

#### 4) スコープ

- 原薬、製剤、バイオテクノロジー医薬品、既存医薬品を含める。
- 適用の開始点は開発ステージからとするが、開発のどの段階から対象とするかは結論に未到達。



#### 5) 枠組み

- ISO 9001およびFDAの品質システムのドラフトガイドラインの章立ておよび内容を参考にする。
- 大枠の枠組み、及び各構成項目についての重要事項の洗い出しを行なう。



#### 6) ドラフト作成チーム

Section & Title	Groups	Lead	Team members
1. Introduction	Group 1	PhRMA	Gerald Migliaccio, PhRMA, Ian Thrusell, EU, Louise Jodoin, Health Canada
2. Pharmaceutical QS			
3. Management Responsibilities	Group 2	JPMA	重光 真, JPMA, Jacques Morénas, EU, Louise Jodoin, Health Canada
4. Life Cycle Model a. Product/process realization b. Continual improvement (measurement, analysis & improvement)	Group 3	EFPIA	Neil J. Wilkinson, EFPIA, Joseph Famulare, FDA, Barbara Allen, PhRMA, Frederick Razzaghi, WSMI, Jean-Louis Robert, EU
5. Glossary			



#### Q10ガイドライン作成の方向性

Q10は継続的改善および承認後変更手続きの簡略化を達成するため、前提条件である頑健な品質システムについて、ISO 9001の考え方を製薬業界で実施するためのガイドライン作成作業を行う。

米欧が足並みを揃えており、JPMAは国際的に認知された基準に反対する理由は持たない。

承認後変更手続きの簡略化については次ステップとなる。



## 今後の課題

Q10ガイドラインの位置付け・性格についてEWGにて現段階でもう少し明確に相互理解を図るべきとJPMAから提案。

まだ完全な合意が得られていないため、今後のガイドライン案作成過程において注意が必要。

Alternative.

⇕ Recommended and not mandatory.

Optional.



## ISO-9001とGMP省令の比較

ISO-9001	GMP省令
マネジメントレビュー	工程管理の定期照査／参考品による安定性試験
トップマネジメント	GQP/GMP
CAPA	変更／逸脱／品質情報／自己点検
継続的改善	変更管理／バリデーション
顧客満足／供給業者管理	品質情報／原材料品質管理



## Q10ガイドラインの枠組み (案) ①

1. Introduction
  - a. Objective
  - b. Background
  - c. Scope
  - d. General Principles (including QMS model)
2. Pharmaceutical Quality Management System
  - a. Require adopters to have a documented description of the overall quality policy, system, its key elements and their integration. (Quality Manual)
  - b. Key elements to be achieved.
  - c. Product Process and business process mapping
  - d. Quality planning
  - e. Identification and action on opportunities for improvement.



## Q10ガイドラインの枠組み (案) ②

3. Management Responsibilities
  - a. Management commitment
  - b. Quality policy
  - c. Planning
  - d. Responsibility, authority and communication (see ISO 9001 5.5)
  - e. Resource management
  - f. Management review
  - g. Control Outsourced Operations
4. Life cycle Model
  - a. Product 'and process' realization
  - b. Continual Improvement (Measurement, analysis & improvement)
5. Glossary



## 今後のスケジュール

2回の電話会議

1月中旬および3月下旬

2006年6月横浜：ドラフト初稿 (Step 1)

2007年春 : Step 2



2006-ICR/カリコ五箇 第4回委員会/Q10

## Q10ガイドラインの適用、使用による期待

FDA	ガイダンスはガイドライン、申請者が法規により良く適合し、Q8、Q9を実施するための最新の考え方を示す。
EU	既存のGMPを補完し、特にEU-GMP第1章への適合を促進する。ガイドラインの使用は強く勧奨され、代替システムも使用可能であるがGMP適合という最終目的が達成されていることは示されなければならない。
MHLW	ガイドラインは企業の開発-製造間の橋渡しにおいて改善を促進するだろう。
PhRMA	複数の地域への供給サイトについての品質システムにグローバルな視野を提供する。
EFPIA	企業は品質システムの近代化にガイドラインを使用できる。Q10は企業でのQ8、Q9の取り込みを促進する。Q10の企業での実施は当局による評価を受け、継続的改善活動が促進される。
JPMA	このコンセプトが当局により推奨されることで企業がより良好な品質システムを有するとは促進される。概念はQ10ガイドラインの追加付けであり、日本国内市場にのみ供給している企業にも適用されるのかという点である。
Generics	このガイドラインは勧奨されると提案されているが、現実的には必須ではないもののオプションでも良いことを意味している。Q10におけるQ8、Q9との関連はQ8、Q9がファンクショナルでないことを意味しているかもしれない。



2006-ICR/カリコ五箇 第4回委員会/Q10

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名 (編集者名)	出版社名 (出版地)	頁 (出版年)
Nana KAWASAKI Satsuki ITOH Toru KAWANISHI	LC/MS strategies in the characterization of glycoproteins	<i>Encyclopedia of mass spectrometry</i> , Vol. 8	Elsevier	in press
早川堯夫 永田龍二	安全性評価の国内規制と技術 商品化のための規制 7. 医薬品	新しい遺伝子組換え体 (GMO) による安全性評価システムガイドブックー食品・医薬品・微生物・動植物ー	NTS (東京)	pp.309-330 (2005)
早川堯夫 石井明子	第 13 章 組換え医薬品	スタンダード薬学シリーズ 8: 医薬品の開発と生産 (日本薬学会編)	東京化学同人 (東京)	pp.98-103 (2005)
川崎ナナ 伊藤さつき 早川堯夫	糖タンパク質の質量分析	「糖鎖科学の新展開」 (伊藤幸成監修)	NTS (東京)	pp69-75, (2005)
川崎ナナ	LC/MS <sup>n</sup> による糖タンパク質糖鎖の解析	未来を拓く糖鎖科学 (永井克孝監修)	金芳堂	pp20-21 (2005)

雑誌

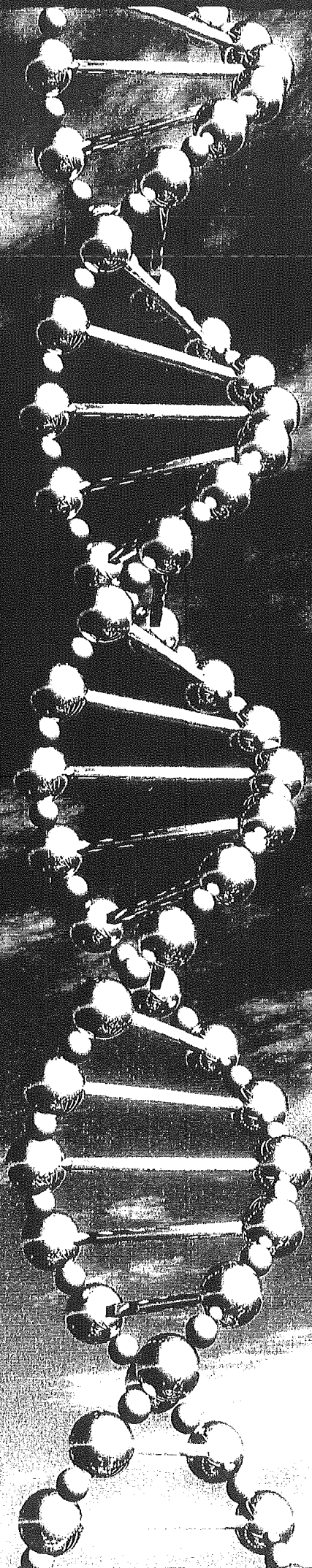
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号、頁	出版年
Kawanishi, T.	Regulatory perspectives from Japan - Comparability of biopharmaceuticals	<i>Biologicals</i>	34, 65-68	2006
Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi	Mass spectrometry of glycoproteins	<i>Trends in Glycosci. Glycotech</i>	17, 193-203	2005
Akira Harazono, Nana Kawanishi, Satsuki Itoh, Noritake Hashii, Akiko Ishii-watabe, Toru KAWANISHI, and Takao Hayakawa	Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/ electrospray ionization tandem mass spectrometry	<i>Anal. Biochem</i>	348, 259-268	2006
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Notritake Hashii, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa	N-linked oligosaccharide analysis of rat brain Thy-1 by liquid chromatography with graphitized carbon column/ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes	<i>J. Chromatogr A</i>	1103, 296-306	2006
Akira Harazono, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa	Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using LC/ESI MS/MS	<i>Glycobiology</i>	15, 447-462 (2005)	2005
Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Mashashi HYUGA, Toru	Glycomic/glycoproteomic analysis by liquid chromatography/mass spectrometry: Analysis of glycan structural alteration in cells	<i>Proteomics</i>	5, 4665-4672	2005

KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA				
Jin YUAN, Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA	Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry	<i>J. Chromatogr. A</i>	1067(1-2) 145-152	2005
Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi	Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry	<i>Rapid Commun. Mass Spectrum.</i>	19(22), 3315-3321	2005
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi And Takao Hayakawa	Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/ multistage tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	<i>J. Chromatogr. A</i>	1094(1-2), 105-117	2005
Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.	Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells	<i>J. Biochem (Tokyo)</i>	137(5) 579-586	2005
Niimi, S., Harashima, M., Gamou, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.	Expression of annexin A3 in primary cultured parenchymal rat hepatocytes and inhibition of DNA synthesis by suppression of annexin A3 using RNA interference	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	28, 424-428	2005
早川 堯夫	第十四改正日本薬局方第二追補について	<i>医薬品研究</i>		印刷中
早川 堯夫	ICH 品質に関するトピックの動向 -Q5E-	<i>医薬品研究</i>		印刷中
川西 徹	バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(1)	<i>日薬理誌</i>	126, 427	2005
川西 徹	バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(2)	<i>日薬理誌</i>	127, 49	2006
川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、原園 景、川西 徹	LC/MS を用いたグライコーム解析	<i>臨床化学</i>	34, 309-318	2005
新見 伸吾、原島 瑞、川西 徹、早川 堯夫	抗体医薬の現状と展望	<i>医薬品研究</i>	36, 163-193	2005
新見 伸吾、原島 瑞、日向昌司、野間誠司、川西 徹、早川 堯夫	肝幹細胞に関する研究の現状と肝疾患の細胞治療への応用の展望	<i>医薬品研究</i>	36, 481-496	2005
後藤洋子、新見伸吾	ラクトース修飾絹フィブリン基材上の初代培養ラット肝細胞の形態および機能に及ぼすインスリンとデキサメタゾンの作用	<i>高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu)</i>	62, 326-330	2005
山口照英	ICH 遺伝子治療専門家会議シカゴミーティングと今後の展望	<i>ファルマシア</i>		印刷中

<p>水沢左衛子、岡田義昭、堀内善信、田中建志、佐藤功栄、金子健二、佐々木祐子、田中利明、伴野丞計、友水健雄、速水照一、土方美奈子、平子一郎、真弓忠、三上貢一、三代俊治、宮本誠二、牟田健吾、Thomas Weimer、Todd Gierman、小室勝利、山口照英</p>	<p>C型肝炎ウイルスRNAの遺伝子検査法のための第一次国内標準品の作製</p>	<p>輸血学会雑誌</p>	<p>51, 515-159</p>	<p>2005</p>
<p>檜山行雄</p>	<p>品質に関するトピックの動向、平成17年6月21日 第12回ICH即時報告会</p>	<p>医薬品研究</p>	<p>37, 131-139</p>	<p>2006</p>

# 新しい遺伝子組換え体(GMO)の 安全性評価システムガイドブック

食品・医薬品・微生物・動植物



田部井豊十日野明寛・大木修身◎編集委員



## 目次

3.3	食品安全委員会における安全性評価基準	235
3.4	後代交配種に対する安全性評価の考え方	243
3.5	まとめ	244
資料1	遺伝子組換え食品(種子植物)の安全性評価基準	246
資料2	遺伝子組換え植物の掛け合わせについての安全性評価の考え方	259
資料3	遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準	261
資料4	遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方	272
4.	微生物および食品添加物としての安全性評価	<五十君静信> 274
4.1	はじめに	274
4.2	組換え添加物の安全性評価基準の基本となる考え方	274
4.3	組換え添加物の安全性評価基準の概要	275
4.4	安全性評価の対象となる組換え添加物	275
4.5	「セルフクローニング」、「ナチュラルオカレンス」	276
4.6	組換え添加物(酵素)の安全性評価の流れ	277
4.7	組換え添加物(非タンパク質)の安全性評価	278
4.8	安全性評価の資料作成の注意点	278
4.9	おわりに	279
5.	食品(飼料・飼料添加物)としての安全性評価	<澁谷直人> 281
5.1	基本的な考え方	281
5.2	安全性評価の方法	282
6.	飼料としての安全性評価	<小迫孝実> 284
6.1	飼料利用に関する規制の経緯	284
6.2	飼料利用に関する規制のしくみ	285
6.3	申請から安全性確認までの流れ	288
6.4	飼料としての安全性審査基準	292
6.5	製造基準への適合確認	302
資料	遺伝子組換え体の飼料利用に関する法令等	304
7.	医薬品	<早川堯夫/永田龍二> 309
7.1	はじめに	309
7.2	医薬品等分野における研究開発段階での規制	309
7.3	医薬品等分野における第二種使用等の取り扱い	311
7.4	医薬品等の製造工程におけるLMOの使用、またはLMOを含有する 医薬品等の製造(産業上の使用等の場合)	312
7.5	医薬品等分野における第一種使用等の取り扱い(産業上の使用等の場合)	320
7.6	立入検査等・LMOの輸出入	325
7.7	おわりに	329
第3節	その他の規制	
1.	第一種使用規程承認組換え作物栽培実験指針	<田部井豊> 331
1.1	はじめに	331
1.2	第一種使用規程承認組換え作物栽培実験指針	332
1.3	地方自治体の動向	336



## 7. 医薬品

### 7.1 はじめに

平成16年2月19日に施行された「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」(以下、「法」という。本書第8章第2節参照)<sup>1)</sup>および関連政省令により、法の対象となる遺伝子組換え生物等(カルタヘナ議定書<sup>2)</sup>における「改変された生物(Living Modified Organism)」)。以下、「LMO」という。本書第8章第1節参照)を医薬品等(ヒト用および動物用の医薬品/医療機器、医薬部外品、化粧品および臨床研究に用いられる被験薬/被験機器)の製造に用いる場合、あるいはLMOを含有する医薬品等の製造またはヒト/動物への適用を目的とした使用等を行う場合に、当該LMOの種類やその使用内容・方法に応じて執るべきLMO拡散防止措置の内容や手続きが定められた(表1)。本稿では、これら医薬品等に対する生物多様性影響評価にかかる規制について、2004年8月現在の公表資料に基づき概説する。なお、医薬品そのものの安全性評価などについては、別途成書<sup>3)</sup>を参照されたい。

### 7.2 医薬品等分野における研究開発段階での規制

LMOを含有する医薬品等またはその候補物質のラボスケールでの製造、実験室内での特性の解析や動物試験など、あるいはLMOを用いて医薬品等またはその候補物質のラボスケールでの製造を行う場合には、産業利用ではなく研究開発とみなされる。その際、環境中への拡散を防止せずにLMOの使用等を行うのであれば第一種使用等との扱いとなり、事前に当該LMOの第一種使用規程を定めて、生物多様性影響評価書を添付し、文部科学大臣および環境大臣による承認を受けることなどが必要となる<sup>1),4)</sup>。一方、実験室の培養装置内での遺伝子組換え大腸菌の培養など、LMOの環境中への拡散を防止しつつ行うのであれば第二種使用等との扱いとなる<sup>1)</sup>。この場合、当該LMOの使用等にあたって執るべき拡散防止措置が文部科学・環境省令など<sup>5),6)</sup>で具体的に定められていれば、そこに示された拡散防止措置を必ず執った上で使用等を行わなければならない(機関実験の場合、文部科学大臣への第二種使用等拡散防止措置確認申請は不要)。定められていなければ、まず文部科学大臣に対して第二種使用等拡散防止措置確認申請を行って確認を受けたあとに、その拡散防止措置を



第4編 好中評価の国内規制と技術

表1 生物多様性影響評価に係る医薬品等<sup>a)</sup>に対する規制(2004年8月現在)

LMO <sup>b)</sup> 使用内容	医薬品等 <sup>a)</sup> の研究開発(臨床研究(治験を含む)は除く)		医薬品等 <sup>a)</sup> の製造工程におけるLMOの使用、又はLMOを含有する医薬品等 <sup>a)</sup> の製造(産業上の使用等の場合) <sup>d)</sup>		LMOを含有する医薬品等 <sup>a)</sup> のヒト/動物への適用を目的とした使用等 <sup>e)</sup>	
	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等
LMO使用区分	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等	第二種使用等	第一種使用等
具体的事例	遺伝子組換え微生物を培養する場合は、培養装置内で培養する場合	遺伝子組換え微生物を培養する場合は、培養装置内で培養する場合	環境中へのLMOの拡散防止機能を有する製造施設内において遺伝子組換え微生物を医薬品等の製造工程で使用する場合、あるいは遺伝子組換え微生物を含有する遺伝子治療用医薬品又は遺伝子組換え生ワクチンを製造する場合	医薬品等の製造工程で使用する遺伝子組換え動植物を開放系で飼育/栽培する場合	右の医薬品の適用動物を完全に環境から隔離する場合	遺伝子組換え微生物を含有する遺伝子治療用医薬品又は遺伝子組換え生ワクチンの場合
最終製品(医薬品等)の適用対象	—	—	動物用	ヒト用	動物用	ヒト用
主務大臣への申請の可否	文科 ①機関実験 <sup>1)</sup> ②実験の一環でない保管及び運搬 <sup>1)</sup>	文科・環境	厚生 ①厚生労働大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物 <sup>1)</sup> を用いる製造 <sup>1)</sup> ②製造の一環でない保管および運搬 <sup>1)</sup>	動物用 農水 製造の一環でない産業上の保管及び運搬 <sup>1)</sup>	農水 農水・環境	厚生・環境 農水・環境
申請書の様式・記入方法：文献番号	様式：5 記入方法：5、7	様式：4	様式・記入方法：8 <sup>a), b)</sup> 記入例：17 <sup>b)</sup>	様式：4	様式・記入方法：8 <sup>a)</sup>	様式：4
生物学的多様性影響評価書の記入方法等：文献番号	不要	不要	不要	不要	不要	不要
申請書等受付・事前相談窓口 <sup>1)</sup>	①	②	③	②	③	③

a) ヒト用及び動物用の医薬品、医療機器、医薬部外品並びに化粧品、治療以外の臨床研究に用いられる複製機・複製装置もここには含める。  
b) 能力及び関連政府省庁において、細胞外で複製を加工する技術(遺伝子組換え技術)の適用により得られた複製(又はその複製物)を有する生物(複製体)を有する又は複製体(複製体及び複製体を除く)を有する細胞、並びにウイルス及びウイルスのうちの、①ヒトの細胞又は組織などの細胞群(以下、「細胞等」という)、上記の技術を用いて複製したものである場合、②分化した細胞等(個体及び動物(を除く)であって、自然条件下において個体に生じないもの)、③ES細胞を含む動物複製細胞を、上記の技術を用いて複製したものである場合、④遺伝子組換え細胞に人為的に導入した複製が、①同一の種に属する生物の複製、又は②自然条件下において同一の種との間で複製を交換し得る種に属する生物の複製である場合(いわゆるゆるセルクロニング、ナチュラリスムス)、⑤遺伝子組換えウイルス又はウイルスに人為的に導入した複製が、自然条件下において、当該ウイルス又はウイルスとの間で複製を交換し得る種に属する生物の複製である場合(同前)、⑥交差など従来から用いられている技術を用いて、異なる科に属する生物の細胞を融合させ得られたものである場合、⑦5種類を適用対象外として除いた残りの遺伝子組換え生物等を「LMO」としている。  
c) ヒト用及び動物用の医薬品、医療機器、医薬部外品並びに化粧品。  
d) ヒト用及び動物用の医薬品、医療機器(体外診断用医薬品を除く)の場合には治療及び治療機器の製造並びにその後の段階での製造を、体外診断用医薬品、医薬部外品及び化粧品の場合にはバイロケジュールでの製造及び発生防止工程での製造を指す。  
e) 製造工程におけるLMOの使用、保管、運搬、廃棄及びこれらに付随する行為。  
f) ヒト/動物への適用(投与)、保管、廃棄及びこれらに付随する行為。  
g) 第一種使用等に關して使用規程の承認等を行う、第二種使用等及び6に基き大規模製造の承認等を行う主務大臣。  
h) 大規模製造の承認に該当しないもの、大規模製造等を行う。承認取得の必要がある。  
i) 文献5(研究開発の場合)又は文献8(産業利用の場合)に定められた保管又は運搬に当たつての拡散防止措置を取る必要がある。  
j) 製造施設ごとに大規模製造の要件を判断する。「厚生労働大臣が定めたGILSP遺伝子組換え微生物」の一覧は表2参照。  
k) LMOが遺伝子組換え微生物の場合。  
l) LMOが遺伝子組換え動物の場合。  
m) LMOが複製機(複製機を除く)の複製機がLMOを含有する場合。  
n) ①=文部科学省ライオフェイアエンス課生命倫理・安全対策室、②=厚生労働省大臣官房厚生科学課、③=厚生労働省大臣官房厚生科学課。



執りながら使用を行うことなどが必要となる(大臣確認実験)<sup>1),4)</sup>。大臣確認実験に関する第二種使用等拡散防止措置確認申請書の記入方法や審査の流れなど、第二種使用等に関する措置などの概略については、文部科学省の作成した解説資料<sup>7)</sup>を参照されたい。また、文部科学省「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」のホームページ([http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/kumikae.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/kumikae.htm))には、第二種使用等に関連する情報がまとめて掲載されている。なお、従来の「組換えDNA実験指針」(平成14年文部科学省告示第5号)は、法の施行に伴い廃止された。動物培養細胞を用いる遺伝子組換え実験などの取り扱いや実験分類クラスの変更など、「組換えDNA実験指針」に基づく従前の取り扱いと法施行後における取り扱いの内容に異なる部分がある点、および従前は指針レベルであった規制が法に基づく規制となったことにより違反時には罰則が科せられる点には十分に注意する必要がある。

### 7.3 医薬品等分野における第二種使用等の取り扱い

LMOの第二種使用等が「研究開発等に係る使用等」に該当するか、または次の7.4で詳しく紹介する「産業上の使用等」<sup>8)</sup>に該当するか、の判断のつきにくいケースが、現時点では多く見受けられるようである。LMOを使用する医薬品等の製造またはLMOを含有する医薬品等の製造については、例えば、

- ① 医薬品等分野の事業者が、医薬品開発段階における非臨床試験の被験薬を製造する場合には「研究開発等に係る使用等」、治験薬を製造する場合は「産業上の使用等」に分類される。
- ② ヒト用医薬品等の原薬の製造について「産業上の使用等」として事業者がすでに厚生労働大臣から第二種使用等拡散防止措置の確認を得ていても、当該原薬を研究目的で使用する場合には、別途、上記の文部科学・環境省令<sup>5)</sup>で定められた手続きに従う必要がある。
- ③ (医薬品等分野での使用等としてではなく)厚生労働省以外の他省ですでに確認を受けている「産業上の使用等」を、新たにヒト用医薬品製造を目的として行う際には、厚生労働大臣への確認申請が改めて必要となる。すなわち、確認を受けた者と同一の者が、同一のLMOを、同一の目的、同一の場所で、同一の拡散防止措置を執って使用する場合以外であれば、別途確認申請を行う必要がある。
- ④ 医薬品開発段階において非臨床試験の実施または非臨床試験の被験薬の製造を他者に委託する場合には、委託側の事業者は受託者に対して適正使用情報などの情



報を提供する義務があるものの、当該第二種使用等を直接には行っていないことから、確認申請は行う必要がない。逆に受託者側では、それが研究開発目的であるか産業利用目的であるか、および受託者の行う事業を所管する省がどこであるかによって、第二種使用等拡散防止措置確認申請の提出先や執るべき拡散防止措置の具体的な内容が異なってくるので、事前に主務省に個別相談されたい<sup>9)</sup>。

## 7.4 医薬品等の製造工程におけるLMOの使用、またはLMOを含有する医薬品等の製造(産業上の使用等の場合)

### (1) 産業上の使用等

例えば、

- ① 遺伝子組換え微生物を培養して遺伝子組換え医薬品等を大量生産する場合
- ② 遺伝子組換え微生物を培養して大量調製した低分子の代謝産物を医薬品等の原料や医薬品等そのものとして利用する場合
- ③ 遺伝子組換え動物を逃亡防止設備や糞尿等を回収する設備などをもつ施設で飼育して医薬品等を大量生産する場合

など、産業規模での医薬品等の製造工程において環境中への拡散を防止しながらLMOを産業利用するケース、あるいは同じく拡散防止措置を執りながらLMOを含有する医薬品等を産業規模で製造するケースについては、いずれも第二種使用等の扱いとなる。ここで、産業規模での医薬品等の製造とは、ヒト用および動物用の医薬品(体外診断用医薬品を除く)並びに医療機器については治験薬および治験機器製造の段階以後、また、体外診断用医薬品、医薬部外品および化粧品については実用化段階での製造、すなわちパイロットスケールでの製造および実生産スケールでの製造を指している<sup>10)</sup>。

医薬品等の産業規模での製造にLMOを用いるケース、およびLMOを含有する医薬品等を産業規模で製造するケースについて、現在国内で実際に行われているものは、上記①～③のような第二種使用等に該当するもののみと思われる。財務・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令<sup>8)</sup>では、このような医薬品等の産業規模での製造を含め、産業上の使用等としてLMOの第二種使用等を行うにあたって執るべき拡散防止措置について述べられている。当該省令<sup>8)</sup>においては、LMOのうち「厚生労働大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>をヒト用医薬品等の生産工程で使用、保管および運搬する場合に執るべき拡散防止措置が具体的に定められているほか、産業上の使用等に際してLMOを保管および運搬する場合に執るべき拡散防止措置も規定されている(表3)。ヒト用医薬品等の産業規模での製造にLMOを用いる場合ないしは産業規模で製造されるヒト用医薬品等がLMOを含む場合、当該LMOが



表2 厚生労働大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物<sup>1)</sup>(1)

厚生省「組換えDNA技術応用医薬品等の製造のための指針」<sup>2)</sup>に基づいたGILSP確認の実績及び学識経験者の意見等を踏まえて、表2-①に示された宿主-ベクター<sup>a)</sup>-挿入DNA<sup>b)</sup>に表2-②の選択マーカー遺伝子を組み合わせることで構成された遺伝子組換え微生物は、「厚生労働大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物」に該当するとされている。これを用いた医薬品等の製造など「産業上の使用等」としての第二種使用等を行う際に規定の拡散防止措置(表6-③参照)を執るかぎり、厚生労働大臣への第二種使用等拡散防止措置確認申請は不要となる。なお、経済産業大臣が別途定めるGILSP遺伝子組換え微生物<sup>a)</sup>や文部科学大臣が別途定める認定宿主ベクター系等<sup>b)</sup>の分類とは必ずしも一致しておらず、例えば、経済産業大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物の中には、厚生労働大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物に該当しないものもあるので注意すること。

①宿主-ベクター<sup>b)</sup>-挿入DNA [由来生物]<sup>c)</sup>

<Escherichia coli (宿主)-ベクター-挿入DNA>

宿主	ベクター	挿入DNA [由来生物]
Escherichia coli B株	pCZ(pBR322由来)	アシルCoAシンテターゼ [ <i>Pseudomonas fragi</i> ]、N-アシルマンノサミンデヒドロゲナーゼ [ <i>Flavobacterium</i> sp. 141-8]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [ヒト]、アセチルポリアミンヒドロラーゼ [ <i>Mycoplasma bullata</i> ]、アラニンアミノトランスフェラーゼ[ヒト]、アラニンデヒドロゲナーゼ [ <i>Bacillus stearothermophilus</i> ]、アルカリフォスファターゼ [ <i>Bacillus badius</i> ]、ウリカーゼ [ <i>Arthrobacter globiformis</i> ]、 <i>Candida utilis</i> 、 <i>Cellulomonas flavigena</i> 、 <i>Bacillus</i> sp.]、3-オキソ-5β-ステロイドΔ4-デヒドロゲナーゼ [ <i>Pseudomonas testosteroni</i> ]、L-カルチニンデヒドロゲナーゼ [ <i>Alcaligenes</i> sp.]、B型肝炎ウイルスコアたん白質 [ヒトB型肝炎ウイルス]、B型肝炎ウイルスコアたん白質の一部(HBe抗原部分) [ヒトB型肝炎ウイルス]、C型肝炎ウイルスコアたん白質 [ヒトC型肝炎ウイルス]、C型肝炎ウイルスコアたん白質の一部 [ヒトC型肝炎ウイルス]、グリセロリン酸オキシダーゼ [ <i>Streptococcus faecium</i> ]、グリセロールキナーゼ [ <i>Thermus flavus</i> 、 <i>Flavobacterium meningosepticum</i> ]、グリセロール-3-リン酸オキシダーゼ [ <i>Enterococcus faecium</i> ]、L-α-グリセロール-3-リン酸オキシダーゼ [ <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> ]、グルコースデヒドロゲナーゼ [ <i>Bacillus megaterium</i> ]、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ [ <i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i> 、 <i>Bacillus</i> sp.]、α-グルコシダーゼ [ <i>Bacillus stearothermophilus</i> ]、グルタミンシンテターゼ [ <i>Bacillus</i> sp.]、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ [ <i>Pseudomonas vesicularis</i> 、 <i>Pyrococcus furiosus</i> DSM3638]、クレアチナーゼ [ <i>Bacillus</i> sp.、 <i>Flavobacterium</i> sp. U-188]、クレアチニナーゼ [ <i>Pseudomonas putida</i> ]、クレアチンキナーゼ [ヒト]、クレアチンインデイミナーゼ [ <i>Bacillus lentus</i> ]、コレステロールオキシダーゼ [ <i>Brevibacterium sterolicum</i> 、 <i>Cellulomonas</i> sp.、 <i>Streptomyces aspergilloides</i> ]、サルコシンオキシダーゼ [ <i>Arthrobacter</i> sp.、 <i>Bacillus</i> sp.、 <i>Bacillus</i> sp. NS-129]、シチジン3リン酸シンテターゼ [ <i>Escherichia coli</i> ]、シチコリンシンテターゼ及びコリンキナーゼ [ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ]、スクロースホスホリラーゼ [ <i>Leuconostoc mesenteroides</i> ]、胆汁酸硫酸スルファターゼ [ <i>Pseudomonas testosteroni</i> ]、NADシンテターゼ [ <i>Bacillus stearothermophilus</i> ]、乳酸オキシダーゼ [ <i>Aerococcus viridans</i> ]、ヒトT細胞白血病ウイルス1型のgagたん白質とenvたん白質の融合たん白質 [ヒトT細胞白血病ウイルス1型]、ヒト免疫不全ウイルス1型gag-p24 [ヒト免疫不全ウイルス1型]、3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ [ <i>Alcaligenes faecalis</i> IFO13111]、β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ [ <i>Pseudomonas testosteroni</i> ]、3-α-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ [ <i>Pseudomonas</i> sp.]、ピルビン酸オキシダーゼ [ <i>Aerococcus viridans</i> ]、フェニルアラニンデヒドロゲナーゼ [ <i>Thermoactinomyces intermedius</i> ]、L-フコースデヒドロゲナーゼ [ <i>Pseudomonas</i> sp. No.1143]、プリンヌクレオジドホスホリラーゼ [ <i>Bacillus</i> sp.]、フルクトサミンオキシダーゼ [ <i>Fusarium oxysporum</i> ]、ヘキソキナーゼ [ <i>Bacillus</i> sp.、 <i>Pyrococcus furiosus</i> DSM3638、 <i>Saccharomyces pastorianus</i> ]、ミオイノシトールデヒドロゲナーゼ [ <i>Bacillus</i> sp.]、モノグリセリドリパーゼ [ <i>Bacillus</i> sp.]、リボフラビンキナーゼ [ <i>Corynebacterium ammoniagenes</i> ]、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ [ <i>Bacillus stearothermophilus</i> 、 <i>Thermus flavus</i> ]、ルシフェラーゼ [ <i>Luciola cruciata</i> ]、ロイシンデヒドロゲナーゼ [ <i>Bacillus stearothermophilus</i> ]
Escherichia coli K12株及びその由来株	pACYC184、pBluescript KS(-)、同(+)、pBluescript SK(-)、pBR322、pGd1(pBR322由来)、pGEMEX-1、pHSG398、pKK223-3、pKK233-JC、pKK233-2、pLSA1(pBR322由来)、pSC101、pSTT ktrp、pTL33(pBR322由来)、pTrp771、pTrp781、pTrS31(pBR322由来)、pTrS321(pBR322由来)、pUC8、pUC9、pUC12、pUC13、pUC18、pUC18N、pUC19、pWA51(pBR322由来)、pWA53(pBR322由来)、runaway pBEU17由来、λファージ、同slp1s、同slp501s	



表2 厚生労働大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物<sup>1)</sup>(2)

< *Corynebacterium ammoniagenes* (宿主)-ベクター-挿入DNA >

宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]
<i>Corynebacterium ammoniagenes</i> PGX 2株、XUX106株	pCG116(pCG11誘導体： <i>Corynebacterium</i> 属細菌由来)、pRI109( <i>E. coli</i> 及び <i>Corynebacterium</i> 属細菌由来)	コンパクチンヒドロキシラーゼ [ <i>Bacillus</i> sp.]、リボフラビシンターゼ [ <i>Corynebacterium ammoniagenes</i> ]

< *Serratia liquefaciens* (宿主)-ベクター-挿入DNA > < *Penicillium camembertii* (宿主)-ベクター-挿入DNA >

宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]	宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]
<i>Serratia liquefaciens</i> IFO12979株	pBluescript KS(+)	クレアチンアミジノヒドロラーゼ [ <i>Alcaligenes faecalis</i> ]	<i>Penicillium camembertii</i> U-150	pUC19	アスコルビン酸オキシダーゼ [ <i>Eupeenicillium brefeldianum</i> ]

< *Acronium chrysogenum* (宿主)-ベクター-挿入DNA > < *Streptomyces lividans* (宿主)-ベクター-挿入DNA >

宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]	宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]
<i>Acronium chrysogenum</i> ATCC 11550株	pBSFAHY83	アスコルビン酸オキシダーゼ [ <i>Acronium</i> sp.]	<i>Streptomyces lividans</i> TK23株、TK54株	pIJ702	コレステロールオキシダーゼ [ <i>Brevibacterium sterolicum</i> ]、コレステロールデヒドロゲナーゼ [ <i>Nocardia asteroides</i> ]

< *Saccharomyces cerevisiae* (宿主)-ベクター-挿入DNA >

宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> AH22株、AH22R株、SHY4株、CL3ABYS86株	pAPCPB-1、pBR322、pEMBL yex4、pJDB207、pONY-S、pYGB 1、pYG701c、YEp13、YEp24	アネキシンV [ヒト]、ウレアミドリラーゼ [ <i>Candida utilis</i> ]、血液凝固第XII因子の構造遺伝子を含むEco RI-Hin dIII 2.3kb DNA断片 [ヒト]、B型肝炎ウイルスエスたん白質 [ヒトB型肝炎ウイルス]、B型肝炎ウイルスコアたん白質 [ヒトB型肝炎ウイルス]、単純ヘルペスウイルスgBたん白質 [単純ヘルペスウイルス]

< *Pichia pastoris* (宿主)-ベクター-挿入DNA > < *Pseudomonas putida* (宿主)-ベクター-挿入DNA >

宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]	宿主	ベクター	挿入DNA[由来生物]
<i>Pichia pastoris</i>	pBR322、pUC19	血清アルブミン [ヒト]	<i>Pseudomonas putida</i>	pTM33	グルコースデヒドロゲナーゼ [ <i>Acinetobacter baumannii</i> ]

② 選択マーカー遺伝子(薬剤耐性マーカー、栄養要求性相補遺伝子等) [遺伝子の由来]

選択マーカー遺伝子(薬剤耐性マーカー、栄養要求性相補遺伝子等) [遺伝子の由来]
アンピシリン耐性遺伝子/ $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子 [ <i>Escherichia coli</i> (Bacterial transposon Tn3)]、ウラシル選択マーカー( <i>URA3</i> ) [ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ]、カナマイシン耐性遺伝子[pUC4K、 <i>Escherichia coli</i> (Bacterial transposon Tn5)]、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ( <i>lacZ</i> ) [ <i>Escherichia coli</i> ]、クロラムフェニコール耐性遺伝子 [ <i>Escherichia coli</i> (Bacterial transposon Tn9)]、ストレプトマイシン耐性遺伝子 [ <i>Corynebacterium</i> 、 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ]、スペクチノマイシン耐性遺伝子 [ <i>Corynebacterium</i> ]、チオストレプトン耐性遺伝子/23S rRNA A1067メチルトランスフェラーゼ [ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 、 <i>Streptomyces azureus</i> ]、テトラサイクリン耐性遺伝子 [ <i>Salmonella</i> plasmid pSC101]、ロイシン選択マーカー( <i>LEU2</i> ) [ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ]

- a) 経済産業省：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経済産業大臣が定めるGILSP遺伝子組換え微生物、平成16年経済産業省告示第13号(2004)。
- b) GILSP遺伝子組換え微生物を構成するベクターとして、表2-①に示したベクターの一部を改変して得た誘導体も含む。但し、当該改変によって水平伝播を引き起こす可能性のあるものは除く。
- c) GILSP遺伝子組換え微生物を構成する挿入DNAは、(1)表2-①に示した挿入DNA [由来生物] に由来するDNA、(2)表2-①に示した挿入DNAの一部を改変して得たDNAであって、当該DNAから産生される物質の機能上の基本的性質に著しい変化が認められないもの、(3) (1)又は(2)と同一の配列を有する合成DNAである。
- d) 科学的知見の充実等によって、表2に示した宿主、ベクター、挿入DNA及び選択マーカー遺伝子を組み合わせて構成された遺伝子組換え微生物について、環境及びヒトへの健康の安全性を損なうおそれなどが認められた場合は、これらの宿主などは本表に含まれないものとされ、法に基づく大臣確認が必要となる。
- e) それ自身が有害な影響を及ぼす可能性が低いプロモーター、ターミネーター、生理活性を有しないリンカー、アダプター、クロニングサイト等は安全性が高いと考えられることから安全性評価の対象としないものとされ、本表にも記載されていない。
- f) 医薬品等の製造などに関する個別事例について、使用予定のLMOが上記のGILSP遺伝子組換え微生物に該当するかどうか不明の場合には、事前に(例)医薬品医療機器総合機構生物系審査部に相談すること。



表3 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おける保管・運搬(生産工程中での保管・運搬を除く)に当たって執るべき拡散防止措置<sup>8)</sup>

保管 (生産工程中における保管を除く)	① 遺伝子組換え生物等が漏出、逃亡その他拡散しない構造の容器に入れ、かつ当該容器の見やすい個所に、遺伝子組換え生物等である旨を表示すること。 ② ①の遺伝子組換え生物等を入れた容器は、遺伝子組換え生物等以外の生物等と明確に区別して保管することとし、当該保管のための設備の見やすい個所に、遺伝子組換え生物等を保管している旨を表示すること。
運搬 (生産工程中における運搬を除く)	① 遺伝子組換え生物等が漏出、逃亡その他拡散しない構造の容器に入れること。 ② ①の遺伝子組換え生物等を入れた容器(容器を包装する場合にあっては、当該包装)の見やすい個所に、取り扱いに注意を要する旨を表示すること。

「厚生労働大臣の定める GILSP 組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>に該当するものであれば、医薬品等の製造者は省令<sup>8)</sup>および通知<sup>13)</sup>で定められた拡散防止措置(表6参照)を執って製造を行う義務がある(この場合、厚生労働大臣への第二種使用等拡散防止措置確認申請は不要)。それ以外の場合には、まず厚生労働大臣に対して第二種使用等拡散防止措置確認申請を行って確認を受けたあとに、その拡散防止措置を執りながら製造を行うことが必要となる。また、動物用医薬品等の製造の場合には、現時点では「農林水産大臣の定める GILSP 遺伝子組換え微生物」が定められていないことから、必ず製造開始前に農林水産大臣に対して第二種使用等拡散防止措置確認申請を行わなければならない(表1参照)。

LMOが遺伝子組換え微生物(ヒト用医薬品等の製造に関する「厚生労働大臣の定める GILSP 遺伝子組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>は除く)または遺伝子組換え動物に該当する場合に必要な拡散防止措置確認申請書の様式および記入上の注意事項は省令<sup>8)</sup>に示されている(表4)。研究開発等にかかる第二種使用等拡散防止措置確認申請書の様式<sup>5)</sup>とは異なっているので注意されたい。

従前は、医薬品等の製造工程においてLMOを用いるケース、すなわち医薬品等の製造工程で組換えDNA技術を応用するケースに関して、ヒト用医薬品等については厚生省から「組換えDNA技術応用医薬品等の製造のための指針」(以下、「旧指針」という)<sup>12)</sup>が、動物用医薬品等については農林水産省から「農林水産分野等における組換え体の利用のための指針」(平成元年農林水産事務次官依命通達元農会第747号)が示されていたが、法の施行に伴い両指針は廃止された<sup>13)、14)</sup>。両指針においては、遺伝子組換え微生物などとともに、動植物培養細胞の遺伝子組換え体を用いるケースも指針の適用範囲とされていたが、今回、法において適用対象外となったことから、法施行後にこれらの遺伝子組換え体の使用等を行う際には、主務省令により定められた拡散防止措置は存在せず、主務大臣(医薬品等分野での産業利用等の場合には、ヒト



表4 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関して必要となる場合の第二種使用等拡散防止措置確認申請書の記載事項<sup>B)</sup>

遺伝子組換え微生物(厚労大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物以外)の場合	遺伝子組換え動物の場合
<p>○申請年月日、申請者氏名、申請者住所 (注：申請者が法人の場合には、申請者氏名としては法人の名称及び代表者の氏名、申請者住所としては主たる事務所の所在地)</p> <p>○遺伝子組換え生物等の種類の名称 (注：当該LMOの宿主の分類学上の種の名称及び当該LMOの特性等の情報を含め、他のLMOと明確に区別できる名称。開発記号や国際的な識別記号が付されている場合には、その記号)</p> <p>○第二種使用等をしようとする場所 ・名称、所在地</p> <p>○第二種使用等の目的及び概要 (注：当該LMOが生産の手段として使用されるか、それ自身が最終製品として使用されるかについての別。最終製品の種類及び利用形態)</p> <p>○遺伝子組換え生物等の特性 ・宿主又は宿主の属する分類学上の種 分類学上の位置及び自然環境における分布状況 (注：学名(属及び種)及び株名。公的な微生物保存機関から分与されたものである場合には当該機関の名称及び株番号、そうでない場合には分類学的同定の根拠となる事項(既に学名が公認されている種との同異点及びその根拠、株の分離源及びそれから作製した基準株の寄託場所及び保管番号等)。遺伝的に改変された宿主のうち、既に主要な学術文献等に記載されている株の場合にはその株名、そうでない場合にはその遺伝的改変の内容(野生株から宿主株までの遺伝的改変の経緯。紫外線照射による突然変異の誘発や接合等、誘導するために用いた遺伝的改変の操作)。宿主として野生株を用いる場合には自然環境における分布状況)</p> <p>使用等の歴史及び現状 (注：産業利用された歴史を有する場合にはその内容及び期間)</p> <p>繁殖又は増殖の様式 (注：有性又は無性生殖の周期、増殖温度域、増殖速度、栄養要求性、薬剤感受性等の特性)</p> <p>病原性 (注：病原性の有無及びその根拠並びに病原性に関係するウイルス及びプラスミドの有無。病原性が知られている場合にはその内容及び予防及び治療の方法)</p> <p>その他の情報 (注：有害な影響を及ぼす生理活性物質等の産生性の有無。該当する物質の存在が知られている場合にはその名称並びに活性及び毒性の強さ。抗生物質の産生性等の主要な生理学的性質)</p> <p>・供与核酸 構成及び構成要素の由来 (注：目的遺伝子、隣接領域及び調節系の構成並びにその由来。必要に応じて、構造について、制限酵素地図、塩基数及び塩基配列)</p>	<p>○申請年月日、申請者氏名、申請者住所 (注：同左)</p> <p>○遺伝子組換え生物等の種類の名称 (注：同左)</p> <p>○第二種使用等をしようとする場所 ・名称、所在地</p> <p>○第二種使用等の目的及び概要 (注：具体的に記載)</p> <p>○遺伝子組換え生物等の特性 ・宿主又は宿主の属する分類学上の種 分類学上の位置及び自然環境における分布状況 (注：学名(属及び種)及び動物種名(和名及び英名)。品種名又は系統名がある場合にはその名称。遺伝的に改変された宿主品種の場合には遺伝的改変の内容(由来品種等から利用しようとする宿主品種までの系統図。近交系による継代等、作出するのに用いた遺伝的改変の操作)。自然環境における分布状況)</p> <p>使用等の歴史及び現状 (注：使用の歴史、主たる使用形態、主たる用途等)</p> <p>繁殖の様式 (注：ほ乳動物の胎生の場合には性成熟期、繁殖季節、発情周期、妊娠期間、産子数等、そうでない場合にはこれらに相当する内容)</p> <p>自然界における生存能力及び繁殖能力 (注：宿主品種等の生存能力及び繁殖能力について、一般の開放された環境における状況を主たる利用形態の環境と比較して想定される点)</p> <p>その他の情報 (注：有害物質等他の生物個体に影響を及ぼす物質の産生性等の主要な生理学的性質)</p> <p>・供与核酸 構成及び構成要素の由来 (注：同左)</p>





構成要素の機能  
(注：供与核酸が遺伝子として有する機能。その機能により物質を生産又は処理する場合には推定される代謝経路)

- ・ベクター
  - 名称及び由来  
(注：名称及び由来する生物の分類学上の位置)
  - 特性  
(注：伝染性、病原性、伝達性、塩基数等。既知のベクターについて改造又は修飾を行い、新しいベクターを開発した場合にはその改造又は修飾についての説明。必要に応じて、ベクターの由来生物の特性)
- ・遺伝子組換え微生物
  - 調製方法  
(注：細胞内に移入する核酸の構成(目的遺伝子、プロモーター、マーカー等の配列)及びベクターへの目的遺伝子の挿入方法。宿主への目的遺伝子の移入方法。当該LMOの育成経過(選抜方法及びその後の育成経過の概要))

細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性  
(注：移入した核酸が当該LMOの染色体に組み込まれているか、細胞質内に存在するかの別。目的遺伝子の宿主内での発現の安定性)

宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違  
(注：「宿主又は宿主に属する分類学上の種」における「繁殖又は増殖の様式」、「病原性」及び「その他の情報」で記載した事項に関する宿主との相違点。宿主との識別を可能とする特徴)

○拡散防止措置

- ・使用区分  
(注：「GILSP」、「カテゴリー 1」、又は「その他」)
- ・作業区域の位置  
(注：事業所内外の建屋の配置及び名称並びに作業区域を示した図)
- ・設備配置  
(注：作業区域を含む平面図。当該LMOを取り扱う主要な設備の位置及び名称)

構造  
(注：当該LMOの取扱いに係る設備又は装置の仕様。排水系統。「使用区分」をカテゴリー 1 と分類した場合には作業区域のうち強制換気を行っている建屋又は部屋の換気設備)

生産工程  
(注：当該LMOの生産又は当該LMOを使用して行う物質の生産の工程の概略図(各種機器の名称、バルブの個所等、並びに必要に応じて各工程の名称及び内容を図中に明示))

○その他  
(注：必要に応じて、上記以外の当該LMOの使用に関し得られている知見、事故時など緊急時における対処方法、事業者における管理体制等)

構成要素の機能  
(注：供与核酸が遺伝子として有する機能。代謝経路の変化)

- ・ベクター
  - 名称及び由来  
(注：同左)
  - 特性  
(注：同左)
- ・遺伝子組換え動物
  - 調製方法  
(注：細胞内に移入する核酸の構成(目的遺伝子、プロモーター、マーカー等の配列)及びベクターへの目的遺伝子の挿入方法。宿主への核酸の移入方法(顕微注入法、ウイルスベクターを用いる方法、ES細胞を用いる方法等)。当該LMOの育成経過(選抜方法及びその後の育成経過の概要))

細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性  
(注：移入した核酸が当該LMOの染色体に組み込まれているか、細胞質内に存在するかの別。目的遺伝子の宿主内での発現の安定性(当該LMOを継代した結果得られた目的遺伝子の発現に関する知見))

宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違  
(注：繁殖の様式、自然界における生存能力及び繁殖能力、感染性ウイルスの産生性、その他の情報について、宿主との相違点。宿主との識別を可能とする形態的特徴)

○拡散防止措置

- ・作業区域の位置 (注：同左)
- ・設備配置  
(注：作業区域を含む作業場の平面図。当該LMOを取り扱う主要な設備の位置及び名称。必要に応じて、部外者への注意書き等の位置)

構造  
(注：当該LMOを取り扱う設備の仕様。当該LMOを取り扱うために排水系統等について特別な設備を設置した場合にはその設備の図)

○その他  
(注：同左)



用であれば厚生労働大臣および環境大臣、動物用であれば農林水産大臣および環境大臣)への拡散防止措置確認申請も不要とされた。これは、動植物の細胞(個体および配偶子(生殖細胞)を除く)およびヒト由来の細胞が自然条件において個体に生育することは現在の科学ではあり得ないことより、これらの細胞が法では「生物」とみなされていないことから<sup>4)</sup>、無用の規制を課すことを避ける目的で拡散防止措置に関する規制等が不要とされたものと解される。ただし、ヒト用医薬品等の製造にかかる遺伝子組換え動物培養細胞の産業上の使用等に関しては、当分の間、遺伝子組換え微生物の使用等によるヒト用医薬品等の製造における具体的な拡散防止措置および運営上の遵守事項などについての通知(7.4(2)で詳述)<sup>13)</sup>の中の第3章「組織並びに運営上の遵守事項」に掲げられた事項(表6参照)を遵守するよう求められている<sup>15)</sup>。

ヒト用医薬品等の製造の場合、法施行前に厚生労働大臣による旧指針<sup>12)</sup>の適合確認または経済産業大臣による「組換えDNA技術工業化指針」(平成10年通商産業省告示第259号。法施行に伴い廃止)の適合確認を受けていたLMOであっても、「厚生労働大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>に該当しない場合には、厚生労働大臣に対して第二種使用等拡散防止措置確認申請を改めて行う必要がある。但し、この場合には、当該確認通知の写しを添付した上で、申請書の「遺伝子組換え生物等の特性」および「拡散防止措置」の欄の記載を省略できる<sup>15)</sup>。また、厚生労働大臣に対する第二種使用等拡散防止措置確認申請の標準的事務処理期間は、申請書が提出されたあとにその不備が明らかになり、申請者がこれを修正するために要する期間および学識経験者の意見に基づき必要となった追加情報・書類を申請者が提出するまでの期間を除いて3か月とされている<sup>15)</sup>。

以上は、医薬品等の産業規模での製造に関して、LMOの第二種使用等を行う場合についての記載である。一方、環境中への拡散を防止せずに行う医薬品等の大量生産(例えば、遺伝子組換え動植物による医薬品等の開放系での大量生産)の場合には、LMOの第一種使用等に該当する。この場合、本稿7.5で詳述するとおり、ヒト用医薬品等であれば厚生労働大臣および環境大臣に、動物用医薬品等であれば農林水産大臣および環境大臣に対して、製造開始前に第一種使用規程承認申請書および当該LMOの生物多様性影響評価書を提出し、承認を得なければならない(表1参照)。

## (2) 遺伝子組換え微生物の使用等によるヒト用医薬品等の製造における拡散防止措置等

遺伝子組換え微生物の第二種使用等によってヒト用医薬品等を産業規模で製造する場合、すなわち①ヒト用医薬品等の製造工程において遺伝子組換え微生物を第二種使用等として利用する場合や、②遺伝子組換え微生物を含有するヒト用医薬品の製造を第二種使用等として行う場合(すなわち遺伝子治療用医薬品のうちウイルスなど微生物



物由来のもの、および遺伝子組換え生ワクチン)に関して、法施行前には、厚生労働省から、①の場合については旧指針<sup>12)</sup>が、②のうち遺伝子治療用医薬品の場合については「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」<sup>16)</sup>が示され運用されてきた。法の施行に伴い旧指針<sup>12)</sup>は廃止され、新たに「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」との通知<sup>13)</sup>が厚生労働省から発出された。それによると、①の場合については、(i)LMOとして「厚生労働大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>を用いるケースでは、使用等に際して通知<sup>13)</sup>に具体的に定められた拡散防止措置(省令<sup>8)</sup>で定められた措置を含んでい)を執らなければならない(厚生労働大臣への第二種使用等拡散防止措置確認申請は不要)。また、(ii)LMOとしてそれ以外の遺伝子組換え微生物を用いるケースでは、通知<sup>12)</sup>に示された具体的な拡散防止措置および運営遵守事項など(後述)に従い、個々の遺伝子組換え微生物ごとに厚生労働大臣に対し第二種使用等拡散防止措置確認申請を行って確認が得られたあとに製造を開始すること、並びに製造開始時と終了時および毎年度末に製造実施状況を、製造業者または製造管理者もしくは責任技術者の氏名または住所や製造所の名称が変更になったときには速やかにその旨を厚生労働省に報告することが必要とされている。また、②の場合については、①の場合と同様に製造時に拡散防止措置を執ることなどが必要となることに加えて、治験開始前には厚生労働大臣および環境大臣に対して第一種使用規程承認申請(7.5参照)を、さらに、遺伝子組換え微生物を含有する遺伝子治療用医薬品では、治験実施前に「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」<sup>16)</sup>に基づく厚生労働大臣への確認申請もあわせて行うことなどが必要とされている。これらの関係を表5にまとめる。なお、「厚生労働大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>に該当しない遺伝子組換え微生物によってヒト用医薬品を製造する場合の第二種使用等拡散防止措置確認申請書の記載例が作成・公表されているので<sup>17)</sup>、申請を行う際には参考にされたい。

「厚生労働大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物」(表2)<sup>11)</sup>以外の遺伝子組換え微生物を用いて産業規模でのヒト用医薬品等の製造を行う際において、遺伝子組換え微生物の拡散防止を的確に実施するために、前述のとおり厚生労働省から「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」との通知<sup>13)</sup>が発出されている(表6)。その中では、製造業者側の行うべきこととして、

- ①遺伝子組換え微生物に関する情報(宿主の性質、ベクターおよび供与核酸の遺伝情報、遺伝子組換え微生物の性質など)などに基づき、遺伝子組換え微生物についてGILSP並びにカテゴリー1、2および3の使用区分を選定した上で(表6-②)、製造に際しては使用区分に応じて定められた拡散防止措置(表6-③)を執ること
- ②製造管理者(医療機器、医薬部外品または化粧品の場合には責任技術者)および製造安全主任者を任命すること



表5 遺伝子組換え微生物の第二種使用等によってヒト用医薬品等を産業規模で製造する際の規制(産業上の使用等の場合)

最終製品(ヒト用医薬品等)はLMOを含有する、又は最終製品はLMOから構成されているか	用いるLMOは「厚生労働大臣の定めるGILSP遺伝子組換え微生物」(表2) <sup>11)</sup> に該当するか	執るべき拡散防止措置	厚生労働大臣に対する第二種使用等拡散防止措置確認申請の必要性	備考
No (LMOは製造工程中で使用)	Yes	→ 通知(GILSP) <sup>13,a)</sup>	不要	—
	No	→ 通知(GILSP~) <sup>13)</sup>	製造開始前に必要	—
Yes (遺伝子治療用医薬品のうちウイルス等微生物由来のもの、及び遺伝子組換え生ワクチン)	Yes	→ 通知(GILSP) <sup>13,a)</sup>	不要	各段階の臨床試験開始前に当該LMOについて第一種使用規程承認申請が必要 <sup>b)</sup> 。遺伝子治療用医薬品の場合、各段階の臨床試験開始前に「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」 <sup>16)</sup> に基づく確認申請も必要 <sup>c)</sup>
	No	→ 通知(GILSP~) <sup>13)</sup>	製造開始前に必要	

a) 通知<sup>13)</sup>で定められている拡散防止措置の内容には、省令<sup>14)</sup>で定められている拡散防止措置の内容が含まれている。  
 b) すでに承認された第一種使用規程に従って実施する場合には申請不要。  
 c) 治験実施計画ごとに申請が必要。

- ③ 製造安全委員会を設置して、製造業務の安全確保について調査審議を求めること
  - ④ 製造従事者に対して製造作業の開始前に教育訓練を実施すること
  - ⑤ 製造従事者の健康管理を行うこと
  - ⑥ 製造に用いる遺伝子組換え微生物の保管状況や試験結果の記録、製造従事者の製造従事期間や健康診断結果の記録、製造安全委員会の審議記録、設備・装置の定期点検記録、製造記録など必要な記録を当該医薬品等の製造終了日から5年間保存すること
  - ⑦ 製造に用いる遺伝子組換え微生物に関する情報を製造開始後も収集するとともに、当該遺伝子組換え微生物の評価に影響をおよぼす知見を発見した場合には速やかに厚生労働大臣に報告すること
- などが挙げられている。

## 7.5 医薬品等分野における第一種使用等の取り扱い(産業上の使用等の場合)

医薬品等分野においてLMOの第一種使用等を産業利用で行う場合として現実的に