

別紙（１）

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会審議結果報告書

京都府立医科大学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、京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学三木恒治教授から申請の「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を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」について、審査委員会で慎重に審議した結果、本申請は「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合してい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の実施を適当と認める理由

1 対象疾患等

本研究計画の対象疾患は、進行期腎細胞癌である。他臓器転移を有する腎細胞癌患者の5年生存率は15%程度であり、生存期間中央値は約6～12ヶ月ときわめて短い。

進行期腎細胞癌の治療方法としては、α型インターフェロンに代表される遺伝子組換え蛋白を用いた免疫療法以外、現在のところ有効な治療法は確立されていない。しかも、その奏効率は15%程度と低く、長期予後の改善はほとんどもたらされていないのが現状である。また、全身投与が基本となっており、発熱、全身倦怠感、肝機能障害、鬱状態などの副作用も比較的高頻度に認められている。

腎細胞癌に対して本邦では、α型およびγ型インターフェロンは保険適用となっているが、β型インターフェロンは適用となっていない。理由としては1982年以降α型インターフェロンの腎細胞癌に対する有効性が先に報告され、ほぼ同様の生物学的活性を持つと考えられたβ型インターフェロンの検討が十分になされなかったこと。さらに、α型インターフェロンが筋肉内投与にて有効な血中濃度を維持するのに対して、β型インターフェロンは組織親和性が高く静脈内投与によってしか、同様の血中濃度を維持できない点などが影響していると考えられる。本邦では、β型インターフェロンは固形癌としては脳腫瘍に対する髄腔内投与と悪性黒色腫に対する局所注入にのみ保険適用がある。このことは、前述の組織親和性が高く血中への拡散が少ないというβ型インターフェロンの特性によるところが大きい。本研究計画は、進行期腎細胞癌病巣に対する局所注入での遺伝子治療を実施するわけであるから、β型インターフェロン遺伝子を治療遺伝子として選択することは妥当と考えられる。

また、これまでの基礎研究により、腎細胞癌に対するヒト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投与が、ヒトβ型インターフェロン蛋白投与に比べても、はるかに高い細胞障害活性を有し、ヒトβ型インターフェロン蛋白処理では誘導できないアポトーシスがヒト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処理によって効率よく誘導できることを見いだしており、本研究計画によって、

予後がきわめて不良な進行期腎細胞癌に対する新たな治療法が期待される。

2 有効性及び安全性

本研究計画に用いるヒト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、名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センターにおいて作製し、その凍結乾燥剤をドライアイス入り発泡スチロール箱に入れて京都府立医科大学附属病院へ運搬し、専用の4℃冷蔵庫に保管、管理し、生物活性を確認後に臨床研究に供される。

本製剤は、非ウィルス性遺伝子導入ベクターであり、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（核内染色体外）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に検討され、確認されている。

また、2000年4月から、このヒト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。

有効性については、1で述べたとおり、これまでの基礎研究により、腎細胞癌に対するヒト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投与が、ヒトβ型インターフェロン蛋白投与に比べても、はるかに高い細胞障害活性を有し、ヒトβ型インターフェロン蛋白処理では誘導できないアポトーシスがヒト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処理によって効率よく誘導できることを見いだしており、有効性も認められる。

3 品質等の確認

本研究計画に用いるヒト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、名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において、2000年4月から旧厚生省、旧文部省から実施して差し支えないとの意見をj得てグリオーマの遺伝子治療に用いられているものである。

また、輸送および使用方法は、同じく2003年7月から厚生労働省、文部科学省の了承を得て、信州大学医学部附属病院皮膚科において悪性黒色腫に対して実施のものと同一方式であることを確認した。

4 適切な説明に基づく被験者の同意の確保

セカンドオピニオン（他の医療機関等の意見）に関する記載もあり、適切な説明に基づく被験者の同意（インフォームド・コンセント）が確実に確保されると判断した。

平成20年7月17日

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 伏木 信次