

令和3年6月25日
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
2周年記念シンポジウム

遺伝子細胞治療の治験実施支援 ～CRCの立場から～

国立成育医療研究センター 臨床研究コーディネートユニット 三宅 こず恵



利益相反の有無：なし

※この演題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません

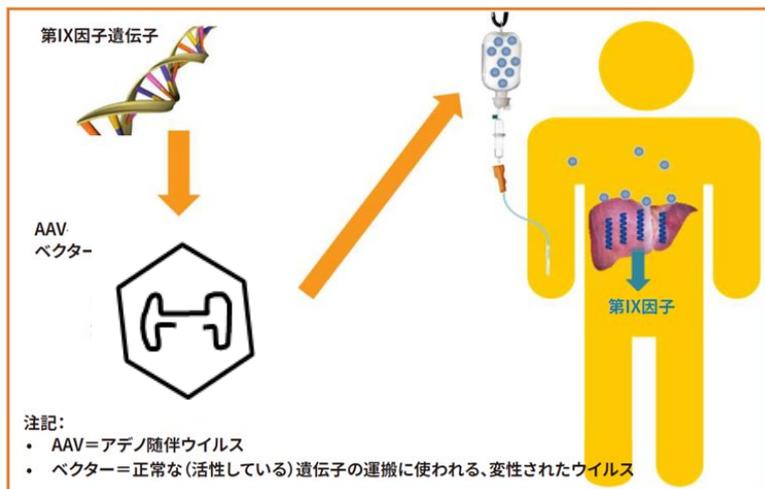
本日のおはなし

- ・ 血友病B遺伝子治療治験
 - 一 遺伝子治療の治験実施計画書
- ・ 治験実施の流れ
 - 一 マニュアル作成
 - 一 関連部署への周知
 - 一 実施体制の整備
 - 一 被験者対応
- ・ まとめ

血友病B遺伝子治療治験

当センターでは2020年10月にin vivo 遺伝子治療である血友病B遺伝子治療の治験を行った。

- ・ 対象：中等症から重症の血友病Bの成人患者
- ・ 使用するベクター：AAV (アデノ随伴ウイルス)
- ・ 投与頻度：単回 (入院にて実施)
- ・ 投与後観察期間：約6年間



- ・ パルボウイルス科ディペンドウイルス属
- ・ 自然界にありふれたウイルス
— 成人の85%はAAVに対する抗体を有する
- ・ 病原性は報告されていない

小澤, ウイルス, 2003より引用

遺伝子治療の治験実施計画書

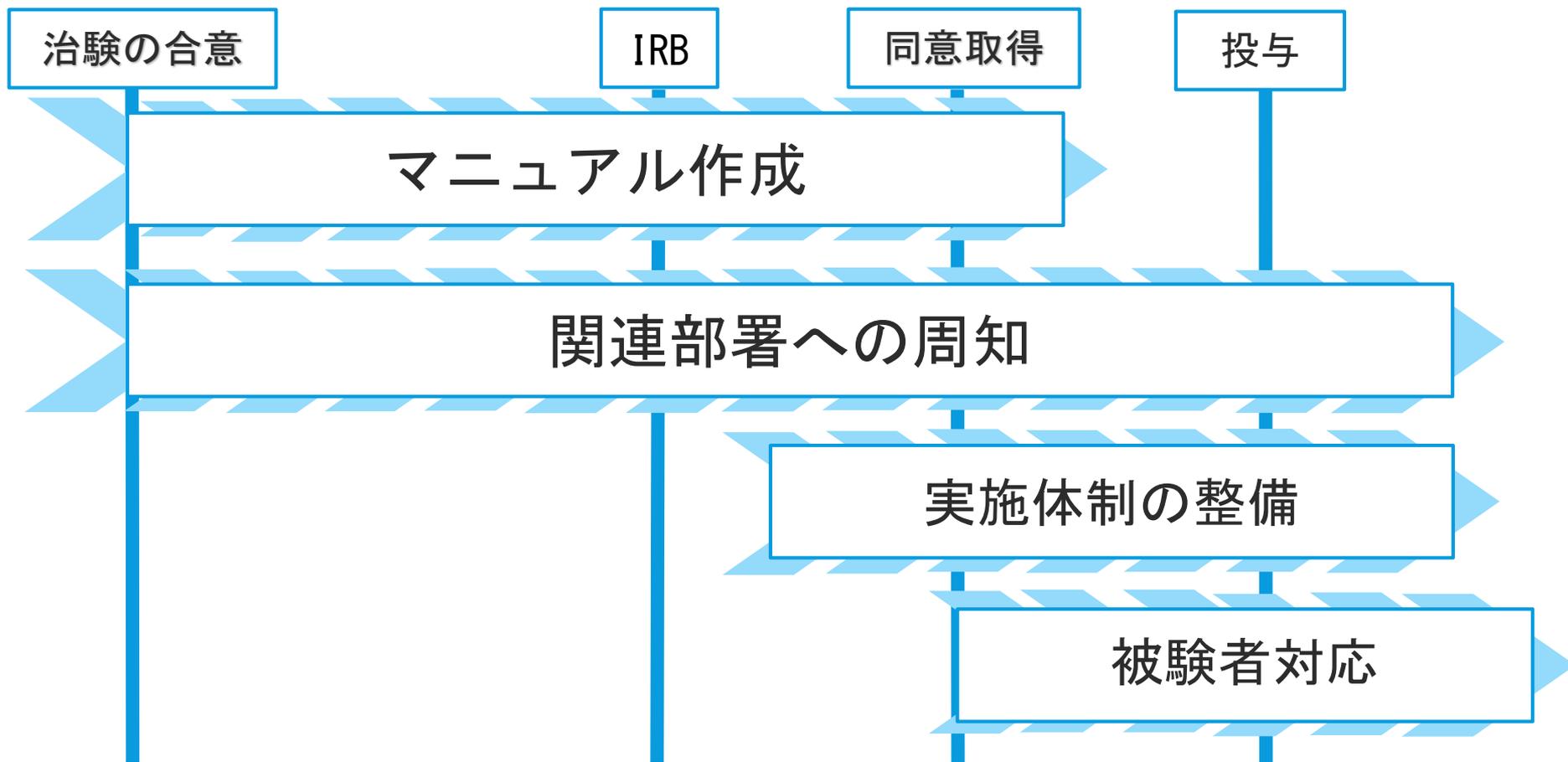
遺伝子治療治験であっても、選択・除外基準や医療機関で実施する検査項目などは医薬品治験と同程度であった。

医療機関での主な検査項目：採血、関節評価、電子機器を用いた質問票、
定期的な腹部エコー、心電図など

遺伝子治療の特徴

- ・ 投与後の来院回数が、非常に多い(投与12週までは2~3回/週程度)
- ・ 採血量が多い(1回のVisitで100ml以上のことも)
 - ➡外注検査キットの準備にも時間を要する
- ・ 投与後はベクター排泄の確認のため、一定期間は毎週の唾液・採血・尿・
精液検体の採取が必要

治験実施の流れ



マニュアル作成

依頼者版から施設版の作成

- ・ 治験製品の取り扱い
 - ・ 治験製品搬入時の取り決め
 - ・ 治験製品の調製
 - ・ 治験製品の運搬、投与
 - ・ 必要な資材、備品の決定
 - ・ PPEの程度
 - ・ 廃棄の手順
 - ・ イレギュラー事項の対応
- どの部署で対応可能か
- 投与はどこで行うか
- 調製、投与に必要な資材は何か
- 使用するベクターの感染対策の程度

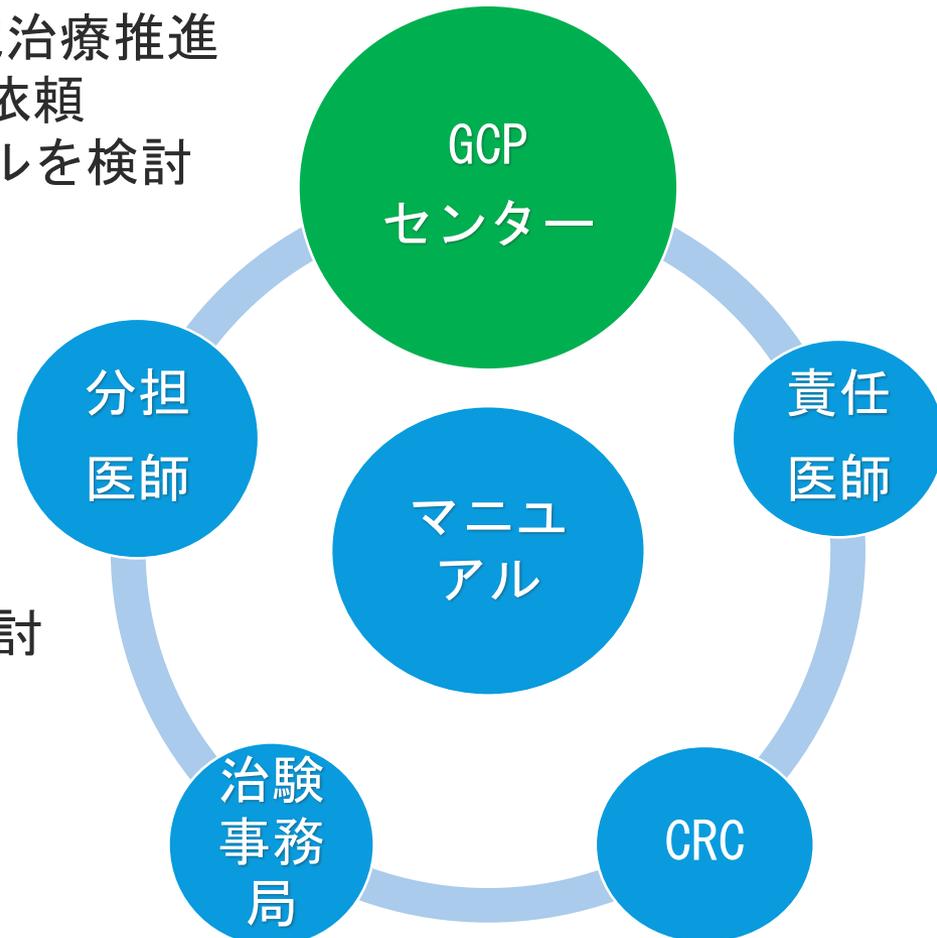
➡ 施設としての運用を決定しなければならない

※PPE:Personal Protective Equipment (個人用防護具)

マニュアル作成開始時の関連部署

カルタヘナ法の観点から、遺伝子細胞治療推進センター(以下GCPセンター)に協力を依頼以降、GCPセンターを中心にマニュアルを検討

- ・ 院内の体制上、実施可能かを検討
- ・ 関連部署の洗い出し
- ・ 業務場所の決定
- ・ 責任医師、分担医師と候補患者の検討



マニュアル初版完成

施設版の完成・・・IRBにて報告

- ・ 治験製品の保管場所の決定
- ・ 治験製品の調製部署の決定
- ・ 治験製品の調製方法の決定
- ・ 治験製品の投与場所 —— 投与病棟の決定

実施場所：輸血細胞療法室
調製・投与方法：閉鎖式システムを採用

→ 治験製品搬入に向けて運用

GCPセンターには、関連部署の業務フローチャートを作成いただき、各部署の業務を一連で確認できるようにした。

《この段階での未確定事項》

- ・ イレギュラー事例発生時の対応
- ・ 廃棄の対応部署
- ・ 各タイミングでのPPEの必要程度とその廃棄

マニュアル初版完成後の関連部署

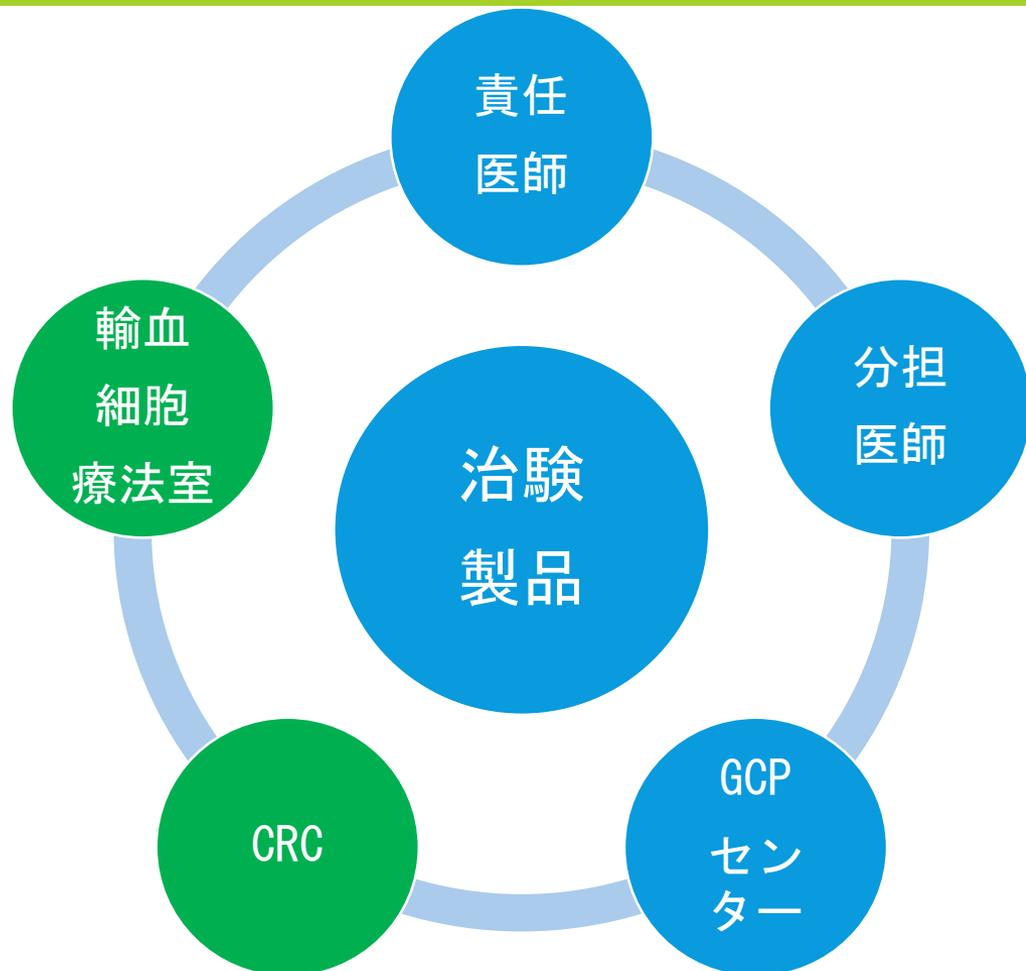
治験製品搬入に向けて...

輸血細胞療法室

- ・ 搬入時、調製時の手順確認
- ・ 保管庫の温度管理
⇒ 治験製品の管理補助者を指名

CRC

- ・ 依頼者、医療機関との連携
- ・ 院内/依頼者のMockShipmentの調整・実施
- ・ 記録用紙の作成



MOCK SHIPPMENT

第1回

- ・投与1か月前頃 院内関係者
- ・治験製品搬入の手順確認
- ・記録用紙、搬入時のタイムスケジュールの確認

第2回

- ・投与約4週間前 院内関係者・依頼者
- ・実際の搬入業者を使用した手順の確認

第3、4回

- ・投与20日～1週間前 院内関係部署ごと
- ・調製方法の手順確認
- ・調製・投与日のタイムスケジュールの確認
- ・病棟までの運搬ルートの確認と実際のリハーサル

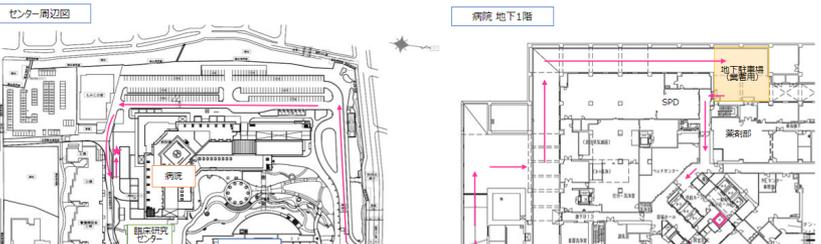
継続的な
マニュアル
の
ブラッシュ
アップ

調製に関しては、こちらに追加で
複数回の調製時のリハーサルを行った。

運搬ルート図 (GCPセンター作成)

1-1. 治験製品の搬入：運搬業者の経路

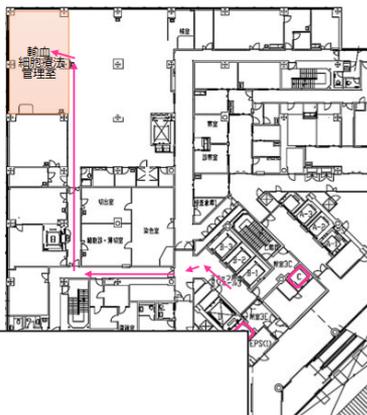
- ① 病院の地下1階駐車場に移動
- ② 病院の地下1階駐車場に運輸車をとめ、病院内に入り、エレベーターで病院3階に移動



1-2. 治験製品の搬入：運搬業者の経路

- ③ 病院3階の輸血細胞療法室に移動

病院3階 平面図

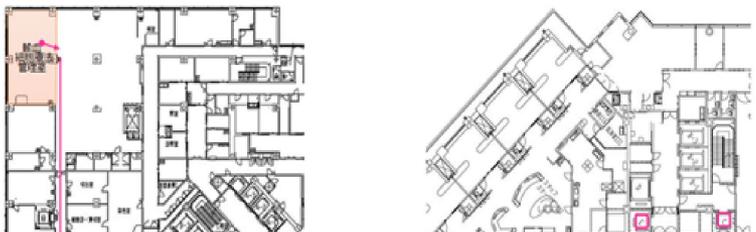


2. 治験製品の院内搬送：輸血細胞療法管理室から病棟までの経路

- ④ 病院3階の輸血細胞療法管理室から、病院11階東病棟の患者が入院している病室に移動

病院3階 平面図

病院11階東 平面図



運搬用の箱



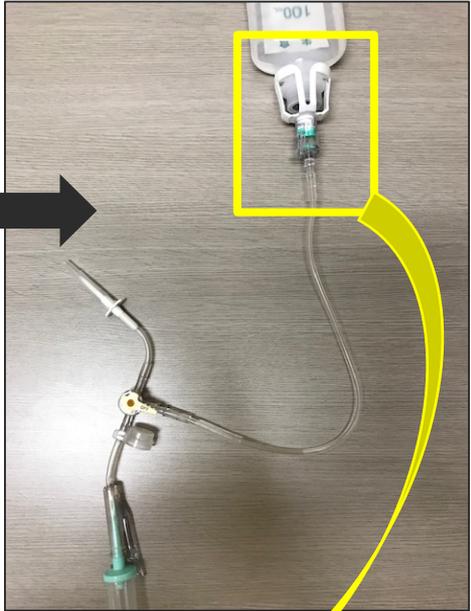
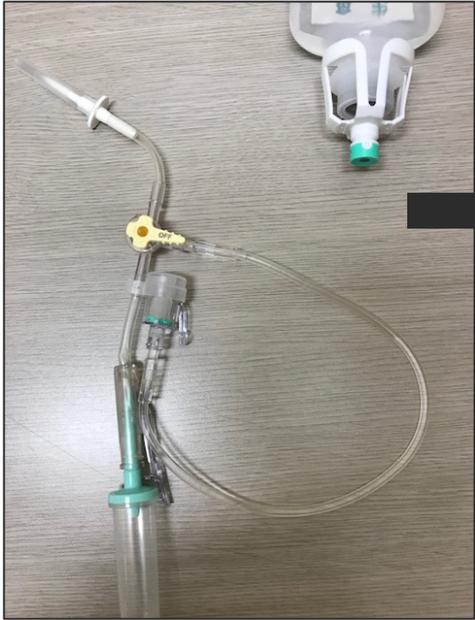
閉鎖式システム

《調製時》



バイアルからの吸い取りのみ針を使用し、その他はすべて閉鎖式システムを使用

《投与時》



カチッとはめるだけで設置完了

感染対策の関連部署

清掃・リネン

入院時のリネン、部屋の清掃方法に関して特別な消毒などが必要か、漏出時リネンへ付着した場合の対応

栄養科

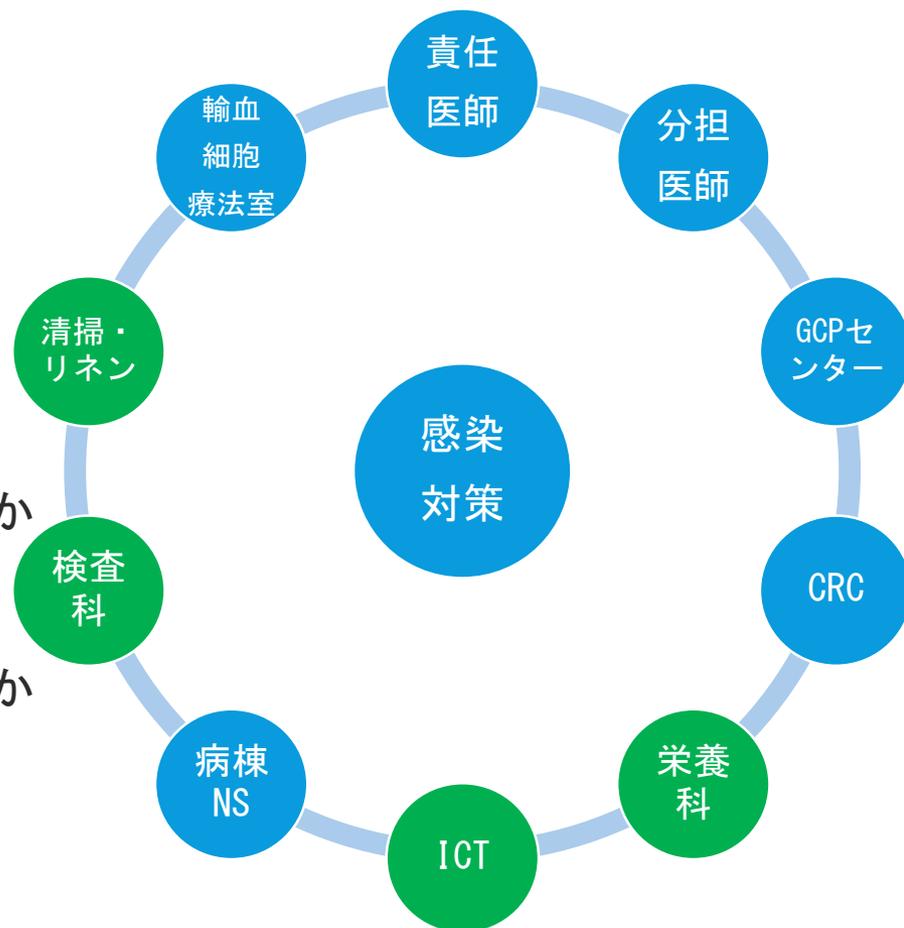
入院時に使用の食器のディスポ対応が必要か

検査科

投与後の検体の処理時に特別な措置が必要か

ICT

投与時・投与後の院内の感染対策全般



未確定事項の問題回収①

イレギュラー事項発生時の対応

- ・ 運搬時、投与時の漏出：スピルキットと次亜塩素酸ナトリウムを治験製品とともに運搬。
スピルキットの使用方法を確認。
- ・ 投与中止、中断時：急変時に備え、院内のICU担当医と相談。
成人であったため、外部の医療機関にも対応要請。

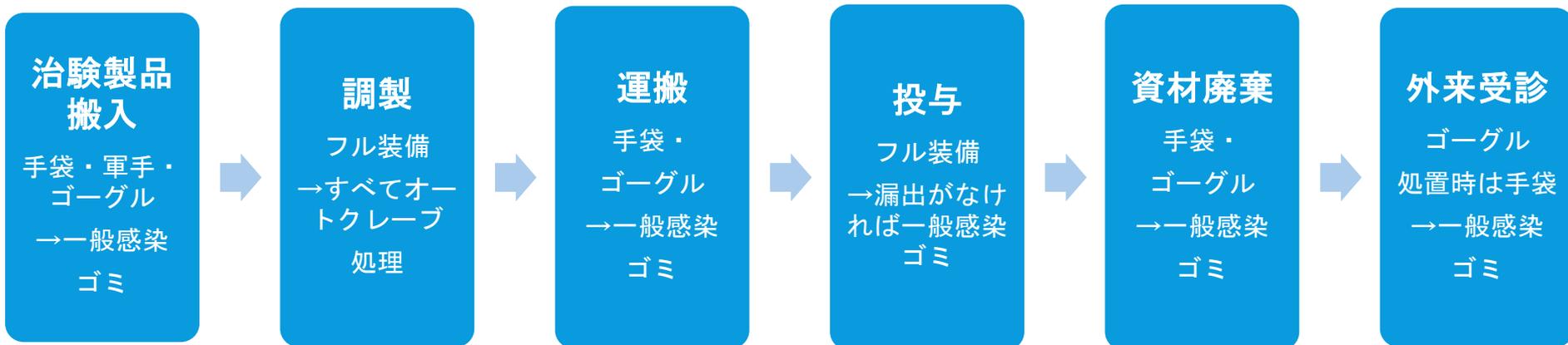
廃棄の対応部署

廃棄処理可能なオートクレーブの検討。
ウイルスであることから、滅菌用のオートクレーブは使用不可。
→細菌検査室での実施了承を得た。

未確定事項の問題回収②

PPEの必要程度と廃棄方法

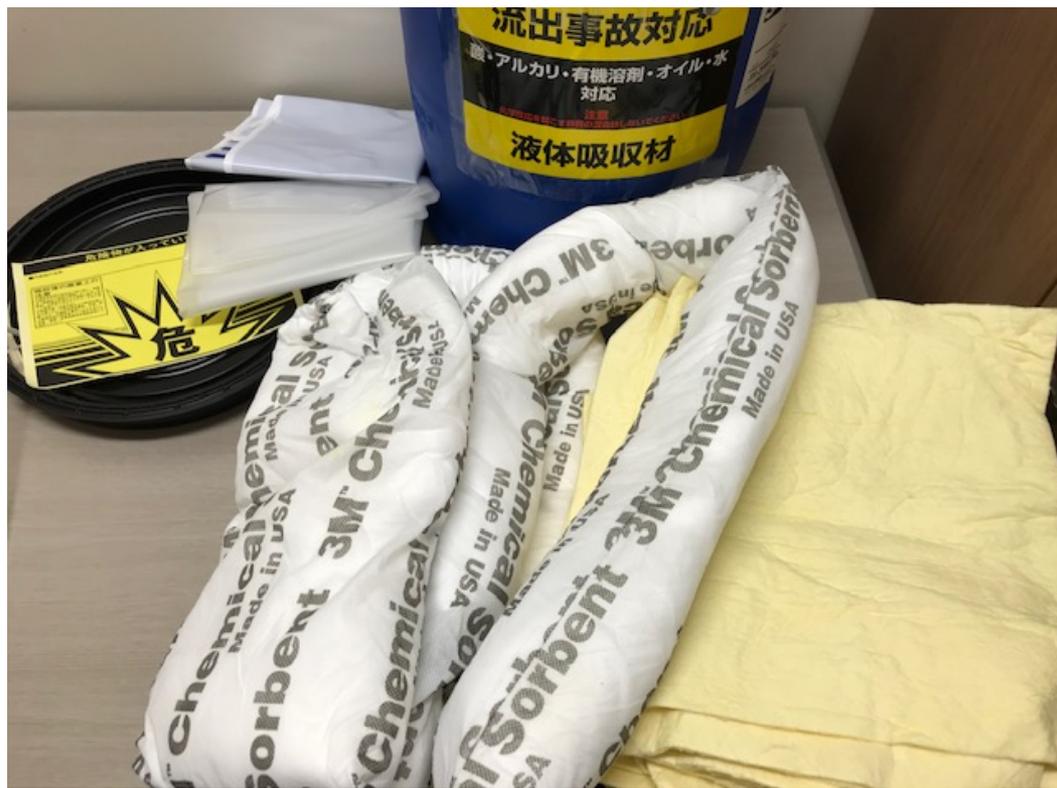
GCPセンター及びICTと相談し、カルタヘナ法の観点と医療現場の双方を遵守できる体制で最終決定した。



フル装備：シューズカバー、キャップ、ゴーグル、ガウン、手袋

※マスクは常時装着の前提

スピルキット



投与直前の準備

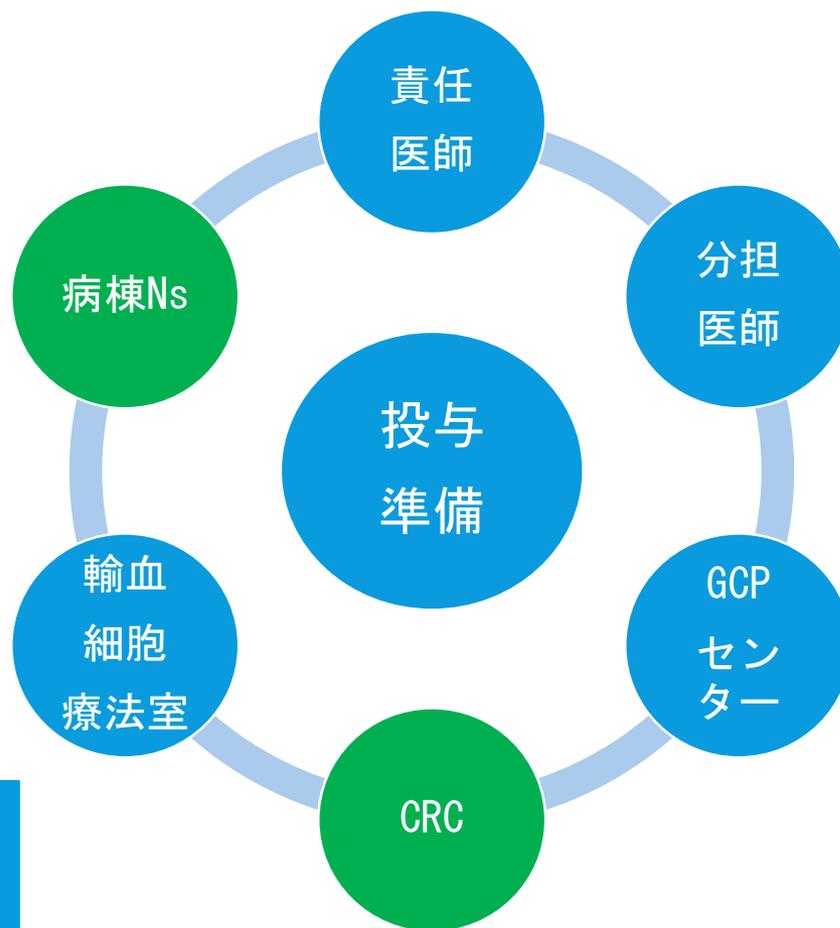
病棟Ns

- ・ 複数回の病棟説明会の実施
- ・ 担当Nsへの手順の共有と投与時の事前のシミュレーション

CRC

- ・ 投与前の資材チェック表、廃棄チェック表等必要な記録用紙の作成
- ・ 調製、投与に必要な資材の準備

投与資材は依頼者に指定された素材である必要があったため、事前に使用資材を全て決定し、依頼者へ報告していた。



作成資料

【 ██████████ 】 入院～投与～退院の流れ

10月26日(月)
10時頃 来院予定

- ・ベースライン来院：バイタルサイン、質問票の回答等
- ・感染チェックの外來後に病棟に上がる

病棟へ上がった後に・・・

- ・██████先生よりHJHS実施
- ・██████先生により採血実施→院内の肝機能値を確認する
- ・██████先生よりカルタヘナ法の説明実施

⇒すべて完了し、明日の投与ができるようであれば██████より皆様にご通

10月27日(火)

8:30 ███████先生・CRC ███████ が被験者の体調確認と医師確認を実施
→投与可能と判断された場合、CRC ███████ から ███████ ユニット長へ
██████ ユニット長はImpalaにて当日の治験薬発番作業を実施

8:45 輸血細胞療法室に集合し、投与可能であることの確認と当日の

9:00 安全キャビネットの消毒・運転開始

██████ ユニット長が発番記録を持参し、治験薬を冷凍庫から取り

=調整中=

廃棄物一覧表(治験薬調製時)

日・時	氏名	廃棄物	個数・枚数	医療廃棄物	オートクレープ廃棄物	一般廃棄物
		テルモ注射針 18G (次亜塩素酸で不活化)	1本	<input type="checkbox"/>		
		テルモ注射針 22G (次亜塩素酸で不活化)	1本	<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/>		
		ネオシールドプラグ	1個		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		ネオシールドレバーロック	2個		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		ネオシールドシリンジコネクタ	1個		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		治験薬調製に使用したテルモシリンジ ロック付き(5ml)	2個		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		治験薬 カバノマル	1個		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

治験薬調整時資材一覧	2020年 月 日	製品名	製造業者/供給業者	製品番号	個数	チェック	備考
必要資材						<input type="checkbox"/>	
0.9%塩化ナトリウム注射液		大塚生食注 250mL Lot No. ()	大塚製薬		1個	<input type="checkbox"/> (Lot No.も確認)	CRCが前日持参する
0.25% w/vヒト血清アルブミン		献血アルブミン25%静注5g/50mL「ベネシス」 Lot No. ()	日本血液製剤機構		1個	<input type="checkbox"/> (Lot No.も確認)	CRCが前日持参する
閉鎖式薬物移送システム (CSTD)		ネオシールドプラグ	JMS	JV-NSPG	1個	<input type="checkbox"/>	
		ネオシールドレバーロック	JMS	JV-NSLL	3個	<input type="checkbox"/>	
		ネオシールドシリンジコネクタ	JMS	JV-NSLSC	1個	<input type="checkbox"/>	
		ネオシールドバッグアダプター：輸液ボトル用	JMS	JV-NSBA	1個	<input type="checkbox"/>	
アルコール綿		HAKUJUJI ワンショットプラスP EL-II	赤十字株式会社			<input type="checkbox"/>	
シリンジ		テルモシリンジ ロック付き(5ml)	テルモ	SS-05LZ	3個	<input type="checkbox"/>	
		テルモシリンジ ロック付き(10ml)	テルモ	SS-10LZ	1個	<input type="checkbox"/>	
		テルモシリンジ ロック付き(50ml)	テルモ	SS-50LZ	1個	<input type="checkbox"/>	
シリンジキャップ		テルモシリンジ ルアーキャップ	テルモ	SS-LP	2個	<input type="checkbox"/>	

投与時の関連部署

病棟Ns

- ・ 投与補助
- ・ 投与中、投与後の観察項目の確認
- ・ 投与以降の感染対策

薬剤部

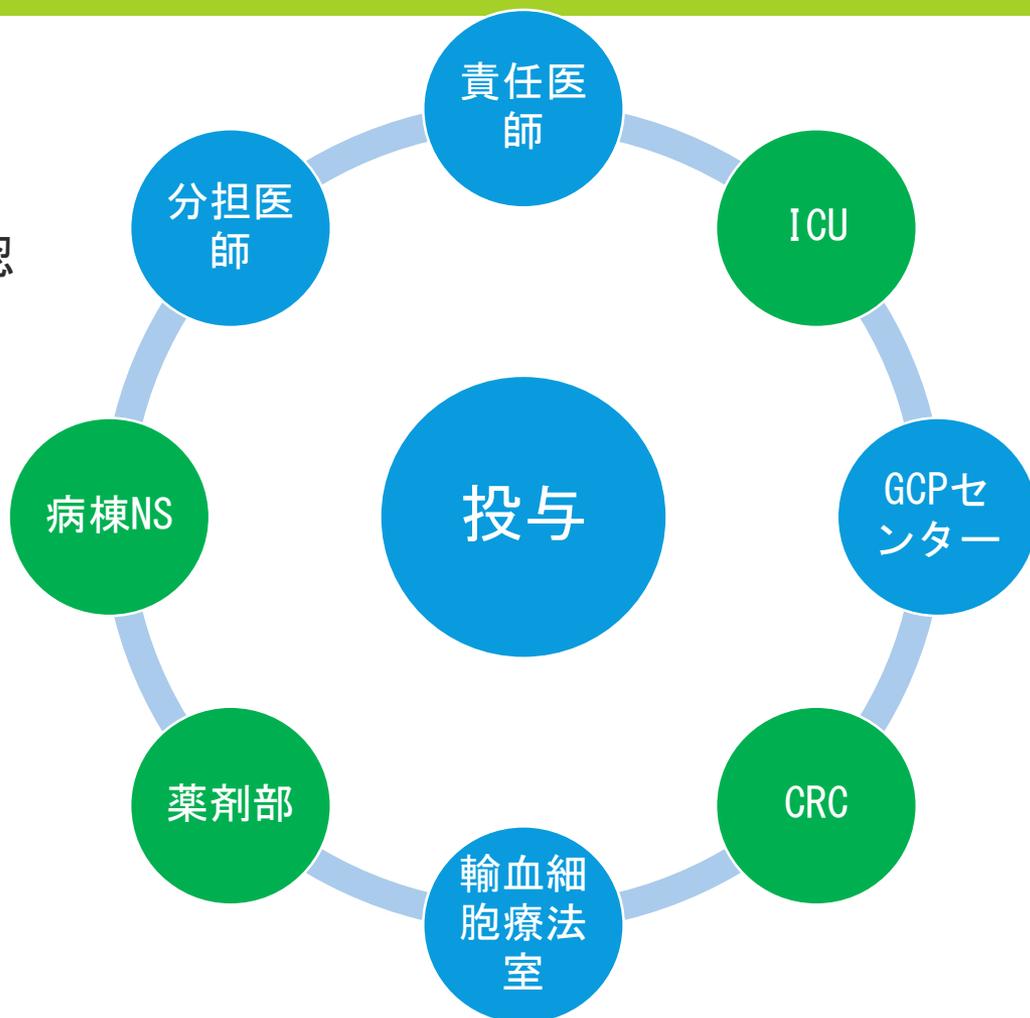
- ・ 治験薬調製に必要な薬剤の準備

ICU

- ・ 投与後急変時の対応

CRC

- ・ 当日の状況把握
- ・ 投与後の資材の廃棄



実際の投与



開放厳禁
入室制限

- ・ 医師2名、看護師1名、CRC1名が付き添い(家族の付き添いは不可)
- ・ 調製後、運搬担当医が投与個室へ運搬。運搬時に使用するエレベーターには関係者以外の同乗は不可とした。
- ・ 廃棄用のオートクレーブバック、スピルキットと10%次亜塩素酸ナトリウムを個室に設置。
- ・ PPE装着確認後に治験製品を運搬容器から取り出す。
この時点以降、必要時以外の入退室は禁止。扉にバイオハザードマークの張り紙。
- ・ 投与開始後、定期的に投与部位の漏出チェック、バイタルサインのチェック。
- ・ 投与完了後は、投与に使用した資材は全てオートクレーブバックに廃棄。
廃棄した後、PPEも脱衣とした。

投与とは反対の腕にも、緊急時用のルートを確認しておいた。

投与後の入院感染対策

- ・ 個室から必要時以外は出歩かないでもらう。
- ・ 排泄管理
- ・ 個室内に感染用廃棄Boxを設置。
- ・ 短い入院期間であったことから、入浴やリネン交換、清掃は控えた。
- ・ 衣類は持ち込み。持ち帰る際はビニール袋に入れ、口を縛って持ち帰り。
- ・ ナースステーションに比較的近い個室で被験者管理をしやすくした。

一般病棟の個室で投与を行ったため不要な外出と外からも不要な入室を控え、他の患者さんや病棟関係者に配慮した対策を行った。

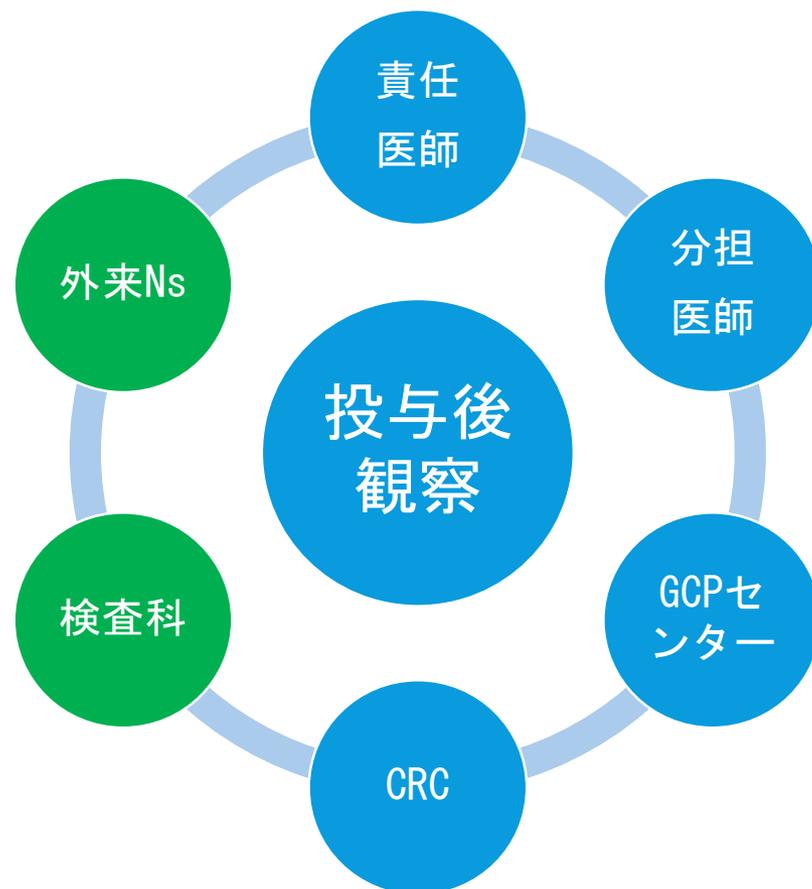
投与後の外来関連部署

外来NS

- ・ 外来受診時の感染対策
- ・ 治験としての実施事項の依頼

検査科

- ・ 投与後の検体の取り扱いの共有
 - ・ カルテのTOP画面に遺伝子治療を実施した記録
 - ・ 外注検査キットにも詳細を明記
 - ・ ウイルス排泄量が多い一定期間は、採血部屋を隔離



被験者対応

—同意説明文書作成～同意取得—

《同意説明文書作成時の注意点》

- ・ 遺伝子治療とは何か。平易な表現で簡潔に。
- ・ 副作用情報などの安全性の記載。投与年数が経過していないことゆえの膨大な情報量。
- ・ 自宅での生活についてのお願い事項は別途説明用紙を作成。

青少年や小児に説明する場合、理解能力だけでなく、精液検体採取に伴う生殖機能の発育段階を考慮した文書の作成が必要。

《実際の説明》

- ・ 要した時間：1回30分～2時間程度
- ・ 投与までの意思確認回数：4回(投与直前まで意思確認を実施)

被験者対応 —同意説明のポイント—



成人患者様であっても、
ご家族への説明は必須！！

安全性	<ul style="list-style-type: none">・ データの集積が少数であり、投与症例のデータも収集過程である・ 次の世代にまで影響を及ぼす可能性
スケジュール	<ul style="list-style-type: none">・ 投与後は頻回に来院する必要がある・ ウイルスベクターの排出状況を確認するため、精液を頻回に採取する必要がある・ 採血量がかなり多くなる
お願い事項	<ul style="list-style-type: none">・ 自宅でも感染対策を講じていただく必要がある。・ 他院受診時には必ず遺伝子治療を行ったことを申告する

被験者対応

—自宅での行動制限について—

食事	必ず取り分ける。 飲み物の回し飲みも禁止。
洗濯	可能であれば分けていただく。 体液(血液など)が付着した場合は、体液付着時は洗濯機の汚染も考慮し、事前にすすいでから洗濯機を使用してもらう。
入浴	出血していない場合などは同じ湯でも問題ない。 ⇒ご家族が考慮し、本人が最後に入浴し、湯舟を清掃することとなった。
体液付着時	鼻水をかんだティッシュは、ビニール袋に入れて封をしてから一般ごみに廃棄(清掃業者を考慮した感染対策)

被験者対応

— 治験来院について —

来院

- ・ 投与後数か月の来院頻度は2回/週もしくは毎週
- ・ 採血結果が出てからの診察となるため、待ち時間を要する
⇒負担は大きい、職場の理解は必須

検査

- ・ 通常治験とは比較できないほどの採血回数と採血量
⇒採血の苦痛
- ・ 唾液、血液、尿、精液などベクター排泄確認のための採取
⇒採取が難しく精神的な負担。



一方で . . .

治療が不要になったことへの負担と苦痛の軽減！！



まとめ①

《マニュアル作成》

- ・ 過去に基準となるものがなかったため、医療機関の体制から検討が必要であった。
- ・ 専門知識が必要であるため、熟知した専門家との連携(当センターではGCPセンター)が必須であった。

《関連部署への周知》

- ・ 説明会を実施した部署：外来Ns、病棟Ns、輸血細胞療法室、放射線、検査科、採血室、栄養科、清掃・リネン業者、ICT、ICU などなど
- ・ 多部署が関わるため、連携の周知だけでも多くの時間が必要であった。

まとめ②

《実施体制の整備》

- ・ 複数回のMockShipmentを実施し、フローチャートに沿った体制の把握。
- ・ 治験製品は使用最低限しか搬入されないため、デモの機器を準備し、リハーサルを複数回行った。
- ・ 関係部署が多いため、感染対策は入念に行った。

《被験者対応》

- ・ 生活の制限が多くなる。
- ・ 来院頻度、検査回数の増加による負担。
- ・ 思春期であればよりデリケートな問題もある。

若年成人や未成年が対象の場合
保護者と本人に対し配慮が必要

今後に向けて

昨今、遺伝子治療の開発は非常に盛んである。

多部署の連携が必要不可欠であるため、医療機関一丸となり取り組める体制作りが重要である!!



ご清聴ありがとうございました。