

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、改変型ロドプシンを発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (AAV6-GHCR, 開発コード: RV-001)
申請者名	株式会社レストアビジョン
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隨する行為
申請年月日	令和6年7月26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ないと判断した。
経過	<p>① 令和6年7月26日 事前審査受付 ② 令和6年9月5日 専門協議 ③ 令和6年9月11日 照会 ④ 令和6年10月16日 回答 ⑤ 令和6年10月31日 差換え指示 ⑥ 令和6年11月8日 差換え ⑦ 令和6年11月12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6年11月12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、改変型ロドプシンを発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV6-GHCR、開発コード：RV-001）（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、（治療施設における）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隨する行為である。

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の原液の希釈液の調製は、治療施設の他とは明確に区別された室内で行い、当該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、治療施設の他とは明確に区別された室内で、患者の硝子体内に（直接）注入することにより行う。投与時は、当該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、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規程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の原液の希釀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っては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (15) 患者が自宅等で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) 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) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液、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、本遺伝子組換え生物等の原液の希釀液及び本遺伝子組換え生物等が含まれる可能性のある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。パルボウイルス科パルボウイルス亜科デペンドパルボウイルス属に分類されている。

(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、CMVプロモーター領域、*Gloeobacter* and human chimeric rhodopsin（以下「GHCR」という。）をコードする領域及びポリアデニル化シグナル等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、pGOI-Km、pRC6及びpHelperの3種類のプラスミドを、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海外で製造される。なお、3種類のプラスミドの概要は以下のとおりである。

- pGOI-Km
CMVプロモーター領域、GHCRをコードする領域、AAV2型に由来する逆方向末端反復配列（ITR）等を搭載するプラスミド
- pRC6
AAV2型に由来するrep遺伝子及びAAV6型に由来するcap遺伝子を搭載するプラスミド
- pHelper
アデノウイルスに由来するE2A、E4及びVA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。）は、原薬の規格試験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

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、遺伝性網膜色素変性患者を対象とした本遺伝子組換え生物等を用いた治験（以下「本治験」という。）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有害物質の產生性及び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 と同一である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、有害物質の產生性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、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に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產生される GHCR は抗原となる可能性及び光照射により生理活性を生じる可能性を除き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產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。
- 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、有害物質の產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に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。また、AAVの感染による病原性及びGHCR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。

これらの点より、本遺伝子組換え生物等の病原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、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る。

③ 有害物質の產生性

本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で、GHCRが產生される。GHCRはヒトロドプシンと*Gloeobacter*ロドプシンのキメラタンパク質であるため、哺乳動物において抗原となる可能性がある。また、ロドプシンは光照射により生理活性を生じるが毒性を持つことは知られていない。したがって、GHCRが抗原となる可能性及び光照射により生理活性を生じる可能性を除き、本遺伝子組換え生物等による有害物質の產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。

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、有害物質の產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と同様にヒト、サル等の哺乳動物である。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に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。

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、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
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) 排出試験計画及び排出管理の適切性について

これまでに本遺伝子組換え生物等がヒトに投与されたことはなく、現時点で本遺伝子組換え生物等をヒトの硝子体内に投与した場合の排出等の挙動は不明であることから、今後本治験において、本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が評価される予定である。

申請者は、本遺伝子組換え生物等をラットに硝子体内投与した生体内分布試験（以下「生体内分布試験」という。）の結果において、投与後 [REDACTED]において本遺伝子組換え生物等が検出されているものの、ヒトの硝子体内に投与した場合の排出期間は最大で投与後 [REDACTED] と想定しており、本治験の排出試験では、投与後 [REDACTED] に [REDACTED] を測定する計画としている。また、本遺伝子組換え生物等の投与後の患者からの排出管理期間について、[REDACTED] 中は排出管理をする一方で、退院後は原則として自宅での患部のガーゼ等による被覆等の排出管理をしない計画としている。

機構は、生体内分布試験において、投与後 [REDACTED] において、本遺伝子組換え生物等が検出されていることから、本治験の排出試験における [REDACTED] は、申請者が提示した [REDACTED] 以降についても、本遺伝子組換え生物等の減少傾向が明らかになるまで経時的に評価するべきと判断した。したがって、[REDACTED] への排出試験の結果を踏まえ、1例目は減少傾向が確認できるまで、2例目以降は少なくとも1例目で減少傾向が認められた期間に達するまで、退院後であったとしても投与部位をドレッシング材等で被覆することが適切と判断した。また、

当該期間は患者が自宅で用いたドレッシング材、患者の涙液、鼻汁等を廃棄する場合には、手袋を着用して取り扱い、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄することを指導する必要があると判断した。

専門委員は、機構の判断を支持した。なお、退院後のドレッシング材等の被覆の継続については、患者のQOLを大きく損なう可能性があることに留意し、現実的な拡散リスクを踏まえて判断する必要があるとの意見も寄せられた。

以上を踏まえ、機構は、投与後7日後以降についても、本遺伝子組換え生物等の減少傾向が明らかになるまで経時的に評価することを申請者に求めた。また、退院後の排出管理として、1例目は減少傾向が確認できるまで、2例目以降は少なくとも1例目で減少傾向が認められた期間に達するまで、投与部位をドレッシング材等で被覆することについて、患者のQOLを踏まえて検討することを申請者に求めた。

申請者は、7日後以降も経時的に評価することを回答した。また、対象患者の視機能により、ドレッシング材等を適切な箇所に貼付すること等の負担が大きく被覆継続が難しい場合には、代替として本遺伝子組換え生物等の減少傾向が明らかになるまで投与部位への接触を軽減する装備を着用することにより拡散防止を図ると回答したため、機構は了承した。

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、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。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の修正は不要と判断した。

以上