

科発第0219001号
平成16年2月19日

遺伝子治療臨床研究実施施設の長
関係試験研究機関の長
都道府県知事
指定都市の長
中核市の長
関係団体の長
日本医学会会長

殿

厚生労働省大臣官房
厚生科学課長

遺伝子治療臨床研究に関する「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」に基づく第一種使用規程承認申請の手續等について

遺伝子治療臨床研究については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号。以下「指針」という。)によりその適正な実施を図ってきたところであるが、本年2月19日に施行される「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。)で定められた「第一種使用等」に該当する研究もあることから、本法の適用に関し、遺伝子治療臨床研究における第一種使用規程承認申請等の手續について必要な事項を下記のとおり定めたので、御了知の上、関係者に対する周知をお願いする。なお、関係大学に対しては、文部科学省を通じ別途周知される旨併せて申し添える。

記

1. 法の「第一種使用等」に該当する遺伝子治療臨床研究の範囲

法においては、遺伝子組換え生物等の環境中への拡散を防止せずに実施される「第一種使用等」、環境中への拡散を防止する意図をもって行う使用等であって、そのことを明示する措置を執った上で実施される「第二種使用等」のそれぞれに、所要の規定が定められている。遺伝子治療臨床研究のうち、法の適用対象となる遺伝子組換え

生物等の使用等（保管、運搬、廃棄も含む。）を行う研究については、「第一種使用等」として取扱う。

2．第一種使用規程承認申請に関する手続

（1）新規（現在申請中のものを含む。）の遺伝子治療臨床研究の取扱い

新規に実施しようとする遺伝子治療臨床研究のうち、第一種使用等に該当する研究は、従前どおり指針第3章第4の1に定める厚生労働大臣への意見を求めるほか、法第4条に基づき、遺伝子組換え生物等の種類ごとに第一種使用規程を作成し、主務大臣の承認を得ることが必要である。

この承認申請に当たっては、法及び関連政省令等に定めるほか、以下の点に留意願いたい。

ア．法第4条第2項に定める申請書は、総括責任者の所属する実施施設の長から提出すること。

イ．法第4条第2項に定める生物多様性影響評価書の作成に当たっては、別紙様式を使用すること。また、当該様式中の「記載に際しての留意事項」に十分留意すること。

ウ．申請書等の提出先は厚生労働省大臣官房厚生科学課とし、原本1部、写2部を提出すること。

エ．新規の申請に当たっては、指針に基づく遺伝子治療臨床研究実施計画申請書と同時に第一種使用規程承認申請書等を提出すること。なお、現在申請中の遺伝子治療臨床研究については、本通知発出後、速やかに第一種使用規程承認申請書等を提出すること。

オ．法第4条第5項に基づく承認又は法第5条第1項に基づく修正を踏まえて指針に基づく遺伝子治療臨床研究実施計画申請書を変更する必要がある場合は、速やかにその変更を行うこと。

（2）現在実施中の遺伝子治療臨床研究の取扱い

現在実施している遺伝子治療臨床研究のうち、第一種使用等に該当する研究は、法附則第2条第3項に基づき、法施行後6月間（平成16年8月18日までの間）は、第一種使用規程の承認がなされたものとみなされる。しかし、法施行後6月を超えて当該研究を継続する場合は、法第4条に基づき、使用者等は、遺伝子組換え生物等の種類ごとに第一種使用規程を作成し、主務大臣の承認を得る必要がある。

この承認申請に当たっては、法及び関連政省令等に定めるほか、以下の点に留意願いたい。

- ア．法第4条第2項に定める申請書等は、総括責任者の所属する実施施設の長から提出すること。
- イ．法第4条第2項に定める生物多様性影響評価書の作成に当たっては、別紙様式を使用すること。また、当該様式中の「記載に際しての留意事項」に十分留意すること。
- ウ．申請書等の提出先は厚生労働省大臣官房厚生科学課とし、原本1部、写2部を提出すること。
- エ．承認の事務を円滑に行う観点から、本通知発出後、原則として2月以内に申請書等を提出すること。
- オ．法第4条第5項に基づく承認又は法第5条第1項に基づく修正を踏まえて現在実施中の遺伝子治療臨床研究実施計画書を変更する必要がある場合は、指針第3章第4の2に基づき、速やかに遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書を提出すること。

3．第一種使用規程承認後における手続

法第6条第1項に基づく変更事項の届け出、法第11条第1項に基づく事故の状況及び執った措置の概要の届け出等が必要な場合は、速やかに厚生労働省大臣官房厚生科学課あて提出すること。

その他、法に基づき主務大臣から必要な情報の提供等が求められた場合は、その指示等に従うこと。

4．薬事法上の治験等に用いる遺伝子組換え生物等の使用に関する申請手続等について

本通知は、遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程に関する承認申請手続等を定めたものであり、同一の遺伝子組換え生物等であっても、環境中への拡散を防止する意図をもって行う使用等であり、そのことを明示する措置を執った上で、当該遺伝子組換え生物等の作製若しくはヒトへの投与を伴わない試験研究のみを実施する場合や、遺伝子治療に用いる医薬品の開発のために薬事法上の治験を行う場合等にあっては、申請書の提出先、申請手続等が異なるので、念のため申し添える。

(別紙様式)

生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

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

3 生理・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

章1～3には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において「遺伝子治療臨床研究に関する指針」施行通知(平成14年文部科学省研究振興局長、厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知13文科振第1144号、科発第0327001号。以下「指針施行通知」という。)別表1「実施計画書に記載すべき事項及びその内容」の6(5)「野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響」として記載すべき事項を記載すること。

章3(4)には、野生型ウイルス等のヒトに対する感染経路の記載を入れること。

章3(5)又は同(6)には、野生型ウイルス等がヒトに対する病原性又は有害物質の産生性をもつ場合、ヒトに感染した際の治療法の有無及びその詳細の記載を入れること。

章3(7)には、野生型ウイルス等の消毒法若しくは不活化条件の記載を入れること。また、当該遺伝子組換えウイルス(指針施行通知別表1における「ウイルスベクター」)が非増殖性に改変されている場合には、その詳細の記載を入れること。

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

章1には、宿主である野生型ウイルス等に遺伝子組換え技術等を応用して人為的に導入された核酸すべてについて個々に記載すること。

章1(1)には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(1)「人に導入する遺伝子の構造」として記載すべき事項及び同「人に導入する遺伝子の性質」として記載すべき事項を記載すること。各核酸の起源及び入手方法並びに塩基配列の記載を入れること。

章1(2)には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(1)「導入遺伝子からの生成物の構造及びその生物活性」として記載すべき事項を記載すること。当該核酸から発現するたん白質のアミノ酸配列の記載を入れること。

2 ベクターに関する情報

- (1) 名称及び由来
- (2) 特性

ここでの「ベクター」とは、宿主に供与核酸を人為的に導入する目的で用いる担体を意味する。

章2には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(5)「ウイルスベクターの作製方法」として記載すべき事項のうち、宿主である野生型ウイルス等に章1記載の供与核酸を人為的に導入する目的で用いる担体について記載すること。

上に該当する担体を使用しない場合には、章2は空欄とすること。

3 遺伝子組換え生物等の調製方法

- (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

章3(1)には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(5)「ウイルスベクターの構造」として記載すべき事項を記載すること。当該遺伝子組換えウイルス(ウイルス

ベクター)の制限酵素切断地図及び構成成分(供与核酸、発現調節核酸、その他のコンストラクトを形成する核酸部分)の記載を入れること。

章3(2)には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(5)「ウイルスベクターの作製方法」として記載すべき事項のうち、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)を構築するまでの手順を記載すること。

章3(3)には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(5)「ウイルスベクターの作製方法」として記載すべき事項のうち、構築された当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)から、被験者に投与される遺伝子組換えウイルス最終製品に至るまでの製造工程を記載すること。製造場所並びに最終製品の保管及び輸送の際の貯蔵条件も具体的に記載すること。

さらに、製造に際してセルバンクシステム若しくはウイルスバンクシステムを採用している場合には、各バンク(マスターセルバンク/ワーキングセルバンク、マスターウイルスバンク/ワーキングウイルスバンク)の作製/更新方法、保管条件及び管理方法(バンク作製/更新時及び保管中に実施する管理試験項目、試験方法の概略及び判定基準(これらは一覧表形式として)、並びに更新を行う際の基準)も記載すること。遺伝子治療臨床研究に用いる予定の遺伝子組換えウイルス最終製品ロットについて、製造の原材料として用いたバンクの作製時期、作製本数並びに製造及び保管の場所も具体的に記載すること。

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

章4には、遺伝子治療臨床研究実施計画書の添付資料において指針施行通知別表2の4(1)「培養細胞における遺伝子導入効率及び導入された遺伝子の構造と安定性」として記載すべき事項及び同(2)「実験動物における遺伝子導入効率及び導入された遺伝子の構造と安定性」として記載すべき事項、並びに当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)が感染した細胞及び動物における供与核酸からの形質発現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

章5には、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)の検出方法、及び当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)と宿主である野生型ウイルス等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

章6には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の6(5)「ウイルスベクターの生物学的特徴」として記載すべき事項を、特に宿主である野生型ウイルス等との相違点を明確にしながらか記載すること。なお、目的とする遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)は自律的に増殖できないよう改変されているものの、その製造工程過程で自律増殖能を獲得したウイルスの混入が否定できない場合には、遺伝子治療臨床研究実施計画書において指針施行通知別表1の7(1)

「増殖性ウイルス出現の可能性」として記載すべき事項を参考にしながら、当該増殖性ウイルスの性質、混入し得る過程及びその機構、検出方法及びその感度、特異性等、並びに目的とする遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)及び宿主(野生型ウイルス等)との識別方法及びその感度、特異性等についての記載を入れること。

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

ヒト遺伝子治療臨床研究を目的とした投与、保管、運搬、廃棄及びこれらに付随する行為。

章1には、第一種使用規程承認申請書「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容」欄の記載どおり記載すること。

2 使用等の方法

章2には、患者への投与方法、その後の患者及び患者排泄/分泌物等の管理方法など、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)の封じ込めに関する一連の使用等の方法を記載すること。

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のみ記載し、それ以外の場合は空欄とすること。

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

主務大臣が必要と認める場合にのみ記載し、それ以外の場合は空欄とすること。

5 実験室等での使用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

章5には、遺伝子治療臨床研究実施計画書の添付資料において指針施行通知別表2の3「実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果」として記載すべき事項、及び同4「遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況」として記載すべき事項のうち国内での研究成果について、他の臨床使用成績も含めた当該遺伝子組換えウイルス（ウイルスベクター）の環境中への拡散の可能性に関連する知見の概要を記載すること。

6 国外における使用等により得られた情報

章6には、遺伝子治療臨床研究実施計画書の添付資料において指針施行通知別表2の3「実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果」として記載すべき事項、及び同4「遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況」として記載すべき事項のうち国外での研究成果について、他の臨床使用成績も含めた当該遺伝子組換えウイルス（ウイルスベクター）の環境中への拡散の可能性に関連する知見の概要を記載すること。

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

章 1 には、当該遺伝子組換えウイルス（ウイルスベクター）に関して、競合、有害物質の産生等により他の微生物（ウイルス及びウイロイドを含む。）を減少させる性質について記載すること。本項が考慮対象として該当しない場合には、「該当せず。」と記載すること。

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

章 2 には、当該遺伝子組換えウイルス（ウイルスベクター）に関して、野生動植物（微生物を除く。）に感染し、それらの野生動植物の生息又は生育に支障を及ぼす性質について記載すること。

章 2（ 1 ）で特定（若しくは選定）された野生動植物について同（ 2 ）及び同（ 3 ）の評価を行い、それらの評価に基づき同（ 4 ）の判断を記載すること。

章 2（ 2 ）には、章 3（ 5 ）及び同（ 6 ）記載の宿主の病原性及び有害物質の産生性に関する記載は不要であり、当該遺伝子組換えウイルス（ウイルスベクター）特有の影響についてのみ記載すること。

章 2（ 3 ）には、当該第一種使用規程に従って第一種使用等を行う場合における評価を記載すること。

当該第一種使用規程に従って第一種使用等を行うかぎり、章 2（ 1 ）で特定された野生動植物に影響を生じる可能性がないと判断する場合には、その判断結果を根拠とともに同（ 3 ）に記載した上で、同（ 4 ）に「当該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

章 3 には、当該遺伝子組換えウイルス（ウイルスベクター）に関して、野生動植物（微生物を除く。）の生息又は生育に支障を及ぼす物質を産生する性質について、章 2 記載の事項以外の内容を

記載すること。 章2に十分な内容が記載されている場合には、重複して記載せず、「『2 病原性』参照。」と記載すること。

章3(1)で特定(若しくは選定)された野生動植物について同(2)及び同(3)の評価を行い、それらの評価に基づき同(4)の判断を記載すること。

章3(2)には、章3(5)及び同(6)記載の宿主の病原性及び有害物質の産生性に関する記載は不要であり、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)特有の影響についてのみ記載すること。

章3(3)には、当該第一種使用規程に従って第一種使用等を行う場合における評価を記載すること。

当該第一種使用規程に従って第一種使用等を行うかぎり、章3(1)で特定された野生動植物に影響を生じる可能性がないと判断する場合には、その判断結果を根拠とともに同(3)に記載した上で、同(4)に「当該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

ここでの「水平伝達」とは、遺伝子組換えウイルスが動物から動物、ヒトからヒト等に感染伝播することを意味するものではなく、遺伝子組換えウイルスからその遺伝子又はその一部が他の生物に伝達し、それにより当該遺伝子を獲得したその生物が新規の生物に変わることを意味する。

章4には、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)に関して、章1記載の供与核酸を、野生動植物又は他の微生物(ウイルス又はウイロイドを含む。)に伝達する性質について、章2記載の事項及び同3記載の事項以外の内容を記載すること。

章4(1)で特定(若しくは選定)された野生動植物又は微生物について同(2)及び同(3)の評価を行い、それらの評価に基づき同(4)の判断を記載すること。

章4(1)には、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について記載すること。但し、法施行規則第1条第1項の規定を踏まえ、影響を受ける可能性のある野生動植物として、ヒトは対象としないこと。また、法施行規則第2条第2項の規定を踏まえ、影響を受ける可能性のある微生物として、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)の宿主(野生型ウイルス等)との間で自然条件において核酸を交換するウイルス又はウイロイドも対象としないこと。

章4(2)には、章3(5)及び同(6)記載の宿主の病原性及び有害物質の産生性に関する記載は不要であり、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)特有の影響についてのみ記載すること。

章4(3)には、当該第一種使用規程に従って第一種使用等を行う場合における評価を記載する

こと。

当該第一種使用規程に従って第一種使用等を行うかぎり、 章4(1)で特定された野生動植物又は他の微生物に影響を生じる可能性がないと判断する場合には、その判断結果を根拠とともに同(3)に記載した上で、同(4)に「当該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。」と記載すること。

5 その他の性質

章1～4記載以外の当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)の性質であって、生態系の基盤を変化させることを通じて間接的に野生動植物等に影響を与える性質等生物多様性影響の評価を行うことが適切であると考えられるものがあれば記載すること。

総合的評価

章には、 章1～5記載の評価結果の概要を、当該遺伝子組換えウイルス(ウイルスベクター)の各性質(他の微生物を減少させる性質、病原性、有害物質の産生性、核酸を水平伝達する性質、その他の性質)ごとに個別に記載した上で、それらを踏まえた総合的な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」を本様式中に示しているので(上記) 記載に当たっては留意すること。但し、これら留意事項は、野生型ウイルス等に供与核酸を直接導入して得られた非増殖性の遺伝子組換えウイルスを遺伝子治療臨床研究で投与するという特定のケースに関するものである。その他のケースについては、本留意事項の記載を参考に、ケース・バイ・ケースで適切に判断すること。
- 3 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

