

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名	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	エイツーヘルスケア株式会社
第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした使用、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	平成 30 年 7 月 23 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 平成 30 年 7 月 24 日 審査受付</p> <p>② 平成 30 年 9 月 25 日 専門協議</p> <p>③ 平成 30 年 9 月 28 日 照会</p> <p>④ 平成 30 年 10 月 16 日 回答</p> <p>⑤ 平成 30 年 10 月 31 日 差換え指示</p> <p>⑥ 平成 30 年 11 月 1 日 差換え</p> <p>⑦ 平成 30 年 11 月 5 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。

平成 30年 11月 5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長

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

*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を発現する分子内で2重鎖構造を取る自己相補型 (self-complementary) 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、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随する行為である。具体的な使用等の方法は以下のとおりである。

承認申請時の第一種使用規程は、以下のとおりである。

溶液の保管

- (1) 本遺伝子組み換え生物等を含む溶液は、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において行う。

溶液の調製

- (2) 本遺伝子組換え生物等を含む溶液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。
- (3) 調製時は、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。

運搬

- (4) 本遺伝子組み換え生物等の治療施設内での運搬は、密閉した状態で行う。

患者への投与

- (5) 本遺伝子組み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に静注することにより行う。
- (6) 投与時は、治療室内での本遺伝子組み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

- (7) 投与後、患者の投与部位を消毒等し、投与部位からの本遺伝子組み換え生物等の排出が最小限となる対策を講じる。
- (8) 患者からの本遺伝子組換え生物等の排出等が最小限となる対策を講じるとともに、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防止するため、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。

- (9) 本遺伝子組み換え生物等の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、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み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、本遺伝子組み換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

検体の取扱い

- (10) 試験のために患者から採取した検体は、治療施設その他外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (11) 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、本遺伝子組み換え生物等が拡散しない構造の容器に入れ、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) 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み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。
- (13) 検体の廃棄は、施設等及び検査機関の医療廃棄物管理規定に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (14) 未使用の本遺伝子組み換え生物等を含む廃棄物の廃棄は、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（「医療廃棄物管理規程」）に従って行う。
- (15) 本遺伝子組み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。

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、遺伝子組み換え生物等の調製等に関する情報、遺伝子組み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-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-9型（以下「AAV9」という。）のキャプシドタンパク質を有する。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、AAV2由来改変型ITR及びSMN発現カセットを有する遺伝子組換えAAVゲノム領域、*cap*遺伝子及び*rep*遺伝子、並びにE2A、E4及びVA RNA領域が分割して構築された3つのプラスミド、pscAAV.CB.SMN、pAAV2-9及びpHELPを、HEK293細胞に同時に導入することで作製される。産生される本遺伝子組換え生物等は、自己相補型AAVゲノムを有する。本遺伝子組換え生物等は米国AveXis社において製造される。また、本遺伝子組換え生物等を含む製品について、HEK293細胞に感染させた後に核酸増幅法を用いて検出する試験により、増殖能を獲得したAAV (replication competent AAV、以下「rcAAV」という。) は陰性であることが確認されている。

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

サイトメガロウイルスエンハンサー／ニワトリβアクチンプロモーターにより転写制御されるヒトSMNの遺伝子発現カセットを搭載したAAV2由来改変型ITRを含むゲノム領域を有するプラスミド

● pAAV2-9

AAV2に由来する*rep*遺伝子及びAAV9に由来する*cap*遺伝子を搭載するパッケージングプラスミド

● pHELP

AAVの複製のために必要とされる、アデノウイルス5型のE2A、E4及びVA RNA遺伝子領域を搭載するヘルパープラスミド

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

本遺伝子組換え生物等は、海外で実施された臨床試験において、脊髄性筋萎縮症（以下「SMA」という。）患者への静脈内投与が実施されており、これまでにヘルパーウイルス依存的なrcAAVに起因する重篤な副作用は観察されていない。

現在までに実施された臨床試験において、5例を対象に本遺伝子組換え生物等の唾液、尿及び糞便中への排出が検討され、唾液中及び尿中の本遺伝子組換え生物等のDNAは投与後1日目で投与量の0.1～0.01%となり、投与後14日以内に定量限界以下となった。それ以降は減少するものの、投与後18カ月においても検出された（定量限界：唾液及び尿； 1.1×10^6 genome copy/mL、検出限界：唾液及び尿； 1.1×10^5 genome copy/mL）。

一方、糞便中の本遺伝子組換え生物等のDNAは、投与後21日目には定量限界付近まで、投与後30日目には検出限界付近まで低下するものの、投与後18カ月においても検出された（定量限界； 1.1×10^7 genome copy/g、検出限界； 1.1×10^6 genome copy/g）。

(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はAAV9のキャプシドを有することから、感染宿主域は野生型AAV9と同一と考えられる。また、AAV9を含む野生型AAVについて、競合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。
- 野生型AAVの染色体への組み込みと肝がんの発症との関連を示唆する報告があるが、これまでに実施された臨床試験においては肝がんの発症は確認されていない（HUMAN GENE THERAPY 2016; 28 (4) : 323-327）。また、本遺伝子組換え生物等は、野生型AAVの感染性に関する遺伝子に改変が加えられていないこと及び*cap*遺伝子及び*rep*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から、本遺伝子組換え生物等が病原性を示す可能性は野生型AAVよりも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発現するSMNタンパク質に有害性は知られておらず、細胞内において普遍的に存在するハウスキーピングタンパク質として多様な細胞機能に関連する。
- 本遺伝子組換え生物等の宿主であるAAVは、増殖に必要なヘルパーウイルス由来因子（アデノウイルスE1A、E1B、E2A、E4及びVA RNA遺伝子等）を有していない。このため、これらのヘルパーウイルス由来因子を発現している細胞に感染した場合又はヘルパーウイルスと共感染した場合を除き、増殖が制限される。本遺伝子組換え生物等は、AAVの複製に必要な*cap*遺伝子及び*rep*遺伝子も有していないことから、本遺伝子組換え生物等の増殖は非常に特殊な条件以外に生じないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等と野生型AAVが同一の細胞に感染し、相同組換えにより増殖能を獲得した新たな遺伝子組換え生物等が出現する可能性は完全には否定できないが、その可能性は確率論的観点から極めて低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等の核酸は、細胞に感染後、比較的長期にわたって存在するものの、核内で染色体外遺伝子として存在すると考えられ、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。
- 本遺伝子組換え生物等が環境中に拡散したとしても、増殖する可能性は極めて低く環境中で消失してしまうため、本遺伝子組換え生物等が核酸を他の動植物に水平伝達するリスク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、*cap*遺伝子及び*rep*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、本遺伝子組換え生物等は、*cap*遺伝子及び*rep*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しない。したがって、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、*cap*遺伝子及び*rep*遺伝子の欠損並びに供与核酸の導入の他は野生型AA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感染による病原性及びSMNタンパク質の有害性は知られていない。これらの点より、本遺伝子組換え生物等に病原性が認めら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SMNタンパク質が発現するが、分泌されることはない。SMNタンパク質は、細胞内において普遍的に存在するハウスキーピングタンパク質として多様な細胞機能に関連する分子である。異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、SMNタンパク質の有害性は知られていない。

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、本遺伝子改変により、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、野生型AAVは、ヘルパーウイルスと共感染した場合にのみ増殖可能となるが、本遺伝子組換え生物等は*cap*遺伝子及び*rep*遺伝子を欠損しているため、ヘルパーウイルスが存在した場合でも増殖することはない。したがって、本遺伝子組換え生物等が環境中へ拡散したとしても、やがて消失すると考えられる。

本遺伝子組換え生物等の核酸は、染色体に組み込まれる性質が乏しく核内で染色体外遺伝子として存在することが知られており、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。

本遺伝子組換え生物等が投与された患者の排泄物等を介して第三者へ伝播

するリスクを完全に否定することはできないが、本遺伝子組換え生物等は、本遺伝子改変によっても感染宿主域の変化はなく、感染経路等は野生型AAVと同等であること、増殖性は極めて制限されていることから、その伝播リスクは低いと考えられる。さらに、第一種使用規程に基づき、本遺伝子組換え生物等の拡散が最小限に留められることから、本遺伝子組換え生物等を投与された患者から第三者や他の哺乳動物等に伝播される可能性は低いと考える。

環境中でrcAAVが出現するためには、本遺伝子組換え生物等と野生型AAVが同一細胞に共感染し、*cap/rep*遺伝子領域で相同組換えが起こる必要がある。また、rcAAVが出現したとしても、ヘルパーウイルスであるアデノウイルス等と共感染しない限り、環境中で増殖することはない。rcAAVが生じ水平伝達する可能性は、確率論的観点から皆無と考えられる。

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られる。

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会合にて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
おの 小野寺 まさふみ 雅史	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部 部長
かんだ 神田 ただひと 忠仁	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戦略推進部 プログラムスーパーバイザー
くめ 久米 あきひろ 晃啓	自治医科大学 臨床研究支援センター 教授
しまだ 島田 たかし 隆	日本医科大学 名誉教授
やまぐち 山口 てるひで 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) 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投与された患者からの排出について、* 2.0×10^{14} vg/kg が投与された5例のウイルス排出試験成績を踏まえると、投与後比較的早期にウイルス排出は低減するものの、一定程度のウイルスが継続的に唾液、尿及び糞便から排出されると考えられる。一方、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ウイルスによる生物多様性への影響は極めて低く、また、第一種使用規程における投与後の患者からの排出の管理として、投与部位からの排出が最小限とな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の近親者及び医療従事者に適切な指導を行うことで、排泄物から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクは管理できると考えている。したがって、投与後の患者の個室管理や排泄物等の管理に関する規定は第一種使用規程書に設定されていない。

- ① 本遺伝子組換え生物等の宿主であるAAVは病原性が認められておらず、また増殖に必要なヘルパーウイルス由来因子（E1A、E1B、E2A、E4 及びVA RNA遺伝子等）を有しないため、これらを持続的に発現している細胞又はヘルパーウイルスと共感染した細胞でのみ増殖が可能であること。
- ② 本遺伝子組換え生物等は*cap*遺伝子及び*rep*遺伝子を持たないため、上記のAAVの増殖機構に加え、さらに*cap*遺伝子及び*rep*遺伝子の各遺伝子産物が供給されない限り増殖しないこと。

機構は、申請者が述べるとおり、宿主であるAAVの特徴や遺伝子改変による本遺伝子組換え生物等の性質を踏まえると、生物多様性に与える影響は極めて低いと考えること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、患者が生後6週間以内の新生児又は乳児であること、新生児又は乳児に対しては通常糞便及び尿の管理がされることを踏まえると、それらの排泄物に対して適切に処理を行うことを近親者及び医療従事者に指導することで、患者からの糞便及び尿を介する本遺伝子組換え生物等の拡散及び伝播のリスクは許容可能と考える。唾液を介する本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクについては、患者に対し必要のない接触を可能な限り避けること、接触する場合においては唾液を介した感染への対応として一般的な感染症対策に準じた対策を講じること等を近親者及び医療従事者に指導することによって管理することは可能と考える。したがって、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るものの、第一種使用規程書に定める「投与後の患者からの排出等の管理」の規定に従って使用等される限り、第三者への影響も含め、生物多様性に影響を及ぼすおそれは低く、投与後の患者の個室管理や排泄物等の管理に関する規定を設ける必要はないと判断した。ただし、投与後の一定期間においては排泄物中及び血液中に大量のウイルスが含まれる可能性が高いことから、第一種使用規程書の「投与後の患者の管理」において「本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する」等と規定する必要があると考える。

専門委員より、投与後の患者からのウイルス排出等の管理について、以下の意見が出された。

第一種使用規程の「投与後の患者からの排出等の管理」として、投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する旨を第一種使用規程に規定すべきである。また、ウイルス排出試験計画について30日目のウイルス排出試験で陽性であった場合にはより長期のウイルス排出状況について情報を得る必要がある。なお、血液検体は排出を予測する上で重要な検体であるため、測定すべき検体である。

また、本遺伝子組換え生物等のウイルス排出に対する管理として、患者の母親に対し授乳を介したウイルス伝播のリスクについて適切な指導を行う必要がある。

機構は、専門委員の意見を受けて、第一種使用等において投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施することを申請者に求めた。

また、排出試験計画について、排出等の挙動として、排泄物及び血液の各検体に対し、特に投与後初期の情報を得ることが必要であると判断した。一方、投与後30日目以降のウイルス排出については、排出が認められなくなるまで情報を得るのではなく、ウイルス排出等の管理として適切な対応を執る上で必要な情報を得る観点からは、ウイルス排出が陽性であっても排出量が安定化するまでの期間の情報が得られれば問題ないと判断した。

さらに、授乳を介した患者から母親へのウイルス伝播のリスクについて、母親に対し適切な情報提供及び指導を行うよう申請者に求めた。

申請者はウイルス排出試験について以下のとおり実施するとし、また、上記の点を踏まえて修正した第一種使用規程承認申請書を提出したことから、機構はこれを了承した(III. 専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書参照)。

- ✓ 血液について、海外臨床試験で得られた12例のサンプルを用いて、投与直後、7日、14日、21日、30日、60日、90日の評価を行う。
- ✓ 唾液、尿、糞便について、国内で実施予定の臨床試験において投与直後から投与後90日までの期間(唾液のみ30日まで)、経時的な評価を行う。

また、申請者は、患者の母親に対し授乳を介したウイルス伝播のリスクについて適切な指導を行うと回答し、機構はこれを了承した。

2) 検体の取扱いについて

申請者は、本遺伝子組換え生物等の上記の1) ①及び②に示す特性を踏まえると、治療施設その他外部医療施設(以下「施設等」という。)及び外部の受託検査機関(以下「検査機関」という。)において、施設等又は検査機関の規定に従い標準的な感染防止策を講じて患者検体を取り扱う限り、一般診療において取り扱う検体から本遺伝子組換え生物等が伝播するおそれは極めて低いと

考えている。

機構は、血液中における本遺伝子組換え生物等の経時的な推移は明らかになっていないが、血液中の濃度は唾液、尿及び糞便におけるウイルス排出濃度より高い可能性があると考えられる。したがって、血液、唾液、尿及び糞便を検体とする場合、投与後7日目までは比較的高濃度、その後も一定程度のウイルスゲノムが含まれると考えられる。しかしながら、本遺伝子組換え生物等の特徴を踏まえると、これらの検体を取り扱う際には、感染性を有する遺伝子組換えウイルスが含まれる可能性があることが情報提供され、施設等及び検査施設における一般的な感染症予防対策を含む規程において取り扱われる限りは、第三者への伝播の懸念も低く、生物多様性に影響するおそれはないと判断した。したがって、本第一種使用規程における「検体の取扱い」の規定は受入れ可能と判断した。

専門委員より、機構の判断を支持するとされ、さらに投与後の患者からのウイルス排出等の管理について、以下の意見が出された。

- ① 医療従事者及び患者の家族又は近親者に対し、本遺伝子組換え生物等が投与された患者に接する際に、患者から排出される本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクを最小限にするために行う指導内容を、具体的にしておく必要がある。
- ② 医療機関及び退院後の自宅において、遺伝子組換え生物等が含まれる又は付着した可能性がある患者からの排泄物及び分泌物やそれらが付着した廃棄物、衣類等の処理方法について、具体的にしておく必要がある。特に、本遺伝子組換え生物等の投与を受けた新生児又は乳児が嘔吐や下痢、血便などを起こした際には多量の本遺伝子組換え生物等が排出・拡散されるおそれがあり、伝播のリスクが懸念される。そのような場合の処理方法も含めた指導内容を具体的にしておくことが重要である。

機構は、専門委員の意見を受けて、本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクを最小限にするために行う指導内容として、遺伝子組換え生物等を含む又は付着した可能性がある患者からの排泄物及び分泌物やそれらが付着した廃棄物、衣類等の具体的な処理方法等、多量の本遺伝子組換え生物等が排出・拡散されるおそれがある場合に執るべき対処方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、医療従事者及び患者の家族及び近親者等に対する指導内容を説明するとともに、これらの概要について、生物多様性影響評価書 Ⅲ. 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報 4. 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における多様性影響を防止するための措置の項に記載した。

機構は、申請者の対応を了承した。

3) ウイルス排出試験計画の適切性について

申請者が提示したウイルス排出試験によると、試験の対象となる検体は、血液を除く、唾液、尿及び糞便とされている。また、試験の実施時期は、投与後30日目までの適切な時期、並びに生後14カ月及び18カ月とされている。その後、15年間の長期フォローアップ試験に移行し、観察を実施するとされている。

また、本遺伝子組換え生物等の染色体への組込みリスクは以下の点から極めて低く、生殖器官に及ぼす影響はほとんどないと説明している。

- ① マウスの生体内分布の試験（筋肉内投与）において投与後3週時の生殖器官での本遺伝子組換え生物等に由来するAAVゲノムの残存量は低値であり、その後減少することが観察されている。また、静脈内投与後の各器官における遺伝子発現を確認した試験においても、生殖器官では本遺伝子組換え生物等の発現は確認されていない。
- ② 本遺伝子組換え生物等は *rep* 遺伝子を欠損しており、染色体への組込みの可能性が完全には否定されないものの、そのリスクは極めて低いと考えられる。

機構は、ウイルス排出試験計画について、提示された実施時期及び実施期間は受入れ可能と考えたが、血液に対する試験が計画されていないこと、また生殖器官への影響として精液に対する試験が計画されていないことについて、以下のように考える。

血液に対する試験について

本遺伝子組換え生物等投与後の血液中のウイルス濃度の推移について、現時点では十分な情報が得られていないことを踏まえると、血液検査を実施し確認する必要があると考える。

精液に対する試験について

生殖器官への影響について、本遺伝子組換え生物等は施された遺伝子改変により染色体への組込みリスクが低いことは理解するものの、* 2.0×10^{14} vg/kgと比較的大量を静脈内投与した場合のリスクは文献情報を踏まえても未知であることから、今後、生殖器官への組込みリスクについて確認することが望ましい。したがって、海外で実施する臨床試験の被験者を対象に実施される長期フォローアップ試験において、精液に対するウイルス排出検査を実施し、検出限界以下であることを確認することが望ましいと考える。

したがって、排出試験の計画にあたっては、申請者が設定した検体（唾液、尿、糞便）に加えて、血液、精液（第二次性徴期以降）についても排出試験の検体とする必要があると判断した。

機構の上記の判断に対し、専門委員より以下の意見が出された

- ① 血液に対する試験については、機構の判断を支持する。

- ② 精液に対する検査について、生殖細胞（精子）への本遺伝子組換え生物等の組込みリスクの評価は、技術的及び倫理的な観点から実施は困難と考えられることから、一律に生殖細胞への組込みの評価を行うことは不要と考える。

機構は、専門委員の意見を受けて、血液に対する試験については、1) のとおり、実施するとする申請者の対応を了承し、また精液に対する試験については不要と判断した。

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。

III. 専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書

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承認申請書を以下に示した）。

溶液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等を含む溶液は、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行う。

溶液の調製

- (2) 本遺伝子組換え生物等を含む溶液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う。
(3) 調製時は、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。

運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

患者への投与

- (5) 本遺伝子組換え生物等は、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に静脈内投与される。
(6) 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

- (7) 投与後、患者の投与部位を消毒等し、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となる対策を講じる。

- (8) 患者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対策を講じるとともに、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防止するため、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。
- (9) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかになるまで、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を継時的に実施する。
- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与を受ける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、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。

検体の取扱い

- (11) 試験のために患者から採取した検体は、治療施設その他外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (12) 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拡散しない構造の容器に入れ、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。
- (13) 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期間まで、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。
- (14) 検体の廃棄は、施設等及び検査機関の医療廃棄物管理規定に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (15) 本遺伝子組換え生物等を含む溶液については、不活化処理を行ったうえで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（「医療廃棄物管理規程」）に従って廃棄する。
- (16) 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。

以上