

第一種使用規程承認申請書における生物多様性影響評価書の記載に当たっての留意事項に関する補足解説

別添のものは、「遺伝子組換え生物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」（平成19年9月13日、薬食発第0913005号）（以下、「留意事項通知」）の補足の解説を、生物多様性影響評価書の書式に併せて記載したものである。（以下、補足解説書）である。

補足解説書の対象は、厚生労働省を主務大臣と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（平成15年法律第97号）（以下、「カルタヘナ法」）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、化粧品及び再生医療等製品のうち、遺伝子組換えウイルスとする（ただし、臨床研究に関する第一種使用等については除く。）。

説明に当たっては、以下の前例を参考にして作成された。

厚生労働省に申請された遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認申請書

厚生労働省に申請された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書

農林水産省に申請された第一種使用規程の承認申請書

(別添)

生物多様性影響評価書

(全体的な留意事項)

生物多様性影響評価書に記載の事項は原則公開情報となり、別紙は非公開情報となる。生物多様性影響評価書の各事項についての概要を記載した上で、特許等、知的所有権上、公開を望まない詳細な情報は、別紙に記載することも可能である。ただし、生物多様性影響の観点から、公開が必要な事項については、別紙に記載することが適切でない事項もある。最終的な公開・非公開の判断は、厚生労働省が行っているが、個別のケースについては医薬品医療機器総合機構に相談されたい。

I 宿主^(註1) 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

- ・ 遺伝子組換え生物等^(註2) である遺伝子組換えウイルスの宿主（例えば、モロニーマウス白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、アデノウイルス5型、アデノ随伴ウイルス2型、単純ヘルペスウイルス1型等）の分類学上の位置付け（科名、属名、種名）及び分布状況を記載する。
- ・ 宿主の血清型、遺伝型、株名等がある場合は、文献を引用して記載する。宿主の詳細な遺伝型や樹立方法がある場合には、別紙に記載する。
- ・ 遺伝子組換えウイルスのゲノムの構成要素が複数の種に由来する場合は、複製様式等のウイルスの増殖に関わる機能に基づき宿主を選定する。
- ・ 遺伝子組換えウイルスの宿主を1つに選定できない場合は、複数の宿主を羅列してもよい。

(註1) 「宿主」とは、カルタヘナ法第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い、ウイルスの場合、遺伝子組換えウイルスの基となるウイルスをいう。

(註2) 「遺伝子組換え生物等」は法令用語で、遺伝子組換え微生物（ウイルスを含む）、遺伝子組換え動物、又は遺伝子組換え植物等であり、異科間で細胞融合された生物を含むが、本補足解説書では「遺伝子組換え生物等」を「遺伝子組換えウイルス」を例として説明する。遺伝子組換え生ワクチンとして用いられる遺伝子組換えウイルスも本解説の対象となる。

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又は産業的な利用の歴史及び現状を含む）

- ・ 遺伝子組換えウイルスの、一般的に知られているこれまでの使用実績を記載する。
- ・ 宿主又は同種の生物由来の遺伝子組換えウイルスの、遺伝子治療等の目的で使用された経験について記載する。Wiley社の資料 (<http://www.abedia.com/wiley/vectors.php>) を参照し、記載してもよい。

3 生理学的及び生態学的特性^(註1)

- (1) 基本特性
- (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。）

- ・ 宿主の属する属の性質について記載する。
- ・ 宿主の属する種の一般的な性質に加えて、宿主に特有の性質も記載する。
- ・ 安全性を判断する上で必要とされる宿主の情報を記載する。
- ・ これまでの知見や文献等を参照し、一般的な事項について概略を記載。詳細は、別紙に記載する。
- ・ 「(3)捕食性又は寄生性」：ウイルスの場合、捕食性や寄生性は該当しないので、記載の必要はない。
- ・ 「(6)有害物質の産生性」：ウイルスの場合、①感染細胞内で産生される宿主のウイルスゲノム由来タンパク質の有害性の有無、②有害性があるタンパク質については細胞外への分泌性の有無について説明する。有害物質の産生性が認められない場合、「感染細胞内で宿主のウイルスゲノム由来のタンパク質が産生されるが、細胞外に分泌される遊離有害物質は知られていない。」等のように記載する。
- ・ 「(7) その他の情報（不活化条件等を含む。）」：遺伝子組換えウイルスに対して実際に使用される可能性がある不活化剤及びその使用条件を想定し、不活化条件とその根拠となる情報（文献等を含む）を記載する。使用等として実際に用いる不活化方法についても記載する。
- ・ 宿主の環境中（環境水^(註2)や環境接触面^(註3)）での生存性に関する情報があれば記載する。

（註1）「生態」とは「生物が自然環境のもとで生活している様」を示す用語であり、「生態学的」とは動物や植物を念頭に記載されたものと思われるので、ウイルスや微生物の場合には生理学的特性に関して記載する。

（註2）「環境水」とは「水道水を含む淡水、下水汚泥、海水等」をいう。

（註3）「環境接触面」とは「プラスチック、綿布等」をいう。

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^(註)に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

- ・ 供与核酸の構成要素にはタンパク質等 (siRNA を含む) のコード領域 (シグナルペプチドやリンカーのコード領域を含む)、転写調節エレメント (プロモーター、エンハンサー、ポリ A 付加シグナル等)、転写後調節エレメント (WPRE 領域等)、複数の遺伝子を発現させるための配列 (IRES 領域、P2A ペプチド領域等)、供与核酸作製や挿入の際の制限酵素切断部位に由来する人工配列等があり、上記供与核酸が由来する生物 (核酸供与体) を記載する。ただし、制限酵素切断部位に由来する人工配列の核酸供与体についての記載は不要とし、「プラスミド構築時に移入された人工配列である。」等の説明とすることによりよい。
- ・ 別紙に、各構成要素の塩基配列を示す。塩基配列については塩基サイズ、当該塩基配列データを提供している GenBank 等のデータベース等の情報について記載する。タンパク質コード領域については、別紙にアミノ酸配列を記載する。

(2) 構成要素の機能

- ・ 供与核酸の各構成要素が持つ機能や特性を記載する。
- ・ 使用する転写調節エレメント (プロモーター、エンハンサー、ポリ A 付加シグナル等) に組織・細胞選択 (指向) 性があれば記載する。
- ・ 供与核酸について全ての生物種を含むデータベースに含まれる配列群を対象に、相同性検索で類似配列を抽出し、毒性、がん原性等の有害性を有する可能性のある塩基配列の有無及び組換えにより新たに生じた目的のタンパク質以外のタンパク質を発現させるオープンリーディングフレーム (ORF) の有無について確認し、ORF を有する場合は、当該 ORF の塩基配列に由来する分子が有害な機能や生理活性を有さないことを検証し、その結果を記載する。
- ・ 繁用されるプラスミドの構成要素に由来する配列又は機能が明確であり、かつ、当該遺伝子配列の改変や当該遺伝子配列の前後への機能配列の付加等がなされていない場合については、相同性検索を省略することが可能であるが、その場合は相同性検索を実施しない理由を記載する。
- ・ 相同性検索の方法については、第二種使用等確認申請書 (遺伝子組換え微生物) のチェックリスト (平成 28 年 7 月 1 日版) の C8~C11 を参考にすること。

(註) 「供与核酸」とは、遺伝子組換え生物等が有する核酸のうち、宿主以外に由来する核酸のことをいう。

2 ベクターに関する情報

(1) 名称及び由来

- ・ 宿主が動物ウイルスの場合には、宿主とベクター (遺伝子組換えウイルスから供与核酸の部分を除いたもの) の記載が重複するため空欄とすること。

(2) 構成要素の機能

- ・ 宿主が動物ウイルスの場合には、宿主とベクター (遺伝子組換えウイルスから供与核酸の部分を除いたもの) の記載が重複するため空欄とすること。

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造

- ・ 遺伝子組換えウイルスのゲノムの全体における供与核酸を含め全ての構成要素の位置を示す。
- ・ 塩基配列上、各構成要素がどこからどこまで分かるよう示す。
- ・ ゲノムサイズが非常に大きなウイルスの場合や、反復配列が多い場合等で全塩基配列の決定が困難なウイルスの場合には、部分的に宿主の文献情報を利用して説明することも可能である。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

- ・ 遺伝子組換えウイルスの調製にプラスミドを使用する場合は、最終的に遺伝子組換えウイルスに組み込まれるプラスミドの構造を示し、その構成要素の特性を示す。
- ・ 使用するプラスミドの最終的に遺伝子組換えウイルスに組み込まれる配列とその由来を記載する。
- ・ 遺伝子組換えウイルスの調製にパッケージング細胞等が必要であれば、その細胞の由来と特性を示す。
- ・ パッケージング細胞が株化されている場合は、その樹立法を別紙に記載する。
- ・ 上記プラスミド、細胞株等を用いて遺伝子組換えウイルスを調製する方法を記載する。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

- ・ 実施される製造方法の概要を記載する。詳細な製造方法は別紙に記載する。
- ・ 製造場所（国内であれば県、海外であれば国名）を記載する。
- ・ 実施される最終製品の出荷における増殖性ウイルスの出現の有無を含め品質管理について概要を記載する。詳細な品質管理は別紙に記載する。

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

- ・ 遺伝子組換えウイルスに移入された核酸の存在状態を記載する。特別な性質が認められないのであれば、「遺伝子組換えウイルスに移入された核酸は遺伝子組換えウイルスのゲノムの一部として存在し、凍結保存中は、安定に存在する。」等のように記載する。
- ・ 遺伝子組換えウイルスが標的細胞内に留まる場合、その存在位置と形態（染色体に挿入されたプロウイルス、エピソーム等）、その安定性及び供与核酸の発現の持続性を記載する。
- ・ 体外遺伝子導入の場合は、標的細胞への感染方法を記載する。

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

非臨床試験

- ・ 動態及び生体内分布試験で実施した遺伝子組換えウイルスの検出方法及び感度（検出限界、定量下限等）を記載し、詳細な試験方法は別紙に記載する。

臨床試験

- ・ 野生型及び遺伝子組換えウイルスを識別する方法を記載する。
- ・ 採取検体、検出方法、検出方法の妥当性（検出限界、定量限界、定量範囲、精度等）につい

て概略を記載する。検体の採取方法、調製方法、試験方法の詳細、検出方法の分析バリデーションの詳細は別紙に記載する。

6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

- ・ 宿主又は宿主の属する分類学上の種と遺伝子組換えウイルスの構成要素や特性の相違点、生存能、増殖能、感染能、感染宿主等に関して記載する。

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

- ・「第一種使用規程申請書」と揃えて記載する。

2 使用等の方法

- ・「第一種使用規程申請書」と揃えて記載する。

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

- ・ 以下の場合に記載する。
 - ① 遺伝子組換えウイルスの動態、生体内分布、排出に関し、評価、試験が必要な場合。
 - ② 遺伝子組換えウイルスの水平伝達（第三者への感染）又は垂直伝達（生殖細胞への感染）に関し、評価、試験が必要な場合。
 - ③ 遺伝子組換えウイルスの環境への放出及び生残に関し、評価、試験が必要な場合。
- ・ ①に該当する場合、排出試験計画（採取検体、採取時期、検出方法）の概略について記載する。詳細は別紙に記載する。

4. 生物多様性影響が生ずるおそれが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

- ・ 生物多様性に影響が生ずるおそれがない場合には、「該当なし」と記載する。
- ・ 農林水産省における緊急措置計画書に類する措置を予め定める必要があるとされた場合には、その旨記載する。
- ・ 想定外の事故等緊急時の対応について記載する。

5. 実験室等での使用または第一種使用が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果 非臨床試験

- ・ 国内外で行われた非臨床安全性試験（安全性、分布、排出等）の結果を記載する。
- ・ 排出の結果に関しては、特に、遺伝子組換えウイルスの投与経路、排出経路、排出期間が明確になるように記載する。
- ・ 分布の結果に関しては、特に、生殖器官への分布が明確になるように記載する。

臨床試験

- ・ 遺伝子組換えウイルスを用いた国内の臨床データ（安全性、分布、排出等）があれば記載する。また、遺伝子組換えウイルスの類縁株を用いた国内の臨床データがあれば記載する（「6. 国外における使用等により得られた情報」にまとめて記載してもよい。）。詳細は別紙に記載する。
- ・ 先行する臨床試験の患者管理法があれば併せて記載する（「6. 国外における使用等により得られた情報」にまとめて記載してもよい。）。詳細は別紙に記載する。

6. 国外における使用等により得られた情報

- ・ 遺伝子組換えウイルスを用いた国外の臨床データ（安全性、分布、排出等）があれば記載する。詳細は別紙に記載する。
- ・ 国際共同治験等の臨床データを、「5. 実験室等での使用または第一種使用が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果」の項に記載した場合は、「5. 実験室等での使用または

第一種使用が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果」の項を引用してもよい。

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の判断
 - ・ (1)～(4)の手順を踏まえて記載する（以下、「2 病原性」、「3 有害物質の産生性」、「4 核酸を水平伝達する性質」についても同様に対応する）。
 - ・ 競合における優位性、感染細胞で発現又は分泌される供与核酸由来のタンパク質等により他の微生物（ウイルスを含む）を減少させる性質について記載する。ウイルスの場合には、(1)で特定されない場合が多い。

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
 - ・ 第三者が水平感染を受ける可能性があるため、第三者たるヒトも対象にし、特定された野生動植物等について記載する。
- (2) 影響の具体的内容の評価
 - ・ 宿主がもつ病原性についての記載は不要であるが、宿主の病原性に関する遺伝子を改変した場合は、具体的に説明をした上で、その病原性の変化について記載する。
 - ・ 感染細胞で発現又は分泌される供与核酸由来のタンパク質の病原性について記載する。IV章 3 有害物質の産生性 (2) に記載した場合は、IV章 「3 有害物質の産生性」(2) を引用してもよい。
- (3) 影響の生じやすさの評価
 - ・ 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、(1) で特定した野生動植物等に対する (2) の影響に関して、それらが起こる可能性（確率や頻度）を記載する。可能性がないと判断する場合には、その判断の結果を根拠とともに記載する。
- (4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無の判断
 - ・ 上記、(1) ～ (3) の内容を踏まえ、特段の問題がない場合、「当該第一種使用規程に従って使用等を行うかぎり、病原性に起因した生物多様性影響が生ずるおそれはない。」等と記載する。

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
 - ・ 感染細胞で発現又は分泌される供与核酸由来のタンパク質の有害性、当該タンパク質が過剰にヒト生体内で発現した場合のハザードを記載する。IV章 「2 病原性」(2) に記載した場合には、IV章 「2 病原性」(2) を引用してもよい。
- (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の判断
 - ・ 上記、(1) ～ (3) の内容を踏まえ、特段の問題がない場合、「当該第一種使用規程に従って使用等を行うかぎり、有害物質の産生性に起因した生物多様性影響が生ずるおそれはない。」等と記載する。

4 核酸を水平伝達^(註)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の判断
 - ・ 水平伝達が起こる前提として、水平感染（遺伝子組換えウイルスがヒトからヒト等に伝播すること）があるので、その確率も考慮して第三者、野生動植物、他の微生物（宿主を含む）に供与核酸を伝達する性質について以下の点を考慮し評価を記載する。
- ① 遺伝子組換えウイルスが投与された患者からの排出経路や排出量
 - ② 遺伝子組換えウイルスの核酸が、感染細胞の染色体に組み込まれる可能性
 - ③ 自然環境中に遺伝子組換えウイルスが拡散した場合のヒトを含む野生動植物等又は微生物への影響
 - ④ 宿主又は宿主の類縁株等との相同組換え等により、宿主と同等以上の増殖性を獲得する可能性

(註)「水平伝達」とは、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いう。

5 その他の性質

- ・ 上記以外の性質であって、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。
- ・ 垂直感染が生じうる場合には、そのリスクを評価。必要に応じて対応策をⅢ章「4 生物多様性影響が生ずるおそれが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」の項に記載する。

V 総合評価

IV章の全項目の評価結果の概要を説明した上で、総合的判断を記載する。最後は、「したがって、第一種使用規程承認申請書に記載された遺伝子組換え生物等の第一種使用等を行う限り、本遺伝子組換え生物による生物多様性影響が生ずるおそれがないと判断される。」等で締める。