

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、抗血管内皮増殖因子（VEGF）抗体の抗原結合性フラグメント（Fab）の発現カセットを有する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV8.CB7.CI.amd42.RBG）
申請者名	株式会社Ascent Development Services
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1月25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3年1月25日 事前審査受付</p> <p>② 令和3年4月8日 専門協議</p> <p>③ 令和3年4月27日 照会</p> <p>④ 令和3年4月28日 回答</p> <p>⑤ 令和3年5月11日 差換え指示</p> <p>⑥ 令和3年5月11日 差換え</p> <p>⑦ 令和3年5月17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5月17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、抗血管内皮増殖因子（VEGF）抗体の抗原結合性フラグメント（Fab）の発現カセットを有する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV8.CB7.CI.amd42.RBG）（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。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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の内容は、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の保管は、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行う。

運搬

- (2) 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

- (3) 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眼の網膜下又は脈絡膜上腔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

- (4) 投与後 患者の投与部位／創部を消毒し、投与部位／創部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。
- (5) 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。
- (6) 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必要となる期間、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。

- (7) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を防止するための適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (8) 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。
- (9) 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に、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。
- (10) 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。
- (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期間までに採取された検体（血液検体等）について、施設等から検査機関への検体の運搬の際、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) 検査機関での検体の取扱いは、他と区別された検査室内で行い、検査室での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めて行う。

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。
- (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、厳重に密封した状態で保管し、不活化処理した上で廃棄する。
- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない密封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) 血液検体等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封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。
- (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、密封された状態でオートクレーブ等により不活化処理を行い、廃棄する。

において■への排出及び■中への分布が評価され、■検体では本遺伝子組換え生物等の排出は認められなかった。一方で、■検体においては投与■日後から遺伝子組換え生物等が検出されたものの■週間後には全例で検出限界になった。

また、nAMD患者に本遺伝子組換え生物等を脈絡膜上腔に単回又は2回投与する米国第Ⅱ相臨床試験（■試験）では、■、■及び■への排出が評価される予定である。

(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。

- 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で産生される抗 VEGF Fab 抗体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、*rep* 遺伝子が欠損しているため、細胞に感染しても染色体に組み込まれることはない。また、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、相同組換えによって本遺伝子組換え生物等の供与核酸が野生型 AAV8 のゲノムに組み込まれる可能性は極めて低いことから、本遺伝子組換え生物等の核酸の水平伝達により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。

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ている。

(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の感染による病原性及び抗VEGF Fab抗体の病原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ている。

(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抗VEGF Fab抗体が発現するが、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nAMD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、抗VEGF Fab抗体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ている。

(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*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ている。

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
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 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

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は、既に海外で臨床試験が実施されており、以下のとおり排出評価が行われている。また、今後の臨床試験においても排出試験を実施予定である。

【網膜下投与】

nAMD患者に本遺伝子組換え生物等 (3×10^9 ゲノムコピー (以下、「GC」) / 眼、 1×10^{10} GC/眼、 6×10^{10} GC/眼、 1.6×10^{11} GC/眼及び 2.5×10^{11} GC/眼) を網膜下单回投与する米国第 I / II a 相臨床試験 (██████████ 試験) において、投与の █████ 週間前、████ 日後、████ 週間後、████ 週間後、████ 週間後及び █████ 週間後に █████ への排出及び █████ 中への分布が評価され、全 █████ 例の █████ 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。████ 検体においては投与 █████ 日後から遺伝子組換え生物等が検出されたものの █████ 週間後には全例で検出限界以下となった。

申請者は今後、本遺伝子組換え生物等を網膜下单回投与する米国第 II 相臨床試験 (██████████ 試験) において、本遺伝子組換え生物等の投与 █████、投与 █████ 週間後、████ 週間後、████ 週間後、████ 週間後 █████ 週間後及び █████ 週間後に、████、████ 及び █████ 検体を採取し、本遺伝子組換え生物等を qPCR 法により確認し、最終時点で本遺伝子組換え生物等が検出された場合は、検出されなくなるまで、検査を継続する予定である。

【脈絡膜上腔投与】

nAMD患者に本遺伝子組換え生物等（ 2.5×10^{11} GC/眼、 5×10^{11} GC/眼及び 3×10^{12} GC/眼）を脈絡膜上腔に単回又は2回投与する米国第Ⅱ相臨床試験（██████████）において、投与██████████、投与の██████████日後、██████████週間後、██████████週間後、██████████週間後、██████████週間後、及び██████████週間後に██████████、██████████及び██████████検体を採取し、最終時点で本遺伝子組換え生物等が検出された場合は、検出されなくなるまで検査を継続する予定である。

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の核酸が感染細胞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、██████████中への排出が認められず、██████████中からも██████████週までに検出限界以下となったこと、今後の臨床試験において、██████████、██████████及び██████████検体について、経時的な本遺伝子組換え生物等の確認が行われること、並びに「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。

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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の内容を以下に示した。

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。

投与液の調製及び保管

- (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眼の網膜下又は脈絡膜上腔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、患者の投与部位／創部を消毒し、投与部位／創部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必要となる期間、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。

- (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期間までに、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。
- (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に採取された検体（血液検体等）について、施設等から検査機関への検体の運搬の際、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。

感染性廃棄物等の処理

- (14) 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。
- (15) 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つては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (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、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。
- (17) 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。
- (18) 血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、血液検体等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。
- (19) 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、密封された状態でオートクレーブ等により不活化処理を行い、廃棄する。

以上