

第1回レギュラトリーサイエンス学会
(2011.9.3)

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.

手良向 聡

臨床論文の読み方 (教育講演). 第73回日本血液学会学術集会, 2011.10.14, 名古屋.

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.

糸 直人、川田 康友、真鍋 史朗、嶋 芳成、松村 泰志、荒木 賢二、高林 克日己、岡本 和也、竹村 匡正、黒田 知宏、吉原 博幸
分散型臨床情報データベース構築による四大学病院間の医事・検査データ横断検索, 第31回医療情報学連合大会, 鹿児島 2011,11,23

佐藤 俊哉

臨床研究の統計解析: ピオグリタゾンと膀胱がん. 第18回臨床薬理学講習会, アクトシティ浜松コンgresセンター, 2011年12月4日.

寒川 賢治

大阪大学微生物病研究所学術講演会 講演「未知のペプチドホルモンへの挑戦: 発見から臨床応用へ」 2011.12.9

清水 章

第18回臨床薬理講習会 (平成23年12月、於浜松)「臨床研究の信頼性確保」: 臨

床研究のプロトコール立案

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

新美 三由紀、伊藤 達也、多田 春江、東 未来、笠井 宏委、海老原 健、森本 尚樹、鈴木 茂彦、清水 章、川上 浩司

新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験におけるマネジメントと品質管理活動の分析: モニタリング活動. 第32回日本臨床薬理学会, 2011.

手良向 聡

臨床試験の方法論. 国立成育医療センター・臨床研究セミナー基礎編, 2012.2.4, 大阪.

寒川 賢治

第84回日本胃癌学会総会 教育講演 「グレリン (Ghrelin) : 発見から臨床応用へ」 2012.2.9

村山 敏典

「研究者主導臨床試験のリスクに応じた被験者保護に関する研究 -健康被害補償-」 第3回日本臨床試験研究会学術集会 2012.2.23-24. 福岡市

角 栄里子

医師主導治験における安全性情報管理の整備 第3回日本臨床試験研究会 学術集会総会, 2012年2月23日 福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

宮本 正章

発明の名称「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」

識別番号 511038891

特願 2007-310188

田中 義正、湊 長博

発明の名称：新規リンパ球処理剤

出願番号： 2009-162430

出願日：2009年7月9日

北村 和雄、芦塚 伸也、稲津 東彦、北 俊弘

発明の名称:Method for prevention or treatment of intractable inflammatory bowel disease:

出願番号: 61/431,975:

出願日: 2011年1月12日

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）

出願日：2005年4月8日

登録日：2011年9月30日

2. 実用新案登録

3.その他

川上 浩司

研究協力者の漆原尚巳（京都大学大学院医学研究科薬剤疫学特定助教）に謝辞を記す。

II. 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
川上 浩司、堀部 智久	再生医療材料の安全性と臨床研究への応用	梅沢 明弘、末盛 博文、高橋 淳	実験医学増刊：再生医療の最前線2010	羊土社	東京	2010	152-158
大門 貴志、吉川 俊博、手良向 聡 (訳)	A Handbook of Statistical Analyses Using R, Second Edition	Brien S Everitt and Torsten Hothorn	R による統計解析ハンドブック, 第2版.	メディカル・パブリケーションズ	東京	2010	
新美 三由紀		新美 三由紀、青谷 恵利子、小原 泉、齋藤 裕子	ナースのための臨床試験入門	医学書院	東京	2010	
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	メディカルドゥ社	大阪市	2010	44-50
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
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	111-11 7
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	127-13 8
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 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 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	161-16 5
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	232-23 7
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
佐藤 俊哉	臨床試験における医 療統計の考え方	日本臨床薬 理学会	臨床薬理学第3 版	医学書店	東京	2011	63-68
佐藤 俊哉	18 臨床試験に必要な 統計的考え方	臨床試験を 適正に行える 医師養成 のための協 議会	クリニカルクエ スションにこた える！臨床試験 ベーシックナビ	医学書院	東京	2012	54-57

手良向 聡	画像診断、心電図、 腫瘍マーカー	松原 望、 美添 泰人ほか	統計応用の百科 事典	丸善	東京	2011	536-54 1
-------	---------------------	------------------	---------------	----	----	------	-------------

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
Takeda K, Hida T, <u>Sato T</u> , Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K, Fukuoka M	Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial(WJTOG0203)	Journal of Clinical Oncology	28	753-760	2010
Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, <u>Sato T</u>	Transarterial Chemotherapy alone versus Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular carcinoma: a Randomized phase III trial.	Journal of Hepatology	51	1030-103 6	2009
Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi K, <u>Sato T</u>	A phase II study of uracil- Tegafur plus doxorubicin And prognostic factors in Patients with unresectable Biliary tract cancer.	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	65	113-120	2009

川上 浩司	これからの薬剤開発と臨床試験	感染・炎症・免疫	39	63-71	2010
三浦 和美 八田 太一 村山 敏典 秋山 治彦 後藤 公志 赤水 尚史 中村 孝志 横出 正之	自主臨床試験に参加した被験者を対象としたCRCの貢献に関する質問票調査	臨床薬理	41	53-57	2010
新美 三由紀	CRCの専門性アップに必要な研修とトレーニング:臨床試験データマネジメント	臨床薬理	40 (2)	31S-32S	2009
Sumi E, Murayama T, Yokode M	A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital.	BMC Medical Education	9	75	2009
Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, Nakazato M	Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients.	Atherosclerosis	204	590-594	2009
Nishikiimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura k, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H	Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart failure: a pilot study.	Circulation Journal	73	892-898	2009
Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K	Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study.	Endocrine Journal	56	1119-1128	2009
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
川上 浩司	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

川上 浩司	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
手良向 聡 大門 貴志	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
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
新美 三由紀	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
新美 三由紀	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, <u>Tada H</u> , <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, Yoshimura K, Tsumura T, Asada M, Suzuki C, <u>Niimi M</u> , 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
<u>Minami M</u> , Matsumoto S, Horiuchi H	Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy.	Circulation Journal	74	1779-178 6	2010
<u>角 栄里子</u> <u>村山 敏典</u> 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 <u>横出 正之</u>	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
Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, <u>Kangawa K</u> , Doki Y	Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction.	Surgery	148	31-38	2010

Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Mori M, Doki Y	Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study.	Gastroenterology	138	1312-1320	2010
Ueno H, Shiiba T, <u>Nakazato M</u>	Translational research of ghrelin.	Annals of the New York Academy of Sciences	1200	120-127	2010
米川 忠人 越中 敬一 中里 雅光	グレリンによるサルコペニアへの介入	老年医学	49	331-334	2011
Kita T, Yokota N, Ichiki Y, Ayabe T, Etoh T, Tamaki N, Kato J, Eto T, <u>Kitamura K</u>	One-year effectiveness and safety of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension uncontrolled with ARBs or ACE inhibitors.	Hypertension Research	33	320-325	2010
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, <u>Hatake K</u>	Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer.	Cancer Science	102(1)	130-136	2011

Ogura M, Tobinai K, <u>Hatake K</u> , 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 inotuzumabozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab- based therapy.	Cancer Science	101(8)	1840-184 5	2010
Takemura T, Araki K, Arita K, Suzuki T, Okamoto K, Kume N, Kuroda T, Takada A, <u>Yoshihara H</u>	Development of Fundamental Infrastructure for Nationwide EHR in Japan	Journal of Medical Systems		10.1007/s 10916-01 1-9688-z	2011
Tara S, <u>Miyamoto M</u> , Takagi G, Fukushima Y, Kirinoki-Ichikawa S, Takano H, Takagi I, Mizuno H, Yasutake M, Kumita S, Mizuno K	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
高木 元 <u>宮本 正章</u> 水野 杏一	【再生医療の現状と将来】 下肢血管再生治療	ICU と CCU	34(5)	405-409	2010
<u>宮本 正章</u> 高木 元 太良 修平 桐木 園子 久保田 芳明 水野 杏一	【日本のフットケア・下肢救済 に必要な医療】 日本におけるフットケア・下肢 救済医療 血管治療医の役割 血管再生医療	PEPARS	148	87-94	2010

<p>Ido A, Moriuchi A, Numata M, <u>Murayama T</u>, <u>Teramukai S</u>, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, <u>Yokode M</u>, Fukushima M, <u>Shimizu A</u>, Tsubouchi H</p>	<p>Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety.</p>	<p>J Transl Med</p>	<p>9</p>	<p>55</p>	<p>2011</p>
<p>Morimoto N, Yoshimura K, <u>Niimi M</u>, <u>Ito T</u>, <u>Tada H</u>, <u>Teramukai S</u>, <u>Murayama T</u>, Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, <u>Yokode M</u>, <u>Shimizu A</u>, Suzuki S</p>	<p>An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol</p>	<p>Am J Transl Res</p>	<p>4</p>	<p>52-59</p>	<p>2012</p>
<p>Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Yamao K, Funakoshi A, Boku N, Ohkawa S, Yokosuka O, Tanaka K, Moriyasu F, Nakamori S, Makimoto S, <u>Sato T</u></p>	<p>Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer</p>	<p>Japanese Journal of Clinical Oncology</p>	<p>41</p>	<p>953-958</p>	<p>2011</p>

Okusaka T, Ueno M, <u>Sato T,</u> Heike Y	Possibility of immunotherapy for biliary tract cancer: How do we prove efficacy? Introduction to a current ongoing phase I and randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of adding Wilms tumor peptide 1 vaccine to gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer (WT-BT trial)	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	Published online		2012
手良向 聡	臨床試験論文の読み方	臨床血液	52 巻 10 号	1696-1701	2011
村山 敏典	二重盲検と PROBE 法を知る: 各々の長所と短所を学ぶ	Heart View	15(12)	70-73	2011
新美 三由紀	臨床研究に携わる CRC のアドバンススキル: プロトコルコーディネーターとデータマネジメント	薬理と治療	39(8)	687-688	2011
Nagai H, Tanaka S, <u>Niimi M,</u> Seo N, Sasaki T, Date H, Mishima M, Yasuda H, Yanagihara K	Safety of erlotinib treatment in outpatients with previously treated non-small cell lung cancer in Japan	International Journal of Clinical Oncology	16	560-567	2011
Tanaka S, Sakamori Y, <u>Niimi M,</u> Hazama M, Young H Kim, Yanagihara K	Design paper: A phase II study of Bevacizumab and Erlotinib in patients with non-Squamous non-small cell lung cancer that is refractory or relapsed after 1-2 previous Treatment (BEST)	Trials	12(1)	120	2011
伊藤 達也 <u>新美 三由紀</u>	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	39	S166-S169	2011
<u>新美 三由紀</u> <u>多田 春江</u> <u>伊藤 達也</u>	未承認薬・未承認機器の臨床試験を支援するために	臨床薬理	42	271-272	2011

Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, <u>Miyazato M,</u> <u>Kangawa K</u>	Ghrelin and cardiovascular diseases.	J Cardiol	59	8-13	2012
Akamizu T, <u>Kangawa K</u>	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med	23	197-202	2012
Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K,</u> Obitsu T, Taniguchi K	Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers.	Domest Anim Endocrinol	41	50-55	2011
Akamizu T, <u>Kangawa K</u>	Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect.	Peptides	32	2295-2300	2011
Nakao YM, Ueshima K, <u>Teramukai S,</u> Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, <u>Kawakami K,</u> <u>Nakao K</u>	Considering selection bias when developing a search strategy.	Arch Intern Med	171	471-472	2011
Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, Tanaka S, Ogihara T, Saruta T, <u>Nakao K</u>	Influence of coronary risk factors on coronary events in Japanese high-risk hypertensive patients. - Primary and secondary prevention of ischemic heart disease in a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial-	Circ J	75	2411-2416	2011

Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohomori K, <u>Itoh T</u> , <u>Shimizu A</u> , Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T	Cross-priming of CD8(+) T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia.	Exp. Hematol.	39 卷 4 号	424-433	2011
Kobayashi H, Tanaka Y, Nakazawa H, Yagi J, <u>Minato N</u> , <u>Tanabe K</u>	A new indicator of a favorable prognosis in locally advanced renal cell carcinomas: gd T-cells in peripheral blood	Anticancer Res.	31	1027-103 1	2011
Kobayashi H, Tanaka Y, Yagi J, <u>Minato N</u> , <u>Tanabe K</u>	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	1075-84	2011
Ahizuka S, Kita T, Inatsu H, <u>Kitamura K</u>	Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis	in press		2012
Ito Y, Suenaga M, <u>Hatake K</u> , Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-escalation Study.	Jpn J Clin Oncol.		doi: 10.1093/jj co/hys01 2	2012
Ogura M, <u>Hatake K</u> , Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E	Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Cancer Sci		doi: 10.1111/j. 1349-700 6.	2012.

Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Chin K, <u>Hatake K,</u> Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A	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.	Int J Clin Oncol.		DOI: 10.1007/s 10147-01 1-0348-6	2012
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, <u>Hatake K,</u> Ohtsu A	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.	Gastric Cancer.		DOI: 10.1007/s 10120-01 1-0118-1	2011
Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, Nakagawa K, <u>Hatake K</u>	Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors.	Cancer Sci.	102(11)	2058-64.	2011
Fukutomi A, <u>Hatake K,</u> Matsui K, Sakajiri S, Hirashima T, Tanii H, Kobayashi K, Yamamoto N	A phase I study of oral panobinostat (LBH589) in Japanese patients with advanced solid tumors.	Invest New Drugs.		DOI: 10.1007/s 10637-01 1-9666-9	2011

Kimura E, Kobayashi S, Kanatani Y, Ishihara K, Mimori T, Takahashi R, Chiba T, <u>Yoshihara H</u>	Developing an Electronic Health Record for Intractable Diseases in Japan	Studies in Health Technology and Informatics	169	255-259	2011
Takagi G, <u>Miyamoto M</u> , Tara S, Takagi I, Takano H, Yasutake M, <u>Tabata Y</u> , Mizuno K	Controlled-Release Basic Fibroblast Growth Factor for Peripheral Artery Disease: Comparison with autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transfer.	Tissue Eng	17	2781-2794	2011
Tara S, Takagi G, <u>Miyamoto M</u> , Kirinoki-Ichikawa S, Yamamoto T, Takano H, Takagi I, Yasutake M, <u>Tabata Y</u> , Mizuno K	Novel approach to ischemic skin ulcer in systemic lupus erythematosus: therapeutic angiogenesis by controlled-release basic-fibroblast growth factor.	Geriatr Gerontol Int	11	527-530	2011

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

2. 再生医療材料の安全性と臨床研究への応用

川上浩司, 堀部智久

再生医療を臨床応用、普及するためには、使用する細胞製剤の品質および安全性の確保が重要である。欧米諸国とくらべた場合、日本では、実用化に至った再生医療製品の数は圧倒的に数が少ない。本稿では、再生医療の応用化に際して、その製品化に向けた規制の国際状況、ガイドラインや安全性評価の現状比較を行い、また、国内における最近の動向に関して概説する。

はじめに

わが国における世界をリードする基礎研究の成果を十分に活用することにより、再生医療の早期実用化・産業化を達成することが大いに望まれている。本分野における日本の独自技術は水準が高いため、医療製造分野としては、従来の輸入過多から輸出型産業へ転換する初めての領域となることが期待されている。ゆえに、グローバルな産業化を目指した研究戦略も視野に入れることで、日本の経済再生の新たな原動力となることが予測される。しかしながら、再生医療の臨床応

用に関しては、海外と比較したとき、現状では決して進んでいるとは言えない。再生医療材料の医薬品、生物製剤としての規制や安全性の評価という観点からは、特に、細胞や組織を利用するため、感染症伝播の可能性を完全に排除しきれないこと、また移植した細胞自体が腫瘍を形成するリスクがあることなどが懸念事項となっている。

再生医療分野における規制、レギュラトリーサイエンスの理解

レギュラトリーサイエンスとは、医薬品、食品、環

【キーワード&略語】

FDA, IND, CMC, EMEA

CAT: committee for advanced therapies (先端治療品委員会)

CBER: center for biologics evaluation and Research (生物製剤評価研究センター)

cGTP: current good tissue practice

CMC: chemistry, manufacturing, and control

EMA: european medicines agency (欧州医薬品審査庁)

FDA: food and drug administration (米国食品医薬品庁)

ICH: international conference for harmonization (日米EU医薬品規制調和国際会議)

IND: investigational new drug

MCB: master cell bank

NDA: new drug application (新薬承認申請)

WCB: working cell bank

Safety issues of cellular-based regenerative medicine products and clinical development

Koji Kawakami/Tomohisa Horibe: Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University (京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野)

境物質など、人体などに影響がある物質の適正かつ安全な使用のために、その基準値、安全性・有効性の評価、対応、上位では行政施策やシステムのあり方について、実験室での研究（ウェット研究）や社会学的研究・疫学研究（ドライ研究）、臨床研究を通じて検討していく分野である。ゆえに、行政施策や社会に対してきちんと正確な知見を情報発信していくことも重要である。

さて、レギュラトリーサイエンスという、和訳直訳すると「規制科学」と訳されることから、規制をしてイノベーションの確度を落としてしまうような印象を与えることもあるが、これはまったくの誤りである。再生医療などに用いられる新規性の高い細胞を医療応用化する場合、その細胞が本当に目的臓器を形成するのか、癌化しないのか、感染症のリスクはどうなっていくのかといった懸念事項をクリアしない限り、規制当局からの承認を受けることはできない。そのため、研究開発の各段階において、同じ時間軸でその評価系も構築し、動物実験や臨床試験データから安全性の情報を取得していく、またその科学的結果を行政・規制のガイドラインへと反映し、承認を迅速化していくという考え方は、国際的にも推進されているところである。わが国においても、レギュラトリーサイエンスの真の重要性を理解し、この領域を産官学ともに推進していかない限りは、せっかく日本発の優れた研究があっても、応用化の出口部分で時間をとられてしまって国際競争に敗北してしまうことになる¹⁾。

2 日米欧における再生医療の応用化のための規制環境

1) 日本

現在、わが国では、再生医療などに使用する細胞製剤、組織製品は医療機器の範疇で規制をうけている。薬事法上の治験として臨床試験を企画する場合、1999年の医薬発第906号「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」、2000年の医薬発第1314号「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」といったガイドラインを遵守して、治験計画の届出と審査に先立って厚生労働大臣に確認申請を行い、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査を受け

る必要がある（図1）。一方で、医師法上での臨床研究においても、遺伝子治療や体性幹細胞を用いる臨床研究に際しては、厚生労働省に申請、審査を受け、その実施に当たって大臣からの許可が必要となった。

薬事法上での承認を受けて日本国内で使用する場合には、いうまでもなく、治験として臨床試験を行い、PMDAにて承認申請の審査を受けて、その後厚生労働大臣名で承認を受ける必要がある¹⁾。

2) 米国

米国では、大学など研究機関や製薬企業といった区別なく、ヒトを対象とした臨床試験を計画、実施する場合には、必ず米国食品医薬品庁（FDA）に対してIND申請を実施し、臨床試験実施の認可を受ける必要がある。再生医療製品に関しては、21世紀に入ってから、FDAのうち生物製剤評価研究センター（CBER）が所管となり、安全性や有効性の評価や行政指導を行うようになっていく。臨床試験における細胞製剤の安全性にかかるCMCの水準は、連邦政府の規制集に従う必要がある。

しかしながら、特に再生医療用途や癌ワクチンなどに用いられる細胞製剤に関しては、“Guidance for reviewers: Instructions and template for chemistry, manufacturing, and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy INDs²⁾”が発表され、規制側（FDA審査官）および開発者（大学や製薬企業）双方に対しての基本的な安全性評価の考え方について記されている³⁾。また、医療や移植に用いられる組織（臍帯血も含む）の感染症対策や追跡対応については、'04年11月にcGTPが公表され、現在は本基準に基づいた規制と行政対応が行われている。

3) 欧州

欧州では、'04年5月以降は臨床試験指令が施行されており、再生医療製品を含む医薬品や生物製剤を用いた臨床試験を実施する場合には、EU（欧州連合）に加盟する各国の規制当局に実施計画を届け出し、審査、認可を受ける必要がある。臨床試験の終了後は、欧州の医薬品行政機関である欧州医薬品審査庁（EMA）において承認申請審査を実施する。'07年11月には先進治療製剤に関する規制（Regulation on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation 726/2001）が新た