

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	改変型マウスPPE-1 遺伝子プロモーター制御下に、Fas-TNFR 1融合遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルス5型 (VB-111)
申請者名	ナノキャリア株式会社
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 31 年 1 月 22 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 平成 31 年 1 月 22 日 事前審査受付 ② 令和 元年 5 月 21 日 専門協議 ③ 令和 元年 6 月 28 日 照会 ④ 令和 元年 9 月 4 日 照会 ⑤ 令和 元年 10 月 8 日 回答 ⑥ 令和 元年 10 月 8 日 差換え指示 ⑦ 令和 元年 10 月 10 日 差換え ⑧ 令和 元年 10 月 11 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 元年 10 月 16 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

改変型マウス PPE-1 遺伝子プロモーター制御下に、Fas-TNFR 1 融合遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルス 5 型 (VB-111) (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。

#### 原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等を含む原液は、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の管理された冷凍庫において保管する。

#### 希釈液の調製及び保管

- (2) 原液の開封及び希釈並びに原液又は希釈液の分注は、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、密封した状態で保管する。
- (3) 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。

#### 運搬

- (4) 原液及び希釈液の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

#### 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、静注することにより行う。投与時は、治療室内で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) 本遺伝子組換え生物等の投与後、患者の投与部位を消毒し、投与部位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対策を講じる。
- (7) 患者から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) 本遺伝子組換え生物等の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、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。

#### 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、医療施設、その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) 検体の検査を外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託する場合は、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。
- (11) 施設等から検査機関への検体の運搬は、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。

#### 感染性廃棄物等の処理

- (12) 未使用の本遺伝子組換え生物等の廃棄は、治療施設内で不活性化処理を行った上で、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。
- (13) 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つては、不活性化処理を行い、十分に洗浄する。

## 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、Ad5のE1領域を改変型マウスプレプロエンドセリン-1遺伝子プロモーター（以下「PPE-1-3xプロモーター」という。）、ヒトのTumor Necrosis Factor Receptor1（TNFR1）の細胞外領域とFasの細胞膜及び細胞内領域の融合タンパク質をコードする遺伝子（以下「Fas-c遺伝子」という。）及びSV40由来のpoly A付加シグナル配列から構成される供与核酸を導入したプラスミドを [REDACTED] 細胞に導入する

ことで作製される。本遺伝子組換え生物等は、Ad5 のウイルス DNA の複製に必要な E1 領域を欠失しているため、非増殖性である。

本遺伝子組換え生物等は、Vascular Biogenics Ltd(イスラエル)で製造される。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は、          ウイルス粒子（以下「vp」という。）あたり                  で管理される。

### (3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

進行転移性固形がん患者を対象とした海外第 I 相試験 ( $1 \times 10^{13}$  vp、静脈内単回投与) において本遺伝子組換え生物等の尿への排出及び血中の残存が検討され、尿中では投与 6 時間後に定量限界以下 ( $20 \text{ copies}/\mu\text{g}$ ) となり、血中では投与 6 時間後に  $4.6 \times 10^4 \text{ copies}/\mu\text{g}$  (投与直後の約 1300 分の 1)、投与 56 日後に  $1.1 \times 10^3 \text{ copies}/\mu\text{g}$  (投与直後の約 5 万分の 1) が検出された。

再発膠芽腫患者を対象とした海外第 I / II 相試験 ( $1 \times 10^{13}$  vp、静脈内反復投与) において反復投与後の本遺伝子組換え生物等の血中への残存が検討され、反復投与後の減少傾向は単回投与後と同様であることが示された。

### (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って使用した場合においては、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。

- 感染宿主域は野生型 Ad5 と同一であると考えられることから、本遺伝子組換え生物等は、野生型 Ad5 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。
- Ad5 を宿主とする遺伝子治療用ウイルスベクターは国内外の臨床試験等で多数使用されているが、環境への悪影響に関する報告はないこと、本遺伝子組換え生物等は、E1 領域を欠損しており、宿主細胞に感染したとしても増殖しないことから、病原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。
- 挿入遺伝子である Fas-c 遺伝子は TNF $\alpha$  依存的に細胞死を誘導するが、Fas-c 遺伝子の発現は PPE-1-3x プロモーターによって厳密に制御され、腫瘍細胞特異的である。
- 本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、野生型 Ad5 と共感染しない限り環境中で増殖することはない。本遺伝子組換え生物等が効率よく感染する対象はヒトに限られており、また、ヒト体内の同一細胞に本遺伝子組換え生物等と野生型 Ad5 が共感染する可能性は低いため、核酸を水平伝達す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

野生型 Ad5 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、E1 領域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、本遺伝子組換え生物等が伝播する可能性は野生型 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、本遺伝子組換え生物等が感染するほ乳動物では、免疫機構により容易に排除される。挿入遺伝子である Fas-c 遺伝子は TNF $\alpha$  依存的に細胞死を誘導するが、Fas-c 遺伝子の発現は PPE-1-3x プロモーターによって厳密に制御され、腫瘍細胞特異的である。なお、海外第 I 相試験において患者の血中に Fas-c 遺伝子 mRNA は認められていない。また、Ad5 を宿主とする遺伝子治療用ウイルスベクターは、これまで実施された多数の国内外の臨床試験において第三者への感染が示されたことはない。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 Fas-c 遺伝子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ることから、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野生型 Ad5 と同様にヒトを含む一部のほ乳動物であるが、免疫機構により容易に排除されることに加え、非増殖性であることから、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。

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、正常細胞においても増殖可能な新たな遺伝子組換えウイルスを生じる可能性がある。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アデノウイルスが共感染する必要があることから、その可能性は極めて低いと考えられる。また、仮に新たな遺伝子組換えウイルスが認められたとしても、野生型 Ad5 と同様にほ乳動物の免疫機構により容易に排除されること、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性は低いことを踏まえると、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。

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ます。

## 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
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 (非常勤)
しまだ 島田 たかし 隆	日本医科大学 名誉教授
やまぐち 山口 てるひで 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投与した患者からの排出等について、海外臨床試験で検討されている。海外第 I 相試験において、本遺伝子組換え生物等が  $1 \times 10^{13}$  vp、単回静脈内投与された 6 例において、投与 6 時間以降には尿中に認められなくなった。一方、血中では投与 56 日後に約  $1.1 \times 10^3$  copies/ $\mu$ g（投与直後に観測される  $5.9 \times 10^7$  copies/ $\mu$ g の約 5 万分の 1）が検出された。また、本遺伝子組換え生物等と同様に E1 領域を供与核酸と置換して作製されたヒトアデノウイルス 5 型ベクター（Ad5 CMV-p53 の静脈内投与及び Ad-p53 の肝動脈内投与）での情報（直腸綿棒：投与 4 日後に陽性、含嗽：投与 4～5 日後に陽性）も踏まえると、本遺伝子組換え生物等の投与後には、一定程度継続的に唾液、喀痰、糞便等から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。また、申請者は、第一種使用規程における排出の管理として、投与部位からの排出が最小限となる対策を講じること、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行うこと等で、排出物等から第三者への伝播のリスクは管理できると考えている。したがって、投与後の患者の個室管理や排泄物等の管理は第一種使用規程書において規定されていない。

- ① 本遺伝子組換え生物等は、ウイルス DNA の複製及びウイルス粒子構成タンパク質の産生に必要な E1 領域が供与核酸と置換されており、非増殖性であることから、第三者へ感染した場合にも核内でウイルス粒子の複製は起こらないと考えられること。
- ② 野生型アデノウイルスは自然環境においてヒト以外の動物において増殖するとの報告はなく、本遺伝子組換え生物等は、ヒト体内の同一細胞に野生型アデノウイルス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。

機構は、投与後の患者から排出される可能性のあ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、宿主であるアデノウイルスの特徴や本遺伝子組換え生物等が非増殖性であることを踏まえると、水平伝達する可能性は低く、生物多様性に与える影響は低いとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。

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一定程度のウイルス排出が継続して認められる可能性があるものの、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が規定されていることを踏まえると、投与後の患者からの排出の管理として、個室管理や排泄物等の管理に関する規定を設ける必要はないと判断した。

専門委員は、機構の意見を支持した。

## 2) 患者検体の取扱いについて

申請者は、本遺伝子組換え生物等を投与された患者が外部の施設等で医療行為を受ける場合、及び患者検体の検査を検査機関に委託する場合には、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であることやその検体である旨を情報提供するとしている。また、当該患者検体については、施設等及び検査機関の規定に従って取り扱う限り、一般診療において取り扱われる可能性がある検体から本遺伝子組換え生物等が伝播する恐れは極めて低いとしている。

機構は、上記1) に示す申請者の考察を踏まえると、本遺伝子組換え生物等が投与された患者の血液、唾液、喀痰、糞便等には一定程度の遺伝子組換え生物等が含まれる可能性が高いと考える。しかしながら、上記1) ①及び②に示す本遺伝子組換え生物等の特性を踏まえると、これらの検体を取り扱う際に、感染性を有する本遺伝子組換え生物等が含まれることが情報提供され、施設等及び検査機関の規定において取り扱われる限りは、第三者への伝播の懸念も低く、生物多様性に影響するおそれはないとの申請者の考えは受入可能と判断した。したがって、本第一種使用規程における「患者検体の取扱い」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。

### 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。

### 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を含む原液は、遺伝子組換え生物等である旨を表示し、他の薬剤等から識別可能な状態で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、容器に密封された状態で保管する。

#### 運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

#### 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、静脈内投与することにより行う。投与時は、治療室内で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、患者の投与部位を消毒し、投与部位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排出等の管理が不要となる期間までに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、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。

#### 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、その他の外部医療施設（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期間までに、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及び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つては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (14) 本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない密封容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。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を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体は漏出しない密封容器に入れ、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は厳重な密閉を行った上で感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
- (16) 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で高圧蒸気滅菌により不活化処理を行い、廃棄する。

以上