

遺伝子治療臨床研究実施計画書

目次

	ページ
1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の名称	3
2. 研究者の氏名及びその担当する役割	3
(1) 総括責任者の氏名及びその担当する役割	3
(2) 分担研究者の氏名及びその担当する役割	3
3. 遺伝子治療臨床研究の実施施設の名称及びその所在地	4
4. 遺伝子治療臨床研究の目的	4
5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患を選んだ根拠	5
(1) 対象疾患に関する現時点での知見	5
(2) 当該遺伝子治療の臨床研究の経緯と概要	6
(3) 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由	6
6. 遺伝子及び遺伝子導入方法	7
(1) 遺伝子の構造と性質	7
(2) 本臨床試験で使用するその他の組み換え DNA の構造と性質	7
(3) 標的細胞とした細胞の由来及び生物学的特徴並びに当該細胞を 標的とした理由	7
(4) 遺伝子導入方法の概要及び本遺伝子導入法を選択した理由	8
(5) 遺伝子導入に用いるプラスミドの調製	8
(6) 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)	8
7. これまでの研究成果と文献的考察	9
(1) ヒトβ型インターフェロンとその悪性黒色腫への効果	9
(2) 遺伝子導入に必要なリポソームの開発とその特性	10
(3) 遺伝子導入によるヒトβ型インターフェロンの発現	10
(4) 遺伝子導入により産生されるヒトβ型インターフェロンの抗腫 瘍効果	11
8. 安全性についての評価	13
(1) 遺伝子導入方法の安全性	13
(2) 遺伝子産物の安全性	14
9. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する根拠	14

10. 遺伝子治療臨床研究の計画	15
(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画	15
(2) 本臨床研究の対象者の選択基準及び除外基準	15
(3) 本臨床研究の対象者の同意の取得方法	16
(4) 実施期間及び目標症例数	16
(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法	16
①対照群の設定方法	16
②遺伝子導入方法	16
③臨床検査項目及び観察項目	16
④予想される合併症と副作用並びにその対処方法	18
⑤遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準	18
⑥症例記録に関する記録用紙	19
⑦記録の保存及び成績の公表	19
(6) インフォームド・コンセントと患者及びその家族からの同意 <説明と同意書の書式は 39 頁から 57 頁に記載>	19
(7) 本遺伝子治療臨床研究の責任の所在	19
11. 当該遺伝子治療臨床研究の実施施設の状況	58
12. 悪性黒色腫の遺伝子治療に関する国内外の研究状況	58
(1) 悪性黒色腫に対する各種遺伝子治療の現状	58
(2) リボソームを用いた癌の遺伝子治療の開発	60
13. 研究者の略歴・研究業績	61
14. その他必要な事項	89
(1) 文献	89
(2) 表	92
(3) 図	98

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の名称

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

2. 研究者の氏名及びその担当する役割

(1) 総括責任者の氏名及びその担当する役割

氏名：齋田俊明

所属：信州大学医学部・皮膚科学講座

役職：教授

役割：本遺伝子治療臨床研究を総括する。審査委員会等へ必要な報告を行う。臨床研究実施中には実施計画書どおり適切に臨床研究が行われているか否かを確認し、信州大学医学部倫理委員会、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及び文部科学省・厚生労働省への必要な報告や説明をする。

(2) 分担研究者の氏名及びその担当する役割

氏名：松本和彦

所属：信州大学医学部・皮膚科学講座、名古屋大学大学院医学系研究科・細胞情報医学専攻脳神経病態制御学脳神経外科学分野

役職：講師（信州大学）・非常勤講師（名古屋大学大学院）

役割：名古屋大学医学部附属病院にて遺伝子製剤の調製を行うとともに、信州大学医学部附属病院にて実施計画書に従って、本遺伝子治療臨床研究を行う。

氏名：宇原 久

所属：信州大学医学部・皮膚科学講座

役職：講師

役割：臨床研究を実施する。患者及び家族への十分な説明と同意を得た後、実施計画書に従い、本遺伝子治療臨床研究を行う。臨床研究実施中は臨床経過を観察すると共に安全性及び効果を評価し、臨床研究の責任者に報告し説明する。

氏名：久保仁美

所属：信州大学医学部・皮膚科学講座

役職：助手

役割：臨床研究を実施する。患者及び家族への十分な説明と同意を得た後、実施計画書に従い、本遺伝子治療臨床研究を行う。臨床研究実施中は臨床経過を観察すると共に安全性及び効果を評価し、臨床研究の責任者に報告し説明する。

氏名：村田 浩

所属：信州大学医学部・皮膚科学講座

役職：助手

役割：臨床研究を実施する。患者及び家族への十分な説明と同意を得た後、実施計

画書に従い、本遺伝子治療臨床研究を行う。臨床研究実施中は臨床経過を観察すると共に安全性及び効果を評価し、臨床研究の責任者に報告し説明する。

氏名：吉田 純

所属：名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外学分野

役職：教授

役割：本遺伝子治療臨床研究につき基礎的、臨床的に総括的指導、助言を行う。遺伝子製剤の作製、調製とその輸送についても監督、指導を行う。

氏名：水野正明

所属：名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野

役職：助教授

役割：本遺伝子治療臨床研究に用いるヒト β 型インターフェロン遺伝子埋りポソーム製剤を作製し、その品質管理並びに安全性を確認する。また正電荷リポソーム包埋ヒト β 型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究の経験に基づき、本臨床研究に対し助言を行う。

氏名：影下登志郎

所属：熊本大学医学部・皮膚科学講座

役職：助教授

役割：生検標本におけるアポトーシス等の免疫組織化学的検索などを実施する。

3. 遺伝子治療臨床研究の実施施設の名称及びその所在地

名称：信州大学医学部附属病院

所在地：長野県松本市旭 3-1-1 郵便番号 390-8621

電話番号 0263-35-4600

病院長 清澤研道

4. 遺伝子治療臨床研究の目的

予後がきわめて不良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による遺伝子治療を新たな治療法として確立することが目的である。皮膚・皮下あるいはリンパ節などの転移巣へ遺伝子製剤を注入し、局所的、全身的効果をみるとともに、安全性についても検討する。名古屋大学脳神経外科の吉田らが開発し、現在、悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究に用いている遺伝子製剤の凍結乾燥製剤を信州大学へ輸送して本臨床研究に用いるものであり、今後、他施設でこの遺伝子製剤を治療に用いるためのモデルケースとしても大きな意義を有する研究である。

5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患を選んだ根拠

1) 治療を直接の目的とした遺伝子治療臨床研究を行う場合

(1) 対象疾患に関する現時点での知見

①悪性黒色腫の発生頻度

悪性黒色腫の発生頻度は人種によって大きく異なり、白人では人口10万当たり年間15～40人で、とくに近年急激な上昇傾向がみられている¹⁾。日本人での発生頻度は人口10万当たり年間2人前後と見積もられているが、患者実数は確実に増加しつつある²⁾。われわれが最近まとめた全国433施設のアンケート調査では、1990年代前半には年間新患が600人前後であったが、年とともに増加し、1998年には750人以上へと増加している²⁾。厚生労働省の人口動態統計によれば近年の本邦における悪性黒色腫による年間死亡者数は400人前後である。このような近年の発生頻度と患者数の増加には生活スタイルの変化（日光紫外線への曝露の増加など）や人口の高齢化などが関係しているものと推測される。本腫瘍は人種によって好発部位に差がみられ、日本人では足底や手足の指爪部に多くみられ、40%近くがここに生じる³⁾⁴⁾。近年、本邦でも白人と同様の体幹や非末端部四肢に生じるものが増加しつつあり、とくに若年者にこの傾向が目立つので注意を要する。

②悪性黒色腫の治療と予後

悪性黒色腫の治療の第一選択は外科的摘出術である。転移を生じていない段階ならば、手術療法でかなりよい治療成績が得られる¹⁾⁵⁾。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。最近の日本における悪性黒色腫のUICC病期（1997年版）別の患者数と各病期の5年および10年生存率を表1に示した⁴⁾⁶⁾。病期ⅢB（所属リンパ節転移）と病期Ⅳ（遠隔転移）をあわせると30%を占めており、今なお進行期症例がかなり多いことがわかる。遠隔転移の部位は皮膚・皮下、所属リンパ節以遠のリンパ節、肺などに多く、肝、脳、骨転移などが続く⁴⁾。表1からも分かるように、病期Ⅳの5年生存率は12%、10年生存率は0%であり、きわめて予後不良である。

このような転移を生じた進行期悪性黒色腫は原則として外科手術の適応ではなくなる。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であり、各種の併用化学療法によっても奏効率は低く（20-30%）、生存率の有意な延長は望めない⁷⁾⁸⁾。インターロイキン2やインターフェロン α を用いる生物療法も試みられたが、いずれも奏効率は10-15%に過ぎない⁸⁾。最近、化学療法にインターロイキン-2とインターフェロン α を併用する生物化学療法が注目され、50%前後の奏効率と10%程度の完全寛解率が得られると報告されている⁸⁾⁹⁾。しかし、このような治療によっても生存期間の有意な延長はみられないとする無作為化比較臨床試験も報告されており、その臨床的意義については結論は出ていない⁸⁾。なお、日本ではインターロイキン-2とインターフェロン α ともに悪性黒色腫に保険適用はなく、薬価も高いために、これらを治療に用いることは不可能な状態にある。悪性黒色腫では樹状細胞などを用いる免疫療法も注目されているが¹⁰⁾、なお実験的治療の域を出ないものである。われわれはEvidence-based Medicineの手法で解析した悪性黒色腫に関する従来の化学療法、生物化学療法の治療成績とその評価を最近、論文としてまとめた（文献8）。その別刷コピーを巻末の「その他の資料」に付録資料1として添付する。

(2) 当該遺伝子治療の臨床研究の経過と概要

遺伝子治療は外来遺伝子を体内に導入し、難病を治療しようとするものである。遺伝子を安全かつ効果的に導入・発現させることが必要である。遺伝子欠損症のような場合には欠損している遺伝子を外部より導入し、安全に発現し続けることが必要であるが、本研究の場合のごとく、癌細胞に導入してその増殖の阻止または細胞を死滅させることを目的とする場合には、その発現期間は細胞を死滅させうるに足る時間で十分である。応用生化学研究所所長の八木は 1985 年から厚生省新薬開発研究医薬品担体応用リポソーム開発研究班の班長として、抗癌剤や酵素蛋白質を標的細胞に導入する研究を行ってきたが、1990 年より本研究の分担研究者である吉田とともに遺伝子を細胞に導入発現する研究に着手した。以後、この研究を発展させ、正電荷リポソーム包埋による遺伝子の導入を癌の治療に応用することを目指し、まずグリオーマへの効果が期待されていたヒト β 型インターフェロンに注目し、その遺伝子をグリオーマ細胞に導入、発現させる研究に取り組んだ。動物実験を含む各種の基礎実験にて安全性と効果に関する十分な検討を行ったうえで¹¹⁾¹²⁾、学内、旧厚生省、旧文部省の許可をえて、吉田と水野らは名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において 2000 年 4 月、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グリオーマの遺伝子治療の第 1 例目の臨床研究を開始した。腫瘍は一時的にかなりの縮小を示したが、後に再発し、死の転帰をとった。この遺伝子治療によると考えられる重大な有害反応は何も認められなかった。この第 1 例目では遺伝子包埋リポソームの懸濁液製剤を用いたが、その後この製剤の凍結化、凍結乾燥化に成功し、液剤と同等の品質、効果を確認している。吉田らは第 2 例目以降のグリオーマ症例の遺伝子治療には、凍結剤を用いた臨床研究を行い、安全性及び有効性を評価している。本臨床研究では水野、松本らが、安定性と保存性に優れるこの凍結乾燥製剤を名古屋大学で作製、調製し、名古屋市から松本市の信州大学医学部附属病院へ輸送、保存し、使用に供する。

(3) 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

前述したように、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法は確立されておらず、転移の進行に対してほとんどなす術のないのが現状である。インターフェロンは抗ウイルス作用のほか、抗腫瘍作用、免疫賦活作用、抗血管増生作用などの多面的生理活性を有し、メラノーマに対しても増殖抑制効果が確認されている¹³⁾¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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 α 型インターフェロンよりも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¹³⁾¹⁶⁾。Ishihara らによれば、インターフェロン α 、 β 、 γ の天然型および遺伝子組換え型の製剤を悪性黒色腫の皮膚転移巣へ局注した際の効果（局注病巣への PR 以上の効果）は巻末の付録資料 2のごとくであり、天然型、遺伝子組換え型インターフェロン α および天然型インターフェロン β がいずれも 45% 前後の奏効率を示したが、CR 率は天然型インターフェロン β がもっとも高かったとされている¹⁷⁾。ヒト β 型インターフェロンは現在、日本で悪性黒色腫に対して保険適用が認められている唯一のサイトカインである。しかしながら、これによって生存期間の延長がもたらされるというような優れた成績は得られていない。ヒト悪性黒色腫細胞では染色体 9p21 に高率に欠失がみられることが知られている¹⁸⁾。この座位には細胞周期にかかわる CDKN2(p16)遺伝子とともに α 型、 β 型インターフェロン遺伝子が存在し

ている。これらの遺伝子欠失が悪性黒色腫細胞の悪性形質の進展に重要な役割を果たしている可能性が考えられている。興味深いことに、インターフェロン遺伝子の発現を欠如する悪性黒色腫細胞は同遺伝子を発現している細胞に比べ、インターフェロンに対する感受性が低いという報告がみられる¹⁹⁾。また、 β 型インターフェロン遺伝子が定常的に低発現していることが、ウイルス感染時などの際に多彩なサイトカインが一挙に高発現するための準備状態 (revving up) として重要な意義を有しているという研究結果も報告されている²⁰⁾。したがって、ヒト β 型インターフェロン遺伝子を高率に欠損する悪性黒色腫細胞へその遺伝子を導入することは、インターフェロンへの感受性の回復と各種のサイトカインの発現増強に大きく寄与するものと考えられる。また、同遺伝子の悪性黒色腫細胞への導入は、9p21 の欠損の有無に関わらず、インターフェロン β 蛋白の添加に比べて効率よく細胞死 (アポトーシス) を誘導し、ケモカインやサイトカインの産生・分泌もインターフェロン β 蛋白添加に比べ、高いことが明らかにされている。さらにまた、同遺伝子が導入され、発現された悪性黒色腫細胞からは、局所に一定期間持続的に高濃度のヒト β 型インターフェロンが産生されるので、周囲の非導入細胞にも直接的障害効果が及び、腫瘍抗原の発現上昇やNK細胞活性の増強なども期待できる。こうして悪性黒色腫が壊死、アポトーシスに陥ると、特異的細胞障害性T細胞(CTL)の誘導など²¹⁾、全身的效果が惹起される可能性も考えられる。われわれの基礎実験でも、本遺伝子治療が細胞外からインターフェロン β 蛋白を作用させる場合に比べ、悪性黒色腫に対して有意に高い抗腫瘍効果を発揮しうることが明らかにされている²²⁾。巻末の付録資料3にも示すように、ヌードマウス移植ヒト悪性黒色腫へインターフェロン β 蛋白を1回 5×10^4 IU、隔日6回局注しても腫瘍結節増大の有意な抑制効果はえられなかった。なお、本臨床研究では遺伝子が導入・発現された悪性黒色腫細胞は自らが産生するインターフェロン β によって一定時間経過後に死滅することが確認されているので、遺伝子発現制御の必要性はない。本治療法は効果が十分に期待できる治療法であり、しかも危険が少ないので、倫理的にも問題はないと考えられる。以上が本治療法を選択した理由である。

6. 遺伝子及び遺伝子導入方法

本遺伝子治療臨床研究に用いる遺伝子とその導入方法に関しては、この遺伝子製剤を開発し、既に悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究での使用を開始している共同研究者の吉田が、その臨床研究開始にあたり文部科学省、厚生労働省へ提出した「遺伝子治療臨床研究実施計画申請書」に詳細に記載されている。ここでは、その概要を記すこととする。

(1) 遺伝子の構造と性質

本遺伝子治療臨床研究に用いる遺伝子 pDRSV-IFN β の全塩基配列を図1に、その遺伝子構成成分とマップを図2に示した。ヒト β 型インターフェロン cDNA はラウス肉腫ウイルス LTR のプロモーターの下流に配置されている。導入遺伝子の発現によって生成されるヒト β 型インターフェロンは図3に示すように166個のアミノ酸よりなる分子量20,000のタンパク質である。

(2) 本臨床研究で使用するその他の組み換えDNAの構造と性質

本研究では pDRSV-IFN β 以外の DNA 及びパッケージング細胞は使用しない。

(3) 標的細胞とした細胞の由来及び生物学的特徴並びに当該細胞を標的とした理由

本研究は正電荷リポソームに包埋した遺伝子を悪性黒色腫の転移巣内へ直接注入して遺伝子導入するものであり、特に取り出した細胞を標的とするものではない。

(4) 遺伝子導入方法の概略及び本導入法を選択した理由

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。これらは共同研究者の吉田らが開発、製造したもので、主としてエンドサイトーシスの機序で内容物が細胞内へ取り込まれる。本リポソームによる遺伝子導入効率は細胞の種類にもよるが 10-20%程度であり、それほど高いものではない。しかし、細胞毒性は低く、ウィルスベクターに比べ安全性において優れている。この方法では主として分裂中の細胞に遺伝子発現が認められることが示されており、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も利点を有する。

(5) 遺伝子導入に用いるプラスミドの調製

ヒト β 型インターフェロン cDNA は Taniguchi ら²³⁾がクローニングしたものを吉田らが正式な恵受を受けて使用した。プラスミドの調製方法については吉田らの悪性グリオーマに対する「遺伝子治療臨床研究実施計画申請書」に詳述されているが、制限酵素 SmaI 及び HindIII で消化してえられたヒト β 型インターフェロン構造遺伝子を含む断片を動物細胞発現ベクター pRc/RSV (Invitrogen 社) の制限酵素 XbaI 及び HindIII 部位に挿入することによりヒト β 型インターフェロン発現ベクター pRSV-IFN β を構築した(図4)。さらに、制限酵素 BamHI で消化して約 2kb の不要な断片(大腸菌でのプラスミドの生産のための塩基配列や治療目的以外の塩基配列である F1 ori, PSV40, Neomycin, SV40pA)を欠失させ、ライゲーションにより遺伝子治療臨床研究用プラスミド pDRSV-IFN β (3,674bp)をえた。

Transformant の調製と導入プラスミドの大量調製および純度検定については吉田らの申請書に詳述されているとおりであり、臨床応用に十分に耐えうる純度の導入プラスミドであることが確認されている。

(6) 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)

本遺伝子製剤の調製法についても吉田らの申請書に詳述されている。正電荷リポソームは、規格設定され、品質試験を経た3成分 N-(α -トリメチルアンモニオアセチル)-ジドデシル-D-グルタメイト クロライド(TMAG)、ジラウロイル-ホスファチジルコリン(DLPC)、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(DOPE)から作製され、これに 1mg/ml の濃度の pDRSV-IFN β を含む等張リン酸緩衝液を加えてホモジナイズし、得られた懸濁液を孔径 2 μ m のメンブランフィルターを装着したリポナイザーを用いて加圧濾過する。その濾液の遠沈沈殿画分に等張リン酸塩緩衝液を加えて再分散させ、容器に充填し、密封することにより 40ml の IAB-1 が調製される。このようにして正電荷多重膜

リポソームに包埋されたヒト β 型インターフェロンが得られる。リポソームの粒子径は0.5–2.0 μm である。この製剤は凍結乾燥製剤化されており、1年以上にわたり保存可能であり、随時、使用に供することができる。

以上のようにして作製された IAB-1 (以下製剤という) の規格を表 2 に示す。IAB-1 の均一性、安定性及び品質の維持保証のため、名古屋大学医学部附属病院では製剤調製に関するガイドラインと諸規約が作成され、遵守されている。製剤の調製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、同調製室管理内規で定められた製剤調製作業員が行う。製剤の適合承認は安定性分析の結果に基づいて製剤検証部会が行っている。プラスミドの規格については米国の遺伝子治療臨床研究に用いられている 2 社 (VICAL 社、QIAGEN 社) の基準を参考に作成されたきびしい規格基準によっている。リポソーム製剤の規格は米国などのリポフェクション型リポソームの規格を参考にし、薬発第 1062 号「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」(平成 7 年 1 1 月 15 日付) に則して規定した。本製剤は非ウイルス性遺伝子導入ベクターであり、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。後述するように、本製剤の安全性はマウス、ラット、ウサギ、カニクイザルなどにおいて十分に検討され、確認されている。

7. これまでの研究成果と文献的考察

(1) ヒト β 型インターフェロンとその悪性黒色腫への効果

ヒト β 型インターフェロンは主として線維芽細胞より産生されるサイトカインであり、分子量 20,000、166 個のアミノ酸からなるタンパク質である。本インターフェロンは抗ウイルス作用のほか、抗腫瘍細胞増殖抑制作用、免疫賦活作用、抗血管増生作用など多様な生理活性を有する。ヒト β 型インターフェロンは悪性黒色腫に対し、 α 型、 γ 型インターフェロンに比べ、有意に強い増殖抑制作用を有することが複数の研究によって明らかにされている¹³⁾¹⁶⁾。ヒト β 型インターフェロンが *in vitro* において α 型よりもはるかに強い増殖抑制効果を示すことは Horikoshi ら¹³⁾、Kopf ら²⁴⁾が報告しており、いずれも 50~100 IU/ml 程度の濃度から効果がみられている。Chawla-Sarkar らはこのヒト β 型インターフェロンの抑制効果にアポトーシスにかかわる TRAIL/apo2L の誘導が関与していることを報じている¹⁶⁾。橋爪はヌードマウス移植ヒト悪性黒色腫結節内への局注実験でヒト β 型インターフェロンは 1 回投与量 1×10^5 IU、 6×10^5 IU のいずれの場合でも α 型インターフェロンに比べ、強い増殖抑制を示すことを明らかにしている²⁵⁾。本邦で行われた悪性黒色腫に対するヒト β 型インターフェロンの臨床試験では、皮膚転移巣内への局注 (1 病巣に 1 回 $4 \sim 8 \times 10^5$ IU) により個別効果として 50% の奏効率がえられている²⁶⁾。以上のデータなどに基づき、本邦では現在、グリオーマとともに悪性黒色腫が β 型インターフェロンの保険適用疾患となっている。これまでのところ、このヒト β 型インターフェロン投与による大きな有害事象は報告されていない。しかし、このヒト β 型インターフェロン局注療法に反応しない病巣も稀ならず経験されるうえに、他臓器転移巣の縮小などの