

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	<i>rep</i> 及び <i>cap</i> 遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス3B型に由来する改変型キャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス2型に由来するITRを有し、Bドメイン欠失型ヒト血液凝固第VIII因子を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（dirloctocogene samoparvec）
申請者名	中外製薬株式会社
第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
申請年月日	令和3年11月15日
概要	<p>申請の概要は、別添のとおりである。</p> <p>医薬品医療機器総合機構は、本申請の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程に従って第一種使用等を行う限り、生物多様性に影響を及ぼすおそれはないと判断した。</p>
経過	<p>① 令和3年11月16日 事前審査受付</p> <p>② 令和3年11月25日 専門協議</p> <p>③ 令和3年12月22日 照会</p> <p>④ 令和4年2月9日 回答</p> <p>⑤ 令和4年4月14日 差換え指示</p> <p>⑥ 令和4年4月21日 差換え</p> <p>⑦ 令和4年4月22日 事前審査終了</p>
備考	

上記により、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請に関して、事前審査を実施しましたので、その結果を通知します。

令和4年4月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘

厚生労働省医薬・生活衛生局長 殿

I. 申請の概要

提出された第一種使用規程に関する承認申請書及び生物多様性影響評価書において、以下のとおり述べられている。

1. 第一種使用規程承認申請書

*rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス3B型に由来する改変型キャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス2型に由来するITRを有し、Bドメイン欠失型ヒト血液凝固第VIII因子を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (*dirloctocogene samoparvovec*、以下「本遺伝子組換え生物等」という。)の第一種使用等の内容は、ヒトの遺伝子治療を目的とした、投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為である。

承認申請時の第一種使用規程における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法は、以下のとおりである。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において保管する。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
- (3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

患者への投与

- (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の静脈内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

投与後の患者からの排出等の管理

- (6) 投与後、患者の投与部位を消毒し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間、対策を講じる。

- (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めるために、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (9) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者に適切な指導を行う。
- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、原則、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者が外部医療施設での治療を受けることを避けるよう、患者に適切な指導を行う。
- (11) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、尿、血液、唾液及び精液検体について、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。

患者検体の取扱い

- (12) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、検体の検査を外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託する場合、検体は本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (14) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和 45 年法律第 137 号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間に採取された検体について、施設等から検査機関への検体の運搬の際、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供した上で行う。

感染性廃棄物等の処理

- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (17) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って

プロモーター、由来合成イントロン、coBDD-hFVIIIISQコード領域、AAV2に由来するITR等を搭載するプラスミド

- プラスミド

AAV2に由来するRepタンパク質群及びAAV3Bに由来する改変型キャプシドタンパク質群をコードするプラスミド

- プラスミド

アデノウイルス2型に由来するE2A及びE4領域、並びにVA領域を搭載するプラスミド

また、本遺伝子組換え生物等を含む製品においては、増殖能を獲得したAAV (replication competent AAV、以下「rcAAV」という。)は、将来的に原薬又は製剤の規格試験において管理される予定である。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

血友病A患者に、本遺伝子組換え生物等 (最大 2×10^{12} vg/kg) を単回静脈内投与した海外第 I / II 相臨床試験 (SPK-8011-101試験) において、本遺伝子組換え生物等の投与後複数の時点で、血中 (血清及び末梢血単核細胞懸濁液) への分布並びに患者の唾液、尿及び精液中への排出が評価された。後、後、後、及び後、後、後、後、本遺伝子組換え生物等はすべての患者検体で定量限界未満となった。

(4) 生物多様性影響評価

①他の微生物を減少させる性質、②病原性、③有害物質の産生性及び④核酸を水平伝達する性質について以下の考察がなされ、本申請における第一種使用規程に従って使用した場合においては、本遺伝子組換え生物等の使用により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断されている。

- 本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型 AAV と同一と考えられることから、本遺伝子組換え生物等は、野生型 AAV と同様に競合、有害物質の産生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。
- 野生型 AAV には病原性が認められておらず、本遺伝子組換え生物等はさらに *rep* 及び *cap* 遺伝子の欠失により増殖能を失っていることから、病原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞で産生される BDD-hFVIII は、血友病 A 治療薬として海外で市販されている遺伝子組換え BDD-hFVIII 製品 (一般名 moroctocog alfa) の有効成分と同一のアミノ酸配列を有することから一

定の安全性は担保されており、BDD-hFVIIIの有害性により生物多様性への影響が生じるおそれはないと考えられる。

- 本遺伝子組換え生物等は、野生型 AAV 及び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ことから、本遺伝子組換え生物等のゲノム DNA が水平伝達される可能性は極めて低い。

II. 審査の概略

第一種使用規程に関する承認申請書及び生物多様性影響評価書を踏まえ、機構は以下のように事前審査を実施した。

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

野生型AAVは、競合、有害物質の産生等により他の微生物を減少させることは知られていない。本遺伝子組換え生物等は、*rep*及び*cap*遺伝子領域の欠失、供与核酸の導入、並びにAAV3Bに由来する改変型キャプシドの他は野生型AAVと本質的に同一であり、これらの改変による感染宿主域の変化はない。また、*rep*及び*cap*遺伝子領域を欠失しているため、ヘルパーウイルスと共感染した場合であっても増殖せず、伝播の可能性は野生型AAVよりも低い。

以上を踏まえ、機構は、本申請における第一種使用規程に従って使用を行う限り、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ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると考えられる。

(2) 病原性

本遺伝子組換え生物等は、*rep*及び*cap*遺伝子領域の欠失、供与核酸の導入、並びにAAV3Bに由来する改変型キャプシドの他は野生型AAVと本質的に同一であり、本遺伝子組換え生物等が感染する対象は、野生型AAVと同様に哺乳動物である。また、AAVの通常感染による病原性及びBDD-hFVIIIの病原性は知られていない。大量の遺伝子組換えAAVを体内に直接投与した時に自然免疫の活性化と推定されている炎症反応が起きた例が報告されているが、本遺伝子組換え生物等を投与した患者から排出される本遺伝子組換え生物等の量は投与量に比べ十分に低いと考えられること、並びに本遺伝子組換え生物等は*rep*及び*cap*遺伝子領域を欠失しており増殖能力がないことから、第三者に水平伝達することによって免疫による炎症反応等が発生する可能性は極めて低い。

以上を踏まえ、機構は、本申請における第一種使用規程に従って使用を行う限り、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考えられる。

(3) 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内ではBDD-hFVIIIが発現するが、BDD-hFVIIIはヒトの内在性FVIIIのBドメインを欠失したものであり、海外では

血友病Aの治療薬として用いられているmoroctocog alfaと同一のアミノ酸配列を有するため、治療目的の使用量で有害性を示す可能性は低いと考えられる。BDD-hFVIIIが過剰発現すると血栓が生じるリスクが高まると考えられるが、現時点でBDD-hFVIIIの過剰発現に関する有害事象は報告されていない。

以上を踏まえ、機構は、本申請における第一種使用規程に従って使用を行う限り、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考える。

(4) 核酸を水平伝達する性質

本遺伝子組換え生物等は、遺伝子改変によっても感染宿主域、感染経路、伝播様式等は野生型AAVと本質的に変わることはなく、感染する対象は野生型AAVと同様にヒトを含む哺乳動物である。また、本遺伝子組換え生物等は、野生型AAV及びヘルパーウイルスと共感染した場合にのみ水平感染が発生する可能性があるが、その可能性は極めて低い。また、rcAAVが発生した場合であっても、環境中で増殖するためにはヘルパーウイルスとの共感染が必要であるため、環境中で増殖する可能性は極めて低い。野生型AAVはヘルパーウイルスが存在しない状態ではRepの働きで感染細胞のゲノムに組み込まれることが知られているが、本遺伝子組換え生物等はrep遺伝子領域を欠失しているため、水平感染が発生したとしても、本遺伝子組換え生物等由来の核酸が感染細胞のゲノムに組み込まれる可能性は極めて低い。

以上を踏まえ、機構は、本申請における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考える。

2. 専門協議における議論の要旨

(1) カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請に係る専門協議を開催し、審議を行った。

【参加専門委員】

本遺伝子組換え生物等の第一種使用規程の承認申請に係る専門協議の委員は以下のとおりであった。

氏名	所属
いしづか たかみ 石塚 量見	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援部 臨床研究支援室長
うちだ えりこ 内田 恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第一室 主任研究官
おの でら まさふみ 小野寺 雅史	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター センター長
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 名誉教授

たけうち たかまさ 竹内 隆正	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究 官
やまぐち てるひで 山口 照英	日本薬科大学 薬学部 客員教授

(五十音順・敬称略)

(2) 専門協議における主な議論

機構は、審査の概略で示した生物多様性影響評価に対する機構の考えに基づき、本申請に係る第一種使用規程に関する以下の点について専門委員の意見を求めた。

血友病A患者に、本遺伝子組換え生物等（最大 2×10^{12} vg/kg）を単回静脈内投与したSPK-8011-101試験において、本遺伝子組換え生物等の血中の分布並びに唾液、尿及び精液中への排出が評価されている（I.2.(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報の項を参照）。また、今後実施予定の第III相国際共同試験において、XXXXXXXXXXへの本遺伝子組換え生物等の排出が評価される予定である。

申請者は、以下に示す理由から、投与後の患者から排出される本遺伝子組換え生物等が生物多様性へ影響を与える可能性は低いと考えている。

- ① AAVの特性から、本遺伝子組換え生物等の核酸が感染細胞に組み込まれる可能性は低いと考えられること。
- ② 本遺伝子組換え生物等は同一細胞に野生型AAV及びヘルパーウイルスが共感染した場合にのみ複製が可能であることから、本遺伝子組換え生物等が環境中に拡散した場合であっても増殖することなく、やがて消失すると考えられること。

さらに、申請者は、「投与後の患者からの排出等の管理」として、投与部位からの排出を最小限に留める対策を講じること、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行うこと等により、本遺伝子組換え生物等の第三者への伝播のリスクは管理できるとしている。そのため、投与後の患者の個室管理及び排泄物の管理は第一種使用規程承認申請書に規定されていない。

機構は、宿主であるAAVが増殖するためにはヘルパーウイルスとの共感染を必要とすること並びに本遺伝子組換え生物等は増殖及び染色体への組込みに必要な遺伝子を欠損していることから、患者から排出された本遺伝子組換え生物等が環境中に拡散した場合であっても、生物多様性に影響を与える可能性は低いとする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

また、第三者への伝播については、既に実施されたSPK-8011-101試験において、本遺伝子組換え生物等の排出の挙動がある程度明らかになっていること、今後の第III相国際共同試験において、本遺伝子組換え生物等の排出の確認が経

時的に行われること、及び「投与後の患者からの排出等の管理」により、第三者への伝播の可能性を低減させる方策が講じられることから、投与後の患者からの排出の管理として個室管理及び排泄物の処理方法に関する規定は不要とする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

専門委員は、機構の意見を支持した。

3. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、専門協議での議論を踏まえて、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見及びこれまでの使用実績等から、本申請における第一種使用規程に従って使用を行う限り、本遺伝子組換え生物等について、生物多様性に影響が生じるおそれはないと考える申請者の見解は妥当であると判断した。

III. 専門協議後に修正した第一種使用規程

機構における事前審査及び専門協議を受けて修正した第一種使用規程を以下に示した。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において保管する。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
- (3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

患者への投与

- (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の静脈内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。

投与後の患者からの排出等の管理

- (6) 投与後、患者の投与部位を消毒し、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、医師の判断により必要とされる期間、対策を講じる。
- (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めるために、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (9) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者に適切な指導を行う。
- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、原則、排出等の管理が不要となるまでの期間、患者が外部医療施設での治療を受けることを避けるよう、患者に適切な指導を行う。
- (11) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、尿、血液、唾液及び精液検体について、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。

患者検体の取扱い

- (12) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、検体の検査を外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託する場合、検体は本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (14) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和 45 年法律第 137 号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って

行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗淨する。

- (17) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (18) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
- (19) 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で高圧蒸気滅菌又は焼却処理を行い、廃棄する。

以上