

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

（使い方：本チェックリストは申請者が申請資料の内容を自主的に確認する際の参考となるように作成したものです。必ずしも本チェックリストの項目をすべて満たす必要がある訳ではなく、遺伝子組換え微生物の特性を踏まえて参照することで差し支えありません。）

| チェック項目 | ✓ |
|--|---|
| <全般的事項> | |
| 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（abc） 真菌は大文字斜体（ABC） ヒトのゲノム上のイントロンを含む遺伝子は小文字斜体（ABC） 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（Abc） | |
| 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。 | |
| <申請書（様式第一）> | |
| 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。 <ul style="list-style-type: none"> <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）若しく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、又は遺伝子組換え微生物自体が医薬品若しく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。 | |

| チェック項目 | ✓ |
|---|---|
| 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。 | |
| 18. 宿主がウイルスの場合、ベクターの項は「ー」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の概要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し支えない。 | |
| 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 16 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. 複数の種類の遺伝子組換え微生物の交差汚染を防ぐための対応を実施する旨が説明されているか。 | |
| 26. 製造所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。 | |
| 27. 問合せ可能な担当者連絡先が記載されているか。緊急時にも連絡可能な連絡先であることが望ましい。 | |
| <別紙> | |
| 宿主 | |
| 28. 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）。 | |
| 29. 宿主を入手後、増殖させて保存したものを使用し、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 | |
| 30. 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）。 | |
| 31. 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、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。 | |
| 32. 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。 | |
| 33. 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。 | |
| 34. 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。 | |

| チェック項目 | ✓ |
|---|---|
| ベクター | |
| 35. 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。）。 | |
| 36. 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）。 | |
| 37. 使用するベクターの宿主域は説明されているか。 | |
| 38. 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。 | |
| 39. 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。 | |
| 遺伝子組換え微生物 | |
| 40. 遺伝子発現構成体について、作製方法の概要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、説明することで差し支えない。 | |
| 41. GILSP 遺伝子組換え微生物としての拡散防止措置を執ろうとする場合は、GILSP 遺伝子組換え微生物の要件のうち、産業利用二種省令様式第一備考 16 a. (3) (イ)「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」について、以下のような遺伝子組換え微生物の特性に応じた説明がなされているか。 <ul style="list-style-type: none"> ● 細菌類、真菌類等の宿主に導入された供与核酸について、一般的に自然環境での増殖性を高める機能が知られていないこと。 ● 非増殖性ウイルスベクターについて、自然環境で増殖する機能を欠失していること。 <p>なお、宿主に対して自然環境での増殖性を高める蓋然性が高い供与核酸を導入した場合であって、GILSP 遺伝子組換え微生物としての拡散防止措置を執ろうとする場合は、適切な生存能力試験を実施した上で「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」を説明されたい。</p> | |
| 作業区域の位置 | |
| 42. 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。 | |
| 43. 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。 | |
| 44. 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）。 | |
| 45. 屋外にあるギルト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。 | |
| 設備 | |
| 46. 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。 | |
| 47. 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。 | |
| 48. 「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）。 | |
| 49. 使用される設備・機器の殺菌・滅菌方法は示されているか。 | |
| 50. 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。 | |
| 51. 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。 | |
| 52. 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。 | |
| 53. 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 | |

| チェック項目 | ✓ |
|---|---|
| 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） | |
| 54. 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。 | |
| 55. 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）。 | |
| 56. 項目 25 の交差汚染を防ぐための対応について概要が説明されているか。 | |

新旧対照表

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|--|--|------|
| <全般的事項について> | <全般的事項> | 記載整備 |
| 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)。 | (略) | |
| 2. 遺伝子名は以下の原則に沿って記載されているか。 ・細菌やウイルスの遺伝子は小文字斜体 (abc) ・真菌は大文字斜体 (ABC) ・ヒトのゲノム上のイントロンを含む遺伝子は小文字斜体 (abc) ・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 (Abc) | (略) | |
| 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。) | (略) | |
| 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)。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| <様式第一について (項目別) > | <申請書 (様式第一) > | 記載整備 |
| 遺伝子組換え生物等の種類の名称 | (略) | |
| 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> 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) | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 第二種使用等の目的及び概要 | (略) | |
| 8. 医薬品 (治験薬を含む)、再生医療等製品 (治験製品を含む) <u>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。</u> | 8. 医薬品 (治験薬を含む)、再生医療等製品 (治験製品を含む) <u>若しく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、又は遺伝子組換え微生物自体が医薬品若しく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。</u> | 記載整備 |
| 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。 | (略) | |
| 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 | (略) | |

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|---|---|----|
| 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。 | (略) | |
| 宿主 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 供与核酸 | (略) | |
| 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)。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| ベクター | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 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。 | (略) | |
| 21. 「特性」の項では、厚生労働省又は経済産業省の最新の GILSP 告示に収載されている場合に、言及されているか。 | (略) | |
| 遺伝子組換え微生物 | (略) | |
| 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 | 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 | |

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|--|--|--------------------------------|
| 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 <u>作製方法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 <u>遺伝子組換え微生物の作製方法のみ</u> を記載することで差支えない。 | 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 <u>作製方法の概要</u> 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 <u>遺伝子組換え微生物の作製方法のみ</u> を記載することで差支えない。 | 必要な情報の明確化 記載整備 |
| 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。 | (略) | |
| 使用区分 | (略) | |
| 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。」 | 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 16 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。」 | 記載整備 |
| その他 | (略) | |
| 25. <u>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)。</u> | (削除) | 実施して当然であるためチェックリストでの記載までは不要と判断 |
| 26. <u>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。</u> | (削除) | 必要な情報の整理 |
| 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> | 25. <u>複数の種類の遺伝子組換え微生物の交差汚染を防ぐための対応を実施する旨が説明されているか。</u> | 必要な情報の明確化 |
| 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> | 26. <u>製造所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> | 必要な情報の整理 |
| 27. <u>申請時の担当者連絡先が記載されているか。</u> | 27. <u>問合せ可能な担当者連絡先が記載されているか。緊急時にも連絡可能な連絡先であることが望ましい。</u> | 必要な情報の明確化 |
| <別紙について> | <別紙> | 記載整備 |
| 宿主 | (略) | |
| 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)。 | 28. (略) | |
| 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、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。 | 29. 宿主を入手後、増殖させて保存したものを使用し、 <u>遺伝子型や形態等の変化</u> 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。 | 必要な情報の整理 |
| 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)。 | 30. (略) | |

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|---|--|------|
| 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、 <u>厳密に明示</u> 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。 | 31. 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、 <u>明示</u> 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。 | 記載整備 |
| 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。 | 32. 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。 | 記載整備 |
| 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。 | 33. (略) | |
| 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。 | 34. (略) | |
| ベクター | (略) | |
| 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。) | 35. 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。) | 記載整備 |
| 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 告示に収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)。 | 36. (略) | |
| 39. 使用するベクターの宿主域は説明されているか。 | 37. (略) | |
| 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。 | 38. (略) | |
| 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 | 39. (略) | |

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|--|---|---|
| <p>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> | | |
| <p>遺伝子組換え微生物</p> | (略) | |
| <p><u>42.</u> 遺伝子発現構成体について、<u>作製方法と全塩基配列は記載されているか</u>（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、<u>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、<u>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></p> | <p><u>40.</u> 遺伝子発現構成体について、<u>作製方法の概要と全塩基配列は記載されているか</u>（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、<u>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、<u>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></p> | <p>必要な情報の明確化</p> <p>記載整備</p> |
| <p><u>43.</u> <u>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。</u></p> | <p><u>41.</u> <u>GILSP 遺伝子組換え微生物としての拡散防止措置を執ろうとする場合は、GILSP 遺伝子組換え微生物の要件のうち、産業利用二種省令様式第一備考 16 a. (3) (イ) 「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」について、以下の<u>ような遺伝子組換え微生物の特性に応じた説明がなされているか。</u></u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>細菌類、真菌類等の宿主に導入された供与核酸について、一般的に自然環境での増殖性を高める機能が知られていないこと。</u> ● <u>非増殖性ウイルスベクターについて、自然環境で増殖する機能を欠失していること。</u> <p><u>なお、宿主に対して自然環境での増殖性を高める蓋然性が高い供与核酸を導入した場合であって、GILSP 遺伝子組換え微生物としての拡散防止措置を執ろうとする場合は、適切な生存能力試験を実施した上で「宿主と比べて増殖する能力が高くないこと」を説明されたい。</u></p> | <p>必要な情報の明確化</p> |
| <p><u>44.</u> <u>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</u></p> | <p>(削除)</p> | <p>新項目 41 のとおり、生存能力試験は例外を除き不要であるため、生存能力試験に関する詳細は不要と判断</p> |

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|---|---|------|
| 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。 | | |
| 作業区域の位置 | (略) | |
| 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。 | 42. (略) | |
| 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。 | 43. 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。 | 記載整備 |
| 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)。 | 44. (略) | |
| 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しない構造であり、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。 | 45. (略) | |
| 設備 | (略) | |
| 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。 | 46. (略) | |
| 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。 | 47. (略) | |
| 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)。 | 48. (略) | |
| 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。 | 49. (略) | |
| 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。 | 50. (略) | |
| 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。 | 51. (略) | |
| 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。 | 52. (略) | |
| 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)。 | 53. (略) | |
| その他 (交差汚染対策、漏出時対応等) | (略) | |
| 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。 | 54. (略) | |

| 旧 (2022年3月版) | 新 (2024年6月版) | 備考 |
|---|---|-----------|
| 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）。 | 55. (略) | |
| 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。 | 56. 項目 25 の交差汚染を防ぐための対応について概要が説明されているか。 | 必要な情報の明確化 |