

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究～GCPに準拠した遺伝子治療臨床研究～

2. 研究開発代表者：九州大学病院 病院長 石橋 達朗

3. 研究開発の成果

外界情報の約80%を得るために必要な視覚を失うことは、QOLを著しく低下させ、社会活動を大幅に制限させる。網膜色素変性（RP）は、未だ有効な治療法の確立されていない難治性疾患で、我が国の中途失明原因の第3位である。申請者のグループは、新しい治療法の可能性としてRPに対する国産遺伝子治療技術を用いた臨床研究を計画した。本研究はRPに対する遺伝子治療臨床研究のスムーズな実施を行うために、以下を目的とする。

1) 臨床研究薬（SIV-hPEDF）の網膜下投与の安全性確認

2) 臨床研究薬（SIV-hPEDF）の網膜下投与の治療効果の評価と原因遺伝子との因果関係の検討

3) GCPに準拠した臨床研究データ収集・評価

4) 臨床研究実施から製剤化へ向けた準備

1) では、平成25年3月より、低用量群の被検者への臨床研究薬投与を開始し、平成25年度内に低用量群（5名）への投与を完了した。また、平成26年6月に高用量群へのステージアップの学内承認を受けた。本年度は高用量群6名に投与する予定としていたが、使用する臨床研究薬の品質検査に一部不適切な項目があり、追加・再試験を実施した。平成27年10月に全ての検査項目で「適格」の結果が得られ、現在使用中の低用量の臨床試験薬との同等性が確認された。厚生労働省への変更申請後、厚生科学審議会において了承が得られれば高用量群への投与が可能な状態となる。

2) では、網膜下投与による治療タンパク（ヒト色素上皮由来因子）の発現を確認するため、同意の得られた被験者3名から採取した前房水を用いて、タンパク濃度をELISA法にて測定した。一方、臨床データが蓄積した時点で実施する原因遺伝子の検索については、より精度の高い遺伝子診断を実現するために東北大学、理化学研究所横浜キャンパス、ならびにスイスローザンヌ大学と共同研究を開始した。これまでの被験者からのサンプルは回収済みで適切に保存されており、ローザンヌ大学での解析を開始した。

3) では、臨床研究実施計画に則り、被験者のデータを順調に収集できている。低用量群5症例すべての観察期間を完了し、検査データを現在固定中である。当初の予定通り順調に進行中である。

4) では、大量生産に対応可能な施設（中華人民共和国：THXY社）で製造されたベクターを平成26年度に輸入し、受け入れ試験を実施した。受け入れ試験の結果は適格だったが、現在使用中の臨床研究薬との同等性を確認する品質試験に一部不適切な項目があった。追加・再試験を実施し、平成27年10月に全ての検査項目で「適格」の結果が得られた。平成27年度内に当局対応を完了し、平成28年度より高用量群への投与を開始する準備を整えた。一方、製剤化に向けた準備としてPMDAとの協議が順調に進行中であり、医師主導治験実施（Phase I/IIa）へ向けた準備を開始した。治験薬製造に向けた「非臨床試験」については、対面助言が終了し（平成27年10月30日）、「治験プロトコル」については、平成27年12月3日に事前面談を実施した。医師主導治験実施へ向けた準備は、平成27年度から獲得した研究費（AMED 難治性疾患実用化研究事業「網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の実用化に関する研究～医師主導治験への移行を目指した研究～」）にて引き続き進めていく。