

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 早期探索的・国際水準臨床研究事業
(英語) Early-phase / Exploratory or International-standard Clinical Research

研究開発課題名： (日本語) 医療機器・難病・希少疾患などに対するアカデミア主導の臨床研究
(英語) Investigator-initiated Clinical Research of Medical Devices,
Intractable Diseases and Orphan Diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学病院 病院長 八重樫 伸生
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital, Director, Nobuo Yaegashi

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

【課題 1】

分担研究 (日本語) 強皮症に伴う難治性潰瘍 強皮症に伴う難治性潰瘍に対する
低出力衝撃波治療法の有効性・安全検証試験 (医師主導治験)

開発課題名： (英語) Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial to Evaluate
the Effectiveness and Safety of Extracorporeal Shock Wave Therapy
to the digital ulcers of Systemic Sclerosis

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授 石井 智徳
所属 役職 氏名： (英語) Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University
Hospital, Special Appointed Professor, Tomonori Ishii

【課題 2】

分担研究 (日本語) 極細径光ファイバ圧力センサの開発

開発課題名： (英語) Development of ultra miniature fiber-optic pressure sensor

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医工学研究科ナノデバイス医工学研究分野
教授 芳賀 洋一

所属 役職 氏名： (英 語) Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University
Professor, Youichi Haga

【課題 3】

分担研究 (日本語) 偏心モーターを用いた高齢者に優しい歯石除去装置の開発
開発課題名： (英 語) Development of vibrating scaler using an electric rotating mass for
aged person

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院歯学研究科歯内歯周治療学分野 非常勤講師 庄司 茂
所属 役職 氏名： (英 語) Department of Periodontics and Endodontics, Tohoku University School
of Dentistry, Senior Lecturer, Shigeru Shoji

【課題 4】

分担研究 (日本語) 根管側枝の検出と治療法の確立
開発課題名： (英 語) Establishment of detection and treatment method on lateral canal

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院歯学研究科歯内歯周治療学分野 非常勤講師 庄司 茂
所属 役職 氏名： (英 語) Department of Periodontics and Endodontics, Tohoku University School
of Dentistry, Senior Lecturer, Shigeru Shoji

【課題 5】

分担研究 (日本語) 四肢麻痺患者の自立支援を目的とした多連発パルス磁気刺激による新しい
リハビリテーションの開発
開発課題名： (英 語) Generation of an innovative rehabilitation system using a novel
high-frequency pulsed magnetic stimulator for facilitating functional
independence of stroke hemiplegic patients

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医工学研究科リハビリテーション医工学分野
教授 出江 紳一
所属 役職 氏名： (英 語) Graduate School of Biomedical Engineering, Department of Physical,
Tohoku University, Professor, Shin-ichi Izumi

【課題 6】

分担研究 (日本語) 歯列矯正促進振動装置の開発
開発課題名: (英語) Development of the orthodontics acceleration vibration device

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院歯学研究科顎口腔矯正学分野 教授 山本 照子
所属 役職 氏名: (英語) Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,
Tohoku University Graduate school of Dentistry
Professor, Teruko Yamamoto

【課題 7】

分担研究 (日本語) 非侵襲熱物性計測による皮膚腫瘍の早期診断手法の開発
開発課題名: (英語) The development of diagnostic device for skin cancer in early stage by
effective thermal conductivity using a guard-heated thermistor probe.

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 助教 藤村 卓
所属 役職 氏名: (英語) Department of Dermatology, Tohoku University Graduate School of
Medicine, Assistant Professor, Taku Fujimura

【課題 8】

分担研究 (日本語) 3次元組織構築技術を応用した新規骨再生医療技術の開発
開発課題名: (英語) Development of novel bone regeneration therapy using three
dimensional tissue engineering technology.

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院歯学研究科歯科保存学分野 教授 齋藤 正寛
所属 役職 氏名: (英語) Operative Dentistry, Department of Restorative Dentistry,
Tohoku University Graduate School of Dentistry
Professor, Masahiro Saito

【課題 9】

分担研究 (日本語) Oddi 括約筋機能評価のための Fiber-Optic Pressure Sensor
Manometry (FOPS) の開発
開発課題名: (英語) Development of a new sphincter of Oddi manometry device;
Fiber-Optic Pressure Sensor Manometry.

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授 下瀬川 徹
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School
of Medicine, Professor, Tooru Shimosegawa

【課題 10】

分担研究 (日本語) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対するシアル酸療法
開発課題名: (英語) Phase 2/3-clinical trial of N-acetylneuraminic acid for GNE myopathy

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 教授 青木 正志
所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of
Medicine, Professor and Chair, Masashi Aoki

【課題 11】

分担研究 (日本語) 腸管不全関連肝障害に対する魚油由来静注用脂肪製剤を用いた
治療法の確立
開発課題名: (英語) Treatment of Intestinal failure associated liver disease using fish oil based
injectable lipid emulsion

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 准教授 和田 基
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Tohoku University Graduate School
of Medicine, Associate Professor, Motoshi Wada, M.D. PhD.

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

研究課題「医療機器・難病・希少疾患などに対するアカデミア主導の臨床研究」に基づき、平成 28 年度は計 14 件（医療機器 11 件、難病・希少疾患 3 件）の研究支援を実施した。以下に各研究開発の進捗及び実施の概況を示す。

課題 1 は今年度検証的治験を終了し総括報告書が完成した。現在は薬事申請を担う企業と共同し薬事申請に向けた資料整備中である。

課題 2 において、循環器領域に対する開発は実用化に向けた課題の明確化と開発計画の再考を経て、連携企業とともに機器の改良を進めている。消化器領域に対する開発は PMDA の指導を考慮した治験準備を進めるとともに、企業連携体制の構築を図った。

課題 3 では現在、前年度に完了した医師主導治験を基に企業への導出交渉を行っている。費用面での折合いがつかないが、新たな特許も出願中であり、引き続き導出へ向けた交渉を継続していく。

課題 4 は PMDA との医療機器開発前相談対面助言を実施し、追加での非臨床試験を実施の上申請可能との見解を得た。現在提携企業と試験を進め、平成 29 年度中の申請を目指している。

課題 5 は、これまでに行った PMDA の助言を踏まえて薬事承認申請に必要なデータパッケージの骨子を明確化し、今後収集すべきデータの整理とデータ収集計画を作成した。

課題 6 は臨床研究が完了及び非臨床試験結果の再解析を行い、これを基に治験プロトコル骨子の作成を進めた。さらに PMDA の助言に従ったデータパッケージの作成を進めた。

課題 7 では承認申請に必要なデータパッケージを明確化した。現在は治験実施に必要なデータを収集するための探索的な臨床研究を実施中である。臨床研究の予定症例 60 症例中 20 症例登録時点で検討を行ったところ、現段階では浸潤性皮膚腫瘍と非浸潤性皮膚腫瘍で熱伝導性に大きな差異を認めることが明らかになった。

課題 8 は今年度、非臨床試験を実施し足場材料の性能を評価した。また製品の品質担保に必要なデータ収集を行うとともにこれらから得られた知見を以て優先権を主張して PCT 出願を行った。

課題 9 では極細径光ファイバ圧力センサをプラットフォーム技術として、消化器領域の臨床課題を解決する医療機器の開発に着手した。治験実施までに必要な非臨床試験、治験準備等を進めた。

課題 10 については東北大学病院に引き続き、今年度治験実施施設（NCNP、名古屋大、大阪大、熊本大）を追加し目標症例数である全 20 例の登録を完了、うち 3 例は治験完了し、延長試験に移行した。

課題 11 では平成 29 年 2 月及び 3 月に PMDA 事前面談を実施し、主要評価項目について PMDA と協議の上、次年度に治験相談を実施することとなった。現在は事前相談に基づき、プロトコルを含めた治験概要を整備中である。

この他、3 件の研究課題が本事業の支援を受けて研究開発を進めたことにより、日本医師会治験促進センター及び AMED の他事業の採択支援を受けることとなった。いずれも年度途中で本事業の対象課題から外すこととしたが、これにより今後医師主導治験を控えている研究課題においては開始までの準備が進み、また臨床研究を実施中の課題においては症例登録の加速や連携企業と共同研究契約を締結するなど、本事業を契機としていずれの研究課題も将来的な実用化に向け確実な進捗を見せている。

Based on the research project 'Investigator-initiated Clinical Research of Medical Devices, Intractable Diseases and Orphan Diseases', the CRIETO had supported 14 researches (11 of Medical Devices, 3 of Intractable Diseases and Orphan Diseases) in FY 2016. The overview of progress and achievement of each research is as below.

Research1. Trial has finished and clinical trial overall report was completed. Materials for approval is now prepared with cooperation companies.

Research2. Development for cardiovascular application has been performed in collaboration with companies.

Research3. We had done the clinical trial study and got good clinical results. We will continue to negotiate with the company.

Research4. We had a meeting on the development of medical device with PMDA. And we got the suggestion about non-clinical test. We will apply for an approval during 2017.

Research5. We clarified the outline of data package necessary for regulatory approval, identified data to be collected, and made a protocol for data collection.

Research6. We completed a clinical study and performed the re-analysis of the data of the non-clinical study. Based on these data, we began to make the clinical trial protocol. Furthermore, according to the advice of PMDA we are making the data package.

Research7. To apply our system to clinical use, we have started clinical trial since January 29th, 2017. We have already performed 20 cases of melanoma and non-melanoma skin cancer.

Research8. Nonclinical was performed to evaluate scaffold ability. The data that claimed priority was applied to PCT application.

Research9. For solving issues in the field of gastroenterology, we developed a new medical device using a fiber-optic sensor. We conducted in vitro studies before a clinical trial.

Research10. Following Tohoku University Hospital, we added sites (NCNP, Nagoya University, Osaka University, Kumamoto University) and completed the registration of all 20 cases, of which 3 completed the double-blind phase.

Research11. According to the PMDA consultation on R&D strategy in February and March 2017, we are going to proceed to clinical trial consultation on study protocol in detail.

In addition to above, three other researches had been supported by this project and gotten the grants of Center for Clinical Trials, Japan Medical Association and other program of AMED. Even though they had been removed from this project in the middle of FY2016, in this program, the research planning investigator-initiated clinical trial could begin to prepare and the research implementing a clinical research could accelerate subject enrollment or execute the Joint Research Agreement with a company. It means that every research had been driven by supports of this project to make clear progress for the future practical application.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10件、国際誌 3件）

課題 1. Saito S, Ishii T, Kamogawa Y, et al

Extracorporeal Shock Wave Therapy for Digital Ulcers of Systemic Sclerosis: A Phase 2 Pilot Study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2016, 238(1), 39-47.

課題 3. 丸山顕太郎, 池野修功, 小松秀裕, 向坂幸彦, 大方広志, 須藤瑞樹, 根本英二, 庄司茂.

偏心モーター内蔵型スケーラーの歯石除去における臨床的有効性の評価. *日本歯科保存学会誌*. 2017, 60 巻 3 号 (in press) .

課題 5. 1) 八島建樹, 高木敏行, 出江紳一, 永富良一, 浅尾章彦, 森仁, 阿部利彦.

磁気刺激による手関節背屈運動に関する研究. *バイオメカニズム学会誌*. 2016, 40, 1-7.

2) 出江紳一. 急性期リハビリテーションの今.

リハビリテーション・エンジニアリング. 2016, 31, 38-41.

課題 7. 1) Okabe T, Okajima J, Komiya A, Maruyama N. Development of a guard-heated

thermistor probe for the accurate measurement of surface temperature.

International Journal of heat and mass transfer. 2017, 108, 2283-2292.

2) Okabe T, Okajima J, Fujimura T, Komiya A, Aiba S, Maruyama N.

Investigation of effect of skin structure and temperature distribution in body on non-invasive measurement of effective thermal conductivity of human skin.

Proceedings of the 4th International forum of heat transfer. 2016-1910, 1-6.

課題 10. Suzuki N, Izumi R, Kato M, Warita H, Aoki M. Therapeutic development for GNE

myopathy. *Clinical Calcium*. 2017, 27(3), 429-434. doi, CiCa1703429434.

課題 11. 1) 和田基. 【小児 NST 病態栄養シリーズ:IFALD・PNAC に関するトピックス】

わが国における IFALD に対する ω3 系脂肪酸製剤の保険診療における展望.

小児外科. 2016, 8 巻 31-35.

2) 和田基. 大豆由来脂肪乳剤の問題点. *外科と代謝栄養*. 2017 (in press) .

【平成 28 年 5 月 11 日 計画変更承認により他の事業へ採択・移行した課題】

■ 分担研究開発課題名. 難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化

1) Kikuchi T, Ikeda R, Oshima H, Takata I, Kawase T, Oshima T, Katori Y, Kobayashi T.

Effectiveness of Kobayashi plug for 252 ears with chronic patulous Eustachian tube.

Acta Otolaryngol. 2017, 137(3), 253-258.

2) Ikeda R, Kikuchi T, Oshima H, Miyazaki H, Hidaka H, Kawase T, Katori Y,

Kobayashi T. Computed tomography findings of the bony portion of the Eustachian tube with or without patulous Eustachian tube patients.

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2017, 274(2), 781-786.

【平成 28 年 12 月 5 日 計画変更承認により他の事業へ採択・移行した課題】

■分担研究開発課題名. ハイドロキシアパタイト厚膜形成による新規歯科治療システムの開発と臨床応用

1) 水谷正義, 久慈千栄子, 大久洋幸, 西村俊亮, 水谷公一, 赤塚亮, 佐々木啓一, 徐少林, 嶋田慶太, 厨川常元. パウダージェットデポジション (PJD) における粒子破碎挙動と成膜メカニズムに関する研究. 砥粒加工学会誌. 2017, 61(1), 28-33.

2) Izumita K, Akatsuka R, Tomie A, Kuji C, Kuriyagawa T, Sasaki K. Development of Powder Jet Deposition Technique and Treatment for Discolored Teeth. Interface Oral Health Science 2016 Innovative Research on Biosis-Abiosis Intelligent Interface. 2016, 181-201.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

課題 3. 偏心モーター内蔵型スクレーラーの歯石除去における臨床的有効性の評, ポスター発表, 丸山頭太郎, 池野修功, 小松秀裕, 向坂幸彦, 大方広志, 須藤瑞樹, 根本英二, 庄司茂, 新潟, 2016/10/7, 国内.

課題 4. 1)CB-CT を基準とした側枝検出可能な電氣的根管長測定器の検出能力に関する臨床的研究, 口頭発表, 庄司茂, 須藤圭一, ウィンクあいち, 2016/7/23, 国内.

2) 歯科慢性疼痛の原因である根管内側枝検出装置の開発, ポスター発表, 庄司茂, 根本英二, 大塚正博, ウェスティンホテル仙台, 2017/3/1, 国内.

課題 5. 1) 運動企図と末梢神経磁気刺激によるニューロモジュレーション, 口頭, 出江紳一, LIFE 特別講演, 2016/9/5, 国内.

2) A New System for Exercise of Upper Extremity of patients after stroke with using peripheral nerve magnetic stimulation device, 口頭, Shinichi Izumi (出江紳一), 2016 Medical Device Innovation Ecosystem Symposium, National Cheng Kung University (台湾), 2016/10/5-7, 国外.

3) 脳内身体表現の変容をターゲットとするリハビリテーション, 口頭, 出江紳一, 第 7 回京都府リハビリテーション教育センター座学研修会, 2016/10/1, 国内.

課題 10. 第 2 回日本筋学会 シンポジウム「橋渡し研究からのメッセージ」

N アセチルノイラミン酸治験, 口頭発表, 青木正志, 小平・東京, 2016/8/6, 国内.

課題 11. 1) 短腸症候群・腸管不全の治療戦略, 和田基,

第 71 回日本消化器外科学会総会ランチョンセミナー, 2016/7/16, 国内.

2) 腸管不全治療における脂肪製剤の臨床的意義, 現状と今後の展望
～魚油由来静注用脂肪製剤の臨床治験と保険収載にむけた取り組みを中心に～,
和田基, 第 46 回日本小児外科代謝研究会シンポジウム, 2016//10/26, 国内.

【平成 28 年 12 月 5 日 計画変更承認により他の事業へ採択・移行した課題】

- 分担研究開発課題名. 炎症性腸疾患におけるチオプリン製剤不耐性予測検査キットの開発
NUDT15 R139C 多型検査を用いたチオプリン導入ストラテジーの検討」, 口頭,
角田洋一, 内藤健夫, 下瀬川徹, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- 課題 5. 1) 身体性と神経可塑性に立脚した感覚運動リハビリテーション, 出江紳一,
第 67 回群馬大学保健学公開セミナー, 2017/2/3, 国内.
2) 身体性と神経可塑性に立脚した感覚運動リハビリテーション 末梢神経磁気刺激装置の
開発と臨床応用, 出江紳一, 第 16 回日本再生医療学会総会, 国内.
3) 高校生学会体験企画プログラム, 2017/3/9, 国内.
課題 10. 遠位型ミオパチーを対象とした第 2/3 相試験, 青木正志,
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 2016 年度合同成果報告会 (ポスターセッション),
2017/2/10, 国内.

(4) 特許出願

【課題 3】特願 2016-198536 号