

腫瘍溶解性ウイルス療法の実施体制

Implementation system of Oncolytic virus therapy



国立がん研究センター
東病院
National Cancer Center Hospital East

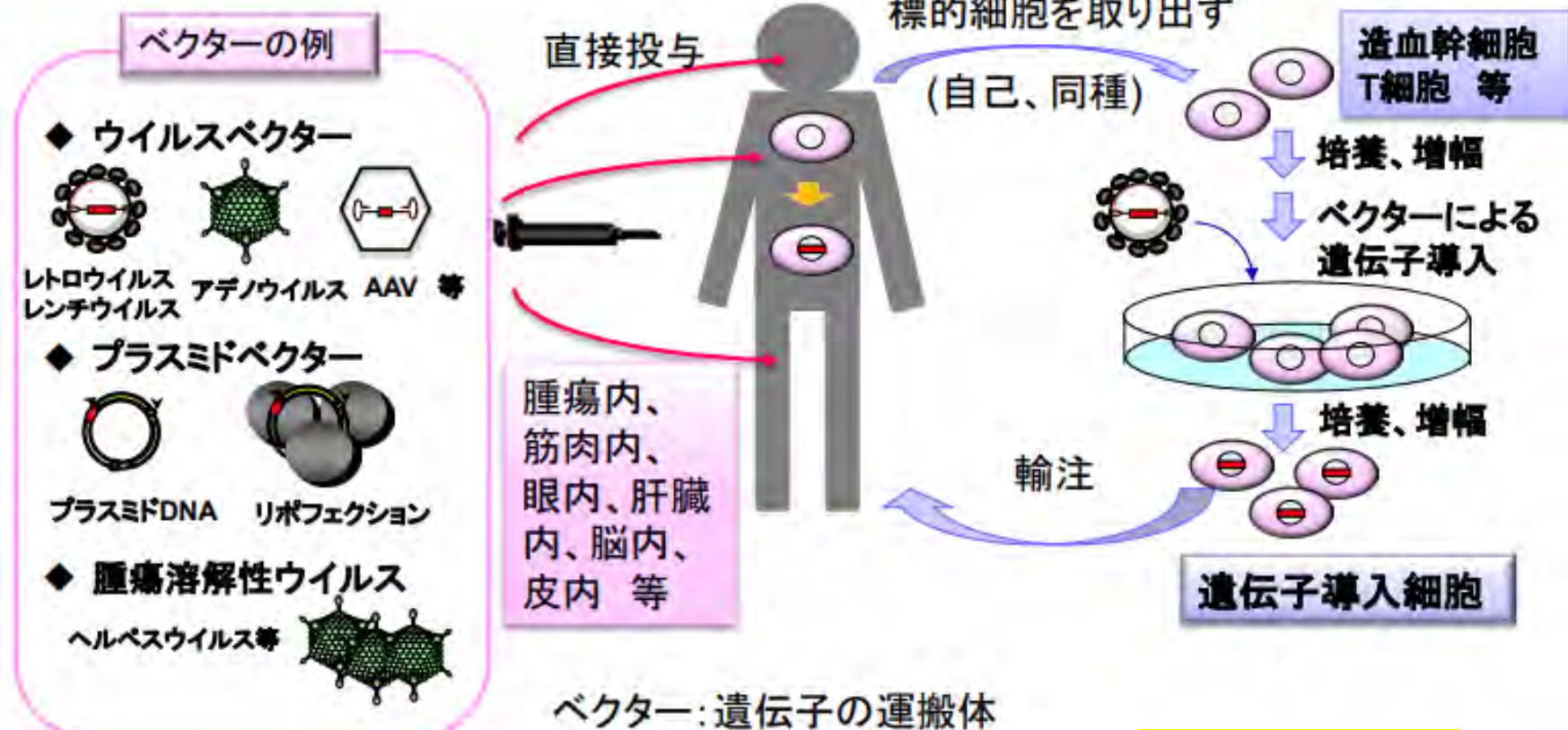
消化管内科 小島 隆嗣

がん遺伝子治療:腫瘍溶解性ウイルス療法

遺伝子治療とは

体内 (in vivo) 遺伝子治療
遺伝子を搭載したベクターの直接投与

体外(ex vivo) 遺伝子治療
遺伝子導入細胞の投与

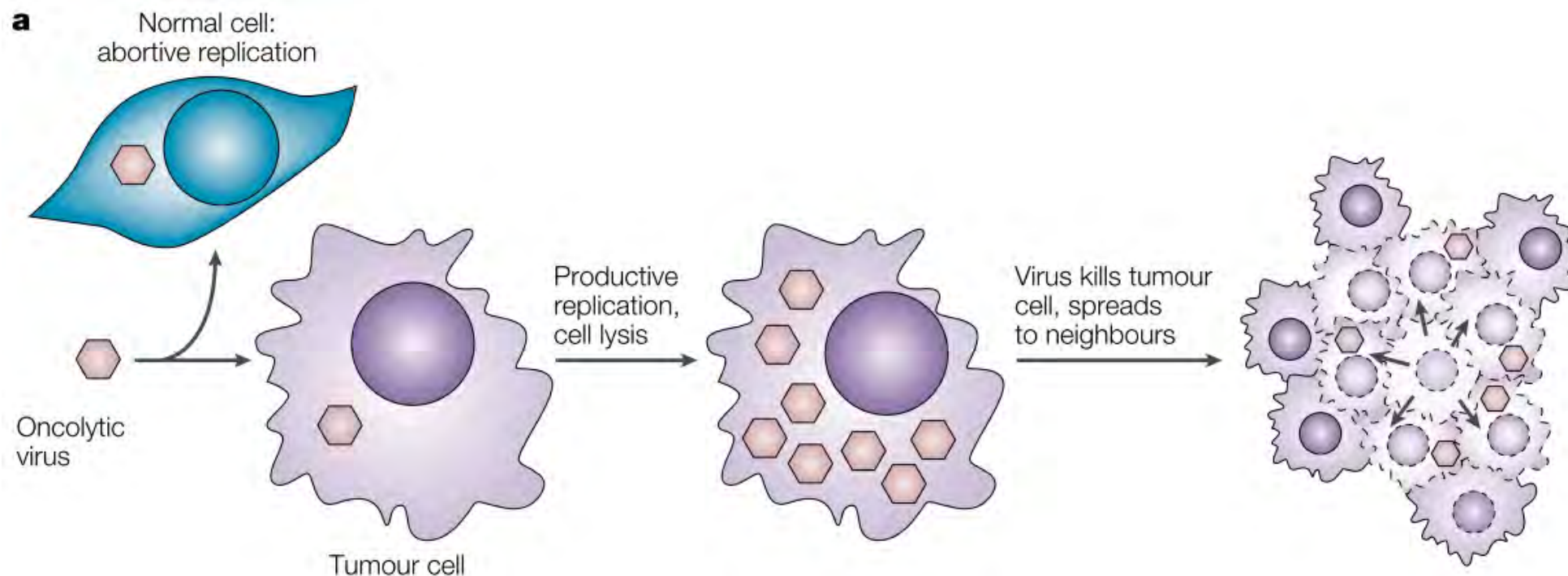


腫瘍溶解性ウイルス療法

T細胞療法

がん遺伝子治療・・・腫瘍溶解性ウイルス療法

- 正常細胞内では増殖せず、がん細胞内でのみ選択的に増殖する腫瘍溶解性ウイルスを用いたがんの治療法



腫瘍溶解性ウイルスの種類

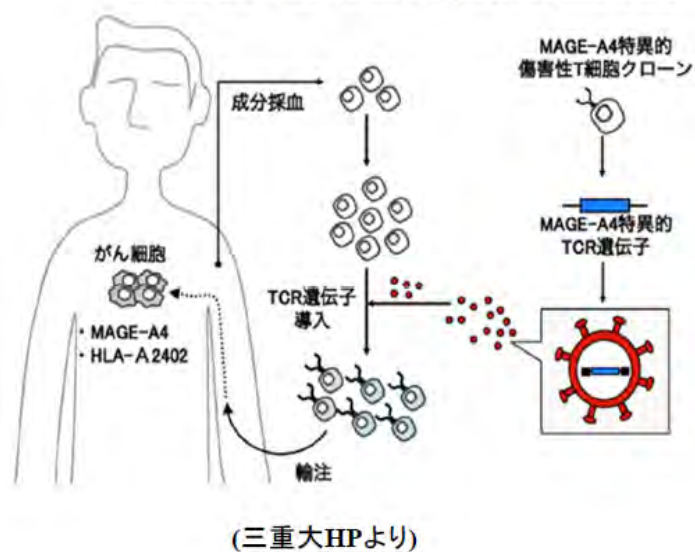
- 野生型ウイルス
- 自然弱毒変異株
- 遺伝子改変ウイルス
 - 正常細胞におけるウイルス増殖に必要な遺伝子の欠失
 - 腫瘍細胞に特異的なプロモータの組み込み
 - 細胞親和性や細胞への侵入過程に関与するウイルス遺伝子の変異
 - ウイルスへの遺伝子導入: 受容体蛋白, サイトカインなど

Imlygic™	ヘルペスウイルス/GMCSF
DS-1647 (G47Δ)	ヘルペスウイルス/α47
Telomelysin (OBP-301)	アデノウイルス/hTERT
HF-10 (TBI-1401)	弱毒化ヘルペスウイルス

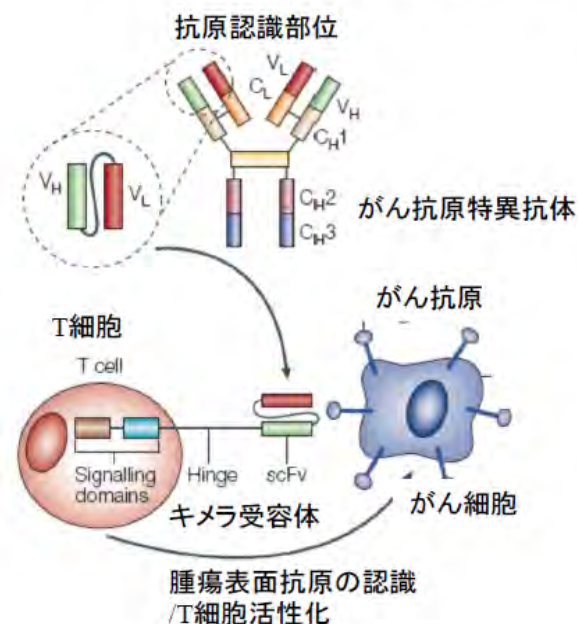
がん遺伝子治療・・・遺伝子導入T細胞療法

- Tリンパ球に、がん細胞に発現する腫瘍抗原を認識できる**T細胞受容体 (TCR:T cell receptor)** 遺伝子や**キメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen receptor)** 遺伝子を導入し、人工的に抗腫瘍エフェクターT細胞を作製して体内に戻す治療

三重大で実施中の
T細胞受容体(TCR)遺伝子治療の例



キメラ受容体(CAR)遺伝子治療



TBI-1301

Kymriah™

Yescarta™

TCR遺伝子治療/NY-ESO-1

CAR-T/CD19

CAR-T/CD19

Approved gene therapy products

Tradename	ベクター/遺伝子	approval	Approving agency	Indication
Glybera®	アデノ随伴ウイルス /LPL	2012	EMA	LPL欠損症
Imlygic™	腫瘍溶解性ヘルペスウイルス /GMCSF	2015	FDA	Melanoma
Strimvelis™	レトロウイルス /ADA	2016	EMA	ADA欠損症
Kymriah™	CD19-CAR-T	2017	FDA	ALL
Yescarta™	CD19-CAR-T	2017	FDA	悪性リンパ腫
Luxturna™	アデノ随伴ウイルス /RPE65	2017	FDA	Leber先天性黒内障

腫瘍溶解性ウイルス療法を扱うということ

- ウイルスを扱うということ
 - 感染防止：院内感染対策マニュアル
- 遺伝子組み換え生物を扱うということ
 - 拡散防止：カルタヘナ法

製造→受領→保管→調製→投与→管理→廃棄

カルタヘナ法

- 正式名称：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
- 目的：国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の**規制に関する措置**を講ずる
- 規制対象：遺伝子組換え生物等、すなわち①細胞外において核酸を加工する技術（**遺伝子組換え技術**）、②異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術（**科間細胞融合技術**）を用いて得られた核酸を有する生物

遺伝子組換え生物が国境を越えたり環境に拡散したりして**自然環境（生物の多様性）に影響を与えることを防止**するための国際合意（カルタヘナ議定書）に基づいて作られた法律で、遺伝子組換えウイルスも法適応の対象としており、**主務大臣の承認を受けて使用形態に応じた措置**を実施する義務が課せられる。

第一種使用等と第二種使用等

- 第一種使用等：

- ヒトの治療を目的とした使用、保管、運搬、廃棄
- これらに付随する行為

手続き

- すべて大臣承認が必要

- 第二種使用等：

- 遺伝子組換え生物等を用いた製造、保管、運搬、廃棄
- これらに付随する行為

手続き

- 拡散防止措置が省令によって定められており、その措置を行うことが義務付けられているもの（機関承認又はGILSP該当）
- 省令に定められていない実験、産業利用など、主務大臣に確認の手続きを行わなくてはならないもの（大臣確認が必要）

カルタヘナ法の枠組みの意義

● 第一種使用等

環境中への拡散を防止しないで行う使用等

- ヒトへの投与等、拡散防止措置を講じずに使用する場合のリスクを管理するための枠組み
- 使用等をするにあたり、遺伝子組換え生物等の第三者への影響評価を含めた生物多様性影響評価をあらかじめ実施することが必要。
- 第一種使用規程書において、遺伝子組換え生物等の拡散するリスクを可能な限り低減化することが重要。

● 第二種使用等

環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

- 製造施設において、遺伝子組換え生物等を含む溶液を取り扱う際のリスクを確実に管理する枠組み。
- 必要なより確実にそのリスクへ対応拡散防止措置を講じることで、することが可能。
- 使用する遺伝子組換え生物等のリスク、使用等のリスクに応じた拡散防止措置の実施を求める柔軟な枠組み。

第一種使用規程書に記載すべき内容

- 記載すべき事項は、拡散のリスクを低減化する上で必要かつ最低限、遵守すべき事項のみとする（第一種使用規程書は告示！）
- 記載する範囲は、治療施設内の使用等のみに限らない（外部の受託検査機関、外部医療施設も考慮）
 - － 治療施設内での保管、運搬に係る規定
 - － 遺伝子組換え生物等を含む溶液の調製に係る規定
 - － 患者への投与の際の規定
 - － 投与後の患者からの排出等の管理に係る規定
 - － 患者検体の取扱いに係る規定
 - － 感染性廃棄物等の処理に係る規定

第一種使用規程書に記載すべき事項の要点

- 治療施設内での保管、運搬に係る規定
- 遺伝子組換え生物等を含む溶液の調製に係る規定
- 患者への投与の際の規定
 - 治療施設の治療室(壁・ドアにて物理的に他部屋と区別される)
 - 投与後の遺伝子組換え生物の漏出や飛散を最小限に留める方策
- 投与後の患者からの排出等の管理に係る規定
 - 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防止するための方策(患者への指導等含む)
 - 遺伝子組換え生物等の排出等の検査(特に排出データが十分でない場合)
 - 外部医療機関への情報提供の枠組み
- 患者検体の取扱いに係る規定
 - 受託検査機関への運搬時の対応、情報提供の枠組み
- 感染性廃棄物等の処理に係る規定
 - 適切な廃棄の枠組み(患者が自ら行う廃棄、未使用品の廃棄を含む)

カルタヘナ法のまとめ

- 生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置
- 第一種使用・・・ヒトの治療を目的とした使用
 - 事前に使用規程を定め、主務大臣の承認を受ける義務
 - 拡散するリスクを可能な限り低減化することが重要
 - 遺伝子組換えウイルスが対象
 - 非組換え腫瘍溶解性 ウイルス等の類は法の対象外
- 第二種使用・・・遺伝子組換え生物等を用いた製造
 - CPC等における遺伝子組換え生物等(ex vivo 遺伝子導入細胞療法)

当院における実施体制整備

腫瘍溶解性ウイルス療法を扱うということ

- ウイルスを扱うということ

- 感染防止：院内感染対策マニュアル

- 遺伝子組み換え生物を扱うということ

- 拡散防止：カルタヘナ法（≡不活化してから再利用・廃棄）

製造→受領→保管→調製→投与→管理→廃棄

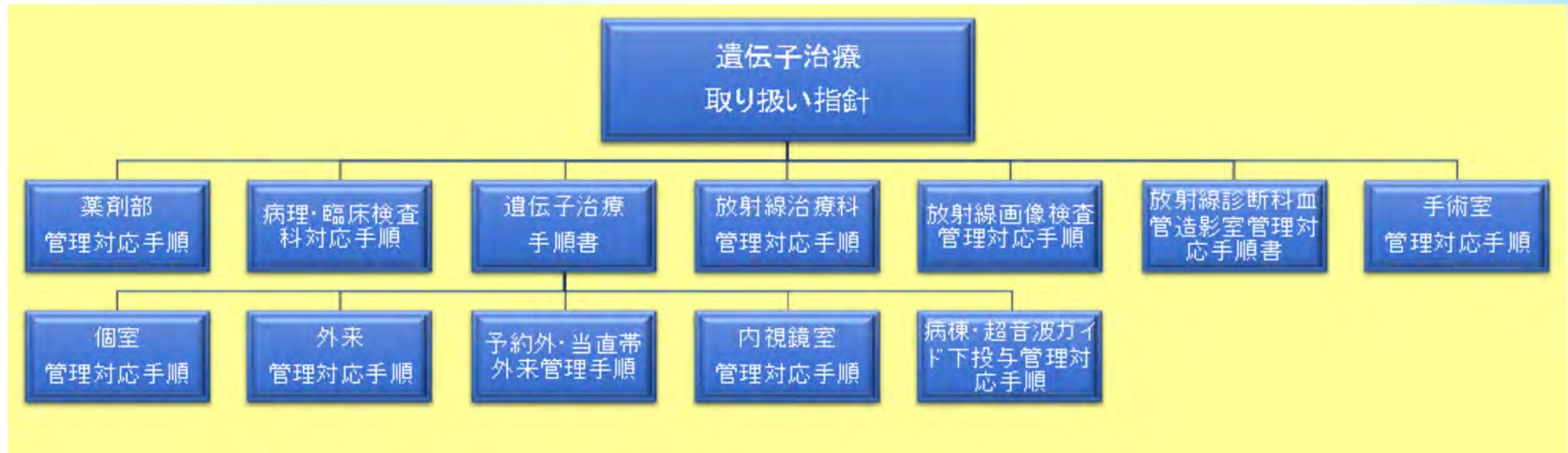
ウイルス治療WG(2016年1月～)の構成



遺伝子治療取扱い指針

1. 目的
2. 対象
3. 取扱いに関する基本的注意事項
4. 隔離並びに患者排泄物及び検体に関する基本的注意事項
5. 除染手順
6. 漏出時の対応
7. ベクターの受領及び保管
8. 調製室の設備
9. ベクターの調製
10. ベクターの投与
11. 患者対応並びに当該治療中の患者排泄物等の取扱い
12. 隔離中の面会者への対応
13. ベクター投与後の隔離中患者の病室外（開放系区域）への移送
14. 針刺し・切創・粘膜への血液・体液曝露
15. 検体の搬送、受領及び生体試料の取扱い

各種手順書



- ウイルスを扱うということ
 - 感染防止: 院内感染対策マニュアル
- 遺伝子組み換え生物を扱うということ
 - 拡散防止: カルタヘナ法 (≒不活化してから再利用・廃棄)

腫瘍溶解性ウイルス療法の実施体制整備にあたっては

- 病院全体での取り組み
- 一定の規準（指針・手順書など）に基づいた各種対応
- 患者さん、ご家族、医療者、職員の方々にきちんと知っていただくこと
- （わかりやすい臨床効果）

