

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> 遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス5型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、Bドメインを欠失したヒト第VIII因子を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(AAV5-hFVIII-SQ)
申 請 者 名	BioMarin Pharmaceutical Japan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 24 日
概 要	申請の概要は、別添のとおりである。 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。
経 過	① 令和 3 年 11 月 24 日 事前審査受付 ② 令和 4 年 2 月 8 日 専門協議 ③ 令和 4 年 2 月 21 日 照会 ④ 令和 4 年 4 月 1 日 回答 ⑤ 令和 4 年 4 月 19 日 差換え指示 ⑥ 令和 4 年 4 月 20 日 差換え ⑦ 令和 4 年 4 月 22 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 4 月 22 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5型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、Bドメインを欠失したヒト第VIII因子を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV5-hFVIII-SQ）（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凍庫において保管する。

投与液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等は原液を希釈せずに投与する。原液の投与準備は、治療施設内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) 投与準備済の原液は、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、漏出させない処置を執って行う。

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、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、患者の創部を消毒し、創部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、当該患者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）に基づく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。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の原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っては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (14) 患者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液は、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) 血液検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、血液検体等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、密封された状態で高圧蒸気滅菌処理等により不活化処理を行い、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PENDパルボウイルス属に分類される。本遺伝子組換え生物等は、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。）及びAAV-5型（以下「AAV5」という。）の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、ハイブリッド肝臓特異的プロモーター、コザックコンセンサス配列、Bドメイン欠損ヒト血液凝固第VIII因子（以下「hFVIII-SQ」という。）タンパク質をコードする領域及び合成ポリアデニル化シグナル配列（以下「SpA」という。）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、供与核酸並びに *rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子を搭載した2種類の遺伝子組換えバキュロウイルス hFVIII rBV 及び *rep/cap* rBV をそれぞれ 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海外において製造される。

なお、2種類の遺伝子組換えバキュロウイルスの概要は以下のとおりである。

- *rep/cap* rBV

AAV2由来の*rep*遺伝子及びAAV5由来の*cap*遺伝子を搭載する遺伝子組換えバキュロウイルス

- hFVIII rBV

ハイブリッド肝臓特異的プロモーター、コザックコンセンサス配列、hFVIII-SQ タンパク質をコードする領域及び SpA から構成される遺伝子カセットを搭載する遺伝子組換えバキュロウイルス。

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。）の発現が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

血友病A患者に本遺伝子組換え生物等（最大 6.0×10^{13} ベクターゲノム（以下「vg」という。）/kg）を単回静脈内投与した海外第I/II相臨床試験（以下「270-201試験」という。）及び第III相臨床試験（以下「270-301試験」という。）において、本遺伝子組換え生物等の精液、唾液、尿及び糞便中への排出並びに血中での分布が評価されている。

270-201試験では、すべての検体において投与後9日までにピークが認められ、

唾液では6.97（中央値、以下同じ。）週、精液では5.96週、糞便では28.4週、尿では2.98週までに定量下限未満となった。

270-301試験では、すべての検体において投与後9日までにピークが認められ、唾液では6.43週、精液では6.14週、糞便では40.1週、尿では2.29週までに定量下限未満となった。

（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 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 には病原性が認められておらず、本遺伝子組換え生物等は *rep* 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、並びに本遺伝子組換え生物等が野生型 AAV 及びヘルパーウイルスと共感染して増殖する可能性は極めて低いことから、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で産生される hFVIII-SQ 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。
- 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ない限り環境中で増殖することはないことから、本遺伝子組換え生物等のゲノム DNA が水平伝達される可能性は極めて低い。

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、本遺伝子組換え生物等は*rep*及び*cap*遺伝子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しないこと、並びに本遺伝子組換え生物等が野生型AAV及びヘルパーウイルスと共感染して増殖する可能性は極めて低いことから、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*及び*cap*遺伝子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の通常の感染による病原性及び本品の感染により発現するhFVIII-SQの病原性は知られていない。大量の遺伝子組換えAAVを体内に直接投与した時に自然免疫の活性化によると推定される炎症反応等の有害事象が起きた例が報告されているが、本遺伝子組換え生物等を投与した患者から排出される本遺伝子組換え生物等の量は投与量に比べ十分に低いと考えられること、並びに本遺伝子組換え生物等は*rep*及び*cap*遺伝子を欠失しており増殖能力がないことから、第三者に水平伝達することによって免疫による炎症反応等の有害性が発生す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hFVIII-SQが発現するが、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を用いた血友病Aを対象とした臨床試験において一過性の高FVIII活性が認められているものの、それによる有害事象及び後遺症の報告は認められていないことから、hFVIII-SQ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はヘルパーウイルスが存在しない状態ではRepの働きで感染細胞のゲノムに組み込まれることが知られているが、本遺伝子組換え生物等は*rep*遺伝子を欠失しているため、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。なお、本遺伝子組換え生物等を投与した雄マウスの子孫において生殖細胞に導入遺伝子DNAは検出されず、生殖細胞を介した伝播は認められなかった。

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ている。

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

(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は、既に海外で単回静脈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、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 本遺伝子組換え生物等の核酸が感染細胞のゲノム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、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、第三者への伝播については、270-201試験及び270-301試験において、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たものの、投与後の患者からの排出等の管理を行うことにより、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。

専門委員は機構の意見を支持した。

なお、遺伝子組換え生物等の種類の名称について、ヒト血液凝固第VIII因子のBドメインが欠失していることを明示すべきとの指摘があったため、機構は申請者に修正を求め、申請者より「*rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス5型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、Bドメインを欠失したヒト第VIII因子を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV5-hFVIII-SQ）」に修正する旨回答された。機構は申請者の修正は受入れ可能と判断した。

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。また、機構における事前審査及び専門協議により、申請時の第一種使用規程承認申請書における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の修正は不要と判断した。

以上