



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

# Current status of GMO regulation in Japan

Seiichi Kanzaki, Ph.D.

Reviewer

Office of Cellular and Tissue-based Products

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

The views and opinions expressed in this presentation are those of the presenter and should not necessarily represent the views and opinions of the PMDA

# **Outline**

- 1. About Cartagena Act**
- 2. Comparison of GMO regulations**
- 3. Improvement of the Cartagena Act operation for medical use in Japan**
  - **Cartagena Act Consultation (Type-1 Use)**
  - **Eliminated the voluntary PMDA review of draft applications**
  - **Updated time relationship between CTN (Clinical Trial Notification) and Type-1 Use approval**
  - **“Application for partial change” in the previously approved Type-1 Use.**
  - **“Mock-up Application forms” for Type-1 use regulations and environmental assessment (particularly AAV)**
  - **Updated statement of residual viruses in final gene-modified cell products**

# Cartagena Act

## Scope

**Genetically modified organisms (GMO)**

Technology used in order to obtain living modified organisms (LMO)

## Examples of GMO

### Scope of the Act

- Genetically modified bacteria
- Genetically modified animals
- Genetically modified plants
- **Genetically modified viruses (including vaccine strains)**

### Out of scope of the Act

- **Attenuated viruses for vaccines**
- **Genetically modified animal cells (CHO cells, etc.)**
- **Gene edited animals without foreign nucleic acid fragments**
- **Self-cloning/natural occurrence**

# Cartagena Act

## Type-1 Use approval and Type-2 Use confirmation

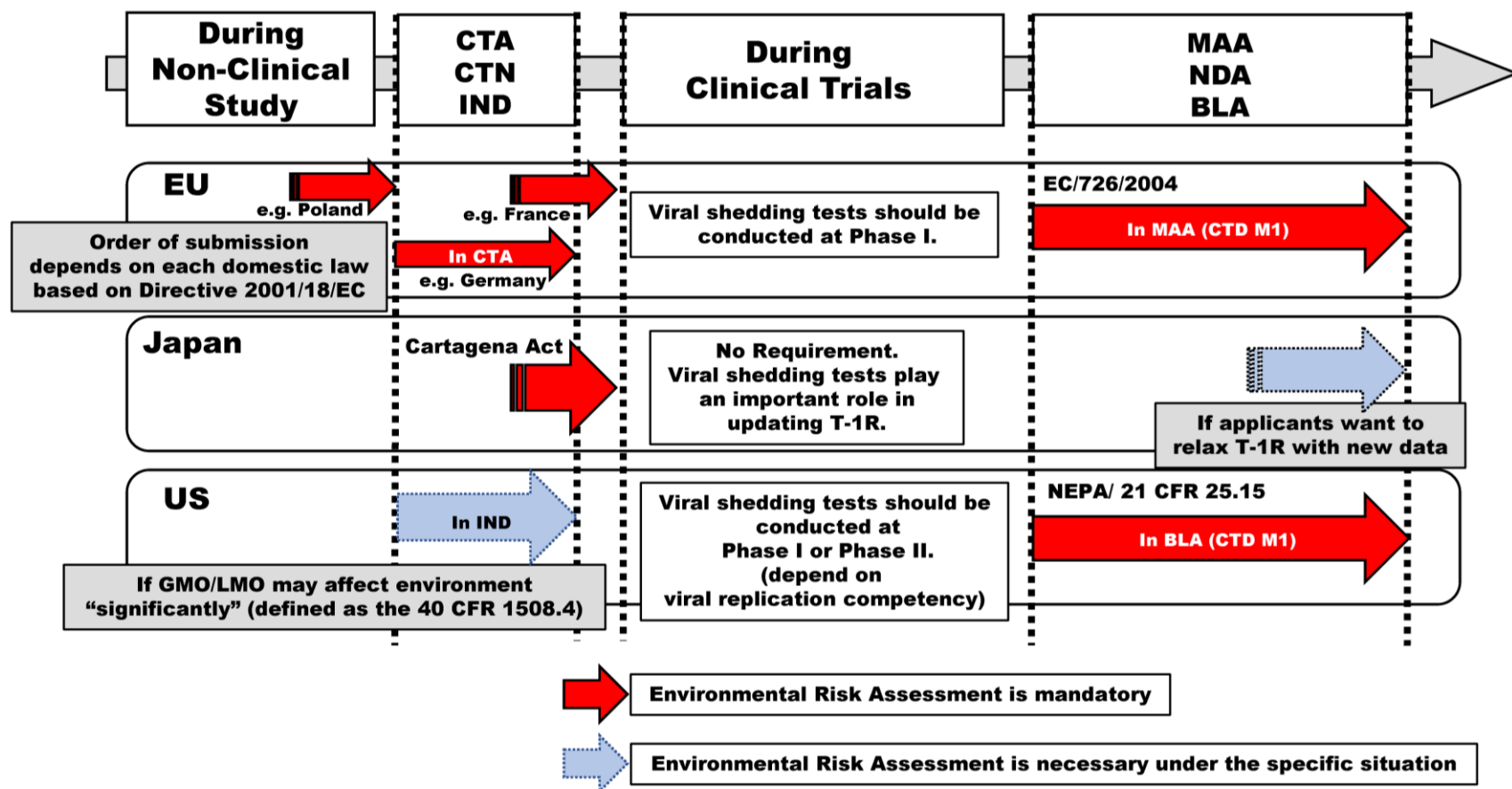
Type	How to use	Points for review	Examples
Type-1 (Approval)	<b>Deliberate release</b>	<b>Environmental Risk Assessment</b> + <b>Risk Assessment for third party</b>	Viral Vectors for <b>gene therapy</b> .
	The Use of GMO <b>without</b> preventive measures against their release into environment		
Type-2 (Confirmation)	<b>Containment Use</b>	Appropriate uses depending on the biosafety levels of GMOs	Manufacturing genetically modified cells using genetically modifies viruses
	The manufacturing, storing, transporting, and disposing of GMO while taking preventive measures into environment		

Contained Use (EU domestic GMO regulation)

The use of GMO in clinical trials with preventive measures.

(The review time of contained use is shorter than that of deliberate release.)

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



CTA: Clinical Trial Authorisation Application

CTN: Clinical Trial Notification

IND: Investigational New Drug (IND) application

MAA: Marketing Authorisation Application

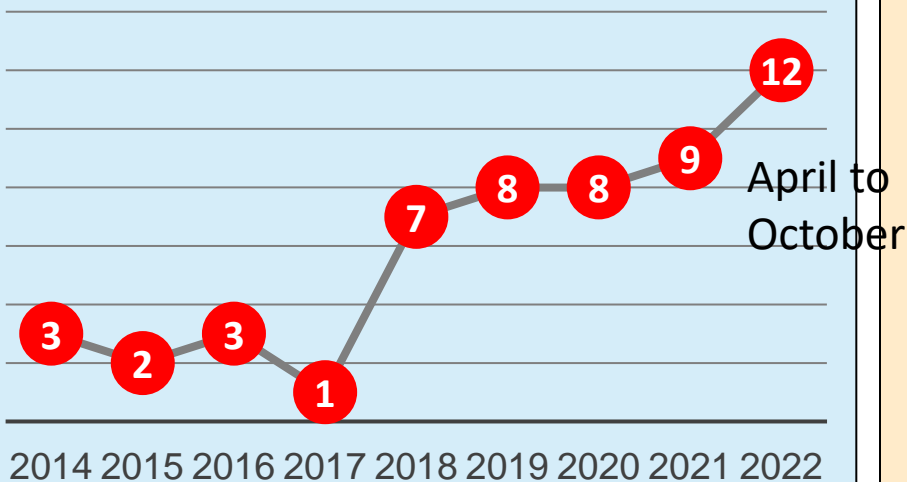
NDA: New Drug Application

BLA: Biologics License Application

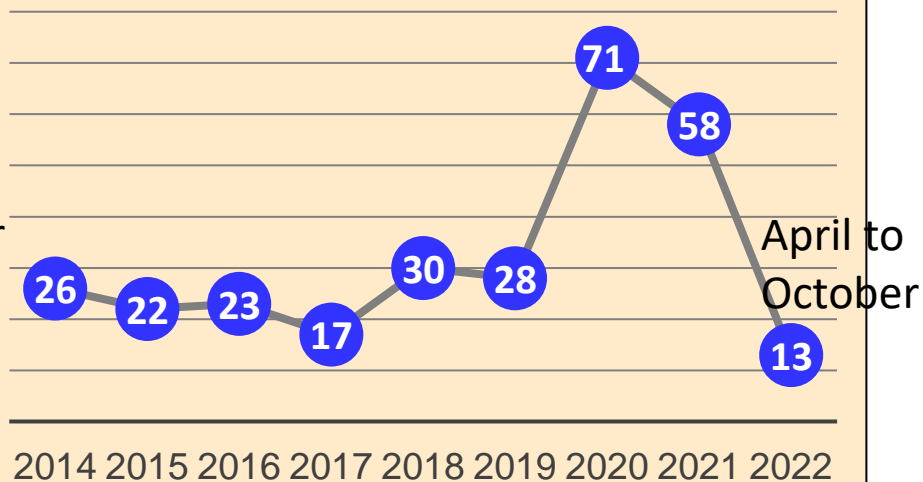
Sakurai et al. in press

# Number of PMDA-reviewed Type-1 Use approval and Type-2 confirmation

## Approved Type-1 Use GMOs



## Confirmed Type-2 Use GMOs



# Improvement of the Cartagena Act operation for medical use in Japan 1/2

Years	Improvement
2013	Clarified the policy for residual retro/lentiviral vector in genetically modified cell products.
2015	Published the Notification related to Frequently Asked Questions.
2016	Changed the Deliberation at MHLW committee to the post facto Reports.
2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Published the standard description of the Type-1 Use Regulations.</li> <li>Established the official consultation related to the Cartagena Act.</li> </ul>
2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Held regularly meeting with academic and industry groups.</li> <li>Published the specific description of the Type-1 Use Regulations for AAV, Adenoviral, and Herpesviral vectors.</li> <li>Updated the policy for residual retro/lentiviral vector in genetically modified cell products.</li> </ul>

Sakurai et al. in press

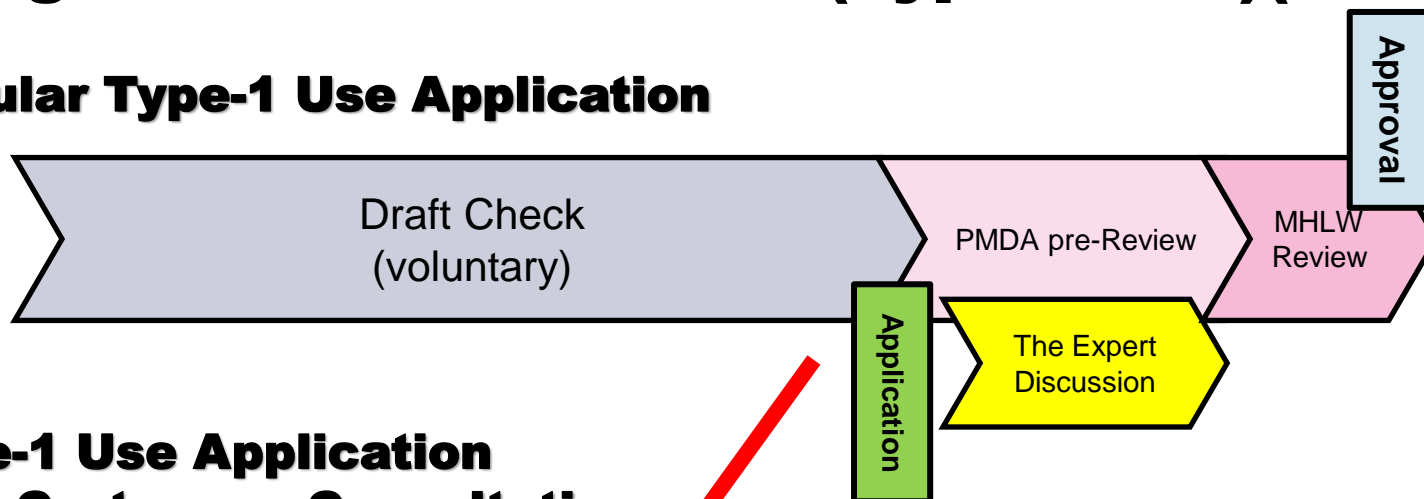
# Improvement of the Cartagena Act operation for medical use in Japan 2/2

Years	Improvement
2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Held regularly meeting with academic and industry groups. (Ongoing)</li> <li>• Published the specific description of the environmental risk assessment for AAV vectors.</li> <li>• Published the Notification related to the partial change of authorized Type-1 Use application.</li> <li>• Published the Notification related to the acceptance of the application of CTN and the Type-1 Use Regulation in parallel.</li> <li>• Published the specific description of the Type-1 Use Regulations for residual retro/lentiviral vectors in genetically modified cell products.</li> <li>• Updated the Notification related to Frequently Asked Questions. (Twice)</li> <li>• Published the Notification related to the acceptance of a product for non-clinical study produced under the Type-2 Use Confirmation for research use as an investigational drug in a clinical trial.</li> <li>• Eliminated the voluntary PMDA review of draft applications.</li> <li>• Uploaded the presentation files of points to consider.</li> </ul>
2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Published the specific description of the environmental risk assessment for AAV vectors. (Revised)</li> <li>• Electric Submission</li> <li>• Online Submission (Coming soon)</li> </ul>

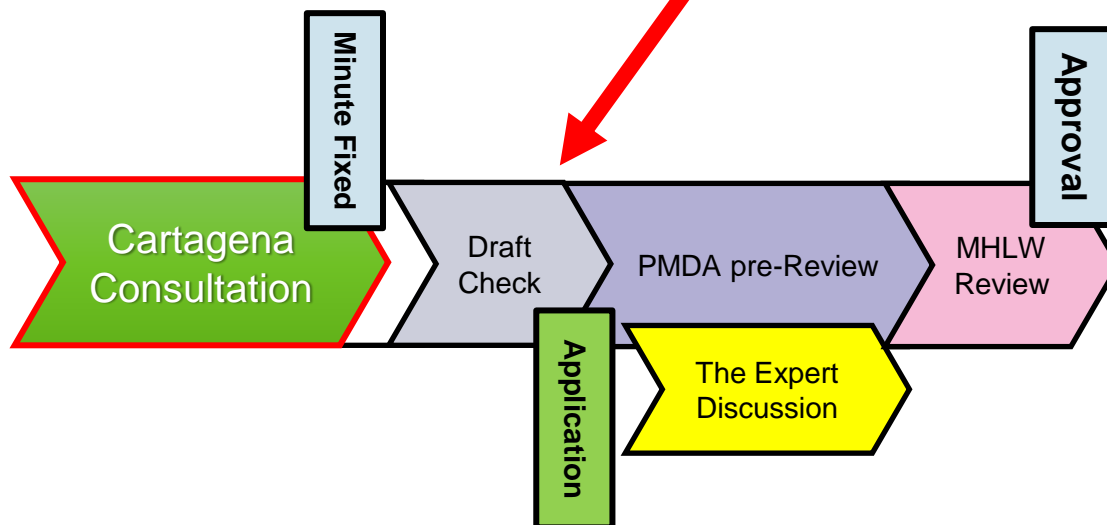


# Cartagena Act Consultation (Type-1 Use)(2019-)

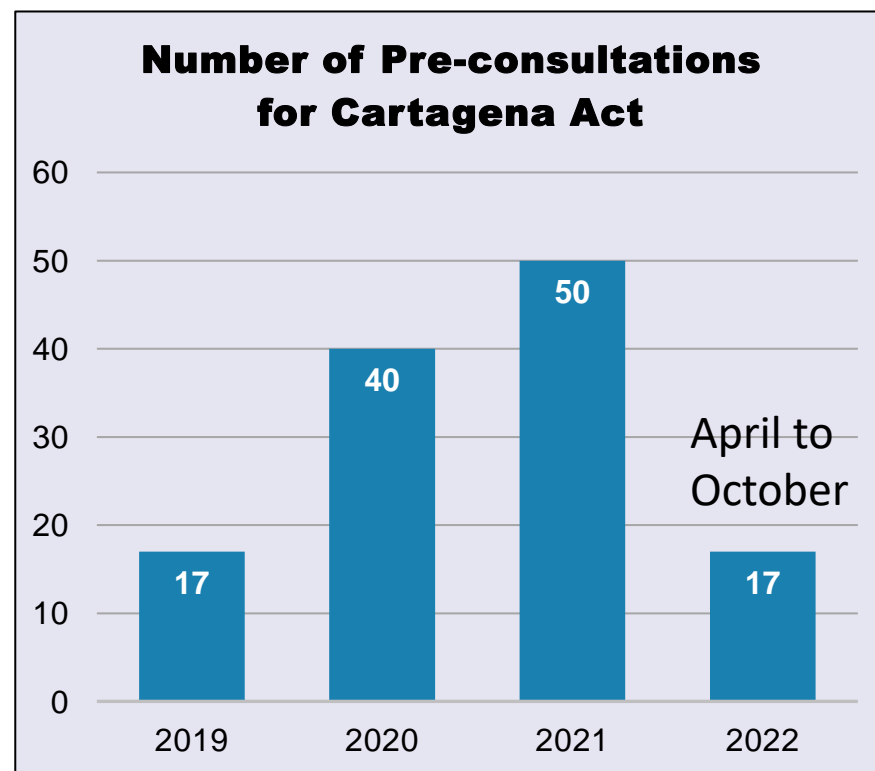
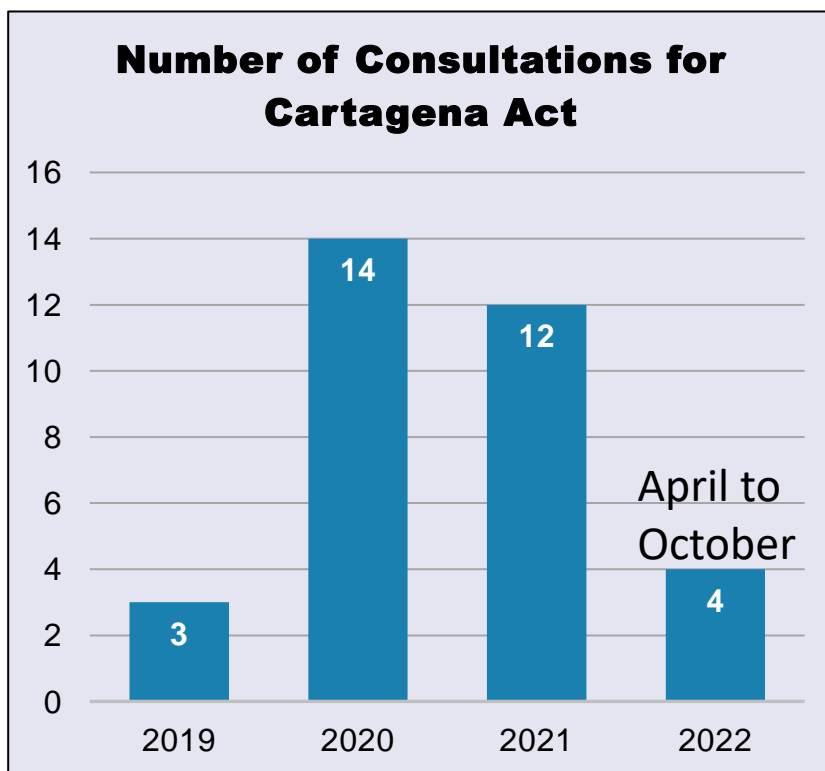
## Regular Type-1 Use Application



## Type-1 Use Application with Cartagena Consultation

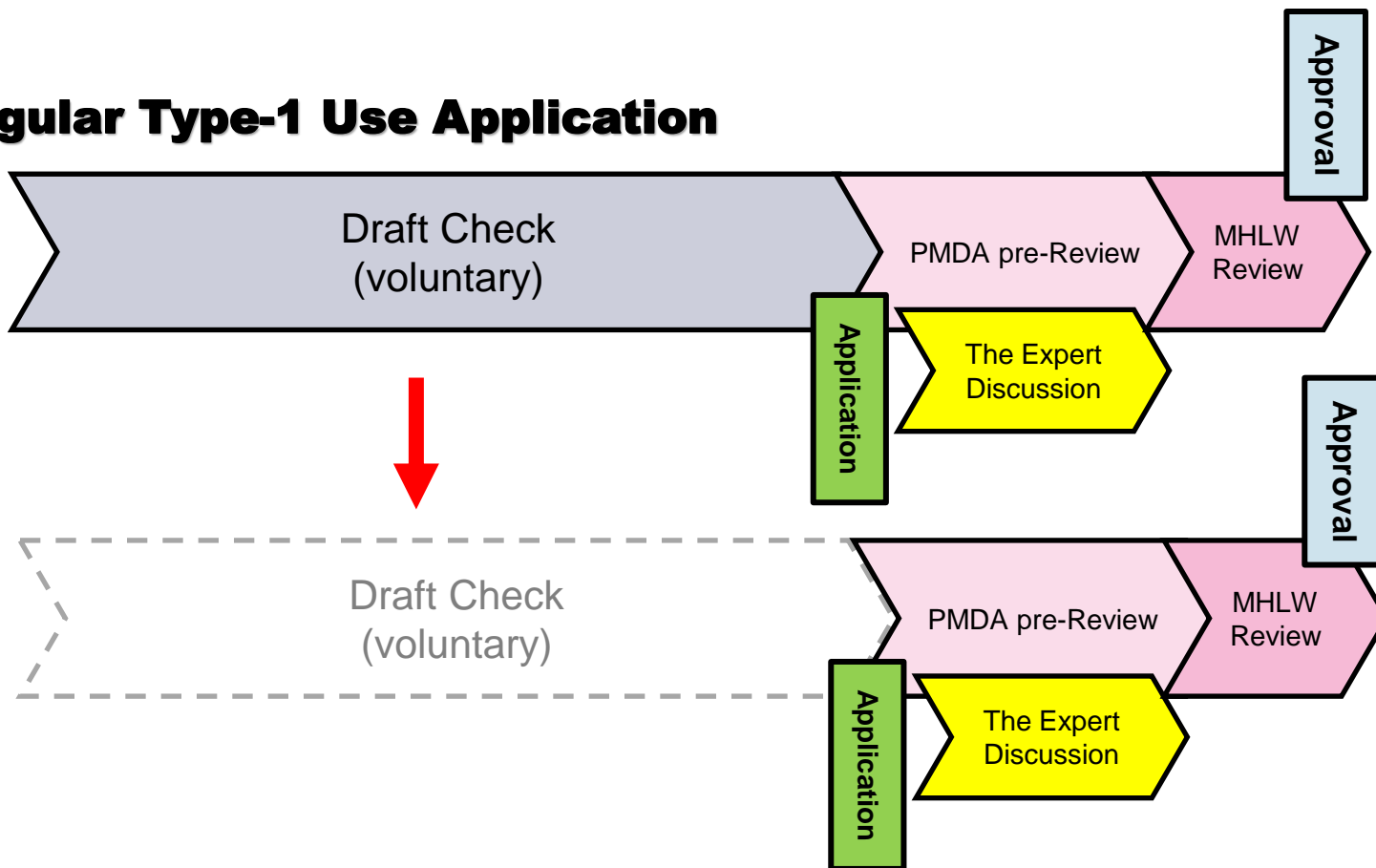


# Number of Cartagena Act Consultations



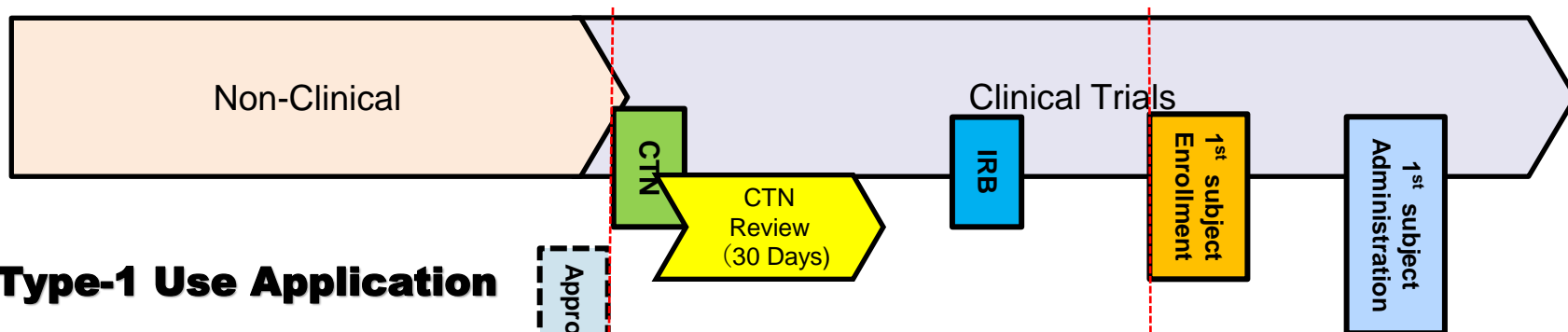
# Eliminated the voluntary PMDA review of draft applications (2021-)

## Regular Type-1 Use Application

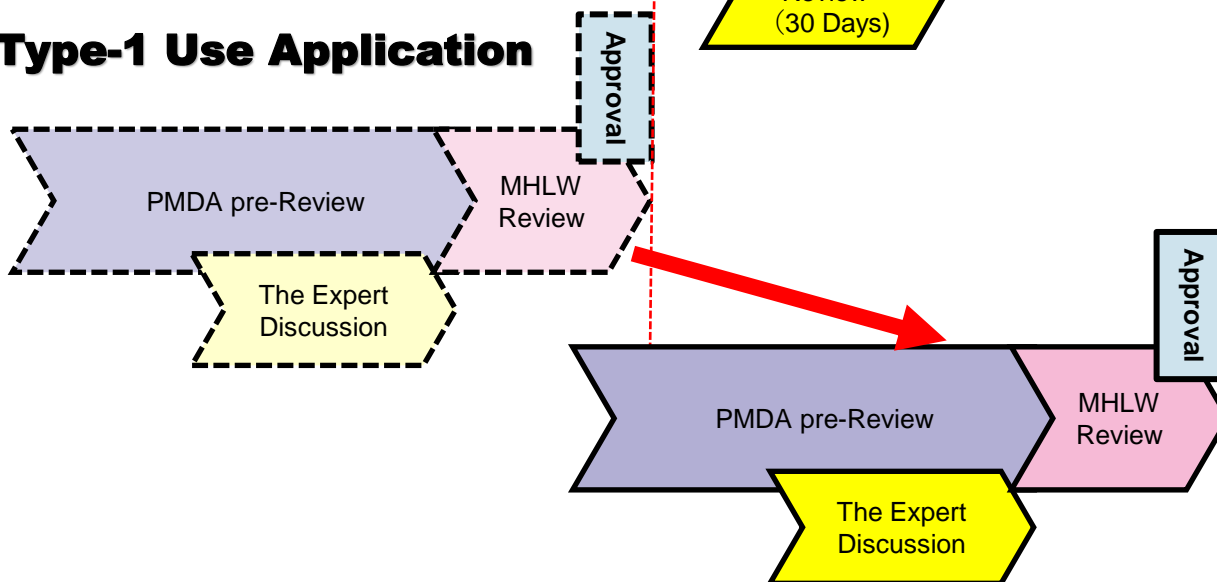


# Updated time relationship between CTN and Type-1 Use approval (2021-)

## Developing Plan



## Type-1 Use Application



# Comparison between PMD Act and Cartagena Act about application for changes (Type-1 Use)

	Application for Partial change (一変申請)	Minor change Notification (軽微届)	Approval Cancellation (承認整理)
PMD Act (薬機法)	Possible	Possible	Possible
Cartagena Act (カルタヘナ法)	No rule in the Act Only Name and Address changes are acceptable.	No rule in the Act	No rule in the Act

So, if approval holders want to modify their approved Type-1 Use regulations, they should **apply new modified Type-1 Use regulations** even though **the changes are very minor**.

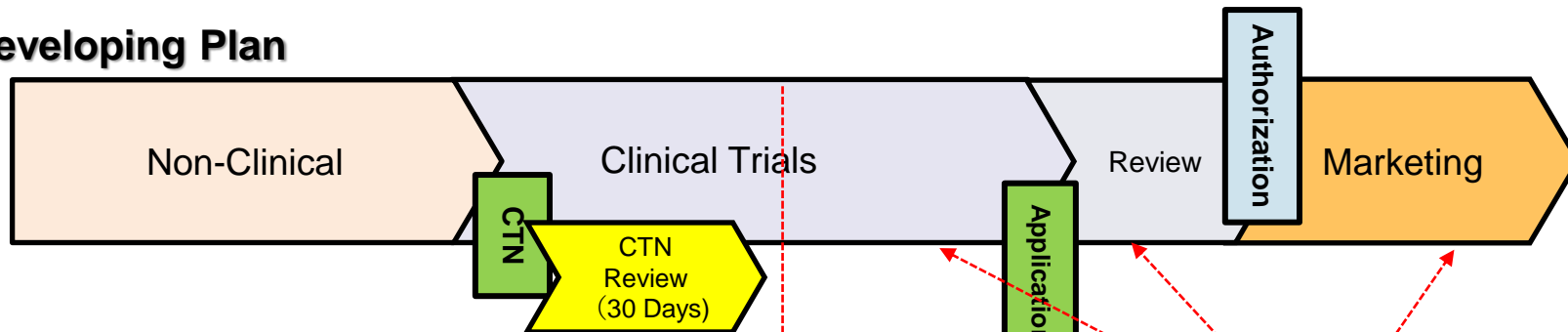
And old versions can't be cancelled...



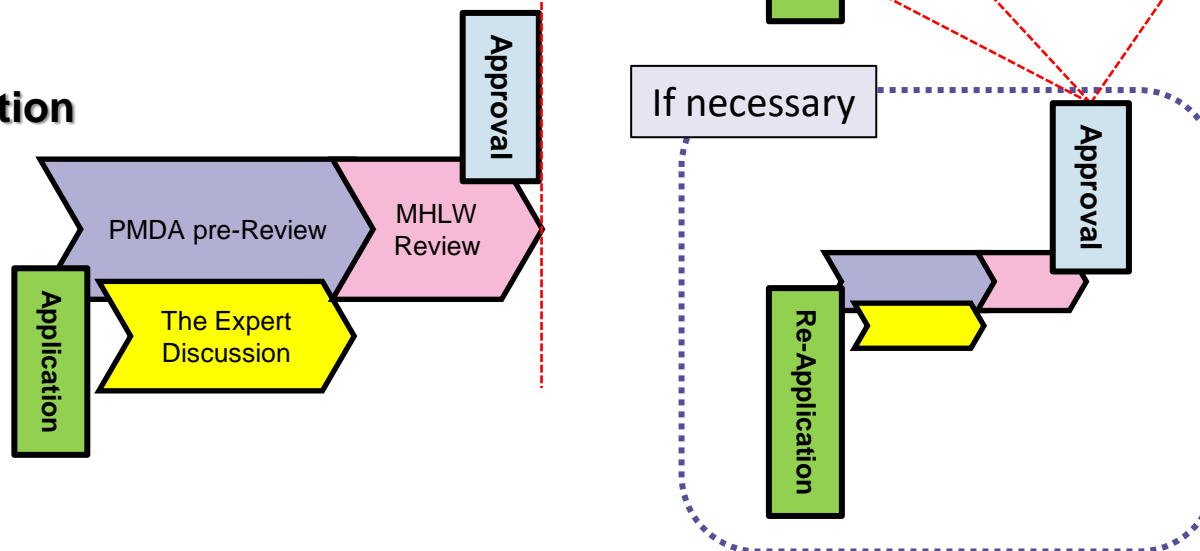
**New “application for partial change”-like operation is established (4, June, 2021).**

# Application for partial change in Type-1 use regulations (2021-)

## Developing Plan



## Type-1 Application



Partial change application rule may make re-application useful .

# “Mock-up Application forms” for Type-1 notifications and environmental assessment (2020-)

PMDA web site

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0006.html>




## カルタヘナ法関連情報


### カルタヘナ法第一種使用規程承認申請

#### 承認申請



○ [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4年2月版)
- ・ [アデノウイルス、ヘルペスウイルス](#)  (令和2年10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\(平成19年9月13日付け薬食発第0913005号別紙様式\)](#) 

(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3年2月版)
- ・ [アデノ随伴ウイルス](#)  (令和4年6月版)

**“Mock-up Application forms” for environmental assessment of AAVs. (2021-)**

	令和３年６月版
I 生物多様性影響評価書	A A V 記載例 令和３年６月版
I-1 <b>宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報。</b>	え生物等の調製等に関する情報。 る情報。 要素の由来。 が等のゲノムでは、野生型AAVにおけるウイルス遺伝子であるrep及び○○○に置換している。〃 が等のゲノムは、○○○及びその両側の野生型AAVのウイルス遺り、組換えAAVのキャプシド内に包まれる。〃 「プロモーター、○○○コード配列、○○○ポリアデニル化シグナル及こ移入された複数の人工配列（Cloning/joining sites）からなる。〃 が等のゲノムのDNA配列及びゲノムの各要素の配置を別紙1に示す。〃 いて以下に示す。〃 ずる領域（h○○○）。 fは○○番染色体（○○○）上に位置しており、○○個のエクソン、○○○○のアミノ酸よりなる○○○をコードしている。〃 コドンATGから終始コドンTGAまでの○○○bpとそれに続く3'端まで、DNAを制限酵素○○○で切り出した配列であり、GenBank：○○○と同一である。〃 二。 ○○○遺伝子上流に位置するプロモーターであり、GenBank：○○○のものである。〃 三。 人工配列。 ある○○○構築の過程で便宜のために挿入されたもので、本遺伝子は生物学的功能を付与するものではない。〃
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○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、ヒト○○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）デベンドウイルス属（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-○（以下「AAV-○」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 の血漿型の由来が異なる場合の記載例。ITR 及び キャプシド のそれぞれの血漿型の由来を記載する。ITR と キャプシド の血漿型の由来が同じ場合には、「rep 及び cap 遺伝子を欠失し、ヒト○○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 の血漿型の由来を記載する。〃 （※2） 引用文献は一般的なものとしたり、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載明できるようにすること。以後の文章についても同じ。〃	的に同一であり、本遺伝子組換え生物等による○○○遺伝子の発現はヒト物に病原性、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多様性への影響はないと考えられる。〃 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でないかぎり、環境中で増殖することはなく、その可能性は極めて低い。〃 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。〃 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性能性は極めて低く、本遺伝子組換え生物等はやがて環境中から消滅する。〃 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かぎり、本遺伝子組換え生物等による生物多様性が生ずるおそれはない。〃
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、その非病毒性、潜伏性及び広汎な感染力などの特性から遺伝子治療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）。〃	平価書別紙一覽。 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） 組換え生物等の構築過程（バクターマップ等）。 組換え生物等の製造方法及び品質管理試験一覧。 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）。〃



# Updated statement of residual viruses in final gene-modified cell products(2020-)

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。

- Requirements about Retroviral vectors and replication-competent virus are defined.
- Some requirements are eased.
- Published as an official notification.

## Review under the Cartagena Act (2019-)

	FY2019 (8 cases)	FY2020 (6 cases)	FY2021 (8 cases)
Regulatory Review Time Median (Min-Max) [months]	4.7 (2.6-6.6)	4.2 (3.6-6.3)	3.2 (0.9-4.3)
Total Time (Regulatory Review Time & Applicant Time) * Median (Min-Max) [months] *Reference Value	5.9 (3.2-9.9)	6.6 (5.1-10.5)	3.5 (0.9-4.9)

Except COVID-19 vector vaccines

## Number of Approved Type-1 Use GMOs by PMDA-reviewed

Vector	FY 2014	FY 2015	FY 2016	FY 2017	FY 2018	FY 2019	FY 2020	FY 2021
AAV					3	2	4	5
AdV	1	1	2		3	3	4	2
HSV	1	1		1		1		
other	1		1		1	2		2

J-BCH web site

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

# Thank you for your attention !