

Provisional Translation (as of April 2025)*,†	原 文
<p style="text-align: right;">Administrative Notice December 10, 2020</p> <p>To Division of Pharmaceutical Affairs, Prefectural Health Department (Bureau)</p> <p style="text-align: center;">Medical Device Evaluation Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare</p> <p><b>Revision of “Principle of Residual Replication-Incompetent Genetically Modified Viruses Used in the Production of Genetically Engineered Cells”</b></p> <p>For regenerative medical products in which cells or tissues collected from a patient are engineered by a genetically modified virus and re-administered to the patient, the requirements to judge whether the product is free from any residual genetically modified virus used or viruses that may be generated during the manufacturing process were noticed as “Principle of Residual Replication-Incompetent Genetically Modified Viruses Used in the Production of Genetically Engineered Cells” (Material of the Biological-derived Technology Committee of the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council on December 16, 2013; hereafter referred to as “Former Principle”).</p> <p>The Former Principle has now been revised on the recent development and prior knowledge, and the updated Principle has been compiled as attached. Please inform stakeholders placed under your administration of this Notification.</p> <p style="text-align: right;">(Attachment)</p> <p><b>Principle of Residual Replication-Incompetent Genetically Modified Viruses Used in the Production of Genetically Engineered Cells</b></p> <p>Regenerative medical products in which cells or tissues collected from a patient are engineered <i>ex vivo</i> by a genetically modified viruses, and re-administered to patients (known as “<i>ex vivo</i> gene therapy”) are out of scope of genetically modified living organisms as defined under the Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms (hereinafter referred to as the “Cartagena Act”). On the other hand, the genetically modified viruses used in the manufacturing process, as well as viruses that may be generated during the manufacturing process, are defined as the genetically modified living organisms under the Cartagena Act. Therefore, if these viruses still remain in the engineered cells (hereinafter referred to as “genetically engineered cells”), approval for Type-1 Use and confirmation of containment measures for Type-2 Use under the Cartagena Act are mandatory before using the engineered cells with these residual viruses.</p> <p>The principles of residual viruses were previously described as “Principle of Residual Replication-</p>	<p style="text-align: right;">事 務 連 絡 令和2年12月10日</p> <p>各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中</p> <p style="text-align: right;">厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課</p> <p style="text-align: center;"><b>「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</b></p> <p>再生医療等製品のうち、生体内から取り出した細胞や組織に、体外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製品において、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が残存していないと見なせる要件については、「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日薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会資料。以下「旧考え方」という。）により示されているところです。</p> <p>今般、最新の知見等を踏まえ、旧考え方を見直し、別添のとおりまとめましたので、貴管下関係事業者に対し、周知方御配慮願います。</p> <p style="text-align: right;">(別添)</p> <p><b>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</b></p> <p>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（<i>ex vivo</i>）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 <i>ex vivo</i> 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。</p> <p>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</p>

\* This English translation of the Japanese Administrative Notice is intended to be a reference material to provide convenience for users. In the event of inconsistency between the Japanese original and this English translation, the former shall prevail.

† Except in Cartagena Act, “Living Modified Organisms (LMOs)” is translated as “Genetically Modified Organisms (GMOs)”.

Provisional Translation (as of April 2025)*†	原 文
<p>Incompetent Genetically Modified Viruses Used in the Production of Genetically Engineered Cells” (December 16, 2013; hereafter referred to as “Former Principle”).</p> <p>This updated Principle has been established by the revision of Former Principle on the recent development and prior knowledge.</p> <p><b>1. Scope</b></p> <p>The principles shown in this document applies to replication-incompetent genetically modified viruses (riGMV) used in the production of genetically engineered cells (GEC) within the scopes outlined below.</p> <p>i) The genetically modified virus originates from <i>Retroviridae</i> (genus gamma retrovirus and lentivirus). Replication-incompetent genetically modified retroviruses coated with G proteins of vesicular stomatitis virus (VSV) for the expansion the host range of infection are also applicable to the Principle.</p> <p>ii) The genetically modified virus is produced by plasmids that are designed not to generate replication-competent viruses (hereinafter referred to as “RCVs”). Particularly, the genetically modified virus should be generated from multiple independent plasmids contain viral genes and transgenes separately: more than three plasmids for the production of lentivirus-based genetically modified virus, and more than two plasmids for that of gamma retrovirus-based genetically modified virus.</p> <p>If developers request to the applicability of other types of replication-incompetent genetically modified viruses, contact to the PMDA.</p> <p><b>2. Principle of riGMV Used in the Production of GECs and Viruses that may be Produced During the Manufacturing Process</b></p> <p>If developers can demonstrate that the produced GECs do not contain any residual riGMV used in the manufacturing process (refer to 2.1) and no RCVs that may be generated during the manufacturing process (refer to 2.2), the judgement of absence of viruses after the evaluated manufacturing process is acceptable. Consequently, approval of Type-1 Use and confirmation of containment measures for Type-2 Use under the Cartagena Act will not be required.</p> <p><b>2.1. Residual riGMV Used in the Production of GECs</b></p> <p>If the GECs have been tested for the riGMV used in the manufacturing process by an appropriately validated test method or a test method whose scientific validity is widely accepted, and the riGMVs are found to be below the limit of detection (LOD), it can be deemed that no riGMV is present in the GECs.</p> <p>Even if the riGMV has not been found to be below the LOD in GECs, it may be considered that no virus is present in the GECs in the case that developer can demonstrate that the functional riGMV is extremely unlikely to remain in the GECs with published scientific papers and the experience of the manufacturing process of other riGMVs whose characteristics for inactivation/dilution removal processes are comparable to the riGMV under cultivation condition which are similar to those of the GECs in terms of culture conditions (culture temperature and culture duration), dilution ratio or washing</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p><b>1. 適応範囲</b></p> <p>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。</p> <p>①ウイルスの基本となる構造が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）であること。なお、感染宿主域を広げるために作製される水疱性口炎ウイルス（VSV）のGタンパク質を含むエンベロープを有する非増殖性遺伝子組換えレトロウイルス科ウイルスについても、本考え方を適用して差し支えない。</p> <p>②増殖性遺伝子組換えウイルス（以下、「RCV」）が容易に出現しないように構成されたプラスミド等を用いて作製されていること。具体的には、遺伝子組換えレンチウイルスの製造においては4種又はそれ以上、遺伝子組換えガンマレトロウイルスの製造においては3種又はそれ以上の独立したプラスミド等にウイルス遺伝子及び導入遺伝子が分割されており、これらを用いて非増殖性遺伝子組換えウイルスが作製されていること。</p> <p>その他の非増殖性遺伝子組換えウイルスに対する本考え方の適用の可能性については、必要に応じて当局へ相談すること。</p> <p><b>2. 遺伝子導入細胞の製造に用いる非増殖性遺伝子組換えウイルス及び製造時に発生しうる増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方</b></p> <p>製造された遺伝子導入細胞に（i）遺伝子導入細胞の製造に用いる非増殖性遺伝子組換えウイルス及び（ii）製造時に出現しうるRCVが残存していないことを以下の観点から説明可能であれば、残存が否定された工程以降はウイルスが残存していないものとみなし、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認及び第二種使用等に係る拡散防止措置の確認は不要となる。</p> <p><b>2.1. 遺伝子導入細胞の製造に用いる非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存について</b></p> <p>遺伝子導入細胞において、適切にバリデートされた試験法もしくは妥当性が広く支持されている試験法により、製造に用いた非増殖性遺伝子組換えウイルスの検出試験を行った結果、非増殖性遺伝子組換えウイルスが検出限界未満であることを確認できている場合には、遺伝子導入細胞に非増殖性遺伝子組換えウイルスは残存していないものとする。</p> <p>なお、非増殖性遺伝子組換えウイルスが検出限界未満であることを確認していない場合でも、失活／希釈除去のプロファイルが同等であることが説明可能な非増殖性遺伝子組換えウイルスを用いて、培養条件（温度・期間）、希釈倍率又は洗浄工程等が類似している製造方法で製造した遺伝子導入細胞において、機能を保持している非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存する可能性が極めて低いことが、文献、製造実績等から説明可能である場合には、遺伝子導入細胞に非増殖性遺伝子組換えウイルスは残存していないとみなすことが可能であ</p>

Provisional Translation (as of April 2025)*†	原 文
<p>process, etc..</p> <p><b>2.2. Residual RCV that may be Generated During the Manufacturing Process</b></p> <p>If the riGMV has been tested for RCV by an appropriately validated test method or a test method whose scientific validity is widely accepted, and the RCVs are found to be below the LOD, it can be deemed that no RCVs are present in the riGMV. Even if it has not been confirmed that RCVs are below the LOD in the riGMV, it is possible that the result that RCVs are below the LOD in GECs produced by the riGMV could lead to the judgement that RCVs are not present in the riGMV.</p> <p>Even if it has been confirmed that RCVs are below the LOD in riGMV, it is possible that RCVs might be generated during the long-term cultivation of the GECs. If the manufacturing process of the GECs includes a long-term cultivation process, it is necessary to confirm that RCVs in the GECs are below the LOD for each manufacturing campaign.</p>	<p>る。</p> <p><b>2.2. 製造時に発生しうるRCVの残存について</b></p> <p>非増殖性遺伝子組換えウイルスにおいて、適切にバリデートされた試験法もしくは妥当性が広く支持されている試験法により、製造時に出現しうるRCVの検出試験を行った結果、RCVが検出限界未満であることを確認できている場合には、非増殖性遺伝子組換えウイルスにRCVは存在していないものとする。非増殖性遺伝子組換えウイルスにおいてRCVが検出限界未満であることを確認できていない場合でも、当該ウイルスを用いて製造した遺伝子導入細胞においてRCVが検出限界未満であることを確認することにより、非増殖性遺伝子組換えウイルスにRCVは存在していないとみなせる可能性がある。</p> <p>なお、非増殖性遺伝子組換えウイルスにおいてRCVが検出限界未満であることを確認している場合であっても、遺伝子導入細胞の製造工程に長期間の培養工程が含まれる場合には、RCVが顕在化する可能性があることから、製造した遺伝子導入細胞においてRCVが検出限界未満であることを、製造ごとに確認する必要がある。</p>