

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

医療機関における遺伝子治療用製品導入時のカルタヘナ法  
第一種使用規程遵守のための研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小野寺 雅史

令和5（2023）年 5月

## 目次

### I. 総括研究報告書

医療機関における遺伝子治療用製品導入時のカルタヘナ法第一種使用  
規程遵守のための研究 ----- 1

小野寺 雅史

### II. 分担報告書

1. AAVベクター由来遺伝子治療用製品使用に関する全国実態調査 - 5  
(資料1)、(資料2)

小野寺 雅史

2. 遺伝子治療の実施体制・フォローアップ手法の検討 ----- ○

中國 正祥

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- ○

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書  
医療機関における遺伝子治療用製品導入時のカルタヘナ法  
第一種使用規程遵守のための研究

主任研究者 小野寺雅史 国立成育医療センター遺伝子細胞治療推進センター・センター長

**研究要旨**

近年、ヒトにおいて抗体価の低いカプシドを有するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターが複数開発され、神経・筋疾患あるいは血友病等の難治性疾患に対し大量 AAV ベクターを静脈内投与する *in vivo* 遺伝子治療が積極的に開発されている。一方、これらベクターは「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)において遺伝子組換え生物に該当し、特に、ベクターを直接患者に投与する *in vivo* 遺伝子治療は患者体液を介した環境中への拡散防止措置を完全に執ることができないため、患者への投与ならびに患者検体、感染性廃棄物処理に関し各医療機関がカルタヘナ法第一種使用規程に則りその対応を検討する必要がある。

本研究では、国内の AAV ベクター使用経験のある医療機関に対し実態調査を行い、その状況を把握し、またウイルスベクターを用いた遺伝子治療製品の開発を検討する製薬企業にもアンケート調査を行い、製品導入時の医療機関での課題を明瞭化した。そして、これら結果を基に「*in vivo* 遺伝子治療の在り方ワーキンググループ」を立ち上げ、その中で必要最小限の運用法を検討し、「カルタヘナ法第一種使用規程対応適正使用ガイダンス」を日本小児神経学会から指針として発出する予定である。

**分担研究者・所属機関・職名**

小野寺 雅史

国立成育医療研究遺伝子細胞治療推進センター・センター長

中國 正祥

国立成育医療研究遺伝子細胞治療推進センター、臨床研究センター・専門職

への拡散防止措置を完全に執ることができないため、患者への投与ならびに患者検体、感染性廃棄物処理に関し各医療機関がカルタヘナ法第一種使用規程に則りその対応を検討する必要がある。ただ、通常診療を行う医療機関ではカルタヘナ法自体に馴染みはなく、その不慣れさから時に必要以上に過度の対応を執る場合があり、過剰な个人防护具 (PPE) 装着や厳格な個室管理は患者のみならず医療従事者にとって多大な精神的・身体的負担となる。しかし、カルタヘナ法への理解不足から生ずる遺伝子組換え生物の不用意な使用は患者のみならず第三者を含めた周囲環境に甚大な影響を及ぼしかねない。よって、国内での AAV ベクターを用いた遺伝子治療を法に則り安全に行うためにはある一定の使用要求事項 (minimal requirement) を明示することが肝要で、その要求事項に基づき遺伝子治療を実施すれば各医療機関でのベクター使用に関する対応レベルの差異は減少する。

**A. 研究目的**

近年、ヒトにおいて抗体価の低いカプシドを有するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターが複数開発され、神経・筋疾患あるいは血友病等の難治性疾患に対し大量 AAV ベクターを静脈内投与する *in vivo* 遺伝子治療が積極的に開発されている。一方、これらベクターは「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)において遺伝子組換え生物に該当し、特に、ベクターを直接患者に投与する *in vivo* 遺伝子治療は患者体液を介した環境中

本研究では、1. 国内の AAV ベクター使用経験のある医療機関に対し実態調査を行い、その状況を把握し、また、2. ウイルスベクターを用いた遺伝子治療製品の開発を検討する製薬企業にもアンケート調査を行い、製品導入時の医療機関での課題を明瞭化し、3. これら実態調査ならびにアンケート調査の結果を基に規制当局（厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA））を含めた検討会を開催し、最終的に、4. 我が国の医療機関に適した AAV ベクター使用に関する **minimal requirement** を明記した「カルタヘナ法第一種使用規程対応適正使用ガイダンス」の作成を試みる。当該ガイダンスは、各医療機関での AAV ベクターを用いた遺伝子治療の適切な実施のみならず、国内で遺伝子治療の開発を検討する企業側においても重要な指針となり得る。

## B. 研究方法

今回、既に脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療治療用製品として認可されているアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター由来製品 **Onasemnogene abeparvovec**（ゾルゲンスマ®）の使用に関して以下の内容で全国実態調査を実施した。詳細に関しては小野寺の分担報告書に記載した。また、当該アンケートを基に「カルタヘナ法第一種使用規程対応適正使用ガイダンス」を作成するため AAV ベクターを用いた遺伝子治療を実施している医療機関 7 施設に連絡を取り、ワーキンググループを設置した。なお、遺伝子治療製品を扱う製薬企業に同様のアンケート調査を実施した。

（倫理面への配慮）

アンケート実施に際しては、国立成育医療センター内の「倫理審査委員会」の実施計画を提出し、その承認を得た。

## C. 研究結果

アンケートの質問内容は、症例数、実施までの要した時間、準備内容（適格性、保管/調製、搬送、患者管理、廃棄物処理、個人防護具）、遺伝カウンセリングの有無、スタッフ教育（セ

ミナー、資料の作成等）であり、その詳細に関しては分担研究者の小野寺の報告書に記載した。特記すべきこととしては、実施に向けて院内に **working group** を作る施設が多く、その内訳としては主科、薬剤部、看護部、検査部の順であり、院内に遺伝子治療に関連する委員会を設置する施設は **28%** と少なかった。なお、感染管理委員会や再生医療等製品 WG、薬事委員会、輸血細胞療法委員会などを併用する場合も多かった。製品導入に関する問題点としては、関連部署との連携や調整、スタッフ教育、手順書・マニュアル作成が上げられ、そのうちスタッフ教育の内容としては、カルタヘナ法の関連法規制、廃棄物の不活化方法、投与後の患者ケア・入院管理、製品の取扱い（保管・調製・運搬）などが上げられた。

そして、これら結果を論文にまとめた（臨床薬理 53 (6): 217-224, 2022）が、各医療機関で **Onasemnogene abeparvovec** の院内導入に関しては大きな課題があったことが判明した。このため、これら AAV 由来ベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療の実施体制の在り方を検討するため、主に小児神経疾患を診療する医療機関に参加を依頼し、結果、7 施設 10 名の小児科医が「*in vivo* 遺伝子治療の在り方ワーキンググループ」に参加することとなった。なお、GCP センターは事務局として参加しており、実際のまとめ役としては国立精神神経医療研究センターの小牧宏文先生にお願いした。これまで 2 回のワーキンググループが開催され、今後、当センターと国立精神神経医療研究センターが 2020 年に共同で作成した施設対応マニュアルの改訂を今回の調査結果を基に行い、より実用性の高い使用マニュアル作成を行う予定である。

企業アンケートに関しては製薬 5 団体（日本製薬工業協会、PhRMA、EFPIA、FIRM、バイオテック協議会）に対して行い、遺伝子治療用製品を扱う 33 社より回答を得、現在、データを集計中である。

## D. 考察

本研究の目的は、国内の AAV ベクター使用経験のある医療機関に対し実態調査を行い、その状況を把握し、また、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療製品の開発を検討する製薬企業にもアンケート調査を行い、製品導入時の医療機関での課題を明瞭化することにある。

今回の研究から見えてきたことは、これまでの医薬品とは全くことなるウイルス由来ベクター製剤の医療側への導入である。すなわち、品質の観点から不均一であり、同時に極めて厳格な保管管理が求められる。また、本来の目的であるウイルスによる患者内の標的細胞への感染が患者周囲での環境への影響、特に第三者への感染リスクの問題がある。確かに、後者に関してはカルタヘナ法第一種使用規程に則り、その運用を検討することになるが、これまで経験したことのない感染性製剤であり、医療機関での多大な精神的・身体的負担となっている。

このため、当センターでは 2019 年に国立精神・神経医療研究センターと共同で「カルタヘナ法第一種使用規程対応マニュアル – 治療施設における遺伝子組換え生物の適正使用について」のマニュアルを公開した。ただ、今回のアンケートによると医療機関により本マニュアルとは別の対応を採っているものもあり、時には十分に法律を理解していないため遵守されていないような回答も見出した。これを医療機関の責任とするのは難しく、この原因は国あるいは企業側が具体的な基準を提示していないことであり、その対策としては医療機関が自らその対応を検討する必要性を意味している。

ただ、医薬品に対するカルタヘナ法第一種使用規程は拡散防止措置を執らないで使用するための工程を一方向に決定することは難しい。よって、今回、「in vivo 遺伝子治療の在り方ワーキンググループ」を設置し、その中で各医療機関の対応を討論し、最終的に法的に遵守された **minimal requirement** を満たしたマニュアルを作成してことが肝要と考えている。今後は本ワーキンググループを継続し、最終的には日本小児神経学会から指針として発出してくことを考えている。

## E. 結語

本研究では、国内の AAV ベクター使用経験のある医療機関に対し実態調査を行い、その状況を把握し、またウイルスベクターを用いた遺伝子治療製品の開発を検討する製薬企業にもアンケート調査を行い、製品導入時の医療機関での課題を明瞭化した。そして、これら結果を基に「in vivo 遺伝子治療の在り方ワーキンググループ」を立ち上げ、その中で必要最小限の運用法を検討し、「カルタヘナ法第一種使用規程対応適正使用ガイダンス」を日本小児神経学会から指針として発出する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 臨床薬理 53 (6): 217-224, 2022

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
分担研究報告書  
AAV ベクター由来遺伝子治療用製品使用に関する全国実態調査

分担研究者 小野寺雅史 国立成育医療センター遺伝子細胞治療推進センター・センター長

#### 研究要旨

アデノ随伴ウイルス由来ベクターのオナセムノゲンアベパルボベク (OA) は脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する遺伝子治療用製品として製造販売承認されたが、医療現場では「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」(カルタヘナ法) の第一種使用規程承認申請書に則った使用が必要となる。そこで、医療現場における OA 治療の実施体制や課題を把握するため、本調査では OA 治療を提供している医療機関の担当医を対象とした全国的な質問紙調査を実施した。

結果としては、41 施設中 33 施設より回答が得られ、21 施設が OA 治療の実施経験を有していた。個人用防護具の使用、AAV ベクターの不活化処理方法、感染性廃棄物の処理及び患者ケアに関しては医療機関ごとの計画に準じて治療を実施していた。ただ、73%の施設が実施体制構築に 1 ヶ月以上かかっており、82%がカルタヘナ法対応の体制整備に課題を有していた。国内で遺伝子治療を安全かつ有効に実施するためには、ウイルスベクター由来製品の使用方法に関する標準化や医療関係者に対する教育資材作成を迅速に進めることが重要であると示唆された。

#### A. 研究目的

遺伝子治療は様々な難治性疾患に対する画期的な治療法として急速に臨床開発が進んでいる。しかし、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療はこれまでの医薬品とは異なり製剤の安全な取扱いや投与後のウイルスベクター排出 (viral vector shedding) を考慮する必要がある。これに対して我が国では「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) の下でその使用法が規定されている。

オナセムノゲン アベパルボベク (ゾルゲンスマ<sup>®</sup>、以下、OA) は、脊髄性筋萎縮症に対するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター由来の遺伝子治療用製品として 2020 年 3 月に日本において製造販売承認された。現在、40 以上の医療機関が治療提供可能施設として登録されており、カルタヘナ法対応を含む OA の使用に関する要件は適正使用ガイドラインや日本小児神経学会の適正使用指針に記載されている。一方、OA は投与後 4 週間以上、患者体液内にベクターが残存していることから体液や排泄物等に関しては拡散防止阻止を講ずる必要があ

る。しかし、施設の設定やリソースは医療機関ごとに異なり、またウイルスベクター製品の使用経験を有する医療機関は限られている。

そこで、本研究では、医療現場における OA 治療の実施体制に関する実態把握を目的として OA 治療提供可能施設及び治療経験のある医療機関の医師を対象に質問紙調査を実施した。

#### B. 研究方法

調査対象者は OA 治療の提供が可能な病院の担当医であり、ゾルゲンスマ治療提供可能施設として登録されている 36 施設 (2021 年 4 月時点) を対象とした。なお、OA 治療の経験を有する医療機関の担当医への調査協力を依頼し、計 41 施設の担当医に対して調査票 (資料 1) を送付した。

調査方法としては無記名自記式質問紙を用い、回答は 1 施設あたり 1 名とした。2021 年 4 月から 8 月にかけて調査票を対象者に郵送又はメール送付した。回答は調査票の返送又は Microsoft Forms<sup>®</sup>を用いたオンライン形式で受け付け、単純集計を行った。

(倫理面への配慮)

アンケート実施に際しては、国立成育医療センター内の「倫理審査委員会」の実施計画を提出し、その承認(2020-347)を得た。

## C. 研究結果

### 1. 回答者背景

33施設から回答が得られ(回収率:80%)、61%が大学病院であった。82%が専門医として5年以上の臨床経験を有しており、64%が回答時点で1例以上の投与経験を有していた。

### 2. 実施体制について

遺伝子治療実施に際して48%の施設がワーキンググループを作成し、1グループあたり3~11部署(中央値:5部署)が含まれていた。その構成部署としては小児科あるいは小児神経内科、薬剤部が全ての施設で参画していた。その他の部署としては、看護部が69%(11/16施設)、検査部が56%(9/16施設)、遺伝カウンセリング部門、感染制御部及び事務部門が44%(7/16施設)でリハビリテーション部門や医療安全室、集中治療科、腎臓科等も参画していた。

マニュアル等に関しては、55%が企業提供資料以外の施設固有の資料・資材を作成しており、作成資料としては手順書・マニュアル(16/18施設)、フローチャート(15/18施設)、説明資料(8/18施設)、記録用紙(7/18施設)及び搬送経路図(6/18施設)であった。なお、カルタヘナ法に則ったOAの使用について審議できる委員会を有していた施設は27%であった。

溶液の保管及び調製については76%及び73%の施設が薬剤部で実施しており、その他、病棟内や輸血管理室内でも保管または調製が行われていた。投与経験を有する21施設の対応については全ての施設で調製時に安全キャビネットを使用していた。また14%(3/21施設)が調製時に閉鎖式接続器具を使用していた。AAVベクターはアルコール抵抗性であることから調製後の安全キャビネットの不活化処理に関しては次亜塩素酸ナトリウムの使用が最も多く(17/21施設)、続いて紫外線照射(2/21

施設)であった。

投与場所は一般個室が82%と最も多く、一部の施設では陰圧個室(15%)や集中治療室(14%)を使用していた。患者退院時のカルタヘナ法対応に関する指導は、医師、看護師及び薬剤師が実施していた。

調製及び投与後の溶液や使用器具の処理には次亜塩素酸ナトリウムやオートクレーブが使用されていたが処理せず感染性廃棄物として処分されている施設もあった。入院中、患者体液が付着したごみは感染性廃棄ボックス内に処分されていた。個人防護具(PPE)に関しては手袋及びマスクの使用が最も多かったがその種類は施設間でかなりの違いがあった。

### 3. スタッフへの教育研修について

関係スタッフに対して企業主催の研修会以外に研修や勉強会を実施又は企画していた施設は58%であった。関係スタッフへの教育研修の必要性についてはカルタヘナ法等の関連法規制に関する内容が82%と最も多く、遺伝子組換え生物等が環境に与える影響や不活化処理方法(70%)、臨床での遺伝子組換え生物等の使用・拡散防止対応(67%)、投与後の患者ケア・入院管理(61%)、製品の取扱い(55%)及び遺伝子治療の基礎知識(55%)という回答が多かった。

## D. 考察

今回、全国の医療機関に対しOA治療実施体制構築に関する実態調査を行った。対象は実際にOA治療を行った医療機関21施設と実施体制は既に構築し終えているが回答時点でOA治療を実施していない医療機関12施設の合計33施設である。

さて、医療現場においてウイルスベクター由来遺伝子治療用製品を使用する場合、その使用や排出に関し生物多様性への影響の観点から予め定められたカルタヘナ法第一種使用規程に則り関連する各部署がこれら遺伝子治療用製品を適切に扱うことが求められる。そのためには各医療機関内で製品要件や作業内容に関

する情報の共有化が必要であり、その方法として、1) 医療機関内の関連する部署の代表者が参加するワーキンググループ（working group: WG）を作成し、2) 各部署においてその役割を適切に実施できるチームを構築し各作業工程に関する内容を文書化した手順書を作成して 3) 各部署で作成した作業手順書を基に部署間での製品移動に関する項目を加え製品の院内搬入から患者投与並びに投与後の患者検体等の取扱い方法を文書化した全体の作業手順書を作成する。そして、4) これら一連の作業工程及びその対応がカルタヘナ法第一種使用規程に則っているか別途定めたバイオセーフティ委員会で審議し、その修正点を確認して最終的な作業手順書を作成し、5) これら作業手順書に従い各作業工程を予行練習として実際に実施し、作業手順書に不備が生じた際にはその都度修正し、WG を介し各部署にフィードバックして修正点の共有化を図る 等である。

この詳細な解析は発表論文（資料2）に譲るが、重要な点としてカルタヘナ法対応を含む医療スタッフへの教育が上げられる。医師においては遺伝子治療の安全性や患者フォローアップ、規制関連に対する内容の要望が高かったが看護師や薬剤師等の医療関係者に対して求められる教育は製剤の調製法やカルタヘナ法を含む患者対応に関する内容であり、必ずしも教育内容が院内で同一でないことが示された。確かに、担当する業務内容が異なるためそこに求められる教育内容が異なることは当然であるが、問題は医療現場に OA 治療のような *in vivo* 遺伝子治療を導入する際、その職種に合わせた教育プログラムを如何に提供するかであり、同時にその習得度をどのように計っていくかであろう。このような観点からも今後は遺伝子治療に関する教育資料の充実も求められるところであろう。

なお、ここでの考察は今回の全国医療機関を対象とした調査結果を基になされたもので必ずしも一般性を持っているものではないが、調査対象が大学病院を含む専門性の高い医療機関から一般診療を主とする公立病院等の比較

的幅広い範囲であり、その意味で一定の傾向を示していると思われる。今後はここで提言した内容を基に OA 治療のような遺伝子治療用製品の医療現場への迅速かつ適正な導入の一助になり得るガイダンスの作成に務めていく。

## E. 結語

全国の医療機関を対象に OA 治療の実施体制構築やその課題に関する調査を行い、治療の実施体制や実施計画の違いを把握し、カルタヘナ法第一種使用規程に則った使用が治療実施上の課題を把握した。今後は遺伝子治療の安全かつ有効な実施を推進するため実施体制の標準化のための指針や医療関係者への教育資料の作成が必要であると感じた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 臨床薬理 53 (6): 217-224, 2022

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
分担研究報告書  
遺伝子治療の実施体制・フォローアップ手法の検討

分担研究者 中國 正祥 国立成育医療センター遺伝子細胞治療推進センター・  
臨床研究センター・専門職

#### 研究要旨

脊髄性筋萎縮症に対するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターのゾルゲンスマを始めとする複数の遺伝子治療用製品が承認されたことにより、国内においても遺伝子治療製品開発の機運が高まり、海外企業を含めた多くの製薬企業が国内での小児難治性疾患に対する遺伝子治療治験を計画している。その一方、これら遺伝子治療用製品はこれまでの医薬品とは異なり、特有の品質管理やその扱い方が求められている。

当センターでは 2019 年に遺伝子細胞治療推進センターを開設し、国内の遺伝子細胞治療における ARO として機能するように体制整備を行っており、今年度は実際の遺伝子細胞治療実施を含め、国内で遺伝子細胞治療を計画する企業・アカデミアに対し様々な支援活動を行った。

#### A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療 (ゾルゲンスマ®) や B 細胞系造血腫瘍に対するキメラ抗原受容体 T (CAR-T) 細胞療法 (キムリア点滴静注®等) の遺伝子治療用製品としての承認により、国内においても遺伝子治療製品開発の機運が高まっており、海外企業を含め多くの製薬企業が国内で小児難治性疾患に対して遺伝子治療治験を計画している。一方、これら遺伝子治療用製品はこれまでの医薬品とは異なり、特有の品質管理やその取扱い方が求められ、特に、ウイルスベクターによる遺伝子治療用製品では治療を受けた患者から排出される残存ベクターの排出管理に関するカルタヘナ法第一種使用規程への対応が必須となる。

このため、成育医療研究センターでは 2019 年に国内の安全な遺伝子細胞治療推進のため遺伝子細胞治療推進センター (GCP) センターを開設し、これまでに国内で遺伝子細胞治療を計画する企業・アカデミアに対し実施に関する支援を行い、成育医療研究センターにおいても複数の遺伝子細胞治療実施を支援してきた。本研究では、遺伝子細胞治療に関わ

る活動を支援し、その経験を基に各工程を文書化することでその標準化を図り、同時に遺伝子細胞治療を受けた患者の長期フォローアップ体制の構築を進めた。

#### B. 研究方法

- ・ 当センターで実施された遺伝子細胞治療の実施支援
- ・ 企業、アカデミアに対するコンサルテーション
- ・ 遺伝子治療セミナー開催
- ・ 患者フォローアップ用モバイルアプリの開発  
(倫理面への配慮)

各活動実施に際しては、必要に応じて国立成育医療センター内の「倫理審査委員会」に計画書を提出してその承認を得た。

#### C. 研究結果

1. 当センターで実施された遺伝子細胞治療  
当センターではこれまでに
  - ・ 造血幹細胞遺伝子治療 3 例
  - ・ CAR-T 細胞療法 (キムリア) 11 例
  - ・ AAV ベクターによる SMA (治験) 2 例
  - ・ AAV ベクターによる血友病 B (治験) 1 例

・ AAV ベクターによる DMD (治験) 2 例  
を行い、現在も AAV ベクターによる血友病 A 及び Leber 先天盲に対する遺伝子治療を計画している。

## 2. 遺伝子細胞治療推進センター運営小委員会

2022 年に国内の遺伝子細胞治療を支援するために遺伝子治療推進センター小委員会を発足させ、相談業務に関する支援費用算定表を作成した。

## 3. 企業、アカデミアに対するコンサルテーション

GCP センターでは 2022 年度に企業 14 件、医療機関・アカデミア 6 件、合計 20 件に遺伝子細胞治療に関するコンサルテーションをおこなった。なお、企業コンサルテーションに関しては、上記支援費用算定表に基づく有料の支援業務が含まれる。

## 4. 遺伝子治療セミナー開催

GCP センターでは、2022 年 8 月 4 日 (13:00 ~17:00) に遺伝子治療 WEB セミナー：「基礎から学ぶ遺伝子治療の実施体制」を開催し、好評価を得た (84 名のアンケート結果で約 8 割が満足と回答)。なお、参加費は企業 5,000 円、医療機関・アカデミア 2,000 円、成育関連 無料であり、参加申込者 (申込フォーム) 385 名、参加者 369 名 (企業 205 名、医療機関・アカデミア 61 名、成育職員 103 名) であった。

## 5. 患者フォローアップ用モバイルアプリ

GCP センターでは、遺伝子細胞治療を受けた患者の長期フォロー体制を構築するため独自にモバイルアプリを開発しており、現在まで患者さん・ご家族 4 症例に参加しており、その使用感に関しては高評価を得ている。

今後もある有益な追加機能を検討し、フォローアップに有用なツールとして改修していく。

## D. 考察

欧米ではゲノム編集を含め小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の臨床開発が積極的に進められているが、我が国では独自の規制体制ゆえに包括的実施体制がなされていない。このため GCP センターは小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療を当センターで実施し、そこで得られる経験や知見を集約することで当センターが遺伝子細胞治療におけるアカデミック臨床研究機関 (ARO) として機能することを目指している。

本報告書で示したように GCP センターは実際に遺伝子細胞治療を実施することよりも、日本において遺伝子細胞治療の実施を計画する企業やアカデミアを支援することで遺伝子細胞治療全体を推進することを目指しており、その観点から活動範囲は広く、同時に科学的な論文になりにくい分野であることは否めない。ただ、このようなインフラ整備は必ず今後の日本の遺伝子細胞治療開発には必須であり、今後も GCP センターが国内での遺伝子細胞治療の ARO として機能していくことを目指し活動していく。

## E. 結語

本研究では、成育医療研究センターでの遺伝子細胞治療の実施や企業・アカデミアに対するコンサルテーション、遺伝子治療関連セミナーの実施を行い、遺伝子細胞治療を受けた患者に対する長期フォローアップのモバイルアプリを開発した。今後も国内での遺伝子細胞治療実施における ARO として機能していくことを目指す。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小野寺 雅史	第3章 遺伝子治療	長野 哲雄 川西 徹	次世代医療と バイオ医薬	東京化学 同人	東京	2022	107-151

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中國 正祥 小野寺 雅史	アデノ随伴ウイルスベクターを用いた 遺伝子治療の臨床実証体制に関する全 国調査・脊髄性筋萎縮症に対する遺伝 子治療の実態把握・	臨床薬理	53	217-224	2022



### ゾルゲンスマ使用に関するアンケート調査票

- ・ 本調査は、ゾルゲンスマにおけるカルタヘナ法第一種使用規程への対応ならびにそれに伴う医療スタッフの教育に関しアンケート調査です。
- ・ 回答は各部署と相談の上、ゾルゲンスマを使用する診療科の担当医師1名でお願いします。
- ・ 2021年5月31日（月）までにご回答ください。
- ・ 回答方法は、以下のいずれかでお願いします。
  - (1) アンケート用紙に記入し、返信用封筒で郵送
  - (2) オンラインフォームへの直接回答

URL	<a href="https://forms.office.com/r/6XUDNC1DRQ">https://forms.office.com/r/6XUDNC1DRQ</a>
QR コード	

- ・ 選択式の質問への回答は、該当項目の「○」または「□」に**レ点**でチェックし、記入欄の場合は直接記入してください。
- ・ この調査への参加意思を表明する下記のチェック欄への記載をもって本調査へのご参加に同意頂いたものとみなします。
- ・ 無記名式アンケートであり一旦ご回答頂いた後に参加を取りやめることはできません。
- ・ 本調査の集計結果は、ご協力頂いた施設の先生方を対象に、ご希望に応じてメール連絡します。ご希望の有無はアンケート最後の質問項目に回答してください。

\* 回答必須の項目

1. ご回答頂く、担当医師の先生についてお聞きします。

質問項目	回答欄
調査協力頂ける場合は、 必ずチェックしてください*	<input type="checkbox"/> この調査へ参加することに同意します
回答日*	2021年[ ]月[ ]日
所属施設名*	
診療科*	<input type="checkbox"/> 小児科・小児神経内科 <input type="checkbox"/> 神経内科 <input type="checkbox"/> その他 [ ]
職位* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 部門長または部門責任者 <input type="checkbox"/> 医長 <input type="checkbox"/> 主治医 <input type="checkbox"/> 上記以外の専門医・指導医 <input type="checkbox"/> 研修医 <input type="checkbox"/> その他 [ ]
神経内科専門医としての経験 年数* (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> 5年未満 <input type="radio"/> 5～9年 <input type="radio"/> 10～14年 <input type="radio"/> 15～19年 <input type="radio"/> 20～24年 <input type="radio"/> 25～29年 <input type="radio"/> 30年以上
これまでのゾルゲンスマ投与 症例数*	[ ]例

ゾルゲンスマ使用の現状と課題についてお聞きします。

- ・実施状況に関する質問は、**回答時点の状況**についてご回答ください。
- ・投与経験がない場合は、**実施計画時の状況**についてご回答ください。

2. ゾルゲンスマを**院内で採用する際の課題**についてお聞きします。

質問項目	回答欄
採用時の課題は何でしたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 安全性・有害事象発現時の対応への懸念 <input type="checkbox"/> 有効性への懸念 <input type="checkbox"/> 科学的根拠の不足 <input type="checkbox"/> 脊髄性筋萎縮症の診療経験 <input type="checkbox"/> スタッフの人数不足 <input type="checkbox"/> スタッフの知識不足 <input type="checkbox"/> カルタヘナ法に則った遺伝子組換え生物の使用・拡散防止対応のための体制整備 <input type="checkbox"/> 遺伝子治療の専門家の不在 <input type="checkbox"/> 長期フォローアップ対応 <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの実施 <input type="checkbox"/> 高額製品の支払い <input type="checkbox"/> 高額製品の破損に関する懸念 <input type="checkbox"/> 治療実施のために施設が負担する費用 <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> なし



質問項目	回答欄				
<p>(3) 実施準備の課題は何でしたか* (複数回答可)</p>	<p> <input type="checkbox"/> 遺伝子組換え生物等の使用・拡散防止対応に関する情報不足  <input type="checkbox"/> 製品の保管・調製・投与に関する情報不足  <input type="checkbox"/> 専門の部門や委員会が整っていないこと  <input type="checkbox"/> スタッフの人数不足  <input type="checkbox"/> 院内スタッフへの周知  <input type="checkbox"/> スタッフ教育  <input type="checkbox"/> 手順書、マニュアルや説明資料等の施設独自の資料作成  <input type="checkbox"/> 関係部署との連携・調整の手間  <input type="checkbox"/> 合意書の締結などの事務手続き  <input type="checkbox"/> その他 [ ]  <input type="checkbox"/> なし                 </p>				
<p>(4) ゾルゲンスマの採用決定から患者受入れ準備完了までに、どのくらいの期間がかかりましたか* (いずれか一つに回答)</p>	<p> <input type="radio"/> 1ヵ月未満  <input type="radio"/> 1ヵ月以上、2ヵ月未満  <input type="radio"/> 2ヵ月以上、3ヵ月未満  <input type="radio"/> 3ヵ月以上                 </p>				
<p>(5) カルタヘナ法に則ったゾルゲンスマ使用に関して審議できる専門委員会(審査委員会)はありますか* (いずれか一つに回答)</p>	<p> <input type="radio"/> なし (→次の質問(6)へ)  <input type="radio"/> あり (以下の※質問にご回答ください)                 </p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d9ead3;">※ 質問</th> <th style="background-color: #d9ead3;">回答欄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                     ↳ ゾルゲンスマ使用に際して、新たに設置しましたか (いずれか一つに回答)                 </td> <td> <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> いいえ (既存の委員会で審議)                      ↳ 何の委員会ですか (以下に記入)                      [ ]                 </td> </tr> </tbody> </table>	※ 質問	回答欄	↳ ゾルゲンスマ使用に際して、新たに設置しましたか (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ (既存の委員会で審議) ↳ 何の委員会ですか (以下に記入) [ ]
※ 質問	回答欄				
↳ ゾルゲンスマ使用に際して、新たに設置しましたか (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ (既存の委員会で審議) ↳ 何の委員会ですか (以下に記入) [ ]				
<p>(6) 使用に関する審議に際して、遺伝子治療の専門家からの意見は必要だと思いますか* (いずれか一つ回答)</p>	<p> <input type="radio"/> とてもそう思う  <input type="radio"/> そう思う  <input type="radio"/> どちらでもない  <input type="radio"/> あまり思わない  <input type="radio"/> 全く思わない                 </p>				

4. ゾルゲンスマ使用の適格性確認時の課題についてお聞きします。

質問項目	回答欄
適格性確認時の課題は何でしたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 遺伝学的検査が必要であったこと <input type="checkbox"/> 抗 AAV9 抗体検査が必要であったこと <input type="checkbox"/> 他の治療法との比較検討が難しかったこと <input type="checkbox"/> 自施設での実施体制が整っていなかったこと <input type="checkbox"/> 治療実施に関する患者・家族への説明が難しかったこと <input type="checkbox"/> 説明同意資料 (同意書・アセント文書) が不足していたこと <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> なし

5. ゾルゲンスマの**保管・調製**の実施状況と課題についてお聞きします。

質問項目	回答欄				
(1) ゾルゲンスマやその調製液を保管した場所はどこでしたか(一時保管も含む) * (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 薬剤部内 <input type="checkbox"/> 検査部内 <input type="checkbox"/> 輸血管理室内 <input type="checkbox"/> 病棟内 <input type="checkbox"/> その他 [ ]				
(2) ゾルゲンスマ専用の調製場所がありますか* (いずれか一つ回答)	<input type="radio"/> なし (他の医薬品と同様の場所・設備にて調製) <input type="radio"/> あり				
(3) 調製場所はどこですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 薬剤部内 <input type="checkbox"/> 検査部内 <input type="checkbox"/> 輸血管理室内 <input type="checkbox"/> 病棟内 <input type="checkbox"/> その他 [ ]				
(4) 調製は、どなたが担当しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 主診療科の医師 <input type="checkbox"/> 看護師 <input type="checkbox"/> 薬剤師 <input type="checkbox"/> 臨床検査技師 <input type="checkbox"/> その他 [ ]				
(5) 調製に <b>安全キャビネット</b> を使用しましたか* (いずれか一つ回答)	<input type="radio"/> 使用していない <input type="radio"/> 使用した (→以下の※質問にご回答ください) ↳ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #d9ead3;"> <th style="width: 50%;">※ 質問</th> <th style="width: 50%;">回答欄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                             安全キャビネット清掃時の不活化処理方法は何ですか* (複数回答可)                         </td> <td> <input type="checkbox"/> 次亜塩素酸ナトリウムによる消毒  <input type="checkbox"/> 過酢酸による消毒  <input type="checkbox"/> 紫外線照射  <input type="checkbox"/> その他 [ ]  <input type="checkbox"/> 不明                         </td> </tr> </tbody> </table>	※ 質問	回答欄	安全キャビネット清掃時の不活化処理方法は何ですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 次亜塩素酸ナトリウムによる消毒 <input type="checkbox"/> 過酢酸による消毒 <input type="checkbox"/> 紫外線照射 <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> 不明
※ 質問	回答欄				
安全キャビネット清掃時の不活化処理方法は何ですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 次亜塩素酸ナトリウムによる消毒 <input type="checkbox"/> 過酢酸による消毒 <input type="checkbox"/> 紫外線照射 <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> 不明				
(6) 調製時に、 <b>閉鎖式器具</b> を使用しましたか* (いずれか一つ回答)	<input type="radio"/> 使用していない (注射針を使用) (→次の質問(7)へ) <input type="radio"/> 使用した (→以下の※質問にご回答ください) ↳ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #d9ead3;"> <th style="width: 50%;">※ 質問</th> <th style="width: 50%;">回答欄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                             閉鎖式器具は何を使用しましたか* (以下の参考図参照) (複数回答可)                         </td> <td> <input type="checkbox"/> ネオシールド (JMS)  <input type="checkbox"/> BD ファシール (日本ベクトン・ディッキンソン)  <input type="checkbox"/> ケモセーフロック (テルモ)  <input type="checkbox"/> その他 [ ]  <input type="checkbox"/> 不明                         </td> </tr> </tbody> </table>	※ 質問	回答欄	閉鎖式器具は何を使用しましたか* (以下の参考図参照) (複数回答可)	<input type="checkbox"/> ネオシールド (JMS) <input type="checkbox"/> BD ファシール (日本ベクトン・ディッキンソン) <input type="checkbox"/> ケモセーフロック (テルモ) <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> 不明
※ 質問	回答欄				
閉鎖式器具は何を使用しましたか* (以下の参考図参照) (複数回答可)	<input type="checkbox"/> ネオシールド (JMS) <input type="checkbox"/> BD ファシール (日本ベクトン・ディッキンソン) <input type="checkbox"/> ケモセーフロック (テルモ) <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> 不明				

参考図：閉鎖式器具の代表例と画像

ネオシールド (JMS)	BD ファシール (日本ベクトン・ディッキンソン)	ケモセーフロック (テルモ)
		

質問項目	回答欄 (該当項目の□にチェック)								
(7) 保管・調製時の个人防护具は何ですか* (複数回答可)	マスク	手袋	アイシールドまたは保護メガネ	長袖エプロンまたはガウン	半袖エプロン	ヘッドキヤップ	靴カバーまたは専用靴	特に決めてない	
納品・保管時	<input type="checkbox"/>								
調製時	<input type="checkbox"/>								

質問項目	回答欄
(8) 保管・調製の課題は何でしたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 保管・調製を行う場所の確保 <input type="checkbox"/> 担当部署の決定 <input type="checkbox"/> 保管・調製に必要な物品費用 <input type="checkbox"/> 調製方法の決定 <input type="checkbox"/> 个人防护具として使用する物品の決定 <input type="checkbox"/> 原液等の感染性廃棄物処理方法の決定 <input type="checkbox"/> 消毒、清掃方法の決定 <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> なし

6. ゾルゲンスマの**院内搬送**の実施状況と課題についてお聞きします。

質問項目	回答欄							
(1) 調製液の搬送梱包に使用した物品は何ですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> ジッパー付きのビニール袋 <input type="checkbox"/> バイオハザードバッグ <input type="checkbox"/> 蓋つきのプラスチックボトル <input type="checkbox"/> キャリーボックス <input type="checkbox"/> その他 [ ]							
(2) 調製場所から病棟までの搬送方法は何か* (いずれか一つ回答)	<input type="radio"/> 直接手持ち搬送 <input type="radio"/> 搬送システムを使用 <input type="radio"/> 医薬品搬送カートを使用 <input type="radio"/> その他 [ ] <input type="radio"/> 特に決めていない							
質問項目	回答欄 (該当項目の□にチェック)							
(3) 搬送時の個人防護具は何ですか* (複数回答可)	マスク	手袋	アイシー ルドまた は保護メ ガネ	長袖エブ ロンまた はガウン	半袖エブ ロン	ヘッドキ ャップ	靴カバー または専 用靴	特に決め てない
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. ゾルゲンスマ投与と投与後の患者管理の実施状況と課題についてお聞きします。

質問項目	回答欄
(1) ゾルゲンスマはどこで投与しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 一般個室 <input type="checkbox"/> 陰圧個室 <input type="checkbox"/> 複数人病室 <input type="checkbox"/> 集中治療室 <input type="checkbox"/> その他[ ]
(2) 入院中の検体を密閉するために、袋または専用容器を使用しましたか* (いずれか一つ回答)	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> 特に決めていない
(3) 入院中の検体の搬送方法は、直接手渡しのみですか* (いずれか一つ回答)	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ (搬送システムの使用も可能) <input type="radio"/> 特に決めていない
(4) 退院後の自宅でのカルタヘナ法対応に関する指導は、誰が担当しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 医師 <input type="checkbox"/> 看護師 <input type="checkbox"/> 薬剤師 <input type="checkbox"/> その他[ ] <input type="checkbox"/> 特に指導する必要がなかった
(5) 物品消毒や環境衛生のために患者の病室で使用した消毒液は何ですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 次亜塩素酸ナトリウム <input type="checkbox"/> ペルオキソ-硫酸水素カリウム (ルビスタ®) <input type="checkbox"/> 過酢酸 <input type="checkbox"/> グルタラール <input type="checkbox"/> その他[ ]
(6) 投与・投与後の患者管理の課題は何でしたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 投与場所の確保 <input type="checkbox"/> 必要物品の費用 <input type="checkbox"/> スタッフの人数不足 <input type="checkbox"/> 患者家族への指導 <input type="checkbox"/> 有害事象発現時の対応 <input type="checkbox"/> 患者ケア・入院管理に関する対応 <input type="checkbox"/> 個人防護具として使用する物品の決定 <input type="checkbox"/> 環境衛生や物品消毒の方法の決定 <input type="checkbox"/> 長期フォローアップへの対応 <input type="checkbox"/> 他の医療機関への周知 <input type="checkbox"/> 検体の取扱い方法 <input type="checkbox"/> 外部検査機関への周知 <input type="checkbox"/> その他 [ ] <input type="checkbox"/> なし

質問項目	回答欄 (該当項目の□にチェック)							
以下の場合の 個人防護具は 何ですか* (複数回答可)	マスク	手袋	アイシー ルドまた は保護メ ガネ	長袖エプ ロンまた はガウン	半袖エプ ロン	ヘッドキ ャップ	靴カバー または専 用靴	特に決め てない
(7) 投与時	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(8) おむつ交換 など、排泄物に 触れる可能性が ある時	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(9) 処置・検査 等で患者に触れ る場合	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(10) 清掃等、患 者に触れず入室 のみの場合	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. ゾルゲンスマ使用における遺伝カウンセリングの実施状況と課題についてお聞きします。

質問項目	回答欄				
(1) 遺伝カウンセリング専門の部署はありますか* (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> ある <input type="radio"/> ない				
(2) どの部署が、遺伝カウンセリングを実施しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 院内の遺伝カウンセリング部門 <input type="checkbox"/> 院内の遺伝カウンセリング部門以外の診療科 <input type="checkbox"/> 他施設の遺伝カウンセリング部門（または担当者） <input type="checkbox"/> その他[ ]				
(3) 遺伝カウンセリングの担当者は、どなたですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 臨床遺伝専門医 <input type="checkbox"/> 認定遺伝カウンセラー* <input type="checkbox"/> その他[ ]				
(4) 治療後のフォローアップにて、遺伝カウンセリングの継続的な実施は必要だと思いますか* (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> とてもそう思う <input type="radio"/> そう思う <input type="radio"/> どちらでもない <input type="radio"/> あまり思わない（以下の※質問にご回答ください） <input type="radio"/> 全く思わない（以下の※質問にご回答ください）				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d9ead3;">※ 質問</th> <th style="background-color: #d9ead3;">回答欄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;">その理由を記入してください</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	※ 質問	回答欄	その理由を記入してください	
※ 質問	回答欄				
その理由を記入してください					

9. **感染性廃棄物の処理**に関する実施状況と課題についてお聞きします。

質問項目	回答欄
(1) <b>調製後</b> の余剰原液や調製器具を、どのように処理しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> オートクレーブ処理 <input type="checkbox"/> 次亜塩素酸ナトリウム処理 <input type="checkbox"/> その他[ ] <input type="checkbox"/> 処理していない (処理せず感染性廃棄物として処分)
(2) どの部署が、 <b>調製後</b> の余剰原液や調製器具を処理しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 薬剤部 <input type="checkbox"/> 主診療科 <input type="checkbox"/> 検査部 <input type="checkbox"/> その他[ ]
(3) <b>投与後</b> の余剰の原液や投与器具を、どのように処理しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> オートクレーブ処理 <input type="checkbox"/> 次亜塩素酸ナトリウム処理 <input type="checkbox"/> その他[ ] <input type="checkbox"/> 処理していない (処理せず感染性廃棄物として処分)
(4) どの部署が、 <b>投与後</b> の余剰の原液や投与器具を処理しましたか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 薬剤部 <input type="checkbox"/> 主診療科 <input type="checkbox"/> 看護部 <input type="checkbox"/> 検査部 <input type="checkbox"/> その他[ ]
(5) <b>入院中の患者</b> 体液が付着したごみを、どのように処理しましたか* (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> <u>感染性廃棄ボックスのみに処分</u> <input type="radio"/> 感染性廃棄物または一般可燃ごみとして処分可能 <input type="radio"/> その他 (以下に記入) [ ]
(6) 感染性廃棄物の処理に関する課題があれば記入してください	

10. ゾルゲンスマを含む遺伝子治療に関する医療スタッフの教育についてお聞きします。

質問項目	回答欄				
<p>(1) 企業主催の研修会以外に、スタッフ向けの研修会・勉強会を開催しましたか*</p> <p>(いずれか一つに回答)</p>	<p>○ していない (企業主催の研修会のみ開催)</p> <p>○ した (または企画している) (以下の※質問にご回答ください)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d9ead3;">※ 質問</th> <th style="background-color: #d9ead3;">回答欄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>その研修会・勉強会は、施設内または外部施設のものですか*</p> <p>(複数回答可)</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><input type="checkbox"/> 施設内の研修会・勉強会</p> <p><input type="checkbox"/> 外部施設で企画された研修会・勉強会</p> <p><input type="checkbox"/> その他 [ ]</p> </td> </tr> </tbody> </table>	※ 質問	回答欄	<p>その研修会・勉強会は、施設内または外部施設のものですか*</p> <p>(複数回答可)</p>	<p><input type="checkbox"/> 施設内の研修会・勉強会</p> <p><input type="checkbox"/> 外部施設で企画された研修会・勉強会</p> <p><input type="checkbox"/> その他 [ ]</p>
※ 質問	回答欄				
<p>その研修会・勉強会は、施設内または外部施設のものですか*</p> <p>(複数回答可)</p>	<p><input type="checkbox"/> 施設内の研修会・勉強会</p> <p><input type="checkbox"/> 外部施設で企画された研修会・勉強会</p> <p><input type="checkbox"/> その他 [ ]</p>				
<p>(2) あなたが、更に習得したい知識やスキルに関する内容はありますか*</p> <p>(複数回答可)</p>	<p><input type="checkbox"/> 遺伝子治療の基礎知識</p> <p><input type="checkbox"/> 関連の法規制 (カルタヘナ法など)</p> <p><input type="checkbox"/> 遺伝子組換え生物等が環境に与える影響や不活化処理方法</p> <p><input type="checkbox"/> 臨床での遺伝子組換え生物等の使用・拡散防止対応</p> <p><input type="checkbox"/> 基礎研究に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/> 有効性あるいは治療効果</p> <p><input type="checkbox"/> 安全性あるいは有害事象への対応</p> <p><input type="checkbox"/> 臨床での実施体制</p> <p><input type="checkbox"/> 製品の品質管理・取扱い (保管・調製・運搬)</p> <p><input type="checkbox"/> 投与後の患者ケア・入院管理</p> <p><input type="checkbox"/> 治療後のフォローアップ方法</p> <p><input type="checkbox"/> 患者指導方法</p> <p><input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの方法</p> <p><input type="checkbox"/> 遺伝子治療やゲノム編集技術の最新動向</p> <p><input type="checkbox"/> 遺伝子治療以外の脊髄性筋萎縮症に対する治療や管理</p> <p><input type="checkbox"/> その他 [ ]</p> <p><input type="checkbox"/> なし</p>				

質問項目	回答欄
(3) 関係スタッフへの教育について、更に充実させた方が良く考える研修内容は何ですか* (複数回答可)	<input type="checkbox"/> 遺伝子治療の基礎知識 <input type="checkbox"/> 関連の法規制 (カルタヘナ法など) <input type="checkbox"/> 遺伝子組換え生物等が環境に与える影響や不活化処理方法 <input type="checkbox"/> 臨床での遺伝子組換え生物等の使用・拡散防止対応 <input type="checkbox"/> 安全性や有効性のための評価方法 <input type="checkbox"/> 関係部署の調整 <input type="checkbox"/> 文書作成・管理 <input type="checkbox"/> 製品の取扱い (保管・調製・運搬) <input type="checkbox"/> 投与方法 <input type="checkbox"/> 投与後の患者ケア・入院管理 <input type="checkbox"/> 患者指導 <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリング <input type="checkbox"/> 感染性廃棄物の処理 <input type="checkbox"/> その他[ ] <input type="checkbox"/> なし

11. その他、遺伝子治療の実施に関するご意見があれば記入してください

アンケートへの回答は以上です。  
最後に記入漏れがないかご確認ください。

本アンケート調査の集計結果や遺伝子治療関連セミナー等の連絡希望についてお聞きします。

質問項目	回答欄
集計結果や遺伝子治療関連セミナー等の連絡を希望しますか* (いずれか一つに回答)	<input type="radio"/> 希望しない <input type="radio"/> 希望する ↳ メールアドレスを以下に記入 (グループメールも可) <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <span style="font-size: 2em;">[</span> <span style="font-size: 2em;">]</span> </div> 集計結果のみの連絡を希望する場合はチェック <input type="checkbox"/>

ご回答いただき誠にありがとうございました。

以上

## アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の 臨床実施体制に関する全国調査

### —脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療の実態把握—

中 國 正 祥<sup>\*1,\*2</sup> 小野寺 雅 史<sup>\*1</sup>

#### National Survey on Clinical Practice of Gene Therapy using Adeno-associated Virus Vector —The Actual Status and Hurdle on Clinical Practice in Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy—

Masayoshi NAKAKUNI<sup>\*1,\*2</sup> and Masafumi ONODERA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Gene and Cell Therapy Promotion Center, National Center for Child Health and Development  
2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>\*2</sup> Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development, Japan

Onasemnogene abeparvovec-xioi (OA) is the first approved gene therapy product for spinal muscular atrophy (SMA) in Japan. Since the product is a vector derived from adeno-associated virus, however, the clinical use categorized as *in vivo* gene therapy must be under the type I use of the Cartagena Act to preserve environmental biodiversity. On the other hand, very few health care providers have had experiences of dealing with such a product and the challenges in clinical sites have still been unknown. To understand the current clinical situation of gene therapy for SMA, we had conducted a nation-wide survey for 41 medical institutions that have used or plan to use the product. Among them, 33 institutes responded to the questionnaire and 21 have provided the gene therapy for the patients. Although each facility conducted the gene therapy by using its own protocols for personal protective equipment, inactivation or disposal of the vector, and patient care, 73% of the facilities took more than a month to introduce the gene therapy into their hospitals and 82% found it difficult to establish the implementation system complied with the Cartagena Act. The survey indicated the importance of promptly preparing the standardization of procedure dealing with virus-derived medical products including education materials for health care providers for safe and effective gene therapy nation-wide.

**Key words:** gene therapy, adeno-associated virus, living modified organism, biosafety, Cartagena Act

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2022; 53(6): 217-224

### 緒 論

遺伝子治療は難治性疾患に対する画期的な治療法として世界中で臨床開発が進んでいる<sup>1)</sup>。遺伝子治療では標的細胞内またはその核内に治療遺伝子を導入するためにベクターが使用される。一般にベクターはウイルスベクターと非ウイルスベクターに分類され、特にウイルスベクターは遺伝子導入効率が高いことから遺伝子治療の臨床開発に多く使用されてきた。

ウイルスベクターを用いた遺伝子治療では製剤の安全な取扱いや投与後のウイルスベクター排出 (viral vector shedding) を考慮しなければならない<sup>2,3)</sup>。ウイルスベクターは遺伝子組換え生物等に該当することから、日本では「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)の下でその使用が規制されている<sup>4)</sup>。遺伝子組換え生物等の使用等は使用形態に応じて「第二種使用等」と「第一種使用等」の2種類に分けられる<sup>4,5)</sup>。「第二種使用等」は外部環境への拡散防止策を執って閉鎖的に使用または運搬する場合をいい、「第一種使用等」は遺伝子治療拡散防止措置を執らず遺伝子組換え生物等を使用または運搬する場合をいう。医療現場でのウイルスベクター製品の使用は第一種使用等に該当する。第一種使用等をしようとする者は、事前に使用規定を定め、第一種使用規程承認申請書と生物多様性影響評価書を申請し、主務大臣の承認を受けなければならない。

オナセムノゲン アベバルボベク(ゾルゲンスマ<sup>®</sup>、以下、OA)は、脊髄性筋萎縮症に対するアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV) ベクター由来の遺伝子治療用製

<sup>\*1</sup> 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター

<sup>\*2</sup> 国立成育医療研究センター臨床研究センター

著者連絡先: 中國正祥 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター・臨床研究センター 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 TEL: 03-3416-0181 FAX: 03-3215-6230 E-mail: nakakuni-m@ncchd.go.jp

投稿受付 2022年5月31日, 第2稿受付 2022年7月18日, 第3稿受付 2022年9月1日, 掲載決定 2022年9月21日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2022 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

品として、2020年3月に製造販売承認を取得した。AAV9のカプシド内に運動神経細胞生存 (survival motor neuron: SMN) タンパク質をコードする治療遺伝子を搭載した製品であり、運動ニューロンや筋細胞の中でSMNタンパク質を発現することにより治療効果を発揮する<sup>6)</sup>。OAは製造販売承認品目で初めて医療現場にてカルタヘナ法対応が求められた製品でもある。そしてAAVベクターはエンベロープを有さずアルコール抵抗性であることから、特別な不活化処理が必要となり<sup>7,8)</sup>、OAの臨床導入には通常の施設運用とは異なる対応が求められる<sup>9)</sup>。現在、40以上の医療機関が治療提供可能施設として登録されている<sup>10)</sup>。カルタヘナ法対応を含むOAの使用に関する要件は適正使用ガイド<sup>11)</sup>や日本小児神経学会の適正使用指針<sup>12)</sup>に記載されている。OAはバイアル製剤であり単回の静脈内投与により治療を行う。投与後4週間以内はベクターが排泄物等に含まれることから排泄物や体液への接触防止策を講じる。OAの保管、調製、運搬、投与、投与後の患者からの排出等の管理、検体の取扱い、感染性廃棄物の処理はカルタヘナ法第一種使用規程に従わなければならない。施設の設備やリソースは医療機関ごとに異なり、またウイルスベクター製品の使用経験を有する医療機関は限られていることから、実施体制の整備の進捗には施設によって差のあることが予想される。血友病の遺伝子治療に関する先行調査では規制ガイダンスや安全性に関する教育ニーズが高かった<sup>13)</sup>。

そこで、本調査では、医療現場におけるOA治療の実施体制に関する実態把握を目的として、OA治療提供可能施設および治療経験のある医療機関の医師を対象に質問紙調査を実施した。

## 方 法

### 1. 調査準備

OAのカルタヘナ法第一種使用規程承認申請書には、溶液の保管、調製、運搬、患者への投与、投与後の患者からの排出等の管理、検体の取扱い、感染性廃棄物等の処理に関する要件が示されており、適正使用ガイドには遺伝子組換え生物等の拡散防止策等に関する考え方が示されている<sup>11)</sup>。本調査の実施体制に関する設問項目は適正使用ガイドをもとに医療現場で使用される可能性がある設備や物品を検討したうえで作成選択式の回答形式とした。さらに回答者背景、OA治療の課題、スタッフ教育に関する選択式の設問を加え、計57項目の設問とした。回答者背景として所属施設、神経内科専門医としての経験年数、回答時点でのOA投与症例数、実施体制構築に要した期間としてOAの院内採用から患者受入れが完了するまでの期間の設問を作成した。遺伝子治療の専門医からの意見に関する必要性および治療後のフォローアップでの遺伝カウンセリングの継続的な実施の必要性については「とてもそう思う」、「そう思う」、「どちらでもない」、「あまり思わない」、「全く思

わない」の5段階評価とした。設問項目は医療現場での作業工程に沿うように、①回答者背景、②院内採用、実施準備および患者の適格性確認、③保管および調製、④運搬、⑤投与および投与後の患者管理、⑥感染性廃棄物の処理、および⑦スタッフ教育に分けて配置し調査票を作成した。

### 2. 対象者

調査対象者はOA治療の提供が可能な病院の担当医であり、OA治療提供可能施設として登録されている36施設(2021年4月時点)を対象とした。なお、OA治療の経験を有する医療機関の担当医への調査協力を依頼し、計41施設の担当医に対して調査票を送付した。

### 3. 調査実施

本調査では無記名自記式質問紙を用い、回答は1施設あたり1名とした。2021年4月から8月にかけて調査票を対象者に郵送またはメール送付した。回答は調査票の返送またはMicrosoft Forms<sup>®</sup>を用いたオンライン形式で受け付け、単純集計を行った。

### 4. 倫理的配慮

本調査は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号 2020-347)。

## 結 果

### 1. 回答者背景

回答者背景の結果をTable 1に示す。33施設から回答が得られ(回収率:80%)、61%が大学病院であった。82%が専門医として5年以上の臨床経験を有しており、64%が回答時点で1例以上の投与経験を有していた。さらに73%が院内採用から患者受入れ準備が完了するまでの実施体制構築に1カ月以上を要していた。

### 2. 実施体制について

医療現場での実施体制に関する結果をTable 2に示す。48%の施設がワーキンググループを作成し、1グループあたり3-11部署(中央値:5部署)が含まれていた。構成部署として小児科あるいは小児神経内科、薬剤部がすべての施設で参画していた。看護部が69%(11/16施設)、検査部が56%(9/16施設)ならびに遺伝カウンセリング部門、感染制御部門および事務部門が44%(7/16施設)で、その他、リハビリテーション部門、医療安全室、集中治療科、腎臓科等が参画していた。55%が企業提供資料以外の施設固有の資料・資材を作成しており、作成資料としては手順書・マニュアル(16/18施設)、フローチャート(15/18施設)、説明資料(8/18施設)、記録用紙(7/18施設)および

搬送経路図 (6/18 施設) であった。カルタヘナ法に則った OA の使用について審議できる委員会を有していた施設は 27% であった。OA の使用に際して遺伝子治療の専門家の意見が必要かどうかの設問に対しては 67% が「とてもそう思う」または「そう思う」という回答であった。

OA はバイアル製剤であり、医療機関内では凍結状態の溶液を 2~8℃ で保存する。そして、調製では製剤を解凍した後に投与量をバイアルから投与用注射筒に採取する。調製は無菌的に行うこととされている。さらに OA のカルタヘナ法第一種使用規程承認申請書の要件にあわせて溶液の保管、調製および運搬を行う。

溶液の保管および調製について、79% および 73% の施設が薬剤部で実施しており、その他、病棟内や輸血管理室内でも保管または調製が行われていた。投与経験を有する 21 施設の対応について、すべての施設で調製時に安全キャビネットを使用していた。また 14% (3/21 施設) が調製時に閉鎖式接続器具を使用していた。AAV ベクターはアルコール抵抗性であることから、調製後の安全キャビネットの不活化処理については次亜塩素酸ナトリウムの使用が最も多く (17/21 施設)、続いて紫外線照射 (2/21 施設) であった。運搬について、投与経験を有するすべての施設が、調製した注射筒の梱包に資材を使用していた。資材としてはジッパー付きビニール袋 (12/21 施設)、キャリアバッグ (10/21 施設)、バイオハザードバッグ (7/21 施設) や蓋付きのプラスチックボトル (3/21 施設) であった。運搬方法は手持ちが 86% と最も多く、その他、医薬品用搬送カートを用いて運搬されていた。

投与場所は一般個室が 82% と最も多く、一部の施設では陰圧個室 (15%) や集中治療室 (3%) を使用していた。病室内での AAV ベクター不活化処理に用いた薬液は次亜塩素酸ナトリウムが最も多く、続いてペルオキソ一硫酸水素カリウムであった。患者退院時のカルタヘナ法対応に関する指導は、医師、看護師および薬剤師が実施していた。

OA の対象疾患である脊髄性筋萎縮症は遺伝性疾患であり、適正使用ガイドには遺伝カウンセリングの実施について言及されている<sup>11)</sup>。94% の施設では院内で遺伝カウンセリングを実施していたが、院外で実施している施設もあった。OA 治療後のフォローアップにおける遺伝カウンセリングの継続的な実施が必要かどうかの設問に対しては、70% が「とてもそう思う」または「そう思う」という回答であった。

患者検体は施設の規程に沿って取り扱うとされているが<sup>11)</sup>、検体の搬送方法については示されていない。調査結果によると、投与経験を有する施設の 81% (17/21 施設) が検体搬送の密閉容器を使用しており、76% (16/21 施設) が手渡しで検体を搬送していた。

調製および投与後の溶液や使用器具の処理には次亜塩素酸ナトリウムやオートクレーブが使用されていたが、処理

Table 1 回答者背景

設問項目	回答数 (%) n = 33
所属施設区分	
大学病院	20 (61)
公的医療機関	6 (18)
国立高度医療センター	3 (9)
その他	1 (3)
無回答	3 (9)
神経内科専門医としての経験年数	
5 年未満	6 (18)
5~9 年	12 (36)
10~14 年	5 (15)
15~19 年	3 (9)
20~24 年	4 (12)
25~29 年	2 (6)
30 年以上	1 (3)
オナセムノゲン アベバルボベクの投与症例数	
0 名	12 (36)
1 名	15 (45)
2 名	3 (9)
3 名	3 (9)
実施体制構築に要した期間*	
1 カ月	9 (27)
1 カ月以上 2 カ月未満	10 (30)
2 カ月以上 3 カ月未満	5 (15)
3 カ月以上	9 (27)

\*オナセムノゲン アベバルボベクの院内採用から患者受入れ準備が完了するまでの期間

せず感染性廃棄物として処分されている施設もあった。入院中、患者体液が付着したごみは感染性廃棄ボックス内に処分されていた。

さらに、適正使用ガイドでは、保管、調製、運搬、投与、ならびに体液および/または排泄物への接触における個人用防護具を装着するように記載されている<sup>11)</sup>。投与経験を有する施設では手袋およびマスクの使用が最も多かったが、個人用防護具の種類は施設間で違いがあった (Figure 1)。

### 3. OA 治療実施に関する課題について

院内採用、実施準備、患者の適格性確認、保管・調製、および投与・投与後の患者管理に関する課題について調査した結果、すべての回答者が院内採用に関する課題を有しており、院内採用の課題としてはカルタヘナ法に則った遺伝子組換え生物等の使用および拡散防止対応のための体制整備の課題が 82% と最も多く、続いて、高額製品の破損 (76%)、安全性・有害事象発現時の対応 (73%) に関する課題が多かった。カルタヘナ法に則った体制整備の課題を有する回答者は投与経験を有する施設のほうが経験を有しない施設よりも多かった (90.5% 対 66.7%)。実施準備につ

Table 2 オナセムノゲン アベパルボペク治療の実施体制

設問区分	設問項目	回答	回答割合 (%)	
			全体 (n=33)	投与経験あり (n=21)
実施準備	ワーキンググループ作成	あり	48	57
	施設独自で作成した資料・ 資材	あり	55	67
	カルタヘナ法に則った使用 について審議できる委員会	あり	27	33
保管・調製	原液および調製液の保管場 所 (複数回答)	薬剤部内	79	90
		病棟内	9	10
		輸血管理室内	3	0
		検討中	12	0
	調製場所 (複数回答)	薬剤部内	73	81
		病棟内	12	14
		その他	6	5
		検討中/無回答	9	0
	安全キャビネットの使用	あり	85	100
	安全キャビネット清掃時の 不活化処理方法(複数回答)	次亜塩素酸ナトリウム	61	81
紫外線照射		12	10	
その他		3	0	
検討中/無回答		36	19	
閉鎖式接続器具の使用	あり	18	14	
運搬	調製後の注射筒を梱包する 際の資材の使用	あり	79	100
		なし	3	0
		検討中/無回答	18	0
	運搬方法 (複数回答)	手持ち搬送	70	86
	医薬品搬送カート	9	14	
	検討中/無回答	21	0	
投与・投与後の 管理	投与場所 (複数回答)	一般個室	82	86
		陰圧個室	15	14
		集中治療室	3	5
		検討中/無回答	9	0
	病室で使用した消毒液 (複数回答)	次亜塩素酸ナトリウム	61	81
		ペルオキソ-硫酸水素カリウム	18	24
		不明/検討中/無回答	30	5
	退院時のカルタヘナ法対応 に関する指導の実施者 (複数回答)	医師	76	86
		看護師	39	52
		薬剤師	9	5
特に指導する必要がなかった 検討中/無回答		6 15	10 0	
遺伝カウンセリング実施	院内	94	95	
	院外	3	5	
	無回答	3	0	
検体の取扱い	密閉容器の使用	あり	64	80
		なし	6	10
		検討中	30	10
	検体の搬送方法	直接手渡しのみ	58	76
直接手渡しまたは搬送システムの使用		12	14	
検討中		30	10	
感染性廃棄物の 処理	調製後の溶液や調製器具の 処理方法 (複数回答)	次亜塩素酸ナトリウム処理	33	43
		処理せず感染性廃棄物として処分	33	38
		オートクレーブ処理	18	29
		その他	3	5
		不明/検討中/無回答	27	0
	投与後の溶液や投与器具の 処理方法 (複数回答)	処理せず感染性廃棄物として処分	39	48
		次亜塩素酸ナトリウム処理	24	29
		オートクレーブ処理	18	29
		不明/検討中/無回答	27	5
	入院中の患者体液が付着し たごみの処理	感染性廃棄ボックスに処分 検討中/無回答	79 21	95 5

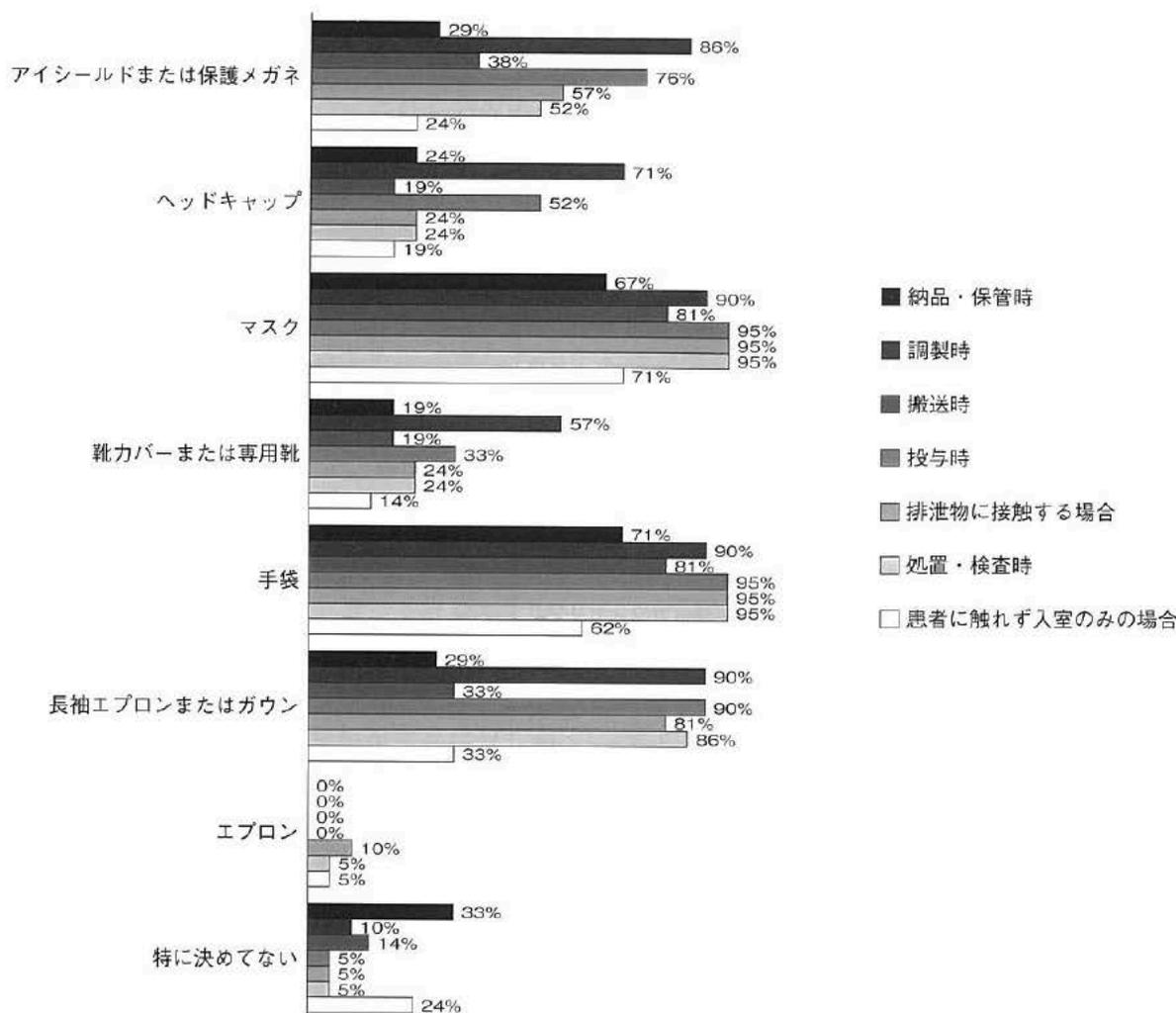


Figure 1 個人用防護具の装着状況

いては、関係部署との連携・調整の課題（79%）が最も多く、続いて、スタッフ教育（58%）、院内スタッフへの周知（55%）および施設独自の資料作成（55%）に関する課題が多かった。適格性確認については、体制の整備が42%と最も多く、続いて抗AAV9抗体検査（33%）に関する課題が多かった。保管・調製については、場所の確保に関する課題が58%と最も多く、続いて感染性廃棄物等の処理方法（39%）、消毒・清掃方法（39%）に関する課題が多かった。投与・投与後の患者管理については、環境衛生や物品消毒の方法に関する課題が52%と最も多く、続いて有害事象発現時の対応（48%）、患者ケア・入院管理に関する対応（42%）に関する課題が多かった。

#### 4. スタッフへの教育研修について

関係スタッフに対して企業主催の研修会以外に研修や勉強会を実施または企画していた施設は58%であった。関係スタッフへの教育研修の必要性について、カルタヘナ法等の関連法規制に関する内容が82%と最も多く、続いて、遺伝子組換え生物等が環境に与える影響や不活化処理方法（70%）、臨床での遺伝子組換え生物等の使用・拡散防止対応（67%）、投与後の患者ケア・入院管理（61%）、製品の

取扱い（55%）および遺伝子治療の基礎知識（55%）という回答が多かった（Figure 2）。

#### 考 察

今回、全国の医療機関に対しOA治療実施体制構築に関する実態調査を行った。対象は実際にOA治療を行った医療機関21施設と、実施体制は既に構築し終えているが回答時点でOA治療の実施を経験していない医療機関12施設の合計33施設である。なお、このようなウイルスベクターを用いる *in vivo* 遺伝子治療の実施体制に関する全国規模の実態調査は今回が初めてである。

さて、医療現場においてウイルスベクター由来遺伝子治療用製品を使用する場合、その使用や排出に関し生物多様性への影響の観点から予め定められたカルタヘナ法第一種使用規程に則り、関連する各部署がこれら遺伝子治療用製品を適切に扱うことが求められる。そのためには各医療機関内で製品要件や作業内容に関する情報の共有化が必須である。その体制構築に関する一連の流れを挙げれば、① 医療機関内の関連する部署の代表者が参加するワーキンググループ（working group：WG）を作成し、各々の部署の役割分担を明確化する。② 各部署においてその役割を適切に

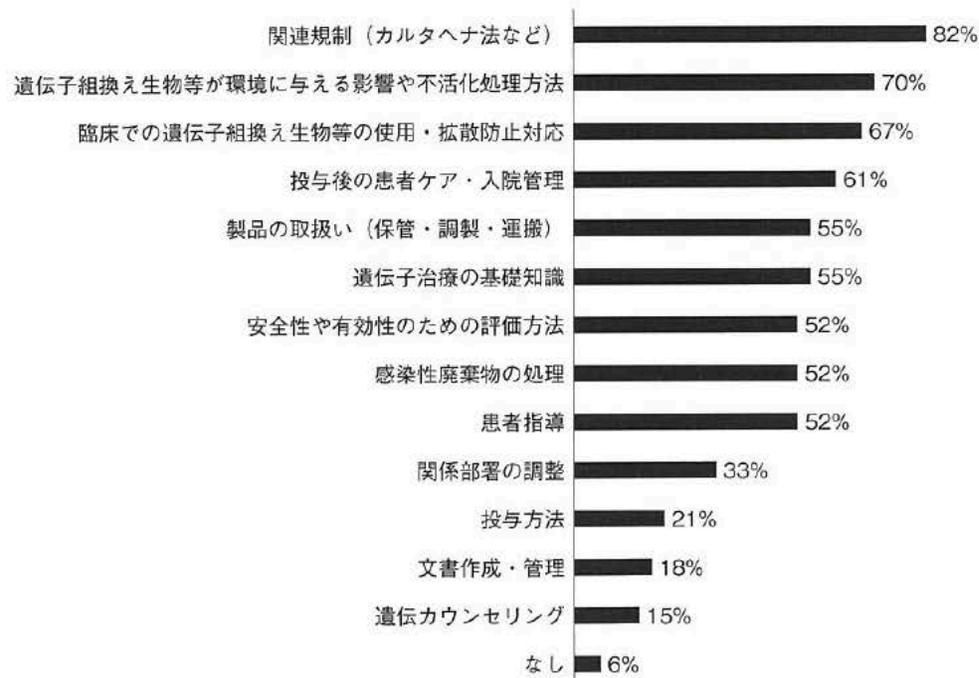


Figure 2 関係スタッフへの教育研修の必要項目

実施できるチームを構築し、各作業工程に関する内容を文書化した手順書を作成する。③各部署で作成した作業手順書を基に部署間での製品移動に関する項目を加え、製品の院内搬入から患者投与ならびに投与後の患者検体等の取扱い方法を文書化した全体の作業手順書を作成する。そして、④これら一連の作業工程およびその対応がカルタヘナ法第一種使用規程に則っているかを別途定めたバイオセーフティー委員会で審議し、その修正点を確認して最終的な作業手順書を作成する。その後、⑤これら作業手順書に従い各作業工程を予行練習として実際に実施し、作業手順書に不備が生じた際にはそれらをその都度修正し、WGを介し各部署にフィードバックして修正点の共有化を図る等である。ここでは調査結果に基づいて①に関してはWGの作成、②に関しては作業手順書の作成、③に関してはバイオセーフティー委員会、および④に関しては予行練習、そしてOA治療開始に当たって院内で実施する教育プログラムに関して考察する。

まず、WGの作成に関してはOA治療を行った施設の半数以上で同類のグループを作成しチーム医療体制を整備していた。一方でそこに参画する部署の構成に特定の規定がないため、その選定は各医療機関の方針に委ねられWGを構成する部署に大きな隔たりがあった。ただ、OA治療はこれまでに類をみないウイルス由来製剤で免疫原性を含めヒトに与える影響も不確実であり、加えてウイルス排出の観点から第三者への感染予防策も必要となるため、院内の幅広い部署からの参画が必要であることは間違いない。薬剤部、看護部、臨床検査部はもとより重篤な不具合発生に対する迅速な対応の観点から集中治療室の関与や循環器、腎臓等の専門医の参画が必要であり、特に、このような専

門医が不在の医療機関では予め重篤な不具合発生時の対応を検討しておくことが重要であろう。また、感染制御の観点からinfection control team (ICT)や患者が受ける遺伝医療の観点から遺伝カウンセリング部との情報共有も必要となる。

次に、作業手順書作成に関してはOA治療を行った施設の67%が独自の資材や資料を作成しており、特に手順書やフローチャートの作成割合が高かった。これは、OA治療がカルタヘナ法対応を含め製剤の調製から患者への投与、投与後の患者管理まで多種多様な作業工程を必要とするため、これまで各医療機関が保有するマニュアルでは対応しきれなかったことが原因と考える。一方、手順書やフローチャートは、逸脱リスクを低減する手法であるrisk based approach (RBA)に関連するツールで、医薬品や再生医療等製品の製造等に受け入れられてきた概念であり<sup>14,15)</sup>、そのためこれらのツールの標準化が求められる。ただ、各医療機関で使用する設備や機器、体制は大きく異なり、企業が提供するマニュアル等を単純に外挿することが困難で、結果的に各医療機関が自施設に適したマニュアルを作成することになる。例えば、製剤の調製に関してはAAVがbiosafety level 1 (BSL-1, P1レベル)にもかかわらず、多くの施設がBSL-2 (P2レベル)のPPEを装着し、クラスII以上の安全キャビネットを用いていたが、安全キャビネットを使用しない医療機関も存在した。加えてAAVベクターの不活化処理には次亜塩素酸ナトリウムが最も使用されていたが、医療機関の方針や運用にあわせてオートクレーブ、紫外線、他の薬液を用いた処理も行われていた。このように、各医療機関においてその作業工程に多くの相違点を確認されたが、実際に医療現場でのAAV

ベクターの取扱いに関する標準的な指針はない。海外では医療現場での遺伝子治療用製品等の取扱いに関するいくつかの提言が示されているのみであり<sup>2,3,16)</sup>、これらの内容は海外の医療体制に沿ったものであり、さらに文章が英語で書かれていることから国内の医療機関にその工程を導入することは決して容易ではないと考える。なお、国立成育医療研究センターでは国立精神・神経医療研究センターと共同で両センターでのカルタヘナ法に則った AAV ベクターの取扱いに関するマニュアルを作成し、それを公開している<sup>17)</sup>。今後は国内の医療機関においてもウイルスベクター由来製剤の適正な使用を可能にする、標準的な作業手順書の作成が必要と思われる。

バイオセーフティー委員会の設置に関しては、カルタヘナ法に則った使用に対する審議機関を設置している医療機関は少なかった。ただ、カルタヘナ法の第三条の規定に基づく基本事項（6省告示第2号、平成30年3月5日）では安全な取扱いについての検討委員会の設置を求めている<sup>18)</sup>。確かに、使用頻度が低い遺伝子治療用製品に対し独自のバイオセーフティー委員会を設置する必要性は低いと思われるが、遺伝子治療用製品がこれまでにない作用機序であり、特に添付文書に示されない重篤な不具合の発生も想定されることから使用した遺伝子治療用製品に関する一定の有効性・安全性を評価する委員会を設置することは必要と考え、例えば既存の委員会等の枠組みの中にこれら遺伝子組換え生物の使用に対する評価機関の設置は必要であろう。

予行練習の意味合いは文書化された作業工程の具現化であり、製品の搬入から保管、保管庫からの製品の取出しから調製、調製液の払出しから投与までの流れを実際の患者への対応を想定して行うものである。これら予行練習を複数回実施することで多くの不備を発見することは経験することであり、その都度、作業手順書、記録内容や搬送経路図等の改訂を試みる。なお、重要なことは気付いた点や気になった点は完全に納得するまで訂正することであり、このような予行練習の実施は実際の患者投与における作業工程の逸脱リスクを極端に低減することになる。さらに、製造販売業者との協議や手続きが必要であり、患者受入れ準備までには時間がかかることから、事前に実施体制構築および準備を進めておくことが望ましい。

最後に、カルタヘナ法対応を含む医療スタッフへの教育である。医師において遺伝子治療の安全性や患者フォローアップ、規制関連に対する内容の要望が高かったことは先行調査と同様であったが<sup>13)</sup>、看護師、薬剤師等の医療関係者に対して求める教育は製剤の調製法やカルタヘナ法を含む患者対応に関する内容であり、必ずしも求める教育内容が院内全体で同一でないことが示された。確かに、担当する業務内容が異なるためそこに求められる教育内容が異なることは当然であるが、問題は医療現場に OA 治療のよう

な *in vivo* 遺伝子治療を導入する際、その職種に合わせた教育プログラムを如何に提供するかであり、同時にその習得度をどのように計っていくかであろう。このような観点からも今後は遺伝子治療に関する教育資料の充実も求められるところであろう。

ここでの考察は今回の全国医療機関を対象とした調査結果を基になされたもので、必ずしも一般性を持っているものではないが、調査対象が大学病院を含む専門性の高い医療機関から一般診療を主とする公立病院等の比較的幅広い範囲であり、その意味で一定の傾向を示していると思われる。投与経験を有する施設では、カルタヘナ法に則った体制整備の課題が多かったが、調製および投与の担当部署や作業場所、運搬や不活化処理の方法について、具体的な運用を決めて対応していた。そのため OA 治療の導入を検討している施設は早期の段階で投与経験を有する施設あるいは遺伝子治療の実施経験を有する施設に対して体制を確認し、無駄のない実施体制整備のために他施設の経験を役立てることが重要となる。そして、今後はここで提言した内容を基に OA 治療のような遺伝子治療用製品の医療現場への迅速かつ適正な導入の一助になり得るガイダンスの作成に務めていく所存である。

## 結 論

全国の医療機関を対象に OA 治療の実施体制構築やその課題に関する調査を行った結果、治療の実施体制や実施計画の違いを把握することができ、さらにカルタヘナ法第一種使用規程に則った使用が治療実施上の課題になっていることがわかった。今後、遺伝子治療の安全かつ有効な実施を推進するためには、実施体制の標準化のための指針や医療関係者への教育資料の作成が必要である。

### Conflict of Interest

中国正祥はファイザー株式会社から教育プロジェクトに関する研究助成を受けている。

### 謝辞

本調査にご協力いただいた施設の医師の先生方に心より感謝申し上げます。本調査の助言およびご協力賜りました、京都大学大学院医学研究科の和田先生、国立精神・神経医療研究センターの小牧先生、本橋先生に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update. *J Gene Med.* 2018; **20**(5): e3015. doi: 10.1002/jgm.3015.
- 2) Blind JE, McLeod EN, Campbell KJ. Viral-mediated gene therapy and genetically modified therapeutics: a primer on biosafety handling for the health-system pharmacist. *Am J Health Syst Pharm.* 2019; **76**(11): 795-802. doi: 10.1093/ajhp/zxz056.
- 3) Petrich J, Marchese D, Jenkins C, Storey M, Blind J. Gene replacement

- therapy: a primer for the health-system pharmacist. *J Pharm Pract.* 2020; **33**(6): 846-55. doi: 10.1177/0897190019854962.
- 4) Maruyama Y, Sakurai A, Kasai M, Noda S, Honda F. Current status and future perspective of gene therapy products in Japan. *Cell & Gene Therapy Insights.* 2021; **7**(3): 131-40. doi: 10.18609/cgti.2021.026.
  - 5) Ministry of the Environment. Biosafety Regulations in Japan. [https://www.biodic.go.jp/bch/english/cartagena/index.html (accessed 2021-08-22)]
  - 6) The Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the Deliberation Results of ZOLGENSMA Intravenous Infusion. [https://www.pmda.go.jp/files/000237139.pdf (accessed 2021-08-22)]
  - 7) Tomono T, Hirai Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Onodera M, et al. Infectivity assessment of recombinant adeno-associated virus and wild-type adeno-associated virus exposed to various diluents and environmental conditions. *Hum Gene Ther Methods.* 2019; **30**(4): 137-43. doi: 10.1089/hgtb.2019.082.
  - 8) Korte J, Mienert J, Hennigs JK, Körbelin J. Inactivation of adeno-associated viral vectors by oxidant-based disinfectants. *Hum Gene Ther.* 2021; **32**(13-14): 771-81. doi: 10.1089/hum.2020.120.
  - 9) Al-Zaidy SA, Mendell JR. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr Neurol.* 2019; **100**: 3-11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007.
  - 10) ノバルティスファーマ株式会社. ゾルゲンスマ治療提供可能施設. [https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/zolgensma/medical\_institution/ (accessed 2021-04-14)]
  - 11) ノバルティスファーマ株式会社. ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用ガイド. [https://www.drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/zol/tg\_tg\_zol\_202105.pdf (accessed 2021-09-18)]
  - 12) 日本小児神経学会. ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針. [https://www.childneuro.jp/modules/general/index.php?content\_id=106 (accessed 2021-09-18)]
  - 13) Peyvandi F, Lillicrap D, Mahlangu J, McLintock C, Pasi KJ, Pipe SW, et al. Hemophilia gene therapy knowledge and perceptions: results of an international survey. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; **4**(4): 644-51. doi: 10.1002/rth2.12326.
  - 14) European Medicines Agency. Guideline on safety and efficacy follow-up-risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/1499/95/2008). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products\_en.pdf (accessed 2021-04-21)]
  - 15) European Medicines Agency. Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/CPWP/686637/2011). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001/83/ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products\_en.pdf (accessed 2021-04-21)]
  - 16) Vulto A, Stoner N, Balázová H, Cercos AC, Hoppe-Tichy T, Genestar JLV, et al. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) guidance on the Pharmacy Handling of Gene Medicines. *EJHP Pract.* 2007; **13**: 29-39.
  - 17) 国立成育医療研究センター, 国立精神・神経医療研究センター. カルタヘナ法第一種使用規程対応マニュアル -治療施設における遺伝子組換え生物の適正使用について-. [https://www.ncchd.go.jp/center/activity/gep\_center/reference/ClinRef\_AAV\_Cartagena\_20201209.pdf (accessed 2022-05-18)]
  - 18) 財務省, 文部科学省, 厚生労働省, 農林水産省, 経済産業省, 環境省. 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 第三条の規定に基づく基本的事項. [https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/data/anzen/kokuji\_01-r2.pdf (accessed 2022-07-16)]

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について  
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

2023年 5月 10日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 医療機関における遺伝子治療用製品導入時のカルタヘナ法第一種使用規程遵守のため研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター・センター長  
(氏名・フリガナ) 小野寺 雅史 (オノデラ マサフミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について  
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

2023年 5月 10日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 医療機関における遺伝子治療用製品導入時のカルタヘナ法第一種使用規程遵守のため研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター・臨床研究センター・専門職  
(氏名・フリガナ) 中國 正祥 (ナカクニ マサヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ □	■		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	□ ■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。