

カルタヘナ法

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部 許斐 健二

遺伝子治療臨床試験トレーニングコース
2016年7月27日 東京

発表者：許斐健二

- 本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。
- 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

本日の内容

- 遺伝子組換えに対する規制の流れ
- カルタヘナ議定書
- カルタヘナ法

(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)

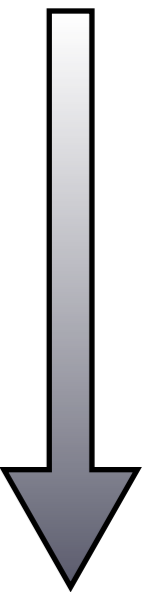
- 遺伝子組換え生物等の定義
- 第一種使用等と第二種使用等

Cartagena: コロンビアの地名

遺伝子組換えに対する規制の流れ

	国際的な規制	日本の対応状況	
1970's	NIH組換えDNA実験ガイドライン	(文部省) 大学等における組換えDNA実験指針	(科学技術庁) 組換えDNA実験指針 (大学等以外)
1980's	OECD組換えDNA技術の安全性に関する考察	上記指針の改定 (10~11回)	
1990's	バイオテクノロジーに関する安全性に関する考察 生物の多様性に対する条約		
2000~	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発効 [2003年9月]	(文科省) 組換えDNA実験指針 [2002年1月] 研究機関、高等学校等	
		(関係6省) カルタヘナ法 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 [2004年2月施行]	

指針
ガイド
ライン



条約
法律

生物の多様性に関するバイオセーフティ に関するカルタヘナ議定書

- 第1条 目的
- この議定書は、環境及び開発に関するリオ宣言の原則15に規定する予防的な取組方法に従い、特に国境を越える移動に焦点を合わせて、現代のバイオテクノロジーにより改変された生物であって生物の多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響（人の健康に対する危険も考慮したもの）を及ぼす可能性のあるものの安全な移送、取扱い及び利用の分野において十分な水準の保護を確保することに寄与することを目的とする。

生物の多様性に関するバイオセーフティ に関するカルタヘナ議定書

• 第2条 一般規定

1. 締結国は、この議定書に基づく義務を履行するため、必要かつ適当な法律上の措置、行政上の措置その他の措置をとる。
2. 締結国は、**人の健康に対する危険も考慮して**、改変された生物の作成、取扱い、輸送、利用、移送及び放出が生物の多様性に対する危険を防止し又は減少させる方法で行われることを確保する。
3. 以下略

生物の多様性に関するバイオセーフティ に関するカルタヘナ議定書

- 第4条 適用範囲

- この議定書は、生物の多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響（人の健康に対する危険も考慮したもの）を及ぼす可能性のあるすべての改変された生物の国境を越える移動、通過、取扱い及び利用について適用する。

生物の多様性に関するバイオセーフティ に関するカルタヘナ議定書

- 第5条 医薬品
- この議定書は、前条の規定にかかわらず、他の関連する国際協定又は国際機関において取り扱われる人のための医薬品である改変された生物の国境を越える移動については、適用しない。もっとも、締結国が輸入の決定に先立ちすべての改変された生物を危険性の評価の対象とする権利を害するものではない。

生物の多様性に関するバイオセーフティ に関するカルタヘナ議定書

- 第5条 医薬品

- この議定書は、前条の規定にかかわらず、**他の関連する国際協定又は国際機関において取り扱われる人のための医薬品である改変された生物の国境を越える移動については、適用しない。**もったも、締結国が輸入の決定に先立ちすべての改変された生物を危険性の評価の対象とする権利を害するものではない。

医薬品には適用しない・・・？

- 人のための医薬品については、「国際間で流通する医薬品の品質に関する証明制度（WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Moving in International Commerce）」により、各国における医薬品認可プロセスの円滑な実施を図る
- 本制度がカルタヘナ議定書における国境間移動に係る手続きに代替しうるとして、制度の重複を避けた

カルタヘナ議定書のまとめ（1）

- 目的：改変された生物（LMO:Living Modified Organism）の使用等による生物の多様性への悪影響を防止する
- 適用範囲：生物の多様性の保全および持続可能な利用に悪影響を及ぼす可能性のあるすべてのLMOの国境を越える移動、通過、取扱いおよび利用について（医薬品には適用しない）

カルタヘナ議定書のまとめ（2）

- 主な措置：LMOを、

①環境への意図的な導入を目的とするもの（種子など）

②拡散防止措置の下での利用を目的とするもの

③食用、飼料用、加工用を目的とするもの

3つのカテゴリーに分け、それぞれに対応した安全な取扱い、包装および輸送、必要な情報の提供を義務付ける

- 議定書締約国：170の国および地域

（2016年7月現在、アメリカ合衆国は不参加）

欧米にカルタヘナはない？

- 米国は議定書を批准していないが
 - FDAガイドライン等により
 - EUと各国は議定書を批准しており
 - 医薬品は主としてEMAで
 - 細部は各国の事情に合わせて
- ↓
- 環境評価
 - リスク評価に基づくウイルス排出管理

カルタヘナ法の概要

- 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
- 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規制に関する措置を講ずる
- 規制対象：遺伝子組換え生物等、すなわち
 - ①細胞外において核酸を加工する技術
(遺伝子組換え技術)
 - ②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
(科間細胞融合技術)を用いて得られた核酸を有する生物

カルタヘナ法における「生物」の定義

- 一の細胞又は細胞群であって**遺伝素材を移転し又は複製する能力**を有するあらゆる生物学上の存在（ウイルス及びウィロイドを含む）
- 次のものは「生物」から除外：
 - ①**ヒトの細胞等**
 - ②分化能を有する、または分化した細胞等（個体および配偶子を除く）であって、**自然条件において個体に成育しないもの**

「生物」を用いなければ対象外

- 「ヒトは生物でない」から対象外
- 組換えウイルスを用いた遺伝子治療は対象
 - in vivo 投与は第一種使用等
 - ex vivo 遺伝子導入は第二種使用等
(ウイルスが残存していない場合)
- 組換えウイルス製造等
 - ・ ・ ・ 全て第二種使用等

カルタヘナ法の概要

- 実際の措置：遺伝子組換え生物等の使用形態を2つに分け、講ずるべき措置を規定
 - **第一種使用等** 拡散を防止しないで行う
 - **第二種使用等** 拡散を防止しつつ行う
- **罰則あり**

第一種使用等と第二種使用等

- **第一種使用等**：環境中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止しないで行う使用等（**遺伝子治療**を含む）
 - すべて**大臣の承認**が必要
- **第二種使用等**：環境中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止しつつ行う使用等であって、そのことを明示する等の措置を執って行うもの
 - 拡散防止措置が省令によって定められており、その措置を行うことが義務付けられているもの（**機関承認又はGILSP該当**）
 - 省令に定められていない実験、**産業利用**など、主務大臣に確認の手続きを行わなくてはならないもの（**大臣確認**）

第一種使用等の例

- 圃場での遺伝子組換え植物の栽培
- 遺伝子組換え微生物の散布
- 遺伝子組換え動物の放牧
- 遺伝子組換え大豆の食料や飼料としての使用
- 遺伝子組換えトウモロコシの運搬
- 遺伝子組換えウイルスを用いた遺伝子治療 (in vivo 遺伝子治療)

第二種使用等の例

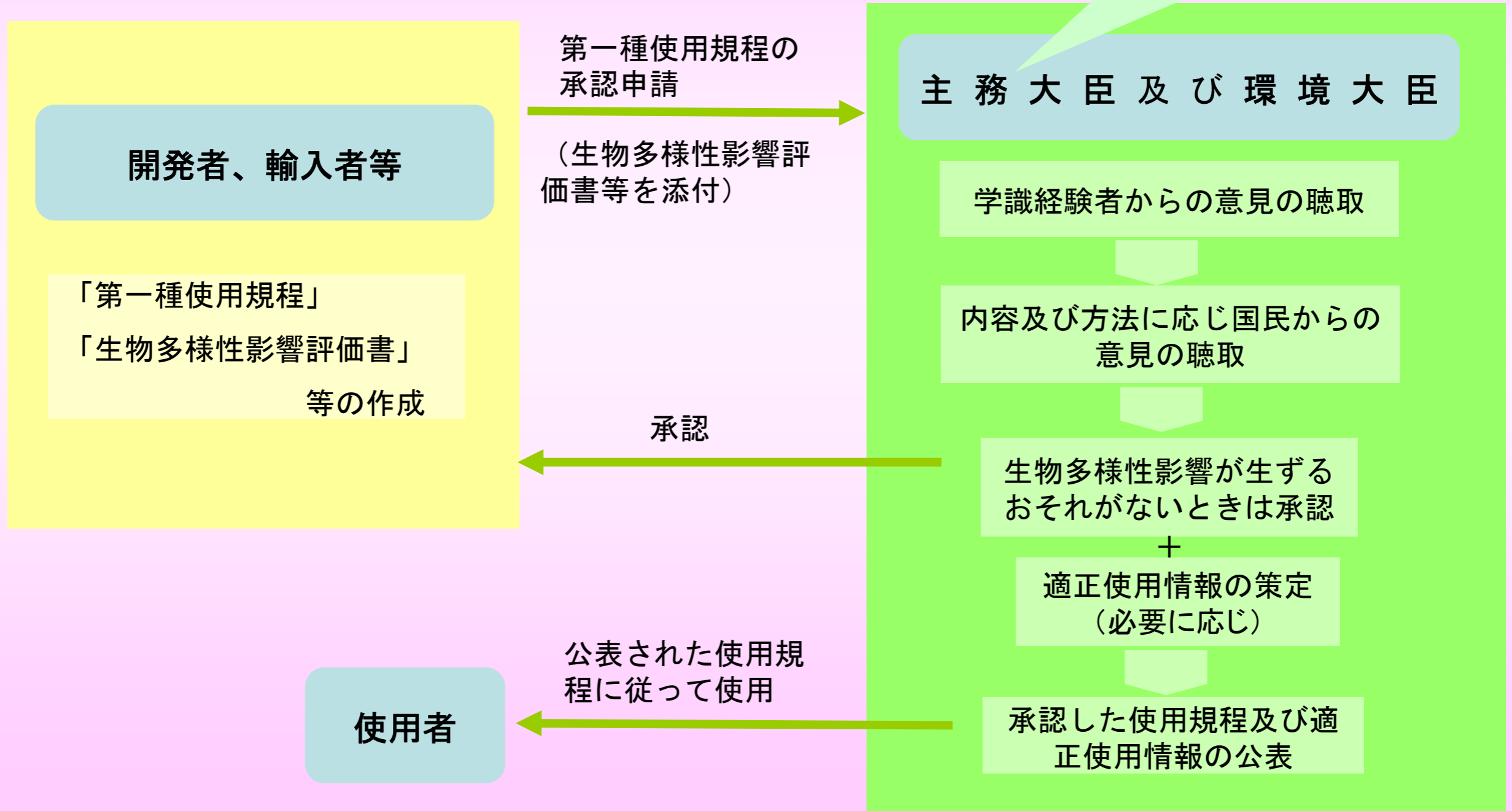
- 培養施設での遺伝子組換え微生物の培養
(組換えウイルスベクターの製造)
- 遺伝子組換え生物等の保管、運搬
- CPC等における遺伝子組換え生物等の使用
等 (ex vivo で患者細胞に遺伝子を導入)
- 実験動物施設における遺伝子組換え動物の
繁殖、飼育
- 特定の措置を講じている網室における遺伝
子組換え植物の栽培

第一種使用等に関する手続き

- 第一種使用等は、**環境中で遺伝子組換え生物等の使用等**をするもので、使用する生物等の種類や受容環境ごとに、生じる可能性のある生物多様性影響、防止措置が異なると考えられる。
- 第一種使用規程を策定し、大臣の承認を受けなくてはならない。

第一種使用規程の承認のフロー

研究開発段階のもの: 文部科学大臣
酒類製造分野のもの: 財務大臣
医薬品等分野のもの: 厚生労働大臣
農林水産分野のもの: 農林水産大臣
鉱工業分野のもの: 経済産業大臣



手続の簡素化のために

- ウイルスが残存していなければ第一種使用
規程承認申請不要
- 第一種使用使用規程に汎用性を持たせる
- 患者の個室管理期間を変更できるような
第一種使用規程も認める

遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について（平成25年12月16日 薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会）

以下に掲げるいずれの要件も満たす場合は、ex vivo遺伝子治療における遺伝子導入細胞に遺伝子組換えウイルスは残存していないものとした

1 遺伝子組換えウイルスについて

- ① レトロウイルス科ウイルス（ガンマレトロウイルス属、レンチウイルス属など）であること
- ② 非増殖性のコンストラクトになっており、製造において増殖性ウイルス（以下「RCV」という。）が容易に出現しないようにデザインされた遺伝子改変がなされていること
- ③ 製造された遺伝子組換えウイルスについて、RCV が検出限界以下であること

2 遺伝子導入細胞の製造方法について

以下のような方法により、細胞外液中の遺伝子組換えウイルスが適切に失活／希釈除去されていることが見込まれること。

- ・ 遺伝子導入以降に、当該ウイルスの感染能の半減期に比して十分に長く培養されること
- ・ 遺伝子導入工程以降で複数回の洗浄操作がなされていること

3 遺伝子導入細胞について

適切にバリデートされ、又は試験法の妥当性が広く支持されている検出系により、用いた遺伝子組換えウイルス及びRCV が検出限界以下であることを確認していること。なお、遺伝子導入細胞の複数ロット（ロットを形成しないものにおいては、個別に調製した由来の異なる複数の検体）において確認することが望ましい。

4 同一製品又は類似製品での知見について

同一製品又は同種のウイルスを用いて製造された類似製品について、海外臨床試験や国内遺伝子治療臨床研究等で臨床使用実績がある場合には、それらの試験等において遺伝子組換えウイルスの残存や顕在化を疑わせるような知見が得られていないこと。

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く申請等の事務
手続等に関する質疑応答集（Q&A）
（事務連絡 平成26年6月30日）

- 海外データの活用
- 公表された第一種使用規程
- 「ウイルス残存の考え方」の具体化

- 問11

既に海外で臨床試験に使われた実績のある遺伝子治療用の遺伝子組換えウイルスを、国内で同じ対象患者に同じ使用方法で治験薬として使用する場合には、海外規制当局が環境影響評価を行った結果があれば、国内での手続を省略してよいか。

- (答)

欧州など海外でカルタヘナ議定書締結国の国内法に基づいて生物多様性影響評価を行い、第一種使用等に相当する許可がなされていることを理由に、日本でのカルタヘナ法に係る手続を省略することはできない。なお、日本での第一種使用規程の承認の申請に際して、先行する海外の使用実績を活用することは差し支えない。

- 問12

既に遺伝子治療臨床研究として第一種使用規程の承認を受けた遺伝子治療用製品について治験を実施しようとする場合には、改めて、当該承認を受ける必要があるか。

- (答)

臨床研究において定めた第一種使用規程を遵守しながら、治験を実施することができるのであれば、改めて第一種使用規程を定めるために承認を受ける必要はない。

産業上の第二種使用

- 組換えウイルス・大腸菌・酵母の培養
（大規模；医薬品としてはGMP）
- 細胞へのウイルスベクターによる遺伝子
導入・培養（業として）
- 治験は産業上の行為であり、原則付随する
行為（ウイルス検査等）も産業利用



すべて大臣確認が必要

第二種使用のフロー

研究開発等

産業上の使用等

P1, P2, P3 等

省令で定められた拡散防止措置を執って使用等を行う

GILSP, カテゴリー1

省令に執るべき拡散防止措置が定められている場合

使用者

研究開発等に係る使用等に当たって執るべき拡散防止措置を定める省令

産業上の使用等に当たって執るべき拡散防止措置を定める省令

省令に執るべき拡散防止措置が定められていない場合

使用者

主務大臣
(文部科学大臣)

拡散防止措置
の確認申請



拡散防止措置
の確認

拡散防止措置
の確認申請



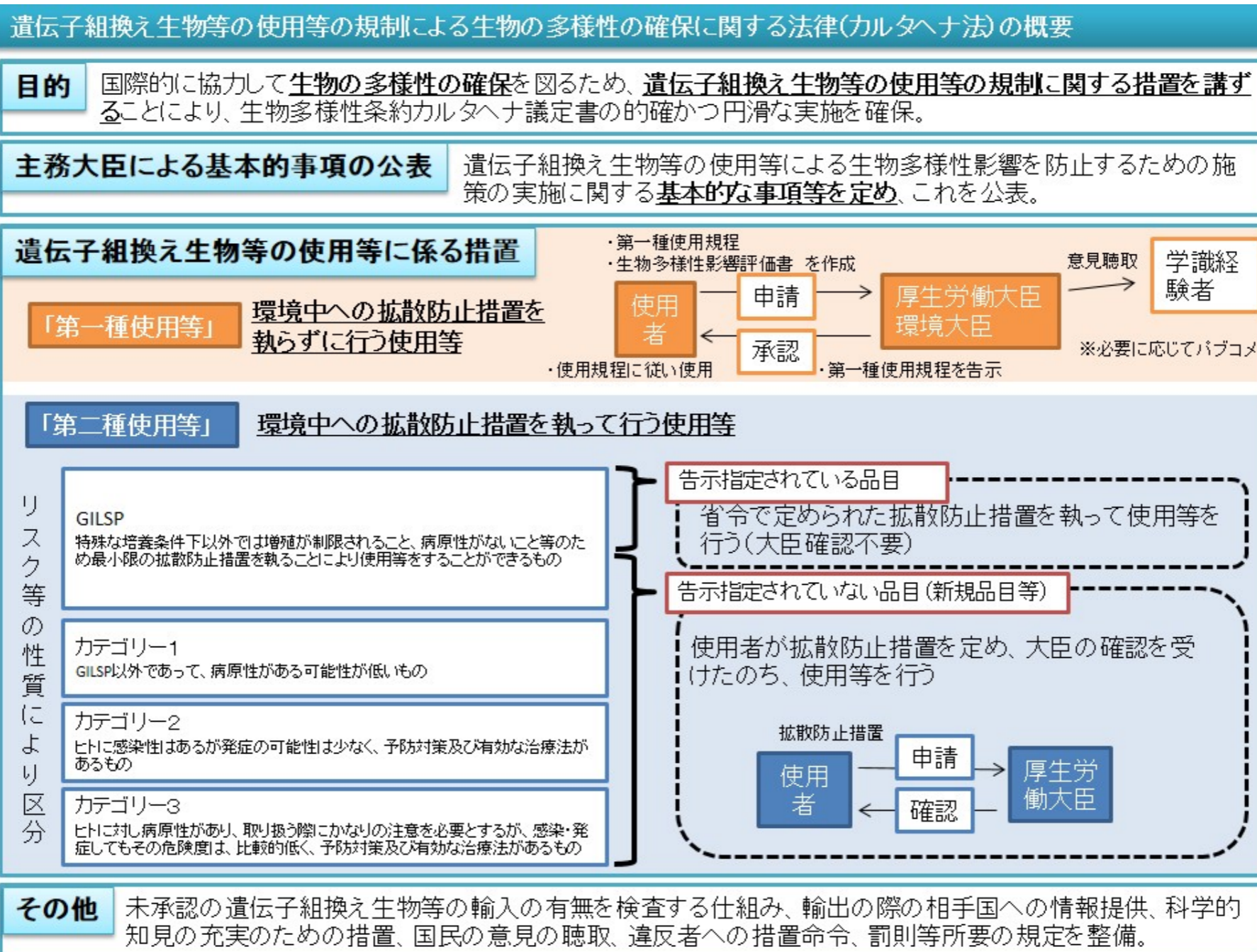
拡散防止措置
の確認

主務大臣
(使用等をする者の行う
事業を所管する大臣)

確認を受けた拡散防止措置を執って使用等を行う

カルタヘナ法に係る申請

www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html



PMDAでは、第一種使用等（臨床研究は除く）の承認と第二種使用等の確認に関する事前審査を行っています。平成28年7月14日から厚生労働省に申請書類を送るのではなく、PMDAに送付していただくことになりました。

各種関連通知

www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0004.html

1.法律

2.政令

3.基本的事項（6省共同告示）

4.第一種評価要領（6省共同告示）

5.施行規則（6省共同省令）

6.産業利用二種省令（財、厚、農、経、環）

7.GILSP遺伝子組換え微生物告示（厚）

8.その他

- 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く申請等の事務手続等に関する質疑応答集（Q&A）について（平成26年6月30日事務連絡）

- その他参考となる資料

- 遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について（平成25年12月16日 薬事・食品衛生審議会 生物由来技術部会資料）

薬事規制当局として

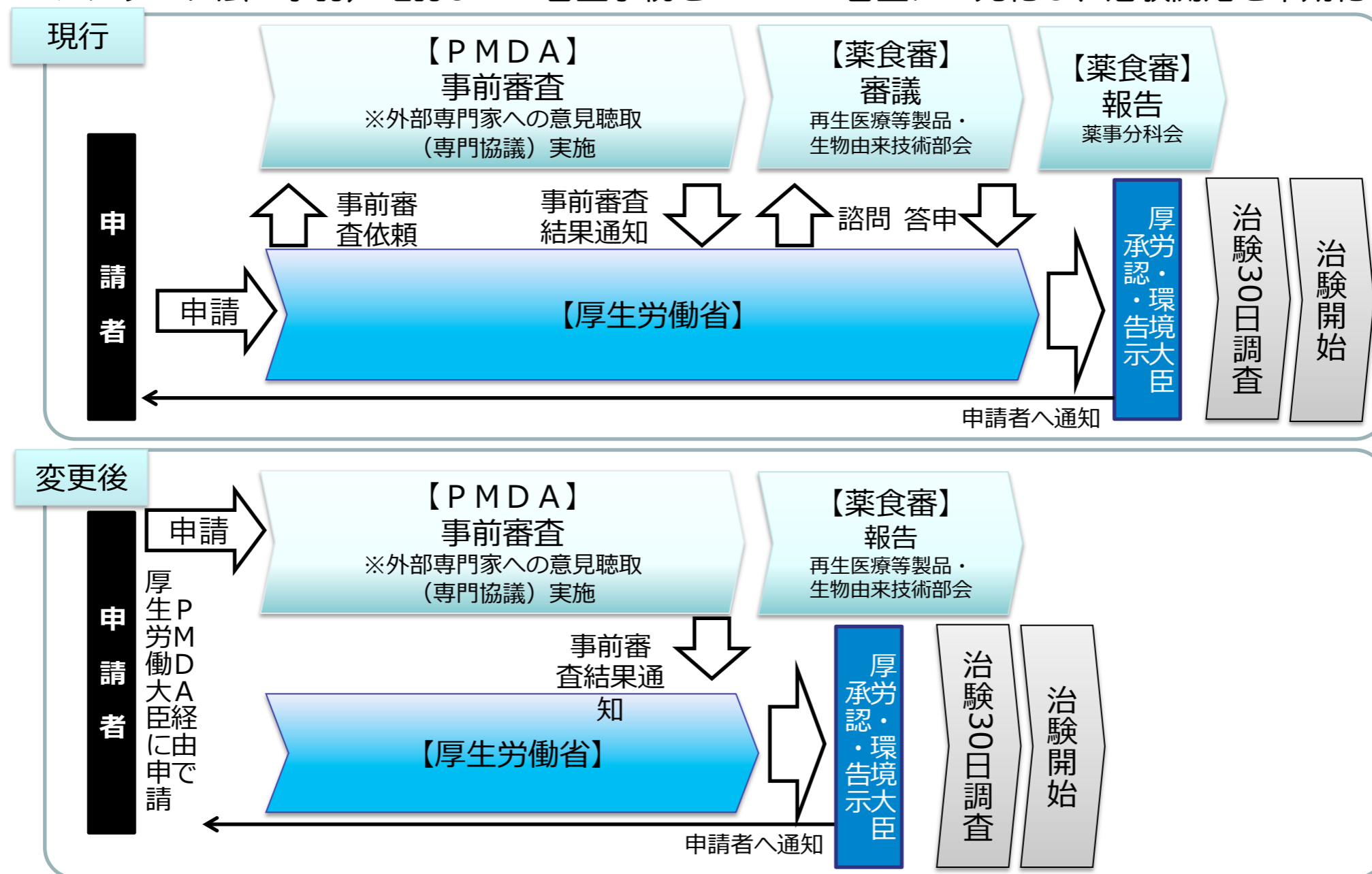
- 組換え生物と使用方法（治験実施計画書）
との組合わせで総合的に評価、提案
- 治験手続きとカルタヘナ使用規程評価が
ストレスなく一体的にできるよう努力
- 手続の合理化・簡素化

治験をやり易くするには

- できるだけ簡素化し一般性を持たせた
第一種使用規程の作成をめざす
- 医療施設での行為を、できるだけ多く
その第一種使用規程に含める

カルタヘナ法の確認・承認手続の運用改善

これまでの審査経験の蓄積から、PMDAに十分な審査能力があると判断されることから、カルタヘナ法の承認／確認までの審査手続をPMDAの審査に一元化し、治験開始を早期化



申請*から承認・確認までの流れ

申請書案（ドラフト）の作成



ドラフトの印刷物／電子版をPMDAに送付

※内容に応じ整備に係るやりとりや照会等



厚生労働省 ⇒ PMDAへ申請を送付



PMDAにおける事前審査
(随時、専門協議を開催)

※内容に応じ照会等



厚生労働省薬事・食品衛生審議会での
審議 ⇒ 報告

※必要に応じ申請書の差換え



厚生労働大臣の承認（確認）通知

* 臨床研究における第一種使用規程については申請経路が異なります。

約3カ月 (確認)
約6カ月 (承認)

参考URL

- バイオセーフティクリアリングハウス www.bch.biodic.go.jp
 - 議定書、関係法令、関係通知
- PMDA www.pmda.go.jp
 - カルタヘナ法に係る申請
www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html
 - 確認申請手続
www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0002.html
 - 各種関連通知
www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0004.html

ご清聴ありがとうございました。