

経済産業省

20190627商局第2号
令和元年7月10日

経済産業省大臣官房商務・サービス審議官

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及び当該生物を拡散防止措置の執られていない環境中で使用するに当たっての情報提供について（要請）

ゲノム編集技術の利用により得られた生物の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号。以下「カルタヘナ法」という。）」上の整理及び取扱方針については、中央環境審議会自然環境部会の下での検討を踏まえ環境省により策定され、平成31年2月25日付け当省通知にて周知を行ったところです。

つきましては、ゲノム編集技術を用いて作出された生物であってカルタヘナ法上の「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物（以下「当該生物」という。）を拡散防止措置の執られていない環境下（いわゆる「開放系」）で使用する場合には、その使用等に先立ち主務官庁に情報提供いただけるよう改めてお願いします¹。また、拡散防止措置の執られた施設（いわゆる「閉鎖系」）で使用する場合には、遺伝子組換え生物等を使用する場合と同様の拡散防止措置を当該生物の特性に応じて執っていただけるようお願いいたします。

本取扱方針の策定を受け、このたび、当該生物が経済産業省所管の物の生産又は流通に該当し、これを開放系で使用するに当たっての情報提供様式を別添のとおり作成しました。使用に当たっては当該様式に、備考欄の注意事項をよくご確認の上必要事項を記入し、下記に従って情報提供いただけるようお願いいたします。

情報提供いただいた項目の一部（様式中*印が付いている項目）については、その概要を年度ごとに日本版バイオセーフティクリアリングハウス（J-BCH）に掲載する予定となっています。概要の掲載に当たっては事前に公表内容について確認させていただく予定ですが、営業上の秘密等の観点から一部について特に非公開とする必要のある情報がありましたら、該当部分にその旨を付記ください。

¹ ただし、すでに当該情報提供がなされた生物について改変等せずに使用等をする場合であって情報提供された項目に変更がない場合は、改めて情報提供いただく必要はございません。

なお、使用等の開始後、生物多様性への影響が生ずるおそれがあると判断した場合は、直ちに、生物多様性影響を防止するために必要な措置を執るとともに、速やかに下記相談窓口までご報告ください。また、いただいた情報提供や左記報告から、生物多様性影響が生ずるおそれに関し疑義等があると経済産業省が判断する場合には、公益上の必要性を考慮し、追加情報の提出要請、その他の必要な措置を執ることがありますので、ご注意ください。

当該生物の使用等を検討されている場合、また当該生物に該当するか否か判断に迷う場合等があるかと存じますので、お気兼ねなく以下相談窓口までご連絡・ご相談を下さいますようお願いいたします。

本取扱いは、ゲノム編集技術に関して新たな科学的知見が得られた場合には、必要に応じて見直しを行う予定です。

記

1. 提出方法

別添の情報提供様式（日本産業規格A4）に必要事項を記入の上、紙媒体にて正本1部及び副本2部を以下の提出先まで郵送してください。

なお、提出いただいた副本2部のうち、1部については、共管省庁である環境省（自然環境局 野生物種課 外来生物対策室）に送付させていただきます。もう1部については、独立行政法人製品評価技術基盤機構で保管し、情報の整理・保存等を行わせていただきます。

2. 提出先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1丁目3番1号

経済産業省商務・サービスグループ生物化学産業課 カルタヘナ法担当 宛て

3. 相談窓口

- ・経済産業省 商務・サービスグループ

生物化学産業課 生物多様性・生物兵器対策室 カルタヘナ法担当

TEL：03-3501-8625

FAX：03-3501-0197

E-mail：cartagena@meti.go.jp

- ・独立行政法人製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンター安全審査室

TEL：03-6674-4668

FAX：03-3481-8424

E-mail：nite-cartagena@nite.go.jp

以上

(別添様式)

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

年 月 日

経済産業省商務・サービスグループ

生物化学産業課生物多様性・生物兵器対策室長 殿

氏名

提出者

印

住所

ゲノム編集技術を利用して得られた生物であってカルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物を拡散防止措置の執られていない環境中（いわゆる「開放系」）で使用するので、使用等に先立ち次のとおり情報提供します。

ゲノム編集生物の名称	
使用する場所についての情報	名称
	所在地
改変した生物の分類学上の種*	宿主の属名及び種名
	宿主の自然環境における分布状況に関する情報
	宿主の使用の歴史及び現状
	宿主の生理学的及び生態学的特性
ゲノム編集生物の作出方法	使用したゲノム編集ツール（人工ヌクレアーゼ）
	人工ヌクレアーゼを細胞内に移入した方法及び人工ヌクレアーゼ又はその発現系の全体の構成等
カルタヘナ法に規定される細胞外で加工した核酸又はその複製物が残存していないことの確認とその根拠	
改変した遺伝子及び当該遺伝子の機能	
当該改変により生じた形質の変化*	

上記以外に生じた形質の変化の有無（ある場合はその内容）	無 ・ 有
当該生物の用途*	
当該生物を使用した場合に生物多様性影響が生ずる可能性に関する考察*	他の微生物を減少させる性質
	病原性
	有害物質の産生性
	核酸を水平伝達する性質
	その他の性質
	上記に基づく生物多様性影響が生じる可能性に関する考察

【備考】

- 1 情報提供者が法人の場合にあつては、「氏名」については、法人の名称及び代表者の氏名を記載し、住所については、主たる事務所の所在地を記載してください。
- 2 情報提供項目のうち*印が付いている項目については、その概要が日本版バイオセーフティクリアリングハウス（J-BCH）のウェブサイト (<https://www.biodic.go.jp/bch/>) に掲載される予定です。
- 3 「ゲノム編集生物の名称」については、当該生物の宿主又は親生物の属する分類学上の種の名称及び当該生物の特性等の情報を含めることにより、他の生物と明確に区別できる名称としてください。
- 4 「使用する場所の情報」については、使用等を限定する場所の具体的な地域名若しくは施設の名称及び所在地を具体的に記載してください。
- 5 「改変した生物の分類学上の種」の各項目の記載に当たっては、微細藻類の場合は平成27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）調査報告書（以下「平成27年度経済産業省委託調査報告書」という。）を、バイオレメディエーションの場合は「微生物によるバイオレメディエーション利用指針の解説」第三章第一を参考にしてください。
 なお、「宿主の生理学的及び生態学的特性」の項目には、生物多様性影響の観点から重要と思われる宿主情報（生息又は生育可能な環境の条件、捕食性又は寄生性、繁殖又は増殖の様式、病原性、有害物質の産生性など）を分かる範囲で簡潔に記載してください。（別紙参考資料参照）
 - ・平成27年度経済産業省委託事業報告書
http://www.meti.go.jp/meti_lib/report/2016fy/000224.zip
 - ・平成17年7月（平成24年3月一部改訂）経済産業省製造産業局生物化学産業課、環境省水・大気環境局総務課環境管理技術室
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/baireme_kaisetsu.pdf
- 6 「ゲノム編集生物の作出方法」には、使用した人工ヌクレアーゼの名称及び人工ヌクレアーゼを細胞内に移入した方法及び人工ヌクレアーゼ又はその発現系の全体の構成等について記載してください

(必要に応じて別添で図示)。また、使用した人工ヌクレアーゼに細胞外で加工した核酸が含まれている場合にはそのことが分かるよう記述してください。

なお、移入方法に応じて以下 a) から c) に留意して記入してください。

- a) 人工ヌクレアーゼ等を直接細胞に移入して変異を導入した場合：細胞外で加工したDNA断片(修復用鋳型DNA等)を用いていないこと、人工ヌクレアーゼタンパク質又はリボヌクレオタンパク質の導入方法が明確に分かるように記載してください。
- b) 人工ヌクレアーゼ等の発現遺伝子をプラスミドベクター等を用いて細胞内に移入して一過性に発現させて変異を導入した場合：一過性発現のために用いたベクター(人工染色体を含む)の名称・由来及び特性、供与核酸の構成及び構成要素の機能、当該ベクターを除去させるための操作等を行った場合にはその内容について記載してください。
- c) 宿主のゲノムに人工ヌクレアーゼの発現遺伝子を組み込む場合：組み込みに用いたベクターの名称・由来及び特性、供与核酸の構成及び構成要素の機能、調製方法、組み込まれた核酸の除去方法が明確に分かるように記載してください。

7 「カルタヘナ法に規定される細胞外で加工した核酸又はその複製物が残存していないことの確認とその根拠」については、生物種、移入した核酸及び移入方法の特性等に応じ、移入した核酸の配列を、サザンハイブリダイゼーションや次世代シーケンス解析等の適切な方法を用いて、作出過程で移入した核酸配列が残存していないとする根拠を合理的な説明により記載してください。具体的には、検出方法、検出の際に使用したプローブやプライマーの配列、またはそれらの位置情報等、検出結果を示すデータ等を記載してください。

なお、一過性発現ベクター(人工染色体を含む)又はウイルスを使用した場合、ゲノム上に組み込まれないための特段の措置がなされ、その実効性が立証されている場合には、その内容を記載してください。

8 「改変した遺伝子及び当該遺伝子の機能」については、ゲノム編集により改変した遺伝子の名称とその機能、および改変により期待される効果について記載してください。

9 「当該改変により生じた形質の変化」については、標的塩基配列の改変により実際に得られた形質変化について記載してください。

10 「上記以外に生じた形質の変化の有無」については、目指していた形質以外の変化や、「当該改変により生じた形質の変化」に付随して副次的に発生したと考えられる形質の変化が開発の過程で発見された場合に記載してください。

11 「当該生物を使用した場合に生物多様性影響が生ずる可能性に関する考察」については、遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領(平成15年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省告示第2号)別表第二において「遺伝子組換え生物の区分(植物、動物、微生物)ごとに定められている評価項目を参考に、生物多様性影響が生ずる可能性について考察してください。

例えば鉱工業分野で使用頻度が高い微生物の場合、

- (1) 他の微生物を減少させる性質(競合、有害物質の産生等により他の微生物を減少させる性質)
- (2) 病原性(野生動植物に感染し、それらの生息又は生育に支障を及ぼす性質)
- (3) 有害物質の産生性(野生動植物の生息又は生育に支障を及ぼす物質を産生する性質)

- (4) 核酸を水平伝達する性質（移入された核酸を野生動植物又は他の微生物に伝達する性質）
- (5) その他の性質（上記以外で、生態系の基盤を変化させることを通じて間接的に野生動物等に影響を与える性質等、生物多様性影響の評価を行うことが適切であると考えられるもの）

の項目について、宿主との相違を中心に考察してください。各項目の考察に当たっての考え方については、別添参考資料3～5及び平成27年度経済産業省委託調査報告書を参考にしてください。

上記の評価で問題となる項目がない場合はその結果を簡潔に記載し、これらの評価を踏まえた総合的判断として「当該ゲノム編集生物の環境中での使用においては生物多様性影響が生ずるおそれはない」という結論を記載してください。

1. 学名が特定されていない場合の対応

微生物の学名が特定されていない場合は、以下の手順により特定してください。

(1) 原核微生物については、16S リボソーム RNA 遺伝子の解析（塩基配列の決定）等により同定を行ってください。この場合、16S リボソーム RNA 遺伝子が 98.5%以上のホモロジーを持つ場合に同種とみなします。

なお、98.5%以上のホモロジーを持つものの中に複数の独立種が存在する場合は、全ゲノム遺伝子の解析、gyrB 等のハウスキーピング遺伝子の解析、もしくは表現型による手法等により同定してください。

(2) 真核微生物（藻類を除く）については、リボソーム RNA 遺伝子の D1/D2 および ITS 領域が概ね 99%以上のホモロジーを持つ場合に同種と推定できますが、例外も多いため、リボソーム以外の指標遺伝子配列、顕微鏡観察やその他の表現型による手法も合わせて同定を行うことが推奨されます。

(3) 真核微生物のうち特に藻類については、18S リボソーム RNA 遺伝子および ITS 領域配列が同定の参考となります。しかしながら、全ての分類学的基準株の配列が明らかとなっているわけではないため、留意が必要です。そのため、18S リボソーム以外の指標遺伝子配列（藻類の場合葉緑体遺伝子配列など）、顕微鏡に基づく形態情報やその他の表現型による手法も合わせて同定を行うことが推奨されます。併せて、以下のサイトを参照してください。大まかな分類の考え方は「藻類の多様性と系統」²、「応用微細藻類学」³、「藻類ハンドブック」⁴等を参照してください。

①DNA であれば NCBI のデータを確認する。

②学名であれば Algae Base (英国) で確認する。 <http://www.algaebase.org/>

③株を調べるときは Strain Info で確認する。 <http://www.straininfo.net/>

④対象種の分布と生物多様性の標本については GBIF で確認する。 <http://www.gbif.org/>

2. 細胞外で加工された核酸又はその複製物が残存していないことを確認する方法

下記に代表的な方法を紹介しますが、導入遺伝子配列の解析方法は早いペースで進歩しているため、その時点で利用可能な、科学的にアップデートされた方法が適用可能であれば、それらの利用を制限するものではありません。

(1) サザンハイブリダイゼーション法

特定の配列を検出するために最も一般的に用いられている手法。検出感度は PCR よりも低いですが、プローブがカバーする範囲であれば、比較的小さな断片も検出可能。

(2) PCR 法

プライマーに挟まれた DNA 配列を増幅できるため高感度に検出できる。DNA 断片の両端の構造が明らかでない場合（例えば、ランダムに切断された断片がゲノムに組み込まれたケースなど）、両端部分をカバーするプライマーが設計できないので全領域の検出は困難である。導入遺伝子を載せた発現プラスミド

² 藻類の多様性と系統 (裳華房) ISBN: 978-4785358266

³ 応用微細藻類学—食料からエネルギーまで (成山堂書店) ISBN: 978-4425880614

⁴ 藻類ハンドブック (エヌ・ティー・エス) ISBN: 978-4864690027

の全長をカバーするように、少しずつ配列をオーバーラップさせた複数のプライマーを設計して PCR を行い、どのプライマーを用いた場合でも増幅産物が得られなければ、残存の可能性は低いと考えられる。

(3) 次世代シーケンス解析

ゲノム DNA の一次構造を直接検出可能な方法。リファレンスとなる配列が必要なため、高精度に解析可能な生物種は限られている。また、全てのゲノム構造が読めるわけではない（例えば、コムギの場合最大 94%）点に留意が必要。

現時点では、単独の方法で残存を否定するのではなく、上記及びその他の方法を適宜組み合わせ、かつ移入遺伝子の除去方法の有効性とあわせて、導入遺伝子配列の残存可能性を総合的に評価することが望ましいと考えられます。

3. 「他の微生物を減少させる性質」の評価に当たっての考え方

「他の微生物を減少させる性質」については、環境中に導入もしくは漏出したゲノム編集生物が環境中の他の微生物に対して競合優位性を持つために、ゲノム編集生物が優占的に増殖し他の微生物が相対的に減少するリスクと、環境中に導入又は漏出したゲノム編集生物が他の微生物を抑制若しくは死滅させる物質を放出して、環境中の特定の微生物又は広範な微生物の増殖を抑制したり死滅させたりするリスクが想定されます。

(1) 優占的な増殖の可能性

環境中では多様な微生物が微生物群集を形成しているため、環境条件が大きく変化しない限り、特定の微生物が優占的に増殖する可能性は低いと考えられます。また、微生物の生態系は一般的に高い復元力を持っているため、一時的な攪乱があったとしても、攪乱要因が除かれれば元の生態系が回復することが知られています。したがって、環境中に導入又は漏出したゲノム編集生物が環境中で優占的かつ継続的に増殖するためには、当該ゲノム編集生物が競合における優位性（増殖速度向上性、特定栄養源の資化性、薬剤耐性等）を持ち、かつ、優位性を発揮するための選択圧（特定の栄養源、薬剤等、さらに温度や pH）が環境中に継続的に存在することが必要と考えられます。そこで、①宿主自身が環境中において選択的に増殖する可能性があるか否か、②ゲノム編集が宿主の競合優位性を高める可能性（例えば、宿主に特定栄養源の資化性、薬剤耐性等の競合優位性を付与する可能性等）があるか否かを考察してください。競合優位性を付与する可能性があると考えられた場合には、環境中における選択圧（特定栄養源、薬剤、温度、pH 等）の有無及びその継続性についても考察してください。

(2) 有害物質の放出によって他の微生物を抑制または死滅させる可能性

環境中の微生物を抑制又は死滅させる可能性のある物質としては、微生物が産生する抗生物質やバクテリオシンが考えられますが、これらは水・土壌等の自然環境下では作用を及ぼす範囲（距離）は限られており、また環境中で容易に分解されるものが多いことから、これらの物質が環境中に拡散して広い範囲に影響を及ぼす可能性は非常に低いと考えられます（ただし、屋外培養槽から、大雨等により大量に漏洩する可能性も考えられるため、漏洩によるリスクについては十分考慮する必要があります）。このため、高生産菌を土壌中に大量に導入するようなケースを除けば、生物多様性への影響は限定的であると考えられます。また、生物多様性への影響が考えられる場合でも、抗菌・殺菌のスペクトル（作用する微生物種の範囲）、作用濃度、生分解性等の既知の情報を用いて十分な考察が可能と考えられます。そこで、ゲノム

編集によって他の微生物を抑制または死滅させる物質を産生し放出する可能性があるか否かを、宿主との相違を中心に考察してください。

4. 「病原性」の評価に当たっての考え方

「病原性」については、野生動植物に感染し、その生息や生育に支障を及ぼしたり、人に感染して健康被害を引き起こしたり、家畜や農作物に感染して経済的な被害を引き起こす等のリスクが想定されます。

病原微生物については、病原性(感染や発症のメカニズム)、宿主域(感染の対象となる生物種の範囲)、病原性に関与する遺伝子等について、膨大な研究が行われており、それらの成果は文献やデータベースとして蓄積されています。一方、病原微生物は一般に宿主域が狭いため、モデル動植物を用いた感染実験による評価が必ずしも高い信頼性を持つとは限りません。したがって、宿主の病原性を考察する際には、既知の情報を最大限に活用してください。

具体的には、使用する宿主の属する分類学上の種の生物について、主要な動植物及びヒトに対する病原性の有無を下記の検索用データベースや参考文献等を使い調査してください。

<参考文献>

(1) 第1次検索調査

以下のような病原体名に基づく検索公開リストを参照し、多面的に病原性の有無の確認をされるよう努めてください。その際どのようなデータベース等に基づいたのか、その根拠を併記してください。

① 独立行政法人製品評価技術基盤機構 微生物有害情報リスト

<https://www.nite.go.jp/nbrc/mrinda/>

② 日本細菌学会

http://jsbac.org/infectious_disease/index.html

③ 農林水産省 動物検疫所

<http://www.maff.go.jp/aqs/>

④ DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) Bacterial Nomenclature Up-to-date

<https://www.dsmz.de/bacterial-diversity/prokaryotic-nomenclature-up-to-date.html>

⑤ 国立感染症研究所 病原体等安全管理規程、同 研究所ホームページ

平成30年8月改正からリストが公開されていないことから、病原性や伝播性等、及び各施設の実験の状況等により、同規程別表1を参考に安全委員会等においてリスクを評価する。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-biosafe/8136-biosafe-kanritaikei.html>

(2) 第2次検索調査(上記の検索において病原性が有ると疑われる場合)

第1次検索調査等において、利用微生物又は利用微生物の属または種に病原性が有ると疑われる場合は、次に示すような文献検索等により関連資料を調査してください。必要に応じ該当部分を下線等で明示した後、別添として提出してください。

<文献検索>

① NCBI National Library of Medicine (医学、生物科学全般)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (無料)

② 科学技術振興機構(JST) 科学技術情報発信・流通総合システム(J-STAGE)

<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/-char/ja/> (無料)

さらに、以下のような専門の参考文献があるので参考にしてください。

- ①日本植物病害大事典 (出版社) 全国農村教育協会 ISBN: 978-4881370704
- ②植物病理学事典 (出版社) 養賢堂 ISBN: 978-4842595153
- ③改訂・魚病学概論 (出版社) 恒星社厚生閣 ISBN: 978-4769912675
- ④魚病学 (出版社) 学窓社 ISBN: 978-4873621401
- ⑤生物農薬・フェロモンガイドブック (出版社) 日本植物防疫協会 ISBN: 978-4889261059
- ⑥Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (出版社) Springer
<https://www.springer.com/series/4157>
- ⑦Fields Virology (出版社) Lippincott Williams & Wilkins ISBN: 978-0781760607
- ⑧Manual of Clinical Microbiology (出版社) American Society for Microbiology Press ISBN: 978-1555817374
- ⑨The Desk Encyclopedia of Microbiology (出版社) Academic Press ISBN: 978-0080961286

5. 「有害物質の産生性」の評価に当たっての考え方

「有害物質の産生性」については、野生動植物に対する有害物質を産生し、その生息や生育に支障を及ぼしたり、人に対する有害物質を産生して中毒、アレルギー等の健康被害を引き起こしたり、家畜や農作物に対する有害物質を産生して経済的な被害を引き起こす等のリスクが想定されます。生物多様性への影響を考慮すべき有害物質の範囲は、法律上も明確ではありません。広義の毒素のうち、動植物への感染に伴って作用を発揮するもの(タンパク質性の外毒素等)については、病原性の項で考察することが適切と考えられます。一方、食料や飼料の汚染、環境への拡散、食物連鎖等を介して動植物に影響を与えるカビ毒、藻類毒素、一部の細菌毒素(ボツリヌス毒素等)は本項目で考察することが適切と考えられます。

なお、人への影響を考察する際には、重篤なアレルギーを引き起こす可能性のあるタンパク質、ペプチドについても考慮が必要と考えられます。

宿主又は宿主の属する分類学上の種が既知の有害物質産生微生物種に該当するか否かを考察してください。該当する物質の存在が知られている場合は、その名称及び活性並びに毒性の強さについても調査してください。有害な影響を及ぼす生理活性物質等は、使用する宿主又は宿主の属する分類学上の種の生物について、宿主の代謝する物質での主要な動植物及びヒトへ有害な影響が推定されるものを指します。文献等を調査した結果、このような物質の存在が確認された場合には、生理活性物質等の名称、推定生成量等、活性及び毒性とその条件、主要な動植物への有害な影響等、それらに関する情報を収集してください。

毒性物質産生性の報告のある近縁種が存在する場合には、使用する宿主の毒性物質産生性がゲノム編集技術によって高まる可能性について考察してください。