

科 発 1108 第 1 号
平成 29 年 11 月 8 日

環境省自然環境局長 殿

厚生科学審議会科学技術部会
遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会事務局
厚生労働省大臣官房厚生科学課長
(公 印 省 略)

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程に関する学識経験者
の意見聴取について (報告)

平成 29 年 7 月 25 日付け環自野発第 1707252 号をもって依頼のあった下記の遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の第一種使用規程については、生物多様性影響の観点から評価を行った結果、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会において、別紙のとおり妥当であるとの結論を得たので報告する。

記

1. 申請日 平成 29 年 4 月 4 日

申請者 自治医科大学附属病院 病院長 佐田 尚宏

遺伝子治療臨床研究の名称

AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究

遺伝子組換え生物等の名称

rep 及び *cap* 遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス (adenovirus associated virus: AAV) 2 型に由来するキャプシドタンパク質及び末端反復配列 (inverted terminal repeats: ITRs) を有し、ヒト芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素を発現する AAV (AAV-hAADC-2)

【審査委員会の評価結果（自治医科大学附属病院）】

1. rep 及び cap 遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus : AAV）2 型に由来するキヤプシドタンパク質及び末端反復配列（inverted terminal repeats : ITRs）を有し、ヒト芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素を発現する AAV（AAV-hAADC-2）

第一種使用等の内容：治療施設における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

申請者：自治医科大学附属病院 病院長 佐田 尚宏

(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

申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、本遺伝子組換え生物（AAV-hAADC-2）の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は極めて微量と考えられる。さらに、本遺伝子組換え生物は増殖能を失っていることから、野生型 AAV2 及びそのヘルパーウイルスであるアデノウイルス等との三重感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり本遺伝子組換え生物は、環境中に拡散しても比較的早期に消滅すると考えられる。

本遺伝子組換え生物及びそれに由来する増殖能を獲得したウイルス（RCA）が感染する動植物等の種類は野生型 AAV2 と同等でこれらのウイルスが微生物に感染するとの報告はない。hAADC 遺伝子を発現すること及び非増殖性であること以外はその他の特性についても本遺伝子組換え生物は野生型 AAV2 と同等と考えられ、本遺伝子組換え生物及び RCA が競合等で他の微生物を減少させる性質はないと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

② 病原性

本遺伝子組換え生物及び RCA が感染する動植物等の種類は AAV2 と同等で、ほ乳動物に感染し、自然界でそれ以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。また、RCA が生じるためには AAV2 及び AAV のヘルパーウイルスとの三重感染が必要であり、これはヒトにおいてのみ起こり得る。

さらに、AAV2 の病原性は報告されていない。本遺伝子組換え生物が感染したほ乳類で一貫性に hAADC 遺伝子が発現する可能性があるが、たとえ hAADC が過剰発現してもそれにより生成するドパミン又はセロトニンの量は生理的範囲内であると予想される。

したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり本遺伝子組換え生物及び RCA は、AAV2 と同様に、ヒトを含むほ乳類に対して病原性を示さないと考えられる。

なお、AAV2 に由来する非増殖性遺伝子組換えウイルスが米国で用いられているが、環境への悪影響及び当該ウイルスに由来する重篤な副作用に関する報告はない。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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判断した。

③ 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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判断した。

④ 核酸を水平伝達する性質

本遺伝子組換え生物及び RCA の感染性は AAV2 と同等で、ほ乳動物に感染し、自然界でそれ以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。本遺伝子組換え生物が感染したほ乳類で一過性に hAADC 遺伝子を発現する可能性はあるが、これによる他のほ乳類個体への拡散の水平伝達は知られていない。RCA が出現したとしても拡散を水平伝達する性質は AAV2 と同等である。

また、申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、本遺伝子組換え生物の環境中への拡散は極力抑えられており、これまで臨床研究で尿、血液における体外排出は認められていない。さらに、本遺伝子組換え生物は増殖能を失っていることから、野生型 AAV2 及びそのヘルパーウイルスであるアデノウイルス等との三重感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり本遺伝子組換え生物は、環境中に拡散する可能性は低く、万が一排出されたとしても比較的早期に消滅すると考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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判断した。

(2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、本遺伝子組換え生物を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。