

1. Iwasaki, M., Tanaka, Y., Kobayashi, H., Hirai K., Sugie, T., Toi, M., and Minato, N. (2011) Expression and function of PD-1 in human gd T cell responses to tumor cells. *Eur. J. Immunol.* 41(2):345-355.
 2. Tanaka, H., Tamura, A., Hattori, M., Sekai, M., Hamazaki, Y., and Minato, N. (2011) Increased c-Myc activity and DNA damage in hematopoietic progenitors precede myeloproliferative disease in *Spa-1*-deficiency. *Cancer Science* 102:784-791. (Issue Highlights)
 3. Shimizu Y, Hamazaki Y, Hattori M, Doi K, Terada Y, Kobayashi T, Toda Y, Yamasak T, Inoue T, Kajita Y, Atsushi M, Kamba T, Mikami Y, Kamoto T, Yamada T, Ogawa O, Minato N and Nakamura E. (2011) *Spa-1* (*Sipa1*) controls the invasion and metastasis of human prostate cancers via Rap signal. *Cancer Science*, 102(4):828-836.
 4. Nozaki, M., Wakae, K., Tamaki, N., Sakamoto, S., Ohnishi, K., Uejima, T., Minato, N., Yanagihara, I., and Agata, Y. (2011) Regulation of T cell receptor Vg2 gene rearrangement by the helix-loop-helix protein E2A. *Int. Immunol.*, 23(5):297-305.
 5. Kawai. K. Hamazaki, Y., Fujita, H., Fujita, A., Sato, T., Moriwaki, K., Furuse, M. , Fujimoto, T., Agata, Y. and Minato, N. (2011) Claudin-4 is induced in thymocytes of late CD4/CD8 double positive stage by E2A and promotes abT cell receptor-mediated positive selection. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108(10):4075-4080.
 6. Kobayashi, H., Tanaka, Y., Nakazawa, H., Yagi, J., Minato, N. and Tanabe, K. (2011) A new indicator of a favorable prognosis in locally advanced renal cell carcinomas: gd T-cells in peripheral blood. *Anticancer Res.* 31(3):1027-1031.
 7. Kobayashi, H., Tanaka, Y., Yagi, J., Minato, N., and Tanabe, K. (2011) Phase I/II study of adoptive transfer of gd T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunotherap.* 60(8):1075-84.
 8. Wu. S, Esumi, S, Watanabe, K, Chen, J, Nakamura, K.C, Nakamura. K, Kometani, K, Minato, N., Yanagawa, Akashi, K, Sakimura, K, Kaneko, T, and Tamamaki, N. (2011) Tangential migration and proliferation of intermediate progenitors of GABAergic neurons in the mouse telencephalon. *Development.* 138:2499-2509
 9. Ohtsuka, T., Shimojo, H., Matsunaga, M., Watanabe, N., Kometani, K., Minato, N., Kageyama, R. (2011) Gene expression profiling of neural stem cells during cortical development. *Stem cells.* 29:1817-1828.
2. 学会発表
- Minato, N, Gamma-delta T cells and cancer immunotherapy. *Science in Japan Forum*, Washington DC 2011.
- 湊 長博 免疫老化と白血病 日本血液学会総会シンポジウム、横浜 2011
- (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。)

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」

研究分担者 名前 田畑 泰彦 所属 京都大学 再生医科学研究所

研究要旨：臨床研究に必要な塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) と多血小板血漿 (platelet rich plasma, PRP) 中の細胞増殖因子カクテルを徐放化するゼラチンハイドロゲル作製のための体制作りを進めた。私たちのグループに加えて、臨床研究用ハイドロゲルを作製する病院薬剤部、ハイドロゲルを用いた血管新生治療や歯周組織再生治療を行う心臓血管外科や口腔外科、臨床研究をサポートする探索医療センターが集まり、有益な討議が行われ、臨床研究のためのハイドロゲルの規格を設定した。これらのグループが定期的に会合をもち、臨床研究の進行内容と今後の方向性を議論した。

A. 研究目的

スーパー特区で治験・臨床試験を効率的に実施し完遂するためには、実施医療機関の試験責任医師（インベスティゲーター）機能だけでなく、従来の治験では製薬企業が担ってきた臨床試験を発案・運営・管理するスポンサー機能（開発戦略、規制対応、プロジェクト管理、知財、契約、補償、品質管理など）が極めて重要である。医師主導治験・臨床試験では研究者がインベスティゲーターかつスポンサーとしてこの二つの責務を負うが、特に後者のスキル・ノウハウが絶対的に不足しているために試験の完遂に支障をきたし、革新的医療技術の開発を阻害している。

京都大学探索医療センターは、国内でいち早く医師主導治験・臨床試験支援体制の整備を進めており、橋渡し研究支援推進プログラムやスーパー特区における採択課題の支援が期待されている。そのために、探索医療センター各部門のプロフェッショナルが、アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして、医師・医療専門職・関連研究職に対する教育プログラムを開発し、

国内外の講師を招聘して公開講座を開講するとともに欧米の研修プログラムを導入して、スーパー特区医療機関において治験・臨床試験の完遂を総合的に推進できる人材を育成することを目標とする。座学、On the Job Training (OJT)、自己啓発を教育システムの3本柱として、受講者のモチベーション維持や教育効果の向上のために、キャリアラダー戦略を展開する。

本研究では、これらの目的を実現すべく、スーパー特区プロジェクト「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」の研究体制の整備を行う。ハイドロゲル技術を開発してきた私たちのグループに加えて、臨床用ハイドロゲル作製、臨床治療の推進、臨床研究の事務的サポートなどの専門家が定期的に集まり、臨床研究の進行内容と今後の方向性を議論できる体制を構築する。

B. 研究方法

私たちは、スーパー特区プロジェクト「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」の中の「徐放化ドラッグ

デリバリーシステム (DDS) 医薬品を用いた最先端治療法の開発」を進めている。このプロジェクトを実現するために、すでに、生物活性をもつ塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) および多血小板血漿 (PRP) 中に含まれる細胞増殖因子のカクテル (主に、トランスホーミング増殖因子 (TGF- β 1) と血小板由来増殖因子 (PDGF-BB)) を2週間にわたって徐放化 (徐々に放出) できる生体吸収性のゼラチンハイドロゲルのGPM準拠の製造施設を京都大学附属病院の薬剤部に整備してきた。この施設を利用して、bFGFおよびPRPの徐放に最適な性質をもつハイドロゲルの作製方法とその性質の規格化に関して、探索医療センター、京都大学附属病院の薬剤部と心臓血管外科グループ、口腔外科グループと私たちとの間で議論を行った。定期的に会合をもち、臨床研究の進行状況と今後の方向性を話しあう体制を確立した。

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果

bFGF の徐放化に影響を与えるハイドロゲルの性質として、ハイドロゲル自身の体内分解性と bFGF のハイドロゲルへの固定化能がある。前者は、ハイドロゲルを構成しているゼラチン分子鎖の架橋の程度に関係しており、架橋度が高くなるほど、ハイドロゲルの分解性は低下する。架橋度を見積る指標としてハイドロゲルの含水率がある。架橋度が高くなるほど、この含水率は低くなり、ハイドロゲルの分解性は低下する。ゼラチンハイドロゲルは、主として、体内では酸素によって分解される。そのため、

通常はハイドロゲルの分解性は動物を用いて評価することが必要となる。この分解性評価は煩雑で時間がかかることから、*in vitro* でのハイドロゲル分解性の評価法が必要であり、考えた。ハイドロゲルを HCl 水溶液中に投下、37°C で 6 時間、ハイドロゲルの加水分解を行う。加水分解程度を HCl 水溶液中のゼラチンの水可液化部分の濃度から定量した。この *in vitro* 分解性評価と動物を用いた *in vitro* 分解性評価との間により相関性が認められた。

ゼラチンハイドロゲルからの bFGF の徐放メカニズムは以下のようなものである。bFGF がハイドロゲルを構成しているゼラチン分子と物理化学的に相互作用しているため、bFGF はハイドロゲル内に固定化されている。この状態では bFGF はハイドロゲルから放出されない。ハイドロゲルが分解され、ゼラチンが水可溶化されることにより、bFGF はハイドロゲルから放出される。このシステムがうまく稼働するためには、bFGF がゼラチンハイドロゲル内に固定化されること、ハイドロゲルの分解にともなうゼラチンの水可溶化がうまくコントロールされることである。bFGF のハイドロゲルへの固定化は、bFGF のハイドロゲルへの吸着挙動を調べることによって評価することができる。bFGF 水溶液中にハイドロゲルを投入、37°C で所定時間インキュベーションした後、水溶液中に残存している bFGF を液体クロマトグラフィにて定量した。この定量方法により、ハイドロゲルがもつ bFGF の固定化能を評価することができた。

ハイドロゲル作製時におけるゼラチン濃度と架橋試薬としてのグルタルアルデヒド濃度を規定することによって、再現性よく

同じ bFGF 固定化能と生体内分解吸収性をもつゼラチンハイドロゲルの作製が可能となった。

PRP 中に含まれる TGF- β 1 と PDGF-BB も bFGF と同じメカニズムでゼラチンハイドロゲルから徐放される。過去 2 年間で構築してきた bFGF 徐放ハイドロゲルの作製技術を基に、TGF- β 1 と PDGF-BB の徐放化のためのゼラチンハイドロゲルの調製を行った。bFGF と同様に、ハイドロゲルの架橋程度をゼラチン濃度とグルタルアルデヒド濃度によって規定することで、再現性よく TGF- β 1 と PDGF-BB の固定化能と徐放化能をもつハイドロゲルの作製が可能となった。また、この PRP 徐放ハイドロゲルによる歯周組織の再生を動物モデルで調べた。その結果、PRP をハイドロゲルから徐放することにより、PRP 単独投与に比較して、有意に高い歯周骨の再生修復が認められた。これは、ハイドロゲルにより、PRP に含まれる TGF- β 1 や PDGF-BB が徐放され、骨再生能をもつ細胞が活性化されたためであると考えられる。

D. 考察

bFGF と PRP の徐放化に最適なゼラチンハイドロゲルの作製法について、検討を行った。この際、ハイドロゲル作製に関与する私たちのグループと病院薬剤部、ハイドロゲルを用いて治療を行う医師、臨床研究の進行の際の周辺環境を整える探索医療センターとが一体となり、討論を行うことによって、薬剤部施設の利用時での問題点と限界、臨床現場からの生の声、臨床研究を進める上での規則、体制の面からの注意点などに関して、さまざまな意見やコメントが

得られた。定期的会合では、bFGF の供給先である科研製薬株式会社も参加してもらい、企業から見た臨床研究への期待と要望についてのコメントをもらうこともできた。これらは今後の革新的医療技術を大学から発進していく上において、大変、重要なものであった。特に、しっかりとしたハイドロゲルの作製の実現、および高い再現性を持ち、かつ規格化された信頼のおける臨床試験結果を導くためには、施設の充実はもちろんのこと、事務処理とハイドロゲル作製実務を責任をもって行える人材の育成と確保が、最も大切であることが再認識された。

E. 結論

bFGF 徐放ハイドロゲルを用いた下肢虚血疾患の血管新生治療に対する過去 2 年間のサポート体制はよく機能したと考えられる。現在、このプロジェクトは先進医療として進んでいる。過去 2 年間の活動成果を基に、今年度は、bFGF ハイドロゲルによる血管新生の先進医療推進のためのサポート体制の強化に加えて、PRP 徐放ハイドロゲルを用いた歯周組織の再生治療のサポート体制の構築を行った。今後は、よりグループ間の人的、知的交流を促し、大学発の革新的医療技術の創出を続けていきたい。加えて、その臨床成果を企業へと橋渡しを行い、事業化への道も拓いていきたい。

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

「慢性呼吸不全と肺癌医療におけるグレリンの臨床応用研究」

研究分担者 名前 中里 雅光 所属 宮崎大学医学部

研究要旨：本事業では、「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」を活用して、内因性生理活性ペプチド グレリンのスーパー特区におけるトランスレーショナルリサーチを推進してきた。当分担研究者はグレリンの抗カヘキシア作用に着眼し、グレリンの治療標的病態を慢性呼吸不全カヘキシアと抗癌剤治療による QOL 障害として、「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究」と「癌医療におけるグレリンの包括的 QOL 改善療法の開発研究」を遂行した。

慢性呼吸不全患者ではグレリン投与により栄養状態や運動耐容能が改善する可能性が示唆された。進行期肺癌患者では内因性グレリン産生が増加しており、抗癌剤治療によって栄養状態が増悪した患者でグレリン補充の有効性が期待された。

「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」を活用して、2つの臨床試験を完遂し、1つの臨床試験を高度医療評価制度へ申請した。本事業は内因性生理活性ペプチド グレリンのスーパー特区におけるトランスレーショナルリサーチを推進するにあたって非常に有用であった。

A. 研究目的

本事業では、「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」を活用して、内因性生理活性ペプチド グレリンのスーパー特区におけるトランスレーショナルリサーチを推進する。グレリンは、成長ホルモン分泌促進、摂食亢進、心機能改善、抗炎症など多岐にわたる生理作用が知られており、本事業の分担研究者は、グレリンの摂食亢進作用

(Nakazato, et al. Nature 2001) やその情報伝達経路 (Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006) を解明してきた。さらに、カヘキシアを伴う難治性呼吸器疾患患者にグレリンを投与し、食欲や栄養状態、運動耐容能の改善、筋力増強、抗炎症による QOL の向上を報告している。グレリンは申請者らが発見から機能解析に関わり、臨床応用を進めてきたホルモンで、内因性生理活性物質を呼吸器疾患へ臨床応用する試みはこれまでにない独創的な研究であり、今後の創薬モデルになると期待される。本研究では、グレリンの治療標的病態を慢性呼吸不全と抗癌剤による QOL 障害とし、「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究」と「癌医療におけるグレリンの包括的 QOL 改善療法の開発研究」の2つの臨床研究を実施する。

わが国には在宅酸素療法を受けている慢性呼吸不全患者が約12万人存在し、その原因はほとんどが慢性呼吸器疾患である。これらの病態は加齢に伴い増加するため、高齢

化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者が今後さらに増加すると予測される。慢性呼吸不全は、慢性閉塞性肺疾患、特発性間質性肺炎、慢性気道感染症などの慢性呼吸器疾患が進行した病態で、換気効率の低下による過剰な呼吸運動や食欲低下のため著しい栄養障害をきたす。本研究では、慢性呼吸不全へ移行する呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを継続投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。

進行期肺癌では抗癌剤化学療法が主体となる。癌の治療技術は確実に進歩しているが、術後の栄養障害や体重減少ならびに抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠など、癌医療に伴う患者および家族の苦痛は甚大である。癌患者の治療継続と QOL の改善を図る治療法の開発は、患者数の増加からも喫緊の課題である。本研究では、癌医療を強力で底上げすることを目的に、抗癌剤化学療法が治療の中心となる進行肺癌を対象として、摂食亢進やアナボリック効果、骨髄細胞増加作用などを持つペプチド グレリンを投与する。グレリンを用い、抗癌剤による生活の質 (QOL) 低下の改善効果を実証する。

B. 研究方法

慢性呼吸不全患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用と癌医療におけるグレリンの包括的 QOL 改善療法の開発研究を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を

対象にグレリンの二重盲検無作為化容量比較試験を計画した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2 群の投与量に割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与し、QOL スコア (SGRQ) と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。

2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化比較試験を計画した。実薬と偽薬 (生食) の 2 群に無作為化割付けし、朝夕 2 回 3 週間経静脈的に投与し、運動耐容能 (6 分間歩行距離) を主要評価項目として有効性を評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。

3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ と生食の 2 群に割付けし、いずれかを朝夕 2 回 2 週間経静脈的に投与し、1 週間の休薬後、さらに一方を朝夕 2 回 2 週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。

4) 進行肺癌の抗癌剤治療による副作用の軽減を目的として、グレリンの無作為化二重盲検プラセボコントロール試験 (RCT) を開始するにあたって、化学療法を施行した肺癌患者の QOL スコアとグレリン血中濃度の関連を検討した。化学療法の day -1、4、8、11、14 に AIA 法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。また、アンケート (VAS スケール) を用いて食欲、倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。化学療法前と 14 日後の QOL スコアを European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC), QOL-C30 で評価した。これらの自覚症状や QOL スコアとグレリン値との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果 D. 考察

1) 慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索試験では 8 症例 (男性 4 例、女性 4 例) のエントリーを得て、臨床試験を完遂し

た。基礎疾患は慢性閉塞性肺疾患が 5 症例、間質性肺炎が 2 症例、肺結核後遺症が 1 症例であった。エントリーした全症例の平均で、摂食量が $183\text{ kcal}/\text{day}$ 増加、体重が 2.5 kg 増加、6 分間歩行距離が 61 m 延長した。グレリン投与によって食事摂取量が増加し、体重、BMI も増加し、投与 1 ヶ月後も維持していた。さらに主要評価項目である 6 分間歩行試験での歩行距離も投与後に有意に増加し、投与終了後も持続した。慢性呼吸不全カヘキシアにおけるグレリン治療の有効性が示唆され、注目すべき点は投与終了後 1 ヶ月の時点でもその効果が維持されていたことである。本研究は次のステップに向けてプラセボコントロール試験を実施し、グレリンの有効性を検証するため、高度医療評価制度へ申請する。

2) 慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性検証試験では 7 症例を登録し、臨床試験を完遂した。プラセボ群の評価項目平均値の変化では、摂食量が $93\text{ kcal}/\text{day}$ 減少、体重は 0.5 kg 増加、6 分間歩行距離は 20 m 延長であったのに対し、グレリン群では摂食量が $709\text{ kcal}/\text{day}$ 増加、体重が 1.5 kg 増加、6 分間歩行距離が 73 m へ延長した。グレリン投与により、栄養状態、運動耐容能の改善が示唆された。

3) 慢性下気道感染症の気道炎症抑制に対する有効性検証試験では 3 症例の登録を得た。本研究は症例のエントリーを加速しトランスレーショナルリサーチを推進するため、高度医療評価制度へ申請を行った。

4) 症例の背景は、男性 6 例、女性 5 例、平均年齢は 66 歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌 III 期 1 例、IV 期 5 例、小細胞肺癌限局型 4 例、進展型 1 例であった。抗癌剤投与から 14 日間に全症例で体重が減少し、平均で -2.2 kg の減少を来した。VAS スケールで評価した QOL スコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療の day 4~8 で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が $8.4 \pm 2.4\text{ fmol}/\text{ml}$ (中央値 $5.1\text{ fmol}/\text{ml}$) に対して day 4 で最低値の平均 $7.0 \pm 2.6\text{ fmol}/\text{ml}$ (中央値 $3.98\text{ fmol}/\text{ml}$) となり、その後はほぼ前値に戻った。EORTC QOL C-30 で評価した QOL スコアでは、その下部尺度である Global、Function、Symptom ともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Function スコアに関しては、抗癌剤化学療法によって 14 日間のうちにスコアが増悪した群と増悪しなかった群に分けると、血漿アシルグレリンが増悪しなかった群で有意に低く (増悪群 $17.0 \pm 7.9\text{ fmol}/\text{ml}$

vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14 日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。これは抗癌剤副作用に対するグレリンの抗カヘキシア作用のためと考えられた。QOL 増悪群ではグレリンを補充することにより、その改善を得られる可能性がある。

E. 結論

慢性呼吸器疾患によりカヘキシアを来した患者に対してグレリンを補充する 2 つの臨床試験を完遂した。グレリンを投与した患者では栄養状態が改善し、また運動耐容能が向上する可能性が示唆された。慢性下気道感染症によるカヘキシア患者を対象にした臨床試験は高度医療評価制度へ申請した。抗癌剤治療によって QOL 障害の著しい肺癌患者では内因性グレリン産生が増加しており、グレリンの補充が栄養状態の改善に寄与する可能性が示唆された。

「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」を活用して、2 つの臨床試験を完遂し、1 つの臨床試験を高度医療評価制度へ申請した。本事業は内因性生理活性ペプチド グレリンのスーパー特区におけるトランスレーションリサーチを推進するにあたって非常に有用であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, 58: 335-342 (2011)
2. Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M: Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 296-301 (2011)
3. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol*, 672: 153-158 (2011)

2. 学会発表

1. 中里雅光: 摂食調節機構. 第 45 回糖尿病学の進歩、福岡、2 月 18 日から 19 日、2011.
2. Nakazato M: Translational research of ghrelin. *International Symposium on IGF-1, GH and Ghrelin/GHS, Hot Topic, Orlando, March 4, 2011.*
3. 中里雅光: グレリンのトランスレーションリサーチ. 第 84 回日本内分泌学会学術総会、神戸、4 月 21~23 日、2011
4. 中里雅光: 消化管ホルモンから糖尿病治療戦略を考える糖尿病治療の新時代~摂食調節機構を視野に入れて~. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌、5 月 19~21 日、2011.
5. 中里雅光: 脳による摂食調節. 第 29 回日本肥満症治療学会、京都、6 月 10 日、2011.
6. 中里雅光: 肥満症の内科的治療の展望. 第 32 回日本肥満学会、兵庫、9 月 24 日、2011.
7. 中里雅光: 肥満研究の新たな展開と糖尿病への臨床応用. 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会、福岡、10 月 14 日、2011.
8. 中里雅光: 摂食調節機構の解明. 第 45 回糖尿病学の進歩、福岡、2 月 18 日、2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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アドレノメデュリンを利用した難治性疾患に対する

探索的臨床研究を推進するためのプログラム開発と実践

研究分担者 名前 北村 和雄 所属 宮崎大学医学部

研究要旨：アドレノメデュリン(AM)は本研究代表者等が発見した強力な降圧作用を有した循環調節ペプチドである。AMは循環調節因子としての役割以外に、炎症性疾患ではAMの産生が増加し、抗炎症・臓器保護因子として作用している。我々は炎症性腸疾患のモデル動物にAMを投与することで、炎症が抑制され、病態が改善することを明らかにした。ここでは、AMを難治性炎症性腸疾患の新たな治療薬として応用するための探索的臨床研究の結果を呈示する。

A. 研究目的

我々は炎症性腸疾患(IBD)のモデル動物にAMを投与することで、炎症が抑制され、病態が改善することを明らかにしてきた。IBD(潰瘍性大腸炎・クローン病)は原因が不明の難治性疾患であり、現時点では根本治療はなく、様々な治療法の工夫にもかかわらず、治療に難渋し、入院を繰り返す症例も多い。また、食生活の欧米化により、近年我が国ではIBDの患者数の急速な増加がみられている。そのため、IBDに対しての、新たな治療法の開発が強く求められており、強力な抗炎症作用を有するAMによる治療で新たな展開が期待できる。本研究ではAMを難治性潰瘍性大腸炎の新たな治療薬としての有用性と安全性を証明するための探索的臨床研究を推進している。

B. 研究方法

動物実験の結果から、AMの有効性は用量が多いと抗炎症効果・潰瘍修復効果がかえって減弱することが判明した。また、健常人へのAM投与研究でも、急性心筋梗塞治療薬として臨床研究されていた量を用いると、軽度の血圧低下以外の有害事象は起きないものの、炎症マーカーである高感度CRPが軽度増加

した。そのため、血圧の低下がほとんど起こらず、血中高感度CRPが増加しない用量(1.5pmol/kg体重/分)を潰瘍性大腸炎患者に対するAM投与量として設定した。投与時間は1日8時間日中のみの経静脈持続投与とし、14日間投与する研究プロトコールとした。

(倫理面への配慮)

臨床研究のプロトコールを患者への安全を最優先に考えて慎重に作成し、倫理委員会での承認を得た。その後、UMINに登録、保険に加入して臨床研究を行っている。

C. 研究結果

最初に研究を実施した患者は60代女性でステロイド抵抗性の難治性潰瘍性大腸炎であり、白血球除去療法や免疫抑制剤投与でも十分な効果が得られなかった。本患者に対して14日間のAM持続静注療法を行った結果、大腸内視鏡所見により、深掘れ潰瘍の潰瘍底に著しい再生上皮増生、広い潰瘍の癒着化が確認された。通常治療での粘膜治癒と比較し、著しい粘膜再生効果を確認した。投与終了後3ヶ月目には潰瘍が修復され、寛解に導入できた。

現在までに6例の患者で実施し、全例で重症度の指標であるUCDAIスコアが低下し、6例中5例で有効性が確認できた。なお期間中、副作用と考えられる症状等は認められず、循環動態への影響も十分に許容できうる範囲であった。

D. 考察

AM は IBD のモデル動物に加えて、ヒトの難治性潰瘍性大腸炎の患者で、抗炎症および臓器保護・修復作用を示すことで病態を改善し、症状を改善することが示された。ステロイド等の通常治療での粘膜治癒と比較し、AM 投与により顕著な粘膜再生効果が確認できた。投与直後の AM 血中濃度変動は、炎症による変動よりも小さい程度であり、AM が生体内に存在する生理活性ペプチドであるため、安全性の高い新たな医薬品となる可能性が明らかになった。

E. 結論

AM は難治性潰瘍性大腸炎の患者で、抗炎症および臓器保護・修復作用を示すことで病態を改善し、症状を改善することが示された。AM はヒトの体内に存在する物質であることから抗原性がなく、安全性も高いことから、安心して使用できる有効な IBD 治療薬になりうる可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, Kitamura K: Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* in press. (2012)

2. Kuwasako K, Hay D.L., Nagata S, Hikosaka T, Kitamura K, Kato J: The third extracellular loop of the human calcitonin receptor-like receptor is crucial for the activation of adrenomedullin signaling. *Br J Pharmacol.* in press. (2011)
3. Hikosaka T, Tsuruda T, Nagata S, Kuwasako K, Tsuchiya K, Hoshiko S, Inatsu H, Chijiwa K, Kitamura K: Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9. *Peptides* 32: 1825-1831 (2011).

2. 学会発表

1. Kitamura K: Beneficial Biological Effects of Adrenomedullin and Possibility of Clinical Application. *BIT's 5th Anniversary of Protein and Peptide Conference (PepCon-2012)*, Beijing, China (2012年3月)
2. 芦塚伸也、稲津東彦: 難治性潰瘍性大腸炎に対するアドレノメデュリン持続静注療法. *第66回日本大腸肛門病学会学術集会*, 東京 (2011年11月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1. 発明者 北村和雄、稲津東彦、加藤丈司、石川直人、山家純一、江藤胤尚、芦塚伸也: 発明の名称 非細菌性の炎症性疾患の予防又は治療剤: 出願番号 特願2005-111889 (特許第4830093号): 登録日 2011年9月30日

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 畠 清彦 所属 がん研有明病院化学療法科

研究要旨： 当院に「おける医学統計の講習会を開催し、若手の統計の知識を高めた。また毎週1回第1相試験についてのリクルートミーティング、血液腫瘍ではさらに毎週1回すべての治験へのリクルートミーティングを行った。円滑に推進できた。

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。また定期的に患者リクルートが順調に行われているかどうか重要である。そのために整備とカンファレンスを定期的に行った。

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、毎週1回第1相試験のリクルートミーティング、血液腫瘍ではさらにすべての治験リクルート毎月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。カンファレンスに先立って第1相試験のリクルート状況の報告、新たな海外の有害事象報告、別に毎週1回血液腫瘍のすべての治験の進行状況とリクルートの促進のために症例検討をCRCとともに行った。

（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。これによって治験の情報が共有されて、リクルートが促進された。

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、毎週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

Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors: A

Phase 1 Dose-escalation Study.

Ito Y, Suenaga M, Hatake K, Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N.

Jpn J Clin Oncol. 2012 Feb 27. [Epub ahead of print]

Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.

Ogura M, Hatake K, Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E.

Cancer Sci. 2012 Feb 15. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02241.x. [Epub ahead of print]

Evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in the treatment of gastrointestinal (GI) cancer in a phase I clinical trial.

Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Chin K, Hatake K, Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A.

Int J Clin Oncol. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]

Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA)

study.

Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, Hatake K, Ohtsu A.

Gastric Cancer. 2011 Dec 17. [Epub ahead of print]

Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.

Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, Hatake K.

Support Care Cancer. 2011 Nov 25. [Epub ahead of print]

Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab.

Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, Terui Y, Kuniyoshi R, Mizunuma N, Hatake K.

Cancer. 2011 Sep 1;117(17):4026-32. doi: 10.1002/cncr.25977. Epub 2011 Feb 24.

Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors.

Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, Nakagawa K,

Hatake K.

Cancer Sci. 2011 102(11):2058-64.

A phase I study of oral panobinostat (LBH589) in Japanese patients with advanced solid tumors.

Fukutomi A, Hatake K, Matsui K, Sakajiri S, Hirashima T, Tanii H, Kobayashi K, Yamamoto N.

Invest New Drugs. 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]

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

なし

2. 実用新案登録

なし

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）

平成 23 年度分担研究報告書

スーパー特区プロジェクトの研究体制整備

－評価療養、分子イメージング研究、医薬品輸入を巡って－

分担研究者 藤原康弘 国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科科長

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各種臨床研究を通じて、分子イメージング研究、評価療養、医薬品輸入を巡る各種法令体系の整備について、実態把握と改善に向けての考察・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。昨年度に引き続き、臨床研究・臨床試験を巡る法令体系の問題点の洗い出しと解決策の提言を行った。今年度は特に、分子イメージング研究実施を巡る問題点と評価療養として臨床試験を実施する際の問題点、臨床試験における医薬品の輸入を巡る問題に焦点を絞り、スーパー特区プロジェクトを巡る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の経験に加えて、当科で実施した 3 つの医師主導治験「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin®) /化学療法のランダム化第 II 相試験」、「HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法における Carboplatin/weekly paclitaxel →CEF と Weekly Paclitaxel→CEF のランダム化第 II 相比較試験」、GOG-0218「未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がんに対するカルボプラチン/パクリタキセル/プラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続くプラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続くベバシズマブ単独投与のランダム化第 III 相試験」と、ひとつの高度医療として実施した臨床試験 GOG-0213「プラチナ感受性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌および卵管癌に対する二次的腫瘍減量手術の有効性、およびカルボプラチンとパクリタキ

セルの併用療法にベバシズマブを併用維持療法として使用した場合の有効性を検討するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験」での経験を後ろ向きに検討し、日本における臨床研究を巡る法令体系の問題点を抽出・考察した。

C&D 結果ならびに考察

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

治験以外の臨床試験・臨床研究（治験届の提出なく行われている臨床試験・臨床研究：臨床研究に関する倫理指針の対象となる）でR I（放射線同位元素でラベルした物質（医薬品候補））を人に投与する場合にかかる規制が、医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）と障防法（「放射線同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和 32 年 6 月 10 日法律第 167 号））のはざまに落ちこみ、現場に混乱を招いている。

医療法における診療放射性同位元素の線源管理は、患者投与をもって終了する：管理区域で管理する義務は発生しない。一方、障防法における非密封放射線同位元素の線源管理は、検定時の評価をもって固定する：生体への投与については、線源の位置が移動するだけで管理区域内での管理が必要。また、障防法は人体に投与することを想定して作られていない。さらに医療法は減衰を認めるが、障防法は一部の特例（PET検査における廃棄物の処理については7日保管にて廃棄が可能）を除き減衰を認めない。なお、障防法でも、医療施設等の低レベル放射性廃棄物については、クリアランスレベル設定の動きがあるが、実際の運用には至っていない（廃棄物のクリアランスについては平成 22 年 5 月 10 日公布 「放射線同位元素等による放射線障害の防止に関する法律の一部を改正する法律」（法律番号 30） 2 年後施行予定で調整中だが、平成 23 年 6 月末現在、未施行）

歴史的に、種々の大学病院等の医療機関は、障防法施行令第 1 条の「ただし、次に掲げるものを除く」の除外規定を利用し、製造所（サイクロトロンを持っている）を出たあと、各々の医療機関まで輸送後、再度、RI ラベル体を検定することによって、当該ラベル体は平成 17 年 9 月 13 日文科科学省告示第 140 号（最終改正 平成 20 年 4 月 1 日文科科学省告示第 53 号）でいうところの「院内製剤」に相当すると解釈し（「当該治療又は診断を行う病院又は診療所において調剤されるものに限る」との文言を「院内製剤」と解釈）、さらに医療法施行規則第 24 条第 8 号の記述をもって、陽電子断層撮影診療（当該号では「陽電子放射断層撮影装置による画像診断」を略して使用；正式名称には診療という文字は入っていない）に用いるもので医薬品、治験薬でないもの、すなわち陽電子断層撮影診療用放射性同位元素は、研究用の PET 薬剤も含むと解釈して、PET 臨床研究を行ってきた。また前出の障防法施行令第 1 条第 4 号の除外規定により、人体に投与するまでは、障防法を適用し、人体に投与後は医療法が適用されるとして臨床研究を実施してきた。つまり、PET 薬剤を人体に投与後に、管理区域を出ても OK と解釈してきた。

しかし平成 17 年 9 月 28 日 17 科原安第 103 号、医政指発第 0928001 号「医療機関において調剤される PET 検査薬等の取扱いについて」の別添 2 をみると、脚注で「* 陽電

子撮影診療用放射性同位元素とは「診療に用いるもの」であり、研究用のもの等は該当しない（根拠法令：医療法施行規則第 24 条第 7 号）」との記述がある（ただし、この記載は課長通知の原文にはなく、2010 年版アイソトープ法令集 I に掲載されている別添 2 という表にあるのみ）。また平成 18 年 3 月 30 日 医政発第 030010 号 「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行等について」ならびに平成 17 年 6 月 1 日 医政発第 0601003 号 「医療法上の手続きと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上の手続きとの関係について」では、陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の使用にあたっては、障防法上の使用の許可が行われたことをもって、医療法上も適当であると認められたものではないと読める。

治験以外の臨床試験・臨床研究においても適正な数量制限を設ける等の適切な管理下であれば、治験と同様に R I（放射性同位元素でラベルした物質（医薬品候補））を医療法の管理下で、ヒトに投与できるように法令改正を行うことが必要であると考ええる。

評価療養として臨床試験を実施する際の隘路（保険外併用療養費の支給対象外経費の運用の問題）

現在の医師主導治験（平成 20 年 3 月 28 日付け 厚労省保険局医療課長通知 保医発第 0328001 号の規定）及び先進医療（第 2 項先進医療、第 3 項先進医療（高度医療評価制度））における評価療養の運用では、保険適用されている抗がん剤に上乘せの形で治験薬（あるいは試験薬）を使用する場合、本来保険適用のある抗がん剤についても患者あるいは研究費での持ち出しとなる不都合が存在している。たとえば、Trastuzumab の医師主導治験では、2 年間で 100 例登録の段階で、paclitaxel 群（n=50）では治験薬 Trastuzumab を除く CEF 療法と paclitaxel 投与の薬剤費総額は 4896 万 3320 円、docetaxel 群（n=50）の Trastuzumab を除く CEF 療法と docetaxel 投与の薬剤費総額は 3910 万 2120 円、Carboplatin の医師主導治験では 2 年間で 220 例の登録予定であったので、治験薬 carboplatin を除く試験群の CEF と paclitaxel 併用の薬剤費総額は 1 億 771 万 9304 円が患者あるいは研究費の持ち出しとなる実態であり、科学研究費単独でこのような薬剤費の面倒をみていると、試験の実現は著しく困難な状況であることは明らかである。

企業の営利とは関係の無い分野（採算性の無い疾患領域）でのアカデミア主導の医師主導治験及び先進医療の運用に際して、併用抗がん剤等が保険適用を既に受けている場合、企業治験で適用されている「同種・同効薬は企業負担とする」原則を適用せず（保険適用のある併用抗がん剤等については保険外併用療養費の支給対象外経費の対象とはせず）、通常の保険診療ののっとり 3 割患者負担・7 割保険給付での対応を可とするよう医療課長通知等の改正が必要であると考ええる。

治験以外の臨床試験における医薬品輸入を巡る問題

GOG-0213 試験では、平成 22 年 9 月より、国内 9 医療機関へ米国 NCI (National Cancer Institute) より無償提供された臨床試験薬ベバシズマブを輸入するために、「医薬品等輸入

監視要領の改正について(平成 22 年 12 月 27 日付け 薬食発 1227 第 8 号) 別添 医薬品等輸入監視要領」に則り、関東信越厚生局および近畿厚生局にて「薬監証明」の交付を受け、通関業者 FedEx がこれを税関に提示して、試験薬の輸入が行われた。なお、当該輸入は北里大学臨床薬理研究所臨床試験コーディネイティング部（以下 CTCC）が、臨床試験薬の輸入者となる各実施医療機関の試験責任医師より委託を受け、薬監証明の申請と受領を代行し、現在までに 25 回の輸入が行われた。

薬監証明申請にあたっては以下の書類を準備が必要である。（様式については前述課長通知の別添「医薬品等輸入監視要領」の様式の使用が求められている。）

1) CTCC において作成・準備するもの

(1)については、輸入の都度、更新する。(2)～(4)については、初回申請時と同じ内容のものを準備する。ただし、変更があった場合は、必要に応じて作成、差し替え等対応する。

(1) 輸入経過表……………1 部

管轄の厚生局ごとに作成、輸入の都度、更新する。一方の厚生局に申請する場合も、他方の輸入経過表（同日の場合は写）を持参する。

(2) 取り決め書……………1 部

通知には明記されていないが必要書類として提出する。

(3) 臨床試験計画書（第 4 号様式）……………1 部

(4) 倫理委員会承認通知書等（写）……………1 部

*「当該臨床試験に係る審査委員会の承認を得たことを証明する書類」と通知には記載されている

2) 試験参加医療機関より入手するもの（郵送等）

当該施設に記載の依頼が必要な書類については、作成を依頼し、薬監申請する週の水曜日までに入手する。

(1) 輸入報告書（第 1 号様式）……………正副 2 部

(2) 念書（第 2 号様式）……………1 部

(3) 委任状……………1 部

3) 米国 NCI より入手するもの（メール）

薬監申請する週の木曜日までに受領する。

(1) 仕入書（写）（英語では Invoice）……………1 部

(2) 航空貨物運送状に代わるレター（写）（英語では AWB）……………1 部

この経験を踏まえ、より円滑に前述課長通知のもと医薬品を輸入するためには薬監証明の申請について、下記の改善が必要であると考え。

1) 関東信越厚生局と近畿厚生局では、薬監証明を申請した時に提出を求められる資料が異なるが、通知や「医薬品等輸入監視要領」にはこれらの提出書類の詳細について記載されていないので、例示を希望。

関東信越厚生局：前述のとおり

近畿厚生局：これに加えて・・・

- 医師免許書(写) または輸入者の在学証明書×1部 (教室名・教授名を記載のこと)
- 倫理審査委員会規則(写) ×1部
- 倫理審査委員会委員名簿(写) ×1部
- 倫理審査委員会申請書類(写) ×1部 (過去の申請書類と結果通知書すべて)
- 倫理審査委員会議事録(写) ×1部 (過去の議事録すべて)
- 臨床試験実施計画書(オリジナル/日本語)(初回からの変更履歴も提出すること)
- プロトコル別紙(初回からの変更履歴も提出すること)
- 輸入経過表(写) ×1部 (関東信越厚生局では原本1部の提出だが、近畿厚生局では写しも提出)
- 輸入者ごとの輸入経過表(関東では、関東厚生局管轄分が1枚となっているが、近畿厚生局では輸入者ごとに1枚ずつ作成が必要)
- 先進医療の届出の受理について(通知) } 求められていないが、交渉の過程で、CTCCより
- 高度医療評価表 } 自発的に提出するようになったもの

* 関東信越厚生局へは、CTCC 担当者が、これらの書類を持参して証明書の交付を受ける。

* 近畿厚生局へは、これらすべての申請書類一式を事前に郵送しておく。

(なお、近畿厚生局の薬監証明申請については、平成23年9月より持参しなくても、近畿厚生局から直接 FedEx へ薬監証明を郵送してもらえるようになった。)

- 2) 公的な審査を受けて高度医療として承認された臨床試験であるにもかかわらず、基本的な追加資料(輸入者の医師免許証、全ての IRB 申請書類と承認書等)の提出を求められる点について検討を望む。例えば、高度医療として承認された試験については、試験薬輸入に際し、地方厚生局長より当該医療機関の設置者宛に保険診療との併用を許可する旨を通知した「第3項先進医療届出受理通知書」の写しを薬監証明の申請書類に添付すれば、高度医療評価会議の審査時に提出した書類と重複する追加資料等の提出は、原則として求められないような仕組みを期待。
- 3) 可能であれば、関東信越厚生局と近畿厚生局間で、薬監証明を申請する際に提出すべき書類の統一を希望。
- 4) 金曜日の午後あるいは土曜日にも薬監証明の申請受付を希望。

E. 結論

臨床試験のグローバル化が叫ばれ、日本の治験以外の臨床試験についても臨床研究に関する倫理指針への準拠より ICG-GCP 準拠を求める声も増えつつあるが、臨床試験を

巡る法令の運用については、GCP以外にも細かな点で改善が必要な事項が多数存在する。研究者は臨床試験実施を通じて、本報告書で挙げたような法令運用上の問題点を継続的に洗い出し、各種規制当局に具体的な要望として改善を訴え続けるべきである。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 平成23年10月14日 第73回日本血液学会学術集会 教育講演 藤原康弘 先進医療と高度医療評価制度と治験
2. 平成23年10月29日 第49回日本癌治療学会 教育セミナー 藤原康弘「臨床試験の将来と課題」わが国の臨床試験の現状と課題、解決策の提言
3. 平成23年11月11日 第63回日本泌尿器科学会西日本総会 藤原康弘 医師主導治験の実際と課題 —当院での経験を踏まえて—
4. 平成24年3月2日 内閣府行政刷新会議「規制・制度改革に関する分科会」第1ワーキンググループ第4回ヒアリング 藤原康弘 ドラッグ・ラグ、ワクチン・ラグの要因 医薬品の臨床試験の実施基準の国際的整合性について

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当する事実・情報はない。

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。プロトコルを遵守し臨床試験を実施した。

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。高度医療評価制度の下で臨床試験を実施し、問題点の抽出およびその解決法を検討する。

（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。プロトコルを遵守して、臨床試験を実施することができた。

D. 考察

科学技術の進歩により、分化した細胞も多分化能を獲得することが可能となり、自己リンパ球を用いた免疫療法に於いても、サイトカインを用いて細胞を増殖させるという自己複製能を利用するプロセスが発生するため、幹細胞を用いたガイドラインが適応されることになった。しかし、自己リンパ球が、抗原刺激と増殖因子によって多分化能や限定した分化能を持つ細胞集団になるという報告は未だ無く、今後の研究が必要と思われる。実際に高度医療評価制度のもとで臨床試験を行う上で必要とされる設備要件や治験薬 GMP に沿った品質管理等はより明確になったと思われる。

E. 結論

自己リンパ球を用いる臨床研究を実施する場合、臨床研究はヒト幹細胞を用いる臨床研究ガイドラインに沿い、品質は治験薬 GMP に沿い、高度医療評価制度下で実際に臨床試験を