

令和２年度商取引・サービス環境の適正化に係る事業  
バイオエコノミー実現に向けた遺伝子組換え生物等の使用に係る  
諸外国規制動向及び我が国規制のあり方に関する調査

２０２１年３月

経済産業省 商務情報政策局

商務・サービスグループ 生物化学産業課

委託先 株式会社三菱ケミカルリサーチ



## 目 次

|     |                                      |     |
|-----|--------------------------------------|-----|
| 第1章 | はじめに                                 | 1   |
| 1.  | 調査の目的                                | 1   |
| 2.  | 調査の概要                                | 1   |
| 3.  | 調査の方法                                | 2   |
| 第2章 | 調査結果                                 | 3   |
| 第1節 | 技術・利用トレンドの把握                         | 3   |
| 1.  | 遺伝子組換え技術の利用動向                        | 3   |
| 2.  | 特許出願動向                               | 35  |
| 第2節 | 諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向             | 48  |
| 1.  | はじめに（世界の動向）                          | 48  |
| 2.  | 米国                                   | 49  |
| 3.  | EU                                   | 83  |
| 4.  | 英国                                   | 97  |
| 5.  | ドイツ                                  | 111 |
| 6.  | 中国                                   | 119 |
| 7.  | コロナウイルス対応                            | 138 |
| 第3節 | 国内ヒアリング結果（カルタヘナ法上の課題の把握）             | 141 |
| 1.  | 拡散防止措置について                           | 141 |
| 2.  | 閉鎖系使用に対する政府による規制管理について               | 143 |
| 3.  | 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制について           | 145 |
| 4.  | 試薬としての少量の使用における拡散防止措置について            | 148 |
| 5.  | 遺伝子組換え微生物の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価について | 150 |
| 6.  | その他意見                                | 151 |
| 第4節 | 海外ヒアリング結果                            | 153 |
| 1.  | 拡散防止措置について                           | 153 |
| 2.  | 閉鎖系使用に対する政府による規制管理について               | 156 |
| 3.  | 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制について           | 157 |
| 4.  | 試薬としての少量の使用における拡散防止措置について            | 161 |
| 5.  | 遺伝子組換え微生物の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価について | 161 |
| 6.  | その他意見                                | 162 |
| 7.  | メールによる問い合わせ結果                        | 164 |
| 第5節 | 専門家による評価                             | 183 |
| 1.  | 申請に関する課題                             | 183 |
| 2.  | ウイルスの排出／存在に関する課題                     | 185 |
| 3.  | 施設に関する課題                             | 189 |
| 4.  | 少量使用                                 | 190 |

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 5. 新規参入者のために .....                                    | 191 |
| 6. その他 .....                                          | 192 |
| 第3章 総合考察.....                                         | 193 |
| 第1節 諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向 .....                    | 193 |
| 第2節 国内ヒアリングにおける課題の整理 .....                            | 195 |
| 1. 国内ヒアリングのまとめ .....                                  | 195 |
| 2. 国内ヒアリングから抽出された課題 .....                             | 196 |
| 第3節 海外ヒアリングにおける課題の整理 .....                            | 197 |
| 1. 海外ヒアリングのまとめ .....                                  | 197 |
| 2. 海外ヒアリングから抽出された課題 .....                             | 200 |
| 第4節 専門家による評価のポイント.....                                | 201 |
| 第5節 結論 .....                                          | 202 |
| 参考資料 .....                                            | 203 |
| 日本の遺伝子組換え生物等の使用規制について .....                           | 203 |
| 1. 我が国の閉鎖系における遺伝子組換え生物等の拡散防止措置 .....                  | 203 |
| 2. 閉鎖系使用に対する政府による規制管理 .....                           | 215 |
| 3. ウイルス及びウイルスベクター取り扱いにかかわるカルタヘナ法規制.....               | 228 |
| 4. バキュロウイルス生産系を用いて生産された試薬の取り扱い .....                  | 234 |
| 5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境<br>影響評価 ..... | 239 |

## 第1章 始めに

### 1. 調査の目的

ゲノム編集含む合成生物学関連技術の急速な発展によりバイオエコノミー実現に向けた国際競争が加速化しているところ。ゲノム編集技術は従来型の遺伝子組換え技術と比較してより正確に高度な組換えが可能と評価されており、バイオインフォマティクスの発展とも併せて、経済産業省所管の産業分野における使用も拡大していくことが期待される。

他方、ゲノム編集等により合成生物学が適用された生物等は、一部を除き「遺伝子組換え生物等」に該当し、我が国ではカルタヘナ法規制の対象となる。遺伝子組換え生物等の使用規制はカルタヘナ議定書加盟国を中心に諸外国にもあるが、法規制の相違により我が国バイオ産業の国際競争力が削がれることがないよう、米英独、更に中国といった国々の規制実態を調査し、カルタヘナ法規制の運用見直し、改革の要否について検証する。

### 2. 調査の概要

#### 2-1. 技術・利用トレンドの把握

合成生物学（バイオ×デジタル）、バイオエコノミー社会における遺伝子組換え・改変生物の新たな産業利用の見通し（利用目的や利用産業／企業の広がり、宿主の広がり等を整理し、現在の規制措置（開放系・閉鎖系）がどう影響するのかを把握）について調査した。

#### 2-2. カルタヘナ法上の課題の把握

2-1の結果、過去に実施したアンケート調査、事業者、有識者へのヒアリング調査等を通じて、遺伝子組換え生物等の使用においてカルタヘナ法が阻害要因となり得る問題点を整理した。

#### 2-3. 諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向

上記2-2.により把握した問題点等を中心に、諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制について、文献調査や外国規制当局、規制対象事業者、有識者・法律事務所等へのヒアリングを行った。ヒアリングの重点項目は以下の通り。

- 1) 拡散防止措置
- 2) 閉鎖系使用に対する政府による規制管理
- 3) 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制
- 4) 研究用試薬としての少量使用における拡散防止措置
- 5) 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと  
生物多様性・環境影響評価

#### 2-4. 専門家による評価・検討

我が国と外国の規制環境を比較し、我が国の規制を見直すべき点、法解釈、見直しの方向性等について、ヒアリングにより専門家の意見を聴取した。

### 3. 調査の方法

#### 3-1. 公開情報の収集

ホームページ等により、情報を収集した。

#### 3-2. 規制当局、事業者、有識者ヒアリングによる調査

課題の把握のため、国内の事業者6名、有識者2名にヒアリングを実施した。また、海外の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向調査においては、米国、欧州、中国で業務を行っている者10名にヒアリングを実施した。さらに、我が国の規制を見直すべき点、法解釈、見直しの方向性等の検討（専門家による評価）においては、有識者6名から意見を聴取した。

国内ヒアリング先：

- 化学メーカー 2社2名
- 検査薬メーカー 2社4名
- 医学部・病院関係者 2名

海外ヒアリング先：

- Chambers of Sir Tony Baldry MP
- PetMedix CEO
- University of Buffalo Director- Genetics, Genomics and Bioinformatics Graduate Program
- Covance Consultant, Health Economics and Outcomes Research
- University of New England Professor
- Consultant, Health Economics and Outcomes Research
- Freelance Biotech Consultant Board of Directors, Tree San DiegoBioprocessing, Bioengineering, BD, IP Open to New Opportunities at Recombinant DNA Technologies Freelance
- Chief Operating Officer at Vasocure
- Colorado School of Mines Assistant Professor
- Chinese Academy Of Science Agriculture Office

メール送付先（回答が得られたもののみ）：

- Department for Environment Food and Rural Affairs (DEFRA)
- Health & Safety Executive (HSE)
- New Technologies Federal Ministry of Food and Agriculture (BMEL)

有識者（専門家による評価）：

- バイオ業界団体関係者 3名
- 遺伝子研究支援組織関係者 2名
- 治験センター関係者 1名

## 第2章 調査結果

### 第1節 技術・利用トレンドの把握

#### 1. 遺伝子組換え技術の利用動向

##### 1-1. 遺伝子編集技術を利用した遺伝子治療と診断

##### 1-1-1. はじめに

遺伝子治療とは、遺伝子を外部から導入し、疾患に関連する遺伝子の補完、補充することで治療を行うことであり、遺伝子の変異に由来の疾患の根本的な治療が期待できる。遺伝子治療の種類には、目的遺伝子を直接体内に投与する in vivo 遺伝子治療、取り出した細胞に遺伝子を導入し体内に戻す ex vivo 遺伝子治療の2種類がある。遺伝子組換えウイルスを直接体内 (in vivo) に投与するウイルス療法 (腫瘍溶解ウイルス療法) も遺伝子治療の一種である。遺伝子を導入するために導入効率の高いウイルスベクターが主に用いられ、様々なターゲットの細胞や疾患治療の目的などに応じてウイルスベクターが開発されてきた。1990年代から世界中で遺伝子治療の開発研究が行われており、2020年6月時点で14品目 (表1-1-1 参照) が承認されているが、そのうちの8品目は2016年以降の5年間で承認されている<sup>1</sup>。

表 1-1-1 遺伝子治療の開発品目

|   | 製品名<br>(INN * / 一般名)                  | 販売企業                                   | 開発                                                                                                               | 承認国・年                  |
|---|---------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1 | Gendicine                             | Shenzhen SiBiono Gene Tech (中国深圳)      | Shenzhen SiBiono Gene Tech                                                                                       | 中国・2003                |
| 2 | Oncorine H101                         | Shanghai Sunway Biotech (中国上海)         | カリフォルニア州立大サンフランシスコ校ボストク出身                                                                                        | 中国・2005                |
| 3 | Rexin-G                               | Epeius Biotechnologies (カリフォルニア州サンマリノ) | 会社 HP 閉鎖                                                                                                         | フィリピン・2007             |
| 4 | Neovasculgen                          | Human Stem Cells Institute (ロシア)       | ロシアの公的バイオテクノロジー企業                                                                                                | ロシア・2011<br>ウクライナ・2013 |
| 5 | Glybera<br>(alimogene tiparvovec)     | UniQure (オランダ アムステルダム)                 | オランダのベンチャー UniQure が開発                                                                                           | 欧州・2012<br>(販売終了)      |
| 6 | Imlygic<br>(talimogene laherparepvec) | Amgen (アメリカカリフォルニア州)                   | Amgen Europe B.V が申請、BioVex (カリフォルニア) によって開発され、2011年にAmgenによって買収された。BioVex Inc. (Thousand Oaks, California) が製造、 | 米国・2015<br>欧州・2015     |
| 7 | Strimvelis                            | GlaxoSmithKline (イギリス・ロンドン)            | 開発は San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (イタリア ミラノの病院グループ) MolMed S.p.A (イタリア                        | 欧州・2016                |

<sup>1</sup> Bull. Natl Inst. Health Sci., 138, 5-15 (2020)

|    | 製品名<br>(INN * / 一般名)                                                             | 販売企業                                                                  | 開発                                                                                    | 承認国・年                         |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|    |                                                                                  |                                                                       | ミラノ)と GSK と連携して<br>製品開発                                                               |                               |
| 8  | Zalmoxis                                                                         | MolMed(イタリアミラノ)                                                       | 2020 年 3 月 AGC(日<br>本)が買収                                                             | 欧州・2016<br>(条件付)<br>(販売終了)    |
| 9  | Kymliah / キムリア<br>(tisagenlecleucel<br>/<br>チサゲンレクルユー<br>セル)                     | Novartis(スイス・バーゼ<br>ル)                                                | 開発者米 University of<br>Pennsylvania の Carl<br>June 教授ノバルティス<br>社にライセンス。                | 米国・2017<br>欧州・2018<br>日本・2019 |
| 10 | Yescarta<br>(axicabtagene<br>ciloleucel)                                         | Kite Pharma(カリフォルニ<br>ア州サンタモニカ)                                       | Kite Pharma 開発、米ギ<br>リアド・サイエンシズの子<br>会社                                               | 米国・2017<br>欧州・2018            |
| 11 | Luxturna<br>(voretigene<br>neparvovec)                                           | Novartis(スイス・バーゼ<br>ル) / Spark Therapeutics<br>(フィラデルフィア、ペンシ<br>ルベニア) | Spark Therapeutic はエ<br>フ・ホフマン・ラ・ロシュに<br>2019 年買収された。ロ<br>シュ子会社。Novartis と<br>ライセンス契約 | 米国・2017<br>欧州・2018            |
| 12 | コラテジェン<br>(beperminogene<br>perplasmid /<br>ベペルミノゲン ペル<br>プラスミド)                 | 田辺三菱/アンジェス(日<br>本)                                                    | 開発はアンジェス                                                                              | 日本・2019<br>(条件期限付)            |
| 13 | Zolgensma / ゴル<br>ゲンスマ<br>(onasemnogene<br>abeparvovec /<br>オナセムノゲン ア<br>ベパルボベク) | Novartis<br>(スイス・バーゼル)                                                | 米国 AveXis 社が開発                                                                        | 米国・2019<br>日本・2020            |
| 14 | Zynteglo<br>(betibeglogene<br>autotemcel)                                        | bluebird bio<br>(マサチューセッツ州ケンブ<br>リッジ)                                 | bluebird bio が開発                                                                      | 欧州・2019<br>(条件付)              |

これまでに使用されたウイルスベクターとしては、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルスとアデノ随伴ウイルス (AAV) などがあり、それぞれウイルスによる副作用の影響は治療数年後や次世代で起こる可能性も考えられ、その安全性について懸念される点がある。また、ウイルスベクターを用いた in vivo 遺伝子治療法では、ウイルスベクターを直接患者体内に投与するため、使用したウイルスベクターは患者体外への排出されることとなる。そのため、当該ウイルスベクターの使用は、開放系使用 (第一種使用等) にあたり、その使用にあたってはカルタヘナ法の規制下にある。ex vivo 遺伝子療法では、最終製品に遺伝子組換えウイルスが残存しない場合にはカルタヘナ第一種の承認は不要である。

近年開発されてきた人工ヌクレアーゼを用いる遺伝子編集技術は、従来の遺伝子治療が新たな遺伝子を付加することで疾患を治療するのに対し、特定の遺伝子の機能を失わせたり、疾患の原因となっている遺伝子異常を修正したりすることが可能になったため、究極の遺伝子治療技術となる可能性がでてきた<sup>2</sup> (表 1-1-2 参照)。特に、2012 年にシャルパンティエ、ダウドナらが発表した「CRISPR/Cas9」を用いた遺伝子編集技術は、従来の遺伝子編集

<sup>2</sup> <https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2020/03/2f380ab5b659e6a3e116cf232afff2a1.pdf>

の手法である「ZFN」や「TALEN」と比べて高精度であり、設計が容易であり費用も安価であるため、急速に CRISPR/Cas9 を使った遺伝子治療研究開発が広がった。

表 1-1-2 遺伝子治療における従来法と遺伝子編集利用技術との違い

| 従来の遺伝子治療                         | 遺伝子編集技術を用いた遺伝子治療      |
|----------------------------------|-----------------------|
| 外来遺伝子の追加、補完<br>(異常遺伝子と正常遺伝子が共存)  | 標的遺伝子の修復、ノックアウト、ノックイン |
| 異常遺伝子を修復しない                      | 異常遺伝子を修復する            |
| 外来遺伝子の挿入部位の制御は困難<br>(がん化の可能性がある) | 標的遺伝子の挿入部位を制御         |
| 外来遺伝子の発現の制御は困難                   | 標的遺伝子の発現を制御           |

### 1-1-2. 遺伝子治療

clinicaltrials.gov に登録された臨床試験治験データベース<sup>3</sup>によると、遺伝子編集技術を利用した遺伝子治療研究は、2016 年に CRISPR/Cas9 を用いた臨床試験・治験が加わることで大幅に増加している。ex vivo 遺伝子療法では、直接細胞に遺伝子を導入するエレクトロポレーション法などのウイルスベクターを用いない導入法が多く採用されており、体外で遺伝子編集した造血幹細胞や T 細胞等の改変細胞の安全性を確認したうえで投与できるため、in vivo 遺伝子療法より安全な治療法として実用化に向かっている。

2017 年以降の clinicaltrials.gov に登録された遺伝子編集技術を用いた臨床試験治験を示した（表 1-1-3 参照）。

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/>

表 1-1-3 clinicaltrials.gov に登録された遺伝子編集技術を用いた臨床試験<sup>4</sup>

| 受理年  | 対象疾患           | スクレーパー | 導入法               |                                                                                           | 標的遺伝子と効果                                                          |
|------|----------------|--------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 2017 | 急性骨髄性白血病       | TALEN  | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo、レンチウイルス及び TALEN を介したノックアウトによって送達される CAR を伴う CD123-CAR 修飾 T 細胞                     | PD-1 及び CD52 ノックアウト                                               |
| 2017 | 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 | TALEN  | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo、レンチウイルス及び TALEN を介したノックアウトによって送達される CAR を伴う CD123-CAR 修飾 T 細胞                     | PD-1 及び CD52 ノックアウト                                               |
| 2017 | B 細胞白血病        | Cas9   | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo、CD19-CAR はレンチウイルスと Cas9 ノックアウト B2M 及び TCR によって送達された CAR で T 細胞を改変し、ユニバーサル T 細胞を作成 | $\beta$ TCR $\alpha$ 、TCR $\beta$ 、 $\beta$ -2 ミクログロビン(B2M)ノックアウト |
| 2017 | HIV            | Cas9   | -                 | ex vivo 改変 CD34 <sup>+</sup> 造血幹細胞                                                        | CCR5 ノックアウト                                                       |
| 2018 | $\beta$ -サラセミア | ZFN    | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo 改変された造血幹細胞                                                                        | B 細胞リンパ腫/白血病 11A(BCL11A)の赤芽球エンハンサーを破壊する                           |
| 2018 | HIV            | ZFN    | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo、ZFN を介した CCR5 の欠失、CD4 CAR 受容体の追加、CXCR4 の発現の変化を伴う改変 T 細胞                           | CCR5 ノックアウト                                                       |
| 2018 | 鎌状赤血球貧血        | ZFN    | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo 改変された造血幹細胞                                                                        | B 細胞リンパ腫/白血病 11A(BCL11A)を破壊する                                     |
| 2018 | $\beta$ -サラセミア | Cas9   | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo で改変された造血幹細胞                                                                       | <i>BCL11A</i> 遺伝子への赤芽球エンハンサーの破壊                                   |
| 2018 | 鎌状赤血球貧血        | Cas9   | エレクトロポレーション(mRNA) | ex vivo で改変された造血幹細胞                                                                       | <i>BCL11A</i> 遺伝子への赤芽球エンハンサーの破壊                                   |

<sup>4</sup> Biosci Rep (2020) 40 (4): BSR20200127. <https://doi.org/10.1042/BSR20200127>

| 受理年  | 対象疾患                              | スクリーナー | 導入法                |                                                                              | 標的遺伝子と効果                                              |
|------|-----------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 2018 | 白血病                               | Cas9   | -                  | ex vivo<br>CD19 と CD20 又は<br>CD19 と CD22 への<br>CART 細胞                       | Cas9 を介した CD19 と<br>CD20 又は CD19 と<br>CD22CAR-T 細胞の作成 |
| 2018 | 転移性胃腸上皮がん                         | Cas9   | -                  | ex vivo<br>改変された腫瘍浸潤リンパ球<br>改変された腫瘍浸潤リンパ球                                    | サイトカイン誘導 SH2 タンパク質 (CISH) ノックアウト                      |
| 2018 | メソセリン陽性固形腫瘍                       | Cas9   | -                  | ex vivo<br>PD-1 及び TCR ノックアウトが追加された<br>CART 細胞                               | PD-1 及び TCR ノックアウト                                    |
| 2018 | T 細胞悪性腫瘍                          | Cas9   | -                  | ex vivo、自己ターゲティングを防ぐための<br>CD7CART 細胞                                        | CD7 CART 細胞における<br>CD7 ノックアウト                         |
| 2018 | $\beta$ -サラセミア                    | Cas9   | -                  | ex vivo で<br>改変された造血幹細胞                                                      | ヘモグロブリンサブユニット<br>$\beta$ グロブリン遺伝子の修正                  |
| 2018 | メソセリン陽性固形腫瘍                       | Cas9   | -                  | ex vivo、PD-1 ノックアウトを伴うメソセリン指向<br>CART 細胞                                     | PD-1 ノックアウト                                           |
| 2019 | レーバー先天性黒内障                        | Cas9   | AAV                | in vivo                                                                      | CEP290 の選択的スプライシング部位の除去                               |
| 2019 | 急性骨髄性白血病                          | TALEN  | エレクトロポレーション (mRNA) | ex vivo、レンチウイルス及び TALEN を介した<br>ノックアウトによって送達される CAR を伴う<br>CD123-CAR 修飾 T 細胞 | PD-1 及び CD52 ノックアウト                                   |
| 2019 | 多発性骨髄腫                            | TALEN  | エレクトロポレーション (mRNA) | ex vivo、CS-1-CAR は<br>レンチウイルスと TALEN を介したノックアウトによって送達された<br>CAR で T 細胞       | PD-1 及び CD52 ノックアウト                                   |
| 2019 | CD22 <sup>+</sup> B 細胞急性リンパ芽球性白血病 | TALEN  | エレクトロポレーション (mRNA) | ex vivo<br>CD22-CAR はレンチウイルスと TALEN を介した<br>ノックアウトによって送達された CAR で T 細胞を改変    | PD-1 及び CD52 ノックアウト                                   |

| 受理年  | 対象疾患          | スクレーパー | 導入法                |                                                                        | 標的遺伝子と効果                         |
|------|---------------|--------|--------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 2019 | 難治性 B 細胞悪性腫瘍  | Cas9   | エレクトロポレーション (mRNA) | ex vivo<br>CD19 を対象とした T 細胞免疫療法                                        | CD19 に向けられた T 細胞の作成              |
| 2019 | 難治性の B 細胞悪性腫瘍 | Cas9   | エレクトロポレーション (mRNA) | ex vivo<br>D19-CAR はレンチウイルスと HPK1 の Cas9 ノックアウトによって送達された CAR で T 細胞を改変 | HPK1 の混乱                         |
| 2019 | 転移性胃腸上皮がん     | Cas9   | -                  | ex vivo、腫瘍浸潤リンパ球の改変                                                    | サイトカイン誘導 SH2 タンパク質 (CISH) ノックアウト |

#### 1-1-2-1. Ex vivo 遺伝子編集治療

Ex vivo 遺伝子治療研究の大部分は、がんをターゲットとした CAR-T 療法とヘモグロビン症 ( $\beta$ -サラセミアと鎌状赤血球症) を中心に行われている。

#### 【CAR-T 療法】

CAR-T 細胞療法は、患者から採取した T 細胞 (ex vivo) にウイルスベクターを使って遺伝子改変を行い、がん細胞表面の抗原を特異的に認識するキメラ抗原受容体 (CAR) を発現させた上で、再び患者の体内に戻すことで、通常の免疫機能だけでは完全に死滅させることが難しい難治性のがんに対する治療法である。

現在、国内外で承認されている CAR-T 療法は、「キムリア」(スイス・ノバルティス：2017 年承認、日本は 2019 年承認<sup>5</sup>)、「イエスカルタ」(米ギリアド・サイエンシズ：2017 年承認、日本は 2021 年承認)、 「Tecartus」<sup>6</sup> (米ギリアド・サイエンシズ子会社：2020 年承認、日本は未承認)、 「ブレヤンジ (liso-cel 米国名)」 (米 Juno Therapeutics、米 Celgene (ブリストル マイヤーズ スクイブの子会社)：2021 年承認<sup>7</sup>、日本は 2021 承認<sup>8</sup>) の 4 品目であり、いずれも、B 細胞性の血液がんで多く見られる抗原の CD19 を標的としたものである。

「キムリア」は、B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象としており、米国で初めて承認された遺伝子治療薬となった。「イエスカルタ」は、DLBCL 及び原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫にも効果が認めら

<sup>5</sup> <https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20190326>

<sup>6</sup> [https://www.gilead.co.jp/-/media/japan/pdfs/press-releases/08-12-2020/tecartus-fda-approval\\_200724.pdf?la=ja-jp&hash=0621FE0ACC3E330FC233066A212F8C7D](https://www.gilead.co.jp/-/media/japan/pdfs/press-releases/08-12-2020/tecartus-fda-approval_200724.pdf?la=ja-jp&hash=0621FE0ACC3E330FC233066A212F8C7D)

<sup>7</sup> <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Bristol-Myers-Squibbs-Breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-a-New-CAR-T-Cell-Therapy-for-Adults-with-Relapsed-or-Refractory-Large-B-cell-Lymphoma/default.aspx>

<sup>8</sup> <https://www.bms.com/assets/bms/japan/pressrelease/20210322.pdf>

れ、「ブレヤンジ」は DLBCL 及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫を対象としてる。

「Tecartus」は、再発もしくは難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）の適応で承認されている。これにより、遺伝子治療以外では治療法が限られ予後が不良である B-ALL、DLBCL 等の患者が完全緩解する道が開かれた。しかしながら、これら製品は、いずれも患者自己の T 細胞（自家細胞）を採取し CAR-T 細胞を製造しているため、自家細胞使用に関わる幾つかの課題が存在する。例えば、自家細胞が CAR-T 細胞製造に適さない場合や、製造に時間がかかることで製造中に患者の状態が悪化し製造した自家 CAR-T 細胞を投与できなくなる場合などが考えられている。そこで、自家細胞ではなく、あらかじめ他人の T 細胞（他家細胞）で CAR-T 細胞を製造しストックしておく他家 CAR-T 細胞療法の開発が進められている。他家細胞を使用することで、状態のよい他家 CAR-T 細胞がいつでも使用できるようになる一方で、他家細胞投与時に患者臓器を攻撃する GVHD（移植片対宿主病）が生じるため、T 細胞が自己・非自己を認識するのに用いている「T 細胞受容体」の遺伝子を遺伝子編集技術で破壊し、患者の正常細胞を攻撃できないようにした CAR-T 細胞である「ユニバーサル CAR-T 細胞」の開発が行われている。他家 CAR-T 細胞が市場に出ることにより、より安価で、汎用性の高い CAR-T 治療が実現することが期待される。

CAR-T 療法は血液がんを中心に開発がすすめられていたが、固形がんへの展開を目指す動きが活発化している。固形がんが発現するメソテリンを標的とした CAR-T と免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体との併用が固形がん（悪性胸膜疾患（MPD））に高い奏成功率を示している<sup>9</sup>。しかしながら、全身への抗 PD-1 抗体投与には大きな副作用を伴うので、これを回避するために、CAR-T 細胞表面受容体の PD-1 を CRISPR/Cas9 を使い除去し、体内に戻すことで、リンパ球の活性化を抑制する PD-1 がなくなり免疫機構増強されるようになる。この併用システムを使った臨床研究がおこなわれ、CAR-T 細胞療法が固形がんに対するアプローチとして期待されている。

現在承認されている CD19 特異的 CAR-T 細胞療法では、ウイルスベクターを用いて CAR-T 細胞は改変されているが、この方法ではウイルスが細胞のがん化に関係する遺伝子の付近へ挿入される頻度が高いため、その安全性への懸念からウイルスベクターを用いない遺伝子編集技術を利用した CAR-T 細胞療法の臨床試験が進められている（表 2-1-2 参照）。

#### 【ヘモグロビン症（ $\beta$ -サラセミアと鎌状赤血球症）】

$\beta$ -サラセミアと鎌状赤血球症 はヘモグロビンの  $\beta$  グロビンをコードする HBB 遺伝子に変異生じることで、ヘモグロビンの生産量の低下や  $\beta$  グロビン構造に異常をもたらし、赤血球「鎌状」に変形させる遺伝性疾患である。鎌状赤血球は凝集して小さな血管に付着し、激しい痛み、貧血、脳卒中、肺高血圧症、臓器不全、そして非常に頻繁に早期死亡を引き起こす。本疾患を 1 回の投与で完全緩解させる画期的な CRISPR/Cas9 遺伝子治療が開発された。

成人になると胎児ヘモグロビン（HbF）から成人ヘモグロビンに切り替わるが、その切り替わりには HbF 発現をオフにする赤血球の BCL11A タンパク質が関与している<sup>10</sup>。一方、HbF のレベルが高い遺伝性疾患をもった鎌状赤血球患者は完全に健康であることから BCL11A 発

<sup>9</sup> DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT036 Published July 2019

<sup>10</sup> Science. 2008 Dec 19;322(5909):1839-1842

現エンハンサーを遺伝子編集で破壊することで、BCL11A によるストッパーが外れ、HbF が誘導された造血幹細胞を体内にもどす遺伝子治療が開発された（「CTX001」米 CRISPR Therapeutics、Vertex）。「CTX001」はエレクトロポレーションを介して CRISPR/Cas9 を造血幹細胞に導入した。患者自身の造血幹細胞がブスルファン（抗がん剤）で化学的に除去された後、CRISPR で編集された幹細胞を患者に注入したところ、「CTX001」で治療された 4 人の患者は、 $\beta$ -サラセミア又は鎌状赤血球症の治療のための輸血が不要になった<sup>11</sup>。

米国食品医薬品局（FDA）は「CTX001」にファストトラック指定（完治が難しい疾患に対し、高い治療効果が期待できそうな新薬を FDA が優先的に審査する制度）を付与している<sup>12</sup>。

#### 1-1-2-2. In vivo 遺伝子治療

遺伝子編集技術を用いた in vivo 遺伝子治療は、全身への影響を減らし、容易にアクセス可能な目や耳、子宮頸などの組織を対象に開発が進行中であり、以下に具体例を示した。

重篤な網膜ジストロフィーであるレーバー先天性黒内障 10 型（LCA10）は遺伝性の疾患であり、小児期の失明の主な原因であるこの病気の治療法は現状では存在しない。2018 年 11 月 30 日に米国 FDA が初の CRISPR 遺伝子編集の臨床試験開始許可申請を承認した EDIT-101（米 Editas Medicine）は、原因遺伝子である CEP290 遺伝子の変異を標的とする CRISPR/Cas9 による遺伝子置換治療法であり、CRISPR-Cas システムを AAV にて網膜下注射により光受容体細胞に直接送達して、病因変異を除去し、正常な全長タンパク質の発現と光受容体細胞の機能の修復を目指している<sup>13,14</sup>。in vivo 遺伝子治療は、体内で遺伝子編集が行われるため、有効性はもとより安全性を測る治験には慎重を期す必要がある。外部からの扱いの容易な網膜を対象に初の遺伝子編集治療の治験が行われている<sup>15</sup>。

アッシャー症候群 2A、遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス（Hereditary Transthyretin Amyloidosis: hATTR）に対する開発も行われている。アッシャー症候群 2A は難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患であり、根治的治療法が確立されていない難治性の疾患である。遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスは、トランスサイレチン（transthyretin: TTR）の遺伝子変異により、変性した TTR タンパク質が肝臓に凝集しアミロイドが形成されることから発症する。米 Intellia Therapeutics の開発する「NTLA-2001」は TTR 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 システムを脂質ナノ粒子を介して送達することで、長期間 TTR の血清中濃度が顕著に低減させることができ、引き続き臨床試験が行われている<sup>16</sup>。同社は同様の手法で遺伝子血管性浮腫に対する CRISPR/Cas9 療法の開発も行っている<sup>17</sup>。

遺伝子変異疾患の中でも重症な病気の一つに、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）がある。原因ジストロフィン遺伝子の変異が性染色体の X 染色体上にあるため、男児に多く発症する。ジストロフィン遺伝子の塩基数は多く、それまでの遺伝子補充療法では治療は困

<sup>11</sup> <https://www.nature.com/articles/s41591-020-01222-4>

<sup>12</sup> <https://directorsblog.nih.gov/2019/04/02/a-crispr-approach-to-treating-sickle-cell/>

<sup>13</sup> Nature Medicine. 2019-01-21

<sup>14</sup> Nature 579, 185 (2020)

<sup>15</sup> <https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1887903>

<sup>16</sup> <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-doses-first-patient-landmark-crisprcas9>

<sup>17</sup> <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.531>

難であったが、遺伝子編集技術により遺伝子変異が直接修復された DMD 治療法の検討がおこなわれている。

イヌモデルにアデノ随伴ウイルスをベクターとして使用して CRISPR 遺伝子編集コンポーネントを筋肉又は全身に投与したところ、ジストロフィン発現の回復し、骨格筋及び心筋のジストロフィンタンパク質レベルの実質的な増加をもたらした<sup>18</sup>。同様に新生児マウスで長期経過の検証を行ったところ良好な結果が得られ、新生児期に遺伝子治療を行い、病気を改善させる可能性はかなり高まった<sup>19</sup>。

京大の堀田らは、ウイルスゲノムを含んでいないウイルス殻の中に、遺伝子編集に関わる酵素や RNA（リボ核酸）を封入する技術を開発し、ウイルスベクターを使用せずに細胞内に安全に送り届ける技術を開発しており、DMD の遺伝子治療法の開発に応用したいとしている<sup>20</sup>。

国の指定難病は約 330 種類あるが、その半分ほどは遺伝子変異が原因か、あるいは遺伝子変異が関連していることが知られている。2021 年 3 月現在遺伝子編集を使った遺伝子治療法はまだ承認されていないが、PMDA の遺伝子治療の市場予測調査報告書によると 2040 年ごろには単一遺伝子疾患や眼科疾患の多くで *in vivo* 遺伝子治療が使われるようになり、根治できる時代が到来すると予測している。筋ミオパチーや関節リウマチ、感染症などでも遺伝子治療の市場が拡大すると見通している<sup>21</sup>。

### 1-1-3. 診断

2019 年 12 月 31 日に WHO に初めて報告された重篤な呼吸器疾患などを引き起こす新型コロナウイルス症（COVID-19）の感染拡大は大きな社会的混乱を引き起こしている。特に COVID-19 は未発症者や潜伏期間にある感染者からの感染拡大が感染制御の上で大きな問題となっており、重症化予防対策や、治療薬の早期投与の面からも迅速に新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に感染しているかどうかを診断することが極めて重要である。ウイルス感染症の迅速診断検査には主に PCR 検査、抗原検査が行われている。しかしながら、PCR 検査は高感度ではあるが、検査に時間がかかり、高価な診断装置が必要となり、抗原検査は短時間で判別でき、操作も簡便であるが、検出感度・検出特異性が PCR 検査に比べ低い等、依然として多くの課題が残っている。感染制御のためには迅速かつ簡便に高感度で診断できる新しい様々なタイプの COVID-19 迅速診断法の開発が進められている。

CRISPR システムはウイルスの特異的な配列を認識するため、それを病原体ウイルスの核酸に応用して迅速、安価、高感度の核酸検出が可能である<sup>22</sup>。

米国企業の Sherlock Biosciences は Sherlock™CRISPR SARS-CoV-2 キットを開発し 2020 年 5 月 7 日には FDA から緊急使用許可を取得した。Sherlock™CRISPR SARS-CoV-2 キットは COVID-19 の疑いのある個人からの上気道及び気管支肺胞洗浄液サンプル中の SARS-CoV-2 核酸配列を RNA を標的とする CRISPR Cas13a を使って定性的検出をおこない、約 1 時間で結

<sup>18</sup> <http://science.sciencemag.org/content/early/2018/08/29/science.aau1549.full>

<sup>19</sup> Nature Medicine 25, 427-432 (2019)

<sup>20</sup> Nature Communications 2020, 11, Article number: 1334 (2020)

<sup>21</sup> <https://www.amed.go.jp/content/000072279.pdf>

<sup>22</sup> Science 28 Apr 2017: Vol. 356, Issue 6336, pp. 438-442

果を得ることができる<sup>23</sup>。Mammoth Biosciences（米）も同様な迅速検査キットを開発している<sup>24</sup>。

東大の吉見らも国産ゲノム編集ツールとして、2019 年に開発された CRISPR/Cas3 を用いて、一般的な試薬、試験紙と保温装置だけで検出できる臨床現場即時検査が可能な診断検査法を開発した。CRISPR-Cas3 は 1 塩基の違いも検出できるため、薬剤耐性や重症化を導く変異がウイルスに生じた際にも即座に検出法を確立することができるとしている<sup>25, 26</sup>。

CRISPR 技術を利用した診断法はジカウイルスとデング熱ウイルスなどの病原ウイルスの判別のみならず、細菌性病原体の同定と特定、ヒトジェノタイピング、血漿中に存在する超微量の血球系細胞の死滅に由来する DNA（セルフリーDNA（cfDNA））の低頻度変異の測定にも有効であり<sup>27</sup>、がん診断法に利用が期待される。血漿を使用することで非侵襲的に超早期がんの発見、薬剤耐性遺伝子の判定、がんの変異を見出すことで治療の経過に伴う変異の増減から新たな治療薬に対する効果の有無を判定することが期待できる。

#### 1-1-4. 新型コロナワクチン開発

COVID-19 のパンデミックを収束させるために COVID-19 ワクチンの早期の開発は必須である。従来のワクチン開発は安全性の確認も長い期間が必要であった。最近の遺伝子組換え技術の急速な進歩で、従来のワクチン開発の手法が一変し、組換えタンパク質ワクチンや遺伝子ワクチンである DNA ワクチン、mRNA ワクチン、ウイルスベクターワクチン、などが開発されてきた。遺伝子ワクチンは、製造に時間がかかる従来ワクチンと異なり、病原ウイルスのゲノム情報から迅速に開発でき、かつ素早く大量に製造することが可能である。今回の COVID-19 ワクチン開発に関しては、COVID-19 が WHO に報告されてから 1 年もかからずに、開発された複数のワクチンの緊急使用が可能となっている。

mRNA タイプのワクチンとして、独 BioNTech が、米ファイザー、中国 Fosun Pharma と共同で「BNT162 b2」、米 Moderna が米国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）と協力して「mRNA-1273」の先行開発に成功した。FDA は、2020 年 12 月 11 日、に独 BioNTech の「BNT162 b2」の緊急使用を許可し、12 月 18 日に米 Moderna 社の「mRNA-1273」の緊急使用を許可した。これらの mRNA ワクチンは SARS-CoV-2 のスパイクタンパクの遺伝子情報を基に人工的に作った「メッセンジャーRNA（mRNA）」を使用して、ヒトの細胞内でウイルスが持つ抗原タンパク質を作りヒトの免疫を誘導する。DNA ワクチンに比較して、ゲノムへの挿入変異リスクが少ないが、ヒトの体内で分解されやすいために、脂質ナノ粒子（LNP）に封入してヒトに投与している<sup>28</sup>。今回、mRNA ワクチンが始めて使用承認され、有効性は非常に高いが、今までの実用化の実績がほとんどなく、安全性（副反応）、持続性などに懸念が残されている。

<sup>23</sup> <https://sherlock.bio/sherlock-biosciences-receives-fda-emergency-use-authorization-for-crispr-sars-cov-2-rapid-diagnostic/>

<sup>24</sup> <https://mammoth.bio/covid/>

<sup>25</sup> [https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page\\_00009.html](https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00009.html)

<sup>26</sup> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.02.20119875v1>

<sup>27</sup> Science 28 Apr 2017: Vol. 356, Issue 6336, pp. 438-442

<sup>28</sup> <https://biontech.de/covid-19-portal/mrna-vaccines>

英アストラゼネカが英オックスフォード大と共同開発している新型コロナウイルスワクチン「AZD1222」は、チンパンジーのアデノウイルスを使ったウイルスベクターワクチンであり、ゲノム編集技術をつかって SARS-CoV-2 の遺伝子を組み込んでいる。

そのほかに、Johnson & Johnson（米国）が Beth Israel Deaconess Medical Center（米国）の研究成果を用いて、ヒトのアデノウイルス（26 型）をベクターとして利用する「Ad26.COV2.S」を開発した。2021 年 2 月 27 日には FDA に緊急使用が承認されている。接種が 1 回で済む初の新型コロナウイルスワクチンである。HIV ワクチンとエボラ出血熱ワクチンを開発した技術を応用している。

中国 CanSino Biologics はヒトのアデノウイルス（5 型）をベクターとして利用した「Ad5-nCoV」を開発した。エボラ出血熱のワクチン開発技術を応用している。2020 年 6 月に限定使用許可を得ている。

Gamaleya Research Institute（ロシア）はアデノウイルスをベクターとして利用した「スプートニク V（Sputnik V）」を開発した。アデノウイルスベクターを Ad5 と Ad26 を使用する二種混合にすることが特徴である。2020 年 8 月に認可されている。ウイルスベクターワクチンをインフルエンザワクチンのように定期的な接種が必要になる可能性がある場合、ベクターワクチンを繰り返し注射すると、ベクターが免疫によって遮断されてしまう可能性を精査する必要がある。また、遺伝子ワクチンではないが、Sinovac（中国）、Bharat Biotech（インド）が不活化ワクチンを開発し、限定承認されている。そのほかヒトを対象にした臨床試験を開始しているワクチン候補は 90 以上である<sup>29</sup>。

日本では アンジェスが大阪大学と共同で DNA ワクチン「AG0301-COVID19」を開発中である。DNA ワクチンは SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクをコードする配列を組み込んだプラスミド（環状）DNA をヒトに投与することで、ウイルスの抗原タンパク質を生成させ、免疫を誘発する<sup>30</sup>。

#### 1-1-5. 遺伝子編集技術を用いた遺伝子治療及びワクチンとカルタヘナ法

2012 年に、世界初の遺伝子治療薬 Glybera（脂質代謝異常症に対する AAV ベクター）が承認され以降、米国遺伝子細胞治療学会から「5 から 7 年以内に実用化が期待される遺伝子治療対象疾患 Target 10」が発表され、遺伝子治療薬の実用化に向けた動きが非常に活発になった。その動きは CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術の登場によってさらに加速した。遺伝子治療の現状では、①染色体の遺伝子挿入による発癌のリスク、②生殖細胞への遺伝子導入のリスク、③ウイルスベクターが増殖能を獲得するリスク、④ウイルスベクターの体外排出による周囲への伝播のリスク、等の課題が挙げられ、課題解決に向けた研究が取り組まれている。カルタヘナ法により③④のリスクについて規定されている。

カルタヘナ法では、遺伝子治療等の LM0 を用いた治験あるいは臨床研究の実施に際しては、治験薬の製造に先立ち、組換えウイルスベクターの製造や遺伝子導入を行う製造拠点では第二種使用等の大臣確認が必要であり、遺伝子治療を行う医療機関においては事前に第一種使用等の大臣承認が必要となる。第一種使用等においては、治療を行った患者自身にも及

<sup>29</sup> New York Times (2021 年 1 月 14 日)

<sup>30</sup> <https://www.anges.co.jp/progress/>

ぶため、当該患者の個室管理や患者からの排泄物・分泌物（尿、糞便、血液なども対象となり、第三者への伝播や環境への影響を評価しておくことが必要となる<sup>31</sup>。

Ex vivo 遺伝子治療では、遺伝子改変したヒト細胞をヒトに投与する。この遺伝子を組み込まれたヒト細胞自体は法でいう遺伝子組換え生物に該当しないため、遺伝子導入にウイルスベクターを使用してもカルタヘナ法が適用されないが、製造工程でのウイルスクリアランスが十分ではなく、製品中にウイルスベクターが残存している可能性が否定できない場合には、ウイルスベクターの混入があるものとして扱い、第一種使用となり第一種使用等の大臣承認を受けなければいけない。ここで、ウイルスベクターを用いずにゲノム編集技術を利用してヒト細胞に遺伝子導入を行った場合は、第一種使用等の大臣承認は不要である。

In vivo 遺伝子治療における遺伝子の送達にウイルスベクターを用いた場合は、そのウイルスベクターがヒトに投与された後に環境中に排出されるリスクがあるため、カルタヘナ法が適用され、第一種使用等の大臣承認が必要となる。遺伝子編集技術を利用した in vivo 遺伝子治療は、病気を引き起こす変異遺伝子を正常に変換でき、根治が期待できる画期的な治療である。ウイルスベクターのかわりに脂質ナノ粒子などを使用した CRISPR 送達技術の開発も行われており、それを利用した治療は第一種使用等の承認は不要である。

また、Covid19 ワクチン開発では、アストラゼネカや J&J 等が採用したアデノウイルスタイプのワクチンを日本でヒトに投与する場合は、mRNA ワクチンや DNA ワクチンとは異なり、ウイルスの体外への排出に関してカルタヘナ法の規制が適用されるため、第一種使用規程承認が必要となる。また、その製造に関しては第二種使用等に係る確認が必要である。

日本遺伝子細胞治療学会は、2021 年 1 月 27 日、内閣府開催の第三回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会において以下の意見を述べている。「治療に用いるベクターやウイルスの体内動態や体外排出を知ることは極めて重要であり、それらは臨床開発の過程で調査・審査すべきことであり、カルタヘナ法の対象として臨床試験とは別途の申請書や審査があるのは不合理である<sup>32</sup>。」

遺伝子治療薬の開発にあたって、ウイルスベクターを使わずに遺伝子編集技術を利用して遺伝子を導入する開発例が増加しているのは、日本のカルタヘナ法の規制から逃れるためではなく、遺伝子編集技術導入のメリットがウイルスベクターを使用するより大きいからである。

---

<sup>31</sup> [http://www.jpma.or.jp/information/bio/deliverables/2020/pdf/2020\\_notice\\_01.pdf](http://www.jpma.or.jp/information/bio/deliverables/2020/pdf/2020_notice_01.pdf)

<sup>32</sup> [https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/saisei\\_saibou\\_idensi/dai3/siryou1-2.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/saisei_saibou_idensi/dai3/siryou1-2.pdf)

## 1-2. 遺伝子編集技術を利用した育種

### 1-2-1. はじめに

世界の現在の人口は 77 億人で、2050 年には 97 億人、2100 年には 109 億人に増加すると予測されている<sup>33</sup>。人口の増加に伴い食料の需要は増加し続けている結果、食料生産は絶えず需要に追いつく必要がある。にもかかわらず、異常気象による干ばつ、気温上昇や洪水、農業用水の過剰使用、乾燥による土壌塩分上昇、などの環境的ストレスや真菌、細菌、植物病原体ウイルスなどの生物的ストレスは作物に対する重大な脅威となっている。これらの脅威により、世界の農業における病害虫による潜在的損失額は、年間 5,400 億ドルにのぼり<sup>34</sup>、地球温暖化で世界の平均気温が 2 度上昇した場合、現状で比較的容易に対応できるであろう、作物生育に合わせた灌漑用水や肥料、薬剤の追加などで対応したとしても、世界の穀物生産に年間 190 億ドルの被害を与えるとの試算が明らかされている<sup>35</sup>。気候変動により、作物の栽培不適地が拡大し、農産物の生産に大きな影響を与えつつある。例えば、カカオの原産地である熱帯雨林は乾燥が進んでおり、何も対策を講じなければ、カカオは数十年後に地球から消滅する可能性が高いともいわれている<sup>36</sup>。

食料生産において人類は、環境的ストレス、生物的ストレスに対応する改良、商品価値を上昇させる改良、生産効率の改良、収穫量の改良などの様々な形質に注目して数千年にわたり育種を行ってきた。従来の掛け合わせによる 10 年単位の育種から、遺伝子工学の発達により害虫抵抗性を持つワタ、除草剤耐性ダイズ、トウモロコシなどの遺伝子組換えによる育種がおこなわれるようになった。しかしながら、正確に効率よく遺伝子を導入することは難しく、開発には技術と時間要した。TALEN、ZFN などゲノム編集技術の登場により、ゲノムの中の標的の遺伝子を操作できるようになったが、これらのアプローチも複雑な手順を伴い、費用と手間がかかった。新しいゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 は人的資源、資本規模を問わず簡便に正確で非常に速いスピードで標的の遺伝子を改変、ノックアウトできることから、ゲノム編集技術を使って、様々な栽培種と期待される様々な形質を対象に品種改良が行われるようになった。ゲノム編集技術の特徴は、ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9 等のヌクレアーゼ遺伝子を植物ゲノムに導入して標的部位を改変した後に野生株と交配することで、ヌクレアーゼ遺伝子を取り除くことができ、このゲノム編集個体は外来遺伝子を含まないことになり、遺伝子組換え技術を利用した痕跡が残らない個体となりうる。そのため、自然発生する突然変異や化学変異原を用いた変異技術との見分けが付かない可能性がある<sup>37</sup>。

<sup>33</sup> <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html#:~:text=World%20Population%20Prospects%202019%3A%20Highlights,-17%20June%202019&text=The%20world's%20population%20is%20expected,United%20Nations%20report%20launched%20today.>

<sup>34</sup> [http://www.naro.affrc.go.jp/publicity\\_report/press/laboratory/rcait/133522.html](http://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/rcait/133522.html)

<sup>35</sup> [http://www.naro.affrc.go.jp/publicity\\_report/press/laboratory/niaes/136782.html](http://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/niaes/136782.html)

<sup>36</sup> Journal of Biotechnology Vol. 319 Page:36-53 (2020)

<sup>37</sup> じっきょう理科資料 NO.83 p2-11「夢の育種技術・ゲノム編集技術による新品種創生の迅速化」

## 1-2-2. 農産物

ゲノム編集技術を利用した作物の品種改良を表 1-1-4 に示した。

表 1-1-4 作物改良におけるゲノム編集の応用<sup>38, 39</sup>

| 作物種                          | 人工ヌクレアーゼ      | 標的遺伝子                 | 目的                   | 導入法         | USDA 規制必要か回答 |
|------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|-------------|--------------|
| トウモロコシ                       | ZFN           | ZmIPK1                | 除草剤耐性及びフィチン酸塩の削減     | ウイスキー       | 不必要          |
| トウモロコシ                       | ZFN           | ZmTLP                 | 特性増強                 |             |              |
| コメ                           | ZFN           | OsQQR                 | 特性増強                 |             |              |
| コメ                           | TALEN         | OsSWEET14             | 細菌性枯病抵抗性             |             |              |
| 小麦                           | TALEN         | TaMLO                 | うどんこ病抵抗性             |             |              |
| トウモロコシ                       | TALEN         | ZmGL2                 | 葉のワックスの減少            |             |              |
| サトウキビ                        | TALEN         | COMT                  | 細胞壁組成の改善             |             |              |
| サトウキビ                        | TALEN         | COMT                  | 糖化効率の向上              |             |              |
| 大豆                           | TALEN         | FAD2-1A、FAD2-1B       | オレイン酸含有量が低い          | アグロバクテリウム   | 2019 承認      |
| 大豆                           | TALEN         | FAD2-1A、FAD2-1B、FAD3A | 高オレイン酸、低リノール酸含有量     | アグロバクテリウム   | 不必要          |
| ジャガイモ                        | TALEN         | VInv                  | 還元糖の最小化              | ポリエチレングリコール | 不必要          |
| ジャガイモ                        | TALEN         | PPO                   | 褐変防止                 | ポリエチレングリコール | 不必要          |
| ジャガイモ                        | TALEN         | PPO5                  | 黒スポット減少              | アグロバクテリウム   | 不必要          |
| ジャガイモ                        | TALEN         | SSR2                  | ステロイド性グリコアルカロイド      | アグロバクテリウム   |              |
| コメ                           | TALEN         | OsBADH2               | 香り                   | アグロバクテリウム   |              |
| トウモロコシ                       | TALEN         | ZmMTL                 | 一倍体植物の誘導             |             |              |
| Brassica oleracea<br>キャベツの原種 | TALEN         | FRIGIDA               | 早く開花する               |             |              |
| トマト                          | TALEN         | ANT1                  | アントシアニンの多い紫色のトマト     | アグロバクテリウム   |              |
| タバコ                          | Meganuclease  | BBL                   | ニコチン含量減少             | アグロバクテリウム   | 不必要          |
| アマナズナ                        | CRISPR / Cas9 | FAD2                  | 多価不飽和脂肪酸の減少          | アグロバクテリウム   |              |
| アマナズナ                        | CRISPR / Cas9 | DGAT1、PDAT1           | 脂肪酸組成変化              | アグロバクテリウム   |              |
| アマナズナ                        | CRISPR / Cas9 | FAE1                  | 長鎖脂肪酸減少、C18 不飽和脂肪酸増加 | アグロバクテリウム   |              |
| オレンジ                         | CRISPR / Cas9 | CsLOB1 プロモーター         | カンキツかいよう病菌抵抗         |             |              |
| キャッサバ                        | CRISPR / Cas9 | EPSPS                 | 除草剤耐性                |             |              |
| キャッサバ                        | CRISPR / Cas9 | nCBP-1、nCBP-2         | キャッサバ褐色条斑病抵抗性        | アグロバクテリウム   |              |
| キャッサバ                        | CRISPR / Cas9 | CYP79D1、CYP79D2       | シアン配糖体減少             |             |              |
| キュウリ                         | CRISPR / Cas9 | eIF4E                 | ウイルス耐性               |             |              |
| キュウリ                         | CRISPR / Cas9 | CsWIP1                | 雌性                   |             |              |

<sup>38</sup> Genome Biology volume 19, Article number: 210 (2018)

<sup>39</sup> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2020.577313/full>

| 作物種      | 人工ヌクレアーゼ      | 標的遺伝子                    | 目的                          | 導入法         | USDA 規制必要か回答 |
|----------|---------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|
| グレープフルーツ | CRISPR / Cas9 | CsLOB1 プロモーター            | カンキツかいよう病菌抵抗被害軽減            |             |              |
| グレープフルーツ | CRISPR / Cas9 | CsLOB1                   | カンキツかいよう病菌抵抗                |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | LAZY1                    | 耕うん機散布がしやすい                 |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | Waxy                     | アミロペクチン含有高い、モチ              | アグロバクテリウム   |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | Gn1a、GS3、DEP1            | 粒子数増加、より大きな粒子サイズ、及び密な直立円錐花序 |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | rc                       | プロアントシアニジン生産                | アグロバクテリウム   |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | SBEIIb                   | アミロース含有量が高い                 | アグロバクテリウム   |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | OsERF922                 | イネいもち菌耐性の強化                 |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | OsSWEET13                | 細菌性枯病抵抗性                    |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | OsMATL                   | 一倍体植物の誘導                    |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | ALS                      | 除草剤耐性                       |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | EPSPS                    | 除草剤耐性                       |             |              |
| コメ       | CRISPR / Cas9 | HTD1、GN1A、GS3、GW2        | 栽培化、増収、                     |             |              |
| カボチャ     | CRISPR / Cas9 | RBOHD                    | 耐塩                          |             |              |
| ジャガイモ    | CRISPR / Cas9 | Wx1                      | アミロペクチン含有量が高い               |             |              |
| ジャガイモ    | CRISPR / Cas9 | ALS                      | 除草剤耐性                       |             |              |
| ジャガイモ    | CRISPR / Cas9 | St16DOX                  | ステロイド性グリコアルカロイド欠損           | アグロバクテリウム   |              |
| ジャガイモ    | CRISPR / Cas9 | StPPO2                   | 褐変防止                        | リボヌクレオタンパク質 |              |
| ジャガイモ    | CRISPR / Cas9 | GBSS                     | 高アミロペクチン                    | ポリエチレングリコール |              |
| スイカ      | CRISPR / Cas9 | Clpsk1                   | フザリウム耐性                     |             |              |
| トウモロコシ   | CRISPR / Cas9 | Wx1                      | アミロペクチン含有量が高い               | パーティクルガン    | 不必要          |
| トウモロコシ   | CRISPR / Cas9 | TMS5                     | 感熱性雄不妊                      |             |              |
| トウモロコシ   | CRISPR / Cas9 | ALS                      | 除草剤耐性                       |             |              |
| トウモロコシ   | CRISPR / Cas9 | ARGOS8                   | 干ばつストレス耐性                   |             |              |
| トウモロコシ   | CRISPR / Cas9 | IPK1A、IPK、MRP4           | フィチン酸減少                     | アグロバクテリウム   |              |
| トウモロコシ   | CRISPR / Cas9 | MADS47                   | タンパク量減少                     | アグロバクテリウム   |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | SIMLO1                   | うどんこ病抵抗性                    |             |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | SIJAZ2                   | 斑葉細菌病耐性                     |             |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | SGR1                     | リコピン含有量を改善する                |             |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | SP5G                     | 早期収穫                        |             |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | SIAGL6                   | 単為結実                        |             |              |
| トマト原種    | CRISPR / Cas9 | SP、SP5G、CLV3、WUS、GGP1    | ビタミン C 含量増加                 | アグロバクテリウム   |              |
| トマト原種    | CRISPR / Cas9 | CycB、SP、O、MULT、FAS、FW2.2 | リコピン 5 倍、果実数 10 倍、果実サイズ 3 倍 | アグロバクテリウム   |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | MYB12                    | 色つき                         | アグロバクテリウム   |              |
| トマト      | CRISPR / Cas9 | RIN                      | 熟成を遅らせる                     | アグロバクテリウム   |              |

| 作物種     | 人工ヌクレアーゼ      | 標的遺伝子                      | 目的                      | 導入法         | USDA 規制必要か回答 |
|---------|---------------|----------------------------|-------------------------|-------------|--------------|
| トマト     | CRISPR / Cas9 | ALC                        | 熟成を遅らせる                 | アグロバクテリウム   |              |
| トマト     | CRISPR / Cas9 | GAD2、GAD3                  | $\gamma$ アミノ酪酸増加 (GABA) | アグロバクテリウム   |              |
| トマト     | CRISPR / Cas9 | GABATP1、GABATP3、CAT9、SSADH | $\gamma$ アミノ酪酸増加 (GABA) | アグロバクテリウム   |              |
| バナナ     | CRISPR / Cas9 | eBSV                       | バナナストリークウイルスを除去         |             |              |
| バナナ     | CRISPR / Cas9 | MaGA20ox2                  | 半矮性                     |             |              |
| バナナ     | CRISPR / Cas9 | RGA2                       | TR4 抵抗性                 |             |              |
| マッシュルーム | CRISPR / Cas9 | PPO                        | 褐変抑制                    | ポリエチレングリコール | 不必要          |
| レタス     | CRISPR / Cas9 | LsNCED4                    | 高い温度で発芽                 |             |              |
| ブドウ     | CRISPR / Cas  | IdnDH                      | 酒石酸減少                   | アグロバクテリウム   |              |
| リンゴ     | CRISPR / Cas9 | Md DIPM 4                  | 火傷病の感受性を減らす             |             |              |
| 小麦      | CRISPR / Cas9 | GW2                        | 穀物重量とタンパク質含有量の増加        |             |              |
| 小麦      | CRISPR / Cas9 | EDR1                       | うどんこ病抵抗性                | パーティクルガン    |              |
| 小麦      | CRISPR / Cas9 | $\alpha$ Gliadin           | 低グルテン                   | パーティクルガン    |              |
| 大豆      | CRISPR / Cas9 | ALS                        | 除草剤耐性                   |             |              |
| 麻       | CRISPR / Cas9 | EPSPS                      | 除草剤耐性                   |             |              |

ゲノム編集対象作物は、小麦、トウモロコシ、コメの穀類からダイズ、菜種などの園芸作物、トマト、ジャガイモ、キャッサバなどの野菜、柑橘類、バナナなどの果物、キノコ類など多岐にわたっている。ゲノム編集技術は、人間の生命を維持するためと、増加し続ける人口が消費する肉の生産のための高い需要を満たすため、主食農業（トウモロコシ、小麦、米、ジャガイモ）で積極的に使用されている。

#### ・トウモロコシ

トウモロコシは世界で最も栽培されている穀物であり、主食のほかにも動物飼料からバイオ燃料、コーンスターチやコーンシロップなどの加工品、接着剤や製紙業での工業利用まで、幅広い用途がある。トウモロコシの成分特性の改良としてトウモロコシのデンプン組成を CRISPR/Cas9 を利用して改変した。アミロース合成に関与する顆粒結合デンプンシンターゼ (GBSS) をコードするワックス状遺伝子 (Wx1) を破壊し、商業品種と交配しアミロペクチン豊富なトウモロコシ品種を確立した<sup>40</sup>。これは、栽培及び販売に利用できる初の CRISPR 編集作物であり、米国農務省 (USDA) による規制の対象とはならなかった。そのほか、栄養吸収を阻害するフィチン酸やタンパク質の含有量を削減したトウモロコシや、栽培の省力化のため、除草剤耐性、感熱性雄不妊、干ばつストレス耐性付与したトウモロコシを作出している。

<sup>40</sup> Nat. Biotechnol. 34, 582. doi: 10.1038/nbt0616-582

## ・小麦

小麦は人間が最初に栽培した作物であり、世界 3 大穀物の一つであり、広く栽培されている。しかし、小麦タンパク質であるグルテンは、自己免疫疾患であるセリアック症や非セリアックグルテン不耐性症、運動誘発性アレルギーなど、一部の人に健康上の問題を引き起こす可能性がある。小麦のグルテンのなかでも免疫系に厄介な問題を起こす主成分と考えられている  $\alpha$  グリアジンの生産に関与する遺伝子を CRISPR/Cas9 で切断したところ、改変した小麦で免疫応答が 85% 弱まった。これにより外来遺伝子を含まず、オフターゲット変異がないことをさらに確認した低グルテン品種を確立している<sup>41</sup>。この品種は低グルテン食品の生産や栽培品種への遺伝子移入のソースとして適している可能性がある。そのほか、種子の重量と幅を抑制する遺伝子 GW2 を遺伝子編集により切断して、穀物重量の増加とともに総小麦タンパク質含有量を高めた改良小麦の作出も行われている。

## ・コメ

コメは、世界の食餌エネルギー供給の 20% を占めており、世界中で 30 億人以上の主食となっている。ゲノム編集による最初の改変は市場価値の高い香り米の作成であった。現存のフレーバー化合物 2-アセチル-1-ピロリン生成酵素遺伝子を TALEN 技術でノックアウトした。CRISPR/Cas9 を使用して、高アミロース品種や高アミロペクチン品種も開発されている。

アフリカでは、近年の気候変動による砂漠化の進行とともに干ばつの可能性も増大しており、農業生産に大きな打撃を与え、たびたび食糧危機の状態が生じている<sup>42</sup>。国連により 2020 年上半期中にも、飢餓レベルが危機的状況になる地域が出現するとしている<sup>43</sup>。アフリカの食料増産が求められているが、問題を解決するためにはアフリカの農業環境に適応した品種を開発する必要がある。アフリカではコメが三大主食の 1 つとして栽培されているが、アフリカの栽培品種は、アジアの栽培品種が持っている栽培に有利な形質（倒れにくい、種子が大きく数が多い、脱粒しにくい等）を持っていない。アジアでは長い年月をかけて品種改良を行ってきたため、その農業環境に合わせた栽培品種が確立されている。一方、アフリカには害虫、干ばつ、栄養欠乏に耐性をもつアフリカの厳しい農業環境に適応したイネの在来種が存在するが、これらの在来種は、その低収量性・低品質性により、大規模な商業生産は行われていない。アフリカ在来種の「Kabre」を使って、草丈 (HTD1)、穂の長さ (GN1A)、種子サイズ (GS3, GW2) を制御する 4 つの遺伝子座を対象に、CRISPR/Cas9 システムによる遺伝子編集を行い、その結果、収量性が大きく改善された。アフリカの食糧問題解決の一助となる生産性の高い在来品種の開発に、遺伝子編集技術の適用が有効である可能性が示された<sup>44</sup>。

<sup>41</sup> Plant Biotechnol. J. 16, 902-910. doi: 10.1111/pbi.12837

<sup>42</sup> <https://bio-sta.jp/development/1642/>

<sup>43</sup> <https://ja.wfp.org/news/world-food-programme-forecasts-global-hunger-hotspots-new-decade-dawns>

<sup>44</sup> PLOS ONE 15(3), e0229782 (2020) doi: 10.1371/journal.pone.0229782

#### ・ジャガイモ

ジャガイモも、世界における主食第4位を占めているが、低温での貯蔵により発芽を抑制することができたことが大きな要因になっている。しかしこの貯蔵により還元糖が増加し、ジャガイモ調理時発がん物質（アクリルアミド）の生成が促進される。TALEN を使用してでんぷんから還元糖へ分解する酵素をコードする VInv をノックアウトしたところ、ジャガイモを使った加工製品のアクリルアミドのレベルが低下した<sup>45</sup>。VInv ノックアウトジャガイモはゲノム編集による育種開発を行っている Calyxt Inc. からの商業化がクリアしている。ステロイド性グリコアルカロイド（SGA）である  $\alpha$ -ソラニン及び  $\alpha$ -チャコニンが苦味を与え、様々な生物に対して毒性を示すが、SGA 生合成経路の遺伝子をノックアウトすることで、ジャガイモ塊茎への蓄積を防止することができた<sup>46</sup>。トウモロコシと同様に高アミロペクチンジャガイモも作成されている。作物の褐変を引き起こすフェノールからキノンへの変換を触媒するポリフェノールオキシダーゼ（PPO）を TALEN 法でノックアウトすることでジャガイモ塊茎の黒い斑点・褐色化を減少させた。このゲノム編集ジャガイモは USDA により商業化への規制が必要ないと判断されている。

#### ・キャッサバ

世界中のおよそ 8 億人がキャッサバを主食にしており、その生産の 60% をアフリカが占めている。キャッサバは高温や乾燥に強く、酸性土壌、低肥沃土壌でも生育可能であり、でん粉質の生産効率が高いことから、将来的に地球温暖化や食料問題の解決に大きく貢献する作物として注目されている<sup>47</sup>。しかしながら、キャッサバには青酸化合物が含まれているため、食用にするためには毒抜き処理が必要となる。この加工の手間を削減するために CRISPR/Cas9 ゲノム編集により青酸配糖体の生成関連遺伝子をノックアウトし青酸を含まないキャッサバを得ることができた<sup>48</sup>。

昆虫の媒介する病原ウイルスがグローバル化とともに植物防疫の隙をついて世界にひろがっている。一度感染が確認されると、その域内からウイルスを排除するのは非常にむずかしくなり、最悪の場合は樹木などが全滅し、数年にわたって被害が続くことになる。薬剤による駆除も難しく、域内に侵入させない以外に有効な手立てがない場合が多い。そこで、ゲノム編集技術で病原ウイルスに抵抗性のある品種を開発し、たとえ媒介虫が飛来してもウイルスに感染しないことを目指している。

キャッサバ褐色条斑病（CBSD は、コナジラミによって媒介され、葉の白化、茎の茶色の縞状病斑、及びイモの壊死といった症状を引き起こし、東・中央アフリカのキャッサバ収量を低下させている主な要因である<sup>49</sup>。毎年 1 億 7,500 万ドルの減収が報告されるなど、西アフリカ地域の農業生産を脅かす非常に大きな脅威となって「植物のエボラ」とも呼ばれている。CBSD を引き起こすウイルスとして、キャッサバブラウストリークウイルス（CBSV）とウガンダキャッサバブラウストリークウイルス（UCBSV）の 2 種がある。ウイルス感染

<sup>45</sup> Plant Biotechnol. J. 14, 169-176. doi: 10.1111/pbi.12370

<sup>46</sup> Plant Biotechnol. 36, 167-173. doi: 10.5511/plantbiotechnology.19.0805a

<sup>47</sup> [https://www.alic.go.jp/joho-s/joho07\\_002337.html](https://www.alic.go.jp/joho-s/joho07_002337.html)

<sup>48</sup> <https://innovativegenomics.org/news/crispr-cyanide-free-cassava/>

<sup>49</sup> <https://bio-sta.jp/development/1508/https://bio-sta.jp/development/1508/>

に關与する遺伝子にゲノム編集により変異を加えて病気への抵抗性を評価したところ、重症化が防止されるとともに病害そのものの発生率も低下することが明らかになった。

食用もしくは工業用油を油糧種子作物（大豆、菜種、ヒマワリ、綿、ナッツ）から生産してきた。目的に応じて油の品質を改善するために、種子の脂肪酸プロファイルを変更する試みは長年続けられてきた。

- ・ダイズ

高オレイン酸、低リノール酸含有量を持つ大豆は TALEN を使用して 2 つの FAD2 遺伝子（FAD2-1A 及び FAD2-1B）を変異させ作成された。さらにオレイン酸の含有率を高めるために脂肪酸デサチュラーゼ 3 遺伝子（FAD3）をノックアウトした。この食用油は、オリーブオイルと同様に、約 80% がオレイン酸で酸化しにくく、飽和脂肪酸の減少など調理特性や健康機能性に優れているとされている。2019 年から Calyxt（米国）から商業販売を行っている。

- ・アマナズナ

アマナズナ油は、不飽和脂肪酸であるリノレン酸が 50% を占めるため、酸化安定性はかなり低い油である。CRISPR/Cas9 によって FAD2 をノックアウトしたところオレイン酸の有意な増加と、リノール酸やリノレン酸などのレベルが減少した<sup>50</sup>。また、アマナズナ油は超長鎖脂肪酸（VLCFA）が大量に含まれているが、バイオ燃料として使用する場合には不適である。VLCFA のレベルを下げるために、脂肪酸エロンガーゼ 1 をコードする遺伝子 FAE1 を CRISPR/Cas9 によってさせたところ、C18 不飽和脂肪酸（オレイン酸、リノール酸、及び  $\alpha$ -リノレン酸を含む）のレベルが上昇し、C20~C24 VLCFA（エイコセン酸及びエルカ酸）は、野生型の 22% 以上と比較して、総脂肪酸含有量の 2% 未満であった。

- ・トマト

トマトは最もゲノム編集により品種改良が行われている品種である。栄養機能を高め、貯蔵期間を延長し、色、質感、サイズ、及び風味の点で市場価値を高める改良の研究が行われている。

$\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）は血圧上昇抑制やリラックスに効果がある健康機能性成分である。トマトのグルタミン酸から GABA を合成するグルタミン酸脱炭素酵素（GAD）に着目し、GAD をコードする S1GAD2 及び S1GAD3 の C 末端自己阻害ドメインを CRISPR/Cas9 を使って削除し、GAD の活性を上昇させ GABA を細胞内に高蓄積する「高 GABA トマト」の開発に成功した<sup>51</sup>。この遺伝子編集トマトは外部の遺伝子が残存していないことから、遺伝子組換え食品ではないと判断され、食品衛生法及びカルタヘナ法上の遺伝子組換えの規制の対象外であるとして 2020 年に厚生省への届け出・情報提供が行われた。2021 年には市場に提供している。他にも GABA-TP1、GABA-TP3、CAT9、及び SSADH 遺伝子の変異によっても高 GABA トマトを作出することが報告されている<sup>52</sup>。

<sup>50</sup> Plant Biotechnol. J. 15, 729-739. doi: 10.1111/pbi.12671

<sup>51</sup> Sci. Rep. 7:7057. doi: 10.1038/s41598-017-06400-y

<sup>52</sup> Plant Cell Rep. 36, 1065-1082. doi: 10.1007/s00299-017-2137-9

高リコピントマトの作出のために SGR1 を標的にしたゲノム編集を受けたトマトは、リコピン含有量が 5.1 倍高くなった。

野生種のトマト *Solanum pimpinellifolium* は顕著なストレス耐性と耐病性を示している。この品種の特性を残したまま栽培に適するように改良することで、新しい栽培品種の確立が期待される。SP、0、FAS、FW2.2、MULT、CycB の 6 つの遺伝子を CRISPR/Cas9 を使用して個別にノックアウトした。これにより果実の形態が変化し、果実のサイズは 3 倍、収量は 10 倍に増加した。さらに、リコピン含有量も 5 倍まで上昇した<sup>53</sup>。

トマトの貯蔵期間と貯蔵寿命を延ばすために、果実の成熟を遅らせる試みには成熟阻害 (RIN) 遺伝子をターゲットに CRISPR/Cas9 でノックアウトすることで果実の成熟の遅延を示した。遺伝子編集により ALC (Alcobaca) 遺伝子を導入した alc ホモ接合性トマトも優れた貯蔵性能を示した。

うどんこ病抵抗性、斑葉細菌病耐性を付与した遺伝子編集トマトも開発されている。

#### ・バナナ

バナナとその近縁のプランテンは、熱帯と亜熱帯の国々における重要な主食作物である。生産性を維持したまま病虫害への抵抗性が向上した品種を開発することは非常に重要である。

バナナの病原菌であるバナナストリークウイルス (banana streak virus) は昆虫を介して伝染するだけでなく、当該病原ウイルスの DNA がバナナのゲノムの中に取り込まれるという特徴を持っている。現在、大部分のバナナの樹がこのウイルスの DNA を取り込んでいるため、バナナが高温や干ばつによるストレスを受けると、このウイルスが休眠状態から脱して発病し、バナナ園全体を枯死させてしまう程の被害が発生する。CRISPR/Cas9 を用いて、プランテンのゲノムに含まれるウイルス DNA をノックアウトし、ウイルス DNA フリー株の作出に成功した<sup>54</sup>。

バナナの品種の中で最も生産量が多い「キャベンディッシュ品種」が新パナマ病により甚大な被害を受けており、農園を放棄しなければならない状況に陥っている。新パナマ病は、病原体のフザリウム属の真菌 TR4 が根から侵入して導管を通して広がり、維管束を破壊して立ち枯れを起こす。2015 年ごろから感染が拡大し、フィリピンでは国土のキャベンディッシュ品種の栽培面積の約 18% に当たる 1 万 5,000 ヘクタールの農園が感染したとされ、感染の影響によって出荷量は年々減少している<sup>55</sup>。2019 年には南米でも初めて発見されコロンビアに非常事態宣言が発令されている。この病気への効果的な防除方法はいまだ確立されておらず、このまま世界的に感染が広がれば、キャベンディッシュが絶滅するおそれも懸念されている<sup>56</sup>。過去にも広く栽培されていたグロス・ミシェル種が TR1 により壊滅的被害を受け、生産中止を余儀なくされている。キャベンディッシュは種を作らず交配による品種改良をすることができない。そこで、CRISPR 遺伝子編集技術を用いてカビへの抵抗性を高める RGA2 遺伝子を増強導入したところ、TR4 に対する抵抗性が強くなった。RGA2 遺伝子

<sup>53</sup> Nat. Biotechnol. 36, 1211-1216. doi: 10.1038/nbt.4272

<sup>54</sup> Communications Biology volume 2, Article number: 46 (2019)

<sup>55</sup> <https://www.jetro.go.jp/biznews/2020/03/492dca416a37c880.html>

<sup>56</sup> Nature ( IF 42.778 ) Pub Date : 2019-08-19 , DOI: 10.1038/d41586-019-02489-5

自体は外来遺伝子ではないため、この遺伝子自体の導入のみでは、国によって遺伝子組換え植物とみなされないため、広く利用される可能性がある<sup>57</sup>。

#### ・柑橘類

カンキツグリーニング病は *Candidatus Liberibacter asiaticus* 菌により柑橘類に致命的な被害を与える病害である。この病気にかかった柑橘類は、果実が着色せず緑色のまま成熟前に落果し、樹体が数年の間に枯死する。米国では 2005 年に発生が確認され、それ以降フロリダ州では猛威をふるい、90 億ドル産業といわれる同州のカンキツの生産を 75%減少させた<sup>58</sup>。スペインでも 2014 年に当該病原菌を媒介する *Trioza erytreae* (アフリカ生まれのキジラミ) が発見され以降生息域を広げ柑橘類の生産地にせまっており、なにも対策を取らなければ 7 年半で生産量が半減すると試算されている。日本でも 1988 年に沖縄県西表島で初めて発生が確認されているが、根本的な防除法がなく、一度産地に侵入すると被害拡大防止が非常に難しいため、現在も、被害拡大や本州へのまん延を防止するために、移動規制と防除対策を実施している<sup>59</sup>。アメリカ農務省はカンキツグリーニング病被害対策に予算を投入しており<sup>60</sup>、クレムソン大学にて CRISPR/Cas9 使ったカンキツグリーニング病抵抗性品種の育成が進められている。

#### 1-2-3. 水産物

欧米での健康志向、及び新興国の経済成長により、魚介類の需要は増加しており、国連食糧農業機関 (FAO) によると、世界の一人当たり魚介類の年間消費量は 20.5 キログラムという最高値に達し、今後 10 年間でさらに増加する見込みである。これにより、世界の食料安全保障と栄養における魚介類の極めて重要な役割が高まる中、この増加傾向を維持するためには、持続可能な養殖業開発と効果的な漁業管理が欠かせない<sup>61</sup>。「FAO 世界漁業養殖業白書」2020 年版によると、2018 年の世界の魚介類総生産量 (漁獲・養殖) は 1 億 7,900 万トンであるが、そのうち養殖生産量は 8,210 万トン (過去最高値) となっており、金額ベースでは魚介類の総生産者価格の総額 4,010 億ドルに対して養殖業によるものは 2,500 億ドルとなった。養殖業による総生産者価格は漁獲によるものを超えている。養殖業の発展のためには、消費者の嗜好に合わせた形質のみならず、養殖しやすい形質、その他輸送、販売に適した形質を獲得した品種の作出が必要になってきている。魚類の品種改良を行うためには完全養殖が可能な養殖品種であることが必須であり、かつそれぞれのステージで生産体制が整っている必要がある。そのため完全養殖がされている品種は限られ、植物のように成長が早いいため、品種改良による新品種を作出することが難しい。

従来の遺伝子組換え技術により作出された、遺伝子組換えアトランティックサーモンが商品化されているが、市場に出すまでに 24 年の歳月がかかっている。外部遺伝子である成長ホルモン遺伝子 (キングサーモン由来) を大西洋サケに導入しているため、遺伝子組換え個体が養殖施設外で繁殖しないように生殖機能のコントロールを行う等の拡散防止措置を取ら

<sup>57</sup> [https://www.japanfruit.jp/Portals/0/resources/JFF/kaigai/jyoho/jyoho-pdf/KKNJ\\_141.pdf](https://www.japanfruit.jp/Portals/0/resources/JFF/kaigai/jyoho/jyoho-pdf/KKNJ_141.pdf)

<sup>58</sup> [https://www.japanfruit.jp/Portals/0/resources/JFF/kaigai/jyoho/jyoho-pdf/KKNj\\_131.pdf](https://www.japanfruit.jp/Portals/0/resources/JFF/kaigai/jyoho/jyoho-pdf/KKNj_131.pdf)

<sup>59</sup> <https://www.maff.go.jp/j/syouan/syokubo/keneki/iypb/iypb.html>

<sup>60</sup> [https://www.japanfruit.jp/Portals/0/resources/JFF/kaigai/jyoho/jyoho-pdf/KKNj\\_131.pdf](https://www.japanfruit.jp/Portals/0/resources/JFF/kaigai/jyoho/jyoho-pdf/KKNj_131.pdf)

<sup>61</sup> <http://www.fao.org/documents/card/en/c/ca9229en>

なければならない。上記の課題を解決する技術としてゲノム編集が登場し、魚類を養殖に適した品種に短期間で改良することが可能となった。

#### ・マダイ

マダイは魚体重に占める可食部の割合が4割以下と少なく加工コストが高い。そこで、体内で筋肉が増えすぎるのを抑えるミオスタチン（MSTN）遺伝子をCRISPR/Cas9でノックアウトさせ、ゲノム編集マダイを得た。そのゲノム編集マダイ同士を掛け合わせ、完全にMSTN機能を欠損したゲノム編集肉厚マダイを作出した<sup>62</sup>。このマダイは肉眼でもわかるほど筋肉量の増大が見られた。同様にトラフグでも成功している。このことは、ゲノム編集技術により魚の形質変換を短期間で可能にすることを示しており、同技術の「魚の育種」への有効性を示したといえる。

#### ・クロマグロ

マグロは外部刺激に対して非常に敏感なため、光などに驚いた魚がパニックに陥り、生け簀網に猛スピードでぶつかることで養殖場内での衝突死が起きる。このため養殖に適した「おとなしい」性質に改良することが望まれてきた。運動制御に係わるリアノジン受容体1b（*ryr 1b*）に着目し、その機能をPlatinum TALEN（改良型TALEN）でノックアウトすることで、外部刺激によって生じる突発的な高速遊泳を軽減できることを示した<sup>63</sup>。

#### ・マサバ

マサバは養殖対象種として有望であるが、クロマグロ同様、稚魚期の共喰いにより生残率が著しく低い。そこで、おとなしい品種作出を目指し、攻撃性関連遺伝子であるAVTR-V1a2をTALENによりノックアウトしたホモ品種作出に成功している。養殖により適した形質をもつマサバの品種作出を試みたものである<sup>64</sup>。

### 1-2-4. 遺伝子編集農水産物とカルタヘナ法

遺伝子組換え技術を使って農作物の育種を行うメリットは、従来の育種技術では不可能と考えられていた、害虫抵抗性や除草剤耐性の農作物を短期で開発できることや、農作物の栽培に適さなかった乾燥地、湿地などでも栽培できる作物や、特定の栄養成分を多く含む作物などを簡便に作成できることである。遺伝子組換え水産物も、養殖生産性や品質の優れた形質を短期で獲得することができる。しかしながら、遺伝子組換え農水産物を環境中への拡散を完全には防止しないで行う行為（栽培、流通、輸入等）は、カルタヘナ法の第一種使用規定により生物多様性に影響が生じないか否かについて審査を受ける必要がある。審査の結果、問題が無いと認められた場合のみ、その使用が承認される。

一方、遺伝子編集技術を使うと育種改良のスピードを飛躍的に高めることができるため、その開発事例は急速に増加している。遺伝子編集技術を用いて最終的に得られた農水産物に外来遺伝子が残存しておらず、それら変異は慣行の交雑育種法や突然変異育種法によっても育成された既存品種にも同様に存在するものである場合は、カルタヘナ法における「遺伝子

<sup>62</sup> [https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9701/9701\\_project\\_bio.pdf](https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9701/9701_project_bio.pdf)

<sup>63</sup> Scientific Reports. 2019. 9:13871. doi.org/10.1038/s41598-019-50418-3 /

<sup>64</sup> <https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-15H02459/15H024592018jisseki/>

組換え生物等」に該当しないため、カルタヘナ法では規制されないが、開放系で使用するに当たっての情報提供をしなければならない。2020年には高GABAトマトの生産が遺伝子編集食品国内第一号として報告されている。

2016年に米国農務省USDAは、CRISPR/Cas9で編集されたワキシークーン（モチ種）と褐変抑制マッシュルームは遺伝子組換え（GM）生物としての規制の対象外としており<sup>65</sup>、2019年2月にはTALENで編集された高オレイン酸大豆油「Calyno」の栽培と販売が開始されている。これらの遺伝子編集作物には外来遺伝子が含まれず、従来の育種と同等でありGM作物とはならないため、米国では、厳しい規制はかけられていない<sup>66</sup>。しかし、EU等では遺伝子編集作物に対して厳しい規制をかけており、国によってこの新しい技術についての対応は大きく異なっている。

遺伝子編集により生産性に優れた魚、品質面で差別化できる魚を開発することで、タンパク質の確保及び過剰な漁獲から天然資源を保護する養殖業が期待される。

遺伝子編集技術、特にCRISPR/Cas9遺伝子編集技術は、外来遺伝子を残さずにゲノムの編集が容易にできることから、各国で定められている遺伝子編集生物の規制の問題をクリアすることができれば、アフリカなどの開発途上国における食糧増産、農業経営向上に資する技術となり、気候変動にも対応した、世界の食料安全保障の課題解決に貢献することが期待される。

---

<sup>65</sup> Nature (2016-04-21) | doi: 10.1038/nature.2016.19754

<sup>66</sup> <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/03/28/secretary-perdue-issues-usda-statement-plant-breeding-innovation>

## 1-3. 遺伝子編集技術を利用した化学品の生産

### 1-3-1. 微生物による化学品の生産

我が国では、酵母・麹を用いて作られた日本酒、味噌、醤油などの発酵食品や、アミノ酸発酵によるアミノ酸など、古くから微生物の機能を利用した様々な有用物質生産が行われてきた。また、微生物の生産する天然有機化合物も探索されてきており、抗生物質、抗がん剤、酵素阻害剤、免疫抑制剤などの生理活性物質が工業生産されている。目覚ましい遺伝子工学の発展により、微生物に目的の物質を生産させるために、対象となる微生物に異なる生物種由来の遺伝子を人為的に導入して、その微生物が本来持たない物質を生産させることなども可能となってきた。この遺伝子組換え技術により大腸菌でのヒトインシュリンなどが生産されてきた。この技術は食品、飼料、医薬品、香料、酵素、化成品、化粧品、バイオ燃料等にも広がった。一方、バイオインフォマティクスの進展により、様々な遺伝子が比較され、共通性が抽出され、機能解明や機能改変に貢献できるようになってきた。近年、CRISPR 遺伝子編集技術を用いることで、特異的なターゲット遺伝子の破壊や、置換により代謝経路の生成物の最終製品の収率を高めることができるようになった。また、有用化合物を生産する微生物がその病原性のために、大規模生産には望ましくない場合、遺伝子を破壊することにより病原性に関連する病原菌の病原性を低下させたり、病原性の可能性のある細菌種を使用する代わりに、GRAS（一般に安全と認められている）にリストされている種などを生産用に改変をさせたりすることが容易になった。実際に、バイオ燃料、アミノ酸・脂肪酸、酵素、タンパク質、フラボノイドなどを生産する工業生産用菌株において、CRISPR システムを適用させる検討が行われてきている（表 1-1-5）。

表 1-1-5 CRISPR を利用した改変<sup>67</sup>

| 種                                  | 標的遺伝子                  | 目的                                              |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>バクテリア</b>                       |                        |                                                 |
| <i>Bacillus smithii</i>            | pyrF<br>amyE, typC2    | 糖から低分子物質、工業用酵素生産                                |
| <i>Clostridium autoethanogenum</i> | Adh                    | エタノール及び 2, 3 ブタノール<br>工業生産用モデル菌                 |
| <i>Clostridium beijerinckii</i>    | Ack, adhE              | バイオ燃料、化学品                                       |
| <i>Clostridium cellulolyticum</i>  | pyrF, mspI,            | バイオエネルギー研究のモデル菌                                 |
| <i>Corynebacterium glutamicum</i>  | Pgi, pck               | L-リジン、L-グルタミン酸生産                                |
| <i>Clostridium ljungdahlii</i>     | Pta, adhE1             | Co, CO <sub>2</sub> をバイオ燃料に変換、エタノール生産           |
| <i>Clostridium pasteurianum</i>    | cpaAIR                 | 廃グリセロールをブタノールに変換                                |
| <i>Escherichia coli</i>            | Growth<br>relatedgenes | バイオ製品、酵素生産するモデル菌                                |
| <i>Lactobacillus reuteri</i>       | srtA, sdp6, lacL       | プロバイオティクス活性を持つ工業的に重要な菌                          |
| <i>Streptococcus thermophiles</i>  | Growth<br>relatedgenes | プロバイオティクス・発酵用の工業的に重要な菌、CRISPR-Cas 開発            |
| <i>Streptomyces albus</i>          | redF                   | 天然物や生理活性物質を生産する菌、新しい代謝産物を生産ため<br>CRISPR-Cas の開発 |

<sup>67</sup> Journal of Biotechnology 319 (2020) 36-53

| 種                                                                                                                                                | 標的遺伝子                             | 目的                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Streptomyces coelicolor</i>                                                                                                                   | actII-orf4、redD、glnR、ACT、RED、rpsL | 天然物や生理活性物質の生産する菌、遺伝子操作用プラスミド pKCcas9d0 を開発、アクチノロージン生合成経路をターゲット、ストレプトマイシンに対する耐性、 |
| <i>Streptomyces coelicolor</i>                                                                                                                   | actIORF1、actVB                    | 天然物や生理活性物質の生産する菌、アクチノロージン生合成経路をターゲット<br>CRISPR/Cas9 システム開発                      |
| <i>Streptomyces lividans</i>                                                                                                                     | redF                              | 天然物や生理活性物質を生産する菌                                                                |
| <i>Streptomyces viridochromogenes</i>                                                                                                            | redF                              | 天然物や生理活性物質を生産、ノックアウト                                                            |
| <i>Tatumellacitrea</i>                                                                                                                           | tkrA、glk                          | ビタミンC 前駆体 (2-ケト-D-グルコン酸) 生産、多重ゲノム編集システムを開発                                      |
| 酵母                                                                                                                                               |                                   |                                                                                 |
| <i>Candida albicans</i>                                                                                                                          | ADE2                              | フェノールやホルムアルデヒドを分解                                                               |
| <i>Kluyveromyces lactis</i>                                                                                                                      | ACE2、S372                         | 工業用菌、酵母で CRISPR システム開発                                                          |
| <i>Pichia pastoris</i>                                                                                                                           | AOX1、MPPI、                        | メタノール資化性バイオ製品生産菌、特異的な多重変異                                                       |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                                                                                                  | Growth related genes              | バイオ製品生産菌、生産性を向上                                                                 |
| <i>Rhodospiridium toruloides</i>                                                                                                                 | CRT1、CAR2、CLYBL                   | 脂質及びカロテノイドの生産<br>CRISPR / Cas9 開発                                               |
| <i>Rhodospiridium toruloides</i>                                                                                                                 | URA3、URA3                         | CRISPR / Cas9 開発                                                                |
| 糸状菌                                                                                                                                              |                                   |                                                                                 |
| <i>Ustilago maydis</i>                                                                                                                           | Bw2、bE1                           | 食品、医薬品、化学品の生産<br>悪影響を最小限に抑えた発現プラスミドの開発                                          |
| <i>Yarrowia lipolytica</i>                                                                                                                       | TRP1、PEX10                        | バイオ製品の生産、プラスミド (pCAS1yl 又は pCAS2yl) システムを構築                                     |
| <i>Aspergillus aculeatus</i><br><i>A. brasiliensis</i><br><i>A. carbonarius</i><br><i>A. luchuensis</i><br><i>A. nidulans</i><br><i>A. niger</i> | alba、pyrG                         | 酵素やバイオ製品を生産<br>糸状菌のゲノム編集を開発                                                     |
| <i>Aspergillus oryzae</i>                                                                                                                        | Ku-70、ligD                        | 酵素やタンパク質の生産、標的変異誘発用プラスミドの構築                                                     |
| <i>Myceliophthora thermophila</i>                                                                                                                | Cre1、res-1                        | 熱安定性セルロース酵素生産、標的変異誘発のための構築されたプラスミド                                              |
| <i>Neurospora crassa</i>                                                                                                                         | CLR-2、GSY-1                       | セルラーゼ酵素生産、糸状菌のゲノム編集を開発                                                          |
| <i>Penicillium chrysogenum</i>                                                                                                                   | PKS                               | $\beta$ -ラクタム系抗生物質生産、糸状菌のゲノム編集を開発                                               |
| <i>Trichoderma reesei</i>                                                                                                                        | ura5                              | 酵素生産                                                                            |
| <i>Alternaria alternata</i>                                                                                                                      | pksA、brm2                         | 工業的に重要な酵素や異種タンパク質の生産菌                                                           |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>                                                                                                                     | pksP                              | 酵素やタンパク質の生産菌、ジヒドロキシナフタレン (DHN) を生成、                                             |

| 種                                                              | 標的遺伝子                | 目的                                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                |                      | cas9 の発現は真菌の成長に悪影響を与えない                       |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>                                   | gpdA                 | 酵素やタンパク質の生産菌、トリパシジンの生産                        |
| <i>Candida glabrata</i>                                        | GPI-anchored Gene    | ヘルスケア産業で重要な菌で CRISPR/Cas9 システム開発              |
| <i>Neurospora crassa</i>                                       | CLR-2, GSY-1 e       | セルラーゼ酵素の発現を改善                                 |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i><br><i>Kluyveromyces lactis</i> | Resistant alleles    | 酵素異種タンパク質の生産菌<br>エタノール生産の強化                   |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                | ADE2, CAN1, Y        | 酵素異種タンパク質の生産菌<br>多重ゲノム編集システムを開発               |
| <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>                                | ADE2, PDC1, PDC5     | 酵素異種タンパク質の生産菌、乳酸<br>脱水素酵素の生産量を向上              |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                | CAN1, ADE2, LYP1, AT | 酵素異種タンパク質の生産菌、多重<br>ノックアウト                    |
| <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>                                | PDC1, ALD6,          | 酵素異種タンパク質の生産菌、3-ヒ<br>ドロキシプロピオン酸生産量を向上         |
| <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>                                | ACS1, ACS2           | 酵素異種タンパク質の生産菌、複数の<br>遺伝子を挿入削除                 |
| <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>                                | tHMG1                | 酵素異種タンパク質の生産菌、 $\beta$ -<br>カロテン経路を持つ菌の構築     |
| <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>                                | NatR                 | 酵素、異種タンパク質の生産菌、菌<br>株改良                       |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                | Pdc                  | バイオベースの化学物質の生産<br>2,3-ブタンジオール                 |
| <i>Schizosaccharomyces Pombe</i>                               | rrk1                 | 酵素、異種タンパク質の生産菌、分<br>裂酵母で使用する CRISPR ツール開<br>発 |
| <i>Talaromyces Atroreus</i>                                    | PKS                  | 酵素、異種タンパク質の生産菌、ナ<br>フトピロン生成                   |
| <i>Ustilago maydis</i>                                         | bE1, bW2             | 酵素、異種タンパク質の生産菌                                |
| <i>Scheffersomyces stipitis</i>                                | ade2, trp1           | キシロース分解菌、キシミ酸生成                               |

例えば、油脂酵母 *Rhodospiridium toruloides* は、リグノセルロース系バイオマスで生育でき、脂質及びカロテノイドの高生産性により、化学物質及びバイオ燃料の生産の有望な候補と見なされている。*R. toruloides* は、p-クマル酸、フェルラ酸、バニリン酸、安息香酸など、リグニンに関連する様々な芳香族化合物を代謝する能力を備えてるため、芳香族化合物に対する耐性を付与することなく、リグノセルロース原料からイソプレノイドを生産に適する菌である。イソプレノイドはジェット燃料に変換可能なため、効率的な代謝工学ツールの開発が望まれていた。そこで、*R. toruloides* 用の CRISPR/Cas9 ベースのゲノム編集方法を開発し、統合効率の向上とターゲットを絞った多重化ゲノム編集が可能になった<sup>68</sup>。工業利用できる菌株でのゲノム編集技術の確立により、一層の生産性の向上が可能になる。

CRISPR システムにより生産性が向上した例として、耐熱性メタノール資化酵母 *Ogataea polymorpha* からのレスベラトロール生成を示す。*Ogataea polymorpha* はエタノール、ワクチン、ウリカーゼ、グルタチオンなどの多くのバイオ製品を生成する。効率的でマーカーレスの多重ゲノム編集システムにより、イミダゾールグリセロール-リン酸デヒドラターゼをコードする3つの遺伝子 *OpLEU2*、*OpURA3*、及び *OpHIS3* をターゲット遺伝子として選択し、

<sup>68</sup> Biotechnology and Bioengineering Volume 116, Issue 8 p. 2103-2109

レスベラトロール生成に必要な TAL、4CL、及び STS 発現カセットを複数組み込んだところ、最大レスベラトロール生産量は  $97.23 \pm 4.84 \text{ mg/L}$  まで高めることができた<sup>69</sup>。

### 1-3-2. 微細藻類への遺伝子編集の技術の応用

世界のエネルギー供給は石油・石炭・天然ガス（LNG）など化石燃料に大きく依存している。特に、日本では東日本大震災以降、化石燃料への依存度は高まっており、2018 年度は 85.5% であり、その大部分は海外からの輸入に頼っている。その結果 2018 年の日本のエネルギー自給率は 11.8% とほかの OECD 諸国と比べると低水準となっている<sup>70</sup>。一方、化石燃料の大量消費による大気中の CO<sub>2</sub> の増加が近年の地球温暖化を引き起こすとされており、気候変動は国際社会全体が取り組むべきグローバルな課題となっている。国連気候変動に関する政府間パネル（IPCC）の「IPCC1.5 度特別報告書」によると、産業革命以降の温度上昇を 1.5 度以内におさえるという目標を達成するためには、2050 年近辺までのカーボンニュートラルが必要とされている。日本を含め 123 か国と 1 地域が、2050 年までのカーボンニュートラルを表明している。それを実現するための化石燃料の消費を抑制するカーボンニュートラルな代替燃料として、バイオマス燃料の開発が期待されている。中でも、緑藻、珪藻、シアノバクテリアなどの光合成微生物（微細藻類）を使ったバイオマス生産が陸上バイオマスと比較して生産性が高く、燃料に相応しい組成をもち、食料生産と競合しない次世代のエネルギー源として注目されている。しかしながら、現状ではコスト面で石化燃料には太刀打ちできておらず、生産性の向上が必要である。そのため、生産性の向上を目的とした遺伝子組換え技術を用いた分子育種が行われてきた<sup>71</sup>。しかしながら、遺伝子組換え生物は環境への影響を考慮すると屋外での利用は困難であり、日本でカハルタヘナ法規制の対象となる。そこで、近年注目を集めている CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を利用して、外来遺伝子を挿入せず形質を改変する分子育種が試みられている。現在、モデル微細藻類や産業利用に有望な微細藻類を中心にゲノムデータを収集するとともに産業利用に資する微細藻類の CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術の確立をめざしている。

ネブラスカ大にて、モデル生物であるクラミドモナス（*Chlamydomonas reinhardtii*）（単細胞緑藻）に DNA ベースの CRISPR/Cas9 技術を適応したが、Cas9 protein の細胞毒により、突然変異導入の効率が非常に低かった<sup>72</sup>。Cas9 protein 毒を克服するために sgRNA を含む Cas9 リボ核タンパク質 RNP（Cas9-gRNA RNP）を使った遺伝子編集によるノックアウトに成功している<sup>73, 74, 75</sup>。Cas9/sgRNA-RNP 複合体を介したアプローチの使用は、宿主ゲノムへの外来 DNA（cas9 遺伝子）の導入を伴わないため、遺伝子組換え生物（GMO）規制の範囲外である可能性がある。

中央大学の原山らは、単細胞性緑藻コッコミクササ（*Coccomyxa* sp. KJ 株）を使ってゲノム編集導入法の検討を行っている。コッコミクササは、最少培地中で良好な増殖を示し、細胞内にトリアシルグリセロールを乾燥重量の 60% を超えるレベルで蓄積し、酸性環境で

<sup>69</sup> Biotechnology for Biofuels volume 11, Article number: 277 (2018)

<sup>70</sup> [https://www.enecho.meti.go.jp/about/special/johoteikyo/energyissue2020\\_1.html](https://www.enecho.meti.go.jp/about/special/johoteikyo/energyissue2020_1.html)

<sup>71</sup> Front. Bioeng. Biotechnol., 03 September 2020 <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00914>

<sup>72</sup> Eukaryot Cell. 2014;13:1465-9

<sup>73</sup> Sci Rep. 2016;6:1-15

<sup>74</sup> Sci Rep. 2016;6:30620

<sup>75</sup> Plant Cell. 2017;29:2498-518

生育できることから培養時の雑菌混入を減らすことができるなどのバイオ燃料生産に適した優れた形質を持っている。近年開発された、外来遺伝子を細胞に残さず遺伝子編集する（Cas9/gRNA 複合体（Cas9-gRNARNP）の細胞内への直接導入）方法で、ココミクサの細胞内クロロフィル含量を決める遺伝子（FTSY）をノックアウトすることができた。細胞壁存在が導入を難しくしていたが、ノックアウト細胞のクロロフィル含有量は、野生型のクロロフィル含有量の 30%未満に減少した。また、同様の手法で 3 つの遺伝子に変異を導入することによって、油脂生産性が 1.7 倍に上昇したことも報告している<sup>76</sup>。本株は外来遺伝子が含まれないことから、日本では屋外の培養槽で培養する場合カルタヘナ法の規制を受けないと考えられる<sup>77</sup>。

ナンノクロロプシス（*Nannochloropsis gaditana*）は急速に増殖し、大量のトリアシルグリセロール及び高価値多価不飽和脂肪酸（エイコサペンタエン酸など）を生成し、幅広い環境及び培養条件に耐える能力があるため、産業的に興味深い微細藻類である<sup>78</sup>。さらに、それらは、ゲノムサイズが小さく、遺伝子構造が単純であるため、微細藻類システム及び合成生物学の優れた研究モデルとなる。ナンノクロロプシスを使って、モデル生物であるクラミドモナスに遺伝子を導入するより効率良く遺伝子が導入できる CRISPR/Cas9 ベースの遺伝子編集法も検討されている<sup>79</sup>。

エクソンモービル社と米・シンセティック・ジェノミクス社は、藻類バイオ燃料の生産において有望視されているナンノクロロプシスを細胞の増殖阻害を起こさず脂質を蓄積させるように改変した。窒素欠乏条件下で脂質生産を負に制御する転写因子をコードする遺伝子を、藻類の炭素から脂質への変換を微調整できる遺伝子スイッチとして特定した。この遺伝子を CRISPR/Cas9 よりノックアウトすることで、ナンノクロロプシスの油脂含有量を野生型の 20%から 40-55%まで向上することに成功した<sup>80</sup>。

クロレラ（*Chlorella vulgaris*FSP -E）へも CRISPR/Cas9 遺伝子編集が行われている。 $\omega$ -3 不飽和化酵素遺伝子 *fad3* 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 システムにより、クロレラ細胞の脂質含有量が 46%（w/w）高くなった<sup>81</sup>。

2019 年には、理化学研究とユーグレナ社がミドリムシの産業利用種 *Euglena gracilis* を対象とした高効率のゲノム編集方法の確立を試みた。パラミロン（ジェット燃料原料）合成に関わる酵素の遺伝子 *EgGSL2* を標的に Cas9 RNP 複合体を作成し、エレクトロポレーション法を用いて、ミドリムシ細胞内に Cas9 RNP 複合体を直接導入したところ、導入後 72 時間で約 80%という、他の微細藻類では類を見ないほどの高効率でのランダムな欠損・挿入変異導入に成功している。また、Cas9 RNP 複合体と一緒に、標的配列部位上下流と相同な配列を両端部に付加した ssODN（一本鎖オリゴデオキシヌクレオチド）を、ドナーDNAとしてミドリムシの細胞内に配列のノックインにも成功している<sup>82</sup>。*E. gracilis* の RNP ベースのゲノム編集方法は、ユーグレナ遺伝子の機能を解明するためのブレークスルーを提供し、商用生産に必要な特性を改善する可能性がある。

<sup>76</sup> <https://www.chuo-u.ac.jp/uploads/2018/12/fabdf3ed61ce63f1cd6e1880dc0cb5bb.pdf>

<sup>77</sup> *Biotechnology for Biofuels* volume 11, Article number: 326 (2018)

<sup>78</sup> *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 128, 69-84

<sup>79</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tpj.13307>

<sup>80</sup> *Nat Biotechnol* 2017 Jun 19. doi: 10.1038/nbt.3865

<sup>81</sup> *Enzyme Microb. Technol.* 133:109458. doi: 10.1016/j.enzmictec.2019.109458

<sup>82</sup> *Plant Biotechnology Journal*, 10.1111/pbi.13174

### 1－3－3．遺伝子編集技術を利用した化学品の生産とカルタヘナ法

遺伝子編集技術により改変された微生物を使った化学品の生産が培養タンクなどの閉鎖系で行われている場合には、カルタヘナ法の第2種使用規定に相当し、所轄大臣の確認を受けなければならない。しかし、外来遺伝子が微生物の細胞内に存在しない場合はカルタヘナ法の「遺伝子組換え生物等」に該当しないため、カルタヘナ法で規制されないと考えられる。

一方、微細藻類が円形ポンドやレースウェイなどの開放系で培養される場合は、遺伝子組換え微細藻類はカルタヘナ法の第1種使用規定に相当し、所轄大臣の承認を受けなければならない。遺伝子編集技術を利用し、改変された微細藻類に外来遺伝子が存在しない場合はカルタヘナ法では規制されないが、その使用にあたってはその内容について報告することが規定されている。

## 1-4. 遺伝子編集技術を利用したジーンドライブ技術

### 1-4-1. 媒介生物感染症への遺伝子ドライブの利用

蚊やマダニなどの吸血生物により血液を介して病原性の寄生虫、ウイルス、細菌に感染する媒介生物感染症（vector-borne disease：VBD）には、マラリア、デング熱、住血吸虫症、ヒトアフリカトリパノソーマ症、リーシュマニア症、シャーガス病、黄熱病、日本脳炎、オンコセルカ症などがある。2020年のVBDに関するファクトシート<sup>83</sup>によると、VBDは世界全ての感染症の17%を占めており、年間70万人以上の死者を出している。その中でも特に、メスのハマダラカが媒介するマラリアは、2019年には世界で推定2億2,900万人に感染し、40万人以上の死者を出している。マラリア患者の94%がアフリカで発生しており、死者の67%は5歳未満の子供である<sup>84</sup>。VBDの脅威は、熱帯と亜熱帯地域で最も大きく、国際渡航や世界貿易、無計画な都市化、気候変動など環境の問題など様々な要因が病原体の伝播に影響を及ぼし、その結果貧困地域の人々に大きな影響を与えている。WHOでは「世界の媒介生物感染症の感染制御と対策2017-2030」を採択し、各国が連携してあらゆる可能性を考慮に入れてVBDに対処するべきとしている。

感染症対策として、感染及び重症化を防ぐマラリアワクチンは非常に開発が難しく、2019年に世界初のマラリアワクチン「RTS,S」の小児に対して試験接種が始まったが、有効性が十分とは言えない。一方、薬による予防としての抗マラリア薬も有効であるが、いまだに、マラリア対策の大きな柱はマラリア原虫（*Plasmodium* spp.）を媒介するハマダラカの防除である。殺虫剤をしみこませた蚊帳の普及や、殺虫剤の散布、ハマダラカの生育環境の除去などを行っている。しかしながら、これまでの対策ではマラリア感染を制御しているとはいえない。近年は殺虫剤耐性のハマダラカの出現や薬剤耐性を持つマラリア原虫が出現しており、マラリア防除の実用的な代替案が急務となっている。WHOはVBDと戦うための新しいツールの緊急の開発が必要であると認識しており、遺伝子組換え蚊を含むすべての新しい潜在的な制御技術の調査を支持している<sup>85</sup>。

遺伝子工学技術を用いてマラリアを媒介する蚊を減らし、感染を抑制する試みは長年行われてきた。2018年のCrisantiらによりCRISPR/Cas9を活用してケージの中の蚊の集団を対象とする実験で、数世代後に全個体を死滅させることに成功した<sup>86</sup>。ここでは、集団内で特定の（変異型）遺伝子をメンデルの法則を超えて広げる遺伝子ドライブが起きている。1940年代に遺伝子ドライブの概念が提唱されたが、技術的な問題から長年実証には至らずにいた。しかし、2012年に「CRISPR/Cas9」が登場したことで、遺伝子ドライブの実証が可能になった。

遺伝子ドライブの概念は、CRISPR/Cas9遺伝子とターゲット遺伝子の遺伝子ドライブを持っている生物が野生型生物と交配するとき、遺伝子ドライブはすべての子孫に優先的に受け継がれ、個体群のすべてのメンバーに存在するまでドライブを広げることができる。遺伝子ドライブのCRISPR/Cas9がまず相同な野生型染色体を認識して切断する。次に、相同組換えを使用して切断を修復するときに、修復テンプレートとして遺伝子ドライブされた染色体

<sup>83</sup> <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>

<sup>84</sup> <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

<sup>85</sup> <https://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/files/japanese/japanese-2020-10-01.pdf>

<sup>86</sup> <https://www.nature.com/articles/nbt.4245>

を使用する。それによって CRISPR/Cas9 を含むドライブ遺伝子が野生型染色体にコピーされる。その結果すべての個体に遺伝子ドライブが載ることになる<sup>87</sup>。

Crisanti らの研究では、生殖にかかわる doublesex 遺伝子の intron 4-exon 5 領域を CRISPR/Cas9 でノックアウトしたところ、オスの発育や生殖能力に影響を与えなかったが、ノックアウトした対立遺伝子についてホモ接合性のメスは雌雄同体の表現型をもち完全な不妊を示した。この CRISPR/Cas9 遺伝子ドライブは、ケージに入れられたハマダラカに急速に広がり、7~11 世代以内に 100%の有病率に達した。CRISPR/Cas9 遺伝子を片方もった亜種は世代ごとで発生したが、ドライブの拡散を阻害せず、ケージに入れられたゲノム編集ハマダラカは 7 世代目にはほぼすべての個体が生殖機能を失い、最終的には全滅した<sup>88</sup>。つまり集団の中に少数のゲノム編集技術でノックアウトされ不妊を引き起こされた蚊の存在がメンデルの法則を超えて拡散しその集団を淘汰した。

#### 1-4-2. 種の保存への遺伝子ドライブの利用

経済のグローバル化の急速な進展、物流ネットワークの発展や農産物取引の持続的な拡大により、有害動物が地理的な隔たりや従来の生態系による垣根を突破し、国・地域を越えて移動する機会が急激に増加している。これらの外来生物の生育域の拡大により農林業に重大な経済的損失をもたらすばかりではなく、生物多様性に影響をあたえ、人類の健康にも悪影響を引き起こす事態となっている。外来種が在来種に損害を与える例としては、ニュージーランドにおけるネズミ、オーストラリアにおけるウサギとオオヒキガエル、米国におけるアジア原産のコイ、英国におけるトウブハイロリスとミンクなど多数存在する。外来種は在来種の個体数を凌駕しており、介入がなければ今後数十年で絶滅するものもあると予想される。そこで、マラリア蚊で研究されているように CRISPR/Cas9 を使った遺伝子ドライブにより外来種を環境から駆逐をすることが検討されている。

まず、哺乳類での遺伝子ドライブの可能性を探った。2019 年に Grunwald らは CRISPR/Cas9 を使ってジーンドライブをマウスに適応できたと報告している<sup>89</sup>。英国のトウブハイロリスについて、CRISPR/Cas9 システムによる遺伝子ドライブによる個体数制御シミュレーション検討を行っている<sup>90</sup>。

ニュージーランド政府は、2050 年までにネズミなどの外来種を根絶する計画「Predator Free 2050」を発表しており、その中で遺伝子ドライブの利用も検討している<sup>91</sup>。

遺伝子ドライブで野外に放出する変異体には CRISPR/Cas9 配列が残っているため、外来遺伝子が挿入されていることになり、この生物はカルタヘナ法の第一種使用等（開放系）の規制対象となる。第一種使用の場合は申請時に生物多様性影響評価を行うことが必須であるが、環境に放出しなければ環境に対する影響は評価できず、小規模の閉鎖系で評価することが開放系の評価となるか、評価の方法については十分議論がなされることが必要である。遺伝子ドライブ個体が誤って実験室から野外に流出した場合は、ごく少ない個体数であっても、自然の生態系の中の当該種への遺伝子ドライブが広がってしまう恐れがある。生物種と自然

<sup>87</sup> DOI: 10.7554/eLife.03401

<sup>88</sup> Nature Biotechnology volume 36, pages1062-1066 (2018)

<sup>89</sup> Nature volume 566, pages105-109 (2019)

<sup>90</sup> Scientific Reports volume 11, Article number: 3719 (2021)

<sup>91</sup> <https://predatorfreenz.org/big-picture/pf-2050-vision/>

個体群を意のままに全滅させることは食物連鎖の破壊などの生態学的リスクが伴うとともに、農水産業の混乱や新たな生物兵器の開発といった社会的リスクももたらす可能性もある。日本では全国大学等遺伝子研究支援施設連絡協議会内に Gene Drive に関するワーキンググループが設立され、平成 29 年 9 月に Gene Drive の取り扱いに関する注意喚起の声明を発表した<sup>92</sup>。

これらの制御できない遺伝子ドライブを制御したり、遺伝子編集システムに不具合が生じたり生物テロとして意図的に放出されたりした場合に備えて、安全装置の開発を行っている。

ブロード研究所とハーバード大学医学大学院の研究チームは、CRISPR/Cas9 などの遺伝子編集機構をブロックする、オフスイッチ機能をもつ化学物質のスクリーニングとデータベース化を進めている<sup>93</sup>。「抗 CRISPR タンパク質 (Anti-CRISPR (Acr) protein)」は CRISPR-Cas に作用し、遺伝子の切断を阻害する。望まない遺伝子編集作用を抑制する Acr タンパク質は、約 50 種類が報告されている。Acr タンパク質を利用して、遺伝子ドライブの制御のデザインを試みている<sup>94</sup>。また、世代を重ねると自然に消滅するような安全装置を備えた新しい遺伝子ドライブ技術である「デ이지ー・ドライブ」が提案されている<sup>95</sup>。

カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) の研究チームは、遺伝子ドライブを停止、あるいは削除する技術を 2 種類開発した。「e-CHACR」と呼ばれるシステムは、遺伝子ドライブの Cas9 を利用して自身をコピーすると同時に Cas9 に関連する遺伝子を不活性化にする。この Cas9 が利用できなくなるまで、つまり遺伝子ドライブ消滅するまで広がり続ける。一方、「ERACR」と呼ばれるシステムは、遺伝子ドライブを削除するよう設計されている。遺伝子ドライブの Cas9 を使用して遺伝子ドライブを破壊し、自身をコピーして遺伝子ドライブと置き換わる。ERACR と e-CHACR は、自身では Cas9 酵素を持たないため、遺伝子ドライブの働く範囲でのみ機能する<sup>96</sup>。これらの方法が遺伝子ドライブの制御弁となる可能性がある。

---

<sup>92</sup> [http://www.idenshikyo.jp/\\_src/2910470/GeneDrive\\_JPN\\_20170920.pdf?v=1507611457061](http://www.idenshikyo.jp/_src/2910470/GeneDrive_JPN_20170920.pdf?v=1507611457061)

<sup>93</sup> Cell 177, 1067-1079.e19 (2019) .

<sup>94</sup> Nature Methods volume 17, pages471-479 (2020)

<sup>95</sup> PNAS April 23, 2019 116 (17) 8275-8282

<sup>96</sup> Molecular Cell, Volume 80, Issue 2, 15 October 2020, Pages 246-262.e4

## 2. 特許出願動向

特許出願動向を調査することにより、ゲノム編集技術や合成生物学の分野の変遷を調査した。

ゲノム編集や合成生物学に特有の単語をキーワードとして用いて検索式を作成し、検索を行った。検索結果は Orbit Intelligence、PatentSQUARE のツールを用いて技術領域の解析した。Orbit Intelligence は、Questel 社が提供する世界 100 カ国以上の特許データを横断検索・解析できるソフトウェアであり<sup>97</sup>、PatentSQUARE はパナソニックの特許調査支援サービスである<sup>98</sup>。

### 2-1. 検索式

#### 2-1-1. Orbit Intelligence

表 1-2-1 ゲノム編集／合成生物学の検索式 (Orbit Intelligence)

##### ゲノム編集

| no | query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | counts |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1  | ((((Gene W Edit+) OR (genome W edit+) OR ZFN OR ZFNs OR (Zinc W Finger W Nuclease+) OR TALEN OR TALENs OR (Transcription W activator W like W effector W nuclease+) OR CRISPR+ OR Cas9 OR (tal W effector+) OR Cas1 OR Cas2 OR Cas3 OR Cas4 OR Cas5 OR Cas6 OR Cas7 OR Cas8 OR Cas10 OR CAS11 OR Cas12 OR Cas13 OR Cas14 OR Cas15 OR Cas16 OR Cas17 OR Cas18 OR Cas19 OR Cas20 OR CasX OR cpf1 OR Cas12a OR Cas12e)))/TI/AB/CLMS                 | 10,881 |
| 2  | ((((Gene W Edit+) OR (genome W edit+) OR ZFN OR ZFNs OR (Zinc W Finger W Nuclease+) OR TALEN OR TALENs OR (Transcription W activator W like W effector W nuclease+) OR CRISPR+ OR Cas9 OR (tal W effector+) OR Cas1 OR Cas2 OR Cas3 OR Cas4 OR Cas5 OR Cas6 OR Cas7 OR Cas8 OR Cas10 OR CAS11 OR Cas12 OR Cas13 OR Cas14 OR Cas15 OR Cas16 OR Cas17 OR Cas18 OR Cas19 OR Cas20 OR CasX OR cpf1 OR Cas12a OR Cas12e)))/TI/AB/CLMS AND APD >= 2000 | 9,516  |

##### 合成生物学

| no. | query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | counts |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1   | ((((SYNTHETIC BIOLOGY) OR ((DESIGNED ORGANISM?) OR (DESIGNED MICROORGANISM?))) OR ((GENE MODIF+ ORGANISM?) OR (GENOME MODIF+ ORGANISM?) OR (GENETIC+ MODIF+ ORGANISM?)) OR ((GENE MODIF+ MICROORGANISM?) OR (GENOME MODIF+ MICROORGANISM?) OR (GENETIC+ MODIF+ MICROORGANISM?)) OR ((SYNTH+ MICROORGAN+) OR (SYNTH+ CELL?) OR (SYNTH+ LIFE?) OR (ARTIFICIAL MICROORGAN+) OR (ARTIFICIAL CELL?) OR (ARTIFICIAL LIFE?)))/TI/AB/CLMS AND APD >= 2000 | 2,417  |

<sup>97</sup> <https://www.questel.com/business-intelligence-software/orbit-intelligence/>

<sup>98</sup> <https://www.panasonic.com/jp/business/its/patentsquare.html>

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 2 | ((BACTERIA OR YEAST OR MICROORGAN+ OR CELL? OR PLANT?) /TI/AB/CLMS AND ((METABOL+ ENGINEERING) OR (PATHWAY ENGINEERING) OR (GENETIC ENGINEERING) OR (GENE MODIF+) OR (GENES MODIF+) OR (GENOME MODIF+) OR (GENETIC+ MODIF+)) /TI/AB/CLMS AND APD >= 2000) NOT (H01M)/IPC | 29,979  |
| 3 | (C12N-001/11 OR C12N-001/13 OR C12N-001/15 OR C12N-001/19 OR C12N-001/21 OR C12N-015/09)/IPC AND APD >= 2000                                                                                                                                                             | 99,548  |
| 4 | (C12P-005 OR C12P-007 OR C12P-013 OR C12P-015 OR C12P-019 OR C12P-021 OR C12P-033)/IPC AND APD >= 2000                                                                                                                                                                   | 119,206 |
| 5 | (((((USEFUL OR HEALTH+ OR FUNCTIONAL) 4D (MATERIAL+ OR SUBSTANCE+ OR METABOLITE+)) OR PHARMA+ OR VACCIN+ OR PROTEIN+ OR CHEMICAL+) 4D (PROD+ OR SYNTH+))) /TI/AB/CLMS AND APD >= 2000                                                                                    | 243,250 |
| 6 | 1 OR (2 AND (4 OR 5) AND 3)                                                                                                                                                                                                                                              | 7,456   |

## 2-1-2. PatentSQUARE

表 1-2-1 ゲノム編集／合成生物学の検索式 (PatentSQUARE)

### ゲノム編集

検索データベース: 世界特許 (検索対象国: 全)

| 式 No. | 登録件数     | 検索項目        | 条 件 式                                                                                                                                                  |
|-------|----------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S001  | 4176     | 文章系組合せ (英語) | [Gene*Edit?]W1//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                                      |
| S002  | 3248     | 文章系組合せ (英語) | [genome*edit?]W1//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                                    |
| S003  | 2817     | 文章系組合せ (英語) | [Zinc*Finger*Nuclease?]W1//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                           |
| S004  | 1581     | 文章系組合せ (英語) | (ZFN+ZFNs)//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                                          |
| S005  | 2994     | 文章系組合せ (英語) | (TALEN+TALENs)//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                                      |
| S006  | 1134     | 文章系組合せ (英語) | [Transcription*activator*like*effector*nuclease?]W1//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                 |
| S007  | 13287    | 文章系組合せ (英語) | (CRISPR?+Cas9)//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                                      |
| S008  | 662      | 文章系組合せ (英語) | [tal*effector?]W1//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                                   |
| S009  | 1899     | 文章系組合せ (英語) | (Cas1+Cas2+Cas3+Cas4+Cas5+Cas6+Cas7+Cas8+Cas10+CAS11+Cas12+Cas13+Cas14+Cas15+Cas16+Cas17+Cas18+Cas19+Cas20+CasX+cpf1+Cas12a+Cas12e)//[@発明の名称+要約+請求の範囲] |
| S010  | 18221    | 論理式         | S001+S002+S003+S004+S005+S006+S007+S008+S009                                                                                                           |
| S011  | 24405936 | 出願国         | CN                                                                                                                                                     |
| S012  | 57366568 | 出願日         | 20000101:                                                                                                                                              |
| S013  | 17931    | 論理式         | S010*S012                                                                                                                                              |
| S014  | 13230    | 論理式         | S010#S011                                                                                                                                              |
| S015  | 12953    | 論理式         | S010*S012#S011                                                                                                                                         |

### 合成生物学

検索データベース: 世界特許 (検索対象国: 全)

| 式 No. | 登録件数 | 検索項目        | 条 件 式                                    |
|-------|------|-------------|------------------------------------------|
| S001  | 424  | 文章系組合せ (英語) | [SYNTHETIC*BIOLOGY]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲] |
| S002  | 23   | 文章系組合せ (英語) | [DESIGN?*ORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]  |
| S003  | 22   | 文章系組合せ (英語) | [DESIGN?*ORGANISMs]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲] |

|      |         |            |                                                                                                |
|------|---------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S004 | 12      | 文章系組合せ(英語) | [DESIGN?*MICROORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                   |
| S005 | 3       | 文章系組合せ(英語) | [DESIGN?*MICROORGANISM <sub>s</sub> ]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                     |
| S006 | 0       | 文章系組合せ(英語) | [GENE*MODIF?*ORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                    |
| S007 | 0       | 文章系組合せ(英語) | [GENOME*MODIF?*ORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                  |
| S008 | 762     | 文章系組合せ(英語) | [GENETIC?*MODIF?*ORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                |
| S009 | 20      | 文章系組合せ(英語) | [GENE*MODIF?*MICROORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                               |
| S010 | 0       | 文章系組合せ(英語) | [GENOME*MODIF?*MICROORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                             |
| S011 | 904     | 文章系組合せ(英語) | [GENETIC?*MODIF?*MICROORGANISM]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                           |
| S012 | 142     | 文章系組合せ(英語) | [SYNTH?*MICROORGAN?]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                      |
| S013 | 422     | 文章系組合せ(英語) | [SYNTH?*CELL]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                             |
| S014 | 170     | 文章系組合せ(英語) | [SYNTH?*CELL <sub>s</sub> ]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                               |
| S015 | 42      | 文章系組合せ(英語) | [SYNTH?*LIFE]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                             |
| S016 | 10      | 文章系組合せ(英語) | [ARTIFICIAL*MICROORGAN?]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                  |
| S017 | 379     | 文章系組合せ(英語) | [ARTIFICIAL*CELL]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                         |
| S018 | 109     | 文章系組合せ(英語) | [ARTIFICIAL*CELL <sub>s</sub> ]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                           |
| S019 | 72      | 文章系組合せ(英語) | [ARTIFICIAL*LIFE]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                         |
| S020 | 3349    | 論理式        | S001+S002+S003+S004+S005+S006+S007+S008+S009+S010+S011+S012+S013+S014+S015+S016+S017+S018+S019 |
| S021 | 6093670 | 文章系組合せ(英語) | (BACTERIA+YEAST+MICROORGAN?+CELL+PLANT+CELLS+PLANTS)//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                        |
| S022 | 990152  | IPC        | H01M?                                                                                          |
| S023 | 5673297 | 論理式        | S021#S022                                                                                      |
| S024 | 927     | 文章系組合せ(英語) | [METABOL?*ENGINEERING]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                    |
| S025 | 42      | 文章系組合せ(英語) | [PATHWAY*ENGINEERING]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                     |
| S026 | 965     | 論理式        | S024+S025                                                                                      |
| S027 | 26733   | 文章系組合せ(英語) | [GENETIC?*ENGINEERING]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                    |
| S028 | 1960    | 文章系組合せ(英語) | [GENE*MODIF?]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                             |
| S029 | 74      | 文章系組合せ(英語) | [GENES*MODIF?]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                            |
| S030 | 709     | 文章系組合せ(英語) | [GENOME*MODIF?]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                           |
| S031 | 34876   | 文章系組合せ(英語) | [GENETIC?*MODIF?]W0//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                         |
| S032 | 62548   | 論理式        | S027+S028+S029+S030+S031                                                                       |

|      |        |            |                                                                        |
|------|--------|------------|------------------------------------------------------------------------|
| S033 | 813300 | IPC        | (C12N 1/11+C12N 1/13 + C12N 1/15 + C12N 1/19 + C12N 1/21 + C12N15/09!) |
| S034 | 482351 | IPC        | (C12P5?+C12P7?+C12P13?+C12P15?+C12P19?+C12P21?+C12P33?)                |
| S035 | 55608  | 文章系組合せ(英語) | [useful*material?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                |
| S036 | 4409   | 文章系組合せ(英語) | [useful*material?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                          |
| S037 | 1250   | 文章系組合せ(英語) | [useful*material?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                         |

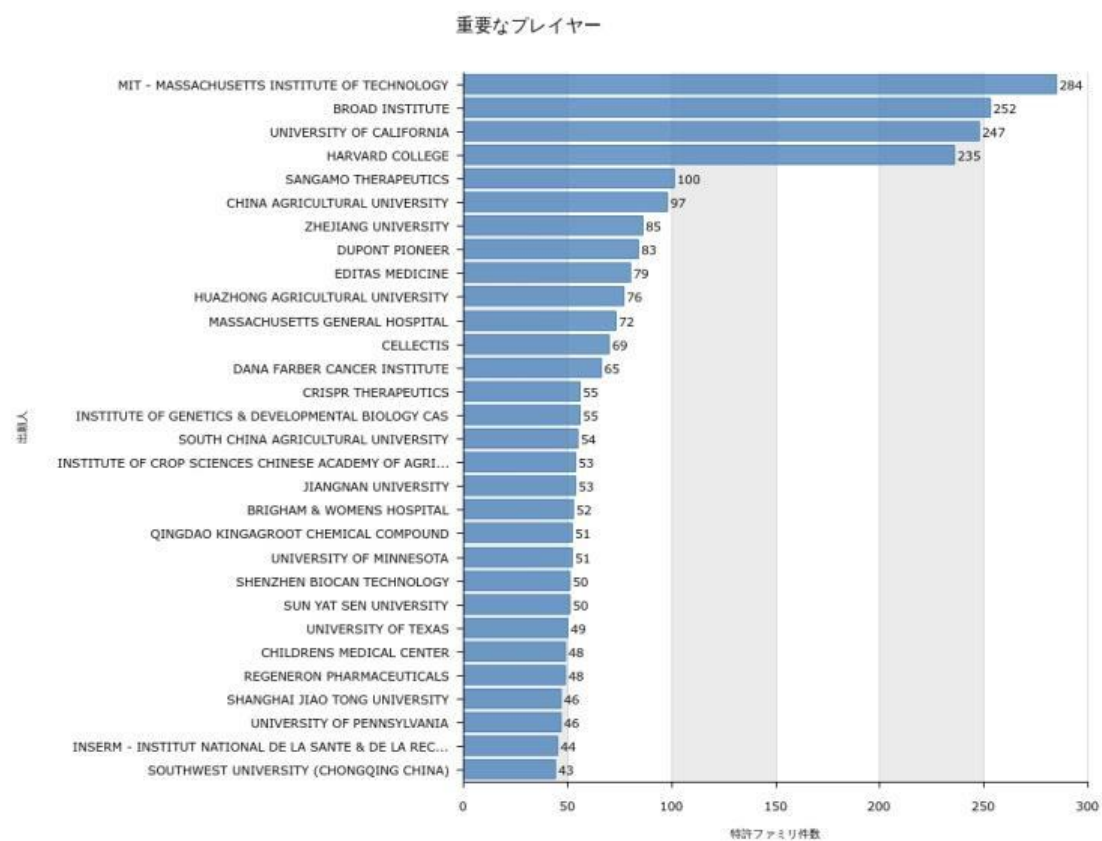
|      |          |            |                                                                                                                                        |
|------|----------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S038 | 2155     | 文章系組合せ(英語) | [health?*material?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                         |
| S039 | 47       | 文章系組合せ(英語) | [health?*material?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                        |
| S040 | 1943     | 文章系組合せ(英語) | [functional*material?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                      |
| S041 | 598      | 文章系組合せ(英語) | [functional*material?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                     |
| S042 | 1239     | 文章系組合せ(英語) | [useful*substance?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                         |
| S043 | 229      | 文章系組合せ(英語) | [useful*substance?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                        |
| S044 | 182      | 文章系組合せ(英語) | [health?*substance?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                        |
| S045 | 5        | 文章系組合せ(英語) | [health?*substance?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                       |
| S046 | 261      | 文章系組合せ(英語) | [functional*substance?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                     |
| S047 | 28       | 文章系組合せ(英語) | [functional*substance?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                    |
| S048 | 220      | 文章系組合せ(英語) | [useful*metabolite?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                        |
| S049 | 4        | 文章系組合せ(英語) | [useful*metabolite?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                       |
| S050 | 11       | 文章系組合せ(英語) | [health?*metabolite?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                       |
| S051 | 1        | 文章系組合せ(英語) | [health?*metabolite?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                      |
| S052 | 20       | 文章系組合せ(英語) | [functional*metabolite?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                    |
| S053 | 3        | 文章系組合せ(英語) | [functional*metabolite?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                   |
| S054 | 139367   | 文章系組合せ(英語) | [pharma?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                   |
| S055 | 17934    | 文章系組合せ(英語) | [vaccin?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                   |
| S056 | 131581   | 文章系組合せ(英語) | [protein?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                  |
| S057 | 114036   | 文章系組合せ(英語) | [chemical?*prod?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                 |
| S058 | 14547    | 文章系組合せ(英語) | [pharma?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                  |
| S059 | 1834     | 文章系組合せ(英語) | [vaccin?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                  |
| S060 | 26640    | 文章系組合せ(英語) | [protein?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                 |
| S061 | 26640    | 文章系組合せ(英語) | [protein?*synth?]A4//[@発明の名称+要約+請求の範囲]                                                                                                 |
| S062 | 489244   | 論理式        | S035+S036+S037+S038+S039+S040+S041+S042+S043+S044+S045+S046+S047+S048+S049+S050+S051+S052+S053+S054+S055+S056+S057+S058+S059+S060+S061 |
| S063 | 17444    | 論理式        | S020+(S023*(S026+S032)*(S034+S062)*S033)                                                                                               |
| S064 | 57358792 | 出願日        | 20000101:                                                                                                                              |
| S065 | 14496    | 論理式        | S063*S064                                                                                                                              |

## 2-2. ゲノム編集

### 2-2-1. Orbit Intelligence

ファミリー件数ランキングを図 1-2-1 に示した。MIT、BROAD INSTITUTE、カリフォルニア大学、ハーバード大学、SANGAMO THERAPEUTICS が1~5位を占め、6位に中国農業大学が入った。

図 1-2-1 ファミリー件数ランキング

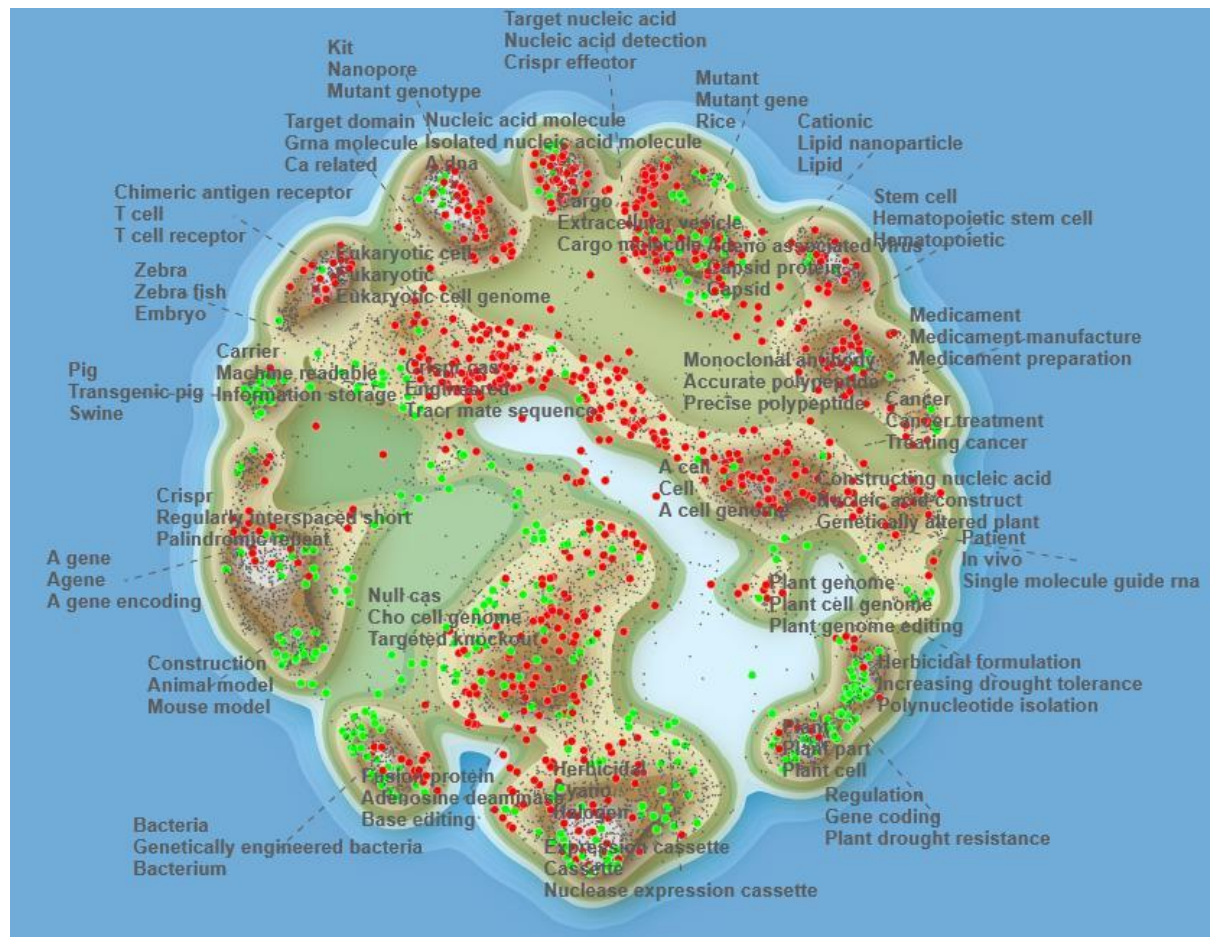


データベース : Orbit Intelligence



米国と中国の出願分野の全体像を図 1-2-3 に示した。米国はゲノム編集技術、幹細胞、医療分野、中国は動物、植物等の農業分野での出願が多い傾向がみられる。

図 1-2-3 米国（赤）vs 中国（緑）

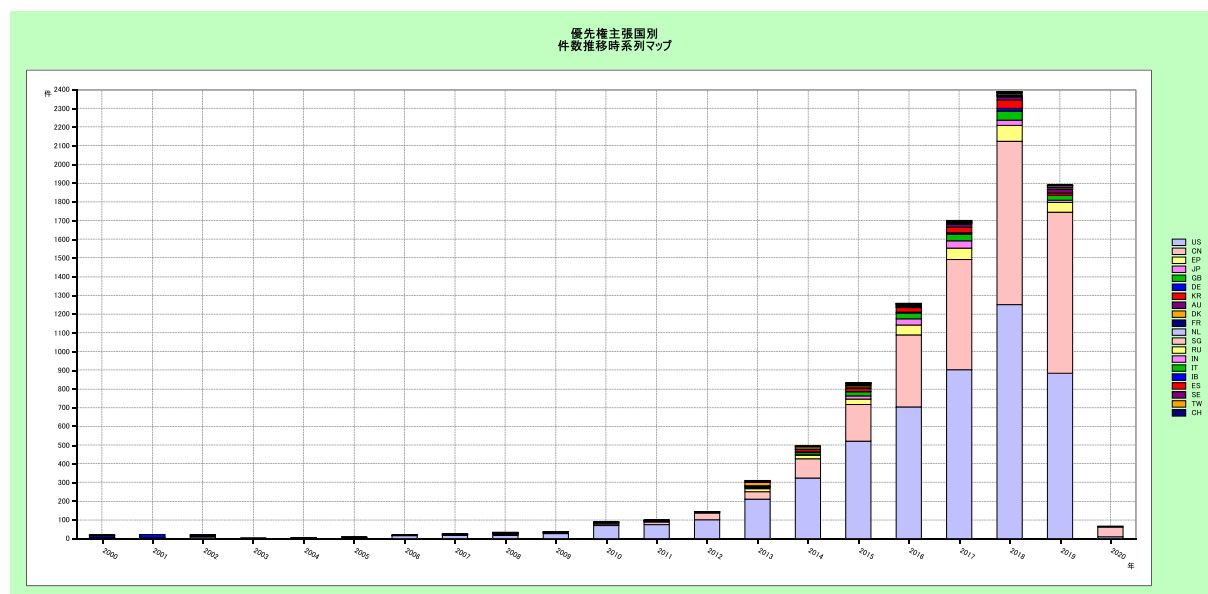


データベース : Orbit Intelligence

## 2-2-2. PatentSQUARE

出願人国籍別ファミリー件数推移を図 1-2-4 に示した。本分野においては当初、米国籍出願人が出願の大半を占めていたが、近年、中国籍出願人の出願が増え、米国籍出願人とはほぼ拮抗している。

図 1-2-4 出願人国籍別件数推移



注：2019 年以降はデータベース収録の遅れ、PCT 出願の各国移行のずれ等で全出願データを反映していない可能性がある。

図 1-2-5 に宿主ベクター別の件数推移を示した。植物細胞、動物細胞、ウイルスベクターに関する出願が増加している。

図 1-2-5 宿主ベクターの件数推移



図 1-2-6、図 1-2-7 に各々米国籍出願人、中国籍出願人のファミリー件数ランキングを示した。米国籍出願人のトップ 3 は MIT、ハーバード大学、BROAD INSTITUTE、中国籍出願人のトップ 3 は中国農業大学、浙江大学（zhejiang university）、上海生命科学研究院であった。

このことは、先に示した米国がゲノム編集技術、幹細胞、医療分野における出願が多く、中国が動物、植物等の農業分野での出願が多い傾向と一致している。

図 1-2-6 米国籍出願人の出願件数ランキング

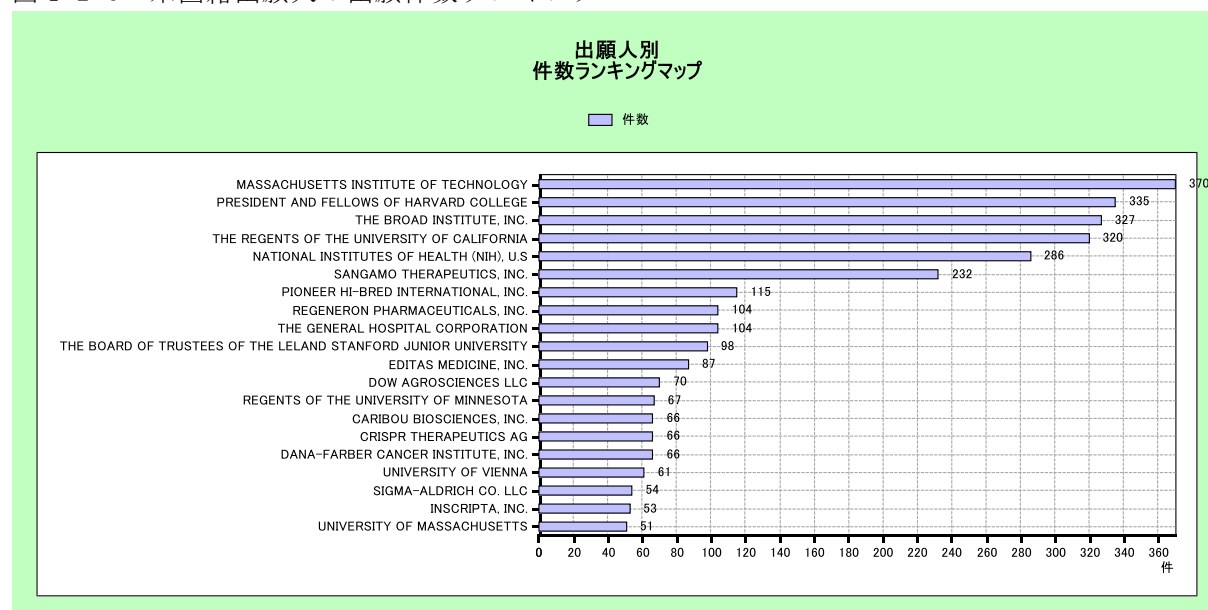
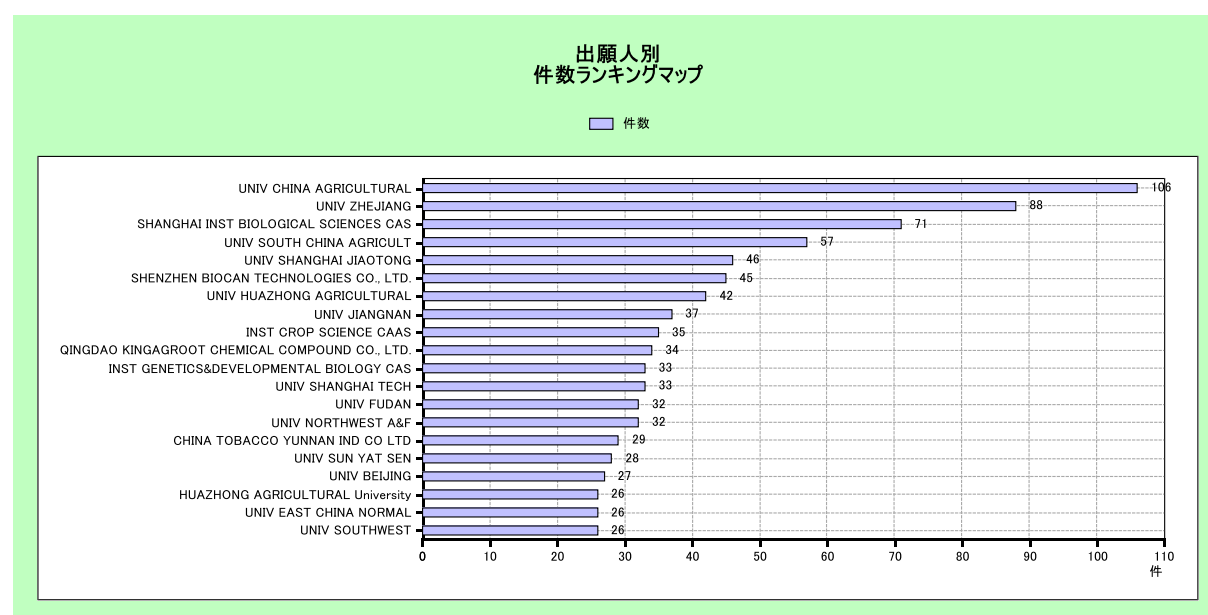
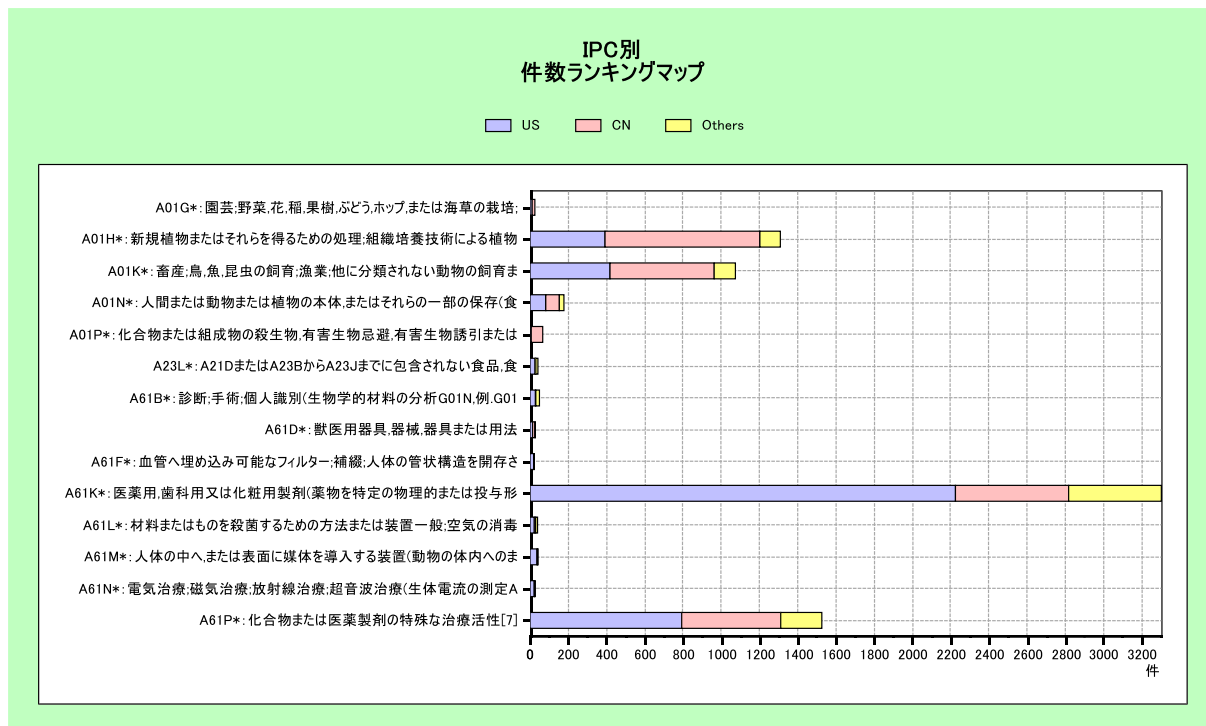


図 1-2-7 中国籍出願人の出願件数ランキング



分野別ファミリー件数ランキング（A セクション（生活必需品）のみ）を図 1-2-8 に示した。件数順に A61K（医薬用、歯科用又は化粧用製剤）、A61P（化合物又は医薬製剤の特殊な治療活性）、A01H（新規植物又はそれらを得るための処理）、A01K（畜産、漁業）が多く、A61K、A61P は米国籍出願人の方が多く、A01H、A01K は中国籍出願人が多い。

図 1-2-8 分野別出願人国籍別ファミリー件数

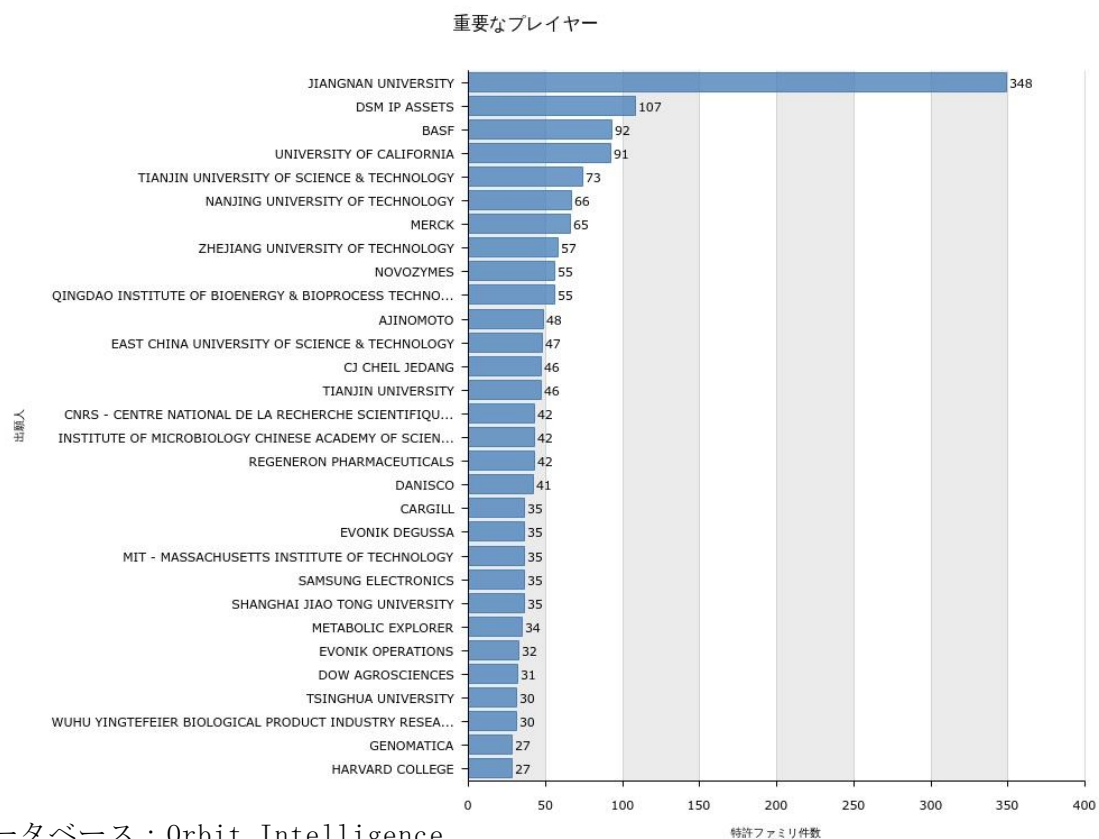


## 2-3. 合成生物学

### 2-3-1. Orbit Intelligence

ファミリー件数ランキングを図 1-2-9 に示した。甲南大学（Jiangnan University）が 1 位で、以下、DSM、BASF、カリフォルニア大学、天津理工大学（Tianjin University of Science and Technology）続いている。

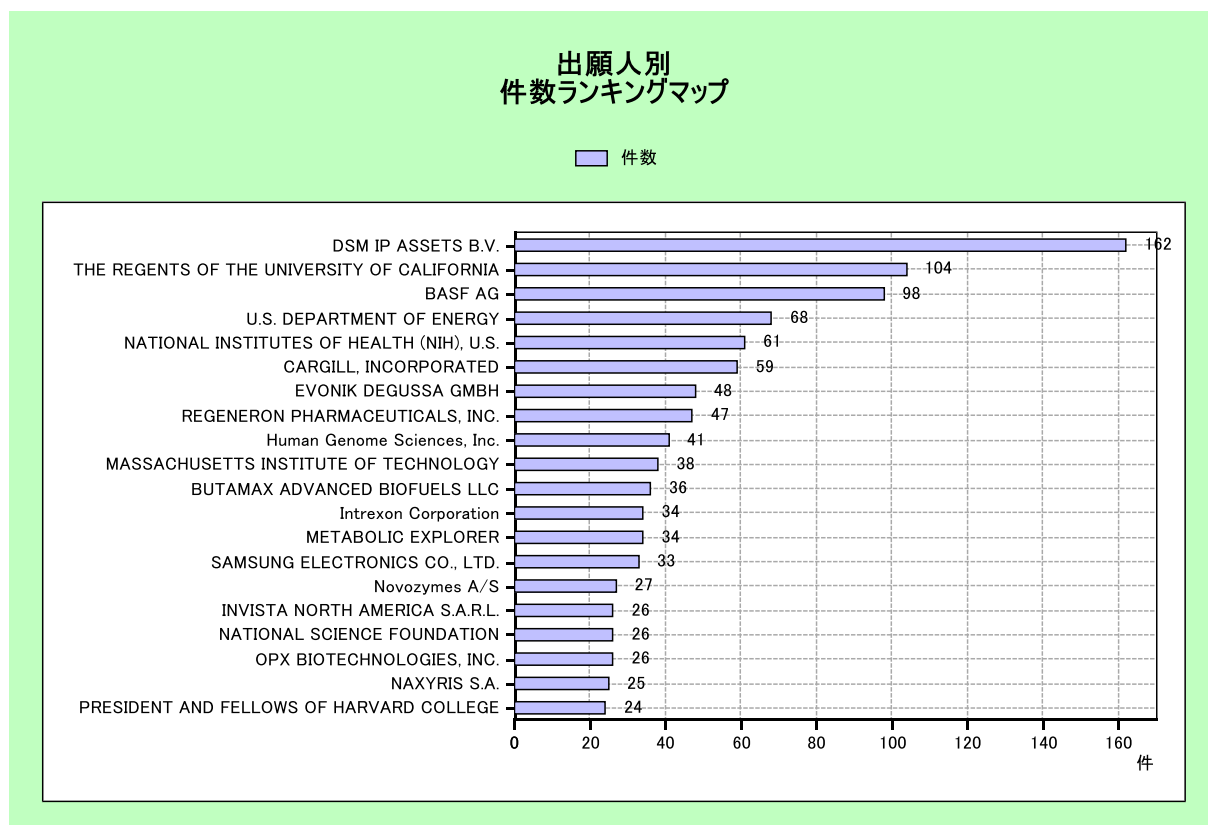
図 1-2-9 ファミリー件数ランキング



## 2-3-2. PatentSQUARE

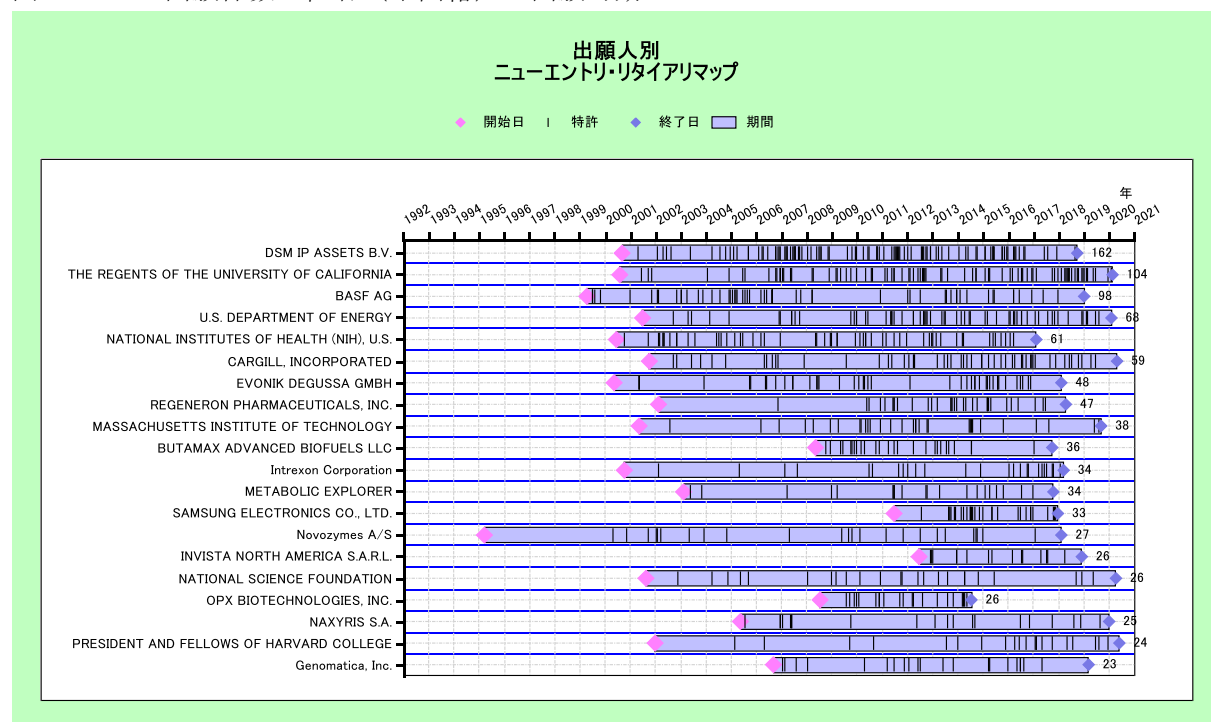
米国籍出願人のファミリー件数ランキングを図 1-2-10 に示した。DSM が 1 位で、カリフォルニア大学、BASF、DOE、NIH が続いている。

図 1-2-10 ファミリー件数ランキング（米国籍出願人）



ランキング上位の出願人別出願時期を図 1-2-11 に示した。上位 3 者の初出願後、Butamax Advanced Biofuels, LLC、Metabolic Explorer、Invista North America SARL、OPX Biotechnologies, INC、Genomatica, Inc などのベンチャー企業からの出願が増え、参入企業数の増加がみられる。

図 1-2-11 出願件数上位者（米国籍）の出願時期



## 第2節 諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向

### 1. 始めに（世界の動向）

1992年にリオデジャネイロで開催された地球サミットの環境関連の成果の一つとして、生物多様性に関する国連条約（CBD；Convention on Biological Diversity）<sup>99</sup>が締結された。CBDは、アメリカ合衆国等を除く、世界の196か国によって批准されている<sup>100</sup>。CBDには、バイオテクノロジーが開発と使用に適用された場合、適切な安全対策がその目的に応じて講じられることが認識された<sup>101</sup>。条約は、締約国に対し、「環境に悪影響を与える可能性のあるバイオテクノロジーに起因する遺伝子組換え生物の使用及び放出に関連するリスクを規制、管理、又は管理する」ことを義務付けている。

2000年には、CBDの最初の補助協定として、CBDに対するバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書（以下、カルタヘナ議定書）では、Living Modified Organisms（LMO；遺伝子組換え生物／GMOに類似）の安全な使用、取り扱い、及び移転のための規制の枠組みを定めている。カルタヘナ議定書に加えて、CBDは2番目の補助協定であるCBDへのアクセスと利益の共有に関する名古屋議定書（以下、名古屋議定書）を作成した<sup>102</sup>。

カルタヘナ議定書と名古屋議定書の条約枠組みは、国際的なバイオテクノロジー規制の枠組みに関連している。

2020年10月には、生物多様性会議の採択により「2020年以降のグローバル生物多様性フレームワーク」が発表された<sup>103</sup>。

---

<sup>99</sup> <https://www.cbd.int/>

<sup>100</sup> <https://www.cbd.int/information/parties.shtml>

<sup>101</sup> <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-en.pdf>

<sup>102</sup> <https://bch.cbd.int/protocol/supplementary/>

<sup>103</sup> <https://www.cbd.int/article/zero-draft-update-august-2020>

## 2. 米国

米国は、バイオセーフティに関するカルタヘナ議定書の締約国ではない。親条約である生物の多様性に関する条約（Convention on Biological Diversity、CBD）の署名者ではあるが批准していないため、議定書の当事者になることはできないからである。ただし、非党派のオブザーバーとして会議に参加している。

米国には、遺伝子組換え生物（GMO）に固有の連邦法はない。むしろ、GMO は、従来の製品を管理する健康、安全、及び環境に関する法律に従って規制されている。GMO を規制するための米国のアプローチは、規制が製品の製造プロセスではなく、製品の性質に焦点を当てておくべきであるという前提に基づいている。

ストラテジーとしては「遺伝子組換え生物に特有の有害性（ハザード）はない」という考えから、遺伝子組換え生物や遺伝子組換え技術に特化した規制は行わず、既存の法体系の中で規制を行うものである<sup>104</sup>。米国では既存の製品分野を対象とした法の下で規制を行っており、「遺伝子を組換えた」ということ自体が規制のトリガーにはなっていない<sup>105</sup>。

他の国と比較して、米国の GMO の規制は、GMO の開発には比較的有利である。GMO はバイオテクノロジー産業の経済的に重要な要素であり、現在米国経済で重要な役割を果たしている。米国で栽培されているいくつかの作物では、遺伝子操作された品種が作物の大部分を占めている。

### 2-1. 遺伝子組換えの拡散防止措置

拡散防止措置（封じ込め）には生物学的拡散防止措置と物理的拡散防止措置があり生物学的拡散防止措置は 性的及び栄養繁殖を阻止し、環境における遺伝物質の拡散と持続を防ぐための生物学的手段の使用として定義され、物理的拡散防止措置はバイオハザード物質の漏洩を物理的に防ぐことを指し、具体的には、差圧の確保や滅菌器の設置、更衣、手洗い、マスクの着用などがこれに当たる。多くの場合は これらを重ねて応用する事によって拡散防止措置効果を高めることができる。

#### 2-1-1. 物理的拡散防止措置

物理的拡散防止措置に関するバイオセーフティレベルは最も低いBSL-1（or BL-1）からBSL-4（or BL-4）設定されていて、それぞれに適用可能な拡散防止措置と管理プロトコールを指定している。

NIH が出しているガイドラインは次の通りである<sup>106</sup>。（NIH GUIDELINES FOR RESEARCH INVOLVING RECOMBINANT OR SYNTHETIC NUCLEIC ACID MOLECULES （NIH GUIDELINES） APRIL （2019））

---

<sup>104</sup> Pew Initiative on Food and Biotechnology, 2004

<sup>105</sup> How GMOS Are Regulated for Food and Plant Safety in the United States. FDA （2020）

<sup>106</sup> NIH GUIDELINES FOR RESEARCH INVOLVING RECOMBINANT OR SYNTHETIC NUCLEIC ACID MOLECULES （NIH GUIDELINES） APRIL （2019）

1. BSL-1 ヒトや動物に疾患を起す可能性の無い生物を研究するために使用されるラボ。それらは基本的な安全手順に従い、特別な機器や設計機能は不要。

2. BSL-2 、誤って吸入、飲み込んだり、皮膚にさらされたりした場合に危険をもたらす中程度のリスクの物質を研究するために使用される。 安全対策には、手袋や眼鏡の使用、手洗いシンクと廃棄物除染施設などが含まれる。

3. BSL-3 ヒトや動物に致命的な感染を引き起こす可能性のある物を研究するために使用される。 感染しても有効な治療法や予防法がある。研究者は、気密エンクロージャー内で実験室の操作を実行する。 その他の安全機能には、衣類の除染、密閉された窓、及び特殊な換気システムが含まれる。

4. BSL-4 ワクチンや治療法がなく、生命を脅かすリスクが高い病気を引き起こすようなものを対象にする研究するために使用される。 実験室の職員は、全身の空気供給のスーツを着用し、施設を出るときにシャワーを浴びる必要がある。 ラボはすべての BSL-3 機能を組み込んでおり、より大きな建物内の安全で隔離されたゾーンに設けられる必要がある。

以下に、動物、植物、微生物のそれぞれに関する拡散防止措置の概要を示す。

表 2-2-1 動物に関する拡散防止措置 (バイオセーフティレベル)

| 拡散防止措置                | 拡散防止 レベル |             |               |                      |
|-----------------------|----------|-------------|---------------|----------------------|
|                       | BSL-1    | BSL-2       | BSL-3         | BSL-4                |
| <b>動物施設</b>           |          |             |               |                      |
| 動物は密閉構造(動室)で扱われる      | 必要       | 必要          | 必要            | 必要                   |
| 内壁、床と天井は不浸透性と耐性       | 必要なし     | 必要          | 必要            | 必要                   |
| 窓                     | 必要なし     | ハエよけスクリーン装着 | 閉鎖、密封、耐破損性    | 閉鎖、密封、耐破損性           |
| オートクレーブが利用可能          | 必要なし     | 必要          | 必要            | 必要、又は焼却炉             |
| 自動閉鎖ドア                | 必要なし     | 必要なし        | 必要            | 必要                   |
| 節足動物耐性構造              | 必要なし     | 必要          | 必要            | 必要                   |
| 封じ込めエリアと周りの環境間の二重障壁   | 必要なし     | 必要なし        | 必要            | 動物領域は周りから隔離          |
| 剖検室                   | 必要なし     | 必要なし        | 必要なし          | 必要                   |
| 廃棄物の除染と流出水            | 必要なし     | 必要なし        | 必要            | 必要、熱あるいは化学的方法による     |
| 方向性気流(内向き)            | 必要なし     | 必要なし        | 必要            | 必要                   |
| 排気の二重 HEPA によるフィルタリング | 必要なし     | 必要なし        | 必要であれば単相フィルター | 必要                   |
| 排気式焼却炉                | 必要なし     | 必要なし        | 必要なし          | 必要、あるいは二重 HEPA フィルター |
| 深いトラップを備えた床排水         | 必要なし     | 必要なし        | 必要なし          | 必要                   |
| 手洗い専用のシンク             | 必要なし     | 必要なし        | 必要なし          | 必要、自動制御              |
| 動物の拘束装置               | 必要なし     | 必要なし        | 必要なし          | 必要                   |
| 給水システム逆流防止装置          | 必要なし     | 必要なし        | 必要なし          | 必要                   |

| 拡散防止措置                                             | 拡散防止 レベル |                   |                    |                          |
|----------------------------------------------------|----------|-------------------|--------------------|--------------------------|
|                                                    | BSL-1    | BSL-2             | BSL-3              | BSL-4                    |
| すべてのユーティリティ、液体及びガスのサービスは逆流防止を含む                    | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要                       |
| HEPA を備えたすべてのユーティリティ、液体及びガス換気ラインフィルターの逆流防止を含んだサービス | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要                       |
| Animal Facility Access                             |          |                   |                    |                          |
| 16 歳未満の個人のアクセス禁止                                   | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要                       |
| 拡散防止領域の施錠                                          | 必要       | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 拡散防止領域の巡回あるいは監視                                    | 必要       | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 拡散防止の建物の施錠アクセス及び巡回                                 | 必要なし     | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| アクセス制限、潜在的な危険性の警告                                  | 必要       | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 着替え・シャワー室を通っての出入り                                  | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要                       |
| 実験が進行中の場合、すべての閉鎖                                   | 必要なし     | 必要なし              | 必要                 | 必要                       |
| 除染と不活化                                             |          |                   |                    |                          |
| すべての廃棄物の除染                                         | 必要なし     | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 作業面と機器の作業後の除染                                      | 必要なし     | 必要なし              | 必要                 | 必要                       |
| 物質の除去                                              | 必要なし     | 必要なし              | 特別要件               | オートクレーブ後のみ               |
| 換気服のための化学消毒シャワー                                    | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要、換気服伏着用が必要な場合          |
| 針と注射器は穴あき防止の容器に入れる                                 | 必要なし     | 必要、及び除染           | 必要、及び除染            | 必要、及び除染                  |
| サイン                                                |          |                   |                    |                          |
| エントリーに特別な規定（ワクチン接種など）が必要な場合のバイオハザードサイン             | 必要なし     | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 防護服                                                |          |                   |                    |                          |
| ストリートウェアからラボウェアへの完全な着替え                            | 必要なし     | 不要、しかしラボコートと手袋は着用 | 必要、特に皮膚感染に対する注意を払う | 必要、出入りは更衣室、シャワー室を通じてのみから |
| 衣服の除染                                              | 必要なし     | 必要なし              | 必要                 | 必要                       |
| 換気与圧服                                              | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要に応じて                   |
| 呼吸保護                                               | 必要なし     | 必要なし              | 必要                 | 必要                       |
| 記録                                                 |          |                   |                    |                          |
| 動物の使用と処分の記録                                        | 必要なし     | 必要なし              | 必要                 | 必要                       |
| 事例や事故の記録                                           | 必要なし     | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| ベースライン血清サンプルの記録                                    | 必要なし     | 必要に応じて            | 必要に応じて             | 必要                       |
| 人員の出入りの記録                                          | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | 必要                       |
| 物質の移動                                              |          |                   |                    |                          |
| 除去前の材料の除染                                          | 必要なし     | 必要                | 必要                 | 必要、オートクレーブ又はガス/蒸気法による    |
| 輸送用資材コンテナ                                          | 必要なし     | 一次及び二次コンテナが必要     | 一次及び二次コンテナが必要      | 一次及び二次コンテナが必要            |
| 材料と消耗品の入室                                          | 必要なし     | 必要なし              | 必要なし               | オートクレーブの後二重ドア又はエアロックドアから |
| その他                                                |          |                   |                    |                          |
| 生後 72 時間以内にすべての GM 新生動物に印を付ける                      | 必要       | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 飲食、喫煙、化粧品の使用の禁止                                    | 必要なし     | 必要                | 必要                 | 必要                       |
| 拡散防止措置ルームへ入室前の手洗い                                  | 必要なし     | 必要                | 必要、あるいはシャワーを浴びる    | シャワー浴びてから                |
| より低い BSL での実験の同時実施                                 | 必要       | 必要                | 必要                 | 必要                       |

| 拡散防止措置                             | 拡散防止 レベル |       |       |                    |
|------------------------------------|----------|-------|-------|--------------------|
|                                    | BSL-1    | BSL-2 | BSL-3 | BSL-4              |
| 動物エリアの毎日の清掃                        | 必要なし     | 必要なし  | 必要    | 必要                 |
| エアロゾルの生成を最小限に抑える                   | 必要なし     | 必要なし  | 必要    | 必要                 |
| オスとメスの動物を分ける                       | 必要       | 必要    | 必要    | 必要                 |
| アラームとバックアップエアタンクを備えた換気スーツの生命維持システム | 必要なし     | 必要なし  | 必要なし  | そのようなスーツの着用が必要であれば |
| 針と注射器の特別仕様                         | 必要なし     | 必要    | 必要    | 必要                 |
| 職員のための検疫、隔離及び医療施設                  | 必要なし     | 必要なし  | 必要なし  | 必要                 |
| バイオセーフティマニュアルの作成と採用                | 必要なし     | 必要    | 必要    | 必要                 |
| HEPA フィルターで保護された真空ライン              | 必要なし     | 必要なし  | 必要    | 必要                 |
| 水平感染を防ぐための適切な手順                    | 必要なし     | 必要    | 必要    | 必要                 |

参考：Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 5th Edition, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health. (2009)

表 2-2-2 植物に関する拡散防止措置 (バイオセーフティレベル)

| 拡散防止措置                                   | 拡散防止 レベル      |                        |               |                         |
|------------------------------------------|---------------|------------------------|---------------|-------------------------|
|                                          | BSL-1         | BSL-2                  | BSL-3         | BSL-4                   |
| <b>温室アクセス</b>                            |               |                        |               |                         |
| 限定的あるいは制限付き                              | 必要            | 必要                     | 必要            | 必要                      |
| 責任者がアクセスを管理                              | 必要なし          | 必要なし                   | 必要なし          | 必要                      |
| 入口に危険の可能性の警告サイン                          | 必要なし          | 必要なし                   | 必要なし          | 必要                      |
| 着替え・シャワーをしてのみ入場が可                        | 必要なし          | 必要なし                   | 必要なし          | 必要、温室を出た後はシャワーを浴びる      |
| アクセス前のトレーニング                             | 必要            | 必要                     | 必要            | 必要                      |
| <b>記録</b>                                |               |                        |               |                         |
| 現在進行中の実験の記録                              | 必要            | 必要                     | 必要            | 必要                      |
| 温室に持ち込まれた、又は温室から取り出されたすべての生物の記録          | 必要なし          | 必要                     | 必要            | 必要、プラス全ての物質             |
| GMO のリリースを伴う事故の報告                        | 必要なし          | 必要                     | 必要            | 必要                      |
| 温室に出入りする人の記録                             | 必要なし          | 必要なし                   | 必要なし          | 必要                      |
| <b>除染と不活化</b>                            |               |                        |               |                         |
| GMO の廃棄前での生物学的不活性化                       | 必要            | 必要                     | 必要、オートクレーブ推奨  | 必要、オートクレーブにより不活性化       |
| 流出水の除染                                   | 必要なし          | 推奨                     | 必要            | 必要                      |
| 機器の除染                                    | 必要なし          | 必要なし                   | 必要            | 必要                      |
| <b>望ましくない種の管理</b>                        |               |                        |               |                         |
| 望ましくない種を制御するプログラム                        | 必要            | 必要                     | 必要            | Yes, 化学的コントロール          |
| ケージに保管されている節足動物と運動性微生物；脱出を最小限に抑えるための注意事項 | 必要            | 必要                     | 必要            | 必要                      |
| <b>現在進行中の実験</b>                          |               |                        |               |                         |
| より低いバイオセーフティレベルでの実験の同時進行                 | 必要            | 必要                     | 必要            | 必要                      |
| <b>温室のデザイン</b>                           |               |                        |               |                         |
| 温室の床                                     | 砂利又はその他の多孔質材料 | 不浸透性素材。ベンチの下に砂利と土床は許容。 | 流出水を集めた不浸透性材料 | 壁、屋根、床は密閉され、抵抗力のある内部シェル |
| 窓と壁/屋根の開口部                               | 換気のための開口可能    | 換気のための開口可能             | 閉鎖、密閉         | 閉鎖、密閉                   |

| 拡散防止措置                            | 拡散防止 レベル |                 |                   |                             |
|-----------------------------------|----------|-----------------|-------------------|-----------------------------|
|                                   | BSL-1    | BSL-2           | BSL-3             | BSL-4                       |
| 艶出し                               | 必要なし     | 必要なし            | 破損耐性              | 破損耐性                        |
| スクリーン                             | 推奨       | 必要              | /                 | /                           |
| 温室の隔離と侵入口                         | 必要なし     | 必要なし            | 閉鎖、各戸独立式自動閉鎖ロックドア | 閉鎖、各戸独立式自動閉鎖ロックドア           |
| フェンシングと安全性                        | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要                          |
| 内壁、天井、床                           | 必要なし     | 必要なし            | 浸透耐性              | 浸透耐性                        |
| ベンチトップの材質                         | 必要なし     | 必要なし            | 不浸透性、耐性のある表面      | 不浸透性、耐性のある表面                |
| 手洗い用シンク、シャワー                      | 必要なし     | 必要なし            | シンクは必要自動制御        | シャワー                        |
| 更衣室                               | 必要なし     | 必要なし            | 必要なし              | 部屋の外と中に必要、シャワー設置            |
| エアロック                             | 必要なし     | 必要なし            | 必要なし              | Yes, 材料通路用                  |
| オートクレーブ                           |          |                 |                   |                             |
| オートクレーブの利用可能                      | 必要なし     | 必要              | 必要                | 必要、二重ドア                     |
| 換気システム                            |          |                 |                   |                             |
| 節足動物の侵入を最小限に抑える                   | 必要なし     | 必要              | 必要なし              | 必要なし                        |
| 個別供給及び排気システム                      | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要                          |
| 陰圧                                | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要                          |
| 排気の HEPA ろ過                       | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要                          |
| 換気ラインの HEPA フィルタリング               | 必要なし     | 必要なし            | 必要、真空ライン上に必要      | 必要                          |
| サイン                               |          |                 |                   |                             |
| 制限された実験が進行中であることを示すサイン            | 必要なし     | 必要              | 必要                | 必要                          |
| 環境に害を及ぼす可能性のある「生物の存在」を示すサイン       | 必要なし     | 必要、もし該当すれば      | 必要、もし該当すれば        | 必要、もし該当すれば                  |
| 人間の健康へのリスクを示す標識（バイオハザード標識）        | 必要なし     | 必要、もし該当すれば      | 必要、もし該当すれば        | 必要、もし該当すれば                  |
| 材料の移動                             |          |                 |                   |                             |
| 施設への/施設からの生存生物の移動                 | 必要なし     | 閉じた、壊れない容器での移動移 | 閉じた、壊れない容器での移動移   | 閉じた、壊れない容器での移動移             |
| 材料とサプライの転送                        | 必要なし     | 必要なし            | 必要なし              | オートクレーブエアロック又は燻蒸チャンバーを介して転送 |
| 防護服                               |          |                 |                   |                             |
| 温室での使い捨て服の着用                      | 必要なし     | 必要なし            | 必要に応じて            | 必要、使い捨てが望ましい                |
| ストリートウェアから実験室用の衣類に着替える            | 必要なし     | 必要なし            | 必要なし              | 必要                          |
| 保護服は温室を出る前に脱いで、除染                 | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要オートクレーブによる除染              |
| 温室実践マニュアル:                        |          |                 |                   |                             |
| 温室実行マニュアルの作成、採用                   | 必要なし     | 必要              | 必要                | 必要                          |
| その他:                              |          |                 |                   |                             |
| 温室を出るときの手洗い                       | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要なし                        |
| 温室を出た後のシャワー                       | 必要なし     | 必要なし            | 必要なし              | 必要                          |
| エアロゾル/スプラッシュの生成を最小限に抑えるために実行される手順 | 必要なし     | 必要なし            | 必要                | 必要                          |

参考: NIH (2013). NIH Guideline for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (NIH Guidelines). National Institutes of Health (NIH), Bethesda MD, USA.

表 2-2-3 微生物に関する拡散防止措置 (バイオセーフティレベル)

| 拡散防止措置                                  | 拡散防止 レベル     |              |                                                 |                                    |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                         | BSL-1        | BSL-2        | BSL-3                                           | BSL-4                              |
| 研究室の分離                                  | 必要なし         | 必要なし         | 必要                                              | 必要                                 |
| 燻蒸消毒に適した実験室                             | 必要なし         | 必要なし         | 必要                                              | 必要                                 |
| <b>機器</b>                               |              |              |                                                 |                                    |
| 表面は水を通さず、酸、アルカリ、溶剤、消毒剤、除染剤に耐性あり、拭き取りが簡単 | ベンチトップに必要    | ベンチトップに必要    | ベンチトップと床に必要                                     | ベンチトップと床、天井、壁に必要                   |
| エアロックによる実験室への入室                         | 必要なし         | 必要なし         | 必要に応じて                                          | 必要                                 |
| 周囲の圧力に対する負圧                             | 必要なし         | 必要なし         | 必要                                              | 必要                                 |
| 実験室からの排気、吸気空気を HEPA フィルターでろ過する必要性       | 必要なし         | 必要なし         | HEPA フィルターは排気空気必要                               | HEPA フィルターは排気、吸気に必要                |
| 微生物学的安全性キャビネット/エンクロージャー                 | 必要なし         | 必要に応じて       | 必要; 感染性物質を使用するすべての手順は、キャビネット/エンクロージャー内で行われる必要あり | Class III キャビネットが必要                |
| オートクレーブ                                 | キャンパスに必要     | 建物内に必要       | 実験室内に必要                                         | 実験室内にダブルエンドオートクレーブが必要              |
| <b>作業システム</b>                           |              |              |                                                 |                                    |
| アクセスは許可された担当者だけに制限                      | 必要なし         | 必要           | 必要                                              | エアロックキーでのアクセスが必要                   |
| エアロゾルの拡散を制御するための具体的な対策                  | 必要なし         | 最小限するために必要   | 防ぐために必要                                         | 防ぐために必要                            |
| シャワー                                    | 必要なし         | 必要なし         | 必要に応じて                                          | 必要                                 |
| 防護服                                     | 適切な防護用の衣類が必要 | 適切な防護用の衣類が必要 | 適切な防護用の衣類が必要; 必要に応じて防護靴も必要                      | 入退室前に 必要な衣類と履物を全て変える               |
| 手袋                                      | 必要なし         | 必要に応じて       | 必要                                              | 必要                                 |
| GMM を広める可能性のある病気の媒介動物(げっ歯類や昆虫など)の効率的な管理 | 必要に応じて       | 必要           | 必要                                              | 必要                                 |
| 特定の消毒手順の実施                              | 必要に応じて       | 必要           | 必要                                              | 必要                                 |
| <b>廃棄物</b>                              |              |              |                                                 |                                    |
| 手洗いシンクとシャワーからの排水中の GMM の不活性化            | 必要なし         | 必要なし         | 必要に応じて                                          | 必要                                 |
| 汚染物質中の GMM の不活性化                        | 検証済みの手段が必要   | 検証済みの手段が必要   | 廃棄物の不活性化は実験棟内で、検証済みの手段により行われることが必要              | 廃棄物の不活性化は実験室内で、検証済みの手段により行われることが必要 |
| <b>その他の措置</b>                           |              |              |                                                 |                                    |
| 実験室専用の機器                                | 必要なし         | 必要なし         | 合理的に実行可能な限り必要                                   | 必要                                 |
| 観察窓、あるいはそれに準じる物; 室内の実験従事者が見えるようにする      | 必要に応じて       | 必要に応じて       | 必要                                              | 必要                                 |
| GMM の安全な保管                              | 必要に応じて       | 必要           | 必要                                              | 安全な保管は必須                           |
| スタッフのトレーニング記録                           | 必要なし         | 必要に応じて       | 必要                                              | 必要                                 |

## 2-1-2. 生物学的な拡散防止措置

生物学的拡散防止措置は、特定の領域にそれを封じ込める物理的な障壁を単に提供するのではなく、性的又は栄養繁殖を防ぎ、導入遺伝子の拡散と拡散の能力を低下させることを目的として、扱っている生物を直接対象とするすべての対策を指す。これには、特定の農業、園芸、又はその他の作業技術、ならびにその播種能力を変更するための生物の遺伝子操作が含まれる。最も一般的な生物学的封じ込め技術は農業の分野で応用されている。動物の遺伝子改変は植物の遺伝子改変よりもはるかに重要性が低く、特に農業の分野では、これまでのところ、農業での使用が提案されている GM 動物は市場でのリリースと商業化の承認を受けていない。

微生物、植物及び動物（魚類の場合）における生物学的拡散防止方法については以下のようによにまとめられる。

表 2-2-4 生物学的拡散防止方法

| 微生物における生物学的拡散防止方法 |                             |                                                                                                            |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 原理                | 方法                          | 例                                                                                                          |
| 弱毒化               | 病原性遺伝子の 自然又は遺伝子改変された欠損      | 変異ワクシニアウイルス、アンカラ、ヘルペスウイルス、ベクター、大腸菌 K-12、サルモネラアロ変異株、ピブリオ ctx 変異株、ラクトコッカスラクチス、thyA 変異株                       |
| 宿主域制限             | 自然の宿主制限ウイルス                 | カナリア痘ウイルス、鶏痘ウイルス、バキュロウイルス                                                                                  |
| 宿主域制限             | エコトロピックパッケージング細胞株、シュードタイピング | レトロウイルスベクター                                                                                                |
| 複製欠損ベクターの使用       | トランスでの必須遺伝子産物の削除と提供         | ヘルペスウイルスベクター、アルファウイルスベクター、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、呼吸器合胞体ウイルス、レンチウイルスベクター、サルモネラアロ変異体、大腸菌 K-12 |
| 遺伝子導入の防止          | 自殺機能の発現                     | 大腸菌 relF                                                                                                   |

| 植物における生物学的拡散防止方法                                |                        |                                             |
|-------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| ストラテジー                                          | 原理                     | 方法                                          |
| 園芸/農業管理<br>遺伝子組換え/育種戦略                          | 生殖隔離                   | 開花（花粉飛散）前に花を取り除く                            |
| 園芸/農業管理<br>遺伝子組換え/育種戦略<br>微生物又は昆虫が媒介する場合        | 空間隔離                   | 花粉又は種子を放出する前に、花又は種子の頭を覆う（袋詰め）               |
|                                                 | 時間的隔離                  | 受粉可能な同種植物の空間的隔離を確保する。各作物の特定の隔離距離を維持する必要がある。 |
|                                                 | 断種                     | 受粉可能な同種植物とは異なる時期に開花が起こるように実験植物を育てる。         |
|                                                 | 不稔性系統                  | 開花前に実験を中止し、植物材料を処分する。                       |
|                                                 | 不稔性系統閉花受精（cleistogamy） | 雄性不稔性系統、又は不稔性三倍体系統又は種間雑種を使用                 |
| 園芸/農業管理<br>遺伝子組換え/育種戦略<br>微生物又は昆虫が媒介する場合：受粉媒介制御 | 不稔性系統閉花受精（cleistogamy） | 導入遺伝子を葉緑体ゲノムに導入                             |
|                                                 | 遺伝的使用制限技術（GURT）        | 開かない花を使用して、自家受粉をもたらす。                       |
|                                                 |                        | 不稔性の種子、又は操作された形質の発現が抑制されている種子を生産            |

| 植物における生物学的拡散防止方法 |                        |                                                                   |
|------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ストラテジー           | 原理                     | 方法                                                                |
|                  | 微生物媒介                  |                                                                   |
|                  | 微生物媒介<br>病原体感染         | エアロゾルの生成を避ける                                                      |
|                  | 微生物媒介<br>病原体感染<br>昆虫媒介 | 遺伝子組換えにより、実験環境外での生存と複製及び／又は病原性が損なわれるようにする                         |
|                  |                        | 無効な病原体を使用し、感染した植物と健康な植物の間に隔離距離を提供し、病原体を移動させる可能性のあるベクターを排除する。      |
|                  | 昆虫媒介                   | 飛行障害のある不稔系統を使用                                                    |
|                  | 昆虫媒介                   | 逃げ出した生物の生存が不可能な時期又は場所で実験を行う<br>試験植物と義務的な関係があり、受け入れ環境に他の種がいない生物を選択 |

| 動物（魚類）における生物的拡散防止方法 |                          |                                                                                   |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 生体閉じ込め戦略            | 不稔系統魚の生産                 | 方法                                                                                |
| 生体閉じ込め戦略<br>拡散生存防止  | 不稔系統魚の生産<br>環境制限<br>生存妨害 | 化学的又は圧力ショックによる三倍体の誘導                                                              |
| 生体閉じ込め戦略<br>拡散生存防止  | 不稔系統魚の生産<br>環境制限<br>生存妨害 | 三倍体とすべての（単性系統）を組み合わせる<br>逃亡した GM 魚の生存が制限されている地域に配置する。不適切な水温、塩分、pH 又はその他のパラメータによる; |
| 拡散生存防止              | 環境制限<br>生存妨害             | 性的に適合性のある野生種が発生しない地域に生産地を置くことにより、遺伝子流動を制限                                         |

NIH ガイドラインは、適切な生物学的拡散防止措置を適用することにより、物理拡散防止措置要件を 1 つ下のレベルに下げることができると述べている。例えば、ウイルス性病原体の遺伝的に弱毒化された株を使用すると、BSL-2 レベルの実験が「BSL-1＋生物学的拡散防止措置」の指定になる。

また物理的拡散防止措置により、例えば植物の植え付け距離を大きく置く事により花粉の受精に必要な飛散距離が延び、受精率が下がるというように、生物学的拡散防止措置つながる場合もある。物理的、生物学的拡散防止措置をうまく組み合わせる事により、不必要な設備投資を減らせ、さらに拡散防止措置の効果を高めることができる。

## 2-2. 政府による規制管理

### 2-2-1. 概要

米国では 1986 年 6 月に「バイオテクノロジー規制の調和的枠組（Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology）」を発表し、既存の法体系の中でバイオテクノロジー研究及び製品の規制を行うことを明確にした。このとき、遺伝子組換え生物を規制するための法律を作るのではなく、既存の法律の中で対応する事を決定したことは、組換え DNA 技術を特化しない、という一貫した米国の姿勢を表している。2015 年に発行された覚書により、“新興技術に関する省庁間政策調整委員会”（Emerging Technologies Interagency Policy Coordination Committee）の下に EOP、EPA、FDA、及び USDA から代表者を募り各所に定めた任務を遂行するバイオテクノロジー ワーキング グループが設立された。

「調和的枠組み」では、遺伝子組換え技術を含めバイオテクノロジーの研究段階における利用については、基本的に、資金提供を行っている省庁の規定に従うこと、バイオテクノロジーを利用した製品については、それぞれの製品分野における法規制に従うこととされている。

実験室でトランスジェニック材料を安全に取り扱う方法は、米国国立衛生研究所の組換え DNA 分子を含む研究ガイドライン（NIH ガイドライン）に記載されている。意図的放出を伴わない試験研究に関する規制である。バイオテクノロジー規制のための調整されたフレームワークの下で、3つの米国政府機関が GMO を規制している。USDA 傘下の動物植物健康検疫局（Animal and Plant Health Inspection Service : APHIS）、環境保護庁（Environmental Protection Agency : EPA）、及び厚生省（Department of Health and Human Services : HHS）傘下の食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）がある。保健社会福祉省の疾病管理センター（CDC）も、生物兵器として使用される可能性のある植物病原体（USDA-APHIS と組み合わせて）のバイオセキュリティに関連しているため、規制に関与している。

NIH ガイドラインが実験段階における規制政策であるとすれば、産業利用段階におけるバイオ政策は「バイオテクノロジー規制の調整フレームワーク」である。

下記の表に、規制当局の概要を示す。なお、このように遺伝子組換え技術を特化しないという方針を採用しているために、規制そのものはかなり込み入ったものとなっているのが米国における規制の特徴である。

表 2-2-5 規制当局の概要

| カテゴリー | 閉鎖施設内                                    | 施設外利用              |              |                                                                      |
|-------|------------------------------------------|--------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|
|       |                                          | 用途等                | 省庁           | 法規制                                                                  |
| 植物    | NIH 指針                                   | 栽培（用途によらず）         | USDA (APHIS) | Plant Protection Act (PPA), 7CFR340                                  |
|       |                                          | 病虫害抵抗性             | EPA          | Federal Insecticide Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA), 40CFR174 |
| 微生物   | NIH 指針（研究）<br>TSCA<br>（一般微生物商業生産）<br>EPA | 微生物農薬              | EPA          | Federal Insecticide Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA), 40CFR172 |
|       |                                          | 動物用生ワクチン           | USDA (APHIS) | Virus Serum and Toxin Act (VSTA), 9CFR101-104                        |
|       |                                          | （植物病虫害）            | USDA (APHIS) | Plant Protection Act (PPA), 7CFR340                                  |
|       |                                          | 一般微生物              | EPA          | Toxic Substances Control Act (TSCA), 40CFR725                        |
| 昆虫    | NIH 指針<br>節足動物封じ込め指針                     | （植物病虫害）            | USDA (APHIS) | Plant Protection Act (PPA), 7CFR340                                  |
|       |                                          | biological control | USDA (APHIS) | APHIS が PPA の中で規制することを検討中                                            |
| 大型動物  | NIH 指針                                   | 動物薬                | FDA          | Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA), 21CFR part 510-514     |
| 魚     | NIH 指針                                   | 動物薬                | FDA          | Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA), 21CFR part 510-514     |

参考：米国における規制の解説

## 2-2-2. 米国国立衛生研究所（National Institute of Health :NIH）について

NIH の現ガイドラインは、「組換えあるいは合成核酸分子を含む研究に関するガイドライン “The NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules” 」となっている。

最近、NIH ガイドライン（The NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules）の遺伝子組換え技術の定義も、これまでの「組換え DNA」の定義である「（i）自然界の DNA あるいは合成 DNA を、生細胞で複製可能な DNA 分子に導入して、生細胞の外で構築した分子」に新たに、「（ii）化学的、その他の手法で合成した、あるいは増幅した核酸分子で、化学的あるいは他の方法で修飾した核酸分子、例えば合成核酸分子が自然発生の核酸分子と塩基対を構成できる分子を含む、「（iii）上記の（i）、（ii）の複製物から生じた分子」という文言が追加された。なお、本ガイドラインはいくつかの免除規定があり、例えば（i）生体内で発現しない合成遺伝子 DNA 断片、（ii）重大なリスクを健康や環境に及ぼさないもの、などがその免除の対象に挙げられている。

NIH は 組換え DNA 分子に関わる、スポンサー付き研究を監督するための管理フレームワークを設けた。このフレームワークは、組換え DNA 諮問委員会 (RAC)、組換え DNA 活動局 (ORDA)、及び連邦省庁間諮問委員会 (FIAC) から成る。

#### 2-2-2-1. 組換え DNA 諮問委員会 (RAC)

組換え DNA 諮問委員会 (RAC) は、NIH の所長及び HEW (Department of Health, Education, and Welfare: 厚生省) のための主要な技術諮問グループである。

RAC は、リスクに関する新しい知識を反映した規制の変更について引き続きアドバイスを提供している。RAC のメンバーシップは最近拡大され、科学的専門知識を提供するために選択されたメンバーに加えて、法律、社会、環境、又は職業上の問題に精通した個人が含まれるようになった。

食品医薬品局 (FDA)、環境保護庁 (EPA)、労働安全衛生局 (OSHA) などの連邦機関の代表者は、すべての審議及び小委員会の作業に参加できるが、RAC の決定には投票できない。

#### 2-2-2-2. 連邦省庁間諮問委員会 (FIAC)

連邦政府機関には、NIH ディレクターに助言する独自の委員会、連邦省庁間諮問委員会 (FIAC) がある。この機関は、他の連邦機関の活動に対するガイドラインの影響に引き続き対処し、やむを得ないと感じた場合は、RAC の会議に彼らの懸念を検討するよう要求することができる。FIAC は、NIH が資金提供していないプロジェクトを規制するための特許政策と法的選択肢に関わっている。

#### 2-2-2-3. 組換え DNA 活動局 (ORDA)

組換え DNA 活動局 (ORDA) は NIH の管理部門である。ORDA の主な機能は、機関がガイドラインを解釈するのを支援することである。Institutional Biosafety Committee (IBC) のメンバーシップを確認及び承認する役割も担っている。NIH、機関、及び一般市民の間の通信ネットワークを維持している。そして一般的には、規制機関に必要なハウスキーピング機能を確認する。

#### 2-2-3. 産業利用

商業利用面では、既存の法律下での他の規制と同様に、製造プロセスではなく製品 (プロダクト) そのものの性質に重点を置くことを基本としているため、製品の評価も、現在 6 つの異なる法律 (TSCA、FIFRA、RCRA、CERCLA、ESA 及び FDCA) の下で行政を執行しており、異なる 3 つの米国政府機関 (環境保護庁 (EPA)、農務省 (USDA)、食品医薬品安全局 (FDA)) によって別々に取り扱われている。このため規制のシステムは個々の製品の種類によって、断片化され、相互性もなく、全く異なる基準となっている。つまり米国では、遺伝子組換えにかかわる研究開発及びその事業化が国によって網羅的に規制管理されているわけではない。

(注 TSCA: 有害物質規制法、FIFRA: 連邦殺虫剤・殺菌剤・殺虫剤法、RCRA: 資源保護及び回収法、CERCLA: 包括的環境対応、補償、及び責任法、ESA: 絶滅危惧種法 FDCA: 連邦食品医薬品化粧品法)

製品評価を行う法律の中でも EPA の有害物質規制法 (TSCA: Toxic Substances Control Act) は、その対象はあくまでも遺伝子組換え微生物 (GMM) にとどまるとしている。2012 年に EPA は、合成遺伝子を含む GMM も属間微生物 (分類学上違った属の間での遺伝子材料の授受) とみなすと発表した。このため TSCA が遺伝子組換えによる各種の研究開発や生産にかかわる最も重要な法律であると言っても過言ではない。

TSCA にはその目的に応じて 2 つの申請方法があり、「商業目的」で GMM を製造、輸入又は加工しようとする場合は微生物商業活動通知書 (MCAN: Microbial Commercial Activity Notice) を、また GMM の意図的放出を含む具体的試験が計画されている場合には有毒物質規制法実験排出申請書 (TERA: TSCA Environmental Release Application) のいずれかの申請が求められている。新しい技術である合成生物学やゲノム編集という技術の登場で、商業産物の規制の範囲が拡大したため、TSCA 改定の話も米国では出ているようだが、まだ実施はされていない。

#### 2-2-4. 遺伝子治療

米国では、遺伝子治療は、(i) FDA、及び (ii) NIH 中のバイオテクノロジー活動局 (OBA) による監視の対象となっている。遺伝子治療プロトコルは、OBA が主催する組換え DNA 諮問委員会 (RAC) によってレビューされる。

FDA と RAC には重複するレビューの役割があるが、明確な責任分担がある。FDA と RAC はどちらも、前臨床及び臨床の問題を考慮しているが、RAC は、安全性と有効性を超えて倫理的、法的、社会的影響の検討にまで及ぶ遺伝子治療の懸念を公に調査するためのオープンフォーラムとして機能する一方、対照的に、FDA のレビューと審議は、科学的な問題が FDA 諮問委員会の会議で公に議論されない限り、機密情報である。

RAC の推奨事項は拘束力を持たないが、FDA は、治験薬 (IND) 申請、生物製剤ライセンス申請 (BLA)、及び治験装置免除 (IDE) に基づいて遺伝子及び細胞治療製品を規制する法的権限を持っている。これらの規制は、それぞれ 21 CFR 312、21 CFR 600、及び 21 CFR800 に記載されている。癌遺伝子治療 (CGT) 製品は、生物製剤評価研究センター (CBER) の細胞、組織及び遺伝子治療局 (OCTGT) によって評価される。CGT の研究は新しい科学的及び規制上の課題を提起するため、FDA はスポンサー及び研究者向けにいくつかのガイダンス文書を公開している<sup>107</sup>。

---

<sup>107</sup> FDA CBER Recommendations for Microbial Vectors used for Gene Therapy Guidance for Industry (2016)

## 2-3. 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクター の安全性に関して

ウイルスやベクターの安全性に関しても 臨床研究であれ治験であれ 人に投与するものの規制をするという立場から FDA がガイドラインを設定し、プロトコールの内容（科学的妥当性）に関しては RAC（NIH）が規制している。

### 2-3-1. FDA のガイドライン

#### 2-3-1-1. 化学、製造、及び制御（CMC）に関するガイダンス

FDA は ウイルスベクターを含む遺伝子治療の治験薬製品の安全性、アイデンティティ、品質、純度、及び強度（効力を含む）を保証するために必要な十分な “化学、製造、及び制御”（CMC）に関するガイダンスを発行している<sup>108</sup>。

#### 不純物

プロセス関連の不純物としては残留細胞基質タンパク質、外部核酸配列、ヘルパーウイルス汚染物質（すなわち、感染性ウイルス、ウイルス DNA、ウイルスタンパク質）、及びサイトカイン、成長因子、抗体、選択ビーズ、血清、溶媒などの製造中に使用される試薬が挙げられる。またウイルス製剤に共通するプロセス関連の不純物には細胞基質 DNA などの残留核酸が含まれる。

これらの不純物を できるだけ 減らすために 以下のことを推奨している。

- ・ 製品の非ベクターDNA 汚染を減らすために、製造プロセスを最適化する
- ・ 製品内の無関係な核酸配列の量を監視及び制御
- ・ 連続的な非腫瘍形成細胞の残留 DNA の量を 10ng/dose 未満に制限し、DNA サイズを約 200 塩基対未満に制限すること
- ・ ウイルス調製物に関連する残留 DNA の生物活性を最小限に抑えまる。これは、DNA のサイズを機能遺伝子のサイズ未満に縮小し、残留 DNA の量を減らすことで実現できる。
- ・ 製品内の関連する形質転換配列のレベルも制御
- ・ AAV などの非ベクターDNA をパッケージ化するウイルスベクターの作成に使用する細胞株とヘルパー配列は、製品のリスクを軽減するために慎重に選択する

#### 安全性試験

DS（Drug Substance）の安全性試験には、製品の品質を保証するために、バイオバーデン（試料に混入している微生物の数）（又は必要に応じて無菌性）、マイコプラズマ、及び外来ウイルス剤試験などの微生物学的試験を含める必要がある。特異性、感度、堅牢性など、試験方法に関する適切な情報を提供すれば、米国薬局方（USP）、FDA ガイダンス、又は CFR で概説されているものとは異なる分析手順が IND の下で受け入れられる場合がある。生細胞に必要となる可能性のある代替方法の例には、迅速な無菌試験、迅速なマイコプラズマ試験（PCR ベースの試験を含む）、及び迅速なエンドトキシン試験が含まれる。これらの非公定

<sup>108</sup> FDA Guidance document (2020) Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)

試験については、それらが意図された用途に適合していることを確認するために、認定/検証することを推奨する。

#### レプリケーション能力

ウイルス非複製遺伝子治療ウイルスベクターの場合、これらのベクターが低頻度で親又は野生型（WT）表現型に組換え又は復帰する可能性があるため、特定のテストを推奨している。製造中に生成される可能性のある複製能力のあるウイルス、親ウイルス、又は野生型ウイルス（複製能力のあるアデノウイルス（RCA）及び複製能力のあるレトロウイルス（RCR）など）のテストは、製造の適切な段階で収集された材料に対して実行する必要がある。

- ・レプリケーションコンピテントレトロウイルス（RCR）テスト：レトロウイルスベクターの作成中に複数のポイントで RCR のテストを実行する。
- ・複製能力のあるアデノウイルス（RCA）テスト：ウイルスベクター配列と製造中に細胞基質に存在するウイルス配列との間の相同組換えの結果として、RCA が低頻度で生成される可能性がある。従って、アデノウイルスベースの遺伝子治療製品の場合、ウイルスベクター配列と製造中に細胞基質に存在するウイルス配列との間の相同組換えの結果として、RCA が低頻度で生成される可能性がある。従って、アデノウイルスベースの遺伝子治療製品の場合、RCA の各製造ロットのサブスタンス、あるいは製品をテストすること。3×10<sup>10</sup> ウイルス粒子で最大レベル RCA を推奨。
- ・レプリケーションコンピテント AAV（rcAAV）テスト：AAV ベクターの調製  
野生型 AAV 又は疑似野生型 AAV と呼ばれるヘルパーウイルス依存性 rcAAV で汚染されている可能性がある。従って、ヘルパーウイルスの存在下で複製する可能性のある rcAAV をテストし、これらの結果を IND で報告することを推奨。
- ・野生型腫瘍溶解性ウイルス検査：遺伝子治療で使用するほとんどの腫瘍溶解性ウイルスは、導入遺伝子を運ぶだけでなく、癌細胞で選択的に増殖するように親ウイルス株から弱毒化又は適応されている。これらの弱毒化又は適応したウイルスは、製造中に再結合するか、親（又は WT）遺伝子型に戻る可能性がある。従って、親ウイルス配列が製品に存在するかどうかを判断するためのテストを実施する必要がある。

## 2-3-1-2. 遺伝子治療用製品を投与した患者の長期フォローアップ

FDA のガイドラインでは以下のような遺伝子治療長期フォローアップを推奨している<sup>109</sup>。

遺伝子治療製品では、組み込みベクター（ガンマレトロウイルス、レンチウイルス、フォーミーウイルスなど）、潜伏期再活性化が可能なヘルペスウイルス、及びゲノム編集製品など、それぞれに遅発性有害事象のリスクがある。従って、組みこみ作用を伴う遺伝子治療製品を投与される被験者への遅延リスクを軽減するために長期フォローアップ（LTFU）観察を実施することが重要である。

長期フォローアップ（LTFU）観察期間は、例えば以下の通りである。

- ・ガンマレトロウイルス及びレンチウイルスベクターやトランスポゾンエレメントなどの組み込み型ベクター の場合は 15 年
- ・潜伏期間を確立できるヘルペスウイルスベクター（又は腫瘍溶解性）の場合、最長 15 年
- ・持続感染を確立することが知られている微生物ベクターの場合は最大 15 年
- ・ゲノム編集製品の場合は最長 15 年
- ・AAV ベクターの場合は最大 5 年

長期フォローアップでは、関連するすべての観察及びその他のデータを記録し、適切かつ正確に作成、維持する必要がある。さらに、少なくとも最初の 5 年間は、次のことを行うよう推奨されている。

- ・
- ・研究者は 変異原性物質及びその他の医薬品へのすべての曝露の詳細な記録をケース履歴に保持し、有害事象プロファイルに関する情報にすぐにアクセスできるようにする。
- ・研究者は 以下を含む新しい臨床状態の出現の有無について記録する。
  - 新しい悪性腫瘍
  - 既存の神経障害の新たな発生率又は悪化
  - 以前のリウマチ又は他の自己免疫疾患の新たな発生率又は悪化
  - 造血系疾患の新たな発生率。
  - 新たな感染の発生率（製品に関連する可能性がある）
- ・健康観察を定期的に行い、調査対象者に応じて、履歴、身体検査、又は臨床検査など、各調査対象の新しい調査結果を引き出して記録する。
- ・予期しない病気や入院など、遅延した有害事象の報告を見逃さないシステムを作る必要がある。

---

<sup>109</sup> FDA Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry (2020)

これまでのデータをもとに LTFU 観察の必要性に関してまとめたものを下記に示す。

表 2-2-6 LTFU 観察の必要性

| 製品/ベクタータイプ           | ゲノム変異傾向 *1                  | 長期観察の必要性 *2 |
|----------------------|-----------------------------|-------------|
| プラスミド                | 無し                          | 不要          |
| RNA                  | 無し                          | 不要          |
| ボックスウイルス             | 無し                          | 不要          |
| アデノウイルス              | 無し                          | 不要          |
| アデノ随伴ウイルス*3          | 無し                          | 製品固有*4      |
| ヘルペスウイルス             | 無し。ただし、遅延/再アクティブ化が発生する可能性あり | 要           |
| ガンマレトロウイルス           | 有り                          | 要           |
| レンチウイルス              | 有り                          | 要           |
| トランスポゾン要素            | 有り                          | 製品固有        |
| 遺伝子治療用微生物ベクター (MVGT) | 無し。ただし、遅延/再アクティブ化が発生する可能性あり | 製品固有        |
| ゲノム編集製品              | 有り; 宿主ゲノムの恒久的な変異            | 要           |

\*1 製品のデザイン（つまり、組み込み 又はゲノム編集を容易にする既知のメカニズムの欠如）、及び GT 製品がゲノムに組み込まれていないか・編集されていないこと、又は非常に低い頻度でしかゲノムに組み込み/変異されていないことを示唆する累積的な前臨床及び臨床証拠があるかどうかに基づく

\*2 組み込み又はゲノム編集がない場合において 導入遺伝子が持続的発現を示していることが明確であれば、そのことは これらのベクターを用いた治療を受けた被験者への LTFU 観察を推奨することへの根拠となりうる。これは、導入遺伝子の発現や臨床的サインなどのさらなる基準にも依存する。

\*3 レプリケーションーネガティブ のみ

\*4 製品固有: 製品固有の特性や 得られた基本データ、臨床データを考慮に入れて判断される。

参考: FDA CBER Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry (2020)

### 2-3-1-3. ウイルス排出 (virus shedding) に関するガイドライン

製品関連ウイルス又は細菌ベースの遺伝子治療用製品 (VBGT 製品) 及び腫瘍溶解性ウイルス又は細菌 (腫瘍溶解性製品) により治療を受けた患者から周囲のヒトに伝播 (感染) する可能性があり、遺伝子治療用製品等の特性や患者の状態により、過去のデータや非臨床安全性試験のデータが 完全に virus shedding を予想できないと言う懸念に対応するため FDA はウイルス排出 (virus shedding) に関するガイドラインを発行している<sup>110</sup>。

#### a) 前臨床研究におけるシェディングデータの収集

前臨床研究時にシェディングを評価する決定は、VBGT (バクテリアベースの遺伝子治療) 又は腫瘍溶解性製品の生物学的特性、派生、及び遺伝的構成に基づく。例えば、腫瘍溶解性又は複製能力のある VBGT 製品については、次の場合、前臨床研究時のシェディングデータが要求される場合がある。

- ・ヒト以外の細菌又はウイルス株の場合のように、以前にヒトに曝露されたことがない場合

<sup>110</sup> Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products (Guidance for Industry, FDA CBER, 2015)

- ・製品が 以前にヒトに投与されたことはあるが、投与後は 親株とは異なる向性を達成するように変更されている場合
- ・製品が 以前にヒトに投与されたことがある、投与経路の変更が提案されている場合。
- ・ヒトがこれまで この製品に曝露されたことがなく、投与経路が自然の曝露/感染経路とは異なる場合

動物種／モデルの使用は、動物から得られるシェディングプロファイルから、ヒトとの生物学的関連性を考察できる重要な要因になり得る。考慮事項には、調査中の VBGT 製品又は腫瘍溶解性製品からの感染に対する動物の許容性又は感受性、及び感染性や製品クリアランスに影響を与える可能性のある既存の免疫性が含まれる。

シェディングデータの収集は、安全性や生体内分布などの他のデータを収集するためにデザインされた前臨床研究に含めることができるエンドポイントである。動物実験に VBGT 又は腫瘍溶解性製品の放出プロファイルの評価を含めるかどうかの決定は、さまざまなものに依存する。

プロダクトごとに固有の要因もあるので 動物実験でのシェディングデータの必要性や方法について、早い段階での OCTGT (Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies) のスタッフとのコミュニケーションを推奨する。

#### b) シェディングアッセイの研究計画：ガイド原則

シェディングアッセイの研究計画における重要な要素は被験者から収集された臨床サンプルの選択（例：糞便、尿、鼻腔スワブ）、サンプル収集の頻度とモニタリング期間の期間、臨床サンプル中のシェディングした VBGT 又は腫瘍溶解性産物の存在をテストするためのアッセイ方法などである。シェディングアッセイの研究プランを立てるにあたり、以下の点を考慮する必要がある。

##### i) 生物学的特性

- 複製能力
- 免疫原性
- 持続性と潜伏期間
- 屈性
- 製品の弱毒化の安定性

##### ii) 投与経路

VBGT 又は腫瘍溶解性製品の向性に加えて、シェディング研究で収集するサンプルタイプの選択では、製品投与の経路を考慮する必要がある。例えば、皮内経路で腫瘍溶解性ウイルスを投与された患者のシェディングを評価するには、他のサンプル（尿、糞便、唾液など）に加えて、注射部位で皮膚スワブを収集することを推奨する。同様に、腫瘍溶解性ウイルスが吸入又は鼻腔内経路で投与される場合は、鼻咽頭洗浄液を収集することを推奨する。

### c) 治験におけるシェディングデータの収集

治験で収集されたシェディングデータは、対象患者集団における製品のシェディングプロファイルを提供し、未治療の個人への感染の可能性を推定するために使用される。シェディングプロファイルによっては、治験薬パンフレット及び治験薬新薬（IND）研究のインフォームドコンセントや、ライセンス製品の添付文書にシェディングに関する情報を含めることが適切な場合がある。この情報は、VBGT 又は腫瘍溶解性製品の使用によりシェディングが発生する可能性があるかどうか、未治療の個人への製品の感染の可能性、及びそのような感染を防ぐために講じる措置について患者と医師に通知するものである。

### データの収集時期

#### ○複製能力があると分類された VBGT 及び腫瘍溶解性製品の場合

フェーズ 1 試験でシェディングデータの収集を開始することを推奨する。複製能力のある製品が感染性ウイルス又は細菌として放出される可能性が高いことを考慮すると、放出をよりよく特徴づけるために、用量及びレジメンが決定された後、フェーズ 2 及びフェーズ 3 の間放出データを収集し続ける必要もあり得る。

#### ○複製能力がないか複製が不足していると分類される VBGT 製品の場合

投与量とレジメンが決定された後、製品開発の後半（フェーズ 2 研究中など）にシェディングデータを収集することを推奨する。複製能力のある製品の放出と比較して、複製能力のない製品又は複製欠損製品のシェディングは、限られた期間で低く、感染性ウイルス又は細菌として放出される可能性が低いと予想される。

### サンプリング計画

以下の項目について考慮する必要がある。

- ・サンプル収集の頻度。
- ・サンプル収集の期間。
- ・収集するサンプルのタイプ
- ・収集するサンプルの種類の保管条件

### サンプル収集の頻度

サンプリングは製品投与の直後に開始する必要がある、シェディングパターンを正確に把握するために、治療後の最初の数週間は頻繁にサンプリングする（例えば、1、3、7、10 日目、その後は毎週）。サンプルの分析は、シェディングアッセイの検出限界（LOD）以下で 3 つの連続したデータポイントが取得されるまで継続する必要がある。シェディングのレベルがアッセイの LOD に達していないが、継続的に減少する傾向がある場合、少なくとも 3 つの連続したデータポイントでプラトーに達したことが結果で示されるまで、収集を継続する必要がある。

### サンプル収集の期間

一般に、VBGT 又は腫瘍溶解性製品が複製能力のあるウイルス又は細菌である場合、製品が複製能力を持たないか複製が不足している場合と比較して、シェディングの監視期間が長

くなる（サンプル収集の場合）。これは、in vivo での増殖又は増幅に関連する脱落の 2 番目のピークを捕捉する必要があるためである。

患者集団の免疫状態を考慮する必要がある。複製能力のある VBGT 又は腫瘍溶解性製品で治療すると、免疫抑制患者は持続的に感染し、長期間製品を放出する可能性がある。従って、複製能力のある VBGT 又は腫瘍溶解性製品で治療された免疫抑制患者では、シェディングのモニタリング期間が長くなる可能性がある。

VBGT 又は腫瘍溶解性製品が複数のサイクルで投与される場合、又は既存の免疫がある場合、製品固有の免疫応答のために、シェディングの期間が短縮される可能性がある。製品の単回投与からのデータは、複数回投与後のサンプル収集のタイミングを導くために使用することができる。

腫瘍溶解性製品が潜伏期の再活性化の可能性があるウイルスに基づいている場合、臨床的兆候が正当である場合、つまり患者が再活性化による感染の兆候を示した場合、シェディング分析のために追加のサンプルを収集することを推奨する。

#### 収集するサンプルのタイプ

シェディングを評価するための臨床サンプルの種類（尿、糞便スワブ、唾液など）は、製品の投与経路、ウイルス又は細菌の向性、自然な伝播経路など、さまざまな要因によって異なる。例えば、腫瘍溶解性ヘルペスウイルス製品を皮膚がんの治療のために皮内投与すると、感染したかさぶた/皮膚分泌物を介して腫瘍溶解性ヘルペスウイルス製品が感染する可能性がある。この場合、注射部位からの皮膚スワブ又はドレッシングを分析してシェディングさせる必要がある。同様に、腫瘍溶解性アデノウイルス製品を鼻腔内投与した場合、呼吸器分泌物を介してアデノウイルス製品が感染する可能性があるため、シェディング試験では鼻咽頭スワブ又は洗浄液を収集する必要がある。

血液は通常、シェディングについては分析されないが、薬物動態分析の一部として収集する必要がある。この情報は、局所的に投与された製品（例えば、腫瘍内、筋肉内、頭蓋内、網膜下経路）で限られた血管の広がりが予想される場合に、製品のシェディングの程度を評価するのに特に役立つ。

#### 収集するサンプルの種類の保管条件

製品固有の核酸の分解又は製品固有の感染力又は細菌の生存率の低下を最小限に抑えるために、さまざまな種類のサンプルの適切な保管条件を確立する必要がある。サンプルが製品固有の核酸に対して陽性と評価された後の製品固有の感染力アッセイなど、さまざまなテストのために、サンプルの複数の部分標本が必要になる場合がある。

#### d) シェディングを測定するための分析

シェディングを測定する分析は、核酸の検出によって、又は感染性ウイルス粒子又は分裂細菌の存在について、臨床サンプル中の生成物を検出するように設計されている。シェディングアッセイの選択は、収集されるデータの品質に大きく影響する可能性がある。完全なシェディングプロファイルを提供するため以下のことを推奨する。

- ・ シェディングを測定するために使用されるアッセイの少なくとも 1 つは定量的でなければならない。ゲノムコピー又は感染ユニット数の観点から報告して、シェディングの定量的評価を qPCR などのアッセイにより提供することを推奨する。
- ・ qPCR による核酸の検出は感染性ウイルスの存在を示さない場合があるため、複製能力のある製品の場合、核酸の検出は感染性又は増殖ベースのアッセイで追跡する必要がある。従って段階的なシェディング分析アプローチに従うことを推奨する。具体的には、連続する時点で収集された臨床サンプル中の製品固有の核酸の PCR シグナルが上昇している場合は細菌やウイルスの増殖を示唆するため、感染力についてさらに分析する必要がある。
- ・ 条件付きで複製する VBGT 又は腫瘍溶解性製品のシェディングが LOD を超えるレベルで qPCR アッセイによって認められた場合、複製が主に腫瘍又は特定の組織タイプに制限されている場合でもそのような製品は感染性を持ってシェディングする可能性があるため、更なる確認を推奨する。条件付き複製アデノウイルスや栄養要求性細菌などの条件付き複製能力のある製品の感染性の評価では、製品固有の *in vitro* 細胞培養又は増殖条件を考慮に入れる必要がある。
- ・ 定量的に感染力又は増殖を評価するには、さまざまなアプローチがある<sup>111</sup>。  
例えば：
  - \* 感染性ウイルスの検出用：組織培養感染量 50 (TCID<sub>50</sub>)、プラーク形成ユニット (PFU)、フォーカス形成ユニット (FFU) の観点から感染力を測定するアッセイ。
  - \* 分裂中の細菌の検出用：コロニー形成単位 (CFU) での細菌の増殖を測定するアッセイ。
- ・ 次の場合には、複製能力のある、又は条件付きで複製する製品のシェディング分析を qPCR アッセイに限定することができる。
  - \* qPCR と感染性アッセイ又は成長ベースのアッセイとの相関関係が確立されており、qPCR アッセイで記録されたシグナルは、感染性又は成長ベースのアッセイの LOD 以下である時
  - \* 感染性アッセイの細胞培養ステップが、細胞の生存率に悪影響を与え、排泄物

---

<sup>111</sup> Schenk-Braat, E. et al., An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials. J Gene Med. 9: 910-921 (2007)

などの複雑な組成の臨床サンプルの分析には不適切であることが示されている場合

- ・ほとんどの VBGT 製品は、レプリケーション機能がないか、レプリケーションが欠失している。例えば、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、E1 欠失アデノウイルス (Ad) ベクター、及び一部のヘルペスウイルスベクター (HSV) のように。レプリケーション能力のない製品又はレプリケーションが欠失している製品は、ヒトで増殖することができないため、感染を確認できない程度で、微量に放出される。従って、qPCR は、レプリケーション能力のない製品又は複レプリケーションが欠失している製品のシェディングを評価するための主要なアッセイとして適切である可能性がある。
- ・特定の製品の検出において、定性的シェディングアッセイが定量的アッセイよりも感度が高いことが実証された場合、前者の定量法を使うことができる。
- ・シェディングアッセイは、特異的で、感度が高く、再現性があり、正確であることを実証する必要がある。再現性を判断するために、シェディングアッセイで臨床サンプルを繰り返しテストすることを推奨する。鼻や皮膚の綿棒など、量が限られている臨床サンプルでは再検査が常に実行可能であるとは限らないため、アッセイの特異性は、慎重を期する。定量アッセイを使用する場合、アッセイの感度は、LOD 及び定量限界 (LOQ) の観点から決定する必要がある。

アッセイ性能に対するサンプルの種類と組成の影響をよく知っておく必要がある。臨床サンプルには複雑な有機物が豊富に含まれているため、アッセイのパフォーマンスに悪影響を及ぼし、シェディングを過小評価する可能性がある。また、糞便、唾液、鼻腔スワブなどのサンプルには、宿主タンパク質や核酸だけでなく、自然の植物相や、環境からのウイルスや細菌の循環株も豊富に含まれている。アッセイ条件は、調査中の製品を選択的に分析するように最適化する必要がある、そのためには、アッセイで使用する試薬の特異性を評価し、試薬の品質を管理する必要がある。シェディングアッセイでの臨床サンプルの分析には認証された汚染物質のない試薬を使用する必要がある。

尿、唾液、糞便などの臨床サンプルには、PCR の増幅プロセスに影響を与える可能性のあるプロテアーゼ、ヌクレアーゼ、イオン、塩が豊富に含まれており、偽陰性やシェディング量の過小評価につながる可能性がある。臨床サンプル中の成分からの干渉により PCR 阻害が疑われる場合、干渉成分を減らすために臨床サンプルを限られた範囲で希釈する。限られたサンプル希釈で干渉を減らすことができない場合は、臨床サンプル中の干渉成分を除去するために、代替又は追加の抽出手順を検討する必要がある。

シェディングのレベルの過小評価は、貯蔵、取り扱い／出荷、及び核酸抽出中の 酵素が豊富な臨床サンプルの ウイルス又は細菌の核酸の分解によっても生じる可能性がある。このような影響を理解するために、モック/ドナーのサンプルタイプを、収集後すぐに、参照標準又は内部でスパイクすることを推奨する。

e) シェディングデータの分析

シェディングによる未治療の個人への感染の可能性を評価するために、VBGT 又は腫瘍溶解性製品のシェディングデータの分析は以下に対処する必要がある。

i) 放出物質の性質

臨床サンプルがシェディングアッセイで製品に対して陽性と評価された場合、これらのサンプルのその後の分析は、以下の質問に対する解決策となるはずである。

Q) 臨床サンプルは、感染性ウイルス又は細菌の存在を示唆する製品固有の核酸（完全長ゲノム）を含んでいるか、又は臨床サンプルは、感染性のウイルス又は細菌の非存在下で見つかった分解された製品固有の核酸（ゲノム）フラグメントのほとんどを含んでいるか？

A) 感染性ウイルスの存在を示唆する製品特異的核酸（完全長/完全ゲノム）を含む臨床サンプルの例は、ヌクレアーゼ処理後に製品特異的核酸が（PCR によって）増幅されるものである。このような条件下で、増幅可能な唯一のゲノムは、感染性である可能性のあるインタクトなヌクレアーゼ耐性ウイルス粒子内で保護された完全長/完全なゲノムである。ヌクレアーゼ処理が不可能な場合、ロング PCR による完全長/完全ウイルスゲノムの増幅は、感染性のウイルス粒子存在を示唆している可能性がある。小さな製品固有の核酸フラグメントのみが増幅可能である場合、臨床サンプルには感染性ウイルスが含まれている可能性はない。

Q) 放出物質に起因するウイルス又は細菌の増殖は、臨床サンプルで検出できるか？

A) 理想的には、シェディングアッセイは、感染性ウイルスと非感染性ウイルス、又は非分裂性細菌から分裂を識別できる必要がある。複製能力のある製品のシェディングアッセイをする際、或いは製品の小さなゲノム断片のシェディングアッセイスクリーニングする際、qPCR が唯一の信頼できるアッセイであるなら、陽性スコアのサンプルのシェディング物質は感染性であると見なされる。

ii) シェディングの程度

シェディングデータの分析では、研究でモニターされたすべての患者について、特定の適応症の治療を受けた患者も含め、時間、用量（投与された製品の量）及びレジメン（用量の数）の要因として各サンプルタイプについて記録されたシェディングの程度を報告する必要がある。同じ製品が異なる適応症について研究されている複数の試験からのシェディングデータはプールしないことを推奨する。

f) クリニカルシェディングに関する研究報告に含める内容

i) VBGT 又は腫瘍溶解性製品の放出による未治療の個人への感染の可能性に対処するため、以下の記載を含めた完全なレポートを BLA で提供する必要がある。

- ・製品の背景情報
- ・動物モデルにおける生体内分布プロファイルの要約、及び実施された場合の前臨床シェディング研究からの所見
- ・シェディングを評価するために選択された臨床的シェディング研究と分析方法の両方の理論的根拠
- ・データ収集/サンプリング計画、及び製品の保管、出荷、及び取り扱いの手順
- ・アッセイの説明
- ・シェディングデータの分析
- ・製品の未治療の個人への感染の可能性の推定

ii) 必要に応じて、対象患者集団の未治療者への感染に関する臨床モニタリングのデータと分析

iii) VBGT 又は腫瘍溶解性製品、又はその親/関連株のウイルス又は細菌がヒトに感染して病気を引き起こす可能性があることに関するその他の関連情報。人間に病気を引き起こす可能性がある場合は、次のことを検討する必要がある。

- ・病気の非定型的な症状、又は無症候性のシェディングの発生を含む、親株によって引き起こされる病気の症状の範囲；
- ・コミュニティを循環しているウイルス又は細菌の親株と比較した製品の弱毒化。
- ・製品から放出した物質による感染から潜在的に保護する可能性のある一般集団の自然免疫又は獲得免疫。
- ・製品から放出した物質の未治療の個人に感染した場合の感染症/病気を治療するための治療オプション。
- ・第三者、特に免疫力が低下した成人、新生児、高齢者の曝露を最小限に抑えるために、治療を受けた個人からの放出物質の拡散を制限できる予防/封じ込め措置。シェディングの開始と期間について収集するデータは、適切な予防/封じ込め措置に役立つ可能性がある。

#### 2-3-1-4. 環境アセスメントに関するガイドライン

FDA は 治験薬 (IND) 申請のスポンサー及び生物学的製剤ライセンス申請 (BLA) 又は” BLA の補足” の申請者に、遺伝子治療、ベクターワクチン、及び関連する組換えウイルス又は微生物製品 (GTVV) の環境アセスメント (EA) を提出するかどうかを決める際の考慮事項に関する推奨事項を提供している<sup>112</sup>。

EA を評価するためにはシェディングデータが含まれる。ただしウイルスシェディングのリスクが低い場合、データの収集はスキップされる可能性がある。(販売承認申請の EA にはシェディングデータが必要になる)。

実際は、IND に関しては、特別な状況や特定の案件が環境の質に重大な影響を与える可能性があることを示さない限り、通常、EA を提出する必要はない。FDA は、要するに、これらの臨床試験は綿密に監視され、指定された研究グループに限定されているため、ほとんどの場合、GTVV を使用した臨床研究は環境の質に大きな影響を与えないと考えている。ただし、IND に対する研究機関の措置が環境の質に重大な影響を与える可能性があることを示す特別な状況がある場合は、当局は EA の準備と提出を要求する (21 CFR25.21)。

環境の質に重大な影響を与える可能性があることを示す特別な状況がある場合、すなわち、ここでいう特別な状況とは、

- ・ 予想される暴露レベルでは、環境に深刻な害を及ぼす可能性がある
- ・ 絶滅危惧種又は絶滅危惧種の重要な生息地への悪影響が予測される

このような場合が予想される場合は、環境アセスメント (EA) の申請を提出しなければならない。そこには、以下に説明する i) 対象となる物質の特定、ii) 潜在的な環境影響の特定と評価、iii) 緩和策、iv) 代替案に関する情報を含めることが推奨される。

##### i) 対象となる物質の特定

EA には、対象となる物質の説明と、環境に放出される可能性のある代謝物、分解物、又は副産物の説明を含めることが推奨される。

投与後に製品が劣化する可能性のある場合は、環境への影響には、放出された分解生成物に関連する情報のみを含めうる。例えば、筋肉内注射によって投与された複製欠損ウイルスベクターの場合、環境へのベクターDNA の放出 (注射部位及び／又は排泄物での PCR によって検出可能)、及び インタクトのウイルスの放出がないこと (感染性アッセイで検出可能) を実証するデータを示せば、EA 内でベクターDNA のみの環境への影響を考慮すれば良いということになる。

---

<sup>112</sup> Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products (GTVV) (Guidance for Industry, FDA CBER, March 2015)

## ii) 潜在的な環境影響の特定と評価

このセクションでは、提案書に関連する環境への影響を特定する必要がある。各環境への影響の大きさと可能性の評価を提示し、環境への全体的なリスクについて結論を出す必要がある。GTVVに関連する環境問題に対処するときは、次の推奨事項に従う必要がある。

### ○推奨事項

#### 1. 潜在的な環境への影響の特定

潜在的な環境への影響を特定するには、親株及び／又はベクターの表現型属性について、次のことを考慮する必要がある。

- ・ 菌株又はベクターは毒性、病原性、或いは動物、植物、又は微生物の毒性に関連していることが知られているか？
- ・ 環境分布、宿主範囲、及び向性についての理解はあるか？
- ・ 成長や生殖を制限する可能性のある基質はあるか？
- ・ 菌株又はベクターは、抗生物質、抗ウイルス剤、又は殺生物剤による制御を受けやすいか？
- ・ 株又はベクターの自然集団における遺伝子交換の遺伝的安定性と有病率に関して何が知られているか？
- ・ 環境中の菌株又はベクターの安定性について何が知られているか？また、菌株は悪条件（孢子、休眠など）で生存することができるか？

#### 2. 潜在的な環境への影響の大きさの評価

部分的に分解された成分が、検出可能な生物活性のレベルを保持している可能性があることも考慮されなければならない。

例えば、部分的に分解された成分が、検出可能な生物活性のレベルを保持している可能性があることも考慮されなければならない。例えば、スーパーコイル状のプラスミドは、分解が制限された後でも、遺伝物質（抗生物質耐性遺伝子など）を他の細菌に移す能力を保持している可能性がある。従って、環境中の抗生物質耐性遺伝子の持続性を考慮する必要がある。このイベントの可能性は低いですが、まれな転送イベントの後、抗生物質耐性遺伝子が環境生物に広がり、既存の生物を危険に晒し、既存の治療法を損なう可能性がある。

#### 3. 環境影響の可能性の推定

可能性の推定は、発生することがわかっているイベントと、合理的に予見可能なイベントの両方に基づいて行う必要がある。

例えば、生物学的に活性な（例えば、形質導入及び／又は複製が可能な）GTVVが放出された場合、感染、持続、又はコロニー形成の可能性を考慮する必要がある。これには、親和性、宿主範囲、淘汰圧に関係する要因の評価が含まれ、生存に影響を与える可能性がある。

#### 4. 全体的な環境リスクを評価する方法

環境リスクは得られた情報に基づいて、全体的に評価を行う必要がある。環境リスクを推定するためには、各環境影響の大きさを影響が発生する可能性と組み合わせる。書面での表現は、リスクの程度を、高、中、低からごくわずかまでの定性的な用語で説明する。

##### iii) 緩和策

このセクションでは、全体的な環境リスクを回避又は軽減するために講じられる措置について説明する必要がある、製品の不活性化、封じ込め、暴露の制限、又は放出の監視の手順が含まれる場合がある。また環境への影響が特定されていないかどうかを述べる必要がある。

##### iv) 代替案

潜在的に有害な環境影響が特定された場合、EA は「環境リスクが少ない、又は提案されたものよりも環境的に好ましい合理的な代替方針について話し合う」必要がある（21 CFR 25.40 (a) ）。 個々の影響を軽減するための措置が提案される可能性があり、これらの対策の妥当性によっては、全体的なリスクレベルが低下する可能性がある。

## 2-3-2. NIH

プロトコールの内容（科学的妥当性）に関しては RAC（NIH）が規制している。ウイルス、ウイルスベクターを使う際に NIH の承認が必要な研究の規定の概要を次に示す。

表 2-2-7 承認が必要な実験例

| 承認が必要な実験<br>:(特定の NIH ガイドセクション)                                                             | 詳細、例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 人や、獣医学あるいは農業において病原体を制御する能力を損なう可能性のある薬剤耐性形質の自然の獲得形質が知られていない微生物への意図的な導入 (III-A-1-a)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用される、あるいは過去に使用された、又は使用される可能性のある薬剤耐性形質、あるいは病原因子の治療、又は制御するために使用される他の薬剤に関連する薬剤耐性形質を導入する。</li> <li>・ 例としては、以下のものが含まれる。エリスロマイシン耐性のボレリアブルグドルフェリへの導入。トキソプラズマ原虫へのピリメタミン耐性の導入；Rickettsia conorii へのクロラムフェニコール耐性の導入；ポルフィロモナスジンジバリスへのテトラサイクリン耐性の導入。</li> </ul>                                                                                                                         |
| 100ng/kg 体重未満の LD50 で脊椎動物に致命的な毒素をコードする DNA、RNA、又は合成核酸分子のクローニング (III-B-1)                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒素のクローニング (又は LD50 が低い毒素を発現するプラスミドの使用)</li> <li>・ 例としては、ボツリヌス菌、テロドトキシン、リシン、T-2、サキシトキシン、アブリン、破傷風、志賀赤痢神経毒、ペルツシス、黄色ブドウ球菌ベータ、シガトキシン、コノトキシン</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |
| 組換え又は合成核酸分子、又は組換え又は合成核酸分子に由来する DNA 又は RNA のヒト研究対象への導入 (III-C-1)                             | <p>組換え又は合成核酸分子、又は以下に由来する DNA 又は RNA の使用・以下の 4 つの基準のいずれかを満たす組換え又は合成核酸分子、又は組換え又は合成核酸分子に由来する DNA 又は RNA の使用：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 含 &gt;100ヌクレオチド、又は</li> <li>・ ゲノム統合を可能にする生物学的特性を持つ、又は、</li> <li>・ 細胞内で複製する可能性がある、又は</li> <li>・ 翻訳又は転写することができる。</li> </ul> <p>・ 例：嚢胞性線維症の患者に鼻腔内に CFTR 遺伝子を送達するための欠陥のあるアデノウイルスベクターの使用；HSVTK 形質導入細胞株の上皮性卵巣癌患者への導入。</p> <p>プラスミド、細菌又はウイルスベクターで送達される shRNA の導入。</p> |
| リスクグループ 2、リスクグループ 3、リスクグループ 4 又は制限付きホストベクターシステムとして使用されるエージェント (III-D-1)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 組換え又は合成核酸分子のリスクグループ 2、3、4、又は以下の基準のいずれかを満たす制限剤への導入。</li> <li>・ 細胞内で複製する可能性がある、あるいは</li> <li>・ ゲノム統合を可能にする生物学的特性を持っている、又は、&lt;100ug/kg 体重の LD50 で脊椎動物に致命的な毒素を産生する</li> <li>・ 例：アデノウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、両種性又は VSV-g シュードタイプの マウスレトロウイルス、ヒトレトロウイルス、ワクシニアウイルス水疱性口内炎ウイルス、及びアデノ随伴ウイルスとヘルパーウイルス。</li> </ul>                                                                         |
| リスクグループ 2、リスクグループ 3、リスクグループ 4、又は非病原性の原核生物又は下等真核生物の宿主-ベクターシステムにクローン化された制限剤に属する DNA (III-D-2) | <p>リスクグループ 2、3、4、又は制限された薬剤から非病原性原核生物又は下等真核生物への DNA の移入。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベクターとしての病原体又は欠陥のある病原体の使用</li> <li>・ 例：アデノウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、両種性又は VSV-g 偽型 マウスレトロウイルス、ヒトレトロウイルス、ワクシニアウイルス水疱性口内炎ウイルス、及びヘルパーウイルスを伴うアデノ随伴ウイルス。</li> </ul>                                                                                                                                                        |
| 組織培養システムにおけるヘルパーウイルスの存在下での感染性 DNA 又は RNA ウイルス又は欠陥のある DNA 又は RNA ウイルス (III-D-3)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 動物において相補性又は組換えの結果として直接的又は間接的に伝染性感染をひきおこすような次のいずれかを利用する実験</li> <li>・ &gt; 真核生物のウイルスゲノムの 2/3、あるいは</li> <li>・ ウイルスベクター由来の配列を含む動物、あるいは</li> <li>・ 組換え又は合成核酸分子、又はそれに由来する核酸の生殖細胞系列への安定した統合</li> <li>・ 動物全体でテストされた、実行可能な組換え又は合成核酸分子修飾微生物を含む、リスクグループ 2、3、4 又は制限剤微生物の使用の実験</li> </ul>                                                                                                 |

| 承認が必要な実験<br>:(特定の NIH ガイドセクション) | 詳細、例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 植物全体 (III-D-5)                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 組換え又は合成の核酸分子技術が植物全体に関連している場合の外来伝染病原体を含む実験。</li> <li>・ 容易に伝染する外来感染性病原体のクローンゲノムを含む植物を用いた実験。</li> <li>・ 特定の節足動物ベクターの存在下で、容易に伝染する外来性感感染性病原体(すなわち、大豆さび病菌 <i>Phakopsora pachyrhizi</i>、トウモロコシ条斑又は他のウイルス)を含む植物での実験。</li> <li>・ 植物又はそれらに関連する生物を含み、強力な脊椎動物の毒素をコードする配列の導入実験。</li> <li>・ 組換え又は合成核酸分子修飾生物が生態系に悪影響を与える可能性がある場合、植物に関連する昆虫、節足動物、又は小動物の微生物病原体を含む実験。</li> </ul> |
| 大規模な DNA の研究 (III-D-6)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ≥ 合わせて 10 リットルの培養液。</li> <li>・ 例: ≥10 L 発酵槽の使用; rDNA の 2L フラスコを 5 つ分まで成長させる培養(例えば、<i>E.coli</i>K-12)。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| インフルエンザウイルス (III-D-7)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ インフルエンザウイルスの実験は、大部分のセグメントの発生源であるウイルスのリスクグループに対応する BSL 拡散防止措置のもとに実施される。</li> <li>・ 抗ウイルス薬の感受性を変える実験は、拡散防止レベルの要件を高める可能性がある。</li> <li>・ Examples of BSL3 インフルエンザ研究 1957-1968 ヒト H2N2,、Goose/Guangdong/ 06 様 H5 系統 (HPAI H5N1) 内の高病原性鳥インフルエンザ H5N1 株、1918 H1N1</li> </ul>                                                                                          |

\*参考 : Biological Safety Principles and Practices, 4th ed., pg. 524, D.O. Fleming and D.L. Hunt, Ed, ASM Press, 2006

: Gangadharan D, et al.

Biosafety Recommendations for Work with Influenza Viruses Containing a Hemagglutinin from the A/goose/Guangdong/1/96 Lineage, CDC report (2013)

## 2-4. 試薬（少量）使用における拡散防止措置

遺伝子組換え生物は量に関わらず、その取り扱いには最新の注意を払い、適切な拡散防止措置を取る必要がある。具体的な拡散防止措置の方法は、試薬の種類や特性によるが、原則的には上の2-2に書いた方法を取ることになる。

### 【参考】

EPA の Low Volume Exemption（少量免除）に関する規定（§ 723.50）<sup>113</sup>について

EPA では、以下の化学物質に関して、有害物質規制法の製造前通知要件の免除を認めている。

- ・年間 10,000 キログラム以下の量で製造される化学物質。
- ・環境への放出が少なく人体への暴露が少ない化学物質

この免除の条件に基づいて新しい化学物質を製造するには、製造業者は、製造開始の 30 日前に製造意向の通知を提出することが求められる。ただし、この免除は、§ 725 の対象となる微生物には適用されない。

§ 725 の定める微生物に関する例外として、

- ・研究開発目的、及びテスト、マーケティング目的の場合
- ・Tier I にリストされている微生物

が挙げられており、それ以外の微生物は Tier II に分けられ、Tier II 免除申請 が必要になる。

導入遺伝子物質に関しては、サイズ（ヌクレオチドの数等）、特性の熟知度、感染能力、トキシック物質のコーディング、タンパク合成阻害に関する条件を満たす必要があり、人の健康への危険性及び環境への危険性が低いこと、人間や動物に病原性がないことを示す事が求められる。

その後 研究開発が進み、製造・販売段階に進む場合、製造業者は、変更の 30 日前に産業用から商用用への機能アプリケーション変更をする旨を LVE 変更として提出する。そして商業目的で微生物を製造、輸入、又は処理するとして TSCA, part725 に基づき EPA に微生物商業活動通知（MCAN）を提出しなければならない<sup>114</sup>。

---

<sup>113</sup> EPA 40 CFR 723.50 Chemical substances manufactured in quantities of 10,000 kilograms or less per year, and chemical substances with low environmental releases and human exposures.

<sup>114</sup> EPA 40 CFR Part 725 - REPORTING REQUIREMENTS AND REVIEW PROCESSES FOR MICROORGANISMS

## 2-5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価

### 2-5-1. 農業分野<sup>115, 116</sup>

一般的に、GM 作物は従来生産された非 GM 作物よりも環境への悪影響が少ないと言われている。例えば除草剤のグリホサートは、他のクラスの除草剤とは異なり、動物や土壌や水質に実質的な悪影響を与えることなく、ほとんどの植物を殺す。しかし、グリホサートに対する耐性雑草は進化しており、その有効性が低下してきたら更にその耐性雑草にも効く除草剤の開発が行われる。生物が対象である以上それは避けて通れないが、最も有効な農法を維持するために、除草剤体制作物を作っている農家は 除草剤のローテーション、除草剤の散布順序、複数の除草剤のタンク混合など、より多様な管理手法を組み込む必要がある。そのためにも連邦及び州政府機関、民間技術開発者、大学、農民組織、及びその他の関連する利害関係者は、新たな雑草抵抗性の問題を文書化し、効果的な雑草防除を維持する抵抗性管理プログラムを作り、その慣行を開発するために協力する必要がある。

公的及び私的研究機関は、価値のある公共財を提供できるが、その GM 作物を開発するための民間投資を得るために 政府の支援を受けるべきである。主要作物の開発の過程で特許を取得した知的財産は、可能な限り、そのような公共財の目的で引き続き利用できるようにする必要がある。さらに、公共財の問題に対処するために、民間部門と公共部門の両方で遺伝子工学技術の範囲を拡大することに支援を集中する必要がある。

そのような公共財を届けることができる GM 作物開発の例には、例えば以下のようなものが含まれる（これらに限定されない）。

- ・窒素とリンの肥料の使用を改善することにより、農場外の水路の汚染を減らす植物
- ・独自の窒素を固定し、肥料の施用によって引き起こされる汚染を減らす植物
- ・再生可能エネルギーの原料を改善する植物
- ・地域の水資源の枯渇を遅らせる必要水量が削減された植物
- ・健康上の利点をもたらす栄養価が改善された植物
- ・気候条件の変化に強い植物

---

<sup>115</sup> National Research Council (2010). The Impact of Genetically Engineered Crops on Farm Sustainability in the United States. Washington, DC: The National Academies Press.

<sup>116</sup> Revisions to USDA-APHIS 7 CFR part 340 Regulations Governing the Movement of Organisms Modified or Produced Through Genetic Engineering. Final Programmatic Environmental Impact Statement May 2020. (2020)

## 2-5-2. GM 微細藻類<sup>117, 118</sup>

有害藻類ブルームの脅威、生態系への悪影響、選択圧の上昇、遺伝子の水平伝播、健康と環境への影響、GM 形質の予測不可能な将来、管理制御の喪失、及び倫理的懸念は、GM 藻類の栽培に関連する主要な懸念である。

GM 藻類の使用に関する規制とは別に、外来種（GM 及び／又は野生型）の地域環境への輸入を保護するために、厳格なバイオセキュリティ法が必要である。地元の環境に固有ではない外来藻類の輸入と使用には規制管理がほとんどないが、これらの菌株が地元の種を支配することに伴うリスクを真剣に検討する必要がある（Campbell, 2011）。藻類の流出による具体的な環境リスクは、菌株の GM の側面だけに限定されるべきではない。さらに、問題の生態系の複雑さと個体群の安定特性とともに、地元の藻類群集と比較した外来種の侵入の適応度を考慮して評価を行う必要がある。

健康及び環境リスク評価分析による取り扱い及び栽培プロセスの厳密な監視は、GM 微細藻類のバイオセーフティ規制を設計するために不可欠である。ビジネスプロモーターや政策立案者を含む様々な利害関係者が、将来の GM 藻類の使用に関するロードマップについて合意に達することが不可欠である。人間と環境の利益のために GM 藻類の安全な使用を管理するポリシーと規制を導入する必要がある

将来の研究課題としては、高い光合成効率、高い CO<sub>2</sub> 固定、及び高いバイオマス生産性のための目的固有の堅実なバイオエンジニアリング株の開発に焦点を当てる方向に向くだろう。また、遺伝子工学を使用して、微細藻類からの生物医学的応用の少量で高価値の代謝物の標的化された強化を検討する必要がある。

## 2-5-3. 規制

米国環境保護庁（US-EPA）は、規制制度に依存していると言っても過言ではない。その規則である有害物質規制法（TSCA）は、どんどん出て来る新しいバイオテクノロジーの発明について行けず、時代遅れになりがちで、そこから生じる新たなリスクを評価することができない。法規制が急速なテクノロジーの進歩に追いついて行っていないことが現状である。

遺伝子操作された微生物剤の規制は、害虫管理の目的であろうと環境のバイオレメディエーションであろうと、それらのリスクを確実に評価するため、新しい技術に対する適切な監視体制をもたらした。新しい技術により、人間の健康と環境の安全の確保が脅かされないようにするために、それらの微生物の徹底的なレビューが必要になる。

---

<sup>117</sup> Beacham, T. Large scale cultivation of genetically modified microalgae: A new era for environmental risk assessment. *Algal Res* (2017)

<sup>118</sup> Kumar, G. et al. Bioengineering of microalgae: Recent Advances, Perspectives, and Regulatory Challenges for Industrial Application. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* (2020)

2-5-4. 米国環境保護庁の監督下で遺伝子操作された微生物の使用を承認するための規制のフレームワーク<sup>119</sup>

フレームワークは、農産物、食品、農薬製品に関与する様々な機関の規制責任の分割を明確にしている。従って、USDA APHIS は、植物保護法（PPA）及び国家環境政策法（NEPA）に基づいて植物害虫である微生物を規制する。米国環境保護庁（U.S. EPA）は、殺虫を目的とし、連邦殺虫剤殺菌剤及び殺虫剤法（FIFRA）及び連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA）の対象となる微生物及びその他の遺伝子操作された構造物を規制している。U.S. EPA はまた、バイオ肥料、バイオレメディエーション剤として、及び有害物質規制法（TSCA）に基づくバイオ燃料を含む様々な工業用化合物の生産に使用される、特定の遺伝子組換え微生物を規制している。

#### 連邦殺虫剤殺菌剤及び殺虫剤法（FIFRA）

登録決定に関する FIFRA の基準には、農薬使用のリスクとメリットの評価が含まれる。これには、人と環境への潜在的な影響の生物学的分析、及び規制上の決定から生じる社会的及び経済的考慮事項が含まれる。明確なリスクベネフィット計算を含めることで、FIFRA は他のほとんどの米国環境法と区別される。

連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA）（微生物農薬に適用可能）で扱われる特定の領域は、急性、亜慢性及び慢性の食事リスク、職業曝露、飲料水曝露、免疫系及び内分泌系への影響、用量反応関連情報、デイケア、住居に関連する曝露、及び学校、乳幼児や子供などの敏感な集団の曝露、複数の曝露に対する総計の影響、及び累積的な影響を規制する。

微生物害虫駆除剤（MPCA）を評価する場合、3 つのエンドポイント、感染性、病原性、及び毒性が懸念される。場合によっては、潜在的に毒性のある代謝物の分析が、食品安全リスク評価もレビューされる。一部の微生物種は、消費後に人間や家畜に悪影響を与える可能性のある代謝物や毒素を生成することが知られているので、その事も含めて精査される必要がある。

#### 2-5-5. GE 微生物の野外放出と商業化<sup>120, 121, 122</sup>

特に食品や飼料が関係している場合は、一般の人々の受け入れの影響力と、製品のマーケティングとの関係について認識されていることを軽視するべきでない。多くの人が公教育において 遺伝子組み替えされた製品の安全性やリスクの可能性、環境に与える影響など広い分野にわたる知識を広めることは重要である。

<sup>119</sup> Modernizing the Regulatory System for Biotechnology Products: Final Version of the 2017 Update to the Coordinated Framework for the Regulation of Biotechnology, FDA/EPA

<sup>120</sup> Wozniak C. et al. Chapter 4 Regulation of Genetically Engineered Microorganisms Under FIFRA, FFDCA and TSCA, US EPA (2012)

<sup>121</sup> FDA CBER Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products Guidance for Industry (2015)

<sup>122</sup> Engineering Bacteria for Bioremediation (2011) Elen Aquino Perpetuo, Cleide Barbieri Sousa and Claudio Augusto Oller Nascimento Analysis and Modeling to Technology Applications

遺伝子操作された微生物は、窒素固定、土壌改良、生物的防除に利用されて製品化されている。バイオレメディエーションでは、遺伝子組換え技術が少しずつ人々に浸透したため GE 作物が農学、品質特性、及び害虫駆除の目的で開発された時ほど否定的な評判は得ていない。

GE 微生物の開発や野外放出に関する議論は科学的根拠に基づかない無意味な討論や商業的、政治的目論みが先行するような討論になってはならない。実際の科学又は潜在的なリスクを考慮した上での商業化が進められるべきである。EPA 及び USDA-APHIS による規制要件により、GE 微生物製品の商品化にかかるコストが高くなり、リードタイムが長くなる可能性があるが、それでも安全性には変えられない。少なくとも一部の企業はこれらの製品の安全性を示す手段として規制当局の承認を求め、また、規制要件を製品の市場への適用を妨げるものとして認識していない。

#### 2-5-6. 申請手続き<sup>123, 124, 125, 126, 127</sup>

- ・商業目的（商業目的の研究・開発を含む）で遺伝子組換え微生物を製造・輸入・加工する場合は、90 日前までに Microbial Commercial Activities Notification (MCAN) を提出し、EPA のレビューを受ける。閉鎖施設内での使用及び閉鎖施設外での使用のいずれにも適用される。
- ・リスト化された特定の宿主（大腸菌、枯草菌、麹菌、酵母等）と一定の条件（機能、毒性、伝達性等）を満たす挿入遺伝子からなる遺伝子組換え微生物を定められた物理的封じ込め措置の下で製造・輸入する場合は、宿主の種類ごとに、使用の 10 日前までに証明書を提出すればよい（Tier I exemption）。
- ・Tier I exemption の対象となる遺伝子組換え微生物を定められた以外の拡散防止措置下で製造・輸入する場合は、MCAN に代えて、Tier II exemption request を 45 日前までに提出し EPA のレビューを受ける（Tier II exemption）。
- ・研究・開発段階で野外試験を実施する場合は、MCAN に代えて、「TSCA 試験放出申請」（TERA, TSCA Experimental Release Application Microbial Commercial Activity Notice）を 60 日前までに提出し EPA の承認を受ける。
- ・根粒菌を宿主とする一定の条件下での小規模野外試験は事前の届出のみ。
- ・新しく遺伝子治療製品を申請する場合は FDA に Investigational New Drug Applications (INDs)，新薬承認申請をしなければならない。IND では、研究の実施方法、関与する可能性のあるリスク、及び患者を保護するために実行する手順を説明し、研究をサポートするデータを提供する。

一般の IND 申請に必要な申請項目に加え、ベクターに関してのその安全性を示す詳細なデータを提供する必要がある。

---

<sup>123</sup> FDA, Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)

<sup>124</sup> <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/biotechm.html>

<sup>125</sup> FDA guidance - preclinical development of novel gene therapies

<sup>126</sup> FDA guidance Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products

<sup>127</sup> FDA draft guidance Human Gene Therapy for Rare Diseases

複製欠損ウイルスベクター（すなわち、レトロウイルス、アデノウイルス、AAV、ワクシニア/鶏痘ウイルス、HSV、レンチウイルス、ウイルス粒子）あるいは複製能力のある腫瘍溶解性ベクター（例：レトロウイルス、はしか、レオウイルス、アデノウイルス、VSV、ワクシニア）などは、

- ・挿入型遺伝子変異の可能性
- ・発がん性/腫瘍形成性の可能性
- ・ベクター及び／又は導入遺伝子に対する宿主の免疫応答
- ・生殖細胞系、標的、及び非標的組織におけるベクター分布及び持続性プロファイル
- ・「ベクター陽性」組織における導入遺伝子発現プロファイルを決定する分布及び持続性プロファイル

等に関する示すデータを申請する必要がある。

### 3. EU

#### 3-1. 拡散防止措置

EU においては、遺伝子組換え生物(GMO)を閉鎖系で使用する場合と開放系で使用する場合（意図的環境放出）について、それぞれ Directive2009/41/EC<sup>128</sup>（遺伝子組換え微生物の閉鎖系使用に関する欧州議会及び理事会指令 2009/41/EC）と Directive2001/18/EC<sup>129</sup>（遺伝子組換え生物の環境への意図的放出及び EC 指令 90/220/EEC の廃止に関する欧州議会及び理事会指令 2001/18/EC）（及び 2015/412/EC にて一部改正）という二つの EC 指令が設定されている。「指令」には規制等の達成すべき目標のみが示され、EU 加盟国は、指令をそれぞれの国の法制度によって執行する義務をもつ。加盟国の国内法が制定されて初めてその国の管轄内に効力を発揮する。

Directive2009/41/EC は、ヒトの健康と環境を保護する目的で、遺伝子組換え微生物(GMM)の閉鎖系使用に関する一般的な措置を定めている。ここでいう「遺伝子組換え微生物」とは、交配及び／又は自然組換えによって自然に発生しない方法で遺伝物質が改変された微生物を意味する。「閉鎖系使用」とは、微生物が遺伝的に改変されている、又はそのような GMM が培養、保管、輸送、破壊、廃棄、又はその他の方法で使用され、特定の拡散防止措置がそれらの接触を制限するために使用される活動を意味する。リスクは 4 段階（Class1～4）に分類され、それぞれに対応する拡散防止措置がとられる。

Directive2001/18/EC の目的は、遺伝子組換え生物の市場への投入（販売、譲渡）及びそれ以外の意図的環境放出に関し、ヒトの健康と環境を保護することである。「市場への投入」は支払いの見返りであろうと無料であろうと、第三者が利用できるようにすることを意味する。「意図的な放出」は、GMO 又は GMO の組み合わせの環境への意図的な導入を意味し、一般の人々及び環境との接触を制限し、高レベルの安全性を提供するために特定の封じ込め措置が使用されていない状態を意味する。Directive2001/18/EC を一部改正した Directive2015/412/EC により、EU 加盟国は、GMO が EU 域内における販売を認可された後において、自国領土内における当該 GMO の栽培を制限又は禁止する法的拘束力のある行為を採択する可能性を持つ権利があることが確認された<sup>130</sup>。

さらに 2019 年 11 月 8 日の理事会決定(Council Decision (EU) 2019/1904)<sup>131</sup>は、EU 法に基づく新規ゲノム技術の状況に関するケース C-528/16 の司法裁判所の判決（2018 年 7 月 25 日：ゲノム編集技術によって生産された農作物）に照らして 2021 年 4 月 30 日までに調査を提出するよう委員会に要請した。理事会は調査の結果を考慮して適切な場合は提案を提出するか、そうでなければ調査のフォローアップとして必要な他の措置について理事会に通知するよう委員会に要請している。

<sup>128</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32009L0041>

<sup>129</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32001L0018>

<sup>130</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0412>

<sup>131</sup> <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj>

## EU のゲノム編集生物の規制動向<sup>132</sup>

フランス政府が部位特異的な変異技術によって作出された作物の法解釈を求めていた件で、EU の法体系の解釈等を行う裁判所である、欧州司法裁判所（ECJ）は 2018 年 7 月 25 日に、ゲノム編集技術によって生産される農作物は、EU の既存の遺伝子組換え農作物に関する法令が適用される、という裁定を下した。ECJ の裁定は以下の内容であった：

- ・人為的な変異誘導技術で作出された生物は原則 GMO（遺伝子組換え生物）であり、GMO 指令のもとで規制されるべきである。
- ・規制の除外対象となるものは、長い安全使用の歴史のある一部の変異技術だけに限られる。それととも、環境放出や市場での流通に何の制約もかからないことが保証されるわけではなく、加盟国は EU の法令のもとにそれら（mutagenesis で作出された全ての生物）を規制することができる。
- ・GMO 指令の除外対象である mutagenesis に、その法律が発効した後に登場した技術まで含まれるわけではない。

### 3-2. 閉鎖系使用に対する EU による規制管理

#### Directive 2009/41/EC<sup>133</sup>（閉鎖系使用）

この EC 指令は上述したように、遺伝子組換え微生物（GMM）の閉鎖系利用によるヒトの健康や環境への悪影響を防ぐことを目的としている。使用する GMM のヒトの健康と環境に対するリスク評価を行い、その結果から閉鎖系使用を以下の 4 段階にリスク分類し、それぞれ対応する拡散防止措置（封じ込め手法）を用いて、GMM の環境への漏洩を防ぐという、日本と同様の設計思想となっている。

|                         |                |
|-------------------------|----------------|
| Class 1: リスクがない、又は無視できる | ⇒ level 1 封じ込め |
| Class 2: 低いリスク          | ⇒ level 2 封じ込め |
| Class 3: 中程度のリスク        | ⇒ level 3 封じ込め |
| Class 4: 高いリスク          | ⇒ level 4 封じ込め |

運用管理は日本とは異なり、施設登録のみで、リスクの低い案件に関しては原則的に遺伝子組換え生物使用事業者自身の管理に任されるようになっており、日本における大臣確認待ちに起因する新技術導入に先立つ数カ月から 1 年以上にわたる長期間の時間的ロスなどの様な問題は発生しない。

申請者は、施設に関する事項と閉鎖系利用に関する事項を事前に提出する必要がある。またリスク評価の結果も合わせて提出する（クラス 1 は初回のみ提出）。欧州会議・理事会指令に準拠したリスク評価に関するガイダンスが発行されている。

<sup>132</sup> <https://www.mabs.jp/archives/pdf/h30report.pdf>

<sup>133</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32009L0041>

### 3-3. 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制<sup>134</sup>

#### 3-3-1. 遺伝子治療医薬品の定義

EU では、Directive 2001/83/EC<sup>135</sup>（ヒトが使用する医薬品に関連するコミュニティコードに関する欧州議会及び理事会指令 2001/83/EC）（EU 指令 2012/26/EU<sup>136</sup>まで複数回一部改正）において、遺伝子組換えウイルス/ベクターを含む遺伝子治療医薬品を、

(a) 遺伝子配列の調節、修復、置換、追加又は削除を目的として、ヒトで使用又は投与される組換え核酸を含む、又はそれからなる活性物質を含む；

(b) その治療的、予防的又は診断的効果は、それが含む組換え核酸配列、又はこの配列の遺伝子発現の産物に直接関係している、と定義している。

遺伝子治療用医薬品には、感染症に対するワクチンは含まれない。

遺伝子治療医薬品は、Regulation (EC) No 1394/2007<sup>137</sup> に基づき、体細胞治療医薬品および組織工学医薬品とともに、先端医療医薬品（ATMP：Advanced-therapy medicinal products）と総称される。

#### 3-3-2. 先端医療医薬品の規制の枠組み

EU では、Regulation (EC) No 1394/2007 に基づいて、欧州医薬品庁(EMA)の内部に先端医療委員会（The Committee for Advanced Therapies：CAT）が設立された。CAT は、EMA に提出された ATMP に係る薬事申請に対して、品質・有効性・安全性の評価意見草案を作成し、これをもとにしてヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP）が承認審査を行い、CHMP が作成した評価意見書をもとにして欧州委員会(EC)が承認の判断をする体制となっている。ATMP の品質・安全性・有効性確保に関する要件・評価を EU 内で調和させ、直接的で迅速な流通を図る目的から、ATMP は EU 加盟国内での審査を経ることなく、直接 CAT での評価を受けることになっている。

#### 3-3-3. ATMP に対する規制

##### ・基本原則：リスクベースアプローチ

EU では、ATMP の販売承認申請に関する規制の原則として、EU 指令 2001/83/EC Annex 1 Part 1V に基づき、リスクベースアプローチを採っている。リスクベースアプローチとは、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるという方法である。このアプローチは、日米欧医薬品規制調和会議(ICH)で 2005 年に合意された品質リスクマネジメント・ガイダンス(Q9)でも採用されており、今日では医薬品規制の一般的な原則となっている。

<sup>134</sup> <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0420-4d.pdf>

<sup>135</sup> <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>

<sup>136</sup> <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:299:0001:0004:EN:PDF>

<sup>137</sup> <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>

- ・製品の品質・安全性・有効性に関する規制

ATMP は新設の医療製品カテゴリーであるが、あくまでも医薬品の一類型であるため、従来の医薬品に関するさまざまな規制が適用される。つまり、市場で流通させるためには販売承認が必要であり、そのためには製品の品質・安全性・有効性を明示することと同時に、市販後の監視・調査が要求される。ATMP の品質管理に関しては、Good Manufacturing Practice (GMP) Directive 2003/94/EC<sup>138</sup>（及び Directive EU 2017/1572<sup>139</sup>にて一部改正）の規制が適用される。

### 3-3-4. ATPM の臨床試験

EU における ATMP の臨床試験は、日本における臨床研究に相当する区分は存在せず、日本における臨床試験に相当する試験であっても、すべて日本の治験に相当する規制が適用される。臨床試験後の実用化には EMA-CHMP-CAT による中央審査が必要となる。ただし、EMA はあくまでも薬事承認審査を行う機関であり、治験の開始・実施に関する手続きはすべて加盟国の管轄となっている。

臨床試験に関しては、遺伝子治療医薬品及び体細胞治療医薬品の場合は、EU 版の GCP (Good Clinical Practice) である Clinical Trials Directive 2001/20/EC<sup>140</sup>により規制されていたが、これに代わって、2014 年 4 月 16 日付で Clinical Trial Regulation EU No 536/2014<sup>141</sup>が発出され、2019 年に発効している。この規則改正の最大の特徴は、EU 域内における多国籍臨床試験の当局への実施申請手続きを一本化した点である。これにより、これまで実施側が行ってきた多国間の調整を当局側が行うことになる。

EMA は遺伝子組換えウイルス/ベクターを含む遺伝子治療医薬品の開発、販売承認 (MA)、及び環境リスク評価に関するガイドラインを発行している。  
以下にその概要を述べる。

「Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014)」<sup>142</sup>（遺伝子治療医薬品の品質、前臨床及び臨床的側面に関するガイドライン）

#### 概要

このガイドラインでは、遺伝子治療医薬品 (GTMP) の開発及び販売承認 (MA) の要件について述べている。

- ・非細胞性の 3 つの大きなグループ（ウイルスベクター、DNA ベクター、細菌ベクター）の MA 要件に対応している。
- ・3 つのセクション（品質、非臨床 及び 臨床）が説明されており、文書の構造が販売承認申請の一般的な CTD 形式に合わせられている。

<sup>138</sup> <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:en:PDF>

<sup>139</sup> <https://www.inspiredpharma.com/2017/09/26/new-eu-gmp-directive-published/>

<sup>140</sup> [https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive_en)

<sup>141</sup> [https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en)

<sup>142</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf)

- ・品質セクションでは、主に GTMP の開発と製造に関する特定の要件について説明している。この改訂版では、より広範囲のデリバリーベクター（新規ウイルスベクター、非ウイルス及び細菌ベクター）の設計、製造、特性評価、及びテストに関するガイダンスを提供している。
- ・非臨床セクションでは、販売承認申請をサポートするために必要な非臨床試験について説明している。
- ・臨床セクションでは、GTMP 自体と導入遺伝子製品の薬理学的特性を研究するための要件について説明している。以下に関連する項目を示す。

#### 一般的な考慮事項

一般に、GTMP の場合、他の医薬品と同じ原則が臨床開発に適用される。特に、特定の治療分野に関連する現在のガイドラインが適用される。既存のガイドラインからの逸脱は正当化されるべきである。限られたガイダンスが存在する新しい治療適応症/状態については、確認研究を含む臨床開発計画に関する科学的アドバイスについて、各国の規制当局及び／又は EMA に相談することが勧められる。

ベクターの選択は、野生型ウイルス／細菌の指向性に関して正当化されるべきである。適応症と治療概念、及び標的臓器／細胞は、ベクターの選択に影響を与える。遺伝子治療の複雑さを考慮して、医学的必要性の考慮を含む既存の従来の治療に対するそのような GTMP アプローチの潜在的な利益とリスクは、臨床概要で議論されるべきである。

すべての研究は、遺伝子治療アプローチの実現可能性とリスクの評価を可能にするために適切に計画されるべきである。ランダム化比較臨床試験が実行可能でない場合、適切に正当化されれば代替案が受け入れられる可能性があり、これらの代替案を使用するための警告について議論する必要がある。臨床試験における対照群の選択に関する ICH ガイドライン E10 を参照する必要がある。臨床デザインに対照群が存在しないことは、研究の目的、疾患、及び調査中の GTMP に基づいて正当化されるべきである。また、GTMP による治療の対象となる特定の状態は非常にまれである。このような場合、小集団での臨床試験に関するガイドラインを参照する必要がある。ただし、採用された患者のデータベースは可能な限り完全である必要があることに注意する。

申請者は、臨床開発中のできるだけ早い段階で、患者を監視するための方法を開発及び検証（つまり、技術的検証）することが勧められる。代理パラメータを使用して臨床効果を監視する場合、それらは臨床的に意味があることが証明されている必要がある。

GTMP で治療された患者の長期モニタリングは、長期の有効性と安全性のフォローアップの法的要件も考慮すると、特に重要である（規制（EC）No 1394/2007 による）。これらの長期研究は、特に侵襲的な方法が使用される場合に情報出力を最大化するために、適切に設計されるべきである（例えば、サンプリング計画、サンプル処理、分析方法、エンドポイント）。これは、GTMP が生物学的活性と治療効果の生涯にわたる持続性を提供することを目的としている場合に特に重要である（例えば、遺伝病、GTMP を投与された患者のフォローアップに関するガイドラインを参照）。

患者の免疫状態、すなわち免疫不全又は免疫能力、ならびにベクターに対する既存の免疫は、治療前に決定されるべきである。

GTMP を開発する際には、子供や高齢者などの脆弱な集団を考慮する必要がある。例えば、ウイルスベクターの免疫原性は、ウイルスへの既存の曝露に応じて、子供と大人の間で異なる可能性がある。GTMP の開発は適応症であり、製品固有であるため、子供や高齢者で生成されるデータの範囲に関して具体的なガイダンスを提供することはできない。

#### 排出研究(Shedding studies)

GTMP の排出に対処するための排出研究を実施する必要がある。排出が観察された場合、関連する場合（複製能力のあるベクター／腫瘍溶解性ウイルスなど）、第三者への感染の可能性を調査する必要がある。又は、これを行わない理由を提供する必要がある。ICH は、ウイルスとベクターの排出に対処するための一般原則と環境リスク評価に関するガイドラインを考慮して、ウイルス／ベクター研究の必要性を評価する際の臨床データの解釈だけでなく、排出研究の設計に関する包括的な推奨事項を提供する。これらのデータは、長期フォローアッププログラムの適切な計画にも役立つ。

#### 免疫原性

関連するウイルス（例えば、アデノウイルス、ポックスウイルス（天然痘ワクチン））による以前の感染／ワクチン接種は、GTMP の安全性と有効性に影響を与える可能性があるため、ベクターが既存の免疫を想定できるものを選択する。これらのデータはまた免疫抑制の必要性を決定するかもしれない。導入遺伝子製品に対する免疫応答は、最終的に製品の有効性を損ない、安全性に影響を与える可能性がある。従って、導入遺伝子産物に対する免疫応答の評価、すなわち発現されたタンパク質に対する抗体の決定もまた、臨床開発の一部であるべきである。

GTMP の反復投与が予想される場合は、患者の免疫抑制の必要性だけでなく、最も適切なベクター（血清）タイプの早期検討を行う必要がある。ベクター及び導入遺伝子産物に対する免疫応答の包括的な評価を行う必要がある。これには、ベクター及び導入遺伝子産物に対する細胞性及び体液性免疫の評価が含まれる場合がある（例：抗体の力価と結合力、及び抗体が中和しているかどうかに関する情報）。結果は、治療のタイミングに関連して文書化されるべきであり、免疫原性の結果と同時の安全性及び有効性との相関関係が提供されるべきである。

#### 臨床的安全性

導入遺伝子産物及び／又はベクター又は形質導入メカニズムに関連する有害事象を含む安全性データベースを設定する必要がある。

投与手順のリスク、例えば GTMP を投与するための侵襲的処置（例：複数回の注射、脳内投与）、全身又は局所麻酔の使用、又は免疫抑制及び化学療法の使用に対処する必要がある。

GTMP の送達又は移植に医療機器（MD）を使用する場合は、臨床試験の設計とリスク評価に特別な配慮を払う必要がある。医療機器の効果は、GTMP の使用目的で評価する必要がある。GTMP での医療機器の使用については、製品情報で適切に説明する必要がある。

発症が遅いイベント（腫瘍形成性など）を含む予想されるリスクの場合、シグナルを検出し、このリスクを軽減するための対策を実施する必要がある。

以下に特に注意を払う必要がある：

- ・注入関連の反応とサイトカイン放出
- ・感染症と炎症反応
- ・免疫性の副作用
- ・過剰発現
- ・悪性腫瘍
- ・意図しない組織へのデリバリー
- ・保持サンプル

「Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006)」<sup>143</sup>（遺伝子治療医薬品の環境リスク評価のための科学的要件）

## 概要

このガイドラインは、一元化された手順の下での販売承認（MA）に必要な、ヒトが使用する遺伝子治療用遺伝子組換え生物（GMO）を含む医薬品の環境リスク評価（ERA）に使用される科学的原則と方法論を扱っている。遺伝子組換え生物の環境への意図的な放出に関する指令 2001/18/EC に定められた方法論の適用に関するガイダンスが提供されている。

また、このガイドラインは、GMO を含む遺伝子治療医薬品（GTMP）の ERA の原則に焦点を当てている。GMO の環境への意図的な放出に関する指令 2001/18/EC に規定されているように、GMO を含む、又は GMO で構成されるヒトが使用する GTMP の ERA に使用される科学的原則と方法論に関するガイダンスが提供される。ERA は一般に、GTMP に直接さらされた人（非患者）、例えば製品の管理又は患者のケアに関与するクリニックのスタッフ、患者と直接接触している可能性のある人（家族と一般市民）、及び動物、植物、微生物、そして環境全般に対する潜在的な悪影響を考慮する必要がある。

指令 2001/83/EC 及び規則 726/2004 は、申請者が GMO を含む医薬品の環境に対する潜在的なリスクを評価することを要求している。従って、ヒトが使用する医薬品の販売承認の申請には、指令 2001/18/EC の付属書 II の原則に従って実施される環境リスク評価（ERA）を伴う必要がある。

曝露の大きさは、医療スタッフ、社会的接触、一般市民など、周囲の環境の特性によって異なる。曝露につながる可能性のある手順には、以下が含まれる。i）GMO の製造と調製、ii）管理及び iii）廃棄物処理。排出は、GMO への環境の曝露における重要な要因である。排出研究、すなわち、GTMP 適用後に GMO が放出されるかどうかの分析を、動物モデルの非臨床医薬品開発プログラムに組み込むこと、及び臨床開発プログラムの 1 つ以上の臨床試験に組み込むことが勧められる。一般に、臨床試験の目的は、その安全性及び／又は有効性を確

---

<sup>143</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/scientific-requirements-environmental-risk-assessment-gene-therapy-medicinal-products>

認する目的で、1 つ又は複数の治験薬の吸着、分布、代謝、及び排泄を研究することである（指令 2001/20 / EC; 臨床の定義トライアル）。そのため、ベクターシェディングの評価は第 I 相試験の要件である。前臨床生体内分布及び排出データを使用して、採取する組織サンプルと、投与前後のサンプリングのタイミングを定義できる。例えば、尿、糞便、又は粘膜の鼻腔スワブは、GMO の存在に関する生体内分布研究の一部として分析できる。使用する試験は、最先端で高感度でなければならない。排尿の決定は、尿などの好ましくないマトリックス中の多くの GTMP の不安定性によって与えられる制限によって妨げられる可能性があることが認められている。従って、安定性の問題は、得られた結果の信頼性に大きな影響を及ぼす。さらに、それぞれのサンプルに注意を払い、安定性と GMO トレーサビリティを確保するために必要な対策を講じることが勧められる。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）は、ウイルス及びベクターの排出に関する基本的な考え方として、以下の ICH 見解を提供している。

「ICH Consideration : General Principles to Address Virus and Vector Shedding (CHMP/ICH/449035/09)」<sup>144</sup>（ICH の考慮事項：ウイルス及びベクターの排出に対処するための一般原則）

この ICH 見解文書は、排出（shedding）を遺伝子治療用ベクターや腫瘍溶解性ウイルスを含むウイルス／ベクターが患者の分泌物や排泄物を介して拡散することと定義し、排出の評価は、第三者への感染リスク及び環境への潜在的なリスクを理解するために利用できると述べている。ただし、この文書では、さまざまな地域で規制が異なるため、環境へのリスクに関連する排出についてはふれられていない。

非臨床的及び臨床的排出研究をデザインするために以下の考慮事項を挙げている。  
その内容をまとめた。

## 1 ウイルス／ベクターの生物学的特性

対象となるウイルス／ベクターが由来する野生型株の既知の特性に関する情報は、排出試験計画を立案するための基本的要件である。増殖性ウイルス／ベクターは患者体内に長期間存続し、排出及び伝播の可能性も高く、また分子変異も考慮する必要がある。また、野生型株とは異なる細胞／組織指向性を示すように遺伝子組換えがなされているか、及びの患者の免疫状態も考慮すべきである。非増殖性ウイルス／ベクターは排出、伝播の可能性は低い、野生型とは異なる排出プロファイルを示すことがあり得、また製造過程で増殖性組換え体が生じる可能性も考慮すべきである。

## 2 分析法に関する考慮事項

---

<sup>144</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/ich-considerations-general-principles-address-virus-vector-shedding>

排出試験には、特異性、十分な感度、再現性を示す適格な分析法を用い、伝播の可能性を推定できる定量的な分析法を用いることが望ましい。排出されたウイルス／ベクターの検出には、定量的 PCR (qPCR) と感染性試験が通常用いられる。qPCR の主な欠点は、感染性のあるインタクト (intact) なウイルス／ベクターと非感染性又は分解したウイルス／ベクターとを区別できないことである。感染性試験は、PCR と比べて本質的に感度は低い、インタクトで感染性のあるウイルス／ベクターのみを検出するという利点があり、一般的に、増殖性ウイルス／ベクターを検出するための主要な試験として使用される。

### 3 非臨床的考慮事項

非臨床的排出研究の目的は、ウイルス／ベクターの分泌／排出プロファイルを決定することであり、得られた情報は臨床的排出研究のデザインに役立つ。

非臨床的排出研究をデザイン及び解釈する際の考慮事項は以下の通りである：

- ・動物種については、ウイルス／ベクター製品の非ヒト動物への感染性、非ヒト動物の寛容性、特定の動物におけるウイルス受容体の発現と組織分布、病状を模倣する動物モデル等が考慮事項。
- ・投与量と投与経路については、可能な限り、臨床現場での使用を意図したものを反映する必要がある。
- ・サンプリング頻度と調査期間については、野生型株の既知の生物学的特性すなわち自然な感染過程、既存の免疫、及び調査対象ウイルス／ベクターの複製能力等を用いて、サンプリングの頻度、予想される排出期間を導く。サンプリングは投与後の最初の数日間でより頻繁になり、投与後の時間とともに頻度が低くなる。
- ・サンプルコレクションについては、ウイルス／ベクターの特性、投与経路、及び動物種を考慮に入れる必要がある。最も一般的には尿と糞便が含まれるが、頬スワブ、鼻スワブ、唾液、気管支洗浄などの他のサンプルタイプが含まれる場合もある。
- ・非臨床データの解釈と伝播研究については、得られたデータは、特にサンプルの種類、サンプリング頻度、及び期間に関して、臨床的排出研究のデザインを導くのに役立つ。

### 4 臨床での考慮事項

非臨床試験で提起された考慮事項は、臨床設定でのウイルス／ベクター排出研究のデザインに関連している。ウイルス／ベクター排出研究の実施の正確なタイミングは、ウイルス／ベクター製品の性質と患者集団に依存し、規制当局と話し合う必要がある。サンプリングの頻度と期間については、非臨床データをもとに決定する。患者集団の免疫状態及び免疫抑制剤による治療は、ウイルス／ベクターのクリアランスに影響を与える可能性があるため、排出研究で考慮されるべきである。サンプルコレクションについては、非臨床データを用いて決定するとともに、臨床試験で使用するウイルス／ベクターの特性と投与経路も考慮する必要がある。臨床的排出データの解釈において重要なことは、排出されているものを特定して特徴づけることである。ウイルス／ベクターの排出のされ方（尿か、エアロゾルかなど）、排出量、排出期間の考慮する必要がある。非病原性株に由来するウイルス／ベクターは、発現された導入遺伝子産物の安全性プロファイルを考慮に入れる必要がある。

### 5 第三者への伝播

排出が観察されたときは、第三者(濃厚接触者)への伝播の可能性を調査する必要がある。接触した第三者の免疫状態が低下している場合、クリアランス機構が有効に働くなるため、このような第三者の免疫状態も考慮すべきである。

### 3-4. 試薬としての少量の使用における拡散防止措置

EU において、研究開発段階の遺伝子組換えウイルス／ベクターの使用は、実験室レベルでの少量使用に相当し、その拡散防止措置として EU 指令 2009/14/EC (閉鎖系使用) が適用される。アデノ随伴ウイルス (AAV) の場合は、AAV を使用するほとんどの活動は危険性が低く、封じ込めレベル 1 で安全に行うことができ、多くの遺伝子組換え AAV は、最も低い活動クラスに分類されている。上述したように、遺伝子治療医薬品 (GTMP) としての遺伝子組換えウイルス／ベクターには、EU 指令 2001/83/EC (及び一部改正版) が適用される。Regulation (EC) No 1394/2007 に基づいて、先端医療医薬品 (ATMP) として扱われ、欧州医薬品庁 (EMA) 内の先端医療委員会 (CAT) → ヒト用医薬品委員会 (CHMP) → 欧州委員会 (EC) の審査・承認を受けることになる。Regulation (EC) No 1394/2007 によれば、GTMP で治療された患者の長期モニタリングは、長期の有効性と安全性のフォローアップの法的要件も考慮すると、特に重要である。

GTMP としての遺伝子組換えウイルス／ベクターの排出に関しては、排出研究を実施する必要がある。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の提示したウイルス及びベクターの排出に対処するための一般原則では、以下を考慮事項として挙げている：

- ・対象となるウイルス／ベクターが由来する野生型株も含む既知の特性に関する情報 (患者体内での存続期間等) は排出試験計画立案の基本的要件である。
- ・排出試験の実施には、特異性、十分な感度、再現性を示す適格な分析法を用いることが非常に重要である。
- ・ウイルス／ベクターの排出試験を実施する厳密な時期については、ウイルス／ベクター製品の性質や患者集団に依存するものであり、規制当局と相談すべきである。

組換えバキュロウイルスを用いて製造された試薬がカルタヘナ法の規制対象となるかどうかの科学的基準となる考え方について検討された結果が、平成 22 年度経済産業省委託事業報告書 (三菱総研)<sup>145</sup>に記載されており、その中で海外における規制に関して、「欧米では GM バキュロウイルスを利用して製造された試薬等についての特別の規制は見当たらなかった。」と報告されている。さらに、令和元年度の一般財団法人バイオインダストリー協会の委託事業報告書<sup>146</sup>においてもその状況に変化はみられていない。GM バキュロウイルスを使用して生産されたタンパクを含む試薬は世界各国で流通、使用等されており、これまで問題が生じたという報告はない。

<sup>145</sup> 平成 22 年度環境対応技術開発等バイオインダストリー安全対策事業 遺伝子組換え生物等を産業利用する際の安全性に関する調査検討委託事業報告書 (2011) 株式会社三菱総合研究所

<sup>146</sup> <https://www.mabs.jp/archives/pdf/r01report.pdf>

### 3-5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価

#### 3-5-1. 遺伝子組換え作物<sup>147, 148</sup>

EUにおいて、現在栽培が認められているのはGM トウモロコシ（MON810）のみである。EU加盟国における遺伝子組換え作物の栽培は、2017年時点では、スペインとポルトガルにおいてのみ栽培されている。その前年まではチェコ、スロバキアにおいても栽培されていたが、販売が困難となったために生産が中止されている。かつてはフランスやドイツ、ルーマニアなどでも栽培されていたが、EUでの栽培国は減少する傾向にある。2015年3月より、環境放出指令（指令2001/18/EC）が改訂され（指令2015/412）、遺伝子組換え作物を栽培するかどうかに関して、加盟国で個別に判断し、栽培制限を行うことができるようになった（オプトアウト）。オプトアウトには、各作物の認可過程において加盟国が申請企業に要請する方法と、認可後に加盟国が欧州委員会に対して栽培制限を申請する方法の2通りの方法が可能である。ただし、栽培を制限する場合の理由には、安全性以外の理由（農業政策や土地利用計画など）に限定されている。

栽培や流通など環境中で利用される遺伝子組換え作物の安全性確認は、EU指令2001/18/ECに基づいて行われる。この審査は、まず認可申請を行った国の評価機関で安全性審査を実施し、その結果に関して他の加盟国から反論があった場合のみ欧州食品安全機関（EFSA）で安全性審査を行う。

各加盟国のGM作物に対する対応には、「積極的な国から消極的な国」までのいくつかのグルーピングが可能であるとして、3グループに分類されている（2017年時点）。

A グループ—GM作物の栽培が生産性や持続性の向上になるとポジティブで捉えている。

うち「すでにGM作物を栽培している」スペイン、ポルトガル。前年までチェコ、スロバキアでは栽培されていたが、販売困難で中止。

うち「まだ栽培していない」アイルランド、英国、デンマーク、エストニア、フィンランド、リトアニア、スウェーデン。

B グループ—GM作物の生産性向上効果を認めるものの、農業の持続性向上のためには有機農業が望ましいと考えている加盟国で、ベルギー（フランドル地方）、オランダ、ポーランド、ブルガリア、フランス、ドイツと1地域。

C グループ—GM作物に強く反対している加盟国で、オーストリア、ハンガリー、スロベニア、ベルギー（ワロン地方）、ルクセンブルク、ギリシャ、イタリア、ラトビア。

スペインでは1998年にGM トウモロコシの栽培が開始され、2011年にその栽培面積はEU全体の8割を占めている。スペインでGM トウモロコシの栽培がEU加盟国のなかで抜きんでいることに関して、①EUレベルでのモラトリアム（1999年6月開始）以前に、Bt176

<sup>147</sup> [https://cbijapan.com/about\\_legislation/legislation\\_w/eu/](https://cbijapan.com/about_legislation/legislation_w/eu/)

<sup>148</sup> [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jfsr/25/1/25\\_23/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jfsr/25/1/25_23/_article/-char/ja/)

(シンジェンタ社) と MON810 (モンサント社) の 2 種類がスペインでは承認されていたこと、②スペイン政府は 2005 年に共存 (GM 作物と非 GM 作物、具体的には慣行農業や有機農業が、互いに相手に不利益をもたらすことなく、農業生産活動を継続できるような状態) 法案を検討していたが、最終的に議会で成立しなかった (法案が議会に提出されたのかどうか。ただし、カタルーニャ議会では法案提出・否決があったとされている)、③従って、共存ルールがないなかで、農家に対する GM0 栽培の指導は種子企業とその業界団体 (ANOVE) に任せられている、という状況であったとしている。

### 3-5-2. 微細藻類

EU における GM 微細藻類に関して最近の文献を以下に紹介する。

「Acceptability of genetically engineered algae biofuels in Europe: opinions of experts and stakeholders」(2020)<sup>149</sup> (欧州における遺伝子操作された藻類バイオ燃料の受容性：専門家と利害関係者の意見)

#### 概要

化石燃料の現在の使用は資源の枯渇と気候変動に寄与するため、持続可能な燃料生産のための代替経路の開発は、政治、産業、研究にとって重要な課題である。微細藻類は有望な選択肢であるが、技術準備レベル (TRL) は低く、化石燃料と経済的に競争することはできない。燃料生産のために微細藻類から抽出又は排泄される製品の生産性を向上させ、収穫コストを削減するために、新しい遺伝子工学技術が研究されている。しかし、高い資源効率と低コストだけでは、藻類燃料が市場に出回ることを保証するものではない。テクノロジーは、社会にとって価値のあるものになるために、一般の人々に受け入れられなければならない。藻類の研究開発における強力な努力、及び輸送部門向けの藻類バイオ燃料を促進するためのさまざまな規模での政治的コミットメントにもかかわらず、この代替輸送燃料の一般の受け入れについてはほとんど知られていない。藻類技術の利点にもかかわらず、遺伝子操作 (GE) 微細藻類は、リスクの認識のために欧州で物議を醸す可能性がある。従って、この研究の目的は、次世代のバイオ燃料生産のための GE 微細藻類の受容性の条件と要件に関する欧州の専門家と利害関係者の知識と見解を初めて調査することであった。

#### 結果

調査に基づく研究の結果は、回答者の大多数が、GE 藻類バイオ燃料が他の燃料と比較して強力な利益を提供できると信じていることを示している。それらの利点の明確な証拠と潜在的なリスクのオープンなコミュニケーションがあれば、大多数は人工藻類バイオ燃料の最終消費者になることを選択するであろう。彼らは、ヒトと自然への意図しない影響を避けるために、高いセキュリティ基準と厳格なリスク評価を備えたクローズドプロダクションシステムを適用する必要があると考えている。しかし、一部の回答者は、生産性を高めるために天然に存在する藻類の菌株を変更する必要性について確信しておらず、未踏の多様性が非常に多く、ゲノム編集を使用した結果はまだ不明であると主張している。

<sup>149</sup> <https://biotechnologyforbiofuels.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13068-020-01730-y>

## 結論

GE 藻類バイオ燃料に関して欧州の専門家や利害関係者が抱く意見のこの評価は、将来の研究と次世代バイオ燃料生産のための実現可能な社会技術的藻類システムの開発の両方に、価値のある差別化された洞察を提供する。国民の受容性を達成するための特定された条件と要件は、この革新的な技術の（再）設計と欧州での藻類バイオ燃料の実施に向けた枠組み条件の適応をサポートすることができる。

### 3-5-3. 環境リスク評価

EU においては、上述したように、遺伝子組換え生物 (GMO) の開放系での使用は指令 2001/18/EC<sup>150</sup>により規制されている。この指令は遺伝子組換え生物の市場への投入及びそれ以外の意図的放出に関し、ヒトの健康と環境を保護することを目的としており、環境リスク評価 (ERA) についても言及している。

環境リスク評価 (ERA) は、「直接的又は間接的、即時又は遅延を問わず、GMO の意図的な放出又は市場への投入がもたらす可能性のあるヒトの健康と環境に対するリスクの評価」として定義されている。指令に基づく加盟国の一般的な義務の 1 つとして、特に直接的又は間接的に発生する可能性のあるヒトの健康と環境への潜在的な悪影響を、導入された生物の性質及び受け入れ環境に応じてケースバイケースで正確に評価することを義務付けている。ERA は、指令の付属書 II に従って実施され、そのパート B 及び C でも言及されている。申請者は、意図的な放出、又は市場への投入について、ERA を含む通知を提出する必要がある。

環境リスク評価分析のステップを以下に示す：

- ステップ 1：悪影響を引き起こす可能性のある特性の特定
- ステップ 2：各悪影響が発生した場合の潜在的な結果の評価
- ステップ 3：特定された各潜在的な悪影響の発生の可能性の評価
- ステップ 4：GMO の特定された各特性によってもたらされるリスクの推定
- ステップ 5：GMO の意図的な放出又はマーケティングからのリスクに対する管理戦略の適用
- ステップ 6：GMO の全体的なリスクの決定

申請者は以下の事項に関わる情報を事前に監督機関に提出し、指令に適合しているかの審査を受ける。なお、微生物等に関わる申請事項は EC 指令付属文書 IIIA に記載されている。

市場投入以外の目的のために GMO の放出に関する通知に必要な情報 (EC 指令 2001/18/EC Part B)

- ・申請者や施設に関する一般的情報
- ・遺伝子組換え生物に関する情報
- ・遺伝子組換え生物の環境への放出条件や環境との相互作用に関する情報
- ・モニタリング法、廃棄方法、緊急時対応等の実行プラン

---

<sup>150</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32001L0018>

- ・環境リスク評価結果（野外試験等の実施可否の判断は各国の監督省庁によりなされる。各国間で情報は共有し、他国の活動に対して意見・アドバイスが可能）

市場投入に関する通知に必要な情報（EC 指令 2001/18/EC Part C）

上記事項の情報に加え以下の事項に関する情報を提出する。

- ・市場投入に関する情報（地域、生産量等）
- ・表示、包装に関する情報（商業化の実施の可否については、まず当該国での判断がなされ、問題ない（実施可）とされた場合は、欧州委員会を通じて加盟各国に通知され、EU 全体での同意を求める必要がある。承認されれば EU 域内のどの国でも市場投入が可能となる）

## 4. 英国

### 4-1. 拡散防止措置

英国の遺伝子組換え生物の使用に関する規制は、前出の EC 指令に準拠するとともに、国内規則である The Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014<sup>151</sup>(GMO(CU)2014) (閉鎖系使用) と Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 2002<sup>152</sup>(GMO(DR)2002) (開放系使用) により実施されている。英国健康安全局(Health and Safety Executive; HSE) (主に前者) 及び英国環境・食糧・農村地域省 (Department for environment, Food & Rural Affairs; DEFRA) (主に後者) が共同で運用管理している。

GMO(CU)2014 では、遺伝子組換え微生物(GMM)に関連する拡散防止使用は、作業が開始される前に評価され、リスクが特定され、管理が要求されている。これらには、GMM の閉鎖系使用から生じるヒトの健康と環境へのリスク (即時又は遅延) が含まれる。リスクレベルに応じてClass1 (リスク無、又は極めて低い)、Class2 (低リスク)、Class3 (中リスク) 及び Class4 (高リスク) に分類され、それぞれ対応措置がとられる。EU 指令では対象となっていない大きな GMO もこの規則では対象としているが、閉鎖系使用のクラスは適用されない。

GMO(DR)2002 では、遺伝子組換え生物の意図的な放出及びマーケティングを扱い、遺伝子組換え生物のヒトによる管理からの脱出又は解放から生じる可能性のある環境への影響を回避するために、すべての適切な措置が講じられることが必要とされる。

上記以外に、閉鎖系については

Health and Safety at Work etc Act 1974

Management of Health and Safety at Work Regulations 1999

Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002

開放系については

Environmental Protection Act 1990

も規制に関与している。

### 英国におけるゲノム編集生物の規制動向

EU の同項目を参照。英国の EU 離脱にともなって、今後の規制方針に変更があるのかどうかは現時点で明らかでない。

### 4-2. 閉鎖系使用に対する政府による規制管理<sup>22, 153</sup>

前述したように、英国における遺伝子組換え生物の閉鎖系使用に関する規制は、EU 指令 2009/41/EC に準拠するとともに、国内規則である The Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014(GMO(CU)2014)により運用管理されている。リスクレベルに応じて4段階のクラスに分けられており、届出項目が設定されている。

閉鎖系使用のクラス分けは以下の通りである：

<sup>151</sup> <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2014/1663/contents/made>

<sup>152</sup> <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/2443/contents/made>

<sup>153</sup> <http://www.hse.gov.uk/pUbns/priced/129.pdf>

Class1: リスクがないか無視できる程度の封じ込め使用でヒトの健康と環境を保護するために封じ込めレベル 1 が適切である

Class2: 低リスクの封じ込め使用で、ヒトの健康と環境を保護するために封じ込めレベル 2 が適切である

Class3: 中程度のリスクの封じ込め使用で、ヒトの健康と環境を保護するために封じ込めレベル 3 が適切である

Class4: 高リスクの封じ込め使用で、ヒトの健康と環境を保護するために封じ込めレベル 4 が適切である

#### 届出及び承認

遺伝子組換え生物の使用を計画している事業者は、使用開始前に施設と管理体制を届け出て管理当局に登録しておく必要がある。

リスクが極めて低い Class1（日本の使用区分では GILSP 区分やカテゴリー1 区分に相当）の活動においては、施設届出時に、最初に計画している活動のリスク評価概要の提出が求められているが、その後の活動に関しては届出や申請を行う必要はなく、届出が当局に受領され次第すぐに活動を開始することができる（受領通知は 10 営業日以内に出されることになっている）。

Class2（日本の使用区分ではカテゴリー2 に相当）の活動に関しては、初回のみ活動開始予定の 45 日前までに当局に通告することが求められているが 2 回目以降は通告のみで直ちに活動を開始することができる。

Class3（日本の使用区分ではカテゴリー3 に相当）や Class4（日本の使用区分ではカテゴリー4 に相当）などヒトの健康や環境に対し中程度以上のリスクをもつ活動になって初めて活動の開始に当たり当局の承認が必要となる。即ち日本の使用区分で GILSP やカテゴリー1 に相当する低リスク案件に関しては、施設登録さえしておけば基本的に使用者の自主管理となっており、日本の低リスク案件で問題とされているような、承認待ちに起因する新技術導入に先立つ数カ月から 1 年以上にわたる長期間の時間的ロスが発生しない。

#### 施設の届出

閉鎖系用の施設を初めて使用する前にユーザーは以下の情報を当局に提出しなければならない。

#### 施設の届出に必要な情報項目

- (a) 届出者の名前、住所、電話番号、FAX 番号、電子メールアドレス
- (b) 封じ込め使用の監督、安全性に責任を負う者の名前
- (c) その人の訓練と資格に関する情報
- (d) リスク評価に関するアドバイスを取得するための取り決めの詳細（設立されている場合は遺伝子組換え安全委員会の詳細を含む）
- (e) 封じ込め使用が行われる施設の住所及び施設の一般的な説明
- (f) 実施される作業の性質
- (g) GMM が関与する封じ込め使用のクラス

- (h) これらの施設で実行される最初の封じ込め使用がクラス 1 である場合
  - (i) 封じ込め使用のリスク評価の要約
  - (ii) 個人又は遺伝子組換え安全委員会からのリスク評価について受けたアドバイス
  - (iii) 廃棄物管理に関する情報
  - (iv) 緊急時の対処計画内容が当局に確実に通知されることの確認等

HSE は上記の情報を含む届出を受け取ってから、10 日以内に受領確認を送信する。これが Class1 の封じ込め使用、ならびにより大きな GMO を含む場合、ユーザーは確認応答を受け取った時点で封じ込め使用を始めることができる。

Class2、3、4 の閉鎖系使用の届出に必要な情報項目は以下の通りである：

- (a) 届出者の名前、住所、電話番号、FAX 番号、電子メールアドレス
- (b) 封じ込め使用が行われる施設に関して当局によって割り当てられた番号
- (c) 封じ込め使用の監督及び安全性について責任を負う者の名前
- (d) その人の訓練と資格に関する情報
- (e) 使用されるレシピエント又は親微生物
- (f) 使用するドナー微生物
- (g) 該当する場合、使用するホスト-ベクターシステム
- (h) 改変に関わる遺伝物質の由来と機能
- (i) 遺伝子組換え生物の特徴
- (j) 予想される結果を含む、封じ込め使用の目的
- (k) おおよその培養スケール(Class2 用)
- (l) おおよその培養スケール(Class3, Class4 用)
- (m) 封じ込め及び他の防御手段の記述
  - (i) 廃棄物管理（種類、形状、処理法、最終形態）に関する情報
  - (ii) レベル 2 封じ込めの封じ込め法を採用する根拠(Class2)
  - (iii) レベル 3 封じ込めの封じ込め法を採用する根拠(Class3)
  - (iv) レベル 4 封じ込めの封じ込め法を採用する根拠(Class4)
- (n) リスク評価結果のコピー
- (o) リスク評価に関する安全委員会のアドバイス
- (p) リスク評価のコピー（大きな GMO）
- (q) 事故防止及び緊急時計画に関連する情報
  - (i) 当局が緊急計画を評価するために必要な情報
  - (ii) 緊急時の対処計画内容が当局に確実に通知されることの確認等
  - (iii) Class3、4 の場合はさらに
    - (aa) 設備の場所から生じる特定の危険
    - (bb) 安全装置、警報システム及び封じ込め方法を含む、適用された予防措置
    - (cc) 封じ込め措置の継続的な有効性を検証するための手順と計画
    - (dd) 作業者に提供される情報の説明
- (r) 設備についての記述（Class3、4）

- (s) 遺伝子組換え生物が国境を越えた動きの対象となる可能性が高いかどうか (Class3、4)

#### リスク評価

微生物が関与する封じ込め使用を開始する前に、封じ込め使用の責任者は、封じ込め使用によって生じるヒトの健康及び環境に対するリスクの適切かつ十分な評価が実施されていることを確認する必要がある。

リスク評価では、取扱い、輸送、作業エリアの除染、GMMの不活性化、廃棄物処理業者が使用する場所を含む廃棄物管理など、計画された作業のすべての側面を十分に考慮する必要がある。

リスク評価を実施する際には、以下の事項を考慮に入れる必要がある：

- (a) 潜在的に有害な影響、特に以下に関連する影響
  - (i) レシピエント微生物
  - (ii) 挿入された遺伝物質（ドナー生物に由来する）
  - (iii) ベクター
  - (iv) ドナー微生物（そのドナー微生物が封じ込め使用に使用される場合）
  - (v) 結果として生じる遺伝子組換え微生物
- (b) 封じ込め使用の特徴
- (c) 潜在的に有害な影響の重大度
- (d) 潜在的に有害な影響が実現される可能性
- (e) 廃棄物及び排水の処分

上記(a)「潜在的に有害な影響」には、次のものが含まれる：

- (a) アレルゲン又は毒性の影響を含むヒトへの病気
- (b) 動物又は植物の病気
- (c) 病気を治療できない、又は効果的な予防を提供できないことに起因する副作用
- (d) 環境中の遺伝子組換え微生物の定着又は拡散に起因する悪影響
- (e) 他の生物への又は他の生物からの遺伝物質の自然な移動に起因する悪影響
- (f) 遺伝子組換え微生物と、封じ込め使用が行われる施設内の他の生物との相互作用の可能性に起因する悪影響

微生物が関与する閉鎖系使用のための封じ込め及び管理措置

微生物が関与する閉鎖系使用を行うユーザーは、適切な封じ込めレベルに必要な範囲で、封じ込め措置を適用する必要がある。以下にその措置を示す。

表 4-2-1 実験室での微生物が関与する封じ込め使用に適用可能な封じ込め措置

| 封じ込め措置 |                                        | 封じ込めレベル |                             |                                                |                                                |
|--------|----------------------------------------|---------|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|        |                                        | 1       | 2                           | 3                                              | 4                                              |
| 施設     |                                        |         |                             |                                                |                                                |
| 1      | ラボスイート;隔離                              | 必要なし    | 必要なし                        | 必要                                             | 必要                                             |
| 2      | ラボ; 燻蒸用に密封可能                           | 必要なし    | 必要なし                        | 必要                                             | 必要                                             |
| 装置     |                                        |         |                             |                                                |                                                |
| 3      | 水を通さず、酸、アルカリ、溶剤、消毒剤、除染剤に耐性があり、清掃が簡単な表面 | ベンチに必要  | ベンチに必要                      | ベンチ及び床に必要                                      | ベンチ、床、壁に必要                                     |
| 4      | エアロックを介したラボへのエントリー                     | 必要なし    | 必要なし                        | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要                    | 必要                                             |
| 5      | 周囲の圧力に対する負圧                            | 必要なし    | 必要なし                        | 空中経路でトランスミッションが発生しない活動を除いて必要                   | 必要                                             |
| 6      | ラボからの吸入及び流入空気は HEPA フィルターでろ過する必要がある    | 必要なし    | 必要なし                        | 空中経路でトランスミッションが発生しない活動を除いて吸入 HEPA フィルター必要      | ラボない吸入及び流入空気用 HEPA フィルター必要                     |
| 7      | 微生物学的安全キャビネット/エンクロージャー                 | 必要なし    | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要 | 必要、感染性物質を使用するすべての手順は、キャビネット/エンクロージャー内に収容する必要あり | 必要、感染性物質を使用するすべての手順は、キャビネット/エンクロージャー内に収容する必要あり |
| 8      | オートクレーブ                                | 現場で必要   | 建物内で必要                      | ラボスイート内で必要                                     | ラボ内で両端オートクレーブ必要                                |
| 作業システム |                                        |         |                             |                                                |                                                |
| 9      | アクセス制限; 承認された人のみ                       | 必要なし    | 必要                          | 必要                                             | 必要 (エアロックキーを介して)                               |

| 封じ込め措置 |                                         | 封じ込めレベル                      |                             |                                       |                           |
|--------|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
|        |                                         | 1                            | 2                           | 3                                     | 4                         |
| 10     | ドア上にバイオハザードサイン                          | 必要なし                         | 必要                          | 必要                                    | 必要                        |
| 11     | エアロゾルの拡散を制御するための具体的な対策                  | 必要なし                         | 最小化する必要                     | 防止するために必要                             | 防止するために必要                 |
| 12     | シャワー                                    | 必要なし                         | 必要なし                        | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要           | 必要                        |
| 13     | 防護服                                     | 適切な防護服が必要                    | 適切な防護服が必要                   | 適切な防護服が必要；リスク評価が必要であると示した場所及び範囲で履物が必要 | 出入り前に必要な衣服と履物の完全な交換       |
| 14     | 手袋                                      | 必要なし                         | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要 | 必要                                    | 必要                        |
| 15     | GMM を広める可能性のある病気の媒介動物（げっ歯類や昆虫など）の効率的な管理 | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要  | 必要                          | 必要                                    | 必要                        |
| 廃棄物    |                                         |                              |                             |                                       |                           |
| 16     | 手洗いシンクとシャワー及び同様の排水からの排水中の GMM の不活性化     | 必要なし                         | 必要なし                        | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要           | 必要                        |
| 17     | 汚染物質及び廃棄物中の GMM の不活性化                   | リスク評価で必要とされる場所と範囲で検証済みの手段で必要 | 検証済みの手段で必要                  | ラボスイート内で廃棄物が不活性化され、検証済みの手段で必要         | ラボ内で廃棄物が不活性化され、検証済みの手段で必要 |
| その他の措置 |                                         |                              |                             |                                       |                           |
| 18     | 独自の機器を収容するラボ                            | 必要なし                         | 必要なし                        | 合理的に実行可能な限り、必要                        | 必要                        |
| 19     | 作業者が見えるように、観察窓又は代替物が存在する必要がある           | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要  | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要 | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要           | 必要                        |

| 封じ込め措置 |               | 封じ込めレベル                     |                             |    |          |
|--------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|----|----------|
|        |               | 1                           | 2                           | 3  | 4        |
| 20     | GMM の安全な保管    | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要 | 必要                          | 必要 | 安全な保管が必要 |
| 21     | スタッフトレーニングの記録 | 必要なし                        | リスク評価が必要であると示した場合、及びその範囲で必要 | 必要 | 必要       |

### 事故に関する情報

事故が発生した場合、封じ込め使用の責任者は直ちに当局に事故を通知し、次の情報を提供する必要があります：

- (a) 事故の状況
- (b) 関係する遺伝子組換え生物の情報と量
- (c) 事故が一般住民の健康に及ぼす影響、及び遺伝子組換え微生物の場合は環境に及ぼす影響を評価するために必要な情報
- (d) 事故に対応して講じられた措置

封じ込め使用の責任者は、管轄当局に（HSE を介して）できるだけ早く事故を通知する必要がある。第一に、電話で情報を伝え、HSE Web サイトのオンラインフォームを使用して詳細を書面で提出することが適切な場合がある。事故の状況（特性や数量を含む）や事故への対応策など、要求されたすべての情報を提供する必要がある。

明らかに、GMO のすべての事故が規則 22 に基づいて通知されるべきではない。通知されるものを決定する際に、当局は、通知された事故を欧州委員会(EC)に通知するための封じ込め使用指令に基づく義務があることに注意する必要がある。EC は、ヒトの健康や環境が現実的に深刻な被害をもたらす可能性のある事故にのみ関心を持っている。これにより、報告に関する決定が実際的かつリスクベースの方法で行われるようになる。その結果、ヒトの健康や環境に重大なリスクがない場合の軽微な流出は、規則の下で報告されない。逆に、Class4 GMM の主要な封じ込めの違反は報告される。

英国が EU を離脱した現在、上記 EC の関係する部分がどのように改正されるか、現時点で明らかでない。

#### 4-3. 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制<sup>154</sup>

英国では、保健省配下の医薬品・医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) が EU 指令 2001/83/EC (及び一部改正版) に準拠して、先端医療医薬品 (ATMP) (遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品及び組織工学医薬品) を管轄している (EU の同項を参照)。EU 指令は英国内法規としては、The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004<sup>155</sup> に反映されている。

ここでいう遺伝子治療医薬品とは、予防的、診断的、又は治療的遺伝子 (すなわち、核酸の一部) を *in vivo* 又は *ex vivo* でヒト/動物に移すこと、及びその後の *in vivo* での発現を目的とした一連の製造プロセスを通じて得られる製品を意味する。遺伝子導入には、ウイルス由来でも非ウイルス由来でもベクターと呼ばれる送達システムに含まれる発現システムが含まれる。ベクターは、ヒト又は動物の細胞に含めることもできる。

ATMP の臨床試験開始時には、MHRA からの臨床試験の承認と国営医療サービス (NHS) の研究倫理委員会<sup>156</sup> (REC, Research Ethics Committee) からの同意が必要である。NHS の REC は国内の地域ごとに設置され、研究スポンサー (研究の管理と実施に責任を負う組織)、資金提供者、及び研究者から完全に独立している。また、これらとは別に、遺伝子治療薬及びある種の幹細胞治療の臨床試験に関しては、遺伝子治療専門委員会 (Gene Therapy Advisory Committee, GTAC) が倫理審査を行う。

英国健康安全局 (HSE) の科学諮問委員会 (Scientific Advisory Committee, SACGM) は遺伝子組換えに関するガイダンスを発行しており、そのパート 2 で組換えウイルス/ベクターを含む遺伝子組換え微生物のヒト及び環境へのリスク評価を提供している。

The SACGM Compendium of guidance (ガイダンスの SACGM 大要)

Part 2: Risk assessment of genetically modified microorganisms (other than those associated with plants)<sup>157</sup> (パート 2: 遺伝子組換え微生物 (植物に関連するものを除く) のリスク評価)

この中で遺伝子治療に用いられる組換えウイルス/ベクターについて個別にリスク評価を行っており、以下に概要を示す:

##### ・アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus, AAV)

##### 概要

アデノ随伴ウイルス (AAV) はパルボウイルス科に属しており、ヒトの病気との関連性は知られていない。AAV は欠陥があるようであり、複製するにはヘルパーウイルス (アデノウイルスや単純ヘルペスウイルスなど) との重複感染が必要である。複製は、細胞ストレス

<sup>154</sup> <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0420-4d.pdf>

<sup>155</sup> <https://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/contents/made>

<sup>156</sup> <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/>

<sup>157</sup> <https://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part2.pdf>

中にも誘発される可能性があり（例えば、遺伝毒性物質の存在下又は UV 照射後）、AAV が完全に欠陥ではなく、複製のために特定の細胞条件に依存していることを示唆している。感染は、エアロゾル、糞口経路、又は直接結膜接種を介して行うことができる。非常に蔓延していると思われる 6 つの既知のヒト AAV 血清型がある。例えば、80%以上の個人が AAV 血清型 2（AAV-2）に対して血清陽性であり、この免疫は長続きするようである。

#### ヒトの健康に対するリスク評価

現在まで、AAV を含むほとんどの遺伝子改変作業には、ヒト AAV-2 に由来する形質導入ベクターの開発が含まれているが、他の血清型の使用も増加している。これらのベクターシステムが由来するウイルスによって引き起こされる危険性を考慮することは重要であるが、AAV は本質的に欠陥があり、ヒトの病気に関連するものではないため、ヒトの健康にもたらされる危険性は低いと予想できる。AAV ベクターから生じる主な危険は、挿入された遺伝物質の特性から生じる可能性がある。

AAV を使用するほとんどの活動は危険性が低く、封じ込めレベル 1 で安全に行うことができる。従って、多くの GM AAV は、最も低い GM 活動クラスに分類されている。ただし、シーケンスの挿入又は表現型の変更によってその後に発生する危険性は、追加の封じ込め措置を必要とする場合がある。野生型ヘルパーウイルス（アデノウイルスなど）が関与する一部の活動は、封じ込めレベル 2 で行う必要がある場合がある。ヘルパーウイルス自体が遺伝子組換えされていない場合、これは AAV 作業の GM 活動分類に影響しない。

#### 環境に対するリスク評価

AAV は、エンベロープを持たない DNA ウイルスであり、比較的安定しており、脱水に耐性がある。それらは、環境内で長期間生き残る可能性がある。ただし、それらは本質的に欠陥があり、ヘルパーウイルス又は他のヘルパー機能がないと感染を成立させることができない。「ガットレス」ベクターはまた、複製及び拡散するために、trans での cap 及び rep 遺伝子の提供を必要とする。

ほとんどの AAV ベクターはヒトウイルスに由来しており、どの動物種でも複製したり病気を引き起こしたりすることはできないと考えられている。従って、そのような活動が環境に重大なリスクをもたらす可能性は低い。ただし、ヒト AAV は多くの動物種の細胞に侵入する可能性があり、挿入された遺伝物質に関連する環境リスクがあり、評価が必要になる場合がある。さらに、特定の動物タイプに関連する AAV が特定されており、これらのウイルスを用いる場合には、偶発的な放出による潜在的な環境への影響をより詳細に検討する必要がある。

#### ・アデノウイルス

##### 概要

アデノウイルスは、哺乳類と鳥の両方に感染する病原体である。100 を超える血清型が知られており、そのうち 51 はヒトに感染する。一次感染は一般に、空中又は糞口経路を介して小児期に発生し、ウイルス排出が数ヶ月続くと持続する可能性がある。リンパ組織の潜伏感染も発生する可能性があり、免疫不全状態での再活性化は深刻な合併症を引き起こす可能性がある。ただし、潜伏の正確なメカニズムは不明なままである。免疫は生涯続くと考えられており、90%以上の人が Ad2 と Ad5 に対して血清陽性である。

## ヒトの健康に対するリスク評価

現在まで、アデノウイルスが関与するほとんどの遺伝子改変研究は、他の血清型が使用されているものの、ヒト Ad2、Ad5、及び Ad12 に由来する形質導入ベクターの開発が多い。これらのベクターシステムが由来するウイルスによってもたらされる危険性を考慮することは重要であるが、多くのレシピエントウイルス株は欠陥があるか弱毒化されており、野生型ウイルスと比較して危険性のリスクがはるかに低くなる。

野生型ヒトアデノウイルスは ACDP（危険病原体諮問委員会）ハザードグループ 2 である。従って、野生型ウイルスを扱う場合の最小要件として、封じ込めレベル 2 を採用する必要がある。野生型ウイルスと比較して危険性のリスクが大幅に低減されていることを示すことができるアデノウイルスベクター株は、封じ込めレベル 1 で処理される。さらに、リスク評価は、レシピエントが無効になっているか、十分に弱毒化されていることを実証する必要がある。ただし、シーケンスの挿入又は表現型の変更によりその後に発生する危険性は、追加の封じ込め措置を必要とする場合がある。

## 環境に対するリスク評価

アデノウイルスはエンベロップを持たない DNA ウイルスであり、比較的安定しており、脱水に耐性がある。ウイルスはエアロゾルや水中で長期間生き残ることができる。ウイルスの安定性に影響を与える可能性のあるビリオンへの改変は、環境へのリスクの増加について評価する必要がある。

ほとんどのアデノウイルスベクターは、動物細胞で効率的に複製できるとは考えられていないヒトウイルスに由来している。従って、これらのベクターを使用した活動が環境への重大なリスクを表す可能性はほとんどない。ただし、ヒト Ad5 ベクターは一部の動物細胞に侵入することが示されており、挿入された遺伝物質に関連する環境リスクがあり、評価が必要になる場合がある。

### ・バキュロウイルス

#### 概要

バキュロウイルスは、500 を超える異なる昆虫種で病気を引き起こすことに関係しており、害虫駆除の目的や昆虫細胞でのタンパク質生産に利用されている昆虫ウイルスの多様なグループである。それらは、核多角体病（NPV）ウイルスと肉芽腫ウイルスの 2 つの属に分けられる。最も広く研究されている *Autographa californica* 多核多角体病ウイルス（AcMNPV）は、30 を超える異なる鱗翅目（蝶/蛾）種の幼虫に感染する可能性がある。AcMNPV は、バイオテクノロジーや研究目的で最も広く利用されている典型的なバキュロウイルスである。さらに、AcMNPV は分裂細胞と非分裂細胞の両方に形質導入できるようであり、これにより、治療目的の潜在的な遺伝子送達ベクターとして AcMNPV にかなりの関心が寄せられている。

## ヒトの健康に対するリスク評価

今日まで、バキュロウイルスが関与するほとんどの遺伝子改変研究は、昆虫細胞からの遺伝子発現を目的とした、AcMNPV に基づく遺伝子送達ベクターの開発を含んでいた。明らかに、バキュロウイルスは昆虫の病原体であるため、もたらされる主な危険は環境中の自然宿主にあり、感受性のある種が存在する場合は放出を防ぐための対策を講じる必要がある。ただし、元のウイルスは特定の鱗翅目に対して病原性があったが、最も一般的に使用される発現システムは、ポリヘドリン遺伝子が削除された株に基づいており、ウイルスを昆虫の幼虫の腸の状態や環境要因に敏感にしている。

バキュロウイルスによるほとんどの活動はリスクが低く、GM 活動の最低クラスに分類される。ただし、シーケンスの挿入又は表現型の変更によりその後に発生する危険性は、追加の封じ込め措置を必要とする場合がある。

## 環境に対するリスク評価

野生型バキュロウイルスは、環境中の鱗翅目種に感染し、潜在的な危険をもたらす可能性があるが、ほとんどのバキュロウイルスベクターシステムは、ポリヘドリン、塩基性、又は p10 遺伝子の欠失によって弱毒化されている。これらの欠失はバキュロウイルスが昆虫細胞培養で効率的に複製することを可能にするが、それはそれらを宿主生物に生産的な感染を確立することを不可能にする。これらのようなベクターシステムは本質的に非常に安全であり、最小限の封じ込めが必要になる。ただし、野生型又は弱毒化されていないウイルスが関与する作業では、放出を防ぐために、より高い GM 活動クラスへの割り当てが必要になる場合がある。

バキュロウイルス自体は非常に安定しており、環境中で長期間生き残ることができる。ポリヘドリン陰性バキュロウイルスは、乾燥や紫外線の影響を受けやすく、生存期間が大幅に短縮される。ウイルスの安定性を高める可能性のある改変を評価することが重要である。例えば、VSV-G 糖タンパク質でシュードタイピングされたウイルスは、ネイティブ糖タンパク質を組み込んだウイルスよりも安定している。

### ・ヘルペスウイルス

#### 概要

ヘルペスウイルスは、ヒトやほとんどの動物種に見られる多様なファミリーである。これまでに 130 種以上が確認されており、そのうち 9 種がヒトに感染することが知られている。単純ヘルペスウイルス (HSV) はより広範囲に研究されており、遺伝子送達ベクターシステムとして開発されている。そのため、ここでは HSV を主に扱う。

## ヒトの健康に対するリスク評価

一般的に、ヘルペスウイルスの遺伝子操作作業は、野生型ウイルス又は誘導体とトランスフェクトされたプラスミド DNA との間の相同組換えによって細胞培養で行われるが、ウイルスを含まないシステムの使用が一般的になりつつある。ほとんどの GM HSV ベクターは、HSV-1 の細胞培養に適合した実験室株 (例: 17 +; F) に由来している。より病原性の高い臨床分離株の使用が文書化されており、これらの菌株の相対的な危険性を慎重に検討する必要がある。

野生型ヘルペスウイルスは、さまざまな ACDP ハザードグループに分類される。野生型ウイルスを扱う際の最小要件として、適切な封じ込めレベルを採用する必要がある。

野生型ウイルスと比較して危険性のリスクが大幅に減少することが示されているレシピエントウイルス又はベクター株は、より低い封じ込めレベルで処理される。リスク評価では、レシピエントが無効になっているか、十分に弱毒化されていることを実証する必要がある。ただし、シーケンスの挿入又は表現型の変更によってその後に発生する危険性は、追加の封じ込め措置を必要とする場合がある。

#### 環境に対するリスク評価

ヘルペスウイルスはエンベロープを持っており、脱水、脂質溶媒、中性洗剤の影響を非常に受けやすくなっている。ウイルスは宿主の外で急速に不活化される。これは、感染には通常直接接触が必要であるという事実によって示されている。従って、ヘルペスウイルスの生存可能性が環境にリスクをもたらすとは考えられていない。ただし、ウイルスの安定性を高める可能性のある改変を評価することが重要である。

#### ・レトロウイルス

##### 概要

レトロウイルスは、ヒトと動物の両方の種に影響を与える多様で広範なファミリーを形成している。多くのレトロウイルス感染症は無症候性又は良性であるが、重大な疾患を引き起こすものもあり、その大部分は造血障害である。ただし、症状の範囲は広い。レトロウイルスは一般に、汚染された体液への曝露又は経皮接種を介して感染し、持続的な感染を引き起こす。これらのウイルスのほとんどは強力な免疫原性を持っているが、宿主の免疫は通常、感染を完全に取り除くのではなく、複製を抑制する。

#### ヒトの健康に対するリスク評価

今日まで、レトロウイルスを含むほとんどの遺伝子改変研究は、有能な発癌性レトロウイルス及びレンチウイルスに由来する形質導入ベクターの開発を含んでいた。そのようなレトロウイルス形質導入システムの多くは cDNA の形で操作され、欠陥のあるベクターを生じさせる。ヒトの健康にもたらされるリスクを正確に評価するためには、これらのベクターシステムが由来するウイルスによってもたらされる危険性を考慮することが重要である。

野生型レトロウイルスは、さまざまな ACDP ハザードグループに分類される。野生型ウイルスを取り扱う際の最小要件として、適切な封じ込めレベルを採用する必要がある。Defra の動物病原体の分類に含まれ、特定の動物病原体である野生型ウイルスは、適切に規定された封じ込め措置を使用して処理する必要がある。

これらのベクターに関連する危険性は、導入遺伝子の安定した発現、挿入型遺伝子変異、及び複製能力のあるウイルスの生成の可能性として要約される。ヒト細胞に感染できない複製欠損ベクターは、一般に Class1 と見なすことができる。ヒト細胞に感染できる複製欠損レトロウイルス及びレンチウイルスの場合、リスク評価で十分に弱毒化されていることが示された場合、その活性を Class1 として指定できる。この分類のサポートには、RCV（例えば、第 3 世代のパッケージングシステム）の生成のリスクが低いこと、自己不活性化（SIN）LTR、及び無害なインサートが含まれる。ただし、汚染された鋭利物は重大な危険性を示し、

活動を Class1 に指定する場合は、ヒト細胞に感染する可能性のあるベクターへの使用を除外する必要がある。

#### 環境に対するリスク評価

レトロウイルスは、脱水に非常に感受性が高いエンベロープウイルスである。しかし、それらは高タンパク培地で長期間生き残ることができる。感染には密接な接触が必要であるという事実によって示されるように、レトロウイルスは宿主の外で急速に不活化される。さらに、多くの発癌性レトロウイルスは、感染を確立するために高力価の接種を必要としている。従って、レトロウイルスの生存可能性は環境にリスクをもたらすとは考えられていないが、ウイルスの環境的又は臨床的安定性を高める可能性のある改変を評価することは重要である。

#### 4-4. 試薬としての少量の使用における拡散防止措置

英国においては、遺伝子組換えウイルス／ベクターの研究開発段階の使用は、実験室レベルでの少量使用に相当し、その拡散防止措置として EU 指令 2009/14/EC（閉鎖系使用）に準拠した国内法である The Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014（閉鎖系使用）が適用される。遺伝子組換え医薬品 (GTMP) としての遺伝子組換えウイルス／ベクターは、先端医療医薬品 (ATMP) として医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) が EU 指令 2001/83/EC（及び一部改正版）に準拠した国内法 The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 に基づいて管轄している。

GTMP としての遺伝子組換えウイルス／ベクターの排出に関しては、EU の同項を参照。

遺伝子組換えバキュロウイルスを利用して製造した試薬等の規制に関して、英国では SACGM（遺伝子組換え生物に係る科学諮問委員会）がバキュロウイルスの取り扱い要領を定めており、最もリスクが低いクラス 1 に分類されている。従って GM バキュロウイルスを用いた組換えタンパクを生産する場合、事前に取り扱い施設に関する届け出さえ提出していれば、個別の届出や承認は不要である。GM ウイルスを利用して製造された組換えタンパク製剤自体は GMO ではないので、閉鎖系における GMO 規制の対象とはならない。規制当局 (HSE) が試薬中の GM ウイルス残存の有無に関する情報を事業者に求めることはない。

#### 4-5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価

##### 4-5-1. 遺伝子組換え作物<sup>158, 159</sup>

多くの欧州諸国と同様に、英国では GM 作物の栽培は行われていない。ただし、GM 作物の多くの実験的野外試験は欧州で行われており、英国では、GM ジャガイモ、GM 小麦、GM カメリナサティバ（偽亜麻）の野外試験が行われている。2019 年には、ジョン・インネスセンター (John Innes Centre) の農場で GM 小麦とブロッコリー、ロザムステッドリサーチ (Rothamsted Research) による GM カメリナサティバ（偽亜麻）の試験、及びセイNZベリー研究所 (Sainsbury Laboratory) による GM ジャガイモの試験が承認されている。Defra

<sup>158</sup> [https://cbijapan.com/about\\_legislation/legislation\\_w/eu/](https://cbijapan.com/about_legislation/legislation_w/eu/)

<sup>159</sup> <http://www.genewatch.org/sub-568547>

は、野外試験の申請と同意の一覧を表示している。パブリックコンサルテーション期間があり、環境への放出に関する諮問委員会（ACRE）が政府に助言を提供する。

#### 4－5－2．微細藻類

EU の同項を参照。

#### 4－5－3．環境リスク評価

EU の項 3－5－3．環境リスク評価、及び本項 4－3．遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制を参照。

英国の規則 Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 2002<sup>160</sup>（開放系使用）では、環境リスク評価について、以下のように定めている。

（1）遺伝子組み換え生物の放出又は販売への同意の申請に含まれる環境リスク評価は、以下を行うものとする。

- （a）遺伝子組換え生物の放出又は販売から生じる可能性のある、直接的又は間接的、即時又は遅延を問わず、環境への潜在的な損傷を特定及び評価し、
- （b）意図的リリース指令（EU 指令 2001/18/EC）の付属書 II に従って実施され、その付属書のセクション D で要求される結論が含まれている。
- （c）該当する場合は、書誌参照と使用された方法の表示を含める。

（2）遺伝子組換え生物が抗生物質耐性マーカーを含む場合、環境リスク評価には、それらの遺伝子組換え生物の意図的な放出又は販売によってもたらされる可能性のある環境への損傷の特定のリスクの検査が含まれるものとする。

---

<sup>160</sup> <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/2443/contents/made>

## 5. ドイツ

### 5-1. 拡散防止措置

#### 遺伝子工学法について

ドイツはEU加盟国として、遺伝子組換え生物(GMO)の使用に係るEU指令に従うとともに、同指令の国内施工法として「遺伝子工学法」<sup>161</sup> (Gentechnikgesetz, Genetic Engineering Act) を1990年に制定した。この遺伝子工学法の目的は3つある。第一に、GMOから生じるリスクから環境、人間及び動物の健康を保護することであり、第二に、遺伝子組換え、従来の方法で生産され、有機栽培された製品、特に食品と飼料が、互いに共存して成長、生産、販売できることを保証することであり、第三に、GMOの研究と開発及び経済的利用のための法的枠組み（新規GMOの認可や届出の手續など）を作成することである。この法律はその後何回か改正された。規制官庁であるドイツ連邦消費者保護・食品安全庁(BVL)がすべてのGMOを単一の法律のもとで規制している(下表)<sup>162</sup>。

表 2-5-1 ドイツの遺伝子組換え生物の使用に係る規制

| 使用条件 | Contained Use (閉鎖系使用)                              | Deliberate Release (開放系使用; 意図的環境放出)                |
|------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 規制   | ドイツ遺伝子工学法 (GenTG)<br>[EU 指令: Directive 2009/41/EC] | ドイツ遺伝子工学法 (GenTG)<br>[EU 指令: Directive 2001/18/EC] |
| 規制対象 | 遺伝子工学施設、遺伝子工学作業、遺伝子組換え生物の放出、遺伝子組換え生物由来製品、市場投入      |                                                    |

- ・閉鎖系使用はリスククラスに応じた拡散防止措置を要求（州政府による認可。ただしリスククラスの判定には連邦レベルのバイオセーフティ中央委員会が関与）
- ・開放系使用は、野外試験と商業放出に分けて必要な手続や要求データ項目を規定（連邦政府による認可）
- ・EUレベルでは、EU指令 2001/18/EC（開放系使用）とEU指令 2009/41/EC（閉鎖系使用）による規制。
- ・商業放出についての最終決定権はECが持つ。加盟国間の意見が対立した場合等は、EUレベルの諮問委員会で審議。
- ・商業放出については、予防原則に従い、上市後の広範なモニタリングと年次報告を事業者義務づけ。商業放出の認可は10年間の期限付。
- ・ドイツにおけるゲノム編集生物の規制動向については、EUの同項目を参照。

<sup>161</sup> <https://www.gesetze-im-internet.de/gentg/>

<sup>162</sup> <https://staff.aist.go.jp/kyoko.ono/FoRAM/fujita130612.pdf>

ドイツ遺伝子工学法（GenTG）の概要は以下の通りである。

## 目的

この法律の目的は、①倫理的価値、人々の生命と健康を考慮し、環境とその影響、動物、植物、有形財を遺伝子工学のプロセスと製品の有害な影響から保護し、そのような危険の発生に対する予防策を講じ、②製品、特に食品や飼料を、従来の方法で、生態学的に、又は遺伝子組換え生物を使用して製造し、市場に出すことができるようにする可能性を求め、そして、③遺伝子工学に伴う科学的、技術的及び経済的可能性の研究、開発、利用及び促進のための法的な枠組みを提供することである。

## 規制の対象

規制の対象は、遺伝子工学施設、遺伝子工学作業、遺伝子組換え生物の放出、そして遺伝子組換え生物を含む又はそれによって構成される製品の市場への投入（条件により一部適用）である。

## 封じ込めレベル

遺伝子組換え実験施設で行われる作業はそれに伴うリスクの程度によって4段階の封じ込めレベルに分類される。レベル1に分類される作業は人の健康と環境へのいかなるリスクも伴わない。レベル2に分類される作業は低度のリスクを伴う。レベル3に分類される作業は中程度のリスクを伴う。レベル4に分類される作業は高いリスクを伴う。

## 認可

実験施設の建設と操業には認可が必要であり、それによって同時にある種の作業を行う権限が与えられる。封じ込めレベル1の研究活動が行われる実験施設は例外である。それは届出だけが必要である。

## 実験作業の記録

事業者は行われた作業を記録しなければならない。認可ないしは届出された実験施設で行われる継続活動の場合には、以下の追加条項が適用される。

- (i) 研究活動の追加の場合：レベル2から4までは届出の義務
- (ii) 商業活動の追加の場合：レベル1の場合は届出の義務、それ以外のレベルの場合は認可が必要
- (iii) 例外：追加される活動が以前の作業より高い封じ込めレベルを必要とする場合には、新たに実験施設の認可が必要とされる。

## 認可の所管当局

実験による排出（すなわち、遺伝子組換え生物の環境への意図的な放出）は連邦消費者保護食品安全庁（BVL）の認可を必要とする。

## バイオセーフティ中央委員会

バイオセーフティ中央委員会は、BVL の専門家委員会として、安全性に関する問題、特に封じ込めレベルによる計画された活動の分類ならびに排出に伴うリスクに関して専門的な意見を出すことを委託されている。委員会は 12 名の専門家ならびに労働組合、労働安全、ビジネス、農業、環境保護、自然保護、消費者保護、研究促進組織の分野からそれぞれ 1 人の有能な人物によって代表される委員から構成される。

## 公衆の参加

レベル 3 又は 4 の遺伝子工学操作を商業目的で実施する遺伝子工学施設の設立及び運営を決定する前に、所管官庁は公衆参加のヒアリングを実施しなければならない。レベル 2 の場合は条件により、ヒアリングを実施する必要がある。公衆参加の形態は公聴会である。レベル 1 の活動の場合には、条件により公衆の参加を伴う認可が必要な場合に限られる。

## 罰金・罰則

本法律に対する行政違反には最高 5 万ユーロの罰金で罰せられる可能性がある。また、条例に違反した者には最高 5 年の懲役又は罰金で罰せられる場合がある。

### 5－2．閉鎖系使用に対する政府による規制管理

ドイツの遺伝子組換え生物（GMO）の閉鎖系使用に係る規制は、EU 指令 2009/41/EC（閉鎖系使用）に準拠し、国内法であるドイツ遺伝子工学法により規制されている。閉鎖系使用はリスククラスに応じた拡散防止措置が要求されており、ドイツ遺伝子工学法「§ 7 セキュリティレベル、セキュリティ対策」によれば、リスククラスの判定は、バイオセーフティ中央委員会の意見を聞いたうえで、連邦政府が判定する。

その際、施設に対する規制とその施設において行われる作業に対する規制の両面からの法制定となっている。

ドイツ遺伝子工学法による遺伝子工学作業の安全レベルは以下の 4 段階に分けられている。

安全レベル 1：最先端技術によれば、人間の健康や環境にリスクをもたらすことはない。

安全レベル 2：最先端技術によれば、人間の健康や環境へのリスクは低いと考えられる。

安全レベル 3：最新技術によれば、人間の健康や環境に中程度のリスクをもたらすと考えられる。

安全レベル 4：最新技術によれば、人間の健康又は環境に対するそのようなリスクの高いリスク又は正当な疑いがあると想定できる遺伝子工学作業に割り当てられる。

## 遺伝子工学施設の届出、認可

(i) 安全レベル 1 の遺伝子工学作業が行われる実験施設は届出のみが必要である。

(ii) 安全レベル 2 以上の遺伝子工学作業が行われる実験施設の場合には、許可（施設許可）が必要である。

- (iii) 安全レベル 3 又は 4 の遺伝子工学作業を商業目的で実施する場合には、施設の設立及び運営を決定する前に、所管官庁は公衆参加のヒアリングを実施しなければならない。安全レベル 2 の場合は条件により、ヒアリングを実施する必要がある。公衆参加の形態は公聴会である。

#### 遺伝子工学施設の承認申請

承認申請には以下の情報が含まれている必要がある：

- (i) 遺伝子工学施設の場所とオペレーターの名前と住所、
- (ii) プロジェクトマネージャーの名前と必要な専門知識の証明、
- (iii) バイオセーフティオフィサーの名前と必要な専門知識の証拠、
- (iv) 既存又は計画中の遺伝子工学施設とその運用、特に安全と労働安全衛生にとって重要な施設と注意事項の説明、
- (v) リスク評価、及び計画された遺伝子工学作業の説明。使用されたドナー及びレシピエント生物、又は親生物、又は該当する場合は、使用された宿主ベクターシステム及びベクターの特性、必要な安全レベルとそれらの考えられる安全関連の影響、及び必要な設備と予防措置、特に従業員を保護するための措置に関して安全関連の影響の可能性、
- (vi) 遺伝子組換え生物を記録、特定、監視するために利用できる技術の説明、
- (vii) スタッフの数と訓練に関する情報、緊急時の計画、事故や業務の中断を回避するための対策に関する情報、
- (viii) 廃棄物と衛生に関する情報。

#### 承認要件

遺伝子工学施設の建設及び運営の承認は、次の場合に付与される：

- (i) システムの運用の管理と監督だけでなく、オペレーターと建設の責任者の信頼性について懸念を引き起こす事実はない。
- (ii) プロジェクトマネージャーとバイオセーフティの代表者は、彼らのタスクに必要な専門を持ち、彼らに課せられた義務を常に果たすことができることが保証されている。
- (iii) 申請者は、計画された遺伝子工学を実施するために、法定条例から生じる義務を履行することが保証される。
- (iv) 科学技術の最新技術に応じて、必要な設備と予防措置が必要な安全レベルで利用可能であることが保証されているため、法的利益への悪影響は予想されない。
- (v) 細菌（生物）兵器及び毒素兵器の開発、生産及び保管の禁止及び生物兵器及び化学兵器の禁止に関する規定に違反する事実はない、及び
- (vi) その他の公法規制及び労働安全衛生の懸念は、遺伝子工学施設の設立及び運営と矛盾しない。

#### 承認の決定

遺伝子工学施設の承認は、3 か月以内に書面にて決定する。安全性レベル 2 の研究目的の場合には直ちに決定する。それが出来ない場合、遅くとも 1 か月後に、その遺伝子工学活

動が欧州委員会によって既に分類されている遺伝子工学活動と同等であるか否かを決定する。

### 5－3．遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制<sup>163</sup>

ドイツでは、EU 指令 2001/83/EC（及び一部改正版）に準拠し、Regulation(EC) No 1394/2007 に基づき、遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、組織工学製品は先端医療医薬品（ATMP）として扱われている（EU の同項を参照）。ドイツで開発された ATMP の、ドイツを含む EU 域内における販売承認も Regulation(EC) No 1394/2007 に基づいて EMA の中央審査によって行われる。ドイツにおける医療製品は連邦保健省の管理下にあるが、遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品等は連邦保健省の付属機関であるポール・エルリッヒ研究所（Paul-Ehrlich-Institute, PEI）が管轄している。

遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品等の品質・安全性・有効性に関する審査は PEI により実施されており、それらの製造・開発・販売には、地域の規制当局及び PEI の製造承認が必要となる。PEI の審査は EMA の GMP (Good manufacturing practice) 等に基づいて行われる。

臨床試験を行う場合、地域の倫理審査委員会及び PEI の承認が必要である。PEI の審査は、EMA の GCP (Good clinical practice) 等に基づいて行われる。

ドイツでは、薬事法（AMG）に医薬品承認の要件が定められている。例えば、同法では承認に必要となる臨床データと前臨床データの詳細を規定しているほか、治験の被験者を保護するための前提条件を定めている。また、同法によれば、施行の実際について定めた省令を制定することが認められている。そうした省令の一例である GCP 規定（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）には、治験の原則、指針、治験の実施基準の適用に関する要件がまとめられている。

### 5－4．試薬としての少量の使用における拡散防止措置

ドイツにおいては、遺伝子組換えウイルス／ベクターの研究開発段階の使用は、実験室レベルでの少量使用に相当し、その拡散防止措置として EU 指令 2009/14/EC（閉鎖系使用）に準拠した国内法であるドイツ遺伝子工学法が適用される。遺伝子組換え医薬品（GTMP）としての遺伝子組換えウイルス／ベクターは、EU 指令 2001/83/EC（及び一部改正版）に準拠し、Regulation(EC) No 1394/2007 に基づき先端医療医薬品（ATMP）として扱われ、連邦保健省の付属機関であるポール・エルリッヒ研究所（PEI）が管轄している。

GTMP としての遺伝子組換えウイルス／ベクターの排出及び組換えバキュロウイルスを利用して製造した試薬等の規制に関しては、EU の同項を参照。

---

<sup>163</sup> <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0420-4d.pdf>

## 5-5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価

### 5-5-1. 遺伝子組換え作物（GM 作物）

ドイツ連邦食糧農業省(BMEL)は2015年8月25日、遺伝子組換え(GM)作物のドイツでの栽培を禁止する意向を公表した<sup>164</sup>。概要は以下のとおり。

- ・連邦農業大臣は、GM作物の包括的禁止の枠組みを導入する意向を明らかにした。EUは、2015年3月11日に、EUが認可したGM作物に関して適用除外条項(オプトアウト)を決定した。この条項は、EUが認可したGM作物について、一定の厳しい条件のもとで、加盟国の裁量により栽培を禁止又は制限することが可能であるという内容である。この条項は、加盟国に対する実施義務ではない。

- ・適用除外条項を採用することにより、消費者への影響に関しては、GM作物のEUレベルでの承認及びGM由来の食品・飼料のEUレベルでの表示に関しては変更がないことから、消費者への直接の影響はない。しかし、GM作物の栽培及び承認過程の透明性に関しては、大きな問題が残る。BMELは、GM作物を与えられた動物から生産される食品については、EUレベルでの表示義務化を実現させるために、引き続き努力する。

- ・BMELは、法案に関して連邦政府での調整をできるだけ早く済ませたい。その後、州及び関係団体と話し合いを行う。適用除外条項の今年後半の施行が可能となるよう、法的手続きを進めるのが狙いである。

その後、GM トウモロコシ MON810 の栽培認可についての地理的範囲を適合する EU 委員会決定 2016/321/EU が承認され、当該決定を介し、EU 指令 2015/412/EC に従って、GM トウモロコシ MON810 の栽培はドイツを含む EU 加盟国 19 か国において禁止された<sup>165</sup>。

### 5-5-2. 微細藻類

EU の同項を参照。

### 5-5-3. 環境リスク評価

ドイツにおける遺伝子組換え生物の開放系使用（意図的放出）は EU 指令 2001/18/EC<sup>166</sup>に準拠し、国内法であるドイツ遺伝子工学法により規制されている。EU 指令の環境リスク評価については、同項を参照。

ドイツ遺伝子工学法を管轄する BVL はそのホームページで、GMO の放出に関する事項について説明している<sup>167</sup>。以下にその概要を示す。

---

<sup>164</sup> <http://www.fsc.go.jp/fsciis/foodSafetyMaterial/show/syu04320560506>

<sup>165</sup> <https://www.fsc.go.jp/fsciis/foodSafetyMaterial/show/syu04440500373>

<sup>166</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32001L0018>

<sup>167</sup> [https://www.bvl.bund.de/EN/Tasks/06\\_Genetic\\_engineering/genetic\\_engineering\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/EN/Tasks/06_Genetic_engineering/genetic_engineering_node.html)

#### 5-5-3-1. 意図的な放出

「意図的な放出」とは、実験目的での環境への GMO の限定放出を意味する。「放出」という用語は、1 つ又は複数の場所で指定された期間実行される GMO を使用したフィールドテストを指すために使用される。

ドイツ遺伝子工学法では GMO は、植物、動物、又は微生物であり、その許可の申請は、意図された放出ごとに提出されなければならない。認可は、科学的知識により、放出の結果として人間又は環境にもたらされるリスクがない場合にのみ付与される。BVL は、2004 年 4 月 1 日以来、ドイツでの GMO 放出を承認するための管轄の連邦当局である。BVL は、連邦自然保護庁、連邦リスク評価研究所、及びロベルトコッホ研究所と協議して、放出に関する決定を下す。ユリウス・クーン研究所-栽培植物連邦研究所 (JKI)、生物安全に関する中央委員会 (ZKBS)、及び関係する連邦州の管轄当局は、放出プロジェクトについて意見を述べる。フリードリヒ・レフラー研究所 (FLI) は、脊椎動物に適用される遺伝子組換え脊椎動物又は遺伝子組換え微生物を放出する際にも関与している。

#### 5-5-3-2. GMO 放出の承認手続き

実験目的で GMO を放出する許可が与えられる前に、申請書は、一般市民が関与する国内手続きでさまざまな公的機関によってチェックされる。

GMO の放出は、許可が与えられている場合にのみ実行できる。承認の決定は個別の決定であり、具体的で特定の GMO、特定の場所、及び限られた期間を指す。次の前提条件は、放出の承認に関連している。承認は、次の条件で付与される：

- (i) 科学的及び技術的知識に照らして必要と思われるすべての安全予防措置が実施され、科学的知識により、法的に保護された利益に対する不当な損害効果が予想されないことが保証される。
- (ii) オペレーター又は管理及び監督の責任者の信頼性に関する懸念が生じる可能性があるという事実はない。
- (iii) プロジェクトリーダーと生物学的安全のための委員会の両方が、彼らの任務を遂行するために必要な専門知識を持ち、彼らの義務を果たすことができることが保証されている。

BVL は、3 か月以内に申請に関する決定に達する必要がある。BVL は、独自の評価に加えて、アプリケーションを決定する際に次のことも考慮する：

- (i) ZKBS によって提供された科学的意見
- (ii) 諮問機関及び JKI の意見、及び必要に応じて FLI からの意見
- (iii) 管轄の連邦州当局の意見及び
- (iv) 他の EU 加盟国からのコメントと提案

承認の要件が満たされている場合、承認は BVL によって書面による通知で付与され、申請者に配信される。管轄の連邦州当局に渡されて、強制的な監視タスクを実行できるようになる。放出プロジェクトの実行中に安全性評価又は承認のための他の前提条件に関する新しい情報が明らかになった場合、BVL は放出の継続のための追加条件を添付するか、承認を取り消す場合がある。

#### 5-5-3-3. GMO ロケーションレジスター

ドイツで GMO が栽培又は放出されている土地のすべての領域は、GMO ロケーションレジスターに入力される。他の情報とともに、土地の位置とサイズの詳細が地図とともに提示される。ロケーションレジスターは、環境及び人間又は動物の健康に対する遺伝子組換え生物（GMO）の潜在的な悪影響の環境モニタリングを可能にする。レジスターは、ドイツでの GMO の実験的放出と栽培に関する公開情報を提供する。さらに、レジスターは、GMO を非 GMO 栽培システムから分離するための合意及び／又は隔離距離を実施でき、近隣での GMO 栽培について従来の農家に通知することによって共存対策を提供する。

## 6. 中国

### 6-1. 拡散防止措置

中国は、1993年に発効した生物多様性条約の締約国であり<sup>168</sup>、2005年に発効した生物多様性条約の生物安全性に関するカルタヘナ議定書の締約国でもある<sup>169</sup>。

基本的な方針に関しては、農業部、衛生部、科学技術部、国家環境保護総局、国家品質監督検査総局、対外貿易経済協力部、国家発展計画委員会の7省庁の代表者で構成する「遺伝子組換え生物の安全管理部門間合同会議制度」で協議されることになっている。また、農業部には「農業遺伝子組換え生物安全委員会」（年2回以上開催）が設置されており、専門的な観点による安全評価を行うこととなっているなど、農業部省が中心的役割を担っている。安全性評価は、実験室レベルでの試験以降、「中間試験」「環境放出試験」「生産性試験」の3ステップで審査され、それぞれのステップへ進むためには、農業部への申請が必要になる。「生産性試験」の審査後に、農業部へ安全証明を申請し認可されると、安全証明書が交付されるが、安全証明書の有効期限は一般に5年を超えないものとされている（更新可）。具体的な評価では、導入遺伝子や導入方法など総合的な評価から、4段階の安全性評価（「危険性なし」～「高度の危険性」）が判断される。

1993年12月、中国国家科学技術委員会（現在の名前は中華人民共和国科学技術部）は「遺伝子工学安全管理規則」<sup>170</sup>を発行した。主な内容を以下に示す。

表 2-6-1 遺伝子工学安全管理規則

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第一章<br>一般規定 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本規則で「遺伝子工学」と呼ばれているのは、媒体システムを利用する組換え DNA 技術及び物理又は化学手段を利用して異種 DNA を有機体に直接導入する技術を含む。以下の遺伝子操作を含まない。             <ul style="list-style-type: none"> <li>（1）細胞融合技術、原生質体融合技術</li> <li>（2）伝統雑交繁殖技術</li> <li>（3）誘変技術、対外受精技術、細胞培養或いは胚胎培養技術</li> </ul> </li> <li>・海外から輸入された遺伝子工学体も含め、中国国境内で行う全ての遺伝子工学位作業（実験研究や中間実験、工業化生産、遺伝子工学体放出、遺伝子工学製品の仕様などを含む）には本規則が適用される。</li> <li>・国家技術委員会は全国の遺伝子工学安全に関連する事業を主に管理する。全国遺伝子工学安全委員会を立ち上げ、遺伝子工学安全の監督と協調などの責任を負う。国務院の関連部門は規定通りに各自の責任範囲内で遺伝子工学事業の安全管理を行う。</li> </ul> |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>168</sup> 生物多様性条約（1992年6月11日中国署名、1993年1月5日批准、1993年12月29日発効）、  
<http://www.cbd.int/information/parties.shtml>

<sup>169</sup> 生物多様性条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書（2000年8月8日中国署名、2005年6月8日承認、2005年9月6日発効）、  
<http://bch.cbd.int/protocol/parties/>

<sup>170</sup> 「遺伝子工学安全管理規則」  
[https://code.fabao365.com/law\\_228327\\_1.html](https://code.fabao365.com/law_228327_1.html)

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第二章<br>安全レベル<br>と安全性評価 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・潜在の危険程度に応じて、遺伝子工学業務を4レベルに分ける。レベルⅠ：人類の健康や生態環境に危険ではない；レベルⅡ：人類の健康や生態環境に低い程度の危険がある；レベルⅢ：人類の健康や生態環境に中度の危険がある；レベルⅣ：人類の健康や生態環境に高度の危険がある。</li> <li>・各遺伝子工学業務の安全レベルの技術基準や環境基準は国务院の関連行政主管部門により制定され、全国遺伝子工学安全委員会に報告する。</li> <li>・遺伝子工学事業に従事する企業（以下「従事企業」）は安全性評価を行うべきである。潜在の危険を見積り、安全レベルを確定し、安全制御の方法や措置を決める。</li> <li>・遺伝子工学実験研究を行う場合、DNA 提供体や媒体、宿主、遺伝子工学体などに安全性評価を実施すべきである。安全性評価の重点は目的遺伝子や媒体、宿主、遺伝子工学体などの致病性、致がん性、耐薬性、移転性、生態環境効果など評価し、生物制御と物理制御のレベルを確定することである。</li> <li>・遺伝子工学の中間実験や工業化生産に従事する際に、利用する遺伝子工学体の安全性評価により、培養や発酵、分離、純化する工程の設備や施設の物理の障壁に安全性の鑑定を行い、中間実験や工業化生産の安全レベルを確定すべきである。</li> <li>・遺伝子工学体を放出する際に、遺伝子工学体の安全性、放出目的、放出地区の生態環境、放出方式、観測方法、制御措置などに評価を行い、放出作業の安全レベルを確定すべきである。</li> <li>・遺伝子工学製品の使用は、生物学安全検査を受け、安全性評価を行い、遺伝子工学製品は公衆健康と生態環境へ及ぼす可能性がある影響を確定すべきである。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 第三章<br>申告と審査           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・従事企業は、遺伝子工学製品の適用性質と安全レベルに応じて、類別及び級別に申告し、審査の許可を得てから作業に取り組むべきである。</li> <li>・遺伝子工学実験研究について、安全レベルⅠとⅡの作業は、企業内の責任者の許可を得てから行う。安全レベルⅢの作業は、企業内の責任者により審査を行い、国务院の関連行政主管部門の許可を得てから行う。安全レベルⅣの作業は、国务院の関連行政主管部門により審査を行い、全国遺伝子工学安全委員会の許可を得てから行う。</li> <li>・遺伝子工学中間実験について、安全レベルⅠの作業は、企業内の責任者の許可を得てから行う。安全レベルⅡの作業は、国务院の関連行政主管部門の許可を得てから行う。安全レベルⅢの作業は、国务院の関連行政主管部門により審査を行い、許可を得てから行う。全国遺伝子工学安全委員会に報告する。安全レベルⅣの作業は、国务院の関連行政主管部門により審査を行い、全国遺伝子工学安全委員会の許可を得てから行う。</li> <li>・遺伝子工学工業化生産及び遺伝子工学体放出、遺伝子工学製品の使用について、安全レベルⅠからⅢの作業は、国务院の関連行政主管部門により審査を行い、許可を得てから行う。全国遺伝子工学安全委員会に報告する。安全レベルⅣの作業は、国务院の関連行政主管部門により審査を行い、全国遺伝子工学安全委員会の許可を得てから行う。</li> <li>・従事企業は、以下の申告手続きを行うべきである。（１）事業の責任者は従事している遺伝子工学事業について安全性評価を行い、申請書を記入する。（２）企業の学術委員会は申請資料について技術審査を行う。（３）申請書を提出し、関連する技術資料を添付する。</li> <li>・以下の条件に適合している遺伝子工学事業について許可を下し、証明書を発行すべきである。（１）申告されている遺伝子工学事業の安全性評価の信憑性に疑わしい事実が存在しない。（２）申告されている遺伝子工学事業は安全レベルの要求に従い、現在科学技術のレベルに適合する安全制御措置をとれば、公衆の健康や生態環境に深刻な危害を与えないことは保証できる。（３）事業の責任者と従事者は遺伝子工学事業に従事することに必須な専門知識と安全操作知識を有し、本規則に規定された義務を引き受けられる。（４）関連する国家法律及び規制に符合する。</li> </ul> |
| 第四章<br>安全制御措置          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・従事企業は、安全レベルに応じて安全制御方法を決定し、安全操作規則を制定すべきである。</li> <li>・従事企業は、安全レベルに応じて廃棄物を処理する安全措置を制定すべきである。排出する前から残留の遺伝子工学体に非アクティブ化処理の措置をとり、拡散や環境汚染を防止すべきである。</li> <li>・従事企業は、事故予防の応急措置を制定し、安全操作規則に記入すべきである。</li> <li>・遺伝子工学体は特定の設備内に貯蔵し、貯蔵場所の物理制御は安全レベルに適合させるべきである。安全レベルⅣの遺伝子工学体の貯蔵場所は、指定された人が管理すべきである。従事企業は遺伝子工学体の貯蔵リストを作成し、検査に備えるべきである。</li> <li>・遺伝子工学体を移転や運送する際にその安全レベルに適合の容器内に置き、バイオ材料を運送や郵送する際の国家の規定に厳守すべきである。</li> <li>・従事企業と個人は安全監督記録をきちんと作成する必要がある。安全監督記録の保存期間は10年以上にし、検査に備える。</li> <li>・遺伝子工学事業による公衆健康や環境汚染などの事故が発生した場合、企業は素早く対応措置をとり、損害の拡大防止に努める。同時に関連主管部門に報告する。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>第五章<br/>法律責任</p>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・以下のいずれかの状況になる場合、関連主管部門により状況の重大さに基づいて警告や業務停止命令、補助金の支給停止、違法収入の没収などの処罰を与える。(1)許可なしで遺伝子工学事業を行う。(2)規定と異なる装置や器械、実験室などの施設を使用する。(3)遺伝子工学事業の安全操作規則に違反する。(4)本規則のその他の規定に違反する。</li> <li>・審査機関の従業員は業務の怠慢や個人の利益のために不正をしたなどの場合、所属機関及び上級主管部門により対象者に直接に行政処分を下す。状況が深刻で犯罪になった場合は法律によって刑事責任を問う。</li> <li>・本規則の内容に違反する場合、以下のいずれかの状況になる場合、当該企業は直ちに損害行為を止め、責任を持って汚染を処理し、賠償を行う。状況が深刻で犯罪になった場合は法律によって直接責任者の刑事責任を問う。(1)環境を深刻に汚染した。(2)公衆の健康に損害や影響を与えた。(3)生態系資源を深刻に破壊し、生態学的バランスに影響を与えた。</li> <li>・審査機構の従業員と審査に関与する専門家は、申請者の技術に守秘責任がある。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>第六章<br/>付属規定<br/>用語の定義</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・DNA とは、生物遺伝情報を貯蔵している遺伝物質</li> <li>・遺伝子とは、生物の性状の遺伝物質の機能や構成単位をコントロールする遺伝情報を有する DNA フラグメント。</li> <li>・目的遺伝子とは、宿主の細胞遺伝構成を修飾し、その遺伝の影響を表現することを目的とする異種 DNA フラグメント</li> <li>・媒体:異種 DNA を運び宿主細胞に入る能力及び自己複製能力を有する DNA 分子</li> <li>・宿主細胞:組換え DNA 分子に進入される細胞を指す。受体細胞とも言う。</li> <li>・組換え DNA 分子:異種 DNA と媒体 DNA により組み合わせられた雑種 DNA 分子。</li> <li>・有機体:繁殖できる或いは遺伝物質を伝達できる生きている細胞や生物体。</li> <li>・組換え体:自然の要因或いは人工的な方法で導入された異種 DNA により遺伝構成が改造された有機体。</li> <li>・変異体:自然や人工の要因によりその遺伝物質に変化を起こされた有機体。</li> <li>・組換え体 DNA 技術:媒体システムを利用し人工的に有機体の遺伝構成を修飾する技術である。つまり、体外で酵素の作用により異種 DNA と媒体 DNA を組換え、その組換え DNA 分子を宿主細胞に導入し、異種 DNA の拡張やその機能の伝達を実現させる技術。</li> <li>・遺伝子工学体:遺伝子工学を利用し遺伝操作により得られた有機体である。遺伝子工学動物や遺伝子工学植物、遺伝子工学微生物が含まれる。ただし、以下の変異体や組換え体は本規則においての遺伝子工学体に属しない。(1)細胞融合や原生質体融合技術により得た生物。(2)伝統的な交雑繁殖技術により得た動物や植物。(3)物理化学要素の突然変異誘発技術により遺伝構成が変えられた生物。(4)染色体構成の変異と数目変異の生物</li> <li>・遺伝子工学製品:遺伝子工学体や遺伝子工学体成分、遺伝子工学体目的の遺伝子表現の産物などが含まれた製品。</li> <li>・遺伝子工学実験研究:制御系統内で行われた実験室規模の遺伝子工学を研究する事業。</li> <li>・遺伝子工学中間実験:遺伝子工学実験研究の成果と遺伝子工学体を工業化生産(生産固定化と鑑定)に応用する前に、関連データを検証や補充し、技術規範(製品の基準や工芸規程など)を確定や完備させ、又は生産拡大の重要技術を解決することを目的とし、制御系統内で実験や試作を行うこと。</li> <li>・遺伝子工学工業化生産:遺伝子工学体を利用し、制御系統内で医薬や農薬、獣薬、飼料、肥料、食品、添加剤、化学工業原料などの商業化規模の生産を行うこと。冶金や石油発掘、廃物処理などの工程に遺伝子工学を利用するのも含まれる。</li> <li>・遺伝子工学体放出:遺伝子工学体が開放している系統内に研究や生産、応用を行う。遺伝子工学体をフィールドや牧場、森林、鉱山、水域などの自然生態系統中に使用することを含む。</li> <li>・遺伝子工学製品の使用:遺伝子工学製品を市場に投入し販売や人々が使用するために提供する。</li> <li>・制御系統:物理制御と生物制御を利用して建てられた操作系統。物理制御とは、設備をしっかりと密閉すること及び施設の特設設計や安全操作することなどにより、潜在的な危険がある DNA ドナーや媒体、宿主細胞、遺伝子工学体の環境への拡散を最小限まで減少させる。生物制御とは、遺伝子修飾を利用し、潜在的な危険がある媒体や宿主細胞は、制御系統外での生存や繁殖、移転能力を最小限まで下げる。以上の制御条件を備えていない操作体系は、開放系統と呼ぶ。</li> <li>・国务院各関連管理部門は本規則の規定に従い、各自の責任範囲内で実施詳細を決める。</li> <li>・本規則は国家科学技術委員会により解釈される。</li> </ul> |

2001年に国务院により公布され、2017年最終修訂した「農業遺伝子組換え生物安全管理条例」<sup>171</sup>は、中国国内で農業遺伝子組換え生物研究や実験、生産、加工、経営、輸入輸出などを行う際を守るべき法規になっている。この「条例」をより具体的に説明している「農業遺伝子組換え生物安全評価管理方法」<sup>172</sup>（2002年発行、2017年修訂）もある。主な内容を以下に示す。

（i）「条例」の対象は、「農業遺伝子組換え生物、即ち遺伝子工程技術によりゲノムが編集された生物、農業生産或いは農産品加工に使用する植物、動物、微生物及びその製品に適用する。主に：（一）遺伝子組換え動植物（種、種畜禽、水産種稚魚）及び微生物」

（二）遺伝子組換え動植物、微生物の製品 （三）遺伝子組換え農産品の直接加工物

（四）遺伝子組換え動植物、微生物或いはその製品成分が含まれる種、種畜禽、水産種稚魚、農薬、獸薬、肥料及び添加剤などの製品。」

（ii）「遺伝子組換え植物の種、種畜禽、水産種稚魚、農業遺伝子組換え生物を使用して生産した或いはその成分が含まれる種、種畜禽、水産種稚魚、農薬、獸薬、肥料及び添加剤などは、法律や行政規定により審査や登録、評価、許可などを受ける前に、本方法の規定に従い「農業遺伝子組換え生物安全証書」を取得すべきである。」

（iii）「国家は農業遺伝子組換え生物の安全を4レベルに分けて管理、評価する制度を実施する。遺伝子組換え生物を人類や動植物、微生物、生態環境に対する危険の程度により、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳという4つのレベルに分ける。」「Ⅲ、Ⅳレベルの農業遺伝子組換え生物研究に従事する場合、研究を開始する前に国务院農薬行政主要管理部门へ報告すべきである。」

いずれも全体的な内容が多く、生物のタイプ別など具体的な措置は述べられていない。

また、中国では遺伝子組換え生物の植える面積の拡大に従い、拡散防止について必要になっているため、農業農村部では「農業遺伝子組換え生物監督管理工作方案」を発行し、管理を促している。当該「方案」は2014年と、2017年から毎年発行している。最新のものは2021年1月22日発行した「2021年農業遺伝子組換え生物監督管理工作方案」<sup>173</sup>である。

内容としては、生物の種類ごとに決められてはいない。ただ、種については独立の項目がある。また、拡散防止措置の内容も具体的に決めていない。各地の具体的な状況は違うので、1月発行された当該「方案」の方針に従い、各地の農業部門では現地の状況に合う各地の「管理監督方案」を制定し、3月末までホームページに公表すると決められている。

「2021年農業遺伝子組換え生物監督管理工作方案」のうち、「工作目标」及び「監督管理の重点」の部分以下に挙げる。

---

<sup>171</sup> 「農業遺伝子組換え生物安全管理条例」

<http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/zcfg/201007/P020180108595037422769.pdf>

<sup>172</sup> 「農業遺伝子組換え生物安全評価管理方法」

[http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/zcfg/201712/t20171227\\_6129154.htm](http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/zcfg/201712/t20171227_6129154.htm)

<sup>173</sup> 「2021年農業遺伝子組換え生物監督管理工作方案」

[http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/zxjz/202101/t20210128\\_6360650.htm](http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/zxjz/202101/t20210128_6360650.htm)

表 2-6-2 農業遺伝子組換え生物監督管理工作方案抜粋

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>工作目標</p> | <p>全国の農業遺伝子組換え監督管理の体系と人員を完備するように整え、監督管理の能力を高める。農業遺伝子組換え研究や実験、生産、経営、輸入、加工などの活動を整然と秩序よくする。</p> <p>各省級農業農村部門の今年度の工作目標：</p> <p>農業遺伝子組換えの監督管理を積極的に政府の議題に取り入れ、農業遺伝子組換え生物安全事業の発展を支える支出を政府予算に入れる。</p> <p>管轄区域内の農業遺伝子組換え監督管理や行政許可、行政司法、普及宣伝などの責任分担を書面という形式で明確に示す。</p> <p>農業遺伝子組換え監督管理方案を印刷し配布する。</p> <p>従業の主体が農業遺伝子組換え生物加工許可証を申請するように指導し、法律に従って農業遺伝子組換え生物加工の申請や許可、監督管理事業を展開する。</p> <p>管轄区域内の農業遺伝子組換え研究実験と農業遺伝子組換え加工企業の現場検査率を100%にする。</p> <p>農業関係科学研究育種企業実験基地と南繁育種基地のサンプル検査率を100%にする。</p> <p>重点地区のサンプル検査を強化し、東北地方糧食生産区域や西北西南種生産基地に関係する省などでは、市単位のトウモロコシの畑サンプル検査作業率を100%にする。</p> |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>監督管理の重点</p> | <p>(一)責任の主体を確実にする。農業遺伝子組換え関係の従業者が農業遺伝子組換え生物安全管理の責任を負う。各級の農業農村部門は行政指導会議や監督検査、政策法規研修、行政指導等の方式を通し、農業遺伝子組換え関係従業者の主体责任を確実に果たすように促進し、従業の主体の自制心と自己管理の意識を強化する。研究開発機構は農業遺伝子組換え生物安全チームを設立すべきである。機構の法律上の代表者は監督管理などの法律責任を確実に担い、安全チームの審査や監督、検査、報告などの責務を着実に明確する;実験室から実地試験まで各項目の管理制度を完備させ、監督管理の措置を厳格的に実施する。種の生産経営機構は制種親本の管理を強化し、健全な記録を作り、源と流れのトレーサビリティを確保し、違法の遺伝子組換え種の生産や経営を厳しく防止する。</p> <p>(二)研究実験の監督管理を強化する。農業遺伝子組換え研究開発機構を全面的に検査し、中間事件は法律に従い報告したかどうかを厳格に調査する。環境釈放と生産性実験は法律に従い申告したか、遺伝子編集など新しい育種の技術研究や外国と合作し研究実験は法律に従い進行しているかを調査する。農業遺伝子組換え実験を全過程で監督管理を行う。実験前は制御条件が規定通りであるかを検査し、実験中は制御措置が確実に実行しているかと実験材料のトレーサビリティ管理状況を検査し、実験後は収穫物と残留物などの管理状況を検査する。</p> <p>(三)南繁基地の監督管理を強化する。南繁基地のランダム検査の密度と頻度を増え、勝手に実験や育種繁殖などの行為の有無を厳しく調査する。規定に違反する実験や育種繁殖材料などを断固として根絶する。省同士の協働連合を強化し、海南省は南繁育種機構の規定に違反する状況を速やかに各機構の所属地の省に報告する。所属地の省は管轄区域内の南繁育種機構を厳しく管理し、規定に違反する機構に対し深刻に行政指導を行い、整頓と改善の命令を下す。</p> <p>(四)品種の審査監督管理を強化する。品種の審査制度の最適化を行い、生物育種の産業化応用を順序よく推進できるように政策上の保証を提供する。要請した機構は品種に未許可の遺伝子組換え成分が含まれないことを保証すべきである。品種実験の組織機構は遺伝子組換え検査を受け、未許可の遺伝子組換え成分を発見したら直ちに実験を中止すべきである。遺伝子組換え品種の試験栽培の監督管理を強化し、法律に従い対応する制御措置を厳密に実行する。</p> <p>(五)制種部分の監督管理を強化する。制種基地や違法種田などにトラブルシューティングを行い、早い段階で小さいトラブルを発見する。種を植える前と苗段階の検査を強化し、春耕の準備や種の収穫期間で特別検査を行う。違法の遺伝子組換え種を市場への流入を防止する。</p> <p>(六)種の加工経営の監督管理を強化する。種の包装やラベル等の監督管理を強化し、種市場や経営店の遺伝子組換え成分のランダム検査を増え、遺伝子組換え種の違法加工や販売を厳格に調査する。</p> <p>(七)種の加工経営の監督管理を強化する。海外の貿易先と国内の貿易者、加工企業の三者の審査を強化し、農業遺伝子組換え生物行き先の管理を強化する。運送や貯存、加工などの過程中的の制御措置の実行状況を徹底的に調査し、製品の仕入れや加工、販売、管理などの記録を全面的に調査する。輸入した農業遺伝子組換え生物のすべてが原材料として加工に使用することを確保し、用途の変更を禁止する。</p> <p>(八)病虫害の発生などの動向への観察を強化する。遺伝子組換え作物の栽培区域での病虫害の増減や種類群の構成、生物多様化変化などを追跡し観察する専門家を指定し、有害生物への対抗動向を一早く把握する。研究したうえに対応措置を提出し、メイン害虫の移り変わりにより他の作物への危害を嚴重に防止し、サブ害虫の上昇による危害を防犯する。</p> |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 6－2．閉鎖系使用に対する政府による規制管理

遺伝子組換え生物の生産等を管理するには、主に「許可証」を発行する措置を取っている。生産するには「生産許可証」、加工するには「加工許可証」、経営するための「経営許可証」を取得する必要がある。また、種や水産物以外の遺伝子組換え生物を、「標識管理方法」に従い、標識によって管理する。新種の遺伝子組換え生物を取り扱うには、「農業組換え体生物安全証書」が必要である。

「農業組換え体生物安全証書」<sup>174</sup>を申請するには、対象によって要求が異なるが、共通しているのは、農業組換え体生物安全実験を取り扱う企業が生産性実験を完了させた後に国家農業行政管理部門に申請する。申請用の材料には、農業組換え体生物の安全レベル及びその根拠と、農業組換え体生物技術の検査機構により発行した検査報告、及び生産性実験の報告などがある。国家農業行政管理部門の審査を経て、合格した企業に「農業組換え体生物安全証書」を配布する。有効期限は3年と5年がある。

2020年12月29日、中国農業部では「2020年農業組換え体生物安全証書」取得者リスト<sup>175</sup>（二）を発表した。それによると、「安全証書（輸入）」は5件で、「安全証書（生産応用）」は21件ある。これをもって、2020年度合わせて「安全証書（輸入）」を13件、「安全証書（生産応用）」を209件発行した。「安全証書（生産応用）」は2002年から、「安全証書（輸入）」は2004年から取得のデータが公表した以来、安定して推進されているのが見られている<sup>176</sup>。

表 2-6-2 2014 年～2020 年「農業組換え体生物安全証書」発行件数

| 農業組換え体生物安全証書 | 輸入(件数) | 生産応用(件数)    |
|--------------|--------|-------------|
| 2020 年       | 5+8    | 21+188      |
| 2019 年       | 12     | 281         |
| 2018 年       | 31     | 365         |
| 2017 年       | 16+2   | 16          |
| 2016 年       | 1      | 25+191(抗虫綿) |
| 2015 年       | 16     | 190         |
| 2014 年       | 20     | 158         |

（二つの数字があるのは、その年は2回公表したことを表す）

<sup>174</sup> 「大辞海」 オンラインデータベース

[http://www.dacihai.com.cn/search\\_index.html?\\_st=1&keyWord=%E5%86%9C%E4%B8%9A%E8%BD%AC%E5%9F%BA%E5%9B%A0%E7%94%9F%E7%89%A9%E5%AE%89%E5%85%A8%E8%AF%81%E4%B9%A6](http://www.dacihai.com.cn/search_index.html?_st=1&keyWord=%E5%86%9C%E4%B8%9A%E8%BD%AC%E5%9F%BA%E5%9B%A0%E7%94%9F%E7%89%A9%E5%AE%89%E5%85%A8%E8%AF%81%E4%B9%A6)

<sup>175</sup> 「2020 年農業遺伝子組換え生物安全証書許可リスト」

[http://www.moa.gov.cn/xw/bmdt/202101/t20210113\\_6359909.htm](http://www.moa.gov.cn/xw/bmdt/202101/t20210113_6359909.htm)

<sup>176</sup> 「騰迅網 我是科学家 コラム」 <https://new.qq.com/rain/a/20210119A00W5600>

### 6-3. 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制

遺伝子組換えウイルスについての規則は、主に実験室での取扱いに関するものである。公的な法規として、2002 年、中国では「微生物と生物医学実験室生物安全通用準則」を発行したが、2018 年に廃止した。2004 年 11 月 12 日、中華人民共和国国務院令として「病原微生物実験室生物安全管理条例」<sup>177</sup>を発行し、2016 年 2 月 6 日と 2018 年 3 月 19 日の 2 回の修訂を経て現在に至る。「病原微生物実験室生物安全管理条例」の概要は以下の通りである。

表 2-6-4 病原微生物実験室生物安全管理条例概要

|           |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第一章<br>総則 | 第一条<br>～第六<br>条 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・条例の目的は病原微生物実験室の生物安全管理及び実験室の人員や公衆の健康を守るためである。</li> <li>・対象は中国国内にある実験室及び実験活動に従事する際の生物安全管理に適用する。</li> <li>・病原微生物とは、人や動物に病気をさせる微生物である。</li> <li>・実験活動とは、実験室が病原微生物菌(毒)種、サンプルに関係する研究や教学、検測、診断などに従事する活動である。</li> <li>・人体健康関係の実験活動は国務院衛生管理部門によって管理される。動物関係の実験活動は国務院獣医管理部門によって管理される。その他の実験活動は国務院の関係部門によって各自の責任範囲内で管理する。県以上の各地方人民政府及び関係部門も各自の責任範囲内で実験活動の安全管理を行う。</li> <li>・病原微生物を分類し管理する。実験室を級に分けて管理する。</li> <li>・実験室は、国家標準と要求に適すべきである。</li> <li>・実験室を設立した機構及び管理部門は日常の活動を管理し、責任を取る。</li> </ul> |
|-----------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>177</sup> 「病原微生物実験室生物安全管理条例」

[http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content\\_5468882.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5468882.htm)

|                    |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第二章<br>病原微生物の分類と管理 | 第七条<br>～第十条 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・病原微生物の伝染性及び感染後の被害程度により、病原微生物を四種類に分ける。第一類と第二類は高致病性病原微生物と呼ぶ。</li> <li>・人間に伝染する病原微生物の名録を国務院衛生管理部門などにより制定、調整してから公表する。動物間に伝染する病原微生物の名録を国務院獣医管理部門などにより制定、調整してから公表する。</li> <li>・病原微生物を採集する際に以下の条件を満たすべきである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(一)採集される病原微生物が必要の生物安全防护条件に適応な設備がある。</li> <li>(二)関係する専門知識と操作技能をマスターしている人員がいる。</li> <li>(三)病原微生物の拡散と感染を防止する有効的な措置を有する。</li> <li>(四)病原微生物の見本の質量を保証できる技術方法と手段を有する。</li> </ul> </li> <li>高致病性病原微生物の見本を採集する人員は採集の過程で病原微生物の拡散と感染を防止すべきである。また、見本の由来や採集過程、方法などを詳細な記録を残すべきである。</li> <li>・運ぶ際に陸上の運送を使用すべきである。陸地の通路がなく、水路を使わざるを得ない場合は水路の運送を使用する。緊急時或いは高致病性病原微生物菌(毒)種や見本を海外へ運送する際に、民用の航空運送を使用する。</li> <li>・高致病性病原微生物菌(毒)種や見本を運送する際に、以下の条件を備えるべきである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(一)運送目的や高致病性病原微生物の用途、受け取り側などは管理部門の規定に適合する。</li> <li>(二)高致病性病原微生物菌(毒)種や見本を入れる容器は密閉し、防水などの材料を使う。</li> <li>(三)容器の包装には規定されている標識を示すべきである。</li> </ul> </li> <li>運送途中の沿線地域の管理部門に申請を出し、許可を得る必要がある。</li> <li>管理部門は上記の(一)に適合な申請を直ちに許可をすべきである。</li> <li>運送時は二人以上の護送が必要で、相応の防護措置を行う。</li> <li>公共交通の電車やバスを使用して運送できない。</li> <li>・鉄道など公共交通機関を使用して運送する場合、運送会社は上記の許可書類に従い、運送を実行する。</li> <li>運送会社と護送人員と一緒に運送物の安全を守る措置を取り、盗まれる事件などを防止する。</li> <li>・国務院衛生管理部門と獣医管理部門により指定されている菌(毒)種保蔵センター或いは専門実験室(以下保蔵機構と呼ぶ)が病原微生物菌(毒)種と見本を保存する。</li> <li>保蔵機構は厳格な安全保管制度を制定し、保蔵品の入れ出しの記録を記載し、管理する人を設けるべきである。高致病性病原微生物菌(毒)種と見本は単独の場所で貯存する。</li> <li>保蔵機構は保蔵費用を受け取るべきではない。費用は経費として同級の財政により部門予算の中で保障されるべきである。</li> <li>保蔵機構の管理方法は国務院衛生管理部門と国務院獣医管理部門により制定される。</li> <li>・実験室は実験活動の終了後、管理部門の規定に従い、病原微生物菌(毒)種と見本を消滅するか、或いは保蔵機構に保管される。</li> <li>保蔵機構は実験室から病原微生物菌(毒)種と見本を受け取ってから記録を残るべきである。受け取り証明書を発行する。</li> <li>・高致病性病原微生物菌(毒)種や見本などは運送や保蔵の段階で盗難などが発生したら、必要な措置を行い、2時間以内に上級管理部門及び所在地人民政府衛生管理部門や獣医管理部門に報告する。刑事案件であれば警察に通報する。報告を受けた部門はさらに2時間以内に上級機関に報告し、最終的に国務院衛生管理部門や獣医管理部門まで報告される。</li> <li>高致病性病原微生物菌(毒)種や見本が使用された容器や包装などを見つけたすべての団体や個人は、直ちに近くに衛生管理部門或いは獣医管理部門まで報告すべきである。報告を受けた部門は直ちに確認し、必要な処理措置を行う。</li> </ul> |
|--------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第三章<br>実験室<br>の設立と<br>管理 | 第十八<br>条～第<br>四十一<br>条 | <p>・国は実験室の病原微生物の生物安全防护レベルにより、実験室生物安全国家標準<sup>178</sup>の規定に従い、実験室を一級、二級、三級、四級に分ける。</p> <p>・三級、四級実験室の新築や改築などについて以下の規定を守るべきである。(一)国家生物安全実験室体系企画に適合し、関係のある手続きをする。(二)国務院科学技術管理部門の審査を通る。(三)国家生物安全実験室建築技術規範に適合する。(四)「中華人民共和国環境影響評価法」の規定に沿って環境への影響の評価をされ、環境保護管理部門の審査を通る。(五)生物安全保護レベルと従事しようとする実験活動とは適合である。</p> <p>・上記の「国家生物安全実験室体系企画」は、国務院投資管理部門とその他関係部門と一緒に制定するものである。制定する際は総量を抑え、合理的に分布し、資源共有の原則を守り、専門家会議などを開き、公共衛生や環境保護、投資管理などの専門家の意見を聞くべきである。</p> <p>・三級と四級実験室は実験室国家認定を得るべきである。認定された場合、該当する級の生物安全実験室証書を配る。証書の有効期限は5年である。</p> <p>・一級や二級実験室では高致病性病原微生物の実験活動を行えない。三級や四級実験室で高致病性病原微生物の実験活動を行う場合、以下の条件を備えるべきである。</p> <p>(一)実験の目的と活動は国務院衛生管理部門や獣医管理部門の規定に適合する。(二)実験室国家認定を得る。(三)従事しようとする実験活動と適合する人員がいる。(四)工程の品質は建築管理部門により検査が合格する。</p> <p>・三級や四級実験室で某高致病性病原微生物或いは疑似高致病性病原微生物の実験活動を行う必要がある場合、省以上の人民政府衛生部門か獣医管理部門に報告し、許可を得る。実験活動の結果や進捗状況を許可された部門に報告する。</p> <p>実験室は高致病性病原微生物に関わる活動を行うのは研究上に必要な場合に限り、相応な防護水準を持っているべきである。人体健康に関わる活動の場合、申請の結果などを省以上の人民政府衛生部門に報告すべきである。</p> <p>・税関検疫などの機構では高致病性病原微生物(疑似も含む)を発見した場合、さらに実験活動に関わる際には申請が必要であり、条件を揃えている実験室で行うべきである。</p> <p>・省以上の人民政府衛生部門と獣医管理部門は申請を受け取る日から15日以内に結果を伝達すべきである。</p> <p>税関検疫機構など緊急の場合、実験室で実験活動を行う申請を2時間以内に結果を伝達すべきである。2時間以内に結果が来なければ、実験活動を進めることができる。</p> <p>省以上の人民政府衛生部門と獣医管理部門は申請人の電報やファックス、イーメールなどの申請方法に協力すべきである。</p> <p>・一級や二級実験室の新設や改築などは管理部門に伝達すべきである。各管理部門は年間の状況を上級部門に報告する。</p> <p>・国務院管理部門は定期的に実験室の数量や新設状況、三級四級実験室の活動状況などを共有すべきである。</p> <p>・現存の三級四級実験室は所在地の環境管理部門に報告すべきである。環境管理部門は規定により実験室の排出した廃水や廃気などを監督検査する。</p> <p>・我が国ではまだ発見されたことがない病原微生物やすでに全滅した病原微生物について、すべての機構と個人は実験活動を行えない。必要場合は、国務院衛生管理部門や獣医管理部門の許可を得る上に、指定された専門の実験室で行うべきである。</p> <p>・実験室では高致病性病原微生物に関わる新しい技術や方法を使用しようとする際に、拡散防止や生物安全などの要求に適合する上に、国家病原微生物実験室生物安全専門家委員会の論証会を通る必要がある。</p> <p>・動物体内で高致病性病原微生物に関わる実験活動を行う場合、国家標準に満たした三級以上の実験室で行うべきである。</p> <p>・実験室の設立機構は本条例の規定に従い科学的且つ厳格的な管理制度を設定し、実験室の生物安全管理を行うべきである。</p> <p>・実験室の責任者は実験室生物安全の第一責任者である。第一責任者は人員を指定し、実験室の技術規範を守る状況を検査する。</p> <p>・高致病性病原微生物に関わる実験活動を行う実験室は、万全な保護制度を作り、盗難などの事件を予防する。もし高致病性病原微生物には強盗などの事件が発生したら、前述の規定により報告する。</p> <p>刑事事件であれば警察に通報する。警察から安全保障の指導も受ける。</p> <p>・実験室は毎年定期的に従業者に研修を行い、業務技能などについてテストを設ける。合格者のみ従業できる。高致病性病原微生物に関わる実験室は、半年ごとに従業者の研修状況と実験室の運営状況を上級部門に報告すべきである。</p> |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                         |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高致病性病原微生物に関する実験活動は 2 名以上の従業員で共同作業を行うべきである。従業員は責任者から依頼され、健康観測などを毎年行われる。必要な場合ワクチン注射も行う。</li> <li>・同一実験室の同一区域内では一種類の高致病性病原微生物の実験結果しかできない。</li> <li>・実験室では実験記録ファイルを作り、保存期間は 20 年以上である。</li> <li>・実験室は環境保護の規定に従い廃水や廃気などを処理し、環境への汚染を防止すべきである。</li> <li>・三級と四級実験室は目立つ場所で生物危険標識と生物安全実験室の級別標識を標示すべきである。</li> <li>・高致病性病原微生物を取り扱う実験室は感染時応急処置予備方案を制定し、所在地の管理部門へ提出すべきである。</li> <li>・国务院衛生管理部門と獣医管理部門は関連部門と連携し、病原学や免疫学、検査医学、流行病学、予防獣医学、環境保護、実験室管理などの分野の専門家を集め、国家病原微生物実験室生物安全専門家委員会を設立する。高致病性病原微生物に関連する実験活動を行う実験室の設立や運営、評価、論証などの業務に携わる。<br/>各地方自治体でも各自の病原微生物実験室生物安全専門家委員会を設立し、当該地方の実験室の設立や運営などの技術諮問業務に携わる。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 第四章<br>実験室<br>の感染<br>制御 | 第四十<br>二条～<br>第四十<br>八条 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・実験室の設立した部門は専門の機構や人員を指定し、実験室の感染制御の業務に携わる。実験室の生物安全防护や病原微生物菌（毒）種や見本の保存・使用、廃水・廃気の処理などの実施状況を定期的に検査する。<br/>従業員は当該実験室で取り扱う病原微生物に関する伝染病の予防知識を持つ人員である。実験室の従業員の健康状況も定期的に検査する。</li> <li>・実験室の従業員は従事する高致病性病原微生物の実験活動と関係する感染症状などが出たら、責任者は上級部門や責任者に報告すべきである。同時に、診療条件を揃える医療機構に送り、診察を受けさせる。医療機構では診察の拒否はできない。</li> <li>・高致病性病原微生物が漏洩した際に、実験室の従業員は直ちに制御の措置を行い、拡散を防止する。同時に実験室の感染制御に携わる機構や人員に報告する。</li> <li>・実験室の感染制御に携わる機構や人員は上記の報告を受けてから、直ちに感染時応急処置予備方案を起動させ、当該実験室の生物安全状況を調査する。実験室感染や高致病性病原微生物の漏洩が確認できたら前述の規定に従って報告する。同時に隔離や閉鎖などの措置を行い、拡散を防止する。</li> <li>・衛生管理部門や獣医管理部門は感染事故や病原微生物の漏洩の報告を受けた或いは発見した場合、直ちに病气予防制御機構と動物防疫監督機構、医療機構などの関係機構を集め、以下のような予防、制御措置を行う。<br/>(一)病原微生物に汚染された実験室及び病原微生物が拡散した場所を閉鎖する。(二)流行病学の調査を開始する。(三)病人を隔離させて治療する。関係者に検査を受けさせる。(四)密接者を医学観察する。(五)現場を消毒する。(六)感染した或いは感染疑似の動物を隔離や撲殺などの措置を行う。(七)その他の必要の措置。</li> <li>・医療機構や獣医医療機構及びその他医務従事者は、実験室感染による高致病性病原微生物関係の伝染病の病人や疑似病人、動物などを発見したら、2 時間以内に所在地の県級人民政府衛生管理部門や獣医管理部門に報告するべきである。報告を受けた部門は上記の制御措置を行う。</li> <li>・病原微生物の拡散を発見し、伝染病の発病や流行などを起こす可能性がある場合、県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は法律や規定実験室感染応急処置予案に従い処理するべきである。</li> </ul> |

<sup>178</sup> 「中華人民共和国国家標準 実験室 生物安全通用要求」GB19489-2008  
<https://max.book118.com/html/2019/0131/5033140324002004.shtm>

|             |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第五章<br>監督管理 | 第四十<br>九条～<br>第五十<br>五条 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は各自の責任分担により、以下の責任を負う。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(一)病原微生物菌(毒)種や見本の採集、運送、貯存などに対して監督し検査する。(二)高致病性病原微生物に関わる実験活動を行う実験室は本条例に適合するかを監督し検査する。(三)実験室或いは実験室を設立した機構は研修やテストを行う状況や従業員の状況を監督し検査する。(四)実験室は国家標準や技術規範などを守りながら病原微生物に関連する実験活動を行うかどうかを監督し検査する。</li> </ul> </li> <li>・県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は検査という形式で実験室の施行状況を記録し監督管理の責任を果たす。</li> <li>・県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は監督管理の責任を果たす際に、被検査の機構に立入検査やサンプル採集、資料の閲覧などをする権利がある。高致病性病原微生物に関わる実験活動を行う実験室を検査する際に、専門の機構に委託して実施するべきである。被験者は協力する義務があり、拒否できない。</li> <li>・国务院の認証を受け認可された監督管理部門は「中華人民共和国認証認可条例」に従い、実験室の認可活動を監督し検査する。</li> <li>・衛生管理部門や獣医管理部門、環境保護管理部門は法律の規定に従い、公正且つ公平、公開、文明、高効率で責務を果たすべきである。検査する際に2名以上の執務者が参加し、証明書を提示する上に正確に記録する。検査後、双方が署名する。</li> <li>・執務する際に社会や公民の監督を受ける。不適切な行為があれば公民や機構などは上級部門に報告することができる。報告を受けた部門は速やかに調査するべきである。</li> <li>・上級人民政府衛生管理部門や獣医管理部門、環境保護管理部門は下級部門の責任事項を発見した場合、速やかに知らせる。対応しない場合は期限を設けて改正するよう指示する。期限内に改正しなければ上級部門は処分を与える権利がある。</li> </ul> |
|-------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|             |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第六章<br>法律責任 | 第五十六條～第六十九條 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・①許可なしで高致病性病原微生物(疑似も含む)に関わる実験活動を行う三級四級実験室、②生物安全の要求に適合していない実験室で病原微生物の実験活動を行う場合、<br/>以上に対して、県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は各自の責任範囲内の活動停止命令を発令する。実験用の病原微生物を消滅するか貯蔵機構に移す。実験室に警告をする。伝染病の伝播など嚴重な結果を出した場合、実験室の責任者などに除籍処分を下す。犯罪になる場合は刑事責任を負わせる。</li> <li>・衛生管理部門や獣医管理部門は本条例を違反し、規定された条件に適合していない実験室に許可を下した場合、当該部門に許可の取り消しを促す。実験活動を直ちに停止させる。責任者に行政処分を下し、犯罪になる場合は刑事責任を負わせる。</li> <li>違法の許可は当事者に損害を与えた場合、許可を下した部門は法律に従って賠償責任を負う。</li> <li>・税関検疫機構など検疫の需要に応じて高致病性病原微生物(疑似も含む)を実験室で検測したいなど緊急の要請に、規定された期限内に許可を下さなかった場合は上級機関より警告を下す。伝染病の伝播など嚴重な結果に繋いだ場合、責任者などに除籍などの行政処分を下す。犯罪になる場合は刑事責任を負わせる。</li> <li>・以下の行為がある実験室に対して、県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は各自の責任範囲内の改正命令を発令する。実験室に警告をする。改正しない場合は実験室の責任者などに除籍処分を下す。所持している許可証を取り消す。<br/>(一)目立つ場所で国务院衛生管理部門と獣医管理部門に規定された生物危険標識と生物安全実験室の級別標識を標示しない。(二)許可を下した部門に実験活動の結果や仕事状況報告していない。(三)規定通りに病原微生物の見本を採集しない。もしくは見本の採集源、採集過程と方法を記録していない。(四)一級や二級実験室は新設や改築したのに所在地の管理部門に報告していない。(五)規定通りに従業員を定期的に訓練したり、テストに合格していないのに従業していたり、防護措置なしで実験室に入らせたりしている。(六)従業員は実験室生物安全技術規範や操作規定を守らなかった。(七)実験記録ファイルを作らなかったか保存しなかった。(八)実験室感染応急処置预案を作成しなかったか報告しなかった。</li> <li>・完備な安全保護制度を制定しなかったか安全保護措置を行わなかった場合、県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は各自の責任範囲内の改正命令を発令する。改正しないため高致病性病原微生物菌(毒)種や見本は盗難等の重大事件が発生した場合。実験活動を停止させる。当該実験室は2年以内に高致病性病原微生物の実験活動に従事できない。伝染病の伝播などを起こした場合、実験室の責任者などに除籍処分を下す。所持している許可証を取り消す。犯罪になる場合は刑事責任を負わせる。</li> <li>・許可なく或いは規定を守らなく高致病性病原微生物菌(毒)種や見本を運送し、高致病性病原微生物菌(毒)種や見本は盗難や漏洩等の重大事件が発生した場合、県級以上の人民政府衛生管理部門や獣医管理部門は各自の責任範囲内の改正命令を発令する。伝染病の伝播などを起こした場合、運送会社の管理部門より責任者などに除籍処分を下す。犯罪になる場合は刑事責任を負わせる。</li> <li>・その他本条例の規定に違反する行為がある実験室や監督部門、貯蔵機構などに対して、処分を述べている。</li> </ul> |
| 第七章<br>付則   | 第七十條～第七十二條  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・軍関係の実験室は中国人民解放军衛生管理部門により本条例に参照に監督管理を行う。</li> <li>・本条例施行前の実験室は、発行日から6ヶ月以内に関係する手続きを完成させよう。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

他に遺伝子組換えウイルスについての決まりは、中国微生物菌種リサーチネットがまとめた「遺伝子組換え実験室生物安全管理制度」<sup>179</sup>や「中国科学院上海生命科学研究院湖州工業生物技術センター」が公表した「センター遺伝子組換え微生物安全管理実施方法（試行

<sup>179</sup> 「遺伝子組換え実験室生物安全管理制度」 <http://www.biobw.org/regulations/bio-w-5324.html>

版)」<sup>180</sup>がある。いずれも実験室での使用が前提になっている。

「遺伝子組換え実験室生物安全管理制度」の内容を以下で紹介する。

表 2-6-5 遺伝子組換え実験室生物安全管理制度

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、生物安全管理    | <p>1 実験室の主任(責任者)は生物安全管理計画や安全使用パンフレットを制定し使用する。</p> <p>2 実験室安全主要管理者(主任へ報告する)は日常の実験室安全訓練を行う。</p> <p>3 生物安全実験室の特殊危害を実験室の従業者に知らせる。生物安全管理計画や安全使用パンフレットを熟読し、規定通りに操作する。主要者は従業員全員が規定を了解することを確認する。安全使用パンフレットは実験室に常備すべきである。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 二、実験室生物安全規程 | <p>1 進入規定 許可された人員だけ工作区域に入ることができる;実験室のドアは常時閉める;児童は出入り禁止;</p> <p>2 個人防護 スリッパなど保護性が低い服装を着用しない;従業する間は実験服を着る;実験対象は目や顔に付着や放射線を浴びる可能性がある場合、ガードグラスやメンホーなどを着用する;実験室では飲食禁止、化粧やコンタクトレンズの装着も禁止する。工作エリアでは人用の食品や飲料を貯蔵しない;防護服は日常の服は同じロッカーにしまわない。個人用品や服装などは禁止エリアや汚染する可能性があるエリアに置かない;汚染する可能性があるサンプルや培養物を操作する際に手袋を使用する。汚染された手袋を直ちに脱ぎ、手を洗い、新しい手袋を使用する;手袋を着用したままに自分の目や鼻及び露出している粘膜や皮膚に触れない。手袋を着用しながら実験室から離れたり移動したりしない;手袋を脱いだ後とトイレの使用前後、実験室から離れる際に手を洗う。</p> <p>3 操作規程 口で液を吸わない;実験材料を口に入れない。ラベルを舐めない;すべての実験操作はエアロゾルを最小限に出すよう制御する。エアロゾルを形成する可能性があるあらゆる操作は必ず生物安全棚や通風棚の中で行う。有害のエアロゾルや廃液は直接に捨てない。必ず無害化処理を行う;漏洩や事故、感染性物質に触れた可能性がある場合、必ず安全主管に報告する;実験室は清潔を保持すべきである。潜在の危険物が漏れた場合や業務を終えた場合、操作台の表面を消毒する;実験室で廃棄された生物サンプルや培養物、汚染された廃棄物などが実験室から移動させる前に、生物学に安全なレベルまで処理する;毎日業務を終えた後、すべての操作台、遠心機、サンブラー、試験管スタンドなどを必ず拭いて消毒する。</p> <p>4 廃棄物の処理規定 廃棄物は専門の業者により分類し収集され、消毒を行い、焼却処理を行う。一日分をその日に処理する;有害気体や汚水、廃液などは適切な無害化処理を経てから排出する。有害物質を直接に下水に捨てない;危険廃棄物は汚染が除去される前や最終処分される前に、指定された安全な場所に保存すべきである;すべての廃棄された実験室生物サンプルや培養物、汚染された廃棄物などが実験室から移動させる前に、適切な方法(例えば高圧殺菌など)により消毒処理するべきである。生物学的に安全なレベルに達するまで処理する;使い捨て製品例えば手袋、帽子、業務用品、マスクなど、使用後は汚物袋に入れてまとめて焼却する;再利用可能なガラス、プラスチック、エナメル製品は高圧蒸気滅菌処理してから使用する;接種や培養に使用された廃棄培養基や廃液などを 30 分間高圧滅菌処理し、高熱のうちに廃棄処理する。</p> <p>5 遺伝子組換え実験材料の管理 すべての実験は規定された範囲内で展開すべきである。勝手に場所を変えたり外部に放出したりしてはいけない;転化用の菌種や得た転化体材料など、詳細な成り立ちや関係がある実験資料を記録する;すべての実験材料は厳密な安全保管制度を制定し、材料のカルテを作り、責任者を指定する;菌種と実験材料はすべて実験室によりまとめて管理される。誰もが個人名義で外部に漏らしたり取り出したりしてはいけない;菌種や実験材料を取り出す際に実験室の許可を得る上に、材料の名称と型別、数量、用途を説明する必要がある;内部では在庫がない菌種を、外部から取得したい場合、実験室からリスト(菌種名称、型別、株名、数量、保存機構名或いは個人名及び住所を含む)を提出する必要がある。実験室は審査を行った後、外部に発注や取り寄せる;外部から交換或いは発注してきた菌種や、自らクローンを作成又は転化して得た菌種や転化体などを複製しバックアップするべきである。資料を添付して実験室の関係管理業者へ送り、保存する。</p> |

<sup>180</sup> 中国科学院上海生命科学研究院湖州工業生物技術センター「センター遺伝子組換え微生物安全管理実施方法(試行版)」  
<http://huzhou.cibt.ac.cn/index.aspx?menuid=3&type=articleinfo&lanmuid=88&infoid=312&language=cn>

「中国科学院上海生命科学研究院湖州工業生物技術センター」が公表した「センター遺伝子組換え微生物安全管理実施方法（試行版）」の内容を以下にまとめる。

表 2-6-6 センター遺伝子組換え微生物安全管理実施方法（試行版）

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第一章<br>総則      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本センターの遺伝子組換え微生物の安全管理を強化し、人体の健康と微生物の安全を保障し、環境を保護するため、「農業遺伝子組換え生物安全管理条例」及び「農業遺伝子組換え生物安全評価管理方法」に従い、本センターの研究と実験の実際状況に照合し、本方法を制定した。</li> <li>・本方法は本センターで安全レベルはⅠとⅡの遺伝子組換え微生物の研究と実験を行う際に適用する。安全レベルはⅢとⅣの実験は本センターでは行えない。</li> <li>・本センターで遺伝子組換え微生物の研究や実験活動を行う人員は全員必ず本方法に守るべきである。</li> </ul>                                    |
| 第二章<br>組織管理    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本センターは中国科学院上海生命科学研究院湖州工業生物技術センター農業遺伝子組換え生物安全チームであり、安全チームと略称し、主任、副主任及び関係技術専門家により構成する。本センターの遺伝子組換え微生物の安全管理を行う。リーダーはセンター法人である。</li> <li>・安全チームは遺伝子組換え微生物の安全管理の日常の業務を行う。内容は関係材料の審査や研究と実験の安全措置の実施状況を定期的に検査する、従業員の研修を行う。重大な問題があれば関係部門に報告し、上級部門の監督を受ける。</li> <li>・従業員は機械や設備の運行と施設の完備を保證すべきである。データを記録し、資料を作成し保存する。</li> </ul> |
| 第三章<br>報告と審査管理 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての進行しようとする遺伝子組換え微生物の研究や実験は、「農業遺伝子組換え生物安全評価管理方法」の規定と照合し、研究と実験の所属段階と安全レベルを明示すべきである。本安全チームと浙江省農業庁及び農業部農業遺伝子組換え生物安全管理事務室に申請を提出する。前の段階の申告がなければ次の段階の申告を受け付けない。</li> <li>・実験研究はすべて本センター安全チームの許可を得てから実施すべきである。</li> <li>・実験の中間段階で環境放出や生産する場合は、規定に従い、本安全チームに報告する。審査が合格すれば、上級部門に申告し、許可を得てから実験を開始する。</li> </ul>                |
| 第四章<br>安全管理    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・遺伝子組換え微生物の研究と実験は申告した通りの時間や場所、規模及び安全制御措置を守って実験を行う。</li> <li>・農業部農業部遺伝子組換え生物安全管理事務室から許可を得た項目について、実施する前に関係がある材料を本安全チームに提出し記録を残す。実験室で研究や実験を行う際に「農業遺伝子組換え生物及びその製品の安全制御措置」の規定に従い、安全レベルに相応な安全措置を行い、遺伝子組換え微生物の研究と実験の安全を保障する。具体的な措置は添付ファイル1に参照する。</li> <li>・従業員は農業行政管理部門の監督管理を受ける。</li> </ul>                                  |
| 第五章<br>罰則      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・国家の規定や本方法に違反する場合、「農業遺伝子組換え生物安全管理条例」第7章に従い処罰する。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 第六章<br>付則      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本方法の解釈方法は安全チームによる。</li> <li>・本方法に触れていない内容は国家の法律法規に従う。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 添付ファイル1        | <p>「中国科学院上海生命科学研究院湖州工業生物技術センター遺伝子組換え微生物安全制御措置」</p> <p>遺伝子組換え微生物により人体の健康や生態環境へ不利な影響を抑えるため、「農業遺伝子組換え生物及びその製品の安全制御措置」<sup>181</sup>の規定に従い、本センターの実際状況に照合し、本制御措置を制定した。</p>                                                                                                                                                                                         |

<sup>181</sup> 「農業遺伝子組換え生物及びその製品の安全制御措置」

<https://wenku.baidu.com/view/3d711b09a06925c52cc58bd63186bceb18e8ed12.html>

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1、実験室<br>制御措置          | 1.1 安全レベルⅠの制御措置：実験室と操作は一般生物学実験室の要求に従う。<br>1.2 安全レベルⅡの制御措置：①実験室の要求：安全レベルⅠの実験室の要求以外に、超浄作業台を装備し、消毒施設や廃棄物処理用の高圧滅菌設備も装備する必要がある。②操作要求：安全レベルⅠの操作以外、操作中でエアロゾルの発生をできるだけ避ける；実験室の指定される区域内で操作する；廃棄物は漏洩防止と破裂防止の容器内に入れ、不活化処理を行う；遺伝子を操作する際に作業服を着用し、実験室から離れる時に作業服を必ず実験室内に残す。            |
| 2、中間実験、環境放出と生産性実験の制御措置 | 2.1 安全レベルⅠの制御措置：有効的な措置を行い、実験を発酵チューブの中に限定する。<br>2.2 安全レベルⅡの制御措置：有効的な措置を行い、実験を発酵チューブの中に限定する。道具や施設を使用後に消毒処理を行う。相応の物理、化学、生物学、環境と規模制御措置を取る。実験終了後、遺伝子組換え微生物をまとめて消滅する。微生物の残留や生き残ることを防止するため、発酵チューブに高温殺菌を行う。動物用遺伝子組換え微生物及びその製品の中間実験、環境放出と生産性実験の制御措置について、獣用生物製品に関係する規定に適合する必要がある。 |
| 3、応急処置                 | 3.1 遺伝子組換え微生物は予想外の拡散が起きる場合、直ちに事故現場を閉鎖すべきである。事故の原因を調査し、拡散拡大を防止する有効的な措置を速やかに行う。関連部門に報告する。<br>3.2 すでに影響された拡散区域に対して、区域内の人員を臨時的に隔離し、医療監視をする。<br>3.3 危険が消えるまで拡散区域を継続に監視する。                                                                                                    |

#### 6－4．試薬としての少量の使用における拡散防止措置

中国の遺伝子組換え生物の規制措置において、今のところ、量・規模などに応じて規制措置が変わる記述は見つかっていない。対応措置が違うのは、前述の「農業遺伝子組換え生物安全評価管理方法」で述べているように、「農業遺伝子組換え生物の安全をⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳという4つのレベルに分けて管理、評価する制度を実施する。」「Ⅲ、Ⅳレベルの農業遺伝子組換え生物研究に従事する場合、研究を開始する前に国务院農業行政主要管理部门へ報告すべきである。」という分け方である。レベルの分け方を以下の通りである。

(i) 農業遺伝子組換え生物を人類や動植物、微生物、生態環境に対する危険の程度により、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳという4つのレベルに分ける。

- ・安全レベルⅠ：まだ危険ではない
- ・安全レベルⅡ：危険の程度は低い
- ・安全レベルⅢ：危険の程度は中である
- ・安全レベルⅣ：危険の程度は高い

(ii) 農業遺伝子組換え生物の安全評価及び安全レベルの決め方は、以下の順に追って決める。

- ・受容体生物の安全レベルを確定する
- ・遺伝子編集により受容体生物の安全レベルへの影響のタイプを確定する
- ・遺伝子組換え生物の安全レベルを確定する
- ・生産や加工する活動は遺伝子組換え生物安全性への影響を確定する
- ・遺伝子組換え製品の安全レベルを確定する

## 6-5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価

遺伝子組換え生物の環境への影響の評価を行うのは、農業部に認定されている検測センターがある<sup>182</sup>。例えば「農業部遺伝子組換え植物用微生物環境安全監督検査計測センター（北京）」のような機構は、全国各地にある。この「計測センター（北京）」を例に挙げると、検測できるのは「遺伝子組換え環境安全、遺伝子組換え成分検測、植物品種 DNA 指紋という 3 つの種類の 18 類別の製品、94 項目の検測が可能である。

また、「農業部遺伝子組換え動物及び飼料安全監督検査計測センター（北京）」などがあり、遺伝子組換え動物と飼料の成分検測、遺伝子組換え飼料の使用安全評価及び遺伝子組換え動物環境安全評価などを行っている。検測の範囲は大豆、綿、油菜、トウモロコシ、魚、稲、タバコ、馬鈴薯、小麦、トマト、食用菌、ピーマン、甜菜、木瓜及び飼料などの製品である。

## 6-6. ゲノム編集技術等の利用動向

### 6-6-1. 農業での利用

2016 年、中国農業農村部科学教育司の長官廖西元氏は公開報道の場で、「安全評価により合格した遺伝子組換え製品は安全である。非食用→間接食用→食用、という発展ステップで、遺伝子組み換え生物の産業化を推進させる」と明示した<sup>183</sup>。中国では、食糧の生産量を高めるためには、遺伝子組換え技術が必要であることから、作物の遺伝子組換え技術に関する政策を推進する速度を速めたのではないかと考えられる。政策を解説する専門家によると、遺伝子組換え作物の産業化が加速すると予測しているそうである<sup>184</sup>。現在とくにトウモロコシについて、2020 年時点で中国国内の在庫はゼロ近くになってきて、緊迫した状態になっている。2021 年には畜産業の発展によりトウモロコシは 2,000 万トン不足の見込みであり、トウモロコシの遺伝子組換え種の商業化は大幅に進むと予測されている<sup>185</sup>。

中国は 2000 年から「遺伝子組換え」に関する法律を発効してから、今まで農業部（農林水産省相当）が発表した「農業遺伝子組換え生物の安全評価管理方法」と「農業遺伝子組換え生物輸入安全管理方法」、「農業遺伝子組換え生物標識管理方法」をはじめ、重要な政策法規が数多く発表された。今でも随時に旧法規の修正と新法規の発表を行っている。

その中で、2016 年発表された「「十三五」国家科学技術創新規画」<sup>186</sup>では、以下の内容が明記されている。

<sup>182</sup> 「農業部遺伝子組換え植物及び植物用微生物環境安全監督検査計測センター」  
<https://www.ixueshu.com/document/ceafafd5d97eb021318947a18e7f9386.html>

<sup>183</sup> 国家知識産権戦略網 <http://www.nipso.cn/oneas.asp?id=31417>

<sup>184</sup> 新華網 [http://www.xinhuanet.com/2020-12/19/c\\_1126880149.htm](http://www.xinhuanet.com/2020-12/19/c_1126880149.htm)  
「農業業界を観察」 <http://www.nyguancha.com/bencandy.php?fid=72&id=13572>

<sup>185</sup> 「柑説財經」 <http://caifuha0.eastmoney.com/news/20210106170131819313060>

<sup>186</sup> 「「十三五」国家科学技術創新規画」 [http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-08/08/content\\_5098072.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-08/08/content_5098072.htm)

「遺伝子組換え綿、トウモロコシ、大豆の研究開発を促進し、新型害虫防止綿やトウモロコシ、大豆などの重大製品の産業化を推進する。遺伝子クローン、遺伝子組換え操作、生物安全新技術の研究開発を進め、稲や小麦など主要食糧作物において非胚乳特異性叙述及び遺伝子編集など新技術の性状を改良する研究を進めさせ、中国の農業遺伝子組換え生物研究の全体のレベルを世界の先端に達することを目指し、国家食糧安全を保障するため品種と技術の備蓄を提供する。規範がある生物安全性評価技術体系を建て、遺伝子組換え製品の安全性を確保する。」（コラム2 国家科学技術重大項目）

2021年1月時点で最も新しく発表された重要な政策法規は「中央経済工作会议の生物産業化についての指針」（「種」に関する部分）である。

2020年「中央経済工作会议」を2020年12月15～18日北京市で開催した。この会議は、中国共産党中心部及び国務院が開いた最も規格が高い経済に関する会議である。主にその年の経済の業績をまとめ、国際及び国内の経済発展方向を分析し、次の年の経済発展計画を決めるものである。8つの問題を述べ、その中の5番目は「種と農地の問題」になっている。主な内容は、食糧の安全を守るために、農地の保証と技術の応用が大事である。優良な作物資源を守り、「作物の倉庫」を作ることには力を入れる。科学指導の下で、遺伝子組換え作物を育成し、産業化させる応用開発を進め、遺伝子組換え作物に関する技術の研究開発する。

#### 6-6-2. ゲノム編集技術についての政策法規

中国は、ゲノム編集に関する研究開発を重視している。前述した「「十三五」国家科学技術創新規画」では、「ゲノム編集技術」を国家レベルの発展計画に入れている。ゲノム編集に関する部分は以下の通りである。

#### コラム10 先進高効率バイオテクノロジー

##### 1. 先端共性生物技術

ゲノム学新技術を速く発展させ、合成生物技術、生物ビッグデータ、3D生物プリント技術、脳科学と人工知能、ゲノム編集技術、構成生物学など生命科学の先端技術を突破させる。生物産業の発展及び生命科学研究の中心的な装備の研究と発展を果たし、わが国の生物技術の先端領域の自主開発レベルを高め、世界生物技術競争のトップレベルに達する。

##### 2. 新型生物医薬技術

重大ワクチンや抗体の研究製造、免疫研究、遺伝子治療、細胞治療、幹細胞と再生医学、人体微生物解析及び制御などの重要な技術の研究を発展し、多くの創新的な医学生物製品を研究開発し、国際的な競争力を持つ医薬生物技術産業体系を構築する。

10. 産業変革をリードできる革新的な技術を発展する。・・・（中略）・・・遺伝子編集、幹細胞、合成生物、再生医学などの技術の生命科学や生物育種、工業生物領域への深刻な影響を重視し、水素エネルギーや燃料電池など新しいエネルギー技術を開発する。

ゲノム編集などをよりよく管理するために、関係がある法律や政策をつくりつつある。例えば、2019年7月1日から実行開始の「中華人民共和国人類遺伝資源管理条例」<sup>187</sup>がある。

当該「条例」には、主に以下の内容が書かれている。(i) 遺伝子資源を保護する。外国の組織となどが中国の遺伝子資源を使用する場合には、中国の管理部門の審査を受け、中国の政府機関や研究機構と共同研究する形をとるべきである。(ii) 合理的に遺伝子資源の利用を促進する。遺伝子資源を使い、生物、医学などの分野での利用を支持する。(iii) 統一する規範を示す。遺伝子資源を利用する際の規範と審査基準などを明確に示している。(iv) 管理する機能を果たす。遺伝子資源をより便利に利用するためのオンラインサービスを提供し、違反する際の処罰を明確に決めている。

#### 6-7. 遺伝子治療について

2017年、中国は「国家遺伝子データベース第二期工程」を始動させ、データ量を5年以内にアメリカとヨーロッパ、日本のデータ量の総数を超えることを目指している。遺伝子治療は、病気のスクリーニングとがん治療、慢性病治療の三大分野で応用されることが期待されている。遺伝子医療の臨床応用により、この三大分野と関係がある産業は速く発展する見込みで、2020年まで市場規模は3,000億元（約5兆円）に達すると予測されている<sup>188</sup>。応用については、「遺伝子による胎児のスクリーニング (Non-invasive Prenatal Testing)」が広く行われている。四川大学華西医院の教授は「CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術により体外T細胞でPD1遺伝子を編集する」技術により肺がんの治療がすでに臨床治療に応用されている。2030年、遺伝子治療の市場は1万億元（約16兆円）になると予測されている。

遺伝子治療の発展を伴い、中国ではいくつかの政策を作り、業界を管理している。主の政策は2003年公表した「人間遺伝子治療研究及び製剤質量制限技術の指導原則」と2017年発表した「細胞治療製品研究及び評価技術指導原則（試行版）」がある。他に2009年公表した「医療技術臨床応用管理方法」においても少し触れられている。

---

<sup>187</sup> 「中華人民共和国人類遺伝資源管理条例」[http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-06/10/content\\_5398829.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-06/10/content_5398829.htm)

<sup>188</sup> 経済参考新聞 [http://m.thepaper.cn/quickApp\\_jump.jsp?contid=1673031](http://m.thepaper.cn/quickApp_jump.jsp?contid=1673031)

## 7. コロナウイルス対応

コロナウイルスのワクチン・治療薬開発のためのベクターの開発・製造や臨床試験を実施する際の規制に関して以下に記す。

### 7-1. アメリカ

FDA は、2020 年 10 月のガイダンス「COVID-19 を予防するためのワクチン の緊急使用許可（EUA: Emergency Use Authorization）を発行した<sup>189</sup>。

ワクチンが品質と一貫性を確保するための適切な製造情報がある場合、その臨床使用許可を認めた。少なくとも 1 つの適切に行われた第 3 相臨床試験のデータに基づいて、ワクチンの利点がリスクを上回るという事が認められた場合に限るとしている。FDA が正式に承認又は認可する製薬と同様な審査を受けずに臨床での使用を許可した。COVID-19 EUA 宣言の期間内でのみ有効であるとしている。この緊急使用許可のもと、Pfizer/BioNTech mRNA vaccine が 2020 年 12 月 10 日に、Moderna mRNA vaccine がその 8 日後に使用許可された。そして 2020 年 2 月 27 日に Janssen COVID-19 Vaccine が 3 番目のワクチンとして許可が出された<sup>190</sup>。

その後 COVID-19 の変異種が広がり始めたのに対処するため、FDA は、2021 年 2 月に改訂版を発行した。それによると COVID-19 ワクチンの緊急使用許可（EUA）をすでに受けており変異種に対応できるように改変するための修正を求める開発者に対してその使用許可を更新できるとしている。認可されるワクチンの変更に関しては、それまでのワクチンと製造方法が同じであり、臨床データについては、有効性の決定が臨床免疫原性研究からのデータによってサポートされることを推奨している<sup>191</sup>。

政府のワクチン開発に関する策としては 2020 年 5 月にオペレーション・ワープ・スピード（Operation Warp Speed）が立ち上げられた。これは COVID-19 ワクチン、治療法、診断法（医療対策）の開発、生産、流通の加速を目的とする国家プログラムで合衆国の研究機関である疾病対策センター（CDC）、国立衛生研究所（NIH）、生物医学先端研究開発局（BARDA）、食品医薬品局（FDA）、国防総省（DOD）、農務省（USDA）、エネルギー省（DOE）、退役軍人省（VA）の連邦政府機関と民間企業等が総力を結集してワクチンの開発に取り組むと言うものである<sup>192</sup>。

ただし公衆衛生専門家の間では米政府が承認プロセスに介入している可能性への懸念が強まっているとしており、FDA は透明性と国民の信頼を高めるために新たな指針を打ち出そう

<sup>189</sup> Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry  
October 2020

<sup>190</sup> FDA Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, December 11, 2020, FDA Moderna COVID-19 Vaccine, December 18, 2020, FDA Janssen COVID-19 Vaccine, February 27, 2021

<sup>191</sup> Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry  
Document issued on February 22, 2021

<sup>192</sup> Trump Administration Announces Framework and Leadership for 'Operation Warp Speed' HHS.gov U.S. Department of Health & Human Service, May 15, 2020

としている。（経過観察や、治験で偽薬（プラセボ）の投与を受けた患者の中で、新型コロナウイルス感染症の重症例数を特定するなど）<sup>193</sup>。

ベクターに関しては、緊急使用許可が認められる COVID-19 ワクチンに用いられるものは、これまで安全性が十分に証明されている既存のもののみが認可の対象になり、新たなウイルスや技術の開発はこれまで通りの新薬開発プロセスなど、FDA の定める規制に従う事になる。

---

<sup>193</sup> COVID-vaccine results are on the way - and scientists' concerns are growing. Nature. 2020 Sep 25

## 7-2. EU

欧州連合理事会/欧州理事会は EU における COVID-19 に対するワクチンの開発と展開をスピードアップすることを目的とした規制を採択した<sup>194</sup>。この法律は、環境への意図的な放出と遺伝子組換え生物（GMO）の封じ込め使用に関する、EU 法で義務付けられている以前の環境リスク評価から COVID-19 ワクチンの臨床試験を一時的に適応から除外することを規定している。さらに、この一時的な適応除外は、加盟国が COVID-19 を治療又は予防することを目的とした GMO を含む、又はそれからなる医薬品を、医薬品法で定義された特定の例外的かつ緊急の状況で使用することを許可する場合にも適用されることを明確にしている。

欧州医薬品庁（EMA）も GMO に関するガイドラインを発表した<sup>195</sup>。この規制は、COVID-19 パンデミックの際に、GMO を含む COVID-19 ワクチン又は治療法を、これまで必須とされている環境リスク評価から一時的に除外することを規定している。これにより、臨床試験の実施をスピードアップすることを目的としている。

また このガイドラインでは、パンデミック下での臨床試験について標準的なプロセスを柔軟にする規制も発表した。EMA は研究者らに、試験計画の作成には薬剤疫学・ファーマコビジランスセンターの欧州ネットワーク（European Network of Centers for Pharmacoepidemiology & Pharmacovigilance=Encamps）による「薬剤疫学の方法論的基準に関する指針」（Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology）を活用するよう呼びかけている。

英 MHR（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）など一部の規制当局は、COVID-19 治療薬の研究を行う製薬企業や研究者への支援策として、科学的な助言を速やかに提供し、治験申請の審査期間を短縮することにも務めている。また、多くの国の規制当局が、承認プロセスを容易にするため、COVID-19 に関する相談料を軽減している<sup>196</sup>。

EU 加盟国はこうした動きを受け、COVID-19 関連研究について、標準的なプロセスを部分的に変更する施策をそれぞれ独自に講じている。独 BFARM や英国 MHRA は、製剤開発や治験申請をはじめとする COVID-19 研究プロジェクトを優先的に扱っており、科学的助言をより速やかに提供し、治験申請審査や研究の倫理的承認プロセスに要する期間を短縮している<sup>197</sup>。

---

<sup>194</sup> European Council, Council of the European Union

Vaccine against COVID-19: Council adopts measures to facilitate swift development, 14 July 2020

<sup>195</sup> EMA Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19 2020

<sup>196</sup> EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU

<sup>197</sup> European Parliament News Parliament to allow COVID-19 vaccines to be developed more quickly Press Releases 2020, Oct 7

### 第3節 国内ヒアリング結果（カルタヘナ法上の課題の把握）

以下に、各項目に関して、出された意見の主要なものについて列記する。

#### 1. 拡散防止措置について

医学部・病院関係者 A

○承認された使用規程や生物多様性影響評価書というのは国が公表しなければいけないことになっているが、それは全然なされていない。これまでこういうふうにして先人がやってきたことをこのレベルまで求められる、ここまであれば OK というようなところを参考にしたくてもなかなか参考にできない。

○一種使用が認められたのであれば、本来であれば官報に載って、それこそ先ほどのバイオセーフティクリアリングハウスで、少なくともこれは法律に則ってやっているから大丈夫であるということがわかるようにしてくれてもよい。

一種使用が認められたものについては速やかに官報に掲載されるべき

○直接ベクターを投与する *in vivo* の遺伝子治療に関しては一種使用ということになってしまうので、その拡散防止措置がいちばん難しいのではないかと。研究者やベンチャーは、ヒトに投与するということを軽く考えているように見える。

○医薬品の製造に関しては、EU への申請通りだが、それを実際に治験に用いる場合は、各国の規制にかかってきますのでむしろ面倒になる。

○イギリスでは、組換え体であってもほとんどのものは生物学的封じ込めがなされている、すなわち感染性がない、感染性を失わせるような改変がされている、増殖性を失わせるような改変がなされているということで、そういうものは閉鎖系とみなせる。

*in vivo* の遺伝子治療の一種使用の基準（二種使用の基準）を明確にする

検査薬メーカー A

○カルタヘナという観点からは、検査薬に、ウイルス体が存在しているか否かが重要である。ウイルス体が残っているかどうかというのは、以前に検討した結果、プラークアッセイなどで見ていてほとんど残っていないのも事実で、ただ、あるかないかを調べる方法がなかなか難しいことから、PCR 法を代替して使っている。PCR 法の「検出限界以下」という意味では、ゲルろ過で精製している。

ウイルスが残存していないことを示す基準を明確にする

#### 医学部・病院関係者 B

○最近 AAV がようやく安全だということで GILSP になっているが、できれば製造というところをベクターごとで認定施設というのをやっていただけるとよい。つまり、いま遺伝子が変わると個々に申請となっていくが、バイオセーフティレベルのところのクラス分けによって、どのレベルまでできる施設なのかという認定施設でやると、製造側としてはかなり楽になる。

○いま AAV やアデノ、レンチは、一般的な使い方で拡散防止措置がとれているので、こういうところをバイオセーフティレベルによってクラス分けして認定施設というのをやると、ベクター製造はやりやすくなる。

○再生新法において、当センターのベクター施設は第二種を取っている。患者さんの造血幹細胞にレトロウイルスに遺伝子を入れるときには第二種を取った。基本的にいまの枠組みでは、遺伝子を導入する場所は第二種使用で、同じ病院の中でも患者に投与するところは第一種使用規程になっており、第二種、第一種どちらとも必要。

ベクターごと（クラスごと）に使用可能認定施設とする  
導入遺伝子が変わっても、届出のみで使用可とする

#### 検査薬メーカー B

○現状では厚生労働大臣及び経済産業大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物リストが存在するが、カテゴリー1 のリストというものが存在していないと理解。このため、遺伝子治療用ウイルスベクターの製造又はこれを用いた遺伝子導入細胞製造の施設を追加又は変更しようとする場合、現状ではその都度、第二種の大員確認が必要となっている。

○産業利用二種省令の別表は、GILSP のほかカテゴリー1 の遺伝子組換え生物等を主務大臣が定めることを想定している。カテゴリー1 に定められることにより、当該遺伝子組換え生物に係る製造場所の追加・変更は省令に定められた拡散防止措置をとればよいと、製造場所の追加・変更であれば大員確認が不要になると理解。

リストに掲載するかどうかというのはまた別の判断基準があり、その中で宿主、ベクターにつきましては、ウイルスは載せないという整理になっている（METI）

## 2. 閉鎖系使用に対する政府による規制管理について

医学部・病院関係者 A

○二種使用に関していうと、製法の変更などではあまり弾力的な運用はできにくいところがある。細かいところはともかくとして、封じ込めの設備といったところに関してはさすがにこれ以上緩めることはできないが、ただ、承認された医薬品の製法の変更と違って、その中での変更については、例えば軽微な変更届けでもよい。

医学部・病院関係者 B

○これはウイルスベクターですし、コロナはRNAですが、下手に扱っていると壊れてしまうものを、いかに品質を担保して扱うのかということになると、非常に厳格なマニュアルが必要である。

○遺伝子組換え生物というのは、知っている人間にとってはそれなりに理解できますが、看護師や一般の医者にとっては遺伝子組換え生物とは何だという話になる。遺伝子組換えの大豆でさえ嫌がるのに、なぜ遺伝子組換え生物がからだの中に入れられるんだという話になってしまうので、これはかなり抵抗感がある。

○例えばアデノ随伴ウイルスはアデノウイルスの感染に準じた扱いをしますので、手袋やガウン、マスクなど、アデノウイルスの飛沫感染や接触感染のことを考えたマニュアルでやっていきたいと思います。それについてはすでにマニュアルを持っているので、それをAAVに当てはめましょうという話になります。しかし、AAVがわからなければ、ここにうつらないって言っているから手袋も何もやらないでいいよというふうに、同じ医薬品であっても病院ごとにその扱いはかなり変わってくる。

○開放系、第一種使用規格をつくることは、第二種使用規定と同様、基本的に必要なのですが、より一層、マニュアル化して、ある程度の最低ラインといいますか、それを決めていかなければ、今後 in vivo 遺伝子治療が進んでくると混乱を起こす可能性が高い。

医薬品（ベクター）ごとに、第一種使用の厳密な取り扱いマニュアルを整備する

化学メーカーA

○静脈産業における微生物の使用というのは非常にポテンシャルがある。リファイナリの際に、微生物の組換え菌を使うことでより選択性が上がるという可能性もある。

○その遺伝子改変したものの安全性について、密閉状態と我々が理解しても、人によっては「それはもうほぼ開放に近いのではないか」と受け取られかねないプロセスになっているかもしれない。そのプロセスに対して迅速に、NITEさんなどがご判断いただいて、こういう処置をしておけば問題なく微生物を使えるという判断をなるべく早く手続きできるような体制を整えていただかないと。

使用する菌が一般的によく使われている菌で、その情報の蓄積が重要。それに対して「こういう改変が加わっている」というその差分のところの影響をしっかりとみるというところ。

#### 検査薬メーカーB

○遺伝子組換えウイルスに関する実績も増えてきているため、事務連絡、チェックリストにそういった項目も加えて、拡充する。

○組換え大腸菌のチェックリストの記載例しか書かれていないようなものしかなく、いまはこれだけ組換えウイルスを使った遺伝子治療が盛んになってきている中で、そこはアップデートしていただきたい。

○対象となる遺伝子組換え生物が同一である場合、それが既に大臣確認を得ている場合、通知番号を併記するなど、要するに更新カ所のための記述で申請できるようになるとより速やかに申請業務が進められる。

○第二種使用の大臣確認後、GILSP リストへの掲載希望を出しても反映までに時間がかかり、外注や異なる事業所での製造を考慮する場合、再度の申請が必要であるという意見がある。掲載についてすみやかに審議していただけないものか。

#### GILSP リストへの掲載希望の速やかな対応

○厚生労働省の大臣確認も同じ組換え生物でやっていて、さらに文科省の研究開発のほうで確認を受けているものなど、複数の省庁で見られているようなものもある。例えば経済産業省で確認された確認番号を厚生労働省の申請書に書けば簡素化ができるか、あるいはその逆もあり得ると思うので、是非、そのような取組をお願いしたい。

GILSP リストに掲載されている宿主を利用する場合、その旨を記載すれば説明は省略してよい、また、過去に大臣確認を受けている宿主を利用する場合、その旨を確認番号と併せて記載すれば説明は省略してよい

○ウイルスベクター開発の過程で複雑な構築手順を経た場合、その詳細説明をするのが困難な場合がある。現状、ベクターの構築までかなりさかのぼって申請をしなければならず、苦慮することが多い。ベクター構築の経緯については言及せず、遺伝子組換え生物の塩基配列情報を元にした供与核酸の構造解析と発現する可能性のある遺伝子の解析による説明で審査を行っていただきたい。

#### ベクター構築方法の説明合理化

### 3. 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制について

医学部・病院関係者 A

○治験の場合には第一種使用を取らなければいけないが、いったん通ってしまうとそれはその後ずっとチェックがなく、第一種使用規程の変更を伴わないようなものであればずっとそのままである。

○最初の小規模のファーストインヒューマンなどをやりたいベンチャーにとってかなり大きな負担である。

適宜、承認内容が正しく遵守されているか確認する必要あり  
治験時の第一種使用の具体的な基準を明示する

○バキュロについてもそろそろ GILSP のリストに載せていただくわけにはいかないか。

○GILSP リストに載っているものであっても届出などをしてくださいという形にして管理できるようにすれば、ローリスクなものはリストのほうに載せていって柔軟にお使いいただけるようにしていく。

適宜、承認内容が正しく遵守されているか確認する必要あり。  
届出制にして、取り扱い内容を把握できるようにする。

検査薬メーカーA

○ウイルスベクター、特にバキュロウイルスの系を利用。最終産物からウイルスがないということを示さなくてはならない。

○最終産物中のウイルスの存在否定など、そのあたりの工程の負担が大きく、ここが簡単になればよい。

○PCR 等で否定はするが、そこまでもっていくまでの精製工程が煩雑。

○膜タンパクなどが抗原として必要になった場合、立体構造や糖鎖修飾などそういったところが非常に重要になる。大腸菌発現では、そのような修飾が付かないため、患者検体が全然反応しない。要するに実用に向かない製品になる。バキュロの系では問題ないので、バキュロにする。

○精製工程に 1 回そういったものを入れると、回収率がおそらく 50%以下、半分捨てることになってくるので、収率が大幅に下がる。

最近、我々のほうで、アフィニティ精製をしたものについては除かれたということにして OK ですよという形で、基準みたいなものを示した。

○アデノ随伴ウイルス（AAV）というものが遺伝子治療で使われるが、その治療の可否をみるために AAV に対する抗体を測らなければいけないという項目がある。それに対して、AAV の抗体を測るということは当然抗原タンパクが必要ということで、我々はそれを診断薬にするためにカルタヘナ申請もさせていただいている。このようなベクターがこの先増えると思われる。

新規ベクターごとに、精製方法の標準を示す

医学部・病院関係者 B

○米国はカルタヘナ法に入っていないが、Viral Shedding という考え方で環境への影響を考えている。

○アメリカはどうだと言うときに、カルタヘナ法はないけれども医薬品、特にウイルスや遺伝子組換え生物の第三者への影響というものをものすごく厳しくみている。

○いままでの薬機法の中にはこの Viral Shedding の考え方はなかった。Viral Shedding の考え方というのはカルタヘナ法で定義していて、薬機法には深く入ってきていない。

○もし日本で新しいウイルスベクターを使って遺伝子治療をやったときは、それはファーストインヒューマンになるので、かなり厳しく患者隔離やモニタリングをしていかなければならない。

○医薬品として薬機法の中で長期のフォローアップの中にウイルスベクターを使ったときの、もちろん患者の問題もあり、患者から出てくる Viral Shedding の問題で第三者に影響が起きたときの薬機法の枠組みで締めていかなければならないところ。

○AAV がすべてよいということではなく、それは量の問題、打つ場所によって異なり、臨床側も場合により対応を変えていくということになる。最も危険があるのはファーストインヒューマンのとき。病院というのは免疫不全の患者さんなど体力が落ちている人が大勢おり、ファーストインヒューマンの場合は、完全隔離する。陰圧にするかどうかというのはものによるが、基本的には完全隔離し、モニタリングして、ある一定の期間だけは外に出さないようにする。ある程度情報が得られたアデノウイルスや AAV 等に関しては、隔離のランクを下げていくことができる。

○もし日本で新しいウイルスベクターを使って遺伝子治療をやったときは、それはファーストインヒューマンになるので、かなり厳しく患者隔離やモニタリングをしていかなければならない。

○基本的に増殖しないというのは、からだの中に入って、コロナと同じように増えないだけであって、大量に入れたとき、例えばデュシャンヌだと  $1 \times 10^{13}$  乗だし、血友病では  $10^{14}$  乗のウイルスを直接血液に入れると、けっこう血液や唾液にウイルスがいる。それは増殖性はないが、感染性ウイルスである。そうすると、唾液や血液の中には一応感染性ウイルスがあるので、それが一定の量まで下がるまでは防御するという話になる。

○安全性の高いウイルスであっても、Viral Shedding を通して第三者に感染するという意味合いでちゃんと隔離するということにフォーカスを当てている。

新しいベクターの取り扱い方法について、運用に頼らず、基準を明確にする

#### 検査薬メーカーB

○1 種使用はウイルスの存在しないことをきちんと証明している。最終製品からプロウイルス qPCR で検出する系を立ち上げたり、検出限界をどう設定するかについて、PMDA と意見を交わして構築したりするなど、かなり負荷のかかるプロセスであった。必要な検出系・検出限界値に関するガイドラインのようなものが示されれば、業界・バイオ開発者としてやりやすくなるのではないかと。

○アフィニティクロマトグラフィーで精製していれば遺伝子組換えウイルスを含んでいるとはみなさないという考え方を示されているが、もう少し具体的に適切な処理をされていることの方法や説明の仕方の例示があればより助かる。

○培地上に残っているレンチウイルスがずっと生き残っていて感染性を示すかもしれないというところが問題。洗浄で十分であるが、洗浄後存在しないというデータを取る必要がある。そういう方法が示されていないので、例えば PCR でやればいいのか、細胞の感染のアッセイをやらなければいけないのかなどそういうものが定められていない。

存在しないことの証明について、  
「検出限界以下」ではなく、「具体的な工程」を示す

#### 4. 試薬としての少量の使用における拡散防止措置について

医学部・病院関係者 A

○試薬や体外診断用のキットのようなものに関してはもっと工業的にやりやすくなるようなことができる。

○体外診断薬などは、組換え体が残っているかもしれない、残っていないとは言い切れない場合は、規制の対象から抜けない。

○ガイドラインで、数値が明示されていないというところが問題である。PCR で核酸の断片が増幅されてしまうと「残っていないとはいえない」ということになる。それが例えばインデックスの細胞を使って「感染性はこれ以下ですというところまで示せばよい」という具体的数値で示してあるとよい。

存在しないことの証明について、「具体的な工程」を示す

検査薬メーカーA

○例えば生産スケールは実験の何十倍とか何百倍ということではなく、数倍から十倍いけば多いほうである。従って、世間一般的な感覚でいえば小スケールで、厳密に言えば、タンパク質ですから量でいうと、ミリグラムオーダーがほとんどで、グラムにも達しないものが多い。

○文科省の組換え実験法に沿って実施している。ある程度製品化の目途がたった時点で、製品に使うということになれば、その段階でカルタヘナ申請のほうにもっていくという社内的な流れである。

○スケールの的には研究開発の部分とほとんど変わらず、商業生産になるとせいぜい 10 倍くらいには上がるが、ボリュームとしては非常に少なく、リスク的にはほとんど変わらないが、むしろ研究開発のほうがまだ確立していない段階なので、リスク的にはそちらのほうが大きいのではないかと。しかし、そうであったとしても、文科省のところには届出すらしていない一方で、経済産業省のほうは都度申請しており、年間 100 件近くあった。

研究開発時と商業生産時の安全性担保に対する考え方と処置

検査薬メーカーB

○原材料の話。ウイルスベクターを製造する原材料としてプラスミドや他のウイルスなどを使用する場合、それら遺伝子組換え生物の製造や使用について、厚生労働大臣による拡散防止措置の確認を受ける必要がある。原材料の製造に関する大臣確認申請を、治験製品製造の

スケジュールに対してかなりさかのぼってやらなければいけないということがあり、スケジュール的に難しい。ウイルスベクターを製造する原材料であるプラスミド等については、大臣確認の対象とせず、製造所内の組換え委員会の管理の元を実施するなど改善の余地はないか。

経済産業省で確認したものについては、厚生労働省のほうでも確認したという形で相互運用をしている。ベクター製造で試薬扱いとして、経済産業省のほうで確認しておくということでも対応できる可能性がある。

○産業利用の場合、実際の製造の前に、通常はいろいろな方法で試験製造を行う。その試験製造のタイミングから経済産業省の第二確認申請が必要になるのか。

基本的には販売を念頭に置いた試験製造はもう商業利用である。

## 5. 遺伝子組換え微生物の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価について

化学メーカーA

○将来の可能性という意味では開放系は残り続ける。なぜなら、何かしら微生物が作用するためには当然エネルギーが必要になるが、重要なエネルギー源として太陽エネルギーを有効活用したいということはある。特に藻類等がそうである。太陽エネルギーを有効活用して、何かしら微生物に仕事をさせるというのは、エネルギーの効率から考えるとチャレンジしたい領域である。

代謝経路の解明やゲノム編集により、静脈産業における組換え体の利用の可能性が相当広がっている。その中で、開放系ということも十分に考えておかなければいけない

## 6. その他意見

### 医学部・病院関係者 A

○組換え体の取り扱いについて、実際に具体的にどういうふうに対応しているのか、例えば前述のプラスミドについては、これは増えないから問題ないというような形でやっているのか、海外ではどのように対応しているかをまとめてもらえると助かる。すなわち、日本の側でも規制を緩めていくため、対応を柔軟にしていくための何等かの根拠が必要である。

### 医学部・病院関係者 B

○基礎研究であっても、文科省の大臣承認が必要である。文科省の大臣承認を得たウイルスベクターは厚生労働省の大臣承認がなくても臨床応用が可能である。従って、あるところは厳しい第二種使用規程で作成したウイルスベクターと、あるところは文科省の弱い実験レベルとして作成したウイルスベクターが同じ臨床の場に上がってくる。これが、歪みになる。

○これは、カルタヘナ法の概念からみて、文科省であろうが厚生労働省であろうが、大臣承認でよいという考え方で、それは遺伝子組換えウイルスとして分類しているだけである。しかしながら、厚生労働省側はヒト応用になるので、その品質の担保のために、そこで使う遺伝子組換えウイルスは大臣承認が必要という話。

○研究レベルだと文科省の大臣承認で済み、治験のために非臨床の安全性試験を行う場合も第二種は文科省でよい。しかし企業がやる場合には、これは厚生労働省の第二種になる。

○ほとんどの基礎研究レベルの場合は、大臣承認といえども臨床応用を想定した見方はしていないと思われる。文科省の第二種の話で、厚生労働省の第二種とは違うと思われる。企業がやった場合は、最初から製販を考えた厚生労働省での第二種、第一種がくるが、基礎レベルから上がっていった場合には、最初のうちは文科省の第二種であって、それが臨床応用になったときに厚生労働省の第一種と文科省の第二種が一緒になったウイルスベクターが出てくる。

○弱毒化ワクチンをつくるときに、ウイルスが持っている強毒なところをゲノムエディティングでつぶしたウイルスをワクチンにするとか、先ほどの腫瘍抑制遺伝子もそうであるが、増殖を制御するところをゲノムエディティングすることによってウイルスが増えてしまう可能性がある。このような組換え体は、日本でやる場合はプラスミドなど核酸を改変するため第二種に対応する必要があるが、国外でつくられてしまったものは引っ掛かってこない可能性がある。これは、医薬品として非常に危惧するところである。

研究開発時と商業生産時、臨床対応時の安全性担保へ認識を共有する。

厳しくすべきところは厳しくする。

#### 化学メーカーA

○遺伝子改変するベースとして天然菌も含めいろいろな種類のものを扱いたいと考えている。外国から輸入する場合、生物多様性の観点から、遺伝子改変かどうかに関わらず持ち込むことはそれなりに大変な状況である。

○何を微生物に処理させるかによって、複数のものを処理させることを効率的に行う場合では、複数の微生物を利用することは当然考えていく。実際、下水処理などの場合にはいろいろな菌が入っているからこそ効率的に処理できているので、それは何を目的にどうその微生物なりの機能を発現させるかという設計思想により、単一でいくかコンソーシアムにするかが決まる。

○遺伝子そのものを一からつくるということはやらず、何かのある部分を切り取って入れ込むと、その「どこを切るか」と「どう入れるか」の技術が非常に進歩したことから、そこがいまやりやすくなっている状況だと理解している。そうすると、どの菌が何の遺伝子を持っているかという情報も非常に重要になり、そのデータを日本国内にいる生物だけで探すということは非効率なので、可能性が大きくするため世界中から集めたい。

○見つける努力をする必要があるのか。既にあるのであれば持ってきたほうが早いのではないかということ。データベース化も進んでいるが、全てが解明されているわけではなく、その遺伝情報を使っている微生物に組み込んだときに、どれくらいの生産性になるかというパフォーマンスの発揮度合いみたいなものまでは遺伝情報からは不明である。

遺伝子探索、データベース整備・利用、合成生物学、ゲノム編集技術  
等により、バイオエコノミー社会が実現：  
新規参入者にも分かり易いマニュアルを整備

#### 化学メーカーB

○2030 年のバイオエコノミー社会を実現するために、いかに合成生物学のすそ野を増やしていくか考えることが大事。

遺伝子探索、データベース整備・利用、合成生物学、ゲノム編集技術  
等により、バイオエコノミー社会が実現：  
新規参入者にも分かり易いマニュアルを整備

## 第4節 海外ヒアリング結果

10名（#1～#10）にヒアリングを実施した結果について以下に、項目ごとに示された意見を列記した。

### 1. 拡散防止措置について

#### ○#1（EU）

- ・ 特に開放系使用で重要なのは1. 2001/18の指令(directive)<sup>1</sup>であり、生物が複製可か否か、遺伝情報を他の生物に転送出来るか等留意すべきリスクについて詳細に記述されている
- ・ 1のPartBには生物に関わる記述がありPartCには商用利用に関する記述がある
- ・ 1の認可を受けるのは容易ではなく複雑なプロセスである
- ・ 1のAnnex2には環境に対する影響について記述されている
- ・ 植物に関する遺伝子組換え技術では特に長期間の監視が必要になる。キャベツやマスタードは同一の祖先から出来ており、遺伝情報が早いスピードで拡散するリスクがある
- ・ EMAが1を担当している当局である
- ・ EUは基本的にリスクにセンシティブであり常にリスクを大きめに見積もり、規制を強化する
- ・ 商用化にあたっては1以外にも規制が存在する
- ・ カルタヘナ法は国際的なGMOの扱いについて規定されており2018の指令のtransportationについて一部反映されていると思う
- ・ モンサントは現在スペインでGM穀物の栽培を行っているが法律が制定される前に認可を取ったため可能であった

#### ○#2

- ・ EU共通の規制はEMAが作っているが、UKではDEFRAが担当している
- ・ DEFRAはUSDA, FDA, EPAが組み合わさったような組織である
- ・ DEFRAはEMAとは密に連携している
- ・ EMAとFDAが持っているGMOに対する見方は似ている

#### ○#5（米国）

- ・ 基本的な生物多様性に関する考えはカルタヘナ法と同様である

#### ○#6（米国）

- ・ 環境への害が懸念される場合、FDAは気候変動などを調査する環境保護団体と共に動く場合がある
- ・ GMOが有毒である可能性がある場合、EPAも関係することになる。モンサントがGMOとうもろこし・大豆を開発した際には有毒物質が水に溶け込む可能性があると考え、センシティブであった

- ・ カルタヘナ議定書には批准しておらず明確に健康被害・環境への害が証明されなければ制限を積極的にはしない
- ・ 生物多様性の解釈はカルタヘナ議定書と大きな差はない
- ・ GMO を使うことには好意的ではあるがラベルの表示には敏感であるものの、連邦法で定まっているわけではなく審査をする担当者の考えに左右される
- ・ GMO がもたらす健康・環境への長期的な影響を予測することは極めて困難であり、関連研究を参照するしかない

## ○ # 7

EU

- ・ 基本的に医療用で GMO を使うことは EU でも許可されているが、特に食品関連の使用では厳しい規制があり栽培も輸入も禁じられている
  - ・ GMO を使った加工食品は販売は許可されているが、ラベルに明示する必要がある
  - ・ GMO を使った場合は栽培方法が有機であっても有機の表示は出来ない
  - ・ 最終製品に遺伝子組換え酵母が残らないようにするには、フィルターや DNA シーケンサーなど様々な方法を使って防止することが出来る
  - ・ EU では GMO に関わる規制は EFSA (European food safety authority) が担当している
  - ・ フランスは例外的なルールを設定している
  - ・ ドイツは従来 EU の規制に加えさらに厳しい独自の規制を設定していたが、最近では GMO の活用を進めるために周囲の国と規制のレベルを揃えている
  - ・ バイエルのように本社をドイツに置くが、オペレーションをグローバルに行っている企業は、より研究を促進したいと考えている
  - ・ 自分は GMO は安全だと考えているが EU の市民にはそうは捉えられていない
  - ・ EU では規制の強化をすることはできるが自国だけ規制を緩和することは出来ない
- 
- ・ 中国の規制はかなり緩く米国から遺伝子組換えバクテリアを直接送ることさえ可能であった
  - ・ APHIS (Animal and Plant Health Inspection Service) が USDA により定められており遺伝子組換え植物が関係する場合にはこれも参照する必要がある

## ○ # 8

- ・ GMO の規制に関与するのは FDA、EPA、USDA であり用途に応じて必要な機関が携わる
- ・ USDA はラベルへの表示には敏感であり 5% 以上原料に GMO を使っている場合、GMO を使っていると表示しなければならない規定には敏感である

## ○ # 9

- ・ GMO の規制に関与するのは FDA、EPA、USDA であり用途に応じて必要な機関が携わる
- ・ GMO は環境に放出されたとしても野生と比較し生存能力が弱い傾向にあり、自分が知っている範囲では野生に拡散して深刻な被害が出たことはない
- ・ BT 作物は雑草や外注に抵抗性を作ってしまったという点で問題があった

- ・ 非 GMO 農家は自分の農場に GMO の種が混入してしまった結果、ラベルに Non-GMO と記載出来ないことや無許可で種を使ったことで会社から訴えられることを懸念している
- ・ どのように遺伝子組換え微生物に関するリスクアセスメントを行っているかは知らない
- ・ chestnut tree は病気によって絶滅しかかっていたが遺伝子組換えを行った chestnut tree を植え生物種の維持としてとても成功した
- ・ 遺伝子組換えを行った chestnut tree が長期的に環境に害を及ぼさないかを判断することは非常に難しい
- ・ 遺伝子組換えを行った木の実験は開放された環境では木をカバーし周辺環境との接点が最小限になるようにした。EPA, USDA がこの場合には関わっていた
- ・ 規制に関しては政権によって態度が異なるが大きくは変わっていない
- ・ 近年盛んになっているのは Gene editing である
- ・ Gene drive によってマラリアに感染しない蚊などを野生環境に広げることが可能である。元々の発想としては 1940 年頃からあったが近年ようやく実用化出来た
- ・ Gene drive はカリフォルニア州での fruit fly 対策でも用いられている
- ・ 将来新技術に対してどう備えるかはケースバイケースであり、一般的には言えない
- ・ 医療に遺伝子組換え技術を使うことにより発生するリスクは影響を受ける人間が食品より少ないため食品よりも受け入れられていることが多い

## 2. 閉鎖系使用に対する政府による規制管理について

### ○ # 1

・ 閉鎖系についての規制は 2009/41 の指令に記述されており実験を行う際には No/Low/Medium/High の 4 つにリスクを分類し、それぞれの場合で定められたプロセスを経て廃棄や環境の閉鎖を行う必要がある

### ○ # 2

- ・ 2018 年に Crispr に対する指針がアップデートされた
- ・ EU では Crispr が持つリスクについて警戒度が高まっている

### ○ # 5 (米国)

- ・ GMO を使ったすべての実験は IBC (institutional biosafety committee) に事前申請が必要である
- ・ IBC は NIH の傘下にある組織である
- ・ IBC は FDA、CDC と密に連携している
- ・ NIH は多くの研究に資金を提供しており監督組織として適切である
- ・ IBC は厳格にドアの設計、廃棄方法について定めている
- ・ 適切な設備を持ったガレージでしてしまうような実験は禁止されている
- ・ Crispr cas9 の利用を多くの企業が開始しているが、モニタリングの方針は定まっておらず大きなリスクがある
- ・ GMO を住宅に送ることは禁じられている
- ・ GMO に関わる法律に違反すると大きな罰則が課せられている
- ・ 高校の実験で使うゲノムシーケンシング実験は、シーケンシング自体は企業の研究室で行っている

### ○ # 7

米国

- ・ 廃棄の能力を持つと証明されている閉鎖された環境で GMO を使った実験を行うにはほとんど障壁はない
- ・ 動物実験を行うには追加で書類が必要となり死んだ動物のデータ提出なども必要である

### ○ # 9

- ・ 閉鎖系で実験を行う際には通知さえすればよく特に難しいことはない。高校生も実験で行える程度に簡単である。

### 3. 遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制について

#### ○ # 1

- ・ GM0 のウイルスを使う場合は通常 high に分類され、必ず事前に許可が必要である
- ・ 医薬については 1 以外にも副作用などについて記述された規制がある (726/2004)
- ・ 許可を得る場合は実験を実施する約 1 年前には当局に打診をする必要がある
- ・ Annex 2 に治験に対するガイドラインが詳細に定められている
- ・ Viral shedding については Annex 2D に記述されていたと思うが、ケースバイケースの対応が必要
- ・ Viral vector に関する規制が最近 EU の法定で議論になった
- ・ 特定の Viral vector に関する定めはない

#### ○ # 2

- ・ アデノウイルスを使った治験で過去に死亡事故が発生したことを契機としてウイルスベクターの持つリスクは議論が活発になった
- ・ 治験に入る前に実験室中の実験であっても Bio safety level は定められている
- ・ 未知のウイルスについては通常政府が管轄する実験室で実験がなされる
- ・ 実験をする前に通常ウイルスは弱体化されている
- ・ 廃棄物はインシレーターで焼却する必要がある
- ・ 大学や各研究施設には GM0 officer と呼ばれる担当者がおりリスクアセスメントを担う
- ・ 試験管内の実験が終了した後は通常げっ歯類に対する動物実験を行う
- ・ Phase1 で人体に対する投与を行い、これは開放系と考えられる
- ・ 投与の量は実際に治療で用いるよりも低い量で実験を行う
- ・ Phase1 では 10~100 名程度に対する実験を行い、Phase2 では 300 人程度に対する実験を行う
- ・ 近年では遺伝子治療により盲目を解決する治療法が注目されている
- ・ GM0 を用いた治療プロセスで発生する Viral shedding は多くの実証によりリスクが低いことが証明されているが、遺伝情報が近いウイルスが人体中にある場合、結合し他の人体に感染するリスクは理論的にはありうる
- ・ 新薬開発での最も大きなハードルは製造である
- ・ ウイルスの残量を防ぐためにはフィルターが最も多く用いられる
- ・ pH を変える、熱を加えるという方法でウイルスを除去する方法はあるがタンパク質が変性してしまう
- ・ ウイルスの残留度合いを電子顕微鏡で観察する手法もある
- ・ UK では ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry | ABPI) が関連する場合もある

#### ○ # 3 (米国)

- ・ 大学や病院を含む研究機関には Institutional Review Board (IRB) と呼ばれる委員会  
が設置されており実験に関する独自のルールがある
- ・ 通常治験に関するデータはデータベースにまとまっている場合が多い

- ・自分の大学には IRB は 6 名の専門家で構成されており、治験の設計が正しく・安全になされているか確認する
- ・ウイルスベクターはアデノウイルスかレンチウイルスを使うケースが多い
- ・ウイルスが存在するかを検出には通常 qPCR を用いる
- ・ウイルスの毒性を検査する標準的な方法はない
- ・ウイルスのリスクを測定するためには通常動物実験を用いる
- ・遺伝子組換えが成功しなくとも問題が発生しづらい箇所をセーフハーバーと呼ぶ
- ・治験でどのようなリスクに対処すべきかは、ケースバイケースである
- ・安全だと考えられていた AAV を多量投与した結果、深刻な副作用が見られたことがあった
- ・安全な投与量を定めるガイドラインは存在せず、ケースバイケースの対応が必要である
- ・ウイルスを用いた治療では一度投与すると免疫がついてしまうため一度しか使えないことが多い
- ・免疫反応を起こさないウイルスの研究が進んでいる
- ・AAV にも多数の種類がある
- ・ファージ提示法を使って新たなウイルスの設計を行っている
- ・治療に使われるウイルスは通常自己複製能力を持たないため Viral shedding のリスクは低い
- ・ウイルスがいるかを検査したい場合は、拭き取り検査や尿検査で qPCR を用いる
- ・カルタヘナ法は GMO を治療用に使うことについては特には記述がないという認識だ

#### ○ # 4

- ・動物実験については IACUC がガイドラインを与えており、全ての動物実験では申請が必要だ
- ・IRB が各研究期間におり治験を管轄している
- ・商用化されると GMP でコンタミネーションが起きていないか、品質が安定が管理される
- ・Viral shedding が起きているか否かは PCR で検出出来、より幅広い検査が必要となればシーケンシングを行う
- ・Crispr についての取扱い各国が定めようとしている段階であり明確な方針がない
- ・遺伝子治療では off target effect がしばしば深刻な問題を起こしている
- ・FDA は特定のウイルスについて特殊な規制を設けているということではなく、全てのウイルスについて同じプロセスで評価されている
- ・FDA は治療に使われるウイルスに関して豊富な情報を持っており助言を与えてくれる
- ・治験前には IND での申請が必要となる
- ・治療目的で使われるウイルスは自己複製能力はなく拡散のリスクは非常に低いと考えている
- ・今後の技術として RNA 治療に注目している

#### ○ # 5 (米国)

- ・治療に使われるウイルスは自己複製能力がない

- ・ IBC への申請はどのような用途でも必要でありそれに加え医療の場合は FDA、バイオ燃料などは USDA、サプリメントや食品は FDA からの認可が必要とある
- ・ 治療に使われるウイルスは弱体化されており基本的には viral shedding のリスクはないと思う
- ・ 治験では薬剤投与後に閉鎖環境で観察するわけではないと思うが、ウイルスの種類による
- ・ viral shedding が問題になったのは oral polio vaccine, rotarix, flumist である
- ・ ウイルスの発見には通常 qPCR が用いられる
- ・ viral shedding のリスクは、まず対象となるウイルスが自己複製能力を有するか否かが確認され、次に経口投与であるかどうかを確認され、動物実験も行われリスクが確認される
- ・ 筋肉への注射は閉鎖された環境での利用と考えられウイルスが外部に出ることはない

#### ○ # 6 (米国)

- ・ 医療に関する規制は GMO 活用をしたものを含み、基本的には FDA が担当している
- ・ GMO を医療用に用い治験が必要な場合でも特殊なプロセスはなく、通常の薬の審査プロセスをたどるが、外部環境との接触が閉鎖されているように注意を払う必要がある
- ・ 薬の場合、特にどのように廃棄をするかは注目されるためルールを厳格に定める必要がある
- ・ どのような観点で審査されるかはケースバイケースである

#### ○ # 7

- ・ GMO を使う場合でも通常の薬品の申請と同じで特殊なことは基本的にない
- ・ ウイルスを使う実験の場合は Bio Safety Level Guideline (BSL) によって閉鎖のレベルが規定されており、レベル 1-4 までである
- ・ Good Manufacturing process (GMP) の Section 21 に Viral Vector について FDA が定めた規定が詳細に記述されている
- ・ Viral Vector については州毎のルールがある可能性もある
- ・ GMP は最終製品に注目しており APHIS は開発プロセスに注目した規定である
- ・ 薬の製造にはアデノウイルスや麻疹ウイルスなどリスクがよく知られたウイルスが使われており、またワクチンに使われるワクチンは自己複製能力がないため安全性について特別な懸念はないと認識している
- ・ mRNA ワクチンは従来のウイルスよりも安全性が高く歓迎されている

#### ○ # 8

- ・ 現在ウイルスベクターよりも CRISPR 技術が主な技術になっておりウイルスベクターに関する懸念は減少傾向にある
- ・ ウイルスベクターを使う際には害がないと知られている既知のベクターを用いる
- ・ GMO を使った製品の治験は通常と同じく phase1 (安全性と無毒性の証明), 2 (人体でのテスト), 3 (より大きな人口への投与) となっており FDA のガイドラインに沿ったものである
- ・ 治験では Investigational New Drug (IND), new drug application (NDA) にも注意する必要がある

- ・最終製品への残存を確認するには一般的に言えることはなく製品によって実施すべきことは異なる
- ・ウイルスは製薬で使われる際には弱毒化されており、リスクも既知であるものを用いる
- ・インフルエンザであれば2-3日でバイラルシェディングが終了することが知られている
- ・バイラルシェディングに関するリスクについてあまりFDAや会社は敏感ではないと思う
- ・未知のウイルスに関してリスクがないことを証明することは極めて難しいがPCR検査など様々な手法でウイルスは検出出来る
- ・FDAの審査プロセスは毎回同じということではなく (Not like cookie cutter)、個別の薬によって異なる
- ・遺伝子組換え鶏などではFFDCA, (federal food drug and cosmetic act), NADA (new animal drug application) に沿う必要がある

#### ○ # 10 (中国)

- ・新たなGMO製品を使う際に中国政府に対してサンプルを送ると、その試験を委託を受けた研究機関が審査を行う
- ・研究機関は研究予算の獲得のために委託を受けている
- ・ウイルスのリスクを評価するにはMetagenomicsなど様々な手法が存在するがまずPCRを使う場合が多い

#### 4. 試薬としての少量の使用における拡散防止措置について

○ # 1

- ・ 遺伝子組換え食品の場合は遺伝子組換え食品の混入率が 0.9%未満であれば GMO の表示は必要ないというルールはあるが、他のものについて LVE があるという認識はない

○ # 4

- ・ 自分が知っている限りでは LVE はない

○ # 5

- ・ LVE は基本的にない

#### 5. 遺伝子組換え微生物の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価について

○ # 9

- ・ 近年市場の注目を最も集めているものの 1 つは微生物を利用した燃料生成である

○ # 10 (中国)

- ・ 最近特に注目している GMO はバイオ燃料を生み出すものだ

## 6. その他意見

### ○ # 2

- ・ UK はソフトバンクが ARM を買収してから外資系企業からの投資・買収に警戒するようになった
- ・ UK ではバイオテクノロジー系の企業に投資をする投資家が UK 以外の国籍であった場合に特殊な登録プロセスが必要となっている
- ・ 多くの国には bio industry association が存在し様々なプレイヤーを結びつけるものとして重要な役割がある

### ○ # 3 (米国)

- ・ Crispr cas9 を使ったバイオハッカーの驚異は増しているが対処方法がないことが課題である
- ・ Crisper cas9 は美容目的で使われるかもしれない

### ○ # 4

- ・ 中国では crispr を人間に使い逮捕された例があった
- ・ crispr を胚に使うことは違法とされている
- ・ 治験に進むまでは基本的に細胞、げっ歯類、猿での実験を行ってから人間に投与する

### ○ # 6 (米国)

- ・ US は基本的に GMO に対して好意的であり基本的に安全と考えているため制限するよりも促進することに重きを置いている

### その他

- ・ 連邦法で GMO を規制しようという動きが一部見られたが議会で秘訣され、EPA・FDA が従来通りケースバイケースで審査をするというプロセスが続いている
- ・ 審査毎に EPA・FDA から必要に応じて委員会が形成され審査をする

### ○ # 7

- ・ UK は EU 全体に合わせた方針を取っていたが brexit によって今後米国の方針に寄せていく可能性がある
- ・ EU は米国よりも GMO に対しては格段に規制が厳しい
- ・ 日本では遺伝子組換えバクテリアが作った殺虫剤は使うことは出来なかったと記憶している
- ・ 日本は酒造用の遺伝子組換え酵母には例外的な措置を設定していた

### ○ # 8

- ・ GMO を使う企業は熱心にロビイングを行っており、また議会も GMO を規制しようとする目立つ動きは見られず乗り越えることが難しい規制があるとは認識していない
- ・ 特許は企業にとって極めて重要であり約 20 年間有効であるため通常 8-15 年かかってしまいう治験の期間を短くしようと企業は熱心に動く・FDA の審査を早く通過するには 2 つの

方法があり 1 つは腎臓病など現在解決していない課題に取り組むこと、もう 1 つは児童用の薬を作ることである

- ・既に認可されている薬の用途を変える方法で審査をバイパス出来る

○ # 9

- ・注目している新しい技術としては RNAi がある
- ・中国は特に GMO の活用については積極的である

○ # 10 (中国)

- ・FDA、EPA、USDA が生み出したルールが世界標準になる傾向がある

## 7. メールによる問い合わせ結果

前記 10 名以外に、メールにより質問状を送付した。回答のあった Department for Environment Food and Rural Affairs (DEFRA)、Health & Safety Executive (HSE) の 2 機関の担当者からの回答を以下に記す。

### 回答者 1 : Department for Environment Food and Rural Affairs (DEFRA)

**In vivo use** 生体内での使用について：

#### 【質問①】

Regarding the Biodiversity Assessment, is it carried out based on the requirements of the Cartagena Protocol?

生物多様性評価に関して、カルタヘナ議定書の要件に基づいて実施しているか。

#### 【回答①】

Our GMO regulations consider the Biosafety aspect and assessment of a clinical trial. We review and advise on risk assessments separately for GM viral vectors and for the clinical trial safety. We use prior knowledge of similar vectors to assign the clinical trial to contained use or deliberate release under our GMO regulations, based on what is known about viral shedding from previous studies. So if nothing were known prior to the trial we would assign it to a deliberate release. The risk assessment for a deliberate release clinical trial is itself similar to the Cartagena protocol on Biosafety risk assessments and could be used for a subsequent transboundary movement of a GMO to meet our requirements under the Cartagena protocol.

GMO 規制はバイオセーフティの側面と臨床試験の評価を考慮している。GM ウイルスベクターと臨床試験の安全性について、リスク評価を個別に検討しアドバイスする。過去の研究からウイルス排出について得られた知見に基づき、同様のベクターの GMO 規制下での封じ込め使用又は意図的な放出に関する臨床試験をデザインする。従って、審査の前に何も知見がない場合は意図的なリリースとして考える。意図的なリリースの臨床試験のリスク評価は、それ自体がバイオセーフティのリスク評価に関するカルタヘナプロトコールに類似しており、カルタヘナプロトコールの下での要件を満たすための GMO のその後の国境を越えた移動に適用可能である。

#### 【質問②】

About the consistency between the purpose of data collection for Viral Shedding and the regulation in line with the Cartagena Protocol. The risk assessment must be performed prior to release vectors into the environment, while data collection for Viral Shedding is to be performed after the start of the clinical trial. What do you think of the context of them? Is this procedure applied based on the idea that Phase I and Phase II are conducted in the closed systems? If so, what are your thoughts on the Containment Measures?

ウイルス排出のデータ収集の目的と、カルタヘナ議定書に沿った規制との間の一貫性について。リスク評価はベクターを環境に放出する前に実行する必要がある、ウイルス排出のデータ収集は臨床試験の開始後に実行する必要があるとなっているが、それらの文脈についてど

う考えているか？この手順は、フェーズ I とフェーズ II が閉鎖系で実施されるという考えに基づいているのか。もしそうなら、封じ込め措置についてどう考えるか。

【回答②】

The answer to this question is similar to the last, because we review the GMO and the clinical trial risk assessments in parallel we can ensure that the containment measures are appropriate to protect the clinical trial subjects and the environment and therefore wider human health risks. The clinical trial would be carried out as a deliberate release when there is an expectation that shedding and therefore onward environmental exposure will take place. There is no requirement in our GMO regulations for the applicant to collect shedding data as part of the trial. But if there is such data already available, so from a previous trial, then this can be helpful to inform the most appropriate method to reduce the risk to both the environment and human health that may arise from this shedding. In the UK many clinical trials of GM viruses are conducted as contained use because our GMO regulations include the biological containment element. This means that if the GMO used in a trial is a non-self-replicating organism then any shedding by a patient after receiving a trial inoculum is considered to be biologically inactive. That is the GMO is contained within the patient.

この質問への答えは前の質問と同じである。GMO のリスク評価と臨床試験のリスク評価を並行してレビューするため、封じ込め措置が臨床試験の対象と環境を保護し、従ってより広い人間の健康リスクを保護するために適切であることが確認できる。臨床試験は、ウイルス排出 (shedding)、環境への曝露が起こることが予想される場合、意図的な放出として実施される。申請者が試験の一環として排出 (shedding) データを収集することは、GMO 規則に義務付けられていない。しかし、そのようなデータがすでに利用可能である場合、以前の試験から、これは、この排出 (shedding) から生じる可能性のある環境と人間の健康の両方へのリスクを減らすための最も適切な方法を考えることに役立つ。英国では、GMO 規制に生物学的封じ込め要素が含まれているため、GM ウイルスの多くの臨床試験が封じ込め使用として実施されている。これは、試験で使用された GMO が非自己複製生物である場合、試験接種を受けた後の患者による排出 (shedding) は生物学的に不活性であると見なされることを意味している。つまり、GMO は患者の体内に含まれている。

【質問③】

How do you divide the case of “First in Human” and the case after that?

「First in Human」の場合とそれ以降の場合とで、どのように分けているのか。

【回答③】

We regulate clinical trials in parallel under our GMO and medical clinical trials regulations; the medical regulator looks at the “first in human aspect”; the GMO regulator considers the risk to the environment and wider human health along with any biosafety obligations under the Cartagena protocol.

GM0 と医療臨床試験の規制の下で並行して臨床試験を規制している。医療規制当局は「ヒトへの最初の臨床試験」に注目している。GM0 規制当局は、カルタヘナプロトコールに基づくバイオセーフティの義務とともに、環境へのリスクとより広い人間の健康を考慮している。

【質問④】

What is the burden of risk assessment before the clinical trials? To what extent is the assessment required? How long does it take?

臨床試験前のリスク評価の負担はどうなっているのか。どの程度のアセスメントが求められるのか。期間はどの程度を要するのか。

【回答④】

For GM0s we are required to give consent within 90 days of an application but this must allow at least 60 days for public comments (this is reduced to 30 days for public comment if the trial is Contained Use) .

GM0 の場合、申請から 90 日以内に同意する必要がある、パブリックコメントには少なくとも 60 日かかる必要がある（トライアルが封じ込め使用の場合、パブリックコメントは 30 日に短縮される）。

【質問⑤】

In terms of regulatory authorities and legislations, which is in charge of the in vivo uses, environmental or health/medical division? What is the relationship between them?

規制当局や規制法体系は、環境系／健康・医療系のどちらになるのか。両者はどのような関係性になっているのか。

【回答⑤】

We would assess the environmental risk; our joint Competent Authority (the Health and Safety Executive) would look at the human health; the UK medicinal healthcare products regulatory agency (MHRA) will look at clinical aspects. These are processes in parallel, so the application needs to be passed by all regulators before the trial can start. Therefore, whether the trial is deliberate release or contained use the MHRA have oversight for clinical trials of medicinal products or investigative medicinal products. However, the majority of such clinical trials are conducted under GM0 contained use for the reason given above; the biological containment element. There are some non-medicinal trials carried out as deliberate release, where the GM0 regulator has oversight, but these have not to date been with viruses.

環境リスクを評価する。合同管轄当局（安全衛生局）は、人間の健康を調査する。英国の医薬品医療製品規制機関（MHRA）は、臨床的側面を検討する。これらは並行したプロセスであるため、トライアルを開始する前に、すべての規制当局がアプリケーションを通過させる必要がある。従って、試験が意図的なリリースであるか封じ込められた使用であるかにかかわらず、MHRA は医薬品又は調査用医薬品の臨床試験を監視している。ただし、このような臨床試験の大部分は、上記の理由により、臨床試験は生物学的封じ込め使用の下で実施され

る。意図的なリリースとして実施されたいくつかの非医療試験があり、GMO 規制当局が監視しているが、これまでウイルスを使用したものではなかった。

【質問⑥】

In terms of risk assessment requirements, what is the difference between those required for Phase I and for Phase III?

第1相開始前に必要なリスクアセスメントと、第3相開始前に必要なリスクアセスメントの違い、考え方。

【回答⑥】

Our regulatory process includes the provision for the applicant to include previous clinical or experimental results to inform and give weight to these conclusions that the application makes as to the risk assessment. That is to say the risk assessment process is the same but results from an earlier Phase trial would be used to inform the assessment made for a latter trial, for example when more data on viral shedding is known. The clinical assessment of phase I or III is made by the medical regulator and is in parallel to the assessment of biosafety risk from the GMO involved.

規制プロセスには、申請者がリスク評価に関して行うこれらの結論を通知し、それらに重みを与えるために、以前の臨床又は実験結果を含めるための規定が含まれている。すなわち、リスク評価プロセスは同じだが、例えばウイルスの排出に関するより多くのデータがわかっている場合など、前のフェーズの試験の結果を使用して、後の試験で行われた評価を通知する。フェーズ I 又は III の臨床評価は、医療規制当局によって行われ、関与する GMO によるバイオセーフティリスクの評価と並行している。

Ex vivo use エクスビボでの使用について：

【質問⑦】

About the evaluation of residual viral vector in gene therapy/regenerative medicine. How far do you think you should check to determine that there is no virus? Do the criteria differ for those used in gene therapy/regenerative medicine and in reagents?

遺伝子治療／再生医療における残留ウイルスベクターの評価について、ウイルスがないことを確認するためにどこまでチェックする必要があるか。遺伝子治療／再生医療と試薬で使用される基準は異なるか。

【回答⑦】

This is a legal requirement for the applicant- we would consider the human health and environmental aspect of residual viral vector and want to regulate to ensure that the applicant has considered this aspect sufficiently- we would take expert scientific advice on this (we have statutory science advisory committees for both open use and contained use) This is in addition to the medical/clinical regulation. So, for medicines we would look at the risk to human health beyond the clinical patient (and the environment if appropriate) ,

and for reagents we would consider the environmental risk and hence the possibility of subsequent risk to human health.

Our regulatory process includes the provision for the applicant to include previous clinical or experimental results to inform and give weight to these conclusions.

これは申請者の法的要件である。残留ウイルスベクターの人間の健康と環境の側面を考慮し、申請者がこの側面を十分に考慮していることを確認するために規制している。これについて専門家の科学的アドバイスを求めている（オープンユースと封じ込め使用の両方の諮問委員会）。これは、医療／臨床規制に追加される。従って、医薬品の場合は、臨床患者（及び適切な場合は環境）を超えた人の健康へのリスクを検討し、試薬の場合は、環境リスク、従って人の健康へのその後のリスクの可能性を検討する。規制プロセスには、申請者が以前の臨床結果又は実験結果を含めて、これらの結論を通知し、重要視するための規定が含まれている。

#### 【質問⑧】

Is the use of recombinant virus vaccines (Open use = environmental release, Contained use or Inactivated virus) subject to legal regulations?

組換えウイルスワクチン（開放系使用、封じ込め使用、又は不活化ウイルス）の使用は、法規制の対象になるか。

#### 【回答⑧】

Yes, the use of recombinant viral vaccines is subject to legal regulation in both open and contained use. We have separate legislation and hence regulatory requirements, including the scientific advisory committees referred to in the previous answer.

はい、組換えウイルスワクチンの使用は、開放使用と封じ込め使用の両方で法規制の対象となる。前の回答で言及した科学諮問委員会を含め、個別の法律、規制要件がある。

### 追加の質問

#### 【質問①】

Is the public comment required even in the case of Contained Use? We understand that the Biodiversity risk assessment is not required for Contained Use, but is that a procedure specific for clinical trials? Could you explain the reason why you need public comments?

封じ込め使用の場合でも、パブリックコメントは必要か。生物多様性リスク評価は、封じ込め使用時には必要ないことを理解しているが、それは臨床試験に固有の手順か。パブリックコメントが必要な理由は何か。

#### 【回答①】

The lack of requirement for biodiversity risk assessment is applied to all Contained Use applications; when assessing the application, we need to see that the applicant has put in place measures to ensure the use and disposal of any GMOs is contained. We have a commitment in government to transparent regulation,

and so our regulations include the invitation for public comments; if these express serious concern about the planned use of the GMO then we take scientific advice from our advisory committees and respond to them.

生物多様性リスク評価の要件の未達は、すべての封じ込め使用アプリケーションに適用される。申請を評価する際には、申請者が GMO の使用と廃棄を確実に封じ込めるための措置を講じていることを確認する必要がある。透明性のある規制に取り組んでいることから、規制にはパブリックコメントを求めることが含まれている。GMO の計画された使用について深刻な懸念が求められる場合、諮問委員会から科学的なアドバイスを受け、対応する。

#### 【質問②】

We understand that the assessments for environmental risks (by DEFRA) , for human health risks (by HSE) and for clinical aspects (by MHRA) will proceed in parallel.

Then how is the procedure for applications? Is our understanding correct that the application under GMO regulations is submitted to DEFRA and the application under medical clinical trials regulation is submitted to MHRA separately? Is there any harmonization/coordination among the authorities?

環境リスク (DEFRA) 、人の健康リスク (HSE) 、及び臨床的側面 (MHRA) の評価が並行して進行することを理解しているが、申請手続きはどうか。 GMO 規制に基づく申請は DEFRA に提出され、医療臨床試験規制に基づく申請は MHRA に個別に提出されるという理解は正しいか。当局間の調整はあるか。

#### 【回答②】

Yes, the applicant is required to demonstrate approval from both regulators; the medical approval is usually started first, and so the application under GMO regulations is often received with confirmation that the medical/clinical trial aspect has already been approved.

申請者は両方の規制当局からの承認を証明する必要がある。通常、最初に医療承認が開始されるため、GMO 規制に基づく申請は、医療／臨床試験の側面がすでに承認されていることを確認して受け取られることがよくある。

#### 【質問③】

While the GMO regulation does not require data collection for Viral shedding, does the regulations for medical clinical trials require it? If so, what is the purpose of the data collection?

GMO 規制はウイルス排出のためのデータ収集を要求していないが、臨床試験の規制は排出データを要求しているか。もしそうなら、データ収集の目的は何か。

#### 【回答③】

The collection of shedding data for a clinical trial may be specified within a consent to carry out that trial; for example if it is a Phase I trial carried out under Contained Use, so as to confirm that further trial stages can also be classified as Contained Use. That is to say if there is no shedding data

available, or presented in the application, then as regulatory authorities we would advise that the trial should be classed as a deliberate release so that the environmental risk can be designed into the trial procedure.

臨床試験の排出データの収集は、その試験を実施するための同意の範囲内で指定される場合がある。例えば、それが封じ込め使用の下で実施される第 I 相試験である場合、さらなる試験段階も封じ込め使用として分類できることを確認するためである。つまり、利用可能な排出データがない場合、又はアプリケーションに提示されていない場合は、規制当局として、環境リスクを試験手順に組み込むことができるように、試験を意図的なリリースとして分類することを勧めている。

#### 【質問④】

Are the risk assessments for environment and for human health (of the same product) required at each stage of Phases I, II and III?

フェーズ I、II、III の各段階で、環境と（同じ製品の）人間の健康のリスク評価が必要か。

#### 【回答④】

Yes, but the application does ask for information on prior experiments/trials conducted with the GMO in order to support the environmental risk assessment in that application. Therefore it would be possible to conduct a Phase I trial as a deliberate release, but to then use the data from this trial to apply for a Phase II trial as Contained Use, for example if no shedding was seen during the Phase I trials.

アプリケーションは、そのアプリケーションの環境リスク評価をサポートするために、GMO で実施された以前の実験／試行に関する情報を要求する。従って、意図的なリリースとしてフェーズ I トライアルを実施することは可能であるが、フェーズ I トライアル中に排出データが得られなかった場合などは、このトライアルのデータを使用して、フェーズ II トライアルの封じ込め使用を申請する。

回答者 2 : Health & Safety Executive (HSE)

## 質問

In vivo use 生体内での使用について :

### 【質問①】

Regarding the Biodiversity Assessment, is it carried out based on the requirements of the Cartagena Protocol?

生物多様性評価については、カルタヘナ議定書の要件に基づいて実施しているか。

### 【回答①】

The regulatory system for GMOs in UK is split between several Government departments. HSE is responsible for the Contained Use aspects of GMO regulation. Deliberate releases of GMOs are handled by our environmental regulators - Defra in England; and any human medicinal products with GMOs are dealt with by our Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). We can only really provide specific advice on the Contained Use aspects of your questions.

英国の GMO の規制システムは、いくつかの政府部門に分かれている。HSE は、GMO 規制の封じ込め使用の側面に責任がある。GMO の意図的なリリースは、英国の環境規制当局である Defra によって処理される。また、GMO を使用したヒトの医薬品は、医薬品医療製品規制庁 (MHRA) によって取り扱われる。現状では、質問の封じ込め使用の側面について具体的なアドバイスを提供することしかできません。

Clinical trials involving the use of Genetically Modified Micro-organisms (GMMs) that are not approved for marketing in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament (essentially human and veterinary use) would be undertaken under the Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014 <https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf>

or Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 2002 <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/2443/contents/made>

The decision as to which regulatory route is chosen is dependent upon factors such as whether the GMO is considered to be physically, biologically or chemically contained, if they are considered to be contained, the regulatory route would be the Contained Use Regulations, if not - the Deliberate Release Regulations. A summary of the links between the different regulators and topics to be addressed and considered when undertaking a clinical trial with GMOs is provided at

<https://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part6.pdf>

欧州議会の規則 (EC) No 726/2004 に従って販売が承認されていない遺伝子組換え微生物 (GMM) の使用を含む臨床試験 (基本的には人間及び獣医による使用) は、遺伝子組換え生物として実施される。(封じ込め使用) 規則 2014

<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf>

又は 遺伝子組換え生物（意図的なリリース）規則 2002

<https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/2443/contents/made>

どの規制ルートを選択するかについての決定は、GMO が物理的、生物学的、又は化学的に制限されていると見なされるかどうかなどの要因に依存する。制限されていると見なされる場合、封じ込め使用規制になる。制限されていない場合は、意図的なリリース規則になる。

GMO を使用した臨床試験を実施する際に対処及び検討するさまざまな規制当局とトピック間のリンクの概要は、

<https://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part6.pdf>

で提供されている。

If the trial is to be undertaken under the requirements of the GMO(CU) Regulations, the duty holder that is in charge of the trial must undertake a risk assessment for the contained use that considers the risk to human health (of those who could be exposed, not the ‘patient’) and the environment from the GMM. Information on what should be considered when undertaking a risk assessment is contained in Regulation 5 and Schedule 3 of

<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf>

GMO (CU) 規則の要件に基づいて試験を実施する場合、試験を担当する義務保有者は、ヒトの健康へのリスクを考慮した封じ込め使用のリスク評価を実施する必要がある。「患者」ではなく、ヒトや環境への GMM のリスク評価である。リスク評価を実施する際に考慮すべきことに関する情報は、<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf> の規則 5 及びスケジュール 3 に含まれている。

## 【質問②】

About the consistency between the purpose of data collection for Viral Shedding and the regulation in line with the Cartagena Protocol. The risk assessment must be performed prior to release vectors into the environment, while data collection for Viral Shedding is to be performed after the start of the clinical trial. What do you think of the context of them? Is this procedure applied based on the idea that Phase I and Phase II are conducted in the closed systems If so, what are your thoughts on the Containment Measures?

ウイルス排出のデータ収集の目的と、カルタヘナ議定書に沿った規制との間の一貫性について。リスク評価はベクターを環境に放出する前に実行する必要があるが、ウイルス排出のデータ収集は臨床試験の開始後に実行する必要があるとなっているが、それらの文脈についてどう考えているか？この手順は、フェーズ I とフェーズ II が閉鎖系で実施されるという考えに基づいているのか。もしそうなら、封じ込め措置についてどう考えるか。

## 【回答②】

Those responsible (HSE refers to them as ‘duty holders’) for the undertaking of the clinical trial have to obtain relevant data and make an assessment on this, which in turn would inform whether the trial should be undertaken under

the Contained Use or Deliberate Release regulatory framework. If appropriate, trials could be undertaken initially as Deliberate Release trials, then ‘convert’ to Contained Use trials if sufficient evidence is collated during the course of a trial to support its use within a Contained Use framework.

臨床試験の実施に責任を負う者（HSE は「義務者」と呼ぶ）は、関連データを取得し、これについて評価を行う必要がある。これにより、試験を封じ込め使用又は意図的放出の規制の下で実施する必要があるかどうか通知される。必要に応じて、トライアルは、最初は意図的なリリーストライアルとして実施され、その後、封じ込め使用フレームワーク内での使用をサポートするために十分な証拠がトライアルの過程で照合された場合、封じ込め使用トライアルに「変更」される。

### 【質問③】

How do you divide the case of “First in Human” and the case after that?

「First in Human」の場合とそれ以降の場合とで、どのように分けているのか。

### 【回答③】

This consideration is not a requirement of the Contained Use regulations.

この考慮事項は、封じ込め使用規制の要件ではない。

### 【質問④】

What is the burden of risk assessment before the clinical trials? To what extent is the assessment required? How long does it take?

臨床試験前のリスク評価の負担はどうなっているのか。どの程度のアセスメントが求められるのか。期間はどの程度を要するのか。

### 【回答④】

Before any clinical trials with GMOs are undertaken, a risk assessment to assess the risks to human health and the environment must be undertaken. The requirements for undertaking a risk assessment under the Contained Use regulations are summarized within Regulation 5 and Schedule 3 of

<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf>. The requirements for undertaking a risk assessment under the Deliberate Release regulations are summarized within <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/2443/contents/made>

- assessments as required under the Deliberate Release regulations are likely to take longer to write. Information on the requirements of a risk assessment under the Deliberate Release regulations will need to be obtained from Defra. From a patient safety perspective, advice on the requirements for a risk assessment will need to be sought from the MHRA.

GMO を用いた臨床試験を実施する前に、ヒトの健康と環境へのリスクを評価するためのリスク評価を実施する必要がある。封じ込め使用規則に基づくリスク評価を実施するための要件は、<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf>

の規則 5 及びスケジュール 3 に要約されている。

意図的なリリース規制に基づくリスク評価を実施するための要件は、

<https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/2443/contents/made>

に要約されている。意図的なリリース規制の下で必要とされる評価は、作成に時間がかかる可能性がある。意図的なリリース規制に基づくリスク評価の要件に関する情報は、Defra から入手する必要がある。患者の安全の観点から、リスク評価の要件に関するアドバイスを MHRA に求める必要がある。

#### 【質問⑤】

In terms of regulatory authorities and legislations, which is in charge of the in vivo uses, environmental or health/medical division? What is the relationship between them?

規制当局や規制法体系は、環境系／健康・医療系のどちらになるのか。両者はどのような関係性になっているのか。

#### 【回答⑤】

This relationship is explained within

<https://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part6.pdf>

この関係は、

<https://www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part6.pdf>

で説明されている。

#### 【質問⑥】

In terms of risk assessment requirements, what is the difference between those required for Phase I and for Phase III?

第1相開始前に必要なリスクアセスメントと、第3相開始前に必要なリスクアセスメントの違い、考え方。

#### 【回答⑥】

From a Contained Use perspective, consideration of phase of the trial is not required, the requirements of the regulations regarding risk assessment are described in Regulation 5 and Schedule 3 of

<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf>. are required.

封じ込め使用の観点から、試験のフェーズを考慮する必要はない。リスク評価に関する規制の要件は、<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/l29.pdf> の規制5及びスケジュール3に記載されている。

**Ex vivo use** エクソビボでの利用について：

#### 【質問⑦】

About the evaluation of residual viral vector in gene therapy/regenerative medicine. How far do you think you should check to determine that there is no virus? Do the criteria differ for those used in gene therapy/regenerative medicine and in reagents?

遺伝子治療／再生医療における残留ウイルスベクターの評価について、ウイルスがないことを確認するためにどこまでチェックする必要があるか。遺伝子治療／再生医療と試薬で使用される基準は異なるか。

**【回答⑦】**

From a Contained Use perspective, there are no defined values. This should be considered and assessed by the duty holder when undertaking the risk assessment for their activity.

閉鎖系使用の観点からは、定義された値はない。これは、ウイルスのリスク評価を行う際に、義務保有者によって考慮され、評価されるべきである。

**【質問⑧】**

Is the use of recombinant virus vaccines (Open use = environmental release, Contained use or Inactivated virus) subject to legal regulations?

組換えウイルスワクチン（開放系使用、封じ込め使用、又は不活化ウイルス）の使用は、法規制の対象になるか。

**【回答⑧】**

Yes. If the virus vaccine has marketing authorization (as per the first question), the requirements of the Contained Use regulations do not apply. If it does not have marketing authorization, the requirements of the Contained Use or Deliberate Release regulations do apply.

ウイルスワクチンに販売承認がある場合（最初の質問による）、封じ込め使用規制の要件は適用されない。販売承認がない場合は、封じ込め使用又は意図的放出の規制の要件が適用される。

1. *In vivo* use

【質問①】

Regarding the Biodiversity Assessment, is it carried out based on the requirements of the Cartagena Protocol?

生物多様性評価に関して、カルタヘナ議定書の要件に基づいて実施しているか。

【回答①】

The *in vivo* use of genetically modified organisms (GMO) in the context of a clinical trial is considered a deliberate release in Germany and is under the scope of the Directive 2001/18/EC (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0018:20080321:EN:PDF>) and its Annexes. This Directive requires an environmental risk assessment (ERA) carried out in accordance with the principles set out in Annex II and on the basis of information specified in Annex III of the Directive. These Annexes not only comply with the requirements of Annex 3 of the Cartagena Protocol, but exceed them.

臨床試験における遺伝子組み換え生物 (GMO) の *in vivo* での使用は、ドイツでは意図的なリリースと見なされ、指令2001/18 / EC及びその付属書の範囲内にある。(https://eur-lex.europa.eu/ LexUriServ /LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0018:20080321:EN:PDF)。この指令は、付属書IIに定められた原則に従い、指令の付属書IIIに指定された情報に基づいて実施される環境リスク評価 (ERA) を要求する。これらの付属書は、カルタヘナ議定書の付属書3の要件に準拠しているだけでなく、それに優先する。

【質問②】

About the consistency between the purpose of data collection for Viral Shedding and the regulation in line with the Cartagena Protocol. The risk assessment must be performed prior to release vectors into the environment, while data collection for Viral Shedding is to be performed after the start of the clinical trial. What do you think of the context of them? Is this procedure applied based on the idea that Phase I and Phase II are conducted in the closed systems? If so, what are your thoughts on the Containment Measures?

ウイルス排出のデータ収集の目的と、カルタヘナ議定書に沿った規制との間の一貫性について。リスク評価はベクターを環境に放出する前に実行する必要があるが、ウイルス排出のデータ収集は臨床試験の開始後に実行する必要があるとなっているが、それらの文脈についてどう考えているか？この手順は、フェーズ I とフェーズ II が閉鎖系で実施されるという考えに基づいているのか。もしそうなら、封じ込め措置についてどう考えるか。

【回答②】

The environmental risk assessment performed before the deliberate release within the limits of the clinical trial is carried out in consultation with

the GMO competent authority, the German Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL). This is in line with the requirements of the Cartagena Protocol (see question 1) and addresses the possibility of viral shedding as well as potential consequences thereof. If viral shedding is possible, additional safety measures can be applied to prevent potential adverse effects on human health and the environment.

臨床試験の範囲内で意図的に放出される前に実施される環境リスク評価は、GMO の管轄当局であるドイツ連邦消費者保護食品安全局（BVL）と協議して実施される。これは、カルタヘナプロトコルの要件（質問 1 を参照）に沿っており、ウイルス排出の可能性とその潜在的な結果に対処する。ウイルス排出がある場合は、追加の安全対策を適用して、人の健康と環境への潜在的な悪影響を防ぐことができる。

**【質問③】**

**How do you divide the case of “First in Human” and the case after that?**

「First in Human」の場合とそれ以降の場合とで、どのように分けているのか。

**【回答③】**

There are no explicit (regulatory) differences between a first in human clinical trial and following trials. However, since shedding data for humans are missing in case of a first in human trial stricter (hygiene) measures might be demanded/necessary in order to prevent/reduce release of the viral vector into the environment.

最初のヒト臨床試験とその後の試験の間に明確な（規制上の）違いはない。しかし、ヒトでの最初の治験の場合、ヒトの排出データが欠落しているため、ウイルスベクターの環境への放出を防止／低減するために、より厳格な（衛生）対策が要求／必要になる可能性がある。

**【質問④】**

**What is the burden of risk assessment before the clinical trials? To what extent is the assessment required? How long does it take?**

臨床試験前のリスク評価の負担はどうなっているのか。どの程度のアセスメントが求められるのか。期間はどの程度を要するのか。

**【回答④】**

The basic set of rules of European genetic engineering law are the Directive 2009/41/EC and the Directive 2001/18/EC. (They were implemented by the Genetic Engineering Act (GenTG) and complementary statutory ordinances into German law.)

Directive 2009/41/EC regulates the handling of genetically modified micro-organisms (GMMO) within closed systems such as laboratories.

Directive 2001/18/EC and its Annexes regulate the deliberate release of GMO into the environment. (In addition to micro-organisms, the Deliberate Release Directive also covers organisms such as animals and plants and, among other

things, stipulates the legal conditions for field tests and certain forms of placing on the market.)

欧州の遺伝子工学法の基本的な規則は、指令2009/41 / ECと指令2001/18 / ECである

（これらは、遺伝子工学法（GenTG）及びドイツ法の補足法定条例によって実施される）。指令2009/41 / ECは、実験室などの閉鎖系内での遺伝子組み換え微生物（GMMO）の取り扱いを規制する。

指令2001/18 / EC及びその付属書は、環境へのGMOの意図的な放出を規制している（微生物に加えて、意図的な放出指令は、動植物などの生物も対象としており、とりわけ、フィールドテスト及び特定の形態の市場投入の法的条件を規定している）。

In Germany, the Paul-Ehrlich-Institute is responsible for examining and approving clinical trials in the field of vaccines and biomedicines. For clinical trials with investigational medicinal products that contain or consist of GMO, the BVL is involved regarding the environmental risk assessment (ERA).

Documents for the ERA in accordance with Annex II of Directive 2001/18/EC need to be included in the clinical trial application. In addition, technical and scientific information as indicated in Annex III A of Directive 2001/18/EC are also requested (as well as a form requesting additional information on activities with GMO).

ドイツでは、Paul-Ehrlich-Instituteが、ワクチンと生物医学の分野での臨床試験の調査と承認を担当している。GMOを含む、又はGMOで構成される治験薬を使用した臨床試験では、BVLが環境リスク評価（ERA）に関与する。指令2001/18 / ECのAnnexIIに従ったERAの文書は、臨床試験申請書に含める必要がある。さらに、指令2001/18 / ECの付属書IIIAに示されている技術的及び科学的情報も要求される（GMOでの活動に関する追加情報を要求するフォームも同様）。

If applicable for the GMO (e.g. for AAV vectors or lentiviral vectors), a harmonized common application form developed at the European level can be submitted instead of the documents indicated above, shortening the environmental risk assessment to some extent

([https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en)).

An overview regarding clinical trial authorisations with genetically modified organisms is available here:

<https://www.pei.de/EN/regulation/clinical-trials/gmo/clinical-trial-gmo-node.html;jsessionid=22F293BE9E33275054D0E1455D6F3059.intranet212>.

An overview regarding the deadlines is available here:

<https://www.pei.de/EN/regulation/clinical-trials/authorisation/processes-node.html;jsessionid=E48E2EE7B46C1DF3021F841DB40820A0.intranet212>

GMO（AAVベクターやレンチウイルスベクターなど）に適用する場合は、上記の文書の代わりに、ヨーロッパレベルで開発された調和のとれた共通の申請書を提出し、環境リスク評価をある程度短縮することができる

([https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en)).

遺伝子組み換え生物を使用した臨床試験の承認に関する概要は、

<https://www.pei.de/EN/regulation/clinical-trials/gmo/clinical-trial-gmo-node.html; jsessionid = 22F293BE9E33275054D0E1455D6F3059.intranet212>

で入手できる。

期限に関する概要は以下のサイトから入手できる。

<https://www.pei.de/EN/regulation/clinical-trials/authorisation/processes-node.html; jsessionid = E48E2EE7B46C1DF3021F841DB40820A0.intranet212>

#### 【質問⑤】

**In terms of regulatory authorities and legislations, which is in charge of the in vivo uses, environmental or health/medical division? What is the relationship between them?**

規制当局や規制法体系は、環境系／健康・医療系のどちらになるのか。両者はどのような関係性になっているのか。

#### 【回答⑤】

Clinical trials are approved by federal authorities belonging to the Federal Ministry of Health according to the German Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz) and the Ordinance on the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for use in humans (GCP Ordinance - GCP-V). The Paul-Ehrlich-Institute (Federal Institute for Vaccines and Biomedicines), a senior federal authority reporting to the Federal Ministry of Health, is the competent authority for clinical trials with GMO-containing medicinal products. The German Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), which is an independent higher federal authority under the jurisdiction of the Federal Ministry for Food and Agriculture, is responsible for releases of GMO and is thus consulted on questions regarding the release of the GMO.

臨床試験は、ドイツ薬事法 (Arzneimittelgesetz) 及びヒトで使用する医薬品の臨床試験の実施におけるGood Clinical Practiceの実施に関する条例 (GCP Ordinance -GCP-V) ) に従って、連邦保健省に属する連邦当局によって承認される。連邦保健省に報告する上級連邦当局であるPaul-Ehrlich-Institute (連邦ワクチン及び生物医学研究所) は、GMOを含む医薬品を使用した臨床試験の管轄当局である。連邦食糧農業省の管轄下にある独立した高等連邦当局であるドイツ連邦消費者保護食品安全局 (BVL) は、GMOのリリースに責任を負っている。

#### 【質問⑥】

**In terms of risk assessment requirements, what is the difference between those required for Phase I and for Phase III?**

第1相開始前に必要なリスクアセスメントと、第3相開始前に必要なリスクアセスメントの違い、考え方。

【回答⑥】

In general, a complete ERA documentation is required for each clinical trial. However, it may be possible to submit the same ERA documentation for several clinical trial phases and amend new data as necessary.

一般に、各臨床試験には完全なERA文書が必要である。ただし、いくつかの臨床試験段階で同じERA文書を提出し、必要に応じて新しいデータを修正することが可能な場合がある。

## 2. *Ex vivo* use

### 【質問⑦】

About the evaluation of residual viral vector in gene therapy/regenerative medicine. How far do you think you should check to determine that there is no virus? Do the criteria differ for those used in gene therapy/regenerative medicine and in reagents?

遺伝子治療／再生医療における残留ウイルスベクターの評価について、ウイルスがないことを確認するためにどこまでチェックする必要があるか。遺伝子治療／再生医療と試薬で使用される基準は異なるか。

### 【回答⑦】

For applications using retro- or lentivirally transduced cells, the European Commission and the competent authorities of European Member States have developed a Good Practice document

([https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells\\_gp\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells_gp_en.pdf)) providing answers to these questions. Accordingly, applicants should demonstrate that residual infectious retro/lentiviral vector particles have been reduced to negligible concentrations. When more than negligible concentrations of residual infectious retro/lentiviral vector particles are present in the final product, applicants should submit data and a supplementary risk assessment.

Reagents used for the production of gene therapy medicinal products usually need to be free of adventitious viruses.

レトロウイルス又はレンチウイルスで形質導入された細胞を使用するアプリケーションについては、欧州委員会及び欧州加盟国の管轄当局がグッドプラクティス文書

([https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells\\_gp\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells_gp_en.pdf))を作成しており、質問への回答が記載されている。従って、申請者は、残留感染性レトロ/レンチウイルスベクター粒子が無視できる濃度に減少したことを実証する必要がある。無視できる濃度を超える残留感染性レトロ/レンチウイルスベクター粒子が最終製品に存在する場合、申請者はデータと補足的なリスク評価を提出する必要がある。遺伝子治療医薬品の製造に使用される試薬は、通常、外来ウイルスが含まれていない必要がある。

### 【質問⑧】

Is the use of recombinant virus vaccines (Open use = environmental release, Contained use or Inactivated virus) subject to legal regulations?

組換えウイルスワクチン（開放系使用、封じ込め使用、又は不活化ウイルス）の使用は、法規制の対象になるか。

### 【回答⑧】

As already mentioned before, environmental release can occur in the context of clinical trials that need to be approved by the Paul-Ehrlich-Institute in Germany. The regulatory basis being the Directive 2001/18/EC and its Annexes.

上述したように、環境への放出は、ドイツのPaul-Ehrlich-Instituteによる承認が必要な臨床試験を必要とする場合があります。規制の基礎は指令2001/18 / ECとその付属書である。

Medicinal products consisting of GMO to be marketed in Germany require regulatory approval in the form of an authorisation by the European Commission.

European authorisations are coordinated by the European Medicines Agency (EMA, Amsterdam). More information on the centralised European authorisation procedure can be found here: [https://www.pei.de/EN/regulation/marketing-authorisation-human/authorisations/authorisations-node.html;jsessionid=0D3210D6B46D7591015052702FD1709B.intranet212?cms\\_tabcounter=1](https://www.pei.de/EN/regulation/marketing-authorisation-human/authorisations/authorisations-node.html;jsessionid=0D3210D6B46D7591015052702FD1709B.intranet212?cms_tabcounter=1)

ドイツで販売されるGMOで構成される医薬品は、欧州委員会による承認の形で規制当局の承認を必要とする。欧州の認可は、欧州医薬品庁（EMA）によって調整されている。中央集権化されたヨーロッパの承認手順の詳細については、

[https://www.pei.de/EN/regulation/marketing-authorisation-human/authorisations/authorisations-node.html;jsessionid=0D3210D6B46D7591015052702FD1709B.intranet212?cms\\_tabcounter=1](https://www.pei.de/EN/regulation/marketing-authorisation-human/authorisations/authorisations-node.html;jsessionid=0D3210D6B46D7591015052702FD1709B.intranet212?cms_tabcounter=1)を参照。

Regarding the contained use of GMOs, the German Genetic Engineering Act (GenTG; <http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=39280>) and the Genetic Engineering Safety Regulations (GenTSV; <http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=40587>) are the regulatory basis. They implement the basic set of rules of European genetic engineering law, the Directive 2009/41/EC and the Directive 2001/18/EC.

GMOの封じ込め使用に関しては、

ドイツ遺伝子工学法（GenTG; <http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=39280>）

及び

遺伝子工学安全規則（GenTSV; <http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=40587>）

が規制の基礎である。それらは、欧州の遺伝子工学法の基本的な一連の規則、指令2009/41 / EC及び指令2001/18 / ECに基づいている。

When genetically modified viruses are inactivated, their use/handling does no longer underlie genetic engineering regulations.

遺伝子組み換えウイルスが不活化されると、それらの使用/取り扱いはもはや遺伝子工学規制の範疇にはない。

## 第5節 専門家による評価

国内ヒアリングの結果に基づき、規制を見直すべき点、法解釈、見直しの方向性等について、有識者の意見を求めた。以下に項目ごとに意見を抜粋した。

### 1. 申請に関する課題

有識者 A（バイオ業界団体関係者 3名）

○微生物の二種仕様のときの閉鎖系の規格みたいなものをきちんと示してほしいという要望があるが、実際はケースバイケースで考えるべきところをワンサイズフィットオールのような考え方をしてしまうと、オーバースペックになる危険性を常にはらんでおり、あえて閉鎖系に関する細かい規格まで定めていないというところを皆さん理解された上で言われているのか。

閉鎖系の施設基準について、初めて参入する企業等に対しても  
分かり易いものにする。敢えて詳細を記載しない理由も示す

- この遺伝子が悪影響を及ぼすかどうかという判断をきちんと示しなさいというのは無理。その遺伝子のわかっている機能、あるいはわかっている機能の範囲でそれが言えればよい。
- これからは完全に設計して、合成してつくった配列を使うことが主流になってくるので、そのときに判断できるのは、その機能である程度見ていかなければいけないことになる。
- ある配列が既にあって、それをイメージしながら新しい合成、配列に変えていくと、つまり変異をつくるので、小さい変異からどんどん大きな変異をつくると考えていけばいいと思う。ただ、そのときに、こういう機能を持ったタンパク質をつくるんだと、その目的は明確なので、その目的のもとに、そのときには「こういう変なことが起きるのではないか」ということはある程度想定しておくべきだろうと。
- まったく新しい病原性が起こるかもしれないということは逆に推測はできない。予見できない危険は危険ではない。予見できるもの、例えばこれとこれをつないでずらしたらこのトキシンの配列になってしまうことが証明できればそれはマズイが、逆に言えば予見できる範囲であれば、それほど難しい作業ではない。
- これまでにわかっている毒性を持ったものでなければよい。現在までにわかっていないところは調べようがないので考える必要はない。
- マニュアルに「こういうところを見てなければよし」と明確にしておく、あくまでも現時点でわかっている範囲のもので、こういうものがデータベースになればよしと、その原則だけしっかりしておけばそれほど大変ではない。

遺伝子配列の環境影響については、既知情報に照らして判断する  
ということを明確にしておく

有識者C（治験センター関係者 1名）

○いま医師主導治験などでカルタヘナ法という形で PMDA を通し、厚生労働省に申請すると、期間としては1年半が目安ということで出てくるが、これはあくまでも目安であって、いつ本申請的に変わって、あとだいたいどれくらいの期間が出てくるのかが見えないところがある。医師主導治験であれば、AMED からの研究費が多く、年度単位で動いていくことから、ちょっとした違いでもう半年とか1年間治験に入ることができないとか、そういう予算制約を伴ってかなり開発が制限されているところが課題。

○治験で用いるグレードのベクターや遺伝子組換えウイルスをつくることができるが、つくっていったって、当初例えば臨床研究でいくのか、遺伝子治療等の指針に基づいていくのか、あるいは治験でいくのか、それから遺伝子組換えの麻疹ウイルスの場合があったが、動物でイヌは乳がんのいいモデルで、ヒトと近いということがあり、イヌの臨床として使いたいということで、そうすると今度は農林水産省ということになって、3省またがったりするような場合も出てくる。

審査期間の短縮、複数の省にまたがる場合の審査の効率化

○何を記載すればいいのかということがウイルスや目的によっても違うが、その記載をどこまでするのかというところがちょっとわかりづらいということがある。いまカルタヘナ法の、厚生労働省からいうと事前面談、対面助言という形でいろいろと資料整備ができるようになってきているが、ほかの相談範囲に比べて、何をどういうふうにまとめてほしいのか、何を PMDA として欲しいのかというところが出てきていない。そういうところを示してもらえると書きやすくなる。

申請書の記載内容、資料のまとめ方とうのマニュアル整備

## 2. ウイルスの排出／存在に関する課題

有識者 A（バイオ業界団体関係者 3 名）

○「ウイルスが存在しない」ことの証明は、科学的に妥当と考えられる範囲においてウイルスパーティクルの残存の可能性が非常に低いと考えられる、そういうところを求めているのではないか。

○1 つは、その時点における科学技術において証明できる方法である。その時点で証明できる方法でやりなさいということと、ゼロを絶対に証明しなさいということは基本的には求めているわけではないので、その時点で出てきたデータは記録をして、求められたときには示せるようにしておく。

ウイルスの残存の可能性が極めて低いという科学的根拠を集める  
具体的な方法、数値を示すことができるようにしておく

有識者 B（遺伝子研究支援組織関係者 2 名）

○「ないことを証明する」という方法がわかりにくい、どうしたらいいんだろうかと。ないことは証明できないので、そのあたりの規準をちゃんと整備していただくことがやはり重要な問題。最近わりと使われるようになってきたデジタル PCR では分子を数えることも可能なので、より正確な定量も可能になっている。そういう技術を使うなど、ある程度正確に量を定量するという規準を採用するとか、そういうことを決めていくことは重要。

ウイルスの残存の可能性が極めて低いという科学的根拠を集める  
具体的な方法、数値を示すことができるようにしておく

○特にゲノム編集生物でカルタヘナ法から外れるものというのをどう認定するかと、そこが研究開発段階でそのところがこれからどういう規準を作るかという話。アカデミアのほうでの対応というか、方向性は、実際のところどうしたらいいかわからない状況なので、産業界の方はアカデミアを見てやるのか、もしくは、差し迫った開発というところで自らの手法でやるのか、例えば今回の GABA トマトといったものに関しては、もちろん大学も関わっているが、産業界のほうで、独自にゲノム編集で使用した外来遺伝子の存在がないということを証明するとか、あるいは農林水産省のほうでもイネのゲノム編集生物についての外来遺伝子の不在を証明する方法というのを、実際に論文等でも発表されているので、それを規準におそらく作物関係は動いていく。

○おそらくアカデミアのほうの動きとしては、当面産業的利用をしないのであればカルタヘナ法から外さなくてもいいという風潮がある。アカデミアのほうは様々な生物種を使っているので、そのゲノム編集生物で作出した生物の外来遺伝子の不在を認定する基準をそれぞれの生物種で作らざるを得ない状況。

○実は RNA については「ない」という前提で、ゲノム編集の取扱いについての指針の委員会のところに入っている議論したが、例えば CRISPR-Cas9 の場合は RNA だから入らないのではいかというと、実はそうでもない。

ゲノム編集技術の場合は、作物ごとに「ツールが残っていない」  
ことの証明をする必要がある

○カルタヘナ法で、いま我々が実験で使っているウイルスの中では増殖力欠損型、先ほど言われた細胞には感染するけれども中で入り込んだら、その中でタンパク質を合成した上でそれ以上は増えないという、それは実験を通じてずっと増殖しないので、大臣確認をしなくてよいという決まり事になっている。そういう意味では、使えるウイルスが限定的な細胞のみで増殖するけれども、投与したときにその限定した細胞が存在しなければそれは1回感染してそこで使われたら終わりと、ただその残存物はおそらくあるから、排泄されるかもしれないけれども、いわゆる生物多様性への影響のリスクは極めて低いだろうということになる。そういう点ではそういうものについての規制というのは厳しくしなくても、まず間違いなく一度きりの使用で使い切ってしまう、終わってしまうということであれば、ほかのアデノウイルスベクターなどずっと増えるようなものを使う場合とは異なる扱いをしてもよい。

○ウイルスとして増殖できないという以上はある意味「不活化」という概念に当たる可能性はある。つまり、感染できない、増殖できないということであれば、もはやただのタンパク質と核酸の塊という見方もできないことはない。

○法律的にはそれが組換えなのかどうかということが重要なのだと思うが、むしろ実質的には安全か安全ではないのかというところを厳密に見ていくところのほうが重要。

ウイルスベクターごとに、増殖性、感染性、病原性等の観点から  
安全か安全でないかのリスクを判断すべき

有識者 C（治験センター関係者 1 名）

○特にアメリカだと入院するということがコスト的にも、概念的にも、非常に大きなこと。閉じ込めていくのではなくどうしたら早く出せるか、どうしたらうまく証拠を集めるのかということから発想がいくが、日本の場合は、入院していればよいと、完全に証明できるまでは入院して、そこがきっちりできることを考えろという、そのように最初の発想のずれ、そういった医療環境の差というものもある。

○先ほど麻疹ウイルスを動物にも使うという話をしたが、農林水産省のほうで通って、実際に動物病院で行うときのものというのは、一度投与したら感染防止で、飼い主さんは面会もできず、次に会うのはウイルスが絶対に出なくなるか、もし亡くなってしまっても焼却して

お骨になった状態でしか会わないということなので、もう完全に閉じ込めてしまう。飼い主さんからすればそんなことは絶対にあり得ない。

○ヒトと接触することをすべて避けるのかということと、例えばヒトが接触したとしても感染するのかもしれないのかということと、その後、病原性を持つのか持たないのか、ヒトの中で増えるのかどうなのかという3段階に分けて考えなければいけない。

○最初の第1相試験の中でどこまでいろいろなサンプリングを行うのか、どこまで室内に置いておかなければいけないのか、そういったものに関して、何を参考に、何を法規・ガイドライン的な基となっているのかというところが実際にはなく、手探りの中でやっていかなければならず、どうしてもかなり安全性のマージンを取るというか、場合によっては1週間部屋から出るなどか、あるいは糞便なども高圧滅菌されるような部屋に入れろとか、そういう形になってきてしまう。

○第1相であったとしても患者さんを完全に隔離していないので、どの時点かでも早く開放するということなので、例えば腫瘍に表面から打った場合、そのガーゼからウイルスが出てこないか、ウイルスによっては尿から出てくるものであれば尿をモニタリングして出てくるか出てこないかというのを見て、出なくなればその部屋から出てもいいとか、そして少し様子を見ながら、モニタリングをしながら次の2回目、3回目の投与のときまでは一時退院もいいとか、そういう形。

増殖性、感染性、病原性等の観点からリスクを判断すべき  
過去の知見、データの積み重ねで判断基準を変えるべき

○FDAではViral Sheddingという問題もレビューチームという大きなチームの中で審査を取り扱っていくので、そこでそんなにタイムラグが発生するというのは聞いたことはない。最初はある程度厳重にするにしても、いろいろな情報を見ながら、プロトコルなどいろいろなものを改訂して、その結果でどんどん緩くしていく。そこではあまり時間が問題になるということは聞いたことがない。海外の遺伝子治療のベンチャー企業等と話をしていて、日本でやるかというのと、カルタヘナ法というキーワードが必ず出てきて、「そこで時間がかかってしまうのでその時間を考えるとどうしても日本ではできない」という話になる。

○例えば医薬品の場合、非臨床試験が終わると、それである程度毒性、安全性がわかることから、ヒトで投与する方向がわかり、それが出ればその後治験届けを出すことができる。ただ、非臨床試験の中で、例えばマウスならマウス、イヌならイヌに打って、糞便に出ているとか、唾液に出ているとか、血液に出ているとか、そういうデータが非臨床から出て、それで初めてカルタヘナ法の申請に必要なデータがそこから得られて、そこで初めて相談できる。そこがカルタヘナ法のスタートラインになるので、医薬品であればあと3カ月あるいは半年で治験届けを出せるものが、そこがスタートラインで1年半かかってしまう。

○ウイルスの排泄というのはPCRやいろいろなものを使うが、せいぜい1カ月か2カ月遅いくらいだが、そのデータが出てからの申請ということになってしまうので、こちら側の努力というよりは、PMDAの中の検討期間ということ。

海外の遺伝子ベンチャーの呼び込みのため、審査期間を短縮する

### 3. 施設に関する課題

有識者 A（バイオ業界団体関係者 3 名）

○届け出なのかあるいは申請なのかというところの差はものすごく大きい。例えば届け出の場合には審査は必要ないので時間はかからない。しかし申請でその施設をとということになると、それを許可する、許可しないを待つ間に何カ月も経つということがあるともものすごく無駄である。

○時間はかからないものにしておく必要が最低限あるのではないか。先ほどの「届け出」ということであれば、しっかりとした管理をしていきますと、そのほうがむしろよいというような企業はたくさんあるのではないか。

認定施設内では、すべて届出制とすることで  
申請の手間を省き、効率化する

#### 4. 少量使用

有識者 A（バイオ業界団体関係者 3 名）

○スケールアップを考えたときの違いは、1 つは殺菌方法や、もしも何か事故で漏れてしまったときにその対処方法というのが研究レベルと商業レベル、あるいはスケールアップしたときには全然異なる。従って、必ずしもまったく同一にはしきれないのではないかな。

○ラボの中で全部生産まですむようなストーリーであればほとんど問題なく、同じに扱うことは可能だが、滅菌方法が明らかに変わる場合にはこれは別の取扱いとなる。

○例えばボリュームが同じでも、商業生産なのか研究開発なのかと、そして商業生産の場合には全部申請が必要ということになっているが、区別すべきところはリスクの大きさが変わるかどうかというところであって、カルタヘナ法の管理という意味では、リスクが変わらないものを片方は申請がなくてよくて、片方は申請させるのかというような話になる。とはいえ、商業生産は申請するものが必要だという場合にも、少なくともその審査をものすごく簡略化するという範囲にとどめておくということになるととてもよい。

○必ずしも量の問題だけではなく用途の問題が、どこの省庁が管轄すべきかということについてのポイントだと思うので、そこはボリュームでいくのか、用途でいくのか、あるいは実際の製造方法でいくのかを少し議論しておく必要がある。

少量使用の場合でも、商業レベルでは安全サイドで審査するが  
審査を簡略化するなどの工夫があってもよい

## 5. 新規参入者のために

有識者 A（バイオ業界団体関係者 3 名）

○バイオエコノミーという技術分野を日本の重要な産業分野にするという政府の非常に強い意志があるならば、やはり経験が少ない新しく参入する事業者が真似できるような体制をつくるということが第 1 歩では非常に重要である。

○これから新しく参入してきた企業あるいは研究者、あるいは研究チームがこの遺伝子組換えを使った技術をどんどんできる、どんどん進めるというスタンスになれば、もっと考え方をオープンにして、知らない人でも真似できるというルールをつくっていかなければならない。

○そのときに、安全サイドを見込んでオーバースペックの規準になってしまうということは良くないので、新しく参入してきた方々にわかる考え方ということをまず考えて、どういう文言で規制を示していくかということが、現時点で最も考えるべきところ。

○いままで通り、経験者というか、今までやってきた人たちだけが理解しているというような状況だと、日本の重要産業に育成するということはなかなか難しいことである。

○先に進めていた企業にとってはオープンにされるのは好ましくないという時代もあったが、日本でこの産業をもっと振興させようとしたら、先に行ったものだけが得をするのではなく、後から参入してくるような企業あるいは研究者も使えるようにしていかないと大きくならないし、広がっていかない。

新規参入者に向けての分かりやすい申請マニュアルと  
（モデルケースとしての）先行事例の積極的開示

有識者 C（治験センター関係者 1 名）

○国内のベンチャーということであれば、日本の中では、いろいろ法規制等含めて熟知している人はかなり少ない。

○これは別に遺伝子治療に限らず、ほかの再生医療でも法規制等をちゃんと理解している人がけっこう少ないことが問題。いろいろな専門職、専門的知識を持っている方をいかに増やしていくかというのは非常に大きな問題。

カルタヘナ法に対する教育、人材育成

## 6. その他

有識者 B（遺伝子研究支援組織関係者 2 名）

○食品でも問題になっているが、「何塩基の変異が入っていると組換えと言うのか」といったあたりの整理がまだできていない。そのへんについての規準が、たぶん研究者も企業もそうだと思いますが、そのところは国のほうで示すことが必要である。

○合成生物学という観点で言うと、いままで基本的には組換え体ということは 2 種の生物の間の遺伝子のやり取りということだが、今後、まったくデザインでつくれてしまうという時代が来て、どの生物でもないという遺伝子ができてきた場合、そのクラスをどうするのかというのは非常に悩ましい問題。

○いまはそういうものに関しては、ある意味あまり規制がかかっていないというところがあるのかもしれないが、そこは、今後は知見の蓄積とそれをどう扱っていくかということに注視していくという段階。

○要するにリスク予想が合成した段階でできるかどうかというところがいちばん重要。例えばつくられる最終生産物がタンパク質というものであれば、それがつくる立体構造がどういうリスクを持つかというシミュレーションができるのであれば、あらかじめそれを根拠にリスクのある程度の対応も可能になるのではないかな。

合成生物学によりデザインされた遺伝子の取り扱い基準の整備

○数塩基というところでゲノム編集食品として許可するという届け出でいいという話になっているが、その「いくつまで」という議論はされていないのではないかな。ですから、手法として変異を入れたときに、どこまで以上の数の変異が入れば組換えということについてのきちんとした線引きができていないと思うので、その議論はきっちりやらなければいけない。

ゲノム編集で挿入した変異導入遺伝子の取り扱い基準の整備

### 第3章 総合考察

#### 第1節 諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向

これまでの調査結果を踏まえ、諸外国の遺伝子組換え生物等の使用規制及びガイドラインについて一覧表にまとめた（表 3-1-1）。

表 3-1-1 諸各外国の遺伝子組換え生物等の使用規制・ガイドラインの比較

|            | 日本                                                    | 欧州                                                                                                 | イギリス                                                                                     | ドイツ                      | アメリカ                                                            | 中国                                           |
|------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 遺伝子導       | カルタヘナプロトコル<br>バイオセーフティ                                | 欧州会議・理事会指令<br>GMO の閉鎖系での使用に関する規制<br>(2009/41/EC)                                                   | 欧州会議・理事会指令 に準拠                                                                           | 欧州会議・理事会指令 に準拠<br>遺伝子工学法 | EPA;TSCA セクション 5<br>APHIS;PPA<br>7712、7414                      | 遺伝子工学安全管理規則 (1993)                           |
| 生態系への影響    | カルタヘナプロトコル                                            | 欧州会議・理事会指令<br>2009/41/EC,<br>GMM の開放系での使用に関する規制<br>2001/18/EC,<br>GMO の環境への放出に関する指令<br>2015/412/EC | 欧州会議・理事会指令 に準拠<br>Genetically Modified Organisms(Deliberate Release) Regulations<br>2002 | 欧州会議・理事会指令 に準拠           | EPA;TSCA セクション 5<br>APHIS;PPA<br>7712、7414                      | 農業遺伝子組換え生物標識管理方法 (2017)                      |
| 生物多様性      | バイオセーフティ<br>生物多様性条約<br>多様性、カルタヘナ<br>バイオセーフティに関するプロトコル | 欧州会議・理事会指令<br>2001/18/EC                                                                           | 欧州会議・理事会指令 に準拠<br>Genetically Modified Organisms Regulations<br>2002                     | 欧州会議・理事会指令 に準拠           | 生物の多様性に関する条約 (CBD)署名者だが批准していないため非党派オブザーバーとして会議等に参加              | 人類遺伝資源管理条例                                   |
| 製品評価       | 「食品衛生法」<br>「食品安全基本法」<br>「飼料安全法」<br>「食品表示法」            | 遺伝子組換え食品・飼料に関する規則<br>(EC)1829/2003<br>GMO のトレーサビリティと表示に関する規則<br>1830/2003                          | 欧州会議・理事会規則に準拠                                                                            | 欧州会議・理事会規則に準拠            | EPA;TSCA セクション 5 市販後環境レビュー<br>FDCA Ch.5 (市販前及び市販後の人の健康に関するレビュー) | 農業遺伝子組換え生物の安全評価管理方法 (2017)                   |
| 実験室／労働者リスク | 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        | 欧州会議・理事会指令<br>2009/41/EC,<br>2000/54/EC                                                            | The Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations<br>2014                   | 欧州会議・理事会指令 に準拠           | 組換え DNA 分子に関する NIH ガイドライン、<br>OSHA<br>1910.1200                 | 国家標準<br>実験室生物安全通用要求                          |
| 製品の偶発的放出   | 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      | 欧州会議・理事会指令<br>2009/41/EC                                                                           | 欧州会議・理事会指令 に準拠                                                                           | 欧州会議・理事会指令 に準拠           | 組換え DNA 分子に関する NIH ガイドライン                                       | 農業遺伝子組換え生物監督管理工作方案(2021)<br>経営/生産/加工<br>許可認証 |

欧州では、欧州会議・理事会指令として、「GMO の閉鎖系での使用に関する規制」(Directive 2009/41/EC) によって規制管理されており、さらに「GMM の開放系での使用に関する規制」(Directive 2001/18/EC) では、GMM を「交配や自然の組換えなど自然界で偶然に起こるものとは異なる遺伝情報の変化をもつ微生物」として定義することで、遺伝子産物の導入及び細胞融合技術等までカバーしている。食品・飼料等の GMO 閉鎖系は、EFSA を中心に関連した規制として、「遺伝子組換え食品・飼料に関する規則」(EC)1829/2003、「GMO のトレーサビリティと表示に関する規則」(EC)1830/2003 等により管理されている。食品・飼料における GMO 等の栽培については、「GMO の環境への放出に関する指令」2001/18/EC の一部改正したものが、GMO の環境への放出に関する規制 2015/412/EC になっている。

イギリスでは、欧州会議・理事会規則に準拠しつつ、閉鎖系使用については安全衛生庁(HSE)、開放系使用(意図的環境放出)については環境・食糧・農村地域省(DEFRA)が、The Genetically Modified Organisms (Contained Use) Regulations 2014 と Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 2002 に基づき管理を行っている。

ドイツでは、欧州会議・理事会規則に準拠しつつ、国内の遺伝子工学法(GenTG)に従い、ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁(BVL)が、閉鎖系使用、開放系使用(意図的環境放出)共に、規制管理している。

アメリカでは、「遺伝子組換え生物に特有の有害性(ハザード)はない」という考えから、遺伝子組換え生物(GMO)や遺伝子組換え技術に特化した固有の連邦法はない。ただし、GMOに関連した研究開発プロセスでは、NIHと共にIBC(institutional biosafety committee)がガイドラインを示すことで管理している。GMOの管理は、製品管理において健康、安全、及び環境に関する法律に従って規制されており、商業利用における規制管理として、既存の法律下(TSCA:有害物質規制法、FIFRA:連邦殺虫剤・殺菌剤法、RCRA:資源保護及び回収法、CERCLA:包括的環境対応、補償及び責任法、ESA:絶滅危惧種法、FDCA:連邦食品医薬品化粧品法)により、当該管轄政府機関である環境保護庁(EPA)、農務省(USDA)、食品医薬品安全局(FDA)が、製品評価を執行している。

中国では、生物多様性条約締結時に策定された「遺伝子工学安全管理規則」を基本としており、それ以外の遺伝子組換え生物は農業 GMO を中心に規制管理している。実験室や労働者へのリスクとしては、諸外国の規制と同様、「国家標準実験室生物安全通用要求」により管理している。

## 第2節 国内ヒアリングにおける課題の整理

### 1. 国内ヒアリングのまとめ

第2章第3節に挙げた課題を以下に再掲する。再掲にあたっては、専門家による評価（第3章第4節）の分類に従って整理した。

#### 申請に関する課題

- 一種使用が認められたものについては速やかに官報に掲載されるべき
- in vivo の遺伝子治療の一種使用の基準（二種使用の基準）を明確にする
- 医薬品（ベクター）ごとに、第一種使用の厳密な取り扱いマニュアルを整備する
- GILSP リストへの掲載希望の速やかな対応
- ベクター構築方法の説明合理化

#### ウイルスの排出／存在に関する課題

- ウイルスが残存していないことを示す基準を明確にする
- 新規ベクターごとに、精製方法の基準を示す
- 新しいベクターの取り扱い方法について、運用に頼らず、基準を明確にする
- 存在しないことの証明について、「検出限界以下」ではなく、「具体的な工程」を示す

#### 施設に関する課題

- ベクターごと（クラスごと）に使用可能認定施設とする
- 導入遺伝子が変わっても、届出のみで使用可とする
- 適宜、承認内容が正しく遵守されているか確認する必要がある
- 治験時の第一種使用の具体的な基準を明示する

#### 少量使用

- 研究開発時と商業生産時の安全性担保の考え方と処置

#### 新規参入者のために

- 遺伝子探索、データベース整備・利用、合成生物学、ゲノム編集技術等により、バイオエコノミー社会が実現
- 新規参入者にも分かり易いマニュアルを整備

## 2. 国内ヒアリングから抽出された課題

### 申請に関する課題

カルタヘナ法に関する申請書類作成において、前例（過去事例）を参照できることは業務の効率化するため有効な方法である。また、申請書記入内容についても、ベクター構築の説明方法についても、ヒトや環境への安全性の観点から見直すことが望まれる。さらに使用基準や取り扱い基準を見直し、分かり易いものにすることは、新規参入事業者にとっても、申請書作成の助けとなる。

### ウイルスの排出／存在に関する課題

ウイルスが残存していないことを示すことは相当の労力を要するものであり、事業者にとっては製造コストに大きくかかわるものである。ベクターごとに、現状の手法を用いることで、どこまでウイルスの残存を減らすことができるか明確にすることにより、必要十分な精製方法が選択でき、事業者の負担を減らすことができる。

また、ウイルスの感染性、増殖性、病原性などの特性により、封じ込め基準や、モニタリング期間の指標を示すことが望まれる。各事業者が個別に運用で対応していたものが、同一の基準での運用が可能となる。

### 施設に関する課題

施設での使用は、ベクターや遺伝子が変わるごとに申請する必要があるが、同じようなリスクのものでも、都度申請することは効率が悪いと考えられる。ベクターごと（クラスごと）に使用可能認定施設とし、導入遺伝子が変わっても、届出のみで使用可とすることで、事業者の負担を減らすことが可能と考えられる。

### 少量使用

研究開発時の機関承認実験と商業生産時の所轄大臣への申請は、生産スケールがさほど変わらない場合においても、限られた研究者のみが関与する場合と、製品として世に出て、不特定多数が関与する場合では安全性担保の観点からは異なる判断が必要である。しかしながら、滅菌方法が変更になるなど製造プロセスの変更が伴う場合には、従来通りであるが、研究時点とプロセスにほとんど変更がない場合は、審査を大幅に簡略化するなどの配慮が必要である。

### 新規参入者のために

ゲノム編集などの新興技術が広がる中、新たな組換え技術を利用して製品を製造しようとする中小企業等が現れてくることが想定される。このとき、組換え実験を社内で実施することが初めて、あるいはカルタヘナ法下の申請が初めて、といった事業者においては申請のハードルは極めて高いと思われ、このような事業者に対する配慮が必要である。

### 第3節 海外ヒアリングにおける課題の整理

#### 1. 海外ヒアリングのまとめ

##### ○拡散防止措置（開放系使用含む）

##### EU

当局：

EMA

関連する規制：

Directive：2001/18, 2009/41, 726/2004

実態の概要

- ・スペインで一部栽培されている GM 作物は、過去に許可されたものであり、現在基本的には非常に厳しい規制がある
- ・カルタヘナ法は directive の transportation について一部影響があると思う
- ・食品の販売自体は許可されているが、GMO と明示する必要がある
- ・輸入・栽培は禁止されている
- ・GMO を使った場合、有機栽培とは表示出来ない

##### US

当局：

EPA, USDA, FDA, NIH(IBC), IRB(研究機関・病院内), APHIS

関連する規制：

ケースバイケースの対応

実態の概要

- ・chestnut tree は病気によって絶滅しかかっていたが遺伝子組換えを行った chestnut tree を植え生物種の維持としてとても成功した
- ・非 GMO 農家は自分の農場に GMO の種が混入してしまった結果、ラベルに Non-GMO と記載出来ないことや、無許可で種を使ったことで会社から訴えられることを懸念している
- ・GMO は環境に放出されたとしても野生と比較し生存能力が弱い傾向があり、自分が知っている範囲では野生に拡散して深刻な被害が出たことはない
- ・BT 作物は雑草や害虫に抵抗性を作ってしまったという点で問題があった
- ・遺伝子組換えを行った木の実験は開放された環境では木をカバーし周辺環境との接点が最小限になるようにした。EPA、USDA がこの場合には関わっていた
- ・Gene drive によってマラリアに感染しない蚊などを野生環境に広げることが可能である。元々の発想としては 1940 年頃からあったが近年ようやく実用化出来た
- ・Gene drive はカリフォルニア州での fruit fly 対策でも用いられている

##### EU、US 以外

UK：

- ・EMA、DEFRA、ABPI が管轄
- ・今までは EU と同様であったが今後は brexit により変わる可能性がある

Germany :

- ・ より厳しい規制があるがトレンドが変わっており、促進をし始めている

中国 :

- ・ かなり規制は緩やかであり遺伝子組換えバクテリアを米国から送ることも可能であった

## ○閉鎖系使用に対する政府による規制管理について（非医療）

EU

- ・ 閉鎖系についての規制は 2009/41 の指令に記述されており実験を行う際には No/Low/Medium/High の 4 つにリスクを分類し、それぞれの場合で定められたプロセスを経て廃棄や環境の閉鎖を行う必要がある
- ・ 認可を受けるのは容易ではなく複雑なプロセスである
- ・ 2018 年に Crispr に対する指針がアップデートされた
- ・ EU では Crispr が持つリスクについて警戒度が高まっている

US

- ・ GMO を使ったすべての実験は IBC (institutional biosafety committee) に事前申請が必要である
- ・ IBC は NIH の傘下にある組織である
- ・ IBC は FDA、CDC と密に連携している
- ・ NIH は多くの研究に資金を提供しており監督組織として適切である
- ・ IBC は厳格に施設の設計、廃棄方法について定めている
- ・ 適切な設備を持っていないガレージでしてしまうような実験は禁止されている
- ・ Crispr cas9 の利用を多くの企業が開始しているが、モニタリングの方針は定まっておらず大きなリスクがある
- ・ GMO を住宅に送ることは禁じられている
- ・ GMO に関わる法律に違反すると大きな罰則が課せられている
- ・ 高校の実験で使うゲノムシーケンス実験は、シーケンス自体は企業の研究室で行っている

## ○遺伝子組換えウイルス、ウイルスベクターの規制について

当局 :

EU : ABPI, EMA, DEFRA

US : FDA, NIH (IBC), IRB

関連する規制 :

US: GMP, GMP section 21 は viral vector について記述, IND, NDA, FFDCA, (federal food drug and cosmetic act), NADA (new animal drug application), biologics license application (BLA)

EU: EMA が定める多数の医薬に関わる規制

Viral shedding のリスクに対する考え :

- ・ GM0 を用いた治療プロセスで発生する Viral shedding は多くの実証によりリスクが低いことが証明されているが、遺伝情報が近いウイルスが人体中にある場合、結合し他の人体に感染するリスクは理論的にはありうる
- ・ 検査には qPCR を用いる。より幅の広い検出を行いたい場合はシーケンスを行う
- ・ 自己複製能力があり、経口投与が必要な場合はリスクが高く過去には oral polio vaccine, rotarix, flumist で問題があった
- ・ ウイルス事に定められたルールはなくケースバイケースで対応している
- ・ 既知の viral vector が使われる場合が多く十分低いリスクだと考えている
- ・ ベクター毎の規制はなくケースバイケースでリスクが見積もられている

## ○試薬開発のプロセスについて

### 実験室

- ・ GM0 officer がリスクアセスメントを行う
- ・ 廃棄、実験室の設計を含め bio safety level が厳格に定められている
- ・ 細胞、げっ歯類、サルで実験する。
- ・ 動物実験のデータを提出する必要がある
- ・ US: IRB が監督を行う / IBC には提出する / 動物実験は IACUC に提出する

### Phase1

- ・ 安全性の確認を行う
- ・ 10～100 人を対象に行う

### Phase2

- ・ 300 人程度で効果を実証

### Phase3

- ・ より大きな人数で統計的に立証する

### 商業化

- ・ 品質が安定している必要があり一般に新薬開発では最も難しい
- ・ 残留するウイルスを除去するためにフィルターが主に用いられる
- ・ US では GMP に従う必要がある

## ○試薬としての少量の使用における拡散防止措置について

- ・ ウイルスについてはすべて自分が認識している限りは知らないというコメントであった
- ・ 食品に関しては EU で 0.9% の混入が許容され、米国では 5% の混入であれば GM0 と表示する必要はない

## ○遺伝子組換え微生物の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価について

- ・ USDA が管轄している
- ・ 基本的にケースバイケースのプロセス
- ・ 研究者から大きな注目を集めている

## ○その他

- ・ CRISPR が持つリスクに関する懸念を多くのインタビューイーが持っていた

## 2. 海外ヒアリングから抽出された課題

### 組換え体の利用について

食品に関しては国ごとに規制は大きく異なるが、治験、閉鎖系使用については、国ごとに大きな差は見られなかった。

米国、欧州では、Viral Shedding、Viral Vector が持つリスクに関する懸念は小さいが、Crispr cas9 により劇的に遺伝子編集が容易になっていることで高まっているリスクについては、ほぼ全てのインタビューイーが強い懸念を示した。

## 第4節 専門家による評価のポイント

第2章第5節に載せた専門家からの評価の要点を以下に再掲する。

### 申請に関する課題

- 閉鎖系の施設基準について、初めて参入する企業等に対しても分かり易いものにする。敢えて詳細を記載しない理由も示す
- 遺伝子配列の環境影響については、既知情報に照らして判断するということを明確にしておく
- 審査期間の短縮、複数の省にまたがる場合の審査の効率化
- 申請書の記載内容、資料のまとめ方とうのマニュアル整備

### ウイルスの排出／存在に関する課題

- ウイルスの残存の可能性が極めて低いという科学的根拠を集める。具体的な方法、数値を示すことができるようにしておく
- ゲノム編集技術の場合は、作物ごとに「ツールが残っていない」ことの証明をする必要がある
- ウイルスベクターごとに、増殖性、感染性、病原性等の観点から安全か安全でないかのリスクを判断すべき
- 増殖性、感染性、病原性等の観点からリスクを判断すべき。過去の知見、データの積み重ねで判断基準を変えるべき
- 海外の遺伝子ベンチャーの呼び込みのため、審査期間を短縮する

### 施設に関する課題

- 認定施設内では、すべて届出制とすることで申請の手間を省き、効率化する

### 少量使用

- 少量使用の場合でも、商業レベルでは安全サイドで審査するが、審査を簡略化するなどの工夫があってもよい

### 新規参入者のために

- 新規参入者に向けての分かりやすい申請マニュアルと（モデルケースとしての）先行事例の積極的開示
- カルタヘナ法に対する教育、人材育成

### その他

- 合成生物学によりデザインされた遺伝子の取り扱い基準の整備
- ゲノム編集で挿入した変異導入遺伝子の取り扱い基準の整備

## 第5節 結論

これまでの調査及び関係者へのヒアリングの結果を踏まえ、カルタヘナ法規制の運用見直し、改革の要否について検証した。

調査により、諸外国におけるカルタヘナ法関連の規制管理を比較したところ、運用面において違いが明らかになった。

また、ヒアリングにより、バイオエコノミー実現に向けた国際競争が加速化している産業で、新興バイオテクノロジーの導入や新規事業者の参入において、いくつかの課題が明らかになった。

今後、規制の相違により我が国バイオ産業の国際競争力が削がれることがないように、カルタヘナ法規制の運用見直し、改革の要否について、検討すべき3つの項目を見出した。

### 1. 新規参入事業者に向けた施策の拡充

バイオ産業の広がりに伴い、カルタヘナ法の新規申請者が拡大することが見込まれる。申請書記載事項は極めて専門的な内容となっており、ベンチャー企業等の新規参入事業者が容易に対処できるものとはなっておらず、申請者からも申請書記載事項の簡素化が求められている。

この為、新規参入者にも理解しやすい拡散防止措置やリスク評価に関するガイダンスを整備し、カルタヘナ法に対する理解度を高めることが必要ではないか。また、サイエンスコミュニケーションやELSI教育の実施に向けた検討を試みてはどうか。

### 2. 遺伝子組換え生物の使用ごとの申請の必要性

欧州諸国と比べて、運用面で大きく違いが明らかになった。このため、承認までの期間や事業開始時期の影響が想定される。

法規制の相違により我が国バイオ産業の国際競争力が削がれることがないよう、低リスクのものについては施設登録のみとして、原則的に遺伝子組換え生物使用事業者の自主管理に任せることとし、政府は自主管理に資するガイダンス等の充実化に取り組むこととしてはどうか。

### 3. 申請書記載要求事項の見直しの必要性

我が国のカルタヘナ法第二種規制は、遺伝子組換え生物の種類ごとに申請が必要なだけでなく、申請書への記載事項も詳細となっている。

その一方で、カルタヘナ議定書締約国である欧州諸国においては、GILSPやカテゴリー1に該当する低リスク案件については施設の登録及び初回のリスク評価の提出までとなっていることから、申請書記載要求事項についても見直しを検討してはどうか。

## 参考資料

### 日本の遺伝子組換え生物等の使用規制について

#### 1. 我が国の閉鎖系における遺伝子組換え生物等の拡散防止措置

我が国の遺伝子組換え生物等の使用等に関する拡散防止措置についてはカルタヘナ法及び関連法令で規定されている。特に、閉鎖系（第2種等の使用）における拡散防止措置では、研究開発にかかわるものは「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第2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（研究二種省令）」（文、環）<sup>198</sup>、「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第2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の規定に基づき認定宿主ベクター系等を定める件」（研究二種告示）（文）<sup>199</sup>に、産業上の使用にかかわるものは、「遺伝子組換え生物等の第2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（産業二種省令）」（（財、厚、農、経、環）<sup>200</sup>、「遺伝子組換え生物等の第2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」（産業二種告示厚）（厚）<sup>201</sup>、「遺伝子組換え生物等の第2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の規定に基づき経済産業大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物」（産業二種告示経）（経）<sup>202</sup>で規定されている。

研究二種省令は、米国国立衛生研究所（NIH）のガイドラインに準拠してカルタヘナ法制定前に定められた文部科学省のガイドラインをベースに策定されており、遺伝子組換え実験及び細胞融合実験が対象であり、同省令は、宿主、ベクター及び供与核酸の組合せが多岐に渡る、又は組合せを頻繁に変更する場合等を想定し、様々な組み合わせに包括的に対応できる枠組みとなっている。一方、産業二種省令は、OECD 理事会勧告に準拠してカルタヘナ法制定前に定められた経済産業省、厚生労働省、農林水産省のガイドラインをベースに策定されており、遺伝子組換え生物等の商業化又は実用化に向けた使用等が対象であり。宿主及びベクター並びに供与核酸の構成が特定される場合等を想定し、それに対応した拡散防止措置を執る枠組みとなっている<sup>203</sup>。

##### 1-1. 研究第2種使用等における拡散防止措置

研究第2種使用等については文部科学省の管轄となり文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室から「研究開発段階における遺伝子組換え生物等の第2種使用等の手引き」（平成30年3月版）が公表されている<sup>204</sup>。

遺伝子組換え生物等を用いて実験等をする際には実験、保管、運搬等に当たって執るべき拡散防止措置が研究二種省令に定められている場合は、定められた拡散防止措置により研究開発を実施することができ、大臣の確認は不必要である。定められていない場合は拡散防止措置について大臣の確認を受ける必要がある（法第12、13条）

<sup>198</sup> <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60001080001>

<sup>199</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n648\\_02.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n648_02.pdf)

<sup>200</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_about/attach/pdf/reg\\_-19.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_about/attach/pdf/reg_-19.pdf)

<sup>201</sup> [https://www.biodic.go.jp/bch/download/law/domestic\\_regulations/kouroukokuji150703.pdf](https://www.biodic.go.jp/bch/download/law/domestic_regulations/kouroukokuji150703.pdf)

<sup>202</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/gilsp\\_list15.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/gilsp_list15.pdf)

<sup>203</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/manual\\_201118r.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/manual_201118r.pdf)

<sup>204</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815\\_01r2.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815_01r2.pdf)

大臣確認が不要な実験は、研究二種省令及び研究二種告示において、実施する実験の種類と生物等をその病原性や伝播性によりクラス 1～クラス 4 まで分類した実験分類との組み合わせにより具体的な拡散防止措置が定められている。

研究二種省令では、以下のとおり使用等を区分しており、実験区分に実験の種類が規定されている<sup>205</sup>。

#### 使用等区分「実験の種類」

##### 1) 実験

###### ① 遺伝子組換え実験（研究二種省令第 2 条第 1 号）

二種省令第 5 条に拡散防止措置が定められていない使用等は、大臣確認が必要

###### ① - 1. 微生物使用実験（研究二種省令第 2 条第 2 号）

・組換え微生物の使用等であって、他に当てはまらないもの

###### ① - 2. 大量培養実験（研究二種省令第 2 条第 3 号）

・組換え微生物の使用等であって、培養設備の容量が 20 リットルを超えるものを用いるもの

###### ① - 3. 動物使用実験（研究二種省令第 2 条第 4 号）

・動物作成実験・・・組換え動物の使用等

・動物接種実験・・・動物により保有されている組換え生物の使用等

###### ① - 4. 植物等使用実験（研究二種省令第 2 条第 5 号）

・植物作成実験・・・組換え植物の使用等

・植物接種実験・・・植物により保有されている組換え生物の使用等

・きのこ作成実験・・・組換えきのこ類の使用等

###### ② 細胞融合実験（研究二種省令第 2 条第 6 号）

研究二種省令に執るべき拡散防止措置が定められていなく、すべて大臣確認が必要。

##### 2) 保管（実験の一環として行われる保管以外の保管）

研究二種省令第 6 条に執るべき拡散防止措置が定められており、大臣確認は不要。

##### 3) 運搬（実験の一環として行われる運搬以外の運搬）

研究二種省令第 7 条に執るべき拡散防止措置が定められており、大臣確認は不要。

<sup>205</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815\\_01r2.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815_01r2.pdf)

実験における拡散防止措置は、「実験の種類（Step1）」（上記参照）、宿主と核酸供与体の「実験分類（Step2）」の組合せにより決まる（研究研究二種省令第 5 条）。「実験分類」とは、生物等をその病原性や伝播性によりクラス 1～クラス 4 まで分類したもので、個別生物の実験分類は「研究 2 種告示別表第 2」に示している（表 1 参照）。特殊条件以外での生存性が低い等と判断されている宿主とベクターとして、「研究 2 種告示別表第 1」に、「認定宿主ベクター系」、「特定認定宿主ベクター系」が示されている。

表 1 各実験分類に属する宿主又は核酸供与体

|       |                                                                                                           |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| クラス 1 | 微生物、きのこ類及び寄生虫のうち、哺乳綱及び鳥綱に属する動物（ヒトを含む。以下「哺乳動物等」という。）に対する病原性がないものであって、文部科学大臣 が定めるもの並びに動物（ヒトを含み、寄生虫を除く。）及び植物 |
| クラス 2 | 微生物、きのこ類及び寄生虫のうち、哺乳動物等に対する病原性が低いものであつて、文部科学大臣が定めるもの                                                       |
| クラス 3 | 微生物及びきのこ類のうち、哺乳動物等に対する病原性が高く、かつ、伝播性が低いものであつて、文部科学大臣が定めるもの                                                 |
| クラス 4 | 微生物のうち、哺乳動物等に対する病原性が高く、かつ、伝播性が高いものであつて、文部科学大臣が定めるもの                                                       |

## 1－2．具体的な拡散防止措置（研究二種省令第4条、別表第二から五）

研究二種省令の別表第二から五に拡散防止措置の区分と拡散防止措置の内容が示されている。主なポイントを以下に示す。

### 微生物実験

P1 レベル：施設等について、実験室が、通常の生物の実験室としての構造及び設備を有すること。

P2 レベル：実験室に研究用安全キャビネットが設けられていること（エアロゾルが生じやすい操作をする場合に限る。）。遺伝子組換え生物等を不活化するために高圧滅菌器を用いる場合には、実験室のある建物内に高圧滅菌器が設けられていること。

P3 レベル：実験室の出入口に前室（自動的に閉まる構造の扉が前後に設けられ、かつ、更衣をすることができる広さのものに限る。以下同じ。）が設けられていること。空気が実験室の出入口から実験室の内側へ流れていくための給排気設備が設けられていること。排気設備については、実験室からの排気（ヘパフィルターでろ過された排気（研究用安全キャビネットからの排気を含む。）を除く。）が、実験室及び実験室のある建物内の他の部屋に再循環されないものであること。

### 大量培養実験

LSC レベル：施設等について、実験区域（遺伝子組換え実験を実施する区域であって、それ以外の区域と明確に区別できるもの。以下同じ。）が設けられていること。

LS1 レベル：培養設備等については、遺伝子組換え生物等がその外部へ流出しないものであること。排気設備については、培養設備等からの排気が、除菌用フィルター又はそれと同等の除菌効果を有する機器を通じて排出されるものであること。

LS2 レベル：培養設備等については、遺伝子組換え生物等がその外部に流出されず、かつ、閉じたままでその内部にある遺伝子組換え生物等を不活化するための措置を講ずることができるものであり、及び当該培養設備等に直接接続する回転シール、配管弁その他の部品は、遺伝子組換え生物等がその外部に排出されないものであること。

### 1－3．拡散防止措置

微生物関連の実験の種類毎の拡散防止措置を以下に示す。

①－1－イ下のロ～ニに該当しない遺伝子組換え生物等 宿主、核酸供与体の実験分類のうち、数の小さくない方がクラス 1、2、3 である時に、P1 レベル、P2 レベル、P3 レベル

①－1－ロ。特定認定宿主ベクター系（告示別表第 1 の区分 B2 に掲げるもの）を用いた遺伝子組換え生物等 核酸供与体の実験分類がクラス 1、2 である時に P1 レベル 核酸供与体の実験分類がクラス 3 である時に P2 レベル

①－1－ハ。供与核酸が同定済核酸であり、かつ、哺乳動物等に対する病原性 及び伝達性に関係しないことが推定される遺伝子組換え生物等 宿主の実験分類がクラス 1、2 である時に P1 レベル、P2 レベル

①－1－ニ。認定宿主ベクター系を用いていない遺伝子組換え生物等であって、供与核酸が哺乳動物等に対する病原性又は伝達性に関係し、かつ、宿主の病原性を著しく高めるもの 宿主、核酸供与体の実験分類のうち、数の小さくない方がクラス 1、2 である時に、P2 レベル、P3 レベル

表 2 微生物使用実験の拡散防止措置

| 実験分類 | 右記以外 | 特定認定宿主ベクター系 | 供与核酸が同定済核酸であり、かつ、哺乳動物等に対する病原性 及び伝達性に関係しないことが推定される | 非認定宿主ベクター系、供与核酸が哺乳動物等に対する病原性 又は伝達性に関係し、かつ、宿主の病原性を著しく高めるもの |
|------|------|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| クラス1 | P1   | P1          | P1                                                | P2                                                        |
| クラス2 | P2   | P1          | P2                                                | P3                                                        |
| クラス3 | P3   | P2          |                                                   |                                                           |

①－2－イ。下のロ～ホに該当しない遺伝子組換え生物等宿主、核酸供与体の実験分類のうち、数の小さくない方がクラス 1、2 である時に、LS1 レベル、LS2 レベル

①－2－ロ。特定認定宿主ベクター系（告示別表第 1 の区分 B2 に掲げるもの）を用いた遺伝子組換え生物等核酸供与体の実験分類がクラス 1、2 である時に LS1 レベル核酸供与体の実験分類がクラス 3 である時に LS2 レベル

①－2－ハ。供与核酸が同定済核酸であり、哺乳動物等に対する病原性及び伝達性に関係しないことが推定される遺伝子組換え生物等宿主の実験分類がクラス 1、2 である時に LS1 レベル、LS2 レベル

①－2－ニ。認定宿主ベクター系を用いていない遺伝子組換え生物等であって、供与核酸が哺乳動物等に対する病原性又は伝達性に関係し、かつ、宿主の病原性を著しく高めるもの 宿主、核酸供与体の実験分類がクラス 1 である時に、LS2 レベル

①－2－ホ。認定宿主ベクター系を用いた遺伝子組換え生物等であって、核酸供与体の実験分類がクラス 1 であるものであり、供与核酸が同定済核酸 であり、哺乳動物等に対する病原性及び伝達性に関与しないもの LSC レベル

表 3 大量培養実験の拡散防止措置

| 実験分類 | 右記以外 | 特定認定宿主<br>ベクター系 | 供与核酸が同定済核酸であり、かつ、哺乳動物等に対する病原性 及び伝達性に関係しないことが推定される | 非認定宿主ベクター系、供与核酸が哺乳動物等に対する病原性又は伝達性に関係し、かつ、宿主の病原性を著しく高めるもの |
|------|------|-----------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| クラス1 | LS1  | LS1             | LS1                                               | LS2                                                      |
| クラス2 | LS2  | LS1             | LS2                                               |                                                          |
| クラス3 |      | LS2             |                                                   |                                                          |

LSC レベル（上記以外）

## 2）保管時の拡散防止措置

保管時には、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。また、容器の見やすい箇所に、遺伝子組換え生物等である旨を表示する。容器は所定の場所に保管し、保管場所が冷蔵庫等の保管設備である場合には、その設備の見やすい場所に、遺伝子組換え生物等を保管している旨を表示する。

## 3）運搬時の拡散防止措置

運搬時には、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。また、最も外側の容器の見やすい箇所に（包装 する場合は包装に）、取扱に注意を要する旨を表示する。実験時の拡散防止措置が P1、P2、LSC、LS1、P1A、P2A、P1P、P2P、特定飼育区画、特定網室 以外の場合は、容器について、事故により破損しても、遺伝子組換え生物等が漏出、逃亡、拡散しない構造の容器 とする。

#### 1－4．大臣確認が必要な実験

拡散防止措置が研究二種省令に定められていない場合（研究二種省令の別表第一に該当する生物等を使用する場合等）は、拡散防止措置について、文部科学大臣の確認を執る必要がある。大臣確認が必要な「実験」は研実験の種類ごとに、宿主と核酸供与体の実験分類等の条件から、大臣確認の要否が示されている。大臣確認申請書類に、しかるべき拡散防止措置を記載する。

遺伝子組換え実験では以下の場合には大臣確認が必要となる。

##### i) 微生物使用実験

- ・実験分類が定まっていないもの
- ・認定宿主ベクター系を用いてなく、核酸供与体の実験分類がクラス3であるもののうち、以下のいずれか ①供与核酸が同定済核酸ではないもの ②供与核酸が同定済核酸であり、哺乳動物等に対する病原性又は伝達性に関連するもの、かつ宿主の病原性を著しく高めることが科学的知見に照らし推定されるもの
- ・宿主の実験分類がクラス2であり、供与核酸に薬剤耐性遺伝子を含むもの（ウイルス・ウイロイドは本規定適用外）
- ・自立的な増殖力及び感染力を保持したウイルス・ウイロイドであり、使用等を通じて増殖するもの
- ・供与核酸がタンパク質毒素にかかる遺伝子を含むもの

##### ii) 大量培養実験

- ・i) の条件に該当するもの
- ・認定宿主ベクター系を用いていない遺伝子組換え生物等であって、宿主又は核酸供与体の実験分類がクラス2であるもののうち、供与核酸が哺乳動物に対する病原性又は伝達性に関連し、その特性により宿主の病原性を著しく高めることが推定されるもの
- ・特定認定宿主ベクター系を用いていない遺伝子組換え生物等であり、核酸供与体の実験分類がクラス3であるもの
- ・研究二種省令にある条件を満たさない生物等についてLSCの拡散防止措置を執るもの（LSCできない場合あり）

#### 1－5．産業利用第二種使用等における拡散防止措置

産業二種使用等をするものは「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」<sup>206</sup>により、産業第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置<sup>207</sup>を講じることが義務づけられている。遺伝子組換え生物等の産業上の使用等のうち、遺伝子組換え微生物の生産工程中における使用等に当たって取るべき拡散防止措置は、以下に示す遺伝子組換え生物等の区分に応じ定められている。

産業利用を目的とした遺伝子組換え生物等が「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の規定に基づき厚生労働（経済産業）大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物（GILSP 告示）」に定められている場合は、産業利用二種省令別表に記載された区分「GILSP 遺伝子組換え微生物」（特殊な培養条件下以外では増殖が制限されること、病原性がないこと等のため最小限の拡散防止措置を執ることにより使用等ができるものとして主務大臣が定めるもの）に応じた内容の拡散防止措置が取られている場合は、カルタヘナ法第 12 条により大臣確認は不要となる。GILSP（Good Industrial Large Scale Practice 優良工業製造規範）告示リストは主務大臣により定められ随時改定されている。

一方、GILSP 告示で定められていない遺伝子組換え微生物を用いる場合は、法 13 条により主務大臣に拡散防止措置の確認申請を行う必要があるが、その際、製造に用いる遺伝子組換え微生物に関する情報（宿主の性質、ベクター及び供与核酸の遺伝情報、遺伝子組換え微生物の性質等）等に基づき、遺伝子組換え微生物について、以下の GILSP 並びにカテゴリー 1、2 及び 3 の使用区分を選定し、区分に対応した拡散防止措置を執ることが定められている。以下に GILSP 並びにカテゴリー 1、2、3 の規準をしめした。

---

<sup>206</sup> [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00ta6182&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta6182&dataType=1&pageNo=1)

<sup>207</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/manual\\_201118r.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/manual_201118r.pdf)

#### ○GILSP の基準

宿主、供与核酸及びベクター並びに遺伝子組換え微生物が以下の基準を満たすものである。

##### (1) 宿主

- ・病原性がないこと。
- ・病原性に関係のあるウイルス及びプラスミドを含まないこと。
- ・安全に長期間利用した歴史がある又は特殊な培養条件下では増殖するがそれ以外では増殖が制限されていること。

##### (2) 供与核酸及びベクター

- ・性質が十分に明らかにされており、有害と認められる塩基配列を含まないこと。
- ・伝達性に乏しく、かつ、本来耐性を獲得することが知られていない生細胞に耐性マーカーを伝達しないこと。

##### (3) 遺伝子組換え微生物

- ・病原性がないこと。
- ・宿主と比べて増殖する能力が高くないこと。

#### ○カテゴリー1 の基準

遺伝子組換え微生物が病原性がある可能性が低く、かつ GILSP に含まれないもの。財務大臣、厚生 労働大臣、農林水産大臣、経済産業大臣又は環境大臣が定めるもの

#### ○カテゴリー2

遺伝子組換え微生物がヒトに感染性はあるが発症の可能性は少なく、予防対策及び有効な治療法があるもの。

#### ○カテゴリー3

遺伝子組換え微生物がヒトに対し病原性があり、取扱う際にかかなりの注意を必要とするが、感染・発症してもその危険度は、比較的 low、予防対策及び有効な治療法があるもの。

## 1－6．産業利用二種利用等

上記の区分ごとに製造（（1）施設及び設備（2）設備管理（3）汚染の防止）、保管、運搬の項目において拡散防止措置が定められている<sup>208</sup>。

### （1）製造

GILSP 遺伝子組換え微生物、カテゴリー1 遺伝子組換え微生物についての拡散防止措置（産業二種省令第三条及び別表にて規定）

#### ① GILSP 遺伝子組換え微生物の使用等に当たって求められる拡散防止措置

イ 施設等について、作業区域（遺伝子組換え微生物を使用等する区域であって、それ以外の区域と明確に区別できるもの。以下同じ。）が設けられていること。

ロ 作業区域内に、遺伝子組換え微生物を利用して製品を製造するための培養又は発酵の用に供する設備が設けられていること。

ハ 作業区域内に、製造又は試験検査に使用する器具、容器等を洗浄し、又はそれらに付着した遺伝子組換え微生物を不活化するための設備が設けられていること。

ニ 遺伝子組換え微生物の生物学的性状についての試験検査をするための設備が設けられていること。

ホ 遺伝子組換え微生物を他のものと区別して保管できる設備が設けられていること。

ヘ 廃液又は廃棄物は、それに含まれる遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめる措置をとった後、廃棄すること。

ト 生産工程中において遺伝子組換え微生物を施設等の外に持ち出すときは遺伝子組換え微生物が漏出しない構造の容器に入れること。

#### ②カテゴリー1 遺伝子組換え微生物の使用等に当たって求められる拡散防止措置の内容（現在カテゴリー1 遺伝子組換え微生物を定めたリストはない）

イ 上記 GILSP 遺伝子組換え微生物の使用等に当たって求められる拡散防止措置のイからホまで及びトに掲げる事項

ロ その外の大気、水又は土壌と遺伝子組換え微生物とを物理的に分離する施設等であること

ハ 作業区域内に、事業の従事者が使用する洗浄又は消毒のための設備が設けられていること。

ニ 必要に応じ、作業区域内に設置された室内における空気中の遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめるための換気設備（遺伝子組換え微生物を捕捉できるものに限る。）が設けられていること

ホ 設置時及び定期的に、培養又は発酵の用に供する設備及び当該設備に直接接続された設備（以下「培養設備等」という。）の密閉の程度又は性能の検査を行うこと

ヘ 培養設備等のうち漏出防止機能に係る部分の改造又は交換を行った場合には、その都度、当該設備の密閉の程度又は性能の検査を行うこと

ト 廃液及び廃棄物を不活化すること

<sup>208</sup> [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00ta6182&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta6182&dataType=1&pageNo=1)

チ 除菌設備については、交換時、定期検査時及び製造業務内容の変更時に、付着した遺伝子組換え微生物を不活化すること。

リ 遺伝子組換え微生物を培養又は発酵の用に供する設備に入れ、又はこれから取り出す場合に、遺伝子組換え微生物が施設等から漏出しないよう取り扱うとともに、培養設備等の外面に遺伝子組換え微生物が付着した場合には、直ちに不活化すること。

ヌ 作業終了後、使用した培養設備等を洗浄し、又はそれに付着した遺伝子組換え微生物を不活化すること。

ル 作業区域内を清潔に保ち、げっ歯類、昆虫類等の駆除に努めること。

ロ 教育訓練を受けた事業の従事者以外の者の作業区域への立入りを制限し、仮に立ち入る場合は、事業の従事者の指示に従わせること。

ワ 作業区域には、その見やすいところに「カテゴリー1 取扱い中」と表示すること。

#### （２）保管（産業利用二種省令第４条）

ア、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箇所に、遺伝子組換え生物等である旨を表示すること。

イ、前号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箇所に、遺伝子組換え生物等を保管している旨を表示すること。

#### （３）運搬（産業二種省令第５条）

ア、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等に入れること。

イ、前号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）の見やすい箇所に、取扱いに注意を要する旨を表示すること。

#### 1－7．産業二種省令で拡散防止措置が定められていない場合の拡散防止措置

使用にあたっては、経済産業大臣に拡散防止措置の確認申請を行い、大臣確認を経た上で使用する。

##### （１）遺伝子組換え微生物の場合

以下の「a．GILSP」、「b．カテゴリー1」の区分に該当する遺伝子組換え微生物を使用する場合、産業二種省令別表に規定されている各区分の拡散防止措置を執り、大臣確認を経た上で当該生物を使用。いずれにも該当しない場合、NITE 又は経済産業省まで相談

a．GILSP（宿主、供与核酸、ベクター及び遺伝子組換え微生物が次の基準を満たすもの）

（１）宿主 （ア）病原性がないこと （イ）病原性に関係のあるウイルス及びプラスミドを含まないこと （ウ）安全に長期間利用した歴史がある又は特殊な培養条件下では増殖するがそれ以外では 増殖が制限されていること

（２）供与核酸及びベクター （ア）性質が十分明らかにされており、有害と認められる塩基配列を含まないこと （イ）伝達性に乏しく、かつ、本来耐性を獲得することが知られていない生細胞に耐性マーカーを伝達しないこと

（３）遺伝子組換え微生物 （ア）病原性がないこと （イ）宿主と比べて増殖する能力が高くないこと

b．カテゴリー1（遺伝子組換え微生物が病原性がある可能性が低く、かつ GILSP に含まれないもの。）

## 2. 閉鎖系使用に対する政府による規制管理

遺伝子組換え生物等の環境中への拡散防止措置を講じつつ行う（閉鎖系）での使用等（生産工程、培養、加工、保管、運搬、廃棄、販売、包装、陳列、展示等）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（カルタヘナ法）」及びその関連法令により規制されている。カルタヘナ法は生物多様性条約特別締約国会議再開会合における「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書（カルタヘナ議定書）」及び「バイオセーフティに関するカルタヘナ議定書の責任と救済についての名古屋・クアラルンプール補足議定書（名古屋・クアラルンプール補足議定書）」に基づき、これら議定書の的確かつ円滑な実施の確保を目的とした6省共同（財務省、環境省、経済産業省、農林水産省、厚生労働省、文部科学省）国内法である。カルタヘナ法及び「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おける主務大臣を定める政令」<sup>209</sup>の規定に基づき、同法を実施するため、「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」（施行規則）が定められている<sup>210</sup>。

同法及び施行規則により、「遺伝子組換え生物等」の定義をおこない、それに該当する場合の拡散防止措置を含む使用方法が規定された。定義された「遺伝子組換え生物等」に該当しないもの（「生物」から除外されるもの：ヒトの細胞、個体に生育しない細胞、「遺伝子組換え生物等」から除外されるもの：セルフクローニング、ナチュラル オカレンス、交配により得られた融合生物、突然変異を誘発した変異体）はカルタヘナ法の規制から除外される（法第2条）。ただし、ゲノム編集技術を利用した遺伝子組換え生物等については、カルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない場合でも、拡散防止措置のとられていない開放系で使用する場合は主務官庁に情報提供の義務という規制をかけている。

カルタヘナ法では閉鎖系での遺伝子組換え生物等の利用は「第二種使用等」と規定している。「第二種使用等」とは、施設外の大気、水又は土壌中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用等（法第2条）であって、主務省令で拡散防止措置が定められている場合には、当該拡散防止措置を執る義務がある。拡散防止措置を執って行う場合は主務大臣の確認は不要である（法第12条）。拡散防止措置が定められていない場合には、拡散防止措置について、主務大臣の確認をもって使用等が行われる（法第13条第1項）。

事業分野における第二種使用等の主務官庁は以下のとおりである。

- ・ 研究室内での遺伝子組換え実験等・・・文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室
- ・ 医薬品製造・遺伝子治療での使用等・・・厚生労働省厚生科学課
- ・ 農水産物、動物用医薬品製造の為の使用等・・・農林水産省消費・安全局農産安全管理課
- ・ 酒類製造の為の使用等・・・国税庁 課税部鑑定企画官
- ・ 遺伝子組換え微生物による工業用酵素・試薬・原料の製造や、医薬品中間体等の製造・・・経済産業省商務情報政策局 生物化学産業課生物多様性・生物兵器対策室

<sup>209</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_about/attach/pdf/reg\\_-17.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_about/attach/pdf/reg_-17.pdf)

<sup>210</sup> [https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=415M600017c0001\\_20180305\\_429M600017c0001](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=415M600017c0001_20180305_429M600017c0001)

第二種使用確認申請先の主務大臣は、研究開発等（遺伝子組換え実験や細胞融合実験）に係る第二種使用等においては文部科学大臣、それ以外の産業利用に係る第二種使用等においては、事業を所管する大臣となる。

法第3条の規定に基づく基本的事項（6省共同告示）により、遺伝子組換え生物等の承認又は確認のいずれであっても、事業所内に遺伝子組換え生物等の安全な取扱いについて検討する委員会（安全委員会）等を設置するよう求められている<sup>211</sup>。安全委員会では、以下の点について実施することとなっている。

- ・申請に先立ち、あらかじめ遺伝子組換え生物等の安全な取扱いについての検討
- ・遺伝子組換え生物等の取扱いについて経験を有する者を配置
- ・遺伝子組換え生物等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

第二種使用等については、大きく「研究開発」目的の場合（研究二種使用等）と「産業利用」目的の場合（産業二種使用等）とに分けられる。

## 2-1. 研究開発に際しての拡散防止措置

遺伝子組換え生物の使用等の内「認定宿主ベクター系告示」<sup>212</sup>のリストに該当する場合「研究開発2種省令」<sup>213</sup>に定められる拡散防止措置を講じることで、申請は不要となる。一方、「認定宿主ベクター系告示」のリストに該当しない場合は大臣確認申請が必要となる。

### 2-1-1. 研究開発に際しての大臣確認申請手続き

研究第二種使用等については文部科学省の管轄となり文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室から「研究開発段階における遺伝子組換え生物等の第二種使用等の手引き」（平成30年3月版）が公表されている<sup>214</sup>

申請手続きの流れは、

- ・各機関での安全委員会等で申請書内容確認
- ・文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室での事前相談にて形式要件のチェックを行う。
- ・申請書の提出

文部科学省は、主務大臣の確認が必要なものとして、拡散防止措置の確認申請があった場合には、組換え生物等の特性及び使用の態様等の観点から科学技術・学術審議会、生命倫理・安全部会、遺伝子組換え技術等専門委員会から意見を聴取し、その結果を踏まえ、文部科学大臣が組換え生物等の使用等をする間に執るべき拡散防止措置の有効性確認を行っている

<sup>211</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_about/attach/pdf/reg\\_-12.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_about/attach/pdf/reg_-12.pdf)

<sup>212</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n648\\_02.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n648_02.pdf)

<sup>213</sup> <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60001080001>

<sup>214</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815\\_01r2.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815_01r2.pdf)

る<sup>215</sup>。文部科学大臣による「確認文書」を受け取り、実験は、確認文書の日付以降に開始可能となる。

軽微な変更については、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室安全対策官あてに報告する<sup>216</sup>。

## 2-1-2. 申請書記載事項<sup>217</sup>

申請書記載事項は以下のとおりである。

- ・第二種使用等の名称
- ・第二種使用等をする場所
- ・事務連絡先
- ・第二種使用等の目的及び概要（実験の種類、目的、概要、確認を申請する使用等）
- ・遺伝子組換え生物等の特性（核酸供与体の特性、供与核酸の特性、ベクター等の特性、宿主等の特性、遺伝子組換え生物等の特性（宿主等との相違を含む。）
- ・遺伝子組換え生物等を保有している動物、植物又は細胞等の特性
- ・拡散防止措置（区分及び選択理由、施設等の概要、遺伝子組換え生物等を不活化するための措置）
- ・その他（使用予定期間、大量培養実験の場合、事故時等緊急時における対処方法他）

## 2-2. 産業利用に際しての拡散防止措置

遺伝子組換え生物の使用等のうち「GILSP 告示」<sup>218、219</sup>のリストに該当する場合は「産業利用2種省令」<sup>220</sup>に定められる拡散防止措置を講じることで、大臣確認申請は不要となる。一方、「GILSP 告示」のリストに該当しない場合大臣確認申請が必要となる。

### 2-2-1. 確認申請

産業利用第二種使用等の大臣確認申請の主な流れは以下の通り<sup>221</sup>

- ・事前審査（含事前相談）
- ・申請者から主務省庁への申請書の提出
- ・主務大臣による確認（審査及び確認書の発出）
- ・大臣確認書の受取、受領書の返送等
- ・設備等の変更に係る届出又は再申請

<sup>215</sup> <https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/senmoniinkai.html>

<sup>216</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/position\\_11.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/position_11.pdf)

<sup>217</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/carta\\_expla08.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/carta_expla08.pdf)

<sup>218</sup> [https://www.biodic.go.jp/bch/download/law/domestic\\_regulations/kouroukokuji150703.pdf](https://www.biodic.go.jp/bch/download/law/domestic_regulations/kouroukokuji150703.pdf)

<sup>219</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/gilsp\\_list15.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/gilsp_list15.pdf)

<sup>220</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_about/attach/pdf/reg\\_-19.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_about/attach/pdf/reg_-19.pdf)

<sup>221</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/manual.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/manual.pdf)

## 2-2-2. 経済産業省所管業種での二種使用等に対する審査フロー<sup>222</sup>

申請の手引き・解説書として、「経済産業省商務・サービスグループ生物化学産業課から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（カルタヘナ法）の解説（第三版特に第二種使用等の確認申請手続きについて）が公表されている<sup>223</sup>。（令和元年9月30日改正、令和2年11月18日更新）

第二種使用等に係る大臣確認を希望する事業者等は、「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・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省令第1号）」に定められた様式に従い作成し、経済産業省商務・サービスグループ生物化学産業課宛てに提出する。経済産業省所管の申請の場合は、独立行政法人製品評価技術基盤機構 NITE バイオテクノロジーセンター安全審査室において事前相談・事前審査を行っている。申請案件の審査においては、原則として NITE の事前審査の対象とし、カテゴリー1、動物及び植物の申請等、過去に申請実績のない宿主や拡散防止措置の有効性の判断が難しい案件については、産業構造審議会 商務流通情報分科会 バイオ小委員会 バイオ利用評価 WG で審議した上で大臣確認を行う運用としている。

### ①個別申請

個別申請においては以下のフローに従って審査が進められる<sup>224</sup>。申請された拡散防止措置等が適切であるかの審査は「第二種使用等に係る大臣確認チェックリスト（個別申請の場合）（動物を除く）」「第二種使用等に係る大臣確認チェックリスト（個別申請）（動物）」に基づいて行う<sup>225</sup>。

### チェックリスト

#### ※下線が遺伝子組換え動物として確認する事項

1. 遺伝子組換え生物等の名称 ・過去に申請された名称との重複が無いか。
2. 使用等の場所 ・場所の名称が工場名又は製造事業所名等（添付図面で確認）
3. 使用等の概要・遺伝子組換え技術の概要の記載・使用等の目的及び生産規模の記載
4. 遺伝子組換え動物の特性 （1）宿主・学名が最新・工業利用等の歴史の有無・繁殖の様式について記載・自然界における生存能力及び繁殖能力について記載（2）供与核酸の機能・由来生物のBSLの根拠・供与核酸の有害性の有無（（ORF（Open Reading Frame））検索による有害性遺伝子との相同性の有 無））（3）ベクター・GILSP リストへの記載の有無・ベクターの由来と特性に関する情報（伝達性がないことを確認）（4）遺伝子組換え動物・組換え体の構築方法及びその後の育成経過（系統維持含む）の記載・供与核酸がベクターにあるか染色体にあるかを記載宿主との相違を記載・宿主との相違を記載

<sup>222</sup>[https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/about\\_cartagena.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/about_cartagena.pdf)

<sup>223</sup>[https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/manual\\_201118r.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/manual_201118r.pdf)

<sup>224</sup>[https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/checklist\\_2\\_attach.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/checklist_2_attach.pdf)

<sup>225</sup>[https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/checklist\\_2\\_attach.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/checklist_2_attach.pdf)

## 5. 拡散防止措置の概要

(1) 作業区域の位置・設備の場所・使用施設等における作業区域（遺伝子組換え動物を使用等する区域であって、それ以外の区域と明確に区別できるもの。以下同じ。）設定の有無

### (2) 施設

① 配置・構造・作業区域内の遺伝子組換え微生物を利用して製品を製造するための培養又は発酵の用に供する設備の設置の有無・作業区域内の製品製造又は試験検査に使用する器具、容器等の洗浄又はそれらに付着した遺伝子組換え微生物を不活化するための設備の有無・遺伝子組換え微生物の生物学的性状についての試験検査をするための設備の有無・遺伝子組換え微生物を他のものと区別して保管できる設備の有無・廃液又は廃棄物に含まれる遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめる措置の概要・生産工程中において遺伝子組換え微生物を施設等の外に持ち出す場合の使用容器の構造・（カテゴリー1は以下の事項も含む）・施設等は、大気、水又は土壌と遺伝子組換え微生物とを物理的に分離可能か否か・作業区域内の作業員が使用する洗浄又は消毒のための設備の有無・作業区域内の空気中の遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめるための換気設備の有無・培養又は発酵設備及び当該設備に直接接続された設備（以下、「培養設備等」という。）の密閉性能の検査状況・培養設備等のうち漏出防止機能に係る部分の改造又は交換を行った場合の当該設備の密閉の程度又は性能の検査状況・廃液及び廃棄物が不活化されるか否か・除菌設備の交換時、定期検査時及び製造業務内容の変更時に、付着した遺伝子組換え微生物を不活化させるための措置。

遺伝子組換え微生物を培養又は発酵の用に供する設備に入れ、又はこれから取り出す場合の、遺伝子組換え微生物が施設等から漏出しないための措置。また、培養設備等の外面に遺伝子組換え微生物が付着した場合の不活化の措置。作業終了後、使用した培養設備等を洗浄し、又はそれに付着した遺伝子組換え微生物を不活化させるための措置。

・ 作業区域内を清掃及びげっ歯類、昆虫類等の駆除に努めているか否か・作業員以外の者の作業区域への立入り制限の有無・施設等は、通常の動物の飼育室としての構造及び設備を有するか否か。

・ 作業区域の出入口、窓等の逃亡の経路となる箇所に、当該遺伝子組換え動物の習性に応じた逃亡の防止のための設備、機器又は器具の設置の有無・生産工程中において排出されたふん尿等の中に遺伝子組換え生物等が含まれる場合には、当該ふん尿等を回収するために必要な設備、機器若しくは器具の設置の有無、又は作業区域の床が当該ふん尿等を回収することができる構造の有無・遺伝子組換え生物等を含む廃棄物（廃液を含む。）については、廃棄の前に遺伝子組換え生物等を不活化させるための措置・遺伝子組換え生物等が付着した設備、機器及び器具については、廃棄又は再使用（あらかじめ洗浄を行う場合にあっては、当該洗浄。）の前に 遺伝子組換え生物等を不活化させるための措置・作業終了後、使用した培養設備等を洗浄し、又はそれに付着した遺伝子組換え生物等を不活化させるための措置・作業区域の出入口、窓等については、昆虫等の侵入を防ぐため、閉じておく等の必要な措置の有無・すべての操作において、エアロゾルの発生を最小限にとどめる設備の有無・遺伝子組換え生物等が付着し、又は感染することを防止するため、遺伝子組換え生物等の取扱い後における手洗い等必要な措置の有無・作業員以外の者の作業区域への立入り制限の有無・生産工程中において遺伝子組換え生物等を作業区域から持ち出すときは、遺伝子組換え生物等の逃亡や、拡散が起こらない構造の容器に入れること・組換え動物等を、移入した組換

え核酸の種類又は保有している遺伝子組換え生物等の種類ごとに識別することができる措置を講ずること。・作業区域の出入口に、「組換え動物等飼育中」と表示の有無

② 生産工程遺伝子組換え生物の作業区域外における運搬の記載・遺伝子組換え生物の不活性化工程の記載・製品への遺伝子組換え生物の含有の有無

#### 6. 安全管理体制

(1) 遺伝子組換えを実施する事業所における安全委員会の設置

(2) 遺伝子組換え生物等の取扱い経験者の有無

なお、カテゴリー 1 微生物の場合、宿主及びベクター並びに拡散防止措置が過去に大臣確認された申請と同一で挿入 DNA のみが異なる場合を除き審議会審査（産業構造審議会商務流通情報分科会バイオ小委員会バイオ利用評価ワーキンググループにおける審査。基本的に年 2 回開催）の対象となる（GILSP 微生物の場合は、原則として審議会審査の対象外）。遺伝子組換え動物の場合、遺伝子組換えカイコで病原性がない場合又は宿主及びベクター並びに拡散防止措置が過去に大臣確認された申請と同一で挿入 DNA のみが異なる場合を除き、原則審議会審査の対象となる。この他、経済産業省と NITE との協議により審議会審査の必要性を判断している。それらの審査終了後確認書が発行され、使用等が開始される。

## ②包括申請

「包括申請」に係る拡散防止措置等については「第二種使用等に係る大臣確認チェックリスト（包括申請の場合）」に基づき審査が行われる<sup>226</sup>。

経済産業省では、一定の条件を満たす場合、事前に宿主・ベクターを特定すれば、判定指針を満たす供与核酸が挿入された遺伝子組換え微生物の使用を、包括的に大臣確認する申請手続きを定めている<sup>227</sup>。

1. 過去3年以内に大臣確認を3件以上又は包括申請の大臣確認を受けた者であり、安全委員会に、遺伝子組換え微生物取扱い業務に3年以上従事した者（外部有識者も可）を2名以上配置している者は包括確認を申請することができる
2. 「判定指針」に基づき、安全委員会での審議等 事業者自身の判断で条件を満たす供与核酸を使用することが定められている（判断根拠資料は保管）
3. 審査の際、経済産業省及び NITE が現場確認を実施し、安全管理体制（内部規程、安全委員会の審議記録、過去の使用実績等）や拡散防止措置を確認する
4. （毎年度末）毎年度末以下項目の実績を報告（実績がない場合もその旨報告）する義務がある
  - ・ 遺伝子組換え微生物の種類
  - ・ 宿主・ベクターの名称
  - ・ 供与核酸の名称、由来生物、機能
  - ・ 安全委員会等の承認日
  - ・ 使用の開始日
  - ・ 生産回数及び生産量
  - ・ その他

## ③包括申請合併申請

複数種類の遺伝子組換え生物等の使用を申請される際、使用区分（拡散防止措置）が同一であれば、共通の図表や別添を集約し、一つの申請書としてまとめて提出することが可能である。（大臣確認書も1通にまとめて発行）。

<sup>226</sup>[https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/checklist\\_2\\_attach.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/checklist_2_attach.pdf)

<sup>227</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/houkatsu-tsuti.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/houkatsu-tsuti.pdf)

## 2-2-3. 厚生労働省の場合

### ① 確認申請の流れ<sup>228</sup>

PMDA 再生医療等製品審査部ではカルタヘナ法関連相談（対面助言：新型コロナウイルス感染症の影響下基本的に Web 会議形式）を行っている<sup>229</sup>。カルタヘナ法に係る第二種使用等確認申請の事前確認を行う前に、申請予定の遺伝子組換え生物等ごと及び二種使用等をする場所ごとに申請資料の充足性、記載内容の適切性について指導及び助言を行い、申請までの期間短縮を図ることを目的とする「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」を受けることができる。対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うもの。相談者が希望する場合には、有料でカルタヘナ法関連相談事前面談の記録が作成される「カルタヘナ法関連相談事前面談」<sup>230</sup>を受けることもできる。

確認申請書類は「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が定められていない場合の拡散防止措置の確認に関する申請書の記載について」<sup>231</sup>の厚生労働省医薬食品局審査管理課から事務連絡を参考に記載する。

カルタヘナ法に基づく第二種使用等拡散防止措置確認申請について再生医療製品等審査部から第二種使用等確認申請書（遺伝子組換え微生物）のチェックリストが公表されており<sup>232</sup>申請書の作成の参考にすることができる。

### ② 審査

PMDA での評価、学識経験者からの意見を踏まえ、いずれの遺伝子組換え生物等についても、執られる拡散防止措置は適切であると判断し、確認を行う。薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会に報告する。

---

<sup>228</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000237329.pdf>

<sup>229</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000230472.pdf>

<sup>230</sup> <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/cartagena/0003.html>

<sup>231</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000160804.pdf>

<sup>232</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000212997.pdf>

## 2-2-4. (農林水産分野) の第二種使用等農林水産省の場合

### ① 申請の流れ<sup>233</sup>

申請の流れについて以下に示す。

#### 1) 拡散防止措置が省令で定められている場合 (当面農林水産分野では定める予定なし)

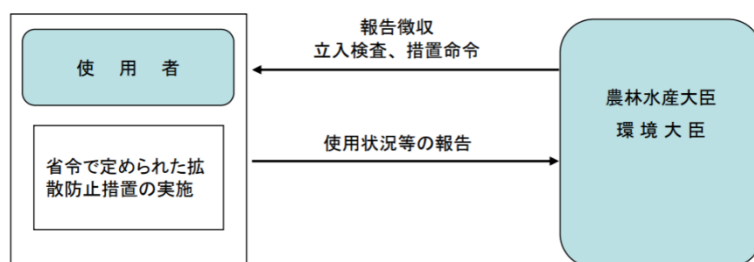


図1 省令で定められている場合の申請の流れ

#### 2) 拡散防止措置が省令で定められていない場合

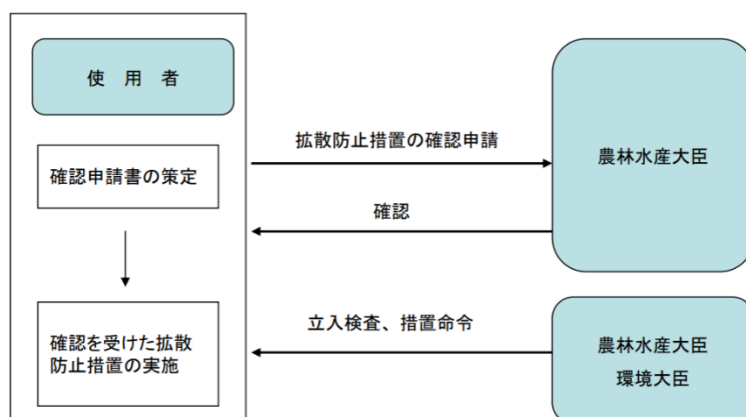


図2 省令で定められている場合の申請の流れ

<sup>233</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syoutan/nouan/carta/tetuduki/pdf/law\\_image.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syoutan/nouan/carta/tetuduki/pdf/law_image.pdf)

### 申請者の申請書作成から大臣確認までの流れ

☆申請の事前相談

↓

☆申請書案作成

「産業二種 省令」に基づく

↓

☆形式要件及び参照資料の点検

申請書案の内容を相談する

↓

☆申請書提出

↓

☆審査開始

↓

☆現地確認調査実施

↓

☆審査終了

↓

☆大臣確認

農林水産省農林水産省消費・安全局農産安全管理課では第二種使用等拡散防止措置確認手続きにおける注意事項をまとめて公表している。確認申請にあたっては、次の書類第二種使用等拡散防止措置確認申請書その他、手続マニュアルに記載された書類を添付する。

- ・第二種使用等拡散防止措置 確認申請手続マニュアル（大臣確認申請書作成留意事項）  
遺伝子組換え動物編（平成 30 年 2 月）<sup>234</sup>
- ・第二種使用等拡散防止措置 確認申請手続マニュアル（大臣確認申請書作成留意事項）  
遺伝子組換え微生物編（平成 30 年 2 月）<sup>235</sup>
- ・第二種使用等拡散防止措置 確認申請手続マニュアル（大臣確認申請書作成留意事項）  
遺伝子組換え植物編（平成 30 年 2 月）<sup>236</sup>

## ② 審査

申請された拡散防止措置の確認に当たって学識 経験者からの意見聴取を行う検討会が開かれる。動物薬以外は、拡散防止措置確認会議植物検討会、拡散防止措置確認会議動物検討会、拡散防止措置確認会議微生物検討会で行われ、動物薬は、拡散防止措置確認会議動物検討会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会再生医療等製品・生物由来技術部会 動物用組換え DNA 技術応用医薬品調査会において検討される。

<sup>234</sup> <https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/tetuduki/attach/pdf/index-22.pdf>

<sup>235</sup> <https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/tetuduki/attach/pdf/index-23.pdf>

<sup>236</sup> <https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/tetuduki/attach/pdf/index-21.pdf>

## 2-2-5. 財務省の場合<sup>237</sup>

財務大臣が所管する事業におけるカルタヘナ法に基づく第二種使用等に係る拡散防止措置の確認の申請は「拡散防止措置の確認の申請に関する留意事項」<sup>238</sup>を参考に行う。拡散防止措置の確認の判断基準について、主に確認する事項は以下のものである。

- ・使用する遺伝子組換え生物等が、いわゆる GILSP 遺伝子組換え微生物（特殊な培養条件下以外では増殖が制限されること、病原性がないこと等のため最小限の拡散防止措置を執ることが妥当と考えられる微生物）に相当するかどうか。
- ・使用する遺伝子組換え生物等の区分に応じ、「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」（二種省令）別表に準じた拡散防止措置を執ることが予定されているか。

確認申請に当たっては、二種省令第7条に規定する様式に記入する。食品衛生法における安全性審査を受けている場合には、審査過程及び結果等を記載し必要に応じて審査時に提出した資料等の関連資料を添付すること。生物の使用等を実施しようとする場所の所在地を管轄する国税局長（沖縄国税事務所長を含む）あてに申請書等を提出する。また、施行規則第2条に規定する技術（セルフクローニング等）に該当するか否かの判断は「セルフクローニング等の技術確認の申請に関する留意事項<sup>239</sup>」を参考に確認申請書類<sup>240</sup>を作成し、申請する。技術の確認に当たっては、「セルフクローニング等を判断する基準」<sup>241</sup>に基づき、確認を行う。事業者が自主確認において食品衛生法上の安全性審査の対象でないと判断した場合にも、カルタヘナ法の観点から、セルフクローニング等に該当するか否かについての技術上の判断は必要となる。

## 2-3. 立入検査等

カルタヘナ法第32により農林水産大臣、経済産業大臣又は厚生労働大臣は、必要があると認めるときは、独法）農林水産消費安全技術センター、独法）家畜改良センター、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構、国立研究開発法人水産研究・教育機構、独法）製品評価技術基盤機構又は独法）医薬品医療機器総合機構（AMED）に対し、遺伝子組換え生物等の使用等、譲渡し、又は提供した者、国内管理人、遺伝子組換え生物等を輸出した者等の関係場所に立ち入り監査、遺伝子組換え生物等、施設等を検査させることができる。立ち入り検査の内容は、① 承認された遺伝子組換え作物等が使用規程どおり生産・流通されているか書類及びDNA検査 ② 未承認遺伝子組換え作物等の生産・流通が想定される場合、当該事実の確認のための書類及びDNA検査を行う。

<sup>237</sup> <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/sonota/kakusan/index.htm>

<sup>238</sup> <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/sonota/kakusan/index.htm>

<sup>239</sup> <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/sonota/selfcloning/index.htm>

<sup>240</sup> <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/sonota/selfcloning/pdf/yoshiki3.pdf>

<sup>241</sup> <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/sonota/selfcloning/kijun.htm>

## 2-4. 罰則規定

平成 22 年、「バイオセーフティに関するカルタヘナ議定書の責任及び救済に関する名古屋・クアラルンプール補足議定書」が採択された。ここでは、国境を越えて移動する改変された生物により損害（生物多様性への著しい悪影響）が生ずる場合に、対応措置（生物多様性の復元等）をとること等を締約国に求めている。そこで、「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（カルタヘナ法）の一部を改正する法律」（平成 29 年 4 月 21 日公布）により、生物多様性に係る損害の回復を図るために必要な措置の命令を追加、命令違反の罰則を設ける（1 年以下の懲役又は 100 万円以下の罰金）ことが定められている。

## 2-5. 第二種使用等に係る拡散防止措置の主務大臣による確認状況

文部科学大臣の確認実績は令和 2 年 7 月 27 日まで確認分が遺伝子組換え技術等専門委員会にて公開されている）<sup>242, 243, 244</sup>

経済産業大臣の確認実績は累計 2,487 件（令和元年度末時点）<sup>245</sup>内訳は産構審審議件数は 1,386 件、NITE 審査件数は 1,101 件となっている（独立行政法人製品評価技術基盤機構での事前審査が、平成 23 年 6 月 27 日に開始され、令和元年度末までに、1,101 件の事前審査が行われた）。

平成 31 年度/令和元年度産業利用第二種使用等大臣確認実績は産業構造審議会 商務流通情報分科会 バイオ小委員会 バイオ利用評価ワーキンググループ議事録で公開されている<sup>246</sup>。

平成 31 年度/令和元年度の大臣確認の詳細は以下の通りである。

### ● バイオ利用評価 WG 審議案件（3 件）

**カテゴリー1** 3 件（2 社）（一括申請 2 件（1 社）を含む）。遺伝子組換え生物等の名称数 :29

**動物、植物** 0 件 NITE

### ● 事前審査案件（152 件）

**GILSP 区分** 144 件（29 社）（個別申請 124 件（21 社） 一括申請 6 件（5 社） 合併申請 6 件（4 社） 包括申請 8 件（6 社）を含む。） 遺伝子組換え生物等の名称数 :209

**動物** 4 件（3 社） 遺伝子組換え生物等の名称数 :4

**植物** 0 件

**カテゴリー1**（※過去に大臣確認を受けたもので供与核酸の変更のみ） 3 件（1 社） 遺伝子組換え生物等の名称数 :3

**その他**（試薬の廃棄） 1 件（1 社） 遺伝子組換え生物等の名称数 :4

<sup>242</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n960\\_04-21.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n960_04-21.pdf)

<sup>243</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1979\\_01-3.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1979_01-3.pdf)

<sup>244</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2226\\_01.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2226_01.pdf)

<sup>245</sup> [https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu\\_ryutsu/bio/bio\\_riyohyoka/pdf/011\\_05\\_00.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/bio_riyohyoka/pdf/011_05_00.pdf)

<sup>246</sup> [https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu\\_ryutsu/bio/bio\\_riyohyoka/pdf/011\\_05\\_00.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/bio_riyohyoka/pdf/011_05_00.pdf)

●農林水産大臣確認実績は

遺伝子組換え動物 163 件 （令和 2 年 9 月 4 日現在）<sup>247</sup>

遺伝子組換え微生物 94 件 （令和 2 年 12 月 4 日現在）<sup>248</sup>

遺伝子組換え植物 2 件（平成 24 年 5 月 28 日現在）<sup>249</sup>であった。

●厚生労働省大臣実績

平成 28 年 6 月から令和 2 年 1 月までに、第二種使用等の拡散防止措置の確認を 86 品目について行った<sup>250, 251, 252, 253, 254, 255, 256</sup>。

---

<sup>247</sup> <https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/torikumi/attach/pdf/index-227.pdf>

<sup>248</sup> <https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/torikumi/attach/pdf/index-233.pdf>

<sup>249</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_list/pdf/type2\\_plant\\_table\\_120528.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_list/pdf/type2_plant_table_120528.pdf)

<sup>250</sup> [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_11112.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11112.html)

<sup>251</sup> [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_09038.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09038.html)

<sup>252</sup> [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_04743.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04743.html)

<sup>253</sup> [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_04743.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04743.html)

<sup>254</sup> [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000194443\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000194443_00001.html)

<sup>255</sup> <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000194443.html>

<sup>256</sup> <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000181037.html>

### 3. ウイルス及びウイルスベクター取り扱いにかかわるカルタヘナ法規制

#### 3-1. 遺伝子治療における規制（厚生省）

遺伝子治療における遺伝子投与の方法には、体内にウイルスベクターを直接投与する in vivo 遺伝子治療と、体外に取り出した細胞にウイルスベクター等を用いて遺伝子を導入する ex vivo 遺伝子治療がある。いずれも研究開発、非臨床においては、研究開発第二種使用となり、使用等に当たっては、文科大臣の確認が必要となる。臨床研究においては、in vivo 遺伝子治療では、拡散防止措置を執らずに使用するため第一種使用等に当たり、使用等に当たり、厚生大臣の承認が必要となる。ex vivo 遺伝子治療では、最終製品にウイルス・ウイルスベクターの残存が無ければ申請不要となる。治験においては、第一種使用の他にその製造設備での使用等に対して産業利用第二種使用厚生大臣の確認が必要となる。遺伝子治療に関する遺伝子組換え生物等の使用に当たって必要となるカルタヘナ法関連手続きをまとめた。

表3 遺伝子治療にかかわるカルタヘナ法関連手続き（カルタヘナ法で承認及び確認が不要とされているものを除く）

|                            | 研究開発、非臨床             | → | 臨床研究                                                   | → | 治験～                                       |
|----------------------------|----------------------|---|--------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------|
| In vivo 遺伝子治療              | 研究開発第二種使用<br>文科大臣の確認 |   | 第一種使用<br>厚生大臣の承認                                       |   | 第一種使用<br>厚生大臣の承認*<br>産業利用第二種使用<br>厚生大臣の確認 |
| Ex vivo 遺伝子治療<br>(遺伝子導入細胞) |                      |   | 第一種使用<br>厚生大臣の承認<br>(ウイルスの残存が無ければ申請不要 <sup>257</sup> ) |   |                                           |

注：臨床研究で定めた第一種使用規定を順守して治験を行う場合は、改めて治験開始時に承認を受ける必要はない<sup>258</sup>。

#### 3-1-1. 研究開発段階

研究開発段階における使用はカルタヘナ法における研究開発第二種使用等に相当し文部科学省の管轄となる。遺伝子治療における「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・環境省令第1号）平成16年1月29日公布<sup>259</sup>、「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の規定に基づき認定宿主ベクター系等を定める件」（平成26年文部科学省告示第49号）平成16年1月29日公布・最終改正平成26年3月26日公布（文）<sup>260</sup>に基づいた、「研究開発段階における遺伝子組換え生物等の第二種使用等の手引き」（平成30年3月版）が公表されている<sup>261</sup>。遺伝子組換え生物等を用いて実験等をする際には実験、保管、運搬等に当たって執るべき拡散防止措置が省令に定められている場合は、定められた拡散防止措置により研究開発を実施することができ、大臣の

<sup>257</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000206406.pdf>

<sup>258</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000206406.pdf>

<sup>259</sup> <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60001080001>

<sup>260</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n648\\_02.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n648_02.pdf)

<sup>261</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815\\_01r2.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n815_01r2.pdf)

確認は不必要である。定められていない場合は拡散防止措置について大臣の確認を受ける必要がある（法第 12、13 条）

#### 申請手続きの流れ

- ・各機関での安全委員会等で申請書内容確認
  - ・文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室での事前相談にて形式要件のチェックを行う。
  - ・申請書の提出
  - ・文部科学大臣による「確認文書」受け取り。
- 実験は、確認文書の日付以降に開始可能となる。

### 3-1-2. 臨床研究・治験

遺伝子治療用製品を用いた治験開始までに、製造施設に対してカルタヘナ法第二種使用等拡散防止措置確認申請を行い厚生労働大臣の確認を受ける必要がある。一方、Ex vivo 遺伝子治療では、治療に使用する最終製品の中にウイルスもしくはウイルスベクターが残存している場合は、カルタヘナ法第一種使用規定承認申請を行い、厚生大臣の承認を受けておく必要がある。ただし、臨床研究で定めた第一種使用規定を順守して治験を行う場合は改めて治験開始時に承認を受ける必要はない<sup>262</sup>。

#### 第一種使用等

遺伝子治療用のウイルス等の遺伝子組換え生物等の第一種使用等の承認申請にあたって厚生労働省から「遺伝子組換え生物含有医薬品等の第一種使用規定の承認申請に必要な生物多様性影響の評価を実施する際の留意事項について」<sup>263</sup>の通知を発出しているが補足解説として「第一種使用規定承認申請書における生物多様性評価書の記載にあたっての留意事項に関する補足解説」も公表している<sup>264</sup>。AMED の「平成 28 年度医薬品等規制調和・評価研究事業」の採択事業の「遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究」において、「第一種使用規程承認申請書（アデノウイルス及びヘルペスウイルスベクター用<sup>265</sup>、アデノ随伴ウイルスベクター用<sup>266</sup>）」及び「生物多様性影響評価書」に対する作成ガイダンスを策定している<sup>267</sup>。

PMDA 再生医療等製品審査部ではカルタヘナ法関連相談（対面助言：新型コロナウイルス感染症の影響下基本的に Web 会議形式）を行っている<sup>268</sup>。カルタヘナ法における遺伝子組換え生物等への該当性又はカルタヘナ法審査に関連する技術的な事項等について科学的な観点から評価を行い指導及び助言を行う「カルタヘナ法関連事項相談」と申請予定の遺伝子組換え生物等ごと及び第一種使用規程ごとに申請資料の充足性、記載内容の適切性について指導及び助言を行い、申請までの期間短縮を図ることを目的とする「第一種使用規程承認申請に

<sup>262</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000206406.pdf>

<sup>263</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000160633.pdf>

<sup>264</sup> <http://nrichd.ncchd.go.jp/genetics/shiryou/Biodiversity.pdf>

<sup>265</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000237241.docx>

<sup>266</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000237248.docx>

<sup>267</sup> [http://nrichd.ncchd.go.jp/genetics/shiryou\\_koukai.html#amed\\_cartagena\\_koukai](http://nrichd.ncchd.go.jp/genetics/shiryou_koukai.html#amed_cartagena_koukai)

<sup>268</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000230472.pdf>

係る事前審査前相談」を行っている。実施要項については「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（薬機発第0302070号）」通知により規定されている<sup>269</sup>。対面助言を円滑に進め、事前に相談項目の整理等を行うために、相談者が希望する場合には、カルタヘナ法関連相談事前面談も行われている。

PMDA での評価、学識経験者からの意見を踏まえ本申請における第一種使用規程に従って本遺伝子組換え生物等の使用等を行う限り、生物多様性に影響が生じるおそれはないものと判断し、承認を行い、薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会に報告する。

## 第二種使用等

PMDA 再生医療等製品審査部ではカルタヘナ法関連相談（対面助言：新型コロナウイルス感染症の影響下基本的に Web 会議形式）を行っている<sup>270</sup>。カルタヘナ法に係る第二種使用等確認申請の事前確認を行う前に、申請予定の遺伝子組換え生物等ごと及び二種使用等をする場所ごとに申請資料の充足性、記載内容の適切性について指導及び助言を行い、申請までの期間短縮を図ることを目的とする「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」を受けることができる。対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うもの。相談者が希望する場合には、有料でカルタヘナ法関連相談事前面談の記録が作成される「カルタヘナ法関連相談事前面談」<sup>271</sup>を受けることもできる。

確認申請書類は「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が定められていない場合の拡散防止措置の確認に関する申請書の記載について」<sup>272</sup>の厚生労働省医薬食品局審査管理課からの事務連絡を参考に記載する。

カルタヘナ法に基づく第二種使用等拡散防止措置確認申請について再生医療製品等審査部から第二種使用等確認申請書（遺伝子組換え微生物）のチェックリストが公表されており<sup>273</sup>申請書の作成の参考にすることができる。

PMDA での評価、学識経験者からの意見を踏まえ、いずれの遺伝子組換え生物等についても、執られる拡散防止措置は適切であると判断し、確認を行う。薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会に報告する。

### 3-1-3. 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

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の考え方が示されている。

この考え方は、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動している、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の遺伝子治療専門家会議

<sup>269</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf>

<sup>270</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000230472.pdf>

<sup>271</sup> <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/cartagena/0003.html>

<sup>272</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000160804.pdf>

<sup>273</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000212997.pdf>

(GTDG) において ICH 見解としてとりまとめられた「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」<sup>274</sup>を参考にして、令和 2 年 12 月 10 日厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課から「「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」の改訂について」の事務連絡が発出された<sup>275</sup>。平成 25 年に発出された「考え方」を最新の知見等を踏まえ、見直を行った。

ex vivo 遺伝子治療製品については、ヒトの細胞等は「カルタヘナ法」で規定される生物には該当しないが、遺伝子導入に利用する遺伝子組換えウイルスやその製造過程で生じるウイルスは、カルタヘナ法で規定される生物に該当する。このため、遺伝子導入後の細胞（以下「遺伝子導入細胞」という。）にこれらのウイルスが残存している場合には、ウイルスが残存した細胞の使用等に先立ち、カルタヘナ法に基づく第一種使用等の承認及び第二種使用等に係る拡散防止措置の確認が必要となる。

#### 適用範囲

本考え方は、遺伝子導入細胞の製造に用いる遺伝子組換えウイルスのうち、非増殖性であって、以下に示す範囲のウイルスに適用する。（i）ウイルスの基本となる構造がレトロウイルス科ウイルス（ガンマレトロウイルス属及びレンチウイルス属）であること。なお、感染宿主域を広げるために作製される水疱性口炎ウイルス（VSV）の G タンパク質を含むエンベロープを有する非増殖性遺伝子組換えレトロウイルス科ウイルスについても、本考え方を適用して差し支えない。（ii）増殖性遺伝子組換えウイルス（以下、「RCV」）が容易に出現しないように構成されたプラスミド等を用いて作製されていること。具体的には、遺伝子組換えレンチウイルスの製造においては 4 種又はそれ以上、遺伝子組換えガンマレトロウイルスの製造においては 3 種又はそれ以上の独立したプラスミド等にウイルス遺伝子及び導入遺伝子が分割されており、これらを用いて非増殖性遺伝子組換えウイルスが作製されていること。その他の非増殖性遺伝子組換えウイルスに対する本考え方の適用の可能性については、必要に応じて当局へ相談すること。

#### 遺伝子導入細胞の製造に用いる非増殖性遺伝子組換えウイルス及び製造時に発生しうる増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方

製造された遺伝子導入細胞に（i）遺伝子導入細胞の製造に用いる非増殖性遺伝子組換えウイルス及び（ii）製造時に出現しうる RCV が残存していないことを説明可能であれば、残存が否定された工程以降はウイルスが残存していないものとみなし、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認及び第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要となる。

#### 3-1-4. その他

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、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。

<sup>274</sup> <https://www.nihs.go.jp/mtgt/section-1/ich/20150623-ICH-kenkai-virus.pdf>

<sup>275</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000238072.pdf>

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。

### 3-2. 動物用医薬品における規制

動物の感染症を予防する目的で動物体内に接種される動物用医薬品の利用等において、その第一種使用規程の承認申請については「農林水産大臣がその生産又は流通を所管する遺伝子組換え生ワクチンに係る第一種使用規程の承認の申請について」<sup>276</sup>で定められている。

#### 3-2-1. 生物多様性影響評価書の記載等に関する事項<sup>277</sup>

情報の収集及び評価書の記載：法第4条第2項に規定する生物多様性影響評価書を作成する。

追加的に収集することが必要な情報及びその記載方法：実施要領別表第一に規定する情報に加えて、当該野生動植物等の個体の反応についての実験を行うこと、当該野生動植物等の生息又は生育する場所及び時期に関する情報を収集すること等により得られた当該影響に係る科学的情報を収集することとする。その上で、これらの情報を用いて評価を行い、その結果も併せて提出することとする（例えば、有害物質の産生性に関して影響の具体的内容の評価を行う場合は、必要に応じ、影響を受ける可能性のあるものとして特定された野生動植物等を用いたバイオアッセイ等を行うこと）。また、遺伝子組換え生ワクチンが接種動物（遺伝子組換え生ワクチンを接種した動物をいう。以下同じ。）を介して環境中に放出されることが想定される場合、以下に示す遺伝子組換え生ワクチンの挙動等に関する情報は、生物多様性影響の評価において必要であることから、我が国の自然条件と類似の自然条件の下における特性について情報を収集し、必要に応じ、模擬環境試験により情報を収集すること。

- ・接種動物の体内における遺伝子組換え生ワクチンの消長に関する情報
- ・接種動物体及び接種動物の排泄物、血液・体液、卵等からの遺伝子組換え生ワクチンの環境への拡散の有無に関する情報
- ・接種動物において当該遺伝子生ワクチンが垂直感染する可能性の有無に関する情報
- ・野生動植物への伝播の可能性の有無に関する情報
- ・その他必要な情報 前記記載の情報の具体的な記載方法については、実施要領別表第一の3に、新たに「(7) 接種動物の体内における挙動に関する情報」を追加し、当該項目の下に前記に掲げる情報を記載することとする。

#### 模擬環境試験の申請に関する事項

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 実験室や外国の自然条件の下での使用等によりその特性についてかなりの程度の知見は得られているが、我が国の通常

<sup>276</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_about/attach/pdf/reg\\_2-9.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_about/attach/pdf/reg_2-9.pdf)

<sup>277</sup> [https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c\\_about/attach/pdf/reg\\_2-9.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/c_about/attach/pdf/reg_2-9.pdf)

のワクチン接種条件の下で使用した場合の特性が科学的見地から明らかではない遺伝子組換え生ワクチンの第一種使用等をする場合は、基本的事項第1の1の(1)のイの④に規定する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について情報収集を行い、当該遺伝子組換え生ワクチンを我が国の通常のワクチン接種条件の下で使用した場合の当該特性を明らかにすることとする。また、当該情報収集は、模擬環境試験で行うこととする。

模擬環境試験の申請 模擬環境試験の申請に当たっては、承認申請書の「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容」の欄に「模擬環境試験における動物への接種（「動物」については、接種対象をすべて明記すること）、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為」と記載し、同申請書の「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法」の欄には当該施設及び作業要領の内容を具体的に記載することとする。

動物用医薬品の分野では、農林水産省拡散防止措置確認会議動物検討会、厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会再生医療等製品・生物由来技術部会動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会で審議し、農林水産大臣が第一種使用規程の承認若しくは第二種使用等の拡散防止措置の確認を行っている。

#### 4. バキュロウイルス生産系を用いて生産された試薬の取り扱い

遺伝子組換えバキュロウイルスを使用したタンパク質生産では、糖鎖の付与や翻訳後修飾能力を有するため、天然の生物学的活性と立体構造を保持したタンパク質を生産することが可能となっている。このため、創薬研究等において極めて重要な役割を果たしている昆虫細胞－バキュロウイルス発現系を利用した有用タンパク質・試薬の生産などの組換えウイルスを利用して試薬等を生産する場合、最終製品中に当該ウイルスが残存している可能性が否定できないとして、製品全体がカルタヘナ法の規制の対象となっている。このため、使用等に当たっては拡散防止措置をとることが求められるほか、研究開発においては機関内承認、文部科学大臣の確認、生産においては主務大臣の確認が必要となる場合がある。このほか、譲渡（販売）における表示・情報提供の義務が課せられている。一方で、当該試薬の生産者、輸出入者、使用者等からは、これら残存組換えウイルスは増殖能・感染能が失われており、量も少量であるということから、生物多様性等への影響がないと考えられ、カルタヘナ法規制の対象外として法的扱いを整理することが求められている。

##### 4-1. バキュロウイルス生産系を用いて生産された試薬のうち、アフィニティ精製を経ているものについての遺伝子組換えバキュロウイルスの残存如何の判断<sup>278</sup>

バキュロウイルス生産系を用いて生産された試薬のうちアフィニティ精製を経ているものについてのカルタヘナ法対応の考え方について経済産業省から示されている。

バキュロウイルス生産系を用いて生産された試薬については、試薬中に生産において使用された遺伝子組換えバキュロウイルスが残存する可能性が指摘されている。経済産業省では試薬生産に係る二種使用申請の際に、事業者の任意で遺伝子組換えバキュロウイルスが残存していないことの確認を求められた場合、製品試薬中に遺伝子組換えバキュロウイルスが（i）PCR 検査で検出されないこと、（ii）感染性試験で感染性を示さないことが満たされた場合には、残存していない旨確認してきた。

アフィニティ精製を経ていれば遺伝子組換えバキュロウイルスは除去されることを示す学術論文も発表されていること、また遺伝子組換えバキュロウイルスはそもそも一般環境中で不活化せず存在する為に必要な、また宿主となる鱗翅目昆虫に感染する為に必要なポリヘドリンを有していない（そもそもヒトを含む哺乳類には感染しない）など、安全であることを示す科学的知見の蓄積があることから、アフィニティ精製を経ている試薬についてはカルタヘナ法規制非該当品として扱うこととする。なお、上記学術論文を踏まえれば、実際に感染性試験を実施せずとも除去されていることが十分に推察でき、寧ろアフィニティ精製を経てもなお感染性を有する遺伝子組換えバキュロウイルスが存在する可能性を示す科学的根拠もないこと、仮にアフィニティ精製を経てもなお試薬中に当該遺伝子組換えバキュロウイルスが僅かに残存していたとしても生物多様性及びヒトターゲット分子と特異的かつ可逆的に結合する分子の反応を利用して、ターゲット・タンパク質あるいはその複合体を分離・精製する手法、健康に影響を及ぼすことは想定し難いことから、感染性試験の実施までは求めないこととする。ただし、膜タンパク質の生産の場合には、タンパク質精製時にウイルス粒子が

<sup>278</sup> [https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu\\_ryutsu/bio/bio\\_riyohyoka/pdf/011\\_02\\_01\\_01.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/bio_riyohyoka/pdf/011_02_01_01.pdf)

付着する可能性も否定できないことから、ウイルス粒子を取り除く工程を含めること、また、感染性試験の実施等により当該工程によって実際にウイルス粒子が除去されることが確認されていることを条件とする。

その他のものについては、遺伝子組換えバキュロウイルスが残存している可能性があり、経済産業省では、事業者が任意で遺伝子組換えバキュロウイルスの残存の判断を求める場合、基本的に感染性試験でネガティブの結果が出た場合に限って遺伝子組換えバキュロウイルスが残存していないと判断することとする。なお、PCR 検査については、仮に検出されたとしてもウイルスの存在状態は定かでなく、遺伝子組換えバキュロウイルスのリスクの程度を考慮すれば感染性試験でネガティブであることをもって同ウイルスが残存していないと判断して差し支えないと考えられることから、今後は求めないこととする。

上記内容は、「カルタヘナ法の解説（申請マニュアル）」に記載されている。

#### 4－2．組換えウイルス利用試薬に関する検討について<sup>279</sup>

第 11 回 産業構造審議会 商務流通情報分科会 バイオ小委員会 バイオ利用評価ワーキンググループ（2020 年 9 月 28 日）において検討されている。

一般財団法人バイオインダストリー協会の令和元年度商取引・サービス環境の適正化に係る事業（生物多様性総合対策事業）委託事業で、組換えウイルス利用試薬（特に組換えバキュロウイルス系を用いた試薬）をカルタヘナ法の規制から除外するためにとり得る法的対応オプション案（ケーススタディ）が検討され、以下の案が提示された。① 施行規則改正（定義規定（第 1 条）見直し）＋告示指定 ② 「特定遺伝子組換え生物」（根拠：カルタヘナ法（以下、「法」）第 4 条ただし書き）として主務大臣指定（告示） ③ 第一種使用規程承認の適用除外（根拠：法第 4 条ただし書き）に位置付けるべく、施行規則第 5 条を改正＋告示指定 ①の案で施行規則第 1 条にウイルスを入れるためには法第 2 条の改正が必要、②はカルタヘナ議定書の COP-MOP で指定されることが必要であり、ハードルが高い。この中で③が比較的实现可能性が高いと思われる。本オプション案の検討では、生物多様性影響評価実施要領（告示）に則して、生物多様性影響が生じないことについての評価・確認を行う必要 についても言及されている。これを踏まえて、機構の事業としては、③のオプションを第一目標とし、特に自然条件下で宿主の昆虫に感染せずバキュロウイルスの生活環が完結しないことなどを示すような生物多様性影響評価を導く方向で検討を行いたいとしている。

バキュロウイルスを用いた試薬製造 現在試薬製造に用いられているバキュロウイルスには、核多核体病ウイルス（Nucleopolyhedrovirus: NPV）である AcMNPV（*Autographa californica multiple NPV*）と BmNPV（*Bombyx mori NPV*）がある。試薬用のタンパク質の製造には、AcMNPV の場合はツマジロクサヨトウ（*Spodoptera frugiperda*）の蛹の卵巣由来の培養細胞である Sf9 細胞などが、BmNPV の場合は生きたカイコの幼虫の個体若しくはカイコの培養細胞が用いられている。

<sup>279</sup> [https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu\\_ryutsu/bio/bio\\_riyohyoka/pdf/011\\_02\\_02.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/bio_riyohyoka/pdf/011_02_02.pdf)

自然条件を模した試験としては、宿主である昆虫の摂食感染実験が考えられる。野生型のウイルスと試薬製造に用いられている組換えウイルスを同じ条件で昆虫に摂食させた場合、ポリヘドリンを有する野生型では感染するが、ポリヘドリンのない組換えウイルスでは感染しないという結果が予想される。また、自然光、特に自然光に含まれる紫外線によって、ポリヘドリンのない組換えウイルスは容易に不活化されるとされているが、自然光下におけるウイルスの通減実験について も、野生型と組換え体で比較を行うことにより、自然条件では組換えウイルスがインタクト な状態で長時間残存できないことを示すことができると考えられる。AcMNPV と BmNPV は宿主特異性が高く、BmNPV はカイコにのみ感染し、AcMNPV は我が国においてヨトウガ等の 13 種のチョウ目昆虫（農業害虫を含むほとんどが植物害虫）に感染すると言われている。我が国においては、家畜化された昆虫であるカイコを用いた実験が比較的依頼がしやすいと思われることから、BmNPV とカイコを用いた実験から始め、実験系を確立させ、その次に予め AcMNPV の宿主の検討を行った上で宿主昆虫を用いた実験を行う順番が適当であると考えられる。

今後のスケジュールが明らかになっている。

- ・ BmNPV とカイコについて、2020 年後半まで感染実験自然光での通減実験を実施
- ・ AcMNPV と宿主昆虫について、2021 前半まで感染実験自然光での通減実験実施

#### 4－3．新型コロナウイルスにおける規制

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の第二種使用等における拡散防止措置について取り扱い方が示されている。

##### 4－3－1．研究開発第二種使用

文部科学省から「宿主又は核酸供与体が新型コロナウイルスである遺伝子組換え生物等の第二種使用等について」（令和 2 年 2 月 6 日）<sup>280</sup>が示されている。「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 等を定める省令の規定に基づき認定宿主ベクター系等を定める件」別表第 2 第 2 号に掲げるクラス 2 に定める「Coronavirus（SARS coronavirus を除く。）」とは異なるものとするのが適当であり、現行告示において実験分類の区分が定められていないものと整理する。従って、宿主又は核酸供与体が新型コロナウイルスである遺伝子組換え 生物等は、文部科学大臣による拡散防止措置の確認が必要となる場合について 規定した「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」別表第一 第一号イに掲げる「宿主又は核酸供与体のいずれかが第三条の表各号の下欄に掲げるもの以外のものである遺伝子組換え生物等」に該当し、これらを用いた 遺伝子組換え実験を行う際には、あらかじめ文部科学大臣による拡散防止措置の確認を受けることが必要である。

<sup>280</sup> [https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/position\\_12.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/position_12.pdf)

#### 4-3-2. 産業利用第二種使用

経済産業省から「新型コロナウイルス由来の供与核酸を用いた遺伝子組換え生物等を産業二種使用する場合の拡散防止措置について」（令和2年5月21日）<sup>281</sup>が示されている。

ア）核酸（部分配列等）やプラスミドを専ら増殖させる（宿主内でタンパク質の発現等を行わない）目的で遺伝子組換え微生物を使用する場合は、供与核酸及びベクターについて、移入された宿主内でタンパク質を発現しない場合には、GILSP 区分の他の基準も満たす場合には、当該遺伝子組換え微生物の使用に係る拡散防止措置の使用区分「GILSP」として、拡散防止措置の大臣確認申請を行うことができる。生産された核酸の部分配列やプラスミドを他の宿主に移入してタンパク質を発現させる場合には、産生されるタンパク質の性質が十分に明らかでなく、有害と認められる塩基配列を含まないと考えすることはできないことから、カテゴリー1以上の拡散防止措置を執って使用する必要がある。イ）ア）以外の場合は、新型コロナウイルスの病原性・感染性等の性質については科学的知見が十分蓄積されておらず、GILSP の基準を満たさないため、当該遺伝子組換え微生物の病原性や感染性に応じ、カテゴリー1以上の拡散防止措置で拡散防止措置の大臣確認申請を行う必要がある。

第11回 産業構造審議会 商務流通情報分科会 バイオ小委員会バイオ利用評価ワーキンググループ（令和2年9月28日）にて一部改正が審議された<sup>282</sup>。現段階では、核酸やプラスミドを専ら増殖させる（宿主内でタンパク質の発現等を行わない）目的で遺伝子組換え微生物を使用する場合を除き、当該遺伝子組換え微生物の病原性や感染性に応じて、カテゴリー1以上の拡散防止措置を取る必要があるとされている。しかしながら、新型コロナウイルスに係る知見が蓄積されている現時点においては、宿主の病原性を高める遺伝子やウイルスの複製に関与する遺伝子を含まないことが明らかな同定済みの供与核酸を使用する場合、以下の基準を満たすならば、その他の「宿主」、「ベクター」及び「遺伝子組換え微生物」も基準を満たせば、従来どおり、当該遺伝子組換え微生物の使用区分を GILSP と判断しても差し支えないのではないかと考えられる

追加案として「同定済みの供与核酸（挿入遺伝子）を使用する場合供与核酸が、宿主の病原性を高める遺伝子やウイルスの複製に関与する遺伝子を含まない同定済みのものである場合には、その他の由来生物の供与核酸を用いる場合と同様に、宿主、供与核酸、ベクター及び遺伝子組換え微生物のいずれも基準を満たす場合には、使用区分を「GILSP」として、拡散防止措置の大臣確認申請を行う」ことが了承されている。

令和3年1月28日、経済産業省は、新型コロナウイルス由来の供与核酸を用いた遺伝子組換え生物等を産業二種使用する場合の拡散防止措置について、同定済みの供与核酸（挿入遺伝子）を使用する場合、その他の由来生物の供与核酸を用いる場合と同様、宿主、供与核酸、ベクター及び遺伝子組換え微生物のいずれも GILSP の基準を満たす場合には、使用区分を「GILSP」として、拡散防止措置の大臣確認申請を行うことができるよう、以下を追記する形で令和2年5月21日付のお知らせの一部改正を行った。

<sup>281</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/position.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/position.pdf)

<sup>282</sup> [https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu\\_ryutsu/bio/bio\\_riyohyoka/pdf/011\\_gijiroku.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/bio_riyohyoka/pdf/011_gijiroku.pdf)

追記事項<sup>283</sup>：

供与核酸が、宿主の病原性を高める遺伝子やウイルスの複製に関与する遺伝子を含まない同定済みのものである場合には、その他の由来生物の供与核酸を用いる場合と同様に、宿主、供与核酸、ベクター及び遺伝子組換え微生物のいずれも基準を満たす場合には、使用区分を「GILSP」として、拡散防止措置の大臣確認申請を行うことができる。なお、その他の場合については、新型コロナウイルスの病原性・感染性等の性質については科学的知見が十分蓄積されておらず、当該遺伝子組換え微生物の病原性や感染性に応じ、カテゴリー 1 以上の拡散防止措置を執ることを求める。

---

<sup>283</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/new\\_info/210128\\_corona-notice-r.html](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/new_info/210128_corona-notice-r.html)

## 5. 遺伝子組換え微生物（微細藻類含む）の開放系使用の見通しと生物多様性・環境影響評価

「2030 年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現」を掲げ、持続可能な新たな社会経済システムの要素として欠かすことができないバイオエコノミーを実現するための国家戦略として、「バイオ2020」<sup>284</sup>が令和2年6月26日に統合イノベーション戦略推進会議にて決定された。本戦略では、市場の成長性を十分に考慮して、国内外から大きな投資を呼び込むことが見込まれる9つの市場領域を設定しているが、その中の一つに「バイオ生産システム（工業・食料生産関連）（生物機能を利用した生産）」があげられており、知的基盤整備計画と連携し、国内での生物資源の整備・拡充、製品製造時の汚染微生物などへの安全管理体制の整備・安全管理技術の向上を推進するとしている（経済産業省対応）。近年、エネルギー、環境など様々な社会的課題の解決のため遺伝子組換え生物を屋外で使用するための研究開発が産学官の協力のもと進められている。ゲノム編集や AI など新しい技術を活用することで遺伝子改変が容易に行われるようになり、鉱工業利用分野での遺伝子組換え生物の開放系での利用（カルタヘナ法第一種使用）実現も近いと考えられている。（現在、鉱工業利用分野でのカルタヘナ法に規定された遺伝子組換え生物の第一種使用等の申請は行われていない。）

特に、微細藻類の大量培養による油脂・燃料・化粧品原料等生産、組換え微生物を活用したバイオレメディエーション等は、屋外（開放系・第一種使用等）での組換え生物等の利用が想定されている。遺伝子組換え生物等を屋外で利用等の場合は、カルタヘナ法に基づき事前に使用規程を定め、生物多様性影響評価書等を添付し、主務大臣の承認を受ける必要がある。

一方、カルタヘナ法適用外の遺伝子編集技術を用いた遺伝子組換え生物等については、「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」が環境省から示され、カルタヘナ法規制対象外とされたものであっても、ゲノム編集技術の利用により得られた生物を屋外で使用する場合は、事前に主務官庁に情報提供することになった。その使用等に際し情報提供すべき項目が主務省庁により定められた<sup>285</sup>。

実際、遺伝子組換え微細藻類の第一種使用規程に基づく大臣承認を申請する場合、その申請実績による審査・承認に係る知見の蓄積がなく、評価手法の具体化がされておらず、生物多様性影響評価の作成が課題となっている。そのため、経済産業省が所管する鉱工業分野における遺伝子組換え微生物の第一種使用における環境評価手法の調査、検討が過去数年にわたって検討されてきた。平成27年度年度環境対応技術開発等（遺伝子組換え微生物等の産業活用促進基盤整備事業成果報告書）では、遺伝子組換え真核微細藻類によるバイオ燃料生産等を事例としてリスクの特定、考慮すべき点、評価指標とその方法等を検討し、遺伝子組換え微生物の第一種使用とに関する生物多様性影響評価書記入要領をまとめた。

しかしながら、実証実験を伴っておらず、生物多様性影響評価が十分ではなかった。そこで、NITE では、経済産業省所掌の物に該当する遺伝子組換え生物等の第一種使用に係る制度基盤整備、特に生物多様性影響評価実施ガイダンス策定に向けた検討を令和元年度開始し

<sup>284</sup> [https://www8.cao.go.jp/cstp/bio/bio2020\\_honbun.pdf](https://www8.cao.go.jp/cstp/bio/bio2020_honbun.pdf)

<sup>285</sup> [https://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/cartagena/genome\\_yoryo.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/genome_yoryo.pdf)

た。令和元年 7 月にはカルタヘナ第一種評価手法検討会を開催し、微細藻類の開放系使用を念頭に、生物多様性影響評価における評価項目の枠組みや作業計画について審議した<sup>286</sup>。引き続きルタヘナ法第一種評価手法検討委員会にて微細藻類評価手法と実証実験の手法及び結果について産業構造審議会 商務流通情報分科会 バイオ小委員会 バイオ利用評価ワーキンググループにおいて審議することとしている。まず、産業利用の可能性が高い微細藻類から着手し、その次は、嫌気性菌（バイオレメディエーション用）を候補に検討を行う。2021 年 4 月降に遺伝子組換え生物のカルタヘナ法に基づく審査・管理に係る通知・申請書マニュアル案が作成される予定である。

---

<sup>286</sup> [https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu\\_ryutsu/bio/bio\\_riyohyoka/pdf/011\\_06\\_01.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/bio_riyohyoka/pdf/011_06_01.pdf)