

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、アデノ随伴ウイルス9型に由来する改変型キャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス3型に由来するITRを有し、HMGB1遺伝子発現カセットを搭載する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(AAV.GTX-HMGB1)
申請者名	国立大学法人北海道大学 北海道大学病院
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 4 年 11 月 21 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 4 年 11 月 21 日 事前審査受付 ② 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■ ③ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■ ④ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■ ⑤ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■ ⑥ 令和 5 年 1 月 25 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 5 年 1 月 25 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、アデノ随伴ウイルス9型に由来する改変型キャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス3型に由来するITRを有し、HMGB1遺伝子発現カセットを搭載する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(AAV.GTX-HMGB1)（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。

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) 投与準備済みの原液は、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、患者の髄腔内に注入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。
- (9) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。

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。
- (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。
- (15) 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。
- (16) 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。
- (17) 患者から採取した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、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、密封された状態で次亜塩素酸ナトリウム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ブド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、AAV3型（以下「AAV3」という。）の逆方向末端反復配列（以下「ITR」という。）及びAAV9型（以下「AAV9」という。）の改変型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、本遺伝子組換え生物等は、[REDACTED] プロモーター領域、ヒト *HMGB1* 遺伝子コード領域、[REDACTED] [REDACTED] 配列及び [REDACTED] ポリアデニル化シグナル（以下「[REDACTED] pA」という。）領域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、p[REDACTED]、p[REDACTED] 及び pHelper ([REDACTED]) の3種類のプラスミドを [REDACTED] 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[REDACTED]
[REDACTED] プロモーター領域、ヒト *HMGB1* 遺伝子コード領域、[REDACTED] [REDACTED] 配列、[REDACTED] pA領域、AAV3に由来するITR等を搭載するプラスミド
- p[REDACTED]
AAV3に由来する *rep* 遺伝子及びAAV9に由来する改変型 *cap* 遺伝子を搭載するプラスミド
- pHelper [REDACTED]
アデノウイルス5型に由来するE2A、E4及びVA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 [REDACTED] [REDACTED]

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

本申請時点において本遺伝子組換え生物等の臨床投与実績はない。今後、脊髄小脳失調症1型（以下「SCA1」という。）患者を対象とした本遺伝子組換え生物等を用いた治験が計画されており、排出等に関する結果が得られる予定である。

(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。

- ① 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。
- ② 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、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。
- ③ 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で産生される HMBG1 タンパク質は、細胞外において炎症の起因となるものの、非臨床試験では炎症増加の所見は認められなかったこと等から、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可能性は極めて低いと考えられる。
- ④ 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) 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*遺伝子を欠損しているため、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える。

(2) 病原性

本遺伝子組換え生物等が感染する対象はヒト、サル等の哺乳動物であり、*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る。AAVの通常の感染による病原性及びHMGB1タンパク質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*遺伝子を欠失していることから、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産生されるHMGB1タンパク質は、通常核内に存在し、DNA構造を調節する一方で、ネクロシス等により細胞外に放出された場合には炎症・免疫系の活性化因子として機能することが知られている。しかしながら、たとえ患者から排出された本遺伝子組換え生物等が水平伝達したとしても極めて微量であると考えられることから、本遺伝子組換え生物等が第三者に有害性を示し、生物多様性に影響を及ぼ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。

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。

(5) 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がヒトに投与された実績はなく、現時点で本遺伝子組換え生物等を、今後本邦で実施予定のSCA1患者を対象とした治験での投与経路である、ヒトの髄腔内に投与した場合の排出等の挙動は不明である。治験では、本遺伝子組換え生物等の血中、尿、糞便及び唾液中の排出等が評価される予定である。

なお、本遺伝子組換え生物等[]を[]ラットに単回髄腔内投与した非臨床試験において、大脳、小脳、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、心臓、肝臓、腎臓及び卵巣へは投与後26週まで分布していたが、脾臓、肺及び精巣へは低用量群及び高用量群ともに投与後26週時点では検出されなかった。また、血中では4週まで検出されたが、26週では定量下限未満となった。尿中では4週まで検出されたが、26週では検出限界未満となった。糞便中及び唾液中への排出は、1週時点で検出されたが、4週時点で検出限界未満となった。

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。

- 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避妊等の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、今後実施予定の治験において、本遺伝子組換え生物等の血中への分布の経時的な確認に加え、尿中、糞便中及び唾液中への排出評価も実施されること、及び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。

2. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見から、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。また、非増殖性遺伝子組換えAAVの既知の情報を総合的に勘案すると生物多様性へ及ぼす影響は小さいと考えられること、及び本遺伝子組換え生物等の特性において専門的な議論が必要な特別な論点は存在しないと考えることから、本審査において専門協議の開催は不要と判断した。

III. 申請後に修正した第一種使用規程

機構における事前審査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) 投与準備済みの原液は、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、患者の髄腔内に注入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。
- (9) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。

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。
- (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。
- (15) 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。
- (16) 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。

- (17) 患者から採取した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、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等により不活化処理を行い、廃棄する。

以上