

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、アデノ随伴ウイルス6型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス2型のITRを有し、Bドメイン欠失型ヒト血液凝固第Ⅷ因子を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV2/6-hF8BDD)
申請者名	ファイザー株式会社
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	令和元年11月12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 令和元年11月12日 事前審査受付</p> <p>② 令和元年12月20日 専門協議</p> <p>③ 令和2年1月10日 照会</p> <p>④ 令和2年3月31日 回答</p> <p>⑤ 令和2年4月7日 差換え指示</p> <p>⑥ 令和2年4月7日 差換え</p> <p>⑦ 令和2年4月9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2年4月15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 6 型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス 2 型の ITR を有し、B ドメイン欠失型ヒト血液凝固第Ⅷ因子を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV2/6-hF8BDD) (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、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において行う。

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、容器に密封された状態で保管する

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

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、患者に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) 患者から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必要となる期間、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) 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、血液、唾液、尿、精液に対し、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

- (10) 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。
- (11) 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期間までに、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。
- (12) 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

- (13) 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。
- (14) 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、十分に洗浄する。

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（以下「AAV」という。）である。AAV-2型（以下「AAV2」という。）の逆方向末端反復配列（以下「ITR」という。）を有し、AAV-6型（以下「AAV6」という。）のキャプシドタンパク質を有する。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、コドン最適化 B ドメイン欠失型ヒト血液凝固第Ⅷ因子遺伝子、ヒト血液凝固第Ⅷ因子シグナルペプチド、マウス由来インスレーター配列、改変型ヒト遺伝子エンハンサー、マウス遺伝子プロモーター、改変型マウス微小ウイルス遺伝子イントロン及び合成ポリ A 付加シグナル（以下「spolyA」という。）配列から構成される供与核酸を含む。バキュロウイルス SB-525 及びバキュロウイルスヘルパーウイルス（以下「Rep2-Cap6 ヘルパー」という。）をツマジロクサヨトウ卵巣細胞由来の Sf9 細胞に同時に感染させることで作製される。本遺伝子組換え生物等は米国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。）は陰性であること及び2種類のバキュロウイルスが検出されていないことが確認されている。

なお、2種類のバキュロウイルスの概要は以下のとおりである。

● バキュロウイルス SB-525

コドン最適化 B ドメイン欠失型ヒト血液凝固第Ⅷ因子遺伝子、ヒト血液凝固第Ⅷ因子シグナルペプチド、マウス由来インスレーター配列、改変型ヒト遺伝子エンハンサー、マウス遺伝子プロモーター、改変型マウス微小ウイルス遺伝子イントロン、spolyA 配列、AAV2 由来の ITR 等を含む遺伝子組換えバキュロウイルス

● Rep2-Cap6 ヘルパー

AAV2 由来の *rep* 遺伝子及び AAV6 由来の *cap* 遺伝子を含む遺伝子組換えバキュロウイルス

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

血友病A患者を対象とした本遺伝子組換え生物等を用いた海外臨床試験が実施中であるが、臨床における本遺伝子組換え生物等の排出等に関する結果は現時点においてまだ得られていない。

(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の感染宿主域は野生型 AAV6 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 AAV6 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* 遺伝子及び *cap* 遺伝子の欠失によりヘルパーウイルス存在下であっても複製しないことから、病原性を示す可能性はさらに低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で B ドメイン欠失型血液凝固第Ⅷ因子が産生されるが、異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、B ドメイン欠失型血液凝固第Ⅷ因子の有害性は認められないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等のゲノムが水平伝達を受けた第三者のゲノムに組み込まれる可能性は完全には否定できない。しかしながら、本遺伝子組換え生物等はヘルパーウイルス及び野生型 AAV と同一細胞に共感染しない限り増殖能を獲得することはないため、本遺伝子組換え生物等と野生型 AAV との相同組換えにより新たに生じた遺伝子組換え AAV の供与核酸が他の動物等に水平伝達される可能性は低いと考えられる。

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、*rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子欠損のため、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ます。

(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 B ドメイン欠失型血液凝固第Ⅷ因子の病原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 AAV2 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)。

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 B ドメイン欠失型血液凝固第 VIII 因子が発現し、血中の凝固活性が上昇する可能性があるが、現在までに遺伝子組換え AAV を用いた血友病 A 及び B を対象とした複数の臨床試験結果及び血液凝固第 VIII 因子製剤の使用実績において安全性プロファイルは全般的に良好であったことから、有害性を示す可能性は低いと考えられる。

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、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、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の排出の挙動は明らかになっておらず、患者の排出物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、本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 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ます。

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
おの であら 小野寺 まさふみ 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
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。

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

本遺伝子組換え生物等の排出等を検討する最大約 20 例の血友病 A 患者を対象とした SB-525-1603 試験 (9×10^{11} vg/kg $\sim 3 \times 10^{13}$ vg/kg、静脈内単回投与) が実施中であり、現時点において本遺伝子組換え生物等の排出等の検討結果は得られていない。申請者は、本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動は不明であることから、今後実施予定の日本人血友病 A 患者が参加する ██████████ 試験において、SB-525-1603 試験における本遺伝子組換え生物等の排出等の試験計画と同様に、本遺伝子組換え生物等の唾液、尿及び精液からの排出、並びに血液への残存を検討することを考えており、第一種使用規程の「投与後の患者からの排出等の管理」において、本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らか

となるまで、血液、唾液、尿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旨規定している。

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による生物多様性への影響は低いと考えている。

- 本遺伝子組換え生物等の核酸が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こと。
- 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。

また、「投与後の患者からの排出の管理」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で、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や排泄物等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 が増殖にヘルパーウイルスとの共感染を必要とすること及び本遺伝子組換え生物等は増殖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、本遺伝子組換え生物等が生物多様性に与える影響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、排出等の挙動が明らかとなるまで、血液、唾液、尿及び精液検体について、本遺伝子組換え生物等の確認を経時的に確認を行うこと、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や排泄物等の管理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。

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、治療施設内の適切に管理された冷凍庫において行う。

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、容器に密封された状態で保管する。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

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、患者に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必要となる期間、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) 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、血液、唾液、尿、精液に対し、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

- (10) 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。
- (11) 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期間までに、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。

- (12) 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

- (13) 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。
- (14) 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、十分に洗浄する。

以上