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：改変 VP2 蛋白質遺伝子導入犬パルボウイルス CPV 630a 株（CPV *VP2*、*Protoparvovirus carnivoran1*）

（別添）

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：改変VP2蛋白質遺伝子導入犬パルボウイルス CPV 630a株（CPV *VP2*、*Protoparvovirus carnivoran1*）

○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（接種の対象動物は犬であり、食用に供される可能性はない。）

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渣の廃棄

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は、宿主（犬パルボウイルス（以下、「CPV」という。）154株）に、CPV改変VP2カプシド蛋白質遺伝子を導入したものである。当該遺伝子はCPV Jes株由来の配列を２塩基置換した遺伝子である。CPVは犬に下痢症状を引き起こすウイルスで、感受性動物の口又は鼻に汚染された糞便が接触することにより感染する。酸や熱

に対して抵抗性を示し、環境中では非常に安定なウイルスであり、エタノール、ヨード系消毒剤及び界面活性剤には抵抗性を示すが、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム等の塩素系消毒剤で不活化される。

宿主である CPV154 株は、犬において生ワクチンとして長期間使用されており、他の微生物を減少させる性質は報告されていない。加えて、宿主の CPV154 株を含む数種類の犬パルボウイルス用ワクチン株が日本で市販され、使用されているが、いずれのワクチン株の排泄によってもワクチン株が生態系に影響し他の微生物を減少させたという報告は無い。また、本組換え微生物についても、2021 年より海外で市販されあり、市販後の調査において環境毒性が報告されたことはなく、環境中微生物叢を含む環境を攪乱すること等により他の微生物を減少させたとの示唆は認められていない。

本遺伝子組換え微生物は、培養細胞における増殖、イヌにおける体内分布動態及び排泄のなどを勘案すると、宿主である CPV154 株と同等又はそれ以下と考えられる。

供与核酸である CPV 改変 VP2 カプシド蛋白質遺伝子は CPV Jes 株ウイルス由来のカプシド遺伝子配列で、VP2 カプシド蛋白質は CPV のカプシド蛋白質の約 90%を占めるタンパク質である。そのアミノ酸残基 【社外秘につき非開示】及び【社外秘につき非開示】がそれぞれ 【社外秘につき非開示】及び【社外秘につき非開示】に置換されている。本遺伝子組換え微生物のカプシド遺伝子における合成遺伝子及びその近隣のアミノ酸配列の検索において、既知のアレルゲン物質と有意な相同性を有する物質は確認されていない。また、本遺伝子組換え微生物は CPV 以外の種の外来遺伝子を含んでおらず、遺伝的安定性も確認されており、意図しない有害な蛋白質を発現することは考えにくい。

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、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

宿主である CPV154 株は、犬において長年生ワクチンとして使用されている株であり、海外及び国内で長期間使用されている。加えて、ワクチンにおける免疫原性に主に寄与する VP2 遺伝子を改変しているが、本遺伝子組換え微生物は、CPV 以外の微生物等の外来遺伝子を含んでおらず、CPV の増殖性及び病原性に主として関与する NS 遺伝子配列は宿主である弱毒化 CPV154 株の配列と同一である。

本遺伝子組換え微生物が病原性を示さないことについては、ワクチンの対象動物である犬や非対象動物である猫、フェレット、マウス及び鶏への接種試験においても確認している。さらに、犬へ本遺伝子組換え微生物を接種した後に排泄されたウイルスを更に別の犬群に接種することにより、犬において５代継代しても病原性を示さず、遺伝的に安定出ることが確認されている。これらにより、イヌ科やネコ科の感受性動物の生息又

は生育に支障を及ぼすことは考えにくい。

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、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CPV以外の種の外来遺伝子を含んでおらず、遺伝的安定性も確認されており、意図しない有害な蛋白質を発現することは考えにくい。また、本遺伝子組み換え体において、供与遺伝子領域の合成遺伝子配列及びその近隣のアミノ酸配列並びにVP2カプシド蛋白質について、アレルゲン検索を実施されているが、アレルゲン等の有害物質を産生する性質は確認されていない。

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、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の同種ウイルスとの組換えについて、CPVは接種後数日～数週間で免疫成立する。特に、本遺伝子組換え微生物については、３日で感染防御が成立することが確認されている。免疫により体内のウイルスは排除されるため、相同組換えが起こるのは最初に感染した株に対する免疫成立前の短期間に別の株に感染した場合に稀に起こる事象であり、可能性は非常に低いと考えられる。

また、猫パルボウイルスとの相同組換えの可能性についても、ワクチン接種後のウイルス排泄期間や免疫成立までの期間、ワクチンの使用方法ならびに清掃等の飼育実態をふまえると非常に低い考えられる。

パルボウイルスについては、ゲノムを感染動物の染色体に組み込む性質は確認されておらず、CPVは感受性動物に感染しない限り、野外で核酸の複製を生じることはない。

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、本遺伝子組換えウイ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改変VP2蛋白質遺伝子導入犬パルボウイルス

CPV 630a 株を第一種使用規程に従って使用等を行うかぎり、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）