

## 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		6	10	
検討中/無回答	15	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	79	95
検討中/無回答	21	5		

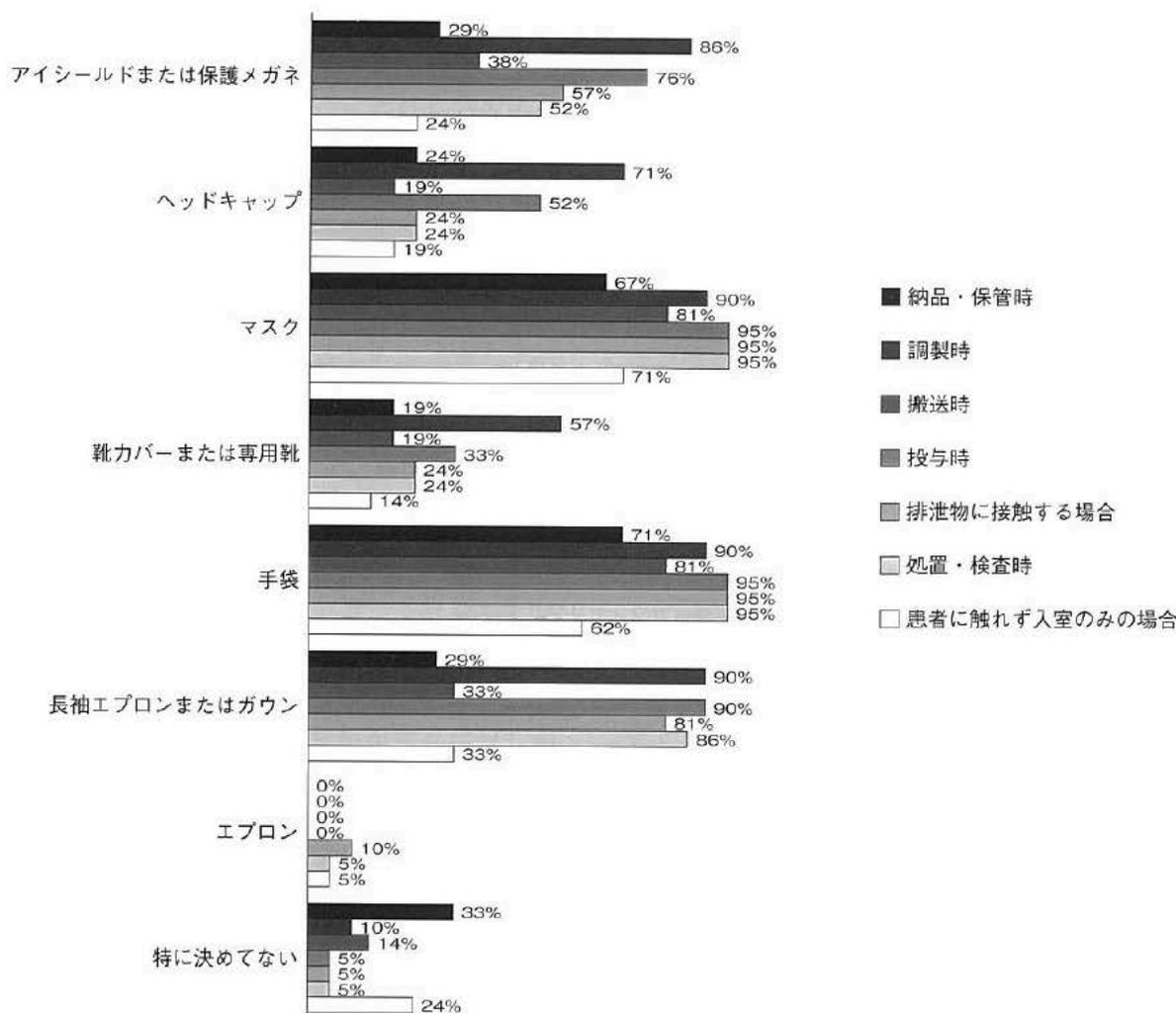


Figure 1 個人用防護具の装着状況

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/gcp\_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)]