

(2)表

表 1. 日本における悪性黒色腫の UICC 病期別生存率*

UICC 病期 (患者数)	5 年生存率	10 年生存率
病期 I (106)	98%	95%
病期 II (150)	84%	76%
病期 IIIA** (110)	61%	59%
病期 IIIB** (93)	40%	38%
病期 IV (64)	12%	0%

* 日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会のデータ

** IIIA: T4N0M0, IIIB: anyTN1,2M0

表 2. 遺伝子製剤 IAB-1 の規格

試験項目	規格
性状	白色の懸濁液(液剤)、白色の氷塊(凍結剤)、あるいは白色の塊ないし粉末(凍結乾燥剤)
確認試験	257~261nm に極大吸収
pH	7.0~7.6
浸透圧比	0.8~1.2(液剤)、1.0~1.4(凍結剤または凍結乾燥剤)
純度試験 (類縁物質)	15%以下
発熱性物質試験	陰性
無菌試験	適合
生物活性 (pDRSV-IFN β 15ng 当たり)	
ヒト β 型インターフェロン産生量	150 国際単位/ml 以上
細胞増殖抑制率	30%以上
定量	
pDRSV-IFN β	1mg/ml 以上(液剤)、0.10~0.17mg/ml(凍結剤または凍結乾燥剤)
リポソーム膜成分	
TMAG	3.6~7.2mg/mg-DNA
DLPC	7.8~13.8mg/mg-DNA
DOPE	9.0~16.8mg/mg-DNA

表3. 培養ヒト悪性黒色細胞へのリポソーム包埋ヒトインターフェロン β 遺伝子導入によるインターフェロン β の産生量*

Cell lines	Incubation time (days)		
	0	3	6
RPM-EP	ND	30.6 \pm 4.3 (IU/ml)	67.3 \pm 8.4
RPM-MC	ND	10.5 \pm 2.4	12.2 \pm 3.2
G361	ND	22.3 \pm 5.2	28.5 \pm 6.7
MM-AN	ND	13.5 \pm 1.9	21.7 \pm 4.2
Colo38	ND	4.0 \pm 1.3	3.8 \pm 0.9

*各ウェルに 5×10^4 /ml の細胞を播き; pSV2IFN β (15nmol/ml lipid, 0.6 μ g/ml DNA)を加え、各検出日における培養液中のヒトインターフェロン β 濃度を測定した (5回の実験の平均値)。ND: not detectable

表4. リポソーム包埋ヒトインターフェロン β 遺伝子導入による培養悪性
 黒色細胞の増殖抑制効果*

Cell lines	Control			Liposome		
	Incubation time (days)			Incubation time (days)		
	0	3	6	0	3	6
RPM-EP	4.8±0.6	10.3±1.1	18.7±0.9	4.8±0.6	5.0±1.3	1.5±0.6
RPM-MC	4.5±0.7	8.4±0.9	16.4±2.1	4.5±0.7	5.5±1.1	2.8±0.4
G361	5.1±0.3	10.8±1.9	18.4±3.0	5.1±0.3	4.8±0.7	1.4±0.2
MM-AN	4.5±0.7	8.2±1.6	14.6±2.7	4.5±0.7	4.0±1.1	3.3±1.2
Colo38	4.4±0.7	6.4±0.7	9.1±2.0	4.4±0.7	4.2±0.8	2.6±0.9

*各ウェルに播いた 5×10^4 cells/ml の悪性黒色腫細胞にリポソーム包埋ヒト β 型遺伝子 pSV2IFN β (15nmol/ml lipid, 0.3 μ g/ml DNA) を作用させ、各試験日における細胞数をトリパンプルー法で計測 (5回の実験の平均値)。

表 5. 悪性黒色腫に対して行われている遺伝子治療の種類と件数

対象とされた遺伝子	件数
IL-2	13
IL-2/NeoR	3
IL-2/GM-CSF	3
IL-4	4
IL-6/sIL-6R	1
IL-7/TK/HyR	1
IL-7/IL-2	1
IL-7/IL-12/GM-CSF	3
IL-12	2
IL-12/NeoR	2
IL-12/CD80(B7-1)	2
TK	3
TK/HyR	1
Tyrosinase	2
gp100	4
gp100/GM-CSF	1
MART-1	4
MART-1/gp100	2
HLA-A2, etc	1
HLA-B7	2
HLA-B7/ β 2m	12
HLA-B7/ β 2m/IL-2	1
CD80(B7-1)	2
GM-CFS	6
IFN- γ	3
TNF/NeoR	1
Enterotoxin B/IL-2	1
ICP34.5deleted	1

(2001年5月現在)

(3) ㉠

図1. ヒトβ型インターフェロンcDNAを含むプラスミドの全塩基配列

```

10      20      30      40      50      60
GACGGATCGG GAGATCTCCC GATCCCCTAT GGTGCACTCT CAGTACAATC TGCTCTGATG

70      80      90      100     110     120
CCGCATAGTT AAGCCAGTAT CTGCTCCCT GCTTGTGTGTT GGAGGTCGCT GAGTAGTGCG

130     140     150     160     170     180
CGAGCAAAAT TTAAGCTACA ACAAGGCAA GGCTTGACCGA CAATTGCATG AAGAATCTGC

190     200     210     220     230     240
TTAGGGTTAG GCGTTTTGCG CTGCTTCGCG ATGTACGGGC CAGATATACG CGTATCTGAG

250     260     270     280     290     300
GGGACTAGGG TGTGTTTAGG CGAAAAGCGG GGCTTCGGTT GTACCGGGTT AGGAGTCCCC

310     320     330     340     350     360
TCAGGATATA GTAGTTTCGC TTTTGCATAG GGAGGGGGAA ATGTAGTCTT ATGCAATACT

370     380     390     400     410     420
CTTGTAGTCT TGCAACATGG TAACGATGAG TTAGCAACAT GCCTTACAAG GAGAGAAAAA

430     440     450     460     470     480
GCACCGTGCA TGCCGATTGG TGGAAGTAAG GTGGTACGAT CGTGCCTTAT TAGGAAGGCA

490     500     510     520     530     540
ACAGACGGGT CTGACATGGA TTGGACGAAC CACTGAATTC CGCATTGACG AGATATTGTA

550     560     570     580     590     600
TTTAAGTGCC TAGCTCGATA CAATAAACGC CATTTGACCA TTCACCACAT TGGTGTGCAC

610     620     630     640     650     660
CTCCAAGCTT GCCTGCAGGT CAACATGACC AACAAGTGTC TCCTCCAAAT TGCTCTCCTG

670     680     690     700     710     720
TTGTGCTTCT CCACTACAGC TCTTTCCATG AGCTACAAC T GCTTGGATT CCTACAAAGA

730     740     750     760     770     780
AGCAGCAATT TTCAGTGTCA GAAGCTCCTG TGGCAATTGA ATGGGAGGCT TGAATAATTGC

790     800     810     820     830     840
CTCAAGGACA GGATGAACTT TGACATCCCT GAGGAGATTA AGCAGCTGCA GCAGTTCAG

850     860     870     880     890     900
AAGGAGGACG CCGCATTGAC CATCTATGAG ATGCTCCAGA ACATCTTTCG TATTTTCAGA

910     920     930     940     950     960
CAAGATTGAT CTAGCACTGG CTGGAATGAG ACTATTGTTG AGAACCTCCT GGCTAATGTC

```

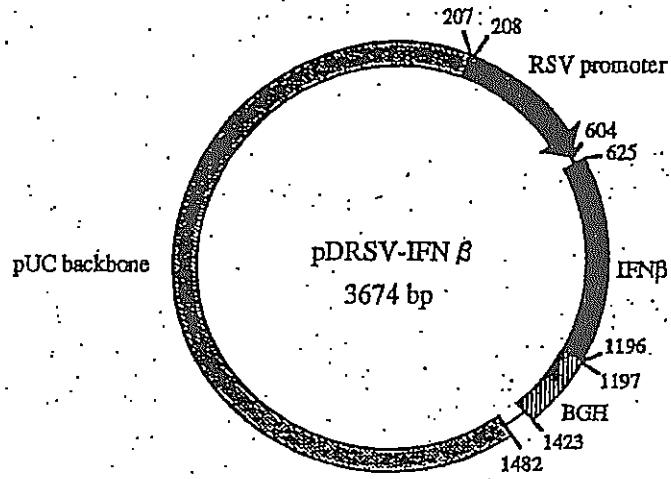

970 980 990 1000 1010 1020
 TATCATCAGA TAAACCATCT GAAGACAGTC CTGGAAGAAA AACTGGAGAA AGAAGATTTT
 1030 1040 1050 1060 1070 1080
 ACCAGGGGAA AACTCATGAG CAGTCTGCAC CTGAAAAGAT ATTATGGGAG GATTCTGCAT
 1090 1100 1110 1120 1130 1140
 TACCTGAAGG CCAAGGAGTA CAGTCACTGT GCCTGGACCA TAGTCAGAGT GGAAATCCTA
 1150 1160 1170 0080 1190 1200
 AGGAACTTTT ACTTCATTAA CAGACTTACA GGTACCTCC GAAACTGAAG ATCCCCTAGA
 1210 1220 1230 1240 1250 1260
 GCTCGCTGAT CAGCCTCGAC TGTGCCCTCT AGTTGCCAGC CATCTGTTGT TTGCCCTCC
 1270 1280 1290 1300 1310 1320
 CCCGTGCCTT CCTTGACCTT GGAAGGTGCC ACTCCCCTG TCCTTTCTTA ATAAAAAGAG
 1330 1340 1350 1360 1370 1380
 GAAATTGCAT CGCATTGTCT GAGTAGGTGT CATTCTATTG TGGGGGGTGG GGTGGGGCAG
 1390 1400 1410 1420 1430 1440
 GACAGCAAGG GGGAGGATTG GGAAGACAAT AGCAGGCATG CTGGGGATGC GGTGGGCTCT
 1450 1460 1470 1480 1490 1500
 ATGGCTTCTG AGGCGGAAAG AACCAGCTGG GGCTCGAGGG GGGATCCGTC GACCTCGAGA
 1510 1520 1530 1540 1550 1560
 GCTTGGCGTA ATCATGGTCA TAGCTGTTTC CTGTGTGAAA TTGTTATCCG CTCACAATTC
 1570 1580 1590 1600 1610 1620
 CACACAACAT ACGAGCCGGA AGCATAAAGT GTAAAGCCTG GGGTGCCTAA TGAGTGAGCT
 1630 1640 1650 1660 1670 1680
 AACTCAATT AATTGCGTTG CGCTCACTGC CCGCTTTCCA GTCGGGAAAC CTGTGCTGCC
 1690 1700 1710 1720 1730 1740
 AGCTGCATTA ATGAATCGGC CAACGC GCGG GGAGAGGCGG TTTGCGTATT GGGCGCTCTT
 1750 1760 1770 1780 1790 1800
 CCGCTTCTTC GCTCACTGAC TCGCTGCGCT CCGTCTTCG GCTGCGGCGA GCGGTATCAG
 1810 1820 1830 1840 1850 1860
 CTCACTCAAA GCGGTAATA CGGTTATCCA CAGAATCAGG GGATAACGCA GGAAAGAACA
 1870 1880 1890 1900 1910 1920
 TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA ACCGTAAAAA GGCCCGGTTG CTGGCGTTTT

1930 1940 1950 1960 1970 1980
 TCCATAGGCT CCGCCCCCT GACGAGCATC AAAAAATCG ACGCTCAAGT CAGAGGTGGC
 1990 2000 2010 2020 2030 2040
 GAAACCCGAC AGGACTATAA AGATACCAGG CTTTTCCCCC TGAAGCTCC CTCGTGCGCT
 2050 2060 2070 2080 2090 2100
 CTCCTGTTCC GACCTGCCG CTTACCGGAT ACCTGTCCGC CTTTCTCCCT TCGGGAAGCG
 2110 2120 2130 2140 2150 2160
 TGGCGCTTTC TCATAGCTCA CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC GGTGTAGGTC GTTCGCTCCA
 2170 2180 2190 2200 2210 2220
 AGCTGGGCTG TGTGCACGAA CCCCCCGTTC AGCCCGACCG CTGCGCCTTA TCCGGTAACT
 2230 2240 2250 2260 2270 2280
 ATCGTCTTGA GTCCAACCCG GTAAGACACG ACTTATCGCC ACTGGCAGCA GCCACTGGTA
 2290 2300 2310 2320 2330 2340
 ACAGGATTAG CAGAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG TGGTGGCCTA
 2350 2360 2370 2380 2390 2400
 ACTACGGCTA CACTAGAAGA ACAGTATTTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG CCAGTTACCT
 2410 2420 2430 2440 2450 2460
 TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT AGCGGTGGTT
 2470 2480 2490 2500 2510 2520
 TTTTGTGTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAGG ATCTCAAGAA GATCCTTTGA
 2530 2540 2550 2560 2570 2580
 TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACCT ACGTTAAGGG ATTTTGGTCA
 2590 2600 2610 2620 2630 2640
 TGAGATTATC AAAAAGGATC TTCACCTAGA TCCTTTTAAA TTAAAAATGA AGTTTAAAT
 2650 2660 2670 2680 2690 2700
 CAATCTAAAG TATATATGAG TAAACTTGGT CTGACAGTTA CCAATGCTTA ATCAGTGAGG
 2710 2720 2730 2740 2750 2760
 CACCTATCTC AGCGATCTGT CTATTTTCGTT CATCCATAGT TGCCTGACTC CCCGTCCTGT
 2770 2780 2790 2800 2810 2820
 AGATAACTAC GATACGGGAG GGCTTACCAT CTGGCCCCAG TGCTGCAATG ATACCGCGAG
 2830 2840 2850 2860 2870 2880
 ACCCAGCTC ACCGGCTCCA GATTTATCAG CAATAAACCA GCCAGCCGGA AGGGCCGAGC
 2890 2900 2910 2920 2930 2940
 GCAGAAGTGG TCCTGCAACT TTATCCGCCT CCATCCAGTC TATTAATTGT TGCCGGGAAG

2950 2960 2970 2980 2990 3000
 CTAGAGTAAG TAGTTCGCCA GTTAATAGTT TCGCAACGT TGTGCCATT GCTACAGGCA
 3010 3020 3030 3040 3050 3060
 TCGTGGTGTG ACGCTCGTCG TTTGGTATGG CTTCATTCAG CTCCGGTTCC CAACGATCAA
 3070 3080 3090 3100 3110 3120
 GGCGAGTTAC ATGATCCCC ATGTTGTGCA AAAAAGCGGT TAGCTCCTTC GGTCCCTCCGA
 3130 3140 3150 3160 3170 3180
 TCGTTGTGTC AAGTAAGTTG GCCGCAGTGT TATCACTCAT GGTATGGCA GCACTGCATA
 3190 3200 3210 3220 3230 3240
 ATTCTCTTAC TGTCATGCCA TCCGTAAGAT GCTTTTCTGT GACTGGTGAG TACTCAACCA
 3250 3260 3270 3280 3290 3300
 AGTCATTCTG AGAATAGTGT ATGCCGCGAC CGAGTTGCTC TTGCCCCGCG TCAATACGGG
 3310 3320 3330 3340 3350 3360
 ATAATACCGC GCCACATAGC AGAACTTTAA AAGTGCTCAT CATTGGAAAA CGTTCTTCGG
 3370 3380 3390 3400 3410 3420
 GGCGAAAACCT CTCAAGGATC TTACCGCTGT TGAGATCCAG TTCGATGTAA CCCACTCGTG
 3430 3440 3450 3460 3470 3480
 CACCCAACCTG ATCTTCAGCA TCTTTTACTT TCACCAGCGT TTCTGGGTGA GCAAAAACAG
 3490 3500 3510 3520 3530 3540
 GAAGGCAAAA TGCCGCAAAA AAGGGAATAA GGGCGACACG GAAATGTTGA ATACTCATAC
 3550 3560 3570 3580 3590 3600
 TGTTCCTTTT TCAATATTA TGAAGCATTT ATCAGGGTTA TTGTCTCATG AGCGGATACA
 3610 3620 3630 3640 3650 3660
 TATTGAATG TATTTAGAAA AATAAACAAA TAGGGGTTCC GCGCACATTT CCCCAAAAAG
 3670 3680
 TGCCACCTGA CGTC

(未発表)

図2. ヒトβ型インターフェロンcDNAを含むプラスミドの遺伝子構成成分



(未発表)

図3. ヒトβ型インターフェロンのアミノ酸配列

```

-20          -10          -1
M T N K C L L Q I A L L L C F S T T A L S
          10          20
M S Y N L L G F L Q R S S N F Q C Q K L
          30          40
L W Q L N G R L E Y C L K D R M N F D I
          50          60
P E E I K Q L Q Q F Q K E D A A L T I Y
          70          80
E M L Q N I F A I F R Q D S S S T G W N
          90          100
E T I V E N L L A N V Y H Q I N H L K T
          110          120
V L E E K L E K E D F T R G K L M S S L
          130          140
H L K R Y Y G R I L H Y L K A K E Y S H
          150          160
C A W T I V R V E I L R N F Y F I N R L
          165
T G Y L R N

```

図4. ヒトβ型インターフェロンcDNAを含むプラスミドの作製手順

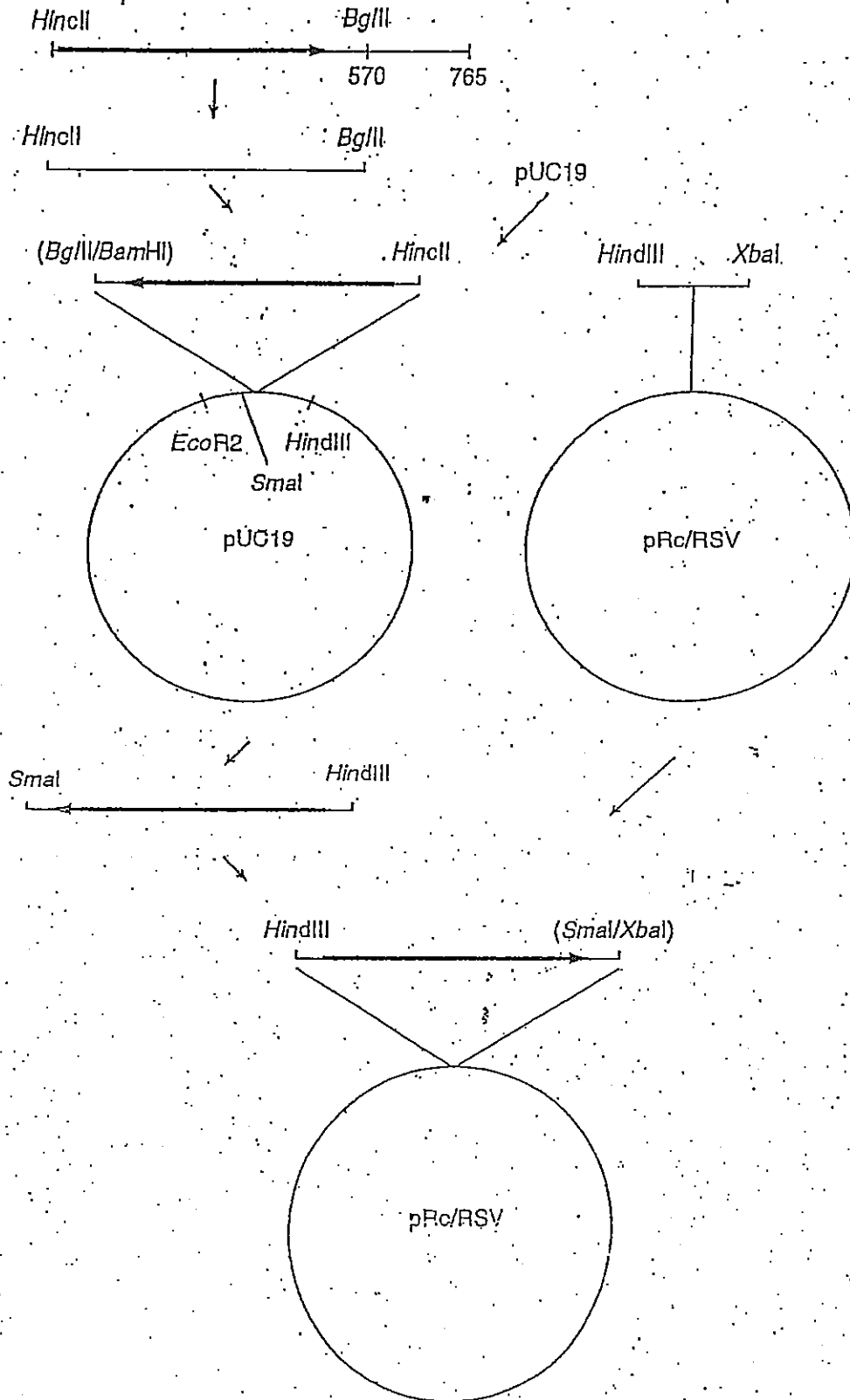
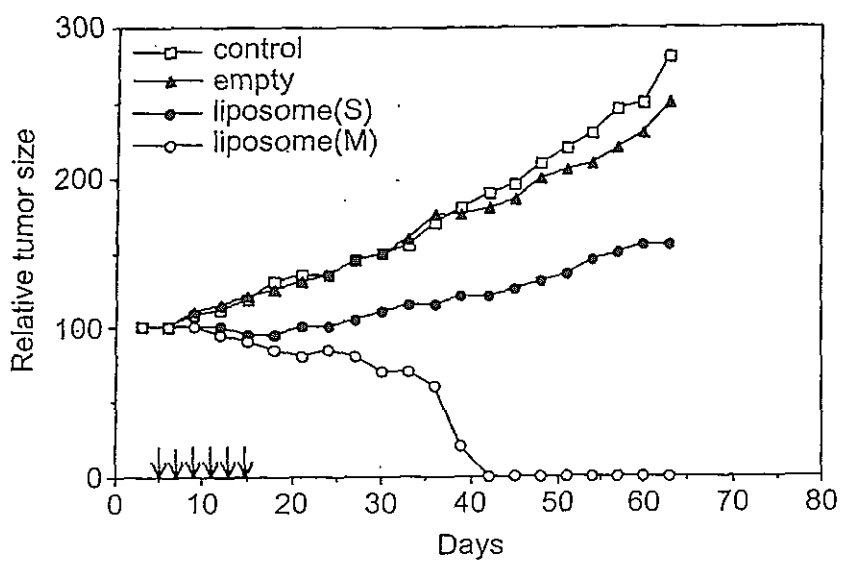


図5. ノードマウス移植ヒト悪性黒色腫へのヒト β 型遺伝子包埋
リポソーム局注の抗腫瘍効果 (一群6匹)

1回量3 μ gDNAを1回(S)および6回(M)隔日投与群で
腫瘍結節の増殖が有意に抑制された。



施設内審査委員会関係資料
(報告, 記録, 規定, 委員名簿)

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： 斎田俊明 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 斎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、安全性及び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