

た。また、正電荷リポソーム投与群には何らの異常所見も見出されなかった。これから、カニクイザルにおける IAB-1 の致死量は pDRSV-IFN β 300 μ g/kg 以上であると推定された。

3) IAB-1 の無毒性量については、カニクイザルへの静脈内投与及びラットでの着床障害(雄には 8 週間、雌には 4 週間投与)等の試験結果より、DNA 量として雄で 10 μ g/kg、雌で 100 μ g/kg と判断された。なお、ラット静脈内投与試験では、100 μ g/kg 投与群の 6 匹中 1 匹の精巣で軽度の精子形成低下を認めたが、1000 μ g/kg 投与群では、精巣に異常所見を認めず、精巣および卵巣の病理組織学的検査では、両者ともに特記すべき所見を認めなかった。これを基準に体重 60kg のヒトに換算すると、男性で 1 回につき 600 μ g までは安全であり、女性ではそれ以上の量の pDRSV-IFN β を反復投与しても安全性に問題がないものとみなされる。また DNA の累積総投与量の安全限界については、同じくラットでの静脈内投与試験の結果(雄では 10 μ g/kg を連日 8 週間投与までの、雌で 100 μ g/kg を連日 11 日間投与までの安全性が確認されている)から換算し、体重 60kg の男性で 33.6mg となり、50kg の女性で 55mg と算出される。本臨床研究における 1 回投与量は最大 250 μ g であり、3 コース施行した場合でも総投与量は 4.5mg 以下であり、いずれも上記限界量よりはるかに低く(男性で限界量の 14%、女性で 9%以下)、総投与量に関しては問題ないものと考えられる。1回の投与量上限もラットの実験結果より換算すると 60kg のヒトで 600 μ g となり、本臨床研究の 1 回投与量上限(250 μ g)は、その約 40%に相当することより、無毒性量の算出根拠とした。さらに、本遺伝子治療で規定する最大量(250 μ g/回)を 1 コース(合計 6 回)使用すると計 1.5mg 使用することになるが、これは、上述 2)の IAB-1 のカニクイザルにおける単回静脈内投与毒性試験の結果(IAB-1 の致死量:pDRSV-IFN β 300 μ g/kg 以上)より推測される 60kg のヒトの致死量 18mg の 10%未満にすぎないことより、反復投与のデータではないものの無毒性量の算出の根拠として用いられると推測される。

4) 本臨床研究では腎細胞癌のリンパ節あるいは他臓器転移巣に最大 1 回使用総 DNA 量 250 μ g を上限として、週 1 回、6 週間、計 6 回注入する予定である。この投与量の根拠は、1)カニクイザルなどでのデータから体重当たりで IAB-1 の無毒性量をヒトに換算すると 1 回当たり 10 μ g/kg となるので、その 1/2 の 5 μ g/kg を 1 回投与の絶対安全量とすると、50kg の患者では 1 回当たりの投与可能 DNA 総量は 250 μ g となる。2)米国を中心に実施されている liposome-DNA complex を用いた臨床研究のプロトコールのほとんどが 10~250 μ g の DNA を用いている。最近、1回最大使用量を 1,500 μ g および 4,000 μ g としたプロトコールも実施されたが、重篤な副作用は確認されなかった^{24) 29)}。3)同型の IAB-1 を使用する信州大学での悪性黒色腫に対する遺伝子治療のプロトコールでは、週 3 回、2 週間、計 6 回注入する方法をとっており、名古屋大学でのグリオーマに対する遺伝子治療のプロトコールでは、週 2 回、最大 6 回注入する方法をとっていることなどが挙げられる。一般に腎細胞癌は悪性黒色腫に比し、発育が緩徐な場合がほとんどであり、かつ悪性黒色腫に比し、手技的に IAB-1 の注入が比較的困難な部位が多いと考えられる。また、我々の検討によりヒト腎細胞