

北里大学病院の遺伝子治療臨床研究 に係る第一種使用規程について

- 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に基づき申請のあった
第一種使用規程に係る意見についてP 1
(遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会)
- 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会委員名簿P 3
- 第一種使用規程承認申請書P 5
- 生物多様性影響評価書P 9

(参考資料)

- 遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧P21
- 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の概要等P22
- 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等（参照条文）P24
- 「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」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係についてP28

平成 19 年 3 月 9 日

**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
法律に基づき申請のあった第一種使用規程に係る意見について**

遺伝子治療臨床研究に係る
生物多様性影響評価に関する
作業委員会 委員長 吉 倉 廣

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）に基づき申請のあった下記の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型（Adv.RSV-TK）
申請者：北里大学病院 病院長 藤井 清孝
申請日：平成 18 年 1 月 19 日

【作業委員会の評価結果（北里大学病院）】

1. 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型 (Adv.RSV-TK)
第一種使用等の内容：治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
申請者：北里大学病院 病院長 藤井 清孝
(1) 生物多様性影響評価の結果について ① 他の微生物を減少させる性質 申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv.RSV-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は検出レベル以下であると推定される。 さらに、Adv.RSV-TK は増殖能を失っていることから、野生型アデノウイルス (Adv) との共感染がないかぎり環境中で増殖することはない。 したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv.RSV-TK は環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。 Adv.RSV-TK 及びそれに由来する増殖能を獲得したウイルス (RCA) が感染する動植物等の種類は野生型ヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) と同等で、これらのウイルスが微生物に感染するとの報告はない。単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子を発現すること及び非増殖性であること以外は、その他の特性についても Adv.RSV-TK は野生型 Ad5 と同等と考えられ、Adv.RSV-TK 及び RCA が競合等で他の微生物を減少させる性質はないと考えられる。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり他の微生物を減少させる性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 ② 病原性 Adv.RSV-TK 及び RCA が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ほ乳動物に感染するが、自然界ではヒト以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。また、RCA が生じるためには野生型 Adv との共感染が必要であり、その起こり得る可能性は Adv.RSV-TK を投与された被験者が野生型 Adv に感染した場合のみである。 一方、これまで Adv.RSV-TK を含む非増殖性の遺伝子組換え Ad5 が国内外で使用されているが、環境への悪影響及び野生型 Ad5 を超える病原性を示したとする報告はない。また、Adv.RSV-TK が感染したほ乳動物では一過性に感染細胞で HSV-TK 遺伝子を発現する可能性はあるが、生体のごく一部の細胞で発現される条件下での HSV-TK 遺伝子そのものの病原性への関与は知られていない。 したがって、Adv.RSV-TK、RCA いずれも野生型 Ad5 を超える病原性は示さないと考えられる。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり病原性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 ③ 有害物質の産生性 Adv.RSV-TK の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり有害物質の産生性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 ④ 核酸を水平伝達する性質 自然界では野生型 Ad5 がヒト以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。したがって、Adv.RSV-TK 及び RCA の感染性は、野生型 Ad5 と同様、環境中ではヒト以外には感染しないと考えられる。Adv.RSV-TK が感染したほ乳動物では一過性に感染細胞で HSV-TK 遺伝子を発現する可能性はあるが、これが他のほ乳動物個体へ水平伝達することは非常に考えにくい。 また、申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv.RSV-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は検出レベル以下であると推定される。さらに、Adv.RSV-TK は増殖能を失っていることから、野生型 Adv との共感染がないかぎり環境中で増殖することはない。したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり Adv.RSV-TK は環境中に拡散したとしても比較的早期に消滅すると考えられる。 これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり核酸を水平伝達する性質に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。 (2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論 以上を踏まえ、Adv.RSV-TK を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会
 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会 委員名簿

	氏 名				所属・役職
	いわ	さき	かず	ひろ	
	岩	崎	一	弘	国立環境研究所生物多様性の減少機構の解明 と保全プロジェクトグループ主任研究員
※	お	ざわ	けい	や	
	小	澤	敬	也	自治医科大学医学部教授
	かん	だ	ただ	ひと	
	神	田	忠	仁	国立感染症研究所遺伝子解析室長
	ささ	づき	たけ	ひこ	
	笹	月	健	彦	国立国際医療センター総長
	しま	だ		たかし	
	島	田		隆	日本医科大学医学部教授
	はや	かわ	たか	お	
	早	川	堯	夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
	やま	ぐち	てる	ひで	
	山	口	照	英	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部部長
○	よし	くら		ひろし	
	吉	倉		廣	厚生労働省医薬品食品局 食品安全部企画情報課参与
	わた	なべ		まこと	
	渡	邊		信	国立環境研究所生物圏環境研究領域領域長

○委員長 （五十音順 敬称略）

（平成17年4月1日現在）

第一種使用規程承認申請書

平成 18 年 1 月 19 日

厚生労働大臣 殿
環 境 大 臣 殿

申請者 氏名 北里大学病院
 病院長 藤 井 清 孝
住所 神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号

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	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を発現する非 増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型 (Adv.RSV-TK)
遺伝子組換え生物等の 第一種使用等の内容	治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、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	治療施設の所在地 神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 治療施設の名称 北里大学病院 (1) Adv.RSV-TK 溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施 設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室（以下「P2 実験室」 という。）内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の Adv.RSV-TK 溶液の融解、希釈及び分注操作 は、P2 実験室内の安全キャビネット内で行う。Adv.RSV-TK 希釈溶液の保管は、P2 実験室内の冷凍庫において行う。な お、Adv.RSV-TK 希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通 って他の P2 レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉し た容器に入れて運搬する。 (3) Adv.RSV-TK 溶液（希釈溶液を含む。）を廃棄する際に は、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理又は 0.5%次亜塩素 酸ナトリウム溶液への 2 時間以上の浸漬処理による。以下同 じ。）を行った後、本施設で定められた医療廃棄物管理規程 （以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。 (4) Adv.RSV-TK 希釈溶液を二重に密閉し、環境中への拡散 防止措置を適切に執った陽圧でない手術部無菌室（以下「無 菌室」という。）に運搬し、専用の注入用穿刺針、注射器及 びチューブからなるデバイス（以下「注入セット」という。） に充填し、注入用ポンプに装着する。 (5) 被験者に対する Adv.RSV-TK の投与は、無菌室内におい て、超音波検査装置に装着された穿刺用ガイド装置、注入セ ット及び注入用ポンプを用いて、前立腺がんの前立腺病巣内 に Adv.RSV-TK 希釈溶液を注入することで行う。 (6) 被験者への Adv.RSV-TK 投与終了後、被験者の創部を消 毒する。ウイルス漏出予防のためにマスク及びガウンを着用 した被験者を無菌室から、環境中への拡散防止措置を適切に 執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）に移送する。 (7) 上記 (5) 及び (6) で用いた注入セット等の器具並びに布及 びガーゼ類は、ウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程 に従い廃棄する。また、穿刺用ガイド装置等は、ウイルス不

	活化を行い、再利用する。これらのウイルス不活化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (8) 投与後 24 時間まで、被験者を個室内で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に無菌室及び個室から外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。 (9) 個室における管理期間中の被験者の排泄物等（血液、体液、尿及び糞便等。以下同じ。）は、ウイルス不活化を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。これらのウイルス不活化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、Adv.RSV-TK 溶液の取扱いに準ずる。 (10) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、ウイルス不活化を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分洗浄する。これらのウイルス不活化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (11) 個室における被験者の管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中の Adv.RSV-TK が陰性であることを確認する。Adv.RSV-TK が確認されたときは、個室における管理を継続する。 (12) 個室における管理解除後であっても、観察期間内に被験者の血液又は尿中から Adv.RSV-TK が検出された場合には、直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記 (8) から (11) までと同様の措置を執る。
--	--

生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

ヒトアデノウイルスはアデノウイルス科マストアデノウイルス属に分類されている(文献 1、2)。これまでに分離されたウイルスは、中和抗体を誘導する抗原性の違いで 51 の血清型に分けられており(文献 1、2)、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(HSV-tk)遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルスベクターAdv.RSV-TK はヒトアデノウイルス 5 型(Ad5)を宿主として作製された。

Ad5 は 4 歳以下の乳幼児の多くに感染しており、咽頭及び糞便からウイルスが分離される(文献 2)。Ad1、2、5、6 に対する中和抗体保有率は 1~2 歳齢では 46.7~93.3%で、20 歳齢までに 100%に達している(文献 3)。自然環境において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。実験室内では、コトンラット及びニュージーランドウサギへの経鼻接種でウイルス増殖が報告されている(文献 1)。

文献 1：Kaipe, D. M., Howley, P. M. ed.: Fields VIROLOGY fourth edition, pp.2265-2326, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)

文献 2：畑中正一編：ウイルス学, pp.198-208, 朝倉書店, 東京 (1997)

文献 3：水田克巳など：山形県衛生研究所報, 32: 5-7 (1999)

2 使用等の歴史及び現状

Ad5 を生ワクチン等に使用した報告はない。Ad5 に由来するウイルスベクターが遺伝子治療で汎用されている(IV 章参照)。

3 生理・生態学的特性(文献 1、2)

(1) 基本的特性

ウイルスキャプシドは直径 80 nm の正二十面体で、エンベロープはない。ゲノムは約 36 kb の 2 本鎖 DNA である。

(2) 生育又は生育可能な環境の条件

ヒトに感染し、増殖する。培養細胞でも、ヒト由来の細胞でのみ効率よく増殖する。サル由来培養細胞で低レベルの増殖が起こる。経口感染することから推定されるように、室温で比較的安定である。

(3) 捕食性又は寄生性

自然界では、ヒトでのみ増殖を伴う感染が起こる。

(4) 繁殖又は増殖の様式

Ad5 は、ヒトに経口感染し、増殖したウイルスは便と共に排泄される。

(5) 病原性

Ad5 の感染は不顕性に終わることが多いが、4 歳以下の乳幼児では急性熱性咽頭炎となる場合もある。いずれの場合も感染後に産生される中和抗体で再感染は阻止される。リンパ節に潜伏する例や小児の腸重積症に関わる可能性も指摘されている。

(6) 有害物質の産生性

Ad5 の感染で細胞内に産生されるたん白質等の毒性は報告されていない。

(7) その他の情報

Ad5 は 56℃、30 分の加熱で感染性を失う（文献 4）。

文献 4：Bardell, D.: J. Clin. Microbiol. 4: 322-325 (1976)

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

ラウスサルコーマウイルス (RSV) プロモーター (285 bp)、HSV-tk をコードする DNA (HSV-tk 遺伝子 ; 1131 bp) 及び SV40 ポリ A 付加シグナルを宿主に導入した（供与核酸の全塩基配列及び対応するアミノ酸配列などは別紙 1、2）。

(2) 構成要素の機能

RSV プロモーターは HSV-tk 遺伝子のみを転写させることになるため、HSV-tk が発現される。RSV プロモーターの方向と E2 及び E4 遺伝子の向きは逆方向になるため、RSV プロモーター活性が E2 及び E4 遺伝子の転写を引き起こすことはない。また、SV40 ポリ A 付加シグナルにより転写が終了する。

これらの供与核酸の導入によって、Adv.RSV-TK の感染性が Ad5 から変わることはないと考えられる。

2 ベクターに関する情報

(1) 名称及び由来

Adv.RSV-TK は pADL.1/RSV-tk 及び pJM17 の 2 つのプラスミドより作製される。pADL.1/RSV-tk は RSV-LTR プロモーターの転写制御下にある HSV-tk 遺伝子を含むプラスミドである。pADL.1/RSV-tk は、Ad5 (dl309 株、文献 5) の全ゲノムを搭載した pJM17 プラスミド (文献 6) とヒト胎児腎由来 293 細胞中に共感染され、最終的な遺伝子組換えアデノウイルスベクター Adv.RSV-TK (文献 7) が生成される (ベクターの構造は別紙 2)。

(2) 特性

pADL.1/RSV-tk はアンピシリン耐性遺伝子を有し、pJM17 はアンピシリン及びテトラサイクリン耐性遺伝子を有する。

文献 5 : Bett, A. J., et al.: Virus Res. 39: 75-82 (1995)

文献 6 : McGrory, W. J., et al.: Virology 163: 614-617 (1988)

文献 7 : Gingras, M. C., et al.: Cancer Gene Ther. 3: 151-154 (1996)

3 遺伝子組換え生物等の調製方法

(1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

Ad5 の E1 領域を供与核酸と置換した (Adv.RSV-TK のゲノム構造概略図は別紙 3)。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

pADL.1/RSV は pXCJL.1 (McMaster 大学 Frank Graham 氏より提供された) の Xba I と Cla I サイトの間に、RSV-LTR プロモーターを組み込んで作製する。この BamH I サイトに、HSV-tk 遺伝子及び SV40 ポリ A 付加シグナルを含む 2.8 kb の Bgl II/BamH I フラグメントをインサートして、pADL.1/RSV-tk を得る。この pADL.1/RSV-tk を pJM17 と共に、リン酸カルシウム法によって 293 細胞に導入し、細胞内での相同組換えにより生じる遺伝子組換えアデノウイルス Adv.RSV-TK を得る (作製概略図は別紙 3)。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

Adv.RSV-TK は Ad5 の E1 領域を欠失している。E1A 及び E1B 遺伝子産物はウイルス DNA の複製に必要なので、これらの遺伝子を継続的に発現している 293 細胞を使って増殖させた。Adv.RSV-TK の最終製品は米国 Baylor 医科大学細胞・遺伝子治療センターで製造した。製造工程には現行の米国 GMP 基準に従ってセルバンクシステム及びウイルスバンクシステムを用い、各バンクの品質管理は FDA 基準に従った (各バンク及び最終製品の品質管理試験の詳細は別紙 4)。凍結した状態で日本へ輸送した最終製品は、北里大学病院で受領後、岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センター (P2 レベル) において受入れ試験を実施する (受入れ試験の詳細は別紙 5)。

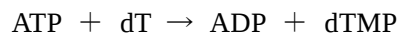
最終製品は北里大学医学部 M1 号館 7 階病態診療系 No. 15 (P2 レベル) 内のディープ

フリーザーに施錠の上、保管する（当該治療施設の地図及び保管場所の概略図は別紙 6）。
また、マスターウイルスバンク、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクは、すべて米国 Baylor 医科大学細胞遺伝子治療センターに保管されている。

4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入した核酸は Adv.RSV-TK の 2 本鎖 DNA ゲノムの一部として存在し、保管中は極めて安定で、感染する動植物等の種類及び感染様式が保管中に変化することはない。細胞に感染すると、Adv.RSV-TK のゲノムは核内の染色体外に存在し、HSV-tk 遺伝子が転写される。HSV-tk の発現は一過性である（文献 8、9）。

HSV-tk は単純ヘルペスウイルスのもつチミジンキナーゼで、チミジン（正確にはデオキシチミジン；dT）の代謝に関与する 376 アミノ酸からなる酵素であり、以下の反応を触媒する。



Adv.RSV-TK を 293 細胞で増殖させる過程で、293 細胞染色体に組み込まれている E1 遺伝子と Adv.RSV-TK ゲノムの間で相同組換えが起こり、増殖能を獲得したウイルス（RCA）が生じる可能性がある。しかしその RCA のほとんどは、パッケージできるサイズも考慮すれば、すべての供与核酸を失っていると考えられる。

文献 8：Eastham, J. A., et al.: Hum. Gene Ther. 7: 515-523 (1996)

文献 9：Hall, S. J., et al.: Int. J. Cancer 70: 183-187 (1997)

5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

Adv.RSV-TK は宿主の Ad5 に存在しない HSV-tk 遺伝子を含むので、HSV-tk 遺伝子 DNA の一部を PCR で増幅、定量する方法で Adv.RSV-TK を検出できる。細胞から抽出した DNA 1 µg 中に 1 コピーの Adv.RSV-TK があれば検出することができる（文献 10）。

Adv.RSV-TK 由来の RCA はアデノウイルスに感受性をもつ細胞（ヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞）を用いたバイオアッセイが一般的に行われており、この方法の検出感度及び信頼性は高く、FDA もこの検出方法を推奨している。

文献 10：Sterman, D. H., et al.: Hum. Gene Ther. 9: 1083-1092 (1998)

6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

Adv.RSV-TK は Ad5 の E1 領域の遺伝子を欠失しているので、これらの領域にコードされているウイルスたん白質群を発現できない。E1A 及び E1B 遺伝子から作られるたん白質はウイルス DNA の複製に必要なため（文献 1、2）、E1A 及び E1B 遺伝子を持続的に発現している細胞（例えば 293 細胞）や Ad5 と共感染した細胞でなければ Adv.RSV-TK の増殖は起こらない。また、Adv.RSV-TK では外来 RSV プロモーターから転写される HSV-tk 遺伝子が発現する（文献 4、8）。これらの点を除くと、Adv.RSV-TK の感染する動植物等

の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型 Ad5 とまったく同等である。

Adv.RSV-TK 由来の RCA は、ヒトや動植物等への感染性、感染様式、病原性など、生物多様性に影響を与える性質は野生型 Ad5 と同等であると考えられる。

III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

1 使用等の内容

治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為。

2 使用等の方法

治療施設の所在地 神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号

治療施設の名称 北里大学病院

- (1) Adv.RSV-TK 溶液は、容器に密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室（以下「P2 実験室」という。）内の冷凍庫に保管する。
- (2) 凍結状態の Adv.RSV-TK 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内で行う。Adv.RSV-TK 希釈溶液の保管は、P2 実験室内の冷凍庫において行う。なお、Adv.RSV-TK 希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。
- (3) Adv.RSV-TK 溶液（希釈溶液を含む。）を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理又は 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液への 2 時間以上の浸漬処理による。以下同じ。）を行った後、本施設で定められた医療廃棄物管理規程（別紙 7）（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。
- (4) Adv.RSV-TK 希釈溶液を二重に密閉し、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない手術部無菌室（以下「無菌室」という。）に運搬し、専用の注入用穿刺針、注射器及びチューブからなるデバイス（以下「注入セット」という。）に充填し、注入用ポンプに装着する。
- (5) 被験者に対する Adv.RSV-TK の投与は、無菌室内において、超音波検査装置に装着された穿刺用ガイド装置、注入セット及び注入用ポンプを用いて、前立腺がんの前立腺病巣内に Adv.RSV-TK 希釈溶液を注入することで行う。
- (6) 被験者への Adv.RSV-TK 投与終了後、被験者の創部を消毒する。ウイルス漏出予防のためにマスク及びガウンを着用した被験者を無菌室から、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）に移送する。

- (7) 上記(5)及び(6)で用いた注入セット等の器具並びに布及びガーゼ類は、ウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、穿刺用ガイド装置等は、ウイルス不活化を行い、再利用する。これらのウイルス不活化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。
- (8) 投与後 24 時間まで、被験者を個室で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に無菌室及び個室から外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。
- (9) 個室における管理期間中の被験者の排泄物等（血液、体液、尿及び糞便等。以下同じ。）は、ウイルス不活化を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。これらのウイルス不活化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、Adv.RSV-TK 溶液の取扱いに準ずる。
- (10) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、ウイルス不活化を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分洗浄する。これらのウイルス不活化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。
- (11) 個室における被験者の管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中の Adv.RSV-TK が陰性であることを確認する。Adv.RSV-TK が確認されたときは、個室における管理を継続する。
- (12) 個室における管理解除後であっても、観察期間内に被験者の血液又は尿中から Adv.RSV-TK が検出された場合には、直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記(8)から(11)までと同様の措置を執る。

3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

被験者への Adv.RSV-TK 投与後、被験者体内で増殖能を獲得した遺伝子組換えウイルス（Adv.RSV-TK 由来 RCA）の有無については、血液、尿を用いて PCR 法にて検査し、検出された場合は消失するまで、被験者を個室管理下に移して追跡する。

4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

Adv.RSV-TK 投与後の被験者については、個室管理下、PCR 法にて血液及び尿中の遺伝子組換えウイルス（Adv.RSV-TK）を消失するまで追跡する。なお、PCR に用いるプライマーとして、プライマー1：5'-ACG CCA TTT GAC CAT TCA CC、プライマー2：3'-CAG TTG CGT GGT GGT GGT TTT C を用い、プライマーはそれぞれ RSV プロモーター領域と HSV-tk 遺伝子領域に結合し、その間の 319 bp を増幅する。この際の尿中検出感度は 1 ml あたり Adv.RSV-TK 10～100 ウイルス粒子である（文献 11）。

文献 11：Timme, T. L., et al.: Cancer Gene Ther. 5: 74-82 (1998)

5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

マウスモデルに Adv.RSV-TK 溶液を投与した動物実験では、Adv.RSV-TK 注入 1 週間後、Adv.RSV-TK DNA は尿、精液及び精子には認めず、血中にはマウス 40 匹中 1 匹のみに認めた。Adv.RSV-TK の広がりには前立腺、精囊、精巣、骨盤リンパ節、消化管及び肝臓において観察された。動物に対する毒性所見は認められなかった（文献 11）。

共同研究者が所属する岡山大学医学部・歯学部附属病院において、2001 年以後、Adv.RSV-TK を用いた遺伝子治療臨床研究で 9 例（2 例は同一症例）の前立腺がん患者に Adv.RSV-TK 溶液の投与を行った。投与後の被験者の血液及び尿中の Adv.RSV-TK の有無を PCR 法により検査したところ、血液中への Adv.RSV-TK の移行は 1×10^9 プラーク形成単位（pfu）単回投与群においては認められず、 1×10^{10} pfu 単回投与群において投与後 30 分をピークに認められたが翌日には消失した。尿中への移行は投与直後において認めたが、多くの場合は 2 日目に消失した。被験者の個室管理期間中の医療従事者や被験者の家族等面会者の健康状態からみて、Adv.RSV-TK の環境中への放出及び医療従事者や面会者への感染は認められていない。

6 国外における使用等により得られた情報

1996 年 8 月より、放射線治療後の局所再燃がんに対する Adv.RSV-TK 及びガンシクロビルの併用療法の第 I 相臨床研究が米国 Baylor 医科大学で実施された。当該研究において Adv.RSV-TK 溶液を前立腺巣内に局所内投与された 18 名の患者の尿を検体として、PCR 法による Adv.RSV-TK DNA の確認が行われた。Adv.RSV-TK 投与後、尿中には Adv.RSV-TK DNA が、症例により差はあるが、0～32 日間（平均 6.8 日間）検出された（文献 12）。

文献 12：Herman, J. R., et al.: Hum. Gene Ther. 10: 1239-1249 (1999)

IV 生物多様性影響評価

1 他の微生物を減少させる性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、微生物に感染せず、また、競合、有害物質の産生により他の微生物を減少させることはないと考えられる。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

(該当せず。)

(3) 影響の生じやすさの評価

(該当せず。)

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

2 病原性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、ほ乳動物に感染し、自然界ではヒト以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。

(2) 影響の具体的内容の評価

Adv.RSV-TK が感染したほ乳動物で一過性に感染細胞で HSV-tk 遺伝子を発現する可能性はあるが、生体のごく一部の細胞で発現される条件下での HSV-tk 遺伝子そのものの病原性への関与は知られておらず、野生型 Ad5 を超える病原性を示すことはないと考えられる。

Adv.RSV-TK 由来 RCA の病原性は、野生型 Ad5 と同等であると考えられる。

なお、Ad5 を宿主とする遺伝子治療用ウイルスベクター（遺伝子組換え生物等）は 1990 年以後、国内外で汎用されているが（文献 13）、環境への悪影響に関する報告はない。1999 年に初めて遺伝子治療薬の投与に起因する死亡例が、Ad5 を宿主とするアデノウイルスベクターを用いた米国での遺伝子治療臨床研究において発生したが、その後の調査研究により、当該事例は、ベクター大量投与の結果、循環血中に漏れ出たベクターのウイルスたん

白により引き起こされた全身的免疫反応に起因するものであることが明らかにされている（文献 14）。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。さらに、Adv.RSV-TK は増殖能を失っているため、野生型アデノウイルスとの共感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。さらに、Adv.RSV-TK が環境中で効率よく感染する対象はヒトに限られることを踏まえると、Adv.RSV-TK 及び Adv.RSV-TK 由来 RCA が被験者以外のヒトに対して病原性を示す可能性は極めて少ないと考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

文献 13：日本遺伝子治療学会編：遺伝子治療開発研究ハンドブック，pp.360-368，エヌ・ティ・エス，東京（1999）

文献 14：Hum. Gene Ther. 13: 3-13（2002）

3 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv.RSV-TK の有害物質の産生性は知られておらず、影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

（該当せず。）

(3) 影響の生じやすさの評価

（該当せず。）

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

4 核酸を水平伝達する性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

自然界では野生型 Ad5 がヒト以外の動植物及び微生物に感染するとの報告はない。したがって、Adv.RSV-TK 及び RCA の感染性は、野生型 Ad5 と同様、環境中ではヒト以外には感染しないと考えられる。

(2) 影響の具体的内容の評価

Adv.RSV-TK が感染したほ乳動物で一過性に感染細胞で HSV-tk 遺伝子を発現する可能性はあるが、これが他のほ乳動物個体へ水平伝達することは非常に考えにくい。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv.RSV-TK の環境中への拡散は極めて微量である。Adv.RSV-TK は増殖能を失っているため、被験者に野生型アデノウイルスが共感染しないかぎり、環境中で増殖することはない。さらに、Adv.RSV-TK が環境中で効率よく感染する対象はヒトに限られること並びにヒト体内の同一細胞に Adv.RSV-TK 及び野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低いことも踏まえると、Adv.RSV-TK は環境中から比較的早期に消滅すると考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、核酸を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

5 その他の性質

なし。

V 総合的評価

Adv.RSV-TK が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、環境中ではヒトにのみ感染し、他のほ乳動物、植物及び微生物には感染しないと考えられる。

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv.RSV-TK の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。Adv.RSV-TK による感染細胞での HSV-tk 遺伝子の一過性発現は病原性をもたないので、野生型 Ad5 を超える病原性を示すことはないと考えられる。さらに、Adv.RSV-TK は増殖能を失っているため、野生型アデノウイルスとの共感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。ヒト体内の同一の細胞に Adv.RSV-TK と野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低く、Adv.RSV-TK は環境中から比較的早期に消滅すると考えられる。

極めて微量の Adv.RSV-TK 由来 RCA の環境中への放出も完全には否定できないが、アデノウイルス粒子へパッケージングできる DNA のサイズに上限があるため、RCA は野生型 Ad5 と同じになるか、あるいは野生型 Ad5 に極めて近い構造になると考えられる。RCA の感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は野生型 Ad5 と同等であり、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。

従って、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv.RSV-TK による生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

生物多様性影響評価書 別紙一覧 ※添付省略

別紙 1： Adv.RSV-TK の全塩基配列

別紙 2： HSV-tk 遺伝子の塩基配列（1131 bp）、および HSV-tk のアミノ酸配列

別紙 3： Adv.RSV-TK の構造

別紙 4： 各バンク及び最終製品の品質管理試験の詳細

別紙 5： 受入れ試験の詳細

別紙 6： 北里大学病院相模原キャンパス図、北里大学医学部 M1 号館（生化学研究室 15：P2 実験室）、北里大学病院手術室、北里大学病院新棟 6 階 S 病棟（全体図・患者用個室拡大図）

別紙 7： 北里大学病院廃棄物管理規程

遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧

平成19年3月 現在

番号	承認日 (承認番号)	実施施設	遺伝子組み換え生物等の種類の名称	研究課題名	ベクターの種類	対象疾患	導入方法(概要)
1	H17.9.1 (05-36V-0001)	北海道大学病院	ヒトアデノジンデンアミナーゼcDNA遺伝子配列を含み、テナガザル白血病ウイルスenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス(GCsqM-ADA)	アデノジンデンアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	ADA欠損症	レトロウイルスベクターにより自己血液幹細胞(CD34陽性細胞)に遺伝子導入後、患者に静注
2	H17.9.1 (05-36V-0002)	筑波大学附属病院	単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアノプオトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス(SFCMM-3)	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	再発性白血病	レトロウイルスベクターによりHSV-TKをex vivo導入したドナー末梢血Tリンパ球による輸注(DLT)
3	H17.9.1 (05-36V-0003)	財団法人癌研究会附属病院	ヒト多剤耐性遺伝子MDR1遺伝子配列を含み、マウスアノプオトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えハーバーマウス肉腫ウイルス(HaMDR)	乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター	乳がん	レトロウイルスベクター(HaMDR)を患者の造血幹細胞にex vivo導入後移植
4	H17.9.1 (05-36V-0004)	神戸大学医学部付属病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子配列を含む非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Ad-OC-TK)	前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性プロモーターオステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター(Ad-OC-TK)及びバランシクロピルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクターによる転移巣、再発巣へのin vivo局所投与後、バランシクロピル経口投与
5	H17.9.1 (05-36V-0005)	岡山大学医学部・歯学部附属病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Adv.RSV-TK)	前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロピルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター(Ad5CMV-p53)の癌組織へのin vivo直接投与
6	H18.1.31 (06-36V-0001)	九州大学病院	ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(hFGF-2)を発現する非伝播性の遺伝子組換えセンダイウイルス(SeV/gF-hFGF2)	血管新生因子(線維芽細胞増殖因子:FGF-2)遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターに対する血管新生遺伝子治療臨床研究	センダイウイルスベクター	閉塞性動脈硬化症・パーキンソン病	センダイウイルスベクター(FGF-2)を大腿及び下腿に注射
8	H18.10.31 (06-36V-0002)	自治医科大学附属病院	ヒトアミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス2型(AAV-hAADC-2)	AADC発現AAVベクター線条体内投与による進行パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	アデノ随伴ウイルスベクター	進行パーキンソン病	患者の線条体に、hAADC遺伝子を組み込んだAAV-2ベクターを定位脳手術的に注入
7	今回審議	北里大学病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Adv.RSV-TK)	前立腺癌に対するHerpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロピルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	HSV-tk遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入
9	審議中	岡山大学医学部・歯学部附属病院	インターロイキン-12を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Adv/IL-12)	前立腺癌に対するInterleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	IL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与(前立腺局所又は転移巣)

〈参考資料〉

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の概要

目 的

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保。

主務大臣による基本的事項の公表

遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表。

遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置

遺伝子組換え生物等の使用等に先立ち、使用形態に応じた措置を実施

「第1種使用等」
＝環境中への拡散を防止し
ないで行う使用等

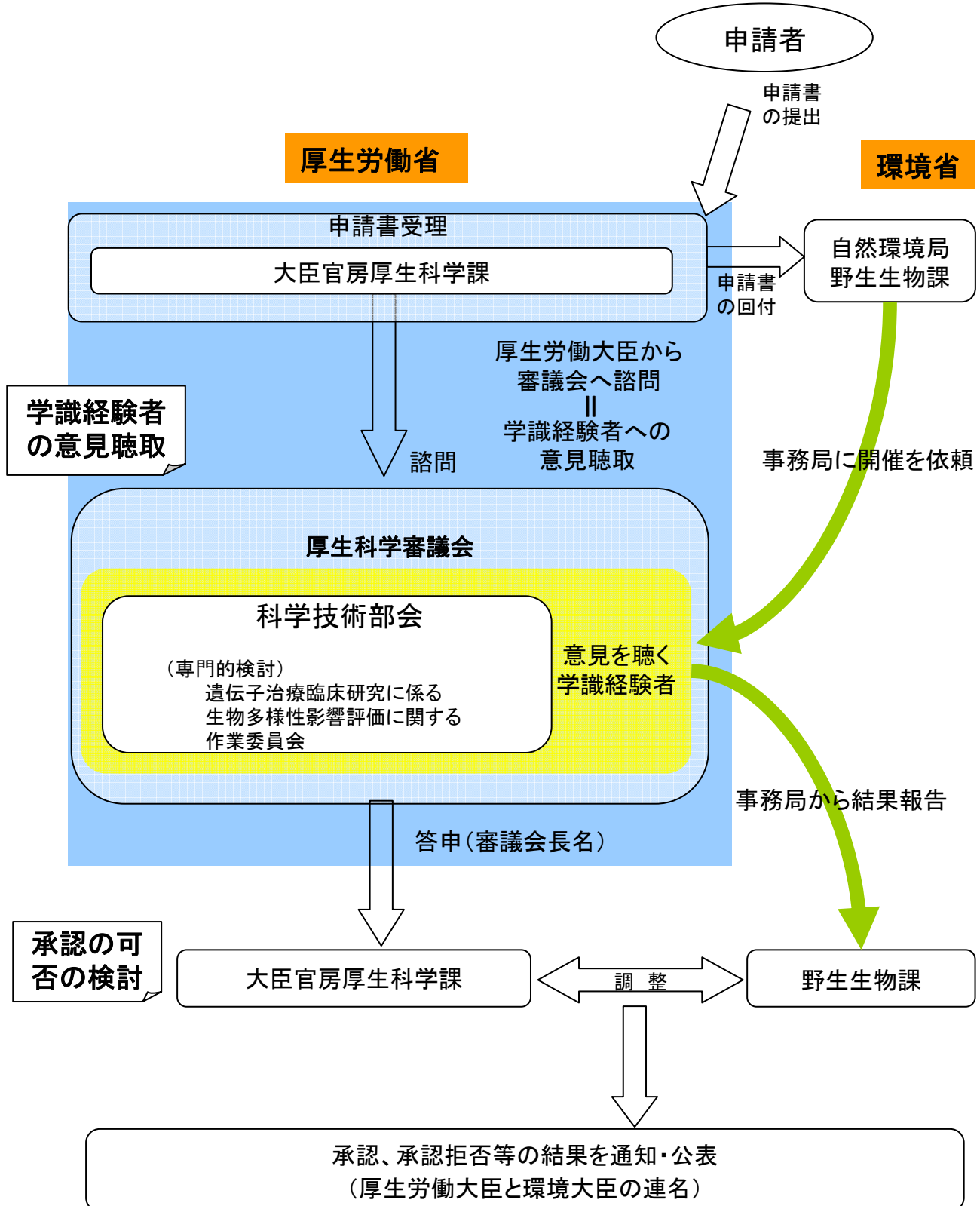
新規の遺伝子組換え生物等の環境中での使用等をしようとする者(開発者、輸入者等)等は事前に使用規程を定め、生物多様性影響評価書等を添付し、主務大臣の承認を受ける義務。

「第2種使用等」
＝環境中への拡散を防止し
つつ行う使用等

施設の態様等拡散防止措置が主務省令で定められている場合は、当該措置をとる義務。
定められていない場合は、あらかじめ主務大臣の確認を受けた拡散防止措置をとる義務。

未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所要の規定を整備する。

遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の 第一種使用規程承認手続きの流れ



＜参照条文＞

○ 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）（抄）

（目的）

第一条 この法律は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより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（以下「議定書」という。）の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的とする。

（定義）

第二条 この法律において「生物」とは、一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群であって核酸を移転し又は複製する能力を有するものとして主務省令で定めるもの、ウイルス及びウイロイドをいう。

2 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次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を有する生物をいう。

一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの

二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

3 この法律において「使用等」とは、食用、飼料用その他の用に供するための使用、栽培その他の育成、加工、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為をいう。

4 この法律において「生物の多様性」とは、生物の多様性に関する条約第二条に規定する生物の多様性をいう。

5 この法律において「第一種使用等」とは、次項に規定する措置を執らないで行う使用等をいう。

6 この法律において「第二種使用等」とは、施設、設備その他の構造物（以下「施設等」という。）の外の大気、水又は土壌中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用等であって、そのことを明示する措置その他の主務省令で定める措置を執って行うものをいう。

7 この法律において「拡散防止措置」とは、遺伝子組換え生物等の使用等に当たって、施設等を用いることその他必要な方法により施設等の外の大気、水又は土壌中に当該遺伝子組換え生物等が拡散することを防止するために執る措置をいう。

（遺伝子組換え生物等の第一種使用等に係る第一種使用規程の承認）

第四条 遺伝子組換え生物等を作成し又は輸入して第一種使用等をしようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等をしようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等に関する規程（以下「第一種使用規程」という。）を定め、これにつき主務大臣の承認を受けなければならない。ただし、その性状等からみて第一種使用等による生物多様性影響が生じないことが明らかな生物として主務大臣が指定する遺伝子組換え生物等（以下「特定遺伝子組換え生物等」という。）の第一種使用等をしようとする場合、この項又は第九条第一項の規定に基づき主務大臣の承認を受けた第一種使用規程（第七条第一項（第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定に基づき主

- 務大臣により変更された第一種使用規程については、その変更後のもの)に定める第一種使用等をしようとする場合その他主務省令で定める場合は、この限りでない。
- 2 前項の承認を受けようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等による生物多様性影響について主務大臣が定めるところにより評価を行い、その結果を記載した図書（以下「生物多様性影響評価書」という。）その他主務省令で定める書類とともに、次の事項を記載した申請書を主務大臣に提出しなければならない。
- 一 氏名及び住所（法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地。第十三条第二項第一号及び第十八条第四項第二号において同じ。）
- 二 第一種使用規程
- 3 第一種使用規程は、主務省令で定めるところにより、次の事項について定めるものとする。
- 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称
- 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容及び方法
- 4 主務大臣は、第一項の承認の申請があった場合には、主務省令で定めるところにより、当該申請に係る第一種使用規程について、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者（以下「学識経験者」という。）の意見を聴かなければならない。
- 5 主務大臣は、前項の規定により学識経験者から聴取した意見の内容及び基本的事項に照らし、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程に従って第一種使用等をする場合に野生動植物の種又は個体群の維持に支障を及ぼすおそれがある影響その他の生物多様性影響が生ずるおそれがないと認めるときは、当該第一種使用規程の承認をしなければならない。
- 6 第四項の規定により意見を求められた学識経験者は、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程及びその生物多様性影響評価書に関して知り得た秘密を漏らし、又は盗用してはならない。
- 7 前各項に規定するもののほか、第一項の承認に関して必要な事項は、主務省令で定める。

（承認した第一種使用規程等の公表）

- 第八条 主務大臣は、次の各号に掲げる場合の区分に応じ、主務省令で定めるところにより、遅滞なく、当該各号に定める事項を公表しなければならない。
- 一 第四条第一項の承認をしたとき その旨及び承認された第一種使用規程
- 二 前条第一項の規定により第一種使用規程を変更したとき その旨及び変更後の第一種使用規程
- 三 前条第一項の規定により第一種使用規程を廃止したとき その旨
- 2 前項の規定による公表は、告示により行うものとする。

（本邦への輸出者等に係る第一種使用規程についての承認）

- 第九条 遺伝子組換え生物等を本邦に輸出して他の者に第一種使用等をさせようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等を他の者にさせようとする者は、主務省令で定めるところにより、遺伝子組換え生物等の種類ごとに第一種使用規程を定め、これにつき主務大臣の承認を受けることができる。
- 2 前項の承認を受けようとする者が本邦内に住所（法人にあっては、その主たる事務所。以下この項及び第四項において同じ。）を有する者以外の者である場合には、その者は、

本邦内において遺伝子組換え生物等の適正な使用等のために必要な措置を執らせるための者を、本邦内に住所を有する者その他主務省令で定める者のうちから、当該承認の申請の際選任しなければならない。

- 3 前項の規定により選任を行った者は、同項の規定により選任した者（以下「国内管理人」という。）を変更したときは、その理由を付してその旨を主務大臣に届け出なければならない。
- 4 第四条第二項から第七項まで、第五条及び前条の規定は第一項の承認について、第六条の規定は第一項の承認を受けた者（その者が本邦内に住所を有する者以外の者である場合にあっては、その者に係る国内管理人）について、第七条の規定は第一項の規定により承認を受けた第一種使用規程について準用する。この場合において、第四条第二項第一号中「氏名及び住所」とあるのは「第九条第一項の承認を受けようとする者及びその者が本邦内に住所（法人にあっては、その主たる事務所）を有する者以外の者である場合にあっては同条第二項の規定により選任した者の氏名及び住所」と、第七条第一項中「第四条第一項」とあるのは「第九条第一項」と読み替えるものとする。

○ 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年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号）（抄）

（生物の定義）

第一条 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（以下「法」という。）第二条第一項の主務省令で定める一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群（以下「細胞等」という。）は、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 ヒトの細胞等
- 二 分化する能力を有する、又は分化した細胞等（個体及び配偶子を除く。）であって、自然条件において個体に成育しないもの

（遺伝子組換え生物等を得るために利用される技術）

第二条 法第二条第二項第一号の主務省令で定める技術は、細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術であって、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 細胞に移入する核酸として、次に掲げるもののみを用いて加工する技術

- イ 当該細胞が由来する生物と同一の分類学上の種に属する生物の核酸
- ロ 自然条件において当該細胞が由来する生物の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物の核酸
- 二 ウイルス又はウイロイドに移入する核酸として、自然条件において当該ウイルス又はウイロイドとの間で核酸を交換するウイルス又はウイロイドの核酸のみを用いて加工する技術

（第一種使用規程の記載事項）

第八条 第一種使用規程に定める法第四条第三項 各号（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）に掲げる事項については、次の各号に掲げる区分に応じ、当該各号に定めるところによるものとする。

- 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称 当該遺伝子組換え生物等の宿主（法第二条第二項第一号 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。）又は親生物（法第二条第二項第二号 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由来する生物をいう。以下同じ。）の属する分類学上の種の名称及び当該遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含めることにより、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。
- 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容 当該遺伝子組換え生物等について行う一連の使用等について定めること。
- 三 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 当該第一種使用等を行うに当たって執るべき生物多様性影響を防止するための措置について定めること（生物多様性影響を防止するため必要な場合に限る。）。

（学識経験者からの意見聴取）

第九条 主務大臣は、法第四条第四項（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）の規定により学識経験者の意見を聴くときは、次条の学識経験者の名簿に記載されている者の意見を聴くものとする。

（学識経験者の名簿）

第十条 主務大臣は、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者を選定して、学識経験者の名簿を作成し、これを公表するものとする。

（第一種使用規程の公表の方法）

第十四条 法第八条第一項（法第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定による公表は、官報に掲載して行うものとする。

「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」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係について

1. 「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」（カルタヘナ法）制定の背景

平成12年1月、遺伝子組換え生物等の使用による生物多様性への悪影響を防止することを目的とした「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」（以下「議定書」という。）が採択され、平成15年9月に国際発効となったところである。

我が国では、議定書締結に当たって必要となる国内法令の整備を図るため、本法が第135回国会において成立し、平成15年6月に公布されたところである。

これを受け、我が国は同年11月に議定書を締結し、本年2月19日より国内発効されたところである。（カルタヘナ法及び関連政省令等も同日施行。）

2. カルタヘナ法の概要

本法は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等に対する規制の措置を講ずることにより議定書の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的としている。

第1章においては、議定書の的確かつ円滑な実施を図るため、主務大臣に対し、遺伝子組換え生物等の使用等により生ずる影響であって、生物の多様性を損なうおそれのあるもの（以下「生物多様性影響」という。）を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、公表すること等を定めている。

第2章においては、使用者等に対し、遺伝子組換え生物等の使用形態に応じた措置を実施する義務を課すこと等を定めている。

このほか、第3章、第4章及び第5章においては、遺伝子組換え生物等を輸出する際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等について、所要の規定を整備している。（別紙2に法及び関連政省令等を掲載。）

3. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（指針）との関係

上記のとおり、カルタヘナ法は、生物多様性影響の防止の観点から、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることを目的としている。

一方、指針は、遺伝子治療臨床研究に関し遵守すべき事項を定め、もって遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的としており、法とは策定目的が異なるものである。

したがって、遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、引続き指針を遵守する必要があるが、本法の適用対象となる遺伝子組換え生物等を当該臨床研究において使用等する場合（保管、運搬、廃棄する場合も含まれる。）、当該臨床研究の総括責任者等は、本法に規定する措置を併せて遵守しなければならないこととなる。