

2022年3月17日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

報道関係者各位

**デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-089/NCNP-02) の  
医師主導治験 (First In Human 試験) の成果を発表**

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、社長：中井亨、以下、日本新薬) と共同研究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) を用いた医師主導治験 (First In Human 試験) の成果を、2022年3月13日～16日 (米国時間) で開催の Muscular Dystrophy Association カンファレンスで発表しました。

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 患者細胞における有効性が確認されており、病気の進行を抑えることが期待されます。

本治験は、NCNP 病院と鹿児島大学病院で 6 例の DMD 患者さんに対して行われ、主要評価項目である安全性の他、NS-089/NCNP-02 投与後の薬物動態、ジストロフィンタンパク質の発現確認、運動機能評価等の有効性について検討を行いました。

NS-089/NCNP-02 の投与により、コホート 1 (40 mg/kg 投与群) では平均 10.27%、コホート 2 (80 mg/kg 投与群) では平均 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ました。また、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ました。これらの結果から本剤は、DMD に対する治療効果が期待されます。

本治験を通じて、有害事象の発生による投与中止例はありませんでした。

日本新薬は、本治験の結果も踏まえ、臨床試験を引き継ぎ、上市に向けて次の治験の準備を進めています。

なお、本治験に参加した6例は、日本新薬による継続投与試験に参加しており、さらに長い投与時の有効性、安全性についても検討を行う予定です。

本治験にご協力を頂きました患者さまとご家族に、この場を借りて深く御礼を申し上げます。

## ■開発の背景

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（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が製造販売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ます。

研究代表者の青木吉嗣部長のコメント「モデル動物を用いた検討から、ヒトで正常の10-15%程度のジストロフィンタンパク質が回復すると、筋機能の改善を十分に期待できることが示唆されます」

治験責任医師の小牧宏文TMCセンター長のコメント「世界で初めてヒトを対象に平均15%以上のジストロフィンタンパク質の発現回復に成功したこと、ならびに運動機能への有効性が十分に期待できる結果が得られたことは画期的です」

## ■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

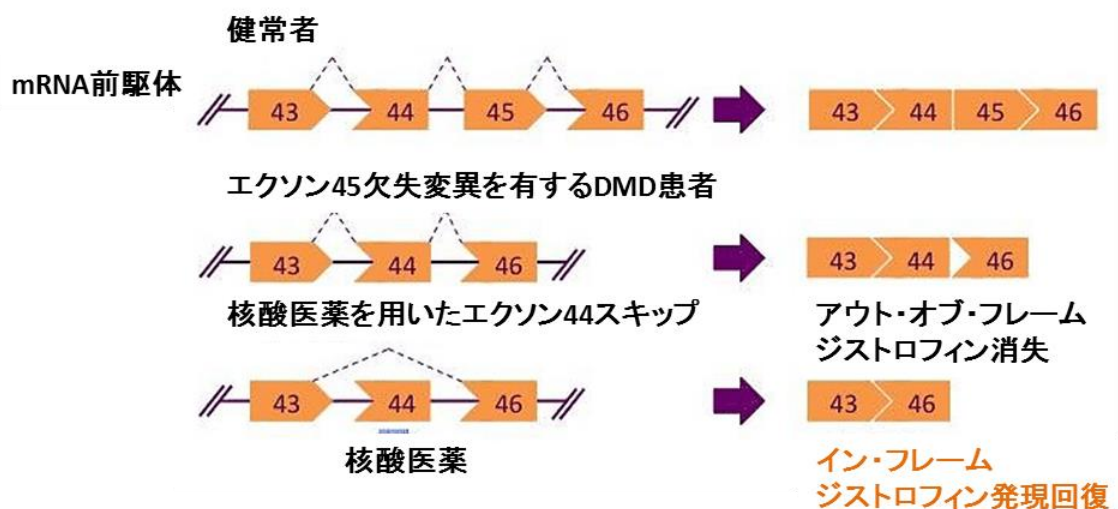
### <デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) >

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こることで、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

《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 総務課広報係

住所: 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

TEL: 042-341-2711 (代表) / FAX: 042-344-6745

E-mail: ncnp-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。