

様式第 1（第 7 条関係）

<p>第一種使用規程承認申請書</p> <p style="text-align: right;">令和 7 年 7 月 31 日</p>	
<p>厚生労働大臣 殿</p> <p>環 境 大 臣 殿</p>	
<p>氏名 アストラゼネカ株式会社</p> <p>申請者 代表取締役社長 堀井 貴史</p> <p>住所 大阪府大阪市北区大深町 3 番 1 号</p>	
<p>第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第 4 条第 2 項（同法第 9 条第 4 項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。</p>	
<p>遺伝子組換え生物等の種類の名称</p>	<p>CD19 及び B 細胞成熟抗原を標的とする二重特異性キメラ抗原受容体を発現する遺伝子を含む、自己不活化型かつ非増殖性遺伝子組換え 1 型ヒト免疫不全ウイルス（レンチウイルスベクター GCL094）</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>ヒトの治療を目的とした、本遺伝子組換え生物等を感染させた細胞の投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p>本遺伝子組換え生物等を感染させた自己 T 細胞（以下「本遺伝子組換え生物等感染細胞」という。）について、本遺伝子組換え生物等の残存が否定できない状況で使用する場合、以下の方法により第一種使用等を行う。</p> <p>本遺伝子組換え生物等を含有する細胞の保管</p> <p>（1） 本遺伝子組換え生物等感染細胞は、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。</p> <p>運搬</p> <p>（2） 本遺伝子組換え生物等感染細胞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。</p> <p>患者への投与</p> <p>（3） 本遺伝子組換え生物等感染細胞の投与は、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。</p> <p>感染性廃棄物等の処理</p> <p>（4） 本遺伝子組換え生物等感染細胞液並びに本遺伝子組換え生物等感</p>

	<p>染細胞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患者血液の付着した器材等は、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に従って廃棄する。</p>
--	---

生物多様性影響評価書

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

1. 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

GCL094（以下、本遺伝子組換え生物等）は、ヒト免疫不全ウイルス-1（HIV-1）に由来する、自己不活性化（SIN）し、複製能を欠く、組換えレンチウイルスベクター（LVV）である。HIV-1は、レトロウイルス科レンチウイルス属に属する種で、霊長類を宿主とし、ヒトに感染することにより後天性免疫不全症候群（AIDS）を引き起こす。

2. 使用等の歴史及び現状（人用若しくは動物用医薬品としての利用の歴史又は産業的な利用の歴史及び現状を含む。）

宿主であるHIV-1に代表されるレンチウイルスは、非分裂細胞にも感染しウイルスゲノムを宿主染色体に組み込むことから、この性質を利用して作製されたLVVは、サイトカイン刺激の有無にかかわらず非常に高い効率で造血幹細胞、T細胞等の非分裂細胞に遺伝子導入できる¹。このため、HIV-1に由来する非増殖性の遺伝子組換えウイルスは、遺伝子治療製品のベクターとして広く用いられている。

LVVを使用して作製された遺伝子治療製品は現在日本で4製品^{2,3,4,5}承認されている。

1. 三好浩之, 2002, ウイルス Vol. 52, 225-231 : レンチウイルスベクターを用いた造血幹細胞への遺伝子導入
2. キムリア電子添文（2025年7月29日アクセス）
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultDataSetPDF/300242_4900402X1020_A_02_08
3. ブレヤンジ電子添文（2025年7月29日アクセス）
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultDataSetPDF/670605_4900406X1029_A_02_08
4. アベクマ電子添文（2025年7月29日アクセス）
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultDataSetPDF/670605_4900409X1022_A_01_08
5. カービクティ電子添文（2025年7月29日アクセス）
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiDetail/ResultDataSetPDF/800155_4900X0000171_A_01_07

3. 生理学的及び生態学的特性

（1）基本的特性¹

HIV-1は直径約110 nmのRNA型エンベロープウイルスで、球状の脂質二重膜エンベロープ内部に2本のRNAゲノム、逆転写酵素、インテグラーゼ等のウイルスタンパク質（コア）を含む。表面のスパイクタンパク質（gp120及びgp41）が、標的のT細胞やマクロファージに発現するCD4受容体又はケモカイン受容体（CCR5、CXCR4）に結合することで感染する。

HIV-1の遺伝子は、両端のlong terminal repeat（LTR）と、構造遺伝子（*gag*、*pol*、*env*）、調節遺伝子（*tat*、*rev*）、修飾遺伝子（*nef*、*vif*、*vpr*、*vpu*）で構成される。

（2）生育又は生育可能な環境の条件¹

HIVは血液や体液を介して感染するが、体外に出るとすぐに不活化する脆弱なウイルスである。唾液や涙等の分泌液中に含まれるウイルス量は存在したとしても微量で、日常生活でHIVに感染する可能性は限りなく低い。

（3）捕食性又は寄生性

該当なし

(4) 繁殖又は増殖の様式¹

HIVの複製サイクルは前期過程と後期過程からなる。

前期課程：HIVは宿主細胞表面に発現するCD4受容体とケモカイン受容体CCR5又はCXCR4に結合し、ウイルス膜と細胞膜を融合させ、ウイルスコアを細胞質に注入（脱殻）する。ウイルス一本鎖RNAゲノムは逆転写酵素により二本鎖DNAに変換され、核内に導入される。核内では、ウイルスのインテグラーゼにより二本鎖DNAが宿主の染色体に組込まれる。

後期課程：ウイルスDNAが宿主のRNAポリメラーゼとHIV調節遺伝子産物TatによりウイルスmRNAに転写される。ウイルスmRNAはHIV調節遺伝子産物Rev等により核外に輸送される。細胞質では、Gag蛋白質前駆体（Pr55Gag）、Gag-Pol前駆体（Pr160GagPol）等が合成され、細胞膜に輸送される。細胞膜直下で感染性のない未成熟ウイルス粒子が宿主細胞表面から出芽・放出される。放出に伴い、ウイルスのプロテアーゼにより、Pr55GagとPr160GagPolが切断され、感染性のある成熟ウイルス粒子となる。

(5) 病原性

HIV-1は、細胞内での逆転写と組み込みにより、宿主細胞に長期的に潜伏感染することが可能であり、宿主の免疫系を抑制し、AIDSを引き起こす。HIVは主にCD4+T細胞を標的とし、感染が進むと免疫機能が低下し、日和見感染症や悪性腫瘍等の様々な合併症の発生リスクが上昇する。

(6) 有害物質の産生性

HIV-1が有害物質を産生することはなく、感染した細胞が有害物質を産生することは知られていない。

(7) その他の情報（不活化条件等を含む。）

HIVの不活化方法²を以下に示す。

- ① 蒸気滅菌: 121℃、20分間
- ② 乾熱滅菌: 170℃、2時間
- ③ 煮沸消毒: 20～30分
- ④ 薬物消毒
 - a. 次亜塩素酸ナトリウム（>0.1%）
 - b. エタノール又はイソプロパノール（70%）
 - c. ホルマリン（3.5～4%、1:10希釈）
 - d. グルタラル（2%水溶液）

1. 国立健康危機管理研究機構 感染症情報提供サイト「AIDS（後天性免疫不全症候群）」

<https://id-info.jihs.go.jp/diseases/alphabet/aids/010/aids-intro.html>

2. 日本ウイルス学会, 1993, ウイルス Vol.43, 199-232: ウイルス研究におけるバイオセーフティ指針

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1. 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

本遺伝子組換え生物等は、ヒト免疫不全ウイルス-1（HIV-1）に由来し、増殖能を欠損させた遺伝子組換えSIN型LTRを有する第三世代レンチウイルスベクターである。

本遺伝子組換え生物等のゲノムには、5' ΔLTR、HIV-1 Ψ、RRE、cPPT/CTS、XXXXXXXXXXプロモーター、目的遺伝子である抗CD19/BCMA CAR、XXXXXXXXXX及び3' ΔLTRが含まれる。別紙1にベクターの構造、供与核酸の配列、構成要素の由来の詳細及び目的遺伝子産物のアミノ酸配列を示す。

(2) 構成要素の機能

5' ΔLTRは、HIV-1の5' LTRのU3領域が欠失した配列であり、レンチウイルスベクターの逆転写及び組込みに関連している。5' LTRのU3領域の欠失 (ΔU3) により、ウイルスは複製能が消失している。

HIV-1 Ψは、ウイルスRNAが新しいウイルス粒子にパッケージされるために必要なパッケージングシグナルである。

RREは、スプライシングされていない、あるいは部分的にスプライシングされたウイルス mRNAを核から細胞質へ輸送することにより、ウイルス複製に重要な役割を果たす。このプロセスはウイルス蛋白質の発現に不可欠である。

cPPT/CTSは、central polypurine tract (cPPT) と central termination sequence (CTS) を指す。これらは3本鎖DNA構造である中央DNAフラップの形成を促進し、ウイルスゲノムの核内導入を大幅に向上させ、その結果、遺伝子導入効率も向上する。

プロモーターは、ヒトの構成的なプロモーターであり、様々な細胞種での遺伝子発現に広く使用されている。

抗CD19/BCMA CARは、CD19およびBCMAを標的とする二重特異性キメラ抗原受容体のアミノ酸配列をコードするCAR遺伝子配列である。

ヒンジ領域は、分子において柔軟性のある部分であり、CD19scFVと膜貫通領域をつなぎ、膜貫通信号の伝達を媒介する。

膜貫通領域は、分子の細胞外ドメインと細胞内セグメントをつなぎ疎水性のαヘリックス領域であり、主にT細胞膜に固定し、他の膜タンパク質との相互作用やシグナル伝達に関与している。

は、であり、を伝達し、T細胞の増殖、生存及びエフェクター機能を促進する。

は、であり、の伝達に使用される。

は、抗CD19/BCMA CARの下流に挿入され、させる。のオープンリーディングフレーム (ORF) の翻訳開始部分に変異が導入されており、の発現を抑制している。はに寄与していると考えられている。

3' ΔLTRは、HIV-1の3' LTRのU3領域が欠失した配列であり、レンチウイルスベクターの逆転写及び組込みに関連している。3' LTRのU3領域の欠失 (ΔU3) により、ウイルスが複製される可能性をさらになくしている。

供与核酸配列について、開始コドン前及び終止コドン後の連結部分も含めた形で、NCBIデータベースを用いた相同性検索を実施した結果、有害な塩基配列は認められなかった (別紙1)。また、目的外のタンパク質が発現する可能性のあるORFは認められなかった (別紙1)。

2. ベクターに関する情報

(1) 名称及び由来

該当なし

(2) 特性

該当なし

3. 遺伝子組換え生物等の調製方法

(1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

本遺伝子組換え生物等のゲノム及び発現される抗CD19/BCMA CARタンパク質の構成を別紙1に示す。本遺伝子組換え生物等のゲノムには、5' ΔLTR、HIV-1 Ψ、RRE、cPPT/CTS、[REDACTED]プロモーター、抗CD19/BCMA CAR、[REDACTED]及び3' ΔLTRが含まれる。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

パッケージング細胞（HEK[REDACTED]）及び4種のプラスミドを用いた一過性トランスフェクションによりウイルス粒子を産生させることで、ベクターゲノムRNAがウイルス粒子内に移入される。トランスファーベクタープラスミド（[REDACTED]）は、ウイルスゲノムをコードする領域を搭載したプラスミドである。3種パッケージングプラスミド（[REDACTED]）は、それぞれVSVg、Rev及びGag/Polをコードする領域を搭載するプラスミドである。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

本遺伝子組換え生物等は、海外の製造所において製造される。本遺伝子組換え生物等は、別紙2に示すように、4種のプラスミドでHEK[REDACTED]細胞に一過的にトランスフェクションさせることにより製造され、出荷試験が行われた後に出荷される。なお、増殖能を有するレンチウイルス（RCL）は、本遺伝子組換え生物等の出荷試験において管理される。試験方法の詳細は別紙2に記載している。

4. 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

本遺伝子組換え生物等に移入した核酸は、本遺伝子組換え生物等のゲノムRNAの一部として存在する。

本遺伝子組換え生物等がT細胞に感染すると、移入した核酸を含むRNAは、ヒトゲノムへ導入される際に逆転写酵素により二本鎖DNAに変換され、インテグラーゼによりプロウイルスとしてT細胞内染色体に組み込まれる。プロウイルスは細胞染色体の複製に伴って複製されるので、移入した核酸は細胞が生きている限り安定に保持される。

5. 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

<非臨床試験>

本遺伝子組換え生物等を感染させた自己T細胞（以下、本遺伝子組換え生物等感染細胞）をJeKo-1腫瘍異種移植した担がんNOGマウス及び非担がんNOGマウスに単回静脈内投与した生体内分布試験において、血液中及び組織中の本遺伝子組換え生物等感染細胞の定量に本遺伝子組換え生物等の[REDACTED]遺伝子断片を分析対象とした定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）法を用いた。本qPCR法の定量下限（LLOQ）は、[REDACTED]copies/reactionであった。本qPCR法の詳細は別紙3参照のこと。

<臨床試験>

本遺伝子組換え生物等感染細胞投与後、定期的に患者の末梢血を採取しVSV-Gの定量ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）検査にてRCLを検出する（検出限界：[REDACTED]）。本qPCR法の詳細は別紙3参照のこと。

6. 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違点

本遺伝子組換え生物等のゲノム構造及び由来する生物種を別紙1に、機能をII.1.(2)に示した。
野生型HIV-1では、複製に必要な全遺伝子がゲノムにコードされ、宿主細胞への感染性を有するのに対し、組換えLVVである本遺伝子組換え生物等は、HIV-1由来の構造遺伝子（*gag*、*pol*、*env*）、調節遺伝子（*tat*、*rev*）、修飾遺伝子（*nef*、*vif*、*vpr*、*vpu*）の全てが削除されている。更に5'LTR及び3'LTRのU3領域の削除により複製能を欠く第三世代のSIN型ベクターとし、ウイルスの構成に必要な遺伝子を別のプラスミドから供給することで病原性ウイルスの産生を防ぎ、安全性を向上させている。また、HIV-1はCD4+T細胞にのみ感染するが、本遺伝子組換え生物等ではVSV-Gエンベロープの使用により幅広い細胞に感染が可能となっている。

III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

1. 使用等の内容

ヒトの治療を目的とした、本遺伝子組換え生物等を感染させた細胞の投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為

2. 使用等の方法

本遺伝子組換え生物等感染細胞について、本遺伝子組換え生物等の残存が否定できない状況で使用する場合、以下の方法により第一種使用等を行う。

本遺伝子組換え生物等を含有する細胞の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等感染細胞は、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) 本遺伝子組換え生物等感染細胞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) 本遺伝子組換え生物等感染細胞の投与は、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) 本遺伝子組換え生物等感染細胞液並びに本遺伝子組換え生物等感染細胞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患者血液の付着した器材等は、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に従って廃棄する。

3. 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

本遺伝子組換え生物等感染細胞製剤中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が、仮に残存したとしてもその量は極めて少ない。また、文献より、本遺伝子組換え生物等と同じ水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質（VSV-G）擬態レンチウイルスベクターは血液中で速やかに不活化されることが示されている¹。以上より、本遺伝子組換え生物等感染細胞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等の情報収集は不要であると考える。

なお、本組換え生物等のような第二世代/第三世代の自己不活性化LVVにおいては複製可能レンチウイルス（RCL）が発生する可能性は非常に低い²、本遺伝子組換え生物等感染細胞の投与を受けた患者の体内におけるRCLの確認は、米国で実施中の第I/II相治験（D8310C00001試験）において、末梢血検体を用いたVSV-Gの定量ポリメラーゼ連鎖反応（q-PCR）検査によって実施しており、計画中の国際共同第III相試験（D8311C00001試験）に日本が参加する場合には、同様に日本人患者のRCL検査を実施する予定である。

1. DePolo NJ, Reed JD, Sheridan PL, Townsend K, Sauter SL, Jolly DJ, et al. VSV-G pseudotyped lentiviral vector particles produced in human cells are inactivated by human serum. Mol Ther. 2000;2(3):218-22
2. Cornetta K, Duffy L, Turtle CJ, Jensen M, Forman S, Binder-Scholl G, et al. Absence of Replication-Competent Lentivirus in the Clinic: Analysis of Infused T Cell Products. Mol Ther. 2018;26(1):280-288

4. 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置
該当なし

5. 実験室等での使用等又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

<非臨床試験>

本遺伝子組換え生物等感染細胞は、*in vitro*及び*in vivo*でCD19 及び/又は BCMA を発現する標的細胞に対し特異的な細胞傷害活性を示した。

本遺伝子組換え生物等感染細胞[■]及び[■]cells/animalをJeKo-1腫瘍異種移植した担がんNOGマウスに単回静脈内投与して生体内分布を評価した。その結果、精巣及び卵巣を含むすべての組織への分布が認められた（別紙4参照）。本遺伝子組換え生物等感染細胞[■]cells/animalを投与した担がん及び非担がんNOGマウスは、明らかな異種移植片対宿主病（xeno-GvHD）のため計画された試験終了時点まで生存しなかった。本遺伝子組換え生物等感染細胞[■]cells/animalを投与した全てのJeKo-1腫瘍異種移植した担がんNOGマウスは70日間の試験を完了した。各組織中の本遺伝子組換え生物等感染細胞濃度は時間とともに増加し、投与後42日目（1008時間後）までに緩やかな減少傾向を示すか、増幅率が低下した。各組織中の本遺伝子組換え生物等感染細胞濃度は投与後70日目（1680時間）においても検出された。試験動物における本遺伝子組換え生物等感染細胞及び本遺伝子組換え生物等の排出試験を実施していないが、本遺伝子組換え生物等は複製能を欠く第三世代のSIN型ベクターとすることで安全性を向上させており（本文書II.6項）、加えて、レンチウイルスベクターの原薬管理のプロセスにおいて、RCL試験においてRCLが検出されないことを確認する（別紙2参照）。よって、臨床試験を含む臨床使用において本遺伝子組換え生物等感染細胞の投与後に本遺伝子組換え生物等が体外から排出される可能性は完全には否定できないものの、排出された本遺伝子組換え生物等が環境中で増殖するリスクは極めて低いと判断される。

本遺伝子組換え生物等感染細胞の生体内分布を評価した試験では、担がんNOGマウスに本遺伝子組換え生物等感染細胞を単回静脈内投与した結果、生殖器官（精巣及び卵巣）において本遺伝子組換え生物等感染細胞の分布が認められた（別紙4参照）。しかし、RCLが出現しない限り、本遺伝子組換え生物等の核酸が染色体へ組み込まれる細胞は本遺伝子組換え生物等が最初に感染した細胞に限られ、その細胞が生殖細胞である可能性は低いと考えられる。また、RCLが出現する可能性は極めて低い。よって、本遺伝子組換え生物等の核酸が生殖細胞の染色体へ組み込まれる可能性は完全には否定できないが、そのリスクは極めて低いと判断される。

本遺伝子組換え生物等感染細胞をヒトJeKo-1-ルシフェラーゼ細胞株を移植したNOGマウス及びNSGマウスに単回静脈内投与した結果、抗腫瘍効果及びxeno-GvHDに関連する変化以外に有害な毒性は認められなかった（別紙5参照）。

<臨床試験>

文献より、VSV-G擬態レンチウイルスベクターは血液中で速やかに不活化されることが示されている¹。従って、残存する本遺伝子組換え生物等感染のリスクはRCLが出現しない限り極めて低いと考えられる。臨床試験における患者の体内における本遺伝子組換え生物等の情報は無いが、本遺伝子組換え生物等感染細胞の投与を受けた患者の体内におけるRCLの確認を米国で実施中の第I/II相治験（D8310C00001試験）において末梢血検体を用いたVSV-Gの定量ポリメラーゼ連鎖反応（q-PCR）検査によって実施している。██████のデータカットオフ時点にてRCLを評価可能な検体が得られた患者からRCL陽性の検体は検出されていない（別紙6参照）。

1. DePolo NJ, Reed JD, Sheridan PL, Townsend K, Sauter SL, Jolly DJ, et al. VSV-G pseudotyped lentiviral vector particles produced in human cells are inactivated by human serum. Mol Ther. 2000;2(3):218-22

6. 国外における使用等により得られた情報

本遺伝子組換え生物等を用いて製造した本遺伝子組換え生物等感染細胞の臨床試験がこれまでに中国及び米国で実施されている（IND（investigational new drug）下の試験：D8313C00002、D8310C00001、D8315C00001（GBF-311）、医師主導試験：GC012F-614、GC012F-615、GBF001、GC012F-321、GCF012F-322、PGC015。別紙6参照）。IND下の試験において、██████のデータカットオフ時点にて██████、現在までのところ本遺伝子組換え生物等感染細胞は許容可能な安全性プロファイルを示している。本遺伝子組換え生物等感染細胞中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が、仮に残存し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、本遺伝子組換え生物等と有害事象のとの関連はないと考える。

IV 生物多様性影響評価

1. 他の微生物を減少させる性質

（1）影響を受ける可能性のある微生物の特定

本遺伝子組換え生物等はVSV-Gエンベロープを用いるため、感染性はVSVと同様と考えられる。VSVはヒトから昆虫まで広範な生物に感染するが、微生物への感染は認められていない。したがって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

（2）影響の具体的内容の評価

該当なし

（3）影響の生じやすさの評価

該当なし

（4）生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

当該第一種使用規程に従って使用等を行う限り、他の微生物を減少させる性質により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断する。

2. 病原性

（1）影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

本遺伝子組換え生物等はVSV-Gエンベロープを用いるため、感染性はVSVと同様と考えら

れ、ヒト、ウシ、ブタ等、多くの生物種が影響を受ける可能性がある。

(2) 影響の具体的内容の評価

本遺伝子組換え生物等又はRCLのゲノムが宿主細胞のゲノムに挿入されることにより、宿主遺伝子のスプライシングパターンを変化させ、発癌の可能性がある。

(3) 影響の生じやすさの評価

本遺伝子組換え生物等は出荷試験においてRCLを管理するため、第一種使用規程承認申請書に記載した使用等の方法による限り、環境中に拡散する可能性は極めて低い。さらに、本遺伝子組換え生物等は、HIV-1の病原性に関与すると考えられる*nef*等の修飾遺伝子を含むHIV-1由来配列の大部分が削除され複製能が無く、通常の細胞に感染しても病原性のあるウイルス粒子を産生することはない。加えて、増殖能の獲得は同一細胞に配列相同性を有するレトロウイルスが共感染し、組換えが発生しない限り起こらない。したがって、本遺伝子組換え生物等が患者以外の動物種に対して病原性を示す可能性は低いと考える。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

当該第一種使用規程に従って使用等を行う限り、病原性により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断する。

3. 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

本遺伝子組換え生物等はVSV-Gエンベロープを用いるため、感染性はVSVと同様と考えられ、ヒト、ウシ、ブタ等、多くの生物種が影響を受ける可能性がある。

(2) 影響の具体的内容の評価

感染細胞内で産生されるCARに有害な作用はなく、他の有害物質は産生されないため、生物多様性への影響はない。

(3) 影響の生じやすさの評価

該当なし

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

当該第一種使用規程に従って使用等を行う限り、有害物質の産生により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断する。

4. 核酸を水平伝達する性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物又は他の微生物の特定

本遺伝子組換え生物等はVSV-Gエンベロープを用いるため、感染性はVSVと同様と考えられ、ヒト、ウシ、ブタ等、多くの生物種が本遺伝子組換え生物等の影響を受ける可能性がある。

(2) 影響の具体的内容の評価

本遺伝子組換え生物等又はRCLによってこれらの核酸が野生生物のゲノム中に組み込まれる可能性がある。

(3) 影響の生じやすさの評価

本遺伝子組換え生物等は出荷試験においてRCLを管理するため、第一種使用規程承認申請書に記載した使用等の方法による限り、環境中に拡散する可能性は極めて低い。さらに、本遺伝子組換え生物等は、HIV-1由来配列の大部分が削除され複製能が無く、通常の細胞に感染してもウイルス粒子を産生することはない。加えて、増殖能の獲得は同一細胞に配列相同性を有するレトロウイルスが共感染し、組換えが発生しない限り起こらない。したがって、本遺伝子組換え生物等の核酸が患者以外の生物に伝達される可能性は低いと考える。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

当該第一種使用規程に従って使用等を行う限り、核酸を水平伝達する性質により生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断する。

5. その他の性質

本遺伝子組換え生物等が感染可能な野生動物等の生殖細胞の染色体への組み込みによって、本遺伝子組換え生物等の核酸が垂直伝達される可能性は完全には否定できない。本遺伝子組換え生物等感染細胞の生体内分布を評価した試験では、担がんNOGマウスに本遺伝子組換え生物等感染細胞を単回静脈内投与した結果、生殖器官（精巣及び卵巣）において本遺伝子組換え生物等感染細胞の分布が認められた（別紙4参照）。しかし、RCLが出現しない限り、本遺伝子組換え生物等の核酸が染色体へ組み込まれる細胞は本遺伝子組換え生物等が最初に感染した細胞に限られ、その細胞が生殖細胞である可能性は低いと考えられる。また、RCLが出現する可能性は極めて低い。よって、本遺伝子組換え生物等の核酸が生殖細胞の染色体へ組み込まれ、垂直伝達される可能性は完全には否定できないが、そのリスクは極めて低いと判断される。

V 総合的評価

本遺伝子組換え生物等はVSV-Gエンベロープを用いるため、感染性はVSVと同様と考えられ、ヒト、ウシ、ブタ等、多様な動物種に感染する可能性が考えられるが、微生物への感染は知られていないことから、他の微生物への影響は特定されなかった。また、有害物質の産生についても、感染細胞内で産生されるCARが有害な作用を持たず、その他の有害物質も産生されないため、生物多様性への影響はない。病原性評価では、本遺伝子組換え生物等又はRCLのゲノムの宿主細胞への挿入による遺伝子スプライシング変化による発癌リスクが理論的に考えられるものの、本遺伝子組換え生物等はHIV-1由来の複製能を持たないことや、出荷試験によるRCL管理により、環境中への拡散や患者以外の動物種への影響は極めて低い。核酸の水平伝達についても、理論上はレトロウイルスとの共感染や組換えによって増殖能の獲得が懸念されるが、その発生確率は非常に低く、また、規程通りの適切な運用を行うことで環境への実際の影響はほとんど生じないと判断される。さらに、垂直伝達についても完全な否定はできないが、RCLの出現する可能性と生殖細胞への感染の可能性を考慮すると、その発生リスクは極めて低い。したがって、第一種使用規程承認申請書に記載された遺伝子組換え生物等の第一種使用等を行う限り、本遺伝子組換え生物による生物多様性影響が生ずるおそれがないと判断される。