

結果通知書

遺伝子組換え生物等の種類の名称	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)
申請者名	アストラゼネカ株式会社
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3年3月22日
概要	<p>申請の概要は、別添のとおりである。</p> <p>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。</p>
経過	<p>① 令和3年3月22日 事前審査受付</p> <p>② 令和 ■年 ■月 ■日 専門協議</p> <p>③ 令和 ■年 ■月 ■日 照会1</p> <p>④ 令和 ■年 ■月 ■日 照会2</p> <p>⑤ 令和 ■年 ■月 ■日 回答1</p> <p>⑥ 令和 ■年 ■月 ■日 回答2</p> <p>⑦ 令和 ■年 ■月 ■日 差換え指示</p> <p>⑧ 令和 ■年 ■月 ■日 差換え</p> <p>⑨ 令和3年4月27日 事前審査終了</p>
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3年4月27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

(別添)

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

E1 及び E3 遺伝子を欠失し、SARS-CoV-2 (nCoV-19) スパイク糖タンパク質を発現する非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルス (ChAdOx1 nCoV-19) (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における遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法の内容は、以下のとおりである。

本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (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、治療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 (シリンジへの充填) は、治療施設内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。

運搬

- (3) 本遺伝子組換え生物等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

- (4) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設内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注入することにより行う。投与時は、治療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) 被接種者の排出物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

- (7) 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。
- (8) 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 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

- (9) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (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、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たっては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (11) 被接種者が自宅で用いたドレッシング材等は、漏出しない袋等に入れて廃棄する。
- (12) 本遺伝子組換え生物等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、本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない密封容器に入れた上で、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。
- (13) 治療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、密封された状態で高圧蒸気滅菌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、本遺伝子組換え生物等の調製等及び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について、以下の概要の内容が記載されている。

(1) 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

宿主はチンパンジーアデノウイルス Y25 型（以下「ChAdY25」という。）である。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。

(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、サイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、Tet オペレーター（TetO）、tPAシグナル配列をコードする遺伝子、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質（以下「Sタンパク質」という。）をコードする遺伝子及びウシ成長ホルモン（BGH）遺伝子のポリアデニル化配列をコードする遺伝子

からなるSタンパク質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を、HEK293T-REx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、ChAdY25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、日本（兵庫県、埼玉県等）、米国等の製造所で製造される。

(3) 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

COVID-19の予防のための本遺伝子組換え生物等の有効性、安全性及び免疫原性を評価する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。最初の臨床試験4試験（第I/II相試験（COV001試験）、第II/III相試験（COV002試験）、第III相試験（COV003試験）及び第I/II相試験（COV005試験））のデータの併合解析に基づく、ChAdOx1 nCoV-19の有効性、安全性、及び免疫原性の評価方法が計画されている。なお、これらの臨床試験において排出試験は実施されていない。

また、本遺伝子組換え生物等のSタンパク質をコードする遺伝子が他の病原ウイルスの遺伝子に置換された遺伝子組換え生物等を治験薬として用いた臨床試験が実施されている。申請時点で320例以上の健康成人に当該治験薬が投与されているが、安全性の問題は認められていない。

非臨床試験として、本遺伝子組換え生物等をマウスに 3.7×10^{10} vp単回筋肉内投与し、投与部位、副腎、腋窩リンパ節、骨髄、脳、心臓、鼠径部リンパ節、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、坐骨神経、脊髄、脾臓、精巣、胸腺及び血中における分布及び糞便への排出が検討された。血液及び糞便検体については、接種1日後に血液2検体及び糞便1検体に低レベル検出されたが、2日後（Day 3）以降は定量限界以下となった。組織検体については、投与部位、坐骨神経、骨髄、肝臓、肺及び脾臓に検出され、2日目から29日目にかけて減少した。

(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ChAdY25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ChAdY25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。
- 本遺伝子組換え生物等はE1領域及びE3領域を欠失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はチンパンジーアデノウイルスに由来するため、HEK293細胞が有するヒトアデノウイルスのE1A遺伝子と相同組換えを起こし、増殖性ア

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 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が、海外で進行中の臨床試験において特異的な副反応は見られておらず、免疫原性を除いて有害作用は認められないと考えられる。また、本遺伝子組換え生物等及び ChAd63 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 ChAdY25 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。

野生型 ChAdY25 については、自然環境でサル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、本遺伝子組換え生物等は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、被接種者体内で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チンパンジーアデノウイルスが同一細胞に共感染する必要があるが、本遺伝子組換え生物等の接種部位である筋肉は通常アデノウイルスが感染する部位ではないため、第一種使用規程に従った使用等を行う限り、共感染する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 ChAdY25 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。

さらに、生殖系列細胞への感染について、本遺伝子組換え生物等の宿主であるアデノウイルスは卵母細胞への形質導入リスクは極めて低いことが報告されている。

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 であら 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
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して専門委員の意見を求めた。

1) 本遺伝子組換え生物等特有の使用状況を踏まえた審査について

本遺伝子組換え生物等は治験を目的とした第一種使用規程が承認されている(20-36V-0004)。本申請では、治験に限定しない第一種使用規程としての申請であるが、その内容は治験を目的とした第一種使用規程から、被接種者からの排出等の管理、被接種者検体の取扱い、感染性廃棄物の処理等に関するいくつかの点が変更されている。複数の専門委員より、なぜこれらの点を変更することが可能と考えたか明確にする必要があるとの意見が出された。

本申請における第一種使用規程の変更について、申請者は以下のように説明している。

治験を目的とした第一種使用規程の承認以降の、動物を用いた非臨床生体内分布試験を実施しており、臨床試験において排出の評価は行わなかった。しかしながら、以下の理由から、本遺伝子組換え生物等の使用等に係る第一種使用規程を本申請のとおり変更することは可能と考える。

- ✓ 本遺伝子組換え生物等を用いた臨床試験が世界各地で行われており、世界では1万2千人以上、本邦では192人に本遺伝子組換え生物等が1回以上接種されており、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80カ国以上で既に承認され、2021年3月31日時点における総接種回数は約2億回以上と推計されているが、接種に当たった医療従事者又は被接種者の家族等への本遺伝子組換え生物等の感染を示唆する事例の報告はないこと。

機構は、申請者の説明を踏まえ、以下の理由を総合的に勘案すると、本申請における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と説明した。

- ✓ 本遺伝子組換え生物等を用いた臨床試験が既に世界各地で行われており、本遺伝子組換え生物等が健常人に対して健康被害を起こす可能性は極めて低いと考えられること。また、臨床試験において、接種された者の濃厚接触者に本遺伝子組換え生物等が拡散したとの報告はないこと。
- ✓ 本遺伝子組換え生物等は海外80カ国以上で既に承認され、2021年3月31日時点における総接種回数は約2億回以上と推計されているが、本遺伝子組換え生物等が自然界に蔓延、又は老人、乳児等に健康被害を及ぼしたという報告はないこと。
- ✓ 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消失すること。
- ✓ 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ることから、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。

専門委員は、本邦においてSARS-CoV-2に対する緊急措置が必要である状況を踏まえ、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本遺伝子組換え生物等の使用実績等から、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、生物多様性に影響を及ぼす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。

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。

- (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。

以上