

結 果 通 知 書

遺伝子組換え生物等の種類の名 称	Foldon配列を付加した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2) S1サブユニット内部ドメインを発現するF遺伝子欠損非増殖性遺伝子組換えセンダイウイルス (SeV18+S-RBD-foldon/ Δ F)
申 請 者 名	株式会社IDファーマ
第一種使用等の内容	ヒトの予防接種用ワクチンの開発を目的とした治験における投与、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 5 年 4 月 5 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 5 年 4 月 5 日 事前審査受付 ② 令和 5 年 4 月 14 日 専門協議 ③ 令和 5 年 4 月 21 日 照会 ④ 令和 5 年 4 月 27 日 回答 ⑤ 令和 5 年 4 月 27 日 差換え指示 ⑥ 令和 5 年 4 月 27 日 差換え ⑦ 令和 5 年 4 月 28 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 5 年 4 月 28 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

Foldon配列を付加した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）S1サブユニット内部ドメインを発現するF遺伝子欠損非増殖性遺伝子組換えセンダイウイルス（SeV18+S-RBD-foldon/ Δ F、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、ヒトの予防接種用ワクチンの開発を目的とした治験における投与、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) 本遺伝子組換え生物等の原液は、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) 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。

被接種者への投与

- (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、被接種者の鼻腔内に直接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。

投与後の被接種者からの排出等の管理

- (6) 投与後、被接種者の鼻腔周囲皮膚を消毒し、外鼻孔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) 被接種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被接種者に適切な指導を行う。

- (8) 投与を受けた被接種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等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された被接種者であることが情報提供されるよう、当該被接種者に適切な指導を行う。
- (9) 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、接種部位の鼻腔ぬぐい液について、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。

被接種者検体の取扱い

- (10) 被接種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。
- (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被接種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) 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。
- (14) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液、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並びに被験者が治療施設で用いたマスク等の廃棄は、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つては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (15) 被接種者が自宅で用いたマスク等は、排出等の管理が不要となるまでの期間、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で廃棄する。
- (16) 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、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。

- (17) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体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検体を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。

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

宿主はセンダイウイルス（以下「SeV」という。）のZ株である。SeVはパラミクソウイルス科レスピロウイルス属に分類されている。

(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、pUC18を骨格とし、F遺伝子を欠失させたSeV Z株ゲノムRNA配列、クローニング部位等を含むプラスミドpSeV18+/ΔFに、S-RBD-foldonタンパク質をコードする領域（SARS-CoV-2のS1サブユニットのACE2受容体結合部位（RBD）のC末端にバクテリオファージT4のフィブリチン内の3量体化に関与するドメインであるfoldonを付加した配列）を挿入することにより構築したプラスミドpSeV18+S-RBD-foldon/ΔF、並びにNP、P、L、F及びT7タンパク質を発現する5種類のプラスミドを、293T細胞又はLLC-MK2/F細胞に導入して作製し、LLC-MK2/F/Ad細胞を用いて培養される。本遺伝子組換え生物等は、国内の製造所で製造される。

(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ヒトに対する使用実績はない。今後、本遺伝子組換え生物等を用いた治験が計画されており、排出等に関する結果が得られる予定である。

(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。

- 本遺伝子組換え生物等の感染宿主域は野生型 SeV と同一であると考えられることから、本遺伝子組換え生物等は、野生型 SeV 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 SeV は、げっ歯類において病原性が認められるが、本遺伝子組換え生物等はウイルス感染に必要な F タンパク質をコードする F 遺伝子の欠失により増殖能を失っており、本申請における第一種使用規程に従って使用等を行う限り、投与を受けたヒトから環境中への拡散は限られていることから、病原性に起因した生物多様性への影響が生じる可能性は極めて低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で産生される S-RBD-foldon タンパク質は免疫原性を除いて有害性は認められないと考えられることから、本遺伝子組換え生物等による有害物質の産生に起因した生物多様性への影響が生じるおそれはないと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等は、本申請における第一種使用規程に従って使用等を行う限り、投与を受けたヒトから環境中への拡散は限られており、さらに F 遺伝子の欠失により増殖性を失っていることから、水平伝達により第三者に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考える。

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SeV Z株は、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、F遺伝子の欠失及び供与核酸の導入の他は野生型SeV Z株と同一であり、これらの変異による感染宿主域の変化はない。また、非増殖性であることから、本遺伝子組換え生物等が伝播する可能性は野生型SeV Z株よりも低い。

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治験を行う限り、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と感染宿主域が同じであると考えられる野生型SeV Z株が自然環境でげっ歯類以外の動物に感染するという報告はなく、ヒトに感染したとしても本遺伝子組換え生物等は非増殖性であるため、免疫機構により容易に排除される。本遺伝子組換え等により産生されるS-RBD-foldonタンパク質は、免疫原性を示す可能性はあるものの、病原性は有さないと考えられる。げっ歯類に対しては病原性を有する可能性はあるが、本遺伝子組換え生物等は非増殖性であることから、野生型SeV Z株と同等の病原性を示す可能性は低い。なお、本遺伝子組換え生物等をラットに反復経鼻接種する一般毒性試験において重篤な病原性は認められていない。

これらの点より、本遺伝子組換え生物等の病原性は低いと考えられる。

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える。

(3) 有害物質の産生性

本遺伝子組換え生物等が産生するS-RBD-foldonタンパク質は、免疫原性を除いて有害作用は認められないと考えられる。また、SeV Z株を宿主とする遺伝子組換えウイルスにおいて有害物質の産生性は確認されていないため、本遺伝子組換え生物等においても有害物質の産生性はないと考えられる。

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、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とSeVに近縁のヒトパラインフルエンザウイルス等が被接種者の同一細胞において共感染した場合については、組換えによりF遺伝子が復帰した増殖性ウイルスが産生される可能性はあるが、以下の理由から増殖性ウイルスが自然発生し、水平伝達する可能性は低いと考えられる。

- ✓ SeVと近縁のヒトパラインフルエンザウイルスの間において、遺伝子組換えが発生する頻度が極めて低いことが報告されていること（Mol Biol Evol. 2021;38:2520-2531）
- ✓ 治験において管理された少人数にのみ投与される状況において、SeVに近縁のヒトパラインフルエンザウイルス等が同時期に同一細胞に共感染する可能性は低いと考えられること

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
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

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
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) 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ヒトに対する使用実績はない。

本遺伝子組換え生物等をラットに 4.0×10^7 CIU/body単回経鼻接種し、接種部位（鼻甲介を含む鼻腔）、血液、気管、気管支、食道（胸部）、胃、小腸（回腸）、大腸（結腸）、肝臓、心臓、腎臓、精巣又は卵巣、脳、嗅球、脾臓、眼球及び視神経における分布並びに尿中及び糞便中への排出がqPCR法を用いたベクターゲノム測定により検討されている。接種部位において、接種28日後（Day 29）にもベクターゲノムが検出された。一方で、感染価を測定するCIUアッセイにより、経鼻接種したマウスの鼻咽頭洗浄液において、接種4時間後に感染価が検出限界未満となることが示唆された。食道（胸部）、胃及び眼球では接種翌日（Day 2）にはベクターゲノムが検出されたが、接種14日後（Day 15）には消失した。血液、気管、気管支を含むそれ以外の検体においては、Day 2時点でベクターゲノムは検出されなかった。以上の検討を踏まえ、申請者は、本治験における排出試験をCIUアッセイにより測定することとし、各コホートの先行グループ2例において、本遺伝子組換え生物等の接種3、6、9、12、24時間後、3、5、7、9、11、14、16、18、20日後、以降連続する2ポイントで検出限界未満となるまで検査を行うこととしている。

申請者は、本遺伝子組換え生物等は、宿主細胞への侵入に関わる膜融合Fタンパク質をコードする遺伝子を欠失していることから、感染性を有するウイルスの粒子は出現しないと考えられるため、投与後の被接種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極めて低いと考えている。

また、申請者は、投与後の被接種者からの排出の管理として、排出等の管理が不要となるまでの期間、投与部位からの排出が最小限とな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被接種者に以下の適切な指導を行う

こと等により、排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播のリスクは管理できると考えている。

なお、本治験における第2例目以降の接種について、先行グループ（2例）の2例目の接種間隔は最低4時間と設定されている。また、後行グループは、先行グループ2例目の接種8日後以降に接種することとしている。一方で、CIUアッセイによる排出試験は最低21日間要することから、第2例目以降の被接種者は第1例目の排出情報が得られるまでの間、最低21日間マスクを着用する等の排出管理を継続し続けることとしている。

機構は、本遺伝子組換え生物等が非増殖性であることを踏まえると、被接種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極めて低いとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。

第三者への伝播の対策については、第一種使用規程に定める投与後の被接種者からの排出等の管理において被接種者への指導を行う等の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及び本遺伝子組換え生物等が非増殖性であることを踏まえると、投与後の被接種者からの排出の管理として個室管理や排泄物等の管理に関する規定を設ける必要はないと判断した。

また、現時点ではヒトに接種した場合の本遺伝子組換え生物等の排出の挙動が不明であることから、申請者が設定する期間、マスクの着用等によって飛沫からの排出管理を行うことは受入れ可能と判断した。ただし、被接種者への指導内容について、飛沫・唾液を介して伝播する可能性のある行為への留意事項（タオル、食事の食器の共有を避ける等）を追加するよう検討を求めることが適切と判断した。

専門委員は機構の判断を支持した。

機構は、上記の被接種者への指導内容追加の検討を申請者に求め、申請者より追加する旨の回答が得られたため、機構は了承した。

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する申請者の見解は妥当であると判断した。また、機構における事前審査及び専門協議により、申請時の第一種使用規程承認申請書における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の修正は不要と判断した。

以上