

## 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8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、ヒト網膜色素変性症GTPase調節因子（RPGR <sup>ORF15</sup> タンパク質）を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（cotoretigene toliparvovec）
申請者名	バイオジェン・ジャパン株式会社
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8月27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8月27日 事前審査受付 ② 令和3年9月17日 専門協議 ③ 令和3年10月8日 照会 ④ 令和3年10月18日 回答 ⑤ 令和3年11月4日 差換え指示 ⑥ 令和3年11月12日 差換え ⑦ 令和3年11月15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3年11月15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8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、ヒト網膜色素変性症GTPase調節因子（RPGR<sup>ORF15</sup>タンパク質）を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（cotoretigene toliparvovec）（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の原液の希釈液の調製は、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) 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、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の網膜下に直接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、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拡散を最小限に留めるために、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、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。

#### 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、検体の検査を外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託する場合は、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

- (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の希釈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) 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。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び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釈液及び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厳重な密閉を行った上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。

- (16) 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、嚴重に密閉した状態で廃棄する。
- (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ンド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-8型（以下「AAV8」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、[REDACTED] プロモーター（以下「[REDACTED] プロモーター」という。）、[REDACTED] ヒト網膜色素変性症GTPアーゼ制御因子ORF15コード領域（以下「RPGR<sup>ORF15</sup>」という。）、[REDACTED] [REDACTED] に由来するポリアデニル化シグナル配列（以下「poly Aシグナル」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、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の3つのプラスミドをHEK293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米国で製造される。

なお、3種類のプラスミドの概要は以下のとおりである。

- [REDACTED] [REDACTED] プロモーター、RPGR<sup>ORF15</sup>、poly Aシグナル及びAAV2由来のITRを搭載するプラスミド
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 領域を搭載するプラスミド
- [REDACTED] AAV2由来のRepタンパク質群及びAAV8由来のキャプシドタンパク質群をコードするプラスミド

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

X連鎖性網膜色素変性症（以下「XLRP」という。）患者に本遺伝子組換え生物等（ $5 \times 10^9$ 、 $1 \times 10^{10}$ 、 $5 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{11}$ 、 $2.5 \times 10^{11}$ 又は $5 \times 10^{11}$ ベクターゲノム（vg））を網膜下单回投与する海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（XIRIUS試験）において、本遺伝子組換え生物等の投与前、投与後1日目、7日目、1カ月、2カ月及び3カ月における患者の涙液（投与眼及び非投与眼）、唾液及び尿への排出並びに血中への分布が評価されている。尿検体ではいずれの期間においても本遺伝子組換え生物等の排出は認められなかった。投与後1日目に投与眼の涙液、非投与眼の涙液及び唾液中に本遺伝子組換え生物等が検出されたが、投与後7日目には全例で定量限界未満となった。血中では投与後1日目及び7日目に本遺伝子組換え生物等が検出されたが、1カ月以降は定量限界未満であった。

### (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 AAV8 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 AAV8 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さらに *rep* 及び *cap* 遺伝子の欠失により増殖能を失っていることから、病原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞で産生されるヒト RPGR<sup>ORF15</sup> 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、これらの改変による感染宿主域の変化はない。また、*rep* 及び *cap* 遺伝子領域を欠失しているた

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ある。また、AAVの通常の感染による病原性及びヒトRPGR<sup>ORF15</sup>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免疫によ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の網膜下投与においては、患者から排出される本遺伝子組換え生物等は微量であると考えられること、及び本遺伝子組換え生物等は*rep*及び*cap*遺伝子領域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ヒトRPGR<sup>ORF15</sup>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XLRPを対象とした臨床試験結果において有害な機能や生理活性に関与する事象の報告は認められていないことから、ヒトRPGR<sup>ORF15</sup>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、環境中で増殖する可能性は極めて低い。野生型AAVは低い確率で感染細胞ゲノムに挿入されることが知られているが、本遺伝子組換え生物等は*rep*及び*cap*遺伝子領

域を欠失しているために増殖能力がなく、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ます。

## 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 トランスレーショナル・メディカルセンター 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
おのぞら 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。

#### 1) 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、既に海外で実施された臨床試験において、排出評価が行われている。

XLRP患者に本遺伝子組換え生物等 ( $5 \times 10^9$ 、 $1 \times 10^{10}$ 、 $5 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{11}$ 、 $2.5 \times 10^{11}$ 又は $5 \times 10^{11}$ ベクターゲノム (vg)) を網膜下单回投与する海外第 I / II / III 相臨床試験 (XIRIUS試験) において、本遺伝子組換え生物等の投与前、投与後

1日目、7日目、1カ月、2カ月及び3カ月における血中への分布並びに涙液（投与眼及び非投与眼）、唾液及び尿への排出が評価されている。尿検体ではいずれの時点においても本遺伝子組換え生物等は検出されなかった。投与眼及び非投与眼の涙液検体並びに唾液検体では、投与後1日目において、それぞれ33%、3%、24%の被験者で陽性となったが、7日目以降はいずれも定量限界未満となった。血液検体では投与後1日目に31%、投与後7日目に8%で陽性となったが、1カ月以降はいずれも定量限界未満となった（別紙11）。

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は*rep*遺伝子を欠失していることから、感染細胞において、その多くが染色体とは独立したエピソームとして存在すると考えられ、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。
- 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承認申請書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、既に実施された臨床試験において、尿中への排出が認められず、投与眼及び非投与眼の涙液並びに唾液も投与後7日目までに定量限界未満となったこと及び「投与後の患者からの排出等の管理」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を設けること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、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。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の修正は不要と判断した。

以上