

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “Support Program for Orphan drug prior to the Designation”

補助事業課題名： (日本語) デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する NPC-14(アルベカシン硫酸塩)の開発
(英語) Development of NPC-14 (Arbekacin sulfate) for Duchenne muscular dystrophy

補助事業担当者 (日本語) 開発企画部 部長 八木良樹

所属 役職 氏名： (英語) Yoshiki Yagi, Director of development planning department

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 補助事業代表者による報告

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下 **DMD**）は、ジストロフィン遺伝子の伴性劣勢遺伝により、筋肉の機能維持に必須なジストロフィン蛋白が欠損することを本質原因とする遺伝性筋疾患である。生誕直後より、骨格筋及び心筋の変性・壊死が生じることから患者は、**10歳～14歳**前後で自立歩行が不能となり車椅子生活に移行する。また、**20歳**前後で肋間筋や横隔膜の筋力低下のために人工呼吸器の装着等の医療的生活管理が必須な生活へ移行後、**20～30歳**代で、心筋障害による心不全により死に至る。このような病態と臨床経過から、**DMD**は難治性疾患を代表するものとして知られている。

NPC-14は、**DMD**患者のうち、遺伝子ナンセンス変異を有する患者に対する治療薬としての開発が進められ、本事業とは別に兵庫医科大学の竹島らによる医師主導治験が実施されてきた。当該試験では他剤同様にジストロフィン蛋白の発現回復が評価項目として設定されたが、ジストロフィンタンパク質の測定法は **Western-Blot** 及び蛍光免疫染色による方法は、特異度及び再現性が乏しく、**FDA** 及び **EMA** から新たな手法の確立が必須と問題提起されている。従って、医薬品の製造販売承認申請に利用可能な感度及び精度を有し、また、バリデーションされた手法の確立が必須であった。

本事業では、平成 **27** 年度は弊社が開発を進めてきた、より高感度で精度が高いと判断された電気化学発光法/**ECL** 法を含む **2** 種のタンパク測定法について精度、真度及び日内・日間変動等の基準を事前に設定した上でバリデーション試験を実施し、手法の確立にいたった。また、本疾患治療に適切な新たな製剤の開発を進めることが可能であった。平成 **28** 年度は、治験のジストロフィン蛋白の発現回復成績を評価する上で課題となった蛋白分子種別の発現様式とその発現量についての研究を進め、ジストロフィン蛋白の最終成績を得た。

・ 補助事業代表者による報告（英語）

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a hereditary muscular disease, which is fundamentally caused by lack of dystrophin protein essential for maintaining muscular functions due to X-linked recessive inheritance of the faulty dystrophin gene. As skeletal and cardiac muscles degeneration/necrosis occurs from immediately after birth, the patients become unable to walk on their own leading to be confined to wheelchairs around the ages of 10-14. The patients are further condemned to live under managed care such as ventilator use around age 20 because of weakness in intercostal and diaphragmatic muscles, resulting in death from heart failure by myocardial damage in their 20s to 30s. Based on such pathological conditions and clinical course, DMD is known as a representative of refractory diseases.

NPC-14 has been developed as a therapeutic agent for the patients with nonsense mutation of dystrophin gene, and an investigator-initiated trial has been conducted separately by Dr. Yasuhiro Takeshima, Department of Pediatrics, Hyogo College of Medicine as the principal investigator. In this clinical study, the end point was change in dystrophin expression rate in muscle tissues from the baseline similarly to other DMD drugs. However, the current dystrophin protein measuring methods of western-blot and fluorescent immunostaining are poor in specificity and reproducibility, and thus FDA and EMA are requiring early establishment of a new measuring method. Consequently, it has been

essential to establish a validated method with high sensitivity and accuracy which can be valid for a new drug application.

In this project, we have established new protein measuring ECL assay methods after successful validation with previously set criteria such as precision, accuracy and reproducibility. In addition, it was possible to advance development of new formulations that suite for DMD treatment. We also made a progress in researches for the expression pattern/level of molecular species of dystrophin protein, which was an issue when evaluating the result of dystrophin protein in the clinical study, and finally achieved the end result.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
 該当なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 該当なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
 該当なし

- (4) 特許出願
 なし