

第一種使用規程承認申請書

2022 年 1 月 17 日

厚生労働大臣 殿
環境大臣 殿

氏名 ヤンセンファーマ株式会社
申請者 代表取締役社長 関口 修平
住所 東京都千代田区西神田 3-5-2

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。

遺伝子組換え生物等の種類の名称	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2（SARS-CoV-2）の改変型スパイク(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アデノウイルス 26 型（Ad26.COV2.S）
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	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
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	Ad26.COV2.S の製剤の保管 (1) Ad26.COV2.S 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、投与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.COV2.S のシリンジへの充填 (2) Ad26.COV2.S の製剤からシリンジへの充填は、投与施設内の決められた場所で行い、充填操作による Ad26.COV2.S の拡散を最小限に留める。 運搬 (3) Ad26.COV2.S 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 (4) Ad26.COV2.S の投与は、決められた投与室内で、被接種者の筋肉内に注入することにより行う。投与時は、投与室内での Ad26.COV2.S 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、被接種者の投与部位から排出される Ad26.COV2.S 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 Ad26.COV2.S の伝播を最小限とするために、Ad26.COV2.S 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) Ad26.COV2.S の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、Ad26.COV2.S 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) 投与施設内で保管された又は開封後の Ad26.COV2.S 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。 (9) 投与施設以外の施設で保管された Ad26.COV2.S 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) Ad26.COV2.S 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。 (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。
--	--

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

学名及び一般名称 ヒトアデノウイルス 26 型 (Human adenovirus serotype 26)
科 アデノウイルス科 (Adenoviridae)
属 マストアデノウイルス属 (Mastadenovirus)
種 D 亜群アデノウイルス (Human adenovirus subgroup D)
株 血清型 26 (Serotype 26)

ヒトアデノウイルス 26 型 (以下 Ad26) は D 亜群に属しており、1956 年に 9 カ月齢男児の肛門検体からの分離が最初の報告である。D 亜群のアデノウイルスは、B 亜群や C 亜群のアデノウイルスなどと比較して病原性が弱いと考えられる。Ad26 の感染はヒトのみで報告されており、一般に野生型の Ad26 は胃腸感染症、中等度の結膜炎及び極めて軽度の鼻炎を引き起こす。D 亜群のアデノウイルスは後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の下痢でも認められている。

アデノウイルスは、A から G までの亜属に分類され、各亜群間のウイルス遺伝子の配列には 40% 程度の相違が認められる (文献 1)。一方、各亜群内では遺伝子の高い相同性がみられる。GenBank に配列が公表されているすべての D 亜群の遺伝子を用いた相同性の検討では約 94% の一致が認められた (文献 2)。また、C 亜群に属する Ad6 と比較的よく研究されている C 亜群に属する Ad2 及び Ad5 の DNA 配列もそれぞれ、98% 及び 94% の相同性が認められ、これら 3 株の間に高い相同性が示されている (文献 1 及び文献 3)。一方、D 亜群に属する Ad26 と C 亜群に属する Ad6 との間には約 34% の DNA の相違が報告されており (文献 1)、C 亜群と D 亜群はマストアデノウイルス属内で、遺伝子系統的に比較的遠い関係にあることが示されている (文献 3 及び文献 4)。

アデノウイルスは一般に軽度の気道感染症を引き起こすとされるが、多くの場合ウイルス学的、血清学的に感染が証明されるにもかかわらず自然に軽快し概して症状を伴わない。アデノウイルスのヒトからヒトへの感染は、糞口、飛沫、接触、性交などの経路を介して起こる。アデノウイルスの遺伝子は宿主細胞染色体外に存在し、宿主細胞への感染後に宿主細胞染色体 DNA に組み込まれる機構を有さない (文献 5 及び文献 6)。他の血清型と異なりヒトへの Ad26 の潜伏感染はこれまでに認められていない。

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。)

Ad26 そのものを利用した事例は知られていない。海外において、Ad26 に由来するウイルスベクターを用いたエボラウイルスワクチン (Zabdeno®) (文献 10) 及び新型コロナウイルスワクチン (Ad26.COV2.S) が使用されている。また、HIV (Ad26.ENVA.01) (文献 7 及び文献 8)、マラリア (Ad26.CS.01) (文献 9)、RSV (Ad26.RSV.FA2、Ad26.RSV.preF) 及びフィロウイルス (Ad26.Filo) ワクチン開発での使用経験がある。

3. 生理学的及び生態学的特性

(1) 基本的特性

アデノウイルスは、エンベロープを有さない90 nmの正20面体のウイルス粒子である。Ad26は、約36 kbの2本鎖DNA ゲノム (GenBank EF153474.1) を有する。ゲノム2本鎖DNAを包む正20面体の構造タンパク (カプシド) は、II、III、IV、VI、VIII、IX及びIIIaより構成され、中心部のV、VII、X及び末端タンパクは直接DNAと結合している (文献11)。野生型Ad26の粒子構造を別紙1に示す。

(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では1週間、室温では数週間、4°Cでは数カ月間安定である (文献12 及び文献13)。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 (文献14)。

Ad5など野生型のヒトアデノウイルスは、実験的に高用量のウイルスを接種することでマウス、ハムスター、コットンラット及びブタに感染する。遺伝子組換え Ad26 も、実験的に高用量でマウス及びコットンラットなどに遺伝子導入できることから、これらの動物でも感染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

Ad26は主としてヒトの細胞に感染するが、他のアデノウイルスと同様に感染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。

詳細を別紙1に示す。

(5) 病原性

アデノウイルスは、一般に軽度の気道感染を生じさせるが、血清学的又はウイルス学的な感染の証拠が認められるものの無症候性の感染もあり、約半数の感染者にしか症状が現れない。このウイルスは大半の軽度な呼吸器疾患の原因であり、主に Ad4 及び Ad7により生じ、発熱、鼻炎、咽頭炎、咳、及び結膜炎を生じる。他に気道、消化管、眼（急性濾胞性結膜炎）に症状がよく認められる。

アデノウイルスは地域的に血清型に偏りがあるものの全世界に広く分布しており、一年を通して存在し、一部の型については、季節性の流行がみられる。Ad5が最もよくみられ、Ad1 及び Ad2 は地域性がみられる。ほとんどが出生後、数年のうちにアデノウイルスに感染すると考えられ、10歳までに1つ以上の型のウイルスに感染するが、約半数は無症候性感染である。アデノウイルスの血清型により組織に対する指向性が異なるため、発症する疾患に重複は

あるものの、血清型と疾患との間に関連性がみられる。B、C 及び E 亜群に属する Ad1、Ad2、及び Ad5 による咽頭炎・扁桃炎、Ad3、Ad4 及び Ad7 型による咽頭炎に結膜炎を伴う咽頭結膜熱並びに Ad11 型による出血性膀胱炎はよく知られている。また、D 亜群に属する Ad8、Ad9 及び Ad37 による流行性角結膜炎、F 亜群に属する Ad40 及び Ad41 による胃腸炎などもよく知られている（文献 13）。

Ad26 は D 亜群に属しており、B 又は C 亜群のアデノウイルスに比較して病原性が弱いと考えられている。Ad26 の病原性に関する報告は少ないが、野生型 Ad26 による胃腸感染症及び眼感染症に関するものがある。野生型 Ad26 の分離及び疾患原因としての野生型 Ad26 に関する現在までの報告を以下に示す。

野生型 Ad26 は 1956 年に 9 カ月齢男児の肛門検体から分離されている（文献 15）。別々の小児の肛門及び咽頭から全部で 4 株が分離された。これらのウイルスが検出された小児に軽度の疾患がみられた場合もあったが、いずれも分離されたアデノウイルスとの病原学的関連性は認められなかった。したがって、野生型 Ad26 は症状を伴わないか又は軽微の腸管感染を発症させるものと思われた。

Kasel ら（文献 16）は、ヒトを対象とした野生型 Ad26 の誘発試験を行い、結膜嚢又は鼻腔内に接種すると症候を伴った感染が成立することを報告した。結膜嚢に接種した場合には、最初の 1 週間に、眼からのウイルス分離を伴う自然に軽快する中等度の結膜炎が認められた。抗 Ad26 抗体陽性者では、症状は比較的軽度であった。鼻腔内に接種した場合には、主訴を伴わない程度の鼻炎が発現した。鼻への接種では眼疾患を生じなかった。鼻腔内接種時のウイルス排出についての検討はなされなかった。

アデノウイルスは極めてまれに髄膜脳炎を引き起こす場合がある。Dubberke らは、重度の脳腫瘍及び放射線治療歴のある免疫能の低下した患者において野生型 Ad26 の感染が急性髄膜脳炎の原因となった極めてまれな症例を報告している（文献 17）。

1 例の AIDS 患者において、Ad26 は下痢に関連していた（文献 18）。

（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。）

アデノウイルスの汚染除去には、以下の方法の有効性が確認されている。

- ・ 表面汚染廃棄物：0.1 モル濃度の水酸化ナトリウム液を用いて 15 分間浸漬
- ・ 飛散を含む液状汚染廃棄物：0.25 モル濃度の水酸化ナトリウム液、又は 1%濃度の Virkon 液（ペルオキソー硫化水素カリウム及び塩化ナトリウムを含む市販の消毒液）を用いて 15 分間浸漬

アデノウイルスの不活化には、物理的不活化法として 121℃、30 分の加熱、化学的不活化法として塩素系消毒剤（例：0.5%濃度の次亜塩素酸ナトリウム液等）が有効であり、アデノウイルスによる汚染廃棄物の消毒に使用できる（文献 19）。

Ad26.COV2.S の投与終了後に、必要に応じて、作業室の床又は作業台等の上を 80%消毒用

エタノール等で十分に清拭し消毒する。特に明らかな漏出、飛散等の汚染が生じた場合には、調剤室の設備や作業台の表面を 0.5-1.0%塩素系消毒薬で除染する。

- 文献1. Turner MA, Middha S, Hofherr SE, et al. Comparison of the Life Cycles of Genetically Distant Species C and Species D Human Adenoviruses Ad6 and Ad26 in Human Cells. *J. Virol.* 2015;89:12401-17.
- 文献2. Robinson CM, Seto D, Jones MS, et al. Molecular evolution of human species D adenoviruses. *Infection, Genetics and Evolution.* 2011;11:1208-17.
- 文献3. Weaver EA, Hillestad ML, Khare R, et al. Characterization of species C human adenovirus serotype 6 (Ad6). *Virology.* 2011;412:19-27.
- 文献4. Robinson CM, Singh G, Lee JY, et al. Molecular evolution of human adenoviruses. *J. Sci Rep.* 2013;3:1812.
- 文献5. Chuah MK, Collen D, VandenDriessche T. Biosafety of adenoviral vectors. *Curr Gene Ther.* 2003;3:527-43.
- 文献6. Feuerbach FJ, Crystal RG. Progress in human gene therapy. *Kidney Int.* 1996;49:1791-4.
- 文献7. Baden LR, Walsh SR, Seaman MS, et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). *J Infect Dis.* 2013;207:240-7.
- 文献8. Barouch DH, Liu J, Peter L, et al. Characterization of humoral and cellular immune responses elicited by a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine in healthy adults (IPCAVD 001). *J Infect Dis.* 2013;207:248-56.
- 文献9. Creech CB, Dekker CL, Ho D, et al. Randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and immunogenicity of an adenovirus type 35-based circumsporozoite malaria vaccine in healthy adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:2548-57.
- 文献10. Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, et al. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia ankara-vectored ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1610-23.
- 文献11. McConnell MJ, Imperiale MJ. Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. *Hum Gene Ther.* 2004;15:1022-33.
- 文献12. Flomenberg P. Adenovirus infections. *Medicine.* 2009;37:676-8.
- 文献13. Robinson C, Echavarria M. Adenoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, et al. editors. *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. Washington, DC: ASM Press;2007.P.1589-600.
- 文献14. Enriquez CE, Hurst CJ, Gerba CP. Survival of the enteric adenoviruses 40 and 41 in tap, sea, and waste water. *Wat Res.* 1995;29:2548-53.

- 文献15. Rosen L, Baron S, Bell JA. Four newly recognized adenoviruses. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961;107:434-37.
- 文献16. Kasel JA, Evans HE, Spickard A, et al. Conjunctivitis and enteric infection with adenovirus types 26 and 27: responses to primary, secondary and reciprocal cross-challenges. *Am J Hyg.* 1963;77:265-82.
- 文献17. Dubberke ER, Tu B, Rivet DJ. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26. *J Neurovirol.* 2006;12:235-40.
- 文献18. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:262-74.
- 文献19. Rutala WA, Weber DJ and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. CDC. Last update: May , 2019.

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

Ad26.COV2.S は、供与核酸として、SARS-Cov-2 のスパイクタンパク質をコードする完全長遺伝子を一部改変した目的遺伝子である COVS 遺伝子、テトラサイクリンオペロン (TetO) モチーフを挿入した目的遺伝子の発現を担うヒトサイトメガロウイルス (CMV.TetO) プロモーター及び SV40 ポリアデニレーション (polyA) 配列からなる COVS 発現カセットを有する。また、Ad26.COV2.S では、E1 領域、及び E3 領域の一部が除かれ、E4orf6 が Ad5 の対応する配列に置換されている。

(2) 構成要素の機能

Ad26.COV2.S の構成要素及び欠失領域の一覧を別紙 2 に示す。

Ad26.COV2.S は、Ad26 を骨格とする非増殖型の遺伝子組換えウイルスに、SARS-Cov-2 のスパイクタンパク質の完全長遺伝子を一部改変して融合前の構造に安定化させると共に、発現を増強させた COVS 遺伝子を保持する新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 予防ワクチンである。目的遺伝子は SARS-Cov-2 (Wuhan-Hu-1、NCBI Accession No. NC_045512) に由来しており、改変の詳細は別紙 2 に示す。Ad26.COV2.S は、Ad 26 のゲノムから複製に必要な E1 領域が除去されており、複製能を欠損している。外来抗原遺伝子挿入のために十分な領域をウイルスゲノム内に確保するために、宿主細胞内での維持に関与する E3 領域の大部分も除去されている。したがって、Ad26.COV2.S の製造時には増殖性感染及び複製を起こさせるために、E1 (Ad5 由来) を補完する組換え細胞株 (HEK293、PER.C6[®]、PER.C6-TetR、HER96) により E1 欠損を補う必要があり (文献 20)、この遺伝子操作がされていないヒト細胞中では、Ad26.COV2.S は複製されない。

Ad26.COV2.S の目的遺伝子は CMV.TetO プロモーター及び SV40 polyA により制御されている。患者への筋肉内接種後、CMV.TetO プロモーターは目的遺伝子の発現を担う制御因子となり、SV40 polyA は目的遺伝子の発現を補助する。COVS 発現カセットの塩基配列及び目的遺伝子から発現される COVS タンパク質のアミノ酸配列を別紙 2 に示す。

発現する COVS タンパク質は野生型 SARS-Cov-2 スパイクタンパク質を融合前の構造に安定化するように改変したものである。野生型 SARS-Cov-2 スパイクタンパク質は、アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 受容体との相互作用を通じた標的細胞内の侵入に用いられる。COVS の立体構造が安定化するように改変した COVS タンパク質は高発現性、野生型 SARS-Cov-2 スパイクタンパク質との立体構造の相同性、及び中和抗体の誘導性を有していることから、当該完全長のコード配列を Ad26.COV2.S の目的遺伝子とした。改変の詳細は別紙 2 に示す。なお、COVS を含む供与核酸由来の産物に発癌性又は毒性は報告又は示されていない。

2. ベクターに関する情報

(1) 名称及び由来

該当せず

(2) 特性
該当せず

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成

Ad26.COV2.S は、Ad26 の E1 領域、及び E3 領域の一部を除去し、E4 領域の一部を Ad5 の対応する配列と置換した改変型 Ad26 に供与核酸を挿入したものである。Ad26.COV2.S の構造概略図を別紙 3 に示す。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

Ad26.COV2.S は、改変した野生型 SARS-Cov-2 スパイクタンパク質の全遺伝配列をコードする線状化した単一ゲノムプラスミドを PER.C6-TetR 細胞に導入して得られる。

Ad26.COV2.S の作製方法の詳細を別紙 3 に示す。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

Ad26.COV2.S の製造において、E1 を補完する製造用細胞として PER.C6-TetR 細胞を用いる。Ad26.COV2.S は、PER.C6-TetR 細胞内での Ad26 の産生量を確保するために、Ad26 の E4 orf6 は Ad5 型に置換されている（文献 21）。

Ad26.COV2.S 原薬は、ウイルスシードを製造用細胞である PER.C6-TetR 細胞中で増殖させた後、精製し製造する。原薬を希釈した後充てんし、製剤を製造する。原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、並びに製造及び品質管理試験の実施施設に係る詳細を別紙 3 に示す。マスターウイルスシード及びワーキングウイルスシードの規格試験により増殖性アデノウイルス（RCA）が混在しないことを確認する。製造用細胞及びウイルスシードについてはバンクシステムを構築している。ウイルスシードの詳細を別紙 3 に示す。

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

移入された核酸は、Ad26.COV2.S 粒子のゲノム DNA の一部として存在し、製剤としての保管中は安定である。

細胞に侵入すると、Ad26.COV2.S ゲノム DNA は、核内の染色体外に比較的安定に存在し、宿主細胞の遺伝子には取り込まれないので、細胞死によって自然に減衰していくと推定される。

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

Ad26.COV2.S の排出試験は実施していない。Ad26.COV2.S は CMV プロモーターに TetO が挿入されているが、TetO の存在により Ad26 キャプシド構造に変更はないため、組織指向性は他の Ad26 プラットフォームと同一である。また、TetR 非存在下において CMV-TetO プロモーターは目的遺伝子の発現に影響を与えない。Ad26 ベクターワクチン（RSV ワクチンの Ad26.RSV.preF 及び Ebola ワクチンの Ad26.ZEBOV）の排出試験では、様々な生体試料中の Ad26 ワクチン由来の DNA を qPCR 法によって検出した。適切にバリデートされたこの方法は、real-time PCR によって Ad26 ベクターの E3 の連結部分を特異的に増幅し検出するプライ

マー及びプローブを用いており、遺伝子組換え Ad26 ワクチンに特異的であり、野生型 Ad26 ウイルスは検出しない。陰性対照、標準及び各被検試料の Ad26 ベクター由来の DNA を増幅し、標準試料から検量線を作成して各試料中の Ad26 ベクターの DNA のコピー数を求めることができる。この方法を用いた Ad26.RSV.preF の排出試験では、1 反応あたりの検出限界 (LOD) 及び定量限界 (LLOQ) は、それぞれ 10 及び 100 コピーであった。したがって、各検体における LOD は、200 (スワブ又は接着性被覆材) から 2500 (血清検体) コピー/mL に相当する。また、Ad26.ZEBOV の排出試験では、1000 コピー/mL (尿検体) から 1500 コピー/mL (スワブ) であった。排出試験に用いられる qPCR 法は、高感度であり、Ad26 ワクチンに特異的である。

6. 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違点

Ad26.COV2.S は Ad26 の E1 及び E3 領域の遺伝子を欠失しているため、これらの領域により転写調節を受けるウイルスタンパク質群を発現できない。E1A 及び E1B 遺伝子由来のタンパク質はウイルス DNA の複製に必要なため (文献 22)、E1A 及び E1B 遺伝子が発現している細胞中でなければ Ad26.COV2.S は複製されない。また、Ad5 由来の E1 を補完する PER.C6-TetR 細胞で、効率よくウイルスの複製がおこるように、Ad26.COV2.S は E4 領域の一部を Ad5 の対応する配列に置換しており、Ad26.COV2.S が感染した細胞では、Ad5 型の E4 orf6 タンパク質が産生される。また、Ad26.COV2.S ではアデノウイルスの E1 が COVS タンパク質の遺伝子に置換されており、これを CMV.TetO プロモーターで発現させている。

文献20. Fallaux FJ, Bout A, van der Velde I, et al. New helper cells and matched early region 1-deleted adenovirus vectors prevent generation of replication-competent adenoviruses. Hum Gene Ther. 1998;9:1909-17.

文献21. Abbink P, Lemckert AA, Ewald BA, et al. Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D. J Virol. 2007;81:4654-63.

文献22. Feuerbach FJ, Crystal RG. Progress in human gene therapy. Kidney Int. 1996;49:1791-4.

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

Ad26.COV2.S の製剤の保管

- (1) Ad26.COV2.S 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、投与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.COV2.S のシリンジへの充填

- (2) Ad26.COV2.S の製剤からシリンジへの充填は、投与施設内の決められた場所で行い、充填操作による Ad26.COV2.S の拡散を最小限に留める。

運搬

- (3) Ad26.COV2.S 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

- (4) Ad26.COV2.S の投与は、決められた投与室内で、被接種者の筋肉内に注入することにより行う。投与時は、投与室内での Ad26.COV2.S 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、被接種者の投与部位から排出される Ad26.COV2.S 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 Ad26.COV2.S の伝播を最小限とするために、Ad26.COV2.S 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) Ad26.COV2.S の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、Ad26.COV2.S 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) 投与施設内で保管された又は開封後の Ad26.COV2.S 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。
- (9) 投与施設以外の施設で保管された Ad26.COV2.S 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) Ad26.COV2.S 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。
- (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

申請者は Ad26.COV2.S の安全性に関する臨床データを海外で実施する臨床試験で収集する。国内で治験を実施する際、海外臨床試験で設定している検査項目を含めモニタリングを行うことを予定している。治験実施計画書に従って検査を行い、被験者の臨床症状を観察する。また、被験者について、局所反応性と（重篤な）有害事象についてモニターする。

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

該当せず。

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

Ad26.COV2.S に使用する Ad26 プラットフォームを用いた生体内分布試験、並びに Ad26.COV2.S 及び Ad26 プラットフォームを用いた毒性試験が実施されている。その結果を下記に要約する。

Ad26 プラットフォームを用いた生体内分布試験

Ad26.COV2.S を用いた薬物動態試験及び生体内分布試験は実施していないが、HIV ワクチンである Ad26.ENVA.01 [ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 1 型の Clade A エンベロープタンパク質をコードする Ad26 ベクター] 及び RSV ワクチンである Ad26.RSV.preF [RSV A2 株の pre-fusion conformation-stabilized F protein (pre-F) をコードする Ad26 ベクター] を用いたウサギの筋肉内投与による生体内分布試験を実施し、Ad26 ベクターの分布、持続性及び消失を評価した。

Ad26.ENVA.01 (0.5×10^{11} vp) 又は Ad26.RSV.preF (1×10^{11} vp) をウサギに単回筋肉内投与し、それぞれ、Day 11、61 及び 91、並びに Day 11、90、120 及び 180 に剖検し、生体内分布を評価した。これらの動物から、血液、卵巣／精巣、肝臓、胸腺、心臓、肺、腎臓、脾臓、腸間膜リンパ節、腸骨リンパ節、膝窩リンパ節、骨髄、脳、並びに投与部位の皮膚（皮下を含む）及び筋肉を採取し、qPCR 法によって Ad26 ベクター由来の DNA を分析した。両 Ad26 ベクター由来の DNA は、投与部位、所属（腸骨）リンパ節及び脾臓（程度は低い）に検出され、筋肉内投与後の生体内分布プロファイルは限定的であった。筋肉内投与後の各剖検時点を比較すると、DNA が検出された組織数は減少し、ベクターのコピー数は検出限界付近又は未満まで減少する傾向を示した。Ad26 ベクター由来の DNA は筋肉内投与後に経時的に消失したことから、Ad26 ベクターは組織内で複製及び残存しないことが示唆された。

Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF は異なる抗原導入遺伝子を有しているが、ウサギに臨床用量と同様な用量で筋肉内投与したとき、Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF のベクターは同様な生体内分布及び消失のパターンを示した。したがって、これらのワクチンと同じ Ad26 ベクターを有する Ad26.COVS.2.S の生体内分布プロファイルは、Ad26.ENVA.01 及び Ad26.RSV.preF の生体内分布試験の結果から評価可能と考える。

Ad26 プラットフォームを用いた毒性試験

ウサギを用いた Ad26.COVS.2.S の反復投与毒性試験（局所刺激性を評価を含む）、並びにウサギ又はラットを用いた HIV、RSV、エボラウイルス、フィロウイルス、ヒトパピローマウイルス（HPV）、ジカウイルス又はマラリア抗原をコードする Ad26 プラットフォームの反復投与毒性試験（局所刺激性を評価を含む）が複数（10 試験を超える）実施され、Ad26 プラットフォームの非臨床安全性プロファイルの評価した。これらの反復投与毒性試験では、導入した抗原遺伝子に関係なく、ワクチンに対する生理的な反応がみられたが、有害作用は認められなかった。さらに、ウサギを用いた Ad26.COVS.2.S 及び Ad26 ベースのエボラウイルスワクチン（Ad26.ZEBOV）の胚・胎児、並びに出生前及び出生後の発生を組み合わせた生殖発生毒性試験を実施した。交配前及び妊娠期間の母動物への曝露後に母体毒性及び発生毒性は認められなかった。これらの試験で用いた Ad26 ベースのワクチンの投与量は、日本での第 I 相臨床試験で使用している Ad26.COVS.2.S の投与量と同程度である。

6. 国外における使用等により得られた情報

Ad26.COVS.2.S は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防に対して、米国では 2021 年 2 月 27 日に Emergency Use Authorization を、欧州では 2021 年 3 月 11 日に conditional Marketing Authorization を受け、2021 年 3 月 26 日までに世界 40 カ国以上で使用が許可されている。使用許可から 2021 年 5 月 31 日までに世界中で約 1,000 万例以上に Ad26.COVS.2.S の接種が行われたと推定される。これらの接種実績において、Ad26.COVS.2.S の想定外の拡散等の報告はないことから、Ad26.COVS.2.S は通常の臨床現場での使用において自然界に拡散する可能性は低く、被接種者から採取した検体についても特別な取扱いとは不要と考える。

臨床試験

開発中の Ad26.COVS.2.S の臨床試験を別紙 4 の 2 項に示す。

遺伝子組換え Ad26 ワクチンを用いて実施された多くの臨床試験成績から、これらのワクチンの安全性及び忍容性は良好であることが示されている。

(1) 安全性及び忍容性

完了済み又は実施中の遺伝子組換え Ad26 ワクチンを用いた臨床試験の概要を別紙 4 に示す。現在までにこれらの試験から得られたデータより、異なる遺伝子組換え Ad26 ワクチン間での安全性プロファイルに大きな違いはなく、安全性の懸念は示されていない。

(2) 排出

遺伝子組換え Ad26 ワクチンの排出評価として、Ad26.COVS.2.S とは異なる遺伝子組換え Ad26 ワクチンの試験結果について記載する。これらの排出試験の詳細は、別紙 4 に記載する。

- Ad26.RSV.preF を用いた VAC18193RSV1005 試験

VAC18193RSV1005 試験は 18 歳以上の成人 24 例 [うち 65 歳以上の高齢者 3 例を含む] を対象とした単施設、非盲検、単群第 I 相試験である。本試験では、参加者に 1×10^{11} vp の用量で Ad26.RSV.preF を単回接種し、接種後 183 日までの期間における本剤の排出が評価された。接種前及び接種後の適切な時点で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、尿及び精子液（男性参加者のみ）の検体が採取された。さらに、Ad26.RSV.preF の移行範囲を理解する目的で、薬物動態分析のための血液検体が採取された。排出の評価は qPCR 法により測定された。その結果、30 分~4 日目の接種部位に Ad26 DNA を少量検出した。尿中排泄は認められなかった。低レベルの Ad26 DNA の検出頻度は血漿（9 例）、直腸（5 例）、中鼻甲介スワブ、咽頭及び精液（各 1 例）で低かった。各陽性結果後、すべての分泌物/部位について、少なくとも 3 回以上連続した陰性検体を確認した。また、Ad26 DNA が検出された検体について感染性試験を行った結果、増殖能を有する Ad26.RSV.preF は認められなかった。

- Ad26.RSV.preF を用いた VAC18193RSV1006 試験

接種部位からの排出を評価した結果、RSV1005 試験と同様な推移であった。

- Ad26.ENVA.01 を用いた IPCAVD001 試験（文献 23、文献 24）並びに Ad26.ENVA.01 及び Ad35.ENV（Ad35 を骨格とした HIV ワクチン）を用いた IPCAVD004 試験（文献 25）

被験者から採取された尿及び口咽頭の検体からウイルスを培養し、感染性アデノウイルスの排出の有無を解析した結果、いずれの試験においてもアデノウイルスは検出されなかった。

- Ad26.ZEBOV（文献 26）を用いた VAC52150EBL2001 試験

被験者から採取された鼻腔及び尿の検体を定量 PCR で解析し、ウイルス粒子の排出について検討されたが、いずれの検体からも検出されなかった。

遺伝子組換え Ad26 を用いた臨床試験における排出評価の結果は、これらの遺伝子組換えアデノウイルスを筋肉内接種した場合、接種後 1 日目の初期より、いずれの時点においても感染性アデノウイルス及び遺伝子組換えアデノウイルスの DNA が体外へ排出されないことを示している。

排出は挿入遺伝子でなく、主として遺伝子組換えアデノウイルスの外殻タンパク質の性質に依存すると考えられ、筋肉内接種では Ad26.COV2.S もこれらの遺伝子組換えアデノウイルスと同様の排出を示すと推測することができる。また、野生型 Ad26 又はその他のアデノウイルスとの同時感染により Ad26.COV2.S の増殖能の再獲得が起こる可能性は低いと評価されており、そうした遺伝子組換え構築物に由来するリスクは、野生型 Ad26 や Ad26 以外のアデノウイルスのリスクを上回るものではないと推定されている。これらの考察に基づき、申請者は、Ad26.COV2.S の環境への影響リスクは無視できる範囲であると考え（増殖能再獲得のリスク評価については別紙 5、4 章を参照）。

参考文献

- 文献23 Baden LR, Walsh SR, Seaman MS, et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). *J Infect Dis.* 2013;207;240-7.
- 文献24 Barouch DH, Liu J, Peter L, et al. Characterization of humoral and cellular immune responses elicited by a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine in healthy adults (IPCAVD 001). *J Infect Dis.* 2013;207;248-56.
- 文献25 Baden LR, Karita E, Mutua G, et al. Assessment of the Safety and Immunogenicity of 2 Novel Vaccine Platforms for HIV-1 Prevention: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;164(5):313-22.
- 文献26 Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, et al. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia ankara-vectored ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315;1610-23.

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微生物の特定

Ad26.COV2.S の感染宿主は野生型 Ad26 と同じと考えられるので、微生物への遺伝子導入はおこらず、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

Ad26.COV2.S が環境中に排出されたとしても、Ad26.COV2.S は複製能がなく、製剤は replication-competent adenovirus (RCA) を含んでおらず、ヒト以外の宿主はなく、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、第一種使用規定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

Ad26.COV2.S の感染宿主は野性型 Ad26 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。Ad26.COV2.S に組み込まれた SARS-COV-2 の S タンパク質は改変されており、発がん性又は毒性作用を示すことはないと考えられる。

Ad26.COV2.S は、非増殖性で病原性を示す可能性が低い。増殖性のアデノウイルス粒子

(RCA) を検出する検査で、Ad26 ベクターワクチンのすべてのバッチに RCA が存在しないことが確認されており、RCA により病原性が示されることもない。

(3) 影響の生じやすさの評価

Ad26.COV2.S 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等を行う限り、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、第一種使用規定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

Ad26.COV2.S の感染宿主は、野生型 Ad26 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 の病原性に関与することが知られているが、Ad26.COV2.S が産生する S タンパク質は、SARS-CoV-2 の S タンパク質を改変したものであり、免疫原性を除いて有害性は認められていない（別紙 5 参照）。また、他に新たな有害物質が産生されることはない。

(3) 影響の生じやすさの評価

本遺伝子組換え生物等を含有する製品は、有害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

上記より、第一種使用規定に基づいた使用等を行う限り、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極めて低いと考えられる。

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又は他の微生物の特定

Ad26.COV2.S は野生型 Ad26 と同一のカプシドタンパク質を有しており、感染宿主は野性型 Ad26 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ヒトである。

(2) 影響の具体的内容の評価

Ad26.COV2.S 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、Ad26.COV2.S と野性型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

Ad26.COV2.S 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。しかし、野性型の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。

また、Ad26.COV2.S 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

上記より、第一種使用規定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。

5. その他の性質

該当なし

V. 総合的評価

本遺伝子組換えウイルス（Ad26.COV2.S）の感染しうる動物はヒトであり、影響を受ける可能性のある植物及び他の微生物はない。Ad26.COV2.S は非増殖性で、病原性はなく、感染細胞のゲノムに組み込まれる機構を有していないため、その伝播性及び核酸の水平伝達性は極めて低い。したがって、第一種使用規定に従って Ad26.COV2.S を使用する限り、他の微生物を減少させる性質、病原性、核酸を水平伝達する性質、並びにその他の性質に基づいて生物多様性影響が生じるおそれは極めて低いと考えられる。