

## 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき申請のあった第一種使用規程に係る意見について

遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価  
に関する作業委員会

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）に基づき申請のあった下記の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

### 記

1. ヒトアデノシンデアミナーゼ cDNA 遺伝子配列を含み、テナガザル白血病ウイルス env 蛋白質をエンベロープにもつ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (GCsapM-ADA)  
申請者：北海道大学病院
2. 単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス 4070A の env 蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (SFCMM-3)  
申請者：筑波大学附属病院
3. ヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 遺伝子配列を含み、マウスアンフォトロピックウイルス 4070A の env 蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えハーベーマウス肉腫ウイルス (HaMDR)  
申請者：財団法人癌研究会癌研有明病院
4. 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子配列を含む非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Ad-OC-TK)  
申請者：神戸大学医学部附属病院
5. 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Ad v.RSK-TK)  
申請者：岡山大学医学部・歯学部附属病院

## 【作業委員会の評価結果（北大）】

1. ヒトアデノシンデアミナーゼcDNA遺伝子配列を含み、テナガザル白血病ウイルスenv蛋白質をエンベロープにもつ非増殖性の遺伝子組換えモロニー Maus 白血病ウイルス (GCsapM-ADA)

第一種使用等の内容：治療施設における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

申請者：北海道大学病院

(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

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、GCsapM-ADA の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。さらに、GCsapM-ADA は増殖能を失っているため、野生型ウイルスとの相同組換えが起こらない限り環境中で増殖することはない。従って、第一種使用規程に従った使用を行う限り、GCsapM-ADA は、環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。

GCsapM-ADA 及び GCsapM-ADA に由来する増殖能を獲得したウイルス (RCR) は微生物には感染しない。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

② 病原性

GCsapM-ADA 及び RCR は、マウスを除く多くの哺乳動物に感染する可能性があり、また、その際には挿入変異が起こる可能性が低いがある。ヒトに対する病原性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行う限り GCsapM-ADA の環境中への拡散は極力抑えられており、感染及び挿入変異が起こる可能性は極めて低い。さらに、拡散したとしても、感染は体液等を介する必要があること、ヒトに感染した RCR は体内の補体の働きにより急速に失活すること、増殖能を失っているため野生型ウイルスとの相同組換えが起こらない限り環境中で増殖しないこと等を踏まえると比較的早期に消滅すると考えられ、病原性を示す可能性は低いと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

③ 有害物質の産生性

GCsapM-ADA の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

④ 核酸を水平伝達する性質

GCsapM-ADA 及び RCR は、マウスを除く多くの哺乳動物に感染する可能性があるが、上述のように GCsapM-ADA の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、比較的早期に消滅すると考えられる。

これらのことから、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判断した。

(2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、GCsapM-ADA を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

【第一種使用規程等申請書（北大）】

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 承認を受けた者の名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地 | 北海道大学病院 病院長 杉原 平樹<br>北海道札幌市北区北14条西5丁目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 承認を受けた第一種使用規程                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称               | ヒトアデノシンデアミナーゼcDNA遺伝子配列を含み、テナガザル白血病ウイルスenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス（GCsapM-ADA）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容           | 治療施設における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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法           | <p>所在地 北海道札幌市北区北14条西5丁目<br/>名称 北海道大学病院</p> <p>(1) GCsapM-ADA溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内のP2レベル実験室内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態のGCsapM-ADA溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2レベル実験室内の安全キャビネット内又はP2レベル実験室内で閉鎖系にて行う。患児骨髄細胞へのGCsapM-ADA導入操作、GCsapM-ADA導入細胞の培養その他のGCsapM-ADA希釈溶液及びGCsapM-ADA導入細胞の取扱いも同様にP2レベル実験室内の安全キャビネット内又はP2レベル実験室内で閉鎖系にて行う。GCsapM-ADA溶液及びGCsapM-ADA導入細胞の保管は、P2レベル実験室内の冷凍庫、冷蔵庫又は培養器にて行う。なお、GCsapM-ADA希釈溶液若しくはその凍結品又はGCsapM-ADA導入細胞を開放系区域を通して他のP2レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) GCsapM-ADA 溶液（希釈溶液を含む。）又はGCsapM-ADA導入細胞を廃棄する際には、滅菌処理を行った後、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程（以下「感染性廃棄物処理規程」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対するGCsapM-ADA導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下「クリーンルーム」という。）内において、輸注により行う。なお、投与時にGCsapM-ADA導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具は使い捨てとし、クリーンルーム内で消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。</p> <p>(5) 投与後3日まで、被験者をクリーンルーム内で管理し、検査等の理由で被験者が一時的にクリーンルーム外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。クリーンルームにおける管理期間中の被験者の血液、体液は、その都度消毒を行い、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したGCsapM-ADA（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、クリーンルーム内で</p> |

適切に消毒を行い、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、GCsapM-ADA溶液及びGCsapM-ADA導入細胞の取扱いに準ずる。

(6) クリーンルームにおける管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、クリーンルーム内で適切に消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか、又はクリーンルーム内で十分に洗浄する。

(7) 被験者のクリーンルームにおける管理を解除する前に、RCRが被験者の末梢血単核球及び血漿において陰性であることを確認する。RCRが確認されたときは、クリーンルームにおける管理を継続する。

(8) クリーンルームにおける管理解除後に被験者の末梢血単核球又は血漿からRCRが検出された場合には、直ちに被験者をクリーンルームにおける管理下に移し、上記(5)から(7)までと同様の措置を執る。

## 【作業委員会の評価結果（筑波大）】

- 2 名称：単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス（SFCMM-3）

第一種使用等の内容：治療施設における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

申請者：筑波大学附属病院

### (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

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、SFCMM-3 の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。

さらに、SFCMM-3 は増殖能を失っているため、野生型ウイルスとの相同組換えが起こらない限り環境中で増殖することはない。従って、第一種使用規程に従った使用を行う限り、SFCMM-3 は、環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。

SFCMM-3 及び SFCMM-3 に由来する増殖能を獲得したウイルス（RCR）は微生物には感染しない。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ② 病原性

SFCMM-3 及びRCRは、齧歯類やヒトを含む霊長類に感染する可能性があり、またその際には挿入変異が起こる可能性が低いがある。ヒトに対する病原性は知られていないが、齧歯類に感染した場合は、主にリンパ腫を起こす可能性があるほか、内在性レトロウイルスとの間で組換えが起こり、新たなウイルスが産生される可能性がある。しかしながら、第一種使用規程に従った使用を行う限り、SFCMM-3 の環境中への拡散は極力抑えられており、感染及び挿入変異が起こる可能性は極めて低い。さらに拡散したとしても、感染は体液等を介する必要があること、ヒトに感染した RCR は体内の補体の働きにより急速に失活すること、増殖能を失っているため他の野生動物との相同組換えが起こらない限り環境中で増殖しないこと等を踏まえると比較的早期に消滅すると考えられ、病原性を示す可能性は低いと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ③ 有害物質の産生性

SFCMM-3 の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ④ 核酸を水平伝達する性質

SFCMM-3 及びRCRは、齧歯類や霊長類に感染する可能性があるが、上述のとおりSFCMM-3 の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、比較的早期に消滅すると考えられる。

これらのことから、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判断した。

### (2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、SFCMM-3 を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

【第一種使用規程等申請書（筑波大）】

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 承認を受けた者の名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地 | 筑波大学附属病院 病院長 山口 巖<br>茨城県つくば市天久保2丁目1番1号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 承認を受けた第一種使用規程                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称               | 単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス（SFCMM-3）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容           | 治療施設における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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法           | <p>所在地 茨城県つくば市天久保2丁目1番1号<br/>名称 筑波大学附属病院</p> <p>(1) SFCMM-3溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内のP2レベルの実験室内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態のSFCMM-3溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2レベルの実験室内の安全キャビネット内又はP2レベル実験室内で閉鎖系にて行う。ドナーリンパ球へのSFCMM-3導入操作、SFCMM-3導入細胞の培養その他のSFCMM-3希釈溶液及びSFCMM-3導入細胞の取扱いも同様にP2レベルの実験室内の安全キャビネット内又はP2レベルの実験室内で閉鎖系にて行う。SFCMM-3希釈溶液及びSFCMM-3導入細胞の保管は、P2レベルの実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、SFCMM-3希釈溶液若しくはその凍結品又はSFCMM-3導入細胞を開放系区域を通して他のP2レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) SFCMM-3溶液（希釈溶液を含む。）又はSFCMM-3導入細胞を廃棄する際には、滅菌処理を行った後、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程（以下「感染性廃棄物処理規程」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対するSFCMM-3導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下「クリーンルーム」という。）内において、輸注により行う。なお、投与時にSFCMM-3導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具は使い捨てとし、クリーンルーム内で適切に消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。</p> <p>(5) 投与後3日まで、被験者をクリーンルーム内で管理し、検査等の理由で被験者が一時的にクリーンルーム外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。クリーンルームにおける管理期間中の被験者の血液、体液は、その都度適切に消毒を行い、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したSFCMM-3（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切に消毒を行い、感染性廃棄</p> |

物処理規程に従い廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、SFCMM-3溶液及びSFCMM-3導入細胞の取扱いに準ずる。

(6) クリーンルームにおける管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、クリーンルーム内で適切に消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか、又はクリーンルーム内で十分に洗浄する。

(7) 被験者のクリーンルームにおける管理を解除する前に、RCRが被験者の末梢血単核球及び血漿において陰性であることを確認する。RCRが確認されたときは、クリーンルームにおける管理を継続する。

(8) クリーンルームにおける管理解除後に被験者の末梢血単核球又は血漿からRCRが検出された場合は、直ちに被験者を上記クリーンルームにおける管理下に移し、上記(5)から(7)までと同様の措置を執る。

## 【作業委員会の評価結果（癌研）】

- 3 名称：ヒト多剤耐性遺伝子MDR1遺伝子配列を含み、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えハーバーマウス肉腫ウイルス（HaMDR）

第一種使用等の内容：治療施設における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

申請者：財団法人癌研究会癌研有明病院

### (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

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、HaMDR の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。

さらに、HaMDR は増殖能を失っているため、野生型ウイルスとの相同組換えが起こらない限り環境中で増殖することはない。従って、第一種使用規程に従った使用を行う限り、HaMDR は、環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。

HaMDR 及び RCR に由来する増殖能を獲得したウイルス（RCR）は微生物には感染しない。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ② 病原性

HaMDR 及びRCRは、ヒトを含む多くの哺乳動物に感染する可能性があり、またその際は挿入変異が起こる可能性が低いがある。ヒトに対する病原性は知られていないが、齧歯類に感染した場合は、腫瘍を起こす可能性があるほか、内在性レトロウイルスとの間で組換えが起こって新たなレトロウイルスが産生される可能性がある。しかし、第一種使用規程に従った使用を行う限り、HaMDR の環境中への拡散は極力抑えられており、感染及び挿入変異が起こる可能性は極めて少ない。さらに拡散したとしても、感染は体液等を介する必要があること、ヒトに感染した RCR は体内の補体の働きにより急速に失活すること、増殖能を失っているため他の野生動物との相同組換えが起こらない限り環境中で増殖しないこと等を踏まえると比較的早期に消滅すると考えられ、病原性を示す可能性は低いと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ③ 有害物質の産生性

HaMDR の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ④ 核酸を水平伝達する性質

HaMDR 及びRCRは、ヒトを含む多くの哺乳動物に感染する可能性があるが、上述のとおり HaMDR の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、比較的早期に消滅すると考えられる。

これらのことから、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判断した。

### (2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、HaMDR を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。



【第一種使用規程等申請書（癌研）】

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 承認を受けた者の名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地 | 財団法人癌研究会癌研有明病院 病院長 武藤 徹一郎<br>東京都江東区有明3丁目10番6号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 承認を受けた第一種使用規程                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称               | ヒト多剤耐性遺伝子MDR1遺伝子配列を含み、マウスアノフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えハーベーマウス肉腫ウイルス（HaMDR）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容           | 治療施設における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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法           | <p>所在地 東京都江東区有明3丁目10番6号</p> <p>名称 財団法人癌研究会癌研有明病院及び癌化学療法センター</p> <p>(1) HaMDR溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内のP2レベルの実験室の冷凍庫に保管する。使用時には、二重に密閉した容器に入れて癌化学療法センター内にある遺伝子治療専用のP2レベルのクリーンルーム（以下「クリーンルーム」という。）に運搬する。</p> <p>(2) 凍結状態のHaMDR溶液の融解、希釈及び分注操作はクリーンルーム内の安全キャビネット内又はクリーンルーム内で閉鎖系にて行う。被験者から採取したCD34陽性細胞へのHaMDR導入操作、HaMDR導入細胞の培養その他のHaMDR希釈溶液及びHaMDR導入細胞の取扱いも同様にクリーンルーム内の安全キャビネット内又はクリーンルーム内で閉鎖系にて行う。HaMDR希釈溶液及びHaMDR導入細胞の保管は、クリーンルーム内若しくは上記P2レベルの実験室の冷蔵庫、冷凍庫又は液体窒素タンクにおいて行う。なお、HaMDR希釈溶液若しくはその凍結品又はHaMDR導入細胞を開放系区域を通過して他のP2レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) HaMDR溶液（希釈溶液を含む。）又はHaMDR導入細胞を廃棄する際には、滅菌処理を行った後、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程（以下「感染性廃棄物処理規程」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対するHaMDR導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った癌研有明病院の個室の病棟クリーンルーム（以下、「病棟クリーンルーム」という。）内において、輸注により行う。なお、投与時にHaMDR導入細胞に直接接触する注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、病棟クリーンルーム内で適切に消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。</p> <p>(5) 投与後10日まで、被験者を病棟クリーンルーム内で管理し、検査等の理由で被験者が一時的に病棟クリーンルーム外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。病棟クリーンルームにおける管理期間中の被験者の血液及び体液は、病棟クリーンルーム内で適切に消毒を行い、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿</p> |

及び糞便等の排泄物及び被験者の排泄物に接触した器具等は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したHaMDR（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、病棟クリーンルーム内で適切に消毒を行い、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の血液及び体液の取扱いは、HaMDR溶液及びHaMDR導入細胞の取扱いに準ずる。

(6) 病棟クリーンルームにおける管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、病棟クリーンルーム内で適切に消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか、又は病棟クリーンルーム内で十分に洗浄する。

(7) 被験者の病棟クリーンルームにおける管理を解除する前に、RCRが被験者の末梢血及び骨髄において陰性であることを確認する。RCRが確認されたときは、病棟クリーンルームにおける管理を継続する。

(8) 病棟クリーンルームにおける管理解除後に被験者の末梢血又は骨髄からRCRが検出された場合には、直ちに被験者を病棟クリーンルームにおける管理下に移し、上記(5)から(7)までと同様の措置を執る。

## 【作業委員会の評価結果（神戸大）】

- 4 名称：単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子配列を含む非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型（Ad-OC-TK）

第一種使用等の内容：治療施設における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

申請者：神戸大学医学部附属病院

### (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

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、Ad-OC-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。

さらに、Ad-OC-TK は増殖能を失っているため、野生型ウイルスとの相同組換えが起こらない限り環境中で増殖することはない。なお、Ad-OC-TK が効率よく感染する対象がヒトに限られること及び HSV-TK 遺伝子の発現は OC 活性因子を発現する細胞に限定されていることを踏まえると、野生型ウイルスとの相同組換えが起こる可能性は極めて低いものと考えられる。従って、第一種使用規程に従った使用を行う限り、Ad-OC-TK は、環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。

Ad-OC-TK 及び Ad-OC-TK に由来する増殖能を獲得したウイルス（RCA）は、野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他の動・植物及び微生物には感染しないと考えられる。また、ヒトの体内に HSV-TK 遺伝子が発現する他は、その他の特性についても野生型 Ad5 と同等と考えられ、競合、有害物質の産生性等により他の微生物を減少させる性質はないと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ② 病原性

Ad-OC-TK が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他の動・植物及び微生物には感染しないと考えられる。

Ad-OC-TK による HSV-TK 遺伝子の発現は OC 活性因子を発現する細胞に限定され、しかも HSV-TK 遺伝子の一過性発現はヒトに病原性をもたないので、ヒトに対する影響はないと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ③ 有害物質の産生性

Ad-OC-TK の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ④ 核酸を水平伝達する性質

Ad-OC-TK が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他の動・植物及び微生物には感染しないと考えられる。

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、Ad-OC-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、上述のとおり野生型ウイルスとの相同組換えが起こる可能性は極めて低く、やがて環境中から消滅すると考えられる。

これらのことから、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判断した。

### (2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、Ad-OC-TK を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

【第一種使用規程等申請書（神戸大）】

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 承認を受けた者の名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地 | 神戸大学医学部附属病院 病院長 春日 雅人<br>兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番2号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 承認を受けた第一種使用規程                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称               | 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子配列を含む非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型（Ad-0C-TK）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容           | 治療施設における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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法           | <p>所在地 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5番2号<br/>名称 神戸大学医学部附属病院</p> <p>(1) Ad-0C-TK溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内のP2レベルの実験室内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態のAd-0C-TK溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2レベルの実験室内の安全キャビネット内で行う。Ad-0C-TK希釈溶液の保管は、P2レベルの実験室内の冷凍庫において行う。なお、Ad-0C-TK希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通して他のP2レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) Ad-0C-TK溶液（希釈溶液を含む。）を廃棄する際には、滅菌処理を行った後、本施設で定められた廃棄物処理要綱（以下「廃棄物処理要綱」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対するAd-0C-TKの投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下「クリーンルーム」という。）内において、進行性前立腺がんの骨転移巣又は局所再発巣の中にAd-0C-TK希釈溶液を注入することにより行う。Ad-0C-TK投与に用いた注射器等は使い捨てとし、クリーンルーム内で適切に不活化処理を実施した後、廃棄する。</p> <p>(5) 投与後3日まで、被験者をクリーンルーム内で管理し、検査等の理由で被験者が一時的にクリーンルーム外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウンの着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。クリーンルームにおける管理期間中の被験者の排泄物等（血液、体液、尿及び糞便等）は、クリーンルーム内で適切に不活化処理を実施した後、廃棄物処理要綱に従い廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、Ad-0C-TK溶液の取扱いに準じる。</p> <p>(6) クリーンルームにおける管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、クリーンルーム内において適切に不活化処理を実施した後、廃棄物処理要綱に従い廃棄するか、又はクリーンルーム内で十分洗浄する。</p> <p>(7) 被験者のクリーンルームにおける管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中のAd-0C-TKが陰性であることを確認する。Ad-0C-TKが確認されたときは、クリーンルームにおける管理を継続す</p> |

る。

(8) クリーンルームにおける管理解除後に被験者の血液又は尿中からAd-OC-TKが検出された場合には、直ちに被験者をクリーンルームにおける管理下に移し、上記 (5) から (7) までと同様の措置を執る。

## 【作業委員会の評価結果（岡山大）】

- 5 名称：単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型（Ad v. RSV-TK）

第一種使用等の内容：治療施設における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

申請者：岡山大学医学部・歯学部附属病院

### (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

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、Ad v. RSV-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。さらに、Ad v. RSV-TK は増殖能を失っているため、野生型ウイルスとの相同組換えが起こらない限り環境中で増殖することはない。なお、Ad v. RSV-TK が効率よく感染する対象がヒトに限られること及び HSV-tk 遺伝子の発現は HSV-tk 活性因子を発現する細胞に限定されていることを踏まえると、野生型ウイルスとの相同組換えが起こる可能性は極めて低いものと考えられる。従って、第一種使用規程に従った使用を行う限り、Ad v. RSV-TK は、環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。

Ad v. RSV-TK 及び Ad v. RSV-TK に由来する増殖能を獲得したウイルス（RCA）は、野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他の動・植物及び微生物には感染しないと考えられる。また、ヒトの体内に HSV-tk 遺伝子が発現する他は、その他の特性についても野生型 Ad5 と同等と考えられ、競合、有害物質の産生性等により他の微生物を減少させる性質はないと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ② 病原性

Ad v. RSV-TK が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他の動・植物及び微生物には感染しないと考えられる。

Ad v. RSV-TK による HSV-tk 遺伝子の発現は HSV-tk 活性因子を発現する細胞に限定され、しかも HSV-tk 遺伝子の一過性発現はヒトに病原性をもたないため、ヒトに対する影響はないと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ③ 有害物質の産生性

Ad v. RSV-TK の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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判断した。

#### ④ 核酸を水平伝達する性質

Ad v. RSV-TK が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他の動・植物及び微生物には感染しないと考えられる。

申請されている第一種使用規程に従った使用を行う限り、Ad v. RSV-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、上述のとおり野生型ウイルスの相同組換えが起こる可能性は極めて低く、やがて環境中から消滅すると考えられる。

これらのことから、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判断した。

### (2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、Ad v. RSV-TK を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

【第一種使用規程等申請書（岡山大）】

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 承認を受けた者の名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地 | 岡山大学医学部・歯学部附属病院 病院長 清水 信義<br>岡山県岡山市鹿田町2丁目5番1号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 承認を受けた第一種使用規程                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称               | 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Adv. RSV-TK)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容           | 治療施設における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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法           | <p>所在地 岡山県岡山市鹿田町2丁目5番1号<br/>           名称 岡山大学医学部・歯学部附属病院</p> <p>(1) Adv. RSV-TK溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内のP2レベルの実験室内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態のAdv. RSV-TK溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2レベルの実験室内の安全キャビネット内で行う。Adv. RSV-TK希釈溶液の保管は、P2レベルの実験室内の冷凍庫において行う。なお、Adv. RSV-TK希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通して他のP2レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) Adv. RSV-TK溶液（希釈溶液を含む。）を廃棄する際には、滅菌処理を行った後、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程（以下「感染性廃棄物処理規程」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対するAdv. RSV-TKの投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下「クリーンルーム」という。）内において、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺がんの前立腺病巣の中にAdv. RSV-TK希釈溶液を注入することにより行う。Adv. RSV-TK投与に用いた注射針、注射器、チューブ等の器具は使い捨てとし、クリーンルーム内で適切に消毒を実施した後、廃棄物処理規程に従い廃棄する。</p> <p>(5) 投与後24時間まで、被験者をクリーンルーム内で管理し、検査等の理由で被験者が一時的にクリーンルーム外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。</p> <p>(6) クリーンルームにおける管理期間中の被験者の排泄物等（血液、体液、尿及び糞便等）は、クリーンルーム内で適切に消毒を行い、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、上記Adv. RSV-TK溶液の取扱いに準じる。</p> <p>(7) クリーンルームにおける管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、クリーンルーム内において適切に消毒を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか又はクリーンルーム内で十分洗浄する。</p> |

(8) 被験者のクリーンルームにおける管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中のAdv. RSV-TKが陰性であることを確認する。Adv. RSV-TKが確認されたときは、クリーンルームにおける管理を継続する。

(9) クリーンルームにおける管理解除後に被験者の血液又は尿中からAdv. RSV-TKが検出された場合には、直ちに被験者をクリーンルームにおける管理下に移し、上記 (5) から (8) までと同様の措置を執る。