

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類 の名称	rep及びcap遺伝子を欠失し、改変型ボルボックスチャネルロドプシン1を発現するアデノ随伴ウイルス2型 (AAV-mVChR1)
申請者名	アステラス製薬株式会社
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	平成30年3月20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 平成30年 3月20日 審査受付</p> <p>② 平成30年 6月15日 専門協議</p> <p>③ 平成30年 7月18日 照会</p> <p>④ 平成30年 8月 1日 回答</p> <p>⑤ 平成30年 8月31日 差換え指示</p> <p>⑥ 平成30年 10月 2日 差換え</p> <p>⑦ 平成30年 10月 9日 差換え指示</p> <p>⑧ 平成30年 10月30日 差換え</p> <p>⑨ 平成30年 11月 5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。

平成 30 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
理事長

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、改変型ボルボックスチャネルロドプシン1を発現するアデノ随伴ウイルス2型 (AAV-mVChR1) (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。具体的な使用等の方法は以下のとおりである。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

#### 原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等を含む原液 (以下単に「原液」という。) は、遺伝子組換え生物等である旨を表示した容器の中でバイアルに密封された状態で、治療施設内の適切に管理された冷凍庫に保管される。

#### 希釈液の調製

- (2) 原液は、希釈が必要な場合、融解後、治療施設内の他の区域と明確に区別された作業室で、希釈用溶液により希釈され、希釈された液 (以下単に「希釈液」という。) は密封した状態で保存される。

#### 運搬

- (3) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内の運搬は、密封した状態で行う。

#### 患者への投与

- (4) 患者への投与は、他の区域と明確に区別された治療室で行う。
- (5) 希釈液又は原液は、患者の硝子体内に直接注入される。

#### 投与後の患者の管理

- (6) 被験眼からのウイルス漏出を防止するため、ガーゼ及び眼帯による被覆が行われる。ガーゼ及び眼帯による被覆は、医師の判断により必要とされる期間継続する。
- (7) 患者の入院管理及び排出モニタリングは、必要に応じて実施する。

#### 検体の取扱い

- (8) 治療施設その他の外部医療施設 (以下「施設等」という。) で、患者から採取した検体は、施設等の規定に従って取り扱う。検体の検査が外部の受託検査機関 (以下「検査機関」という。) に委託される場合には、

検体は検査機関の規定に従って取り扱う。

- (9) 施設等から検査機関への検体の運搬は、本遺伝子組換え生物等が拡散しない構造の容器に入れて行う。

#### 感染性廃棄物等の処理

- (10) 希釈に用いた容器及び器具並びに投与に用いた注射器等及び患者体液の付着した器材等は、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）に基づいて施設等及び検査機関で定められている医療廃棄物の管理に関する規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って廃棄される。ただし、再利用するものにあつては、不活化処理を行う。
- (11) 原液及び未使用の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物は、不活化処理を行った上で医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。
- (12) 患者由来の検体の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。

## 2. 生物多様性影響評価書

宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報、遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報、遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報、生物多様性影響評価及びそれらを総括した総合的評価が記載されており、以下のとおりである。

- (1) 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

宿主はアデノ随伴ウイルス（AAV）2型（以下「AAV2」という。）である。AAVはパルボウイルス科ディペンドウイルス属に分類される。

- (2) 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

本遺伝子組換え生物等は、逆方向末端反復配列（以下「ITR」という。）及び改変型ボルボックスチャンネルロドプシン1（以下「mVChR1」という。）遺伝子発現カセット、*rep*及び*cap*遺伝子並びにE2A、E4及びVA領域が分割して構築された3つのプラスミドpAAV-mVChR1、pRC2-mi342及びpHelperを、XXXXXXXXXX細胞に同時に導入することにより作製される。本遺伝子組換え生物等はXXXXXXXXXX株式会社において製造される。また、本遺伝子組換え生物等を含む製品について、XXXXXXXXXX細胞に感染させた後に核酸増幅法を用いて検出する試験により、増殖能を獲得したアデノ随伴ウイルス（replication-competent AAV、以下「rcAAV」という。）は陰性であることが確認されている。

なお、3種類のプラスミドの概要は以下のとおりである。

- pAAV-VChR1

AAV2に由来するITR及びCAGプロモーターの転写制御下にあるmVChR1遺伝子発現カセットを搭載するプラスミド

- pRC2-mi342

AAV2に由来する*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子、並びにヒトマイクロRNA（miR-342）コード領域の発現カセットを搭載するパッケージングプラスミド

- pHelper

AAVの複製のために必要とされる、アデノウイルス2型由来のE2A、E4及びVA領域を搭載するヘルパープラスミド

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

国内外において、これまでに本遺伝子組換え生物等の使用実績はない。

AAV2に由来する遺伝子組換えウイルスの硝子体内投与による臨床試験は国外で複数実施されているが、病原性に関する報告はなされていない。

(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において、感染性に関する遺伝子に改変が加えられていないことから、感染宿主域は野生型AAV2と同一と考えられる。また、野生型AAV2について、競合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。
- 野生型AAV2に病原性は認められておらず、感染性に関する遺伝子に改変が加えられていないことから、本遺伝子組換え生物等においても野生型AAV2と同様に病原性は認められないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内ではmVChR1タンパク質が発現するが、分泌されることはない。異種異物反応においてアレルゲンとなる可能性を除いては、mVChR1タンパク質の有害性は知られていない。
- 本遺伝子組換え生物等の宿主であるAAV2及び本遺伝子組換え生物等は、増殖に必要なヘルパーウイルス由来因子（アデノウイルスE1A、E1B、E2A、E4及びVA領域等）を有していない。このため、本遺伝子組換え生物等の宿主であるAAV2は、これらのヘルパーウイルス由来因子を発現している細胞に感染した場合又はヘルパーウイルスと共感染した場合を除き、増殖が制限される。また、本遺伝子組換え生物等は、複製に必要な*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子も有していないことから、本遺伝子組換え生物等の増殖は非常に特殊な条件以外に生じないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等と野生型AAVが、同一の細胞に感染し相同組換えにより増殖能を獲得した新たな遺伝子組換え生物等の出現は完全に否定できないが、その可能性は確率論的観点から極めて低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等の核酸は、細胞に感染後、比較的長期にわたって存在するものの、核内で染色体外遺伝子として存在すると考えられ、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性は低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が環境中に拡散したとしても、増殖する可能性は極めて低く環境中で消失してしまうため、本遺伝子組換え生物等が核酸を他の動植物に水平伝達するリスクは極めて低いと考えられる。

## 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AAV2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*遺伝子及び*cap*遺伝子の欠損並びに供与核酸の導入の他は野生型AAV2と同一であり、これらの改変により感染宿主域の変化はない。また、本遺伝子組換え生物等は、*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子を欠損しているため、ヘルパーウイルスと共感染した場合であっても増殖しない。したがって、伝播の可能性は野生型AAV2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える。

#### (2) 病原性

本遺伝子組換え生物等は、*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子の欠損並びに供与核酸の導入の他は野生型AAV2と同一であり、本遺伝子組換え生物等が感染する対象は野生型AAV2と同様に哺乳動物である。また、AAV感染による病原性及びmVChR1タンパク質の有害性は知られていない。これらの点より、本遺伝子組換え生物等に病原性が認めら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える。

#### (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mVChR1タンパク質が発現するが、分泌されることはない。異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、mVChR1タンパク質の有害性は知られていない。

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、本遺伝子改変により、感染宿主域、感染経路、伝播様式等は野生型AAV2と本質的に変えることはなく、感染する対象は野生型AAVと同様に、哺乳動物である。また、野生型AAV2は、ヘルパーウイルスと共感染した場合にのみ増殖可能となるが、本遺伝子組換え生物等は*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子を欠損しているため、ヘルパーウイルスが存在した場合でも増殖

することはない。したがって、本遺伝子組換え生物等が環境中へ拡散したとしても、やがて消失すると考えられる。

本遺伝子組換え生物等の核酸は、染色体に組込まれる性質が乏しく核内で染色体外遺伝子として存在することが知られており、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性は低いと考えられる。

本遺伝子組換え生物等が投与された患者の涙液等を介して第三者へ伝播するリスクを完全に否定することはできないが、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の変化はなく、感染経路等は野生型AAV2と同等であること、増殖性は極めて制限されていることから、その伝播リスクは低いと考えられる。さらに、第一種使用規程に基づき、本遺伝子組換え生物等の投与部位からの漏出及び拡散が最小限に留められることから、本遺伝子組換え生物等を投与された患者から第三者や他の哺乳動物等に伝播される可能性は極めて低いと考える。

環境中でrcAAVが出現するためには、本遺伝子組換え生物等と野生型AAVが同一細胞に共感染し、*rep/cap*遺伝子領域で相同組換えが起こる必要がある。また、rcAAVが出現したとしても、ヘルパーウイルスであるアデノウイルス等と共感染しない限り、環境中で増殖することはない。rcAAVが生じ水平伝達する可能性は確率論的観点から皆無と考えられる。

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られる。

## 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会合にて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
おの 小野寺 <small>まさふみ</small> 雅史	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部 部長
かんだ 神田 <small>ただひと</small> 忠仁	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戦略推進部 プログラムスーパーバイザー
くめ 久米 <small>あきひろ</small> 晃啓	自治医科大学 臨床研究支援センター 教授
しまだ 島田 <small>たかし</small> 隆	日本医科大学 名誉教授
やまぐち 山口 <small>てるひで</small> 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。

### 1) 投与後の患者からのウイルス排出に対する管理の適切性について

申請者は、以下に示す理由から、投与後のウイルス排出の主な管理方法として第一種使用規程書には投与部位からの漏出防止のために被覆することのみを規定しており、投与後の患者の個室管理や排泄物等の管理に関する特段の規定はない。

- ① 本遺伝子組換え生物等の宿主であるAAV2は病原性が認められておらず、また増殖に必要なヘルパーウイルス由来因子（E1A、E1B、E2A、E4 及びVA領域等）を有しないため、これらを持続的に発現している細胞又はヘルパーウイルスと共感染した細胞でのみ増殖が可能であること。
- ② 本遺伝子組換え生物等は*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子を持たないため、上記のAAV2の増殖機構に加え、さらに*rep*遺伝子及び*cap*遺伝子の各遺伝子産物が供給されない限り増殖しないこと。
- ③ 本遺伝子組換え生物等のヒトでの排出試験成績は得られていないが、ラット及びサルでの硝子体内投与によるウイルス排出試験において、ヒトでの最大予定投与量に対しラットで約10倍、カニクイザルで約1.6倍（体重換算）投与した際の尿及び糞便からのウイルス排出は限定的であったことから、ヒトにおいても尿及び糞便から多量に排出される可能性は低いと考えられること。
- ④ 本遺伝子組換え生物等と同一の宿主に由来する製品（AAV2-sFLT01ベクター）において、 $2.0 \times 10^8$ 、 $2.0 \times 10^9$ 、 $6.0 \times 10^9$  virus genomes (vg) を各3例、 $2.0 \times 10^{10}$  vg を10例に硝子体内投与した結果、Day1、3、7、Week 2、4、8、12、18、26、38、52のすべての時点で血液、鼻咽頭及び尿中からAAV2-sFLT01ベクターは検出されなかったこと。（生物多様性影響評価書、Ⅲ 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報、6 国外における使用等により得られた情報、引用文献11）
- ⑤ 本遺伝子組換え生物等のラット及びサルでのウイルス排出試験結果（別紙5）やAAV2に由来する遺伝子組換えウイルスのヒト硝子体内投与後の排出に関する知見を踏まえると、本遺伝子組換え生物等の投与後の排出経路としては、注入部位からの漏出及び涙液中への排出の可能性が最も高いと考えられる。その点を考慮し、本遺伝子組換え生物等の漏出及び涙液中への排出のリスクを低減するために、医師の判断により必要とされる期間、被験眼に対しガーゼ及び眼帯により被覆を行うことを第一種使用規程書に規定したこと。

機構は、上記①～⑤に加え、「生物多様性影響評価書、Ⅲ 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報、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」において、投与後の患者の血液、尿及び涙液中の本遺伝子組換え生物等の有無又は感染性の確認を行うとされており、本第一種使用規程書における患者の排出等の管理の規定は受入れ可能と判断した。

専門委員より、投与後の患者からのウイルス排出等の管理について、以下の意見が出された。

- 本遺伝子組換え生物等はヒトに投与された実績がなく、排出等の挙動が不明であり、涙液を介して第三者へ感染する懸念がある。したがって、第三者への伝播を防止するための方策として、排出等の状況が明らかとなるまで患者に適切な指導を行うことを使用規程に含める必要がある。
- 本遺伝子組換え生物等が投与された患者がその他外部医療施設で治療を受ける際は、その他外部医療施設に第一種使用等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であることが情報提供されるよう、患者に適切な指導を行うことを使用規程に含める必要がある。

機構は、専門委員の意見を受けて、申請者に対し上記2点について対応することを求めた。

申請者より第一種使用規程承認申請書が適切に修正されたことから、機構はこれを了承した（III.専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書 参照）。

## 2) 検体の取扱いについて

申請者は、本遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体のうち、最も感染リスクが高いと考えられる検体は涙液としている。

機構は、検体を介して本遺伝子組換え生物等が第三者へ感染する懸念はあるものの、本遺伝子組換え生物等の上記の1) ①及び②に示す特性を踏まえると、治療施設その他の外部医療施設及び検査機関においてそれぞれの規定に従い、標準的な感染防止策を講じて取り扱う限り、涙液を含め一般診療において取り扱う可能性がある検体から本遺伝子組換え生物等が第三者へ伝播するおそれは極めて低いと考える。

専門委員は、機構の判断を支持した。

## 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等から、本第一種使用規程承認申請書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承認申請書

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承認申請書を以下に示した。

- 原液の保管
  - (1) 本遺伝子組換え生物等を含む原液（以下単に「原液」という。）は、遺伝子組換え生物等である旨を表示した容器の中でバイアルに密封された状態で、治療施設内の適切に管理された冷凍庫に保管される。
- 希釈液の調製
  - (2) 原液は、希釈が必要な場合、融解後、治療施設内の他の区域と明確に区別された作業室で、希釈用溶液により希釈され、希釈された液（以下単に「希釈液」という。）は密封した状態で保存される。
- 運搬
  - (3) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内の運搬は、密封した状態で行う。
- 患者への投与
  - (4) 患者への投与は、他の区域と明確に区別された治療室で行う。
  - (5) 希釈液又は原液は、患者の硝子体内に直接注入される。
- 投与後の患者からの排出等の管理
  - (6) 被験眼からのウイルス漏出を防止するため、ガーゼ及び眼帯による被覆が行われる。ガーゼ及び眼帯による被覆は、注入部位からの本遺伝子組換え生物等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継続する。
  - (7) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を防止するための適切な指導を行う。
  - (8) 本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者がその他外部医療施設で治療を受ける際は、その他外部医療施設に第一種使用等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た患者に適切な指導を行う。
- 検体の取扱い
  - (9) 治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）で、患者から採取した検体は、施設等の規定に従って取り扱う。検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合には、検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
  - (10) 施設等から検査機関への検体の運搬は、本遺伝子組換え生物等が拡散しない構造の容器に入れて行う。

- 感染性廃棄物等の処理

- (11) 希釈に用いた容器及び器具並びに投与に用いた注射器等及び患者体液の付着した器材等は、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）に基づいて施設等及び検査機関で定められている医療廃棄物の管理に関する規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って廃棄される。ただし、再利用するものにあつては、不活化処理を行う。
- (12) 原液及び未使用の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物は、不活化処理を行った上で医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。
- (13) 患者由来の検体の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って廃棄される。

以上