

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「スーパー特区プロジェクトの研究体制整備に関する研究」

研究分担者 名前 島 清彦 所属 がん研有明病院化学療法科

研究要旨： 当院における実施機関としての能力を高めるために、被験者リクルートのための医療統計ソフトをそろえ、データマネジャー雇用して、臨床試験の効率を高めた。また毎月1回程度の教育研修を少人数で実施した。大腸癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、骨髄腫などで実施できるように整備した。

A. 研究目的

治験、臨床試験実施のための体制としては被験者リクルートの効率化、責任医師や分担医師の実力向上が重要である。そのために整備と教育を行った。

B. 研究方法

統計ソフトを用いた医療統計の講習会、データマネジャーの雇用と教育、毎月1回程度の治験に関する研修を行った。一般診療での患者データから、予後因子解析などを行った。治験を実際に行う場合には、チームリーダーとしての経験をさせた。また毎週1回カンファレンスを開催した。

（倫理面への配慮）

患者が関係する場合には施設内倫理委員会の許可を得る。

C. 研究結果

治験におけるリーダーをさせると、被験者リクルートや分担医師としての参加のモチベーションが高くなった。被験者リクルートを行うために、毎週1回のカンファレンスを持って、分担医師や責任医師、CRCとの情報共有を行った。

D. 考察

治験や臨床試験実施における共通認識を高めるために毎週1回のカンファレンス、治験に関する教育は有用であった。データマネジャーによる被験者の記録から、被験者リクルートが効率化された。

E. 結論

教育の機会としても情報共有のために、カンファレンスを持つ事、データマネジャーによる被験者記録を用いたリクルート、教育研修が重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Kuniyoshi R, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating Tumor Cells as Surrogate Marker for Determining Response to Chemotherapy in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Cancer Sci. 2011 in press.
- Matsusaka, Satoshi; Suenaga, Mitsukuni; Mishima, Yuji,

Takagi, Koichi, Terui, Yasuhito; Mizunuma, Nobuyuki; Hatake, Kiyohiko. Circulating endothelial cells predict for response to bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, in press.

Ito Y, Nagasaki K, Miki Y, Iwase T, Akiyama F, Matsuura M, Horii R, Makita M, Tokudome N, Ushijima M, Yoshimoto M, Takahashi S, Noda T, Hatake K. Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Sci.* 102(1):130-6. 2011

Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake K, Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Lau H, Takeshita K, Takatoku M, Hotta T. Erratum to: Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 92(1):127-8.2010

Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y,

Takahashi S, Ono C, Ohata J. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci.* 101(8):1840-5.2010

Matsusaka S, Chìn K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Sci.* 101(4):1067-71. 2010

Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, Hatake K. Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol.* (6):1163-7. 2010

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

## スーパー特区プロジェクトの研究体制整備

分担研究者 名前 藤原 康弘 所属 国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科

研究要旨 平成 20 年度に開始された「がん医薬品・医療機器 早期臨床開発特区」（主任研究者 江角浩安）等で分担研究者が実施してきた早期臨床開発、医師主導治験、分イメーシング研究を通じて、医療機関の体制整備と各種法令体系の整備について考察・提言を行った。

### A. 研究目的

分担研究者は、「がん医薬品・医療機器 早期臨床開発特区」（主任研究者 江角浩安）の分担研究者として、抗がん剤の早期臨床開発を進めているところである。その実施を主に通じて、臨床研究を巡る法令体系の問題点や医療機関の体制整備にあつたての問題点を明らかにすることで、スーパー特区プロジェクトの改善点を提案したい。

### B. 研究方法

平成 20 年度に開始された「がん医薬品・医療機器 早期臨床開発特区」（主任研究者 江角浩安）の分担研究者、平成 21 年度に開始された厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 「HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における Carboplatin の有用性の検討（H21-がん臨一般-020）（主任研究者 安藤正志）の分担研究者、平成 21 年度に開始されたがん研究開発費による「難治癌対策推進のための総合的研究（21 特指-1）」の主任研究者、同じく 21 年度から開始された厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 「がん領域におけるアジア随一の臨床研究拠点を目指した統合的臨床研究基盤の確立」の主任研究者、平成 22 年度に開始された「分子イメージング研究戦略推進プログラム」（文部科学省委託事業「がん・生活習慣病等克服のための先端医科学研究開発イニシアチブ」の中で行うプログラム）のプログラオフィサーとしてそれぞれ経験した種々の早期臨床開発の体制整備並びに実施を後ろ向きに検討し、日本における早期臨床開発推進に向けての体制整備と早期臨床開発を巡る法令体系の問題点を抽出した。

### C. 結果

#### ドラッグ・ラグ解決のための医療機関のインフラ整備

日本での早期臨床開発を活発化させるためには、医療機関の臨床開発体制（インフラ）の大幅な改善・整備が必要である。まず、医療全般に昨今認識されている医師不足、コメディカル不足の現状を臨床研究や治験の領域についても改善し、職員の大幅な増員をはか

る必要がある。また、医療職のみならず倫理審査委員会・治験審査委員会事務局を担当したり、契約や会計処理を担当する事務職員（語学力を含めた質の高い職員が必須）の十分な確保も重要である。さらに、キャリアトラックの整備が職員の士気向上と定着には欠かせない。

一方、企業治験や市販後臨床試験あるいはマーケティング・トライアル（エビデンスの創出をうたいつつ、実は製品の販売促進に利用される臨床試験：seeding trial とも言う）に慣れてしまっている医療機関・医師は、臨床試験の実施において企業への依存度が高くなっている。この姿勢を正し、企業依存ではなく、企業と二人三脚あるいは企業とは独立して臨床開発を進められる施設の体制整備にも努力する必要がある。すなわち ARO（academic research organization）としての体制整備を行っていかねばならない。当院では 2008 年 10 月より臨床試験・治療開発部を立ち上げ、さらに 2010 年 4 月の独立行政法人化後は、病院長直轄の臨床試験支援室と理事長直轄の学際的研究支援室、知的財産戦略室、倫理審査委員会事務局、治験事務局が院内の臨床試験・治験のサポート体制を担っている。なお早期臨床開発（Phase 0, Phase I など）に重点を置く体制整備を行う場合に、GMP あるいは G L P 対応の施設整備を自らで行うか、それらの機能は委託契約により外注で実施するか、バイオバンク的機能を持った検体保存機能をどこまで整備するかは、施設の維持管理費や人件費との兼ね合いで判断すべきである。さらに、企業と二人三脚での臨床開発を目指すにあたっては、企業の医療機関に対する体制整備に関するニーズの正確な把握も重要であると考えられる。

### 医師主導治験の実施を巡って

実施した臨床試験結果が、企業による承認申請資料として、そのまま利用されるという観点から非常に魅力的なのが医師主導治験である。しかしながら、薬事法等の法令の規制下で実施する臨床試験であるため、業務手順書の準備、治験計画届、治験薬副作用・感染症症例報告書の規制当局への報告、モニタリング・監査といった臨床試験の品質保証と管理など製薬企業が行っている業務と同じ内容の業務を医療機関が実施しなければならず、用意しなければならない予算の額も通常の国の科学研究費のレベルを大きく凌駕するという問題点がある。我々がこれまで実施してきた医師主導治験は第Ⅱ相試験のレベルであるが、年間 1 億円弱の経費を要しており、その大半がモニタリングやデータ管理の経費であった。

医師主導治験の実施にあたっては、我々が作成したマニュアル（医師主導治験業務の実際 藤原康弘 編 2008 年 7 月 株式会社じほう）を利用したり、日本医師会治験促進センター（<http://www.jmacct.med.or.jp/>）の援助を受けることが現実的な対応策である。

臨床家の間には、日本の治験（とくに早期臨床開発の開始にあたっての）の要件が欧米に比して過重であるとの指摘もあるが、表 1 に示すように、たとえば米国と日本の規制当局の第Ⅰ相試験に入る段階での要件に著明な差異は存在しない。規制要件を知らない臨床医

の思い込みや、規制当局・企業開発チームと医師との間のコミュニケーション不足による誤解は、今後解いていく必要がある。また表2に示すように、治験として臨床試験を開始（First in human trial）する場合、各種の安全性試験の実施が必要であることも早期臨床開発に臨む医師は知っておく必要がある。また、医師の卒前・卒後教育の中で、早期臨床開発に必要な前臨床試験の要件についての教育を今後は進めていくべきである。さらにこれらの試験をGLP対応下、自らの施設で全て実施することが本当に必要なのか、外部委託で実施するののかについては前述したように入念に検討しておくことがプロジェクトの実施上では重要である。

### 放射性同位元素でラベルした医薬品あるいは医薬品候補物質を用いる臨床試験

放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（いわゆる「障防法」）と医療法の狭間で、医療機関外の研究機関等において作成したPET臨床研究用の薬物を医療機関に持ち込んで精製等を行い患者に投与するタイプの臨床研究（分子イメージング研究ではこれから増えると思われる内容）の実施について現場で混乱が長らく存在する。今後、関係法令の整備により、欧米各国と同様に分子イメージング研究がスムーズかつ安全に行える環境作りが望まれる。

#### D. 考察

基礎研究者は、自分たちが発見したシーズが非常に有望で、短期間のうちに診療への導入に至るのではないかとの幻想を抱きがちである。しかし実態は、ひとつのシーズから日常診療導入に至るまでには四半世紀を要すること（Contopoulos-Ioannidis DG 他 Life cycle of translational research for medical intervention. Science 321:1298-1299, 2008.）、基礎研究段階で有望と基礎研究者が信じていても第Ⅲ相比較試験にまで到って、既存治療法に当該新規技術・医薬品が勝る成績を残せる確率が10%程度なのである（Contopoulos-Ioannidis DG 他 Translation of highly promising basic science research into clinical applications. Am J Med 114:477-484, 2003）。多額の経費と長い年月を経て、臨床開発の成果は患者に還元されるものであることを知っておく必要があるとあらためて考えた。

#### E. 結論

日本のアカデミアは、企業化ひいては診療につながるGMP, GLP, ICH-GCP対応の早期臨床開発（臨床試験）の実施にこれまで無頓着であった。今後は、関係法令の整備、インフラの整備を早急に進め、臨床開発の国際競争に負けない国作りを目指すべきである。

#### F. 健康危険情報

該当する情報はない。

**G. 研究発表**

平成22年10月8日 厚生労働省第20回高度医療評価会議 高度医療評価制度におけるファーストインマン試験について

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当する事実・情報はない。

P1までの相違点について	日本(PMDA)	米国(FDA)
■治験届(IND)制度	初回治験届は30日調査が実施される(任意で初回治験相談の実施が可能)	初回治験届は30日調査が実施される(事前相談制度:Pre IND相談の活用が望ましいとされている)
・特別ルール	細胞組織利用医薬品に関しては、治験計画(案)について、事前に薬食審・バイオテクノロジー医薬品部会の審議を経て承認されることが届出上の要件となり、時間がかかる	コンパッションネートユース(例外的使用)に関する制度がある
■GCP関連規制	ICH-GCPをベースにJ-GCPとして省令化(医療機関の契約者主体が異なる)	ICH-GCPとは別に、GCPは法律(21 CFR part 312 subpart D)で、IC取得、IRB審査、SAE報告、記録保持、施設のInspectionの実施などを個別に規定(※トータルでは基本的にJ-GCPと同じ)。
■要求資料	ブロコル(案)、IDB(治験薬概要書)の記載程度ほか国際共同治験であっても日本語で作成した資料が求められる(CRFの見本は英語なら可)	ブロコル(案)、非臨床試験(TOX)の概要報告書、GLP監査証明ほか
・CMC情報	殆どなし	CMC技術資料も提出(スポンサー企業に公開できない情報はベンダーがMF制度利用)
・非臨床情報	ICH-GLに沿ったものが実施されていれば、P1開始は問題なし	ICH-GLに沿ったものが実施されていれば、P1開始は問題なし(急性毒性試験の実施方法に異なる運用あり)
・臨床情報(開発計画)	品目の特性・状況に応じて指導(照会事項)	品目の特性・状況に応じて指導(照会事項)(単回投与P1試験の開始用量の考え方(特にバイオリクス抗体医薬などに違いが生じつつある(マイクロドーズ試験の利用ほか))
■治験薬、有害事象の扱い	未承認薬や未承認用法の併用薬を用いる治験については、原則としてダブル治験での届出、治験依頼、情報提供が必要	
・治験薬輸入	治験届 or (見込み書+薬監証明)で輸入OK(※輸入治験薬については厳しい)	治験薬の輸入制度あり
■オーファンドラッグ等の開発支援制度(助成金以外)	国のオーファンドラッグの開発支援が行われる((独)医薬基盤研究所)。PMDAからは優先対面助言以外の積極的な支援プランが得られる状況ではない	オーファンドラッグの開発支援はFDA内の専門組織OOPDが担当している。P1試験を含む開発計画を企業に勧告することができる
■その他	医師主導治験制度があるが、現実には治験薬概要等の資料はメーカーが作ることが多い?	Non-commercial(いわゆるresearch)IND制度あり 年次報告制度あり

- ・ 一般毒性試験(予備試験) ラット単回毒性
- ・ 一般毒性試験(予備試験) ラット2週反復毒性
- ・ 一般毒性試験(本試験)GLP ラット単回毒性
- ・ 一般毒性試験(本試験)GLP ラット2週反復毒性
- ・ 一般毒性試験(予備試験) イヌ単回毒性
- ・ 一般毒性試験(予備試験) イヌ2週反復毒性
- ・ 一般毒性試験(本試験)GLP イヌ単回毒性
- ・ 一般毒性試験(本試験)GLP イヌ2週反復毒性
- ・ 特殊毒性試験(予備試験)アカゲザル心毒性
- ・ 特殊毒性試験(本試験)GLPアカゲザル心毒性
- ・ 安全性薬理試験(予備試験)ラット 中枢神経系に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(予備試験)ラット 呼吸器系に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(予備試験)ラット 循環器系に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(本試験)GLP ラット 中枢神経系に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(本試験)GLP ラット 呼吸器系に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(本試験)GLP ラット 循環器系に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(予備試験)hERG試験 急速活性型遅延整流Kチャンネル阻害
- ・ 安全性薬理試験(本試験)GLPhERG試験 急速活性型遅延整流Kチャンネル阻害
- ・ 安全性薬理試験(予備試験)APD試験 活動電位持続時間 モルモット乳頭筋又は心室筋
- ・ 安全性薬理試験(本試験)GLP APD試験 活動電位持続時間 モルモット乳頭筋又は心室筋
- ・ 安全性薬理試験(予備試験)消化器その他に及ぼす影響
- ・ 安全性薬理試験(本試験)GLP 消化器その他に及ぼす影響
- ・ 遺伝毒性試験(予備試験)復帰突然変異試験
- ・ 遺伝毒性試験(予備試験)染色体異常試験
- ・ 遺伝毒性試験(本試験)GLP 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
- ・ 遺伝毒性試験(予備試験)マウス又はラット小核試験
- ・ 遺伝毒性試験(本試験)GLP マウス又はラット小核試験
- ・ 生殖発生毒性試験(予備試験)ラット 受胎能および着床までの初期胚の発生に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(予備試験)ラット 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(予備試験)ラット 胚・胎児発生への影響に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(予備試験)ウサギ 胚・胎児発生への影響に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(本試験)GLP ラット 受胎能および着床までの初期胚の発生に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(本試験)GLP ラット 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(本試験)GLP ラット 胚・胎児発生への影響に関する試験
- ・ 生殖発生毒性試験(本試験)GLP ウサギ 胚・胎児発生への影響に関する試験

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「癌の分子免疫療法（腎癌、前立腺癌）」

研究分担者 名前 田邊 一成 所属 東京女子医科大学

研究要旨： ヒト分化細胞を調整して得られた細胞を用いる臨床研究は、ヒト幹細胞を用いる臨床研究のガイドラインを遵守することが必要である。自己リンパ球を用いた免疫療法の臨床研究を行う上で必要な要件を検討、実施して高度医療の承認を得た。

A. 研究目的

体外で加工した自己リンパ球を用いる免疫療法を高度医療（腎癌）および臨床研究（前立腺癌）として実施するうえで、必要とされる要件を検討し、治験薬GMPに準拠するよう当院既存の無菌細胞調整室（CPC）のソフト面での整備充実を目的とする

B. 研究方法

体外で加工した細胞を用いる治療または臨床研究を実施している施設を見学して、その実施状況を調査し、当施設における適応可能性を検討する。ガイドラインを熟考し、当院CPCに合うような治験薬GMP準拠の方策を検討し、実施する。また、品質管理に必要な無菌試験およびマイコプラズマ不含試験を実施し、精度を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究においては、倫理面の配慮は必要としない。

C. 研究結果

体外で加工した自己リンパ球を用いる免疫療法を実施する上では、治験薬 GMP に沿った品質管理等が必要不可欠である。当院の CPC において治験薬 GMP に準拠するよう管理書、手順書等を整備し、また細胞製剤の品質管理に

おいて無菌試験およびマイコプラズマ不含試験を十分な精度で施設内において行えるようにし、腎癌に対する免疫療法は高度医療の承認を得ることができた。

D. 考察

科学技術の進歩により、対応するガイドラインの改訂が行われている。iPS のように一度分化した細胞が、処理により再び分化能を獲得することがわかり、従来のヒト幹細胞を用いる臨床研究のガイドラインから区別されていた自己リンパ球も、新しいガイドラインでは内包するようになった。分化したリンパ球も *in vitro* で刺激しサイトカインで増分裂殖させる事ができるため、自己複製能は有すると考えられる一方、多分化能を有していない。一方調整機関の要件については、より明確にしており、ソフトおよびハード面でも指針に対応することが必要と思われた。

E. 結論

平成 22 年 11 月 1 日の医政発 1101 第 6 号において採取時に既に分化しているヒト細胞も調整した場合は、ヒト幹細胞を用いる臨床研究にガイドラインに従うことが明記され、今後同様の臨床試験を計画する段においては、この指針を熟読し理解する事が必要である。実



施においては、治験薬 GMP に準拠した文書体系および品質管理が求められる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当するものはない。

##### 2. 実用新案登録

該当するものはない。

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究  
ーアカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざしてー」

研究分担者 名前 吉原 博幸 所属 京都大学医学部附属病院 医療情報部

研究要旨：標記分担研究として今年度は、病院内外の講習会や講義、講演を適切なアクセス権に基づいて配信できる環境を構築した。また、構築した配信環境への教育コンテンツの蓄積をはかり、いつでも好きなときに必要なコンテンツにすぐにアクセスできる環境を提供できた。

A. 研究目的

本研究では、臨床試験を支援する人材育成を促進する教育ビデオコンテンツの蓄積から閲覧までを一貫してサポートすることで劇的に運用が容易なオンデマンドの配信システム(Video-On-Demand: VOD)を提供する事を目的とする。e-Learningに必要な学習環境を効率よく提供するとともに、施設内外の人材育成に資する教育プログラムを推進する。

B. 研究方法

病院内向け、病院外向けのコンテンツを別個に制御することで、配信先毎のアクセス制御を容易にする。具体的には、院外からのアクセスに関しては、施設毎にアカウントを発行し、著作権者から院外公開の許可を得たコンテンツのみを開示して配信するが、院内からのアクセスに関してはLDAP認証 (Lightweight Directory Access Protocol)により病院情報システムのアカウントとユーザ属性を取得することで開示コンテンツの判断を行う。LDAP認証をつかうことで、ユーザID、パスワードの管理が容易になるだけでなく、職種等の情報を一括して取得することが出来るため、各職種や

施設などの属性毎にコンテンツ開示先をきめ細かく制御することが可能である。運用にかかる手間が劇的に低減されるため、多くの院内ユーザのニーズにあった配信コンテンツを容易に準備できる。本手法により、院内のユーザは病院情報システムの機能の一つとしてVOD配信サーバにSSO(Single Sign On)でアクセスできるため、教育コンテンツを開くまでの敷居が劇的に下がる。また、閲覧ログからコンテンツの視聴率だけでなく、個々のユーザの視聴状況をフィードバックとして得ることができる。

(倫理面への配慮)

コンテンツによっては内容や配信施設毎に著作権者の開示可・不可の同意を得る必要がある。本研究で構築したシステムは容易に開示先の制御やコンテンツ内の部分削除等に対応できる。

C. 研究結果

講堂での講習会等はボタン一つでのハイビジョン収録が可能となったため、2009年5月以降現在までに、約90本のコンテンツが蓄積されている。内、対外的には平成22年度末時点で約14本のコンテンツを整備し

配信している。動画のシークの応答性がよく、講演者とスライドを別個に収録することでスライドの文字もクリアに読み取りながら講演を聴くことができた。

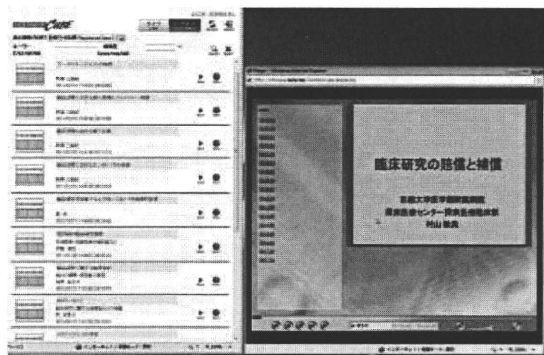


図1 配信コンテンツリストと配信画面の例

#### D. 考察

教育コンテンツを安全に配信するとともに、視聴状況をえる環境を構築できたため、最終年度は蓄積しているコンテンツの整備を進めることで、学内外への効果的な情報発信を行えるようになると思われる。

#### E. 結論

教育プログラム開発・推進のための教育ビデオコンテンツ整備・運用実施計画の2年目として、スケジュールに沿って情報配信基盤を整備できた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) T. Takemura, K. Araki, K. Arita, T. Suzuki, K. Okamoto, N. Kume, T. Kuroda, A. Takada and H. Yoshihara:  
Development of Fundamental Infrastructure for Nationwide EHR in Japan, Journal of Medical Systems, 10.1007/s10916-011-9688-z, 2011.

##### 2. 学会発表

(1) Hiroyuki Yoshihara: Current Status and Future of EHR project in Japan - Dolphin Project -, The 11th Annual Meeting of Medical Engineering society of Chinese Medical Association and 2010 Chinese Congress of Clinical Engineering & Digital Medicine, 2010.

(2) 吉原博幸: 診療情報の共有による医療の質の向上-日本と世界のEHRの進展-, 医療マネジメント学会第9回九州・山口連合大会; 2010.11.5

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する DDS 徐放化蛋白による血管新生療法

分担研究者 氏名 宮本 正章 所属 日本医科大学付属病院

研究要旨：現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients) 治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する DDS 徐放化蛋白による血管新生療法の安全性・有効性評価を行った。

DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管新生療法：

幹細胞を使用しない簡便で低侵襲な新しい血管新生療法として「DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法」を京都大学再生医科学研究所田畑泰彦教授との共同研究で実施し、すでに治療抵抗性の ASO, Buerger 病 10 例に臨床研究を実施した。全例に安全性、及び有効性を認め、さらに骨髄血管再生療法のデータを参考にして、日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を受け、膠原病・アレルギー疾患による難治性末梢動脈疾患(PAD)に対しても適応を拡大全身性強皮症(PSS), SLE に実施し、2 例とも著効を示し、安全性にも問題は生じていない。今後さらなる症例数の増加を図る予定である。

A. 研究目的

現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients)治療抵抗性虚血下肢（バージャー病, ASO, 糖尿病潰瘍・壊疽, 膠原病等難治性血管炎) に対する DDS 徐放化蛋白による血管新生療法有効性, 安全性を証明する。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を受け、その適応に関しては各科（6 診療科代表者 8 人）よりなる血管再生療法適応評価委員会において 1 症例毎の適応を選択した。

C. 研究結果

1 : DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管新生療法：

2008 年内閣府スーパー医療特区に採択された「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」(課題 22) の分担研究として、幹細胞を使用しない簡便で低侵襲な新しい血管新生療法として「DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法」を京都大学再生医科学研究所田畑教授との共同研究で実施し、治療抵抗性の ASO, Buerger 病 10 例に臨床研究を実施した。全例に安全性、及び有効性を認め(著効), さらに日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を受け、膠原病・アレルギー疾患による難

治性末梢動脈疾患(PAD)に対しても適応を拡大し、70歳男性 PSS,66歳女性 SLE 症例に実施し、2例とも著効を示し、安全性にも問題は生じていない。

2:重症虚血下肢(CLI)に対する自己骨髄幹細胞による血管新生療法の Limb salvage のための予後予測:

19例の自己骨髄幹細胞による血管新生療法症例を retrograde に解析し、有効例 15例 (group NA), BKA 症例 4例 (group A), を検討した。その結果、 $^{99m}\text{Tc-TF}$  血流シンチグラフィでは、group NA は group A ( $0.90\pm 0.34$  vs  $0.42\pm 0.14$ ,  $p<0.02$ )に対して統計学的有意差が存在し、さらに 100%O<sub>2</sub>, 5分間吸入した後の経皮酸素分圧測定(delta TcPO<sub>2</sub>)においても delta TcPO<sub>2</sub>:  $17.1\pm 11.3$  mmHg vs  $-0.75\pm 2.87$  mmHg,  $p<0.02$ )と統計学的有意差が存在した。しかし、ABI では統計学的有意差は存在しなかった。 $^{99m}\text{Tc-TF}$  血流シンチグラフィ値と 100%O<sub>2</sub>, 5分間吸入した後の経皮酸素分圧測定(delta TcPO<sub>2</sub>)値は、CLI に対する自己骨髄幹細胞による血管新生療法の有効限界を示唆する重要なマーカーとなり得ることが示唆された。

#### D. 考察

DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法は、10例全例に安全性、及び有効性を認め(著効)、膠原病にも適応拡大し、2例で有効な結果を得た。さらに $^{99m}\text{Tc-TF}$  血流シンチグラフィ値と 100%O<sub>2</sub>, 5分間吸入した後の経皮酸素分圧測定(delta TcPO<sub>2</sub>)値は、CLI に対する自己骨髄幹細胞による血管新生

療法の有効限界を示唆する重要なマーカーとなり得ることが示唆された。

#### E. 結論

現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない治療抵抗性虚血下肢(バージャー病, ASO, 糖尿病潰瘍・壊疽, 膠原病等難治性血管炎)に対する DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法の有効性及び安全性を示した。 $^{99m}\text{Tc-tetrofosmine(TF)}$  perfusion scintigraphy 等による種々の評価法により、4週後良好な血流増加を証明し(平均 14%), 疼痛の消失, 緩和, QOL の著明な改善をもたらした。本治療法は、limb salvage のための新しい戦略となりうると考えられた。

#### F. 健康危険情報

本療法の副作用に関連して、有害事象は認めていない。

#### G. 研究発表

論文発表

1. Shuhei Tara, Masaaki Miyamoto, Gen Takagi, et al : Prediction of limb salvage after Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in patients with critical limb ischemia. *Annals of Vascular Disease* 4, 24-31, 2011.
2. Hiroshi Mizuno, Masaaki Miyamoto, Minoru Shimamoto, et.al., : Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation together with allogeneic cultured dermal substitute

- for intractable ulcers in critical limb ischemia. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2010, doi:10.1016/j.bips.2009.11.037
3. Kawanaka, Hidekazu, Takagi, Gen, Miyamoto, Masaaki, et.al., Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss Syndrome complicated by an intractable ischemic leg ulcer  
The American Journal of the Medical Sciences, 338, 341-342, 2009
  4. Masafumitakahashi, Atsushi Izawa, Masaaki Miyamoto, et.al. mononuclear cells in patients with connective tissue disease.  
Current Pharmaceutical Design 15, healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates healing of pancreaticojejunal anastomosis 2778-2783, 2009
  5. Akira Katsuno, Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, Yasuhiko Tabata, Masaaki Miyamoto, The controlled release of basic fibroblast growth factor promotes a rapid with potent angiogenesis and accelerates apoptosis apoptosis in granulation tissue.  
J. SurgResearch 2009
  - 6: Masafumi Takahashi, Atsushi Izawa, Masaaki Miyamoto, et.al.: Therapeutic neovascularization by the implantation of autologous mononuclear cells in patients with connective tissue disease.  
Current Pharmaceutical Design 15, 2778-2783, 2009.
- H. 特許出願,
1. 宮本正章, 識別番号 511038891, 特願 2007-310188 「ハエの幼虫又は卵の医療用投与容器とこれに用いるスパーサー」
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
村山 敏典 横出 正之	知っておきたい臨床 応用への制度：高度 医療と先進医療	川上 浩司	はじめての臨床 応用研究	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	26-34
佐藤 俊哉	ノンコンプライアンスの調整、疫学研究のデザイン、疫学研究におけるバイアス、発生割合・発生率・有病率、曝露効果の指標、オッズ比に関する推測、リスク比・リスク差に関する推測、交絡と交絡の調整	丹後 俊郎 小西 貞則	医学統計学の 事典	朝倉書店	東京都	2010	54-57 84-87 88-89 90-91 92-93 94-95 96-97 98-101
川上 浩司	アカデミアにおける 医薬品開発の戦略	川上 浩司	はじめての臨床 応用研究	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	10-16
川上 浩司	もしもアメリカで臨床 開発をおこなうならば：IND制度の利用	川上 浩司	はじめての臨床 応用研究	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	44-50
漆原 尚巳 川上 浩司	Post-Marketing Surveillance制度の基礎的知識	川上 浩司	はじめての臨床 応用研究	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	139-147
川上 浩司	臨床研究と医薬品開発	川上 浩司	事例に学ぶ。 実践、臨床応用 研究の進め方	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	20-26
漆原 尚巳 樋之津 史郎 川上 浩司	非臨床試験を概括する	川上 浩司	事例に学ぶ。 実践、臨床応用 研究の進め方	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	38-43
川上 浩司	当局への申請書作成 の留意点(CMC part)		三極に対応した CMC薬事業務マ ニュアル集	技術情報 協会	東京都	2010	90-108
川上 浩司	米国における感染症 対策とワクチン行政 の方針	神谷 齊	次世代ワクチン の最新応用技術	シーエム シー出版	東京都	2010	35-40
手良向 聡	臨床試験の統計的デ ザイン	川上 浩司	はじめての臨床 応用研究	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	111-117
新美 三由紀	知っておきたい臨床 試験における イン フォームド・コンセ ントとモニタリン グ：CRCとモニターの 役割	川上 浩司	はじめての臨床 応用研究	メディカル ルドゥ社	大阪市	2010	127-138



伊藤 達也	臨床応用にかかる薬事相談制度、試験薬の準備とGMP	川上 浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	大阪市	2010	35-43
伊藤 達也	臨床応用研究におけるプロジェクトマネジメント	川上 浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	大阪市	2010	51-60
松元 信弘 中里 雅光	グレリンのトランスレーショナルリサーチ	児島 将康 斎藤 祐見子 中里 雅光	実験医学増刊 代謝・内分泌 ネットワークと 医薬応用	羊土社	東京都	2011	161-165
中里 雅光 寒川 賢治	グレリンの展開医療研究	寺内 康夫 伊藤 裕 石橋 俊	Annual Review 糖尿病・代謝・ 内分泌	中外医学社	東京都	2011	232-237
松元 信弘 寒川 賢治 中里 雅光	グレリンと呼吸器疾患	永井 厚志 巽 浩一郎 桑野 和義 高橋 和久	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京都	2011	50-56
北村 和雄	アドレノメデュリン	筒井 裕之	CKDと心血管病 を理解する	中山書店	東京都	2010	62-63

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hatta T, Murayama T, Narita K, Sumi E, Yokode M.	Trend Analysis of Informed Consent Research in Clinical Trials: Comprehensive Retrieval via Electronic Databases.	Japanese Journal of Clinical Immunology	42	21-25	2011
Shimada K, Mikami Y, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Kita T, Kishimoto C.	Atherosclerotic plaques induced by marble-burying behavior are stabilized by exercise training in experimental atherosclerosis.	International Journal of Cardiology	印刷中		2011
Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Fujita M, Kishimoto C.	Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduce severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production.	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases	印刷中		2011

Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, <u>Yokode M</u> , Kimura T, Kita T.	MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo.	National Academy of Sciences of the United States of America	107	17321-17326	2010
Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, <u>Sato T</u> , Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T.	Clinical features of biochemical cholestasis in patient with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation.	Journal of Viral Hepatitis	17	481-487	2010
Sato K, <u>Sato T</u> , Furuse J, Kasugai H, Konishi M, Kosuge T, Saito A, Sasaki Y, Takasaki K, Okusaka T.	Conundrum for randomized controlled trials: Experience from a small hepatocellular carcinoma trial.	Japanese Journal of Clinical Oncology	40	949-953	2010
<u>川上 浩司</u>	治験と臨床研究の統一は可能か: シンポジウム開催趣旨説明	臨床医薬	26	800-807	2010
<u>川上 浩司</u>	医薬品行政とIND制度	医学のあゆみ	237	821-825	2010
Numata S, Oguchi S, Yamamoto Y, Imura H, <u>Kawakami K.</u>	Japanese medical device in crisis: a movement for technology innovation in health and medicine in Japan.	Innovation Management, Policy and Practice	12	330-336	2010
Urushihara H, <u>Kawakami K.</u>	Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication.	Drug Safety	33	341-352	2010
Shineha R, Kawakami M, <u>Kawakami K.</u> , Nagata M, Tada T, Kato K.	Familiarity and prudence of the Japanese public with research into induced pluripotent stem cells, and their desire for its proper regulation.	Stem Cell Reviews and Reports	6	1-7	2010
<u>手良向 聡</u> , <u>大門 貴志</u>	FDA「医療機器の臨床試験におけるBayes統計学の利用に関するガイダンス」について	臨床評価	38	327-334	2010

<u>Sugai M.</u>	Runx3 is required for full activation of regulatory T cells to prevent colitis-associated tumor formation.	The Journal of Immunology	印刷中		2011
Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Esaki Y, <u>Murayama T,</u> <u>Teramukai S,</u> Chiba T, Narumiya S.	Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase II, placebo-controlled trial.	Inflammatory Bowel Diseases	16	731-733	2010
<u>新美 三由紀</u>	研究職・教職として今できること、目指すこと	臨床薬理	41(3)	83-84	2010
<u>新美 三由紀</u>	試験実施計画書の作成支援	薬理と治療	38	52-53	2010
Yanagihara K, Yoshimura K, <u>Niimi M,</u> Yasuda H, Sasaki T, Nishimura T, Ishiguro H, Matsumoto S, Kitano T, Kanai M, Misawa A, Tada H, <u>Teramukai S,</u> Mio T, Fukushima M.	Phase II study of S-1 and docetaxel for previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	66	913-918	2010
Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, <u>Niimi M,</u> <u>Teramukai S,</u> Takahashi R, Mori Y, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Chiba T, Fukushima M, Matsuda F.	Associations between glutathione S-transferase pi Ile105Val and glyoxylate aminotransferase Pro11Leu and Ile340Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy.	Cancer Epidemiology	34	189-193	2010

Kanai M, Yoshimura K, Tsumura T, Asada M, Suzuki C, Niimi M, Matsumoto S, Nishimura T, Nitta T, Yasuchika K, Taura K, Mori Y, Hamada A, Inoue N, Tada S, Yanagihara K, Yazumi S, Osaki Y, Chiba T, Ikai I, Fukushima M, Uemoto S, Hatano E.	A multi-institution phase II study of gemcitabine/S-1 combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer.	Cancer Chemotherapy and Pharmacology		Published Online	2010
Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H.	Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy.	Circulation Journal	74	1779-1786	2010
角 栄里子 村山 敏典 石塚 良子 北風 政史 山本 晴子 中川 雅生 川島 弓枝 東海 秀吉 松野 桂子 横出 正之	臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査	臨床薬理	42	27-31	2011
伊藤 達也	京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制	薬理と治療	印刷中	印刷中	2011
Harada K, Yamahara K, Ohnishi S, Otani K, Kano H, Ishibashi-Ueda H, Minamino N, Kangawa K, Nagaya N, Ikeda T.	Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers.	Regulatory Peptides	印刷中	印刷中	2011