

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験

2. 研究開発代表者：

武田伸一（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）

3. 研究開発の成果

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）は幼児～小児期の男児に発症する遺伝性筋疾患であり、ジストロフィン遺伝子の異常によりジストロフィンが欠損する。ジストロフィン欠損による筋線維の変性・壊死のため、患者は進行性に筋力が低下し 30～40 歳代までに呼吸不全・心不全で死亡する。発症機序に作用する有効な治療法は存在せず、現状では対症療法が主体である。様々な治療法の検討が続いているが、特に核酸医薬品を用いたエクソン・スキップ治療の実用化に期待がよせられている。エクソン・スキップはアンチセンス核酸を用いて mRNA 上のフレームシフト変異を修正する手法であり、ジストロフィンタンパク質が欠損している DMD 患者に投与することで、機能的な短縮形ジストロフィンの発現を促して症状の改善を図る治療法である。現在、エクソン 51 スキップによる治療薬の臨床開発とともに、その他のエクソンを対象とした開発が進みつつある。エクソン 53 は 51 に次ぐ標的エクソンとして、患者及び医療者よりその開発が期待されてきたが、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターと日本新薬株式会社は、国産初のモルフォリノ核酸で合成されたエクソン 53 スキップ誘導薬の開発に取り組んでいる。平成 21 年より本薬の開発に向けた探索的共同研究を開始し、候補配列の探索と非臨床試験の実施を進めてきた。

本研究開発課題は当該治験薬（NS-065/NCNP-01）の医師主導による早期探索的臨床試験（first-in-human 試験）の実施を目的として、平成 24 年度に厚生労働科学研究費補助金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）として採択され、平成 28 年度までの 5 カ年計画で実施されている。研究開始後、PMDA との薬事戦略相談を経て平成 25 年 5 月に治験計画届を提出、早期探索的臨床試験を開始した。平成 26 年度内に被験者への投与を完了し、安全性、有効性ともに有望な結果が得られている。以上の結果を受けて日本新薬株式会社は、平成 28 年 2 月に本剤の国内第 I/II 相試験、また同年 3 月に米国第 II 相試験の開始を発表した。また平成 27 年度に開始された先駆け審査指定制度においては本薬の新規性等が評価され、同制度初の対象品目の一つとして指定を受けた。

本研究開発課題は実施期間を通して、本治験に係る関連業務を遂行し、かつ実施体制を整備することにより円滑な治験の実施に資すること、並びに核酸医薬品・希少疾患医薬品開発における課題を検討することにより、難治性・希少性疾患領域の医薬品開発を加速するための知見を取りまとめることである。平成 27 年度は全 5 カ年計画の 4 年目として、前年度までに実施した早期探索的臨床試験結果の総括と、次相試験に向けた開発計画の策定に取り組んだ。