

	<p>専用の 4°C冷蔵庫に保管、管理し、生物活性を確認後に臨床研究に供する。本臨床研究に用いる IAB-1 については、各種の細胞において $10 \mu M$ 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。生体内分布と時間的移行については、IAB-1 をマウスの脳内に投与した後の各臓器への移行により検討を行っている。臨床用量の約 10 倍のプラスミドが投与されているが、1ヶ月後の結果からは、通常の臨床用量の投与であれば、精巣を含め脳以外の臓器では検出感度以下と考えられる。IAB-1 が長期間にわたり残存する可能性はほとんどないと推測される。今回の臨床研究では、腫瘍結節内へ製剤を局注するため、腫瘍周囲の正常組織が本製剤に曝露される可能性は低く、よって正常細胞において本遺伝子が発現される可能性は極めて低いと考えられる。また、今回のようなリポソームによる遺伝子導入では分裂細胞にのみ遺伝子が導入、発現されることが明らかにされていることより、腫瘍周囲の正常組織が本製剤に曝露されたとしても、正常細胞に遺伝子発現がみられる可能性は極めて低いと推察される。実際我々は、ヒト腎近位尿細管細胞(RPTEC5899)に対し IAB-1 処理を行い正常細胞に対する影響を検討したが、有意なヒト β 型インターフェロンの分泌は認められなかった。以上より、非分裂期の正常細胞に遺伝子導入が起きたとしても、有意な遺伝子発現にまではいたらないものと推察される。さらに癌病巣内に投与された本製剤が血中に入ったとしてもその量は微量であり、正常細胞にはほとんど影響を及ぼさないと思われる。その投与の際にも厳重な清潔操作で行い、細菌感染の心配はほとんどないと考えられる。我々が行った腎細胞癌培養細胞株によるマウス皮下腫瘍モデルの実験結果より算出した投与量は腫瘍体積の約 2 倍となるため、本遺伝子治療での投与量は物理的に投与可能と考えられる腫瘍体積と同容積とし、上限を DNA 量 $250 \mu g$ とした。これは、信州大学の 1 回あたり最大投与量 $150 \mu g$ DNA、最大総投与量 $2.7 mg$ DNA および名古屋大学の 1 回あたり最大投与量 $30 \mu g$ DNA、最大総投与量 $180 \mu g$ DNA を上回る投与量である。なお、上記のごとく信州大学医学部附属病院では 5 例の悪性黒色腫患者に、名古屋大学医学部附属病院では 5 例のグリオーマ患者に、IAB-1 が投与されたが、とくに問題となる副作用は認められなかった。本製剤の抗腫瘍効果を始めとする薬理作用や生体内での薬物動態についてもラット及びカニクイザルを用いた静脈内及び脳内投与試験で確認されている。本研究での最大投与量である DNA 量 $250 \mu g$ はラットでの静脈内連日投与試験の結果より算出される 1 回投与最大量の約 40% となる。また、本研究での最大投与量である DNA 量 $250 \mu g$ にて 3 コースの治療を受けた場合の総投与量は、ラットでの静脈内連日投与試験の結果より算出される投与限界量よりはるかに低く（男性 14%、女性 9%）、1 回投与量、総投与量とも安全量の範囲内であると考えられる。なお、IAB-1 製剤の品質については、pH、浸透圧比、純度試験、発熱性物質試験、無菌試験を含む対象項目につき保存されている凍結乾燥製剤の品質規格試験を行い、品質の安定性と安全性の確保を行っている。</p>
遺伝子治療臨床研究の実施が可能と判断する理由	<p>前項で記載したように、遺伝子製剤 IAB-1 は我々が共同研究者と共に名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センターにおいて作製し、当施設へ運搬し、使用するまで安全に保管、管理する予定であるが、その設備が名古屋大学、京都府立医科大学共に十分備わっている。</p> <p>京都府立医科大学附属病院は大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドラインの要項を満たし、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会も置かれている。総括責任者の三木および共同研究者（河内、沖原、高羽、三神、中村）は京都府立医科大学附属病院泌尿器科を中心とした研究者である。</p>