

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

・ 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】

・ 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

【寶金 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 [^{123}I] TlMU 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】

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））
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 [¹²³I] 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

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 のパリエーション、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、骨髓採取の際の費用、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、
竇金 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ヘ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）：アフエ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：アフエ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 3×10^5 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 週後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ピンクリスチン、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

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。

骨髄に25%以上の白血病細胞浸潤を認める患者。
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。

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。

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。

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。

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

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

tyrosine 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。

ダウン症候群の患者。

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。

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。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。

妊娠中、又は妊娠している可能性がある患者。

先天性、あるいは後天性免疫不全症群の既往がある患者。

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。

末梢神経障害CTCAE ver4.0 Grade2以上の既往がある患者。

マンニトール及びホウ素にアレルギーがある患者。

過去にアンスラサイクリン系薬剤がドキソルビン換算で350mg/m²以上投与されている患者。

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。

再発ALL以外に二次がんを合併している患者。

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、今後汎用されると考えられる 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 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 (EmbosphereTM））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 EmbosphereTM 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 EmbosphereTM 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）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 EmbosphereTM 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0.7cm（0.1-7.8cm）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。

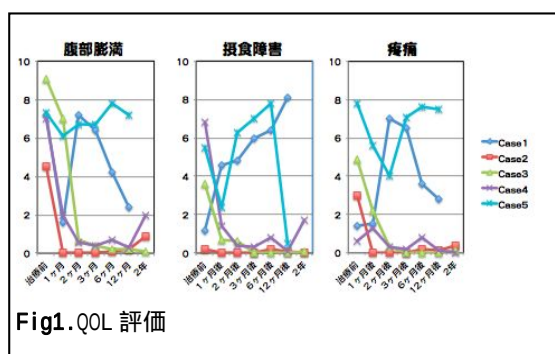


Fig1. QOL 評価

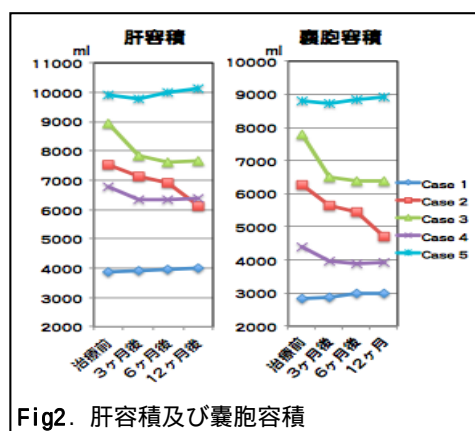


Fig2. 肝容積及び嚢胞容積

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

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 Shibasaki 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 Shibasaki 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、データ固定した後に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、俱知安厚生病院、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%)、プロナンセリン(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%)、プロナンセリン(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ダンス」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ダンス」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、関連学会の合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、ベザ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 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に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。酵素学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 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）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. Moteji 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 1 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, Natsuzaka 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

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

国際出願 PCT/2014/071546 (出願日: 2014.08.18) / WO2015/025810 (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

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 Ⅲ 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 Ⅲ 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 Ⅲ 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 Ⅲ 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 Ⅲ 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が期待される。

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 Ⅲ 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 Ⅲ 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 Ⅲ 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付けられ、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}I 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}I 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}I 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。核医学診断薬剤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ピ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}I 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}I IIMU の開発により、 ^{18}F 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}I 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、核医学診断薬剤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}I 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

^{123}I IIMU 注射液の製造

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

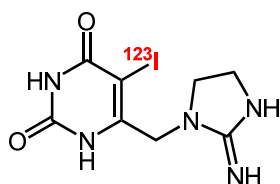
【品質基準】

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。

First-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}I 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 : $[^{123}\text{I}]$ 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 蓄尿開始・終了時、蓄尿開始・終了時間、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

$[^{123}\text{I}]$ 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、 $[^{123}\text{I}]$ 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。

$[^{123}\text{I}]$ 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 - 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、 $[^{123}\text{I}]$ 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めないようにする。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

$[^{123}\text{I}]$ 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 $[^{123}\text{I}]$ 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 $[^{123}\text{I}]$ 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) 注射薬の安全性の確認」
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

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

増殖性疾患の内用放射線治療：特願 2009-50415、
特開 2010-202591

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
(なし)							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
(なし)					