

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ドランス」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