

## 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： $N^{pro}$  及び  $E^{ms}$  遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型 ddBVD Tub 1 株並びに  $N^{pro}$  及び  $E^{ms}$  遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス 2 型 ddBVD Tub 2 株 (BOVELA) (牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型及び 2 型)

(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： $N^{pro}$  及び  $E^{ms}$  遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型 ddBVD Tub  
1 株並びに  $N^{pro}$  及び  $E^{ms}$  遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス 2 型  
ddBVD Tub 2 株 (BOVELA) (牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型及  
び 2 型)

○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 83 条第 1 項の  
規定により読み替えて適用される同法第 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 83 条第 1 項の規定により読み替えて適用される同法第  
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(牛への接種)
- 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：ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘル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

宿主の属する牛ウイルス性下痢ウイルス（以下「BVDV」という。）は他の微生物に有害な影響を及ぼす生理活性物質の産生性は認められず、紫外線や消毒薬に対する感受性が比較的高く自然界での生存能力は低い。本遺伝子組換え微生物は、同様の特性を有すると考えられる。また、本遺伝子組換え微生物は、宿主（BVDV KE9株及びNY93株）から、*N<sup>pro</sup>* 遺伝子及び *E<sup>ms</sup>* 遺伝子上の目的とする塩基を欠損させ、1型インターフェロンの産生または発現を阻止する機能を欠失させたものであり、接種により動物体内に取り込まれた後に、1型インターフェロンの作用によって増殖が阻害されると考えられる。また、他種ウイルスとの交雑性は知られていない。

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（BVDV KE9株及びNY93株）は感染牛から分離された野外株である。本遺伝子組換え微生物は、宿主（BVDV KE9株及びNY93株）から *N<sup>pro</sup>* 遺伝子及び *E<sup>ms</sup>* 遺伝子上の目的とする塩基を欠損させたものであり、1型インターフェロンの作用により、本遺伝子組換え微生物の増殖が阻害されると考えられ、最も感受性の高い牛に強制感染させた病原性復帰試験でも2代目以降動物継代が不可能となっている。このため宿主の有する病原性は認められないことが確認されている。さらに、牛以外で感受性のあるヒツジ及び豚での試験で同居感染性が認められないことから、接種対象動物である牛と近隣の野生動物の接触感染は成立しないと考えられる。妊娠牛を用いた高用量の反復接種試験では、接種妊娠牛からの胎子への垂直感染は認められず、胎子の持続感染の可能性はないと考えられる。

本遺伝子組換え微生物の病原性の復帰の可能性としては、他種のウイルスとの交雑は知られていないため、同種の野外株との重感染による欠損の補完が考えられる。しかし、接種は正常に免疫反応が機能する健康な牛を前提としており、BVDVの特性である重感染排除（同種のウイルス同士は同じ感染細胞には感染しない）が機能し、病原性復帰は起きないと考えられる。なお、BVDVはヒトへの感染性が知られていない。

以上から、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ず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

宿主（BVDV KE9株及びNY93株）において有害物質の産生性は認められていない。本遺伝子組換え微生物は、*N<sup>pro</sup>* 遺伝子及び *E<sup>ms</sup>* 遺伝子上の目的とする塩基の欠損による増殖性の低下以外は、宿主の特性をほぼ受け継いでいることから、有害物質の産生性は認められないと考えられる。また、遺伝子上の欠損部分は安定して

おり、新たなオープンリーディングフレーム発生による有害物質産生の可能性もないと考えられる。さらに、遺伝子配列の検索により、アレルギー性物質等を産生するような配列も認められていない。

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

宿主の属する BVDV は一本鎖プラス RNA ウイルスであり、その増殖様式から細胞質内で核酸の複製が行われて増殖すること、核酸の複製過程に DNA の形態を介さないことから、核酸の一部又は全部が感染動物の細胞の染色体に組み込まれる可能性はないと考えられる。

BVDV に対して最も感受性の高い牛に比較的高いウイルス量のワクチン (ddBVD Tub 1 株  $10^{4.98}$  TCID<sub>50</sub>/用量及び ddBVD Tub 2 株  $10^{6.74}$  TCID<sub>50</sub>/用量) を接種した同居感染試験において水平伝達は認められず、強制感染させた病原性復帰試験でも 2 代目以降には動物継代が不可能となっていることから、本遺伝子組換え微生物が他の野生動植物等の核酸に水平伝達する機会はないものと考えられる。

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、本遺伝子組換え微生物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。なお、本遺伝子組換え微生物の *N<sup>pro</sup>* 遺伝子及び *E<sup>ms</sup>* 遺伝子上の欠損は、自然条件下で起こり得る可能性はないと考えられるため、ナチュラルオカレンスには該当しない。また、欠損を確認することによって特定することが可能である。

### 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 ddBVD Tub 1 株及び ddBVD Tub 2 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ず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)