

ウイルス数（0.05～3あるいは0.005～5コピー/NAT検体量）の領域が存在することがわかる。陽性か陰性か定まらない中間的なウイルス数の領域は、全て陽性や陰性になることがあるか否かによって、さらに4つの領域に細分化される。とくに、0.7コピー/NAT検体量前後（陽性確率50%付近）のウイルス数を含む検体では、NATを5回以上繰り返した場合は全て陽性や全て陰性の結果は絶対に得られない（危険率 $\leq 5\%$ ）。検査の対象となる検体には「陽性」か「陰性」のいずれかしかあり得ないのは当然であるが、PCRによって陽性か陰性か（検出限界以下か）を判定する場合には、いずれとも定まらないコピー数領域が存在することを再認識したい。また、「確率50%で検出できるコピー数」はNAT繰り返し数に無関係に一定であるが、検出限界（95%信頼限界）は図中のLine IIIのようにNAT繰り返し回数の増加とともに低下することに注目したい。

最後に、表3に、検体を限界希釈し、NATを $n$ 回試行し、 $i$ 回陽性となったときのウイルス数の計算値とその95%信頼限界をまとめたので参考にされたい（ $1 \leq n \leq 6$ ）。例えば、NATを3回試行して、全て陰性（0/3）ならば、信頼度95%でNAT検体量あたり1コピー以下、1/3で陽性ならば、0.02～2コピー、2/3ならば、0.2～4コピー、全て陽性（3/3）ならば、0.5コピー以上と言える。原検体のコピー数はこれに希釈度をかけて求めればよい。

#### 4.4 ウイルス否定試験におけるNAT法と血清学的試験や生物学的試験との補完性

トランスジェニック動物由来医薬品のウイルス安全性は、総合的なアプローチによって評価される。NAT法は従来の血清学的試験や生物学的試験に比較して非常に高感度であるが対象とす

る全てのウイルスを検出できるわけではなく、それぞれ補完的な役割を担っている。

さらに、NAT法によるウイルス試験は非常に高感度であるため、検査施設に高濃度のウイルスを持ち込むことは施設の汚染を引き起こすことになりかねない。可能であれば、血清学的試験や生物学的試験によりウイルスが検出されないような試料をNAT法でさらに試験を行うような体制が望ましい。

#### 4.5 製造工程及び最終製品でのウイルス否定試験

必要に応じてNAT法によるウイルス否定試験を製造工程におけるin-process試験や最終製品での試験として設定することを考慮すべきである。

#### 5. その他

トランスジェニック動物由来医薬品のウイルス安全性の確保にあたっては、局方生物製品のウイルスに対する安全性確保のための留意事項（早川堯夫 医薬品研究 30, 602-617 (1999)）が適切に適用できる場合にはこれを参考にすること。

表1. 各々の動物に感染することが知られている人畜共通感染ウイルス.

	ウシ	ブタ	ヒツジ	ヤギ	ウマ
牛痘ウイルス (Cowpox virus)	◎				
偽牛痘ウイルス (Paravaccinia virus)	◎	◎	◎	◎	
マレーバレー脳炎ウイルス (Murry valley encephalitis virus)	◎	◎			
羊跳躍病ウイルス (Louping-ill virus)	◎	◎	◎	◎	
口蹄疫ウイルス (Foot-and-mouth disease virus)	◎	◎			
日本脳炎ウイルス (Japanese encephalitis virus)		◎			
水疱性口炎ウイルス (Vesicular stomatitis virus)		◎			
オルフウイルス (Orf virus)			◎		
ボルナ病ウイルス (Borna disease virus)			◎		◎
狂犬病ウイルス (Rabies virus)	◎	◎	◎	◎	◎
インフルエンザウイルス (Influenza virus)		◎			
ブタE型肝炎ウイルス (Porcine hepatitis E virus)		◎			
脳心筋炎ウイルス (Encephalomyocarditis virus)	◎	◎			
ロタウイルス (Rota virus)	◎				
東部ウマ脳炎ウイルス (Eastern equine encephalitis virus)					◎
西部ウマ脳炎ウイルス (Western equine encephalitis virus)					◎
ベネズエラウマ脳炎ウイルス (Venezuelan equine encephalitis virus)					◎
伝染性胃腸炎ウイルス (Transmissible gastroenteritis virus)		◎			
ブタ呼吸器コロナウイルス (porcine respiratory coronavirus)		◎			
ブタ流行性下痢症ウイルス (porcine epidemic diarrhea)		◎			
血球凝集性脳髄膜炎ウイルス		◎			

(Hemagglutinating encephalomyelitis virus)					
ブタ繁殖呼吸器病症候群ウイルス(porcine respiratory and reproductive complex virus)		◎			
ブタコレラウイルス (Hog cholera virus)		◎			
パラインフルエンザ 3 型 ウイルス (parainfluenza 3 virus)		◎			
エンテロウイルス 1 型 (Talfan/Teschen disease virus)		◎			
レオウイルス(Reoviruses)		◎			
内在性レトロウイルス (Endogenous virus)		◎			
ブタアデノウイルス 1 - 4 型(porcine adenovirus)		◎			
ブタサーコウイルス (porcine circovirus)		◎			
ブタパルボウイルス(porcine parvovirus)		◎			
スイポックスウイルス (swinepox virus)		◎			
ブタサイトメガロウイルス(porcine cytomegalovirus)		◎			
アルファヘルペスウイルス (Pseudorabies virus)		◎			
ロシア春夏脳炎ウイルス (Russian spring summer encephalitis virus)			◎	◎	
リフトバレー熱ウイルス (Rift Valley fever virus)			◎	◎	
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus) (ナイロウイルス(Nairovirus))			◎	◎	
トロウイルス(Torovirus)	◎				

表 2

	増幅原理の特徴	用いる酵素	プライマー	長所	短所
PCR 法	サーマルサイクル反応	耐熱 DNA ポリメラーゼ	5' と 3' 側に 2 種類	最も多くの論文等があり、様々なデータの蓄積がある。	サーマルサイクラーを用いるため、自動化に非常にコストがかかる。反応容量に制限がある。
NASBA 法	恒温での RNA ポリメラーゼ反応	逆転写酵素、RNaseH、RNA ポリメラーゼ	T7RNA ポリメラーゼ結合配列を持つプライマーと通常のプライマー	RNA の検出に向く。恒温反応のため反応量を容易に増加でき、自動化も容易。特殊な機器が不要。	DNA に対して増幅効率が悪い。増幅産物の確認が複雑。Nested NAT 法等の検討が十分されていない。
LAMP 法	恒温での鎖置換 DNA 伸長反応	鎖置換型 DNA ポリメラーゼ	ループ構造を作る 2 種類のプライマー	恒温反応のため反応量を容易に増加でき、自動化も容易。特殊な機器が不要。	増幅産物がラダーとなるため、確認が複雑。Nested NAT 法等の検討が十分されていない。
ICAN 法	恒温での鎖置換 DNA 伸長反応	鎖置換型 DNA ポリメラーゼ	RNA・DNA キメラプライマー	恒温反応のため反応量を容易に増加でき、自動化も容易。特殊な機器が不要。	増幅産物が 3 種類できてしまう。Nested NAT 法等の検討が十分されていない。

表 3

PCR	見掛けの PCR 陽性確率			PCR 検体量あ たりの		
繰り返し	i/n(Q <sub>app</sub> )			平均ウィルス数		
回数		95%信頼限界		m	95%信頼限界	
n		上限	下限		上限	下限
1	0/1 (0.000)	0.95	-	-	3.00	-
	1/1 (1.000)	-	0.0500	-	-	0.0513
2	0/2 (0.000)	0.776	-	-	1.50	-
	1/2 (0.500)	0.975	0.0253	0.693	3.68	0.0256
	2/2 (1.000)	-	0.224	-	-	0.254
3	0/3 (0.000)	0.632	-	-	1.00	-
	1/3 (0.333)	0.865	0.0170	0.405	2.00	0.0171
	2/3 (0.667)	0.983	0.135	1.10	4.08	0.145
	3/3 (1.000)	-	0.368	-	-	0.459
4	0/4 (0.000)	0.527	-	-	0.749	-
	1/4 (0.250)	0.751	0.0128	0.288	1.39	0.0129
	2/4 (0.500)	0.902	0.0976	0.693	2.33	0.103
	3/4 (0.750)	0.987	0.249	1.39	4.37	0.286
	4/4 (1.000)	-	0.473	-	-	0.640
5	0/5 (0.000)	0.451	-	-	0.599	-
	1/5 (0.200)	0.657	0.0102	0.223	1.07	0.0103
	2/5 (0.400)	0.811	0.0764	0.511	1.66	0.0795
	3/5 (0.600)	0.927	0.189	0.916	2.57	0.209
	4/5 (0.800)	0.990	0.343	1.61	4.58	0.420
	5/5 (1.000)	-	0.549	-	-	0.796
6	0/6 (0.000)	0.393	-	-	0.499	-
	1/6 (0.167)	0.582	0.00815	0.182	0.872	0.00819
	2/6 (0.333)	0.729	0.0628	0.405	1.30	0.0649
	3/6 (0.500)	0.847	0.153	0.693	1.88	0.166
	4/6 (0.667)	0.973	0.271	1.10	2.77	0.316
	5/6 (0.833)	0.991	0.418	1.79	4.77	0.541
	6/6 (1.000)	-	0.607	-	-	0.934





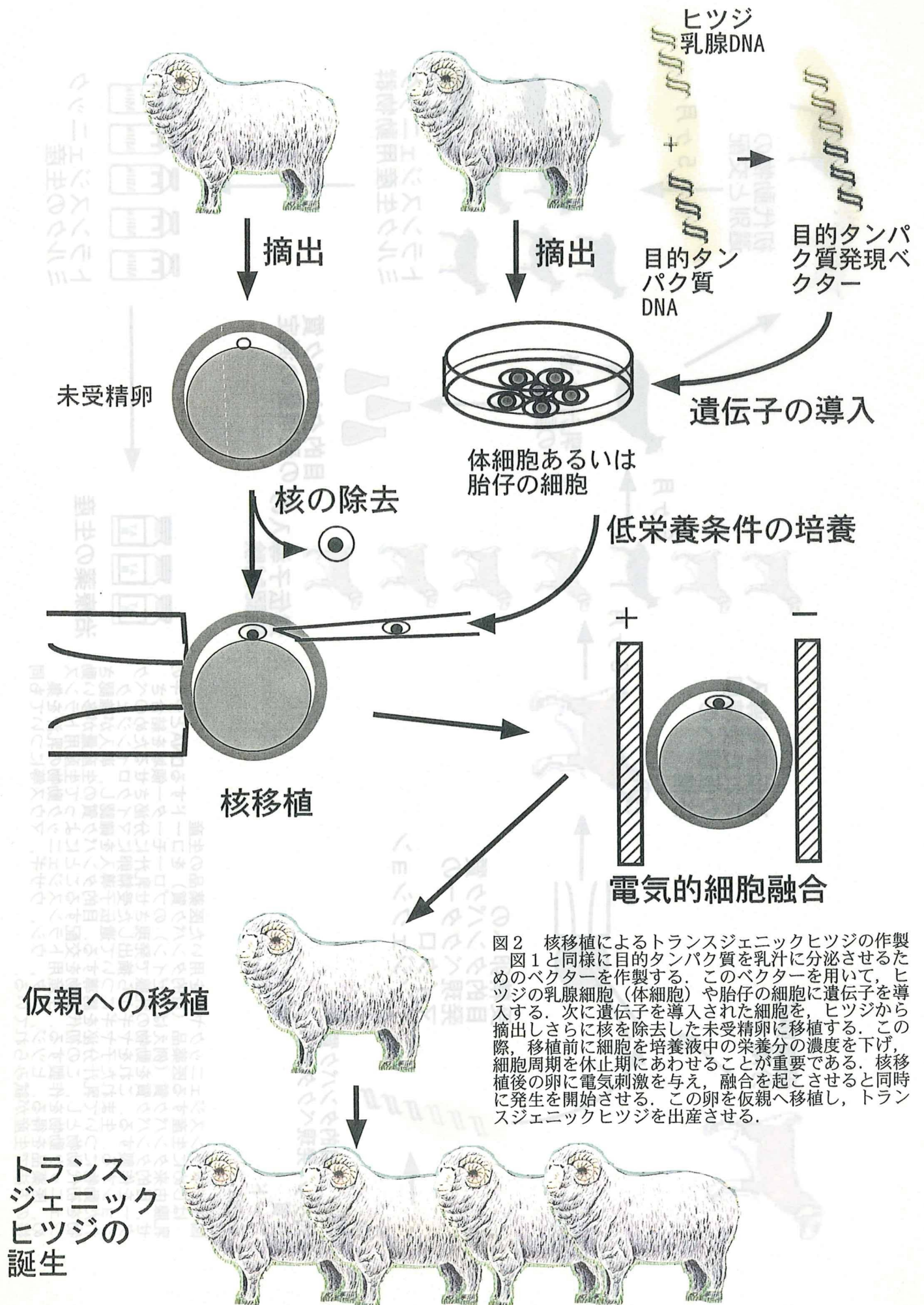
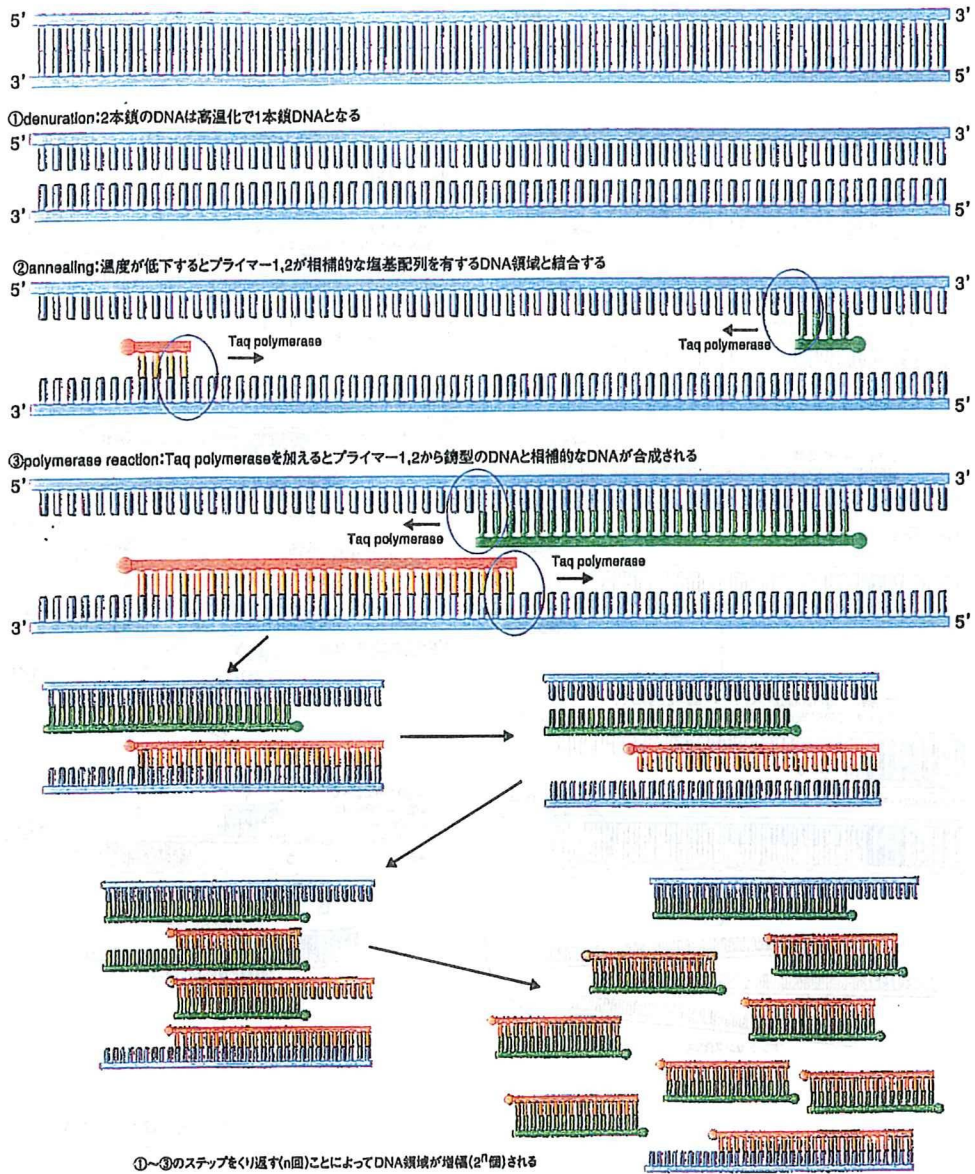


図2 核移植によるトランスジェニックヒツジの作製  
 図1と同様に目的タンパク質を乳汁に分泌させるためのベクターを作製する。このベクターを用いて、ヒツジの乳腺細胞（体細胞）や胎仔の細胞に遺伝子を導入する。次に遺伝子を導入された細胞を、ヒツジから抽出しさらに核を除去した未受精卵に移植する。この際、移植前に細胞を培養液中の栄養分の濃度を下げ、細胞周期を休止期にあわせることが重要である。核移植後の卵に電気刺激を与え、融合を起こさせると同時に発生を開始させる。この卵を仮親へ移植し、トランスジェニックヒツジを出産させる。

図3 PCR法



2本鎖のDNAは高温化で、1本のDNAとなる (denaturation)。  
 温度が低下すると、プライマー1,2が相補的な塩基配列を有するDNA領域と結合する (annealing)。  
 耐熱性のDNA polymerase (Taq polymerase)を加えると、プライマー1,2から鋳型のDNAと相補的なDNAが合成される (polymerase reaction)。  
 この3つのステップを繰り返すことによって、目標とするDNA領域が増幅される。通常は2<sup>10</sup>～2<sup>20</sup>回(1024～1,048,576倍)の増幅を行う。





图5 LAMP法

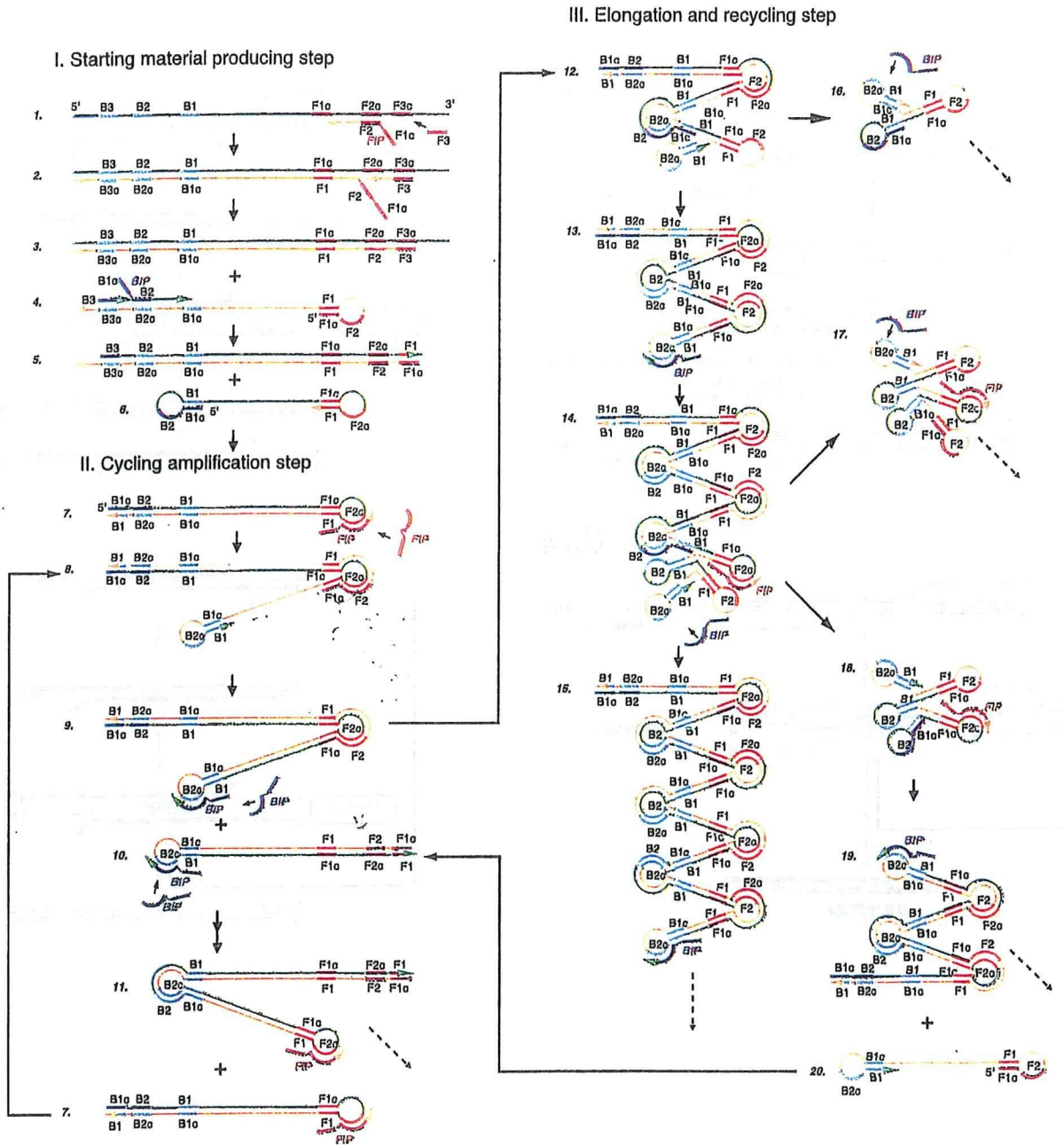
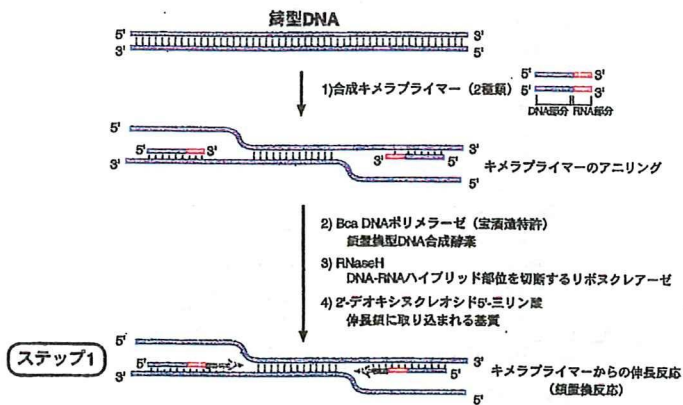
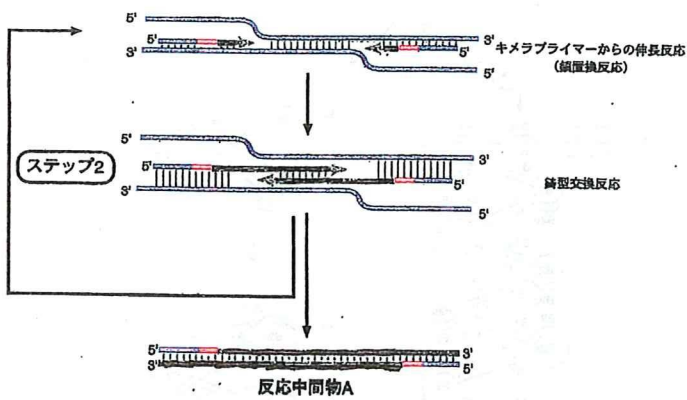


図6 ICAN法

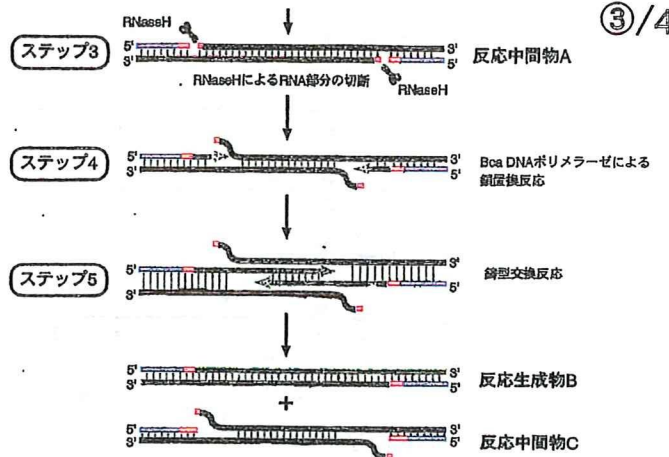
①/4



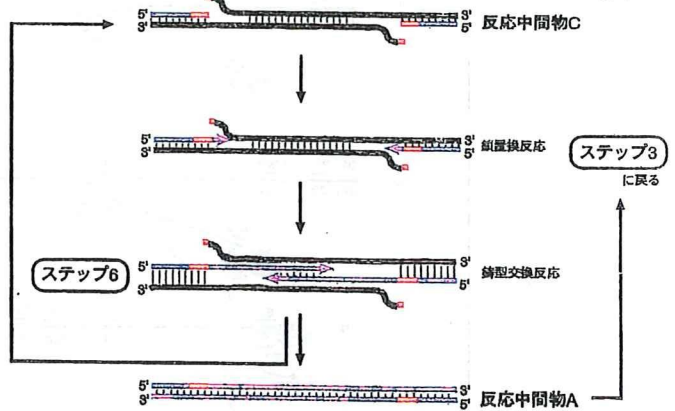
②/4



③/4



④/4



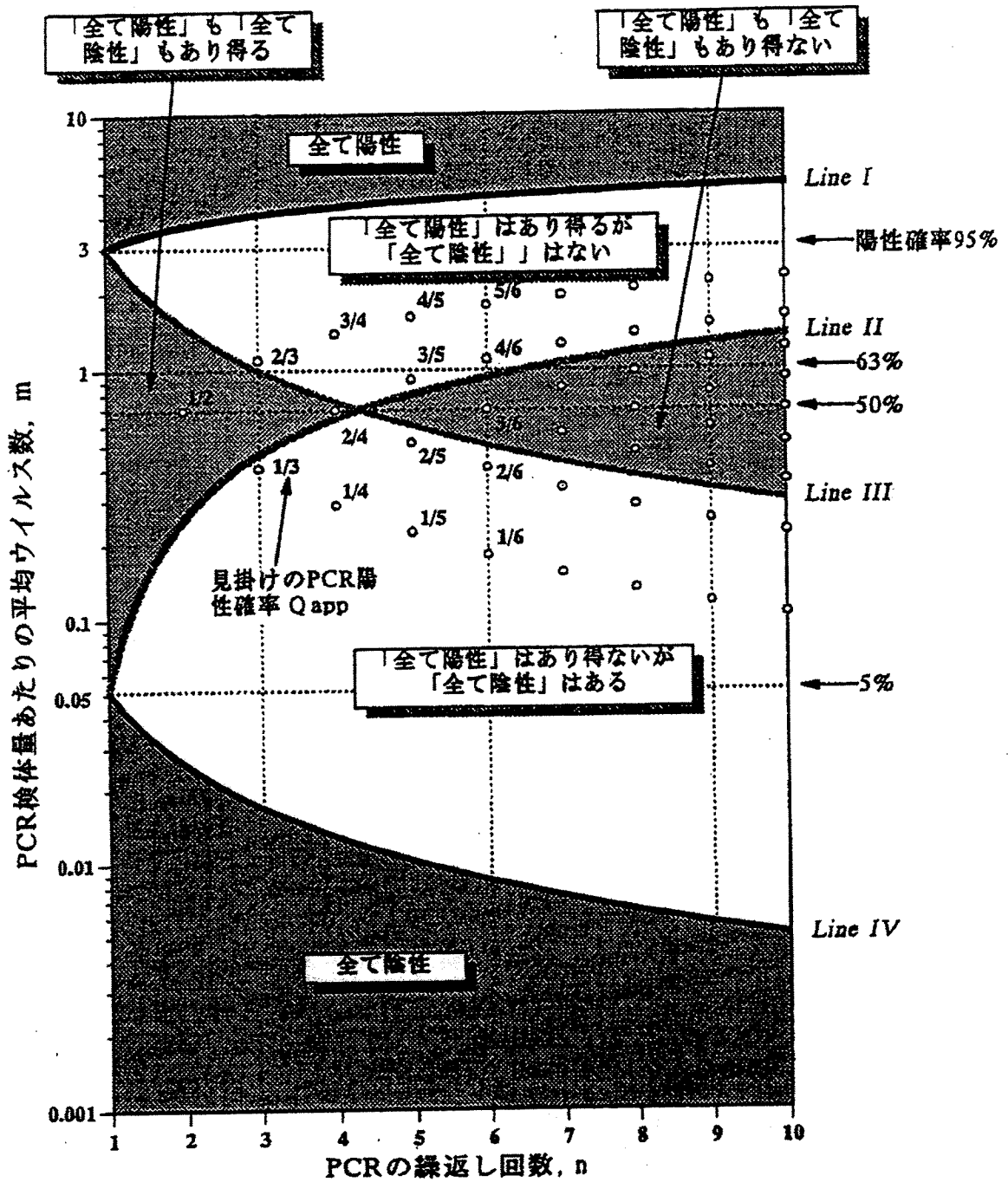


図7 PCRを繰り返したとき「全て陽性」や「全て陰性」あるいは「陽性と陰性が混在した」結果が得られるウイルス数。

Line I:  $m = -\ln(1-0.95^{1/n})$   
 Line II:  $m = -\ln(1-0.05^{1/n})$   
 Line III:  $m = 3.00/n$  → 「検出限界」(95%信頼限界)に相当する。  
 Line IV:  $m = 0.0513/n$

厚生省科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した  
医薬品の安全性評価に関する研究

分担研究者 真弓忠範 大阪大学大学院薬学研究科教授

研究要旨

トランスジェニック動物/クローン動物を利用して医薬品を製造するにあたり、トランスジェニック動物の維持ならびに管理方法についての調査研究を行った。中でも特にトランスジェニック動物から製造される医薬品の安全性、有効性ならびに品質を確保するために、1. トランスジェニック動物の飼育方法、2. トランスジェニック動物の管理方法、3. トランスジェニック動物の保存および廃棄方法などについて考慮すべき点を、遺伝子操作動物の保存と供給及び開発について（報告）：学術審議会学術情報資料分科会学術資料部会（平成9年7月10日）や、国立大学動物実験施設施設協議会編動物実験施設における遺伝子操作動物の取扱に関する手引き（案）（第2版）をもとに、整理・考察した。

1 トランスジェニック動物の逃亡防止対策

組換え DNA の作製実験（in vitro 実験）は組換え体を肉眼で確認できないのに対し、トランスジェニック動物はそれ自体が組換え体と考えられ、動物個体ごとに肉眼で観察可能であり、管理区域内での存否を直ちに確認できる。また、トランスジェニック動物はこれまで自然界に存在しない動物であり、これが外部へ逃亡した場合は自然環境に影響を与える可能性がある。即ち、同種の動物と交配・繁殖する事により、自然生態系を変化させる事も考えられる。従ってトランスジェニック動物の取扱いの基本は、実験室外へ逃亡させない措置が絶対必要条件である。

2 トランスジェニック動物作出の実験室・飼育室

トランスジェニック動物作出に必要なス

ペースは、もとなる動物の系統、生殖能力、組換え DNA の種類、実験者の習熟度等で、必要な動物数の幅が大きく、統一した数値を提示する事は困難である。しかし、一応の目安を考えてみる。一般的には、組換え DNA 作製は施設外で行われるであろうから、それに要するスペースはここでは考えない。実験室は原則的に 3 室必要である。

(1) 受精卵、胚操作の実験室：実験室は「大学等における組換え DNA 実験指針」に定められた安全度を有するものとする。

(2) 非遺伝子操作動物飼育室：受精卵や胚を供給する動物、偽妊娠動物作製用等。

(3) トランスジェニック動物作出用飼育室：飼育室は「大学等における組換え DNA 実験指針」に定められた安全度を有するも



のとする。

一般に、トランスジェニック動物は導入する1遺伝子(1コンストラクト)あたり数ラインが出来るので、必要な動物数は幅が大きい。そのため、動物数及びケージ数を十分に考慮しなければならない。さらに発生工学技術を駆使して使用動物数やケージ数を減らす事が可能である。例えば体外受精法を用いて予め多数の受精卵を作製し、それらを凍結保存し、必要時に必要数を融解し、遺伝子操作動物の作製に供すること等である。また、当然であるが、誕生個体の導入遺伝子の有無を迅速に検定し、導入されていないものはすぐに処分する事なども飼育動物数の削減に必要である。

### 3 安全性の高いトランスジェニック動物の飼育管理

この場合には必要な物理的封じ込めと逃亡防止の措置を取るという条件の下に、一般の実験動物と同様の飼育管理が出来る。この点が大幅に緩和された点である。

#### (1) 逃亡防止策

飼育室・実験室においてはトランスジェニック動物が逃亡又は隠れるような床、壁、天井の隙間や、給排気口・排水管等の開口部には逃亡防止策を講ずる事。例えば、給排気口には金属性の多孔板や網、排水口等の開口部にはスノコを設置し、その径は8mm以下が望ましい。

#### (2) ネズミ返し

廊下と飼育室の間の扉(入口)には「ネズミ返し」を付け、その高さは45cm以上が望ましい。できれば飼育室に前室を設けるか、飼育棚・実験台を設置するスペースと入口との間も「ネズミ返し」で区切り、こ

こを前室の代用とする事が望ましい。また適宜ネズミ取りを数個置いて、逃亡防止策を講ずる。

#### (3) 専用の飼育室・実験室

飼育室・実験室はトランスジェニック動物専用とし、非遺伝子操作動物との同室飼育は原則として避ける。やむを得ない事情により同室飼育する場合は、それらの動物はトランスジェニック動物扱いとする。また、飼育室・実験室にはそれを示す標識を付け、関係者以外の立入制限区域とする。

#### (4) 飼育棚等の設備とケージ

飼育室に多くの系統のトランスジェニック動物を飼育する場合は、1系統の場合と異なり、より厳重な管理が必要となる。飼育棚及びケージは逃亡防止に配慮した適切なものにする。

### 2 危険性の高いトランスジェニック動物の飼育管理

この場合には、「安全性の高いトランスジェニック動物の飼育管理」の飼育管理法に加えて以下の項目を遵守する必要がある。

#### (1) 個体識別

ケージはもとより、ケージ内のトランスジェニック動物は個体識別を明瞭にし、個体数のチェックをケージ毎に定期的に行い、必ず記録し、実験終了時までには保管する。

#### (2) 感染性因子

感染性ウイルスを排出する可能性があるトランスジェニック動物は、飼育・実験・維持等は全て感染動物実験区域内で行う必要がある。この際の物理的封じ込めレベルは、異種のDNA分子、組換えDNA分子又は

組換え体を得るための作製実験又は増殖実験におけるレベルと同等のレベルを採用する。その際、昭和 62 年に国動協において定められた「感染動物実験における安全対策（案）」が参考になる。また感染実験そのものはこの安全対策（案）に則して飼育管理を行うのは勿論である。

### (3) トランスジェニック動物子孫の飼育管理

実験に用いたトランスジェニック動物の子孫を得てそれを飼育する場合は、第 1 代と同様の管理を行う。

### (4) 排泄物・実験終了後の動物個体等の処理

トランスジェニック動物の排泄物、残存飼料・飲用水等は消毒、滅菌、また焼却等の処理を行うこと。動物個体等は、安楽死後消毒又は滅菌を行い、その後焼却処理を行うこと。また飼育ケージ等も洗浄前に消毒・滅菌等の処理を行う。

## 4. まとめ

以上の学術審議会学術情報資料分科会学術資料部会（平成 9 年 7 月 10 日）や、国立大学動物実験施設施設協議会編動物実験施設における遺伝子操作動物の取扱に関する手引き（案）（第 2 版）の資料は、トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の安全性評価に関する研究に必須の指針を示したものであり、トランスジェニック動物/クローン動物を利用して医薬品を製造する場合に、その安全性、有効性、品質管理の点で重要な諸要素・基準となってくる。即ち本研究では、トランスジェニック動物の飼育方法、管理方法、保存および廃棄方法などについて注意すべき点を整理した。

厚生科学研究費補助金（医薬品安全総合研究事業）

分担研究報告書

トランスジェニック動物／クローン動物を利用して製造した医薬品の安全性評価に関する研究

分担研究者： 黒澤努 大阪大学医学部附属動物実験施設

A. 研究目的：トランスジェニック動物／クローン動物を利用して製造した医薬品の安全性評価に関してもっとも重要となるのはそれらを製造する動物から、何らかの有害物質が医薬品を介してヒトに伝搬することを防ぐことである。製造の途中での有害物質の混入も一部考慮する必要があるが、実際に医薬品の原材料が得られた後は、これまでの医薬品製造の完全性確保で確立された方法の適用により安全性確保は可能であろう。

一方、原材料となるものがひとたび汚染するとその除去は極めて困難となる。とりわけ製造する医薬品が生物学的製剤である場合はその薬効を保ったまま汚染物を除去することは極めて難しい。したがって利用しようとする動物の品質管理が極めて重要となるが、この方法は確立しているとはいえない。

本研究ではトランスジェニック動物／クローン動物を利用して製造した医薬品の安全性評価のうち、原料を生産する動物および製造過程において使われる生体材料の品質確保に関して考慮すべき点を考察する。

B. 研究方法：これまで蓄積してきた関連資料およびインターネット上の情報を収集解析する。とくに動物の微生物統御に関しては実験動物の微生物統御に学ぶ点が多いことから米国実験動物学会のメーリングリストに参加し、関連情報を収集した。

C. 研究結果：

汚染物質の分類：

化学物質；動物由来の医薬品ではすでにワクチンなどの生物学的製剤が実用的に用いられている。したがってこれまでのワクチン生産における動物の品質の確保と同様の方法が用いられるべきである。また微量物質では尿中から抽出した医薬品（ホルモン製剤など）もすでに広く使われているので、これも従来の方法とトランスジェニック動物／クローン動物を利用して製造する医薬品の間にはさしたる違いは見いだせない。

これまでと多少違った原料として乳が上げられる。これは遺伝子改変により泌乳中に目的の医薬品を分泌させ、乳からそれらを抽出精製するような場合である。この場合も大量

のアルブミン製剤がすでに同様な方法で精製され使用されているので、化学物質汚染などにたいする配慮はこれまでと同様な方法で達成されると考えられる。

全般的にみて、トランスジェニック動物／クローン動物を利用して製造した医薬品の安全性確保において、化学物質のソース動物の汚染に関してはすでに確立された医薬品生産の方法で十分であると見なせる。

非目的遺伝子産物；目的とする遺伝子以外のコンタミネーションにより生産され、医薬品に混入する物質に関して若干の考慮が必要かもしれない。しかし、現在の遺伝子工学の水準を見ると、遺伝子改変動物作成時点でのこうした汚染は極めて考えにくい。また万が一起こった場合にも、発現遺伝子の解析は極めて精度高く行われているので、その発見はそれほど困難ではない。また目的遺伝子発現のために用いられる種々のプロモーター、エンハンサーさらにはベクターを精選することにより、非目的遺伝子産物の混入は防止できるものと考えられる。

ソース動物相互の遺伝子の交換に関しては、遺伝子改変動物も外見は他の動物と変わるところはないので、これまでの実験動物学等で確立された由来動物の履歴の記載と個体識別がより重要となる。幸い現在想定されるソース動物はいずれも系統が極めて厳格に管理されているので、特別な配慮は現在のところはさほど必要とは思われない。残念ながら動物履歴に関しては未だ国際的にこれらを管理するシステムは存在しないので、今後は遺伝

子改変動物、とりわけ医薬品製造に用いられる可能性のある動物系統のデータベース整備などは重要な課題となってくるものと思われる。

極めて希ではあろうが、今後多種の遺伝子を改変した動物が医薬品製造に用いられるようになった場合には、それら遺伝子相互の作用により目的とする物質以外の物が生産される場合も想定しておく必要はあるかもしれない。現在までのところ哺乳動物では具体的な例は報告されていないが、ウイルスにおいてはすでに遺伝子組み換えにより全く意図せぬ形質を獲得した者が報告されている。Journal of Virology 2月号 (p. 1205-1210) 2001年に掲載されたがマウスポックス(マウス痘)ウイルス(別名エクトロメリアウイルス)の遺伝子組み換えを行ったところあらかじめ本ウイルスに免疫のあるマウスを致死させたというものである。

したがって今後遺伝子改変動物においてもこうした意図せぬ効果がどのように発現するかについては注意を傾けておく必要がある。

#### 微生物汚染

微生物汚染に関しては一般の微生物とヒトに疾病を惹起するものをそれぞれに考慮しておく必要がある。

#### (1) 細菌

細菌に関してはすでに多数の人獣共通感染症が知られており、畜産目的あるいは動物実験を目的として生産されている動物ではその多くがコロニーからすでに除去されている。しかし、VT遺伝子の獲得により毒性を獲得

した大腸菌、いわゆるO157なども存在することから。なお一層、ソース動物からの人獣共通感染症の除去は重要となろう。とくにO157、サルモネラなどに関してはウシあるいはニワトリにおいて通常細菌叢として存在し、畜産品のレベルで公衆衛生学的な問題（食中毒）を起こしている例もあり、医薬品製造に用いられるソース動物の厳重な管理が必要となる。

またこうした細菌による汚染は畜産品の場合には大量に細菌増殖することが問題となり、根絶するのではなく如何に菌数を少なくすることに問題の所在があった。しかし医薬品においては消化管のような強力なバリアを介することなく生体に使われるものも多いことから、少なくする、増殖を防止するといったこれまでの考え方から、根絶することを目標とすべきである。とくに毒素を産生する細菌においては細菌自体は死滅しても微量な毒素はそのままのこり、これが医薬品の汚染につながる可能性も否定できない。幸い実験動物分野では無菌動物生産が技術的に確立しているのでこうした技術を活用し、既知の細菌叢だけを持った動物コロニー由来の動物をソース動物とすべきである。

## （2）ウイルス

ウイルスでは異種移植のソース動物に関するレトロウイルス除去あるいはヒトへの病原性についての議論が盛んである。医薬品製造に関しては適切なフィルターを通すなどの処置により、汚染した細胞自体を除去する技術が確立しており、医薬品精製の段階でその多くは除去できるものと考えられる。したが

って異種移植のソース動物と医薬品製造のためのソース動物を必ずしも同様なレベルに考える必要はない。これまでもワクチンなど多くの生物学的製剤はすでに使われており、これらの使用による動物由来のレトロウイルス感染が重大とされない限り、これを強いてコントロールする必要はないものと思われる。一方、新興、再興感染症のなかにこれまでの科学の集積では十分に説明できない重大な感染力をもつウイルスが発見されている <http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/vet-j/zoonosis-j/106.html>。次々と発見されるこうしたウイルスとりわけ、ヒトと近縁の霊長類がもつウイルスについてはとくに注意が必要であろう。幸い感染症新法により霊長類の輸入が厳しく規制されたため、新たに我が国に霊長類を介して侵入するウイルスの危険は低くなったと思われる。また米国ではSPFの霊長類のコロニー開発などが試みられている。しかし我が国にはこうした微生物統御がなされた霊長類は存在しない。したがって微生物学的に統御された霊長類が確保されるまで霊長類あるいは霊長類由来の生物学的材料（含む細胞）を用いたトランスジェニック動物／クローン動物を利用した医薬品の製造は規制しておく必要がある。

遺伝子改変動物の作成にあたって用いられるベクターとりわけウイルスベクターに関する考慮が必要となる。ベクターに関してはすでに組み換えDNA実験として種々のガイドライン等で危険性の分類などが示されている。したがって全く新しいベクターを用いる場合はそのベクターの安全性を十分に確認する必



要がある。その一方、長年にわたり使われてきたベクターの中には臨床応用されて、ヒトに関する危険性が極めて少ないあるいは危険性が全く報告されていないものも存在する。こうして臨床応用され、とくに危険性がないとされたベクターに関しては特に規制する必要性が感ぜられない。

既知の人獣共通感染症の原因ウイルスとされるものの確認は引き続き必要である。またこれは通常の畜産品より厳格に行われる必要がある。微生物学的コントロールはすでに畜産学だけでなくより厳格な方法が実験動物学の分野で確立しているので、それらの技術を応用することが適当である。このコントロールの厳格性は実際に生産される医薬品の使用目的によっても変え得るものかもしれない。一般論としてはソース動物の微生物学的管理は、それが生きているということから、通常の医薬品の原末などちがって、極めて困難であるばかりでなく、経費も極めて高額である。したがって、たとえば経口的に用いられる医薬品においてはそれほど厳格なソース動物の微生物学的管理はとくには必要がなく、通常の食品と同等以上の管理でもリスクの上昇は少ないものと思われる。その一方、生産された医薬品が注射などで投与されるもの場合は最低でも現在のワクチン等の製造に使われている動物以上の微生物学的管理が必要となる。

人獣共通感染症について注目しておくことはヒトに使う医薬品においては当然であるが、ここ数年の口蹄疫の流行  
<http://www.fst.rdg.ac.uk/foodlaw/index.h>

tmにより、トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の生産においてもこうした病原体を無視できなくなった。すなわち2つの点において家畜の病原体に関する配慮が必要と考えられる。

まず遺伝子改変動物の系統維持に関してで、ひとたびソース動物がこうした強力な病原体に感染した場合その系統（遺伝子）を失う可能性がある。したがって、医薬品製造を行おうとする動物は防疫のため厳重に隔離しておく必要がある。とりわけ現行でもっとも希望がもてそうな動物種はウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタと偶蹄類であり、現在国際的に問題化している口蹄疫には感受性が高い動物ばかりである。

第2にこうしたソース動物がこうした疾病に陥った場合、貴重な遺伝子資源を保全するために、周辺家畜の防疫体制に欠陥を生じさせるおそれが出てきた。すなわちこうした伝染力の強い病原体では、わずかな逡巡の期間であっても病原体は極めて迅速に伝染してゆくこととなる。遺伝子の保全を優先するために多少でも逡巡した場合は周辺家畜への影響は極めて甚大となる。このためにはソース動物を感染しないようにすることがもっとも重要なこととなる。すでにワクチンが開発されている疾病についてはソース動物は意図的にワクチン接種すべきかも知れない。

### (3) その他の微生物

その他の微生物として寄生虫、原虫、プリオン  
<http://hayato.med.osaka-u.ac.jp/index/vet-j/zoosis-j/105.html>などが上げられる。

寄生虫、原虫は医薬品の精製段階で除去できる可能性が高い。当然人獣共通感染症に関わるこれら病原体は統御すべきであるが、万が一汚染したとしても動物を清浄化（受精卵移植、帝王切開など）することにより、病原体を除去する事が可能である。

プリオンについては未解明な点も多く、またプリオンの動物コロニーからの除去が現在進行中ではあるがそれが完全に成功するかどうかはまだ明らかではない。ただし感染するプリオン蛋白は神経組織には多いものの、通常の筋肉には極めて少ないとされることから、原料が筋肉である医薬品では危険性は少ないものと思われる。その一方神経系組織を原料とするような医薬品ではプリオンフリーのソース動物が必要となろう。またプリオンの伝染様式にはまだ不明な点も多く、当面はいずれの医薬品製造にもプリオンが統御されたコロニーがからソース動物を選択しておくことがより安全である。

#### ソース動物の飼育施設

こうしてトランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の安全に関してソース動物の汚染に関して述べてきたが、これらはいずれも理論的な可能性についての記述である。実際こうした動物を利用するには動物飼育が本質的に重要である。これまで畜産における防疫はその経済性の問題から、とくに対象動物を隔離することなく飼育してきた。しかし、現在の口蹄疫の蔓延を考えると、医薬品製造用のソース動物が病原体に汚染されないようにするためには、畜産的な防

疫体制では十分ではないものと思われる。

微生物学的な統御がもっとも進んでいる動物は実験動物である。これは無菌動物を作成することができれば、一度その動物系統を無菌動物とし、そこへ病原体のないことが知られている微生物叢を定着して作られる。またそうして出来た動物はS P F (Specific Pathogen Free) と称されるが、これはある時期にだけ病原体がないことを示すものではなく、ハードウエア、ソフトウエアをまず規定し、定期的な検査により病原体の侵入がないとする動物のことである。

したがって動物に対して確実な微生物統御を行うためには、ハードウエア、ソフトウエアの規定が重要である。とくに病原体を持ったあるいは持つ可能性のある動物、器材の搬入をどのように制御するかが重要となる。

これらはバリアと称される区域を構築し、達成されるが、そのためにはそのバリアが保たれていること、バリアを保つ事が出来る体制が出来ていることを規定しなければならない。

医薬品の開発製造ではすでにG L P、G C P、G M Pなどのソフトウエアを監視する制度ができているが、動物自体を微生物学的に医薬品の原料として統御する制度ではない。したがって何らかのソース動物の微生物統御を飼育施設単位で図らねばならない。

幸い米国で始まった実験動物施設認証システムが国際化し、AAALAC International <http://www.aaalac.org/>として活動しているのでこうした認証システムに参加するなどは極めて実用的であろう。実際米国F D Aは