

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	cap及びrep遺伝子を欠損し、アデノ随伴ウイルス9型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス2型に由来する改変型ITRを有し、ヒトSMNを発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (scAAV9.CB.SMN)																											
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社																											
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9日																											
概要	<p>本申請は、カルタヘナ法第4条に基づき承認されている第一種使用規程（承認番号18-36V-0003）に、本遺伝子組換え生物等の患者への投与経路を追加するために申請されたものである。</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	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">①</td> <td style="width: 25%;">令和3年11月9日</td> <td>事前審査受付</td> </tr> <tr> <td>②</td> <td>令和3年11月12日</td> <td>照会</td> </tr> <tr> <td>③</td> <td>令和3年11月19日</td> <td>回答</td> </tr> <tr> <td>④</td> <td>令和3年11月25日</td> <td>専門協議</td> </tr> <tr> <td>⑤</td> <td>令和3年12月17日</td> <td>照会</td> </tr> <tr> <td>⑥</td> <td>令和4年1月24日</td> <td>回答</td> </tr> <tr> <td>⑦</td> <td>令和4年3月9日</td> <td>差換え指示</td> </tr> <tr> <td>⑧</td> <td>令和4年3月15日</td> <td>差換え</td> </tr> <tr> <td>⑨</td> <td>令和4年3月16日</td> <td>事前審査終了</td> </tr> </table>	①	令和3年11月9日	事前審査受付	②	令和3年11月12日	照会	③	令和3年11月19日	回答	④	令和3年11月25日	専門協議	⑤	令和3年12月17日	照会	⑥	令和4年1月24日	回答	⑦	令和4年3月9日	差換え指示	⑧	令和4年3月15日	差換え	⑨	令和4年3月16日	事前審査終了
①	令和3年11月9日	事前審査受付																										
②	令和3年11月12日	照会																										
③	令和3年11月19日	回答																										
④	令和3年11月25日	専門協議																										
⑤	令和3年12月17日	照会																										
⑥	令和4年1月24日	回答																										
⑦	令和4年3月9日	差換え指示																										
⑧	令和4年3月15日	差換え																										
⑨	令和4年3月16日	事前審査終了																										
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3月16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

本申請は、カルタヘナ法第4条に基づき承認されている第一種使用規程（承認番号18-36V-0003）に、本遺伝子組換え生物等の患者への投与経路を追加するために申請されたものである。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

*cap*及び*rep*遺伝子を欠損し、アデノ随伴ウイルス9型のキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス2型に由来する改変型ITRを有し、ヒトSMNを発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（scAAV9.CB.SMN）（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蔵庫又は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、患者の静脈内又は髄腔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等し、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、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者等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投与後、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、患者等に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 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。
- (10) 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。
- (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、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「医療廃棄物管理規定」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廃棄する。
- (14) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに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。
- (15) 自宅で患者に用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。
- (16) 原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を感染性廃棄物処理業者において廃棄する場合は、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。

- (17) 感染性廃棄物業者において廃棄する場合、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。
- (18) 治療施設外で保管された原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で不活化処理を行い、廃棄する。

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はパルボウイルス科デペンドウイルス属に分類されている。本遺伝子組換え生物等は、AAV2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、AAV9型（以下「AAV9」という。）に由来するキャプシドタンパク質を有する。

(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、改変型Left ITR、サイトメガロウイルス（以下「CMV」という。）エンハンサー領域、ニワトリ β -アクチン遺伝子（以下「CB」という。）プロモーター領域、Simian virus 40イントロン領域、ヒトSurvival Motor Neuron（以下「SMN」という。）2遺伝子由来のSMNタンパク質コード領域、ウシ成長ホルモン遺伝子に由来するポリアデニル化シグナル配列及びRight ITRから構成される供与核酸を含む。

本遺伝子組換え生物等は、pscAAV.CB.SMNプラスミド、pAAV2-9プラスミド及びpHELPアデノウイルスヘルパープラスミドの3つのプラスミドをHEK293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米国で製造される。

なお、3種類のプラスミドの概要は以下のとおりである。

- pscAAV.CB.SMNプラスミド
CMVエンハンサー/CBプロモーターにより転写制御されるSMNの遺伝子発現カセット及びAAV2に由来する改変型ITRを搭載するプラスミド
- pAAV2-9プラスミド
AAV9に由来する*cap*遺伝子及びAAV2に由来する*rep*遺伝子を搭載するプラスミド

- pHELPアデノウイルスヘルパープラスミド
アデノウイルス5型のE2A、E4、VA領域等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、原薬の規格により管理されている。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

脊髄性筋萎縮症 (以下「SMA」という。) I型患者に本遺伝子組換え生物等 (最大 1.1×10^{14} ベクターゲノム (以下「vg」という。) / kg^1) を静脈内投与した海外第I相臨床試験 (以下「CL-101試験」という。) において、本遺伝子組換え生物等の排出等が評価された。唾液中及び尿中では本遺伝子組換え生物等 (1.1×10^{14} vg/kg^1) 投与後14日までに5例全例で定量限界未満となった。糞便中では60日目までに全例で定量限界未満となった。

SMA II型又はSMA III型患者に本遺伝子組換え生物等 (最大 2.4×10^{14} vg) を単回髄腔内投与した海外第I相試験 (以下「CL-102試験」という。) において、本遺伝子組換え生物等の排出等に関する中間解析結果が得られている。唾液中及び尿中では投与後14日までに、糞便中では投与後30日までに、いずれも本遺伝子組換え生物等は定量限界未満となった。また、今後、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX患者に本遺伝子組換え生物等をXXXXXXXXXX投与するXXXXXXXXXX臨床試験 (XXXXXXXXXX) において、唾液、鼻腔スワブ、尿及び糞便検体を用いて排出が評価される予定である。

(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の感染宿主域は野生型 AAV9 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 AAV9 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、さらに本遺伝子組換え生物等は *rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子の欠損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産生される SMN タンパク質の有害性は知られていないため、本遺伝子組換え生物等による有害物質の産生に起因した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。

¹ qPCR法による測定値をddPCR法で相当する値に換算したもの。

- 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) 投与経路の追加による生物多様性影響評価について

投与経路を静脈内投与とする第一種使用規程（18-36V-0003）に係る生物多様性影響評価と髄腔内投与の追加を目的とした本申請における生物多様性影響評価は本質的に同じである。CL-101試験及びCL-102試験の排出評価結果から、髄腔内投与における本遺伝子組換え生物等の排出量は静脈内投与における排出量と比較して同等以下と考えられるため、髄腔内投与を追加するにあたって生物多様性に与える影響は本質的に同じとする評価に問題はないと考える。

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。

1) 髄腔内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は、既に海外で髄腔内投与による臨床試験が実施されており、排出評価が行われている（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）。

申請者は、静脈内投与時における生物多様性影響評価と同様に、以下に示す理由から、髄腔内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 AAV9型のゲノムが一般的に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に規定されていない。

機構は、髄腔内投与における患者からの排出量は静脈内投与時の排出量より少ないと考えられることから、静脈内投与時と同様に、髄腔内投与時に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。

第三者への伝播については、CL-102試験において、本遺伝子組換え生物等の髄腔内投与後、患者から一定程度のウイルス排出が継続して認められるものの、今後の髄腔内投与臨床試験において、唾液、鼻腔スワブ、尿及び糞便検体に対し本遺伝子組換え生物等の確認が経時的に行われること、及び前述の「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。

また、患者検体は、一般的に感染性がある病原体が含まれている可能性を踏まえて慎重に取り扱われる一方で、本遺伝子組換え生物等が病原性を有する可能性は極めて低く、検体中の本遺伝子組換え生物等の量も高濃度ではないと考えられることから、患者検体の情報提供に関する規定は不要と判断した。

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蔵庫又は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、患者の静脈内又は髄腔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等し、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、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者等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投与後、

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、患者等に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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

- (12) 本遺伝子組換え生物等の原液は、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廃棄する。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに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。
- (14) 自宅で患者に用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。
- (15) 原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を感染性廃棄物処理業者において廃棄する場合は、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。
- (16) 感染性廃棄物業者において廃棄する場合、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。
- (17) 治療施設外で保管された原液及び未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で不活化処理を行い、廃棄する。

以上