

201309018A

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))

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する  
エクソン53スキップ治療薬による  
早期探索的臨床試験

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 伸一

平成26(2014)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する  
エクソン53スキップ治療薬による  
早期探索的臨床試験

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 伸一

平成26(2014)年 3月

## 目 次

|   |          |
|---|----------|
| I. 総括研究報告   |          |
| デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53<br>スキップ治療薬による早期探索的臨床試験 | ----- 1  |
| — 平成25年度の進捗状況の総括 —<br>武田 伸一                       |          |
| II. 分担研究報告  |          |
| 1. 医師主導治験の支援に関する研究                                | ----- 15 |
| 立石 智則、鈴木 麻衣子、福田 昂一                                |          |
| 2. DMD患者の症例集積性とoutcome measureの動向に<br>関する検討       | ----- 17 |
| 小牧 宏文   |          |
| 3. 希少疾患の臨床試験における被験者についての調査                        | ----- 21 |
| 村田 美穂、清水 玲子、太幡 真紀                                 |          |
| 4. DMDに対するエクソン・スキップ治療薬開発に関する<br>最近の動向             | ----- 25 |
| 永田 哲也、岡田 尚巳                                       |          |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                               | ----- 33 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷                                   | ----- 35 |

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))  
平成 25 年度 総括研究報告書

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する  
エクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験  
— 平成 25 年度の進捗状況の総括 —

|       |       |   |
|-------|-------|---|
| 研究代表者 | 武田 伸一 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター<br>トランスレーショナル・メディカルセンター<br>センター長                            |
| 研究分担者 | 永田 哲也 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター<br>神経研究所 遺伝子疾患治療研究部<br>遺伝子治療モデル動物開発室 室長                     |
|       | 岡田 尚巳 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター<br>神経研究所 遺伝子疾患治療研究部<br>遺伝子治療技術開発室 室長                        |
|       | 小牧 宏文 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター<br>病院 小児神経診療部 医長  |
|       | 立石 智則 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター<br>トランスレーショナル・メディカルセンター<br>臨床研究支援部 臨床研究支援室 室長 <sup>*1</sup> |
|       | 村田 美穂 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター<br>病院 神経内科診療部 部長  |

\*1 平成 25 年 10 月以降 独立行政法人医薬品医療機器総合機構所属

研究要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する根治療法として期待されるエクソン・スキップ治療について、我々はエクソン 53 スキップを誘導するモルフォリノ核酸 (NS-065/NCNP-01) の開発を進めている。2009 年 (平成 21 年) より企業との共同研究を開始し、2013 年 (平成 25 年) に被験者への投与を開始することを目指しに開発を進めてきたところであるが、今年度、当初の予定どおり医薬品医療機器総合機構への治験計画届出を行い、医師主導型早期探索的臨床試験 (UMIN CTR: 000010964, ClinicalTrials.gov: NCT02081625) として開始するに至った。被験者組み入れ、及び投与開始後の安全性に関しては、特段の問題を認めず進行中であり、以降も安全性に十分な配慮を行いつつ、平成 26 年度内の投与完了を目指すこととしている。

A. 研究目的

致死性の遺伝性筋疾患である Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) については長らく根治的な治療法の開発が待ち望まれてきた。アンチセンス核酸を用いたエクソン・スキップ治療は、DMD に対する

新規治療法として開発が先行している治療法である。我々は、筋ジストロフィーモデルイヌに対して、モルフォリノ核酸の全身投与を行い、エクソン・スキップが筋ジストロフィーに対して有効な治療となり得ることを示した (Yokota et al.

Ann Neurol, 2009)。次に、対象となる患者数が全 DMD 患者の約 13%と最も多いエクソン 51 スキップについて、エクソン 52 を欠失した *mdx52* マウスを用いてモルフォリノ核酸の全身投与を行い、エクソン 51 スキップの有用性を報告した (Aoki et al. Mol Ther, 2010)。エクソン 51 スキップの対象者の割合は DMD 患者の中で最も多く、同薬の臨床試験は欧米を中心に進行中である。エクソン 51 について対象患者が多いとされるのは、エクソン 45、53、44 などがあるが、我々は、国内で DMD 患者の 9%と占めるとされているエクソン 53 を開発対象とした。以上を背景に、国立精神・神経医療研究センターと日本新薬株式会社は、エクソン 53 スキップ治療薬の開発を念頭においた共同研究を平成 21 年に開始し、有効配列の探索、ヒト細胞を用いた検証などを行ってきた。共同研究の結果見出された配列は、ヒト筋細胞において DMD 遺伝子のエクソン 53 スキップを誘導し、また DMD 患者由来細胞に暴露したところ、エクソン 53 スキップとジストロフィンタンパク質の産生を誘導した。我々は本配列 (NS-065/NCNP-01) を最終候補配列として確定し、本配列に係る特許について平成 23 年に共同出願するとともに、同年にモルフォリノ製剤で合成したエクソン 53 スキップの治療薬の開発を進めることについて合意した。また医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との薬事戦略相談制度を活用し、非臨床試験の内容、及び被験物質の品質等について、並びに早期探索的臨床試験のプロトコール及び開発戦略について議論を行ってきた。本研究は平成 24 年度に採択され、世界初のモルフォリノで合成されたエクソン 53 スキップ治療薬の first-in-human 試験を医師主導型の早期探索的臨床試験として実施し、最終年度までに企業導出と後期相試験に必

要な proof-of-concept を得ることを目的として実施されている。また、未だ十分な知見の集積がない核酸医薬品及び希少疾病医薬品の開発に際しての課題の検討を行い、本領域の医薬品開発を加速するための知見を取りまとめることも目的としている。平成 25 年度は本研究の 2 年度目であり、本稿では当該年度における本臨床試験の進捗状況について報告する。

## B. 研究方法

本臨床試験「デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験」は GCP 準拠で計画され、国立精神・神経医療研究センター治験審査委員会の承認を受け、PMDA に対する治験届出を行い実施する。プロトコールは後述する臨床試験登録サイトで閲覧可能である。

## C. 研究成果

### 1. 治験計画届出と早期探索的臨床試験の開始

本研究では平成 25 年内の投与開始を目指し、必要な検討を進めてきた。平成 23 年 12 月に実施した薬事戦略相談対面助言 (戦 P2) では、(1)非臨床安全性データパッケージの妥当性、及び(2)非臨床安全性試験に用いる被験物質の品質について相談を行い、これを踏まえて以降の非臨床試験の実施、臨床試験プロトコールの作成を行ってきた。以上の経緯を経て取りまとめられた治験薬概要書及び治験実施計画書に基づき、平成 25 年 3 月に実施した 2 回目の対面助言 (戦 P44) では(1)早期探索的臨床試験のプロトコールの妥当性、及び(2)開発戦略及び申請データパッケージの妥当性について相談を行った。本対面助言の結果を踏まえて、各コホート内症例数の再検

討、増量に伴うコホート移行基準の見直し等を行い、確定したプロトコールをもって平成 25 年 5 月に国立精神・神経医療研究センター治験審査委員会の承認を受けた。同月に PMDA に対し治験計画届出を行い、30 日調査終了後の同年 6 月に被験者組み入れを開始し、最終的に 10 名の組み入れ予定者を特定した。確定したプロトコールについては大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）の臨床試験登録システムに、また米国国立医学図書館が運営する臨床試験登録サイト [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) に登録し、それぞれ UMIN000010964, NCT02081625 として公開されている。

## 2. 被験者組み入れにおけるスクリーニングの実施

本試験のプロトコールでは、組み入れ基準のひとつとして「被験者由来細胞における NS-065/NCNP-01 の *in vitro* アッセイの結果、ジストロフィン mRNA でのエクソン 53 スキップ及びジストロフィンタンパク質の発現が確認されている患者」を設定している。エクソン・スキップを目的としたアンチセンス核酸は、適応となる変異形式を有する被験者に対してのみ有効性をもたすが、健常人または適応とならない変異形式を有する DMD 患者に対しては、mRNA のフレームシフト変異を誘導する。そのため特に健常人にとっては正常なジストロフィンの発現を阻害し、有害な作用をもたらすこととなる。被験者の細胞を用いて *in vitro* で治験薬の有効性を確認することは、有効性の観点のみならず、被験者の適格性判定の観点からも重要なため、本基準が設定されているところである。組み入れ予定の 10 名については、平成 25 年 7 月より適格性スクリーニング検査を開始したが、

スクリーニング時に被験者の皮膚から線維芽細胞を採取した。その後採取した線維芽細胞を用いて、コホート 1 の被験者より投与スケジュールに従って順次 *in vitro* アッセイを実施し、各被験者の投与開始予定時期までに結果を入手した。その結果、全被験者において *in vitro* でのエクソン 53 スキップとジストロフィンタンパク質の発現が確認され、翌平成 26 年 3 月までにコホート 2 及び 3 も含めた全被験者の *in vitro* アッセイが終了した。

## 3. 被験者への投与開始

平成 25 年 10 月にコホート 1 (投与量 1.25 mg/kg) の第 1 例目に対する投与を開始した。重篤な有害事象が認められないことを確認後、プロトコールに従って同コホート内の第 2 例目、第 3 例目に対する投与を開始し、それぞれの被験者 3 名に対する全 12 回の投与が終了した。プロトコールに規定した安全性評価委員会の審議を経て、平成 26 年 1 月よりコホート 2 に対する投与が開始されているが、同コホートにおいても今のところ重篤な有害事象は認めていない。

## 4. モニタリング・監査・データマネジメント・データ解析等の実施

本早期探索的臨床試験を GCP 準拠で実施するために、治験関連業務を適切に実施可能な体制整備を行った。GCP 必須文書の整理、安全性情報の収集、及び安全性評価委員会の運営等に関して準備を行い、モニタリング・監査については適切な委託先を選定した。検体データの収集に際しては、信頼性確保に必要な機器の校正、温度管理、消耗品のロット管理等を併せて実施し、確実なデータの収集に努めている。また知財関連の進捗として、平成 23 年に共同出願した本治験薬の配列特許は、平成 25 年に特許登録された（第

5363655号)。

#### D. 考 察

本治験薬の開発においては、平成 23 年に当センターと日本新薬の間で、当センターが主導で first-in-human 試験を実施することについて基本合意に達し、平成 25 年に医師主導型早期探索的臨床試験として、被験者への投与開始を目指すこととした。結果として平成 25 年に予定どおり被験者への投与開始に至り、遅延なく、ほぼ当初のスケジュールどおりに進捗したことは一定の評価が可能と考えられる。また本稿執筆時点では、コホート 2 (投与量 5 mg/kg) への投与が進行中であるが、これまで重篤な有害事象は認めていない。臨床試験開始前に得られた非臨床試験の結果からは、モルフォリノ核酸の高い安全性が確認されており、現時点の被験者で認められる安全性と矛盾しないものではあるが、今後コホート 3 で予定されている高用量 20 mg/kg の投与域では、予見し得ない反応が生じる可能性も否定できず、慎重な観察を継続していく必要があると考えられる。被験者組み入れ基準における *in vitro* アッセイは、MLPA 等から得られるエクソン欠失パターンに関する情報のみでは、エクソン・スキップによるジストロフィンタンパク質の発現を担保できない可能性を考慮して実施したものであるが、結果としては組み入れ予定被験者 10 名全員でジストロフィンタンパク質の発現が認められた。このことから、これまで検討されていない新規のエクソンに対するエクソン・スキップ治療薬の開発を進める場合には、治験薬の有効性評価・被験者の適格性評価において *in vitro* アッセイが重要な役割を果たすことが確認された。

#### E. 結 論

本研究課題研究の 2 年度目において、実施中の早期探索的臨床試験の進捗は概ね順調と考えられる。開始前の被験者組み入れにおいては、組み入れ予定者全員のジストロフィン発現が *in vitro* アッセイで事前に確認され、また投与開始後の安全性についても、いまのところ重篤な有害事象は発生していない。今後も安全性に十分に配慮し進捗管理を進めていくこととしている。またこのまま進行すれば平成 26 年度中に全被験者への投与を終了する予定であり、その場合は結果の解析、及び次相の試験計画等についての検討が重要になるものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### I 論文発表

##### 【欧文原著・総説】

- 1) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nishiyama A, Okada H, Takeda S, Okada T: Dystrophic *mdx* mice develop severe cardiac and respiratory dysfunction following genetic ablation of the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Hum Mol Genet.* 2014 Mar 24. [Epub ahead of print]
- 2) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, , Takeda S: Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol.* 2013 Dec;260(12):3023-9. doi: 10.1007/s00415-013-7104-y. Epub 2013 Sep 22.
- 3) Aoki Y, Nagata T, Yokota T, Nakamura A, Wood MJ, Partridge T, Takeda S: Highly efficient *in vivo* delivery of PMO into regenerating myotubes and rescue in laminin- $\alpha$  2 chain-null

- congenital muscular dystrophy mice. *Hum Mol Genet.* 2013 Dec 15;22(24):4914-28. doi: 10.1093/hmg/ddt341. Epub 2013 Jul 23.
- 4) Nakamura A, Kobayashi M, Kuraoka M, Yuasa K, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Initial Pulmonary Respiration Causes Massive Diaphragm Damage and Hyper-CKemia in Duchenne Muscular Dystrophy Dog. *Sci Rep.* 2013 Jul 15;3:2183. doi: 10.1038/srep02183.
  - 5) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-kasahara Y, Baba Y, Watanabe S, Takeda S, Okada T: Robust Long-term Transduction of Common Marmoset Neuromuscular Tissue With rAAV1 and rAAV9. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2013 May 28, 2e95. Doi: 10.1038/mtna.2013.21.
  - 6) Oana K, Oma Y, Suo S, Takahashi MP, Nishino I, Takeda S, Ishiura S: Manumycin A corrects aberrant splicing of Clcn1 in myotonic dystrophy type 1 (DM1) mice. *Sci Rep.* 2013;3:2142. doi: 10.1038/srep02142.
  - 7) Nakamura H, , Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda S, Kawai M: Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Apr 19;8(1):60. [Epub ahead of print]
  - 8) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Capsaicin mimics mechanical load-induced intracellular signaling events: Involvement of TRPV1-mediated calcium signaling in induction of skeletal muscle hypertrophy. *Channels* (Austin). 2013 May-Jun;7(3):221-4. doi: 10.4161/chan.24583. Epub 2013 Apr 12.
  - 9) Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Fukada SI, Hozoji-Inada M, Chiyo T, Kuga A, Matsuo M, Sato K, Yamaguchi M, Ito T, Ohtsuka Y, Katanosaka Y, Miyagoe-Suzuki Y, Naruse K, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, Toda T: Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. *Hum Mol Genet.* 2013 Aug 1;22(15):3003-15. doi: 10.1093/hmg/ddt157. Epub 2013 Apr 4.
  - 10) Echigoya Y, Lee J, Rodrigues M, Nagata T, Tanihata J, Nozohourmehrabad A, Panesar D, Miskew B, Aoki Y, Yokota T. :Mutation types and aging differently affect revertant fiber expansion in dystrophic *mdx* and *mdx52* mice. *PLoS One.* 2013 Jul 24;8(7):e69194. doi: 10.1371/journal.pone.0069194. Print 2013.
  - 11) Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Morita H, Nakajima T, Ozawa T, Aida I, Yonemochi Y, Higuchi S, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Ishihara T, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Yatomi Y, Nagai R, Komuro I: Prognostic impact of left ventricular noncompaction in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy - Prospective multicenter cohort study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):1900-4.
  - 12) Rayavarapu S, Coley W, Cakir E, Jahnke V, Takeda S, Aoki Y, Grodish-Dressman H, Jaiswal JK, Hoffman EP, Brown KJ, Hathout Y, Nagaraju K: Identification of disease specific pathways using *in vivo* SILAC proteomics in dystrophin deficient *mdx* mouse. *Mol Cell Proteomics.* 2013 May;12(5):1061-73. doi: 10.1074/mcp.M112.023127. Epub 2013 Jan 7.
  - 13) Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(9):982-988.
  - 14) Ito T, Ogawa R, Uezumi A, Ohtani T, Watanabe Y, Tsujikawa K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Yamamoto H, Fukada SI: Imatinib attenuates dystrophic condition in severe mouse dystrophy and inhibits both proliferation and fibrosis-marker expression in muscle mesenchymal progenitors. *Neuromuscul Disord.* 2013 Apr;23(4):349-356.
  - 15) Tremblay JP, Xiao X, Aartsma-Rus A, Barbas C, Blau HM, Bogdanove AJ, Boycott K, Braun S, Breakefield XO,



- Bueren JA, Buschmann M, Byrne BJ, Calos M, Cathomen T, Chamberlain J, Chuah M, Cornetta K, Davies KE, Dickson JG, Duchateau P, Flotte TR, Gaudet D, Gersbach CA, Gilbert R, Glorioso J, Herzog RW, High KA, Huang W, Huard J, Joung JK, Liu D, Liu D, Lochmüller H, Lustig L, Martens J, Massie B, Mavilio F, Mendell JR, Nathwani A, Ponder K, Porteus M, Puymirat J, Samulski J, Takeda S, Thrasher A, Vandendriessche T, Wei Y, Wilson JM, Wilton SD, Wolfe JH, Gao G: Translating the genomics revolution: the need for an international gene therapy consortium for monogenic diseases. *Mol Ther.* 2013 Feb;21 (2): 266-268. doi: 10.1038/mt.2013.4.No abstract available
- 16) Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Molecular basis of muscle hypertrophy and atrophy: potential therapy for muscular dystrophy. *J Sports Med Phys Fitness.*2(2)179-184, 2013
- 17) Saito T, Ishigaki K, Murakami T, Sato T, Kajino S, Takeda S, Osawa M: Identification of a Duplication Breakpoint in the DMD Gene Using Array Comparative Genomic Hybridization. *Journal of Tokyo Women's Medical College.* 2013;83(1):E20-E24.
- 18) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. *Nat Med.* 2013 Jan;19(1):101-106. 2
- 19) Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult Scler.*2014 Feb 18 [Epub ahead of print]
- 20) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One.* 2013 Dec 10;8(12) e83036[in process]
- 21) Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M and Toda T. YY1 binds to  $\alpha$ -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression. *Journal of Human Genetics* 2013;58:711-719
- 22) Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M. Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(3): 350-354
- 23) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles) *Neuromuscul Disord* 2013;23:84-88
- 【和文原著・総説】
1. 齊藤崇, 武田伸一: 選択的スプライシングを調節するアンチセンス医薬品の開発について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(1)23-32, 2014
  2. 永田哲也, 武田伸一: エクソン・スキップ. 筋疾患診療ハンドブック, 中外医学社, pp187-191, 2013
  3. 伊藤尚基, 武田伸一: 神経型一酸化窒素により誘起される TRPV1 を介した Ca<sup>2+</sup>シグナルは骨格筋肥大を促進する. 月刊実験医学, 31 (6) 901-904, 2013

4. 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 筋疾患へのサテライト細胞の利用. 生体の科学, 64(2)162-167, 2013
5. 伊藤尚基, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される TRPV1 を介した Ca<sup>2+</sup>シグナルは骨格筋肥大を促進する重要な因子である. 月刊「実験医学」Current Topics, in press

## II 学会発表

### < 国外 >

#### 【特別講演・シンポジウム】

1. Takeda S: Exon Skipping Approach To Duchenne Muscular Dystrophy. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Xian, China 6.7, 2013
2. Takeda S: The molecular mechanism of muscle hypertrophy; roles of nNOS/NO, peroxynitrite and TRPV1. EMC 2013 42nd European Muscle Conference, Amsterdam, Netherland, 9.21, 2013
3. Takeda S: Exploratory Study of Exon 53 Skipping Drug NS-065/NCNP-01 in Duchenne Muscular Dystrophy. Action Duchenne 12nd International Conference, London, UK, 11.8 2013

#### 【国際学会】

4. Imamura M, Takeda S: Analysis of Interaction of WWP1 E3 Ubiquitin Protein Ligase with Dystrophin-Associated Glycoproteins. The 2013 ASCB Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, USA, 12.14-18
5. Ito N, Kudo A, Suzuki Y, U Rugg, Takeda S: Activation of calcium signalling through TRPV1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. EMBO Workshop Molecular mechanisms of muscle growth and wasting in health and disease, Ascona, Switzerland, 9.18, 2013
6. Hayashita-Kinoh H, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Yugeta

- N, Okada T, Takeda S: Immune Tolerance Induction in Canine X-Linked Muscular Dystrophy with Trans-Placental rAAV9-Microdystrophin Transduction. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt Lake City, Utah, 5.16, 2013
7. Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S: Engraftment of Mesenchymal Stromal Cells That Can Differentiate To Form Myogenic Cells Is Enhanced by Expressing IL-10 in Dog with Duchenne Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt Lake City, Utah, 5.16, 2013
8. Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Effective Transduction of Cannon Marmoset with rAAV1 and 9 To Generate NHP Model of Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt Lake City, Utah, 5.16, 2013
9. Murata M, Hasegawa K, Fukasaka J, Kochi K, Kanazawa I, T. The Japan Zonisamide on PD Study Group Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: A nation-wide randomized, double-blind study 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Sydney, Australia, June 16-20, 2013
10. Furusawa Y, Shimizu Y, Kawabata Y, Kobayashi K, Noda T, Yamamoto T, Murata M. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders (QUIP)-Japanese version in Parkinson's disease 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Sydney, Australia, June 16-20, 2013

11. Yamamoto T, Oda C, Satoh M, Nakayama K, Murata M. The reliability of screening methods for dysphagia in patients with Parkinson's disease. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Sydney, Australia, June 16-20,2013
12. Murata M, Tamaura A, Ohata M, Yamamoto T, Furusawa Y, Mukai Y, Sasaki H, Hosokawa K, Sakamoto T. Establishment of matching system for Parkinson disease clinical trials in Japan. The 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Disease Florence, Italy, March 6-10,2013
13. Toda T, Satake W, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Japanese PD Gene Consortium, Japan. Japanese 2nd GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for parkinson's disease. The 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Disease Florence, Italy, March 6-10,2013

<国内>

【特別講演・シンポジウム】

1. 武田伸一: The molecular mechanism of muscle hypertrophy; roles of TRPV1 筋肥大の分子機構:TRPV1 を中心に. The 91st Annual meeting of the Physiological Society of Japan 第91回日本生理学会大会, 3.17, 2014
2. 武田伸一: 医薬品関連・薬事戦略相談を受けて - モルフォリノ核酸:デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の治療, PMDA 薬事戦略フォーラム, 全社協・灘尾ホール, 千代田区, 11.19, 2013
3. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新しい治療薬を目指して. 第9回医学生・若手医師のための小児科診療最前線～新生児医療から高度先端医療・移植医療まで～, 大阪, 7.6, 2013

4. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸医薬品の開発. 第29回日本DDS学会学術集会, 京都, 7.4, 2013
5. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法開発のストラテジー. 次世代医薬「核酸医薬」創出に向けたストラテジー, 品川区, 4.26, 2013
6. 武田伸一: 筋ジストロフィーの分子治療薬の発展と医薬品承認に向けた課題. バイオロジクスフォーラム第10回学術集会, 江戸川区, タワーホール船堀, 1.17, 2013

【一般学会】

7. 掛井基徳, 永瀬 香, 立石智則, 武田伸一: 電子申請システムを用いた倫理申請課題の年次・終了報告管理. 第34回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 12.4, 2013
8. 玉浦明美, 太幡真紀, 清水玲子, 小牧宏文, 木村 円, 尾方克久, 中込和幸, 武田伸一: 疾患レジストリーと連携した臨床試験ネットワーク事務局におけるCRCの役割. 第34回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 12.4, 2013
9. 木村 円, 林由起子, 中村治雅, 森まどか, 竹内美実, 米本直裕, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 希少疾患レジストリー: 国際協調と臨床開発における役割 -Remudyの現状と目指すもの. 第34回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 12.6, 2013
10. 伊藤尚基, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起されるCa<sup>2+</sup>シグナルが筋肥大を促進する. 第36回分子生物学会, 神戸, 12.4, 2013
11. 永田哲也, 齊藤 崇, 清水玲子, 小牧宏文, 武田伸一: Duchenne型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップによる早期探索の臨床試験. 第31回日本神経治療学会総会, 文京区, 11.22, 2013
12. 古庄 知己, 岳 鳳鳴, 坂 翔太, 積田 奈々, 笠原 優子, 岡田尚巳, 水本 秀二, 小林 身哉, 中山 淳, 三宅 紀子, 野村 義宏, 江良 択実, 籠持 淳,

- 石川 真澄, 涌井 敬子, 福嶋 義光, 松本 直通, 菅原 一幸, 佐々木 克典, 武田伸一: デルマタン 4-O- 硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) の疾患モデルの構築と検証. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会, 仙台, 11.20, 2013
13. 清水 玲子, 小牧宏文, 木村 円, 尾方 克久, 玉浦明美, 武田伸一: 筋ジストロフィー臨床試験ネットワークの患者登録制度と連携した研究支援. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会, 仙台, 11.22, 2013
  14. 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca<sup>2+</sup>シグナルが筋肥大を促進する. 日本生理人類学会第 69 回大会, 京都, 10.27, 2013
  15. 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一: Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin の機能的役割の解明. 第 68 回日本体力医学会, 東京. 9.21-23, 2013
  16. 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) により誘起される Ca<sup>2+</sup>シグナルが筋肥大を促進する. 第 68 回日本体力医学会大会, 東京, 9.22, 2013
  17. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDJ を用いた血清オステオポンチンの解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 9.21, 2013
  18. 金川 基, 游 智傑, 伊藤千代美, 深田宗一朗, 千代智子, 小林千浩, 岡田尚巳, 武田伸一, 戸田達史: 2 種類のフクチン欠損マウス用いた福山型筋ジストロフィーの病態解析と遺伝子治療. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 9.13, 2013
  19. 坂 翔太, 笠原優子, 積田奈々, 山本和弘, 水本秀二, 千代智子, 谷端 淳, 三宅紀子, 岳 鳳鳴, 小林身哉, 中山 淳, 佐々木克典, 福嶋義光, 松本直通, 菅原一幸, 野村義宏, 古庄智己, 武田伸一, 岡田尚巳: デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 欠損型 エーラスダンロス症候群モデルマウスの病態解析. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 9.13, 2013
  20. 永田哲也, 青木吉嗣, 武田伸一: モルフォリノ・アンチセンス核酸が筋形質膜から取り込まれる機序についての検討. 第 14 回運動器科学研究会, 東京, 9.13, 2013
  21. 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDJ を用いた血清オステオポンチンの解析. 第一回 MatriCell フォーラム, 三重, 9.7, 2013
  22. Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S: rAAV8/9-mediated muscle transduction with tracrolimus in non-human primates. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
  23. Hayashita-Kinoh H, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Immune tolerance induction by transplacental transmission of rAAV-microkystrophin in canine X-linked muscular dystrophy. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
  24. Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S: Anti-inflammatory therapeutic approach using multipotent mesenchymal stromal cells for the treatment of duchenne muscular dystrophy. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
  25. Okada H, Ishibashi H, Hayashita-kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Generation of muscular dystrophy NHP model with rAAV 1 and 9-mediated transduction of common marmoset. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
  26. 笠原優子, 喜納裕美, 千代智子, 岡田浩典, 岡田尚巳, 武田伸一: 骨髄間質細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞移植治療法の基盤研究. 第 34 回日本炎症・再生医学会, 京都, 7.3, 2013
  27. 清水 玲子, 小牧宏文, 玉浦明美, 細井薫, 大澤真木子, 武田伸一: 国際共同神経筋疾患臨床試験グループ

(CINRG)における多施設共同治験の経験. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 4.19, 2013

【その他】

1. 武田伸一: 筋ジストロフィー治療薬の開発. 第13回東大病院臨床試験セミナー, 東京, 3.28, 2014
2. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療開発を目指した研究の進展. アステラス製薬研究本部内セミナー, 筑波, 3.27, 2014
3. 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題 ヒアリング, 東京, 3.19, 2014
4. 武田伸一: H25年度成果発表会の報告とH26年度の計画. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究平成25年度骨格筋カンファレンス第2回, 東京, 2.18, 2014
5. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新たな治療の時代へ. 熊本大学神経内科 神経・骨格筋セミナー, 熊本大学医学部附属病院, 熊本, 2.14, 2014
6. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新たな治療の時代へ. 八雲病院 院内講演会, 国立病院機構 八雲病院, 函館, 2.6, 2014
7. 岡田尚巳: AAVベクター製造法の開発と臨床展開に向けた課題. 医薬品医療機器総合機構セミナー, 東京, 1.14, 2014
8. 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNAs を用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費平成25年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.10, 2014
9. 武田伸一, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 福田昂一, 清水玲子, 小牧宏文: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費平成25年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.10, 2014
10. 武田伸一: 成果目標と実績. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究 成果報告会, 東京, 12.20, 2013
11. 鈴木 仁, 亀山俊樹, 齊藤 崇, 増田 智, 永田哲也, 前田 明, 武田伸一, 塚原俊文: DMD 遺伝子における稀少スプライシング産物の解析と治療法へのアプローチ. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成25年度班会議, 東京, 12.10, 2013
12. 関根光雄, 正木慶昭, 石井陽大, 山本恵士, 宮坂隆太, 岡庭夏己, 山田剛史, 大窪章寛, 清尾康志, 谷端淳, 永田哲也, 武田伸一: 化学修飾人工核酸を用いる新しい筋ジストロフィー治療薬の開発—塩基部位と糖部位を同時に化学修飾した2'-O-MCE RNA を用いる筋ジストロフィー治療薬の開発—. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成25年度班会議, 東京, 12.10, 2013
13. 武田伸一, 青木吉嗣, 横田俊文, 中村昭則, Terence Partridge, 永田哲也: モルフォリノ核酸が筋形質膜から取り込まれる機序の解明—難治性筋・神経疾患に対する画期的核酸医薬品の開発を目指して—. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成25年度班会議, 東京, 12.10, 2013
14. 横田俊文, 越後谷裕介, Joshua Lee, Joshua Kim, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 青木吉嗣, William Duddy, Vincent Mouly, 武田伸一: ヒトDMD遺伝子に対するエ

- クソン 45-55 スキッピング. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
15. 武田伸一, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 福田昂一, 清水玲子, 小牧宏文: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
  16. 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA を用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
  17. 武田伸一, 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDJ を用いた血清オステオポンチンの解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
  18. 福田恵一, 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 液性因子による変性骨格筋の再生療法の開発—筋衛星細胞に対する G-CSF の作用機序の解明—. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
  19. 武田伸一, 笠原優子, 喜納裕美, 倉岡睦季, 千代智子, 岡田浩典, 今川究, 菌田啓之, 立花克彦, 岡田尚巳: 骨髄間質細胞を応用した DMD に対する細胞移植治療の基盤研究. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013
  20. 深田宗一朗, Ma Yuran, 渡邊陽子, 大谷拓史, 村上聡, 上住聡芳, 山元弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋再生メカニズムに基づいた移植細胞創成技術の開発. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013
  21. 上住聡芳, 深田宗一朗, 上住 円, 山本直樹, 武田伸一, 土田邦博: 間葉系前駆細胞の表現型の制御機構. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013
  22. 武田伸一, 伊藤尚基, Urs Ruegg, 鈴木友子: Ca<sup>2+</sup>シグナルによって誘起される mTOR の活性化が筋肥大を促進する. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013
  23. 二川 健, 安倍知己, 内田貴之, 下田いちか, 越智ありさ, 中尾玲子, 真板綾子, 平坂勝也, 近藤茂忠, 武田伸一: Unloading-mediated signal transduction in skeletal muscle. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会

- 議, 東京, 12.9, 2013
24. 平坂勝也, 前田 翼, 坂下禎宏, 春名真理江, 真板綾子, 近藤茂忠, 谷山茂人, 橘 勝康, 武田伸一, 二川健: 老化による筋萎縮のメカニズム: MuRF1 ノックアウトマウスを用いた解析を中心に. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013
  25. 金川 基, 游 智傑, 伊藤千代美, 深田宗一郎, 千代智子, 鈴木友子, 小林千浩, 岡田尚巳, 武田伸一: 福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の遺伝子異常と蛋白質/細胞病態および治療に関する研究~2種類のフクチン欠損マウスを用いた福山型筋ジストロフィーの病態解析と遺伝子治療. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者: 西野一三)平成 25 年度班会議, 東京, 12.6, 2013
  26. 清水玲子, 小牧宏文, 木村 円, 尾方克久, 玉浦明美, 武田伸一: 筋ジストロフィー臨床試験ネットワークセッション「この一年間の進捗状況報告: 施設選定」. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの治験拠点整備, 包括的診療ガイドラインの研究」(主任研究者: 小牧宏文)平成 25 年度班会議, 東京, 11.30, 2013
  27. 喜納裕美, 笠原優子, 岡田浩典, 弓削田直子, 千代智子, 増田千明, 岡田尚巳, 武田伸一: AAV ベクターを用いた DMD に対する遺伝子治療と免疫寛容誘導. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11.2, 2013
  28. 倉岡睦季, 木村円, 永田哲也, 岡田尚巳, 今村道博, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDJ を用いた血清オステオポンチンの解析. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11.2, 2013
  29. 谷端淳, 永田哲也, 齊藤崇, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸二: Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin の機能的役割の解明. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11.2, 2013
  30. Janek Hyzewicz, 倉岡睦季, 谷端淳, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: Proteomic and carbonylation profile analysis of *mdx* mouse skeletal muscle following light endurance exercise. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11.2, 2013
  31. 伊藤尚基, Urs Ruegg, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca<sup>2+</sup>シグナルが筋肥大を促進する. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11.2, 2013
  32. 金川 基, 游 智傑, 伊藤千代美, 深田宗一郎, 千代智子, 鈴木友子, 小林千浩, 岡田尚巳, 武田伸一, 戸田達史: 2 種類のフクチン欠損マウスを用いた福山型筋ジストロフィーの病態解析と遺伝子治療. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 有馬, 11.2, 2013
  33. 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題 平成 25 年度第 1 回運営委員会, 東京, 10.23 2013
  34. 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法の開発—骨格筋の萎縮と肥大の新たな分子機構を中心として. 武田薬品工業株式会社先端科学研究所 講演会, 神奈川, 9.30 2013
  35. 岡田尚巳: AAV ベクター作製法の開発と神経筋疾患遺伝子細胞治療への応用. タカラバイオ研究所所内セミナー, 滋賀, 9.20, 2013
  36. 武田伸一: アンチセンス核酸医薬による神経筋疾患の治療. みずほインベストメントコンファレンス東京, 東京, 9.10, 2013
  37. 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 拡大運営委員会, 東京, 8.26, 2013

38. 武田伸一：国立精神・神経医療研究センターの取り組み 希少疾患の臨床開発. 平成 24 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（臨床研究基盤整備推進研究事業）「国民・患者への臨床研究・治験の普及啓発に関する研究」（佐藤班）班会議，埼玉，8.8, 2013
39. 武田伸一：エクソン・スキップに関する臨床試験の動向. 第 2 回筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク（MDCTN）ワークショップ，横浜，7.27, 2013
40. 武田伸一：核酸医薬品の開発、薬物複合体合成技術.（独）科学技術振興機構 研究開発戦略センター「バイオ医薬品等の次世代医薬品、生産技術に関するワークショップ」，東京，7.18, 2013
41. 武田伸一：TMC（トランスレーショナルメディカルセンター）について. 平成 25 年度国立精神・神経医療研究センター病院新採用者オリエンテーション，国立精神・神経医療研究センター，小平，4.1, 2013

2013 年 5 月 22 日出願

2. 実用新案登録  
なし
3. その他、特記事項  
なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

##### 1. 特許

###### 登録

- 1) 武田伸一、永田哲也、渡辺直樹、佐藤洋平，「アンチセンス核酸」，特許第 5363655 号、平成 25 年 9 月 13 日登録
- 2) 武田伸一、谷端 淳、鈴木直樹、鈴木友子，「ユートロフィン遺伝子発現増強物質のスクリーニング」，特許第 5250810 号、平成 25 年 4 月 26 日登録

###### 出願

- 1) 武田伸一，永田哲也，他：「アンチセンス核酸」（日本新薬と共願）  
2013 年 9 月 5 日出願 出願番号：  
特願 2013-184193（特願  
2012-531987 の分割出願）
- 2) 岡田尚巳，笠原優子，武田伸一：  
移植用幹細胞及びその製造方法  
（MSC 調整方法と移植効率向上に  
関する特許）特願 2013-108408、



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))  
平成 25 年度 分担研究報告書

医師主導治験の支援に関する研究

- 研究分担者 立石 智則 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究支援部 臨床研究支援室 室長<sup>\*1</sup>  
\*1 平成 25 年 10 月以降 独立行政法人医薬品医療機器総合機構所属
- 研究協力者 鈴木 麻衣子 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究支援部 臨床研究支援室 研究員
- 福田 昂一 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究支援部 臨床研究支援室 研究員<sup>\*2</sup>  
\*2 平成 25 年 12 月以降 独立行政法人医薬品医療機器総合機構所属

研究要旨

エクソン 53 スキップによる Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬 (NS-065/NCNP-01) の早期探索的臨床試験の実施支援を目的とし、円滑に治験が進められるよう、試験の計画支援、安全性評価委員会の運営、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への対応等の支援を行った。

A. 研究目的

エクソン 53 スキップによる Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬 (NS-065/NCNP-01) の早期探索的臨床試験について、平成 24 年度までに国立精神・神経医療研究センター内に設置されたプロトコル検討委員会等において検討されたプロトコル (治験実施計画書) に基づき、平成 25 年度より、医師主導治験を開始した。その実施に当たっての体制整備及び支援について報告する。

B. 研究方法

本臨床試験は、First in Human (FIH) の医師主導治験である。この治験実施においては、準備段階からトランスレーショナル・メディカルセンターにプロジェクトマネージャーを置き、主として以下についての支援を行っ

たほか、薬事、契約等の面で、継続的な支援を行っている。

- ① 治験薬提供者等との連携
- ② PMDA 薬事戦略相談
- ③ 治験計画届／治験計画変更届提出
- ④ 安全性評価委員会の運営

C. 研究成果

- ① 治験薬提供者等との連携

NS-065/NCNP-01 については、非臨床早期より治験薬提供者 (日本新薬株式会社) と連携を行っている。非臨床のデータパッケージ構築、PMDA 対面助言における各専門領域への指摘に対応するほか、定期的に会合を設け、次相以降の開発戦略や治験実施状況や進捗、結果について、戦略的・実務的な観点から、議論並びに情報共有を行っている。

## ② PMDA 薬事戦略相談

NS-065/NCNP-01 の医師主導治験のプロトコルを検討するに当たり、2 度にわたり対面助言を受けた。

### 1 回目 (2011 年 12 月)

- 安全性データパッケージ (非臨床)
- 試験薬の品質

### 2 回目 (2013 年 3 月)

- 治験プロトコルの妥当性
- 開発戦略及び申請データパッケージの妥当性

事前相談も含め、相談内容の作成、PMDA からの照会に対する回答作成に際し、審査経験等に基づいた助言及び支援を行い、PMDA との協議を行った。

## ③ 治験計画届／治験計画変更届提出

平成 25 年 5 月に治験計画届の届出を行い、プロトコル等に対する PMDA からの照会事項にも対応し、最終的なプロトコルを作成した。

## ④ 安全性評価委員会の運営

本治験は、3 コホートからなる用量漸増非盲検試験であり、コホート毎に公比 4 で増量が行われる。また、小児患者を対象とした FIH の試験であることも踏まえ、より慎重に治験を実施するために、治験の進行および安全性データを適切な頻度で評価し、コホートの移行の可否や治験の継続の適否について助言・勧告を行う安全性評価委員会を設置した。

本年度は、1 回の委員会開催をしており、それまで得られた安全性情報を基に、コホート移行についての検討を行った。

## D. 考察

以上を中心として、医師主導治験の実施支援を行っており、現在のところ、本治験は当初のスケジュール通り順調に進行している。本治験は、当センターとして 2 つ目の FIH 試

験であり、実施支援を行うとともに得られた経験を蓄積し、今後の医師主導治験の支援のあり方を検討していく必要があると考えられる。

## E. 結論

これまでの知見の蓄積により、引き続き、薬事規制を遵守しつつ円滑に治験の進行を行うほか、治験の終了に向けて、効率的な支援や助言が行えるよう、さらなる体制整備や知見の蓄積を図りたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### I 論文発表

なし

### II 学会発表

1. 鈴木 麻衣子, 福田 昂一, 玉浦 明美, 清水 玲子, 小牧 宏文, 水谷 努, 武田 伸一: 独立行政法人国立精神・神経医療研究センターにおける TR 実施状況 ～プロジェクトマネージャーの立場から～. 第 5 回日本臨床試験研究会学術集会総会, 東京大学伊藤国際学術研究センター, 文京区, 3.14, 2014

## H. 知的所有権の出願・登録状況

特許

なし

実用新案登録

なし

その他、特記事項

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 (臨床研究・治験推進研究事業))  
平成 25 年度 分担研究報告書

DMD 患者の症例集積性と outcome measure の動向に関する検討

研究分担者 小牧 宏文 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター  
病院 小児神経診療部 医長

研究要旨

我々は 2013 年よりデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験 (ファースト・イン・ヒューマン試験) を実施中であるが、本臨床試験に組み入れられている患者のプロフィール、次相の臨床試験を念頭に当院通院患者におけるエクソン 53 スキップ対象者の頻度や年齢分布、並びに臨床試験における outcome measure の動向について検討を行った。筋ジストロフィーなどの希少疾病に対する治験を行うには、患者登録などを用いた患者集積性の向上、並びに outcome measure の探索に関する臨床研究が必要である。

A. 研究目的

アンチセンス・オリゴヌクレオチド(AO)を用いたエクソン・スキップ治療は、原因遺伝子が同定されているにもかかわらず治療法のない予後不良の遺伝性筋疾患である Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する新規治療法として注目されている。我々は全 DMD 患者の約 10%が対象となるエクソン 53 をターゲットとしたエクソン・スキップ治療の早期探索的臨床試験を 2013 年より実施している。臨床試験に組み入れられている患者、当院通院患者におけるエクソン 53 スキップ対象者のプロフィールを検討するとともに、患者レジストリーを用いた症例集積性の向上に関する方策を検討した。次相試験のプロトコルを検討するうえで重要な outcome measure に関しては近年実施されている臨床試験での評価項目や文献的な検索を行い考察した。

B. 研究方法

当院小児神経科に受診歴のあるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 272 名のカルテを後

方視的に検討した。MLPA 法、または multiplex PCR 法を用いたジストロフィン遺伝子解析の結果から、エクソン 53 スキップ対象者 (エクソン 10-52、43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52 欠失を有する患者) を抽出した。outcome measure に関しては近年実施されている臨床試験での評価項目や文献的な検索を行い考察した。

(倫理面への配慮)

診療録などを用いて情報収集した後方視的検討に関しては、倫理委員会の申請は行っていない。早期探索的臨床試験の被験者組み入れに係る検討については、国立精神・神経医療研究センター治験審査委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究成果

272名のうち32名がエクソン53スキップ対象者であった。内訳はエクソン45-52欠失:11名、48-52欠失:9名、49-52欠失:5名、50-52欠失:2名、52欠失5名であった。患者の年齢は0-5歳:3名、6-10歳:13名、11-15歳:7名、16-20歳:

7名、20歳以上：1名であった。歩行可能患者は16名であった。32名のなかで10名が現在実施している早期探索的臨床試験に参加しているが、その大半は当院ですでに把握していた患者と神経筋疾患患者レジストリー（Remudy）の活用により、約2ヶ月で患者の組み入れが終了した。組み入れられた症例の年齢は6-16歳（平均11.2歳、欠失エクソンは45-52欠失：5名、48-52欠失：4名、49-52欠失：1名であった。歩行不能／可能患者は7／3名、ステロイド使用患者は6名であった。運動機能評価に関しては近年実施されている臨床試験での評価項目や文献的な検索を行い考察した。

#### D. 考察

エクソン53スキップ対象者はDMD患者全体の11.8%であり、従来指摘されている頻度よりはやや高めであったが、これは本臨床試験を当センターで行っているためのバイアスが影響しているものと考えた。第二相、第三相試験という展開を考えると今回把握できた患者数のみでは治験の継続は困難であり、Remudyを用いた患者リクルート、平成24年度に設立した疾病型の治験ネットワークである筋ジストロフィー臨床試験ネットワークなど様々な手法を用いた症例の組み入れを検討する必要がある。Remudyに登録されているジストロフィノパチー患者は1200名近く、筋ジストロフィー臨床試験ネットワークで把握されているDMD患者数は約1500名であり、それぞれを有効に活用することによって、今回のような遺伝子変異に特定された希少疾病の臨床試験における症例組み入れを効率よく行うことが可能となることが期待される。実際に今回の早期探索的臨床試験では約2ヶ月で10名の患者を組み入れることができたが、本試験の適格患者が約100名程度と推測されることを考えると、患者レジストリーを用いた症例集積性向上策は希少疾病の臨床試験においては大きな力となっていることを実感し

た。運動機能評価について、現在までにその妥当性が検証されたものは少なく、主要評価項目の多くは6分間歩行テストである。エクソン51を対象としたエクソン・スキップ試験はエクソン53に先行して行われているが、最も注目されていたグラクソスミスクライン社が実施した国際共同試験（二重盲検試験）の結果は6分間歩行テストで、プラセボと実薬群との間で有意差なしという結果であった。この結果となった理由はさまざまな要因が考えられるが、このような疾患に対する臨床試験の評価として6分間歩行テストが果たして適切なものなのかの再検討が必要と考えられている。6分間歩行テストと2分間歩行テストとの比較検討の臨床研究、上肢機能に関する評価方法の研究など各国で行われ始めており、本邦でも治験推進策の一環として outcome measure に関する臨床研究を検討する時期にきている。

#### E. 結論

希少疾病に対する治験を行うには、患者登録、臨床試験・治験ネットワークなどを通じた症例集積性の向上が必要である。臨床試験の実施体制の整備の一環として、適切な臨床評価項目の設定に関する臨床研究が今後とも重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### I 論文発表

- 1) Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9):982-988.
- 2) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H,