

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[®]、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[®]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