

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	融合型ヒトIL-12遺伝子及び大腸菌 <i>lacZ</i> 遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・ <i>U_L39</i> 遺伝子・ <i>a47</i> 遺伝子を不活化された遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）（T-hIL12）
申請者名	東京大学医科学研究所附属病院
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30年11月9日
概 要	<p>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	<p>① 平成30年11月9日 事前審査受付</p> <p>② 平成30年 月 日</p> <p>③ 平成31年 月 日</p> <p>④ 平成31年 月 日</p> <p>⑤ 令和元年 月 日</p> <p>⑥ 令和元年 月 日</p> <p>⑦ 令和元年5月9日 事前審査終了</p>
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5月15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

融合型ヒトIL-12遺伝子及び大腸菌*lacZ*遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・*UL39*遺伝子・ *α 47*遺伝子を不活化された遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス1型(F株由来)(T-hIL12)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。具体的な使用等の方法は以下のとおりである。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

保管及び希釈液の調製

- (1) T-hIL12液は、容器に密封した状態で、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の冷凍庫に保管する。
- (2) T-hIL12液の希釈操作は、施設内の安全キャビネット内で行う。T-hIL12希釈液の保管は、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の保冷库または冷凍庫において行う。

運搬

- (3) T-hIL12希釈液又はその凍結品の施設内での運搬は、容器に密封した状態で行う。

患者への投与

- (4) 患者に対するT-hIL12の投与は、治療室において、患者の腫瘍内にT-hIL12液もしくはT-hIL12希釈液を注入することによって行う。

投与後の患者からの排出等の管理

- (5) T-hIL12の排出等の挙動が明らかになるまで、注射部位のスワブ、血液、尿、唾液検体を用いて、T-hIL12の排出等の検査を行う。また、単純ヘルペスウイルス1型の回帰症状が疑われた場合等であって、医療上必要と判断される場合にも、唾液等のサンプリングを行い遺伝子組換えウイルスの有無の確認等を行う。
- (6) 患者の投与部位は、密閉ドレッシング材等による被覆を行う。被覆は、医師の判断により必要とされる期間継続する。
- (7) T-hIL12の排出等の挙動が明らかになるまで、T-hIL12の投与を受けた患者が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、外部医療施設に対し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、

T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

- (8) T-hIL12の排出等の挙動が明らかになるまで、患者からの排出物等から第三者へのT-hIL12の伝播を防止するために、T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 患者検体は、治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) 患者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、T-hIL12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。

感染性廃棄物の処理

- (11) T-hIL12液（希釈液を含む）及びT-hIL12が付着した可能性のある機器や材料は、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）に基づいて当該施設で定められてい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。）に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。未使用のT-hIL12液を含む廃棄物は廃棄前に不活化し、又は厳重な密封を行い、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物として廃棄する。
- (12) 投与部位等、高力価のT-hIL12と直接接触した可能性のある部位の被覆材や器具等については、他の患者の廃棄物と分けて保管した上で医療廃棄物管理規程に従い医療廃棄物として処理する。
- (13) 患者由来の検体の取扱いは、施設の規定に従い、医療廃棄物として処理する。
- (14) 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、直接周囲に接触しない工夫をした上で廃棄する。

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、単純ヘルペスウイルス1型（以下「HSV-1」という。）のF株である。単純ヘルペスウイルス1型は、ヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科単純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

T-hIL12（以下「本遺伝子組換え生物等」という。）は、F株のゲノムから γ 34.5

る可能性は低いと推定される。また、*lacZ*遺伝子からの生成物であるβ-ガラクトシダーゼ融合タンパク質がヒトに対し毒性を有するという報告はない。

- 本遺伝子組換え生物等は3つの遺伝子が改変されていることから、患者体内で潜伏感染している内在性の野生型HSV-1との相同組換えが生じたとしても、本遺伝子組換え生物等が由来する野生株と同等の増殖性を有する遺伝子組換え生物等が生じる可能性は低いと考える。

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HSV-1は、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。実験室内では、注射等による接種によって一部の動物へ感染させることは可能であるが、自然環境下においては、本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型HSV-1と同様に自然宿主はヒトのみである。

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、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は、正常細胞における複製に必要な γ 34.5遺伝子及びUL39遺伝子が不活化されており、ヒト正常細胞に対する病原性は低いと考える。

なお、本遺伝子組換え生物等が投与されたヒトにおいて、仮に高い病原性が認められた場合には、アシクロビル等の感受性を示す抗ウイルス薬の投与により対処可能であると考ええる。

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、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

移入された核酸は全塩基配列が明らかにされており、既知の有害塩基配列は認められていない。本遺伝子組換え生物等が感染した腫瘍細胞において、融合IL-12タンパク質及びβ-ガラクトシダーゼ融合タンパク質が、投与部位の腫瘍細胞に一過性に発現すると考える。以下の理由から、これらのタンパク質に起因する有害性は低いと考える。

- 本遺伝子組換え生物等と同様に *lacZ* 遺伝子が挿入されている G47Δ の臨床試験において、β-ガラクトシダーゼ融合タンパク質に由来すると推

定される有害事象は認められていない。

- 本遺伝子組換え生物等が感染可能なマウスを用いた一般毒性試験において、安全性上の懸念は認められていない。
- 遺伝子組換えヒト IL-12 を頭頸部癌患者、皮膚 T 細胞リンパ腫患者、悪性黒色腫患者及び健康成人に投与した臨床試験成績が複数報告されており、これらの試験において一定の忍容性が確認されている。

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HSV-1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が、HSV-1のウイルスゲノム又は遺伝子が宿主の染色体に組み込まれたという報告はない。

遺伝子改変後も感染宿主域は野生型HSV-1と同様に自然宿主はヒトのみであり、ペット等として飼育される動物には意図的に注射等による接種をしない限りは感染しない。本遺伝子組換え生物等が投与された患者の排泄物等を介して自然環境中に拡散した場合も、宿主に感染しない限り容易にエンベロープが破壊・変性されるため、速やかに感染性を失うと推定される。

また、本遺伝子組換え生物等を投与される患者がHSV-1に潜伏感染していた場合であっても、本遺伝子組換え生物等は4箇所（3つの遺伝子）に欠失変異が加えられているため、内在性HSV-1との相同組換えにより新たな遺伝子組換えウイルスが発生するリスクは極めて低いと考える。

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える。

2. 専門協議における議論の要旨

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／会合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
うちだ えりこ 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 であら 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
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)

(1) 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対する機構の判断について専門委員の意見を求めた結果、いずれも専門委員に支持された。

1) 患者検体の検査が外部の受託検査機関に委託される場合の情報提供について

相談者は、患者検体はどのような治療を受けた患者の検体であっても「感染検体」として扱われること等の理由から、本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者検体の検査が外部の受託検査機関に委託される場合であっても、情報提供は不要と考えている。

機構は、以下の理由から、本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者検体の検査が検査機関に委託される際には情報提供が必要と考え、表1の右欄に示すように規定する必要があると判断した。

- 本遺伝子組換え生物等はヒトに投与された経験がなく、患者からの本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が不明であること。
- 検査機関への情報提供により、必要に応じて伝播のリスクを考察することや必要があればそのリスク管理の方策を講じる等の対応が可能となり、第三者への伝播リスクをより低減することが可能になると考えること。

表1

遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 「患者検体の取扱い」	
申請書	機構が提案する規定
(10) 患者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、T-hIL12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	(10) 患者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、T-hIL12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。運搬は、第一種使用規程の承認を

り扱う。	<u>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て行う。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。</u>
------	---

2) 第一種使用規程「投与後の患者からの排出等の管理」(7)及び(8)において規定されている患者への適切な指導について

申請者は、患者への適切な指導について、「T-hIL12の排出等の挙動が明らかになるまで、T-hIL12の投与を受けた患者が治療施設以外の医療施設で治療を受ける場合には、外部医療施設に対し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、T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。」として規定している。機構は、排出等の挙動が明らかになった後であっても第三者への伝播リスクに応じて患者に適切な指導を実施すべきと考え、表2の右欄に示すように記載を修正及び削除することが適切と考える。

なお、申請者は、(8)に規定されている患者への適切な指導の具体的な内容として、以下に示す事項を予定しており、当該指導内容については文書化し、指導の際に患者に手交するとしており、機構は、当該指導内容は適切と判断した。

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

表2

遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 「投与後の患者からの排出等の管理」	
申請書	機構が提案する規定
(7) T-hIL12の排出等の挙動が明らかになるまで、T-hIL12の投与を受けた患者が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、外部医療施設に対し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	(7) <u>T-hIL12の排出等が認められなくなるまで、T-hIL12の投与を受けた患者が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、外部医療施設に対し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</u>

<p>供されるよう、T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。</p> <p>(8) T-hIL12の排出等の挙動が明らかになるまで、患者からの排出物等から第三者へのT-hIL12の伝播を防止するために、T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。</p>	<p>供されるよう、T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。</p> <p>(8) 患者からの排出物等から第三者へのT-hIL12の伝播を防止するために、T-hIL12の投与を受ける患者に適切な指導を行う。</p>
---	---

3) 未使用の本遺伝子組換え生物等の溶液を含む廃棄物の保管方法について

申請者は、高力価と考えられる未使用の本遺伝子組換え生物等の溶液を含む廃棄物の保管であっても他の医療廃棄物と区別して保管する必要はなく、厳重な密封を行い感染性廃棄物として廃棄することで、生物多様性への影響は排除できるとしている。

機構は、高力価と考えられる未使用の本遺伝子組換え生物等の溶液を含む廃棄物を、施設で不活化することなく感染性廃棄物として廃棄する場合は、慎重な取扱いを要すると考える。したがって、表3の右欄に示すように規定する必要があると考える。

表3

遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 「感染性廃棄物の処理」	
申請書	機構が提案する規定
<p>(11) T-hIL12液（希釈液を含む）及びT-hIL12が付着した可能性のある機器や材料は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律137号）に基づいて当該施設で定められてい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。）に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。未使用のT-hIL12液を含む廃棄物は廃棄前に不活化し、又は厳重な密封を行い、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物として廃棄する。</p>	<p>(11) T-hIL12液（希釈液を含む）及びT-hIL12が付着した可能性のある機器や材料は、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）に基づいて当該施設で定められてい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。）に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。未使用のT-hIL12液を含む廃棄物は廃棄前に不活化し、又は厳重な密封を行い<u>他の医療廃棄物と区別して保管し</u>、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物として廃棄する。</p>

4) 患者が自宅で用いたドレッシング材、洗浄に用いた器材等の廃棄方法について

申請者は、以下に示す理由により、患者が自宅で用いたドレッシング材、洗浄に用いた器材等は、廃棄の際に必ずしも不活化処理を実施せずとも、袋等に入れ、直接周囲に接触しない工夫をした上で廃棄することで、生物多様性への影響は十分排除できると考えている。

- 本遺伝子組換え生物等の宿主である単純ヘルペスウイルス 1 型は、ヒトを唯一の自然宿主とし、直接接触することが唯一の感染経路である。したがって、使用済みのドレッシング剤等は直接ヒトに接触しないように工夫することで、第三者への感染リスクは十分低減化できる。

機構は、単純ヘルペスウイルス1型のプラスチックや綿布等の環境接触面での生存性が極めて低いという特性も踏まえ、患者の自宅における廃棄の際に袋等に入れ厳重に密閉することで第三者への感染リスクは十分に低減できるとする申請者の考えは妥当と判断した。

5) 排出等の試験計画の適切性について

申請者は、生物多様性影響評価書、別紙9に示す計画で、血液、尿、唾液及び皮膚投与部位スワブ検体を採取し、本遺伝子組換え生物等の検査を実施することを計画している。

機構は、以下に示す理由から、提示された排出等の試験計画は適切と判断した。

- 本遺伝子組換え生物等と類似の製品である、既に第一種使用等の承認を取得した遺伝子組換え生物（2つの γ 34.5 遺伝子及び α 47 遺伝子を欠失し、2つの γ 34.5 遺伝子領域にヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子をコードする配列が挿入された JS1 株に由来する遺伝子組換え 1 型単純ヘルペスウイルス（JS1/ICP34.5-/ICP47-/hGM-CSF）（申請者：アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社）（以下「T-vec」という。））では、悪性黒色腫患者の腫瘍内に投与した場合、初回投与後の患者の血液検体中 T-vec 濃度は、投与直後から 1 日後まで減少した後、2 日後から 7 日後にかけて増加し、7 日目以降に減少する傾向が認められたこと。
- ヒト単純ヘルペスウイルス 1 型の生物学的特性として、尿及び唾液に排出されることが知られていること。また、本遺伝子組換え生物等は悪性黒色腫患者の腫瘍内に投与される予定であり、投与部位において多量の本遺伝子組換え生物等が認められることが想定されること。

(2) 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、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。

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。

保管及び希釈液の調製

- (1) T-hIL12 液は、容器に密封した状態で、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で治療施設内の冷凍庫に保管する。
- (2) T-hIL12 液の希釈操作は、施設内の安全キャビネット内で行う。T-hIL12 希釈液の保管は、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で治療施設内の保冷庫または冷凍庫において行う。

運搬

- (3) T-hIL12 希釈液又はその凍結品の治療施設内での運搬は、容器に密封した状態で行う。

患者への投与

- (4) 患者に対する T-hIL12 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において、患者の腫瘍内に T-hIL12 液もしくは T-hIL12 希釈液を注入することによって行う。

投与後の患者からの排出等の管理

- (5) T-hIL12 の排出等の挙動が明らかになるまで、注射部位のスワブ、血液、尿、唾液検体を用いて、T-hIL12 の排出等の検査を行う。また、単純ヘルペスウイルス 1 型の回帰症状が疑われた場合等であって、医療上必要と判断される場合にも、唾液等のサンプリングを行い遺伝子組換えウイルスの有無の確認等を行う。
- (6) 患者の投与部位は、密閉ドレッシング材等による被覆を行う。被覆は、医師の判断により必要とされる期間継続する。
- (7) T-hIL12 の排出等が認められなくなるまでの間に、T-hIL12 の投与を受けた患者が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、外部医療施設に対し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、T-hIL12 の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 患者からの排出物等から第三者への T-hIL12 の伝播を防止するために、T-hIL12 の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 患者検体は、治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) T-hIL12 の排出等が認められなくなるまでの間に、患者検体の検査が外

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、T-hIL12 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。運搬は、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して行う。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。

感染性廃棄物の処理

- (11) T-hIL12 液（希釈液を含む）及び T-hIL12 が付着した可能性のある機器や器材は、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）に基づいて当該施設で定められてい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。）に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。未使用の T-hIL12 液を含む廃棄物は廃棄前に不活化するか、又は厳重な密封を行った上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和 46 年政令第 300 号）の別表第 1 の 4 の項に定める感染性廃棄物として廃棄する。運搬は、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を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (12) 投与部位等、高力価の T-hIL12 と直接接触した可能性のある部位の被覆材や器具等については、他の患者の廃棄物と分けて保管した上で医療廃棄物管理規程に従い医療廃棄物として処理する。
- (13) 患者由来の検体の取扱いは、施設の規定に従い、医療廃棄物として処理する。
- (14) 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、直接周囲に接触しない工夫をした上で廃棄する。

以上