

結 果 通 知 書

遺伝子組換え生物等の種類の名 称	抗ヒトVEGF抗体発現遺伝子及び大腸菌 <i>lacZ</i> 遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・ <i>U_L</i> 39遺伝子・ α 47遺伝子を不活化された遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）（T-BV）
申 請 者 名	東京大学医科学研究所附属病院
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 7 年 6 月 17 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 7 年 6 月 17 日 事前審査受付</p> <p>② 令和 7 年 7 月 2 日 照会</p> <p>③ 令和 7 年 7 月 22 日 回答</p> <p>④ 令和 7 年 8 月 4 日 専門協議</p> <p>⑤ 令和 7 年 8 月 19 日 照会</p> <p>⑥ 令和 7 年 8 月 21 日 回答</p> <p>⑦ 令和 7 年 8 月 26 日 差換え指示</p> <p>⑧ 令和 7 年 8 月 29 日 差換え</p> <p>⑨ 令和 7 年 9 月 3 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 7 年 9 月 3 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

抗ヒトVEGF抗体発現遺伝子及び大腸菌*lacZ*遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・*UL39*遺伝子・ α 47遺伝子を不活化された遺伝子組換えヒト単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）（T-BV）（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) T-BV原液は、容器に密封した状態で、遺伝子組換え生物である旨を容器等の見やすい箇所に表示した上で、他の薬剤等から識別可能な状態で施設内の冷凍庫に保管する。

本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管、運搬

- (2) T-BV原液を、治療を行う部屋（以下治療室という）で使用する以前に希釈及び分注する場合、その操作は、施設内の安全キャビネット内で行う。
T-BV希釈液の保管は、施設内の保冷库または冷凍庫において行う。T-BV原液又はT-BV希釈液（以下T-BV液という）及びその凍結品の施設内での運搬は、容器に密閉した状態で行う。

患者への投与、投与後の患者からの排出等の管理

- (3) 患者に対するT-BVの投与は、治療室において、患者の腫瘍内にT-BV液を注入することによって行う。投与後、患者の特別な管理を要しない。

感染性廃棄物等の処理、患者検体の取扱い

- (4) T-BV液及び上記（2）、（3）で用いた機器や材料は、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）に基づいて当該施設で定められている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。）に従い処理し、又は医療廃棄物として廃棄する。投与部位等、高力価のT-BV液と直接接触した可能性のある部位の被覆材や器具等については、他の患者の廃棄物と分けて保管した上で医療廃棄物管理規程に従い医療廃棄物として処理する。未使用のT-BV液を含む廃棄物は廃棄前に不活化し、又は厳重な密封を行う。患者由来の検体の取扱いは、当該施設の規定に従い、医療廃棄物として処理する。

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、単純ヘルペスウイルス I 型（以下「HSV-1」という。）のF株である。HSV-1は、ヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科単純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、F株のゲノムから γ 34.5遺伝子の一部と α 47遺伝子の一部を欠失させ、さらにUL39遺伝子に大腸菌由来lacZ遺伝子を挿入され作製された三重変異ゲノムを有する。さらに抗ヒトVEGFモノクローナル抗体遺伝子発現カセットを挿入し作製された。これらの遺伝子改変により、本遺伝子組換え生物等は正常細胞における複製能が減弱し、腫瘍細胞又は増殖の盛んな一部の培養細胞でのみ増殖可能である。

本遺伝子組換え生物等は、国内において製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

国内外において、これまでに本遺伝子組換え生物等の使用実績はない。

既に第一種使用規程の承認を受けた、本遺伝子組換え生物等と同一の宿主に由来し γ 34.5遺伝子・UL39遺伝子・ α 47遺伝子の3つの遺伝子を欠失させた遺伝子組換え生物等（大腸菌lacZ遺伝子を発現し、 γ 34.5遺伝子・UL39遺伝子・ α 47遺伝子を不活化された遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（F株由来）（以下「G47Δ」という。））については、脳腫瘍内、前立腺癌内、嗅神経芽細胞腫内への投与経験がある。

(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。

① 本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型HSV-1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HSV-1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。

- ② 本遺伝子組換え生物等の自然宿主はヒトのみであるが、その増殖は正常細胞では抑制され、腫瘍細胞等に限定されるよう遺伝子改変されていることから、感受性のあるヒトにおいても、病原性を示す可能性は低いと考える。
- ③ 本遺伝子組換え生物等には抗ヒトVEGF抗体発現遺伝子が挿入されており、本遺伝子組換え生物等が感染した腫瘍細胞から放出される抗ヒトVEGF抗体タンパク質が有害性を示す可能性が考えられるが、抗ヒトVEGF抗体タンパク質の発現は投与部位である局所において ██████████、ヒトに対して毒性を生じる可能性は低いと推定される。また、*lacZ*遺伝子からの生成物である β -ガラクトシダーゼ ██████████ がヒトに対し毒性を有するという報告はない。
- ④ 本遺伝子組換え生物等は3つの遺伝子が改変されていることから、患者体内で潜伏感染している内在性の野生型HSV-1との相同組換えが生じたとしても、本遺伝子組換え生物等が由来する野生株と同等の増殖性を有する遺伝子組換え生物等が生じる可能性は低いと考える。

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HSV-1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、 $\gamma 34.5$ 遺伝子、 $\alpha 47$ 遺伝子及び $UL39$ 遺伝子の欠失並びに供与核酸の導入の他は野生型HSV-1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。

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の自然宿主は野生型HSV-1と同様にヒトのみであるが、本遺伝子組換え生物等は、正常細胞における複製に必要な $\gamma 34.5$ 遺伝子、 $\alpha 47$ 遺伝子及び $UL39$ 遺伝子が欠失していることから、ヒト正常細胞に対する病原性は低いと考えられる。なお、本遺伝子組換え生物等が投与されたヒトにおいて、仮に高い病原性が認められた場合には、アシクロビル等の感受性を示す抗ウイルス薬の投与により対処可能であると考ええる。

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、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

移入された核酸は全塩基配列が明らかにされており、既知の有害塩基配列は認められていない。本遺伝子組換え生物等が感染した腫瘍細胞内において、 β -ガラクトシダーゼ融合タンパク質及び抗ヒトVEGF抗体タンパク質が一過性に発現すると考えられる。本遺伝子組換え生物等と同様に $lacZ$ 遺伝子が挿入されているG47 Δ の臨床試験において、 β -ガラクトシダーゼ [REDACTED] に由来すると推定される有害事象は認められていない。

[REDACTED] また、本遺伝子組換え生物等を用いた非臨床試験結果より、本遺伝子組換え生物等により産生される抗ヒトVEGF抗体タンパク質の血中及び腫瘍内濃度は、[REDACTED]

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の自然宿主は野生型HSV-1と同様にヒトのみであり、他の動物への水平伝達は想定されない。本遺伝子組換え生物等が投与された患者の排泄物等を介して自然環境中に拡散した場合も、一般的なエンベロープウイルスと同様に、宿主となるヒトに感染しない限り速やかに感染性を失うと推定される。

また、本遺伝子組換え生物等を投与される患者が既にHSV-1に潜伏感染していた場合であっても、本遺伝子組換え生物等は4箇所（3つの遺伝子）に欠失変異が加えられているため、内在性HSV-1との相同組換えにより新たな遺伝子組換えウイルスが発生するリスクは極めて低いと考える。

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病院 臨床研究・教育研修部門 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 主任研究官
おの でら まさふみ 小野寺 雅史	国立大学法人 大阪大学大学院 工学研究科 特任教授
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	特殊法人 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究員
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) 排出等の試験計画の適切性及び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

国内外において、これまでに本遺伝子組換え生物等の使用実績はないが、本遺伝子組換え生物等と抗ヒトVEGF抗体発現遺伝子を有さない点のみ異なるG47Δについては、脳腫瘍内、前立腺癌内、嗅神経芽細胞腫内に投与されている。

[Redacted text block]

また、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が効率よく感染する対象はヒトに限られており、さらに腫瘍細胞を除いて非増殖性であることから、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環境中から速やかに消失すると考えられること。
- ② 本遺伝子組換え生物等は、HSV-1ゲノムの互いに離れた4カ所（3つの遺伝子）が欠失されていることから、組換えにより自然に野生型のHSV-1に復帰する可能性は極めて低いと考えられること。

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。

なお、今後実施予定の治験においては、G47Δの排出等の結果を踏まえ、尿、唾液及び血液検体について、[REDACTED] [REDACTED] を予定している。

機構は、本遺伝子組換え生物等はヒト正常細胞における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は4箇所（3つの遺伝子）に欠失変異が加えられていることから、本遺伝子組換え生物等を投与される患者がHSV-1に潜伏感染していた場合であっても、内在性HSV-1との相同組換えにより新たな遺伝子組換えウイルスが発生する可能性は極めて低いとする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

第三者への伝播については、[REDACTED] [REDACTED] 及び本治験において「投与後の患者からの排出等の管理」を行うことにより、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は不要とする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

また、G47Δの排出等の結果を踏まえると、[REDACTED] [REDACTED] 申請者の考えは受入れ可能と判断した。

専門委員は、機構の意見を支持した。

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等から、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、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を以下に示した。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) T-BVの原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物である旨を表示し、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) T-BV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エアロゾルの飛散を最小限に留める方策を講じて行い、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) T-BV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) T-BV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、患者の腫瘍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

- (6) T-BVの投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、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。
- (7) 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投与後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規程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、当該患者に適切な指導を行う。
- (8) 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、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。
- (9) 遺伝子組換え生物等の予期しない増殖又は伝播が疑われた場合には、血液、体液、分泌液又は排泄物等に対する本遺伝子組換え生物等の有無を確認するために必要な検査を行う。

患者検体の取扱い

- (10) 患者から採取した検体は、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が投与された患者の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。
- (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) T-BV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) T-BVの原液の希釈液並びに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。
- (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うえ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) T-BVの原液の希釈液、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、T-BV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、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T-BVを廃棄する場合は、密封された状態で高温滅菌処理、焼却処理等により不活化処理を行い、廃棄する。

以上