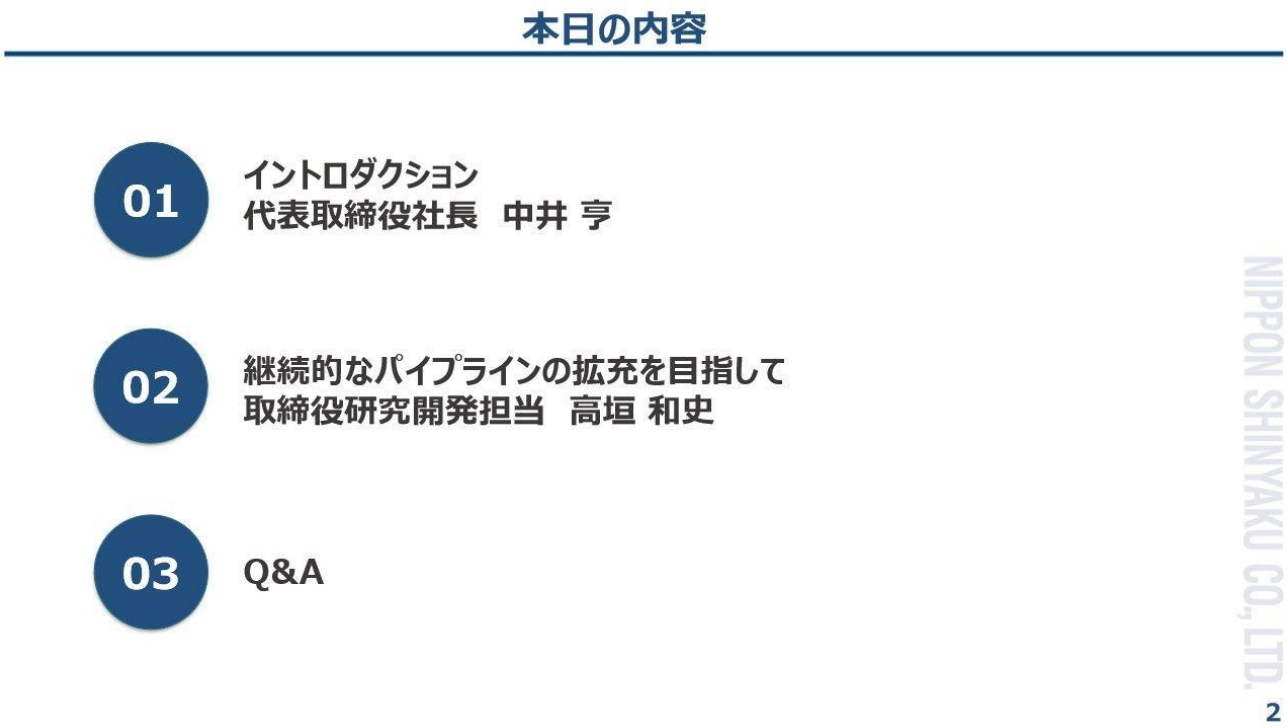
中井：日本新薬社長の中井亨でございます。

本日は、お忙しいなか当社の 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。

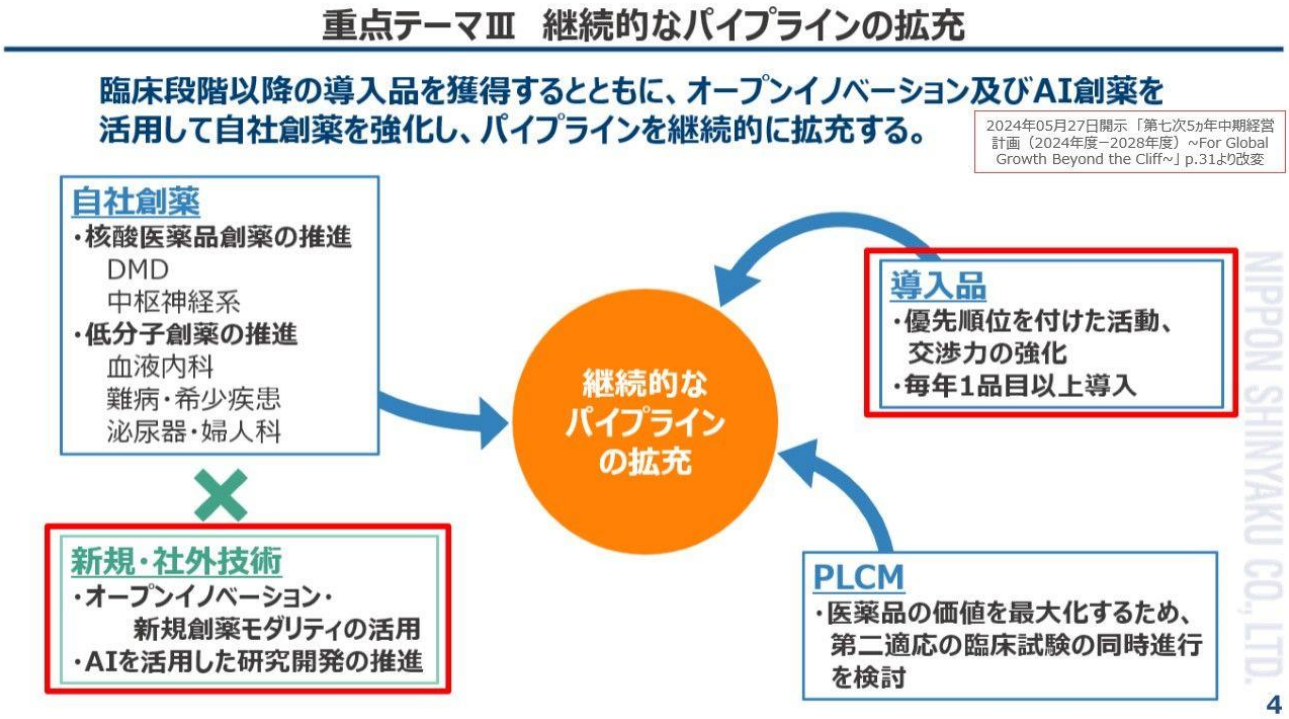


こちらは本日の内容です。

まず、私からイントロダクションとして第七次中期経営計画についてあらためていくつかピックアップしてお話しいたします。

次に、研究開発担当取締役の高垣より、第七次中期経営計画の重点テーマの一つである「継続的なパイプラインの拡充」について、当社のパイプラインの中から直近で導入した品目などについてご説明させていただきます。

そして最後に Q&A セッションを設けており、トータルで 60 分を予定しております。

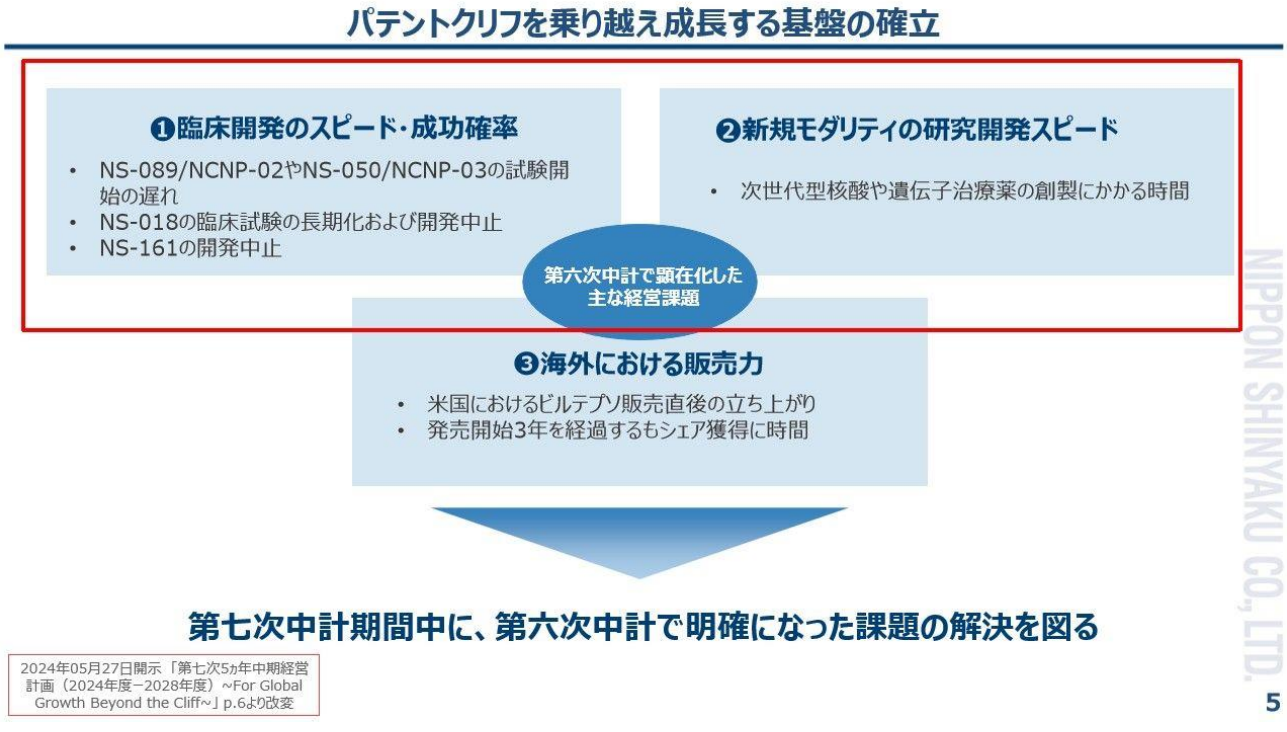


それでは、私から第七次中期経営計画について説明させていただきます。

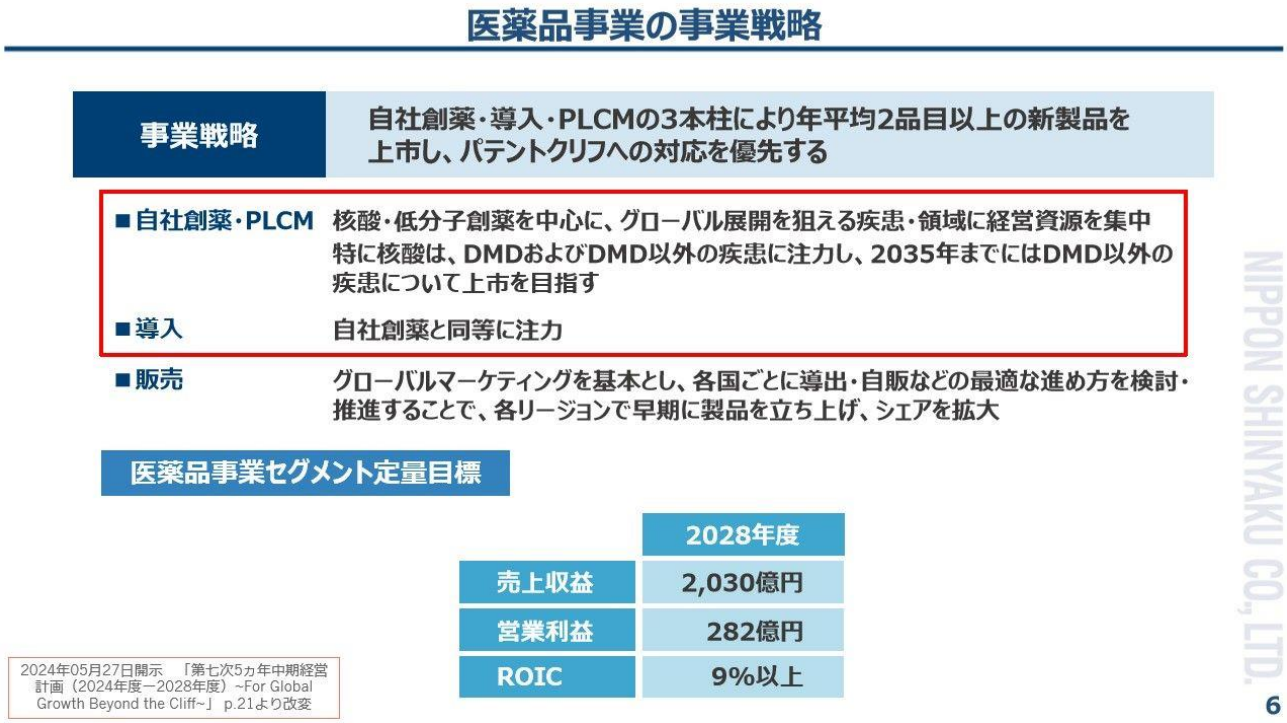
既にご案内の通り、今年度よりスタートしております第七次中計ですが、その中の 3 つの重点テーマの 1 つとして「継続的なパイプラインの拡充」を掲げております。

臨床段階以降の導入品を獲得するとともに、オープンイノベーション及び AI 創薬を活用して自社創薬を強化し、パイプラインを継続的に拡充する方針としております。

自社創薬、導入、PLCM の 3 本柱の中でも本日は特に、年 1 品目以上の獲得を目標とする「導入品」や、オープンイノベーション、AI 創薬などの取り組みについても説明させていただきます。

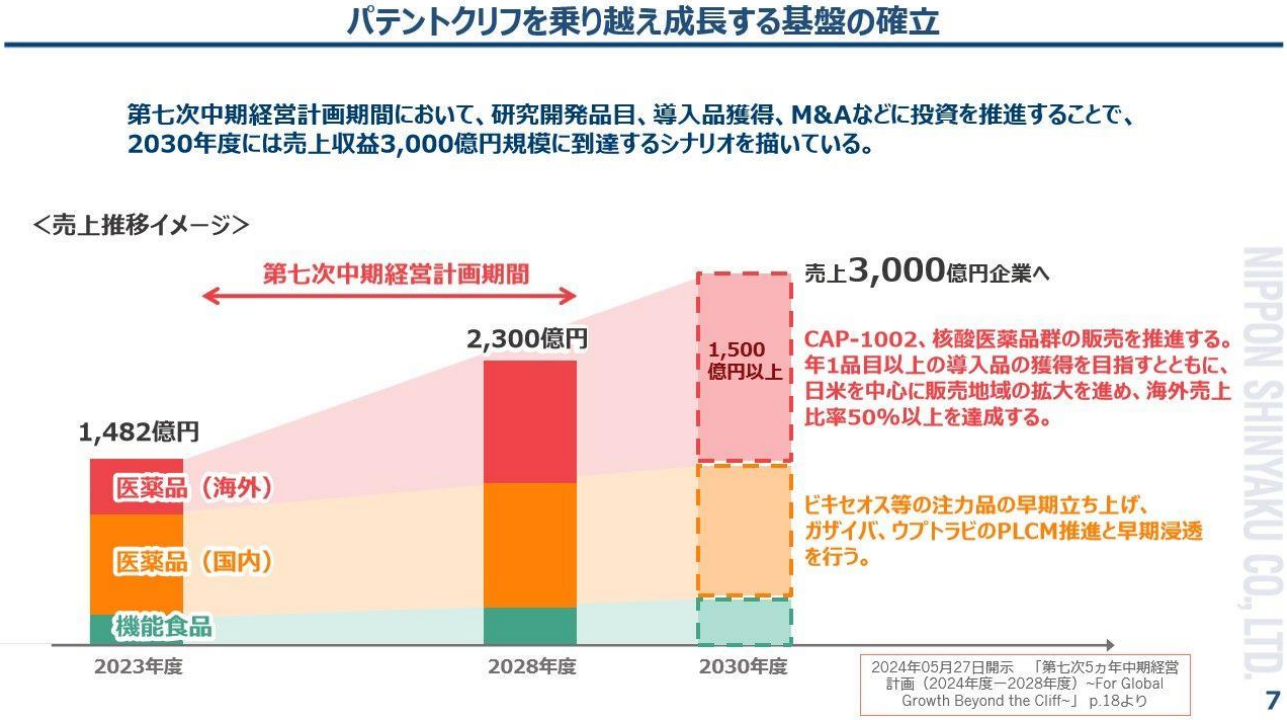


第六次中期経営計画では「臨床開発のスピードおよび成功確率」、「新規モダリティの研究開発スピード」などの課題が明確になり、第七次中計ではこれらについての課題解決に向けた取り組みを進めております。



医薬品事業の事業戦略としては、自社創薬・導入・PLCM の 3 本柱により年平均 2 品目以上の新製品を上市し、ウプトラビのパテントクリフへの対応を優先するとご案内しておりました。

特に核酸・低分子創薬を中心にグローバル展開を狙える疾患や領域に経営資源を集中して戦略を実行しております。



第七次中計期間は、研究開発や導入品の獲得、M&A などに投資を行い、その先の 2030 年度には売上収益 3,000 億円規模に到達するシナリオを描いております。CAP-1002 および核酸医薬品群の販売を推進し、国内以上に海外売上を伸長させることで、海外売上比率 50%以上を目指しております。

こちらのスライドでは、今年度の当社の主な成果をお示ししています。

研究提携や独占的ライセンス契約、新製品の発売などの成果をあげることができましたが、本日はこの中から DMD 心筋症として段階的承認申請を完了しました CAP-1002 と独占的ライセンス契約を締結しました ATSN-101 や RGX-121/111 について、薬剤の特徴などを研究開発担当の高垣からご紹介させていただきます。

これらは今後の業績に大きく貢献する品目であり、ウプトラビのパテントクリフを乗り越え成長するためには欠かせない重要な品目になると考えています。

新規･社外技術

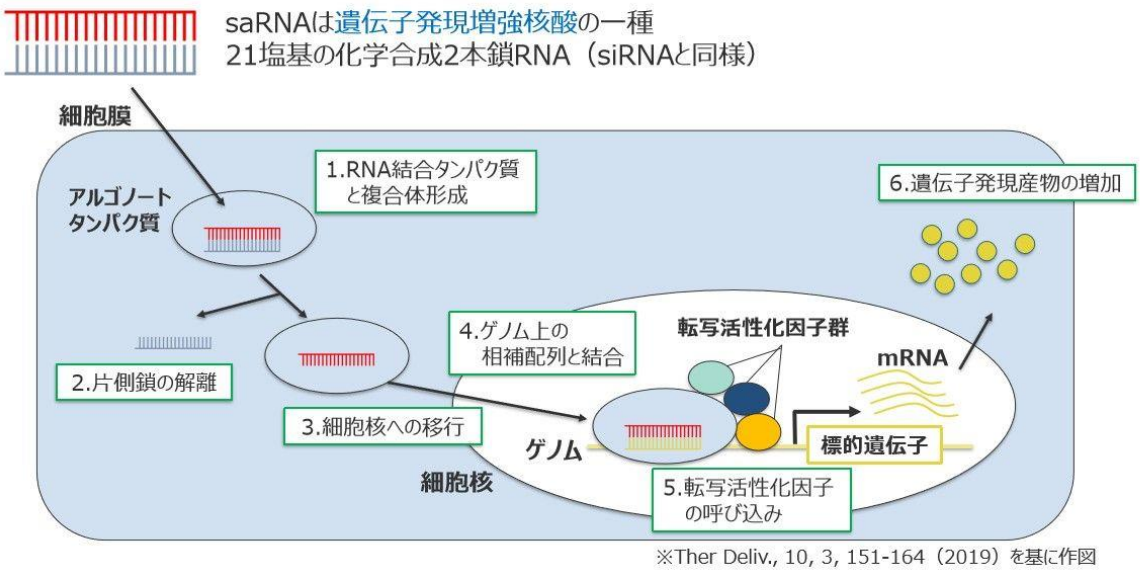
NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

高垣：取締役 研究開発担当の高垣でございます。

引き続きましてここからは当社の研究開発への取り組みについて説明いたします。

まずはオープンイノベーションの活用や AI を活用した研究開発の取り組みなどについてご説明いたします。

小分子活性化RNA： MiNA社との研究提携



※Ther Deliv., 10, 3, 151-164（2019）を基に作図

標的遺伝子の1.2~15倍の発現増強が可能

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

オープンイノベーションや新規創薬モダリティを活用する一環として、当社は昨年 4 月に MiNA 社と中枢神経疾患領域の難病・希少疾患への適応が期待できる、発現増強型核酸医薬の創成を目的として、研究提携契約を締結しました。

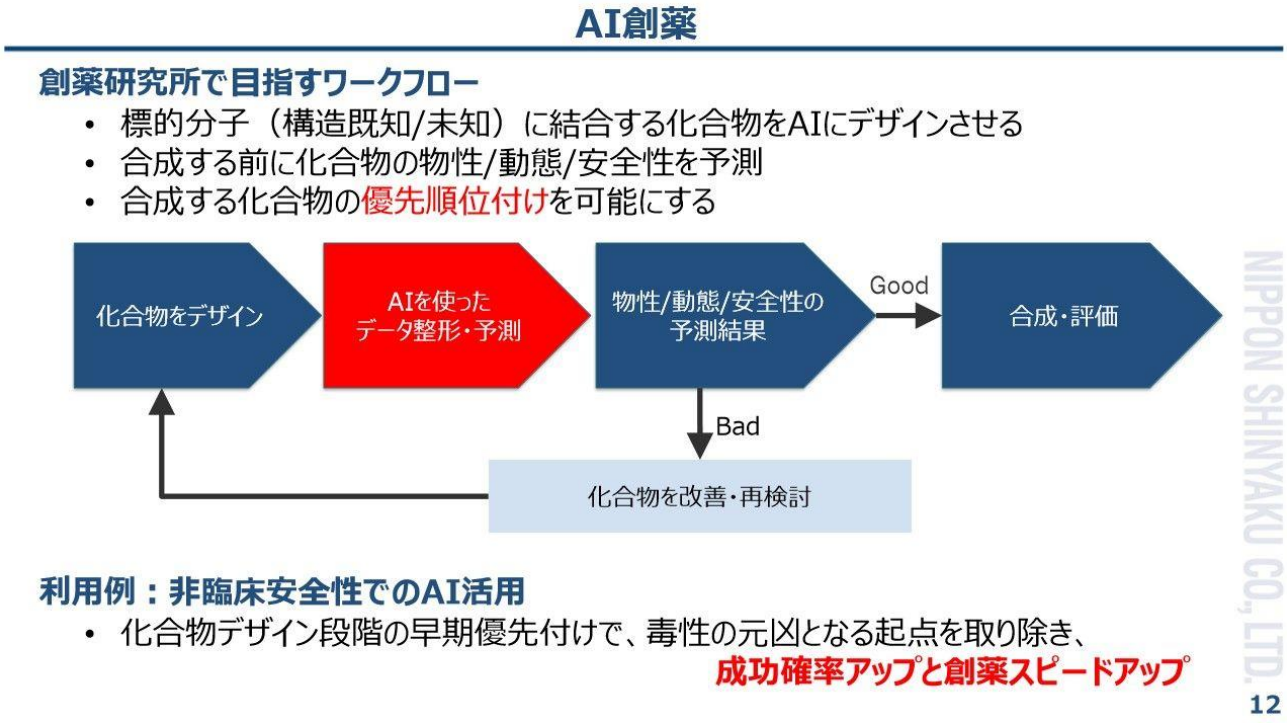
この契約締結により MiNA 社独自の小分子活性化 RNA（saRNA）、すなわち標的となる遺伝子の転写を上昇させる核酸の創製技術を用いて作製した核酸配列の提供を受けます。

saRNA は遺伝子発現増強核酸の一種で 21 塩基の化学合成 2 本鎖 RNA です。

発現抑制を示すことが多い従来の核酸とは異なり、一般的に標的遺伝子の 1.2~15 倍の発現増強が可能です。内在性の遺伝子に作用するため、遺伝子治療とは異なり、長大なサイズの遺伝子であっても発現を増強することができます。

また、目的遺伝子を過剰発現ではなく、正常に近い適切な発現量をターゲットとした発現増強が可能となります。

当社は MiNA 社との研究提携を通じて、中枢神経領域においても核酸医薬の技術を応用し、難病・希少疾患でお困りの患者さんに新たな医薬品をお届けできるよう、特定の疾患を対象とした取り組みを進めています。

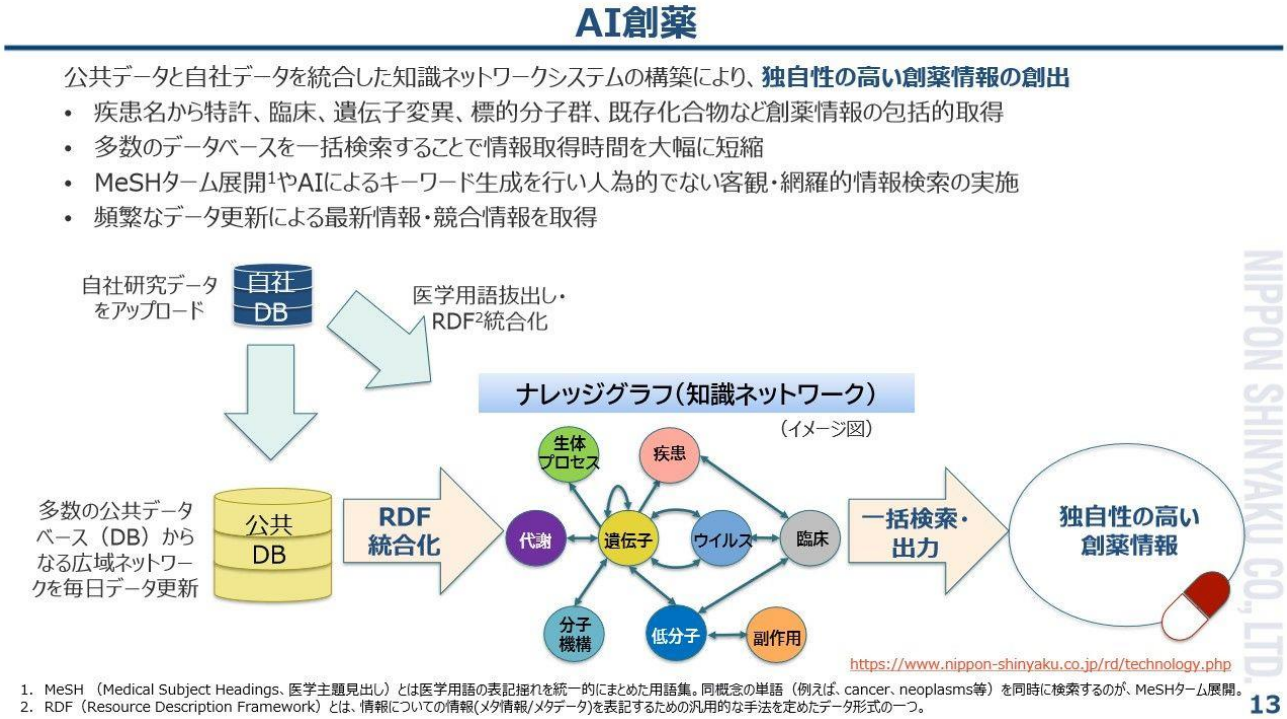


ここからは、第七次中計でお示しした「AI を活用した効率的な研究開発の推進」についてご紹介します。

当社では創薬段階において AI 予測モデルを活用しており、そうすることで合成する前に化合物の物性・動態・安全性を予測することができ、優先順位付けを可能にしています。

化合物をデザインする段階で優先順位を明確にできるので、より効率的に資源を集中させることができ、創薬の成功確率とスピードアップに繋がっています。

実際に AI を活用して、神経筋疾患領域の候補品 1 品目と血液がん領域の候補品 1 品目を効率的に見出し非臨床試験の段階に進めることができております。



また、当社は独自性の高い創薬情報を創出するため、公共データと自社データを統合したナレッジグラフと呼ばれる知識ネットワークシステムを構築しています。

ナレッジグラフを活用することで多数のデータベースを一括検索でき、人為的でない客観的・網羅的な最新情報を短時間で取得することが可能になり、効率的な研究開発に繋がっています。

こちらは今年度中に試験運用を終え、来年度から本格的に稼働する予定です。

今後もさらに AI の活用を推進して創薬のスピードアップを図ってまいります。

CAP-1002（deramiocel）
デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋症治療剤（細胞治療）

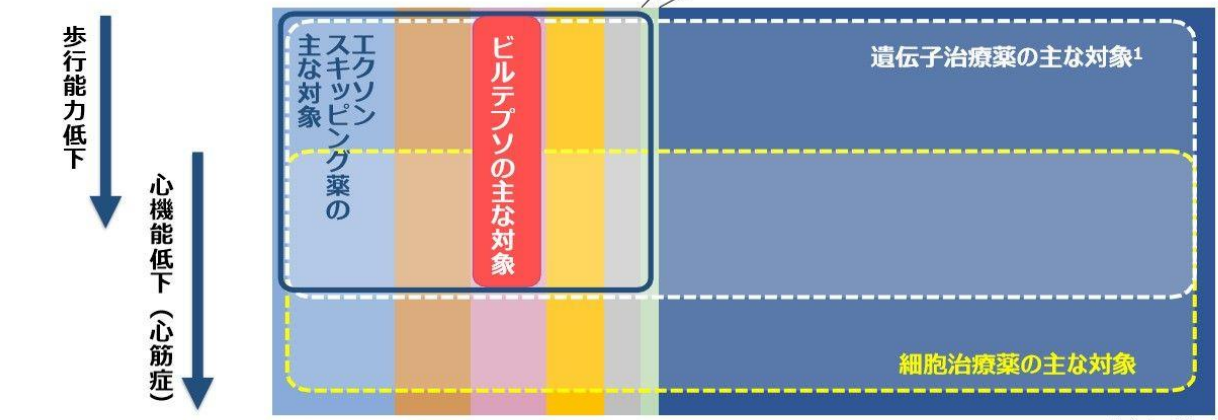
NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

それでは、ここからは当社のパイプラインの中から、直近に導入した品目について説明させていただきます。

まずは細胞治療薬である CAP-1002 について、改めまして作用機序なども含めご紹介させていただきます。

DMD治療の考え方

当社製品・開発パイプライン								
	核酸医薬（エクソンスキップ）			ビルテプソ	NS-089	NS-050		
	細胞治療薬	CAP-1002						
エクソンスキッピング		51	45	53	44	50	55	
全DMD患者に占める適応患者割合		13%	8%	8%	6%	4%	2%	59%



1. 現在上市されている遺伝子治療の適応は4歳以上。DMD遺伝子のエクソン8および/またはエクソン9に欠失がある患者への投与は禁忌、抗AAVrh74総結合抗体価が上昇している患者（≧1:400）への投与は非推奨。

（イメージ図）

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

こちらは当社が考える DMD 治療の考え方をまとめたイメージ図です。

エクソンスキッピング薬、遺伝子治療薬、細胞治療薬にはそれぞれ長所と短所があり、患者さんの遺伝的背景や年齢、あるいは症状などに応じて最適な治療法が組み合わされると考えられます。

まだ症状が進行していない患者さんは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、核酸医薬であるエクソンスキッピング薬によって、少し短いです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考えられます。

遺伝子治療薬は 4 歳以上の歩行可能な患者さんに対して正式承認されていますが、歩行不能な患者さんに対しても迅速承認されており、エクソンスキッピング薬と治療対象が重なることも考えられます。

しかし、中和抗体をもつ 14~32%の患者さんおよび特定の変異型の患者さんには遺伝子治療薬は投与出来ません。

また、理論的には長期間の効果持続は難しいと考えられることから、症状が悪化したタイミングでエクソンスキッピング薬が使用される可能性も考えられます。

細胞治療薬である CAP-1002 については、DMD 心筋症として正式承認を取得する予定ですが、エクソンスキッピング薬や遺伝子治療を受けていて心機能が低下しはじめた患者さんにこれらの治療法と併用される可能性が考えられます。

このようにこれらの 3 つのタイプの薬剤は完全に競合するものではなく、患者さんの背景や症状の進行状況に応じて使い分けがなされ共存していくと考えています。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）

DMDとは

遺伝子変異によりジストロフィンが欠失することにより、細胞骨格のアクチンと基底膜をつなぎ筋細胞膜を補強する構造体が作られず、筋肉細胞が壊れやすくなる。壊れた筋肉細胞は幹細胞により再生されるが、年齢を経ると筋肉の再生が追い付かなくなり、徐々に筋力が低下していく。 発症率は出生男子約3,500-5,000人に１人。推定患者数は3,500人（日本）、19,500人（欧米）。

【症状・予後】

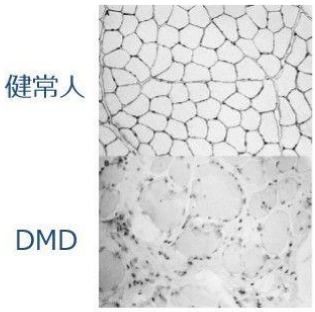
進行性の筋萎縮症
- 3～5歳で歩行に関する異常
- 8～10歳で歩行困難となり車椅子生活、心機能低下
- 20歳以降で呼吸不全、心不全で死亡（呼吸不全に対する治療の進歩により、平均寿命は30歳代まで延長）

【原因】

ジストロフィン遺伝子の異常（エクソンの欠失・重複等）による
ジストロフィンタンパク質の欠損、X染色体連鎖性

【既存治療】

対症療法中心であり、疾患の原因にアプローチする治療が望まれている。
- 副腎皮質ステロイド（疾患進行予防に効果）
- リハビリテーション
- 呼吸ケア（人工呼吸器）
- 心機能保護（ACE阻害剤、β遮断薬）



NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

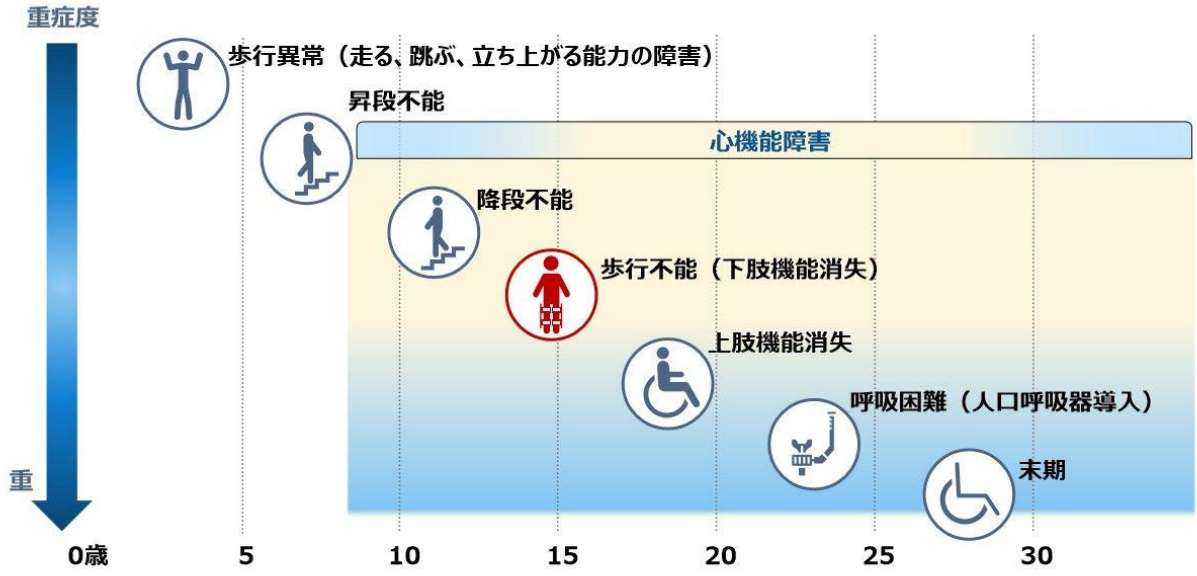
DMD は遺伝子の変異によってジストロフィンが体内で作られなくなる疾患です。

ジストロフィンが欠失することにより、細胞骨格のアクチンと基底膜をつなぎ、筋細胞膜を補強する構造体が作られず、筋肉細胞が壊れやすくなります。

壊れた筋肉細胞は幹細胞により再生されますが、年齢を経ると筋肉の再生が追い付かなくなり、徐々に筋力が低下していきます。

その結果、心筋や骨格筋などの筋肉は適切に機能できなくなり、最終的には死に至る非常に重篤な疾患です。

DMDの症状進行



出所：カプリコール社提供資料

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

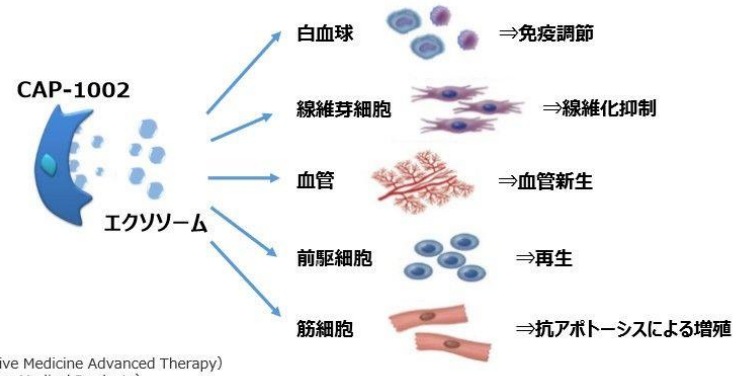
こちらは DMD の症状の進行を図式化したものです。

通常の DMD 患者さんは骨格筋から筋力低下が起こり、徐々に運動機能が低下していきますが、DMD 患者さんの約 50~60%に心機能障害があり、心筋症を発症していると言われています。

心筋症が DMD における死亡の主要因でありますが、現時点では DMD 心筋症として上市されている治療薬はまだありません。

CAP-1002（deramiocel）：製品の特長

- ヒト心筋同種（他家）由来の細胞治療薬。
- 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。
- 米国ではP2試験（HOPE-2試験）及び非盲検延長試験（OLE試験）のデータで承認申請完了、2025年後半の正式承認を予定。
- 本承認後は、現在実施中のP3試験（HOPE-3試験）のデータにて、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）での適応拡大を目指す。
- オーファン指定（米国およびEU）、RMAT指定[1]（米国）、ATMP指定[2]（EU）、希少小児疾患指定（米国）



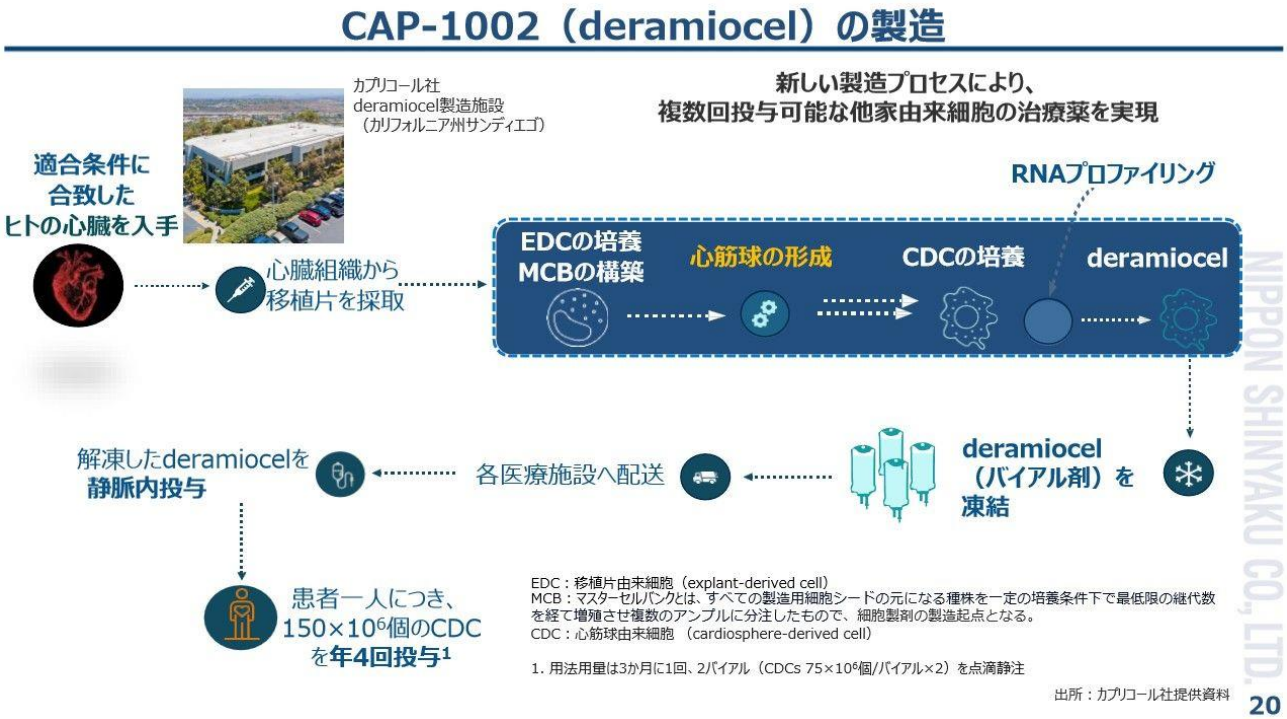
1. 再生医療先端治療（Regenerative Medicine Advanced Therapy）
2. 先端医薬品（Advanced Therapy Medical Products）

出所：カプリコール社提供資料

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

CAP-1002 はヒトの心筋から製造する心筋由来細胞であり、本剤から分泌されるエクソソームが酸化ストレス・炎症・線維化の低減および細胞エネルギー・筋細胞生成の増加を促すことで運動機能や心機能の低下を抑制すると考えられています。

また心筋由来細胞から分泌されるエクソソームは心筋細胞に対して抗アポトーシス作用を介した細胞保護作用があると言われており、DMD 心筋症患者さんに対して高い治療効果が期待できます。



実際にカプリコール社は適合条件に合致したヒトの心臓を入手し、新しい製造プロセスによって複数回投与可能な他家由来細胞の治療薬製造を実現しています。

カプリコール社は商業用の製造サイトとしてサンディエゴに工場も建設し、さらに市場の需要に応えることができるように製造能力の拡大も計画しています。

CAP-1002（deramiocel）：HOPE-2 + OLE試験

	P2試験（HOPE-2試験）	P2 非盲検延長試験（HOPE-2 OLE試験）
試験期間	2018年3月～2020年3月	2020年7月～（継続中）
症例数	計20例　実薬8例（歩行不能例は7例） プラセボ12例（歩行不能例は11例）	13例（全例が歩行不能）
試験デザイン	ランダム化多施設二重盲検プラセボ比較試験	多施設オープンラベル試験
治験施設	米国7施設	米国5施設
対象患者	・上腕機能が低下している10歳以上のDMD患者 ・歩行可能な場合は、10 m 歩行速度 < 1 m/sec ・直近12か月間において継続的に全身性ステロイドを投与している	HOPE-2試験完了患者
用法用量	プラセボ又は実薬（75×10⁶ CDCs/バイアル×2バイアル）を3か月毎に点滴静注	実薬（75×10⁶ CDCs/バイアル×2バイアル）を3か月毎に点滴静注
投与期間	12か月（計4回投与）	最長4年間（計16回投与） 現在、初回投与後3年までのデータが得られている

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406780　https://clinicaltrials.gov/study/NCT04428476

出所：カプリコール社開示資料等　21

NIPPON SHINYAKU CO.,LTD.

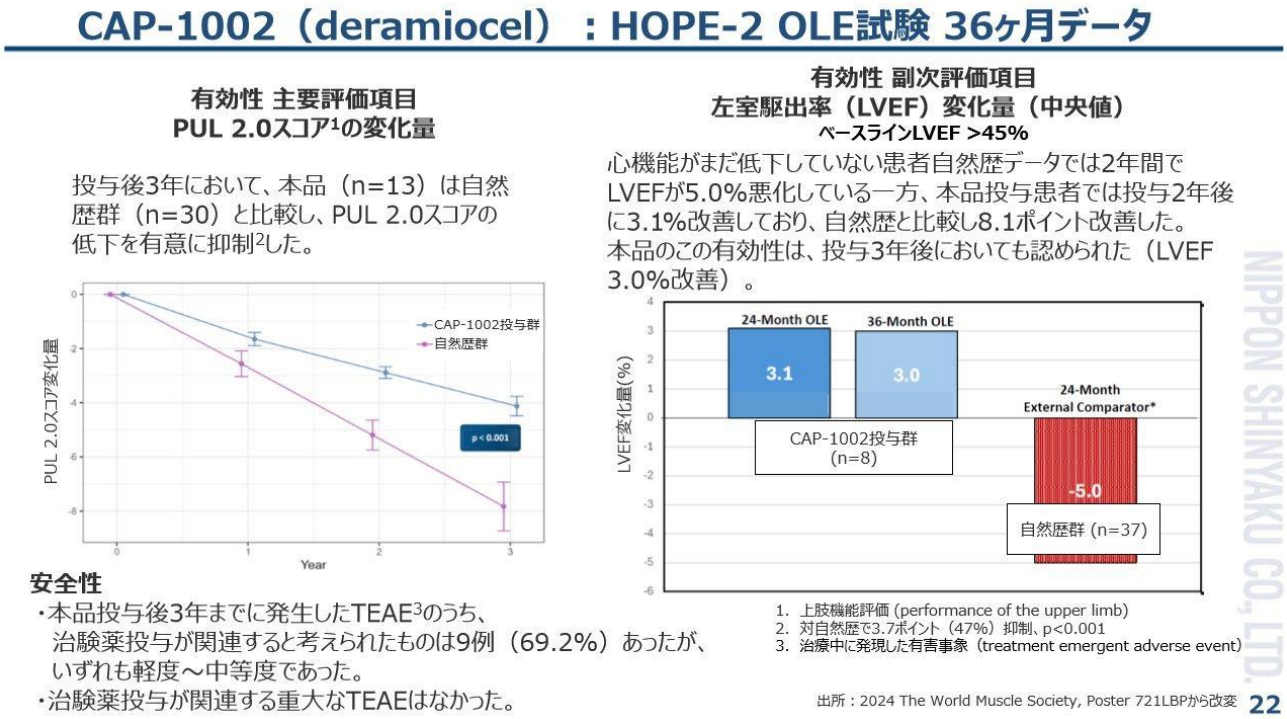
ここからは CAP-1002 が DMD 心筋症で段階的承認申請を実施する根拠となった臨床第 II 層試験である HOPE-2 試験とその OLE 試験についてご説明いたします。

HOPE-2 試験は 2018 年 3 月から米国の 7 施設で実施されました。

20 例を対象に本剤を 3 ヶ月に 1 回、計 4 回投与してプラセボと比較しています。

主要評価項目では上腕機能などの骨格筋における有効性を評価していますが、副次評価項目とし室駆出率の有効性も評価しております。

また、HOPE-2 試験を完了された患者さん 13 例を対象に 4 年間、計 16 回本剤を投与する HOPE-2 OLE 試験では、初回投与後 3 年までのデータが得られています。



こちらでは HOPE-2 OLE 試験の 36 か月時点でのデータをお示ししています。

左側のグラフは、主要評価項目である上肢機能を評価する PUL2.0 スコアに関する結果ですが、自然歴群と比較して本剤投与群はスコアの低下を有意に抑制していることが分かります。

右側は左心室の駆出率である LVEF の変化量をみたグラフです。

心機能がまだ低下していない自然歴の患者さんでは 2 年間で LVEF が 5.0%悪化している一方で、本剤投与群では投与 2 年後に 3.1%改善しています。

またこの効果については投与 3 年後においても認められています。

これらの結果を用いてカプリコール社が米国での段階的承認申請を完了しています。

CAP-1002（deramiocel）：開発スケジュールと提携状況

2025年後半の米国承認を想定し、日本新薬の米国子会社であるNS Pharmaが現地での製品販売を準備中。

承認申請	2024年12月申請完了
PDUFA (FDA承認)予定日	2025年2H
想定される承認	P2試験（HOPE-2試験）およびP2 非盲検延長試験（HOPE-2 OLE試験）で得られた既存の心臓機能に関するデータを自然歴データと比較し、正式承認（full approval）を目指す
適応症	デュシェンヌ型筋ジストロフィー心筋症

出所： https://www.capricor.com/investors

カプリコール社との提携

提携内容	国・地域	契約締結日	開発	開発時期	販売
デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）を期待適応症とするCAP-1002(deramiocel) の独占的な販売提携契約	米国	2022年1月	カプリコール社	承認申請中	日本新薬グループ
	日本	2023年2月		未定	
	欧州	協議中（独占交渉期間を定めた基本合意書を2024年9月に締結）			

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

こちらは CAP-1002 についての今後のスケジュールと提携状況についてお示ししています。カプリコール社は当初の予定通り、DMD 心筋症を期待する適応症として昨年末に段階的承認申請を完了しており、さらに優先審査を要請しています。

優先審査が認められれば、審査スケジュールが FDA に受理された日から通常の 10 ヶ月から 6 ヶ月に短縮されることになり、PDUFA の予定日は 2025 年後半になる予定です。

また欧州においては独占交渉期間を定めた基本合意書を 2024 年 9 月に締結しており販売提携契約について協議を継続しています。

遺伝子治療薬 導入品

品目名	ATSN-101	RGX-121	RGX-111
導入元	アトセナ・セラピューティクス社	リジェネクスバイオ社	
適応症	GUCY2D遺伝子変異型レーバー先天性黒内障（LCA1）	ムコ多糖症II型（MPS Ⅱ；ハンター症候群）	ムコ多糖症I型（MPS Ⅰ）
AAVセロタイプ（血清型）	AAV5	AAV9	AAV9
プロモーター（DNAにおける遺伝子の転写制御を行う領域）	hGRK1 (human rhodopsin promoter)	CMV-chicken beta-actin fusion	CMV-chicken beta-actin fusion
GOI (gene of interest 目的遺伝子)	グアニル酸シクラーゼ2D（GUCY2D）	イズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）	α-L-イズロニダーゼ（IDUA）
RoA (route of administration 投与経路)	片眼あたり1x10^{11} vgを単回、網膜下投与	2.9 x 10^{11}vg/g brainを大槽内投与	大槽内投与（用量は未定）

NIPPON SHINYAKU CO.,LTD.

ここからは当社のパイプラインの中から遺伝子治療薬についてご紹介させていただきます。

こちらは本日ご紹介させていただく遺伝子治療薬を一覧でお示ししております。

ATSN-101 や RGX-121/111 など複数タイプの遺伝子治療薬の導入が続いておりますが、単純に業績への貢献が期待できるだけでなく、これらの品目における研究開発や薬事申請の情報を活用することで当社での中枢をターゲットとした遺伝子治療薬の創薬力の向上にもつながり、今後の研究開発への相乗効果も期待できます。

ATSN-101
GUCY2D 遺伝子変異型レーバー先天性黒内障（LCA1）治療剤

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

それではまずは、昨年の 11 月 13 日にアトセナ・セラピューティクス社と独占的ライセンス契約を締結しました、レーバー先天性黒内障 1 型を含む両アレル性 GUCY2D 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーに対する遺伝子治療剤「ATSN-101」についてご紹介します。

ATSN-101：GUCY2D 遺伝子変異型レーバー先天性黒内障

LCAとは[1,2]

LCA（レーバー先天性黒内障）は、少なくとも20種類の遺伝子の突然変異によって引き起こされる疾患群で、推定患者数は約1万人前後（日本）[3]、5万人弱（米国）[4]。すべての型のLCAは常染色体劣性遺伝で、小児失明の主な原因の一つ。GUCY2D 遺伝子変異型レーバー先天性黒内障はLCAの最も一般的な型のひとつで、LCAのおよそ1割程度を占めると推定される[5]。

【LCAの症状・予後】

暗いところで目がみえにくくなる夜盲や視野が狭くなる視野狭窄、視力低下が主な症状。進行すると失明に至ることもある。
出生時または出生直後から重度の視覚障害を患い、視覚障害は時間の経過とともに悪化する傾向を認める。

【LCA1の原因】

GUCY2D遺伝子変異により発症するGUCY2Dが変異すると、桿体（光の明暗を感知）および錐体（色を感知）の光受容体が慢性的な活性化状態となり、光受容体としての機能が低下する。

【LCA1の既存治療】

根本的な治療法は存在せず、以下のような対症療法を行う。
・眼鏡をかけて少しでも視力を伸ばす。
・眼を強く押す、こする等の行為を防ぐため、ゴーグル等で防ぐ。
LCA1の遺伝子治療薬は現在発売されておらず、類薬としてはルクスターナ（両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーに対する遺伝子補充療法）がある。

1. https://medlineplus.gov/genetics/condition/leber-congenital-amaurosis/#causes
2. https://rarediseases.org/rare-diseases/leber-congenital-amaurosis/
3. レーベル遺伝性視神経症（指定難病３０２）－難病情報センター
4. Leber congenital amaurosis | About the Disease | GARD
5. Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms - ScienceDirect

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

レーバー先天性黒内障は、少なくとも 20 種類の遺伝子の突然変異によって引き起こされる疾患群です。

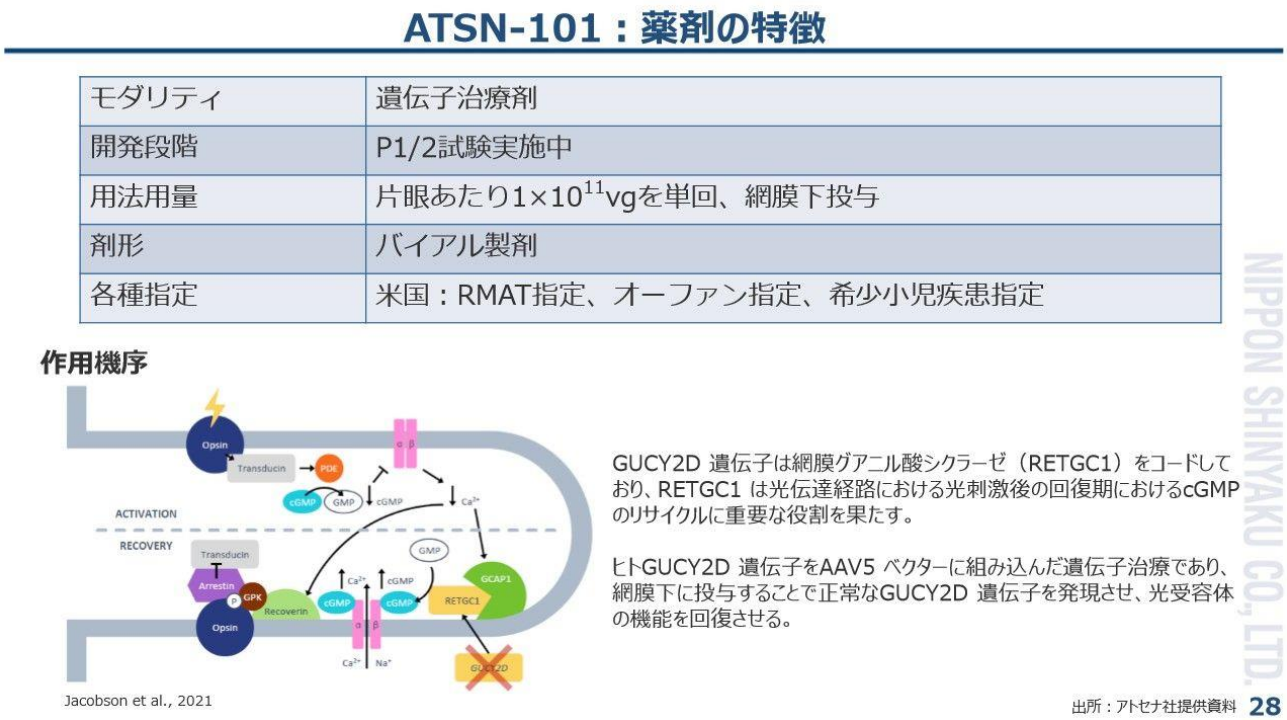
その中でも GUCY2D 遺伝子変異型レーバー先天性黒内障（LCA1）は、最も一般的な型のひとつです。

GUCY2D が変異すると、光の明暗を感知する桿体および色を感知する錐体の光受容体が慢性的な活性化状態となり、光受容体としての機能が低下します。

症状としては、　暗いところで目がみえにくくなる夜盲や視野が狭くなる視野狭窄、視力低下が起こり、進行すると失明に至ることもあります。

出生時または出生直後から重度の視覚障害を患い、視覚障害は時間の経過とともに悪化する傾向があります。

現時点では根本的な治療法は存在せず、眼鏡による視力矯正などの対症療法を行うしかありません。



ATSN-101 はヒト GUCY2D 遺伝子を AAV5 ベクターに組み込んだ遺伝子治療剤であり、網膜下に投与することで正常な GUCY2D 遺伝子を発現させ、光受容体の機能を回復させることを目指した薬剤です。

本剤は、「両アレル性 GUCY2D 遺伝子変異型遺伝性網膜ジストロフィー」を期待する適応症とした米国での第Ⅰ/Ⅱ相試験が終了し、現在、米国、欧州及び日本において第Ⅲ相試験を準備中です。

また本剤は FDA より RMAT 指定、オーファン指定、希少小児疾患指定を受けています。

ATSN-101：米国 P1/2試験概要

試験期間	2019年9月～2027年5月
症例数	15例
試験デザイン	多施設オープンラベル片眼用量漸増試験
治験施設	米国2施設
対象患者	・18歳以上（コホート1～4）、6～17歳（コホート5） ・遺伝学的にレーバー先天性黒内障と診断 ・以下の全ての所見を確認 1. 両アレルのGUCY2D変異 2. 最良矯正視力（Best-Corrected Visual Acuity；BCVA）≤20/200（スネレン、コホート1～3） または≤20/80（スネレン、コホート4, 5） 3. 光干渉断層計により網膜外顆粒層の光受容体の構造を確認
用法用量	片眼あたり以下の用量を単回、網膜下投与 コホート1：1.0×10^{10}vg（低用量） コホート2：3.0×10^{10}vg（中用量） コホート3：1.0×10^{11}vg（高用量）
投与期間	1回限り（再投与禁止）

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920007

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

ここからは海外で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験についてご紹介させていただきます。

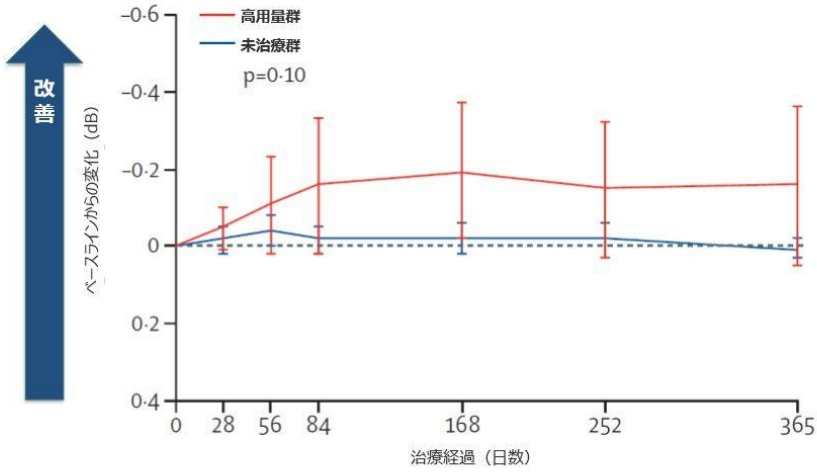
本臨床試験は遺伝学的にレーバー先天性黒内障と診断された 15 例を対象に多施設オープンラベルで実施されました。

年齢や最高矯正視力のスコアなどにより 5 つのコホートに分け、本剤の単回投与による安全性と有効性を確認しています。

なおこちらの臨床試験は Lancet に掲載されております。

ATSN-101：米国 P1/2試験　有効性評価

有効性：BCVA（best-corrected visual acuity、最良矯正視力）



BCVAは改善傾向が認められた。

出所：Figure 5, The Lancet Volume 404, Issue 10456, 7–13 September 2024, Pages 962-970
Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in GUCY2D: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study

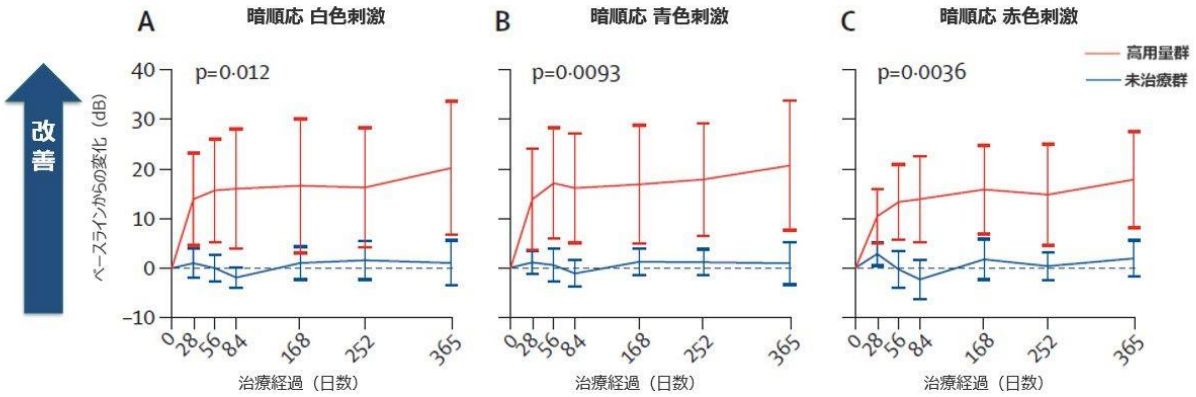
NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

こちらでは最良矯正視力である BCVA の結果をお示ししています。

高用量群では未治療群と比較して改善傾向が認められており、その効果は 1 年にわたっても維持されています。

ATSN-101：米国 P1/2試験　有効性評価

有効性：FST（full-field stimulus threshold、全視野光感度閾値）



高用量群（1.0×10^{11}vg/眼）は未治療群と比較して光に対する反応を有意に改善し、効果は 1 年経過時点で継続していた。

出所：Figure 3, The Lancet Volume 404, Issue 10456, 7–13 September 2024, Pages 962-970
Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in GUCY2D: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

こちらでは全視野光感度閾値である FST の結果をお示ししております。

高用量群は未治療群と比較してさまざまな色の光に対する反応を有意に改善しており、その効果は1年経過時点でも継続していました。

ATSN-101：米国 P1/2試験　安全性評価

安全性：主な治療関連有害事象

治療群		1~5合計	1	2	3/4	5
症例数		15	3	3	6	3
全TEAE		15 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)
sTEAE		2 (13%)	0	1 (33%)	0	1 (33%)
グレード	1	15 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)
	2	5 (33%)	0	0	4 (67%)	1 (33%)
	3～5	0	0	0	0	0
本剤関連		4 (27%)	0	0	4 (67%)	0
手術関連		15 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)

薬剤関連の重篤なTEAE[1]、試験中止や死亡に至ったTEAEは認めなかった。

2例に発生した3件の重篤なTEAEは黄斑円孔、眼内炎、網膜剥離（各1件）であり、何れも手術関連と判断された。
本剤関連のTEAEとして、眼炎症が2例、虹彩毛様体炎および硝子体炎が各1例（全てGrade 2）に認められた。

1. Treatment-Emergent Adverse Event 原因に関わらず、投与期間中に生じた病気またはその徴候（検査値の異常も含む）

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

こちらのスライドではこれまで紹介してきました第Ⅰ/Ⅱ相試験の安全性についてお示ししています。

薬剤関連の重篤なものも含め、試験中止や死亡に至った治療関連有害事象は認められていません。

このように本剤は第Ⅰ/Ⅱ相試験において、視力の回復や光に対する感受性などの有効性および安全性が確認されており、現在治療薬が存在しないレーバー先天性黒内障Ⅰ型の治療に大いに貢献できるものと考えています。

なお、米国では当社の子会社である NS Pharma が販売・販促活動を実施いたします。

RGX-121/111
（ムコ多糖症Ⅱ型/ムコ多糖症Ⅰ型治療剤）

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

続いて、ここからは 1 月 14 日にリジェネクスバイオ社と独占的ライセンス契約を締結しましたムコ多糖症 II 型/ムコ多糖症 I 型治療剤の RGX-121/111 についてご説明させていただきます。

ムコ多糖症

ムコ多糖症とは

ムコ多糖症（MPS）は、ライソゾーム病に分類される遺伝性の代謝領域の希少疾患群。ムコ多糖類を分解する酵素の欠損によって引き起こされ、重度の神経変性型では、グリコサミノグリカン（GAG）の蓄積により、恒久的に進行性の細胞損傷が起こり、容貌、身体能力、内臓および器官の機能に影響を及ぼす。多くは、認知能力にも影響が及ぶ。日本および米国の10万人当たり有病率は、MPS全体が1.53および1.2、MPS IIが0.84および0.29、MPS I が0.23および0.34[1] 。

【原因】

ムコ多糖症II型（MPS II）はイズロン酸-2-スルファターゼを、ムコ多糖症I型（MPS I）はα-L-イズロニダーゼをそれぞれ先天的に欠損しており、両疾患とも、GAGのデルマタン硫酸とヘパラン硫酸（HS）が分解されず、体内の各臓器に蓄積する。

【既存治療】

造血幹細胞移植と酵素補充療法（ERT）があるが、現在欧米で上市されているERT（MPS IIではエラプレース®、MPS Iではアウドラザイム®）は週1回の静注製剤で、血液脳関門は通過しない。
そのため、利便性の高い薬剤、中枢神経症状への有効性を持つ薬剤が望まれている。

次ページ以降は、米国にて段階承認申請中のRGX-121をご紹介します。

1. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7916572/#diagnostics-11-00273-t002

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

ムコ多糖症は、遺伝子の異常によってムコ多糖の分解酵素が欠損し、体内にムコ多糖が蓄積することで様々な症状を呈するライソゾーム病の一種です。

ムコ多糖症Ⅰ型はα-L-イズロニダーゼを、ムコ多糖症Ⅱ型はイズロン酸-2-スルファターゼをそれぞれ先天的に欠損しており、両疾患とも、グリコサミノグリカンのデルマタン硫酸とヘパラン硫酸が分解されず、体内の各臓器に蓄積することで、重症例では中枢神経系を含む全身の臓器に障害をきたし、その予後は 10 歳から 15 歳までとされています。

現在の治療法としては造血幹細胞移植のほかに酵素補充療法がありますが、現在上市されている酵素補充療法は週 1 回の静注が必要で、血液脳関門を通過しないなどの課題もあるため、利便性が高く中枢神経症状への有効性を持つ薬剤が望まれています。

RGX-121：薬剤の特徴

モダリティ	遺伝子治療剤
開発段階	段階的承認申請中（2025年3月末までに申請完了予定）
用法用量	2.9×10^{11}コピー/g brainを大槽内投与
剤形	バイアル製剤（凍結液剤）

AAV9ベクターにIDS遺伝子を組み込んだ遺伝子治療剤。AAV9カプシド、AAV2由来の末端部位（ITR）を使用。
脳（大槽）内投与により中枢神経細胞にIDS遺伝子を送達し、酵素を産生させる。

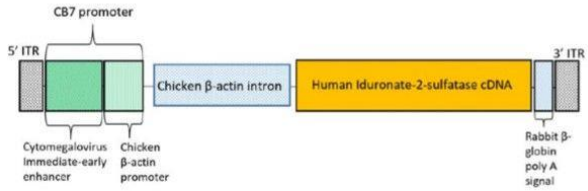


Figure S.1.2-1 Schematic Representation of the RGX-121 Vector Genome

- 1回限りの投与で継続した効果が得られ、かつ、既存のERTでは認められない中枢神経症状にも有効であることが期待されている
- 開発中の他の品目[1]に比べ生後4か月から投与可能であることから、新生児には本剤が優先されると考えられる

1. TividenofuspAlfaのP1/2における最少年齢は生後22ヶ月（Barbara K Burton et al., Interim analysis of a phase 1/2 study of weekly intravenous tividenofusp alfa in mucopolysaccharidosis type II）、IzcargoのP3は生後30か月以降を対象（NCT04573023）。いずれもERT。

出所：リジェネクスバイオ社提供資料 35

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

ここからはムコ多糖症の中でもハンター症候群とも呼ばれるムコ多糖症Ⅱ型を期待適応症とするRGX-121 を中心にご説明させていただきます。

RGX-121 は遺伝子治療剤であり週 1 回の静注が必要な酵素補充療法とは違い、1 回限りの投与で継続した効果が期待できます。

また、脳の大槽内に投与することで中枢神経細胞に遺伝子を送達し酵素を産生させます。

ムコ多糖症Ⅱ型は診断後早期に治療に介入することで中枢症状の進行を抑えることが重要といわれていますが、本剤は他剤とは違い生後 4 か月から投与可能であり、新生児期には本剤が優先されると考えています。

現在は米国において段階的承認申請を実施中です。

また、本剤は FDA より、希少小児疾患指定、再生医療先進医療認定、希少疾病用医薬品指定、ファストトラック指定を受けています。

RGX-121：臨床P1/2/3試験

症例数	Part1: 15例、Part2: 10例
対象患者	4 か月以上5 歳未満の重症型 （神経症状型） MPS II 患者
試験デザイン	オープンラベル、単群、非盲検試験
治験施設	米国4施設、ブラジル1施設
用法用量	単回、大槽内（IC）投与。投与部位の骨の変形や腱の異常によりアプローチが困難な場合、 代替ルートとして脳室内（ICV）投与を選択。 Part1は以下の3用量、Part2ではDose3を選択 ・Dose 1: 1.3 x 10^{10} コピー/g brain (Part 1: 3例) ・Dose 2: 6.5 x 10^{10} コピー/g brain (Part 1: 7例) ・Dose 3: 2.9 x 10^{11} コピー/g brain (Part 1: 5例、Part 2: 10例) 投与の際に以下の免疫抑制剤を併用。 ・メチルプレドニゾロン静注 (Day 1) ・プレドニゾロン経口 (Day 2 ~ Week 12) ・タクロリムス経口 (Day 2 ~ Week 32) ・シロリムス経口 (Day -2 ~ Week 48)
投与期間	単回投与

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03566043

NIPPON SHINYAKU CO.,LTD.

ここからは RGX-121 の第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験の成績についてご説明させていただきます。

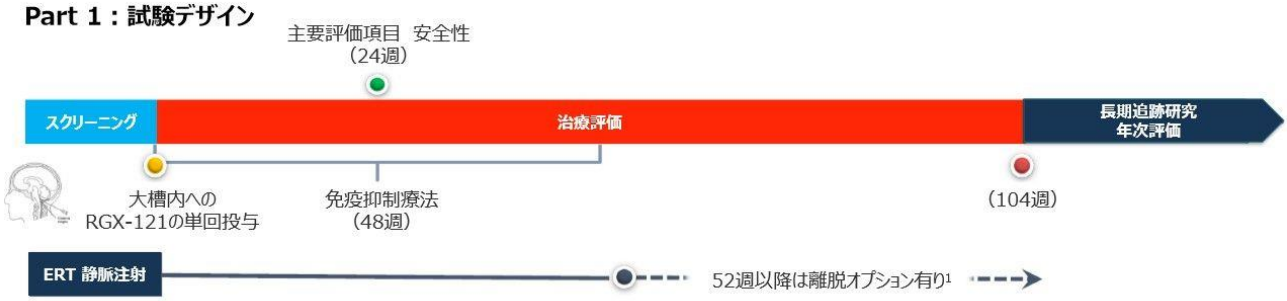
本臨床試験はオープンラベル、単群、非盲検試験であり、2 つのパートで実施しています。パート 1 では 15 例を対象に 3 つの用量に分けて投与しています。

パート 2 では 10 例を対象にパート 1 の用量の中で最も多い用量を選択しています。

また本臨床試験はいずれも単回投与で実施しています。

RGX-121：臨床P1/2/3試験

Part 1：試験デザイン



・主要評価項目は24週の安全性。評価期間104週、その後長期フォローアップ移行。
・ERT投与中の患者（13例）、ERT未投与の患者（2例）の両方がエントリーされ、ERTへの上乗せ投与例では本剤投与52週以降にERT離脱が考慮された。

1. 2022年5月のプロトコル更新により、離脱オプションは24週間に変更

出所：リジェネクスバイオ社提供資料

SHINYAKU CO, LTD.

こちらはパート 1 の試験デザインです。主要評価項目は 24 週の安全性です。

有効性の評価期間は 104 週で、その後は長期のフォローアップへ移行します。

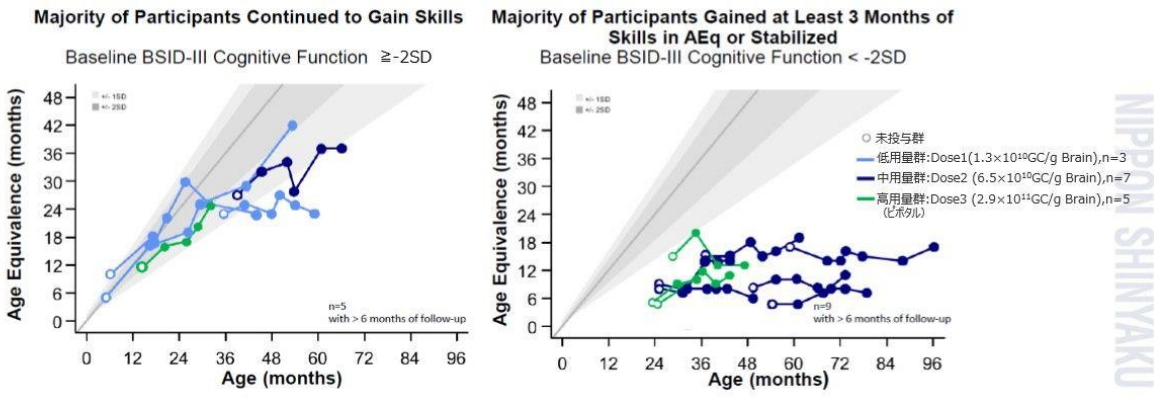
15 例の投与患者のうち、酵素補充療法実施中の患者さんは 13 例含まれており、本剤投与 52 週以降に酵素補充療法からの離脱が考慮されました。

RGX-121：臨床P1/2/3試験

Part 1：結果

乳幼児発達検査(BSID-III) の認知機能評価の推移

濃灰色部分が±2SD の範囲。



乳幼児発達検査（BSID-III）*の認知機能評価において、ベースライン時の認知機能が良好な患者（健常人≧-2SD）では健常人と同程度の認知機能発達の継続が見られ、発達遅滞が見られる患者（健常人<-2SD）においては認知機能の悪化を抑えた。

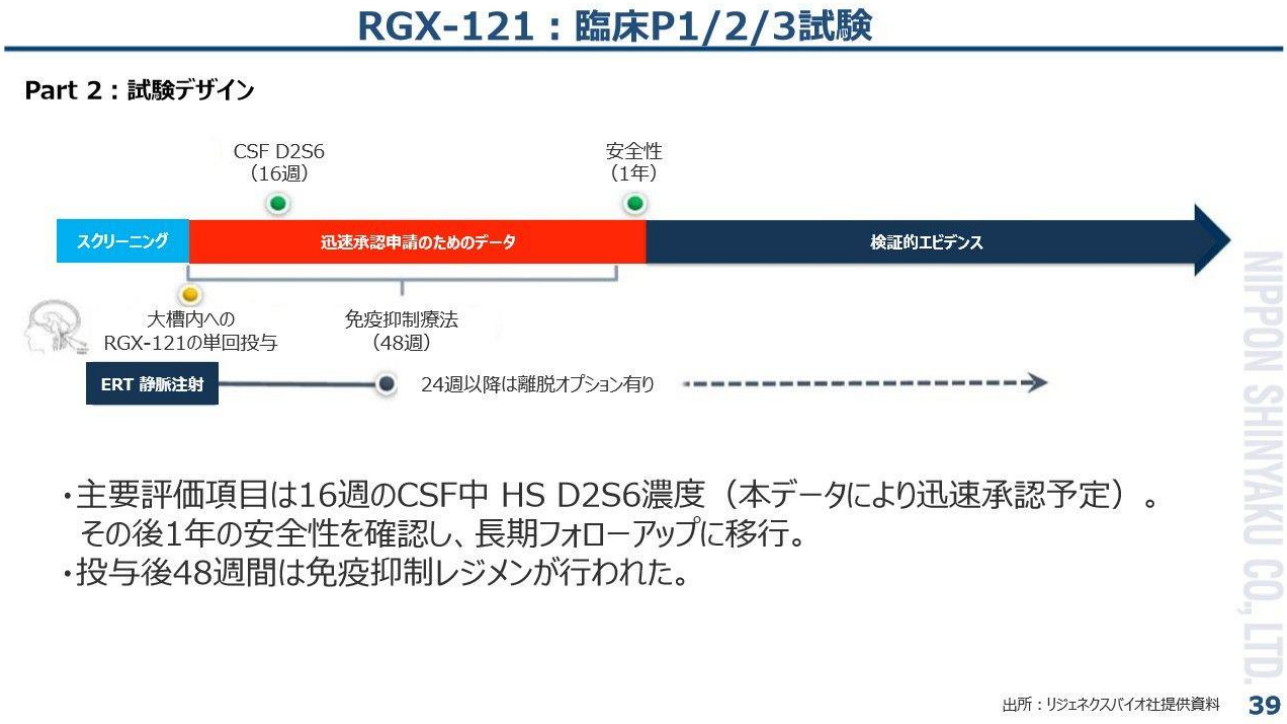
* BSID-III: ベイリー検査。乳幼児の発達年齢を評価する検査で、認知・言語・運動検査（本人が実施）、社会/情動・適応行動（保護者が実施）の5つの尺度で評価。

出所：リジェネクスバイオ社提供資料

NIPPON SHINYAKU CO, LTD.

こちらのスライドではパート 1 の有効性についての結果をお示ししております。

乳幼児の発達年齢を評価する認知機能評価において、ベースライン時の認知機能が良好な患者さんでは健常人と同程度の認知機能発達の継続が見られ、発達遅滞が見られる患者さんにおいては認知機能の悪化を抑えています。



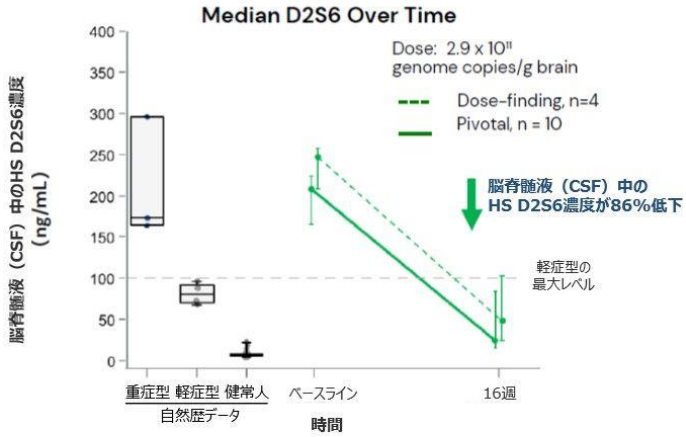
こちらはパート 2 の試験デザインです。

主要評価項目は 16 週の脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度で、その後 1 年の安全性を確認し、長期フォローアップに移行しました。

投与後 48 週間は免疫抑制レジメンが行われ、酵素補充療法中の患者さんは 16 週の試験の間、用量の変更はしておりません。

RGX-121：臨床P1/2/3試験

Part 2：結果



投与16週でCSF中のHS D2S6が86%低下し、10例中8例が軽症型のHS D2S6の最大レベルを下回った(p=0.00016)。残りの2例もそれぞれHS D2S6レベルが55%、85%低下した。

出所：リジェネクスバイオ社提供資料

NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

こちらのスライドではパート 2 の有効性についての結果をお示ししております。

投与 16 週で脳脊髄液中のヘパラン硫酸の代謝産物 HS D2S6 の濃度は約 86％低下しており 10 例中 8 例が軽症型の最大レベルを下回りました。

本剤は 1 回限りの遺伝子治療であり、このような臨床試験の結果からもムコ多糖症 II 型のファーストインクラスの治療剤であると考えています。

本剤は酵素補充療法よりも早期に投与でき、本剤を投与した後にも酵素補充療法を実施することは可能であることから、既存の酵素補充療法や現在開発中の製剤も含め本質的な競合品とはならないと考えています。

米国においては、当社の米国子会社である NS Pharma が販売・販促活動を実施する予定です。

本剤が当社のポートフォリオに加わることで、ムコ多糖症でお困りの患者さんの治療に貢献できるものと期待しています。

当社は病気でお困りの患者さんに画期的な新薬を一刻も早くお届けするために、さらに研究開発スピードをアップし、継続的なパイプラインの拡充に取り組んでまいります。

以上で、研究開発に関する説明を終わらせていただきます。

2024 年度 R&D 説明会　Q＆A（要約）

2025 年 2 月 18 日開催

No.	質問内容	回答
1	中期経営計画では年 1 品目以上を導入する目標だが、昨年 11 月から遺伝子治療薬だけで 3 つ契約し、それに伴う費用負担もある。中計よりも早いペースで導入が進んでいるが、これらの導入品の開発が上手く進んだ場合、NS Pharma（NSP）で全て販売の対応が出来るのか。	導入交渉が上手くいかない場合に備え、複数の品目数の交渉を同時に進めていた。特にウプトラビのパテントクリフに間に合う開発ステージのものとなると、今年度内に契約し近々承認申請できるものとなる。そのような後期品の交渉を優先して進めたため、今回複数の品目導入を発表させていただくこととなった。CAP-1002 と RGX-121 は 2025 年度後半の発売を見込んでおり、NSP で販売準備を進めている。増員等の販管費に計上されるような投資を、今年度も多少織り込んでいるが次年度も投資する予定である。特に NSP は混乱しておらず、ビルテプソの発売から 5 年を迎え、新たな品目を取り扱う良いタイミングであるとして、ポジティブなムードで取り組めている。よって、問題なく進められると考えている。
2	CAP-1002 と RGX-121 の 2 製品の発売のために NSP の人員をどの程度増やす必要があると考えているか。	現在の NSP の人員 120 名の内、50 名がコマーシャルとメディカルである。現在はそこにコマーシャルの人員として 20～30 名増員する計画である。
3	CAP－1002 の投与対象患者はどうなるか。承認や保険償還については様々な論点があると思うが、臨床試験の対象年齢は 10 歳以上であり投与患者の年齢はその範囲に限定されるのか。また、心筋症の症状があることも保険償還の条件となるのか。	対象患者数については、カプリコール社は全 DMD 患者の 70%と説明しているが、当社としては 50～60％程度と考えている。心筋症は、歩行機能とは別に症状が進行するので、小児循環器科で心機能低下の傾向を診断してもらう必要がある。ある程度の閾値を設けて投与開始になるのではないかと考える。

4	投与対象患者が全 DMD 患者の 50～60％とはどういう基準で計算したものなのか。左室駆出率か。	投与対象患者数の規模感については、FDA との協議の結果次第である。米国の DMD 患者が 15,000 人ほどで、そのうち半分程度が何らかの心機能の障がいを持っていると考えられるため、最も幅広く見ればそこが DMD 心筋症の治療薬としての CAP-1002 の対象患者となり得る。具体的な左室駆出率で対象患者をみているわけではない。その中でどの層の患者さんが投薬対象となるかについてはカプリコール社は投与患者の年齢制限はないという考えで FDA と議論しようとしている。HOPE-2 試験の対象患者は 10 歳以上だが、心臓の機能は不可逆的に悪くなっていくため、できるだけ早く投薬するほうが患者さんのベネフィットになるというのがカプリコール社の見解である。
5	心筋に何らかの症状がある DMD 患者が全 DMD 患者の 50～60%で、心筋症の定義付けによって対象患者が絞られるのか。	そうである。例えば左室駆出率が基準となる可能性もあると思う。
6	添付文書についての FDA との交渉では、左室駆出率 45％以上が投与対象となることを狙っているのか。	HOPE-2 試験の組み入れ基準において左室駆出率によってエントリーを除外しただけであり、製品の投与対象患者を決定したわけではない。
7	HOPE-2 試験の n 数が少ないが、この n 数で承認はもらえるのか。	治験のデータとして n 数は少ないが、FDA のほうから自然歴と合わせて申請してほしいということを言われた。また、FDA から HOPE-2 試験のデータを見て上肢の機能よりも心筋症で申請を進めたほうがいいのではないかという提案があったと聞いているため、承認される確率は高いと考える。
8	Advisory Committee（AdCom） *は開催されるのか。 ＊FDA の医薬品審査に際して開催される一般公開の諮問委員会。製薬企業と FDA が審査対象品目のリスク・ベネフィットについてそれぞれプレゼンテーションを行い、各分野の専門家からなる諮問委員がパブリックオピニオンも参考に審議し、承認推奨または否認の採決を取る。	FDA からの申請完了の通知が来るのは今月末から来月早々になる予定だが、その時に AdCom 有無の通知があると聞いている。現時点では AdCom はないと当社とカプリコール社は考えているが、開催される旨の連絡があった場合に備えて準備はしている。

9	CAP-1002 が承認された場合、ラベル（添付文書）の範囲によってはポテンシャルが高い薬剤だと考える。御社と同様の販売チャネルを米国に持つサレプタ社にとっても CAP-1002 は有望な開発品だと思うが、御社が CAP-1002 を獲得できた背景を教えてほしい。	CAP-1002 は細胞医療でエクソソームということもあり、米国企業の中では薬剤に対して懐疑的な考え方もあったと思うが、我々は非常に強いデータがあると判断したと同時に、企業文化的にもカプリコール社と当社が非常に親和性が高いということもあった。両社の経営陣同士はコミュニケーションを密に取っており、お互い自由に意見交換ができている。競合相手が選ばれなかった理由については測りかねるが、我々としては、良いタイミングで良い品目に目を付け素早く交渉を進め、我々の身の丈に合う経済条件で契約を結べたと考える。
10	導入交渉の時点で、競争相手はいなかったのか。	本当のところは分かりかねるが、カプリコール社からは他社とも協議中であったと聞いている。
11	CAP-1002 の申請がもうすぐ受理されると思うが、全く新しいモダリティなので製造面が懸念される。他家の細胞で本当に同等性があるのか。昨年 3 月の FDA との協議で、RNA のシークエンスのアッセイと抗線維化のアッセイで良いとされたとのことだが、本当に大丈夫なのか。	カプリコール社に当社も協力し、上市に向けて製造ラインの整備を行っている。再現性が高く、システム化されたプロセスが確立できている。製造に特に問題はなく、コホート A、B の臨床試験も実施できており、RNA のプロファイリングと抗線維化のアッセイにより同等性が確認できると考える。規格に適合した心臓細胞を原料としており、品質の安定性や効果への不安は無いと考える。品質的に同等な製品の大量製造を念頭に、製造プロセスの整備を進めていきたい。
12	CAP-1002 のロット間誤差や製剤の有効性をどう担保するかを教えてほしい。本日の発表資料を見ると、CDC（心筋球由来細胞）の培養をした後に RNA プロファイリングをすると記載がある。ある程度有効であると考えられる RNA を規定しており、それがどの程度の量含まれているかをプロファイリングして、各 CDC の適切性を規定するのではないかと考える。その規定されている RNA がどんなものか教えてほしい。次の有望なモダリティと言われるエクソソーム創薬に CAP-1002 が取って代わられるリスクもあるとカプリコール社も言っているが、それを踏まえて有効性を規定できるエクソソーム内の分子がどの程度分かっているのかを教えてほしい。	RNA プロファイリングの中身については教えてもらっていない。想像するには、数種類程度ではない沢山の数の RNA 発現のパターンによって区別しているのではないかと推測する。将来的には細胞治療に代わってエクソソーム治療が台頭する可能性はあるが、その時期によって、CAP-1002 が取って代わられるリスクは変わってくる。カプリコール社もエクソソームでの治療という方向に進むと考えているが、まだ時間はかかると考えている。
13	HOPE-2 試験と HOPE-3 試験のロットは違うのか。	HOPE-2 試験と HOPE-3 試験のコホート A のロットは同一である。コホート B は別の製造施設で作ったものである。

14	ロット間誤差についての確認は。	別の製造施設で作ったロットに関して、同等性は非臨床試験で確認した。
15	RGX-121 は現在ローリングの BLA 申請中で 3 月中に完了予定であるが、今のパート 2 試験のサロゲートエンドポイントのみで承認されるのか。パート 1 で見ていた認知機能のデータなども後で出てくるものと思うが。	最高用量で実施していて、遺伝子治療というシンプルな作用機序で再現性も高く、我々としてはパート 2 試験でも同様に良い効果が出ると思う。
16	審査中にパート 2 試験の結果がでるのか。	今の結果で迅速承認となるかさらにデータが必要となるかは、FDA 次第である。
17	ATSN-101、RGX-121/111 という 2 つのディールの方向性を教えてほしい。金銭対価の導入で売上が立つこと以上の付加価値を今回の遺伝子治療薬の導入に求めているか。導入した遺伝子治療の技術を基に、御社が将来的に遺伝子治療を発展させることを考えているのか。 アトセナ社のリリースにおいて、将来的な協業に含みを持たせる表現があった。アトセナ社は優先審査バウチャーももらえるようだが、それも御社で活用できるのではないか。	当社は現在核酸医薬で筋神経疾患に取り組んでいるが、次のターゲット領域としては中枢神経系を考えている。中枢神経系疾患の中でも、核酸医薬によるアプローチが適切なものや、遺伝子治療によるアプローチが適切なものがある。そのアプローチの一つとして当社でも遺伝子治療を進めていきたいと考えている。今回の提携により得られる CMC や申請資料などの公開されない情報を知ることで得られる遺伝子治療におけるノウハウは、中枢神経系領域を狙った遺伝子治療の開発を進める上で非常に重要である。少し大げさかもしれないが、自分たちで 1 つ候補品を開発したくらいの知識の量を得られるため、大きなプラスになると考えている。
18	RGX-121/111 について遺伝子治療のノウハウが得られるという話があったが、御社の狙いは遺伝子治療か、あるいはライソゾーム病のオーファンドラッグか。	局所投与の遺伝子治療であるところがよいと考えた。ATSN-101 についてもそうだが、局所であり全身投与に比べ投与量が少ないため、製造面でも優位性がある。また一回に入れるベクターの量が少なくなるため、投与時の副作用はステロイドでケアはするものの、この面でも優位性があると考える。
19	ライソゾーム病の品目だからではなく、局所投与の遺伝子治療だから獲得したのか。	そのとおりである。
20	アトセナ社の買収は視野に入っているのか。今回はその入り口としての提携か。	協業を通じて技術的な交流を進める中で、先方の技術力や米国でのオペレーション、製造面の能力を確認していく。将来の話をする中で一緒になった方がよいとなれば買収等の話にはなるかもしれないが、今のところ具体的な話はない。

21	CAP-1002 も RGX-121/111 も true endpoint でないところで承認を得ようとしているが、可否は FDA および CBER（生物製剤評価研究センター）の考え方次第という側面が大きい。米国の政権交代に伴い、今後人員異動によって審査にサポーティブな CBER の姿勢が変わるリスク、Peter Marks 博士（CBER 所長）が辞任するリスクは考えるか。	新政権の意向で FDA 人員減、というニュースも本日入ってきた。米国における体制の変化が承認の難易度に少し悪影響となる可能性はあるが、現状進行中の申請作業が劇的にひっくりかえるとは考えていない。現時点では FDA は CAP-1002 も RGX-121 の承認申請に対してサポーティブである。特に CAP-1002 については、FDA の方から、自然歴との比較で DMD 心筋症を期待適応症として申請に動くようにと持ち掛けてくれた。これを主導したのはまさしく Peter Marks 博士の部門である。RGX-121 についても同様のサポーティブな話し合いのもとで開発が進んでいる。
22	半年から 1 年後に CAP-1002 や RGX-121 が承認されれば素晴らしいが、そうでなかった場合、ウプトラビの LOE が間近である状況でプラン B を考える必要がある。御社の現在のキャッシュ約 600 億円の中でどう考えているか。	600 億円のうち既に導入費用にいくばくか使われている。戦略的アロケーションとして 1,000 億円を考えているため、その中で他の事業機会を見つけていくしかないと考えている。現在も交渉中の他の導入案件もあり、手持ちのキャッシュやこれからの事業に対する費用を見ながらその都度判断していく。
23	新しいモダリティへの挑戦がウプトラビのパテントクリフを乗り越える確度をどの程度高めるのか。本日の結論として教えてほしい。	第七次中計で、ウプトラビのパテントクリフを小児神経内科領域、血液領域、肺高血圧症領域における売上で埋めていくとご案内している。実際に何の品目でどれだけ埋めていくのかを皆様ご懸念されているのだと理解している。CAP-1002 の申請完了やその他の導入品など今年度の取り組みをご紹介し、パテントクリフを乗り越えての当社の成長に対する皆様の中での確度、認識を高めることが、本ミーティングの主旨である。