

2024 年 12 月 2 日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（NCNP）

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬（NS-089/NCNP-02）の先駆的医薬品指定、 希少疾病用医薬品指定のお知らせ

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（東京都小平市、理事長：中込和幸、以下、NCNP）は、日本新薬株式会社（本社：京都市南区、代表取締役社長：中井亨、以下、日本新薬）と共同で開発を進めてきたアンチセンス核酸医薬品であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、DMD）治療薬（NS-089/NCNP-02）について、厚生労働省から、先駆的医薬品指定および希少疾病用医薬品指定を受けましたのでお知らせいたします。

先駆的医薬品指定制度は、薬事審査プロセスの期間短縮を図り、患者さんがより早期から画期的な医薬品にアクセス可能となることを目指したものであり、指定される医薬品は「治療薬の画期性」「対象疾患の重篤性」「対象疾患に係る極めて高い有効性」「世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制」の4つの要件をすべて満たす必要があります。また、希少疾病用医薬品に指定されるためには、国内での対象患者数が5万人未満で、かつ医療上特にその必要性が高いこと等が条件となります。これらの指定により、優先審査品目として取り扱われるとともに、開発などに対してさまざまな支援措置を受けることが可能となります。

DMD は、筋肉細胞を支えるジストロフィンタンパク質の欠損が原因で、骨格筋、心筋、肺の筋力低下を引き起こす進行性の筋ジストロフィーです。DMD にはさまざまな遺伝子変異型があり、NS-089/NCNP-02 の投与対象となるのは、エクソン 44 スキッピングにより治療可能な遺伝子変異が確認された DMD 患者さんです。

NS-089/NCNP-02 は、NCNP と日本新薬が共同で開発した世界初のエクソン 44 スキップ薬です。モルフォリノ核酸が本来有する高い安全性に加えて、特許出願技術である新規高活性配列探索法を用いて開発した配列連結型のモルフォリノ核酸製剤であり、高いエクソン・スキップ活性を有しています。これまでに得られた非臨床試験の結果からは、エクソン 44 スキップに応答する変異形式の DMD 患者細胞における薬効が確認されております。また、NCNP 病院と鹿児島大学病院で実施した医師主導治験の結果から

は、平均 15.79%のジストロフィンタンパク質の発現の回復が認められ、ノース・スタ
ー歩行能力評価スコアを含め、運動機能の維持又は改善傾向が示唆されており、本剤の
DMD に対する治療効果が期待されています。

今回の厚生労働省による 2 つの指定は、NS-089/NCNP-02 が革新的な新規治療薬とし
て有望であることを示していると認識しております。NCNP は難病・希少疾患治療剤の
開発に引き続き使命感を持って取り組んで参ります。

■開発の背景

DMD は、ジストロフィン遺伝子の変異が原因で、筋の細胞膜からジストロフィンタ
ンパク質が失われ、徐々に筋力低下が進む難病で、男児に発症します。「エクソン・ス
キップ治療」は、アンチセンス核酸と呼ばれる短い DNA の様な合成核酸を用いて、メ
ッセンジャーRNA 前駆体から成熟メッセンジャーRNA が作られる過程で、タンパク質
に翻訳されるエクソン領域の一部を人為的に取り除く（スキップする）ことで、アミノ
酸読み取り枠のずれを修正する治療法です（イン・フレーム化といいます）。この結果、
正常なジストロフィンに比べると、タンパク質の一部が短縮するものの、機能を保った
ジストロフィンが発現して筋機能の改善が期待できます。この治療でスキップの対象と
なるエクソンは患者の変異形式に応じて異なり、現在までに、本邦では、NCNP と日本
新薬が共同で見出した NS-065/NCNP-01 を有効成分としたエクソン 53 スキップ薬であ
るビルテプソ®点滴静注 250mg が条件付き早期承認を取得しておりますが、エクソン 53
スキップ薬が適応にならない患者さんに対して、別のエクソンを標的とした薬剤の開発
が喫緊の課題となっており、NS-089/NCNP-02 は NS-065/NCNP-01 に続く 2 番目の開発
品目となります。

■助成金

NS-089/NCNP-02 の開発は、以下の助成を受けています。

・日本医療研究開発機構（AMED）研究費

2015～2017 年度 難治性疾患実用化研究事業「新規配列連結型核酸医薬品を用い
たデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の実用化に
関する研究」

2016～2020 年度 臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの効果的活用
に基づく筋ジストロフィーの医師主導治験、ならびに医薬品開発に資する臨床研
究の実施」

2018 年度 橋渡し研究戦略的推進プログラム「デュシェンヌ型筋ジストロフィー
に対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」

2019～2021 年度 橋渡し研究戦略的推進プログラム「デュシェンヌ型筋ジストロ
フィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」

■用語の説明

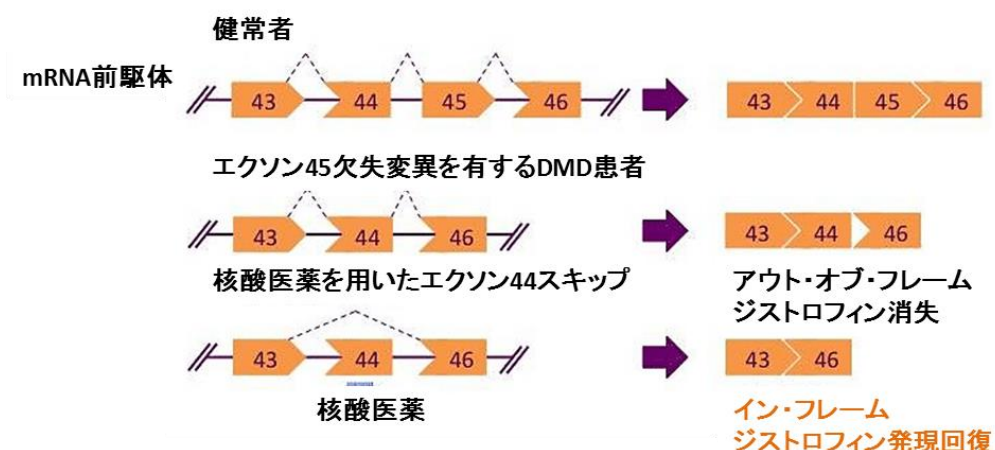
<デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）>

DMD は、男児に発症する、もっとも頻度の高い遺伝性筋疾患で、ジストロフィンと呼ばれる筋肉の細胞の骨組みを作るタンパク質（ジストロフィンタンパク質）の遺伝子に変異が起きることで、正常なタンパク質が作れなくなり、筋力が低下してやがて死に至る重篤な疾患です。現在、その進行を遅らせる目的でステロイド剤による治療が行なわれていますが、それ以外に有力な治療法は存在せず、新たな治療法の開発が必要とされています。

<エクソン・スキップ治療>

アンチセンス核酸と呼ばれる短い合成核酸（DNA の様なもの）を用いて、遺伝子の転写産物（メッセンジャーRNA）のうち、タンパク質に翻訳される領域（エクソン）の一部を人為的に取り除く（スキップする）ことで、アミノ酸読み取り枠のずれを修正（これをイン・フレーム化といいます）する治療法です。正常なジストロフィンタンパク質に比べると、その一部が短縮するものの、機能を保ったジストロフィンタンパク質が発現し、筋機能の改善が期待できます。この治療の対象となるエクソンは、患者の変異形式に応じて異なり、NS-089/NCNP-02 はエクソン 44 を対象としています。

<エクソン・スキップ治療の概念図>



最上段：健常者では、ジストロフィンのメッセンジャーRNA（mRNA）前駆体から、スプライシングを経て成熟 mRNA が作られ、ジストロフィンタンパク質が翻訳されます。

中段：エクソン 45 を欠失した DMD では、エクソン 44 とエクソン 46 が連結した mRNA ができますが、アミノ酸の読み枠にずれが生じ、ジストロフィンは発現しません（アウト・オブ・フレーム変異）。

下段：エクソン 45 を欠失した DMD を対象に、本剤 NS-089/NCNP-02 を用いてエクソン 44 スキップを誘導し、エクソン 43 とエクソン 46 が直接連結出来る様になると、アミノ酸の読み枠のずれは解消し、やや短いが正常に機能するジストロフィンが発現します（イン・フレーム化）。

【お問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長
青木 吉嗣（あおき よしつぐ）
TEL:042-341-2712（内線 5221 or 2922）
E-mail:tsugu56(a)ncnp.go.jp

《医師主導治験に関すること》

国立研究開発法人 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長
小牧 宏文（こまき ひろふみ）
TEL:042-341-2711(代表) or 2712（内線:3052）
E-mail:shigemori(a)ncnp.go.jp

《報道に関すること》

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
総務課広報室
〒187-8551 東京都小平市小川東町 4 - 1 - 1
E-mail:kouhou(a)ncnp.go.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を@に変えてご使用ください。