

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

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、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使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為とされる。具体的な使用方法は、以下のとおりである。

なお、本遺伝子組換え生物等は、平成27年12月3日付で第一種使用規定が承認された遺伝子組換え生物等（承認番号15-36V-0003）と同一であり、今般の承認申請はその使用規程の一部を変更するために行われた。変更理由は、本遺伝子組換え生物等を用いた実施中の治験において、本遺伝子組換え生物等の投与が最長約2年間にわたるため、この間に患者の血液等が臨床試験以外の医療行為で検体等とされる場合の取扱いに関して規程を変更する必要性が生じたためである。

承認を受けた第一種使用規程から変更された事項について、下線により示した。変更にあたっては、臨床試験で得られたデータに基づき新たに生物多様性影響評価が実施された。なお、以下に示す第一種使用規程は、専門協議の内容を踏まえ、修正されたものである。

➤ 保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の保管は、遺伝子組換え生物等である旨を表示した容器の中でバイアルに密封された状態で、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において行う。

➤ 運搬

- (2) 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。

➤ 投与液の調製

- (3) 本遺伝子組換え生物等溶液の希釈は、治療施設内の安全キャビネット内で行う。

➤ 投与

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設内で、固形がん患者の腫瘍内に直接注入することにより行う。
- (5) (4)の投与を受けた患者の注入部位は、注入後、消毒用アルコールで拭い、

乾いた密閉ドレッシング材で覆う。

▶ 患者等の管理

- (6) (5)の密閉ドレッシング材による被覆は、医師の判断により必要とされる期間継続する。
- (7) 本遺伝子組換え生物等の使用等によるヘルペス感染症の発生が疑われた場合には、発生部位から検体採取を行い、遺伝子組換え生物等の有無の確認を行う。
- (8) (4)の投与を受けた患者がその他の外部医療施設で治療を受ける際は、その他の外部医療施設に第一種使用等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であることが情報提供されるよう(4)の投与を受けた患者に適切な指導を行う。

▶ 患者検体の取扱い

- (9) 治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）で、患者から採取した検体は、施設等の規定に従って取り扱う。検体（注入部位及び注入部位の腫瘍由来の検体を除く）の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合には、検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (10) 施設等から検査機関への検体（注入部位及び注入部位の腫瘍由来の検体を除く）の運搬は、本遺伝子組換え生物等が拡散しない構造の容器に入れ、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。

▶ 感染性廃棄物等の処理

- (11) 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、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律137号）に基づき施設等又は検査機関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。）に従って行う。
- (12) 未使用の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物の廃棄は、不活化処理した上で医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (13) 患者由来の検体の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (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の廃棄は、不活化処理した上で行う。
- (15) 治療施設外で保管された本遺伝子組換え生物等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いる。

内容は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（HSV-1）のJS1株である。本株は、健常人から新規に分離された株である（ECACC登録番号01010209）。

(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、野生型HSV-1ゲノム（新規分離株JS1）から2箇所の $\gamma 34.5$ （*ICP34.5*）遺伝子、及び $\alpha 47$ （*ICP47*）遺伝子を機能的に削除し、双方の*ICP34.5*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（GM-CSF）遺伝子のコード配列を挿入することにより作製された。これらの遺伝子改変により、本遺伝子組換え生物等の複製は正常細胞で抑制され腫瘍選択的となり、神経病原性が大幅に減弱し、さらに腫瘍抗原に対する免疫応答が増強される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

本遺伝子組換え生物等は、海外で実施された複数の臨床試験（以下「海外臨床試験」という。）において約500名に投与されたが、本遺伝子組換え生物等の投与に関連する重篤な有害事象は認められていない。

本遺伝子組換え生物等が投与された患者から得られた検体（注入部位、血液、尿、口腔粘膜及び注入部位の被覆材）のうち、注入部位の検体を除くと、投与当日の血液に最大量のウイルスDNAが認められた。血液を対象とした感染性試験は実施されていないが、確認されたウイルスDNAすべてが感染性のあるウイルスであったとしても、感染性試験（TCID₅₀アッセイ）においては検出限界値未満になると見積もられた。一方、注入部位の検体の一部は、感染性試験において陽性であった。

海外臨床試験のうち、悪性黒色腫に対する第III相試験において、本遺伝子組換え生物等投与後の患者から当該ウイルスの第三者への伝播を示唆する結果は得られなかった。

(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以下の点の考察がなされ、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は、人畜共通感染性が低く、正常細胞内では増殖が

抑制されており、腫瘍細胞内で選択的に複製されるとともに、免疫系により容易に排除されるため、意図しない第三者又はほ乳動物に感染しその体内で複製される可能性は低いこと。

- 本遺伝子組換え生物等の供与核酸はhGM-CSFをコードしている。hGM-CSFは米国で医薬品として承認された成分であり、本遺伝子組換え生物等の投与後に推定される産生量は当該医薬品が投与された場合の量より低い。したがって、生体内で産生されたhGM-CSFの作用は医薬品投与時と同等又はそれ以下であり、感染した腫瘍細胞から一過性に放出された場合であっても、有害性は低いこと。
- 投与された患者の血液検体中及び尿検体中に含まれる本遺伝子組換え生物等の量は、感染性試験の検出限界値以下と推定される。また、これら検体が偶発的に環境中に放出された場合であっても、本遺伝子組換え生物等の外界での生存性等を考慮すると、本遺伝子組換え生物等の第三者への感染性は極めて限定的と考えられること。

なお、本申請にあたり、生物多様性影響評価書に前回承認申請時から追加された情報は、本遺伝子組換え生物等の生体内分布及び体外排出に関するデータに基づく評価（「組換え生物等の使用等に関する情報」として「国外における使用等により得られた情報」及び「生物多様性影響評価」として「影響の生じやすさの評価」）である。

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

本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は、野生型HSV-1と同等と考えられる。また、本遺伝子組換え生物等は、増殖性が野生型HSV-1に比べて低いことから、野生型HSV-1に影響を与えることはないと考えられる。

また、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。本遺伝子組換え生物等も野生型HSV-1と感染宿主域は変わらず、下記の「有害物質の産生性」に記載する理由から、他の微生物を減少させる性質が野生型HSV-1より高くなることはない。

以上を踏まえ、機構は、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考える。

(2) 病原性

動植物に対しては、本遺伝子組換え生物等の感染宿主域が野生型HSV-1

と同等であることから、濃厚接触した場合にはヒト及び非霊長類等の一部の動物が影響を受ける可能性はあると考える。しかしながら、本遺伝子組換え生物等は、正常細胞内での複製が抑制され、神経病原性が減弱されるよう遺伝子改変されており、感受性のある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、挿入されている供与核酸配列によりコードされているhGM-CSFは、ヒト体内に生理的に存在するタンパクで、下記の有害物質の産生性に記載する理由から、病原性に寄与する可能性は非常に低いと考えられる。実際、申請者は、これまでに実施した海外臨床試験で投与された約500名の患者において、本遺伝子組換え生物等の投与に関連した重篤な有害事象の報告はなかったと説明している。

以上を踏まえ、機構は、第一種使用規程に従った使用を行う限り、病原性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考ええる。

(3) 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物等のウイルスタンパク質の産生能は、欠損遺伝子を除いて野生型HSV-1と同等であると考えられるが、挿入されたhGM-CSF遺伝子により、本遺伝子組換え生物等が感染した腫瘍細胞から放出されるhGM-CSFタンパク質が有害性を示す可能性が考えられる。

海外臨床試験の結果において、本遺伝子組換え生物等を腫瘍内投与したとき、血中hGM-CSFタンパク質濃度は生理的血中濃度範囲にとどまることが確認されており、有害性を発揮する可能性は低いとの結果が得られている。本邦で実施中の治験は、海外臨床試験と同じく腫瘍内投与で実施されることから、日本人においても本遺伝子組換え生物等が感染した細胞から放出されるhGM-CSFタンパク質の量及び血中濃度上昇は同程度と考えられ、生理的血中濃度の範囲内にとどまると推定される。

また、本遺伝子組換え生物等がヒト又は動物に感染したとしても、正常細胞内での複製が抑制されていることから、発現したhGM-CSFタンパク質が第三者及び動物に有害な事象を生じる可能性は低いと考える。

以上を踏まえ、機構は、有害物質の産生性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感染宿主域は野生型HSV-1と同等と考えられるが、正常細胞内での複製が抑制されており、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る。さらに、環境中での本遺伝子組換え生物等の生存性は低く、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正常細胞内での複製が抑制されているこ

と、腫瘍内に直接注入されることから、患者体内で効率的に拡散することができないため、粘膜組織又は神経節に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注入部位においては、密閉ドレッシング材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が講じられ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ていると考える。

以上を踏まえ、機構は、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じ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

(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 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 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
こうづ 神津 ともこ 知子	埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 客員研究員
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 客員教授

(五十音順・敬称略)

(2) 専門協議における主な議論

1) 本遺伝子組換え生物等が投与された患者の一般診療で取り扱われる可能性のある、注入部位及び注入部位の腫瘍由来の検体（滲出液等）を除く

患者検体（以下「一般的な患者検体」という。）を外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）で取扱い可能とすることについて

申請者は、本遺伝子組換え生物等が投与された患者の一般診療において採取される可能性がある一般的な患者検体のうち、本遺伝子組換え生物等を多く含み、最も感染リスクが高いと考えられる検体は、投与当日の血液と考えられるとしている。その上で、投与当日の血液検体が有する本遺伝子組換え生物等の伝播リスクについて、本遺伝子組換え生物等の特性及び血液中のウイルス量を踏まえて考察した結果、感染リスクは限定的と説明している。

したがって、本遺伝子組換え生物等が投与された患者の一般的な患者検体については、治験施設以外の外部医療施設及び検査機関において当該施設等及び検査機関の規定に従って取り扱うことで、第三者への伝播を含め、生物多様性に影響を生じるおそれはないと説明している。

機構は、一般的な患者検体中に本遺伝子組換え生物等が含まれる場合の伝播リスクを完全に否定することはできないと考えるものの、本遺伝子組換え生物等は正常細胞内での複製が抑制され神経病原性が減弱されるよう遺伝子改変されていること及びこれまでの使用等において本遺伝子組換え生物等が投与された患者から第三者に伝播したことを示唆する報告はないことを踏まえると、一般的な患者検体を介した伝播や生物多様性への影響の懸念は低いと考える。

したがって、本遺伝子組換え生物等が投与された患者の一般的な患者検体の取扱いについては、外部医療施設や検査機関の規程に従う限り、第三者への伝播を含め、生物多様性に影響を生じるおそれはなく、外部の検査機関で取り扱うことに問題はないと判断した。ただし、本遺伝子組換え生物等の第一種使用の際には、情報提供を適切に実施する体制を構築しておくことが必要であると考える。

専門委員は、機構の判断を支持した。

2) 申請書及び生物多様性影響評価書の内容全般について

専門委員は、以下の二点について意見を述べた。

- ① 治療施設及びその他の外部医療施設から受託検査機関までの運搬方法について、第一種使用規程に規定すべきである。
- ② 患者検体が外部の医療施設及び受託検査機関で使用等される場合の情報提供の体制について、第一種使用規程に規定すべきである。

機構は、専門委員の意見を受けて、申請者に以下のように対応することを求め、本結果通知書Ⅰ.申請の概要に示すとおり、申請者により第一種使用規程承認申請書が適切に修正されたことから、これを了承した。

- ① 患者検体の運搬に関し、以下の事項を第一種使用規程承認申請書に規定すること。
 - i. 本遺伝子組換え生物等が拡散しない構造の容器に入れること。
 - ii. 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ことを情報提供すること。
- ② 患者検体が外部の医療施設及び受託検査機関で使用等される場合の情報提供の体制として、本遺伝子組換え生物等を投与する医師等が同意説明文書等を用いて患者に対し適切な指導を行うことを第一種使用規程承認申請書に規定すること。

3. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、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、専門協議の議論を踏まえて修正された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は、生物多様性に影響が生じるおそれはないと判断した。

以上