

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	ヒトテロメラーゼ遺伝子プロモーター制御下にE1A及びE1B遺伝子を同時に発現するようにE1領域が改変されたヒトアデノウイルス5型(OBP-301)
申請者名	オンコリスバイオファーマ株式会社
第一種使用等の内容	ヒトの治療を目的とした投与、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31年2月5日
概要	申請の概要は、別添のとおりである。 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ないと判断した。
経過	<ul style="list-style-type: none"><li>① 平成31年2月5日 事前審査受付</li><li>② 平成31年3月25日 専門協議</li><li>③ 平成31年4月9日 照会</li><li>④ 令和元年8月13日 回答</li><li>⑤ 令和元年10月2日 差換え指示</li><li>⑥ 令和元年10月3日 差換え</li><li>⑦ 令和元年10月7日 事前審査終了</li></ul>
備考	

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。

令和元年10月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
理事長 藤原 康弘

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

ヒトテロメラーゼ遺伝子プロモーター制御下にE1A及びE1B遺伝子を同時に発現するようにE1領域が改変されたヒトアデノウイルス5型（以下「OBP-301」という。）の第一種使用等の内容は、ヒトの治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為である。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

#### 原液の保管

- OBP-301の原液の保管は、容器に密封された状態で、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において行う。

#### 投与液／希釀液の調製

- OBP-301の希釀は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。
- 調製時は、作業室内でのOBP-301の拡散を最小限に留める。

#### 運搬

- OBP-301の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

#### 患者への投与

- OBP-301の投与は、治療施設内で、内視鏡下による投与、エコーバイオニアガイド及びCTガイド下での経皮的投与、直視下での経皮的投与のいずれかの方法で、患者の腫瘍内に直接注入することにより行う。
- 投与時は、治療室内でのOBP-301の拡散を最小限に留める。

#### 投与後の患者からの排出等の管理

- 経皮的投与を受けた患者に対して、投与部位からのOBP-301の環境への拡散を最小限とするため、密閉ドレッシング材等による被覆を行う。被覆は、注入部位からのOBP-301の拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間継続する。
- 患者の排出物等から第三者へのOBP-301の伝播を最小限に留めるため、OBP-301の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- OBP-301の排出等が投与経路毎に明らかになるまで血液、尿、唾液、糞便及び密閉ドレッシング材に対し、OBP-301の排出等の検査を経時的に実施

する。

- OBP-301の投与後、排出等の管理が不要となる期間までに、投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（外部医療施設）で治療を受ける場合には、外部医療施設に第一種使用等の承認を受けた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、OBP-301の投与を受ける患者に適切に指導する。
- OBP-301の予期しない増殖又は伝播が疑われた場合には、血液、体液、分泌物又は排泄物等に対するOBP-301の有無を確認するために必要な検査を行う。

#### 患者検体の取扱い

- 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- OBP-301の投与後、排出等の管理が不要となる期間までに、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、OBP-301が拡散しない構造の容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。また、施設等から検査機関への検体の運搬の際、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した上で行う。
- 検体の廃棄は、施設等及び検査機関の医療廃棄物管理規程に従って行う。

#### 感染性廃棄物等の処理

- 未使用のOBP-301の廃棄を行う場合は、治療施設内で不活化処理を行った上で、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）に基づいて施設等又は検査機関で定められた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。）に従って行う。
- 希釀液及びOBP-301付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあっては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- 患者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等の廃棄は、不活化処理した上で行う。
- 治療施設外で保管されたOBP-301を含有する未開封のバイアルの廃棄は、不活化処理した上で行う。

## 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

OBP-301は、内因性のE1Aプロモーターの代わりにヒトテロメラーゼ（hTERT）遺伝子プロモーターが、また内因性のE1Bプロモーターの代わりに [REDACTED]

[REDACTED] が挿入された遺伝子組換え Ad5である。これらの遺伝子改変により、本遺伝子組換え生物等は正常細胞に対しては野生型Ad5より細胞傷害性が低い傾向にあり、一方腫瘍細胞に対しては野生型Ad5と同程度の細胞傷害活性を示すことが選択性試験から確認されている。

OBP-301は、米国 [REDACTED] において製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

OBP-301は、岡山大学にて実施された臨床研究において [REDACTED]、国内で実施された臨床試験において [REDACTED] に対して内視鏡下で投与されている。加えて、米国で実施された臨床試験において [REDACTED] に、台湾及び韓国で実施された臨床試験において [REDACTED] に OBP-301が経皮的に投与されている。

岡山大学で実施された臨床研究において、OBP-301の [REDACTED]への排出が検討された ([REDACTED]、腫瘍内反復投与)。[REDACTED]では投与 [REDACTED] にウイルスDNAが検出されたが、投与 [REDACTED] には検出限界 ([REDACTED] 以下) となつた。[REDACTED]からはウイルスDNAが検出されなかつた。[REDACTED]からは一部の患者において投与 [REDACTED] 後に定量限界 ([REDACTED] 以下) のウイルスDNAが検出された。

国内臨床試験において、[REDACTED] [REDACTED] が検討された ([REDACTED]、腫瘍内反復投与)。[REDACTED]では投与 [REDACTED] にウイルスDNAが検出されたものの、投与 [REDACTED] には検出限界以下となつた ([REDACTED] からはウイルスDNAは検出されなかつた)。[REDACTED]からは [REDACTED] の患者において投与後初回の検体からウイルスDNAが検出されたものの、投与 [REDACTED] 後には検出限界 ([REDACTED] 以下) であった。

米国で実施された臨床試験において、[REDACTED] [REDACTED] が検討された ([REDACTED]、腫瘍内単回又は反復投与)。[REDACTED] ウィルスDNA濃度は投与後速やかに上昇した後、[REDACTED] に減少し、やがて検出限界以下となつた。[REDACTED]からはウイルスDNAは検出されず、少数例で [REDACTED] からウイルスDNAが検出されたものの、投与 [REDACTED] には検出限界 ([REDACTED] 以下) となつた。また、単回投与と反復投与でウイルス排出等の傾向は同様であった。

台湾及び韓国で実施された臨床試験において、[REDACTED]

が検討された（[ ]、腫瘍内単回又は反復投与）。投与[ ]に[ ]ウイルスDNA濃度がピークとなり、投与[ ]までには検出限界以下となつた。[ ]からはウイルスDNAが検出されなかつた。

#### (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有害物質の產生性及び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つて使用した場合においては、本遺伝子組換え生物等の使用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。

- OBP-301の感染宿主域は野生型Ad5と同一と考えられることから、OBP-301が競合等により他の微生物を減少させることはないと考えられる。
- OBP-301が効率よく感染する対象はヒトに限られること、OBP-301の正常細胞に対する細胞傷害性は乏しいことから、OBP-301が病原性を示す可能性は低いと考える。
- OBP-301の有害物質の產生性は知られていない。
- OBP-301が効率よく感染する対象はヒトに限られること、OBP-301の正常細胞における増殖能が乏しいことから、OBP-301の環境中での増殖は限定的と考えられ、核酸を水平伝達する可能性は低いと考えられる。

## 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、有害物質の產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。OBP-301は、E1Aプロモーター及びE1Bプロモーターの置換のほかは野生型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、正常細胞における増殖性は抑制されていることから、伝播の可能性は野生型Ad5よりも低いと考えられる。

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つて使用等を行う限り、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る。

#### (2) 病原性

OBP-301は、腫瘍細胞にて増殖するように設計されたウイルスであるため、正常組織に与える傷害性は極めて小さい。また、野生型Ad5と同じく多くは一過性感染にとどまり、免疫機構により容易に排除されて再感染も起こらない。また、Ad5を宿主とする遺伝子治療用ウイルスベクターは、これまで実施された多数の国内及び海外臨床試験において、第三者への感染性が示されたことは

ない。これらの点より、OBP-301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て使用を行う限り、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る。

### (3) 有害物質の產生性

OBP-301は新たな有害物質を產生しないことから、有害物質の產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考える。

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て使用を行う限り、有害物質の產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る。

### (4) 核酸を水平伝達する性質

OBP-301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ることから、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。

OBP-301が感染する対象は野生型Ad5と同様にヒトを含む一部のほ乳動物であるが、OBP-301の正常細胞における増殖は抑制されていることから、たとえ環境中に漏出した場合でも、次第に環境中から消失していくと考えられる。

環境中に漏出したOBP-301が相同組換えによって、正常細胞においても増殖可能な新たな遺伝子組換えウイルスを生じる可能性がある。しかしながら、そのためにはOBP-301と野生型アデノウイルスが共感染する必要があることから、その可能性は極めて低いと考えられる。また、仮に新たな遺伝子組換えウイルスが生じたとしても、野生型Ad5と同様にほ乳動物の免疫機構により容易に排除されること、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性は低いことを踏まえると、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。

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
うちだ 内田 恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第一室 室長

おのでら まさふみ 小野寺 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 ただひと 神田 忠仁	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戰略推進部 プログラムスーパーバイザー（非常勤）
たけうち たかまさ 竹内 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 てるひで 山口 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

機構は、審査の概略で示した生物多様性影響評価に対する機構の考えに基づき、本申請に係る第一種使用規程に関する以下の点について専門委員の意見を求めた。

### 1) 投与後の患者からのウイルス排出に対する管理の適切性について

申請者は、OBP-301の投与方法として、内視鏡下で腫瘍内に投与する方法、又はエコーガイド下若しくは直視下で経皮的に腫瘍内に投与する方法を予定している。OBP-301を投与した患者からの排出等については、下記のとおり臨床研究等において検討されている（生物多様性影響評価書別紙7）。

#### ① 内視鏡下での腫瘍内投与

岡山大学で実施された臨床研究及び国内で実施された臨床試験において、[REDACTED]からウイルスDNAは検出されず、[REDACTED]からは[REDACTED]で投与[REDACTED]に定量限界以下のウイルスDNAが検出された。[REDACTED]からは[REDACTED]で投与[REDACTED]にウイルスDNAが検出されたものの、[REDACTED]には検出限界以下であった。また、[REDACTED]には投与[REDACTED]にウイルスDNAが認められたものの、[REDACTED]には検出限界[REDACTED]以下であった。

#### ② エコーガイド下又は直視下での経皮的腫瘍内投与

米国で実施された臨床試験並びに韓国及び台湾で実施された臨床試験において、[REDACTED]からウイルスDNAは検出されず、[REDACTED]からは投[REDACTED]、投与[REDACTED]でウイルスDNAが検出されたものの、投与[REDACTED]には検出限界以下であった。[REDACTED]では大部分の症例で投与[REDACTED]にはウイルスDNAは検出限界以下となり、投与[REDACTED]までには全例で検出限界以下となった。なお、経皮的投与における穿刺部位からのウイルス排出については、モニタリングが実施されていない。

申請者は第一種使用規程として、OBP-301の経皮的投与を受けた患者に対してはドレッシング材等による投与部位の被覆を行うこと、OBP-301の投与を受ける患者に適切な指導を行うこと、OBP-301の排出等が投与経路毎に明らかに

なるまで、排出等の検査を行うこと等を規定し、投与後の患者の個室管理は第一種使用規程において規定していない。

機構は、以下の理由から第一種使用規程における投与後の患者からの排出の管理は受入れ可能と判断した。

- ・ 投与後の患者からのOBP-301の拡散及び第三者への伝播を最小限に留めるための方策を講じることが規定されていること。
- ・ OBP-301が環境中に拡散した場合であっても、OBP-301が効率よく感染する対象はヒトに限られており、正常細胞内での増殖能は乏しいことから、OBP-301はやがて環境中から消滅すると考えられること。

専門委員は、機構の意見を支持した。

## 2) 投与液の調製について

申請者は、投与液の調製としてOBP-301の原液の希釀液又は原液を取り扱うことを予定している。第一種使用規程において、これらの操作は、「治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業時の作業室内での本遺伝子組換えウイルスの拡散を最小限に留める」と規定されている。

機構は、OBP-301が腫瘍細胞においては増殖性が認められることから、エアロゾル等が発生した場合の第三者への伝播リスクを低減化するための方策として、調製時に安全キャビネット等を使用し、本遺伝子組換えウイルスの拡散を最小限に留める必要があると考えた。したがって、投与液の調製に係る規程を「治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内の安全キャビネット等を用いて行う」とすることが適切と考えた。

専門委員は、第三者への伝播を最小限に留めるためにエアロゾルの飛散を防ぐことが重要であるとの機構の意見は支持するものの、その方策は安全キャビネットの使用に限定するものではないことから、エアロゾルの飛散を防ぐ旨を規定することで差し支えないと考えると述べた。

機構は、専門委員の意見を受けて、投与液の調製に係る規程を以下のとおり修正することを申請者に求めた。

- ・ 投与液の調製は治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。
- ・ 投与液調製時はエアロゾルの飛散を防ぐ措置を講じ、OBP-301の拡散を最小限に留める。
- ・ 投与液は密封した状態で保管する。

申請者は、本結果通知書Ⅲ.専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書に示すとおり、投与液の調製に係る規程を修正すると回答した。

機構は、申請者の対応を了承した。

### 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、申請された第一種使用規程承認申請書を以下のとおり修正した上で、これ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。

## III. 専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書

機構における事前審査及び専門協議を受けて修正した第一種使用規程承認申請書を以下に示した。

### OBP-301の原液の保管

- (1) OBP-301の原液の保管は、容器に密封された状態で、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫にて行う。

### OBP-301の原液の希釀液の調製及び保管

- (2) 原液の希釀液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。
- (3) 原液の希釀時は、エアロゾルの飛散を防ぐ措置を講じ、OBP-301の拡散を最小限に留める。
- (4) 希釀液は密封した状態で保管する。

### 運搬

- (5) OBP-301の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

### 患者への投与

- (6) OBP-301の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、内視鏡下による投与、エコーガイド及びCTガイド下での経皮的投与、直視下での経皮的投与のいずれかの方法で、患者の腫瘍内に直接注入することにより行う。
- (7) 投与時は、治療室内でのOBP-301の拡散を最小限に留める。

### 投与後の患者からの排出等の管理

- (8) 経皮的投与を受けた患者に対して、投与部位からのOBP-301の環境への拡散を最小限とするため、密閉ドレッシング材等による被覆を行う。被覆は、注入部位からのOBP-301の拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間継続する。

- (9) 患者からの排泄物等から第三者へのOBP-301の伝播を最小限に留めるため、OBP-301の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (10) OBP-301の排出等が投与経路毎に明らかになるまで血液、尿、唾液、糞便及び密閉ドレッシング材等に対し、OBP-301の排出等の検査を経時的に実施する。
- (11) OBP-301の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間に、投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、外部医療施設に第一種使用等の承認を受けた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、OBP-301の投与を受けた患者に適切に指導する。
- (12) OBP-301の予期しない増殖又は伝播が疑われた場合には、血液、体液、分泌物又は排泄物等に対するOBP-301の有無を確認するために必要な検査を行う。

#### 患者検体の取扱い

- (13) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (14) OBP-301の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間に、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、OBP-301が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。また、施設等から検査機関への検体の運搬の際、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した上で行う。
- (15) 検体の廃棄は、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）に基づいて施設等又は検査機関で定められた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。）に従って行う。

#### 感染性廃棄物等の処理

- (16) OBP-301の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (17) 原液の希釈液及びOBP-301が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (18) 患者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等は、厳重に密閉した状態で保管し、不活化処理した上で廃棄する。
- (19) 治療施設外で保管されたOBP-301を含有する未開封のバイアルは、密封された状態で高圧蒸気滅菌による不活化処理を行い、廃棄する。

以上