

2023年度 R&D説明会

**2023年12月12日
日本新薬株式会社**

イントロダクション

代表取締役社長 中井 亨



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.



グローバルに独自性を追求

いまだ治療ニーズが満たされていない領域・分野に
価値ある医薬品を世界に提供



自社創薬

導入

PLCM



オープン
イノベーション



DX
(AI創薬)

基盤技術

低分子医薬・核酸医薬・新たな創薬モダリティ

PLCM : プロダクトライフサイクルマネジメント

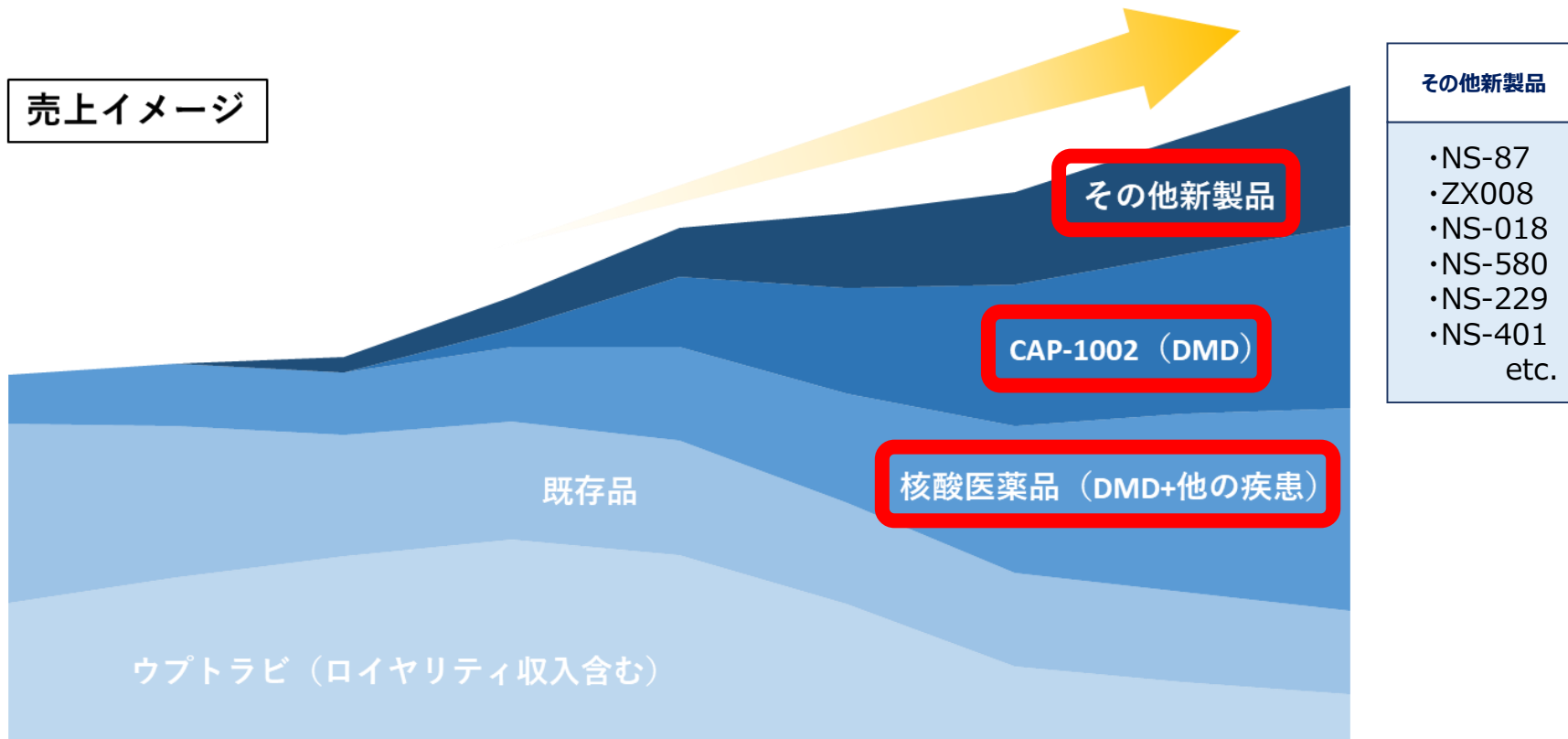
＜グローバル展開の考え方＞

- ・ 自社展開 : 患者さんの数が少なく情報提供を行う医療施設数が比較的限られるような疾患領域
- ・ パートナー企業との連携 : 推定される患者さんの数が一定数以上の疾患領域



持続的な成長をめざして

ウプトラビのpatent cliffを克服し、日本新薬が持続的に成長していくために
新たな成長ドライバーを確立する。



2022年度

DMDを対象とした核酸医薬品や細胞医療製品に加え、その他の新製品が
当社の持続的な成長をけん引する品目になると考える。



研究開発について

取締役研究開発担当 高垣 和史



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

DMDのアップデート



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

DMDパイプラインの進捗状況

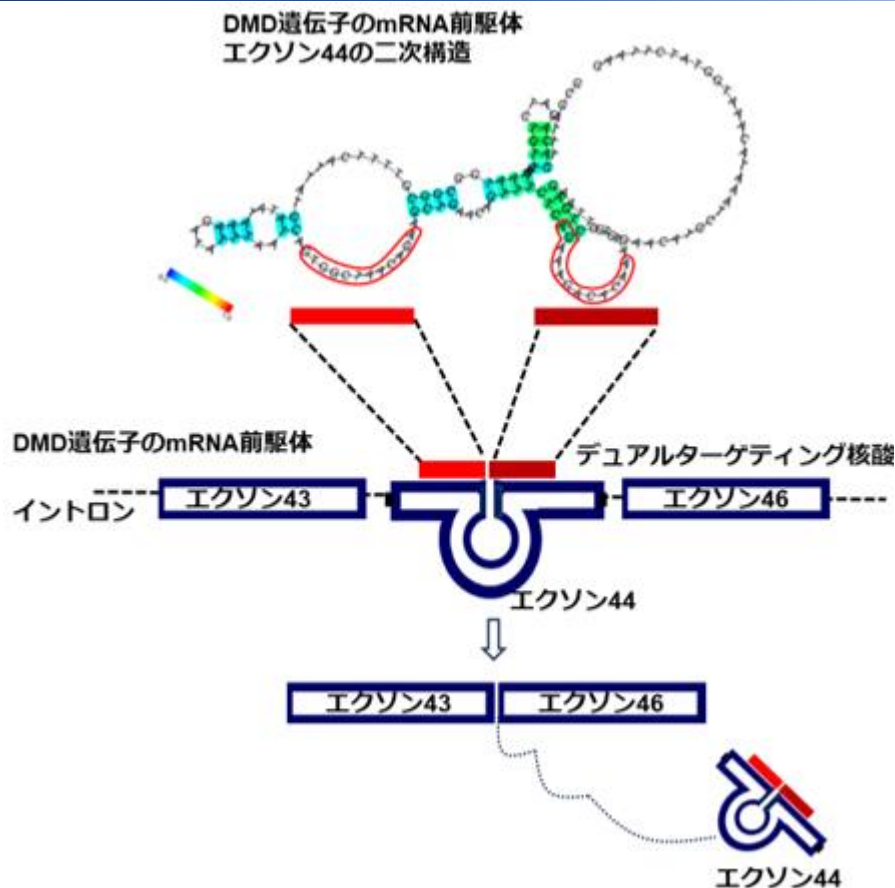


開発品目	対象エクソン	患者割合 % of DMD	スケジュール	開発段階					
				Research	Preclinical	Ph1	Ph2	Ph3	Launch
NS-065/ NCNP-01	Exon 53	8%	FY2024春頃 P3データ発表	Global Ph3 / Launch (US, JP)					
NS-089/ NCNP-02	Exon 44	6%	FPI: FY2023 LPO: FY2025	Preparation for Ph2 (US, JP)					
NS-050/ NCNP-03	Exon 50	4%	FPI: FY2023 LPO: FY2026	Prep. for Ph1/2 (US, JP)					
NS-051/ NCNP-04	Exon 51	13%	FPI: FY2023 LPO: TBD						
Exon 45 Skipping	Exon 45	8%	TBD						
Exon 55 Skipping	Exon 55	2%	TBD						
CAP-1002	-	-	Futility analysis 2023末 Topline data 2024末						
PPMO	TBD	TBD	TBD						
Gene therapy	-	-	TBD						

PPMO: ペプチド修飾型モルフォリノ核酸、FPI: First Patient In, LPO: Last Patient Out

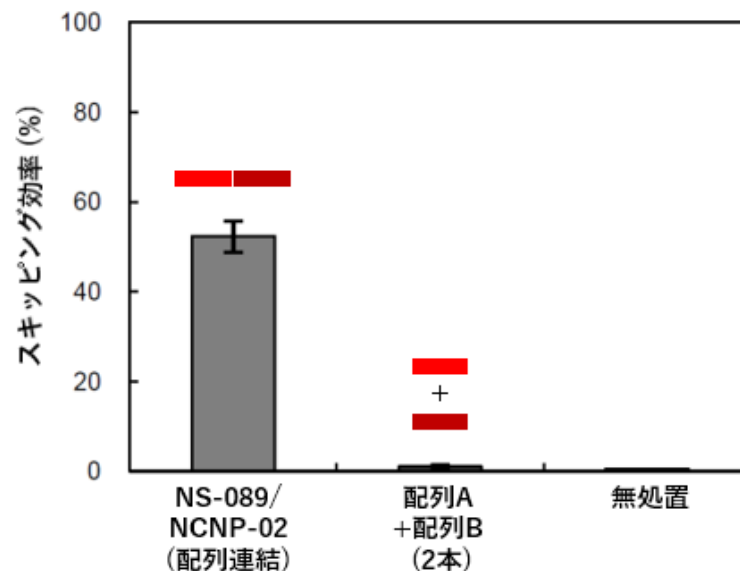


NS-089/NCNP-02 エクソン44スキップ治療



NS-089/NCNP-02 作用機序のイメージ図

エクソン45欠失のDMD患者さんにNS-089/NCNP-02を用いてエクソン44スキップを誘導し、やや短縮型のジストロフィンの発現を回復させる



- 特許出願技術である新規高活性配列探索法。
- 2ヶ所の離れた塩基配列を標的とする、世界初の配列連結型のデュアルターゲティング・アンチセンス核酸医薬。
- DMD患者さん由来の筋細胞で、ジストロフィンタンパク質の発現が誘導。

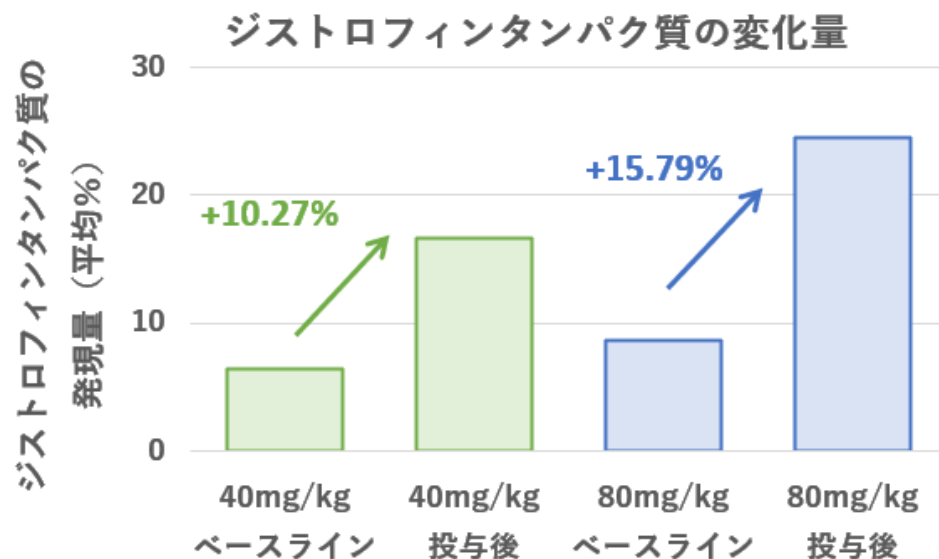
論文名 Exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy: NS-089/NCNP-02, a dual-targeting antisense oligonucleotide

著者 Naoki Watanabe, Yuichiro Tone, Tetsuya Nagata, Satoru Masuda, Takashi Saito, Norio Motohashi, Kazuchika Takagaki, Yoshitsugu Aoki and Shin'ichi Takeda

掲載誌 Molecular Therapy Nucleic Acids



NS-089/NCNP-02の医師主導治験 ジストロフィンタンパク質発現量



	ジストロフィンタンパク質の変化量% (SD)
40mg/kg(n=3)	10.27 (1.88)
80mg/kg(n=3)	15.79 (6.44)
平均(%)	13.03 (5.21)

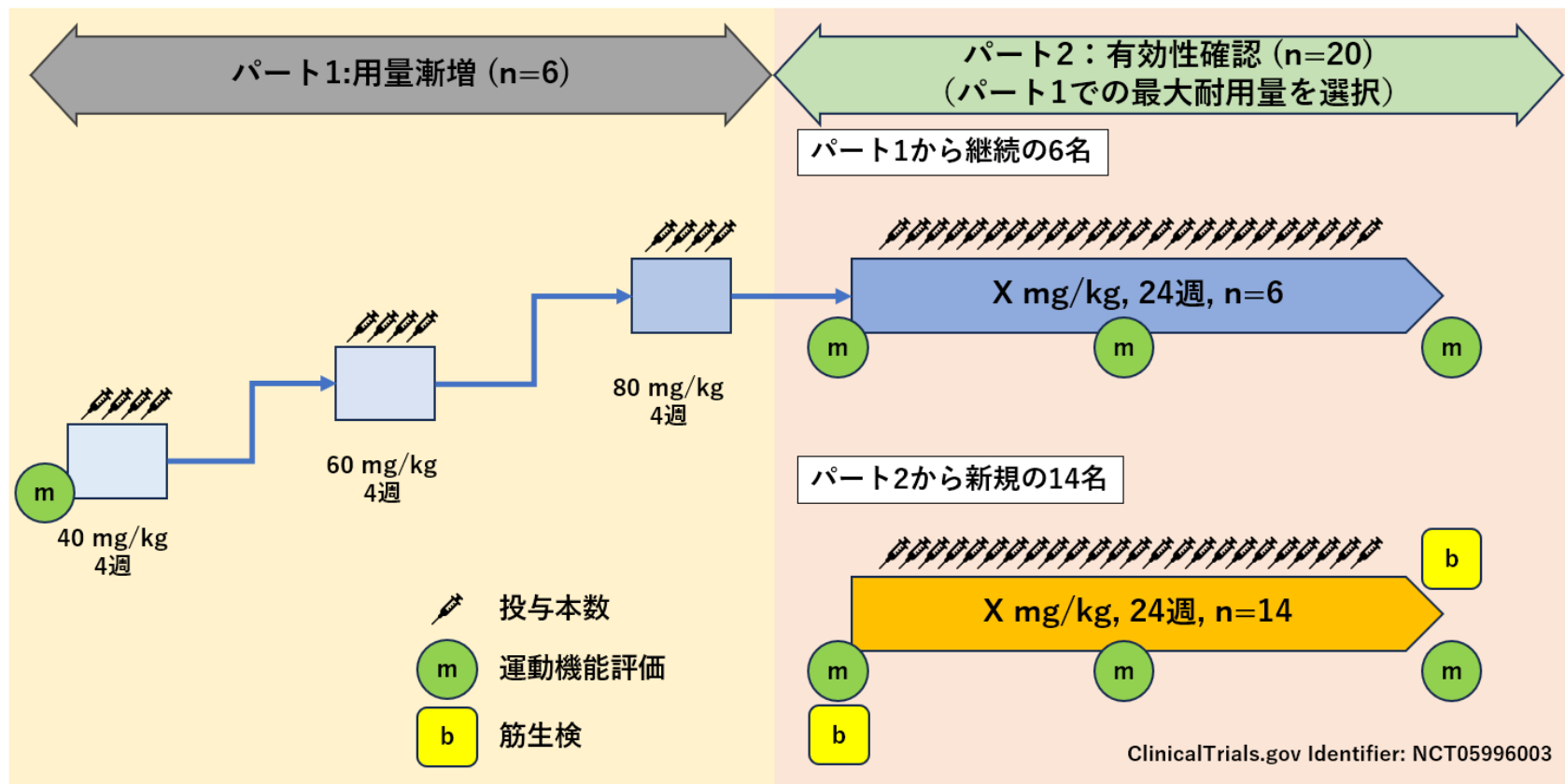
ClinicalTrials.gov identifier NCT4129294

- 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。

NS-089/NCNP-02 エクソン44スキップ治療



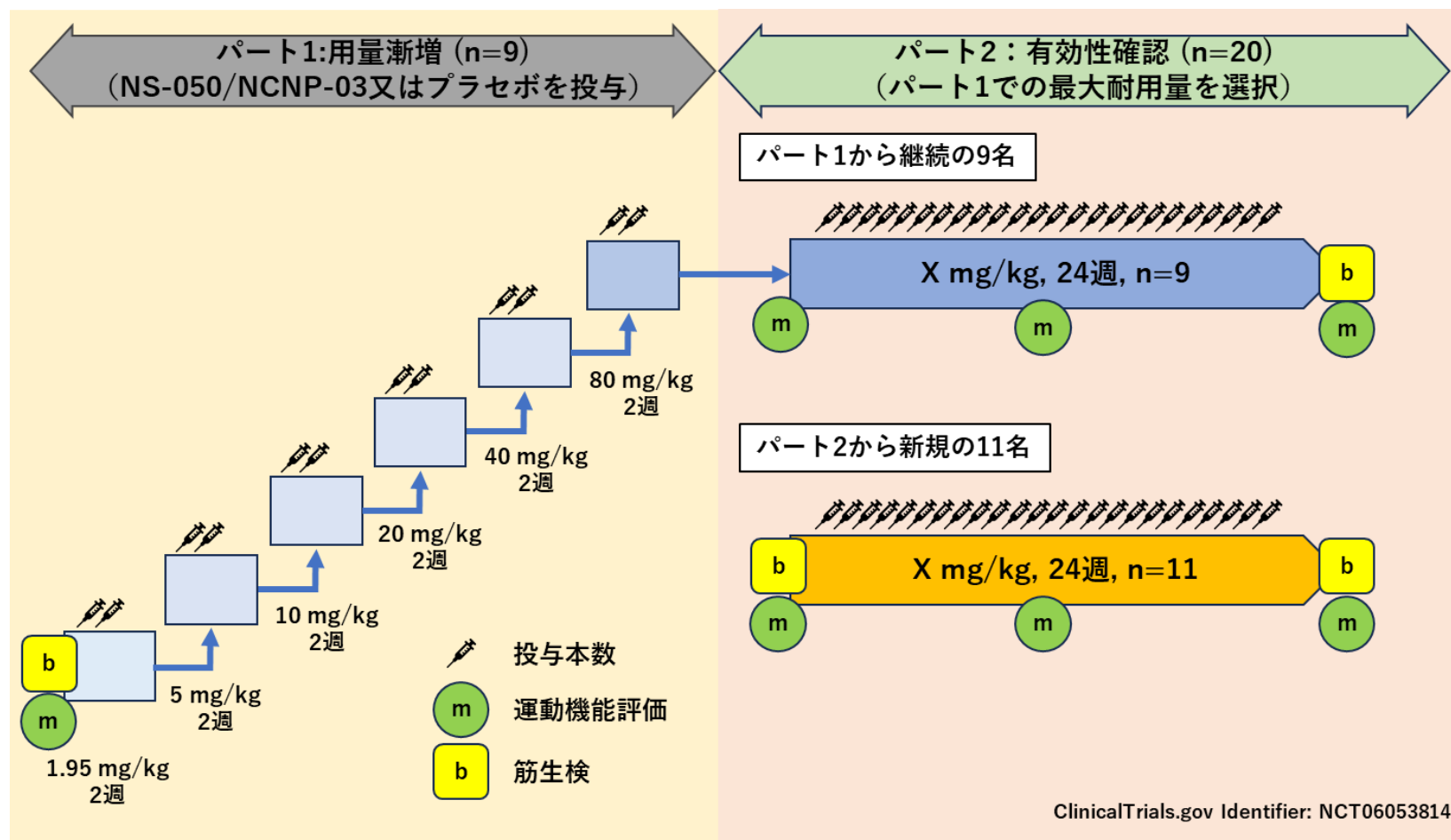
米国FDAから、オーファンドラッグ、希少小児疾患、ブレイクスルーセラピーの指定を受け、
現在、グローバルP2試験準備中



NS-050/NCNP-03 エクソン50スキップ治療

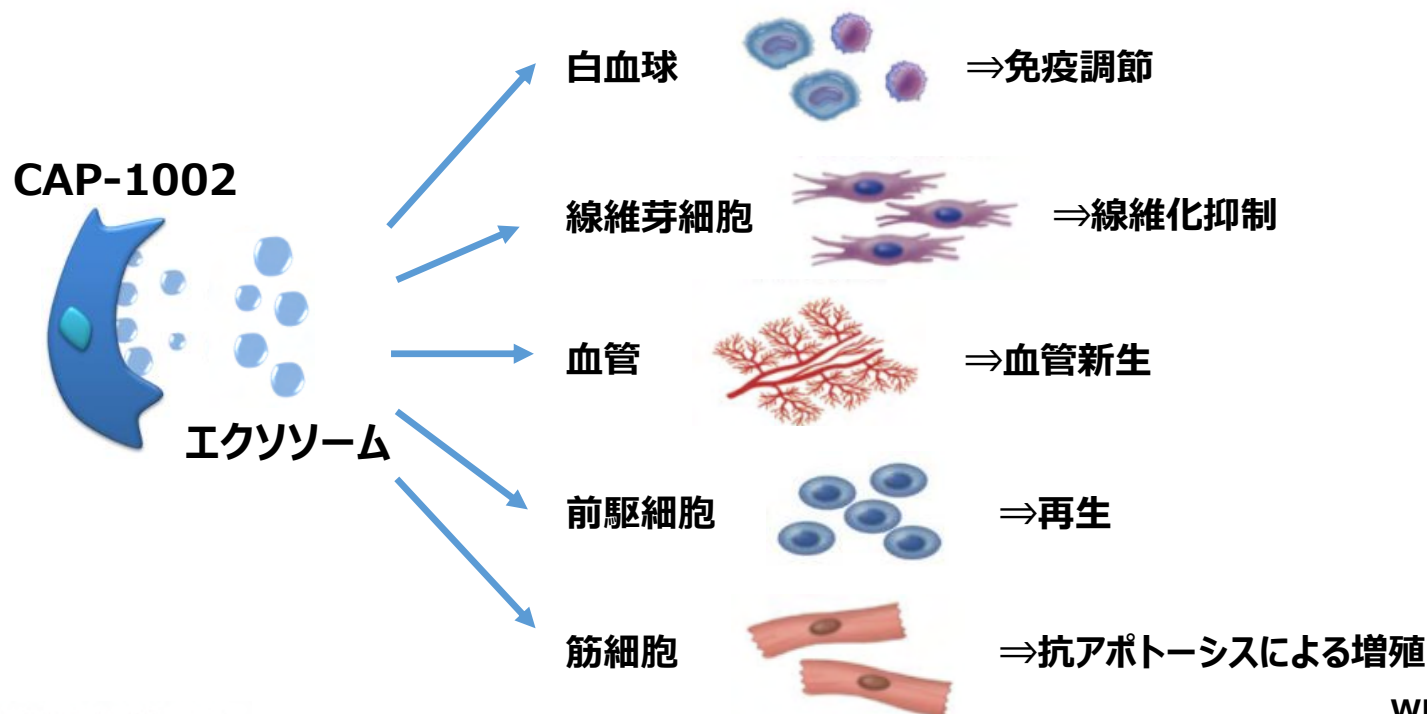


米国FDAおよびPMDAと治験計画について合意し、グローバルP1/2試験の準備中

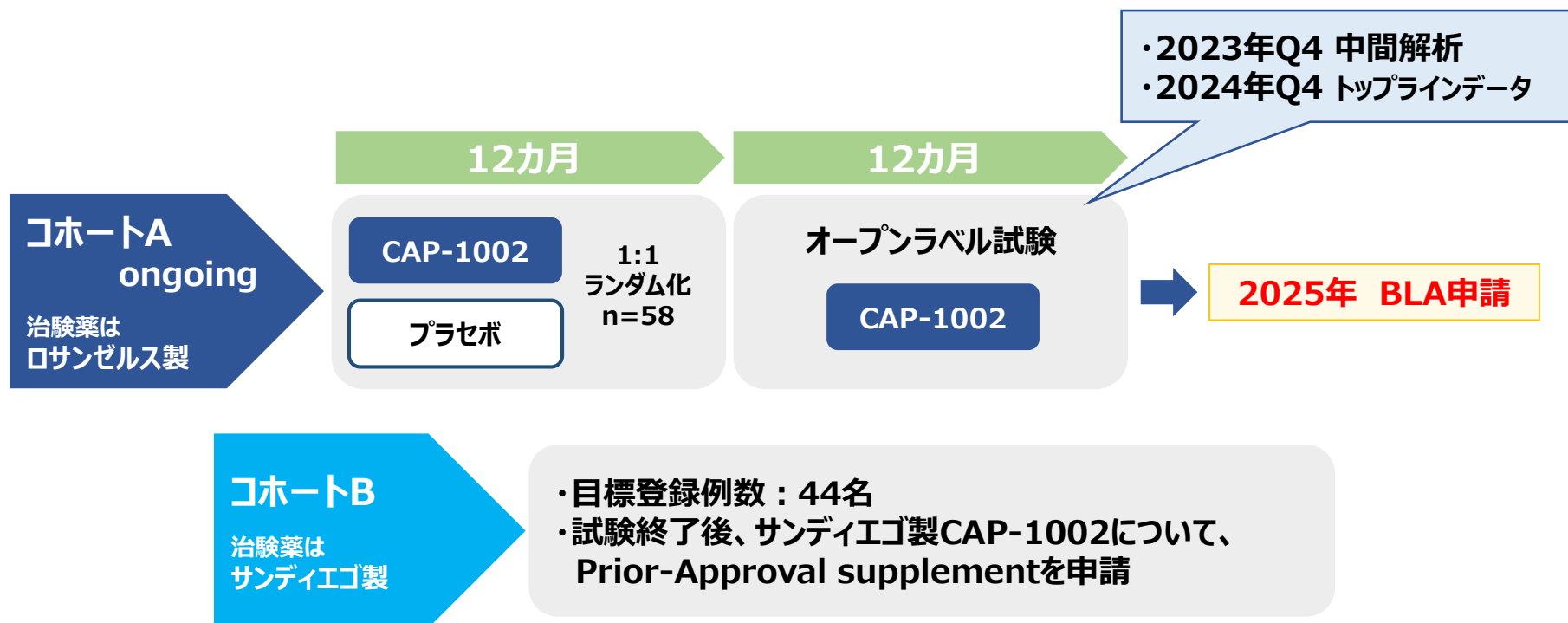


CAP-1002 細胞治療

- 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。
- P2試験（HOPE-2試験）では、上腕機能（以下、PUL）及び心機能に対する有効性が認められ、OLE試験でその効果が長期間持続することを確認。
- 現在P3試験（HOPE-3試験）を実施中。2023年8月にプロトコルを修正した。



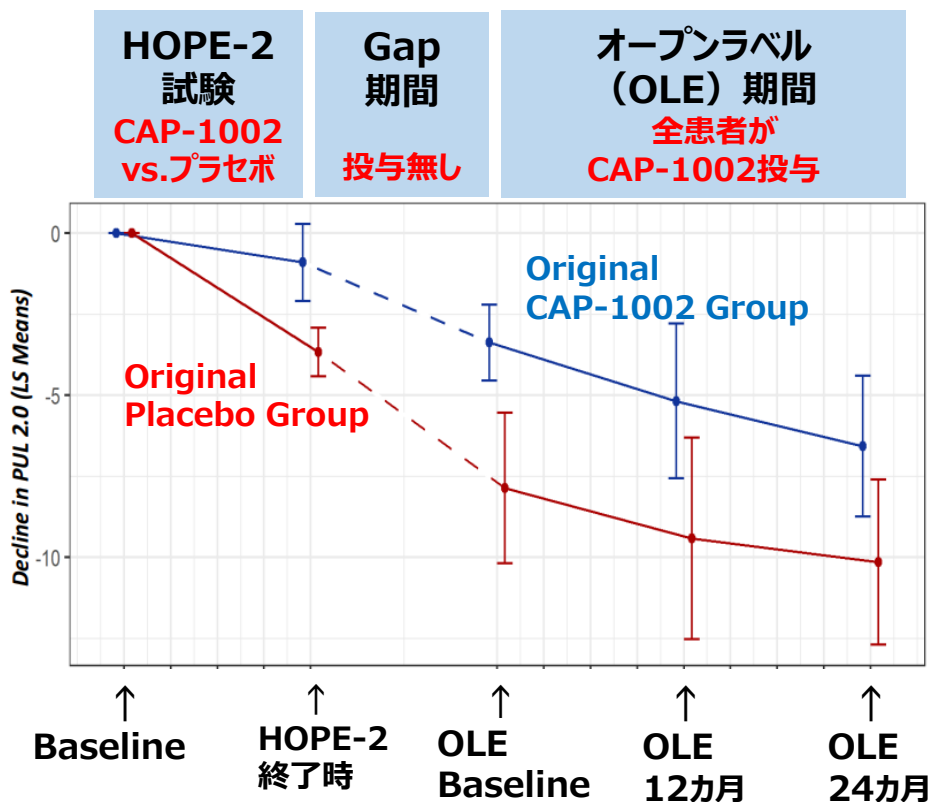
CAP-1002 HOPE-3試験のプロトコル修正



- 臨床試験用製剤をロサンゼルスで製造しているが、発売に備えてカプリコール社がサンディエゴに工場を設立した。
- HOPE-3試験をコホートA（ロサンゼルス製）とコホートB（サンディエゴ製）の2つの試験とした。
- 試験デザインとBLA申請までのスケジュールについて、FDAとTypeBミーティングで合意した。

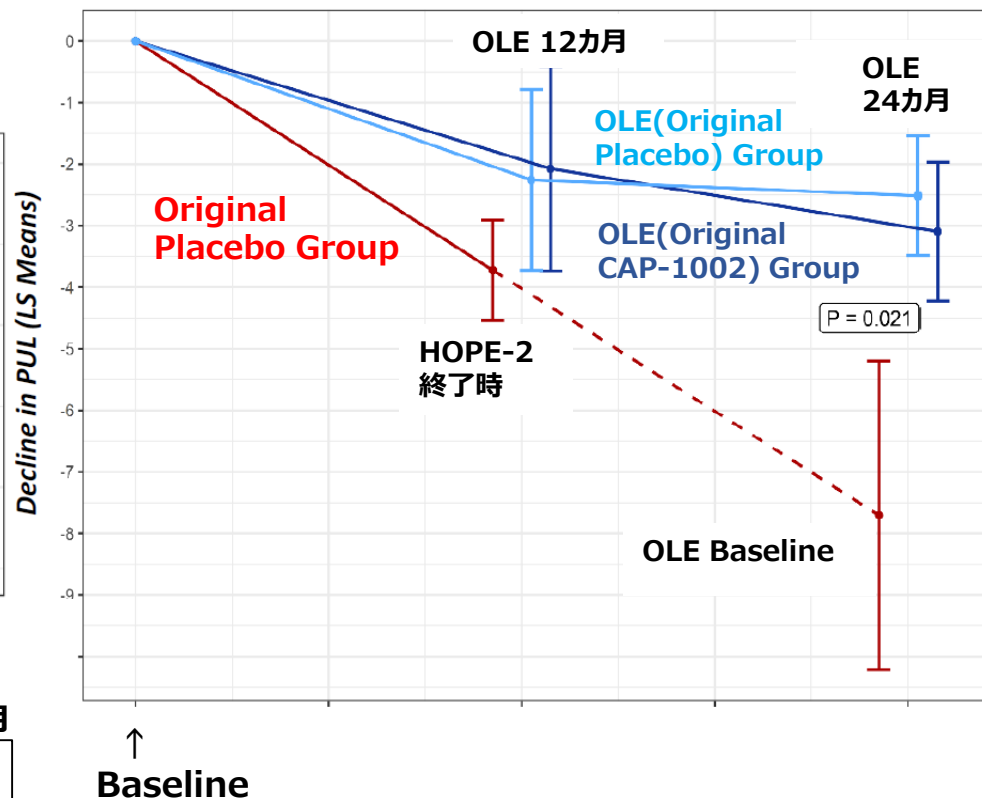


CAP-1002 HOPE-2試験+OLE試験



投与期間

- ・HOPE-2試験：CAP-1002またはプラセボを3ヵ月毎に4回投与
- ・Gap期間：未治療期間
- ・OLE期間：CAP-1002を3ヵ月毎に2年間投与



WMS, October 2023より改変

The linear mixed model uses all available data.

- HOPE-2-OLE における CAP-1002 による 24 カ月間の治療後の平均 PUL 2.0 低下は 2.8 ポイントであったのに対し、24ヵ月間治療を受けなかった HOPE-2 プラセボ患者は平均 7.7 ポイント低下した。
- CAP-1002 治療を受けた患者は、疾患の進行が 64% 軽減されたことを示した。



CAP-1002 中間解析についてのリリース



December 11, 2023



Capricor Therapeutics Announces Continuation of Phase 3 HOPE-3 Trial of CAP-1002 in Duchenne Muscular Dystrophy Based on Completion of Interim Futility Analysis

--Favorable Interim Futility Analysis Results--

*--Successful Completion Triggers First Milestone Payment Under U.S. Agreement with
Nippon Shinyaku--*

*--HOPE-3 (Cohort A) Enrollment Complete; Topline Data Expected in the Fourth Quarter of
2024; Cohort B Enrollment Initiated--*

*--Company Plans to Request a Meeting with FDA in the First Quarter of 2024 to Further
Discuss Opportunities for Expedited Approval Pathways--*

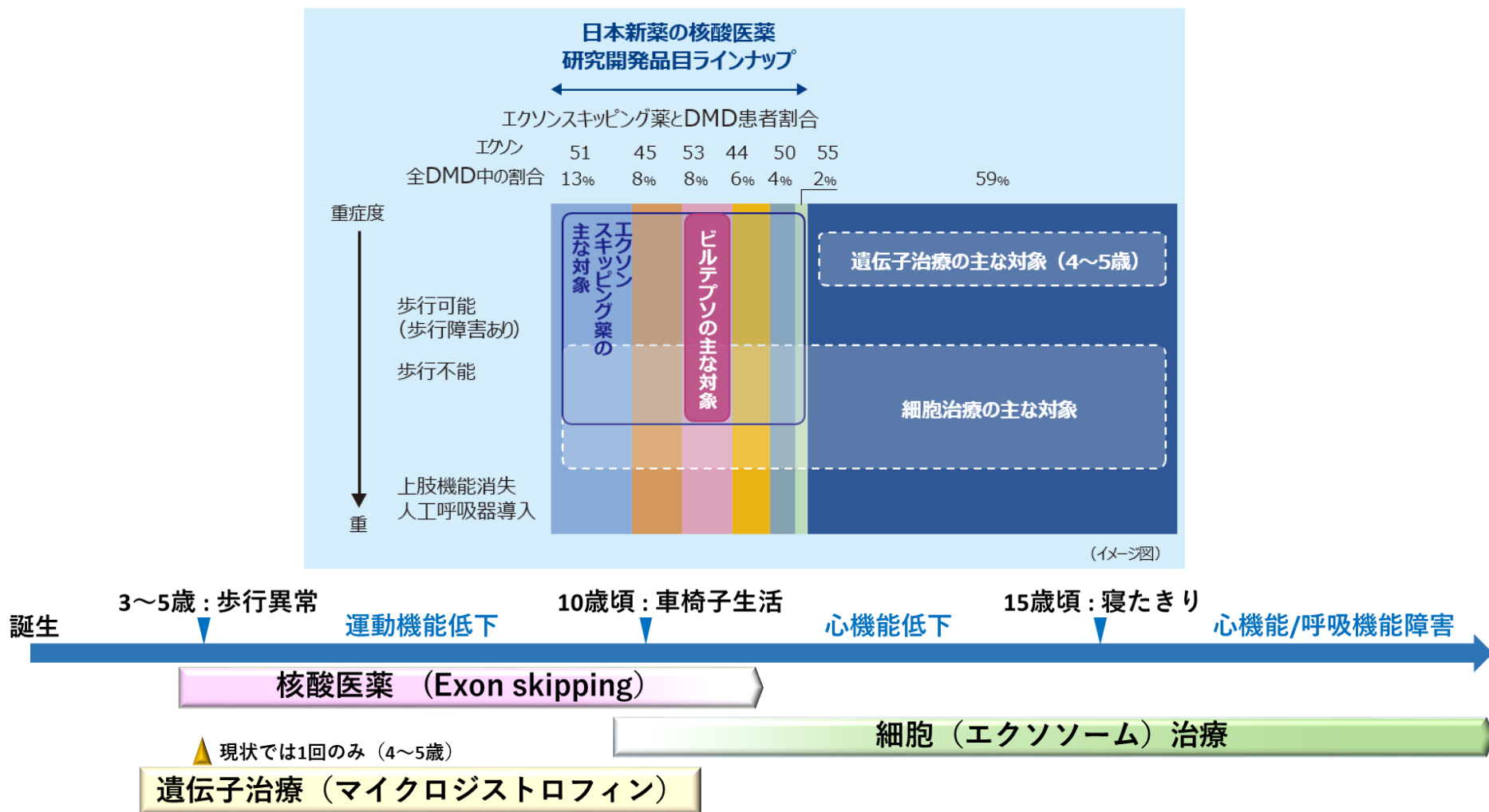
2023/12/11 カプリコール社リリースより抜粋



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.



現在のDMD治療の考え方



複数のモダリティの治療薬を取りそろえることで、さまざまな遺伝的背景や疾患進行度に応じて、より多くの患者さんが最適な治療を受けられるように取り組んでいる。



DMD以外のパイプライン

研究開発パイプライン（DMD除く）



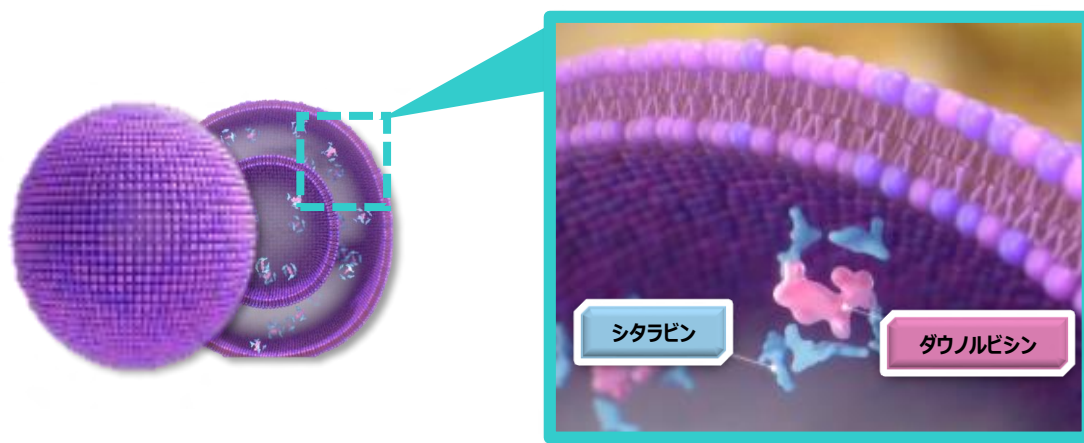
開発段階	開発記号 (一般名)	領域分類	適応	オリジン	開発	スケジュール
申請中	NS-87 (daunorubicin / cytarabine)	血液がん	高リスク急性骨髄性白血病	導入：ジヤス・ファーマ シューティカルズ社	自社	FY2023 申請 FY2023 承認見込
申請中	ZX008 (フィソラミン塩酸塩)	難病・希少疾患	レノックス・ガストー症候群	販売提携：ユーシービー社 (旧ゾジエックス社)	ユーシービー社 (旧ゾジエックス社)	FY2023 申請 FY2023 承認見込
P III	ZX008 (フィソラミン塩酸塩)	難病・希少疾患	CDKL5欠損症	販売提携：ユーシービー社 (旧ゾジエックス社)	ユーシービー社 (旧ゾジエックス社)	FY2025 試験終了
P III	GA101 (ホノマズマ)	難病・希少疾患	ループス腎炎	導入：中外製薬株式会社	共同：中外製薬株式会社	適応拡大:2026年以降
P III	GA101 (ホノマズマ)	難病・希少疾患	小児特発性ネフローゼ症候群	導入：中外製薬株式会社	共同：中外製薬株式会社	適応拡大:2026年以降
P III	GA101 (ホノマズマ)	難病・希少疾患	腎症を伴わない 全身性エリテマトーデス	導入：中外製薬株式会社	共同：中外製薬株式会社	適応拡大:2026年以降
P II	NS-018 (ilginatinib)	血液がん	骨髄線維症	自社	自社	LPO: FY2024 (TBD)
P II	NS-304 (レキシルグ)	循環代謝系	閉塞性動脈硬化症	自社	自社	FY2024 試験終了
P II	NS-304 (レキシルグ)	難病・希少疾患	小児肺動脈性肺高血圧症	自社	共同：ヤンセンファーマ株式会社	FY2025 試験終了
P II	NS-580	婦人科疾患	子宮内膜症	自社	自社	FY2023 試験終了
P II	NS-580	泌尿器疾患	慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群	自社	自社	FY2024 試験終了
P II 準備中	NS-229	難病・希少疾患	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	自社	自社	FY2025 試験終了
P I / II	NS-401 (tagraxofusp)	血液がん	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍	導入：タリニ社	自社	FY2026 試験終了
P I	NS-917 (radgocitabine)	血液がん	再発・難治性急性骨髄性白血病	導入： テルトライファーマ株式会社	自社	FY2025 試験終了
P I	NS-161	炎症性疾患	炎症性疾患	自社	自社	FY2023 試験終了
P I	NS-025	泌尿器疾患	泌尿器疾患	自社	自社	FY2023 試験終了
P I	NS-863	循環代謝系	循環代謝系疾患	自社	自社	FY2024 試験終了



NS-87 高リスク急性骨髄性白血病治療



予定販売名	ビキセオス
有効成分	シタラビン、ダウノルビシン
組成	1バイアル中、シタラビン 100 mg及びダウノルビシン 44 mg 含有（シタラビンとダウノルビシンのモル比が5：1） - 直径 100nmのナノスケールの二重構造リポソームに封入
承認申請	2023年6月



JAZZ社HP Mechanism of Delivery
<https://vyxeospro.com/mechanism-of-delivery>



●高リスク急性骨髄性白血病について

申請効能である高リスクAMLは、AMLの中でも予後が悪いとされる「骨髄異形成関連変化を伴うAML」および「治療関連AML」を指す。

●患者層

AML全体*の半数程度が高リスクAMLであり、その中でも強力化学療法適応患者が、本剤の対象患者となり得る。現在、主として7+3療法（シタラビン、アントラサイクリン併用）が用いられているが、本剤は臨床試験で対照群の7+3療法と比べ有意に全生存期間の延長を示した。

*AML患者数についての正確な統計はないが、白血病全体では1年間当たり14,000人が診断されている（がん統計）

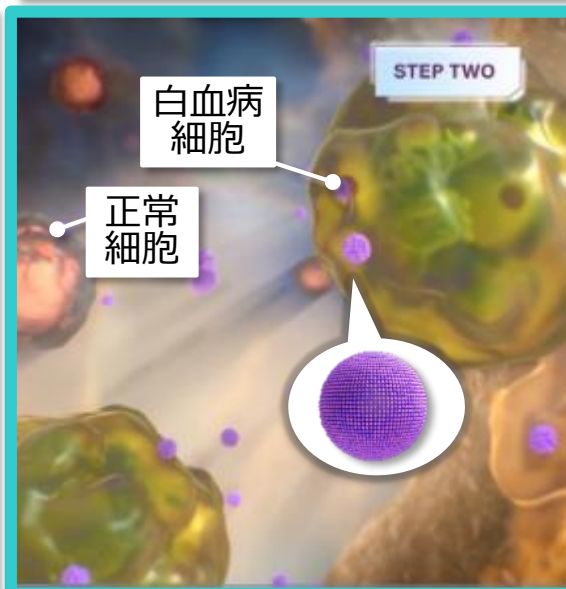
NS-87の特長

- シタラビンとダウノルビシンを5:1のモル比で配合したリポソーム製剤。
- リポソームのまま骨髄に到達し、長時間残存する。
- 白血病細胞に取り込まれ、細胞内でリポソームが分解されて有効成分を放出し、薬効を発揮する。

骨髄に到達、残存



白血病細胞に取り込み



細胞内で有効成分放出





NS-87の投与時間・期間

NS-87と7+3療法の比較（海外P3試験）



JAZZ社HP VYXEOS preparation and administration
<https://vyxeospro.com/dosing-ordering/preparation>

寛解導入療法
(1サイクル)

寛解導入療法
(2サイクル、必要時)

寛解後療法
(1~2サイクル)

NS-87

DAY 1	90分間静脈内投与
DAY 3	90分間静脈内投与
DAY 5	90分間静脈内投与

7+3療法 (5+2)

DAY 1	7日間持続静注	15分間点滴静注
DAY 2		15分間点滴静注
DAY 3		15分間点滴静注
DAY 4		
DAY 5		
DAY 6		
DAY 7		

DAY 1	90分間静脈内投与
DAY 3	90分間静脈内投与

DAY 1	5日間	15分間点滴静注
DAY 2		15分間点滴静注
DAY 3		
DAY 4		
DAY 5		

DAY 1	90分間静脈内投与
DAY 3	90分間静脈内投与

DAY 1	5日間	15分間点滴静注
DAY 2		15分間点滴静注
DAY 3		
DAY 4		
DAY 5		





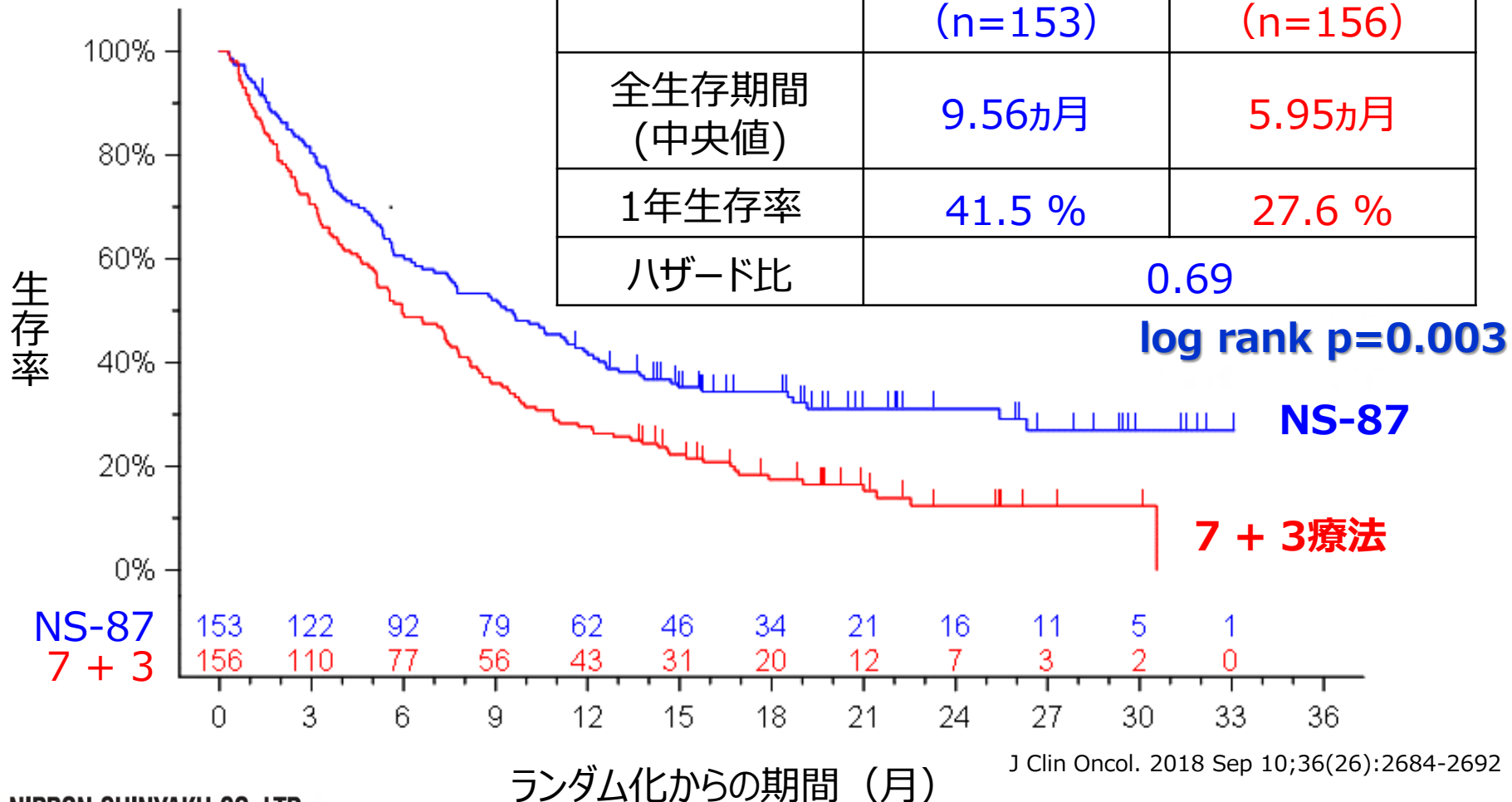
NS-87 海外P3試験

対象患者：60～75歳の未治療高リスクAML 309例

対 照 群：7 + 3 療法（シタラビン 100 mg/m² + ダウノルビシン 60 mg/m²）

【主要評価項目：全生存期間（OS）】

	NS-87 (n=153)	7+3療法 (n=156)
全生存期間 (中央値)	9.56ヵ月	5.95ヵ月
1年生存率	41.5 %	27.6 %
ハザード比	0.69	



J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2684-2692



NS-87 国内P1/2試験概要



デザイン	単群、非盲検
治験の目的	高リスクAML患者を対象にNS-87の薬物動態、安全性及び有効性を検討する。
対象患者集団	高リスクAML
登録期間	2019年8月 ～ 2021年10月

- 当社が実施した国内P1/2試験、ならびにJazz社が実施した海外P3試験の成績に基づき、本年6月に製造販売承認申請した。
- 希少疾病用医薬品指定取得済。

NS-580 子宮内膜症治療



開発段階	P2b試験
開発形態	自社開発
作用機序	膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1 (mPGES-1) 阻害
適応症	子宮内膜症
剤形	経口薬
特徴	✓ ホルモン作用のない子宮内膜症治療剤で鎮痛効果と病巣の改善効果を期待 ✓ 副作用が少なく長期的な服用が可能



子宮内膜症



子宮内膜の組織が本来あるべき子宮の内側以外の部位に生着し、
月経サイクルに伴って増殖と出血を繰り返す慢性炎症性疾患

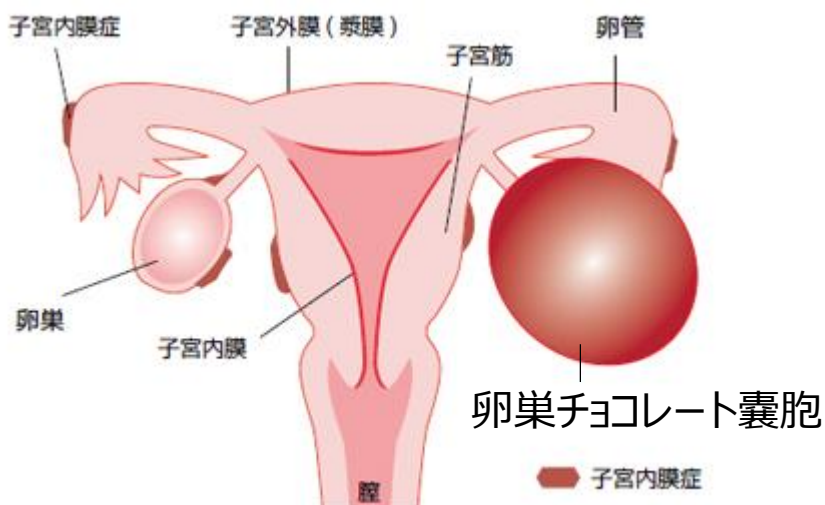
NS-580



疼痛

月経時骨盤痛
慢性骨盤痛
排便痛
性交痛

不妊



図：日本産婦人科HP掲載の図を一部改変



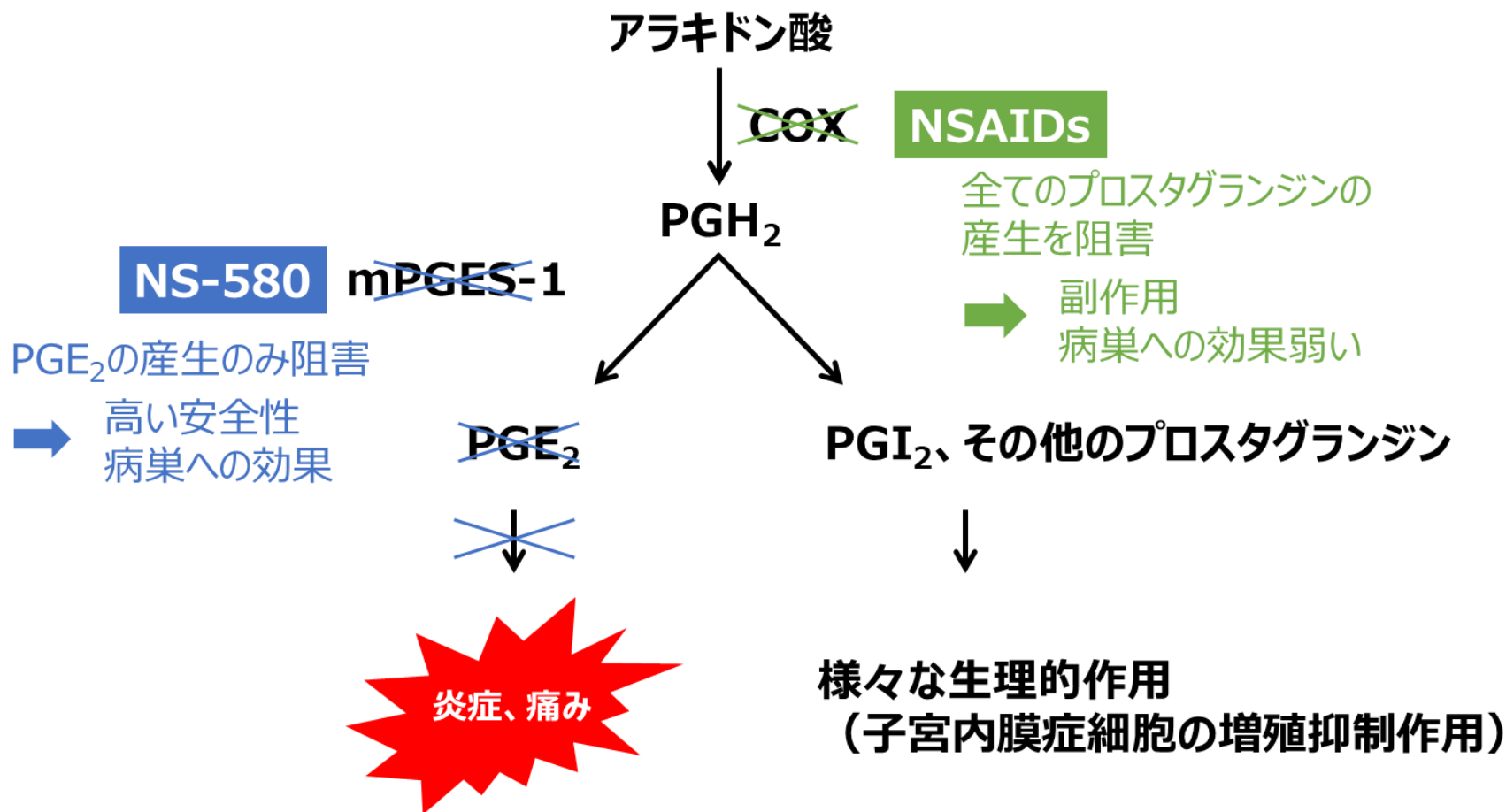
図：おしえて生理痛HPより

性成熟期女性の約10%に発症し、
現代女性のQOLを著しく低下させる要因になる。

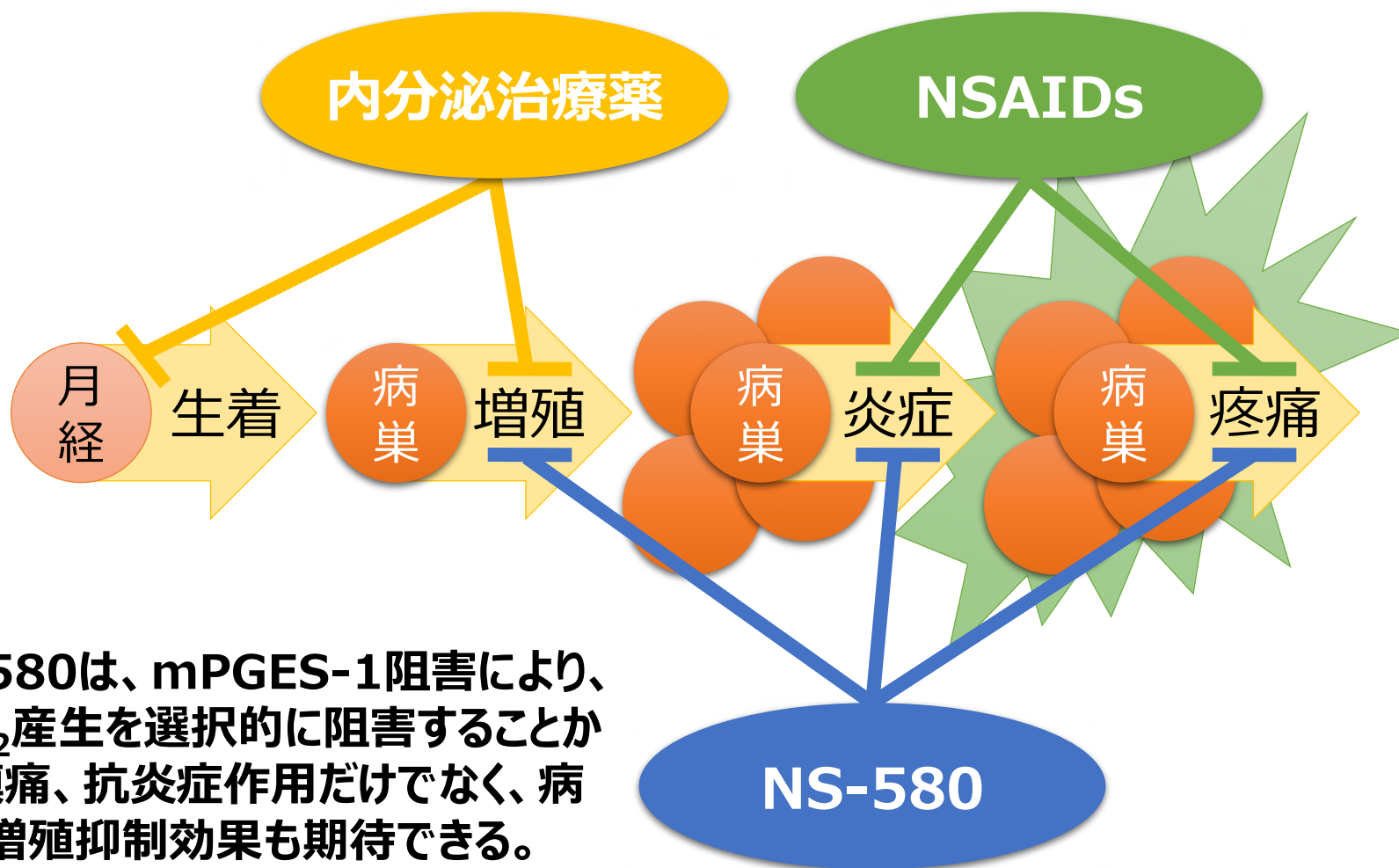


NS-580 作用メカニズム

mPGES-1阻害により、PGE₂産生を選択的に阻害する



子宮内膜症の病態に対する、各薬剤の作用点



NS-580は、mPGES-1阻害により、 PGE_2 産生を選択的に阻害することから、鎮痛、抗炎症作用だけでなく、病巣の増殖抑制効果も期待できる。

NS-580 子宮内膜症P2a試験



治験デザイン	ランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較
主な評価項目	VAS（Visual analog scale）変化量
用法用量	用法：1日1回食後に経口投与 1回用量：プラセボ、100 mg、300 mg
目標症例数	150例 （100 mg群、300 mg群：各60例、プラセボ群：30例）

P2a試験にて、NS-580の鎮痛効果を確認した。



NS-580 子宮内膜症P2b試験

治験デザイン	ランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較
主な評価項目	VAS変化量
用法用量	用法：1日2回食後に経口投与 1回用量：プラセボ、50 mg、100 mg、150 mg
目標症例数	372例（50 mg群、100 mg群、150 mg群、プラセボ群）



NS-580 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群



開発段階	P2a試験
開発形態	自社開発
作用機序	膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1 (mPGES-1) 阻害
適応症	慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群 (CP/CPPS)
剤形	経口薬

慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群



精神症状

- ・不安
- ・ストレス
- ・QOL低下

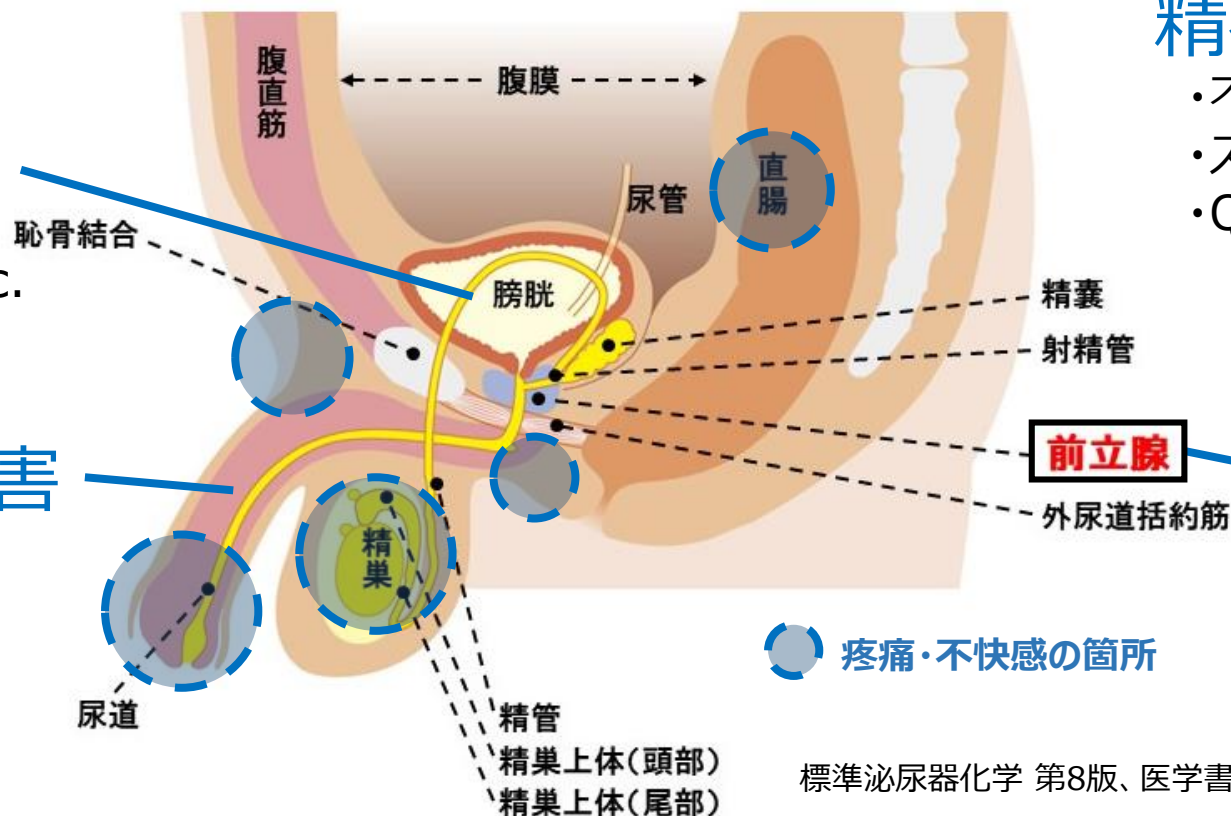


炎症

排尿障害

- ・頻尿
- ・尿勢低下etc.

性機能障害



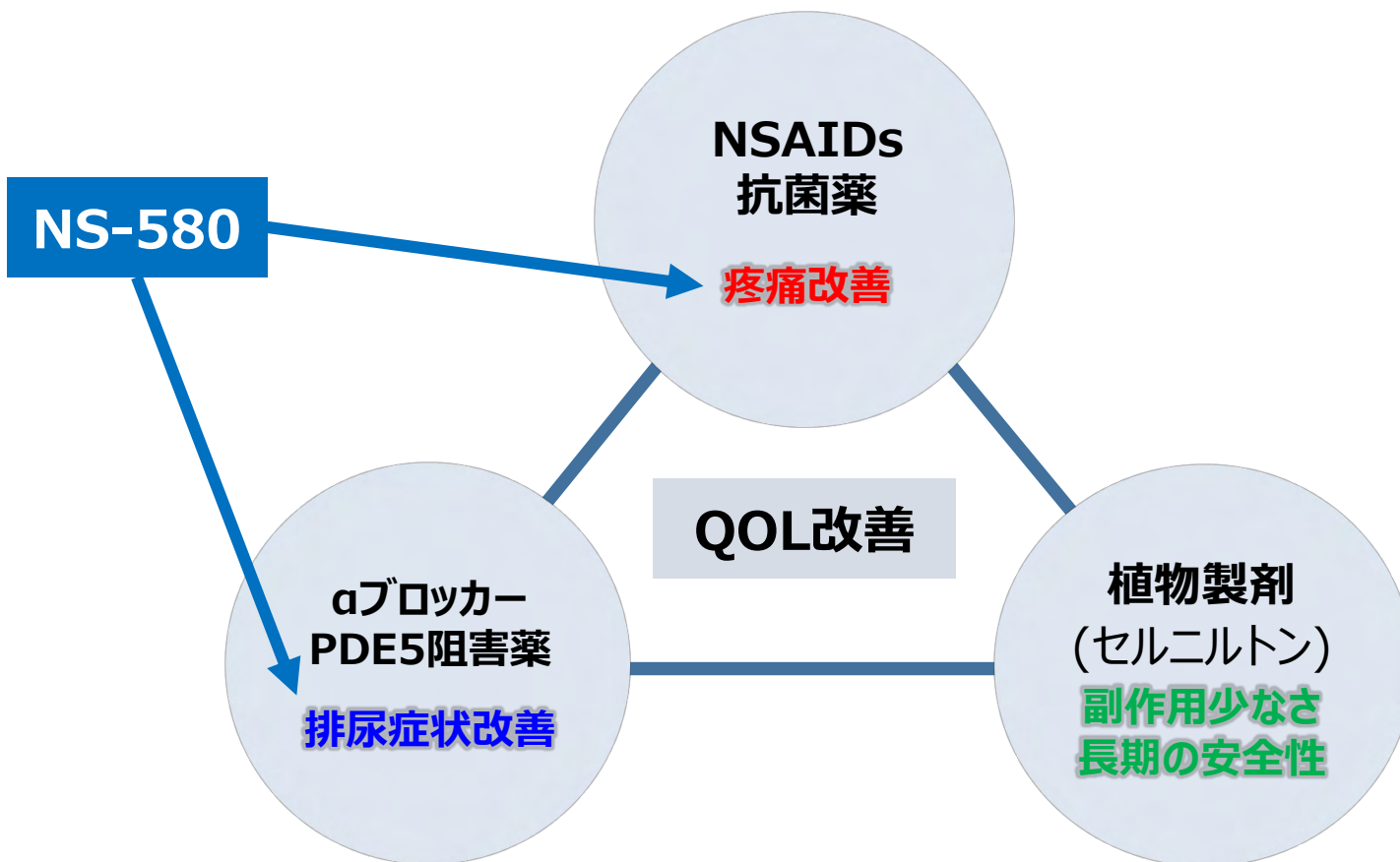
標準泌尿器化学 第8版、医学書院、P.18、2010 改変

骨盤周囲、尿路性器周辺の痛みが6カ月間のうち3カ月は持続する。
排尿・性機能障害を伴うものと定義され、病因は明確になっていない。

患者数

日本：潜在患者数 約200万人（成人男性の5%） * 診断患者数は約60万人
海外：男性人口の約4%

NS-580 CP/CPPSの治療の現状と製品コンセプト

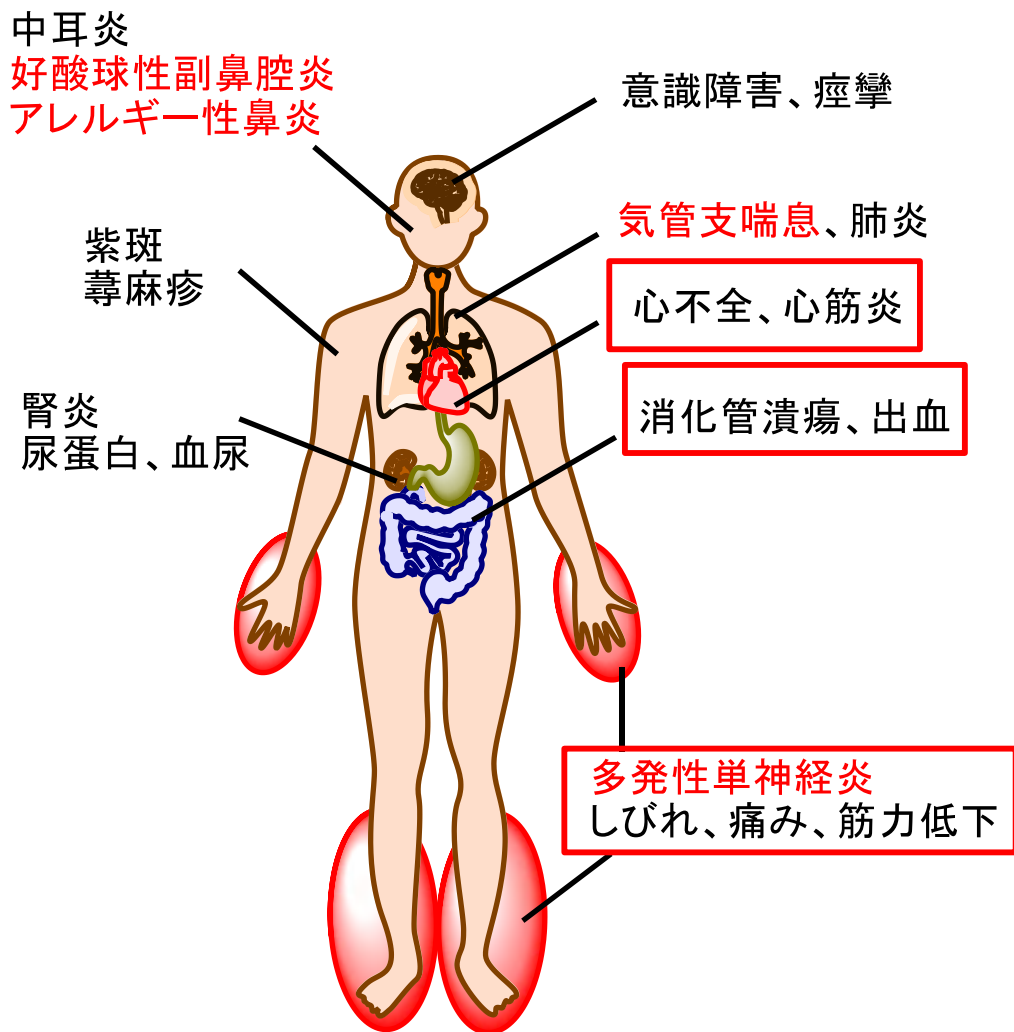


製品コンセプト

長期に疼痛コントロールが期待できる安全性の高いCP/CPPS治療剤



NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



- **好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)**

2015年1月に難病指定された、原因不明の希少・難治性疾患。

- **臨床経過の特徴**

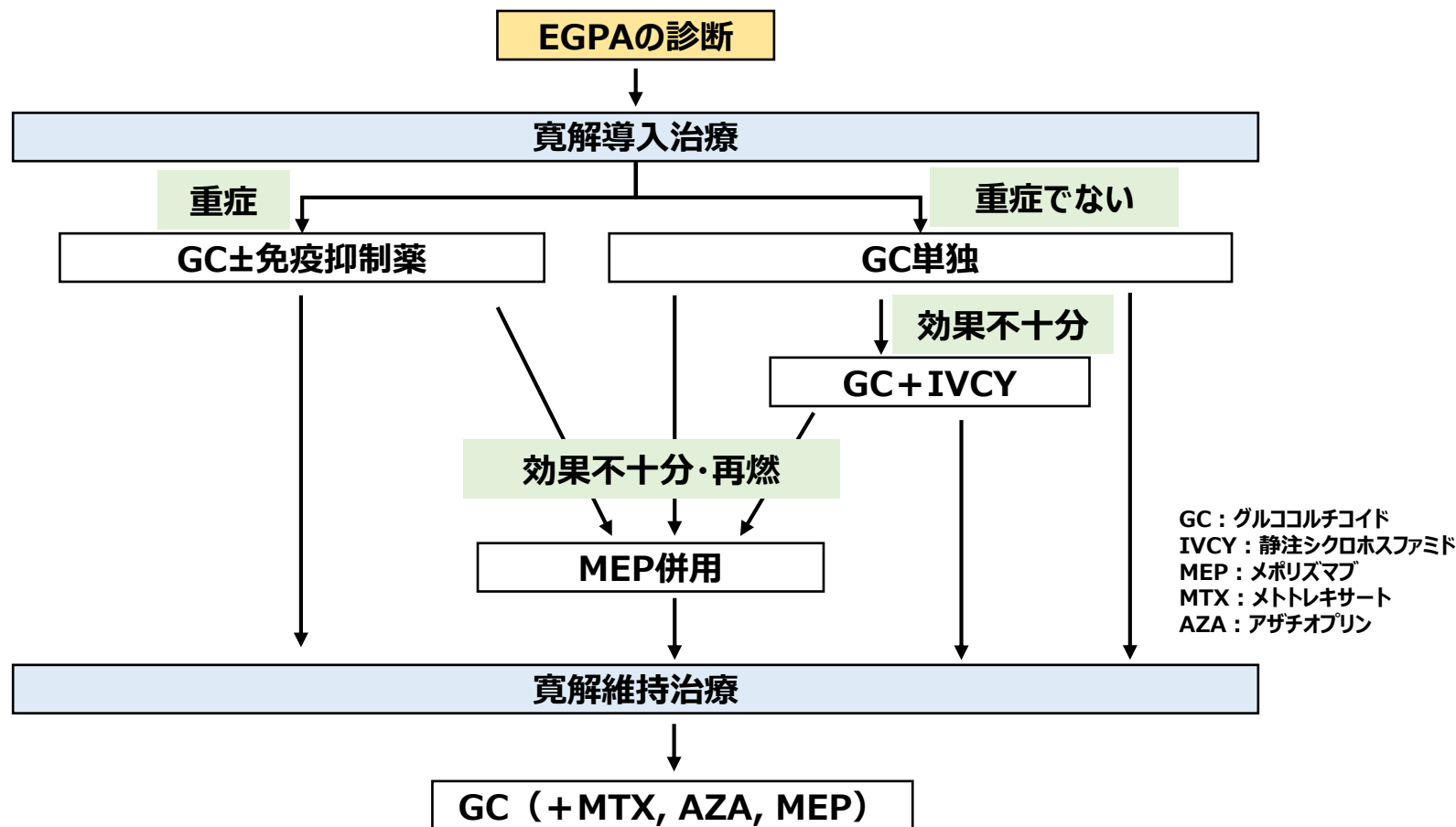
好酸球増加の目立つ重症喘息とアレルギー性鼻炎（好酸球性副鼻腔炎）が数年先行。その後、末梢血好酸球の著明な増加により、全身諸臓器の好酸球性炎症と小～中型血管に肉芽腫性壊死性血管炎を伴い発症。

- **特定医療費（指定難病）受給者証 所持者数**

5,839人（2021年度末）

* 難病情報センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 参照

NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

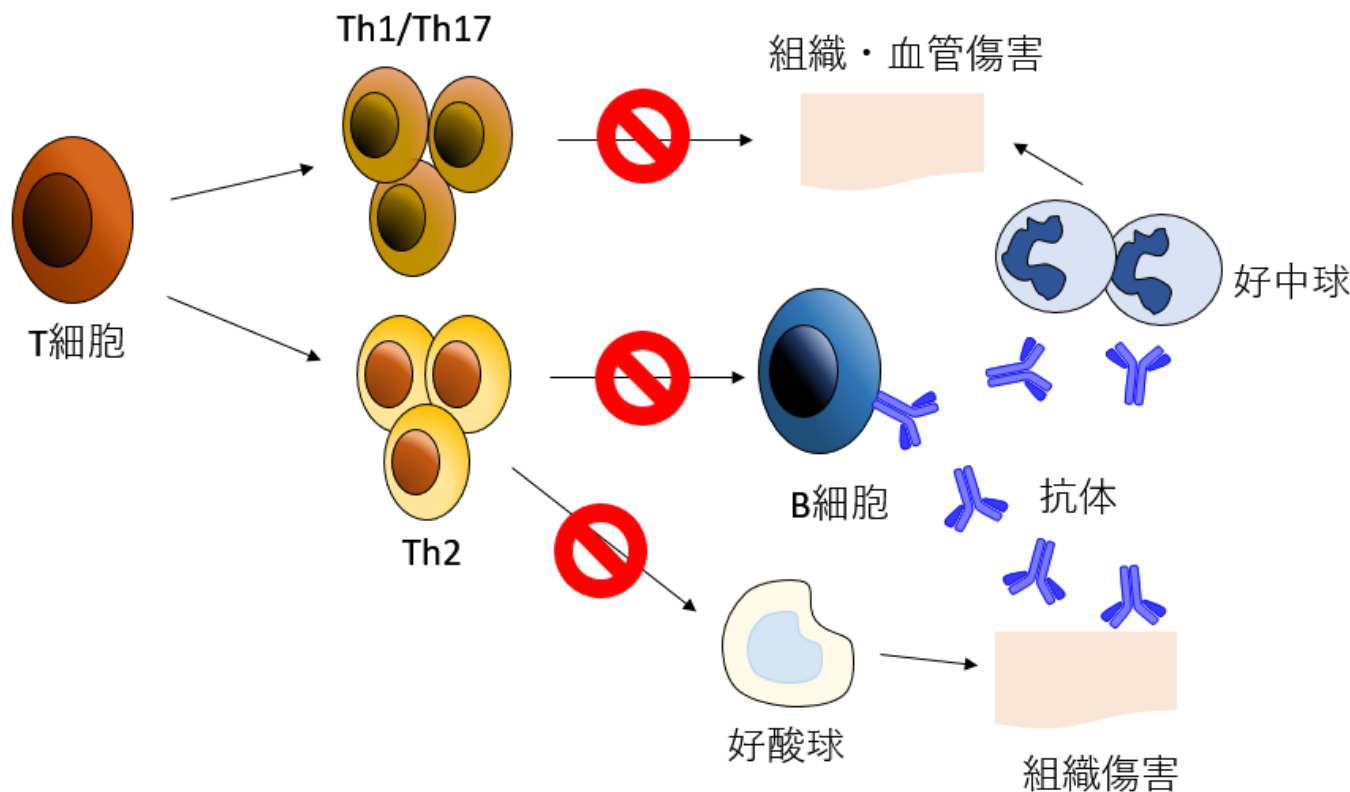


ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023より一部改変

- EGPAでは寛解導入、寛解維持共にグルコルチコイドを使用する治療が基本。
- NS-229はEGPAの各症状に関わるシグナル伝達を阻害することで、グルコルチコイドと置き換わりつつ、EGPA患者さんに広く使用可能となると想定。



NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



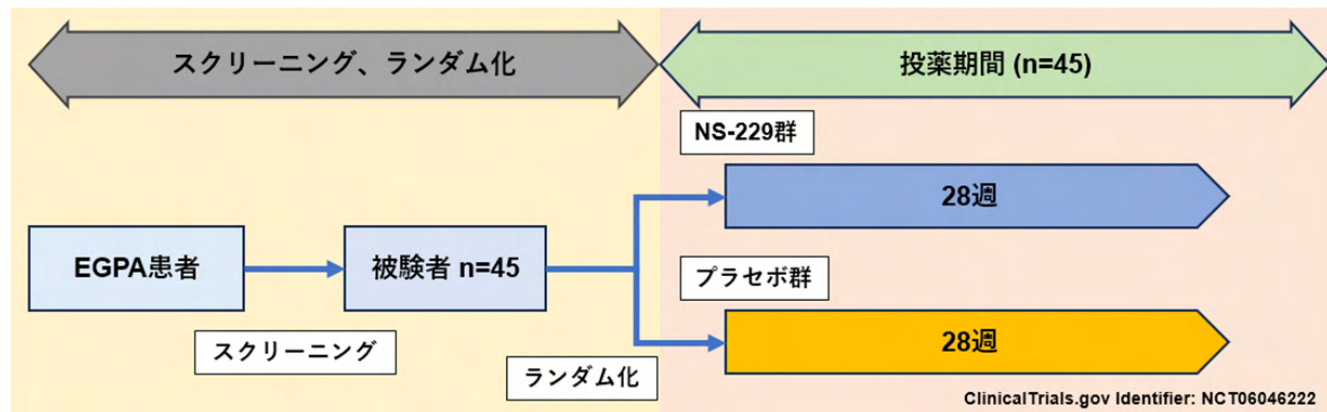
- EGPAではT細胞、B細胞、好酸球などの炎症性細胞が活性化、組織傷害に繋がっている。
- NS-229は強力なJAK1阻害作用を有している。
- JAK1阻害を通して様々なサイトカインシグナル伝達を抑制し、T細胞、B細胞、好酸球などの活性化を抑制し、病状の改善につなげる。
- JAK1選択的で、JAK2阻害による血球系への作用は抑制されている。

NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



試験名	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象とした NS-229 の有効性と安全性を検討する二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験（第Ⅱ相）
デザイン	NS-229 とプラセボを比較する。 ベースライン時に被験者をランダムに割り付け、NS-229またはプラセボを投与する。
主要有効性評価項目	投与 28 週目に寛解状態（OGC 4.0）*にある被験者の割合
主要安全性評価項目	有害事象、副作用の確認
副次有効性評価項目	投与 28 週目に寛解状態（OGC 7.5）*にある被験者の割合 再発・悪化までの期間
被験者数	約45例
投与期間	28週間

*（OGC X）：BVASと呼ばれる血管炎の活動性を評価するスコアが0で、投与される経口グルココルチコイドの量が X mg/日以下の状態のこと



創薬の加速

～目標「年1品目の上市」を超えていくために～



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

オープンイノベーション : Innovation Research Partnering (IRP)



世界トップクラスの大学・研究機関、およびバイオベンチャーが集積し、エコシステムが構築されている米国ボストンにイノベーション・リサーチ・パートナーリング（IRP）を設立。

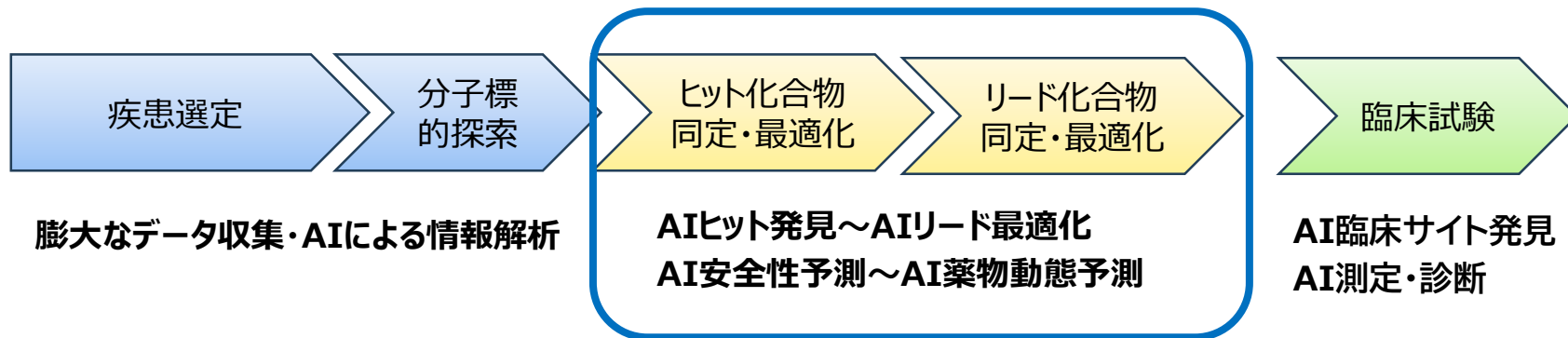


IRPが入居するビル



オフィスでのイベントの様子

世界最先端の創薬技術へのアクセスを高めるとともにパートナーングの機会探索を効率的に行い、自社創薬研究の加速化と多様化を推進する。



- 特に化学合成・安全性・動態のAI活用が進んでいる
- 既存の研究開発品目にも応用している

（課題）年1品目を超える上市を目指すには、創薬プロセスの精緻化、高効率化、迅速な開発が求められるため、全体プロセスを見通したIT化による連携が必要

探索から臨床まで膨大な創薬情報を収集・提供する統合システムを開発

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

2023 年 12 月 12 日

登壇

中井：日本新薬社長の中井でございます。

本日はお忙しい中、当社の R&D 説明会にご参加いただき、誠にありがとうございます。厚く御礼申し上げます。

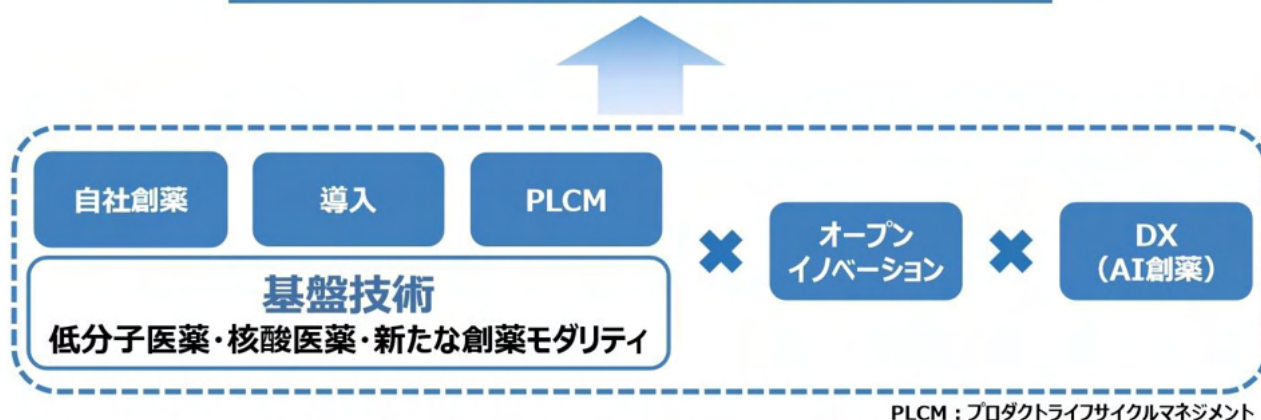
本日は、私から、簡単なイントロダクションを、その後、DMD および DMD 以外のパイプラインへの研究開発の取り組みと創薬を加速させるための取り組みについて、研究開発担当取締役の高垣からご説明させていただきます。

研究開発の考え方



グローバルに独自性を追求

いまだ治療ニーズが満たされていない領域・分野に
価値ある医薬品を世界に提供



<グローバル展開の考え方>

- ・ 自社展開：患者さんの数が少なく情報提供を行う医療施設数が比較的限られるような疾患領域
- ・ パートナー企業との連携：推定される患者さんの数が一定数以上の疾患領域

はじめに、日本新薬の研究開発の考え方を説明いたします。

当社は、「人々の健康と豊かな生活創りに貢献する」という経営理念の実現に向け、医薬品事業においては、いまだ治療ニーズが満たされていない領域ならびに分野に価値ある医薬品を提供していきます。

そのためには開発パイプラインを充実させる必要があり、当社は独自で保有する基盤技術を活用した「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

3本柱で研究開発を進めています。

この3本柱にオープンイノベーションとDXを組み合わせることで、より一層研究開発を加速させます。

また、当社が注力している領域のひとつである難病希少疾患は患者さんが少ないため、グローバル展開を推進することで当社が持続的に成長することが可能であると考えます。

そのため、国内市場だけでなく、グローバル市場にも目を向け、世界中の患者さんに対し、最適な方法で必要とされる薬を届けます。

当社のグローバル展開の考え方については、グローバル市場で、患者さんの数が非常に少なく、情報提供を行う医療施設数が比較的限られる疾患領域については、自社販売を視野に入れた戦略を検討しています。

一方、推定される患者さんが一定以上の疾患領域であれば、幅広い販売網を持つパートナー企業との提携を優先させていきます。

持続的な成長をめざして



ウブトラビの特許クリフを克服し、日本新薬が持続的に成長していくために
新たな成長ドライバーを確立する。



当社は、2026年10月に米国、2027年4月に日本を含むその他地域で、現在の当社の成長をけん引するウブトラビの特許満了を迎える予定です。

この特許クリフを克服し、当社が持続的に成長していくためには、研究開発を積極的に推進し、新たな成長ドライバーを確立させることが必要です。

現在当社のパイプラインは、核酸医薬品 NS-089、NS-050、NS-051 や細胞医療製品 CAP-1002 の DMD を対象とした品目に加え、DMD 以外の品目も充実してきており、これらの品目が当社の成長をけん引していく品目になると考えます。

この後、高垣からは DMD と DMD 以外のパイプラインへの取り組み、また、当社の創薬を加速させるために行っている取り組みについて、詳しく説明させていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

高垣：研究開発担当の高垣でございます。

引き続きまして、私から当社の研究開発への取り組みについて説明いたします。

DMDパイプラインの進捗状況



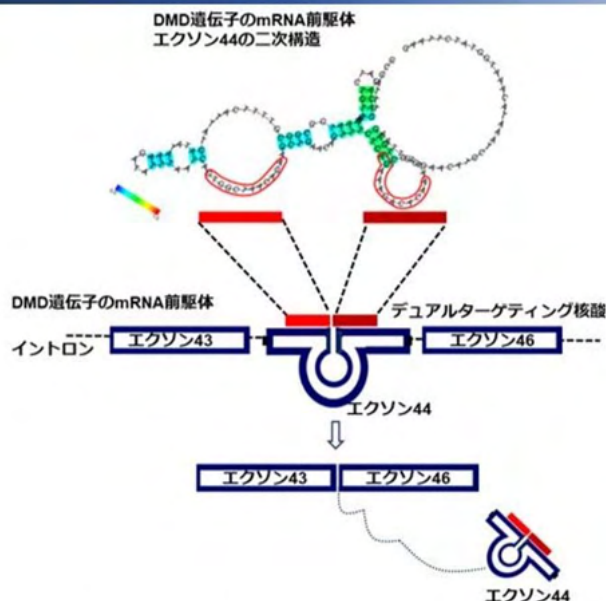
開発品目	対象エクソン	患者割合 % of DMD	スケジュール	開発段階					
				Research	Preclinical	Ph1	Ph2	Ph3	Launch
NS-065/ NCNP-01	Exon 53	8%	FY2024春頃 P3データ発表	Global Ph3 / Launch (US, JP)					
NS-089/ NCNP-02	Exon 44	6%	FPI: FY2023 LPO: FY2025	Preparation for Ph2 (US, JP)					
NS-050/ NCNP-03	Exon 50	4%	FPI: FY2023 LPO: FY2026	Prep. for Ph1/2 (US, JP)					
NS-051/ NCNP-04	Exon 51	13%	FPI: FY2023 LPO: TBD						
Exon 45 Skipping	Exon 45	8%	TBD						
Exon 55 Skipping	Exon 55	2%	TBD						
CAP-1002	-	-	Futility analysis 2023末 Topline data 2024末						
PPMO	TBD	TBD	TBD						
Gene therapy	-	-	TBD						

PPMO: ペプチド修飾型モルフォリノ核酸、FPI: First Patient In, LPO: Last Patient Out

まずは DMD のアップデートについてです。

こちらの表では、DMD のパイプラインの進捗状況をお示ししております。今年度の主な進捗について、この後のスライドで説明いたします。

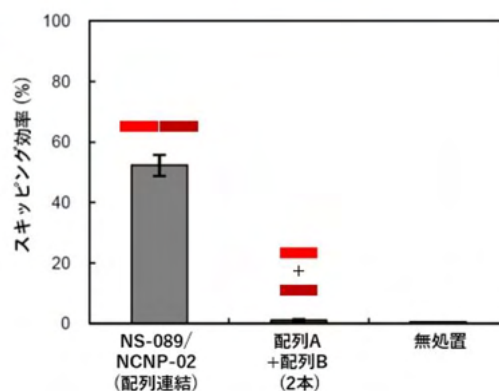
NS-089/NCNP-02 エクソン44スキップ治療



NS-089/NCNP-02 作用機序のイメージ図

エクソン45欠失のDMD患者さんにNS-089/NCNP-02を用いてエクソン44スキップを誘導し、やや短縮型のジストロフィン発現を回復させる

論文名 Exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy: NS-089/NCNP-02, a dual-targeting antisense oligonucleotide
著者 Naoki Watanabe, Yuichiro Tone, Tetsuya Nagata, Satoru Masuda, Takashi Saito, Norio Motohashi, Kazuchika Takagaki, Yoshitsugu Aoki and Shin'ichi Takeda
掲載誌 Molecular Therapy Nucleic Acids



- 特許出願技術である新規高活性配列探索法。
- 2ヶ所の離れた塩基配列を標的とする、世界初の配列連結型のデュアルターゲティング・アンチセンス核酸医薬。
- DMD患者さん由来の筋細胞で、ジストロフィンタンパク質の発現が誘導。

DMD の開発品目について、はじめに NS-089/NCNP-02 を紹介いたします。

NS-089/NCNP-02 はすでに承認されておりますビルテプソと同じく、エクソンスキッピングにより、やや短縮型のジストロフィン発現を回復させることが作用機序となります。

機序は同じですが、一つのターゲットに対して結合する配列を持つ通常のアンチセンス核酸と異なり、NS-089/NCNP-02 は 2 か所の離れた塩基配列を標的とする配列連結型のデュアルターゲティング・アンチセンス核酸になります。

2 か所のターゲットに対してそれぞれに結合する配列を設計し、連結して創製しています。

右のグラフの通り、2 つの配列それぞれを混合しても活性はありませんが、この 2 つを 1 本に連結することによって強い活性を実現しております。



	ジストロフィンタンパク質の変化量% (SD)
40mg/kg(n=3)	10.27 (1.88)
80mg/kg(n=3)	15.79 (6.44)
平均(%)	13.03 (5.21)

ClinicalTrials.gov identifier NCT4129294

- 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。

NS-089/NCNP-02 の医師主導治験の結果について説明いたします。

医師主導治験はパート1とパート2に分かれており、パート1では用量を漸増しながら、パート2では40mg/kg、80mg/kgの用量で安全性と忍容性を確認しています。

左上のグラフはパート2後に実施した筋生検の結果です。ジストロフィンタンパク質の変化量ですが40mg/kg投与群では平均して10.27%、80mg/kg投与群では平均して15.79%、ベースラインからの発現量の増加が確認されました。

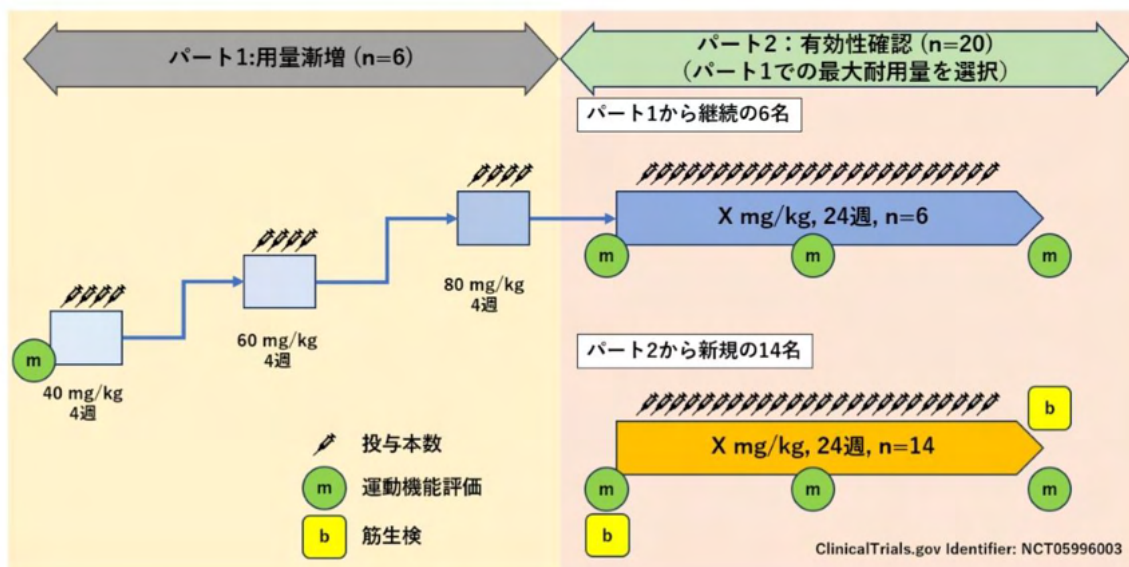
また、この投与期間中の安全性、忍容性は良好でありました。

本試験の被験者数は6名と少なく、またプラセボ対象群を設定していないため、有効性についてはさらに検証が必要です。

NS-089/NCNP-02 エクソン44スキップ治療



米国FDAから、オーファンドラッグ、希少小児疾患、ブレイクスルーセラピーの指定を受け、
現在、グローバルP2試験準備中



NS-089/NCNP-02 の最後のスライドは次相の日米 P2 試験の試験デザインについてです。

NS-089/NCNP-02 は国内の医師主導治験の結果を踏まえ図のような試験デザインを考えております。

日米 P2 試験のデザインは、パート 1 とパート 2 の 2 部構成となっております。

パート 1 では 40mg/kg、60mg/kg、80mg/kg と用量を漸増して最大耐用量を求め、パート 2 ではパート 1 での最大耐用量にて週 1 回、24 週間の投与で有効性を確認いたします。

NS-089/NCNP-02 は医師主導治験結果を踏まえ、図の日米 P2 試験を計画することと並行して各種の申請を実施し、米国においてオーファンドラッグ指定、希少小児疾患指定の他、ブレイクスルーセラピー指定も受理しております。

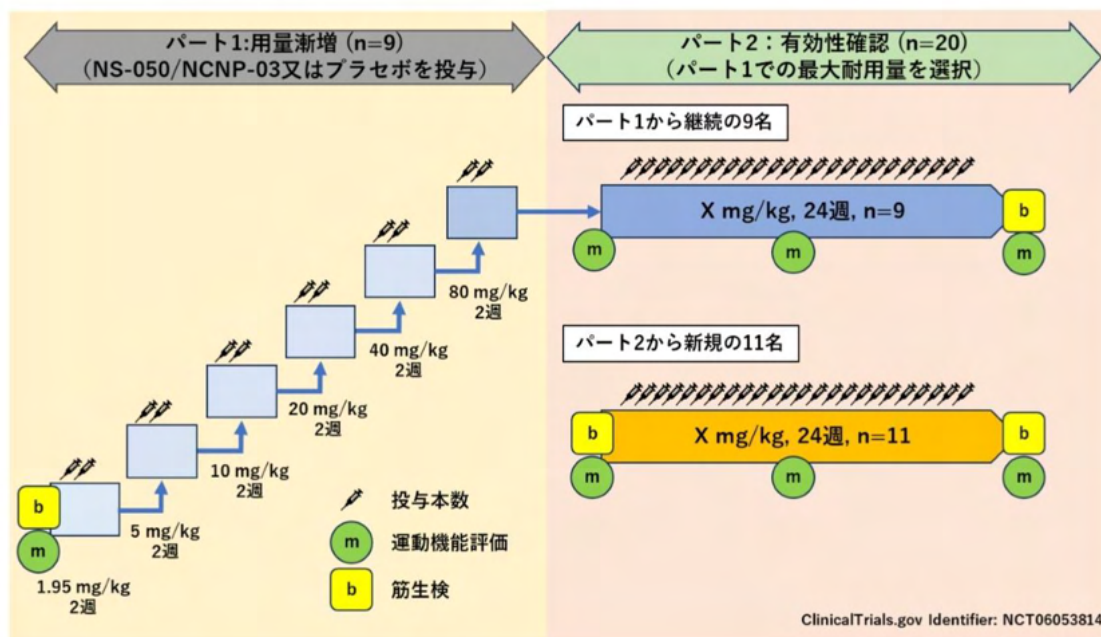
ブレイクスルーセラピー指定は重篤な疾患に対し、既存の治療法と比べて意義のある予備的な臨床エビデンスを示した薬剤が対象となりますが、当社の DMD パイプラインでは NS-089/NCNP-02 が初めての指定となります。

現在、NS-089/NCNP-02 は P2 試験を準備中です。

NS-050/NCNP-03 エクソン50スキップ[®]治療



米国FDAおよびPMDAと治験計画について合意し、グローバルP1/2試験の準備中



次は、NS-050/NCNP-03 について説明させていただきます。

ファーストインヒューマン試験となるグローバル P1/2 試験の準備を進めております。

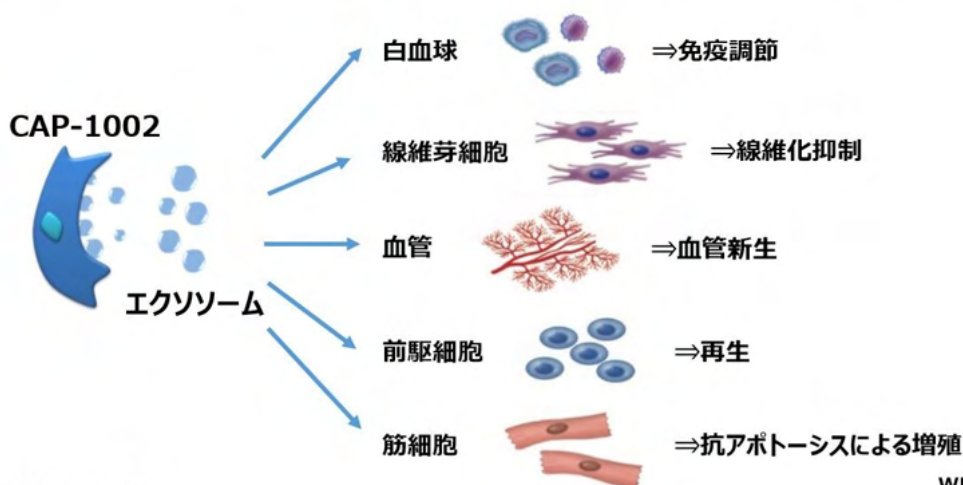
デザインはパート1とパート2の2部構成になっております。

パート1では1.95mg/kgから80mg/kgまでの6段階で用量を漸増して、最大耐用量を求め、パート2ではパート1での最大耐用量にて、週1回、24週間の投与で有効性を確認するデザインとなっております。

CAP-1002 細胞治療



- 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。
- P2試験（HOPE-2試験）では、上腕機能（以下、PUL）及び心機能に対する有効性が認められ、OLE試験でその効果が長期間持続することを確認。
- 現在P3試験（HOPE-3試験）を実施中。2023年8月にプロトコルを修正した。



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

WMS, October 2023 12

続いて、CAP-1002 についてご説明いたします。

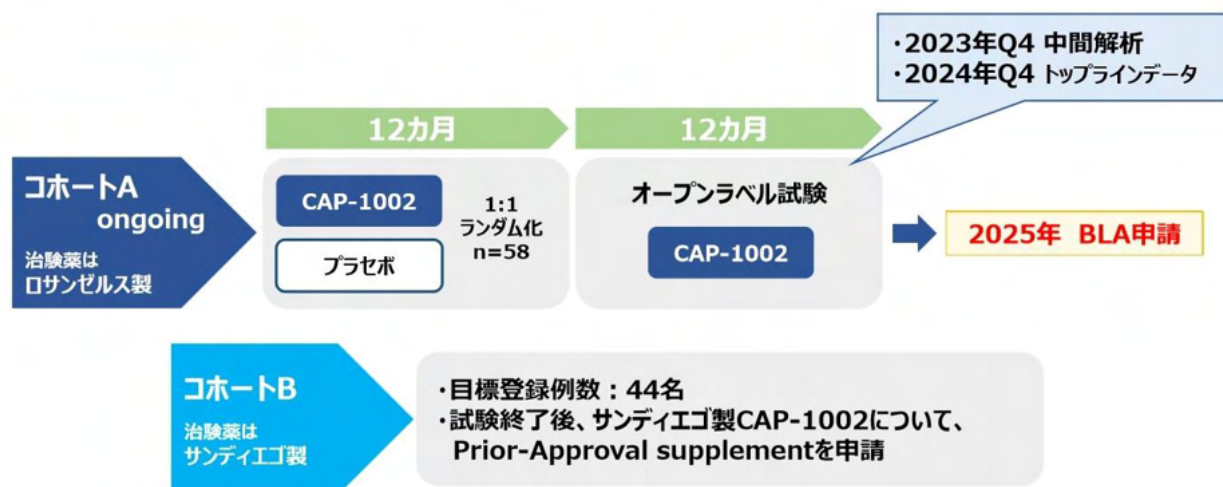
CAP-1002 は心筋細胞由来の細胞治療薬です。

本品から分泌されるエクソソームが様々な細胞に作用し、酸化ストレス・炎症・線維化の低減、筋細胞増殖や血管新生等を促し、運動機能や心機能の低下を抑制すると考えられます。

P2 試験である HOPE-2 試験では、上腕機能及び心機能に対する有効性が認められました。オープンラベルの継続試験において、その効果が長期間持続することを確認しています。

現在、P3 試験である HOPE-3 試験を実施中ですが、カプリコール社が 2023 年 8 月にプロトコル修正を行いました。

CAP-1002 HOPE-3試験のプロトコル修正



- 臨床試験用製剤をロサンゼルスの施設で製造しているが、発売に備えてカプリコール社がサンディエゴに工場を設立した。
- HOPE-3試験をコホートA（ロサンゼルス製）とコホートB（サンディエゴ製）の2つの試験とした。
- 試験デザインとBLA申請までのスケジュールについて、FDAとTypeBミーティングで合意した。

HOPE-3 試験のプロトコル修正の内容です。

臨床試験用の製剤は、ロサンゼルスの施設で製造していますが、販売後はより多くの製造を行えるよう、カプリコール社がサンディエゴに工場を設立しました。

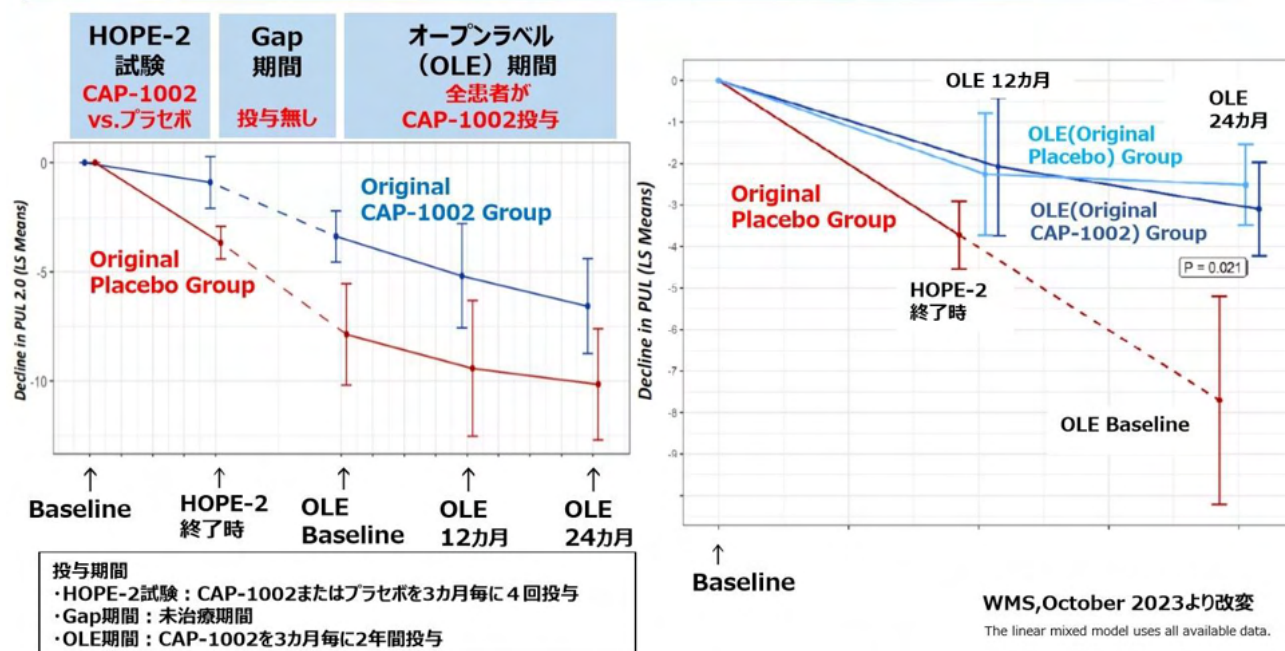
このサンディエゴ製の製剤についても、ヒトでの臨床試験を行う必要があるため、元々のロサンゼルス製製剤での試験をコホートA、サンディエゴ製製剤での試験をコホートBとし、HOPE-3試験は二つの試験として実施します。

コホートAについては、12ヶ月のプラセボ対照ランダム化比較試験を行った後、12ヶ月のオープン試験を実施します。2023年Q4に中間解析を行い、2024年Q4にトップラインデータを得て、2025年にBLA申請を行う予定です。なお、中間解析結果は昨晚米国でリリースされたので、後ほど説明いたします。

コホートBについては、試験終了後にPrior-Approval supplementを申請し、この製剤での販売承認も得る予定です。

これらの試験デザインと BLA 申請までのスケジュールについて、カプリコール社は FDA と TypeB ミーティングで合意しています。

CAP-1002 HOPE-2試験+OLE試験



- HOPE-2-OLE における CAP-1002 による 24 カ月間の治療後の平均 PUL 2.0 低下は 2.8 ポイントであったのに対し、24ヵ月間治療を受けなかった HOPE-2 プラセボ患者は平均 7.7 ポイント低下した。
- CAP-1002 治療を受けた患者は、疾患の進行が 64% 軽減されたことを示した。

HOPE-2 試験および 2 年間の OLE 試験の結果について、カプリコール社が 10 月の World Muscle Society でポスター発表を行いました。

左の図は上肢機能 (PUL) の推移です。

HOPE-2 試験では CAP-1002 またはプラセボが 1 年間投与され、未治療の Gap 期間を経た後、オープンラベルエクステンション試験により CAP-1002 の 2 年間の投与が行われました。HOPE-2 試験中の治療に関わらず、OLE 期間の上腕機能の低下は同程度でした (2 年間で-2.8pt)。

右の図は、青線と水色線で OLE 試験でのベースラインからの上腕機能の変化値と、赤線で HOPE-2 試験のベースラインから 2 年間無治療の場合の上腕機能の変化値を示しています。HOPE-2-OLE における CAP-1002 による 24 か月間の治療後の上腕機能の低下は、HOPE-2 試験中の治療に関わらず、2.8 ポイントでした。

一方、24 か月間治療を受けなかった HOPE-2 プラセボ患者は平均 7.7 ポイント低下しました。

以上より、CAP-1002 治療を受けた患者は、疾患の進行が 64% 軽減されたことが示されました。

CAP-1002 中間解析についてのリリース



December 11, 2023



Capricor Therapeutics Announces Continuation of Phase 3 HOPE-3 Trial of CAP-1002 in Duchenne Muscular Dystrophy Based on Completion of Interim Futility Analysis

--Favorable Interim Futility Analysis Results--

--Successful Completion Triggers First Milestone Payment Under U.S. Agreement with Nippon Shinyaku--

--HOPE-3 (Cohort A) Enrollment Complete; Topline Data Expected in the Fourth Quarter of 2024; Cohort B Enrollment Initiated--

--Company Plans to Request a Meeting with FDA in the First Quarter of 2024 to Further Discuss Opportunities for Expedited Approval Pathways--



2023/12/11 カプリコール社リリースより抜粋

15

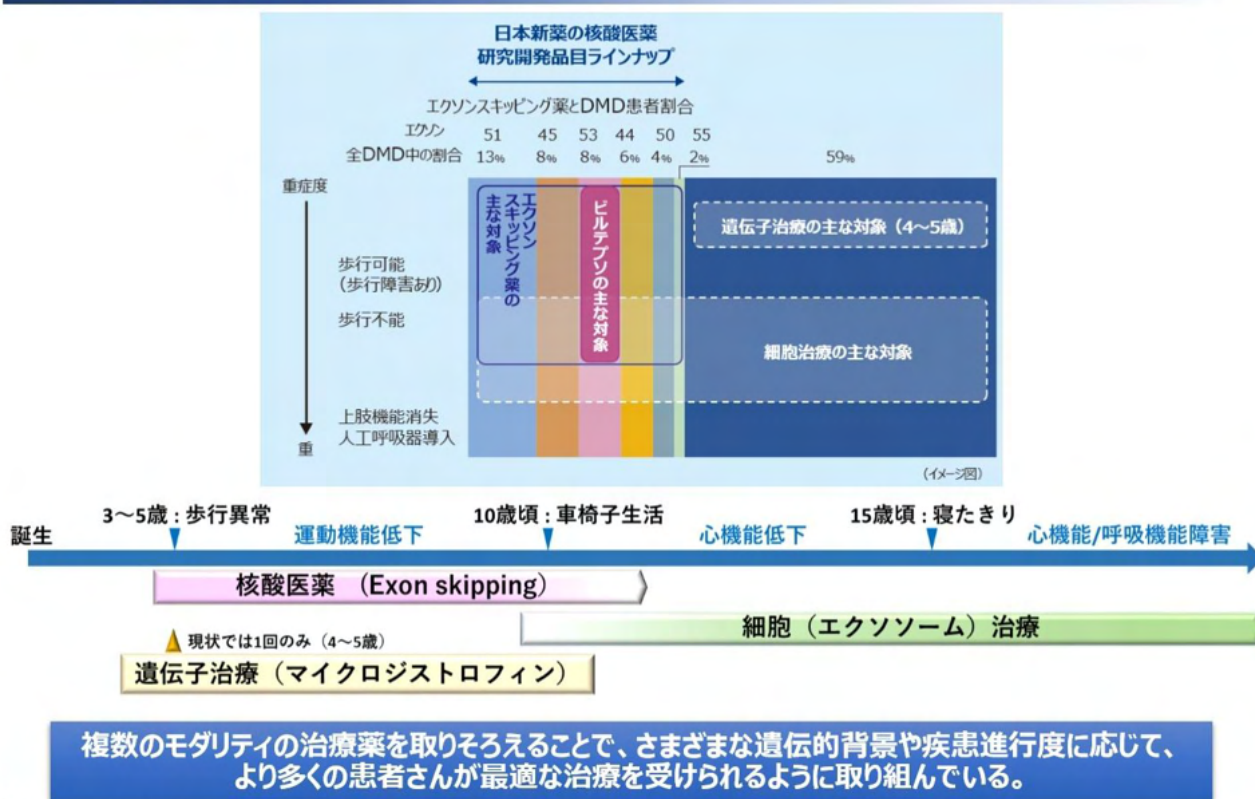
CAP-1002 の中間解析について、昨晚カプリコール社よりリリースがされました。

中間解析の結果、試験が継続されることが決定しました。この結果を踏まえ、当社よりカプリコール社に対し、マイルストーンを支払うことになります。

なお、先ほど説明しましたコホート A についてはエンロールが終了しており、2024 年 12 月までにトップラインデータが開示される予定です。

また、コホート B についてはエンロールが開始されております。

現在のDMD治療の考え方



こちらでは、現在の DMD 治療の考え方についてご説明いたします。

DMD の治療法である、核酸医薬、細胞治療、遺伝子治療については、それぞれ長所と短所があり、患者さんの遺伝的背景や状況、時期に応じて最適な治療法の組み合わせがあると考えられます。

米国の筋肉専門の臨床医で筋肉の基礎研究者でもあるドクターの考えでは、年齢が低い時期は、患者さんの筋肉の幹細胞が豊富にあることから、筋肉の再生が盛んであり、DMD 遺伝子の発現も多いため、エクソンスキッピング治療対象の患者さんは核酸医薬により、少し短いが機能するジストロフィンタンパクを発現させ、筋肉が壊れるのを防ぎ筋肉の量を維持することが望ましいとされています。

遺伝子治療については、米国で迅速承認されていますが、現在 4~5 歳の患者さんを対象としており、臨床試験の結果も 6~7 歳の方には有効性が明確に示されていません。エクソンスキッピング治療と対象が重なる可能性もありますが、その効果は理論的に長期間の効果持続は難しいため、現時点では長期間の運動機能のデータを有するエクソンスキッピング薬を優先的に選択されと考えています。

ただ、エクソンスキッピング薬は毎週の投与が必要となりますが、遺伝子治療は1回のみの投与となりますので、治療の利便性を考えると、4～5歳の段階で遺伝子治療を選択されるケースも考えられます。

仮に遺伝子治療を受けた患者さんでも、先ほど申しました通り効果が減弱したところで、エクソンスキッピング治療に戻る、あるいは、歩行不能まで症状が進んでいけば、細胞（エクソソーム）治療を選択することになると考えられますので、エクソンスキッピング薬と遺伝子治療は競合せず併存していくと考えています。

細胞治療につきましては、先ほど説明しました通り、歩行困難な患者さんを対象とした臨床試験を進めており、これまで上肢の運動機能に寄与するエビデンスが得られていますので、歩行困難な患者さんに広く使われることになると期待しています。

当社は、DMDを対象とし、複数モダリティの治療薬を取りそろえることで、さまざまな遺伝的背景や疾患進行度に応じて、より多くの患者さんが最適な治療を受けられるよう取り組んでいきます。

DMD以外のパイプライン

続いて、DMD 以外の当社の将来の成長を支えるパイプラインについて説明いたします。

研究開発パイプライン（DMD除く）



開発段階	開発記号 (一般名)	領域分類	適応	オリジン	開発	スケジュール
申請中	NS-87 (daunorubicin / cytarabine)	血液がん	高リスク急性骨髄性白血病	導入：ジェン・ファーマ シューティカルズ社	自社	FY2023 申請 FY2023 承認見込
申請中	ZX008 (フェンフルミン塩酸塩)	難病・希少疾患	レノックス・ガストー症候群	販売提携：1-シービー社 (旧ザグ・エックス社)	1-シービー社 (旧ザグ・エックス社)	FY2023 申請 FY2023 承認見込
P III	ZX008 (フェンフルミン塩酸塩)	難病・希少疾患	CDKL5欠損症	販売提携：1-シービー社 (旧ザグ・エックス社)	1-シービー社 (旧ザグ・エックス社)	FY2025 試験終了
P III	GA101 (オセタス・マア)	難病・希少疾患	ループス腎炎	導入：中外製薬株式会社	共同：中外製薬株式会社	適応拡大:2026年以降
P III	GA101 (オセタス・マア)	難病・希少疾患	小児特発性ネフローゼ症候群	導入：中外製薬株式会社	共同：中外製薬株式会社	適応拡大:2026年以降
P III	GA101 (オセタス・マア)	難病・希少疾患	腎症を伴わない 全身性エリテマトーデス	導入：中外製薬株式会社	共同：中外製薬株式会社	適応拡大:2026年以降
P II	NS-018 (ilginatinib)	血液がん	骨髄線維症	自社	自社	LPO: FY2024 (TBD)
P II	NS-304 (レキシル・ゲ)	循環代謝系	閉塞性動脈硬化症	自社	自社	FY2024 試験終了
P II	NS-304 (レキシル・ゲ)	難病・希少疾患	小児肺動脈性肺高血圧症	自社	共同：マリンファーマ株式会社	FY2025 試験終了
P II	NS-580	婦人科疾患	子宮内膜症	自社	自社	FY2023 試験終了
P II	NS-580	泌尿器疾患	慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群	自社	自社	FY2024 試験終了
P II 準備中	NS-229	難病・希少疾患	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	自社	自社	FY2025 試験終了
P I / II	NS-401 (tagraxofusp)	血液がん	芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍	導入：マリン二社	自社	FY2026 試験終了
P I	NS-917 (radgocitabine)	血液がん	再発・難治性急性骨髄性白血病	導入： テラフラファーマ株式会社	自社	FY2025 試験終了
P I	NS-161	炎症性疾患	炎症性疾患	自社	自社	FY2023 試験終了
P I	NS-025	泌尿器疾患	泌尿器疾患	自社	自社	FY2023 試験終了
P I	NS-863	循環代謝系	循環代謝系疾患	自社	自社	FY2024 試験終了

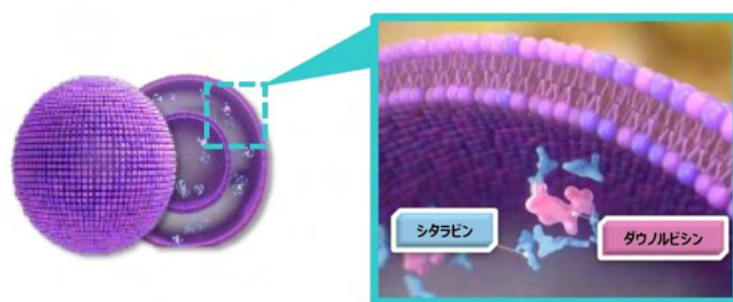
こちらは、DMD 以外の当社の研究開発パイプラインです。

本日は、これらのパイプラインのうち、赤字でお示しした開発品目をご紹介します。

NS-87 高リスク急性骨髄性白血病治療



予定販売名	ビキセオス
有効成分	シタラビン、ダウノルビシン
組成	1バイアル中、シタラビン 100 mg及びダウノルビシン 44 mg 含有（シタラビンとダウノルビシンのモル比が5：1） - 直径 100nmのナノスケールの二重構造リポソームに封入
承認申請	2023年6月



JAZZ社HP Mechanism of Delivery
<https://vyxeospro.com/mechanism-of-delivery>

 NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

19

まずは NS-87 について説明します。

NS-87 は、予定販売名はビキセオスであり、従来、白血病治療に用いられているシタラビン及びダウノルビシンを含有するリポソーム製剤です。

本年 6 月に申請いたしました。

高リスク急性骨髄性白血病



●高リスク急性骨髄性白血病について

申請効能である高リスクAMLは、AMLの中でも予後が悪いとされる「骨髄異形成関連変化を伴うAML」および「治療関連AML」を指す。

●患者層

AML全体*の半数程度が高リスクAMLであり、その中でも強力化学療法適応患者が、本剤の対象患者となり得る。現在、主として7+3療法（シタラビン、アントラサイクリン併用）が用いられているが、本剤は臨床試験で対照群の7+3療法と比べ有意に全生存期間の延長を示した。

*AML患者数についての正確な統計はないが、白血病全体では1年間当たり14,000人が診断されている（がん統計）

NS-87 の予定効能効果は、AML の中でも予後が悪いとされる「骨髄異形成関連変化を伴う AML」及び「治療関連 AML」です。これらを合わせて「高リスク AML」と言います。

AML 全体の半数程度が「高リスク AML」であり、その中でも強力化学療法適応患者において NS-87 が用いられることとなります。

本患者層では、現在、7+3 療法が用いられていますが、NS-87 は、臨床試験で 7+3 療法に比べ有意な生存延長効果を示しています。

NS-87の特長



- シタラビンとダウノルビシンを5:1のモル比で配合したリポソーム製剤。
- リポソームのまま骨髄に到達し、長時間残存する。
- 白血病細胞に取り込まれ、細胞内でリポソームが分解されて有効成分を放出し、薬効を発揮する。



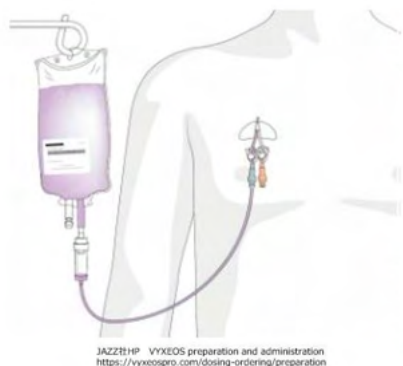
NS-87 は、シタラビンとダウノルビシンを最も抗腫瘍効果の高い 5:1 のモル比で配合したリポソーム製剤です。リポソームのまま骨髄に到達し、長時間残存することが知られています。

白血病細胞に取り込まれ、細胞内でリポソームが分解されることで有効成分を放出し、薬効を発揮します。

NS-87の投与時間・期間



NS-87と7+3療法の比較（海外P3試験）



JAZZ® HP VYXEOS preparation and administration
<https://vynxospro.com/dosing-ordering/preparation>

（1サイクル）
寛解導入療法

NS-87	7+3療法（5+2）
DAY 1 90分間静脈内投与	DAY 1 15分間点滴静注
DAY 3 90分間静脈内投与	DAY 2 15分間点滴静注
DAY 5 90分間静脈内投与	DAY 3 15分間点滴静注
	DAY 4
	DAY 5
	DAY 6
	DAY 7

7日間持続静注

（2サイクル、必要時）
寛解導入療法

DAY 1 90分間静脈内投与	DAY 1 15分間点滴静注
DAY 3 90分間静脈内投与	DAY 2 15分間点滴静注
	DAY 3
	DAY 4
	DAY 5

5日間

（1〜2サイクル）
寛解後療法

DAY 1 90分間静脈内投与	DAY 1 15分間点滴静注
DAY 3 90分間静脈内投与	DAY 2 15分間点滴静注
	DAY 3
	DAY 4
	DAY 5

5日間

従来の7+3療法では、5〜7日間持続静注が必要でしたが、NS-87は3日又は5日間の90分間の静脈内投与で効果を発揮します。

そのため、患者様、医療従事者の皆様の治療の負担を軽減することができます。

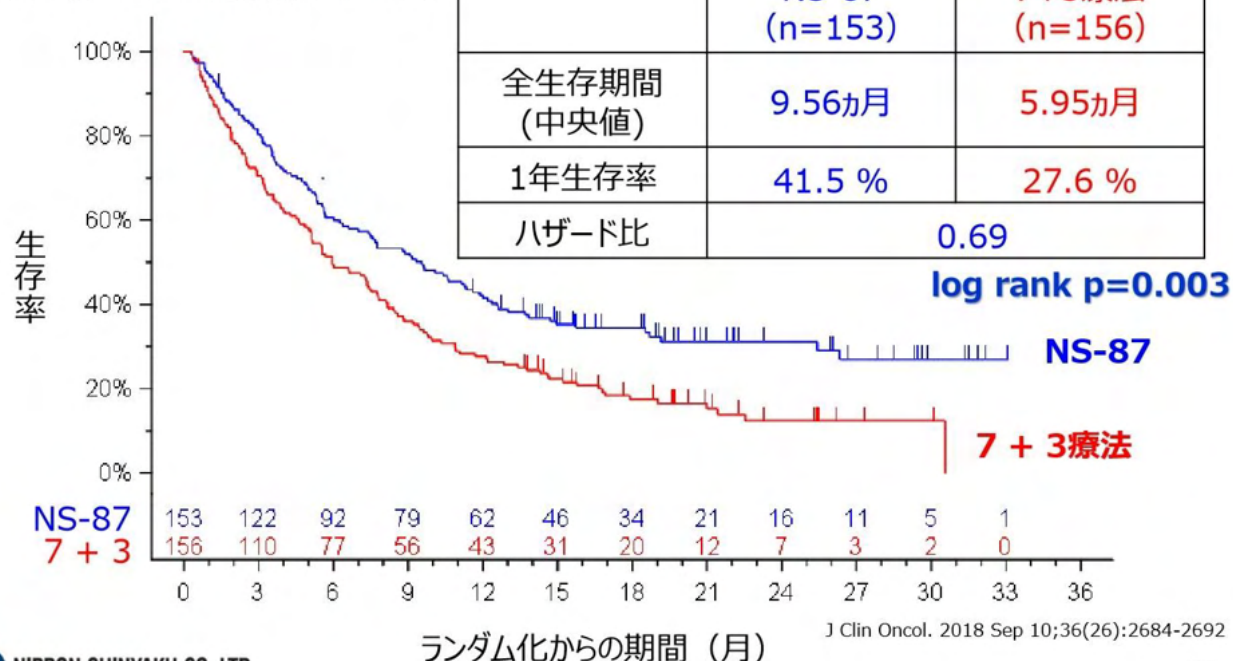
NS-87 海外P3試験



対象患者：60～75歳の未治療高リスクAML 309例

対 照 群：7 + 3 療法（シタラビン 100 mg/m² + ダウノルビシン 60 mg/m²）

【主要評価項目：全生存期間（OS）】



こちらに海外 P3 試験の成績を示しています。

対象患者は、60～75 歳の未治療高リスク AML 309 例でした。

従来の 7+3 療法の全生存期間が 5.95 ヲ月であったのに対し、NS-87 では 9.56 ヲ月であり、有意に全生存期間を延長しました。

NS-87 国内P1/2試験概要



デザイン	単群、非盲検
治験の目的	高リスクAML患者を対象にNS-87の薬物動態、安全性及び有効性を検討する。
対象患者集団	高リスクAML
登録期間	2019年8月 ～ 2021年10月

- 当社が実施した国内P1/2試験、ならびにJazz社が実施した海外P3試験の成績に基づき、本年6月に製造販売承認申請した。
- 希少疾病用医薬品指定取得済。

NS-87 の国内 P 1/2 試験の概要をこちらに示します。

デザインは単群、非盲検試験であり、治験の目的は高リスク AML 患者を対象に NS-87 の薬物動態、安全性及び有効性を検討することでした。

当社は、国内 P 1/2 試験、ならびに Jazz 社が実施した海外 P 3 試験の成績に基づき、本年 6 月に製造販売承認申請しました。

また、希少疾病用医薬品指定取得済であり、9 カ月程度の審査期間を踏まえ、2024 年 3 月の承認取得を見込んでいます。

NS-580 子宮内膜症治療



開発段階	P2b試験
開発形態	自社開発
作用機序	膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1 (mPGES-1) 阻害
適応症	子宮内膜症
剤形	経口薬
特徴	✓ ホルモン作用のない子宮内膜症治療剤で鎮痛効果と病巣の改善効果を期待 ✓ 副作用が少なく長期的な服用が可能

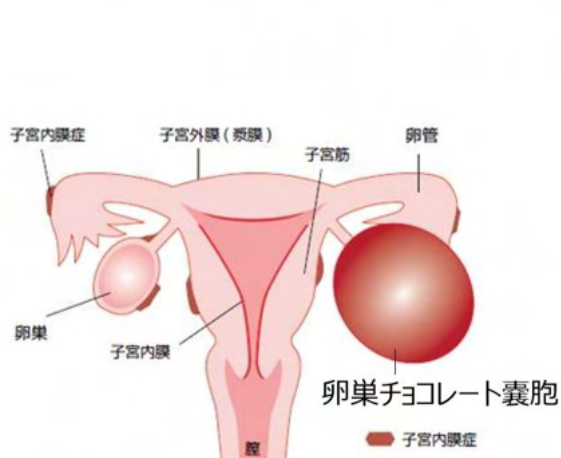
続いて、NS-580 について紹介します。

NS-580 は子宮内膜症を対象に開発を進めており、現在国内 P2b 試験を実施中です。自社創製の膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素-1、mPGES-1 阻害剤です。

子宮内膜症



子宮内膜の組織が本来あるべき子宮の内側以外の部位に生着し、
月経サイクルに伴って増殖と出血を繰り返す慢性炎症性疾患



図：日本産婦人科HP掲載の図を一部改変

NS-580

疼痛

月経時骨盤痛
慢性骨盤痛
排便痛
性交痛

不妊

図：おしえて生理痛HPより

性成熟期女性の約10%に発症し、
現代女性のQOLを著しく低下させる要因になる。

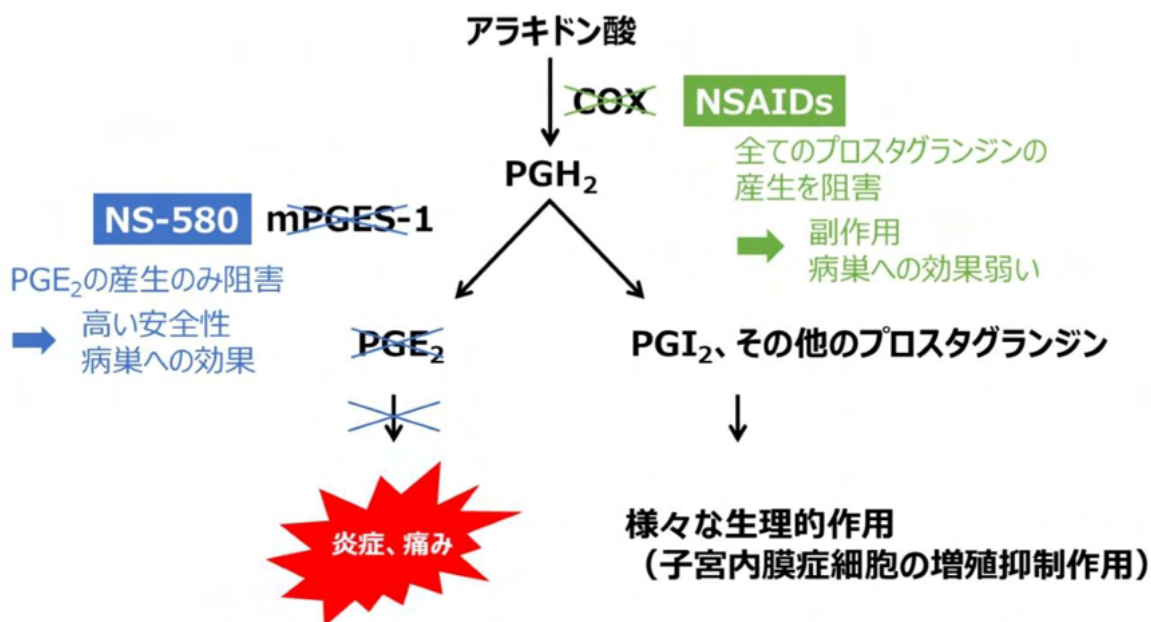
NS-580 の適応である子宮内膜症は、子宮内膜組織が子宮の内側以外に生着し月経サイクルに伴って増殖と出血を繰り返す慢性炎症性疾患です。

疼痛と不妊が主要な症状であり、現代女性の QOL を著しく低下させます。

NS-580 作用メカニズム

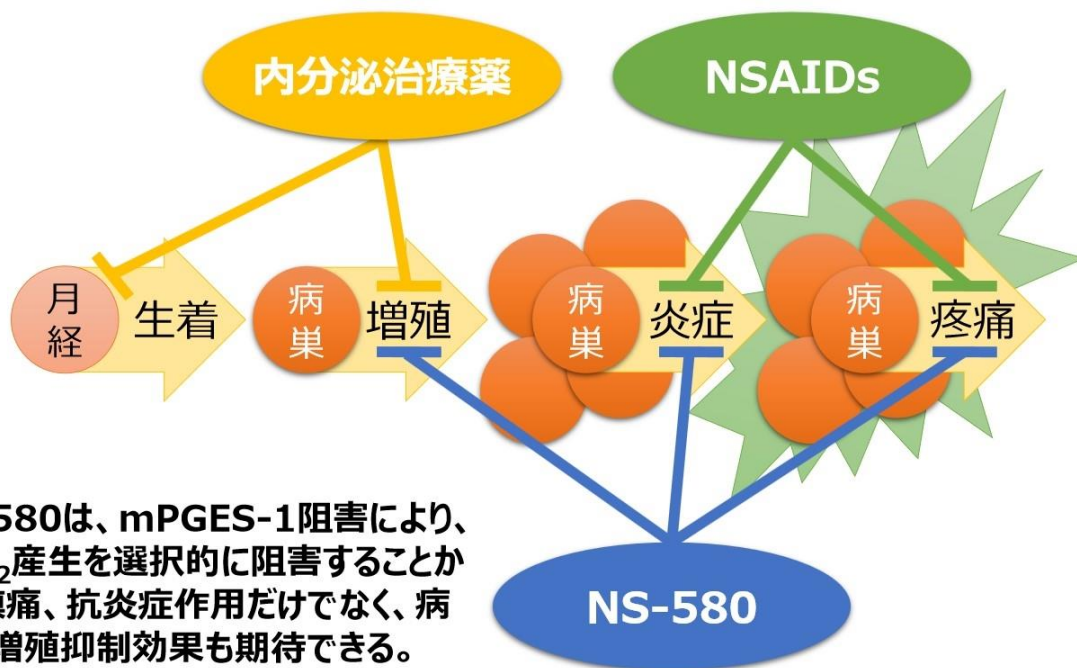


mPGES-1阻害により、PGE₂産生を選択的に阻害する



NS-580 は PGE₂ 産生の最終段階の酵素である mPGES-1 を阻害することで、炎症や痛みを誘発する PGE₂ の産生のみを阻害します。その他のプロスタグランジンを阻害しないことから、高い安全性と子宮内膜症病巣への効果を期待しています。

子宮内膜症の病態に対する、各薬剤の作用点



このスライドでは、子宮内膜症の病態に対する各薬剤の作用点を示しています。NS-580 は PGE₂ を選択的に阻害することで、鎮痛、抗炎症作用だけでなく病巣の増殖抑制効果も期待できます。

既存の内分泌薬や NSAIDs とは異なる作用を期待しています。

NS-580 子宮内膜症P2a試験



治験デザイン	ランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較
主な評価項目	VAS（Visual analog scale）変化量
用法用量	用法：1日1回食後に経口投与 1回用量：プラセボ、100 mg、300 mg
目標症例数	150例 （100 mg群、300 mg群：各60例、プラセボ群：30例）

P2a試験にて、NS-580の鎮痛効果を確認した。

国内で P2a 試験を実施しました。子宮内膜症に伴う疼痛について、VAS を用いて評価を行いました。実薬 2 群がそれぞれ 60 例、プラセボ 30 例、合計 150 例の試験です。その結果、NS-580 の鎮痛効果が確認できました。

NS-580 子宮内膜症P2b試験



治験デザイン	ランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較
主な評価項目	VAS変化量
用法用量	用法：1日2回食後に経口投与 1回用量：プラセボ、50 mg、100 mg、150 mg
目標症例数	372例（50 mg群、100 mg群、150 mg群、プラセボ群）



P2a 試験の結果を踏まえて、現在 P2b 試験を実施中です。

P2a 試験と同様に、子宮内膜症に伴う疼痛を VAS により評価しています。

NS-580 を 3 用量とプラセボの 4 群で実施しています。

目標症例数は 372 例であり、すでに症例の組み入れは終了しています。

既存の内分泌薬や NSAIDs とは異なる作用により、子宮内膜症患者さんのニーズに答える薬剤になることを期待しています。

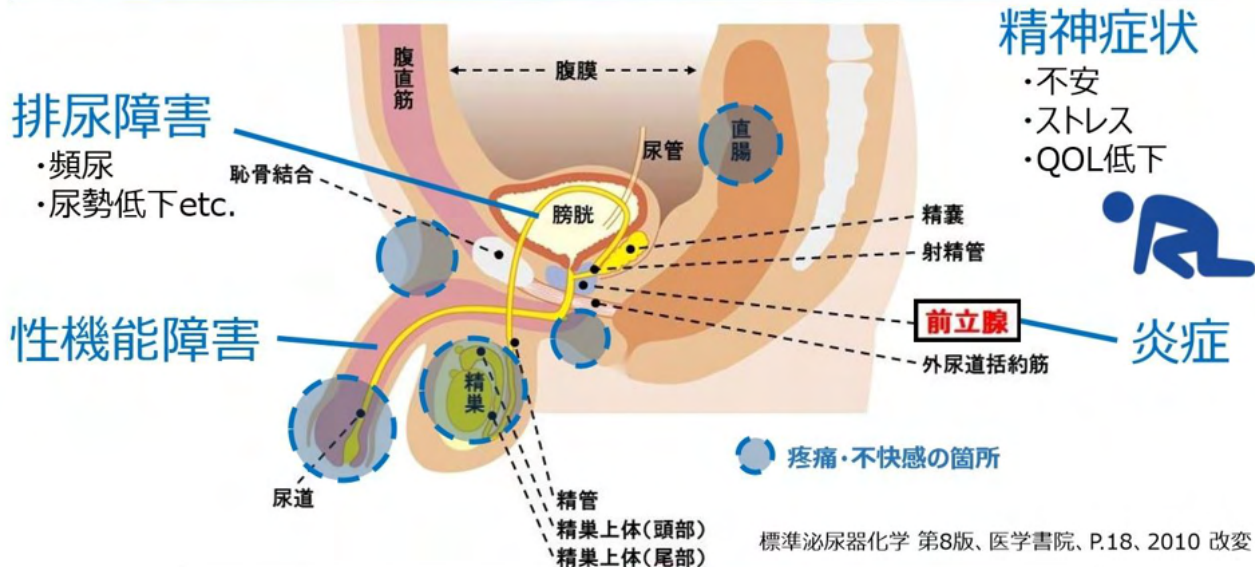
NS-580 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群



開発段階	P2a試験
開発形態	自社開発
作用機序	膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1 (mPGES-1) 阻害
適応症	慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群 (CP/CPPS)
剤形	経口薬

NS-580 は慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群を対象とした開発も進めています。現在、国内 P2a 試験を実施中です。

慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群



骨盤周囲、尿路性器周辺の痛みが**6ヵ月間のうち3ヵ月**は持続する。
排尿・性機能障害を伴うものと定義され、病因は明確になっていない。

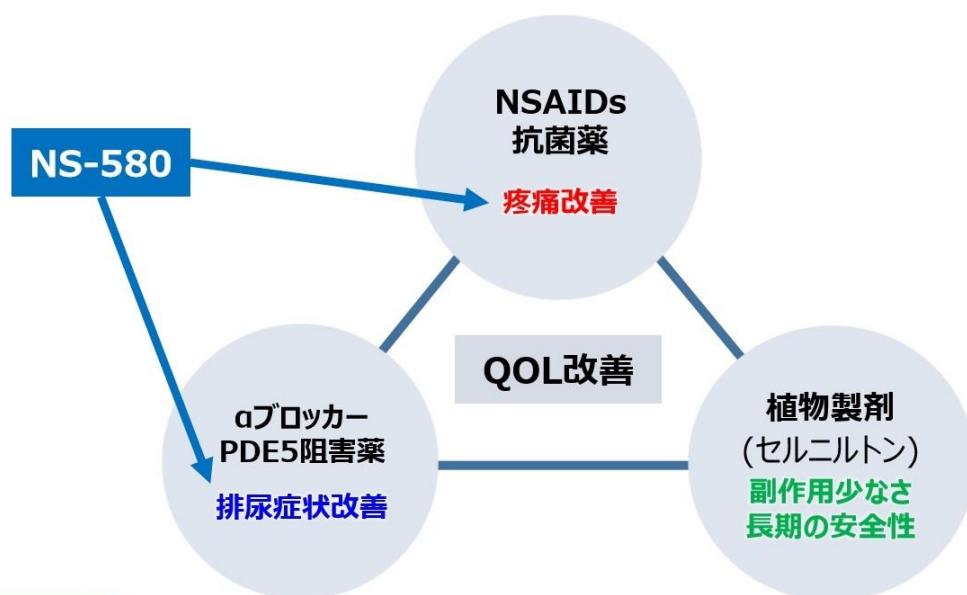
患者数

日本：潜在患者数 約200万人（成人男性の5%）＊ 診断患者数は約60万人
海外：男性人口の約4%

慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群、略して CP/CPPS は、骨盤周囲、尿路性器周辺の痛みが 6 ヶ月間のうち 3 ヶ月は持続する疾患であり、排尿・性機能障害を伴うものと定義され、病因は明確になっていません。

国内潜在患者数は約 200 万人、海外でも同程度の患者さんがおられます。

NS-580 CP/CPPSの治療の現状と製品コンセプト



製品コンセプト

長期に疼痛コントロールが期待できる安全性の高いCP/CPPS治療剤



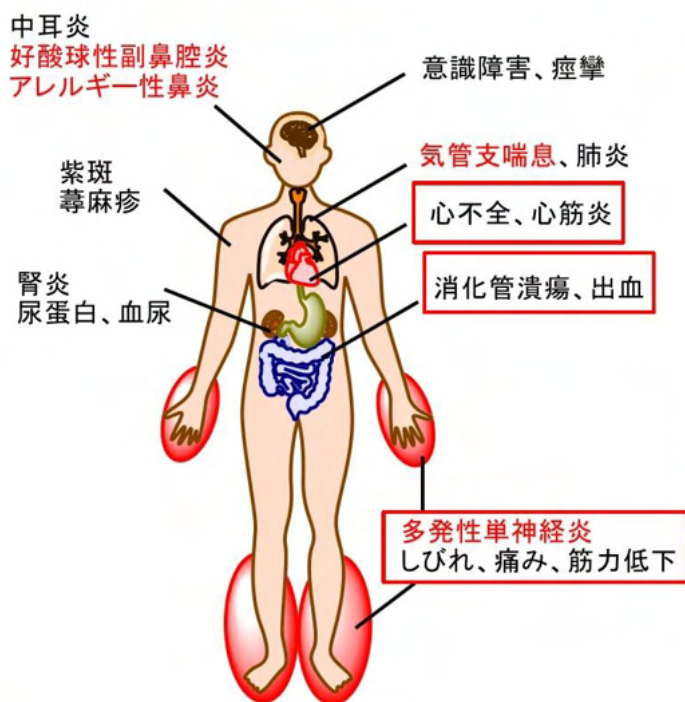
33

このスライドでは、CP/CPPS の治療の現状と NS-580 の製品コンセプトを示します。

現在、症状ごとに薬剤が選択され、疼痛改善には NSAIDs や抗菌薬、排尿症状には α ブロッカーや PDE5 阻害薬が使用されます。また、唯一の承認薬であるセルニルトンは安全性が高い薬剤ですが、新たな薬剤が求められています。

NS-580 は、長期に疼痛コントロールができる安全性の高い慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群治療剤として、新たな治療選択肢になることを期待しています。

NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



- **好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)**

2015年1月に難病指定された、原因不明の希少・難治性疾患。

- **臨床経過の特徴**

好酸球増加が目立つ重症喘息とアレルギー性鼻炎（好酸球性副鼻腔炎）が数年先行。その後、末梢血好酸球の著明な増加により、全身諸臓器の好酸球性炎症と小～中型血管に肉芽腫性壊死性血管炎を伴い発症。

- **特定医療費（指定難病）受給者証 所持者数**

5,839人（2021年度末）

* 難病情報センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 参照

NS-229 について説明いたします。

NS-229 は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、略して EGPA と呼ばれる疾患を対象とした開発品となります。

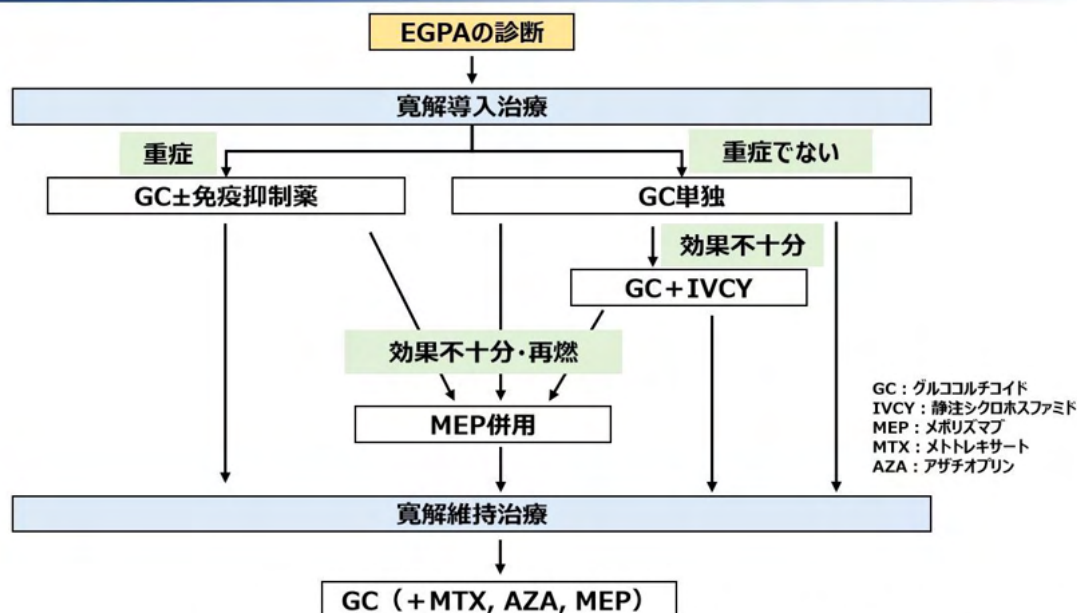
はじめに EGPA の説明です。

EGPA は日本では 2015 年 1 月に難病指定された原因不明の希少・難治性疾患です。

左の図が EGPA 患者さんで発症する症状になります。喘息やアレルギー性鼻炎の症状が先行して発症し、その後全身で好酸球性の炎症と血管炎を発症します。

2021 年度末の時点で、日本における特定医療費を受給しておられる EGPA 患者さんは 5,839 人で、全ての患者さんが受給しているわけではないことを考えますと、実際にはこの数値よりも多くの患者さんが居られると考えられます。

NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023より一部改変

- EGPAでは寛解導入、寛解維持共にグルコルチコイドを使用する治療が基本。
- NS-229はEGPAの各症状に関わるシグナル伝達を阻害することで、グルコルチコイドと置き換わりつつ、EGPA患者さんに広く使用可能となると想定。

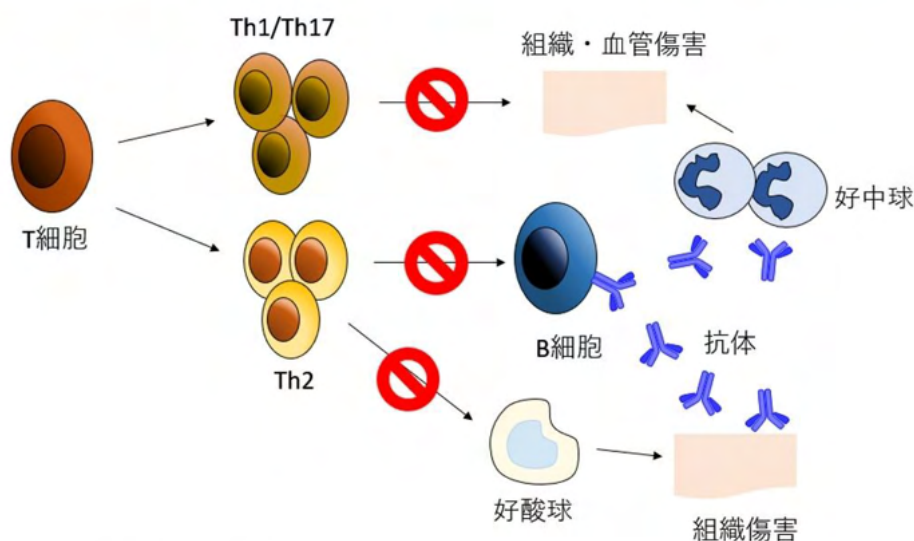
EGPA の治療については本年、ANCA 関連血管炎診療ガイドラインが発行されており、こちらに示した図が治療方針のベースになります。

治療は寛解導入期と寛解維持期に分かれ、寛解導入時にはグルコルチコイド単剤若しくはグルコルチコイドに免疫抑制剤やメボリズマブなどを併用して治療します。

寛解に導いた後はその寛解期間を長く維持するため、グルコルチコイド単剤もしくはグルコルチコイドにメトトレキサートやアザチオプリン、メボリズマブなどを併用して治療することとなります。

この時、グルコルチコイドを長期に投与することで起こる副作用を回避するため、グルコルチコイドの投与量を低く抑えることは非常に重要であり、NS-229 はグルコルチコイド投与量を低減し、その薬効を代替しながら病勢をコントロールする薬剤となることを目指しています。

NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



- EGPAではT細胞、B細胞、好酸球などの炎症性細胞が活性化、組織傷害に繋がっている。
- NS-229は強力なJAK1阻害作用を有している。
- JAK1阻害を通して様々なサイトカインシグナル伝達を抑制し、T細胞、B細胞、好酸球などの活性化を抑制し、病状の改善につなげる。
- JAK1選択的で、JAK2阻害による血球系への作用は抑制されている。

次に NS-229 の作用機序についてです。

EGPA は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の略称ですが、その症状は好酸球だけでなく、その他にも T 細胞、B 細胞などの炎症性細胞の活性化に伴って発症し、各種の組織傷害に繋がっています。

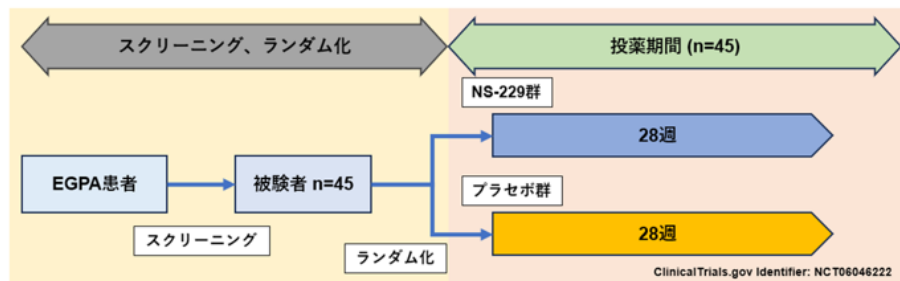
NS-229 は強力な JAK1 阻害活性を持ち、JAK1 阻害を通して様々なサイトカインシグナル伝達を抑制することで好酸球、T 細胞、B 細胞の活性化を抑制し、病状の改善につなげます。

NS-229 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



試験名	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象とした NS-229 の有効性と安全性を検討する二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験（第Ⅱ相）
デザイン	NS-229 とプラセボを比較する。 ベースライン時に被験者をランダムに割り付け、NS-229またはプラセボを投与する。
主要有効性評価項目	投与 28 週目に寛解状態（OGC 4.0）*にある被験者の割合
主要安全性評価項目	有害事象、副作用の確認
副次有効性評価項目	投与 28 週目に寛解状態（OGC 7.5）*にある被験者の割合 再発・悪化までの期間
被験者数	約45例
投与期間	28週間

*（OGC X）：BVASと呼ばれる血管炎の活動性を評価するスコアが0で、投与される経口グルココルチコイドの量が X mg/日以下の状態のこと



NS-229 の P2 試験について説明します。

P2 試験は二重盲検ランダム化プラセボ対照の試験となります。45 例の患者さんを NS-229 群とプラセボ群に分けて実施いたします。

今回の試験では NS-229 の安全性を確認しつつ、有効性として最終投与時にグルココルチコイド量を低減しつつ寛解状態にあることを確認する試験となります。

本試験は現在準備中です。

創薬の加速

～目標「年1品目の上市」を超えていくために～



最後にこれまで説明してきましたパイプラインを拡充していくための取り組みについて紹介いたします。

現在、当社は年平均1品目以上の上市という目標を掲げていますが、冒頭に社長の中井が申しました通り今後も成長を続けていくためには、その目標を超えていく必要があると考えています。その実現のためには、パイプラインを拡充し、研究開発期間を短縮して創薬を加速させる必要があります。



世界トップクラスの大学・研究機関、およびバイオベンチャーが集積し、エコシステムが構築されている米国ボストンにイノベーション・リサーチ・パートナーリング（IRP）を設立。



IRPが入居するビル



オフィスでのイベントの様子

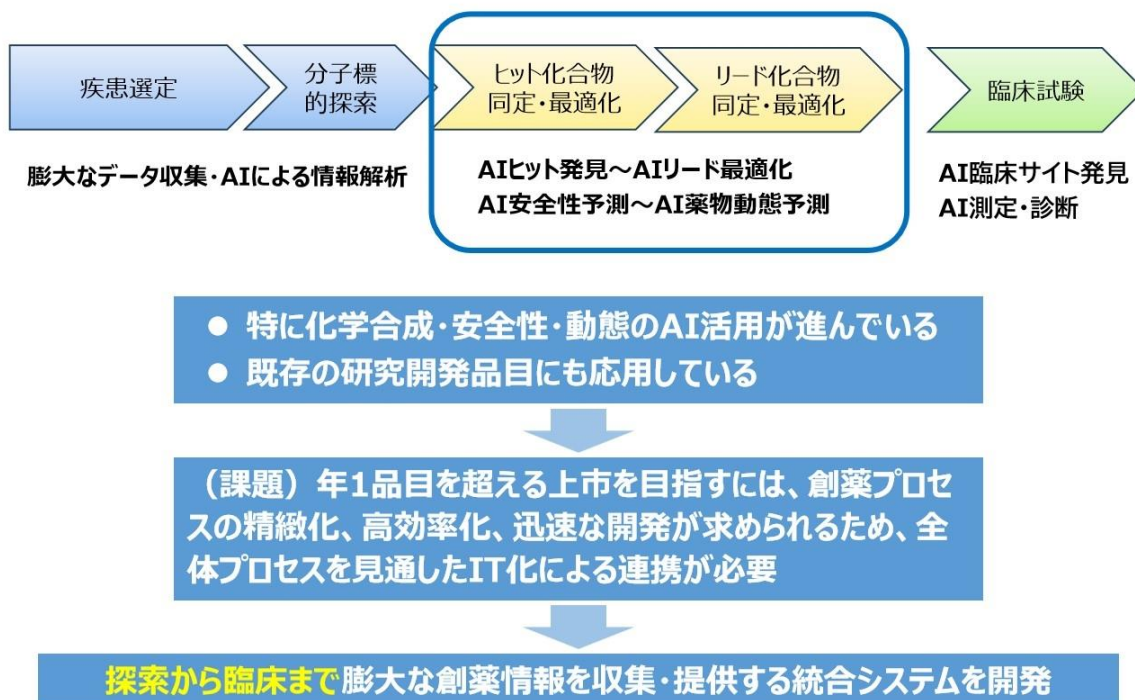
世界最先端の創薬技術へのアクセスを高めるとともにパートナーリングの機会探索を効率的に行い、自社創薬研究の加速化と多様化を推進する。

核酸医薬品のビルテプソは2020年に日米で上市しましたが、当社での30年以上にわたる核酸研究の成果が結実したものです。

しかし、今後新たな創薬モダリティを獲得したり、自社創薬を進めたりするために、それほど長い時間をかけてはいられませんので、外部の優れた技術を獲得することで、開発時間を短縮していくことも考えています。

そこで本年1月に米国ボストン地区にイノベーション・リサーチ・パートナーリングを設立しました。オープンイノベーションを活用して社外のワールドクラスの科学者と共創（Co-creation）する機会を増やし、多様性に富んだ研究開発ポートフォリオを構築すると共に、研究を加速させることを目指しています。

創薬へのAI活用



続いて当社の創薬へのAI活用について説明いたします。

上部の矢印は、創薬の過程を示しています。

当社では枠で囲った化合物の同定や最適化、安全性・薬物動態の予測においてAIの活用を進めており、既存の研究開発品目にもそれを応用しています。

例えば、化合物の合成段階にAIを使うと、ターゲットの立体構造をAIが予測し、そこに結合する化合物の構造をAIが生成することができるようになりますので、期間短縮やより活性の高い化合物の発見が期待できるようになります。

現在、このようにAIの活用を創薬の各過程で進めている状況ですが、さらに研究開発を加速するために、探索段階から臨床開発までの情報を統合するシステムの開発を進めています。

従来は、最初の疾患選定や分子標的探索の段階では、研究者が文献検索を行い、ターゲットの選定をしており、同時に臨床試験での評価まで調査して考えることは手間がかかりすぎて容易ではありませんでした。

もし、統合システムがあれば、その情報探索の手間を AI が引き受けてくれるため、短期間での探索から臨床評価までをふまえた新規テーマの起案が可能となります。

このような取り組みを通じて、創薬を加速させていきます。

以上で発表を終わらせて頂きます。

2023 年度 R&D 説明会 Q&A (要約)

2023 年 12 月 12 日開催

NO	質問内容	回答
1	パートナリング・自社展開についての質問である。今日の説明会では NS-580、NS-229 の話があり、NS-580 の海外展開ではパートナリングを行うと考えられるが、血液疾患、希少疾患でもパートナリングは行うのか。	NS-580 の海外展開については基本的にパートナリングを考えている。NS-229 は市場サイズがそれほど大きくない。疾患領域が異なるとそれに応じて異なるセールス部隊が必要になるが、マーケットアクセスなどの販売基盤は営業レバレッジが効くため、NS-229 については自社展開を考えている。
2	NS-018 の海外展開も自社で行うのか。	NS-018 については骨髄線維症の中で比較的市場サイズが小さいところをターゲットとしているため、自社での販売を考えている。
3	遺伝子治療について、pre-clinical に進む時期が分かれば教えてほしい。	遺伝子治療では、低分子と違いどこからが pre-clinical と言えるのかという問題はある。我々の方では製品に近いものを作り規格を設定して安全性等の試験を開始する時期と考えており、2 年以上はかかると考えている。
4	スライド p.7 のパイプライン表についての質問である。PPMO のところで、青い矢印がエクソン 45 スキッピング、エクソン 55 スキッピングより短いため、他を全部開発しないと PPMO の開発は進めないように見える。だが、ビルテプソや、競争の激しいエクソン 45 スキッピング、エクソン 51 スキッピングについて多少リスクがあろうとも PPMO の開発を早く進めるべきではないか。	この表は現状を示しているものであり、臨床入りの時期を直接示しているわけではない。PPMO の開発もできるだけ早く進めたいと思っている。
5	PPMO の開発について、核酸部分の配列は決まっているのか。	そうである。
6	普通のもルフォリノ核酸も開発しつつ PPMO も同時に開発するというやり方は行えないのか。	資金が許す限り並行して進めていきたいと考えている。 競合もいるため戦略的に経営資源を投入したい。PPMO に思い切った投資をすることについては見極めの段階である。PPMO の開発に GO を出せそうな状況になれば、開発を進める判断をしていきたい。
7	御社としては PPMO の開発に集中的に研究開発資源を投入する状況にはなっていないということか。	そうである。

8	NS-089 は米国でブレイクスルーセラピー指定をされていると資料にあったが、その情報はこれまで発表していたか。	当社から 2023 年 7 月にプレスリリースをしている。
9	NS-089 の試験デザインについて、LPO は 2025 年度なのは理解しているが、part1 の部分だけ早めに結果を公表する予定はあるか。あるとすれば 12 か月以内に発表するのか。	part1 が終わったところで筋生検は行わないので、結果はどの用量まで投与できたということだけになる。それでは発表するには足りないので、P2 試験まで終わって最後の筋生検でジストロフィンの発現量を確認したうえで発表したい。
10	9 枚目のスライドにある NS-089 のジストロフィンタンパク質の変化量のデータについて、ベースラインが高い事で有意差が出にくい懸念はないのか。ジストロフィンタンパク質の発現量が 4、5%なのがベッカー型であり、その場合一定の運動水準が保てることからそれを目指すというのがそもそもの薬剤のコンセプトであった。ベースラインが高いと、運動機能で差がつかないのではないか。	エクソン 53 スキッピング対象患者は元々ベースラインが 0 に近いということもあり、ビルテプソでは 5%の発現量を達成した。エクソン 44 スキッピング対象患者についてはベースラインが高いので薬剤治療は不要ではないかという声もあるが、そういった患者さんも進行が遅いだけで年齢を経るとやはり症状が進む。米国子会社に対して、米国の患者団体がエクソン 44 番を対象とするスキッピング薬も開発するように以前要請した。要請を行った患者団体の代表の方のお子さんはエクソン 44 スキッピングを対象とする患者さんであり、薬剤が必要ないとは言えない。
11	NS-089 の論文が出たときに心臓にも入るようなデータがあったが、ベースラインとしてジストロフィン発現があるエクソン 44 番を対象としているため、かなり投与量を多くしないと動物実験では効果が出ないと思う。新しい配列設計法でやると、モルフォリノ核酸だから心臓には基本的に入らないが、NS-089 ではビルテプソより活性が出るといえるか。	モルフォリノの一般的性質として心臓への入り方は変わらないが、NS-089 はビルテプソより高活性のため、効果はより高いものが期待できる。骨格筋と心筋では作りが異なるため、心筋でジストロフィン発現による効果がどの程度得られるのかは分からない。絶対に心臓でもジストロフィン発現により効果が得られるというデータは出ていない。
12	エクソンスキッピング薬をずっと投与していれば、心筋はターンオーバーがない組織のため、心筋でもずっとジストロフィンが発現するという考え方はできないか。	そういう効果は期待したいが、今はエビデンスがない。
13	CAP-1002 の HOPE-3 試験について、Futility Analysis では、試験を継続する程の価値が無ければ試験を中断し、どの程度の効果であったかまでは判断しないという理解でよいのか。	この試験を続行することに意味がないということはないか、続行してよいのかを判断している。今回の結果については、安全性は問題なく、有効性については試験を中断する状況ではないということである。
14	CAP-1002 の中間解析に伴い支払うマイルストーンは御社の PL に計上するのか。	今年度は BS に計上される。

15	CAP-1002 の HOPE-2 試験結果の臨床的な意義について、このレベルの結果が P3 試験でも確認できれば承認されるのか。	P3 試験は HOPE-2 試験の患者数を増やしたもので、同じような結果が出れば承認されると我々は考えている。カプリコール社の方で FDA と頻繁にそのことについて確認している。
16	CAP-1002 の中間解析について、プレスリリース以上の情報はお持ちなのか。カプリコール社が来年の 1Q に FDA と面談するということだが、念のためダメ元で面談してみるというニュアンスなのか、迅速承認の手ごたえをもって面談するのか。	申し訳ないがプレスリリース以上の情報は持ち合わせていない。迅速承認を目指して FDA と面談をするということは聞いているが、確度についての情報はない。
17	CAP-1002 について、ロサンゼルスとサンディエゴで製造した製剤の同等性は規格に沿って評価できているのか。	ロサンゼルスでもサンディエゴでも同じような製剤は作れるが、これは生物製剤なので臨床試験で確認する必要があるということになり、コホート A に加えてコホート B の試験を併せて実施していると理解している。
18	CAP-1002 の HOPE-3 試験の副次評価項目では、心筋の機能を見ている。主要評価項目も承認を得るために重要だが、心機能も商業的に重要そうである。副次評価項目は、どのような商業的インパクトがあるのか。	元々心筋細胞由来のエクソソームのため、心筋への効果は期待したい。副次評価項目で心筋への効果が証明できれば、DMD 患者さんには心機能の低下によって亡くなる方が多いため、DMD 患者さんの寿命を決めるファクターにおいて良い効果が期待される。
19	2Q 決算説明会の Q&A で、遺伝子治療の投与が終わった後にビルテプソの償還を認めるペイヤーが 1 社あると伺った。説明会から 1 か月経って償還された実例は確認したか。	米国子会社にも注視するように伝えているが、まだ実例は確認していない。
20	NS-580 とは書いていないが、御社から、プロスタグランジンについて腫瘍免疫の併用効果があるというパテントが新しく公開されていたが、こちらの開発に対してどのくらい意欲があるのか。	血液がん以外の抗がん剤は我々のターゲット領域ではない。うまくどこかとコラボレーションできればやりたいと考えている。
21	NS-580 の子宮内膜症を対象とした P2a 試験でどの程度の有効性と安全性が得られたのか。メカニズムから推測すると、短期的な効果は弱い、病巣の増殖を抑えるため長期的に効果がじわじわ強まっていくのか。他剤との比較試験ではないが、どのようなポジショニングが期待できそうな有効性・安全性のデータが出ているのか。また P2b 試験で投与回数を 1 日 2 回に変更しているのはなぜか。	詳細は申し上げられないが、P2a で効果を確認できている。1 日 2 回投与については、P2a 試験の結果も踏まえて、本剤のポテンシャルをしっかりと見極める狙いがある。ポジショニングについては、副作用によりホルモン治療が使いにくい患者さん、また国内ではホルモン治療自体に抵抗がある方もいらっしゃるため、そのような患者さんに使って頂くことを想定している。試験結果を見ながら位置づけは精査していきたい。

22	NS-580 について、メカニズム的にホルモン治療や NSAIDs と併用できるか。	基本的にはそれらとは分けて使われることを想定している。
23	NS-229 について、アバコパンと似ているのか。また NS-229 について、アバコパンと比較して、狙っている患者層や臨床的なポジショニングは似ているのか。	アバコパンとは作用機序は異なるので、異なる効果を期待している。アバコパンは他の ANCA 関連の疾患を対象としており、EGPA を適応としていないので、現時点で EGPA では競合していない。