

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

臨床研究実施から製剤化へ向けた準備

研究分担者

米満 吉和 九州大学大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学 教授
池田 康博 九州大学病院 眼科 助教

研究要旨 本研究は、ベクターの受け入れ試験ならびに、臨床研究実施期間中の生体材料（血液、尿、前房水、他）による、一般検査以外の各種検査法（ベクターゲノム検出、抗体レベル測定、ベクター活性測定、各種サイトカイン測定など）の実施体制整備し、それぞれの検査を適切に実施することを目的とする。ベクターゲノム検出、抗体レベル測定、各種サイトカイン測定については、実施体制が整備され、検査を実施した。また、本臨床研究の最終的な目標である本臨床研究薬（SIV-hPEDF）の製剤化へ向けた準備として必要と判断された大量生産に対応可能な施設でのベクター製造の準備が整い、深圳市源興生物医薬科技有限公司（中華人民共和国）でのベクターの大量生産を開始した。

A . 研究目的

ベクターの受け入れ試験ならびに、臨床研究実施期間中の生体材料（血液、尿、前房水、他）による、一般検査以外の各種検査法（ベクターゲノム検出、抗体レベル測定、ベクター活性測定、各種サイトカイン測定など）の実施体制を整備し、それぞれの検査を適切に実施する。

また、本臨床研究薬（SIV-hPEDF）の製剤化へ向けた準備として、大量生産に対応可能な施設でのベクターの製造を開始する。

B . 研究方法

1 . 臨床研究実施のための準備として、ベクターの受け入れ試験ならびに、臨床研究実施期間中の生体材料（血液、尿、前房水、他）を用いた各種検査法（ベクターゲノム検出、抗体レベル測定、ベクター活性測定、各種サイトカイン測定など）の validation を行い、手順に従って各種検査を

適切に実施する。

2 .大量生産に対応可能な施設でのベクター製造を開始する。

（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續等について」(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)

C. 研究結果

血液、尿、涙液中のベクターゲノムを検出する方法を確立し、各被験者から収集したサンプルに対して検査を実施した。RP-06 (第 5 症例)の臨床研究薬投与後 6 時間の涙液中よりベクターゲノムが検出されたが、その他のサンプルはすべて検出感度以下であった。

抗 VSV-G 抗体価の測定法について、ELISA 法を用いた検査手順書を作成し、適正化を実施した。

血清中の炎症サイトカイン測定を手順書に従って実施した。IL-4, IFN- γ すべての症例のすべての時点で検出限界以下だった。また、IL-1 もほぼ同様な結果だった。IL-6 では、RP-04 のスクリーニング時、RP-06 の投与後 14 日で高値が検出され、IL-8 でも、RP-04 のスクリーニング時と投与後 3 日、RP-06 の投与後 14 日で高値が検出された。さらに、TNF- α でも、RP-01 のスクリーニング時、RP-06 の投与後 14 日で高値が検出された。

本臨床研究薬の製剤化へ向けた準備として、大量生産に対応可能な施設(深圳市源興生物医薬科技有限公司: 中華人民共和国)でのベクター製造を開始した。

D, E. 考察、結論

臨床研究を推進するための各種検査法は整備され、臨床研究をスムーズに推進できている。

血清中の炎症性サイトカイン濃度測定において、投与後のみならずスクリーニング時のサンプルにおいても複数の項目で高値が検出されたため、保存法や検査法を含めて原因の検索を行った。その結果、これらのサンプルにおいて、回収から保存までに 1 時間以上経過していたことが明らかとなった。さらに、健常人(4 人)の血清を用いて、採血直後、室温 1 時間、室温 3 時間で保存した際のサイトカインを測定したところ、IL-8 と TNF- α は室温 3 時間でサイトカイン濃度が大きく上昇することが確認された。文献的にも IL-6 や IL-8 は採血後に含まれる白血球からの分泌により、濃度が上昇することが報告されており、サンプル回収後に速やかに保存されなかったことによりサイトカインが高値を示したと推察された。今後の対応として、手順通りに速やかな血清の保存を徹底することとした。

また、大量生産されたベクターを来年度中に輸

入し、受け入れ試験を実施する予定である。

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

なし

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