

薬食審査発0701第4号
平成25年7月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について

遺伝子治療の目的に使用される医薬品（治験薬を含む。以下「遺伝子治療用医薬品」という。）については、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知（平成16年12月28日最終改正）。以下「1062号通知」という。）において安全性及び品質確保のため必要な基本的要件として「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「指針」という。）を定めてきたところである。

今般、規制改革実施計画（平成25年6月14日閣議決定）を踏まえ、「遺伝子治療用医薬品における確認申請制度の廃止について」（平成25年7月1日付け薬食発0701第13号厚生労働省医薬食品局長通知）により1062号通知が廃止されるが、1062号通知に基づく指針について、別添の通り一部改正の上、治験を実施する際の遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件として改めて位置付けることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者等が遺伝子治療用医薬品を開発する際等に参考として利用できるよう周知方御配慮願いたい。

遺伝子治療用医薬品の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であるので、本指針を一律に適用すること、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすこと等が必ずしも適切でない場合もあることから、個々の医薬品についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応するものであることに留意すること。

なお、本通知は、平成25年9月1日から適用する。

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針

第1章 総則

第1 目的

本指針は、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性等の確保のために必要な基本的事項を定めるものである。

第2 定義

- 1 「遺伝子治療」とは、疾病の治療等を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。
- 2 「マスターセルバンク」とは、すべての製造用細胞シードの元になる種株を一定の培養条件下で最低限の継代数を経て増殖させ、複数のアンプルに分注したものをいう。
- 3 「ワーキングセルバンク」とは、マスターセルバンクの一個又は複数個をプールして得た細胞を十分に安定であることを確認した条件下でさらに培養させ、複数のアンプルに分注したものをいう。
- 4 「ベクター」とは、目的遺伝子を宿主細胞に導入するときに使われる運搬体をいう。ただし、組換えウイルスを使用する場合には導入遺伝子を含めてウイルスベクターという。目的遺伝子を含むプラスミドを直接細胞に導入する場合にはプラスミドDNA をベクターという。
- 5 「ウイルスベクター」とは、ベクターとして用いられる組換えウイルスであって、野生型ウイルスゲノムの代わりに目的遺伝子を組み込んだ組換えウイルスゲノムがウイルス粒子内にパッケージされているものをいう。
- 6 「非ウイルスベクター」とは、ウイルスベクター以外の運搬体をいう。
- 7 「ヘルパー」とは、ウイルスベクターを作製するために相補的目的で用いられるウイルス又はその遺伝子等をいう。
- 8 「パッケージング細胞」とは、ヘルパー機能を持った遺伝子を導入した細胞をいう。
- 9 「作業区域」とは、組換え体を直接取り扱って製造作業を行う区域をいう。

第2章 遺伝子治療用医薬品の製造方法

第1 遺伝子導入法による区分

遺伝子導入法を適正に選択すること。特に、次の点を確認すること。

- 1 ウイルスベクターを用いる場合
 - ① ウイルスベクターの粒子及び遺伝子構造を明らかにすること。
 - ② ウイルス及びヘルパー又はパッケージング細胞の選択根拠を明らかにすること。
 - ③ 導入される遺伝物質について

- a ウイルスベクターを作製するために用いたプラスミドの由来、構築手段、増幅法、精製法等が明らかであり、適正であることを示すこと。すべての構成成分について、その由来を明らかにすること。目的遺伝子について、構築手段、増幅法等が明らかであり、適正であることを示すこと。ウイルスベクターを作製するために用いたプラスミド、目的遺伝子、ウイルスベクター、ウイルスの製造等にセルバンクシステムを使用する場合には、その調製方法、管理方法、更新法等が明らかであり、適正であることを示すこと。
 - b 人に導入されるDNA 又はRNA 及びウイルスベクターを作製するために用いたプラスミドの塩基配列、制限酵素切断地図及び構成成分の配置を明らかにすること。ウイルスベクターを作製するために用いた組換えDNA における有害な遺伝子の有無を調査すること。
 - c 人に導入される遺伝子の発現機構を検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その調節機構及び実験的根拠が明らかであり、適正であることを示すこと。
- ④ ウイルスベクターの製造方法及びその精製法が適切に管理されていることを示すこと。パッケージング細胞を使用する場合には、パッケージング細胞の由来、作製方法、生物学的特徴、ウイルスベクター産生細胞の作製手順、単離純化方法、セルバンクシステム、培養方法等を含め、適切に管理されていることを示すこと。

2 非ウイルスベクターを用いる場合

- ① 人に導入される遺伝物質を含む非ウイルスベクターの構造及び組成を明らかにすること。
- ② 当該遺伝子導入法の特徴を明らかにすること。
- ③ 導入される遺伝物質について
 - a 非ウイルスベクターを用いて導入されるDNA 又はRNA の由来、構築手段、増幅法、精製法等が明らかであり、適正であることを示すこと。構成要素のすべてについて、その由来を明らかにすること。

目的遺伝子について、構築手段、増幅法等が明らかであり、適正であることを示すこと。非ウイルスベクターを用いて導入されるDNA 若しくはRNA 又は目的遺伝子の製造にセルバンクシステムを用いる場合には、その調製方法、管理方法、更新法等が明らかであり、適正であることを示すこと。
 - b 人に導入されるDNA 又はRNA の塩基配列、制限酵素切断地図及び構成成分の配置を明らかにすること。有害な遺伝子の有無を調査すること。
 - c 人に導入される遺伝子の発現機構について検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計している場合には、その調節機構及び実験的根拠が明らかであり、適正であることを示すこと。
- ④ 人に導入される遺伝物質を含む非ウイルスベクターの製造方法及びその精製法

が適切に管理されていることを示すこと。ベクターのすべての構成成分（タンパク質、糖質、脂質等）について、由来、調製法、精製法、構造又は組成、性質、品質管理法等が明らかであり、適正であることを示すこと。生物起源由来の材料を用いる場合には、微生物汚染の可能性を否定しておくこと。

3 ベクターを用いずに直接導入する場合

- ① 導入方法の理論的根拠を示すこと。
- ② 導入される遺伝物質について
 - a 用いた組換えDNA の由来、構築手段、増幅法、精製法等が明らかであり、適正であることを示すこと。構成要素のすべてについて、その由来を明らかにすること。目的遺伝子について、構築手段、増幅法等が明らかであり、適正であることを示すこと。用いた組換えDNA 又は目的遺伝子の製造にセルバンクシステムを用いる場合には、その調製方法、管理方法、更新法等が明らかであり、適正であることを示すこと。
 - b 人に導入されるDNA の塩基配列、制限酵素切断地図及び構成成分の配置を明らかにすること。有害な遺伝子の有無を調査すること。
 - c 人に導入される遺伝子の発現機構について検討すること。遺伝子の発現が何らかの調節を受けるように設計されている場合には、その調節機構及び実験的根拠が明らかであり、適正であることを示すこと。

第2 投与方法による区分

標的細胞の特徴と考え合わせ、遺伝子治療用医薬品の投与方法が適切に設計されていることを説明すること。また、次の点を説明すること。

1 ex vivo 法を用いる場合

細胞供与者の選択基準、細胞培養操作、遺伝子導入操作並びに遺伝子導入細胞の満たすべき基準及び投与方法が適切であることを示すこと。

2 in vivo 法を用いる場合

遺伝子治療用医薬品の投与方法を示すこと。また、標的細胞以外（特に生殖細胞系列）に遺伝子が導入される可能性の有無を示すこと。

第3章 遺伝子治療用医薬品の規格及び試験法並びに製剤設計

遺伝子治療用医薬品の品質を確保するため、最終製品の規格及び試験方法を設定するほか、製造工程の確認及び原料の品質管理を適正に行うこと。特に、次の点を十分に確認すること。

- 1 原料物質のほか、製造工程で混入し、残留し、生成され、又は添加される可能性のあるもの及び分解物について、必要に応じ、適切な純度試験を設定すること。設定根拠は、プロセスバリデーションの結果を含め、検討すること。

- 2 細菌、迷入ウイルス、マイコプラズマ、真菌等による汚染の可能性のないことを適切な試験により示すこと。必要に応じ、予測されるウイルスの混入に関するプロセスバリデーションを行うこと。
- 3 エンドトキシンによる汚染の可能性のないことを適切な試験により示すこと。また、採用した試験方法について、検体がエンドトキシンの検出を妨害しないことを確認すること。
- 4 遺伝子治療用医薬品として特別の製剤処方がある場合には、それを合理的に説明すること。
- 5 原体及び製剤について、ロット間製造管理の方法を示すこと。適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。

第4章 遺伝子治療用医薬品の安定性

原体及び製剤について、流通使用期間を考慮し、適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定すること。また、貯法以外又は有効期限を超える保存について、試験を実施し、安定性の限界を確認すること。各試験において用いたロットの数の妥当性を合理的に説明すること。なお、安定性試験の実施に当たっては、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成10年1月6日医薬審第6号）及び「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日医薬審発第0603001号）を参照すること。

第5章 遺伝子治療用医薬品の非臨床安全性試験

製品の安全性について、適切な動物種を用いた試験及び試験管内における試験を適切に実施すること。非臨床安全性試験は、人における製品の投与経路を反映していること。特に、次の項目について、安全性を確認すること。

- 1 非増殖性のウイルスベクターにあつては、増殖性ウイルスが出現しないことを適切に検査すること。また、検査方法の適切性について、説明を行うこと。
- 2 正常細胞又は正常組織に傷害を与える可能性について、説明を行うこと。
- 3 導入遺伝子の安定性、存在状態、細胞当たりの導入数、染色体に組み込まれる可能性等を調査し、安全性について、説明を行うこと。
- 4 導入遺伝子からの発現産物に関する安全性について、説明を行うこと。
- 5 細胞の増殖能の変化、腫瘍形成及びがん化の可能性について、説明を行うこと。
- 6 製品の成分、導入遺伝子の発現産物又は遺伝子が導入された細胞による望ましくない免疫反応が生じる可能性について、説明を行うこと。
- 7 遺伝子治療用医薬品の特性に応じて、一般毒性試験の実施を考慮すること。なお、一般毒性試験の実施に当たっては、「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」（平成元年9月11日薬審1第24号及び平成5年8月10日薬新薬第88号）を参照すること。

第6章 遺伝子治療用医薬品の効力を裏付ける試験

- 1 適切に設計された培養細胞及び実験動物を用いた試験により、遺伝子の導入効率、導入遺伝子の構造及び安定性、導入遺伝子からの発現効率及びその持続性、発現産物の生物活性、細胞、組織及び個体への期待される効果等を検討すること。
- 2 適当な疾病モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。

第7章 遺伝子治療用医薬品の体内動態等

遺伝子治療用医薬品又は遺伝子導入細胞の実験動物での分布、消失等の体内動態に関する試験等により、人における遺伝子導入細胞の生存期間等を推測し、目的とする効果が十分得られることを説明すること。特に、遺伝子治療用医薬品又は遺伝子導入細胞が特定の部位（組織等）に到達する必要がある場合には、その局在性を十分に説明すること。なお、薬物動態試験の実施に当たっては、「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」（平成10年6月26日医薬審第496号）の別添「非臨床薬物動態試験ガイドライン」を参照すること。

第8章 遺伝子治療用医薬品製造施設及び設備

- 1 作業区域を有すること。
- 2 作業区域は、次の基準を満たすものであること。
 - ① 他の区域と区分されていること。
 - ② よく整備された培養装置を有すること。
- 3 取り扱う組換え体及び遺伝子治療用医薬品の理化学的、生物学的及び免疫化学的性状を試験検査するための設備を有すること。
- 4 次に掲げる設備を有すること。
 - ① 組換え体の保管設備
 - ② 培地を調製するための設備
 - ③ 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等を洗浄し、滅菌するための設備
 - ④ 製造従事者の更衣設備
- 5 その他必要と認められる設備・装置を有すること。

第9章 倫理性への配慮

遺伝子治療用医薬品の開発にあたっては、その倫理性が特に求められていることから、倫理的事項についても十分に配慮すること。

第10章 その他

遺伝子治療臨床研究に関する指針第1章、第7章第1及び第3については、薬事法に定める治験であっても適用されるので留意されたい。また、その他の部分についても、

参考にすることが望ましい。