

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 講師
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 助教

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、低用量群5名への投与を完了した。本年度は、遺伝子治療臨床研究審査委員会にて、高用量群へのステージアップの承認を得た。RP-03（第3症例）において、術後1年2ヶ月に右膝関節鏡手術という重大事態が発生したが、「基本的には従前より罹患していたものであるということ、臨床研究薬投与とは関係ないものである」と結論付けられた。現在、高用量群の被験者をリクルートする準備を進めている。

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)

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-05 はスクリーニング検査結果にて適応なしと判断された)。

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。平成 27 年 4 月 14 日に投与後 24 ヶ月目までの経過観察が終了した。視力は、投与前 0.02 から指数弁まで低下したが、視野検査にて大きな変化を認めず、また非投与眼(左眼)も 0.06 から 0.01 まで低下していることから、病気の自然な進行によるものと判断した。

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。投与後 22 ヶ月の時点で、眼局所ならびに全身的に重篤な有害事象は認めていない。投与後 6 ヶ月以降、投与眼の視力は 0.15 から 0.3 と変動している(投与前は 0.3p)。平成 27 年 5 月に投与後 24 ヶ月の最終検査を実施し、最終的な安全性を評価する予定となっている。

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 0.06 から 0.08p と比較的安定している(投与前は 0.07)。術後 1 年 2 ヶ月に右膝関節鏡手術という重大事態が発生したが、平成 26 年 10 月 2 日に開催された第 17 回遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会で、「基本的には従前より罹患していたものであるということで、臨床研究薬投与とは関係ないものである」と結論付

けられた。その後は眼局所ならびに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0.07から0.1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、投与後7ヶ月の時点でYAGレーザーにて後嚢切開を実施した。投与後18ヶ月の時点までに、その他の眼局所ならびに全身的に重篤な有害事象は認めていない。

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。投与眼の視力は0.05pから0.08で経過しており（投与前は0.05）眼局所に重篤な有害事象は認めていない。全身的には、投与後12ヶ月に実施した血液検査にてAST, ALT, ALP, γ -GTPが軽度高値を示し、その後も遷延していたため、内科にて肝機能障害の原因を精査する予定となっている。

以上のように、低用量群5例において、投与後28日目までに重篤な有害事象を認めなかったため、遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて高用量群へのステージアップの承認が得られた。また、臨床研究の中止に至るような重篤な有害事象はこれまでに確認されていない。

D, E . 考察、結論

当初の研究計画からやや遅れているが、低用量群5名への投与が完了し、高用量群へのステージアップの承認も得られた。RP-03（第3症例）で右膝関節鏡手術という重大事態を認めたが、臨床研究薬との因果関係はないと判断された。

来年度は、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 . Ikedo Y: (Symposium) Clinical Trial of Gene Therapy for Retinitis Pigmentosa. The World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 (Tokyo, Japan) 2014. 4. 2-6.

2 . Ikedo Y: (Symposium) Phase I clinical study of a third-generation simian immunodeficiency virus (SIV)-based lentiviral vector carrying human pigment epithelium-derived factor (PEDF) gene for patients with retinitis pigmentosa. 2014 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology (Orlando, USA) 2014. 5. 4-8.

3 . Ikedo Y, Ishibashi T, et al.: Phase I clinical study for patients with retinitis pigmentosa: interim report of initial 5 subjects (low-titer group). 22nd Anniversary Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (Hague, Netherlands) 2014. 10. 23-26.

4 . 池田康博:(シンポジウム) 硝子体手術と遺伝子治療の融合. 第68回 日本臨床眼科学会. 2014年11月13-16日、神戸

5 . 池田康博:(シンポジウム) 網膜色素変性に対する遺伝子治療. 第53回 日本網膜硝子体学会総会. 2014年11月28-30日、大阪

6 . 池田康博:(指定演者)Phase I clinical study for patients with retinitis pigmentosa. : interim report of initial 5 subjects (low-titer group) 第5回 国際協力遺伝病遺伝

子治療フォーラム．2015年1月15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