



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

平成 30 年 4 月 19 日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-065/NCNP-01) の医師主導による 早期探索的臨床試験結果の Science Translational Medicine 誌への掲載について

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：水澤英洋、以下、NCNP) は、日本新薬株式会社 (本社：京都市、社長：前川重信、以下 日本新薬) と開発を進めるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬 (NS-065/NCNP-01) の医師主導早期探索的臨床試験 (以下、本試験) の結果が、日本時間 2018 年 4 月 19 日 (木) 午前 3 時 (報道解禁日時：米国東部夏時間 4 月 18 日午後 2 時) に、Science Translational Medicine 誌 (URL : <http://stm.sciencemag.org/>) へ掲載されました。

NS-065/NCNP-01 は NCNP と日本新薬の共同研究を通して創製されたエクソン・スキップ作用を有する核酸医薬品であり、ジストロフィン遺伝子のエクソン 53 スキップに応答する遺伝子変異を有する DMD 患者に対する治療薬として期待されています。

本試験 (UMIN: 000010964、ClinicalTrials.gov: NCT02081625 として登録) は NS-065/NCNP-01 をヒトに対して初めて投与した臨床試験であり、10 例の DMD 患者を低用量 (体重 1kg あたり 1.25 mg の投与量) 群に 3 例、中用量 (同、5 mg) 群に 3 例、及び高用量 (同、20 mg) 群に 4 例ずつ割り当て、NS-065/NCNP-01 を週 1 回 12 週間にわたって静脈内投与する非盲検非対照試験として実施されました。本試験への患者募集は神経筋疾患患者登録システム (Remudy) も活用する形で行われました。主要評価項目は安全性、副次評価項目は薬物動態、ジストロフィン発現等の有効性と設定されました。主な組入れ基準はジストロフィン遺伝子にエクソン 53 スキップの適用となる変異を有すること、5 歳以上 18 歳未満で原則として歩行不能であること等が設定されました。ジストロフィン発現については、投与期間の前後で筋生検を行い評価しました。

その結果、安全性については重篤な有害事象の発生はなく投与中止例もありませんでした。有効性については、エクソン 53 がスキップしてアミノ酸読み取り枠のずれが修正されたジストロフィンのメッセンジャーRNA (mRNA) が用量依存性に検出され、さらに免疫染色で評価したジストロフィタンパク質については、10 名のうち 7 名において投与前後で有意な増加が認められました。特に高用量群の 1 例の患者においては、

ジストロフィン mRNA のうち修正された mRNA の占める割合は投与前の 0.3%から投与後に 47.8%まで増加し、また健常者由来の筋肉と比較したジストロフィンタンパク質の発現量（健常者を 100%）は、投与前の 0.8%（免疫染色）及び 0%（ウェスタンブロット）から、投与後にそれぞれ 17.6%及び 8.1%まで増加しました。

以上の結果を受け、日本新薬は 2016 年 1 月より国内で第 I/II 相臨床試験を、また同年 3 月より米国で第 II 相臨床試験を開始しています。さらに DMD は全身の筋力低下が進行し、その後臓器障害も合併する重篤な疾患であり、また NS-065/NCNP-01 はエクソン・スキップ作用に基づく革新的な作用機序を有すること等から、本剤は国内において先駆け審査指定制度の指定を受けています。

■助成金

NS-065/NCNP-01 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
平成 27-28 年度臨床研究・治験推進研究事業
平成 27-28 年度障害者対策総合研究開発事業
- ・ 厚生労働科学研究費
平成 24-26 年度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 23-25 年度障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）
平成 26 年度障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）
- ・ 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

■用語の説明

<デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）とエクソン・スキップ治療>

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骨組みを作るタンパク質の遺伝子変異により、ジストロフィンが欠損して進行性の筋力低下を来します。現在、進行を遅らせるステロイド剤以外に有力な治療法は存在しません。「エクソン・スキップ治療」はアンチセンスと呼ばれる合成核酸を用いて、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し、正常なジストロフィンタンパク質に比べると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の発現を誘導します。

<NS-065/NCNP-01>

モルフォリノ化合物で合成されたアンチセンスと呼ばれる核酸医薬品です。核酸医薬品は遺伝子の構成成分である核酸と類似した構造を持ち、特定の遺伝子配列を標的として、その遺伝子から作られるタンパク質の産生を調節することで作用します。従来の低分子医薬品では難しかった疾患の治療が可能になると期待されており、特異性が高く安全性の面にも優れることから、次世代の医薬品と言われています。NS-065/NCNP-01 はジストロフィン遺伝子のエクソン 53 スキップに応答する遺伝子変異を有する DMD 患者を対象に開発されました。

<先駆け審査指定制度>

有効な治療法がなく命に関わる疾患に対し、世界に先駆けて革新的医薬品等を日本発で早期に実用化すべく、国内での開発を促進する制度です。本制度の目的は、薬事承認に関する相談・審査で優先的な取扱いをすることで、日本における承認審査の期間を短縮することです。

■原論文情報

論文名：“Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon-53 in patients with Duchenne muscular dystrophy”

著者：小牧宏文、永田哲也、齊藤崇、増田智、竹下絵里、佐々木征行、立森久照、中村治雅、青木吉嗣、武田伸一

掲載誌：Science Translational Medicine

DOI：10.1126/scitranslmed.aan0713

URL：<http://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.aan0713>

【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 理事

武田 伸一（たけだ しんいち）

TEL: 042-346-3595

e-mail: baba@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@ncnp.go.jp

≪AMED 事業に関すること≫

日本医療研究開発機構 戦略推進部 脳と心の研究課

TEL: 03-6870-2222 /FAX: 03-6870-2244

E-mail: brain-d@amed.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@ncnp.go.jp