

第一種使用規程承認申請書

令和3年3月22日

厚生労働大臣 殿
環境大臣 殿

氏名 アストラゼネカ株式会社
申請者 代表取締役社長 ステファン・ヴォックスストラム 印
住所 大阪府大阪市北区大深町3番1号

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>遺伝子組換え生物等の種類の名称</p>	<p>E1 及び E3 遺伝子を欠失し、SARS-CoV-2 (nCoV-19) のスパイク糖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チンパンジーアデノウイルス Y25 型 (ChAdOx1 nCoV-19)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>SARS-CoV-2 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</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の製剤の保管 (1) 本遺伝子組換え生物等の保管は、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、接種施設内の適切に管理された冷蔵庫において行う。</p> <p>本遺伝子組換え生物等のシリンジへの充填 (2) 本遺伝子組換え生物等の製剤からシリンジへの充填は、決められた接種室内で行い、接種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>運搬 (3) 本遺伝子組換え生物等の接種施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。</p> <p>被接種者への投与 (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、決められた接種室内で、被接種者の筋肉内に注入することにより行う。投与時は、接種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>投与後の被接種者からの排出等の管理 (5) 投与後、被接種者の創部を消毒し、創部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。 (6) 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。</p> <p>感染性廃棄物等の処理 (7) 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</p>

	<p>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として廃棄する。</p> <p>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。</p> <p>(8) 接種施設内で保管又は開封された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、接種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。</p> <p>(9) 接種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。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 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。</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

ChAdOx1 ベクターは、1969年に米国ジョンホプキンス大の Hillis らによって分離されたチンパンジーアデノウイルス分離株 Y25 (ChAdY25) に由来している (Hillis et al 1969)。ChAdY25 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ている (NCBI:txid1123958)。サルアデノウイルス (SAdV) 及びヒトアデノウイルス (HAdV) は系統発生的に判別不能であり、8 種類の共通するカテゴリー (A、B1、B2 及び C~G) に分類される。ChAd63、ChAdY25 及び ChAd68 (ChAdOx2 の由来宿主) は、これまでに分離された多くの SAdV と同様に、E 種に属する。E 種のヒトウイルスは HAdV-4 のみである。

ヒトアデノウイルスは伝染性が高く、軽度の呼吸器疾患の原因であることが知られている。ChAdY25 のヒトへの感染性は報告されていない。ChAdY25 に対する中和抗体の保有率は、英国成人コホート (n=100) で 0%、西アフリカのガンビア成人コホート (n=57) で 9%であった (Dicks et al 2012)。

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。)

過去に同じ ChAdOx1 ベクターに病原体の遺伝子を導入したワクチン (インフルエンザウイルス、結核菌等) では、既に臨床試験を実施しており、現在までに約 320 例以上の健康成人に ChAdOx1 ベクターを用いたワクチンが投与されているが、安全性の問題は認められていない (Antrobus et al 2014、Coughlan et al 2018、Wilkie et al 2020)。SARS-CoV-2 と同じベータコロナウイルス属に分類される MERS ウイルスのスパイク (S) タンパク質をコードする遺伝子を ChAdOx1 ベクターに導入した ChAdOx1 MERS でも、第 I 相臨床試験を実施しており、MERS001 試験 (英国) 及び MERS002 試験 (サウジアラビア) の 2 本の臨床試験において、健康成人 31 例に ChAdOx1 MERS を投与した結果、いずれの試験でも重篤な副反応は報告されておらず、ChAdOx1 MERS の安全性及び忍容性は概ね良好であった (Folegatti et al 2020)。

COVID-19 の予防のための ChAdOx1 nCoV-19 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価する臨床開発プログラムとして、9 試験 (Oxford 大学による 5 試験、アストラゼネカ社による 3 試験、Serum Institute of India 及び Indian Council of Medical Research による 1 試験) が実施されている。

これら臨床試験の併合解析に基づく、ChAdOx1 nCoV-19 の有効性、安全性、及び免疫原性の迅速かつ頑健な評価方法が計画された (別紙 11 参照)。

3. 生理学的及び生態学的特性

(1) 基本的特性

ChAdY25 のようなサルアデノウイルスは、直径 80~100 nm、エンベロープを持たない、正二

十面体粒子であり、12の頂点にファイバー突起を有し、二本鎖 DNA ゲノムの単一のコピーを含む。

(2) 生育又は生育可能な環境の条件

アデノウイルスは、36°Cで1週間、室温で数週間、4°Cで数カ月間安定である。アデノウイルスは、乾燥した一般的な無生物表面上で7日～3カ月間生存する。水道水、下水、海水中でも生存できる ([Pathogen Safety Data Sheets](#))。ChAdY25は、HEK293A細胞で継代された ([Dicks et al 2012](#))。遺伝子組換え ChAdY25 (ChAdOx1 ベクター) は、実験的にマウス、ブタ及び非ヒト霊長類細胞に遺伝子導入できることから、これらの動物でも ChAdOx1 ベクターの侵入は起こりうると考えられる。

(3) 捕食性又は寄生性

アデノウイルスは、動物細胞に感染することを除いては、その自然界における捕食者、被食者、寄生生物、競合生物及び共生生物はない。

(4) 繁殖又は増殖の様式

ChAdY25 は主としてチンパンジーの細胞に感染するが、他のアデノウイルスと同様に、感染した細胞の核内では染色体外遺伝子として存在する。E1A、E1B、E2 及び E3 などの初期遺伝子の発現に続き、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が起こり、ウイルス粒子が形成される。感染細胞の溶解に伴い、ウイルス粒子が放出される。

(5) 病原性

ChAdY25 は無症候性チンパンジーの消化管より分離されている ([Roy et al 2009](#)) ため、病原性はない可能性がある。ChAdY25 が属する E 種のヒトウイルスである HAdV-4 は、急性呼吸器疾患、結膜炎、下気道疾患を引き起こすことが知られているが、これらは概して軽度である ([Pathogen Safety Data Sheets](#))。

(6) 有害物質の産生性

感染細胞内で宿主ゲノム由来のタンパク質が産生されるが、細胞外に分泌される遊離有害物質は知られていない。

(7) その他の情報 (不活化条件等を含む。)

ChAdY25 のようなアデノウイルスは、熱 ([Maheshwari et al 2004](#))、UV ([Eischeid et al 2004](#)) 及び環境表面の化学消毒剤 (CDC)、飲料水中の遊離塩素により不活化される可能性がある ([Wold et al 2013](#))。アデノウイルス 5 型を 70°C を超える温度に曝すと、感染価対数減少値が 8 log₁₀ より高くなる可能性がある ([Maheshwari et al 2004](#))。また、アデノウイルスは、56°C で 30 分間、60°C で 2 分間加熱することで不活化され、オートクレーブ処理により感染性は失われ ([Pathogen Safety Data Sheets](#))、アデノウイルスは 5 倍希釈された漂白剤と 1 分間、又はアルコールベースの手指用ゲルと 2 分間接触させることでも不活化される ([Pathogen Safety Data Sheets](#))。

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

ChAdOx1 nCoV-19 は、供与核酸として、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質をコードする遺伝子、tPA シグナル配列をコードする遺伝子、ウシ成長ホルモン（以下、BGH）遺伝子のポリアダニル化配列をコードする遺伝子、サイトメガロウイルス（以下、CMV）プロモーター、及び Tet オペレーター（以下、TetO）を有する。また、ChAdOx1 nCoV-19 は、E1 及び E3 遺伝子を欠失し、E4 領域のオープンリーディングフレームの 4、6 及び 6/7 遺伝子がヒトアデノウイルス 5 型の遺伝子に置換されている（別紙 2 の表 1 参照）。

(2) 構成要素の機能

ヒトアデノウイルス（例えばヒトアデノウイルス 5 型）に対してはヒト体内に免疫が既に存在しており、ヒトアデノウイルスを用いたウイルスベクターでは免疫応答が誘導されない懸念があるため、チンパンジーアデノウイルスを用いたウイルスベクターが開発された。本ワクチンの ChAdOx1 ベクターは、サルアデノウイルス Y25 に由来し、E1 遺伝子（ウイルスの DNA 複製開始に必要となる ATP 依存性 DNA ヘリカーゼ）及び E3 遺伝子（免疫調節性タンパク質）を欠失し、E4 領域の中にコードされるオープンリーディングフレームの 4、6 及び 6/7 遺伝子をヒトアデノウイルス 5 型の遺伝子に置換したもの（収率を改善し、マーカを使用せずにウイルス力価測定のためにヘキソンの発現量を改善）である。ChAdOx1 ベクターは、ウイルス増殖に必須である E1 遺伝子が欠失しているため、ヒトの体内の細胞では増殖しない。ChAdOx1 ベクターは、HEK293 細胞及びそれらの誘導細胞、又は類似する細胞株のような E1 遺伝子を発現する細胞でのみ増殖する。

ChAdOx1 nCoV-19 において、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質（GenBank 登録番号：MN908947 の遺伝子配列から得た S タンパク質）の配列と、ウシ成長ホルモン遺伝子のポリアダニル化配列をコードするように、ChAdOx1 ベクターを改変した。

SARS-CoV-2 の S タンパク質：S タンパク質は、SARS-CoV-2 ウイルスエンベロープの表面に局在する I 型の三量体膜貫通型タンパク質であり、SARS-CoV-2 ウイルス粒子のスパイク状の突起を形成する。S タンパク質サブユニットは、受容体結合ドメインを介して細胞受容体 angiotensin converting enzyme-2（ACE-2）と結合し、ウイルスと細胞の膜融合を誘導する。その結果、SARS-CoV-2 が標的細胞へ侵入する。S タンパク質はウイルスの侵入に重要な役割を果たし、組織や細胞への親和性、及び宿主域を決定する。受容体との結合、及び膜融合において重要な役割を持つ S タンパク質は、ワクチン及び抗ウイルス薬開発の標的となる。

ChAdOx1 nCoV-19 において、S タンパク質は、テトラサイクリン応答性 CMV プロモーターの制御下で、32 個のアミノ酸残基からなる tPA シグナル配列を N 末端に付加して発現する。tPA シグナル配列を付加した S タンパク質をコードした DNA 構成体を、GeneArt で合成した。S タンパク質をコードする塩基配列は、ヒトの細胞で発現するようコドン最適化した。tPA シグナル配列は、Modified Vaccinia virus Ankara（以下、MVA）ベクターを利用した結核ワクチンや、ChAdOx1 ベクターを利用した MERS ワクチンにおいて免疫原性を高めるために有益であることが示されている。プロモーター制御に関する詳細な情報は「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」参照。

構成要素、起源及び構築の詳細は別紙 1 参照。

なお、供与核酸由来の産物に発がん性又は毒性は報告されていない。また、供与核酸により、ウイルスの組織指向性に影響はない。

2. ベクターに関する情報

- (1) 名称及び由来
- (2) 特性

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造

ChAdOx1 ベクターは、サルアデノウイルス Y25 に由来する。ChAdOx1 nCoV-19 は、Y25 の E1 及び E3 遺伝子を除去し、E4 領域のオープンリーディングフレームの 4、6 及び 6/7 遺伝子をヒトアデノウイルス 5 型の遺伝子と置換した改変型 Y25 に供与核酸を挿入したものである。

構成体の移入方法は別紙 1 参照。

配列情報は別紙 2 参照。

- (2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

DNA 構成体である p5713 pDESTChAdOx1 nCoV-19 は、ウイルスゲノム（ベクター及び供与核酸配列）をコードする。構成体の詳細は「1. 供与核酸に関する情報」に示した。

ウイルス構築及び HEK 293 T-REx 増幅のため、直鎖状とした DNA 構成体をリポフェクタミンを用いて MCB1 細胞に移入し、1 つの分離株を選択した。この分離株を用いて、ウイルス増殖し、さらにマスターウイルスシードストックを作製した。マスターウイルスシードストックを用いて、マスターウイルスバンクを作製（GMP）した。

- (3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

HEK293 T-REx (MCB) を融解し、増殖させ、ウイルスシードに感染させる。細胞ハーベットの判定基準に適合する時、バルクハーベストを採取する。溶解物を精製し、原薬を得る。精製した原薬を目標濃度となるように希釈後、無菌ろ過し、バイアルに充填し製剤とする。製造場所、製造方法及び品質管理については別紙 3～9 参照。

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

供与核酸の配列及び p5713 pDEST-ChAdOx1-nCoV19 のプラスミド DNA マップは別紙 2 参照。

遺伝子組換えウイルスに移入された核酸は遺伝子組換えウイルスのゲノムの一部として存在し、凍結保存中は安定に存在する。

SARS-CoV-2 の S タンパク質は、テトラサイクリン応答性 CMV プロモーター制御下で発現する。遺伝子組換えアデノウイルスの増殖のために使用する HEK293 T-REx マスター・セル・バンク (以下、MCB) は、転写活性を阻害するための機能的なテトラサイクリンリプレッサー (以下、TetR) を安定して発現させる。

TetR システムは、大腸菌の Tn10 にコードされるテトラサイクリン耐性オペロンの制御配列を利用した、テトラサイクリン制御遺伝子発現システムである。TetR タンパク質は、ホモダイマーを形成し、TetO と呼ばれる DNA モチーフに結合する。TetO がコアプロモーター領域内に存在するとき、TetR タンパク質の相互作用により転写活性を抑制する。通常、TetR システムは、転写活性を高度に抑制するために、近接する 2 つの TetO 領域を利用する。テトラサイクリン又はその類似体存在下では、それらが TetR タンパク質に結合し、立体構造変化を引き起こし、TetO 領域への TetR タンパク質の結合が抑制されるため、転写は通常の状態に戻る。HEK293 T-REx MCB における SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする遺伝子の発現抑制により、遺伝子組換えアデノウイルスの収率は向上する。一方、ワクチン接種後、動物又はヒト体内においては、TetR タンパク質は存在しないため、S タンパク質をコードする遺伝子が転写され、発現する。

ChAdOx1 nCoV-19 の S タンパク質は野生型と同一のアミノ酸配列であり膜融合能を保持しているため、体内で ChAdOx1 nCoV-19 感染細胞と ACE2 発現細胞の間で細胞融合が起こる可能性はあるが、ChAdOx1 nCoV-19 を用いた臨床試験において現時点で特段の副作用は認められておらず、DPP4 発現細胞を認識する ChAdOx1 MERS を用いた国外臨床試験においても安全性及び忍容性は概ね良好であった (Folegatti et al 2020)。

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

ChAdOx1 nCoV-19 を検出及び識別する方法は確立していない (現在検討中)。ChAdOx1 nCoV-19 を用いた排出試験は実施していない。

ChAdOx1 nCoV-19 と類似の非増殖型遺伝子組換えウイルスベクター (ChAd63 ME-TRAP) の排出試験では、ME-TRAP 抗原をコードする塩基配列を特異的に増幅し検出するプライマーを用いており、ChAd63 ME-TRAP に特異的であり、野生型 Y25 は検出しない。検出限界は 2,000 コピー/mL (尿) であった (別紙 10 参照)。

6. 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違点

ChAdOx1 nCoV-19 は、HAdV 及び SAAdV に含まれる複製に必須の E1 遺伝子を欠失しているため、ウイルス複製を起こさない。また、N 末端にヒト組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) シグナル配列をリーダーとして持つ S タンパク質が産生されるよう改変されている。

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

SARS-CoV-2 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

2. 使用等の方法

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、接種施設内の適切に管理された冷蔵庫において行う。

本遺伝子組換え生物等のシリンジへの充填

- (2) 本遺伝子組換え生物等の製剤からシリンジへの充填は、決められた接種室内で行い、接種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。

運搬

- (3) 本遺伝子組換え生物等の接種施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。

被接種者への投与

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、決められた接種室内で、被接種者の筋肉内に注入することにより行う。投与時は、接種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

- (5) 投与後、被接種者の創部を消毒し、創部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。
- (6) 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。

感染性廃棄物等の処理

- (7) 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。
- (8) 接種室内で保管又は開封された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、接種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。
- (9) 接種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。
- (10) 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っては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。

(11) 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。

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

ChAdOx1 nCoV-19 は、増殖に必須である E1 遺伝子を欠失しているため、ヒト体内において複製又は感染播種を起こす可能性はない。ChAdOx1 nCoV-19 のマウス生体内分布試験並びに同様に E1 遺伝子を欠失した類似の遺伝子組換えウイルスベクターワクチンのマウス生体内分布試験及びヒト排出試験の結果から、接種部位以外への分布は極めて低レベルであり、ヒト尿中への排出もないことが確認されている。これらの点を踏まえ、追加の動態、生体内分布、排出に関する評価、試験、本品の水平伝達又は垂直伝達に関する評価、試験、本品の環境への放出及び生残に関する評価、試験を行う予定はない。

なお、本剤の製造販売承認取得後には、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律ならびに医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令等の関連法令に則り、国内副作用・感染症症例情報の収集を行う。

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

BALB/c 及び CD-1 マウス、フェレット、非ヒト霊長類並びにブタを用いた試験から、ChAdOx1 nCoV-19 は免疫原性を持つことが示されている。ChAdOx1 nCoV-19 をマウスに筋肉内投与した生体内分布試験、ChAdOx1 HBV をマウスに筋肉内投与した生体内分布試験、並びに ChAdOx1 と同様の機序 (E1 遺伝子の欠失) により複製能を失わせた類似の ChAd ワクチン (ChAd63 ME-TRAP、ChAd63 MSP-1 及び ChAd3NSmut) をマウスに筋肉内又は皮内投与した生体内分布試験の結果によると、被験動物体内でのウイルスの複製または感染播種は認められなかった。また、ChAdOx1 nCoV-19 を用いた反復投与毒性試験では、投与に起因する有害な所見は認められていない。(別紙 12 参照)。

免疫原性

マウス (BALB/c 及び CD-1)、フェレット、非ヒト霊長類並びにブタのモデルにおいて、液性、細胞性、及び機能性免疫反応の評価を実施した。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種により抗原特異的な抗体反応及び T 細胞応答が誘導され、追加免疫により特にブタで抗体反応が増強し、SARS-CoV-2 中和抗体価が顕著に上昇した (Graham et al 2020)。

呼吸器疾患の増悪 (ERD)

アカゲザルに ChAdOx1 nCoV-19 接種後、SARS-CoV-2 を接種して防御効果及びワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪 (ERD) の可能性について評価した。ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した動物では、ベクター対照動物と比較して、気管支肺胞洗浄液及び気道組織におけるウイルス量が有意に減少し、接種後に ERD のエビデンスは認められなかった (van Doremalen et al 2020)。

生体内分布

生体内分布試験は、E1、E3 欠失サルアデノウイルスに基づく組換えウイルスベクターワクチン 5 種 (ChAd63 ME-TRAP、ChAd63 MSP-1、ChAd3NSmut、ChAdOx1 HBV 及び ChAdOx1 nCoV-19) 並びにヒトアデノウイルス 6 ベクターワクチン 1 種 (Ad6NSmut) を用いて実施している。主要な評価に用いた ChAd63 ベクターと ChAdOx1 ベクターとの構造上の相違点を下表に要約する。なお、ChAdOx1 nCoV-19 と ChAdOx1 HBV はいずれも ChAdOx1 ベクターを用いており、それぞれの導入遺伝子部分を除いて構造上の違いはない。

ChAdOx1 ベクタープラスミドと ChAd63 ベクタープラスミドの主要な相違点

領域	ChAdOx1 nCoV-19	ChAd63 ME-TRAP
リーダー	tPA シグナル配列を有する	tPA シグナル配列を有さない
プロモーター	CMV プロモーター+イントロン A (TOx2 を有する)	CMV プロモーター+イントロン A (TOx2 を有さない)
バックボーン	細菌人工染色体 (BAC)	プラスミド起源

tPA : 組織型プラスミノーゲン活性化因子、CMV : サイトメガロウイルス、TOx2 : ホモ二量体のテトラサイクリンリプレッサー結合サイト

ChAd63 は tPA シグナル配列を有さず、また、CMV プロモーターに TOx2 を有さない点におい

て ChAdOx1 とは異なる。したがって、プロモーター制御に関わる領域に違いがあることから、目的遺伝子の発現機序は2つのベクター間で異なっていると考えられる。また、ChAdOx1 nCoV-19 と ChAd63 ME-TRAP では導入された目的遺伝子そのものが異なるため、ウイルスベクター由来の発現タンパク質は根本的に異なっている。さらに、ChAd63 のベクターバックボーンは、BAC ではなく、プラスミド起源であるため、導入可能な遺伝子サイズには違いがあるものの、この違いによるベクター機能への直接的な影響は不明であるが、生体内分布試験に用いた ChAd63 ベクターと ChAdOx1 ベクターとの構造的な違いは限られており、いずれの相違点も、生体内分布試験の結果の解釈において問題となる差異ではないと考えられた。

また、ChAdOx1 はチンパンジーアデノウイルス分離株 Y25 に由来しており、ヒトアデノウイルス E 種に属する (Dicks et al 2012)。ChAd63 もまた、ヒトアデノウイルス E 種に属しており、ヘクソタンパク質及びファイバータンパク質の DNA 配列に基づいて構築した系統樹から Y25 の近縁種に分類される。ヘクソタンパク質及びファイバータンパク質は、ウイルス表面のカプシドの主要な構成要素であり、ベクターの指向性及び血清によるウイルス中和の主要な決定因子であると考えられている。したがって、生体内分布試験に用いた ChAd63 ベクターと ChAdOx1 の間で感染宿主域又は組織指向性が変化している可能性は極めて低いと考えられる。さらに、ChAdOx1 及び ChAd63 は、いずれも複製に必須な E1 遺伝子を欠失していることから、HEK293 等の特殊な培養細胞系を除けば、正常な哺乳類の細胞中でその複製能が復元する可能性は低いため、ワクチンとして接種後に接種部位以外への感染播種が生じたり、ベクター遺伝子が体外へ排出される可能性は極めて低いと考えられる。以上の考察から、ChAd63 で取得した生体内分布試験の結果を ChAdOx1 に外挿して評価することは妥当と考えた。

生体内分布試験の結果を以下に要約する。

- 2006 年に実施された最初の試験の目的は、ChAd63 ME-TRAP を被験薬として BALB/c マウスの左右耳介にそれぞれ 3.3×10^9 vp を単回皮内投与し、8 日後まで組織内分布を評価することであった。この GLP 準拠非臨床試験は Huntingdon Life Sciences Ltd. が実施し、生体内分布試験の解析はオックスフォード大学が担当した。検討した組織は、投与部位 (耳介)、卵巣、精巣、精巣上部、脾臓、肝臓、及び頸部リンパ節であった。その結果、投与部位を除くいずれの内臓器官においても、感染性の ChAd63 ME-TRAP ウイルス粒子は検出されなかった (HEK293 細胞による培養後 RT-PCR により陽性となったウエルを検出)。この結果から、皮内注射後 1 週間までに ChAd63 ME-TRAP が検出されるのは注射部位に限られることが確認された。1 週間後に検出された ChAd63 ME-TRAP ウイルス量は、1 日目検体での検出量より大幅に減少していた。ウイルス複製または感染播種を示す証拠は認められなかった。したがって、この結果は非増殖型ウイルスを接種した場合と一致していた。
- 別の試験では、ChAd63 MSP-1 を筋肉内投与 (ChAdOx1 nCoV-19 の臨床試験で現在使用している投与経路) により接種後の組織内分布を評価した。検討した組織は、投与部位 (両肢の筋肉及び皮膚)、卵巣、精巣、精巣上部、脾臓、肝臓 (すべての主要な肝葉からの切片)、下顎リンパ節 (投与部位遠位)、及び左右膝窩リンパ節 (投与部位近位) であった。その結果、接種直後に注射部位でウイルスが検出されたが、1 週間後には内臓器官及び注射部位のいずれにおいても検出されなかった (HEK293 細胞による培養後抗ヘクソン抗体染色により同定)。上記の試験と同様、24 時間後にはいずれの部位でもウイルスが検出できなかったことから、この結果は非増殖型ウイルスを接種した場合と一致していた。
- C 型肝炎ワクチン ChAd3NSmut の試験も実施されており、四頭筋にそれぞれ $6.08 \times$

10⁹ vp を筋肉内投与した。1 日目及び 8 日目に、リンパ節排出液で感染性ウイルス粒子が検出された。接種 1 時間後に、感染性 ChAd3NSmut 粒子が四頭筋（注射部位）及び所属リンパ節で認められたが、他の内臓器官（肝臓、脾臓、生殖器）では検出されなかった。筋肉内投与から 1 週間後には、ChAd3NSmut は所属リンパ節でわずかに検出されたにすぎなかった。ウイルス複製または感染播種を示す証拠は認められなかった。この結果は非増殖型ウイルスを接種した場合と一致していた。

- 更に、非増殖型ヒトアデノウイルスベクター C 型肝炎ワクチン Ad6NSmut を用いた試験も実施している。接種 1 時間後、感染性 Ad6NSmut 粒子が四頭筋（注射部位）及び所属リンパ節で認められたが、その他の内臓器官では認められなかった。筋肉内投与 1 週間後には、Ad6NSmut は所属リンパ節でわずかに検出されたにすぎなかった。ウイルス複製または感染播種を示す証拠は認められなかった。この結果は非増殖型ウイルスを接種した場合と一致していた。
- B 型肝炎ワクチン ChAdOx1 HBV の試験では、1 日目及び 28 日目にマウスに ChAdOx1 HBV (2.4 × 10¹⁰ vp) を筋肉内投与した後の生体内分布及び排出を評価した。2 日目及び 29 日目に評価した全組織の幾つかの検体に分布が認められた。最高レベルを示したのは投与部位（骨格筋）であり、3 × 10⁸ ~ 9.97 × 10⁹ copies/mg sample の範囲であった。他の組織の大部分の検体では 56 日目に定量下限未満となり、この時点までに分布は消失した。56 日目に心臓 1/6 例、肝臓 1/6 例、卵巣 1/3 例、精巣 1/3 例及びリンパ節 3/6 例に低レベルの分布が認められた。また、尿及び糞から抽出した DNA は全て陰性であり、ウイルス粒子の排出はないことが示唆された。
- ChAdOx1 nCoV-19 の試験では、マウス（雌雄各 20 例）に ChAdOx1 nCoV-19 (3.7 × 10¹⁰ vp) を単回筋肉内投与した後の生体内分布を評価した。2 日目、3 日目、5 日目及び 9 日目に血液への分布及び糞への排出、2 日目、3 日目、9 日目及び 29 日目に投与部位（骨格筋）、副腎、腋窩リンパ節、骨髄、脳、心臓、鼠径リンパ節、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、座骨神経、脊髄、脾臓、精巣及び胸腺への分布を評価した。血液及び糞では、2 日目の血液 2 検体及び糞 1 検体に低レベルのウイルス DNA が検出された以外は、いずれも定量下限未満であった。最高レベルの分布（10³ ~ 10⁷ copies/μg DNA）が認められたのは 2 日目の投与部位（骨格筋）及び座骨神経（投与部位近傍）であったが、2 日目から 29 日目にかけて低下した。また、2 日目の骨髄、肝臓、脾臓及び肺に低レベルの分布（定量下限未満 ~ 10⁴ copies/μg DNA）が認められたが、2 日目から 29 日目にかけて低下し、ウイルス DNA の消失が示された。

以上の結果において、生殖器系を含めた内臓器官への分布は殆ど認められなかったことから、ChAd ベクターが精液に移行する可能性は低く、ベクター又は導入遺伝子が生殖細胞に取り込まれるリスクは極めて低いと考えられた。したがって、性行為を介した水平感染や、受精卵への垂直伝達の可能性は極めて低いことが推定された。

以上に加え、2 種の非増殖型チンパンジーアデノウイルスベクターワクチン（ChAdV63.HIVconsV 及び ChAd63 AMA1）が、生体内分布試験を別途実施することなく、承認された臨床試験で用いられている。これは、E1 及び E3 を欠失した非増殖型 ChAd63 に基づくワクチンの生体内分布に関する情報は十分得られており、それ以上の試験を実施するのは、有用な情報が得られないにもかかわらず、実験動物を無駄に使用することになると判断されたためである。

ChAdOx1 NP+M1 の第 I 相試験（FLU004 試験、ChAdOx1 ベクターワクチンの最初の臨床使

用)に先立って、このワクチンに特化した生体内分布試験は必要なしと判断した。サルアデノウイルス (SAdV) 及びヒトアデノウイルス (HAdV) は系統発生的に判別不能であり、8種類の共通するカテゴリー (A、B1、B2 及び C~G) に分類される。ChAd63、ChAdOx1 及び ChAdOx2 は、これまでに分離された多くの SAdV と同様、E 種に属するが、E 種のヒトウイルスは1種類 (HAdV-4) しかない。HAdV-4 をはじめとするアデノウイルスのほとんどの種と同様、ChAd63、ChAdOx1 及び ChAdOx2 は、ウイルスのカプシドとコクサッキーウイルス・アデノウイルス受容体及び細胞インテグリンの相互作用を介して細胞に侵入する。これらの相互作用を担うファイバータンパク質及びペントンタンパク質の領域は、ChAd63、ChAdOx1 及び ChAdOx2 を含む E 種のアデノウイルスの間で極めてよく類似していることから、筋肉内投与後にこれらのワクチンに由来する E1/E3 欠失ワクチンベクターにより感染する細胞の種類及び数に相違があるとは考えにくい。より重要なことには、アデノウイルスの転写機構は、アデノウイルスの同一種内のみならず、異なる種間でも極めてよく類似しているため、ChAd63、ChAdOx1 及び ChAdOx2 から E1 を欠失した効果として、3種のウイルスのいずれも (HAdV の場合と同様に) 増殖能が失われる。

生体内分布試験では、概して、増殖型ウイルスを投与したときの方が得られる情報が多い。なぜならば、投与後に被験体 (実験動物又はヒト被験者) の体内に存在するウイルス量が増加することで、一部のウイルスは特定臓器に蓄積する傾向があることが知られているからである。例えば、ワクシニアウイルスは卵巣に高力価で認められることがあり、また、アデノウイルスは肝臓に蓄積する。他方、非増殖型ウイルスは注射部位の細胞を感染させることが知られており、一部の感染性ウイルス粒子が局所リンパ節を介して排出され、血流に乗ることで体内の他の部位に移動することはあるものの、血中及び他の組織では希釈され、これらの部位におけるウイルス濃度は非常に低くなる。したがって、リンパ節での検出も確実ではなく、体内のそれ以外の場所で感染性ウイルスが検出される可能性は極めて低い。生体内分布試験は、投与後に予想外のウイルス複製が生じている可能性を確認するのに適しているかもしれない。しかし、これは増殖型ウイルスの検出に適した試験法ではなく、そのような目的には、ワクチン調製時にごく少量の増殖型ウイルスでも検出可能な、より高感度の *in vitro* 定量法が適している。なお、上記の考察で言及したすべてのワクチンについては、臨床的安全性が既に報告されており、いずれも良好な安全性プロファイルが示されている。

臨床試験

ChAdOx1 nCoV-19 を用いた国内第 I/II 相臨床試験を実施中である。

6. 国外における使用等により得られた情報

国外臨床試験の併合解析における安全性と被接種者を介しての第三者への影響

併合データの間接解析は、治験薬の接種を1回以上受け、全接種安全性解析対象集団に含まれた23745例（ChAdOx1 nCoV-19群12021例、対照群11724例）を対象に実施した。追跡期間の中央値はChAdOx1 nCoV-19群で105日、対照群で104日であった。

ChAdOx1 nCoV-19の忍容性は概して良好であった。局所及び全身の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、特定有害事象の重症度及び発現割合は初回接種後と比較して2回目の接種後で低下する傾向が認められた。ChAdOx1 nCoV-19群における主な特定有害事象（副反応）は頭痛、悪心、筋肉痛、関節痛、疲労、倦怠感、発熱感、悪寒、発熱、及び局所の注射部位反応（圧痛、疼痛、熱感、発赤、そう痒、腫脹）であった。非特定有害事象は一般的なワクチン接種時に共通して認められる事象と一致していた。ワクチン接種と一般的に関連がないと考えられる事象（基本語）について、明らかな不均衡は認められなかった。

ChAdOx1 nCoV-19群及び対照群のいずれでも重篤な有害事象の発現割合は低く（1%未満）、重篤な有害事象の発現割合又は種類に接種群間で差は認められなかった。データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は6例（ChAdOx1 nCoV-19群2例、対照群4例）に認められた。これらの事象は治験担当医師によりいずれも治験薬接種との関連性なしと判断された。

注目すべき有害事象の発現割合は低かった（ChAdOx1 nCoV-19群0.8%、対照群1.1%）。いずれの注目すべき有害事象についても、ChAdOx1 nCoV-19との関連が示唆される器官別大分類又は基本語の発現割合には臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。神経系の有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候のうち、主な基本語別の事象は錯感覚、感覚鈍麻、及び筋力低下であった。これらの事象の発現割合は、いずれも対照群と比較してChAdOx1 nCoV-19群で数値的に低かった。非重篤な顔面麻痺がChAdOx1 nCoV-19群で3例、対照群で3例に認められた。重篤な有害事象として報告された脱髄性疾患が3例に認められ、内訳はChAdOx1 nCoV-19群が2例（横断性脊髄炎が1例、以前から存在したが、認識されていなかった多発性硬化症が1例）、対照群が1例（脊髄炎）であった。VAEDと関連する可能性のある有害事象の発現割合は、対照群と比較してChAdOx1 nCoV-19群でわずかに低く、ChAdOx1 nCoV-19接種との関連性は認められなかった。

ChAdOx1 nCoV-19の安全性プロファイルについて、基礎疾患、国、又は血清反応別の部分集団の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。ChAdOx1 nCoV-19の安全性プロファイルは65歳以上の被験者と18～64歳の被験者で全体的に類似していたが、65歳以上の被験者では18～64歳の被験者と比較して特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

また、併合解析に用いた本遺伝子組換え生物等を用いた臨床試験において、被接種者の体液や排泄物への本遺伝子組換え生物等の排出または注射部位からの漏出による第三者への伝播によると思われる健康被害の報告はない。

国外承認後の使用における被接種者を介しての第三者への影響

2021年3月31日時点で、本遺伝子組換え生物等は、世界80か国以上で承認されており、総接種回数は合計234,905,150回と推計されている。その内、欧州連合と英国では合計33,566,153回の接種がなされている。被接種者の体液や排泄物への本遺伝子組換え生物等の排出または注射部位からの漏出により第三者への伝播によると思われる健康被害の報告はない。

類似のChAd63 ME-TRAPを用いた試験の結果

また、本品と類似の非増殖型遺伝子組換えウイルスベクター（ChAd63 ME-TRAP）を用い、ヒト尿中への排出を PCR 法により測定した結果、接種 2 日後に採取したすべての尿検体中でのウイルスベクター DNA は検出されなかった。

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野生動植物等の特定

ChAdOx1 nCoV-19 の感染宿主は野生型 Y25 と同じと考えられるので、微生物への遺伝子導入は起こらず、競合又は有害物質の産生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。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されない。

(2) 影響の具体的内容の評価

ChAdOx1 nCoV-19 の製造には、ヒト Ad5 のゲノム領域を含み、相同組換えの可能性のある HEK293 細胞が使われるが、ウイルス増殖に必須である E1A 領域のサル Ad とヒト Ad での相同性は 60%と低いこと、ChAdOx1 nCoV-19 は E1 遺伝子を欠失し複製能がないこと、実際に、HEK293 細胞等で調製した 8 種の ChAdOx1 ベクターについて測定したところ (██████████ ██████████ ██████████)、増殖能を獲得したアデノウイルス (RCA : replication competent adenovirus) は検出されなかったこと (別紙 3 参照) から、ChAdOx1 nCoV-19 は RCA を含まないことが類推される。したがって、ChAdOx1 nCoV-19 が環境中に排出されたとしても、複製能がなく、RCA の混入もないため、野生型ウイルスに与える影響はないと考えられる。また、細菌性プラスミドやコスミド配列、細菌抵抗性遺伝子のような細菌に選択上有利に働く配列を有していないことから、微生物に影響を与えないと考えられる。

(3) 影響の生じやすさの評価

該当せず。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

上記より、第一種使用規程に基づいた使用等を行う限り、他の微生物を減少させることに起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

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

ChAdOx1 nCoV-19 の感染宿主は野生型 Y25 と同じと考えられるため、自然界で影響を受ける可能性のある動植物はサル及びヒトに限られる。

(2) 影響の具体的内容の評価

SARS-CoV-2 の S タンパク質は COVID-19 の病原性に関与し、ウイルス膜と細胞膜の間の膜融合を媒介することが知られている。ChAdOx1 nCoV-19 に組み込まれた SARS-CoV-2 の S タンパク質は発がん性又は毒性作用を示すことはないと考えられる。ChAdOx1 nCoV-19 は、非増殖性で病原性を示す可能性が低い。ChAdOx1 ベクターは複製能がなく、RCA を含まないことが類推され、RCA により病原性が示されることもないと考えられる。

ChAdOx1 nCoV-19 の S タンパク質は野生型と同一のアミノ酸配列であり膜融合能を保持しているため、体内で ChAdOx1 nCoV-19 感染細胞と ACE2 発現細胞の間で細胞融合が起こる可能性があるが、仮に膜融合が成立したとしても、ChAdOx1 nCoV-19 は ACE2 発現細胞内では複製されず、RCA は産生されないことが類推されるため、病原性を示す可能性は低い。III-6 に詳述した ChAdOx1 nCoV-19 を用いた複数の国外臨床試験の併合解析では、その忍容性及び安全性は概して

良好であった (Voysey et al 2020)。

(3) 影響の生じやすさの評価

ChAdOx1 nCoV-19 を含有する製品は病原性を示す可能性が低く、仮に排出された場合でも、第一種使用規程に基づいた使用を行う限り、環境中への拡散は限られており、第三者に水平感染する可能性は極めて低い。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

上記より、第一種使用規程に基づいた使用等を行う限り、病原性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれは極めて低いと考えられる。

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

ChAdOx1 nCoV-19 の感染宿主は野生型 Y25 と同じと考えられることから、自然界で影響を受ける可能性のある動植物はサル及びヒトに限られる。

(2) 影響の具体的内容の評価

ChAdOx1 nCoV-19 の S タンパク質は発がん性又は毒性を示さず、ChAdOx1 nCoV-19 は非増殖型で病原性を示す可能性が低いことから、有害物質は産生しないと考えられる。

(3) 影響の生じやすさの評価

ChAdOx1 nCoV-19 を含有する製品は有害物質を産生する可能性が低く、仮に産生された場合でも、第一種使用規程に基づいた使用を行う限り、環境中に悪影響を及ぼす可能性は極めて低い。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

上記より、第一種使用規程に基づいた使用等を行う限り、有害物質の産生に起因した生物多様性影響が生ずるおそれはないと考えられる。

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等の特定

ChAdOx1 nCoV-19 は野生型 Y25 と同一のカプシドタンパク質を有しており、感染宿主は野生型 Y25 と同じと考えられるので、自然界で影響を受ける可能性のある動植物は主にサル及びヒトである。

(2) 影響の具体的内容の評価

ChAdOx1 nCoV-19 は非増殖性でありヒトゲノムに組み込まれないため、水平感染とそれに続く水平伝達により供与核酸が第三者に伝播される可能性は極めて低い。一方、ChAdOx1 nCoV-19 と野生型サルアデノウイルスが共感染した場合には、相同組換えにより新たな増殖型遺伝子組換えアデノウイルスが生じる可能性は低いものの、完全には否定できない。

(3) 影響の生じやすさの評価

ChAdOx1 nCoV-19 は、野生型サルアデノウイルスの共感染により、相同組換えを起こす可能性がある。しかし、野生型サルアデノウイルスの感染は、呼吸器、消化管及び眼であり、投与部位である筋肉に感染することはない。したがって、供与核酸がウイルス間の相同組換えにより水平

伝達される可能性は極めて低いと考えられる。

ChAdOx1 nCoV-19 と野生型ヒトアデノウイルスとの共感染により遺伝子組換えアデノウイルスが増殖する可能性は否定できない。しかし、野生型ヒトアデノウイルスは主に呼吸器系や消化管に感染すること、ChAdOx1 nCoV-19 はウイルス感染症状を有さない健康なヒトに筋肉内投与され、接種部位からは拡散しないことを考慮すると、投与部位の同じ細胞に存在する可能性は極めて低いと考える。仮にヒトアデノウイルスが投与部位の同じ細胞に存在した場合であっても、両者のウイルス配列には高い相同性はないため組換えが起こる可能性は低く、野生型ヒトアデノウイルスから E1 が挿入された場合、ワクチン抗原を発現しない複製能力のあるサルアデノウイルスとなるが、その病原性は野生型ヒトアデノウイルスと同様であると考えられる。

また、ChAdOx1 nCoV-19 は、その供与核酸が第三者に水平伝達される可能性が低く、仮に排出された場合でも、第一種使用規程に基づいた使用等を行う限り、環境中への拡散は限られており、第三者に影響を及ぼす可能性は極めて低い。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

以上、第一種使用規程に基づいた使用等を行う限り、核酸を水平伝達する性質に起因した生物多様性影響が生ずるおそれはないと考えられる。

5. その他の性質

V 総合的評価

ChAdOx1 nCoV-19 は、SARS-CoV-2 (nCoV-19) の S 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チンパンジーアデノウイルスベクターワクチンであり、ウイルス増殖に必須である E1 遺伝子を欠失しているため、ワクチン接種後のヒト体内においてウイルス複製又は感染播種を起こす可能性はない。ChAdOx1 nCoV-19 のマウス生体内分布試験並びに同様に E1 遺伝子を欠失した類似の遺伝子組換えウイルスベクターワクチンのマウス生体内分布試験及びヒト排出試験の結果から、接種部位以外への分布は極めて低レベルであり、ヒト尿中への排出もないことが確認されている。さらに、本ワクチンは筋肉内投与にて接種されることから、創部からの注射液の漏出は殆どない。以上を勘案すると、ChAdOx1 nCoV-19 の接種後に体外に排出されたウイルスが意図しない第三者又は哺乳動物等に感染し、その体内で複製することにより環境への拡散が生じる可能性は極めて低いと考えられる。したがって、第一種使用規程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への影響が生ずるおそれはないと判断される。

以上

参考文献

Antrobus et al 2014

Antrobus RD, Coughlan L, Berthoud TK, Dicks MD, Hill AV, Lambe T, et al. Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved Influenza A antigens. *Mol Ther.* 2014;22(3):668-674.

CDC

(参考) 米国疾病管理予防センター (CDC) は、ノロウイルスに対して有効な消毒剤の EPA リスト G についてもアデノウイルスを不活性化することを示唆している。

<https://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/prevention-treatment.html>

Coughlan et al 2018

Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N, et al. Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine.* 2018;29: 146-154.

Dicks et al 2012

Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One.* 2012;7(7):e40385.

Eischeid et al 2004

Eischeid AC, Meyer JN, Linden KG, UV Disinfection of Adenoviruses: Molecular Indications of DNA Damage Efficiency. *Appl Environ Microbiol.* 2009 Jan; 75(1): 23–28.

Folegatti et al 2020

Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: S1473-3099(20)30160-2.

Graham et al 2020

Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright, D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *Npj Vaccines.* 2020;5(69):1-6.

Hillis et al 1969

Hillis WD, Goodman R, Serologic Classification of Chimpanzee Adenoviruses by Hemagglutination and Hemagglutination Inhibition. *J Immunol.* 1969 Nov;103(5):1089-95.

Maheshwari et al 2004

Maheshwari G, Jannat R, McCormick L, Hsu D. Thermal Inactivation of Adenovirus Type 5. *J Virol Methods.* 2004 Jun 15;118(2):141-6.

NCBI:txid1123958

Chimpanzee adenovirus Y25: Taxonomy ID: 1123958

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1123958>

Pathogen Safety Data Sheets

(参考) Pathogen Safety Data Sheets: Infectious Substances – Adenovirus types 1, 2, 3, 4, 5 and 7

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/adenovirus-types-1-2-3-4-5-7-pathogen-safety-data-sheet.html>

Roy et al 2009

Roy S, Vandenberghe LH, Kryazhimskiy S, Grant R, Calcedo R, Yuan X et al. Isolation and characterization of adenoviruses persistently shed from the gastrointestinal tract of non-human primates. *PLoS Pathog.* 2009 Jul;5(7).

van Doremalen et al 2020

van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020 Oct;586(7830):578-582.

Voysey et al 2020

Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., Folegatti P.M., Aley P.K., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2020 Dec; 397 (10269): 99-111.

Wilkie et al 2020

Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, et al. A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime - MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine.* 2020;38(4):779-789.

Wold et al 2013

Wold WSM and Toth K. Adenovirus Vectors for Gene Therapy, Vaccination and Cancer Gene Therapy. Curr Gene Ther. 2013 Dec; 13(6): 421–433.