

# 生体内吸収性高分子担体と細胞増殖因子を用いた 難治性虚血性疾患に対する新しい再生医療の開発： オーダーメイド医療の実現に向けた検討

所 属 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター  
早期臨床試験部

研究分担者 横出 正之

## 研究要旨

標記研究の一環として、第3項先進医療(現 先進医療 B)「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」の実施における有害事象の解析を行い、本医療技術の一般化のための課題を整理することができた。

### A. 研究目的

本研究の目的は、京都大学医学部附属病院単施設による先進医療 B「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」の実施に際して生じた主要エンドポイントの一つである安全性の検証のため有害事象の解析をおこなうことである。

### B. 研究方法

上記目的達成のために、当部（臨床研究総合センター早期臨床試験部医師ならびに臨床研究コーディネーター）において、臨床試験支援部門ならびに安全性情報管理部門として被験者 10 名における有害事象の発現に関する報告から有害事象名、発現日、転帰日、重篤性につき検討を行った。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、臨床研究に関する倫理指針、第3項先進医療に関する諸通知等を遵守して、本研究を遂行した。

### C. 研究結果

本臨床試験の総被験者 10 名に対し、有害事象の発生を認めたのは 5 例、うち 3 例が因果関係不明とされた。これらはいずれも AST(GOT)上昇、ALT(GST)上昇であったが、因果関係不明

で副作用と判断された。

重篤な有害事象は 1 名にみられ、事象名は左下腿蜂窩織炎および右視床出血で入院を伴ったが試験薬との因果関係は否定された。

以上より副作用と認められた非重篤・軽度の 3 事象以外には因果関係が明らかな有害事象は重篤、非重篤のいずれにおいても認めなかった。

### D. 考察

京都大学医学部附属病院単施設による先進医療 B「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」の実施に際して生じた、主要エンドポイントの一つである安全性の検証のため有害事象の解析をおこなった。試験期間中、副作用と認められた非重篤・軽度の 3 事象以外には因果関係が明らかな有害事象は重篤、非重篤のいずれにおいても認めず安全性には重大な問題がないと判断された。

### E. 結論

以上の分担研究を通じて、「生体内吸収性高分子担体と細胞増殖因子を用いた難治性虚血性疾患に対する新しい再生医療の開発」に寄与することができた。この成果を、今後、下肢末梢性血管疾患以外を対象とする臨床試験の実施支援に役立てたい。

### 参考文献

1) Marui et al. A novel approach to therapeutic

angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J* 2007;71:1181-6.

- 2) Aronow WS et al. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74:64-5.
- 3) McDermott et al. Recruiting participants with peripheral arterial disease for clinical trials: experience from the Study to Improve Leg Circulation (SILC). *J Vasc Surg.* 2009;49:653-9.e4.
- 4) Hobbs et al. The Exercise vs Angioplasty in Claudication Trial (EXACT): reasons for recruitment failure and the implications for research into and treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2006;44:432-3.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. Absolute risk of cardiovascular disease and lipid management targets. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(9):689-697.
2. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society (JAS). Comprehensive risk management for the prevention of cardiovascular disease: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -- 2012. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(7):603-615.
3. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. Diagnostic criteria for dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(8):655-660.
4. Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Aya R, Fujitaka J, Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Miura K, Takemoto S, Kanda N, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S. Novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor: clinical trial for chronic skin ulcers. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(17-18):1931-1940.
5. Ito-Ihara T, Hong JH, Kim OJ, Sumi E, Kim SY, Tanaka S, Narita K, Hatta T, Choi EK, Choi KJ, Miyagawa T, Minami M, Murayama T, Yokode M. An international survey of physicians regarding clinical trials: a comparison between Kyoto University Hospital and Seoul National University Hospital. *BMC Med Res Methodol.* 2013; 13:130. doi: 10.1186/1471-2288-13-130.
6. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. Treatment A) lifestyle modification: executive summary of the Japan Atherosclerosis Society(JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan--2012 version. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(12):835-849.
7. Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Matsumura S, Inoue K, Marusawa H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice. *Nat Commun.* 2013;4:2883.
8. Sumi E, Teramukai S, Yamamoto K, Satoh M, Yamanaka K, Yokode M. The correlation between the number of eligible patients in routine clinical practice and the low recruitment level in clinical trials: a retrospective study using electronic medical records. *Trials.* 2013;14:426. doi: 10.1186/1745-6215-14-426.
9. Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNAs and

- Lipoprotein Metabolism. J Atheroscler Thromb. 2014;21(1):17-22.
10. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. Diagnosis of Atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2013.
  11. Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23(4):398-405. doi: 10.1002/pds.3562.
  12. Mikawa T, Maruyama T, Okamoto K, Nakagama H, Leonart ME, Tsusaka T, Hori K, Murakami I, Izumi T, Takaori-Kondo A, Yokode M, Peters G, Beach D, Kondoh H. Senescence-inducing stress promotes proteolysis of phosphoglycerate mutase via ubiquitin ligase Mdm2. J Cell Biol. 2014;204(5):729-745. doi: 10.1083/jcb.201306149.

## 2. 学会発表

### 国際会議

1. Masayuki Yokode. Geriatrics and Healthy Longevity in Japan. 20th International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) World Congress of Gerontology and Geriatrics, June 23-27 2013, Seoul Korea.

### 国内会議

1. 横出 正之. 動脈硬化性疾患の包括的管理考え方と実践. 第 45 回日本動脈硬化学会 学術集会 Page176 平成 25 年 7 月 18-19 日, 東京.

## G. 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