

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6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、抗CD70キメラ抗原受容体を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV-145b) |
| 申請者名 | シミック株式会社 |
| 第一種使用等の内容 | ヒトの治療を目的とした、本遺伝子組換え生物等の残存が否定できない細胞の投与、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4年3月28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4年3月29日 事前審査受付</p> <p>② 令和4年5月10日 専門協議</p> <p>③ 令和4年6月27日 照会</p> <p>④ 令和4年7月20日 回答</p> <p>⑤ 令和4年8月25日 差換え指示</p> <p>⑥ 令和4年9月8日 差換え</p> <p>⑦ 令和4年9月14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4年9月14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、抗CD70キメラ抗原受容体を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV-145b) (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、ヒトの治療を目的とした、本遺伝子組換え生物等を感染させた細胞の投与、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を感染させた細胞 (以下「CTX130」という。) について、本遺伝子組換え生物等の残存が否定できない状況で使用する場合、以下の方法により第一種使用等を行う。

CTX130 の保管

- (1) CTX130 は、漏出しない容器に入れた状態で、遺伝子組換え生物等を含有する旨を表示し、治療施設内の適切に管理された液体窒素の気相中において保管する。

運搬

- (2) CTX130 の治療施設内での運搬は、漏出しない容器に入れた状態で行う。

患者への投与

- (3) 患者への CTX130 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。

感染性廃棄物等の処理

- (4) CTX130 並びに CTX130 に直接接触した注射針、バッグ、カテーテル等の器具類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) に基づき治療施設で定められている医療廃棄物の管理に係る規程に従って廃棄する。
- (5) 治療施設外で保管された未使用の CTX130 を廃棄する場合は、密封された状態で焼却により不活化処理を行い、廃棄する。

用量制限毒性は認められていない。

(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関する考察がなされ、本申請における第一種使用規程に従ってCTX130を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。

II. 審査の概略

本申請は、CTX130の患者への投与時にCTX130中に感染性を有する本遺伝子組換え生物等が残存していることを前提として、CTX130を用いた治験の実施にあたり第一種使用規程の承認を得ることを目的としたものである。

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の感染宿主域は野生型AAVと同様であると考えられ、影響を受ける可能性のある他の微生物は特定されない。

以上を踏まえ、機構は、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、これらの動物での病原性は知られていない。本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、本遺伝子組換え生物等からの発現産物である抗CD70 CARについて病原性を示す可能性は示されておらず、この分子が発現することで病原性が現れる可能性は低いと考えられる。また、CTX130中の本遺伝子組換え生物等の残留は少なく、本遺伝子組換え生物等が病原性を示す可能性は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、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により、感染細胞内で抗CD70 CARが新たに産生されるが、有害な作用はなく、他に新たな有害物質が産生されることはない。

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、遺伝子改変によっても感染宿主域、感染経路、伝播様式等は野生型AAV6型と本質的に変わることはなく、感染する対象は野生型AAVと同様にヒトを含む哺乳動物である。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、環境中で増殖する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遺伝子領域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。

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 |
| おのでもら 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。

- CTX130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

本申請書において、CTX130の投与を受けた患者について、個室管理は規定されていない。また、CTX130の使用開始後における患者からの本遺伝子組換え生物等の排出や感染性に関する情報の収集は不要とされている（生物多様性影響評価書p.9、Ⅲ.3.及び別紙6）。

機構は、CTX130中の本遺伝子組換え生物等の残存量は定量限界未満であり、理論的にもCTX130の製造工程における希釈により本遺伝子組換え生物等の残存量は極めて少ないと推定されること、及び本遺伝子組換え生物等の品質規格としてrcAAVが管理されることより、CTX130の投与を受けた患者から本遺伝子組換え生物等及びrcAAVが排出される可能性は極めて低いと考える。したがって、CTX130の使用開始後における患者からの本遺伝子組換え生物等の排出や感染性に関する情報の収集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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法を以下に示した。

本遺伝子組換え生物等を用いて作製した細胞（以下「CTX130」という。）について、本遺伝子組換え生物等の残存が否定できない状況で使用する場合、以下の方法により第一種使用等を行う。

CTX130 の保管

- (1) CTX130 は、漏出しない容器に入れた状態で、遺伝子組換え生物等を含有する旨を表示し、治療施設内の適切に管理された液体窒素の気相中において保管する。

運搬

- (2) CTX130 の治療施設内での運搬は、漏出しない容器に入れた状態で行う。

患者への投与

- (3) 患者への CTX130 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。

感染性廃棄物等の処理

- (4) CTX130 並びに CTX130 に直接接触した注射針、バッグ、カテーテル等の器具類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）に基づき治療施設で定められている医療廃棄物の管理に係る規程に従って廃棄する。
- (5) 治療施設外で保管された未使用の CTX130 を廃棄する場合は、密封された状態で焼却により不活化処理を行い、廃棄する。

以上