

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	サバイビンプロモーター制御下にE1A遺伝子を発現し、CMVプロモーター制御下にE1B19K遺伝子を発現するようにE1領域が改変された制限増殖型ヒトアデノウイルス5型（Surv.m-CRA-1）
申請者名	鹿児島大学病院
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	令和2年4月1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	<ul style="list-style-type: none"> ① 令和2年4月3日 事前審査受付 ② 令和2年6月12日 専門協議 ③ 令和2年7月10日 照会 ④ 令和2年7月29日 回答 ⑤ 令和2年8月13日 差換え指示 ⑥ 令和2年8月28日 差換え ⑦ 令和2年9月23日 事前審査終了
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2年9月29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

サバイビンプロモーター制御下にE1A遺伝子を発現し、CMVプロモーター制御下にE1B19K遺伝子を発現するようにE1領域が改変された制限増殖型ヒトアデノウイルス5型 (Surv.m-CRA-1) (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。

なお、本遺伝子組換え生物等は、平成27年7月3日付けで第一種使用規程が承認された遺伝子組換え生物等 (承認番号15-36V-0002、申請者：鹿児島大学医学部・歯学部附属病院) と同一である。今般の承認申請は、実施済みの医師主導試験で得られたデータを踏まえて患者の個室管理を不要とし、患者が外部医療施設で治療を受ける場合の指導、及び外部の受託検査機関における患者検体の取扱いを追加する変更をするために行われた。これらの変更点に関する専門協議における議論はII.2. (2) 項において示す。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

本遺伝子組み換え生物等の原液の保管

- (1) Surv.m-CRA-1原液 (以下「原液」という。)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、治療施設内の施設管理された冷凍庫において行う。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等溶液の原液の希釈は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で、エアロゾルの飛散を防止する方策を講じて行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
- (3) 希釈液は、密封した状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等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

- (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の腫瘍内に (直接) 注入することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等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

- (6) 投与後、患者の投与部位を消毒し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境へ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、対策を講じる。
- (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 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、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となる期間、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、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (9) 投与終了後、排出等の管理が不要となる期間、患者からの本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限に留める対策を講じる。
- (10) 遺伝子組換え生物等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本遺伝子組換え生物等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

- (11) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）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。
- (12) 本遺伝子組換え生物等の投与後、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、本遺伝子組換え生物等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。
- (13) 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。）に従って行う。
- (14) 検査機関での検体の取扱いは、他と区別された検査室内でエアロゾルの飛散を防止する方策を講じて行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めて行う。

感染性廃棄物等の処理

- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、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。
- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び本遺伝子組換え生物等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。

- (17) 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、嚴重に密閉した状態で保管し、不活化処理を行った上で廃棄する。

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、内因性のE1Aプロモーターの代わりにマウスサバイビン遺伝子プロモーターが、内因性のE1Bプロモーターの代わりにヒトサイトメガロウイルスimmediate earlyプロモーター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。

本遺伝子組換え生物等は、米国 [REDACTED] で製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

[REDACTED] 例の固形癌患者に対して第 [REDACTED] 相医師主導試験（ [REDACTED] 投与）が実施され、本遺伝子組換え生物等の [REDACTED] が検討された。 [REDACTED] では、散発的な本遺伝子組換え生物等の核酸の

検出例（

[REDACTED]）が認められたが、投与 [REDACTED] 以降には認められなくなった。 [REDACTED] では、本遺伝子組換え生物等の核酸の検出例は、 [REDACTED]

[REDACTED] 認められたが、 [REDACTED] 後以降には認められなくなった。 [REDACTED] では、散発的な本遺伝子組換え生物等の核酸の検出例（ [REDACTED]

[REDACTED]）が認められたが、投与 [REDACTED] 以降には認められなくなった。

(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。

- 感染宿主域は野生型Ad5と同一であると考えられることから、本遺伝子組換え生物等は、野生型Ad5と同様に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。
- 本遺伝子組換え生物等が効率よく感染する対象はヒトに限られており、本遺伝子組換え生物等の正常細胞に対する細胞傷害性は乏しいことから、本遺伝子組換え生物等が病原性を示す可能性は低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等の有害物質の産生性は知られておらず、有害物質の産生性による有害性は認められないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が効率よく感染する対象はヒトに限られており、本遺伝子組換え生物等の正常細胞における増殖能は乏しいことから、本遺伝子組換え生物等の環境中での増殖は限定的であり、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、E1B遺伝子の一部の欠損、E1A及びE1Bプロモーターの置換のほかは野生型Ad5とほぼ同一であり、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能は抑制されていることから、本遺伝子組換え生物等が伝播する可能性は野生型Ad5よりも低い。

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が自然環境でヒト以外の動物に感染するという報告はなく、ヒトに感染したとしても、本遺伝子組換え生物等は腫瘍細胞で増殖するように設計されていることから、正常組織に与える傷害性は低く、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る。また、Ad5を宿主とする遺伝子組換えウイルスベクターは国内外の臨床試験等で多数使用されており安全性が確認されている。これらの点より、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) 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物等は新たな有害物質を産生しないことから、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。

本遺伝子組換え生物等は野生型Ad5と同様に自然環境でヒト以外の動物に感染するとの報告はなく、免疫機構により容易に排除されることに加え、正常細胞における増殖能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、環境中から速やかに消失すると考えられる。

また、環境中に漏出した本遺伝子組換え生物等が相同組換えによって自己複製可能な増殖性アデノウイルス（以下「RCA」という。）を生じる可能性もある。しかしながら、その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RCAが認められたとしても、野生型Ad5と同様に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、認められたRCAにより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
おのぞら 小野寺 まさあみ 雅史	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター センター長

しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 名誉教授
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

医師主導試験（、投与）において、例の固形癌患者に対して本遺伝子組換え生物等のが検討され結果が得られている（生物多様性評価書、別紙4、表5を参照）。

申請者は、本遺伝子組換え生物等の排出及び残存に関する結果を踏まえると、投与後の患者からの排出の管理として、投与部位からの排出が最小限となる対策を講じること、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行うこと等で、第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクは管理できると考えている。また、以下に示す理由から、投与後の患者から排出される本遺伝子組換え生物等による生物多様性へ影響を与える可能性は極めて低いと考えている。

- ① 本遺伝子組換え生物等が環境中に拡散した場合であっても、本遺伝子組換え生物等が効率よく感染する対象はヒトに限られており、正常細胞における増殖能は乏しいことから、本遺伝子組換え生物等はやがて環境中から消滅すると考えられること。
- ② 野生型 Ad5 が自然環境においてヒト以外の動物に感染するとの報告はなく、本遺伝子組換え生物等は、ヒト体内の同一細胞に野生型アデノウイルスと共感染した場合でなければ増殖は起こらないと考えられること。

以上から、申請者は、今後は、投与後の患者の個室管理は不要であり、規程からその旨を削除したいと考えている。

機構は、本遺伝子組換え生物等の投与後には患者から一定程度のウイルス排出が継続して認められる可能性があるものの、得られたウイルス排出及び残存に関する結果を踏まえ、「投与後の患者からの排出等の管理」において患者への指導を行う等の第三者への伝播の可能性を低減させる方策を講じることによ

って、第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクは管理できるとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。

また、宿主であるAd5の特徴や本遺伝子組換え生物等の正常細胞内での増殖能が乏しいことを踏まえると、患者から排出された本遺伝子組換え生物等が環境中に拡散した場合であっても水平伝達する可能性は低く、生物多様性に影響を与える可能性は低いとの申請者の考えも受入れ可能と判断した。したがって、投与後の患者からの排出の管理として個室管理の規定を不要とすることは受入れ可能と判断した。

専門委員は、機構の意見を支持した。その際、本遺伝子組換え生物等は環境中に拡散した場合であっても水平伝達する可能性は低く、生物多様性に影響を与える可能性は低いと考えられることから、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、不活化処理を行った上で廃棄するとの規定は、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廃棄するとすることが妥当であると述べた。

機構は、専門委員の意見を受けて、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処理に関する規定を、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廃棄すると修正することを申請者に求めた。

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、修正すると回答した。

機構は、申請者の対応を了承した。

2) 治療施設及び外部の受託検査機関における患者検体の取扱いについて

医師主導試験において、で本遺伝子組換え生物等の核酸が認められた。

申請者は、を介した第三者への感染は懸念されるものの、上記1) ①及び②に示す理由を踏まえると、治療施設及び外部の受託検査機関において治療施設及び外部の受託検査機関の規定に従い、標準的な感染防止策及びエアロゾルの飛散防止策を講じて取り扱われる限り、を含め一般診療において取り扱う可能性がある検体から本遺伝子組換え生物等が伝播する可能性は低いことから、患者検体の取扱いに関する規定について問題ないと考えている。

機構は、治療施設及び外部の受託検査機関における患者検体の取扱いの規定に従う限り本遺伝子組換え生物等が生物多様性へ影響を与える可能性は低いと

考えることから、患者検体の取扱いの規定は受入れ可能と判断した。

専門委員は、治療施設及び外部の受託検査機関においては、治療施設及び検査機関の規定に従って取り扱う限り本遺伝子組換え生物等が生物多様性へ影響を与える可能性は低いと考えるとの機構の意見を支持した。さらに、検査機関内では限られた従事者のみ作業に携わることから、検査機関での検体の取扱いは、他と区別された検査室内でのエアロゾルの飛散を防止する方策を講じて行い、作業室内で本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めて行うことを規定することは不要であると述べた。

機構は、専門委員の意見を受けて、検査機関での検体の取扱いに関する規定を削除するように申請者に求めた。

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、検査機関での検体の取扱いに関する規定を削除すると回答した。

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、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。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) Surv.m-CRA-1原液（以下「原液」という。）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、治療施設内の施設管理された冷凍庫において行う。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等溶液の原液の希釈は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で、エアロゾルの飛散を防止する方策を講じて行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
- (3) 希釈液は、密封した状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等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

- (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の腫瘍内に（直接）注入することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等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

- (6) 投与後、患者の投与部位を消毒し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境へ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、対策を講じる。
- (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 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、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となる期間、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、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (9) 投与終了後、排出等の管理が不要となる期間、患者からの本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限に留める対策を講じる。
- (10) 遺伝子組換え生物等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本遺伝子組換え生物等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

- (11) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）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。
- (12) 本遺伝子組換え生物等の投与後、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、本遺伝子組換え生物等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。
- (13) 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。）に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (14) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、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。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び本遺伝子組換え生物等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。
- (16) 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廃棄する。

以上