

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	rep/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、ヒトRNA編集酵素（ADAR2）を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV.GTX-ADAR2）
申請者名	株式会社遺伝子治療研究所
第一種使用等の内容	ヒト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2年11月12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 2 年 11 月 12 日 事前審査受付</p> <p>② 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■</p> <p>③ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■</p> <p>④ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■</p> <p>⑤ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■</p> <p>⑥ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■</p> <p>⑦ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■■■</p> <p>⑧ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ■■■■</p> <p>⑨ 令和 3 年 2 月 24 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 3 年 2 月 24 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/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、ヒトRNA編集酵素（ADAR2）を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV.GTX-ADAR2）（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、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。

### 製剤の保管及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の製剤は、株式会社遺伝子治療研究所（神奈川県川崎市）から、遺伝子組換え生物等である旨を表示した容器に密封された状態で治療施設に運搬される。治療施設において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、適切に管理された冷凍庫で保管する。
- (2) 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。

### 希釈液の調製及び保管

- (3) 製剤はそのまま使用し、希釈はしない。治療施設の他の区画から明確に区別された作業室で、指定された温度を保ち密封状態で保管する。

### 患者への投与

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画から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

- (5) 投与後は、患者の投与部位を消毒し、創が治癒するまでドレープ材を貼付する等、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少となるよう対策を講じる。
- (6) 患者からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少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搬を防止するため、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。
- (7) 必要に応じて、投与を受けた患者からの本遺伝子組換え生物等の排出モニタリングを行う。

- (8) 本遺伝子組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、患者に適切な指導を行う。

#### 検体の取り扱い

- (9) 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。
- (10) 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に運搬する。検体は検査機関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は、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。
- (12) 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

- (13) 未使用の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物は、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」）に従って廃棄する。
- (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。

## 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-3型（以下「AAV3」という。）の逆方向末端反復配列（以下「ITR」という。）を有し、AAV-9型（以下「AAV9」という。）に由来する改変型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、XXXXXXXXXX プロモーター、ヒトRNA編集酵素

(Adenosine deaminase acting on RNA type 2、以下「ADAR2」という。) 遺伝子、  
[REDACTED] ( [REDACTED] ) 配列及び  
[REDACTED] ポリA付加シグナル配列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、pADAR2 ( [REDACTED] )、pGTX ( [REDACTED] ) 及びpHelper ( [REDACTED] ) の3つのプラスミ  
ドをAAV-293細胞に同時に導入することで作製される。これら3つのプラスミド  
及び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。

- pADAR2 ( [REDACTED] )  
ADAR2遺伝子、AAV3に由来するITR等を搭載するプラスミド
- pGTX ( [REDACTED] )  
AAV9に由来する改変型*cap*遺伝子、AAV3に由来する改変型*rep*遺伝子等を  
搭載するプラスミド
- pHelper ( [REDACTED] )  
アデノウイルス5型のE2A、E4領域等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。) の発現が管理されてい  
る。

### (3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (以下「孤発性ALS」という。) 患者を対象に本  
遺伝子組換え生物等を用いた治験が計画されており、現時点で臨床投与実績  
はない。

今後実施予定の治験において、排出等に関する結果が得られる予定であり、  
当該結果に基づいて適宜、伝播の低減策を講じていく。

### (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。

- 野生型 AAV が有害物質の産生により他の微生物を減少させる性質を有す  
るとい報告はない。本遺伝子組換え生物等は、*rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子  
の欠失のほかは AAV と本質的に同一であり、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。
- 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ではさ  
らに *rep* 遺伝子及び *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から、病原性を示す可能性は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 ADAR2 が産生されるが、これまで ADAR2 については有害性を示すとの報告がないことから、ADAR2 による有害性は認められないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等のゲノムが、水平伝達する可能性は完全には否定できないが、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、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の感染による病原性及びADAR2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。

一方、野生型AAVについては、染色体への組込みとヒトの肝細胞癌組織にAAVゲノム配列が見出されたという報告があるが（Nature Genetics 2015; 47 (10) : 1187-1193）、病原性は確認されていない（Molecular Therapy 2016; 24 (6) : 1100-1105）。

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) 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内ではADAR2が発現するが、分泌されることはない。ADAR2は神経細胞膜表面チャネルタンパク質GluA2のmRNAを編集する酵素であり、毒性は知られていない。異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、ADAR2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*遺伝子及び*cap*遺伝子を失っ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

おの でら 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研究所 成育遺伝研究部 部長
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) 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

これまでに本遺伝子組換え生物等がヒトへ投与されたことはない。

現時点で本遺伝子組換え生物等をヒトに髄腔内投与した場合の排出等の挙動は不明であり、今後実施予定の日本人孤発性ALS患者が参加する治験において、本遺伝子組換え生物等の排出が検討される予定である。

本第一種使用規程の「投与後の患者からの排出等の管理」では、必要に応じて、投与を受けた患者からの本遺伝子組換え生物等の排出モニタリングを行うことが規定されており、実施予定の治験では血液、尿及び糞便を検体として排出モニタリングを行うことが予定されている。

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による生物多様性への影響は低いと考えている。

- ① 本遺伝子組換え生物等の宿主であるAAVのゲノムは、通常核内で染色体外2本鎖DNA（エピソーム）として安定に存在するため、本遺伝子組換え生物等のゲノム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、本遺伝子組換え生物等が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、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、血液、尿及び糞便検体について本遺伝子組換え生物等の確認を経時的に行い、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ついて第一種使用規程の中で規定す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について、以下の対応がなされることを前提に支持した。

- 本遺伝子組換え生物等をラットに髄腔内投与した生体内分布試験（生物多様性影響評価書別紙8、以下、「生体内分布試験」という。）において、精巣及び卵巣に本遺伝子組換え生物等の検出が認められていることから、本遺伝子組換え生物等が生殖系に移行することを防止するための方策として、避妊等の実施を検討する必要がある。
- 生体内分布試験の高用量群において、投与後91日目の唾液中に本遺伝子組換え生物等が検出されていることから、本遺伝子組換え生物等の唾液からの拡散を軽減するための方策を検討する必要がある。

機構は上記の検討を申請者に求めた、申請者より以下の対応が提示された。

- 生体内分布試験において、投与後28日以降では精巣及び卵巣の本遺伝子組換え生物等の検出量が著しく低下していることから、本遺伝子組換え生物等が生殖系列に移行することを防止するための方策として、投与後6カ月は適切な避妊を行うよう指導する。
- 本遺伝子組換え生物等の唾液からの拡散を軽減するための方策について、被験者に対し、投与後6カ月は原則としてマスクを着用するよう指導する。

機構は、申請者の対応は適切と判断した。

### 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、本申請の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

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を以下に示した。



#### 製剤の保管及び運搬

- (1) 本遺伝子組換え生物等の製剤は、遺伝子組換え生物等である旨を表示した容器に密封された状態で治療施設に運搬される。治療施設において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、適切に管理された冷凍庫で保管する。
- (2) 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。

#### 投与液の調製及び保管

- (3) 製剤は希釈せずに投与する。治療施設の他の区画から明確に区別された作業室で、指定された温度を保ち密封状態で保管する。

#### 患者への投与

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画から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

- (5) 投与後は、患者の投与部位を消毒し、創が治癒するまでドレープ材を貼付する等、投与部位からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少となるよう対策を講じる。
- (6) 患者からの本遺伝子組換え生物等の排出が最少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搬を防止するため、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。
- (7) 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、血液、尿、唾液等に含まれる本遺伝子組換え生物等の検査を経時的に実施する。
- (8) 本遺伝子組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、患者に適切な指導を行う。

#### 検体の取り扱い

- (9) 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。
- (10) 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構造の容器に入れ、施設等から検査機関に運搬する。検体は検査機関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は、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。

- (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) 未投与の本遺伝子組換え生物等を含む廃棄物は、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廃棄する。
- (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つては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。

以上