

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	CD19特異的キメラ抗原受容体を発現し、水疱性口内炎ウイルス由来Gタンパク質をエンベロープに持つ3'LTRのU3領域の大部分を欠失した非増殖性遺伝子組換え1型ヒト免疫不全ウイルス（CTL019（murine）HIV-1）
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
第一種使用等の内容	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
申請年月日	令和3年3月11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3月11日 事前審査受付 ② 令和3年3月19日 専門協議 ③ 令和3年3月26日 照会 ④ 令和3年3月26日 回答 ⑤ 令和3年4月1日 照会 ⑥ 令和3年4月1日 回答 ⑦ 令和3年4月1日 差換え指示 ⑧ 令和3年4月2日 差換え ⑨ 令和3年4月6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4月6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

CD19特異的キメラ抗原受容体を発現し、水疱性口内炎ウイルス由来Gタンパク質をエンベロープに持つ3' LTRのU3領域の大部分を欠失した非増殖性遺伝子組換え1型ヒト免疫不全ウイルス（CTL019（murine）HIV-1）（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。

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により遺伝子導入した自家T細胞製品（YTB323）の使用等の方法

保管

- (1) YTB323は、容器に密封された状態で遺伝子改変等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された気相式液体窒素タンク又は冷凍庫において保管する。

運搬

- (2) YTB323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

- (3) YTB323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、患者の静脈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。

感染性廃棄物等の処理

- (4) YTB323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。
- (5) YTB323に直接接触した、注射針、バッグ、カテーテル等の器具類及び器材等は、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。

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、レトロウイルス科レンチウイルス属に属するヒト免疫不全ウイルス1型（以下「HIV-1」という。）である。

(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、セルバンク化したHEK293T細胞に構成遺伝子を分割した4つのプラスミドを一過性に発現させることにより製造される。本遺伝子組換え生物等は、野生型HIV-1ゲノムから、構造遺伝子（gag、pol、env）、アクセサリー遺伝子（nef、vif、vpr、vpu）及び制御遺伝子（tat、rev）が機能的に削除されており、[REDACTED]プロモーター、CD19を特異的に認識するキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子（抗CD19マウスモノクローナル抗体FMC63由来の単鎖可変フラグメント、CD8αヒンジ及び膜貫通ドメイン、ヒト4-1BB（CD137）並びにCD3ドメイン）（以下「CTL019遺伝子」という。）及び改変型Woodchuck肝炎ウイルス転写後調節因子が挿入されている。これらの遺伝子改変により、本遺伝子組換え生物等は増殖力等を欠損しており、また、CTL019遺伝子を発現する特性を有する。本遺伝子組換え生物等は、3' LTRのU3領域の大部分が欠失しており、LTRからの転写が不活化されている。また、水疱性口内炎ウイルス由来のGタンパク質（以下「VSV-G」という。）をエンベロープに持つため、宿主感染域はヒト細胞を含む広範な動物種の細胞にまで拡大している。

本遺伝子組換え生物等は、英国の製造所において產生され、[REDACTED]
[REDACTED]により精製されたものである。また、品質試験において、増殖性レンチウイルス（以下「RCL」という。）が出現しないことを含め、全ての規格に適合することが確認されている。

本遺伝子組換え生物等は、患者末梢血由来のT細胞に導入しCD19を特異的に認識するキメラ抗原受容体遺伝子発現させることを目的として使用される。本遺伝子組換え生物等を感染させたT細胞（以下「YTB323」という。）は、製造終了後の細胞に対し、[REDACTED]。また、YTB323の予定投与経路は静脈内注射であるが、本遺伝子組換え生物等はヒト血清中において速やかに感染能を失うことが確認されている。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

YTB323を用いた米国の臨床試験において、YTB323が輸注された7名中4名に重篤な有害事象が認められているが、YTB323中に本遺伝子組換え生物等が残存していたとしてもその量は極めて少なく、速やかに血中で不活化されるため、認められた重篤な有害事象と本遺伝子組換え生物等との関連はないと考えている。また、YTB323に関連した本遺伝子組換え生物等の水平伝達を示唆する有害事象や知見に関する報告はない。

(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YTB323を使用した場合においては、本遺伝子組換え生物等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。

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

本申請は、VSV-Gをエンベロープにもつウイルスは細胞表面に付着しやすい性質を持つこと、及び本遺伝子組換え生物等の感染後の[REDACTED]ことから、患者投与時にYTB323の細胞表面に感染性を有する本遺伝子組換え生物等が残存している可能性があるため、YTB323を用いた治験の実施にあたり第一種使用規程の承認を得ることを目的としたものである。

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

本遺伝子組換え生物等は、微生物への感染性は知られていない。したがって、影響を受ける可能性のある他の微生物は特定されない。

以上を踏まえ、機構は、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、VSV-Gをエンベロープタンパク質として持つため、ヒト、ほ乳類、非ほ乳類まで広範な動物種の細胞に感染する。一方、本遺伝子組換え生物等は非増殖性であり、HIV-1の病原性に関与する遺伝子は除去されており、本遺伝子組換え生物等からの発現産物であるCARが発現することで病原性が現れる可能性は低いと考えられる。また、本遺伝子組換え生物等はヒト血清中において速やかに感染能を失うことが示されているため、YTB323の投与経路が静脈内注射である限り、本遺伝子組換え生物等が病原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。

以上を踏まえ、機構は、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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により、感染細胞内でCARが新たに産生されるが、有害な作用はなく、他に新たな有害物質が産生されることはない。

以上を踏まえ、機構は、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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又は本遺伝子組換え生物等に由来するRCLによって、これら遺伝子組換え生物の核酸が野生生物等のゲノムに組み込まれる可能性がある。しかしながら、YTB323に残存す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YTB323の出荷試験において[REDACTED]試験が行われていることから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、本遺伝子組換え生物等が治療施設外に放出される可能性は極めて低く、たとえ放出されたとしてもその量はごく微量であると考えられるため、野生生物等に核酸が伝播する可能性は極めて低い。さらに、YTB323に本遺伝子組換え生物等が残存した場合においても、本遺伝子組換え生物等はヒト血清中において速やかに感染能を失うことが示されているため、感染性を有する本遺伝子組換え生物等が患者から排出される可能性は極めて低いと考えられる。したがって、本遺伝子組換え生物等が水平伝達される可能性は極めて低いと考える。

また、実施されている臨床試験において、現時点で患者7名の経過が報告されており、患者から第三者へ本遺伝子組換え生物等が伝播したとする報告はない。

以上を踏まえ、機構は、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り、投与後の患者の個室管理は不要であると考える。

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 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 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

(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) YTB323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

本申請書において、YTB323の投与を受けた患者に対する個室管理は規定されていない。また、YTB323の使用開始後における、患者の血液や排泄物中の本遺伝子組換え生物等の測定は予定されていない。

機構は、現時点でYTB323の細胞表面に本遺伝子組換え生物等が残存する可能性は完全には否定できないものの、残存した場合であっても残存量は極めて少ないと考える。また、本遺伝子組換え生物等を含むレンチウイルスベクターはヒト血清により速やかに感染性を失うことが示されている（生物多様性影響評価書 別紙4）。したがって、YTB323の投与を受けた患者から、本遺伝子組換え生物等及びRCLが排出される可能性は極めて低いことから、YTB323投与後の患者の個室管理及び排出評価は不要と判断した。

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す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により遺伝子導入した自家T細胞製品（YTB323）の使用等の方法

保管

- (1) YTB323は、漏出しない容器に入れた状態で遺伝子組換え生物等を含有する旨を表示し、治療施設内の適切に管理された気相式液体窒素タンク又は冷凍庫において保管する。

運搬

(2) YTB323の治療施設内での運搬は、漏出しない容器に入れた状態で行う。
患者への投与

- (3) YTB323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、患者の静脈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。

感染性廃棄物等の処理

- (4) YTB323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。
- (5) YTB323に直接接触した、注射針、バッグ、カテーテル等の器具類及び器材等は、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。

以上