

脊髄性筋萎縮症モデルマウスを用いた非臨床試験の構築

研究分担者 原英彰 岐阜薬科大学薬効解析学研究室 教授

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）は、脊髄の運動神経細胞の変性による筋萎縮と進行性の筋力低下を主徴とする遺伝病である。現在までのところ、有効な治療法は開発されていない。そこで SMA 患者の疾患特異的 iPS 細胞（SMA-iPS 細胞）モデルを構築し、新規の薬剤開発を行っているが、*in vitro* のアッセイ系だけでなく、*in vivo* でのアッセイを行うことによって生体での開発候補薬物の薬物動態等の検討が可能になる。そこで、SMA モデルマウス（Jaxon、#005025）を用いた開発候補薬物の薬剤効果を検討する実験を計画した。これまでに、岐阜薬科大学（動物実験計画申請書・遺伝子組み換え実験申請書）及び岐阜大学（動物実験計画書・組み換え実験計画承認申請書等）の申請手続きが全て終了し、発注手続きまで完了した。マウスの搬入は4月半ばの予定である。今後、開発候補化合物を SMA モデルマウスに投与することなどによって SMA の治療薬の開発・解析をさらに進めていく予定である。

共同研究者

大内一輝（岐阜薬科大学薬効解析学研究室/国立病院機構長良医療センター臨床研究部）

安藤栞（岐阜薬科大学薬効解析学研究室/国立病院機構長良医療センター臨床研究部）

亀山翼（岐阜薬科大学薬効解析学研究室/国立病院機構長良医療センター臨床研究部）

長原悠樹（岐阜薬科大学薬効解析学研究室）

鶴間一寛（岐阜薬科大学薬効解析学研究室）

嶋澤雅光（岐阜薬科大学薬効解析学研究室）

ミュータントマウスを得る。このマウスを The Jackson Laboratory にて FVB/N マウスと、最低でも 6 世代にわたってバッククロスを重ね、コンジェニック系統を得る。このマウスは *mSmn* 遺伝子のヘテロ欠損キャリアーマウスであり、遺伝子型は *mSmn*^{+/-}*SMN2*^{+/+}*SMN1*^{+/+}となる。

上記の方法により作製された *mSmn*ヘテロ欠損キャリアーマウスを岐阜大学生命科学総合研究支援センターに搬入し、交配・維持し、SMAの機序解明及び治療薬の開発を行う。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）の原因遺伝子である *SMN*（Survival Motor Neuron）遺伝子には *SMN1* 遺伝子と *SMN2* 遺伝子が存在し、ヒト SMA 病態では *SMN1* 遺伝子が欠失している。一方、マウスにおいても、ヒトにおける *SMN1* 遺伝子に相当するマウス *Smn*（mouse *Smn*, *mSmn*）遺伝子が存在するが、これを欠失させると胎生致死をおこす。そこで、ヒト *SMN2* 遺伝子を導入することで深刻な SMA 病態を改善し、研究には中間型 SMA 病態モデルマウスとして使用可能となる。*mSmn* に関してヘテロ欠損マウス（*mSmn*^{+/-}）とヒト *SMN2* promoter を導入したトランスジェニックマウス（Tg *SMN2* 89 Ahnmb）を交配して作成されたダブルミュータントマウスにヒト *SMN2* cDNA を導入したトランスジェニックマウス（Tg *SMN2**delta7 4299 Ahnmb）を交配させてトリプル

B. 研究方法

（1）申請手続き

・岐阜薬科大学

動物実験計画申請書を動物実験委員会に提出する。遺伝子組み換え実験申請書をバイオセーフティー委員会に提出する。

・岐阜大学

動物実験計画申請書を動物実験委員会に提出する。組み換えDNA実験計画承認申請書、組み換えDNA実験計画書、遺伝子組換え生物等の譲渡等（譲渡、提供及び委託）に係る情報の提供に関する調書を組み換えDNA実験安全委員会に提出する。

（2）SMAモデルマウスを用いた非臨床試験

*mSmn*ヘテロ欠損キャリアーマウスを岐阜大学生命科学総合研究支援センターに搬入後、約1か月間検疫を行う。その後、実験に必要なSMA病態を示すモデルマウス（*mSmn*^{+/-}*SMN2*^{+/+}*SMN1*^{+/+}）を得る

ため、*mSmn*ヘテロ欠損キャリアーマウス同士を交配させる。通常1回の交配で7～8匹が生まれ、そのうち野生型マウスと*mSmn*欠損マウスを試験に用いる。キャリアーマウスは引き続き交配用マウスとして維持する。今回予定している運動機能評価試験を以下に列挙した。

・生存期間・体重減少の評価

薬物投与と同時に体重測定を行う。また、薬物投与は毎日行い、1回または2回/1日薬物に応じて適切な投与経路で投与を行う。生存期間は Kaplan-Meier 生存曲線を採用する。SMAモデルマウス (*mSmn*^{-/-}*SMN2*^{+/+}*SMN4*^{7+/+}) は、生存期間が平均 13.5 日と報告されている。薬物投与により、生存期間が有意に延長するかを検討する。

・正向反射試験

マウスをうつぶせにし、5秒以内に起き上がる回数（60秒で1セット）を計測する。生後2日目から8日目に行う。

・傾斜板法

SMA病態下では筋萎縮が起きており、坂の上方を向くことができない。この試験では傾斜に仔マウスを静置し、上方を向いた回数を計測する。生後4日目から8日目までに行う。

・崖回避テスト

SMA 病態下では筋萎縮が起きており、安全回避のために引き返すことができない。安全回避行動の回数を計測する。生後 6 日目から 8 日目までに行う。

（倫理面への配慮）

本研究の動物実験に関しては、岐阜薬科大学動物舎運営委員会に動物実験承認申請を行い、許可を受けた後に行う。

実際の動物の取り扱いについては、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」及び岐阜薬科大学動物舎運営委員会の定める倫理規定に従って、研究を遂行する。

C. 研究結果

・岐阜薬科大学

動物実験計画申請書を動物実験委員会に提出し、承認を得た（承認番号; 2014-236）。また、遺伝子組み換え実験申請書をバイオセーフティー委員会に提出し、承認を得た（承認番号; 平 26-29A）。

・岐阜大学

動物実験計画申請書を動物実験委員会に提出し、承認を得た（承認番号; 26-87）。組み換えDNA実験計画承認申請書、組み換えDNA実験計画書、遺

伝子組換え生物等の譲渡等（譲渡、提供及び委託）に係る情報の提供に関する調書を組み換えDNA実験安全委員会に提出し、承認を得た（承認番号; 26 岐大術研第12号-61）。さらに、発注手続きも理科研株式会社を通じて完了した。

D. 考察

上記のように、申請が全て完了し、発注手続きも完了した。マウスの納期は4月中旬頃になるとの見通しである。マウスを搬入し、検疫期間が終了したら、ただちに交配させ、試験に移行する予定である。

E. 結論

①SMA 治療薬の開発・解析を進めていくための非臨床試験の準備（申請等）が完了した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murata K, Yoshino Y, Tsuruma K, Moriguchi S, Oyagi A, Tanaka H, Ishisaka M, Shimazawa M, Fukunaga K, Hara H. The extracellular fragment of GPNMB (Glycoprotein nonmelanosoma protein B, osteoactivin) improves memory and increases hippocampal GluA1 levels in mice. J Neurochem. 2014. in press.
2. Tsuruma K, Yamauchi M, Sugitani S, Otsuka T, Ohno Y, Nagahara Y, Ikegame Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. Progranulin, a major secreted protein of mouse adipose-derived stem cells, inhibits light-induced retinal degeneration. Stem Cells Transl Med. 2014 3:42-53.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

脊髄性筋萎縮症に対する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類似薬の 治療効果に関する臨床研究

研究分担者 船戸道徳 国立病院機構長良医療センター再生医療研究室 室長

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）は、脊髄前角の運動神経細胞や脳神経運動核などの変性・脱落により緩徐進行性の全身の筋力低下と筋萎縮をきたす常染色体劣性遺伝疾患であるが、現在までのところ、確実に有効な治療法が存在しない。甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類似薬（Thyrotropin-Releasing Hormone analog, TRH）は、脊髄小脳変性症や遷延性意識障害に対して治療薬として用いられている薬剤であるが、SMA 患者に対してもこれまでに 3 施設で計 13 人に投与が行われ、I 型の重症例を除く 12 人に運動機能が改善したことが報告された。今回、当研究班では患者 iPS 細胞を用いた試験管内での解析により、これまで主な薬効は神経保護作用と考えられてきた TRH が SMN2 の転写活性並びに GSK-3 β の抑制によって SMN 蛋白の総量を増加させ、運動神経突起を伸長させる効果があることを見出した。本研究は、この TRH を多数の SMA 患者に実際に投与することで、SMA 症状に有効であるかいなかを判定することを目的として、臨床試験プロトコルを作成した。

共同研究者

金子英雄（国立病院機構長良医療センター小児科）
内田靖（国立病院機構長良医療センター小児科）
館林宏治（国立病院機構長良医療センター小児科）
森田秀行（国立病院機構長良医療センター小児科）
木村豪（国立病院機構長良医療センター小児科）
下川祐子（国立病院機構長良医療センター小児科）
宮崎久美子（国立病院機構長良医療センター小児科）
丸田香奈子（国立病院機構長良医療センター小児科）
玉井裕也（国立病院機構長良医療センター臨床研究部）
後藤良彰（国立病院機構長良医療センター薬剤科）
伊藤洋貴（国立病院機構長良医療センター薬剤科）
藤澤智子（国立病院機構長良医療センター治験管理室）
荒川幸子（国立病院機構長良医療センターリハビリテーション科）
鬼頭良輔（国立病院機構長良医療センターリハビリテーション科）
小川陽子（国立病院機構長良医療センターリハビリテーション科）
加藤善一郎（岐阜大学大学院連合創薬医療情報科）

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）は、脊髄前角の運動神経細胞や脳神経運動核などの変性・脱落により緩徐進行性の全身の筋力低下と筋萎縮をきたす常染色体劣性遺伝疾患である。これまでに多くの研究者によって、多方面から研究が行われてきたが、現在までのところ確実に有効な治療法は存在しない。甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類似薬（Thyrotropin-Releasing Hormone analog, TRH）は、脊髄小脳変性症等に対して一般に使用されている薬剤であるが、これまでの試験管内アッセイや少数の患者を対象にした臨床試験などによって本剤が SMA 治療に有効である可能性が判明した。本臨床研究は、TRH を多数の SMA 患者に投与することで、SMA 症状に有効であるかいなかを判定することを目的とする。

B. 研究方法

SMA に対する TRH の治療効果に関する臨床研究実施計画書（SMA-TRH）を作成した。プロトコルの主な概要は以下のとおりである。

（1）試験薬

- 1) ヒルトニン 0.5m g 注射液
1. 有効成分 プロチレリン酒石酸塩水和物（プロチレリンとして） 0.732m g （0.5m g）
2. 効能効果

（1）下記疾患に伴う昏睡、半昏睡を除く遷延性意識障害 頭部外傷 くも膜下出血、ただし意識障害固定期間 3 週以内

（2）脊髄小脳変性症における運動失調の改善

（3）下垂体 TSH 分泌機能検査

2）セレジスト錠 5mg

1．有効成分 タルチレリン水和物 5mg

2．効能効果

脊髄小脳変性症における運動失調の改善

（2）評価項目

1．主要評価項目

運動機能：Modified Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy (MHFMS-SMA) (Krosschell, et al. 2006)

2．副次評価項目

（1）安全性：末梢血、生化学、腎機能、心機能、各種ホルモン検査など

（2）呼吸機能：肺活量（Vital Capacity, VC）、%肺活量（%VC）、最大強制吸気（Maximum Insufflation Capacity, MIC）、咳の最大流量（Cough Peak Flow, CPF）など

（3）運動機能：タスク評価（回数・時間等）、タスク・ビデオ解析評価、筋力測定デバイス、3 次元運動解析評価（歩行解析・上肢機能評価等）

（4）自律神経：ホルター心電図の心拍変動解析（Fast Fourier Transform, FFT）

（5）TRH の薬物動態：最高血中濃度、タイムコース

（6）バイオマーカー：SMN 蛋白量及び microRNA など

（3）主な適格基準

1．選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

（1）診断基準により SMAII 型または III 型と診断されているもの。

（2）同意取得時において年齢が 2 歳以上 60 歳未満のもの。

（3）治療開始前 1 か月以内にバルプロ酸ナトリウム及びその他の臨床試験薬による治療を受けていないもの。

（4）関連する主要臓器（心臓、肝臓、腎臓）機能に異常のないもの。

（5）文書による被験者もしくは代諾者の同意が得られているもの。被験者本人が 16 歳以上の場合は、本人からの自由意思による文書同意も受けなければならない。

2．除外基準

以下のいずれかに該当する患者は有効性評価へ

の影響及び安全性への配慮のため本研究に組み入れないこととする。

（1）試験治療に支障をきたす肝・腎・心機能障害（下記基準）を有するもの。

・血清総ビリルビン値 2.0 mg/dL<

・AST もしくは ALT 100 IU/L 以上

・血清クレアチニン値 5 歳未満 0.8 mg/dL<

5～9 歳 1.2 mg/dL<

10 歳以上 1.5 mg/dL<

・心電図及び心エコーにて治療を要する重篤な異常を認める

（2）妊娠中、または妊娠の可能性のあるもの。授乳中のもの。

（3）甲状腺機能異常のあるもの。

（4）内分泌異常、特に治療を受けているもの。

（5）代諾者又は/及び被験者本人から同意が得られないもの。

（6）試験治療開始時年齢が 2 歳未満 60 歳以上であるもの。

（7）研究責任者、研究分担者その他担当医師が不適当と判断したもの。

（4）目標登録症例数

10 症例

（倫理面への配慮）

本臨床研究に関係する全ての研究者または医師は、ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月ソウル総会で修正）並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示）に従って本臨床研究を実施する。

本研究の実施にあたっては各実施医療機関の倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の病院長の許可を必要とする。

C．研究結果

作成したプロトコールを基に平成27年2月2日に医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）と薬事戦略相談事前面談を行った。いくつかの修正点をご指摘頂き、現在、検討を重ねている。

D．考察

SMA の自然歴に関する報告は、これまでに数カ国から報告がある。最近ではオーストラリアからの報告（Farrar MA et al. J Pediatr. 2013）があり、SMA の I 型では 5 歳までに多くの患者が亡くなり、II 型でも 40 歳以上の生存は約半数となっている。本邦

からの報告は検索する限り見つけれなかった。

SMA の治療手段としては、これまでに多くの研究グループがその病態を基に開発を行ってきたが、現在までのところ、有効な治療法は存在しない。開発されてきた治療法は大きく 3 つに分けられる（Nurputra DK et al. Ann Hum Genet. 2013）。1 つは、SMN2 遺伝子の転写活性によって SMN 蛋白の総量を増加させる方法で、2 つ目が SMN1 遺伝子の導入、3 つ目がそれ以外で蛋白の安定化や神経保護などの方法になる。

これらの中で、実際に臨床試験が行われた薬剤には、バルプロ酸ナトリウム（Valproic acid, VPA）をはじめとして、数種類の報告がある。現在、実施中のものを除いて、その主な試験結果を表 1 に示す。いずれも少数での効果を確認後、多人数での臨床試験が行われているが、現時点で多人数に対して有効性が示された薬剤はない。TRH を除けば、サルブタモールやリルゾールが現時点で期待されている薬剤と考えられるが、今後の多人数での試験結果が待たれる。本邦においては 2014 年に齊藤らが 7 人の患者に VPA を投与し、3 人で呼吸機能の改善、2 人に運動機能の改善が認められたことを報告している（Saito T et al. Neurol Clin Neurosci. 2013）。これらの臨床試験の多くは SMA の II 型や III 型の患者を対象として行われていた。

以上、これまでの研究成果と臨床試験の結果等を考慮し、本臨床試験でも対象を II 型や III 型の患者 10 名とした。また、評価項目もこれまでの試験に準じて、主要評価項目は MHFMS-SMA による運動機能評価で、安全性や SMN 蛋白量なども副次評価項目として評価することとした。

E. 結論

- ①SMAに対するTRHの治療効果に関する臨床研究実施計画書（SMA-TRH）を作成した。
- ②今後の臨床試験実施に向けてさらなる検討を重ねている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表 過去に報告されたSMAに対する臨床試験

薬剤	型	数	期間	主評価法	効果	報告年
PBA	II-III	6	1W	筋力,SMN	筋力アップ,SMN上昇	2005
	II	107	13W	HFMS,筋力	効果なし	2007
VPA	III-IV	7	8M		筋力と運動機能アップ	2006
	I-III	42	3-12M	副作用,MHFMS	II型で運動機能アップ	2009
VPA+カルニチン	II-III	30	3-12M	副作用,MHFMS	2-3歳で効果	2010
	II-III	28	3-12M	副作用,MHFMS	効果なし	2011
	II-III	7	6M	MHFMS	2人で運動機能改善	2014
ヒドロキシウレア	II-III	57	18M	GMFM,MMT,呼吸	効果なし	2010
サルブタモール (ベネトリン)	II-III	13	6M	筋力,呼吸機能	筋力アップ	2002
	II-III	12	6M	SMN	SMN上昇	2010
	II	23	12M	MHFMS	運動機能改善	2008
ガバペンチン	II-III	84	12M	筋力	効果なし	2001
	II-III	120	12M	筋力	わずかに筋力アップ	2003
リルゾール	I	7	9M		長期生存	2003
TRH	II-III	9	1M	筋力	筋力改善	2000
IGF-1	II-III	19	3M	筋力	効果なし	2014

PBA, Sodium Phenylbutyrate; VPA, Valproic acid; MHFMS, Modified Hammersmith Functional Motor Scale; MMT, Manual Muscle Test; GMFM, Gross Motor Function Measure

脊髄性筋萎縮症における TRH 療法:3 次元運動解析による臨床評価法の検討

研究分担者 加藤善一郎 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

研究要旨

運動スケールなどを含む評価法(outcome measure)において、それぞれの方法が本質的に抱える多くの問題点（汎用性、再現性、タスク多様性・冗長性、結果の非線形性、共有性、人的コストなど）が存在し、十分に標準化されていない。本研究において、より客観的かつ定量的な運動機能の評価手法を確立することを目的として、脊髄性筋萎縮症 TRH 療法における 3 次元運動解析による臨床評価法確立を行った。健常成人の前方拳上運動の繰り返し運動を対象として、負荷の有無で運動軌跡がどのように変化するかを比較検討した。評価指標として空間における偏差と方向における偏差を計算した。結果として、それぞれの指標について有意な変化がみられた。今後、脊髄性筋萎縮症 TRH 療法における 3 次元運動解析による臨床評価法は、重要な役割を果たすことが期待される。

共同研究者

松丸直樹(岐阜大学医学部附属病院先端医療・臨床研究推進センター)

服部良(岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部)

清水紀仁(岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部)

四井康喬(岐阜大学医学部附属病院リハビリテーション部)

A. 研究目的

新規治療開発における課題の一つに、治療効果の客観的評価方法が確立できていない事がある。脊髄性筋萎縮症をはじめとした多くの神経筋疾患においては、治療効果として運動機能の向上が見込まれるが、その評価は主観的かつ定性的なものに頼っているのが現状である。運動スケールなどを含む評価法(outcome measure)において、それぞれの方法が本質的に抱える多くの問題点（汎用性、再現性、タスク多様性・冗長性、結果の非線形性、共有性、人的コストなど）を看過したまま、十分に標準化されていない。

そこで、脊髄性筋萎縮症 TRH 療法における 3 次元運動解析による臨床評価法としての応用可能性について検討し、定量的・客観的な治療評価手法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

評価指標として二つの指標を考案した(空間における偏差と方向における偏差)が、空間における偏

差は軌跡の単位距離あたりの xyz 空間における軌跡の占める体積を表し、方向における偏差は、より半円に近く、自然に上下運が実施できているかを表す。両指標とも、筋力低下により大きな代償動作が必要となるほど、大きな値を示す。

これらの評価指標を用いて、負荷の有無で運動軌跡がどのように変化するかを検討した。

対象：SMA II 型 3 歳男児

治療方法：TRH 療法 点滴静注

入院の上、各種検査・運動解析等を行い、その後、投与量は、初日 0.2mg、2 日目 0.4mg、3 日目 0.6mg を行い、その後、体重あたり 0.1mg/kg/回を連日 5 日間投与し、2 日間休薬し、計 4 週間（20 回）の投与を行った。具体的には、ヒルトニン注射液を生理食塩水 50ml に溶解して、30 分で点滴投与し、開始前から開始後 2 時間まで、医師または看護師による立ち会いのもと、心拍、血圧、酸素飽和度などをモニタリングし、副作用が発現した場合に備えた。

治療効果判定

4 週間の治療を終了したのち、赤外線カメラと特殊マーカーを用いた 3 次元運動解析を行い、治療前後での治療効果を判定した。

C. 研究結果

対象①：理想的な半円軌道

被験者は x 軸の正方向を背にして xy 平面に垂直になっていると仮定する。一試行分の運動軌跡を xyz 空間に示すと、結果として、一本の軌跡の様に見受けられるが、実際には 10 本の軌跡から成る。

軌跡が理想的なため、ブレがなく全く同じところを正確にトレースしている。

xyz 成分の z 軸の時間変化から 10 回の上下運動が確認でき、y 軸方向へのブレはない。x 軸方向に関しては、上肢を拳上する際に、一旦、負の方向へ移動する。その後、腕が xy 平面と水平になった時点で x 軸が最小値を示す。そこから、x 軸成分は上昇に転じ、腕が真上に来たときに 0 に戻る。下降運動の際も、一旦負の方向へ下がり、地面と水平になった地点から正方向へ移動し、0 へ戻るパターンが確認できた。

対象②：SMA 患者

上肢を上下させるタスクを課し、その軌跡を解析し、治療前後にて比較した。特に上記偏差の指標について有意な差が得られ、治療効果を示す、客観的・定量的指標となりえることが示唆された(図)。

(データの詳細については、特許申請準備中であることより現時点で公開が困難な状況にあり、現在執筆中である論文等にて公開する予定となっている)

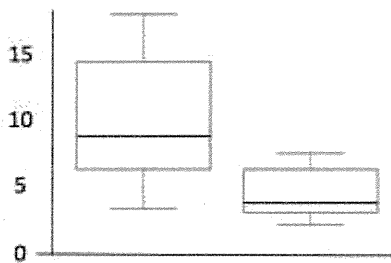


図 治療前後における偏差の変化
(左：治療前、右：治療後)

D. 考察

新規治療開発において、治療効果の客観的評価は非常に重要な課題である。脊髄性筋萎縮症を始めとした多くの神経筋疾患においては、運動機能の向上が治療効果として期待できる。より客観的で再現性・定量性のある運動機能の評価手法として、今回、新たな評価指標を考案できたことで、これまで開発されてきた各種運動スケールに加え、重要な outcome measure のひとつとして、今後の大規模試験などにおける可能性が示唆される。

E. 結論

①今後、脊髄性筋萎縮症を含め、他の神経筋疾患の自然歴の評価・治療評価などを含め、多施設共同研究などにおいても、重要な役割を果たすことが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 加藤善一郎、笹井英雄、久保田一生、川本美奈子、伊藤裕子、川本典生、大西秀典、深尾敏幸、服部良、清水紀仁、四井康喬、加藤忠幸、青木隆明、秋山治彦、宮本敬 脊髄性筋萎縮症に対する TRH 療法及び臨床評価法の検討 第 56 回 日本小児神経学会総会 浜松 2014.5.29

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸投与の評価に関する研究

研究分担者 齊藤利雄 国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科 医長

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）に対するバルプロ酸（Valproic acid, VPA）投与の既報告の分析を行った。既報告の殆どはオープンラベルで行われ、遺伝子発現・運動機能・呼吸機能などが評価項目としてあげられていたが、SMAに対するVPA投与の効果は一定していなかった。SMAに対する新規臨床試験施行にあたっては、臨床評価法の開発、バイオマーカー評価法開発が必要である。

共同研究者

宗重絵美（国立病院機構刀根山病院リハビリテーション科）

山本洋史（国立病院機構刀根山病院リハビリテーション科）

岩田裕美子（国立病院機構刀根山病院リハビリテーション科）

西園博章（国立病院機構刀根山病院リハビリテーション科）

A. 研究目的

本研究班で検討している脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）に対する新規臨床試験でのプロトコル作成に資する。

B. 研究方法

SMAに対しバルプロ酸（Valproic acid, VPA）投与を行った9の報告を対象とし、Phase、対象病型、年齢、VPA投与量、投与期間、評価法、結果などを分析した。

（倫理面への配慮）

既報告の検討であり、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

対象病型のほとんどはII型及びIII型で、小児から成人と広い年齢層にわたっていた。

VPAの投与量は、抗てんかん薬での投与量、血中濃度を参考に決められていた。5つの報告では、カルニチンが併用されていた。二重盲検試験は2報告で、他報告はオープンラベルであった。薬剤投与期間は4週～1年であった。

7つの報告で、SMN転写あるいは蛋白レベルの評価がされていた。VPA投与で、SMN mRNA増加

の報告が3、蛋白量の増加の報告が1あったが、他報告では変化はなかった。

運動機能は、Hammersmith Functional Motor Scale（HFMS）あるいはModified Hammersmith Functional Motor Scale for SMA（MHFMS）が5つの報告で用いられ、筋力評価も5つの報告で用いられていた。WeihlはIII, IV型患者での運動機能改善を報告したが、Darbarは、III型でのHFMSでの変化はなかったとした。また、Kisselは歩行可能な成人SMAを対象とした試験では、Maximum Isometric Voluntary Contraction Testing（MVICT）に変化を認めなかったとしていた。一方、Swobodaは、II型の評価でMHFMSの改善は、5歳以下の小児に限るとし、さらに他報告で2-3歳のみに限られるとした。また、Saitoは、2歳10ヶ月症例でのMHFMS改善を報告した。

呼吸機能の改善を報告した報告は3報告であった。うち1報告は、成長発達の影響も否定できない症例であった。Saitoは、成人例での呼吸機能改善を報告した。

D. 考察

小児・成人両者を含む既報告の概観では、SMAに対するVPA投与の効果は一定していなかったが、小児例に対しては有効性の評価を行う必要があると考えられる。現在、国内でSMA小児例を対象とした医師主導試験が進行中であり、その結果報告が待たれるところである。

SMAは稀少疾患であり、臨床試験や治験に当たってはコントロール設定に配慮が必要であること、小児対象で臨床試験を行う場合は、投与期間や評価期間は、運動発達の影響も考慮し決定する必要があることなど、解決すべき課題がある。さらに、既存の評価法では検出できない程度の運動機能変

化が検出できるような運動機能評価を中心とした臨床評価法の開発、バイオマーカーの開発などが必要である。

E. 結論

①SMA に対する新規臨床試験施行にあたっては、臨床評価法の開発やバイオマーカーの評価法の開発が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito T, Nurputra DK, Harahap NI, Harahap IS, Yamamoto H, Muneshige E, Nishizono H, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S, Saito K, Nishio H.. A study of valproic acid for patients with spinal muscular atrophy. Neurol Clin Neurosci. 2014.
2. Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H. Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA. Brain Dev. 2014 in press.
3. Saito T, Kawai M, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S. Clinical features of Duchenne muscular dystrophy aged over 40 years. Neuromuscul Disord. 2014.
4. Iwata Y, Saito T, Nagayama H, Yamamoto H, Nishizono H, Shibuichi K, Inoue K, Fujimura H, Nakajima T. A trial of hybrid assistive limb (HAL) for a spinal muscular atrophy (SMA) patient. Neuromuscul Disord. 2014.
5. 齊藤利雄, 多田羅勝義, 川井充. 国内筋ジストロフィー専門入院施設における Duchenne 型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化（1999 年～2012 年）臨床神経 2014. 54:783-790.

2. 学会発表

1. Iwata Y, Saito T, Nagayama H, Yamamoto H, Nishizono H, Shibuichi K, Inoue K, Fujimura H, Nakajima T. A trial of hybrid assistive limb (HAL) for a spinal muscular atrophy (SMA) patient. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany. 2014.10.7-11
2. Saito T, Kikuchi-Taura A, Iwata Y, Muneshige E,

Yamamoto H, Nishizono H, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S. A Trial of Sildenafil treatment for patient with Duchenne muscular dystrophy. 13th International Congress on Neuromuscular Diseases. 2014.7.5-10

3. 齊藤利雄、田浦映恵、岩田裕美子、井下兼一郎、宗重絵美、川村佳祐、松村 剛、藤村晴俊、佐古田三郎 Duchenne 型筋ジストロフィーに対するシルデナフィル投与の試み 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5.29-31
4. 齊藤利雄、川井 充、藤村晴俊、松村 剛、佐古田三郎 40 歳以上の Duchenne 型筋ジストロフィーの臨床像 第 55 回日本神経学会学術集会 2014.5.21-24

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）
委託業務成果報告（分担）

Author	Clinical trial phase	VPA	Carnitin	SMA type	Number	Age	Duration	Evaluation				Results	Conclusion	Ref
								Motor function	PFT	SMN	others			
Weihl et al.	open	administration 500-1000mg/day mean serum level 87 µg/ml	-	3,4	7	17-45 years old (mean 17 years old)	1-15 months (mean 8 months)	muscle strength	-	-	-	Improvement of motor strength and subjective benefit.	VPA treatment is efficacious in adult SMA type 3/4.	Neurology 2006; 67: 500-1.
Brichta, et al.	open	administration 1200–1800 mg/day serum level 70–100 mg/l.	-	carrier	10	50.0 ± 10.9 years old	>5 weeks	-	-	SMN protein analysis SMN2 messenger RNA (Blood)	-	Increased SMN messenger RNA and protein levels in seven carriers. Elevated SMN2 messenger RNA levels in seven patients. Unchanged or decreased in 13 patients.	Long-term clinical trials in SMA patients that correlate SMN expression in blood with individual motor function tests are required.	Ann Neurol 2006; 59: 970-5.
		serum level 38-99 mg/l.		1	5	1.6 ± 0.9 years old	> 4weeks			SMN2 messenger RNA (blood)				
		serum level 47.9-98.3mg/l		2	11	10.3 ± 7.1 years old								
		serum level 58.5-99.0mg/l		3	4	20.8 ± 6.9 years old								
Swoboda, et al.	open	serum level 50–100 mg/dl	administration 50 mg/kg/day	1	2	2–3 years old	6months	MHFMS	FVC, FEV1 , MEP, MIP (over 5 years)	quantitative assessment of SMN mRNA	CMAP, MUNE, DEXA	Increased mean score on the MHFMS scale in SMA 2. However, significant improvement restricted to SMA 2 participants under 5 years of age. Some items improved in PFT. Unchanged Full length SMN levels. Significantly reduced Δ7-SMN levels.	The study provides good evidence that VPA can be used safely in SMA subjects over 2 years of age in the setting of close monitoring of carnitine status	PLoS One 2009; 4: e5268. doi: 10.1371/journal.pone.0005268.
				2	29	2–14 years old								
				3	11	2–31 years old								
Piepers, et al.	open	serum level 70-100mg/ml	-	2,3	6	1.6-16.5 years old	4 months	-	-	SMN protein concentration of lymphocyte	-	Significantly increased SMN protein levels: five of six.	SMN protein quantification by ELISA is a useful tool for evaluating the effects of treatment in SMA	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 850-2.
Swoboda, et al.	double blind	serum level 50–100 mg/dl	administration 50 mg/kg/day (maximum of 1000 mg)	2,3	30	1.8-8.7 years old (mean 4.3 years old)	6+6months	MHFMS, Myometry measurement	FVC, FEV1 , MEP, MIP (over 5 years)	quantitative assessment of SMN mRNA	CMAP, DEXA, PedsQL	Children ages 2-3 years that received 12 months treatment had significantly improved MHFMS scores. No change of QOL, CMAP, myometry measurements, and SMN. Treatment not associated with changes in the PFT outcomes (over 5 years). Excessive weight gain was the most frequent drug-related adverse event.	No benefit of treatment with VPA and L-carnitine in young nonambulatory SMA.	PLoS One. 2010; 19; 5(8):e12140. doi: 10.1371/journal.pone.0012140.
		(placebo)	(placebo)		31	2.1-7.9 years old (mean 4.4 years old)	placebo 6 months + VPA 6months							
Kissel, et al.	open	serum level 50–100 mg/dl	administration 50 mg/kg/day (maximum of 1000 mg)	2,3 standers and walters	33	2.8-16.3 years old (median 6.9 years old)	12months	MHFMS-Extend, TTF, FMM, Myometry measurement (over 5 years)	FVC, FEV1, MEP, MIP (over 5 years)	quantitative assessment of SMN mRNA	CMAP, DEXA, PedsQL	Weight gain of 20% above body weight occurred in 17%. No significant change of MHFMS-Extend, TTF, FMM, PedsQL and SMN transcript level. FVC, FEV1 showed improvement at one year as expected with normal growth	VPA is not effective in improving strength or function in SMA children.	PLoS One. 2011; 6(7):e21296. doi: 10.1371/journal.pone.0021296.
Darbar IA, et al.	open	administration 20mg/kg/day	administration 100mg/kg/day	2,3	22	2-18 years old (mean 5.5 years old)	1 year	MRC method, HFMS	-	-	Barthel index	Gained no muscle strength. SMA 2 presented significant gain in HFMS, but not type 3. Improvement of Barthel index.	VPA may be a potential alternative to ameliorate the progression of SMA	BMC Neurol 2011; Mar 24; 11:36. doi: 10.1186/1471-2377-11-36.
Kissel, et al.	double blind, cross over	administration 10–20mg/kg/day trough levels of 50–100 mg/dl	-	Ambulant Adults With SMA	33	19.9–55.3 years old (mean 37.2 years old)	placebo 6 months + VPA 6months (cross over)	MVICT, SMAFRS, hand-held dynamometer, distance in 6 minute walk, time to climb 4 standard stairs	FVC, FEV1 , MIP	SMN2 copy number, mRNA levels, and SMN protein levels	CMAP, MUNE, DEXA, QOL	There was no change in outcomes at 6 or 12 months	VPA did not improve strength or function in SMA adults	Muscle Nerve. 2014; 49:187-92.
Saito et al.	open	serum level 50–100 mg/dl	100mg~200mg /day	2,3	7	2 year and 10 month-42 years old	6 months	MHFMS	VC, MIC, CPF	quantitative assessment of transcription amount of <i>SMN</i>		The quantity of the FL- <i>SMN</i> transcription product showed a tendency to increase. Two year and 10 month case showed a remarkable improvement in MHFMS and gained motor function. VC, MIC, and CPF were improved in older cases.	VPA treatment is effective for improving MHFMS and respiratory function in some SMA patients. A placebo-controlled randomized trial is warranted to confirm the efficacy of VPA for SMA.	NEUROLOGY AND CLINICAL NEUROSCIENCE. 2014 NOV 25. DOI: 10.1111/mcn3.140.

表 SMA に対する VPA 投与の報告 CMAP, maximum ulnar compound muscle action potential; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FMM, fine motor modules; FVC, forced vital capacity; HFMS, Hammersmith Functional Motor Scale; MEP and MIP, maximum expiratory and inspiratory pressures, respectively; MHFMS, Modified Hammersmith Functional Motor Scale for SMA; MHFMS-Extend, Modified Hammersmith Functional Motor Scale-Extend; MRC method, Medical Research Council method; MUNE, motor unit number estimation; MVICT, maximum voluntary isometric contraction testing; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; PFT, pulmonary function testing; SMAFRS, modified SMA Functional Rating Scale; TTF, timed tests of function

希少疾病用医薬品開発における承認申請に提出された臨床試験の データパッケージに関する研究

研究分担者 半田宣弘 医薬品医療機器総合機構 主任専門員

研究要旨

希少疾病医薬品の薬事承認に必用な臨床データのパッケージを調査することを目的に 2014 年 1 月から 12 月に承認された希少疾病用医薬品 26 品目について公表されている審査報告書に記載された臨床試験の概要を調査した。第 II 相試験が 35 試験、うち国内試験が 11 試験、国際共同試験が 4 試験であった。第 III 相試験では、23 試験が実施され国内臨床試験 10 試験、国際共同試験 3 試験であった。第 II 相試験の 71%、第 III 相試験の 39%は非盲検非対照単群試験であった。日本人の組み入れは第 II 相が平均 14.6 人、第 III 相試験が 21.6 人であった。希少疾病医薬品の薬事申請に提出された臨床データパッケージは臨床試験の対象者が少ないこともあり、非盲検非対照単群試験が相対的に多く、治験の実施可能性に大きく影響を受けていると考えられた。

A. 研究目的

今回本研究班が開発を行おうとしている脊髄性筋萎縮症患者は本邦に約 2 万人という少数の患者がいる希少疾病であり、薬剤の開発において、治験の対象となる患者数が極めて少ないことが示唆されている。このような背景をもとにして、本研究の目的は過去に希少疾病用医薬品として開発・承認された薬剤に添付された臨床研究の評価資料（添付資料）としてどのような試験（デザイン・症例数）のデータパッケージで提出されているかを検討し本治療薬の開発戦略の一助となすことである。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構のホームページに公開されている既承認医薬品に関する審査報告書のうち 2014 年 1 月から 12 月までの間に希少疾病医薬品に指定された 30 品目が承認された。このうち、ワクチンに関する承認 4 品目を除いた 26 品目を対象とした。調査した項目は品目名、一般名、承認日、承認が新規承認であるか、一部変更届（適応拡大）であるか、対象疾患、第 II 相試験のデザインと症例数、第 III 相試験のデザインと症例数であった。

（倫理面への配慮）

本研究は患者データを扱っておらず倫理的な配慮の対象ではない。

C. 研究結果

調査の結果は一覧表に示している（表 1）。新規

承認薬が 16 品目、一部変更届（適応拡大）10 品目であった。対象疾患は血液疾患 6 品目、悪性腫瘍 5 品目、神経・筋疾患 3 品目、腎疾患 3 品目、先天・小児 3 品目、抗菌薬 2 品目、HIV 治療薬 2 品目、循環器薬、肺疾患薬各 1 品目であった。

第 II 相試験は 21 品目に対して 35 試験が提出されていた。5 品目には承認申請書に II 相試験の結果は添付されていなかった。35 試験のうち国内治験 11 試験、海外臨床試験 20 試験、国際共同治験 4 試験であった。試験のデザインは非盲検非対照試験 25 試験、非盲検無作為化比較試験 3 試験、無作為化二重盲検比較試験 7 試験であった。組み入れられた症例数は 1 試験あたり平均 102.3 ± 117.8 人、日本人の平均組み入れ数は 14.6 ± 19.9 人であった。

第 III 相試験では 18 品目に対して 23 試験が提出された。23 試験のうち国内治験 10 試験（医師主導治験 2 試験を含む）、海外臨床試験 10 試験、国際共同治験 3 試験であった。試験のデザインは非盲検非対照試験 9 試験、非盲検無作為化比較試験 2 試験、無作為化二重盲検比較試験 12 試験であった。組み入れられた症例数は 1 試験あたり平均 285.9 ± 618.5 人、日本人の平均組み入れ数は 21.6 ± 40.6 人であった。なお 8 品目は第 III 相試験が添付されておらず、健康人に対する第 I 相試験および第 II 相試験の結果の評価から薬剤の薬事承認が認められていた。なお HIV 治療薬 2 品目は海外の大規模試験の結果で薬事承認されており、日本人の症例は第 II 相、第 III 相試験いずれも実施されなかった。

D. 考察

希少疾病である治療困難な難病を対象とする希少疾病用医薬品は医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより、研究開発が進んでいない状況にある。一方医療をめぐる国民のニーズの高まりに対応して、安全かつ良質な医薬品を一日も早く医療の現場に提供することが求められている。希少疾病医薬品の開発においては医薬品の用途に係る対象者の数が、本邦において5万人未満である場合には、希少疾病医薬品の指定制度の対象であり、本研究班が薬剤の開発を行っている脊髄性筋萎縮症はこのような指定の対象疾患であると考えられる。一般に希少疾病での薬剤開発を行おうとする場合、求められる臨床試験の実施は患者数が限られていることからそのデザイン、症例数について大きな制限が有ると考えられた。今回平成26年1月から12月までに承認された希少疾病医薬品に指定された26品目について第Ⅱ相および第Ⅲ相試験のデザインおよび症例数を調査した。その結果非盲検非対照の単群試験による評価が第Ⅱ相で71%、第Ⅲ相試験でも39%に上った。一方試験に組み入れられた症例数は第Ⅱ相試験では全体で平均102人、日本人の平均組み入れ数は14.6人であった。また第Ⅲ相試験では全体の平均で285.9、日本人の平均組み入れ数は21.6人であり、日本国内での希少疾病に関する治験組み入れ数が極めて少数であることが示された。このような現状の中で少数の本邦症例登録で評価可能である国際共同治験が第Ⅱ相4試験、第Ⅲ相3試験で行われていたことは注目すべき点であり、国内・海外同時開発が行われる場合にはひとつの解決法となりうる可能性があると考えられた。

以上のように希少疾病医薬品以外の一般の医薬品の多くが多施設前向き二重盲検平行群間試験の結果を薬事申請に求められることと比較して、治験の実施可能性等の観点から、求められる臨床試験のデザイン、症例数が大きく違っていることが本研究によって示された。

E. 結論

①本研究班が既承認医薬品の適応拡大をもって脊髄性筋萎縮症の治療薬を開発するに当たり、必用とされる臨床データのパッケージを事前に医薬品医療機器総合機構から助言を受けていくことは極めて重要であり、また有意義であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）
委託業務成果報告（分担）

希少疾病用医薬品の臨床試験一覧

品目名	一般名	承認日	承認または一部変更届	対象疾患	Ⅱ 相試験実施場所	Ⅱ 相試験デザイン	Ⅱ 相試験総症例数 (日本人症例数)	国内 Ⅲ 相試験	試験デザイン	Ⅲ 試験総症例数 (日本人症例数)
レグバラ錠	シナカルセット塩酸塩	2014/2/21	一部変更届	副甲状腺癌、原発性副甲状腺機能亢進症	海外	多施設非盲検非対称試験	46 (0)	国内	多施設共同非盲検非対照試験	7 (7)
アデムパス錠	リオシグアト	2014/1/17	新規承認	慢性血拴塞栓性肺高血圧症	海外	多施設非盲検非対称試験	75 (0)	国際共同	無作為化二重盲検平行群間比較試験	270（実薬 180 例） （日本人症例数は不明）
サムスカ錠	トルバブタン	2014/3/24	一部変更届	常染色体優性多発性のう胞腎	国内/海外	国内用量探索試験	54 (18)	国際共同	無作為化二重盲検平行群間比較試験	1445 (177)
タイサプリ点滴静注	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	2014/3/24	新規承認	多発性硬化症	国内/海外	国内：無作為化二重盲検平行群間比較試験 海外：無作為化二重盲検平行群間比較試験	国内：各群 45 例 海外：各群 73 例	海外	無作為化二重盲検平行群間比較試験	942（実薬 627 例） (0)
プログラフカプセル	タクロリムス水和物	2014/6/14	一部変更届	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺				国内医師主導治験	多施設共同非盲検非対照（歴史対照）	25 (25)

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）
委託業務成果報告（分担）

レスピア静注・経口液	無水カフェイン	2014/3/24	新規承認	未熟児無呼吸発作				国内	多施設共同非盲検非対照	23 (23)
サイスタダン原末	ベタイン	2014/1/17	新規承認	ホモシスチン尿症					多施設共同非盲検非対照	8 (8)
アドセトリス点滴静注	ブレンツキシマブベドチン（遺伝子組換え）	2014/1/17	新規承認	CD30陽性のホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫	国内 I/II 相 海外 2 試験	多施設非盲検非対照	174 (14)	無		0 (0)
ポテリジオ点滴静注	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	2014/3/17	一部変更届	CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫瘍 / CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫	国内	1. 非盲検無作為化平行群間比較試験 2. CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者	91 (54+37)	無		
テビケイ錠	ドルテグラビルナトリウム	2014/3/24	新規承認	HIV 感染症	海外 2 試験	1. 単群投与 2. 無作為化二重盲検平行群間比較試験	1. 50 (0) 2. 208(0)	海外 4 試験	海外無作為化二重盲検平行群間比較試験 3 試験 単群試験 1	2578 (0)
ネスブ注射液	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	2014/12/18	一部変更届	骨髄異形成症候群に伴う貧血	1. 海外 国際共同	1. 非盲検無作為化 3 用量並行群間比較試験 非盲検非対照試験	1. 206(0) 2. 52(14)			

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）
委託業務成果報告（分担）

コムプレラ 配合錠	リルピビリン塩酸 塩、エムトリシタ ビン、テノホビル ジソプロキシルフ マル酸塩	2014/11/18	新規承認	H I V-1 感染症	2. 海外	2. 非盲検非対 照試験	49 (0)	海外	無作為化非盲検 平行群間比較臨 床試験	482（うち実薬 321 例）
アグリリン カプセル	アナグレリド塩酸 塩水和物	2014/9/26	新規承認	本態性血小板血 症	海外 2 国内 1	非盲検非対照試 験	71 (12)	海外 1 国内 1	海外非盲検無作 為化比較試験 国内非盲検非対 照試験	150（うち実薬 76 例） (53)
リツキサン 注	リツキシマブ（遺 伝子組換え）	2014/8/29	一部変更 届	難治性ネフロー ゼ症候群				国内 1	多施設共同無作 為化二重盲検比 較試験	48（うち実薬 24 例） (24)
デルディバ 錠	デラマニド	2014/7/4	新規承認	多剤耐性肺結核	海外 2 国際共同 1	無作為化二重盲 検層別化プラセ ボ対照 3 群並行 群間試験	海外 364 (0) 国際共同 481（不明）	国際共同調査		
ジャカビ錠	ルキシリチニブリ ン酸塩	2014/7/4	新規承認	骨髄線維症	海外 2 国際共同 1	非盲検試験、非 盲検試験	海外 50 例 国際共同 120 例（不明）	海外 2	無作為化プラセ ボ対照比較並行 群間試験	1. 309 例（実薬 155 例） 2. 219 例（実薬 146 例）
アレセンサ カプセル	アレクチニブ塩酸 塩	2014/7/4	新規承認	ALK 融合遺伝子 陽性の切除不能 な進行・再発の 非小細胞肺癌	国内 1	非盲検非対照試 験	70 (70)			

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）
委託業務成果報告（分担）

バイクロッ ト配合静注 用	乾燥濃縮人血液凝 固第 X 因子加活 性化第 VII 因子	2014/7/4	新規承認	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するイ ンヒビターを保 有する患者の出 血抑制	国内	非盲検非対照試 験	19 (19)	国内	非盲検非対照試 験	21 (21)
ラパリムス 錠	シロリムス	2014/7/4	新規承認	リンパ脈管筋腫 症	国際共同	プラセボ対照無 作為化二重盲検 平行群間試験	46 (不明)	医師主導治験	非盲検非対照単 群試験	63 (63)
ビプリブ点 滴静注用	ベラグルセラーゼ アルファ（遺伝子 組換え）	2014/7/4	新規承認	ゴーシェ病	海外	非盲検非対照試 験	12 (0)	国内 1 海外 1	国内：非盲検非 対照試験 外国：無作為化 非盲検平行群間 試験	国内 6 例 (6) 海外 25 例 (0)
ニシスタゴ ンカプセル	システアミン酒石 酸塩	2014/7/4	新規承認	腎性シスチン症	海外 2 試 験	非盲検非対照試 験	19 (0)	国内 1 試験 (II/III 相)	非盲検非対照試 験	6 (6)
献血グロベ ニン-I 静注 用	乾燥ポリエチレン グリコール処理人 免疫グロブリン	2014/7/4	一部変更 届	スティープン ス・ジョンソン 症候群及び中毒 性表皮壊死症				国内	非盲検非対照試 験	7 (7)

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）
委託業務成果報告（分担）

オブジーボ 点滴静注	ニボルマブ（遺伝 子組換え）	2014/7/4	新規承認	根治切除不能な 悪性黒色	国内	非盲検非対照試 験	35 (35)			
ネクスバー ル錠	ソラフェニブトシ ル酸塩	2014/6/20	一部変更 届	根治切除不能な 分化型甲状腺癌				国際共同	無作為化二重盲 検平行群間試験	417（実薬 207） (22 例、実薬 12 例)
イムノマッ クス-γ 注	インターフェロン ガンマ-1a（遺伝 子組換え）	2014/5/23	一部変更 届	菌状息肉症、セ ザリー症候群	国内	非盲検非対照試 験	16 (16)			
ランマーク 皮下注	デノスマブ（遺伝 子組換え）	2014/5/23	一部変更 届	骨巨細胞腫	国内 1 海外 1	非盲検非対照試 験	国内 17 例 国外 319 例			

Ⅲ. 学会等発表実績

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「脊髄性筋萎縮症患者細胞により新たに同定した薬剤候補によるiPS細胞を用いた非臨床試験及び薬剤臨床試験準備研究班」

機関名 国立病院機構長良医療センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
患者由来iPS細胞を用いた脊髄性筋萎縮症の新規治療薬の探索(口頭)	船戸道徳、大内一輝、関順子、丸田香奈子、宮崎久美子、下川祐子、森田秀行、舘林宏治、内田靖、加藤善一郎、嶋澤雅光、原英彰、金子英雄	第50回中部日本小児科学会	2014.8.10	国内
患者由来iPS細胞を用いた脊髄性筋萎縮症の新規治療薬の探索(ポスター)	大内一輝、船戸道徳、小野陽子、長原悠樹、鶴間一寛、嶋澤雅光、金子英雄、原英彰	日本薬学会第134年会	2014.3.27-30	国内
患者由来iPS細胞を用いた脊髄性筋萎縮症の新規治療薬の探索(口頭)	大内一輝、船戸道徳、加藤善一郎、嶋澤雅光、金子英雄、原英彰	第126回日本薬理学会近畿部会	2014.10.24	国内
脊髄性筋萎縮症の疾患特異的iPS細胞モデルを用いたTRHの薬効解析(口頭)	大内一輝、船戸道徳、加藤善一郎、嶋澤雅光、金子英雄、原英彰	第14回日本再生医療学会	2015.3.19	国内
脊髄性筋萎縮症患者由来iPS細胞由来脊髄運動ニューロンに対するエダラボンの神経保護作用(ポスター)	安藤栞、大内一輝、船戸道徳、亀山翼、長原悠樹、金子英雄、嶋澤雅光、原英彰	第88回日本薬理学会年会	2015.3.18-23	国内
iPS細胞を用いた高効率な骨格筋細胞への分化誘導法の確立(ポスター)	亀山翼、船戸道徳、大内一輝、嶋澤雅光、金子英雄、原英彰	日本薬学会第135年会	2015.3.25-28	国内
脊髄性筋萎縮症に対するTRH療法及び臨床評価法の検討(口頭)	加藤善一郎、笹井英雄、久保田一生、川本美奈子、伊藤裕子、川本典生、大西秀典、深尾敏幸、服部良、清水紀仁、四井康喬、加藤忠幸、青木隆明、秋山治彦、宮本敬	第56回日本小児神経学会総会	2014.5.29	国内
40歳以上の Duchenne型筋ジストロフィーの臨床像(ポスター)	齊藤利雄、川井 充、藤村晴俊、松村 剛、佐古田三郎	第55回日本神経学会学術集会	2014.5.21-24	国内
Duchenne型筋ジストロフィーに対するシルデナフィル投与の試み(口演)	齊藤利雄、田浦映恵、岩田裕美子、井下兼一郎、宗重絵美、川村佳祐、松村 剛、藤村晴俊、佐古田三郎	第56回日本小児神経学会学術集会	2014.5.29-31	国内
A Trial of Sildenafil treatment for patient with Duchenne muscular dystrophy(Poster)	Saito T, Kikuchi-Taura A, Iwata Y, Muneshige E, Yamamoto H, Nishizono H, Matsumura T, Fujimura H, Sakoda S	13th International Congress on Neuromuscular Diseases	2014.7.5-10	国外

A trial of Hybrid assistive limb (HAL) for spinal muscular atrophy (SMA) patient(Poster)	Iwata Y, <u>Saito T</u> , Nagayama H, Yamamoto H, Nishizono H, Shibuichi K, Inoue K, Fujimura H, Nakajima T	19th International Congress of the World Muscle Society 2014	2014.10.7-11	国外
--	---	--	--------------	----

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した 時期	国内・ 外の別
Generation of alveolar epithelial spheroids via isolated progenitor cells from human pluripotent stem cells.	Gotoh S, Ito I, Nagasaki T, Yamamoto Y, Konishi S, Korogi Y, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, <u>Funato M</u> , Mae S, Toyoda T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Osafune K, Mishima M.	Stem Cell Reports.	2014	国外
Cell aggregation optimizes the differentiation of human ESCs and iPSCs into pancreatic bud-like progenitor cells.	Toyoda T, Mae SI, Tanaka H, Kondo Y, <u>Funato M</u> , Hosokawa Y, Sudo T, Kawaguchi Y, Osafune K.	Stem Cell Res.	2015	国外
The extracellular fragment of GPNMB (Glycoprotein nonmelanosoma protein B, osteoactivin) improves memory and increases hippocampal GluA1 levels in mice.	Murata K, Yoshino Y, Tsuruma K, Moriguchi S, Oyagi A, Tanaka H, Ishisaka M, Shimazawa M, Fukunaga K, <u>Hara H</u> .	J Neurochem.	2014	国外
Progranulin, a major secreted protein of mouse adipose-derived stem cells, inhibits light-induced retinal degeneration.	Tsuruma K, Yamauchi M, Sugitani S, Otsuka T, Ohno Y, Nagahara Y, Ikegame Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, <u>Hara H</u> .	Stem Cells Transl Med.	2014	国外
The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18.	Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Yamamoto T, Zuo X, Maenaka K, Park EY, Kondo N, Shirakawa M, Tochio H, <u>Kato Z</u> .	Nat Commun.	2014	国外
Purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human IL-18 and its extracellular complexes.	Kimura T, Tsutsumi N, Arita K, Ariyoshi M, Ohnishi H, Kondo N, Shirakawa M, <u>Kato Z</u> , Tochio H.	Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.	2014	国外
Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA.	Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, <u>Saito T</u> , Nishio H.	Brain Dev.	2014	国外
国内筋ジストロフィー専門入院施設におけるDuchenne型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化(1999年～2012年)	<u>齊藤利雄</u> , 夢田羅勝義, 川井 充	臨床神経	2014	国内