治験に際しての遺伝子組換え生物の取扱いについて

SAKURAI Akira, Ph.D.
Senior Scientist for Biopharmaceutical Quality
Center for Product Evaluation
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan

カルタヘナ法違反事例

1

“遺伝子組み換え”メダカを育成・販売　愛好家の男ら5人逮捕　カルタヘナ法違反で初逮捕　大学研究所から流出　警視庁

3/8(水) 10:00 配信　261　FNNプライムオンライン

警視庁生活環境課は、遺伝子が組み換えられたメダカを育成、販売するなどしたとして、愛好家の男らを、カルタヘナ法違反の疑いで逮捕した。カルタヘナ法は、生態系に悪影響を与えないよう、遺伝子組み換え生物などを規制する法律。2004年に施行され、逮捕者が出るのは初めて。

押収された遺伝子組み換えメダカ（8日午前 麹町署）

【画像】押収された遺伝子組み換えメダカは赤かった。その様子がこちら。逮捕されたのは60代～70代の愛好家たちだった。

逮捕されたのは、60代～70代のメダカ愛好家の男5人。調べによると、5人は、おととしから去年にかけて、環境大臣の承認を受けずに、遺伝子が組み換えられたミナミメダカを販売目的で運搬し、育成するなどしたとされる。

また、遺伝子組み換えメダカの拡散に関わったとして、会社員の男ら4人についても、カルタヘナ法違反の疑いで書類送検された。

2023年3月8日付けFNNプライムオンライン/Yahoo News
https://news.yahoo.co.jp/articles/a03d8b91752b39cfee5c48406f3d9f34ca041fe8

遺伝子を組み換えた「光る熱帯魚」を違法に飼育した疑い、販売会社社長らを逮捕

1/17(水) 16:30 配信　5　読賣新聞オンライン

遺伝子が組み換えられ、光る熱帯魚（１７日、警視庁石神井署で）

遺伝子を組み換えた熱帯魚を違法に飼育したとして、警視庁は１７日、東京都江戸川区、熱帯魚販売会社社長（６６）ら２人を遺伝子組み換え生物等規制法（カルタヘナ法）違反容疑で逮捕したと発表した。逮捕は１５日。

２人は昨年６月２５日、環境相の承認を得ず、サンゴなどに由来する発光遺伝子が組み込まれ、緑色に光る熱帯魚「ベタ」計１０匹を同区内の店舗で飼育した疑い。いずれも容疑を認めている。

昨年５月以降、「ネオンベタ」と称し、１匹２５００円～３万円で販売していたという。警視庁は客の男女５人も同容疑で東京地検に書類送検した。

2024年1月17日付け読売新聞オンライン/Yahoo News
https://news.yahoo.co.jp/articles/46517283e19cadcc7109bb83c4fa1a29abfb84e4

遵守しましょう。

カルタヘナ法とは

正式名称：
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）

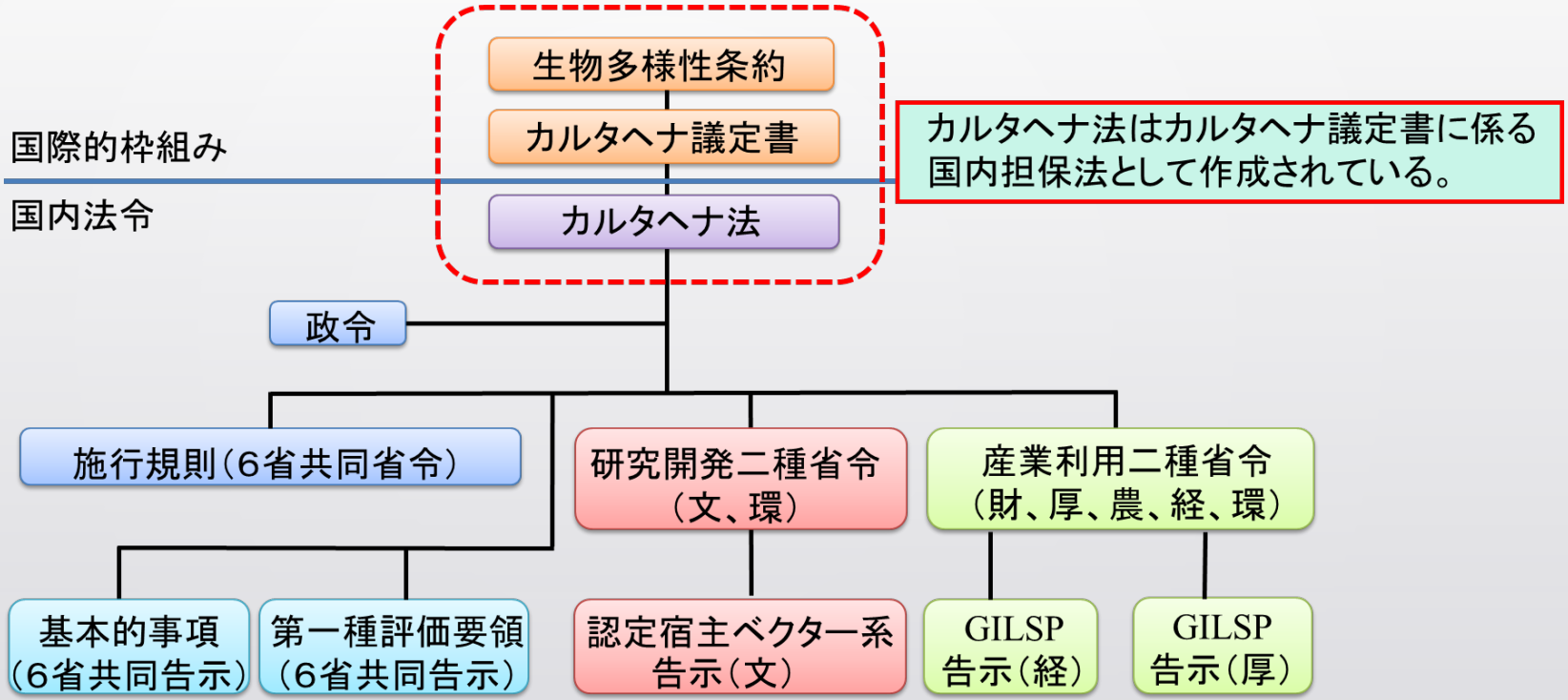
カルタヘナ法は略称です。

生物多様性条約における
「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」
に基づいて制定されたため、カルタヘナ法と呼ばれる。

この法律の目的は生物の多様性を守ること

研究や農業も範疇です。

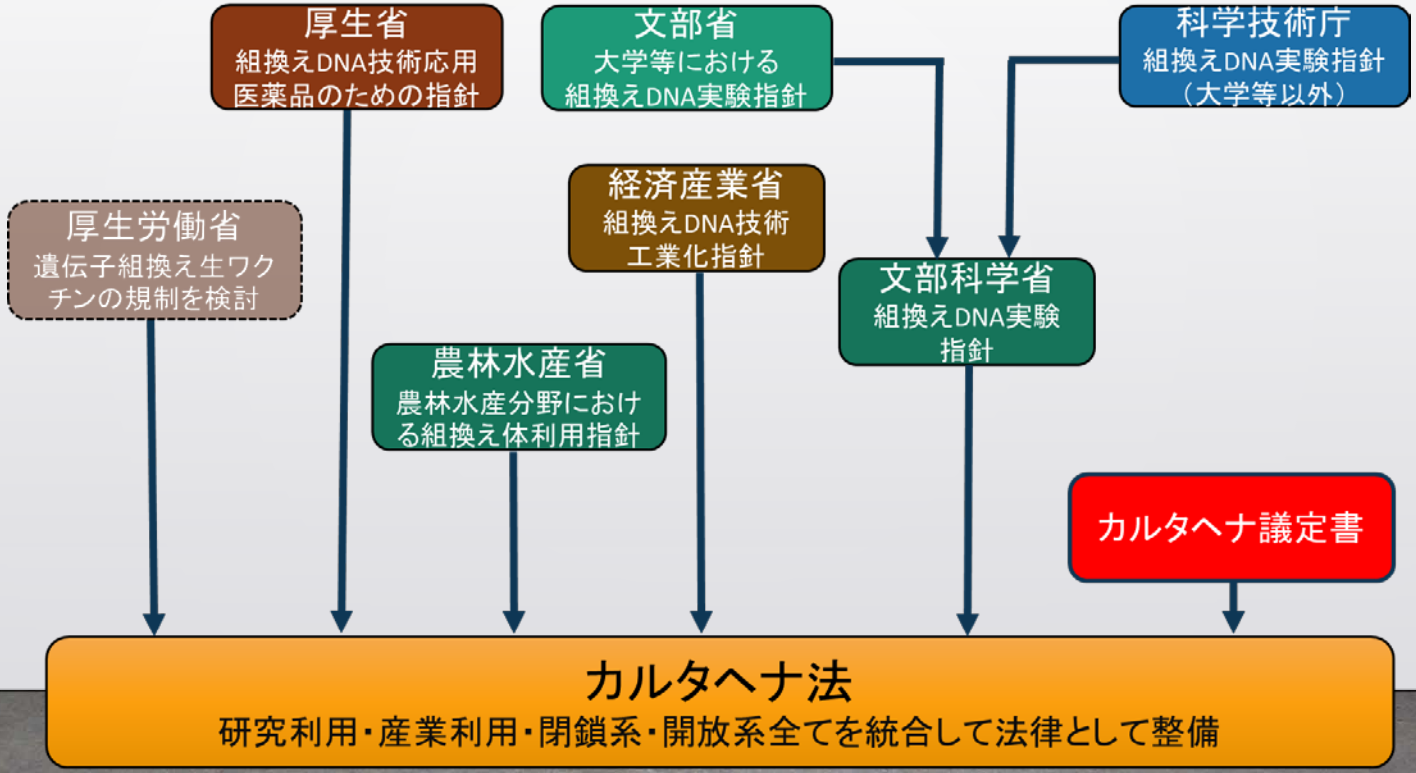
カルタヘナ法の体系図



医薬品等の製造、流通、治験などは厚労省の所掌。

カルタヘナ法の経緯

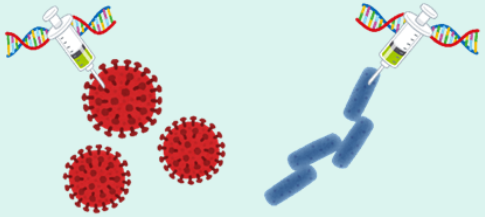
議定書よりも広い適用範囲。



カルタヘナ法の対象となる遺伝子組換え生物

カルタヘナ法上の組換え生物

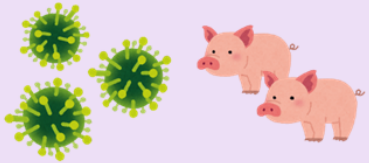
遺伝子操作されたウイルス・細菌



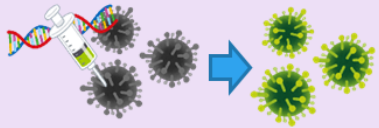
遺伝子操作された動植物

カルタヘナ法上の組換え生物には該当しない例

遺伝子組換えに該当しない

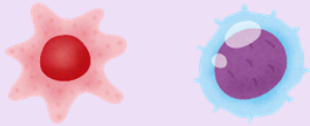


自然発生又は交配による作成



遺伝子操作後が自然界のものと同等

「生物」に該当しない



自然条件で個体にならないもの
（培養細胞など）

人間

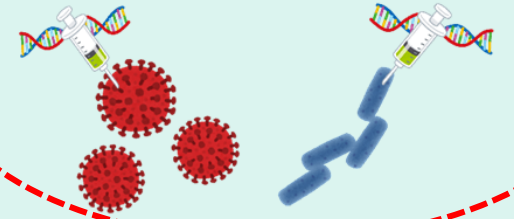
遺伝子操作によって環境影響がありそうかに重点が置かれている。

カルタヘナ法の対象となる遺伝子組換え生物

6

カルタヘナ法上の組換え生物

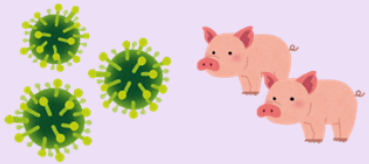
遺伝子操作されたウイルス・細菌



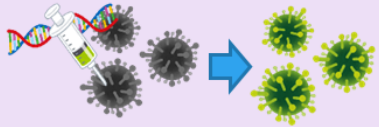
遺伝子操作された動植物

カルタヘナ法上の組換え生物には該当しない例

遺伝子組換えに該当しない

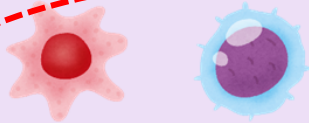


自然発生又は交配による作成



遺伝子操作後が自然界のものと同等

「生物」に該当しない



自然条件で個体にならないもの
（培養細胞など）

人間

遺伝子操作によって環境影響がありそうかに重点が置かれている。

カルタヘナ法の区分

区分	使用方法	審査のポイント	例示
第一種 使用規程 （承認）	開放系 閉鎖系による拡散防止措置をとることなく、遺伝子組換え生物等を使用する	設定した使用方法において、環境への影響及び第三者への伝播を防止可能かという観点で審査する	遺伝子治療用ウイルスベクター
第二種 拡散防止措置 （確認）	閉鎖系 閉鎖系で遺伝子組換え生物等を使用する	閉鎖系を構築する拡散防止措置が、対象となる遺伝子組換え生物等に対して適切に拡散を防止可能かを審査する。	CAR-T細胞を作成するためのウイルスベクター、タンパク質発現大腸菌など

カルタヘナ法の区分

区分	使用方法	審査のポイント	例示
第一種使用規程（承認）	開放系 閉鎖系による拡散防止措置をとることなく、遺伝子組換え生物等を使用する	治験や市販 …おいて、環境への影響及び第三者への伝播を防止可能かという観点で審査する	遺伝子治療用ウイルスベクター
第二種拡散防止措置（確認）	閉鎖系 閉鎖系で遺伝子組換え生物等を使用する	製造や試験 …拡散防止措置が、対象となる遺伝子組換え生物等に対して適切に拡散を防止可能かを審査する。	CAR-T細胞を作成するためのウイルスベクター、タンパク質発現大腸菌など

*例外：ex vivo*遺伝子治療の細胞に活性のあるベクターが残存していれば
残存ベクターに対して第一種使用規程が必要

第一種使用規程と第二種使用等拡散防止措置の根本的な違い

第一種使用規程は、対象となる遺伝子組換え生物等を本邦で用いるためのルール。
国内で用いる限り全員がこのルールに従う必要がある。
したがって、施設ごとに出す必要はない。

国内全体が影響を受けます。

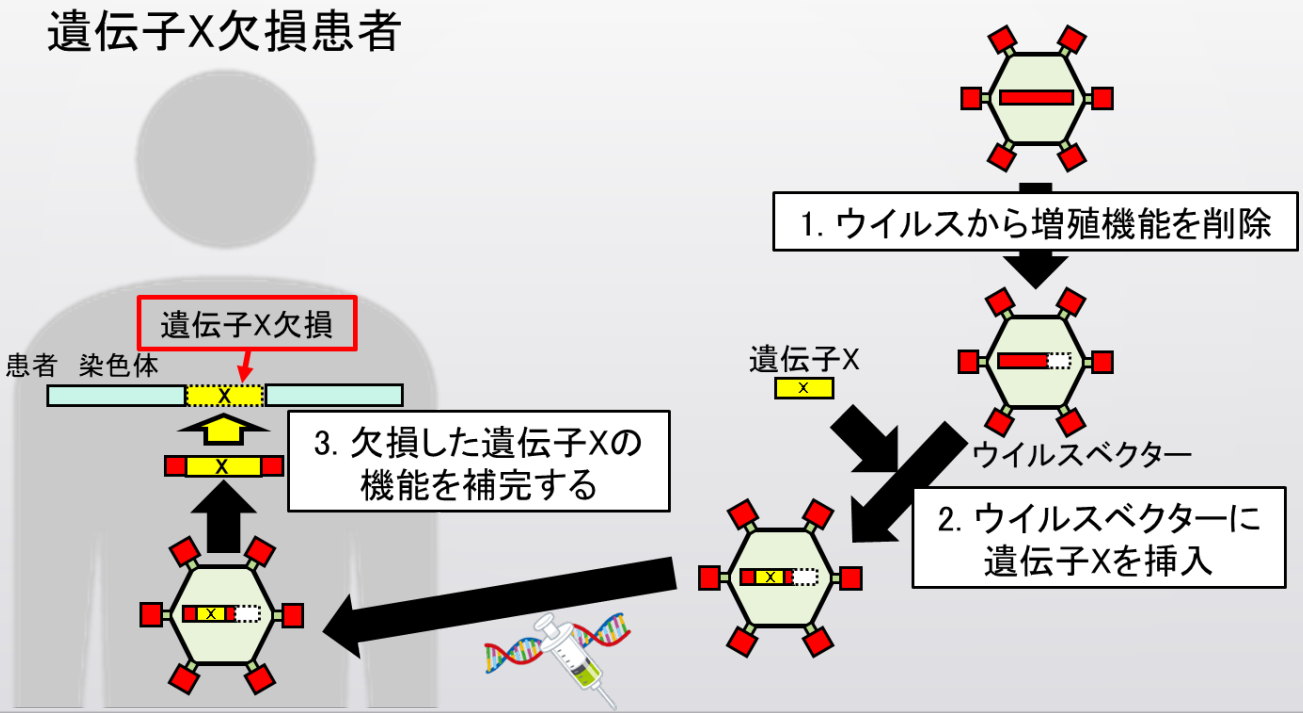
第二種使用等拡散防止措置は、対象となる遺伝子組換え生物等を申請した施設で用いるときのシステム。遺伝子組換え生物等と施設の組み合わせごとに別途設定される。

対象施設のみで完結します。

一般的に遺伝子組換え生物を用いるもの

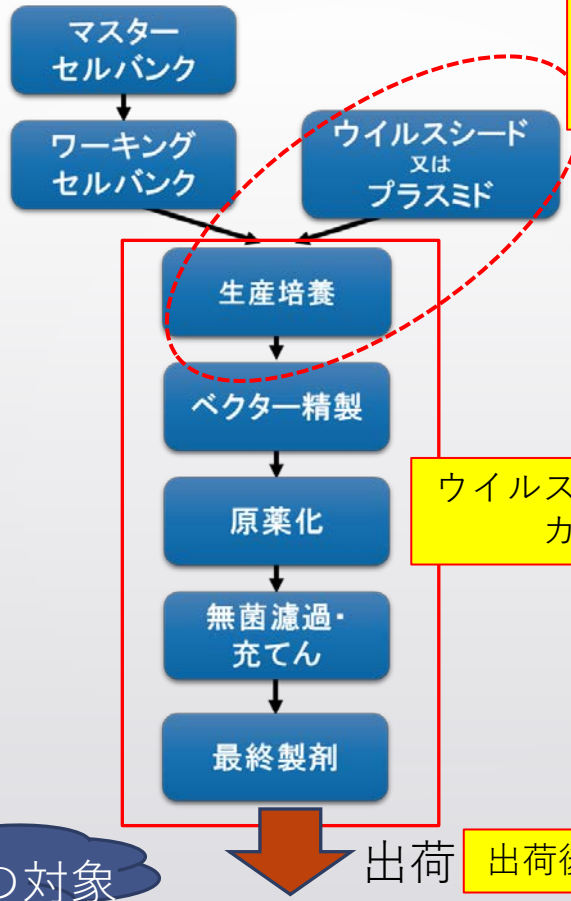
- *in vivo*遺伝子治療（遺伝子治療用製品）
- ウイルスベクターワクチン
- *ex vivo*遺伝子治療（ヒト細胞加工製品）

in vivo 遺伝子治療のイメージ



ベクターを投与するので「遺伝子治療用製品」

in vivo 遺伝子治療製品の製造工程例



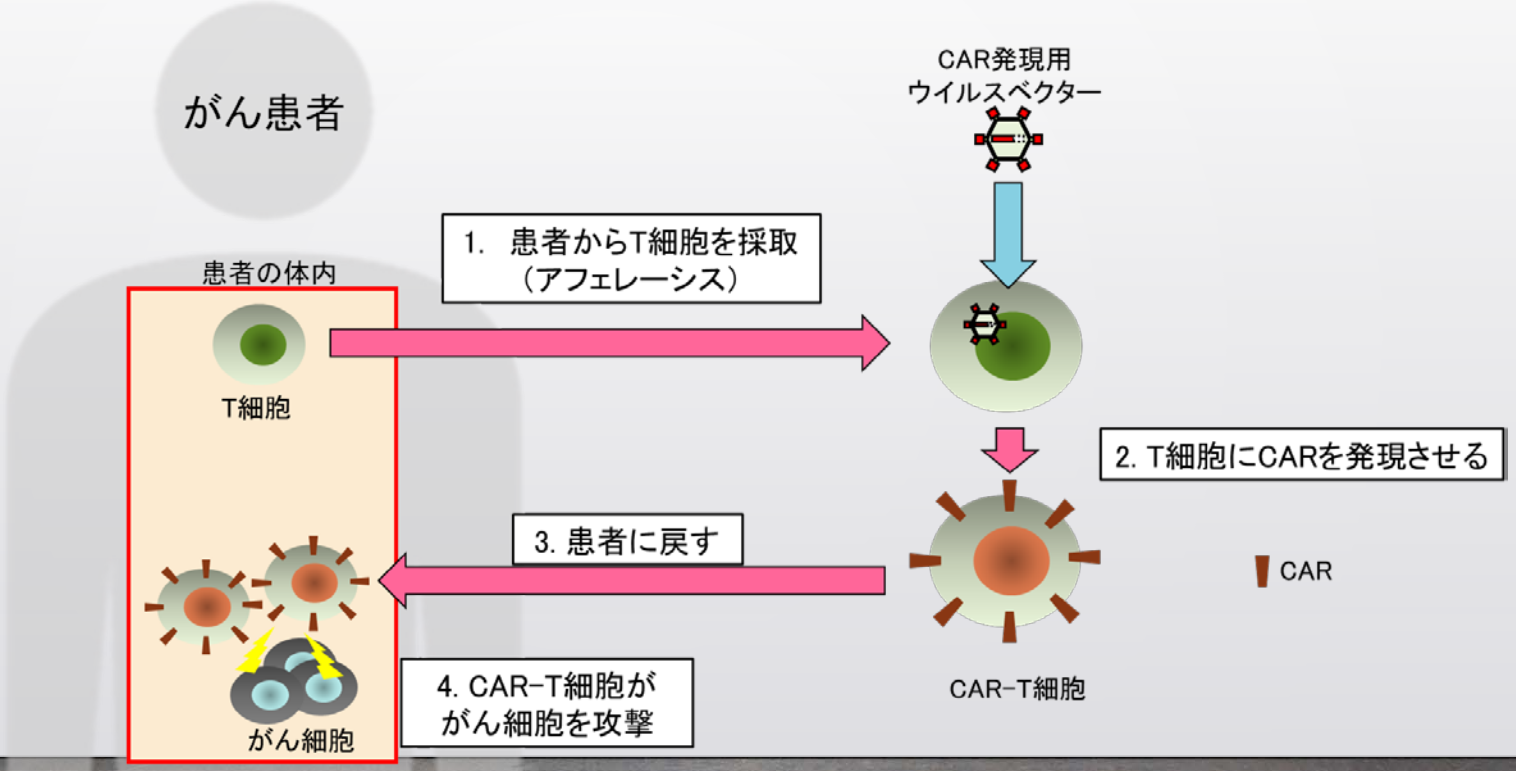
ウイルスを用いて製造する場合
少なくとも赤破線の範囲は
カルタヘナ法（第二種）の範囲内

ウイルスベクターの合成される赤実践の範囲は
カルタヘナ法（第二種）の範囲内

出荷後はカルタヘナ法（第一種）の範囲内

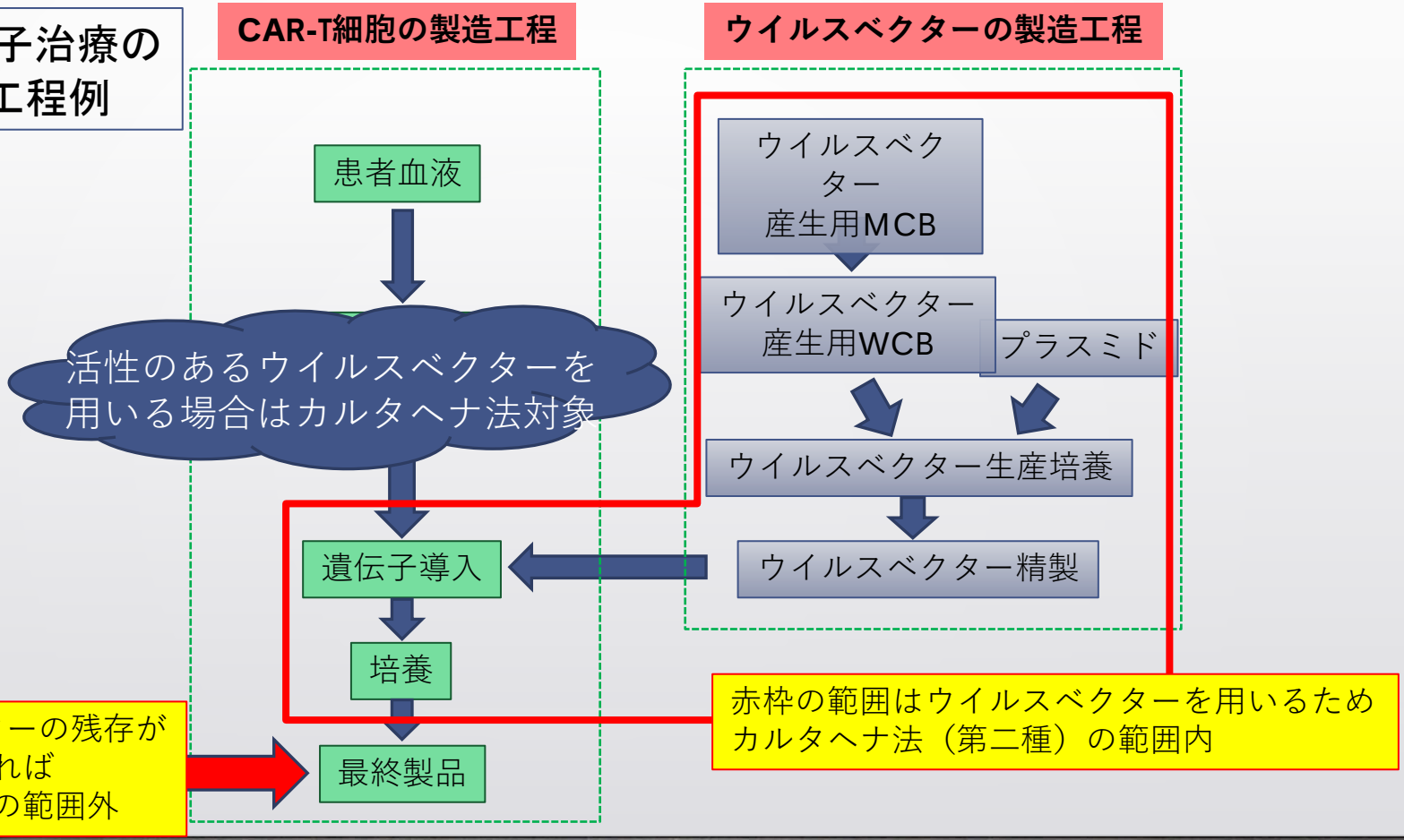
ほぼカルタヘナ法の対象

ex vivo 遺伝子治療のイメージ



細胞を投与するので「細胞加工製品」

ex vivo 遺伝子治療の細胞製造工程例



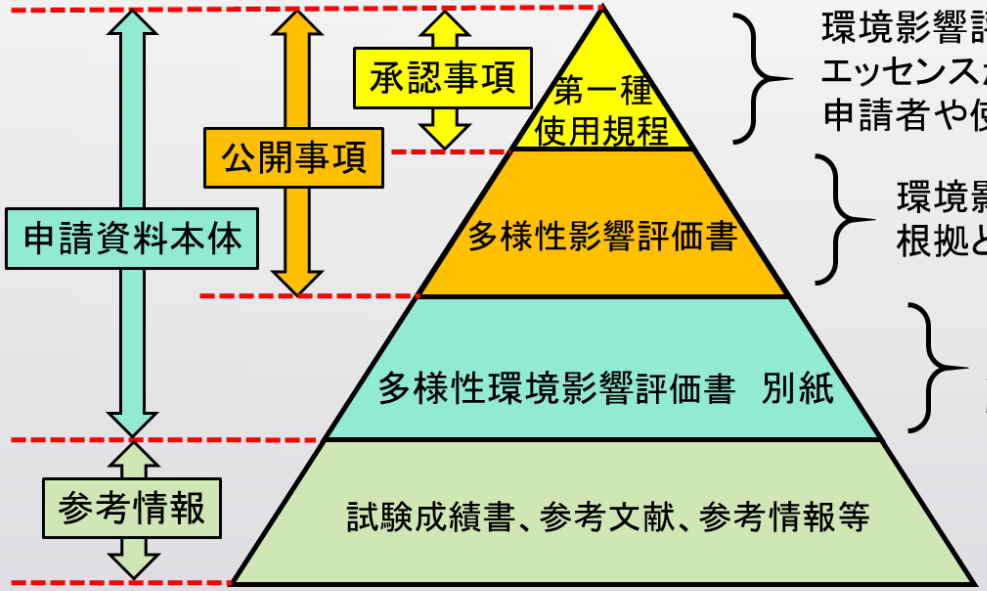
カルタヘナ法
第一種使用規程の考え方

カルタヘナ法第一種使用規程とは

対象となる遺伝子組換え生物等について、
特定の施設等に限定せず使用する場合のルールのこと。

- 第一種使用規程は大臣の承認が必要
- 第一種使用規程自体は詳細なルールではなくエッセンス
- 誰であろうとも国内で使用する場合は使用規程の順守が必要。
- 内容については告示として公開される。
- 臨床研究、治験、臨床使用を始める前に第一種使用規程の承認が必要。

第一種使用規程承認申請書における資料構成



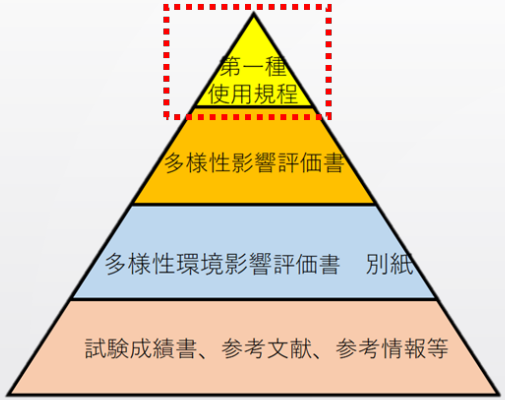
環境影響評価を踏まえた第一種使用等の方法。
エッセンスが記載されており、具体的な運用は
申請者や使用者によって別途設定される。

環境影響評価の本体。第一種使用規程に至った
根拠となる評価が記載されている。承認後公開される。

多様性影響評価書において引用される詳細な情報。
承認後も通常は非公開であるため、機密性の高い
情報は別紙に記載される。

環境影響で用いた文献、別紙の基となる
試験のレポートなど。参考資料。

第一種使用規程承認申請書



記載内容

本遺伝子組換え生物等の原液の保管
本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管
運搬
患者への投与
投与後の患者からの排出の管理
患者検体の取り扱い
感染性廃棄物等の処理

様式第１（第７条関係）

第一種使用規程承認申請書

令和　　年　　月　　日

厚生労働大臣　殿
環 境 大 臣　殿

氏名　○○○○株式会社
申請者　代表取締役　○○　○○　　（印）
住所　東京都○○

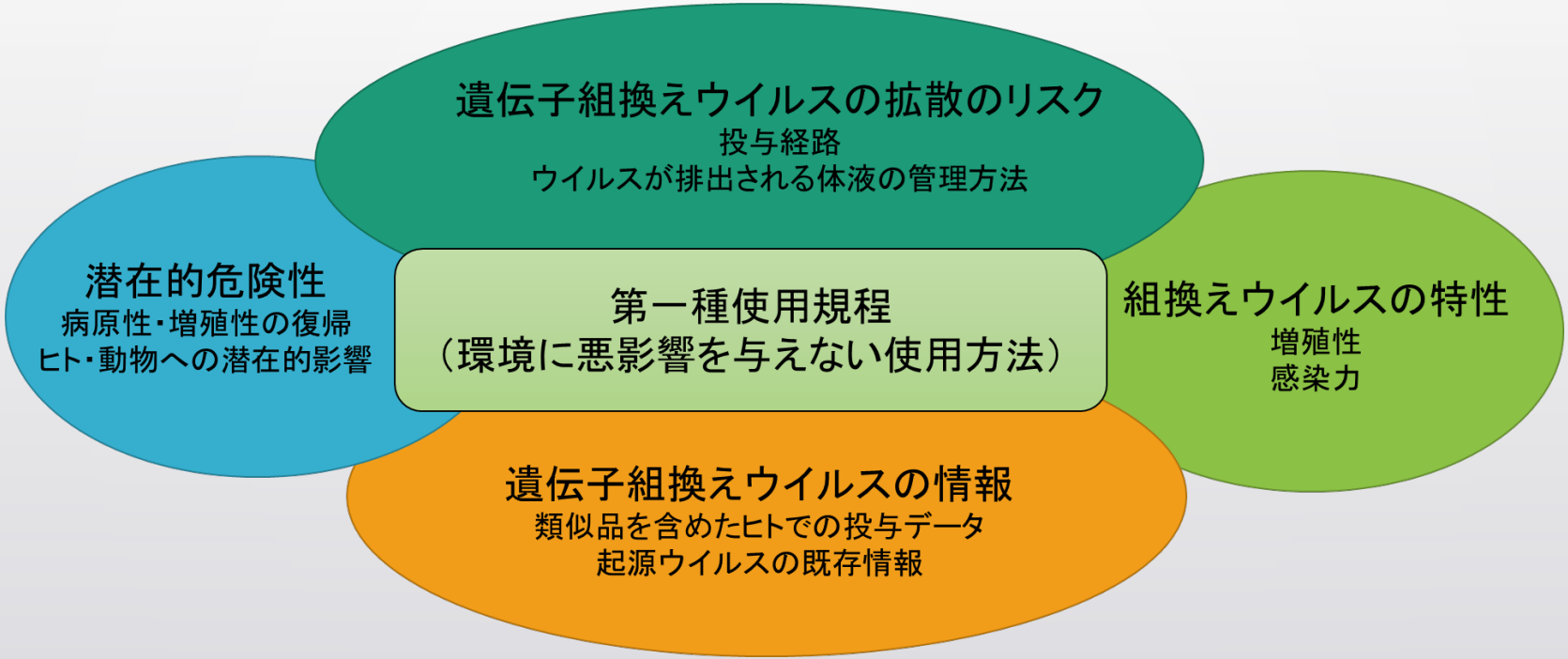
第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第４条第２項（同法第９条第４項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の種類の名称	
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	**本遺伝子組換え生物等の原液の保管** (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された【冷凍庫／冷蔵庫】において保管する。 **本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管** (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。 (3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。 **運搬** (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を

カルタヘナ法第一種使用規程承認申請のポイント

- 遺伝子組換え生物等を開放系で使用するためには、第一種使用規程の承認申請が必須です。
- 対象となる遺伝子組換え生物等の開放系での使用方法（第一種使用規程）の適切性が審査されます。
- 審査のためには、遺伝子組換え生物等の環境へ与える影響を評価した生物多様性影響評価書を提出し、申請した第一種使用規程に基づき使用すれば、環境への悪影響はないことを示す必要があります。

環境へ悪影響を与えないルールを設定する



カルタヘナ法
第二種使用等拡散防止措置の考え方

カルタヘナ法第二種使用等拡散防止措置とは

対象となる遺伝子組換え生物等について、
施設外へ拡散しないように設定されている措置（ハード・ソフト）。

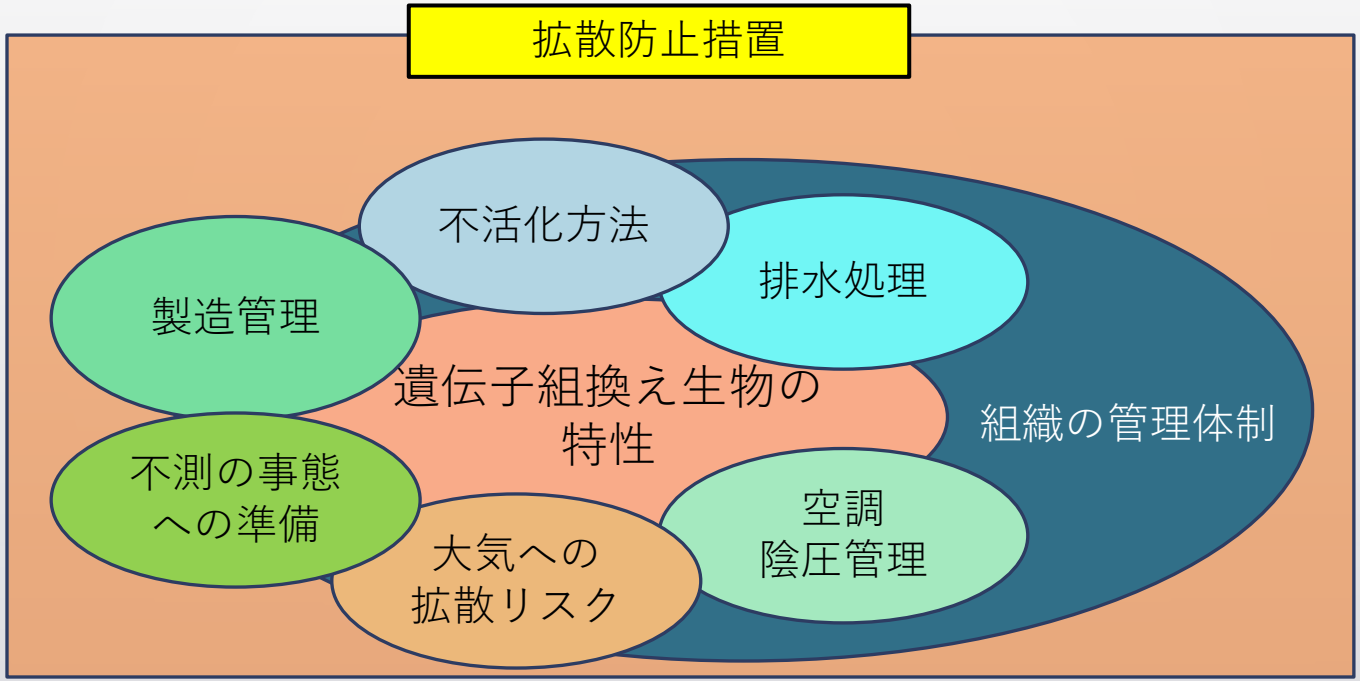
- 第二種使用等拡散防止措置は施設ごとに確認される
- 施設の機能の確認であり、大臣確認が必要（一部確認不要なものもあり）
- 使用する遺伝子組換え生物の拡散能力に応じて措置が変わる。
- 内容については施設情報なので公開されない。
- 治験薬・市販薬の製造を始める前に大臣確認が必要（一部例外あり）

カルタヘナ法第二種使用等拡散防止措置確認申請のポイント

- 遺伝子組換え生物等がGILSP告示に記載されている宿主、供与核酸の組み合わせであれば、産業二種省令の要求を満たす施設を用いる必要がありますが、第二種使用等にあたって大臣確認は不要です。

- 大臣確認が必要な場合、対象となる遺伝子組換え生物等の特徴（遺伝子配列、病原性、不活化手段など）と施設の拡散防止措置の内容を提示し、施設の拡散防止措置の手段が当該遺伝子組換え生物等の拡散防止に適切であることを説明する必要があります。

環境へ放出しない体制を構築する



カルタヘナ法の手続きについて

カルタヘナ法の運用については改善済み

第12670号　（第三種郵便物認可）　薬　事　日　報　2022（令和4）年11月14日　月曜日　（2）

カルタヘナ法審査短縮
欧州と同等まで改善

医薬品医療機器総合機構（PMDA）は10日、2019年以降の「遺伝子組み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）」に係る申請等の運用状況について公表し、21年度のカルタヘナ第一種使用等、遺伝子組み換え生物等の環境中への拡散を防止しつつ使用する「第二種使用等」を行う場合は、19年度の4・7カ月と比較して1・5カ月短い3・2カ月となった。PMDAは、「19年以降の運用改善により、申請者側の手続きの利便性が向上し、大幅な事務処理期間の改善が認められた」との見解を示した。

カルタヘナ法は、生物多様性への悪影響が及ぶことを防ぐため、遺伝子組み換え生物等を用いる際に設けられた規制となる。環境中への拡散を完全には防止しないで行う使用の「第一種使用等」、遺伝子組み換え生物等の環境中への拡散を防止しつつ使用する「第二種使用等」を行う場合は、使用等に先立ち適切な使用期間の中央値は19年度が4・7カ月、20年度が4・2カ月、21年度が3・2カ月と年々短縮し、審査時間は欧州とほぼ同等になった。

その理由として、申請前の手続きルールの明確化により申請準備段階からの総期間を短縮し、予見性を確保したことや、申請書などの記載例や解説書を公開したことにより、経験の少ない申請者でも記載内容や必要な情報が把握可能となったこと等を挙げた。

PMDAは、18年以前の運用の課題として、▽申請の準備に係る手続きが不明確で時間がかかる▽初回の申請時に必要なデータが多い▽申請経験者が少なく申請情報が少ない―ことを挙げ、19年から運用改善のための施策を開始していた。

短信

◇厚生労働省＝11日、2

日刊薬業
2022年12月20日（火）

「カルタヘナ審査が遅い」は“都市伝説”
PMDA、広報活動で業界の誤解払拭へ

2022/12/20 04:30

カルタヘナ対応を説明するPMDAの櫻井氏（左）と本田氏

医薬品医療機器総合機構（PMDA）でカルタヘナ法の規制を担当する櫻井陽スペシャリスト（バイオ品質担当）は日刊薬業の取材に応じ、カルタヘナの第一種使用規程の審査期間について「環境影響評価の審査期間の中央値は、2021年度には3.2カ月に短縮した。欧州と同じレベルの期間まで短縮している」と述べ、改善が進んでいることを強調した。

製薬業界内に、欧米と比べ日本は規制が強く環境影響評価などに時間がかかるため、国際共同治験に参加できず遺伝子治療薬の開発が遅れているとの指摘があることについては「過去のイメージが『都市伝説』のように伝えられている。申請前の準備期間、審査期間ともに改善は進んでいるので広報活動で周知していきたい」と述べた。

カルタヘナ法は遺伝子組み換え技術を活用する際に生物多様性への影響に配慮する目的で発効された「カルタヘナ議定書」が発端で、日本や欧州の国々など196カ国が批准

カルタヘナ法（第一種）の事務処理期間

	2019年度（8件）	2020年度（6件）	2021年度（8件）	2022年度（15件）
行政側事務処理期間 （通知上の処理期間6カ月）	**4.7カ月** （2.6カ月-6.6カ月）	**4.2カ月** （3.6カ月-6.3カ月）	**3.2カ月** （0.9カ月-4.3カ月）	**3.3カ月** （1.3カ月-5.3カ月）
総事務処理期間（参考値）	5.9カ月 （3.2カ月-9.9カ月）	6.6カ月 （5.1カ月-10.5カ月）	3.5カ月 （0.9カ月-4.9カ月）	5.0カ月 （1.3カ月-7.5カ月）

中央値
（最小値−最大値）

- 2019年以降の運用改善により、申請者側の手続きの利便性が向上しており、2021年度には大幅な事務処理期間の改善も認められている。
- COVID-19ワクチンの審査は特例対応により数週間で審査を終えているため集計からは除外。
- 申請者の処理期間について目標値は設定していないため、総事務処理期間は参考値。
- 2018年度以前は運用が大きく異なり比較できないため除外。

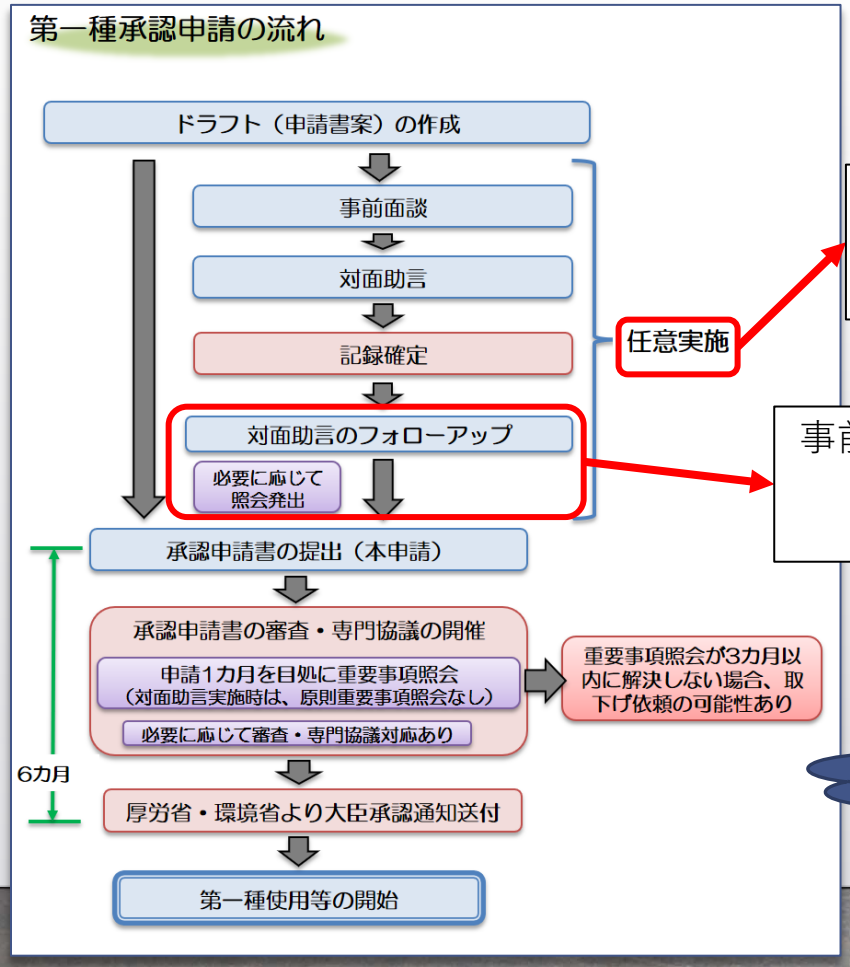
カルタヘナ法（第二種）の事務処理期間

	2019年度（28件）	2020年度（45件）	2021年度（50件）	2022年度（18件）
行政側事務処理期間 （通知上の処理期間3カ月）	**0.9カ月** （0.3カ月-1.2カ月）	**1.1カ月** （0.2カ月-2.1カ月）	**0.8カ月** （0.2カ月-2.9カ月）	**1.3カ月** （0.6カ月-2.1カ月）
総事務処理期間（参考値）	0.9カ月 （0.3カ月-1.2カ月）	1.1カ月 （0.2カ月-2.1カ月）	0.8カ月 （0.2カ月-4.5カ月）	1.5カ月 （0.6カ月-6.2カ月）

中央値
（最小値-最大値）

- 第二種申請は以前から時間はかかっていなかったが、事前の手続きの撤廃により申請者の利便性が増した。なお、新規性が高くかつ環境へ影響を与える恐れのある遺伝子組換え生物等は、審査中に専門家の意見を聴取する可能性がある。
- COVID-19関連の審査は特例対応により数日で審査を終えているため集計からは除外。
- 申請者の処理期間について目標値は設定していないため、総事務処理期間は参考値。

対面助言の活用
（第一種）

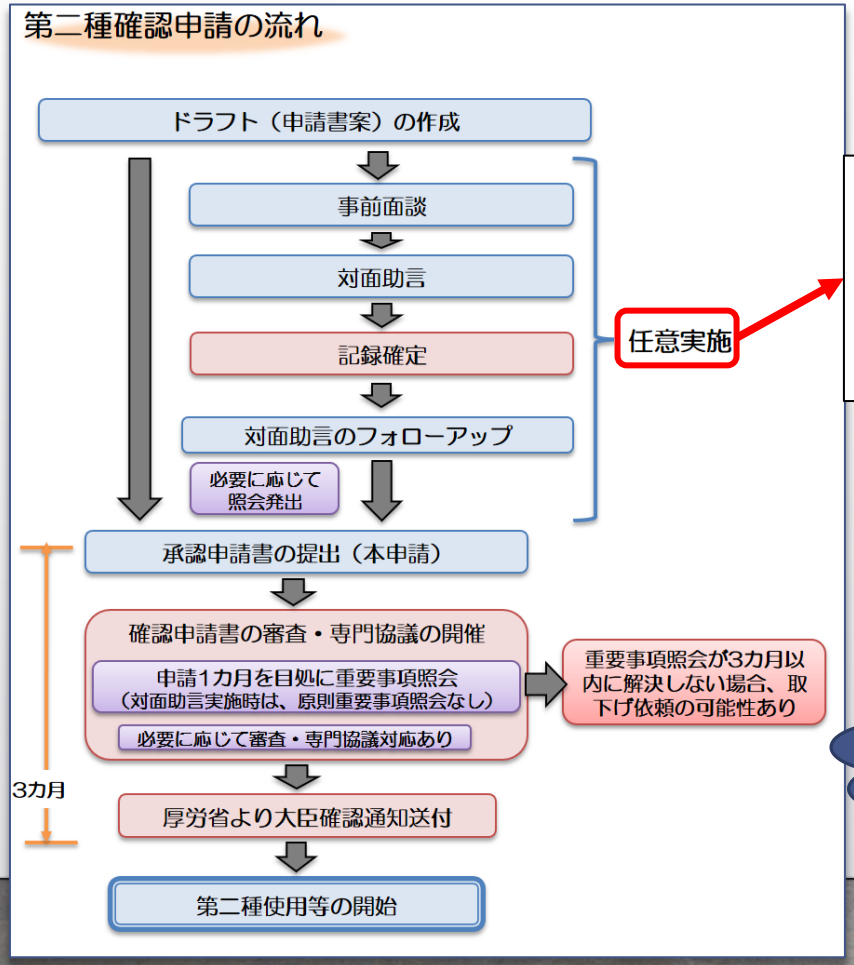


申請前に機構の助言を利用するかどうかは
完全に任意です。
申請が初めてならお勧めします。

事前審査前相談（対面助言）を活用した場合に限り
機構は無料でフォローアップします。
（希望者のみ）

有料のサポートになります。

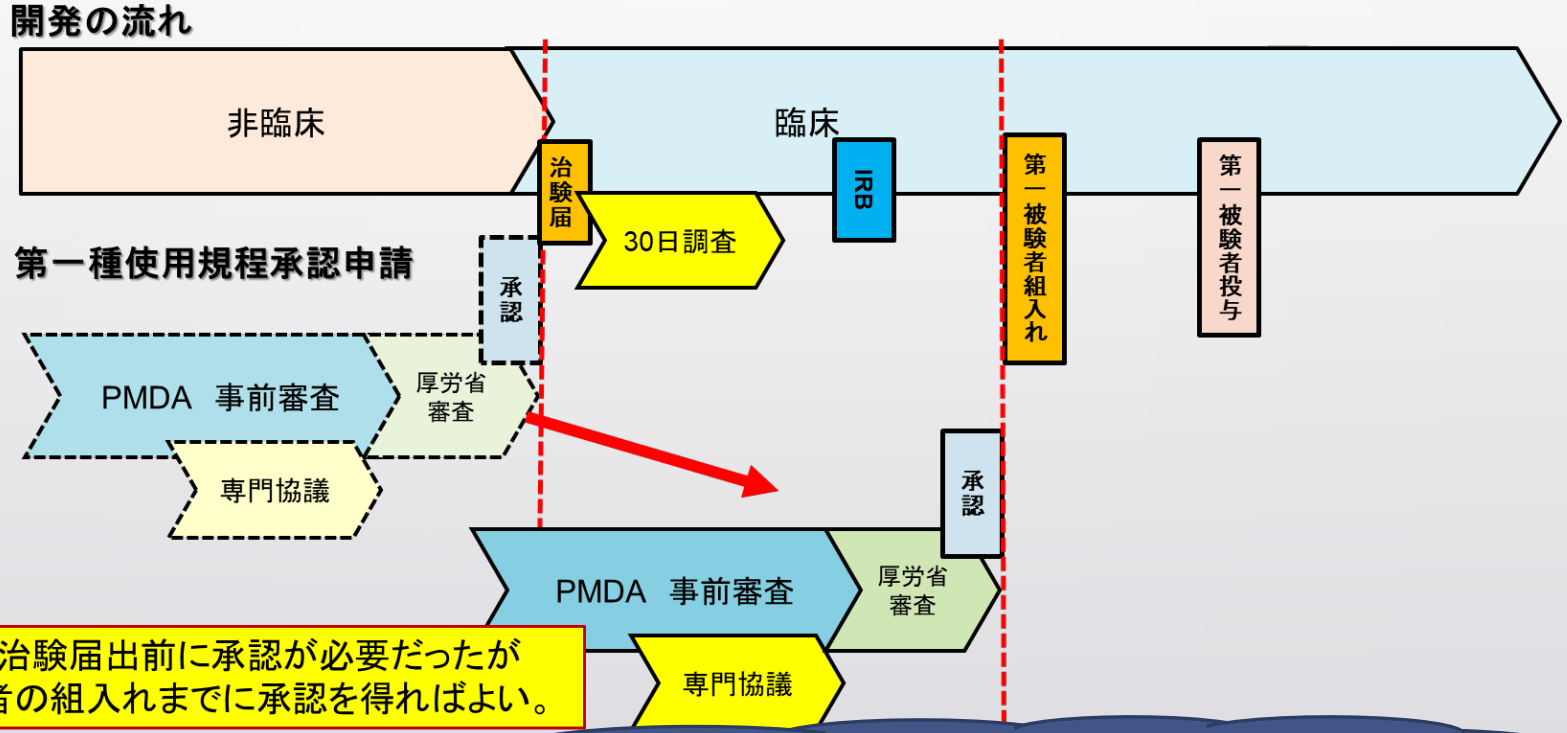
対面助言の活用
（第二種）



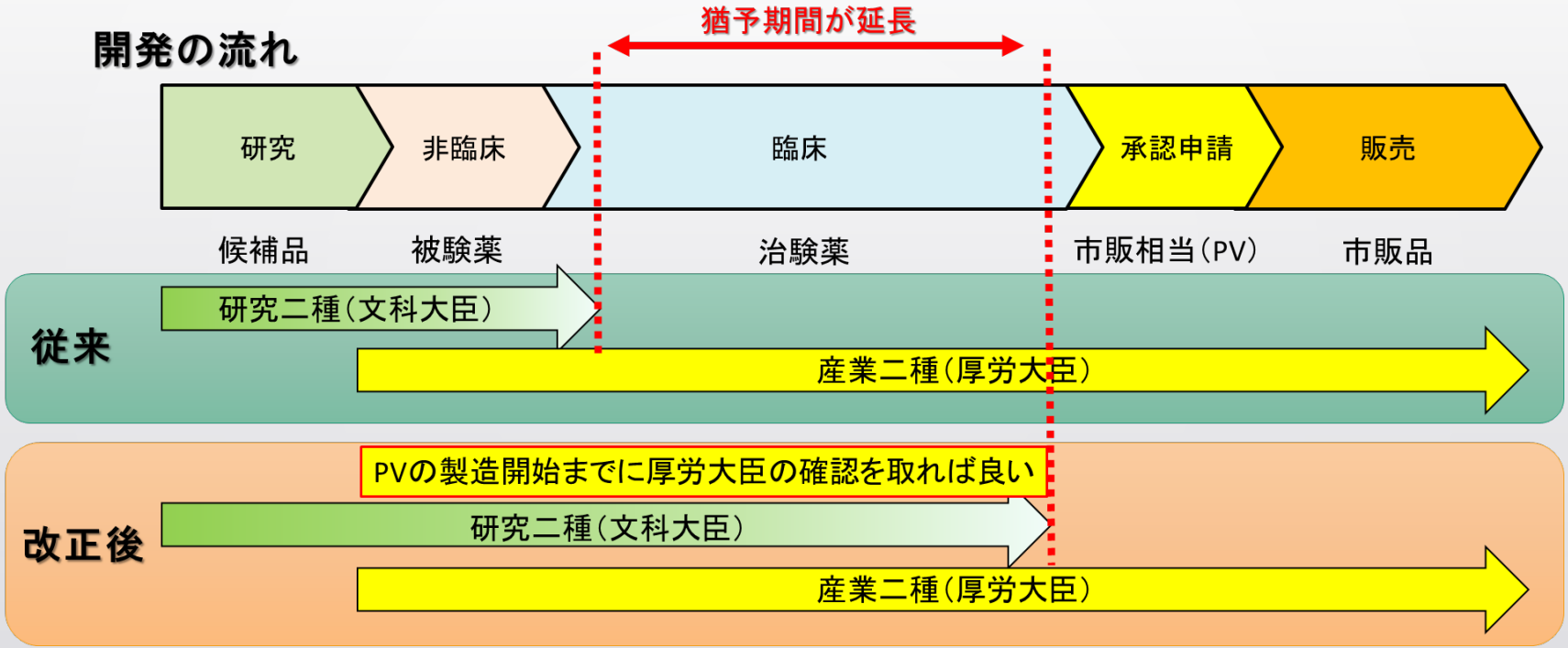
申請前に機構の助言を利用するかどうかは
完全に任意です。
一般的な組換え生物
（大腸菌、AAVベクターなど）の
第二種の対面助言は非推奨です。

特殊な生物を使う場合のみ
対面助言を検討してください。

第一種使用規程承認のリミット

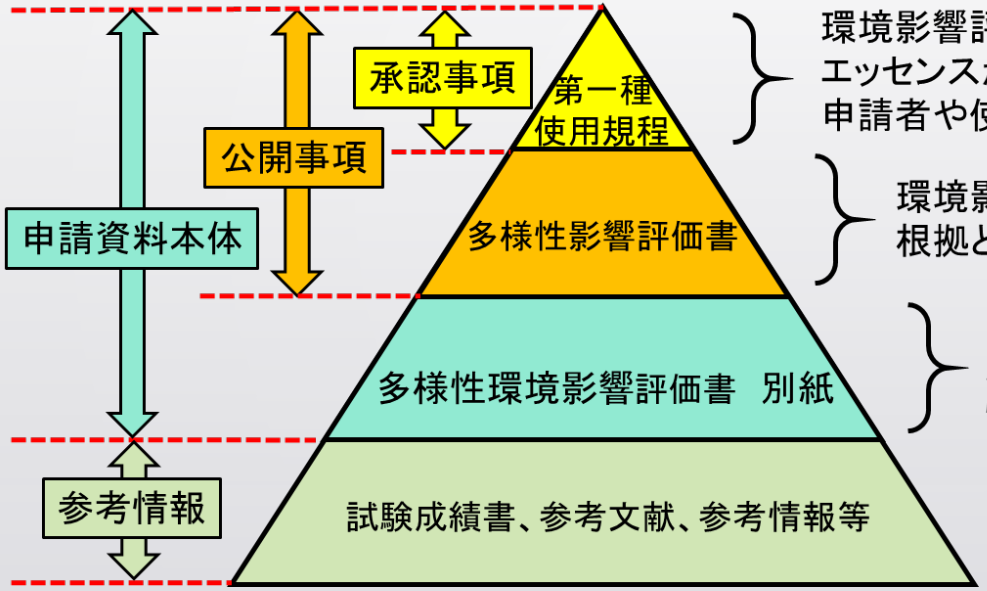


第二種使用規程承認のリミット



本邦開発なら研究二種でPV製造直前まで猶予期間があります。

第一種使用規程承認申請書における資料構成



環境影響評価を踏まえた第一種使用等の方法。
エッセンスが記載されており、具体的な運用は
申請者や使用者によって別途設定される。

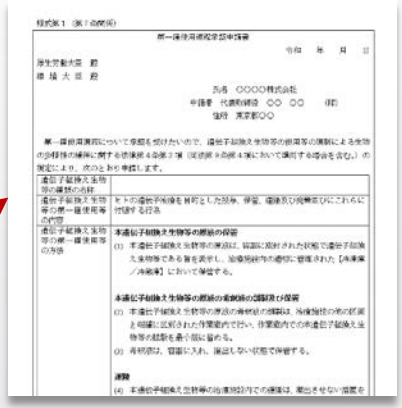
環境影響評価の本体。第一種使用規程に至った
根拠となる評価が記載されている。承認後公開される。

多様性影響評価書において引用される詳細な情報。
承認後も通常は非公開であるため、機密性の高い
情報は別紙に記載される。

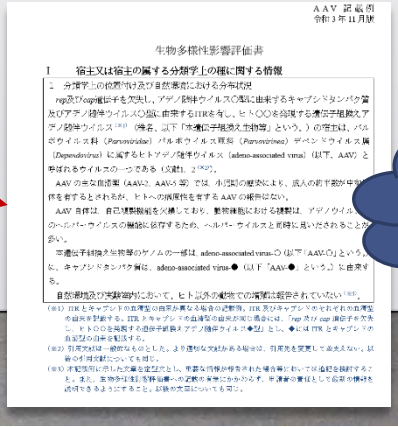
環境影響で用いた文献、別紙の基となる
試験のレポートなど。参考資料。

第一種の記載例

第一種使用規程の記載例



生物多様性影響評価書の記載例



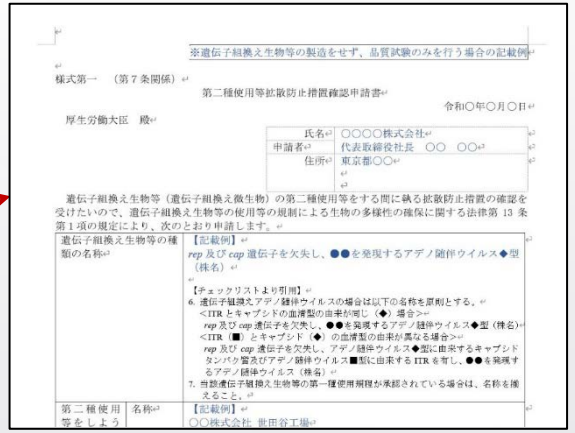
AAVの情報は充実しています。

第二種の記載例

第二種使用等関係

	手　続	様式等の名称	備　考
5	第二種使用等拡散防止措置確認申請	• 第二種使用等拡散防止措置確認申請書（屋素二種省令様式第1） （チェックリスト） • 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）チェックリスト（2022年3月版） （記載例） • 申請書の記載例について（平成16年7月30日 事務連絡） • 品質試験のみを行う製造所（令和4年6月版） • アデノ随伴ウイルスの製造を行う製造所（令和5年2月版）	品質試験記載例とアデノ随伴ウイルス製造記載例は適宜相互にご参照ください。
6	第二種 申請書差換え	• 差換え願（令和4年2月3日付け事務連絡 別紙6）（新旧対照表付）	
7	第二種 住所等変更届出	• 住所等変更届出書（令和4年2月3日付け事務連絡 別紙3）（記載例付）	対象となる変更手続 • 申請者の名称（会社名、大学名、病院名等）、所在地の変更 • 代表者（代表取締役社長、学長、病院長等）の交代に伴う氏名の変更 • 製造所の名称、所在地の変更
8	第二種 軽微変更届出	• 変更届出書（令和4年2月3日付け事務連絡 別紙2）（新旧対照表付）	• 対象となる軽微変更手続については、カルタヘナ法Q&Aの問33をご参照ください。その上でご質問がある場合は、カルタヘナ関連相談事前面談をお申し込みください。

製造を行わず、品質試験を行う場合



※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○年○月○日

厚生労働大臣　殿

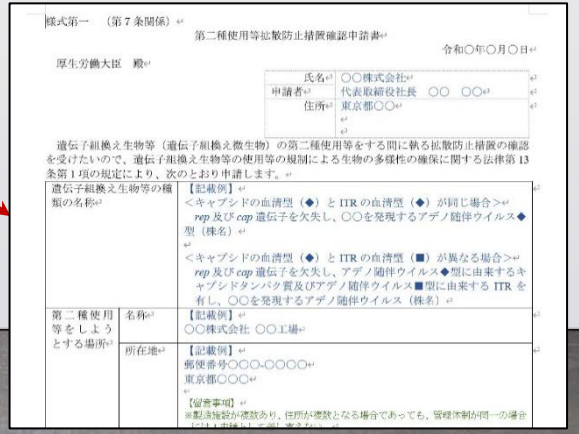
申請者　氏名　○○○○株式会社
代表取締役社長　○○　○○
住所　東京都○○

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）
第二種使用等をしようとする場所	名称	【記載例】 ○○株式会社 世田谷工場

【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 ト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。

製造を行う場合



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○年○月○日

厚生労働大臣　殿

申請者　氏名　○○株式会社
代表取締役社長　○○　○○
住所　東京都○○

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】 <キャプシドの血清型（◆）と ITR の血清型（◆）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） <キャプシドの血清型（◆）と ITR の血清型（■）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）
第二種使用等をしようとする場所	名称	【記載例】 ○○株式会社 ○○工場
	所在地	【記載例】 郵便番号○○○-○○○○ 東京都○○○ 【留意事項】 ※製造施設が複数あり、住所が複数となる場合であっても、管理体制が同一の場合

カルタヘナ法のまとめ

- 遺伝子治療用製品の開発でカルタヘナ法の対象となるのは
ウイルスベクター。細胞側は対象にはならない
- 第一種は開放系での使用。治験や市販が該当する。
- 第二種は閉鎖系での使用。製造施設や試験施設が該当する。

- 第一種の承認期限は一人目の被験者の組入れまで。（行政的には）
- 第二種は文部科学大臣の確認済みであれば、PV製造までが確認期限。
- 一般的な内容の記載例は全てPMDAのウエブサイトに提示されているため、
それを参考に申請可能。

ご視聴ありがとうございました