

## 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価 に関する申請について

- 諮問及び付議 .....P 1

### (北里大学病院)

- 第一種使用規程承認申請書 .....P 3
- 生物多様性影響評価書 .....P 6

### (自治医科大学附属病院)

- 第一種使用規程承認申請書 .....P17
- 生物多様性影響評価書 .....P20

### (参考資料)

- 厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会  
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…P33
- 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の概要等 .....P35
- 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等（参照条文） .....P38
- 「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」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係について .....P42



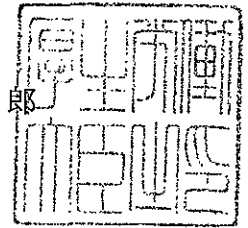
厚生労働省発科第0130003号

平成18年1月30日

厚生科学審議会会長

久 道 茂 殿

厚生労働大臣 川 崎 二 郎

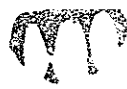


### 諮 問 書

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）第4条第1項に基づく第一種使用規程等の主務大臣承認に関し、下記の遺伝子治療臨床研究について、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項第1号イの規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

- 1 前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究  
申請者 北里大学病院病院長 藤井 清孝  
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）
- 2 AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究  
申請者 自治医科大学附属病院病院長 布施 勝生  
遺伝子組換え生物等の種類の名称  
ヒトアミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノ随伴ウイルス2型（AAV-hAADC-2）



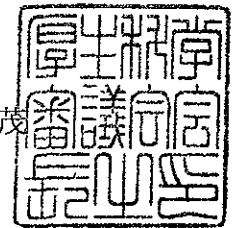
厚 科 審 第 9 号  
平成18年1月30日

科学技術部会部会長

矢 崎 義 雄 殿

厚生科学審議会会長

久 道 茂



遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価について（付議）

標記について、平成18年1月30日付け厚生労働省発科第0130003号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

第一種使用規程承認申請書

平成18年1月19日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿  
環境大臣 小池 百合子 殿

申請者 氏名 北里大学病院  
病院長 藤 井 清 孝  
住所 神奈川県相模原市北里1丁目1番15号

第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組み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第4条第2項の規定により、次のとおり申請します。

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 遺伝子組み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み換えヒトアデノウイルス 5 型 (Adv.RSV-TK)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 遺伝子組み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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 遺伝子組み換え生物等の第一種使用等の方法 | <p>治療施設の所在地 神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号<br/>治療施設の名称 北里大学病院</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バイオセーフティ安全管理規程（以下「バイオセーフティ規程」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「個室」という。）内において、ハイリスク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、個室内で適切に消毒を実施した後、バイオセーフティ規程に従い廃棄する。</p> <p>(5) 投与後 24 時間まで、被験者を個室で管理し、検査等の理由で被験者が一時的に個室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) 個室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、個室で適切に消毒を行い、バイオセーフティ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) 個室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、個室において適切に消毒を実施した後、バイオセーフティ規程に従い廃棄するか、又は個室で十分洗浄する。</p> |

|                            |                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p> | <p>(8) 個室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 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、個室における管理を継続する。</p> <p>(9) 個室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、直ちに被験者を個室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> |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

# 生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

## I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

### 1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

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ている (文献 1, 2)。これまでに分離されたウイルスは、中和抗体を誘導する抗原性の違いで 51 の血清型に分けられており (文献 1, 2)、Adv. RSV-TK はヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) を宿主として作製された。

Ad5 は 4 歳以下の乳幼児の多くに感染しており、咽頭及び糞便からウイルスが分離される (文献 2)。Ad1, 2, 5, 6 に対する中和抗体保有率は 1~2 歳齢では 46.7~93.3% で、20 歳齢迄に 100%に達している。(文献 3)。自然環境において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。実験室内では、コットンラット及びニュージーランドウサギへの経鼻接種でウイルス増殖が報告されている (文献 1)。

文献 1: Kaipe DM, Howley PM ed., Fields VIROLOGY fourth edition, pp.2265-2326, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)

文献 2: 畑中正一編, ウイルス学, pp.198-208, 朝倉書店, 東京 (1997)

文献 3: 水田克巳など、山形県衛生研究所報(0513-4706)32 号 Page5-7(1999.12)

### 2 使用等の歴史及び現状

Ad5 を生ワクチン等に使用した報告はない。Ad5 に由来するウイルスベクターが遺伝子治療で汎用されている (IV 章参照)。

### 3 生理・生態学的特性 (文献 1、2)

#### (1) 基本的特性

ウイルスキャプシドは直径 80 nm の正二十面体で、エンベロープはない。ゲノムは約 36 kb の 2 本鎖 DNA である。

#### (2) 生育又は生育可能な環境の条件

ヒトに感染し、増殖する。培養細胞でも、ヒト由来の細胞でのみ効率よく増殖する。

サル由来培養細胞で低レベルの増殖が起こる。経口感染することから推定されるように、室温で比較的安定である。

(3) 捕食性又は寄生性

自然界では、ヒトでのみ増殖を伴う感染が起こる。

(4) 繁殖又は増殖の様式

Ad5 は、ヒトに経口感染し、増殖したウイルスは便と共に排泄される。

(5) 病原性

Ad5 の感染は不顕性に終わることが多いが、4 歳以下の乳幼児では急性熱性咽頭炎となる場合もある。いずれの場合も感染後に産生される中和抗体で再感染は阻止される。リンパ節に潜伏する例や小児の腸重積症に関わる可能性も指摘されている。

(6) 有害物質の産生性

Ad5 の感染で細胞内に産生されるたん白質等の毒性は報告されていない。

(7) その他の情報

Ad5 は 56℃、30 分の加熱で感染性を失う（文献 4）。

文献 4 : Bardell D, J of Clin Microbiol, pp. 322-325 (1976)

## II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

### 1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

ラウスサルコーマウイルス（略称 RSV）プロモーター（309kb）、Herpes Simplex Virus - thymidine kinase (HSV-tk) (1659 kb) をコードする DNA 及び SV40 の poly A 付加シグナルを宿主に導入した。（供与核酸の全塩基配列及び対応するアミノ酸配列は別紙 1）。

(2) 構成要素の機能

RSV プロモーターは HSV - tk 遺伝子のみを転写させることになり、HSV - tk が発現される。RSV プロモーターの方向と E2 及び E4 遺伝子の向きは逆方向になるため、RSV プロモーター活性が E2 及び E4 遺伝子の転写を引き起こすことはない。また、SV40 ポリ A シグナルにより転写が終了する。

これらの供与核酸の導入によって、Adv.RSV-TK の感染性及び増殖性が Ad5 から変わることはないと考えられる。

## 2 ベクターに関する情報

### (1) 名称及び由来

Adv. RSV-TK は pADL.1/RSV.tk 及び pJM17 の二つプラスミドより作製される。pADL.1/RSV.tk は RSV-LTR の転写制御下にある HSV-tk 遺伝子を含む。pJM17 はパッケージサイズを越える欠アデノウイルスゲノムが含まれ「ヘルパー」ウイルスプラスミドである。

ベクターの構造は別紙 2。

### (2) 特性

pADL.1/RSV-tkはAmpicilin耐性遺伝子を有し、pJM17はAmpicilinおよびTetracycline耐性遺伝子を有している。

## 3 遺伝子組換え生物等の調製方法

### (1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

Ad5 の E1 領域を供与核酸と置換し、E3 領域を削除した (Ad5 及び Adv.RSV-TK のゲノム構造の図は別紙 3)。

### (2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

pADL.1/RSV.tk は pXCJL.1 (McMaster 大学 Frank Graham 氏より提供された) の Xba I と Cla I サイトの間に、RSV-LTR プロモーターを組み込んで作製する。この BamH I サイトに、HSV-TK 及び polyA tail を含む 2.8 kb の Bgl II/BamH I フラグメントをインサートして、pADL.1 RSV-tk を得る。この pADL.1 RSV-tk を pJM17 と共に、リン酸カルシウム法によってヒト胎児腎細胞 (293 細胞) に導入し、細胞内での相同組換えにより生じる遺伝子組換えアデノウイルス Adv.RSV-TK を得る。

(概略図は別紙 2)。

### (3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

Adv.RSV-TK はウイルスの E1、E3 領域を欠失している。E1A 及び E1B 遺伝子産物はウイルス DNA の複製に必要なので、これらの遺伝子を継続的に発現している 293 細胞を使って増殖させた。Adv.RSV-TK の最終製品は米国 Baylor 医科大学細胞遺伝子治療センターで製造した。製造工程は現行の米国 GLP 基準に従ってセルバンク

システム及びウイルスバンクシステムを用い、各バンクの品質管理は FDA 基準に従った（各バンク及び最終製品の品質管理試験の詳細は別紙4）。凍結した状態で日本へ輸送した最終製品は、岡山大学医学部歯学部附属病院遺伝子細胞治療センターにおいて受け入れ試験を実施する（受け入れ試験の詳細は別紙5）。

最終製品は北里大学医学部M1号館7階生物化学系研究室 15（P2 レベル）のディープフリーザーに施錠の上、保管する（当該治療施設の地図及び保管場所の概略図は別紙6）。

また、マスターウイルスバンク、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクは、すべて米国 Baylor 医科大学細胞遺伝子治療センターに保管されている。

#### 4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入した核酸は Adv.RSV-TK の2本鎖 DNA ゲノムの一部として存在し、保管中は極めて安定で、感染する動植物等の種類及び感染様式が保管中に変化することはない（文献5、6）。

細胞に感染すると、Adv.RSV-TK のゲノムは核内の染色体外に存在し、HSV-tk が転写される。HSV-tk の発現は一過性である（文献5、6）。

Adv.RSV-TK を293細胞で増殖させる過程で、293細胞染色体に組み込まれている E1 遺伝子と Adv.RSV-TK ゲノムの間で相同組換えが起こり、増殖能を獲得したウイルス（RCA）が生じる可能性がある。生じる可能性のある RCA の大部分は、供与核酸を失った Ad5 の E3 領域欠損株ないしは Ad5 そのもの（これらは遺伝子組換え生物等に該当しない）と考えられるが、供与核酸の一部を保持した RCA（遺伝子組換え生物等に該当）が生じる可能性は否定できない。

文献5：Hum Gene Ther 7:515-523,1996.,

文献6：Int J Can 70:183-187, 1997.

#### 5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

Adv.RSV-TK は宿主の Ad5 に存在しない HSV-tk 遺伝子を含むので、HSV-tk 遺伝子 DNA の一部を PCR で増幅、定量する方法で Adv.RSV-TK を検出できる。細胞から抽出した DNA 1 µg 中に1コピーの Adv.RSV-TK があれば検出することができる（文献7）。

Adv.RSV-TK 由来の RCA はアデノウイルスに感受性をもつ細胞（ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞）を用いたバイオアッセイが一般的に行われており、この方法の検出感度及び信頼性は高く、FDA もこの検出方法を推奨している。

文献7：Sterman DH et al: Human gene Therapy.9:1083-1092,1998.

## 6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

Adv.RSV-TK は Ad5 の E1 及び E3 領域の遺伝子を欠失しているので、これらの領域にコードされているウイルスたん白質群を発現できない。E1A 及び E1B 遺伝子から作られるたん白質はウイルス DNA の複製に必要なため (文献 1、2)、E1A 及び E1B 遺伝子を持続的に発現している細胞 (例えば 293 細胞) や Ad5 と共感染した細胞でなければ Adv.RSV-TK の増殖は起こらない。また、Adv.RSV-TK は外来 RSV プロモーターから転写される HSV - tk 遺伝子のみが発現することになる。(文献 4,5)。これらの点を除くと、Adv.RSV-TK の感染する動植物等の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型 Ad5 とまったく同等である。

Adv.RSV-TK 由来の RCA は、遺伝子組換え生物に該当するものも含め、ヒトや動植物等への感染性、感染様式、病原性など、生物多様性に影響を与える性質は野生型 Ad5 と同等であると考えられる。

## III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

### 1 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。

### 2 使用等の方法

治療施設の所在地 神奈川県相模原市北里 1-15-1

治療施設の名称 北里大学病院

- (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。
- (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。
- (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バイオセーフティ安全管理規程（別紙 7）（以下「バイオセーフティ規程」という。）に従い廃棄する。

- (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「個室」という。）内において、ハイリスク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、個室内で適切に消毒を実施した後、バイオセーフティ規程に従い廃棄する。
- (5) 投与後 24 時間まで、被験者を個室で管理し、検査等の理由で被験者が一時的に個室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。
- (6) 個室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、個室で適切に消毒を行い、バイオセーフティ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。
- (7) 個室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、個室において適切に消毒を実施した後、バイオセーフティ規程に従い廃棄するか、又は個室で十分洗浄する。
- (8) 個室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 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、個室における管理を継続する。
- (9) 個室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、直ちに被験者を個室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。

### 3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

被験者への投与後、被験者体内で増殖能を獲得した遺伝子組換えウイルスの有無については血液、尿中を用いて、PCR 法にて検査し、検出された場合は消失するまで追跡する。

### 4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

遺伝子組換えウイルス投与後の被験者については PCR 法にて血液、尿中の遺伝子組換えウイルスを消失するまで追跡する。

5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

マウスモデルに Adv.RSV-TK 溶液を投与した動物実験では、Adv.RSV-TK 注入 1 週間後、ベクターの DNA が尿、精液、精子にはみとめず、血中ではマウス 40 匹中一匹にのみに認めた。Adv.RSV-TK の広がりには前立腺、精嚢、精巣、骨盤リンパ節、消化管、肝において観察された。動物に対する毒性所見は認められていなかった。(文献 8)。

共同研究施設である岡山大学医学部歯学部附属病院において、同一ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究を平成 13 年以後、これまで前立腺がん患者に Adv.RSV-TK の投与を行っているが、投与後の被験者の血液、尿及び喀痰中の Adv.RSV-TK の有無を PCR 法により検査したところ、投与後 24 時間後に Adv.RSV-TK が消失した。被験者の個室管理期間中の医療従事者や被験者の家族等面会者の健康状態からみて、Adv.RSV-TK の環境中への放出及び医療従事者や面会者への感染も認められていない。

文献 8: Timme et al: Cancer Gene Therapy. 5:74-82,1998.

6 国外における使用等により得られた情報

1996 年 8 月より、米国 Baylor 医科大学で実施された第 I 相臨床試験は放射線治療後に局所再燃癌に対する Adv.RSV-TK 及びガンシクロビルの併用療法。Adv.RSV-TK は前立腺巣内に局所内投与において、18 名の患者の尿を検体として用いた PCR 法が行われた。Adv.RSV-TK 投与後尿中にはアデノウイルス DNA の存在は症例により、差があるが、0-32 日間 (平均 6.8) 検出された。(文献 9)。

文献 9 : Herman JR et al: Human gene Therapy. 10:1239-1249,1999.

## IV 生物多様性影響評価

### 1 他の微生物を減少させる性質

#### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、微生物に感染せず、また、競合、有害物質の産生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。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

#### (2) 影響の具体的内容の評価

(該当せず。)

#### (3) 影響の生じやすさの評価

(該当せず。)

#### (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

### 2 病原性

#### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである（文献 1、2）。

#### (2) 影響の具体的内容の評価

Adv.RSV-TK が感染したヒトで一過性に HSV-tk 遺伝子を発現する可能性はあるが、これによるヒトへの病原性は知られていない（文献 7）。

Adv.RSV-TK 由来 RCA の病原性は、野生型 Ad5 と同等である。

なお、Ad5 を宿主とする遺伝子治療用ウイルスベクター（遺伝子組換え生物等）は 1990 年以後、国内外で汎用されているが（文献 10）、環境への悪影響に関する報告はない。1998 年に初めて遺伝子治療薬の投与に起因する死亡例が、当該ベクターを用いた米国での遺伝子治療臨床研究において発生したが、その後の調査研究により、当該事例は、ベクター大量投与の結果、循環血中に漏れ出たベクターのウイルスたん白により引き起こされた全身的免疫反応に起因するものであることが明らかにされている

(文献 10)。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。さらに、Adv.RSV-TK は増殖能を失っているため、野生型アデノウイルスとの共感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。さらに、Adv.RSV-TK が効率よく感染する対象はヒトに限られること（文献 1、2）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（文献 7）も踏まえると、Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA が被験者以外のヒトに対して病原性を示す可能性は極めて少ないと考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

文献 10：日本遺伝子治療学会編：遺伝子治療 開発研究ハンドブック、エヌティ・エス p360-368,1999.

3 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK の有害物質の産生性は知られておらず、影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

(該当せず。)

(3) 影響の生じやすさの評価

(該当せず。)

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

#### 4 核酸を水平伝達する性質

##### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである（文献 1、2）。

##### (2) 影響の具体的内容の評価

Adv.RSV-TK が感染したヒトで一過性に HSV-tk 遺伝子を発現する可能性はあるが、これによるヒトへの核酸の水平伝達は知られていない（文献 7）。

Adv.RSV-TK 由来の遺伝子組換え生物に該当する RCA が出現したとしても、核酸を水平伝達する性質は野生型 Ad5 と同等である。

##### (3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。Adv.RSV-TK は増殖能を失っているため、被験者に野生型アデノウイルスが共感染しないかぎり、環境中で増殖することはない。さらに、Adv.RSV-TK が効率よく感染する対象はヒトに限られること（文献 1、2）及びヒト体内の同一細胞に Adv.RSV-TK 及び野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低いことも踏まえると、Adv.RSV-TK はやがて環境中から消滅すると考えられる。

Adv.RSV-TK 由来の遺伝子組換え生物に該当する RCA が出現したとしても、核酸を水平伝達する可能性は野生型 Ad5 と同程度である。

##### (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、核酸を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

#### 5 その他の性質

なし。

## V 総合的評価

Adv. 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、自然界で他のほ乳動物、植物及び微生物には感染しないと考えられる。

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv. 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。Adv. RSV-TK による 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。さらに、Adv. RSV-TK は増殖能を失っているので、野生型アデノウイルスとの共感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。ヒト体内の同一の細胞に Adv. RSV-TK と野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低く、Adv. RSV-TK はやがて環境中から消滅すると考えられる。

極めて微量の Adv. RSV-TK 由来 RCA の環境中への放出も完全には否定できないが、アデノウイルス粒子へパッケージングできる DNA のサイズに上限があるため、RCA は野生型 Ad5 と同じになるか、或いは短い外来遺伝子を含んでいても野生型 Ad5 に極めて近い構造になると考えられる。RCA の感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は野生型 Ad5 と同等であり、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。

従って、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv. RSV-TK による生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

第一種使用規程承認申請書

平成18年1月25日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿  
環境大臣 小池 百合子 殿

申請者 氏名 自治医科大学附属病院  
病院長 布施 勝生  
住所 栃木県下野市薬師寺 3311-1

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制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項の規定により、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     | ヒトアミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノ随伴ウイルス2型(AAV-hAADC-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 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：栃木県下野市薬師寺3311番地1</p> <p>治療施設の名称：自治医科大学附属病院</p> <p>(1) AAV-hAADC-2 溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の実験室内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態の AAV-hAADC-2 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。 AAV-hAADC-2 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、AAV-hAADC-2 希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通じて他の 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) AAV-hAADC-2 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医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対する AAV-hAADC-2 の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った室内（以下「クリーンルーム」という。）において、両側の被殻の中に AAV-hAADC-2 希釈溶液を定位脳手術によって注入することにより行う。AAV-hAADC-2 投与に用いた注射針、注射器又は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、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。</p> <p>(5) 投与後72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、医療廃棄物管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、AAV-hAADC-2 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、医療廃棄物管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 AAV-hAADC-2 が陰性であることを確認する。AAV-hAADC-2 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 AAV-hAADC-2 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> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

# 生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

## I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

### 1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

アデノ随伴ウイルス(AAV)はパルボウイルス科デペンドウイルス属に分類されている(文献 1, 2)。これまでに分離されたウイルスは、抗原性の違いに基づき 11 の血清型に分けられており(文献 1, 3, 4)、AAV-hAADC-2 はアデノ随伴ウイルス 2 型 (AAV2) を宿主として作製された。

AAV2 は自然界に広く分布しており、ヒトでは小児期に初感染が起こること、成人の約半数が中和抗体を有することが知られている(文献 1)。自然環境および実験室内において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。

文献 1 : Kaipe DM, Howley PM ed., Fields VIROLOGY 4th edition, pp.2327-2379, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)

文献 2 : Tijssen P ed., Handbook of Parvoviruses, Volume I, pp.11-30, CRC press, Boca Raton, FL (1990)

文献 3 : Gao G, et al, Clades of Adeno-associated viruses are widely disseminated in human tissues. J Virol. 78: 6381-7, 2004.

文献 4 : Mori S, et al, Two novel adeno- associated viruses from cynomolgus monkey: pseudotyping characterization of capsid protein. Virology 330: 375-83, 2004.

### 2 使用等の歴史及び現状

AAV2 を含めいかなる血清型も生ワクチン等に使用した報告はない。また、AAV2 に由来する遺伝子組換えウイルスは遺伝子治療で汎用されている(IV 章参照)。

### 3 生理・生態学的特性(文献 1、2)

#### (1) 基本的特性

ウイルスキャプシドは直径約 26 nm の正二十面体で、エンベロープはない。ゲノムは約 4.7 kb の 1 本鎖 DNA である。

#### (2) 生育又は生育可能な環境の条件

ヒトに感染するが、増殖にはアデノウイルス又はヘルペスウイルスなどのいわゆるヘルパーウイルスの存在が必要である。培養細胞でも同様にヘルパーウイルスの感染が成

立する場合にのみ増殖が起こる。本ウイルスは常温において安定である。

(3) 捕食性又は寄生性

自然界では、ヒト以外で増殖を伴う感染が起こるかどうかは明らかでない。正常フローラにおける存在については明らかにされていないが、急性感染時には便中に排泄されることがあり得るとされる（文献1）。

(4) 繁殖又は増殖の様式

AAV2 は、ヒトに主に経気道ないし経口感染し、ヘルパーウイルスと共に増殖したウイルスは分泌物と一緒に排泄される。ヘルパーウイルスと同時に感染した場合、感染個体で増幅し、ヘルパーウイルスと共に次の生物に感染する。ヘルパーウイルスが存在しない場合、AAV2 ゲノムは、扁桃・肺・脾臓などの組織において、二本鎖環状 DNA として存在し、まれに染色体に組み込まれる（文献5，6）。

(5) 病原性

AAV2 の感染は不顕性に終わると考えられており、これまで感染に伴ういかなる病原性も知られていない。

(6) 有害物質の産生性

AAV2 の感染に際して細胞内に産生される蛋白質性の毒素等は報告されていない。

(7) その他の情報

パルボウイルスに共通する性質として物理化学的に安定なキャプシドを有していることから、不活化には 85℃で数分の加熱処理が必要とされている（文献1）。通常のオートクレーブにより完全に不活化される。

文献5: Chen C, et al. Molecular characterization of adeno-associated viruses infecting children. J Virol. 79: 14781-92, 2005.

文献6: Schnepf B, et al, Characterization of adeno-associated virus genomes isolated from human tissues. J Virol. 79: 14793-803, 2005.

## II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

### 1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

ヒトサイトメガロウイルスプロモーター（略称 CMV）、ヒトβグロビンイントロン、ヒト芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 human aromatic L-amino acid decarboxylase (hAADC)

(1443 bp) をコードする DNA、及びヒト成長ホルモンの poly A 付加シグナル (略称 GH pA) を宿主に導入した (供与核酸の全塩基配列及び対応するアミノ酸配列は別紙 1,2)。

## (2) 構成要素の機能

CMV は hAADC 遺伝子のみを転写し hAADC (EC 4.1.1.28) が発現される。また、GHpA により転写が終了する。

AAV2 の増殖と複製には、ゲノム両端に存在する反復配列 ITR とウイルス固有の蛋白質である Rep 蛋白質が重要であり、両端の ITR の間に挿入されたこれらの供与核酸の導入によって、AAV-hAADC-2 の感染性及び増殖性が AAV2 から変わることはないと考えられる。(文献 7、8、9)

文献 7: Yan Z, et al, Inverted terminal repeat sequences are important for intermolecular recombination and circularization of adeno-associated virus genomes. J Virol. 79: 364-79, 2005.

文献 8: Schnepf B, et al, Genetic fate of recombinant adeno-associated virus vector genomes in muscle. J Virol. 77: 3495-3504, 2005.

文献 9: Grimm D, et al. Liver transduction with recombinant adeno-associated virus is primarily restricted by capsid serotype not vector genotype. J Virol. 80: 426-39, 2006.

## 2 ベクターに関する情報

### (1) 名称及び由来

AAV-hAADC-2 は pAAV-hAADC, pHLP19 及び pladeno5 の 3 種類のプラスミドより作製される。pAAV-hAADC は CMV の転写制御下にある hAADC 遺伝子を含む。pHLP19 は AAV2 ゲノムのうち、ウイルス固有の蛋白質である Rep (複製と増殖に関与する) および VP (キャプシッドを形成する) をコードする領域(4,229bp)と、AAV2 の固有のプロモーターである p5 プロモーター領域 (181bp)を含む。pladeno5 は、アデノウイルスゲノムの一部(E2A, E4, VA-RNA)を含むヘルパーウイルスプラスミドである。

ベクターの構造は別紙 3 に記載した。

### (2) 特性

pAAV-hAADC, pHLP19 及び pladeno5 は Ampicilin 耐性遺伝子を有している。

## 3 遺伝子組換え生物等の調製方法

### (1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

AAV2 の両末端にある ITR 以外の領域を供与核酸と置換した。AAV2 由来の塩基配

列は両端に存在する ITR 領域を除き、サイトメガロウイルスのプロモーター (CMV)、ヒト  $\beta$  グロビンイントロン、hAADC 遺伝子 (hAADC)、ヒト成長ホルモンのポリ A 配列 (GH pA) によって置換されている (別紙 1, 5)。

#### (2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

pAAV-hAADC-2 は、2 型 AAV の末端反復配列 ITR 配列の間に、hAADC 遺伝子の発現カセットを制限酵素 Not I を使用して挿入し作製した (別紙 3)。また、2 型アデノウイルスのゲノム DNA から E2A, E4, VA-RNA の各々をプロモーター領域とともに切り出してプラスミド pBluescript II に組み込み、アデノウイルスヘルパープラスミド pladen5 を構築した (別紙 3)。同様に、AAV2 のゲノム DNA から ITR を削除した、Rep および VP 蛋白質発現カセットを pBluescript II に組み込み、ヘルパープラスミド pHLP19 を構築した (別紙 3)。

#### (3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

pAAV-hAADC-2 を、アデノウイルスヘルパープラスミド pladen5 および AAV ヘルパープラスミド pHLP19 と共に、リン酸カルシウム法によってヒト胎児腎細胞 (293 細胞) に導入し、遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス AAV-hAADC-2 を得た (別紙 4)。AAV-hAADC-2 の最終製品は米国 AVIGEN 社で製造した。製造工程は現行の米国 GLP 基準に従ってセルバンクシステム及びウイルスバンクシステムを用い、各バンクの品質管理は FDA 基準に従った (各バンク及び最終製品の品質管理試験の詳細は別紙 6)。凍結した状態で日本へ輸送した最終製品は、自治医科大学附属病院本館 1 階臨床用細胞プロセッシング室 (P2 レベル) において受け入れ試験を実施する (受け入れ試験の詳細は別紙 7)。

最終製品は自治医科大学附属病院本館 2 階遺伝子治療研究部実験室(W2-321)内のディープフリーザーに施設の上、保管する (当該治療施設の地図及び保管場所の概略図は別紙 8)。

ウイルスの調製に用いる宿主細胞は 293X2 Clone42 を用い、マスターセルバンクは米国 BioReliance 社 (Lot No. 2003-0076) に、ワーキングセルバンクは BioReliance 社 (Lot No. 3006-101303) および米国 AVIGEN 社 (Lot No. 6069-0101、6069-0102) に保管されている (別紙 6)。また、マスターウイルスバンクは米国 AVIGEN 社に保管されている。

#### 4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入した核酸は AAV-hAADC の一本鎖 DNA ゲノムの一部としてアデノ随伴ウイルスの ITR に挟まれて存在し、保管中は極めて安定で、感染する動植物等の種類および感染様式が保管中に変化することはない。(文献 10)

細胞に感染すると AAV-hAADC のゲノムは核内に移行して 2 本鎖 DNA となり、多くは染色体とは独立して存在すると考えられる (文献 7、8、9)。この 2 本鎖 DNA となったものから hAADC が転写される。hAADC の発現は発現する細胞の遺伝子に変化が

起こらない限り、また細胞が分裂しない限り継続するものと考えられる。一般に神経細胞は非分裂細胞であるので長期的な発現が期待される。

遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスを 293 細胞で作製する過程で pHLP19 と pAAV-hAADC が非相同組み替えを起こして増殖能を獲得したウイルス (replication-competent AAV、以下 RCA とする)を生ずる可能性は否定できない。しかしその RCA はパッケージできるサイズを考慮すれば、ほぼ全ての供与核酸を失っていると考えられる。さらにこの RCA も野生型の AAV と同様にアデノウイルスや単純ヘルペスウイルスなどのヘルパーウイルスがない限り実際には増殖することは不可能である。

文献 10: Xu R, et al: Stability of infectious recombinant adeno-associated viral vector in gene delivery. Med Sci Monit, 11: 305-308, 2005.

#### 5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

AAV-hAADC-2 は宿主の AAV2 に存在しない hAADC 遺伝子を含むので、hAADC 遺伝子 DNA の一部を PCR で増幅、定量する方法で AAV-hAADC-2 を検出できる。このときに用いる PCR 反応では試料 1  $\mu$ l 中に 12 コピーの AAV-hAADC-2 があれば検出することができる。本検出法の信頼性については、同様の定量的 PCR 法を用いたウイルス検出法が既に臨床応用されていることから、十分に確立しているものと考えられる。

#### 6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

AAV-hAADC-2 は rep、cap 遺伝子を欠失しているため、これらの領域にコードされているウイルス蛋白質を発現できない。rep、cap 遺伝子はそれぞれウイルス DNA の複製、AAV 粒子の形成に必要であるため、rep、cap 遺伝子が組み込まれた細胞または pHLP19 がトランスフェクションされた細胞でなければ AAV-hAADC-2 の増殖は起こらない。AAV-hAADC-2 の感染する動植物の種類、感染経路、伝播様式等は野生型 AAV と同等と考えられる。(文献 9)

AAV-hAADC-2 由来の RCA は、AAV-hAADC-2 作製時、rep、cap 遺伝子を持つ pHLP19 と hAADC 遺伝子を持つ pAAV-hAADC の間での組換えにより生じると考えられるが、ウイルスゲノムの複製に必須な ITR と Rep、および細胞向性(cell tropism)を規定するキャプシドは野生型と同一であるので、遺伝子組換え生物に該当するものも含め、ヒトや動植物等への感染性、感染様式、病原性など、生物多様性に影響を与える性質は野生型 AAV と同等であると考えられる。また供与核酸の一部を保持した RCA が生じる可能性は否定できないが、供与核酸がベクター内の野生型 AAV 由来の生物多様性に影響を与える因子に関与する可能性は低い。(文献 7, 8, 9)

AAV-hAADC-2 は細胞に感染するとそのゲノムは染色体に組み込まれず、主に核内の染色体外に存在する。

### III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

#### I 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。

#### 2 使用等の方法

治療施設の所在地：栃木県下野市薬師寺 3 3 1 1 番地 1

治療施設の名称：自治医科大学附属病院

- (1) AAV-hAADC-2 溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の実験室内の冷凍庫に保管する。
- (2) 凍結状態の AAV-hAADC-2 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。AAV-hAADC-2 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、AAV-hAADC-2 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。
- (3) AAV-hAADC-2 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医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。
- (4) 被験者に対する AAV-hAADC-2 の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った室内（以下「クリーンルーム」という。）において、両側の被殻の中に AAV-hAADC-2 希釈溶液を定位脳手術によって注入することにより行う。AAV-hAADC-2 投与に用いた注射針、注射器又は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、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。
- (5) 投与後 7 2 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。
- (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、医療廃棄物管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、AAV-hAADC-2 溶液の取扱いに準じる。
- (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、医療廃棄物管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。
- (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 AAV-hAADC-2 が陰性であることを確認する。AAV-hAADC-2 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 AAV-hAADC-2 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。

### 3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

被験者への投与後、被験者体内における RCA の出現の有無については血液および尿を用いて、PCR 法にて検査し、検出された場合は消失するまで追跡する。

### 4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

遺伝子組換えウイルス投与後の被験者については PCR 法にて血液、尿中の遺伝子組換えウイルスを消失するまで追跡する。

### 5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

ラット及びサルのパーキンソン病モデルに対して脳内へ AAV-hAADC-2 の注入を行った前臨床試験では、明らかな毒性は認められていない（文献 10, 11, 12）。また、血液中で AAV-hAADC-2 は検出されていない。

文献 10: Fan DS, et al, Behavioral recovery in 6-hydroxydopamine-lesioned rats by cotransduction of striatum with tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid Decarboxylase genes using two separate adeno-associated virus vectors. Hum Gene Ther 9: 2527-35, 1998.

文献 11: Shen Y, et al, Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase I for gene therapy of Parkinson's disease. Hum Gene Ther 11:1509-19, 2000.

文献 12: Muramatsu S, et al, Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. Hum Gene Ther.13:345-54. 2002.

## 6 国外における使用等により得られた情報

1999年に承認され、米国ペンシルバニア大学で実施された第Ⅰ相臨床試験（血友病Bに対するヒト凝固第Ⅸ因子を搭載する組換え AAV の骨格筋内投与による治療）において8名の患者に AAV に由来する組換えウイルスを骨格筋に投与した結果、尿中への組換えウイルスの排出は注入後2日目以降では検出されなかった（文献13）。本研究で用いるウイルス量は血友病の場合に比べておよそ100分の1以下であり、しかも脳内への投与であるため組換えウイルスの環境への排出はより少ないものと考えられる。

文献 13: Manno CS, et al. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. Blood 101: 2963-72, 2003

## IV 生物多様性影響評価

### 1 他の微生物を減少させる性質

#### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

AAV-hAADC-2 および AAV-hAADC-2 由来 RCA の感染性は野生型 AAV2 と同一と考えられ、微生物に感染するかどうかは明らかではない。また、競合、有害物質の産生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。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

#### (2) 影響の具体的内容の評価

(該当せず。)

#### (3) 影響の生じやすさの評価

(該当せず。)

#### (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

### 2 病原性

#### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

AAV-hAADC-2、が自然界で感染する対象は、哺乳動物である。また、RCA が生じない限り感染した細胞で複製は起こらない。また、たとえ AAV-hAADC-2 から RCA が生じて、AAV-hAADC-2 と同様にヘルパーウイルスが同時に感染しない限り複製は起こらない。このような事象が起こりうるのはヒトにおいてのみである（文献 1）。

#### (2) 影響の具体的内容の評価

AAV-hAADC-2 が感染した動物で一過性 hAADC 遺伝子が発現する可能性はあるが、hAADC の基質となる L-dopa または 5-hydroxytryptophan (5-HTP) が供給されない限り、ドパミンまたはセロトニンが産生されることはない。動物体内にある L-dopa または 5-HT は少量であり、また自然界においてこれらの基質が外来性に供給されることはないため、たとえ hAADC が過剰発現しても生成するドパミンまたはセロトニンの量は生理的範囲内であると予想される。

AAV-hAADC-2 由来 RCA は、野生型 AAV-hAADC-2 と同様に病原性をもたないと考えられる。

なお、AAV2 に由来する遺伝子組換えウイルスは 1999 年以後、米国で使用されているが（文献 8,9）、環境への悪影響に関する報告はない。また、これまで当該ウイルスを投与されたヒトにおいて重篤な有害事象は報告されていない。血友病 B 遺伝子治療の臨床試験で比較的高用量の当該ウイルスを投与された患者 2 名において、軽度のトランスアミナーゼ血症が観察されたが、いずれも一過性で他の症状もなかった。その後の調査研究により、これらの患者ではベクター投与前に AAV2 感染の既往があり、細胞性免疫反応によって遺伝子組換えウイルスに感染した肝細胞が攻撃されたと推定された（文献 10）。

（3） 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、AAV-hAADC-2 および AAV-hAADC-2 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。また、AAV-hAADC-2 自体はヘルパーウイルスが存在しても増殖することはない。AAV-hAADC-2 由来 RCA も、野生型アデノウイルス等のヘルパーウイルスと共感染しない限り、環境中で増殖することはない。さらに、AAV-hAADC-2 が効率よく感染する対象はヒトに限られるため、AAV-hAADC-2 および AAV-hAADC-2 由来 RCA が被験者以外のヒトに対して病原性を示す可能性は極めて小さいと考えられる。

（4） 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

### 3 有害物質の産生性

（1） 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

AAV-hAADC-2 の有害物質の産生性は知られておらず、影響を受ける可能性がある野生動植物等は特定されなかった。

（2） 影響の具体的内容の評価

（該当せず。）

（3） 影響の生じやすさの評価

（該当せず。）

（4） 生物多様性が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、生物多様性影響が生ずるおそれはないと

判断される。

#### 4 核酸を水平伝達する性質

##### (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

AAV-hAADC-2 および AAV-hAADC-2 由来 RCA の感染性は野生型 AAV2 と同一と考えられる。野生型 AAV2 はヒトを自然宿主とし、ヒト以外で増殖を伴う感染が成立するかどうかは明らかではない。組換え AAV2 を使用した実験結果から、ヒト以外にカンクイサル、アカゲサル、イヌ、ラット、マウスなどの哺乳動物に感染することが報告されている。

##### (2) 影響の具体的内容の評価

AAV-hAADC-2 が感染したヒトまたはヒト以外の霊長類で一過性に hAADC 遺伝子を発現する可能性はあるが、これによる他の霊長類個体への核酸の水平伝達は知られていない。

AAV-hAADC-2 由来の遺伝子組換え生物に該当する RCA が出現したとしても、核酸を水平伝達する性質は野生型 AAV2 と同等である。

##### (3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、AAV-hAADC-2 および AAV-hAADC-2 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。また、AAV-hAADC-2 自体はヘルパーウイルスが存在しても増殖する能力はなく、AAV-hAADC-2 由来 RCA も、野生型アデノウイルス等のヘルパーウイルスと共感染しない限り、環境中で増殖することはない。さらに、AAV-hAADC-2 が効率よく感染する対象はヒトに限られることから、AAV-hAADC-2 はやがて環境中から消滅すると考えられる。

極めて微量の AAV-hAADC-2 由来の RCA の環境中への放出も完全には否定できないが、AAV 粒子へパッケージングできる DNA のサイズに上限があるため、RCA は野生型 AAV2 と同じになるか、或いは短い外来遺伝子を含んでいても野生型 AAV2 に極めて近い構造になると考えられる。RCA の感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は野生型 AAV2 と同等であり、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。

(4) 生物多様性が生ずるおそれの有無等の判断

よって、拡散を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

5 その他の性質

なし。

文献 14 : Kay MA, et al, Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. Nat Genet 24:257-61, 2000.

文献 15 : High K, et al, Human immune responses to AAV-2 capsid may limit duration of expression in liver-directed gene transfer in humans with hemophilia B. Blood 104:121a, 2004.

## V 総合的評価

AAV-hAADC-2 が感染する動植物等の種類は野生型 AAV2 と同等で、哺乳動物に感染する。自然界で植物及び微生物に感染するかどうかは明らかではない。

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、AAV-hAADC-2 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。AAV-hAADC-2 による hAADC 遺伝子の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。さらに、AAV-hAADC-2 は増殖能を失っているため、野生型 AAV ウイルスおよびアデノウイルスとの共感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。ヒト体内の同一の細胞に AAV-hAADC-2 と野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低く、AAV-hAADC-2 はやがて環境中から消滅すると考えられる。

極めて微量の AAV-hAADC-2 由来の RCA の環境中への放出も完全には否定できないが、AAV 粒子へパッケージングできる DNA のサイズに上限があるため、RCA は野生型 AAV2 と同じになるか、或いは短い外来遺伝子を含んでいても野生型 AAV2 に極めて近い構造になると考えられる。RCA の感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は野生型 AAV2 と同等であり、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。

従って、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、AAV2 による生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

# 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の設置について

(平成16年1月14日開催 第18回厚生科学審議会科学技術部会において了承)

## 1. 設置目的

「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、遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関し、専門の学識経験者による生物多様性影響の評価等を行うため、「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」(以下「作業委員会」という。)を設置する。

## 2. 検討事項

- (1) 遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する生物多様性影響の評価について
- (2) その他

## 3. 作業委員会の位置づけ

厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会の下に置く。

## 4. 作業委員会の構成

作業委員会の委員は別紙のとおりとする。なお、必要に応じて参考人を招致することができる。

## 5. 作業委員会の守秘義務

作業委員会の委員は、議事に関して知り得た秘密を外部に漏らしてはならない。委員を退いた後も同様とする。

## 6. 会議及び議事録の取扱い

作業委員会の会議及び議事録は非公開とする。なお、議事要旨を作成し、公開する。

## 7. 作業委員会の庶務

作業委員会の事務局は、厚生労働省大臣官房厚生科学課において処理する。

厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会  
 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 委員名簿

|   | 氏 名 |    |    |     | 所属・役職                                      |
|---|-----|----|----|-----|--------------------------------------------|
|   | いわ  | さき | かず | ひろ  |                                            |
|   | 岩   | 崎  | 一  | 弘   | 国立環境研究所生物多様性の減少機構の解明<br>と保全プロジェクトグループ主任研究員 |
| ※ | お   | ざわ | けい | や   |                                            |
|   | 小   | 澤  | 敬  | 也   | 自治医科大学医学部教授                                |
|   | かん  | だ  | ただ | ひと  |                                            |
|   | 神   | 田  | 忠  | 仁   | 国立感染症研究所遺伝子解析室長                            |
|   | ささ  | づき | たけ | ひこ  |                                            |
|   | 笹   | 月  | 健  | 彦   | 国立国際医療センター総長                               |
|   | しま  | だ  |    | たかし |                                            |
|   | 島   | 田  |    | 隆   | 日本医科大学医学部教授                                |
|   | はや  | かわ | たか | お   |                                            |
|   | 早   | 川  | 堯  | 夫   | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問                        |
|   | やま  | ぐち | てる | ひで  |                                            |
|   | 山   | 口  | 照  | 英   | 国立医薬品食品衛生研究所<br>遺伝子細胞医薬部部長                 |
| ○ | よし  | くら |    | ひろし |                                            |
|   | 吉   | 倉  |    | 廣   | 厚生労働省医薬品食品局<br>食品安全部企画情報課参与                |
|   | わた  | なべ |    | まこと |                                            |
|   | 渡   | 邊  |    | 信   | 国立環境研究所生物圏環境研究領域領域長                        |

○委員長 (五十音順 敬称略)

(平成17年4月1日現在)

※小澤委員について、自治医科大学附属病院からの申請に係る  
 審議には不参加とする。

# 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の概要

## 目 的

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保。

## 主務大臣による基本的事項の公表

遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表。

## 遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置

遺伝子組換え生物等の使用等に先立ち、使用形態に応じた措置を実施

### 「第1種使用等」

＝環境中への拡散を防止しないで行う使用等

新規の遺伝子組換え生物等の環境中での使用等をしようとする者(開発者、輸入者等)等は事前に使用規程を定め、生物多様性影響評価書等を添付し、主務大臣の承認を受ける義務。

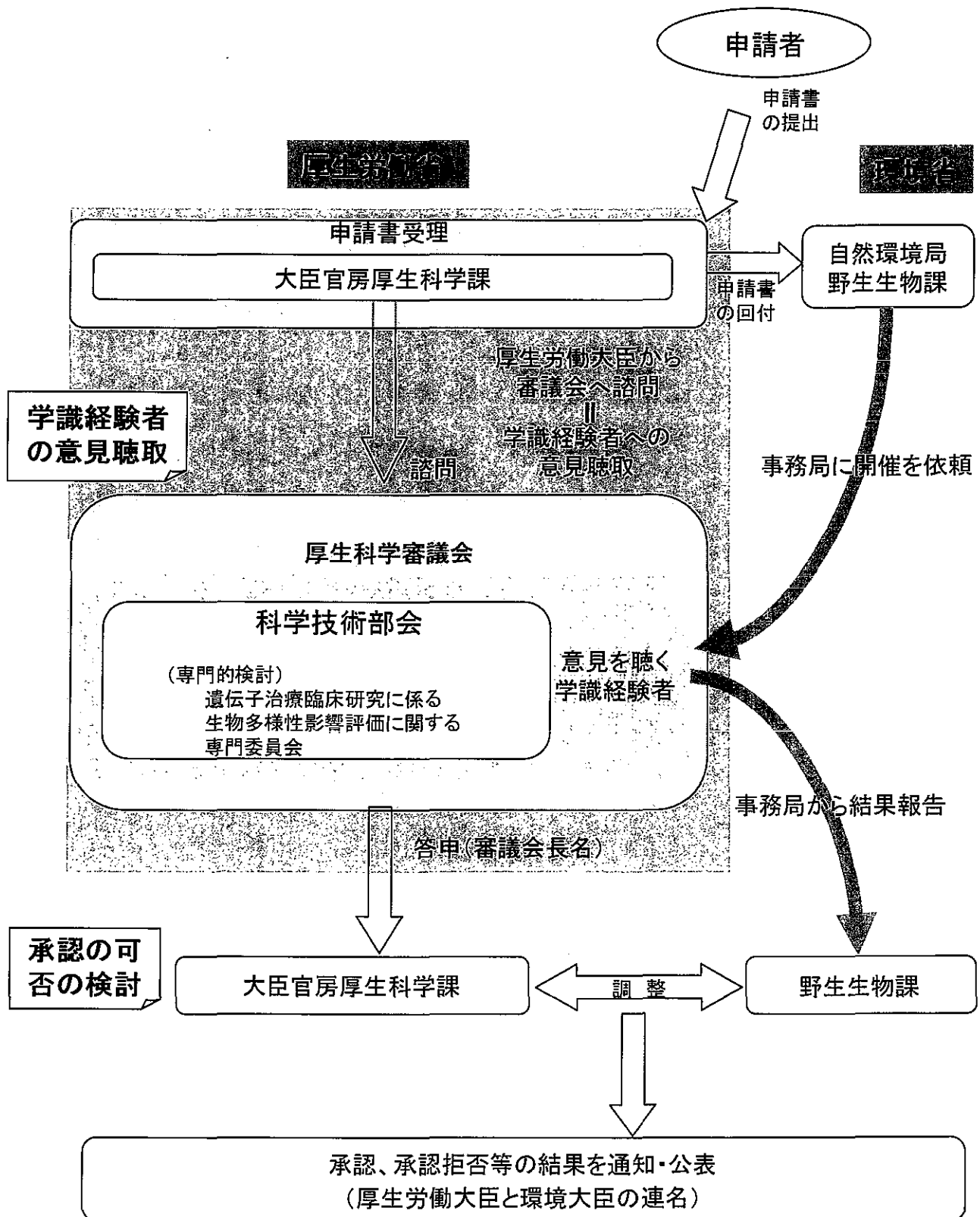
### 「第2種使用等」

＝環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

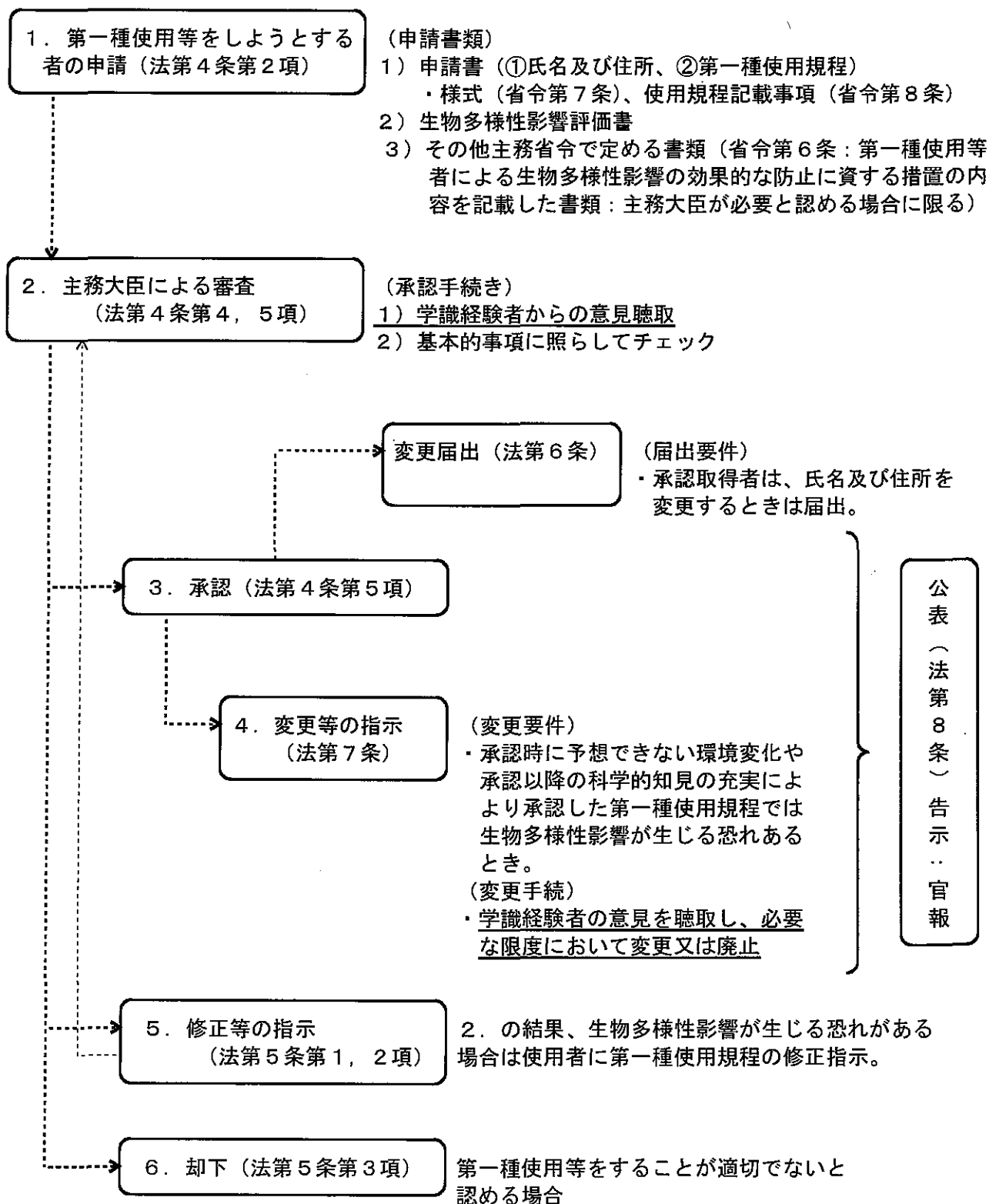
施設の態様等拡散防止措置が主務省令で定められている場合は、当該措置をとる義務。  
定められていない場合は、あらかじめ主務大臣の確認を受けた拡散防止措置をとる義務。

未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所要の規定を整備する。

厚生労働大臣がその生産又は流通を所管する遺伝子組換え  
生物等の第一種使用規程承認手続き  
(遺伝子治療臨床研究関係のフロー)



# カルタヘナ法に基づく第一種使用等に関する主務大臣の承認等の流れ (事務局まとめ)



## <参照条文>

### ○ 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）（抄）

#### （目的）

第一条 この法律は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書（以下「議定書」という。）の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的とする。

#### （定義）

第二条 この法律において「生物」とは、一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群であって核酸を移転し又は複製する能力を有するものとして主務省令で定めるもの、ウイルス及びウイロイドをいう。

2 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの

二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

3 この法律において「使用等」とは、食用、飼料用その他の用に供するための使用、栽培その他の育成、加工、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為をいう。

4 この法律において「生物の多様性」とは、生物の多様性に関する条約第二条に規定する生物の多様性をいう。

5 この法律において「第一種使用等」とは、次項に規定する措置を執らないで行う使用等をいう。

6 この法律において「第二種使用等」とは、施設、設備その他の構造物（以下「施設等」という。）の外の大気、水又は土壌中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用等であって、そのことを明示する措置その他の主務省令で定める措置を執って行うものをいう。

7 この法律において「拡散防止措置」とは、遺伝子組換え生物等の使用等に当たって、施設等を用いることその他必要な方法により施設等の外の大気、水又は土壌中に当該遺伝子組換え生物等が拡散することを防止するために執る措置をいう。

#### （遺伝子組換え生物等の第一種使用等に係る第一種使用規程の承認）

第四条 遺伝子組換え生物等を作成し又は輸入して第一種使用等をしようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等をしようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等に関する規程（以下「第一種使用規程」という。）を定め、これにつき主務大臣の承認を受けなければならない。ただし、その性状等からみて第一種使用等による生物多様性影響が生じないことが明らかな生物として主務大臣が指定する遺伝子組換え生物等（以下「特定遺伝子組換え生物等」という。）の第一種使用等をしようとする場合、この項又は第九条第一項の規定に基づき主務大臣の承認を受けた第一種使用規程（第七条第一項（第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定に基づき主

務大臣により変更された第一種使用規程については、その変更後のもの)に定める第一種使用等をしようとする場合その他主務省令で定める場合は、この限りでない。

2 前項の承認を受けようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等による生物多様性影響について主務大臣が定めるところにより評価を行い、その結果を記載した図書（以下「生物多様性影響評価書」という。）その他主務省令で定める書類とともに、次の事項を記載した申請書を主務大臣に提出しなければならない。

一 氏名及び住所（法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地。第十三条第二項第一号及び第十八条第四項第二号において同じ。）

二 第一種使用規程

3 第一種使用規程は、主務省令で定めるところにより、次の事項について定めるものとする。

一 遺伝子組換え生物等の種類の名称

二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容及び方法

4 主務大臣は、第一項の承認の申請があった場合には、主務省令で定めるところにより、当該申請に係る第一種使用規程について、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者（以下「学識経験者」という。）の意見を聴かなければならない。

5 主務大臣は、前項の規定により学識経験者から聴取した意見の内容及び基本的事項に照らし、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程に従って第一種使用等をする場合に野生動植物の種又は個体群の維持に支障を及ぼすおそれがある影響その他の生物多様性影響が生ずるおそれがないと認めるときは、当該第一種使用規程の承認をしなければならない。

6 第四項の規定により意見を求められた学識経験者は、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程及びその生物多様性影響評価書に関して知り得た秘密を漏らし、又は盗用してはならない。

7 前各項に規定するもののほか、第一項の承認に関して必要な事項は、主務省令で定める。

#### （承認した第一種使用規程等の公表）

第八条 主務大臣は、次の各号に掲げる場合の区分に応じ、主務省令で定めるところにより、遅滞なく、当該各号に定める事項を公表しなければならない。

一 第四条第一項の承認をしたとき その旨及び承認された第一種使用規程

二 前条第一項の規定により第一種使用規程を変更したとき その旨及び変更後の第一種使用規程

三 前条第一項の規定により第一種使用規程を廃止したとき その旨

2 前項の規定による公表は、告示により行うものとする。

#### （本邦への輸出者等に係る第一種使用規程についての承認）

第九条 遺伝子組換え生物等を本邦に輸出して他の者に第一種使用等をさせようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等を他の者にさせようとする者は、主務省令で定めるところにより、遺伝子組換え生物等の種類ごとに第一種使用規程を定め、これにつき主務大臣の承認を受けることができる。

2 前項の承認を受けようとする者が本邦内に住所（法人にあっては、その主たる事務所。

以下この項及び第四項において同じ。)を有する者以外の者である場合には、その者は、本邦内において遺伝子組換え生物等の適正な使用等のために必要な措置を執らせるための者を、本邦内に住所を有する者その他主務省令で定める者のうちから、当該承認の申請の際選任しなければならない。

- 3 前項の規定により選任を行った者は、同項の規定により選任した者（以下「国内管理人」という。）を変更したときは、その理由を付してその旨を主務大臣に届け出なければならない。
- 4 第四条第二項から第七項まで、第五条及び前条の規定は第一項の承認について、第六条の規定は第一項の承認を受けた者（その者が本邦内に住所を有する者以外の者である場合にあっては、その者に係る国内管理人）について、第七条の規定は第一項の規定により承認を受けた第一種使用規程について準用する。この場合において、第四条第二項第一号中「氏名及び住所」とあるのは「第九条第一項の承認を受けようとする者及びその者が本邦内に住所（法人にあっては、その主たる事務所）を有する者以外の者である場合にあっては同条第二項の規定により選任した者の氏名及び住所」と、第七条第一項中「第四条第一項」とあるのは「第九条第一項」と読み替えるものとする。

## ○ 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施行規則（平成15年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号）（抄）

### （生物の定義）

**第一条** 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（以下「法」という。）第二条第一項の主務省令で定める一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群（以下「細胞等」という。）は、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 ヒトの細胞等
- 二 分化する能力を有する、又は分化した細胞等（個体及び配偶子を除く。）であって、自然条件において個体に成育しないもの

### （遺伝子組換え生物等を得るために利用される技術）

**第二条** 法第二条第二項第一号の主務省令で定める技術は、細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術であって、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 細胞に移入する核酸として、次に掲げるもののみを用いて加工する技術
  - イ 当該細胞が由来する生物と同一の分類学上の種に属する生物の核酸
  - ロ 自然条件において当該細胞が由来する生物の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物の核酸
- 二 ウイルス又はウイロイドに移入する核酸として、自然条件において当該ウイルス又はウイロイドとの間で核酸を交換するウイルス又はウイロイドの核酸のみを用いて加工する技術

#### (第一種使用規程の記載事項)

**第八条** 第一種使用規程に定める法第四条第三項 各号（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）に掲げる事項については、次の各号に掲げる区分に応じ、当該各号に定めるところによるものとする。

- 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称 当該遺伝子組換え生物等の宿主（法第二条第二項第一号 に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物に移入される生物をいう。以下同じ。）又は親生物（法第二条第二項第二号 に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物が由来する生物をいう。以下同じ。）の属する分類学上の種の名称及び当該遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含めることにより、他の遺伝子組換え生物等と明確に区別できる名称とすること。
- 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容 当該遺伝子組換え生物等について行う一連の使用等について定めること。
- 三 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 当該第一種使用等を行うに当たって執るべき生物多様性影響を防止するための措置について定めること（生物多様性影響を防止するため必要な場合に限る。）。

#### (学識経験者からの意見聴取)

**第九条** 主務大臣は、法第四条第四項（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）の規定により学識経験者の意見を聴くときは、次条の学識経験者の名簿に記載されている者の意見を聴くものとする。

#### (学識経験者の名簿)

**第十条** 主務大臣は、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者を選定して、学識経験者の名簿を作成し、これを公表するものとする。

#### (第一種使用規程の公表の方法)

**第十四条** 法第八条第一項（法第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定による公表は、官報に掲載して行うものとする。

# 「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」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係について

## 1. 「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」（カルタヘナ法）制定の背景

平成12年1月、遺伝子組換え生物等の使用による生物多様性への悪影響を防止することを目的とした「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」（以下「議定書」という。）が採択され、平成15年9月に国際発効となったところである。

我が国では、議定書締結に当たって必要となる国内法令の整備を図るため、本法が第135回国会において成立し、平成15年6月に公布されたところである。

これを受け、我が国は同年11月に議定書を締結し、本年2月19日より国内発効されたところである。（カルタヘナ法及び関連政省令等も同日施行。）

## 2. カルタヘナ法の概要

本法は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等に対する規制の措置を講ずることにより議定書の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的としている。

第1章においては、議定書の的確かつ円滑な実施を図るため、主務大臣に対し、遺伝子組換え生物等の使用等により生ずる影響であって、生物の多様性を損なうおそれのあるもの（以下「生物多様性影響」という。）を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、公表すること等を定めている。

第2章においては、使用者等に対し、遺伝子組換え生物等の使用形態に応じた措置を実施する義務を課すこと等を定めている。

このほか、第3章、第4章及び第5章においては、遺伝子組換え生物等を輸出する際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等について、所要の規定を整備している。（別紙2に法及び関連政省令等を掲載。）

## 3. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（指針）との関係

上記のとおり、カルタヘナ法は、生物多様性影響の防止の観点から、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることを目的としている。

一方、指針は、遺伝子治療臨床研究に関し遵守すべき事項を定め、もって遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的としており、法とは策定目的が異なるものである。

したがって、遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、引続き指針を遵守する必要があるが、本法の適用対象となる遺伝子組換え生物等を当該臨床研究において使用等する場合（保管、運搬、廃棄する場合も含まれる。）、当該臨床研究の総括責任者等は、本法に規定する措置を併せて遵守しなければならないこととなる。