

ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型207株
(NDV-F、Herpesviridae Alphaherpesvirinae Mardivirus Gallid herpesvirus 2 (Marek's
disease virus serotype 1)) (セルミューンN) の生物多様性影響評価書の概要

目次

第一種使用規程申請書.....	1
I 生物多様性影響の評価に当たり収集した情報.....	2
1 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報.....	2
(1) 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況.....	2
(2) 使用等の歴史及び現状.....	3
(3) 生理学的及び生態学（生物学）的特性.....	3
2 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報.....	5
(1) 供与核酸に関する情報.....	5
(2) ベクターに関する情報.....	6
(3) 遺伝子組換え生物等の調製方法.....	6
(4) 細胞内（宿主体内）に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.....	6
(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.....	7
(6) 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違.....	7
3 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報.....	9
(1) 使用等の内容.....	10
(2) 使用等の方法.....	10
(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.....	10
(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 ..	10
(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 ..	11
(6) 国外における使用等に関する情報.....	11
(7) 接種動物の体内における挙動に関する情報.....	11
II 項目ごとの生物多様性影響評価.....	12
1 他の微生物を減少させる性質.....	12
2 病原性.....	12
3 有害物質の産生性.....	13
4 核酸を水平伝達する性質.....	13
III 生物多様性影響の総合的評価.....	14
本申請書で使用する略号・用語表.....	15
文献リスト.....	16
別紙・資料・参考資料.....	19
緊急措置計画書.....	20

第一種使用規程承認申請書

平成 19 年 2 月 26 日

農林水産大臣 松岡利勝 殿
環境大臣 若林正俊 殿

氏名 財団法人 化学及血清療法研究所
申請者 理事長 船津 昭信
住所 熊本県熊本市大窪一丁目 6 番 1 号

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 項の規定により、次のとおり申請します。

<p>遺伝子組換え生物等の種類の 名称</p>	<p>ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株 (NDV-F、Herpesviridae Alphaherpesvirinae Mardivirus Gallid herpesvirus 2 (Marek's disease virus serotype 1)) (セルミューン N)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種 使用等の内容</p>	<p>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 薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）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 薬事法第 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（採卵鶏及び食用鶏への接種） 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 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</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種 使用等の方法</p>	<p>—</p>

ニューカッスル病ウイルス由来F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株
(NDV-F、Herpesviridae Alphaherpesvirinae Mardivirus Gallid herpesvirus 2 (Marek's
disease virus serotype 1)) (セルミューンN) の生物多様性影響評価書の概要

I 生物多様性影響の評価に当たり収集した情報

1 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

マレック病ウイルス (Marek's disease virus : MDV) は、ヘルペスウイルス属、 α -ヘルペスウイルス亜科に分類される。MDV は 1~3 型の三つの血清型から構成されており、病原性を有するのは 1 型 (MDV1) のみである。MDV1 は世界的に分布しており、多くの養鶏場は強毒型の MDV1 により汚染されているものと推定されている。平成 13 年度厚生労働省統計表データベースシステムによる食鳥検査等情報還元調査では、廃棄鶏の 10% がマレック病によるとされている。

弱毒 MDV1 は、2 型 (MDV2) 及び 3 型 (MDV3 : HVT : Herpesvirus of turkeys (七面鳥ヘルペスウイルス)) とともにマレック病 (T リンパ腫) に対する生ワクチンとして用いられており、鶏にはいずれかの血清型のワクチンが単独もしくは混合して投与されている。

組換え体ウイルスの宿主として用いる MDV1 (Herpesviridae Alphaherpesvirinae Mardivirus Gallid herpesvirus 2) CVI988 C17 株は、健康な鶏から分離された弱毒 MDV1 CVI988 株 (文献 1) に由来し、鶏胚初代細胞及びアヒル胚初代細胞で継代して得られた弱毒株である。

(2) 使用等の歴史及び現状

CVI988 株に由来する株は、長年にわたり生ワクチンとして使用されており、現在も多くの養鶏場の鶏に接種されている。

(3) 生理学的及び生態学 (生物学) 的特性

イ 基本的特性

MDV1 は、約 180kbp の二本鎖 DNA をゲノムとして有する。ウイルスゲノムはヌクレオカプシドに包まれ (直径 85-100nm)、さらにその外側はエンベロープにより覆われている (直径 150-160nm)。感染性のウイルスが放出される羽包上皮においては、エンベロープを有するウイルス粒子のサイズは、273-400nm と報告されている (文献 2)。

MDV1 ゲノムの遺伝子構成は、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV1) のそれに非常に類似している (図 1)。ゲノムは L component 及び S component から構成されており、おのおのユニークな配列を倒置反復配列によって挟んだ構造となっている。UL (Unique Long) の両側に位置する TRL (Terminal Repeat Long) と IRL (Internal Repeat Long) は同じ塩基配列で構成されており、IRL は TRL が 180 度回転した形で接続されている。S component も同様の構成となっている。

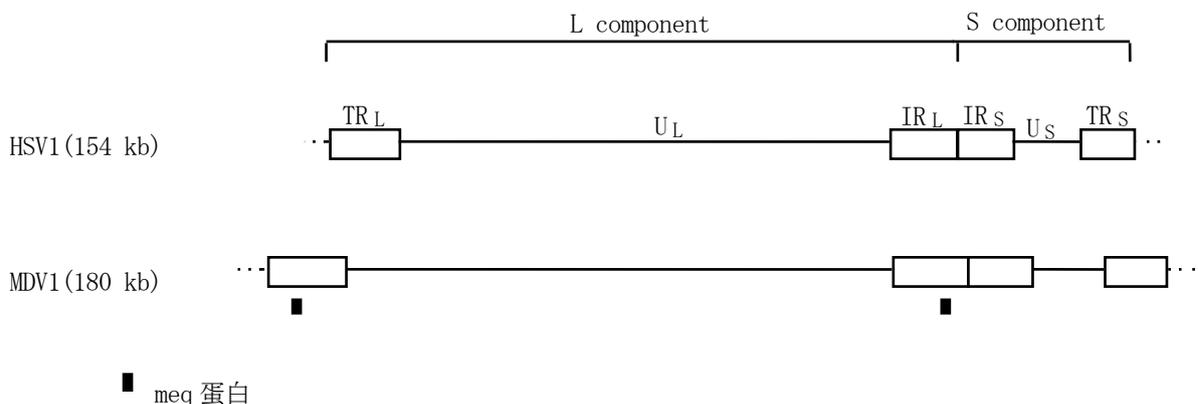


図 1 MDV1 ゲノムの構成

近年、超強毒 MDV1-Md5 株の全ゲノムが解析されたが、その結果推定された 103 個の翻訳可能領域 (ORF) のうち 63 個 (61%) は HSV1 のホモログである。特に、ユニーク領域における遺伝子の構成は非常に HSV1 に類似しており、UL にコードされている 63 個の ORF のうち 55 個は HSV1 のホモログである。同様に、US にコードされる 9 個の ORF のうち 7 個が HSV1 のホモログである (文献 3)。

MDV1 の自然宿主については、鶏以外にはウズラ、七面鳥及びマガガンが報告されている。実験的に感染する鳥類としては、キジ及びアヒルがあげられる。また、スズメは感染しないことが報告されているが、カラス、ハト等の野鳥を含めその他の鳥類に関しては感染を確認した報告はない (文献 2、4)。哺乳動物に関しては、サル (アカゲザル、カニクイザル、ボンネットモンキー、マーモセット)、ラット、ハムスター等には感染しないことが報告されている (文献 2)。

CVI988 株については、アカゲザルなどに感染しなかったこと、さらに誤ってワクチン接種時に注射器を刺したヒトにおいても抗体は陽転しなかったことが報告されている (文献 1)。

ロ 生息又は生育 (増殖) 可能な環境の条件

宿主ウイルスである CVI988 C17 株は、鶏胚細胞で 35°C 及び 40°C において増殖し、30°C 以下及び 45°C 以上では増殖しなかった (別紙 1)。また、人を始めとする各種哺乳動物由来細胞には感染しなかった (別紙 2)。

ハ 捕食性または寄生性

—

ニ 繁殖又は増殖の様式

MDV は、感染鶏の羽包上皮で成熟し、フケに包まれた形でセルフリーウイルスとして排出され新たな感染源となる。ただし、垂直感染はしない。(文献 2)。鶏に吸引されたウイルスは、肺で一次増殖後、リンパ球に移行し終生持続感染する (文献 5、6)。宿主ウイルスの元株である CVI988 株においてもこの性状は同様であり、接種鶏において 2 年間持続感染することが報告されている (文献 1)。

MDV1 は細胞随伴性であり、羽包上皮を除きセルフリーのウイルス粒子を殆ど産生しないため、細胞への侵入からウイルス粒子の成熟までの過程については明らかにはされていない。セルフリーウイルスを産生する MDV3 (HVT) の場合、他のヘルペスウイルスと同様、細胞に吸着後ウイルスのエンベロープを細胞膜に融合させることによって細胞へ侵入する。細胞に感染した後のウイルスの増殖様式に関しては明らかではないが、培養細胞レベルではウイルスは cell-to-cell 感染により細胞間を移動する。MDV1 は、gB、gC、gE、gH、gI、gK、gL、gM の少なくとも 8 個の膜蛋白をコードするが、そのうち、gB、gE、gI、gM の 4 種は cell-to-cell 感染に必須である (文献 7)。

ウイルスと細胞の関係は、感染性のウイルス粒子を産生する productive infection、遺伝子を殆ど発現しない潜伏状態である latent infection、細胞を形質転換する transforming infection の三つに大別される。

latent infection (潜伏感染) はヘルペスウイルスに特徴的な感染様式であるが、そこにおいては一部の遺伝子は転写されているものの、ウイルス抗原への翻訳は検出されない。productive infection の場合、ウイルス DNA は細胞あたり約 1200 コピー検出されているが、潜伏感染においては 5 コピーしか検出されていない (文献 2)。生体内における潜伏場所は明確ではないが、少なくともリンパ球は MDV の潜伏場所と考えられている。

交雑性については、MDV1 と MDV2 又は MDV3 (HVT) との塩基配列の相同性は低く、組換えが起

こる可能性は非常に低いと考えられる。これまでに鶏から各血清型間の組換えウイルスの分離に関する報告はない（文献 8）。また、MDV1 間の組換えに関しても報告はない。

ホ 病原性

強毒 MDV1 の場合、感染鶏において坐骨神経を始めとする末梢神経の麻痺、及び T-リンパ腫を惹起する。また、ウズラ、七面鳥及びマガンにおいても腫瘍を惹起することが報告されている（文献 2、4）。強毒 MDV1 の感染においては、T-リンパ球がトランスフォーメーションされ腫瘍化する。トランスフォーメーションに関与する遺伝子として、meq が同定されている。meq は、潜伏感染に必要な転写を促進し、また IL-2 の転写を促進することにより T-リンパ球をトランスフォームしているものと推定されている（文献 9、図 2）。強毒 MDV1 の感染の予防には、多くの養鶏場の鶏に、MDV1、MDV2 又は MDV3 のいずれかの血清型の生ワクチンが単独もしくは混合して使用されている。

宿主ウイルスの元株である MDV1 CVI988 株は、健康な鶏から分離された弱毒 MDV1 株であり、鶏に対しては明らかな病原性は示さない（文献 1）。

宿主ウイルスは、自然宿主である鶏に接種した場合には MDV1 の増殖に起因する炎症性反応あるいは免疫応答が惹起されるのみであり、腫瘍原性を始めとする病原性を示さない（別紙 3）。

なお、微生物への影響に関しては報告がない（文献 2）。

ヘ 有害物質の産生性

腫瘍化に関する蛋白の発現を除き、MDV1 が有害物質を産生するとして報告はない（文献 2）。宿主ウイルスの元株である CVI988 株には腫瘍原性は報告されておらず（文献 1）、宿主ウイルスである CVI988 株にも腫瘍原性はない（別紙 3）。

ト その他の情報

MDV1 は細胞随伴性であるため、その増殖には生きた細胞が必須であり、細胞外の環境では増殖及び生存することはできない。ただし、感染鶏からフケに包まれて排泄された成熟ウイルスは、乾燥状態では、室温で最大 8 ヶ月、4℃では 10 年間、感染性を保持するとされている（文献 10）。しかしながら、その安定性は湿度の上昇とともに低下する。リン酸緩衝液中では、25℃で 4 日、37℃では 18 時間で不活化される（文献 11）。また、通常の消毒剤により 10 分以内に不活化される（文献 10）。

2 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

イ 構成及び構成要素の由来

① gB プロモーター

宿主ウイルスである MDV1 CVI988C17 株の gB (glycoprotein B: 糖蛋白 B) プロモーター領域からクローニングされたものである（別紙 4）。PCR により増幅され、5' 側に EcoRI 部位が付加された 0.5kb の断片である。gB プロモーター配列のほとんどは UL28 遺伝子の 3' 末端から構成され、同 ORF の 20%が含まれる。

② NDV-F 蛋白遺伝子

弱毒 NDV-D26 株に由来する F 蛋白遺伝子の cDNA (F 蛋白遺伝子) である。その塩基配列等を別紙 5 に示す。

③ 転写終結因子

市販の発現プラスミド pSVL に由来する 0.25kb の断片である（別紙 6）。polyA 付加シグナルの他に、SV40 の largeT 抗原 ORF の 3' 末端の配列 (77 塩基)、及び主要ウイルスカプシドであ

る VP1 の 3' 末端配列 (61 塩基) を有する。

ロ 構成要素の機能

① gB プロモーター

下流に接続された ORF を MDV1 感染細胞において効果的に発現する機能を有する。UL28 がコードする蛋白の MDV1 における機能は不明であるが、ホモログである HSV1 の UL28 はウイルス DNA のウイルス粒子への取り込みにおいて働くことが知られている (文献 12)。

② NDV-F 蛋白遺伝子

NDV においては、プロテアーゼにより開裂された F 蛋白は、NDV-HN 蛋白の存在下、ウイルスエンベロープと細胞膜の融合に働き、感染の成立に関与する (文献 13)。F 蛋白単独では、膜融合活性は発現されない。F 蛋白に対する抗体は感染防御に有効であり、同蛋白は感染防御抗原として重要である。

③ 転写終結因子

mRNA への転写を終結させる機能がある。転写因子として用いた配列中には largeT 抗原の 3' 末端配列が含まれるが、同部分には細胞のトランスフォーメーションに関与する機能はない (文献 14)。

(2) ベクターに関する情報

イ 名称及び由来

pUC119 (大腸菌用プラスミド) (別紙 7)

遺伝子組換えの分野で汎用されている市販のプラスミドである (3, 162bp)。

ロ 特性

選択マーカーとして、アンピシリン耐性遺伝子及び β -ガラクトシダーゼ遺伝子の一部を保有している。伝搬はしないとされており (文献 15)、また、真核細胞で機能するプロモーターは有しない。

(3) 遺伝子組換え生物等の調製方法

イ 宿主に移入された核酸全体の構成

組換え体ウイルス作出のためのインサクションベクタープラスミド pKA4BPF (別紙 8) は、pUC119 にクローニングされた MDV1-A4 断片中の US10 遺伝子内に、gB プロモーター、F 蛋白遺伝子及び転写終結因子からなる発現カセットが挿入されたものである。

ロ 宿主内に移入された核酸の移入方法

宿主ウイルスである MDV1 CVI988 C17 株を感染させた鶏胚初代細胞に、インサクションベクタープラスミド pKA4BPF をエレクトロポレーション法 (電氣的に細胞に穴を開ける方法) により導入し、相同組換えを行った (別紙 9)。

ハ 遺伝子組換え生物等の育成の経過

酵素抗体法を応用し、F 蛋白を発現しているプラークを F 蛋白に対するモノクローナル抗体により染色し、組換え体ウイルスをクローニングした。クローニングと継代を繰り返して、組換え生ワクチン原株を作出した (別紙 10)。原株よりマスターウイルスバンク (MVB) 及びワーキングウイルスバンク (WVB) を作成した (別紙 11)。

(4) 細胞内（宿主体内）に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

F 蛋白遺伝子発現カセットは、MDV1 DNA の US10 遺伝子内に挿入されており、製造条件を超えて継代した場合においても安定的に保持され、かつその発現も安定であった（別紙 12）。

また、挿入された配列は、インサーションベクタープラスミドのものと同じであり、製造条件を超えて継代した場合においても変化はなかった（別紙 12）。

F 蛋白の鶏体内での発現状態に関しては明らかではないが、gB プロモーターに制御された F 蛋白遺伝子は、ウイルスの潜伏感染状態では発現せず、ウイルスの活性化に際して、他のウイルス抗原と同様に発現されるものと推定される。

(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

自然界におけるモニターは、検査材料から MDV1 を分離後、検体から抽出した DNA について F 蛋白遺伝子を検出することにより可能である（別紙 13）。nested PCR による F 蛋白遺伝子の検出感度を別紙 13 に示した。

(6) 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

① 遺伝子組換え微生物と宿主又はこれらの属する生物種との特性の相違

イ 増殖様式

鶏胚初代細胞においては、組換え体ウイルスは宿主ウイルスと同様 35～40℃の範囲で良好に増殖した。37℃で培養した場合 4 日目まで増殖を続け、その後平衡に達した。また 30℃以下及び 45℃以上においては増殖しなかった（別紙 1）。

接種鶏においては、組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様、末梢血リンパ球（PBMC）に感染しており、少なくとも 2 年にわたって PBMC から分離された（別紙 14）。また宿主ウイルス同様、全身臓器から分離された（別紙 15）。

ロ 遺伝的特性

宿主ウイルスあるいは通常の MDV1 と異なり、組換え体ウイルスには F 蛋白遺伝子発現カセットが挿入されている（別紙 12）。なお組換え体ウイルスゲノムには、組換えに用いたベクタープラスミドである pUC119 の配列は挿入されていないことを確認している（別紙 17）。

ハ 病原性

組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様腫瘍原性を示さず、鶏に対して病原性を示さなかった（別紙 16）。

ニ 有害物質の産生性

当該組換え体ウイルスは NDV-F 蛋白を発現するが、NDV-F 蛋白に毒性は報告されておらず、鶏に対し病原性は示さなかった（別紙 16）。

ホ 感染性（組織親和性及び持続感染性）

接種鶏においては、組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様 10 週間にわたり全身臓器より回収された（別紙 15）。

肉用鶏は約 2 ヶ月、採卵用鶏では約 2 年間飼育されるが、組換え体ウイルスは CVI988 株同様、2 年間にわたり接種鶏において持続感染した（別紙 14）。

哺乳動物由来の細胞株では、宿主ウイルス同様増殖しなかった（別紙 2）。

また、組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様、マウス及びネコに感染しなかった（別紙 18）。

へ 内在性ウイルスの活性化及び病原性付与の可能性の有無

MDV1 が内在性ウイルスを活性化する、あるいは病原性を付与することについての報告はなく（文献2）、また、NDVにも同様の報告はない。よって、組換え体ウイルスも宿主ウイルス同様、内在性ウイルスの活性化および病原性付与の可能性はないものと考えられた。

ト 接種動物からの排泄及び同居感染性

組換え体ウイルスは宿主ウイルス（文献16）とは異なり、接種鶏のフケ中に排泄されず、同居感染性を示さなかった（別紙19、別紙20、別紙21）。

組換え体ウイルス接種鶏を給餌給水制限及び高温環境下で飼育し、ストレスを負荷した場合においても、ウイルスはフケ及び糞便中に排泄されず、同居感染しなかった（別紙22）。

組換え体ウイルスは、通常のMDV1同様（文献2）卵に排泄されなかった（別紙23）。

チ 自然界での生存能力

組換え体ウイルスは泥水、雨水中及び血餅中では生存できなかった（別紙25）。

リ 交雑性

交雑性については、MDV1とMDV2又はMDV3（HVT）との塩基配列の相同性は低く、組換えが起こる可能性は非常に低いと考えられる。これまでに鶏から各血清型間の組換えウイルスの分離に関する報告はない（文献8）。また、MDV1間の組換えに関しても報告はない。組換え体ウイルス接種鶏に野外株を接種した場合においても、挿入した発現カセットが野外株へ移行することはなかった（別紙24）。

ヌ 不活化

組換え体ウイルス感染細胞は、アルコール、塩素及び養鶏場で汎用されている逆性石鹼によって容易に不活化された（別紙26、別紙27）。また、組換え体ウイルスは人工胃液により不活化された（別紙28）。

② 遺伝子組換え微生物と宿主又はこれらの属する生物種との識別

PCR法によりF蛋白遺伝子の一部を検出することにより識別可能である（別紙13）。

また、組換え体ウイルスのプラークは、通常のMDV1とは異なり、F蛋白を認識するモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により特異的に染色される（別紙12）。

3 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

家畜伝染病予防法において、マレック病 (MD) は伝染性疾病 (届出伝染病)、ニューカッスル病 (ND) は家畜伝染病 (法定伝染病) に指定されている。両疾病の予防は、養鶏場における疾病管理の基本であり、ほとんどの鶏が MD 及び ND に対するワクチンの投与を受けている。特に ND は法定伝染病であることに加え、現行の生ワクチンではその効果が移行抗体の影響を受けることから、ND 不活化ワクチンを追加接種する約 80 日齢までの間に ND 生ワクチンは 2~5 回繰り返し免疫されているのが実状であり、養鶏家にとっては大きな負担となっている。

このような状況を改善すべく、孵化時に一度接種することで終生にわたり免疫が持続するワクチン開発を目指し、弱毒 MDV1 をベクターとする組換え生ワクチンの開発に着手し、本組換え体ウイルスを構築するに至った。

本組換え体ウイルスは、ニューカッスル病ウイルス (NDV) の感染防御抗原である F (Fusion) 蛋白遺伝子の発現カセットを MDV1 に挿入したものである。当該組換え体ウイルスは、ヘルペスウイルスである MDV1 の性質により、移行抗体存在下においても孵化直後のひなの頸部皮下に一回接種するのみで、MD 及び ND に対して終生免疫を付与することが可能なウイルスであり、本ワクチンの使用は、養鶏場における省力化につながることを期待される。本ベクターワクチンを使用した場合の、ND に対するワクチン接種回数の削減例を下図に示す。現行プログラムは、東海地方の 1 養鶏場における例であるが、この場合、ND 生ワクチンの接種回数を少なくとも 4 回減少させることができる。

ニューカッスル病 (ND) 生ワクチンを省力的に投与する方法としてスプレー投与が実施される場合があるが、投与後に、大腸菌症等の感染症を誘発する事例のあることが報告されている。

従って、ND 生ワクチンの投与回数を減じることは、細菌感染症の抑制及び抗生物質の使用低減へと繋がり、衛生管理上も大きな意義があるものと考えられる。

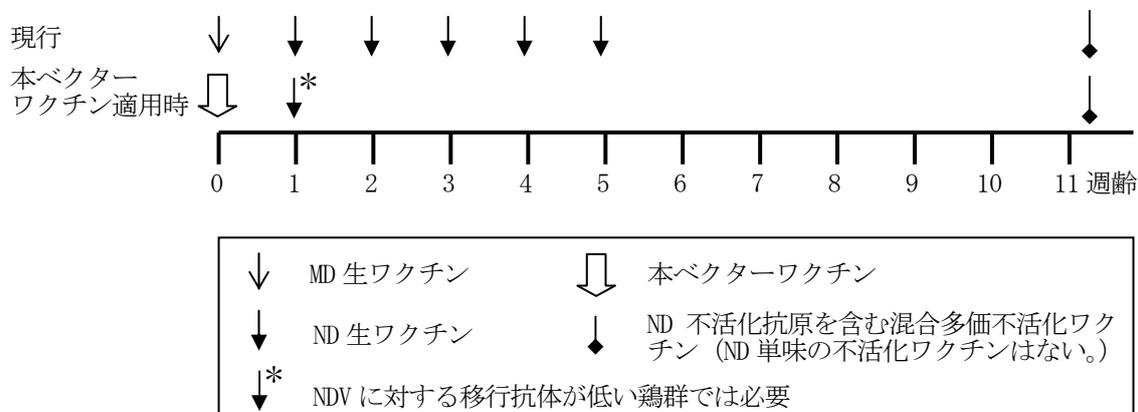


図2 ベクターワクチン使用時のニューカッスル病に対するワクチネーションプログラム (若齢期のプログラムのみを例示)

ウイルスベクターを用いた組換え生ワクチンは、鶏を対象に最も精力的に取り組まれており、既に実用化されているものも多い。これは、1 万羽単位で飼育されている鶏へのワクチン投与が非常に労力とコストを必要とする現実を反映している。これらの鶏用組換え生ワクチンは、いずれもベクターウイルス自身によるワクチン効果をも期待する二価ワクチンである。

なかでも MDV ベクターは、移行抗体存在下においても機能し、一回の接種で終生にわたる免疫を賦与し得る唯一のベクターである。養鶏場においては、種々の生ワクチンに加え、不活化ワクチンの注射も行われている。1 万羽単位で鶏に注射を行う作業は多くの労力を要し、また鶏にとってもストレスの原因となり得る。将来的には、本ベクターの応用により、不活化ワクチンを必要

としないワクチネーションプログラムも実用化が可能である。

(1) 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 薬事法（昭和35年法律第145号）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 薬事法第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（採卵鶏及び食用鶏への接種）
- 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等に伴う場合を含む。）
- ⑦ ①～⑥に付随する行為

(2) 使用等の方法

—

(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

—

(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
別添の緊急措置計画書を参照。

(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

野外の飼育環境を模した一定の画された区域で、その区域外への組換え体ウイルスの拡散が最小限になるように措置された条件下において、組換え体ウイルスの周辺環境への影響を評価した。本試験は農林水産省の「農林水産分野等における組換え体利用のための指針」に基づく限定的開放系利用により実施した。

組換え体ウイルスを投与した試験群のフケ、糞便、卵、試験群鶏舎排水及び鶏舎周囲の土壌からは、組換え体ウイルスは検出されなかった。一方、対照薬としてMDV3（HVT）を投与された鶏のフケからは、投与したMDV3（HVT）が分離された。

MDV3（HVT）の排泄は、MDV1及びMDV2と比較して非常に少ないことが知られているが、今回の試験においては、投与後2週～8週にわたってMDV3（HVT）接種鶏のフケからウイルスが分離された。これに対し、組換え体ウイルス接種鶏においては実験室内試験の結果（別紙20）と同様、野外の環境下においてもウイルスの分離は陰性であり、接種鶏からの排泄は認められなかった（別紙21）。

(6) 国外における使用等に関する情報

国外での使用実績はない。

(7) 接種動物の体内における挙動に関する情報

① 接種動物の体内における遺伝子組換え生ワクチンの消長に関する情報

接種鶏においては、組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様 10 週間にわたり全身臓器より回収された (別紙 15)。

肉用鶏は約 2 ヶ月、採卵用鶏では約 2 年間飼育されるが、組換え体ウイルスは CVI988 株同様、2 年間にわたり接種鶏において持続感染した (別紙 14)。

② 接種動物体及び接種動物の排泄物、血液・体液、卵等からの遺伝子組換え生ワクチンの環境への拡散の有無に関する情報

組換え体ウイルスは宿主ウイルス (文献 16) とは異なり、接種鶏のフケ中に排泄されず、同居感染性を示さなかった (別紙 19、別紙 20、別紙 21)。

組換え体ウイルス接種鶏を給餌給水制限及び高温環境下で飼育し、ストレスを負荷した場合においても、ウイルスはフケ及び糞便中に排泄されず、同居感染しなかった (別紙 22)。

組換え体ウイルス接種鶏に由来する肉、肝臓、筋胃 (砂ずり) および末梢血単核球を 4℃に保存した場合、肉からは 1 日後、肝臓では 2 日後、筋胃および末梢血単核球からは 7 日後までウイルスが回収された (別紙 29)。なお、-20℃に凍結した肉、肝臓及び筋胃からは、解凍後組換え体ウイルスは回収されなかった (別紙 29)。

③ 接種動物において当該遺伝子組換え生ワクチンが垂直感染の可能性の有無に関する情報

組換え体ウイルスは、通常の MDV1 同様 (文献 2) 卵に排泄されなかった (別紙 23)。

④ 野生動植物への伝播の可能性の有無に関する情報

組換え体ウイルスは、接種鶏のフケ中に排泄されず、同居感染性も示さなかった (別紙 19、別紙 20、別紙 21)。また、ストレスを負荷した場合においても、ウイルスはフケ及び糞便中に排泄されず、同居感染しなかった (別紙 22)。

哺乳動物由来の細胞株では、宿主ウイルス同様増殖しなかった (別紙 2)。

また、組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様、マウス及びネコに感染しなかった (別紙 18)。

自然界では、組換え体ウイルスは泥水、雨水中及び血餅中では生存できなかった (別紙 25)。

⑤ その他必要な情報

—

II 項目ごとの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野生動植物等の特定

宿主の属する分類学上の種である MDV1 自体に微生物を減少させる性質は報告されていない(文献2)。当該組換え体ウイルスは、宿主ウイルスである CVI988 C17 株に NDV-F 蛋白遺伝子が挿入されたのみであり、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なかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

—

(3) 影響の生じやすさの評価

—

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

以上から、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ものと判断した。

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

当該組換え体ウイルスは接種鶏から排泄されないため、MDV1 に感受性のある鳥類に関しても影響を与える可能性はないものと考えられる。

NDV-F 蛋白の発現によって MDV1 のトロピズムが影響されることはないと理論的には考察されることから(別紙2)、MDV1 が元来感染しないネズミ科の動物及びイエネコ、イタチ等の小型の肉食哺乳動物、その他、鶏を捕食する可能性のある動物においても影響はないものと考えられる。

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なかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

—

(3) 影響の生じやすさの評価

—

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

以上から、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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。

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

腫瘍化に関する蛋白の発現を除き、宿主の属する分類学上の種である MDV1 が有害物質を産生するとした報告はない（文献 2）。宿主ウイルスの元株である CVI988 株には腫瘍原性は報告されておらず（文献 1）、宿主ウイルスである CVI988 C17 株にも腫瘍原性はない（別紙 3）。当該組換え体ウイルスは宿主ウイルスである CVI988 C17 株に NDV-F 蛋白遺伝子が挿入されたのみであり、有害物質の産生性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、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なかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

—

(3) 影響の生じやすさの評価

—

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

以上から、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ものと判断した。

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等の特定

当該組換え体ウイルスは、接種鶏から感染性を保持した形では排泄されないため、宿主の属する分類学上の種である MDV1 と比較して、核酸を水平伝達する能力は大きく低下しているものと考えられる。また、当該組換え体ウイルスが含まれる肉等を、他の動物が捕食した場合においても、NDV-F 蛋白の発現によって MDV1 のトロピズムが影響されることはないと理論的には考察されることから（別紙 2）、感染は成立せず、核酸を水平伝達する性質はないものと考えられる。

以上から、核酸を水平伝達す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なかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

—

(3) 影響の生じやすさの評価

—

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

以上から、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ものと判断した。

Ⅲ 生物多様性影響の総合的評価

他の微生物を減少させる性質については、宿主の属する分類学上の種である MDV1 と当該組換え体ウイルス間に相違はないことから、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ものと判断した。

病原性については、宿主ウイルスと当該組換え体ウイルスは同等であることから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、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、当該組換え体ウイルスは宿主ウイルス同様、有害物質の産生は認められないことから、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、当該組換え体ウイルスは宿主ウイルスと比較して核酸を水平伝達する能力は低下していると考えられることから、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かぎり、生物多様性影響が生じるおそれはないと判断した。

本申請書で使用する略号・用語表

略号・用語	正式名称・英名	簡単な説明
DNA	Deoxyribonucleic acid	遺伝子の種類の一つ。ヘルペスウイルスは、通常の生物同様 DNA 型の遺伝子を有する。ウイルスによっては RNA 型の遺伝子を持つものがある。
ヌクレオカプシド	Nucleocapsid	遺伝子とそれを取り囲むカプシド蛋白からなる構造をヌクレオカプシドと称する。MDV のような大型のウイルスの場合、さらにその外側をエンベロープと呼ばれる外被で覆われた構造を取る。エンベロープは、細胞の脂質二重膜に由来し、ウイルスの膜蛋白を構成成分として有している。
エンベロープ	Envelope	
ORF	Open Reading Frame	蛋白質に変換（翻訳）される遺伝子の領域。
ホモログ	Homolog	相同体。異なった生物種間で配列が（あるいは、加えて機能的にも）同様な蛋白あるいは遺伝子をいう。
cell-to-cell 感染		感染細胞に接触している隣の細胞にウイルスが感染していく様式。通常のウイルスの場合、感染細胞から培養液中にウイルス粒子が放出され、隣接していない細胞へも感染する。
トランスフォーメーション	Transformation	細胞が不死化し、無限に増殖可能な状態になること。
移行抗体	maternal antibody	母体から胎子あるいは新生子に移行する抗体。哺乳類では胎盤や初乳、鳥類では卵黄嚢を介して移行する。新生子の時期を感染症から防御するために重要。
トロピズム	Tropism	ウイルスが感染する細胞、組織、宿主の範囲。
モノクローナル抗体	Monoclonal antibody	単一の性状を持つ抗体の集まり。特異性が高く、ある特定の抗原にのみ結合することから、物質（タンパク質、ウイルスや細菌）の同定等にも用いられる。
HN 蛋白	Hemagglutinin-Neuraminidase protein	赤血球凝集-ノイラミニダーゼ蛋白。ニューカッスル病ウイルスの二種類ある表面膜蛋白のうちの一つ。
F 蛋白	fusion protein	フュージョン蛋白。ニューカッスル病ウイルスの表面膜蛋白。HN 蛋白と相互作用して、細胞膜とウイルス膜を融合させ（fusion 活性）、NDV の感染を成立させる。
PCR	Polymerase Chain Reaction	遺伝子増幅法の 1 種。本法により、微量な遺伝子を肉眼的に確認可能な量にまでに増幅させることが可能。
nested-PCR	Nested Polymerase Chain Reaction	ネステッド PCR。PCR の変法であり、より高い感度と特異性が得られる。
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核球。血液から、マクロファージ、リンパ球など、単核球と呼ばれる白血球を集めたもの。

文献リスト

(生物多様性影響評価書及び別紙)

- 文献1 Rispens BH, van Vloten H, Mastenbroek N, Maas HJ.
Control of Marek's disease in the Netherlands. I. Isolation of an avirulent Marek's disease virus (strain CVI 988) and its use in laboratory vaccination trials.
Avian Dis. 1972: 16(1): 108-125. (別紙14)
- 文献2 Witter RL, Schat KA.
Marek's disease.
In: Saif. Y.M. Diseases of Poultry. 11th ed. Iowa, Iowa State University Press, 2003: 407-465.
- 文献3 Tulman ER, Afonso CL, Lu Z, Zsak L, Rock DL, Kutish GF.
The genome of a very virulent Marek's disease virus.
J. Virol. 2000: 74(17): 7980-7988.
- 文献4 浅川光彦.
渡り鳥の感染症ーマレック病感染マガン発見を機に考える.
日本獣医師会雑誌 2002: 55 卷: 264-265.
- 文献5 Witter RL.
Principles of vaccination. In: Development in Veterinary Virology. Marek's disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1985: 208-210.
- 文献6 Witter RL.
Protective efficacy of Marek's disease vaccine In: Current Topics in Microbiology and immunology 255. Marek's disease. Springer, Berlin, 2001, 71-72.
- 文献7 Tischer BK, Schumacher D, Messerle M, Wagner M, Osterrieder N.
The products of the UL10 (gM) and the UL49.5 genes of Marek's disease virus serotype 1 are essential for virus growth in cultured cells.
J. Gen. Virol, 2002: 83: 997-1003. (別紙14)
- 文献8 Biggs PM.
The history and biology of Marek's disease virus.
Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2001: 255: 1-24. (別紙24)
- 文献9 Levy AM, Izumiya Y, Brunovskis P, Xia L, Parcells MS, Reddy SM, Lee L, Chen HW, Kung HJ.
Characterization of the chromosomal binding sites and dimerization partners of the viral oncoprotein Meq in Marek's disease virus-transformed T cells.
J. Virol. 2003: Dec: 77(23): 12841-12851. (別紙14)
- 文献10 Calnek BW, Hitchner SB.
Survival and disinfection of Marek's disease virus and the effectiveness of filters in preventing airborne dissemination.
Poult. Sci. 1973: 52(1): 35-43.
- 文献11 Calnek BW, Adldinger HK.
Some characteristics of cell-free preparations of Marek's disease virus.
Avian Dis. 1971: Jul-Sep: 15(3): 508-517.

- 文献12 Tengelsen LA, Pederson NE, Shaver PR, Wathen MW, Homa FL.
Herpes simplex virus type 1 DNA cleavage and encapsidation require the product of the UL28 gene: isolation and characterization of two UL28 deletion mutants.
J. Virol. 1993: 67(6): 3470-3480. (別紙4)
- 文献13 Robert AL, Daniel K.
Paramixoviridae: The viruses and their replication.
In: Fields BN Fields Virology. 3 ed. Lipponcott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 1177-1204. (別紙5)
- 文献14 Fanning E.
Simian virus 40 large T antigen: the puzzle, the pieces, and the emerging picture.
J. Virol. 1992: 66(3): 1289-1293. (別紙6)
- 文献15 Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T.
Molecular Cloning. 2 ed. Iowa, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. (別紙7)
- 文献16 Okamura H, Sakaguchi M, Yokogawa K, Tokunaga E, Abe S, Tokiyosi S, Mizuno K.
Lack of contact transmission of recombinant Marek's disease virus type 1 expressing the fusion protein of Newcastle disease virus.
Vaccine 2002: 20: 483-489.
- (別紙)
- 文献17 Umino Y, Kohama T, Sato TA, Sugiura A, Klenk HD, Rott R.
Monoclonal antibodies to three structural proteins of Newcastle disease virus: biological characterization with particular reference to the conformational change of envelope glycoproteins associated with proteolytic cleavage.
J. Gen. Virol. 1990: 71(5): 1189-1197. (別紙2、別紙5、別紙10、別紙19)
- 文献18 Nagai Y, Yoshida T, Hamaguchi M, et al.
The pathogenicity of Newcastle disease virus isolated from migrating and domestic ducks and the susceptibility of the viral glycoproteins to proteolytic cleavage.
Microbiol. Immunol. 1980: 24(2): 173-177. (別紙5)
- 文献19 永井美之.
ウイルス糖蛋白のプロセッシングと病原性発現.
蛋白核酸酵素 1990: 35(13): 2211-2222. (別紙5)
- 文献20 Sato H, Oh-hira M, Ishida N, Imamura Y, Hattori S, Kawakita M.
Molecular cloning and nucleotide sequence of P, M and F genes of Newcastle disease virus avirulent strain D26.
Virus Res. 1987: 7(3): 241-255. (別紙5)
- 文献21 Sonoda K, Sakaguchi M, Okamura H, et al.
Development of an effective polyvalent vaccine against both Marek's and Newcastle diseases based on recombinant Marek's disease virus type 1 in commercial chickens with maternal antibodies.
J. Virol. 2000: 74(7): 3217-3226. (別紙8)

- 文献 22 Sakaguchi M, Urakawa T, Hirayama Y, Miki N, Yamamoto M, Hirai K.
Sequence determination and genetic content of an 8.9-kb restriction fragment in the short unique region and the internal inverted repeat of Marek's disease virus type 1 DNA [published erratum appears in *Virus Genes* 1993, 7(2): following 209].
Virus Genes 1992: 6(4): 365-378. (別紙 8)
- 文献 23 Yamada H, Daikoku T, Yamashita Y, Jiang YM, Tsurumi T, Nishiyama Y.
The product of the US10 gene of herpes simplex virus type 1 is a capsid/tegument-associated phosphoprotein which copurifies with the nuclear matrix.
J. Gen. Virol. 1997: 78(11): 2923-2931. (別紙 8)
- 文献 24 Umene K.
Conversion of a fraction of the unique sequence to part of the inverted repeats in the S component of the herpes simplex virus type 1 genome.
J. Gen. Virol. 1986: 67(6): 1035-1048. (別紙 8)
- 文献 25 Sakaguchi M, Urakawa T, Hirayama Y, et al.
Marek's disease virus protein kinase gene identified within the short unique region of the viral genome is not essential for viral replication in cell culture and vaccine-induced immunity in chickens.
Virology 1993: 195(1): 140-148. (別紙 8)
- 文献 26 Sakaguchi M, Hirayama Y, Maeda H, Matsuo K, Yamamoto M, Hirai K.
Construction of recombinant Marek's disease virus type 1 (MDV1) expressing the *Escherichia coli* lacZ gene as a possible live vaccine vector: the US10 gene of MDV1 as stable insertion site.
Vaccine 1994: 12(10): 953-957. (別紙 20)
- 文献 27 Calnek BW, Harris RW, Buscaglia C, Schat KA, Lucio B.
Relationship between the immunosuppressive potential and the pathotype of Marek's disease virus isolates.
Avian Dis. 1998: Jan-Mar 42(1): 124-132. (別紙 24)
- 文献 28 Adldinger HK, Calnek BW.
Pathogenesis of Marek's disease: early distribution of virus and viral antigen in infected chickens.
J. Natl. Cancer Inst. 1973: 50: 1287-1298. (別紙 24)
- (回答書)
- 資料 2 Sonoda K, Sakaguchi M, Okamura H, Yokogawa K, Tokunaga E, Tokiyoshi S, Kawaguchi Y, Hirai K.
Development of an Effective Polyvalent Vaccine against both Marek's and Newcastle Diseases Based on Recombinant Marek's Disease Virus Type 1 in Commercial Chickens with Maternal Antibodies.
J. Virol. 2000: 74(7): 3217-3226.
- 資料 3 Sakaguchi M, Urakawa T, Hirayama Y, Miki N, Yamamoto M, Zhu G, Hirai K.
Marek's Diseases Virus Protein Kinase Gene Identified within the Short Unique Region of Viral Genome Is Not Essential for Viral Replication in Cell Culture and Vaccine-Induced Immunity in Chickens.
Virology 1993: 195(1): 140-148.

資料4 Tsukamoto K, Kojima C, Komori Y, Tanimura N, Mase M, Yamaguchi S.
Protection of Chickens against Very Virulent Infectious Bursal Disease Virus (IBDV) and
Marek' s Diseases Virus (MDV) with a Recombinant MDV Expressing IBDV VP2.
Virology 1999: 257: 352-362.

別紙・資料・参考資料
社外秘情報につき非公開

緊急措置計画書

平成19年2月26日

氏名 財団法人 化学及血清療法研究所

理事長 船津 昭信

住所 熊本県熊本市大窪一丁目6番1号

第一種使用規程の承認を申請しているニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型207株の第一種使用等において、生物多様性影響が生ずるおそれがあると認められた場合に当該影響を効果的に防止するため、以下の措置をとることとする。

1 第一種使用等における緊急措置を講ずるための実施体制及び責任者

実施体制 財団法人 化学及血清療法研究所 遺伝子組換え生物使用・製造安全委員会（別添）
実施責任者 副所長（個人名は個人情報につき非開示）

実施責任者は本ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型207株（以下、本組換え微生物という）が生物多様性影響を生ずるおそれがあると認められた場合には、財団法人 化学及血清療法研究所 遺伝子組換え生物使用・製造安全委員会に報告し、同遺伝子組換え生物使用・製造安全委員会は緊急措置対応のための所内体制及び連絡窓口を通じて、実施責任者とともに緊急処置を講じる。

2 第一種使用等の状況の把握の方法

- (1) 本組換え微生物の販売先の使用者、販売代理店等に関する情報を把握し、その情報を整理して記録する。
- (2) さらに、生物多様性影響が生ずるおそれがあると認められた場合には、(1)により把握している販売先、販売実績のある販売代理店等に対して、販売先の情報提供を依頼し、本組換え微生物を保有している者の把握に努め、得られた情報を整理して記録する。

3 第一種使用等をしている者に緊急措置を講ずる必要があること及び緊急措置の内容を周知するための方法

新聞に本件についてのお知らせのための記事を掲載するとともに、2で把握した関係者に対して、電話や文書などにより連絡を取る。また、当所のホームページにおいても、本件についてのお知らせを掲載するとともに、問い合わせ専用窓口を設置する。

4 遺伝子組換え生物等を不活化し又は拡散防止措置を執ってその使用等を継続するための具体的な措置の内容

- (1) 本組換え微生物の販売中止及び回収を行い、回収した本組換え微生物は密閉容器に保管の上、アルコール（エタノール30%以上）、塩素（次亜塩素酸ナトリウム濃度100ppm以上）、逆性石鹼（塩化ジデシルジメチルアンモニウム濃度25ppm以上）及びオートクレーブ処理等の不活化措置を実施する。
- (2) 使用されている本組換え微生物については、獣医関係者に対して、密閉容器に保管の上、アルコール（エタノール30%以上）、塩素（次亜塩素酸ナトリウム濃度100ppm以上）、逆性石鹼（塩化ジデシルジメチルアンモニウム濃度25ppm以上）及びオートクレーブ処理等の不活化措置を要請する。
- (3) 本組換え微生物を接種され、体内に生存していることが明らかな鶏について、隔離飼育又は安楽殺等の措置を実施することを関係者に要請する。

5 生物多様性影響が生ずるおそれがあると認められた場合は、速やかに、農林水産省農産安全管理課及び環境省野生生物課に連絡するとともに、緊急措置対応のための所内における組織体制及び連絡窓口を報告する。

6 その他必要な事項

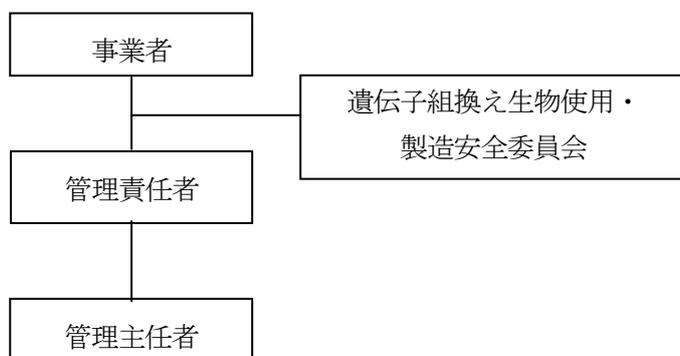
—

(別添)

遺伝子組換え生物使用・製造安全委員会

委員長	常務理事	(個人名は個人情報につき非開示)
委員	常務理事	(個人名は個人情報につき非開示)
	常務理事	(個人名は個人情報につき非開示)
	常務理事	(個人名は個人情報につき非開示)
	理事	(個人名は個人情報につき非開示)
	品質管理部長	(個人名は個人情報につき非開示)
	蛋白製剤研究部長	(個人名は個人情報につき非開示)
	生産管理部長	(個人名は個人情報につき非開示)
	第二研究部長	(個人名は個人情報につき非開示)
	試作研究部長	(個人名は個人情報につき非開示)
	試作事業部長	(個人名は個人情報につき非開示)
	試作事業部次長 (兼同部試作事業第一課長)	(個人名は個人情報につき非開示)
	第二研究部第二研究室長	(個人名は個人情報につき非開示)
	第二製造部開発室長	(個人名は個人情報につき非開示)
	品質管理部菊池品質管理室長	(個人名は個人情報につき非開示)
	第一研究部第一室長	(個人名は個人情報につき非開示)
品質管理部品質検査第二課長	(個人名は個人情報につき非開示)	

2 管理体制



管理責任者	第二研究部	部長	(個人名は個人情報につき非開示)
管理主任者	第二研究部第二研究室	室長	(個人名は個人情報につき非開示)