



# 筋ジス治療薬開発

人工核酸によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の開発

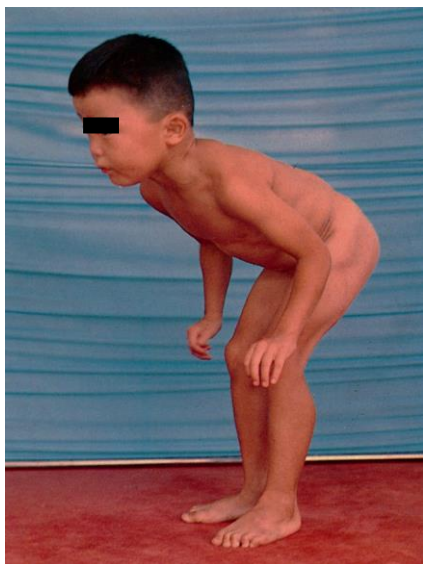
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 所長

武田伸一

# デュシェンヌ型筋ジストロフィー：DMD

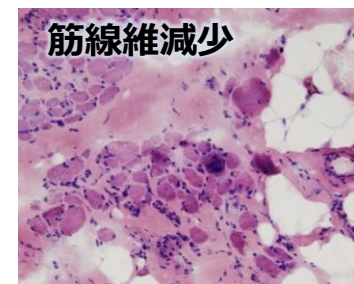
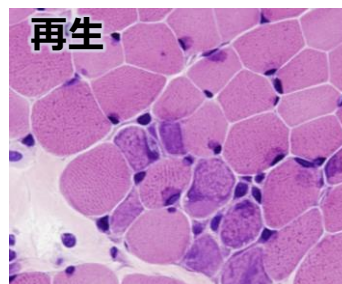
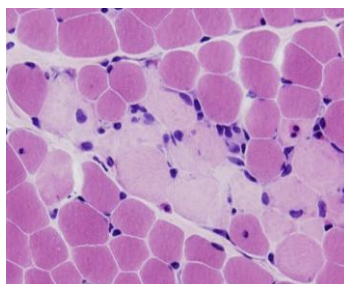
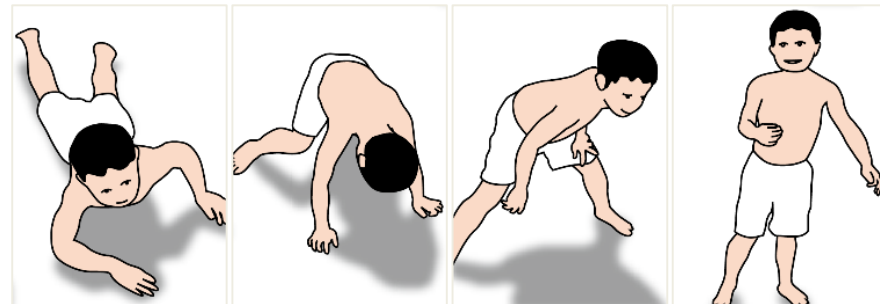
指定難病 1 1 3, 希少疾患

DMD患児

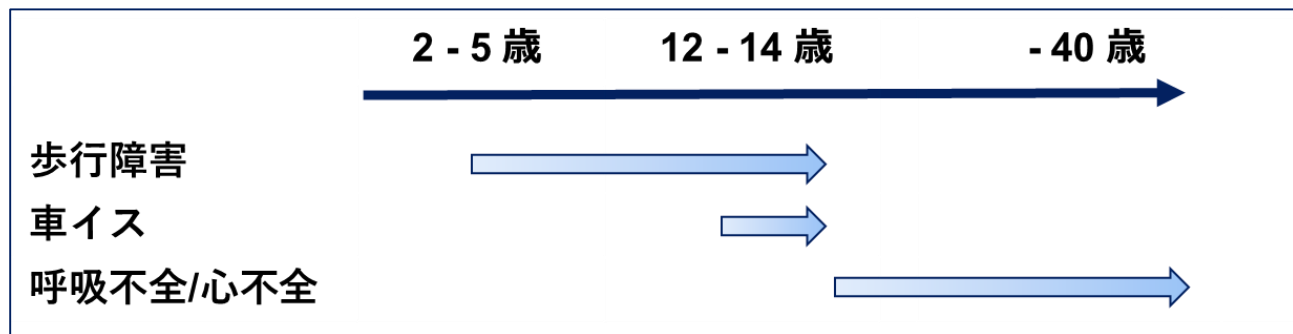


出典：埜中征哉  
臨床のための筋病理 第4版

ガワーズ徴候  
筋力低下の症状



臨床経過



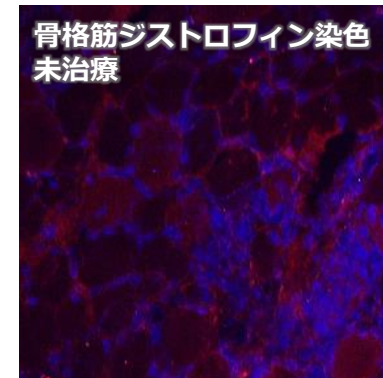
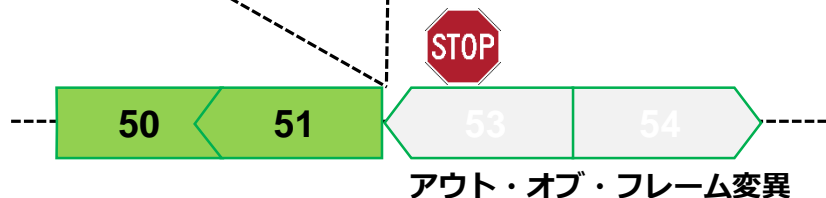
- 新生男児 1/3500-5000人が罹患
- X連鎖性遺伝性筋疾患
- DMD遺伝子の変異
- 確立された治療法なし

# エクソン53スキップにより筋細胞膜のジストロフィンは回復

mRNA前駆体

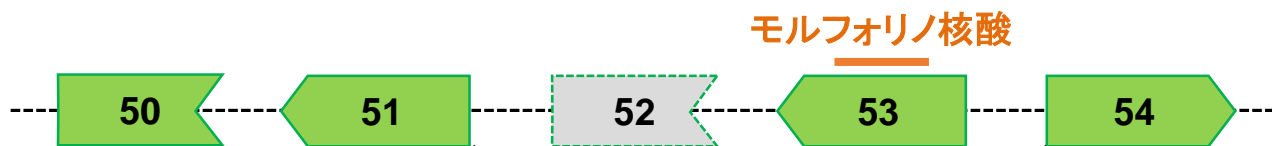


mRNA

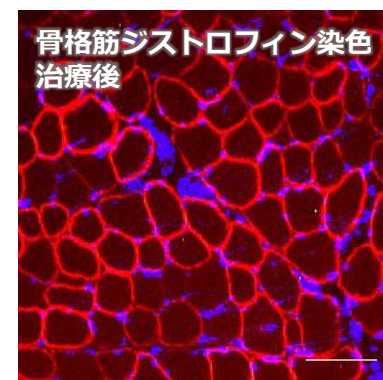
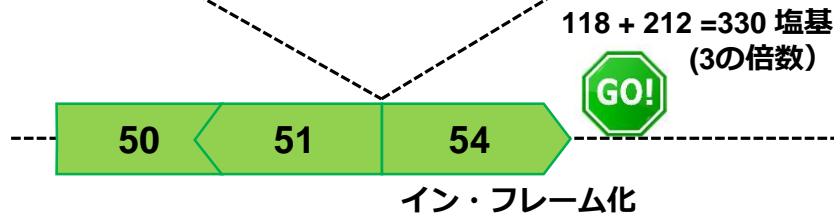


ジストロフィンが筋膜から消失

mRNA前駆体



mRNA



少し短いジストロフィンが筋膜に回復

# 動物モデルにおけるエクソン・スキップの概念実証

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業、医療技術実用化総合研究事業）による成果

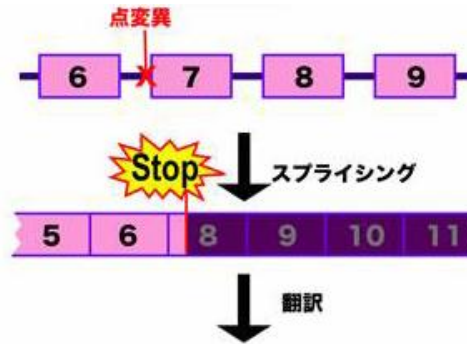
## 筋ジストロフィー治療研究に適したモデルイヌ (CXMD<sub>J</sub>)

国内では唯一NCNPがコロニーを維持



CXMD<sub>J</sub>: エクソン7欠失

未治療

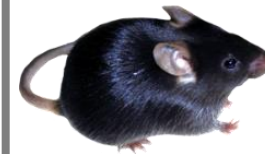
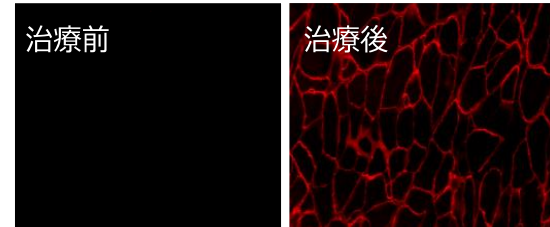


ジストロフィンタンパク質の消失

エクソン・スキップ治療後

## 筋ジストロフィーモデルマウス mdx52を用いた検討

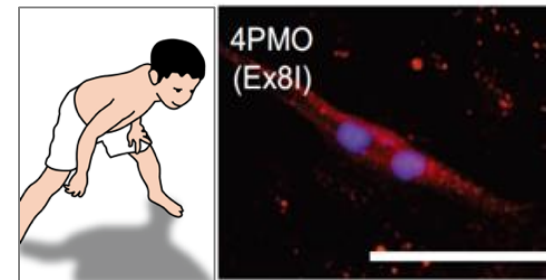
ジストロフィン発現の回復



*Mol Ther*, 2010  
*PNAS*, 2012  
*Hum Mol Genet.*, 2013  
*Nano Lett.* 2015

## 筋ジストロフィー患者由来細胞を用いた検討

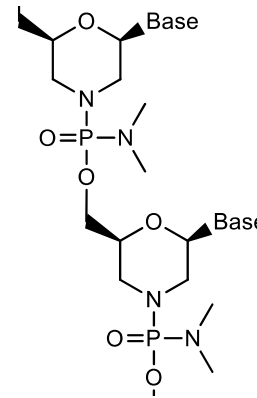
ジストロフィン発現の回復



# DMDを対象にした国産初の核酸医薬品 世界初のエクソン53スキップ治療薬の開発

## 治験薬について

- 名称: NS-065/NCNP-01
- ヒトジストロフィン遺伝子のエクソン53スキップを誘導
- モルフォリノ化合物、電荷中性
- 静脈内投与（点滴）により週1回、12回投与

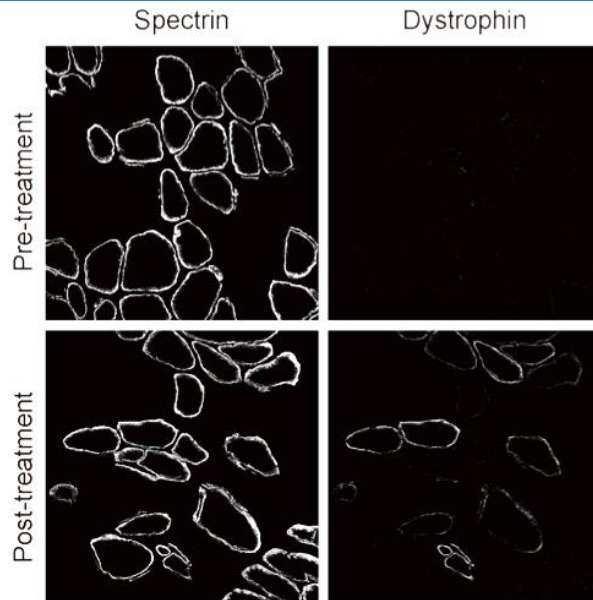


日本新薬(株)との共同開発

厚労省・AMEDの開発支援

NS-065/NCNP-01  
(モルフォリノ核酸)

## NS-065/NCNP-01の医師主導ファースト・イン・ヒューマン試験の成果



免疫染色により、被験者由来骨格筋細胞膜にジストロフィンの回復を確認

### 安全性を確認

20 mg/kg/週、12週間までの投与で、重篤な有害事象の発生及び投与中止例なし

### 有効性を確認

全コホートでエクソン53がスキップしたジストロフィンmRNAを検出  
1名の被験者で明瞭なジストロフィン・タンパク質の発現を確認

### 先駆け審査指定

NS-065/NCNP-01は、2015年10月に厚労省の先駆け審査指定制度初の対象6品目の一つとして指定

### 次相臨床試験の開始

日本新薬(株)は、2016年2月に国内第I/II相臨床試験  
同年3月に米国第II相臨床試験を開始