

Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18

2. 学会発表

<国内学会・研究会>

1. 作原祐介, 西尾妙織, 曾山武士, 高橋文也, 阿保大介, 三村秀文, 工藤與亮: 多発肝嚢胞に対するTris-acryl gelatin microspheres を用いた動脈塞栓術の初期経験, 第73回日本医学放射線学会学術集会, 横浜, 2014 (4月12日)
2. 作原祐介, 吉野裕紀, 阿保大介, 曾山武士, 菊地穂香, 工藤與亮: 胃GIST肝転移に対してbland TAEを行った一例, 第62回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会, 札幌, 2014 (8月30日) 5 5 6.
3. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田研, 長谷川悠, 湯浅憲章: 多発性嚢胞腎に対するエタノールを用いた腎動脈塞栓術, 第62回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会, 札幌, 2014 (8月30日)
4. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田研, 長谷川悠, 湯浅憲章: 多発性嚢胞腎に対するエタノールを用いた腎動脈塞栓術, 第27回北日本Interventional Radiology研究会, 仙台, 2014 (9月6日)
5. 作原祐介, 西尾妙織, 阿保大介, 曾山武士, 高橋文也, 木村 輔, 工藤與亮: 多発性肝嚢胞に対するエンボスフィアを用いたTAE~1年間の経過観察, 第62回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会, 札幌, 2015 (2月14日)
6. 西尾妙織, 作原祐介, 曾山武士, 阿保大介, 松岡奈央子, 山本準也, 柴崎跡也, 渥美達也: 巨大多発性肝嚢胞患者に対するEmbosphereを用いた肝動脈塞栓術治療の有用性と塞栓術治療の今後の展望 第85回北海道透析療法学会, 2014年5月9日 札幌市

7. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 高橋文也, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田研: 多発性嚢胞腎患者に対するIntervention治療, 第4回緩和IVR研究会, 札幌, 2014 (10月25日) ; シンポジウム

<国際学会>

1. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki, Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya Shibazaki and Tatsuya Atsumi: Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014. 2014年5月16日Tokyo, Japan
2. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki, Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya Shibazaki and Tatsuya Atsumi: Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. 51st ERA-EDTA CONGRESS, AMSTERDAM, Netherlands

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

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 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

研究分担者 久住 一郎 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座 精神医学分野 教授

研究要旨

統合失調症ならびに双極性障害患者において抗精神病薬使用時に誘発されうる糖脂質代謝障害を早期に発見し、有効に予防するためのガイドライン作成を目的に、全国多施設共同研究を平成 25 年 4 月 1 日から開始した。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 28 年 3 月末までに、登録症例の 1 年間にわたるフォローアップが終了し、データ固定した後解析に移る予定である。

A. 研究目的

統合失調症患者では一般人口に比して糖尿病の合併が多いことが知られている上、薬物療法の主流となっている第二世代抗精神病薬による体重増加や糖脂質代謝障害の誘発が問題となっている。また、双極性障害に対する第二世代抗精神病薬の適応拡大が進んでいるが、双極性障害患者におけるこれら抗精神病薬による糖脂質代謝障害誘発の影響はこれまでほとんど検討されていない。

本研究では、わが国で提案された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」(村崎ら, 2008) に準拠したモニタリングを行うことで、統合失調症ならびに双極性障害患者において糖脂質代謝障害の早期検出と発現予防にどれだけ寄与できるかを検証する。さらには、糖脂質代謝障害進展の促進因子と防御因子を抽出して、抗精神病薬使用時の統合失調症ならびに双極性障害患者の糖脂質代謝障害予防のためのガイドライン作成を目的としている。

B. 研究方法

対象は、全国 45 施設（平成 24 年度登録：北海道大学、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学、千葉大学、聖マリアンナ医科大学、杏林大学、順天堂大学、北里大学、三重大学、奈良県立

医科大学、関西医科大学、徳島大学、愛媛大学、産業医科大学、国立病院機構肥前精神医療センター、岡山県精神医療センター、豊島病院、桶狭間病院藤田こころケアセンター、細木ユニティ病院、青森県立中央病院、札幌市精神医療センター、以上 21 施設；平成 25 年度登録：札幌花園病院、倶知安厚生病院、北海道立向陽ヶ丘病院、苫小牧緑ヶ丘病院、函館渡辺病院、恵愛病院、林下病院、飯田病院、市立稚内病院、市立釧路総合病院、国立機構帯広病院、札幌鈴木病院、手稲病院、市立室蘭総合病院、石金病院、八雲総合病院、本田記念病院、以上 17 施設；平成 26 年度登録：札幌こころの森クリニック、西病院、岡本病院、岡本メンタルクリニック、岡本中央メンタルクリニック、牧病院、大谷地病院、以上 7 施設）に入院又は通院中の統合失調症、統合失調感情障害ならびに双極性障害患者のうち、わが国で当該疾患に適応の認められている抗精神病薬を新たに開始される患者で、研究の趣旨を説明して、文書同意の得られた者である。本研究は、北海道大学病院自主臨床研究委員会の承認を受けている。

「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」に準拠したモニタリングを 1 年間継続し、「正常型」「境界型」「糖尿病を疑う型」3 型の経時的変化や抗精神病薬ごとの解析などを行う。各施設での症例登録は原則連続サンプリングとし

て、得られたデータは全て個人情報を匿名化、暗号化の上、EDC (electronic data capture) システムに入力され、データセンター (北海道大学病院 臨床研究開発センター) で集計・解析が行われる。

平成 25 年 4 月 1 日から平成 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した。

C. 研究結果

(1) 中間解析

上記対象期間内に登録された症例数は 446 例であり、男性 209 例 (47%)、女性 237 例 (53%) であった。同意取得時年齢は、30 歳代 (23%) と 40 歳代 (24%) をピークにほぼ正規分布し、平均は 42.2 歳であった。病名は、統合失調症 82%、統合失調感情障害 12%、双極性障害 5% であった。

使用されている抗精神病薬が単剤の場合が 45%、併用の場合が 55% で、ほぼ半々の割合であった。併用を含めた延べの使用頻度では、クエチアピン (18%) が最も多く、以下、オランザピン (15%)、アリピプラゾール (13%)、リスペリドン (12%)、レボメプロマジン (8%)、ブロナンセリン (7%)、パリペリドン (5%) と続き、それ以外の抗精神病薬の割合は合計で 22% であった。単剤使用されている抗精神病薬の頻度は、アリピプラゾール (32%) が最も多く、リスペリドン (16%)、オランザピン (15%)、クエチアピン (11%)、パリペリドン (6%)、ブロナンセリン (6%) と続いており、その以外の抗精神病薬が 14% を占めた。

(2) 研究の進捗状況

平成 27 年 3 月末日現在で、登録症例は 1226 例となり、目標症例数 1200 例に対する達成率は 102% となった。従って、予定通り、平成 27 年 3 月末日をもって新規症例の登録を終了し、現在、登録症例の 1 年間にわたるフォローアップ・データを集積しているが、平成 28 年 3 月末には全データの収集が終了する見込みである。

D. 考察

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は国際的にもいくつか提案されているが、わが国で作成された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」は検査時の測定値に応じて、その後の検査頻度が変わるというユニークな特徴を有している。また、双極性障害を対象とした糖脂質代謝障害予防のガイドラインは国際的にも例を見ない。本研究は、北海道地区でパイロット的に統合失調症患者を対象に「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」を試行した多施設共同研究 (Kusumi et al: Psychiatry Clin Neurosci, 2011; Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011) を基にして、対象施設を日本全国に広げ、対象疾患も双極性障害に拡大して、より精密な方法で再検討しようというものである。データ収集は、欠損を最小限にするために、EDC 入力システムを開発した上で行われ、1200 例という大規模なサンプルを用いることで有意義な結果が得られることが期待される。さらには、本研究の結果を基にして、関連学会の共同ガイドライン作成を目指すものである。

平成 25 年 4 月 1 日から症例登録を開始したが、平成 27 年 3 月末をもって 1200 例の目標症例数に達したため、新規エントリーは終了して、現在は 1 年間のフォローアップ期間に入っている。今後は、平成 28 年 3 月末以降に全データを固定して、最終的な解析に移行していく予定である。

E. 結論

全国 45 施設にて、統合失調症ならびに双極性障害患者を対象に、抗精神病薬開始時から 1 年間の血糖モニタリングを行い、糖脂質代謝障害予防のための有効なガイドライン作成を目指す多施設共同研究を進行中である。平成 27 年 3 月末日に 1200 例の目標症例数を達成し、現在は対象症例の 1 年間のフォローアップを継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

久住一郎：「クロザピン治療と高血糖・ケトアシドーシスについて教えてください」, 200-202, (藤井康男：『クロザピン 100 のQ&A』, 星和書店, 東京) (2014)

2. 学会発表

なし

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

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 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

研究分担者	白石 秀明	北海道大学病院 小児科 助教
研究協力者	山口 清次	島根大学医学部 小児科 教授
研究協力者	酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 准教授
研究協力者	深尾 敏幸	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授
研究協力者	石毛 美夏	日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 助教
研究協力者	沖 栄真	つがる西北五広域連合つがる総合病院 小児科 第二科長
研究協力者	越智 史博	市立八幡浜総合病院 小児科 医長
研究協力者	渡邊 健二	鹿児島市立病院 小児科 医長
研究協力者	中馬越清隆	筑波大学医学医療系 脳神経内科 講師

研究要旨

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症例に対する、ベサフィブラート投与に関し、医師主導治験を開始した。国内症例の調査、治験対象症例の評価の結果、国内 12 施設で 14 症例の候補が見出され、そのうち 2015 年 3 月末現在で 7 例の症例登録を行った。症例の内訳は（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 5 例、カルニチンパルミトイル基 転移酵素 II 欠損症 2 例）であった。治験に先立ち、各施設に於いて倫理委員会申請を行い、その許可を得た。主要評価項目として、筋症状の発作の発生頻度、副次評価項目として、クレアチニンキナーゼ値（CPK）、アシルカルニチン（AC）濃度、QOL 評価の変化を設定している。これまでのところ、重大な有害事象の発生はなく安全に治験が継続されている。この内、2 例で治験が終了し継続試験に移行している。

A. 研究目的

本研究の目的はベザフィブラートのミトコンドリア脂肪酸代謝異常（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症、その他）患者に対する効果を確認することである。本疾患に対するベザフィブラートの適応拡大の為の医師主導治験を施行する。

B. 研究方法

本研究は、既に効果が報告されている結果について確認する検証的臨床試験である。ベザフィブラート錠の開発および製造販売会社であるキッセイ薬品工業株式会社と共に、平成 25 年 7 月に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構にて薬事戦略相談を行い、医師主導試験としての試験デザインの妥当性について相談を行い合意を得た。酵素的もしくは遺伝学的に確定診断をされている患者を対象として、薬物の効果の有無を検討する。

対象患者は、北海道大学病院、つがる西北五広域連合つがる総合病院、日本大学病院、岐阜大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、市立八幡浜

総合病院、鹿児島市立病院、久留米大学病院、筑波大学、鹿児島市立病院、藤田保健衛生大学、産業医科大学の 12 施設において、14 症例の候補が見出され、そのうち 2015 年 3 月末現在で、北海道大学病院、つがる西北五広域連合つがる総合病院、日本大学病院、市立八幡浜総合病院、岐阜大学医学部附属病院、筑波大学、大阪大学医学部附属病院において、合計 7 例の症例登録を行った。

治験に先立ち、IRB 申請を行い、承認を得た。対象患者には、十分な説明と、それに対して同意を取得し、書面で記載し保管を行った。

試験デザインについては、投薬前後の主要評価項目および副次評価項目について評価を行う。効果判定は主要評価項目である筋症状の発作頻度の改善、副次検査項目である血液検査結果（CPK、AC）、QOL 調査の改善により判定する。効果判定および副作用の確認のために、定期的な診察と採血を実施する（図 1）。

（倫理面への配慮）

本薬剤はすでに成人領域にて広く使用されているが、本治験に於いては、適応外使用及び用量での効

果を検討する形式となる。その為、文書を用いて本研究に関する有用性、また、適応外使用・用量使用に関する説明を行ない、文書により同意を得た。

現在までのところ、本研究にかかる副作用の報告はない。

C. 研究結果

現在 7 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 5 例、カルニチンパルミトイル基 転移酵素 II 欠損症 2 例）において治験を開始した。岐阜大学医学部附属病院で 1 例（カルニチンパルミトイル基 転移酵素 II）、鹿児島市立病院で 3 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）の治験届けが提出済みである。残りの実施医療機関についても、IRB 承認が得られ次第、治験届を行い、症例登録を進める予定である。

また、北海道大学病院 1 例、つがる西北五広域連合つがる総合病院 1 例（いずれも極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）では、それぞれ平成 27 年 1 月 28 日、3 月 5 日に治験が終了し、北海道大学病院の 1 例は継続試験に移行している。これまでのところ、重大な有害事象はなく、逸脱なく経過している。

D. 考察

市販薬の適応拡大のために、医師主導治験を開始し、継続して施行が行なわれている。本薬剤の治験は世界初の試みであり、本治験における知見に全世界が注目している。

これまでのところ、重大な有害事象は発生しておらず、安全性は担保されている。また、候補症例が複数存在し、目標である 10 症例の治験参加を見込んでいる。

これまで有効な治療薬がなかった本疾患において、治療の可能性を見出す事が可能になることが予想されている。

E. 結論

ベザフィブラートによる脂肪酸代謝異常症に対する効果を実証するために、医師主導治験を開始し、安全に継続されている。

世界に先駆けて、本疾患に対するベザフィブラートの有効性を証明し、疾患治療薬としての地位を確認したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [Shiraishi H](#), Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike

sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2014; *Brain Dev* 36: 21-27.

2. Ito T, Otsubo H, [Shiraishi H](#), Yagyu K, Takahashi Y, Ueda Y, Takeuchi F, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Saitoh S. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. *Brain Dev.* (査読あり) 2014 May 10. pii: S0387-7604(14)00100-4. doi: 10.1016/j.braindev.2014.04.006. [Epub ahead of print]
3. Motegi H, Terasaka S, [Shiraishi H](#), Houkin K. Thalamic arteriovenous malformation fed by the artery of Percheron originating from the contralateral posterior cerebral artery in a child. *Childs Nerv Syst.* (査読あり) 2014 Jul;30(7):1313-5. doi: 10.1007/s00381-013-2343-x. Epub 2014 Jan 5.
4. Maezawa H, Mima T, Yazawa S, Matsushashi M, [Shiraishi H](#), Hirai Y, Funahashi M. Contralateral dominance of corticomuscular coherence for both sides of the tongue during human tongue protrusion: an MEG study. *Neuroimage.* 2014 Nov 1;101:245-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.018. Epub 2014 Jul 17.
5. Ichihara-Takeda S, Yazawa S, Murahara T, Toyoshima T, Shinozaki J, Ishiguro M, [Shiraishi H](#), Ikeda N, Matsuyama K, Funahashi S, Nagamine T. Modulation of Alpha Activity in the Parieto-occipital Area by Distractors during a Visuospatial Working Memory Task: A Magnetoencephalographic Study. *J Cogn Neurosci.* 2014 Sep 22:1-11. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. [Shiraishi H](#), Egawa K, Otsuka K, Nakajima M, Ito T, Narugami M, Nakane S, Takahashi K: Not all but the most patients with CSWS are Atypical

- Benign Partial Epilepsy in Childhood. 2014 AES 68th Annual Meeting. December 5 - 9 (The Washington State Convention Center. Seattle, WA)
2. 白石秀明：小児てんかん治療における最新動向 札幌てんかんセミナー 2014年4月4日 札幌パークホテル（札幌・招待講演）
 3. 白石秀明：脳磁図による非定型良性小児部分てんかんの診断治療と病態解析 第29回日本生体磁気学会大会 2014年5月29日～30日 大阪大学コンベンションセンター（吹田市・シンポジスト）
 4. Hideaki Shiraishi (organizer, chair) selected symposium: Impact investigation of MEG as direct diagnostic methods. The 19th International Conference on Biomagnetism. August 24-28, 2014 (Halifax, Canada) Hideaki Shiraishi: Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE)
 5. 白石秀明：小児てんかん治療における最新動向 Juntendo Epilepsy Conference 2014年6月20日 東京ガーデンパレス（東京・招待講演）
 6. 白石秀明：小児てんかん治療の最新動向 県西部てんかんフォーラム 2014年9月5日 ホテルオークラアクトシティ浜松（浜松・招待講演）
 7. 白石秀明：小児～青年期のてんかん：診断・治療 第1回臨床医のためのてんかんセミナー 2014年9月13日 北海道大学医学部臨床講義棟（札幌・招待講演）
 8. 白石秀明：特発性部分てんかんの Atypical evolutionをめぐって：脳磁図から見えること 第48回日本てんかん学会学術集会 2014年10月2日～3日 京王プラザホテル（東京・シンポジスト）
 9. 白石秀明：世代を超えたてんかん医療の継続性は？ 第48回日本てんかん学会学術集会・ランチョンセミナー 2014年10月2日～3日 京王プラザホテル（東京・招待講演）
 10. 白石秀明：てんかんと睡眠：睡眠中にみられるてんかん発作～発達期 第48回日本てんかん学会学術集会 2014年10月2日～3日 京王プラザホテル（東京・シンポジスト）
 11. 白石秀明：小児てんかん治療の最近の話題 第66回大坂小児てんかん研究会 2014年11月8日 大坂マルビル・大坂第一ホテル（大坂・招待講演）
 12. 白石秀明：小児てんかん治療の最近の話題 第20回てんかん・痙攣の治療研究会 2015年1月30日 宇都宮グランドホテル（宇都宮・招待講演）
 13. 白石秀明：小児難治性てんかんに対する薬物治療 第71回東海てんかん集談会 2015年2月7日 キャッスルプラザ（名古屋・招待講演）
 14. 白石秀明：小児てんかん発作の見方・診断・治療 Epilepsy forum in FUJITA 2015 2015年3月20日 ANAクラウンプラザホテルグランコート名古屋（名古屋・招待講演）
- 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

期間	ベザフィブラート 導入前 (6ヶ月)	導入期間 (14日)	ベザフィブラート観察期間 (6ヶ月)				中止時
			1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	
同意	○						
患者背景	○						
筋症状の発作の発生頻度	○		○	○	○	○	○
血液生化学検査	○ (CKのみ)	○	○	○	○	○	○
血中アシルカルニチン測定	○	○	○	○	○	○	○
服薬状況		○	○	○	○	○	
有害事象	← ○ →						○

図1 ベサフィブラート投与治験における観察項目

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

研究分担者 大西 俊介 北海道大学病院 消化器内科 講師

研究要旨

羊膜由来間葉系幹細胞(MSC) をクローン病に臨床応用するため、臨床試験を行うための治験薬 GMP に準拠したヒト羊膜 MSC 製剤を作製し、品質および非臨床試験を実施して確認した。また、**first-in-human** の臨床試験へ向けて、臨床試験プロトコルを作成した。今後は PMDA の対面助言を受け、治験届を提出して臨床試験を実施していく。

A. 研究目的

間葉系幹細胞(MSC)は骨髄など多くの組織に存在し、新しい再生医療材料として注目されている。最近、MSC の抗炎症作用が明らかとなり、骨髄移植後移植片対宿主病に対する同種 MSC 投与の臨床試験が国内外で行われている。一方、クローン病は難治性炎症性腸疾患であり、近年の分子標的薬の登場により一定の効果をあげているが、二次無効の問題も生じている。

我々はこれまでに、出産時に廃棄される卵膜からの MSC の分離・培養に成功し、炎症性腸疾患モデルの症状や大腸の炎症所見が、ヒト卵膜由来 MSC の静注によって改善することを確認した。本研究では、重症クローン病患者に対し、同種卵膜由来 MSC の静脈内投与を行い、その安全性および忍容性を評価することを目的としている。これまでに PMDA の助言を受けてヒト羊膜 MSC 製剤の作成法、品質ならびに非臨床試験項目について決定してきた。本年度は、実際に北海道大学セル・プロセッシング・センター(CPC)においてヒト羊膜 MSC 製剤を作成し、また臨床試験プロトコルの作成を行った。

B. 研究方法

北海道大学 CPC にてヒト羊膜を酵素処理し、大量培養皿を用いて培養し、凍結保存を行い品質の確認を行った。臨床試験プロトコルの作成については、先行研究を参考にして適格基準や除外基準、細胞の投与数、投与回数、評価項目を設定した。

(倫理面への配慮)

北海道大学産科において帝王切開による分娩時に、通常は廃棄される卵膜を母親の同意を得て提供いただき、動物実験等に用いることについて、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

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た。また、北海道大学病院産科において帝王切開による分娩時に卵膜を提供いただき、決定した MSC 製剤作成プロトコルの手順に従って細胞製剤を製造することができた。その細胞について、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、**First-in-human** の臨床試験へ向けて、臨床試験プロトコルを作成し、PMDA の事前面談の申し込みを行った。

D. 考察

北海道大学病院において卵膜採取から細胞の調整までの手順が確立され、第 I 相試験のためのプロトコルを作成した。臨床試験プロトコルについては PMDA の対面助言を経て治験届を提出し、平成 27 年度に臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

羊膜 MSC を用いたクローン病に対する **First-in-Human** 試験の開始へむけて、治験薬 GMP に準拠した細胞製造法を確立し、臨床試験プロトコルを作成することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Onishi R, Ohnishi S, Higashi R, Watari M, Yamahara K, Okubo N, Nakagawa K, Katsurada T, Suda G, Natsuizaka M, Takeda H, Sakamoto N. Human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates dextran sulfate sodium-induced severe colitis in rats. **Cell**

Transplantation (in press)

2. 学会発表

大西礼造、大西俊介、東亮佑、山原研一、吉松淳、桂田武彦、大久保直登、中川宏治、武田宏司、坂本直哉。羊膜由来間葉系幹細胞による炎症シグナルの制御。第 22 回日本胎盤学会学術集会。平成 26 年 10 月 (Placenta 2014;35(10);A23)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

【発明の名称】羊膜間葉系細胞組成物の製造方法及び凍結保存方法、並びに治療剤

①国内出願 特願 2014-130142 (出願日: 2014.06.25) / 特開 2015-61520 (公開日: 2015.04.02)

②国際出願 PCT/2014/071546(出願日:2014.08.18) /W02015/025810 (公開日:2015.02.26)

【優先権】特願 2013-170008 (優先日:2013.08.19)

2. 実用新案登録

3. その他

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 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

研究分担者 秋田 弘俊 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 腫瘍内科学分野 教授

研究要旨

非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌で、病理組織学的解析（IHC、DISH）、あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析を用い、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍、あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍にターゲットを絞り、標準治療無効患者を対象として、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し、適応拡大をめざす。

非小細胞肺癌では第 II 相臨床試験を実施し、将来の適応拡大に向けて基盤づくりをする。唾液腺癌は全国的にみても発生頻度が非常に低い疾患であるが、有効な治療法が確立しておらず、少数例での医師主導治験を実施し、適応拡大をめざす。

A. 研究目的

複数の癌種において、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が著効を示すことが示されている。一方、癌種を超えて、特定の遺伝子異常がドライバー遺伝子となっており、そのドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬が著効を示す可能性が示唆されている。そこで、癌種に拘わらず、ドライバー遺伝子を標的とする至適な分子標的治療薬による個別化治療を行うことによって、より効果的な癌分子標的治療を開発することが期待される。

本研究では非小細胞肺癌、唾液腺癌をはじめとする進行再発癌を対象として、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）の過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の腫瘍で、HER2 標的薬トラスツズマブの有効性を検証し適応拡大に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

非小細胞肺癌について、病理組織学的解析（IHC、DISH）あるいは次世代シーケンサー解析などの遺伝子解析にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性あるいは遺伝子変異陽性の標準治療無効・進行再発癌患者に対して、トラスツズマブ単独治療の第 II 相臨床試験を行う。

唾液腺癌については、病理組織学的解析（IHC、DISH）にて HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性の進行再発唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法の有効性及び安全性を評価する

ための第 II 相臨床試験（医師主導治験）を行う。
（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCP 等の臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。

C. 研究結果

非小細胞肺癌については、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（倫理委員会）の審査承認を経て、平成 25 年 12 月から「HER2 を治療標的とした肺癌個別化治療のための HER2 及び HER2 関連分子の過剰発現/遺伝子増幅/遺伝子変異の観察研究」の登録を開始しており、平成 27 年 3 月までに 53 症例を登録し解析を進めている。また、上記の観察研究で HER2 過剰発現/遺伝子増幅/遺伝子変異を認めた症例を対象として、「HER2 過剰発現/遺伝子増幅/遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌患者に対する化学療法後のトラスツズマブの第 II 相試験」を実施し、平成 27 年 3 月までに 3 例登録している。

唾液腺癌については、医師主導治験に向けて、施設内で準備を進めるとともに、PMDA 薬事戦略相談として、平成 25 年 12 月に事前面談を実施し、平成 26 年 4 月には対面助言を受け、同年 8 月には HER2 体外診断薬事前面談を実施した。平成 27 年 3 月、「HER2 陽性再発転移の唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第 II 相試験」について、北海道大学病院治験審査委員会の審査承認を経て、PMDA に治験届を送付し受け付けられた。

D. 考察

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。非小細胞肺癌および唾液腺癌ではドライバー遺伝子・異常 HER2 を標的とするトラスツズマブの効果期待される。

非小細胞肺癌については、今後さらに、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、トラスツズマブ第Ⅱ相臨床試験を実施していく。

唾液腺癌については、医師主導治験開始に向けて、今後さらに医師主導治験実施体制を整備し、スタートアップする。

E. 結論

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を対象とした分子標的治療薬を用いた個別化治療を臨床開発するために、非小細胞肺癌については 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、トラスツズマブ第Ⅱ相臨床試験を実施している。唾液腺癌のトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第Ⅱ相試験については、PMDA に医師主導治験の治験届を送付し受けられ、治験開始に向けて準備中である。

F. 研究発表

なし

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9. TPを標的とした腫瘍診断薬 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射薬の開発

研究分担者 玉木 長良 北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 核医学分野 教授

研究要旨

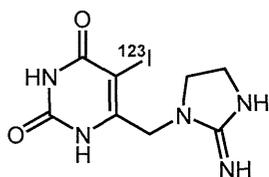
腫瘍に特異的に発現する酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TP）の活性を体外から高感度で検出・画像化する分子プローブとして、TP阻害活性をもつ放射性標識ウラシル誘導体 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を開発した。前臨床の評価は終了した。健常人を対象とした $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の安全性を確認する事（First-in-human 臨床試験）および探索的臨床試験が今回の研究の目的である。核医学診断薬としての臨床への展開、事業化のため、患者におけるPOCを取得し、ライセンスアウトを目指す。2014年度はFirst-in-Human試験を開始した。

A. 研究目的

多くの腫瘍細胞には、様々な酵素が対照正常組織に比べ高濃度に発現し、腫瘍形成や、細胞分裂に関与していると考えられており、これら酵素を標的とした抗癌剤の有効性が期待され、活発に研究が行われている。チミジンをチミンと2-デオキシリボース-1-リン酸に可逆的に変換する酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TP）は、抗がん剤である5-FUや5-FUのプロドラッグであるドキシフルリジン、テガフル及びカベシタビンの活性化にも関係する。さらには、血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子（PD-ECGF）と同一であることが発見され、その酵素活性は、腫瘍の血管新生、浸潤、転移と関連がある。またTPの酵素活性阻害薬が血管新生を阻止しアポトーシスを誘導して腫瘍の増殖、浸潤、転移を抑制することが期待されている。腫瘍に特異的に発現する酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TP）の活性を体外から高感度で検出・画像化する分子プローブとして、TP阻害活性をもつ放射性標識ウラシル誘導体 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を設計・合成し、動物における有効性・安全性を評価してきた。

$[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ の開発により、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ など従来の薬剤では困難であった治療効果の予測、判定、治療方針の決定、予後の推定、病期の把握、悪性度診断などに有用な情報を得ることが可能になると期待できる。

本研究の目的は、北海道大学病院で製造された $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の1) First-in-Human臨床試



験、2) 探索的（第2相）臨床試験を通じ、核医学診断薬としての臨床への展開、事業化のため、患者におけるPOCを取得し、ライセンスアウトを目指す。今年度は $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の安全性を確認することを目的に健常人を対象としたFirst-in-Human臨床試験を開始した。

B. 研究方法

① $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液の製造

「北海道大学病院における院内製造 $[^{123}\text{I}]\text{5-I-6-(2-iminoimidazolidinyl)methyluracil}$ ($[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$)注射液に関する基準（以下、北大IIMU基準という。）」に則り、 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ 注射液を製造する。

以下に製法・品質基準の概要を記す。

【製法】

本品は、 $[^{123}\text{I}]\text{NaI}$ を用いて、 NCS-AcOH を加えた後、反応前駆体であるHIMUのアセトニトリル水溶液に導入して加熱反応させる。次いで、生成物を液体クロマトグラフにより分取精製し、 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を含む画分は滅菌フィルター後、注射剤の製法により製する。

【品質基準】

性状、確認試験、純度試験（放射化学的異物）、化学的異物、異核種、残留溶媒）、エンドトキシン試験、無菌試験、フィルター完全性試験を実施する。

②First-in-Human試験

対象者：健康な成人男性を対象とする。

投与方法： $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ を含む生理食塩水を、安

静状態で上肢皮静脈ルートから1分程度かけ投与する。投与量は最大で10 mLとし、概ね0.1-1mL/秒程度の速度で投与する。

投与量： ^{123}I IIMU注射液222 MBq（投与時）を最大投与量とする。

1例目に対して56 MBqを投与し、安全性を確認できれば2例目に対して111 MBq、3例目以降に対して222MBqを投与する。

観察および検査項目：

観察・検査項目

説明と同意 説明日、同意取得日

被験者背景 性別、生年月日、既往歴、

問診及び診察 自覚症状、他覚的所見

バイタルサイン、体温、血圧、脈拍数、SpO₂ 身体測定、身長（スクリーニング時のみ）、体重、血液学的検査 白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球、ヘモグロビン、血小板数、生化学的検査 総タンパク、AST、ALT、ALP、 γ GTP、総ビリルビン、LDH、アルブミン、Cr、BUN、ChE、CK、電解質（Na、K、Cl）、尿検査 定性（尿タンパク、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿潜血）、血中濃度 血中放射能濃度、採血時間、尿中濃度、尿中放射能濃度、尿中未変化体排泄率（可能な場合は測定）、採尿量、採尿時間蓄尿 ①蓄尿開始・終了時、蓄尿開始・終了時間、②蓄尿中、蓄尿量、蓄尿中放射能濃度、蓄尿中放射能濃度測定時間

画像検査結果：

ダイナミック撮像、プランナー撮像を行い、解析ソフトを用い以下のパラメータについて算出する。主要臓器・組織の吸収線量及び実効線量、臓器・組織の放射能分布率

有害事象：

事象名、発現日、転帰日、重篤度、因果関係、処置の有無、中止の有無

評価項目（エンドポイント）を以下の2つに設定した。

(1) 主要評価項目

^{123}I IIMU注射液投与による有害事象の発生の有無、その種類及び重症度・頻度を確認し、 ^{123}I IIMU注射液投与との因果関係について判定すること。

(2) 副次的評価項目

薬物動態の検討から得られた臓器・組織の放射

能分布率及び尿中放射能排泄率をもとに、MIRD法を用いて、主要臓器・組織の吸収線量及び実効線量を算出すること。

^{123}I IIMUの放射能体内動態を明らかにするために、血中濃度、尿中濃度を経時的に測定し、血中濃度一時間曲線下面積（AUC）、クリアランス、分布容積、半減期等の放射能動態パラメータを求め、 ^{123}I IIMU（有効成分）の薬物動態学的プロファイルを明らかにすること。

（倫理面への配慮）

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守する。また、本研究計画の実施に際しては、研究の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会という。）にて適切な審査を受け、承認されたうえで実施する。

また、以下の事項を計画に盛り込んだ。

- ・ 研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。
- ・ 患者登録に先立って、研究責任医師又は研究分担医師は、ボランティア本人に審査委員会の承認が得られた同意説明文書を試験の内容について詳細に説明する。
- ・ 試験実施中に被験者の同意に影響を及ぼすような有効性若しくは安全性上重要な情報が得られた場合又は、試験実施計画の変更が行われた場合には、研究責任医師又は分担医師は、審査委員会の承認を受けた改訂（連絡先電話番号の変更等の軽微な改訂は除く）後の同意説明文書を用いて被験者に内容を説明し、継続して試験に参加するかどうかについて被験者の同意を取り直す。

C. 研究結果

^{123}I IIMU注射液の製造：

本年度においては、臨床試験に供給するため、1回の ^{123}I IIMU注射液の製造を実施した。北大IIMU基準に沿った手順書および指図書に従い製造したが、操作上のトラブルにより ^{123}I IIMU

注射液の被験者への投与には至らなかった。

First-in-Human 試験：

2014年6月に審査委員会にて自主臨床研究「健常者を対象とする^[123I]5-iodo-6-[(2-iminoimidazolidinyl)methyl]uracil (^[123I]IIMU) 注射液の安全性の確認」が承認された。

3月末までにボランティアとして38名からの問い合わせがあり、その中から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、^[123I]IIMU検査を予定したが、製造上のトラブルおよび被験者側の要因（スクリーニング検査時の針刺しによる迷走神経反射）のため、^[123I]IIMU注射液の投与には至らなかった。

D. 考察

^[123I]IIMU 注射液の製造：トラブルがあった工程に関して、再度手順書を見直し再発防止策を講じた。

First-in-Human 試験：ボランティア募集の拡大のため、審査委員会にてその都度承認を得た上で、募集用ポスターの掲示場所の変更・研究協力費の改善などの改訂を行った。

E. 結論

^[123I]IIMU 注射液に関する First-in-Human 試験が開始された。

製造工程・臨床試験計画の改善が必要であることが判明しそれらに対する対応策を講じた。本計画における PDCA (plan-do-check-act) サイクルが機能していることが実証された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Nishijima K, Zhao S, Feng F, Shimizu Y, Akizawa H, Ohkura K, Kobashi N, Abe T, Matsumoto H, Tamaki N, Kuge Y: Preclinical evaluation of thymidine phosphorylase imaging probe, ¹²³I-IIMU for the First-in-Human clinical trials. The 12th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care. Perspectives of Molecular Imaging and Target Therapy, 札幌市, 2014. 9. 4-5

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

- ①ウラシル化合物又はその塩、これらを有効成分として含有するイメージング剤、およびこれらを有効成分として含有する腫瘍診断をするためのイメージング剤：特許第 5179811 号（平成 25 年 1 月 18 日）、特願 2007-229002、特開 2009-62287
- ②増殖性疾患の内用放射線治療：特願 2009-50415、特開 2010-202591
- ③画像診断剤、抗腫瘍効果予測装置、抗腫瘍剤効果予測方法及び抗腫瘍効果予測プログラム：特願 2014-153847

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10. スポットスキャン陽子線治療装置を用いた癌治療法の確立

研究分担者 白土 博樹 北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 教授

研究要旨

次世代の粒子線治療装置であるスポットスキャン法を用いた陽子線治療装置を用い、悪性腫瘍に対する放射線治療法の確立を目標とし、標題に示す陽子線治療装置の保険医療化を目指す。平成26年度に先進医療での試験実施を開始した。

A. 研究目的

陽子線治療は陽子線の物理学的特性からX線治療と比較して体内で優れた線量分布を得ることができ正常組織に与える副作用が少なく理想的な放射線治療として期待されている。新たな技術としてスポットスキャン照射技術を用いることで従来から行われている散乱体法で生成されていた陽子線と比較し、複雑な形状の腫瘍に対しても正常組織への照射を減らせることから、より副作用の少ない治療が原理的に可能となる。

本研究は平成26年3月に薬事取得されたスポットスキャン照射技術を搭載した陽子線治療システムを用い、悪性腫瘍に対する放射線治療法を確立し、標題に示す陽子線治療装置の保険医療化を目指すことを目標とする。

B. 研究方法

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」として100例の患者登録を予定した前向き臨床試験を計画、立案し、院内IRBの承認を得る。同臨床試験についてIRB承認の後、安全性の確認を目的とした臨床試験を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守して実施するとして、院内IRBの承認を受けた臨床研究実施計画書に基づいて行われており倫理面に対する配慮が行われている。

C. 研究結果

平成26年度中、本事業での「陽子線治療装置を用

いた放射線治療の安全性試験」前向き臨床試験の実施について、北海道大学病院臨床研究開発センターによる人的支援を基に、データセンター、Clinical Research Coordinator(CRC)等を含めた臨床研究実施体制を構築した。臨床研究開始時より平成26年度内に計48人の参加登録を行った。本年度内においては、本研究で主要評価項目とした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。

本事業年度中には未成年、小児の臨床研究参加に向け、研究実施計画書の改訂および患者同意説明文書、小児向け説明文書（アセント）の作成を行い院内IRBの追加の審査承認を取得した。今後、本研究で予定している100名の登録に向け臨床研究を継続予定である。

D. 考察

平成18年に日立製作所により米国MDアンダーソンがんセンターに納入され臨床使用が続けられているスポットスキャン法による陽子線治療であるが、同施設においては散乱体法とスポットスキャン法との混在で臨床使用が行われてきた。平成26年に本学で治療開始した施設はスポットスキャン法に特化した施設として世界初のものである。

悪性腫瘍に対する本装置を用いた放射線治療法の確立を目的として、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った。

このことに加え、先進医療として治療を実施するだけではなく、さらに保健医療化を目指すために必要であると考えられている一方で、これまで既存の施設では体制構築が容易ではなかった前向き臨床試験実施のための体制、例えばCRCによる臨床支援、

データセンター等による患者登録業務や観察結果の保存など、臨床研究支援体制構築がきわめて迅速に行われた。これは本事業による人的資源面での支援が得られたことに大きな意義があったと考えられる。

E. 結論

薬事法に基づく医療機器製造販売の承認を取得した次世代の粒子線治療装置であるスポットスキャンニング照射技術を用いた陽子線治療装置を用い、本事業によって悪性腫瘍に対する放射線治療法の確立ならびに同機器を用いた治療の保険医療化のための前向き臨床試験の実施体制を構築・開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu S, Miyamoto N, Matsuura T, Fujii Y, Umezawa M, Umegaki K, Hiramoto K, Shirato H. A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. PLoS One 9(4):e94971. Apr 18. 2014
2. Shimizu S, Nishioka K, Suzuki R, Shinohara N, Maruyama S, Abe T, Kinoshita R, Katoh N, Onimaru R, Shirato H. Early results of urethral dose reduction and small safety margin in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer using a real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system. Radiat Oncol. 9(1):118. May 21. 2014
3. Shimizu S, Matsuura T, Umezawa M, Hiramoto K, Miyamoto N, Umegaki K, Shirato H. Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. Phys Med.

2014 Apr 28. pii: S1120-1797(14)00057-X.

4. Onodera S, Aoyama H, Tha KK, Hashimoto N, Toyomaki A, Terae S, Shirato H. The value of 4-month neurocognitive function as an endpoint in brain metastases trials. J Neurooncol. Jul 19. 2014
5. Shimizu S, Matsuura T, Umezawa M, Hiramoto K, Miyamoto N, Umegaki K, Shirato H. Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. Phys Med. 30(5) 555-558, 2014

2. 学会発表

1. Shimizu S, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Baba R, Umekawa T, Matsuda K, Sasaki T, Nagamine Y, Umegaki K, Shirato H : Realization of the Cone Beam CT by FPDs That Mounted on the Spot-Scanning Dedicated Proton Beam Gantry. ASTRO 56th Annual meeting, San Francisco 2014. 9. 14-17
2. Shimizu S, Shirato H, Umegaki K, Hokin K. : Spot Scanning Proton beam therapy -State-of-the-art technology. Sakhalin Cancer Conference. Yuzhno-Sakhalinsk (Russia) 2014. 10. 1-3

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

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

「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

発行者 研究代表者 佐藤典宏
発行所 北海道大学病院
臨床研究開発センター
〒 060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
