

岡山大学医学部・歯学部附属病院の 遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程について

- 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 1
(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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 3
- 第一種使用規程承認申請書・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 4
- 生物多様性影響評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 7

平成 19 年 11 月 26 日

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とりまとめたので報告いたします。

記

1. ヒトインターロイキン-12 遺伝子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/IL-12）
申請者：岡山大学医学部・歯学部附属病院 病院長 森田 潔
申請日：平成 18 年 7 月 18 日

【作業委員会の評価結果（岡山大学医学部・歯学部附属病院）】

1. ヒトインターロイキン-12 遺伝子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/IL-12)
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 病院長 森田 潔
(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かぎり Adv/IL-12 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、Adv/IL-12 は増殖能を失っていることから、野生型アデノウイルス (Adv) との共感染がないかぎり環境中で増殖することはない。 したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv/IL-12 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。 Adv/IL-12 及びそれに由来する増殖能を獲得したウイルス (RCA) が感染する動植物等の種類は野生型ヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) と同等で、これらのウイルスが微生物に感染するとの報告はない。ヒトインターロイキン-12 (IL-12) 遺伝子を発現すること及び非増殖性であること以外は、その他の特性についても Adv/IL-12 は野生型 Ad5 と同等と考えられ、Adv/IL-12 及び RCA が競合等で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かぎ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。 ② 病原性 Adv/IL-12 及び RCA が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ほ乳動物に感染するが、自然界ではヒト以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。また、RCA が生じるためには野生型 Adv との共感染が必要であり、その起こり得る可能性は Adv/IL-12 を投与された被験者が野生型 Adv に感染した場合のみである。 一方、これまで Adv/IL-12 を含む非増殖性の遺伝子組換え Ad5 が国内外で使用されているが、環境への悪影響及び野生型 Ad5 を超える病原性を示したとする報告はない。また、Adv/IL-12 が感染したほ乳動物では一過性に感染細胞で IL-12 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。アデノウイルスの副作用で問題となる非特異的免疫反応を引き起こす IL-6 がヒト腎臓細胞で大腸菌感染存在下では IL-12 により上昇するとの報告があるが、Adv/IL-12 投与時は大腸菌感染に特別な注意を払い、大腸菌感染存在下という環境を極力避けることにより、IL-12 によるアデノウイルス副作用の増悪の事態は十分避けられると考えられる。 したがって、Adv/IL-12、RCA いずれも野生型 Ad5 を超える病原性は示さないと考えられる。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎ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 Adv/IL-12 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かぎ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 自然界では野生型 Ad5 がヒト以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。したがって、Adv/IL-12 及び RCA の感染性は、野生型 Ad5 と同様、環境中ではヒト以外には感染しないと考えられる。Adv/IL-12 が感染したほ乳動物では一過性に感染細胞で Adv/IL-12 遺伝子を発現する可能性はあるが、これが他のほ乳動物個体へ水平伝達することは非常に考えにくい。 また、申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv/IL-12 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、Adv/IL-12 は増殖能を失っていることから、野生型 Adv との共感染がないかぎり環境中で増殖することはない。したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv/IL-12 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。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎ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、Adv/IL-12 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。

**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	国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター長
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生物薬品部長
○ よしくら ひろし 吉倉 廣	厚生労働省医薬品食品局食品安全部企画情報課参与
わたなべ まこと 渡邊 信	筑波大学生命環境科学研究科教授

○委員長（五十音順 敬称略）

（平成19年4月1日現在）