

2023年5月22日

日本製薬工業協会 バイオ医薬品委員会
技術実務委員会 特別講演会

遺伝子治療用製品等を用いる場合の カルタヘナ法等の規制と最近の審査の考え方

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

スペシャリスト(バイオ品質担当)

櫻井 陽

第一章 カルタヘナ法の基礎

第二章 カルタヘナ法の運用改善について

第三章 実務関連議論

第一章 カルタヘナ法の基礎

1-1 カルタヘナ法とは

1-2 カルタヘナ法の区分と基本的な審査ポイント

第一章 カルタヘナ法の基礎

1-1 カルタヘナ法とは

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)

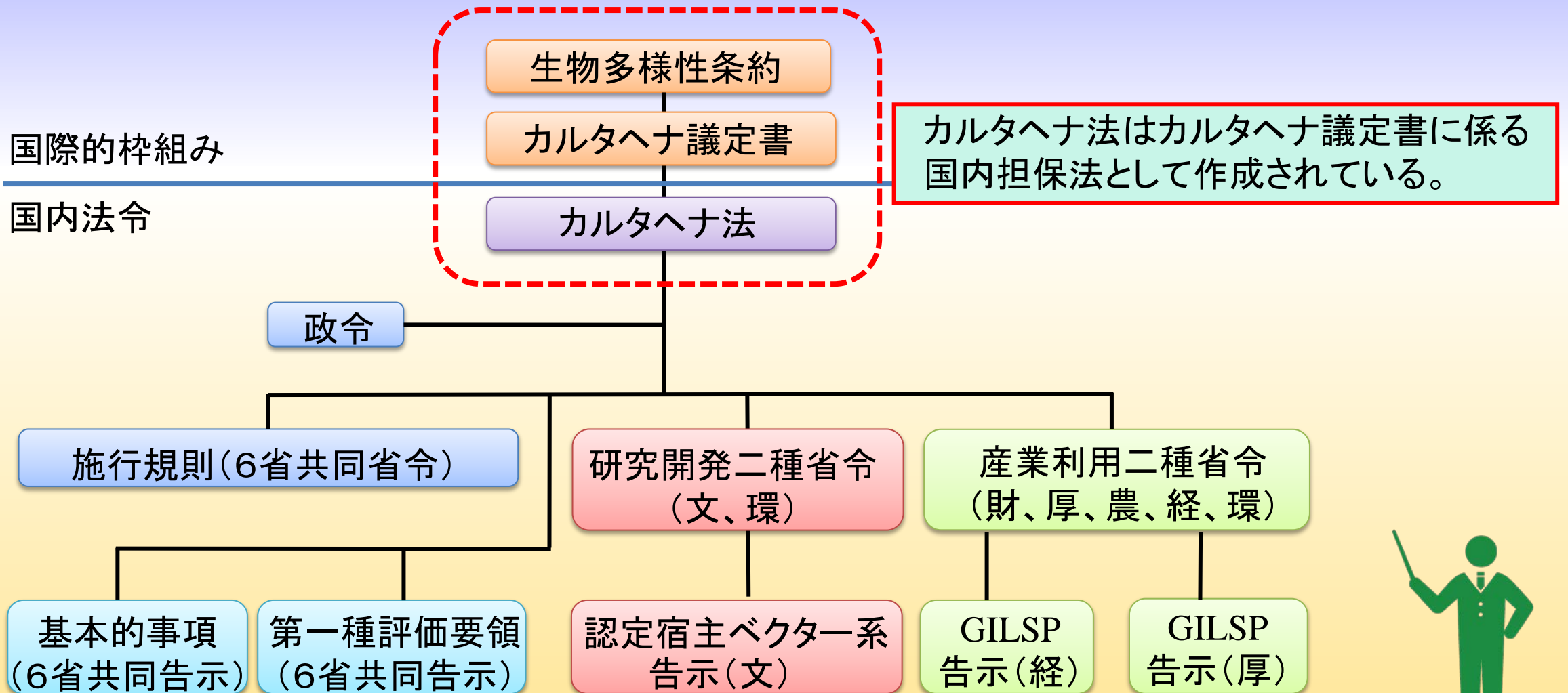
カルタヘナ法は略称です。

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



カルタヘナ法の体系図



生物の多様性に関する条約

目的

- 生物多様性の保全
- 生物多様性の構成要素の持続可能な利用
- 遺伝資源の利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分

概略

- 1993年に本邦締結（2023年時点で196か国が締結、USは未締結）
- ワシントン条約やラムサール条約の補完を目的
- **カルタヘナ議定書**（組換え生物の取り扱い）、名古屋議定書（利益の均等な配分）などは当該条約に基づく国際合意

生物多様性条約

カルタヘナ議定書

カルタヘナ法

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 (カルタヘナ議定書)

目的

- 特に**国境を越える移動**に焦点を合わせて、LMO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

※LMO (Living Modified Organisms) 現代のバイオテクノロジーにより改変された生物。組換えDNA技術及び科を越える細胞融合技術によって得られたもの

適用範囲

- **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LMOの国境を越える移動、通過、取扱い及び利用について適用**
- 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

生物多様性条約

カルタヘナ議定書

カルタヘナ法

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

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
- 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

対象

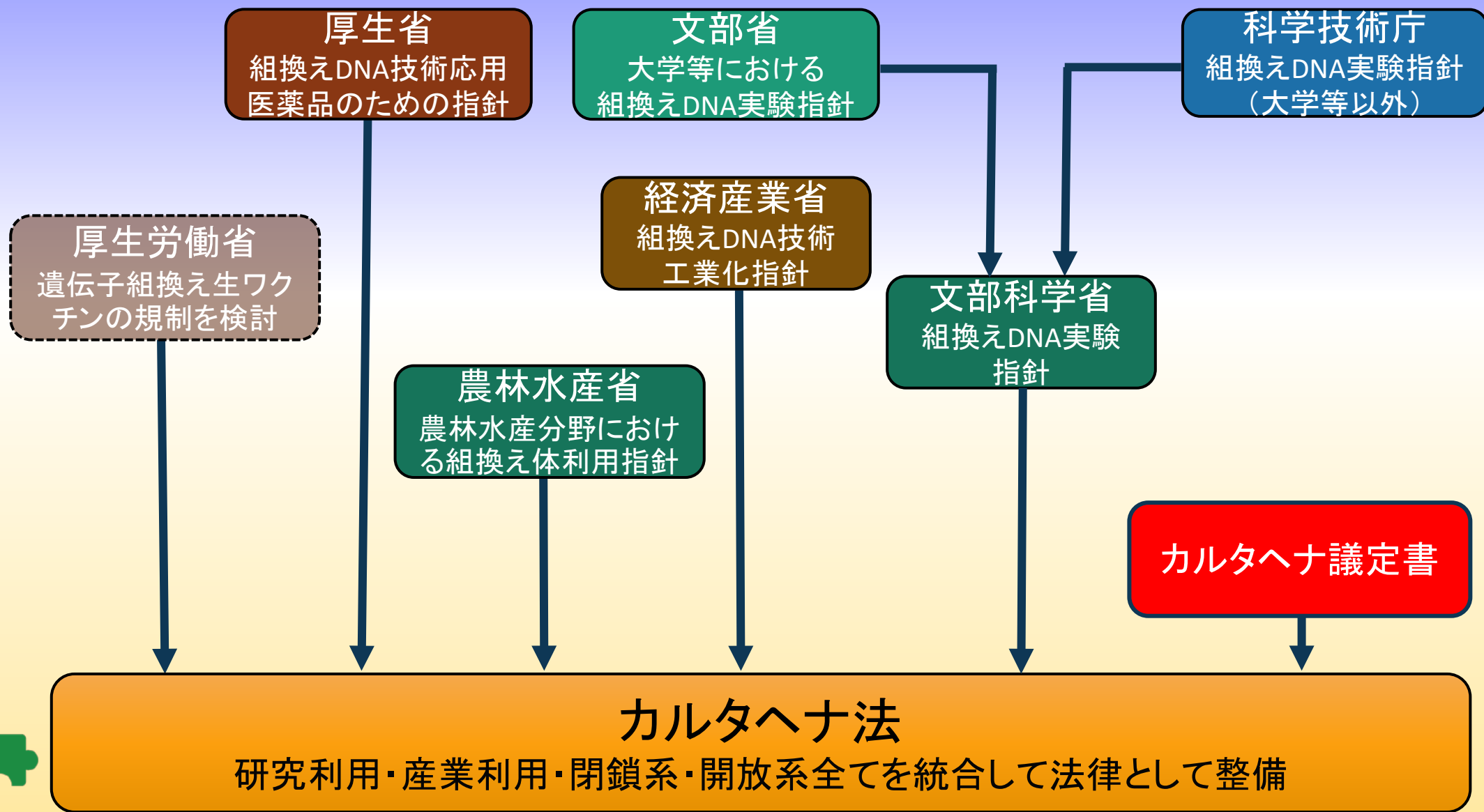
- 遺伝子組換え生物等 (LMO)
以下の技術を用いて得られた核酸又は複製物を有する生物
 - 細胞外において核酸を加工する技術
 - 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術

生物多様性条約

カルタヘナ議定書

カルタヘナ法

カルタヘナ議定書より広い・・・？



遺伝子組換え体の環境影響評価の規制の各国比較

国名	カルタヘナ議定書 批准	環境影響評価	環境影響評価 根拠法	試験前の 環境影響評価 (審査期間)	承認申請時の 環境影響評価
日本	○	必要 治験開始前	平成15年法律第97号 (カルタヘナ法)	必要 (行政側実績 ¹ : 1.3-5.3か月 中央値: 3.1か月)	規程を更新する ときのみ必要
英国	○	必要 治験開始前 及び 承認申請時	(治験開始前) DIRECTIVE 2001/18/EC DIRECTIVE 2009/41/EC に基づく 国内法 (承認申請時) EC/726/2004に基づき EMAが評価 英国はEU離脱以降は 国内法で対応	必要 (3-4か月 ²)	必要
EU ドイツ	○			必要 (4-9か月 ²)	必要
EU フランス	○			必要 (6か月以内 ²)	必要
米国	×	必要 承認申請時	The National Environmental Policy Act of 1969 (NEPA)	不要だが、 増殖性ウイルスのみ 治験届内で評価	必要

¹ 令和四年度の実績。² 出典 Regulatory Rapporteur, Volume 16, Issue 4, April 2019

第一章 カルタヘナ法の基礎

1-2 カルタヘナ法の区分と基本的な審査ポイント

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	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の臨床投与
	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		
第二種 拡散防止 措置 (確認)	閉鎖系	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。	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子治療用ウイルスベクターの製造 ・CAR-T細胞を作成するためのウイルスベクターの使用
	閉鎖系で遺伝子組換え生物等を使用する		

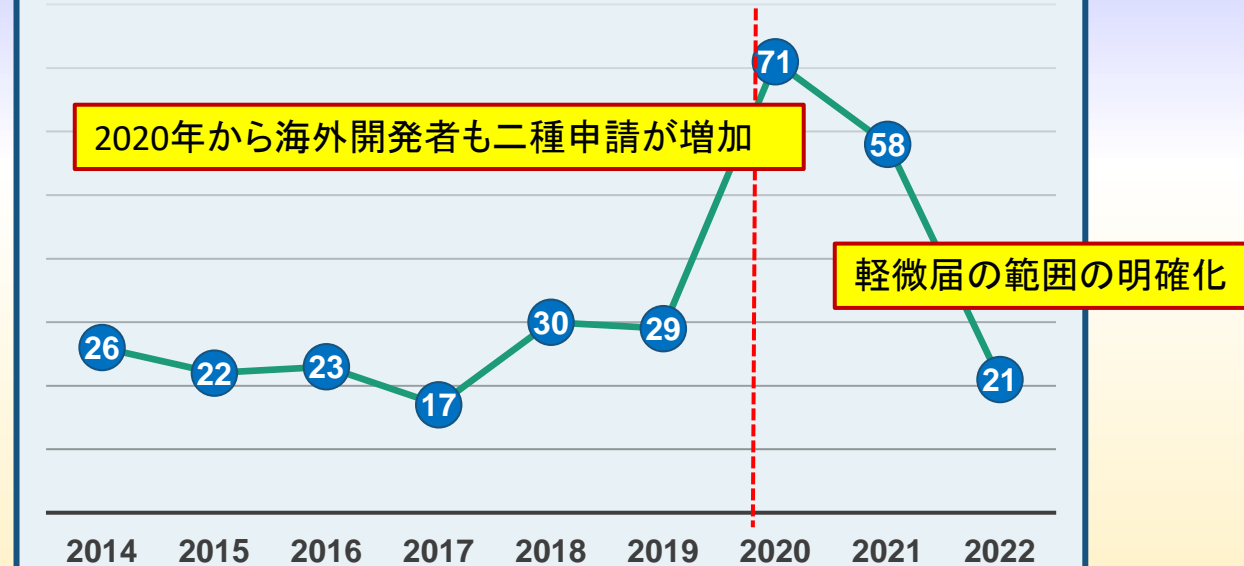
欧州の一部の国で取り扱う「Contained Use」について
 治験において、被験者をある一定基準で閉鎖的な管理をすること。第一種と第二種の間。
 開放系での許可と比べて短期間で終了するため、開発初期はこちらを選択する企業も多い
 本邦で該当するルールはない。

PMDAが審査を行った第一種及び第二種申請

承認された第一種使用規程



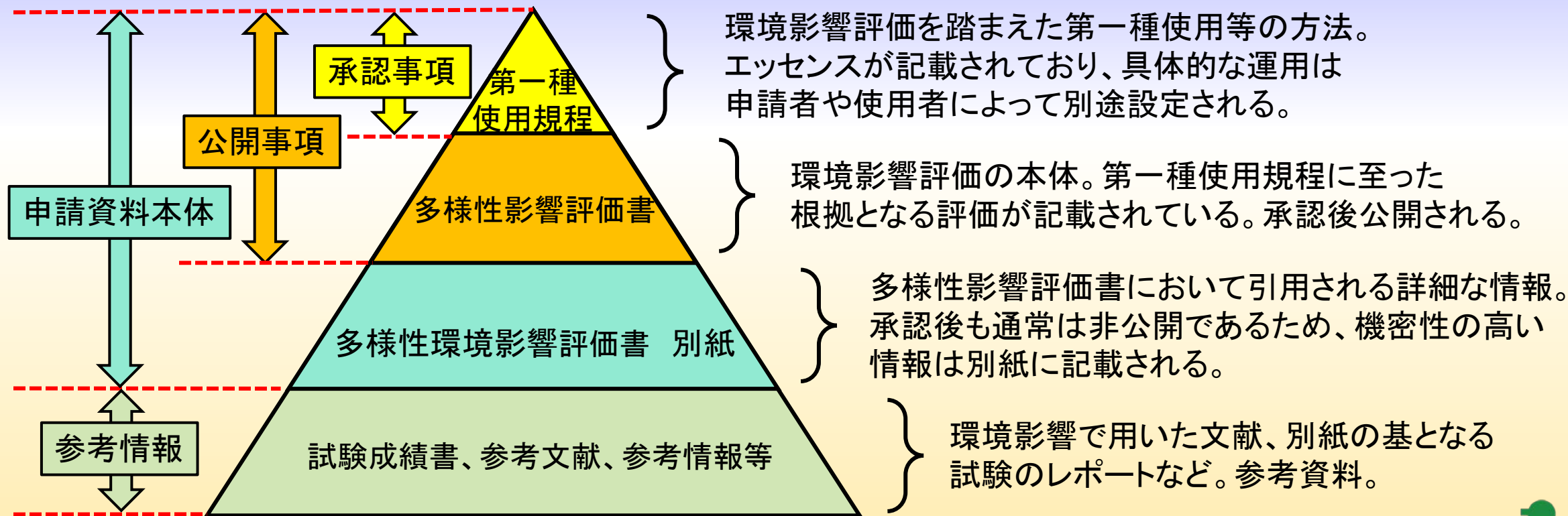
確認された第二種拡散防止措置



第一種使用等の承認申請のポイントは？

- 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。

第一種使用規程承認申請書における資料構成



第一種使用規程承認申請書

様式第1 (第7条関係)

第一種使用規程承認申請書

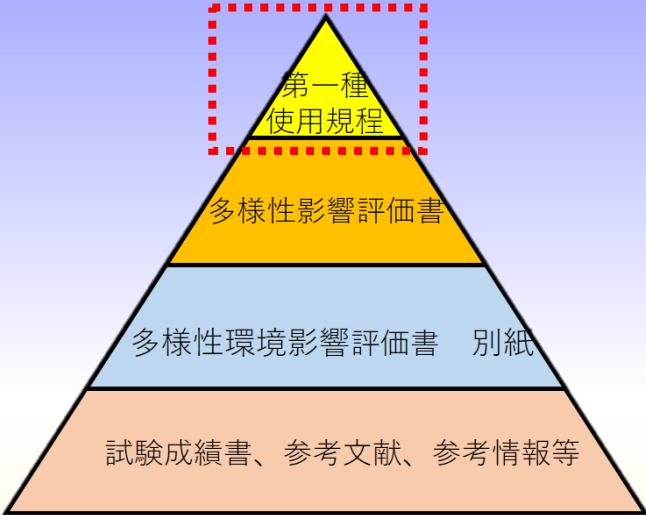
令和 年 月 日

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	<p>本遺伝子組換え生物等の原液の保管</p> <p>(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。</p> <p>本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管</p> <p>(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。</p> <p>(3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。</p> <p>運搬</p> <p>(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</p>



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

生物多様性影響評価書

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

*rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス〇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〇型に由来するITRを有し、ヒト〇〇を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス^(※1) (株名、以下「本遺伝子組換え生物等」という。)の宿主は、パルボウイルス科 (*Parvoviridae*) パルボウイルス亜科 (*Parvovirineae*) デペンドウイルス属 (*Dependovirus*) に属するヒトアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus) (以下、AAV) と呼ばれるウイルスの一つである (文献1、2^(※2))。

AAVの主な血清型 (AAV-2、AAV-5等) では、小児期の感染により、成人の約半数が中和抗体を有するとされるが、ヒトへの病原性を有するAAVの報告はない。

AAV自体は、自己複製機能を欠損しており、動物細胞における複製は、アデノウイルス等のヘルパーウイルスの機能に依存するため、ヘルパーウイルスと同時に見いだされることが多い。

本遺伝子組換え生物等のゲノムの一部は、adeno-associated virus-〇 (以下「AAV-〇」という。)に、キャプシドタンパク質は、adeno-associated virus-● (以下「AAV-●」という。)に由来する。

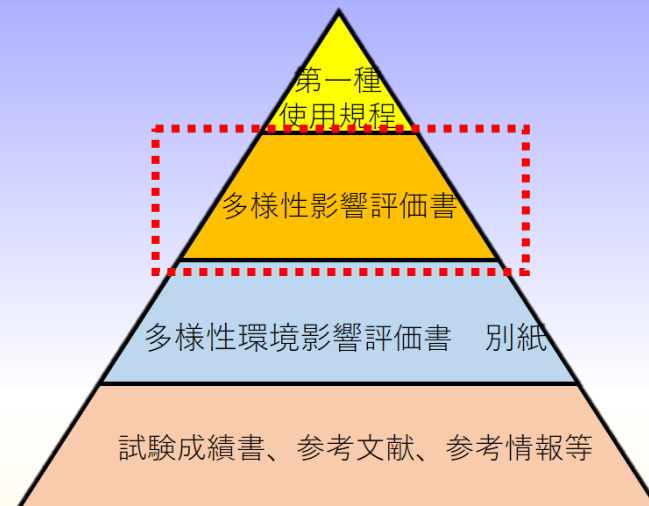
自然環境及び実験室内において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない^(※3)。

(※1) ITRとキャプシドの血清型の由来が異なる場合の記載例。ITR及びキャプシドのそれぞれの血清型の由来を記載する。ITRとキャプシドの血清型の由来が同じ場合には、「*rep*及び*cap*遺伝子を欠失し、ヒト〇〇を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス◆型」とし、◆にはITRとキャプシドの血清型の由来を記載する。

(※2) 引用文献は一般的なものとした。より適切な文献がある場合は、引用先を変更して差支えない。以後の引用文献についても同じ。

(※3) 本記載例に示した文章を定型文とし、重要な情報が報告された場合等においては追記を検討すること。また、生物多様性影響評価書への記載の有無にかかわらず、申請者の責任として最新の情報を説明できるようにすること。以後の文章についても同じ。

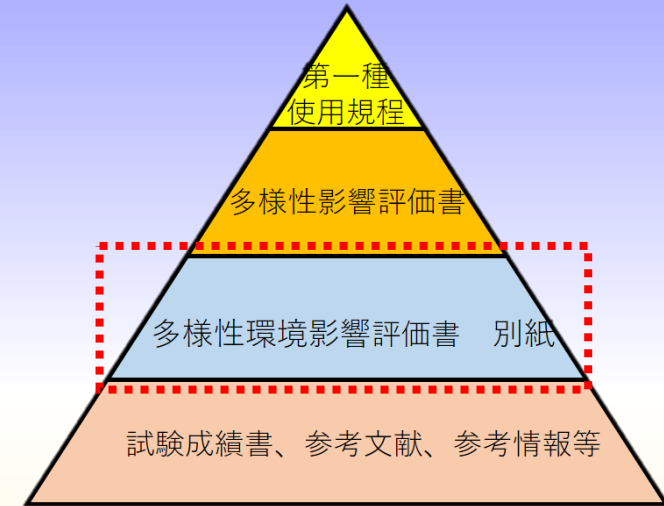
生物多様性影響評価書



記載内容

宿主又は宿主の属する分類上の種に関する情報
遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報
遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報
生物多様性影響評価
総合的評価

生物多様性影響評価書



記載内容

遺伝子組換え生物等の詳細情報
遺伝子組換え生物等の製造方法の概要
増殖能を獲得した遺伝子組換え生物等の管理状況
排出試験
非臨床生体内分布試験結果概要
臨床試験結果概要

目
次

第二種使用等の確認申請のポイントは？

- 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。

第二種使用等拡散防止措置確認申請書の様式

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

氏名
申請者 印
住所

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		
第二種使用等 をしようとする 場所	名称	
	所在地	
第二種使用等の目的及び概要		
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
		使用等の歴史及 び現状
		繁殖又は増殖の 様式
		病原性
		その他の情報
	供与核酸	構成及び構成要 素の由来
		構成要素の機能
	ベクター	名称及び由来
		特性
	遺伝子組 換え微生物	調製方法
細胞内に移入し た核酸の存在状 態及び発現の安 定性		
宿主又は宿主の 属する分類学上 の種との相違		
拡散 防止 措置	使用区分	
	作業区域の位置	
	設備	配置
		構造
	生産工程	
その他		

遺伝子組換え生物等の名称

遺伝子組換え生物等を使用する施設

遺伝子組換え生物等の構造、特徴等

施設の拡散防止措置の内容

これに詳細を記載した別紙が足されます

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。

第二章 カルタヘナ法の運用改善について

2-1 運用改善の背景

2-2 現時点での第一種の運用の流れ

2-3 現時点での第二種の運用の流れ

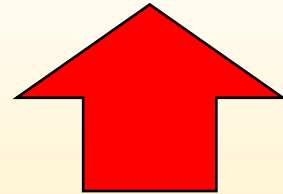
2-4 その他の運用改善について

第二章 カルタヘナ法の運用改善について

2-1 運用改善の背景と現状

カルタヘナ法の審査に不満が多かったところ

- 審査に時間がかかる
- データの要求タイミングが他国より早い
- 変更の手続きが存在しない



以下のような原因が根幹

- 行政・申請者ともに経験が少なく、また公開されている情報も少なかった。
- 第一種使用規程は治験前に承認が必要だが、承認後の変更が困難なため治験前のある程度の完成度の承認を目指してきた。
- カルタヘナ法の構成が医薬品のライフサイクルを想定していない。

遺伝子組換え体の環境影響評価の規制の各国比較

治験までの法整備の骨格は日欧に差はない。
(カルタヘナ法は欧州法を参考に作成されている。)

国名	カルタヘナ法	承認申請時の環境影響評価	承認申請時の環境影響評価
日本	○	必要 治験開始前	平成15年法律第97号 (カルタヘナ法)
英国	○	必要 治験開始前	(治験開始前) DIRECTIVE 2001/18/EC DIRECTIVE 2009/41/EC に基づく 国内法
EU	ドイツ	○	必要 治験開始前 及び 承認申請時
	フランス	○	(承認申請時) EC/726/2004に基づき EMAが評価 英国はEU離脱以降は 国内法で対応
米国	×	必要 承認申請時	The National Environmental Policy Act of 1969 (NEPA)

必要
(行政側実績¹: 1.3-5.3か月
中央値: 3.1か月)

承認申請時の
環境影響評価

必要
(3-4か月²)

必要
(4-9か月²)

運用の適切化により
欧州と同程度の規制にはなりうる。

必要
(6か月以内²)

不要だが、
増殖性ウイルスのみ
治験届内で評価

必要

米国は環境への考えが独自路線なので調和は難しい。
(国民を巻き込んだ議論が必要)

¹ 令和四年度の実績。² 出典 Regulatory Rapporteur, Volume 16, Issue 4, April 2019

Environmental risk assessment of advanced therapies containing genetically modified organisms in the EU

Rhys Whomsley¹ | Victoria Palmi Reig² | Ana Hidalgo-Simon³

目指す方向性は欧州の規制とはいえ・・・

欧州各国は国内法で対応しているため
ルールもバラバラで統一はされていない。
事務処理期間もまちまち。

TABLE 1 Authorisation procedures for clinical trials with human medicinal products containing GMOs in EU Member States

Process for authorisation of Clinical Trials						
Contained use or Deliberate release		Contained use only		Deliberate release only		
<p>Authorisation under the clinical trials and under the GMO framework are not linked</p> <p>Czechia, Cyprus, Finland, France, Italy, Portugal</p>	<p>Authorisation of GMO aspects is required prior to the submission of the clinical trial application</p> <p>Bulgaria</p>	<p>Authorisation under the clinical trials and under the GMO framework are not linked</p> <p>Austria^a, Denmark</p>	<p>Authorisation of GMO aspects is required prior to the submission of the clinical trial application</p> <p>Croatia, Poland</p>	<p>Authorisation under the clinical trials and under the GMO framework are not linked</p> <p>Hungary, Ireland, Latvia, Netherlands, Spain</p>	<p>Authorisation of GMO aspects is required prior to the submission of the clinical trial application</p> <p>Romania, Slovakia, Slovenia</p>	<p>A single submission procedure under the clinical trials framework and under the GMO framework</p> <p>Estonia, Germany, Greece, Sweden</p>

^aThe administration of the product to the clinical trial subject requires an approval under special regulations for gene therapy only.

治験における開放形・閉鎖系の
選択オプションは国によって違う

- 治験許可とGMO承認は連動していない
- 治験届の前にGMO承認が必要
- 治験届とGMO申請が1申請で対応可能

カルタヘナ法に基づく申請に係る審査の運用・手続の改善について

年度	運用・手続改善事項
2013	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>ex vivo</i>製品における非増殖性ウイルス残存の考え方(法対象外の明確化)
2015	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 個室管理に係る記載方法見直し(管理期間の変更に伴う再申請不要に) ➤ 事務手続き等に関するQ&A[事務連絡]
2016	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 手続見直しについて[局長通知] (再生部会の「審議」から「事後報告」に)
2019	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 第一種使用規程モックの公開 ➤ カルタヘナ相談枠の設置
2020	<ul style="list-style-type: none"> ➤ (業界5団体(PhRMA, EFPIA, JPMA, FIRM, 日本バイオテック協議会)との意見交換を定期的実施) ➤ AdV,HSV第一種使用規程モック、生物多様性影響評価書解説の公開 ➤ <i>ex vivo</i>製品における非増殖性ウイルス残存の考え方の改訂
2021	<ul style="list-style-type: none"> ➤ (業界5団体との意見交換を定期的実施) ➤ AAV生物多様性影響評価書モックの公開 ➤ 実質的な一変申請手続の導入 ➤ 治験開始と第一種承認の時系列を変更 ➤ CAR-T細胞等への残存を想定したレトロウイルスの第一種使用規程モックの公開 ➤ 事務手続き等に関するQ&A[事務連絡]の改定(2回) ➤ 治験薬に係る第二種確認の文科大臣確認による許容範囲を変更 ➤ 本申請前のドラフト確認を廃止
2022	<ul style="list-style-type: none"> ➤ (業界5団体との意見交換を定期的実施) ➤ 二種確認申請書のモックの公開(試験施設、製造施設) ➤ 電子申請を可能とし、ゲートウェイも利用可能とした

2019年以降に大きく運用改善を開始



以降はPMDAが
審査の主体



2022年11月14日 薬事日報 2面
カルタヘナ法審査短縮-欧州と同等まで改善
<https://www.yakuji.co.jp/entry99685.html>

2022年12月20日 日刊薬業 1面
「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
<https://nk.jiho.jp/article/176902>

改善については業界紙に取り上げられるようになったが、
まだまだ認知度は低い

機構側からの宣伝も増やしています

Clinical Pharmacology and Therapeutics誌へのレビュー

Japanese Pharmaceutical Regulations of Engineered Viral Vectors for Medical Use Compared With Those in the United States and the European Union

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2788>

doi:10.1002/cpt.2788.

PMID: 36404404

Impact factor =7.05

日本医事新報 コラム【識者の目】

【識者の眼】「カルタヘナ法がウイルスベクターを使った医薬品の開発を阻害してるって、本当？
No.5131 (2022年08月27日発行) P.63

- (その1) カルタヘナ法とはどんなもの
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=20165>
- (その2) 第一種使用（開放系での使用）と第二種使用（閉鎖系での使用）とは
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=20166>
- (その3) 審査はどこで行っている
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=20167>
- (その4) 米国での開発の方が楽なんてことはありません
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=20168>
- (その5) 厚生労働省・PMDAの行ってきた運用改善
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=20169>

機構の英語ページにGMO(カルタヘナ)も作りました

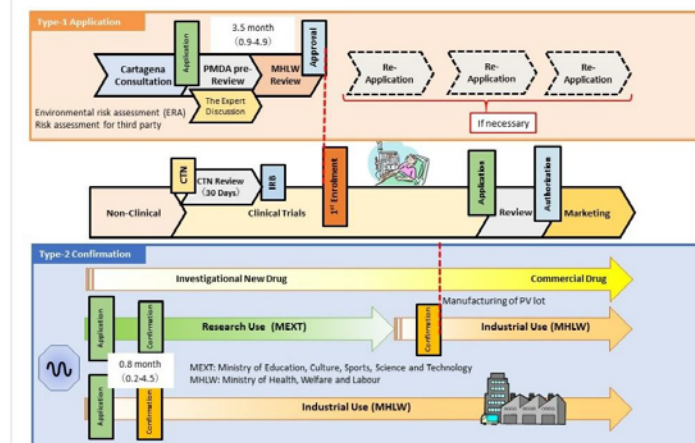
<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/cartagena-act/0001.html>

Regulations Regarding Living Modified Organisms (Genetically Modified Organisms)

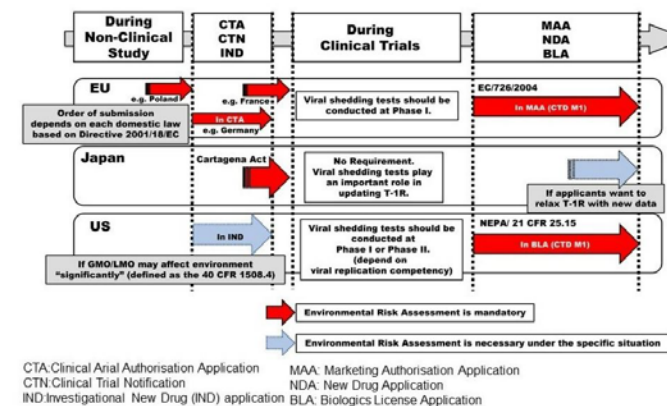
Overview

- The Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms (Act No. 97 of 2003) (The Cartagena Act) aims to ensure biodiversity through international cooperation. The *Cartagena Protocol on Biosafety* to the *Convention on Biological Diversity* is an international agreement that aims to ensure the safe handling, transport, and use of living modified organisms (LMO) resulting from modern biotechnology that may adversely affect biological diversity and pose threat to human health. It came into effect in 2014 as a law to properly operate the *Cartagena Protocol on Biosafety* to the *Convention on Biological Diversity* by implementing measures that regulate the use of LMO, which are similar to genetically modified organisms(GMO).
- The Cartagena Act is a law concerning the use of LMO/GMO as medical products in Japan. "Approval" by the competent ministers (MHLW and Minister of the Environment) is required when attempting type-1 use (no measures are taken to prevent the release of LMO/GMO to the environment). In addition, "confirmation" by the competent ministers is required when attempting type-2 use for industrial purposes (intended for use by preventing the diffusion of LMO/GMO into the air, water, or soil outside facilities, equipment, and other structures indicated in Article 2, Paragraph 6 of the Act). When developing LMO/GMO, such as viral vectors, confirmation with the MHLW regarding type-2 use is required before starting the

Cartagena Act in Product Development



Comparison of GMO regulations (Type-1 Use regulation, Gene therapy)



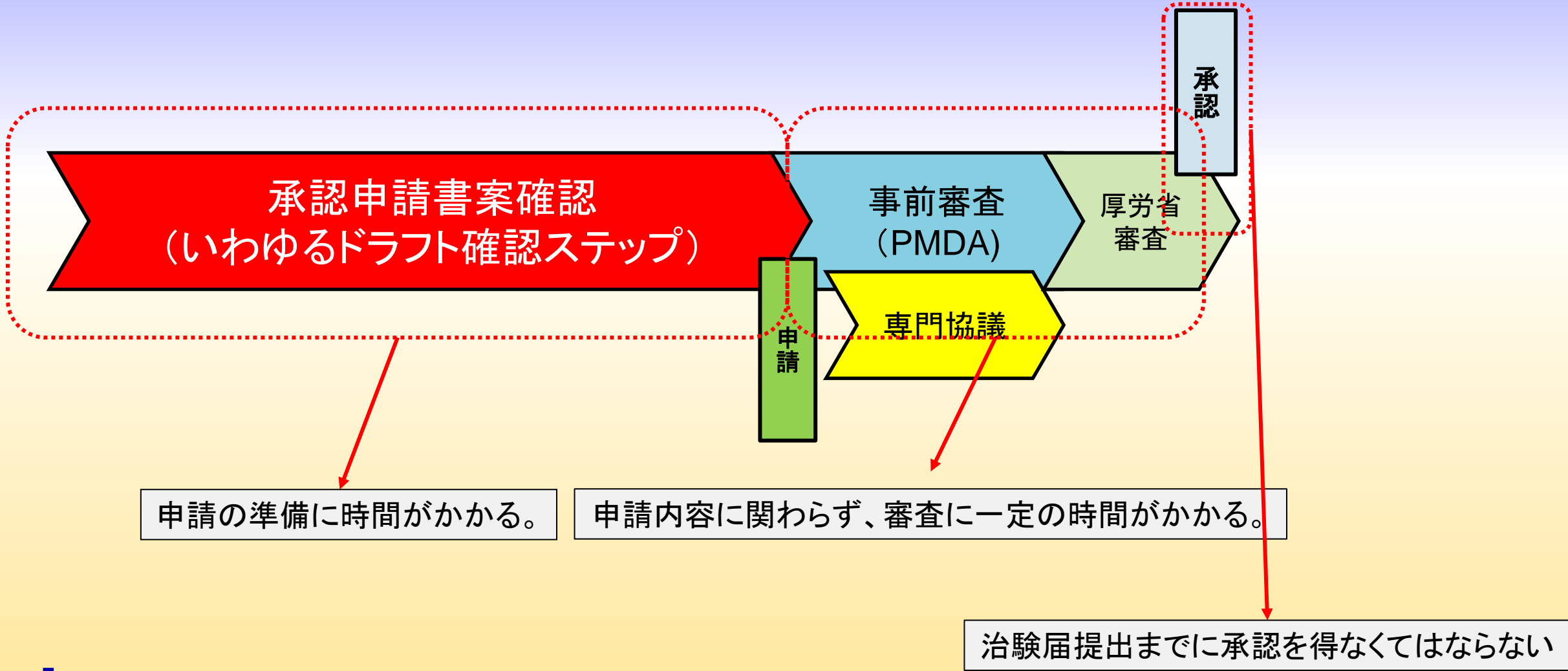
Operational improvement and recent review performance

- The PMDA has set a new consultation menu related to the Cartagena Act. This consultation is conducted prior to submission of the application for type-1 use, or submission of the application

第二章 カルタヘナ法の運用改善について

2-2 現時点での第一種の運用の流れ

第一種使用規程承認申請の律速要素であった点

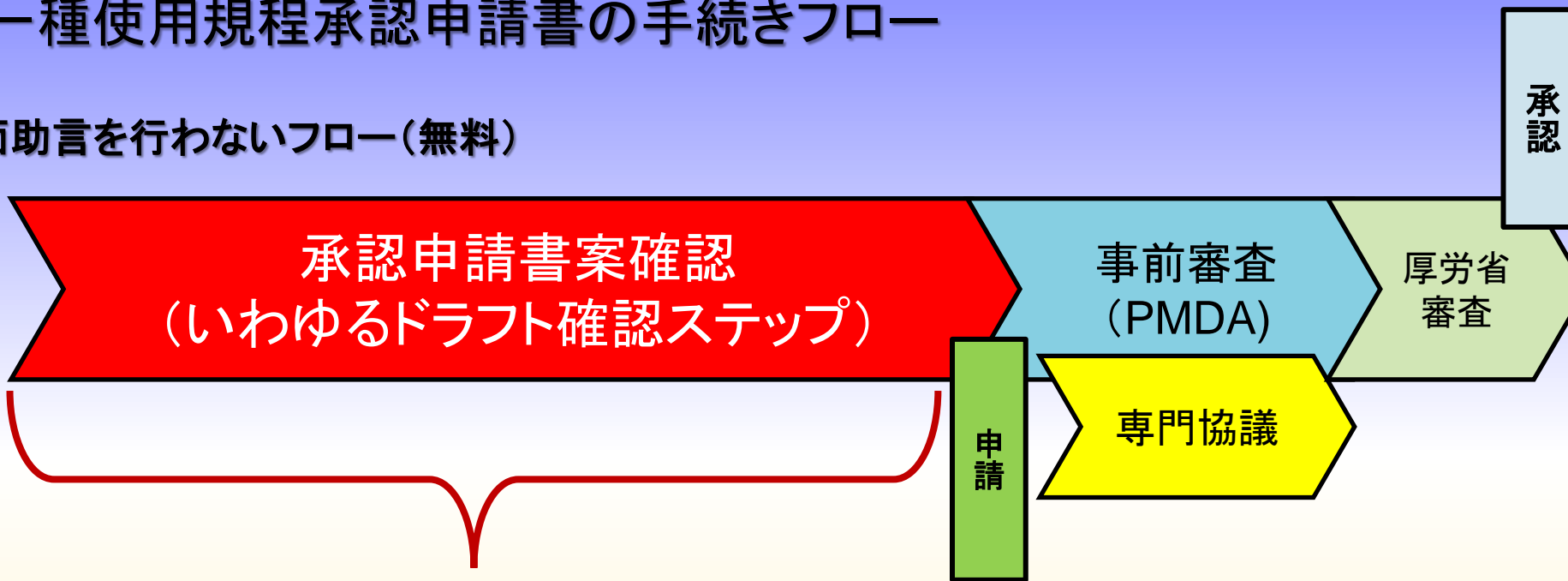


2-2 現時点の第一種の運用の流れ

2-2-1 申請までの流れについて

第一種使用規程承認申請書の手続きフロー

対面助言を行わないフロー(無料)



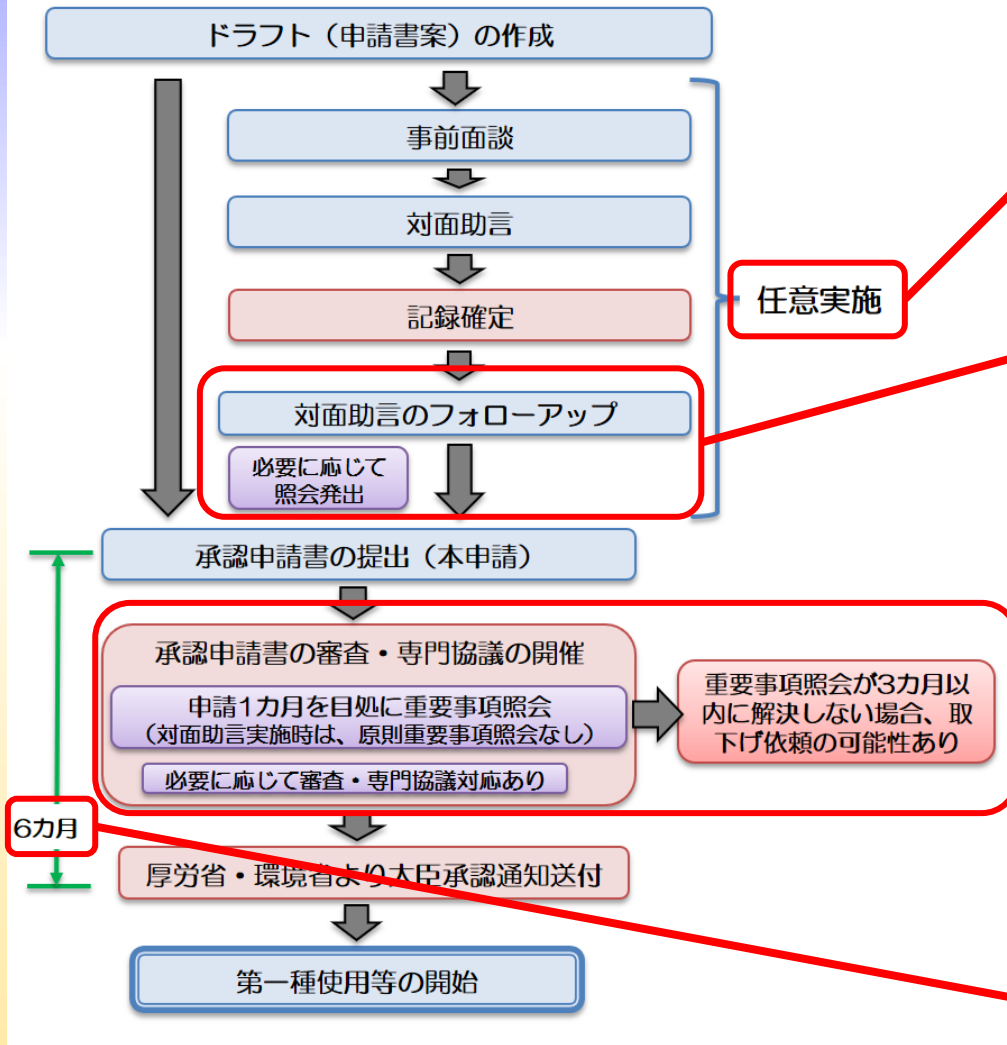
ここに時間がかかっているのでは？

- ・このステップが必須かのように存在するため、簡単な申請もドラフトの確認が行われ時間がかかる。
- ・一方で、機構の正式業務ではないため、行政・申請者ともに緊張感が薄い。
また責任の所在(何が原因で審査に時間がかかったか)も明確ではない。
- ・機構のWebsiteで記載例などが充実しており、申請のハードルが低くなっている。
- ・そもそも、申請前に機構と相談する窓口がなかったため苦肉の策で行われてきたもの。
対面助言等が設定された現時点では**役割は終わった**のでは？

廃止した方がよい

ドラフト確認の廃止後の審査の流れ

第一種承認申請の流れ



申請前に機構の助言を利用するかどうかは
全て**任意**としました。

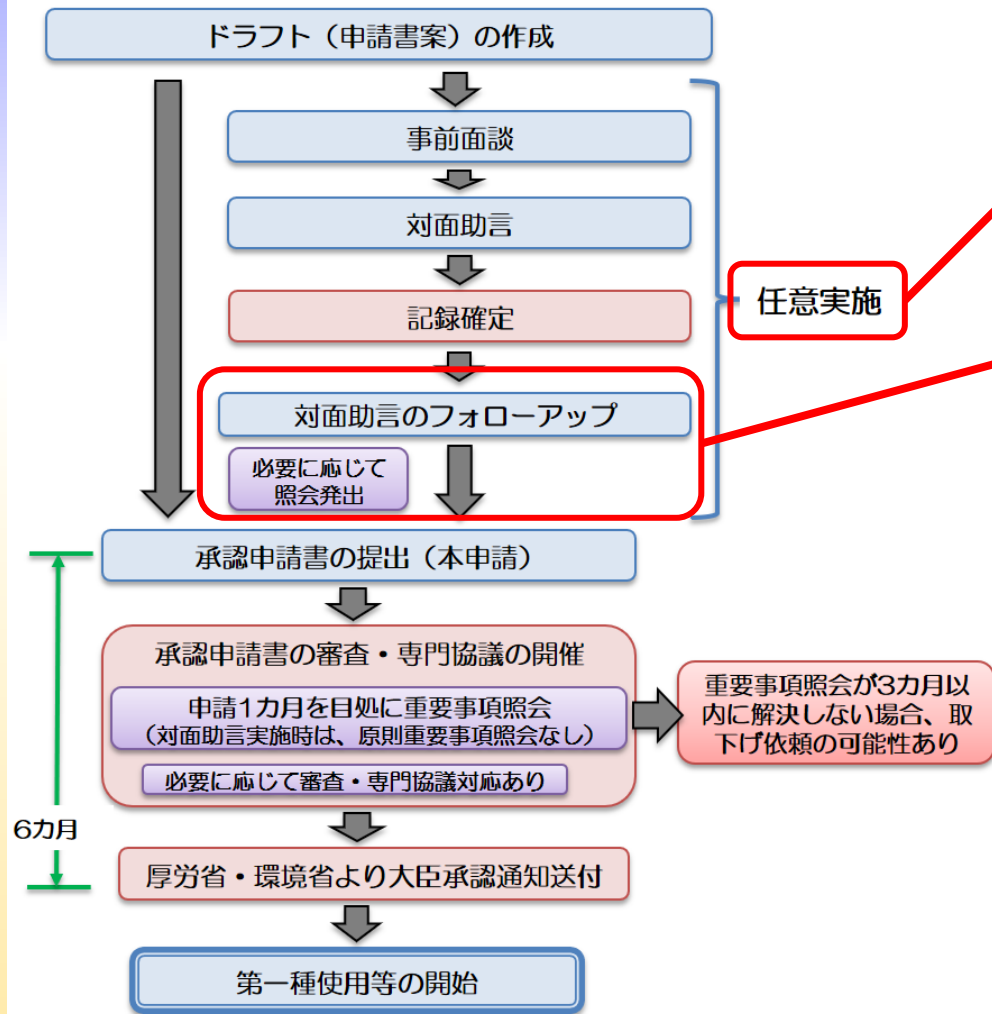
事前審査前相談（対面助言）を活用した場合に限り
機構は引き続き無料でフォローアップします。
(**希望者のみ**)

重要事項照会が発出されることがあります。
**3カ月を目処に解決が困難な場合は取下げを
依頼する可能性があります。**
事前審査前相談（対面助言）実施済みの場合、
重要事項照会はほぼ発出されません。

行政側のみのTCです。
申請者側は必要性を含め今後の議論となります。

ドラフト確認の廃止後の審査の流れ

第一種承認申請の流れ



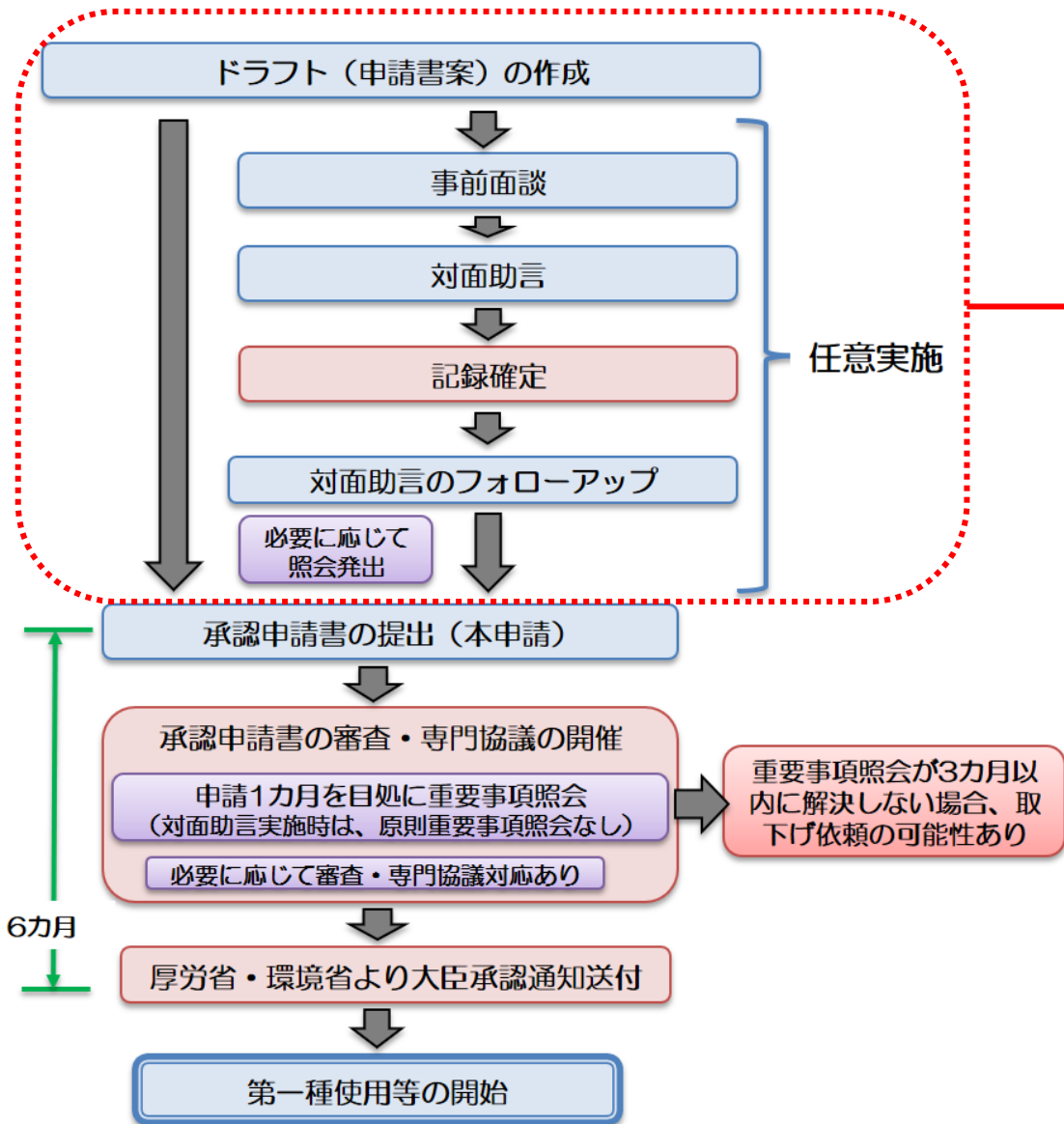
申請前に機構の助言を利用するかどうかは
全て**任意**としました。

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

任意実施

重要事項照会が3カ月以内
に解決しない場合、取
下げ依頼の可能性あり

第一種承認申請の流れ



1. 本申請にあたって懸念がない場合はそのまま本申請を行ってよい。
2. 本申請にあたって有用な資材として環境影響評価書の解説書や記載例等がPMDAのWeb Siteにアップロード済み。
3. 解説書や記載例で懸念がある場合や堅実に本申請を行いたい場合は対面助言によって機構のフォローアップを受けられる。

事務連絡
令和4年2月3日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

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承認の申請等の事務手続等に関する質疑応答集（Q&A）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（平成15年法律第97号）に基づく承認の申請等の事務手続等について「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く手続きの見直しについて」（平成28年7月14日付け薬生発071）（厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）等により示されているところである。

1. 本申請にあたって懸念がない場合はそのまま本申請を行ってよい。

令和4年2月3日事務連（カルタヘナQA）をもって
事前のドラフト確認は不要としました。

今後は審査員にドラフトを送付しても**確認作業は行いません**。
代わりに事前面談か対面助言をご案内することになります。

（第一種使用規程の承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請の準備並びに審査の継続可否について）

問 16 第一種使用規程の承認申請又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に先立って、第一種使用規程の承認申請書又は第二種使用等拡散防止措置確認申請書及びこれらの申請書に添付すべき資料の案（以下「承認申請書等案」という。）を厚生労働省又はPMDAに提示する必要があるか。

（答）**原則必要ない**が、確認を希望する場合は問17を参照のこと。

問 17 承認申請書等案の内容について相談したい場合は、どのようにすれば良いか。

（答）承認申請書等案について包括的に相談したい場合は、PMDAの第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談を活用することで、PMDAが申請までの間、総合的な支援を行う。個別の論点についての相談は、データ解釈を伴わない場合はカルタヘナ法関連相談事前面談を、データの解釈を伴う場合はカルタヘナ法関連事項相談をそれぞれ活用すること。

- 審査関連業務
 - 審査関連業務の概要
 - 相談業務
 - 治験関連業務
 - 承認審査業務(申請、審査等)
 - 申請等手続き
 - 審査等について
 - 承認情報
 - 原薬等登録原簿(MF)
 - 医薬品添加剤
 - 外国製造業者の手続き等
 - カルタヘナ法に係る申請
 - 様式・法令・通知・関連情報等
 - 輸出証明
 - 製造業許可関連調査業務
 - 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GSP)
 - GMP/QMS/GCTP適合性調査業務
 - 再審査・再評価・使用成績評価業務
 - 登録認証機関に対する調査等業務
 - 審査等手数料・対面助言等

様式・法令・通知・関連情報等

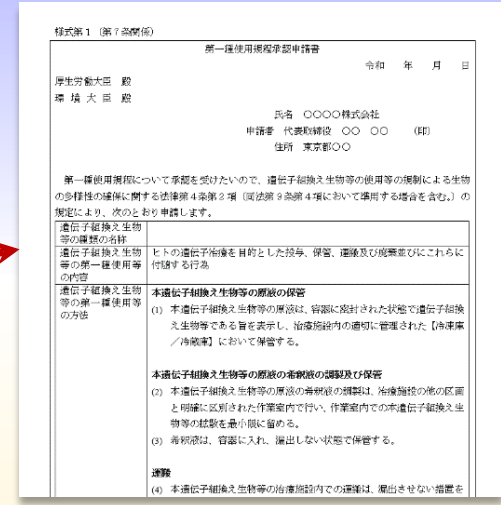
1. 様式・記載例

第一種使用等関係

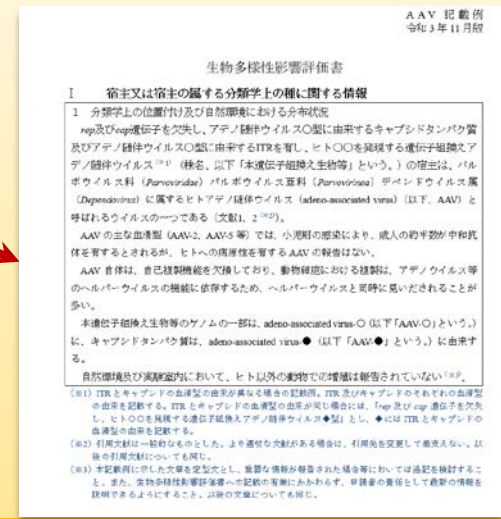
手続	様式等の名称	備考
1 第一種使用 規程承認申 請 (第一種使用 規程変更申 請も同一の 様式)	<第一種使用規程承認申請書> ・ 第一種使用規程承認申請書(施行規則様式第1) 📄 (記載例) ・ アデノ随伴ウイルス(令和5年4月版) 📄 ・ アデノウイルス・ヘルペスウイルス(令和5年4月版) 📄 ・ レンチウイルス等遺伝子導入細胞(令和3年12月版) 📄	
	<生物多様性影響評価書> ・ 生物多様性影響評価書(平成19年9月13日付(土)薬発第0913005号別紙様式) 📄 (記載例) ・ 生物多様性影響評価書の記載留意事項に関する補足解説(令和5年4月版) 📄 ・ アデノ随伴ウイルス(令和5年2月版) 📄	
2 第一種申請書差換え	・ 差換え願(令和4年2月3日付(土)事務連絡別紙5) 📄 (新旧対照表付)	
3 第一種住所等変更届出	・ 住所等変更届出書(施行規則様式第2) 📄	対象となる変更手続 ・ 氏名及び住所(法人にあたる場合は、その名称、代表者の指名及び主たる事務所の所在地(法第4条第2項第1号に掲げる事項))

2019年以降、機構のWebSiteに各種記載例を公開しています。

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



<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0007.html>

審査関連業務

- 審査関連業務の概要
- 相談業務
- 治験関連業務
- 承認審査業務(申請、審査等)
 - 申請等手続き
 - 審査等について
 - 承認情報
 - 原薬等登録原簿(MF)
 - 医薬品添加剤
 - 外国製造業者の手続き等
 - カルタヘナ法に係る申請
 - 様式・法令・通知・関連情報等
 - 輸出証明
 - 製造業許可関連調査業務
 - 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)
 - GMP/QMS/GCTP適合性調査業務
 - 再審査・再評価・使用成績評価業務
 - 登録認証機関に対する調査等業務
 - 審査等手数料・対面助言等の

様式・法令・通知・関連情報等

1. 様式・記載例

第一種使用等関係

手続	様式等の名称	備考
1 第一種使用 規程承認申請 (第一種使用 規程変更申 請も同一の 様式)	<第一種使用規程承認申請書> <ul style="list-style-type: none"> 第一種使用規程承認申請書(施行規則様式第1) (例) アデノ随伴ウイルス(令和5年4月版) (例) アデノウイルス、ヘルペスウイルス(令和5年4月版) (例) レンチウイルス等遺伝子導入細胞(令和3年12月版) (例) <生物多様性影響評価書> <ul style="list-style-type: none"> 生物多様性影響評価書(平成19年9月13日付け薬食発第0913005号別紙様式) (例) 生物多様性影響評価書の記載留意事項に関する補足解説(令和5年4月版) (例) アデノ随伴ウイルス(令和5年2月版) (例) 	
2 第一種 申請書差 え	<ul style="list-style-type: none"> 差換え願(令和4年2月3日付け事務連絡別紙5) (例) (新旧対照表付) 	
3 第一種 住所等変 更届出	<ul style="list-style-type: none"> 住所等変更届出書(施行規則様式第2) (例) 	対象となる変更手続 <ul style="list-style-type: none"> 氏名及び住所(法人にあたっては、その名称、代表者の指名及び主たる事務所の所在地(法第4条第2項第1号に掲げる事項))

アデノ随伴ウイルスについて

アデノ随伴ウイルスは最も開発が多い品目であり、環境へのリスクも比較的評価が容易と考えられるため、第一種使用規程の記載例に加えて、**生物多様性影響評価書の記載例も**公開している。

これらの記載例を最大活用することによって、労力を削減して申請が可能。

生物多様性影響評価書

アデノ随伴ウイルスの生物多様性影響評価書の記載例

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

rep及びcap遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス〇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〇型に由来するITRを有し、ヒト〇〇を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス*1(株名、以下「本遺伝子組換え生物等」という。)の宿主は、パルボウイルス科(Parvoviridae)パルボウイルス亜科(Parvovirinae)デペンドウイルス属(Dependovirus)に属するヒトアデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus) (以下、AAV)と呼ばれるウイルスの一つである(文献1、2*)。

AAVの主な血清型(AAV-2、AAV-5等)では、小児期の感染により、成人の約半数が中和抗体を有するとされるが、ヒトへの病原性を有するAAVの報告はない。

AAV自体は、自己複製機能を欠損しており、動物細胞における複製は、アデノウイルス等のヘルパーウイルスの機能に依存するため、ヘルパーウイルスと同時に見いだされることが多い。

本遺伝子組換え生物等のゲノムの一部は、Adeno-associated virus-〇(以下「AAV-〇」という。)に、キャプシドタンパク質は、Adeno-associated virus-●(以下「AAV-●」という。)に由来する。

自然環境及び実験室内において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。(※3)

(※1) ITRとキャプシドの血清型の由来が異なる場合の記載例。ITR及びキャプシドのそれぞれの血清型の由来を記載する。ITRとキャプシドの血清型の由来が同じ場合には、「rep及びcap遺伝子を欠失し、ヒト〇〇を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス◆型」とし、◆にはITRとキャプシドの血清型の由来を記載する。

(※2) 引用文献は一般的なものとす。より適切な文献がある場合は、引用先を変更して差支えない。以後の引用文献についても同じ。

(※3) 本記載例に示した文章を定型文とし、重要な情報が報告された場合等においては追記を検討すること。また、生物多様性影響評価書への記載の有無にかかわらず、申請者の責任として最新の情報を説明できるようにすること。以後の文章についても同じ。

2 □ 使用等の歴史及び現状(人用若しくは動物用医薬品としての利用の歴史又は産業的な利用の歴史及び現状を含む。)

AAVは、その非病原性、潜伏性及び広汎な感染性などの特性から遺伝子治療用ウイルスとしての有用性が注目され、遺伝子治療で汎用されている(文献3、4及びIV章参照)。

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

本遺伝子組換え生物等のゲノムでは、野生型AAVにおけるウイルス遺伝子であるrep及びcap遺伝子配列を〇〇〇に置換している。

本遺伝子組換え生物等のゲノムは、〇〇〇及びその両側の野生型AAV〇のウイルス遺伝子由来のITRからなり、組換えAAV〇のキャプシドに内包される。

〇〇〇は、〇〇〇プロモーター、〇〇〇コード配列、〇〇〇ポリアダニル化シグナル及びプラスミド構築時に移入された複数の人工配列(Cloning sites)からなる。

本遺伝子組換え生物等のゲノムのDNA配列及び構築の各要素の配置を別紙1に示す。

各要素の由来について以下に示す。

・ヒト〇〇〇をコードする領域(h〇〇〇)

ヒト〇〇〇遺伝子は〇番染色体(〇〇〇)上に位置しており、〇個のエクソン、〇〇塩基対からなり、〇〇〇アミノ酸よりなる〇〇〇をコードしている。

h〇〇〇は、開始コドンATGから終始コドンTGAまでの〇〇〇bpとそれに続く3'末端非翻訳領域を含むDNAを制限酵素〇〇〇で切り出した配列であり、GenBank: 〇〇〇の〇～〇番目と同一である。

・〇〇〇プロモーター

〇〇〇由来の〇〇〇遺伝子上流に位置するプロモーターであり、GenBank: 〇〇〇の〇～〇の配列と同一である。

・制限酵素認識部位の人工配列

Transfer vectorである〇〇〇構築の過程で便宜のために挿入されたもので、本遺伝子組換え生物等に新たな生物学的機能を付与するものではない。

・〇〇〇ポリアダニル化シグナル

〇〇〇に由来する。

記載の温度感

型AAVと本質的に同一であり、本遺伝子組換え生物等による〇〇〇遺伝子の発現はヒト及び他の哺乳動物に病原性、有害物質の産生性及び核酸を水平伝達する性質をもたないことから、生物多様性への影響はないと考えられる。

また、本遺伝子組換え生物等は増殖能を失っているため、野生型AAV及びヘルパーウイルスと三重感染しないかぎり、環境中で増殖することはないと判断される。

rcAAVは野生型AAVと同一又は極めて近い構造になると考えられるため、本遺伝子組換え生物等由来のrcAAVが環境中に放出される可能性は極めて低く、rcAAVは野生型AAV〇と同一又は極めて近い構造になると考えられるため、rcAAVが病原性、有害物質の産生性及び核酸を水平伝達する性質によりヒト及び他の哺乳動物等に影響を与えることはないと考えられる。

ヒト体内の同一の細胞に本遺伝子組換え生物等と野生型AAV及びそのヘルパーウイルスが感染する可能性は極めて低く、本遺伝子組換え生物等はやがて環境中から消滅すると考えられる。

したがって、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、本遺伝子組換え生物等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

別紙1: 本遺伝子組換え生物等の情報(構成、全塩基配列、アミノ酸配列、相同性検索結果等)

別紙2: 本遺伝子組換え生物等の構築過程(ベクターマップ等)

別紙3: 本遺伝子組換え生物等の製造方法及び品質管理試験一覧

別紙4: 本遺伝子組換え生物等の検出試験(試験方法、分析バリデーション試験結果)

別紙5: 非臨床生体内分布試験結果概要

別紙6: 臨床試験結果概要(分布・排出)

記載の注意事項

基本的な別紙の構成

審査関連業務

- 審査関連業務の概要
- 相談業務
- 治験関連業務
- 承認審査業務(申請、審査等)
 - 申請等手続き
 - 審査等について
 - 承認情報
 - 原薬等登録原簿(MF)
- 医薬品添加剤
- 外国製造業者の手続き等
- カルタヘナ法に係る申請
 - 様式・法令・通知・関連情報等
 - 輸出証明
 - 製薬業許可関連調査業務
- 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GSP)
- GMP/QMS/GCTP適合性調査業務
- 再審査・再評価・使用成績評価業務
- 登録認証機関に対する調査業務
- 審査等手数料・対面助言等の

様式・法令・通知・関連情報等

1. 様式・記載例

第一種使用等関係

	手続	様式等の名称	備考
1	第一種使用 規程承認申請 (第一種使用 規程変更申 請も同一の 様式)	< 第一種使用規程承認申請書 > <ul style="list-style-type: none"> 第一種使用規程承認申請書(施行規則様式第1) (PDF) (記載例) アデノ随伴ウイルス(令和5年4月版) (PDF) アデノウイルス、ヘルペスウイルス(令和5年4月版) (PDF) レンチウイルス等遺伝子導入細胞(令和3年12月版) (PDF) < 生物多様性影響評価書 > <ul style="list-style-type: none"> 生物多様性影響評価書(平成19年9月13日付け薬食発第0913005号別紙様式) (PDF) (記載例) 生物多様性影響評価書の記載留意事項に関する補足解説(令和5年4月版) (PDF) アデノ随伴ウイルス(令和5年2月版) (PDF) 	
2	第一種 申請書差換え	<ul style="list-style-type: none"> 差換え願(令和4年2月3日付け事務連絡別紙5) (PDF) (新旧対照表付) 	
3	第一種 住所等変更 届出	<ul style="list-style-type: none"> 住所等変更届出書(施行規則様式第2) (PDF) 	対象となる変更手続 <ul style="list-style-type: none"> 氏名及び住所(法人にあつては、その名称、代表者の指名及び主たる事務所の所在地(法第4条第2項第1号に掲げる事項))

レンチウイルス等遺伝子導入細胞について

レンチウイルス等遺伝子導入細胞はCAR-Tのようにレトロウイルスを用いて作成した細胞のうち**最終細胞中にウイルスの残存を否定できないものを想定している。**

事務連絡
令和2年12月10日

(別添)

各都道府県衛生主管部(局)業務主管課 御中

厚生労働省医薬・生

「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性ウイルスの残存に関する考え方について」の改訂について

再生医療等製品のうち、生体内から取り出した細胞等を用いて患者に投与する(いわゆる ex vivo 遺伝子治療)製品については、ヒトの細胞等は「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「カルタヘナ法」という。)で規定される生物には該当しないが、遺伝子導入に利用する遺伝子組換えウイルスやその製造過程で生じうるウイルスは、カルタヘナ法で規定される生物に該当する。このため、遺伝子導入後の細胞(以下「遺伝子導入細胞」という。)にこれらのウイルスが残存している場合には、ウイルスが残存した細胞の使用等に先立ち、カルタヘナ法に基づく第一種使用等の承認及び第二種使用等に係る拡散防止措置の確認が必要となる。

ウイルスの残存に関する考え方は「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。以下「旧考え方」という。)として示してきた。

本考え方は、最新の知見等を踏まえ、旧考え方で示した考え方を見直したものである。

1. 適用範囲

本考え方は、遺伝子導入細胞の製造に用いる遺伝子組換えウイルスのうち、非増殖性であつて、以下に示す範囲のウイルスに適用する。

この通知に従っても否定できなかったもの

※本記載例は、レトロウイルス科ウイルス（ガンマレトロウイルス属及びレンチウイルス属）を宿主とする非増殖性遺伝子組換えウイルスを用いて製造された CAR-T 細胞又はそれに類する遺伝子導入細胞を想定している。当該遺伝子組換えウイルスの残存量は微量であると想定され、増殖性遺伝子組換えウイルス（以下、「RCV」）の存在については否定される必要がある。CAR-T 細胞又はそれに類する遺伝子導入細胞以外の、非増殖性遺伝子組換えウイルスを用いて製造された遺伝子導入細胞等に対する本記載例の適用の可能性については、必要に応じて医薬品医療機器総合機構へ相談されたい。

レンチウイルス等遺伝子導入細胞・記載例

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 代表取締役社長 ○○ ○○ (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【治療/疾患予防/遺伝子治療】を目的とした、本遺伝子組換え生物等を感染させた細胞の投与、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を感染させた【細胞名】細胞（以下「本遺伝子組換え生物等感染細胞」という。）について、本遺伝子組換え生物等の残存が否定できない状況で使用する場合、以下の方法により第一種使用等を行う
	本遺伝子組換え生物等を含有する細胞の保管

当該記載例を用いるときの前提

- レトロウイルス科であること
- 組換えウイルスの残存量は微量と想定
- RCVは否定されていること

残存が否定できていない細胞に規程がかかることを明記。
（今後、残存を否定できても第一種使用規程を廃止する必要なし。）

ドラフト確認はなくなってしまうけど、それでも相談したい場合は？

(第一種使用規程の承認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請の準備並びに審査の継続可否について)

問 16 第一種使用規程の承認申請又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に先立って、第一種使用規程の承認申請書又は第二種使用等拡散防止措置確認申請書及びこれらの申請書に添付すべき資料の案（以下「承認申請書等案」という。）を厚生労働省又はPMDAに提示する必要があるか。

(答) 原則必要ないが、確認を希望する場合は問 17 を参照のこと。

問 17 承認申請書等案の内容について相談したい場合は、どのようにすれば良いか。

(答) 承認申請書等案について包括的に相談したい場合は、PMDAの第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談又は第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談を活用することで、PMDAが申請までの間、総合的な支援を行う。個別の論点についての相談は、データ解釈を伴わない場合はカルタヘナ法関連相談事前面談を、データの解釈を伴う場合はカルタヘナ法関連事項相談をそれぞれ活用すること。

申請資料全体を**包括的に相談**したい場合は
事前審査前相談(対面助言)

個別の論点(データ解釈あり)の場合は
カルタヘナ法関連相談(対面助言)

個別の論点(データ解釈なし)の場合は
事前面談

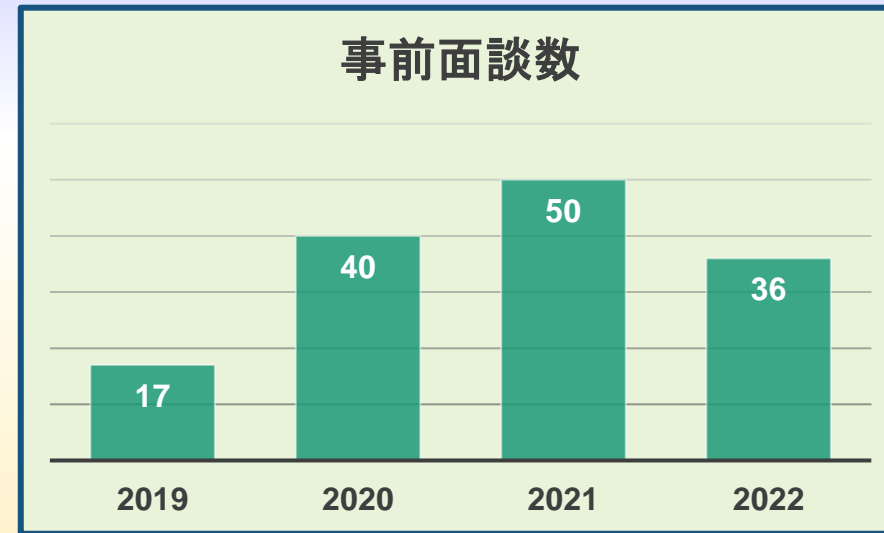
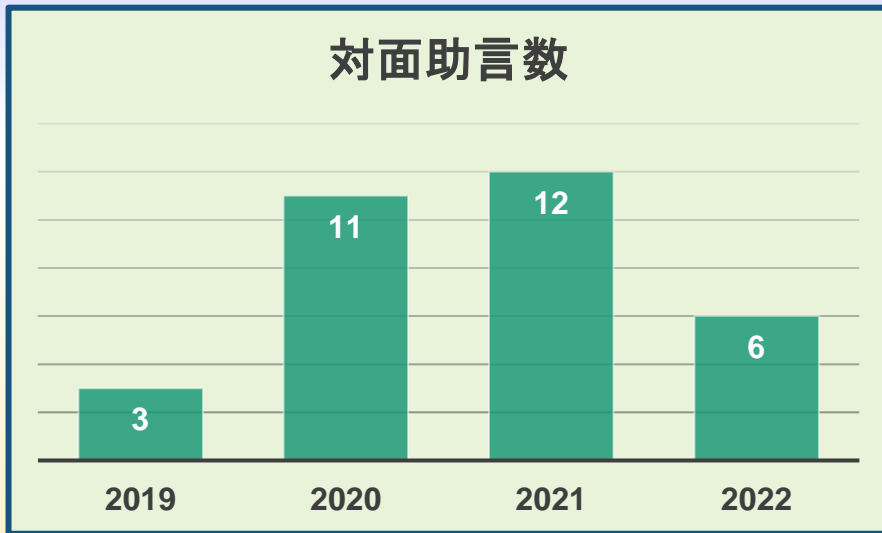
内容に応じて、適切な相談で承ります。

2019年まで、カルタヘナ法の申請前に機構に相談する窓口はなかった。



カルタヘナに特化した事前面談・対面助言を設定することによって
機構の正式業務として申請前に相談可能となった。

カルタヘナ対面助言及び事前面談の対応数



カルタヘナ法対面助言の区分について

第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談

第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談

カルタヘナ法関連事項相談

カルタヘナ法関連事前面談

事前審査前相談とは

第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談

第二種使用等拡散防止措置確認申請に係る事前審査前相談

カルタヘナの申請に先立ち、申請書案を集中的に確認・審査し
本申請後の審査の円滑化を目的とする。
対面助言後も本申請までは機構がサポートする。

カルタヘナ法関連事項相談とは

カルタヘナ法に係るデータ解釈を伴う議論を行う。
以下のような論点が考えられる。

(事前審査前相談で包括的に確認できる内容もある。)

取得済みのデータを踏まえた排出管理方法の議論
細胞へのウイルス残存の考え方の適合性
遺伝子組換え生物が自然界の生物と同等かの判断
遺伝子編集に係る考え方の議論

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

「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」の改訂について

(別添)

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

再生医療等製品のうち、生体内から細胞や組織を取り出し、それらに体外 (ex vivo) で遺伝子組換えウイルスにより遺伝子導入を施して患者に投与する (いわゆる ex vivo 遺伝子治療) 製品については、ヒトの細胞等は「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「カルタヘナ法」という。) で規定される生物には該当しないが、遺伝子導入に利用する遺伝子組換えウイルスやその製造過程で生じうるウイルスは、カルタヘナ法で規定される生物に該当する。このため、遺伝子導入後の細胞 (以下「遺伝子導入細胞」という。) にこれらのウイルスが残存している場合には、ウイルスが残存した細胞の使用等に先立ち、カルタヘナ法に基づく第一種使用等の承認及び第二種使用等に係る拡散防止措置の確認が必要となる。

ウイルスの残存に関する考え方は「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。以下「旧考え方」という。) として示してきた。

本考え方は、最新の知見等を踏まえ、旧考え方で示した考え方を見直したものである。

1. 適用範囲

本考え方は、遺伝子導入細胞の製造に用いる遺伝子組換えウイルスのうち、非増殖性であって、以下に示す範囲のウイルスに適用する。

ex vivo 遺伝子治療に用いる細胞のレトロ/レンチウイルス残存の考え方は令和2年の事務連絡で公開

カルタヘナ法関連事項相談では以下のような相談が可能です。
(必須ではありません。)

- 当該事務連絡の意図通りの試験データが得られているか
- 事務連絡の適用に合致しないが、このような考え方で残存は否定できているとしてよいか？

残存が否定できなかった場合
否定する前に治験をしたい場合

ウイルスが存在するものとして
大臣確認・承認が必要です！
(あとで述べますが記載例があります。)

薬 生 発 0323 第 1 号
令 和 2 年 3 月 23 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

医薬品等におけるゲノム編集技術の利用により得られた生物の取扱いについて

ゲノム編集技術の利用により得られた生物に係る、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（平成 15 年法律第 97 号。以下「カルタヘナ法」という。）上の取扱いについては、「ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された「遺伝子組換え生物等」に該当しない生物の取扱いについて」（平成 31 年 2 月 8 日付け環自野発第 1902081 号環境省自然環境局長通知。以下「環境省通知」という。）により、ゲノム編集技術の利用により得られた生物のうち、最終的に得られた生物に細胞外で加工した核酸が含まれていないものはカルタヘナ法の規制の対象外とされました。

環境省通知を踏まえ、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）におけるゲノム編集技術の利用により得られた生物の取扱いを下記のとおり定めましたので、貴職におかれても十分御了知の上、貴管下関係事業者等にその周知徹底を図るとともに、その実施に遺漏のないようよろしくお願いいたします。

ゲノム編集とナチュラルオカレンスについて

遺伝子組換え生物等が最終的に自然界に存在するものと同等であれば、カルタヘナ法の対象外。

ゲノム編集についても、遺伝子編集の結果、外来の遺伝子が挿入されていないなど、自然界に存在するものと同等とみなせる場合は、カルタヘナ法の対象外。

該当性の判断について当局と合意したい場合はカルタヘナ法関連事項相談で。

なお、カルタヘナ法の範囲外のゲノム編集生物は、第二種相当なら厚労省への情報提供は不要、第一種相当なら厚生労働省への情報共有手続が必要です。

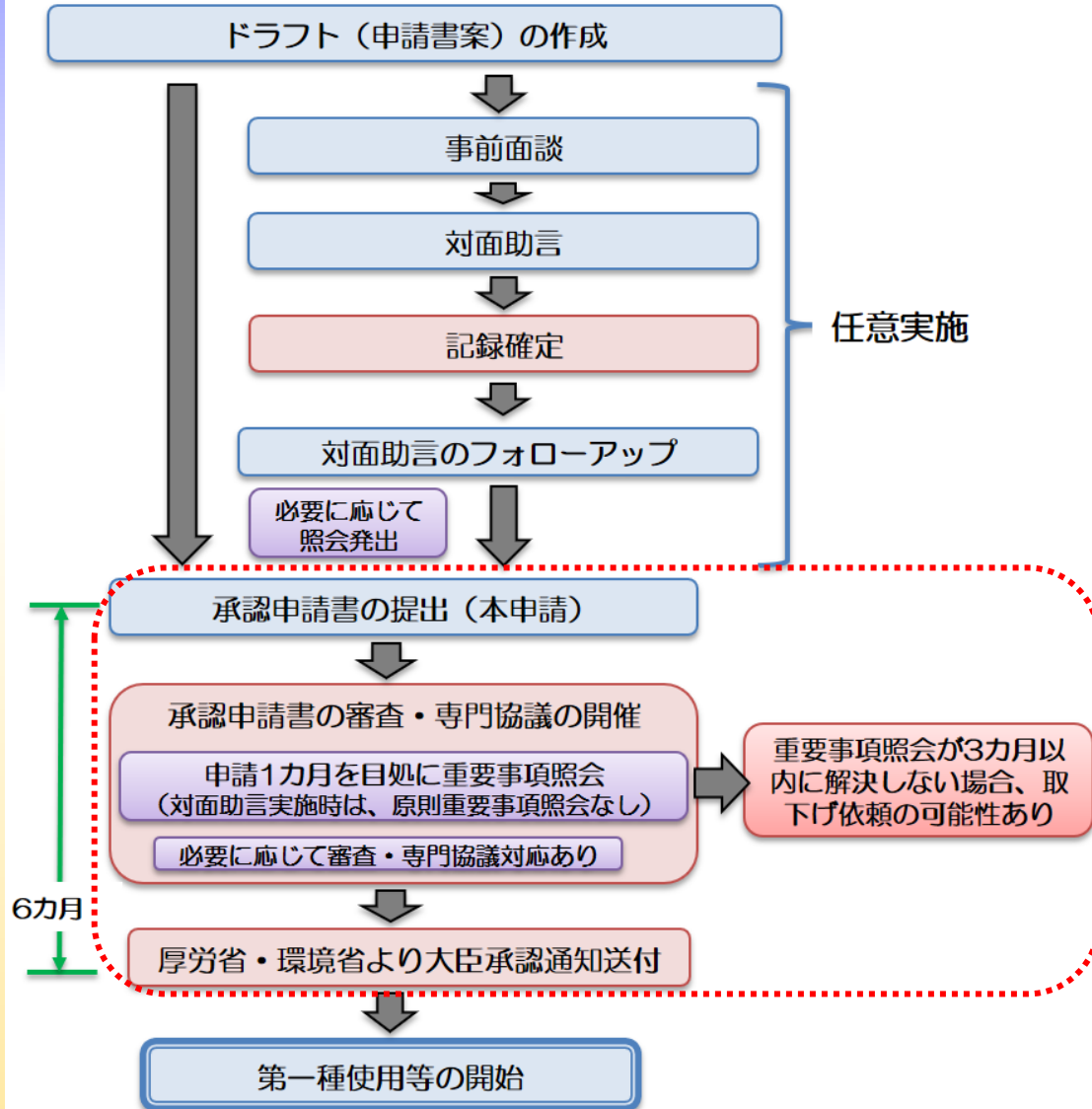
1. 本申請にあたって懸念がない場合はそのまま本申請を行ってよい。
2. 本申請にあたって有用な資材として環境影響評価書の解説書や記載例等がPMDAのWeb Site (<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0007.html>) にアップロード済み。
3. 解説書や記載例で懸念がある場合や堅実に本申請を行いたい場合は対面助言によって機構のフォローアップをうけられる。

2022年4月以降に申請された**品目7件中**対面助言実施が**3件**
(うち2022年4月以降に第一種の対面助言を行って申請したものは**1件のみ**)。
承認時期については大きな影響なし。

経験のある申請者の場合は対面助言を行わなくても問題なく進行している。

2-2 現時点での第一種の運用の流れ
2-2-2 申請中の対応について

第一種承認申請の流れ



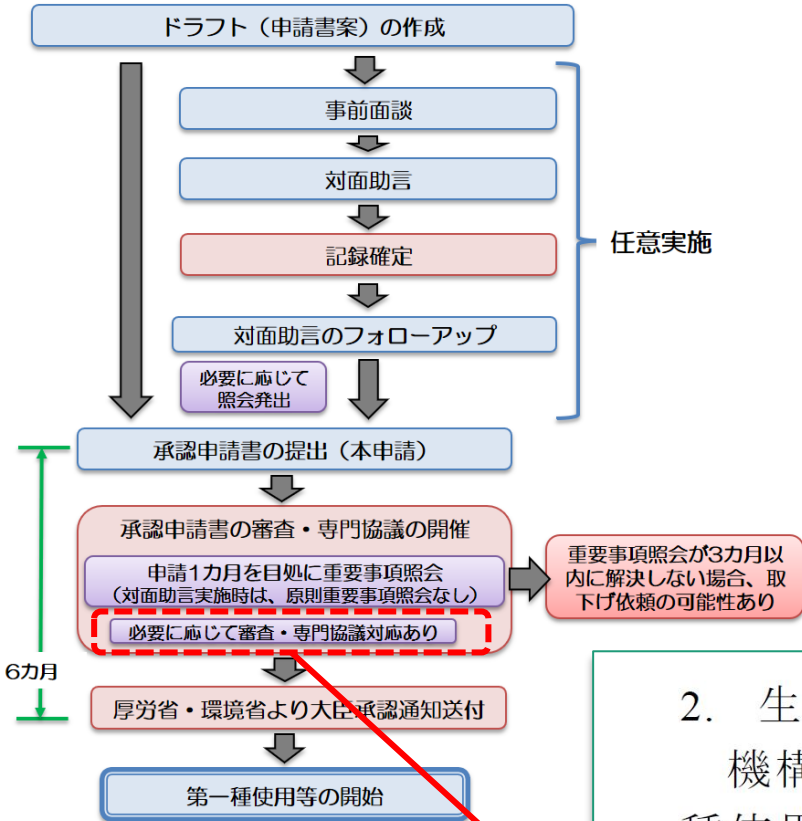
1. 事前確認を廃止した代わりに、重要事項照会を設定
2. 最も律速であった専門協議については、申請内容によってはスキップすることが可能に。総審査期間の短縮につながる。
3. 行政側の標準的事務処理期間は6カ月に設定。実態としては行政側事務処理期間は3カ月程度。

想定される重要事項照会

- 申請様式上の致命的な欠陥。
(様式が根本的に違う、日本語で記載されていないなど。)
- 最低限の判断に必要な情報の欠落。
(遺伝子配列不明、組換え生物の特徴を把握するための情報がないなど。)
- 第一種使用規程と環境影響評価の致命的な乖離。
(提示された使用方法では明確に環境への悪影響が避けられない場合など。)

例示はやや極端ですが、機構が審査の継続に直接影響すると判断するものになります。
したがって、重要事項照会は本例示に限るものではありません。

第一種承認申請の流れ



内容に応じて専門協議の省略を可能としました。
(専門協議は利益相反の確認から最終結論まで2カ月ほどかかる)

AAV等の承認事例が多くあり、特段の懸念する情報がない場合等については、専門協議を実施しません。

2. 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

機構は、本遺伝子組換え生物等の特性、現時点での科学的知見から、本第一種使用規程承認申請書に従って使用を行う限り、本遺伝子組換え生物等について、生物多様性に影響が生じるおそれはないと考える申請者の見解は妥当であると判断した。また、非増殖性遺伝子組換えAAVの既知の情報を総合的に勘案すると生物多様性へ及ぼす影響は小さいと考えられること、及び本遺伝子組換え生物等の特性において専門的な議論が必要な特別な論点は存在しないと考えることから、本審査において専門協議の開催は不要と判断した。

2019年以降のカルタヘナ第一種承認申請事務処理期間

	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。

2-2 現時点での第一種の運用の流れ

2-2-3 承認時期と治験届の関係について

第一種使用規程承認のリミット

薬生発 0930 第 5 号
令和 3 年 9 月 30 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

「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手続きの見直しについて」の一部改正について

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（平成 15 年法律第 97 号。以下「カルタヘナ法」という。）等の施行等（以下「カルタヘナ法に関する手続き」という。）については、これまで「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に基づく手続きの見直しについて」（平成 28 年 7 月 14 日付け薬生発 0714 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知。以下「平成 28 年局長通知」という。）、「遺伝子組換え生物等含有医薬品等の第一種使用規程の承認申請に必要な生物多様性影響の評価を実施する際の留意事項について」（平成 19 年 9 月 13 日付け薬食発第 0913005 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により示してきたところ。

2. 上記 1. の医薬品等の第一種使用等とは、研究開発段階以外での第一種使用等を行い、通常、治験（遺伝子組換え生物等の拡散を防止して行う治験は除く。）段階以降の第一種使用等を行うものであること。したがって、治験の依頼者又は自ら治験を実施しようとする者は、**治験を開始する日まで**に、第一種使用規程の承認を受けなければならないこと。

事 務 連 絡
令和 3 年 11 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する法律に基づく手続きの見直しについて」の
一 応答集（Q&A）について

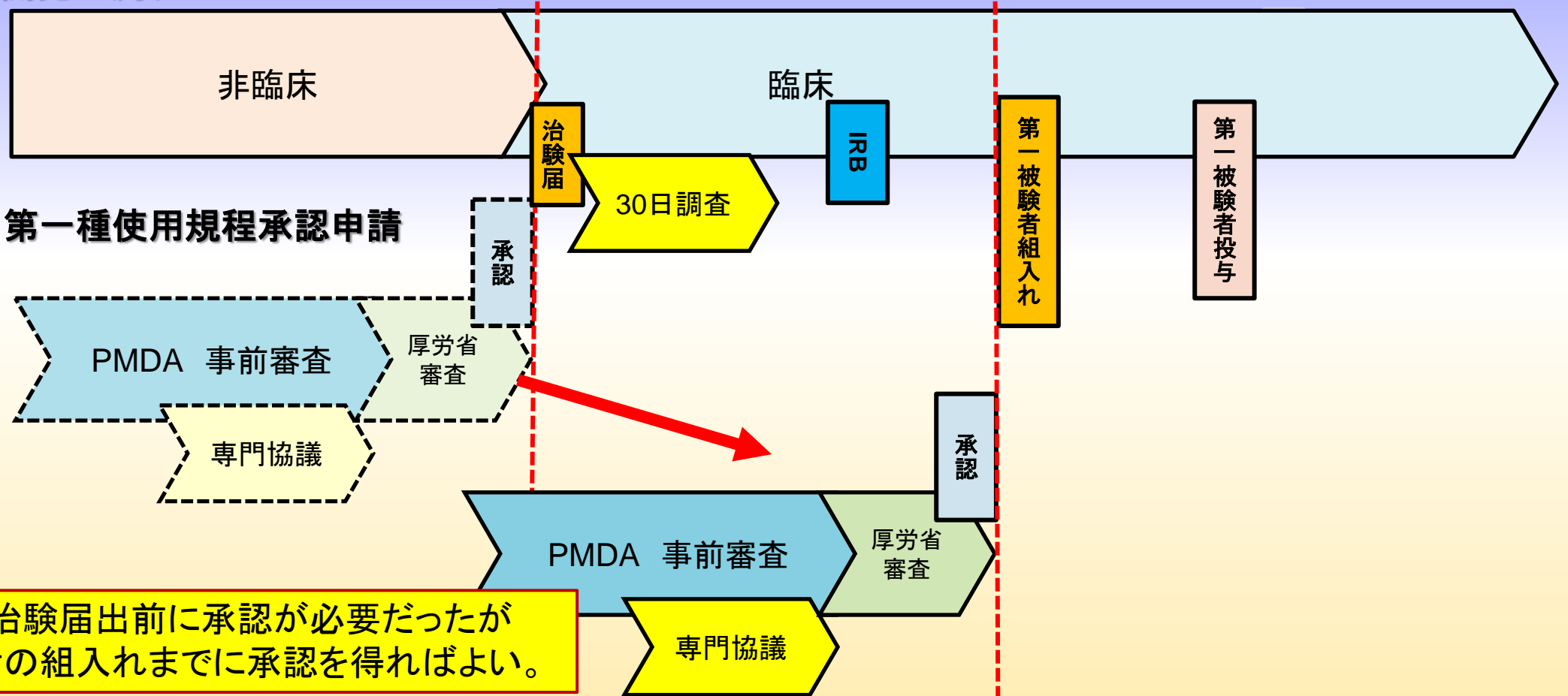
遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）に基づく手続きの見直しについて」の厚生労働省医薬・生活衛生局長通知

問 11 「「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手続きの見直しについて」の一部改正について」（令和 3 年 9 月 30 日付け薬生発 0930 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）により改正された「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手続きの見直しについて」（平成 28 年 7 月 14 日付け薬生発 0714 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）の記の第 2 の 2. において「治験の依頼者又は自ら治験を実施しようとする者は、治験を開始する日までに、第一種使用規程の承認を受けなければならないこと。」とされているが、**「治験を開始する日まで」**は具体的にいつまでか。

(答) カルタヘナ法上、当該医薬品等の治験に係る**最初の国内被験者組入れ**（治験参加登録）までと解釈してよい。ただし、被験者への同意文書に第一種使用規程の内容を反映する必要がある場合や治験実施施設との契約に第一種使用規程の承認が必要とされる場合など、第一種使用規程承認後に被験者を組入れるために準備が必要な事項が存在する可能性も想定されるため、治験の実施に当たっては適切に計画を立案すること。

第一種使用規程承認のリミット

開発の流れ



実際は会社ごとのやり方によって、治験薬交付まで、IRBとの協議までなどに承認が必要な場合もある。
あくまで、行政が許容できる限界を示しているということを留意すること。

2-2 現時点での第一種の運用の流れ

2-2-4 承認後の規定の変更について

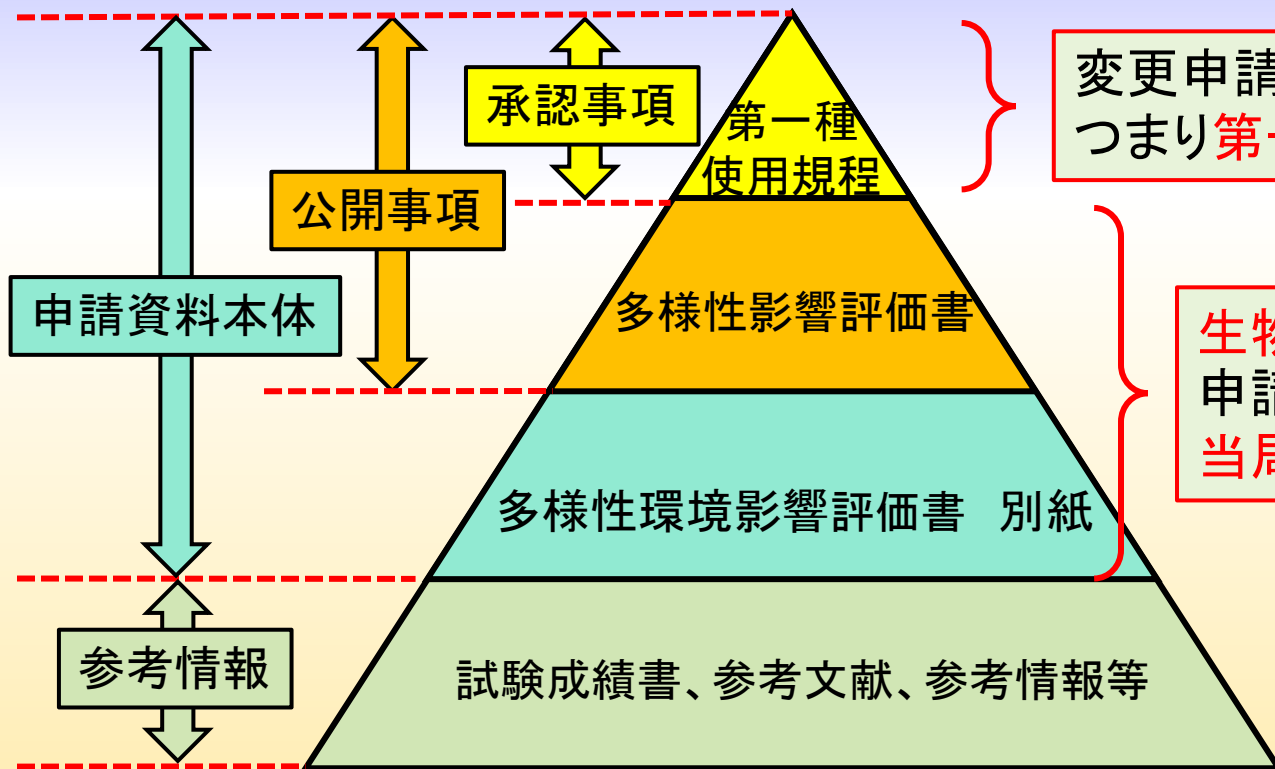
カルタヘナ法と薬機法の比較

	一変申請	軽微届	承認整理
薬機法	可能	可能	可能
カルタヘナ法 (第一種)	名前と住所のみ 可能	法上の規定なし	法上の規定なし

カルタヘナ法は医薬品を想定して作られた法ではないため、
医薬品のライフサイクルを想定されていない。
規程内容の変更の手続きはないため、変更申請の代わりに**新規申請が必要**。
また、廃止の手続きもないため、**複数の承認が同時に存在しうる**。



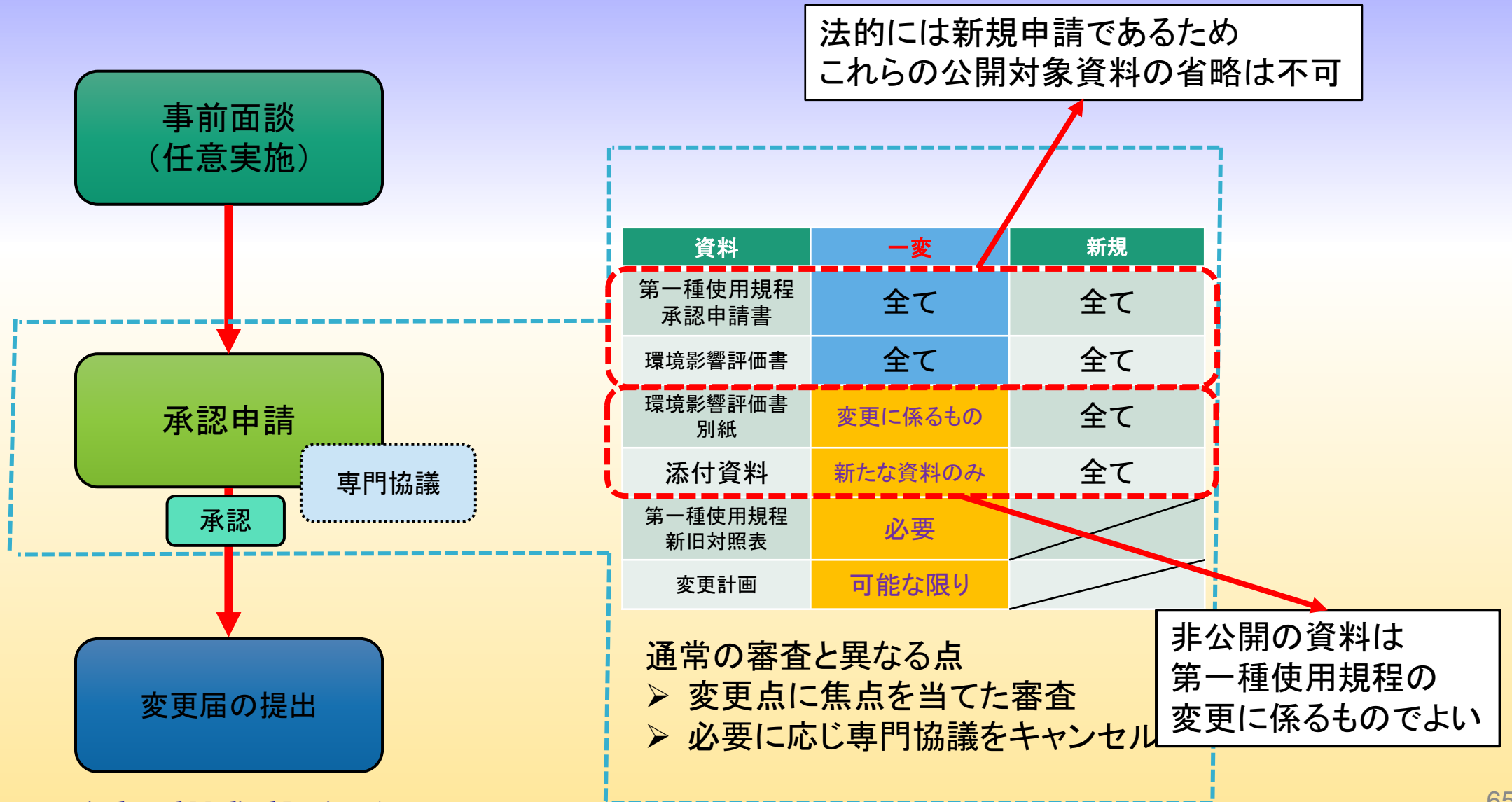
**運用として、第一種使用規程に対し一部変更承認に近い形の申請方法を設定
(実質的な一部承認変更申請)**



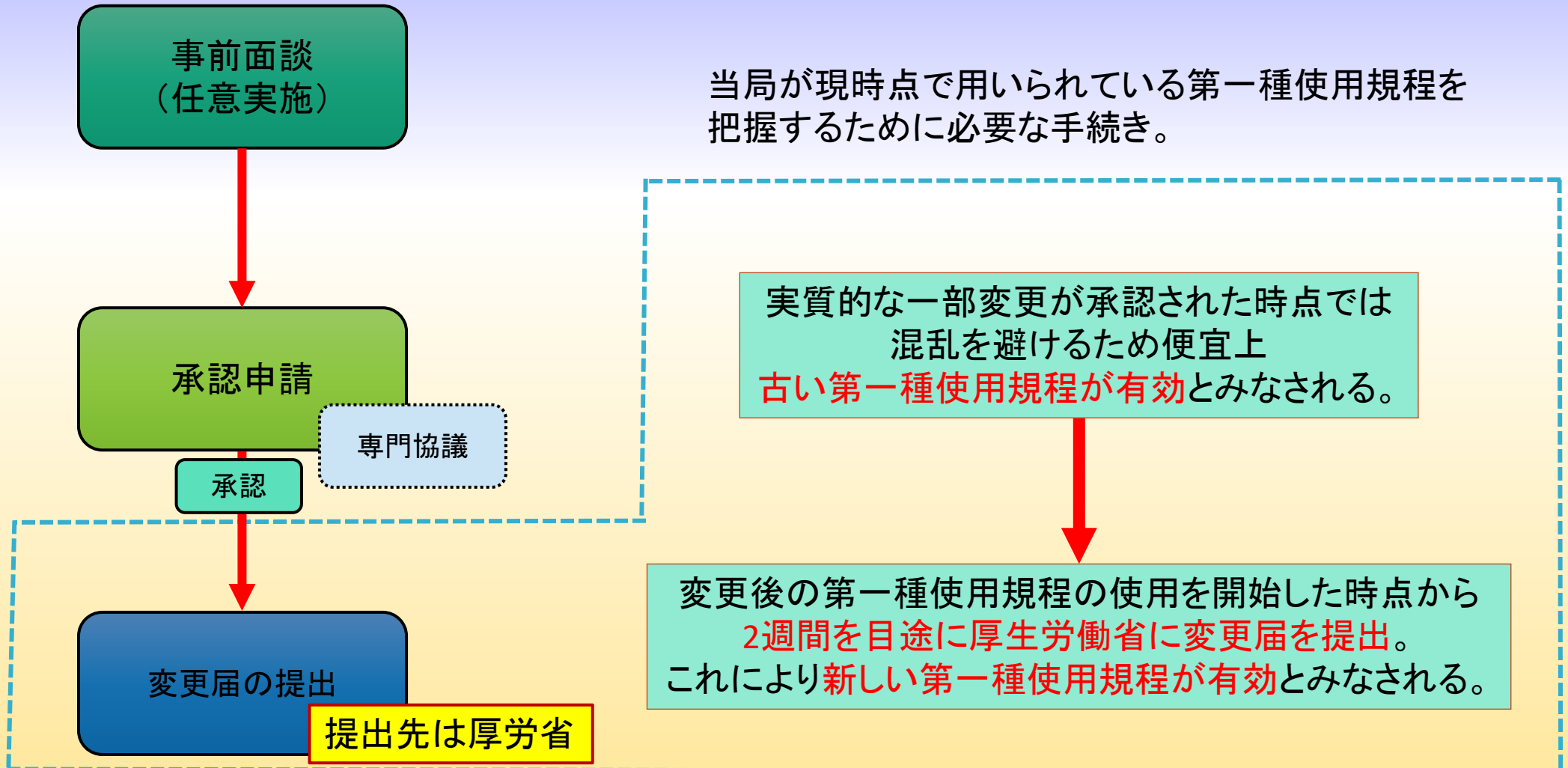
変更申請が必要なのは承認事項に変更があったとき
つまり第一種使用規程が変更されるときのみです。

生物多様性影響評価書と別紙のみが更新される場合
申請者は変更箇所を把握する必要がありますが、
当局への手続きは必要ありません。

実質的な一部変更承認申請の運用フロー

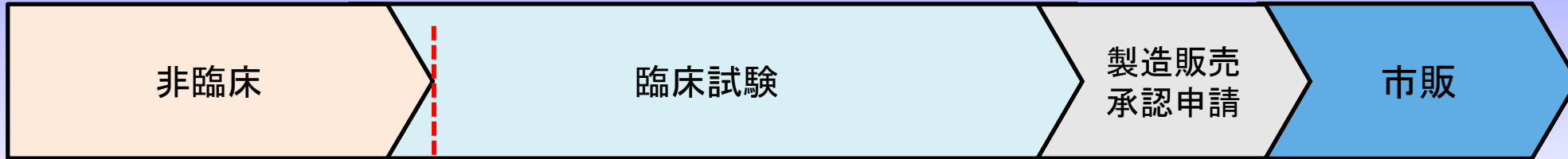


実質的な一部変更承認申請の運用フロー



実質的な一部変更承認申請の活用法

開発計画



従前

第一種
承認申請

第一種
承認申請

従前では変更は大変だったので
治験開始と薬事申請に合わせての2回申請が限界。

一変設定後

第一種
承認申請

実質的
変更申請

実質的
変更申請

実質的
変更申請

実質的
変更申請

必要に応じて希望のタイミングで申請

新規の情報が得られるたびに変更可能。
開発段階に応じて、または製販後の情報を踏まえて規程を柔軟に変更可能。

運用改善による影響 まとめ

【申請前】

申請資料作成に必要な資料を公開し申請資料作成が容易に不安のある申請者のみ手厚く相談が可能になった一方、経験のある申請者は申請前の手続きが一切不要に

【申請中】

全ての審査速度の向上
律速となっていた専門協議を、内容に応じて省略可能に

【承認後】

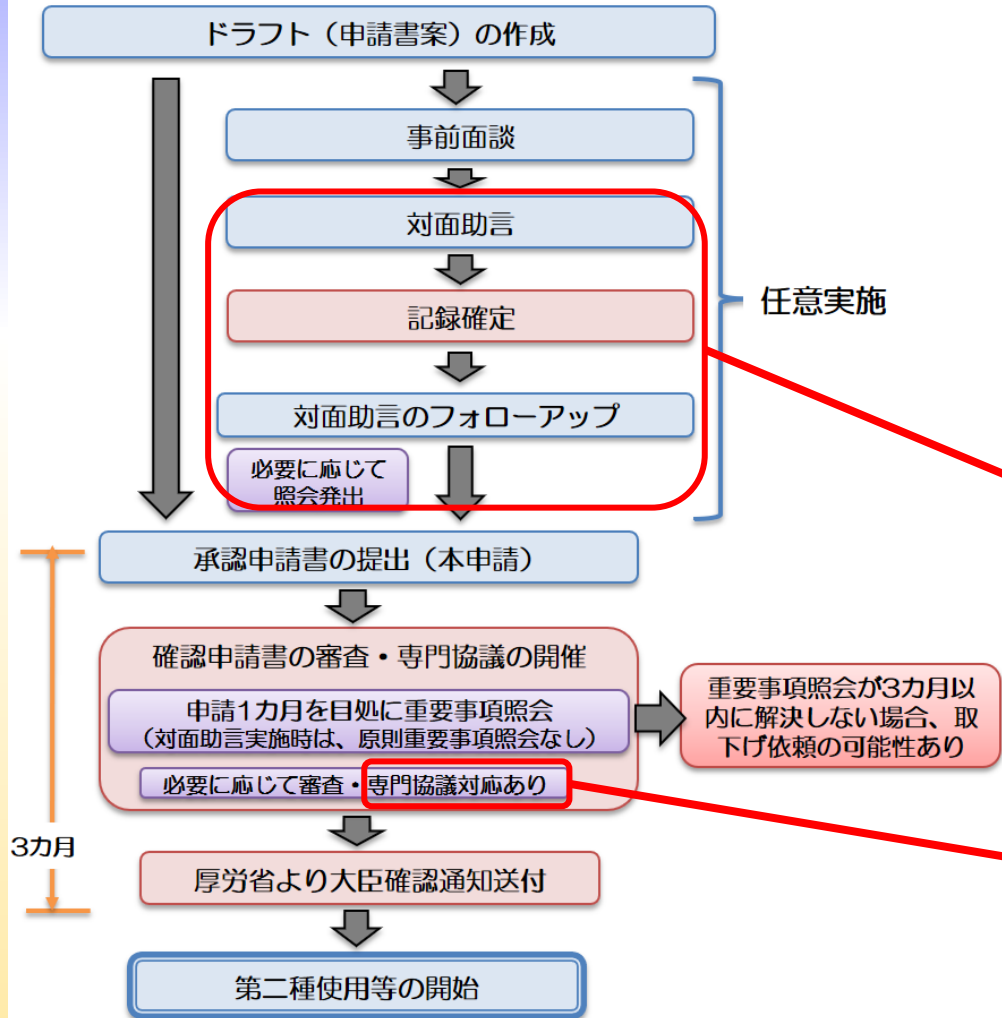
承認取得タイミングが柔軟になったことから申請時期の調節が容易に承認内容の変更が容易になったため、開発段階に応じて規定を変更可能に

第二章 カルタヘナ法の運用改善について

2-3 現時点での第二種の運用について

ドラフト確認の廃止後の審査の流れ

第二種確認申請の流れ



基本的な流れは第一種と同じですが
処理期間は圧倒的に短いです。

一般的に医薬品等の製造に使われている
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。

一般的に医薬品等の製造に使われている
生物の場合に、専門協議が行われることは
ほぼありません。

第二種の記載例についても公開しました

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	<ul style="list-style-type: none"> 第二種使用等拡散防止措置確認申請書 (産業二種省令様式第1) ㉔ (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) ㉔ (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) ㉔ 品質試験のみを行う製造所 (令和4年6月版) ㉔ 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) ㉔ 	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	<ul style="list-style-type: none"> 差換え願 (令和4年2月3日付け事務連絡別紙6) ㉔ (新旧対照表付) 	
7 第二種住所等変更届出	<ul style="list-style-type: none"> 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) ㉔ (記載例付) 	対象となる変更手続 <ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 変更届出書 (令和4年2月3日付け事務連絡別紙2) ㉔ (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 ㉔ 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

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	〇〇〇株式会社
申請者	代表取締役社長 〇〇 〇〇
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	【記載例】 〇〇株式会社 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 と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 令和〇年〇月〇日

厚生労働大臣 殿

氏名	〇〇株式会社
申請者	代表取締役社長 〇〇 〇〇
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、〇〇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	【記載例】 〇〇株式会社 〇〇工場
所在地	【記載例】 郵便番号〇〇〇-〇〇〇〇 東京都〇〇

【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住所として取り扱えます。

2019年以降のカルタヘナ第二種確認申請事務処理期間

	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。

文部科学大臣確認済みの拡散防止措置で製造した治験薬について

事務連絡
令和4年2月3日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

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承認の申請等の事務手続等に関する質疑
応答集（Q&A）

遺伝子組換え生物等の
（平成15年法律第97号）
遺伝子組換え生物等の使用
づく手続の見直しにつ
生労働省医薬・生活衛生

これまでは、治験薬について、文科大臣の確認範囲で製造されたものを、既に作成済みであれば使って構わないが、新たに製造するときは厚労大臣の確認が必要とされてきた。

当該改正によって、文科大臣の確認範囲で製造された限りは治験薬として用いることを許容する。ただし、製造所が変わるなど確認範囲を逸脱する場合や、実生産スケールでの製造や製造販売のための製品を製造するときなど明確に産業利用である場合は、製造前に厚労大臣の確認が必要。

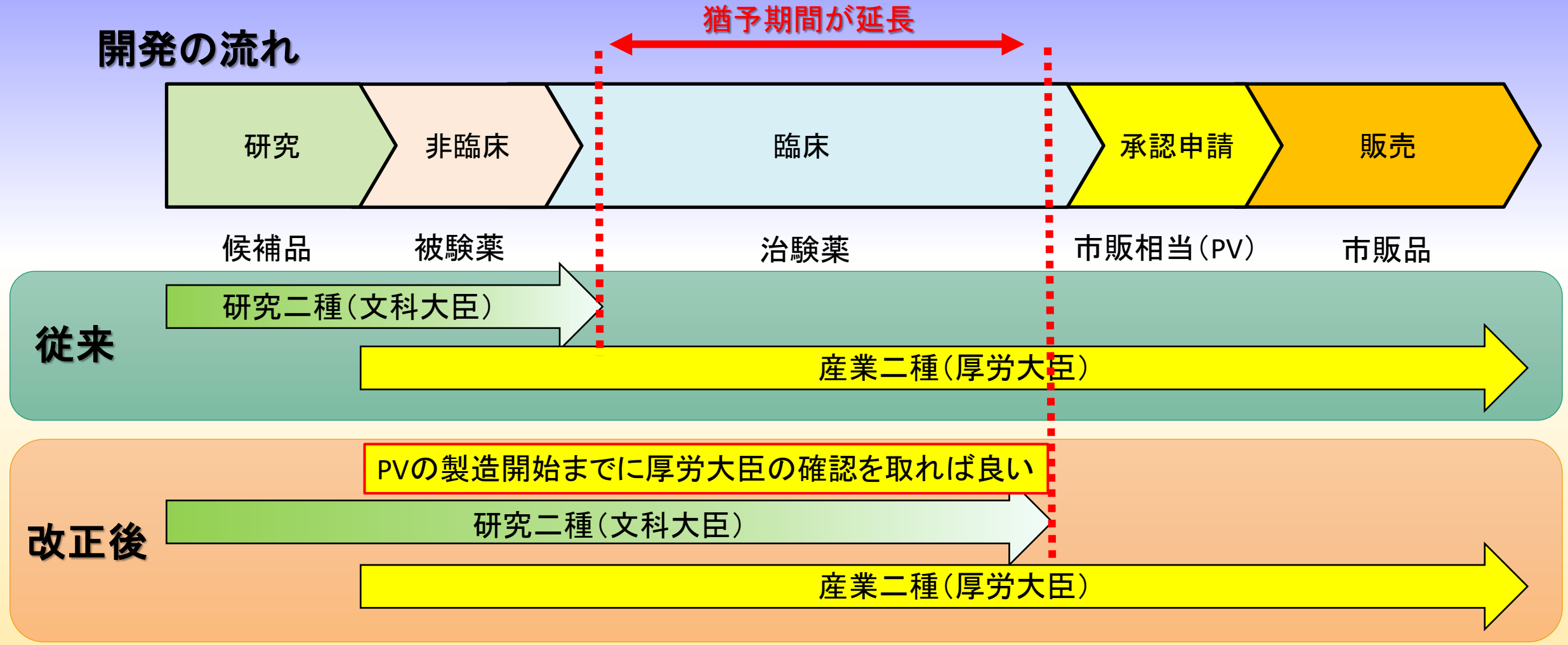
問30 研究開発段階における第二種使用等として、「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」（平成16年1月29日文部科学省・環境省令第1号。以下「研究開発二種省令」という。）に定められた拡散防止措置又は文部科学大臣の確認を受けた拡散防止措置を執って製造された遺伝子組換えウイルス等を治験薬等に転用する場合、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要があるか。

（答）臨床研究の段階及び開発初期の臨床試験に用いる遺伝子組換え生物等について、改めて厚生労働大臣の確認を受ける必要はない。ただし、開発が進み、製造スケールを実生産スケールに変更して治験薬等を製造する場合や、製造販売のための製品を製造する場合には、当該製造を開始する前に、厚生労働大臣の確認を受ける必要がある。

Q&A

<https://www.pmda.go.jp/files/000244855.pdf>

第二種使用等確認申請のリミット



PV製造開始前が許容可能な限界なので、全体の計画を踏まえて早めに確認申請をすること

問 33 遺伝子組換え微生物に関する上記の取扱いについて、軽微な変更とされるのはどのような場合か。

(答) 次に掲げる場合を除き、軽微な変更であると考えられる。

- ・ 遺伝子組換え生物等の同一性が失われる変更
 - ・ その他産業利用二種省令別表の拡散防止措置の内容に影響を及ぼす変更
- なお、判断が難しい場合には、PMDA のカルタヘナ法関連相談事前面談を申し込まれたい。

(参考)

○軽微な変更該当すると考えられる変更事項例

- ・ 作業区域の追加・削除（使用区分に対応した拡散防止措置の変更を伴わない場合に限る）
- ・ 分離・精製工程の変更（遺伝子組換え生物等を扱う場合）
- ・ 不活性化工程の変更
- ・ 機器の追加・削除

○変更手続が不要な変更事項例

- ・ 申請書における連絡担当者の更新
- ・ 組織内安全委員会の構成員の変更
- ・ 機器の更新（申請時と同等性能のもの）
- ・ 製造管理者又は責任技術者の職名・氏名

第二種確認の変更について

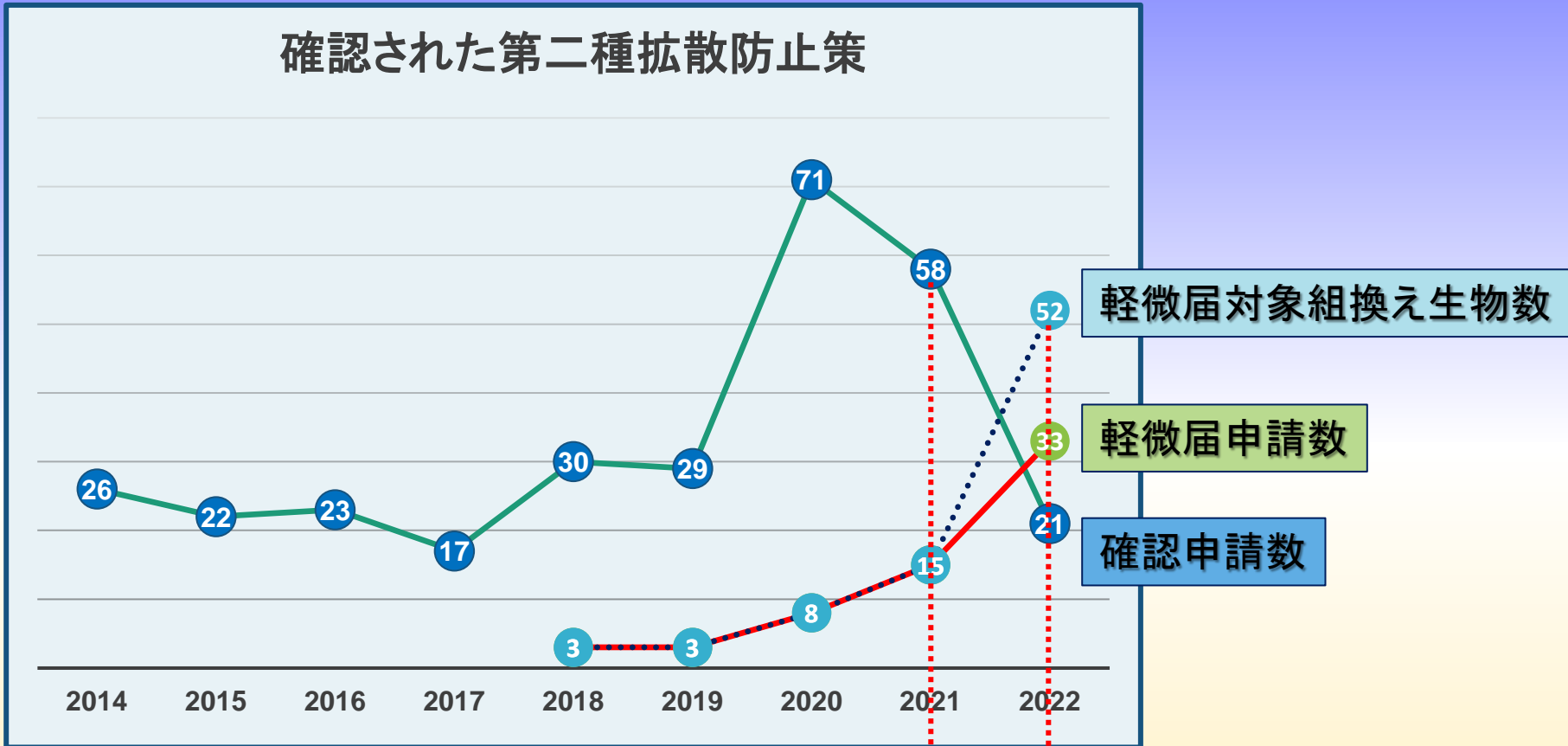
第二種確認は第一種と異なり
軽微届のルールがあるので
条件を明確化した。

大きな変更は再申請

提示した変更（大きな変更該当しないもの）
については軽微届出が可能

提示した変更（大きな変更該当しないもの）
については申請自体が不要

確認された第二種拡散防止策



軽微届の範囲の明確化により
軽微による対応数が増加し
確認申請数がその分低下

複数の組換え生物にまたがる同一変更を1つの軽微届で対応可能としたため
軽微届の数自体も低下

未開封での遺伝子組換え生物等の取り扱いと第二種確認

問 10 海外で製造された遺伝子治療用の遺伝子組換えウイルスを輸入し、国内で未開封の状態のまま保管又は運搬のみを行う場合には、第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は必要か。また、未開封のバイアルに未開封のままラベルを貼付する場合は第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は必要か。

(答) 遺伝子組換え生物等の第二種使用等のうち産業上の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（平成 16 年財務省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第 1 号。以下「産業利用二種省令」という。）

第 4 条及び第 5 条に従って未開封の状態のまま保管又は運搬のみを行う場合には、第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。未開封のバイアルに未開封のままラベルを貼付する作業についても第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。

また、保管した遺伝子組換えウイルスを国内で廃棄する場合、当該遺伝子組換え生物等の第一種使用規程において、国内での廃棄に係る一般的な取扱いが規定されている場合には、当該規定に基づいて廃棄することにより、施設ごとに第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要である。

未開封のままでの保管・運搬

→産業二種省令に従う限り第二種確認不要

未開封のままでのラベル貼付

→第二種確認不要

未開封のままでの廃棄

→第一種に廃棄法の規定があれば第二種確認不要

旧QAでは廃棄に第二種が必要とされていましたが改定しました。

遺伝子治療用製品投与患者からの検体の取り扱いと第二種確認

問 13 遺伝子治療用製品の投与を受けた患者から採取した検体について、外部検査機関で検査を実施するに当たり、当該外部検査機関は第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要があるか。

(答) 第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められている場合、当該外部検査機関における第二種拡散防止措置確認申請は不要である。一方、検体中に遺伝子組換え生物等の残存が想定される場合であって、第一種使用規程において、外部検査機関における検体の取扱いに係る規定が定められていない場合は、第一種使用規程の実質的な一部変更申請（問 19～24 参照）又は外部検査機関について第二種使用等に係る拡散防止措置の確認を受ける必要がある。

第一種に検体取扱いの規定があれば第二種確認不要

第二章 カルタヘナ法の運用改善について

2-4 その他の運用改善について

申請において紙媒体が不要に！

○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、令第一号

道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（第四十七条、第六条第一項（第九条第四項において準用する場合））第四十七項、第六条第一項（第九条第四項において準用する場合）第二項及び第十九条第四項の規定に基づき、道伝子組換え生物多様性の確保に関する法律施行規則の一部を改正する省令を次のように定める。

令和四年六月二十四日

改正する省令

道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（平成十五年財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省、改正する）

様式第一中	申請者	氏名	住所	印	を	申請者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考4を備考3として、備考5から備考7までを「ず」繰り上げる。								
様式第二中	届出者	氏名	住所	印	を	届出者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第三中	届出者	氏名	住所	印	を	届出者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第四中	依頼者	氏名	住所	印	を	依頼者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第五中	申請者	氏名	住所	印	を	申請者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第六中	届出者	氏名	住所	印	を	届出者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第七中	申請者	氏名	住所	印	を	申請者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第八中	申請者	氏名	住所	印	を	申請者	氏名	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第九中	申請者	住所	氏名	住所	印	を	申請者	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第十中	申請者	住所	氏名	住所	印	を	申請者	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								
様式第十一中	申請者	住所	氏名	住所	印	を	申請者	住所
改め、備考3を削り、備考5を備考2とする。								

（施行期日）

1 この省令は、公布の日から施行する。

（経過措置）

2 この省令の施行の際現にあるこの省令による改正前の様式（次項において「旧様式」という。）は、引き続き使用されている書類は、この省令による改正後の様式によるものとみなす。

3 この省令の施行の際現にある旧様式による用紙については、合理的に必要なと認められる範囲内で、当分の間、これを取り続きして使用することができる。

4. お問い合わせ

申請書等の提出又は申請等の手続方法に係るご質問は下記メールアドレスにお送りください。
(なお、申請等の内容に関係する場合はカルタヘナ法関連相談事前面談をお申し込みください。)

再生医療製品等審査部
E-mail: cartagena@pmda.go.jp
(※迷惑メール防止対策をしているため、●を半角のアットマークに置き換えてください)
電話番号: 03-3506-9471

令和4年6月24日をもって省令が改正され、印鑑不要となりました。
それによって、今後の申請資料について紙媒体は必須ではありません。
メールによる申請も可能です。

他の薬事申請同様、ゲートウェイの使用も可能に

薬生薬審発 1201 第 1 号
 薬生機審発 1201 第 1 号
 令和 4 年 12 月 1 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
 (公 印 省 略)
 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
 (公 印 省 略)

カルタヘナ法に基づく手続のオンライン化について

「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」(平成 15 年法律第 97 号。以下「カルタヘナ法」という。)に基づき行う申請、届出、報告及び願出(以下「申請等」という。)に係る取扱いについては「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手続の見直しについて」(平成 28 年 7 月 14 日付け薬生発 0714 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)等によりお示ししてきました。

PMDA再生医療製品等審査部
 宛て

- 第一種使用規程承認申請
- 第一種使用規定変更申請
- 第二種使用等拡散防止措置確認申請
- 第一種住所等変更届出
- 第二種住所等変更届出
- 第二種軽微変更届出

【医薬品、医薬部外品又は化粧品の場合】
 厚生労働省医薬・生活衛生局
 医薬品審査管理課長宛て

- 遺伝子治療用製品等又は遺伝子組換え生物等の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合の報告
- 遺伝子組換え生物等の状況報告
- 遺伝子治療用製品等の状況報告
- 第一種使用規程変更届出

【医療機器、体外診断用医薬品又は再生医療等製品の場合】
 厚生労働省医薬・生活衛生局
 医療機器審査管理課長宛て

- 遺伝子治療用製品等又は遺伝子組換え生物等の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合の報告
- 遺伝子組換え生物等の状況報告
- 遺伝子治療用製品等の状況報告
- 第一種使用規程変更届出

申請電子データシステム(ゲートウェイシステム) ウェブサイト
<https://esg.pmda.go.jp/Ssk/comn001p01.init>

申請がゲートウェイとメールのどちらもが選択可能に。
煩雑だった紙媒体は完全に不要。
(差換えの作成も電子なので楽に)

(注意)

メールは申請が簡単な手続きの問い合わせ用なので
組換え生物に係る質問は事前面談を申し込んでください。

E-mail: cartagena●pmda.go.jp (●を半角のアットマークに置き換えてください)

運用改善のまとめ

- 審査速度はシステム回りの整備を行うことで劇的に改善
- 実質的な一変申請の導入により、申請時点のデータで柔軟に対応可
- 記載例等の公開が充実してきているので、資料作成が楽に。
- 細かい運用の不便な点については、柔軟に改善中

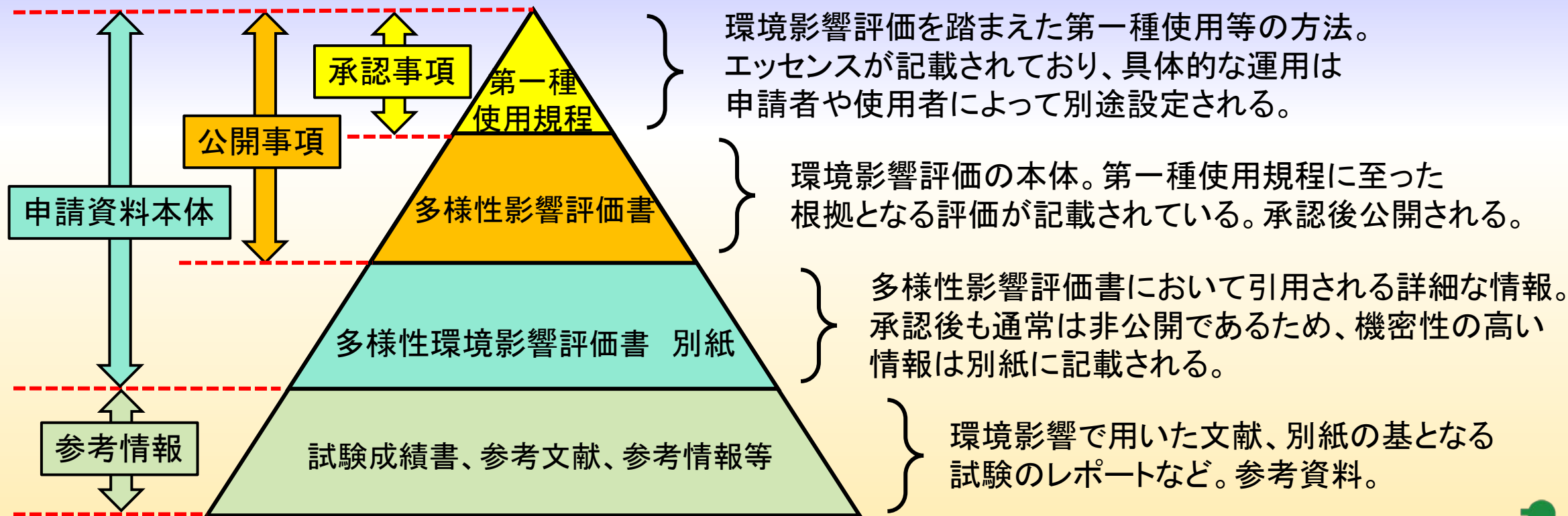
第三章 実務関連議論

- 3-1 最新の第一種使用規程審査の考え方
- 3-2 ERA等の情報を申請に用いる場合について
- 3-3 個室管理に係る考え方について(補足)
- 3-4 排出試験の考え方について

第三章 実務関連議論

3-1 最新の第一種使用規程審査の考え方

第一種使用規程承認申請書における資料構成



- 審査関連業務
- 審査関連業務の概要
- ▣ 相談業務
- ▣ 治験関連業務
- ▣ 承認審査業務(申請、審査等)
- ▣ 申請等手続き
- ▣ 審査等について
- ▣ 承認情報
- ▣ 原薬等登録原簿(MF)
- 医薬品添加剤
- ▣ 外国製造業者の手続き等
- ▣ カルタヘナ法に係る申請
- 様式・法令・通知・関連情報等
- ▣ 輸出証明
- 製造業許可関連調査業務
- ▣ 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)
- ▣ GMP/QMS/GCTP適合性調査業務
- ▣ 再審査・再評価・使用成績評価業務
- ▣ 登録認証機関に対する調査等業務
- 審査等手数料・対面助言等①

様式・法令・通知・関連情報等

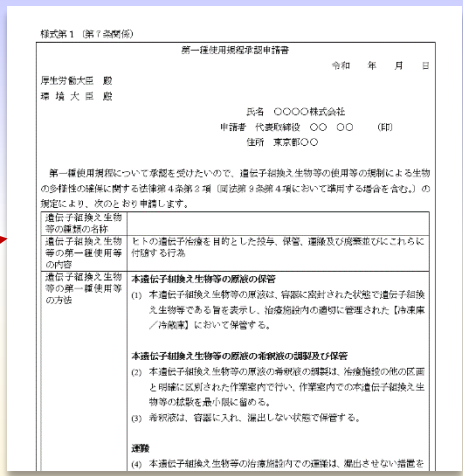
1. 様式・記載例

第一種使用等関係

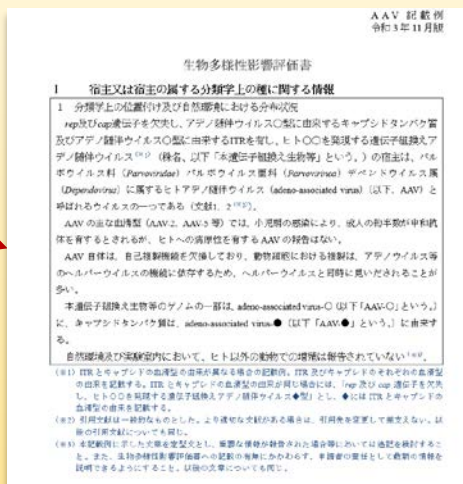
手続	様式等の名称	備考
1 第一種使用 規程承認申 請 (第一種使用 規程変更申 請も同一の 様式)	< 第一種使用規程承認申請書 > <ul style="list-style-type: none"> 第一種使用規程承認申請書(施行規則様式第1) (記載例) <ul style="list-style-type: none"> アデノ随伴ウイルス(令和5年4月版) (記) アデノウイルス、ヘルペスウイルス(令和5年4月版) (記) レンチウイルス等遺伝子導入細胞(令和3年12月版) (記) 	
	< 生物多様性影響評価書 > <ul style="list-style-type: none"> 生物多様性影響評価書(平成19年9月13日付厚生労働省第0913005号別紙様式) (記載例) <ul style="list-style-type: none"> 生物多様性影響評価書の記載留意事項に関する補足解説(令和5年4月版) (記) アデノ随伴ウイルス(令和5年2月版) (記) 	
2 第一種 申請書差 換え	<ul style="list-style-type: none"> 差換え願(令和4年2月3日付け事務連絡別紙5) (記) (新旧対照表付) 	
3 第一種 住所等変 更届出	<ul style="list-style-type: none"> 住所等変更届出書(施行規則様式第2) (記) 	対象となる変更手続 <ul style="list-style-type: none"> 氏名及び住所(法人にあつては、その名称、代表者の指名及び主たる事務所の所在地(法第4条第2項第1号に掲げる事項))

PMDAのWeb Siteの記載例を最大活用しましょう。

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



第一種使用規程の審査上の論点

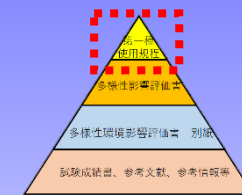
● 通常は以下の大項目について規定を定めます。

- 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

審査では、**どのような管理をするかが一番の論点**です。
そのために、遺伝子組換え生物等の特徴、投与方法、
生体内分布及び排出パターンなどが論点となります。

第一種使用規程自体には具体的な管理方法は記載されませんが、
管理の方向性を示すエッセンスが記載されます。

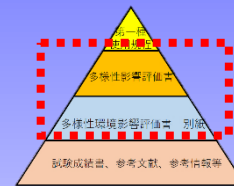
第一種使用規程の文言について



- 第一種使用規程の文言は定型化をしているので、可能な限り記載例と文言を合わせてください。また、具体的な記載は避けてください。

細かい記載やオリジナリティ高い記載をする申請者もいらっしゃいますが原則として、**公開している記載例に文言を合わせてください。**
すでに述べた通り、第一種使用規程はエッセンスが記載されており、**そのエッセンスの共通認識としてずれがないように定型の表現を使っています。**

生物多様性影響評価書と別紙の使い分けについて

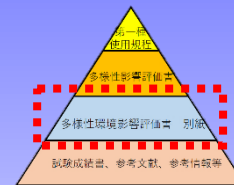


- 生物多様性影響評価書は原則**公開**、別紙は**非公開**です。
- 生物多様性影響評価書に**記載すべき事項を除き、機密性の高い事項は別紙**に書くことが基本です。
- 生物多様性影響評価書も公開時に**マスキングが可能**なので、機密性を保持するために、別紙記載を堅持する必要はありません。
- データ、図、表などは別紙に記載してください。
- 生物多様性影響評価書は**日本語**である必要があります。別紙も原則日本語ですが、**海外の当局確認済みのERA等を別紙として使用可能な運用を開始しました。**
- 生物多様性影響評価書、別紙ともに更新がある場合は申請者が把握可能な状況にする必要があります。(当局への手続きはありません。)

生物多様性影響評価書に記載すべき内容

- 宿主又は宿主の属する分類上の種に関する情報
宿主の情報、特性、不活化方法など。**遺伝子組換え生物等の基本的な特性の情報**となります
- 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報
遺伝子組換え生物等の構造、検出方法など。**遺伝子組換え生物の特有の情報**となります。
- 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報
遺伝子組換え生物等の使用法、**モニタリングの方法**、非臨床試験や臨床試験の結果など。
- 生物多様性影響評価
遺伝子組換え生物等を第一種使用規程案に基づいて使用したときの**環境への影響を考察**します。
- 総合的評価
総合的な評価を記載します。

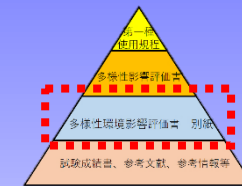
多様な情報が求められますが、それらの情報を統括し、申請した第一種使用規程案に基づき遺伝子組換え生物等を使用することで環境への影響はないことを説明することになります。



● 遺伝子組換え生物等の詳細情報

- 遺伝子組換え生物のゲノムの**全塩基配列**
遺伝子組み換え生物等のゲノム配列すべてが必要です。
よくある間違いですが、**供与核酸のみではありません。**
- 構成要素のゲノム上の位置、由来、機能等
ゲノム上の位置は、各供与核酸がどこにあるかわかればよいです。
由来生物は重要です。**人工的に生まれた配列ならその旨を記載。**
- アミノ酸配列
供与核酸に由来する又は供与核酸と結合したタンパク質のアミノ酸配列に加え、エンベロープ、カプシド等を宿主以外から供給しているなら、そのアミノ酸配列も必要。
(AAVベクターでキャプシド違い、レトロウイルスベクターでVSV-Gスパイクタンパクなど)

生物多様性影響評価書の別紙に記載すべき内容(2/4)



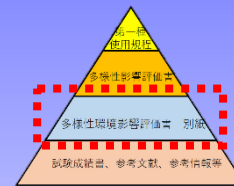
● 遺伝子組換え生物等の詳細情報

➤ 相同性検索結果・ORF検索結果等

論点は、供与核酸の存在によって想定外の有害配列が生まれていないか、又は想定外のORFが存在し、謎のタンパク質が産生されていないかです。

- 供与核酸がハウスキーピング遺伝子のように機能が判明していて、かつ手が加えられていない場合に限り検索不要です。
(CARのように他の遺伝子とキメラになっている場合は必須です。)
- ベクターの配列やオーソログばかり結果に出ることは無意味なのでベクター側の配列を最小限まで削って検索することは可能です。ただし、接合部分の配列は重要なので、接合部分の想定外配列は検出可能なだけベクターの配列を残す必要があります。
- 想定外の配列が検出されなかった場合は、カットオフを明確にした上で、検出されなかったという記載で大丈夫です。検出された場合は一覧表で提示した上で、各配列のリスクを評価する必要があります。

生物多様性影響評価書の別紙に記載すべき内容(3/4)



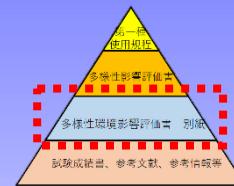
● 遺伝子組換え生物等の製造方法の概要

第一種使用規程は遺伝子組換え生物等そのものに対する規制であって、製法に依存しません。したがって、薬事法レベルの詳細な製法は不要ですが、**増殖性復帰ウイルスの管理の適切性を確認するため**基本となる製造方法を理解できる情報を提示していただいています。フロー図などでも差支えありません。**基本的な製造方法が把握できるもの**でよいです。

● 増殖能を獲得した遺伝子組換え生物等の管理状況

アデノウイルスベクターの場合のRCA、**アデノ随伴ウイルスベクターの場合のrcAAV**などの管理方法、規格値を提示する必要があります。特に管理する工程(中間体か最終製品か)と試験法は必要です。規格値は必ずしも検出限界未満である必要はありませんが、適切性を説明できる必要はあります。

生物多様性影響評価書の別紙に記載すべき内容(4/4)



● 国内臨床試験における排出試験の計画

試験の概要、採取する検体、タイミング、検出系の原理及び検出感度の目安が必要です。

動物試験でのみ感度が得られている場合はその旨を記載してください。

海外で臨床試験で排出試験を行っている場合は必ずしも追加試験の実施は必要ではありません。

● 非臨床生体内分布試験、排出試験の概要

非臨床試験の生体内分布や排出を評価した試験の概要を記載します。

生体内分布や排出については、可能な限り個体ごとの挙動がわかる表にします。

分布や排出の評価に用いていない試験は、懸念のある所見がない場合は記載不要です。

● 臨床試験における排出試験結果概要

海外などで既にヒトにおける排出試験が行われている場合には記載。ない場合は不要です。

誤解されがちですが、ヒトのデータは規程の緩和に役立ちますが、承認に必須ではありません。

第三章 実務関連議論

3-2 ERA等の情報を申請に用いる場合について

生物多様性影響評価書別紙一覧

別紙1：本遺伝子組換え生物等の情報（構成要素のゲノム上の位置・由来・機能等、本遺伝子組換え生物等のゲノムの全塩基配列、アミノ酸配列（供与核酸に由来する、又は供与核酸と結合したタンパク質のアミノ酸配列に加え、エンベロープ、キャプシド等を宿主以外から供給している場合はそのアミノ酸配列）、相同性検索・ORF検索結果等）

別紙2：本遺伝子組換え生物等の製造方法（フロー図による概要等でも可）及びrcAAVの管理状況

別紙3：本遺伝子組換え生物等の検出試験（試験方法、定量限界・検出限界）

別紙4：非臨床生体内分布試験結果概要

別紙5：臨床試験結果概要（分布・排出）

←

なお、別紙の構成は申請者により適宜変更して差し支えない。例えば、欧州の治験の開始等にあたって当局へ提出する Environment Risk Assessment (ERA) の情報を、本生物多様性環境影響評価に転用可能な場合には、当該 ERA の邦文の概要を別紙とし、ERA を添付資料として提出することも可能である。

←

ERA等について申請資料の一部とすることは
既に可能としているところ

実態としてどのような形態が有用かは
現在検討中

Directive 2001/18/ECにおけるGMO申請に必要な情報・一部抜粋 (詳細は国によって異なる)

L 106/24

EN

Official Journal of the European Communities

17.4.2001

ANNEX III A

INFORMATION REQUIRED IN NOTIFICATIONS CONCERNING RELEASES OF GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS OTHER THAN HIGHER PLANTS

I. GENERAL INFORMATION

- A. Name and address of the notifier (company or institute)
- B. Name, qualifications and experience of the responsible scientist(s)
- C. Title of the project

II. INFORMATION RELATING TO THE GMO

A. Characteristics of (a) the donor, (b) the recipient or (c) (where appropriate) parental organism(s):

- 1. scientific name,
- 2. taxonomy,
- 3. other names (usual name, strain name, etc.),
- 4. phenotypic and genetic markers,
- 5. degree of relatedness between donor and recipient or between parental organisms,
- 6. description of identification and detection techniques,
- 7. sensitivity, reliability (in quantitative terms) and specificity of detection and identification techniques,
- 8. description of the geographic distribution and of the natural habitat of the organism including information on natural predators, preys, parasites and competitors, symbionts and hosts,
- 9. organisms with which transfer of genetic material is known to occur under natural conditions,
- 10. verification of the genetic stability of the organisms and factors affecting it,

III. INFORMATION RELATING TO THE CONDITIONS OF RELEASE AND THE RECEIVING ENVIRONMENT

A. Information on the release

- 1. description of the proposed deliberate release, including the purpose(s) and foreseen products,
- 2. foreseen dates of the release and time planning of the experiment including frequency and duration of releases,
- 3. preparation of the site previous to the release,
- 4. size of the site,
- 5. method(s) to be used for the release,
- 6. quantities of GMOs to be released,
- 7. disturbance on the site (type and method of cultivation, mining, irrigation, or other activities),
- 8. worker protection measures taken during the release,
- 9. post-release treatment of the site,
- 10. techniques foreseen for elimination or inactivation of the GMOs at the end of the experiment,
- 11. information on, and results of, previous releases of the GMOs, especially at different scales and in different ecosystems.

B. Information on the environment (both on the site and in the wider environment):

- 1. geographical location and grid reference of the site(s) (in case of notifications under part C the site(s) of release will be the foreseen areas of use of the product),
- 2. physical or biological proximity to humans and other significant biota,
- 3. proximity to significant biotopes, protected areas, or drinking water supplies,
- 4. climatic characteristics of the region(s) likely to be affected,
- 5. geographical, geological and pedological characteristics,
- 6. flora and fauna, including crops, livestock and migratory species,
- 7. description of target and non-target ecosystems likely to be affected,

これまでの運用 (継続して使用可能)

新運用(案)

生物多様性
影響評価書

最低限の概要を記載したうえで
別紙●を引用する。

最低限の概要を記載したうえで
別紙●-1、●-2を引用する。

別紙

別紙●
日本語における説明
内容の根拠として参考文献である
ERA・GMO technical Dossier等の引用

別紙●-1
ERA・GMO technical Dossier等における
引用箇所が明確となる表等
必要に応じて日本語サマリー

別紙●-2(必要に応じ-3以降)
ERA・GMO technical Dossier等の原文

参考文献

ERA・GMO technical Dossier等の原文

他の規制当局(主に欧州)が確認済みのERA等について
生物多様性影響評価書の別紙としての利用を認め、邦文作成負担を軽減。

第三章 実務関連議論

3-3 個室管理に係る考え方について(補足)

個室による排出管理について

カルタヘナ法該当組換え生物の治験等の経験も蓄積してきました。
それを踏まえ、個室管理については、**特別な組換え生物以外で求めてはいません。**
(特に臨床研究のカルタヘナ申請初期では個室管理が必須になっていた時代もある。)
近年主流であるAAVを宿主とする組換え生物等で**個室管理の事例はありません。**

どのような場合に個室管理が求められるかという点は、申請者より頻発する質問であり
本講演会を利用して機構の現時点での考え方を提示します。
あくまで現時点での審査での考え方であり、今後変更されうることに留意してください。

個室による排出管理が必要な案件数

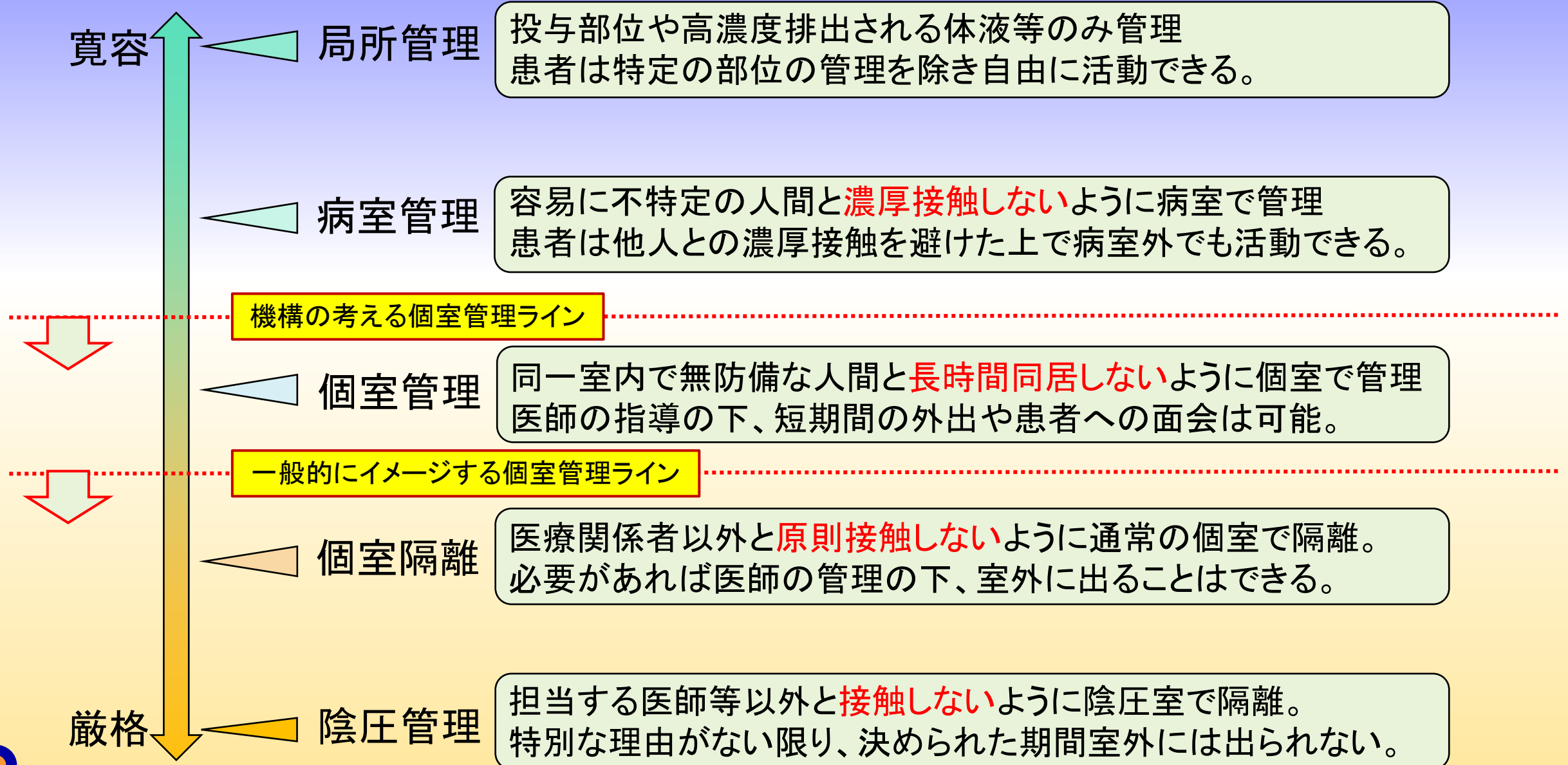
年度	2019	2020	2021	2022
第一種使用規程承認数	8	8	9	16
個室管理が必要な案件数	1	1	0	0

JBCHのデータのまとめ

<https://www.biodic.go.jp/bch/lmo.html#iyakuBunya>

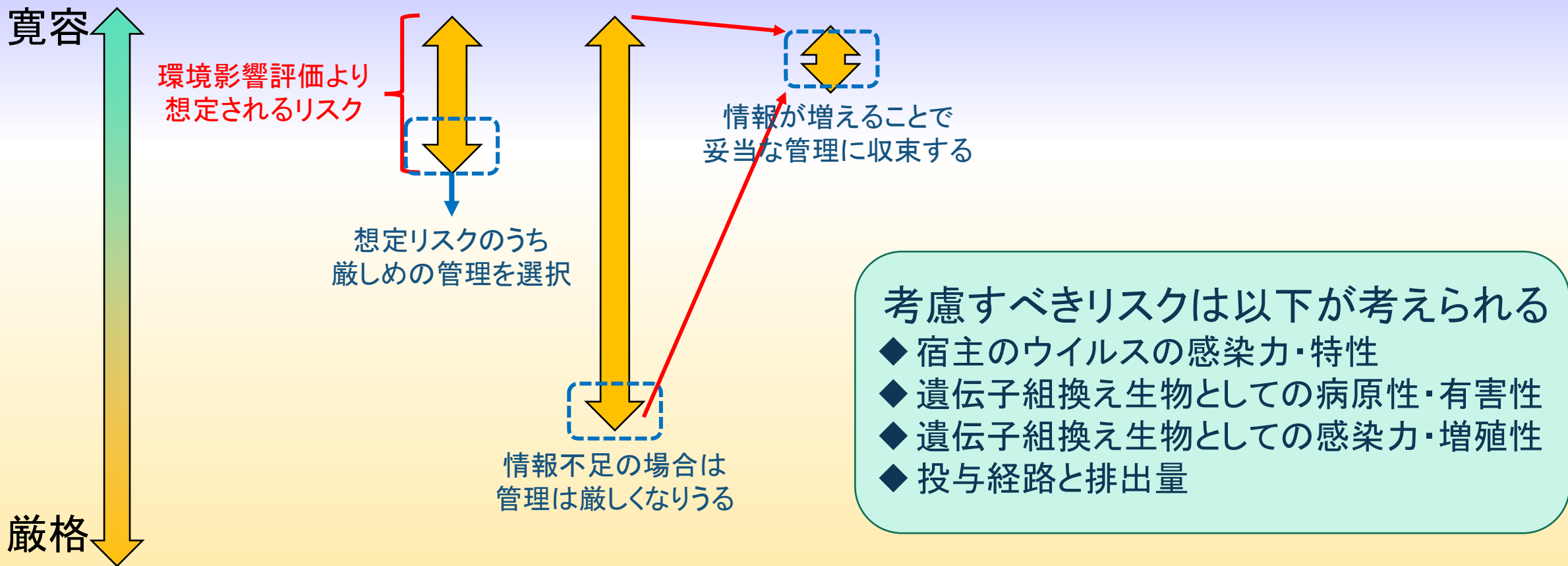
個室による排出管理が必要とされた案件は2019年と2020年に各1件のみ。
2019年～2022年の期間では4.9%(2/41)の割合しかない。
つまり、個室による排出管理が必要とされることは極めて稀。

排出管理もいろいろなパターンが想定される



基本的な考え方

環境影響評価を行った時点での情報量が、その時点の管理法を決める。



開発で得られた情報量に応じて、実質的な一部変更承認で管理を変更していくのが現時点での定石。

個室管理に係るリスクを評価するときの要素の一例

(矢印の下のものほどハイリスク)

宿主(ウイルス)の感染力

- ↓ ヒトへの感染は知られておらず、感染対象となる動物も限定されている。
- ↓ ヒトへの感染は知られていないが、ヒト以外の多くの動物に感染する。
- ↓ ヒトへの感染が知られている。
- ↓ ヒトへの感染力が高い。

遺伝子組換え生物等の特性

- ↓ 宿主に病原性はなく、遺伝子組換えによって有害性又は病原性の獲得も想定されない。
- ↓ 宿主に病原性はあるが、遺伝子組換えにより完全に病原性を欠失している。
- ↓ 宿主に病原性はなく、供与核酸由来の遺伝子の過剰発現のみ問題が起こりうる
- ↓ 宿主の病原性が維持されている、若しくは遺伝子組換え生物が有害性又は病原性を有する。

遺伝子組換え生物等の増殖力

- ↓ 増殖性はなく、遺伝子操作された特別な細胞(自然界に非存在)でのみ増殖する
- ↓ 増殖性はなく、ヘルパーウイルス等との共感染でのみ増殖する
- ↓ 限定された細胞(自然界に存在するもの)でのみ増殖する。
- ↓ 増殖性は宿主と同等である。

個室管理に係るリスクを評価するときの 要素としての投与経路の考え方

	想定排出量	分布・排出パターン推定	排出管理
経鼻・吸入・経口	多い	やや容易	難しい
経皮、眼内	多い	容易	容易
経腸、膀胱注	多い	やや容易	やや容易
筋注・皮下注	中程度	やや容易	やや容易
静脈注射	少ない	難しい	パターンによる
組織内注射	場所による	場所による	場所による

排出パターンは読みやすいが
高濃度で口から排出されるため管理は難しい

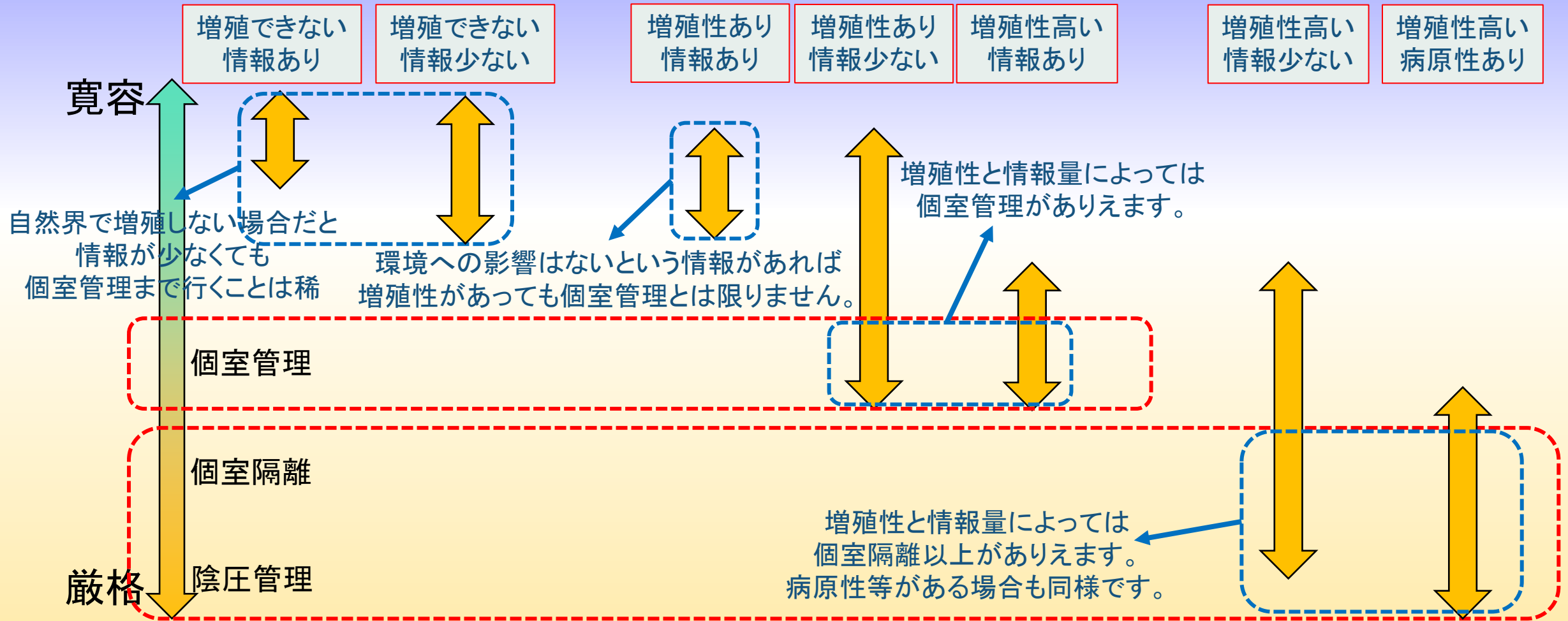
高濃度で排出されるが
増殖性がなければ管理自体は容易

排出パターンは読みやすく
増殖性がなければ管理自体は容易

増殖性がなければ排出量は少ないが
排出パターンは実データがないと想定困難。

投与組織に応じて個別に考察が必要。
多くの癌の種類に投与するなどの状況が想定される場合は広いリスク評価が必要となる

提示した情報等を総合的に勘案したときの、管理法決定イメージ。



今回の提示はあくまで一例ですので、実際は組換え生物ごとの情報・使用方法から評価します。

第三章 実務関連議論

3-4 排出試験の考え方について

非臨床排出試験

- 臨床前に得られる情報としては一定の価値あり。
- 臨床での排出試験がある場合は相対的に価値は低下する。
- 組換え生物の特性や動物種によっては、臨床の参考にならない場合がある。

臨床排出試験

- 情報の信頼性は高いが、臨床使用との投与経路が異なる場合には注意。
- 多くの場合は人種差はないと考えられるため、海外データの利用が可能。
- 多くの体液を頻繁に取得することは被験者負担につながるため、非臨床試験などであたりをつけておくことを強く推奨。

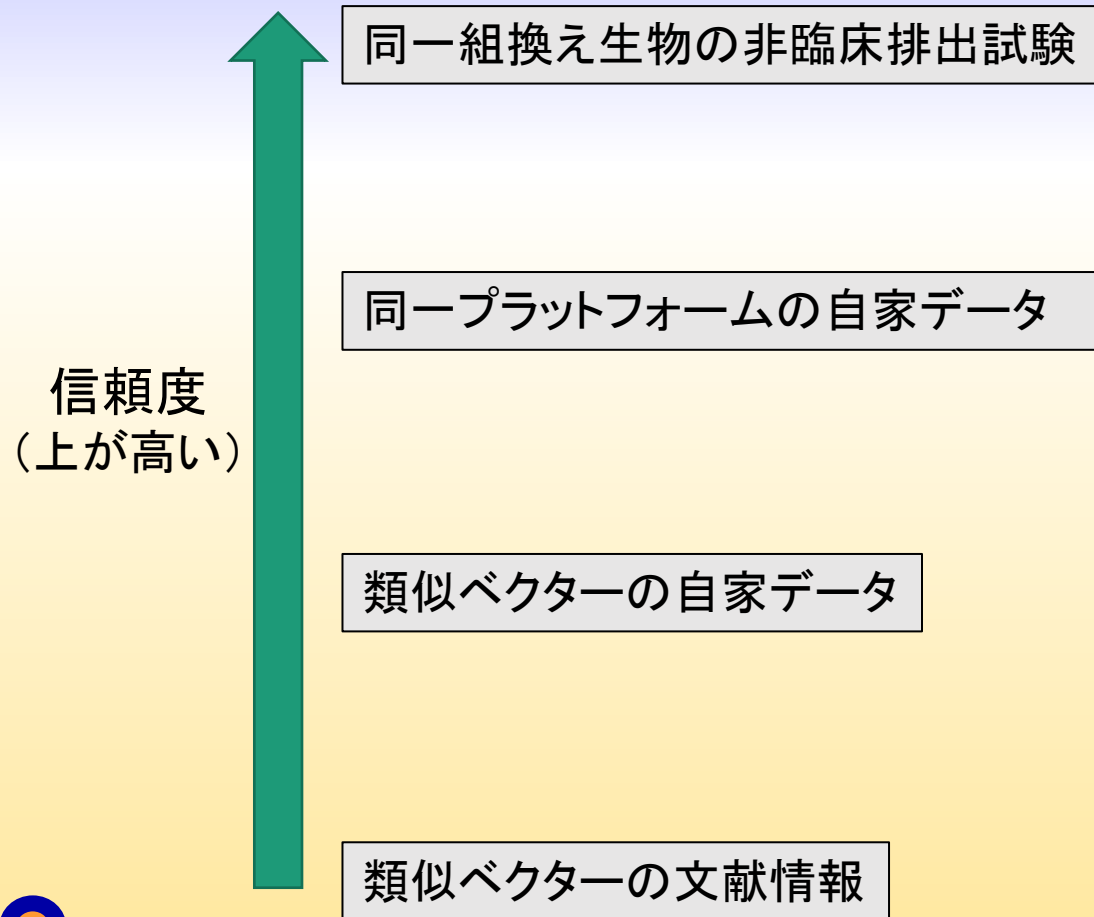
本邦において排出試験データが必要となるタイミング

開発段階	排出データの役割
治験開始前	非臨床排出試験：臨床排出試験の検体やその取得頻度を定めるための情報として 臨床排出試験：既に海外排出試験の結果がある場合は、治験の初期から完成度の高い規定を設定することが可能に
治験実施中 承認申請後	臨床排出試験：実質的一変申請等を利用して、規程をより適切な形へと修正可能

適切な管理方法を決定するための基礎データとしてつかうため
情報が少ない場合は管理範囲が広く、厳格になる。
(が、それで運用可能なら排出データをあまり取得しないという選択肢もある。)

排出試験データについてプラットフォームの利用可能性

非臨床臨床排出試験の代替として



情報は情報に応じた信頼性で利用可能。
信頼度の低い情報しかない場合は、
臨床排出試験の検体を広く集め高頻度を取得することになる。
また、管理方法もそれに応じて厳格な方向になる。

排出試験データについてプラットフォームの利用可能性

臨床排出試験の代替として

- **同一ベクター等**で自家のデータを有していることは必須。
(排出データの取得経験が必要。)
- **AAVの場合は**情報が蓄積しているため、排出に影響を与えるような要素(**遺伝子、キャプシド、投与経路等**)に変更を伴わない場合は、自家のプラットフォームデータが**流用できる可能性は高い**。
- AAV以外の場合は、自家データとして複数の種類の品目の排出が必要。**どれだけ必要かはケースバイケースで相談**。

排出試験を計画するうえで参考になる情報は？ → 本邦のガイドラインはない

ICH INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

Final Concept Paper
M6: Guideline on Virus and Gene Therapy Vector Shedding and Transmission
dated 26 August 2009
Endorsed by the Steering Committee on 18 September 2009

Type of Harmonisation Action Proposed

This concept paper sets out a proposal for a harmonized ICH guideline on Virus and Gene Therapy Vector Shedding and Transmission. The purpose of the proposed guideline will be to provide recommendations to industry and regulators on non-clinical, and clinical studies and guidance on use of analytical assays for the detection and characterisation of shed virus. It is intended that this guideline will also provide recommendations on how to use and interpret non-clinical data in order to determine whether or not virus and gene therapy vector shedding studies are necessary. The assessment of shedding can be utilized to estimate the likelihood of transmission of virus and gene therapy vectors to third parties, such as healthcare workers and family members.

Ra
Alt
vir
she
on
or
pre
extensive information that will improve harmonisation between the regions, help industry and regulators avoid unnecessary and/or uninformative studies and result in more efficient and cost-effective development of virus and vector shedding and transmission studies.

Statement of the Perceived Problem

This topic is important because gene therapy clinical research has become global. Most vectors are administered directly to patients. Depending on the virus or gene therapy vector used, the likelihood

かつてICH M6(現在欠番)において
遺伝子治療用製品の排出試験のガイドラインが
議論されていたが、合意に至らなかった。

別添

ICH Considerations
ICH 見解
General Principles to Address Virus and Vector Shedding
ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方

June 2009

1.0 序

本 ICH 見解文書において、排出 (shedding) とはウイルス/ベクターが患者の分泌物や排泄物を介して拡散することと定義する。ウイルス/ベクターの排出を、生体内分布 (例えば、患者の投与部位から全身への広がり) と混同してはならない¹。ウイルス/ベクター²には遺伝子治療用ベクター³や腫瘍溶解性ウイルスが含まれる。

排出の評価は、第三者への伝播 (transmission) のリスクと環境へのリスクを把握するために利用することができる。ただし、環境問題に関わる排出は各地域で規制が異なるため、本文書の対象としない。

本文書では、非臨床及び臨床での排出試験の計画が適切である場合、推奨されるガイドラインを提示する。ICH M6の議論を踏まえICH見解を發出
けるサン
ータの解釈と臨床試験計画の立案への活用、さらにはウイルス/ベクター伝播試験の必要性の評価における臨床データの解釈も本文書の範囲である。

本邦において推奨するのは当該見解であるが
あくまで見解であるため具体的な情報はやや乏しい

Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
August 2015

ICH M6が合意に至らなかったことから、
米国は独自のガイドラインを発出。
(グローバル展開する場合は必読)

ICH見解で情報が不十分と感じる場合は
FDAのガイドラインなどを参考とすること。

Design and Analysis Studies for Virus or Bacteriophage Gene Therapy and Oncolytic Products

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 10903 New Hampshire Ave., MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-403-3200. For more information, visit the Internet at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOB at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
August 2015

IV. WHY COLLECT SHEDDING DATA DURING PRODUCT DEVELOPMENT?

Shedding studies should be conducted for each VBGT or oncolytic product to provide information about the likelihood of transmission to untreated individuals because historical data alone may not be predictive of the shedding profile. Shedding data can be used to evaluate measures to prevent transmission. Shedding data collected during product development should provide a clear and comprehensive understanding of the shedding profile of VBGT or oncolytic products in the target patient population(s). Note that it may be appropriate to describe these data in the package insert for an approved Biologics License Application (BLA).

To inform the design of human shedding studies, shedding data may be collected in animals following administration of the VBGT or oncolytic product. These data can help estimate the likelihood and potential shedding profile in humans, particularly when there is concern about transmission to untreated individuals. However, such studies are not always conducted for several reasons. For example, a VBGT or oncolytic product may be human-specific strain; therefore, animals may not adequately model shedding in humans. Similarly, various animal species/models may have different shedding factors, such as differences in the immune status at the time of administration, which may contribute to the potential for shedding in humans (see section VI of this guidance).

B. Study Design

The plan to collect shedding data in clinical studies can be based on prior clinical experience with the same or similar product, but when there is no such experience, as in the case of first-in-human VBGT or oncolytic products, the shedding profile generated in animals can be informative. We recommend that sponsors prospectively design and incorporate the sampling plan in the clinical study to collect shedding data.

There are four critical choices in the design of a sampling plan:

- Frequency of sample collection;
- Duration of sample collection;
- Type(s) of samples collected; and
- Storage conditions for types of samples collected.

However, there are many aspects that can influence these choices, as described earlier in section VI. of this guidance and further elaborated below.

- Frequency of sample collection: Shedding is most likely to occur in the period immediately following product administration, irrespective of replication competence of the VBGT or oncolytic product. A second peak of shedding may be noted in the days/weeks after administration of a replication competent product

困ったときは、**カルタヘナ法関連相談事前面談**（無料）へ！

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/cartagena/0001.html>

有料で記録ありも選べます。

