

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

臨床研究薬（SIV-hPEDF）の網膜下投与の安全性確認

研究代表者 石橋 達朗 九州大学大学院医学研究院 眼科学 教授
研究分担者 池田 康博 九州大学病院 眼科 助教
江内田 寛 佐賀大学医学部 眼科 教授
村上 祐介 九州大学病院 眼科 医員

研究要旨 本臨床研究では、難治性疾患である網膜色素変性（RP）に対する新しい治療法として、国産新規遺伝子治療用ベクターである第3世代アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルス（SIV）ベクターを用いた視細胞保護遺伝子治療臨床研究（安全性試験）を実施する。そのため、本研究では臨床研究の速やかな実施と臨床研究薬の網膜下投与の安全性の評価を目的とする。平成24年8月に厚生労働大臣より臨床研究実施計画の了承を取得し、平成25年3月より遺伝子治療臨床研究を開始した。本年度は、さらに4例の被験者への投与を実施し、低用量群5名への投与を完了した。さらに、最終投与後28日の時点で安全性の評価を実施し、重篤な有害事象の発生を認めなかった。来年度初めに開催される遺伝子治療適応評価委員会においてステージアップの審査を受ける予定となっている。

A . 研究目的

臨床研究の速やかな実施と臨床研究薬の網膜下投与の安全性の評価を目的とする。

B . 研究方法

本臨床研究は、オープンラベル、2段階用量漸増式で、安全性の確認を主眼とした臨床研究（第I相に相当）であり、臨床研究実施計画書の記載に基づいて実施される。被験者に本臨床研究参加への同意取得を行った後、所定の問診・スクリーニング検査で適格基準の確認を行い、臨床研究薬の投与を行う。投与後24ヶ月までを観察期間とし、有害事象の発生、疾患に対する検査、一般検査、臨床症状などから安全性を評価する。

（倫理面への配慮）

本臨床研究の実施計画は、厚生労働省・文部科学省の遺伝子治療ガイドライン他、以下の指針・法律等に基づいて立案されており、「臨床研究実施計画書」ならびに「患者説明・同意書」の倫理性等については、九州大学医学研究院等倫理委員会および同遺伝子治療臨床研究審査専門委員会にて十分に議論され、平成20年10月3日に最終承認を受けた。さらに、平成24年8月に厚生労働大臣より臨床研究実施計画の了承を取得した。

- 1)「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省/厚生労働省 告示第二号、平成16年12月28日)
- 2)「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 告示第四百五十九号、平成16年12月28日)
- 3)「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」(法律第97号、平成15年6月18日)

4)「遺伝子治療臨床研究に関する「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」に基づく第一種使用規程承認申請の手続等について」(科発第0219001号、厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知、平成16年2月19日)

5)「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(薬食発第0219011号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成16年2月19日)

6)「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(薬発第1062号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知、平成7年11月15日)

7)「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」(医薬発第329004号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知、平成14年3月29日)

8)「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」(平成15年法律第97号)

1)の指針に基づき、平成22年10月23日に厚生科学審議会へ実施申請を行い、実施計画の妥当性や倫理性等について審議される予定となっている。

C. 研究結果

平成24年8月に厚生労働大臣より臨床研究実施計画の了承を取得し、平成25年3月より遺伝子治療臨床研究を開始した。

低用量群として、RP-01, 02, 03, 04 および 06 の5例がスクリーニング検査結果に基づき適応ありと判断された後に、臨床研究薬を投与するに

至った。

RP-01は、平成25年3月26日に右眼に投与し、28日目までに重篤な有害事象を認めなかった。術後早期より白血球減少を認め、有害事象との判断に至ったが、その後の経過観察で回復した。また、それ以降は全身的ならびに眼局所に重篤な有害事象は認めていない。投与後11ヶ月後に0.01と投与眼の視力が軽度低下したが(投与前は0.02)、翌月には0.02であり、変動の範囲内と判断した。

RP-02は、平成25年5月28日に右眼に投与し、28日目までに重篤な有害事象を認めなかった。その後も重篤な有害事象は認めていない。投与後6ヶ月以降は0.15と投与眼の視力が軽度低下したが(投与前は0.3p)、その他の眼科的検査所見に著変を認めなかった。投与前2年間は0.1-0.2で変動しており、変動の範囲内と判断した。

RP-03は、平成25年7月2日に右眼に投与した。投与した臨床研究薬の吸収が遅く、網膜剥離が遷延したため、投与後14日に網膜剥離手術(硝子体切除術、眼内光凝固術、液-ガス置換術)を実施。同日、重大事態の認知日時とし、所轄官庁へ速報を実施した。再手術後、臨床研究薬は完全に吸収され、網膜剥離の再発やその他の合併症を認めていない。投与後の視力は0.1前後(投与前は0.07)で経過していたが、投与後8ヶ月に0.07と軽度低下していた。後発白内障の影響と判断し、進行が認められればレーザー加療を施行する予定としている。全身的に重篤な有害事象は認めていない。

RP-04は、平成25年10月8日に左眼に投与し、28日目までに重篤な有害事象を認めなかった。投与眼の視力は0.08で経過しているが(投与前は0.1)、視力低下に関連する眼底の変化は認めていない。術後早期より後発白内障が認められており、その影響であると判断した。現在も混濁は

増加しており、視力がさらに低下すればレーザー加療を施行する予定としている。

RP-06は、平成26年1月28日に右眼に投与し、28日目までに重篤な有害事象を認めなかった。

D, E . 考察、結論

当初の研究計画からやや遅れているが、遺伝子治療臨床研究を開始し、低用量群5名への投与が完了した。RP-03(第3症例)で網膜剥離手術という重大事態を認めたが、再手術後の経過は良好である。また、登録する症例の選択基準を再検討することで、その後は網膜下液の吸収の遅延が生じることはなかった。

以上より、低用量群での安全性が確認できたため、高用量群へ移行することができると判断し、ステージアップ審査に向けたデータ収集と解析を進めている。来年度は、ステージアップの審査を受けた後、高用量群15名への投与を開始する予定である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1 . Ikeda Y: (Symposium) Phase I clinical study of a third-generation simian immunodeficiency virus (SIV)-based lentiviral vector carrying human PEDF gene for patients with retinitis pigmentosa. 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy (Okayama, Japan) 2013. 7. 4-6.

2 . Ikeda Y, Ishibashi T, et al. Phase I clinical study of a third-generation simian immunodeficiency virus (SIV)-based

lentiviral vector carrying human PEDF gene for patients with retinitis pigmentosa. 21th Anniversary Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (Madrid, Spain) 2013. 10. 25-28.

3 . 池田康博:(指定演者)Phase I clinical study of a third-generation simian immunodeficiency virus (SIV)-based lentiviral vector carrying human PEDF gene for patients with retinitis pigmentosa. 第4回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム. 2014年1月16日、東京

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし