（別紙様式第２）

生物多様性影響評価書

（区分：再生医療等の安全性の確保に関する法律に基づく再生医療等技術等）

（全体的な留意事項）

* LMOの使用等が適正に行われることを確保するため、生物多様性影響評価書は、原則として、第一種使用規程承認後に日本版バイオセーフティクリアリングハウス(https://www.biodic.go.jp/bch/)において公表される（別紙は非公表）。したがって、生物多様性影響評価書に具体的な情報を一切記載せずに別紙を引用するのみ、という形式は認められないことに留意すること。
* 生物多様性影響評価書には、各項に対応する情報の要点を記載し、詳細な情報については引用する形で別紙に記載して差し支えない。また、特許情報等、公表することにより知的財産権に支障が生じる情報等については、マスキングを行って差し支えない。なお、LMOの名称はマスキング不可であることに留意すること。
* 本様式で用いられる用語については、通知本文を参照すること。

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 |

* LMOの宿主の分類学上の位置付け（科名、属名、種名）及び自然環境における分布状況を記載すること。
* 宿主に血清型、遺伝型、株名等がある場合は、文献を引用して記載すること。宿主の詳細な遺伝型や樹立方法が明らかになっている場合には、別紙に記載すること。
* LMOのゲノムの構成要素が複数の種に由来する場合は、複製様式等の増殖に関わる機能に基づき宿主を選定すること。
* LMO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差し支えない。

|  |
| --- |
| ２使用等の歴史及び現状 |

* 同一宿主又は同種の生物を利用したLMOについて、遺伝子治療等の目的で使用された実績、研究開発の実績又は産業利用実績について記載すること。

|  |
| --- |
| 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（不活性化条件を含む。） |

* Ⅰ章３における「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である。ウイルスの場合は感染性等の生理学的特性に関して記載すること。
* Ⅰ章３（３）には、LMOがウイルスの場合、捕食性や寄生性は該当しないので、「該当なし」と記載すること。
* Ⅰ章３（４）には、LMOがウイルスの場合、細胞への感染様式・機構、感染細胞内でのゲノム増幅の様式、ウイルス粒子形成の様式、周囲の細胞への伝播の様式（細胞-細胞感染、細胞から出て遠隔感染する場合を含む）、組織・臓器指向性及びヒト以外の生物への感染の有無について記載すること。
* Ⅰ章３（５）には、感染個体での臓器別病原性、起こり得る疾患名、感染個体での発病割合、不顕性感染の有無について記載すること。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、その詳細を記載すること。
* Ⅰ章３（６）には、LMOがウイルスの場合、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。有害物質の分泌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有害物質は知られていない。」等のように記載すること。
* Ⅰ章３（７）には、LMOに対して実際に臨床適用時に使用される可能性がある不活化方法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）を記載すること。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こと。また、宿主の環境中（環境水（水道水を含む淡水、下水汚泥、海水等）や環境接触面（プラスチック、綿布、金属等））での生存性に関する情報があれば記載すること。
* その他留意点：宿主の属する属の性質について記載すること。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 |

* Ⅱ章１（１）における供与核酸の構成要素には、タンパク質等のコード領域、転写調節エレメント、転写後調節エレメント、複数の遺伝子を発現させるための配列、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（親生物）を記載すること。ただし、供与核酸として制限酵素切断部位に由来する人工配列を用いる場合については、親生物の記載は不要とし、「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で差し支えない。
* 別紙に、各構成要素の塩基配列を示すこと。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国際塩基配列データベース等の情報について記載すること。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こと。
* Ⅱ章１（２）には、供与核酸の各構成要素が持つ機能や特性を記載すること。使用する転写調節エレメントに組織・細胞選択（指向）性があれば記載すること。供与核酸について、当該供与核酸の挿入位置前後の宿主の塩基配列含め、データベースを用いて相同性検索、オープンリーディングフレーム検索を行い、その結果のまとめを記載すること。

|  |
| --- |
| ２ベクターに関する情報   1. 名称及び由来 2. 特性 |

* 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。再生医療等安全性確保法において核酸等として遺伝子の発現に必要な遺伝情報を有する核酸等を細胞内に能動的に送達する目的で人に投与する遺伝子組換えウイルス（いわゆる「ウイルスベクター」）とは異なる点に留意すること。
* Ⅱ章２には、宿主にⅡ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、Ⅱ章２には「該当なし」と記載すること。

|  |
| --- |
| 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 |

* Ⅱ章３（１）には、LMO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こと。その際には、塩基配列上、各構成要素がどこからどこまでか分かるよう示すこと。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は差し支えない。
* Ⅱ章３（２）には、LMOの調製にプラスミドを使用する場合は、その概要を示すこと。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こと。当該プラスミド、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こと。Ⅱ章３（３）には、実施される構築されたLMOから、再生医療等を受ける者に投与される最終産物に至るまでの製造工程の概要（製造場所（国内／海外の別）の記載を含む。）を記載すること。具体的な製造方法は、概略図（フローチャート）等を用いて別紙に記載すること。LMOが非増殖性の遺伝子組換えウイルスの場合、増殖可能なウイルスが検出されないこと並びに検出方法及び検出限界を記載すること。詳細な品質管理方法は別紙に記載すること。

|  |
| --- |
| 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 |

* Ⅱ章４には、宿主に移入された核酸の存在状態を記載すること。特別な性質が認められないのであれば、「移入された核酸は、遺伝子組換え生物等のゲノムの一部として存在する。」等のように記載すること。LMO又はLMOのゲノムが標的細胞内に留まる場合には、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）、安定性（持続性）及び供与核酸の発現の持続性について記載すること。体外遺伝子導入に用いる場合は、標的細胞への感染方法を記載すること。

|  |
| --- |
| 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  ＜非臨床試験＞  ＜臨床試験＞ |

* 非臨床試験の項には、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こと。
* 臨床試験の項には、臨床研究又は臨床試験が実施されている場合に、当該研究又は試験における宿主及びLMOを識別する方法を記載すること。採取検体、検出方法、検出方法の妥当性について概略を記載すること。詳細は別紙に記載すること。臨床試験において、核酸増幅法を用いる場合であって非臨床試験と同じプライマー－プローブセットを使用する場合は、その旨を記載すること。また、用いる検査系について動物のデータしかない場合でも、それらのデータを用いて人の検体の測定が行える系であることを説明すること。

|  |
| --- |
| ６宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違 |

* Ⅱ章６には、宿主又は宿主の属する分類学上の種とLMO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こと。宿主から除去された構成要素がある場合には、当該構成要素の機能及び当該構成要素を除去することによるLMOの特性の変化についても記載すること。別紙引用としても差し支えない。

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 |

* Ⅲ章１には、第一種使用規程承認申請書と同一の内容を記載すること。

|  |
| --- |
| ２使用等の方法 |

* Ⅲ章２には、第一種使用規程承認申請書と同一の内容を記載すること。

|  |
| --- |
| 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 |

* Ⅲ章３には、生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容として記載した第一種使用等の開始後における情報収集の方法を記載すること。

|  |
| --- |
| 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 |

* Ⅲ章４には、生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容として記載した第一種使用等の開始後における緊急措置の内容を記載すること。

|  |
| --- |
| 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  ＜非臨床試験＞  ＜臨床試験＞ |

* Ⅲ章５には、主に非臨床の生体内分布及び排出試験結果並びに臨床におけるLMOの排出評価について記載すること。
* 非臨床試験の項には、国内外で行われた非臨床試験（生体内分布、排出等）の結果を記載すること。
  + 排出の結果に関しては、特に、LMOの投与量及び投与方法、人への想定投与量との比較、排出経路、排出期間が明確になるように記載すること。
  + 分布の結果に関しては、特に、生殖器官への分布の有無が明確になるように記載し、分布が認められる場合には、生殖細胞の染色体への組込みリスクについて評価すること。非臨床生体内分布試験等によってLMOが体外に排出される可能性が極めて低いことが推測できる場合、臨床の排出データがある場合等の適切な理由があれば非臨床排出試験を必ずしも実施する必要はない。非臨床試験において排出試験を実施していない場合には、その旨及び排出試験を実施しなくてもよいと考えた理由を説明すること。
  + 安全性に係る情報については、特筆すべき異常所見が認められない場合は詳細な内容は不要である。
* 臨床試験の項では、臨床研究又は臨床試験が実施されており、LMOによる排出データを既に取得している場合には記載すること。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こと（「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こと。なお、臨床研究・臨床試験における排出データは必ずしも必要ではないが、排出データがない場合には、類似のLMO等に関する文献等を用いてLMOの人での排出等の挙動を考察すること。考察においては、類似のLMOの排出等の情報がLMOの挙動を把握するにあたって利用可能と考えた理由を合わせて説明すること。詳細は別紙に記載すること。

|  |
| --- |
| ６国外における使用等により得られた情報 |

* Ⅲ章６には、LMOを用いた国外の臨床データ（安全性、分布、排出等）があれば記載すること。詳細は別紙に記載すること。
* 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、同項を引用しても差し支えない。

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 |

* Ⅳ章１には、（1）～（4）の順を追った説明を記載すること（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こと。）。
* 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 |

* Ⅳ章２には、LMO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。
* Ⅳ章２（１）には、第三者が水平感染を受ける可能性があるので、第三者たる人も対象にし、特定された野生動植物等について記載すること。
* Ⅳ章２（２）には、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こと。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）を引用しても差し支えない。）。本項においては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こと。
* Ⅳ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、（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）を記載すること。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こと。

（参考）

* + - LMOがウイルスの場合、非増殖性ウイルスであっても、被験者体内で増殖能を獲得するおそれが完全に否定できない場合には、その増殖性ウイルスについても評価すること。被感染生物のゲノム内に組み込まれない非増殖性の遺伝子組換えウイルスであっても、宿主と共感染すれば増殖し得ることに留意すること。
    - パッケージング細胞を使用して作製された遺伝子組換えレトロウイルスについては、エンベロープタンパク質の性質により宿主域が変わり得ることに留意すること。
    - 類似のLMOを用いた他の遺伝子治療における重篤な副作用発現例についても評価すること。

|  |
| --- |
| 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 |

* Ⅳ章３には、当該遺伝子組換え生物等に関して、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、Ⅳ章２記載の事項以外の内容を記載すること。Ⅳ章２に十分な内容が記載されている場合には、必ずしも重複して記載する必要はなく、「『２病原性』参照。」と記載すること。
* Ⅳ章３（２）には、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人の生体内で発現した場合のハザードを記載すること。
* Ⅳ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。
* Ⅳ章３（４）には、上記、（１）で特定（若しくは選定）された野生動植物等について同（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。

|  |
| --- |
| 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LMOからその遺伝子又はその一部が他の生物に伝達することをいう。
* 核酸の水平伝達（伝播）が起こる前提として、LMOの投与を受けた人から感染性を持ったLMOが排出され、第三者の人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こと。

1. LMOが投与された患者からの排出経路や排出量
2. LMO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LMO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

|  |
| --- |
| 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、記載すること。
    - 垂直感染が生じうる場合には、そのリスクを評価すること。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」の項に記載すること。

Ⅴ総合的評価

|  |
| --- |
|  |

* Ⅴ章には、Ⅳ章の全項目の評価結果の概要を当該LMO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。説明した上で、総合的判断を記載すること。

生物多様性影響評価書別紙一覧

* 別紙１：本遺伝子組換え生物等の情報（構成要素のゲノム上の位置・由来・機能等、本遺伝子組換え生物等のゲノムの全塩基配列、アミノ酸配列（供与核酸に由来する、又は供与核酸と結合したタンパク質のアミノ酸配列に加え、エンベロープ、キャプシド等を宿主以外から供給している場合はそのアミノ酸配列）、相同性検索・ORF検索結果等）
* 別紙２：LMOの製造方法（フロー図による概要等でも可）及びRCVの管理状況
* 別紙３：LMOの検出試験（試験方法、定量限界・検出限界））
* 別紙４：非臨床生体内分布試験結果概要
* 別紙５：臨床試験結果概要（分布・排出）

※ 別紙の構成は申請者により適宜変更して差し支えない。

※ 別紙の本文は原則日本語とすること。ただし、図表等に英語が含まれることは差し支えない。

※ 必要な情報が含まれていれば、提供する再生医療等の詳細を記した文書（研究の場合は、研究計画書）又はその他の再生医療等提供計画の添付書類を抜粋して差し支えない。

※ 再生医療等安全性確保法施行令第１条第２号ロの規定に基づき感染症の予防のために必要なものとして厚生労働大臣が定める核酸等について本評価書を用いる場合は、欧州の治験の開始等にあたって当局へ提出する Environment Risk Assessment（ERA）の情報を別紙として添付すること。

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。
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記載に当たっては留意すること。但し、これら留意事項は、遺伝子組換えウイルスをLMOとして使用等することを念頭に記載しているものであることから、その他の場合は、本留意事項の記載を参考に、個別の技術に応じて適切に判断すること。
3. 用紙の大きさは、日本産業規格Ａ４とすること。