

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 委員長 吉 倉 廣

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取りまとめたので報告いたします。

記

1. ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（hFGF-2）を発現する非伝播性の遺伝子組換えセンドイウイルス（SeV/dF-hFGF2）

申請者：九州大学病院 病院長 水田 祥代

## 【作業委員会の評価結果（九州大学病院）】

1. ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（hFGF-2）を発現する非伝播性の遺伝子組換えセンダイウイルス（SeV/dF-hFGF2）
<p>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。</p>
<p>申請者：九州大学病院 病院長 水田 祥代</p>
<p>(1) 生物多様性影響評価の結果について</p> <p>① 他の微生物を減少させる性質</p> <p>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、SeV/dF-hFGF2 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。</p> <p>さらに、SeV/dF-hFGF2 が単独感染した場合には、二次感染による放出はない。仮に野生型センダイウイルスと一つの細胞に共感染した場合には、相補による増殖の可能性を否定できないが、接種部位が野生型センダイウイルスの自然感染部位（呼吸器）でないため、この可能性は極めて低いと考えられる。従って、第一種使用規程に従った使用を行う限り、SeV/dF-hFGF2 は、環境中に拡散する可能性は低いと考えられる。</p> <p>SeV/dF-hFGF2 の感染性は野生型センダイウイルスと同等で、ほ乳類にのみ感染し、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。hFGF2 遺伝子を発現すること及び非伝播性であること以外は、その他の特性についても野生型センダイウイルスと同等と考えられ、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ことはないと考えられる。</p> <p>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じ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。</p> <p>② 病原性</p> <p>SeV/dF-hFGF2 の感染性は、野生型センダイウイルスと同一と考えられ、マウス、ラット等の齧歯類のみに軽度の呼吸器疾患を起こす可能性を有すると考えられる。しかし、当該組換え体は増殖能を失っており、また、一過性の hFGF2 の発現が宿主への病原性を高めるとは考えられない。従って、齧歯類及びヒトを含めた他のほ乳類に重篤な疾患を起こすとは考えられない。なお、野生型センダイウイルスそのもののヒトへの経鼻投与を行う臨床試験において、重篤な副作用がなかったとの報告が存在する。</p> <p>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。</p> <p>③ 有害物質の産生性</p> <p>SeV/dF-hFGF2 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。</p> <p>④ 核酸を水平伝達する性質</p> <p>SeV/dF-hFGF2 が感染する動植物等の種類は、野生型センダイウイルスと同等で、ほ乳類にのみ感染し、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。</p> <p>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、SeV/dF-hFGF2 の環境中への拡散は極力抑えられている。拡散したとしても、野生型センダイウイルスとの相補による一時的な増殖の可能性はあるが、相同組換えは知られておらず単一ウイルス粒子で感染力を持つことはない。従って、やがて環境から消滅すると考えられる。</p> <p>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。</p>
<p>(2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論</p> <p>以上を踏まえ、SeV/dF-hFGF2 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。</p>

## 第一種使用規程承認申請書

平成16年 6月22日

厚生労働大臣 坂口 力 殿  
環境大臣 小池 百合子 殿

申請者 氏名 九州大学病院  
病院長 水田 祥代 印

住所 福岡市東区馬出3丁目1番1号

第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項（同法第9条第4項において準用する場合を含む）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の種類の名称	ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（hFGF-2）を発現する非伝播性の遺伝子組換えセンダイウイルス（SeV/dF-hFGF2）
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>治療施設の所在地：福岡県福岡市東区馬出3丁目1番1号</p> <p>治療施設の名称：九州大学病院</p> <p>（1）SeV/dF-hFGF2 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 SeV/dF-hFGF2 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で行う。SeV/dF-hFGF2 希釈溶液の保管は、P2 レベル実験室内の冷凍庫において行う。なお、SeV/dF-hFGF2 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）SeV/dF-hFGF2 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 SeV/dF-hFGF2 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、閉塞性動脈硬化症あるいはバージャー病患者の下肢骨格筋の中に SeV/dF-hFGF2 希釈溶液を直接注射することにより行う。SeV/dF-hFGF2 投与に用いた注射針、注射器、ガーゼ、滅菌シート等は使い捨てとし、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1週間まで、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 SeV/dF-hFGF2 溶液の取扱いに準ずる。</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洗浄する。</p> <p>（8）クリーンルームにおける被験者の管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中のSeV/dF-hFGF2が陰性であることを確認する。 SeV/dF-hFGF2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。</p> <p>（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SeV/dF-hFGF2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。</p>