

結果通知書

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)
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	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
申請年月日	令和4年1月17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4年1月18日 事前審査受付 ② 令和4年2月8日 専門協議 ③ 令和4年2月21日 照会 ④ 令和4年3月17日 回答 ⑤ 令和4年3月31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4年3月31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

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)(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、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.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、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。
- (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。

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、テトラサイクリンオペレーター（TetO）が挿入されたヒトサイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2の改変型スパイクタンパク質（以下「COVS」という。）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COVS発現カセットから構成される供与核酸を、E1領域及びE3領域の一部を除去し、E4領域の一部をヒトアデノウイルス5型の対応する配列と置換した改変型Ad26に挿入したものである。線状化した単一ゲノムプラスミドをヒト胎児網膜芽細胞由来細胞株であるPER.C6-TetR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、海外で製造される。また、本遺伝子組換え生物等の [REDACTED] 及び [REDACTED] において、増殖性アデノウイルス（以下「RCA」という。）は 3×10^{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

SARS-CoV-2 による感染症の予防のための本遺伝子組換え生物等の有効性及び安全性を評価する試験が実施されている。本遺伝子組換え生物等の臨床試験において排出に関する評価は行われていないが、本遺伝子組換え生物等の COVS をコードする遺伝子が他の目的遺伝子に置換された遺伝子組換え生物等の排出に関する情報が得られている。

目的遺伝子が [REDACTED] である遺伝子組換え生物等の海外臨床試験 ([REDACTED]) において、少なくとも [REDACTED] 例の健康成人に対して遺伝子組換え生物等の [REDACTED] 及び [REDACTED] への排出が検討された結果、遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は認められなかった。

目的遺伝子が [REDACTED] である遺伝子組換え生物等の海外臨床試験 ([REDACTED]) において、[REDACTED] 例の健康成人に対して遺伝子組換え生物等の [REDACTED] 及び [REDACTED] への排出が検討された結果、[REDACTED] 例で接種 [REDACTED] 及び [REDACTED] 後の [REDACTED] に遺伝子組換え生物等の DNA が検出された。

目的遺伝子が RS ウイルス A2 株の pre-F タンパク質である、遺伝子組換え生物等の海外臨床試験 (1×10^{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た。それによると、[REDACTED] 及び [REDACTED] では、[REDACTED] 遺伝子組換え生物等の DNA の検出例 ([REDACTED] (接種 [REDACTED] 後、[REDACTED] 例) 及び [REDACTED] (接種 [REDACTED] 後、[REDACTED] 例)) が認められた。[REDACTED] では、遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種 [REDACTED] 後に [REDACTED] 例及び接種 [REDACTED] 後に [REDACTED] 例認められたが、接種 [REDACTED] 後以降では認められなかった。[REDACTED] では遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は認められなかった。[REDACTED] では、遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種 [REDACTED] 後に [REDACTED] 例認められた。なお、当該部位では接種 [REDACTED] 後以降の検体採取は行われていない。[REDACTED] では、遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種 [REDACTED] 後に [REDACTED] 例認められたが、接種 [REDACTED] 日後以降には認められなかった。[REDACTED] では、遺伝子組換え生物等の DNA の検出例は接種 [REDACTED] 後に [REDACTED] 例認められたが、接種 [REDACTED] 後以降には認められなかった。[REDACTED] では、[REDACTED] 遺伝子組換え生物等の DNA の検出例が認められたが (接種 [REDACTED] 後で [REDACTED] 例、接種 [REDACTED] 後で [REDACTED] 例、接種 [REDACTED] 後で [REDACTED] 例、接種 [REDACTED] 後で [REDACTED] 例)、接種 [REDACTED] 後以降には認められなかった。また、遺伝子組換え生物等の DNA が検出された検体について感染性試験を行った結果、増殖能を有する遺伝子組換え生物等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 SARS-CoV-2 の S タンパク質は SARS-CoV-2 の感染性に関与しているが、本遺伝子組換え生物等が産生する COVS 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の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品質試験において RCA が管理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、COVS が産生されるが、COVS 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、野性型のアデノウイルスの感染部位は呼吸器、消化管及び眼である一方で、本遺伝子組換え生物等は筋肉内に接種されるため、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 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。COVS 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が産生する COVS は SARS-CoV-2 の S タンパク質の膜融合を媒介しないように改変したものであり、有害作用はないと考えられる。また、Ad26 を宿主とする遺伝子組換えウイルスベクター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。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
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 第一室 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
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

(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。

本遺伝子組換え生物等については、治験を開始するにあたり、令和2年6月に第一種使用規程承認申請がなされ、令和2年7月に承認されている(20-36V-0003)。本申請は、国内外における使用実績を踏まえ、第一種使用規程における以下の事項を変更するものである。

- 本遺伝子組換え生物等の製剤のシリンジへの充填場所及び被接種者への投与場所について、「他の区画と明確に区別された治療室」から、「投与施設内の決められた場所」に変更する。
- 被接種者への投与後、創部を消毒する旨の規定を削除する。
- 被接種者が外部医療施設で治療を受ける場合に、本遺伝子組換え生物等の投与を受けた者である旨の情報提供を不要とする。
- 被接種者検体の取扱いに係る規定を削除する。
- 感染性廃棄物等の処理方法について、基本的には感染性廃棄物処理業者に委託して不活化・廃棄することを明確化する。

申請者は以下の理由から、本申請において提示した第一種使用規程の変更は可能と考えている。

- 本遺伝子組換え生物等を用いた複数の臨床試験が行われており、4万例以上の健常人に対して忍容性が示されていること。
- 本遺伝子組換え生物等は海外40カ国以上で既に使用が許可され、2021年5月31日までに約1000万回以上接種されたと推計されているが、これらの接種実績において、本遺伝子組換え生物等の想定外の拡散等を示唆する事例の報告はないこと。

機構は、申請者の説明に加えて、本遺伝子組換え生物等は非増殖型であり、環境へ拡散しても速やかに排除されること、及び本遺伝子組換え生物等は一般的な遺伝子治療用製品のように酵素活性等の生物活性を期待するものではなく、生物活性のないタンパク質を抗原提示することが目的であり、ヒトに対し想定外の生体反応を引き起こす可能性は低いことも含めて総合的に勘案すると、申請された第一種使用規程に基づき本遺伝子組換え生物等が取り扱われる限り、環境への拡散は極めて限定的であり、本遺伝子組換え生物等が環境へ与える影響は極めて小さいと判断した。

専門委員は、機構の判断を支持した。

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、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。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の修正は不要と判断した。

以上