※遺伝子組換え生物等の製造をせず、品質試験のみを行う場合の記載例

様式第一　（第７条関係）

第二種使用等拡散防止措置確認申請書

令和〇年〇月〇日

厚生労働大臣　殿

|  |  |
| --- | --- |
| 氏名 | 〇〇〇〇株式会社  代表取締役社長　〇〇　〇〇 |
| 申請者 |
| 住所 | 東京都〇〇 |

遺伝子組換え生物等（遺伝子組換え微生物）の第二種使用等をする間に執る拡散防止措置の確認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第13条第１項の規定により、次のとおり申請します。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称 | | | 【記載例】  *rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、●●を発現するアデノ随伴ウイルス◆型（株名）  【チェックリストより引用】  6. 遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスの場合は以下の名称を原則とする。  ＜ITRとキャプシドの血清型の由来が同じ（◆）場合＞  *rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、●●を発現するアデノ随伴ウイルス◆型（株名）  ＜ITR（■）とキャプシド（◆）の血清型の由来が異なる場合＞  *rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス◆型に由来するキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス■型に由来するITRを有し、●●を発現するアデノ随伴ウイルス（株名）  7. 当該遺伝子組換え生物等の第一種使用規程が承認されている場合は、名称を揃えること。 |
| 第二種使用等をしようとする場所 | | 名称 | 【記載例】  〇〇株式会社 世田谷工場 |
| 所在地 | 【記載例】郵便番号〇〇〇-〇〇〇〇東京都世田谷区〇〇〇1-2-3  【留意事項】  ※住所が複数となる場合、公道を挟む場合であっても、管理体制が同一の場合には1つの申請として差支えない。 |
| 第二種使用等の目的及び概要 | | | 【記載例】  ○○（以下「本遺伝子組換え生物等」という。）は、医薬品/遺伝子治療用製品（治験製品含む）である○○の有効成分として使用される。  本製造所では、本遺伝子組換え生物等を含有する医薬品/遺伝子治療用製品の原薬の品質試験等を行う。  第二種使用等により生じた廃棄物はすべてオートクレーブによる高圧蒸気滅菌又は○○等を用いて不活化される。  【チェックリストより引用】  8. 医薬品（治験薬を含む）、再生医療等製品（治験製品を含む）又は体外診断用医薬品の原料の「製造の手段」として使用するのか、若しくは遺伝子組換え微生物自体が医薬品又は再生医療等製品の原薬等である場合はその旨が、明確に示されているか。  10.不活化処理工程は、処理名と具体的な条件（温度、処理時間、pH、薬剤の種類や濃度等）が記載されているか。 |
| 遺伝子組換え生物等の特性 | 宿主又は宿主の属する分類学上の種 | 分類学上の位置及び自然環境における分布状況 | 【留意事項】  ※「遺伝子組換え生物等の特性」の各項については、当該遺伝子組換え生物等の第一種使用規程が承認されている場合は、当該第一種使用規程とともに提出された生物多様性影響評価書に記載された内容と同一とすることで差支えない。  【チェックリストより引用】  13.当該宿主に関する情報が記載されているか。申請する遺伝子組換え微生物そのものの説明が記載されていないか（記載されている場合は、遺伝子組換え微生物の「調製方法」等の適切な項目へ移動させること）。また、市販品である場合、その旨が記載されているか。 |
| 使用等の歴史及び現状 | 【留意事項】  同上 |
| 繁殖又は増殖の様式 | 【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  14.宿主の増殖の至適温度は記載されているか。 |
| 病原性 | 【留意事項】  同上 |
| その他の情報 | 【留意事項】  同上 |
| 供与核酸 | 構成及び構成要素の由来 | 【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  15.構成要素の全体が塩基対数等の情報と共に説明されているか（供与核酸を取得するための詳細な方法は求めていない）。 |
| 構成要素の機能 | 【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  17.供与核酸を構成するそれぞれの領域がどのような役割を果たすのか記載されているか。供与核酸からタンパク質が発現する場合、その分子的な特徴（生理活性物質であるか、酵素活性を有しているか等）に関する事項が記載されているか。 |
| ベクター | 名称及び由来 | 【記載例】  ―  【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  18.宿主がウイルスの場合、ベクターの項は「－」となっているか。  19.ベクターの名称（必要に応じて、構成要素）が記載されているか。 |
| 特性 | 【記載例】  ―  【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  20.ベクターに改変が加えられている場合は、その改変内容が簡略に記載されているか。  21.厚生労働省の最新のGILSP告示に収載されている場合に、言及されているか。 |
| 遺伝子組換え微生物 | 調製方法 | 【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  22.（抜粋）なお、品質試験のみを行う申請については遺伝子組換え微生物の作製方法のみで差支えない。 |
| 細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性 | 【留意事項】  同上  【チェックリストより引用】  23.細胞内におけるプラスミド等の局在性、ゲノムへの組込みの有無について記載されているか。 |
| 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違 | 【留意事項】  同上 |
| 拡  散防止措置 | 使用区分 | | 【記載例】  ＜GILSPの場合＞  GILSP  ・宿主である○○の病原性は知られていない。  ・供与核酸は全塩基配列が明らかにされており、既知の有害塩基配列は認められない。  ・本遺伝子組換え生物等は宿主の複製に関わる〇〇遺伝子を欠失しており、宿主と比べてさらに増殖能力が低下している。  よって、産業利用二種省令の別表に掲げるGILSP区分の遺伝子組換え微生物に対応する拡散防止措置を満たす措置を執る。  ＜カテゴリー1の場合＞  カテゴリー1   1. 宿主は〇〇であり、病原性が低いと考えられる。 2. 供与核酸として、全塩基配列が明らかにされており、〇〇に由来する〇〇タンパク質をコードする遺伝子を含む。供与核酸に既知の有害塩基配列は認められない。 3. 本遺伝子組換え生物等の感染性及び病原性の性質は、宿主と同様であり、一方で宿主と比較して増殖する能力がない。   以上の理由から、本遺伝子組換え生物等は病原性がある可能性が低く、かつGILSPに含まれないものとして、カテゴリー1の使用区分に該当すると判断した。  産業利用二種省令の別表に掲げるカテゴリー1区分の遺伝子組換え微生物に対応する拡散防止措置を満たす措置を執る。  【チェックリストより引用】  24.以下の記載となっているか。  ①使用区分：「GILSP」、「カテゴリー1」又は「その他（○○相当）」  ②当該区分と判断した理由（産業利用二種省令の様式第一の備考17への該当性）  ③「産業利用二種省令の別表に掲げるGILSP（又はカテゴリー1）区分の遺伝子組換え微生物に対応する拡散防止措置を満たす措置を執る。」 |
| 作業区域の位置 | | 【記載例】  〇〇工場内の以下の部屋を作業区域とする。  ・製造棟：検査室〇、検査室〇、低温倉庫〇  ・包装棟：包装室〇  ・〇〇棟：作業室〇  本遺伝子組換え生物等を取扱う作業区域、作業区域の平面図を別紙〇に示す。 |
| 設備 | 配置 | 【記載例】  品質試験で使用する主要な設備として遠心分離機、オートクレーブ、インキュベーター、安全キャビネット、測定装置（分光光度計、浸透圧計、pH計、PCR装置、微粒子試験装置等）を作業区域内に備えている。  本遺伝子組換え生物等を取扱う作業区域における主要な設備の配置平面図を別紙〇に示す。 |
| 構造 | 【記載例】  ・○○棟は鉄筋コンクリート造〇階建てである。  ・作業区域は、隔壁及びドアにより、それ以外の区域と物理的に隔離されている。  ・作業区域の床は防水性の○○で覆われており、また壁面の下から10cmまでは防水塗装が施されている。  ・運搬時には、密閉容器を用いる。  ・作業区域の換気は、○○フィルターを通して給排気を行っている。  ・作業区分の排水は、不活化された排水は、研究排水系統で排水処理施設に運ばれ排水処理された後に河川に放流される。 |
| 生産工程 | 【記載例】  　製品の品質試験を実施する。品質試験の概略を別紙〇に示す。  なお、本製造所においては、中間製品の入荷及び保管、中間製品の外観目視検査、包装・表示、最終製品及び参考品の保管を行うが、いずれもバイアルを未開封のまま、遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成16年財務省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第１号）第４条及び第５条に従って行う。 |
| その他 | | | 【記載例】  ①第二種使用等をしようとする場所における本遺伝子組換え生物等の第二種使用等の実績に関する情報：  本遺伝子組換え生物等を用いた第二種使用等の実績はない。  ②過去の組換えDNA製造指針適合性の確認に関する情報：  本遺伝子組換え生物等について、組換えDNA製造指針適合性への確認申請は行っていない。  ③予定される使用量  検体量：○○/回  年間試験回数：○回④同施設で既に確認を行っている遺伝子組換え生物等の名称：  別紙〇のとおり。  ⑤同一施設又は同一作業区域で取り扱う可能性のある（遺伝子組換え）生物等の名称及びクロスコンタミネーション防止策：  本遺伝子組換え生物等を取り扱う作業区域では、本遺伝子組換え生物等の他に複数の遺伝子組換え生物等を同一作業区域で取り扱う可能性があるが、本遺伝子組換え生物等と同一の期間に取り扱うことはない。また、本遺伝子組換え生物等の品質試験に使用した機器類は洗浄及び高圧蒸気滅菌による不活化が行われる。  ⑥事故等緊急時における対処方法及び管理体制：  作業区域は大量流出等を想定した床構造を備えており、緊急時に速やかに関係者（工場長、製造管理者、製造安全主任者、製造従業者）に連絡できる体制を構築、及び手順書を発行する。  手順書には製造従事者に対してカルタヘナ法及びその関連省令等を熟知させるとともに、遺伝子組換え生物等の取扱いに関する教育訓練を事前に行い、かつその記録を保管する旨等を規定し、安全管理を徹底する。  ⑦連絡先：  【チェックリストより引用】  25.製造従事者に対してカルタヘナ法令等を熟知させるとともに、遺伝子組換え微生物の取扱いに関する教育訓練を事前に行い、かつその記録を保管する等、安全管理が徹底されていることについて記載されているか（薬食発第0219011号医薬食品局長通知（平成16年2月19日）別添を参照）。  26.当該施設において既に第二種使用等の確認を受けている遺伝子組換え微生物の有無が記載されているか。  27.今後の製造計画として、異なる遺伝子組換え微生物を同一期間に取り扱わず、交差汚染の可能性がないことが説明されているか。  28.研究段階における本遺伝子組換え微生物の使用実績の有無が記載されているか。  29.申請時の担当者連絡先が記載されているか。 |

（以下、提出時には削除すること）

［備考］

１　申請者が法人の場合にあっては、「申請者の氏名」については、法人の名称及び代表者の氏名を記載し、「申請者の住所」については、主たる事務所の所在地を記載すること。

２　氏名（法人にあっては、その代表者の氏名）を記載し、押印することに代えて、本人（法人にあっては、その代表者）が署名することができる。

３　「遺伝子組換え生物等の種類の名称」については、当該遺伝子組換え生物等の宿主（法第２条第２項第１号に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物が移入される生物をいう。以下同じ。）の分類学上の種の名称及び遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含め、他の遺伝子組換え生物等と明確に区別できる名称とすること。また、開発者が付した識別記号及び国際機関において統一的な識別記号が付されている場合にあっては、当該記号を記載すること。

４　「第二種使用等の目的及び概要」については、遺伝子組換え生物等が生産の手段として使用されるか、それ自体が製品として使用されるかについての別を記載するとともに、製品の種類及び利用形態を併せて記載すること。

５　「分類学上の位置及び自然環境における分布状況」については、

⑴　学名（属及び種）及び株名

⑵　公的な微生物保存機関から分与されたものである場合には、当該機関の名称と株番号

⑶　⑵でない場合には、同定の根拠となる事項（既に学名が公認されている種との同異点及びその根拠、株の分離源及びそれから作製した基準株の寄託場所及び保管番号等）

⑷　宿主を遺伝的改変を用いて得た場合にはその遺伝的改変の内容（野生株から宿主株までの遺伝的改変の経緯を示すとともに誘導するために用いた遺伝的改変の操作（例えば紫外線照射による突然変異の誘発、接合等））。ただし、宿主が既に主要な学術文献等に記載されている株である場合は、その株名を記載すること。

⑸　宿主として野生株を用いる場合には、自然環境における分布状況

を記載し、必要に応じ関連資料を添付すること。

６　「使用等の歴史及び現状」については、宿主として利用する株が産業利用された歴史を有する場合には、その内容及び期間を記載し、必要に応じ関連資料を添付すること。

７　「繁殖又は増殖の様式」については、宿主又は宿主の属する分類学上の種の有性又は無性生殖の周期、増殖温度域、増殖速度、栄養要求性、薬剤感受性等の特性について記載するとともに、必要に応じ、関連資料を添付すること。

８　「病原性」については、宿主又は宿主の属する分類学上の種の病原性の有無及びその根拠並びに病原性に関係あるウイルス及びプラスミドの有無を記載するとともに、病原性が知られている場合には、その内容並びに予防及び治療の方法を記載し、必要に応じ関連資料を添付すること。

９　「その他の情報」については、宿主又は宿主に属する分類学上の種の有害な影響を及ぼす生理活性物質等の産生性の有無を記載するとともに、該当する物質の存在が知られている場合は、その名称並びに活性及び毒性の強さについて記載し、必要に応じ関連資料を添付すること。また、抗生物質の産生性等の主要な生理学的性質について記載し、必要に応じ関連資料を添付すること。

10　「構成及び構成要素の由来」については、目的遺伝子、隣接領域及び調節系の構成並びにその由来について明らかな範囲で記載すること。また、構造について、制限酵素地図、塩基数及び塩基配列を必要に応じ記載すること。

11　「構成要素の機能」については、供与核酸（法第２条第２項第１号に規定する技術の利用により得られた核酸又はその複製物のうちベクター（法第２条第２項第１号に規定する技術の利用により得られた核酸又はその複製物を細胞内で複製させるために用いられる核酸をいう。以下同じ。）を除くものをいう。以下同じ。）が遺伝子として有する機能及び物質を生産又は処理する場合に推定される代謝経路について記載すること。

12　「名称及び由来」については、ベクターの名称及び由来する生物の分類学上の位置を記載すること。

13　「特性」については、ベクターの伝染性、病原性、伝達性、塩基数等について明らかな範囲で記載すること。なお、既知のベクターについて改造又は修飾を行い、新しいベクターを開発した場合は、改造又は修飾前のベクターに関する文献を添付し、改造又は修飾を行った部分について説明すること。また、ベクターの由来生物の特性についても必要に応じ記載すること。

14　「調製方法」については、

⑴　細胞内に移入する核酸の構成（目的遺伝子、プロモーター、マーカー等の配列）及びベクターへの目的遺伝子の挿入方法

⑵　宿主への核酸の移入方法

⑶　遺伝子組換え微生物の育成経過（遺伝子組換え微生物を選抜した方法及びその後の育成経過の概要）

を記載し、必要に応じ図示すること。

15　「細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性」については、

⑴　移入した核酸が遺伝子組換え微生物の染色体に組み込まれているか細胞質内に存在するかの別

⑵　目的遺伝子の宿主内での発現の安定性

を記載すること。

16　「宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」については、遺伝子組換え微生物の宿主又は宿主の属する分類学上の種との特性の違いに関し、繁殖又は増殖の様式、病原性、その他の情報について相違点を記載すること。なお、遺伝子組換え微生物の宿主又は宿主の属する分類学上の種からの識別を可能とする特徴があれば、それを併せて記載すること。

17　「使用区分」については、以下の区分に分類し、別表の上欄に掲げる遺伝子組換え生物等の区分に応じて、別表の下欄に定める拡散防止措置を実施する旨を記載すること。なお、以下の区分に該当しないものは「その他」と記載し、予定している拡散防止措置の内容を別紙に記載すること。

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）

⑴　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

⑵　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

⑶　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。）

18　「作業区域の位置」については、事業所内外の建屋の配置及び名称並びに作業区域を図示すること。

19　「配置」については、作業区域を含む平面図を示し、遺伝子組換え微生物を取り扱う主要な設備の位置及び名称を記載すること。

20　「構造」については、遺伝子組換え微生物の取扱いに係る設備又は装置に関し、

⑴　設備の仕様

⑵　排水系統

⑶　換気設備（「使用区分」を「カテゴリー１」と分類した場合であって、作業区域のうち強制換気を行っている建屋又は部屋の換気設備）

を記載し、必要に応じ図示すること。

21　「生産工程」については、遺伝子組換え微生物の生産又は遺伝子組換え微生物を使用して行う物質の生産の工程についてその概略を図示すること。図には、各種機器の名称、バルブの箇所等を記載し、必要に応じ各工程の名称及び内容を記載すること。

22　「その他」については、

⑴　上記以外の遺伝子組換え微生物の使用に関し得られている知見

⑵　事故時等緊急時における対処方法

⑶　事業者における管理体制

等について必要に応じ記載すること。

23　用紙の大きさは、日本産業規格Ａ４とすること。

**（1）本遺伝子組換え生物等の構造**

本遺伝子組換え生物等の構造を図〇に示す。

|  |
| --- |
|  |

図〇　本遺伝子組換え生物等の構造の構造

**（3）本遺伝子組換え生物等の塩基配列**

|  |
| --- |
| 全塩基配列 |

**（1）製造所の位置**

〇〇薬品株式会社 世田谷工場を含む東京都世田谷区〇〇1丁目周辺地図を以下に示す。

〇色で囲む区域が〇〇薬品株式会社 世田谷工場である。

|  |
| --- |
| 註：地図の添付は省略した。  施設の周囲数百メートルの範囲がわかる程度の地図を添付すること。  施設の特定が難しい場合などには必要に応じ縮尺の異なる地図を添付すること。  （地図は大きいものを掲載し、複数枚ある場合は1ページに1枚を添付するのがよい。） |

**図〇　〇〇薬品株式会社 世田谷工場周辺地図**

**（2）施設の配置**

〇〇薬品株式会社 世田谷工場内の施設配置図を示す。

第三研究所及び製造棟及び包装棟で遺伝子組換え微生物を使用する。

事務棟2

第一研究所

製造棟

第二研究所

正門

事務棟1

道路

包装棟

第三研究所

パイロット工場1

裏門

パイロット

工場2

倉庫1

パイロット工場3

100m

**図〇　〇〇薬品株式会社 世田谷工場 施設配置図**

工場の周囲は、厚さ30cm程度、高さ5ｍ程度のコンクリート製の壁で囲まれている。

〇〇薬品敷地面積：〇〇ｍ2

第三研究所：建物面積 〇〇ｍ2：1995年建造

パイロット工場1：建物面積 〇〇ｍ2：1990年建造

**（1）配置**

1）作業区域の設定

・製造棟検査室〇、検査室〇、低温倉庫〇、包装棟包装室〇、〇〇棟作業室〇を作業区域とする。

・作業区域と非作業区域とは、隔壁及びドアによりによって明確に隔てられている。

註：作業区域を表す表示等があれば、説明する。

2）工場の平面図及び作業区域の平面図

・製造棟の平面図は図〇に示した。検査室〇、検査室〇を灰色で示す。

・包装棟の平面図は図〇に示した。包装室〇を灰色で示す。

3）生産に使用する主要な設備及び装置の配置平面図

・製造棟検査室〇、検査室〇には、遠心分離機、オートクレーブ、インキュベーター、安全キャビネット、測定装置（分光光度計、浸透圧計、pH計、PCR装置、微粒子試験装置等）が設置されている。

・各装置の配置の概要は図〇、図〇に示すとおりである。

製造室1

製造室2

検査室

廊下

実験室1

実験室2

保管庫

低温倉庫

**図〇　製造棟〇階　平面図**

灰色で示す区域で遺伝子組換え微生物を取り扱う。

註：品質試験のみを実施する作業区域については、通常作業動線が複雑ではないため、作業動線の記載は不要である。

**（2）構造**

1）換気設備

註：作業区域の空調について、吸気系および排気系の概略、換気の方向（一方向か）、HEPAフィルターの性能、工場・作業区域での清浄度、等について説明する。

2）天井面、壁面、床の構造

註：それぞれの仕様について、具体的な材質をあげて説明する。

**（3）生産工程**

以下の製品の各種品質試験を実施する。

製品の品質試験一覧

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 試験名 | 概要 | 備考 |
| 〇〇試験 | 〇〇法により、〇〇を〇〇する。 | バイアルを安全キャビネット内で開封し、すべての作業を安全キャビネット内で行う。 |
| 〇〇試験 | 〇〇法により、〇〇を〇〇する。 | バイアルは開封しない。 |
| 〇〇試験 | 〇〇法により、〇〇を〇〇する。 | バイアルを安全キャビネット内で開封し、〇〇試薬と混合する。混合により本遺伝子組換え生物等は不活化される。 |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**（4）遺伝子組換え微生物の処理方法**

註：使用後に廃棄する遺伝子組換え微生物の不活化等の処理方法を具体的に記載する（どのような条件か、数字を挙げて具体的に示す）。

**（1）管理体制・教育訓練**

|  |
| --- |
| 組織図 |

**（2）大量流出時の対応**