

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cap遺伝子(Spark100)に由来する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、ヒト血液凝固第IX因子Padua変異体を発現するアデノ随伴ウイルス(fidanacogene elaparvovec)
申請者名	ファイザー株式会社
第一種使用等の内容	ヒト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7月27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8月1日 事前審査受付</p> <p>② 平成30年9月25日 専門協議</p> <p>③ 平成30年10月5日 照会</p> <p>④ 平成30年10月17日 回答</p> <p>⑤ 平成30年12月11日 差換え指示</p> <p>⑥ 平成30年12月21日 差換え</p> <p>⑦ 平成31年1月23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 31年 1月 23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

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*cap*遺伝子（Spark100）に由来する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、ヒト血液凝固第IX因子Padua変異体を発現するアデノ随伴ウイルス（*fidanacogene elaparvovec*（PF-06838435））（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、治療施設における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。

原液の保管及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液の保管は、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、適切に管理された冷凍庫において行う。
- (2) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

希釈液の調製

- (3) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈は、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、密封した状態で保管する。調製時は、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。

投与

- (4) 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静注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

- (5) 投与後、患者の投与部位を消毒し、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の排出が最小限となるよう医師の判断により対策を講じる。また、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。
- (6) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。
- (7) 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。

感染性廃棄物等の処理

- (8) 本遺伝子組換え生物等の原液は、不活化処理を行った上で廃棄する。
- (9) 希釈に用いた容器及び器具並びに投与に用いたシリンジ、チューブ等及び患者血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)に基づいて治療施設その他の外部医療施設(以下、「医療施設等」という)又は外部受託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(医療廃棄物管理規程)に従って廃棄する。

検体の取扱い

- (10) 試験のために患者から採取した検体は、医療施設等又は外部受託検査機関において定められた規定に従って取扱う。

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並びに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型(以下「AAV」という。)である。AAV-2型(以下「AAV2」という。)に由来する逆方向末端反復配列(以下「ITR」という。)及び*rep*遺伝子を有し、AAV-8型(以下「AAV8」という。)及びAAV-10型以下「AAV10」という。)に相同性を有するよう改変されたキャプシド(以下「Spark100キャプシド」という。)遺伝子を有する。AAVはパルボウイルス科デ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、AAV2由来ITR及びヒト血液凝固第IX因子Padua変異体発現カセットを有する遺伝子組換えAAVゲノム領域、*rep*及び改変型*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(phFIX39v2、pSpark100PK及びpCCVC-AD2HPv2)を、HEK293細胞に同時に導入することで作製される。本遺伝子組換え生物等は米国Spark Therapeutics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、増殖能を獲得したAAV(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つのプラスミドの概要は以下のとおりである。

● phFIX39v2

ヒト $\alpha 1$ アンチトリプシン遺伝子プロモーターにより転写制御されるヒト血液凝固第IX因子Padua変異体発現カセットを搭載したAAV2由来ITRを含むゲノム領域を有するプラスミド

- pSpark100PK

AAV2に由来する*rep*遺伝子、並びにAAV8型及びAAV10型に相同性を有するよう遺伝子改変されたSpark100キャプシドタンパク質をコードする改変型*cap*遺伝子を搭載するパッケージングプラスミド

- pCCVC-AD2HPv2

AAVの複製のために必要とされる、アデノウイルス2型のE2A、E4、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

本遺伝子組換え生物等については、海外で血友病B患者を対象とした静脈内投与による臨床試験が実施されており、これまでにヘルパーウイルス依存的なrcAAVに起因する重篤な副作用は観察されていない。

本遺伝子組換え生物等の臨床試験では、11例を対象に唾液、尿及び精液中への排出、並びに血清及び末梢単核球（以下「PBMC」という。）中の残存が検討され、唾液では、投与後3～8週、尿では投与後2週（1例のみ投与後14週時点まで確認された）、精液では投与後4～12週、血清では4～22週で検出限界（25コピー/反応）以下となることが確認されている。

(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は、改変型*cap*遺伝子に由来するSpark100キャプシドタンパク質を有することから、感染宿主域は野生型AAV8又はAAV10と同様と考えられる。AAV8及びAAV10を含む野生型AAV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。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で産生され血中に分泌されるヒト血液凝固第IX因子Paduaタンパク質に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AAV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E2A、E4、VA等）を有していない。このため、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。本遺伝子組換え生物等は、AAVの複製に必要な*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が出現する可能性は完全には否定できないが、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宿主であるAAVと同様に、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場合であっても、上述のとおり増殖する可能性は極めて低く、いずれは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*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、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感染による病原性及び本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で産生され血中に分泌されるヒト血液凝固第Ⅸ因子Padua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。

野生型AAVの染色体への組込みと肝がん発症との関連を示唆する報告があるが、これまでにAAVを用いて実施された臨床試験において肝がんの発症は確認されていない（HUMAN GENE THERAPY 2017; 28 (4) : 323-327）。また、本遺伝子組換え生物等は、野生型AAVの感染性にかかわるキャプシドに遺伝子改変がなされているが、野生型AAVと感染性に関する特性は本質的に変わっていないこと、*rep*及び*cap*遺伝子の欠失によりヘルパーウイルスの存在下であっても複製しないことから、本遺伝子組換え生物等が病原性を示す可能性は野生型AAVよりもさらに低いと考えられる。

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ヒト血液凝固第IX因子Paduaタンパク質が産生され、血中に分泌されるが、新たな有害物質が産生されることはない。異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、ヒト血液凝固第IX因子Padua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、遺伝子改変がなされているものの、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と同様に哺乳動物である。また、野生型AAV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、染色体に組み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確認されており、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排泄物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、遺伝子改変されているものの感染宿主域に変化はなく、感染経路等は野生型AAV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。したがって、rcAAVが生じ水平伝達する可能性は、確率論的観点から極めて低いと考えられる。

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て使用を行う限り、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 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研究所 成育遺伝研究部 部長
かんだ ただひと 神田 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 あきひろ 久米 晃啓	自治医科大学 臨床研究支援センター 教授
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 名誉教授
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。

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

投与後の患者からの本遺伝子組換え生物等の排出等については、米国第 I / II 相試験において、本遺伝子組換え生物等 5×10^{11} vg/kgを静脈内投与後、約1週時点より3回連続で陰性となるまで週1回、唾液、尿、精液、血清及びPBMCを検体としてPCRにより測定されている。その結果、一定の本遺伝子組換え生物等が投与後の患者から排出されることが確認されていること、及び本遺伝子組換え生物等投与後1週間以内の排出等に関するデータがないことを踏まえ、申請者は、以下の3つの規定を本第一種使用規程に設定している。

- ① 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を最小限とするため、医師の判断により対策が講じられる。また、必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を最小限にするために、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（一般的な感染症対策に準じた対策を講じること等）を行う。
- ② 患者が外部医療施設にかかる場合は、患者の排出物等からの本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限にするために、必要な期間、第一種使用等の承認を受けている本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

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、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見、これまでの使用実績等から、承認申請された本第一種使用規程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、生物多様性に影響を及ぼす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。

原液の保管及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液の保管は、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、適切に管理された冷凍庫又は冷蔵庫において行う。
- (2) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

希釈液の調製

- (3) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈は、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、密封した状態で保管する。調製時は、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。

投与

- (4) 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静脈内に注入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

- (5) 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対策を講じる。また、必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を最小限にするために、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。
- (6) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。
- (7) 本遺伝子組換え生物等の投与を受けた患者が治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける際は、第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限にするために、必要な期間、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。

感染性廃棄物等の処理

- (8) 本遺伝子組換え生物等の原液及び希釈液は、不活化処理を行った上で廃棄する。
- (9) 希釈に用いた容器及び器具並びに投与に用いたシリンジ、チューブ等及び患者血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）に基づいて治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）又は外部受託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（医療廃棄物管理規程）に従って廃棄する。

検体の取扱い

- (10) 試験のために患者から採取した検体は、施設等又は外部受託検査機関において定められた規定に従って取扱う。
- (11) 検体の廃棄は、施設等及び外部受託検査機関の医療廃棄物管理規程に従って行う。

以上