

	<p>清中にウイルス粒子の状態が存在する。 製造は全てモルメド社の管理された製造エリアにて GMP 遵守下で行われる。</p> <p><b>③ウイルスベクターの構造</b> レトロウイルスベクター-SFCMM-3 はパッケージングシグナルとして<math>\Psi^+</math>を有し、gag、pol、env をコードする遺伝子は除かれている。</p> <p><b>④ウイルスベクターの生物学的特徴</b> レトロウイルスベクター-SFCMM-3 はアンフォトロピックパッケージング細胞株 Am12 により産生されるので、マウス、ラット、サル、ヒト等を含む多くの種の哺乳類細胞に感染しうる。また、レトロウイルスベクター-SFCMM-3 は増殖能を欠いているので、遺伝子導入した末梢血 T リンパ球内でウイルス粒子を形成することはない。したがって、RCR が出現しない限り周囲の細胞に感染することはない。</p>
安全性についての評価	<p><b>1. 遺伝子導入方法の安全性</b></p> <p><b>①遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度</b> レトロウイルスベクター-SFCMM-3 の製造は、モルメド社の管理された製造エリアにて GMP 遵守下で行われる。製剤は、ロットごとにウイルス安全性を含め品質試験を行う。</p> <p><b>②患者に投与する物質の純度及びその安全性</b> 患者に投与する物質は、HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球及びその懸濁媒である RPMI 1640 及びヒト血清アルブミン含細胞凍害保護液 (CP-1) である。細胞調製の際に用いられる培地、試薬等に関しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に生理食塩水でじゅうぶんに洗浄されるので、患者に影響を及ぼすことはないと考えられる。</p> <p><b>③増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の可能性</b></p> <p><b>・レトロウイルスベクターの安全性</b> レトロウイルスベクター-SFCMM-3 のゲノムは gag、pol、env をコードする遺伝子の全部、若しくは一部を欠如しているため、パッケージング細胞内でしか増殖できない。レトロウイルスベクター-SFCMM-3 上清の試験項目に RCR 試験が含まれており、RCR 陰性の製剤だけを臨床使用する。</p> <p><b>・パッケージング細胞の安全性</b> Am12 は、パッケージングに必要なウイルス遺伝子を 2 種類のプラスミドで別々に導入した第 3 世代のパッケージング細胞株であり、RCR を産生する可能性は、第 1 世代及び第 2 世代パッケージング細胞株と比較して極めて低い。従って、SFCMM-3 DNA ベクターと Am12 の組み合わせにより作製されたウイルス産生細胞株を使用してレトロウイルスベクター-SFCMM-3 を製造する過程で RCR が出現する可能性は極めて低いと考えられる。 Am12 を用いて産生したレトロウイルスベクター中に RCR を検出したという報告があり、Am12 を用いても RCR 出現の可能性を完全には否定できないことを示唆している。一方、Am12 を用いて多種類のウイルスの RCR チェックを試みたが検出されなかったという報告がある。</p> <p><b>・HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球の安全性</b> HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球の調製完了後、RT-PCR 法及び Mus dunni 細胞との共培養後の PG-4 S+L-テスト (以下、増幅法) による RCR 試験を行う。RT-PCR 法による試験の結果、RCR 陰性であった細胞だけが患者に投与される。増幅法による試験は日数を要するために患者への投与後に結果が判明する場合も考えられるが、万一不合格となればその時点で臨床研究を中止して適切な措置を講ずる。</p> <p><b>④遺伝子導入に用いるウイルスベクターの細胞傷害性</b> レトロウイルスベクターによる遺伝子導入過程において、細胞を傷害することはないと考えられている。一方、細胞染色体上の遺伝子導入位置によっては細胞の生存・増殖に必須な遺伝子の発現が抑制され、細胞が死に至ることがありうるが、このような細胞の割合は少ないと考えられる。なお、レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療において細胞傷害性は報告されていない。</p> <p><b>⑤体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性</b></p>