

医政研発 0530 第 1 号
令和 7 年 5 月 30 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局研究開発政策課長
(公 印 省 略)

再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく再生医療等に関連した
「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」
に基づく手続等について

平素より厚生労働行政に御協力いただき厚く御礼申し上げます。

「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」（平成 31 年厚生労働省告示第 48 号。以下「指針」という。）に関連した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。）の規定に基づく遺伝子組換え生物等（以下「LMO」という。）の第一種使用規程の承認申請については、「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続等について」（平成 16 年 2 月 19 日付け科発第 0219001 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知。以下「指針通知」という。）に基づき実施されてきたところです。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び臨床研究法の一部を改正する法律（令和 6 年法律第 51 号。以下「改正法」という。）が令和 7 年 5 月 31 日に施行されるにあたり、核酸等を用いる医療技術に係る再生医療等については、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号。以下「再生医療等安全性確保法」という。）の対象となります。再生医療等安全性確保法の規定に基づく再生医療等の提供に関連し、カルタヘナ法における第一種使用等に該当する場合の承認申請等の手続について、下記のとおり必要な事項を定めたため、御了知の上、関係者に対する周知をお願いいたします。なお、本通知の内容について、公益社団法人日本医師会、公益社団法人日本歯科医師会、認定再生医療等委員会設置者、特定細胞加工物製造事業者及びその他関係団体等に対しても別途周知を行っている旨申し添えます。

なお、本通知は改正法の施行の日（令和 7 年 5 月 31 日）から適用することとし、指針通知については「再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び臨床研究法の一部を改正する法律」の施行に伴う「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」等の取扱いについて」

(令和7年5月30日付け科発0530第44号産情発0530第6号厚生労働省大臣官房厚生科学課長・医薬産業振興・医療情報審議官連名通知)において同日付けで廃止されております。

記

1. カルタヘナ法の第一種使用等に該当する再生医療等の範囲

カルタヘナ法においては、LMO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」及び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。再生医療等安全性確保法に基づく再生医療等のうち、カルタヘナ法に規定されるLMOの使用等(保管、運搬及び廃棄を含む。)を行うものについては、第一種使用等として取扱う必要がある。なお、カルタヘナ法に規定されるLMOの範囲及び第一種使用等において講ずるべき措置の概要については別添を参照されたい。

また、ゲノム編集技術の利用により得られた生物を再生医療等に用いる場合であって、当該生物がカルタヘナ法に規定されるLMOに該当するか否かについて疑義があるときには、2.(3)1)キ.の申請・相談先に記載の連絡先に相談すること。

2. 第一種使用規程の承認申請に関する手続

核酸等を用いる再生医療等については、第一種再生医療等に該当することから、当該再生医療等を提供しようとする医療機関の管理者は、当該再生医療等に係る再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会における適合性の確認ののち、厚生労働大臣に提出する必要がある。厚生労働大臣は、医療機関の管理者から第一種再生医療等提供計画の提出があった場合において、当該第一種再生医療等提供計画に記載された第一種再生医療等が再生医療等提供基準に適合していないと認めるときは、厚生科学審議会再生医療等評価部会(以下「部会」という。)の意見を聴いた上で、当該管理者に対し、当該第一種再生医療等提供計画の変更その他必要な措置をとるべきことを命ずることができる。当該再生医療等がカルタヘナ法における第一種使用等に該当する場合には、原則として、別途、カルタヘナ法第4条に基づき、第一種使用規程承認申請書(別紙様式第1)、生物多様性影響評価書(別紙様式第2)及び生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容を記載した書類(主務大臣が必要と認める場合に限る。)を作成し、再生医療等提供計画及びその添付書類とともに、主務大臣たる厚生労働大臣及び環境大臣(以下「主務大臣」という。)の承認を得ることが必要である。

本承認申請に当たっては、カルタヘナ法及び関連政省令等に定めるほか、以下を遵守すること。

(1) LMOの第一種使用等における基本的事項

LMO を用いる再生医療等を提供しようとする者は、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。）を遵守すること。

1) 安全管理

LMO の第一種使用規程（第一種使用等の場所を限定する等生物多様性影響を防止するために第一種使用等の方法を限定する場合に限る。）の承認を受けようとする者は、LMO の使用等をする事業所等において、生物多様性への影響を防止するための措置を適切に行うことができるよう、承認申請に先立ち、委員会等を設置し、以下に掲げる事項を実施するよう努めること。

- ・ 承認申請に先立ち、あらかじめ LMO の安全な取扱いについての検討を行うこと
- ・ LMO の取扱いについて経験を有する者の配置
- ・ LMO の取扱いに関する教育訓練
- ・ 事故時における連絡体制の整備

2) 情報収集

第一種使用規程の承認を受けた者（以下「承認取得者」という。）は、第一種使用等による生物多様性影響に関する情報収集等について、以下のとおり努めること。なお、基本的事項における情報収集は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（以下「再生医療等安全性確保法施行規則」という。）第 8 条の 5 に規定される研究として行われる再生医療等に係るモニタリングや同第 19 条に規定される再生医療等を受ける者に関する情報の把握とは異なる観点で実施されるものであることに留意すること。

- ・ 第一種使用規程の承認取得者は、主務大臣がカルタヘナ法第 6 条第 2 項の規定に基づき必要な情報の提供を求めた場合に対応できるよう、第一種使用規程の承認を受けた LMO について、第一種使用等の状況、第一種使用等により生ずる影響に関する情報収集に努めること。
- ・ LMO の第一種使用等（環境への意図的な導入を目的とするものに限る。）をする者は、当該第一種使用等の状況を把握し、第一種使用等により生ずる影響に関する情報収集に努めるとともに、必要に応じて関係する行政機関に連絡するよう努めること。

3) 影響が生じるおそれのある場合の生物多様性影響を防止するための措置

第一種使用規程の承認取得者は、生物多様性影響の評価に際し勘案した第一種使用等の開始後に生物多様性影響が生ずるおそれのある状況が生じた場合には生物多様性影響を防止するための措置（以下「緊急措置」という。）を執る必要があること。

4) 記録の保管

第一種使用規程（第一種使用等の場所を限定する等生物多様性影響を防止するために第一種使用等の方法を限定する場合に限る。）の承認取得者は、使用等の態様、1)の委員会等における検討結果等を記録し、保管するよう努めること。

（2）再生医療等技術の第一種使用規程の承認申請について

再生医療等安全性確保法第2条第2項に規定する再生医療等技術については、個別の医療技術として実施する場合、当該医療技術を用いる方法に応じた第一種使用等による生物多様性への影響の評価を個別に行う必要がある。一方で、核酸等を用いる臨床研究を実施しようとする場合であって、その目標として、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）の規定に基づき医薬品又は再生医療等製品としての製造販売承認を目指すときには、一般流通を想定した評価が必要となる。

1) 将来、医薬品医療機器等法に基づき医薬品又は再生医療等製品としての製造販売承認を目指す場合

再生医療等提供計画に係る特定認定再生医療等委員会における審査と並行して、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」（平成24年3月2日付け薬機発第0302070号。最終改正令和7年5月8日又はその最新版。）の別添31に基づき、医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）における第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談を受け、PMDAに薬事開発及び製造販売承認申請を目指した第一種使用規程承認申請を行うこと。

また、2) 個別の医療技術として実施する場合の手続により第一種使用規程の承認申請をし、主務大臣による承認を受けた後、改めて医薬品又は再生医療等製品としての製造販売承認を目指す場合には、第一種使用規程の更新の必要性についてPMDAに相談すること。

2) 個別の医療技術として実施する場合

再生医療等安全性確保法に基づき、再生医療等技術として提供することを目的とする場合（前1)に掲げる場合を除く。）は、個別の再生医療等提供計画について第一種使用規程の評価を行うことが必要である。核酸等を用いる再生医療等は第一種再生医療等に該当するため、その提供にあたっては、部会での再生医療等提供基準への適合性の確認が行われる。臨床研究として実施する場合は、特定認定再生医療等委員会における適合性の確認と並行してカルタヘナ法の第一種使用規程の承認申請を開始して差し支えない。臨床研究以外で核酸等を用いる再生医療等を提供しようとする場合は、既に有効性が確

立しており、科学的妥当性が確認された医療技術として部会において確認されることが前提であることから、部会における予備的な適合性確認がなされたのちに第一種使用規程の申請を開始すること。

（３） 個別の医療技術として第一種使用規程を評価する場合のプロセスについて

核酸等を用いる再生医療等に関連してカルタヘナ法に規定される第一種使用規程に該当するものの実施に関する学識経験者の意見聴取（以下「評価」という。）については、部会の下に設置された核酸等の第一種使用等に関する専門委員会（以下「カルタヘナ委員会」という。）において実施し、カルタヘナ委員会における評価の後、部会において改めて再生医療等提供計画との整合性の確認を行う。

申請された第一種使用規程については、カルタヘナ委員会が別途定める核酸等の第一種使用等に関する専門委員会で意見を述べる第一種使用規程等に関するチェックリスト（別紙様式第５。以下「チェックリスト」という。）に基づき、評価の前提条件の確認を行う。前提条件を満たしていることが確認された場合、カルタヘナ委員会における評価を実施する。

ただし、臨床研究として実施する計画であって特定認定再生医療等委員会における適合性の確認と並行してカルタヘナ法の第一種使用規程の承認申請を開始した場合に、当該特定認定再生医療等委員会の意見により以下に定める第一種使用規程に関する申請書等の記載事項に変更が生じたときは、変更内容についてカルタヘナ委員会での評価を再度行う必要が生じることから、変更点の比較表を作成して再度申請を行う必要がある点に留意すること。

1) 承認申請にあたっての留意点

第一種使用規程の承認申請にあたっては、次の点に留意すること。

ア. 以下に掲げる書類（以下「申請書等」という。）を作成し、主務大臣に提出して申請すること。

- ・ 再生医療等提供計画及びその添付書類
- ・ 第一種使用規程承認申請書
- ・ 生物多様性影響評価書
- ・ 生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容を記載した書類（必要な場合に限る。）
- ・ チェックリスト

イ. 「再生医療等提供計画及びその添付書類」については、以下に示す書類とすること。

- ・ 再生医療等提供計画（様式第１又は様式第１の２）
- ・ 提供する再生医療等の詳細を記した書類（研究として実施する場合は研究計画書）

- ・ 記載された再生医療等と同様又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況（研究成果等）に関する資料
- ・ 再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞又は核酸等に関連する研究を記載した書類
- ・ 特定細胞加工物等概要書、特定細胞加工物等標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書
- ・ モニタリング手順書及び監査手順書（研究として実施する場合に限る。）
- ・ 特定認定再生医療等委員会が述べた意見の内容

なお、研究として実施する場合は、特定認定再生医療等委員会における審査中のものでも差し支えないが、当該委員会における審査に基づき計画の変更がなされ、当該変更により申請書等の内容に変更を要する場合には、変更箇所が明確となるよう新旧比較表を作成し、変更後の申請書等の書類一式を改めて提出し、評価を受けること。

また、特定認定再生医療等委員会が述べた意見の内容については、当該委員会において、再生医療等提供基準への適合性が確認された後に提出すること。

- ウ. 「第一種使用規程承認申請書」の作成に当たっては、別紙様式第1を使用すること。また、当該様式中の留意事項に十分留意すること。
- エ. 「生物多様性影響評価書」の作成に当たっては、「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11月21日財務省・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。）に基づき、別紙様式第2を使用すること。また、当該様式中の留意事項に十分留意すること。
- オ. 「生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容を記載した書類」の取扱いについては、2.（3）2）を参照すること。
- カ. 申請書等は、再生医療提供機関の管理者から提出すること。
- キ. 申請・相談先：厚生労働省医政局研究開発政策課再生医療等研究推進室

saiseishitsu@mhlw.go.jp

2) 生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容を記載した書類について

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「カルタヘナ法施行規則」という。）第6条に規定される「生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容を記載した書類」については、基本的事項により実施が求められる、第一種使用等に関する再生医療等提供機関等における安全管理体制（2.（1）1）に関する事項。第一種使用等の場所を限定する等生物多様性影響を防止するために第一種使用等の方法を限定する場合に限る。）、第一種使用等の開始後における生物多様性影響に関する情報収集体制（2.（1）2）に関する事項）、並びに影響が生じ

るおそれのある場合の生物多様性影響を防止するための措置（２．（１）３）に関する事項）の計画について記載すること。

当該書類については、様式は問わないが、以下の内容を含むものであること。ただし、以下の内容が、他の申請書等に記載されている場合は改めて提出する必要はない。他の申請書等に一部の内容に記載がない場合は、当該記載がない内容に限り記載を行うこと。他の申請書等に記載がある場合は記載している文書の該当箇所について、チェックリストにおいて明示すること。

ア．安全管理体制（第一種使用等の場所を限定する等生物多様性影響を防止するために第一種使用等の方法を限定する場合に限る。）

- ・ 安全管理責任者の氏名、役職及び役割
- ・ 基本的事項に規定された委員会等の設置等の安全管理の実施体制
- ・ 委員会等の規程及び構成員
- ・ その他必要な事項

イ．情報収集

- ・ 情報収集の実施体制、方法（場所、期間、頻度、実施事項等）
- ・ 結果の分析方法
- ・ 再生医療等安全性確保法、カルタヘナ法及びその他関係法令の規定に基づく報告体制（行政への報告を含む。）
- ・ その他必要な事項

ウ．緊急措置

- ・ 緊急措置の実施責任者及び実施担当者の氏名、役職及び役割
- ・ 緊急措置の実施体制
- ・ LMO の特性を踏まえた生物多様性影響の調査方法
- ・ 緊急措置の方法及び当該措置の効果を確認する方法等
- ・ 再生医療等安全性確保法、カルタヘナ法及びその他関係法令に基づく報告体制（行政への報告を含む。）
- ・ その他必要な事項

（４） 再生医療等の提供制限及び第一種使用規程の承認について

提出された再生医療等提供計画が再生医療等提供基準に適合性が確認されない間は、再生医療等安全性確保法第９条に基づき、当該計画に基づく再生医療等の提供が制限される。カルタヘナ法に基づく主務大臣による第一種使用規程の承認については、再生医療等安全性確保法第８条に規定される変更命令等と独立して実施されるが、双方の内容の整合性が図られる必要があることから、部会において調整がなされる場合がある。

（５） 実施中の遺伝子治療臨床研究の取扱い

指針に基づき現に実施している遺伝子治療臨床研究については、改正法による改正後の

再生医療等安全性確保法の施行後 1 年間の移行期間を経て、同法に基づく再生医療等として提供することが義務づけられる。指針に基づき実施している遺伝子治療臨床研究として、既にカルタヘナ法の第一種使用規程の承認が得られている場合、その研究計画において、承認済みの第一種使用規程の承認申請における申請書等の内容に新たな変更が加わらない場合は、再生医療等安全性確保法に基づく再生医療等として提供を行う場合に、改めてカルタヘナ法に基づく第一種使用規程の変更申請を行う必要はない。

(6) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令第 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の取扱い

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令（平成 26 年政令第 278 号。以下「再生医療等安全性確保法施行令」という。）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（以下「除外感染症医薬品」という。）については、再生医療等技術から除外されるが、除外感染症医薬品を用いて臨床研究又は医療として提供する場合にはカルタヘナ法の第一種使用等に該当する可能性があることに留意すること。

なお、除外感染症医薬品に関する第一種使用規程について主務大臣の承認申請をしようとする場合は、2.（2）及び（3）の記載に準じて手続を行うこと。なお、この場合、再生医療等提供計画に関する認定再生医療等委員会における審査のプロセスは要しないことから、申請書等のうち再生医療等提供計画及びその添付書類については提出不要である。一方で、当該除外感染症医薬品については、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項第 2 号に規定する外国において製造販売承認がなされていることから、当該外国における除外感染症医薬品の生物多様性又は環境への影響の評価に関する文書（例えば Environmental Risk Assessment に相当するもの。）を入手し申請書等の一部として提出すること。

3. 第一種使用規程承認後における手続

カルタヘナ法第 6 条第 1 項に基づく変更事項の届出、同法第 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出等が必要な場合は、速やかに厚生労働省医政局研究開発政策課あてに提出すること。その他、カルタヘナ法に基づき主務大臣から必要な情報の提供等を求められた場合は、その指示等に従うこと。

4. ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された LM0 に該当しない生物を用いて再生医療等を提供しようとする場合の手続

「ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物の取扱いについて」（平成 31 年 2 月 8 日環自野発第 1902081 号環境省自然環境局長通知。以下「環境省通知」という。）において、ゲノム編集技術の利用により得られた生物のうち、最終的に得られた生物に細胞外で加工した核酸（ゲノム編集の標的とするゲノム配列に誘導するための核酸を含む。）が含まれていない

ものはカルタヘナ法の規制の対象外とされている。

ただし、環境省通知においては、ゲノム編集技術の利用により得られた生物のうちカルタヘナ法の規制の対象外とされた生物を使用等しようとする者に対して、①使用等に先立ち、その生物の特徴及び生物多様性影響が生じる可能性の考察結果等について主務官庁に情報提供すること（拡散防止措置の執られている環境で使用等する場合等はこの限りでない。）、②生物多様性への影響が生ずるおそれがあると判断した場合は、直ちに生物多様性への影響を防止するために必要な措置を執るとともに、速やかに主務官庁へ報告することを求めているところである。

このため、ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された LMO に該当しない生物を用いて再生医療等を提供しようとする場合は、別紙様式 4 を用いて、2.（3）1）キ. の申請・相談先に記載の連絡先にメールで情報提供を行うこと。

また、使用等している者は、使用等の開始後、生物多様性への影響が生ずるおそれがあると判断した場合は、直ちに、生物多様性影響を防止するために必要な措置を執るとともに、速やかに上記連絡先に報告すること。なお、本報告にあたっては、①どのような生物多様性影響が生ずるおそれがあるのか、②細胞外で加工した核酸の残存の有無の確認状況、③再生医療等の安全性への影響の有無等について記載すること。

上述の情報提供等に関して、生物多様性影響が生ずるおそれに関し疑義があると厚生労働省及び環境省が判断した場合は、公益上の必要性を考慮し、必要な追加情報の提出要請、その他の必要な措置を執ることがあるので留意されたい。

5. 留意事項

本通知は、再生医療等安全性確保法の規定に基づく再生医療等に関連した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、医薬品及び再生医療等製品の開発のために医薬品医療機器等法に基づく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点に留意されたい。

カルタヘナ法の適用対象範囲及び第一種使用等において講ずるべき措置の概要について

1. カルタヘナ法に規定される LMO の範囲

カルタヘナ法に規定される LMO は、再生医療等安全性確保法下で用いられるか否かにかかわらず、カルタヘナ法第 2 条第 2 項及びカルタヘナ法施行規則第 2 条及び第 3 条において、『細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術』の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物』と規定されており、このうち、以下の技術を用いたものを除くとされている。

- ・ 細胞に移入する核酸として、次に掲げるもののみを用いて加工する技術
 - ア 当該細胞が由来する生物と同一の分類学上の種に属する生物の核酸（セルフクローニング）
 - イ 自然条件において当該細胞が由来する生物の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物の核酸（ナチュラルオカレンス）
- ・ ウイルス又はウイロイドに移入する核酸として、自然条件において当該ウイルス又はウイロイドとの間で核酸を交換するウイルス又はウイロイドの核酸のみを用いて加工する技術（ナチュラルオカレンス）
- ・ 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって、交配等従来から用いられているもの

また、ゲノム編集技術の利用により得られた生物のカルタヘナ法における規制対象範囲について、環境省通知により、ゲノム編集技術の利用により得られた生物のうち、最終的に得られた生物に細胞外で加工した核酸が含まれていないものはカルタヘナ法の規制の対象外とされている。「細胞外で加工した核酸が含まれない」ことの確認に当たっては、環境省通知の別紙「ゲノム編集技術の利用により得られた生物のカルタヘナ法における規制対象範囲」を参考とされたい。

2. 再生医療等安全性確保法に基づく再生医療等技術における LMO の該当性

再生医療等安全性確保法に基づく再生医療等技術においては、例えば以下のものが LMO に該当しうる。

- ・ 核酸等を用いるもの（再生医療等安全性確保法第 2 条第 2 項第 2 号関係）のうち以下のもの
 - ア LMO に該当するウイルスベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療又は遺伝子治療等の関連技術
 - イ LMO を予防又は治療目的で投与する場合（ワクチン又はウイルス療法）

- ・ *Ex vivo* 遺伝子治療（再生医療等安全性確保法施行規則第2条第1項第2号関係）の目的で、細胞培養加工の過程において、LMOに該当するウイルスベクター等を用いる場合

なお、核酸等として、LMOに該当するウイルスベクターを用いる場合はカルタヘナ法の適用対象となるが、プラスミドベクターやウイルス様粒子、脂質ナノ粒子等は非生物として扱うため適用対象外となる。また、特定の遺伝子を欠失させたウイルス等については、外来遺伝子の挿入がない場合は、LMOに該当しない。

＜生物多様性影響評価実施要領における用語について＞

第一種使用規程承認申請書及び生物多様性影響評価実施要領においては、以下の用語を用いている。

- ・ 宿主： 細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術（カルタヘナ法第2条第2項第1号に掲げるもの）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
- ・ ベクター： 上記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
- ・ 供与核酸： 上記技術の利用により得られた核酸又はその複製物のうち、ベクター以外のもの
- ・ 親生物： 上記技術の利用により得られた核酸又はその複製物が由来する生物

これらの用語のうち「ベクター」の定義は、再生医療等安全性確保法における核酸等を用いた医療技術で用いられるウイルスベクターの定義と異なっている点に留意すること。再生医療等安全性確保法における核酸等を用いた医療技術で使用されるウイルスベクターは、一般に、遺伝子の発現に必要な遺伝情報を有する核酸を、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を指すが、実施要領における「ベクター」は、ウイルスベクターを製造する際に、供与核酸が移入される「宿主」たる当該遺伝子組換えウイルスの基となるウイルスに対して「供与核酸」たる外来遺伝子を人為的に導入する目的で用いる担体を意味している。また、別紙様式第1及び第2においては、供与核酸が由来する生物のことを「親生物」と呼称することに留意すること。

3. 再生医療等安全性確保法における LMO の使用形態の位置づけ

LMOの使用に当たっては、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（以下「拡散防止措置」という。）を執って行うものは「第二種使用等」に該当し、拡散防止措置を執らないで行う使用等は「第一種使用等」に該当する。

再生医療等安全性確保法における第二種使用等としては、LMOを特定細胞加工物等製造施設（以下「製造施設」という。）において拡散防止措置を定めて使用等を行う場合等が

該当し、例えば、*ex vivo* 遺伝子治療の過程において、製造施設の拡散防止措置が執られた区域内で遺伝子を細胞加工物に導入する目的で、LMO に該当するウイルスベクター等を用いる場合が該当する。ただし、当該細胞加工物を拡散防止措置が執られた環境の外で使用等をする際に LMO が特定細胞加工物内に残存していることが否定できない場合は、第一種使用等として取り扱うことが必要である。LMO の第二種使用等に当たっては、第二種使用等に関する省令（研究として実施する場合は、「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種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 年文部科学省・環境省令第 1 号）等を踏まえる必要がある。

In vivo 遺伝子治療等、LMO に該当するウイルスやウイルスベクターを用いて再生医療等を受ける者に核酸等を投与する場合や、前述のとおり *ex vivo* 遺伝子治療に用いる特定細胞加工物について LMO の残存（ゲノム編集技術の利用により得られた生物であって細胞で加工した核酸が残存する場合を含む。）が否定できない場合は、当該者が投与後社会生活を営むに当たり、投与された LMO の環境中への拡散の完全な防止が現実的に困難かつ患者の生活にも支障が生じることなどの理由から、第一種使用等として取り扱う。

○カルタヘナ法における使用形態の区分

使用形態名	使用等の方法	カルタヘナ法該当条文
第一種使用等	第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置を執らないで行う使用等	第 2 条第 5 項
第二種使用等	施設、設備その他の構造物の外の大気、水又は土壌中への LMO 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その他の主務省令に定める措置を執って行うもの	第 2 条第 6 項 施行規則第 4 条

4. 第一種使用等に当たって講ずるべき措置について

カルタヘナ法に基づく第一種使用等に該当するものの実施に関して講ずるべき主な措置の概要は以下のとおりである。

（1）第一種使用規程の主務大臣による承認前（再生医療等の提供前）

ア. 遺伝子組換え生物等を使用しようとする者は、使用する LMO の種類ごとに第一種使用規程を定め、主務大臣の承認を得なければならないこと。（カルタヘナ法第 4 条第 1 項関係）

イ. 上記の承認を得ようとする者は①氏名及び住所（法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地）並びに第一種使用規程を記載した申請書（カルタヘナ法施行規則第 7 条及び様式第 1）、②生物多様性影響評価書を主務大臣に提出しなければならないこと。（カルタヘナ法第 4 条第 2 項関係）

なお、第一種使用規程の記載内容は、カルタヘナ法第 4 条第 3 項及びカルタヘナ法施行規則第 8 条によること。

ウ．主務大臣は、承認の申請があった場合は、学識経験者の意見を聴かなければならないこと。（カルタヘナ法第 4 条第 4 項関係）

エ．主務大臣は、学識経験者から聴取した意見の内容並びにカルタヘナ法第 3 条及び基本的事項に照らして、申請された第一種使用規程に従って第一種使用等をする場合に生物多様性影響が生じるおそれがないと認める場合には、当該規程を承認しなければならないこと。（カルタヘナ法第 4 条第 5 項関係）

また、当該規程に従って第一種使用等をする場合に生物多様性影響が生じるおそれがあると認める場合は、主務大臣は当該規程の修正を指示しなければならないこと。（カルタヘナ法第 5 条第 1 項関係）

さらに、適当でないと認める場合には、主務大臣は承認を拒否しなければならないこと。（カルタヘナ法第 5 条第 3 項関係）

なお、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請に関する手続については、通知本文「2．第一種使用規程の承認申請に関する手続」に関する手続を参照すること。

（2）第一種使用規程の承認後（再生医療等の実施前、実施中及び終了後）

ア．承認取得者は、氏名及び住所の変更（法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地の変更）が生じたときは、理由を付してその旨主務大臣に届け出なければならないこと。（カルタヘナ法第 6 条第 1 項関係）

イ．主務大臣は、ウに基づく検討を行う場合やその他当該第一種使用規程に関し必要な情報を得ようとする場合は、承認取得者に必要な情報を求めることができること。（カルタヘナ法第 6 条第 2 項関係）

ウ．主務大臣は、承認時には予想できなかった環境の変化又は承認後における科学的知見の充実により、承認した第一種使用規程では生物多様性影響が生じるおそれがあると認められるに至った場合は、当該第一種使用規程を変更又は廃止しなければならないこと。また、この検討に当たっては、あらかじめ学識経験者の意見を聴かなければならないこと。（カルタヘナ法第 7 条第 1 項、第 2 項関係）

エ．主務大臣は、承認した第一種使用規程等を告示により官報にて公表しなければならないこと。（カルタヘナ法第 8 条関係）

オ．主務大臣は、法に反して第一種使用等をしている者等に対し、生物多様性影響を防止するため必要な限度において、LMO の回収等を命ずることができること。（カルタヘナ法第 10 条第 1 項関係）

カ．主務大臣は、ウに規定する場合その他特別な事情が生じた場合において、生物多様性影響を防止するために緊急の必要があると認めるときは、第一種使用等をしている者等に対し、生物多様性影響を防止するため必要な限度において、当該第一種使用等の中止や LMO の回収等を命ずることができること。（カルタヘナ法第 10 条第 2 項関係）

キ．第一種使用等をしている者は、事故の発生により承認された当該第一種使用規程に従うことができない場合において、生物多様性影響が生じるおそれがあるときは、直ちに生物多様性影響を防止するための応急措置を執るとともに、速やかに事故の状況及び執った措置の概要を主務大臣に届け出なければならないこと。

（カルタヘナ法第 11 条第 1 項関係）

ク．主務大臣は、第一種使用等をしている者が事故の発生に際して応急措置を執っていないと認められる場合は、応急措置の実施を命じることができること。（カルタヘナ法第 11 条第 2 項関係）

ケ．主務大臣は、承認取得者が、当該承認を受けた第一種使用規程に係る LMO を第三者に譲渡、提供若しくは委託してその第一種使用等をさせようとする場合に、譲渡等を行う者がそれを受ける者に提供すべき情報（適正使用情報）を、必要に応じて定めることができること。（カルタヘナ法第 25 条関係）

（３）その他

ア．主務大臣は、LMO の使用等をしている者等に対し、カルタヘナ法の施行に必要な限度において、その使用等の実施状況その他必要な事項の報告を求めることができること。（カルタヘナ法第 30 条関係）

イ．主務大臣は、LMO の使用等をしている者等がその行為を行う場所及び関連する場所に、あらかじめ定められた機関の職員を立ち入らせ、関係者に質問させ、当該 LMO や施設等その他の物件を検査させ、又は検査に必要な量の当該 LMO を無償で収去させることができること。（カルタヘナ法第 31 条第 1 項関係）

ウ．LMO を輸入して第一種使用等を行おうとする場合には、カルタヘナ法第 4 条に定められた第一種使用規程の承認申請を行うほか、環境大臣から基本的事項第 1 の 3（１）ロに基づく連絡がなされる場合もあること。

(別紙) 再生医療等安全性確保法に基づく再生医療等に関連した第一種使用規程の承認申請等に必要書類について

	書類名	記載事項	カルタヘナ法関係条文	再生医療等安全性確保法下で用いる様式等
第一種使用規程の承認申請時 (第4条・第9条)	第一種使用規程承認申請書	氏名、住所 第一種使用規程	カルタヘナ法第4条第2項、同3項 カルタヘナ法施行規則第7条 カルタヘナ法施行規則様式第1	本通知別紙様式第1
	生物多様性影響評価書	LMOの種類ごとにその第一種使用等による生物多様性影響について主務大臣が定めるところにより評価を行い、その結果を記載した図書	カルタヘナ法第4条第2項 基本的事項第1の1(1)イ	本通知別紙様式第2
	その他主務省令で定める書類	承認を受けようとする者による生物多様性影響の効果的な防止に資する措置の内容を記載した書類(主務大臣が必要と認めた場合に限る。)	カルタヘナ法第4条第2項 カルタヘナ法施行規則第6条 基本的事項第1の1(1)ロ	必要な場合に限り任意様式によること。
	再生医療等提供計画及びその添付書類	再生医療等提供計画、提供する再生医療等の詳細を記した書類(研究として実施する場合は研究計画書等)		再生医療等安全性確保法施行規則又は施行通知に規定があるものはその様式
	医薬品医療機器等法第14条の3第1項第2号に規定する外国における生物多様性影響評価書に類する文書	Environmental Risk Assessmentに相当するもの (再生医療等安全性確保法施行令第1条第2号ロに規定される医療技術に関する申請に限る。)		任意様式によること。
	チェックリスト	核酸等の第一種使用等に関する専門委員会で意見を述べる第一種使用規程等に関するチェックリスト		本通知別紙様式第5
承認取得者の義務 (第6条)	住所等変更届出書	氏名又は住所の変更内容 変更の理由	カルタヘナ法第6条第1項 カルタヘナ法施行規則第12条 カルタヘナ法施行規則様式第2	本通知別紙様式第3
	(第一種使用規程に関する報告書)	第7条第1項の規程に基づく第一種使用規程の変更又は廃止を検討に必要な情報、その他当該第一種規程に関し必要な情報	カルタヘナ法第6条第2項	主務大臣の指示によること。
事故時の措置 (第11条)	(事故時の状況及び措置内容に関する報告書)	(事故の発生により第一種使用規程に従うことができない場合において、生物多様性影響が生じるおそれのあるとき、)事故の状況及び執った措置の概要	カルタヘナ法第11条	任意様式によること。
報告徴収 (第30条)	(実施状況その他必要な事項の報告書)	(LMO(LMOであることの疑いのある生物を含む)の使用等をしている者又はした者、LMOを譲渡し、又は提供した者、国内管理人、LMOを輸出した者その	カルタヘナ法第30条	主務大臣の指示によること。

		他の関係者から、) 行為の実施状況その他必要な事項		
--	--	---------------------------	--	--

カルタヘナ法施行規則様式第 1 (第 7 条関係)

第一種使用規程承認申請書

年 月 日

主務大臣 殿

氏名
申請者
住所

第一種使用規程について承認を受けたいので、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）第 4 条第 2 項（同法第 9 条第 4 項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の 種類の名称	
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の内容	
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の方法	

備考

- 1 申請者が法人の場合にあつては、「申請者の氏名」については、法人の名称及び代表者の氏名を記載し、「申請者の住所」については、主たる事務所の所在地を記載すること。
- 2 「申請者の氏名」及び「申請者の住所」については、カルタヘナ法第 9 条第 1 項の承認を受けようとする場合であつて、当該承認を受けようとする者が本邦内に住所（法人にあつては、その主たる事務所）を有する者以外の者であるときは、同条第 2 項の規定により選任した国内管理人の氏名及び住所を記載すること。
- 3 「遺伝子組換え生物等の種類の名称」については、当該遺伝子組換え生物等の宿主（カルタヘナ法第 2 条第 2 項第 1 号に規定す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。）又は親生物（カルタヘナ法第 2 条第 2 項第 2 号に規定する技術の利用により得られた核酸又はその複製物が由来する生物をいう。）の分類学上の種の名称及び当該遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含め、他の遺伝子組換え生物等と明確に区別できる名称とすること。また、開発者が付した識別記号及び国際機関において統一的な識別記号が付されている場合にあつては当該記号を括弧内に記載すること。
- 4 「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容」には、当該遺伝子組換え生物等について行う一連の使用等について、食用に供するための使用、飼料用に供するための使用、その他の用に供するための使用（具体的な使用内容を記載）、栽培、その他の育成（具体的な使用内容を記載）、加工、保管、運搬、廃棄のうち該当する使用等を列記し、「及びこれらに付随する行為」と付記すること。
- 5 「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法」には、当該遺伝子組換え生物等について、使用等の方法、場所又は期間を限定して生物多様性影響が生ずることを防止する場合には、それぞれ、使用等の方法、使用等を限定する場所の具体的な地域名又は施設の名称及び所在地又は使用等の期間を具体的に記載すること。
- 6 生物多様性影響評価書その他カルタヘナ法施行規則第 6 条に規定する書類を添付して提出すること。
- 7 用紙の大きさは、日本産業規格 A 4 とすること。

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、エピソード等）、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当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 A 4 とすること。

カルタヘナ法施行規則様式第2 (第12条関係)

住所等変更届出書

年 月 日

厚生労働大臣 殿
環 境 大 臣 殿

氏 名
届出者
住 所

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4条第2項第1号(同法第9条第4項において準用する場合を含む。)に掲げる事項中に変更が生じたので、同法第6条第1項の規定により、次のとおり届け出ます。

変更前の氏名及び住所(法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地。以下同じ。)	
変更後の氏名及び住所	
変更の理由	

備考

- 届出者が法人の場合にあっては、「届出者の氏名」については、法人の名称及び代表者の氏名を記載し、「届出者の住所」については、主たる事務所の所在地を記載すること。
- 用紙の大きさは、日本産業規格A4とすること。

(別紙様式第4)

ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物を拡散防止措置の執られていない環境中で使用等するに当たっての情報提供

厚生労働省大臣官房医薬産業振興・医療情報審議官 殿

環境省自然環境局長 殿

氏名

住所

ゲノム編集技術により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物を拡散防止措置の執られていない環境中で使用等を行いたいのので、次のとおり情報提供します。

ゲノム編集技術により得られた生物の名称		
改変生物の用途		
宿主の名称		
宿主の自然環境における生理・生態学的特性		
使用したゲノム編集技術の種類・導入方法		
細胞外で加工した核酸の移入方法・残存の有無を確認した方法		
改変した遺伝子等	名称	
	機能	
	予想される機能の変化	
改変生物の形質の変化	当該改変により生じた変化	
	上記以外に生じた変化	
生物多様性影響が生ずる可能性についての考察		
連絡先	所属機関の名称及び職名	
	氏名	
	住所	
	電話番号	
	メールアドレス	
その他		

備考

各項目の記載内容は以下によるものとする。なお、必要に応じて「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付することで差し支えない。

- 1 「提出者」については、法人の場合は法人の名称及び代表者の氏名を記載し、主たる事務所の所在地を記載すること。
- 2 「ゲノム編集技術により得られた生物の名称」については、当該生物の宿主又は親生物の属する分類学上の種の名称及び当該生物の特性等の情報を含めることにより、他の生物と明確に区別できる名称とすること。
- 3 「改変生物の用途」については、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、体外診断用医薬品又は再生医療等製品のいずれに当たるかを記載し、当該生物の用途について概要を記載すること。
- 4 「宿主の名称」については、ゲノム編集技術により得られた生物の分類学上の名称を和名、英名及び学名を記載すること。
- 5 「宿主の自然環境における生理・生態学的特性」については、培養可能な環境の条件、増殖の様式、有害物質の産生性を簡潔に記載すること。
- 6 「使用したゲノム編集技術の種類・導入方法」については、当該生物の作成の過程で使用した人工ヌクレアーゼの種類(a. CRISPR/Cas9、b. TALEN、c. ZFN、d. その他(具体的に記載))を記載し、その移入方法(a. 人工ヌクレアーゼそのものを宿主の細胞内に移入、b. 人工ヌクレアーゼ遺伝子を組み込んだベクターを宿主の細胞内に移入、c. 人工ヌクレアーゼ遺伝子を宿主のゲノムに挿入、d. その他(具体的に記載))を記載すること。
- 7 「細胞外で加工した核酸の移入方法・残存の有無を確認した方法」については、移入した核酸の構成、移入方法、除去した方法及び残存の有無を確認した方法(a. PCR法、b. サザンブロッティング法、c. その他(具体的に記載))及びその解析結果について概要を記載し、具体的なデータを添付すること。
- 8 「改変した遺伝子等」については、
 - 1) 「名称」には、標的とした遺伝子等の名称を記載すること。
 - 2) 「機能」には、標的とした遺伝子等の発現により産生されるタンパク質等の機能を記載すること。
 - 3) 「予想される機能の変化」には、標的とした遺伝子等に改変をした場合に生ずると理論上考えられる機能の変化について概要を記載すること。
- 9 「改変生物の形質の変化」については、
 - 1) 「当該改変により生じた変化」には、標的とした遺伝子の配列に対して生じた変化(a. 挿入、b. 欠損、c. 置換)を記載し、当該改変により付与された生理・生態学的特性について宿主と比較し、特徴的な要点を記載すること。
 - 2) 1)で記載したもの以外の変化が見られた場合は、「上記以外に生じた変化」にその内容を記載すること。
- 10 「生物多様性影響が生ずる可能性についての考察」については、当該生物を3のとおり使用等した場合に生物多様性影響が生ずる可能性について、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)の別表第二に掲げる項目ごとに考察を簡潔に行い、それらを踏まえた総合的な考察を簡潔に記載すること。
- 11 「連絡先」については、所属機関の名称及び職名、氏名、住所、電話番号、メールアドレスを記載すること。
- 12 「その他」については、厚生労働省医政局研究開発政策課への相談において、最終的に得られた生物に細胞外で加工した核酸が含まれないことを確認している場合は、その旨を記載するとともに、当該相談の記録を別紙として添付すること。また、研究段階等で主務官庁に情報提供を行っている場合は、その旨を記載するとともに、当該情報提供の内容を別紙として添付すること。
- 13 当該別紙に記載されている(b)改変した生物の分類学上の種、(e)当該改変により付与された形質の変化、(g)当該生物の用途、(h)当該生物を使用した場合に生物多様性影響が生ずる可能性に関する考察の概要及び主務官庁名等については日本版バイオセーフティクリアリングハウス(J-BCH)のウェブサイトに掲載される予定である。

核酸等の第一種使用等に関する専門委員会で見解を述べる第一種使用規程等に関するチェックリスト

遺伝子組換え生物等の名称：

再生医療等提供計画の名称：

実施責任者の氏名：

No.	事 項	項 目	確 認 書 類	確認	本通知における記載、留意点等		
1	LMO該当性	カルタヘナ法に規定される遺伝子組換え生物等 (LMO) に該当する	第一種使用規程承認申請書（別紙様式第 1）	☐	（別添 1） 1.		
2	評価対象 （いずれか 1 つを選択）	再生医療等安全性確保法第 2 条第 5 項に規定される核酸等		☐	（別添 1） 2.		
		再生医療等安全性確保等法施行規則第 2 条第 2 号に規定されるものであって、特定細胞加工物中に LMO の残存が否定できないもの		☐	（別添 1） 2.		
		再生医療等安全性確保法施行令第 1 条第 2 号ロに規定される医療技術		☐	2. （6）		
3	申請書等	再生医療等提供計画及びその添付書類が添付されている	再生医療等提供計画	☐	2. （3）1）イ.		
			提供する再生医療等の詳細を記した書類（研究として実施する場合は研究計画書）	☐			
			記載された再生医療等と同様又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況（研究成果等）に関する資料	☐			
			再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞又は核酸等に関連する研究を記載した書類	☐			
			特定細胞加工物等概要書、特定細胞加工物等標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書	☐			
			モニタリング手順書及び監査手順書（研究として実施する場合に限る。）	☐			
			特定認定再生医療等委員会意見書 ^{*2}	☐			
		第一種使用規程承認申請書が添付されている	第一種使用規程承認申請書（別紙様式第 1）	☐	2. （3）1）ウ.		
		生物多様性影響評価書が添付されている	生物多様性影響評価書（別紙様式第 2）	☐	2. （3）1）エ.		
	医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項第 2 号に規定する外国における生物多様性又は環境への影響の評価に関する文書が添付されている。（再生医療等安全性確保法施行令第 1 条第 2 号ロに規定される医療技術に関する申請に限る。）	医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項第 2 号に規定する外国における生物多様性又は環境への影響の評価に関する文書	☐	2. （6）			
4	第一種使用等に係る 確認事項	以下の項目については、該当する記載のある文書の該当箇所（頁番号、見出し等）を確認書類の欄に記載すること。					
		① 本申請で規定された特定の医療機関のみで実施する		☐			
		② 宿主、供与核酸、LMO の全塩基配列の情報を有している		☐			
		③ LMO の調製方法の情報を有している。また、生物多様性影響評価に関連する製造工程管理の情報を有している		☐			
		④ LMO の入手経路が遡及可能である		☐			
		⑤ ②、③の情報及び LMO の使用等に関する状況を踏まえた生物多様性影響評価が実施されている		☐	前提条件の確認は行いません。		
		⑥ 医療機関において⑤の生物多様性影響評価を踏まえ、必要に応じて適切な LMO の拡散防止措置が可能な体制を有している		☐	前提条件の確認は行いません。		
		⑦ 投与された患者からの LMO の排出管理方法及び患者への教育資料が定められている		☐			
		⑧ ①で規定された医療機関において安全管理、情報収集、緊急措置の体制が整備されている					
		⑧－ 1 安全管理の体制を規定している ^{*3}		☐	2. （1） 1)		
		⑧－ 1 （1） LMO の取扱いについて経験を有する者の配置		☐			
		⑧－ 1 （2） LMO の取扱いに関する教育訓練		☐			
		⑧－ 1 （3） 事故時における連絡体制		☐			
		⑧－ 2 情報収集の体制を規定している		☐	2. （1） 2)		
		⑧－ 3 緊急措置の体制を規定している		☐	2. （1） 3)		
		⑨ 基本的事項に規定される使用等の態様及び委員会等の記録等の保管について規定している ^{*3}		☐	2. （1） 4)		
		5	再生医療等の実施方法 （該当するものを選択）	臨床研究	再生医療等提供計画 ^{*1}	☐	
				診療（臨床研究以外）		☐	
6	認定再生医療等委員会	再生医療等安全性確保法施行規則第 44 条の規定に適合した特定認定再生医療等委員会において審査がなされている	特定認定再生医療等委員会意見書 ^{*2}	☐			
		核酸等に係る遺伝子組換え生物の取扱いについて科学的知見及び識見を有する者等からカルタヘナ法に関する意見が述べられている		☐			
7	臨床研究として実施する場合：						
	目的	将来的に医薬品医療機器等法の規定による製造販売承認を目指す研究	再生医療等提供計画 ^{*1}	☐	2. （2） 1)		
		個別の医療技術として実施することを目指す研究		☐	2. （2） 2)		
	診療（臨床研究以外）として実施する場合：						
	再生医療等提供基準への適合性	厚生科学審議会再生医療等評価部会で、再生医療等提供基準への適合性が確認されている	再生医療等提供計画 ^{*1}	☐	2. （2） 2)		

*1 臨床研究として実施する場合であって特定認定再生医療等委員会での再生医療等提供基準への適合性確認の前に承認申請を行った場合は、当該申請時点の内容で差し支えない。ただし、当該委員会の意見により、申請書等の記載事項に変更が生じた場合は、変更内容について、変更点の比較表を作成して再度申請を行うこと。

*2 臨床研究として実施する場合であって特定認定再生医療等委員会での再生医療等提供基準への適合性確認の前に承認申請を行った場合は、当初の申請段階では不要であるが、当該委員会における意見書が発出された時点で提出すること。

*3 第一種使用等の場所を限定する等生物多様性影響を防止するために第一種使用等の方法を限定する場合に限る。

[用いた略称]

- ・カルタヘナ法：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）
- ・再生医療等安全性確保法：再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号）
- ・再生医療等安全性確保法施行令：再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令（平成26年政令第278号）
- ・再生医療等安全性確保法施行規則：再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（平成26年厚生労働省令第110号）
- ・LMO：カルタヘナ法に規定される遺伝子組換え生物等
- ・基本的事項：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）
- ・医薬品医療機器等法：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）