

学識経験者意見

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に基づき申請のあった以下の遺伝子組換え生物等に係る第一種使用規程について、これに従って当該遺伝子組換え生物等を使用した際の生物多様性影響について、専門の学識経験者により検討が行われました。とりまとめられた意見は別添のとおりです。

名称：ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白質遺伝子及び伝染性ファブリキウス囊病ウイルス由来 VP2 蛋白質遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス HVP360 株 (IBDV VP2、NDV F、*Meleagrid herpesvirus 1*)

(別添)

薬事審議会再生医療等製品・生物由来技術部会動物用組換え DNA 技術応用医薬品調査会での検討結果

(1) 第一種使用規程の概要

○名称：ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白質遺伝子及び伝染性ファブリキウス
囊病ウイルス由来 VP2 蛋白質遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス HVP360
株 (IBDV VP2、NDV F、*Meleagrid herpesvirus 1*)

○遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容：

- ① 運搬及び保管 (生活力を有する遺伝子組換え生ワクチンを保有する接種動物の運搬及び保管を含む。)
- ② 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 (昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。) 第 14 条第 3 項の規定に基づき提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験 (以下「治験」という。) に該当する場合は、同法第 80 条の 2 第 2 項の規定に基づき届け出る治験計画届及び動物用医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年農林水産省令第 75 号) 第 7 条に基づき作成される治験実施計画書に従った使用
- ③ 医薬品医療機器等法第 14 条第 1 項の規定に基づく承認申請に従った使用 (④に該当する行為を除く。)
- ④ 接種 (採卵鶏及び肉用鶏への接種)
- ⑤ 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) 第 12 条の 2 の規定に基づき定める感染性産業廃棄物の処理基準に従った接種後の器具及び使用残さの廃棄
- ⑥ ⑤以外の廃棄 (生活力を有する遺伝子組換え生ワクチンを保有する接種動物の廃棄に伴う場合を含む。)
- ⑦ ①～⑥に付随する行為

○申請者：MSD アニマルヘルス株式会社

(2) 生物多様性影響評価の結果について

検討の結果、以下の各項目についての申請者による生物多様性影響評価の結果は妥当であると判断した。

ア 他の微生物を減少させる性質

本遺伝子組換え微生物の宿主である七面鳥ヘルペスウイルス (以下「HVT」という。) FC-126 株は、長年、マレック病ウイルス (以下「MDV」という。) に対する生ワクチン株として使用されており、他の微生物を減少させるような性質は報告されておらず、安全に使用され続けている。本遺伝子組換え微生物はニューカッスル病ウイルス (以下「NDV」という。) の F 蛋白質及び伝染性ファブリキウス囊病 (以下「IBDV」という。) の VP2 蛋白質を発現すること以外については、宿主の性質を引き継いでいると考えられ、細胞随伴性、増殖様式等は保存されているため、環

境中での生存性は宿主を超えるものではない。

宿主及び本遺伝子組換え微生物の 18 日齢発育鶏卵における体内分布評価試験において、宿主と本遺伝子組換え微生物は、気管からはいずれも検出されず、白血球、脾臓及びファブリキウス嚢においては減衰傾向が認められた。羽毛において、宿主は検出されてから減衰したのに対し、本遺伝子組換え微生物は試験中いずれの時点でも非常に微量なレベルで推移した。このように本遺伝子組換え微生物は、接種動物体内での減衰も宿主より早く認められており、他の動物への拡散経路ともなりうる羽包でほとんど検出されていないことから、環境中への排泄量は、無い又は極めて少ないと考えられる。

また、NDV の F 蛋白質及び IBDV の VP2 蛋白質が他の微生物を減少させたという報告はなく、発現カセット挿入領域及びその近隣の塩基配列における推定 ORF（オープンリーディングフレーム）と相同性をもつ遺伝子を検索した結果、有害な蛋白質又はポリペプチドをコードする DNA を含まないことを確認している。

以上のことから、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じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

イ 病原性

本遺伝子組換え微生物は、非病原性の HVT を宿主としており、NDV の F 蛋白質及び IBDV の VP2 蛋白質を発現すること以外については、宿主の性質を引き継いでいると考えられる。

宿主である HVT は、七面鳥、鶏、キジ、ニホンウズラで感染・増殖し、アヒルでは増殖せず、本遺伝子組換え微生物も宿主同様に、七面鳥、鶏、キジ、ニホンウズラで感染・増殖し、アヒルでは増殖せず、野生動物への感染域は宿主から変化はないと考えられる。

本遺伝子組換え微生物の同居感染試験において、七面鳥から七面鳥への同居感染のみ認められ、鶏から鶏、鶏から七面鳥への同居感染は認められなかった。

本遺伝子組換え微生物の病原性評価試験において、本遺伝子組換え微生物を鶏に接種し 5 代継代しても HVT の非病原性特性に変化はなかった。

NDV の F 蛋白質及び IBDV の VP2 蛋白質が病原性を持つという報告はない。さらに、宿主である HVT FC-126 株は、1970 年代からマレック病に対する生ワクチンとして鶏に対して世界中で用いられており、これまでに野生動植物に対する病原性は報告されていない。

以上のことから、病原性に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

ウ 有害物質の産生性

本遺伝子組換え微生物は、非病原性の HVT を宿主としており、NDV の F 蛋白質及び IBDV の VP2 蛋白質を発現すること以外については、宿主の性質を引き継いでいると考えられる。

本遺伝子組換え微生物を接種対象動物である鶏及び非対象動物である他の鳥類（七面鳥、アヒル、キジ及びウズラ）に高用量接種した試験では、いずれの鳥類においても有害事象は認められなかった。

また、NDV の F 蛋白質及び IBDV の VP2 蛋白質は既知の有害アレルゲン物質と相同性を有しておらず、発現カセット挿入領域及び近隣配列においても、有害な既知の蛋白質又はポリペプチ

ドをコードする DNA は含まれないことを確認している。

以上のことから、有害物質の産生性に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

エ 核酸を水平伝達する性質

本遺伝子組換え微生物は、NDV の F 蛋白質及び IBDV の VP2 蛋白質を発現すること以外については、宿主の性質を引き継いでいると考えられる。

HVT はヘルペスウイルスの一種であり、通常、ゲノムを感染動物の染色体に組み込む性質は持たない。

また、種特異性、細胞随伴性、増殖様式等は保存されているため、感染した細胞の生存できる環境が本遺伝子組換え微生物の複製には必須条件となり、環境中での生存性は非常に低い。

HVT と血清型の異なる MDV 1 型又は MDV 2 型で相同組換えが起きる可能性は極めて低く、鶏に対して HVT を含む多価ワクチンが使用されているが、組換えが起きたという報告はない。また、同種のウイルスとの相同組換えの可能性は、接種対象動物である鶏から同居鶏への伝播はなく、野外において重複感染の機会は考えにくいと、極めて低い。

宿主である HVT では、七面鳥の羽包の上皮細胞で細胞遊離型の成熟したウイルスが産生され羽毛とともに脱落して環境中に放出されるが、鶏における HVT 感染では七面鳥と異なり、鶏間での伝播はわずかである。さらに、本遺伝子組換え微生物において動物体内での減衰も宿主よりも早く認められており、接種後の鶏の羽包でほとんど検出されなかったことから感染性は、無い又は極めて低いと考えられる。

以上のことから、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じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

オ その他の性質

上記の他に、本遺伝子組換えウイルスに関して生物多様性影響評価を行うことが妥当であると考えられる性質はないと判断した。

(3) 生物多様性影響評価を踏まえた結論

以上を総合的に評価し、本遺伝子組換え微生物 HVP360 株を第一種使用規程に従って第一種使用等をする限り、生物多様性影響が生じるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

(以上)