

GUI ソフトウェア (KUMA システム)

を導入し、より簡便に高精度データ収集を可能としている。

1. Deisenhofer, J., Epp, O., Miki, K., Huber, R. & Michel, H. Structure of the protein subunits in the photosynthetic reaction centre of *Rhodospseudomonas viridis* at 3Å resolution. *Nature* **318**, 618-624 (1985).
2. Aoyama, H. *et al.* The Whole Structure of the. (1995).
3. Toyoshima, C., Nakasako, M., Nomura, H. & Ogawa, H. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature* **405**, 647-55 (2000).
4. Palczewski, K. Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor. *Science* **289**, 739-745 (2000).
5. Cherezov, V. *et al.* High-Resolution Crystal Structure of an Engineered Human β_2 -Adrenergic. **318**, 1258-1265 (2007).
6. Tanaka, H. *et al.* Stable top-up operation at SPring-8. *Journal of synchrotron radiation* **13**, 378-91 (2006).
7. Emery, L. & Borland, M. Progress towards Top-Up Mode Operations at the Advanced Photon Source. *AIP conference proceedings* **521**, 409-414 (2000).
8. Hirata, K. *et al.* New micro-beam beamline at SPring-8, targeting at protein. *AIP conference proceedings* **1234**, 901-904 (2010).
9. Flot, D. ID23-2, the new MX microfocus beamline at the ESRF David FLOT Situation at ESRF. *Journal of Synchrotron Radiation* **17**, 107-118 (2010).
10. Fischetti, R.F. *et al.* Mini-beam collimator enables microcrystallography experiments on standard beamlines. *Journal of Synchrotron Radiation* **16**, 217-225 (2009).
11. Yoder, D.W. *et al.* One-Micron Beams for Macromolecular Crystallography at GM/CA-CAT. *AIP conference proceedings* **419**, 419-422 (2010).
12. Yamauchi, K., Mimura, H., Inagaki, K. & Mori, Y. Figuring with subnanometer-level accuracy by numerically controlled elastic emission machining. *Review of Scientific Instruments* **73**, 4028 (2002).
13. Berman, L.E. *et al.* Optics Concept for a Pair of Undulator Beamlines

- for MX. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* **649**, 131-135 (2011).
14. Padayatti, P., Palczewska, G., Sun, W., Palczewski, K. & Salom, D. Imaging of protein crystals with two-photon microscopy. *Biochemistry* **51**, 1625-37 (2012).
 15. Groves, M.R., Müller, I.B., Kreplin, X. & Müller-Dieckmann, J. A method for the general identification of protein crystals in crystallization experiments using a noncovalent fluorescent dye. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography* **63**, 526-35 (2007).
 16. Gill, H.S. Evaluating the efficacy of tryptophan fluorescence and absorbance as a selection tool for identifying protein crystals. *Acta crystallographica. Section F, Structural biology and crystallization communications* **66**, 364-72 (2010).
 17. Kissick, D.J., Gualtieri, E.J., Simpson, G.J. & Cherezov, V. Nonlinear optical imaging of integral membrane protein crystals in lipidic mesophases. *Analytical chemistry* **82**, 491-7 (2010).
 18. Ben-Shem, A. *et al.* The structure of the eukaryotic ribosome at 3.0 Å resolution. *Science (New York, N.Y.)* **334**, 1524-9 (2011).
 19. Hasegawa, K. *et al.* Development of a shutterless continuous rotation method using an X-ray CMOS detector for protein crystallography. *Journal of Applied Crystallography* **42**, 1165-1175 (2009).
 20. Snell, G. *et al.* Automated sample mounting and alignment system for biological crystallography at a synchrotron source. *Structure (London, England : 1993)* **12**, 537-45 (2004).
 21. Cipriani, F. *et al.* Automation of sample mounting for macromolecular crystallography. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography* **62**, 1251-9 (2006).
 22. Cohen, A.E., Ellis, P.J., Miller, M.D., Deacon, A.M. & Phizackerley, R.P. An automated system to mount cryo-cooled protein crystals on a synchrotron beamline, using compact sample cassettes and a small-scale robot. *Journal of Applied Crystallography* **35**, 720-726 (2002).
 23. Jacquamet, L. *et al.* Upgrade of the CATS sample changer on FIP-BM30A at the ESRF: towards a

- commercialized standard. *Journal of synchrotron radiation* **16**, 14-21 (2009).
24. Murakami, H., Ueno, G., Shimizu, N., Kumasaka, T. & Yamamoto, M. Upgrade of automated sample exchanger SPACE. *Journal of Applied Crystallography* **45**, 234-238 (2012).
 25. Ellson, R., Skinner, J.M., Allaire, M. & Orville, A.M. NIH Public Access. *Biochemistry* **50**, 4399-4401 (2012).
 26. Olieric, V. *et al.* SLS Crystallization Platform at Beamline X06DA—A Fully Automated Pipeline Enabling in Situ X-ray Diffraction Screening. 916-923 (2011).
 27. Jacquamet, L. *et al.* Automated analysis of vapor diffusion crystallization drops with an X-ray beam. *Structure (London, England : 1993)* **12**, 1219-25 (2004).
 28. le Maire, A. *et al.* In-plate protein crystallization, in situ ligand soaking and X-ray diffraction. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography* **67**, 747-55 (2011).
 29. Moukhametzianov, R. *et al.* Protein crystallography with a micrometre-sized synchrotron-radiation beam. *Acta crystallographica. Section D,*
 30. Hilgart, M.C. *et al.* Automated sample-scanning methods for radiation damage mitigation and diffraction-based centering of macromolecular crystals. *Journal of Synchrotron Radiation* **18**, 717-722 (2011).
 31. Cherezov, V. *et al.* Rastering strategy for screening and centring of microcrystal samples of human membrane proteins with a sub-10 μ m size X-ray synchrotron beam. *Journal of The Royal Society Interface* **6**, S587-S597 (2009).
 32. Zhang, Z., Sauter, N.K., van den Bedem, H., Snell, G. & Deacon, A.M. Automated diffraction image analysis and spot searching for high-throughput crystal screening. *Journal of Applied Crystallography* **39**, 112-119 (2006).
 33. Rasmussen, S.G.F. *et al.* Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* **450**, 383-7 (2007).
 34. Owen, Rudiño-Piñera, Garman - 2006 - Experimental determination of the radiation dose limit for cryocooled protein crystals.pdf.
 35. Holton, J.M. A beginner's guide to radiation damage. *Journal of Biological crystallography* **64**, 158-66 (2008).

- synchrotron radiation* **16**, 133-42 (2009).
36. Kmetko, J., Hussein, N.S., Naides, M., Kalinin, Y. & Robert, E. Quantifying X-ray radiation damage in protein crystals at cryogenic temperatures research papers Quantifying X-ray radiation damage in protein crystals at cryogenic temperatures. 1030-1038 (2006).doi:10.1107/S0907444906023869
37. Shimizu, N., Hirata, K., Hasegawa, K. & Ueno, G. Dose dependence of radiation damage for protein crystals studied at various X-ray energies Dose dependence of radiation damage for protein crystals studied at various X-ray energies. 4-10 (2007).doi:10.1107/S0909049506049296
38. Paithankar, K.S., Owen, L. & Garman, E.F. Absorbed dose calculations for macromolecular crystals : improvements to RADDOSE. 152-162 (2009).doi:10.1107/S0909049508040430
39. Kato, H.E. *et al.* Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel. *Nature* **482**, 369-74 (2012).
40. Chapman, H.N. *et al.* Femtosecond X-ray protein nanocrystallography. *Nature* **470**, 73-7 (2011).

C. 研究結果

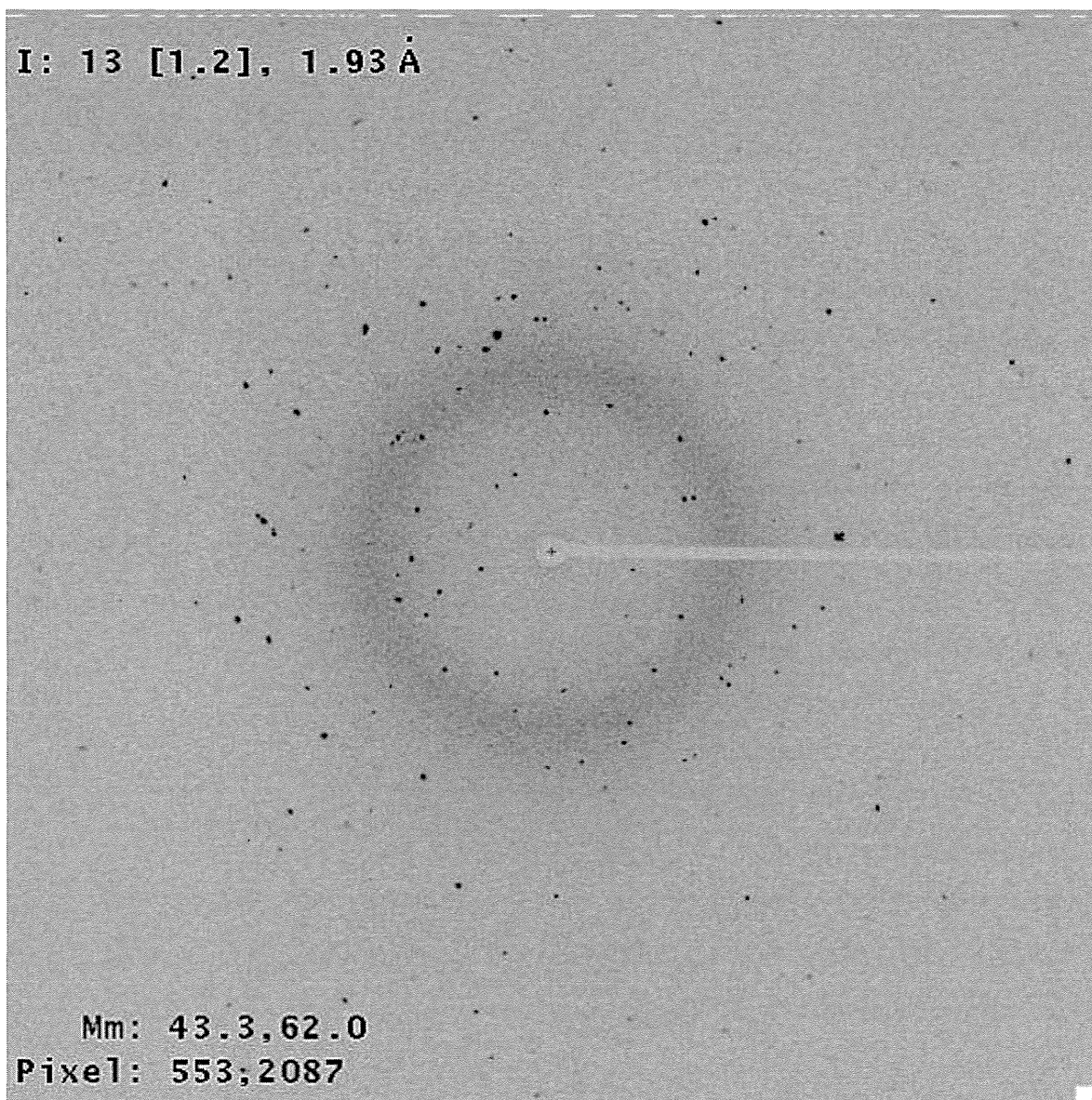


図 1 多結晶からの回折パターン

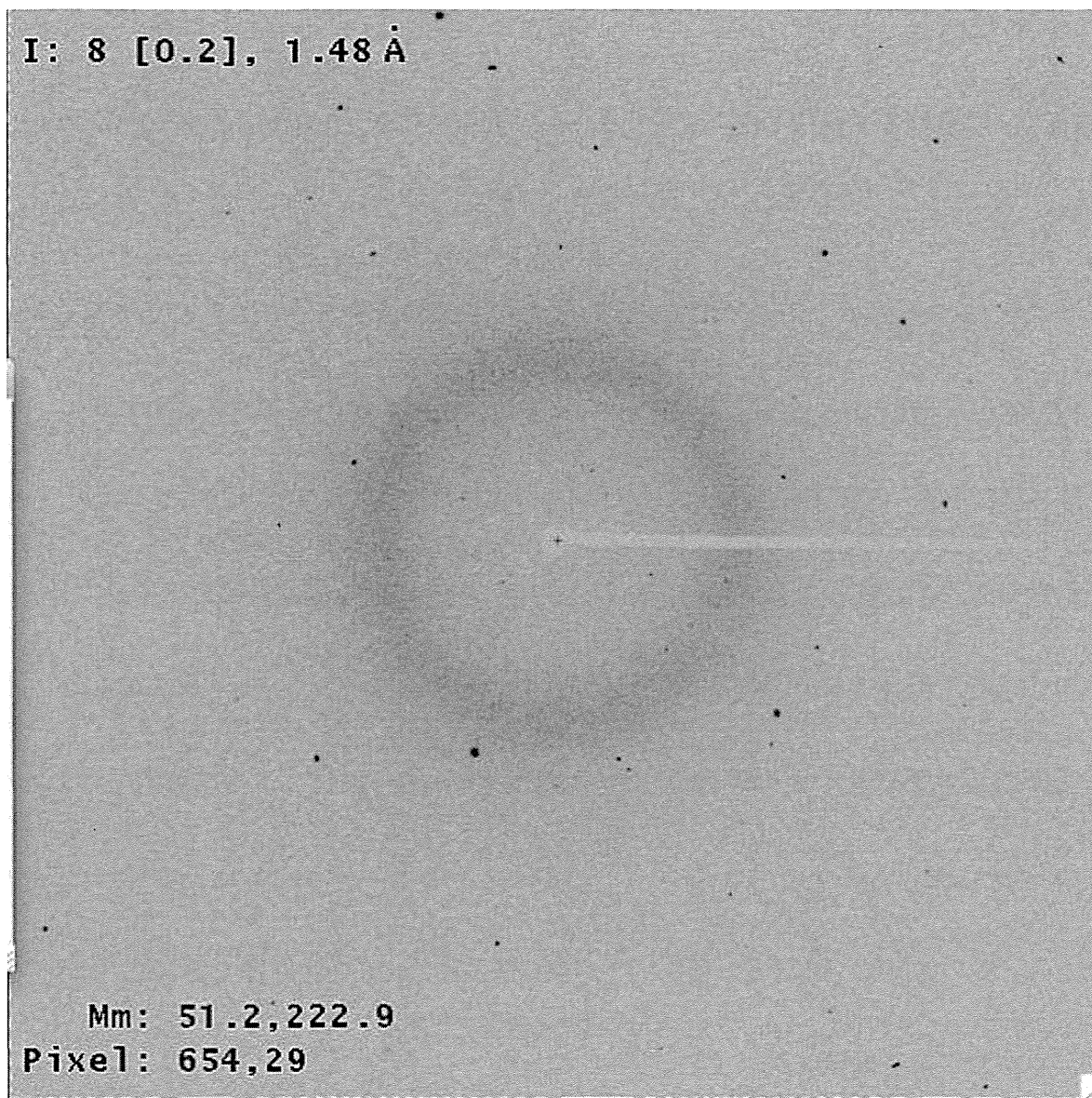


図 2 単結晶からの回折パターン

図 1、図 2 にある新規制癌物質の結晶からの回折パターンを示した。これらの回折像はSPring-8ビームラインBL32XUにおいて測定した。試料はキャピラリ中に封入し、ゴニオメータ上に着磁性の台座にて取り付け、5°回転させながら、2 × 2 ミクロン 約 4 ×

10¹¹ 光子/秒の強さのX線を1秒間露光して回折像を得た。試料が同じ、調製の方法が異なる回折像を図 1 と図 2 に示している。従来、結晶構造解析で必要となる構造因子を取得するためには結晶は「ただ一つ」X線に照射される必要がある。ただ一つ、つまり、単結

晶からのX線回折は図2に示すようなものであり、この場合、結晶格子や格子の配向(X線に対する傾き)を決定すること(指数付け)が容易である。図2のような理想的な回折強度が結晶を90-180°回転させても得られるような条件は「結晶がビームサイズより大きい間隔で1個ずつ並んでいる」ことである。データ収集中の結晶の動きをゴニオメータの回転軸の上から模式的に記したのが図3である。キャピラリ内部に存在する単結晶の一つをゴニオメータの回転軸(図3中の黄色いまる)に合わせて測定を開始したとする。

測定中、回折像はゴニオメータを回転させながら取得するが、この図の場合、およそ90°ほどゴニオメータを回したところで、X線光路上に二つの結晶が存在する状態になる。図1の場合には、照射した条件ではX線ビームに「多数の微小結晶」があたっていて、それぞれから出てきた回折強度がX線CCD検出器上で重なっている事がわかる。図2はこのゴニオメータの方位では単結晶であったが、数度ゴニオメータを回した方位ではやはり複数結晶からの回折強度を観測するに至った。

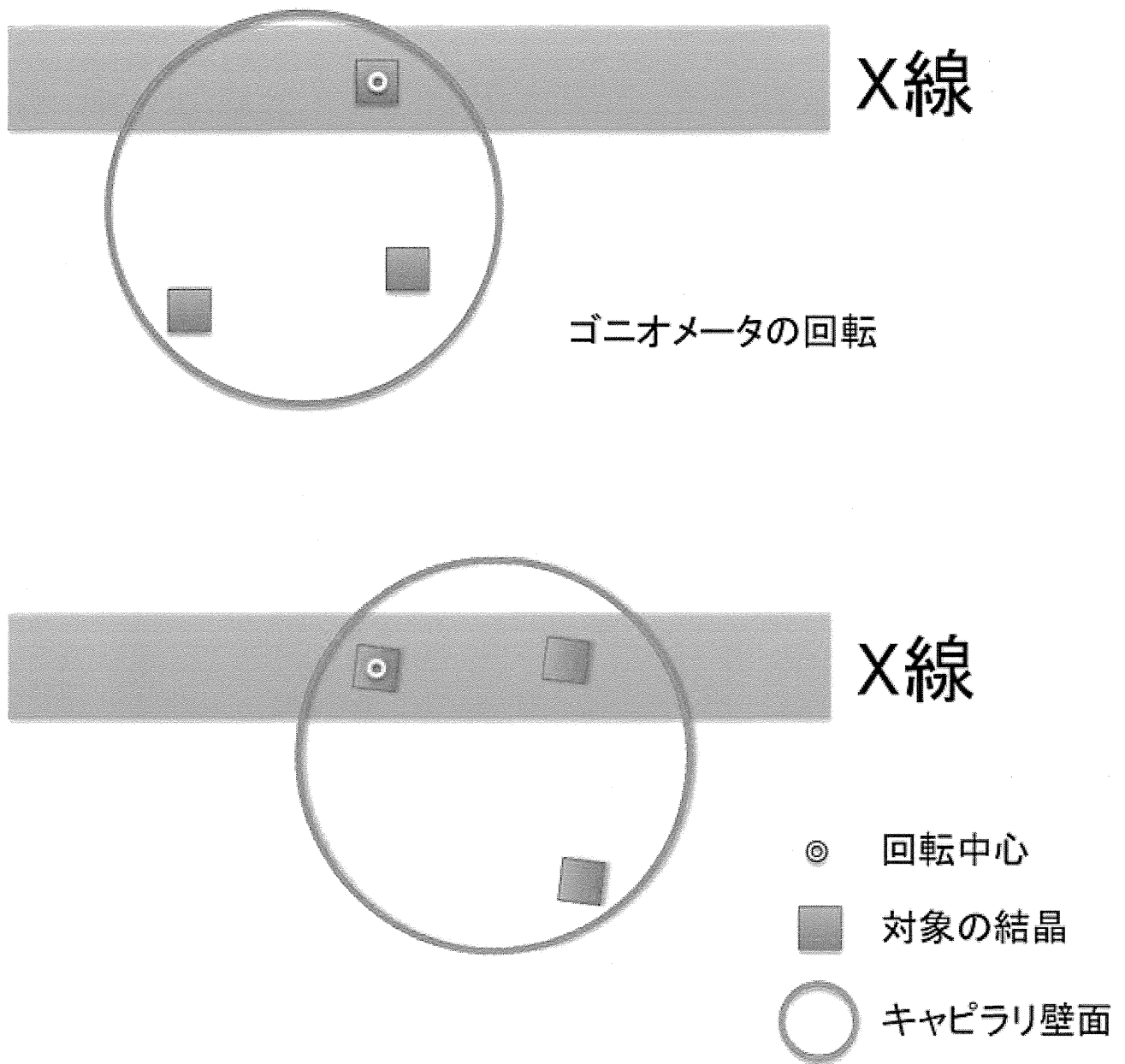


図 3

D. 考察

これらの実験結果からわかることは微小結晶が大量にキャピラリに封入された場合、X線ビームに照射される範囲に他の微小結晶が存在しないこと、その試料調製を考案する

ことである。具体的には結晶試料をゴニオメータ上に載せる以前の試料準備（試料のマウント方法）について検討および装置開発を進める方針とした。

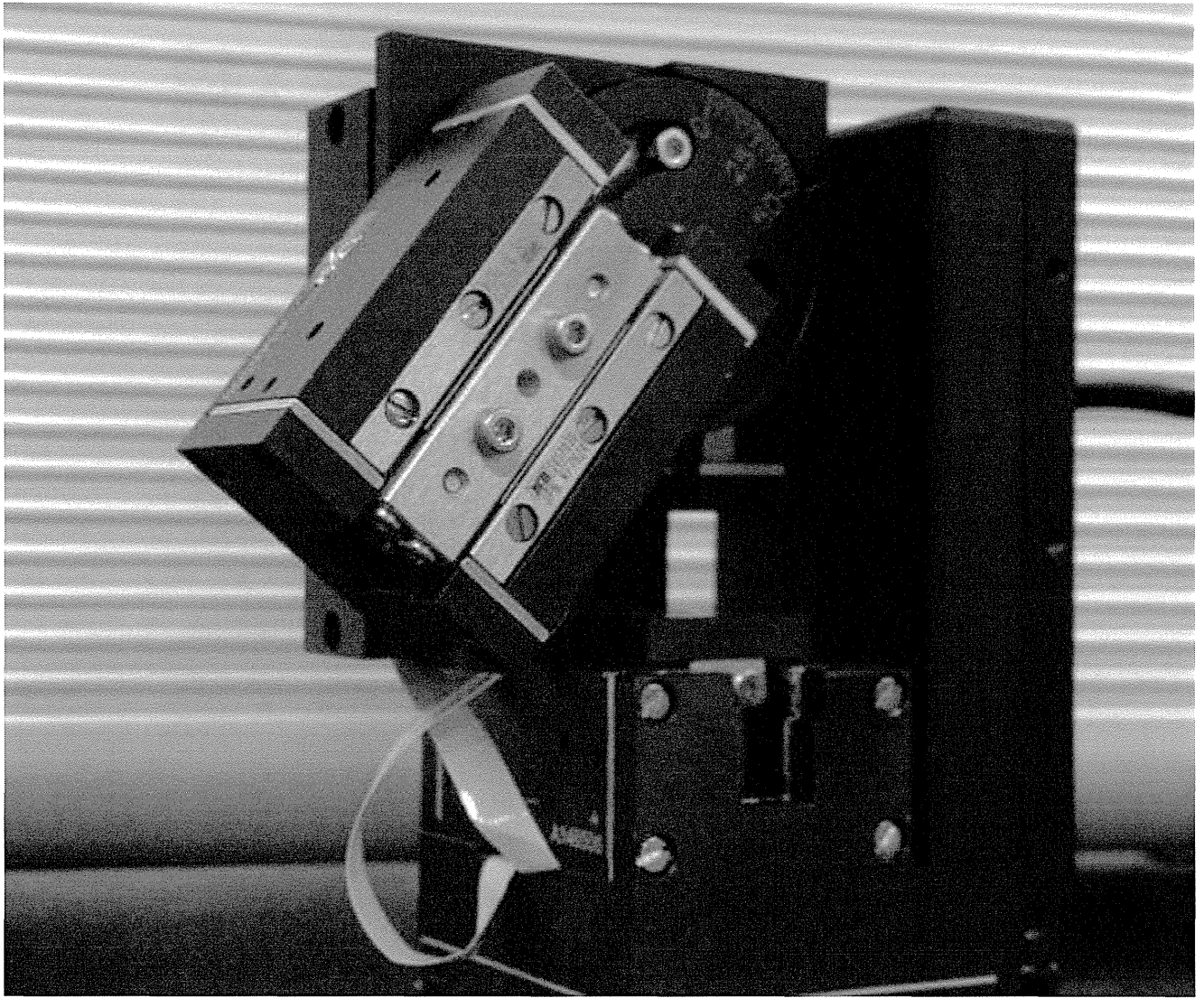


図 4 高精度マニピュレータ

図 4 に高精度マニピュレータを示した。このマニピュレータは piezo 素子を利用して、高速かつ高精度（サブミクロン精度）に XYZ の 3 軸を操作することが可能な装置である。

この装置を利用して、現在、数ミクロンの微小結晶を選定し、複数個のみゴニオメータにマウントできるシステム開発を行っている。

大型放射光施設SPring-8の高フラックス微を用いて、種々の制癌剤候補物質の結晶構造解析を進めている。得られた試料のサイズから、原子分解能で構造解析は可能な回折能を有していることを確認することができた。今後の課題として、得られたミクロンオーダーの微小試料結晶を単結晶として操作し、X線微小ビームが利用可能なビームラインB

L32XU回折実験を行う際のゴニオメータ上にマウントすることが可能なシステムを構築することが必須であると考え、現在、超微小距離の制御が可能なマニピュレータと高倍率顕微鏡を用いた微小試料ハンドリングシステムの構築を進めている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirata, K., Kawano, Y., Ueno, G., Hashimoto, K., Murakami, H., Hasegawa, K., Hikima, T., Kumasa-
a, T., Yamamoto, M: Achievement
of protein micro-crystallography
at SPring-8 beamline BL32XU. J.
Phys.: Conf. Ser. 425, 012002, 2013

2. Inoue, N., Hamada, D., Kamikubo,
H., **Hirata, K.**, Kataoka, M.,
Yamamoto, M., Ikawa, M., Okabe,
M., Hagihara, Y: Molecular dis-
section of IZUMO1, a sperm protei-
n essential for sperm-egg fusion.
Development 140, 3221–3229, 2013

3. Nishizawa, T., Kita, S., Maturana,
A.D., Furuya, N., **Hirata, K.**, Kasu-
ya, G., Ogasawara, S., Dohmae,
N., Iwamoto, T., Ishitani, R., Nureki,
O: Structural Basis for the Cou-
nter-Transport Mechanism of a H⁺/
Ca²⁺ Exchanger. Science 341, 168–
172, 2013

4. Yonekura, K., Watanabe, M., Kag-
eyama, Y., **Hirata, K.**, Yamamo-
to, M., Maki-Yonekura, S: Regula-
tor Hfq Binds Catalase HPII: Cry-
stal Structure of the Complex. P
LoS ONE 8, e78216, 2013

5. Hikima, T.,

Hashimoto, H., Murakami,

H., Ueno, G., Kawano, Y., Hirata,

K., Hasegawa, K., Kumasaka, T.,

Yamamoto, M: 3D Manipulation of

Protein Microcrystals with optical

Tweezers for X-ray

Crystallography.

J. Phys.: Conf. Ser. 425,

012011, 2013

6. 平田邦生・山本雅貴「放射光微小ビ-
ームが切り拓くタンパク質微小結晶
構造解析」膜タンパク質構造研究
第17号 化学同人社, 2013/10/15

2. 学会発表

1. アメリカ結晶学会年会 “A new app-
roach towards damage-free and high-
resolution protein crystallography at S
ACLA”(Poster Presentation)

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（医療機器開発推進研究事業）
（分担）研究報告書

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発
（臨床試験の検討）

研究代表者 石川 義弘 横浜市立大学

研究要旨

医療機器の開発において、申請及び審査体制などの観点から、重要と思われる様々な項目に関して検討を行った。我が国の医療機器開発体制は、いわゆるデバイスラグの改善を目的として大きく変化している。アクションプログラムとして、世界に先駆けた新医療機器の開発を進めるために、どのような課題の検討が行われているかを考察した。

研究分担者 浦野 勉

横浜市立大学・大学院医学研究科

客員教授

浦野 勉 (研究分担者)

A. 研究目的

薬事法では、医療機器とは、ヒトもしくは動物の疾病の診断、治療もしくは予防に使用されること、またはヒトもしくは動物の身体の構造もしくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であり、政令により個々を定めている。また、リスク管理の観点から分類されており、クラス1の一般医療機器から、クラス2の管理医療機器、さらにはクラス3および4の高度管理医療機器に分類されている。医薬品に比べて医療機器は、市場規模は小さいが、多種・多領域にわたる開発が行われており、中小企業による承認申請が多いことも特徴である。承認申請された場合、その審査は、医薬品と同様に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が担当するが、申請から認可まで要する期間に関して、薬剤のドラッグラグと同様に、デバイスラグに関する関心は高まっている。治験の迅速化のための様々な試みが進んでおり、欧米で承認を受けてから我が国で承認を受けるまでの期間短縮が図られている。新規のがん治療機器を含めて承認プロセスを理解し、新規の医療機器の効率的な開発を進めるための戦略について公開資料を使用して検討することを目的とした¹⁾。

B. 研究方法

我が国における新医療機器の申請および審査のシステムが、世界の中でどのような状況にあり、その改善のためにどのような努力がなされているかを、公開資料を参考に検討した。交流磁場発生装置などの新規がん治療機器の申請においても、同様の審査体制が必要とされると考えられるためである。とりわけ近年学問的関心もたれている医療機器

を開発した際に、新規参入者にとってどのような情報が不可欠であるかを検討した。

C. 研究結果

全世界的な医療機器の規制には類似性があり、リスクの低い医療機器では基準に準じていることをもって届出制度が導入されている。一方、リスクの高い医療機器は臨床試験を含む申請根拠を基にした承認制度となっている。新規参入者にとって規制の全容は十分理解する必要がある²⁾。

欧州においては、MDD（Medical Device Directive）が欧州医療機器指令に定められた内容を各国の規制に取り込むことが求められている。EU加盟国で流通するすべての医療機器はこのためMDDに準拠しなければならない。とりわけ、MDDにおいては、人体に使用される器具、機械用具、材料またはその他の製品に適用する基本的要求事項を求めている。その目的としては、疾病の診断、予防、監視、治療または苦痛緩和があげられ、さらには負傷または身体障がい診断、予防、監視、治療、または苦痛緩和があげられている。さらに解剖学的または生理学的プロセスの検査、代替、修正に加えて、受胎調節も含むとされている。これに該当する製品はすべて分析され、リスクに応じて分類されている。承認にあたってはMDDの要求事項を満たす必要があり、適合性評価基準に従った審査が行われている。審査を経た製品にはCEマーキングが行われ、MDDに対する適合性が示されることとなる。これがEU全域において使用許可となる。

米国においては、同様の役割をになうのがFDA（CDRH：Center for Devices and Radiological Health）であり、リスクの高い医療機器、新規性の高い医療機器については市販前承認（PMA）を得なければならない。リスクの低い医療機器について

は510（k）と呼ばれる市販前届出制度がある。

我が国における、医療機器の承認ではPMDAが審査の主体となっている。迅速で効率的な開発に際しては、治験計画の相談をはじめとして種々の相談事業を行っており、医療機器申請に際しての必要な情報等についての相談も行われている³⁾。

PMDAの審査体制は、審査人員の変遷を継時的に比較すると、平成19年度は医療機器の審査人員が18名であったものが、平成20年度は36名、平成21年度は47名、平成22年度は56名、平成23年度は73名、平成25年度は104名となっており、着実に審査体制が固まりつつある。医療機器の承認品目数を調べると、平成18年度には1342件であったものが、平成20年度には2459件となっている。このような増加にもかかわらず、新規医療機器の審査期間の日米比較を行ってみると、平成16年度には日本が35.8か月、米国が14.5か月であったものが、平成18年度には米国15カ月に対して日本が19.7か月とほぼ同様の期間に短縮されつつある。FDAのマンパワーおよび年間予算が、我が国の10倍程度であることを考慮すると、集中的な取り組みと考えられる⁴⁾。

このような背景として、審査の迅速化を進めるために厚生労働省が平成20年12月に策定した「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」である。当該企画では、行政側と申請者双方の努力により、通常品目の承認までの期間に関しては、中央値14か月を達成目標としている⁵⁾。臨床試験が含むものに関しても昨年度の報告によれば同様の数字が出ており⁶⁾、少なくとも医療機器の開発においては、迅速な審査が行われ、審査期間の短縮が達成されつつある。

D. 考察

交流磁場発生装置などの新規医療機器の開発を

見据えた場合、最も重要なことは、医療機器としての安全性と有効性の確認である。当該確認に必要な情報を整理することが重要であると考えられる。医療機器ではリスク分類されており、承認審査では、臨床試験を含め必要な情報が異なっていることに留意が必要である。したがって、開発においては、非臨床・臨床を含め入手すべき内容を、科学的な評価に耐えうる情報としてデータ収集することが効率的な開発をするために重要と考えられる。

新規の医療機器の開発では特に、早期から審査当局との情報の共有が重要であり、また、科学的に評価できるデータを収集するのに際して、適切な申請書の作成につながることを念頭にしておく必要がある。これによって、審査する側は、科学的根拠に基づいて審査を遂行することが可能になると考えられる。

現在の日本が遂行する新成長戦略においても、ライフイノベーションは国家戦略プロジェクトとして重要な位置にあると考えられる。世界でもまれな高齢化社会となっているわが国にとって、産業界の技術をライフイノベーションに転用することは極めて重要であり、このためには、産・官・学の三者が最善の努力を続けることが必須となると考えられる。如何に三者が強力な協力体制を築くことができるか、そしてその体制のもとに科学的な根拠に基づいて審査および承認を進めていくが課題となる⁷⁾。

E. 結論

がん治療における新規の医療機器の開発は、がんを中心とした脳血管障害、心血管障害といった我が国の疾病構造を考えるに極めて重要課題である。とりわけ高齢化に付随し、がん罹患が増えることが予想され、「がん治療」が重要な開発ターゲットとなっている。がん治療に対して、画期的な医療機器が、

迅速に承認を受けるためには、審査に必要な臨床試験計画を効率よく行うことが必要であると考え。そのため、開発に必須の情報を開発の初期段階から審査当局と治験相談等で議論し進めることが肝心と考える。我が国の審査体制は、世界的な迅速な承認体制に匹敵する体制づくりが進んでいる。このような体制づくりは新薬および新医療機器を問わず充実してきており、磁性抗がん剤及びその応用に必要な医療機器の開発においても同様の状況であると結論づけられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

文献

- (1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 平

成25年度の業務運営に関する年度計画 平成25年3月29日

- (2) 田村敦史 薬事法制度の基礎 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新たに医療機器産業に参入する企業のためのセミナー 平成23年4月7日
- (3) 川原章 GLP, QMS, GCPのポイント 新たに医療機器産業に参入する企業のためのセミナー 平成23年4月7日
- (4) 内海英雄 医療機器審査を取り巻く状況 新たに医療機器産業に参入する企業のためのセミナー 平成23年4月7日
- (5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 新医療機器にかかわる承認審査の標準的プロセスにおけるタイムラインについて 平成25年11月20日
- (6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 改良医療機器（臨床あり）にかかわる承認審査の標準的プロセスにおけるタイムラインについて 平成26年3月28日
- (7) 近藤達也 我が国におけるトランスレーションリサーチの現状と課題について 日本医師会学術振興会議 平成25年8月

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（分担）研究報告書

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発

研究分担者 森田 豊

研究要旨：

- これまで磁性体粒子を介した Drug Delivery System は、主に熱を発生させるために臨床応用がされており、薬剤そのものを到達させる時間を短縮したり、投与量を最小限に抑えつつ有効性を高める臨床応用には未だ至っていない。癌組織や周囲の正常組織に対して最適な有効性と安全性を求めるには、投与量、暴露時間、温度調節など臨床応用までに解決すべき多くの課題が残されており、医学、生物、物理、薬学、工学など様々な分野に亘る科学者とのコラボレーションが必要とされている。
- Drug Delivery System としての磁性体微小粒子の活用は、1978 年の Widdler の研究から 36 年が経過した現在においても尚、Pre-Clinical Drug Development の段階にあり、Phase-I 臨床試験に移行する前の段階である。
- First In Human 試験を開始できる前提となる基礎データの収集と解析を行うとともに、過去の実施例から学び、科学的、倫理的に試験実施を可能とする十分な検討と準備を行う。また、臨床試験を準備するに際し、信頼性に欠ける紙媒体でのデータ収集を廃し、GCP に則った国際標準の EDC(Electronic Data Capture)の導入を検討し、効率的かつ正確なデータ収集とデータの品質を保証するデータマネジメントシステムを確立する必要がある。そこで、横浜市大附属病院において実施計画中であった癌患者の便秘症の調査研究を例にとり、オープンソースの国際標準 EDC である OpenClinica の導入を目指した実証実験を開始した。

研究分担者

棗田 豊 横浜市立大学・客員教授

A. 研究目的

- 磁性抗がん剤を用いた臨床試験を目指す
前提として、GCPに則った臨床試験実施体制およびデータの品質を保証できるデータマネージメントの基盤を確立する。
- 患者を被験者とする臨床試験の実施に際し、オープンソースの国際標準EDC (Electronic Data Capture)である OpenClinicaを導入し、ログ管理のされた環境でデータの収集とデータマネージメントを行う。通院中の癌患者の治療内容と排便状況の調査に係わる臨床試験実施計画書を作成し正確なデータ収集と信頼性保証のプロセスを確立することを目的とした。
- 磁性体化合物の臨床応用に際し、下に掲げる研究の背景と進展に留意し、First in Human 試験の実施に必要な安全性と有効性の Preclinical Data を集める。
- 磁気マイクロスフェア (MMS) を使用し

た、ヒトにおける最初の癌治療臨床試験は、14 人の患者で進行固形肝癌の治療に関して、1996 年にドイツで報告された。

(Lubbe et.al., 1996)

- 強磁性体ナノ粒子は、外部磁場による局所的制御の下で、特定の標的組織に限定的に送達される可能性を提供する。
- 直径 10nm 以下の強磁性体ナノ粒子は「超常磁性」特性を持ち、外部磁場を低く抑える事ができるので、ペースメーカー等への影響を回避する上でも有用である。
- 生体適合性ポリマーは、ナノ粒子を細網内皮系から逃がす作用があるので、薬物の長期投与を可能にする。磁性ナノ粒子は、脳腫瘍の診断および治療にとっても大きな可能性を有している。血液脳関門 (BBB) を通過させて腫瘍細胞を標的とする一般的な方法の一つは、浸透性の増強及び保持効果 (EPR) を利用するものである。

B. 研究方法

- 磁性抗がん剤を用いた臨床試験を実施する前段階として、癌患者を被験者とする便秘症の調査研究を行い、実施体制・基盤の整備を図る。
- 癌患者の便秘症は、もともと便秘であったもの、疾患の進行により消化管が狭窄・閉塞し排便が困難になる、オピオイド鎮痛薬や抗ガン剤など投与薬剤によるものなど、様々な要因による。また治療の方法や困難度も異なる。
- FDAのGuidance for Industry Irritable Bowel Syndrome: Clinical Evaluation of Drugs for Treatment (2012) によると、PRO (Patient-Reported Outcome) ベースのデータを収集する場合、データ収集の段階から既に「バイアス」が入ってしまう為、研究を開始する前に、本バイアス対策を行った計測方法を推奨している。便秘症状に対する薬剤効果を判定する上で、最も客観性が高いのは「排便回数/週」であり、FDAはこれをプライマリー・エンドポイント (PE) に推奨し

ている。

- FDAガイダンス (2012) ではプライマリー・エンドポイントの第二の候補として abdominal pain を挙げている。abdominal pain は IBS の最大の特徴であり、これを改善しない限り IBS の治療薬と言い難い。そこで FDA は abdominal pain を 0~10 の 11 段階に区分し、過去 24 時間に制限を設け 24 時間以内で 0~10 の何れのレベルになるかを問診している。人間の短期記憶や主観的印象は時間の経過と共に減衰して行くので、過去を 24 時間前までと制限を設け abdominal pain を指標化している。
- 便秘を正確に評価するには、研究者間で世界的に広く採用されている方法を用いる必要があるが、便秘の評価として、これまで以下の方法が用いられてきた。1) Constipation Assessment Scale (McShane & McLane 1985) 2) Cleveland Clinic Score (Agachan, Chen, Pfeiffer, Reissman, Wexner 1996) 3) Sy

mptom Severity Score 4) Patient Assessment of Constipation-Symptom

5) Patient Assessment of Constipation-Quality of Life 6) Visual Scale

Analog Questionnaire 7) Garrigues

Questionnaire 8) Chinese Constipation

Questionnaire 9) Knowles

Eccersley Scott Symptom Score 1

0) Longo scoring systems for ODS

- 腹部のがんは腸管が細くなり、腸閉塞を併発する場合があって、見かけ上便秘になる。この種の便秘は、Obstructed Defecation Syndrome と呼ばれ下剤を処方しても改善しない。

便秘は、最も一般的な胃腸障害の一つである。

米国だけでも年間300万人以上が下剤の処方を受けており、毎年8億ドル以上

のOTC薬の下剤が消費されている。便秘の症状やリスクファクターに関連する

種々の要因は、便秘が多因子性である事

を示唆している。便秘の疫学研究は、潜在的リスクファクターを解明する上でも、高リスクで発症する集団を同定する上でも有益である。

(倫理面への配慮)

医療費および健康被害補償：被験者に健康被害が生じた場合、臨床研究機関はその治療に関する医療の提供など必要かつ適切な処置を行う。

C. 研究結果

- 実施計画書作成段階であり、臨床結果は次のステップとなる。症例報告書の作成に関しては、研究責任医師等は、同意を取得したすべての被験者を速やかに EDC システムに登録し、「調査項目及び調査時期」にて規定した情報システムに記録するよう、準備を進めている。

D. 考察

- 規則の整備：世界標準である ICH-GCP を念頭に臨床研究に関する規則（標準業務手順書）を整備し、病院長、倫理

審査委員会、研究者、倫理審査委員会事務局等の責務と業務を明確にする。疫学研究においてもデータの品質管理は同様であるが、その性格上、同意取得の取得方法や個人情報の管理には十分な配慮が必要である。

E. 結論

磁性抗がん剤を用いた臨床試験を直ぐに始められる段階ではないため、その前提となる信頼性の高い治験を保証する国際標準Electronic Data Capture (EDC) のOpenClinicaを横浜市立大学附属病院に導入し、がん患者の便秘症を課題として、eCRFの作成、治験の質を保証するデジタルチェックの組み込みを完了した。現在、プロトコルについての倫理審査を待っている状況であり、審査の結果によってはeCRFの修正をしてから、症例の組み込みを開始することになる。その後、システムを稼働させ、QC・QAチェックを実施し、必要な改良を加えて、磁性化

合物抗がん剤を用いた治験の開始に備える。

F. 健康危険情報

■ 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. T. MIYAMAE, M. SEKI, T. NAGA, S. UCHINO, H. ASAZUMA, T. YOSHIDA, Y. IIZUKA, M. KIKUCHI, T. IMAGAWA, Y. NATSUMEDA, S. YOKOTA, Y. YAMAMOTO: Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep.* 2013;18(1):12-9. doi: 10.1179/1351000212Y.00000000 36.
2. Y. OKANO, U. NEZU, Y. ENOKIDA, M. T. LEE, H. KINOSHITA, A. LEZHAVA, Y. HAYASHIZAKI, S. MORITA, M. TAGURI, Y. ICHIKAWA, T. KANEKO, Y. NATSUMEDA, T. YOKOSE, H. NAKAYAMA, Y. MIYAGI, T. ISHIKAWA: SNP (-617C>A) in ARE-like loci of the NRF2 gene: a new biomarker for prognosis of lung adenocarcinoma in Japanese non-smoking women. *PLoS One.* 2013 Sep 11;8(9):e73794. doi: 10.1371/journal.pone.0073794.