

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	E1Aプロモーター領域がヒトE2F1 転写因子プロモーター領域に、E3 糖タンパク質19K コード領域がヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子をコードする配列に置換された遺伝子組換えヒトアデノウイルス5 型 (CG0070)
申請者名	キッセイ薬品工業株式会社
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	令和 2 年 7 月 22 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 令和 2 年 7 月 22 日 事前審査受付</p> <p>② 令和 2 年 9 月 30 日 専門協議</p> <p>③ 令和 2 年 11 月 5 日 照会</p> <p>④ 令和 2 年 11 月 20 日 回答</p> <p>⑤ 令和 2 年 11 月 30 日 差換え指示</p> <p>⑥ 令和 2 年 12 月 3 日 差換え</p> <p>⑦ 令和 2 年 12 月 8 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。

令和 2 年 12 月 8 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

E1Aプロモーター領域がヒトE2F1 転写因子プロモーター領域に、E3 糖タンパク質19K コード領域がヒト顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子をコードする配列に置換された遺伝子組換えヒトアデノウイルス5 型 (CG0070) (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。

CG0070 の原液の保管

(1) CG0070 の原液の保管は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において行う。

CG0070 の原液の希釈液の調製及び保管

(2) CG0070 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、エアロゾルの飛散を防止する方策を講じて行い、作業室内でのCG0070 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) CG0070 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) CG0070 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、患者の膀胱内に注入することにより行う。投与時には、治療室内でのCG0070 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) CG0070 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CG0070 の環境への拡散及び第三者へのCG0070 の伝播が最小限となるよう、排出等の管理が不要となる期間、対策を講じる。

(7) CG0070 の投与後、排出等の管理が不要となる期間、患者からのCG0070 を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留め、患者の排泄物等から第三者へのCG0070 の伝播を最小限とするためにCG0070 の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

(8) CG0070 の投与後、原則、排出等の管理が不要となる期間、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。) での治療を受け

ることを避けるよう、患者に適切な指導を行う。

- (9) CG0070 の投与を受けた患者が、外部医療施設で治療を受ける場合には、CG0070 の投与後、排出等の管理が不要となる期間、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、CG0070 の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (10) CG0070 の予期しない増殖又は伝播が疑われた場合には、血液、体液、分泌物又は排泄物等に対するCG0070 の有無を確認するために必要な検査を行う。
- (11) 投与されたCG0070 の排出等の挙動が明らかになるまで、尿検体に対し、CG0070 の排出等の検査を経時的に実施する。
- (12) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設又は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。
- (13) CG0070 の投与後、排出等の管理を要する期間中の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、CG0070 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。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。検査機関に運搬された検体は、検査機関の規定に従って取り扱う。
- (14) 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

- (15) CG0070 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。
- (16) CG0070 の原液の希釈液及びCG0070 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、不活化処理を行った上で、十分に洗浄する。
- (17) CG0070 の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、CG0070 の原液を、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）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。
- (18) CG0070 の原液の希釈液及び検体の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、CG0070 の原液の希釈液及び検体にあつては、漏出しない密封容器に入れ、CG0070 が付着した可能性のある機器及び器材にあつて

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。

(19) 治療施設外で保管された未開封のCG0070 を廃棄する場合に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。

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。Ad5 はアデノウイルス科マストアデノウイルス属ヒトアデノウイルスC に分類され、自然環境に広く分布する。

(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、E1A プロモーター及びE3 gp19K コード領域がそれぞれE2F1 プロモーター及びヒトGM-CSF をコードする遺伝子に置換されたAd5 の全塩基配列を搭載するプラスミドを、AE1-2a 細胞株（ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞株A549 由来）に導入して作製された。マスターウイルスバンクはシードウイルスをHeLa-S3 細胞株（ヒト子宮頸部癌細胞株HeLa の亜株）に感染させて作製する。

腫瘍細胞におけるウイルスの増殖に伴いヒトGM-CSFの発現が亢進され、抗原提示細胞が活性化されるとともに、死滅腫瘍細胞から遊離した抗原によりT細胞が活性化される結果、がん免疫が亢進され腫瘍細胞への攻撃作用を発現することを期待している。

本遺伝子組換え生物等は、米国 [REDACTED] で製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

筋層非浸潤性膀胱癌を対象とした本遺伝子組換え生物等の海外第I相試験（V0046試験）において、尿中への排出及び血中分布に関する結果が得られている。膀胱内単回投与群では、58.3%（12例中7例）において、Day 2からDay 5にかけて尿中DNA濃度が上昇して最高濃度に達した後に減少し、Day 29に全例で定量限界未満となった。また、膀胱内反復投与A群及びB群では、いずれも反復投与毎に尿中DNA濃度が減少し、最終投与15日後にそれぞれ90.0%（10例中9例）及び77.8%（9例中7例）で定量限界未満となっている。また、血漿中DNA濃度データが定量限界値を超えて検出されたことが確認できた症例は、34例中1例のみであり、投与2回目投与日及び投与2回目翌日にいずれも定量限界値に近

い値となっている。米国で実施された3 試験を通じて、本遺伝子組換え生物等の予期しない増殖又は伝播が疑われる副作用及び被験者以外への二次感染が発生したとの報告はない。

(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。
- 野生型Ad5 と異なり、本遺伝子組換え生物等はヒト腫瘍細胞内で選択的に増殖し、それ以外のヒト細胞内で増殖する可能性が限定的であることから、本遺伝子組換え生物等が野生型Ad5 を超える病原性をもつことはない。
- 本遺伝子組換え生物等が感染したヒト腫瘍細胞内で選択的にヒト GM-CSF が産生されるが、米国で実施された臨床試験（V0046 試験）におけるヒト GM-CSF 最高血漿中濃度の実測値は、米国で承認されている遺伝子組換えヒト GM-CSF 製剤の推奨用量静注時の最高血中濃度（平均値）の 1/50 以下であり、ヒト GM-CSF の過剰発現によって副作用が発生する可能性は極めて小さいと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等は、野生型Ad5との共感染により相同組換えを起こし Ad5 のゲノムに組み込まれる可能性があるものの、第一種使用規程に従って使用等を行う限り、野生型Ad5 及び本遺伝子組換え生物等がヒト細胞に共感染し、相同組換えにより本遺伝子組換え生物等の供与核酸が野生型Ad5 のゲノムに組み込まれる可能性も極めて小さいと考えられることから、本遺伝子組換え生物等の供与核酸が野生型Ad5 のゲノムに組み込まれる可能性は極めて小さいと考えられる。

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性質は知られていない。本遺伝子組換え生物等は、E1A プロモーター及び E3 gp19K コード領域の E2F1 プロモーター及びヒト GM-CSF をコードする遺伝子への置換の他は野生型 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、本遺伝子組換え生物等の増殖は Rb 経路が機能していない

腫瘍細胞に選択性があることから、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自然環境でヒト以外の動物に感染するという報告はなく、ヒトに感染したとしても、本遺伝子組換え生物等は腫瘍細胞で増殖するように設計されていることから、正常組織に与える傷害性は低く、野生型 Ad5 と同じく多くは一過性感染にとどまり、免疫機構により容易に排除される。また、Ad5 を宿主とする遺伝子組換え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おり、安全性が確認されている。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は増殖に伴ってヒト GM-CSF を発現するものの、米国で実施された臨床試験の成績を踏まえるとヒト GM-CSF の過剰発現による副作用が発生する可能性は極めて低いと考えられる。また、Ad5 を宿主とする遺伝子組換えウイルスベクターにおいて有害物質の産生性は確認されていないため、本遺伝子組換え生物等においても有害物質の産生性はないと考えられる。

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、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は野生型 Ad5 と同様に自然環境でヒト以外の動物に感染するとの報告はなく、免疫機構により容易に排除されることに加え、Rb経路が機能しないヒト腫瘍細胞を除き増殖性は低いことから、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。

また、環境中に漏出した本遺伝子組換え生物等のE2F1プロモーター領域が相同組換えによって野生型のE1プロモーターに戻り、増殖性を獲得したアデノウイルス（以下、「RCA」）を生じる可能性もある。しかし、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、相同組換えに

よってRCAが出現する可能性は極めて低いと考えられる。また、仮にRCAが認められたとしても、野生型Ad5と同様に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、認められたRCAにより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 遺伝子細胞治療推進センター センター長
しまだ 島田 たかし 隆	日本医科大学 名誉教授
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 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膀胱内に投与した海外第 I 相試験 (V0046試験) において、尿中への排出及び血中分布に関する結果が得られている。膀胱内単回投与群では、58.3% (12例中7例) において、Day 2からDay 5にかけて尿中DNA濃度が上昇して最高濃度に達した後に減少し、Day 29に全例で定量限界未満となっている。また、膀胱内反復投与A群及びB群では、いずれも反復投与毎に尿中DNA濃度が減少し、最終投与15日後にそれぞれ90.0% (10例中9例) 及び77.8% (9例中7例) で定量限界未満となっている。また、血漿中DNA濃度データが定

量限界値を超えて検出されたことが確認できた症例は、34例中1例のみであり、投与2回目投与日及び投与2回目翌日にいずれも定量限界値に近い値となっている。

また、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低いと考えている。

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効率よく感染する対象はヒトに限られており、Rb経路が機能しないヒト腫瘍細胞を除き増殖性は低いことから、環境中から速やかに消失すると考えられること。

野生型Ad5が自然環境においてヒト以外の動物に感染するとの報告はなく、本遺伝子組換え生物等は、免疫機構により容易に排除されることに加え、Rb経路が機能しないヒト腫瘍細胞を除き増殖性は低いと考えられること。

以上を踏まえ、申請者は、投与後の患者からのウイルス排出に対する管理として、尿から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散及び第三者への伝播が最小限となるよう、排出等の管理が不要となるまでの期間、対策を講じることとしている。

なお、今後実施予定の日本人が参加する国際共同第Ⅲ相試験（BOND3試験）においては、尿、唾液及び血液検体についてウイルス排出等の検査を行うこと、並びに投与期間中及び最終投与後12週間は避妊を行う等の患者に対する指導を行うことを予定している。

機構は、海外第Ⅰ相試験において、本遺伝子組換え生物等は投与部位である膀胱内に局在しており、本遺伝子組換え生物等の投与後に患者の尿から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、「投与後の患者からの排出等の管理」として、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によって、第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクは管理できるとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。

また、宿主であるAd5の特徴や本遺伝子組換え生物等の正常細胞内での増殖能が乏しいことを踏まえると、患者から排出された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水平伝達する可能性は低く、生物多様性に影響を与える可能性は低いとの申請者の考えも受入れ可能と判断した。したがって、投与後の患者からの排出の管理として個室管理の規定を不要とすることは受入れ可能と判断した。

専門委員は、機構の判断を支持した。

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。

CG0070 の原液の保管

- (1) CG0070 の原液の保管は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において行う。

CG0070 の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) CG0070 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、エアロゾルの飛散を防止する方策を講じて行い、作業室内でのCG0070 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) CG0070 の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

患者への投与

- (5) CG0070 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、患者の膀胱内に注入することにより行う。投与時には、治療室内でのCG0070 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) CG0070 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CG0070 の環境への拡散及び第三者へのCG0070 の伝播が最小限となるよう、排出等の管理が不要となるまでの期間、対策を講じる。
- (7) CG0070 の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者の排泄物等から第三者へのCG0070 の伝播を最小限とするためにCG0070 の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) CG0070 の投与後、原則、排出等の管理が不要となるまでの期間、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。）での治療を受けることを避けるよう、患者に適切な指導を行う。
- (9) CG0070 の投与を受けた患者が、外部医療施設で治療を受ける場合には、CG0070 の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、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、CG0070 の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (10) CG0070 の予期しない増殖又は伝播が疑われた場合には、血液、体液、分

分泌物又は排泄物等に対するCG0070の有無を確認するために必要な検査を行う。

- (11) 投与されたCG0070の排出等の挙動が明らかになるまで、尿検体に対し、CG0070の排出等の検査を経時的に実施する。
- (12) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設又は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。
- (13) CG0070の投与後、排出等の管理を要する期間中の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、CG0070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。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。検査機関に運搬された検体は、検査機関の規定に従って取り扱う。
- (14) 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

- (15) CG0070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。
- (16) CG0070の原液の希釈液及びCG0070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っては、不活化処理を行った上で、十分に洗浄する。
- (17) CG0070の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、CG0070の原液を、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）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。
- (18) CG0070の原液の希釈液及び検体の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、CG0070の原液の希釈液及び検体にあっては、漏出しない密封容器に入れ、CG0070が付着した可能性のある機器及び器材にあっては、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、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。
- (19) 治療施設外で保管された未開封のCG0070を廃棄する場合に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