

アデノ随伴ウイルスベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療の  
カルタヘナ法第一種使用規程対応マニュアル 第2版

2024年3月1日



## 目次

緒言.....	4
本遺伝子組換え生物等の原液の保管.....	10
本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管.....	12
運搬.....	15
患者への投与.....	17
投与後の患者からの排出等の管理.....	19
患者検体の取扱い.....	23
感染性廃棄物等の処理.....	25
注意事項.....	27
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.....	28
参考資料2：投与後の病棟での対応例.....	29
参考資料3：ポスター及びラベルの掲示例.....	30

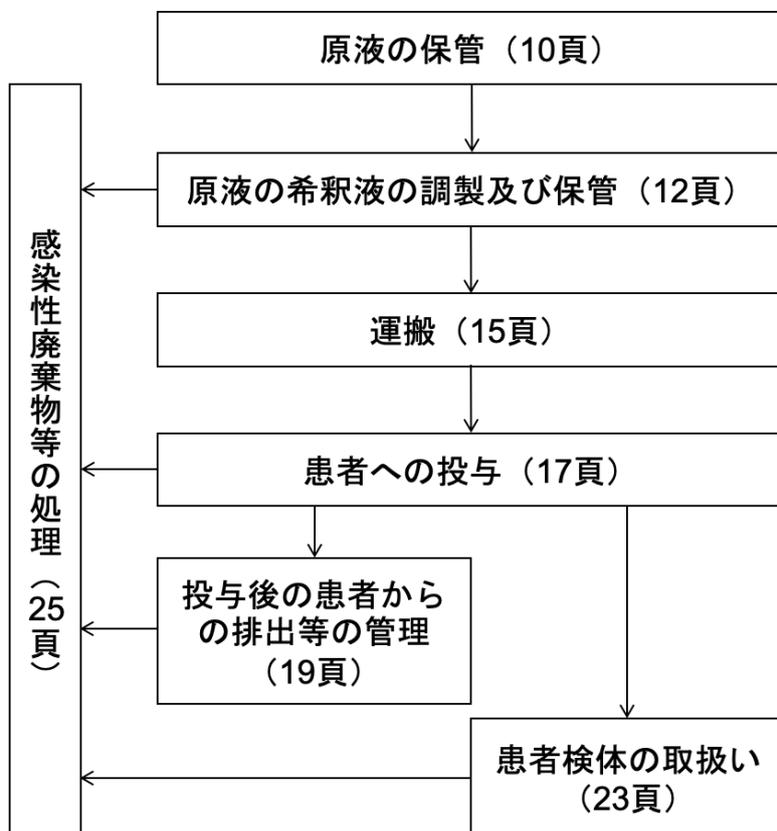
## 緒言

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」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。なお、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、具体的な項目は「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」、「感染性廃棄物等の処理」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等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/0007.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排出管理期間や手順書を確認し、決定することをお願いしたい。

カルタヘナ法対応の流れ図



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 代表取締役社長 ○○ ○○  
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。

<p>遺伝子組換え生物等の種類の名称</p>	<p><u>【ITRとキャプシドの血清型の由来が異なる場合】</u>  <u>【rep及びcap遺伝子を欠失し、アデノ随伴ウイルス○型に由来するキャプシドタンパク質及びアデノ随伴ウイルス○型に由来するITRを有し、ヒト○○を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス（○○）】</u>  <u>【ITRとキャプシドの血清型の由来が同じ場合】</u>  <u>【rep及びcap遺伝子を欠失し、ヒト○○を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス○型（○○）】</u></p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>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</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p><b>本遺伝子組換え生物等の原液の保管</b>          (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。</p> <p><b>本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管</b>          (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。</p> <p><u>【投与時に原液を希釈しない場合の規定】</u>  <b>本遺伝子組換え生物等の調製及び保管</b>          (2) 本遺伝子組換え生物等は原液を希釈せずに投与する。原液の投与準備は、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</p>

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) 投与準備済みの原液は、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。

#### 投与後の患者からの排出等の管理

- (6) 投与後、【投与部位／創部を消毒する場合】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、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。
- (9) 【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規定】患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。

#### 患者検体の取扱い

- (10) 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。
- (11) 本遺伝子組換え生物等の投与後、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。
- (12) 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。

### 感染性廃棄物等の処理

- (13) 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。
- (14) 【原液を希釈する場合】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。
- (15) 【患者が自宅等で本遺伝子組換え生物の付着のおそれがあるものを廃棄する場合の追加規定】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。
- (16) 【感染性廃棄物処理業者に原液の廃棄を委託する可能性がある場合の追加規定】本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、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。
- (17) 【感染性廃棄物処理業者に原液の希釈液等の廃棄を委託する可能性がある場合の追加規定】【原液を希釈する場合】本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液、) 検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、【原液を希釈する場合】本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び) ○○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。
- (18) 【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の追加規定】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【高圧蒸気滅菌処理／焼却処理】等により不活化処理を行い、廃棄する。

### 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（法人にあっては、その代表者の氏名）を記載し、押印することに代えて、本人（法人にあっては、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っ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。

※記載例の青字部分は申請時に削除すること。

※記載例の黒字隅付括弧内傍線部分（【○○】）は、申請に応じて適切な内容を選択又は記載すること。

### 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。
-

## 「本遺伝子組換え生物等の原液の保管」の要点

### <遵守事項>

- 1) 治療施設内に保管場所を確保し、新たに保管庫を設置するか保管場所内にある保管庫を使用する。
- 2) 製品は遺伝子組換え生物等に該当するため、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】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。
- 3) 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。
- 4) 納入時に外箱の損傷の有無や製品番号を確認し、記録、保管する。
- 5) 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等が保管されている旨を周知する。

### <推奨事項>

- 1) 製品の保管に関し、製品の多く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であり、そこでの保管が望ましい。
- 2) 製品の納入に際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) 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。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。
- 4) 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) 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。

#### 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。

#### 【投与時に原液を希釈しない場合の規定】

##### 本遺伝子組換え生物等の調製及び保管

- (2) 本遺伝子組換え生物等は原液を希釈せずに投与する。原液の投与準備は、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) 投与準備済みの原液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。
-

## 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管の要点

### <遵守事項>

- 1) 「他の区画と明確に区分された作業室」とは、ドア等で他の区画と明確に区分され、安全な調製作業が実施できる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。
- 2) 原液希釈調製に関する作業担当部署及び作業担当者を事前に指定する。担当者は遺伝子組換え生物等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、生理食塩水等での原液希釈だけではなく、原液をシリンジ等に移し替える行為も調製に含まれる。
- 3) 製品調製中は外部から遺伝子組換え生物等が調製されていることがわかるように「遺伝子組換え生物等 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。

### <推奨事項>

- 1) 原液の希釈調製部署が保管部署と異なる場合は、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。ただし、原液の希釈調製場所は、原液の保管場所からの移動距離が可能な限り短いことが望ましく、保管部署と調製部署を同一にすることが望ましい。
- 2) 遺伝子組換え生物の拡散を最小限にするために、病室内や手術室内等での原液調製は極力避けるべきであり、原液調製後、投与場所まで搬送することが望ましい。
- 3) 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回収する操作であり、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となる。このため、近年では高い気密性を保ちながら内容物を回収でき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の利用を検討する。一方、バイアル及びシリンジから遺伝子組換え生物が漏出することもあり、原液の回収作業には最大限の注意を払う必要がある。
- 4) エアロゾルが発生する回収操作については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等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、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 A1 以上）の使用が望ましい。
- 5) 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。このため、不活化あるいは清掃に際してはエタノール以外の次亜塩素酸ナトリウムや過酢酸等の消毒薬を使用する。
- 6) 1～10%の次亜塩素酸ナトリウムは AAV を完全に不活化することが可能なため、原液の漏出に対しては同濃度の次亜塩素酸ナトリウムを含むスピルキット（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）を用意することが望ましい。

- 7) 調製室への入室に際しては一定の PPE 装着が必要で、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曝露が防げるのであれば、視野確保等の観点からゴーグルの使用は必ずしも必要ではない。（参考資料 1 参照）なお、これらの対応は抗がん剤調製時の曝露防止対策が参考になる。
- 8) 作業開始にあたり安全キャビネット内の消毒は通常、消毒用エタノール（70～80vol%）で行い、作業終了にあたっては紫外線照射又は次亜塩素酸ナトリウムにて行う。なお、紫外線照射を用いる場合は、消毒用エタノール（70～80 vol%）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。次亜塩素酸ナトリウムを用いる場合は、0.1%程度の次亜塩素酸ナトリウムを用い、使用場所が安全キャビット中央であることから、周囲から中心部へ、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）放置する。その後、消毒用エタノール（70～80 vol%）等で拭き取る。なお、明らかな原液の漏出がある場合は 1～10%の次亜塩素酸ナトリウムにて AAV ベクターを完全に不活化する。なお、次亜塩素酸ナトリウムを使用する場合は金属の腐食を避けるためチオ硫酸ナトリウム溶液を用いて中和することを推奨する。
- 9) 紫外線照射又は次亜塩素酸ナトリウムを用いて不活化処理している期間は安全キャビットが使用できないことを張り紙等にて周知する。
- 10) 調製した製品は適切な温度で管理された運搬容器内に入れ、搬送者が来室するまで調製室内で保管し、搬送者に運搬容器ごと手渡しで受け渡す。
- 11) 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）等を参考に対応し、その旨を製造販売元の担当者に早急に連絡する。
- 12) 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。
-

## 運搬の要点

### <遵守事項>

- 1) 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、それを専用の運搬容器に入れて搬送する（二重梱包）。
- 2) 製品の運搬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、運搬担当者が、直接、調製室から投与場所まで搬送する。
- 3) 運搬容器に「遺伝子組換え生物等在中（運搬中）」等のラベル（参考資料2参照）を添付し、容器の開封は治療が行われる部屋（投与場所）のみで行う。

### <推奨事項>

- 1) 運搬担当者を事前に指定する。
- 2) 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しておく。特に、その運搬にかかる時間や障害物等（エレベーター等）の対応は予め検討しておく。
- 3) 漏出時の対応として、不活化のためのスピルキット（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、運搬担当者はマスク、手袋をつけることが望ましい。

### 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。
-

## 患者への投与の要点

### <遵守事項>

- 1) 「他の区画と明確に区分された治療室」とは、ドアやカーテン等で他の区画と明確に区分でき、安全な投与作業が実施できる十分なスペースが確保できる区域を有する場所であると考ええる。
- 2) 製品投与者は運搬担当者からの製品の受け取りを慎重に行い、治療室のドア等を閉めて運搬容器から製品を取り出し、製品に漏出がないことを確認して、製品投与の準備を開始する。
- 3) 曝露防止の観点から関係者以外の入室は可能な限り制限する。投与時、患者周囲には製品投与者、補助者、看護師、患者家族等の3～4名がいると想定され、これらの人は適当なPPEを装着する。なお、患者家族等が同室する場合、製品投与時に患者には近寄らず、マスク、手袋等を装着して立ち会うことは可能である。
- 4) 製品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「遺伝子組換え生物等 使用中（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。
- 5) 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。

### <推奨事項>

- 1) 基本事項には製品の患者への投与場所は「他の区画と明確に区別された治療室内」とあるが、患者管理の観点から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。集中治療室等、個室の確保ができない場合はカーテン等で投与場所の周囲を遮蔽することが望ましい。
- 2) 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。
- 3) 製品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。
- 4) 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、留置針を用いることが望ましい。
- 5) 投与開始時の点滴速度を遅くし、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。

### 投与後の患者からの排出等の管理

- (6) 投与後、（【投与部位／創部を消毒する場合】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、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。
  - (9) 【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規定】患者の排出モニタリングは、必要に応じて実施する。
-

## 投与後の患者からの排出等の管理の要点

### <遵守事項>

- 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内や眼底等の局所投与に分類される。各々の投与法にあわせて以下のように対応する。
  - ・ 静脈内投与による全身投与に関しては、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繋ぐ。投与終了時には、使用した点滴ルートを抜去し、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。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。
  - ・ 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、二重袋等で封じ込めた状態で医療用廃棄物ボックスに処分する。なお、ここでいう「医療用廃棄物ボックス」とは医療機関におかれている感染性廃棄物を処分するためのバイオハザードマーク付きの医療廃棄物容器を指し、廃棄方法に関しては後述の「感染性廃棄物等の処理」の項を参照。
- 2) 患者やその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り、適切なマニュアル等を作成し、入院期間中に実際のトレーニングをもって指導する。
- 3) 退院後あるいは転院時は、患者が外部医療施設に対して「遺伝子治療を受けたこと」の情報提供ができるよう患者やその家族に対して適切な指導を行う。なお、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て遺伝子治療に関する情報提供書を提示することは必要であり、その情報提供書には、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が、その様式に関しては製造販売企業あるいは開発企業と相談して決定する。
- 4) 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。

### <推奨事項>

- 1) 「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、当該遺伝子組換え生物等の検出が複数回、陰性であることが確認された段階で管理は解除される。しかし、体液へのウイルス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又は製造販売業者等に確認する。ただし、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/mL 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とは考えにくく新たな感染が起こる可能性は極めて低い。よって、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、投与後 24 時間は比較的大量のウイ

ルスが体液に排出され、その後1～4週間で安定化するため、この期間中の血液や尿・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。

- 2) 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 ベクター使用に関しては、投与後数日間是比较的高濃度のウイルス排出が予想されるため、その期間は個室管理での対応が望ましく、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。
- 3) 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廃棄物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、24 時間以内は使い捨て食器の使用又は食器使用後の次亜塩素酸ナトリウム等の消毒液による処理を検討し、24 時間以降は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と考える。また、乳児が使用する哺乳瓶は、通常、哺乳瓶洗浄用の次亜塩素酸ナトリウム含有消毒液等で消毒を行うことを考えると、特別な処理は不要と考える。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、排出管理期間内はマスク/手袋等で対応し、投与後 24 時間以内の授乳に関しては哺乳瓶の使用が望ましいが、直母の場合は乳頭保護器の使用や授乳後、流水あるいは十分に水を浸したタオル・清浄綿での乳頭の清拭、必要に応じて入浴・シャワー浴等が必要と考える。大量の吐瀉物に関してはガウン又はエプロンを装着して処理する（投与後 24 時間以内はガウ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特別な対応は不要である。一方、乳幼児のおむつに関しては比較的大量のウイルスが糞便中に含有していることを考えるとマスク、手袋、ガウン又は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廃棄物として廃棄する。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。病棟での対応に関しては参考資料 2 を参照する。
- 4) 製品ごとの排出管理期間終了まで、外部医療施設を受診した際にその医療関係者が治療施設の担当診療科に連絡がとれるように患者やその家族に伝えておくこと。
- 5) 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遺伝子組換え生物等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であり、必要に応じて遺伝カウンセリングの実施も検討する。
- 6) 排出モニタリングに関しては企業が治験実施時に行う場合が多く、製造販売承認後に医療機関が行うことはない。ただし、開発企業側より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。

- 7) 大量 AAV ベクターの静脈内投与により患者の肝臓、腎臓、循環器等に重篤な不具合が発症することが報告されている。このことから、治療開始に際しては ICU を含めた各診療科と密な連携を取ることが望まれる。特に、自施設でのこれら不具合に対する必要な医療行為を行うことが難しい場合は外部の専門医療機関とカルタヘナ法対応を含めた患者情報の提供が必要となる。

### 患者検体の取扱い

- (10) 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。
  - (11) 本遺伝子組換え生物等の投与後、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。
  - (12) 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。
-

## 患者検体の取扱いの要点

### <遵守事項>

- 1) 患者から採取した検体は、通常の検体と同様、感染性があるものとして施設等の規定に従って取り扱う。
- 2) 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。

### <推奨事項>

- 1) 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。
- 2) 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、ガウン又はエプロンの PPE を装着して採取する。投与後 24 時間以内、患者の体液に曝露する可能性がある場合はゴーグル又は保護眼鏡、キャップを装着する。
- 3) 患者検体に残存する AAV ベクター量は高濃度でないため、外部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。しかし、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る。その観点から、外部検査機関で検体を解析する場合は、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。また、検体の搬送については、これら検体を扱う業者に情報を提供する。

## 感染性廃棄物等の処理

- (13) 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。
- (14) （【原液を希釈する場合】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。
- (15) 【患者が自宅等で本遺伝子組換え生物の付着のおそれがあるものを廃棄する場合の追加規定】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。
- (16) 【感染性廃棄物処理業者に原液の廃棄を委託する可能性がある場合の追加規定】本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、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。
- (17) 【感染性廃棄物処理業者に原液の希釈液等の廃棄を委託する可能性がある場合の追加規定】（【原液を希釈する場合】本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液、）検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、（【原液を希釈する場合】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。
- (18) 【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の追加規定】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【高圧蒸気滅菌処理／焼却処理】等により不活化処理を行い、廃棄する。
-

## 感染性廃棄物等の処理の要点

### < 遵守事項 >

- 1) 廃棄処理に関する基本原則は、廃棄物を「原液」、「原液の希釈液」、「血液を含む患者体液」に分けることであり、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) 原液の廃棄を医療機関で行う場合、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）の廃棄が必要である。なお、原液を回収した際に使用した注射針は感染性廃棄物として、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。
- 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）は感染性廃棄物として、医療廃棄物管理規程に従って廃棄する。一方、内視鏡等を用いて投与する場合、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) 投与部位に直接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、治療施設では二重袋等で封じ込めた状態で医療用廃棄物ボックスに廃棄する。患者が自宅で対応する場合には、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で一般廃棄物として自治体が定める廃棄の規定に従って廃棄する。
- 6) 原液あるいは希釈液等の廃棄を自施設で不活化せず、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。ただし、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。

### < 推奨事項 >

- 1) 原液の残存等を懸念してバッグやチューブ等の医療器具をオートクレーブで処理する場合は予め病室にオートクレーブバッグを用意し、そこに原液に接した点滴ルート等を全て入れ、オートクレーブにて処理した後、廃棄することも可能である。
- 2) 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）は一般廃棄物として廃棄、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、一般廃棄物として廃棄する。なお、これらを処理する者は第三者への感染防止の観点から、マスク、手袋等のPPEは必要である。

## 注意事項

1. 本マニュアルは、下記に示す日本小児神経学会 小児神経遺伝子治療ワーキンググループ（代表 小牧 宏文）が中心となり、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。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・転用など二次利用に際しては【**本件についての問い合わせ先**】に必ず連絡を入れること。

【作成】 一般社団法人 日本小児神経学会

【本件についての問い合わせ先】

国立研究開発法人 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

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181 FAX：03-3416-2222

URL：[https://www.ncchd.go.jp/center/activity/gcp\\_center/form\\_gcp.html](https://www.ncchd.go.jp/center/activity/gcp_center/form_gcp.html)



## 日本小児神経学会 小児神経遺伝子治療ワーキンググループ

小牧 宏文（代表）	国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科
阿部 裕一	国立成育医療研究センター 神経内科
池田 梓	神奈川県立こども医療センター 神経内科
小俣 卓	東京女子医科大学 八千代医療センター 神経小児科
木水 友一	大阪母子医療センター 小児神経科
後藤 知英	神奈川県立こども医療センター 神経内科
榑原 崇文	奈良県立医科大学 小児科
須磨崎 亮	茨城県立こども病院
水野 朋子	東京医科歯科大学 小児科
福島 富士子	茨城県立こども病院 小児神経精神発達科
村松 一洋	自治医科大学 小児科
村山 圭	順天堂大学 難治性疾患診断・治療学
本橋 裕子	国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科

## 事務局

小野寺 雅史	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
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

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、アデノウイルスに準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（15 秒以上のこすり洗い）と次亜塩素酸ナトリウム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、アイシールド	
製品の運搬	マスク、手袋	
投与時（投与者、投与の補助者、付き添い）	マスク、手袋、ガウン、キャップ、ゴーグル	
製品及び希釈液の漏出時	マスク、手袋、ガウン、キャップ、ゴーグル、靴カバー	
・感染性廃棄物等の処理時※ ・検体採取時（排出管理期間中）※ ・患者ケア※	投与後 24 時間以内	マスク、手袋、ガウン 患者の体液に曝露する可能性がある場合はゴーグル又は保護眼鏡、キャップを装着
	投与後 24 時間から 排出期間終了（又は退院）まで	マスク、手袋、ガウン又はエプロン
投与後の医療関係者以外の付き添いの PPE	マスク（ただし、患者への接触、患者ケア及び感染性廃棄物の処理等を行う場合は、医療関係者と同様に上記の PPE を着用する）	

※ 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。

ガウンとエプロンのイメージ図：



## 参考資料 2 : 投与後の病棟での対応例

下表は非増殖型 AAV ベクター由来製剤の投与後の病棟での対応例である。最終的な対応は施設の規定や運用を鑑みて医療関係者と協議の上で決定することが望ましい。

	投与直後から投与後 24 時間まで	投与後 24 時間から 排出期間終了 (又は退院) まで
患者の入退室制限	患者の退室は原則禁止	医療関係者が付き添い退室できる
医療関係者以外の者の入退室	医療関係者の指導の下、医療関係者と同様の PPE を着用して入退室する ※PPE は参考資料 1 を参照	参考資料 1 の PPE を着用して入室する
患者体液が付着したごみ	医療廃棄物として廃棄する 排泄物が付着したおむつ等は二重のビニール袋に入れて密閉し、医療廃棄物として廃棄する	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般廃棄物として廃棄できる</li> <li>排泄物中に大量の AAV ベクターが含まれる可能性がある場合、排泄物等が付着したおむつ等は二重のビニール袋に入れて密閉し、医療廃棄物又は一般廃棄物として廃棄する</li> <li>自宅では二重のビニール袋に入れて密閉し、一般廃棄物として廃棄する</li> </ul>
食器類の使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>使い捨て食器を使用又は次亜塩素酸ナトリウム等の消毒液で処理する</li> <li>使用済み食器類や哺乳瓶等を再利用する場合は、使用ごとに次亜塩素酸ナトリウムで不活化処理する</li> </ul>	施設の規定に従い通常運用
患者が着用した衣類の洗濯	<ul style="list-style-type: none"> <li>衣類は二重のビニール袋に入れて搬送し、他の洗濯物と分けて洗濯を行う</li> <li>大量の血液、吐瀉物、排泄物等が付着した衣類は、不活化処理して洗濯する又は医療廃棄物として廃棄する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体液が付着した衣類は二重のビニール袋に入れて搬送し、他の洗濯物と分けて洗濯を行う</li> <li>大量の血液、吐瀉物、排泄物等が付着した衣類は、不活化処理後に洗濯又は医療廃棄物としての廃棄を検討する</li> </ul>
リネンの洗浄	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液や体液が付着したリネンは二重のビニール袋に入れ、施設の規定に従い、感染性リネンとして取り扱う</li> <li>ただし、大量の血液や体液が付着したリネンは、不活化処理して洗濯する又は医療廃棄物として廃棄する</li> </ul>	施設の規定に従い通常運用
病室の清掃	<ul style="list-style-type: none"> <li>日常清掃は行わない</li> <li>血液、体液、排泄物等によって病室内の環境が汚染された場合は、PPE を着用して 0.05%以上の次亜塩素酸ナトリウム等を用いて緊急清掃を行う</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>日常清掃を行うことができる</li> <li>清掃スタッフは PPE を着用することが望ましい</li> <li>大量の血液、吐瀉物、体液等によって病室内の環境が汚染された場合は、PPE を着用して 0.05%以上の次亜塩素酸ナトリウム等を用いて緊急清掃を行う</li> </ul>

### 参考資料 3 : 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	

