

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	ヒトREIC/Dkk-3タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換え5型ヒトアデノウイルス（Ad5-SGE-REIC/Dkk-3）
申請者名	岡山大学病院 病院長 金澤 右
第一種使用等の内容	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
申請年月日	平成30年2月7日
概 要	<p>本遺伝子組換え生物等は、平成27年3月30日付け、平成29年3月13日付け及び平成30年6月11日付けで第一種使用規程が承認（承認番号15-36V-0001及び承認番号18-36V-0001（申請者：杏林製薬株式会社）並びに承認番号17-36V-0001（申請者：岡山大学病院））された遺伝子組換え生物等と同一のものである。本申請は新たに患者の脳腫瘍内に投与するためにあらためて申請されたものであり、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 平成30年 2月 7日 審査受付 ② 平成30年 3月 13日 専門協議 ③ 平成30年 5月 17日 照会 ④ 平成30年 6月 7日 回答 ⑤ 平成30年 9月 12日 照会 ⑥ 平成30年 10月 1日 回答 ⑦ 平成30年 10月 2日 差換え指示 ⑧ 平成30年 10月 5日 差換え ⑨ 平成30年 10月 9日 事前審査終了
備 考	<p>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。</p> <p>平成30年 10月 11日</p> <p style="text-align: right;">独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長</p>

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

ヒトREIC/Dkk-3タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換え5型ヒトアデノウイルス（Ad5-SGE-REIC/Dkk-3）（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、治療施設における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である。具体的な使用等の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、第一種使用規程が承認された遺伝子組換え生物等（平成27年3月30日付け承認番号15-36V-0001及び平成30年6月11日付け承認番号18-36V-0001（申請者：杏林製薬株式会社）並びに平成29年3月13日付け承認番号17-36V-0001（申請者：岡山大学病院））と同一である。今般の申請は、新たに患者の脳腫瘍内投与の用法を追加するために、承認を受けた第一種使用規程の内容を変更することを目的として行われた。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

➤ Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液の保管と調製

- (1) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3原液は、バイアルに封入したものを容器に密封した状態で、治療施設内の施錠可能な冷凍庫に保管する。
- (2) 凍結状態のAd5-SGE-REIC/Dkk-3原液の融解、希釈及び分注の操作は、治療施設内の安全キャビネット内で実施する。
- (3) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3原液並びに原液から所定の濃度に希釈された溶液（以下「Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液」という）は、密封した容器に入れて、他の区域と明確に区別された治療室（以下「治療室」という）に運搬する。

➤ 患者への投与

- (4) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液の患者に対する投与は、治療室内において実施する。
- (5) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液は、レクセル型の定位手術装置又はナビゲーションシステムを使用し、局所麻酔、又は全身麻酔下で穿頭手術のうえ、MRI画像ガイド下に腫瘍の造影部位に定位的に投与する。
- (6) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液の注入部位の周辺には、滅菌された不織布を二重に敷き詰める。
- (7) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液の注入操作は慎重に行い、Ad5-SGE-REIC/Dkk-3の漏出及びエアロゾル化を最小限に留める。

➤ 投与後の患者の管理

- (8) 投与終了後、患者の創部を消毒し滅菌ガーゼで覆う。患者は、ウイルス漏出に留意して治療室から個室に移送する。
- (9) 患者は、投与終了後24時間まで個室内で管理する。
- (10) 検査等の理由で患者が一時的に個室から外に出る場合は、排泄等によるウイルス排出を最小限に留める。

➤ 感染性廃棄物の処理

- (11) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液は、ウイルス不活化処理を行った後、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）に基づき医療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）に従い廃棄する。
- (12) Ad5-SGE-REIC/Dkk-3溶液の投与等の際に用いた注射針、注射器等の器具並びに布及びガーゼ類は、ウイルス不活化処理を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。
- (13) 個室における管理中の患者の排泄物等（血液、体液、尿、糞便等をいう。以下同じ。）は、必要に応じて検査を行い、ウイルス不活化処理を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。
- (14) 個室における管理中の患者に対して侵襲的に使用した器具等及び患者の排泄物等に接触した器具等は、ウイルス不活化処理を行った後、使い捨てとするものにあつては医療廃棄物管理規程に従って廃棄し、再利用するものにあつては十分洗浄する。
- (15) (12)、(13)及び(14)項のウイルス不活化処理又は検査を治療室又は個室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

➤ 臨床検体の取り扱い

- (16) 臨床検体を用いる検査は、治療施設の規定に従って取扱う。
- (17) 感染活性があるAd5-SGE-REIC/Dkk-3が残存する臨床検体を用いる試験は、厚生労働大臣による第二種使用等拡散防止措置の確認を予め受けた外部受託機関で行われる。

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、ウイルスDNAの複製に必要なE1及びE3遺伝子を欠失させたAd5ゲノムの全長を含むプラスミドベクターpAdeno-Xに、CMVプロモーター、ヒトREIC/Dkk-3タンパク質をコードする遺伝子、bGHポリA付加シグナル、hTERTエンハンサー、SV40エンハンサー及びCMVエンハンサーから構成される供与核酸を導入したpAdeno-X/SGE-REICを、HEK293細胞に導入することで作製された遺伝子組換えAd5である。本遺伝子組換え生物等はタカラバイオ株式会社において製造される。本遺伝子組換え生物等を含む製剤中に含まれる増殖性アデノウイルス（以下「RCA」という。）は、 3×10^{10} ウイルス粒子あたり1ウイルス未満であることが確認されている。

(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、前立腺がん、悪性胸膜中皮腫及び肝がんに対する腫瘍内への投与が実施されており、これまでにRCAに起因する重篤な副作用は観察されていない。また、本遺伝子組換え生物等と同様に非増殖性のAd5の構造を持つAdv-TK及びAdv-p53の脳腫瘍内投与に関する臨床試験成績が報告されているが、特に重篤な有害事象は報告されていない。

一方、本遺伝子組換え生物等を脳の腫瘍内に投与した例はなく、動物を用いた試験も実施されていない。

(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。

- 野生型Ad5について、競合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、DNAの複製に必要な遺伝子を欠損していることから、宿主細胞に感染したとしても増殖しない。また、感染性及び病原性に関する遺伝子に改変が加えられていないことから、野生型のAd5と感染性及び病原性は同等と考えられる。
- 野生型Ad5と共感染した場合に遺伝子の組換えが生じ、RCAが出現する可能性は否定できないが、その可能性は低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等に有害物質の産生性は確認されていない。
- 野生型Ad5は、感染した宿主細胞のゲノムに組み込まれることはないことから、本遺伝子組換え生物等が核酸を他の動植物に水平伝達するリスク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

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、E1及びE3遺伝子の欠損及び供与核酸の導入のほかは野生型Ad5と同一であり、これらの変異による感染宿主域の変化はない。また、非増殖性であることから、伝播の可能性は野生型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等を行う限り、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感染する対象はヒトやコットンラット等一部のほ乳動物であるが、本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、REIC/Dkk-3遺伝子発現は一過性である。本遺伝子組換え生物等は、野生型Ad5と同様に、これらのほ乳動物の免疫機構により容易に排除される。さらに、Ad5を宿主とする遺伝子治療用ウイルスは国内外で多数使用されているが、病原性に関する報告はない。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等を行う限り、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

本遺伝子組換え生物等におけるREIC/Dkk-3遺伝子発現は一過性であり、また野生型Ad5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等を行う限り、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、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が感染する対象はヒトを含む一部のほ乳動物であるが、本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型Ad5と同様であり、免疫機構により容易に排除されることに加え、非増殖性であるため、たとえ環境中に本遺伝子組換え生物等が漏出した場合でも、環境中から速やかに消失すると考えられる。

本遺伝子組換え生物等から相同組換えによってRCAが出現する可能性は完

全には否定できない。しかしながら、RCAが発現するためには、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し、E1遺伝子領域で相同組換えが起こる必要があり、持続感染しないという野生型アデノウイルスの性質を踏まえると、それが生じる可能性は確率論的に極めて低いと考えられる。また、仮にRCAが出現したとしても、生じうる変異体として、本来の野生型Ad5が有する自己複製能を獲得することが考えられるが、感染する動植物等の種類、感染経路、伝播様式等は野生型Ad5と同等であり、野生型Ad5が動植物の染色体に組み込まれる性質がないことを踏まえると、供与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。

本遺伝子組換え生物等が投与された患者の血液等を介して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は、遺伝子改変によっても感染宿主域の変化はなく、感染する動植物等の種類、感染経路等は野生型Ad5と同等であること、増殖性は失っていることから、そのリスクは限定的である。さらに、第一種使用規程に基づき、本遺伝子組換え生物等の投与部位からの漏出及び患者の排泄物を介した拡散が最小限に留められること、また、患者から本遺伝子組換え生物等の排出を把握するための検査により排出等の状況が明らかになるまでの間は、患者からの排泄物等はウイルス不活化処理を行った後廃棄されること等から、本遺伝子組換え生物等を投与された患者から第三者や他の動植物等に伝播される可能性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等を行う限り、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られる。

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書面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
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
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

(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従って使用等を行う限り生物多様性影響が生じるおそれはないと考える旨を説明し、以下の点について専門委員の意見を求めた。

1) 本遺伝子組換え生物等が投与された患者の管理について

機構は以下のように述べた。

動物試験等により本遺伝子組換え生物等を脳の腫瘍内に投与した場合の排出の検討はなされていないものの、伝播のリスクを管理する観点からは、本申請において患者を個室管理する必要性は低いと考えられる。ただし、肝がんに対する治験に係る第一種使用規程と同じく、本規程においても投与後の個室管理を行うこと、その期間を24時間とすることに特段の問題はないと判断した（申請時規程の（9）参照）。

この点について専門委員より以下の意見が出された。

本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、投与が脳腫瘍内に限定されていること、また、品質試験においてRCAが 3×10^{10} ウイルス粒子あたり1ウイルス未満に管理されていることを踏まえると、本遺伝子組換え生物等を投与した患者を投与後24時間個室管理する意義は低いと考える。ただし、申請者が安全面を考慮し、個室管理が必要と考える場合には、その提案は受入れ可能である。

機構は、専門委員の意見を踏まえて、本遺伝子組換え生物等を投与した患者を投与後24時間個室管理することについて、生物多様性への影響を防止する観点からはその必要がないと申請者が考える場合には患者の排出等の管理を修正することが適切と判断し、申請者の見解を求めた。

申請者は、個室管理に係る規定を削除すると述べ、修正した第一種使用規程承認申請書を提出した。

2) 本遺伝子組換え生物等に直接接触した器具類及び患者血液の付着した器材等の廃棄方法について

機構は以下のように述べた。

本遺伝子組換え生物等の体内での分布や排出等が疑われる場合は、患者に対して侵襲的に使用した器具類及び患者血液の付着した器材等は、ウイルス不活化処理を行い、治療施設で定める医療廃棄物の管理に係る規程に従い廃棄することで、本遺伝子組換え生物等が環境中へ拡散するおそれは低いと判断した（申請時規程の（12）参照）。

なお、患者検体は第二種使用等拡散防止措置の確認を受けた外部検査機関に委託するとされている点について、現時点で本遺伝子組換え生物等の排出等のデータが十分に得られていない状況を踏まえると、本規程を設けることは特段の問題はないと考える（申請時規程の（17）参照）。

この点について専門委員より以下の意見が出された。

本遺伝子組換え生物等を投与された患者が治療施設以外の外部医療施設を受診する場合、当該外部医療施設又は当該外部医療施設から厚生労働大臣による第二種使用等拡散防止措置の確認を受けていない検査機関（以下「第二種使用等の確認を受けていない検査機関」という。）で患者検体に対する臨床検査が実施される可能性がある。したがって、本遺伝子組換え生物等を投与された患者の検体が、治療施設以外の外部医療施設又は第二種使用等の確認を受けていない検査機関で検査される際の使用方法を規定する必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえて、本遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体を治療施設以外の外部医療施設又は第二種確認を受けていない検査機関で検査する際の使用方法に関する規程を追加するよう申請者に求めた。

機構は、申請者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（III.専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書 参照）。

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。

(1) 原液又は溶液の保管及び調製

- ① 本遺伝子組換え生物等が含まれる原液（以下「原液」という。）は、バイアルに封入したものを容器に密封した状態で、治療施設内の施錠可能な冷凍庫に保管する。
- ② 凍結状態の原液の融解、希釈及び分注の操作は、治療施設内の他の区画と明確に区別された作業室内で実施する。
- ③ 原液及び原液から所定の濃度に希釈された溶液（以下「原液等」という。）は、密封した容器に入れて、他の区域と明確に区別された治療室（以下

「治療室」という。)に運搬する。

(2) 患者への投与

- ① 原液等の患者に対する投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内において実施する。
- ② 原液等は、レクセル型の定位手術装置又はナビゲーションシステムを使用し、局所麻酔下での穿頭手術により、MRI画像ガイド下で腫瘍の造影部位に定位的に投与する。
- ③ 原液等の注入部位の周辺には、滅菌された不織布を二重に敷き詰める。
- ④ 原液等の注入操作は慎重に行い、本遺伝子組換え生物等の漏出及びエアロゾル化を最小限に留める。

(3) 投与後の患者の排出等の管理

- ① 投与終了後、患者の創部を閉鎖、消毒し、滅菌ガーゼで覆い、患者からの本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
- ② 本遺伝子組換え生物等の排出等の状況が明らかになるまで、患者の血液、尿及び糞便等（以下「排泄物等」という。）に対し、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に行う。
- ③ 本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者が外部医療施設で治療を受ける際には、第一種使用等の承認を受けている遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者であることが情報提供されるよう、患者に適切な指導を行う。

(4) 患者検体の取り扱い

- ① 患者から採取した検体（以下「患者検体」という。）は、治療施設の規程に従って取扱う。
- ② 外部医療施設で患者から採取した検体は、当該施設の規程に従って取扱う。検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合には、検体は検査機関の規程に従って取扱う。
- ③ 本遺伝子組換え生物等に由来する感染性が疑われる患者検体を検査機関へ運搬する場合は、患者検体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。
- ④ 患者検体の廃棄は、治療施設、外部医療施設又は検査機関で定められている医療廃棄物管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

(5) 感染性廃棄物の処理

- ① 原液等は、ウイルス不活化処理を行った後、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）に基づき医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。

- ② 原液等の投与等の際に用いた注射針、注射器等の器具並びに布及びガーゼ類は、ウイルス不活化処理を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。
- ③ 患者の排泄物等は、本遺伝子組換え生物等の排出等が明らかになるまでウイルス不活化処理を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。
- ④ 本遺伝子組換え生物等の排出等が疑われる場合は、患者に対して侵襲的に使用した器具等及び患者の排泄物等に接触した器具等は、ウイルス不活化処理を行った後、使い捨てとするものにあつては医療廃棄物管理規程に従って廃棄し、再利用するものにあつては十分洗浄する。
- ⑤ (5)②、③及び④項のウイルス不活化処理を治療室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

以上