

## 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 －

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

## 目次

緒言 .....	3
本遺伝子組換え生物等の原液の保管 .....	8
本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管 .....	10
運搬 .....	14
患者への投与 .....	16
投与後の患者からの排出等の管理 .....	18
患者検体の取扱い .....	22
感染性廃棄物等の処理 .....	24
注意事項 .....	26
参考資料 1：AAV ベクターにおける作業ごとの个人防护具（PPE）の使用例 ....	27
参考資料 2：ポスター及びラベルの掲示例 .....	28

## 緒言

遺伝子治療で用いられるウイルスベクターは、「遺伝子組換え生物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」という。）の遺伝子組換え生物等に該当し、また、治療施設でのウイルスベクターが、通常、環境中への拡散防止措置を執らずに使用されるため、治療施設はカルタヘナ法第一種使用規程に則った対応が求められる。

さて、その使用に際しては、使用者は担当大臣である厚生労働大臣及び環境大臣に対し、予め「第一種使用規程承認申請書」を提出し、その承認を得なければならないが、使用内容は申請書上、「ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為」とあり、具体的な方法は「本遺伝子組換え生物等の原液の保管」、「本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管」、「運搬」、「患者への投与」、「投与後の患者からの排出等の管理」、「患者検体の取扱い」、「感染性廃棄物の処理」の7つに分類されている。

本マニュアルは、主に遺伝性疾患に対し *in vivo* 遺伝子治療で用いられるアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを対象に、治療施設での遺伝子組換え生物の適正使用等に関する基本的事項とその対応の要点をまとめたものである。なお、本マニュアルの基本事項及び追加記載事項の原文は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）のウェブサイトで公表されているが（次頁以降参照、<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0006.html>）、第一種使用規程の内容は製品ごとに異なり、機構が示す「基本事項」及び「追加記載事項」における【 】内の条件や対応は製品ごとで検討する必要がある。さらに、本マニュアルで示す「要点」は、現行の AAV ベクターを用いた遺伝子治療用製品において企業側が求める第一種使用規程に関する要件を参考に、治療施設が実施体制を導入する際に役立つことを想定して記載したもので、中には PMDA が示す要件事項より過度な対応を取っているものもある。よって、各製品の最終的な対応内容に関しては、治験依頼者あるいは製造販売業者が指定する手順書を確認し、決定することをお願いしたい。

様式第1（第7条関係）

第一種使用規程承認申請書	
令和 年 月 日	
厚生労働大臣 殿 環境大臣 殿	
氏名 ○○○○株式会社 申請者 代表取締役 ○○ ○○ （印） 住所 東京都○○	
第一種使用規程について承認を受けたいので、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4条第2項（同法第9条第4項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。	
遺伝子組換え生物等の種類の名称	
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	本遺伝子組換え生物等の原液の保管 (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された【冷凍庫／冷蔵庫】において保管する。  本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管 (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。 (3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。  運搬 (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。  患者への投与 (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、【患者の○○内に（直接）注入することにより／静脈内に投与することにより】行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。  投与後の患者からの排出等の管理

	<p><b>(基本事項)</b></p> <p>(6) 投与後、患者の【投与部位／創部】を消毒し、【投与部位／創部】から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、【医師の判断により必要とされる期間】対策を講じる。</p> <p>(7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。</p> <p>(8) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、当該患者に適切な指導を行う。</p> <p><b>(個室において特別な排出管理が必要な場合の追加記載事項)</b></p> <p>(9) 投与を受けた患者を他の区画と明確に区別された個室に入室させ、投与後【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、当該患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるとともに、伝播リスクを低減化するための管理（以下「個室管理」という。）を行う。医師の判断により必要に応じて期間を延長する。</p> <p>(10) 個室管理の期間中に患者がやむを得ず一時的に個室外に出る場合は、当該患者からの本遺伝子組換え生物等の排出が最小限となるよう対策を講じるとともに、第三者との不要な接触を避けるよう当該患者に適切な指導を行う。</p> <p><b>(個室管理を行わないが、投与後高濃度の遺伝子組換え生物等が排出される一定期間において排出管理が必要な場合の追加記載事項)</b></p> <p>(11) 本遺伝子組換え生物等の投与後、【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。</p> <p>(12) 本遺伝子組換え生物等の投与後、原則【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、患者が外部医療施設での治療を受けることを避けるよう、当該患者に適切な指導を行う。</p> <p><b>(ヒトでの排出等を推定できるデータが十分に得られていない場合の追加記載事項)</b></p> <p>(13) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が【投与法ごとに】明らかになるまで、〇〇検体【例えば、血液、尿、糞便、唾液等】について、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。</p>
--	--

	<p>(ヒトでの排出等を推定できるデータが十分に得られていないものの、排出のリスクが極めて低いと判断できる場合の追加記載事項)</p> <p>(14) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を防止するために当該患者に適切な指導を行う。</p> <p>患者検体の取扱い(基本事項)</p> <p>(15) 患者から採取した検体(以下「検体」という。)は、治療施設及び外部医療施設(以下「施設等」という。)の規定に従って取り扱う。</p> <p>(16) 本遺伝子組換え生物等の投与後、【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、検体の検査が外部の受託検査機関(以下「検査機関」という。)に委託される場合は、本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。</p> <p>(17) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律(昭和45年法律第137号)に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程(以下「医療廃棄物管理規程」という。)に従って行う。</p> <p>(投与後の高濃度の遺伝子組換え生物等が排出される一定期間に採取された特に注意を必要とする検体である場合の追加記載事項)</p> <p>(18) 本遺伝子組換え生物等の投与後、【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】に採取された〇〇検体【例えば、血液検体等】について、施設等から検査機関への検体の運搬の際、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供した上で行う。</p> <p>(取扱いに注意が必要な検体を検査機関に委託する場合の追加記載事項)</p> <p>(19) 検査機関での検体の取扱いは、他と区別された検査室内で行い、検査室での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めて行う。</p> <p>感染性廃棄物等の処理 (基本事項)</p> <p>(20) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。</p> <p>(21) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十</p>
--	--

	<p>分に洗浄する。</p> <p><u>(患者が自宅で本遺伝子組換え生物等の付着のおそれがあるものを廃棄する場合の追加記載事項)</u></p> <p>(22) 患者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で【廃棄する／保管し、不活化処理を行った上で廃棄する／治療施設が回収し、不活化処理を行った上で廃棄する】。</p> <p><u>(施設等又は検査機関ではなく感染性廃棄物処理業者において廃棄する場合の追加記載事項)</u></p> <p>(23) 本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令(昭和46年政令第300号)の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物(以下「感染性廃棄物」という。)として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。</p> <p>(24) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び〇〇検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。</p> <p>(25) 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で〇〇により不活化処理を行い、廃棄する。</p>
--	--

備考

- 1 申請者が法人の場合にあつては、「申請者の氏名」については、法人の名称及び代表者の氏名を記載し、「申請者の住所」については、主たる事務所の所在地を記載すること。2 「申請者の氏名」及び「申請者の住所」については、法第9条第1項の承認を受けようとする場合であつて、当該承認を受けようとする者が本邦内に住所（法人にあつては、その主たる事務所）を有する者以外の者であるときは、国内管理人の氏名及び住所を記載すること。
- 3 氏名（法人にあつては、その代表者の氏名）を記載し、押印することに代えて、本人（法人にあつては、その代表者）が署名することができる。
- 4 「遺伝子組換え生物等の種類の名称」については、当該遺伝子組換え生物等の宿主又は親生物の属する分類学上の種の名称及び当該遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含めることにより、他の遺伝子組換え生物等と明確に区別できる名称とすること。また、開発者が付した識別記号及び国際機関において統一的な識別記号が付されている場合にあつては当該記号を括弧内に記載すること。
- 5 「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容」には、当該遺伝子組換え生物等について行う一連の使用等について、食用、飼料用その他の用に供するための使用（具体的な使用内容を記載）、栽培その他の育成（具体的な使用内容を記載）、加工、保管、運搬及び廃棄のうち該当する使用等を列記し、「及びこれらに付随する行為」と付記すること。
- 6 「遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法」には、当該遺伝子組換え生物等について、その使用等の方法又は場所若しくは期間を限定して生物多様性影響が生ずることを防止する場合には、それぞれ、使用等の方法、使用等を限定する場所の具体的な地域名若しくは施設の名称及び所在地又は使用等の期間を具体的に記載すること。
- 7 生物多様性影響評価書その他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施行規則第6条に規定する書類を添付して提出すること。
- 8 用紙の大きさは、日本産業規格A4とすること。

### 本遺伝子組換え生物等の原液の保管

- (1) 本遺伝子組換え生物等の原液は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、治療施設内の適切に管理された【冷凍庫／冷蔵庫】において保管する。
-

## 要点

- 1) 治療施設内に保管場所と保管庫を設置するが、多くの場合、製品は治験製品あるいは製造販売承認後の再生医療等製品として納入されるため、温度管理を含め適正な製品保管及び払い出しが可能な薬剤部等が適当な担当部署となる。
- 2) 製品の納入に関しては施設内見取り図を用いて搬送業者が保管場所まで確実に搬送できる経路を確認しておく。
- 3) 製品は遺伝子組換え生物等に該当し、また、極めて高額なため、部署管理者の下、厳重に管理する必要がある。従って、基本事項の「適切に管理された」とは関係者以外の立ち入りを禁止できる管理区域内の【冷蔵庫／冷凍庫】かあるいは施錠可能な【冷蔵庫／冷凍庫】において製品を保管することが望ましい。
- 4) 各製品は冷凍あるいは冷蔵で納入されるため、製品に合わせて温度管理（温度ロガー付き）が可能な【冷蔵庫／冷凍庫】で保管する。ただし、製品を解凍して使用する場合、何らかの理由にて患者投与までの時間が長期に及ぶ場合を考慮して、その対応（専用冷蔵庫での一時保管等）を検討しておく。
- 5) 通常、原液はバイアル等に密封された状態で納品されるため、バイアル破損等に関する外観チェックを受入試験として行うことが望ましい。ただし、バイアルの扱いを安全キャビネット内に限定している場合は、外箱の損傷の有無や製品番号を確認し、保管することになる。また、冷凍製品の場合はグローブを装着するが、厚手のグローブではバイアル等の扱いが困難なことを留意する。
- 6) なお、各工程における個人防護具（personal protective equipment：PPE）に関しては参考資料1を参照する。
- 7) 保管庫の外側に「遺伝子組換え生物等 在中（保管中）」等のポスター（参考資料2参照）を掲示し、外部に対して遺伝子組換え生物が保管されている旨を周知する。

### 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
  - (3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。
-

## 要点

- 1) 原液の希釈調製場所は、原液の保管場所からの移動距離をできる限り短くするために保管場所と同部署内での調製が望ましいが、調製場所が異なる部署の場合は、保管場所から調製場所への原液の移動経路を確認しておく。
- 2) 「他の区画と明確に区分された作業室」とは、ドアなどで他の区画と明確に区分でき、調製作業の安全な実施及び清掃のための十分なスペースが確保できる作業区域を有する場所であると考えられる。よって、病室内や手術室内等での製品調製は極力避けるべきであり、製品調製後、投与場所まで搬送することが望ましい。
- 3) 原液の希釈調製に関して
  - ・ 事前に原液希釈調製に関する作業担当部署及び作業担当者を指定する。担当者は遺伝子組換え生物に対する知識と経験を有する医師及び薬剤師あるいは医師の指示の下で作業を行う医療スタッフ（看護師、臨床検査技師等）となる。なお、ここでの調製は患者投与に向けた製品の調製であり、必ずしも生理食塩水等での原液希釈に限定するものではない。例えば、原液投与の製剤の場合は原液をシリンジ等に移し替える行為も調製に含まれる。
  - ・ 製品調製中は外部から遺伝子組換え生物操作中であることがわかるように「遺伝子組換え生物 操作中（調製中）」等のポスター（参考資料2参照）をドア等に掲示し、関係者以外の立ち入りを制限する。
  - ・ 調製室への入室には、一定の個人防護具（personal protective equipment：PPE）が必要であり、一般的にはマスク、手袋、靴カバー（あるいは専用の靴）、ガウン、キャップ、ゴーグル等は必要となる。なお、安全キャビットの使用により目への直接被曝が防げるのであれば、視野等の観点からゴーグルの使用は必ずしも必要ではない。
  - ・ 遺伝子組換え生物の拡散が最大限に起こり得る可能性のある作業は密封されたバイアルから原液を吸引する操作であり、針付きシリンジ等による原液吸引はエアロゾルの発生源になる。このため、近年では気密性を保ちながら内容物を回収する閉鎖式接続器具も開発されており、このような器具やルアーロック式シリンジを利用することを検討する。ただし、バイアル及びシリンジからの遺伝子組換え生物が漏出することもあり、原液の回収操作には最大限の注意を払う。
  - ・ エアロゾルが発生する回収操作に対し腫瘍溶解性ウイルスのような制限増殖型ウイルスであれば安全キャビネットの使用が検討されるが、AAVベクターのような非増殖型ウイルスではその使用は必須ではない。ただし、拡散を最小限に抑えて職業曝露を防止する観点から安全キャビネット（クラスIIタイプA以上）を使用することを推奨する。
  - ・ 作業開始にあたり安全キャビネットの消毒は通常、消毒用エタノール（70～80 vol%）で行い、使用場所が安全キャビネット中央であることから、中心部から周囲へ消毒し、手前から奥へ、壁面に対しては下方から上方へと清拭する。
  - ・ 調製に用いた原液や希釈液が付着した注射針を誤刺した場合には、医療安全マニュアル（抗がん剤等の調製における誤刺時の対応）を参考にすることができる。
  - ・ 作業中の漏出あるいは作業後の清掃については、エンベロープタンパクを有するガンマレトロウイルスやレンチウイルス等では消毒用エタノールで不活化するが、エンベロープタンパ

クを有さない AAV ベクターでは不活化しないため、次亜塩素酸ナトリウムや過酢酸等のエタノール以外の消毒薬を用いる。一般的には、1～10%程度の次亜塩素酸ナトリウムで完全不活化することが可能で、原液の漏出や安全キャビネット内の消毒に関しては同濃度の次亜塩素酸ナトリウムを使用する。

- ・ 調製した製品は適切な温度の管理された搬送用ボックス内に入れ、搬送者が来室するまで調製室内で保管し、搬送者に搬送用ボックスごと手渡しで受け渡す。
- ・ 作業終了にあたり安全キャビネットの消毒は1～10%程度の次亜塩素酸ナトリウムで行い、使用場所が安全キャビネット中央であることから、周囲から中心部へ消毒し、奥から手前へ、壁面に対しては上方から下方へと清拭し、一定期間（20～30分）放置後、消毒用エタノール（70～80 vol%）で拭き取る。なお、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒が困難な場合は、作業終了後、消毒用エタノールで汚れ等を拭き取り、40分間程度、紫外線照射することで AAV ベクターを不活化する。その期間は安全キャビネットが使用できないことを周知する。
- ・ 廃棄物等の処理に関しては、後述の「感染性廃棄物等の処理」の項で記載する。



## 運搬

- (4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。
-

## 要点

- 1) 調製室から病室等の投与場所までの運搬経路はできうる限りヒトと接しない経路を検討し、施設内見取り図を用いてその経路を確認する。特に、その運搬にかかる時間や障害物等（エレベーター等）は十分に検討する必要がある。
- 2) 製品の搬送は確実性が必要なためリニア搬送システム等の運搬システムは使用せず、担当者が、直接、調製室から投与場所まで搬送する。
- 3) 原液あるいは希釈液の漏出防止の観点から、製品を一次予防としてジッパー付きビニール袋等の容器に入れ、それを専用の搬送容器に入れて搬送する（二重梱包）。
- 4) 漏出時の対応に際し、不活化のために必要となる消毒セット（1～10% 次亜塩素酸ナトリウム、吸着紙、タオル、ビニール袋等及びPPE）を同時に搬送する。なお、搬送者はマスク、手袋をつけることが望ましい。
- 5) 搬送容器に「遺伝子組換え生物 在中（運搬中）」等のラベル（参考資料2参照）を添付する。

## 患者への投与

- (5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、  
【患者の〇〇内に（直接）注入することにより／静脈内に投与することにより】行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。
-

## 要点

- 1) 基本事項に、製品の患者への投与場所は「他の明確に区別された治療室内」とあるが、一般的には病棟内個室か投与部位（脳室、脳実質、眼底等）に応じた手術室が望ましい。
- 2) 投与者は、搬送担当者からの製品受け渡しを慎重に行い、製品の漏出がないこと確認する。
- 3) 投与者及びその介助者（医師、看護師等）は曝露防止の観点から PPE（マスク、手袋、エプロン又はガウン、ゴーグル又は保護眼鏡等）を装着する。なお、靴カバー（あるいは専用の靴）に関しては飛沫が床に飛ぶ可能性は低く不要と考える。
- 4) 関係者への曝露防止の観点から不要な入室は可能な限り制限する。投与時、患者周囲には投与者、投与補助者、看護師、時に親等の 3～4 名が想定され、これらは PPE を装着する。なお、患者家族を含めた関係者が同室する場合は患者周囲には近寄らず、マスク、手袋等を装着して立ち会うことは可能である。
- 5) 投与に際しては出来る限り閉鎖式接続システムを利用し、製品の漏出に対し吸収シート等を下に置き、投与操作を開始する。
- 6) 製品投与に関して注射針の使用は処理者の誤刺につながる可能性がある。そのため、静脈内投与に関しては、注射針を使用せず、留置針を用い、投与開始時は点滴の速度を遅くし、接続部位（つなぎ目）から製品の漏出がないことを確認する。また、AAV ベクターに対する急性反応の観点からも、投与開始時に滴数を遅くし、患者状態を確認することは重要である。なお、急性反応に対する初期投与法はリツキシマブの投与法を参考にできる。
- 7) 製品の患者投与中は外部から遺伝子組換え生物が投与されていることがわかるように「遺伝子組換え生物 操作中（投与中）」等のポスター（参考資料 2 参照）をドア等に掲示し、関係者以外の立ち入りを制限する。
- 8) 投与終了後は使用した留置針を含め点滴チューブ等の医療器具を廃棄するが、これについては後述の「感染性廃棄物等の処理」の項で記載する。

## 投与後の患者からの排出等の管理

### （基本事項）

- (6) 投与後、患者の【投与部位／創部】を消毒し、【投与部位／創部】から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、【医師の判断により必要とされる期間】対策を講じる。
- (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、当該患者に適切な指導を行う。

### （個室において特別な排出管理が必要な場合の追加記載事項）

- (9) 投与を受けた患者を他の区画と明確に区別された個室に入室させ、投与後【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、当該患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるとともに、伝播リスクを低減化するための管理（以下「個室管理」という。）を行う。医師の判断により必要に応じて期間を延長する。
- (10) 個室管理の期間中に患者がやむを得ず一時的に個室外に出る場合は、当該患者からの本遺伝子組換え生物等の排出が最小限となるよう対策を講じるとともに、第三者との不要な接触を避けるよう当該患者に適切な指導を行う。

### （個室管理を行わないが、投与後高濃度の遺伝子組換え生物等が排出される一定期間において排出管理が必要な場合の追加記載事項）

- (11) 本遺伝子組換え生物等の投与後、【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、患者からの本遺伝子組換え生物等を含む排泄物等の環境への放出を最小限に留めるよう当該患者に適切な指導を行う。
- (12) 本遺伝子組換え生物等の投与後、原則【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、患者が外部医療施設での治療を受けることを避けるよう、当該患者に適切な指導を行う。

### （ヒトでの排出等を推定できるデータが十分に得られていない場合の追加記載事項）

- (13) 投与された本遺伝子組換え生物等の排出等の挙動が【投与法ごとに】明らかになるまで、〇〇検体【例えば、血液、尿、糞便、唾液等】について、本遺伝子組換え生物等の排出等の検査を経時的に実施する。

### （ヒトでの排出等を推定できるデータが十分に得られていないものの、排出のリスクが極めて低いと判断できる場合の追加記載事項）

- (14) 患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。必要に応じて、患者の排出物等から第三者への伝播を防止するために当該患者に適切な指導を行う。

## 要点

- 1) AAV ベクターの場合、その投与方法は静脈内投与による全身投与か脳室や眼底等の局所投与に分類される。
- 2) 静脈内投与による全身投与については、一般的には予め用意された静脈への点滴ルート（中心静脈カテーテルを含む）への接続であり、その際、吸収シートを下に置き、閉鎖式接続器具を用いて点滴をつなぎ、投与終了後に使用した点滴ルートを抜去、その後、アルコール綿や密閉ドレッシング等で点滴部位を被覆することになる。ただし、投与終了後も点滴ルートを継続して使用する場合は、接続部からの漏出に注意し、投与点滴ルートのみを抜去することになる。
- 3) 局所投与においては投与部位（目や頭部の挿入部位）をガーゼや密閉ドレッシング等で被覆する。なお、被覆に用いたガーゼ等に関しては一定量の遺伝子組換え生物が付着している可能性があり、医療廃棄物（感染性廃棄物）として処理する必要がある。（後述の「感染性廃棄物等の処理」の項を参照）
- 4) 患者を含めた家族に対する患者体液及び排泄物の取扱いに関する説明は極めて重要である。これに関しては以下の示す情報を基に適切な手引き書を作成し、入院期間中に実際のトレーニングをもって指導する。
- 5) 【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】は、基本的には非臨床試験や臨床試験データを基に決定され、原則、複数回陰性状態が続いた段階で管理は解除されるが、排出プロファイルは製品ごとに異なるため、その排泄期間に関しては治験依頼者または製造販売業者等に確認する。ただ、大量の AAV ベクターを使用した場合、必ずしも短期間で排出が陰性化するわけではなく、例えば、静脈により全身投与した場合、長期間（数ヶ月）にわたり体液でその排出が確認され、その値は  $10^4 \sim 10^6$  vg/ $\mu$ l 程度となる。しかし、複製可能なウイルスが出現しない製品であれば、この値の全てが感染性を持ったウイルスベクターの存在を示しているとは考えにくく新たな感染が起こると思われず、複数回の検査にて一定値（プラトー）が確認されれば管理解除の方向で良いと考える。なお、投与量にも依るが通常は投与後 1 週間は比較的大量のウイルスが体液に排出され、その後 2~4 週間で安定化するため、この期間中、血液や尿・糞便等の直接的な取扱いは少なくとも一般的な感染予防対策（マスク、手袋）を執って実施することが望ましい。
- 6) 体液及び排泄物に関して留意すべき点は、唾液が付着した食器、糞便等の排泄に関するトイレ、鼻汁・涙液・汗等の体液が付いた一般ゴミ及び衣類に対する洗濯等である。食器に関しては、成人の場合、食器への唾液付着が少ないことを考えて特別な処理は不要であり、哺乳瓶に関しては、通常、哺乳瓶洗浄用の次亜塩素酸ナトリウム含有の消毒液等で消毒を行うのでその処理で十分と考える。なお、授乳に際して母親は直接唾液等触れる可能性もあり、管理期間内はマスク/手袋等で対応し、大量の吐瀉物に関してはエプロンを装着して処理する。糞便等の排泄物に関して、水洗トイレが普及していることもあり成人に関しては不要である。一方、乳幼児のおむつに関しては親等がマスク/手袋/エプロンにて処理し、袋で二重密閉して廃棄する。鼻汁・涙液・汗等の体液は排出量が少ないため一般ゴミとして廃棄する。衣類に関しては通常の洗濯で十分であるが、大量の体液（嘔吐等）が付着した場合は、

不活化後洗濯するか破棄を検討する。室内及びトイレ清掃に特別な処理は不要である。なお、これら対応は医療機関と自宅ではその処置が必ずしも同一にはならないことは留意する。

- 7) 生殖細胞へのベクター感染・伝播（germ line transmission）に関しては、成人男性の場合は精子でのウイルスベクターの存在を解析することは可能であるが、小児や女性の場合は困難である。よって、通常は、一定期間の避妊にて対応している場合が多いが、重要な点はこれら生殖細胞への感染（垂直伝播）の可能性について患者説明文書において十分に説明することが肝要である。なお、必要に応じて遺伝カウンセリングも検討する。
- 8) 排出管理期間中に治療を受けた患者が外部医療機関を受診する際、その医療機関に対し遺伝子治療に関する情報提供書を提示することは必須であり、情報提供書には、使用した遺伝子組換え生物の種類と体液に対する一般的対応、検査を必要とする場合の血液、尿等の検体に関する対応及び遺伝子治療を実施した医療機関の連絡先等を記載する。
- 9) 患者の個室管理の必要性は、投与後の患者からの遺伝子組換え生物の排出量が多い場合やヒトでの排出等を推定できるデータが十分に得られていない場合（例えば、first in human 試験）が考えられ、通常为非増殖型 AAV ベクター使用に関しては個室管理は求められてはいない。しかし、全身投与による大量 AAV ベクター使用においては投与後数日間は比較的高濃度の排出が推定されるため、その期間は個室管理での対応することが望ましく、また、医療スタッフ側においても個室単位での管理の方が対応しやすいことは留意する必要がある。
- 10) 排出モニタリングについては治験時において企業側が行う場合が多く、製造販売承認後も同様であり、基本、医療機関が行うことはない。ただし、排出モニタリングの実施依頼がある場合、医療機関はその必要性を考慮した上で検体採取を行うことを検討する。
- 11) 廃棄物等の処理については、後述の「感染性廃棄物等の処理」の項で記載する。



## 患者検体の取扱い

### （基本事項）

- (15) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (16) 本遺伝子組換え生物等の投与後、【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (17) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

### （投与後の高濃度の遺伝子組換え生物等が排出される一定期間に採取された特に注意を必要とする検体である場合の追加記載事項）

- (18) 本遺伝子組換え生物等の投与後、【〇〇の期間／排出等の管理が不要となるまでの期間】に採取された〇〇検体【例えば、血液検体等】について、施設等から検査機関への検体の運搬の際、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を情報提供した上で行う。

### （取扱いに注意が必要な検体を検査機関に委託する場合の追加記載事項）

- (19) 検査機関での検体の取扱いは、他と区別された検査室内で行い、検査室での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めて行う。
-

## 要点

- 1) （基本事項）には患者検体に残存する AAV ベクター量は高濃度でない場合、検査機関への遺伝子治療に関する情報提供は必ずしも必須とはされていないが、本マニュアルでは例えば検体搬送時の不測の事故等を想定し各検査機関への情報提供は必要と考え、その方向性で要点を示す。
- 2) 排出管理期間中に採取された患者検体については、院内臨床検査部に対し、予め、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等が投与された患者の検体である旨を連絡し、その検体の搬送ルート及び搬送方法（搬送バッグあるいは検体の袋詰め等）を検討する。
- 3) 排出管理期間中の検体採取については、担当者はマスク、手袋、ゴーグル又は保護眼鏡の PPE を装着して採取する。検体採取時に体液の飛散等により皮膚や着衣が汚染される可能性がある場合、エプロン又はガウンを装着する。
- 4) 廃棄については、院内の医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、検査部における測定機器の洗浄に関しては通常の感染性検体の対応に準ずる。
- 5) 外部委託による検体解析の場合は、予め検査機関に文書等で連絡を入れ、その旨をカルテ上に記載することが望ましい。また、搬送業社については、これら検体を扱うことを業務とする業社に依頼することが望ましい。
- 6) 「取扱いに注意が必要な検体」とは主に原液に近い高濃度ウイルスベクターを含む検体や増殖性ウイルスの場合であり、これらは検査機関においても「原液の希釈液の調製及び保管」の項と同様な扱いが必要になる。

## 感染性廃棄物等の処理

### （基本事項）

- (20) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (21) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液並びに本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。

### （患者が自宅で本遺伝子組換え生物等の付着のおそれがあるものを廃棄する場合の追加記載事項）

- (22) 患者が自宅で用いたドレッシング材及び洗浄に用いた器材等は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で【廃棄する／保管し、不活化処理を行った上で廃棄する／治療施設が回収し、不活化処理を行った上で廃棄する】。

### （施設等又は検査機関ではなく感染性廃棄物処理業者において廃棄する場合の追加記載事項）

- (23) 本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和46年政令第300号）の別表第1の4の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (24) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び〇〇検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
- (25) 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で〇〇により不活化処理を行い、廃棄する。

## 要点

- 1) 廃棄処理に関する基本原則は、廃棄物が「原液」、「原液の希釈液」、「血液を含む患者体液」に分けて考えることができ、この順序で排出量が多く、廃棄処理の基準は厳しくなる。
- 2) 廃棄については医療機関での廃棄と自宅での廃棄があり、通常、遺伝子組換え生物等の量が多い廃棄物は医療側のみで取り扱うことになる。
- 3) 原液の廃棄については、医療機関のみで取り扱うことになるが、遺伝子組換え生物の完全な不活化後（化学的処置、オートクレーブ、燃焼等）の廃棄が必要であり、これには原液が残存するバイアルやシリンジも含まれる。なお、原液を回収した際に使用した注射針は作業者の安全の観点からオートクレーブが難しく、次亜塩素酸ナトリウムによる不活化か原液が無い状態で医療廃棄物として処理する。
- 4) 原液の希釈液あるいは原液が付着した医療機器（主にシリンジや点滴チューブ等）は医療廃棄物として廃棄する。一方、カテーテルや内視鏡による投与の場合、これら医療機器は再利用を前提とした機器のため、通常の滅菌方法に準じて対応する。
- 5) 原液の残存等を懸念して器具をオートクレーブで処理する場合には病室に予めオートクレーブバッグを用意し、原液に接した点滴ルート等を全てオートクレーブで処理した後、廃棄することも可能である。
- 6) 投与部位の直接患部にあたるガーゼやドレッシング材及び洗浄に用いた器材等の処理について、治療施設では不活化後に医療廃棄物として廃棄する。患者が自宅に対応する場合には、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で【廃棄する／保管し、不活化処理を行った上で廃棄する／治療施設が回収し、不活化処理を行った上で廃棄する】。
- 7) 医療機関では排出管理期間中の体液は医療廃棄物として処置する。一方、自宅では製品毎でその対応が異なり、特に、排出量が少ない体液（鼻汁や唾液）は一般ゴミとして廃棄、排泄物でも水洗トイレであれば対応は不要と考える。ただし、おむつや嘔吐物等の比較的量が多い物は袋を二重にして密閉して一時保管し、経時的な感染性の減衰も考慮して一般廃棄物として処置することもやむを得ない。この場合、第三者への感染防止の観点から、マスク、手袋、エプロン等のPPEは必要と考える。
- 8) 原液あるいは希釈液等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に依頼する場合は第二種使用等の確認は不要で、第一種使用規程での処理方法に従って廃棄することは可能であるが、その対応に関しては治験依頼者あるいは製造販売業者に確認する。

## 注意事項

1. 本マニュアルは、国立成育医療研究センター及び国立・精神神経研究センターが両センターでの AAV ベクター使用に関するカルタヘナ法第一種使用規程対応をまとめたものである。よって、本マニュアルが全ての医療機関に対応しているわけではなく、各遺伝子治療用製品の最終的な対応内容は、治験依頼者あるいは製造販売業者が指定する手順書を確認し、決定する必要がある。
2. 各医療機関が本マニュアルに提示している情報を利用し、医療機関内におけるカルタヘナ法第一種使用規程対応をまとめることは可能である。一方、企業等がコピー及び転載・転用など二次利用する場合は国立成育医療研究センターの許可を必ず得ること。

### ＜お問い合わせ方法＞

国立成育医療研究センターHP 内にある、遺伝子細胞治療推進センターのお問い合わせフォームからお申し込みください。



3. 本マニュアルは、日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業「遺伝子治療用製品の設計/製造変更に伴う品質・安全性評価に関する研究（代表 山口 照英）」の分担研究「遺伝子治療製品の製法変更とカルタヘナ第一種使用評価の方法（分担 小野寺 雅史）」における成果物として作成された。

以上

### 参考資料1：AAVベクターにおける作業ごとの個人防護具（PPE）の使用例

- ・ AAVベクターに対する感染対策は、アデノウイルスに順じて飛沫予防と接触予防が必要
- ・ 曝露機会がある場合、飛沫に対してはマスク、接触に対しては手袋・エプロン・ゴーグル
- ・ 曝露がないと思われる状況においても破損の可能性を考慮してマスクと手袋
- ・ AAVはアルコール抵抗性のウイルスにて、流水と石けんによる手洗いと次亜塩素酸による環境消毒を遵守

作業内容	最低限必要と考えられるPPEの装着
製品納入の受領時（外観チェック時）	マスク、手袋
保管庫から製品を払出す時	マスク、手袋
調製時（無菌調製時を含む）	マスク、手袋、調製用ガウン、キャップ、靴カバーあるいは専用の靴、ゴーグル（安全キャビット使用においては必須とはしない）
搬送容器の運搬	マスク、手袋
投与時（投与者、投与の補助者）	マスク、手袋、エプロン又はガウン、キャップ、ゴーグル
投与時の立会い（患者及び体液の飛沫に接触しない者）	マスク、手袋
製品及び希釈液の漏出時	マスク、手袋、エプロン又はガウン、キャップ、ゴーグル、靴カバー
感染性廃物物の処理時*	マスク、手袋、エプロン又はガウン （患者の体液が目に付着する可能性がある場合はゴーグル又は保護眼鏡を装着）
検体採取時・検体の取扱い時（排出管理期間中）*	マスク、手袋 （患者の体液が付着する可能性がある場合はゴーグル又は保護眼鏡、エプロン又はガウンを装着）
患者ケア*	マスク、手袋、エプロン又はガウン （患者の体液が付着する可能性がある場合はゴーグル又は保護眼鏡を着用）

※ 投与後の排出管理期間の解除以降は、施設の運用に従い対応する。

## 参考資料2：ポスター及びラベルの掲示例

次頁以降の図は、「本遺伝子組換え生物等の原液の保管」、「本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管」、「運搬」及び「患者への投与」に関連するポスター及びラベルの掲示例です。適宜、印刷時に用紙サイズを調整してください。



**BIOHAZARD**

**遺伝子組換え生物等 在中(保管中)**

**取扱い注意・無断の持ち出しを禁ずる**

持ち出し時は保管庫管理責任者より許可を得なければならない

保管庫管理責任者	
緊急連絡先	





**BIOHAZARD**

**遺伝子組換え生物等 操作中(調製中)**

**関係職員以外の入室を禁ずる  
開放厳禁**

調製室管理責任者	
緊急連絡先	





**BIOHAZARD**

**遺伝子組換え生物等 在中(運搬中)**

**取扱い注意**

責任者	
緊急連絡先	





**BIOHAZARD**

**遺伝子組換え生物等 使用中(投与中)**

**関係職員以外の入室を禁ずる  
開放厳禁**

投与責任者	
緊急連絡先	

