

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	rep及びcap遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス5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、ヒト血液凝固第IX因子Padua誘導体を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（AAV5-hFIXco-Padua）
申請者名	コアメッド株式会社
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2月24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2月24日 事前審査受付 ② 令和3年4月8日 専門協議 ③ 令和3年4月27日 照会 ④ 令和3年5月21日 照会回答 ⑤ 令和3年6月16日 差換え指示 ⑥ 令和3年6月22日 差換え ⑦ 令和3年6月29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6月29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 5 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、ヒト血液凝固第 IX 因子 Padua 誘導体を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス (AAV5-hFIXco-Padua) (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蔵庫又は冷凍庫において行う。

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、患者に静脈内投与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、患者の投与部位を消毒し、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。

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。
- (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）に基づいて施設等及び検査機関で定められた医療廃棄物の管理に関する規程（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患者から採取した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。

- (16) 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。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。）を有し、AAV-5 型（以下「AAV5」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ベ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、ヒト血液凝固第Ⅸ因子（以下「hFIX」という。）遺伝子に Padua 変異が導入されコドン最適化がなされた配列（以下「hFIXco-Padua 遺伝子」という。）、LP1 プロモーター、SV40 イントロン及び SV40 ポリアデニル化シグナル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、供与核酸、*rep* 遺伝子及び *cap* 遺伝子をそれぞれ搭載した 3 種類の遺伝子組換えバキュロウイルス [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を Sf9 細胞に同時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において製造される。

なお、3 種類の遺伝子組換えバキュロウイルスの概要は以下のとおりである。

- [REDACTED]
hFIXco-Padua 遺伝子、LP1 プロモーター、SV40 イントロン、SV40 ポリアデニル化シグナル及び AAV2 に由来する ITR を搭載する遺伝子組換えバキュロウイルス。

- [REDACTED]
改変型の Rep をコードする遺伝子を搭載する遺伝子組換えバキュロウイルス。

- [REDACTED]
改変型の AAV5 キャプシド遺伝子発現カセットを搭載する遺伝子組換えバキュロウイルス。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

海外において、10 例の中等症又は重症の血友病 B の成人患者に、Padua 変異を持たないこと以外は本遺伝子組換え生物等と同じ構造を有する AAV5-

hFIXco（以下「類似組換え生物」という。）を単回静脈内投与（ 5×10^{12} gc/kg 又は 2×10^{13} gc/kg）する第I/II相臨床試験（以下「CT-AMT-060-01 試験」という。）が実施されており、3年以上の安全性及び有効性、並びに血液、尿、唾液、鼻分泌物、糞便及び精液からのウイルス排出に関する情報が得られている。

また、中等症又は重症の血友病 B の成人患者に本遺伝子組換え生物等を単回静脈内投与（ 2×10^{13} gc/kg）する後期第II相臨床試験（以下「CT-AMT-061-01 試験」という。）及び血友病 B 患者に本遺伝子組換え生物等を単回静脈内投与（ 2×10^{13} gc/kg）する国際共同第III相臨床試験（以下「CT-AMT-061-02 試験」という。）が実施されている。

（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 AAV5 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 AAV5 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されないことから、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 Padua 変異型 hFIX が産生されるが、異種動物においてアレルゲンとなる可能性を除いては、Padua 変異型 hFIX の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核酸が水平伝達する可能性は否定できないが、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の核酸が水平伝達される可能性は低いと考えられる。

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* 及び *cap* 遺伝子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* 遺伝子の欠失のため、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 感染による病原性及び Padua 変異型 hFIX 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。

野生型 AAV2 の染色体への組込みと肝がん発症との関連を示唆する報告があるが、以下に示す事例を除き、AAV を用いて実施された臨床試験において肝がんの発症は確認されていない (HUMAN GENE THERAPY 2017; 28 (4) : 323-327)。

本遺伝子組換え生物等を用いた第 III 相臨床試験 (CT-AMT-061-02 試験) において、被験者 1 例に、投与後約 1 年時点に行った腹部超音波検査で肝病変が認められ、組織病理学的評価から肝細胞癌と診断された。当該被験者は C 型肝炎 (完治済み) 及び B 型肝炎の既往、飲酒、脂肪肝、癌の家族歴等の肝細胞癌の発症リスク因子を有しており、外部の研究機関における病変部及び隣接組織の分子解析及び遺伝子挿入部位解析の結果も踏まえると、本遺伝子組換え生物等の投与と肝細胞癌の発現が関連している可能性は低い。

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 Padua 変異型 hFIX が発現し、血中の凝固活性が上昇する可能性があるが、現在までに遺伝子組換え AAV を用いた血友病 A 及び B を対象とした複数の臨床試験結果及び血液凝固第 IX 因子製剤の使用実績において安全性プロファイルは全般的に良好であったことから、有害性を示す可能性は低いと考えられる。

また、野生型 AAV の感染と異なり、大量の組換え AAV を全身投与した時には免疫炎症反応による肝障害や血栓性微小血管症を発症した例が報告されているが、投与量の減量や一時的な免疫抑制等により発症を抑えることができることが確認されている (BLOOD 2013; 122 : 23-36、J CLIN INVEST 2021; 131 (1) : e143780)。

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、増殖性アデノ随伴ウイルス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
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

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

CT-AMT-060-01 試験において、高用量コホート (2×10^{13} gc/kg) では Day 2 及び Week 1 における血液中の類似組換え生物の DNA 量はそれぞれ $1.4 \times 10^9 \sim 9.7 \times 10^9$ gc/mL 及び $2.5 \times 10^7 \sim 1.4 \times 10^8$ gc/mL であったのに対し、尿、唾液、鼻分泌物、糞便及び精液では血液と比較してピーク時に約 $10^2 \sim 10^5$ オーダー低い値を示し、より早期に消失した。

CT-AMT-061-01 試験においては、Day 2 及び Week 1 における血液中の本遺伝子組換え生物等の DNA 量はそれぞれ $3.0 \times 10^9 \sim 5.3 \times 10^9$ gc/mL 及び $2.7 \times 10^7 \sim 6.2 \times 10^7$ gc/mL であり、3 例中 1 例では Day 218 までに血液中からの DNA の消失が確認されている。精液については 180 日までに消失しているとの結果が得られている。

また、申請者は、今後実施予定の日本人血友病 B 患者が参加する CT-AMT-061-03 試験において、CT-AMT-061-01 試験と同様に血液及び可能な場合は精液のモニタリングを計画している。

申請者は、類似組換え生物及び本遺伝子組換え生物等のヒトにおける排出等の挙動について、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、鼻汁、尿、糞便及び精液から排出されることを確認しているが、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。

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避妊等の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、本遺伝子組換え生物等の海外での臨床試験により排出に関する情報が既に得られており、今後の臨床試験においても更に血液等における本遺伝子組換え生物等の挙動の確認が経時的に行われること、及び投与部位からの排出を最小限に留める対策を講じ、患者に適切な指導を行うことから、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

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。

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蔵庫又は冷凍庫において行う。

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、患者に静脈内投与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、患者の投与部位を消毒し、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) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。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。

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。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検体である旨を情報提供して行う。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）に基づいて施設等及び検査機関で定められた医療廃棄物の管理に関する規程（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) 必要に応じ、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。
- (15) 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。

- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び患者から採取した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患者から採取した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。
- (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等により不活化処理を行い、廃棄する。

以上