※汎用記載例

# 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 | | | | | BIO増殖因子製造用遺伝子組換え大腸菌（菌株名称：KP411）  【チェックリストより引用】  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 | | 〇〇薬品株式会社 世田谷工場 |
| 所在地 | | 郵便番号XXX-XXXX  東京都世田谷区〇〇〇1-2-3  【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には1つの申請として差し支えない。 |
| 第二種使用等の目的及び概要 | | | | | 遺伝子組換え微生物BIO増殖因子製造用遺伝子組換え大腸菌（菌株名称：KP411。以下「本遺伝子組換え微生物」という。）は、医薬品原薬BIO細胞増殖因子BIO-2004の生産の手段として使用する。  本遺伝子組換え微生物を大量液体培養（〇〇L）し、菌体内にBIO-2004を産生させる。遠心分離後、菌体を破砕しBIO-2004を抽出・精製する。菌体の破砕工程では高圧ホモジナイザー処理、酵素処理、有機溶媒処理が施され、抽出の工程において生菌は検出されなくなる。また、培養から抽出までに排出される廃液は全て高温蒸気滅菌処理を行い不活化する。  【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）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。  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（○○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。 |
| 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 | | | 宿主は、大腸菌 *Escherichia coli* K12株由来のJMXXX 株（*vvvV*, *Www*+, *Xxx*+, *Yyy*-, *Zxx*+,・,・,・）であり、〇〇社（市販）より購入した。当該宿主は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等を定める省令別表第1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年厚生労働省告示第27号）に収載されている。  【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を転記することで差し支えない。以下同じ。  【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 | | | ○○株式会社においては、JMXXX株の産業上の使用実績はないが、厚生労働省告示及び経済産業省告示のGILSP自動化リストに記載されており、産業上で広く使用されていると考えられる。 |
| 繁殖又は増殖の様式 | | | 宿主の増殖様式は二分裂である。酸素の有無に関わらず増殖可能（通性嫌気性菌）である。一般に、28～40℃程度の温度条件下で増殖し、このうち37℃付近が増殖には最も好ましく、至適条件下における宿主の倍加時間は約30分である。  増殖にはロイシン及びチアミンを必要とし、抗生物質（アンピシリン、テトラサイクリン及びカナマイシン等）に対して薬剤感受性を示す。  接合に関与するF因子を保有しない（F-）。  【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 | | | 宿主JMXXX 株は、非病原性*Escherichia coli* K12株由来であり、病原性はない。本宿主は、病原性に関係のあるウイルス及びプラスミドを保持していない。 |
| その他の情報 | | | 有害な影響を及ぼす生理活性物質等の産生性はない。 |
| 供与核酸 | 構成及び構成要素の由来 | | | 供与核酸はBIO-2004遺伝子及びその翻訳開始に必要な領域より構成される。  ①BIO-2004遺伝子（〇塩基）  ヒト胎児肝臓由来のcDNAライブラリーより単離したBIO増殖因子をコードするcDNAで、大腸菌内でのcodon usageに適合するよう塩基置換を施したもの。  ②5’改変領域（〇塩基）  ①のBIO-2004 cDNAの開始コドンから上流の5’末端領域を除去し、大腸菌内での翻訳開始に必要な開始コドンを含む25塩基よりなる配列を化学合成し導入したもの。  さらに、②の5’側及び①の3’側に、ベクターへの挿入を可能とするよう、制限酵素部位*Bam*HI及び*Hin*dIII をそれぞれ付加した。  構成要素の詳細を別紙1に示す。  【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 | | | 供与核酸は、preBIO細胞に作用して、BIO細胞への分化・増殖を促進するBIO増殖因子BIO-2004の全長をコードする。  供与核酸には、既知の有害塩基配列との相同性は認められない。  【チェックリストより引用】  16.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 | | | ベクターpKC124は、○○○に存在することの知られたプラスミドpBIO303に由来し、自律複製する。  【チェックリストより引用】  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「－」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 | | | pKC124は、pBIO303の複製調節配列を含む*Cla*I-*Xba*I領域に4つの機能領域（＊＊プロモーター領域、遺伝子組込み領域、転写終結領域、アンピシリン耐性遺伝子領域）を挿入することで作製される。塩基数は5,392 bpである。   1. ＊＊プロモーター領域：大腸菌○○遺伝子のプロモーター配列。 2. 遺伝子組込み領域：化学合成により作製された制限酵素部位から成る配列。 3. 転写終結領域：大腸菌○○遺伝子の転写終結に機能する配列。 4. アンピシリン耐性遺伝子領域：プラスミドpBR322の*Pvu*II-*Hin*dIII領域。   ベクターpKC124の作製方法、構造、全塩基配列を別紙1に示す。  pBIO303の由来である○○○について、伝染性、病原性及び伝達性を示すような報告はこれまでにない。またpBIO303と同様に、pKC124の宿主依存性は高く、○菌及び大腸菌以外への伝達性は乏しいと考えられる。  【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。 |
| 遺伝子組換え微生物 | 調製方法 | | | 宿主内に移入する核酸は、ベクターpKC124の遺伝子組込み領域中に、BIO-2004遺伝子を挿入することで得られたBIO-2004遺伝子発現プラスミドpBIO457である。   1. BIO-2004遺伝子発現プラスミドpBIO457を○○法により目的遺伝子の移入を行い、形質転換させる。 2. ①からアンピシリン含有LB寒天培地上において単コロニーを分離し、初代株を得る。 3. ②の初代株をアンピシリン含有液体培地で培養し、マスターセルバンクを確立する。マスターセルバンクからワーキングセルバンクを確立する。   【チェックリストより引用】  22.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。 |
| 細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性 | | | 宿主に移入した核酸（pBIO457）は、細胞質内に存在し、保有する複製調節領域の機能により自律複製を行う。  本遺伝子組換え微生物のワーキングセルバンクをさらに○継代してもプラスミドの脱落及び発現タンパク質の産生低下は認められないことから、発現も安定していると考えられる。  【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 | | | 本遺伝子組換え微生物は、宿主の大腸菌〇〇株にBIO増殖因子生産能及びアンピシリン耐性が付与されているが、いずれも有害性はなく、自然環境において宿主の増殖性に影響は与えない。したがって本遺伝子組換え微生物は病原性を有さず、また、宿主より増殖能が高くなることはない。  【チェックリストより引用】  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。   * 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。 |
| 拡  散防止措置 | 使用区分 | | | | ＜GILSPの場合＞  GILSP  ・宿主である○○の病原性は知られていない。  ・供与核酸に既知の有害塩基配列は認められず、自然環境において宿主の増殖性に関与しない。  ・本遺伝子組換え微生物は病原性を有さず、自然環境において宿主より増殖能力が高くなることはない。  以上の理由から、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、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」（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。」 |
| 作業区域の位置 | | | | ○○株式会社 世田谷工場内のパイロット工場1及び第三研究所の実験室5を使用する（別紙2）。 |
| 設備 | | | 配置 | ・パイロット工場1及び第三研究所内の主要な設備の位置及び名称を示す（別紙2）。  ・区域内には必要に応じよく整備された安全キャビネット、オートクレーブ、インキュベーター、培養タンク、遠心分離機、冷凍庫が設置されている。 |
| 構造 | ・作業区域は、隔壁によりそれ以外の区域と物理的に隔離されている。  床及び壁面は防水性のエポキシ樹脂で覆われている。  ・運搬時には、密閉容器を用いる。  ・作業区域の換気は、HEPAフィルターを通して給排気を行い、差圧を設定している（註：カテゴリー1の場合、記載すること）  ・作業区域の排水は、作業区域それぞれの排水口から排水管を経て専用の排水槽に集められ不活化される。  （別紙2） |
| 生産工程 | 予定している製造工程及び主要設備の概略、遺伝子組換え微生物の処理方法を示す（別紙2）。 |
| その他 | | | | | 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微生物の第二種使用等の実績に関する情報：   本遺伝子組換え微生物を用いた大量培養等の第二種使用等の実績はない。（註：使用実績があれば、「19XX年X月以降、本遺伝子組換え微生物を用いた製造を行っている。製造スケールは○○○Lで、年間に約○○回の培養を行っている。」等を記載する。）   1. 予定される遺伝子組換え微生物の年間製造量：   最終培養スケール：実容量約○○○L  年間製造回数：約○○回   1. 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）微生物の名称及びクロスコンタミネーション防止策：   本遺伝子組換え微生物を取り扱う作業区域では、本遺伝子組換え微生物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、本遺伝子組換え微生物と同一の期間に取り扱うことはない。また、本遺伝子組換え微生物の製造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。   1. 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、廃水施設等を備えており、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）に連絡ができる体制、手順書を構築している。   1. 担当者連絡先：   ○○株式会社　薬事部 ○○  電話 03-XXXX-YYYY  【チェックリストより引用】  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。 |

（以下の備考は、提出時に削除すること）

［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　「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。

３　「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。

４　「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。

５　「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。

６　「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。

７　「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。

８　「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。

９　「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。

10　「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。

11　「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。

12　「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。

13　「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。

14　「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。

15　「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。

16　「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。）

17　「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。

18　「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。

19　「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。

20　「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。

21　「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。

22　用紙の大きさは、日本産業規格Ａ４とすること。

# 別紙1

註：医薬品等の製造に汎用されている宿主については、宿主に関する情報は不要である。

## 宿主に関する情報

### 分類学上の位置及び自然環境における分布状況

|  |  |
| --- | --- |
| 名称 | 大腸菌JMXXX株 （*Escherichia coli* K12株由来 ） |
| 遺伝子マーカー | *vvvV*, *Www*+, *Xxx*+, *Yyy*-, *Zxx*+・,・,・ |
| 購入元 | ○○社製  販売名「　　　　　　　」 |

### 繁殖又は増殖の様式

|  |  |
| --- | --- |
| 増殖の様式 | 二分裂（至適条件下における宿主の倍加時間は約30分） |
| 酸素の利用法 | 通性嫌気性菌 |
| 至適温度 | 一般に、28～40℃程度の温度条件下で増殖し、このうち37℃付近が増殖には最も好ましい。 |
| 栄養要求性 | 増殖にはロイシン及びチアミンを必要とする（*leuC7*、*thi-15*）。 |
| 薬剤感受性 | 抗生物質（アンピシリン、テトラサイクリン及びカナマイシン等）に対して、薬剤感受性を示す。 |

## 供与核酸

### 供与核酸の構成

BIO-2004遺伝子は、preBIO細胞に作用して、BIO細胞への分化・増殖を促進するBIO増殖因子をコードする。

BIO増殖因子の製造に使用される遺伝子組換え大腸菌（KP411株）作製のための供与核酸は、全長1207 bpから成り、以下に示す3つの領域（①BIO-2004遺伝子、②その翻訳開始に必要な領域、③ベクターに挿入するための制限酵素部位）より構成される。

①BIO-2004遺伝子

ヒト胎児肝臓由来のmRNAを○○法を用いてcDNAを合成し、○○ベクターに組込んで作製したcDNAライブラリーより□□法を用いて、BIO増殖因子をコードする領域を含む開始コドン上流△△塩基から終止コドン下流○○塩基までのcDNAを単離した。さらに、大腸菌において発現効率を高めるためcDNA内の○箇所のコドンを△△法を用いて変更した。（註：この場合、翻訳後のアミノ酸の置換があるのか否かを明記する）

②翻訳開始に必要な5’改変領域

①において単離したcDNAの、開始コドンから上流の5’末端領域（シグナルペプチドとして機能する配列（ＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ）を含む）を除去し、新たに大腸菌内において翻訳開始に必要なSD配列及び開始コドン（ATG）を含む領域。

③ベクターに挿入するための制限酵素部位

②の5’側及び①の3’側に、ベクターへの挿入を可能とするよう、5’末端に*Bam*HI認識配列及び3’末端に*Hin*dIII認識配列。

註：供与核酸には、目的以外の蛋白質を発現するオープンリーディングフレーム（ORF）が含まれていないこと、また、その確認に当たっては、開始コドン及び目的のタンパク質以外のタンパク質を発現する可能性がないことを説明する。

### 供与核酸の全塩基配列

上述の①～③の領域より構成される供与核酸の塩基配列を図○に示す。

GGA TCCTTGACA GTCTAGGAG GTAGTCTAGC

*Bam*HI

ATG TCT GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT GAG GGT AAT TCT GAT TGC TAT TTC

Met Ser Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe

GGT AAT GAG TCT GGT GCA GCA TCT GCA CTT GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Gly Asn Glu Ser Gly Ala Ala Ser Ala Leu Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

GAG GGT AAT TCT GAT TGC TAT TTC GGT AAT GCA CTT GGT CTT GGT AAG CAC AAT TAT GGT

Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe Gly Asn Ala Leu Gly Leu Gly Lys His Asn Tyr Gly

GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT GCA CAC GTT CTT AAG AAT CGA CGA CTT ACC

Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn Ala His Val Leu Lys Asn Arg Arg Leu Thr

GAG GGT AAT TCT GAT TGC TAT TTC GGT AAT GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe Gly Asn Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

CAG TTC GAT ATT AAG GGT GGT CTT TTC GCA GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Gln Phe Asp Ile Lys Gly Gly Leu Phe Ala Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

ATT TTC GCA AAG CAC CGA CGA TCT CCA GGT GAG GGT AAT TCT GAT TGC TAT TTC GGT AAT

Ile Phe Ala Lys His Arg Arg Ser Pro Gly Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe Gly Asn

GAG GGT AAT TCT GAT GGT TAT TTC GGT AAT GCA TTC CAG GAG CGA TTC CCA CCA CAC CAC

Glu Gly Asn Ser Asp Gly Tyr Phe Gly Asn Ala Phe Gln Glu Arg Phe Pro Pro His His

GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT GTT GTT CCA GGT GAG GAG GAG CAG AAG TTC

Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn Val Val Pro Gly Glu Glu Glu Gln Lys Phe

GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT GAG GGT AAT TCT GAT GGT TAT TTC GGT AAT

Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn Glu Gly Asn Ser Asp Gly Tyr Phe Gly Asn

GCA CTT CTT CAG CTT AAG TCT GAT TCT TCT GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Ala Leu Leu Gln Leu Lys Ser Asp Ser Ser Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

ACC GTT TGC CTT CCA CCA GCA GAT CTT CAG GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Thr Val Cys Leu Pro Pro Ala Asp Leu Gln Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT TTC TAT TCT GAG CGA CTT AAG GAG GCA CAC

Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn Phe Tyr Ser Glu Arg Leu Lys Glu Ala His

GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT TCT CAG CAC CTT CTT AAT CGA ACC GTT ACC

Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn Ser Gln His Leu Leu Asn Arg Thr Val Thr

GAG GGT AAT TCT GAT TGC TAT TTC GGT AAT GAG GGT AAT TCT GAT TGC TAT TTC GGT AAT

Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe Gly Asn Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe Gly Asn

GCA GCA CAG GGT GAT TCT GGT GGT CCA CTT GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Ala Ala Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

GTT GGT ATT ATT TCT TGG GGT CTT GGT GCA GAG GGT AAT TCT GAT GCA TAT TTC GGT AAT

Val Gly Ile Ile Ser Trp Gly Leu Gly Ala Glu Gly Asn Ser Asp Ala Tyr Phe Gly Asn

GAG GGT AAT TCT GAT GGT TAT TTC GGT AAT GAT AAT ATG CGA CCA GAT CAC GCA TCT ACC

Glu Gly Asn Ser Asp Gly Tyr Phe Gly Asn Asp Asn Met Arg Pro Asp His Ala Ser Thr

CCA GGT TAT CTT GGT TTC GTT GAG TCT GAG ACC CTT CAG GTT CCA CGA GAT ACC CTT GGT

Pro Gly Tyr Leu Gly Phe Val Glu Ser Glu Thr Leu Gln Val Pro Arg Asp Thr Leu Gly

GCA CAG ATT GCA ACC CCA GCA TAT AAG GGG TAG ATAAAAGCTT

Ala Gln Ile Ala Thr Pro Ala Tyr Lys Gly　＊

図○　供与核酸の塩基配列

　　　　：大腸菌での発現のため付加した配列

　　　　：ベクターへの挿入のために付加した制限酵素部位

　　　　：開始コドン及び終始コドン

註：codon usage 等から塩基置換を行った場合は、置換前後を二列で並べて表示したり、コドンを変えた部分に印（または太字）を付ける等して、改変部分を見やすくする。

## ベクター

### ベクターpKC124に関する情報

ベクターpKC124は、プラスミドpBIO303に由来し（*Journal Name*, vol. xx, pp zzz-zzz, （year））、この中に含まれる複製調節領域の機能により自律複製が行われるものである。

pKC124は、塩基数5,392 bpより成り、pBIO303の複製調節配列を含む*Cla*I-*Xba*I領域に次に示す4つの機能領域（①＊＊プロモーター領域、②遺伝子組込み領域、③転写終結領域、④アンピシリン耐性遺伝子領域）を挿入することで作製された。

pKC124のベクターマップを図○に示す。

|  |
| --- |
|  |

図○pKC124ベクターマップ

註：機能領域を適宜区分けして示し、制限酵素切断部位、遺伝子の向き等を記入する。

pBIO303の由来である○○○について、伝染性、病原性及び伝達性を示すような報告はこれまでになく、ベクターpKC124について伝染性、病原性及び伝達性はないものと考えられる。

註：使用するベクターの宿主域について説明する。

註：選択した薬剤耐性遺伝子の由来・性質を明らかにし、この薬剤耐性遺伝子の使用の状況を簡潔に説明する。

## 本遺伝子組換え微生物に関する情報

### 発現プラスミドpBIO457に関する情報

#### 1）構築過程の概要

発現プラスミドpBIO457の構築過程の概要を以下に示す。

#### 2）全塩基配列

pBIO457の全塩基配列を以下に示す。

|  |
| --- |
|  |

図○の全塩基配列

#### 3）既知の有害塩基配列との相同性

【記載要領】

供与核酸について、当該供与核酸の挿入位置前後の宿主の塩基配列含め、データベースを用いて相同性検索・ORF検索を行い、その結果のまとめを記載する。（例：毒素、がん原性等の有害性を有する可能性のある塩基配列の有無。組換えにより目的外のオープンリーディングフレーム（ORF）が生じることで産生されるタンパク質が有害な機能や生理活性を有さないことの評価等）

【記載例】

〇〇の範囲について、以下の相同性検索システム及び遺伝子データを用いて検索を行った。

方法

・システム：□□□□□□相同性検索システムver. x.x

・遺伝子データ：□□□遺伝子データベース、△△遺伝子データベース

結果

検索の結果を表○に示す。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

　e-valueが○.○○以下を示す遺伝子の中に、現在までに知られている有害な遺伝子（トキシン遺伝子、がん遺伝子等）と相同性の高い配列は含まれていないことが確認された。

註：ベクター、発現プラスミドについても、有害塩基配列との相同性の検討があれば、それぞれの項において同様に結果を記載する。

**ORF検索結果**

【記載要領】

相同性検索結果の記載要領参照

【記載例】

〇〇を用いてORF検索を行った結果、目的外のORFが生じることで産生されるタンパク質は特定されなかった。

### 本遺伝子組換え微生物の作製

註：宿主からセル・バンク構築までの概要をフロー図等を用いて記載する。

### 細胞内に移入した核酸の存在状態及び発現の安定性

註：作製した遺伝子組換え微生物の核酸の存在状態や発現の安定性を確認した試験結果があれば示す。

### 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

遺伝子組換え微生物（KP411株）は、BIO増殖因子生産能及びアンピシリン耐性が付与されたことを除いて、宿主（JMXXX株）と同様の特性を示すと考えられる。本遺伝子組換え微生物は、・・・を行うことによって検出することができ、・・・・を確認することによって識別が可能である。

### 遺伝子組換え生物の自然環境下での生存能力について

【チェックリストより引用】

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。

・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。

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。

# 別紙2

## 製造施設

### 製造所の位置

〇〇株式会社〇〇工場を含む〇〇周辺地図を以下に示す。

〇色で囲む区域が〇〇株式会社〇〇工場である。

|  |
| --- |
| 註：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。 |

**図〇　〇〇株式会社**〇〇**工場周辺地図**

### 施設の配置

○株式会社 世田谷工場内の施設配置図を示す。

○色で示す第三研究所及びパイロット工場1で遺伝子組換え微生物を使用する。

事務棟2

第一研究所1

１

製造工場１

正門

第二研究所2

１

事務棟1

道路

第三研究所3

１

パイロット工場１

製造工場2

裏門

パイロット工場3

パイロット

工場2

倉庫

１

100m

**図○○○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。

○○敷地面積：○○○○ m2

第三研究所：建物面積 ○○○○ m2：1995年建造

パイロット工場1：建物面積 ○○○○ m2：1990年建造

○○株式会社 世田谷工場内の排水経路図を示す。

事務棟2

第一研究所1

１

製造工場１

正門

第二研究所2

１

事務棟1

一般排水へんへ

第三研究所3

１

Y

パイロット工場１

製造工場2

廃水処理施設

パイロット工場3

パイロット

工場2

倉庫

１

100m

微生物を含む可能性のある廃液の流れ

一般排水の流れ

不活化された排水を含む排水の流れ

**図○ ○○株式会社世田谷工場排水経路図**

パイロット工場1の微生物を含む可能性のある廃液は排水管を経て専用の排水槽（○色四角で示す）に集められ、○○％△△を用いて不活化される。不活化された排水は施設内の廃水処理施設へ移送され、○○処理及び○○処理（XX, XX）を行った後に施設外の一般排水に放流される。

今回使用するパイロット工場1の排水槽は、○○製で△△△△Lの容量である。パイロット工場１の最大培養タンク容量が1500Lであり、その培養液が一度に流出しても処理できる容量であり、一般排水への流出の危険性はない。

なお、現在、第二研究所、製造工場1及び製造工場2では他の微生物を扱うことがあり、それらについても各施設の専用の排水槽に集められ、○○％△△を用いて不活性化され、同様に廃水処理施設に移送される。

### 作業区域及び設備

#### 作業区域

・第三研究所の実験室5、パイロット工場1 1階の培養室1～5、2階の〇〇室を作業区域とする。平面図を図〇～○に示す。

・作業区域と非作業区域とは、隔壁によって明確に隔てられている。

・作業区域は遺伝子組換え生物等管理区域として表示されている。

居室

実験室2

廊下

実験室1

実験室3

実験室4

前室（含む更衣室、

手洗い設備）

実験室5

A

**WCB保管用冷凍庫**

**図○ 第三研究所 平面図**

灰色で示す区域で遺伝子組換え微生物を扱う。

遺伝子組換え微生物及び生産物の動きを矢印で示す。

主な作業：

A） 実験室5内にあるWCB保管用冷蔵庫から遺伝子組み替え体のWCBのバイアルを取り出し、密閉容器に入れる。WCBの入った密閉容器をパイロット工場1に運搬する。

註：運搬する場合の拡散防止措置（内容器、外容器等）についても具体的に記載する。

備考：WCB保管用冷凍庫については、実験室5内での設置位置を移動する場合もある。

B

冷凍庫

パスボックス

培養室3

前室（含む更衣室、手洗い設備

培養室1

オートクレーブ

150L培養タンク

インキュベーター

実験台

150L培養タンク

C

安全

キャビネット

インキュベーター

廊下

培養室2

300L培養タンク

300L培養タンク

インキュベーター

安全

キャビネット

培養室4

インキュベーター

オートクレーブ

D

実験台

冷凍庫

冷凍庫

1500L培養タンク

E

後処理室

階段（2階へ）

菌体破砕機

き

遠心分離機

反応器

F

限外ろ過機

冷凍庫

1500L培養タンク

カラム

**図○ パイロット工場1　 1階平面図**

註：2階の平面図については省略したが、1階同様に作成する。

主な作業：

B) 培養室1又は2内でWCBを融解し2Lまで培養を行う。培養液の入ったフラスコを専用の運搬容器を用い培養室３に移動する。

C) 培養室3で100L培養する。培養液を専用のポンプ、配管で培養室4培養タンクに移送する。

D) 培養室4で1200L培養を行う。培養液を専用のポンプ、配管で遠心分離機に移送する。

E) 培養液を遠心分離する（組換え微生物の分離）。（註：途中の工程は省略）。得られた溶液を限外ろ過機を用いて濃縮する。

F) 得られた溶液を専用のポンプ、配管で後処理室へ移送し修飾反応を行った後、精製を行う。

備考：

培養タンクのように装置が複数あるものについては適切な装置を選択し操作を行う。

各室に設置されている機器、装置についてはパイロット工場1内で設置位置を移動することもある。

#### 生産に使用する主要な設備・装置

・生産に使用する主要な設備及び装置を表〇に示す。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **設置場所** | **設備・装置** | **用途** |
| 第三研究所 実験室5 | 冷凍庫 | 〇〇セルバンク保管用 |
| パイロット工場1 〇室 | 安全キャビネット | 〇〇細胞の培養及び遺伝子導入操作 |
| パイロット工場1 〇室 | インキュベーター | 〇〇細胞の培養 |
| パイロット工場1 〇室 | オートクレーブ | 本遺伝子組換え生物等の不活化 |
| パイロット工場1 〇室 |  |  |

### 構造

#### 換気設備

【記載要領】

・工場全体の空調について、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（その定期点検等の実施頻度）、工場・作業区域での清浄度等について詳しく説明する。

・安全キャビネット等における、空気の流れも説明する。

・空気の流れについて（特に、培養室等への空気の供給・排気）図示する。気圧管理を行っている場合は、陰圧の区域に色をつける等の工夫をする。

#### 排水設備

【記載例】

・

#### 天井面、壁面、床の構造

【記載要領】

・各部屋における仕様について、具体的な材質を挙げて説明する。

（参考）施設及び設備については、「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日付け薬食発第0219011号）」（以下「局長通知」という。）第2章の内容を満たしていることが読み取れるように記載する。

|  |
| --- |
| 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日薬食発第0219011号）（抄）  第二章　拡散防止措置  第一　GILSPの施設及び設備等  1．製造  （1）施設及び設備   1. 作業区域（遺伝子組換え微生物を使用等する区域であって、それ以外の区域と明確に区別できるもの。以下同じ）が設けられていること。 2. 作業区域内に、遺伝子組換え微生物を利用して医薬品等を製造するための培養又は発酵の用に供するよく整備された装置が設けられていること。 3. 作業区域内に、製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等を洗浄し、又はそれらに付着した遺伝子組換え微生物を不活化するための設備が設けられていること。 4. 遺伝子組換え微生物の生物学的性状について試験検査をするための設備が設けられていること。 5. 遺伝子組換え微生物を他のものと区別して保管できる設備が設けられていること。 6. 培地等を調整するための設備が設けられていること。 7. 製造従事者の更衣設備が設けられていること。 8. 作業区域内を清潔に保ち、げっ歯類、昆虫類等の駆除に努めること。 9. 作業区域および遺伝子組換え微生物の保管設備には、その見やすいところに、遺伝子組換え微生物の作業レベルに関する必要な事項（例「GILSP取扱い中」）を表示すること。 10. 教育訓練を受けた製造従事者以外の者の作業区域への立入りを作業レベルに応じ制限することとし、仮に立ち入る場合は、製造従事者の指示に従わせること。   第二　カテゴリー１の施設及び設備等  １．製造  （2）施設及び設備   1. 第二章 第一 １．（1）①から⑩に掲げる措置。 2. その外の大気、水又は土壌と遺伝子組換え微生物とを物理的に分離する施設等であること。 3. 作業区域内に、製造従事者が使用する洗浄又は消毒のための設備が設けられていること。 4. 必要に応じ、作業区域内に設置された室内における空気中の遺伝子組換え微生物の数を最小限にとどめるための換気設備（遺伝子組換え微生物を捕捉できるものに限る。）が設けられていること。 |

### 生産工程

製造工程全体のフロー図を示す。

註：製造工程については、遺伝子組換え微生物を使用しない後処理工程等も含めて全体を示し、その中で遺伝子組換え微生物を扱う工程を明示すること。

### 遺伝子組換え微生物の処理方法

註：製造に使用した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こと)。

# 別紙3

## 管理体制

【記載要領】

・組織図（製造管理者、製造安全主任者、製造従業者（局長通知第3章第2～4参照）を有することが分かるように記載する。）

・製造安全委員会の構成（局長通知第3章第5参照。人名は記載しないこと。）

・連絡・指示体制

## 教育訓練（局長通知第3章第6参照）

【記載例】

手順書中の教育訓練に係る内容を以下に示す。

製造管理者は、製造作業の開始前に製造従事者に対し、カルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知を熟知させるとともに、次の事項に関する教育訓練を行う。

・遺伝子組換え微生物の安全性に関する知識

・製造に用いる遺伝子組換え微生物の安全な取扱いに関する技術

・設備・装置に関する知識及び技術

・製造工程の安全性に関する知識

・事故発生時の措置に関する知識

## 遺伝子組換え生物等の漏出等、緊急事態の対応

（参考）

|  |
| --- |
| 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日薬食発第0219011号）（抄）  第三章　組織並びに運営上の遵守事項  第一　製造業者  医薬品等の製造工程において遺伝子組換え微生物を使用等する者（以下、製造業者という。）は、次の任務を果たすこと。   * 1. 製造所ごとに製造管理者（医薬部外品、化粧品、医療用具の場合には、「責任技術者」と読み替える。以下同じ。）及び製造安全主任者を任命すること。   2. 製造上の安全性を確保するため製造業者ごとに製造安全委員会を設置し、その委員を任命すること。また、製造安全委員会に、製造業務の安全確保について、調査審議を求めること。   3. 製造管理者が業務を遂行するに当たって支障を生じることがないようにすること。   第二　製造管理者  製造管理者は、カルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知を熟知し、次の任務を果たすこと。   * 1. 製造計画の立案及びその実施に際し、カルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知を十分に遵守し、製造安全主任者との緊密な連絡の下に製造作業全体の適切な管理・監督に当たること。   2. 製造従事者に対して教育訓練を行うこと。   3. 製造安全委員会と十分連絡を取るとともに、必要な事項について製造安全委員会に報告すること。   4. その他製造上の安全性の確保に必要な事項を実施すること。   第三　製造安全主任者   * 1. 製造安全主任者は、遺伝子組換え微生物の使用等に関し、製造管理者を補佐するものであり、製造上の安全性を確保するための知識及び技術に高度に習熟した者であること。   2. 製造安全主任者は、カルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知を熟知し、次の任務を果たすこと。   3. 製造がカルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知に従って適正に遂行されていることを確認すること。   4. 製造管理者に対し助言、報告を行うこと。   5. その他製造上の安全性の確保に関し、必要な事項の処理に当たること。   第四　製造従事者   * 1. 製造従事者は、製造管理者の行う教育訓練をあらかじめ受けた者であること。   2. 製造従事者は、次の事項を遵守すること。  1. 製造作業を行うに当たって製造上の安全確保について十分に自覚し必要な配慮をすること。 2. 作業区域内では、作業レベルに応じた作業衣を着用すること。   第五　製造安全委員会   * 1. 製造安全委員会は、高度に専門的な知識及び技術並びに広い視野に立った判断が要求されることを十分に考慮し、適切な分野の者により構成されること。   2. 製造安全委員会は、製造業者の求めに応じて次の事項について調査審議し、製造業者に報告すること。   （1）製造作業標準のカルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知に対する適合性  （2）製造従事者に対する安全教育訓練及び健康管理の状況  （3）事故発生の際の必要な処置及び改善策  （4）その他製造上の安全性の確保に関する必要な事項   * 1. 製造安全委員会は、必要に応じて製造管理者又は製造安全主任者から報告を求めることができる。   第六　教育訓練  製造管理者は、製造作業の開始前に製造従事者に対し、カルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知を熟知させるとともに、次の事項に関する教育訓練を行うこと。   * 1. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する知識   2. 製造に用いる遺伝子組換え微生物の安全な取扱いに関する技術   3. 設備・装置に関する知識及び技術   4. 製造工程の安全性に関する知識   5. 事故発生時の措置に関する知識   第七　健康管理   * 1. 製造業者は、製造従事者に対し、定期健康診断を行うとともに、医薬品等を取扱うのに不適当な者を製造作業に従事させないこと。   2. 製造業者は、製造従事者がカテゴリー2及び3の製造作業に従事する場合は、あらかじめ予防及び治療の方策について検討しておくこと。   3. 製造業者は、カテゴリー2及び3の製造作業において作業区域内感染のおそれがある場合は、直ちに製造従事者に対し健康診断を行い、適切な措置を採ること。なお、カテゴリー3の製造従事者については、製造従事前に血清をあらかじめ採取し、当該製造従事者が製造に従事することを終えた日から2年間はこれを保存すること。   第八　記録及びその保存   1. 製造管理者は、帳簿を備え、次の事項を記載すること。 2. 遺伝子組換え微生物の名称及びその容器に付された番号 3. 遺伝子組換え微生物の保管及び継代の状況 4. 遺伝子組換え微生物の生物学的性状及びその試験検査の年月日 5. 遺伝子組換え微生物の譲受けの相手方の氏名及び住所 6. 製造従事者の氏名、所属機関、職名、製造業務に従事している期間（カテゴリー1、2及び3の場合に限る） 7. 健康診断の結果 8. 製造安全委員会の審議記録（製造作業標準がカルタヘナ法、拡散防止措置省令及び本通知に適合していることを確認する根拠となった資料を含む。） 9. 設備・装置の定期点検記録及び製造記録 10. 前項の帳簿は、当該医薬品等の製造終了の日から5年間保存すること。   第九　報告  製造業者は、製造に用いる遺伝子組換え微生物に関する情報を収集するとともに、当該遺伝子組換え微生物の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合には、速やかに厚生労働大臣に報告すること。 |