

## 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について

令和元年7月  
厚生労働省医薬・生活衛生局  
医療機器審査管理課

平成24年度から平成28年度まで実施された革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業に基づきまとめられた「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）」に関して、平成29年9月19日から平成29年10月3日まで電子政府の総合窓口等において御意見を募集しましたところ、別添の御意見をいただきました。

お取り寄せいただいた御意見と、それに対する当省の考え方につきまして、別添のとおり取りまとめましたので公表します。なお、取りまとめの都合上、パブリックコメントの対象となる事項のみ示しております。

御意見、御質問をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

No.	該当箇所	意見内容	回答
1	なし	臨床試験開始時までに必要な事項、承認申請時までに必要な事項、及び市販後に必要な事項それぞれがわかるような記載をご検討いただきたい。	<p>本指針は、遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保のために必要となる基本的な技術的事項を示すものです。ご意見を踏まえ、本指針の冒頭に「はじめに」を追加しました。</p> <p>治験開始の場合、その届出に当たって添付すべき資料として本指針に示された要件や内容の全てを満たすことを必ずしも求めている訳ではありません。製造販売承認申請までに治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、治験開始時点でその趣旨に適う条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出してください。個別の品目に関する具体的な事項は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）との相談を活用し、それぞれの段階で適切に判断してください。</p>
2	なし	指針中で「最終製品」と記載されている個所が多数あるが、遺伝子導入細胞の場合、最終製品は遺伝子導入細胞を含む製品のみを指すか、ウイルスベクター自体も指す場合があるのか、「最終製品」の定義を明記することを検討していただきたい。	<p>ご意見を踏まえ、最終製品の定義を以下のとおり記載します。</p> <p>「(18)「最終製品」とは、最終的にヒトに投与されるものをいう。」</p>
3	なし	全般に「妥当性を明らかにする」という表現が多用されているが、ほぼ同じ意味で「理論的根拠を明らかにする」、「合理的な理由を明らかにする」という表現があり、科学的な議論としては後者の方が適切と考えるので、ご一考頂きたい。	<p>ご意見を踏まえ、「合理的な理由を明らかにする」に統一します。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
4	なし	平成 25 年 7 月 1 日に発出された「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（薬食審査発 0701 第 4 号通知）と比較すると大幅に改正されているため、今回の指針改正案がどのような背景で、かつどのような観点から改正されたのかご教示願いたい。	科学技術の進歩や臨床試験の実施状況を踏まえた内容の見直しとともに、海外規制当局の動向を踏まえ、品質及び安全性確保に関する項目の整備が必要であったため、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の中で検討されたものです。
5	なし	平成 25 年 7 月 1 日に発出されている「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（薬食審査発 0701 第 4 号通知）の序文で記載されている重要なポイントを継続するため、遺伝子治療用製品は多種多様であり、科学的な進歩や開発経験の蓄積等もあることなどからケースバイケースで、柔軟な対応を行うことが肝である点は、改正案の通知においても継続して記載して頂きたい。	ご意見ありがとうございます。ご意見を踏まえ、本指針の冒頭に「はじめに」を追加しました。
6	なし	当該改正案が日本独自のものであるのか、あるいは海外規制当局とも協議した内容を盛り込んだものかを確認するため、当該改正案の内容が海外規制と調和されたものであるか否かについて御教示願いたい。	海外規制当局と協議し作成されたものではありませんが、本指針改正の検討において、ICH の他、欧米のガイドライン等の海外規制当局の動向も参考にし、国際的な整合性を考慮して作成しました。
7	なし	平成 25 年 7 月 1 日に発出された「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」（薬食審査発 0701 第 4 号通知）で記載された内容と比べると大幅に修正され、詳述されているため、当該改正案において、とくに遺伝子治療用製品に特徴的なポイントあるいは留意すべき点がどこかが明確になるような記載として頂けると有り難い。	本指針においては、ウイルスベクター、非ウイルスベクター及び遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品に区分し、ベクターの構造と機能、製造方法、特性解析と品質管理、非臨床試験、治験の実施における留意事項等が明確になるよう具体的に記載しました。個別の品目に関する具体的な事項は、開発品目の特徴に応じ、PMDA との相談を活用しつつ、最新の科学的な観点から必要となる事項を選択し適切に対応してください。

No.	該当箇所	意見内容	回答
8	なし	In vivo 遺伝子治療と ex vivo 遺伝子治療では相違点もあり、それぞれの留意点について明確化するため、In vivo 遺伝子治療と ex vivo 遺伝子治療に関して、別途項目を起して、それぞれの留意点等について記載しては如何でしょうか。	in vivo 遺伝子治療については、遺伝子治療用製品として第3章3.(1)及び4.(2)に、ex vivo 遺伝子治療については、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品として第3章3.(2)及び4.(3)において、記載しております。
9	なし	<p>【意見】指針で求められているデータについて、本邦での治験開始前までに取得すべきデータと、承認申請までに提出すべきデータの区別を、星取表等を利用して明確にして欲しい。</p> <p>【理由】指針への該当性について大臣確認を得ることが不要となり、本指針で求められているデータをいつまでに取得すべきなのかが十分に明確になっていない。規制当局と開発者との間で考え方が異なり、本邦での治験開始時期が遅れるリスクを避けるため、可能な限り具体的に「治験開始前までに必要なデータ」と、「承認申請までに必要なデータ」の区別を具体的に指針中に示して欲しい。</p>	No.1 に対する回答をご参照ください。

No.	該当箇所	意見内容	回答
10		<p>【意見】本指針の目的に合わせ、遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保のために必要となる基本的な技術的事項のみを纏めた内容となるように検討をお願いしたい。</p> <p>【理由】全般に、何かの資料を想定した記載要綱のようになっているように思われる。特に、第2章 遺伝子治療用製品等の概要及び開発の経緯等は、その内容が当該製品等の品質及び安全性の確保にどのように技術的にかかわるのかが不明である。また、非常に一般的な内容（例：P.33 「2.治験実施計画」冒頭の「治験の具体的な実施計画について明らかにすること。」）も含まれており、全体を複雑化させているように思われるため、シンプル化が望まれる。</p>	<p>本指針は、遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保のために必要となる基本的な技術的事項に加え、遺伝子治療用製品等の治験において特に考慮すべき事項を示すものです。「第2章 遺伝子治療用製品等の概要及び開発の経緯等」は、使用するベクターの使用目的に対する適切性等を示すために必要な章であると考えています。また、「第5章 治験における留意事項」においては、想定されるリスクの管理や安全性の確保を図る観点から、特に留意すべき事項について記載しております。</p>
11	第1章 2.	<p>（箇所）再生医療等製品のうち遺伝子治療用製品及び遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品</p> <p>（意見）薬機法の「再生医療等製品」の定義には「遺伝子治療用製品」はないため、本指針で「遺伝子治療用製品」の定義を明記することをご検討いただきたい。</p>	<p>「遺伝子治療用製品」は、医薬品、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第1条の2（別表第2）に規定されております。</p> <p>遺伝子治療用製品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>一 プラスミドベクター製品</li> <li>二 ウイルスベクター製品</li> <li>三 遺伝子発現治療製品（前二号に掲げる物を除く。）</li> </ul>
12	第1章 2.	<p>本改正案が開発ステージのどの段階で適用されるのか(例えば、申請時点で対応されている等)、その位置付けないし考え方について明記して頂きたい。</p>	<p>No.1に対する回答をご参照ください。</p>
13	第1章 2.	<p>適用範囲の解釈が不明確になるおそれがありますので、適用範囲外の「等」は削除してもよいのではないのでしょうか。</p>	<p>適用対象外の製品については例示であるため、原案のままいたします。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
14	第1章 2.	<p>【意見】「遺伝子導入された動物細胞加工製品、疾病の予防を目的とした遺伝子発現構成体を含む医薬品等は適用範囲ではない」としているの、「基本的な技術的要件という観点において本指針を参考にすることができる。」との記載を削除して欲しい。削除しないのであれば、前述の医薬品等は指針のどの部分について対処すべきなのか、対処しなければならない可能性があるのかについて、星取表等を用いて明示して欲しい。</p> <p>【理由】“指針を参考にすることができる。”という記載は、左記の医薬品等の開発者がどこまで指針を考慮し、どこまで開発に反映させなければならないかを判断する上であいまいな表現である。規制当局と開発者との間で必要性に関する考え方が異なってくることが予想され、開発上のリスクとなり得る。多様な解釈が可能となる表現は指針からは排除していただきたい。削除しない場合、規制当局と開発者との間で理解に乖離が生じぬよう、左記の医薬品等でどんなデータが必要になるのか可能な限り具体的にしたい。</p>	<p>本指針は、再生医療等製品のうち遺伝子治療用製品及び遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品を適用対象とするものです。一方、対象としない医薬品等について本指針を参照しようとする場合は、個別の事例ごとに事前に厚生労働省及びPMDAと相談し開発を進めてください。また、これらの開発に当たっては、レギュラトリーサイエンス戦略相談（RS戦略相談）等を適切に活用してください。（参考：「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））</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
15	第1章 2.	<p>【意見】 遺伝子発現構成体を含有しない疾病の予防を目的とした医薬品等（例：弱毒化のために遺伝子組換えを行った生ワクチン）における本指針の位置づけに関しても明確にしてほしい。</p> <p>【理由】 「疾病の予防を目的とした遺伝子発現構成体を含有する医薬品等は適用範囲ではないが、基本的な技術的要件という観点において本指針を参考にすることができる。」と記載されているが、遺伝子発現構成体を含有しない疾病の予防を目的とした医薬品等における本指針の位置づけが明確ではないと考える。例えば、弱毒化のために遺伝子組換えを行った生ワクチンは遺伝子治療用製品のように有効性の本体となる特定の目的遺伝子をベクターに組み込み発現させるものではなく、遺伝子組換え体全体が有効性の本体となるため、その品質や安全性の確保のために必要な基本的技術要件は本指針とは別に検討されるべきと考える。したがって、このような遺伝子発現構成体を含有しない疾病の予防を目的とした医薬品等については、本指針の適用範囲外であることを明記して欲しい。もし、遺伝子発現構成体を含有しない疾病の予防を目的とした医薬品等においても本指針を参照可能とする場合は、上記のような遺伝子治療用製品との違いをどのようにとらえて本指針を参考にできるのか、指針中で具体的に説明して欲しい。</p>	No.14 に対する回答をご参照ください。

No.	該当箇所	意見内容	回答
16	第1章 3.	<p>(箇所) (5)「目的遺伝子」とは、タンパク質や特定の機能を持つ核酸をコードする配列をいい (以下省略)</p> <p>(意見) 機能は、ある特定の配列によるものであることから、「特定の機能を持つ配列をコードする核酸」としてはどうか。</p>	<p>特定の機能を持つ核酸は、siRNA、shRNA 等をさしていますので元のままといたします。</p> <p>以下のとおり記載を整備します。</p> <p>「(5)「目的遺伝子」とは、タンパク質や特定の機能をもつ核酸をコードする塩基配列をいい、製品の効能、効果又は性能の本質となるものをいう。」</p>
17	第1章 3.	<p>(箇所) (15)「パッケージング細胞」とは、ウイルスベクターの産生に用いられる細胞であり、ウイルスベクターの産生に必要な遺伝子を導入した細胞をいう。</p> <p>(意見) パッケージング細胞は、目的遺伝子等ウイルスベクターの産生に必要な遺伝子の一部が導入されていない細胞をさすものと理解している。ウイルスベクターの産生に必要な遺伝子をすべて導入した細胞との違いが明確になるよう定義を見直していただきたい。</p>	<p>ご意見を踏まえ、以下のとおり修正します。</p> <p>「(16)「パッケージング細胞」とは、ウイルスベクターの産生に必要な遺伝子の一部が導入された細胞であり、それのみではウイルスベクターの産生が起こらない細胞をいう。」</p>
18	第1章 3.	<p>(箇所) (15)「パッケージング細胞」</p> <p>(意見) ウイルスベクターの産生に必要な遺伝子すべてを導入した細胞について、「パッケージング細胞」との違いを明確にするために定義を追加すること検討していただきたい。ウイルス産生細胞やプロデューサー細胞という呼称が、レトロウイルス作製においてウイルス産生に必要な遺伝子をすべて導入した細胞と、レンチウイルスベクター作製において、ベクター産生に必要な遺伝子を導入する前の細胞の両方に対して使用される場合があるため、本指針で明確にしていきたい。</p>	<p>ご意見を踏まえ、以下のとおり修正します。</p> <p>「(17)「ウイルス産生細胞」とは、パッケージング細胞にウイルスベクター産生に必要な遺伝子を補完的に導入することにより作製された、ウイルスベクター産生能を有する細胞をいう。」</p>



No.	該当箇所	意見内容	回答
19	第1章 3.	<p>【意見】「細胞」と「宿主細胞」の違いを明確にするか、同じものであれば記載整備をお願いしたい。</p> <p>【理由】(2)は遺伝子発現構成体を「細胞」に導入、(6)は「宿主細胞」に導入となっているが、同じものを指しているように思われる。同じであれば、記載が異なり混乱を生じるため。</p>	ご意見を踏まえ、「宿主細胞」を「細胞」に修正します。
20	第1章 3. (7)	<p>(箇所)「ウイルスベクター」とは、野生型ウイルスゲノムの代わりに組換えウイルスゲノムを含むウイルスからなるベクターをいう。</p> <p>(意見)記載されたウイルスベクターの定義は「組換えウイルス」そのものと中身の「組換えウイルスゲノム」の両方を含んでおり、その後の様々な場面で誤解を招きやすい表現が出てくるため、両者は別々に定義した方が解り易いと考えます。</p>	<p>ご意見を踏まえ、以下のとおり修正します。</p> <p>「(7)「ウイルスベクター」とは、遺伝子組換え技術等により野生型ウイルスゲノムを組み換えたゲノムがウイルス粒子内にパッケージされているベクターをいう。」</p>
21	第2章	<p>本指針は基本的な技術的事項を示す旨が記載されています(第1章1項)。その観点から本指針を読んだ場合、第2章がどのような位置付けで記載されているのか不明瞭です。</p> <p>すなわち、第2章で記載されている内容(開発の経緯等)は、治験届出時のどの書類に記載すべき事項なのかが読者には分かりません。</p> <p>治験薬(製品)概要書に記載すべき事項なのでしょうか?</p>	「第2章 遺伝子治療用製品等の概要及び開発の経緯等」は、ヒトに投与するベクターがその投与方法や用量等において期待される特性や性能等を示すかについて、開発の変遷を踏まえて具体的に記載することを説明した章になります。なお、本章で記載した内容について、治験計画届書の届出の際にその概要を、治験製品概要書等(必要に応じて品質等に係る補足的な資料を含む)に適切に記載することとなります。

No.	該当箇所	意見内容	回答
22	第3章 1.(4)	<p>【意見】「設計した発現調節機構が適切に働くことの妥当性」とはどういうことか、例示等で明確にされたい。</p> <p>【理由】「設計した発現調節機構が適切に働くことの妥当性」がどのようなことを意図しているのかが不明である。</p>	<p>目的とする遺伝子が設計したとおりの時間的及び空間的に発現することについて評価することを指します。例えば、組織特異的な発現をするよう設計したのであれば、その組織において特異的に発現することを、また、特定の因子が存在するときのみ目的遺伝子が発現するよう設計したのであれば、発現調節機構が適切に機能するかを確認すること等について評価し、その適切性を判断することを意図しています。</p>
23	第3章 2.(1)の2)	<p>(箇所) 4 ウイルスベクターは染色体に組み込まれるのか又はエピソームとして染色体外に存在するのかを明らかにすること。前者の場合には挿入部位が特異的又は非特異的か、後者の場合には染色体外複製を伴うのかについて明らかにすること。その際、目的遺伝子の細胞内での安定性について明らかにすること。</p> <p>(意見) ウイルスベクターは「染色体に組み込まれる」もしくは「エピソームとして染色体外に存在する」の二者択一のような記載であるが、実際は両者は明確に分けられる性質ではなく、例えば AAV は「90%は染色体組込みが生じないが 10%は組込まれる可能性がある」とされる。よって「組み込まない」とされる組換えウイルスでわずかに起こる「組込み」の可能性を検証することが重要と考える。</p>	<p>目的細胞におけるウイルスベクターゲノムの存在状態を明記することが趣旨であり、ご意見を踏まえ、趣旨が明確になるよう該当箇所を以下のとおり修正します。</p> <p>「ウイルスベクターは、染色体に組み込まれるのか又はエピソームとして染色体外に存在するのか等、その存在状態を明らかにすること。」</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
24	第3章 2.(1)の3)①	<p>(箇所) ウイルスベクターの製造に用いる全ての・・・品 質管理を行うことが望ましい</p> <p>(意見) 本項において使われている『ウイルス』の語に、 envelope や capsid を含むいわゆる「ウイルス粒子」と「ウ イルスゲノム」の両方の意味を持たせており、『ウイルスの 全塩基配列』と『ウイルス製造にそのヘルパーウイルス を・・・』などのように使われており、違和感があるので、 ご一考頂きたい。</p>	<p>ご意見を踏まえ、以下のとおり修正します。</p> <p>「その際、これらのプラスミド又はウイルスの<u>ゲノム</u>の全塩基配列及び 制限酵素切断地図並びに全ての構成要素の配置、各塩基配列の起源及び 機能等の特性に加え、クローニング方法及び使用した宿主の情報を含む 遺伝子改変等の過程を含む作製方法を明らかにすること。」</p>
25	第3章 2.(1)の3)①	<p>(箇所) その際、これらのプラスミド又はウイルスの全塩 基配列及び制限酵素切断地図並びに全ての構成要素の配 置、各塩基配列の起源及び機能等の特性に加え、クローニ ング方法及び使用した宿主の情報を含む遺伝子改変等の 過程を含む作製方法を明らかにすること。</p> <p>(意見) 制限酵素切断マップ。第3章 4.(2)の1)との整合性</p>	<p>ご意見を踏まえ、制限酵素切断マップを制限酵素切断地図に統一します。</p>
26	第3章 2.(1)の3)②	<p>【意見】 ウイルスベクターの製造に用いるプラスミド又は ウイルスに対して「品質管理の方法を定めること」、とある が、削除されたい。</p> <p>【理由】 ウイルスベクターの製造に用いるプラスミド又は ウイルスは、品質特性は確認するが、管理方法を設定する ほど長期の保存は想定しないケースの方が多いと考える ため。</p>	<p>長期間の保存を行う目的のためだけに品質管理の方法を定めるわけでは なく、適切に管理された品質の原料等を使用する必要があることを述べ ているもので、原案のとおりとします。必要があれば保存期間について も評価し、品質が確保される期間を使用期間として設定してください。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
27	第3章 2.(1)の3)①	<p>【意見】「製造に使用するプラスミド又はウイルスは、特性解析の結果に基づき妥当な品質管理の項目を設定すること。」とあるが、削除されたい。</p> <p>【理由】ウイルスベクターの製造に用いるプラスミド又はウイルスは、品質特性は確認するが、管理方法を設定するほど長期の保存は想定しないケースの方が多いと考えるため。</p>	No.26 に対する回答を参照してください。
28	第3章 2.(1)の3)③	<p>【意見】「パルボウイルス B19 の他、必要に応じて各種ウイルスに対する試験を実施すること。」を「パルボウイルス B19 等、必要に応じて各種ウイルスに対する試験を実施すること。」に記載整備していただきたい。</p> <p>【理由】今の記載では、列挙されたウイルスすべてについて試験を実施するように求められている様だが、使用する細胞によっては、挙げられたウイルスが感染しない細胞もあると考えられるため。</p>	<p>ご意見を踏まえ、以下のとおり修正します。</p> <p>「(前略)、ヒト免疫不全ウイルス1型 (以下「HIV-1」という。) 及び2型 (以下「HIV-2」という。)、ヒト B 型肝炎ウイルス (以下「HBV」という。)、ヒト C 型肝炎ウイルス (以下「HCV」という。)、ヒト T 細胞白血病ウイルス1型 (以下「HTLV-1」という。) 及び2型 (以下「HTLV-2」という。) <u>の他</u>、エプスタイン・パールウイルス (以下「EBV」という。)、サイトメガロウイルス (以下「CMV」という。)、パルボウイルス B19 <u>等</u>、必要に応じて各種ウイルスに対する試験を実施すること。」</p>
29	第3章 2.(1)の6)	<p>(箇所) 特にヒトへの安全性が懸念される物質 (ヒトへ投与経験の無い化学物質、毒劇物、生理活性物質、感作性物質等) については、最終製品への残存性を慎重に評価すること。</p> <p>(意見) 高生理活性物質。第3章 3.(2)の6)との整合性</p>	ご意見を踏まえ、第3章 3.(2)の6)の「高生理活性物質」を「生理活性物質」に統一します。

No.	該当箇所	意見内容	回答
30	第3章 3.(2)の2)	(箇所) 患者自身の細胞を用いる場合、被験者としての適格性に関するウイルス感染症の情報を示すこと。 (意見) 臨床試験時にのみ必要な事項であるのか確認したい。	患者、製造従事者、医療従事者等の安全性を確保する観点から、自己細胞製品であってもドナーの感染症に関する検査を実施する必要があると考えますので、臨床試験時にのみを対象とした記載ではありません。一方で、自己細胞製品の場合の感染症に関する試験はドナー適格性検査としての位置づけではありませんので、記載を修正しました。
31	第3章 3.(2)の3)	(箇所) 人から遺伝子導入する標的細胞の元となる組織を採取する場合 (意見) 血液細胞なども該当すると思われるため「組織等」としてはどうか。	ご意見を踏まえ、該当箇所について「組織等」に修正します。
32	第3章 3.(2)の4)	<b>【意見】</b> 「最終製品の品質に影響を与えるおそれのある重要な原料及び材料については受入試験の規格を示し、その管理方法の適切性を明らかにすること。」は、「最終製品の品質に影響を与えるおそれのある重要な原料及び材料については、その品質の適格性の確認方法を明らかにすること。」に変更されたい。 <b>【理由】</b> 製造業者が全ての試験項目について受入試験を実施することにより原料/材料の品質を担保しているわけではなく、一部の試験については原料/材料業者が試験を実施し、そのCOAを製造業者が確認することによって、原料/材料の品質を担保するケースも多いと考えるため。	製造に使用するすべての原料又は材料については製造管理及び品質管理上、適切な管理が求められることから、自ら適切な管理項目を定めて適正な品質の原料又は材料を製造に使用することが必要です。当該箇所では、特に重要な原料又は材料について、その管理方法を明示するよう求めたものです。原料/材料業者が試験を実施し、そのCoAを製造業者が確認する場合も含まれますので、原案のままいたします。なお、CoAの成績のみにより受入れの判断をする場合は、GMP又はGCTP上の原則に基づき行ってください。
33	第3章 3.(1)	(箇所) 遺伝子治療用製品 (in vivo 遺伝子治療) (意見) 遺伝子治療製品が ex vivo 遺伝子治療に使用される場合について、本指針に含めていない理由を確認したい。また、可能であれば、本指針に含めていただきたい。	ex vivo 遺伝子治療については、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品として本指針の適用対象です。

No.	該当箇所	意見内容	回答
34	第3章 3.(2)の4)	<p>(箇所) 遺伝子導入の際に用いる機械器具等については、必要な性能が確保されていることを含め、すべての原料及び材料並びに機械器具等について明らかにすること。また、遺伝子導入細胞の製造に用いる原料等又は機械器具等を使用する必要性を明らかにするとともに (以下省略)</p> <p>(意見) 「すべての原料及び材料並びに機械器具等」とあるが、汎用される原料 (例・生理食塩液) や機械器具 (例: ピンセット、チップ、チューブ、シリンジ) については、製造者の手順書で明らかにされていればよく、治験届や製造販売承認申請時の資料に含める必要はないとの理解でよいか確認したい。また、上述した汎用される原料/材料や機械器具を使用する必要性について、治験届や製造販売承認申請時の資料内で説明する必要はないとの理解でよいか確認したい。</p>	<p>治験届や製造販売承認申請時の資料に含める必要性について不明な点があれば、個別に PMDA と相談してください。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
35	第3章 3.(2)の4)	<p>(意見)遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品に使用される原料等について明らかにすべきとされている情報の中に”構成成分及び組成等”がある。ここに示される原材料として、弊社で販売している培地や遺伝子導入用機器、試薬等が使用されるケースがある。</p> <p>弊社ではこれら製品を研究用試薬として販売しており、知的財産の保護の観点より一部製品の全組成または構造等の開示は行っていない。秘密保持契約等の締結の上での情報開示については、可能な限り対応しているが非常に困難なケースも予想される。このようなケースにおいて、弊社製品を原料として使用している顧客のために、研究用試薬として販売している供給業者はどのような対応が可能であるかについて確認をし、可能な対応を模索したいと考えている。</p> <p>(理由) 遺伝子治療用製品等の製造に使用されている原材料の一部が研究用試薬であるケースは多くある。その場合、知的財産の保護の観点より、情報が開示されず、遺伝子治療製品の開発において隘路となっていることもある。この状況に対応するために”原薬等登録原簿”があると考えている。”原薬登録原簿”の利用に関してより有効的に活用できるような明確な基準等をご検討いただきたい。</p>	<p>使用者に対し、安全性に関する情報の提供が必要ですが、治験開始に際し、知的財産の保護の観点等により情報開示が困難な場合は、PMDAが実施する「再生医療等製品材料適格性相談」を活用ください。また、製造販売承認時には、原薬等登録原簿を利用することで再生医療等製品の副成分として混合物の成分分量の詳細を開示せず承認審査を受けることも可能です。個別の品目については、PMDAと相談してください。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
36	第3章 3.(2)の5)	<p>(箇所) 遺伝子導入する細胞の培養方法、培養日数、細胞継代数、細胞播種密度、遺伝子導入方法及び細胞の洗浄法等を含め (以下省略)</p> <p>(意見) 「培養日数、細胞継代数」とあるが、日数と継代数のいずれかの方法、あるいは PDL 等のほかの方法を用いる場合もあることから、「培養期間」とすることを提案する。また、細胞密度は播種時ではなく終了時や次工程へ移る時点で管理する場合もあることから、「細胞播種密度」は「細胞密度」とすることを提案する。</p>	<p>記載した「培養方法、培養日数、細胞継代数、細胞播種密度、遺伝子導入方法及び細胞の洗浄法」は例示です。適切な管理戦略が明示されるよう、製造工程及びその製造管理に関する概略について適切に記述することを求めたものです。</p>



37	<p>第 3 章 3.(2) の 6)</p>	<p>(箇所) 当該の製造工程不純物の評価とは製造工程不純物の安全性に係る評価と解釈する。この評価については、平成 28 年 6 月 27 日発 「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」にて明記されている内容に従って、評価することの可否についての確認及び供給業者より組成や構造の開示が困難である原料の安全性の評価について確認したい。</p> <p>(意見) 製造工程不純物の安全性評価において重要な点は、最終製品にて残存する製造工程不純物がヒトに投与された際に、安全性上の懸念が生じないことを評価することであると考えている。</p> <p>研究用として販売している試薬を原料とする場合、その組成又は構造が知的財産の保護の観点より開示されず、安全性の評価が困難であることも多い。しかしながら、開示が困難な上で研究用試薬の供給業者が自身の知的財産を保護した上で、遺伝子治療用製品等の開発の貢献のために対応できることがあるのではないかと考える。</p> <p>例えば、試薬に含まれるヒトへの安全性が懸念される物質の組成について、安全性を十分評価できる範囲での情報開示や、ヒトへの安全性について懸念が少ない組成については、原薬等登録原簿を登録することにより当局に直接開示し安全性について懸念がないことを確認していただくことが一例として挙げられる。</p> <p>例に挙げた対応にて、問題になる点はヒトへの安全性が懸念される物質と、そうでない物資の違いが明確でないところである。当該指針には、ヒトへの安全性が懸念される物質の例としてヒトへの投与経験のない化学物質、毒劇物、高生理活性物質、感作性物質等と挙げられているが、別の通知（例：薬食発第 0912006 号 平成 20 年 9 月 12 日発 「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質および安全性の確保について」においては例としてウシ胎児血清由来アルブミン、抗生物質等があげられている。</p> <p>また、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨</p>	<p>最終製品に混入する可能性のある製造工程由来不純物について、最終製品への残存量を求め、ヒトに投与された際の曝露量がヒトで安全性上の懸念が生じないことを明らかにすることが必要です。個別の対応については、PMDA と相談してください。</p>
----	-------------------------	---	---

No.	該当箇所	意見内容	回答
		<p>床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」において例となる公表データの参照はあるものの遺伝子治療用製品等の開発企業が明確にその違いを理解するには十分でなく、情報の開示においてどの物質の組成情報について開示すべきかの判断ができず、供給業者から製造業者に対する情報開示の遅延または困難を引き起こす原因となっている。</p> <p>この点を解消できる公表データ等の例がありましたら、明記いただくか、公表データにて判断できない点については当局側にてご指導いただく体制を構築いただきたいと思います。</p>	
38	第3章 4.(1)	<p>(箇所) 製品原液及び製品に対し規格及び試験方法を設定すること。</p> <p>(意見) 「製品原液」とは何を指すのか、定義を明記していただきたい。</p>	<p>医薬品の原薬に相当するものを指します。製品の多様性を考慮し、製品原薬として管理することの必要性を検討の上、管理戦略を構築することが重要です。したがって、該当箇所については、以下の記載を追記します。</p> <p>「製品原液については管理の必要性を考慮した上でその管理戦略を構築すること。」</p>
39	第3章 4.(1)の②	<p>(箇所) (前略) 一般試験 (浸透圧、pH、実用量、不溶性微粒子、不溶性異物等)、感染性因子、生物活性、力価、物質等について、原則設定する。</p> <p>(意見) 一般試験の項目については、本指針は例示であり製品に応じて適宜必要な項目を設定するという趣旨を盛り込んでいただきたい。</p>	<p>日本薬局方の製剤総則 注射剤の項に示す事項については原則必要と考えています。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
40	第3章 4.(1)の②	<p>【意見】一般試験（浸透圧、pH、実容量、不溶性微粒子、不溶性異物等）とあるが、「実容量」、「不溶性微粒子」、「不溶性異物」等は「製剤試験」に変更されたい。又は、「実容量」は「採取容量」に変更されたい。</p> <p>【理由】日本薬局方が今後改訂される可能性を考え、製剤試験の個々の詳細な試験項目について記載せず、製剤試験とする方が妥当と考える。「実容量」より、日本薬局方に規定されている「採取容量」の方が適切と考える。</p>	No.39 に対する回答を参照してください。「実容量」については、ご意見のとおり「採取容量」に修正します。なお、日本薬局方が改正されれば、最新の科学的な観点から求められる事項に対し対応することが必要と考えており、一般試験に示した項目の他「等」と記載しています。
41	第3章 4.(2)の1)	<p>(箇所) ベクターの全塩基配列を確認すること。</p> <p>(意見) ウイルスベクターについては、2.(1)③において「少なくとも(中略)実施する」とされている領域の確認でも良いことを、本項でも明記していただきたい。</p>	第3章 2.(1)③の項において、「ウイルスベクターの全塩基配列分析を技術的に可能な限り実施し、(略)」と記載されており、技術的に可能な限り塩基配列の分析を行うことが原則となります。
42	第3章 4.(2)の4)	<p>(箇所) ①無菌試験</p> <p>(意見) 検体の確保が困難である場合のほか、試験日数の短縮を目的として日局の無菌試験法を適用しない場合もあることから、「検体の確保が困難な場合」に限定しない記載としていただきたい。</p>	遺伝子治療用製品の無菌試験法については、試験日数の短縮を目的として日本薬局方以外の無菌試験法を採用することは想定していないため、検体の確保が困難な場合に限定した記載としております。なお、遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品の場合は、試験日数の短縮を目的とし日本薬局方無菌試験法を適用できない場合もあると考えるため、第3章 4.(3) 4)においてその旨記載しております。
43	第3章 4.(2)の4)	<p>(箇所) ②マイコプラズマ否定試験</p> <p>(意見) 臨床試験開始時において、米国薬局方や欧州薬局方による試験方法が科学的に受け入れられない理由を明らかにしていただきたい。</p>	日本薬局方参考情報はあくまでも例示であり、米国薬局方や欧州薬局方の試験方法も、試験系が適切であれば、受入れ可能です。

No.	該当箇所	意見内容	回答
44	第3章 4.(2)の4)	<p>【意見】「マイコプラズマ否定試験は可能な限り最終製品を対象として実施すること。」は削除いただきたい。</p> <p>【理由】最終製品がウイルスベクターである場合は、マイコプラズマ汚染のリスクはもっと上流で否定可能であり、必ずしも最終製品でマイコプラズマ否定試験を実施する必要は無いと考える。</p>	<p>遺伝子治療用製品においては、マイコプラズマの管理として未精製バルク等での管理がより合理的な場合も考えられるため、当該箇所におけるマイコプラズマ否定試験の記載は削除します。なお、その前段の記載について、以下のとおり修正します。</p> <p>「ウイルス試験又はマイコプラズマ否定試験については、培養工程以降でウイルス又はマイコプラズマの増幅が想定されない、又は高感度に検出ができるなど合理的な理由がある場合には、未精製バルク又は重要中間体を対象として試験を実施することで安全性の確保が可能な場合がある。」</p>
45	第3章 4.(2)の4)	<p>(箇所)④増殖性ウイルス試験(ウイルスベクターを用いる場合)</p> <p>(意見)「バンクシステム」に対して実施し評価するとあるが、どのようなバンクシステムを対象としているのか明記していただきたい。例えば、レンチウイルスベクターの場合、目的遺伝子を含むプラスミド等による遺伝子導入前の細胞株をバンク化するが、遺伝子導入前のセル・バンクに対してRCL試験を実施する必要はないと考えられるため。</p>	<p>当該箇所における「バンク・システム」は、ウイルス・バンクやウイルス産生細胞のセル・バンクを指します。製品の特性や製造方法に応じて、バンク・システムを含む適切な段階の検体に対し増殖性ウイルス試験を実施することを求めたものです。遺伝子導入前のセル・バンクに対して遺伝子導入に起因する増殖性ウイルスの試験を実施する必要はないことは自明であるため、明記しておりません。</p>
46	第3章 4.(2)の5)	<p>【意見】特性解析と管理方法については、項を分けて記載することを検討いただきたい。</p> <p>【理由】1)特性解析の項の後、2)～7)は、管理方法について記載しているものとするが、5)については、特性解析の評価結果と管理方法の両方の記載となっており、理解しにくい。</p>	<p>管理方法は特性解析を踏まえ設定されるものであり、記載を分けることは困難であるため、原案のままいたします。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
47	第3章 5.	<p>(箇所) 遺伝子治療用製品等を構成する各成分の種類と含有量並びにベクター及び遺伝子導入細胞の含有量を含め(以下省略)</p> <p>(意見) 遺伝子治療用製品の場合、「構成する各成分」としてベクターは含まれるが遺伝子導入細胞は含まれない。一方、遺伝子導入細胞から成るヒト細胞加工製品の場合、「構成する各成分」にはベクターは含まれない。したがって、例えば「遺伝子治療用製品等を構成する各成分(ベクター又は遺伝子導入細胞を含む)の種類と含有量を含め」のような記載に修正していただきたい。</p>	<p>ご意見を踏まえ、以下のとおり修正いたします。</p> <p>「遺伝子治療用製品等を構成する主成分(例えばベクター又は遺伝子導入細胞。)及び各副成分を含め、目的の品質を得るための製品の設計について明らかにすること。また、最終的に投与する溶液等について最終組成を一覧表等にて明確に示すこと。各副成分を添加する必要性及び合理的な理由を明らかにし、その安全性、使用実績及び安定性等を評価すること。」</p>
48	第3章 5.	<p>(箇所) ベクター及び遺伝子導入細胞を除く各構成成分を添加する必要性及び妥当性を明らかにし、その安全性、使用実績及び安定性等を明らかにすること。</p> <p>(意見) ベクター及び遺伝子導入細胞を除く各構成成分の安定性については、個々の成分の安定性ではなく、製品としての安定性により代替できることを確認させていただきたい。</p>	<p>最終製品では各副成分の安定性まで評価できない場合もあるため、各副成分の保存安定性について適切に評価する必要があると考えます。</p>
49	第3章 5.	<p>【意見】「特殊な機械器具等が必要なものについては、使用方法及び安全性に関する情報を明らかにすること。」とあるが、特殊な機械器具等を治験実施において使用する場合は、必要な薬事手続きがある場合は、記載していただきたい。</p> <p>【理由】特殊な機械器具等とは未承認の医療機器と考えるが、治験開始前に必要な薬事手続きがあればここに示していただきたい。</p>	<p>特殊な機械器具等の薬事上の取扱いについては、個別に厚生労働省又はPMDAと相談してください。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
50	第3章 6.	実生産スケールでのプロセスバリデーションが主で、ベリフィケーションが副次的に記載されていますが、むしろベリフィケーションについての十分な説明が必要ではないでしょうか。	製造方法の恒常性確認の一般的な留意事項を記載したものですので、原案のままいたします。なお、ベリフィケーションの運用に際しては、「再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて」（平成26年10月9日付け薬食監麻発1009第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）を参照ください。
51	第3章 6.	製法変更前後の同等性/同質性評価方法は製品毎によって異なることが想定されること、バイオ医薬品が対象のQ5Eガイドラインが必ずしも適用できないことも考えられること、また開発工程での製造工程変更はリスクが伴うことなどから、開発段階あるいは承認後に製法変更が実施される場合の製法変更前後の同等性/同質性評価方法に関しては、適時、PMDA相談を行うことが推奨される旨を追記して頂きたい。	ご意見いただいている製造方法の変更に伴う品質に係る事項のみならず、本指針に記載された遺伝子治療用製品等の品質及び安全性に係る事項についての個別の対応については、必要に応じてPMDAに相談することは可能です。
52	第4章 2.	生体内分布試験としてqPCRのみが例示されているが、その他のラベル体を用いたイメージング手法などについても許容されるか？	生体内分布を評価するためにqPCRと同等以上の検出性を有する有効な手法であれば可能と考えます。ただし、その際、採用する目的や合理的な理由、その試験方法の試験性能等が目的等から妥当であるか等を具体的に説明することが必要です。個別の対応については、PMDAと相談してください。

No.	該当箇所	意見内容	回答
53	第4章	「生体内分布」については、遺伝子治療用製品の安全性及び有効性を評価するための基礎データとして生体内分布を明らかにすることと記載されています。一方でヒト細胞加工製品の技術的ガイダンス（平成28年6月27日）の3章では、薬物動態学的評価はヒト細胞加工製品ではなじまないとされており、指針（案）との不整合があると思います。当局の意図を明確にし、読者に分かり易い記載にして頂きたいと思います。	遺伝子治療用製品における「生体内分布」の評価は、医薬品の「吸収、分布、代謝、排泄」の4過程からなる薬物動態学的評価とは異なるものであり、こういった目的、評価方法で解析すべきか等を本指針に記載しています。
54	第4章	遺伝子治療用製品に関しては、とりわけカルタヘナ法対応でウイルス排出性試験が重要であるため、Virus sheddingに係る非臨床試験の実施に関する留意点又は考え方について、当該改正案で項目を起して説明をお願いしたい。	第6章において、「ICH 見解：ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」を引用しています。当該 ICH 見解に記載された非臨床試験として考慮すべき事項について、生体内分布の評価の際には考慮して対応してください。
55	第4章 3. (1)の1) ①	(箇所) 遺伝子治療用製品等がヒトで期待される薬理学的作用を示す動物種を選択する必要がある。 (意見) 「遺伝子治療用製品等がヒトで期待される薬理学的作用を示すと考えられる動物種を選択する必要がある。」としては如何か？一般毒性評価で使用する動物種が薬理作用を評価する動物種と異なり、また病態モデル動物が存在しないために直接薬理作用を判断することが難しく、PK/PD マーカー等から薬理学的作用を示すと推測・判断するケースも想定されるため。	ご意見を踏まえ、以下のとおり修正いたします。 「遺伝子治療用製品等がヒトで期待される薬理学的作用を示すと考えられる動物種を選択する必要がある。」

No.	該当箇所	意見内容	回答
56	第 4 章 3. (1) の 1) ①	(箇所) 治療用製品等が選択的な組織・細胞への指向性を 持つように設計されている場合には、生体内分布試験を実 施することに加えて、標的組織での遺伝子発現の特異性、 発現継続時間及び生物活性を適切なモデル動物で確認す ること。 (意見) 当該文は一般毒性ではなく生体内分布あるいは効 果又は性能を裏付けるための試験の項に記載する方が適 切ではないか。	ウイルスの特性を評価するのではなく、毒性試験に使う動物種の選び方 に関する留意点であり、毒性試験の項に記載することが適切であるため、 原案のままといたします。
57	第 4 章 3. (1) の 1) ②	(箇所) また、臨床試験での投与方法に関する非臨床安全 性試験がげっ歯類等の小動物で実施できない場合には (意見) この場合は、当該文の前に記載されている「その 特性を踏まえると、1 種類の適切な動物種のみでの評価が 十分な場合」に含まれるのではないか。	該当箇所は、非臨床安全性試験が必要でも実施できない場合について述 べたものです。したがって、当該記載の趣旨は、その前段の記載には含ま れません。
58	第 4 章 3. (1) の 1) ②	(箇所) 臨床適用部位 (局所) への影響に関しては、非げ っ歯類等の大動物を用いて評価することを検討する必要 がある (意見) げっ歯類のみを用いた毒性試験を実施する場合で あっても、局所への影響を評価するために非げっ歯類等の 大動物を用いた評価が必要とも読み取れるので、補足を記 載して頂きたい。	ご意見を踏まえ、以下のとおり修正いたします。 「また、臨床適用経路での非臨床安全性試験がげっ歯類等の小動物で実 施できない場合には、全身への影響を代替投与経路により小動物で評価 することも可能と考えられるが、臨床適用部位への影響に関しては、非 げっ歯類等の大動物を用いて評価することが必要な場合もある。」
59	第 4 章 3. (1) の 2) ③	観察期間についても考え方、指針を記載いただきたい。	ご意見を踏まえ、試験期間の設定に関する考え方を追記いたしました。



No.	該当箇所	意見内容	回答
60	第4章 3.(1)の2) ④	(箇所) 回復性試験又は科学的評価(病変の範囲及び重篤度、作用がみられた器官系の再生能、並びにその作用を示す既存薬の知見)に基づいて、毒性の回復性を評価すべきである (意見)「回復性試験」について可能な範囲で具体的なデザイン例を示して頂きたい。	回復性試験のデザインは、製品の特性を踏まえてケースバイケースで検討することが適切と考えることから、必要に応じて個別にPMDAと相談してください。
61	第4章 3.(2)の2)	(箇所) 生殖細胞の染色体への組込みリスクについて適切なモデル動物を用いて評価すること (意見) 染色体画分の超遠心など <i>vitro</i> での評価も可能と考える。モデル動物での評価に限定している理由と、どのような評価を想定しているのか分かり難い。	ご意見を踏まえ、以下のとおり修正いたします。 「生殖細胞の染色体への組込みリスクについて科学的に適切な手法を用いて評価すること」
62	第4章 3.(3)の2)	<i>in vivo</i> 投与方法と区別するために、文頭に「 <i>ex vivo</i> 投与方法では」と記載してはいかがか。	ご意見を踏まえ、以下のとおり修正いたします。 「遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品では、遺伝子導入細胞の作製に用いたベクターのがん原性の評価を実施した上で、関連するヒト細胞加工製品の品質及び安全性確保に関する指針に準じて、細胞の増殖性変化及び腫瘍組織の形成の有無を検討し、がん化のリスクを評価する必要がある。」
63	第4章 3.(4)	(箇所) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は、一般毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。 (意見) 一般毒性試験の結果で評価可能と考えるので、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は」としてはいかがか。あるいは試験の実施が必要か。	当該箇所について、ご意見の理解が読み取れるため修正は不要と考えます。

No.	該当箇所	意見内容	回答
64	第4章 3.(5)	記載内容が免疫原性及び免疫毒性評価に限定したものか分かり難い。例えば、『治療効果を得るために必要な発現量の安全域について明らかにすること。』というのは、免疫原性及び免疫毒性に関してのみの安全域か、あるいは一般毒性評価も含めた安全域のことか。	ご意見を踏まえ、第4章3. を以下のとおり修正します。 「(前略) d) 臨床試験の中止基準等の設定のために実施される。 <u>非臨床安全性試験で得られた試験成績から、ヒトに投与した際にどのような有害作用が懸念され、またどの程度の安全域が得られるかを明らかにする必要はある。</u> 」 また、第4章3. (5) について、以下のように修正します。 「(5) 免疫毒性評価 ベクター及びベクターからの発現産物が免疫系に有害な影響を与える可能性について明らかにすること。なお、動物を用いた試験では特異的な免疫反応が惹起される可能性があることから、試験成績の解釈においてはその影響を留意すること。」
65	第4章 3.(6)	(箇所) ex vivo 投与では遺伝子導入細胞からの増殖性ウイルスベクターの出現の有無について評価を行うこと。増殖性ウイルスの検出に用いた試験方法については、その検出感度等を含め適切なバリデーションがなされていなければならない。 (意見) 24 ページの (3) 4) ④では『増殖性ウイルス試験については、遺伝子導入細胞を長期間培養する場合、必要に応じて増殖性ウイルス否定試験を実施すること』と記載されている。品質試験として実施しない場合、非臨床安全性評価としてバリデーションを実施し確認試験を実施する必要があるのか。	当該箇所は、非臨床安全性試験として増殖性ウイルス出現の可能性の評価において特に留意すべき事項について述べたものです。その際、第3章品質の該当箇所に記載されている増殖性ウイルス試験に関する留意事項について言及したものです。したがって、品質における評価結果も考慮した上で非臨床安全性評価を実施してください。

No.	該当箇所	意見内容	回答
66	第4章 3.(6)	<p>(箇所) 突然変異又は内在性ウイルス断片等との組換えにより増殖性ウイルスが出現する可能性の程度を評価すること。</p> <p>(意見) 『程度を評価すること』の意図が解り難い。『出現する可能性を評価すること』ではなく『程度を評価すること』している理由は何か。</p>	<p>ご意見を踏まえ、該当箇所について「突然変異又は内在性ウイルス断片等との組換えにより増殖性ウイルスが出現する可能性を評価すること。」に修正します。</p>
67	第5章 3.	<p>被験者の追跡調査に関する記載事項が国際的にハーモナイズされているか否かご教示下さい。また、ベクターの種類によっては追跡調査が短期間又は不要なケースもあるのでしょうか。例えば、FDAの「遺伝子治療長期フォローアップ」に関するガイドラインとの関係性も確認させていただきたい。</p>	<p>No.6 に対する回答にも記載したとおり、海外規制当局と協議し作成されたものではありませんが、本指針改正の検討において、ICHの他、欧米のガイドライン等の海外規制当局の動向も参考にし、国際的な整合性を考慮して作成しました。</p> <p>追跡調査の期間等については、該当箇所に記載したとおり個別のウイルスベクターの種類や特徴、考慮すべきリスクを踏まえた判断に加え、科学の進展に伴うウイルスベクターの安全性に係る知識や情報の蓄積も考慮し判断すべき事項と考えます。</p>
68	第6章	<p>「遺伝子治療用製品等の第三者への伝播のリスク及び環境に与える影響評価について」は virus shedding の評価に関する記載がありますが、遺伝子治療用製品はカルタヘナ法が適用される可能性があるため、その旨の留意点又は関係規制への適合性に留意する旨追記しておいては如何でしょうか。</p>	<p>本指針は、遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保のために必要となる基本的な技術的事項を示すものです。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関する記載は行っておりませんが、記載の有無によらず、関係法令を遵守する必要があります。</p>

No.	該当箇所	意見内容	回答
69	第6章	「ICH 見解：ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」には「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。」とあります。整合性を再度ご確認ください。	ご意見を踏まえ、以下のとおり修正します。 「第6章 遺伝子治療用製品等の第三者への伝播のリスク等の評価について 「ICH 見解：ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」（平成27年6月23日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）を参考に、患者に投与したベクターが、投与を受けた患者以外の第三者へ伝播するリスクを含む、ヒトに与える影響を評価すること。」
70	第6章	「被験者に投与したベクターが、環境に与えるリスクを評価すること」とありますが、ここでいう「環境」の定義を明確にするよう記載の再考をお願いします。	No.69 に対する回答を参照してください。