

事 務 連 絡
平成 27 年 7 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

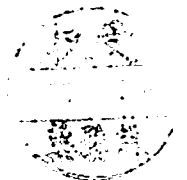
厚生労働省医薬食品局

医療機器・再生医療等製品担当参事官室

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承認の申請等の事務手続等に関する質疑
応答集（Q&A）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）に基づく承認の申請等の事務手続等については、「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」（平成 16 年 2 月 19 日付け薬食発第 0219008 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により示されているところです。

当該申請等の事務手続等に関する質疑応答集については、「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承認の申請等の事務手続等に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 26 年 6 月 30 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）のとおり示しているところですが、今般、同事務連絡を廃止し、改めて質疑応答集として別添のとおり取りまとめましたので、貴管下関係業者等に対し周知願います。なお、廃止した事務連絡との新旧対照表を参考として添付いたします。



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
基づく申請等の事務手続等に関する質疑応答集 (Q&A) (その2)

(法第2条の生物への該当性)

問1 ヒト iPS 細胞は、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」という。）第2条の生物に該当するか。

(答) 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「規則」という。）第1条の規定により、ヒト iPS 細胞はカルタヘナ法第2条の生物に該当しない。

問2 バイオテクノロジー応用医薬品を開発するために、哺乳動物細胞（例えば、CHO細胞）で組換えタンパク質を製造する場合、当該哺乳動物細胞やそれを用いて樹立したセルバンクはカルタヘナ法第2条の生物に該当するか。

(答) 哺乳動物細胞については、配偶子ではない場合であって、自然条件において個体に成育しない場合は、規則第1条の規定により、カルタヘナ法第2条の生物に当たらない。また、哺乳動物細胞から樹立したセルバンクについても、同様の場合は、カルタヘナ法第2条の生物には該当しない。

問3 プロウイルス（宿主のゲノムに組み込まれた状態にあるレトロウイルス等に由来する2本鎖DNAをいう。以下同じ。）は、カルタヘナ法第2条の生物に該当するか。

(答) 該当しない。ただし、当該細胞において当該プロウイルスに由来する遺伝子組換えウイルスが産生されている場合は、当該ウイルスについてはカルタヘナ法第2条の生物に該当するため、留意されたい。

問4 プラスミドDNAは、カルタヘナ法第2条の生物に該当するか。

(答) 該当しない。なお、プラスミドDNAを製造するために、組換え遺伝子を導入した微生物を用いている場合は、当該微生物はカルタヘナ法第2条の生物に該当するため、留意されたい。

問5 遺伝子組換え生ワクチンなど、遺伝子治療用製品たる再生医療等製品に該当しない場合は、カルタヘナ法の第一種使用等の手続の対象にならないと考えてよいか。

(答) 遺伝子治療用製品たる再生医療等製品に該当するかどうかにかかわらず、遺伝子組換えを行ったウイルス等を不活化せずに用いる製品については、遺伝子組換え生物等含有製品に該当する。治験を行う場合や、製造販売後に医療機関で使用する場合は、カルタヘナ法の第一種使用等の承認申請手続の対象になる。

なお、第一種使用等の手続を行う場合であっても、対象となる製品に由来する遺伝子組換え生物等について、投与患者からの体外への排出や環境中に排出された際の影響等に関する情報に基づき、生物多様性影響が適切に評価された場合には、必ずしも患者を個室で管理すること等が一律に求められるものではないことから、製造販売業者等において想定される使用等の方法を検討した上で、適切な手続をとるように留意されたい。

(使用等に係る承認又は確認の申請等の要否)

問6 生体内から細胞や組織を取り出し、それらに体外 (*ex vivo*) で遺伝子組換えウイルスにより遺伝子導入を施して患者に投与する、いわゆる *ex vivo* 遺伝子治療において、遺伝子導入細胞に遺伝子組換えウイルスが残存していないことを確認するためには、どのようにすればよいか。

(答) 平成 25 年 12 月 16 日に開催された薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会で示された「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」(以下「ウイルス残存の考え方」という。)を参考に適切に確認されたい。

問7 治験に用いる予定の遺伝子導入細胞における遺伝子組換えウイルスの残存を評価した結果、「ウイルス残存の考え方」における要件を全て満たしたことから、遺伝子組換えウイルスが含まれないと判断してよいと考えているが、その判断が妥当であるかを確認したい場合は、どのようにすればよいか。

(答) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)の薬事戦略相談を活用することができる。なお、遺伝子治療用製品については、「遺伝子治療用医薬品における確認申請制度の廃止について」(平成 25 年 7 月 1 日付け薬食発 0701 第 13 号厚生労働省医薬食品局長通知)において、治験開始前に品質及び安全性に関して薬事戦略相談を適切に活用することとされているところであり、品質の相談事項に併せて遺伝子組換えウイルスの残存に関する判断の妥当性、例えば、残存を評価する試験系の適切性等

を相談項目に含めて PMDA の意見を求めることも考えられる。

問 8 遺伝子組換え生物等を用いた治験において、患者を個室管理する場合は、第一種使用規程の中で個室管理の期間を特定する必要があるか。

(答) 治験における患者の個室管理を実施する場合に、その期間については、治験開始後に得られるデータから個室管理の期間を短縮できることが予見される場合には、生物多様性影響評価書に記載された得られるべきデータの要件に従って、短縮前の期間と短縮後の期間を併記するか、又は「必要な期間」等と記載して差し支えない。

<例>

「必要な期間、被験者を個室で管理する。」

「投与後〇日間、被験者を個室で管理する。ただし、投与後〇日目以後に、本遺伝子組換え生物の体外への排出が認められない被験者にあつては、個室管理期間を短縮することができる。」

「少なくとも〇人目の被験者までは投与後 72 時間、個室で管理する。〇人目までの被験者のウイルス検査結果から、ウイルス排出が無いことが確認された場合は、個室管理の期間を 24 時間とする。その後必要に応じて適宜個室管理期間を設定できる。」

問 8 バイオテクノロジー応用医薬品の製造のために、哺乳動物細胞に非増殖性遺伝子組換えレトロウイルスを用いて遺伝子を導入する場合、当該哺乳動物細胞における遺伝子組換えレトロウイルスの残存の評価に当たって、「ウイルス残存の考え方」を適用してよいか。

(答) 「ウイルス残存の考え方」は、*ex vivo* 遺伝子治療を対象としたものであり、哺乳動物細胞によるバイオテクノロジー応用医薬品の製造を対象としたものではない。ただし、哺乳動物細胞によるバイオテクノロジー応用医薬品の製造に当たっての非増殖性遺伝子組換えレトロウイルスの残存の評価に、「ウイルス残存の考え方」を応用できる場合もあると考えられることから、具体的な事例をもって PMDA に相談されたい。

問 10 海外の製造所で製造した遺伝子組換えウイルスを治験製品として輸入し、国内で治験を行う場合、カルタヘナ法第 4 条の第一種使用規程の承認を受ける必要があるが、カルタヘナ法第 13 条の第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要はないと考えてよいか。

(答) 例えば、治験製品の受入れ試験として、国内で、容器を開封して第一種使用規程に含まれていない品質試験等を行う場合は、当該試験施設での使

用等について第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要がある。
具体的な事例について判断が難しい場合は、PMDA に相談されたい。

問 11 海外で製造された遺伝子治療用の遺伝子組換えウイルスを輸入し、国内で保管又は運搬のみを行う場合には、第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は必要か。

(答) 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成 16 年財務省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第 1 号。以下「産業利用二種省令」という。）第 4 条及び第 5 条に従って保管又は運搬のみを行う場合には、第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。なお、保管した遺伝子組換えウイルスを国内で廃棄する場合、廃棄する施設ごとに第二種使用等に係る拡散防止措置の確認が必要となる。

問 12 遺伝子治療用製品の治験（第 I 相試験）開始に先立ち、第一種使用規程の承認を受けたが、今後、第 II 相、第 III 相試験を実施するにあたり、改めて、当該承認を受ける必要があるのか。

(答) 第 I 相試験において定めた第一種使用規程を遵守しながら、次相以降の試験を実施することができるのであれば、改めて第一種使用規程を定めるための承認申請は必要ない。ただし、開発相の進展に伴って治験デザイン等に変更が生じ、第一種使用規程を変更することが必要となる場合には、具体的な事例をもって PMDA に相談されたい。

問 13 既に海外で臨床試験に使われた実績のある遺伝子治療用の遺伝子組換えウイルスを、国内で同じ対象患者に同じ使用方法で治験薬として使用する場合には、海外規制当局が環境影響評価を行った結果があれば、国内での手続きを省略してもよいか。

(答) 欧州など海外のカルタヘナ議定書締結国の国内法に基づいて生物多様性影響評価を行い、第一種使用等に相当する使用が許可されていることを理由に、日本でのカルタヘナ法に係る手続きを省略することはできない。なお、日本での第一種使用規程の承認の申請に際して、先行する海外での使用実績を活用することは差し支えない。

問 14 既に遺伝子治療臨床研究として第一種使用規程の承認を受けた遺伝子治療用製品について治験を実施しようとする場合には、改めて、当該承認を受

ける必要があるか。

(答) 臨床研究において定めた第一種使用規程を遵守しながら、治験を実施することができるのであれば、改めて第一種使用規程を定めるために承認を受ける必要はない。

問 15 海外で遺伝子組換え生物等を利用して製造された遺伝子組換えタンパク質等、カルタヘナ法第2条の生物に該当しないものを原薬等として輸入して、国内で製剤化する場合には、カルタヘナ法の適用外と考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。ただし、遺伝子組換えウイルスを利用して製造されたものについては、遺伝子組換えウイルスが残存している場合は、カルタヘナ法の規定に基づく手続を行う必要がある。

問 16 第二種使用等に係る拡散防止措置について、既に経済産業大臣等の確認を受けて製造・市販しているものを、医薬品等の原材料として転用する場合、改めて、厚生労働大臣の確認が必要か。

(答) 転用するに当たって第二種使用等の内容が変わらない場合は、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要はない。なお、その場合、「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成16年2月19日付け薬食発第0219011号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「拡散防止措置通知」という。)に基づく製造開始時の報告に、経済産業省大臣等の確認を受ける際に申請した資料の写し及び経済産業大臣により確認されたことを示す通知書を添付すること。

問 17 治験に用いる遺伝子組換えウイルス等について、治験開始前に実施が必要とされる非臨床安全性試験を外部委託する場合は、外部委託先での臨床の段階にない使用等と解釈し、厚生労働省への申請は不要と考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。なお、委受託を問わず、効力を裏付ける又は安全性を確認するための非臨床試験(治験薬等の品質管理を目的として繰り返し実施される試験を除く。)の実施は、臨床の段階にない第二種使用等と解釈してよい。

問 18 研究開発段階における第二種使用等として、拡散防止措置について、文部科学大臣の確認を受けて製造された遺伝子組換えウイルス等を治験薬に転用する場合、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要があるか。

(答) 臨床研究の段階で治験に使用することを想定しておらず、研究開発を所管する文部科学大臣の確認を受けている場合は、既に製造されたロットに限り転用可能である。ただし、次のロットの製造を開始する前には厚生労働大臣の確認を受ける必要がある。

(第二種使用等に係る確認申請及び確認事項の変更等に係る手続について)

問 19 「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」(平成 16 年 2 月 19 日付け薬食発第 0219008 号厚生労働省医薬食品局長通知) 記の第 3 の 2. には、医薬品(体外診断用医薬品を除く。)と医療用具については治験薬及び治験用具の製造を行う前までに、第二種使用等の確認を受けなければならないこととされているが、他の製造所で既に製造販売承認を受けている場合、海外で製造工程が確立されたものを製造移管する場合、治験薬を海外で製造する場合等、国内で治験薬製造の段階を経ず、医薬品等の製造を開始する場合は、いつまでに当該確認を受ける必要があるのか。

(答) 実用化段階での製造(パイロットスケールでの製造及び実生産スケールでの製造)を開始する前までに確認を受ける必要がある。ただし、第二種使用等に係る確認申請に必要な試験を行う場合など、製造工程の確立に向けた検討を行う段階の製造にあっては、産業上の使用等には当たらないため、当該確認を受ける必要はない。

問 20 遺伝子組換え微生物の第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受けた後に、拡散防止措置の内容を変更しようとする場合であって、その変更が軽微なものである場合は、カルタヘナ法第 13 条に基づく確認の申請は必要か。

(答) GILSP 又はカテゴリー 1 であって拡散防止措置への影響が軽微である場合は、法第 13 条に基づく確認の申請は不要とする。その場合、別紙 1 の変更届出書に確認事項の新旧対照表を添付の上、厚生労働省医薬食品局審査管理課に届け出ること。なお、変更事項が以下の場合には、「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成 16 年 2 月 19 日付け薬食発第 0219011 号厚生労働省医薬食品局長通知) 記の 3 に従い変更届を提出する必要がある。

- ・製造業者の所在地、名称、代表者の職名・氏名
- ・製造所の所在地(実質上の場所の変更がない場合)、名称
- ・製造管理者又は責任技術者の職名・氏名

問 21 遺伝子組換え微生物に関する上記の取扱いについて、軽微な変更とされ

るのほどのような場合か。

(答) 拡散防止措置の確認の申請書のうち、別紙の内容のみに変更を生じる場合には、次に掲げる場合を除き、軽微な変更であると考えられる。

- ・ 遺伝子組換え生物等の同一性が失われる変更
- ・ 作業区域の拡張（作業区域に付随する空調系及び排水系がいずれも確認内容から変更されない場合を除く。）
- ・ その他産業利用二種省令別表の拡散防止措置の内容に影響を及ぼす変更

なお、判断が難しい場合には、PMDA に相談されたい。

(GILSP 告示関係)

問 22 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令別表第一号に基づき厚生労働大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物（平成 16 年厚生労働省告示第 27 号。以下「GILSP 告示」という。）に記載されているベクターのうち、タグとなる遺伝子が組み込まれているものを用いた場合は、発現産物は、当該タグと挿入 DNA のコードする融合タンパク質となり、これは挿入 DNA のコードするタンパク質とは異なるものであると考えられるが、GILSP 告示別表第二の範囲内であると考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。

問 23 GILSP 告示別表第二の挿入 DNA には、その部分配列及びその一部の配列が除去されたものを含むのか。

(答) 含む。ただし、少なくとも、抗原や核酸検出用のプローブ等の機能を有するために適した長さがあることが望ましい。

問 24 GILSP 告示別表第二の挿入 DNA のコードするタンパク質には、通常の成熟型タンパク質のほか、その前駆体タンパク質を含むのか。

(答) 含む。

問 25 GILSP 告示別表第一に掲げる宿主及びベクター並びに別表第二に掲げる挿入 DNA を組み合わせて構成された遺伝子組換え微生物で、最終的にプラスミド DNA 又はその一部が染色体 DNA に組み込まれたものは、GILSP 遺伝子組換え微生物とみなしてよいか。

(答) よい。

問 26 GILSP 告示の注釈(5)のリンカーには、融合タンパク質における連結部分のアミノ酸残基をコードする配列も含まれると考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。なお、構成要素の連結に必要とされる制限酵素認識部位など、最小限の長さとするのが望ましい。

(拡散防止措置通知関連)

問 27 拡散防止措置通知記の2の製造実施状況の報告は、GILSP 告示に収載された品目についても必要か。

(答) 必要である。なお、拡散防止措置通知記の1の報告についても必要であることに留意されたい。

問 28 拡散防止措置通知記の2の報告は、製造を休止している製品についても必要か。

(答) 年間を通じて製造しなかった場合は、年度末の報告はしなくても差し支えない。ただし、製造を休止する年度における年度末の報告においては、その旨をその他の欄に記載すること。

(その他)

問 29 申請書の差換え願の例示を示してほしい。

(答) 別紙2を参照されたい。

問 30 第一種使用規程の承認又は第二種使用等の拡散防止措置の確認の申請に必要な資料の内容に関して事前の相談は可能か。

(答) 可能。具体的な事例をもって、PMDA が実施する治験相談又は薬事戦略相談を活用されたい。

問 31 厚生労働省関係のカルタヘナ関連法令通知等を一覧できるHP等を示してほしい。

(答) 次に掲げるウェブサイトなどを参考にされたい。

PMDA - カルタヘナ法に係る申請

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html>

日本版バイオセーフティクリアリングハウス (J-BCH)

<http://www.bch.biodic.go.jp/>

(別紙1)

変 更 届 出 書

遺伝子組換え生物等 の種類 の名称			
第二種使用等を しようとする場所			
変更内容	事 項	変 更 前	変 更 後
変 更 年 月 日	平成 年 月 日		
変 更 理 由			
備 考			

上記により、変更の届出をします。

平成 年 月 日

住所 (法人にあっては、主たる事務所の所在地)
氏名 (法人にあっては、名称及び代表者の氏名)

厚生労働省医薬食品局長 殿

(注意)

- 1 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
- 2 字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。

(別紙2)

差 換 え 願

差換え書類	
申請年月日	平成 年 月 日
遺伝子組換え生物等 の種類の名 称	
第二種使用等を しようとする場所	
拡散防止措置	
用途	
備考	

上記書類の差換えをお願いします。

平成 年 月 日

住所 (法人にあっては、主
たる事務所の所在地)
氏名 (法人にあっては、名
称及び代表者の氏名)

厚生労働省医薬食品局長 殿

(注意)

- 1 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
- 2 字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
- 3 拡散防止措置の欄には、使用区分を記載すること。

本 事 務 連 絡

(法第2条の生物への該当性)

問1 ヒト iPS 細胞は、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」という。）第2条の生物に該当するか。

(答) 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「規則」という。）第1条の規定により、ヒト iPS 細胞はカルタヘナ法第2条の生物に該当しない。(略)

問2 バイオテクノロジー応用医薬品を開発するために、哺乳動物細胞（例えば、CHO 細胞）で組換えタンパク質を製造する場合、当該哺乳動物細胞やそれを用いて樹立したセルバンクはカルタヘナ法第2条の生物に該当するか。

(答) 哺乳動物細胞については、配偶子ではない場合であって、自然条件において個体に成育しない場合は、規則第1条の規定により、カルタヘナ法第2条の生物に当たらない。また、哺乳動物細胞から樹立したセルバンクについても、同様の場合は、カルタヘナ法第2条の生物には該当しない。

問3 プロウイルス（宿主のゲノムに組み込まれた状態にあるレトロウイルス等に由来する2本鎖DNAをいう。以下同じ。）は、カルタヘナ法第2条の生物に該当するか。

平成26年6月30日付け事務連絡

(法第2条の生物への該当性)

問1 ヒト iPS 細胞は、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。）第2条の生物に該当するか。

(答) 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「規則」という。）第1条の規定により、ヒト iPS 細胞は法第2条の生物に該当しない。

問2 バイオテクノロジー応用医薬品を開発するために、哺乳動物細胞（例えば、CHO 細胞）で組換えタンパク質を製造する場合、当該哺乳動物細胞やそれを用いて樹立したセルバンクは法第2条の生物に該当するか。

(答) 哺乳動物細胞については、配偶子ではない場合であって、自然条件において個体に成育しない場合は、規則第1条の規定により、法第2条の生物に当たらない。また、哺乳動物細胞から樹立したセルバンクについても、同様の場合は、法第2条の生物には該当しない。

問3 プロウイルス（宿主のゲノムに組み込まれた状態にあるレトロウイルス等に由来する2本鎖DNAをいう。以下同じ。）は、法第2条の生物に該当するか。

(答) 該当しない。ただし、当該細胞において当該プロウイルスに由来する遺伝子組換えウイルスが産生されている場合は、当該ウイルスについてはカルタヘナ法第2条の生物に該当するため、留意されたい。

(答) 該当しない。ただし、当該細胞において当該プロウイルスに由来する遺伝子組換えウイルスが発現している場合は、当該ウイルスについては法第2条の生物に該当するため、留意されたい。

問4 プラスミドDNAは、カルタヘナ法第2条の生物に該当するか。

問4 プラスミドDNAは、法第2条の生物に該当するか。

(答) 該当しない。なお、プラスミドDNAを製造するために、組換え遺伝子を導入した微生物を用いている場合は、当該微生物はカルタヘナ法第2条の生物に該当するため、留意されたい。

(答) 該当しない。なお、プラスミドDNAを製造するために、組換え遺伝子を導入した微生物を用いている場合は、当該微生物は法第2条の生物に該当するため、留意されたい。

問5 遺伝子組換え生ワクチンなど、遺伝子治療用製品たる再生医療等製品に該当しない場合は、カルタヘナ法の第一種使用等の手続の対象にならないと考えてよいか。

(新設)

(答) 遺伝子治療用製品たる再生医療等製品に該当するかどうかにかかわらず、遺伝子組換えを行ったウイルス等を不活化せずに用いる製品については、遺伝子組換え生物等含有製品に該当する。治験を行う場合や、製造販売後に医療機関で使用する場合は、カルタヘナ法の第一種使用等の承認申請手続の対象になる。

なお、第一種使用等の手続を行う場合であっても、対象となる製品に由来する遺伝子組換え生物等について、投与患者からの体外への排出や環境中に排出された際の影響等に関する

る情報に基づき、生物多様性影響が適切に評価された場合には、必ずしも患者を個室で管理すること等が一律に求められるものではないことから、製造販売業者等において想定される使用等の方法を検討した上で、適切な手続をとるよう留意されたい。

(使用等に係る承認又は確認の申請等の要否)

問6 (略)

(略)

問7 治験に用いる予定の遺伝子導入細胞における遺伝子組換えウイルスの残存を評価した結果、「ウイルス残存の考え方」における要件を全て満たしたことから、遺伝子組換えウイルスが含まれないと判断してよいと考えているが、その判断が妥当であるかを確認したい場合は、どのようにすればよいか。

(答) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下「PMDA」とい

(使用等に係る承認又は確認の申請等の要否)

問5 生体内から細胞や組織を取り出し、それらに体外 (ex vivo) で遺伝子組換えウイルスにより遺伝子導入を施して患者に投与する、いわゆる ex vivo 遺伝子治療において、遺伝子導入細胞に遺伝子組換えウイルスが残存していないことを確認するためには、どのようにすればよいか。

(答) 平成 25 年 12 月 16 日に開催された薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会で示された「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」(以下「ウイルス残存の考え方」という。)を参考に適切に確認されたい。

問6 治験に用いる予定の遺伝子導入細胞における遺伝子組換えウイルスの残存を評価した結果、「ウイルス残存の考え方」における要件を全て満たしたことから、遺伝子組換えウイルスが含まれないと判断してよいと考えているが、その判断が妥当であるかを確認したい場合は、どのようにすればよいか。

(答) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下「PMDA」とい

う。)の薬事戦略相談を活用することができる。なお、遺伝子治療用製品については、「遺伝子治療用医薬品における確認申請制度の廃止について」(平成25年7月1日付け薬食発0701第13号厚生労働省医薬食品局長通知)において、治験開始前に品質及び安全性に関して薬事戦略相談を適切に活用することとされているところであり、品質の相談事項に併せて遺伝子組換えウイルスの残存に関する判断の妥当性、例えば、残存を評価する試験系の適切性等を相談項目に含めて PMDA の意見を求めることも考えられる。

う。)の薬事戦略相談を活用することができる。なお、遺伝子治療用製品については、「遺伝子治療用医薬品における確認申請制度の廃止について」(平成25年7月1日付け薬食発0701第13号厚生労働省医薬食品局長通知)において、治験開始前に品質及び安全性に関して薬事戦略相談を適切に活用することとされているところであり、品質の相談事項に併せて遺伝子組換えウイルスの残存に関する判断の妥当性、例えば、残存を評価する試験系の適切性等を相談項目に含めることも考えられる。

問8 遺伝子組換え生物等を用いた治験において、患者を個室管理する場合は、第一種使用規程の中で個室管理の期間を特定する必要があるか。

(新設)

(答) 治験における患者の個室管理を実施する場合に、その期間については、治験開始後に得られるデータから個室管理の期間を短縮できることが予見される場合には、生物多样性影響評価書に記載された得られるべきデータの要件に従って、短縮前の期間と短縮後の期間を併記するか、又は「必要な期間」等と記載して差し支えない。

<例>

「必要な期間、被験者を個室内で管理する。」

「投与後〇日間、被験者を個室内で管理する。ただし、投与後〇日目以後に、本遺伝子組換え生物の体外への排出が認められない被験者にあつては、個室管理期間を短縮することができ

る。」

「少なくとも〇人目の被験者までは投与後 72 時間、個室内で管理する。〇人目までの被験者のウイルス検査結果から、ウイルス排出が無いことが確認された場合は、個室管理の期間を 24 時間とする。その後必要に応じて適宜個室管理期間を設定できる。」

問 9 (略)

(略)

問 10 海外の製造所で製造した遺伝子組換えウイルスを治験製品として輸入し、国内で治験を行う場合、カルタヘナ法第 4 条の第一種使用規程の承認を受ける必要はあるが、カルタヘナ法第 13 条の第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要は

問 7 バイオテクノロジー応用医薬品の製造のために、哺乳動物細胞に非増殖性遺伝子組換えレトロウイルスを用いて遺伝子を導入する場合、当該哺乳動物細胞における遺伝子組換えレトロウイルスの残存の評価に当たって、「ウイルス残存の考え方」を適用してよいか。

(答)「ウイルス残存の考え方」は、*ex vivo* 遺伝子治療を対象としたものであり、哺乳動物細胞によるバイオテクノロジー応用医薬品の製造を対象としたものではない。ただし、哺乳動物細胞によるバイオテクノロジー応用医薬品の製造に当たっての非増殖性遺伝子組換えレトロウイルスの残存の評価に、「ウイルス残存の考え方」を応用できる場合もあると考えられることから、具体的な事例をもって PMDA に相談されたい。

問 8 海外の製造所で製造した遺伝子組換えウイルスを治験製品として輸入し、国内で治験を行う場合、法第 4 条の第一種使用規程の承認を受ける必要はあるが、法第 13 条の第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要はないと考えてよいか。

ないと考えてよいか。

(答) 例えば、治験製品の受入れ試験として、国内で、容器を開封して第一種使用規程に含まれていない品質試験等を行う場合は、当該試験施設での使用等について第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要がある。具体的な事例について判断が難しい場合は、PMDAに相談されたい。

問11 (略)

(略)

問12 (略)

(略)

(答) 例えば、治験製品の受入れ試験として、国内で、容器を開封して第一種使用規程に含まれていない品質試験等を行う場合は、当該試験施設での使用等について第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要がある。具体的な事例について判断が難しい場合は、PMDAに相談されたい。

問9 海外で製造された遺伝子治療用の遺伝子組換えウイルスを輸入し、国内で保管又は運搬のみを行う場合には、第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は必要か。

(答) 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令(平成16年財務省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号。以下「産業利用二種省令」という。)第4条及び第5条に従って保管又は運搬のみを行う場合には、第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。なお、保管した遺伝子組換えウイルスを国内で廃棄する場合、廃棄する施設ごとに第二種使用等に係る拡散防止措置の確認が必要となる。

問10 遺伝子治療用製品の治験(第I相試験)開始に先立ち、第一種使用規程の承認を受けたが、今後、第II相、第III相試験を実施するにあたり、改めて、当該承認を受ける必要があるのか。

(答) 第I相試験において定めた第一種使用規程を遵守しながら、次相以降の試験を実施することができるのであれば、改めて

第一種使用規程を定めるための承認申請は必要ない。ただし、開発相の進展に伴って治験デザイン等に変更が生じ、第一種使用規程を変更することが必要となる場合には、具体的な事例をもってPMDAに相談されたい。

問13 (略)

(略)

問11 既に海外で臨床試験に使われた実績のある遺伝子治療用の遺伝子組換えウイルスを、国内で同じ対象患者に同じ使用方法で治験薬として使用する場合には、海外規制当局が環境影響評価を行った結果があれば、国内での手続きを省略してもよいか。

(答) 欧州など海外のカルタヘナ議定書締結国の国内法に基づいて生物多様性影響評価を行い、第一種使用等に相当する使用が許可されていることを理由に、日本でのカルタヘナ法に係る手続きを省略することはできない。なお、日本での第一種使用規程の承認の申請に際して、先行する海外での使用実績を活用することは差し支えない。

問14 (略)

(略)

問12 既に遺伝子治療臨床研究として第一種使用規程の承認を受けた遺伝子治療用製品について治験を実施しようとする場合には、改めて、当該承認を受ける必要があるか。

(答) 臨床研究において定めた第一種使用規程を遵守しながら、治験を実施することができるのであれば、改めて第一種使用規程を定めるために承認を受ける必要はない。

問15 海外で遺伝子組換え生物等を利用して製造された遺伝子組

問13 海外で遺伝子組換え生物等を利用して製造された遺伝子組

換えタンパク質等、カルタヘナ法第2条の生物に該当しないものを原薬等として輸入して、国内で製剤化する場合には、カルタヘナ法の適用外と考えると差し支えないか。

(答) 差し支えない。ただし、遺伝子組換えウイルスを利用して製造されたものについては、遺伝子組換えウイルスが残存している場合は、カルタヘナ法の規定に基づく手続を行う必要がある。

問16 第二種使用等に係る拡散防止措置について、既に経済産業大臣等の確認を受けて製造・市販しているものを、医薬品等の原材料として転用する場合、改めて、厚生労働大臣の確認が必要か。

(答) 転用するに当たって第二種使用等の内容が変わらない場合は、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要はない。なお、その場合、「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成16年2月19日付け薬食発第0219011号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「拡散防止措置通知」という。)に基づく製造開始時の報告に、経済産業省大臣等の確認を受ける際に申請した資料の写し及び経済産業大臣により確認されたことを示す通知書を添付すること。

問17 (略)

(略)

換えタンパク質等、法第2条の生物に該当しないものを原薬等として輸入して、国内で製剤化する場合には、法の適用外と考えると差し支えないか。

(答) 差し支えない。

問14 第二種使用等に係る拡散防止措置について、既に経済産業大臣等の確認を受けて製造・市販している原料を、医薬品の添加剤として転用する場合、改めて、厚生労働大臣の確認が必要か。

(答) 産業利用上の使用等に関して経済産業大臣等の確認を受けている原料を、医薬品の添加剤として転用するに当たって第二種使用等の内容が変わらない場合は、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要はない。

問15 治験に用いる遺伝子組換えウイルス等について、治験開始前に実施が必要とされる非臨床安全性試験を外部委託する場合

は、外部委託先での臨床の段階にない使用等と解釈し、厚生労働省への申請は不要と考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。なお、委受託を問わず、効力を裏付ける又は安全性を確認するための非臨床試験（治験薬等の品質管理を目的として繰り返し実施される試験を除く。）の実施は、臨床の段階にない第二種使用等と解釈してよい。

問 18 (略)

(略)

(第二種使用等に係る確認申請及び確認事項の変更等に係る手続について)

問 19 「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」(平成 16 年 2 月 19 日付け薬食発第 0219008 号厚生労働省医薬食品局長通知) 記の第 3 の 2. には、医薬品（体外診断用医薬品を除く。）と医療用具については治験薬及び治験用具の製造を行う前までに、第二種使用

問 16 研究開発段階における第二種使用等として、拡散防止措置について、文部科学大臣の確認を受けて製造された遺伝子組換えウイルス等を治験薬に転用する場合、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要があるか。

(答) 臨床研究の段階で治験に使用することを想定しておらず、研究開発を所管する文部科学大臣の確認を受けている場合は、既に製造されたロットに限り転用可能である。ただし、次のロットの製造を開始する前には厚生労働大臣の確認を受ける必要がある。

(第二種使用等に係る確認申請及び確認事項の変更等に係る手続について)

問 17 「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」(平成 16 年 2 月 19 日付け薬食発第 0219008 号厚生労働省医薬食品局長通知) 記の第 3 の 2. には、医薬品（体外診断用医薬品を除く。）と医療用具については治験薬及び治験用具の製造を行う前までに、第二種使用

等の確認を受けなければならないこととされているが、他の製造所で既に製造販売承認を受けている場合、海外で製造工程が確立されたものを製造移管する場合、治験薬を海外で製造する場合等、国内で治験薬製造の段階を経ず、医薬品等の製造を開始する場合は、いつまでに当該確認を受ける必要があるのか。

(答) 実用化段階での製造（パイロットスケールでの製造及び実生産スケールでの製造）を開始する前までに確認を受ける必要がある。ただし、第二種使用等に係る確認申請に必要な試験を行う場合など、製造工程の確立に向けた検討を行う段階の製造にあつては、産業上の使用等には当たらないため、当該確認を受ける必要はない。

問20 遺伝子組換え微生物の第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受けた後に、拡散防止措置の内容を変更しようとする場合であつて、その変更が軽微なものである場合は、カルタヘナ法第13条に基づく確認の申請は必要か。

(答) GILSP 又はカテゴリー1であつて拡散防止措置への影響が軽微である場合は、法第13条に基づく確認の申請は不要とする。その場合、別紙1の変更届出書に確認事項の新旧対照表を添付の上、厚生労働省医薬食品局審査管理課に届け出ること。なお、変更事項が以下の場合には、「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成16年2月19日付け薬食発第0219011号厚生労働省医薬食品局長通知) 記の3に従い変更届を提出する必要

等の確認を受けなければならないこととされているが、治験薬は海外で製造されたものを用いる場合など、治験薬を製造しない場合は、いつまでに当該確認を受ける必要があるのか。

(答) 実用化段階での製造（パイロットスケールでの製造及び実生産スケールでの製造）を開始する前までに確認を受ける必要がある。

問18 遺伝子組換え微生物の第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受けた後に、拡散防止措置の内容を変更しようとする場合であつて、その変更が軽微なものである場合は、法第13条に基づく確認の申請は必要か。

(答) 次に掲げる変更については「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成16年2月19日付け薬食発第0219011号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「拡散防止措置通知」という。) 記の3に従い変更届を提出する必要がある。

- ・製造業者の所在地、名称、代表者の職名・氏名
- ・製造所の所在地（実質上の場所の変更がない場合）、名称
- ・製造管理者又は責任技術者の職名・氏名

がある。

- ・製造業者の所在地、名称、代表者の職名・氏名
- ・製造所の所在地（実質上の場所の変更がない場合）、名称
- ・製造管理者又は責任技術者の職名・氏名

問 21 (略)

(略)

(GILSP 告示関係)

問 22 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令別表第一号に基づき厚生労働大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物（平成 16 年厚生労働省告示第 27 号。以下「GILSP 告示」という。）に収載されているベクターのうち、タグとなる遺伝子が組み込ま

上記以外の変更については、GILSP 又はカテゴリー 1 であって拡散防止措置への影響が軽微である場合は、法第 13 条に基づく確認の申請は不要とする。その場合、別紙 1 の変更届出書に確認事項の新旧対照表を添付の上、厚生労働省医薬食品局審査管理課に届け出ること。

問 19 遺伝子組換え微生物に関する上記の取扱いについて、軽微な変更とされるのはどのような場合か。

(答) 拡散防止措置の確認の申請書のうち、別紙の内容のみに変更を生じる場合には、次に掲げる場合を除き、軽微な変更であると考えられる。

- ・遺伝子組換え生物等の同一性が失われる変更
- ・作業区域の拡張（作業区域に付随する空調系及び排水系がいずれも確認内容から変更されない場合を除く。）
- ・その他産業利用二種省令別表の拡散防止措置の内容に影響を及ぼす変更

なお、判断が難しい場合には、PMDA に相談されたい。

(GILSP 告示関係)

問 20 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令別表第一号に基づき厚生労働大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物（平成 16 年厚生労働省告示第 27 号。以下「GILSP 告示」という。）に収載されているベクターのうち、タグとなる遺伝子が組み込ま

れているものを用いた場合は、発現産物は、当該タグと挿入 DNA のコードする融合タンパク質となり、これは挿入 DNA のコードするタンパク質とは異なるものであると考えられるが、GILSP 告示別表第二の範囲内であると考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。

問 23 GILSP 告示別表第二の挿入 DNA には、その部分配列及びその一部の配列が除去されたものを含むのか。

(答) 含む。ただし、少なくとも、抗原や核酸検出用のプローブ等の機能を有するために適した長さがあることが望ましい。

問 24 GILSP 告示別表第二の挿入 DNA のコードするタンパク質には、通常の成熟型タンパク質のほか、その前駆体タンパク質を含むのか。

(答) 含む。

問 25 GILSP 告示別表第一に掲げる宿主及びベクター並びに別表第二に掲げる挿入 DNA を組み合わせて構成された遺伝子組換え微生物で、最終的にプラスミド DNA 又はその一部が染色体 DNA に組み込まれたものは、GILSP 遺伝子組換え微生物とみなしてよいか。

(答) よい。

れているものを用いた場合は、発現産物は、当該タグと挿入 DNA の融合タンパク質となり、これは挿入 DNA とは異なるものであると考えられるが、GILSP 告示別表第二の範囲内であると考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。

問 21 GILSP 告示別表第二に「〇〇タンパク質の一部」と記載されているものについて、一部とはどの程度の長さを指すのか。

(答) 少なくとも、抗原や核酸検出用のプローブ等の機能を有するために適した長さがあることが望ましい。

(新設)

(新設)

問 22 GILSP 告示の注釈(5)のリンカーには、融合タンパク質にお

問 26 (略)

(略)

(拡散防止措置通知関連)

問 27 (略)

(略)

問 28 (略)

(略)

(その他)

問 29 (略)

(略)

問 30 第一種使用規程の承認又は第二種使用等の拡散防止措置の

ける連結部分のアミノ酸残基をコードする配列も含まれると考えて差し支えないか。

(答) 差し支えない。なお、構成要素の連結に必要とされる制限酵素認識部位など、最小限の長さとするのが望ましい。

(拡散防止措置通知関連)

問 23 拡散防止措置通知記の2の製造実施状況の報告は、GILSP 告示に収載された品目についても必要か。

(答) 必要である。なお、拡散防止措置通知記の1の報告についても必要であることに留意されたい。

問 24 拡散防止措置通知記の2の報告は、製造を休止している製品についても必要か。

(答) 年間を通じて製造しなかった場合は、年度末の報告はしなくても差し支えない。ただし、製造を休止する年度における年度末の報告においては、その旨をその他の欄に記載すること。

(その他)

問 25 申請書の差換え願の例示を示してほしい。

(答) 別紙2を参照されたい。

(新設)

確認の申請に必要な資料の内容に関して事前の相談は可能か。

(答) 可能。具体的な事例をもって、PMDA が実施する治験相談又は薬事戦略相談を活用されたい。

問31 厚生労働省関係のカルタヘナ関連法令通知等を一覧できるHP等を示してほしい。

(答) 次に掲げるウェブサイトなどを参考にされたい。

PMDA - カルタヘナ法に係る申請

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html>

日本版バイオセーフティクリアリングハウス (J-BCH)

<http://www.bch.biodic.go.jp/>

問26 厚生労働省関係のカルタヘナ関連法令通知等を一覧できるHP等を示してほしい。

(答) 次に掲げるウェブサイトなどを参考にされたい。

PMDA - カルタヘナ法関連情報

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/karutahena.html>

日本版バイオセーフティクリアリングハウス (J-BCH)

<http://www.bch.biodic.go.jp/>