

調製作業員が行う。「浸透圧比、pH、純度試験、ヒト β 型インターフェロン産生量、細胞増殖抑制率、DNA 含量」を対象項目として保存されている凍結乾燥製剤の品質規格試験を行い(表2)、製剤の適合承認はこの品質規格試験の結果に基づいて製剤検証部会が行っている。なお、製剤検証部会は、非臨床試験に使用した IAB-1(pDRSV-IFN β)と名古屋大学医学部附属病院において製造された製剤が同等であることの検証ならびにその品質の評価及び判定を行うために、名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会内に設けられた部会である。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11月15日付)に則して規定した。凍結乾燥製剤の有効期間については、局方基準に従い、3ロットで検討を加え、製造後2年と定めている。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(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。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腎細胞癌への効果

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彩な生物学的活性を有する^{5,6)}。しかし、今回の対象疾患である腎細胞癌に対しては、本邦では α 型および γ 型インターフェロンが保険適用となっており、 β 型インターフェロンは適用となっていない。この理由としては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^{3,4)}、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。 β 型インターフェロンの腎細胞癌患者に対する奏効率は1990年前後に報告されているが、約20%前後であり、 α 型インターフェロンとほぼ同等であった^{5,6)}。

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