

## 結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	RSウイルスA2株に由来する安定的なpre-fusion構造をとるFタンパク質をコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス26型(Ad26.RSV.preF)
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
第一種使用等の内容	ヒトの予防接種を目的とした投与、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	令和元年10月2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 令和元年10月2日 事前審査受付 ② 令和元年11月20日 専門協議 ③ 令和元年12月2日 照会 ④ 令和元年12月12日 回答 ⑤ 令和元年12月25日 差換え指示 ⑥ 令和2年1月7日 差換え ⑦ 令和2年1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2年1月16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

RS ウイルス A2 株に由来する安定的な pre-fusion 構造をとる F タンパク質をコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス 26 型 (Ad26.RSV.preF) (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は、以下のとおりである。

#### Ad26.RSV.preF の原液の保管

- (1) Ad26.RSV.preF の原液の保管は、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又は冷蔵庫において行う。

#### Ad26.RSV.preF の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) Ad26.RSV.preF 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 Ad26.RSV.preF の拡散を最小限に留める。
- (3) 希釈液は、容器に密封された状態で保管する。

#### 運搬

- (4) Ad26.RSV.preF の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

#### 被接種者への投与

- (5) Ad26.RSV.preF 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、被接種者の筋肉内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での Ad26.RSV.preF 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、被接種者の創部を消毒し、創部から排出される Ad26.RSV.preF 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 Ad26.RSV.preF の伝播を最小限とするために、Ad26.RSV.preF 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、Ad26.RSV.preF の投与後、排出等の管理が不要となる期間、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、Ad26.RSV.preF 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

- (9) 被接種者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) Ad26.RSV.preF の投与後、排出等の管理が不要となる期間までに、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、Ad26.RSV.preF 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。
- (11) 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

- (12) Ad26.RSV.preF 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。
- (13) Ad26.RSV.preF の原液の希釈液及び Ad26.RSV.preF 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) 被接種者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等が発生した場合は、厳重に密閉した状態で保管し、不活化処理を行った上で廃棄する。
- (15) Ad26.RSV.preF の原液は、漏出しない密封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。
- (16) Ad26.RSV.preF の原液の希釈液及び検体は漏出しない密封容器に入れ、Ad26.RSV.preF が付着した可能性のある機器及び器材は厳重な密閉を行った上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 Ad26.RSV.preF を廃棄する場合は、密封された状態で高温蒸気滅菌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

宿主はヒトアデノウイルス 26 型（以下「Ad26」という。）である。ヒトアデノウイルスはアデノウイルス科マストアデノ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、ヒトサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター、RSウイルス（以下「RSV」という。） A2株のpre-Fタンパク質をコードする遺伝子、SV40由来のpoly A付加シグナル配列及び複数のリンカー配列からなるpre-F発現カセットから構成される供与核酸を導入したプラスミドとE1領域及びE3領域の一部を欠損させた改変型Ad26ゲノム全長由来の配列を導入したプラスミドを、ヒト胎児網膜芽細胞由来細胞株のPER.C6細胞に導入することで作製される。本遺伝子組換え生物等は、Ad26のウイルスDNAの複製に必要なE1領域及びE3領域の一部を欠失しているため、非増殖性である。

本遺伝子組換え生物等は、XXXXXXXXXX（スイス）及びXXXXXXXXXX（アメリカ）で製造される。また、本遺伝子組換え生物等を含む製剤中の増殖性アデノウイルス（以下「RCA」という。）は $3 \times 10^{10}$  ウイルス粒子（以下「vp」という。）あたり 1vp 未満で管理される。

### (3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

海外第 I 相試験（ $1 \times 10^{11}$  vp、筋肉内単回投与）において、24 例の健康成人に対して本遺伝子組換え生物等の接種部位の接着性被覆材、接種部位スワブ、中鼻甲介スワブ、咽頭スワブ、直腸スワブ、尿及び精液（男性参加者のみ）への排出、並びに血中の残存が検討され予備的な結果が得られている。

それによると、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXでは、XXXXXXXXXX本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例（XXXXXXXXXX（接種XXXX後、XXXX例）及びXXXXXXXXXX（接種XXXX後、XXXX例））が認められたが、それ以外の時点では認められなかった。XXXXXXXXXXでは、本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種XXXX後にXXXX例及び接種XXXX後にXXXX例認められたが、接種XXXX後以降では認められなかった。XXXXXXXXXXでは本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は認められなかった。XXXXXXXXXXでは、本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種XXXX後にXXXX例認められた。なお、接種XXXX後以降の検体採取は行われていない。XXXXXXXXXXでは、本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種XXXX後にXXXX例認められたが、接種XXXX後以降には認められなかつ

た。■では、本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種 ■ 後に ■ 例認められたが、接種 ■ 後以降には認められなかった。■では、■本遺伝子組換え生物等の DNA の検出例が認められたが（接種 ■ 後で ■ 例、接種 ■ 後で ■ 例、接種 ■ 後で ■ 例、接種 ■ 後で ■ 例、接種 ■ 後で ■ 例）、接種 ■ 後以降には認められなかった。

#### (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。

- 感染宿主域は野生型 Ad26 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 Ad26 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。
- ウイルス膜と細胞膜の間の膜融合を媒介する RSV の F タンパク質は野性型 RSV の感染性に関与しているが、本遺伝子組換え生物等の pre-F タンパク質は膜融合を媒介しないように改変されており、また、本遺伝子組換え生物等は、E1 領域及び E3 領域の一部を欠損していることから宿主細胞に感染したとしても増殖しない。さらに、本遺伝子組換え生物等を含む製剤の品質管理試験において RCA を否定する試験が実施されていることから、病原性を示す可能性は極めて低いと考えられる。
- 本遺伝子組換え生物等が感染した細胞内で、改変された pre-F タンパク質が産生されるが、改変された pre-F 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。
- 本遺伝子組換え生物等は、野性型アデノウイルスとの共感染により相同組換えを起こす可能性があるが、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、また、ヒト体内の同一細胞に本遺伝子組換え生物等と野生型アデノウイルスが共感染する可能性は低いため、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 Ad26 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、E1 領域及び E3 領域の一部の欠損、E4orf6 領域のヒトアデノウイルス 5 型の配列への置換及び供与核酸の導入のほかは野生型 Ad26 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 Ad26 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。改変された pre-F タンパク質は、免疫原性を示す可能性があるものの、病原性は認められていない。また、Ad26 を宿主とする遺伝子組換えウイルスベクターは国内外の臨床試験等で多数使用されており、これまでに実施された本遺伝子組換え生物等の海外臨床試験において安全性が確認されている。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における改変された RSV の pre-F タンパク質遺伝子の発現は一過性であり、また、野生型 Ad26 と同様に有害物質の産生性は確認されていない。

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、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の核酸は、野生型 Ad26 と同様に感染細胞の核内で染色体外遺伝子として存在すると考えられることから、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性は低いと考えられる。

本遺伝子組換え生物等は野生型 Ad26 と同様に自然環境でヒト以外の動物に感染するとの報告はなく、免疫機構により容易に排除されることに加え、非増殖性であることから、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。

また、環境中に漏出した本遺伝子組換え生物等が相同組換えによって自己複製可能な RCA を生じる可能性もある。しかしながら、そのためには本遺伝子組換え生物等と野生型アデノウイルスが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。また、仮に RCA が認められたとしても、野生型 Ad26 と同様に免疫機構により容易に排除されること、感染細胞の染色体に

組み込まれる可能性は低いことを踏まえると、認められた RCA により核酸が水平伝達される可能性は極めて低いと考えられる。

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
おの 小野寺 まさふみ 雅史	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部 部長
しまだ 島田 たかし 隆	日本医科大学 名誉教授
たけうち 竹内 たかまさ 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 山口 てるひで 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) 投与後の被接種者からのウイルス排出に対する管理の適切性について

海外第 I 相試験 ( $1 \times 10^{11}$  vp、筋肉内単回投与) において、24 例の健康成人に対して本遺伝子組換え生物等の接種部位の接着性被覆材、接種部位スワブ、中鼻甲介スワブ、咽頭スワブ、直腸スワブ、尿及び精液 (男性参加者のみ) への排出、並びに血中の残存が検討され予備的な結果が得られている (I. 2. (3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報の項を参照)。

申請者は、以下に示す理由から、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による生物多様性への影響は極めて低く、また、投与後の被接種者からの排出の管理として、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適切な指導を行うこと等で、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。そのため、投与後の被接種者の個室管理や排泄物等の管理は、第一種使用規程承認申請書に規定されていない。

- ① 本遺伝子組換え生物等は、ウイルス DNA の複製及びウイルス粒子構成タンパク質の産生に必要な E1 領域及び E3 領域の一部を欠失しており非増殖性であることから、第三者へ感染した場合にも核内でウイルスの粒子の複製は起こらないと考えられること。
- ② 野生型アデノウイルスが自然環境においてヒト以外の動物に感染するとの報告はなく、本遺伝子組換え生物等は、ヒト体内の同一細胞に野生型アデノウイルスと共感染した場合でなければ増殖は起こらないと考えられること。

機構は、宿主であるアデノウイルスの特徴や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水平伝達する可能性は低く、生物多様性に与える影響は低いとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。

また、第三者への伝播の可能性については、本遺伝子組換え生物等の投与後には一定程度のウイルス排出が継続して認められる可能性があるものの、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、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。

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及びこれまでの使用実績等から、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。

## III. 専門協議後に修正した第一種使用規程承認申請書

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承認申請書を以下に示した。

### Ad26.RSV.preF の原液の保管

- (1) Ad26.RSV.preF の原液の保管は、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又は冷蔵庫において行う。

### Ad26.RSV.preF の原液の希釈液の調製及び保管



- (2) Ad26.RSV.preF 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 Ad26.RSV.preF の拡散を最小限に留める。
- (3) 希釈液は、容器に密封された状態で保管する。

#### 運搬

- (4) Ad26.RSV.preF の治療施設内での運搬は、密封した状態で行う。

#### 被接種者への投与

- (5) Ad26.RSV.preF 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、被接種者の筋肉内に投与することにより行う。投与時は、治療室内での Ad26.RSV.preF 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、被接種者の創部を消毒し、創部から排出される Ad26.RSV.preF 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 Ad26.RSV.preF の伝播を最小限とするために、Ad26.RSV.preF 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、Ad26.RSV.preF の投与後、排出等の管理が不要となる期間、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、Ad26.RSV.preF 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

- (9) 被接種者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設その他の外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) Ad26.RSV.preF の投与後、排出等の管理が不要となる期間までに、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、Ad26.RSV.preF 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。
- (11) 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

- (12) Ad26.RSV.preF 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。
- (13) Ad26.RSV.preF の原液の希釈液及び Ad26.RSV.preF 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) 被接種者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等が発生した場合は、厳重に密閉した状態で保管し、不活化処理を行った上で廃棄する。
- (15) Ad26.RSV.preF 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、Ad26.RSV.preF の原液は、漏出しない密封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。
- (16) Ad26.RSV.preF 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、Ad26.RSV.preF の原液の希釈液及び検体は漏出しない密封容器に入れ、Ad26.RSV.preF が付着した可能性のある機器及び器材は厳重な密閉を行った上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 Ad26.RSV.preF を廃棄する場合は、密封された状態で高圧蒸気滅菌により不活化処理を行い、廃棄する。

以上