

2022年度 R&D説明会：第1部

2022年12月15日
日本新薬株式会社



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

ドラベ症候群の治療と今後の展望

2022年度 R&D説明会：第2部

2022年12月15日
日本新薬株式会社



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

患者さん中心の事業活動を推進



経営理念を実現するために掲げる3つのコミットメント

年平均1品目以上の特長のある新製品の上市
海外売上高比率50パーセント以上を達成
売上高、営業利益ともに倍増以上を達成

経営理念

人々の健康と豊かな生活創りに貢献する

アイデンティティ

新しい薬をつくる

市場のサイズに捉われず、病気でお困りの患者さんのために革新的な新薬を創出し、届けることで社会に貢献していく

築き上げた強み



ひとりのために本気になる

他社が手掛けない領域で
独自性のある研究開発を
推進



ウプトラビ

一般名：セレキシパグ
日本新薬が自社創薬した
肺動脈性肺高血圧症・
慢性血栓塞栓性肺高血圧症治療剤。
70ヵ国以上で販売されるグローバル
ブロックバスター製品。

核酸技術

独自性

難病・
希少疾患

導入とPLCM*

技術的な優位性を活かす

20年以上にわたる取り組みが、
国産初の核酸医薬品へと結実



ビルテポン

一般名：ビルトラルセン
日本新薬が自社創薬した
デュシェンヌ型
筋ジストロフィー治療剤で、
国産初となる、モルフォリン
構造を有するアンチセンス
核酸製剤。



ビダーザ

一般名：アザシチジン
セルジーン社とのライセンス
契約に基づいて導入した
骨髄異形成症候群・
急性骨髄性白血病治療剤。

製品の価値を最大化する

開発パイプラインを充実させ、
年平均1品目以上の新製品を
上市

*PLCM：プロダクトライフサイクルマネジメント 3



世界のヘルスケア分野で存在意義のある会社を目指す

研究開発活動の取り組み

研究開発のアプローチ



「世界に通用する新薬を創製する」を合い言葉に、
特長ある医薬品を継続的に創出

スピードアップと成功確率の向上を念頭に、特長ある研究テーマの持続的な創出により、パイプラインの拡充を図るべく研究を進める。

「疾患領域戦略」および「モダリティ戦略」、「オープンイノベーション」の3つのアプローチによって進める。

疾患領域戦略

モダリティ戦略

オープンイノベーション

核酸 DMDパイプライン進捗状況



開発品目	ターゲット	適応患者 (DMD患者全体のうち)	非臨床	PI	PI/II	PII	PIII	発売
NS-065/NCNP-01 (ヒトラルセン)	エクソン 53	8%					PIII 実施中	
NS-089/NCNP-02	エクソン 44	6%						
NS-050/NCNP-03	エクソン 50	4%						
NS-051/NCNP-04	エクソン 51	13%						
エクソン45スキッピング	エクソン 45	8%						
エクソン55スキッピング	エクソン 55	2%						

NS保有のDMDパイプラインにより、全DMD患者の約40%をカバーすることが可能

核酸個別品目進捗状況（NS-065/NCNP-01）



試験番号	試験内容	終了予定*
202試験 (P2試験（201試験）からの長期試験)	P2、オープン 217週、16例	完了 2021/11
502試験 (202試験からの登録試験)	長期フォローアップ 10年、～16例	2032/9
301試験 - RACER53 (グローバルP3試験)	P3、二重盲検プラセボ対照 48週、74例、4～7歳	2024/11
302試験 - RACER53-X (301試験からの長期試験)	P3、オープン 2年	2026/6
211試験 - Galactic53 (進行例)	P2、オープン 48週、20例、8歳以上の歩行可能(8例) / 歩行不能 (12例)	2023/8

*ClinicalTrials.govのPrimary Completion Date



- NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験
- NS-089/NCNP-02 医師主導治験

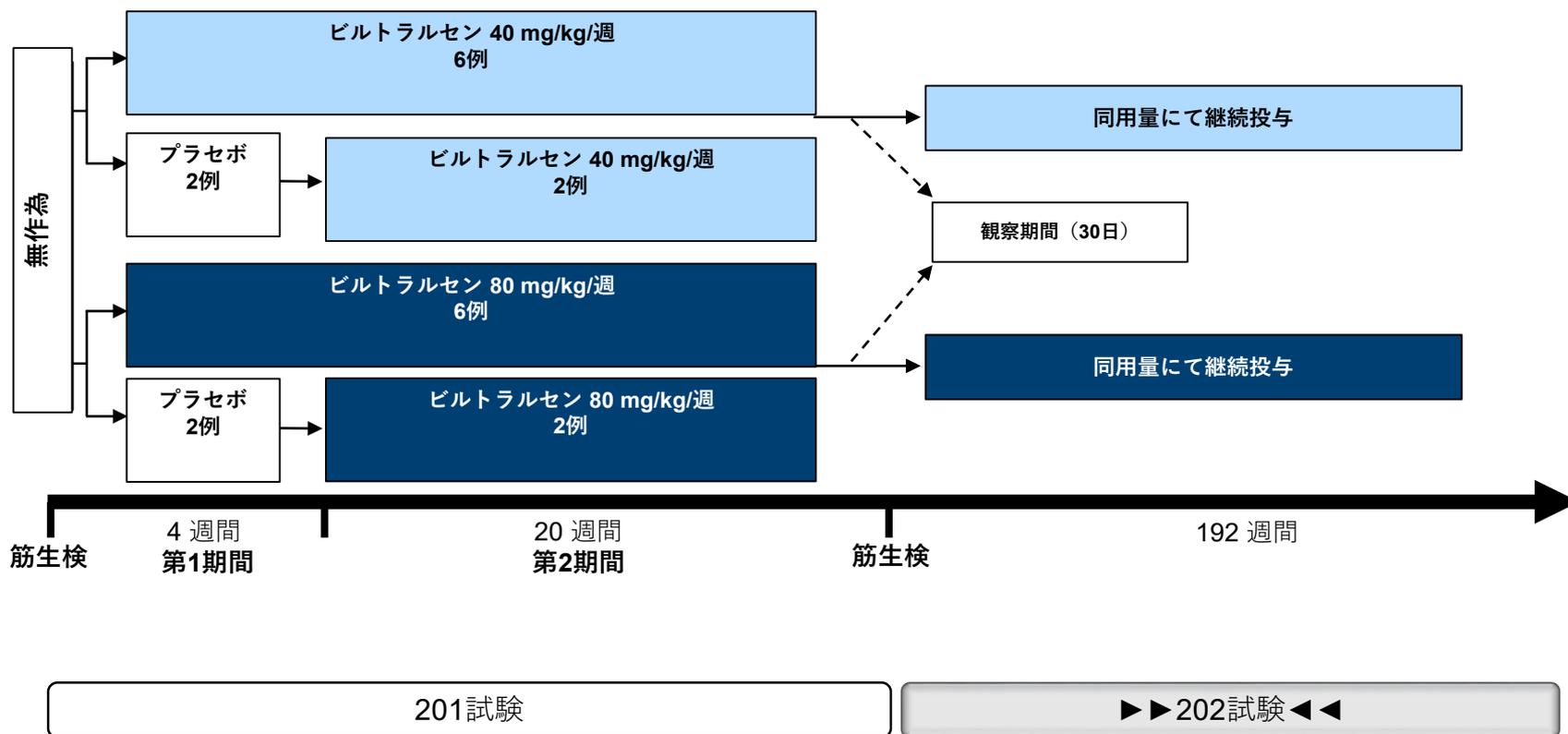


- NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験
- NS-089/NCNP-02 医師主導治験

NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験

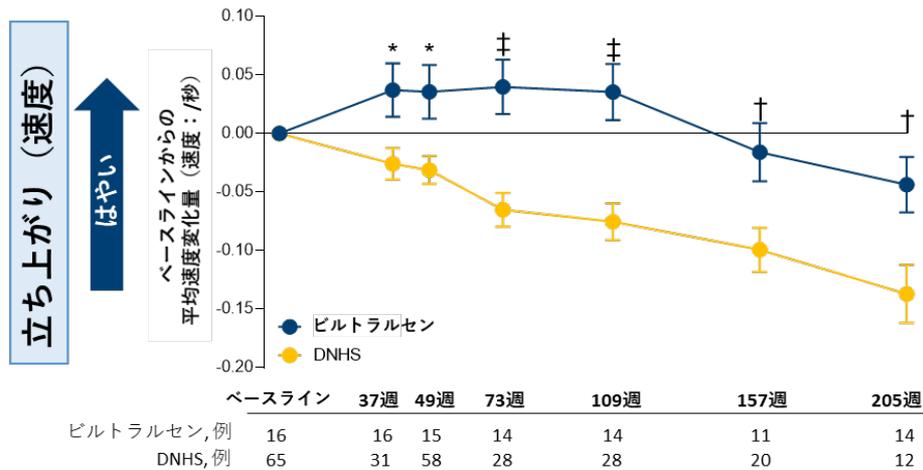
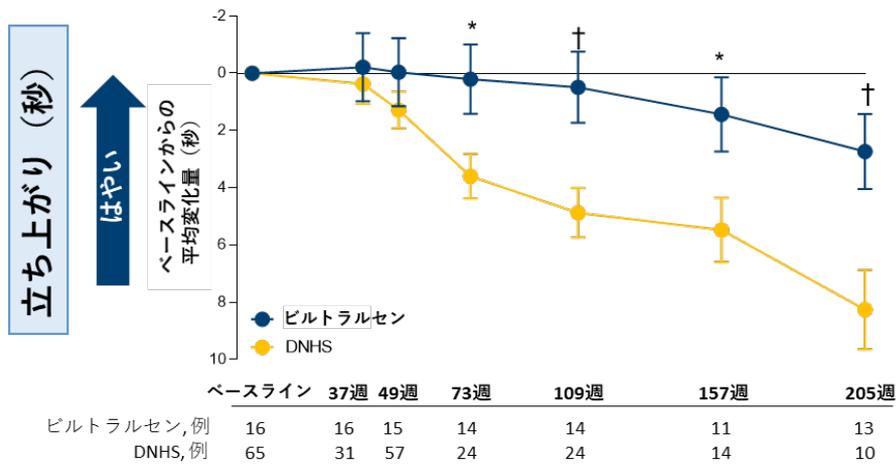


【201試験および202試験のデザイン】





【床からの立ち上がり試験 ベースラインからの変化:DNHSとの比較】

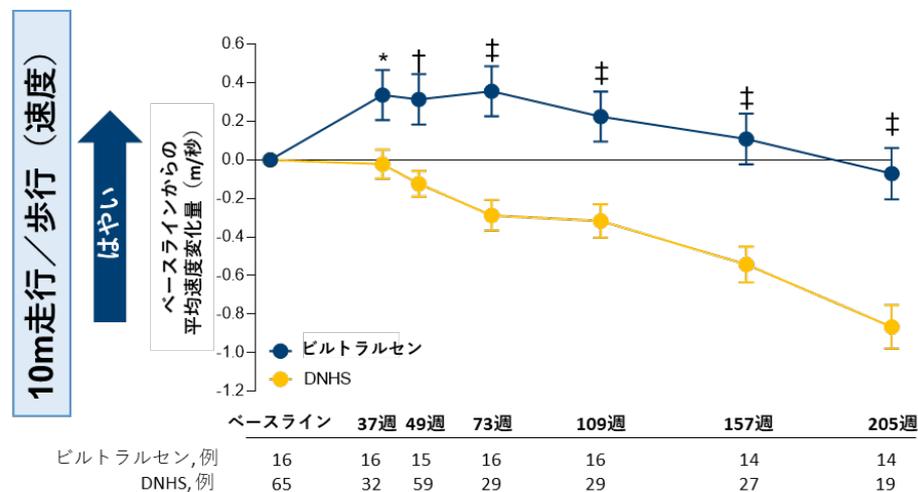
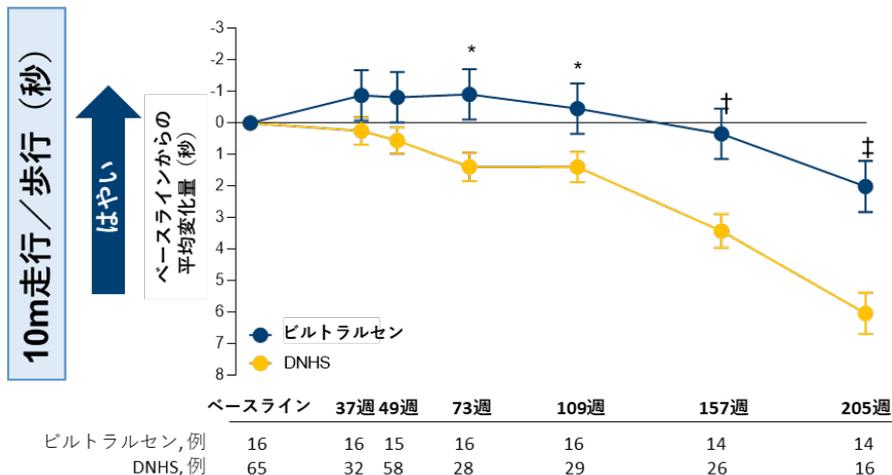


* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P \leq 0.001$.

DNHS, Duchenne Natural History Study (DMD自然歴対照群).



【10m走行／歩行試験 ベースラインからの変化:DNHSとの比較】

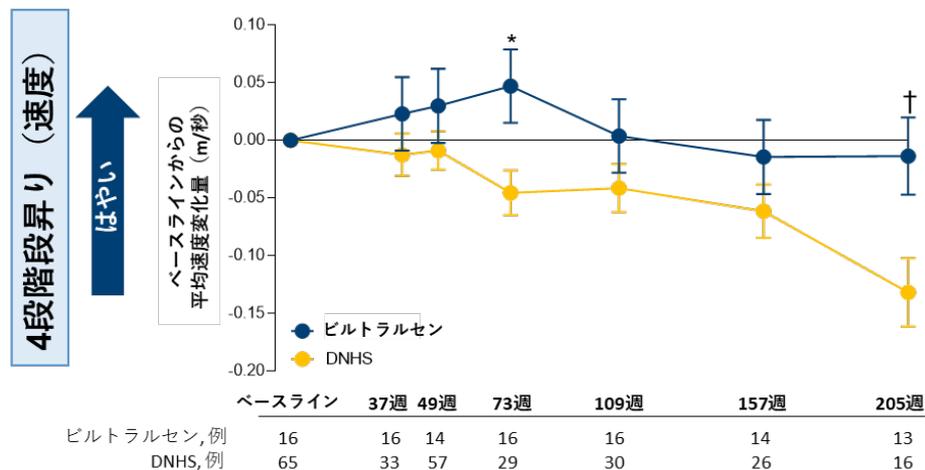
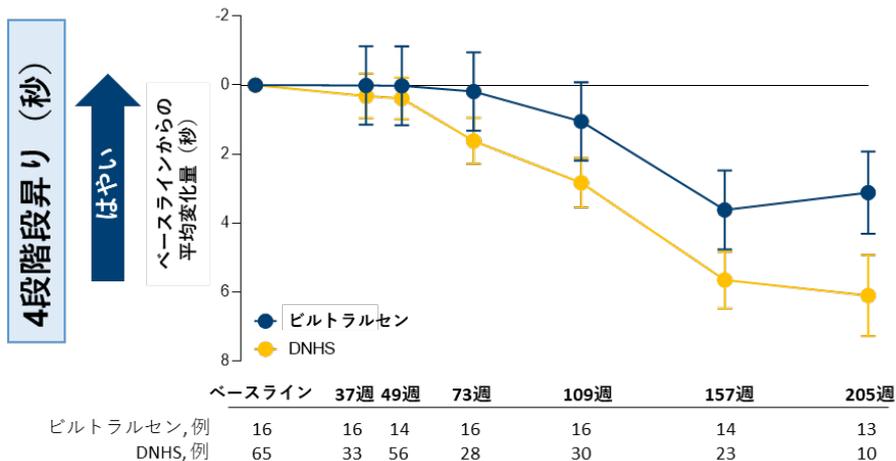


* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P \leq 0.001$.

DNHS, Duchenne Natural History Study (DMD自然歴対照群) ; m, メートル.



【4段階段昇り試験 ベースラインからの変化: DNHSとの比較】



* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P \leq 0.001$.

DNHS, Duchenne Natural History Study (DMD自然歴対照群) ; m, メートル.

NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験



【有害事象のまとめ／主な有害事象（全例で発現率25%以上の事象）】

有害事象のまとめ：	ビルトラルセン 投与群		
	40 mg/kg/週(8例)	80 mg/kg/週(8例)	合計(16例)
有害事象, 例 (%)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
治験薬と関連のある有害事象, 例 (%)	0	1 (13)	1 (6)
重篤な有害事象, 例 (%)	0	0	0
中止に至った有害事象, 例 (%)	0	0	0
死亡, 例 (%)	0	0	0

主な有害事象（全例で発現率25%以上の事象）	ビルトラルセン 投与群		
	40 mg/kg/週 (8例)	80 mg/kg/週 (8例)	合計 (16例)
咳嗽, 例 (%)	5 (63)	5 (63)	10 (63)
上咽頭炎, 例 (%)	4 (50)	5 (63)	9 (56)
節足動物咬傷, 例 (%)	4 (50)	2 (25)	6 (38)
発疹, 例 (%)	2 (25)	4 (50)	6 (38)
嘔吐, 例 (%)	3 (38)	3 (38)	6 (38)
発熱, 例 (%)	2 (25)	3 (38)	5 (31)
転倒, 例 (%)	4 (50)	1 (13)	5 (31)
頭痛, 例 (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)
鼻閉, 例 (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)
インフルエンザ, 例 (%)	3 (38)	1 (13)	4 (25)

- 本試験において最も多く報告された有害事象 (全例で発現率 25%以上の事象) は咳嗽および上咽頭炎であった

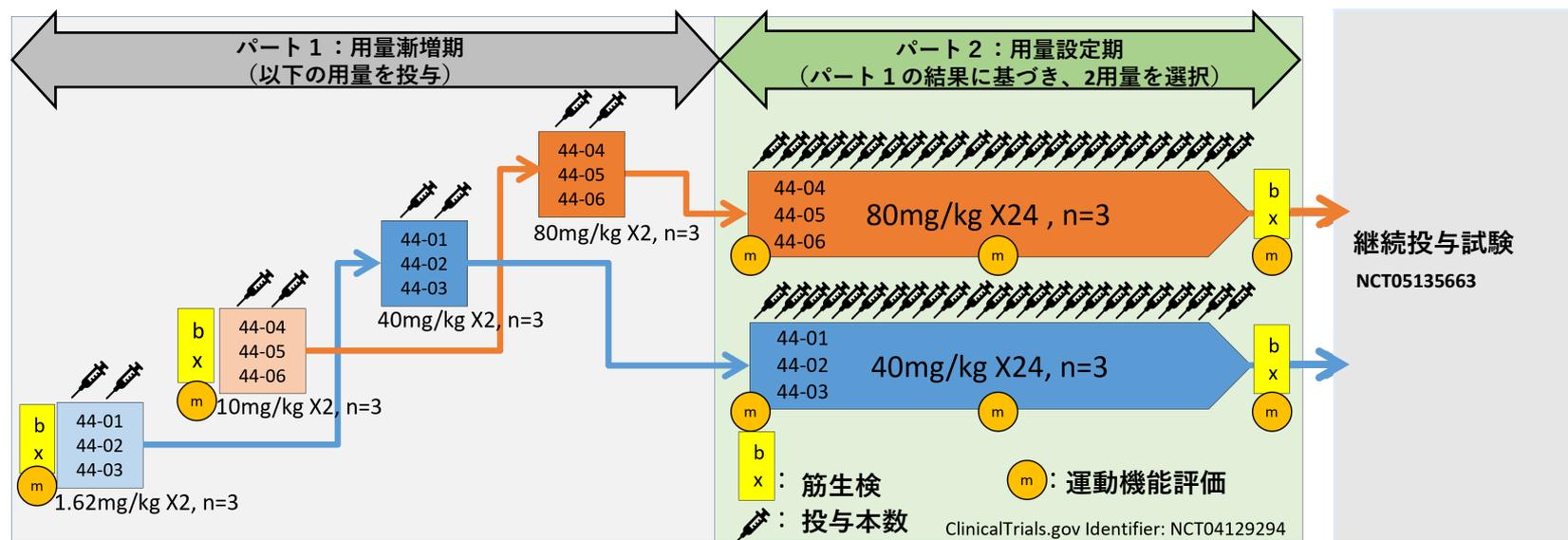


- ビルトラルセンを継続投与（最長で4年）された患者の運動機能を、DMD自然歴群と比較した結果、ビルトラルセン投与開始後2年間において運動機能の維持が見られ、その後の2年間においても疾患の進行を遅らせる傾向を示した。
- ビルトラルセンを継続投与（最長で4年）された患者の忍容性は良好であり、有害事象はいずれも軽度または中等度であった。また、本試験において死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。
- ビルトラルセンはエクソン53スキッピング治療対象DMD患者に対する重要な治療法であると考えられた。



- NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験
- NS-089/NCNP-02 医師主導治験

NS-089/NCNP-02の医師主導治験のデータ紹介 P1/2試験（First-in-human、オープンラベル試験）のデザイン



MDA, March 2022

主な選択基準

- 年齢：4-17歳
- 自力歩行が可能
- エクソン44スキッピング対象

主要評価項目

- 安全性（有害事象及び副作用）及び忍容性

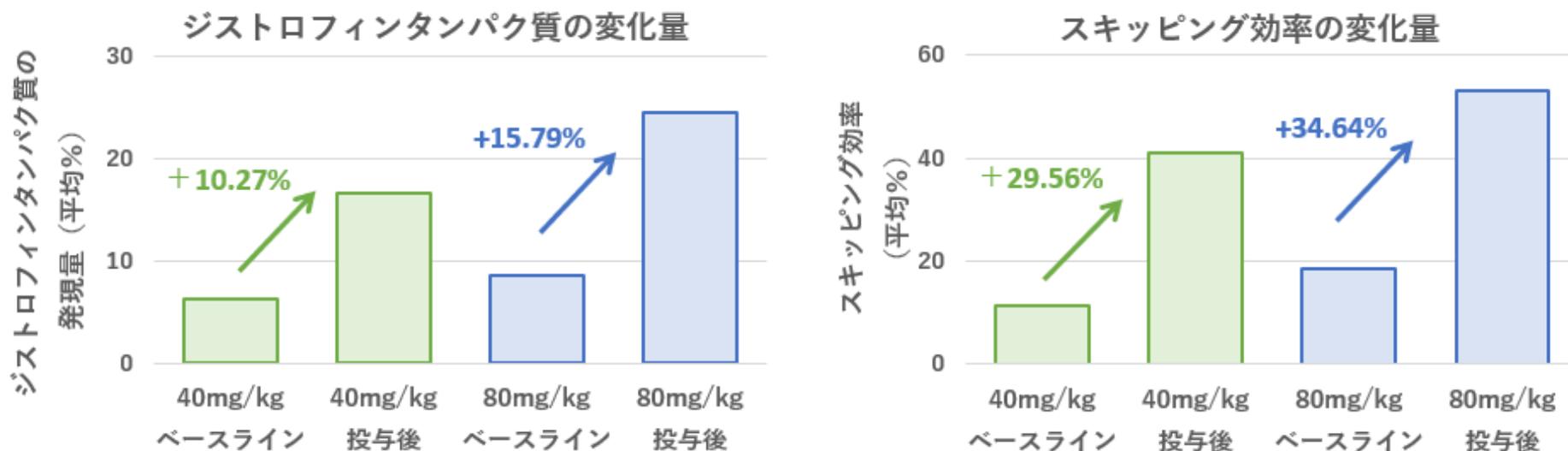
副次評価項目

- ジストロフィンたんぱく質の発現量
- 運動機能評価*
- エクソン44スキッピング効率
- 薬物動態
- 血中CK値の推移
- In vitroアッセイ

* 運動機能評価：NSAA (North Star Ambulatory Assessment)、TTSTD (床からの立ち上がり)、TTRW (10メートル走行/歩行)、6MWT (6分間歩行)、2MWT (2分間歩行)、TUG (Timed Up and Go)、PUL (Performance of Upper Limb)、定量的筋力評価

NS-089/NCNP-02の医師主導治験のデータ紹介

P1/2試験結果の要約



	ジストロフィンタンパク質の 変化量% (SD)	スキッピング効率の 変化量%(SD)
40mg/kg(n=3)	10.27 (1.88)	29.56 (8.77)
80mg/kg(n=3)	15.79 (6.44)	34.64 (9.56)
平均(%)	13.03 (5.21)	32.10 (8.71)

MDA, March 2022

- 6例への投与（24週間）において、エクソスキッピング効率及びジストロフィンタンパク質の有意な増加を確認した。また、安全性及び忍容性は良好であった。
- パート2（用量設定期）では、運動機能の維持、改善の傾向が認められた。
- 本試験は、被験者数（n=6）が少なく、プラセボ対照群を設定していないため、運動機能の維持などの本剤の有効性については更なる検証が必要である。

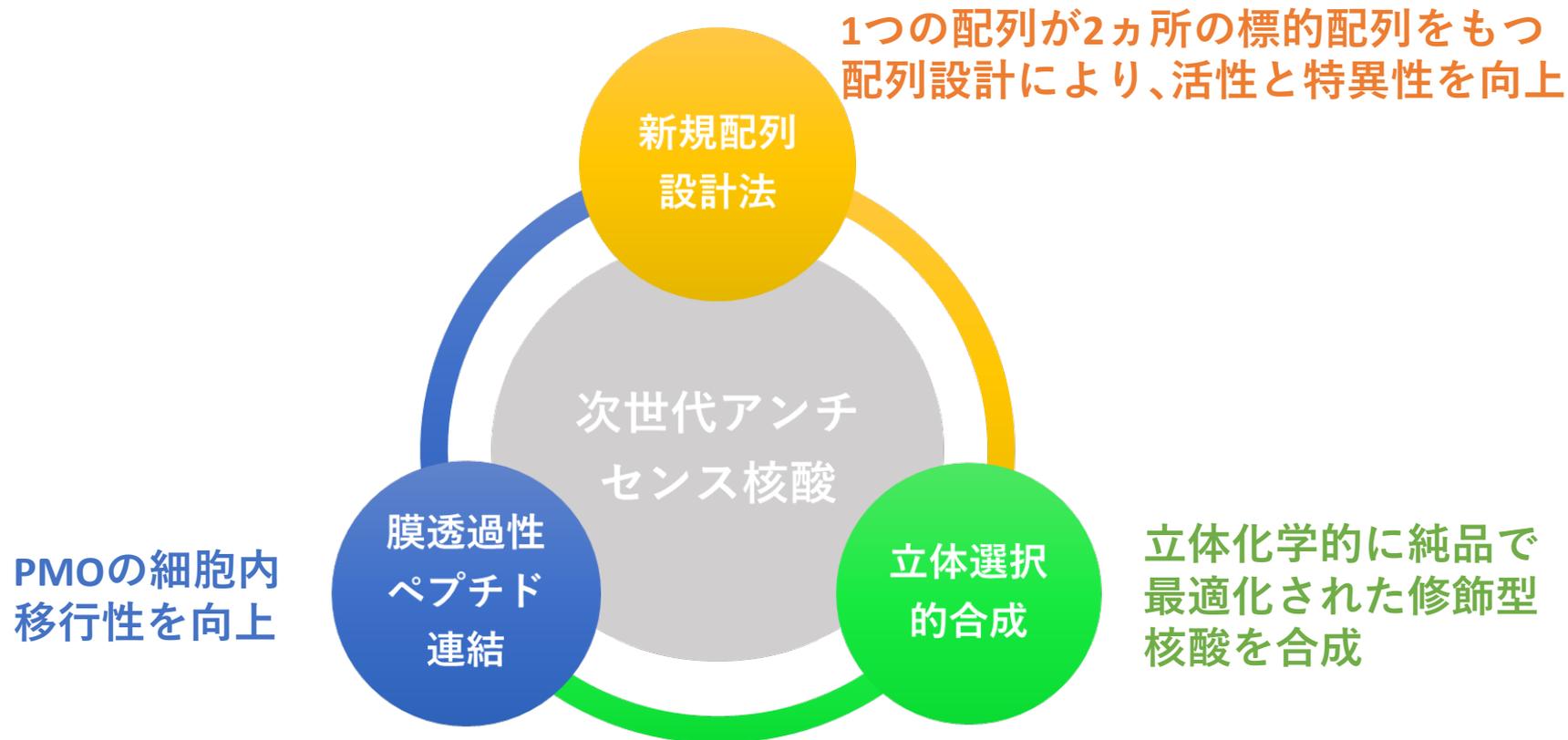
DMDパイプラインの開発状況



	開発段階	内容
NS-065/ NCNP-01	日米承認、 P3実施中	<ul style="list-style-type: none">● P3試験、長期フォローアップ試験である502試験、進行例患者を対象とした211試験を実施中である。
NS-089/ NCNP-02	日米P2 準備中	<ul style="list-style-type: none">● 国内の医師主導治験を終了し、継続投与試験を実施中である。● 日米P2試験開始に向けてFDAと協議を進める中で、非臨床安全性試験の結果について意見があり、第三者による専門家会議の開催を求められた。今年中には、第三者専門家による会議を終了し、今年度内にFDAと再度交渉を行う予定である。
NS-050/ NCNP-03	日米P1/2 準備中	<ul style="list-style-type: none">● 日米P1/2試験開始に向けてFDAと協議を進める中で、追加の遺伝毒性試験の実施を求められたため、現在実施中である。今年度中には試験を終了し、FDAに提出予定である。
NS-051/ NCNP-04	日米P1/2 準備中	<ul style="list-style-type: none">● 試験開始に向けて、PMDAと相談を進めている。FDAとも、今年度内にpre-INDを進める予定である。
エクソン45 スキッピング	前臨床	<ul style="list-style-type: none">● 候補配列を選定し、非臨床試験を進めている。
エクソン55 スキッピング	前臨床	<ul style="list-style-type: none">● 候補配列を選定し、非臨床試験を進めている。

次世代技術基盤について

次世代アンチセンス核酸の開発

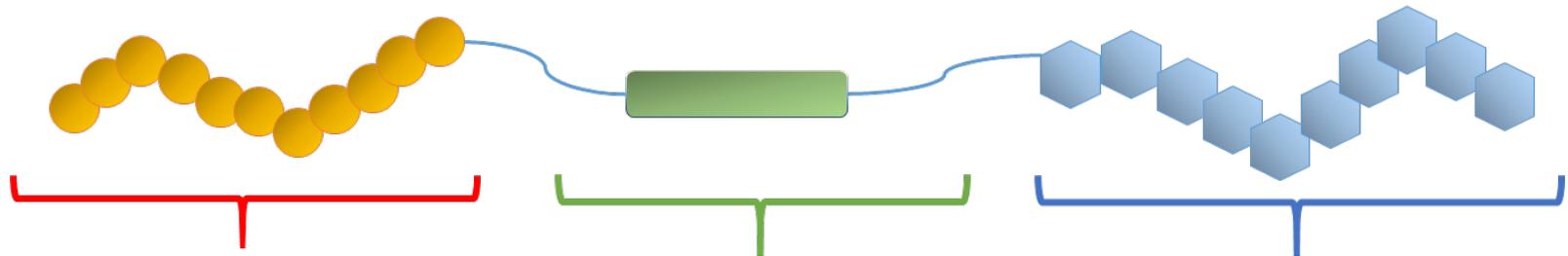


次世代アンチセンス核酸は、現行のアンチセンス核酸と比較して、分布、効果（持続性、強度）、安全性、および物性を改善することができる。**これにより、他の疾患への核酸医薬の適用が広がる**



ペプチド連結型核酸

PPMO (ペプチド修飾型モルフォリノ核酸)



ペプチド (CPP)

30個以下のアミノ酸からなる短いペプチドであり、低濃度で細胞膜透過性を示す

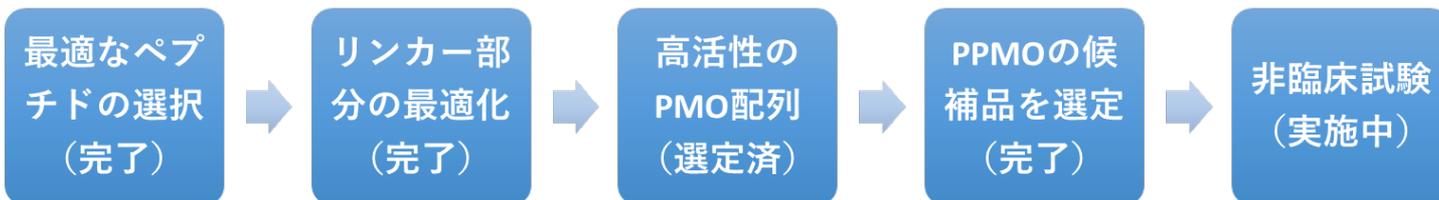
リンカー

活性や分子の安定性に重要

モルフォリノ核酸 (PMO)

ビルテプソ、NS-089など高活性のPMO

細胞膜透過性向上による核酸医薬品の動態改善を目的に、DDS技術としてCPPをモルフォリノ核酸に結合させた **PPMOの検討** を行っており、薬効向上、投与頻度低減等 を目指している



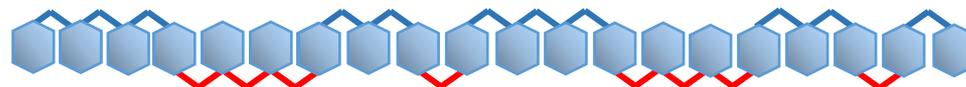
立体選択的合成



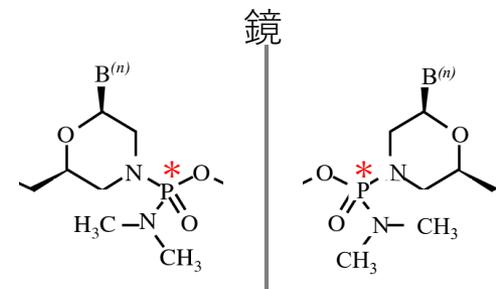
従来のPMO（立体異性体の混合物）



立体制御（単一の立体異性体）

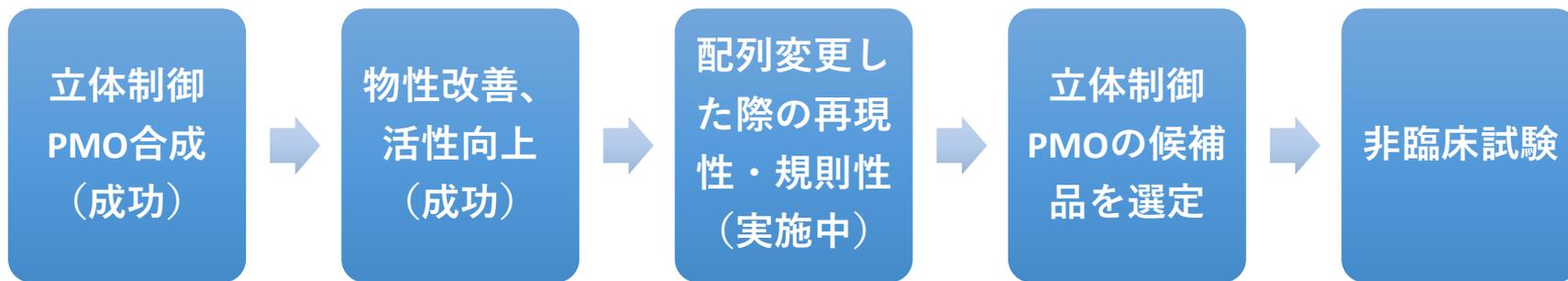


 : モノマー



モノマーには立体異性体が存在し、従来のPMOは立体混合物になる

立体化学的に純品で最適化された修飾型核酸を合成し、新しい付加価値（物性の改善効果・活性向上効果など）を創造する



新規配列設計法 (NS-089/NCNP-02)



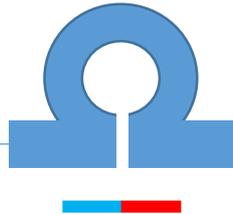
エクソン44

活性を持つ配列A

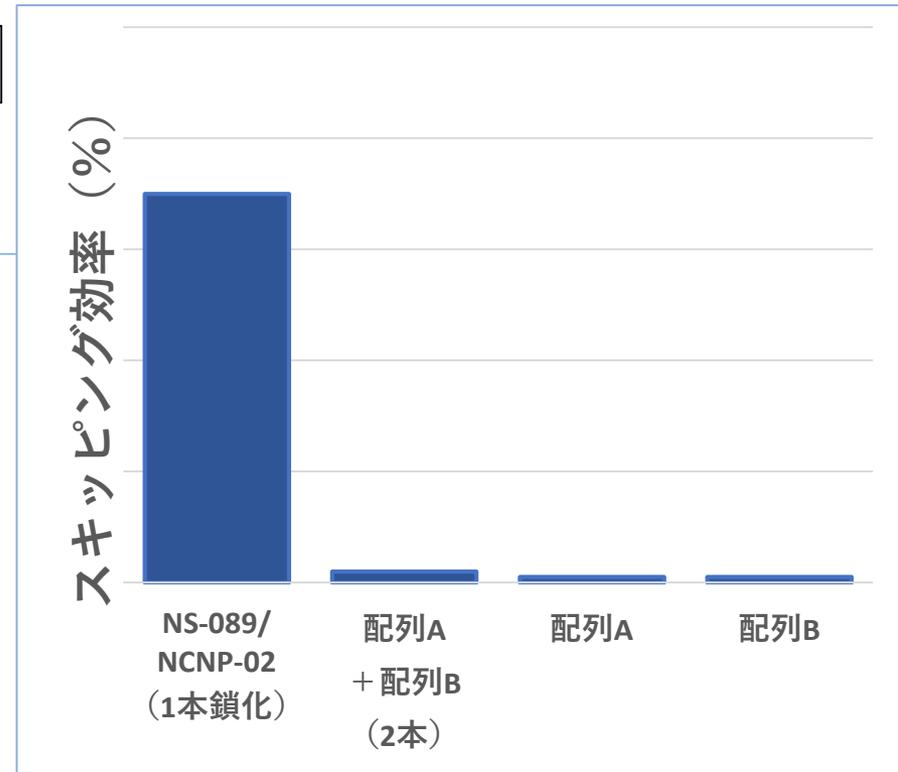
活性を持つ配列B

配列Aと配列Bの組み合わせで活性が向上する場合

配列Aと配列Bを連結する



強いスキッピング活性
が得られる。

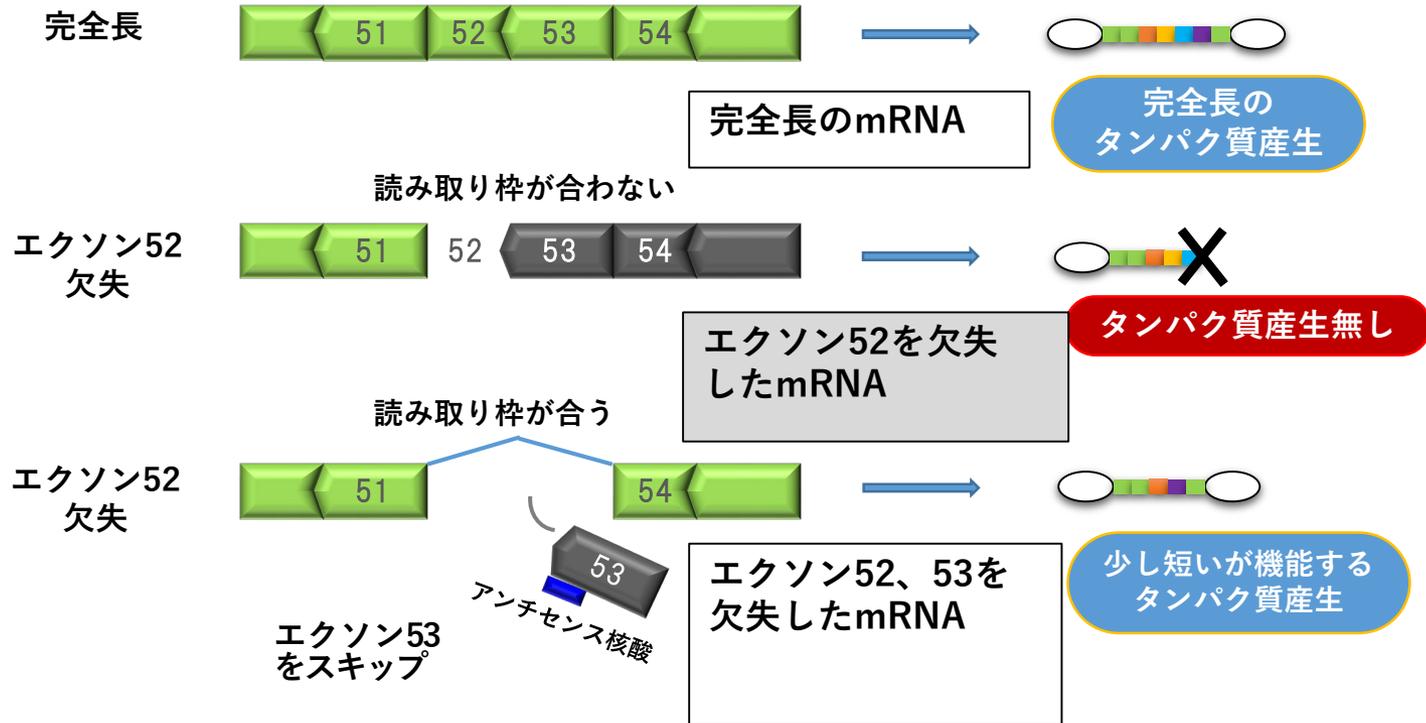


様々なDMDへのアプローチについて

核酸医薬 (エクソンスキッピング)



ジストロフィンmRNA

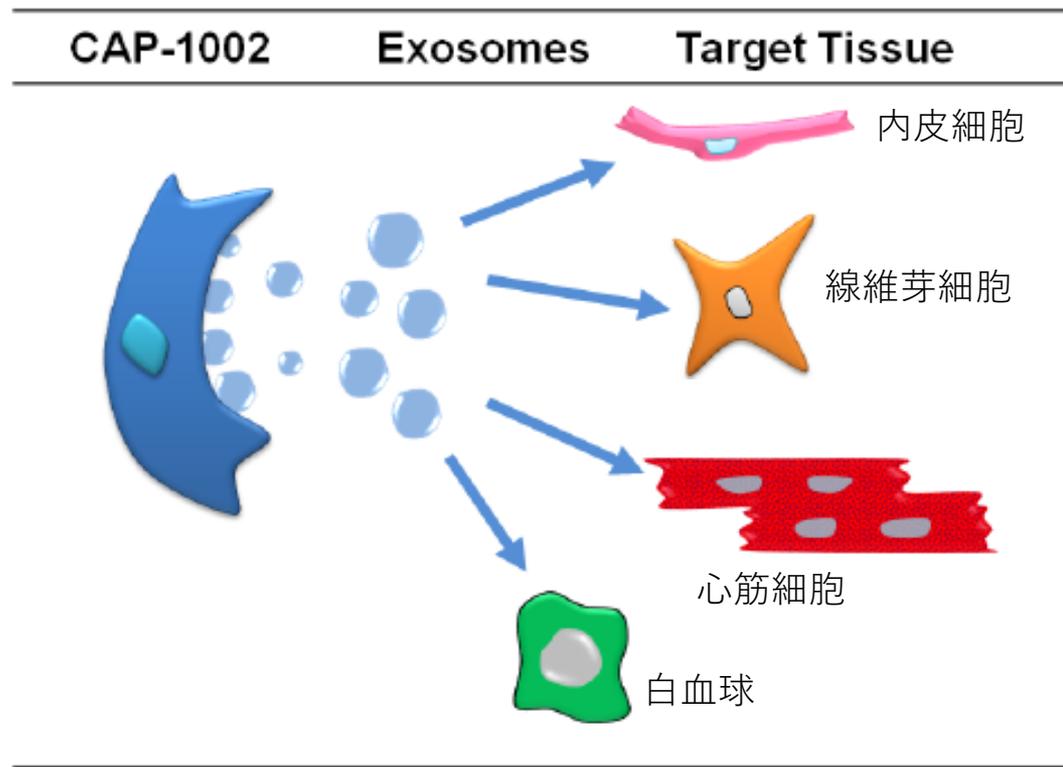


細胞治療 CAP-1002



心筋由来細胞治療薬。

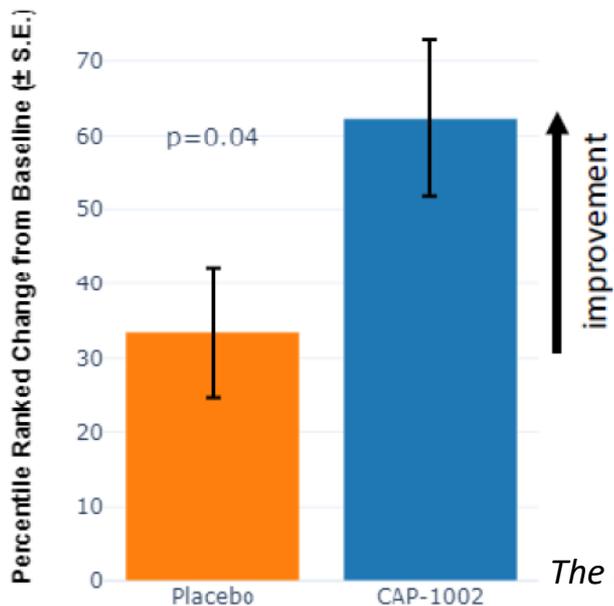
本品から分泌されるエクソソーム（細胞外小胞）により、酸化ストレス・炎症・線維化の低減や、細胞エネルギー・筋細胞生成の増加を促し、運動機能や心機能の低下を抑制すると考えられる。



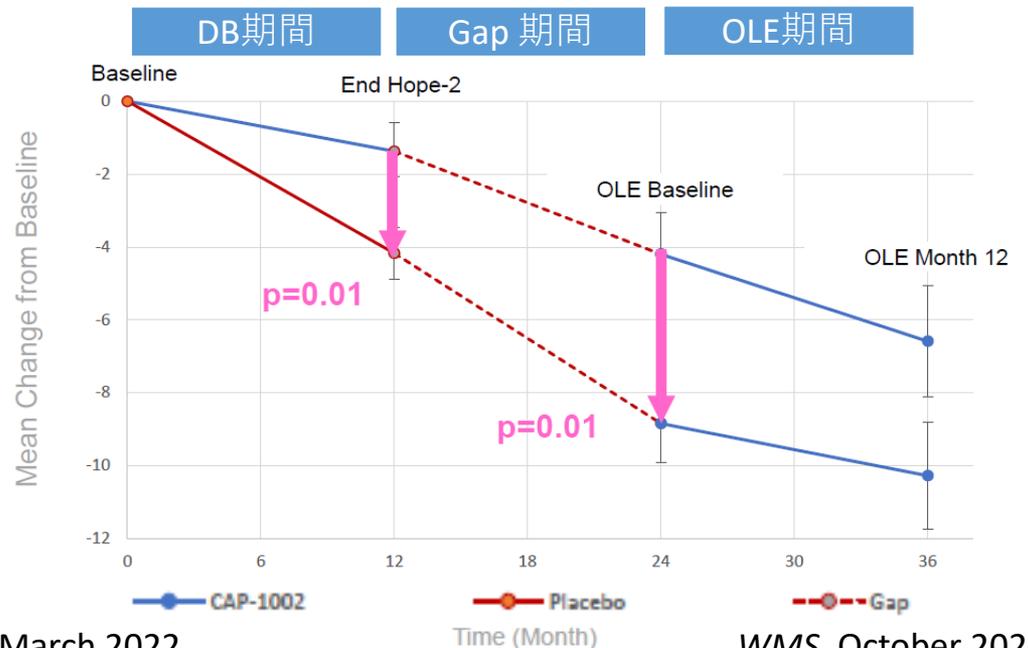
細胞治療 CAP-1002 : HOPE-2試験 + OLE試験



Δ=1.8 points in CAP-1002 vs. placebo at 12-months



The Lancet, March 2022



WMS, October 2022

HOPE-2 DB : PULスコア

HOPE-2 DB+OLE : PULスコア

主な選択基準

- 年齢 : 10 歳以上
- 歩行不能または 10m歩行に10秒以上かかる
- 上肢が口まで上がるが 頭頂まで上がらない

投与期間

- DB期間 : CAP-1002またはプラセボを 3ヶ月毎に 4回投与
- Gap 期間 : COVID-19パンデミックのため投与できず
- OLE期間 : CAP-1002を3か月ごとに2年間投与

結果

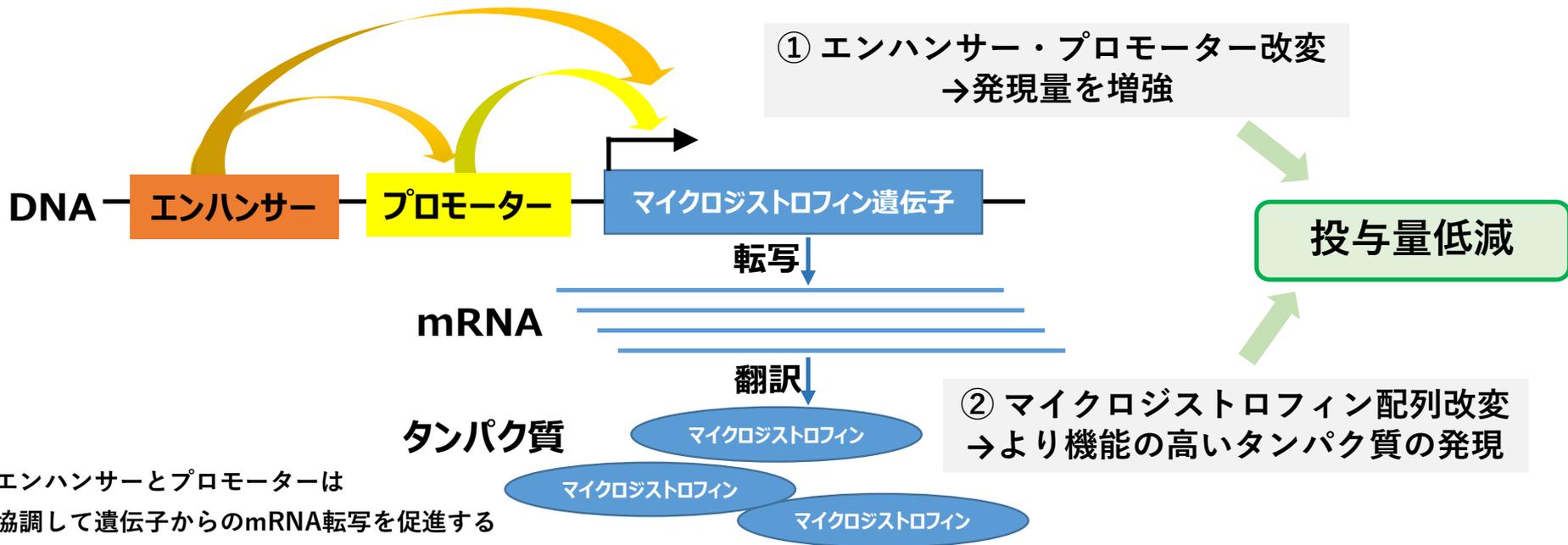
CAP-1002は上肢機能の低下を長期にわたり遅らせた。



遺伝子治療（当社における取り組み）



マイクロジストロフィン開発品の課題：高用量かつ全身投与による、重篤な有害事象



コンセプト：開発品と同等以上の薬効を示しつつ、安全性を向上させたマイクロジストロフィン遺伝子治療薬



3つの治療における位置づけ

	長所	短所
核酸医薬 (Exon skipping)	<ul style="list-style-type: none"> ・複数回投与が可能 ・長期の安全性・薬効のデータあり 	<ul style="list-style-type: none"> ・対象患者が絞られる ・治療効果は骨格筋のみ
細胞 (エクソソーム) 治療	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格筋だけでなく、心臓にも作用する可能性あり ・歩行不能の患者さんの上腕機能を改善出来る可能性あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行可能者に効果があるかどうか不明 ・細胞の規格・流通の難易度が高い
遺伝子治療 (マイクロジストロフィン)	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格筋だけでなく心臓にも有効な可能性あり ・エクソンスキッピング対象以外を対象患者に出来る可能性あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量全身投与による免疫毒性 ・現時点で複数回投与は困難 ・短鎖化ジストロフィンで運動機能が十分に改善するか不明



患者さんの遺伝的背景や状況、時期に応じて、最適な治療の組み合わせがあると考えている。

将来見通しに関する注意事項

- ▶本発表において提供される資料ならびに情報は、いわゆる「見通し情報」を含みます。これらの文書は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文書とは異なる現実的な結論、結果を招きうる不確実性に基づくものです。
- ▶それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、貨幣為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了ならびに中止、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関からの承認取得、国内外の社会保障制度関連改革、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- ▶また、承認済み製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を欠く状況、原材料の入手困難、他社との競合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- ▶新しい情報、将来の出来事もしくははその他の事項より、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。



日本新薬株式会社

R&D 説明会

2022 年 12 月 15 日

登壇

司会：左側より、代表取締役社長の中井でございます。

中井：中井でございます。よろしくお願いいたします。

司会：その右隣が、取締役、研究開発担当の高垣でございます。

高垣：高垣です。よろしくお願いいたします。

司会：一番右側が、取締役、経営企画・サステナビリティ担当の枝光でございます。

枝光：枝光です。よろしくお願いいたします。

司会：それでは、社長、よろしくお願いいたします。

患者さん中心の事業活動を推進



経営理念を実現するために掲げる3つのコミットメント

年平均1品目以上の特長のある新製品の上市
海外売上高比率50パーセント以上を達成
売上高、営業利益ともに倍増以上を達成

経営理念

人々の健康と豊かな生活創りに貢献する

アイデンティティ

新しい薬をつくる

市場のサイズに捉われず、病気でお困りの患者さんのために革新的な新薬を創出し、届けることで社会に貢献していく

中井：日本新薬、社長の中井でございます。初めに、私から、日本新薬の研究開発に対する考え方を説明させていただきます。

当社のアイデンティティは、創業から現在に至るまで「新しい薬をつくる」ということであり、それはすなわち高品質で特長のある製品の提供を通じて経営理念である「人々の健康と豊かな生活創りに貢献する」ことです。

そのため、社員全員がなによりも、患者さんとそのご家族を最優先に考えるという思いを持ち、今後も市場のサイズではなく、病気で困っている一人ひとりの患者さんを助けるために、1品目でも多く、1日でも早く、研究開発を進めていきたいと考えております。結果として、年平均1品目以上の新製品の上市を達成したいと考えます。

築き上げた強み



ひとりのために本気になる

他社が手掛けない領域で独自性のある研究開発を推進



ウプトラビ

一般名：セレキシバグ
日本新薬が自社創業した肺動脈性肺高血圧症・慢性血栓性肺高血圧症治療剤。70ヵ国以上で販売されるグローバルブロックバスター製品。

核酸技術

技術的な優位性を活かす

20年以上にわたる取り組みが、国産初の核酸医薬品へと結実



ビルテポン

一般名：ビルトラルセン
日本新薬が自社創業したデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤で、国産初となる、モルフォリノ構造を有するアンチセンス核酸製剤。

独自性

難病・希少疾患

導入とPLCM*



ビダーザ

一般名：アザシチジン
セルジーン社とのライセンス契約に基づいて導入した骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病治療剤。

製品の価値を最大化する

開発パイプラインを充実させ、年平均1品目以上の新製品を上市



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

*PLCM：プロダクトライフサイクルマネジメント 3

当社は、100年以上にわたって新薬開発型の創薬メーカーとして特長のある薬づくりに取り組んでまいりました。

その間に築き上げた当社の強みは、「20年以上にわたり取り組み続けた核酸技術による技術的優位性」、「他社が手掛けない領域や疾患へ積極的に挑戦するチャレンジ精神」、「製品価値を最大化するための導入活動とプロダクトライフサイクルマネジメントの取り組み」であると考えます。これからも、築き上げた強みを最大限活用することで、独自性を追求した研究開発に取り組んでま

います。

研究開発戦略



世界のヘルスケア分野で存在意義のある会社を目指す



4

当社の研究開発戦略につきましては、注力する4領域である「泌尿器科」、「血液内科」、「難病・希少疾患」、「婦人科」において、自社創薬、導入、プロダクトライフサイクルマネジメントの三本柱でスピード感を持って研究開発を推進していくことです。

加えて、今後もグローバルで必要とされる薬を開発し、患者さんに提供するために、米国、欧州、中国などでの事業を展開・推進し、世界のヘルスケア分野で存在意義のある会社を目指してまいります。

本日は、世界のヘルスケア分野で存在意義のある会社になるために欠くことができない当社の核酸技術を中心とした研究開発活動の具体的な取り組みについて高垣より説明させていただきますの

で、どうぞよろしくお願いいたします。

研究開発のアプローチ



「世界に通用する新薬を創製する」を合い言葉に、
特長ある医薬品を継続的に創出

スピードアップと成功確率の向上を念頭に、特長ある研究テーマの持続的な創出により、パイプラインの拡充を図るべく研究を進める。

「疾患領域戦略」および「モダリティ戦略」、「オープンイノベーション」の3つのアプローチによって進める。

疾患領域戦略 モダリティ戦略
オープンイノベーション



6

高垣：あらためまして、研究開発担当の高垣です。それでは、私から説明させていただきます。

研究開発のアプローチではありますが、「世界に通用する新薬を創製する」を合い言葉としまして、特長ある医薬品を継続的に創出していきたいと考えております。

スピードアップと成功確率の向上を念頭にして、特長ある研究テーマの持続的な創出により、パイプラインの拡充を図るべく研究を進めております。「疾患領域戦略」および「モダリティ戦略」、「オープンイノベーション」、この三つのアプローチを用いて進めていきます。

核酸 DMDパイプライン進捗状況



開発品目	ターゲット	適応患者 (DMD患者全体のうち)	非臨床	PI	PI/II	PII	PIII	発売
NS-065/NCNP-01 (ビルトラルセン)	エクソン 53	8%					PIII 実施中	
NS-089/NCNP-02	エクソン 44	6%						
NS-050/NCNP-03	エクソン 50	4%						
NS-051/NCNP-04	エクソン 51	13%						
エクソン45スキッピング	エクソン 45	8%						
エクソン55スキッピング	エクソン 55	2%						

NS保有のDMDパイプラインにより、全DMD患者の約40%をカバーすることが可能



7

ここに DMD のパイプラインを載せております。

エクソン 53 対象の NS-065、ビルトラルセンであります。これに続きまして、エクソン 44 を対象とした NS-089、エクソン 50 を対象とした NS-050、エクソン 51 を対象とした NS-051、エクソン 45 を対象としたもの、エクソン 55 を対象としたもの、こういったものを進めております。

患者さんの割合ですが、DMD 患者さんのうちのビルトラルセンは 8%、エクソン 44 対象患者は 6%、エクソン 50 対象患者は 4%、エクソン 51 対象患者が 13%で、エクソン 45 対象患者が 8%、エクソン 55 対象患者が 2%となっております。DMD パイプラインの全ての品目を上市することで、全 DMD 患者の約 40%をカバーすることが可能となります。

各品目の進捗状況につきましては、後ほど説明させていただきます。

核酸個別品目進捗状況（NS-065/NCNP-01）



試験番号	試験内容	終了予定*
202試験 (P2試験（201試験）からの長期試験)	P2、オープン 217週、16例	完了 2021/11
502試験 (202試験からの登録試験)	長期フォローアップ 10年、～16例	2032/9
301試験 - RACER53 (グローバルP3試験)	P3、二重盲検プラセボ対照 48週、74例、4～7歳	2024/11
302試験 - RACER53-X (301試験からの長期試験)	P3、オープン 2年	2026/6
211試験 - Galactic53 (進行例)	P2、オープン 48週、20例、8歳以上の歩行可能(8例) / 歩行不能(12例)	2023/8

*ClinicalTrials.govのPrimary Completion Date



8

まず、NS-065、ビルトラルセンの現在の進捗状況であります。

一番上が 202 試験、P2 試験の継続投与試験になります。これは、2021 年 11 月に完了しております。その結果につきましては、この後、紹介させていただきます。

これ以外に、202 試験からの継続投与試験である 502 試験があります。長期のフォローアップ試験で、10 年間のフォローアップを行います。

その次が 301 試験、これは P3 試験で、二重盲検のプラセボ対照試験となります。期間は 48 週間で、74 例、4 歳から 7 歳の患者さんをエントリーして、現在のところ順調に進んでおります。

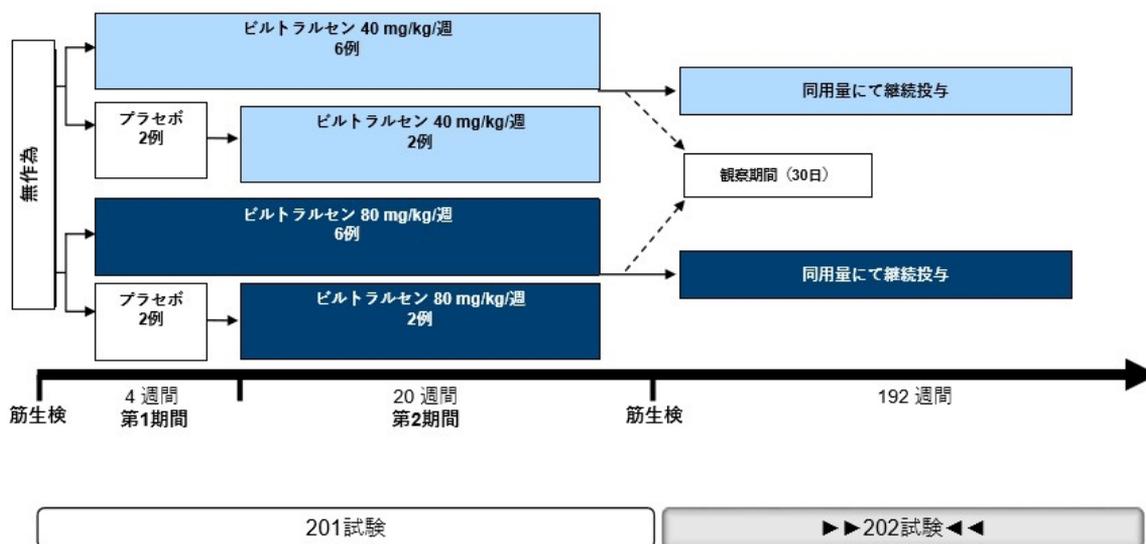
その次が 302 試験で、301 試験からの継続投与試験となります。

一番下が 211 試験で、これは進行例を対象とした試験となります。一定数の歩行可能患者さん以外に、一定数の歩行不能の患者さんも含めた試験となります。

NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験



【201試験および202試験のデザイン】



11

続きまして、臨床試験のアップデートに移りたいと思います。

まず、NS-065、ビルトラルセンのP2継続投与試験の結果となります。

ここに、201試験と202試験のデザインについて記載しております。

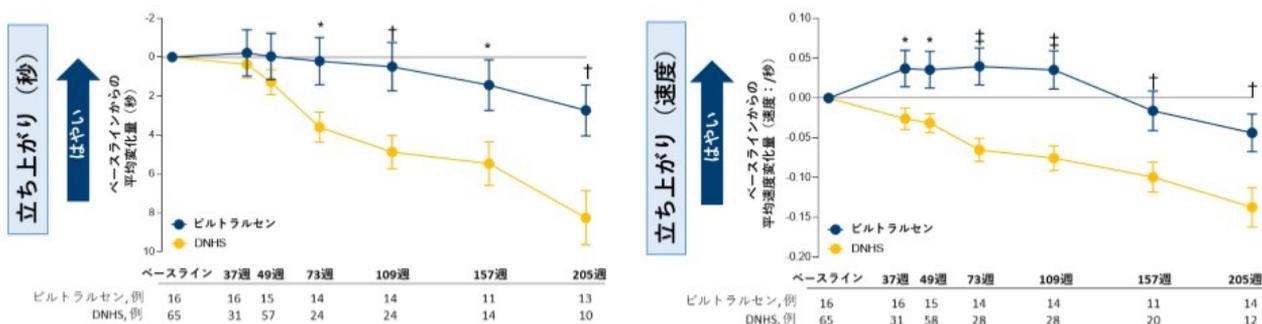
201試験では、40ミリグラム/キログラムおよび80ミリグラム/キログラムで投与を行いまして、最初のところ、4週間だけ一部の患者さんは投与せずに、プラセボ投与で比較を行いました。そこで安全性を確認した後、プラセボの患者さんにも40あるいは80ミリグラム/キログラムのビルトラルセンを投与いたしました。それが201試験となります。

201試験の継続投与試験が202試験であり、192週間、4年間を少し超えた投与試験を行いました。その結果について報告いたします。

NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験



【床からの立ち上がり試験 ベースラインからの変化: DNHSとの比較】



* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P \leq 0.001$.
 DNHS, Duchenne Natural History Study (DMD自然歴対照群).



12

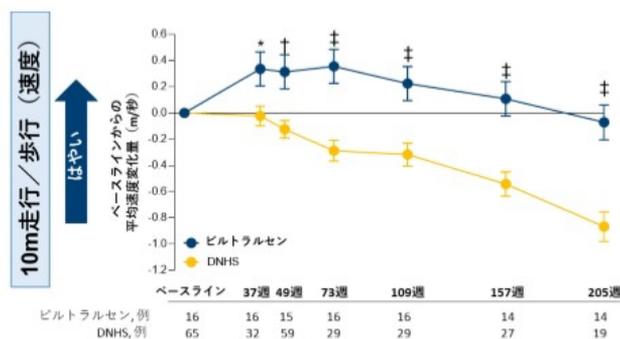
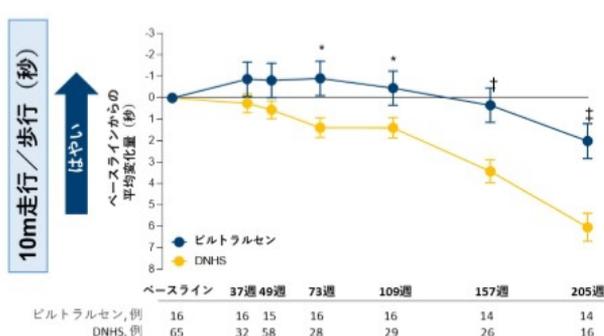
ここからが、この4年間の運動機能の結果となります。

青い線がビルトラルセン投与群で、黄色い線が自然歴のデータとなります。これは床からの立ち上がりについての試験となり、左側が秒数、右側が速度で同じデータを秒数と速度で表したものです。

見ていただいたら分かりますように、2年間ぐらいは少し改善の傾向が見られ、その後2年は維持、少し下がっておりますが、Natural Historyと比較して、維持傾向が見られております。



【10m走行／歩行試験 ベースラインからの変化:DNHSとの比較】



* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P \leq 0.001$.

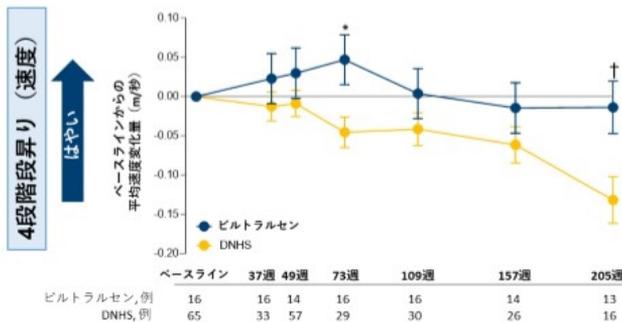
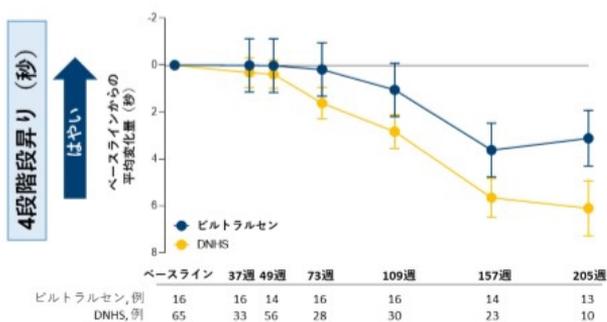
DNHS, Duchenne Natural History Study (DMD自然歴対照群); m, メートル.

次が、10メートル走行であります。

左側が秒数、右側が速度で、やはり同じデータを別の方法で記載したものとなります。同様に、上側の青い線が投与群、下の黄色い線が Natural History のデータとなります。



【4段階段昇り試験 ベースラインからの変化:DNHSとの比較】



* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P \leq 0.001$.

DNHS, Duchenne Natural History Study (DMD自然歴対照群) ; m, メートル.

その次が、4 段の階段の昇りの試験となります。

左側が秒数、右側が速度で、やはりこの試験においてもビトラルセン投与群では改善、その後、維持の傾向を示すことができております。

NS-065/NCNP-01 P2継続投与試験



【有害事象のまとめ／主な有害事象(全例で発現率25%以上の事象)】

有害事象のまとめ：	ビルトラルセン 投与群		
	40 mg/kg/週(8例)	80 mg/kg/週(8例)	合計(16例)
有害事象, 例 (%)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
治験薬と関連のある有害事象, 例 (%)	0	1 (13)	1 (6)
重篤な有害事象, 例 (%)	0	0	0
中止に至った有害事象, 例 (%)	0	0	0
死亡, 例 (%)	0	0	0

主な有害事象 (全例で発現率25%以上の事象)	ビルトラルセン 投与群		
	40 mg/kg/週 (8例)	80 mg/kg/週 (8例)	合計 (16例)
咳嗽, 例 (%)	5 (63)	5 (63)	10 (63)
上咽頭炎, 例 (%)	4 (50)	5 (63)	9 (56)
節足動物咬傷, 例 (%)	4 (50)	2 (25)	6 (38)
発疹, 例 (%)	2 (25)	4 (50)	6 (38)
嘔吐, 例 (%)	3 (38)	3 (38)	6 (38)
発熱, 例 (%)	2 (25)	3 (38)	5 (31)
転倒, 例 (%)	4 (50)	1 (13)	5 (31)
頭痛, 例 (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)
鼻閉, 例 (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)
インフルエンザ, 例 (%)	3 (38)	1 (13)	4 (25)

- 本試験において最も多く報告された有害事象(全例で発現率25%以上の事象)は咳嗽および上咽頭炎であった



15

次に、有害事象についてです。

40 ミリグラムで8例、80 ミリグラムで8例出ておりますが、薬剤と関連のある有害事象は80 ミリグラムの1例です。この1例ですが、投与した際の血管からの血液の漏出ということを知っております。本試験において、最も多く見られた有害事象は、咳と上咽頭炎でした。



- ビルトラルセンを継続投与（最長で4年）された患者の運動機能を、DMD自然歴群と比較した結果、ビルトラルセン投与開始後2年間において運動機能の維持が見られ、その後の2年間においても疾患の進行を遅らせる傾向を示した。
- ビルトラルセンを継続投与（最長で4年）された患者の忍容性は良好であり、有害事象はいずれも軽度または中等度であった。また、本試験において死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。
- ビルトラルセンはエクソン53スキッピング治療対象DMD患者に対する重要な治療法であると考えられた。

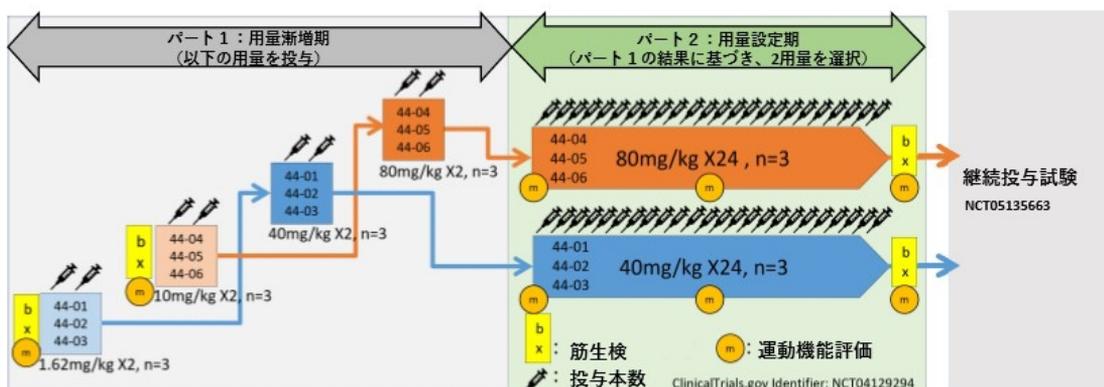
P2 継続投与試験のまとめとなります。

ビルトラルセンを継続投与された患者さんの運動機能を DMD の自然歴群と比較した結果、ビルトラルセン投与開始後 2 年間において運動機能の維持が見られ、その後の 2 年間において疾患の進行を遅らせる傾向を示しました。

ビルトラルセンの継続投与、最長 4 年の試験で、患者さんの忍容性は良好でありまして、有害事象はいずれも軽度または中等度でありました。また、本試験におきまして、死亡および中止に至った有害事象はありませんでした。

本試験からビルトラルセンは、エクソン 53 スキッピング治療対象の DMD 患者に対する重要な治療法であると考えられます。

NS-089/NCNP-02の医師主導治験のデータ紹介 P1/2試験（First-in-human、オープンラベル試験）のデザイン



MDA, March 2022

主な選択基準

- ・ 年齢：4-17 歳
- ・ 自力歩行が可能
- ・ エクソン44スキッピング対象

主要評価項目

- ・ 安全性（有害事象及び副作用）及び忍容性

副次評価項目

- ・ ジストロフィンたんぱく質の発現量
- ・ 運動機能評価*
- ・ エクソン44スキッピング効率
- ・ 薬物動態
- ・ 血中CK値の推移
- ・ In vitroアッセイ

* 運動機能評価：NSAA (North Star Ambulatory Assessment)、TTSTD (床からの立ち上がり)、TTRW (10メートル走行/歩行)、6MWT (6分間歩行)、2MWT (2分間歩行)、TUG (Timed Up and Go)、PUL (Performance of Upper Limb)、定量的筋力評価



18

続きまして、NS-089/NCNP-02 の医師主導治験の結果を報告いたします。

この試験は国立精神・神経医療研究センター、NCNP において実施された医師主導治験になります。

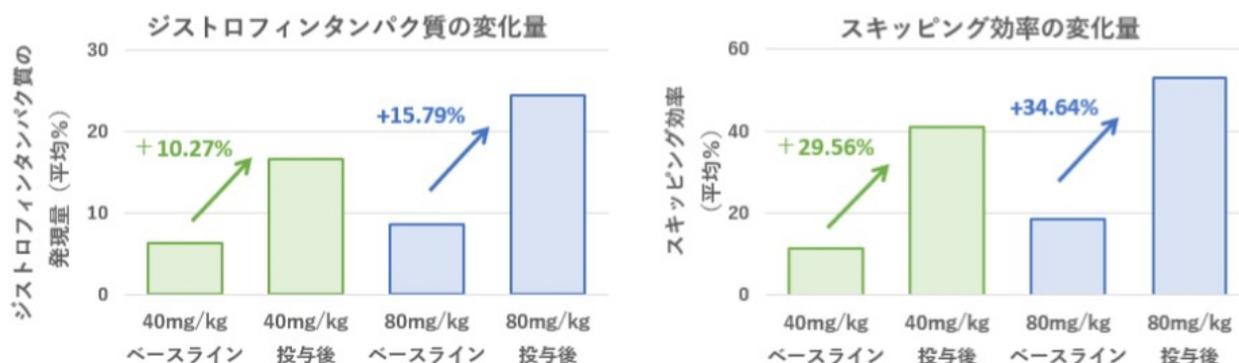
最初に、治験のデザインを示します。

細かい図で申し訳ありませんが、左側がパート1、用量漸増のパートとなります。1.62 ミリグラム/キログラムから徐々に用量を上げまして、40 ミリ、あるいは 80 ミリグラムまで用量を上げております。

パート2の部分では、40 ミリ、あるいは 80 ミリ、それぞれの用量で投与を継続しております。

その後、継続投与試験として、企業治験を現在実施中であります。

NS-089/NCNP-02の医師主導治験のデータ紹介 P1/2試験結果の要約



	ジストロフィンタンパク質の 変化量 (SD)	スキッピング効率 の変化量(SD)
40mg/kg(n=3)	10.27 (1.88)	29.56 (8.77)
80mg/kg(n=3)	15.79 (6.44)	34.64 (9.56)
平均(%)	13.03 (5.21)	32.10 (8.71)

MDA, March 2022

- 6例への投与（24週間）において、エクソンスキッピング効率及びジストロフィンタンパク質の有意な増加を確認した。また、安全性及び忍容性は良好であった。
- パート2（用量設定期）では、運動機能の維持、改善の傾向が認められた。
- 本試験は、被験者数（n=6）が少なく、プラセボ対照群を設定していないため、運動機能の維持などの本剤の有効性については更なる検証が必要である。



19

こちらは、パート2後の筋生検の結果となります。

ジストロフィンタンパク質の変化量であります。40 ミリグラム/キログラム投与群ではベースラインから 10.27%、80 ミリグラム/キログラム投与群ではベースラインから 15.79%のタンパク質の発現量の増加が見られました。

エクソン 44 スキッピング対象の患者さんは、ベースラインが高いですが、そこからでもかなり高いタンパク質の発現が見られました。ビルトラルセンで平均 5%程度でありましたので、これと比較してかなりのタンパク質の発現を誘導しているなということが見て取れます。

次は、右側、スキッピングの効率となります。こちらは 40 ミリグラムで 29.56%、80 ミリグラムで 34.64%というスキッピングの変化量の増大を見ました。

この医師主導治験におきまして、6 例への投与、24 週間において、エクソンスキッピングおよびジストロフィンタンパク質の有意な増加を確認いたしました。また、安全性および忍容性は良好でありました。

パート 2 部分では、短期間ではありますが、運動機能を見まして、維持・改善の傾向が見られております。

本試験は、被験者数が 6 例であり少なく、プラセボ対照群を設定していないことに加え、運動機能などは非常に短期間な評価であったことから、本剤の有効性についてはさらなる検証が必要であると考えます。

DMDパイプラインの開発状況



	開発段階	内容
NS-065/ NCNP-01	日米承認、 P3実施中	● P3試験、長期フォローアップ試験である502試験、進行例患者を対象とした211試験を実施中である。
NS-089/ NCNP-02	日米P2 準備中	● 国内の医師主導治験を終了し、継続投与試験を実施中である。 ● 日米P2試験開始に向けてFDAと協議を進める中で、非臨床安全性試験の結果について意見があり、第三者による専門家会議の開催を求められた。今年中には、第三者専門家による会議を終了し、今年度内にFDAと再度交渉を行う予定である。
NS-050/ NCNP-03	日米P1/2 準備中	● 日米P1/2試験開始に向けてFDAと協議を進める中で、追加の遺伝毒性試験の実施を求められたため、現在実施中である。今年度中には試験を終了し、FDAに提出予定である。
NS-051/ NCNP-04	日米P1/2 準備中	● 試験開始に向けて、PMDAと相談を進めている。FDAとも、今年度内にpre-INDを進める予定である。
エクソン45 スキッピング	前臨床	● 候補配列を選定し、非臨床試験を進めている。
エクソン55 スキッピング	前臨床	● 候補配列を選定し、非臨床試験を進めている。

次に、DMD パイプラインの開発状況に移ります。

NS-065、ビルトラルセンにつきましては、日米において早期承認されており、現在 P3 試験を実施中であります。

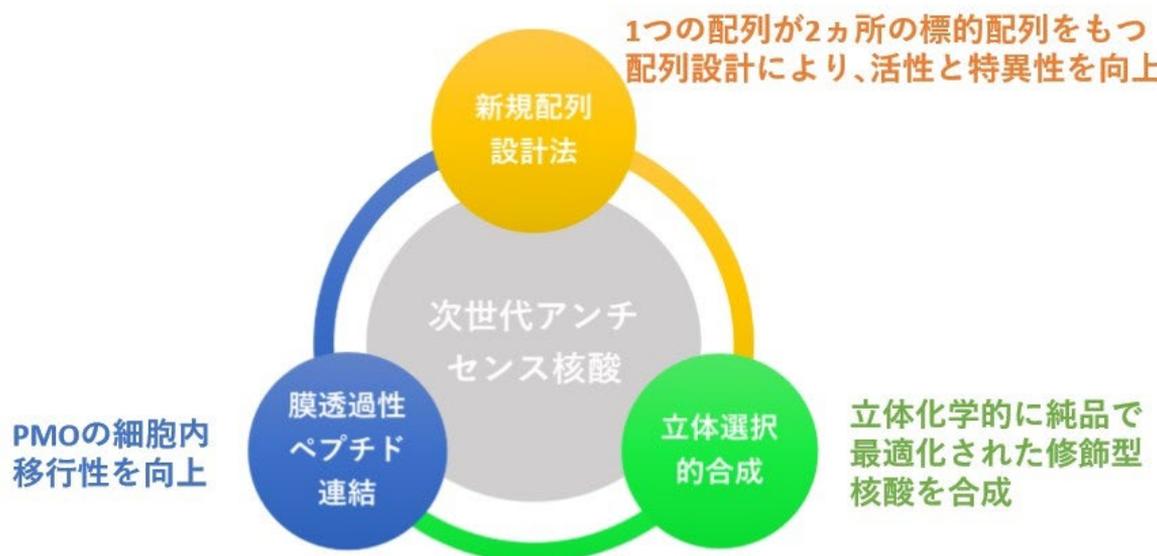
NS-089 につきましては、国内の医師主導治験を終了しまして、継続投与試験を実施中です。現在、日米の P2 試験開始に向けまして FDA と協議を進めております。非臨床安全性試験の結果について FDA から意見があり、第三者による専門家会議の開催を求められました。今年中にはこの委員会の会議を終了し、今年度中に FDA と再交渉を行い FDA と合意を取り、来年度早々には治験を開始したいと考えております。

次に NS-050 につきましては、日米の P1/2 試験を開始するため、現在 FDA と協議を進めております。その中で、追加の遺伝毒性試験の実施を求められました。我々は ICH のハーモナイゼーションに従いまして、遺伝毒性の危険性はないということ判断していたが、FDA からは ICH のハーモナイゼーションに沿わない形で追加試験の実施を求められました。追加試験は現在実施しており、今年中には試験が終了する予定であるため、FDA と今年度中に合意を取った上で、次年度には治験を開始したいと考えております。

NS-051 につきましては、試験開始に向けまして PMDA および FDA とも交渉を行っております。本年度内に pre-IND を進める予定にしております。

エクソン 45 および 55 を対象としたものにつきましては、配列候補は選定しておりますが、現在、非臨床試験を進めているところであります。

次世代アンチセンス核酸の開発



次世代アンチセンス核酸は、現行のアンチセンス核酸と比較して、分布、効果(持続性、強度)、安全性、および物性を改善することができる。これにより、他の疾患への核酸医薬の適用が広がる

次に、次世代の技術基盤についてお話ししたいと思います。

次世代のアンチセンス核酸といたしまして、われわれでは、ここに示しました三つのアプローチを進めております。

一つは新規の配列設計法ということで、一つの配列が2カ所の標的配列を認識して、活性および特異性を向上させるものであります。

次に立体選択的合成ということで、立体化学的に純品であり、最適化された修飾型核酸を合成するものであります。

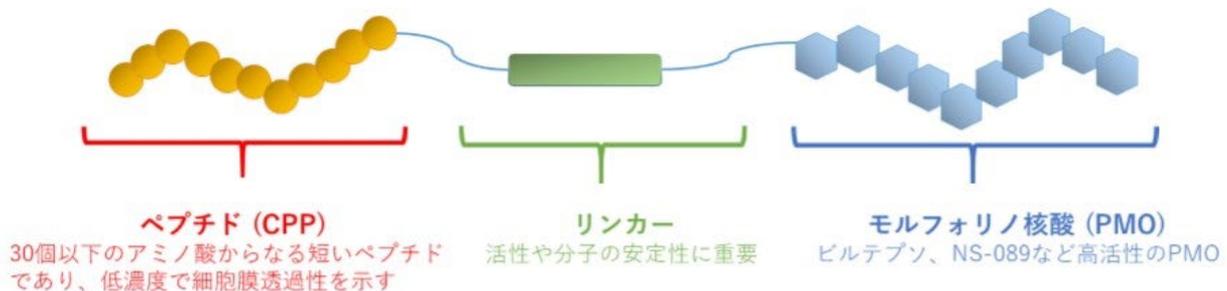
三つ目が膜透過性ペプチドを連結したものの、PPMO と呼ばれますが、PMO の細胞内の移行性を向上させるものであります。

こうしたアプローチによりまして、現行のアンチセンス核酸と比較して、分布、効果、持続性や強度、安全性および物性を改善することができます。これによりまして、現在の PMO の特性を改良し、現在の適用をより有効なものにすることが可能となります。加えて、他の疾患への核酸医薬の応用が広がると考えております。

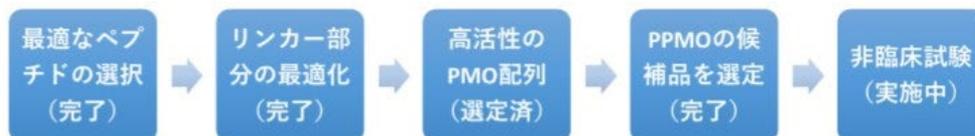
ペプチド連結型核酸



PPMO (ペプチド修飾型モルフォリノ核酸)



細胞膜透過性向上による核酸医薬品の動態改善を目的に、DDS技術としてCPPをモルフォリノ核酸に結合させた **PPMOの検討**を行っており、**薬効向上、投与頻度低減等**を目指している



まずは、ペプチド連結型核酸についてですが、膜透過性のペプチドをモルフォリノ核酸に連結したものであります。

真ん中にリンカーと書いてありますが、ペプチド連結型核酸については、ペプチドとモルフォリノ核酸だけで決まるのではなくて、リンカーの部分もかなり影響するのだなということ、現在実感しております。

下の記載の通り、ペプチドの選択およびリンカー部分の最適化、さらに核酸の配列につきましては既に選定済みでありますので、こういったものを組み合わせ、さらにはPMOの候補品の選定まで完了しております。現在、非臨床試験を実施しておりますので、そのうちに結果については報告することができると考えております。

先ほど申しましたように、膜透過性のペプチドを付けることによりまして細胞膜透過性が向上し、動態改善が成し遂げられ、薬効の向上、投与頻度の低減等を実現できると考えております。

立体選択的合成



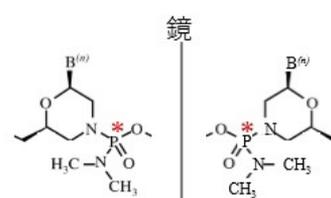
従来のPMO（立体異性体の混合物）



立体制御（単一の立体異性体）

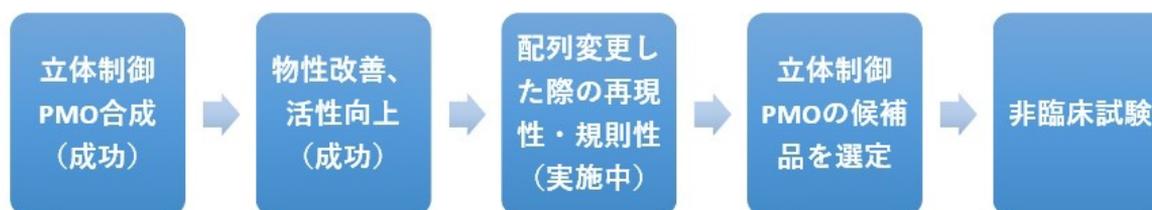


■：モノマー



モノマーには立体異性体が存在し、従来のPMOは立体混合物になる

立体化学的に純品で最適化された修飾型核酸を合成し、新しい付加価値（物性の改善効果・活性向上効果など）を創造する



次が、立体選択的合成になります。

この図にあります、赤いドットが付いておりますリン原子、Pのところにも不斉中心がありまして、ちょうど右手と左手の関係で、鏡で対照になりますと重なることはできるのですが、立体的に見ると違うという性質のものになります。

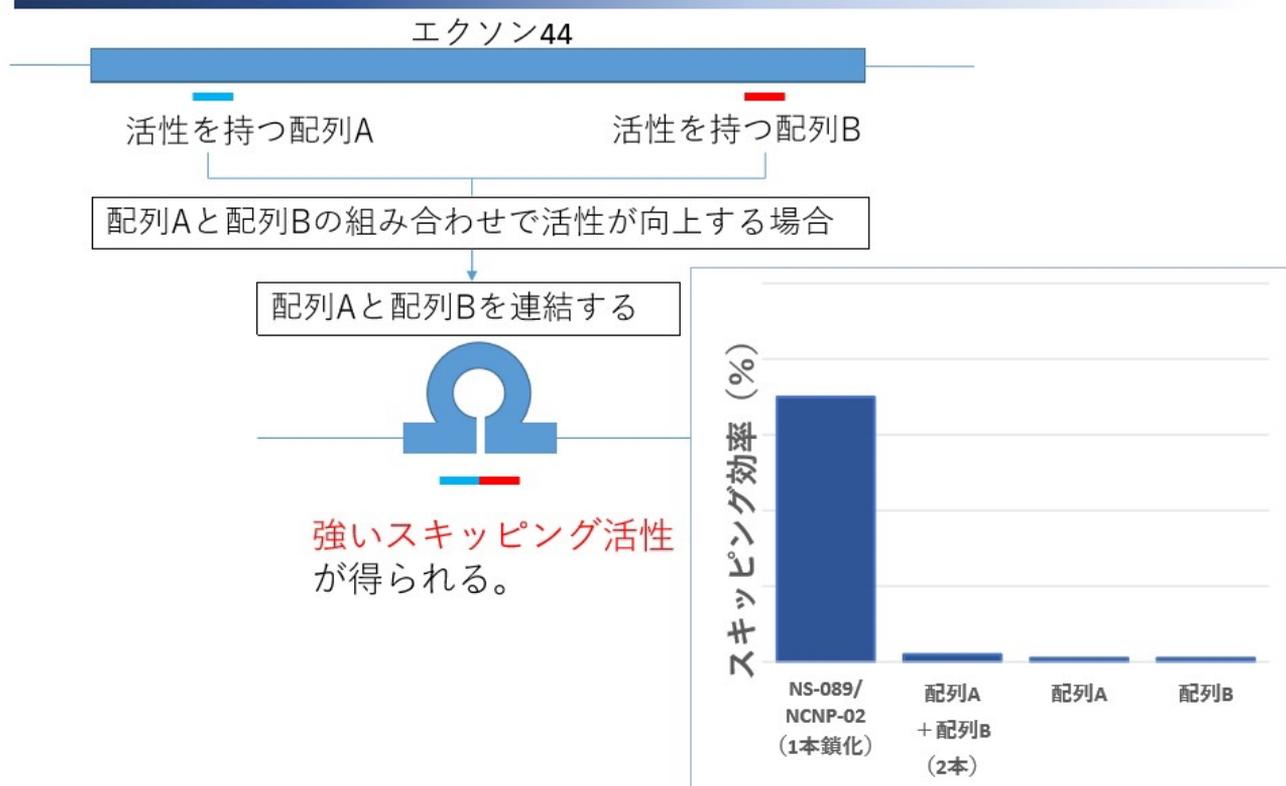
このリン酸部分の連結が PMO では、21 mer であれば 20 個、N マイナス 1 個ありますので、21 mer であれば 2 の 20 乗、こういった立体構造のバリエーションがあるということになります。

これをつくり分けることによりまして、今までそういった立体構造のばらばらなものの交じったものであったのが、純品として、一つの、物理化学的な性質を最適化した核酸をつくることができると考えております。

これによりまして、新しい付加価値、物性の改善、活性の向上などを実現することができると考えております。

現在の進行状況であります、下に書いてありますように、こうした立体選択的な PMO の合成ができるようになりました。いくつか検討を行いまして、物性の改善、活性の向上を確認しております。現在、一つの配列でそういったことを行いましたので、配列を他のものに変えて、再現性や立体構造の規則性などを確認しているところであります。この後、立体制御 PMO の候補品を決めまして、非臨床試験に進めていきたいと考えております。

新規配列設計法 (NS-089/NCNP-02)



次に NS-089 に用いている新規配列設計法についてです。

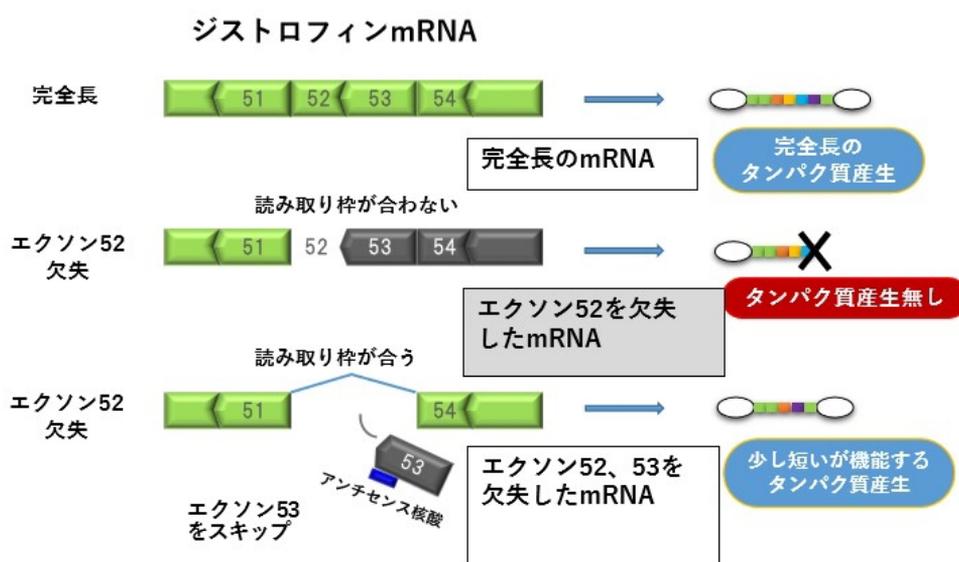
エクソン 44 の中に、普通であれば一つのターゲットがあって、そこに結合する配列を選択します。NS-089 の場合は、2 カ所、活性を起こす配列・領域がありましたので、おのおのに配列を設計いたしまして、それを連結しております。

皆さんご存じのように、ある程度核酸の長さがないと結合することができませんので、そういったおのおののサイトに結合する配列を設計して組み合わせると、非常に長いものになってしまうのですが、これをもう少し短くできるのではないかとことを考えまして、この絵にあります、活性を持つ配列 A と B のように、おのおのでは活性がないくらいまで短くしてしまった配列でも、そういった短い配列を連結することによって、1 本では得られない強い活性を得られることが分かりました。

こういう原理を使いましたのが NS-089 でありまして、エクソン 51 を対象としたものにもこの設計法を応用しております。

この右側のグラフですが、配列 A、配列 B、おのおのだけでは活性はありません。また、二つを交ぜても活性はほとんどありませんが、これらを 1 本に連結することにより、強い活性を実現しております。

核酸医薬 (エクソンスキッピング)



続きまして、さまざまな DMD へのアプローチについて説明いたします。

最初は、核酸医薬によるエクソンスキッピングです。

これはもう皆さんご存じかと思いますが、一番上が完全長のタンパク質が生産できる。2 番目がエクソン 52 を欠失した例で、この場合、タンパクの読み取り枠が合わなくなってしまいますので、タンパク質の生産ができなくなります。この読み取り枠ですが、3 の倍数であれば枠が合いますので、隣の 53 も併せて欠失であれば、読み取り枠が再び合って、少し短いけれども、機能するタンパク質を生産することができます。

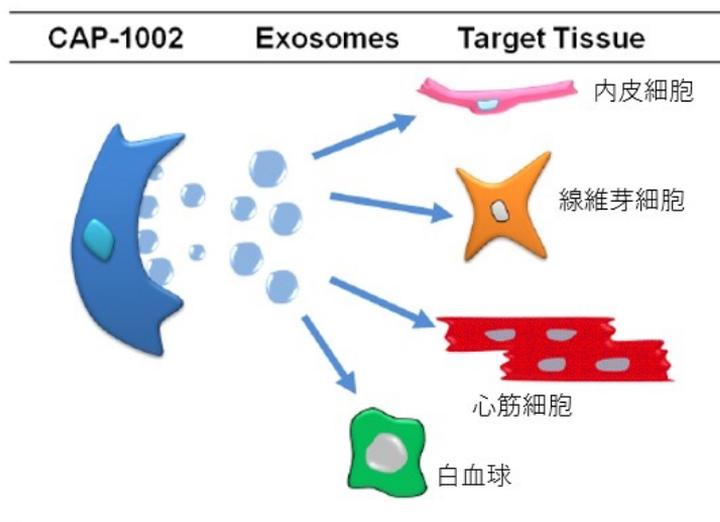
これを、アンチセンス核酸を導入してやることによって 53 をスキップさせてやるというのが、エクソン 53 スキップによる治療法となります。

細胞治療 CAP-1002



心筋由来細胞治療薬。

本品から分泌されるエクソソーム（細胞外小胞）により、酸化ストレス・炎症・線維化の低減や、細胞エネルギー・筋細胞生成の増加を促し、運動機能や心機能の低下を抑制すると考えられる。



続きまして、細胞治療 CAP-1002 の例です。

これは心筋由来の細胞治療薬となりまして、本品は細胞そのものが作用するのではなくて、本品から分泌されますエクソソーム、細胞外小胞という非常に小さな膜に囲まれた小胞が作用します。

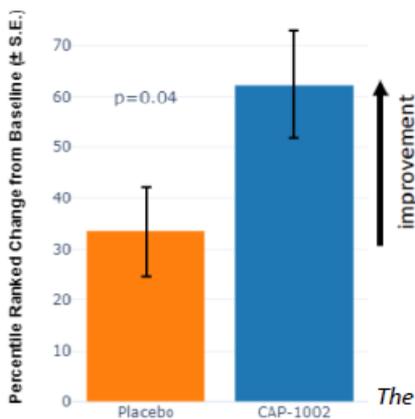
これによりまして、酸化ストレス・炎症・線維化の低減、あるいは細胞エネルギー・筋細胞生成の増加を促しまして、運動機能や心機能の低下を抑制すると考えられております。

絵に描いておりますように、エクソソームが出て、内皮細胞、線維芽細胞、心筋細胞、白血球、こういったものに作用して、総合的に効果が得られると考えております。

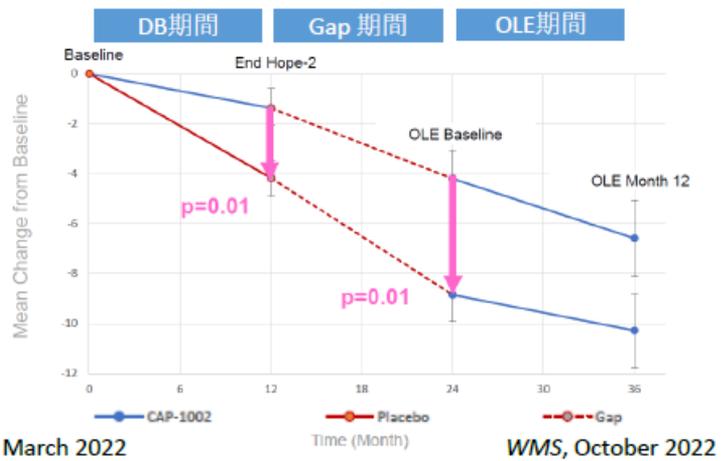
細胞治療 CAP-1002 : HOPE-2試験 + OLE試験



Δ=1.8 points in CAP-1002 vs. placebo at 12-months



The Lancet, March 2022



WMS, October 2022

HOPE-2 DB : PULスコア

HOPE-2 DB+OLE : PULスコア

主な選択基準

- ・ 年齢 : 10 歳以上
- ・ 歩行不能または 10m歩行に10秒以上かかる
- ・ 上肢が口まで上がるが 頭頂まで上がらない

投与期間

- ・ DB期間 : CAP-1002またはプラセボを3ヶ月毎に4回投与
- ・ Gap 期間 : COVID-19パンデミックのため投与できず
- ・ OLE期間 : CAP-1002を3か月ごとに2年間投与

結果

CAP-1002は上肢機能の低下を長期にわたり遅らせた。



29

これは HOPE-2 試験、P2 試験のデータの一部ではありますが、この薬剤は歩行できない患者さんに使用されますので、上腕の運動機能で評価しております。

左側がプラセボ、右側が CAP-1002 を投与した例ですが、これぐらいの上腕機能の改善効果が見られております。

青い線 CAP-1002 を投与した人、赤い線がプラセボとなります。最初の DB 期間というところで試験を開始して、投与群とプラセボで差が見られております。Gap 期間というところがありますが、ここは COVID-19 のパンデミックの影響で投与ができなかった時期になります。この間も差は維持されるだけではなくて、むしろちょっと広がっております。その後、両群に対して投与しており

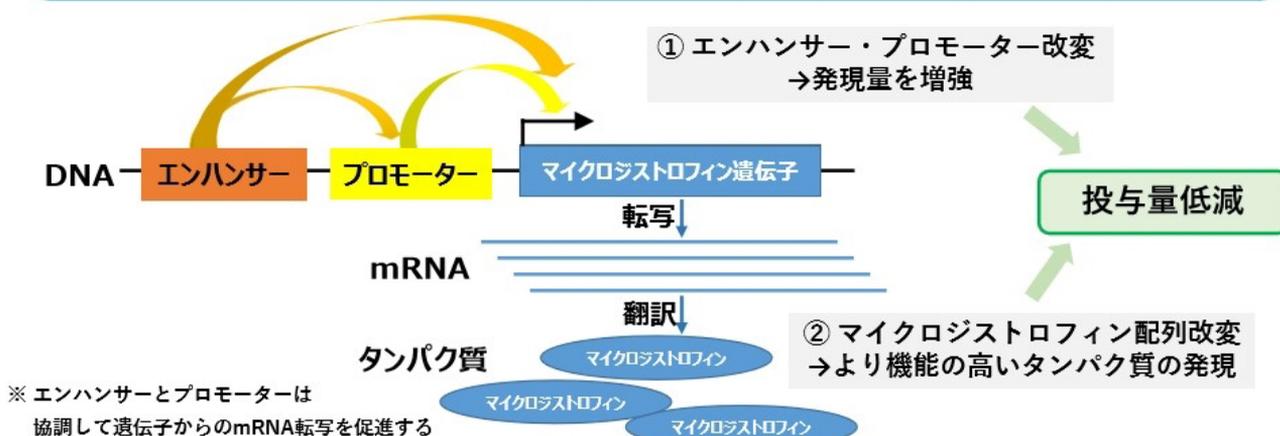
ます OLE 期間では、傾きがほぼ同様になっておりますが、最初の差が維持された形になっております。

この結果、CAP-1002 は、上腕の機能の低下を長期間にわたってプラセボ群と比較して遅らせることが明らかとなっております。現在、CAP-1002 については P3 試験を実施中であります。

遺伝子治療（当社における取り組み）



マイクロジストロフィン開発品の課題：高用量かつ全身投与による、重篤な有害事象



コンセプト：開発品と同等以上の薬効を示しつつ、安全性を向上させたマイクロジストロフィン遺伝子治療薬

次に、遺伝子治療であります。これは、当社の取り組みということで紹介させていただきます。

DMD の治療であります、マイクロジストロフィンの現在の開発品の課題としては、非常に高用量でありまして、全身投与であるということが大きな課題であると考えております。重篤な安全性上の有害事象が生じる可能性があるということで、非常に問題だと考えております。

我々は、これを改善するために、エンハンサー・プロモーター領域を改変しまして、一つのベクター当たりの発現量を増やしてやることで低用量化を図ってやろう、もう一つは、マイクロジストロフィン自体の設計を変更してやることによりまして、全長から3分の1以下に縮めないといけませんので、そこの部分を工夫してやることにより、より機能の高いタンパク質をつくるということで、低用量化に寄与できるのではないかと考えております。この二つの組み合わせで、開発品と同

等以上の薬効を示して、安全性を向上させたマイクロジストロフィンを発現させる遺伝子治療薬について現在取り組んでいるところであります。

3つの治療における位置づけ



	長所	短所
核酸医薬 (Exon skipping)	<ul style="list-style-type: none"> ・複数回投与が可能 ・長期の安全性・薬効のデータあり 	<ul style="list-style-type: none"> ・対象患者が絞られる ・治療効果は骨格筋のみ
細胞（エクソソーム）治療	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格筋だけでなく、心臓にも作用する可能性あり ・歩行不能の患者さんの上腕機能を改善出来る可能性あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行可能者に効果があるかどうか不明 ・細胞の規格・流通の難易度が高い
遺伝子治療 (マイクロジストロフィン)	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格筋だけでなく心臓にも有効な可能性あり ・エクソンスキッピング対象以外を対象患者に出来る可能性あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量全身投与による免疫毒性 ・現時点で複数回投与は困難 ・短鎖化ジストロフィンで運動機能が十分に改善するか不明



患者さんの遺伝的背景や状況、時期に応じて、最適な治療の組み合わせが有ると考えている。

最後に、この三つの治療における位置づけについて、われわれなりに考察してみました。

核酸医薬、細胞（エクソソーム）の治療法、遺伝子治療、こういったものは、それぞれに当然長所と短所がありまして、こういったものの組み合わせによりまして最適な治療ができるのではないかと考えております。

核酸治療では、複数回投与をしないといけないということもあります。長期の安全性、薬効のデータがあるというのもメリットですが、一つのターゲットに、決まったタイプの患者さんにしか投与できないということ、現在の核酸では骨格筋のみであって、心筋には行きにくいということがあります。

エクソソーム治療でありますと、骨格筋だけでなく、心臓にも、他の臓器にも行くのですが、そういったところに作用する可能性があります。歩行不能患者さんの上腕筋を改善できるというデータが出てきつつあります。短所としては、歩行可能な患者さんに効果があるかどうかはまだ分から

ない。また、細胞を扱いますので、細胞の規格・流通といったところの難易度が高いと考えております。

遺伝子治療につきましては、骨格筋だけでなく心臓にも有効な可能性があります。また、タイプによりませんので、エクソンスキッピング以外の対象患者さんにも利用できる可能性があります。短所としては、高用量全身投与による免疫毒性、現時点では複数回投与は非常に難しいこと、短鎖化ジストロフィンでタンパクの全長を3分の1以下に縮めておりますので、こういったもので十分に運動機能が回復するかどうか不明であると考えております。

一番下のところに示している図ですが、これは9月に米国の専門医を訪れたときに、その方が考えておられることを図にしてみたところであります。

その方がおっしゃっていたのは、エクソンスキッピングの対象ではない方は、遺伝子治療しか現在は選択肢がないですが、エクソンスキッピングが対象の患者さんでは、最初、患者さんの幹細胞がある程度あるため、エクソンスキッピングにより患者さんの筋細胞が壊れるのをできるだけ防いでやって、そういった筋細胞の量を維持してやるのがいいだろうとおっしゃっていました。そういった幹細胞が少なくなっていったときは、遺伝子治療が一つの選択肢になって、外からマイクロジストロフィンを入れてやるのがいいのかもしれないとおっしゃっていました。

ただ、遺伝子治療の場合は、理論的にずっと長期間効果が持続するのは難しいと考えられますので、遺伝子治療の効果が減弱したところでエクソンスキッピングに戻る、あるいは歩行不能となっていた場合には、エクソソーム、細胞治療に移るといったことが考えられるのではないかとということをおっしゃっていました。

これにつきましては、それぞれの治療法が承認されて、臨床的なエビデンスがたまった上で、患者さんの遺伝的な背景や状況・時期に応じて、どういった治療が最適なのかが確立していくのではないかと考えております。

以上となります。ありがとうございました。