚の臨床利用に関する基準が定められるまではヒトES細胞を用いる臨床研究は実施しないこととする。
- (3) ヒト分化細胞を調製して得られた細胞及び血球(最小限の操作のみによる調製により得られたものは除く。)
- 2 ヒト胎児(死胎を含む。)から採取された幹細胞は、この指針の対象としない。

第6 基本原則

- 1 倫理性の確保
- 研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。
- 2 有効性及び安全性の確保
- ヒト幹細胞臨床研究は、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。
- 3 品質等の確認
- ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等は、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。
- 4 インフォームド・コンセントの確保
- ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、被験者及び提供者となるべき者(

代諾者を含む。第2章第1の1において同じ。)のインフォームド・コンセントを確保しなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者(以下「説明者」という。)は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

<細則>

4に規定する医師には、歯科医師を含む。

5 公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

6 情報の公開

ヒト幹細胞臨床研究は、第2章第1の3(8)に規定するデータベースに登録され、その情報は適切かつ正確に公開されるものとする。

7 個人情報の保護

- (1) 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化(必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。)を行った上で取り扱うものとする。なお、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) 研究者等及び倫理審査委員会の委員は、ヒト幹細胞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ものとする。その職を退いた後も、同様とする。

第2章 研究の体制等

第1 研究の体制

1 すべての研究者等の基本的な責務

- (1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守るとは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。
- (2) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。原則として、移植又は投与されるヒト幹細胞等は、動物実験等によってその有効性が十分期待され、かつ、その作用機序が可能な限り検討されていなければならない。さらに、新規のヒト幹

細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない。

<細則>

- (2)に規定する安全性に対する特別な配慮とは、例えば次に掲げる事項であり、常に技術の進歩を反映させるように努めなければならない。
 - (1) 有効性が期待されるヒト幹細胞以外の細胞の混入を避ける。
 - (2) 被験者に移植又は投与する細胞の特異性に対応した、個別の評価方法(ゲノム、エピゲノムの評価等)を定める。
 - (3) 造腫瘍性の懸念がある場合には、適切な動物実験に基づいてそれを否定することが求められる。

- (3) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者及び提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

<細則>

- 1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。
- 2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。

- (4) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって、環境又は被験者等への影響に十分な配慮をしなければならない。
- (5) 研究者等は、新規のヒト幹細胞を用いる臨床研究を実施する場合には、多領域の研究者等と十分な検証を行い、患者団体等の意見にも配慮しなければならない。
- (6) 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次に掲げるとおりとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。
- ② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。
- ③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合(④に規定する場合を除く。)には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

- ③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。
 - (1) 法令に基づく場合
 - (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき
 - (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合で

あつて、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であつて、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

- ④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合には、当該変更の内容について被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- ⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- ⑥ 偽りその他の不正の手段により個人情報を取得してはならない。
- ⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。
- ⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。
また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。
- ⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 法令に基づく場合
- (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であつて、本人の同意を得ることが困難であるとき。
- (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であつて、本人の同意を得ることが困難であるとき。
- (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であつて、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。

- (1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合
- (2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であつて、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報を利用する者の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、

又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

- ⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問合せへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

2 研究者の責務

- (1) 研究者は、ヒト幹細胞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なければならない。
- (2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。
- (3) 研究者は、研究責任者を補助し、ヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

3 研究責任者の責務等

- (1) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究について研究機関毎に1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。
 - ① ヒト幹細胞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>

研究責任者が十分な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幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

- ② ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。
- (2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。
- (3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握し、経過観察の方法及び対処方法を定めなければならない。

- (4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、被験者等の経済的事由をもって選定してはならない。
- (5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施し、継続し、又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ、当該臨床研究の実施計画を記載した書類(以下「実施計画書」という。)を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

1 (5)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。

2 (5)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。

(1) 研究機関が病院の場合は、病院長

(2) 研究機関が大学医学部の場合は、医学部長

(6) 研究責任者は、実施計画書に次に掲げる事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② 研究責任者及び研究者の氏名並びにヒト幹細胞臨床研究において果たす役割
- ③ 研究機関の名称及び所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤ 対象疾患及びその選定理由
- ⑥ 被験者等の選定基準
- ⑦ ヒト幹細胞等の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧ 安全性についての評価
- ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者又は提供者とするヒト幹細胞臨床研究にあつては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代替者の選定方針
- ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために必要な措置
- ⑰ 個人情報の保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）
- ⑱ その他必要な事項

<細則>

⑯に規定するその他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。

(1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法

(2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

(7) (6)の実施計画書には、次に掲げる資料を添付しなければならない。

- ① 研究責任者及び研究者の略歴及び研究業績
- ② 7に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の品質等に関する研究成果
- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ 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
- ⑦ その他必要な資料

(8) 研究責任者は、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（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医療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。）にヒト幹細胞臨床研究の実施計画を登録しなければならない。ただし、知的財産等の問題により当該臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、研究機関の長が許可した当該実施計画の内容については、この限りではない。

<細則>

- 1 研究機関の長等が研究責任者に代わって登録する場合が想定されるが、その場合、登録の責務は研究責任者にある。
- 2 他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、一の研究機関の研究責任者が、他の研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。その場合、当該臨床研究を行うすべての研究機関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。

(9) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

(9)に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。

(1) この指針についての理解

(2) ヒト幹細胞等に関する知識（ヒト幹細胞等の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）

(3) 調製されるヒト幹細胞等の安全な取扱いに関する知識及び技術

(4) 施設・装置に関する知識及び技術

(5) 調製工程の安全性に関する知識及び技術

(6) 事故発生時の措置に関する知識及び技術

(10) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い、適正に実施されていることを随時確認しなければならない。

(11) 研究責任者は、研究機関の長に対して、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、随時報告するものとし、少なくとも年1回、定期的に文書で報告しなければならない。

(12) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長及び総括責任者に対し、速やかに、その旨を報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関の長又は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又は暫定的な措置を講ずることができる。

(13) 研究責任者は、ヒト幹細胞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。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

1 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する

る国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。

2 研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究者等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。

- (14) 研究責任者は、研究機関の長又は総括責任者から指示があった場合には、適切かつ速やかに必要な措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長及び総括責任者に報告しなければならない。
- (15) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長及び総括責任者に提出しなければならない。
- (16) 研究責任者は、総括報告書に次に掲げる事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② ヒト幹細胞臨床研究の目的及び実施期間
- ③ 研究責任者及び研究者の氏名
- ④ 研究機関の名称及び所在地
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察
- ⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑧ その他必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

- (17) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長及び総括責任者に報告しなければならない。

<細則>

移植又は投与されたヒト幹細胞に由来する腫瘍の発生が懸念される場合には、長期の経過観察が求められる。

- (18) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。
- (19) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならない。
- (20) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次に掲げるとおりとする。
- ① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し、必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報を厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

- ② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託した保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対し、必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- ③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かななければならない。

- 一 ヒト幹細胞臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称
- 二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- (2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
- (3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき
- (4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問合せ先

- ④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 二 研究者等のヒト幹細胞臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、当該被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

- ⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成15年9月12日付け医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。

- ⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。

ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合等当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するために必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

- ⑦ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正等を求められた場合であって、その全部又は一部について、その措置を採る旨、その措置を採らない旨又はその措置と異なる措置を採る旨を決定したときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、当該被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

- ⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他の被験者等又は代理人の利便を考慮した措置を採らなければならない。

<細則>

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

- (21) 研究責任者は、(2)から(20)までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。
- (22) 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において総括責任者が総括する場合には、その他の研究責任者は、(8)

)に定める登録を総括責任者に依頼することができる。

4 総括責任者の責務等

- (1) 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、総括責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究につき1名とする。
- (2) 総括責任者は、研究責任者の責務を行うとともに、その他の研究責任者から依頼された3(8)に定めるヒト幹細胞臨床研究の実施計画の登録を代表して行うことができる。この場合には、当該臨床研究を行うすべての研究機関に関する情報も登録しなければならない。
- (3) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施し、継続し、又は変更するに当たり、3(5)に定める実施計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。
- (4) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究責任者に必要な指示を与えるとともに、適宜、教育及び研修を行わなければならない。
- (5) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長及びすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告しなければならない。また、総括責任者は、研究機関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又は暫定的な措置を講ずることができる。
- (6) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって、その他の必要な措置を講じなければならない。

5 研究機関の長の責務等

- (1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないように、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

- (2) 倫理審査委員会の設置

ヒト幹細胞臨床研究を実施する研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他のヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。

<細則>

(2)に規定する倫理審査委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会に適合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

- (3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、3 (5) 又は 4 (3) の規定により、ヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究について、その実施等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合には、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会に報告し、再度、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

(3) に規定する重大な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

(4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、3 (5) 又は 4 (3) の規定により、ヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合（以下「継続等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究について、その継続等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合には、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会に報告し、再度、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

1 (4) に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。

2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、当該臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。

3 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における

審査の状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会に提供しなければならない。

(5) 重大な事態における措置

① 研究機関の長は、3 (12) の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針について、速やかに、倫理審査委員会の意見を聴き、当該研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聴く前に、研究機関の長は、当該研究責任者に対し、中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。

② 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、3 (12) 又は 4 (5) の規定により重大な事態が報告された場合には、報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、①に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他のすべての研究機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知しなければならない。

なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で(6)から(12)までの責務を行わなければならない。

(6) 研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態等について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

(7) 倫理審査委員会への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究責任者から報告を受けた場合には、当該進行状況について、速やかに、倫理審査委員会に対し報告を行うこと。

② 8 (2) ② の規定により、倫理審査委員会から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合には、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会に対し報告を行うこと。

③ 研究責任者から総括報告書を受理した場合には、速やかに、その写しを倫理審査委員会に提出すること。

(8) 厚生労働大臣への報告等

① 研究機関の長は、3 (12) の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、次に掲げる事項を行わなければならない。

一 重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。

二 重大な事態について、倫理審査委員会の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置について指示を与えた上で、

倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に報告すること。

三 二の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。

(2) 研究機関の長は、研究責任者から総括報告書を受理した場合には、速やかに、その写しを厚生労働大臣に提出しなければならない。

(9) 研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講ずるよう、指示するものとする。

なお、倫理審査委員会からヒト幹細胞臨床研究を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

(10) 記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるよう、必要な体制を整えなければならない。

(11) 実施計画書等の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

(12) 研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

(13) 厚生労働大臣からの意見聴取等の委任

採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、総括責任者から(3)に定める申請を受け、又は(8)②に定める総括報告書を受理した研究機関の長は、その他の研究機関の長の委任を受けて、複数の研究機関を代表して、(3)の規定による厚生労働大臣からの意見聴取又は(8)②の規定による厚生労働大臣に対する総括報告書の写しの提出をすることができる。

6 組織の代表者等の責務等

(1) 個人情報の保護に関する責務

① 研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。

② 組織の代表者等は、個人情報の保護に係る措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

(2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織

的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3) 苦情及び問合せへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問合せに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問合せの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

(4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該通知又は開示の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

(5) 権限等の委任

組織の代表者等は、(2)から(4)までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

7 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第6に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

<細則>

採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究については、薬事法（昭和35年法律第145号）、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」（平成22年医政発0330第2号）等の関係規定を遵守した上で、適正に実施されなければならない。

(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。

② 提供者の人権の保護のための措置が採られていること。

③ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。

④ 倫理審査委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① 調製されるヒト幹細胞調製品の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び設備を有していること。

- ② ヒト幹細胞等の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ ヒト幹細胞等の取り扱いが起らないよう、設備上及び取扱い上の配慮がなされていること。
- ④ 倫理審査委員会が設置されていること。
- ⑤ 不適切な調製がなされないよう、調製に従事する研究者への教育及び訓練がなされていること。
- (3) ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関
ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
 - ① 医療機関であること。
 - ② 十分な臨床的観察及び検査並びにその結果とヒト幹細胞等の移植又は投与を関連付けた分析及び評価を実施する能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
 - ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、当該措置を講ずるために必要な機能を有する施設を備えていること。
 - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。
- 8 倫理審査委員会
 - (1) 倫理審査委員会は、次に掲げる要件を満たすものとする。
 - ① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等を含まないこと。
 - 一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
 - 二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医
 - 三 法律に関する専門家
 - 四 生命倫理に関する識見を有する者
 - ② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員が含まれること。
 - ③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。
 - ④ その構成、組織、運営及びヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続に関する規則が定められ、公表されていること。
 - (2) 倫理審査委員会は、次に掲げる業務を行うものとする。
 - ① 研究機関の長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、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
 - ② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

- ③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対し、研究機関の長から改善等の報告を受けた場合には、速やかに、これを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ④ 研究機関の長から5(5)に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合には、速やかに、原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ⑤ 必要と認める場合には、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。
- ⑥ 倫理審査委員会による審査の過程に関する記録を作成し、総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも10年間保存するとともに、個人情報、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いて、これを公表すること。

第2 厚生労働大臣の意見等

1 厚生労働大臣の意見

- (1) 厚生労働大臣は、第1の5(3)又は5(13)による研究機関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、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。
- (2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる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 倫理審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類
 - ③ 第1の8(1)④に規定する規則
- (3) 厚生労働大臣は、第1の5(3)又は5(13)に基づき意見を求められた場合には、当該臨床研究における新規の事項について、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 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第1の5(8)①に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

3 厚生労働大臣の調査

厚生労働大臣は、1(1)及び2の意見を述べる時その他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、1(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他の必要な調査を行うことができる。

第3章 ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取

第1 提供者の人権保護

1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者又は代諾者となるべき者に対し、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師とするが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあつては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とすることができる。

3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者又は代諾者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取により予測される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取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。
- ⑤ 提供者又は代諾者となるべき者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分は、この限りでないこと。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等であり、倫理審査委員会の了承を得た上で適切な補償がなされること。

- ⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- ⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセント

を与えることが困難な者からヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

- ② 代諾者は、提供者となるべき者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り、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。

5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合には、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取の目的を優先して、手術等の治療方針を変更してはならない。

6 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞又はヒト分化細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞を採取することができるのは、当該提供者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

6に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取のための手術を行うことができる。

第2 採取段階における安全対策等

1 提供者の選択基準及び適格性

- (1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うものとする。特にB型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人T細胞白血病及びパルボウイルスB19感染症については、問診及び検査（血清学的試験、核酸増幅法等を含む。）により感染が否定されなければならない。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については、必要に応じて、検査により感染が否定されなければならない。

<細則>

自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点からHBV、HCV又はHIV等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

- (2) 研究者等は、次に掲げるものについては、既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断しなければならない。
 - ① 梅毒トレポネマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
 - ② 敗血症及びその疑い
 - ③ 悪性腫瘍
 - ④ 重篤な代謝内分泌疾患
 - ⑤ 膠原病及び血液疾患
 - ⑥ 肝疾患
 - ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症
 - (3) 検査方法及び検査項目については、その時点で最も適切とされる方法及び項目を選定するものとする。なお、当該検査方法及び検査項目については、感染症等に関する新たな知見及び科学技術の進歩を踏まえ、随時見直しを行うものとする。
 - (4) 研究者等は、提供者のスクリーニングに当たっては、検査方法、検査項目等に応じて、ウィンドウ・ペリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施するものとする。
- #### 2 採取作業の適切性の確保
- (1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。また、必要に応じて、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞に対して微生物等の汚染及び存在に関する適切な検査を行い、汚染及び存在を否定するものとする。検査方法及び検査項目については、感染症に関する新たな知見及び科学技術の進歩にかんがみ、随時見直しを行うものとする。
 - (2) 研究者等は、提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。
- #### 3 記録等
- (1) 研究者等は、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の実施内容、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞の検査内容等についての記録を作成するものとする。

なお、当該記録は、採取を行った研究機関及び採取年月日が確認できるものでなければならない。
 - (2) 当該記録には、ヒト幹細胞臨床研究に係る倫理審査委員会の議事録及びイ

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を添付しなければならない。

- (3) (1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。
- (4) 研究責任者は、必要に応じて、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする。

なお、ヒト幹細胞調製物の調製の成否の確認及び投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞又はヒト分化細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間保存しなければならない。

第4章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等

第1 調製段階における安全対策等

1 品質管理システム

- (1) ヒト幹細胞等又は最終調製物を取り扱う調製機関は、当該ヒト幹細胞等又は最終調製物の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築しなければならない。
- (2) ヒト幹細胞等の調製に当たって、原料の受入れ、調製処理、中間段階の調製物、最終調製物等の保管等の作業に必要な施設及び設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていなければならない。ただし、手術室等、研究目的にかなう清浄度が保たれた区域において、例えば、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、直ちに提供者に移植又は投与されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。
- (3) 調製機関は、ヒト幹細胞等の調製に当たり、ヒト幹細胞等を扱う作業区域及び器材について無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つよう努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
- (4) 研究者等は、調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞等を同一培養装置内で同時期に扱わないこと、また、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採らないこと等により、取り違いや微生物等の伝播の危険性を避けなければならない。

2 標準操作手順書

研究者等は、調製工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成するものとする。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ、予備的操作等により、評価や検証を実施するものとする。なお、事故等の緊急時の作業手順についても確立しておくものとする。

3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ

研究者等は、原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞を受け入れる際には、第3章第2の3(1)に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認しなければならない。

4 試薬等の受入試験検査

研究者等は、調製工程において使用される試薬については、使用目的にかなう品質基準を設け、受入試験検査を実施するものとする。

5 最終調製物の試験検査

(1) 研究者等は、最終調製物に関して、ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の特性を明らかにするための試験を行うものとする。この試験の結果に基づいて、当該臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。また、調製工程中のヒト幹細胞等についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。

(2) 最終調製物の品質管理の試験として、例えば、次に掲げるような項目について実施するものとする。なお、これらの試験項目はあくまで例示であり、一律に必要とされるものではなく、ヒト幹細胞等の特性、研究目的、科学的知見等に応じて、必要な試験項目を設定するものとする。規格値（判定基準）は、研究初期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。

- ① 回収率及び生存率
- ② 確認試験
- ③ 細胞の純度試験
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

<細則>

⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。

⑦ エンドトキシン試験

<細則>

⑦に規定する試験については日本薬局方を参考にした規格値を設定するものとする。

- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合性試験

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料（マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバ

ー、ビーズ等）がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにするものとする。

6 微生物等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞等の由来、特性及び調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、微生物等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2) 調製の目的にかなう培地又は試薬の使用等の調製工程における汚染防止
- (3) 調製の各段階における必要性に応じた試験及び検査
- (4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

7 検査、出荷及び配送

研究者等は、運搬の際には、ヒト幹細胞等の品質を保つために、温度管理その他の必要な措置を講ずるものとする。

8 調製工程に関する記録

- (1) 研究者等は、調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成するものとする。
- (2) 研究者等は、ロットごとに、第3章第2の3(1)に掲げる記録、(1)の調製記録、試験及び検査記録並びに運搬記録が確認できるようにするものとする。
- (3) 研究者等は、(2)に掲げる記録については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

9 最新技術の反映

研究者等は、調製工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させるものとする。

第2 調製段階における管理体制等

1 研究責任者は、調製作業の開始前に、研究者に対しこの指針について熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を定期的に行うものとする。

- (1) 幹細胞に関する知識
- (2) 調製に用いるヒト幹細胞等の安全な取扱いに関する知識及び技術
- (3) 設備及び装置に関する知識及び技術
- (4) 調製工程の安全性に関する知識及び技術
- (5) 事故発生時の措置に関する知識及び技術

2 調製機関の研究責任者は、研究者に対し定期健康診断を行い、ヒト幹細胞等を取り扱うのに不適当な者を調製作業に従事させてはならない。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取又はヒト幹細胞等の調製を実施する直前に、ヒト幹細胞等に対して感染及び汚染の可能性のある微生物等の取扱いに従事した者並びにヒト幹細胞等の安全性及び純度に望ましくない

影響を与える可能性のある者の作業区域への入室を禁止しなければならない。

- 4 調製機関の研究責任者は、ヒト幹細胞等の調製に当たって、あらかじめ、作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討するものとする。
- 5 調製機関の研究責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに、研究者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずるものとする。
- 6 研究者に対する健康診断の実施並びに血清の採取及び保存に当たっては、個人情報保護等、研究者の人権に配慮するものとする。

第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与

第1 被験者の人権保護

1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞等を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来の研究成果を含む。）
- ④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びに当該治療法との比較
- ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞等の移植又は投与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く、従来の治療が継続されること。
- ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞等の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑦ 健康被害の補償のために必要な措置
- ⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞等の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞等の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、被験者となるべき者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り、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。

第2 移植又は投与段階における安全対策等

1 ヒト幹細胞等に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞等に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合においては、その危険性について十分に把握し、必要に応じてウイルス等の感染因子に対する検査を実施するものとする。

2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者が将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、当該被験者にヒト幹細胞等を移植又は投与する前の血清等の試料及びヒト幹細胞等を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

<細則>

2に規定する最終調製物がヒト細胞以外の原材料との複合体の場合には、最終段階のヒト幹細胞等を適切な期間保存すること。

3 被験者に関する情報の把握

- (1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合にあっては、当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合にあっては、被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置を採るものとする。

<細則>

- (1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞等の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。
- (2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、あらかじめ、研究者等に対して必要な指示をしておくものとする。

第6章 雑則

第1 見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。

第2 施行期日

この指針は、平成22年11月1日から施行する。

第3 経過措置

この指針が施行される前に着手したヒト幹細胞臨床研究については、なお従前の例による。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

平成18年7月3日

厚生労働省

目次

第1章 総則	1
第1 目的	1
第2 用語の定義	1
第3 適用範囲	2
第4 対象疾患等	3
第5 基本原則	4
1 有効性及び安全性の確保	4
2 倫理性の確保	4
3 被験者等のインフォームド・コンセントの確保	4
4 品質等の確認	4
5 公衆衛生上の安全の配慮	4
6 情報の公開	4
7 個人情報の保護	4
第2章 研究の体制等	5
第1 研究の体制	5
1 すべての研究者等の基本的な責務	5
2 研究者の責務	7
3 研究責任者の責務	7
4 研究機関の長の責務	12
5 組織の代表者等の責務	15
6 研究機関の基準	15
7 倫理審査委員会等	16
第2 厚生労働大臣の意見等	17
1 厚生労働大臣の意見	17
2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見	18
3 厚生労働大臣の調査	18
第3章 ヒト幹細胞の採取	18
第1 提供者の人権保護	18
1 提供者の選定	18
2 インフォームド・コンセント	18
3 提供者となるべき者に対する説明事項	18
4 代諾者からのインフォームド・コンセント	19
5 提供者が死亡している場合	19
6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合	19
7 提供者に移植又は投与を行う場合	19
第2 採取段階における安全対策等	19
第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等	20

1	品質管理システム	20
2	細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除	20
3	その他	21
第5章	ヒト幹細胞の移植又は投与	21
第1	被験者の人権保護	21
1	被験者の選定	21
2	インフォームド・コンセント	21
3	被験者となるべき者に対する説明事項	21
4	代諾者からのインフォームド・コンセント	22
第2	移植又は投与段階における安全対策等	22
1	ヒト幹細胞に関する情報管理	22
2	被験者の試料及び記録等の保存	22
3	被験者に関する情報の把握	22
第6章	雑則	23
第1	見直し	23
第2	施行期日	23

第1章 総則

第1 目的

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞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、ヒト幹細胞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、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

(1) ヒト幹細胞 ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、別に厚生労働省健康局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定する細胞をいう。ただし、ヒトES細胞及びこれに由来する細胞を除く。

<細則>

(1)に規定する細則に規定する細胞は、組織幹細胞（例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む）、角質幹細胞、皮膚幹細胞、毛細胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

(2) 研究者 ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。

(3) 研究責任者 研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。

(4) 研究者等 研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。

(5) 研究機関 ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞の採取又は調製を行う機関を含む。）をいう。

(6) 倫理審査委員会 ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞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、ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。

(7) 重大な事態 被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及びヒト幹細胞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。

- (8) 被験者 ヒト幹細胞臨床研究において投与又は移植の対象となる者をいう。
 - (9) 提供者 ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞を提供する者をいう。
 - (10) インフォームド・コンセント 研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞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、方法を理解し、自由意思に基づいて、被験者又は提供者となること及びヒト幹細胞の取扱いについて、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。
 - (11) 代諾者 被験者又は提供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ものをいう。
 - (12) 調製 提供者から採取されたヒト幹細胞を被験者に移植又は投与するために加工することをいう。
 - (13) 調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞を調製する機関をいう。
 - (14) ロット 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞の一群をいう。
 - (15) 最終調製物 被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞をいう。
 - (16) 個人情報 生存する個人に関する情報であつて、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。
- なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人の情報となる。
- (17) 保有個人情報 研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であつて、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。
 - (18) 未成年者 満20歳未満の者であつて、婚姻をしたことがないものをいう。
 - (19) 代理人 未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め（以下「開示等の求め」という。）をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

第3 適用範囲

- 1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであつて、ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

<細則>

ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法（昭和35年法律第145号）における治療以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合が考えられ、これに対してはこの指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

① 診断又は治療のみを目的とした医療行為

<細則>

①に規定する医療行為は、安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為を指す。

② 胎児（死胎を含む。）から採取されたヒト幹細胞を用いる臨床研究

- 2 この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において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ヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

<細則>

- 1 この指針が施行される前にすでに着手され、現在実施中のヒト幹細胞臨床研究については、この指針は適用しないが、できる限り、この指針に沿って適正に実施しなければならない。
- 2 我が国の研究機関が日本国外において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つて、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、我が国の研究機関の倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会の審査を受け、研究機関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 被験者及び提供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研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

第4 対象疾患等

ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。

- (1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾

患であること。

- (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
- (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

第5 基本原則

1 有効性及び安全性の確保

ヒト幹細胞臨床研究は、十分な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 倫理性的の確保

研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。

3 被験者等のインフォームド・コンセントの確保

ヒト幹細胞臨床研究は、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者（以下「説明者」という。）は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

<細則>

3に規定する医師には、歯科医師を含む。

4 品質等の確認

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、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。

5 公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

6 情報の公開

研究機関の長は、計画又は実施しているヒト幹細胞臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

7 個人情報の保護

- (1) 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化（必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。）を行った上で取り扱うものとする。なお、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) 研究者等、倫理審査委員会の委員及び倫理審査委員会に準ずる委員会の委員は、ヒト幹細胞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ものとする。その職を退いた後も同様とする。

第2章 研究の体制等

第1 研究の体制

1 すべての研究者等の基本的な責務

- (1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守るとは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。
- (2) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者又は提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

<細則>

- 1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。
- 2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。
- (3) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。
- (4) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって十分な配慮をしなければならない。
- (5) 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。
 - ① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。
 - ② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。
 - ③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 法令に基づく場合
- (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知又は公表しなければならない。

⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。

⑥ 偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならない。

⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

また、死者の person としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 法令に基づく場合

(2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。

(1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合

(2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当

該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報を利用する者の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問い合わせへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

2 研究者の責務

(1) 研究者は、ヒト幹細胞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なければならない。

(2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。

(3) 研究者は、研究責任者を補助しヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

3 研究責任者の責務

(1) 研究責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究について1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。

① ヒト幹細胞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>

研究責任者が十分な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幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

② ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。

③ (2)から(4)までに掲げる業務を的確に実施できる者であること。

(2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。

(3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握しておかなければならない。

(4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、当該者の経済的事由をもって選定してはならない。

(5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施、継続又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ当該臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

- 1 (5)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。
- 2 (5)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。
 - (1) 研究機関が病院の場合は、病院長
 - (2) 研究機関が大学医学部の場合は、医学部長
- 6 研究責任者は、実施計画書に次の事項を記載しなければならない。
 - ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
 - ② 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割
 - ③ 研究機関の名称及びその所在地
 - ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
 - ⑤ 対象疾患及びその選定理由
 - ⑥ 被験者等の選定基準
 - ⑦ ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
 - ⑧ 安全性についての評価
 - ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
 - ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
 - ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
 - ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
 - ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とするヒト幹細胞臨床研究にあつては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
 - ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
 - ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
 - ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。）
 - ⑰ 個人情報保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）
 - ⑱ その他必要な事項

<細則>

- ⑯に規定するその他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。
 - (1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法
 - (2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項
- 7 (6)の実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。
 - ① 研究者の略歴及び研究業績
 - ② 6に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
 - ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果

- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ 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
- ⑦ その他必要な資料
- 8 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

- ⑧に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。
 - (1) この指針についての理解
 - (2) ヒト幹細胞に関する知識（ヒト幹細胞の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）
 - (3) 調製されるヒト幹細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
 - (4) 施設・装置に関する知識及び技術
 - (5) 調製工程の安全性に関する知識及び技術
 - (6) 事故発生時の措置に関する知識及び技術
- 9 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い適正に実施されていることを随時確認しなければならない。
- 10 研究責任者は、研究機関の長に対して、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、随時報告するものとし、また、少なくとも1年に1回、定期的に文書で報告しなければならない。
- 11 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長に対し、速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関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。
- 12 研究責任者は、ヒト幹細胞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。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

- 1 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。
- 2 研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究者等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。
- 3 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。
- 13 研究責任者は、研究機関の長から指示があった場合には、適切かつ速やかに措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長に報告しなければならない。

ない。

(10) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長に提出しなければならない。

(11) 研究責任者は、総括報告書に次の事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② ヒト幹細胞臨床研究の目的及びその実施期間
- ③ 研究責任者及びその他の研究者の氏名
- ④ 研究機関の名称及びその所在地
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察
- ⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑧ その他必要な事項

<細則>

③に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

(10) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長に報告しなければならない。

(11) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。

(12) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならない。

(13) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

- ① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報を厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

- ② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託された保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- ③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。

一 当該臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称

二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- (2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
- (3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- (4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問い合わせ先

④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 二 研究者等の当該臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- 三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成15年9月12日付け医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。

⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正、追加又は削除、利

用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。

ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合など当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

- ⑦ 被験者等又は代理人からの保有個人情報の内容の訂正等の求めの全部又は一部について、その措置をとる旨、その措置をとらない旨又はその措置と異なる措置をとる旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。
- ⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報を特定するに足る事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者等又は代理人の利便を考慮した措置をとらなければならない。

<細則>

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

⑩ 研究責任者は、②から⑨までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。

4 研究機関の長の責務

(1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないよう、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

(2) 倫理審査委員会等の設置

ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他ヒト幹細胞臨床研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。また、ヒト幹細胞の採取を行う研究機関又は調製機関の長にあっては、倫理審査委員会に準ずる委員会を設置しなければならない。

<細則>

②に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会に直

合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

(3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、③(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会（以下「倫理審査委員会等」という。）の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その実施等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

③に規定する重大な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

(4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、③(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合（以下「継続等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その継続等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

1 ③に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。

2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、当該

臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会等の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。

- 3 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会等の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における審査の状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会等に提供しなければならない。

(5) 重大な事態における措置

研究機関の長は、3(1)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。

(6) 研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態及び総括報告について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

(7) 倫理審査委員会等への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、研究責任者から報告を受けた場合、速やかに倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。
- ② 7(2)の規定により、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。
- ③ 研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに倫理審査委員会等に提出すること。

(8) 厚生労働大臣への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究における重大な事態について、倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告すること。
- ② 研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。

(9) 研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。

なお、倫理審査委員会等から当該臨床研究を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

(10) 記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるよう、必要な体制を整えなければならない。

(11) 実施計画書等の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

(12) 研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

5 組織の代表者等の責務

(1) 個人情報の保護に関する責務

- ① 研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。
- ② 組織の代表者等は、個人情報の保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

(2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3) 苦情及び問い合わせへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問い合わせに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問い合わせを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問い合わせの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

(4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

(5) 権限等の委任

組織の代表者等は、(2)から(4)までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

6 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第5に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければなら

らない。

(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあつては、医療機関であること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 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項に求められる水準に達していること。
- ② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ④ 7に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

7 倫理審査委員会等

(1) 倫理審査委員会等は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等は含まれないこと。
 - 一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
 - 二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医
 - 三 法律に関する専門家
 - 四 生命倫理に関する識見を有する者
- ② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員を含むこと。
- ③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。

④ その構成、組織及び運営その他ヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続に関する規則が定められ、公表されていること。

(2) 倫理審査委員会等は、次の業務を行うものとする。

- ① 研究機関の長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、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対する研究機関の長からの改善等の報告を受けた場合、速やかにこれを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ④ 研究機関の長から4⑤に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合、速やかにこの原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ⑤ 必要と認める場合は、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。
- ⑥ 倫理審査委員会等による審査の過程は、記録を作成し、これを総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも10年間保存するとともに、個人情報、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表すること。

第2 厚生労働大臣の意見等

1 厚生労働大臣の意見

- (1) 厚生労働大臣は、第1の4③による研究機関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、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。
- (2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる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 倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類
 - ③ 第1の7①④に規定する規則
- (3) 厚生労働大臣は、第1の4③に基づき意見を求められた場合、当該臨床研究が次に掲げる要件のいずれかに該当すると判断するときは、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。
 - ① 新規のヒト幹細胞又は移植若しくは投与方法を用いているとき。
 - ② 過去にヒト幹細胞臨床研究の対象となつたことがない新規の疾患を対象

としているとき。

③ その他厚生労働大臣が必要と認めるとき。

2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第1の4(8)①に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

3 厚生労働大臣の調査

厚生労働大臣は、1(1)及び2の意見を述べるときその他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、1(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他必要な調査を行うことができる。

第3章 ヒト幹細胞の採取

第1 提供者の人権保護

1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者としてすることができる。

3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞の採取により予期される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること及びヒト幹細胞の採取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。
- ⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者からヒト幹細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、提供者となるべき者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り、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

5 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

5に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

6 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞の採取のための手術を行うことができる。

第2 採取段階における安全対策等

採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保につい

て」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等

1 品質管理システム

- (1) 調製機関は、ヒト幹細胞の調製に当たり、ヒト幹細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
- (2) 研究者等は、調製工程において、取違え又は細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、複数の提供者からのヒト幹細胞を同時に同一区域内で扱ってはならない。

<細則>

④に規定する区域は、一つの調製工程を行う作業空間とする。

2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞の特性に応じて次に掲げる方を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1) 原料となるヒト幹細胞の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2) 調製工程における汚染防止
- (3) 調製の各段階での試験及び検査
- (4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去の導入
- (5) 異種移植及び血清の取扱いに関する記載

<細則>

培養に用いる血清は、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。(ただし自家血清を除く。)血清使用が避けられない場合には、次に掲げる点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入及び伝播を防止すること。なお、血清成分については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)及び「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)に準じて対応すること。

- (1) 由来を明確にする。
- (2) 牛海綿状脳症の発生が確認された地域からの血清を避ける等、感染症リスクの低減に努める。
- (3) 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用する。
- (4) 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌、ウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理、UV処理等と組み合わせて行う。
- (5) 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニ

ター、異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管する。

3 その他

その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与

第1 被験者の人権保護

1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者(代諾者を含む。3において同じ。)に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険(従来研究成果を含む。)
- ④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較
- ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与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く、また従来の治療が継続されること。
- ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑦ 健康被害に対する補償の有無(ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。)
- ⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用

を含む。

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、被験者となるべき者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り、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

第2 移植又は投与段階における安全対策等

1 ヒト幹細胞に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用し、て培養を実施する場合においては、その危険性について十分に把握しなければならない。

2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、ヒト幹細胞を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者にヒト幹細胞を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

3 被験者に関する情報の把握

- (1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。
- (2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、研究者等に対してあらかじめ指示しておくものとする。

<細則>

- (1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞の内容、識別コード、

調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

第6章 雑則

第1 見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

第2 施行期日

この指針は、平成18年9月1日から施行する。

遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する参考資料

- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧 P1
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ P3
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針
（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号） P4
- 遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧 P13
- 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の概要 P15
- 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等（参照条文） P17
- 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の概要及び遺伝子治療臨床研究に関する指針との関係 P21

我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究一覧

平成23年11月1日 現在

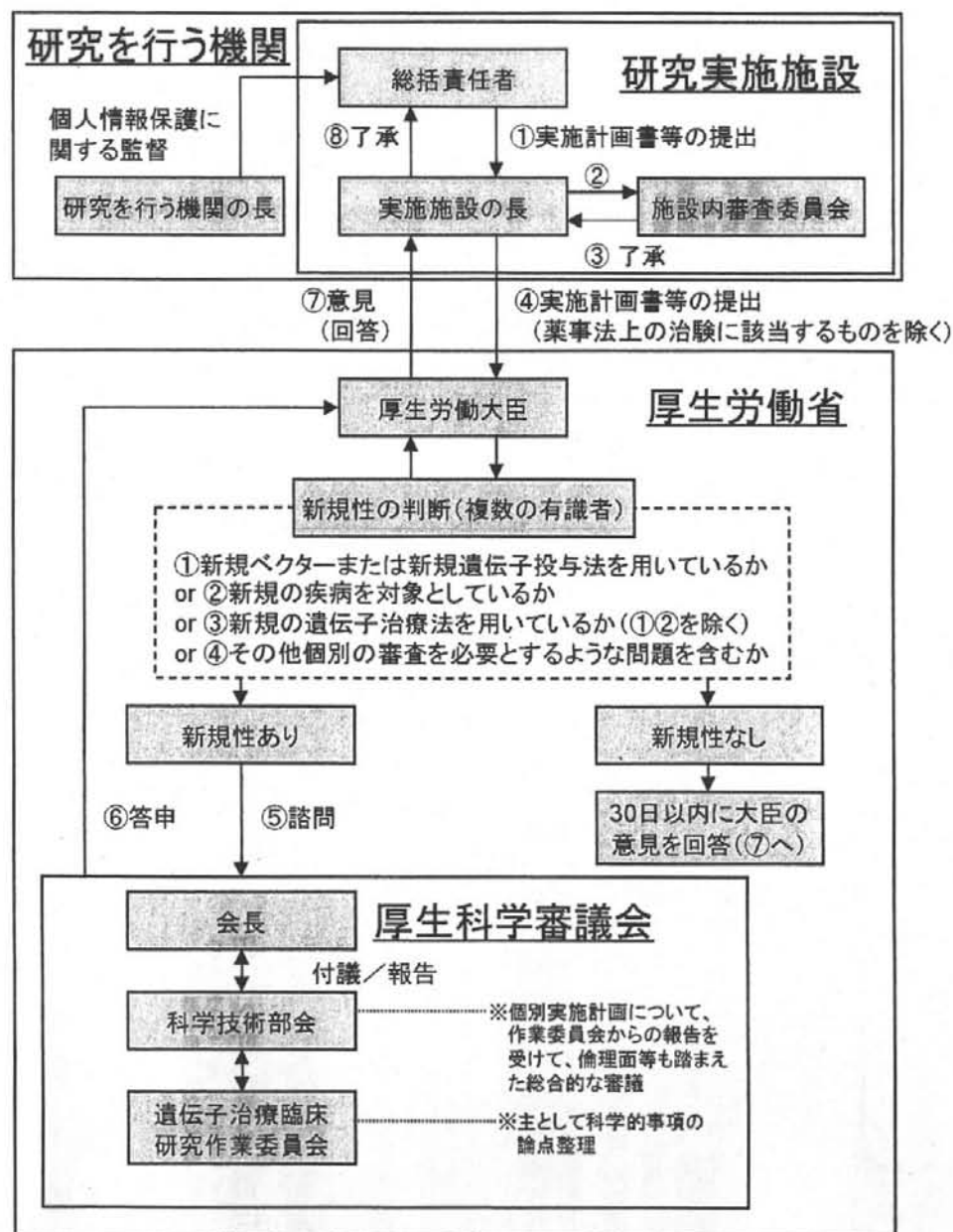
番号	実施施設名	対象疾患	導入遺伝子の種類	導入方法(ベクター)	申請書提出	大臣回答	状態
1	北海道大学医学部附属病院	アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のT細胞に導入し投与	1994/8/31	1995/2/13	終了 2003/3/31
2	東京大学医学部研究所附属病院	腎細胞がん	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の腎がん細胞に導入し投与	1996/12/2	1998/8/10 (変更届了承2006/6/9)	終了 2008/3/31
3	岡山大学医学部附属病院	肺がん (非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1996/12/2	1998/10/23	終了 2003/10/23
4	財団法人癌研究会附属病院及び化学療法センター	乳がん	多剤耐性遺伝子 (MDR1遺伝子)	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	1998/7/14	2002/2/24 (変更届了承2004/1/20、 2007/10/11、2010/5/17)	継続
5	千葉大学医学部附属病院	食道がん (進行食道がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1998/7/14	2000/5/30	終了 2004/10/20
6	名古屋大学医学部附属病院	悪性グリオーマ	β 型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17 (変更届了承2006/2/1)	終了 2010/7/1
7	東京慈恵会医科大学附属病院	肺がん (非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	終了 2003/5/1
8	東京大学加齢医学研究所附属病院 (相模統合、医学部附属病院で継続#12)	肺がん (非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/5/14	2000/1/17	施設変更 →#12
9	岡山大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/16	2000/6/29	終了 2006/1/12
10	東京医科大学	肺がん (非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/17	2000/1/17	終了 2003/7/9
11	大阪大学医学部附属病院	閉塞性動脈硬化症・バージャー病	肝細胞増殖因子 (HGF) 遺伝子	プラスミドDNA →大腿部筋肉内注射	1999/11/10	2001/5/9 (変更届了承2002/7/19)	終了 2005/5/9
12	東北大学医学部附属病院	肺がん (非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2000/9/21	2000/9/29	終了 2005/6/24
13	筑波大学附属病院	再発性白血病	HSV-TK遺伝子、細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →ドナーのTリンパ球に導入し投与	2001/9/17	2002/3/14 (変更届了承2003/10/2、 2007/12/27、2009/12/25)	継続 (条件付き)
14	東京大学医学部研究所附属病院	神経芽腫	インターロイキン-2遺伝子、リンフォタクチン遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2001/10/16	2002/3/14	終了 2003/3/13
15	神戸大学医学部附属病院	前立腺がん	HSV-TK遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2002/2/15	2003/2/5 (変更届了承2006/2/1)	終了 2006/9/27
16	北海道大学医学部附属病院	ADA欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/18	2002/6/17 (変更届了承2003/10/2)	継続 (条件付き)
17	東北大学医学部附属病院	X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)	γ c鎖遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/28	2002/6/17	自主保留中
18	信州大学医学部附属病院	進行期悪性黒色腫	β 型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →癌組織内に局所投与	2002/8/30	2003/7/1	終了 2006/6/30
19	九州大学病院	閉塞性動脈硬化症・バージャー病	塩基性繊維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 遺伝子	センダイウイルスベクター →下肢部筋肉内注射	2002/10/28	2006/1/31 (変更届了承2006/7/27、 2007/12/27、2009/12/25、 2010/10/13)	終了 2011/1/31
20	自治医科大学附属病院	進行期パーキンソン病	芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 遺伝子	アデノ随伴ウイルスベクター →定位脳手術により被殻へ直接注入	2006/1/25	2006/10/31 (変更届了承2008/3/13、 2008/7/7)	終了 2009/6/21
21	北里大学病院	前立腺がん	HSV-TK遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2006/1/19	2007/3/26	継続
22	札幌医科大学附属病院	閉塞性動脈硬化症・バージャー病	血管内皮増殖因子 (hVEGF) ヒトアンジオポエチン1 (hAng1)	プラスミドDNA →筋肉内注射	2005/10/28	申請取下げ 2007/2/21	申請取下げ 2007/2/21
22	岡山大学医学部・歯学部附属病院	前立腺がん	インターロイキン-12遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与 (前立腺局所又は転移巣)	2006/7/18	2008/2/6	継続

我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究一覧

平成23年11月1日 現在

番号	実施施設名	対象疾患	導入遺伝子の種類	導入方法(ベクター)	申請書提出	大臣回答	状態
23	東京大学医学部附属病院	進行性膠芽腫	増殖型遺伝子組換えHSV-1のG47Δ	増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 G47Δ →脳腫瘍内投与	2007/10/23	2009/5/11	継続
24	国立がんセンター中央病院	造血器悪性腫瘍	HSV-TK遺伝子、細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →ドナーのTリンパ球に導入し投与	2008/6/9	2009/5/11 (変更届了承2009/12/25)	継続
25	三重大学医学部附属病院	食道がん	MAGE-A4 抗原特異的T細胞受容体遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のTリンパ球に導入し投与	2008/6/9	2009/7/17 (変更届了承2009/11/2、2010/10/13)	継続
26	京都府立医科大学附属病院	腎細胞がん	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →転移腫瘍病巣内に投与	2008/7/30	2009/11/5 (変更届了承2010/7/8)	継続
27	岡山大学病院	前立腺がん	REIC/Dkk-3遺伝子	アデノウイルスベクター →腫瘍病巣内に投与	2009/8/27	2011/1/6	継続
28	千葉大学医学部附属病院	家族性LCAT欠損症	hLCAT遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の前脂肪細胞に導入し皮下脂肪組織内に注入移植	2010/4/9		審議中
29	九州大学病院	網膜色素変性	神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)遺伝子	アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルス(SIV)ベクター →網膜下に注入	2010/9/29		審議中
30	大阪大学医学部附属病院	食道がん	MAGE-A4 抗原特異的T細胞受容体遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のTリンパ球に導入し投与	2011/7/5		審議中
31	(財)田附興風会医学研究所 北野病院	食道がん	MAGE-A4 抗原特異的T細胞受容体遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のTリンパ球に導入し投与	2011/7/6		審議中
32	東京大学医学部附属病院	前立腺がん	増殖型遺伝子組換えHSV-1のG47Δ	増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 G47Δ →前立腺内へ投与	2011/9/22		今回申請
33	国立成育医療研究センター	慢性肉芽腫症	ヒトチトクロームb245ベクターポリペプチド(CYBB)遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2011/9/29		今回申請

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく 審査の流れ



遺伝子治療臨床研究に関する指針

平成14年3月27日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年12月1日一部改正)

文 部 科 学 省
厚 生 労 働 省

目次

第一章	総則	1
第二章	被験者の人権保護	3
第三章	研究及び審査の体制	4
第四章	研究実施の手続	6
第五章	厚生労働大臣の意見等	7
第六章	個人情報の保護に関する措置	8
第七章	雑則	15

第一章 総則

第一 目的

この指針は、遺伝子治療の臨床研究（以下「遺伝子治療臨床研究」という。）に関し遵守すべき事項を定め、もって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、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的とする。

第二 定義

- 一 この指針において「遺伝子治療」とは、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及び二に定める遺伝子標識をいう。
- 二 この指針において「遺伝子標識」とは、疾病の治療法の開発を目的として標識となる遺伝子又は標識となる遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。
- 三 この指針において「研究者」とは、遺伝子治療臨床研究を実施する者をいう。
- 四 この指針において「総括責任者」とは、遺伝子治療臨床研究を実施する研究者に必要な指示を行うほか、遺伝子治療臨床研究を総括する立場にある研究者をいう。
- 五 この指針において「実施施設」とは、遺伝子治療臨床研究が実施される施設をいう。
- 六 この指針において「研究を行う機関」とは、実施施設を有する法人及び行政機関（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）第2条に規定する行政機関をいう。）などの事業者及び組織をいう。
- 七 この指針において「研究を行う機関の長」とは、研究を行う機関に該当する法人の代表者及び行政機関の長などの事業者及び組織の代表者をいう。
- 八 この指針において「個人情報」とは、生存する個人に関する情報であつて、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。
- 九 この指針において「保有する個人情報」とは、研究を行う機関の長、総括責任者又は研究者が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有する個人情報であつて、その存否が明らかになることにより公益その他の利益が害されるものとして次に掲げるもの又は6月以内に消去することとなるものをいう。
 - 1 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、被験者又は第三者の生命、身体又は財産に危害が及ぶおそれがあるもの
 - 2 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、違法又は不当な行為を助長し、又は誘発するおそれがあるもの

- 3 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、国の安全が害されるおそれ、他国若しくは国際機関との信頼関係が損なわれるおそれ又は他国若しくは国際機関との交渉上不利を被るおそれがあるもの
- 4 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、犯罪の予防、鎮圧又は捜査その他の公共の安全と秩序の維持に支障が及ぶおそれがあるもの

第三 対象疾患等

- 一 遺伝子治療臨床研究（遺伝子標識の臨床研究（以下「遺伝子標識臨床研究」という。）を除く。以下この第三で同じ。）の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 1 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優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に予測されるものであること。
- 二 遺伝子標識臨床研究の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 1 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機能を著しく損なう疾患であること。
 - 2 遺伝子標識臨床研究により得られる医学的知見が、他の方法により得られるものと比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
 - 3 遺伝子標識臨床研究が、被験者に対し実施される治療に組み入れて実施できるものであること。

第四 有効性及び安全性

遺伝子治療臨床研究は、有効かつ安全なものであることが十分な科学的知見に基づき予測されるものに限る。

第五 品質等の確認

遺伝子治療臨床研究に使用される遺伝子その他の人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。

第六 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であつて、そのまま人又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるもののうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。）の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたらしおそれのある遺伝子治療臨床研究は、行つてはならない。

第七 適切な説明に基づく被験者の同意の確保

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。

第八 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。

第二章 被験者の人権保護

第一 被験者の選定

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。

第二 被験者の同意

- 一 総括責任者又は総括責任者の指示を受けた医師である研究者（以下「総括責任者等」という。）は、遺伝子治療臨床研究の実施に際し、第三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同意を得なければならない。
- 二 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、審査委員会の審査を受けた上で、当該被験者の法定代理人等被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者（以下「代諾者」という。）の文書による同意を得るものとする。この場合においては、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。

第三 被験者に対する説明事項

総括責任者等は、第二の同意を得るに当たり次のすべての事項を被験者（第二の二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。

- 一 遺伝子治療臨床研究の目的、意義及び方法
- 二 遺伝子治療臨床研究を実施する機関名
- 三 遺伝子治療臨床研究により予期される効果及び危険
- 四 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
- 五 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を受けることはないこと。
- 六 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。

を撤回できること。

七 個人情報保護に関し必要な事項

八 その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

＜個人情報保護に関し必要な事項に関する細則＞

個人情報保護に関し必要な事項には、次に掲げる事項が含まれる。

- 一 共同研究を行う場合は、①共同研究であること、②共同して利用される個人情報の項目、③共同して利用する者の範囲、④利用する者の利用目的及び⑤当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 二 個人情報を第三者（代諾者を除く。）へ提供する可能性があり、第六章第九の一の1から4に掲げる事項に該当しない場合には、当該内容（第三者へ提供される個人情報の項目など）
- 三 第六章第十の三、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めたときはその手数料の額を含む）
- 四 個人情報等の取扱に関する苦情の申出先

第三章 研究及び審査の体制

第一 研究者

- 一 研究者（総括責任者を除く。）は、総括責任者を補助し遺伝子治療臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、総括責任者に対し必要な報告を行わなければならない。
- 二 研究者は、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とする。

第二 総括責任者

- 一 総括責任者は、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。
 - 2 1の検討の結果に基づき、遺伝子治療臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、実施施設の長の了承を求めること。
 - 3 遺伝子治療臨床研究を総括し、研究者に必要な指示を行うこと。
 - 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 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果に関し、実施施設の長及び審査委員会に対し必要な報告を行うこと。
 - 6 1から5までに定めるもののほか、遺伝子治療臨床研究を総括するに当たって必要となる措置を講ずること。
- 二 総括責任者は、一の遺伝子治療臨床研究について一名とし、一に掲げる業務を適確に実施できる者とする。

第三 実施施設

実施施設は、次のすべての要件を満たさなければならない。

- 一 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。
- 二 被験者の病状に応じた必要な措置を採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。
- 三 審査委員会が置かれているものであること。

第四 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。

- 一 総括責任者から遺伝子治療臨床研究の実施（当該遺伝子治療臨床研究の重大な変更を含む。第四章第三を除き、以下同じ。）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審査委員会及び厚生労働大臣に意見を求めるとともに、当該意見に基づき必要な指示を与え、実施を了承すること。
- 二 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について、総括責任者又は審査委員会から報告又は意見を受け、必要に応じ、総括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、とともに厚生労働大臣に対し報告を行うこと。
- 三 総括責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。
- 四 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大な事態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について、速やかに厚生労働大臣に報告すること。
- 五 実施施設が大学、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（以下「大学等」という。）である場合においては、一から四までに掲げるもののほか、一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、二及び四の規定による報告並びに三の規定による提出を文部科学大臣に対しても行うこと。

第五 審査委員会

- 一 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。
- 二 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 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 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 審査委員会における審査が公正に行われるよう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。なお、実施計画書を提出している研究者は、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、当該遺伝子治療臨床研究に関する審査に参加できないものであること。
- 4 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 審査委員会による審査の過程は、記録を作成してこれを保管し、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すること。

第四章 研究実施の手続

第一 研究の開始の手続

- 一 総括責任者は、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。
- 二 一の実施計画書には、次の事項を記載しなければならない。
 - 1 遺伝子治療臨床研究の名称
 - 2 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割
 - 3 実施施設の名称及びその所在地
 - 4 遺伝子治療臨床研究の目的
 - 5 対象疾患及びその選定理由
 - 6 遺伝子の種類及びその導入方法
 - 7 安全性についての評価
 - 8 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
 - 9 遺伝子治療臨床研究の実施計画
 - 10 その他必要な事項
- 三 一の実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。
 - 1 研究者の略歴及び研究業績
 - 2 実施施設の施設設備の状況
 - 3 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果
 - 4 遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況
 - 5 その他必要な資料
- 四 実施計画書には、その概要を可能な限り平易な用語を用いて記載した要旨を添付しなければならない。

第二 研究中の手続

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の進行状況を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。

第三 研究の終了の手続

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の終了後直ちに次の事項を記載した総括報告書を作成し、実施施設の長に対し提出しなければならない。

- 一 遺伝子治療臨床研究の目的及びその実施期間
- 二 総括責任者及びその他の研究者の氏名
- 三 実施施設の名称及び所在地
- 四 遺伝子治療臨床研究の実施方法
- 五 遺伝子治療臨床研究の結果及び考察
- 六 その他必要な事項

第五章 厚生労働大臣の意見等

第一 厚生労働大臣の意見

- 一 厚生労働大臣は、実施施設の長の求めに応じ、あらかじめ当該実施施設における遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。
- 二 実施施設の長は、第三章第四の一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 審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類
 - 3 第三章第五の二の4に定める規則
- 三 厚生労働大臣は、二に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該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厚生科学審議会の意見を聴くものとする。
 - 1 疾病の治療のための遺伝子が組み込まれたDNA又はこれを含むウイルスその他の粒子であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。
 - 2 新規の疾病を対象としていること。
 - 3 新規の遺伝子治療方法を用いていること（一又は二に該当するものを除く。）。
 - 4 その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。
- 四 厚生労働大臣は、三の規定による厚生科学審議会からの意見の聴取が必要ないと判断する場合には、意見を求められた日から三十日以内に、当該遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。

第二 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、第三章第四の四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。

第三 厚生労働大臣の調査等

厚生労働大臣は、第一の一又は第二の意見を述べるとき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一の二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。

第四 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おいては、第一の一又は第二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。

第六章 個人情報の保護に関する措置

第一 研究を行う機関の長の最終的な責務

- 一 研究を行う機関の長は、当該研究機関における遺伝子治療臨床研究の実施に際し、個人情報保護が図られるようにしなければならない。
- 二 研究を行う機関の長は、個人情報保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、総括責任者に対して、監督上必要な命令をすることができる。
- 三 研究を行う機関の長は、当該機関により定められる規程により、この章に定める権限又は事務を当該機関内の適当な者に委任することができる。

第二 利用目的の特定

- 一 総括責任者は、個人情報を取り扱うに当たっては、その利用の目的（以下「利用目的」という。）をできる限り特定しなければならない。
- 二 総括責任者は、個人情報の利用の目的を変更する場合には、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲を超えて行ってはならない。

第三 利用目的による制限

- 一 総括責任者は、あらかじめ被験者又は代諾者（以下「被験者等」という。）の同意を得ないで、第二の規定により特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて個人情報を取り扱ってはならない。
- 二 総括責任者は、他の総括責任者から研究を承継することに伴って個人情報を取得した場合に、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- 三 一及び二の規定は、次に掲げる場合であって、審査委員会が承認した場

合については、適用しない。

- 1 法令に基づく場合
- 2 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
- 3 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
- 4 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

第四 適正な取得

総括責任者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならない。

第五 取得に際しての利用目的の通知等

- 一 総括責任者は、個人情報を取得した場合は、あらかじめその利用目的を公表している場合を除き、速やかに、その利用目的を、被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- 二 総括責任者は、一の規定にかかわらず、被験者等との間で契約を締結することに伴って契約書その他の書面（電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。以下この項において同じ。）に記載された当該被験者の個人情報を取得する場合その他被験者等から直接書面に記載された当該被験者の個人情報を取得する場合は、あらかじめ、被験者等に対し、その利用目的を明示しなければならない。ただし、人の生命、身体又は財産の保護のために緊急に必要がある場合は、この限りでない。
- 三 総括責任者は、利用目的を変更した場合は、変更された利用目的について、被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- 四 一から三までの規定は、次に掲げる場合であって、審査委員会が承認した場合については、適用しない。
 - 1 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
 - 2 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究を行う機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
 - 3 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- 4 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

第六 内容の正確性確保

総括責任者は、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確

かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

第七 安全管理措置

- 一 研究を行う機関の長は、その取り扱う個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他個人情報の安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。
- 二 研究を行う機関の長は、死者に関する個人情報に死者の個人としての尊厳や遺族の感情及び遺伝情報が血縁者と共通していることに鑑み、生存する個人に関する情報と同様に死者に関する個人情報についても安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

＜安全管理措置に関する細則＞

組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置とは、取り扱う情報の性質に応じて、必要かつ適切な措置を求めるものである。

1. 組織的安全管理措置

組織的安全管理措置とは、安全管理について研究者等の責任と権限を明確に定め、安全管理に対する規程や手順書（以下「規程等」という）を整備運用し、その実施状況を確認することをいう。組織的安全管理措置には以下の事項が含まれる。

- ① 個人情報の安全管理措置を講じるための組織体制の整備
- ② 個人情報の安全管理措置を定める規程等の整備と規程等に従った運用
- ③ 個人情報の取扱状況を一覧できる手段の整備
- ④ 個人情報の安全管理措置の評価、見直し及び改善
- ⑤ 事故又は違反への対処

2. 人的安全管理措置

人的安全管理措置とは、研究者等に対する、業務上秘密と指定された個人情報の非開示契約の締結や教育・訓練等を行うことをいう。人的安全管理措置には以下の事項が含まれる。

- ① 雇用契約時及び委託契約時における非開示契約の締結
- ② 研究者等に対する教育・訓練の実施

3. 物理的安全管理措置

物理的安全管理措置とは、入退館（室）の管理、個人情報の盗難の防止等の措置をいう。物理的安全管理措置には以下の事項が含まれる。

- ① 入退館（室）管理の実施
- ② 盗難等の防止
- ③ 機器・装置等の物理的保護

4. 技術的安全管理措置

技術的安全管理措置とは、個人情報及びそれを取り扱う情報システムのアクセス制御、不正ソフトウェア対策、情報システムの監視等、個人情報に対する技術的な安全管理措置をいう。技術的安全管理措置には、以下の事項が含まれる。

- ① 個人情報へのアクセスにおける識別と認証
- ② 個人情報へのアクセス制御

- ③ 個人情報へのアクセス権限の管理
- ④ 個人情報のアクセス記録
- ⑤ 個人情報を取り扱う情報システムについての不正ソフトウェア対策
- ⑥ 個人情報の移送・通信時の対策
- ⑦ 個人情報を取り扱う情報システムの動作確認時の対策
- ⑧ 個人情報を取り扱う情報システムの監視

第八 委託者等の監督

- 一 総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の実施に関し、委託を行う場合は、委託された業務に関して取り扱われる個人情報の安全管理及び個人情報の適切な取扱いが図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなくてはならない。

<委託を受けた者に対する監督に関する細則>

委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督とは、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていること確認することである。

- 二 総括責任者は、研究者に個人情報を取り扱わせるに当たっては、当該個人情報の安全管理が図られるよう、研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

第九 第三者提供の制限

- 一 総括責任者は、次に掲げる場合を除くほか、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、個人情報を第三者に提供してはならない。
 - 1 法令に基づく場合
 - 2 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
 - 3 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
 - 4 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- 二 総括責任者は、第三者に提供される個人情報について、被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の第三者への提供を停止することとしている場合であって、次に掲げる事項について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているときは、一の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる
 - 1 第三者への提供を利用目的とすること。
 - 2 第三者に提供される個人情報の項目
 - 3 第三者への提供の手段又は方法
 - 4 被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の第三者への提供を停止すること。
- 三 二の2又は3に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、

あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置かなければならない。

- 四 次に掲げる場合において、当該個人情報の提供を受ける者は、一から三までの規定の適用については、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。

- 1 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合
- 2 研究の承継に伴って個人情報が提供される場合
- 3 個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。

- 五 総括責任者は、四の3に規定する利用する者の利用目的又は個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置かなければならない。

第十 保有する個人情報に関する事項の公表等

- 一 総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。
 - 1 当該研究を行う機関の名称
 - 2 すべての保有する個人情報の利用目的（第五の四の1から3までに該当する場合を除く。）
 - 3 二、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む）
 - 4 保有する個人情報の取扱いに関する苦情の申出先
- 二 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の利用目的の通知を求められたときは、被験者等に対し、遅滞なく、これを通知しなければならない。ただし、次の各号のいずれかに該当する場合は、この限りでない。
 - 1 一の規定により当該被験者が識別される保有する個人情報の利用目的が明らかな場合
 - 2 第五の四の1から3までに該当する場合
- 三 総括責任者は、二の規定に基づき求められた保有する個人情報の利用目的を通知しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

第十一 個人情報の開示

- 一 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示（当該被験者が識別される保有する個人情報が存在しないときにその旨を知らせることを含む。以下同じ。）を求められたときは、被験者

等に対し書面の交付による方法（被験者等が同意した方法があるときには、当該方法）で開示しなければならない。ただし、開示することにより次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 1 被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
 - 2 研究を行う機関の業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
 - 3 他の法令に違反することとなる場合
- 二 総括責任者は、一の規定に基づき求められた情報の全部又は一部を開示しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。
- 三 他の法令の規定により、被験者等に対し一の本文に規定する方法に相当する方法により当該被験者が識別される保有する個人情報の全部又は一部の保有する個人情報については、一の規定は、適用しない。

第十二 訂正等

- 一 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の内容が事実でないという理由によって、当該保有する個人情報に対して訂正、追加又は削除（以下「訂正等」という。）を求められた場合は、その内容の訂正等に関して法令の規定により特別の手続が定められている場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該保有する個人情報の内容の訂正等を行わなければならない。
- 二 総括責任者は、一の規定に基づき求められた個人情報の内容の全部若しくは一部について訂正等を行ったとき、又は訂正等を行わない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨（訂正等を行ったときは、その内容を含む。）を通知しなければならない。

第十三 利用停止等

- 一 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報が第三の規定に違反して取り扱われているという理由又は第四の規定に違反して取得されたものであるという理由によって、当該保有する個人情報の利用の停止又は消去（以下「利用停止等」という。）を求められた場合であって、その求めに理由があることが判明したときは、違反を是正するために必要な限度で、遅滞なく、当該保有する個人情報の利用停止等を行わなければならない。ただし、当該保有する個人情報の利用停止等に多額の費用を要する場合その他の利用停止等を行うことが困難な場合であって、被験者の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- 二 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報が第九の一の規定に違反して第三者に提供されているという理由によって、当該保有する個人情報の第三者への提供の停止を求められた場合であって、その求めに理由があることが判明したときは、遅滞なく、当該保有する個人情報の第三者への提供を停止しなければならない。ただし、当該

保有する個人情報の第三者への提供の停止に多額の費用を要する場合その他の第三者への提供を停止することが困難な場合であって、被験者の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

- 三 総括責任者は、一の規定に基づき求められた保有する個人情報の全部若しくは一部について利用停止等を行ったとき若しくは利用停止等を行わない旨の決定をしたとき、又は二の規定に基づき求められた保有する個人情報の全部若しくは一部について第三者への提供を停止したとき若しくは第三者への提供を停止しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

<利用停止等に関する細則>

以下の場合については、利用停止等の措置を行う必要はない。

- ・ 訂正等の求めがあった場合であっても、①利用目的から見て訂正等が必要でない場合、②誤りである指摘が正しくない場合又は③訂正等の対象が事実でなく評価に関する情報である場合
- ・ 利用停止等、第三者への提供の停止の求めがあった場合であっても、手続違反等の指摘が正しくない場合

第十四 理由の説明

総括責任者は、第十の三、第十一の二又は第十二の二又は第十三の三の場合は、被験者等から求められた措置の全部又は一部について、その措置をとらない旨を通知する場合またはその措置と異なる措置をとる旨を通知する場合は、被験者等に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。なお、この場合、被験者等の要求内容が事実でないこと等を知らせることにより、被験者等の精神的負担になり得る場合等、説明を行うことが必ずしも適当でないことがあり得ることから、事由に応じて慎重に検討のうえ、対応しなくてはならない。

第十五 開示等の求めに応じる手続

- 一 総括責任者は、第十の二、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求め（以下「開示等の求め」という。）に関し、以下の事項につき、その求めを受け付ける方法を定めることができる。この場合において、被験者等は、当該方法に従って、開示等の求めを行わなければならない。
- 1 開示等の求めの申し出先
 - 2 開示等の求めに際して提出すべき書面（電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。）の様式その他の開示等の求めの方式
 - 3 開示等の求めをする者が被験者等であることの確認の方法
 - 4 手数料の徴収方法
- 二 総括責任者は、被験者等に対し、開示等の求めに関し、その対象となる保有する個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、総括責任者は、被験者等が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有する個人情報の特定に資する情報の

提供その他被験者等の利便性を考慮した適切な措置をとらなければならない。

三 総括責任者は、一及び二の規定に基づき開示等の求めに応じる手続きを定めるに当たっては、被験者等に過重な負担を課するものとならないよう配慮しなければならない。

第十六 手数料

研究を行う機関の長は、第十の二の規定による利用目的の通知又は第十一の一の規定による開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。また、その場合には実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その手数料の額を定めなければならない。

第十七 苦情の対応

研究を行う機関の長は、被験者等からの苦情等の窓口を設置する等、被験者等からの苦情や問い合わせ等に適切かつ迅速に対応しなければならない。なお、苦情等の窓口は、被験者等にとって利用しやすいように、担当者の配置、利用手続等に配慮しなくてはならない。

第七章 雑則

第一 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五年間保存しなければならないものとする。

第二 秘密の保護

研究者、審査委員会の委員、実施施設の長その他研究に携わる関係者は、遺伝子治療臨床研究を行う上で知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を辞した後も同様とする。

第三 情報の公開

実施施設の長は、計画又は実施している遺伝子治療臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

第四 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。

第五 適用除外

第二章から第六章まで及び本章第二及び第四の規定は、薬事法（昭和35年法律第145号）に定める治験に該当する遺伝子治療臨床研究については、適用しない。

第六 編則

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。

第七 施行期日等

- 一 この指針は、平成17年4月1日から施行する。
- 二 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つてしたものとみなす。

遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧

平成23年11月1日 現在

番号	承認日 (承認番号)	実施施設	遺伝子組み換え生物等の種類の名称	研究課題名	ベクターの種類	対象疾患	導入方法(概要)
1	H17.9.1 (05-36V-0001)	北海道大学病院	ヒトアデノシンデアミナーゼcDNA遺伝子配列を含み、テナガザル白血病ウイルスenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (GCsapM-ADA)	アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	ADA欠損症	レトロウイルスベクター (GCsapM-ADA) によりex vivo遺伝子導入した自己血液幹細胞 (CD34陽性細胞) を静注
2	H17.9.1 (05-36V-0002)	筑波大学附属病院	単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (SFCMM-3)	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	再発性白血病	レトロウイルスベクター (SFCMM-3) によりex vivo遺伝子導入したドナー由来Tリンパ球を患者に輸注 (DLT)
3	H17.9.1 (05-36V-0003)	財団法人癌研究会附属病院	ヒト多剤耐性遺伝子MDR1遺伝子配列を含み、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えハーバーマウス肉腫ウイルス (HaMDR)	乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター	乳がん	レトロウイルスベクター (HaMDR) によりex vivo遺伝子導入した患者の造血幹細胞を移植
4	H17.9.1 (05-36V-0004)	神戸大学医学部附属病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子配列を含む非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Ad-OC-TK)	前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性プロモーターオステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) 及びパラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) の転移巣、再発巣へのin vivo局所投与後、パラシクロビル経口投与
5	H17.9.1 (05-36V-0005)	岡山大学医学部・歯学部附属病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Adv. RSV-TK)	前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター (Adv. RSV-TK) の癌組織へのin vivo局所投与
6	H18.1.31 (06-36V-0001)	九州大学病院	ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子 (hFGF-2) を発現する非伝播性の遺伝子組換えセンダイウイルス (SeV/dF-hFGF2)	血管新生因子 (線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターに対する血管新生遺伝子治療臨床研究	センダイウイルスベクター	閉塞性動脈硬化症・パーリジャー病	センダイウイルスベクター (FGF-2) を大腿及び下腿に投与
7	H18.10.31 (06-36V-0002)	自治医科大学附属病院	ヒトアミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス2型 (AAV-hAADC-2)	AADC発現AAVベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	アデノ随伴ウイルスベクター	進行期パーキンソン病	AAV-2ベクター (AAV-hAADC-2) を患者の線条体に定位脳手術的に注入
8	H19.3.26 (07-36V-0001)	北里大学病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Adv. RSV-TK)	前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター (Adv. RSV-TK) を前立腺内に注入
9	H20.2.6 (08-36V-0001)	岡山大学医学部・歯学部附属病院	インターロイキン-12を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Adv/IL-12)	前立腺癌に対するInterleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター (Adv/IL-12) の局所投与 (前立腺局所又は転移巣)
10	H21.5.11 (09-36V-0001)	東京大学医学部附属病院	大腸菌LacZ遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・ICP6遺伝子・ α 47遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス1型 (G47 Δ)	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47 Δ を用いた遺伝子治療 (ウイルス療法) の臨床研究	増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 G47 Δ	進行性膠芽腫	増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 G47 Δ の脳腫瘍内投与
11	H21.5.11 (09-36V-0002)	国立がんセンター中央病院	単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (SFCMM-3)	ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球 "Add-back" 療法	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	造血器悪性腫瘍	レトロウイルスベクター (SFCMM-3) によりex vivo遺伝子導入したドナー由来Tリンパ球を患者に輸注 (Add-back療法)

遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧

平成23年11月1日 現在

番号	承認日 (承認番号)	実施施設	遺伝子組み換え生物等の種類の名称	研究課題名	ベクターの種類	対象疾患	導入方法(概要)
12	H21.7.17 (09-36V-0003)	三重大学医学部附属病院	HLA-A2402拘束性MAGE-A4を特異的に認識するT細胞受容体α鎖及びβ鎖を発現し、Gibbon ape白血病ウイルスのenv蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー Maus 白血病ウイルス (MS-bPa)	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	モロニー Maus 白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	食道がん	レトロウイルスベクター (MS-bPa) により ex vivo 遺伝子導入した患者の自己Tリンパ球を輸注
13	H23.1.6 (10-36V-0001)	岡山大学病院	Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Adv/hREIC)	前立腺癌に対するReduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター (Adv/hREIC) の in vivo 局所投与 (前立腺局所又は転移巣)
14	審議中	千葉大学医学部附属病院	ヒト レシチン: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (hLCAT) を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー Maus 白血病ウイルス (CGT_hLCAT RV)	家族性LCAT (レシチン: コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 欠損症を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究	モロニー Maus 白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	家族性LCAT欠損症	レトロウイルスベクター (pDON-AI) により ex vivo 遺伝子導入したヒト前脂肪細胞を注入移植
15	審議中	九州大学病院	ヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) を発現し、ヒト水疱性口内炎ウイルス (Vesicular Stomatitis Virus: VSV) のenv蛋白質 (VSV-G) をエンベロープにもつ非増殖性の遺伝子組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルス (SIVagm-hPEDF)	神経栄養因子 (ヒト色素上皮因子: hPEDF) 遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター	網膜色素変性	アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) の網膜下投与
16	審議中	三重大学医学部附属病院	HLA-A2402拘束性MAGE-A4を特異的に認識するT細胞受容体α鎖及びβ鎖を発現し、Gibbon ape白血病ウイルスのenv蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー Maus 白血病ウイルス (MS-bPa)	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	モロニー Maus 白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	食道がん	レトロウイルスベクター (MS-bPa) により ex vivo 遺伝子導入した患者の自己Tリンパ球を輸注
17	審議中	大阪大学医学部附属病院	HLA-A2402拘束性MAGE-A4を特異的に認識するT細胞受容体α鎖及びβ鎖を発現し、Gibbon ape白血病ウイルスのenv蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー Maus 白血病ウイルス (MS-bPa)	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	モロニー Maus 白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	食道がん	レトロウイルスベクター (MS-bPa) により ex vivo 遺伝子導入した患者の自己Tリンパ球を輸注
18	審議中	財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院	HLA-A2402拘束性MAGE-A4を特異的に認識するT細胞受容体α鎖及びβ鎖を発現し、Gibbon ape白血病ウイルスのenv蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー Maus 白血病ウイルス (MS-bPa)	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	モロニー Maus 白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	食道がん	レトロウイルスベクター (MS-bPa) により ex vivo 遺伝子導入した患者の自己Tリンパ球を輸注
19	今回申請	東京大学医学部附属病院	大腸菌LacZ遺伝子を発現し、γ34.5遺伝子・ICP6遺伝子・α47遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス1型 (G47Δ)	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスG47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	増殖型遺伝子組換えHSV-1のG47Δ	前立腺がん	増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 G47Δ を患者の前立腺内へ投与
20	今回申請	国立成育医療研究センター	ヒトcytochrome b-245, beta polypeptide (CYBB) 遺伝子を含み、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのエンベロープタンパク質を有する増殖能欠損型モロニー Maus 白血病ウイルスベクター-MFGSgp91	慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究	ヒトチトクロームb245ベクターポリペプチド (CYBB) 遺伝子	慢性肉芽腫症	レトロウイルスベクター (MFGSgp91) により ex vivo 遺伝子導入した患者の造血幹細胞 (CD34陽性細胞) を静注

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の概要

目 的

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保。

主務大臣による基本的事項の公表

遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表。

遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置

遺伝子組換え生物等の使用等に先立ち、使用形態に応じた措置を実施

「第1種使用等」

＝環境中への拡散を防止しないで行う使用等

新規の遺伝子組換え生物等の環境中での使用等をしようとする者(開発者、輸入者等)等は事前に使用規程を定め、生物多様性影響評価書等を添付し、主務大臣の承認を受ける義務。

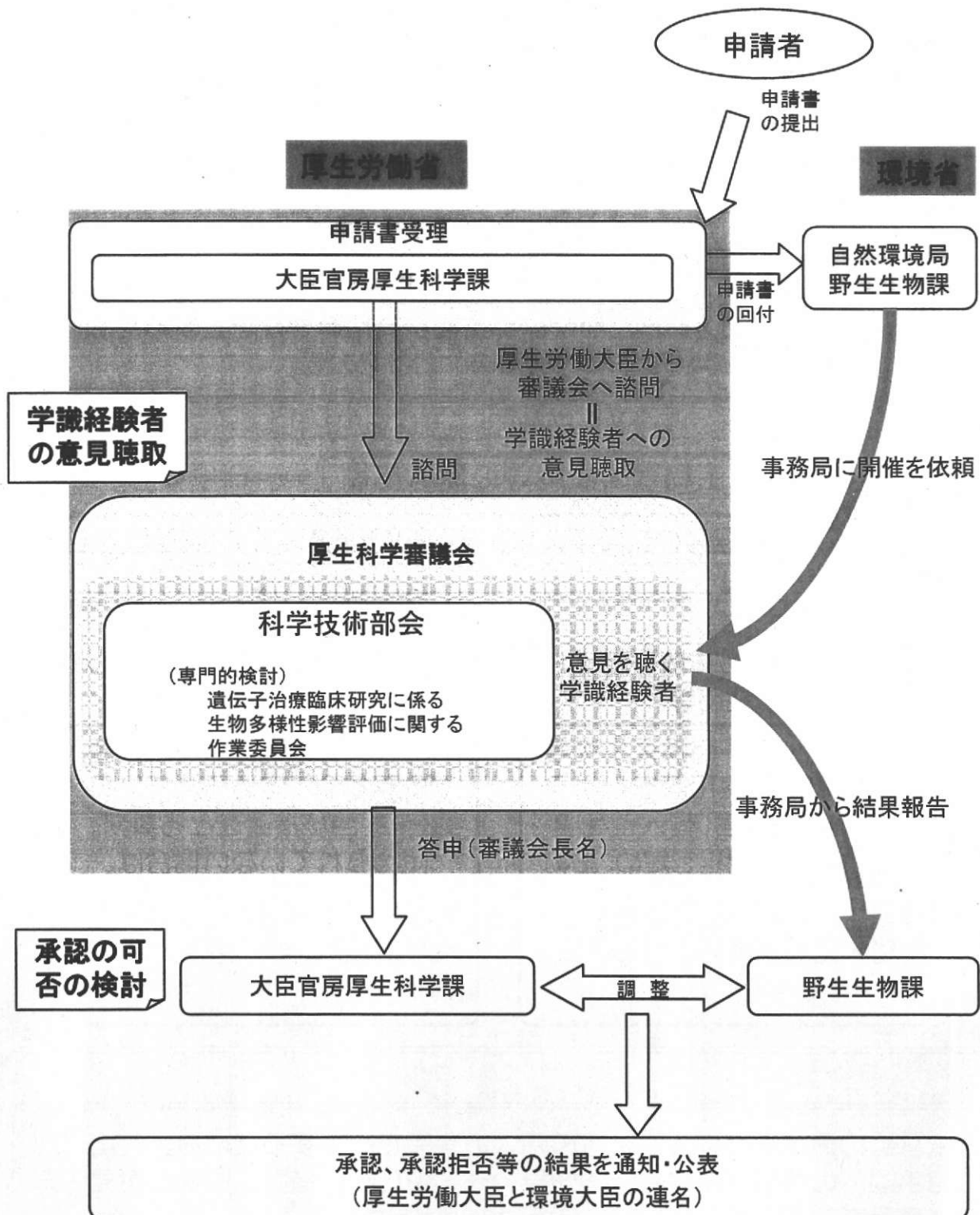
「第2種使用等」

＝環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

施設の態様等拡散防止措置が主務省令で定められている場合は、当該措置をとる義務。
定められていない場合は、あらかじめ主務大臣の確認を受けた拡散防止措置をとる義務。

未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所要の規定を整備する。

遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認手続きの流れ



＜参照条文＞

○ 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（平成15年法律第97号）（抄）

（目的）

第一条 この法律は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書（以下「議定書」という。）の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的とする。

（定義）

第二条 この法律において「生物」とは、一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群であって核酸を移転し又は複製する能力を有するものとして主務省令で定めるもの、ウイルス及びウイロイドをいう。

2 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの

二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

3 この法律において「使用等」とは、食用、飼料用その他の用に供するための使用、栽培その他の育成、加工、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為をいう。

4 この法律において「生物の多様性」とは、生物の多様性に関する条約第二条に規定する生物の多様性をいう。

5 この法律において「第一種使用等」とは、次項に規定する措置を執らないで行う使用等をいう。

6 この法律において「第二種使用等」とは、施設、設備その他の構造物（以下「施設等」という。）の外の大気、水又は土壤中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用等であって、そのことを明示する措置その他の主務省令で定める措置を執って行うものをいう。

7 この法律において「拡散防止措置」とは、遺伝子組換え生物等の使用等に当たって、施設等を用いることその他必要な方法により施設等の外の大気、水又は土壤中に当該遺伝子組換え生物等が拡散することを防止するために執る措置をいう。

（遺伝子組換え生物等の第一種使用等に係る第一種使用規程の承認）

第四条 遺伝子組換え生物等を作成し又は輸入して第一種使用等しようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等しようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等に関する規程（以下「第一種使用規程」という。）を定め、これにつき主務大臣の承認を受けなければならない。ただし、その性状等からみて第一種使用等による生物多様性影響が生じないことが明らかな生物として主務大臣が指定する遺伝子組換え生物等（以下「特定遺伝子組換え生物等」という。）の第一種使用等しようとする場合、この項又は第九条第一項の規定に基づき主務大臣の承認を受けた第一種使用規程（第七条第一項（第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定に基づき主

- 務大臣により変更された第一種使用規程については、その変更後のもの)に定める第一種使用等をしようとする場合その他主務省令で定める場合は、この限りでない。
- 2 前項の承認を受けようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等による生物多様性影響について主務大臣が定めるところにより評価を行い、その結果を記載した図書（以下「生物多様性影響評価書」という。）その他主務省令で定める書類とともに、次の事項を記載した申請書を主務大臣に提出しなければならない。
- 一 氏名及び住所（法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地。第十三条第二項第一号及び第十八条第四項第二号において同じ。）
- 二 第一種使用規程
- 3 第一種使用規程は、主務省令で定めるところにより、次の事項について定めるものとする。
- 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称
- 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容及び方法
- 4 主務大臣は、第一項の承認の申請があった場合には、主務省令で定めるところにより、当該申請に係る第一種使用規程について、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者（以下「学識経験者」という。）の意見を聴かなければならない。
- 5 主務大臣は、前項の規定により学識経験者から聴取した意見の内容及び基本的事項に照らし、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程に従って第一種使用等をする場合に野生動植物の種又は個体群の維持に支障を及ぼすおそれがある影響その他の生物多様性影響が生ずるおそれがないと認めるときは、当該第一種使用規程の承認をしなければならない。
- 6 第四項の規定により意見を求められた学識経験者は、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程及びその生物多様性影響評価書に関して知り得た秘密を漏らし、又は盗用してはならない。
- 7 前各項に規定するもののほか、第一項の承認に関して必要な事項は、主務省令で定める。

（承認した第一種使用規程等の公表）

- 第八条 主務大臣は、次の各号に掲げる場合の区分に応じ、主務省令で定めるところにより、遅滞なく、当該各号に定める事項を公表しなければならない。
- 一 第四条第一項の承認をしたとき その旨及び承認された第一種使用規程
- 二 前条第一項の規定により第一種使用規程を変更したとき その旨及び変更後の第一種使用規程
- 三 前条第一項の規定により第一種使用規程を廃止したとき その旨
- 2 前項の規定による公表は、告示により行うものとする。

（本邦への輸出者等に係る第一種使用規程についての承認）

- 第九条 遺伝子組換え生物等を本邦に輸出して他の者に第一種使用等をさせようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等を他の者にさせようとする者は、主務省令で定めるところにより、遺伝子組換え生物等の種類ごとに第一種使用規程を定め、これにつき主務大臣の承認を受けることができる。
- 2 前項の承認を受けようとする者が本邦内に住所（法人にあっては、その主たる事務所。以下この項及び第四項において同じ。）を有する者以外の者である場合には、その者は、

本邦内において遺伝子組換え生物等の適正な使用等のために必要な措置を執らせるための者を、本邦内に住所を有する者その他主務省令で定める者のうちから、当該承認の申請の際選任しなければならない。

- 3 前項の規定により選任を行った者は、同項の規定により選任した者（以下「国内管理人」という。）を変更したときは、その理由を付してその旨を主務大臣に届け出なければならない。
- 4 第四条第二項から第七項まで、第五条及び前条の規定は第一項の承認について、第六条の規定は第一項の承認を受けた者（その者が本邦内に住所を有する者以外の者である場合にあっては、その者に係る国内管理人）について、第七条の規定は第一項の規定により承認を受けた第一種使用規程について準用する。この場合において、第四条第二項第一号中「氏名及び住所」とあるのは「第九条第一項の承認を受けようとする者及びその者が本邦内に住所（法人にあっては、その主たる事務所）を有する者以外の者である場合にあっては同条第二項の規定により選任した者の氏名及び住所」と、第七条第一項中「第四条第一項」とあるのは「第九条第一項」と読み替えるものとする。

○ 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施行規則（平成15年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号）（抄）

（生物の定義）

第一条 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（以下「法」という。）第二条第一項の主務省令で定める一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群（以下「細胞等」という。）は、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 ヒトの細胞等
- 二 分化する能力を有する、又は分化した細胞等（個体及び配偶子を除く。）であって、自然条件において個体に成育しないもの

（遺伝子組換え生物等を得るために利用される技術）

第二条 法第二条第二項第一号の主務省令で定める技術は、細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術であって、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 細胞に移入する核酸として、次に掲げるもののみを用いて加工する技術

- イ 当該細胞が由来する生物と同一の分類学上の種に属する生物の核酸
- ロ 自然条件において当該細胞が由来する生物の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物の核酸
- 二 ウイルス又はウイロイドに移入する核酸として、自然条件において当該ウイルス又はウイロイドとの間で核酸を交換するウイルス又はウイロイドの核酸のみを用いて加工する技術

（第一種使用規程の記載事項）

第八条 第一種使用規程に定める法第四条第三項 各号（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）に掲げる事項については、次の各号に掲げる区分に応じ、当該各号に定めるところによるものとする。

- 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称 当該遺伝子組換え生物等の宿主（法第二条第二項 第一号 に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物が移入される生物をいう。以下同じ。）又は親生物（法第二条第二項 第二号 に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物が由来する生物をいう。以下同じ。）の属する分類学上の種の名称及び当該遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含めることにより、他の遺伝子組換え生物等と明確に区別できる名称とすること。
- 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容 当該遺伝子組換え生物等について行う一連の使用等について定めること。
- 三 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 当該第一種使用等を行うに当たって執るべき生物多様性影響を防止するための措置について定めること（生物多様性影響を防止するため必要な場合に限る。）。

（学識経験者からの意見聴取）

第九条 主務大臣は、法第四条第四項（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）の規定により学識経験者の意見を聴くときは、次条の学識経験者の名簿に記載されている者の意見を聴くものとする。

（学識経験者の名簿）

第十条 主務大臣は、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者を選定して、学識経験者の名簿を作成し、これを公表するものとする。

（第一種使用規程の公表の方法）

第十四条 法第八条第一項（法第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定による公表は、官報に掲載して行うものとする。

「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」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係について

1. 「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」（カルタヘナ法）制定の背景

平成12年1月、遺伝子組換え生物等の使用による生物多様性への悪影響を防止することを目的とした「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」（以下「議定書」という。）が採択され、平成15年9月に国際発効となったところである。

我が国では、議定書締結に当たって必要となる国内法令の整備を図るため、本法が第135回国会において成立し、平成15年6月に公布されたところである。

これを受け、我が国は同年11月に議定書を締結し、本年2月19日より国内発効されたところである。（カルタヘナ法及び関連政省令等も同日施行。）

2. カルタヘナ法の概要

本法は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等に対する規制の措置を講ずることにより議定書の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的としている。

第1章においては、議定書の的確かつ円滑な実施を図るため、主務大臣に対し、遺伝子組換え生物等の使用等により生ずる影響であって、生物の多様性を損なうおそれのあるもの（以下「生物多様性影響」という。）を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、公表すること等を定めている。

第2章においては、使用者等に対し、遺伝子組換え生物等の使用形態に応じた措置を実施する義務を課すこと等を定めている。

このほか、第3章、第4章及び第5章においては、遺伝子組換え生物等を輸出する際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等について、所要の規定を整備している。（別紙2に法及び関連政省令等を掲載。）

3. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（指針）との関係

上記のとおり、カルタヘナ法は、生物多様性影響の防止の観点から、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることを目的としている。

一方、指針は、遺伝子治療臨床研究に関し遵守すべき事項を定め、もって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、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的としており、法とは策定目的が異なるものである。

したがって、遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、引続き指針を遵守する必要があるが、本法の適用対象となる遺伝子組換え生物等を当該臨床研究において使用等する場合（保管、運搬、廃棄する場合も含まれる。）、当該臨床研究の総括責任者等は、本法に規定する措置を併せて遵守しなければならないこととなる。