

Applied Biosystems) をさらに加えた。上記と同様に反応を行って、デュープレックスとして測定をした。

(D)アメリカ産牛肉の実態調査

「牛肉から抽出した DNA を添加したときのリアルタイム PCR の検量線の作成」の項の国産牛肉から抽出した DNA に代わってアメリカ産牛肉から抽出した DNA を加えた。プラスミドは加えなかった。「牛肉から抽出した DNA を添加したときのリアルタイム PCR の検量線の作成」の方法で作成した検量線を利用して、アメリカ産牛肉から抽出した DNA 中のネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子を定量的に検出した。

(3) 米国 FDA の遺伝子組換え(GE)動物の規制に関するガイドラインの調査

2009年1月に公表した、FDA ガイドラインの日本語への仮訳を行うとともに、作成の経緯、概要についてまとめを行うことを目的とした。

C. 研究結果

(1) プリオンノックアウト (PRNP^{0/0}) 牛の文献調査

(a)論文1について

ウシの線維芽細胞を使ってジーンターゲットイングを行った。遺伝子が正しく組換えられた細胞から核を抜き出して、体細胞核移植を行い胎児まで発生させた。この胎児から線維芽細胞を得て次のジーンターゲットイングを行った。対象にした遺伝子は、転写されない遺伝子として immunoglobulin- μ 遺伝子、転写される遺伝子としてプリオンタンパク遺伝子を選んだ。immunoglobulin- μ 遺伝子の2つの対立遺伝子にネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子を導入した。その後で Cre-loxP 系を利用してこれらの遺伝子を除去した。続いてプリオンタンパク遺伝子にネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子を導入してプリオンタンパク遺伝子を破壊した。

immunoglobulin- μ 遺伝子とプリオンタンパク遺伝子の2つの遺伝子を連続してダブルノックアウトした。つまり合計で4回遺伝子をノックアウトさせることができた。転写されない遺伝子のノックアウトは難しいのだが、可能であった。また、Cre-loxP 系をウシ体細胞中で利用できることを確認した。この論文では、マウス ES 細胞を使うときと同様なジーンターゲットイングがウシ体細胞を使用して可能であることが述べられている。

(b)論文2について

論文1と同じ方法でプリオンタンパク遺伝子をダブルノックアウトした。得られたウシは正常に生育した。このウシはミルク、ゼラチン、コラーゲン、血清、血漿などのバイオテクノロジーで広く使用されるウシ由来の製品をプリオンの混入を受けずに生産できる可能性がある。新規遺伝子の導入などこのウシのゲノムにさらなる修飾を施せば、医療目的の組換えヒトタンパク、医療目的の臓器や組織をプリオンタンパクの混入を受けずに生産できる可能性が論じられている。

(2) プリオンタンパクを作らないウシについての検知法の研究

(a) 牛肉からの DNA 抽出

加工されていない牛肉からは 63-117 μg の DNA が抽出された。アガロースゲル電気泳動の分析結果から、抽出された DNA の多くの部分は 6.6 kb 以上の大きさだった。アガロースゲル電気泳動の分析結果を図1に示す。加熱された牛肉からは 16 μg の DNA が抽出されて、多くは 0.2-1.4 kb だった。この結果より加熱された牛肉から抽出された DNA は分解を受けていると考えられる。

(b) 検量線の作成

まず、ネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子の配列中から新規に設計したプライマーとプローブを使用してリアルタイム PCR の増幅曲線と検量線が描けて、それぞれの遺伝子を定量的に

検出することが可能であることを確認した。

次に、国産牛肉から抽出した DNA、10 ng/μl にネオマイシン、ピューロマイシン耐性遺伝子を含むプラスミドをスパイクしてリアルタイム PCR の測定を行った。測定結果を図 2、図 3 に示した。ネオマイシン耐性遺伝子の検量線は、*EcoRI* で制限消化した pcDNA3.1(-) の希釈系列をテンプレート DNA として用いて計算した： $y = -4.830x + 48.42$ (Threshold 0.20, $R^2 = 0.979$)。ピューロマイシン耐性遺伝子の検量線は *EcoRI* で制限消化した pIRESpuro3 Vector の希釈系列をテンプレート DNA として用いて計算した： $y = -5.366x + 54.25$ (Threshold 0.16, $R^2 = 0.973$)。

検出限界は上の式に Ct 値 38 をあてはめて計算した。ネオマイシン耐性遺伝子の検出限界は 144 コピー、ピューロマイシン耐性遺伝子の検出限界は 1070 コピーになった。

また、VIC で標識した内在性 18S rRNA プローブによって増幅曲線が描けることを確認して牛肉から抽出した DNA の質を評価した。

(c) アメリカ産牛肉の実態調査

上記の方法が牛肉の実態調査に適用できるかを検討するためにアメリカ産牛肉、5 サンプルを測定した。ときどき、微量のネオマイシン耐性遺伝子が検出された。しかし、その検出は再現性が乏しかった。存在する遺伝子量が検出限界に近いためと考えられる。ピューロマイシン耐性遺伝子は検出されなかった。内在性 18S rRNA の反応では 5 つのサンプルから同等の増幅曲線が得られ、Threshold を 0.20 に設定すると Ct 値はほぼ一定になり 16.8-18.9 になった。

(3) 米国 FDA の遺伝子組換え (GE) 動物の規制に関するガイドラインの調査

(a) FDA の GE 動物の規制に関するガイドライン作成にいたる経緯

(i) 2008 年 9 月にガイダンス案

(<http://www.fda.gov/cvm/Guidance/guide187.pdf>) を公表し 60 日間の意見募集を実行。

(ii) 2009 年 1 月にコメントの要約と FDA の対応は、動物用医薬品センター (CVM) のサイトに掲載した (<http://www.fda.gov/cvm/GEanimals.htm>)。

CVM は、初期段階とより完成した段階の両方で GE 動物の作出者と協働予定で、今のところ、GE 動物申請許可の決定について事前に公開で科学諮問委員会を開催する予定である。

(iii) 同じく 2009 年 1 月に GE 動物の規制に関する最終ガイダンス (Guidance for Industry #187 - Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs) (<http://www.fda.gov/cvm/Guidance/fguide187.pdf>) を公表した (別添資料 1 日本語訳)。

(b) 最終ガイダンスの概要

(i) 「遺伝性 rDNA 構築物を有する遺伝子組換え動物の規制」と題する本ガイダンスは、連邦食品・医薬品・化粧品法 (FFDCA) の動物用医薬品の規定による GM 動物の規制に関する業界向け最終ガイダンスであり、FDA の規制権限を明確にし、GE 動物作出者に対し、法の定める義務と責任について勧告するものである。

(ii) 遺伝子組換え (GE) とは、一般的に組換え DNA (rDNA) 技術を用い生物に新しい特性や形質を導入することである。新たな特質の獲得を目的に DNA 片を継ぎ合わせ、その DNA を生物に導入することを rDNA 技術と呼ぶ。継ぎ合わされた DNA 片は、rDNA 構築物と呼ばれる。GE 動物は新たな特性や形質の付与を意図した rDNA 構築物を含む。

(iii) 本ガイダンスは GE 動物由来製品の安全性と有効性を確認するための申請の効率的な評価を助けるものである。

(iv) FFDCA では、「ヒトあるいは他の動物の身体構造や生体機能に影響を与えることを意図する (食品以外の) 物品」を医薬品と規定している。GE 動物の rDNA

構築物は、動物の構造や機能に影響を与えることを意図しており、当該動物が食用に意図された、あるいは、ある種の物質を産生するのに用いられるかに係らず、動物用医薬品の定義に合致する。GE 動物開発者は、構築物及びもしくは挿入された構築物により発現した新規生成物が GE 動物の健康に対する安全性と食用動物であれば食品としての安全性を証明しなければならない。本ガイダンスは、国家環境対策法に基づく環境評価の要件を満たすとの事業者の責任も明記している。

D. 考察

ここでは、3つの研究項目のうち、(2) プリオントタンパクを作らないウシについての検知法の研究についての考察を記す。

本研究では PRNP⁺ウシを検知するためにリアルタイム PCR を用いた。本分析法の原理は PRNP⁺ウシのゲノムに導入されたネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子を定量的に検出することに基づく。TaqMan chemistry などの蛍光色素を利用したリアルタイム PCR はすでに GM ダイズ、GM トウモロコシ、他の GM 品種の農産物の検知や定量、さらには食品中の豚肉、牛肉、鶏肉、ヒツジの肉、馬肉の検出に使われており³⁻¹³⁾、広く受け入れられている。

本研究においては PRNP⁺ウシの肉を入手することはできず、コンストラクト特異的な配列の情報が得られなかった。そこで、ネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子を含むプラスミドをスタンダードとして利用した。検知したい配列を含むプラスミドをスタンダードとして利用する方法は GMO の分析で今までに採用されてきており、本研究においても妥当であると考えられる。リアルタイム PCR のプライマーとプローブは2つの耐性遺伝子の配列の内部から新規に設計した。

その新規に設計したプライマーとプローブを

用いてリアルタイム PCR の測定が可能であることを確認した。次に、牛肉から抽出した DNA にスパイクしたネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子を含むプラスミドをリアルタイム PCR によって定量的に検知できることを確認した。日本市場の牛肉中の PRNP⁺ウシ由来産物の検知にこの測定法が適用できるかを調べた。この方法を用いて日本国内で販売されているアメリカ産牛肉、5 サンプルを調べた。この調査において、ときどき微量のネオマイシン耐性遺伝子が検出された。国産牛肉を調べたときも同様な結果であった。この結果は、牛肉サンプル中に存在していたバクテリアにときどき共存するトランスポゾン、Tn5 や Tn601 が混入していたと推定される。ネオマイシン耐性遺伝子はこれらのトランスポゾンに起源があり、本分析法では PRNP⁺ウシのゲノムに挿入されたものと区別できない。また、牛肉サンプル中に混入しているバクテリアを分析前に完璧に除去することは現実的に非常に難しい。したがって、本分析法の実態調査において PRNP⁺ウシ検知の陽性の基準は、ネオマイシンとビューロマイシン耐性遺伝子をサンプルが同等のコピー数で含むこととするのが適切である。この基準で判断すると、今回実態調査で調べたアメリカ産牛肉 5 品はいずれも PRNP⁺ウシに由来しないと考えられる。

加熱した牛肉から抽出した DNA は分解を受けていた。しかし、リアルタイム PCR における内在性 18S rRNA 反応の増幅曲線は未加工の牛肉由来の DNA を使用したときと同等であり、加熱した牛肉についてもこの方法で分析できると考えられる。しかし、加熱した牛肉では検出感度が低下することが考えられる。複雑な加工を受けたサンプルを調べるためには今回の方法をさらに改良する必要があると思われる。

ところで、ウシゲノムのサイズはおよそ 3×10^9 bp である。C 値を用いてウシゲノムの DNA 量を

求めるとおよそ 3 pg である。本研究の実態調査ではアメリカ産牛肉から抽出した DNA を 250 ng 使った。これはおよそウシゲノムの 8×10^4 コピーに相当する。結果の項に記したリアルタイム PCR の検出限界を考慮すると、PRNP⁺ウシ由来の材料を調べていて混入率が 100% ならば、標的遺伝子を十分に検出できると考えられる。また、ひき肉を調査するときには PRNP⁺ウシと通常のウシに由来する肉が混合されることが考えられる。現在の日本における GM 作物の表示の規制の閾値が 5% であるが、もし、ひき肉についても将来に同様な規制が作成されたとすれば、本研究の方法で閾値 5% 以上のひき肉を検知することができるであろう。混入率の低いサンプルを調べるには今回作成した方法をさらに改良する必要がある。

ネオマイシン、ビューロマイシンの耐性遺伝子は培養細胞に遺伝子修飾を施すときに選抜マーカーとして広く使われてきた。したがって本分析法で陽性のサンプルが見出されても、PRNP⁺ウシ由来産物であるとは特定できない。しかし、本分析法で陽性サンプルが見出されるならば、何らかの遺伝子改変ウシに由来することが強く疑われるので、さらに詳細な分析をする必要性が示される。

総括すると、本研究では、PRNP⁺を含めた遺伝子改変ウシ由来サンプルを迅速にスクリーニングする方法を作成した。原理はウシゲノムに導入されたネオマイシン、ビューロマイシン耐性遺伝子をリアルタイム PCR によって定量的に検出することに基づく。今回の実態調査で調べたアメリカ産牛肉はすべて陰性だった。今回作成した方法にさらに検討を加えて日本市場の牛肉を調査する態勢を整えたい。

E. 結論

近年の非食用の組換え動物や魚の研究は非常に活発である。2008 年 6 月に Codex の組換え動物

に関するガイドラインが採択され、2009 年 1 月に米国 FDA の遺伝子組換え (GE) 動物の規制に関するガイドラインが作成されたのに伴い、今後、ますます食用、非食用を問わず組換え動物の開発はすすんでくるものと思われる。このような近年の状況下、組換え動物の開発状況についての情報収集を行うとともに、組換え魚や動物の飼育や流通の管理の方法を検討し、さらに組換え体の検知の体制を確立してゆくことがますます必要になると思われる。

E. 参考文献

- 1) Kuroiwa Y., Kasinathan P., Matsushita H., Sathiyaselan J., Sullivan E. J., Kakitani M., Tomizuka K., Ishida I. and Robl J. M. (2004) Sequential targeting of the genes encoding immunoglobulin-m and prion protein in cattle. *Nature Genetics* 36 (7) 775-780
- 2) Richt J. A., Kasinathan P., Hamir A. N., Castilla J., Sathiyaseelan T., Vargas F., Sathiyaseelan J., Wu H., Matsushita H., Koster J., Kato S., Ishida I., Soto C., Robl J. M. and Kuroiwa Y. Production of cattle lacking prion protein. *Nature Biotechnol.* 25 (1) 132-138 (2007)
- 3) Toyota A., Akiyama H., Sugimura M., Watanabe T., Kikuchi H., Kanamori H., Hino A., Esaka M. and Maitani T. Quantification of genetically modified soybeans using a combination of a capillary-type real-time PCR system and a plasmid reference standard. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70 (4) 821-827 (2006)
- 4) Vaitilingom, M., Pijnenburg, H., Gendre, F., and Brignon, P., Real-time quantitative PCR detection of genetically modified Maximizer maize and Roundup Ready soybean in some

- representative foods. *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 5261-5266 (1999).
- 5) Hubner, P., Studer, E., and Luthy, J., Quantitation of genetically modified organisms in food. *Nat. Biotechnol.*, **17**, 1137-1138 (1999).
- 6) Hubner, P., Waiblinger, H. U., Pietsch, K., and Brodmann, P., Validation of PCR methods for quantitation of genetically modified plants in food. *J. AOAC Int.*, **84**, 1855-1864 (2001).
- 7) Kuribara, H., Shindo, Y., Matsuoka, T., Takubo, K., Futo, S., Aoki, N., Hirao, T., Akiyama, H., Goda, Y., Toyoda, M., and Hino, A., Novel reference molecules for quantitation of genetically modified maize and soybean. *J. AOAC Int.*, **85**, 1077-1089 (2002).
- 8) Shindo, Y., Kuribara, H., Matsuoka, T., Futo, S., Sawada, C., Shono, J., Akiyama, H., Goda, Y., Toyoda, M., and Hino, A., Validation of real-time PCR analyses for line-specific quantitation of genetically modified maize and soybean using new reference molecules. *J. AOAC Int.*, **85**, 1119-1126 (2002).
- 9) Huang, H. Y., and Pan, T. M., Detection of genetically modified maize MON 810 and NK603 by multiplex and real-time polymerase chain reaction methods. *J. Agric. Food Chem.*, **52**, 3264-3268 (2004).
- 10) Lipp, M., Shillito, R., Giroux, R., Spiegelhalter, F., Charlton, S., Pinero, D., and Song, P., Polymerase chain reaction technology as analytical tool in agricultural biotechnology. *J. AOAC Int.*, **88**, 136-155 (2005).
- 11) Taverniers, I., Windels, P., Vaitilingom, M., Milcamps, A., Van Bockstaele, E., Van den Eede, G., and De Loose, M., Event-specific plasmid standards and real-time PCR methods for transgenic Bt11, Bt176, and GA21 maize and transgenic GT73 canola. *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 3041-3052 (2005).
- 12) Rott, M. E., Lawrence, T. S., Wall, E. M., and Green, M. J., Detection and quantification of roundup ready soy in foods by conventional and real-time polymerase chain reaction. *J. Agric. Food Chem.*, **52**, 5223-5232 (2004).
- 13) Tanabe, S., Hase, M., Yano, T., Sato, M., Fujimura, T. and Akiyama, H. Real-Time Quantitative PCR Detection Method for Pork, Chicken, Beef, Mutton, and Horseflesh in Foods. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **71**, 3131-3135 (2007).
- G. 研究発表
1. 論文発表
- Nakajima O., Akiyama H., Teshima R.
Real-Time PCR detection methods for genetically engineered cattle in meat sample.
(in preparation)
2. 学会発表
- なし
- H. 健康危険情報
- なし
- I 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
- なし
2. 実用新案登録
- なし
3. その他
- なし

図1 牛肉から抽出したDNAのアガロースゲル電気泳動による分析。

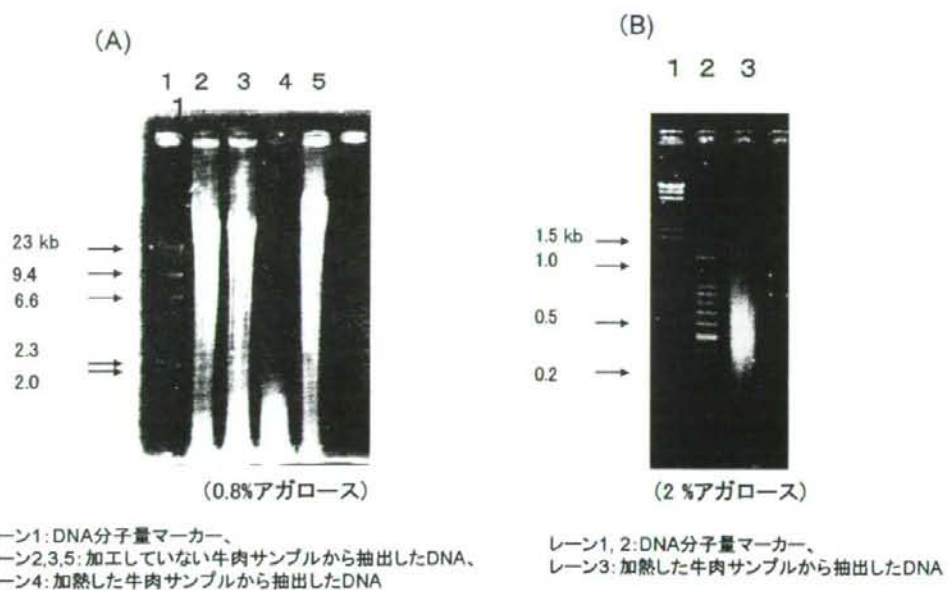
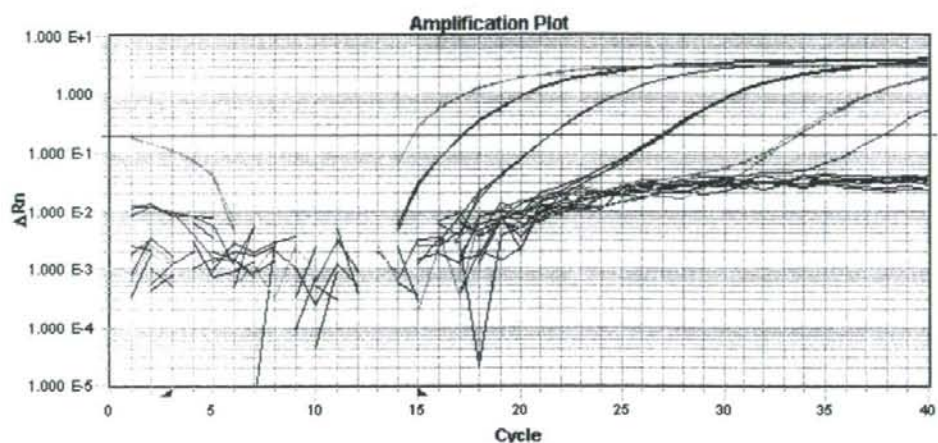
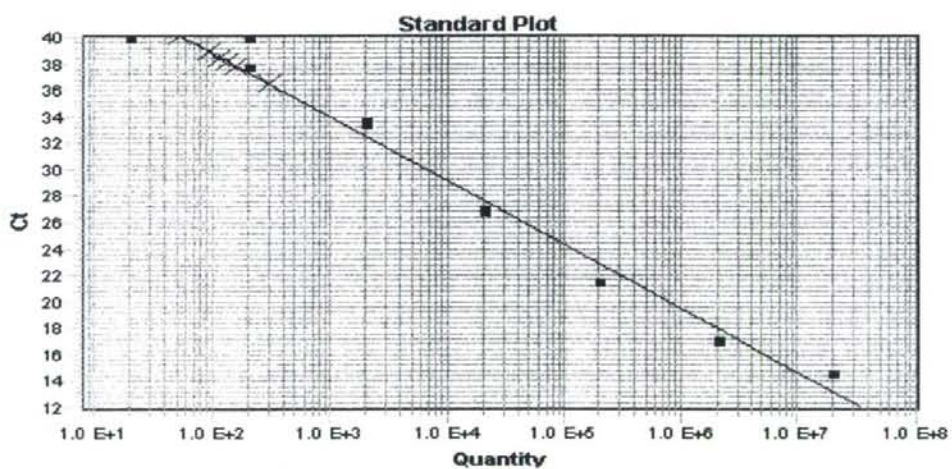


図 2 種々のコピー数のネオマイシン耐性遺伝子をウシ DNA 抽出物中にスパイクした時の定量 PCR 法による分析結果

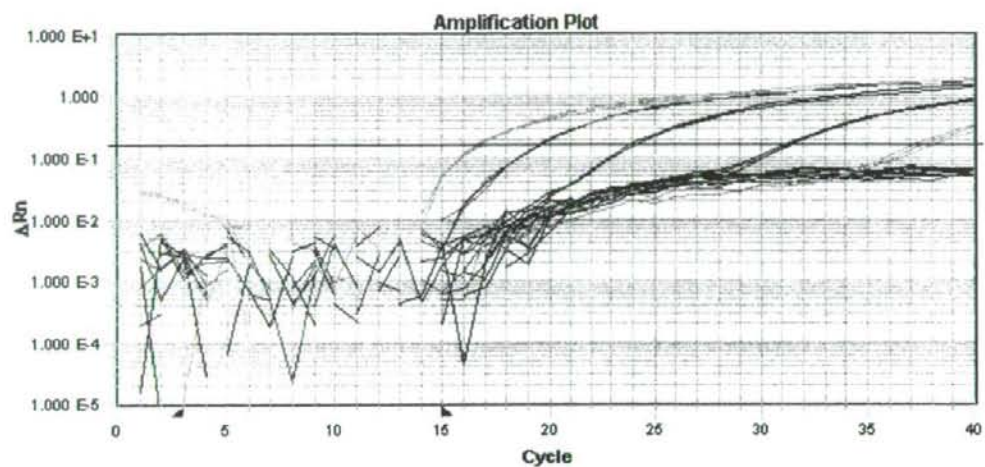


(増幅曲線)

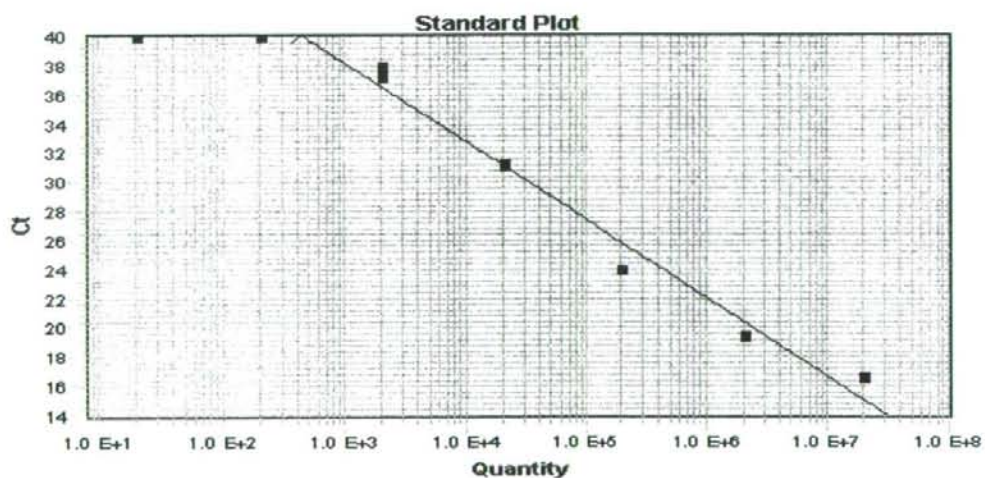


(検量線)

図3 種々のコピー数のピューロマイシン耐性遺伝子をウシ DNA 抽出物中にスパイクした時の定量 PCR 法による分析結果



(増幅曲線)



(検量線)

Guidance for Industry #187 - Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs (Final Guidance)

(日本語仮訳)

関連業界へのガイダンス #187- 遺伝性の rDNA 構成体を持つ GE 動物についての規則
(最終版)

(目的) このガイダンス文書への質問のある時 Larisa Rudenko Center for Veterinary Medicine (HFV-100), Food and Drug Administration, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855, (240) 276-8247 へ。

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (CVM) January 15, 2009

(以下本文) このガイダンス文書は、完成時における FDA (Food and Drug Administration) の考えを示している。いかなる権利をいかなる人に与えるものではなく、また、FDA やその他の権限を拘束するものでもない。申請する要件をみたし規則に抵触しない方法があるのなら、そのやり方を使う事に問題はない。もし、代替方法についての話し合いをしたい場合、FDA のこのガイダンスの実行部門のスタッフに連絡をすること。適切な FDA の人間が見つからない場合、タイトルページにある電話番号に電話すること。

1. 緒言と背景

rDNA に関する原理の証明が Cohen と Boyer によって 1973 年に行われて以降、この rDNA に関する技術は微生物、植物体、動物に利用されてきている。複数のアメリカ政府の関係部署がガイダンスや規則を打ち出した。これらの規制の対象は、rDNA や GE、それらによって作出された微生物、植物体などである。GE 動物の作成は、1980 年代の初頭の Brinser その他(1982) と Palmiter その他(1982) の GE マウスの作出の成功に始まり、現在も続けられている。作成の成功の後しばらくして、Hammer その他(1985) は、ウサギと豚で遺伝子組み換えが可能なることを実証した。それから 20 年がたち、より多くの種類、伝統的に食用とされてきていたものにも、rDNA 構造体を用いた遺伝子組み換えが行われてきている。

このガイダンスの目的にそった FDA での遺伝子組み換え(GE)動物の定義は、rDNA 技術を用いて組み換えを行った動物のことであり、GE 動物という単語の定義は、rDNA 構成体を持つ動物と非遺伝の rDNA 構成体をもつ動物(例えば、遺伝子治療を目的としたもの)の両者を指す。このガイダンスの大部分は非遺伝の rDNA 構成体にも関係し、FDA は非遺伝型の構成体についても、このガイダンス文書と同様な規制方法(遺伝型構成体に対する)を適用する予定である。しかし、このガイダンスの扱う範囲は遺伝型の rDNA 構成体を含む GE 動物のみである。非遺伝の構成体を持つ GE 動物についての規則は、別のガイダンスを提出することになるかもしれない。しかしその時期は、非遺伝型の構成体が FDA の管轄になり、FDA の検査に該当するようになってから

である。このガイダンスで用いる GE 動物(GE animal)とは、遺伝型の rDNA 構成体を持つ GE 動物のことである。

現在開発されている GE 動物は、遺伝子組み換えの使用用途により、6つのクラスに分けられている。(1)食物品質・農業形質の向上(例:環境的に有害な排出物を出さず豚、成長の早い魚など);(2)動物の健康向上(例:病気に対する耐性);(3)人間への治療目的の物質を作成(例:薬や移植目的の皮膚、これらはバイオファーム動物とも呼ばれる);(4)人間との接触時の作用を改善する(例:アレルギーを起こしにくいペットなど);(5)人間の病気を研究する場合のモデルケースとして(例:心臓病用のモデルとしての豚);(6)工業用や商品製造に利用する(例:繊維として。目的は多様)

FDA の動物用医薬品センター(CVM, The Center for Veterinary Medicine, 今後私たちと呼ぶ、訳文では CVM)は、GE 動物の開発者からの申請を受けている。これは、FFDCA 法(the the New Animal Drug provisions of the Federal Food Drug and Cosmetic Act もしくは the Act) や 21 USC 321 など で定めた方式で申請されている。このガイダンスの目的は、GE 動物やそこから作られる製品を開発・作成・出資する人に向けての要件や提言を明確化することである。CVM は、薬を監督したりバイオファーム動物から医薬品を作る他の FDA の部署と連携する。重複せずに補完的に行動する。GE 動物の開発者は開発初期の段階で CVM に連絡をするべきである。仮に開発が進んだ段階だとしても連絡をするべきである。CVM としては追加的なガイダンスを出す予定である。その追加的ガイダンスの内容は、バイオファーム動物の NADA(the New Animal Drug provisions of the Act, 動物新薬申請)への適用のされ方及び CVM の執行の方法、CVM とその他のバイオファーム動物及びその生成物を監督する部署との責任の分担の所在、CVM とその他の FDA の部署とのバイオファーム動物とその生成物に関する連携である。GE 動物の開発者は、CVM に足を運び、この次のガイダンスの発行のプロセスに参加するべきである。

このガイダンスの他にも、すべての GE 動物に適用されるガイドラインや法律が存在する。

●FDA によって準備されたトランスジェニック動物由来で人の治療のための製品の製造や試験法(1995) (http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_tga.txt)や、人に異種の動物の移植物を使う場合の由来動物、生産物、前臨床、臨床に関する論点 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.htm>)を考慮して他の FDA のセンターで作られているガイダンスや文書

●人間への配慮・扱い・と殺に関する、連邦の法・規則・ガイドライン及び開発者が属する地域で定められたガイドライン。

●環境保全に関する連邦、州、地域、固有の場所での法・規則・ガイドライン。NIH(米国国立衛生研究所)のガイドラインの該当する地域に適用されるものを含む。

●動物の輸入・輸出に関わる連邦の法・規則・ガイドライン。

●その他適用される連邦・州・地域の法・規則・ガイドライン。

このガイダンスを含む FDA のガイダンス文書は、法的強制力を持つものではない。代わりに、ガイダンスは FDA の現在の考え方を反映させており、提言として受け取られるべきものである。特別に規則や法律の必要が記述されているところは、この限りではない。FDA のガイダンスに

おける“should”は、提言や提案であり、強制ではない。

II. 法制度や規則に関わる部署について

A. 該当する条項

FDA が持つ新規動物用医薬品についての権限は、FFDCA(21 U.S.C. 321 et seq.)に依っている。この条文の第 201(g)項が定める薬の定義は、診査・治療・緩和・処置・予防を人間・動物に与えることを目的にした品目である。そして人間・動物の体の構成物に影響を与えたり・作用したりする品目（食物を除く）である。新規動物用医薬品という言葉の定義は、FFDCA のセクション 201(v)にあり、動物での使用を意図し、その薬の表示では一般的には、処方・推薦・助言という条件のもとでは、安全・効果的だとは、現在認められてなく、原料としても未だ使われてないものである。

新規動物用医薬品の安全は以下の場合にのみに限定される。FDA が新規の動物用医薬品申請(NADA)を認証して、その用途に使われる場合。治験目的もしくは治験のための新規動物薬法(INAD)の免除条項(21 USC 360b(a)(1), (a)(3))の条件に合致している場合。公布された規則(セクション 512(a)(4) or (5) of the Act (21 U.S.C. 360b(a)(4) or (5)))に合致した薬である場合である。

GE 動物中の rDNA 構成体でその体の機能や構成に影響を与えるようなものは、その GE 動物からの意図した生成物であるかどうかにかかわらず、FFDCA 法で定める医薬品となる。非遺伝性の rDNA 構成体で同じくその動物の体の機能や構成に影響を与えたり、治療に使ったり、緩和に使ったり、その動物の病気治療に使ったりするものも、この定義にあてはまる(注記 1)。しかし、既にのべたように、このガイダンスではこのような構成体は扱わない。非遺伝性の構成体を持つ GE 動物については、別途、ガイダンスを出す予定である。

生殖細胞系列に rDNA 構成体を導入する為に使われる方法は、ほとんどの場合、ゲノム中で構成体が落ち着く場所を制御できない。よって、複数の種類の rDNA 構成体を導入された動物(形質転換イベントと呼ばれる)は、ゲノム中の異なる場所に rDNA 構成体をもつことになる。ゲノムの特定の部位に挿入された rDNA が NADA の対象となる。

rDNA 構成体の位置は、その動物の健康や構成体の発現とそのレベルに違いを与える(つまり、その形質の強さ)ので、一般的には、異なる形質転換イベントを持ったそれぞれの動物は、個別の新規医薬品認証に基づいて、異なる新しい医薬品として評価することになる。しかしながら、治験フェーズにおいては、その GE 動物が商用利用目的になる前の段階として、異なった数の rDNA 構成体を持つ、または異なった位置に rDNA が導入された治験動物に関する情報を持つものが単一の INAD 申請としてなされるかもしれない。

それぞれの新しい動物用医薬品は、例えば、non-GM と GM 動物の掛け合わせの結果その rDNA 構成体を持つようになった動物を含め同じ rDNA 構成体を持つ動物すべてを網羅する。CVM としては、同じ形質転換イベントを持つ GE 動物は、同じ個体種を持ち、単一の NADA において評価されると考えている。このガイダンス文書の省略記法として、そのような個体種を持つ GE 動物群への規則は、その GE 動物への規則と書くことがある。

市場に出る GE 動物群は初期の GE 動物の子孫になるはずであるので、NADA の安全性と有用性の評価は、市場に出るはずの動物に限りなく世代の近いものが対象になる。申請者は、認証時に続いて市場への出荷時に、構成体と表現型がサンプルにした動物と同様に安定していることを提示する必要がある (21 CFR 514.1(b)(5))。

注記 1 FDA は、APHIS (USDA の物植物健康観察局) が定める獣医学上の定義に合致する rDNA 構成体について規制を行う意図はない (21 CFR 510.4)。FDA は rDNA 構成体を持つ GE 動物に関して FDA と APHIS の役割分担を明確にするための文書を記している。また、EPA が GE 動物に関して監督権を持ちうることも認識している。さらに、FDA は、他の組織とも GE 昆虫の監督に関しても協議している。このことは将来のガイドラインに反映されるはずである。FDA は、野生に放出される可能性のある GM 野生動物の観察や許可にたずさわる他の国または州の機関とも一緒に行動する予定である。

B. 個別の GE 動物に対する INAD と NADA 認証における実施上の裁量について

すべての GE 動物は市場に出す前の認証が不可欠であるが、想定されるリスクに基づいてある特定の環境下のもと、INAD と NADA の求める要件の実施については実施上の裁量を認める (これは、ある条件については CVM は関知しないことを意味する) 場合がある。二つの例が挙げられる。非食用の GE 動物で他の監督局の管轄のもの (例: FDA は疫病や動物の健康対策のための GE 昆虫については INAD もしくは NADA を要求しない。これらは APHIS の監督範囲である)、

もうひとつは、非食用の GE 動物で隔離された条件で成育飼育されるもの (例: 研究機関による実験用の GE 動物には INAD、NADA は適用されない) である。上記の対象のような動物に対しては実施上の裁量を認めるが、何か安全上の問題が発見された場合の CVM の権限を放棄しているわけではない。

他の非食用 GE 動物についても、リスク要因の評価に基づいて、INAD や NADA の求める要件を超えて、実施上の裁量を認めることがある。例えば Zebra danio aquarium fish の夜光性の遺伝子組換え種 (GloFish) (<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00994.html> と int'l ctr. for tech. Assessment v. Thompson, 421 F. Supp. 2d 1 (D.D.C. 2006)) の場合がある。FDA が特定の動物系について方向を示す時は、ウェブサイトはその意図を伝える声明を掲示することを計画している。FDA が INAD や NADA の認可や審査を行う場合には、環境リスク評価が必要になる時は NEPA (国家環境政策法) の求めに応じる必要がある。FDA が、INAD や NADA の求める要求を超える実施上の裁量行使する場合、このような環境リスク評価は行われなことになるだろう。よって、環境リスクの有無は、CVM が実施上の裁量行使するかどうかの決定を考慮する際のポイントになる。実施上の裁量行使するかどうかを考慮する場合の環境や他の要因というのは次の 4 点がある。

- ・ 個体種自体に人間・動物・環境に対するリスクがあるかどうか。例としては、その構成体が、その構成体そのものや組み換えによって、人間や動物への病気を引き起こすかどうか。

- ・外部環境にさらされた場合、GE動物は、対照となる非GE動物よりも、環境に対するリスクを持つのか。
- ・GE動物が処分された時に人間・動物・環境に対してのリスクがあるかどうか。(例：大量の狂犬病への耐性を作る構成体をもつ白イタチの死骸が何らかのリスクを引き起こさないか?)
- ・申請者によって適切に対処されない安全上の問題があるのかどうか。

なお、申請者はCVMの動物バイオテクノロジー関係者に連絡をとり、申請するGE動物が実施上の裁量を行きわたる条件を満たしているかを確認することができる。

GE動物への潜在的なリスク評価を行った後に実施上の裁量の付与が必要と我々が判断したとしても、そのGE動物に対するリスクプロファイルの変化があった場合、その決定の見直しをすることがある。このような決定見直しがありうるということは、NADAの認証が降りるまでは、GE動物は常にFDAの実施計画の管轄に置かれるという事を意味する。

III. GE動物の治験

以下の条件を満たさない限り、新規動物用医薬品は安全とされず。すなわち、21 USC 360sによって特定用途におけるFDAの認証をえる場合；治験利用であり、例外的にFDAの規則を守り承認をうける場合；Act. 21 USC 360b(a)(3), (4), (5), (j)における512(a)(4), (5)の求める規則と合致している場合である。ある種の新規動物用医薬品は、条件付認可や、FFDCA法での例外的な種・用途としての登録になることがあるが、あるGE動物やそのGE動物由来生産物は、上記の安全認証要件からははずされるということである(21 USC 360ccc(a)(3)(A) and 21 USC 360ccc-1(a)(2))。

新規の動物薬のための治験使用に関する規則は、CFR(連邦行政規則集 the Code of Federal Regulations)の21章 セクション511.1にある(21 CFR 511.1)。これらの規則は、州間の新規の*in vitro*または実験室用の動物薬(21 CFR 511.1(a))または、臨床検査検査用の動物薬(21 CFR 511.1(b))の出荷にも適用される。21 CFR 511.1(b)でのINADの要件は、治験用のGE動物に適用される。GE動物の開発には臨床治験が必要になる。なぜなら、対象となる種への薬の効果の調査や発現産物を含めたrDNA構成体の効果の調査が必要になるからである。

一般的に、INADの規則が定めるのは、表示や記録保持、動物の処分、臨床治験に使われる(セクション511.1(b)に従う)動物由来の食物で食物連鎖に組み入れられるものである。セクション511.1(b)は、臨床テストに使う新規の動物薬を出荷する前に、申請者が対象固有の情報を含むINAD Notice(a Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Animal Drug)を提出することを求めている。

GE動物の出荷前にINAD Noticeを提出することになることがほとんどだが、提出は開発初期段階の方が望ましい。提出を受け、CVMはINADに関する文書を作成し、NADAに必要なデータや情報について話し合うことができる。その情報はCVMの評価やコメントに生かされることになる。また、治験対象の動物由来の食物を食物・飼料チェーンに組み入れる場合は、事前にFDAの許可が必要になる。これは、INADの認証プロセスの一部である(CFR 511.1(b)(5))。

この許可を申請する前に、CVM と電話会議か面談をして、食用を考慮した場合の望ましい治験動物の種類について話し合いを持つことを勧める。

この INAD ファイルの作成について疑問がある場合は、CVM の動物バイオテクノロジー関係者に連絡をしてほしい。この INAD ファイルの作成の要請にあたっては、GE動物の開発に使われる技術の情報を盛り込む事を勧める（例：対象になる動物の種、導入される遺伝子、改変の意図、導出されるすべての発現物質など）。CVM としては、一般論として、NIH(米国国立衛生研究所)への申請や他の交付申請で行われるぐらいに、初期段階での情報のやりとりを具体的にすることを勧める。INAD ファイルの作成にあたっては、個別番号を振って(ファイル番号で索引する)、CVM とのやりとりはこのファイルを利用するようにする。以前にも述べたが、INAD ファイルは、一般的には単数の形質転換イベントを対象とするが、複数の形質転換イベントをもつ動物も扱う。

INAD ファイルが作成されたら、できるだけ早く電話会議もしくは面談の日程調整をすることを勧める。その場で、CVM は、開発中の GE動物の性質やその意図について知ることになる。CVM からは、INAD の審査に渡っての規則の細目についてのより細かい情報や、治験期間中やその後にもつながる規則の決定プロセスについての次に示すような情報を提供する。

A. 治験対象の動物とその生成物の出荷と表示について

GE動物の開発での治験期間では、動物を初期の実験室から他の sponsor 敷地内の場所に移動する場合や、他の治験担当医師がいる場所(同じ施設内や施設外)に移動させることがある。治験対象動物もしくはその生成物を他の治験担当医師へ移動する場合、引き継ぐ治験担当の医師およびその施設では、研究目的のみその動物を扱うということを明確にする。FDA の認可を受ける前の治験対象の動物由来のものが食用に使われていないことを、はっきりと表示して出荷しなければならない。個別の治験対象動物やその製品への表示方法について、CVM に問い合わせをすることを勧める。

B. 動物の処分について

GE動物の治験期間における最大の目標のひとつは、GE動物由来食品が、認可を受ける前に、食品・飼料チェーンに紛れ込むことがないようにすることである。ここでの食品とは、ミルク、蜂蜜、卵、肉のみならず、肝臓、腎臓、皮膚、脂肪なども含む。すべての治験対象動物、製品に関しての処分計画を作ることを勧める。すべての不要になった治験対象動物やその製品は、燃焼・埋め立て・たい肥化などによって処分し、どの動物をどのように処分したかを記録し保持することを勧める。安全に関する条項に抵触するような場合は、他の代替方法で処分することが望ましい。21 CFR 511.1 (b) (5)のセクション III.Cを見よ。

C. 食品用途の治験に関しての認可について

食料・飼料チェーンに入るタイプの治験動物やその製品を開発しようとする場合、治験食用認可(an Investigational Food Use Authorization)を申請する必要がある(21 CFR 511.1 (b) (5))。CVM は、USDA の FSIS(食品安全検査サービス)に CVM の安全基準に合致しているかを通知して、治験食用認可を与える。FSIS は、ほとんどの肉、鶏肉、卵・卵関連商品についての監督権限を

持ち、FDA によって定められたそれらの製品中の新規動物用医薬品の最大残留許容量が守られているかをチェックしている。FDA と FSIS は、薬の承認プロセス中にお互いにやりとりを行い、既存の手続きを改善・適合させ、お互いの局が GM 動物の承認に必要なプロセスを展開し、GE 動物が食料チェーンの中に入っていないようにしている。

食品用途の認可申請を出す前に、CVM と電話会議か面談を設定し、どの種類の治験動物が食用と考えるのにふさわしいか、そのためにはどのような種類のデータをどれだけ提出するべきなのか、ということ話し合うことを勧める。

D. 環境への考慮について

INAD への申請プロセスの開始は NEPA (国家環境政策法) のもとで連邦政府の対応になる。このプロセスには、環境アセスメントへの準備 (EA) (21 CFR 511.1 (b) (10), 21CFR25.15)、もしくは、環境への影響分析書 (EIS) (21 CFR 25.22)) が必要になる。

EA もしくは EIS への提出準備の中で、FDA は潜在的な環境への影響を調査することになる。不注意から来る GE 動物・生成物の脱出・放出の可能性や、人類への環境への不可避的な重大な影響を緩和できる方策があるかどうかといったことである。さらに、sponsor は環境保護対策をする必要もありうる。施設からの動物の脱走や動物の排泄物を処理する場所に関してである。後者は、Clean Water Act 33 U.S.C. 1251 et. seq や他の法が規定している。

治験対象動物が引き起こす環境リスクの程度や種類を究明するために、GE 動物開発の早い段階での CVM への連絡が望まれる。そのことによって、CVM は環境アセスメント実施を具体化できる。このような早期からの話し合いによって、sponsor は NADA が求める環境アセスメントにも対応できるようになる。

ある特定の種類の治験調査において、環境アセスメントの準備要件を類別除外することは、21 CFR 25.33(e) に定められており、問題はない。しかしこれは、CVM に十分なデータが提供され、例外的な環境は存在しえないと結論づけられるときだけである (21 CFR 25.21)。このような状況とは、治験用の動物・その生成物に関し十分な情報があり、動物や生成物の使用・処分が、環境に重大な影響を及ぼさないと認められる場合である。もし、NADA の categorical exclusion (類別除外) を望むなら、INAD の手続きがスタートしたらすぐに、申請者の NADA が類別除外に該当するかどうかを CVM と連絡することを勧める。もしそうであれば、EA や EIS を要求する特別な状況があるかどうかを私達が判断することとなる。

IV. GE 動物の FDA 認可

A. 概観

治験用の使用を除き、FFDCA 法 (21 U.S.C. 360b(a)(1)) のセクション 512(a)(1) は、新規の動物用の医薬品は NADA の新規動物用医薬品申請の認可を求めている。この認可は、使用目的にそった効果があり安全であると立証することを求めている。

NADA の申請にあたっては、INAD のプロセスのもとで行われた調査結果も含めて提出すべきである。CVM は、申請された NADA の評価を行い、この新規動物用医薬品の安全性と目的に沿った効果が立証できているかを調べる。ある個体種の意図した抽出タンパク質 (例: 人間への

利用)の効果の立証とは、一般的には、単に、発現したタンパク質の効果がその動物で発現していることを示すことになる。また、ある個体種でGE動物の性質を変化を意図している場合の効果の立証とは、同じく一般的には、そのGE動物が要求通りの性質の変化を見せることである。(例：成長率が主張通りだったり、実際にある病気への耐性をしめしたり)

B. 新規動物用薬品申請の要件

FFDCA法のセクション512(b)(1)では、FDAに提出される情報はNADA申請の一部を構成するとしている。これらの法律上の要請は、新規動物用医薬品申請における規制(21 CFR 514.1)で、より詳しく説明されている。

GE動物の新規動物用医薬品申請の法律や規則は、あいまいなものがいくつか存在する。例としては、FFDCA法の512(b)(1)(B)やGE動物へのNADA規制(21 CFR 514.1(b)(4))での説明は、医薬品として使われたすべての個体種のリストの提出のしかたが不明確かもしれない。そこで、このガイドラインのこの章で、NADA規制(21 CFR 514.1)についての概略を提供し、この規制の要件にGE動物の申請を対応させる方法を説明する。第IV.C章では、CVMが勧める、安全性と効能がこの法律や規制の要件を満たすような、NADAへの申請書類書式を説明する。

1. 同定に関して(21 CFR 514.1(b)(1))

セクション514.1(b)(1)は同定のための情報提供をもとめている。これは、申請物の性質(元々の用途、導入した用途など)、申請者の住所と氏名、申請日、新規薬品の流通名と化学名である。GE動物の申請に必要な情報は、通常の新規の動物医薬品の情報と似ている。GE動物を使った申請の場合、その動物の同定のためには、新規医薬品の流通名と化学名、その動物の持つ接合子の倍数、rDNAの名前とその固有の機能、挿入場所(注2)の番号と性質、GE動物の用途が説明されることになる。NADAの申請に関してのより詳細な説明は、セクションIV.Cのステップ1,2,3に記す。CVMは、上記の情報がNADAへの申請書類の構成と内容にとって重要であると考えている。開発者はGE動物の開発のできるだけ早い段階でCVMに相談にきてもらいたい。例えば、INADの初期の段階などがふさわしい。

2. 内容とまとめに関して(21 CFR 514.1(b)(2))

セクション514.1(b)(2)はNADAの申請に関して、動物を同定するためのデータ、そのほかに使用された物質の情報、そしてまとめとしての(1)新規動物医薬品の化学情報、(2)臨床目的と実験上・臨床上の調査結果、を提出するように求めている。

NADAの申請に関して、さらに詳しい情報が必要な場合は、セクションIV.C., Steps 1, 2, and 3に記してある。

注記2 この文書における挿入場所(insertion site)という用語の意味は、GE動物に導入されるrDNA構成体のゲノム上の場所を意味し、染色体内の場合、染色体外の要素として存在する場合がある。一般的には、商業化段階のGE動物における形質を重視する。

3. 表示に関して(21 CFR 514.1(b)(3))

セクション 514.1(b)(3)は NADA の申請に際して、新規動物医薬品に使われるそれぞれの表示について3部のコピーの添付を求めている。

GE 動物の場合に必要なものとしては、表示とその動物に付けられる文字情報(標識)がある。この標識には、個体、オリジナルの動物(例:一般名、血統、系統、生物分類属・種)、導出されるGE動物の系統名、GE動物の使用目的のまとめを記載する。GE動物の標識の動物の飼育過程や安全情報(畜産タイプ、汚染情報)などがある場所に、その動物についての出生からの記録を記載することを勧める。GE動物の表示に関しての更なるガイダンスについては、CVMに連絡することを勧める。

GE動物由来の食品の表示に関して必要になる要件は、非GE動物由来の食品に課せられるものと同じであり、GE植物由来食品とも同じである(注記3)。食物として利用される動物が遺伝子組み換えであるという事実は、表示対象の情報にならないかもしれない。しかし、GE動物由来と非GE動物由来の食物に違いがある場合は、表示にその違いが記載されるのが良いかもしれない。例としては、栄養に違いがある場合などである。

4. 要素と構成について(21 CFR 514.1(b)(4))

セクション 514.1(b)(4)が要求する NADA の申請に含めるべき情報は、(1)医薬品を構成する個体種の一覧、(2)医薬品の構成についての説明、(3)抗生物質の生体影響に関する完全な情報、である。

GE動物に関しては、(3)は関係ないと思われる。(1)、(2)に関しては、個体種の分子的な性質の記述が必要になる。CVMとしては、個体が潜在的に可動するDNA配列を持つかどうか、配列が病原体、毒性、アレルギーや、細胞・皮膚・臓器・成長が意図しない異常調節を起こさないかどうかを確認しなければならない。それらの情報によって、個体の組み換え前の性質、個体の同定、その純粋性、機能が明らかになると、CVMは思っている。NADA申請においていかに以上の情報を提示するかについては、セクション IV.C., Steps 2 and 3. に記してある。

—注3—

例としては、1992年の新規植物種由来の食物(57 FR 22984)と、FDAの2001年のドラフトガイダンス“バイオエンジニアリング使用食物の自主的な表示”(http://www.cfsan.fda.gov/~dms/biolabgu.html)にある。

5. 製造方法、設備、管理手段について(21 CFR 514.1(b)(5))

セクション 514.1(b)(5)でNADAの申請が求めるものは、実際に使用される方法、その設備、新規動物医薬品の製造・加工・包装過程での管理についての説明である。

GE動物の場合に必要な情報は以下の3点である。

- ・rDNA構成体をGE動物に導入する方法。さらに、そのGE動物がキメラであるかどうか。
- ・血統先祖を作り出すための個体改良方法(この血統先祖が、商用に使われるGE動物の元となる)
- ・すべての個体種のもつ性質とゲノム的に落ち着く挿入場所、rDNA構成体の番号と開始位置。

特に、コーディング領域及び調節領域への割り込みについての評価(挿入突然変異)について。最終製品の分析的管理と安定性プログラムが求める要件を満たす情報とは、遺伝子型と表現型の永続性を立証することである。個体種が安定的に産出され、その形質が安定し予見しやすいものであるということである。サンプリングによる実証方法を確立するべきである。

遺伝子型永続性については、個体が安定して遺伝されることを立証した調査結果を使うことを勧める。表現型永続性については、意図通りに複数世代にわたる発現形質が安定していることを、データとして提出することを勧める。すくなくとも2世代にわたるデータが必要だし、それより離れた世代にわたるデータが望ましい。少なくとも、一世代を挟んで分かれた二つのサンプルを採取することを勧める(例: F1 と F3)。

使用する方法は、(1)対象となる動物はその個体種を保持しているのか、(2)NADA で評価されたものから重大な変化が起きてないかどうか(例えば、GE動物とその個体種を検知する方法)がはっきりする方法とするべきである。NADA への提出についてのより完全な情報は、セクション IV, C., Steps 2, 3, and 5. に記す。これらの計画を作成するにあたって、CVM と連絡を取ることを勧める。

GMPs(医薬品製造管理および品質管理基準)をGE動物のNADAへの申請に適用することについては、追加のガイダンスを提出する予定である。

6. サンプリングについて(21 CFR 514.1(b)(6))

セクション 514.1(b)(6)では、要請があれば、新規動物医薬品のサンプルと構成要素として使用される個体種に関する情報を、CVM に提出することを定めている。この要請は、通常の新規動物医薬品の申請で行われるものと同じである。申請者は、CVM に連絡をとり、どのサンプル(例えば、その個体を含む遺伝子サンプル)を使うのかを決めるのが望まれる。

FDA が新規動物医薬品への許容量を決定した場合、FDA は FSIS にその通知の中で、情報のまとめ、許容量を決めた根拠の評価、その許容を実行する分析方法を知らせる。FDA と FSIS は、既存の情報交換の改善について議論しており、両者にとって必要な食料チェーンに入っていくGE動物への対策をできるようにする。

7. 残留物に対する分析方法について(21 CFR 514.1(b)(7))

セクション 514.1(b)(7)では、NADA 申請の際に、食料を生みだす動物からの新規動物医薬品の残留物の測定を可能にするデータ・方法の提出を求めている。例外として扱えるのは、データや適切な情報により、新規動物医薬品が食品の中で危険な濃縮を起こさないと考えられる場合のみである。

GE動物申請において残留物の分析要件を満たすための情報としては、GE動物に挿入されたGE構成体を同定するための検出方法などが含まれる。

8. 安全性と有用性を確立するための根拠について(21 CFR 514.1(b)(8))

セクション 514.1(b)(8)では、NADA 申請の際に、新規動物医薬品が表示ラベルに記載された使用方法で使われた時に、その安全性と有効性の評価を可能にするデータ・情報を提出することが求められる。セクション 21 CFR 514.1(b)(8)(iv)でも、申請者は新規動物医薬品に関す

る安全性と有効性の情報をすべて提出する必要がある。好ましい情報も、好ましくない情報もである。

関連情報として、(1)NADAにおける対象動物の安全性の説明は Step 4 of セクション IV.C. に、(2)NADAにおける食料と飼料の安全性の説明は Step 6 of セクション IV.C. に、(3)有効性の確立に関しては、Step 7 of セクション Cにある。

上記に記したすべての情報を効果的に提出する方法を選択できるように、CVMに連絡をとることを勧める。

9. 食肉規則について(21 CFR 514.1(b)(9))

セクション 514.1(b)(9)では、VFD(Veterinary Feed Directive)向けのNADAsの申請時に、申請書として21 CFR 558.6(a)(4)に解説のあるフォーマットで3部のコピーが必要であることを要求している。この要求は、GE動物のNADAsの申請に当てはまるわけではない。

10. 補完的な用途(21 CFR 514.1(b)(10))

セクション 514.1(b)(10)が求めるのは、仮にNADAへの申請が補完的な申請の場合、以前承認された申請で行われた宣言からの変更についてすべて報告するということである。この条件はNADAのGE動物への申請に適用される。非GM動物医薬品の申請と同じである。GE動物の補完的な申請をする申請者は、CVMに連絡をとり、このタイプの申請に備えるべきである。

11. 申請者からの委任(21 CFR 514.1(b)(11))

セクション 514.1(b)(11)で説明するNADAへの申請に必要なものは、申請者による委任であり、新規動物医薬品の表示や広告は申請時における表示に定められた前提と一致しなければならない。

この条件は、GM動物のNADAsへの申請に適用される。非GM動物医薬品に適用されるものと同じものである。申請者は、21 CFR 514.1(b)(11)から、この委任の前提に関する完全な説明を読むべきである。

12. 追加のコミットメント(21 CFR 514.1(b)(12))

セクション 21 CFR 514.1(b)(12)でのGE動物に関する要件は、以下の申請者によるコミットメントを求めている。

i)section 514.1(b)(5)で説明されている方法・設備・管理が、GMP(good manufacturing praective)に適合するものであること。

ii)いかなる非臨床の実験室の調査であっても、GLP(good laboratory praective)に適合しなければならない。もし、この規則に従えない場合は、規則を順守できない理由を書いた声明文を提出すること。

FDAは、GE動物の申請にあたって必要になるGMPの規則についてのガイダンスを出す予定である。

GLPの規則の順守に関しては、順守・非順守の声明文を含む要件はNADAsのGE動物への申請に使用される。これは、非GM動物への申請の場合でも同じである。

13. 環境アセスメントについて(21 CFR 514.1(b)(14))

セクション 514.1(b)(14)で求めているのは、NADA 申請には、類別除外もしくは環境アセスメント (EA) のいずれかを含めるということである。EA は、それぞれの機関が起こすアクションに対して用意する必要がある。21 CFR 25.30 - 34 による類別除外されているか、21 CFR 25.21、で示す特別な環境が存在しないということ。EA は公式の文書であり、FDA の環境影響ステートメント (EIS) の準備になるか、もしくは影響微少 (FONSI) との判断の材料になる。EA のための必要な情報は、21 CFR 25.40 に骨子がある。この条件を、GE 動物の NADAs の申請に適用する。非GMの新規動物医薬品の申請と同じである。

EA でGE動物が人間の環境に重大な影響を与えないと立証された場合、FONSI (影響微少) とされる。CVM としては、EA では環境問題やGE動物の使用や処分に関わる潜在的な影響を集中して扱うことを勧める。最終的な商品の影響もある場合はこれを行う。適切なEAが扱う範囲とその内容は、GE動物、その効果、使用条件によって大きく変わる。それゆえ、EAの準備を始める前に、開発者はFDAと一緒にこの問題にあたることを勧める。EAの準備については、Step 6 of セクション Cで詳細に触れる。

14. 申請書類の最終的な形(21 CFR 514.1(b)(15))

セクション 514.1(b)(15)では、NADAをFDAに提出する際の、実務上の要件についての説明がある。これらのGE動物をNADAに申請する要件は、非GMの新規動物医薬品への要件と同じである。NADA申請の書類を作るにあたっての更なるガイダンスは、CVMに連絡することを勧める。

C. GE動物の承認までのアセスメントを完了させるための望ましいプロセス

現在の新規動物用医薬品の法的な枠組みのもとでGE動物の評価を進めるに、CVMは、GE動物のNADAの為のデータ提出の方法を以下の用に開発している。この方法は、以前の章で説明した要件を満たし、sponsorが法の従った方法で開発を進めるようにするものである。

この方法は、累加的であり、リスクに基づいた方法である。ステップごとにアセスメントを行い、それを元にして次のアセスメントを行う。これを全行程で行う。この方法はリスクベースの方法となる。なぜなら、潜在的な危険(ある要素が逆効果をもたらす)をすべての段階で考え得る経路にそって吟味する、受動者が影響を被る可能性(GE動物そのものとGE動物に接触する人間)を探る、この二つの方法で調査を行うからである。また、ケースバイケースのアセスメントも行う。なぜなら、潜在的な危険やそのリスクは、それぞれの申請によって違うからである。

これからより詳細なガイダンスが必要になるケースもCVMは予想している。よって、このガイダンスのコメントを受け付ける段階で、関係者がCVMにこの問題に関して、このようなガイダンスが必要だ、この優先順位は高い、という意見を提出して欲しい。

提出するデータは、今から示すステップを合致し、そのプロセスが効率的で、CVMが効率的に審査できるような形式になるように、CVMに連絡をとりながら進めて欲しい。

Step 1: 製品の同定について

製品の同定(21 CFR 514.1(b)(1))は、多くの分子生物学者が製品定義としているものだが、これが評価過程の基礎を作り、データの作成や評価を推し進めるものとなる。特定GE動物(個