

2023年8月7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 米国におけるブレイクスルーセラピー指定、希少小児疾患指定、 オーファンドラッグ指定のお知らせ

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、米国食品医薬品局（FDA）から、ブレイクスルーセラピー指定、希少小児疾患指定、オーファンドラッグ指定を受けましたのでお知らせいたします。

ブレイクスルーセラピー指定は、重篤または生命を脅かす疾患の治療に対する薬剤の開発と審査の迅速化を目的とする FDA の制度です。既存の治療法と比べて、臨床的に重要な評価項目で意義のある予備的な臨床エビデンスを示した薬剤がその対象となります。今回のブレイクスルーセラピー指定は、当院で実施された医師主導治験（First in human 試験）の結果<sup>1</sup>に基づいています。

希少小児疾患指定は、米国で 18 歳までに発症し、患者数が 20 万人未満の重篤又は生命を脅かす疾患がその対象となります。

米国のオーファンドラッグ指定は、米国内の患者数が 20 万人未満の疾患が対象となります。

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・スター一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。

米国での開発は、日本新薬の米国子会社 NS Pharma, Inc.（本社：米国ニュージャージー州、社長：田中 次男）が実施する予定です。なお、日本国内においても、日本新薬は当院の医師主導治験に参加した 6 名を対象とした継続投与試験を実施中であり、新たに日本国内を含めた国際共同第 II 相試験を準備中です。

今回の FDA による 3 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

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

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（NCNP）

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

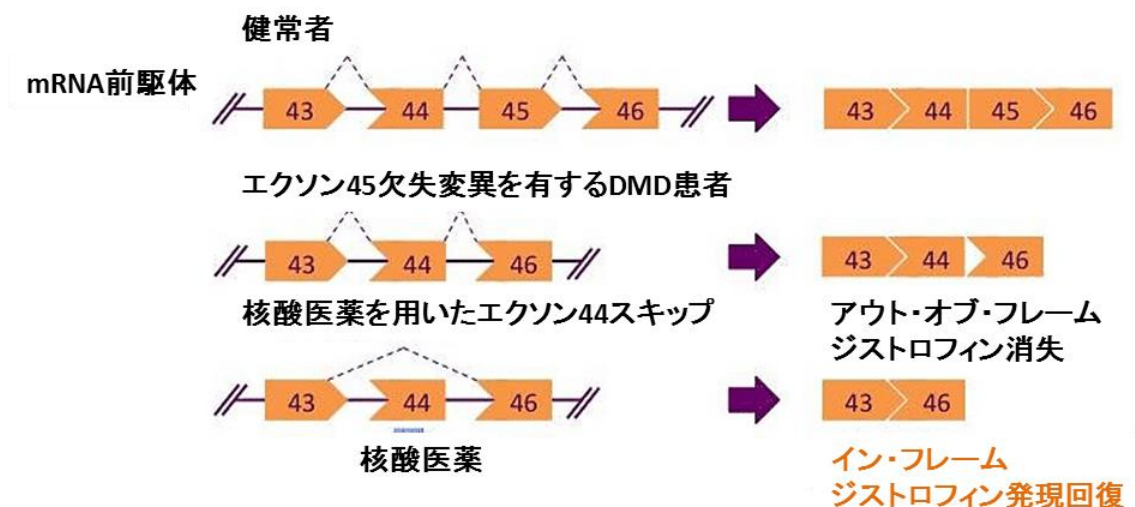
### <デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) >

DMDは、男児に発症する、もともと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ることによって、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ができませんが、アミノ酸の読み枠にずれが生じ、ジストロフィンが発現しません(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)。

<参照>

1. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター プレスリリース (2022年3月17日) 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 <https://www.ncnp.go.jp/topics/2022/20220317p.html>

### 【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  
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)の部分を変えてご使用ください。