

201409052A

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

(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の
治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 典宏

平成 27 (2015) 年 5 月

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

(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の
治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 典宏

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

研究事業全体の総括 ----- 1
【佐藤 典宏】

II. 分担研究報告

1. 研究事業 1. 新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療 ---- 5
【實金 清博】

2. 研究事業 2. 臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発
----- 7
【筒井 裕之】

3. 研究事業 3. 小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法 ----- 11
【井口 晶裕】

4. 研究事業 4. 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発 ----- 15
【西尾 妙織】

5. 研究事業 5. 統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究 ----- 19
【久住 一郎】

6. 研究事業 6. ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療
----- 23
【白石 秀明】【山口 清次】【酒井 規夫】【深尾 敏幸】【石毛 美夏】
【沖 栄真】【越智 史博】【渡邊 健二】【中馬越 清隆】

7. 研究事業 7. 重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発
----- 27
【大西 俊介】

8. 研究事業 8. HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発 ----- 29
【秋田 弘俊】

9. 研究事業 9. TP を標的とした腫瘍診断薬[¹²³I]IIMU 注射薬の開発 ----- 31
【玉木 長良】

10. 研究事業 10. スポットスキャン陽子線治療装置を用いた悪性腫瘍に対する放射線治
療法の確立 ----- 35
【白土 博樹】

I. 総括研究報告書

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

研究代表者 佐藤 典宏 北海道大学病院 臨床研究開発センター 事業統括マネージャー・教授

研究要旨

臨床研究中核病院整備事業で整備中の基盤を活用し、画期的医薬品等の創出を目標とした細胞治療・再生医療（研究事業 1、2、7）、小児疾患・難治性疾患に対する治療法・診断法の開発（研究事業 3、4、6、8、9、10）、最適治療の確立（研究事業 5）を目指した研究を実施した。平成 26 年度は、医師主導治験を 1 件、FIH 臨床試験を 1 件開始した。また、医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を細胞治療・再生医療分野では事前面談 3 件、対面助言 3 件、医療機器分野では対面助言 1 件、医薬品分野では対面助言 1 件、事前面談 1 件を実施した。以上のように、概ね順調に研究が進んでいる。

A. 研究目的

画期的医薬品等の創出、小児疾患・難治性疾患に対する治療法の開発、最適治療の確立を目指し、臨床研究中核病院整備事業による基盤を活用し、10 の研究テーマについて治験または臨床試験を実施する。

B. 研究方法

研究事業 1（新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療）

平成 25 年度に実施した PMDA 薬事戦略相談対面助言の結果を踏まえ、品質基準の確定、非臨床試験の追加等を行った。さらに臨床試験に関する対面助言を行い臨床試験開始の準備を整えた。

研究事業 2（臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発）

細胞製剤としての製法の確立、品質基準の決定、非臨床試験の追加実施を行った。さらに臨床試験に関する PMDA 相談を行い、患者を対象とした FIH 試験の実施に向けた準備を整えた。

研究事業 3（小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法）

小児難治性白血病に対するボルテゾミブ治療法の安全性確認と薬物血中濃度の測定のため、探索的臨床試験を実施しており、引き続き症例集積を行った。

研究事業 4（常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発）

巨大肝嚢胞を有する ADPKD 患者を対象に、球状塞栓物質（Embosphere）の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始しており引き続き症例集積を行った。また、その成果を基に、本剤の薬事承認を目指して

医師主導治験を開始した。

研究事業 5（統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究）

第二世代抗精神病薬の使用ガイドラインの作成を目標に多施設共同臨床試験を開始しているが、平成 26 年度は中央モニタリングを適切に行い、進捗を管理し、目標症例 1200 例の登録を行った。

研究事業 6（ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療）

本剤の本疾患への適応を取得するため、平成 25 年度に医師主導治験を開始したが、引き続き症例集積を進めるとともにモニタリング等による品質確保を行った。さらに継続試験を医師主導治験として開始した。

研究事業 7（重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発）

平成 25 年度に実施した PMDA 薬事戦略相談に基づき、製造法の確立と品質の確認を行った。また、先行研究を参考に臨床試験計画骨子の作成を行った。

研究事業 8（HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発）

非小細胞性肺癌、唾液腺癌の進行再発癌を対象に病理組織学的解析、遺伝子解析により HER2 陽性症例を鑑別し、HER2 陽性腫瘍に対する HER2 標的薬の適応拡大を目指した臨床研究を行った。

研究事業 9（TP を標的とした腫瘍診断薬 [^{123}I] IIMU 注射薬の開発）

平成 25 年度に完了した非臨床試験結果を基に臨床試験開始の可否判断を行い、臨床試験実施計画書

を策定した。自主臨床研究審査委員会の承認を得て、TPを標的とした腫瘍診断薬^[123I]IIMUの健常人を対象とするFIH試験を開始した。

研究事業 10（スポットスキャン陽子線治療装置を用いた悪性腫瘍に対する放射線治療法の確立）

スポットスキャン法を用いた陽子線治療装置について安全性探索的試験を行うため、同装置を用いた自主臨床研究として「陽子線治療装置を用いた放射線治療の安全性試験」を開始し、安全性の確認を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトを対象とする臨床試験においては、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。非臨床試験においては、動物愛護精神を持って実施した。

C. 研究結果

研究事業 1

平成 25 年度に実施した PMDA 薬事戦略相談に基づき立案した非臨床試験実施計画に従い、試験を開始した。品質試験を行い、製造工程を確立した。臨床試験実施計画に関する PMDA 薬事戦略相談の事前面談を実施し、骨子を固めた。

研究事業 2

非臨床試験の結果、反復投与による毒性を示唆する所見は認めなかった。実施計画について PMDA 薬事戦略相談事前面談、対面助言を行った。また、北海道大学病院細胞プロセッシングセンターが治験薬 GMP に準拠した製造所として妥当か確認するために訪問調査、および対面助言を行った。

研究事業 3

探索的臨床試験に 5 例が登録された。現在のところ安全性に問題は認められなかった。また、それぞれの症例について薬物血中濃度測定を行った。

研究事業 4

5 例の ADPKD 患者に対して Embosphere による塞栓治療を実施した。現在までのところ、重篤な有害事象は認められず安全性は確認された。また、有効性を示唆する所見が得られた。PMDA 薬事戦略相談事前面談において、薬事承認時のデータパッケージについて議論を行い、医師主導治験を開始した。

研究事業 5

参加施設は全国 45 施設に及び、平成 27 年 3 月末日にて登録症例数は 1226 例となり、目標症例数に到達した。平成 26 年 7 月 28 日までに登録された症例の性別、年齢、病名、抗精神病薬の内訳について中

間解析を実施した。

研究事業 6

現在までに有効性試験に 7 例が登録された。内 2 例は継続試験に移行した。これまでのところ、重大な有害事象は認められなかった。さらに 3 施設で IRB 承認が得られ、治験開始の準備が整った。

研究事業 7

治験薬 GMP に準拠した細胞製剤を製造するための手順書などの書類を作成し、本プロトコールの手順に従って細胞製剤を製造した。製造した細胞の品質および非臨床試験を行い、安全性および有効性を確認した。さらに、FIH 試験へ向けて、臨床試験プロトコールを作成し、PMDA の事前面談の申し込みを行った。

研究事業 8

肺癌に対しては、HER2 陽性の判定と特異的遺伝子の探索を目的とした観察研究を開始し、53 例を登録した。また、介入研究では HER2 陽性患者 3 例を登録した。唾液腺癌に関しては PMDA 薬事戦略相談を実施し、実施計画書を確定した。院内 IRB により承認を受け、治験届を PMDA に提出した。

研究事業 9

TP を標的とした腫瘍診断薬^[123I]IIMU の健常人を対象とする FIH 試験を開始し、スクリーニング検査を 11 名に施行した。スクリーニング検査の結果、2 名の適格者を選抜したが、製造上のトラブルおよび被験者側の要因のため、^[123I]IIMU 注射液の投与には至らなかった。

研究事業 10

目標症例 100 例に対し 48 例を登録し、安全性の評価を行った。現在までのところ、CTCAE ver4.03 における陽子線治療による Grade 4 以上の早期有害事象は認められなかった。また、小児の臨床研究参加に向けた実施計画書の改訂を行い、IRB 承認を得た。

D. 考察

研究事業 1、2 及び 7 は、細胞医療・再生医療であり、新規技術開発も必要なことから、安全性に十分配慮しながら進めることが必要である。次年度は臨床試験開始を行う段階となった。

研究事業 3 は、安全性および薬物動態試験を兼ねた臨床試験を実施中であり、残り一例の登録を目指す。

研究事業 4 は、多発性肝嚢胞患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療は安全でかつ有効であることが示唆された。平成 26 年度に開始した医師主導治験を継続し、目標症例数 25 例の登録完了を目指し、薬事申請を目指す。

研究事業 5 は、目標症例数の集積が完了したこと
から当初計画に従い、1 年間のフォローアップ後、
解析に移る予定である。この結果に基づき統合失調
症患者における糖脂質代謝障害予防のためのガイド
ライン作成を行う。

研究事業 6 は、PMDA 薬事戦略相談を経て医師主導
治験を開始した。次年度は引き続き治験を継続する。
これまで有効な治療薬がなかった疾患において、治
療の可能性を見出す事が可能になることが予想され
る。

研究事業 8 は、ドライバー遺伝子を標的とする分
子標的治療薬の個別化治療の開発は、難治癌を克服
する上で意義が大きく、期待される。非小細胞肺癌
については、引き続き、HER2 過剰発現・遺伝子増幅
あるいは遺伝子変異の観察研究・解析を進め、臨床
試験を実施する。唾液腺癌については、医師主導治
験を開始し、症例集積を図る。

研究事業 9 は、登録を促進するために実施計画書
の見直しを行うと共に健常人募集の方法を再検討す
る。さらに次相の検討に着手し、有用性の評価に向
けた準備を整える。

研究事業 10 は、前向き臨床試験「陽子線治療装置
を用いた放射線治療の安全性試験」によって前立腺
がん、肉腫、小児腫瘍を始めとした疾患に対する陽
子線治療の適応および治療技術の蓄積を得ることが
可能となる。

E. 結論

各研究事業とも、臨床研究中核病院整備事業の基
盤を活用し、これまでに 4 件の医師主導治験、1 件
の FIH 試験が開始されるなど、当初計画にほぼ準じ
た進捗状況で研究が進んでいる。次年度は細胞医
療・再生医療分野で臨床試験開始が予定されるなど、
本年度の成果を進め、臨床試験・治験がさらに進行
することが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
分担研究報告書に記載
2. 学会発表
分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
分担研究報告書に記載
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

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（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

研究事業 1. 新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療

研究分担者 寶金 清博 北海道大学病院 脳神経外科 教授

研究要旨

脳梗塞はわが国の主要疾病の一つであり、その後遺症は日常生活に重大な支障を及ぼし、社会的コストは年々増加している。近年、骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells; BMSC)を利用した再生医療が、後遺症を改善させる新たな治療法として期待され、自己 BMSC 移植は国内外で臨床試験が開始されつつある。しかし、BMSC の安全で効率的な培養法や移植法は確立されていない。

当院では、『新たな培養・移植・イメージング技術を駆使した自己骨髄間質細胞移植による脳梗塞再生治療 - 治療メカニズムの解明を目的とした臨床試験』(RAINBOW 研究)を、平成 27 年度中の開始をめざし準備中である。本研究では他家ヒト血小板溶解物(platelet lysate: PL)を添加物に用いた BMSC 培養と、細胞を脳内に定位的移植することをプロトコールとしている。現在は、他家 PL を用いて培養されたヒト BMSC の、品質と安全性についての非臨床試験を行っており、PMDA と臨床プロトコールについて協議中である。

A. 研究目的

脳梗塞はわが国の主要疾病の一つであり、その後遺症は日常生活に重大な支障を及ぼし、社会的コストは年々増加している。近年、骨髄間質細胞(bone marrow stromal cells; BMSC)を利用した再生医療が、後遺症を改善させる新たな治療法として期待され、自己 BMSC 移植は国内外で臨床試験が開始されつつある。しかし、BMSC の安全で効率的な培養法や移植法は確立されていない。

今年度の本研究の目的は、他家ヒト血小板溶解物(platelet lysate: PL)を添加物に用いた BMSC 培養について、PL のバリデーション、培養細胞の品質と安全性に関し検討することと、臨床試験におけるプロトコールを検討することである。

B. 研究方法

ボランティアから血小板を成分採血し、GMP 準拠の濃厚血小板血漿(PRP)15 単位を作成する。院内 CPC で PRP を凍結、解凍し細胞膜を破壊する。遠心分離の後、上清をとり PL を作成する。基本培地に PL、抗生物質を加え細胞培養に用いる。

ボランティアから、局所麻酔下で腸骨稜より約 50mL の骨髄液を採取する。CPC 内に搬入し遠心分離により単核球だけを採集する。

CPC で培養フラスコに単核球の播種を行う。播種 24 時間後に浮遊細胞を除去し、接着細胞のみの培養を開始する。コンフルエントになった時点で継代を行い、全培養細胞数が細胞移植手術に必要な量(5×10^7 個)に達するまで継代培養を行う。

培養終了時に細胞生存率、無菌検査(細菌感染、マイコプラズマ感染、エンドトキシン)、フローサイトメトリー(CD34、CD45、CD44、CD90、CD105、CD166)、グライコミクス解析などを行い、培養細胞の品質を検討する。また、核型分析試験、軟寒天コロニー形成試験、一般毒性試験など安全性を検討する。

さらに臨床試験におけるプロトコールについて、対象患者、除外基準、評価項目、観察スケジュール、併用療法などを検討する。

(倫理面への配慮)

本申請では、健康成人ボランティアから採取した骨髄細胞を利用する計画のため、「北海道大学大学院医学研究科・医学部 医の倫理委員会」に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

昨年度、自家 BMSC 培養の品質と安全性について PMDA と行った薬事戦略相談に基づき、ボランティア由来の PL 作成と骨髄採取、BMSC 培養を行った。PL

作成に関しては、日赤北海道ブロック血液センターと共同でこれまでに 20 名のボランティアから血小板成分採血を行い、PL 作成を行った。これらについてバリデーションを行い、PL 作成法を確立した。この結果は原著論文として、国際学術誌に投稿準備中である。さらに当院血液内科と共同で、現在までに 6 名のボランティアから採取し、BMSC 培養を行った。これらの培養 BMSC を用いて、品質試験や非臨床安全性試験等を行っている。臨床試験プロトコールについては、現在 PMDA と協議中である。

D. 考察

本研究のような自家BMSC移植治療では、骨髄採取の際の費用、Cell Processing Center(CPC)での細胞培養の費用に加え、移植治療に関わる入院費、また脳内への直接移植の場合は移植手術にも費用が発生し、自ずと高額な費用が発生する。一方脳梗塞は、失語、片麻痺、認知症などの重篤な合併症を生じることが多く、また寝たきり患者を生み出す大きな原因として取りざたされるが、直接の医療費、介護費用に加え、患者本人および家族の生活の質が低下することによる社会的損失も重要である。再生医療を実施することにより、患者本人の生活の質をどの程度向上させることができれば、その高額な医療費と見合うのか、このことは治療の適応範囲に密接に関連する。今後、本研究ではBMSC移植治療に関する費用対効果などの医療経済学的な観点からも検討する必要があると考えられる。

E. 結論

今年度はボランティア由来の BMSC を他家 PL により培養し品質試験、安全性試験を行った。来年度は検討中の臨床プロトコールを確定させ、年度中の臨床試験開始を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamauchi T, Kuroda Y, Morita T, Shichinohe H, Houkin K, Dezawa M, Kuroda S. Therapeutic effects of human multilineage-differentiating stress

enduring (MUSE) cell transplantation into infarct brain of mice. PLoS One. 2015 Mar 6;10(3):e0116009.

2) Tan C, Shichinohe H, Abumiya T, Nakayama N, Kazumata K, Hokari M, Hamauchi S, Houkin K. Short-, middle- and long-term safety of superparamagnetic iron oxide-labeled allogeneic bone marrow stromal cell transplantation in rat model of lacunar infarction. Neuropathology. 2014 Nov 6. [Epub ahead of print]

3) Yamauchi T, Saito H, Ito M, Shichinohe H, Houkin K, Kuroda S. Platelet lysate and granulocyte-colony stimulating factor serve safe and accelerated expansion of human bone marrow stromal cells for stroke therapy. Transl Stroke Res. 2014 Dec;5(6):701-10.

4) Ito M, Shichinohe H, Houkin K, Kuroda S. Application of cell sheet technology to bone marrow stromal cell transplantation for rat brain infarct. J Tissue Eng Regen Med. 2014 Jun 12.

5) Shichinohe H, Ishihara T, Takahashi K, Tanaka Y, Miyamoto M, Yamauchi T, Saito H, Takemoto H, Houkin K, Kuroda S. Bone marrow stromal cells rescue ischemic brain by trophic effects and phenotypic change toward neural cells. Neurorehabil Neural Repair. 2015 Jan;29(1):80-9.

2. 学会発表

第14回日本再生医療学会総会 特別シンポジウム
(平成27年3月21日、パシフィコ横浜) 七戸 秀夫、
寶金 清博:細胞移植による脳梗塞再生医療-日本発
の前臨床/臨床試験ガイドラインの必要性

G. 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

研究事業 2. 臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発

研究分担者 筒井 裕之 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 循環病態内科学分野 教授

研究要旨

わが国では、人口の高齢化、生活習慣病の増加、急性心筋梗塞に対する急性期治療の普及と治療成績の向上などによって、心血管病の患者が増加の一途をたどっている。特に近年の薬物療法・非薬物療法の進歩によって、心不全患者の予後は格段に改善してきたが、重症例の予後は未だに不良であり、患者は増悪による入院を反復し、最終的には死に至る。したがって、心血管病の中でも心不全の新たな治療法の開発に対する医療現場における必要度は極めて高い。

心筋リモデリングの形成・進展には、心筋組織における炎症の遷延化・慢性化が関与する。ナチュラルキラーT (NKT) 細胞は、マクロファージや樹状細胞 (Dendritic cell; DC) などの抗原提示細胞から刺激を受け種々のサイトカインを産生する炎症細胞のひとつであるが、Th1/Th2 バランスを調節し生体における炎症を制御する「炎症調節細胞」としての役割を担っている。近年、 α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) により NKT 細胞を活性化し Th1/Th2 バランスを Th2 へシフトさせることにより自己免疫疾患やがんの予後を改善できることが報告され、慢性炎症制御は新たな治療戦略として期待されている。

A. 研究目的

本研究は、NKT 細胞の炎症制御における基盤的役割に着目し、DC を担体とした α -GalCer (α -GalCer/DC) を用いた NKT 細胞活性化の心不全における有効性を検証し、新たなパラダイムに基づく心血管病、特に心不全の新規治療法を開発しようとするものである。

B. 研究方法

本研究では、 α -GalCer/DC の心血管病治療における有効性を検証し、新規治療法として開発する。その準備として 2013-2014 年度は、1) マウス α -GalCer/DC の有効性の確認、2) ヒト α -GalCer/DC の規格決定および品質・安全性試験 (GLP 基準) と効力の確認、3) ヒト α -GalCer/DC (細胞製品) の製造体制の整備 (治験薬 GMP 基準)、4) ヒト α -GalCer/DC の心筋梗塞後心不全モデルマウスにおける有効性の確認 (非臨床試験) の 4 点について研究を遂行し、その概略は前回報告した通りである。今年度は引き続き下記について研究を遂行した。

5) ヒト α -GalCer/DC の安全性の確認 (GLP 基準) : アフェレーシスによってヒト末梢血単核球を分離し、IL-2 および GM-CSF 添加 AIM-V 培地で 6 日間培養後、 α -GalCer を添加してヒト α -GalCer/DC を作製した。ヒト α -GalCer/DC の作製は治験薬 GMP 基準に準拠し、

当院セルプロセッシングセンター (CPC) 内にて行ない、培養細胞を回収洗浄し、フローサイトメトリーを用いて樹状細胞マーカー発現割合をもとに定めた「規格試験」に適合する最終製品あるいは生理食塩水を、GLP 基準下でヌードマウスに 1 週間間隔で 2 回経静脈反復投与後 4 週間飼育観察し、ヒト α -GalCer/DC の毒性 (生存、心毒性、体重減少、血液障害、感染症、肝障害、腎障害、神経障害など) を検討した。さらに、最終製品の安全性を確認するため、GLP 基準下で詳細な副作用 (急性投与、慢性投与下での血液障害、感染症、肝障害、腎障害、神経障害など) についても検討した。また、最終製品の造腫瘍性に関しては、核型分析及び軟寒天コロニー形成試験を GLP 基準下で実施した。

C. 研究結果

1) マウス α -GalCer/DC の有効性の確認 : マウスの冠動脈を結紮虚血後、結紮解除して再灌流を行った。虚血エリアに対する梗塞サイズの割合は Vehicle 投与群に比し α -GalCer/DC 投与群で有意に抑制された。一方、左室心筋全体に対する虚血エリアは両群で差がなかった。

2) ヒト α -GalCer/DC の規格決定および品質・安全性試験 (GLP 基準) と効力の確認 : アフェレーシス施行後に細胞調製し、ヒト末梢血単核球を採取した。

IL-2 および GM-CSF 添加 AIM-V 培地で 6 日間培養後 α -GalCer を添加し、ヒト α -GalCer/DC を作製した。最終製品は培養前に比し樹状細胞マーカー発現が亢進していた。最終製品を 3×10^6 個正常マウスに静脈内投与したところ、血漿サイトカイン濃度の有意な上昇を認めた (IL-4 は投与 3 時間後、IFN- γ は投与 12 時間後に最高値)。

3) ヒト α -GalCer/DC (細胞製品) の製造体制の整備 (治験薬 GMP 基準): 複数の健常人より分離作製したヒト α -GalCer/DC データより、工程内管理試験の基準となる細胞数・胞生存率・単核球割合、規格試験の基準となる樹状細胞マーカー発現割合を定めた。

4) ヒト α -GalCer/DC の心筋梗塞後心不全モデルマウスにおける有効性の確認 (非臨床試験): 健常人より分離し、製造手順に沿って作製したヒト α -GalCer/DC 3×10^6 個あるいは vehicle を心筋梗塞後心不全マウスに投与したところ、最終製品投与群では vehicle 投与群に比し、心筋梗塞作成後 4 週間までの死亡率は有意に改善し、左室拡張末期径・収縮末期径は縮小、左室短縮率は増加し、左室拡張末期圧も有意に低下していた。

5) ヒト α -GalCer/DC の安全性の確認 (GLP 基準): 健常人より分離し、製造手順に沿って作製したヒト α -GalCer/DC 2×10^7 個あるいは生理食塩水をヌードマウスに 2 回反復投与したが、全観察期間における死亡例は認めず、血液障害、感染症、肝障害、腎障害、神経障害などに関して GLP 基準下に病理組織学的検討を行ったが、最終製品反復投与による毒性を示唆する所見は認めなかった。また、核型分析及び軟寒天コロニー形成試験も GLP 基準下で実施したが、最終製品反復投与による造腫瘍性を示唆する所見も認めなかった。

D. 考察

これまでの研究より、ヒト α -GalCer/DC の規格決定や、規格試験に適合したヒト α -GalCer/DC (最終製品) の心不全モデルに対する有効性・安全性に加えて、マウスを用いた非臨床安全性試験 (反復投与毒性試験、安全性薬理試験、および造腫瘍性試験) など、GLP 基準下で実施した非臨床試験の結果から、最終製品に関する安全性が確認された。今後はこれらの結果をもとに、PMDA 医薬品薬事戦略相談 (事前面談・対面助言) による臨床試験計画策定に関する指導・助言を受けながら、First-in-Human 試験実施に向けて、計画の策定を進めてゆく予定でいる。

E. 結論

これまでの本研究の結果から、ヒト α -GalCer/DC を用いて NKT 細胞を活性化することにより、モデルマウスにおいて心筋リモデリングが抑制される結果を得た。また、GLP 遵守非臨床試験によるヒト α -GalCer/DC の安全性も確認され、品質・規格および製造体制も整備された、これらの基礎的研究の成果をふまえ、ヒト α -GalCer/DC を生体内投与して NKT 細胞を活性化し、Th1/Th2 バランスの適正化を図って心筋リモデリングを抑制するという我々独自の発想に基づいた治療パラダイムが、実際の心不全治療として臨床応用に繋がることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D, Tsutsui H: Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. *J Cardiol.* 63(3):182-188, 2014
2. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Tsutsui H: Weekend versus weekday hospital admission and outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure: a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Heart Vessels.* 29(3):328-335, 2014
3. Imamura T, Kinugawa K, Ohtani T, Sakata Y, Higo T, Kinugawa S, Tsutsui H, Sunagawa K, Komuro I: Assessment of quality of life during long-term treatment of tolvaptan in refractory heart failure: design and rationale of the AQUA-TLV study. *Int Heart J.* 55(3):264-267, 2014
4. Hamaguchi S, Kinugawa S, Matsushima S, Fukushima A, Yokota T, Sakakibara M, Yokoshiki H, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators: Clinical

characteristics and CHADS2 score in patients with heart failure and atrial fibrillation: Insights from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD).

Int J Cardiol. 176(1):239-242, 2014

5. Fukushima A, Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, Sobirin MA, Ono T, Takahashi M, Suga T, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Kadoguchi T, Yokota T, Okita K, Tsutsui H: (Pro)renin receptors in the skeletal muscle is involved in the development of insulin resistance associated with post-infarct heart failure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 307(6):E503-514, 2014
6. Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, Takada S, Fukushima A, Suga T, Takahashi M, Ono T, Morita N, Omokawa M, Harada K, Oyama-Manabe N, Shirato H, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H: Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity. *Int J Cardiol.* 176(3):1110-2, 2014

2. 学会発表

1. Saito A, Ishimori N, Nishikawa M, Kinugawa S, Tsutsui H: Circulating invariant natural killer T cells are decreased in patients with chronic heart failure. American Heart Association 2014, 2014年11月17日, Chicago Convention Center (Chicago, America)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

名称：樹状細胞を含有する医薬およびその製造方法

発明者：筒井裕之・絹川真太郎・石森直樹・斎藤晶理

権利者：同上

種類：特許

番号：PCT/JP2015/055547

出願年月日：2015年2月26日

国内外の別： 国外

名称：樹状細胞を含有する医薬およびその製造方法

発明者：筒井裕之・絹川真太郎・石森直樹・斎藤晶理

権利者：同上

種類：特許

番号：2014-36070

出願年月日：2014年2月26日

国内外の別： 国内

2. 実用新案登録 該当なし

研究事業 3. 小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法

研究分担者 井口 晶裕 北海道大学病院 小児科 助教

研究要旨

寛解導入不能あるいは第一再発以降の小児難治性急性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性を検証し薬事承認に繋げることを目的とした医師主導治験を計画している。

治療レジメンは米国の Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) の試験に加えて UK の R3 試験のレジメンを追加した。いずれも従来型の寛解導入療法であるビンクリスチン、デキサメサゾン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼの骨格にボルテゾミブの 4 回投与を併用する内容とした。

治験を開始する前にボルテゾミブ併用化学療法の安全性評価のための探索的臨床試験を先行して開始しており既に 5 症例に投与した。この臨床試験により小児急性白血病におけるボルテゾミブの安全性を評価するとともに小児における薬物動態を確認することとしている。

A. 研究目的

寛解導入不能あるいは第一再発以降の小児難治性急性リンパ性白血病 (ALL) に対するボルテゾミブ併用化学療法の有効性と安全性を検証し薬事承認に繋げることを目的に、日本小児白血病/リンパ腫研究グループ (JPLSG) と協力し、医師主導治験、探索的臨床試験、及びプロテアソームタンパクに関連する遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

治験は国立がんセンターおよび JPLSG にて行う。
それに先立って安全性探索試験については北大で行う。

安全性探索試験

(1) 研究の種類・デザイン

非対照、非盲検の探索的臨床試験

(2) 対象

既存の治療では有効率が低いと考えられる寛解導入不能例（初回寛解導入不能例は 2 回以上の異なる治療を施行した症例のみ）、早期再発例、造血細胞移植後再発例、頻回再発例などの小児難治性 ALL を対象に以下の選択基準及び除外基準を満たす小児患者を対象とする。

(3) 選択基準

- ①初回寛解導入不能(2回以上の異なる治療を施行した症例、あるいは第1再発以降の髄外単独再発

を除いた小児ALL (B前駆細胞型及びT細胞性) の患者。

- ②骨髄に25%以上の白血病細胞浸潤を認める患者。
③初発診断時の年齢が1歳以上18歳未満かつ本試験登録時の年齢が20歳未満である患者。
④登録時に米国 Eastern Cooperative Oncology Score (ECOG) performance status (PS) スコアが 0-2 である患者。
⑤登録時にステロイドを除いた前回治療より 2 週間以上経過しており、骨髄抑制を除き、前回治療の有害事象が解決している患者。
⑥造血幹細胞移植後の症例では移植後 6 ヶ月以上経過しており、その時点で活動性のある GVHD を認めていない患者。ただし免疫抑制剤は投与中であっても減量中であること。
⑦十分な肝・腎・心機能を有し、下記の基準を全て満たしている患者。検査値は症例登録日より 14 日以内の値とする。
- ・血清総ビリルビン値 2.0mg/dl 以下
 - ・クレアチニンクリアランス 70 ml/min/1.73m² 以上
 - ・心電図にて治療を要するような異常を認めない
- ⑧本臨床試験への参加について本人又は代諾者（被験者が 16 歳以上の未成年者である場合には、本人及び代諾者）から文書で同意が得られている患者。

(4)除外基準

- ①tyrosine kinase inhibitor (TKI) による治療を一度も受けていないPh1陽性ALLの患者。
- ②ダウン症候群の患者。
- ③治療遂行に支障を来すCTCAE ver4.0 Grade3以上の中樞神経出血や白質脳症を伴う患者。
- ④過去にてんかん、ギランバレー症候群、脳炎、脳症の既往がある。難治性てんかんである患者。
- ⑤コントロール困難な感染症(活動性の結核、HIV感染症を含む)を伴う患者。
- ⑥妊娠中、又は妊娠している可能性がある患者。
- ⑦先天性、あるいは後天性免疫不全症群の既往がある患者。
- ⑧過去の治療などにより、本治療計画に含まれる薬剤の1つ以上が全く使用できない患者。
- ⑨末梢神経障害CTCAE ver4.0 Grade2以上の既往がある患者。
- ⑩マンニトール及びハウ素にアレルギーがある患者。
- ⑪過去にアンスラサイクリン系薬剤がドキソルビシン換算で350mg/m²以上投与されている患者。
- ⑫過去の治療経過中に間質性肺炎の既往がある、あるいは治療開始時にCTで間質性の異常陰影がある患者。
- ⑬再発ALL以外に二次がんを合併している患者。
- ⑭その他、担当医が本臨床試験に参加することが不適当と判断する場合。

(5)治療スケジュール

TACL レジメン

BZM: day1、4、8、11 に 1.3mg/m²をゆっくり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m²をゆっくり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1～14 に 10mg/m²を分2で経口投与し、その後 1 週間以上かけて漸減し中止する。腫瘍崩壊症候群が懸念される症例については 最大 5 日間の DEX の先行投与を許容する。経口投与が困難な場合は注射剤に変更してもよい。ただし注射剤に変更する場合の用量は経 口剤×0.825 とする。

DOX: day1、2 に 60mg/m²を 1 時間以上かけて点滴静注する。

L-ASP: day2、5、8、11、15、18、22、25

に 10000U/m²を 6 時間かけて点滴静注又は筋注する。5%ブドウ糖に溶解する。Day15、18、22、25 投与時は投与前にステロイドホルモン、抗ヒスタミン剤を使用する。

IT MTX: day1に MTXを髄注する。1 歳 8mg、2 歳 10mg、3 歳以上 12mg。但しこの治療研究開始前 1 週間に髄注を施行している患者は省略する。

IT Triple¹: 全例 day15 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。

Ara-C 1 歳 20mg、2 歳 26mg、3 歳以上 30mg

HDC 1 歳 6mg、2 歳 8mg、3 歳以上 10mg

IT Triple²: 研究開始時 CNS 陽性患者のみ day8、15、21 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。用量は上記と同様。

R3 レジメン

BZM: day1、4、15、18 に 1.3mg/m²をゆっくり静注。

VCR: day1、8、15、22 に 1.5mg/m²をゆっくり静注。最大投与量は 2.0mg。

DEX: day1～5、15～19 に 10mg/m²を分2で経口投与し、その後漸減し中止する。腫瘍崩壊症候群が懸念される症例については 最大5日間の DEX の先行投与を許容する。経口投与が困難な場合は注射剤に変更してもよい。ただし注射剤に変更する場合の用量は経 口剤×0.825 とする。

MIT: day1、2 に 10mg/m²を 1 時間かけて点滴静注する。

L-ASP: day2、5、9、12、16、19、23、26 に 10000U/m²を 6 時間かけて点滴静注又は筋注する。5%ブドウ糖に溶解する。Day9、12、23、26 投与時は投与前にステロイドホルモン、抗ヒスタミン剤を使用する。

IT MTX: day1に MTXを髄注する。1 歳 8mg、2 歳 10mg、3 歳以上 12mg。但しこの治療研究開始前 1 週間に髄注を施行している患者は省略する。

IT Triple¹: 全例 day15 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。

Ara-C 1 歳 20mg、2 歳 26mg、3 歳以上 30mg

HDC 1 歳 6mg、2 歳 8mg、3 歳以上 10mg

IT Triple²: 研究開始時 CNS 陽性患者のみ day8、15、21 に MTX、Ara-C、HDC を髄注する。用量は上記と同様。

(6) エンドポイント

探索的臨床試験

プライマリーエンドポイント

有害事象（用量制限毒性：dose limiting toxicity、DLT）の発生の有無

セカンダリーエンドポイント

治療反応率（完全寛解と部分寛解の和）

完全寛解率

DLT 以外の有害事象発生率

4 か月無イベント生存率

C. 研究結果

治験については国立がんセンターおよび JPLSG を中心とした多施設共同試験で行う。治療内容は TCCSG のレジメンを骨格とし、ボルテゾミブの有無によるランダム化試験とするデザインとすることに決定し、治験開始に向けて PMDA と協議している。

探索的臨床試験は多施設共同の臨床試験として、北海道大学、福島県立医科大学、神奈川県立こども医療センターおよび新たに聖路加国際病院を加えた 4 施設にて患者のエントリーを行う。治療レジメンは米国で報告された TACL レジメン(3 例エントリー予定)に加えて、今後汎用されと考えられる UK の R3 レジメン(3 例エントリー予定)の 2 つのレジメンで行い安全性を評価する。

これまで TACL レジメンに 3 例、R3 レジメンに 2 例がエントリーされ予定の治療を終了している。R3 レジメンで行われた 1 例が重症肺障害にて死亡した。その他の 4 例中 3 例が寛解となり、この 4 例には DLI は生じていない。

D. 考察

小児難治性 ALL に対して効果があると考えられ、かつ作用機序の異なる抗腫瘍効果を有するボルテゾミブをデキサメサゾン、ビンクリスチン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼの 4 剤と併用する治療の安全性と有効性を確認することで、小児難治性 ALL の治療成績向上と新規治療の導入に繋がるも

のと考えられる。

一方で肺障害による死亡例が発生しており、効果安全委員会に報告書を提出し試験の継続につき検討いただきその判断が出るまで症例登録を一時中断した。その結果安全性に十分配慮して継続可との判断をいただき、それを受けて現在も症例登録募集中である。

E. 結論

小児難治性 ALL に対するボルテゾミブの有効性と安全性を確立することで、ボルテゾミブ併用化学療法が本疾患に対する新たな治療戦略となることが期待される。まだ試験は終了となっていないが、重篤な合併症を引き起こす可能性があることが明らかとなり、今後薬物動態の検討と合わせて安全性を詳細に検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Risk factor analysis of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2014 49:38-41
- (2) Sato T, Takahashi H, Hatakeyama S, Iguchi A, Ariga T. The TRIM-FLMN protein TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway. Oncogene. 2014 Mar 31;0. doi: 10.1038/onc.2014.68.
- (3) Suzuki D, Kobayashi R, Iguchi A, Sano H, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Tumor lysis syndrome as a risk factor for posterior reversible encephalopathy syndrome in children with hematological malignancies. Int J Hematol. 2014 ;100:485-9.
- (4) Kishimoto K, Kobayashi R, Ichikawa M, Sano H, Suzuki D, Yasuda K, Iguchi A, Kobayashi K. Risk factors for tumor lysis syndrome in childhood acute myeloid leukemia treated with a uniform protocol without rasburicase prophylaxis. Leuk Lymphoma. 2014 Nov 26:1-11

(5) Hayasaka I, Cho K, Morioka K, Kaneshi Y, Akimoto T, Furuse Y, Moriichi A, Iguchi A, Cho Y, Minakami H, Ariga T. Exchange transfusion in patients with Down syndrome and severe transient leukemia. *Pediatr Int*. 2015 Jan 23. doi: 10.1111/ped.12586.

2. 学会発表

(1) Ohshima J, Sugiyama M, Terashita Y, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T.

Risk factors and outcome of pulmonary complication of pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), April, 2014 (Milan, Italy)

(2) Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Ariga T.

GVHD prophylaxis using MTX decreases pre-engraftment syndrome and accelerates engraftment after cord blood transplantation (CBT)

41th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), March, 2015 (Istanbul, Turkey)

(3) Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T.

The efficacy of tandem stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma. 41th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), March, 2015 (Istanbul, Turkey)

(4) Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Kobayashi R, and Ariga T. GVHD prophylaxis using MTX decreases pre-engraftment syndrome and accelerates engraftment after CBT.

第 76 回日本血液学会学術集会, 2014 年 10 月、大阪

(5) Cho Y, Iguchi A, Sato T, Ohshima J, Terashita Y, Sugiyama M, Ariga T. EFFECTS OF STRONG OPIOIDS ON INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN HE CHILDREN.

46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Oct., 2014 (Toronto, Canada)

(6) 長 祐子、杉山未奈子、寺下友佳代、大島淳二郎、佐藤智信、井口晶裕、有賀 正、安田慶子、清水 力

急性リンパ性白血病寛解導入中の二次性高脂血症による偽性低 Na 血症の経験

第 117 回日本小児科学会学術集会 2014 年 4 月、名古屋

G. 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

研究事業 4. 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発

研究分担者 西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ 助教

研究要旨

多発性肝嚢胞は、嚢胞が肝に多数生じる病気で、嚢胞そのものは良性病変だが、特に常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease）に併発した場合には、時間が経つにつれ嚢胞は徐々に大きくなり、腹部膨満を生じる。進行すると腫大した肝により消化管（胃、腸）が圧迫され、食物の通過障害を生じ、さらに進行すると体動制限による ADL 低下、肺や心臓の圧迫による呼吸障害を生じる。現在金属コイルを用いた肝動脈の塞栓術の報告があるが、再発も多く、長期的な治療効果の持続を得るため球状塞栓物質（Trisacryl gelatin microspheres (Embosphere™)）を用いた試験を行った。さらにこの治療が有効である結果をふまえて多発性嚢胞腎に対する Embosphere™ の適応拡大を目標に【肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療の有効性および安全性を検討する多施設共同臨床試験】を開始し、腎嚢胞に対する Embosphere™ を用いた腎動脈塞栓術の自主臨床試験も開始した。

A. 研究目的

本試験は、巨大肝嚢胞を有する常染色体優性多発性嚢胞腎患者あるいは多発性肝嚢胞患者に対しての球状塞栓物質を用いた TAE 治療の有用性と安全性の検討を行うことを目的としている。

B. 研究方法

以下の適格基準を満たす巨大肝嚢胞を有する患者 5 例に対して肝動脈にカテーテルを挿入し、Embosphere® Microspheres で塞栓を行い、安全性と治療効果を検討する。

＜適格基準＞

- 1) 20 歳以上である。
- 2) Computed Tomography (CT)、Magnetic resonance imaging (MRI) あるいは超音波検査で多嚢胞肝と診断され、これに起因する腹部膨満・圧迫症状、行動障害、摂食障害、呼吸障害、腹痛、背部痛などのいずれかの自覚症状がある。
- 3) Child-Pugh score が 6 点以下である。
- 4) 主要臓器（骨髄、心など）機能が保持されている。
- 5) 一般状態（Performance Status (ECOG)）が 0、1、2 の症例。

（倫理面への配慮）

本試験に関与するすべての者は世界医師会「ヘルシ

ンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示 415 号）」に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

本年度は予定の 5 例すべての症例で塞栓治療後 1 年間の観察期間を終了した。2 名に関しては、効果不十分と判断し、追加治療を行った。PMDA と相談し、これまでの結果をふまえて医師主導治験の相談を行い、自主臨床試験の登録症例を 10 例（過去に金属コイルにて TAE を施行したことのある症例を中心）に増やすこととなり、追加の 3 例の治療が終了し経過観察を行っている。また、北海道大学病院では医師主導治験の倫理審査を終え、1 例目の治療が終了した。現在、東京女子医科大学、帝京大学、新潟大学、大阪大学にて倫理審査の準備をすすめており、これらの大学でも開始される予定である。さらに、腎嚢胞に対しての Embosphere™ を用いた腎動脈塞栓術の自主臨床試験も開始し、1 例目の治療が終了した。今回は肝嚢胞に対する自主臨床試験の 5 例の 1 年間の治療効果を主に報告する。

＜主要評価項目＞

安全性の評価を行った結果、8 例（TAE 数 10 回）症例において TAE 施行直後から次の日に疼痛、発熱、CRP 上昇などの有害事象が起こったが、いずれも通常の塞栓治療の後に発生する塞栓後症候群の範囲内であり、それ以外の重篤な有害事象は発生しなかった。すべての症例が TAE 後 2 週間前後で退院しており、それ以降の有害事象はなかった。

<副次評価項目の評価>

QOL の改善に関しては VAS (Visual Analog Scale) を用い、腹部膨満、疼痛、摂食障害について評価を行った。腹部膨満の治療前中央値は 7.2cm(4.5-9.1cm)であり、治療後 6 ヶ月後には 0.7 cm (0.1-7.8 cm) に改善し、1 年後も 0.3(0.2-7.2)と効果が持続している (Fig. 1)。同様に摂食障害は治療前中央値 3.6cm(0.2-6.8cm)から 0.8cm(0-7.8cm)、0.1cm(0-7.8.1cm)疼痛は治療前中央値 3cm(0.6-7.8cm)から 0.8cm(0-7.6cm)、0.1cm(0-7.5cm)と良好な経過をとっている。初回治療で効果を認めた 3 例に関しては 2 年後まで経過を追えており、効果は持続している (Fig. 1)。

肝容積に関しては治療前の肝容積中央値は 7518cm³(3874-9915cm³)、嚢胞容積中央値は 6250cm³(2817-8801cm³)であったものが治療 6 ヶ月後には肝容積が 6908cm³(3940-9982cm³)、嚢胞容積が 5438cm³(2985-8826cm³)、治療 12 ヶ月後には肝容積が 6372cm³(4004- 10123cm³)、嚢胞容積が 4692cm³(2990-8905cm³)と縮小していた (Fig. 2)。

技術的成功度は 100%であった。

肝機能、血小板数は治療前と治療 12 ヶ月後で特に変化はなかった。

効果不十分であった 2 例に対して追加治療を行ったが、追加治療後においても自覚症状改善、肝容積縮小効果は認めなかった。

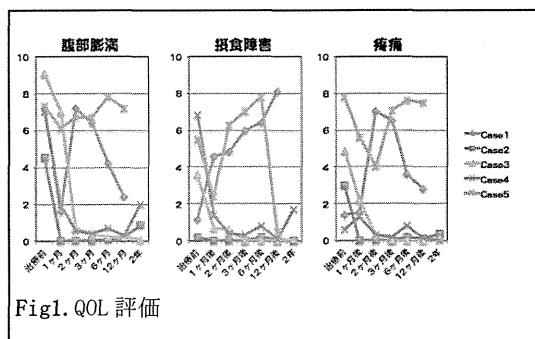


Fig1. QOL 評価

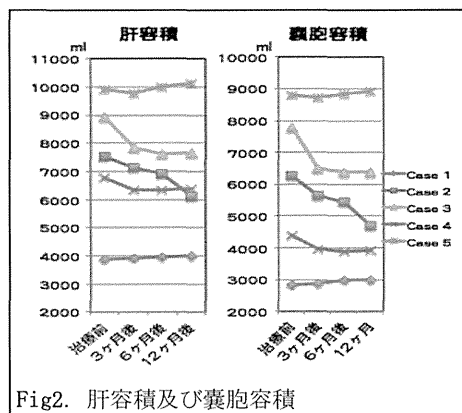


Fig2. 肝容積及び嚢胞容積

医師主導治験に登録された 1 例に関しては特に大きな有害事象なく経過し、良好な経過である。

D. 考察

今回の自主臨床試験にて Embosphere®Microspheres の多発性肝嚢胞の治療における安全性は示された。5 例中 3 例については著明に効果を認めたが、2 例について有効性が乏しかったため、2 例に関して追加治療を行ったが、追加治療後も有効な効果を得られなかった。この原因については、明らかではないが、今後症例を重ねて検討したいと考えている。3 例の追加症例に関してはまだ経過観察期間が短いため、今回の報告では詳細を述べていないが、2 例が過去に金属コイルにて肝動脈塞栓治療の既往があり、1 例が初回治療であった。肝動脈塞栓治療の既往のある 1 例と初回治療例では効果を得られており、来年度には報告したい。

E. 結論

多発性肝嚢胞患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療は安全でかつ有効である。今後、他施設共同の医師主導治験をすすめ、肝動脈塞栓の自主臨床試験、腎動脈塞栓術の自主臨床試験の結果とともに報告し、Embosphere®の適応拡大を目指す予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys. Radiology. 2015. Sakuhara Y, Nishio S, Morita K, Abo D, Nasegawa Y, Yuasa N, Mochizuki T, Soyama T, Shirato H, Kudo K.
- Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the