

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	3'-LTRのU3領域を欠失し、ヒト色素上皮由来因子をヒトサイトメガロウイルスプロモーター及び変異型Woodchuck肝炎ウイルス転写後制御エレメントの制御下に発現し、水疱性口内炎ウイルス由来Gタンパク質をエンベロープに持つ非増殖型の遺伝子組換えアフリカミドリザル由来免疫不全ウイルス（SIVagm-hPEDF）
申請者名	国立大学法人 九州大学 九州大学病院
第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子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	令和元年10月9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 令和元年10月9日 事前審査受付</p> <p>② 令和元年11月20日 専門協議</p> <p>③ 令和元年12月6日 照会</p> <p>④ 令和元年12月10日 回答</p> <p>⑤ 令和元年12月23日 差換え指示</p> <p>⑥ 令和2年1月8日 差換え</p> <p>⑦ 令和2年1月10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1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

3'-LTR の U3 領域を欠失し、ヒト色素上皮由来因子をヒトサイトメガロウイルスプロモーター及び変異型 Woodchuck 肝炎ウイルス転写後制御エレメントの制御下に発現し、水疱性口内炎ウイルス由来 G タンパク質をエンベロープに持つ非増殖型の遺伝子組換えアフリカミドリザル由来免疫不全ウイルス (SIVagm-hPEDF) (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。

なお、本遺伝子組換え生物等は、平成 24 年 8 月 23 日付けで第一種使用規程が承認された遺伝子組換え生物等 (承認番号 12-36V-0003、申請者：国立大学法人 九州大学 九州大学病院) と同一である。今般の承認申請は、実施済みの臨床研究で得られたデータを踏まえて患者の個室管理を不要とし、外部の受託検査機関における患者検体の取扱いを追加する変更をするために行われた。これらの変更点に関する専門協議における議論は II. 2. (2) 項において示す。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

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、治療施設内の施設管理された冷凍庫において行う。

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手術室内で行い、手術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

- (3) 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

- (4) 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手術室内で、患者の網膜内に直接注入することにより行う。投与時は、手術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。

投与後の患者からの排出等の管理

- (5) 投与後、患者の投与部位を消毒し、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、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。
- (6) 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、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、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。
- (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) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、血液、涙液、尿の検体に対し、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。必要と判断された場合には、培養細胞を用いて感染性ウイルスの存在を確認する。

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。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）に基づいて施設等及び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。
- (12) 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

- (13) 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。
- (14) 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。

(15) 患者が用いた投与眼に接触した眼帯およびガーゼ等の廃棄は、排出等の管理が不要となる期間まで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、アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルス（以下「SIVagm」という。）の TYO 株である。SIVagm はレトロウイルス科レンチ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 SIVagm のゲノムから、構造遺伝子 (*gag*、*pol*、*env*)、修飾遺伝子 (*vif*、*vpx* 及び *nef*) 及び制御遺伝子 (*rev* 及び *tat*) が機能的に削除されており、ヒトサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、ヒト色素上皮由来因子 (以下「hPEDF」という。) タンパク質をコードする遺伝子、ウッドチャック肝炎ウイルス由来の改変型 woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element (以下、「WPRE」という。) 配列から構成される供与核酸を含む。本遺伝子組換え生物等は、pGTV-PEDF、pPV 3rd、pCI-rev 及び pVSV-G の 4 つのプラスミドを HEK293T 細胞株に導入することで作製される。本遺伝子組換え生物等は、上記の遺伝子改変により増殖力及び病原性を欠損している。また、本遺伝子組換え生物等は、5'LTR 及び 3'LTR の U3 及び U5 領域の一部が削除され転写活性を失っているため (SIN 化)、感染細胞の染色体に組み込まれた後に 5'R 領域から全ゲノムが転写されることはない。

本遺伝子組換え生物等は、株式会社 ID ファーマで製造される。また、本遺伝子組換え生物等を含む製品について、増殖性レンチウイルス (以下「RCL」という。) は陰性であることが確認されている。

なお、4 種類のプラスミドの概要は以下のとおりである。

- pGTV-PEDF

hPEDF 遺伝子、Rev-responsive element (RRE) 領域、Central polypurine tract (cPPT) 領域、改変型 WPRE 領域を搭載するプラスミド

- pPV 3rd

gag 及び *pol* 遺伝子を搭載するプラスミド

- pCI-rev

rev 遺伝子を搭載するプラスミド

- pVSV-G

水疱性口内炎ウイルス（以下「VSV」という。）のGタンパク質（Vesicular stomatitis virus G glycoprotein（以下「VSV-G」という。））をコードする領域を搭載するプラスミド

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

5例の網膜色素変性患者を対象とした臨床研究（ 5.0×10^6 TU/片眼、網膜下单回投与）が実施され、本遺伝子組換え生物等及びRCLに起因する重篤な有害事象は観察されていない。また、本臨床研究において、本遺伝子組換え生物等の涙液及び尿への排出、並びに血中の残存が検討された。涙液では、投与6時間後に本遺伝子組換え生物等の核酸が1例に微量に認められたが、投与1日後以降では認められなくなった。尿及び血液では、本遺伝子組換え生物等の核酸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。

- 本遺伝子組換え生物等はエンベロープタンパク質としてVSV-Gタンパク質を含むため、感染宿主域はVSVと同一と考えられ、ヒトの他にサル、ウシ等の広範な哺乳動物が想定されるが、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。
- 本遺伝子組換え生物等は、感染細胞の染色体に挿入しがん化を引き起こす可能性がある。がん化発生の機序として、がん遺伝子のプロモーター及びエンハンサー領域への挿入による転写活性化、並びにがん抑制遺伝子のエクソン、プロモーター及びエンハンサー領域への挿入による発現阻害が想定されるが、本遺伝子組換え生物等はSIN化されているため、がん遺伝子の転写が活性化される可能性は理論的になく、また、本遺伝子組換え生物等ががん抑制遺伝子の発現に影響を与える部位に挿入される可能性は極めて低いことから、がん化が発生す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感染した細胞において、hPEDFタンパク質を発現する可能性がある。hPEDFタンパク質は、神経保護作用を有するタンパク質で、中枢神経系をはじめ広くヒトの体内に発現しており、ヒトへの病原性は知られていないことから、有害性は認められないと考えられる。
- 以下の理由から核酸を水平伝達す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は非増殖性であり、環境中に拡散した場合であっても増殖することなくやがて消失すると考えられること。
 - RCLは核酸を水平伝達する能力を有するが、本遺伝子組換え生物等を作製する過程でRCLが出現するには、プラスミド（pGTV-PEDF）にある2つのLTR間に少なくともgag、pol及びrevの3つの遺伝

子、並びに VGV-G をコードする領域が適切に挿入されなければならず、その可能性は極めて低いと考えられること。

- ▶ 本遺伝子組換え生物等は SIN 化されているため、本遺伝子組換え生物等がヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」という。）等の近縁ウイルスと共感染しても、プロウイルスからの転写が生じる可能性は低いと考えられることから、本遺伝子組換え生物等のゲノムを取り込んだ HIV 粒子が出現する可能性は極めて低いと考えられること。また、仮に感染細胞が既に HIV 等の近縁ウイルスに感染していた場合にも本遺伝子組換え生物等と相同組換えを起こす可能性は低く、RCL が生じる可能性は低いこと。

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

本遺伝子組換え生物等はエンベロープタンパク質として VSV-G タンパク質を含んでおり、感染宿主域は VSV と同一と考えられるため、微生物には感染しない。したがって、影響を受ける可能性のある他の微生物は特定されない。

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、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はエンベロープタンパク質として VSV-G タンパク質を含んでおり、感染宿主域は VSV と同一と考えられ、感染宿主域としてヒトの他にサル、ウシ等の広範な哺乳動物が想定されるが、本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、病原性に関与する遺伝子は除去されている。

また、本遺伝子組換え生物等を用いた臨床研究においても、本遺伝子組換え生物等の挿入に起因するがん化を含め、本遺伝子組換え生物等が病原性を有することを示唆する報告はない。

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が感染する細胞内で発現する hPEDF タンパク質は細胞外へ分泌されるが、hPEDF タンパク質は、中枢神経系をはじめ広くヒトの体

内に発現しており、ヒト以外の動物においてアレルゲンとなる可能性を除いて有害な作用を示す可能性は低いと考えられる。また、野生型 SIVagm 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感染する対象は、ヒトの他にサル、ウシ等の広範な哺乳動物が想定され、本遺伝子組換え生物等の核酸が野生生物等の染色体に組み込まれる可能性がある。しかしながら、本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、環境中に拡散した場合であっても増殖することなくやがて消失すると考えられる。さらに、本遺伝子組換え生物等は SIN 化されておりプロウイルスからの転写が生じる可能性は低いことから、HIV 等の近縁ウイルスと共感染しても本遺伝子組換え生物等のゲノムを取り込んだ HIV 粒子が出現する可能性は低く、仮に感染細胞が既に HIV 等の近縁ウイルスに感染していた場合にも本遺伝子組換え生物等と相同組換えを起こす可能性は低いため、RCL が生じる可能性も低い。したがって、ヒトを含む野生生物等へ核酸が伝播する可能性は低いと考える。

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。

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
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

(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

臨床研究 (5.0×10^6 TU/片眼、網膜下单回投与) において、5例の網膜色素変性患者に対して本遺伝子組換え生物等の涙液及び尿への排出、並びに血中の残存が検討され結果が得られている (I. 2. (3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報の項を参照)。

申請者は、本遺伝子組換え生物等の排出及び残存に関する結果、並びに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く、また、投与後の患者からの排出の管理として、投与部位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、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考えており、今後は、投与後の患者の個室管理を不要にすることを考えている。

- ① 本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、環境中に拡散した場合であっても増殖することなくやがて消失すると考えられること。
- ② 本遺伝子組換え生物等を作製する過程で RCL が出現するには、プラスミド (pGTV-PEDF) にある 2つの LTR 間に少なくとも *gag*、*pol* 及び *rev* の 3つの遺伝子及び VSV-G をコードする領域が適切に挿入されなければならない、その可能性は極めて低いと考えられること。
- ③ 本遺伝子組換え生物等は SIN 化されているため、本遺伝子組換え生物等が HIV 等の近縁ウイルスと共感染しても、プロウイルスからの転写が生じる可能性は低いことから、本遺伝子組換え生物等のゲノムを取り込んだ HIV 粒子が出現する可能性は極めて低いと考えられること。また、仮に感染細胞が既に HIV 等の近縁ウイルスに感染していた場合にも本遺伝子組換え生物等と相同組換えを起こす可能性は低く、RCL が生じる可能性は低いこと。

機構は、本遺伝子組換え生物等の特徴を踏まえると、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の申請者の考えは受入れ可能と判断した。

また、実施中の医師主導治験では本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、投与後の患者の涙液、尿及び血液中の本遺伝子組換え生物等の確認を行い、必要と判断された場合には、感染性ウイルスの有無を確認す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の規定を不要とすることは受入れ可能と考えた。

専門委員は、機構の意見を支持した。

2) 治療施設その他外部医療施設及び外部の受託検査機関における患者検体の取扱いについて

臨床研究において、涙液でのみ、投与6時間後に本遺伝子組換え生物等の核酸が1例に微量に認められた。

申請者は、涙液を介した第三者への感染は懸念されるものの、上記(1)①～③に示す理由を踏まえると、治療施設その他外部医療施設（以下「施設等」という。）及び外部の受託検査機関において施設等及び外部の受託検査機関の規定に従い、標準的な感染防止策を講じて取り扱われる限り、涙液を含め一般診療において取り扱う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可能性は極めて低いことから、患者検体の取扱いに関する規定について問題ないと考えている。

機構は、施設等及び外部の受託検査機関における患者検体の取扱いの規定に従う限り生物多様性への影響は低いと考えることから、患者検体の取扱いの規定は受入れ可能と考えた。

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、治療施設内の施錠管理された冷凍庫において行う。

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。

運搬

- (3) 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

- (4) 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作業室内で、患者の網膜内に直接注入することにより行う。投与時は、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。

投与後の患者からの排出等の管理

- (5) 投与後、患者の投与部位を消毒し、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、医師の判断により必要とされる期間対策を講じる。
- (6) 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、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、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。
- (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) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、血液、涙液、尿の検体に対し、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。必要と判断された場合には、培養細胞を用いて感染性ウイルスの存在を確認する。

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。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）に基づいて施設等及び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。
- (12) 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

- (13) 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。
- (14) 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。
- (15) 患者の投与眼に接触した眼帯及びガーゼ等の廃棄は、排出等の管理が不要となる期間までは不活化処理した上で行う。

以上