

遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程について (東京大学医学部附属病院)

- 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 P1
(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 P3
- 第一種使用規程承認申請書 P4
- 生物多様性影響評価書 (改訂後) P7

平成 21 年 3 月 31 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. 大腸菌 LacZ 遺伝子を発現し、 γ 34.5 遺伝子・ICP6 遺伝子・ α 47 遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス 1 型(G47 Δ)
申請者：東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄二
申請日：平成 19 年 10 月 23 日

【作業委員会の評価結果（東京大学医学部附属病院）】

1. 大腸菌 LacZ 遺伝子を発現し、 γ 34.5 遺伝子・ICP6 遺伝子・ α 47 遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス 1 型 (G47 Δ)
第一種使用等の内容：治療施設におけるヒトの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：東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄二
(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、G47 Δ 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微量と考えられる。 さらに、G47 Δ は制限増殖型であり、腫瘍細胞でのみウイルス複製が可能であることから、自然界では伝搬・複製することはない。 したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、G47 Δ 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。 G47 Δ が感染する動植物等の種類は野生型ヒト単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)と同等で、HSV-1 が微生物に感染するとの報告はない。大腸菌 LacZ 遺伝子を発現すること及び制限増殖型であること以外は、その他の特性についても G47 Δ は野生型 HSV-1 と同等と考えられ、G47 Δ が競合や有害物質の産生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 G47 Δ が感染する動植物等の種類は野生型 HSV-1 と同等で、ヒトを自然宿主とし、自然界で他の哺乳動物、植物及び微生物に感染するとの報告はない。さらに、腫瘍細胞でのみウイルス複製が可能であり、自然界では伝搬・複製し得ず、ヒト正常組織に対しても病原性はない。 一方、これまで欧米で遺伝子組換え HSV-1 が臨床試験に使用されているが、環境への悪影響及び野生型 HSV-1 を超える病原性を示したとする報告はない。G47 Δ が感染した腫瘍細胞では LacZ 遺伝子が一過性に発現するが、LacZ 遺伝子からの生成物である β -ガラクトシダーゼが人体に対し毒性や病原性を有するという報告はない。 G47 Δ の遺伝子変異は HSV-1 ゲノム上の離れた 4 箇所 (3 つの遺伝子) に位置しているため、G47 Δ 由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元 HSV-1 が自然に生じる可能性も無に等しい。 したがって、G47 Δ は野生型 HSV-1 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 G47 Δ 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 G47 Δ の感染性は野生型 HSV-1 と同等で、自然界で感染する対象はヒトのみである。感受性のある一部のマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサルを用いた感染実験が報告されているが、G47 Δ は正常細胞でのウイルス複製能を失っているため、自然界では伝搬・複製することはない。 G47 Δ の投与を受けたヒトでは、腫瘍内に限局して複製した G47 Δ が生じるが、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、環境中への拡散は極力抑えられている。ヒトからヒトへ腫瘍細胞を介して直接水平伝達して複製することはほぼ不可能であると考えられる。 G47 Δ の遺伝子変異は HSV-1 ゲノム上の離れた 4 箇所 (3 つの遺伝子) に位置しているため、G47 Δ 由来の遺伝子組換え生物に該当する野生型復元 HSV-1 が自然に生じる可能性も無に等しい。 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、G47 Δ 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
岩崎 一弘	独立行政法人国立環境研究所主任研究員
小澤 敬也	自治医科大学医学部教授
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
笹月 健彦	国立国際医療センター名誉総長
島田 隆	日本医科大学医学部教授
早川 堯夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
○ 吉倉 廣	厚生労働省医薬食品局食品安全部企画情報課参与
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 21 年 2 月 28 日現在）