

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  
(臨床研究・治験推進研究事業)

研究課題名：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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂田 隆造

平成 26 (2014) 年 5 月

## 目 次

平成 25 年度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（臨床研究・治験推進研究事業）

研究課題名：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（H23-臨研推-一般-006）

I．総括研究報告	-----	1
・総括研究報告	-----	2
研究代表者	京都大学大学院医学研究科 坂田 隆造	
研究分担者	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 丸井 晃	
・平成 25 年度 坂田班 班会議開催状況報告	-----	10
・先進医療に係る定期・総括報告書	-----	11
II．分担研究報告	-----	18
・分担研究報告 1	-----	19
研究分担者	京都大学再生医科学研究所 田畑 泰彦	
・分担研究報告 2	-----	21
研究分担者	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 清水 章	
・分担研究報告 3	-----	23
研究分担者	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 横出 正之	
・分担研究報告 4	-----	26
研究分担者	京都大学大学院医学研究科 森田 智視	
・分担研究報告 5	-----	28
研究分担者	京都大学医学部附属病院 松原 和夫	
III．研究成果の刊行に関する一覧	-----	31
IV．研究成果の刊行物・別刷	-----	36

## ・ 総括研究報告

# 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 京都大学大学院医学研究科  
心臓血管外科  
研究代表者 坂田 隆造  
研究分担者 丸井 晃

近年、従来の方法では治療困難な重症下肢虚血や虚血性心疾患の患者が増加しており、遺伝子治療や細胞移植治療などの「血管新生療法」試みられているが遺伝材料の安全性・複雑な手技・高コスト等の課題が指摘されている。

我々は遺伝子や細胞の代わりに、安全かつ細胞増殖因子を必要十分に作用できる「ゼラチンハイドロゲル」を開発した。この最大の利点はゼラチンハイドロゲルが生体内吸収性であり臨床における安全性が期待できる点にある。また様々な細胞増殖因子を組み合わせることで効果的な徐放投与が可能であり、遺伝子治療・細胞移植治療と比べて手技が非常に簡便・低コストであることも特徴である。我々は塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲルの有効性を多くの基礎研究で検証し、臨床治験に向けた治験薬 GMP 基準での製剤施設を立ち上げ、平成 22 年 6 月には「生体内吸収性高分子担体と bFGF による血管新生療法」が第三項先進医療（現先進医療 B）の承認を受け、臨床試験を開始した。

本研究では先進医療 B の臨床例を重ね(H23~24)、将来的な薬事承認および保険診療化を目標とする(H24~27)。また当技術を重症虚血性心筋症に応用し、昨今のドナー不足が深刻である心移植や補助人工心臓などの「置換型医療」の代替の可能性を探る(H23~27)。この技術を発展させる基礎研究として 複数の増殖因子の計画的徐放による効果的な血管新生を行う「カクテル治療」(H23~24)、 当技術により細胞移植治療の効率を高める「ハイブリッド治療」(H24~26)、さらにこれらを組み合わせ、各患者に応じて最適な有効性と同時に副作用を回避する「オーダーメイド治療」の基礎的検討を行い、将来的な臨床応用の足がかりとする(H25~27)。

この技術が薬事承認・保険診療化されれば、臨床応用された世界初の血管新生療法となり、重症下肢虚血患者の救済のみならず、世界初の血管新生製剤販売による医療産業の育成、少ない医療費で患者予後が改善する医療経済効果、また心臓における応用により、ドナー不足が深刻な重症末期心不全患者に対する置換型医療の代替医療としての可能性が期待できる。

本研究は 重症下肢虚血に対する先進医療 B の遂行および発展、 先進医療当該技術の虚血性心疾患への応用、を計画している。研究開始当初は基礎研究として、 複数の増殖因子の計画的徐放による効果的な血管新生を行う「カクテル治療」、 当技術により細胞移植治療の効率を高める「ハイブリッド治療」、さらにこれらを組み合わせ、 各患者に応じて最適な有効性と同時に副作用を回避する「オーダーメイド治療」の基礎的検討を行う計画であったが、該当技術の臨床応用のための前臨床研究以外の基礎的研究は当科学研究費の趣旨に合致しないことを昨

年に指摘されたため、平成 25 年度以降は当研究費による前臨床研究以外の基礎的検討は行っていない。

今年度は臨床研究 および における前臨床基礎研究について報告する。

## 【臨床研究】 先進医療 B 「生体内吸収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」

### A. 研究目的

従来の方法では治療困難できわめて近い将来に

において下肢切断術が免れられない下肢末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病)患者を対象として、塩基性線維芽細胞増殖因子(Basic Fibroblast Growth Factor: bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル細粒の安全性および臨床効果を評価する。

## B. 研究方法

### 【試験デザイン】

第 I-II 相臨床試験(非ランダム化、コントロール無し)で、bFGF 200 $\mu$ g の単一用量にて臨床効果、安全性の検討を行う。

### 【エンドポイント】

< 主要エンドポイント >

- ・安全性の評価
- ・経皮的酸素分圧測定(TcO<sub>2</sub>)の変化

< 副次エンドポイント >

- ・上肢下肢血圧比(ABI)
- ・上肢足趾血圧比(TBI)
- ・虚血性潰瘍の面積、チアノーゼ
- ・6分間歩行距離
- ・Rutherford 慢性虚血肢臨床分類
- ・疼痛スケールによる安静時疼痛

### 【目標症例数・観察期間】

10 例・治療後 24 週

### 【適格基準】

#### 選択基準(抜粋)

- 1) 下肢末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病)と診断されている。
- 2) 対象側について、以下すべてを満たす下肢末梢性血管疾患である。
  - ・下肢虚血による潰瘍、限局性の壊疽、安静時疼痛のいずれかの症状がある。
  - ・Rutherford 慢性虚血肢臨床分類の 4 群~5 群と判定される。
  - ・骨・腱の露出した深部潰瘍または広範な壊疽いずれも認めない。
- 3) あらゆる内科的治療(血管拡張剤、抗血小板剤、経皮的血管形成術)または外科的治療(バイパス血行再建術等)を施行した後も、臨床症状の改善が得られない患者
- 4) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である。

#### 除外基準(抜粋)

- 1) 以下のいずれかの合併症を有する。
  - ・コントロール不良な虚血性心疾患・心不全・不整脈

・臨床的に問題となる感染症(蜂窩織炎・骨髄炎を含む)

・コントロール不良の糖尿病患者(HbA<sub>1c</sub> > 10%)

・余命が 1 年以内と考えられる合併症

2) 以下のいずれかの既往を有する。

・過去 6 か月以内に発症した心筋梗塞・脳梗塞・脳出血・一過性脳虚血発作

・重度の薬剤アレルギー

・過去 1 年以内に治療を要するアルコール依存または薬物依存を認めた

3) 現在、慢性腎不全により維持透析中である。

4) 糖尿病性網膜症(増殖前糖尿病性網膜症または増殖糖尿病性網膜症)で治療中である。

5) ゼラチンハイドロゲル細粒の皮内反応が陽性である。

6) 過去、以下の臨床試験・治験に参加している。

・ bFGF に関する試験

・ 遺伝子治療に関する試験

7) 活動性の悪性腫瘍(無病期間が 3 年以内の悪性腫瘍)を有する。

8) 喫煙者である、または禁煙期間が 1 か月未満である。

### 【製剤】

京都大学附属病院薬剤部内に治験薬 GMP に準拠した設備を立ち上げ、そこでゼラチンハイドロゲル細粒の作製を行っている。また「治験薬に関する文書(臨床研究用)」を作成し、製造したゼラチンハイドロゲルを用いて、無菌試験、エンドキシン試験ならびに安全性試験を実施した。

### 【治療法】

日帰り手術室で腰椎麻酔下に bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲル 200 $\mu$ g (40ml) を虚血下肢に 40 ヲ所筋肉内注射により単回投与。治療後 24 週間の観察を行う。

### 【健康被害に対する補償について】

・健康被害に対する治療に係る医療費は、患者の健康保険を適用する。

・健康被害に対する補償措置として病院が補償賠償責任保険に加入している。

### 【研究体制】

< 研究統括 >

京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科学  
京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター  
開発企画部

#### < 製剤 >

京都大学再生医科学研究所

京都大学附属病院薬剤部

#### < 患者リクルート >

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

#### < データマネジメント・モニタリング >

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター

データサイエンス部

#### < スタディデザイン・統計解析 >

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター

データサイエンス部

### C. 研究結果

2012年3月に目標登録症例数の10症例の登録を完了、8月に全例の24週の観察期間を終了した。結果として治療に関連すると思われる明らかな有害事象は無く、有効性評価のエンドポイントも改善を認めている。2013年3月には「先進医療に係る定時・総括報告書」の提出を完了した(別項「先進医療に係る定時・総括報告書」)。

### D. 考察

今回高度医療評価制度という枠組みで、新規血管新生療法の臨床研究を完遂することができた。京大病院の支援体制も充実しており、製剤・患者リクルート・データ管理・統計解析などにおける学内での支援体制が整っており、非常にスムーズに目標症例登録・観察を完了することができた。今後はその結果を十分に吟味し、追加症例を行うか治験に移行するかを検討する。また治験を念頭においた治験薬 GMP 基準でのゼラチンハイドロゲルの製造を企業にて行うべく調整を現在行っている。将来的には医師主導治験・国際共同治験等を念頭に薬事承認、保険診療化を目指している。

### E. 結論

先進医療Bの目標症例数を達成し試験を終了し、速やかに総括報告書の提出を完了した。薬事承認・保険診療化を目指した企業との折衝、医師主導治験・国際共同治験などの方向性を検討中である。

### F. 健康危険情報

目標症例数10例を登録完了し、24週の経過観察を行っているが、現時点で治療に関連があると考えられる有害事象は認めていない。

### G. 研究発表

### 論文発表

1. 丸井 晃, 坂田 隆造 【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 血管炎の血管新生療法と免疫療法 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを用いた血管新生療法 日本臨床. 2013, vol. 71, no. 増刊 1 血管炎, p. 464-469.

### 著書

1. 丸井 晃, 坂田 隆造 【ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線-古くて新しいドラッグデリバリーシステム(DDS)-】 (第2章)徐放技術の医療応用 再生治療 血管. 遺伝子医学 MOOK. 2013, vol. 別冊, no. ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線, p. 143-147.
2. 熊谷 基之, 丸井 晃, 坂田 隆造. 第5節【9】心臓血管外科で起こるトラブルと求められる足場材料. 体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能・デザインの要件. 技術情報協会. 2013, p. 80-83.

### 学会発表

1. 丸井 晃, 田畑 泰彦, 清水 章, 坂田 隆造 Biomaterial-Based Regenerative Medicine in Cardiovascular Field 循環器再生医療のNeedsとSeedsとは? 第77回日本循環器学会学術集会. 2013.3.15-17. 横浜市.
2. 丸井 晃, 田畑 泰彦, 清水 章, 坂田 隆造 パネルディスカッション バイオマテリアルを用いた心血管再生医療 ~From bench to bedside~. 第12回日本再生医療学会総会. 2013.3.21-23. 横浜市.
3. 丸井 晃, 田畑 泰彦, 清水 章, 坂田 隆造 動脈硬化治療にせまる 近未来の内科と外科治療 バイオマテリアルを応用した心血管再生医療 心臓血管外科医の視点から 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2013.7.18-19. 東京都.
4. Kumagai M., Marui A., Tabata Y., Takeda T., Yamamoto M., Yonezawa A., Tanaka S., Yanagi S., Ito-Ihara T., Ikeda T., Murayama T., Teramukai T., Katsura T., Matsubara T., Kawakami K., Yokode M., Shimizu A., Sakata R.. Safety and Efficacy of Sustained Release of basic fibroblast growth factor Using Biodegradable Gelatin Hydrogel in Patients With Critical Limb Ischemia. American Heart Association. 2013.11.16-20. Texas, U.S.A.
5. 熊谷 基之, 丸井 晃, 田畑 泰彦, 吉川 英治, 武田 崇秀, 山本 雅哉, 米澤 淳, 池田

隆文, 松原 和夫, 川上 浩司, 森田 智視, 横出 正之, 清水 章 坂田 隆造 .一般口演 . 重症下肢虚血に対する生体材料 DDS を用いた血管新生療法 . 第 3 回 DDS 徐放化再生医療研究会 . 2013.11.23. 東京都.

6. Marui A. ,Tabata Y. ,Shimizu A. ,Sakata R. . Plenary Session . Biomaterial - Based Regenerative Therapy in Cardiovascular Field . 12th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems. 2013.12.16-20. Lahaina, Maui .

## 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

## 【臨床研究 -1】 先進医療当該技術の重症虚血性心疾患への応用

先進医療当該技術心臓への応用にあたり現在大動物による安全性試験を進めている。臨床試験プロトコルについては現在検討中であり、以下研究目的および研究方法の案を提示する。

### A. 研究目的

虚血性心疾患を有し、従来の血行再建法（経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術）では血流改善が得られない虚血心筋領域を有する患者を対象として bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルの安全性および臨床効果を評価する。

### B. 研究方法

#### 【試験デザイン】

第 I-II 相臨床試験。単一容量の単回投与試験

#### 【適格基準】

- 1) 虚血性心疾患を有する患者で心臓外科手術を必要とする患者
- 2) 年齢 20-80 歳
- 3) 左室駆出率 35%以下

#### 【治療箇所の決定】

心筋 viability が心筋シンチグラフィ（負荷タリウム SPECT および FDG-PET）によって証明される虚血部位を有すること。MRI 遅延造影に

よる 17 セグメントモデルにおける評価を併用

### 【治療法】

心臓外科手術を行うときに、ゼラチンハイドロゲルシートを目的虚血部位に貼付する。シートの作製は治験薬 GMP に準拠した京大病院薬剤部内の施設で作製する。

### 【エンドポイント】

- ・安全性の評価
- ・局所心機能・局所心筋血流（MRI, シンチグラフィ）

### 【観察期間】

6 ヶ月

## C. 研究結果

なし

## D. 考察

現在、安全性・有効性の検証を目的とした前臨床試験を実施中である。また臨床試験プロトコルを並行して作成中であり、患者リクルートも開始している。まず安全性ならびに薬剤徐放形態による有効性の差異の検証を大動物による前臨床試験で検証が完了し（臨床研究 -2）、引き続き臨床試験に入れるように準備を進めている。

## E. 結論

当該技術を応用した虚血性心疾患への臨床応用計画しており、大動物による前臨床試験が終了したため、それに引き続き臨床試験を行うべく準備を進めている。

## F. 健康危険情報

臨床試験の実施には至っていないが、大動物による毒性試験では当該技術に関連する有害性は認めしていない。

## G. 研究発表 論文発表

1. Minakata K. ,Sakata R. . Perioperative control of blood glucose level i
2. n cardiac surgery . General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013, vol. 61, no. 2, p. 61-66.
3. Yamazaki K. ,Tanaka S. ,Sakata R. ,Miwa S. , Oriyanhan W. ,Takaba K. ,Minakata K. ,Marui A. ,Ikeda T. ,Toyokuni S. ,Komeda M. ,Ueda K. . Protective effect of cardioplegia with poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor against

myocardial ischemia-reperfusion injury: In vitro study of isolated rat heart model . Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2013, vol. 28, no. 1, p. 143-147.

4. Minakata K. , Yamazaki K. , Miwa S. , Funamoto M. , Kumagai M. , Marui A. , Sakata R. .Ventricular Approach for Functional Mitral Regurgitation in Cardiomyopathy . World Journal of Cardiovascular Surgery. 2013, 3, p. 8-14.
5. Masumoto H. , Yamashita JK. , Strategies in cell therapy for cardiac regeneration . Inflammation and Regeneration. 2013, 33(2), p 114-20. Review.
6. Marui A., Okabayashi H. , Komiya T. , Tanaka S. , Furukawa Y. , Kita T. , Kimura T. , Sakata R. The CREDO-Kyoto Investigators. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting . Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013, vol. 17, no. 4, p. 638-643.
7. Nakano J. ,Marui A. ,Muranaka H. ,Masumoto H. , Noma H. , Tabata Y. , Ido A. , Tsubouchi H. ,Ikeda T. ,Sakata R. . Effects of hepatocyte growth factor in myocarditis rats induced by immunization with porcine cardiac myosin . Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013
8. Uehara K. , Minakata K. , Funamoto M. , Yamazaki K. ,Marui A. ,Sakata R. .Alternative redo sternotomy in a patient with tracheostoma and patent grafts. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. published online 9 October 2013.
9. Nakano J, Okabayashi H, Noma H, Sato T, Sakata R. Early angiographic evaluation after off - pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013;146(5):1119-25.
10. 丸井 晃, 岡林 均, 小宮 達彦, 坂田 隆造 . エビデンスに基づく至適冠血行再建—CREDO-Kyoto からの検証— 日本心臓血管外科学会雑誌 2013;Vol.42,No.1:16-22
11. Toyota T, Furukawa Y, Ehara N, Funakoshi S, Morimoto T, Kaji S, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shiomi H, Yamamuro A, Kinoshita M, Kitai T, Kim K, Tani T, Kobori A, Kita T, Sakata R. , Kimura T; on behalf of the CREDO-Kyoto Investigators. Sex-Based Differences in Clinical Practice and Outcomes for Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Circ J. 2013;77(6):1508-17.

## 著書

1. 船本 成輝 ,南方 謙二 ,山崎 和裕 ,川東 正英 ,瀬戸崎 修司 ,武田 崇秀 ,恒吉 裕史 ,丸井 晃 ,坂田 隆造 .【重症心不全に対する外科治療】機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する左室形成術の適応と限界 . 胸部外科. 2013, vol. 66, no. 1, p. 17-23.
2. 南方 謙二 ,坂田 隆造 .【胸部外科領域における再手術-最近の動向】 心臓血管領域弁手術後冠状動脈バイパス術 . 胸部外科. 2013, vol. 66, no. 8, p. 618-624.
3. 丸井 晃 ,木村 剛, 岡林 均 ,小宮 達彦 ,坂田 隆造 .エビデンスに基づく至適冠血行再建 CREDO-Kyoto からの検証 . 日本心臓血管外科学会雑誌. 2013, vol. 42, no. 1, p. 16-22.
4. 坂田 隆造 編集 心臓外科 Knack & Pitfalls 冠動脈外科の要点と盲点 第2版 文光堂 2012年10月1日発行

## 学会発表

1. 丸井 晃 ,塩見 紘樹 ,北 徹 ,木村 剛 ,坂田 隆造 .シンポジウム1 .新たなガイドラインを踏まえたLMT治療戦略の検証 非保護左主幹部病変に対する冠血行再建 CREDO-Kyoto Registry Cohort 2 .第43回日本心臓血管外科学会学術総会. 2013.2.25-27. 東京都.
2. 丸井 晃 ,木村 剛 ,塩見 紘樹 ,田中 司朗 ,羽生 道弥 ,小宮 達彦 ,北 徹 ,坂田 隆造 .シンポジウム01 . Impact of Coronary Artery Bypass Surgery on Long-Term Outcomes in Patients with Hert Failure:From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 重症冠動脈疾患患者の冠動脈血行再建 : PCIとCABGの進歩 . 第77回日本循環器学会学術集会. 2013.3.15-17. 横浜市.
3. Ohnaka M. ,Marui A. ,Yamahara K. ,Minakata K. ,Yamazaki K. ,Kumagai M. ,Masumoto H. , Ikeda T. , Sakata R. . Poster1 . microRNA-145 Prevents Intimal Hyperplasia in Rabbit Vein Graft Disease Model by Regulation of Smooth Muscle Cell Phenotype . The 21st Annual Meeting Of The Asian Society For Cardiovascular And Thoracic Surgery. 2013.4.4-7. Kobe, Japan .
4. Masumoto H. ,Marui A. ,Ikeda T. ,Shimizu T. , Okano T. ,Sakata R. ,Yamashita JK. . Oral40 . The Transplantation of Human iPS Cell-Derived Cardiac Cell Sheets to Rat Myocardial Infarction Model Ameliorates Cardiac Dysfunction Through Neovascularization . The 21st Annual Meeting Of The Asian Society For Cardiovascular And Thoracic Surgery. 2013.4.4-7. Kobe, Japan .
5. Masumoto H. ,Marui A. ,Ikeda T. ,Shimizu T. ,

- Okano T. , Sakata R. , Yamashita JK. . Poster Presentation II . Transplantation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Engineered Tissue Sheets with Defined Cardiovascular Cell Populations for Infarcted Rat Hearts . International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting. 2013.6.12-15. Boston, U.S.A. .
6. Ikuno T. , Masumoto H. , Marui A. , Ikeda T. , Sakata R. , Yamashita JK. . Poster Presentation III . Efficient and Scalable Endothelial Cell Differentiation Method from Human Induced Pluripotent Stem Cells Based on 2-D Monolayer and Serum-Free Culture . International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting. 2013.6.12-15. Boston, U.S.A. .
  7. 中村 将基, 南方 謙二, 山崎 和裕, 瀬戸崎 修司, 川東 正英, 鄒 貴光, 武田 崇秀, 恒吉 裕史, 丸井 晃, 坂田 隆造 . 優秀演題 1 . 冠動脈口からステントが突出し、大動脈弁置換術に難渋した 2 症例 . 第 56 回関西胸部外科学会学術集会 . 2013.6.13-14. 広島市 .
  8. 丸井 晃, 岡林 均, 小宮 達彦, 北 徹, 木村 剛, 坂田 隆造 . シンポジウム 5 . CABG グラフト選択 ~ CREDO-Kyoto CABG Registry からの検証 ~ . 第 56 回関西胸部外科学会学術集会 . 2013.6.13-14. 広島市 .
  9. 大仲 玄明, 丸井 晃, 山原 研一, 南方 謙二, 山崎 和裕, 熊谷 基之, 升本 英利, 池田 義, 坂田 隆造 . 会長要望演題 1 新しい治療法 . 自家静脈グラフトにおけるマイクロ RNA-145 を用いた血管平滑筋制御 . 第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会 . 2013.7.11-12 福岡市 .
  10. 山崎 和裕, 南方 謙二, 丸井 晃, 恒吉 裕史, 武田 崇秀, 瀬戸崎 修司, 川東 正英, 鄒 貴光, 中田 朋宏, 池田 義, 坂田 隆造 . 会長要望演題 8 冠動脈再建・IMR . 当科における大動脈基部再建術の冠動脈再建法 . 第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会 . 2013.7.11-12. 福岡市 .
  11. 南方 謙二, 恒吉 裕史, 山崎 和裕, 鄒 貴光, 瀬戸崎 修司, 川東 正英, 武田 崇秀, 中田 朋宏, 池田 義, 丸井 晃, 坂田 隆造 . 会長要望ビデオ演題 3 再手術・複合手術 . 川崎病後冠動脈狭窄に対する再冠動脈バイパス術 . 第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会 . 2013.7.11-12. 福岡市 .
  12. 中村 将基, 南方 謙二, 山崎 和裕, 船本 成輝, 瀬戸崎 修司, 川東 正英, 鄒 貴光, 武田 崇秀, 恒吉 裕史, 丸井 晃, 坂田 隆造 . 会長要望ビデオ演題 4 吻合・MVP . 冠動脈分岐部狭窄に対する大伏在静脈の Y 字型吻合 . 第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会 . 2013.7.11-12. 福岡市 .
  13. 丸井 晃, 羽生 道弥, 小宮 達彦, 北 徹, 木村 剛, 坂田 隆造 . シンポジウム 2 . バイパスグラフトの遠隔成績 両側内胸動脈による CABG の功罪 ~ CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2 ~ . 第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会 . 2013.7.11-12. 福岡市 .
  14. Matsuo T. , Masumoto H. , Tajima S. , Marui A. , Ikeda T. , Tabata Y. , Sakata R. , Yamashita JK. . Poster Session 2 . An efficient piling up of pluripotent stem cell-derived cardiac tissue-like sheets that robustly promotes cell engraftment and ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction . ESC Congress2013. 2013.8.31-9.4. Amsterdam, Netherlands .
  15. Ikuno T. , Masumoto H. , Marui A. , Ikeda T. , Sakata R. , Yamashita JK. . Rapid Fire - Remodelling the vessel wall . Efficient endothelial cell differentiation protocol from human induced pluripotent stem cells based on monolayer and serum-free culture for realization of vascular regenerative medicine . ESC Congress2013. 2013.8.31-9.4. Amsterdam, Netherlands .
  16. Marui A. , Shiomi H. , Kimura T. , Tanaka S. , Hanyu M. , Komiya T. , Kita T. , Sakata R. . Surgical revascularisation: refining the outcomes . Impact of coronary artery bypass surgery on long-term outcomes in patients with heart failure: from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry Cohort-2 . ESC Congress2013. 2013.8.31-9.4. Amsterdam, Netherlands .
  17. Marui A. , Kimura T. , Hanyu M. , Komiya T. , Shiomi H. , Kita T. , Sakata R. . Impact of Coronary Artery Bypass Surgery on Long-Term Outcomes in Patients with Heart Failure :From The Credo-Kyoto Percutaneous Coronary Intervention/Coronary Artery Bypass Graft Registry Cohort-2 . European Association For Cardio-Thoracic Surgery. 2013.10.5-9. Vienna, Austria .
  18. 山崎 和裕, 南方 謙二, 中村 将基, 鄒 貴光, 津丸 真一, 中根 武一郎, 川東 正英, 瀬戸崎 修司, 中田 朋宏, 吉川 英治, 阪口 仁寿, 丸井 晃, 池田 義, 坂田 隆造 . ワークショップ(成人心臓 1) . 機能性僧帽弁逆流に対して両乳頭筋間縫縮術の成績 . 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会 . 2013.10.16-19. 仙台市 .
  19. 丸井 晃, 川東 正英, 井上 寛治, 田崎 淳一, 山崎 和裕, 南方 謙二, 阪口 仁寿, 吉

川 英治, 木村 剛, 坂田 隆造. ワークショップ(成人心臓2). TEVAR/PCI時代における虚血性心疾患を伴う胸部大動脈瘤の治療戦略. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013.10.16-19. 仙台市.

20. Matsuo T., Masumoto H., Tajima S., Marui A., Minakata K., Ikeda T., Tabata Y., Sakata R., Yamashita JK. Efficiently Piled-Up Cardiac Tissue-Like Sheets With Pluripotent Stem Cell-Derived Cells Robustly Promotes Cell Engraftment and Ameliorates Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction. American Heart Association. 2013.11.16-20. Texas, U.S.A. .
21. Kumagai M., Marui A., Tabata Y., Takeda T., Yamamoto M., Yonezawa A., Tanaka S., Yanagi S., Ito-Ihara T., Ikeda T., Murayama T., Teramukai T., Katsura T., Matsubara T., Kawakami K., Yokode M., Shimizu A., Sakata R.. Safety and Efficacy of Sustained Release of basic fibroblast growth factor Using Biodegradable Gelatin Hydrogel in Patients With Critical Limb Ischemia. American Heart Association. 2013.11.16-20.
22. Marui A., Kimura T., Shiomi H., Tanaka S., Hanyu M., Komiya T., Kita T., Sakata R., The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Impact of coronary artery bypass surgery in patients with ischemic heart failure: 5-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. American Heart Association. 2013.11.16-20. Texas, U.S.A. .
23. Marui A., Kimura T., Shiomi H., Hanyu M., Komiya T., Kita T., Sakata R.. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with End-Stage Renal Disease Requiring Dialysis: 5-year Outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. American Heart Association. 2013.11.16-20. Texas, U.S.A. .
24. Marui A., Tabata Y., Shimizu A., Sakata R.. Plenary Session. Biomaterial - Based Regenerative Therapy in Cardiovascular Field. 12th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems. 2013.12.16-20. Lahaina, Maui .

#### 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

#### 【臨研究 -2】

#### イヌ慢性期虚血性心疾患モデルに対する、bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートの心臓貼付による安全性および有効性試験

##### A. 研究目的

末期重症心不全に対し、有効な治療法は心臓移植療法であるが、ドナー不足のため一般的ではない。我々は先進医療Bの該当技術、すなわちbFGFをゼラチンハイドロゲルに含浸させ、心臓に局所徐放させることで心筋再生を促す新しい治療法を確立させ、心臓移植療法に代わる新たな治療法の開発を目指している。今回の研究は、イヌ慢性期虚血性心疾患モデルを用いて、bFGF含浸ゼラチンハイドロゲルシートを心筋梗塞部及びその周囲の心表面に貼付した時の有効性及び安全性の評価を目的とする。

平成24年度は、心筋梗塞後慢性期に低左心機能を呈したイヌモデルの作製方法の検討を行った。今年度は、前臨床研究として、大動物虚血性心疾患モデルにおいてbFGF含浸ゼラチンハイドロゲルシートの有効性及び安全性の確認を行った。試験は昨年同様、国内有数の安全性試験専門の施設を持っており、国内外の企業との安全性試験の豊富な実績を持っており、当該技術の毒性試験を委託した株式会社新日本科学と共同で行っている。

##### B. 研究方法

病態モデルとして当該技術の臨床研究を行うにあたり、対象患者と同様なモデルが必要なため、イヌを用いて心筋梗塞後慢性期に低左心機能を呈したモデル作成を行った。まず、全身麻酔下にてビーグル犬(8~11kg)を左開胸し、冠動脈前下行枝及び第1~3対角枝を4-0 monofilament糸で結紮することで心筋梗塞を作製し、血行動態が安定している事を確認後閉胸した。4週後の超音波検査で左心室局所壁運動の低下及び心機能低下を確認し、慢性期虚血性心疾患モデルとした。

続いて、この慢性期虚血性心疾患モデルを全身麻酔下のもと再開胸し、生食のみをゼラチンハイドロゲルシートに含浸させた群(対照群)、及びbFGF(200 $\mu$ g)を含浸させた群(bFGF群)の2群に分け、それぞれのシートを心筋梗塞部及びその周囲を覆うように貼付し閉胸した。評価は、心筋梗塞作製前、治療前、治療3週後、及び治療6週間後に血液検査と心臓超音波検査による心機能測定を行った。また、治療6週後の検査後に犠牲死

させ、心臓及び他の臓器を摘出・固定を行い、組織学的評価を行った。

### C. 研究結果

対照群は5匹、bFGF群は7匹で解析を行った。治療に起因した有害事象は認めず、血中bFGF濃度は全例検出限界以下だった。また、左室心筋に占める心筋梗塞による心筋線維化面積の割合は、両群間に優位差は認められなかった(対照群:15% vs. bFGF群:17%)。

心臓超音波検査による心機能評価では、治療前の左室内径短縮率(FS)は両群間で有意差が認められなかったが(対照群:13.9%±2.0 vs bFGF群:13.4±0.9%、 $p=0.62$ )、治療3週間後にbFGF群でFSの改善が認められ(対照群:13.9%±3.3 vs bFGF群:17.8±0.19%、 $p<0.05$ )、治療6週間後におけるbFGF群のFSも対照群と比べて有意な改善が認められた(対照群:11.9%±1.4 vs bFGF群:18.8±1.9%、 $p<0.01$ )。現在、von Willebrand Factor(vWF)を用いた免疫組織学的評価において、対照群とbFGF群のそれぞれにおける心筋梗塞境界部、心筋梗塞部、及び心表面の毛細血管数評価を行っている(図1)。

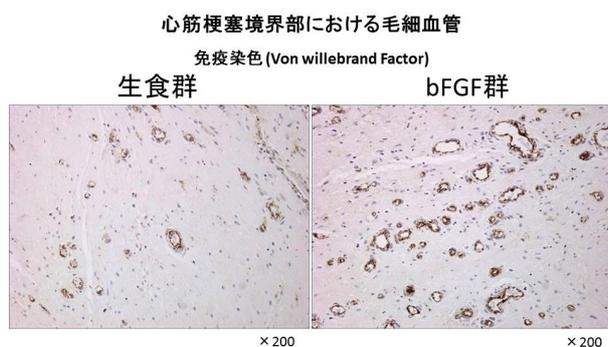


図1 vWFを用いた免疫染色による毛細血管数の評価(心筋梗塞境界部)

### D. 考察

今回の研究は、今後の臨床研究を見据えての前臨床試験となるため、当該技術の有効性評価が非常に重要となる。当該技術の有効性評価のために、まずは臨床試験での対象患者と同様な慢性期に心機能低下をきたした虚血性心疾患モデル作製が必要である。心筋梗塞後慢性期を治療対象としているため、治療により心筋梗塞により線維化をきたした面積の大きさは変わらないと考えられるが、今回の結果において対照群とbFGF群との間に心筋線維化面積の割合に差が認められなかったということは、治療対象モデルとして適切であったと考える。

また、心臓超音波検査による心機能評価において、対照群と比べbFGF含浸ゼラチンハイドロゲルシート貼付により左室内径短縮率の改善が認められたことは、当該技術の有効性を裏付けている。平成26年度は、引き続き組織学的評価を行い、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルシートの心臓貼付による治療効果を検討していく。

### E. 結論

イヌ慢性期虚血性心疾患モデルに対し、200 $\mu$ gのbFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルシートの心臓貼付による安全性および有効性試験を行ったところ、治療に起因した有害事象は認められず、心筋梗塞により低下した心機能を改善させる効果が認められた。今後は、組織学的評価でも検討を行い、臨床研究につなげていきたいと考える。

### F. 研究発表

なし

### 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

## . 分担研究報告

# 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 京都大学再生医科学研究所  
研究分担者 田畑 泰彦

## 研究要旨

シート状ゼラチンハイドロゲルに対する塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の吸着性を、逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて評価した。その結果、シート状ゼラチンハイドロゲルに含浸させた bFGF の約 89.4% がハイドロゲルに収着し、これは、これまで重傷下肢虚血疾患の再生治療で使用している細粒状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF 収着率の規格値と同等だった。また、逆相カラムを用いて、bFGF 標品とハイドロゲルから脱着させた bFGF とを分析比較したところ、同じ時間に溶出、ピークの変化も見られなかったことから、ハイドロゲルに吸脱着することで bFGF の立体構造が変化しないことを示している。

## A. 研究目的

われわれは、これまでに細粒状のゼラチンハイドロゲルから、細胞増殖因子を徐放化することによって、重傷下肢虚血性疾患に対する血管新生療法の先進医療を行ってきた。本研究の目的は、治験薬 GMP に準じて製剤化したゼラチンハイドロゲル徐放技術の末期虚血性心疾患への応用を目的に、ゼラチンハイドロゲルの品質を評価することである。そこで、本研究では、治験薬 GMP に準じて製剤化したシート状ゼラチンハイドロゲルを用いて、*in vitro* における bFGF の吸着率を評価した。

## B. 研究方法

### シート状ゼラチンハイドロゲルの作製

治験薬 GMP に準じた施設において、シート状のゼラチンハイドロゲルを作製した。すなわち、豚皮由来酸性ゼラチン (等電点 5.0) 水溶液へグルタルアルデヒドを加えた後、4℃にて 12 時間静置することによって化学架橋したゼラチンハイドロゲルを作製した。得られたハイドロゲルを 100 mM グリシン水溶液で 37℃にて 1 時間処理し、未反応のアルデヒド基を不活化した。蒸留水にて 3 回洗浄後、凍結乾燥することでシート状ゼラチンハイドロゲルを得た。

### シート状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF の吸着の評価

シート状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF の吸着を評価するために、ハイドロゲルからの bFGF 脱着試験を行った。すなわち、4.5 mg のシート状ゼラチンハイドロゲルに対して、4 mg/ml の bFGF 水溶液を 0.05 ml 滴下し、室温で 30 分間静置することで bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルを得た。得られた bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルに、0.95 ml の脱着溶媒 (10 mM リン酸水素二ナトリウム、10 mM リン酸二水素ナトリウム、1 mM エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、pH6.0) 加え、転倒混和を 10 分ごとに 6 回繰り返した後、遠心分離した。0.7 ml の上清を回収し、0.7 ml の製剤緩衝液 (4 mM クエン酸、7 mM クエン酸ナトリウム、263 mM 精製白糖) と混和後、ポリプロピレン製サンプルカップに移し替え、逆相カラム (YMC-Pack ODS-A) を用いて bFGF を分離し、ハイドロゲルへの吸着率を算出した。

## C. 研究結果

図 1 は、逆相 HPLC のクロマトグラムを示す。bFGF 標品を逆相カラムで分析したところ、bFGF は、25 分で溶出された (図 1A)。一方、ハイドロゲルに脱着させた bFGF を逆相カラムで分析

した場合、標品と同じ 25 分で bFGF が溶出された (図 1B)。さらに、分離された bFGF の濃度から、bFGF のハイドロゲルへの収着率を算出したところ、約 89.4% の bFGF がハイドロゲルに収着していることがわかった (図 2)。

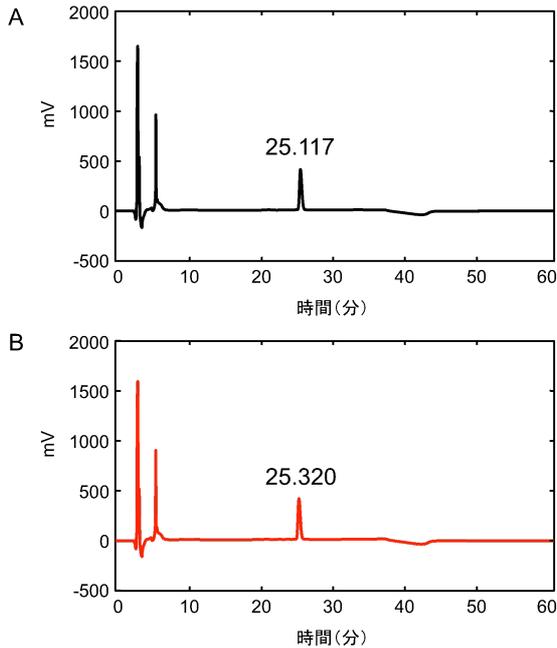


図 1 逆相 HPLC のクロマトグラム

bFGF 標品 (A) とシート状ゼラチンハイドロゲルに脱着させた bFGF (B) とを逆相カラムを用いて分析したクロマトグラム。

試料	ピーク面積値	試料溶液中濃度 (mg/ml)	吸着率		標準偏差 (%)
			%	平均 (%)	
No. 1	1	8070000	0.0868	86.8	89.4
	2	8520000	0.0915	91.5	
	3	8370000	0.0900	90.0	

図 2 bFGF のシート状ゼラチンハイドロゲルへの収着率

シート状ゼラチンハイドロゲルに収着した bFGF の割合。

#### D. 考察

シート状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF の収着率を逆相 HPLC を用いて評価した。その結果、bFGF 標品とハイドロゲルから脱着し bFGF との間で、逆相カラムからの溶出時間が同じであり、また溶出ピークの形からも変化していないことがわかった。このことは、bFGF がハイドロゲルに吸脱着することで、bFGF の立体構造は変化しないことを示している。また、シート状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF の収着率は、約 89.4% だった。これまでに、われわれは、重傷下肢虚血疾患の再生誘導治療で使用

する細粒状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF の収着率を 80% 以上として規格化している。したがって、シート状ゼラチンハイドロゲルは、bFGF の収着率において、細粒状ゼラチンハイドロゲルと同等であると考えられる。

#### E. 結論

本研究により、末期虚血性心疾患の再生誘導治療に用いるシート状ゼラチンハイドロゲルに対する bFGF の収着率を明らかにすることができた。さらに、bFGF をハイドロゲルに脱着させることで、bFGF の立体構造が変化しないことを示した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

# 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  
研究分担者 清水 章

## 研究要旨

難治性虚血性疾患の新たなオーダーメイド治療法として、生体吸収性の高分子担体であるゼラチンハイドロゲルと細胞増殖因子である塩基性繊維芽細胞増殖因子の組み合わせによる再生医療を開発、実用化するため、難治性下肢虚血に対する先進医療B制度の下での臨床試験（第3項先進医療）の実施、結果の取り纏めの支援を行った。更にこの方法を虚血性心疾患に応用するための臨床試験の実施に向け、試験計画の立案・設計、非臨床データの収集に対する支援を行った。

## A．研究目的

難治性虚血性疾患に対して、生体吸収性の高分子担体と細胞増殖因子を用いた新たな再生医療を開発することにより、同疾患に対する、オーダーメイド医療の実現に向けた検討を行う。このために行う臨床試験の準備、実施、結果の取り纏めなどについて、これを実施する医師・研究者に必要な支援を行い、試験の円滑な実施と結果の取り纏めを目指す。

## B．研究方法

医学部附属病院の研究者などが、難治性下肢虚血患者を対象とし、先進医療B制度の下での臨床試験を実施と結果の取り纏めについて実践的支援を行うとともに、虚血性心疾患を対象とした臨床試験を開始するために必要な支援活動を行う。（倫理面への配慮）

上記の臨床試験（難治性下肢虚血を対象とする第3項先進医療）の申請・実施に必要な倫理審査を受け、承認された。実施ならびに結果についても必要な報告などを行った。

## C．研究結果

難治性下肢虚血に対する先進医療B制度の下での臨床試験の実施にあたり、プロジェクトの全体を見渡すプロジェクトマネジメントを行い、試験が完遂したことを受け、結果取り纏め、総括報告書の作成ならびに厚生労働省へ提出を

支援した。この総括報告書は、第3項先進医療（高度評価ならびにこれを引き継いだ先進医療B制度）として実施・完遂された試験としては初めての詳細かつ正式な報告書であり、治験のものに準じて作成された。この試験の結果を虚血性心疾患にも応用し、新たな臨床試験を開始するため、試験計画の立案ならびに安全性等必要となる非臨床データの取得を支援した。

## D．考察

新規・先端医療の開発・実用化における、試験の立案・遂行・取り纏めとその報告についてノウハウを得ることができ、支援活動の重要性を再認識した。

## E．結論

臨床試験の基盤を形成し、完遂を促進することならびに的確な成果の取り纏めを行うには、十分なノウハウを持ってこれを支援することが不可欠であるが、本研究によりその実をあげることができた。

## F．研究発表

- 論文発表
- Sugie, T. Sawada, T. Tagaya, N. Kinoshita, T. Yamagami, K. Suwa, H. Ikeda, T. Yoshimura, K. Niimi, M. Shimizu, A. Toi, M. Comparison of the

indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Annal. Surg. Oncol.* 2013 **20** 2213-2218. .

2. Asada, R. Shimizu, S. Ono, S. Ito, T. Shimizu, A. Yamaguchi, T. Analysis of new drugs whose clinical development and regulatory approval were hampered during their introduction in Japan. *J. Clin. Pharm. Therapeutics* 2013 **38** 309-313.
3. Hara, E. Makino, A. Kurihara, K. Sugai, M. Shimizu, A., Hara, I. Ozeki, E. Kimura, S. Evasion from accelerated blood clearance of nanocarrier named as "Lactosome" induced by excessive administration of Lactosome. *Biochem. Biophys. Acta-General Sub.* 2013 **1830**, 4046-4052.
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 Engineer. Part A* 2013 **19**, 17-18.

2. 学会発表  
なし

#### **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

# 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

# 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 京都大学大学院医学研究科  
研究分担者 森田 智視

研究要旨： 再生医療とくにオーダーメイド医療の開発のためにもデータの蓄積が必要であり、データベースの構築と集積したデータの有効活用が重要であると考えられる。そのための最適な統計的方法の一つがベイズ流統計手法である。そこで、本分担研究ではベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行った。

## A. 研究目的

新治療法開発のためのエビデンスを得るためには前向きの大規模臨床試験を実施するのがもっとも望ましい。しかしながら、多くの理由により大規模臨床試験の実施が困難な領域がある。そのような場合には、観察される一つ一つの情報をデータベース化し、積み上げたデータの分析を通じてエビデンスの充実化を図ることが一つの有効な手段であろう。“ベイズ流”アプローチの特徴は複雑化する様々な臨床的要求に対して柔軟に対応できる点や事前情報を積極的に活用できる点にある。本研究では、データベース情報を用いた解析手法を検討するための事前準備として、過去に実施された臨床試験の結果を事前情報として積極的に用いるベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行う。

## B. 研究方法

ベイズ流統計手法の特徴の一つは、事前情報のデータ解析への取り込みにある。その

事前情報のまとめ方について、最近公表された試験デザインに関する論文を取り上げる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げているものに限定した。

## C. 研究結果

ベイズ流統計とは、まず、有効性や安全性に関して調べたい興味のあるパラメータ（ ）を考える。は1つの値に決まったものとして考えず、ランダムな変数であるとする。過去の臨床的データをもとにしたに関する知識あるいは不確からしさを統計的な確率分布を用いて‘事前分布’として表す。新たに実施する研究/試験で観察されたデータを事前情報に加えての推定精度を高めていく。このプロセスのことを観察データで事前分布を‘更新する(update)’と呼ぶ。データで更新された後のに関する情報を‘事後分布’として表す。

Ibrahim&Chen[1]は、power 事前分布を提案した。Power 事前分布は、ヒストリカルデータに適切な重み(0~1の間の値をとる power パラメータ)を用いて事前情報として取り込むことを行う。Power パラメータを調整することで、実施している試験のデータと相対的な重みを調整する。Power パラメータ=0のときは、ヒストリカルデータからの情報取り込みは0、その一方で、power パラメータ=1のときは得られたヒストリカルデータ全てを事前分布として取り込む。Neuenschwander ら[2]は Ibrahim &Chen[1]が提案した power 事前分布を評価することでより性能の良いものに改良した。また、Hobbs ら[3]は commensurate power 事前分布を提案し、ヒストリカルデータと現試験のデータとの commensurability (類似性)を評価する方法を提案した。その類似性に基づいてヒストリカル情報に重みづけることが可能となる。

#### D. 考察

事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法を適切に用いるためには、事前情報のもとになるデータの質の高さが鍵となる。質管理をしっかりと行い蓄積したデータに対してベイズ流アプローチの適用することは有用であろう。

#### E. 結論

今後のテーラーメイド医療開発を目的とした臨床試験デザインを検討するに際し事前情報を活用し、効率的に臨床開発を推進することに貢献できるベイズ流アプローチの適用を考えることは重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
現時点でなし

2. 学会発表  
なし

#### 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

#### [参考文献リスト]

- 1) Ibrahim JG, Chen MH. Power prior distributions for regression models. *Statistical Science* 2000; 15:46–60.
- 2) Neuenschwander B, Branson M, Spiegelhalter DJ. A note on the power prior. *Statistics in Medicine* 2009; 28:3562–3566.
- 3) Hobbs BP, Carlin BP, Mandekar SJ, Sargent DJ. Hierarchical commensurate and power prior models for adaptive incorporation of historical information in clinical trials. *Biometrics* 2011; 67:1047–1056.

# 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  
研究分担者 松原 和夫

## 研究要旨

治験薬 GMP に準拠してゼラチンハイドロゲルの製造方法を確立してきた。昨年度までに制定した製造手順書に基づき、本年度はイヌにおける薬効試験のための製造を行った。また、治験薬 GMP 管理の適合性について外部評価を受け「医療機関での治験薬（試験薬）製造という特殊性を考慮して、PMDAによる治験薬GMP基準では今回の判定は適合に相当する」と評価を受けた。

## A. 研究目的

これまでに研究代表者及び分担者のグループでは、下肢虚血性疾患に対して、生体吸収性高分子担体（細粒）を用いた高度医療を実施してきた。虚血性心疾患へ生体吸収性高分子担体を用いた臨床研究を実施するにあたり、生体吸収性高分子担体（シート）の製造方法を確立し、安全性を担保することが必要である。

本年度は、イヌにおける薬効試験のための凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートの製造を行う。さらに、治験薬 GMP 管理について外部評価を実施する。

## B. 研究方法

1. 製造指図・記録書に基づき凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートを作製し、品質試験を実施した。製造は臨床試験用試験薬と同様に治験薬 GMP 管理を行う特殊無菌製剤室で製造部門担当者ならびに品質部門担当者によって行った。
2. 元PMDA GMPエキスパート（査察官）宮木晃氏に治験薬 GMP 調査を依頼した。手順書ならびに施設の整備状況について監査を受けた。

（倫理面への配慮）

分担者松原の実施した研究において、倫理面で問題となる内容は含まれていない。

## C. 研究結果

以前の臨床試験時に制定した治験薬に関する文書に従い、凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートを3ロット作製した（図1）。無菌試験、エンドトキシン試験等の安全性



図1.凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシート

試験を実施し、陰性が確認された。また、分担研究者田畑らによって品質試験が、分担研究者丸井によりイヌを用いた本剤の非臨床有効性試験を実施された。以上より、GMP 基準で製造したゼラチンハイドロゲルシートを用い非臨床試験が完了した。

治験薬 GMP への適格性について外部監査を実施した(図2)。「重度の不備事項」「中程度の不備事項」に該当する箇所はなかった。試験結果の導出に「軽度の不備事項」についての指摘を受けたが、「校正証明のシールがない」「サインがない」など修正が可能なものだけであった。

## D. 考察

今年度の結果より凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートの製造方法が確定した。これに基づき、来年度は計画中の臨床試験用試験薬に関する「治験薬に関する文書(臨床試験用)」を作成する。プロトコルの作成を平行して行い、臨床試験実施へ準備を進める。

本 GMP 特殊無菌製剤室は平成 21 年 2 月より GMP 運用を開始してきた。治験薬 GMP では治験の監査等以外では当局によるチェック機構は存在しない。今年度は GMP に関する専門家に調査を依頼し、GMP 体制の監査を受けた。不備事項は認められなかったことから本手順書ならびに本施設での運用が妥当であると判断された。また、「製薬会社の試験検査区域(QC)と同等である」とコメントを受けたことから、本研究成果を今後起業等へ導出する際に、試験結果だけでなく製造方法のノウハウを含めた契約締結も可能であると考えられる。

## E. 結論

本製造の凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートの安全性・有効性が非臨床試験で証明された。今後、臨床試験用試験薬の製造方法を確定し、臨床試験を実施していく。さらに、本施設の治験薬 GMP への適合性が認められ、研究成果の信頼性が確保された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 米澤淳 トランスレーショナルリサーチへの薬剤師の新たなかわり 治験薬 GMP 基準の特殊無菌製剤室の設置 *ファルマシア* 49(2): 103-105, 2013

2014年2月24日

京都大学医学部付属病院薬剤部御中

元 PMDA GMP エキスパート(査察官)  
宮木 晃

治験薬GMP調査の確認結果報告書

さて先般、実施しました貴京都大学医学部付属病院薬剤部における試験薬製造施設のハード及びソフト面の確認につきまして、下記の通り報告申し上げます。なお、半日の監査の中でいくつか気がついた点を講評事項として報告させていただきますので、対応等の検討をお願い申し上げます。

**I. 一般事項**

1. 目的  
貴京都大学医学部付属病院薬剤部が準備している治験薬GMP基準に即した試験薬製造が治験薬GMP基準のハード・ソフト面を満たしているかどうかを調査した第三者監査である。
2. 調査対象施設  
名称&施設: 京都大学医学部付属病院薬剤部  
所在地: 京都市左京区聖護院川原町54
3. 調査実施日  
2014年2月3日(月) 12:40~17:30
4. 主たる対応者等(敬称略)  
対応者: 米澤 淳  
大村 友博  
主な対応者: 梶原 望渡  
南 いく子
5. 調査日程  
2月3日(月)  
12:40~13:00 自己紹介と出席者の紹介  
治験薬GMP体制の整備・試験薬製造等の概要説明  
13:00~15:00 ツアー・ハード(無菌試験室)  
15:00~17:10 書面(ソフト)調査  
17:10~17:30 ラップアップとQ&A

**II. 確認結果**

治験薬GMPに関するハード・ソフト状況を確認した結果、いくつかの軽度の不備事項が認められましたので、以下に示します。不備事項につきましてはできるだけ速やかに改善されることを希望致します。

1. 重度の不備事項(Critical)  
なし
2. 中程度の不備事項(Major)  
なし
3. 軽度の不備事項(Minor)  
<ハード>  
①無菌試験室内の天秤(メトラ製)に貼付する校正シールを業者より発行してもらうこと。  
②天秤の日常点検を行っているチェックリストに「清掃状態の確認」を付け加えること。  
③掲示している着換え手順には責任者の日付とサインをすること。  
④製造用水区域には用水のフロー図を作成して貼付しておくこと。(日付とサインをすること)  
<ソフト>  
①「治験薬製造指図・記録書」の滅菌チャートと秤量記録紙に記録者の日付とサインをすること。  
②「治験薬製造品質試験記録書」のCOA(無菌試験、エンドキシン)に確認者の日付とサインをすること。  
③「出荷許可書」を「出荷可否判定書」に変更して様式を作成すること。なお「出荷判定手順書」に出荷の可否を判定するという文書を加えること。  
④「発給管理手順書」にフローチャート図を添付すること。  
⑤「自己点検手順書」のチェックリストを逐次改訂すること。  
P I C / S G M P を参考にしてください。
4. 推奨事項(Recommend)  
①自己点検のチェックリストは将来的にはP I C / S G M P を参考にすることをお薦めする。  
②全ての手順書(SOP)を一覧にして、常にアップデートしておくことをお薦めする。
5. \*非監査に良かった点  
<ハード>  
1) 無菌室の維持・管理を定期的かつ日常的に実施していた。製薬会社の試験検査区域(QC)と同等である。  
2) 消毒剤を2種類以上(ヒビタンとエタノール、ザルコニンとエタノール)を使用しているのはP I C / S G M P 基準(耐性菌の防止の観点から)に合っている。

<ソフト>  
1) 前もってお送りした「GMP事前査察スケジュール(案)」と「GMP事前査察に必要とする事前資料」の各項目に赤字で現況及び手順書名を記載していたので監査が速やかに進めることができた。

. 総評  
1) 医療機関での治験薬(試験薬)製造という特殊性を考慮して、PMDAによる治験薬GMP基準では今回の判定は適合に相当する。今後は講評事項の細かい点を着実に改善されることを望むものである。  
2) ソフト面は予想以上に充実していた。今後もさらなる向上を期待する。  
3) 治験薬GMPの観点から大きな問題となる点は見られなかった。  
4) ハード面・ソフト面でいくつかの改善点があるので、できるだけ早く完了することが望ましい。

. 終わりに  
今回の治験薬GMPの監査で主に立会いと説明をしていただきました梶原望渡様と南いく子様そしてその他の皆様のご協力に対して深く感謝を申し上げます。

図2. 監査報告書

## 2. 学会発表

1. 米澤淳、梶原望渡、南いく子、大村友博、中川俊作、松原和夫；一般シンポジウム 31「薬物治療を支援する院内製剤 現状と課題」 治験薬 GMP 基準の院内製剤製造によるトランスレーショナルリサーチへの貢献、日本薬学会第134年会 2014年3月29日 熊本

## 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

### III．研究成果の刊行に関する一覧

## 論文

1. Marui A, Okabayashi H, Komiya T, Tanaka S, Furukawa Y, Kita T, Kimura T, Sakata R. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17:638-43.
2. Masumoto H, Yamashita JK. Strategies in cell therapy for cardiac regeneration. *Inflammation and Regeneration*. 2013;33:114-20. Review.
3. Minakata K, Sakata R. Perioperative control of blood glucose level in cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61:61-6.
4. Minakata K, Yamazaki K, Miwa S, Funamoto M, Kumagai M, Marui A, Sakata R. Ventricular Approach for Functional Mitral Regurgitation in Cardiomyopathy. *World Journal of Cardiovascular Surgery*. 2013;3:8-14.
5. Nakano J, Marui A, Muranaka H, Masumoto H, Noma H, Tabata Y, Ido A, Tsubouchi H, Ikeda T, Sakata R. Effects of hepatocyte growth factor in myocarditis rats induced by immunization with porcine cardiac myosin. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18:300-7.
6. Nakano J, Okabayashi H, Noma H, Sato T, Sakata R. Early angiographic evaluation after off - pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1119-25.
7. Toyota T, Furukawa Y, Ehara N, Funakoshi S, Morimoto T, Kaji S, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shiomi H, Yamamuro A, Kinoshita M, Kitai T, Kim K, Tani T, Kobori A, Kita T, Sakata R, Kimura T, on behalf of the CREDO-Kyoto Investigators. Sex-Based Differences in Clinical Practice and Outcomes for Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*. 2013;77:1508-17.
8. Uehara K, Minakata K, Funamoto M, Yamazaki K, Marui A, Sakata R. Alternative redo sternotomy in a patient with tracheostoma and patent grafts. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. Published online 9 October 2013.
9. Yamazaki K, Tanaka S, Sakata R, Miwa S, Oriyanhan W, Takaba K, Minakata K, Marui A, Ikeda T, Toyokuni S, Komeda M, Ueda K. Protective effect of cardioplegia with poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor against myocardial ischemia-reperfusion injury: in vitro study of isolated rat heart model. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013;28:143-7.
10. 丸井晃, 岡林均, 小宮達彦, 坂田隆造. エビデンスに基づく至適冠血行再建 CREDO-Kyoto からの検証. *日本心臓血管外科学会雑誌*. 2013;42:16-22.

11. 丸井晃, 坂田隆造. 【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 血管炎の血管新生療法と免疫療法 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを用いた血管新生療法. 日本臨床. 2013;71(増刊 1 血管炎):464-9.
12. 南方謙二, 坂田隆造. 【胸部外科領域における再手術-最近の動向】 心臓血管領域 弁手術後冠状動脈バイパス術. 胸部外科. 2013;66:618-24.
13. 船本成輝, 南方謙二, 山崎和裕, 川東正英, 瀬戸崎修司, 武田崇秀, 恒吉裕史, 丸井晃, 坂田隆造. 【重症心不全に対する外科治療】 機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する左室形成術の適応と限界. 胸部外科. 2013;66:17-23.
14. 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;20:689-97.
15. 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;20:603-15.
16. 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;20:655-60.
17. 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;19:1931-40.
18. 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.

19. 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;20:835-49.
20. 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.
21. 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.
22. Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNAs and Lipoprotein Metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:17-22.
23. 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.* Published online 10 December 2013.
24. 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; 23:398-405.
25. Mikawa T, Maruyama T, Okamoto K, Nakagama H, Lleonart 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;204:729-45.
26. Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, Ikeda T, Yoshimura K, Niimi M, Shimizu A, Toi M. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20:2213-18.

27. Asada R, Shimizu S, Ono S, Ito T, Shimizu A, Yamaguchi T. Analysis of new drugs whose clinical development and regulatory approval were hampered during their introduction in Japan. J. Clin. Pharm. Therapeutics 2013;38:309-13.
28. Hara E, Makino A, Kurihara K, Sugai M, Shimizu A., Hara I, Ozeki E, Kimura S. Evasion from accelerated blood clearance of nanocarrier named as "Lactosome" induced by excessive administration of Lactosome. Biochem. Biophys. Acta-General Sub. 2013;1830: 4046-52.
29. 米澤淳 トランスレーショナルリサーチへの薬剤師の新たななかかわり 治験薬GMP 基準の特殊無菌製剤室の設置 ファルマシア 2013;49:103-5.

#### 著書

30. 熊谷基之, 丸井晃, 坂田隆造. 体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能・デザインの要件: 技術情報協会; 2013/10/31.
31. 坂田隆造. 心臓外科 Knack & Pitfalls  
冠動脈外科の要点と盲点 第2版: 文光堂; 2012/10/1.
32. 丸井晃, 坂田隆造. 【ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線-古くて新しいドラッグデリバリーシステム(DDS)-】(第2章)徐放技術の医療応用 再生治療 血管. 遺伝子医学 MOOK. 2013;別冊(ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線):143-7.