

のみで遺伝子製剤投与後 2 日目に一過性にプラスミド DNA が血中で確認されたが、その後速やかに消失している。残りの 4 名では、遺伝子製剤投与後血中にプラスミド DNA を検出しなかった。また、この 5 名の尿中には、遺伝子製剤投与後にプラスミド DNA を検出しなかった。本臨床研究に用いる遺伝子治療製剤 IAB-1(pDRSV-IFN $\beta$ )は無菌性で、エンドトキシン量は 10EU/mg 以下であることが確認されている。後述のようにラット、カニクイザルでの静脈内投与毒性試験も実施しており、実際の臨床研究において、腎癌病巣内に投与された本製剤が血中に入ったとしても、また、周囲組織へ漏出したとしても、その投与量から考えて、副作用の懸念は低い。また、正常腎上皮細胞に対する *in vitro* 実験<sup>19)</sup>から考えても、正常細胞にはほとんど影響を及ぼさないと思われる。さらに、実際の投与においては、転移巣に対し、超音波あるいは CT ガイド下に、腎細胞癌の腫瘍病巣内に IAB-1(pDRSV-IFN $\beta$ )の局所注入を行うが、その手技は日常診療においてすでに確立されており、厳重な清潔操作で行うので、重篤な合併症や細菌感染の可能性は低いと考えられる。

実際、上記の名古屋大学および信州大学における遺伝子治療製剤 IAB-1 を用いた臨床研究においても、特に問題となる副作用は認められていない。

IAB-1(pDRSV-IFN $\beta$ )の安全性については、「医薬品の安全性試験に関する非臨床試験の実施に関する基準」(平成 9 年 3 月 26 日、厚生省令第 21 号)、及び「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」(平成 5 年 8 月 10 日、薬新薬第 88 号)等に準拠して、ラット及びカニクイザルの単回脳内及び静脈内投与毒性試験、ラット及びカニクイザルの 1 ヶ月間反復脳内投与毒性試験、変異原性試験(復帰突然変異、染色体異常、小核)、ラットの生殖・発生毒性試験、発熱性物質試験及びエンドトキシン試験を行い、安全性が確認されている。特に静脈内投与および脳内投与による IAB-1(pDRSV-IFN $\beta$ )および正電荷リポソームの実験動物における有害反応、毒性試験はラットとカニクイザルを用いて検討されている。このうち静脈内投与の実験結果を以下に記す。

- 1) IAB-1 のラットにおける単回静脈内投与毒性試験では pDRSV-IFN $\beta$  100、300、1000  $\mu$ g/kg の IAB-1 の投与にて投与翌日にのみ 300  $\mu$ g/kg 以上投与の群で摂食減少、体重増加抑制が認められたが、2 日目以後は対照群との間に差異はみられなかった。血液検査にて 100  $\mu$ g/kg 以上投与の群で白血球増加が、1000  $\mu$ g/kg の群で分葉核好中球の増加と血小板減少が認められたが、一過性であった。臓器重量については 1000  $\mu$ g/kg 投与群で脾臓の重量増加がみられたが、組織学的には異常を認めなかった。正電荷リポソームのみの投与群では何らの変化も認められなかった。以上より、IAB-1 のラットにおける概略致死量は DNA 量として 1000  $\mu$ g/kg 以上であると推定される。
- 2) IAB-1 のカニクイザルにおける単回静脈内投与毒性試験では pDRSV-IFN $\beta$  30、100、300  $\mu$ g/kg の IAB-1 を投与し、2 週間観察後に剖検し、各臓器の変化を検索した。300  $\mu$ g/kg 群の 2 匹中 1 匹でリンパ節腫大と脾臓の重量増加が認められたが、組織学的には異常は観察されなかった。その他、IAB-1 投与によるとみなされる異常は認められなかつ