

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下記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紙のとおりです。

名称：伝染性ファブリキウス囊病ウイルス由来VP2蛋白発現遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルスvHVT013-69株
(IBDV VP2, *Meleagrid herpesvirus 1*)

(別紙)

薬事・食品衛生審議会薬事分科会再生医療等製品・生物由来技術部会及び同部会動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会での検討の結果

(1) 第一種使用規程の概要

○名称：伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来VP2蛋白発現遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルスvHVT013-69株

(IBDV VP2, *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 項の規定により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 項に基づき届け出る治験計画届出書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 条に基づき作成す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 項に基づく承認申請書に従った使用（④に該当する行為は除く。）
- ④ 接種（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 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：メリアル・ジャパン株式会社

(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

宿主の属する分類学上の種である HVT に微生物を減少させる性質は報告されていない。本遺伝子組換え微生物は、IBD VP2 蛋白質を発現すること以外はワクチン株

の宿主と同様な細胞指向性であり、細胞の生存できる環境が必須の増殖様式である。また、IBDV VP2 蛋白質に毒性があるという報告はない。鶏から鶏へ、鶏から七面鳥への同居感染性もなく、本遺伝子組換え微生物を接種した鶏体内からのウイルス分離量は宿主の 1/4 であり、増殖能は宿主と比較して高くない。また、接種鶏の敷き藁等から感染性ウイルスは検出されなかった。これらのことから、飼育環境中への排泄量については非常に少なく、他の微生物を減少させる性質に関しては宿主ウイルスから変化していないと考えられる。

以上から、他の微生物を減少させる性質に起因する影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されず、また、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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じるおそれはないと判断した。

イ 病原性

本遺伝子組換え微生物は宿主 vHVT 株の親株である HVT FC126 株と同一の細胞指向性及び増殖様式を示し、鶏から鶏への同居感染は起こらない。また、接種鶏の羽包には感染性ウイルスは確認されたものの飼育環境中の粉塵及び敷き藁からは検出されず、ウイルスの環境中への排泄量は非常に少ない。更に、本遺伝子組換え微生物の鶏体内での増殖能は宿主と比較して高くなく、垂直（介卵）感染は起こらない。HVT は七面鳥が本来の保有動物であるが、それ以外の野生の鳥類における伝播はよく知られていない。本遺伝子組換え微生物のキジへの実験感染の結果等から、七面鳥以外のキジ目野鳥に対する HVT の感受性は鶏より低いと考えられ、キジ目以外の野鳥への自然感染性はほとんどないと推察される。また、HVT FC126 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、日本においても市販されているが、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。また、哺乳動物に対しては体内で複製できないことから病原性はない。

以上から、病原性に起因する影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されず、第一種使用規程に従った使用を行う限り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ものと判断した。

ウ 有害物質の産生性

本遺伝子組換え微生物は、宿主である七面鳥ヘルペスウイルス vHVT 株の *BamHI-I* 領域の挿入遺伝子座にその領域に元々あった *orf* の発現は妨げないように IBDV VP2 遺伝子を挿入している。HVT は非病原性で有害物質の産生性は知られておらず、供与核酸は IBDV のカプシド蛋白質 VP2 をコードするが、当該蛋白質がアレルギー性等有害な性質を有するとの報告はない。供与核酸及びベクターを構成する遺伝子配列が明らかにされており、有害な塩基配列を含まない。

以上から、有害物質の産生性に起因する影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されず、また、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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判断した。

エ 核酸を水平伝達する性質

HVT はヘルペスウイルスで、通常、ゲノムを感染動物の染色体に組み込み、水平伝播する性質は持たない。近縁ウイルスとの相同組換えの可能性については、MD に対して一般的に多価ワクチンが使用されているが、HVT と他の血清型の MDV との間の *in vivo* における自然組換えは報告されていない。また、野外では MDV 以外のアルファヘルペスウイルス亜科に属する鳥類のウイルスである ILTV のワクチンと併用して使用されているが、これまで組換えによると考えられる問題は起こっていない。同種ウイルスとの相同組換えの可能性については、本遺伝子組換え微生物を接種した鶏から同居鶏への伝播性はなく、野外において重感染の機会がないため組換えリスクは極めて低い。

以上から、核酸を水平伝播する性質に起因する影響を受ける可能性のある野生動物等々は特定されず、また、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、核酸を水平伝播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判断した。

オ その他の性質

上記の他に、本組換え体に関して生物多様性影響の評価を行うことが適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書を踏まえた総合的評価及び結論

検討の結果、申請者による以下の総合的評価及び結論は、妥当であると判断した。

他の微生物を減少させる性質については、IBD VP2 蛋白質を発現すること以外は宿主の属する分類学上の種である HVT と当該遺伝子組換え微生物間に基本的性状に違いはなく、増殖能は宿主と比較して低いことから、環境中への排泄量は非常に少なく、第一種使用規程に従った使用を行う限り、生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

病原性については、宿主ウイルスと当該遺伝子組換え微生物は同等で非病原性であり、鶏から鶏へ同居感染せず、垂直（介卵）感染も起こらない。また、一部の鳥類以外には感染せずいずれの動物種に対しても病原性が確認されていないことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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ものと判断した。

有害物質の産生性については、当該遺伝子組換え微生物は宿主ウイルスと同様、有害物質の産生性は認められず、供与核酸についても既存の *orf* の発現は妨げず有害な塩基配列を含まないことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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ものと判断した。

核酸を水平伝達する性質については、当該遺伝子組換え微生物は宿主ウイルスと比較して低下していると考えられ、他国での使用実績からも第一種使用規程に従った使用を行う限り、水平伝達に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないものと判断した。

以上を総合的に評価し、当該遺伝子組換え微生物を第一種使用規程に従った使用を行う限り、生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

意見を聞いた学識経験者

(五十音順)

氏 名	現 職	専門分野
あらかわ よしひろ 荒 川 義 弘	国立大学法人筑波大学医学医療系教授	臨床試験方法論、神経科学、臨床薬学
おかだ のぶひこ 岡 田 信 彦	北里大学薬学部教授	獣医学、薬学、微生物学、食品微生物学
おぐら あつお 小 倉 淳 郎	国立研究開発法人理化学研究所 バイオリソースセンター遺伝工学基盤技術室長	獣医学、解剖学、発生工学
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研究所成育遺伝研究部部長	小児免疫不全症、血液学、遺伝子治療
おばた じゅんこ 小 幡 純 子	上智大学法科大学院教授	公法学
かわにし とおる 川 西 徹	国立医薬品食品衛生研究所所長	応用薬理学
かんだ ただひと 神 田 忠 仁	国立研究開発法人日本医療研究開発機構戦略推進部感染症研究課プログラムスーパーバイザー	ウイルス学、分子生物学
きむら ようこ 木 村 洋 子	国立大学法人静岡大学大学 農学研究科教授	細胞生物学、分子生物学
くすおか ひでお 楠 岡 英 雄	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 院長	内科系臨床医学、人間医工学
さいとう いずむ 斎 藤 泉	国立大学法人東京大学 医科学研究所遺伝子解析施設教授	医学、ウイルス学
さとう ようじ 佐 藤 陽 治	国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品 部長	薬理学
しおた くにお 塩 田 邦 郎	国立大学法人東京大学大学院 農学生命科学研究科教授	獣医学、生理学、細胞生化学
しまだ とおる 嶋 田 透	国立大学法人東京大学大学院 農学生命科学研究科教授	昆虫遺伝学
しもじ よしひろ 下 地 善 弘	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 細菌・寄生虫研究領域 領域長補佐	獣医病原細菌学
すぎやま はじめ 杉 山 肇	神奈川県リハビリテーション病院 副病院長	整形外科学、股関節学、人工関節学、骨・関節・感染症学、小児整形外科学

氏名	現職	専門分野
すずき くにひこ 鈴木 邦彦	公益社団法人日本医師会常任理事	医学、内科学（消化器）
つだ ともゆき 津田 知幸	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所長	獣医学、ウイルス学、感染症学
なかじま としあき 中島 敏明	国立大学法人筑波大学 生命環境系教授	環境微生物学
なかしま みさこ 中島 美砂子	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所幹細胞再生医療研究部 部長	歯学
にいみ しんご 新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部部長	薬学、薬物学、 生物薬品化学
またの てつろう 俣野 哲朗	国立感染症研究所 エイズ研究センター長	医学、ウイルス学
もりお ともひろ 森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授	小児科学、免疫学、 血液内科学、医化学 一般、免疫学
もりかわ ゆうこ 森川 裕子	北里大学北里生命科学研究所 ウイルス感染制御学研究室 2 教授	獣医学、ウイルス学、分子生物学
よこた やすこ 横田 恭子	東京工科大学医療保健学部 臨床検査学科教授	感染免疫学、ウイルス学