

される。

② マウス移植腎細胞癌での検討

SCID マウス 皮下移植 NC65 腫瘍に対し IAB-1(pSV2IFN β)によるヒト β 型インターフェロン遺伝子導入を試みたところ、治療開始後 30 日目で有意な増殖抑制効果を認めた。ヒト β 型インターフェロン蛋白投与では一時的に増殖は抑制されるものの、治療終了後比較的早期から再増殖を開始し、治療開始後 30 日の時点では empty liposome 投与と同様に、有意な増殖抑制効果は認められなかった¹⁹⁾。

8. 安全性についての評価

(1) 遺伝子導入方法の安全性

本臨床研究に用い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 $10 \mu\text{M}$ 以下では毒性はほとんど認められず、細胞増殖も抑制されない(資料 1)。動物に投与した際の生体内分布とその時間的推移については、IAB-1(pDRSV-IFN β)をマウスの脳内に投与した後に、各臓器への移行について検討を行っている(資料 2)。本臨床研究で腫瘍内に投与する約 1-10 倍のプラスミドが投与されているが、1週間後には、脳以外の臓器では、脾臓、血液、肝臓、精巣、肺の順にプラスミドが検出されており、1ヶ月後の結果からは、通常の臨床用量の投与であれば脳以外の臓器では検出感度以下と考えられる。精巣においても、1ヶ月以降では、プラスミドは検出されておらず、長期間の残存の可能性はないと推測される。さらに、上記の 50 倍の IAB-1(pDRSV-IFN β)をマウスに静脈投与した際の体内分布について検討を行っている(資料 2-2)。 $6 \mu\text{g}$ (約 3×10^{10} 個プラスミド/ μl の pDRSV-IFN β を $50 \mu\text{l}$) の pDRSV-IFN β をマウスに静脈内投与した 1 週間後には、脾臓、精巣、肺、心臓、肝臓、腎臓、血液の順にプラスミド DNA 各組織内に検出されているが、その組織内濃度は、約 6×10^2 - 9×10^4 個プラスミド/mg (組織) となっていた。体重あたりの投与量と比較すると、マウスに静脈内投与したプラスミドは本臨床研究で腫瘍内に投与するプラスミドの約 50-400 倍であることより、本臨床研究の使用量に相当するプラスミドをマウスに静脈内投与すれば、1 週間後の各組織内のプラスミド濃度は約 1.2×10^3 - 1.8×10^3 個プラスミド/mg (組織) もしくはそれ以下と推測されるが、これは上述のマウス脳内投与の場合の 1 週間後の脳以外の組織内のプラスミド濃度と同等もしくはより少ないことになる。さらに、1ヶ月以降では、脳内投与の場合と同様にさらに減少することが推測される。以上より、万が一、腫瘍内に局所注入した IAB-1 の一部が、血管内に入ったとしても、各臓器にプラスミドが持続的に残存する可能性は低いと考えられる。また、本臨床研究で用いる IAB-1(pDRSV-IFN β)と同じ遺伝子治療製剤を用いた臨床研究が、すでに名古屋大学においてグリオーマに対して、信州大学において悪性黒色腫に対して行なわれ、ともに腫瘍内に局所注入されている。名古屋大学のグリオーマ患者 5 名の血中、尿中には遺伝子製剤投与後にプラスミド DNA を検出しなかった。信州大学の悪性黒色腫患者 5 名の内、1 名