

## 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：CSF ウイルス由来 *E2* 遺伝子導入牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型  
CP7\_E2alf 株 (*E2, Bovine viral diarrhea virus type 1*) (Suvaxyn CSF Marker)

(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：CSF ウイルス由来 E2 遺伝子導入牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型  
CP7\_E2alf 株 (E2, *Bovine viral diarrhea virus type 1*) (Suvaxyn CSF  
Marker)

○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 家畜伝染病予防法(昭和 26 年法律第 166 号)第 3 条の 2 に基づく特定家畜伝染病防疫指針に従った接種(豚(妊娠豚以外)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 感染伝播能及び核酸を水平伝達する性質

(i) 本遺伝子組換えウイルスは、豚における体内動態試験においての体内増殖は一過性であり、増殖する組織は極めて限定的であり、かつ体外排出量は検出限界以下で

あった。(ii) 本遺伝子組換えウイルスを豚及びイノシシに経口投与又は筋肉内接種した試験において、非接種同居動物への感染は認められなかった。(iii) 本組換えウイルスの高用量を豚熱ウイルス感受性動物、又は牛ウイルス性下痢ウイルス（以下「BVDV」という）感受性動物（牛、山羊、めん羊及び兎）に接種した時、投与動物及び同居動物のいずれにも抗体陽転は認められず、ウイルス血症及びウイルス排泄は認められなかった。(iv) 宿主（BVDV）及び核酸を供与した豚熱ウイルスは、同じペスチウイルス属の一本鎖（+）RNA ウイルスであり、細胞質内でゲノムが複製される。ゲノム複製、並びに子孫ウイルス複製過程は DNA を介さないことから、供与核酸が感染動物の染色体に組み込まれる可能性は低い。(v) 妊娠豚において、接種した本遺伝子組換えウイルスの経胎盤感染は認められなかった。ただし、豚熱ウイルス野外株による経胎盤感染に十分に対処するため、妊娠豚を使用対象から除外している。

#### イ 病原性及び有害物質の産生性

(i) 本遺伝子組換えウイルスを豚及びイノシシに投与した時、局所症状や全身症状は認められなかった。子豚への常用量単回及び2回投与、並びに高用量投与試験においても症状は認められなかった。(ii) 本組換えウイルスの高用量を豚熱ウイルス感受性動物又は BVDV 感受性動物（牛、山羊、めん羊及び兎）に接種した時、局所症状や全身症状は認められなかった。(iii) 本遺伝子組換えウイルスのゲノムは、公共データベースの既知の有害配列を持たない。(iv) 本遺伝子組換えウイルスの E2 領域から産生されるタンパク質は豚熱ウイルス E2 タンパク質のみであり、既知の有害タンパク質をコードしていない。(v) E2 は膜タンパク質であることから、遺伝子の発現等を調節する機能を有する可能性は極めて低いと考えられる。(vi) 本遺伝子組換えウイルスの豚熱ウイルス E2 領域の遺伝子挿入箇所は安定しており、新たなオープンリーディングフレームの発生による有害物質産生の可能性も低いと考えられる。

#### ウ 物理化学的安定性

BVDV は脂質二重層外膜を持つエンベロープウイルスであり、紫外線や消毒薬に対する感受性が比較的高い。本遺伝子組換えウイルスも BVDV 同様、脂質二重層外膜を持つエンベロープウイルスであり、物理化学的安定性も BVDV と同等と考えられる。よって本遺伝子組換えウイルスの自然・生活環境での安定性は、BVDV と同程度に低いと考えられる。

#### エ ゲノム安定性（変異性、ゲノム組換え能）

(i) 本遺伝子組換えウイルスゲノムは *in vitro* 及び *in vivo* 環境下において安定している。ウイルス調製段階及び家畜を用いた擬似野外試験において、生物多様性に影響を与える既知のゲノム情報変化（ウイルスの細胞指向性、病原性等の生物活性変化をもたらす変異）の発生は検出されなかった。(ii) 本遺伝子組換えウイルスの病原性復帰確認試験において、豚の体内でウイルスの病原性が増強されないことが確認されている。(iii) ペスチウイルスの重感染は、ウイルスの細胞侵入時と細胞内複製時の2段階で干渉現象により抑制される。このため、本遺伝子組換えウイルスと他のペ

スチウイルスのゲノム組換え体が生じるリスクは低い。(iv) 豚培養細胞において、本遺伝子組換えウイルスと BVDV 1 型野外株との同時及び連続感染試験を実施した時、ゲノム組換え体は検出されなかった。(v) BVDV と他の微生物との交雑性は報告されておらず、本遺伝子組換えウイルスについても報告はない。

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

以上の知見から、本遺伝子組換えウイルスの自然・生活環境下での安定性、生存能力、病原性は、宿主である BVDV と同程度と考えられる。よって、本遺伝子組換えウイルスの漏出が自然界の他の生物の生態に影響を与える可能性は宿主と同等と考えられる。以上を総合的に評価し、本遺伝子組換えウイルスを第一種使用規程に従って使用等を行うかぎり、他の生物を減少させる性質、病原性、有害物質の産生性及び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。

(以上)