

遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程について (国立がんセンター)

- 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） 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 19 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. 単純ヘルペスウイルス 1 型ー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：国立がんセンター 総長 廣橋 説雄

申請日：平成 20 年 6 月 9 日

【作業委員会の評価結果（国立がんセンター）】

1. 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)
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：国立がんセンター 総長 廣橋 説雄
(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、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微量と考えられる。 さらに、SFCMM-3 は増殖能を失っているため、マウス白血病ウイルス (MLV) の感染等により gag, pol 及び env 遺伝子を発現している細胞に感染した場合等を除いて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、SFCMM-3 は環境中に拡散したとしてもやがて環境中から消滅すると考えられる。 SFCMM-3 及びそれに由来する増殖能を獲得したウイルス (RCR) の感染性は、野生型 MLV と同等と考えられ、野生型 MLV の微生物への感染性は知られていない。また、SFCMM-3 及び RCR は単純ヘルペスウイルス 1 型-チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子及び細胞内欠損ヒト低親和性神経成長因子 (Δ LNGFR) 遺伝子を発現するが、HSV-TK 及び Δ LNGFR 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 SFCMM-3 及び RCR は野生型アンフォトロピック MLV4070A と同様に、広範囲の動物に感染し、挿入変異によりがん化を引き起こす可能性がある。しかし、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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。SFCMM-3 は、ヒト血清 (補体) により速やかに不活化され、さらに、SFCMM-3 は増殖能を欠損している上、RCR 出現の可能性が極めて低い第三世代のパッケージング細胞を使用して製造していること等により、患者体内に RCR が侵入する可能性も極めて低く、RCR が万一患者体内に侵入した場合も、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、RCR が環境中に放出される可能性は極めて低い。HSV-TK 遺伝子及び Δ LNGFR 遺伝子の発現により病原性を示す可能性は非常に低い。 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、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 及び RCR 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 SFCMM-3 及び RCR が患者体外に排出された場合には、広範囲の動物に感染し、その核酸がゲノム中に組み込まれる可能性がある。しかし、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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微量と考えられ、野生動物に核酸が伝達される可能性は非常に低い。RCR が多量に出現した場合には、血液、体液等を通じてその核酸が伝達される可能性はあるが、RCR 出現の可能性は極めて低い。 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。
⑤ その他の性質 SFCMM-3 及び RCR が感染可能な野生動物等の生殖系細胞のゲノム中に組み込まれて、核酸を垂直伝達する可能性は完全には否定できないが、RCR が出現する可能性は極めて低い上、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、増殖性を失った SFCMM-3 が生殖系細胞に感染する可能性は非常に低い。 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、核酸を垂直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。

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3月29日現在）