

結 果 通 知 書

遺伝子組換え生物等の種類の名 称	1つのICP22遺伝子及び2つのICP4遺伝子領域を欠失し、2つのICP4遺伝子領域にヒトVII型コラーゲンをコードする配列が挿入された遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（B-VEC）
申 請 者 名	株式会社 Ascent Development Services
第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子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 4 年 9 月 20 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はないと判断した。
経 過	① 令和 4 年 9 月 20 日 事前審査受付 ② 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ③ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ④ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑤ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑥ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑦ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑧ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑨ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑩ 令和 5 年 3 月 17 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 5 年 3 月 17 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

1つのICP22遺伝子及び2つのICP4遺伝子領域を欠失し、2つのICP4遺伝子領域にヒトVII型コラーゲンをコードする配列が挿入された遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（B-VEC）（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、ヒトの遺伝子治療を目的とした、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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法は、以下のとおりである。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、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保管する。

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の原液の希釈液の調製は、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、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

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皮膚創部に局所投与する。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、患者の創部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までの期間、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、当該患者に適切な指導を行う。
- (9) 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までの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。
- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、原則、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者が外部医療施設での治療を受けることを避けるよう、患者に適切な指導を行う。

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。
- (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までの期間、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

- (14) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、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並びに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っては、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、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。

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[REDACTED]である。HSV-1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ている。HSV-1 [REDACTED]は、ヒトの[REDACTED]から採取された野生型HSV-1の臨床分離株であり、[REDACTED]遺伝子の変異により[REDACTED]が低下している。また、[REDACTED]遺伝子の変異による[REDACTED]の[REDACTED]により、[REDACTED]が低下している。

(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、HSV-1 [REDACTED]のICP22遺伝子及び2箇所のICP4遺伝子を削除し、[REDACTED] [REDACTED]プロモーター領域、ヒトVII型コラーゲン $\alpha 1$ (*hCOL7A1*) 遺伝子及び[REDACTED] [REDACTED]ポリアデニル (polyA) シグナル配列からなる発現カセットを[REDACTED] [REDACTED]に挿入することにより作製された。

本遺伝子組換え生物等は、海外において、[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]することにより製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

栄養障害型表皮水疱症患者の創部に本遺伝子組換え生物等を投与した海外臨床試験において、本遺伝子組換え生物等の排出等が評価されている。海外第I/II相試験の第I相パート及び第II相 b パートにおいて、[REDACTED]への排出等が測定され、投与後 [REDACTED] [REDACTED]以降の全ての測定時点で陰性又は検出限界未満であった。また、海外第III相試験（GEM-3 試験）において、[REDACTED]
[REDACTED]への排出等が[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]により測定され、[REDACTED]は投与後 [REDACTED] [REDACTED]以降すべての検体で陰性又は検出限界未満であった。[REDACTED]は [REDACTED] [REDACTED]に [REDACTED] [REDACTED]で陽性となったことを除き、[REDACTED] [REDACTED]以降すべての検体で陰性又は検出限界未満であった。[REDACTED]
[REDACTED]には投与後 [REDACTED] [REDACTED]にも本遺伝子組換え生物等の遺伝子が [REDACTED] 法により検出されたが、[REDACTED]における本遺伝子組換え生物等の感染性を [REDACTED]
[REDACTED]により評価した結果 [REDACTED] [REDACTED]検出されなかった。

(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、それぞれ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、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。

- 本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は、野生型 HSV-1 と同様にヒト及び一部の動物に限られていることから、本遺伝子組換え生物等は、野生型 HSV-1 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は、██████ HSV-1 ██████ からウイルス複製に必要な 2 箇所の *ICP4* 遺伝子を削除してウイルス複製能を欠損させていることから、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が感染した細胞で産生されるヒト VII 型コラーゲンの有害性は知られていないため、本遺伝子組換え生物等による有害物質の産生に起因して生物多様性への影響が生じるおそれはないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は、野生型 HSV-1 と同様にヒト及び一部の動物に限られている。また、本遺伝子組換え生物等はウイルス複製に必要な *ICP4* 遺伝子を欠失しており、野生型 HSV-1 と相同組換えを起こさない限り環境中で増殖することはないことから、本遺伝子組換え生物等のゲノムが水平伝達される可能性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

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。本遺伝子組換え生物等は、*ICP22* 遺伝子及び *ICP4* 遺伝子の欠失並びに供与核酸の導入の他は HSV-1 ██████ と同一であり、これらの改変による感染宿主域の変化はない。

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は、*ICP22* 遺伝子及び *ICP4* 遺伝子の欠失並びに供与核酸の導入の他は HSV-1 ██████ と本質的に同一であり、本遺伝子組換え生物等が感染する対象は HSV-1 ██████ と同様にヒト及び一部の動物である。本遺伝子組換え生物等は ██████ HSV-1 ██████ を宿主とし、*ICP4* 遺伝子の欠失により、ウイルス複製能が欠損していることから、ヒト又は動物に感染しても、病原性を示す可能性は低いと考えられる。また、本遺伝子組換え生物等の感染により産生されるヒト VII 型コラーゲンは、ヒト体内に生理的に存在するタンパク質であり、病原性に寄与する可能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、本遺伝子組換え生物等が病原性を示す可能性は低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が感染した細胞内ではヒトVII型コラーゲンが発現するが、有害性は知られていない。また、海外臨床試験において、本遺伝子組換え生物等を投与された患者にヒトVII型コラーゲンの発現による重篤な有害事象は報告されていないことから、ヒトVII型コラーゲンが有害性を示す可能性は低いと考えられる。ヒトVII型コラーゲンを発現する他には、本遺伝子組換え生物等においてHSV-1 ████████ と同様に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、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

野生型HSV-1のゲノムDNAは核内に移行するが、染色体には取り込まれず2本鎖DNAの状態では核内に存在する。本遺伝子組換え生物等のゲノムDNAは野生型HSV-1と同様に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ないと考えられる。本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型HSV-1と同様にヒト及び一部の動物であるが、ウイルス複製能が欠損しており、体外への排出も限定的であることから、環境中への拡散のリスクは極めて低いと考えられる。さらに、本遺伝子組換え生物等の環境中での生存性は低く、ヒト又は動物への伝播の可能性は極めて低いと考える。

また、本遺伝子組換え生物等は、皮膚創部に直接投与され、患者体内で効率的に拡散することができないため、██████████ 潜伏感染している内在性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も極めて低いと考える。

本遺伝子組換え生物等が投与された患者の血液及び尿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が、本遺伝子組換え生物等の特性及び患者検体中に含まれる量を考慮すると、そのリスクは限定的と考えられる。また、最も伝播リスクが高いと考えられる本遺伝子組換え生物等が投与された創部においては、疎水性包帯で覆う等の措置により本遺伝子組換え生物等を適切に管理する措置を講じることが規定されており、本遺伝子組換え生物等が第三者に伝播するリスクは十分に軽減されたと考える。

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ウイルス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HSV-1が同一細胞に共感染する必要があることから、その可能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、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
いしづか たかみ 石塚 量見	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援部 臨床研究支援室長
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 主任研究官
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 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

本遺伝子組換え生物等をDEB患者の創部に投与した海外臨床試験において、本遺伝子組換え生物等の排出等に関する評価が行われている。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相bパートにおいて、██████への排出等を測定した結果、投与後██████までに検出限界未満となった。また、GEM-3試験において、████████████████████への排出等を測定した結果、██████は投与後██████以降、██████も投与後██████の██████検体で陽性となった以外は、██████以降すべての検体で陰性又は検出限界未満となったが、████████████████████には投与後██████にも本遺伝子組換え生物等の遺伝子が検出された。したがって、排出管理を行わない場合、投与部位から一定程度の本遺伝子組換え生物等が排出されることが予想される。

しかしながら、申請者は、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の影響は極めて低いと考えている。

- 本遺伝子組換え生物等はウイルス複製に必要な *ICP4* 遺伝子を欠失しており、非増殖性であることから、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増殖することはないと考えること。
- 本遺伝子組換え生物等の感染宿主域はヒト及び一部の動物に限られており、また、野生型 HSV-1 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。
- GEM-3 試験で採取した[]における本遺伝子組換え生物等の感染性を[]により評価した結果、すべての検体において[][]検出されなかったことから、[]以降の皮膚において検出された本遺伝子組換え生物等の遺伝子は非感染性であると考えられること。

また、申請者は、本遺伝子組換え生物等の「投与後の患者からの排出等の管理」として、投与部位からの排出を最小限に留めるための対策を講じること、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者等に適切な指導を行うこと（添付資料：患者への指導をまとめた資料）等により、本遺伝子組換え生物等の第三者への伝播のリスクは管理できるとしている。そのため、投与後の患者の個室管理及び排泄物の管理は第一種使用規程承認申請書に規定されていない。

機構は、宿主であるHSV-1の特徴、本遺伝子組換え生物等が非増殖性であること等を踏まえると、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される可能性は低く、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は受入れ可能と判断した。一方で、海外臨床試験において、本遺伝子組換え生物等のベクターゲノムが[]に継続して認められており、本遺伝子組換え生物等の投与後に患者から一定程度のウイルス排出が続く可能性がある。この点については、投与後[]に採取した[]において感染性を示す本遺伝子組換え生物等は検出されなかったこと、及び「投与後の患者からの排出等の管理」として、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を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、個室管理及び排泄物の管理に関する規定を不要とすることは受入れ可能と判断した。ただし、患者への指導内容には、投与を受けた患者及び患者の介助者等が投与部位及び投与部位の体液（浸出液等）に直接触れないこと等を追加することが適切であると判断した。

機構の判断は専門委員により支持されたため、機構は以下の内容を患者への指導内容に追加するよう申請者に求めた。

- 投与を受けた患者及び患者の介助者等が、投与部位及び投与部位の体液（浸出液等）に直接触れないこと（手袋の装用と手洗いに加え、創部、包帯、浸出液に直接触れない旨を明記すること）。特に免疫弱者、新生児、乳児が創部、包帯、浸出液に直接触れないように注意すること。

- 本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある衣類等、再使用するものは、消毒用アルコール、漂白剤等の適切な処理を行う必要があること。
- 外部医療機関で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与を受けたことを伝えること。

申請者は、患者等への指導内容に追加すると回答したため、機構はこれを了承した。

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

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を以下に示した。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、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保管する。

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の投与用製品の調製は、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、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

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皮膚創部に塗布する。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、患者の創部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) 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までの期間、外部医療施設に対し第一種使用規程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、当該患者に適切な指導を行う。
- (8) 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までの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 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。
- (10) 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までの期間、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。
- (11) 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

- (12) 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。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに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っては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (14) 患者が自宅等で用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で自宅等にて廃棄、又は治療施設が回収し、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。

以上