

結 果 通 知 書

遺伝子組換え生物等の種類の名 称	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）
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
第一種使用等の内容	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
申 請 年 月 日	令和 7 年 7 月 31 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 7 年 7 月 31 日 事前審査受付 ② 令和 7 年 8 月 22 日 照会 ③ 令和 7 年 9 月 26 日 回答 ④ 令和 7 年 10 月 3 日 差換え指示 ⑤ 令和 7 年 10 月 7 日 差換え ⑥ 令和 7 年 10 月 14 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 7 年 10 月 14 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

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）（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、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。

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。

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、HEK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*）、修飾遺伝子（*nef*、*vif*、*vpr*、*vpu*）及び調節遺伝子（*tat*、*rev*）が機能的に削除されており、プロモーター、CD19及びB細胞成熟抗原（以下「BCMA」という。）を特異的に認識するキメラ抗原受容体（以下「CAR」という。）遺伝子（以下「二重特異性CAR遺伝子」という。）及び[REDACTED]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、二重特異性CAR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、5' LTR及び3' LTRのU3領域が欠失しており、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、海外の製造所において製造される。また、本遺伝子組換え生物等の出荷試験において、増殖性レンチウイルス（以下「RCL」という。）が出現しないことが確認される。

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及びBCMA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。

また、本遺伝子組換え生物等を感染させたT細胞（以下「AZD0120」という。）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

AZD0120を用いた海外臨床試験において、用量制限毒性は認められておらず、安全性プロファイルも許容範囲内であった。AZD0120中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はあるが、残存していたとしてもその量は極めて少なく、また、血中で速やかに不活化されることから、本遺伝子組換え生物等の安全性への影響はないと考察されている。また、これまで

AZD0120を用いた海外臨床試験において、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。

(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関する考察がなされ、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。

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

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、AZD0120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、AZD0120に残存する本遺伝子組換え生物等は微量であること、及び本遺伝子組換え生物等の出荷試験においてRCLの否定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、AZD0120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性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、これまで実施されている臨床試験において、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ると考ええる。

(5) AZD0120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、AZD0120の投与を受けた患者に対する排出管理は規定されていない。

機構は、AZD0120においてp24タンパク質が検出されていることから、現時点でAZD0120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否定できないものの、本遺伝子組換え生物等はヒト血清により速やかに感染性を失うこと、及び本遺伝子組換え生物等の規格としてRCLが管理されることより、AZD0120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と考える。したがって、AZD0120投与後の患者に対する排出管理は不要とする申請者の考えは受入れ可能と判断した。

2. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見から、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。また、レンチウイルスベクターの既知の情報を総合的に勘案すると本遺伝子組換え生物等の感染細胞への残留が生物多様性へ及ぼす影響は小さいと考えられること、及び本遺伝子組換え生物等の特性において専門的な議論が必要な特別な論点は存在しないと考えることから、本審査において専門協議の開催は不要と判断した。

III. 事前審査後に修正した第一種使用規程

機構における事前審査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。

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。

以上