

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	ヒトREIC/Dkk-3タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換え5型ヒトアデノウイルス（Ad5-SGE-REIC/Dkk-3）																																													
申請者名	杏林製薬株式会社																																													
第一種使用等の内容	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																																													
申請年月日	平成30年2月21日																																													
概 要	<p>本遺伝子組換え生物等は、平成27年3月30日付け及び平成29年3月13日付けで第一種使用規程が承認（承認番号15-36V-0001、申請者：杏林製薬株式会社及び承認番号17-36V-0001、申請者：岡山大学病院）された遺伝子組換え生物等と同一のものである。本申請は、現在実施中の臨床試験で得られたデータを踏まえて新たに実施された生物多様性影響評価に基づき、既に承認を受けた第一種使用規程の内容について追加又は変更を行うものであり、申請の概要は別添のとおりである。</p> <p>医薬品医療機器総合機構は、本申請の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程に従って第一種使用等を行う限り、生物多様性に影響を及ぼすおそれはないと判断した。</p>																																													
経 過	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">①</td> <td style="width: 15%;">平成30年</td> <td style="width: 10%;">2月</td> <td style="width: 10%;">21日</td> <td style="width: 55%;">審査受付</td> </tr> <tr> <td>②</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>専門協議</td> </tr> <tr> <td>③</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>④</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>⑤</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>⑥</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>⑦</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>⑧</td> <td>平成30年</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>⑨</td> <td>平成30年</td> <td>5月</td> <td>15日</td> <td>事前審査終了</td> </tr> </table>	①	平成30年	2月	21日	審査受付	②	平成30年	■	■	専門協議	③	平成30年	■	■	■	④	平成30年	■	■	■	⑤	平成30年	■	■	■	⑥	平成30年	■	■	■	⑦	平成30年	■	■	■	⑧	平成30年	■	■	■	⑨	平成30年	5月	15日	事前審査終了
①	平成30年	2月	21日	審査受付																																										
②	平成30年	■	■	専門協議																																										
③	平成30年	■	■	■																																										
④	平成30年	■	■	■																																										
⑤	平成30年	■	■	■																																										
⑥	平成30年	■	■	■																																										
⑦	平成30年	■	■	■																																										
⑧	平成30年	■	■	■																																										
⑨	平成30年	5月	15日	事前審査終了																																										
備 考	<p>上記により、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請に関して、事前審査を実施しましたので、その結果を通知します。</p> <p style="text-align: center;">平成30年 5月 15日</p> <p style="text-align: center;">独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長</p>																																													

厚生労働省医薬・生活衛生局長 殿

## I. 申請の概要

提出された第一種使用規程に関する承認申請書及び生物多様性影響評価書において、以下のとおり述べられている。

### 1. 第一種使用規程承認申請書

ヒトREIC/Dkk-3タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換え5型ヒトアデノウイルス（Ad5-SGE-REIC/Dkk-3）（以下「本遺伝子組換え生物等」という。）の第一種使用等の内容は、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とされる。具体的な使用等の方法は以下のとおりである。

なお、本遺伝子組換え生物等は、第一種使用規程が承認された遺伝子組換え生物等（平成27年3月30日付け承認番号15-36V-0001、申請者：杏林製薬株式会社及び平成29年3月13日付け承認番号17-36V-0001、申請者：岡山大学病院）と同一である。今般の申請は、現在実施中である悪性胸膜中皮腫患者を対象に本遺伝子組換え生物等を胸腔内に投与する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験で得られたデータを踏まえて、新たに生物多様性影響評価が実施され、その結果に基づき、承認を受けた第一種使用規程の内容について追加又は変更するために行われた。

#### (1) 希釈液の調製

- ① 本遺伝子組換え生物等が含まれる原液（以下「原液」という。）は、容器（バイアル）に封入し、密封した状態で、治療施設内の適切に管理されたディープフリーザーに保管する。
- ② 原液の希釈は、治療施設の規定に従って行う。
- ③ 原液又は所定の濃度に希釈された溶液（以下「原液等」という。）は密封した状態で、他の区域と明確に区別された治療室（以下「治療室」という。）に運搬する。

#### (2) 患者への投与

- ① 原液等の患者に対する投与は、治療室内において実施する。
- ② 患者への投与は、患者の胸腔内又は胸膜腫瘍内へ原液等を注入することにより行う。
- ③ 原液等の注入部位の周辺には、滅菌された不織布を二重に敷き詰める。
- ④ 原液等の注入操作は、慎重に行い、本遺伝子組換え生物等の漏出及びエアロゾル化を最小限に留める。
- ⑤ 原液等の投与終了後、患者の創部を消毒し、滅菌ガーゼで覆い、患者からのウイルス漏出に留意する。
- ⑥ 原液等の投与終了後、必要に応じて治療室の床を消毒する。

#### (3) 患者等の管理

- ① 滅菌ガーゼによる創部の被覆は、医師の判断により必要とされる期間継続する。
- ② 原液等の投与を受けた患者が外部医療施設で治療を受ける際は、第一種使用等の承認を受けている遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者であることが情報提供されるよう、患者に適切な指導を行う。

#### (4) 患者検体の取り扱い

- ① 治療施設その他外部医療施設（以下「施設等」という。）で、患者から採取した検体は、施設等の規定に従って取り扱う。検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合には、検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- ② 施設等から検査機関への検体の運搬は、本遺伝子組換え生物等が拡散しない構造の容器に入れて行い、胸水及び血液検体を運搬する際には、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供する。

#### (5) 感染性廃棄物等の処理

- ① 原液等、(1) 及び (2) で用いた機器や材料等、並びに患者から採取した胸水及び血液検体は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）の要件を満たす当該施設等及び検査機関で定められる医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い、施設等及び検査機関内で不活化処理を行った後、医療廃棄物として廃棄するか、又は原液等並びに患者から採取した胸水及び血液検体が漏出しない、密封容器に入れ、他の医療廃棄物とは区別して保管し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年9月23日政令第300号）の別表第Iの4の項で定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。
- ② 投与部位と接触したガーゼ類や、本遺伝子組換え生物等が付着した器具や材料等については、医療廃棄物管理規程に従って、施設等及び検査機関内で不活化処理を行った後、医療廃棄物として廃棄するか、又は厳重な密閉を行い、他の医療廃棄物とは区別して保管し、感染性廃棄物として廃棄する。ただし、再利用するものにあつては、不活化処理を行う。
- ③ 患者検体は、施設等及び検査機関の医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。

## 2. 生物多様性影響評価書

宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報、遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報、遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報、生物多様性影響評価及びそれらを総括した総合的評価が記載されており、以下のとおりである。

### (1) 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

宿主はヒトアデノウイルス5型（以下「Ad5」という。）である。ヒトアデノ

ウイルスはアデノウイルス科マストアデノウイルス属に分類される。

#### (2) 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

本遺伝子組換え生物等は、ウイルスDNAの複製に必要なE1及びE3遺伝子を欠失させたAd5ゲノムの全長を含むプラスミドベクターpAdeno-Xに、CMVプロモーター、ヒトREIC/Dkk-3タンパク質をコードする遺伝子、bGHポリA付加シグナル、hTERTエンハンサー、SV40エンハンサー及びCMVエンハンサーから構成される供与核酸を導入したpAdeno-X/SGE-REICを、HEK293細胞に導入することで作製された遺伝子組換えAd5である。本遺伝子組換え生物等は ██████████ ██████████ 株式会社において製造される。本遺伝子組換え生物等を含む製剤中に含まれる増殖性アデノウイルス（以下「RCA」という。）は、 $3 \times 10^{10}$ ウイルス粒子あたり1ウイルス未満であることが確認されている。

#### (3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

本遺伝子組換え生物等は、前立腺がん、悪性胸膜中皮腫及び肝がんに対する腫瘍内への投与が実施されており、これまでにRCAに起因する重篤な副作用は観察されていない。

現在実施中の悪性胸膜中皮腫を対象とした国内第I/II相臨床試験において、投与後の患者の尿、糞便及び唾液検体中に含まれる本遺伝子組換え生物等のDNAは、投与日の翌日（Day5）以降、定量下限値以下であった。血液検体においては、13例中4例で投与日の翌日（Day5）から最長Day32まで本遺伝子組換え生物等のDNAが認められたが、時間経過と共に減少傾向にあった。胸水検体においては、6例中6例で高濃度の本遺伝子組換え生物等のDNAが認められたが、投与量を上回る量ではなく、増殖性を示す傾向は認められなかった。

#### (4) 生物多様性影響評価

①他の微生物を減少させる性質、②病原性、③有害物質の産生性及び④核酸を水平伝達する性質について以下の考察がなされ、本申請における第一種使用規程に従って使用した場合においては、本遺伝子組換え生物等により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断されている。

- 野生型Ad5について、競合等により他の微生物を減少させることは知られていない。
- 本遺伝子組換え生物等は、DNAの複製に必要な遺伝子を欠損していることから宿主細胞に感染したとしても増殖しない。また、感染性及び病原性に関する遺伝子に改変が加えられていないことから、野生型のAd5と感染性及び病原性は同等と考えられる。
- 野生型Ad5と共感染した場合に遺伝子の組換えが生じ、RCAが出現する可能性は否定できないが、その可能性は低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等に有害物質の産生性は確認されていない。
- 野生型Ad5は、感染した宿主細胞のゲノムに組み込まれることはないことから、本遺伝子組換え生物等が核酸を他の動植物に水平伝達するリスクは極め

て低いと考えられる。

## II. 審査の概略

第一種使用規程に関する承認申請書及び生物多様性影響評価書を踏まえ、機構は以下のように事前審査を実施した。

### 1. 生物多様性影響評価の結果について

#### (1) 他の微生物を減少させる性質

野生型Ad5について、競合、有害物質の産生等により他の微生物を減少させることは知られていない。本遺伝子組換え生物等は、E1及びE3遺伝子の欠損及び供与核酸の導入のほかは野生型Ad5と同一であり、これらの変異による感染宿主域の変化はない。また、非増殖性であることから、伝播の可能性は野生型Ad5よりも低い。

以上を踏まえ、機構は、他の微生物を減少させる性質に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると考ええる。

#### (2) 病原性

本遺伝子組換え生物等が感染する対象はヒトやコットンラット等一部のほ乳動物であるが、本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、REIC/Dkk-3遺伝子発現は一過性である。本遺伝子組換え生物等は、野生型Ad5と同様に、これらのは乳動物の免疫機構により容易に排除される。さらに、Ad5を宿主とする遺伝子治療用ウイルスは国内外で多数使用されているが、病原性に関する報告はないことから、本遺伝子組換え生物等の病原性は低いと考えられる。

以上を踏まえ、機構は、本申請における第一種使用規程に従った使用を行う限り、病原性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると考ええる。

#### (3) 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物等におけるREIC/Dkk-3遺伝子発現は一過性であり、野生型Ad5と同様に本遺伝子組換え生物等の有害物質の産生性は確認されていない。

以上を踏まえ、機構は、有害物質の産生性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると考ええる。

#### (4) 核酸を水平伝達する性質

本遺伝子組換え生物等の核酸は、野生型Ad5と同様に感染細胞の核内で染色体外遺伝子として存在すると考えられ、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性は低いと考えられる。

本遺伝子組換え生物等が感染する対象はヒトを含む一部のほ乳動物であるが、本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型Ad5と同様であり、免疫機構により容易に排除されることに加え、非増殖性であるため、たとえ環境中に本遺伝子組換え生物等が漏出した場合でも、環境中から速やかに消失すると考え

られる。

本遺伝子組換え生物等から相同組換えによってRCAが出現する可能性は完全には否定できない。しかしながら、RCAが発現するためには、本遺伝子組換え生物等と野生型アデノウイルスが共感染し、E1遺伝子領域で相同組換えが起こる必要があり、持続感染しないという野生型アデノウイルスの性質を踏まえると、それが生じる可能性は確率論的に極めて低いと考えられる。また、仮にRCAが出現したとしても、生じうる変異体として、本来のAd5が有する自己複製能を得ることが考えられるが、感染する動植物等の種類、感染経路、伝播様式等は野生型Ad5と同等でありAd5が動植物の染色体に組込まれる性質がないことを踏まえると、供与核酸が水平伝達される可能性は極めて低いと考えられる。

一方、実施中の国内第I/II相臨床試験では、本遺伝子組換え生物等が胸腔内投与された患者の分泌物・排泄物検体（尿、唾液及び糞便）中の本遺伝子組換え生物等のDNAは定量下限値以下であったが、胸水検体に高濃度の本遺伝子組換え生物等が認められた。また、本申請では胸膜腫瘍内への投与も可能とする規定が設定されるため、胸腔内投与の場合と比較し血液中に本遺伝子組換え生物等がより多く漏出する可能性がある。この点に関し、患者が外部医療施設で治療を受ける際には、本遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう患者に指導を行うことの規定に加え、患者の胸水及び血液検体の検査が外部の受託検査機関に委託される場合には、第一種使用等の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体であることが情報提供されるよう規定が設けられた。当該対応により、胸水及び血液検体を介して本遺伝子組換え生物等が第三者へ伝播するリスクは低いと考えられる。

以上を踏まえ、機構は、本申請における第一種使用規程に従った使用を行う限り、核酸を水平伝達する性質に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると考えられる。

## 2. 専門協議における議論の要旨

(1) カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請に係る専門協議を書面にて開催し審議を行った。

### 【参加専門委員】

本遺伝子組換え生物等の第一種使用規程の承認申請に係る専門協議の委員は以下のとおりであった。

氏名	所属
おの 小野寺 まさふみ 雅史	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部 部長
かんだ 神田 ただひと 忠仁	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戦略推進部 プログラムスーパーバイザー

こうづ 神津	ともこ 知子	埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 客員研究員
たけうち 竹内	たかまさ 隆正	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官
やまぐち 山口	てるひで 照英	日本薬科大学 薬学部 客員教授

(五十音順・敬称略)

## (2) 専門協議における主な議論

以下の1)～4)について、機構の判断は専門委員より支持された。

### 1) 患者等の管理について

申請者は、以下の理由から、本申請の第一種使用規程に従うことにより、本遺伝子組換え生物等を投与された患者の個室管理は不要と考えている。

- 感染する動物の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型 Ad5 と同等であり、自然界において感染する対象はヒト及び限られた動物である。
- 本遺伝子組換え生物等は増殖に必須な E1 遺伝子領域を欠損しており非増殖性である。
- 製造者である ██████████ 株式会社で実施された品質試験において増殖性遺伝子組換えアデノウイルスが  $3 \times 10^{10}$  ウイルス粒子あたり 1 ウイルス未満に管理されている。
- 実施中の国内第 I / II 相臨床試験において、本遺伝子組換え生物等が胸腔内投与された患者の分泌物・排泄物検体（尿、唾液及び糞便）における本遺伝子組換え生物等は、定量下限値以下又は検出限界以下であった。
- 本申請では、患者等の管理について、第三者への伝播を防止するため、以下の2つの規定が設けられている。
  - (i) 国内第 I / II 相臨床試験の胸腔内投与において胸水中に本遺伝子組換え生物等が高濃度に含まれていることが確認されており、注入部位等の創部から胸水が漏出する可能性があるため、医師が必要と判断する期間、滅菌ガーゼにより被覆する。
  - (ii) 患者が外部医療施設で治療を受ける際、外部医療施設で本遺伝子組換え生物等を含む患者検体を取り扱われる可能性があることを踏まえ、外部医療施設において適切な使用等がされるよう、患者に対し、第一種使用等の承認を受けている遺伝子組換え生物等の投与を受けたことを外部医療機関に情報提供する旨、適切な指導を行う。

機構は、以上の本遺伝子組換え生物等の特性及び国内第 I / II 相臨床試験の排出試験結果及び本申請における規定から、個室管理を実施せずとも、本申請の第一種使用規程に従う限り、第三者への伝播を含め、生物多様性に影響を生じることがないと判断した。

## 2) 新たに設定された患者検体の取扱いについて

現在実施中の国内第 I / II 相臨床試験においては、患者検体の検査は、厚生労働大臣による第二種使用等拡散防止措置の確認を受けた外部受託機関で実施しているため、第一種使用規程では患者検体の取扱いについて規定していない。本申請において申請者は、以下に示す理由から、患者検体を施設等及び検査機関の規程で定める標準的な感染症予防策に従い取り扱うよう本申請に係る第一種使用規程に定めることで、第二種使用等拡散防止措置の確認を受けた施設以外であっても適切な使用が可能となり、第三者への伝播を含め、生物多様性に影響を生じるおそれはないと説明している。

- 本遺伝子組換え生物等は非増殖性ウイルスであり、国内第 I / II 相臨床試験においては、6 例中 6 例で胸水中に高濃度の本遺伝子組換え生物等の DNA が認められたが、いずれも投与量を上回る量は認められていない。
- 投与後の患者の血液検体において、13 例中 4 例で投与日の翌日 (Day5) から最長 Day32 まで本遺伝子組換え生物等の DNA が認められたが、時間経過と共に減少傾向にあった。
- 本遺伝子組換え生物等は、その宿主である野生型 Ad5 と感染性は同一であると考えられる。また、乳幼児や免疫が低下した患者等を除き、野生型 Ad5 は、感染した場合でもほとんどの場合は不顕性となることが知られており、本遺伝子組換え生物等を用いた動物試験、類似の Ad5 を用いた臨床研究において、これまで病原性は認められていない。
- 実施中の国内第 I / II 相臨床試験において、本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者以外に本遺伝子組換え生物等の感染が疑われる事例はなかった。

一方、現在実施中の国内第 I / II 相臨床試験において、胸腔内投与時に胸水中に本遺伝子組換え生物等が高濃度で認められており、胸膜腫瘍内投与の場合には血液中にも本遺伝子組換え生物等が漏出する可能性が考えられた。したがって、胸水及び血液検体を介して本遺伝子組換え生物等が第三者へ伝播するリスクを完全に否定することはできないと考えられた。そのため、外部医療施設で採取された患者の胸水及び血液検体の検査がさらに外部の受託検査機関に委託される場合は、第一種使用等の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体であることが情報提供されるよう、新たに規定が設けられた。

機構は、患者検体の取扱いに対する申請者の対応は妥当であると考え、本申請の第一種使用規程に従う限り、生物多様性に影響を及ぼすおそれはないと判断した。

## 3) 感染性廃棄物の処理について

現在承認されている使用規程においては、本遺伝子組換え生物等の溶液（原液及び調製液）及び本遺伝子組換え生物等が付着した器具等は、不活化処理を行った後、治療施設の医療廃棄物管理規程に従い処理することとされている。



本申請の使用規程においては、現在承認されている使用規程の感染性廃棄物の処理方法に加え、主に、以下の3点の処理方法が加えられた。

- 原液等、患者から採取した胸水及び血液検体については、密封容器に入れ、他の医療廃棄物とは区別して保管し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年9月23日政令第300号。以下「令」という。）の別表第Iの4の項で定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として処理する。
- 本遺伝子組換え生物等の溶液が付着した器具等については、厳重な密閉を行い、他の医療廃棄物とは区別して保管し、感染性廃棄物として廃棄する。
- 再利用するものについては、不活化処理を行う。

申請者は、感染性廃棄物として令に従い処理すれば最終的に不活化されることから、治療施設において、他と区別して厳重に保管（液体については密封容器に、器具等については厳重に密閉し保管）することを第一種使用規程において規定すれば、治療施設内での不活化は必要ではないと説明している。

機構は以下のように判断した。

医療機関が感染性廃棄物の処理を委託する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）第12条、令第6条、及び廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行規則（昭和46年厚生省令第35号）第8条に従い、都道府県知事から特別管理産業廃棄物収集運搬業及び特別管理産業廃棄物処理業の許可を受けた業者により、厳重な運搬及び産業廃棄物管理票（マニフェスト）に従い、確実に不活化され、廃棄物の処理が実施される。これを踏まえ、申請者が提示した感染性廃棄物の処理の規定は受入れ可能と考える。したがって、申請された第一種使用規程に従う限り、本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物が、環境中へ拡散し、生物多様性に影響を及ぼすおそれはないと判断した。

#### 4) 申請書及び生物多様性影響評価書の内容全般について

申請者は、本遺伝子組換え生物等の患者からの排出等への対応に関し、以下のように説明している。

本遺伝子組換え生物等の患者からの排出等を確認するため、患者の唾液、血液、胸水、尿、糞便等を用いて患者検体中の本遺伝子組換え生物等の確認を行うこととし、その旨を、『生物多様性影響評価書、Ⅲ 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報、3 承諾を受けようとするものによる第一種使用等の開始後における情報収集の方法』に記載する。また、排出等の試験計画の詳細は、試験実施計画書において規定する。

機構は、申請者の対応は受入れ可能と判断した。

### 3. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、専門協議での議論を踏まえて、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見及びこれまでの使用実績等から、本第一種使用規程承認申請

書に従って使用を行う限り、本遺伝子組換え生物等について、生物多様性に影響が生じるおそれはないと考える申請者の見解は妥当であると判断した。

以上