

事務連絡
令和2年12月10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

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。

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。

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。

- 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胞性口炎ウイルス (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。
- 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。

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。

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

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。

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

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。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る。

2.2. 製造時に発生しうる RCV の残存について

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。

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。

以上