

第11回科学技術部会	資料
平成14年 9月27日	1

信州大学医学部附属病院の
遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

大

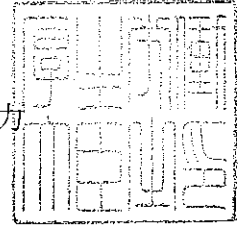
写

厚生労働省発科第0924001号
平成14年 9月24日

厚生科学審議会会長

寺田 雅昭 殿

厚生労働大臣 坂口 力



諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年7月16日法律第97号）第8条第1項第1号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日文部科学省・厚生労働省告示第1号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

平成14年8月30日に信州大学医学部附属病院長から提出された「正電荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる進行期悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究」計画

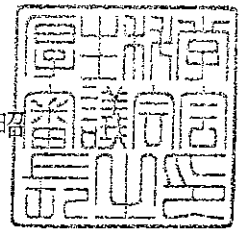


厚科審第19号
平成14年 9月24日



科学技術部会
部会長 寺田 雅昭 殿

厚生科学審議会会長
寺田 雅昭



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

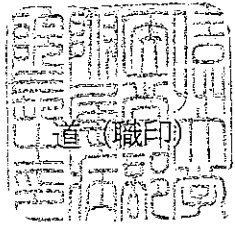
標記について、平成14年9月24日付け厚生労働省発科第0924001号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規定第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

別紙様式第1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成14年8月30日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	長野県松本市旭3-1-1 (郵便番号 390-8261)
	名称	信州大学医学部附属病院 (電話番号 0263-35-4600) (FAX番号 0263-37-3024)
	代表者 役職名・氏名	信州大学医学部附属病院長 清 澤 研 道(職印) 

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画に対する意見を求めます。


記


遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
正電荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる進行期悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究	信州大学医学部皮膚科学講座 教授 齋田俊明

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

平成14年8月30日

研究の名称	正電荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる進行期悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	厚生労働大臣による了承の日より3年間

総括責任者	所属部局の所在地	長野県松本市旭3-1-1 (郵便番号 390-8621)	
	所属機関・部局・職	信州大学医学部・皮膚科学講座・教授	
	氏名	斎田俊明 	
実施の場所	所在地	長野県松本市旭3-1-1 (郵便番号 390-8621)	
	名称	信州大学医学部附属病院	
	連絡先	長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部皮膚科学講座 (電話番号 0263-37-2643)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	松本和彦	信州大学医学部・皮膚科学講座・講師 名古屋大学大学院医学研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学分野・非常勤講師	遺伝子製剤の調製・薬剤投与・臨床観察・効果判定
	宇原久	信州大学医学部・皮膚科学講座・講師	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	久保仁美	信州大学医学部・皮膚科学講座・助手	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	関詩穂	信州大学医学部附属病院・皮膚科・医員	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	木庭幸子	信州大学医学部附属病院・皮膚科・医員	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	吉田純	名古屋大学大学院医学研究科・脳神経外科学分野・教授	本臨床研究に対する基礎的、臨床的指導、助言
水野正明	名古屋大学大学院医学研究科・遺伝子治療学分野・助教授	遺伝子製剤の調製とその品質管理と安全性の確認	
影下登志郎	熊本大学医学部・皮膚科学講座・助教授	アポトーシス等の免疫組織化学的検索	

審査委員会が研究計画の実施を 適当と認める理由	別紙(1)のとおり	
	審査委員会の長の職名	氏名
	信州大学大学院医学研究科 臓器移植細胞工医学系 専攻 移植免疫感染症学・教授	福嶋義光 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>転移を生じた進行期の悪性黒色腫は化学療法、放射線療法などに抵抗性で、予後はきわめて不良である。本研究の目的は、この難治な進行期悪性黒色腫に対する新しい治療法として、正電荷リポソームに包埋したヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる遺伝子治療の効果と安全性を検討することである。悪性黒色腫の皮膚などへの転移巣を対象とし、病巣内へ遺伝子製剤を注入し、局所的、全身的効果と有害反応の有無・程度を検討する。遺伝子製剤は2000年4月に名古屋大学医学部附属病院脳神経外科で共同研究者の吉田らが悪性グリオーマに対して開始した臨床研究で用いているものと同じ製剤を用いる。名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室では、安定性と保存性に優れ、液剤と同等の品質、効果を確認済みの凍結剤と凍結乾燥製剤の作製に成功しているため、本臨床研究ではこれらの製剤を名古屋大学から信州大学へ輸送して使用する。本研究は、本遺伝子製剤を今後、他施設で臨床使用する際のモデルケースとしても大きな意味を有する。</p>
対象疾患及びその選定理由	<p>悪性黒色腫は日本では人口10万人に対して年間約2人に発生する腫瘍である。進行期の悪性黒色腫に対しては現在のところ有効な治療方法は確立されていない。ヒトβ型インターフェロンは抗ウイルス作用の他、抗腫瘍作用、免疫賦活作用、抗血管増生作用などの多面的な生理活性を有し、悪性黒色腫細胞に対しても増殖抑制効果が確認されており、現在、本腫瘍に保険適用が認められている唯一のサイトカインである。これまでのわれわれの基礎研究により、リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子をヒト悪性黒色腫細胞に作用させると、遺伝子が発現し、β型インターフェロンが産生され、<i>in vitro</i> で腫瘍細胞の増殖が強く抑制されることを見出している。またヌードマウスを用いた <i>in vivo</i> 実験でも本製剤の局注によりヒト悪性黒色腫の移植結節が消失することを確認している。マウスの自家移植系悪性黒色腫を用いた実験で、その奏効機序にNK活性の増強が関与していることを見出している。今回の遺伝子治療では、細胞外からインターフェロン蛋白を作用させるこれまでの治療法に比べ、有意に高い抗腫瘍効果が得られるものと予想される。</p>
遺伝子の種類及びその導入方法	<p>本遺伝子治療臨床研究で導入されるヒトβ型インターフェロン遺伝子は東京大学医学部谷口維紹教授によりクローニングされた HuIFN-β cDNA である。吉田らはこの cDNA を Invitrogen 社の pRc/RSV に連結し HuIFN-β の発現ベクター(pDRSV-IFNβ)を構築した。これを包埋する正電荷多重膜リポソーム剤は、八木國夫博士らが開発したもので、粒子径は0.5—2μmである。製剤は、名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室にて水野、松本らが作製し、凍結剤または凍結乾燥製剤として当施設へ運搬し、使用する。このリポソームは主としてエンドサイトーシスの機序で細胞内へ取り込まれ、遺伝子発現効率は約10%と見積もられる。ただし、導入細胞から局所に分泌される高濃度の HuIFN-β による直接的増殖抑制効果や免疫賦活作用などを介した間接的抗腫瘍効果が非導入細胞に対しても作用し、腫瘍巣全体に効果が及ぶ。NK細胞活性の増強などを介した全身的効果も期待する。なお、本遺伝子治療で遺伝子が導入、発現された腫瘍細胞は、その後に死滅することが確認</p>

	<p>されているので、発現制御の必要はない。</p>
安全性についての評価	<p>本臨床試験に用いる遺伝子製剤 IAB-1 は名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室において水野、松本らが作成し、凍結剤または凍結乾燥剤として当施設へ運搬し、使用する。本剤のプラスミド DNA とリポソームの純度及び臨床研究に必要なとされる安全性については、GLP 試験を保証しうるものであることが吉田らによって既に確認されている。本製剤の抗腫瘍効果を始めとする薬理作用や生体内での薬物動態についてもラット及びカニクイザルを用いた静脈内及び脳内投与試験で確認されている。毒性試験の結果から 1 回投与量については本研究での投与量の 4 倍までの安全性が確認されている。また、3 コース施行した場合の総投与量に関しては男性で 12 倍、女性で 24 倍までの安全性が示されている。共同研究者の吉田らは、国の許可をえて、2000 年 4 月からこの IAB-1 を用いたグリオーマ患者に対する臨床研究を名古屋大学医学部附属病院にて開始し、既に 5 例に投与しているが、とくに問題になる有害事象は認められていない。</p>
遺伝子治療臨床研究の実施が可能と判断する理由	<p>総括責任者の齋田及び信州大学医学部皮膚科学教室の共同研究者(松本、宇原、久保、木庭、関)は同学部附属病院皮膚科を中心にこれまでに 200 例以上の悪性黒色腫の治療に携わっており、十分な臨床経験を有する。当教室はこれまでに悪性黒色腫の新しい治療法の開発につき、臨床的成果(固層化 CD3 活性化 T 細胞を用いる養子免疫療法や抗原ペプチド刺激樹状細胞療法、新たな併用化学療法 DTIC-ACNU-CDDP-Tamoxifen 療法の開発など)を上げるとともに、基礎的(SEREX 法による新規悪性黒色腫抗原の同定、腫瘍巢内血管の脆弱性に関する研究、抗イディオタイプ抗体によるワクチン療法の研究など)にも研究成果を上げている。齋田は厚生労働省がん研究助成金による悪性黒色腫研究班の班員・班長や日本皮膚悪性腫瘍学会理事長などを務めている。このように、信州大学医学部附属病院皮膚科は日本における悪性黒色腫の診断、治療の中心的施設として高く評価されている。また、共同研究者の吉田と水野は本遺伝子治療につき基礎的研究から臨床応用に至るまでこれまでに多くの研究成果を上げ、旧文部省、旧厚生省の許可をえた上で、2000 年 4 月から名古屋大学医学部附属病院にて本製剤を用いるグリオーマの臨床研究を開始している。本臨床研究については、信州大学皮膚科と名古屋大学脳神経外科は 1996 年から共同研究を開始し、in vitro、in vivo において本製剤が悪性黒色腫に対し、グリオーマに勝るとも劣らない効果を発揮しうることを見出している。本臨床研究チームは、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部などの協力もえて、本遺伝子治療臨床研究の遂行に必要な万全の体制を整えているといえる。</p>
実施計画	<p>1. 本臨床研究の対象者の選択基準及び除外項目</p> <p>① 組織学的に悪性黒色腫の診断が確定されている第Ⅳ期の患者、または他に治療法がないと判定された他の病期の患者で、皮膚、皮下あるいはリンパ節に転移がある症例から選択する。</p> <p>② 治療前に肉眼的にあるいは超音波、CT、MRI などの画像検査にて腫瘍径などの評価が可能な病変を有する症例から選択する。</p> <p>③ 手術療法あるいはこれまで有効性が確認されている化学療法などの療法を施行したにもかかわらず無効な症例、あるいはこれらの治療</p>

法の適応がないと判定された症例から選択する。ただし、前治療が行われた患者については、治療終了から4週間以上経過し、その影響が認められない症例から選択する。

④ 対象病変は注射針にて刺入可能な病変で、腫瘍の直径が2 cm以下のものを選択する。

⑤ 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満足する症例を選択する。

白血球数 $> 3000/\text{mm}^3$

血小板数 $> 100000/\text{mm}^3$

ヘモグロビン $> 8.5 \text{ g/dl}$

出血・凝固時間：正常

血清ビリルビン $< 2.5 \text{ mg/dl}$

sGOT・sGPT $< 50 \text{ U/l}$

血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dl}$

⑥ 18歳以上の男女を対象とする。ただし、妊娠している可能性のある場合や母乳育児中の者、75歳以上の患者、及び担当医が本臨床研究の対象として不適切であると判断した症例は除外する。

2. 実施期間及び目標症例数

本研究の実施期間は厚生労働省の了解が得られてからすべての患者の臨床研究が終了するまで約2年間を予定し、さらに約1年間の経過観察期間を設ける。本治療法の臨床研究は5症例を予定する。

3. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

① 遺伝子導入方法

本臨床研究では名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室にて作製、調製された pDRSV-IFN β 包埋リポソーム IAB-1 の凍結剤または凍結乾燥製剤を用いる。

転移腫瘍巣内に直接注射針を刺入し、リン酸緩衝液 1ml 中に 30 μg DNA を含有する製剤を注入する。1転移巣への1回当たりの注入DNA量は30 μg までとする。注入は週3回、合計6回を予定する。第1例目では1回投与量を30 μg DNA までとして安全性を確認する。転移巣が多発している場合には、第2例目以降は dose escalation し、2個以上の転移巣にそれぞれ30 μg DNA 量までの同製剤を注入する。ただし、1回当たりのDNA注入総量は150 μg までとする。各症例について投与終了から4週後に安全性と有効性を評価する。その結果、安全性が確認され、かつ注入転移巣の一つ以上で PR (有効) 以上の反応が認められ、病理組織学的にも抗腫瘍効果が確認され、かつ患者が追加治療を希望した場合は、上述と同様の遺伝子治療をさらに2コース追加できるものとする。

② 臨床検査項目および観察項目

(1) 臨床症状を十分に観察する。

(2) 肉眼的に計測可能な皮膚、皮下、リンパ節病変については原則として週3回、腫瘍径を計測する。画像診断が必要な病変については適時に超音波、CTあるいはMRIなどにより腫瘍径を計測する。

(3) 必要があれば病巣の細胞診あるいは摘出を行い、顕微鏡的および電顕的観察を施行し、腫瘍細胞の変性やアポトーシス、炎症反応などにつき解析する。また、ヒト β 型インターフェロン遺伝子発現 (蛋白量、

mRNA)の有無と程度についても検討する。

(4)入院中は週1～3回、尿および末梢血を採取し、各種血液・生化学検査を施行する。血中5-S-cysteinyldopa値も経時的に測定する。

(5)免疫学的検討事項

免疫学的検討項目を以下に示す。

(1) 摘出組織

- 1.HE、免疫染色 (CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis)
- 2.遺伝子発現 (RT-PCR, in situ hybridization: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)
- 3.HSP(heat shock protein)

(2) 血液

- 1.PCR (plasmid DNA), RT-PCR
- 2.CD4/8
- 3.抗プラスミド抗体
- 4.EIA (サイトカインアッセイ: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

(3) 尿

- 1.PCR (plasmid DNA)
- 2.細胞診

この中でも特に、①ヒト β 型インターフェロン遺伝子の腫瘍内での発現の有無、②ヒト β 型インターフェロン遺伝子の導入により腫瘍細胞のアポトーシスが誘導されているか否か、③腫瘍局所へ細胞障害性Tリンパ球やNK細胞が誘導されるか否かを検討する。

4. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準

(1)安全性の評価

理学的所見、血液・尿の検査所見、免疫学的検査、遺伝子発現などの検索により行う。

(2)治療効果の評価

有効性は治療終了後1ヶ月の時点における腫瘍の縮小効果にて判定する。局注病巣の病巣別評価とともに非局注病巣への効果も含めた個別評価についても検討する。追加投与が行われた症例については、各コース毎に同様の評価を行う。

可能であれば評価可能病変を治療終了後に生検して検索する。

(3)中止判定基準

(1)重篤な副作用とは以下に示すような生命に直接危機を及ぼす可能性のあるものと定義し、これが発生し、かつ今後治療の継続が困難と判断された場合、中止する。

- 1.外科的治療が必要とされる出血
- 2.アナフィラキシーショック
- 3.その他、重篤な臓器障害

なお副作用が発生した場合、臨床研究担当者はそれを詳細にカルテに記載すると同時に本院に設置されている審査委員会内の安全・効果評価・適応判定部会に報告し、その重篤さの程度を検討してもらい、中止すべきか否かの判断を下してもらう。

(2)患者が拒否した場合、または主治医が無効例と認めた場合に

	は本臨床研究を中止する。
備考	本遺伝子治療臨床研究は平成14年3月4日に信州大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会並びに信州大学医学部倫理委員会に申請され、慎重な審議が行われ、承認されるに至った。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおりに」と記載し、別紙を添付すること。
5. 備考欄には、「第4その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。

遺伝子治療臨床研究審査委員会報告書

申請課題： 「正電荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる進行期悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究」
総括責任者： 齋田俊明 信州大学医学部教授 (皮膚科学講座)

信州大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 (以下「審査委員会」という。) は、同医学部皮膚科学講座 齋田俊明教授から申請の「正電荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる進行期悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究」について、平成14年3月4日 (月) 開催の審査委員会で慎重に審議した結果、本申請は「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン」及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に記載されている基準に適切であるとの結論に達したので報告します。

審査委員会が研究計画が適切であると認める理由

I 申請された遺伝子治療臨床研究の概要

悪性黒色腫の治療の第一選択は、外科的摘出術であり、転移を生じていない段階ならば、手術療法でかなりの良い治療成績が得られる。ただし、所属リンパ節転移や遠隔転移を生じると予後は急速に悪くなる。悪性黒色腫はきわめて転移を生じやすい、悪性度の高い腫瘍として知られている。

予後の悪いことが予測される病期ⅢB (所属リンパ節転移) と病期Ⅳ (遠隔転移) は、全症例の約30%を占め、今なお進行期症例はかなり多い。病期Ⅳの5年生存率は12%、10年生存率は0%ときわめて予後が不良である。

進行期症例には、化学療法が選択されるが、本腫瘍は化学療法や放射線療法に対してきわめて抵抗性があり、各種の併用化学療法によっても奏効率は低く (20-30%)、生存期間の有意な延長は望めない。

本臨床研究は、この難治な進行期悪性黒色腫に対する新しい治療法として、正電荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる遺伝子治療の効果と安全性を検討することである。

ヒトβ型インターフェロンは抗ウイルス作用の他、抗腫瘍作用、免疫賦活作用、抗血管増生作用などの多面的な生理活性を有し、悪性黒色腫細胞に対しても増殖抑制効果が確認されており、現在、本腫瘍に保険適用が認められている唯一のサイトカインである。これまでの基礎研究により、リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子をヒト悪性黒色腫細胞に作用させると、遺伝子が発現し、β型インターフェロンが産出され、in vitro, in vivo で腫瘍細胞の増殖が強く抑制されることを見出している。

今回の遺伝子治療では、細胞外からインターフェロン蛋白を作用させる、これまでの治療法に比べ、有意に高い抗腫瘍効果が得られるものと予想される。

悪性黒色腫細胞への遺伝子導入は、ヒトβ型インターフェロンのcDNAを組み込んだ遺伝

子発現プラスミドを正電荷多重膜リポソームに包埋して行う。細胞毒性は低く、ウィルスベクターに比べて安全性において優れており、分裂細胞が多数含まれている悪性黒色腫の転移巣への局注は、腫瘍細胞への選択的発現という点から利点を有する。

遺伝子製剤 IAB-1 (ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤) は、非ウィルス性ベクターであり、増殖性ウィルス出現の可能性はない。遺伝子は染色体には組み込まれず、エピゾーマルに発現し、細胞の分裂回数に伴って細胞当たりのプラスミド数は減少するので、遺伝子の発現は一過性である。遺伝子発現は導入後4日ないし6日でピークに達し、その後減弱して2~3週間後には検出限界以下となる。変異原性試験は陰性で、がん原性、免疫原性も認められていない。また、その安全性は、動物実験などにおいて十分検討され、確認されている。

本臨床試験研究に用いる遺伝子製剤 IAB-1 は名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室において作製、調製され、凍結剤または凍結乾燥剤として供与される。

正電荷リポソームの毒性については、各種の細胞において10μM以下では毒性は認められず、細胞増殖も抑制されない。また、2000年4月から、この遺伝子製剤 IAB-1 の液剤、凍結剤を用いたグリオーマ患者に対する臨床研究が開始されているが、特に問題となる有害事象は認められていない。なお、凍結剤、凍結乾燥剤の品質、有効性については、液剤と同等であることが確認されている。

本臨床研究では悪性黒色腫の直径2cmまでの皮膚・皮下・リンパ節の転移巣に1回量30μgのDNAを週3回、2週間、計6回注入する。第1例目では投与量を30μgDNAまでとして安全性を確認する。転移巣が多発している場合には、第2例目以降はdose escalationし、2個以上の転移巣にそれぞれ30μgDNA量までの同製剤を注入する。

ただし、各症例について投与終了から4週後に安全性と有効性を評価し、その結果、安全性が確認され、かつ患者が追加治療を希望した場合は、上述と同様の遺伝子治療をさらに2コース追加できるものとする。

本臨床研究の実施期間は、文部科学省並びに厚生労働省の承認を得られてから、すべての患者の臨床研究が終了するまでの約2年間を予定し、さらに約1年間の経過観察期間を設ける。

II 審議内容

1. 計画の妥当性

対象疾患である進行期悪性黒色腫は極めて転移を生じやすく、転移すると予後が急速に悪くなる難治性であり、外科的治療、化学療法、放射線療法、免疫療法等によっては延命が困難なことが示されている。

このような現時点での悪性黒色腫の治療の現況からみて、これを遺伝子治療の対象疾患として選択することは妥当であると判断した。

2. 科学的妥当性

進行期の悪性黒色腫に対しては、現在のところ有効な治療方法は確立されていない。欧米では主としてα型インターフェロンが用いられているが、ヒト悪性黒色腫細胞に対してはβ型インターフェロンの方が強い増殖抑制効果とアポトーシス誘導効果を有していることが、複数の研究により示されている。

ヒトβ型インターフェロンは抗ウィルス作用の他、抗腫瘍作用、免疫賦活作用、抗血管増生作用などの多面的な生理活性を有し、悪性黒色腫細胞に対しても増殖抑制効果が確認されており、現在、本腫瘍に保険適用が認められている唯一のサイトカインである。これまでの基礎研究により、リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子をヒト悪性黒色腫細胞に

作用させると、遺伝子が発現し、 β 型インターフェロンが産出され、in vitro, in vivoで腫瘍細胞の増殖が強く抑制されることを見出しており、細胞外からインターフェロン蛋白を作-用させる、これまでの治療法に比べ、有意に高い抗腫瘍効果が得られるものと予想される。

遺伝子製剤 IAB-1 (ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤) は、非ウイルス性ベクターであり、増殖性ウイルス出現の可能性はない。遺伝子は染色体には組み込まれず、エピゾーマルに発現し、細胞の分裂回数に伴って細胞当たりのプラスミド数は減少するので、遺伝子の発現は一過性である。遺伝子発現は導入後4日ないし6日でピークに達し、その後減弱して2~3週間後には検出限界以下となる。変異原性試験は陰性で、がん原性、免疫原性も認められていないなど科学的に妥当であると判断した。

3. 安全性

本臨床試験研究に用いる遺伝子製剤 IAB-1 は名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室において作製、調製され、凍結剤または凍結乾燥剤として供与される。

遺伝子製剤 IAB-1 は無菌性で、エンドトキシン量は 10 EU/mg 以下であることが確認されており、その安全性については、名古屋大学医学部附属病院脳神経外科から提出された共同研究者の吉田教授らの悪性グリオーマに関する「遺伝子治療臨床研究実施計画書」に詳細に記載されている。

また、2000年4月から、名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において、この遺伝子製剤 IAB-1 の液剤、凍結剤を用いたグリオーマ患者に対する臨床研究が開始されているが、特に問題となる有害事象は認められていない。なお、凍結剤、凍結乾燥剤の品質、有効性については、液剤と同等であることが確認されている。

これまでに多数の悪性黒色腫患者に対し、一日量 300×10^4 IU のヒト β 型インターフェロンを5~10日間の皮内ないし皮下投与を数週間から数ヶ月間隔で長期間にわたって繰り返す術後補助療法を行われてきたが、有害反応として、ときに発熱、頭痛、倦怠感、骨髄抑制、肝機能障害などがみられたものの重篤なことはほとんどないことが明らかにされている。

しかも、本遺伝子治療におけるヒト β 型インターフェロンの発現は、局所的に限られ一過性であることから、遺伝子産物による有害反応が問題になる可能性は低く、安全性が問題になることはないと考えられる。

また、正電荷リポソームの毒性についても各種の細胞において $10 \mu\text{M}$ 以下では毒性は認められず、細胞増殖も抑制されないなど患者に対して投与可能と判断した。

4. インフォームドコンセント

本計画の実施に当たってのインフォームドコンセントについては、患者の人権尊重、文書による説明、文面の判りやすさ、治療中及び治療後のカウンセリング等を重視した計画であることから妥当であると判断した。

審査委員会は、申請のあった遺伝子治療臨床研究について、実施計画概要書及び実施計画書を検討した結果、計画の妥当性、科学的妥当性、安全性及インフォームドコンセントが十分になされていると判断し、文部科学省及び厚生労働省に対して申請できるとの結論に達したため、ここに報告する。

信州大学医学部附属病院

遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長

福 嶋 義 光