

薬食発0913005号

平成19年9月13日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

遺伝子組換え生物等含有医薬品等の第一種使用規程の承認申請に必要な
生物多様性影響の評価を実施する際の留意事項について

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（平成15年法律第97号。以下「法」という。）及び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おける主務大臣を定める政令（平成15年政令第263号）が平成15年6月18日に公布され、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施行規則（平成15年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号。以下「施行規則」という。）、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第三条の規定に基づく基本的事項（平成15年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省告示第1号。以下「基本的事項」という。）及び遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領（平成15年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省告示第2号。以下「生物多様性影響評価実施要領」という。）が平成15年11月21日に公布され、平成16年2月19日から施行されているところです。

法第4条第1項の規定に基づき、法の対象となる遺伝子組換え生物等を含有し又は遺伝子組換え生物等から構成される医薬品、医療機器、医薬部外品及び化粧品（以下「組換え生物等含有医薬品等」という。）の第一種使用等をしようとする者は、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程（以下「第一種使用規程」という。）を定め、厚生労働大臣及び環境大臣の承認を受けなければならないこととされているところであり、第一種使用規程の承認の申請書等の取扱いについては、平成16年2月19日付け厚生労働省医薬食品局長通知薬食発第0219008号「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の施行について」の記の第2に定めているところです。

今般、法第4条第2項の規定に基づき同条第1項の承認を受けようとする者が生物多様性影響の評価を実施する際の留意事項（以下「留意事項」という。）を別添のとおりとりまとめましたので、下記のとおり貴管下関係者に対して周知徹底方よろしくご指導お願いいたします。

なお、本通知における用語等の定義については、法、施行規則、生物多様性影響評価実施要領に定めるもののほか、本留意事項に定めるところによるものとします。

記

- 1 本留意事項は、組換え生物等含有医薬品等の第一種使用等による生物多様性影響の評価に適用されるものであるが、組換え生物等含有医薬品等は、その種類や特性、臨床上の適用方法が多種多様であり、また、この分野における科学の進歩や経験の蓄積は日進月歩であるので、本留意事項を一律に適用し、又は本留意事項の内容がすべての必要事項を包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もあること。また、将来開発される可能性のある個々の組換え生物等含有医薬品等については、本留意事項の目的を踏まえ、その時点における学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、個々の事案について柔軟に対応するものであること。
- 2 基本的事項の第二の2に定められた遺伝子組換え生物等の安全な取扱いについては、事業所等に検討する委員会等を設置し検討するとともに、人員配置、教育訓練等の必要な体制の整備を図ること。
- 3 生物多様性影響評価書の様式については、別紙様式を参考に作成すること。
- 4 遺伝子治療用医薬品については、組換え生物等含有医薬品の品質・安全性の確保のために必要な事項が、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（平成14年3月29日医薬発第0329004号及び平成16年12月28日薬食発第1228004号により一部改正）により別途定められ、当該医薬品がこれらの指針に適合していることの確認を厚生労働大臣に求めることとされているので、適宜それらを参照し、これら確認申請に遺漏なきよう万全を期すこと。

(別添)

遺伝子組換え生物等含有医薬品等の第一種使用規程の承認申請に必要な
生物多様性影響の評価を実施する際の留意事項

第一章 総則

第一 目的

本留意事項は、法第4条第1項により、組換え生物等含有医薬品等の環境中への拡散防止措置を執らずに行う使用等（以下「第一種使用等」という。）をしようとする者が、第一種使用規程について厚生労働大臣及び環境大臣への承認の申請を行うに当たり、法第4条第2項に規定する当該組換え生物等含有医薬品等の第一種使用等による生物多様性影響の評価を行おうとする際に留意すべき事項を定めるものである。

第二 定義

- 1 「遺伝子治療用医薬品」とは、疾病の治療等を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する目的で使用される医薬品をいう。
- 2 「宿主」とは、法第2条第2項第1号に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物が移入される生物をいう。
- 3 「ベクター」とは、法第2条第2項第1号に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物のうち、移入された宿主内でその全部又は一部を複製させるものをいう。

第二章 生物多様性影響評価の一般原則

第一 目的

生物多様性影響評価の目的は、遺伝子組換え生物等の環境中への放出がもたらし得る生物多様性への潜在的な悪影響を個別事例に基づいて確認・評価することであり、当該評価は、リスク管理の必要性の有無及び必要があるとすれば最も適切なリスクの管理方法はいかなるものかを確認する観点から行うものであること。

第二 一般原則

組換え生物等含有医薬品等の第一種使用等による生物多様性影響の評価は、生物多様性影響評価実施要領に定められた評価の手順に沿って科学的かつ適正に実施するほか、以下の一般原則に従って行わなければならないこと。

- (1) 生物多様性影響の評価は、環境中に放出される遺伝子組換え生物等の種類、意図される用途及び受入れ環境等の第一種使用規程の内容を考慮し、個別事例に即して行うこと。
- (2) 遺伝子組換え生物等の第一種使用等においては、適切に観察を実施する等により安全性を確認しつつ、より制限の少ない利用に移ること。

(3) 生物多様性影響の評価においては、遺伝子組換え生物等の性質の中でも特に生残性に関する情報が重要であること。当該遺伝子組換え生物等が人の体外に排泄されるか否か及び体外に排泄された場合の各種の環境媒体（土壌、大気、淡水、海水、下水汚泥等）中における生残条件や生残時間等の情報は、生物多様性影響の評価を行う上で有効であることから、極力明らかにして評価を行うことが望ましいこと。

(4) 当該遺伝子組換え生物等の生物多様性に対する影響について新たな知見が得られた場合には、それによるリスクの程度の変化の有無を確認し、変化したと認められる場合はそれに伴ってリスク管理の方法を変更する必要性の有無を判断するため生物多様性影響の評価を再度行い、その結果、既に承認されている第一種使用規程の変更を行うか、又は新たに第一種使用規程を定め、主務大臣の承認を受ける必要が生じる場合があり得ること。

第三 評価方法

1 遺伝子組換え生物等の性質

生物多様性影響の評価は個別の事例に応じて、第三章に定める遺伝子組換え生物等の性質等に関する情報を収集し、それを用いて行うこと。

2 生物多様性影響の評価の手順

生物多様性影響の評価は、生物多様性影響評価実施要領別表第二の上欄に掲げる遺伝子組換え生物等の区分に応じ、それぞれ同表の下欄に掲げる評価の項目ごとに、別表第三に掲げる以下の項目について行い、その評価の結果を踏まえ、生物多様性影響の評価が生ずるおそれがあるか否かを総合的に評価すること。

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

生物多様性に関して悪影響を受ける可能性のある野生動植物等の種類を、想定される組換え生物含有医薬品等の使用条件下で、非改変生物等を使用した場合と比較するなどして、分類学上の種その他の属性により特定すること。この場合、潜在的悪影響を、蓋然性が低いという理由で無視することがないようにすること。遺伝子組換え生物等の潜在影響として以下のようなものが考えられること。

- －毒性及びアレルギー性影響を含む野生動植物の病気
- －受入れ環境中の種又は各生物集団の遺伝的多様性への影響
- －感染性疾患の伝播又は新たな宿主又は媒介者の発生を促す病原体への感受性の変化
- －人用又は動物用医薬品に用いられる抗生物質に対する耐性を付与する遺伝子を伝達することにより、治療薬等を無効にすること
- －土壌における有機物質の分解の変化を通じた炭素及び窒素の再循環等の生物地球科学的影響
- －遺伝子組換え生物等の環境への伝播
- －挿入遺伝子の他の生物への伝達

－他の生物との相互作用

(2) 影響の具体的内容の評価

(1) で特定又は選定された野生動植物等が組換え生物等含有医薬品等から受ける潜在的悪影響の具体的内容とその重篤度について評価すること。本評価は、影響の重篤度は組換え生物等含有医薬品等が放出される環境及び放出の方法に影響を受けるものであることに留意し、そのような悪影響が起きるものと仮定して行うこと。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程に従って第一種使用等した場合に、(1) で特定又は選定された野生動植物等が遺伝子組換え生物等から受ける悪影響の生じやすさの程度について評価すること。悪影響の生じやすさを評価する際の主たる要素は、遺伝子組換え生物等の放出が意図されている環境の特性と放出の方法であること。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

悪影響を引き起こす可能性のある遺伝子組換え生物等により引き起こされる生物多様性へのリスク（当該野生動植物の種又は個体群の維持に支障が生じるおそれ）の推定は、最新の方法を用い、悪影響が生じる可能性とそれが起こった場合の帰結の重篤度とを組み合わせることにより、可能な限り行わなければならないこと。

第三章 生物多様性影響の評価に必要な情報

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

遺伝子組換え分子が導入される細胞生物若しくは非細胞生物又はこれらの属する生物種の特徴及びそれを選択した理由を明らかにすること。

1. 分類学上の位置付け（宿主城を含む。）
2. 自然環境における分布状況
3. 使用等の歴史及び現状（人用若しくは動物用医薬品としての利用の歴史又は産業的な利用の歴史及び現状を含む。）
4. 生理学的及び生態学的特性
 - (1) 基本的特性
 - (2) 生息又は生育可能な環境の条件
 - (3) 捕食性又は寄生性
 - (4) 繁殖又は増殖の様式
 - (5) 病原性
 - (6) 有害物質の産生性
 - (7) その他の情報（不活化条件等を含む。）

※ (2) については、自然界における生存能力を明らかにすること。

※ (5) について、特に人又は動物に対して著しい病原性が知られている場合は、

その詳細を明らかにすること。

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1. 供与核酸に関する情報

供与核酸について、以下の事項を明らかにすること。

(1) 構成及び構成要素の由来

(2) 構成要素の機能

※構成要素については、その産業的な利用の歴史及び現状（実験室レベルのものを含む。）についても明らかにすること。

2. ベクターに関する情報

ベクターを作製する場合には、以下の項目に沿ってその由来（起原又は入手方法）、構成成分、構築手段、増幅方法及び精製方法を明らかにすること。天然には存在しない合成遺伝子を導入する場合は、その塩基配列の意味についても明らかにすること。また、ウイルスベクターを用いる場合は、その病原性等について示すこと。

(1) 名称及び由来

(2) 特性

3. 遺伝子組換え生物等の調製方法

以下の項目に沿って、導入核酸の構築方法及びその最終構築物の遺伝子構造を示すこと。

(1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

4. 細胞内に移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

供与核酸の塩基配列を明らかにすること。目的遺伝子及びフランキング領域については塩基配列分析法を明らかにした上で塩基配列分析を行うこと。制限酵素地図及び構成成分の配置図を明らかにすること。

供与核酸の発現機構を検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その調節機構及び実験的根拠を明らかにすること。また、供与核酸のすべての翻訳可能領域を明らかにすること。

供与核酸からの発現産物の構造を明らかにするとともに、人に対する毒性等の影響の有無を調査すること。

供与核酸の宿主内での存在様式を明らかにすること。宿主染色体に組み込まれる場合には、部位特異的か非特異的かを明らかにすること。

目的遺伝子と自然界に存在する遺伝子とについて、構造及び塩基配列の違いを調査すること。

供与核酸配列の安定性について明らかにすること。

5. 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

遺伝子組換え生物等の検出方法及び宿主との識別方法等を示すこと。

6. 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違点

遺伝子組換え生物等が非細胞生物であり、原株の宿主とは別の宿主で増殖させる場合、伝播様式又は遺伝的特性等の相違の有無及び相違がある場合は、その内容を明らかにすること。

遺伝子組換え生物等と遺伝子導入をした細胞生物又は非細胞生物とを比較した場合、伝播様式又は遺伝的特性において異なる場合には、その相違を明らかにすること。

III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

第一種使用規程に定める組換え生物等含有医薬品等の使用等の内容に沿って、その投与方法・管理、事故等緊急時の対応等の情報について示すこと。

1. 使用等の内容
2. 使用等の方法
3. 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法
4. 生物多様性影響が生ずるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置
必要な場合には、想定外の事故等緊急時の対応について記載も記載すること。
5. 実験室等での使用等又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果
6. 国外における使用等に関する情報

IV 生物多様性影響評価

次の1.～4.の項目について(1)～(4)に示した手順を踏まえて、その内容を記載すること。

1. 他の微生物を減少させる性質
 - (1) 影響を受ける可能性のある微生物の特定
 - (2) 影響の具体的内容の評価
 - (3) 影響の生じやすさの評価
 - (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断
2. 病原性
 - (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定
 - (2) 影響の具体的内容の評価
 - (3) 影響の生じやすさの評価
 - (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断
3. 有害物質の産生性
 - (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定
 - (2) 影響の具体的内容の評価

- (3) 影響の生じやすさの評価
 - (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断
 - 4. 核酸を水平伝達する性質
 - (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物又は他の微生物の特定
 - (2) 影響の具体的内容の評価
 - (3) 影響の生じやすさの評価
 - (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断
 - 5. その他の性質
- V 総合的評価
- IVの各項目を踏まえた上で総合評価を行うこと。

生物多様性影響評価書

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

1. 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

2. 使用等の歴史及び現状（人用若しくは動物用医薬品としての利用の歴史又は産業的な利用の歴史及び現状を含む。）

3. 生理学的及び生態学的特性

- (1) 基本的特性
- (2) 生育又は生育可能な環境の条件
- (3) 捕食性又は寄生性
- (4) 繁殖又は増殖の様式
- (5) 病原性
- (6) 有害物質の産生性
- (7) その他の情報（不活化条件等を含む。）

※ 「遺伝子組換え生物等」が遺伝子組換えウイルスであれば、もともなったウイルスについて記載。その不活化条件についても記載すること。

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1. 供与核酸に関する情報

- (1) 構成及び構成要素の由来
- (2) 構成要素の機能

※ 「遺伝子組換え生物等」が遺伝子組換えウイルスであれば、ウイルスに組み込んだ核酸について、その由来・機能を記載すること。また、それ以外にも野生型ウイルスから改変された内容があれば、それについても記載すること。

2. ベクターに関する情報

- (1) 名称及び由来
- (2) 特性

※ 野生型ウイルスに遺伝子（供与核酸）を組み込む目的で使用するベクター（遺伝子導入ベクター）について記載すること。使っていない場合は記載不要。

3. 遺伝子組換え生物等の調整方法

- (1) 宿主内に移入された核酸全体の構成
- (2) 宿主内に移入された核酸の移入方法
- (3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

※ 遺伝子治療用医薬品等の構築・調製法について、ヒトへの投与以前の段階すべてについて記載すること。

4. 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

- ※ 遺伝子治療用医薬品等における供与核酸の存在状態の安定性及び遺伝子治療薬が感染した細胞における供与核酸からのたんぱく質発現状況（特に経時的変化の有無）について記載すること。

5. 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

- ※ 野生型ウイルスとの識別方法について、その感度、信頼性も含め、具体的に記載すること。

6. 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違点

III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

1. 使用等の内容

- ※ 第一種使用規程と揃えて記載すること。

2. 使用等の方法

※ 第一種使用規程と揃えて、投与方法、その後の管理等を記載すること。

3. 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

※ 主務大臣が必要と認める場合に記載すること。
環境中へ放出された遺伝子組換え生物の生残性を適切に観察する方法について、必要に応じて記載すること。

4. 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

※ 生物多様性影響が生じるおそれがなければ記載不要。
そうでない場合には、想定外の事故等緊急時の対応について記載すること。

5. 実験室等での使用等又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

※ 実験データについて記載すること。

6. 国外における使用等により得られた情報

※ すでに国外で使用して情報があれば記載すること。

IV 生物多様性影響評価

1. 他の微生物を減少させる性質

- (1) 影響を受ける可能性のある微生物の特定
- (2) 影響の具体的内容の評価
- (3) 影響の生じやすさの評価
- (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

※ 結論に至る理由を(1)～(4)の手順を踏まえて記載すること。

2. 病原性

- (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定
- (2) 影響の具体的内容の評価
- (3) 影響の生じやすさの評価
- (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

※ 結論に至る理由を(1)～(4)の手順を踏まえて記載すること。

3. 有害物質の産生性

- (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定
- (2) 影響の具体的内容の評価
- (3) 影響の生じやすさの評価
- (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

※ 結論に至る理由を(1)～(4)の手順を踏まえて記載すること。

4. 核酸を水平伝達する性質

- (1) 影響を受ける可能性のある野生動植物又は他の微生物の特定
- (2) 影響の具体的内容の評価
- (3) 影響の生じやすさの評価
- (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

※ 結論に至る理由を(1)～(4)の手順を踏まえて記載すること。

5. その他の性質

※ 必要に応じ記載すること。

V 総合的評価

--

※ IVの各項目の評価結果の概要を記述した上で、それらを踏まえた総合的判断の結果を記載すること。

<備考>

1. 各記入欄の大きさは、文字数に応じて適宜調整すること。また、必要に応じて、別紙を添付すること。
2. 記載に際しての留意事項（上記※）を本様式中に示しているので、記載に当たっては留意すること。
3. 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。