

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添のとおりです。

名称：伝染性ファブリキウス囊病ウイルス由来 VP2 蛋白質発現遺伝子及びニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白質発現遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス HVT-IBD-ND #42-#30 LP C2 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：伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 蛋白質発現遺伝子及びニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白質発現遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス HVT-IBD-ND #42-#30 LP C2 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：ゾエティス・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

本遺伝子組換え微生物は、宿主 (七面鳥ヘルペスウイルス (以下「HVT」という。) FC126 株) に伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (以下「IBDV」という。) 由来の VP2 遺伝子及びニューカッスル病ウイルス (以下「NDV」という。) 由来の F 遺伝子を導入したものである。HVT は健康な七面鳥を自然宿主とする非病原性ウイルスで、七面鳥間で水平伝達するが、鶏に対しても感染性があり、自然環境中に遍在している。

IBDV VP2 遺伝子は IBDV VP2 蛋白質をコードしている。VP2 蛋白質は主要なウイルス構造蛋白

質であり、中和抗体を誘導する。VP2 蛋白質自体には毒性や病原性はない。IBDV VP2 遺伝子は、宿主ゲノムの遺伝子間の非翻訳領域に、宿主核酸の欠損なしに挿入されており、宿主のオープンリーディングフレームに改変はなく、遺伝子を挿入したことによる生物学的な影響は予測されない。

NDV F 遺伝子は NDV F 蛋白質をコードしている。F 蛋白質は膜通過型の糖蛋白質であり、HN 蛋白質の存在下でウイルスエンベロープと細胞膜の融合すなわち、感染の成立に寄与する。F 蛋白質の膜融合活性発現には、共発現された HN 蛋白質との相互作用が必要であることから、F 蛋白質単独で膜融合活性は発現しない。F 蛋白質自体には毒性や病原性はない。NDV F 遺伝子は宿主ゲノムの遺伝子間の非翻訳領域に挿入されており、宿主のオープンリーディングフレームに改変はなく、遺伝子を挿入したことによる生物学的な影響は予測されない。

本遺伝子組換えウイルスは *in vitro* 及び *in vivo* における遺伝的安定性及び表現型の安定性が確認されており、内在性ウイルスの活性化及び病原性付与の可能性は考えられない。

宿主と比較して、培養細胞における増殖能は同程度であり、紫外線や消毒薬に対する感受性も高く、自然界での生存能力は宿主と同程度で、他の微生物に影響を与える可能性は宿主と同等と考えられる。

以上のことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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 VP2 蛋白質及び F 蛋白質を発現すること以外は、宿主の特性を受け継いでいる。宿主の感染性が確認されていない動物種において、本遺伝子組換え微生物に感受性の高い鶏と同等以上にウイルスが排泄される可能性は極めて低く、感染源になり得ないと考えられる。

本組換え微生物を、鶏、七面鳥、ウズラ及びマウスに接種した試験では、いずれの供試動物とも臨床的に健康であり、異常は認められなかった。

本遺伝子組換え微生物又は宿主を発育鶏卵に接種後、孵化した鶏からのウイルスの排泄及び同居鶏への水平伝達の程度を確認した試験結果を踏まえ、野生動物への感染性については、限定的であると考えられる。

本組換え微生物を接種鶏から回収し、鶏で5代継代した結果、臨床症状及び剖検においてマレック病、伝染性ファブリキウス嚢病又はニューカッスル病に関連する所見を示す鶏は認められず、病原性が復帰しなかったことが示された。

以上のことから、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、宿主ウイルスの遺伝子発現に変化はなく、VP2 蛋白質及び F 蛋白質を発現する以外は基本的な生物学的性状は宿主と同一であり、宿主において有害物質の産生は認められていない。

VP2 蛋白質及び F 蛋白質自体に毒性や病原性はなく、既知のアレルゲンとの相同性がないことから、本遺伝子組換え微生物に有害物質の産生性はないと考えられる。

挿入遺伝子は、宿主遺伝子間の非翻訳領域に挿入され、HVT ゲノムの中で特に保存性の高い領域に属しており、隣接領域には調節因子の存在は知られていないため、遺伝子の発現等を調節する機能を有する可能性及び有害物質を産生する可能性は極めて低い。

本組換え微生物を、鶏、七面鳥、ウズラ及びマウスに接種した試験では、いずれの供試動物とも臨床的に健康であり、異常は認められなかった。

以上のことから、第一種使用規程に従った使用を行う限り、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

HVT、IBDV 及び NDV はともに鶏、七面鳥及びウズラに感染するが、HVT は 2 本鎖 DNA ウィルスであり核内で複製するのに対し、IBDV は 2 本鎖 RNA ウィルス、NDV ウィルスはネガティブ鎖 RNA ウィルスで、ともに細胞質で複製する。本遺伝子組換えウィルスは宿主ウィルスと同じく核内で複製することから、野外 IBDV 又は野外 NDV と本遺伝子組換えウィルス間で組換えが起こることは考えにくい。HVT とマレック病ウィルス（以下「MDV」という。）については、重感染阻害（既に感染した細胞への同種ウィルスの再感染を防ぐこと）が生じることから、両者の間で組換えが起こる可能性は低いと考えられる。

HVT は感染した細胞の染色体に組み込まれることがあり、鶏染色体末端のテロメア反復配列に HVT 組込みサイトが認められるが、テロメア領域は遺伝子発現に関して直接的な機能を有さず、HVT がこの領域へ組み込まれたとしても、鶏ゲノム遺伝子の発現を変化させる可能性は低い。

既存のワクチン株を含む HVT と本遺伝子組換え微生物との間の組換えは、理論的には考えられるが、既に野外で使用されている IBDV VP2 遺伝子組み換えワクチンと HVT ワクチン株との間で組換えが実際に起こったという報告はなく、MDV、IBDV 及び NDV を含め HVT 以外の微生物に核酸を水平伝達する可能性はない。

以上のことから、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、本遺伝子組換えウィルス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 HVT-IBD-ND #42-#30 LP C2 株を第一種使用規程に従って使用等を行う限り、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)