

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名	E3領域の一部を欠失し、E1領域がヒトインターフェロンアルファ-2b発現カセットに、またE2B領域の一部がヒトアデノウイルス2型由来配列に置換された遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (rAd-IFN)
申請者名	フェリング・ファーマ株式会社
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	平成 30 年 7 月 17 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	<p>① 平成 30 年 7 月 17 日 事前審査受付</p> <p>② 平成 30 年 9 月 28 日 専門協議</p> <p>③ 平成 30 年 10 月 5 日 照会</p> <p>④ 平成 30 年 10 月 15 日 回答</p> <p>⑤ 平成 31 年 1 月 28 日 差換え指示</p> <p>⑥ 平成 31 年 1 月 31 日 差換え</p> <p>⑦ 平成 31 年 2 月 15 日 事前審査終了</p>
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。

平成 31年 2月 19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
理事長 近藤 達也

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

E3領域の一部を欠失し、E1領域がヒトインターフェロンアルファ-2b発現カセットに、またE2B領域の一部がヒトアデノウイルス2型由来配列に置換された遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型（rAd-IFN）（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とされている。具体的な使用等の方法は以下のとおりである。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

#### 保管、希釈液の調製及び運搬

- (1) rAd-IFN原液は、容器に密封した状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の施設された冷凍庫に保管する。
- (2) 希釈及びシリンジへの充填操作は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。調製時は、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) 原薬及び所定の濃度に希釈したrAd-IFN希釈液の運搬は、密閉した状態で行う。

#### 患者への投与

- (1) rAd-IFN希釈液の膀胱内への注入操作は、他の区域と明確に区別された治療室において尿道カテーテルを用いて行う。
- (2) 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。注入前の尿道カテーテルへのシリンジの装着及び注入後の尿道カテーテルの抜去は慎重に行い、rAd-IFN希釈液の漏出及びエアロゾル化を最小限に留め、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。

#### 投与後の患者の管理

- (1) rAd-IFN希釈液投与終了後の患者は、尿道カテーテルの抜去時の外尿道口周囲に本遺伝子組換え生物等が残存する可能性がないように注入部位を十分に消毒し、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の排出が最小限となるよう対策を講じる。
- (2) 投与後7日間までは、他の疾患の治療も含め、原則、rAd-IFNによる治療が行われた施設で治療を行う。
- (3) 排出等の管理が不要となる期間までは、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、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、rAd-IFNの投与を受ける患者に適切な指導を行う。

- (4) 必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を防止するための適切な指導を行う。

#### 感染性廃棄物等の管理

- (1) rAd-IFN希釈液投与終了後7日間の尿は、ウイルス不活化処理を行った後、廃棄する。
- (2) rAd-IFN希釈液投与時に患者に対して侵襲的に使用した尿道カテーテル等の器具、rAd-IFN原液又は希釈液に接触した器具、布、ガーゼ等は、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、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）に基づいて治療施設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」）に従い廃棄し、再利用するものにあつては十分洗浄する。
- (3) rAd-IFN原液及び希釈液の残液の廃棄は、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って行う。

#### 患者検体の取扱い

- (1) 患者から採取した尿検体は、治療施設その他外部医療機関（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (2) 本遺伝子組換え生物等の投与後、尿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拡散しない構造の容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う
- (3) 尿検体の廃棄は、施設等及び検査機関の医療廃棄物管理規定に従って行う。
- (4) 施設等から検査機関への尿検体の運搬は、排出等の管理が不要となる期間まで、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。

## 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、野生型Ad5ゲノムからウイルスDNAの複製に必要なE1領域、E2B及びE3領域の一部を削除し、  
エンハンサー／プロモーター配列、ヒトアデノウイルス2型（以下「Ad2」という。）配列、ヒトインターフェロンアルファ-2b（以下「IFN $\alpha$ 2b」という。）タンパク質をコードする遺伝子及びAd2のE2領域から構成される供与核酸を導入したプラスミドを、細胞に導入することで作製される非増殖性Ad5である。本遺伝子組換え生物等は（フィンランド）において製造される。本遺伝子組換え生物等を含む最終製品中に含まれる増殖性アデノウイルス（以下「RCA」という。）は、高感度のRCA試験によりウイルス粒子（以下「vp」という。）で管理される。なお、治験製品の一部のロットにおいてのRCAが検出されているが、いずれも当該管理値の範囲内であった。

#### (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、米国第I相及び第II相臨床試験において膀胱がんに対する膀胱内への投与が実施されており、これまでに重篤な副作用は観察されていない。本遺伝子組換え生物等の患者からの排出について、米国第II相臨床試験（3カ月間隔で最大4回投与）においては、 $7.5 \times 10^{12}$  vp投与群及び $2.25 \times 10^{13}$  vp投与群の初回投与後の尿中に継続的に排出が認められたが、投与後4日及び12日までに排出量は減少した。また、投与開始後1、2、6、24、48及び72時間の全血においては、本遺伝子組換え生物等は認められなかった。

#### (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考察がなされ、本申請における第一種使用規程に従う限り、本遺伝子組換え生物等の使用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、宿主指向性及び細胞指向性に関する遺伝子に改変が加えられていないことから、本遺伝子組換え生物等の感染性及び病原性は野生型Ad5と同等と考えられる。
- 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領域及びE3領域の一部の欠損及びE2領域の一部をAd2由来配列に置換、並びに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、IFN $\alpha$ 2bタンパク質の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IFN $\alpha$ 2bタンパク質の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が投与された患者の尿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と同等であること及び増殖性を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が最小限に留められること、また、本遺伝子組換え生物等の投与終了後7日までの間は、患者の尿はウイルス不活化処理を行った後に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本遺伝子組換え生物等が伝播す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える。

#### (5) その他

本遺伝子組換え生物等を含む最終製品中の一部のロットにおいて、高感度のRCA試験で[ ]のRCAが検出されている。一方、一般的な手法による標準的な感度のRCA試験では、[ ]であることが確認されている。認められたRCAは非常に低いレベルであり、臨床試験においてもRCAに起因する事象は報告されていないこと、また、野生型Ad5と同様にRCAはほ乳動物の免疫機構により容易に排除されると考えられること、野生型Ad5と同様に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、認められたRCAにより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。

## 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

くめ あきひろ 久米 晃啓	自治医科大学 臨床研究支援センター 教授
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 名誉教授
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) 第一種使用規程における投与の患者の管理の適切性

本遺伝子組換え生物等の患者からの排出については、米国第II相臨床試験（3カ月間隔で最大4回投与）において、 $7.5 \times 10^{12}$  vp投与群及び $2.25 \times 10^{13}$  vp投与群の初回投与後の尿中に継続的に排出が認められたが（下表）、投与後4日及び12日までに排出量は減少している。なお、初回投与後1、2、6、24、48及び72時間の全血においては、本遺伝子組換え生物等は認められていない。申請者は、本申請における第一種使用規程及び本遺伝子組換え生物等の特性を踏まえると、尿中排泄を介して本遺伝子組換え生物等の核酸が水平伝達される可能性は低いと考えている。

表 米国第II相臨床試験に置けるrAd-IFNの尿への排出量

投与量 (vp)	被験者数	測定日	DNA量 (コピー/mL)
$7.5 \times 10^{12}$	21例	Day1	$> 1 \times 10^9$
		Day2	$5.05 \times 10^3 \sim 3.13 \times 10^7$
		Day4	$1.91 \times 10^3 \sim 3.57 \times 10^6$
		Day12	$1.08 \times 10^3 \sim 1.17 \times 10^5$
$2.25 \times 10^{13}$	19例	Day1	-
		Day2	$8.82 \times 10^3 \sim 9.69 \times 10^7$
		Day4	$1.49 \times 10^3 \sim 4.35 \times 10^6$
		Day12	$2.86 \times 10^3 \sim 1.59 \times 10^6$

定量下限： $1 \times 10^3$  コピー/mL

機構は、申請者が述べるとおり、投与後7日以降の尿から排出される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く、供与核酸が水平伝達される可能性は極めて低いという本遺伝子組換え生物等の性質を踏まえると、本遺伝子組換え生物等の核酸が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おそれが低いと考えることは受入れ可能と考える。

一方、第三者への伝播の可能性については、本遺伝子組換え生物等の投与後には尿中に一定程度のウイルス排出が継続して認められるものの、第一種使用

規程書に定める「投与後の患者の管理」において比較的排出量が多い時期の伝播のリスクが管理されている。さらに、その後尿からウイルスが一定程度排出される期間においては、患者に対しアデノウイルスの一般的な感染症防止に基づく適切な指導を行う等により可能な限り尿から第三者への伝播のリスクを低減させる方策が講じられることを踏まえると、尿を介する伝播の潜在的なリスクは受入れ可能である。したがって、投与後の患者からの排出の管理として、患者の個室管理やさらなる排泄物等の管理に関する規定を設ける必要はないと考える。以上より、本第一種使用規程における患者管理の規定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。

## 2) ウイルス排出試験の検体を尿のみとすることについて

1) に示した米国第Ⅱ相臨床試験（3カ月間隔で最大4回投与）において、本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者の血中に本遺伝子組換え生物が検出されたのは、 $2.25 \times 10^{13}$  vp投与群の19例中1例の2回目投与後1時間時点のみであった。したがって、申請者は、本邦の治験において血液のウイルス検査は不要であり、尿のみを検体とすることを計画している。

機構は、米国第Ⅱ相臨床試験における血液検体を用いたウイルス検査の結果を踏まえると、膀胱内に投与された本遺伝子組換え生物等の血液中への移行の可能性はほとんどないと考えられることから、国内臨床試験において実施するウイルス検査の検体を尿のみとすることについて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。

## 3) 投与後の患者からのウイルス排出試験の計画の適切性について

申請者は、投与後の患者からのウイルス排出試験の実施時期を以下のとおり計画している。

- 治験製品初回投与直前、投与6時間後、24時間後、48時間後、72時間後、7日後、14日後、3カ月後（2回目投与直前）
- 治験製品最終投与3カ月後、6カ月後、9カ月後、12カ月後

機構は、申請者の提示したウイルス排出試験計画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。

## 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、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。

#### 保管、希釈液の調製及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封した状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の施錠された冷凍庫又は冷蔵庫に保管する。
- (2) 希釈及びシリンジへの充填操作は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。調製時は、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) 本遺伝子組換え生物等の原液及び所定の濃度に希釈した本遺伝子組換え生物等の希釈液の運搬は、密封した状態で行う。

#### 患者への投与

- (1) 本遺伝子組換え生物等の投与は、他の区域と明確に区別された治療室において尿道カテーテルを用いて膀胱内へ注入することにより行う。
- (2) 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。注入前の尿道カテーテルへのシリンジの装着及び注入後の尿道カテーテルの抜去は慎重に行い、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、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。

#### 投与後の患者の管理

- (1) 本遺伝子組換え生物等の投与終了後の患者に対しては、尿道カテーテルの抜去時に外尿道口周囲に本遺伝子組換え生物等が残存する可能性がないように注入部位を十分に消毒し、投与部位からの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対策を講じる。
- (2) 投与後7日間までは、他の疾患の治療も含め、原則、本遺伝子組換え生物等による治療が行われた施設で治療を行う。
- (3) 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、排出等の管理が不要となる期間まで、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。
- (4) 必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を防止するために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に対し適切な指導を行う。

### 感染性廃棄物等の管理

- (1) 本遺伝子組換え生物等の投与終了後7日までの尿は、ウイルス不活化処理を行った後、廃棄する。
- (2) 本遺伝子組換え生物等の投与時に患者に対して侵襲的に使用した尿道カテーテル等の器具、本遺伝子組換え生物等の原液又は希釈液に接触した器具、布、ガーゼ等は、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、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）に基づいて治療施設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。）に従い廃棄し、再利用するものにあつては十分洗浄する。
- (3) 本遺伝子組換え生物等の原液及び希釈液の残液の廃棄は、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って行う。

### 患者検体の取扱い

- (1) 患者から採取した尿検体等は、治療施設その他外部医療機関（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (2) 本遺伝子組換え生物等の投与後、尿検体等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拡散しない構造の容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。尿検体等は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (3) 尿検体等の廃棄は、施設等及び検査機関の医療廃棄物管理規定に従って行う。
- (4) 施設等から検査機関への尿検体等の運搬は、排出等の管理が不要となる期間まで、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。

以上