

結 果 通 知 書

遺伝子組換え生物等の種類の名 称	デングウイルス4型に由来する膜タンパク前駆体及びエンベロープを発現する遺伝子組換えデングウイルス2型 (TDV-4)
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
第一種使用等の内容	デングウイルスによる感染症の予防を目的とした投与、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 6 年 4 月 23 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 6 年 4 月 23 日 事前審査受付 ② 令和 6 年 5 月 31 日 照会 ③ 令和 6 年 6 月 11 日 回答 ④ 令和 6 年 6 月 14 日 専門協議 ⑤ 令和 6 年 6 月 26 日 照会 ⑥ 令和 6 年 7 月 5 日 回答 ⑦ 令和 6 年 7 月 26 日 差換え指示 ⑧ 令和 6 年 8 月 2 日 差換え ⑨ 令和 6 年 8 月 8 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 6 年 8 月 8 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

デングウイルス4型に由来する膜タンパク前駆体及びエンベロープを発現する遺伝子組換えデングウイルス2型（TDV-4）（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、デングウイルスによる感染症の予防を目的とした投与、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製剤の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の製剤は、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、投与施設内の適切に管理された冷蔵庫において保管する。

本遺伝子組換え生物等の投与液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等の投与液の調製は、投与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) 調製後の投与液は、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投与施設内での運搬は、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、投与施設の他の区画と明確に区別された投与室内で、被接種者の皮下に接種することにより行う。投与時は、投与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、被接種者の投与部位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) 被接種者の血液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。

被接種者検体の取扱い

- (8) 被接種者から採取した検体（以下「検体」という。）は、投与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。
- (9) 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。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (10) 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

- (11) 本遺伝子組換え生物等の製剤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製剤は、漏出しない容器に入れた上で、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。
- (12) 投与施設内で保管された又は開封後の本遺伝子組換え生物等の製剤の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託しない場合は、投与施設内で不活化処理を行った上で、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律137号、以下「廃棄物処理法」という。）に基づいて廃棄する。
- (13) 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、廃棄物処理法に基づいて行う。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。
- (14) 被接種者が自宅で絆創膏等を廃棄する場合は、漏出しない袋等に入れて廃棄する。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の製剤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投与液及び検体等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。
- (16) 投与施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態でオートクレーブ等により不活化処理を行い、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

本遺伝子組換え生物等の宿主はデングウイルス（以下「DENV」という。）2型である。DENV はフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される。DENV は蚊 (*Aedes aegypti* (ネッタイシマカ) 又は *Aedes albopictus* (ヒトスジシマカ)) を媒介生物として、ヒト及びヒト以外の一部の霊長類に感染する。

(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の基となるプラスミド(以下「pD2/IC-VV45R」という。)は、DENV2 型の野生株である DENV-2 16681 株を継代培養して得られた DENV-2 PDK-53 株から抽出されたウイルスゲノム RNA を用いて作製された。DENV-2 16681 株から pD2/IC-VV45R の作成までの過程において、弱毒化に関与する 3 カ所の点変異 (5'NCR (ヌクレオチド 57)、NS1 遺伝子 (アミノ酸 53) 及び NS3 遺伝子 (アミノ酸 250)) が生じている。本遺伝子組換え生物等は、pD2/IC-VV45R の prM 及び E タンパク質領域の配列をデングウイルス 4 型 (DENV-4 1036 株) prM 及び E タンパク質領域の配列に組み換えたプラスミド (pD2/4-1) から *in vitro* 転写で得られた RNA を Vero 細胞に導入することで作製された。本遺伝子組換え生物等は、海外において、Vero 細胞で継代することにより製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

申請者は、本遺伝子組換え生物等 (TDV-4)、pD2/IC-VV45R から作製される TDV-2 並びに TDV-1 及び TDV-3 (pD2/IC-VV45R の prM 及び E タンパク質領域の配列を DENV-1 16007 株及び DENV-3 16562 株の prM 及び E タンパク質領域の配列にそれぞれ組み換えた遺伝子組換え DENV) を混合した 4 価弱毒生デング熱ワクチン (TAK-003。以下「本剤」という。)を開発中である。

本剤によるワクチンウイルス血症について評価した複数の臨床試験において、主に TDV-2 ウイルス血症が 1 回目接種後に発現し、10~12 日後にピークが認められた。一方で、TDV-2 の初回投与 90 日目の 2 回目接種後のウイルス血症及び TDV-4 ウイルス血症の発現率はわずかであった。なお、775 例中 65 例で 5'NCR の復帰変異、及び同 2 例で NS1 遺伝子の復帰変異が認められているが、復帰変異はすべて単一の復帰変異であり、安全性上の懸念は確認されていない。

(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 感染宿主域は野生型 DENV と同様と考えられることから、本遺伝子組換え生物等は、野生型 DENV と同様に競合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は、DENV の弱毒化に関与する 3 カ所の変異が生じていることから、病原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。
- ③ 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内では、宿主である DENV 2 型由来のタンパク質及び挿入された DENV 4 型由来のタンパク質以外は産生されないため、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。
- ④ 感染宿主域はヒト、一部の霊長類及び蚊に限られており、さらに、体内の同一細胞に本遺伝子組換え生物等と野生型 DENV が共感染し、相同組換えを起こして新たな遺伝子組換え生物等が生じる可能性は低いことから、核酸を水平伝達する可能性は極めて低いと考えられる。

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 DENV 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、DENV 以外の種の供与核酸を有さないことから、野生型 DENV と同様に他の微生物を減少させる性質を有しないと考えらえる。

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、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が自然環境でヒト及び一部の霊長類を除いた動物に感染するという報告はなく、ヒト及び一部の霊長類に感染したとしても、DENV の弱毒化に関与する変異が生じていることから、本遺伝子組換え生物等が伝播し、病原性を示す可能性は野生型 DENV よりも低い。また、これまでに実施された海外臨床試験において安全性が確認されている。

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感染した細胞内では、宿主である DENV 2 型由来のタンパク質及び挿入された DENV 4 型由来のタンパク質以外は産生されないため、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。

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は野生型 DENV と同様に自然環境でヒト及び一部の霊長類を除いた動物に感染するとの報告はなく、これらの動物に感染したとしても、DENV の弱毒化に関与する変異が生じていることから、たとえ環境中に漏出した場合でも、環境中から速やかに消失すると考えられる。なお、本剤の複数の臨床試験において、被接種者の TDV-4 ウイルス血症頻度は極めて低く、また、蚊が感染するのに十分な血中ウイルス量を持たないことから、被接種者から水平伝播する可能性は極めて低いと考えられる。また、本遺伝子組換え生物等が相同組換えによって新たな遺伝子組換え生物等が生じる可能性もあるが、そのためには本遺伝子組換え生物等と野生型 DENV が同一細胞に共感染する必要があることから、その可能性は極めて低いと考えられる。なお、本遺伝子組換え生物等は TDV-1、TDV-2 及び TDV-3 と混合したワクチンとしてヒトに接種されるが、これらのウイルスは prM と E タンパク質を除き共通しているため、相同組換えにより、高い感染性を有する新たな遺伝子組換え生物等が生じるおそれはない。

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

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
かんだ ただひと 神田 忠仁	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 プログラムオフィサー（非常勤）
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
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) 接種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

これまで本剤を用いた海外臨床試験において排出試験は実施されておらず、また、本邦での治験においても排出試験の実施は予定されていないが、申請者は、以下に示す理由から、TDV-1、TDV-3及びTDV-4の被接種者からの排出による伝播リスク及び蚊を媒介した伝播リスクは極めて低いと考えている。

- DENV は自然環境においてヒトからヒトに直接伝播することではなく、蚊を媒介して伝播するが、TDV-1、TDV-3 及び TDV-4 は、DENV の弱毒化に関与する 3 カ所の変異が生じており、実際に被接種者の TDV-1、TDV-3 及び TDV-4 によるウイルス血症の頻度及びウイルスゲノム量は低く、蚊が感染するのに十分な血中ウイルス価を持たないこと（生物多様性影響評価書別紙 14 及び 15）。
- TDV-1、TDV-3 及び TDV-4 は、体内の同一細胞に野生型 DENV と共感染した場合でなければ効率よく増殖性を有し病原性を発揮するウイルスの発生は起こらないと考えられること。

そのため、接種後の患者からの排出等の管理として、以下に示す適切な指導を行うことにより第三者への伝播リスクは管理できると考えており、接種後の患者の個室管理や排泄物等の管理は第一種使用規程書で規定されていない。

- 本剤の被接種者がウイルス血症を発症している期間において、一定期間献血等を控えること。
- 接種後一定時間接種部位を絆創膏等で被覆すること。また、被接種者が自宅で絆創膏等を廃棄する場合は、漏出しない袋等に入れて家庭用ごみとして

廃棄すること。

- 本剤の被接種者から垂直伝播を防止するため妊娠に関する注意喚起等を行うこと。

機構は、以下の点から本剤の被接種者が蚊に吸血された場合でも、蚊に曝露される本遺伝子組換え生物等の量は感染が成立しないレベルにとどまるため、被接種者から水平伝達する可能性は低いとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。

- 被接種者の体内で増殖したTDVの血中濃度は、蚊において感染が成立可能な野生型DENVの血中濃度の1/10～1/100以下にとどまること。
- これまで本剤を用いた海外臨床試験において増殖力を回復した復帰変異株は認められていないこと。
- いずれのTDVについても、日本の在来種であるヒトスジシマカを含む蚊の体内での増殖力は野生型DENVより劣っていること。

また、第一種使用規程書に定める「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を踏まえると、被接種者からの排出の管理として個室管理、排泄物等の管理、蚊による媒介への対策に関する規定を設ける必要はないと判断した。

専門委員は、機構の判断を支持した。被接種者が献血を控える期間について、海外臨床試験においてウイルス血症が認められなくなった時点よりも長い期間とすること、及び被接種者が接種後間を置かず交通事故等、出血を伴う状況になった場合の対応を検討するよう指摘があった。申請者より指摘に対応する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

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の製剤の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の製剤は、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、投与施設内の適切に管理された冷蔵庫において保管する。

本遺伝子組換え生物等の投与液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等の投与液の調製は、投与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) 調製後の投与液は、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投与施設内での運搬は、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、投与施設の他の区画と明確に区別された投与室内で、被接種者の皮下に接種することにより行う。投与時は、投与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、被接種者の投与部位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) 被接種者の血液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。

被接種者検体の取扱い

- (8) 被接種者から採取した検体（以下「検体」という。）は、投与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。
- (9) 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。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (10) 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。以下「廃棄物処理法」という。）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に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (11) 本遺伝子組換え生物等の製剤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製剤は、漏出しない容器に入れた上で、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。
- (12) 投与施設内で保管された又は開封後の本遺伝子組換え生物等の製剤の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託しない場合は、投与施設内で不活化処理を行った上で、廃棄物処理法に基づいて廃棄する。
- (13) 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、

廃棄物処理法に基づいて行う。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。

- (14) 被接種者が自宅で絆創膏等を廃棄する場合は、漏出しない袋等に入れて廃棄する。
- (15) 投与施設以外の施設で保管された本遺伝子組換え生物等の未開封の製剤の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託しない場合は、保管施設内で不活化処理を行った上で廃棄する。

以上