

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> 遺伝子領域を欠失し、ヒト芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (hAADC) を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス2型 (AAV-hAADC-2)
申請者名	株式会社遺伝子治療研究所
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3月3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3月3日 事前審査受付</p> <p>② 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>③ 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>④ 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>⑤ 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>⑥ 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>⑦ 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>⑧ 令和 ■年 ■月 ■日 ■■■■■■</p> <p>⑨ 令和3年6月18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3年6月24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*遺伝子領域を欠失し、ヒト芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (hAADC) を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス2型 (AAV-hAADC-2) (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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の内容は、以下のとおりである。

製剤の保管及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の製剤は、遺伝子組換え生物である旨を表示した容器に密封された状態で治療施設に運搬される。治療施設において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で保管する。
- (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。

投与液の調製及び保管

- (3) 製剤は希釈せずに投与する。治験施設の他の区画から明確に区別された作業室に、指定された温度を保ち密封状態で保管する。

患者への投与

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画から明確に区別された治療室内で患者の両側線條体 (被殻) に、定位脳手術の手法により注入することで行う。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) 投与後は、患者の投与部位を消毒し、真皮に至る創傷用の皮膚欠損用創傷皮覆材を貼付して密閉する等、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少となるよう対策を講じる。
- (6) 患者からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少となる対策を講じるとともに、排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝搬を防止するため、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。
- (7) 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、尿、唾液等に含まれる本遺伝子組換え生物等の検査を経時的に実施する。

- (8) 本遺伝子組換え生物等の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、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、患者に適切な指導を行う。

検体の取り扱い

- (9) 試験のために患者から採取した検体は、治療施設その他外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) 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構造の容器に入れ、施設等から検査機関に運搬する。検体は検査機関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までの期間は、施設等から検査機関への検体の運搬は、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。
- (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) 未投与の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物は、治験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廃棄する。
- (14) 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機材の廃棄は、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たっては、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。）-2型である。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、XXXXXXXXXXプロモーター、ヒトXXXXXXXXXX

に由来する領域、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素（Human aromatic L-amino acid decarboxylase、以下「hAADC」という。）遺伝子及びヒト成長ホルモンの発現遺伝子領域に由来する転写終結ポリアデニル化シグナル配列を含む領域を含む。

本遺伝子組換え生物等は、p[]、p[]及びpHelperの3つのプラスミドをHEK293T細胞に導入することで作製される。本遺伝子組換え生物等は国内で製造される。

なお、3種類のプラスミドの概要は以下のとおりである。

- p[]
hAADC遺伝子及びAAV-2型に由来する逆方向末端反復配列（ITR）を搭載するプラスミド
- p[]
AAV-2型に由来するcap遺伝子及びrep遺伝子を搭載するプラスミド
- pHelper
アデノウイルス2型に由来するE2A及びE4領域を搭載するプラスミド

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。）の発現が規格として管理されている。

（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、AADC欠損症患者及び進行期パーキンソン病患者を対象に開発が計画されている。自治医科大学で実施されたAADC欠損症患者4例及びパーキンソン病患者8例を対象とした臨床研究において、遺伝子組換え生物等の製造に用いるプラスミドは異なる（p[]の代替としてp[]が使用された）ものの、ウイルス粒子内のゲノム配列及びウイルスを構成するキャプシドは同一である遺伝子組換え生物等（以下「本遺伝子組換え生物等（p[]製法）」という。）の投与実績がある。当該臨床研究において、PCR法（検出感度：[]ベクターゲノム（以下「vg」という。）/μL）を用いて、投与翌日、2日後及び8日後における血中の分布及び尿中への排出評価を行った結果、全ての検体において本遺伝子組換え生物等（p[]製法）の分布及び排出は認められなかった。

今後実施予定の治験において、本遺伝子組換え生物等の排出等に関する結果が得られる予定であり、当該結果に基づいて、本遺伝子組換え生物等の第三者への伝播の低減策が講じられる。

（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。

- 野生型 AAV が有害物質の産生により他の微生物を減少させる性質を有するという報告はない。本遺伝子組換え生物等は、*rep* 及び *cap* 遺伝子領域の欠失の他は AAV と本質的に同一であり、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 については、染色体への組込みとヒトの肝細胞癌組織に AAV ゲノム配列が見出されたという報告があるが (Nature Genetics 2015; 47 (10) : 1187-1193) 、病原性は確認されていない (Molecular Therapy 2016; 24 (6) : 1100-1105) 。さらに、本遺伝子組換え生物等は、*rep* 及び *cap* 遺伝子領域の欠失により、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 hAADC が産生されるが、これまで hAADC については有害性を示すとの報告はないことから、hAADC による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核酸が水平伝達する可能性は否定できないが、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の核酸が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* 及び *cap* 遺伝子領域の欠失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* 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ます。

(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 の感染による病原性

及びhAADC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。

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hAADCが発現するが、hAADCは、細胞内でL-ドーパをドパミンに、5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニンに脱炭酸化する酵素であり、毒性は知られていない。また、異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、hAADCの有害性は知られていない。

また、現在までに、本遺伝子組換え生物等に類似のhAADCを発現する遺伝子組換えAAVを用いたAADC欠損症及び進行期パーキンソン病を対象とした臨床研究において重篤な有害事象は認められていないことから、hAADCが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、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、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、その可能性は極めて低い。野生型AAVは低い確率で感染細胞ゲノムに挿入されることが知られているが、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いるために増殖能力がなく、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
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。

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

これまでに本申請と同一の製法により製造された本遺伝子組換え生物等がヒト投与されたことはない。

現時点で本遺伝子組換え生物等をヒトの両側線条体被殻内に投与した場合の排出等の挙動は不明であり、今後本邦で実施予定のAADC欠損症患者が参加する治験及び進行期パーキンソン病患者が参加する治験において、本遺伝子組換え生物等の排出が検討される予定である。本第一種使用規程には、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、尿、唾液等に含まれる本遺伝子組換え生物等の検査を経時的に実施することが規定されている。

なお、本遺伝子組換え生物等を幼若ラットの線条体に投与した生体内分布試験において、投与部位である線条体の分布量は投与26週まで高値が持続するものの、その他の部位では投与後13週以降は大きく減少し、また、血液、唾液、尿及び糞便中の分布・排出量は、投与後1日から7日にかけて減少傾向であったことが確認されている。また、自治医科大学で実施されたAADC欠損症患者4例及びパーキンソン病患者8例を対象とした臨床研究において、本遺伝子組換え生物等(p██████████製法)の投与実績がある。当該臨床研究においてはPCR法(検出感度: █████ vg/μL)を用いて投与翌日、2日後及び8日後における血中の分布及び尿中への排出評価を行った結果、すべての検体において本遺伝子組換え生物等(p██████████製法)の分布及び排出は認められなかった。

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。

- 宿主である AAV の性質に加え、*rep* 遺伝子領域を欠失しているため、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、同一細胞に野生型の AAV 及びヘルパーウイルスと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、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処理方法は第一種使用規程には規定されていない。

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、血液、尿及び唾液検体等について、本遺伝子組換え生物等の確認を経時的に行い、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、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す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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の内容を以下に示した。

製剤の保管及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の製剤は、遺伝子組換え生物である旨を表示した容器に密封された状態で治療施設に運搬される。治療施設において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

理された冷凍庫で保管する。

- (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。

投与液の調製及び保管

- (3) 製剤は希釈せずに投与する。治験施設の他の区画から明確に区別された作業室に、指定された温度を保ち密封状態で保管する。

患者への投与

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画から明確に区別された治療室内で患者の両側線条体（被殻）に、定位脳手術の手法により注入することで行う。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) 投与後は、患者の投与部位を消毒し、真皮に至る創傷用の皮膚欠損用創傷皮覆材を貼付して密閉する等、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少となるよう対策を講じる。
- (6) 患者からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少となる対策を講じるとともに、排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝搬を防止するため、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。
- (7) 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、尿、唾液等に含まれる本遺伝子組換え生物等の検査を経時的に実施する。
- (8) 本遺伝子組換え生物等の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、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、患者に適切な指導を行う。

検体の取り扱い

- (9) 試験のために患者から採取した検体は、治療施設その他外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) 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構造の容器に入れ、施設等から検査機関に運搬する。検体は検査機関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までの期間は、施設等から検査機関への検体の運搬は、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。
- (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) 未投与の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物は、治験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廃棄する。
- (14) 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機材の廃棄は、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