

201231109A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 25 年 (2013 年) 3 月

目次

I. 総括研究報告

結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

研究代表者 金田 眞理（大阪大学医学系研究科皮膚科学教室・講師）・・・1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
総合研究報告書

結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

研究代表者 金田 眞理 大阪大学医学部皮膚科・講師

研究期間 2012年4月～2015年3月（3年計画の1年目）

研究要旨

結節性硬化症（TSC）はmTORの活性化の結果、全身に過誤腫を生じる遺伝性疾患で、精神発達遅滞、てんかん、自閉症などの神経症状と全身の腫瘍を特徴とする。頻度は1/6,000で本邦推定患者数は1.2～1.5万人で、未成年者の割合も高い。TSCの顔面の血管線維腫などの皮膚腫瘍は、出血や二次細菌感染、痛み、機能障害を引き起こし、整容的には社会生活のQOLを低下させ患者や介護者にとって大きな問題である。しかしながら、現時点の治療法は外科的な対症療法のみで、乳幼児の患者や重症患者には有効な治療法が無い。最近mTOR阻害剤のラパマイシンの全身投与により、皮膚を含む全身の腫瘍の抑制が報告されたが、全身投与では副作用が問題となる。そこで安全性の高い本症皮膚病変に対する治療薬として、ラパマイシンの外用治療薬の開発と臨床応用を計画した。我々は既に、実際に臨床試験で内服薬の剤形変形によるラパマイシン外用薬を結節性硬化症患者皮膚病変に使用し、その有効性と安全性を確認した。今回、ラパマイシンの原薬（原薬GMP適合）の安定入手を確保し、それらを用いてGMPレベルの外用薬を製造し、外用薬の安定性の検証をおえ、動物やモデル皮膚を用いて本外用薬の経皮吸収効果と安全性も確認した。これらのデータを基にして本年度中にGLPレベルの前臨床の試験を施行した。ラパマイシン内服薬は、国内未承認だが海外では免疫抑制剤として承認済みであり、外用薬の実用化に必要な内服薬の非臨床・臨床データはファイザーより提供された。そこで、これらデータに前臨床の動物試験のデータを加えて、ラパマイシン外用薬の治験薬概要書を完成させる予定である。さらに、PMDAの事前面談を経て、稀少難治性疾患で患者数が少ないこと、小児の割合が高いこと、臨床試験で血中への薬剤の移行が認められなかったこと、特に小児に有効で、有害事象がなかったことを踏まえて、小児を含む第IⅡ相の治験として治験実施計画書の変更作成をおこなった。これら治験薬概要書、治験実施計画書をそろえて、平成25年度6月までにPMDA対面助言を終わらせ、8月中に治験届をPMDAに提出し、9月中には治験（第IⅡ相試験）を開始し26年度6月中に治験を終了させ、26年度中に治験総括報告書を作成する予定である。協力製薬会社とはletter of Intent（LOI）を締結し企業への技術移行迅速に行うために、企業への技術移行を始めている。今後研究協力企業との契約を早期に締結させる予定である。

本研究のロードマップとしては、3年目の医師主導治験終了後、速やかに企業に移行し、企業による稀少疾病外用薬の申請後、第Ⅲ相試験を進め、中期的には稀少疾病結節性硬化症の皮膚病変に対する外用薬として薬事申請を行い、市販実用化にもっていく。さらに、我々の基礎実験ではラパマイシン外用薬は結節性硬化症の皮膚病変以外の種々の難治性疾患にも有効である事が示されており、長期的には結節性硬化症以外の、現在有効な治療薬のない難治性皮膚病変の外用薬としての適応拡大も視野に入れている。

研究分担者 片山一朗：大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 玉井克人：大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学 濱崎俊光：大阪大学大学院医学系研究科医学統計学 梅垣昌士：大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 斎藤充弘：大阪大学大学院医学部付属病院・未来医療センター 中村歩：大阪大学大学院医学部付属病院薬剤部

研究協力者 名井陽：大阪大学医学部未来医療センター 松本章士：大阪大学医学部附属病院薬剤部 山地学：大阪大学医学部未来医療センター

A. 研究目的

目的は、薬事承認をめざした医師主導治験

を施行し有効な治療薬のない稀少難治性疾患TSCの皮膚病変に対するラパマイシン外

用薬の実用化である。

B. 研究方法

1 期間全体を通じた研究方法

24年度はラパマイシン源末の確保と外用薬の製造、安定性の検討。GLPレベルの前臨床の動物試験の施行。ファイザーよりの内服薬の前臨床、臨床データの受領。及びそれらを用いたラパマイシン外用薬の治験薬概要書の作成。さらに医師主導治験のための治験実施計画書の作成を行った。さらに25年度は24年度に作成した書類をそろえてPMDAの対面助言、治験届提出を行い、25年度中期に医師主導治験を開始し、26年度中期に終了する。医師主導治験終了後、データ解析、総括報告書の作成を行う。現時点では研究協力企業とLOIを締結し技術移行を進めているが、25年度はじめに研究協力企業との契約を済ませ、医師主導治験と並行して、企業への技術移行を行い、医師主導治験終了時には研究協力企業による希少疾病用外用薬の申請をすませ、3年目の本研究終了時には本シーズの企業への移行を行い、第Ⅲ相試験以降を引き継いでもらう。最終的に第Ⅲ相試験終了後にラパマイシン外用薬の薬事申請をおこなう予定である。これらのロードマップを図1に示した。(図1)

2 24年度研究方法及び成果

24年度は予定通り、下記の計画を遂行した。変更点は、PMDAの事前面談を経て、稀少難治性疾患で患者数が少ないこと、小児の割合が高いこと、臨床試験で血中への薬剤の移行が認められなかったこと、特に小児に有効で、有害事象がなかったことを踏まえてGCP基準の医師主導治験実施計画書を小児を含むⅠⅡ相試験に改正した。さらに、小児を含むⅠⅡ相試験への改正にとともに、安全性を重視して外用薬の濃度を臨床試験で実施済みの0.2%までに変更した。

1) GMPレベルの原薬よりGMPレベルの外用薬の製造及び安定性の検証

ラパマイシンの原薬(原薬GMP適合)を用いて我々が開発した方法を用いて、GMPレベルを遵守する当院薬剤部でGMPレベルの外用薬を製造した。さらに、製造した各濃度のラパマイシン外用薬を製造時、製造1、2、3、4ヶ月後に、分離や変色などの肉眼的な異常の有無を確認すると同時にLC/ESI-MSシステムにてラパマイシンの濃度を測定し、その安定性を検証した。製造したラパマイシン外用薬は製造4ヶ月目

は肉眼的な変化はなく、ラパマイシンの濃度も実測値/理論値は95%~100%の間で、外用薬の安定性が確認できた。

2) 前臨床の毒性試験の実施

a) 非GLPレベルの、ラパマイシン外用薬の経皮吸収量の測定及び毒性の検証

薬剤部で製造した外用薬40mgを培養モデル人工皮膚LSE-high(TESTSKIN™ (TOYOBO))のトランスウェルの表面に塗布し、37℃5% CO2下で24時間培養した後、表皮を剥がし真皮部分のラパマイシン濃度をLC/ESI-MSシステムで測定し、経皮吸収量を調べ、ラパマイシン内服薬から製造した外用薬と比較検討し、経皮吸収の効果を確認した。外用薬の吸収試験では、ラパマイシン原薬を用いた外用薬はラパマイシン試験薬を用いた外用薬とほぼ同等の吸収量であることが確認された。さらに、ラパマイシン外用薬の毒性の検証のために、BALB/cマウスの耳の皮膚に各濃度のラパマイシン外用薬を1日1回7日間塗布し、塗布後7日目まで、皮膚刺激の有無を観察した。さらに7日目の外用終了1時間後に採血を施行し、ラパマイシンの血中濃度をLC/ESI-MSシステムで測定し、血中への移行の有無を検討した。同時にマウスの外用部皮膚を採取し組織学的検討に用いた。その結果、毒性に関しても、ラパマイシン原薬を用いた外用薬は内服薬からの剤形変更の外用薬とほぼ同等であることが確認できた。

b) GLPレベルの毒性試験の実施

非GLPレベルの毒性試験の結果をふまえて、GLPレベルの

- 規格特性試験(安定性試験を含む)
- 幼若ラット・1週経皮投与予備毒性試験
- 幼若ラット・7週経皮投与毒性試験(TK付き)
- ラット・経皮投与体内動態予備試験
- ラット・13週+R6週経皮投与毒性試験(TK月付き)
- ラット吸収比較試験
- モルモット・皮膚感作性試験
- モルモット・皮膚光感作性試験
- 牛角膜を用いた眼刺激試験

を施行した。(図2)

3) 医師主導治験実施計画書の作成

PMDAの事前面談を経て、①稀少難治性疾

患で患者数が少ないこと、②小児の割合が高いこと、③臨床試験で血中への薬剤の移行が認められなかったこと、④特に小児に有効で、有害事象がなかったことを踏まえてGCP基準の医師主導治験実施計画書を小児を含むI II相試験に改正した。また小児を含むI II相試験への改正にともない、安全性を重視して外用薬の濃度を臨床試験で実施済みの0.2%までに変更した。これらの変更を踏まえて、結節性硬化症患者24-36例を対象とした0, 0.05%, 0.2%の3濃度を用いた、第I II相試験（結節性硬化症に対するラパマイシンの至適用量推測を検討する投与量ごとにプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置とする群増量試験治験）を改変作成中で、GLPレベルの前臨床の動物試験の結果を加えて今期中に完成の予定である。

4) 治験薬概要書の作成

ラパマイシンは海外では免疫抑制剤として承認済みで、ファイザーより外用薬の実用化の際に必要な内服薬の非臨床・臨床データの提供をうけた。それらの結果とGLPレベルの前臨床試験のデータを併せて治験薬概要書の作成中で、今年度中には完成の予定である。

5) 治験参加患者のリクルート

我々は皮膚科の遺伝病の専門外来で250人近い結節性硬化症の患者をフォローしており、これらを基に、治験届けが承認され次第、すみやかに患者登録を行う。

3 25年度研究方法

本年度は前年度に作成した書類をもってPMDA対面助言を経て学内IRBの承認後、治験届けを提出して、医師主導治験を開始する。同時に研究協力企業との契約を終え第III相試験準備のために外用薬製造の技術の移行を開始する。

- 1) PMDAの対面助言（金田、梅垣、斉藤、名井、山地）前年度に作成した、治験薬概要書、治験実施計画書などの必要書類をそろえてPMDAの対面助言を受ける。
- 2) 医師主導治験の治験届提出（金田、梅垣、斉藤、名井、山地）PMDAの対面助言を経て、学内IRB承認後、医師主導治験の治験届をPMDAに提出する。
- 3) 医師主導治験の実施（金田、片山、玉井、濱崎、梅垣、斉藤、名井、Darling）治験届が承認され次第、プロトコルに沿って、皮膚科学会のTSC診断基準でTSCの確診断が付き、かつ外用治療希望の患者24人の顔面の血管線維腫を対象とするラパマイシンの第

I II相試験（0, 0.05, 0.2%の3群投与量ごととプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置群増量試験）を実施し、安全性、至適有効濃度の検討を行う。

4) 研究協力企業への外用薬製造の技術の移行（中村、松本、金田、名井、片山）研究協力企業との契約を終え第III相試験準備のために外用薬製造の技術の移行を開始する。

4 26年度研究方法

1) 医師主導治験の実施（金田、片山、玉井、濱崎、梅垣、斉藤、名井、Darling）引き続き、TSCの顔面の血管線維腫を対象とするラパマイシンの第I II相試験を継続する。

2) 医師主導治験の終了とデータの整理（金田、濱崎、梅垣、斉藤、名井、Darling）治験終了後データ解析を行い、総括報告書（第I II相）を作成する。

上記終了後速やかに、研究協力企業に本事業を以降し、稀少疾病用医薬品の指定申請、第III相試験を実施の予定。

C. 倫理面への配慮

内服薬より剤形変更のラパマイシン外用薬による臨床試験は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た上で大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）研究センターにも登録して行った。

- 結節性硬化症の皮膚病変に対するラパマイシン局所外用療法の開発
2009年11月09日
- 結節性硬化症、尋常性白斑およびその他先天性白斑に対するラパマイシン外用療法の開発のための臨床試験
2011年06月20日

臨床試験の開始前には、被験者に対しては、臨床試験の目的と意義、利益と不利益、個人情報の保護、研究に同意しない場合でも被験者が治療上の不利益を被らないこと、医療者側の守秘義務、同意が得られた後でもいつでも撤回が可能であること等を含む項目について、あらかじめ十分に説明し、原則的に直接本人から同意書による同意を得た。未成年者など本人に同意能力がない場合は代諾者より同意を得たがその場合でもできる限り本人に説明し、理解を求め、本人の意志を確認した。

さらに、検体は研究の期間中、本学皮膚科にて保存し、被験者よりの破棄の要請があれば破棄することにした。検体は個人名が特定できないようにするため、連結可能匿名化を行った。

D. 研究成果のまとめ

- 1) GMPレベルの原薬よりGMPレベルの外用薬の製造及び安定性の検証
- 2) 非GLPレベルの前臨床の動物試験の実施
- 3) GLPレベルの前臨床の動物試験の実施
- 4) 医師主導治験実施計画書の作成
- 5) 治験薬概要書の作成

E. 研究目的の達成度

本研究事業の進捗状況はほぼ予定通りに進行しており、予定年度に最終成果達成の見込みである。

F. 臨床現場への研究成果の活用

- 1 現時点では医師主導治験が未終了のため、成果の活用はまだであるが、臨床試験の結果できわめて有効である事が示されたので、患者の間での期待は高い。
- 2 本外用薬はTSC以外の、mTORをターゲットとするNF1やCowden病、BHDなど他の神経皮膚症候群の皮膚病変、さらに将来的には頻度の高い皮膚良性腫瘍などにも有効であると考えられ、その効果は計り知れない。
- 3 本外用薬は結節性硬化症の皮膚病変の治療薬として、2012年6月にWashington DCで開催された第2回TSC Clinical Consensus Conferenceでも取り上げられた。
- 4 2012年7月に創設された、日本結節性硬化症研究でも新しい治療方法として紹介の予定である。
- 5 難病情報センターの結節性硬化症のページに新しい治療方法、医師主導治験の案内として追記される予定である。

G. 研究組織情報

図1に班員、研究協力者の役割を記載した。

H. 研究成果の公表

論文発表

1. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* vol 148(1):138-9 (2012)
2. Yukako MURAKAMI, Mari WATAYA-KANEDA,

Mari TANAKA, Ichiro KATAYAMA A case of tuberous sclerosis complex complicated by segmental neurofibromatosis type 1 *Journal of Dermatology* in press

3. Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. *Eur J Dermatol.* vol 22(4):568-70 (2012)
4. Masakazu Kawaguchi; Masahiro Hayashi; Ichidai Murata; Yutaka Hozumi; Noriyuki Suzuki; Yoshiyuki Ishii; Mari Wataya-Kaneda; Yoko Funasaka; Tamihiko Kawakami; Kazuyoshi Fukai; Toyoko Ochiai; Chikako Nishigori; Yoshihiko Mitsuhashi, Tamio Suzuki Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria *Journal of Dermatological Science* 2012 66(3):244-5
5. Kotobuki Y, Tanemura A, You R, Wataya-Kaneda M, et al.: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell & Melanoma Research.* vol 25(2):219-30 (2012)
6. 鈴木民雄、金田眞理、種村篤、谷岡美未、他：尋常性白斑診療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 122 巻(7) 1725-1740 2012
7. 金田眞理、片山一朗：先天代謝異常症候群(第2版) 下—病因・病態研究、診断・治療の進歩—先天性代謝異常症に伴う白斑/白皮症—フェニルケトン尿症— 日本臨床 892-896 2012

学会発表

1. M. Tani M. Nakano H. Murota M. Wataya-Kaneda I. Katayama N. Otsuka K. Fukushima K. Aozasa Case of CD30+ CD56+ CD8+ Primary Cutaneous

Peripheral T-cell Lymphoma ;
Gamma-delta (g/d) T-cell lymphoma
with Transformation into aggressive
phenotype. 2nd East-Asia dermatology
conference. 北京 2012/6. 13-16

組織球症の一例 第 24 回日本色素細胞
学会学術大会 2012. 11. 24

I. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) 出願中
1. 特許出願中

2. Yorihiisa Kotobuki, Mari
Wataya-Kaneda, , Daisuke Tsuruta,
Mari Tanaka, Atsushi Tanemura,
Masamitsu Ishii, Ichiro Katayama,
Molecular Structural Analysis for the
Hypopigmented Macules in the Patients
with Tuberous Sclerosis Molecular
Structural Analysis for the
Hypopigmented Macules in the Patients
with Tuberous Sclerosis. IPCC 2012
3. 中村歩、松本章士、田中まり、金田眞理
結節性硬化症皮膚病変に対するラパマ
イシン外用療法の開発 日本薬学会第
132 年会 北海道大学(札
幌) 2012. 3. 28-31
4. 加藤健一、壽順久、鶴田大輔、金田眞理、
種村篤、田中まり、石井正光、片山一朗
結節性硬化症白斑部のメラノサイト/メ
ラノソームの形態的検討. 第 63 回日本
皮膚科学会中部支部学術大会 大阪
2012. 10. 13-14
5. 村上有香子、金田眞理、荒瀬則子、谷守、
田中文、片山一朗、坂上麻衣子 家族内
に発症した皮膚肥満細胞腫の 2 例 第
4 2 回日本皮膚アレルギー接触皮膚炎
学会 2012. 7. 14
6. 高橋彩 金田眞理、室田浩之他 水疱、
紅斑、脱色素斑を呈したランゲルハンス

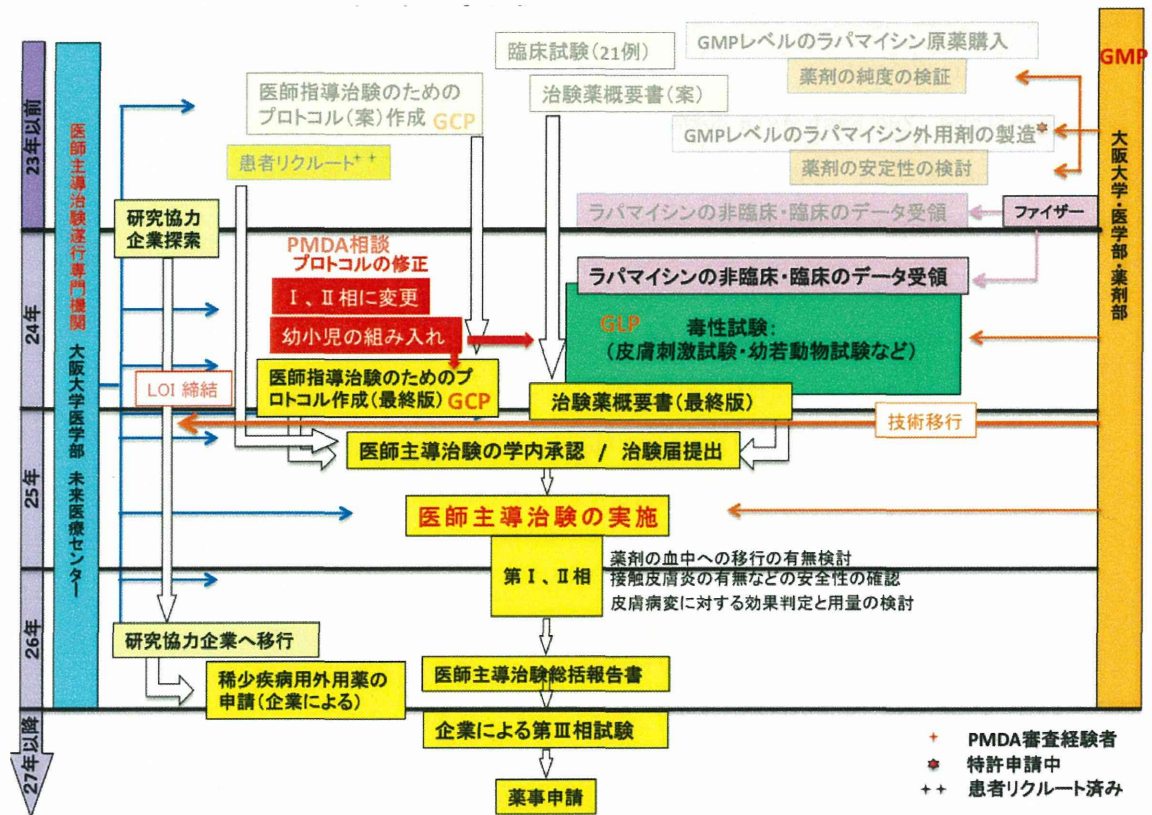


図1 研究全体のフローチャート

被験物質 シロムス

試験種類	試験系	試験番号	GLP	SD	2012年 8月	9月	10月	11月	12月	2013年 1月	2月	3月
規格、特性試験(バリデーション)	-	HD12204	非GLP	永井				D	F			
規格、特性試験(安定性含む)	-	HD12205	GLP	永井			I					I
TK測定バリデーション(ラット) (LC-MS/MS)	ラット試料	HD12206	信頼性基準	森川				D	F			
臓器中のシロムスの濃度確認バリデーション (ラット) (LC-MS/MS)	ラット試料		信頼性基準							D		F
一般毒性試験								I	D	F		
幼若ラット・1W経皮投与予備毒性試験	幼若ラット	HD12207	信頼性基準	佐々木								D
幼若ラット・7W経皮投与毒性試験(TK付)	幼若ラット	HD12208	GLP	佐々木								D
ラット・経皮投与体内動態予備試験	ラット	HD12209	信頼性基準	佐々木				I	D	F		
ラット・13W+R6W経皮投与毒性試験(TK付)	ラット	HD12210	GLP	高島								
特殊毒性試験												
モルモット・皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch 法/ストリップ法)	モルモット	HD12211	GLP	佐々木						D	F	D
モルモット・皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法)	モルモット	HD12212	GLP	佐々木								D
摘出牛角膜を用いた痛刺激試験(BCOP 法)	牛摘出角膜		GLP									

図2 GLP レベルの前臨床動物試験：予定通り試験は進行している。

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yukako, MURAKAMI, <u>Mari, WATAYA-</u> <u>KANEDA, Mari,</u> TANAKA, Ichiro KATAYAMA	A case of tuberous sclerosis complex complicated by segmental neurofibromatosis type 1	Journal of Dermatology (in press)			
Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, <u>Wataya-Kaneda M.</u> Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I	An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum.	Eur J Dermatol	22(4)	568-70	2012
Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, <u>Wataya-Kaneda M.</u> Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I	Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris.	Pigment Cell & Melanoma Research	25(2)	219-30	2012
<u>Wataya-Kaneda M.</u> Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I	A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules In tuberous sclerosis complex.	Arch Dermatol	148(1)	138-9	2012
<u>Wataya-Kaneda M.</u> Tanaka M, Nakamura A, et al	A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity.	Br J Dermatol	165(4)	912-6	2011
Masakazu Kawaguchi; Masahiro Hayashi; Ichidai Murata; Yutaka Hozumi; Noriyuki Suzuki; Yoshiyuki Ishii; <u>Mari Wataya-Kaneda;</u> Yoko Funasaka; Tamihiko Kawakami; Kazuyoshi Fukai; Toyoko Ochiai; Chikako Nishigori; Yoshihiko Mitsuhashi, Tamio Suzuki	Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria.	Journal of Dermatological	66(3)	244-5	2012
鈴木民雄、 <u>金田真理、</u> 種村篤、谷岡美未	尋常性白斑診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	122巻(7)	1725-1740	2012
<u>金田真理、</u> 片山一朗	先天代謝異常症候群(第2版)下一病因・病態研究、診断・治療の進歩—先天性代謝異常症に伴う白斑/白皮症—フェニルケトン尿症—	日本臨床		892-6	2012

Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, <u>Katayama I</u> , Miyoshi E	Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia.	Exp Dermatol	21(7)	515-9	2012
Kiyohara E, Tamai K, <u>Katayama I</u> , Kaneda Y	The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma.	Gene Ther	19(7)	734-41	2012
Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, <u>Katayama I</u>	Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency.	Eur J Dermatol	22(1)	140-2	2012
Oiso N, Kimura M, Tanemura A, Tsuruta D, Itou T, Suzuki T, <u>Katayama I</u> , Kawada A	Blaschkitis-like eruptions with hypodontia and low IκB kinase gamma expression.	J Dermatol			2012
Umegaki N, Kira M, Horiuchi T, Itoi S, Tani M, Yokomi A, Tanemura A, Miyahara H, Hatanaka M, Kitamura H, Kitano E, <u>Katayama I</u>	Etanercept is safely used for treating psoriatic arthritis in a patient complicated with type 1 hereditary angioedema.	Mod Rheumatol		[Epub ahead of print]	2012
Sugimoto T, Sozu T, <u>Hamasaki T</u> , Evans SR	A logrank test-based method for sizing clinical trials with two co-primary time-to-events endpoints.	Biostatistics			2012
<u>Hamasaki T</u> , Sugimoto T, Evans SR, Sozu T	Sample size determination for clinical trials with co-primary outcomes: Exponential event-times.	Pharmaceutical Statistics		1545	2012
Sozu T, Sugimoto T, <u>Hamasaki T</u>	Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary endpoints including mixed continuous and binary variables.	Biometrical Journal	54	716-729	2012
Sugimoto T, Sozu T, <u>Hamasaki T</u>	A convenient formula for sample size calculations in clinical trials with multiple co-primary continuous endpoints.	Pharmaceutical Statistics	11	118-128	2012

Uchinaka A, Kawaguchi N, <u>Saito A</u> (8人中5 番目)	Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart.	Mol Cell Biochem (in press)			
Saito S, Miyagawa S, <u>Saito A</u> (12人中9 番目)	Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy.	Transplantation	93(11)	1108-15	2012
Sawa Y, Miyagawa S, <u>Saito A</u> (8人中6 番目)	Tissue engineered myoblast sheets improved cardiac function sufficiently to discontinue LVAS in a patient with DCM: report of a case.	Surg Today	42(2)	181-184	2012
Kino-Oka M, Ngo TX, <u>Saito A</u> (10 人中7 番目)	Evaluation of vertical cell fluidity in a multilayered sheet of skeletal myoblasts.	J Biosci Bioeng	113(1)	128-131	2012
Ohashi M, Shu E, Nagai M, Murase K, Nakano H, <u>Tamai K</u> , Sawamura D, Hiroka T, Seishima M, Kitajima Y, Aoyama Y	Two cases of recessive dystrophic epidermolysis bullosa diagnosed as severe generalized.	J Dermatol	38	893-9	2012
Hayashi H, Nakagami H, Takeichi M, Shimamura M, Koibuchi N, Oiki E, Sato N, Koriyama H, Mori M, Gerardo Araujo R, Maeda A, Morishita R, <u>Tamai K</u> , Kaneda Y	HIG1, a novel regulator of mitochondrial γ -secretase, maintains normal mitochondrial function.	FASEB J	26(6)	[Epub ahead of print]	2012
Nakagami H, Nishikawa T, Tamura N, Maeda A, Hibino H, Mochizuki M, Shimosato T, Moriya T, Morishita R, <u>Tamai K</u> , Tomono K, Kaneda Y	Modification of a novel angiogenic peptide, AG30, for the development of novel therapeutic agents.	J Cell Mol Med	16	1629-39	2012
Fujita H, <u>Tamai K</u> , Kawachi M, Saga K, Shimbo T, Yamazaki T, Kaneda Y	Methyl-beta cyclodextrin alters the production and infectivity of Sendai virus.	Arch Virol	156	995-1005	2011
<u>Tamai K</u> , Yamazaki T, Chino T, et al	PDGFR α -positive cells in bone marrow are mobilized by HMGB1 to regenerate injured epithelia.	Proc Natl Acad Sci USA	108(16)	6609-14	2011

Iwatsuki K, Yoshimine T, <u>Umegaki M</u> , Yoshimura K, Ohnishi YI, Ishihara M, Moriwaki T	Percutaneous Diode Laser Irradiation for Lumbar Discogenic Pain: A Clinical Study.	Photomed Laser Surg	29(7)	459-63	2011
---	--	---------------------	-------	--------	------

