

第二種使用等拡散防止措置確認申請書（遺伝子組換え微生物）のチェックリスト

2022年3月版

チェック項目	✓
<全般的事項について>	
1. 分類学上の種名は斜体で記載されているか（ただし、species の単数形、複数形を表す sp. や spp. は通常体）。	
2. 遺伝子名は以下の原則に沿って記載されているか。 <ul style="list-style-type: none"> ・細菌やウイルスの遺伝子は小文字斜体（<i>abc</i>） ・真菌は大文字斜体（<i>ABC</i>） ・ヒトのゲノム上のイントロンを含む遺伝子は、大文字斜体（<i>ABC</i>） ・げっ歯類のゲノム上のイントロンを含む遺伝子は、最初の1文字のみ大文字、斜体（<i>Abc</i>） 	
3. 様式と別紙における記載内容との間に齟齬はないか（供与核酸の構成要素の範囲について、齟齬を認める場合がしばしばあるため。また、ベクター由来の配列等が宿主ゲノムに組み込まれ、供与核酸となる場合がある。）。	
4. 複数の申請品目がある場合、申請間で共通している事項が意図することなく異なる記載となっていないか（適切な理由があり、意図して異なる記載としている場合を除き、可能な限り統一すること）。	
5. 供与核酸について、生理活性が大きく異なる複数の変異体配列を同時申請する場合には、包括的な確認申請が可能であることがあるので、事前に相談されたい。	
<様式第一について（項目別）>	
遺伝子組換え生物等の種類の名称	
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となっているか。 <ITR とキャプシドの血清型の由来が同じ（◆）場合> <i>rep</i> 及び <i>cap</i> 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> <i>rep</i> 及び <i>cap</i> 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、名称が揃っているか。	
第二種使用等の目的及び概要	
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体等である場合はその旨が、明確に示されているか。	
9. 遺伝子組換え微生物の培養方法（液体培養等）及び培養のスケール（〇〇L等）が記載されているか。	
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。	
11. どの工程の後に、生きた遺伝子組換え微生物が検出されなくなるかが明示されているか。	
宿主	
12. 申請書で宿主と位置付けられた微生物自体が、法令で定義される遺伝子組換え微生物に該当しないか（宿主と位置付けられた微生物自体に、遺伝子組換えにより異種核酸が導入されている場合があるため）。この場合、宿主の位置付けを含め、全体の構成を見直す必要がある。ただし、宿主が遺伝子組換え微生物であっても、産業利用上の第二種使用等に関して主務大臣の確認を既に受けており、その性質が公知であるもの、または、市販され十分な使用経験のあるものについては、必ずしもこの限りでない。	
13. 「分類学上の位置及び自然環境における分布状況」の項では、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。	
14. 「繁殖又は増殖の様式」の項では、宿主の増殖の至適温度は記載されているか。	
供与核酸	
15. 「構成及び構成要素の由来」の項では、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る）。	
16. 「構成要素の機能」の項では、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	
17. ベクターは、供与核酸が挿入される前のプラスミドという意味で、また発現プラスミドは、発現を目的とする供与核酸が挿入されたプラスミドという意味で用いられているか。	

チェック項目	✓
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. 「名称及び由来」の項では、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。	
20. 「特性」の項では、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. 「特性」の項では、厚生労働省又は経済産業省の最新の GILSP 告示に記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	
22. 「調製方法」の項では、プラスミド等の作製方法、パッケージング細胞等への遺伝子導入方法、バンクの構築方法、遺伝子組換え微生物の作製方法が簡潔に記載されているか。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を記載することで差支えない。	
23. 「細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性」の項では、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。	
使用区分	
24. 以下の記載となっているか。 ①使用区分：「GILSP」（大腸菌、アデノ随伴ウイルス等）、「カテゴリー1」（アデノウイルス、センドライウイルス等）又は「その他（GILSP 相当）」（バキュロウイルス） 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。」	
その他	
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の作業室で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。	
<別紙について>	
宿主	
30. 宿主の由来や性質が説明されているか（ただし、株名も含めてよく知られている宿主については別紙自体が不要である場合もある）。	
31. 宿主を入手後、増殖させて保存したものを使用した場合は、その時の手順、用いた培地の組成、培養条件、継代数、保存の温度管理等が記載されているか。遺伝子型や形態等の変化が起きている場合は、その変化が具体的に説明されているか。	
供与核酸	
32. 供与核酸の取得方法は詳細に説明されているか（PCR 法の場合、鋳型となった核酸の由来、増幅・単離方法等）。	
33. プラスミド等に導入するために付加した配列等についても、厳密に明示されているか。供与核酸は全塩基配列が明らかにされているか。また、供与核酸の 5'側と 3'側が分かるように記載されているか。	
34. タンパク質の発現を目的とする場合は、当該発現産物の分子的な特徴（生理活性物質であるか、酵素活性を有しているか、それ自体に他の生物や環境に対する有害な作用があるか）やその代謝等について記載されているか。供与核酸が遺伝子の一部分の場合は、当該領域を選択した理由が記載されているか。	
35. 目的のタンパク質以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレーム（ORF）がないことを確認しているならば、その旨適切に記載されているか。ORF は 2 つの終止コドンで挟まれた読み枠（概ね 100 bp 以上）とし、アンチセンス鎖の ORF も対象となる。なお確認に当たっては、当該供与核酸配列に関する理論的な考察（開始コドン、プロモーター、SD 配列、ポリアダニル化シグナル配列の有無等）によるものでもよい。	
36. 相同性検索が実施され、相同性検索の実施方法（使用したデータベース、検索エンジン（バージョン No）等）及び結果（遺伝子情報、Score、E-Value）が示されているか。相同性検索に用いる塩基配列に、ベクター由来配列が含まれていると、ベクター由来配列に相同性のある配列（クローニングされた遺伝子の近傍配列として）が多数検出されるので、可能な限りベクター由来配列を除いたものを用いること。なお、供与核酸が、哺乳動物のハウスキーピング遺伝子等の機能が明確である	

チェック項目	✓
<p>もので、かつ、当該遺伝子配列の改変や当該配列の前後への機能配列の付加等がなされていない場合に限っては、相同性検索を省略することが可能であるが、相同性検索を実施しない理由を明確に記載すること。また、相同性検索の結果、相同性が認められた塩基配列に由来する分子が有害な機能や生理活性を有さないことを、文献等に当たって慎重に確認すること。</p>	
ベクター	
<p>37. ベクターを他から購入している場合は、購入先が記載されているか（購入先において、情報開示が少ない場合には、当該ベクターの構築に関する文献等を引用することが望ましい。）</p>	
<p>38. 数千塩基程度のベクターであれば全塩基配列を示しているか（厚生労働省の最新の GILSP 告示に記載されているベクターであれば不要。遺伝子発現構成体で供与核酸を含めて全配列が示されている場合にも、必ずしも必要でない。自社で塩基配列を確認したのではなく、購入先のデータやデータベース引用の場合は、その旨記載のこと）。</p>	
<p>39. 使用するベクターの宿主域は説明されているか。</p>	
<p>40. ベクターの構成要素（複製開始点、薬剤耐性遺伝子等）に関して、領域（可能であれば、塩基番号の範囲）を含めて説明・図示されているか。一般的でない略語を用いている場合は、略語の説明が記載されているか。</p>	
<p>41. 選択した薬剤耐性遺伝子の由来・性質を明らかにし、一般的でない薬剤耐性遺伝子等の場合、その耐性遺伝子を選択した理由及び使用の状況（自社の〇〇の製造において、〇年以上の使用の歴史を有する等）が簡潔に述べられているか。</p>	
遺伝子組換え微生物	
<p>42. 遺伝子発現構成体について、作製方法と全塩基配列は記載されているか（供与核酸やそれ以外の構成要素を色分けして、各領域が明示されているのが望ましい）。特に、供与核酸とベクターの境界は明確に示されているか。なお、遺伝子組換え微生物の構築方法に関し、遺伝子組換え微生物作製のプラスミドなどの構築方法の詳細は不要である。必ずしも構築過程に関する情報を求めるものではなく、全体の塩基配列中で供与核酸及び挿入配列部分（人工配列、構築用プラスミド由来等）を特定し、説明することで差支えない。</p>	
<p>43. GILSP 遺伝子組換え微生物の満たすべき基準として、産業利用二種省令の様式第一の備考 17 a. (3) (イ) より「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」があるが、その合理的な説明がなされているか。例えば、供与核酸によって新たな性質が付与された結果、増殖性が変化する懸念がある場合には、外界での生存能力試験が必要とされる。非増殖性ウイルスに関しては、生存能力試験データは不要である。</p>	
<p>44. 生存能力試験を行う場合は、適切な水（施設の上水（水道水）、施設の下水、土壌水等）及び適切な温度（外界の温度（20℃等）、増殖の至適温度）の組合せで広く検討が行われているか。また、特殊な条件や条件を限定して実施されている場合、その理由（例えば、予備的検討によって明らかになっている事項等）が説明されているか。開始時点における宿主と遺伝子組換え微生物の個体数が同程度で実施されているか（2倍を超えないことが一つの目安である）。宿主・遺伝子組換え微生物の減少傾向が十分に確認可能な日数まで実施されているか（特に、遺伝子組換え大腸菌 B 株やバキュロウイルス等の場合、長い観察期間が必要とされる場合を認めている）。なお、減少傾向が確認可能であるとは、同一条件における宿主と遺伝子組換え微生物の試験結果を、グラフ（縦軸：生菌数等の対数（log）、横軸：日数）で図示したときに、生存能力曲線（又は直線）の傾きが比較可能であることをいう。生存能力試験の結果は、上述のグラフ（宿主と遺伝子組換え微生物の結果を同一図中にプロットし、水の種類と温度の組合せについて、それぞれ示したもの）と表（実際に測定された生菌数等のデータが示されたもの）の両方で示されているか。生存能力試験の結果について考察がなされているか（一過性に生菌数が上昇しているケース等においては、考察を記載）。また、その結果・考察は、様式の「宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」の項で記載された事項と齟齬はないか。</p>	
作業区域の位置	
<p>45. 施設周辺地図（周囲の土地の使用状況を含む）、縮尺、下水道等の排水経路の説明図等は分かりやすく書き示されているか。</p>	
<p>46. 作業区域のある建物の建屋面積、構造（4階建て鉄筋コンクリート造り等）、建造年等は記載されているか。</p>	
<p>47. 施設について適切に平面図が示されているか（縮尺が不適切で、施設の名称、位置関係等が判読できない例があるため）。</p>	
<p>48. 屋外にあるキルトンク及びそれに接続する配管を作業区域として設定する場合には、容易に外界に遺伝子組換え微生物が漏出しにくい構造であり、万一漏出した場合においても、製造施設外に拡散しないための方策が取られているか。また、点検の方法が説明されているか。</p>	
設備	
<p>49. 構造について、天井、床、壁面の材質等の情報の説明は、様式と齟齬は認められないか。</p>	
<p>50. 図に作業動線や遺伝子組換え生物等の動きを矢印や線を用いて示す場合、それらの矢印や線が何を</p>	

チェック項目	✓
示しているか説明されているか。また、種類の異なる矢印や線が一つの図に存在する場合、区別が可能となるように記載が工夫されているか。品質試験・検査のみを施設については、通常、取り扱う量が少量であること、及び遺伝子組換え生物等の動線が複雑ではないことから、作業区域における遺伝子組換え生物等の動線の記載は不要。	
51. 「安全キャビネット」と「クリーンベンチ」の記載が混同されていないか（当該設備内の気圧が、前者は陰圧、後者は陽圧）。	
52. 使用される設備・機器の殺菌・滅菌方法は示されているか。	
53. 使用される培養タンクや廃液槽・排水槽については、容量が示されているか。	
54. 培養液等の移送に配管を使用する場合は、配管の洗浄・滅菌方法について記載されているか。専用の運搬容器を用いている場合、内容物の漏出が十分防止されているか、容器の材質及びサイズが説明されているか。	
55. 生産工程は文章で全体の説明を行い、フロー図等にて補足を行う形式が望ましい。また、工程のどこまでが生きた遺伝子組換え微生物を扱っているかをフロー図に記入することが望ましい。	
56. 不活化処理が十分な不活化能を持つことが、当該遺伝子組換え微生物を用いて検討した結果を用いて説明されているか（ただし、高圧滅菌処理や0.2%次亜塩素酸ナトリウム溶液処理等、不活化されることが明らかなものについては不要）。	
その他（交差汚染対策、漏出時対応等）	
57. 使用される設備・機器及び培養液等の移送に使用する配管等について、内容物の漏出がないことを定期的に確認するとともに保守点検を行うことが説明されているか。	
58. 遺伝子組換え微生物の漏出時における連絡体制の整備・対応について、図等を用いて具体的に説明されているか（個人名等の情報は不要）。	
59. 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。	

(参考) 新旧対照表

新	旧 (平成 28 年 7 月 1 日版)
<全般的事項について>	<全体的な記載事項について>
(削除)	<p>A-1. 産業利用二種省令¹ (平成 18 年 6 月 6 日一部改正) 様式第一の備考、局長通知²、GILSP 告示³ (最新の改正を参照のこと)、記載例⁴を参考にしたか。</p> <p>1 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「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 1 月 29 日付)</p> <p>2 薬食発第 0219011 号厚生労働省医薬食品局長通知「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成 16 年 2 月 19 日付)</p> <p>3 平成 16 年厚生労働省告示第 27 号「遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令別表第一号に基づき厚生労働大臣が定める GILSP 遺伝子組換え微生物」(平成 16 年 2 月 19 日付)。GILSP 遺伝子組換え微生物リスト、自動化リストとも呼ばれる。</p> <p>4 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「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例について」(平成 16 年 7 月 30 日付)の別添</p> <p>5 平成 15 年法律第 97 号「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 6 月 18 日付)及び平成 15 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「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則」(平成 15 年 11 月 21 日付)</p>
(削除)	A-2. 各ページの下部にページ番号はつけられているか。
(削除)	A-3. 別紙は様式の中に出現する順番に番号が振られているか。
(削除)	A-4. 別紙の位置が分かりやすいように仕切り紙やインデックスが付されているか。
(削除)	A-5. 別紙における項目番号の立て方、図表番号の振り方は体系的か (番号は連続しているか)。
(削除)	A-6. フォント・文字サイズは適切に選択され、統一されているか。
(削除)	A-7. 制限酵素名の記載は統一されているか (例えば、EcoRI の場合は、Eco が斜体で RI が通常体)。
1. 分類学上の種名は斜体で記載されているか (ただし、species の単数形、複数形を表す sp. や spp. は通常体)。	A-8. 分類学上の種名は斜体で記載されているか (ただし、species の単数形、複数形を表す sp. や spp. は通常体)。
<p>2. 遺伝子名は以下の原則に沿って記載されているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・細菌やウイルスの遺伝子は小文字斜体 (<i>abc</i>) ・真菌は大文字斜体 (<i>ABC</i>) ・ヒトのゲノム上のイントロンを含む遺伝子は大文字斜体 (<i>ABC</i>) ・げっ歯類のゲノム上のイントロンを含む遺伝子は、最初の 1 文字のみ大文字、 	A-9. 遺伝子名は斜体で記載されているか。

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
<u>斜体 (Abc)</u>	
<u>(ベクター項に移動)</u>	A-10. ベクターは、供与核酸が挿入される前のプラスミドという意味で、また発現プラスミドは、発現を目的とする供与核酸が挿入されたプラスミドという意味で用いられているか。
<u>(削除)</u>	A-11. 供与核酸が宿主ゲノムに挿入される場合に、中間的に用いられるプラスミド等（供与核酸を含むプラスミド、トランスファープラスミドやヘルパープラスミド等）が明瞭に説明されているか（様式のベクターの項に、その旨明記して、用いたベクター等の由来や特性を記載して差し支えない。遺伝子組換え微生物の調製方法の項に、それらを用いて遺伝子組換え微生物を調製した手順が分かるように記述する）。
<u>(宿主項に移動)</u>	A-12. 申請書（案）で宿主と位置付けられた微生物自体が、法令 5 で定義される遺伝子組換え微生物に該当しないか（宿主と位置付けられた微生物自体に、遺伝子組換えにより異種核酸が導入されている場合があるため）。この場合、宿主の位置付けを含め、全体の構成を見直す必要がある。ただし、宿主が遺伝子組換え微生物であっても、産業利用上の第二種使用等に関して主務大臣の確認を既に受けており、その性質が公知であるもの、または、市販され十分な使用経験のあるものについては、必ずしもこの限りでない。
<u>(宿主項に移動)</u>	A-13. 宿主が動物ウイルスの場合には、申請書の様式が必ずしも適切でない場合がある。例えば、宿主とベクター（遺伝子組換えウイルスから供与核酸の部分を除いたもの）の記載が重複する場合があります。その場合には、ベクターの項を空欄としてよい。また、ベクターの項に遺伝子組換えウイルスの調製に利用したベクターあるいはヘルパーウイルス等の説明を（その旨を明示した後に）記載してもよい。パッケージングに用いた動物細胞の遺伝的な改変に関する記載は、遺伝子組換え微生物の調製方法の項に含めることで差し支えない。
<u>(削除)</u>	A-14. 法令、通知等の引用に当たっては正確に引用されているか。
3. 様式と別紙における記載内容との間に齟齬はないか（供与核酸の構成要素の範囲について、齟齬を認める場合がしばしばあるため。また、ベクター由来の配列等が宿主ゲノムに組み込まれ、供与核酸となる場合がある。）。	A-15. 様式と別紙における記載内容との間に齟齬はないか（供与核酸の構成要素の範囲について、齟齬を認める場合がしばしばあるため。また、ベクター由来の配列等が宿主ゲノムに組み込まれ、供与核酸となる場合がある。）。
4. 複数の申請品目がある場合、申請間で共通している事項が意図することなく異なる記載となっていないか（適切な理由があり、意図して異なる記載としている場合を除き、可能な限り統一すること）。	A-16. 複数の申請品目がある場合、申請間で共通している事項が意図することなく異なる記載となっていないか（適切な理由があり、意図して異なる記載としている場合を除き、可能な限り統一すること）。
5. <u>供与核酸について</u> 、生理活性が大きく異なる <u>複数の</u> 変異体配列を <u>同時</u> 申請する場合には、包括的な確認申請が可能であることがあるので、事前に相談されたい。	A-17. ウイルス等を構成するタンパク質で、 <u>アミノ酸置換等の変異箇所が複数あり、それらの変異によって</u> 生理活性が大きく異なる変異体をコードする <u>遺伝子配列を供与核酸とする場合</u> （GHSP 遺伝子組換え微生物に該当しない場合） に <u>あつて</u> は、包括的な確認申請が可能であることがあるので、事前に相談されたい。
<様式第一について（項目別）>	<様式第一について（項目別）>
<u>(削除)</u>	1. 冒頭

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
<u>(削除)</u>	<u>B-1.</u> 「申請者」の位置は「氏名」・「住所」よりも左にきているか（「申請者」の説明として「氏名」及び「住所」があるので、「氏名」と「住所」の間に「申請者」の文字が埋まっていないこと）。
<u>(削除)</u>	<u>B-2.</u> 様式は、項目欄の枠幅を狭く、記載欄の枠幅を広く調整する等して、ページ数が少なくなるようにコンパクトにまとめられているか（下側が半ページ程度の空欄となっているページが続くことを避ける）。
遺伝子組換え生物等の種類の名称	
<p><u>6.</u> 遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスの場合は以下の名称となっているか。</p> <p><u><ITR とキャプシドの血清型の由来が同じ（◆）場合></u> <u>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）</u></p> <p><u><ITR（■）とキャプシド（◆）の血清型の由来が異なる場合></u> <u>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）</u></p>	<u>(新設)</u>
<p><u>7.</u> 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、名称が揃っているか</p>	<u>(新設)</u>
第二種使用等の目的及び概要	2. 第二種使用等の目的及び概要
<u>(削除)</u>	<u>B-3.</u> 遺伝子組換え微生物名が最初に出てくるときには省略せず、正式な名称（「遺伝子組換え生物等の種類の名称」）が記載されているか（以降の記載は「本遺伝子組換え微生物」等でよい）。
<p><u>8.</u> 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体等である場合はその旨が、明確に示されているか。</p>	<u>B-4.</u> 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体等である場合はその旨が、明確に示されているか。
<p><u>9.</u> 遺伝子組換え微生物の培養方法（液体培養等）及び培養のスケール（〇〇L 等）が記載されているか。</p>	<u>B-5.</u> 遺伝子組換え微生物の培養方法（液体培養等）及び培養のスケール（〇〇L 等）が記載されているか。
<p><u>10.</u> 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。</p>	<u>B-6.</u> 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。
<p><u>11.</u> どの工程の後に、生きた遺伝子組換え微生物が検出されなくなるかが明示されているか。</p>	<u>B-7.</u> どの工程の後に、生きた遺伝子組換え微生物が検出されなくなるかが明示されているか。
宿主	3. 宿主
<p><u>12.</u> 申請書で宿主と位置付けられた微生物自体が、法令で定義される遺伝子組換え微生物に該当しないか（宿主と位置付けられた微生物自体に、遺伝子組換えにより異種核酸が導入されている場合があるため）。この場合、宿主の位置付けを含め、全体の構成を見直す必要がある。ただし、宿主が遺伝子組換え微生物であっても、産業利用上の第二種使用等に関して主務大臣の確認を既に受けており、その性質が公知であるもの、または、市販され十分な使用経験のあるものについては、必ずしもこの</p>	<u>(A-12 を移動)</u>

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
<u>限りでない。</u>	
13. 「分類学上の位置及び自然環境における分布状況」の項では、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。	B-8. 「分類学上の位置及び自然環境における分布状況」の項では、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。
<u>(削除)</u>	B-9. 「使用等の歴史及び現状」の項では、当該宿主由来の遺伝子組換え微生物の自社での使用経験がある場合に記載可能である（適切な参考資料（文献）等がある場合は、別紙の後に参考資料として添付することは可）。
14. 「繁殖又は増殖の様式」の項では、宿主の増殖の至適温度は記載されているか。	B-10. 「繁殖又は増殖の様式」の項では、宿主の増殖の至適温度は記載されているか。
供与核酸	4. 供与核酸
15. 「構成及び構成要素の由来」の項では、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。 <u>（供与核酸を取得するための詳細な方法は求めている）。</u>	B-11. 「構成及び構成要素の由来」の項では、 <u>供与核酸の取得方法の詳細は求めているが（詳細は別紙の項で説明すること）、</u> 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。
16. 「構成要素の機能」の項では、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。	B-12. 「構成要素の機能」の項では、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	5. ベクター
17. <u>ベクターは、供与核酸が挿入される前のプラスミドという意味で、また発現プラスミドは、発現を目的とする供与核酸が挿入されたプラスミドという意味で用いられているか。</u>	<u>(A.10 を移動)</u>
18. <u>宿主がウイルスの場合、ベクターの項は「－」となっているか。</u>	<u>(新設)</u>
19. 「名称及び由来」の項では、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。	B-13. 「名称及び由来」の項では、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。
20. 「特性」の項では、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。	B-14. 「特性」の項では、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. 「特性」の項では、厚生労働省 <u>又は経済産業省</u> 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。	B-15. 「特性」の項では、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	6. 遺伝子組換え微生物
22. 「調製方法」の項では、プラスミド等の作製方法、 <u>パッケージング細胞等への遺伝子導入方法、バンクの構築方法、遺伝子組換え微生物の作製方法</u> が簡潔に記載されているか。 <u>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を記載することで差支えない。</u>	B-16. 「調製方法」の項では、プラスミド等の作製方法、細胞等への遺伝子導入方法、 <u>遺伝子導入された細胞等の回収方法（コロニーの選抜方法等）、バンクの作製方法、バンクの構築体系</u> が簡潔に記載されているか。
23. 「細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性」の項では、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。	B-17. 「細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性」の項では、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。

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
<u>(削除)</u>	B-18. 「宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」の項で、生存能力試験を行った場合、その結果を踏まえて、宿主と遺伝子組換え微生物の生存能力の比較結果が記載されているか（「生存能力は同等であった」「劣ると考えられる」等、具体的な結果を述べること）。宿主と比べて増殖する能力が高くないことが合理的に説明可能な場合には、「宿主と比べて増殖する能力は高くはないと考えられる」等と記載すること。
使用区分	7. 使用区分
24. <u>以下の記載となっているか。</u> ①使用区分：「GILSP」（大腸菌、アデノ随伴ウイルス等）、「カテゴリー1」（アデノウイルス、センダイウイルス等）又は「その他（GILSP 相当）」（バキュロウイルス） 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。」	B-19. 最初に、「GILSP」、「カテゴリー1」「その他（〇〇相当）」のいずれの区分に該当するか述べられているか。
<u>(25.に統合)</u>	B-20. 次に、①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）、②GILSP（又はカテゴリー1）の場合は、「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実施する。」旨が記載されているか。
その他	8. その他
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）。	B-21. 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 <u>有無が記載されているか。</u>	B-22. 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 <u>名称については、名称のみならず、確認の通知番号及び通知日が示されているか。</u>
27. <u>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の作業室で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。</u>	(新設)
28. <u>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。</u>	(新設)
29. <u>申請時の担当者連絡先が記載されているか。</u>	(新設)
<u>(削除)</u>	B-23. 当該施設において、カルタヘナ法施行以前に「組換え DNA 技術応用医薬品等の製造のための指針」に基づいた確認を受けた遺伝子組換え微生物である場合、その旨記載されているか。
<別紙について>	<別紙について>
宿主	1. 宿主

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
30. 宿主の由来や性質が説明されているか（ただし、株名も含めてよく知られている宿主については別紙自体が不要である場合もある）。	C-1. 宿主の由来や性質が説明されているか（ただし、株名も含めてよく知られている宿主については別紙自体が不要である場合もある）。
31. 宿主を入手後、増殖させて保存したものを使用した場合は、その時の手順、用いた培地の組成、培養条件、継代数、保存の温度管理等が記載されているか。遺伝子型や形態等の変化が起きている場合は、その変化が具体的に説明されているか。	C-2. 宿主を入手後、増殖させて保存したものを使用した場合は、その時の手順、用いた培地の組成、培養条件、継代数、保存の温度管理等が記載されているか。遺伝子型や形態等の変化が起きている場合は、その変化が具体的に説明されているか。
供与核酸	2. 供与核酸
32. 供与核酸の取得方法は詳細に説明されているか（PCR 法の場合、鋳型となった核酸の由来、増幅・単離方法等）。	C-3. 供与核酸の取得方法は詳細に説明されているか（PCR 法の場合、鋳型となった核酸の由来、増幅・単離方法等）。
33. プラスミド等に導入するために付加した配列等についても、厳密に明示されているか。供与核酸は全塩基配列が明らかにされているか。また、供与核酸の 5'側と 3'側が分かるように記載されているか。	C-4. プラスミド等に導入するために付加した配列等についても、厳密に明示されているか。供与核酸は全塩基配列が明らかにされているか。また、供与核酸の 5'側と 3'側が分かるように記載されているか。
34. タンパク質の発現を目的とする場合は、当該発現産物の分子的な特徴（生理活性物質であるか、酵素活性を有しているか、それ自体に他の生物や環境に対する有害な作用があるか）やその代謝等について記載されているか。供与核酸が遺伝子の一部分の場合は、当該領域を選択した理由が記載されているか。	C-5. タンパク質の発現を目的とする場合は、当該発現産物の分子的な特徴（生理活性物質であるか、酵素活性を有しているか、それ自体に他の生物や環境に対する有害な作用があるか）やその代謝等について記載されているか。供与核酸が遺伝子の一部分の場合は、当該領域を選択した理由が記載されているか。
35. 目的のタンパク質以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレーム（ORF）がないことを確認しているならば、その旨適切に記載されているか。ORF は 2 つの終止コドンで挟まれた読み枠（概ね 100 bp 以上）とし、アンチセンス鎖の ORF も対象となる。なお確認に当たっては、当該供与核酸配列に関する理論的な考察（開始コドン、プロモーター、SD 配列、ポリアデニル化シグナル配列の有無等）によるものでもよい。	C-6. 目的のタンパク質以外のタンパク質を発現するオープンリーディングフレーム（ORF）がないことを確認しているならば、その旨適切に記載されているか。ORF は 2 つの終止コドンで挟まれた読み枠（概ね 100 bp 以上）とし、アンチセンス鎖の ORF も対象となる。なお確認に当たっては、当該供与核酸配列に関する理論的な考察（開始コドン、プロモーター、SD 配列、ポリアデニル化シグナル配列の有無等）によるものでもよい。
36. 相同性検索が実施され、 <u>相同性検索の実施方法（使用したデータベース、検索エンジン（バージョン No）等）及び結果（遺伝子情報、Score、E-Value）</u> が示されているか。 <u>相同性検索に用いる塩基配列に、ベクター由来配列が含まれていると、ベクター由来配列に相同性のある配列（クローニングされた遺伝子の近傍配列として）が多数検出されるので、可能な限りベクター由来配列を除いたものを用いること。</u> <u>なお、供与核酸が、哺乳動物のハウスキーピング遺伝子等の機能が明確であるもので、かつ、当該遺伝子配列の改変や当該配列の前後への機能配列の付加等がなされていない場合に限っては、相同性検索を省略することが可能であるが、相同性検索を実施しない理由を明確に記載すること。また、相同性検索の結果、相同性が認められた塩基配列に由来する分子が有害な機能や生理活性を有さないことを、文献等にあって慎重に確認すること。</u>	C-7. 相同性検索が実施され、その結果が示されているか。供与核酸が、哺乳動物のハウスキーピング遺伝子等の機能が明確であるもので、かつ、当該遺伝子配列の改変や当該配列の前後への機能配列の付加等がなされていない場合に限っては、相同性検索を省略することが可能であるが、相同性検索を実施しない理由を明確に記載すること。
<u>(37.に統合)</u>	C-8. <u>相同性検索については、相同性検索の実施方法（使用したデータベース、検索エンジン（バージョン No）等）について示されているか。どのようなデータベースを使用して、いつ実施した結果かというのは重要な情報である。</u>
<u>(37.に統合)</u>	C-9. <u>相同性検索の結果として、遺伝子情報の他に、Score と E-Value の両者が示されているか。また、相同性の高いもの（Score と E-Value の上位）から相同性の十分に</u>

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
	<p><u>低い範囲（E-Value が高いところ）まで、リストされているか（上位から〇〇個と限定するのは、必ずしも適切でないことがある。当該遺伝子及び近縁種において対応する遺伝子（オーソログ）が検索結果の上位を占めてしまい、相同性が十分に低いところまで検討されていないことがあるので、そのような場合は、それらを除外した表であることを述べた上でリストを提示することが望ましい）。</u></p>
<p><u>(37.に統合)</u></p>	<p><u>C-10. 相同性検索に用いる塩基配列に、ベクター由来配列が含まれていると、ベクター由来配列に相同性のある配列（クローニングされた遺伝子の近傍配列として）が多数検出されるので、可能な限りベクター由来配列を除いたものを用いること。</u></p>
<p><u>(37.に統合)</u></p>	<p><u>C-11. 相同性検索の結果、相同性が認められた塩基配列に由来する分子が有害な機能や生理活性を有さないことを、文献等にあって慎重に確認すること。</u></p>
<p>ベクター</p>	<p>3. ベクター</p>
<p><u>37. ベクターを他から購入している場合は、購入先が記載されているか（購入先において、情報開示が少ない場合には、当該ベクターの構築に関する文献等を引用することが望ましい。）</u></p>	<p><u>C-12. ベクターを他から購入している場合は、購入先が記載されているか（購入先において、情報開示が少ない場合には、当該ベクターの構築に関する文献等を引用することが望ましい。）</u></p>
<p><u>38. 数千塩基程度のベクターであれば全塩基配列を示しているか（厚生労働省の最新の GILSP 告示に記載されているベクターであれば不要。遺伝子発現構成体で供与核酸を含めて全配列が示されている場合にも、必ずしも必要でない。自社で塩基配列を確認したのではなく、購入先のデータやデータベース引用の場合は、その旨記載のこと）。</u></p>	<p><u>C-13. 数千塩基程度のベクターであれば全塩基配列を示しているか（厚生労働省の最新の GILSP 告示に記載されているベクターであれば不要。遺伝子発現構成体で供与核酸を含めて全配列が示されている場合にも、必ずしも必要でない。自社で塩基配列を確認したのではなく、購入先のデータやデータベース引用の場合は、その旨記載のこと）。</u></p>
<p><u>39. 使用するベクターの宿主域は説明されているか。</u></p>	<p><u>C-14. 使用するベクターの宿主域は説明されているか。</u></p>
<p><u>40. ベクターの構成要素（複製開始点、薬剤耐性遺伝子等）に関して、領域（可能であれば、塩基番号の範囲）を含めて説明・図示されているか。一般的でない略語を用いている場合は、略語の説明が記載されているか。</u></p>	<p><u>C-15. ベクターの構成要素（複製開始点、薬剤耐性遺伝子等）に関して、領域（可能であれば、塩基番号の範囲）を含めて説明・図示されているか。一般的でない略語を用いている場合は、略語の説明が記載されているか。</u></p>
<p><u>41. 選択した薬剤耐性遺伝子の由来・性質を明らかにし、一般的でない薬剤耐性遺伝子等の場合、その耐性遺伝子を選択した理由及び使用の状況（自社の〇〇の製造において、〇年以上の使用の歴史を有する等）が簡潔に述べられているか。</u></p>	<p><u>C-16. 選択した薬剤耐性遺伝子の由来・性質を明らかにし、一般的でない薬剤耐性遺伝子等の場合、その耐性遺伝子を選択した理由及び使用の状況（自社の〇〇の製造において、〇年以上の使用の歴史を有する等）が簡潔に述べられているか。</u></p>
<p>遺伝子組換え微生物</p>	<p>4. 遺伝子組換え微生物</p>
<p><u>42. 遺伝子発現構成体について、作製方法と全塩基配列は記載されているか（供与核酸やそれ以外の構成要素を色分けして、各領域が明示されているのが望ましい）。特に、供与核酸とベクターの境界は明確に示されているか。<u>なお、遺伝子組換え微生物の構築方法に関し、遺伝子組換え微生物作製のプラスミドなどの構築方法の詳細は不要である。必ずしも構築過程に関する情報を求めるものではなく、全体の塩基配列中で供与核酸及び挿入配列部分（人工配列、構築用プラスミド由来等）を特定し、説明することで差支えない。</u></u></p>	<p><u>C-17. 遺伝子発現構成体について、作製方法と全塩基配列は記載されているか（供与核酸やそれ以外の構成要素を色分けして、各領域が明示されているのが望ましい）。特に、供与核酸とベクターの境界は明確に示されているか。</u></p>
<p><u>(削除)</u></p>	<p><u>C-18. 宿主に遺伝子導入してバンクを樹立する操作については、操作のフロー図を示しているか。また、フロー図の他に、単クローンの取得の方法（分離等）、継代数、液量、使用培地等が明らかになるように各操作の具体的な説明が加えられている</u></p>

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
	か。分注（液量、本数）、保存条件についても記載されているか。
<u>(削除)</u>	C-19. マスターバンク（細胞であれば MCB、ウイルスであれば MVB）、ワーキングバンク（細胞であれば WCB、ウイルスであれば WVB）等の調製本数は記載されているか。
<u>(削除)</u>	C-20. 各バンクの管理法として、バンクを作製した際の試験（作製時の試験）、定期的にバンクの品質を確認する試験（保存中の試験）、バンクを新たに作り直した際に実施する試験（更新時の試験）のそれぞれに関して、試験項目・試験内容・判定基準・実施間隔等は記載されているか。
<u>(削除)</u>	C-21. 更新する場合、各バンクの更新頻度及び更新条件について説明されているか。また、各バンクの更新方法について、何を出発原材料として作り直すのか（例えば、種細胞から等）、説明されているか。
<u>(削除)</u>	C-22. バンクについては適切な品質管理試験が設定されているか（セルバンクであれば、例として、薬剤耐性、細胞の増殖性、プラスミド保持率の試験、制限酵素処理パターン、塩基配列の完全性、目的タンパク質の産生性等）。なお、これらの試験が設定されていない場合、設定する必要がないと考えた理由が説明されているか。
<u>(削除)</u>	C-23. 各試験方法の操作手順の概略が示されているか。
<u>(削除)</u>	C-24. 試験結果の判定基準については、「適合」等の記載だけでなく、具体的な基準を記載しているか。また、実測値や電気泳動図の写真等の具体的な試験結果が示されているか（電気泳動図については、レーンの説明、電気泳動マーカーが示す分子量が明確に示されているか）。
<u>(削除)</u>	C-25. 遺伝子組換え微生物が細胞の場合、セルバンク以外の形（例えば、コンピテント細胞とプラスミド）での管理を意図している場合は、特性や生存能力を評価し、申請書中で説明されている遺伝子組換え微生物と同じ特性を有する遺伝子組換え微生物が再現的に作製されていることを担保する方法について説明されているか。
<u>(削除)</u>	C-26. 遺伝子組換え微生物の遺伝的な安定性の確認（例えば、治験薬等の製造に必要と考えられる倍化数を超える培養を行った細胞における特性解析等）の結果は示されているか。
43. GILSP 遺伝子組換え微生物の満たすべき基準として、産業利用二種省令の様式第一の備考 17 a. (3) (イ) より「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」があるが、その合理的な説明がなされているか。例えば、供与核酸によって新たな性質が付与された結果、増殖性が変化する懸念がある場合には、外界での生存能力試験が必要とされる。非増殖性ウイルスに関しては、生存能力試験データは不要である。	C-27. GILSP 遺伝子組換え微生物の満たすべき基準として、産業利用二種省令の様式第一の備考 17 a. (3) (イ) より「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」があるが、その合理的な説明がなされているか。例えば、供与核酸によって新たな性質が付与された結果、増殖性が変化する懸念がある場合には、外界での生存能力試験が必要とされる。
44. 生存能力試験を行う場合は、適切な水（施設の上水（水道水）、施設の下水、土壌水等）及び適切な温度（外界の温度（20℃等）、増殖の至適温度）の組合せで広く検討が行われているか。また、特殊な条件や条件を限定して実施されている場合、その理由（例えば、予備的検討によって明らかになっている事項等）が説明されてい	C-28. 生存能力試験を行う場合は、適切な水（施設の上水（水道水）、施設の下水、土壌水等）及び適切な温度（外界の温度（20℃等）、増殖の至適温度）の組合せで広く検討が行われているか。また、特殊な条件や条件を限定して実施されている場合、その理由（例えば、予備的検討によって明らかになっている事項等）が説明され

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
<p>るか。開始時点における宿主と遺伝子組換え微生物の個体数が同程度で実施されているか（2 倍を超えないことが一つの目安である）。宿主・遺伝子組換え微生物の減少傾向が十分に確認可能な日数まで実施されているか（特に、遺伝子組換え大腸菌 B 株やバキュロウイルス等の場合、長い観察期間が必要とされる場合を認めている）。なお、減少傾向が確認可能であるとは、同一条件における宿主と遺伝子組換え微生物の試験結果を、グラフ（縦軸：生菌数等の対数（log）、横軸：日数）で図示したときに、生存能力曲線（又は直線）の傾きが比較可能であることをいう。生存能力試験の結果は、上述のグラフ（宿主と遺伝子組換え微生物の結果を同一図中にプロットし、水の種類と温度の組合せについて、それぞれ示したもの）と表（実際に測定された生菌数等のデータが示されたもの）の両方で示されているか。生存能力試験の結果について考察がなされているか（一過性に生菌数が上昇しているケース等においては、考察を記載）。また、その結果・考察は、様式の「宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」の項で記載された事項と齟齬はないか。</p>	<p>ているか。</p>
<p><u>(45.に統合)</u></p>	<p>C-29. 生存能力試験を行う場合は、開始時点における宿主と遺伝子組換え微生物の個体数が同程度で実施されているか（2 倍を超えないことが一つの目安である）。</p>
<p><u>(45.に統合)</u></p>	<p>C-30. 生存能力試験を行う場合は、宿主・遺伝子組換え微生物の減少傾向が十分に確認可能な日数まで実施されているか（特に、遺伝子組換えウイルス等の場合、長い観察期間が必要とされる場合を認めている）。なお、減少傾向が確認可能であるとは、同一条件における宿主と遺伝子組換え微生物の試験結果を、グラフ（縦軸：生菌数等の対数（log）、横軸：日数）で図示したときに、生存能力曲線（又は直線）の傾きが比較可能であることをいう。</p>
<p><u>(45.に統合)</u></p>	<p>C-31. 生存能力試験の結果は、上述のグラフ（宿主と遺伝子組換え微生物の結果を同一図中にプロットし、水の種類と温度の組合せについて、それぞれ示したもの）と表（実際に測定された生菌数等のデータが示されたもの）の両方で示されているか。</p>
<p><u>(45.に統合)</u></p>	<p>C-32. 生存能力試験の結果について考察がなされているか（一過性に生菌数が上昇しているケース等においては、考察を記載）。また、その結果・考察は、様式の「宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違」の項で記載された事項と齟齬はないか。</p>
<p>作業区域の位置</p>	<p>5. 作業区域の位置</p>
<p>45. 施設周辺地図（周囲の土地の使用状況を含む）、縮尺、下水道等の排水経路の説明図等は分かりやすく書き示されているか。</p>	<p>C-33. 施設周辺地図（周囲の土地の使用状況を含む）、<u>方角（磁北）、</u>縮尺、下水道等の排水経路の説明図等は分かりやすく書き示されているか。</p>
<p>46. 作業区域のある建物の建屋面積、構造（4 階建て鉄筋コンクリート造り等）、建造年等は記載されているか。</p>	<p>C-34. 作業区域のある建物の建屋面積、構造（4 階建て鉄筋コンクリート造り等）、建造年等は記載されているか。</p>
<p>47. 施設について適切に平面図が示されているか（縮尺が不適切で、施設の名称、位置関係等が判読できない例があるため）。</p>	<p>C-35. 施設について適切に平面図が示されているか（縮尺が不適切で、施設の名称、位置関係等が判読できない例があるため）。</p>
<p>48. 屋外にあるキルタンク及びそれに接続する配管を作業区域として設定する場合には、容易に外界に遺伝子組換え微生物が漏出しない構造であり、万一漏出した場合</p>	<p>C-36. 屋外にあるキルタンク及びそれに接続する配管を作業区域として設定<u>せざるを得ない</u>場合には、容易に外界に遺伝子組換え微生物が漏出しない構造であり、万一</p>

新	旧（平成 28 年 7 月 1 日版）
においても、 製造施設外 に拡散しないための方策が取られているか。また、点検の方法が説明されているか。	漏出した場合においても、 外界 に拡散しないための方策が取られているか。また、点検の方法が説明されているか。
設備	6. 設備
49. 構造について、天井、床、壁面の材質等の情報の説明は、様式と齟齬は認められないか。	C-37. 構造について、天井、床、壁面の材質等の情報の説明は、様式と齟齬は認められないか。
50. 図に作業動線や 遺伝子組換え生物等 の動きを矢印や線を用いて示す場合、それらの矢印や線が何を示しているか説明されているか。また、種類の異なる矢印や線が一つの図に存在する場合、区別が可能となるように記載が工夫されているか。 品質試験・検査のみを施設については、通常、取り扱う量が少量であること、及び遺伝子組換え生物等の動線が複雑ではないことから、作業区域における遺伝子組換え生物等の動線の記載は不要。	C-38. 図に作業動線や 物 の動きを矢印や線を用いて示す場合、それらの矢印や線が何を示しているか説明されているか。また、種類の異なる矢印や線が一つの図に存在する場合、区別が可能となるように記載が工夫されているか。
(削除)	C-39. 図面上で作業動線が交差する場合には、「同時に複数の人員が作業に従事することはない」等の理由で）実際の作業においては問題ないことが説明されているか。
51. 「安全キャビネット」と「クリーンベンチ」の記載が混同されていないか（当該設備内の気圧が、前者は陰圧、後者は陽圧）。	C-40. 「安全キャビネット」と「クリーンベンチ」の記載が混同されていないか（当該設備内の気圧が、前者は陰圧、後者は陽圧）。
52. 使用される設備・機器の殺菌・滅菌方法は示されているか。	C-41. 使用される設備・機器の殺菌・滅菌方法は示されているか。
53. 使用される培養タンクや廃液槽・排水槽については、容量が示されているか。	C-42. 使用される培養タンクや廃液槽・排水槽については、容量が示されているか。
54. 培養液等の移送に配管を使用する場合は、配管の洗浄・滅菌方法について記載されているか。専用の運搬容器を用いている場合、内容物の漏出が十分防止されているか、容器の材質及びサイズが説明されているか。	C-43. 培養液等の移送に配管を使用する場合は、配管の洗浄・滅菌方法について記載されているか。専用の運搬容器を用いている場合、内容物の漏出が十分防止されているか、容器の材質及びサイズが説明されているか。
55. 生産工程は文章で全体の説明を行い、フロー図等にて補足を行う形式が望ましい。また、工程のどこまでが生きた遺伝子組換え微生物を扱っているかをフロー図に記入することが望ましい。	C-44. 生産工程は文章で全体の説明を行い、フロー図等にて補足を行う形式が望ましい。また、工程のどこまでが生きた遺伝子組換え微生物を扱っているかをフロー図に記入することが望ましい。
56. 不活化処理が十分な不活化能を持つことが、当該遺伝子組換え微生物を用いて検討した結果を用いて説明されているか（ただし、高圧滅菌処理や0.2%次亜塩素酸ナトリウム溶液処理等、不活化されることが明らかなものについては不要）。	C-45. 不活化処理が十分な不活化能を持つことが、当該遺伝子組換え微生物を用いて検討した結果を用いて説明されているか（ただし、高圧滅菌処理や0.2%次亜塩素酸ナトリウム溶液処理等、不活化されることが明らかなものについては不要）。
その他（交差汚染対策、漏出時対応等）	7. その他（交差汚染対策、漏出時対応等）
57. 使用される設備・機器及び培養液等の移送に使用する配管等について、内容物の漏出がないことを定期的を確認するとともに保守点検を行うことが説明されているか。	C-46. 使用される設備・機器及び培養液等の移送に使用する配管等について、内容物の漏出がないことを定期的を確認するとともに保守点検を行うことが説明されているか。
58. 遺伝子組換え微生物の漏出時における連絡体制の整備・対応について、図等を用いて具体的に説明されているか（個人名等の情報は不要）。	C-47. 遺伝子組換え微生物の漏出時における連絡体制の整備・対応について、図等を用いて具体的に説明されているか（個人名等の情報は不要）。
59. 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。	C-48. 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。