

事 務 連 絡
令 和 4 年 2 月 3 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・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

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に基づく手続きの見直しについて」（平成 28 年 7 月 14 日付け薬生発 0714 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）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」（令和 3 年 11 月 25 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医療機器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4）

（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。

(第一種使用規程の承認申請の要否)

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) 「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」(令和2年12月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡。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。)のカルタヘナ法関連事項相談を活用されたい。

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 のカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

問 9 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 のカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

問 10 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、国内で未開封の状態のまま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。また、未開封のバイアルに未開封のままラベルを貼付する場合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 条に従って未開封の状態のまま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。未開封のバイアルに未開封のままラベルを貼付する作業についても第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。

また、保管した遺伝子組換えウイルスを国内で廃棄する場合、当該遺伝子組換え生物等の第一種使用規程において、国内での廃棄に係る一般的な取扱いが規定されている場合には、当該規定に基づいて廃棄することにより、施設ごとに第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。

問 11 「「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きの見直しについて」の一部改正について」(令和3年9月30日付け薬生発0930第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)により改正された「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きの見直しについて」(平成28年7月14日付け薬生発0714第2号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)の記の第2の2.において「治験の依頼者又は自ら治験を実施しようとする者は、治験を開始する日までに、第一種使用規程の承認を受けなければならないこと。」とされているが、「治験を開始する日まで」は具体的にいつまでか。

(答) カルタヘナ法上、当該医薬品等の治験に係る最初の国内被験者組入れ(治験参加登録)までと解釈してよい。ただし、被験者への同意文書に第一種使用規程の内容を反映する必要がある場合や治験実施施設との契約に第一種使用規程の承認が必要とされる場合など、第一種使用規程承認後に被験者を組入れるために準備が必要な事項が存在する可能性も想定されるため、治験の実施に当たっては適切に計画を立案すること。

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相臨床試験を実施するに当たり、改めて、当該承認を受ける必要があるか。

(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、後述の(第一種使用規程の承認申請及び変更等に係る手続について)(問19~24)を参考にし、具体的な事例をもってPMDAのカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

問 13 遺伝子治療用製品の投与を受けた患者から採取した検体について、外部検査機関で検査を実施するに当たり、当該外部検査機関は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か。

(答) 第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められている場合、当該外部検査機関における第二種拡散防止措置確認申請は不要である。一方、検体中に遺伝子組換え生物等の残存が想定される場合であって、第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められていない場合は、第一種使用規程の実質的な一部変更申請(問19~24参照)又は外部検査機関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。

問 14 既に海外で臨床試験に使われた実績のある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又は治験製品（以下「治験薬等」という。）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 15 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。

(第一種使用規程の承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請の準備並びに審査の継続可否について)

問 16 第一種使用規程の承認申請又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に先立って、第一種使用規程の承認申請書又は第二種使用等拡散防止措置確認申請書及びこれらの申請書に添付すべき資料の案（以下「承認申請書等案」という。）を厚生労働省又は PMDA に提示する必要があるか。

(答) 原則必要ないが、確認を希望する場合は問 17 を参照のこと。

問 17 承認申請書等案の内容について相談したい場合は、どのようにすれば良いか。

(答) 承認申請書等案について包括的に相談したい場合は、PMDA の第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談を活用することで、PMDA が申請までの間、総合的な支援を行う。個別の論点についての相談は、データ解釈を伴わない場合はカルタヘナ法関連相談事前面談を、データの解釈を伴う場合はカルタヘナ法関連事項相談をそれぞれ活用すること。

問 18 「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係る事務取扱い等について」（令和 4 年 2 月 3 日付け薬生薬審発

0203 第 1 号、薬生機審発 0203 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長連名通知。以下「事務取扱等通知」という。)の記の第 1 の 1. (4) 及び第 2 の 1. (4) において「機構における審査の継続が困難と判断される場合、申請の取下げを要請することがある」とあるが「審査の継続が困難」とはどのような状況か。

(答) 以下のような状況が考えられる。

- ・申請後 1 カ月を目処に発出される重要事項照会に対して、重要事項照会受理後 3 カ月を目処に回答が困難な場合。なお、重要事項照会に対する回答が不十分と判断され、再度、重要事項照会が発出される場合も対象となる。
- ・申請者都合で審査の継続が困難と考えられる場合。

取下げに至った場合については、別紙 1 の取下げ願により届け出ること。取下げ願の送付先は PMDA 再生医療製品等審査部とすること。取下げ後、再度当該品目の審査を受ける場合は、改めて申請が必要となる。

(第一種使用規程の承認申請及び変更等に係る手続について)

問 19 第 I 相臨床試験を実施するために承認を受けた第一種使用規程について、承認以降に得られた臨床試験成績から第一種使用規程の一部を変更したい場合、変更申請手続はあるか。

(答) カルタヘナ法上、変更手続は定められていないが、実質的な一部変更手続を事務取扱等通知に定めたので、参考にされたい。

問 20 実質的な一部変更手続の具体的な流れを知りたい。

(答) 承認済みの第一種使用規程の変更が必要と考えた場合において、実質的な一部変更承認手続を行うことが出来る。以下の資料を準備し、PMDA に申請を申し込まれたい。

<申請資料>

- ・第一種使用規程承認申請書 (全文)
- ・生物多様性影響評価書 (全文)
- ・生物多様性影響評価書・別紙 (第一種使用規程の変更に係るもの)
- ・添付資料 (第一種使用規程の変更に関連して追加されたもの)

<参考資料>

- ・第一種使用規程の新旧対照表
- ・変更後の第一種使用規程への切替えのスケジュール案

問 21 実質的な一部変更手続の標準的事務処理期間を知りたい。

(答) 実質的な一部変更手続は審査の簡素化を目的とするために、通常の事務処

理期間よりも短縮されることが期待されるが、その事務処理期間は変更内容に依存するため、一律の標準的事務処理期間は設定していない。個別の変更における事務処理期間の目安を知りたい場合は、PMDA のカルタヘナ法関連相談事前面談を活用されたい。

問 22 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。また、開発初期にのみ患者からの排出を確認し、情報を収集する場合、具体的に確認を終了する条件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、「排出等の管理が不要となるまでの期間」、「医師の判断により必要とされる期間」等と実態を包含可能な記載として差し支えない。また、開発初期にのみ患者からの排出を確認し、情報を収集する場合、「排出等の挙動が明らかになるまで」等と記載して差し支えない。

問 23 第一種使用規程の承認後に生物多様性影響評価書の内容にのみ変更が生じた場合（ウイルス産生細胞株の変更等の製造方法等の変更であって、遺伝子組換え生物等の本質及び第一種使用規程に変更が必要な生物多様性影響評価への影響がない場合）、第一種使用規程の再申請は必要か。

(答) 第一種使用規程に変更がない場合には再申請は不要であるが、生物多様性影響評価書の変更点については申請者が把握可能な状態とすること。変更内容について、第一種使用規程の変更が必要かどうか判断が難しい場合は、PMDA のカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

問 24 第一種使用規程において「本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかとなるまで排出試験を実施する」旨を規定しているが、排出データが得られ、排出等の挙動が明らかとなったと判断したことから、今後の排出試験を実施しない予定であるが、問題ないか。

(答) 承認取得者の判断により排出試験を実施しないことで差し支えない。ただし、当該排出試験結果から当該遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が明らかとなったと判断した根拠については整理しておくこと。また、得られた排出試験結果については、排出管理方法について適切に反映すること。具体的な事例について判断が難しい場合は、PMDA のカルタヘナ法連相談事前面談を申し込まれたい。また、排出試験結果に基づく判断の適切性について確認を行いたい場合は、PMDA のカルタヘナ法関連事項相談を活用されたい。

(承認を受けた第一種使用規程の廃止手続)

問 25 対象となる遺伝子組換え生物等の開発を終了した場合、承認を受けた第一種使用規程の廃止手続はあるか。また、実質的な一部変更手続によって変更後の第一種使用規程が承認されたとき、変更前の第一種使用規程は廃止されるのか。

(答) カルタヘナ法上、廃止手続は定められていない。また、カルタヘナ法上、実質的な一部変更手続によって変更後の第一種使用規程が承認された場合であっても変更前の第一種使用規程が廃止されることはない。治験等に用いられる第一種使用規程が変更される場合には、事務取扱等通知の別添に示した変更届出書を、使用等の開始から2週間を目処に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課又は医療機器審査管理課に届け出ること。

問 26 治験ごとに変更前後の第一種使用規程をそれぞれ用いることは可能か。

(答) 同時に実施されている複数の治験において、治験ごとに用いられている第一種使用規程が異なることは混乱を招くため推奨はされないが、必要な場合は事務取扱等通知の別添に示した変更届出書を提出する際に、当該変更届出書の備考欄に具体的な運用方法を記載すること。また治験実施計画書等において、用いられている第一種使用規程の承認番号等を明確にすること。

(第二種使用等拡散防止措置確認申請の要否)

問 27 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 28 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。

問 29 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 30 研究開発段階における第二種使用等として、「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 1 月 29 日 文部科学省・環境省令第 1 号。以下「研究開発二種省令」という。）に定められた拡散防止措置又は文部科学大臣の確認を受けた拡散防止措置を執って製造された遺伝子組換えウイルス等を治験薬等に転用する場合、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要があるか。

(答) 臨床研究の段階及び開発初期の臨床試験に用いる遺伝子組換え生物等について、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要はない。ただし、開発が進み、製造スケールを実生産スケールに変更して治験薬等を製造する場合や、製造販売のための製品を製造する場合には、当該製造を開始する前に、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 31 「「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きの見直しについて」の一部改正について」（令和 3 年 11 月 25 日 付け 薬生発 1125 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）により改正された「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きの見直しについて」（平成 28 年 7 月 14 日 付け 薬生発 0714 第 2 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）の記の第 3 の 2. には、「治験薬、治験機器及び治験製品に用いる遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって、研究開発二種省令に定められた拡散防止措置又は文部科学大臣の確認を受けた拡散防止措置を執って第二種使用等する場合は別に厚生労働大臣による第二種使用等の確認は必要ないこと。ただし、それらの拡散防止措置を変更して治験薬等に用いる遺伝子組換え生物等を第二種使用等する場合は、第二種使用等を開始する前までに厚生労働大臣による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、国内の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国内の製造所に製造移管する場合、治験薬等を海外で製造する場合等、国内で治験薬等製造の段階を経ず、国内の製造所で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) 出荷を予定しているバッチの製造(プロセスバリデーションバッチの出荷の可能性があれば、当該バッチも含む)を開始する前までに確認を受ける必要がある。また、第二種使用等に係る確認申請に添付するために必要な試験を行う場合や、パイロットスケールでの製造など、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ず、当該確認を受ける必要はないと解釈して良い。

問 32 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 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 2 の軽微変更届出書に確認事項の新旧対照表を添付の上、届け出ること。なお、変更事項が以下の場合には、別紙 3 の住所等変更届を 2 部提出すること。

- ・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
- 軽微変更届及び住所等変更届について、変更届の送付先は PMDA 再生医療製品等審査部とすること。

問 33 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) 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
 - ・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 のカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

(参考)

○軽微な変更該当すると考えられる変更事項例

- ・作業区域の追加・削除(使用区分に対応した拡散防止措置の変更を伴わない場合に限る)
- ・分離・精製工程の変更(遺伝子組換え生物等を扱う場合)
- ・不活性化工程の変更
- ・機器の追加・削除

○変更手続が不要な変更事項例

- ・申請書における連絡担当者の更新

- ・組織内安全委員会の構成員の変更
- ・機器の更新（申請時と同等性能のもの）
- ・製造管理者又は責任技術者の職名・氏名

（確認を受けた二種使用等拡散防止措置の廃止手続）

問 34 確認を受けた第二種使用等拡散防止措置に基づく製造を終了する場合、それぞれの廃止手続はあるか。

（答）カルタヘナ法に基づく廃止手続はない。確認を受けた第二種使用等拡散防止措置に基づく遺伝子組換え生物等の製造が終了した場合には、別紙 4 により製造の終了報告を厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課又は医療機器審査管理課に提出すること。

（GILSP 告示関係）

問 35 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 36 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 37 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 38 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 39 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。

(製造の状況の報告等について)

問 40 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。別紙 4 により届け出ること。送付先は厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課又は医療機器審査管理課とすること。なお、遺伝子組換え微生物の評価に影響を及ぼすような知見の報告についても必要であることに留意されたい。

問 41 製造の状況の報告は、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。

問 42 第一種使用規程に準じ、開封することなく廃棄される場合でも、製造の状況の報告、製造開始報告及び製造終了報告は必要か。

(答) 必要ない。

(その他)

問 43 申請書の差換え願の例示を示してほしい。

(答) 別紙 5 (第一種使用規程承認申請の場合) 及び別紙 6 (第二種使用等拡散防止措置確認申請の場合) を参照されたい。

問 44 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 のカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

問 45 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/>

取 下 げ 願

遺伝子組換え生物等の種類の名称	
第一種使用等の内容／ 第二種使用等をしようとする場所	
申請年月日	
備 考	

上記により、申請の取下げをお願いします。

年 月 日

住所 東京都〇〇区〇〇 丁目 番地 号
氏名 〇〇株式会社
代表取締役 〇〇 〇〇

厚生労働省医薬・生活衛生局長 殿

変 更 届 出 書

遺伝子組換え生物等の種類の名称			
第二種使用等を行う場所			
変更内容	事 項	変 更 前	変 更 後
変更年月日			
変更理由			
備 考		詳細は新旧対照表のとおり	

上記により、変更の届出をします。

年 月 日

住所 東京都〇〇区〇〇 丁目 番地 号
氏名 〇〇株式会社
代表取締役 〇〇 〇〇

厚生労働省医薬・生活衛生局長 殿

(別紙3)

○年○月○日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課長 殿
医療機器審査管理課長 殿

(医薬品・ワクチンの場合)
(医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等
製品の場合)

住所 東京都○○区○○ 丁目 番地 号
氏名 ○○株式会社
代表取締役 ○○ ○○

○○について変更があったので、別添のとおり報告します。

別添

変更の日： ○年○月○日

変更後（変更した項目を含め、すべての項目を記載すること。）

製造・輸入 をする者	名称	〇〇株式会社
	所在地	〒 東京都〇〇区** 丁目 番地 号 Tel.
	代表者の職名・ 氏名	
製造所	名称	**株式会社**工場 **県**市** **丁目*番地*号
	所在地	〒 **県**市** **丁目*番地*号 Tel.

変更前（変更した項目のみ変更前の状況を記入すること。）

製造・輸入 をする者	名称	
	所在地	〒 Tel.
	代表者の氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒 Tel.

(別紙4)

○年○月○日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課長 殿
医療機器審査管理課長 殿

(医薬品・ワクチンの場合)
(医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等
製品の場合)

住所 東京都○○区○○ 丁目 番地 号
氏名 ○○株式会社
代表取締役 ○○ ○○

遺伝子組換え生物等の製造の状況について、別添のとおり、【開始／終了／年
度末】の報告をします。

別添

○年○月○日

製造業者	名称	
	所在地	〒 Tel.
	代表者の職名・氏名	
製造所	名称	
	所在地	〒 Tel.
品目	名称	
	品目概要	
	宿主	
	ベクター	
	挿入 DNA	
	拡散防止措置の区分	
	用途	
	確認等	
管理者等		
報告期間		
製造の概要		
製造する上での支障		
備考		

(別紙5)

差 換 え 願

差換え書類	第一種使用規程承認申請書
申請年月日	年 月 日 【最初の申請日を記載すること】
遺伝子組換え生物 等の種類の名称	***** 【差換えにより変更される場合は、変更後の名称を記載すること】
用 途	(治療施設における) ヒト遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為 【差換えにより変更される場合は、変更後の用途を記載すること】
備 考	詳細は新旧対照表のとおり

上記書類の差換えをお願いします。

年 月 日

住所 東京都〇〇区〇〇 丁目 番地 号
氏名 〇〇株式会社
代表取締役 〇〇 〇〇

厚生労働省医薬・生活衛生局長 殿

差 換 え 願

差換え書類	第二種使用等拡散防止措置確認申請書
申請年月日	年 月 日 【最初の申請日を記載すること】
遺伝子組換え生物等の種類の名称	***** 【差換えにより変更される場合は、変更後の名称を記載すること】
第二種使用等をしようとする場所	**株式会社**工場 **県**市** **丁目*番地*号
拡散防止措置	GILSP【差換えにより変更される場合は、変更後の拡散防止措置を記載すること】
用 途	体外診断用医薬品原料の生産の手段【差換えにより変更される場合は、変更後の用途を記載すること】
備 考	詳細は新旧対照表のとおり

上記書類の差換えをお願いします。

年 月 日

住所 東京都〇〇区〇〇 丁目 番地 号
氏名 〇〇株式会社
代表取締役 〇〇 〇〇

厚生労働省医薬・生活衛生局長 殿

問1～問11 (略)

問12 (略)

(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、後述の(第一種使用規程の承認申請及び変更等に係る手続について)(問19～24)を参考にし、具体的な事例をもってPMDAのカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込またい。

問13 (略)

(答) 第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められている場合、当該外部検査機関における第二種拡散防止措置確認申請は不要である。一方、検体中に遺伝子組換え生物等の残存が想定される場合であって、第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められていない場合は、第一種使用規程の実質的な一部変更申請(問19～24参照)又は外部検査機関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なければならない。

問14、問15 (略)

問1～問11 (略)

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相臨床試験を実施するに当たり、改めて、当該承認を受ける必要があるか。

(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、後述の(第一種使用規程の承認申請及び変更等に係る手続について)(問16～22)を参考にし、具体的な事例をもってPMDAのカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込またい。

問13 遺伝子治療用製品の投与を受けた患者から採取した検体について、外部検査機関で検査を実施するに当たり、当該外部検査機関は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か。

(答) 第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められている場合、当該外部検査機関における第二種拡散防止措置確認申請は不要である。一方、検体中に遺伝子組換え生物等の残存が想定される場合であって、第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められていない場合は、第一種使用規程の実質的な一部変更申請(問16～22参照)又は外部検査機関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なければならない。

問14、問15 (略)

本事務連絡	令和3年11月25日事務連絡
<p>(第一種使用規程の承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請の準備並びに審査の継続可否について)</p>	<p>(第一種使用規程の承認申請及び変更等に係る手続について)</p>
<p>問 16 第一種使用規程の承認申請又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に先立って、第一種使用規程の承認申請書又は第二種使用等拡散防止措置確認申請書及びこれらの申請書に添付すべき資料の案（以下「承認申請書等案」という。）を厚生労働省又はPMDAに提示する必要があるか。</p> <p>(答) 原則必要ないが、確認を希望する場合は問 17 を参照のこと。</p>	<p>(新設)</p>
<p>問 17 承認申請書等案の内容について相談したい場合は、どのようにすれば良いか。</p> <p>(答) 承認申請書等案について包括的に相談したい場合は、PMDA の第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談を活用することで、PMDA が申請までの間、総合的な支援を行う。個別の論点についての相談は、データ解釈を伴わない場合はカルタヘナ法関連相談事前面談を、データの解釈を伴う場合はカルタヘナ法関連事項相談をそれぞれ活用すること。</p>	<p>(新設)</p>
<p>問 18 「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係る事務取扱等について」(令和4年2月3日付け薬生薬審発 0203 第1号、薬生機審発 0203 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長連名通知。以下「事務取扱等通知」という。)の記の第1の1. (4) 及び第2の1. (4) において「機構における審査の継続が困難と判断される場合、申請の取下げを要請することがある」とあるが「審査の継続が困難」とはどのような状況か。</p> <p>(答) 以下のような状況が考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・申請後1カ月を目処に発出される重要事項照会に対して、重要事項照会受理後3カ月を目処に回答が困難な場合。なお、重要事項照会に対する回答が不十分と判断され、再度、重要事項照会が発出される場合も対象となる。 ・申請者都合で審査の継続が困難と考えられる場合。 <p>取下げに至った場合については、別紙1の取下げ願により届け出ること。取</p>	<p>(新設)</p>

本事務連絡

令和3年11月25日事務連絡

下げ願の送付先はPMDA 再生医療製品等審査部とすること。取下げ後、再度当該品目の審査を受ける場合は、改めて申請が必要となる。

問 19 (略)

(答) カルタヘナ法上、変更手続は定められていないが、実質的な一部変更手続を事務取扱等通知に定めたので、参考にされたい。

問 20、問 21 (略)

(削除)

問 22～問 31 (略)

問 32 (略)

(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2 の軽微変更届出書に確認事項の新旧対照表を添付の上、届け出ること。なお、変更事項が以下の場合には、別紙3 の住所等変更届を2 部提出すること。
(略)

問 16 第I 相臨床試験を実施するために承認を受けた第一種使用規程について、承認以降に得られた臨床試験成績から第一種使用規程の一部を変更したい場合、変更申請手続はあるか。

(答) カルタヘナ法上、変更手続は定められていないが、実質的な一部変更手続を「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係る事務扱い等について」(令和3年6月4日薬生薬審発0604第2号・薬生機審発0604第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長連名通知。以下「事務取扱等通知」という。)に定めたので、参考にされたい。

問 17、問 18 (略)

問 19 実質的な一部変更手続の申請前にPMDA に申請書案等を確認してもらう必要はあるか。

(略)

問 20～問 29 (略)

問 30 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 の軽微変更届出書に確認事項の新旧対照表を添付の上、届け出ること。なお、変更事項が以下の場合には、別紙2 の住所等変更届を2 部提出すること。
(略)

本事務連絡	令和3年11月25日事務連絡
<p>問 33～問 39 (略)</p> <p>問 40 (略) (答) 必要である。別紙4により届け出ること。送付先は厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課又は医療機器審査管理課とすること。なお、遺伝子組換え微生物の評価に影響を及ぼすような知見の報告についても必要であることに留意されたい。</p> <p>問 41、問 42 (略)</p> <p>問 43 (略) (答) 別紙5 (第一種使用規程承認申請の場合) 及び別紙6 (第二種使用等拡散防止措置確認申請の場合) を参照されたい。</p> <p>問 44、問 45 (略)</p>	<p>問 31～問 37 (略)</p> <p>問 38 製造実施状況の報告は、GILLSP 告示に記載された品目についても必要か。 (答) 必要である。別紙3により届け出ること。送付先は厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課又は医療機器審査管理課とすること。なお、遺伝子組換え微生物の評価に影響を及ぼすような知見の報告についても必要であることに留意されたい。</p> <p>問 39、問 40 (略)</p> <p>問 41 申請書の差換え願の例示を示してほしい。 (答) 別紙4 (第一種使用規程承認申請の場合) 及び別紙5 (第二種使用等拡散防止措置確認申請の場合) を参照されたい。</p> <p>問 42、問 43 (略)</p>