製薬協

第152回　遺伝子組換え技術等専門委員会	資料２
令和６年６月26日	

文部科学省科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会

遺伝子組換え技術等専門委員会ヒアリング

2024年6月26日

日本製薬工業協会　研究開発委員会

大臣確認実験等に関し、変更をお願いしたい事例

1. 大臣確認の対象となっている研究について各機関の判断で研究を開始しても問題がないと考えられる研究

   1）哺乳動物等に感染する病原体の受容体を動物に付与する研究

   2）自立的な増殖力及び感染力を保持したウイルス及びウイロイドを用いる研究

   3）実験分類がクラス3及び4,未分類の核酸供与体の同定済核酸を用いる研究

2. 微生物のクラス分類の変更

   核酸供与生物等のクラス分類の変更

1. 哺乳動物等に感染する病原体の受容体を動物に付与する研究

【背景】

- これまで大臣確認申請を行ってきたが、導入する生物のクラスに応じた拡散防止措置（P1A）で実験を行う以外、とり得る措置はない（実際に、大臣確認申請においてもこの計画で確認を受けており、公開されている遺伝子組換え技術等専門委員会での議論も同様である（二種使用において拡散防止措置の変更等の指示はない））

【対応】

- 大臣確認実験を規定している、二種省令別表第一第三号ロ「宿主が動物であり、供与核酸が哺乳動物等に対する病原性がある微生物等の感染を引き起こす受容体を付与するもの」の削除
  ＜二種省令別表第一の第三号、ロの削除＞

2. 自立的な増殖力及び感染力を保持したウイルス及びウイロイドを用いる研究

製薬協

【背景】

- クラス2のウイルス及びウイロイドで自立的な増殖力及び感染力を保持していても、二種利用においてはクラス分類に基づく拡散防止措置で十分であり、海外でもBSL-2以下として扱われている
- BSL-2の取扱いは、安全キャビネットでの作業が推奨され、カルタヘナ法制定当時に比べ、バイオセーフティの考え方が定着し、安全キャビネットの利用が一般化してきている
- これまで大臣確認申請を行ってきたが、二種使用において実験分類に基づく拡散防止措置で大臣確認申請を行っており、この際、拡散防止措置の変更等の指示はなく、申請通りの計画で確認を受けている

【対応】

- 実験分類でクラス2以下のウイルス及びウイロイドについて、大臣確認（遺伝子組換え技術等専門委員会で確認）済みのものを使用する当該実験は機関内承認とする
  ＜二種省令別表第一の第一号、への修正＞
- 必要に応じて、文部科学省告示別表第3（第4条関係）に追加していく
  - 文部科学省ポジションペーパー「研究開発二種省令別表第一第一号へに該当しないウイルス及びウイロイドに係る考え方」（平成19年5月14日発出）の見直し
    〔https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/position 14.pdf〕

3. 実験分類がクラス3及び4,未分類の核酸供与体の同定済核酸を用いる研究

製薬協

【背景】

- 核酸供与体の実験分類が未定のウイルス、ウイロイド由来の同定済核酸について、認定宿主ベクター系を用いる実験であっても大臣確認実験の対象となっている（二種省令 別表第一（第四条関係）一のイ；ウイルス、ウイロイド以外の生物由来のものは除外）
- 核酸供与体がクラス4の場合、病原性・伝達性に関与しない同定済核酸を取り扱う場合でも大臣確認実験となっている（二種省令 別表第一（第四条関係）一のロ）
- これらの核酸ならびに当該タンパク質のみでは、核酸供与体の微生物（ウイルス、ウイロイドを含む）の機能を保持しておらず、哺乳動物への健康被害ならびに環境の生物多様性等に影響を与える蓋然性はない
- 認定宿主ベクター系は、特殊な培養条件下以外での生存率が低い宿主と当該宿主以外の生物への伝達性が低いベクターの組合わせで、万一、環境中に放出されても環境の生物多様性への影響は低いとされている

【考え方】

- 認定宿主ベクター系を用いる実験では、環境中あるいは人体に与える影響は低く、認定宿主ベクターの拡散防止措置に基づく**宿主の実験分類に沿った取扱い**で十分な拡散防止措置が図られると考える
- 核酸供与体の実験分類がクラス3及び4ならびに未分類の同定済核酸（哺乳動物に病原性※を有するタンパク質をコードするもの以外）について、病原性を有しない単体の核酸やタンパク質等を取り扱うことでのリスクは低く（クラス1や2との違いがほとんどない）、認定宿主ベクター系を用いる実験では宿主のクラス分類に準じた拡散防止措置で十分ではないか

※ 平成16年12月7日発出「二種省令における「病原性」等の考え方について」の定義に基づく
https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/position_08.pdf

【対応】

- 核酸供与体の実験分類がクラス4の同定済核酸、ならびにクラス3及び分類未定のウイルス、ウイロイド等の同定済核酸、もしくはその一部であって、哺乳動物等への病原性を有しない遺伝子について、認定宿主ベクター系を用いたクローニングならびに単体タンパク質#を発現させる実験（特定認定宿主ベクター系を用いた大量培養実験を含む）について機関内承認実験とする
＜二種省令別表第一の第一号イ・ロ・ニの修正、ならびに第二号ハの修正＞

蛋白性毒素（哺乳動物等に対するLD_{50}が100 ng/kg以下もの）を除く

実験分類がクラス3及び4,未分類の核酸供与体の同定済核酸を用いる研究の拡散防止措置に関する提案（赤字部分）

製薬協

核酸供与体のクラス分類	微生物の範囲	要件	大臣確認の要否	拡散防止措置
クラス4	すべて	● 同定済核酸ではない　または ● 病原性もしくは伝達性に関わる遺伝子　または ● 認定宿主ベクター系以外	大臣確認 （現行のまま）	
		● 同定済核酸　かつ ● 病原性及び伝達性に関わらない　かつ ● 認定宿主ベクター系	大臣確認実験 ⇒機関内承認	拡散防止措置 認定宿主ベクター系：P2（P1※） 特定認定宿主ベクター系：P1
クラス3	すべて	● 同定済核酸ではない　または ● 病原性もしくは伝達性に関わる遺伝子　かつ ● 認定宿主ベクター系以外	大臣確認 （現行のまま）	
		● 同定済核酸　かつ ● 病原性及び伝達性に関わらない　かつ ● 宿主の実験分類がクラス1	機関内承認 （現行のまま）	拡散防止措置：P1 ＜二種省令第五条第一項のハ＞
クラス未分類	ウイルス・ウイロイド	● 同定済核酸ではない　または ● 病原性もしくは伝達性に関わる遺伝子	大臣確認 （現行のまま）	
		● 同定済核酸$　かつ ● 病原性及び伝達性に関わらない　かつ ● 認定宿主ベクター系 $，論文等で機能が十分に推定できる供与核酸	大臣確認実験 ⇒機関内承認	拡散防止措置 認定宿主ベクター系：P2（P1※） 特定認定宿主ベクター系：P1

※認定宿主ベクター系についても、宿主のクラス分類に準じるという考え方に基づけば、P1での実験もありうるのではないか

核酸供与生物等のクラス分類の変更

製薬協

【現状】

- Human Immunodeficiency Virus-1（HIV-1）について、（増殖力等欠損株（自立的な増殖力及び感染力を保持せず、かつ、哺乳動物等に対する病原性がない株であって、使用等を通じて自立的な増殖力及び感染力又は病原性を獲得することがないものに限ってクラス2とされているが、それ以外のHIV-1及びHIV-2はクラス3とされている

【背景】

- 米国CDCガイドライン記載によると、大量処理もしくは高濃度のウイルス液を用いる場合以外は、BSL-2での運用とされている
  〔参考〕CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, Supplements 37(S-4); 1-17
  https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001762.htm
- 国立感染症研究所内でも、これまでの知見に基づき、2019年10月1日よりBSL-2での運用とされている
  〔https://www.niid.go.jp/niid/images/biosafe/PDF/HIV-bsl2-rev2 20191001.pdf〕

【対応】

- すべてのHIV-1, 2のクラス分類を2とする（H16年文科省告示第7号 別表第2（第2条関係）の区分3から区分2への変更）
- 好ましくは、その他の宿主・核酸供与体のクラス分類について、国際的な整合性を取ることが望ましい

Appendix

国立感染症研究所内でのHIV-1,2の取扱い

＜HIV 取扱い所内職員への連絡＞

感染研内における HIV-1,2 の BSL 取扱いレベルの一部見直しについて

国立感染症研究所では、これまで *Human immunodeficiency virus1 および 2 (HIV-1, 2)* の病原体取扱いにおけるリスク分類を、国立感染症研究所病原体等安全管理規程に基づき BSL３としてきた。しかし、昨今の研究開発の結果、伝搬様式や宿主域、病原性発現機構などの理解が格段に進み、有効な投薬治療方法が開発され、HIV 感染症は治療によりコントロール可能な非致死的感染症となった。有効なワクチンは未だ実用化されていないものの、有効な曝露後予防対策は確立され、曝露後予防的投薬による感染成立阻止は可能となっている。従って、HIV は、病原性はあるものの実験者や地域社会、環境に対して重大な生物災害とはならない。なお、米国では、CDC ガイドラインに記載のとおり、BSL2 での運用とされている。

上記の背景のもと、感染研では半年以上の議論を経て、HIV 取扱いの一部については病原体等安全管理規程におけるリスク群２(BSL2)の運用が可能であると判断するに至った。

参考：国立感染症研究所病原体等安全管理規程にあるリスク群２の定義『ヒトあるいは動物に感染すると疾病を起こしえるが、病原体取り扱い者や関連者に対して重大な健康被害を起こす見込みがないもの。また、実験室内の暴露が重篤な感染を時に起こすこともあるが、有効な治療法、予防法があり、関係者への伝播リスクが低いもの』.

なお、HIV の大量培養や濃縮などの実験条件での曝露後感染リスクについての知見は十分でないためレベルダウンは行わず BSL3 での取り扱いとし、取り扱いについては別途定める HIV 取扱いマニュアルに基づくこととする。

注意：今回の感染研内の HIV の病原体取扱いの一部変更は、あくまでも感染研施設内の病原体取扱いのルール改定である。遺伝子組換え生物等の取扱いに関しては変更されておらず、HIV はクラス 3 のままである。したがって、遺伝子組換え生物等の取り扱いについては、従来通りであることに留意が必要である。同様に HIV の病原体輸送のカテゴリーもこれまで通りとする。

2019 年 10 月 1 日
国立感染症研究所　バイオリスク管理委員会　委員長　村松正道

https://www.niid.go.jp/niid/images/biosafe/PDF/HIV-bsl2-rev2 20191001.pdf