

本資料の無断転載はお控え頂きますよう、よろしくお願い致します。

第63回日本腎臓学会学術総会(2020年8月19日@パシフィコ横浜)

シンポジウム6

モダリティと創薬ユニットの2面から考える腎疾患創薬

—令和の腎創薬はOne Teamを目指して—



## 核酸医薬開発の現状と今後の展望

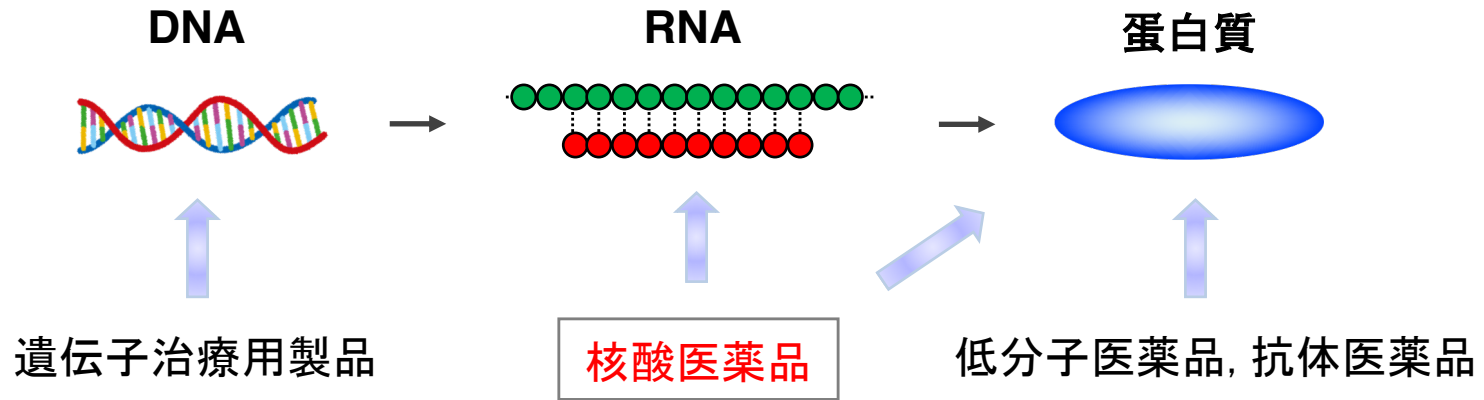
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

井上 貴雄

# 本日の話題

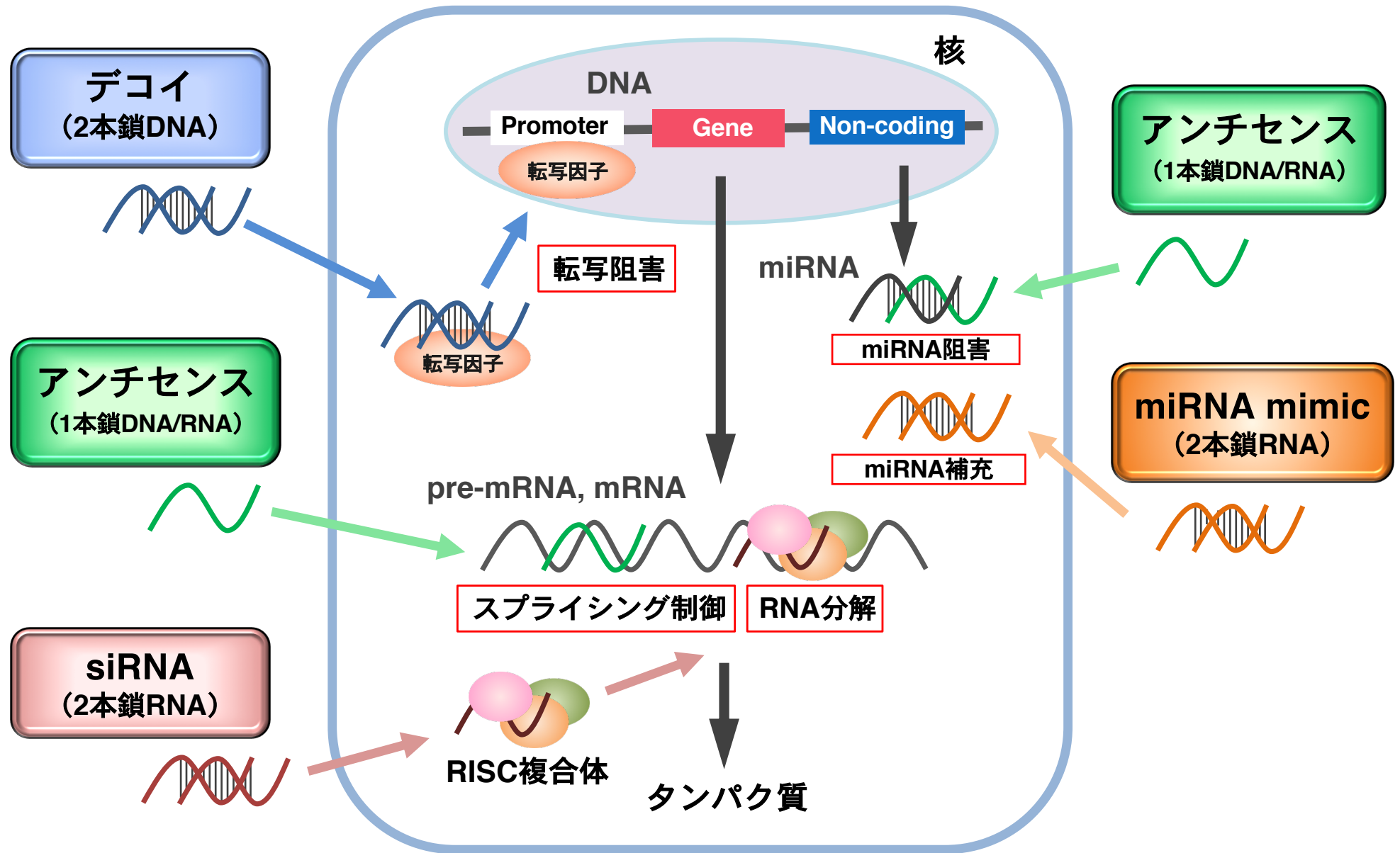
1. 核酸医薬の基礎知識
2. なぜ核酸医薬なのか

# 核酸医薬品とは



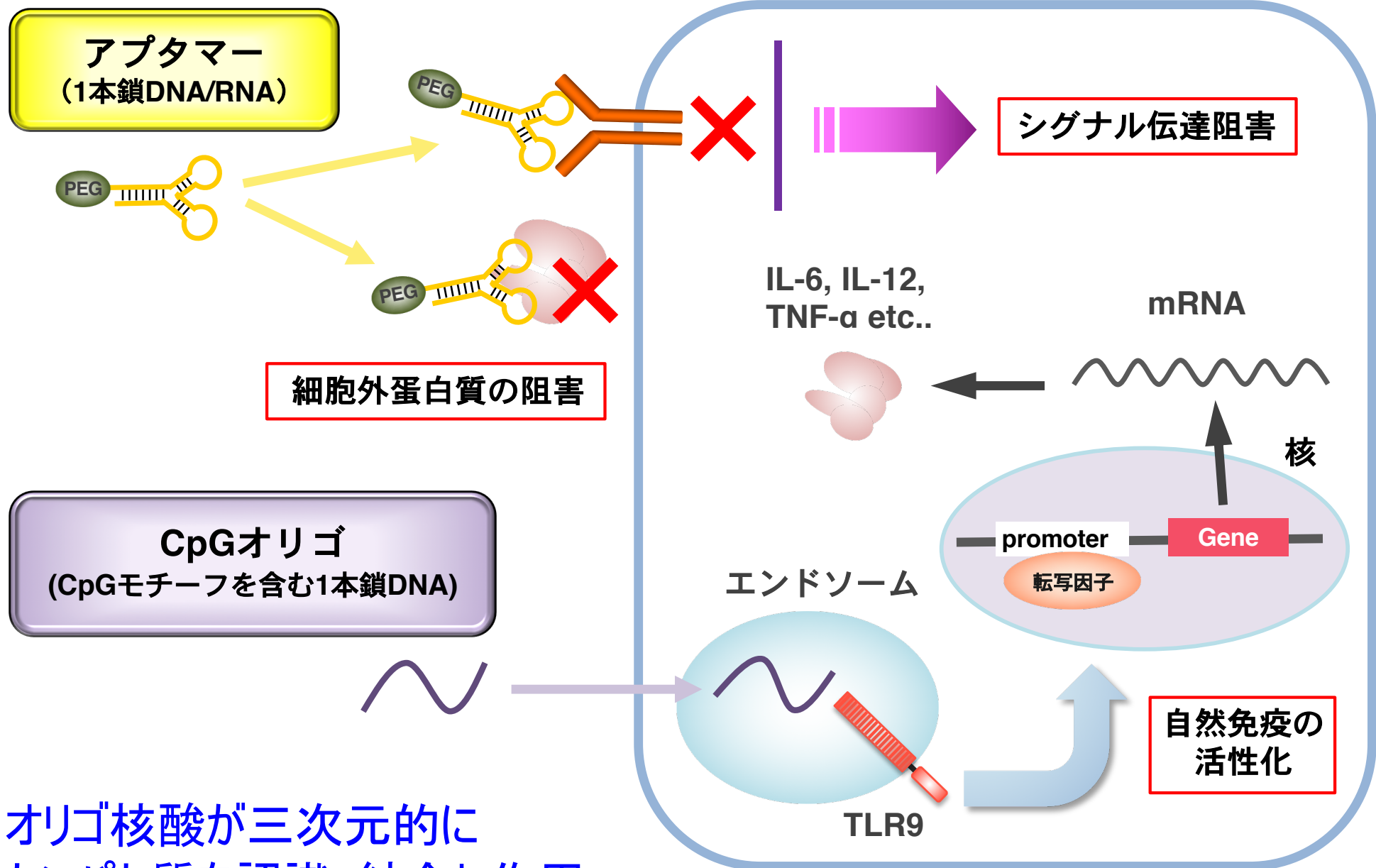
項目	遺伝子治療用製品	核酸医薬品
本体	プラスミドベクター or ウイルスベクター	オリゴ核酸
塩基長	数千塩基以上(天然型核酸)	10-50塩基程度(修飾核酸)
製造	生物学的製造	化学合成
作用機序	遺伝子発現によりタンパク質が作用	オリゴ核酸が直接作用

# 細胞内で機能する核酸医薬品



細胞膜を通過し、細胞内で配列特異的な結合により作用

# 細胞外で機能する核酸医薬品



オリゴ核酸が三次元的にタンパク質を認識・結合し作用

# 核酸医薬品の分類

	アンチセンス	siRNA	miRNA	デコイ	アプタマー	CpGオリゴ
構造	1本鎖 DNA/RNA	2本鎖 RNA	2本鎖 RNA	2本鎖 DNA	1本鎖 DNA/RNA	1本鎖 DNA
塩基長	13-30	20-25	20-25	~20	26-45	~20
標的	mRNA pre-mRNA miRNA	mRNA	mRNA	蛋白質 (転写因子)	蛋白質 (細胞外蛋白)	蛋白質 (TLR9)
作用部位	細胞内 (核内, 細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (核内)	細胞外	細胞外 (エンドソーム内)
作用機序	RNA分解 スプライシング制御 miRNA阻害	RNA分解	miRNA の補充	転写阻害	タンパク質の 機能阻害	自然免疫の 活性化

# 核酸医薬品は負の電荷を帯びた中分子化合物 (ポリアニオン)

## 分子量

抗体医薬 : 150,000

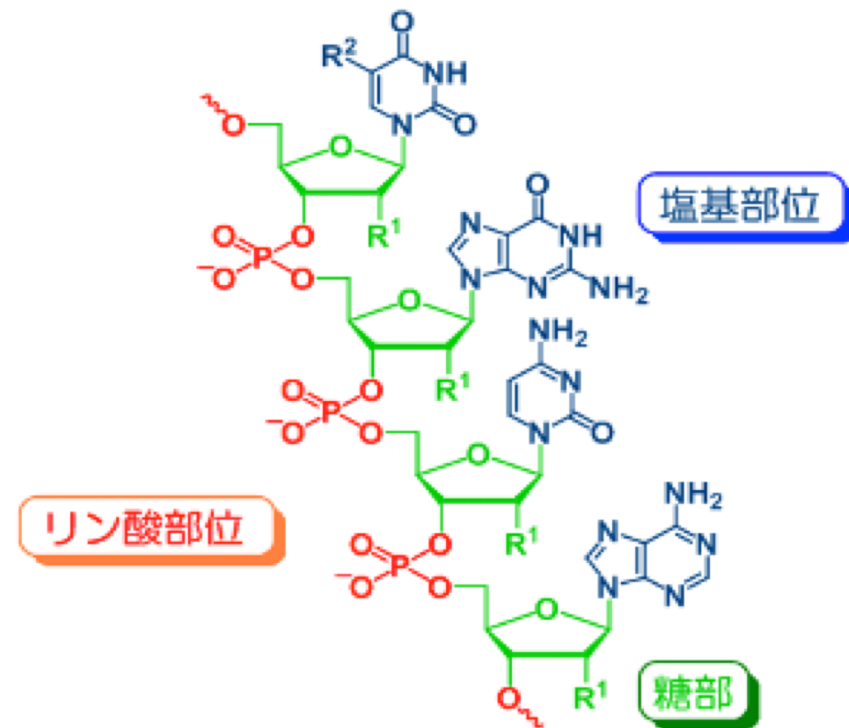
siRNA : 13,000

アンチセンス : 6,000-9,000

特殊ペプチド : 2,000-5,000

低分子医薬 : 1,000未満

## 構造

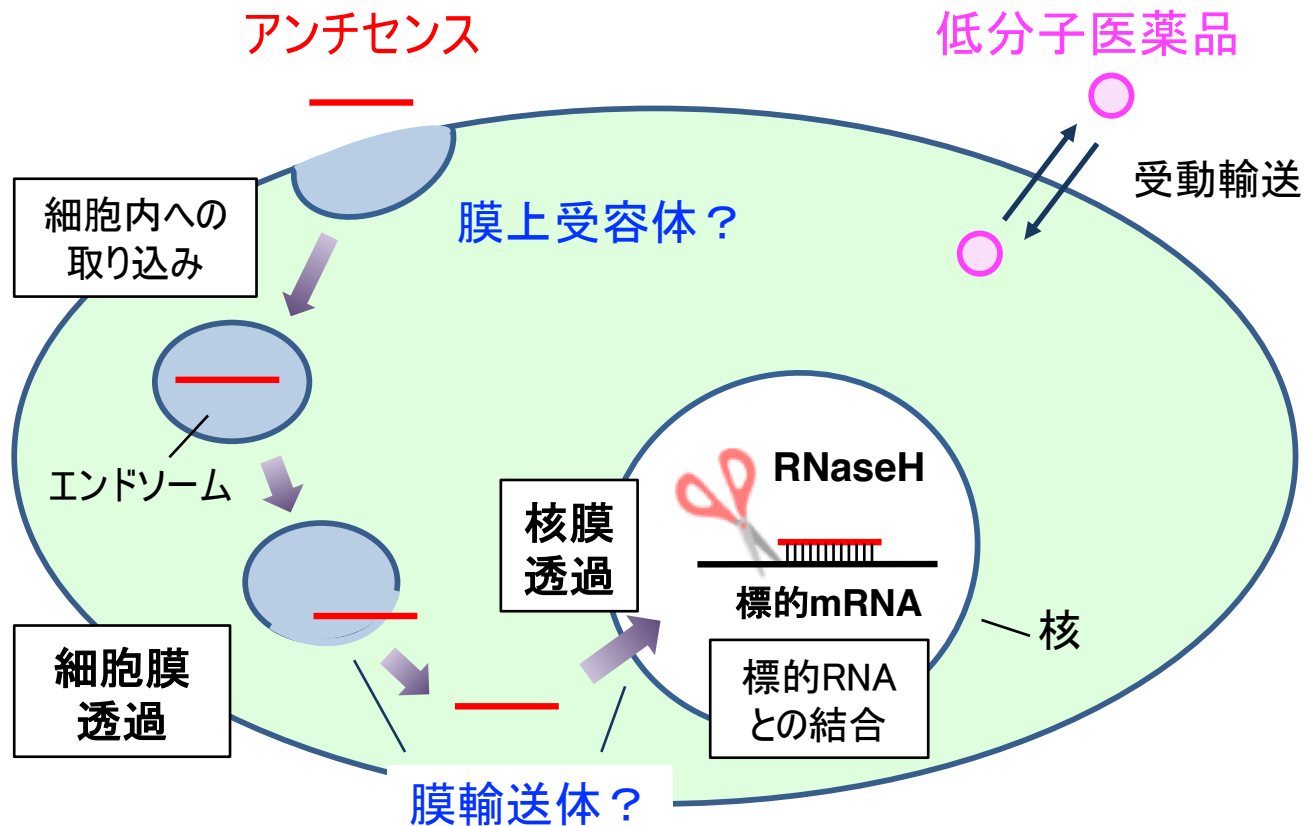


→ 膜透過性に乏しい, 細胞内に入りにくい

# 核酸医薬品(オリゴ核酸)の細胞内取り込み機構

- ・  $pK_a$ : イオン形 | ポリアニオンのため、  
ほぼ不変
- ・  $\text{Log}P$ : 水溶性
- ・  $K_d$ : 膜上受容体との結合親和性
- ・  $P_{app}$ : 膜輸送体等を介する透過性

- ・  $pK_a$ : イオン形 $\leftrightarrow$ 分子形
- ・  $\text{Log}P$ : 水溶性 $\leftrightarrow$ 脂溶性
- ・  $K_d$ : 膜上受容体との結合親和性
- ・  $P_{app}$ : 膜輸送体等を介する透過性





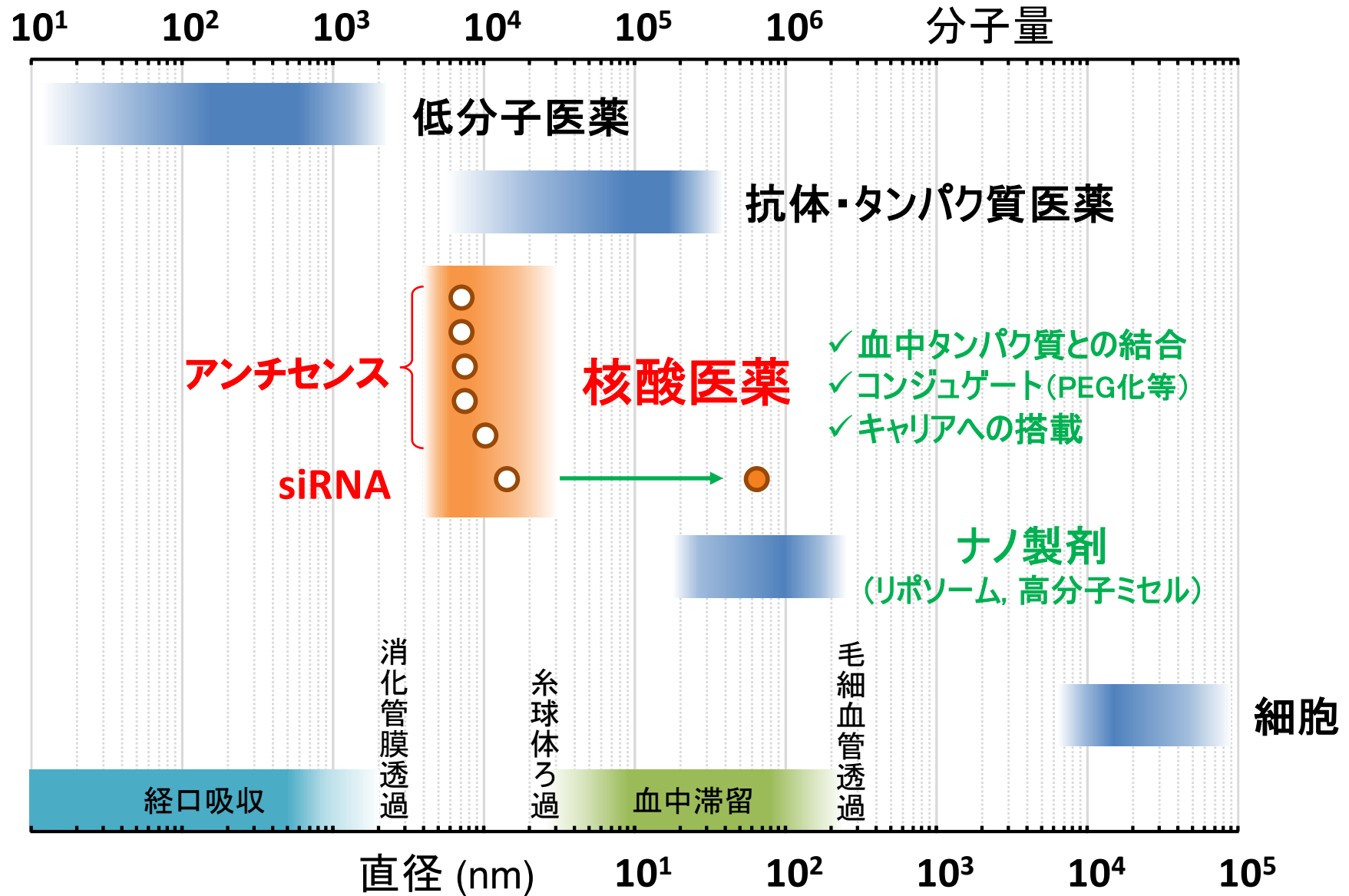
## 全身投与した核酸医薬品が集積しやすい組織

－ 肝臓, 腎臓, 脾臓, 骨髄, 固形がん －

### 組織内の毛細血管の内皮の状態に依存する

- 連続型毛細血管：通常の毛細血管，内皮の透過性が低い。
- 有窓型毛細血管：内皮が薄く、特殊な窓のような構造を持つ。  
(小腸上皮、内分泌系臓器)
- 洞様毛細血管：内皮に隙間(小孔)がある。

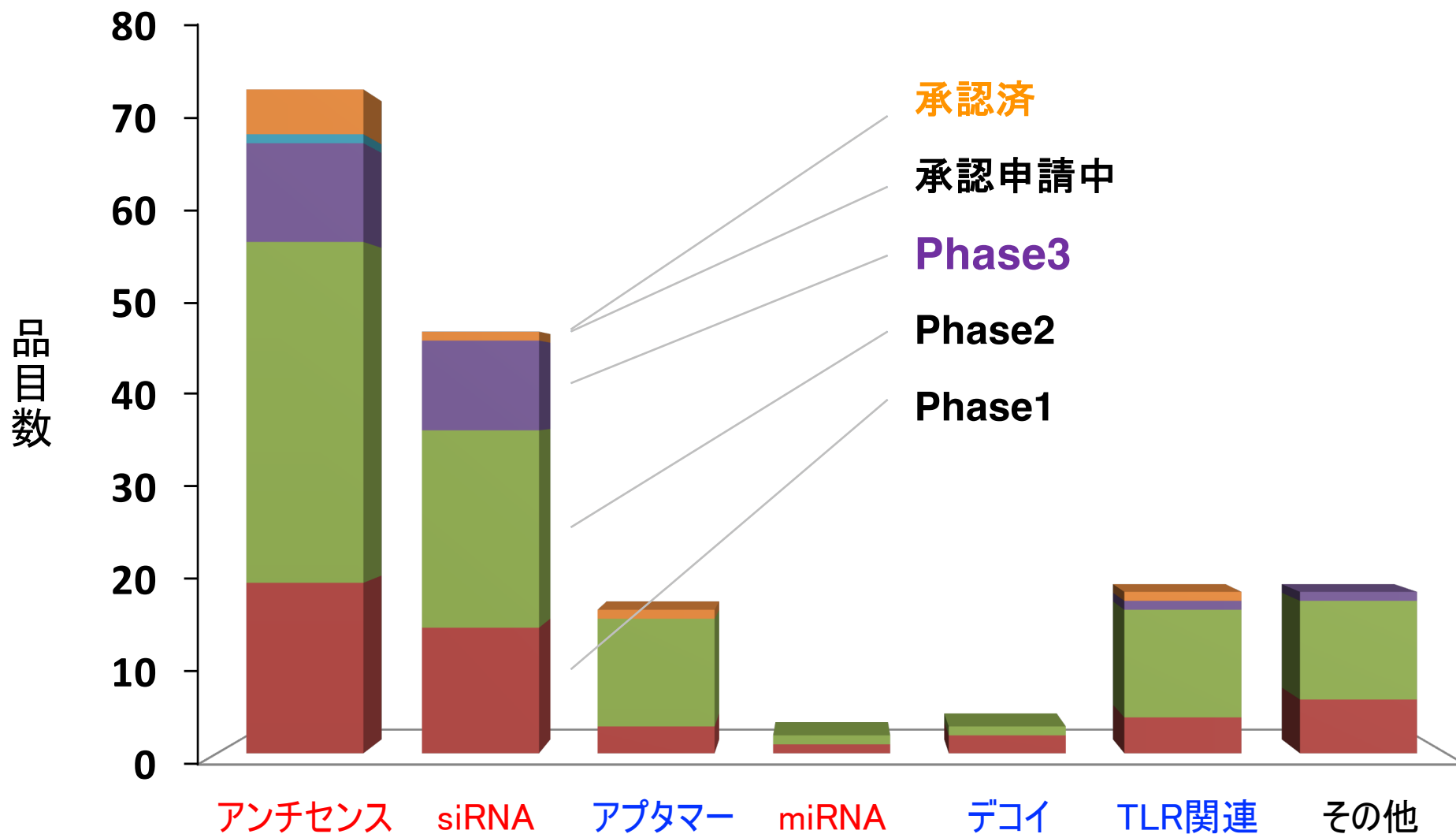
# 医薬品のサイズと動態閾値の関係



## これまでに上市された核酸医薬品 (2020年8月時点)

一般名	商品名	分類	承認国/年	標的	適応	投与
fomivirsen	Vitravene®	アンチセンス	US 1998 EU 1999	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎 (AIDS患者)	硝子体内
pegaptanib	Macugen®	アプタマー	US 2004 EU 2006 JP 2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型 加齢黄斑変性症	硝子体内
mipomersen	Kynamro®	アンチセンス (gapmer)	US 2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
eteplirsen	Exondys 51®	アンチセンス (SSO)	US 2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
nusinersen	Spinraza®	アンチセンス (SSO)	US 2016 EU 2017 JP 2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
— (CpG1018)	HEPLISAV-B®	CpGオリゴ	US 2017	TLR9 (タンパク質)	B型肝炎 (予防)	筋肉内
inotersen	Tegsedi®	アンチセンス (gapmer)	US 2018 EU 2018	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下
patisiran	Onpattro®	siRNA	US 2018 EU 2018 JP 2019	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	静脈内
volanesorsen	Waylivra®	アンチセンス (gapmer)	EU 2019	ApoCIII mRNA	家族性 高カイロミクロン血症	皮下
givosiran	Givlaari®	siRNA	US 2019	ALAS1 mRNA	急性肝性 ポルフィリン症	皮下
golodirsen	Vyondys 53®	アンチセンス (SSO)	US 2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
viltolarsen	Viltepso®	アンチセンス (SSO)	JP 2020 US 2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内

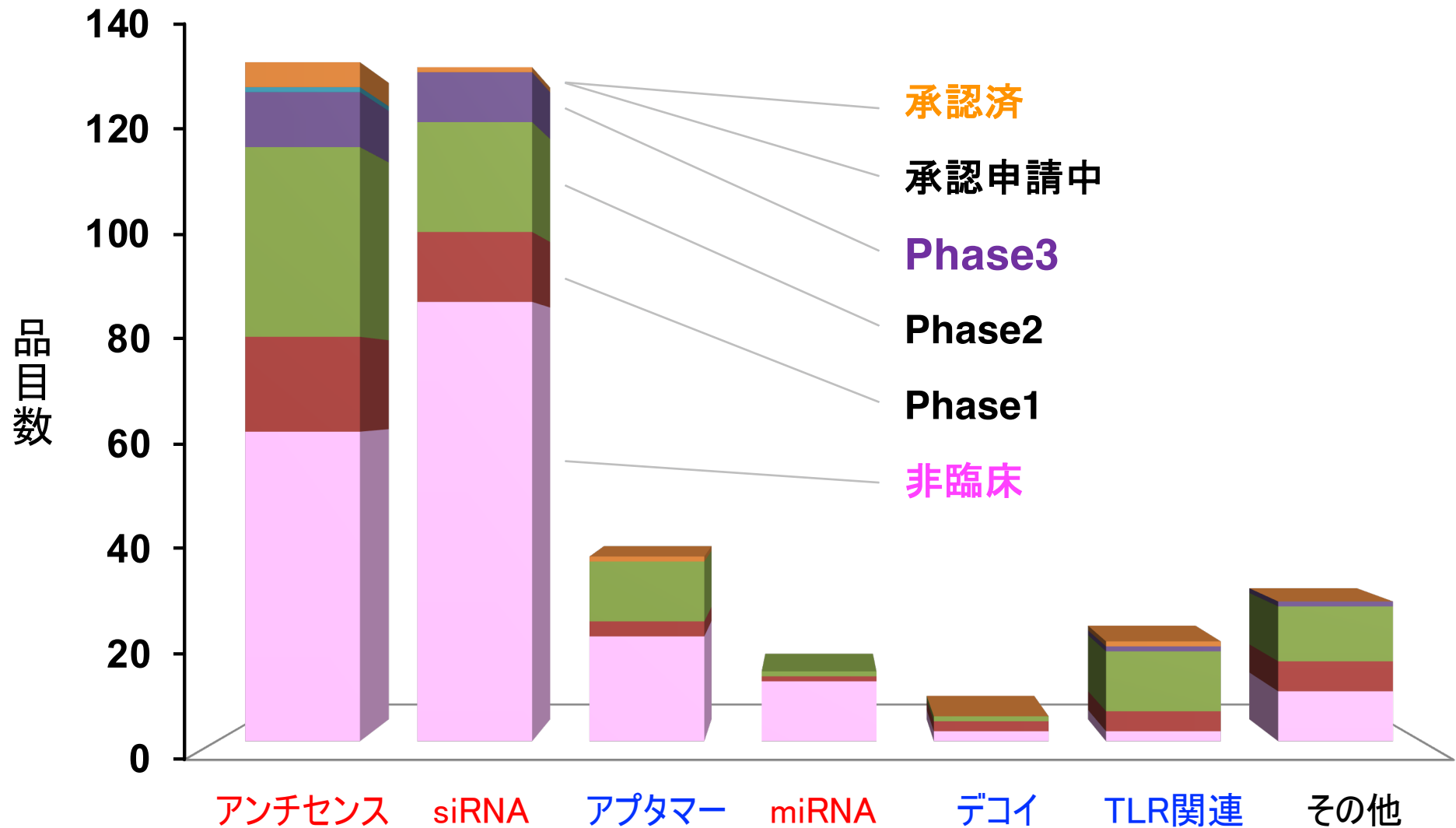
# 核酸医薬品の開発状況 (2018年12月現在:臨床試験以降)



「2019年版 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望:シード・プランニング社」を一部改変

# 核酸医薬品の開発状況

(2018年12月現在: 非臨床+臨床試験以降)



# 本日の話題

1. 核酸医薬の基礎知識
2. なぜ核酸医薬なのか

# なぜ核酸医薬品なのか

## 疾患の原因となるタンパク質をなくす



- RNA分解型アンチセンス (Gapmer)
- siRNA医薬

## 機能的なタンパク質を発現(復活)させる

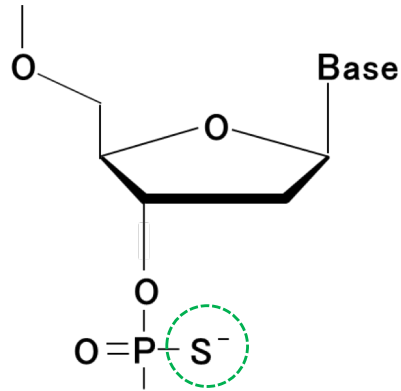
- スプライシング制御型アンチセンス
- miRNA阻害型アンチセンス

## これまでに上市された核酸医薬品 (2020年5月時点)

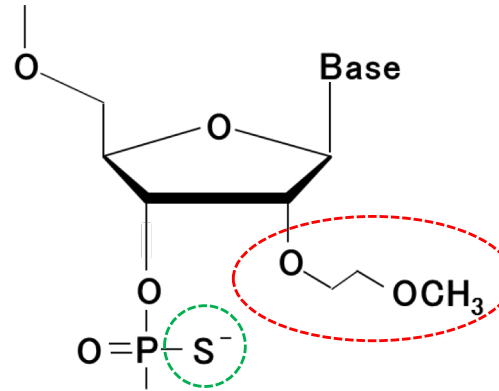
一般名	商品名	分類	承認国/年	標的	適応	投与
fomivirsen	Vitravene®	アンチセンス	US 1998 EU 1999	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎 (AIDS患者)	硝子体内
pegaptanib	Macugen®	アプタマー	US 2004 EU 2006 JP 2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型 加齢黄斑変性症	硝子体内
mipomersen	Kynamro®	アンチセンス (gapmer)	US 2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
eteplirsen	Exondys 51®	アンチセンス (SSO)	US 2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
nusinersen	Spinraza®	アンチセンス (SSO)	US 2016 EU 2017 JP 2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
— (CpG1018)	HEPLISAV-B®	CpGオリゴ	US 2017	TLR9 (タンパク質)	B型肝炎 (予防)	筋肉内
inotersen	Tegsedi®	アンチセンス (gapmer)	US 2018 EU 2018	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下
patisiran	Onpattro®	siRNA	US 2018 EU 2018 JP 2019	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	静脈内
volanesorsen	Waylivra®	アンチセンス (gapmer)	EU 2019	ApoCIII mRNA	家族性 高カイルロミクロン血症	皮下
givosiran	Givlaari®	siRNA	US 2019	ALAS1 mRNA	急性肝性 ポルフィリン症	皮下
golodirsen	Vyondys 53®	アンチセンス (SSO)	US 2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
viltolarsen	Viltepso®	アンチセンス (SSO)	JP 2020 US 2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内



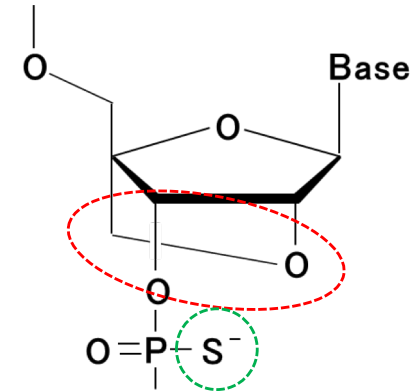
# 修飾核酸技術の進展



DNA (S化)



2'-MOE (S化)



2',4'-BNA/LNA (S化)

- ✓ ヌクレアーゼ耐性 ↑
- ✓ タンパク質との結合 ↑
- ✓ 脂溶性 ↑

- 生体内安定性の向上
- 細胞膜透過性の向上
- 標的RNAとの親和性の向上  
(=アンチセンスの有効性が向上)



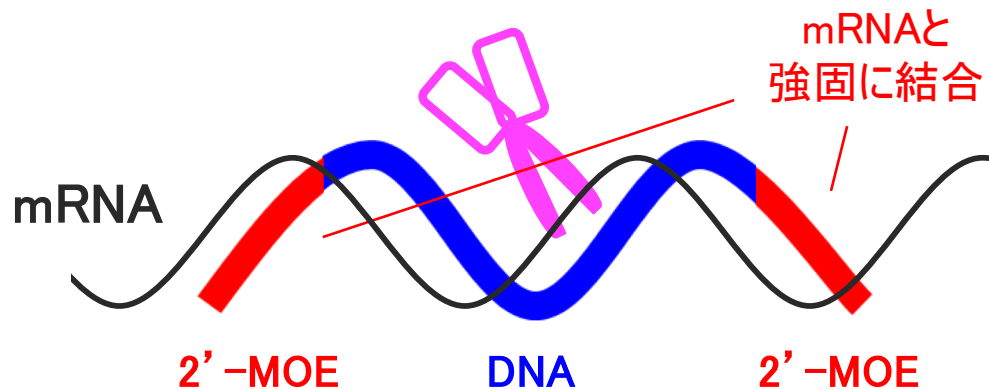
キャリア無しで全身投与が可能に

# RNA分解型アンチセンス(Gapmer)

**Kynamro<sup>®</sup>**  
(mipomersen)

- ✓ 2013年に米国で承認(世界初の全身投与型の核酸医薬品)
- ✓ 標的:ApoB100 mRNA
- ✓ 適応:家族性高コレステロール血症
- ✓ 皮下注(全身投与, 標的は肝臓)

RNase H: RNA鎖とDNA鎖の二重らせん構造を認識し、  
RNA鎖を切断するヌクレアーゼ



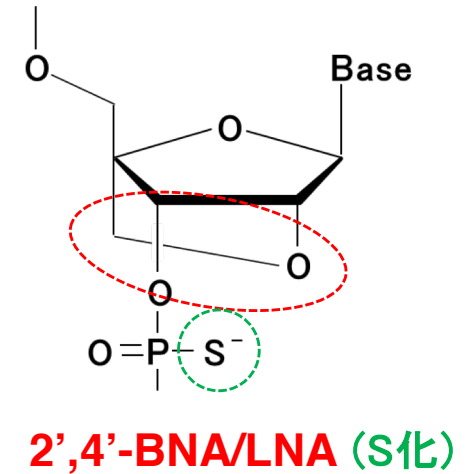
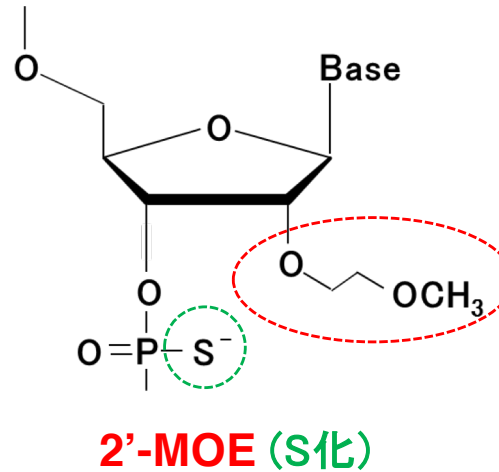
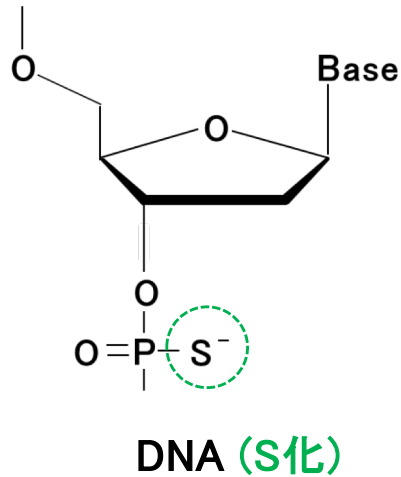
IONIS社(旧:ISIS社)



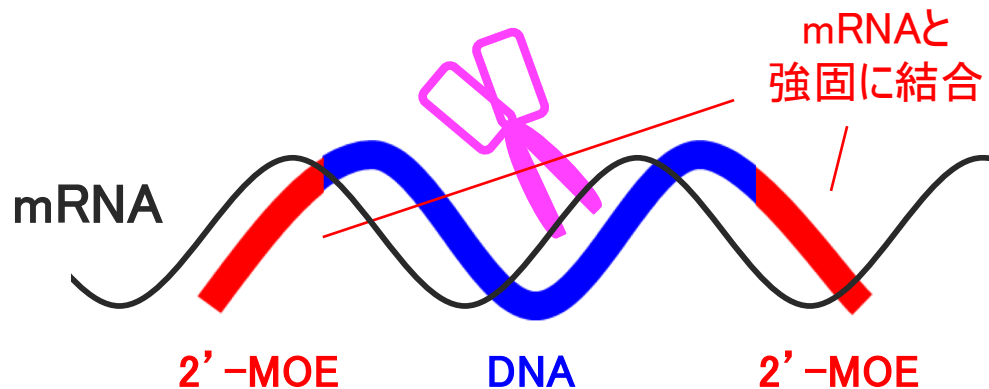
20塩基長, S化Gapmer  
5(MOE)+10(DNA)+5(MOE)

# RNA分解型アンチセンス(Gapmer)

**Kynamro®**  
(mipomersen)



RNase H: RNA鎖とDNA鎖の二重らせん構造を認識し、  
RNA鎖を切断するヌクレアーゼ



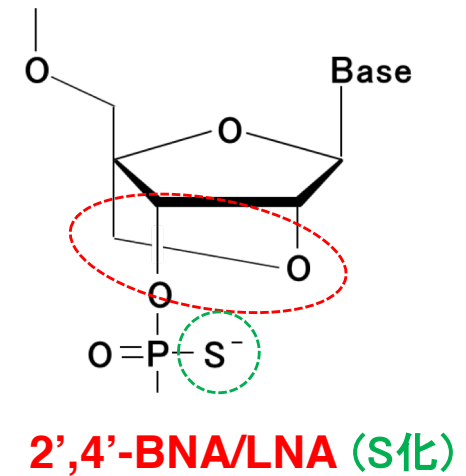
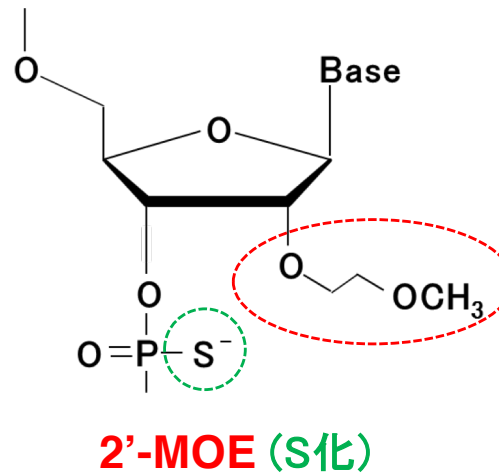
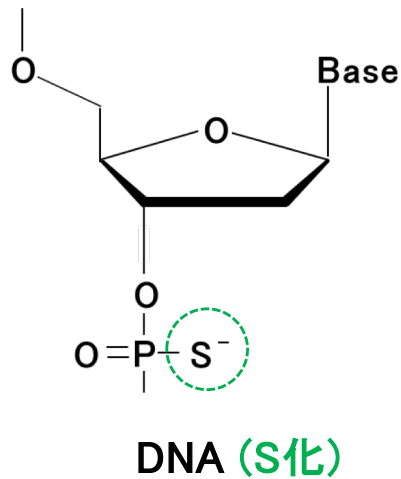
IONIS社(旧:ISIS社)



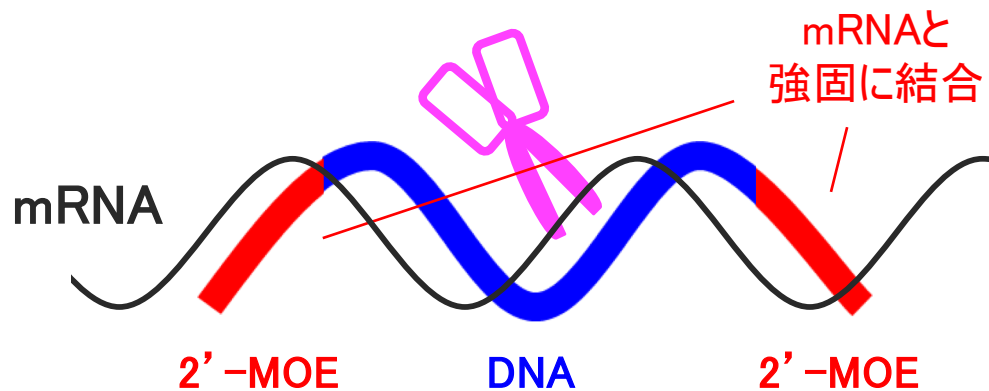
20塩基長, S化Gapmer  
5(MOE)+10(DNA)+5(MOE)

# RNA分解型アンチセンス(Gapmer)

**Tegsedi®**  
(inotersen)



RNase H: RNA鎖とDNA鎖の二重らせん構造を認識し、  
RNA鎖を切断するヌクレアーゼ



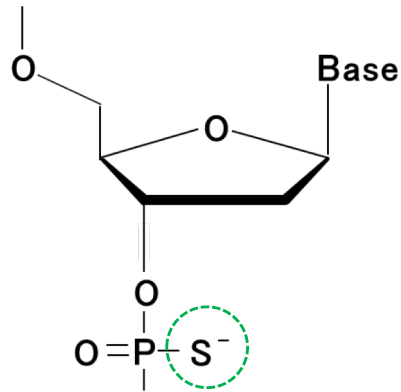
IONIS社(旧:ISIS社)



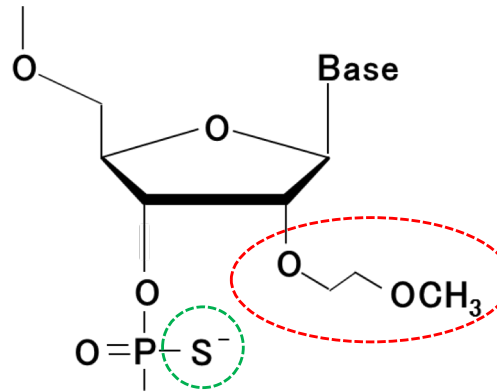
20塩基長, S化Gapmer  
5(MOE)+10(DNA)+5(MOE)

# RNA分解型アンチセンス(Gapmer)

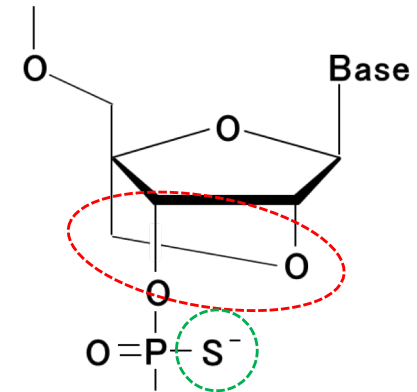
## Waylivra® (volanesorsen)



DNA (S化)

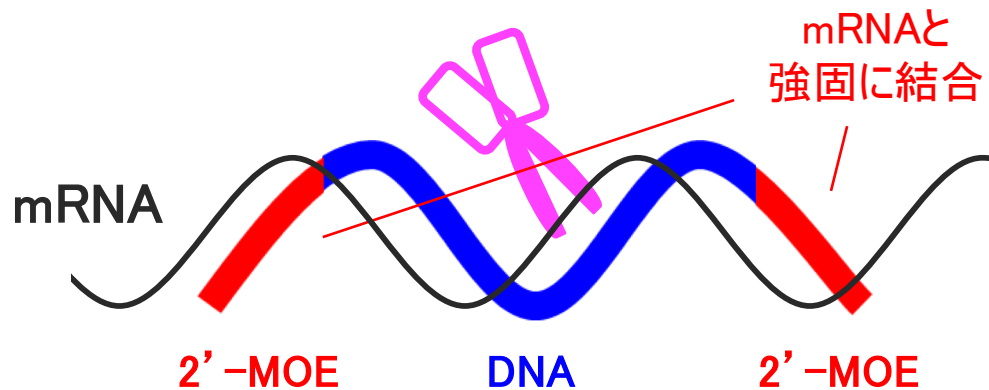


2'-MOE (S化)



2',4'-BNA/LNA (S化)

RNase H: RNA鎖とDNA鎖の二重らせん構造を認識し、  
RNA鎖を切断するヌクレアーゼ



IONIS社(旧:ISIS社)



20塩基長, S化Gapmer

5(MOE)+10(DNA)+5(MOE)

# IONIS Pipeline (2019.10現在)

すべての開発品目がGapmer

Cardiometabolic & Renal					
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registration
<b>AKCEA-APO(a)-L<sub>Rx</sub></b> (Apo(a)) CVD	Akcea/ Novartis				脳血管疾患
<b>AKCEA-ANGPTL3-L<sub>Rx</sub></b> (ANGPTL3) NAFLD/Metabolic Complications	Akcea				非アルコール性脂肪性肝疾患 代謝性合併症
<b>AKCEA-APOCIII-L<sub>Rx</sub></b> (ApoCIII) CVD	Akcea/ Novartis				脳血管疾患
<b>IONIS-GCGR<sub>Rx</sub></b> (GCGR) Diabetes	Suzhou- Ribo (China only)				糖尿病
<b>IONIS-FXI<sub>Rx</sub></b> (Factor XI) Clotting Disorders	Bayer				血液凝固障害
<b>IONIS-AGT-L<sub>Rx</sub></b> (Angiotensinogen) Treatment-Resistant Hypertension	Ionis- Owned				抵抗性高血圧
<b>IONIS-AZ4-2.5L<sub>Rx</sub></b> (Undisclosed) Cardiovascular Disease	AstraZeneca				循環器疾患
<b>IONIS-FXI-L<sub>Rx</sub></b> (Factor XI) Clotting Disorders	Bayer				血液凝固障害

Neurological					
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registration
<b>IONIS-HTT<sub>Rx</sub></b> (HTT) Huntington's Disease	Roche				ハンチントン病
<b>Tofersen</b> (SOD1) Amyotrophic Lateral Sclerosis	Biogen				筋萎縮性側索 硬化症(ALS)
<b>IONIS-MAPT<sub>Rx</sub></b> (TAU) Alzheimer's Disease & Frontotemporal Degeneration	Biogen				アルツハイマー病 前頭側頭(型)認知症(FTD)
<b>IONIS-C9<sub>Rx</sub></b> (C9ORF72) Amyotrophic Lateral Sclerosis	Biogen				筋萎縮性側索 硬化症(ALS)
<b>IONIS-DNM2-2.5<sub>Rx</sub></b> (DNM2) Centronuclear Myopathy	Dynacure				中心核ミオパシー
<b>ION859</b> (LRRK2) Parkinson's Disease	Biogen				パーキンソン病

Severe & Rare					
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registration
<b>WAYLIVRA*</b> (APOCIII) Familial Partial Lipodystrophy	Akcea				家族性部分型 リポジストロフィー
<b>AKCEA-ANGPTL3-L<sub>Rx</sub></b> (ANGPTL3) Rare Hyperlipidemias	Akcea				脂質異常症
<b>IONIS-GHR-L<sub>Rx</sub></b> (GHR) Acromegaly	Ionis- Owned				末端肥大症
<b>IONIS-PKK-L<sub>Rx</sub></b> (PKK) Hereditary Angioedema	Ionis- Owned				遺伝性血管浮腫
<b>IONIS-TMPRSS6-L<sub>Rx</sub></b> (TMPRSS6) β-Thalassemia	Ionis- Owned				Bサラセミア
<b>IONIS-ENAC-2.5<sub>Rx</sub></b> (ENAC) Cystic Fibrosis	Ionis- Owned				嚢胞性線維症
<b>AKCEA-TTR-L<sub>Rx</sub></b> (TTR) ATTR	Akcea				トランスサイレチンアミロイドーシス

Cancer					
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registration
<b>IONIS-AR-2.5<sub>Rx</sub></b> (AR) Prostate Cancer	Suzhou- Ribo (China only)				前立腺がん
<b>Danvatirsien</b> (STAT3) Cancer	AstraZeneca				がん

Other					
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registration
<b>IONIS-FB-L<sub>Rx</sub></b> (Complement Factor B) IgA Nephropathy	Roche				IgA腎症
<b>IONIS-FB-L<sub>Rx</sub></b> (Complement Factor B) Geographic Atrophy/AMD	Roche				地図状萎縮 加齢性黄斑変性症
<b>IONIS-HBV-L<sub>Rx</sub></b> (Hepatitis B Infection) Hepatitis B Virus Infection	GSK				B型肝炎ウイルス感染
<b>IONIS-HBV<sub>Rx</sub></b> (Hepatitis B Infection) Hepatitis B Virus Infection	GSK				B型肝炎ウイルス感染

# なぜ核酸医薬品なのか

## 疾患の原因となるタンパク質をなくす

- RNA分解型アンチセンス (Gapmer)
- siRNA医薬

## 機能的なタンパク質を発現(復活)させる



- スプライシング制御型アンチセンス
- miRNA阻害型アンチセンス

## これまでに上市された核酸医薬品

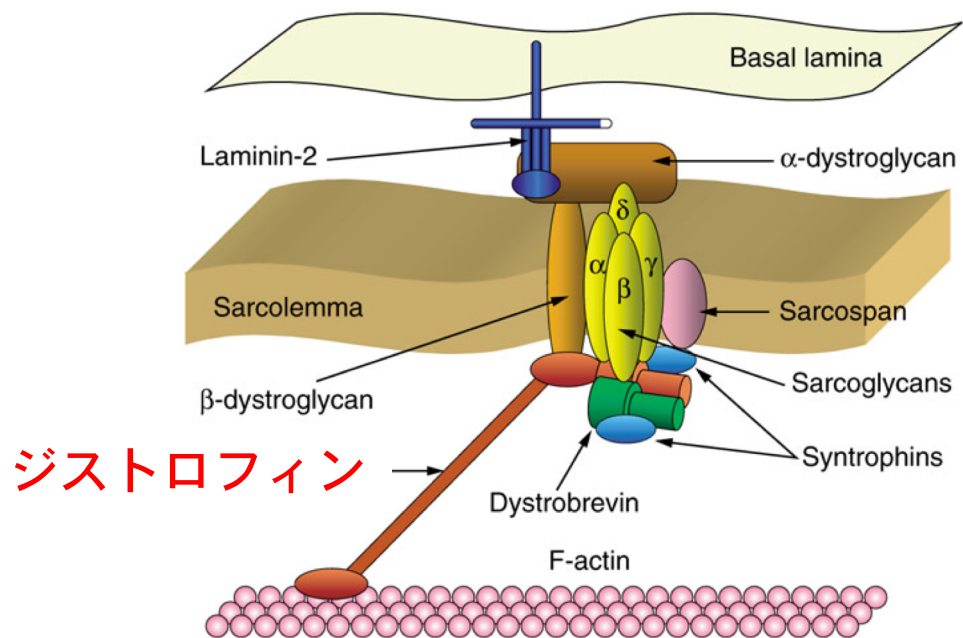
## SSO: Splice Switching Oligo

一般名	商品名	分類	承認国/年	標的	適応	投与
fomivirsen	Vitravene®	アンチセンス	US 1998 EU 1999	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎 (AIDS患者)	硝子体内
pegaptanib	Macugen®	アプタマー	US 2004 EU 2006 JP 2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型 加齢黄斑変性症	硝子体内
mipomersen	Kynamro®	アンチセンス (gapmer)	US 2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
eteplirsen	Exondys 51®	アンチセンス (SSO)	US 2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
nusinersen	Spinraza®	アンチセンス (SSO)	US 2016 EU 2017 JP 2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
— (CpG1018)	HEPLISAV-B®	CpGオリゴ	US 2017	TLR9 (タンパク質)	B型肝炎 (予防)	筋肉内
inotersen	Tegsedi®	アンチセンス (gapmer)	US 2018 EU 2018	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下
patisiran	Onpattro®	siRNA	US 2018 EU 2018 JP 2019	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	静脈内
volanesorsen	Waylivra®	アンチセンス (gapmer)	EU 2019	ApoCIII mRNA	家族性 高カイロミクロン血症	皮下
givosiran	Givlaari®	siRNA	US 2019	ALAS1 mRNA	急性肝性 ポルフィリン症	皮下
golodirsen	Vyondys 53®	アンチセンス (SSO)	US 2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
viltolarsen	Viltepso®	アンチセンス (SSO)	JP 2020 US 2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内



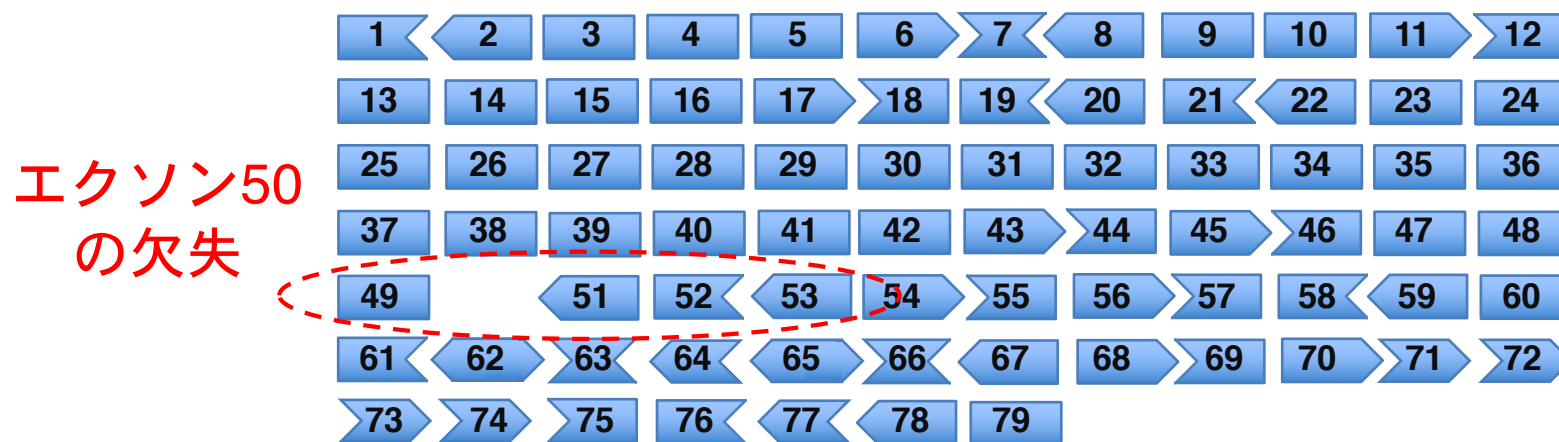
# デュシェンヌ型筋ジストロフィー

- 男児3300人に1人が発症する頻度の高い遺伝性疾患，重篤
- ジストロフィン遺伝子がエクソン単位で欠失 → ジストロフィン蛋白の消失



# デュシェンヌ型筋ジストロフィー

- 男児3300人に1人が発症する頻度の高い遺伝性疾患，重篤
- ジストロフィン遺伝子がエクソン単位で欠失 → ジストロフィン蛋白の消失



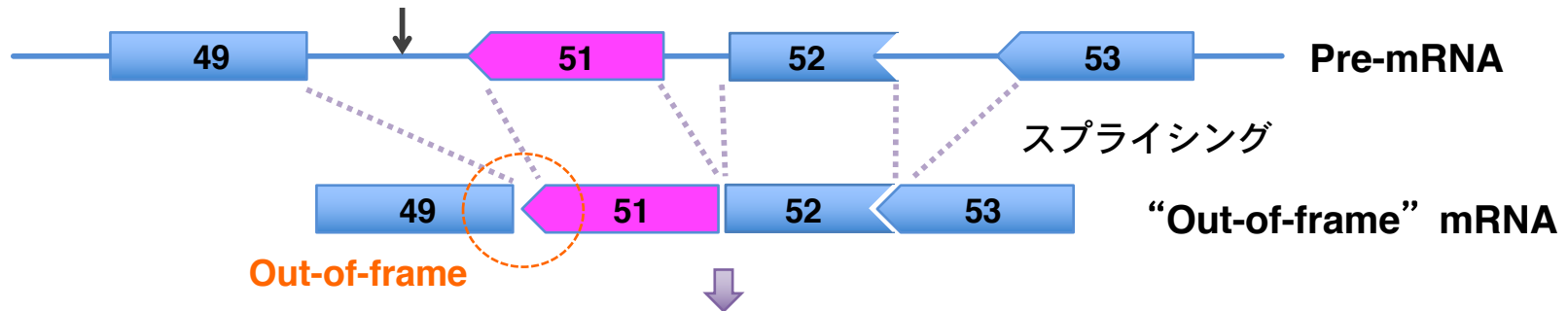
ジストロフィン遺伝子のエクソン構造

# スプライシング制御型アンチセンス

-エクソンスキップ療法-

筋ジストロフィー患者

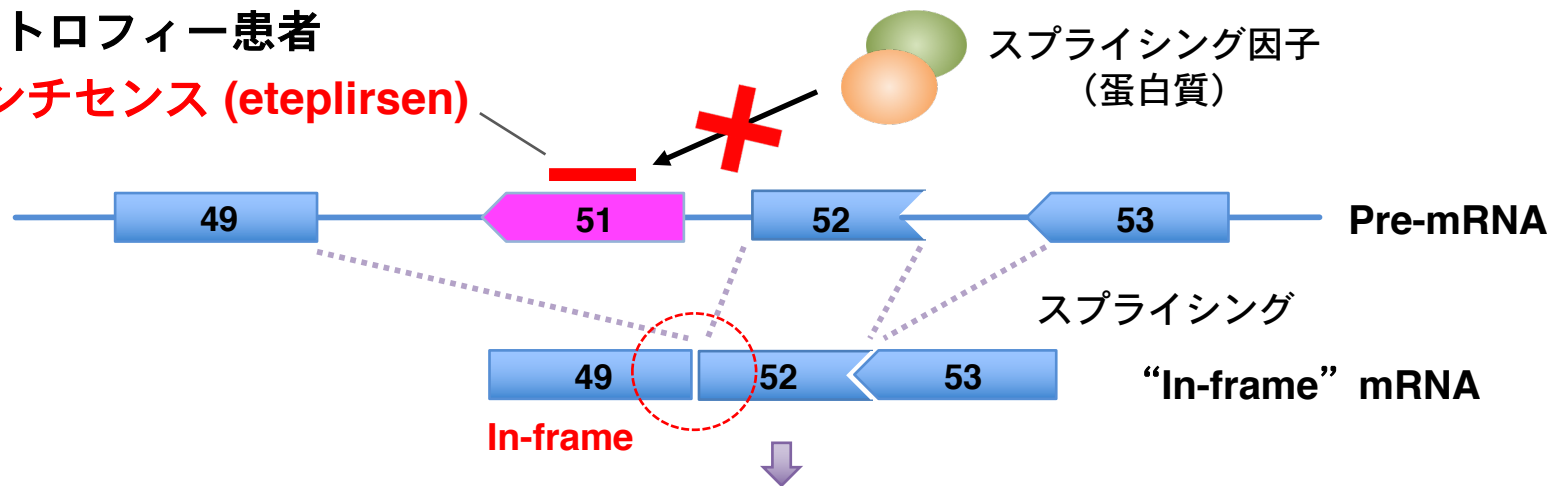
エクソン50の欠失変異



C末側が欠失した変異ジストロフィン蛋白 → 不安定化により分解

筋ジストロフィー患者

+ アンチセンス (eteplirsen)



機能を保持した“短鎖”ジストロフィン蛋白

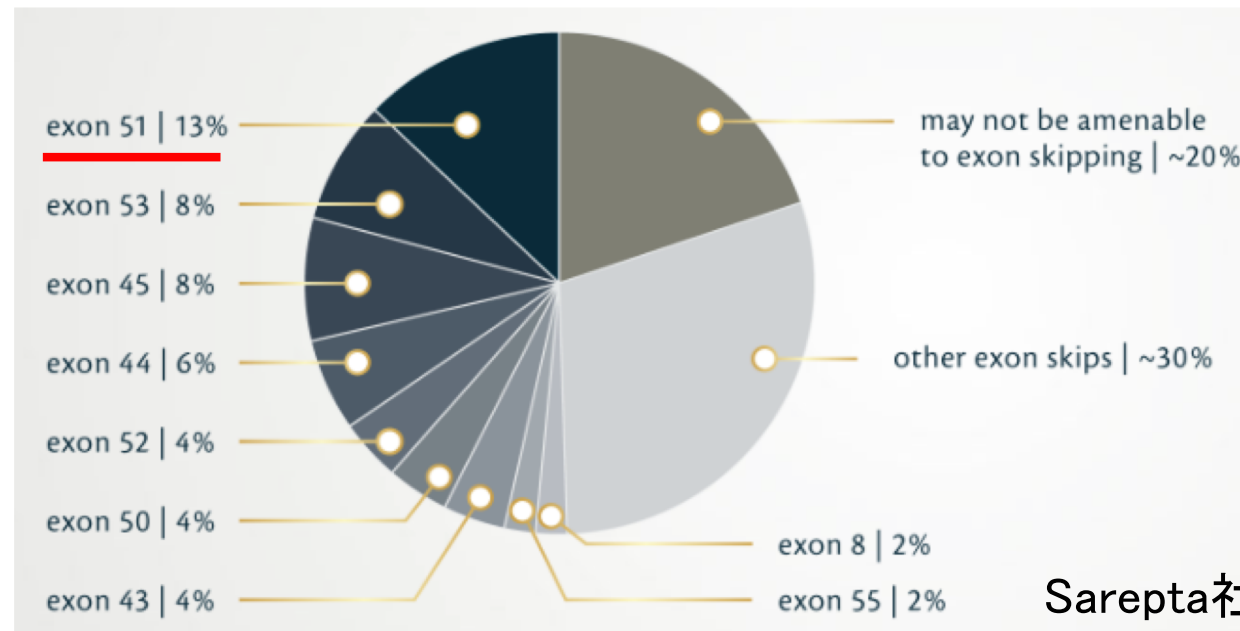
筋機能の回復

# スプライシング制御型アンチセンス

—エクソンスキップ療法—

## Exondys 51 (eteplirsen) (Sarepta社)

- 2016年9月に米国FDAで承認\* (\*Accelerated approval: 迅速承認)
- 標的: DMD (dystrophin), **エクソン51**
- 30塩基長, モルフォリノ核酸



Sarepta社HPより

# スプライシング制御型アンチセンス

–エクソンスキップ療法–

## Viltolarsen

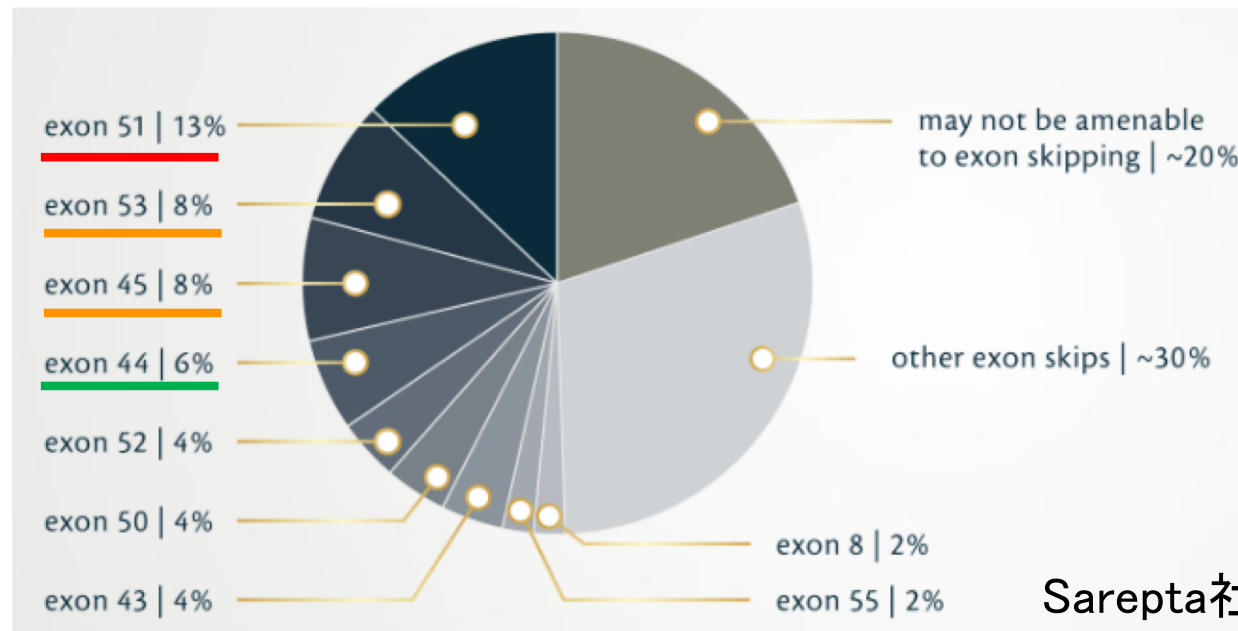
(日本新薬, 国立精神・神経医療研究センター)

- 標的: DMD (dystrophin), **エクソン53**
- **承認(日本, 米国)**
- 21塩基長, モルフォリノ核酸
- 先駆け審査指定制度の対象品目

## DS-5141

(第一三共, 産業革新機構)

- 標的: DMD (dystrophin), **エクソン45**
- Phase 1/2 (日本)
- 18塩基長, Mixmer (2'-OMe + ENA)
- 先駆け審査指定制度の対象品目



Sarepta社HPより

# スプライシング制御型アンチセンス

## -エクソンスキップ療法-

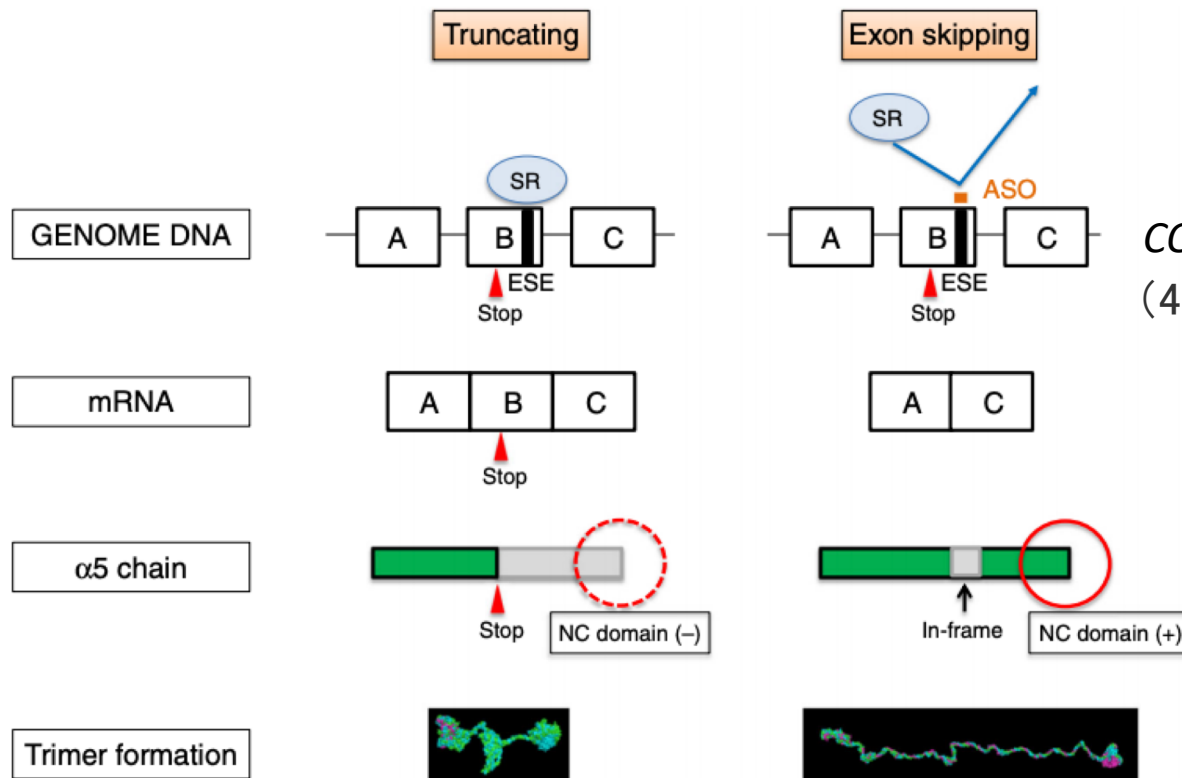
ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16605-x>

OPEN

Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in *COL4A5*

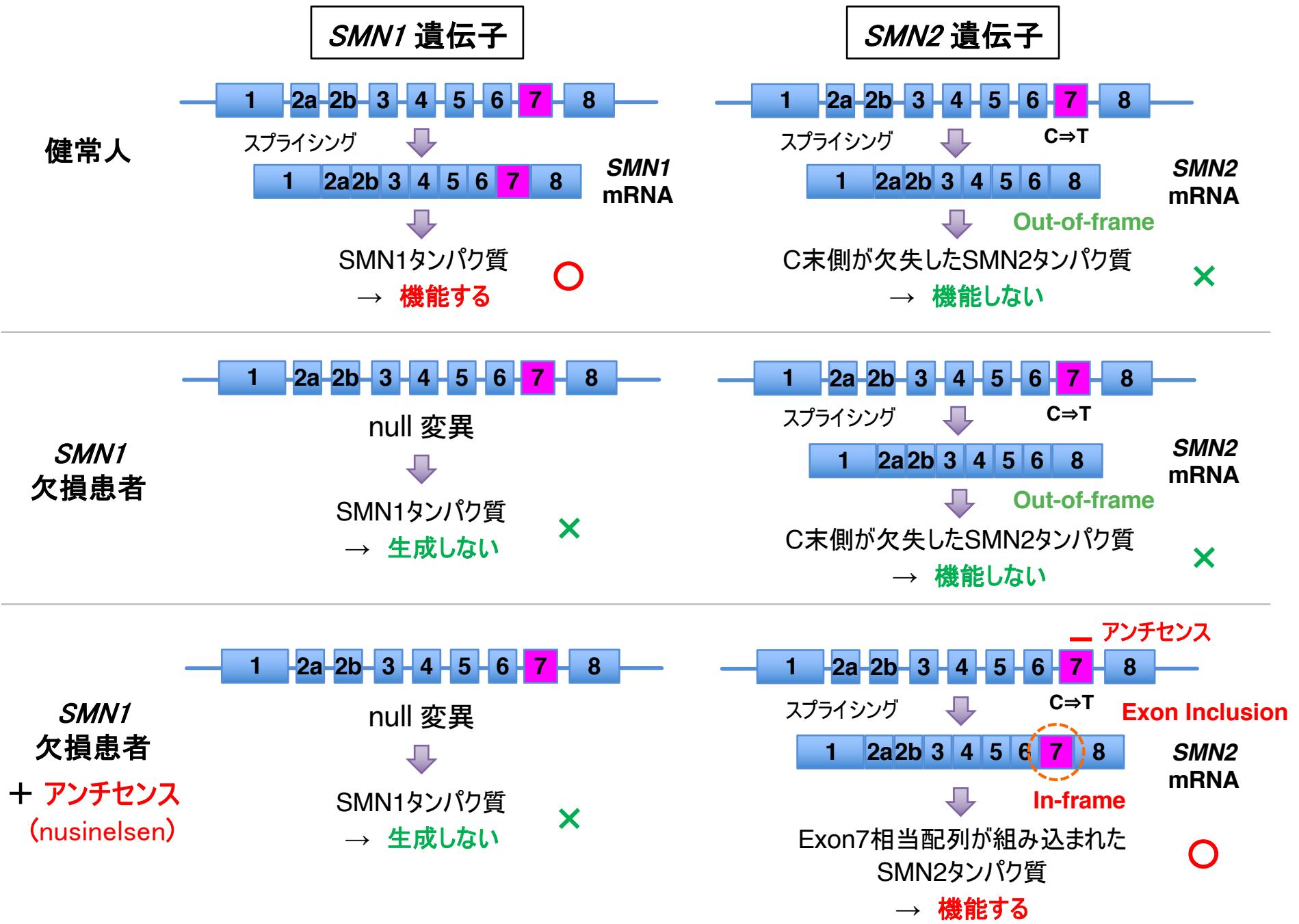
- ✓ X染色体連鎖型アルポート症候群 (XLAS)
- ✓ 標的: *COL4A5*, エクソン21
- ✓ 18塩基長, S化オリゴ核酸
- ✓ Mixmer (2'-OMe + ENA)
- ✓ 腎標的
- ✓ 非臨床段階



*COL4A5* 遺伝子  
(4型コラーゲンの  $\alpha 5$  鎖をコード)

*Nature Communications*, **11**, 2777 (2020)

# スプライシング制御型アンチセンス -エクソンインクルージョン療法-



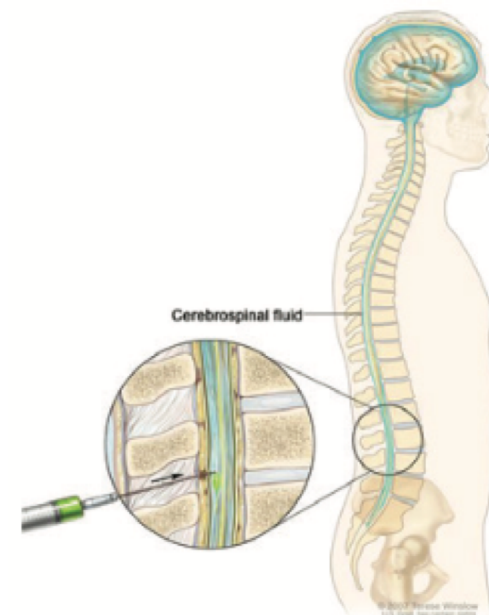
# スプライシング制御型アンチセンス

-エクソンインクルージョン療法-



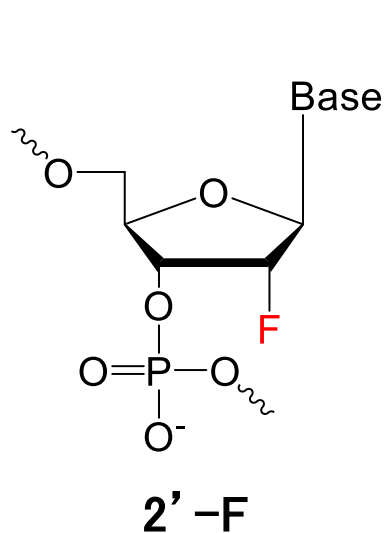
## Spinraza (nusinersen) (Biogen/IONIS社)

- ✓ 標的: SMN2 (survival of motor neuron 2), エクソン7近傍
- ✓ 適応: 脊髄性筋萎縮症 (SMA)
- ✓ 髄腔内投与
- ✓ 18塩基長, S化オリゴ核酸, 2'-MOE
- ✓ 承認: 米国, EU, 日本
- ✓ 日本初のアンチセンス医薬品
- ✓ 劇的な治療効果

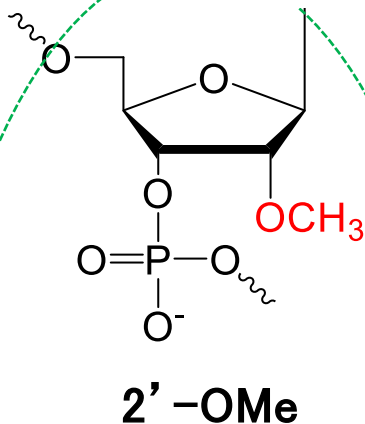




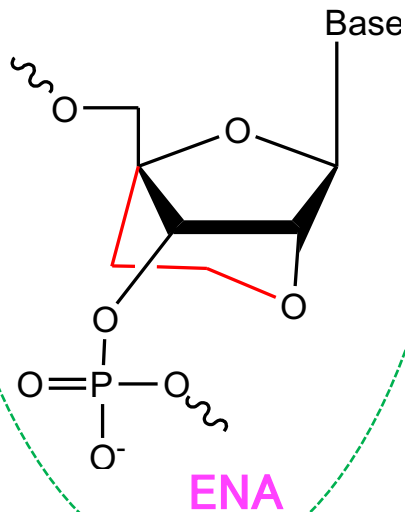
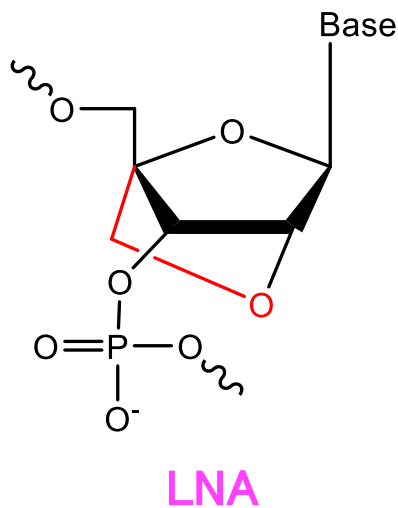
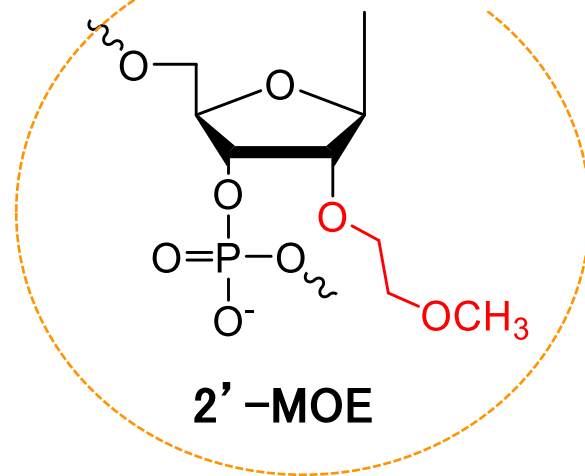
# 修飾核酸技術は日本が世界をリードしている



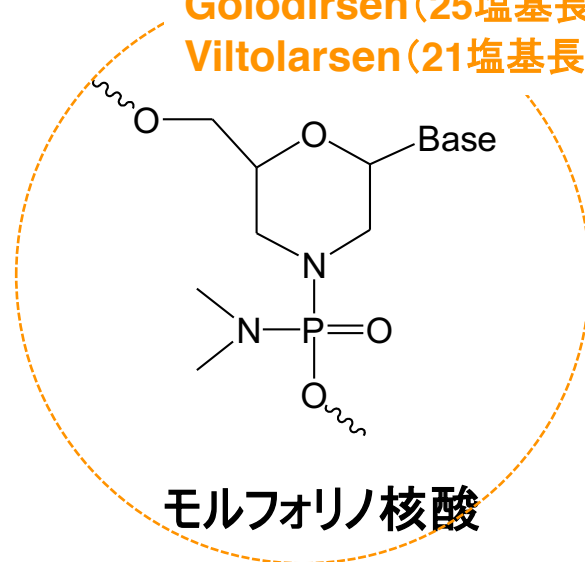
**DS-5141**  
(18塩基長)



**Mipomersen (20塩基長)**  
**Nusinersen (18塩基長)**



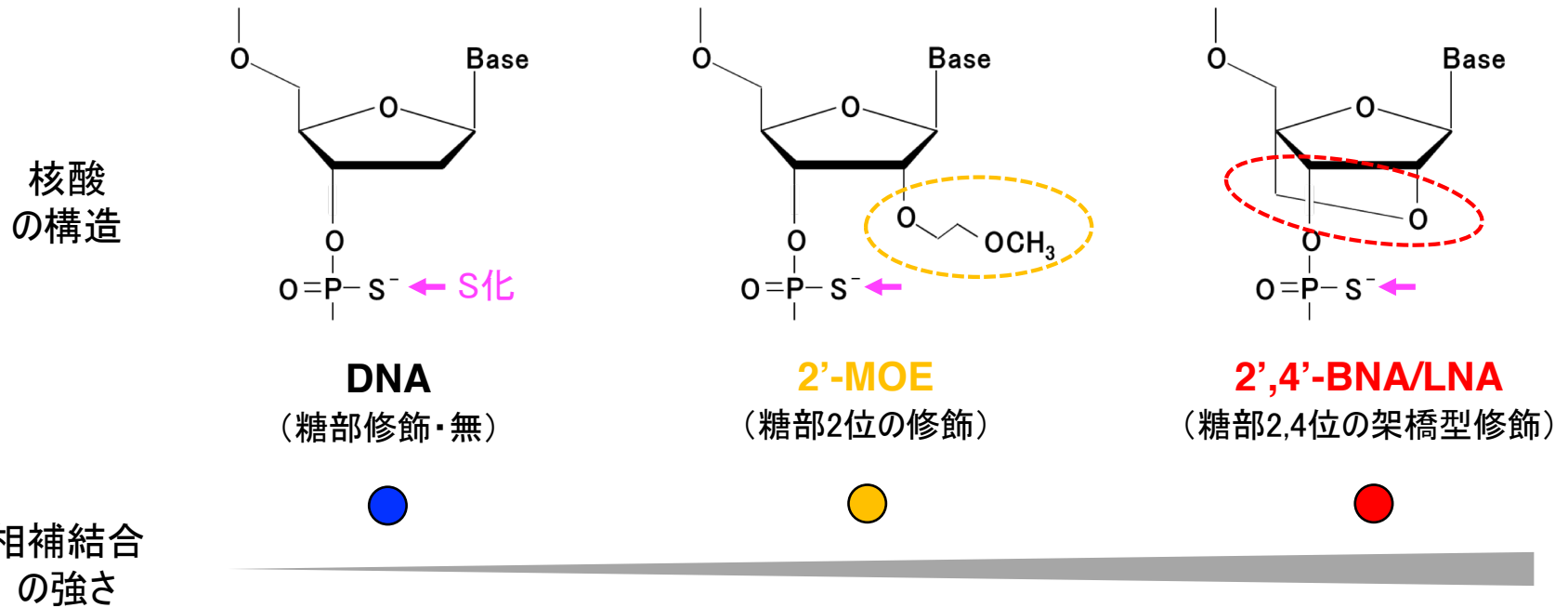
**Eteplirsen (30塩基長)**  
**Golodirsen (25塩基長)**  
**Viltolarsen (21塩基長)**



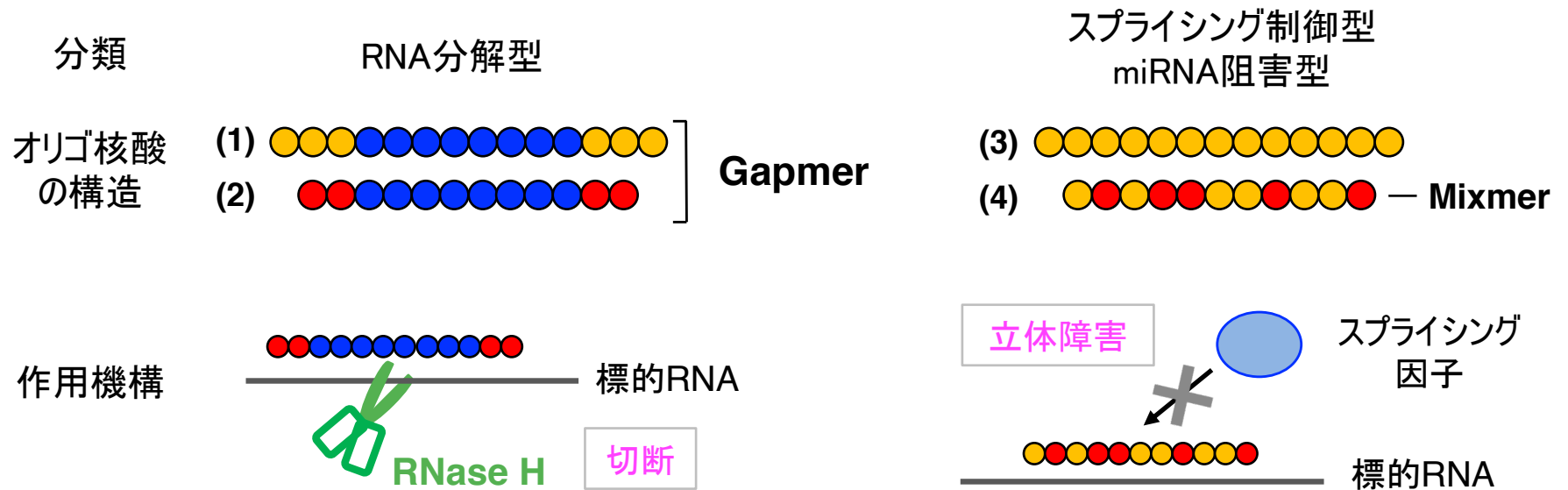
架橋型人工核酸: 日本発の技術, RNA鎖と結合力が強い

# アンチセンス医薬における修飾核酸の配置と作用機序

(A)



(B)



# なぜ核酸医薬品なのか

## 疾患の原因となるタンパク質をなくす

- RNA分解型アンチセンス (Gapmer)
- siRNA医薬



## 機能的なタンパク質を発現(復活)させる

- スプライシング制御型アンチセンス
- miRNA阻害型アンチセンス

# 核酸医薬品の分類

	アンチセンス	siRNA	miRNA	デコイ	アプタマー	TLR-SO
構造	1本鎖 DNA/RNA	2本鎖 RNA	2本鎖 RNA	2本鎖 DNA	1本鎖 DNA/RNA	1本鎖 DNA
塩基長	13-30	20-25	20-25	~20	26-45	~20
標的	mRNA pre-mRNA miRNA	mRNA	mRNA	蛋白質 (転写因子)	蛋白質 (細胞外蛋白)	蛋白質 (TLR)
作用部位	細胞内 (核内, 細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (核内)	細胞外	細胞外 (エンドソーム内)
作用機序	RNA分解 スプライシング制御 miRNA阻害	RNA分解	miRNA の補充	転写阻害	タンパク質の 機能阻害	自然免疫の 活性化

- ・2本鎖のsiRNAは分子量、負電荷がより大きいいため、細胞膜を通過しにくい
- ・RISCの基質認識の観点から、アンチセンスに比べると、修飾核酸が使いにくい
  - 基本的にはリポソーム等のキャリア(DDS)が必要

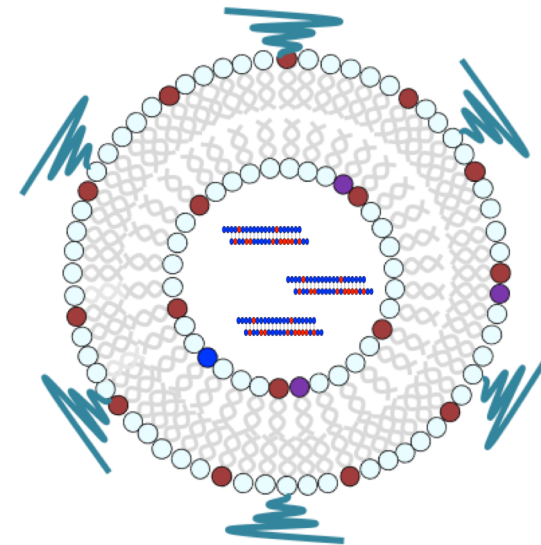
## これまでに上市された核酸医薬品 (2020年5月時点)

一般名	商品名	分類	承認国/年	標的	適応	投与
fomivirsen	Vitravene®	アンチセンス	US 1998 EU 1999	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎 (AIDS患者)	硝子体内
pegaptanib	Macugen®	アプタマー	US 2004 EU 2006 JP 2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型 加齢黄斑変性症	硝子体内
mipomersen	Kynamro®	アンチセンス (gapmer)	US 2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
eteplirsen	Exondys 51®	アンチセンス (SSO)	US 2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
nusinersen	Spinraza®	アンチセンス (SSO)	US 2016 EU 2017 JP 2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
— (CpG1018)	HEPLISAV-B®	CpGオリゴ	US 2017	TLR9 (タンパク質)	B型肝炎 (予防)	筋肉内
inotersen	Tegsedi®	アンチセンス (gapmer)	US 2018 EU 2018	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下
patisiran	Onpattro®	siRNA	US 2018 EU 2018 JP 2019	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	静脈内
volanesorsen	Waylivra®	アンチセンス (gapmer)	EU 2019	ApoCIII mRNA	家族性 高カイロミクロン血症	皮下
givosiran	Givlaari®	siRNA	US 2019	ALAS1 mRNA	急性肝性 ポルフィリン症	皮下
golodirsen	Vyondys 53®	アンチセンス (SSO)	US 2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
viltolarsen	Viltepso®	アンチセンス (SSO)	JP 2020 US 2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内

# 世界初のsiRNA医薬品が誕生

## Onpatro (patisiran) (Alnylam社)

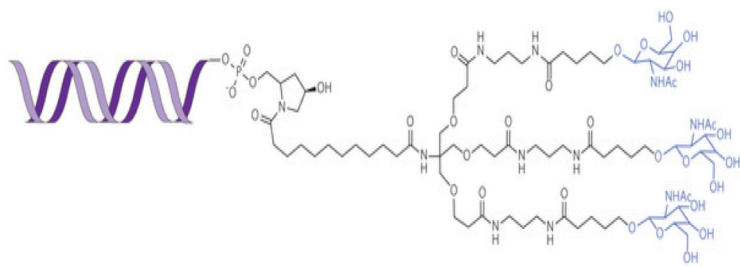
- 標的: トランスサイレチン(TTR)  
主に肝臓に発現し、血中で機能
- 適応: アミロイドーシス  
全身の臓器にアミロイドが沈着
- DDS: 脂質ナノ粒子(LNP)
- 投与方法: 静脈内投与
- 承認: 米国, EU, 日本



# GalNAc-conjugated siRNA (Alnylam社)

## GalNAc-siRNA

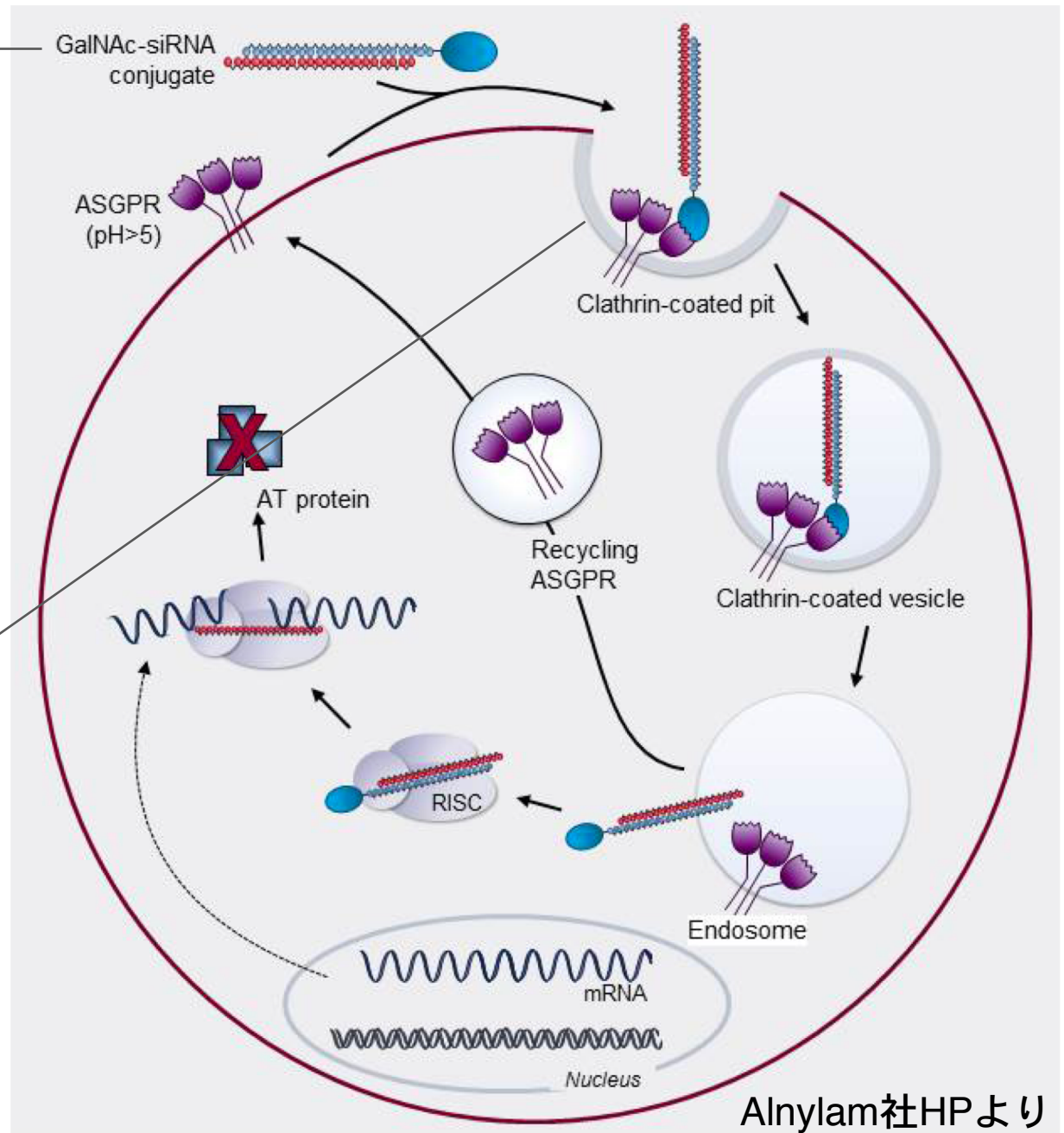
siRNAのセンス鎖の末端に  
N-アセチルガラクトサミン  
(GalNAc) を付加した  
siRNA



## アシアロ糖タンパク質受容体

肝実質細胞の細胞表面に特異的に発現.

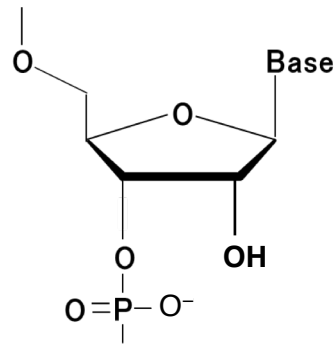
Kd = nMレベル



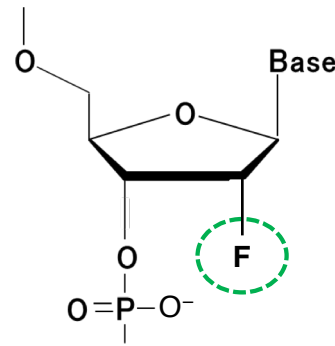
# siRNA医薬における修飾核酸の配置とDDSの例 (Alnylam社)

(A)

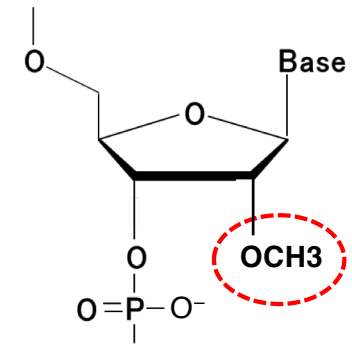
核酸  
の構造



**RNA**  
(糖部修飾・無)



**2'-F**  
(糖部2位の修飾)



**2'-OMe**  
(糖部2位の修飾)



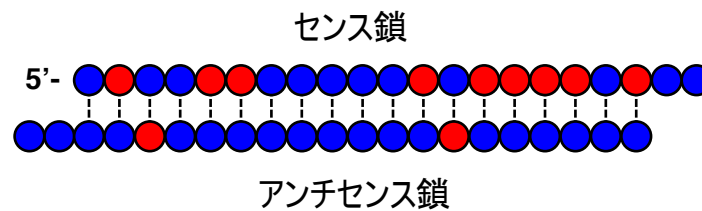
(B)

DDS

一般名

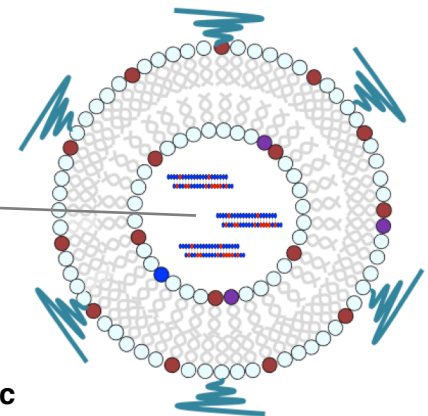
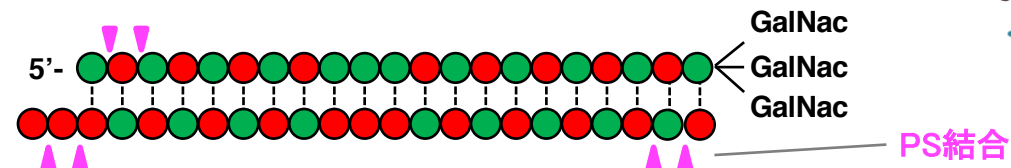
脂質ナノ粒子

**Patisiran**



コンジュゲート

**Givosiran**  
**Fitusiran**  
**Inclisiran**





# なぜ核酸医薬品なのか

## 疾患の原因となるタンパク質をなくす

- RNA分解型アンチセンス (Gapmer)
- siRNA医薬

## 機能的なタンパク質を発現(復活)させる

- スプライシング制御型アンチセンス
- miRNA阻害型アンチセンス



# miR-17阻害アンチセンス: RGLS4326



ABOUT ▾

PROGRAMS ▾

PLATFORM ▾

NEWS

PUBLICATIONS

INVESTORS ▾

CA

常染色体優性多発性嚢胞腎

責任遺伝子: *PKD1* or *PKD2* (Polycystin1およびPolycystin2をコード)

## ADPKD

### About Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

ADPKD, caused by the mutations in the PKD1 or PKD2 genes, is among the most common human monogenic disorders and a leading cause of end-stage renal disease. The disease is characterized by the development of multiple fluid filled cysts primarily in the kidneys, and to a lesser extent in the liver and other organs. Excessive kidney cyst cell proliferation, a central pathological feature, ultimately leads to end-stage renal disease in approximately 50% of ADPKD patients by age 60.

### About RGLS4326

RGLS4326 is a novel oligonucleotide designed to inhibit miR-17 and designed to preferentially target the kidney. Preclinical studies with RGLS4326 have demonstrated direct regulation of PKD1 and PKD2 in human ADPKD cyst cells, a reduction in kidney cyst formation, improved kidney weight/body weight ratio, decreased cyst cell proliferation, and preserved kidney function in mouse models of ADPKD. The RGLS4326 IND is currently on a partial clinical hold by the U.S. Food and Drug Administration.



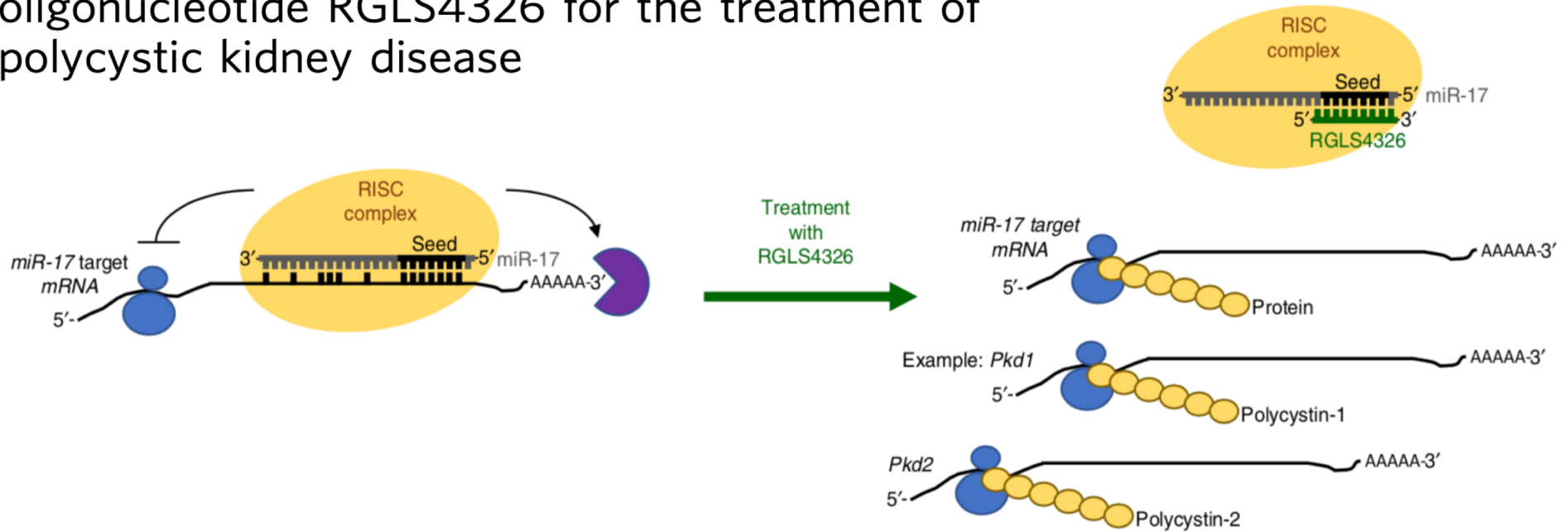
# miR-17阻害アンチセンス: RGLS4326

ARTICLE

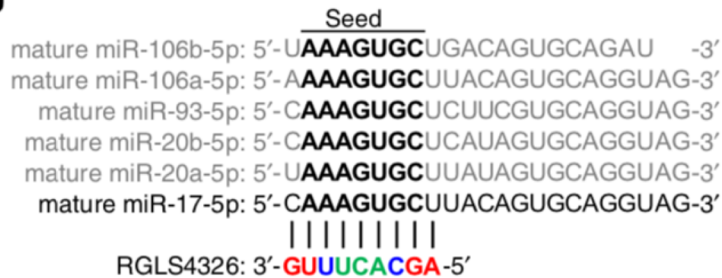
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-11918-y>

OPEN

Discovery and preclinical evaluation of anti-miR-17 oligonucleotide RGLS4326 for the treatment of polycystic kidney disease



g



Red: (S)-constrained ethyl; Blue: 2'-O-methyl; Green: 2'-deoxy-2'-fluoro

- ✓ 9塩基長のS化オリゴ核酸, 糖部に化学修飾
- ✓ miR-17ファミリーを広く阻害
- ✓ 皮下投与, 腎臓に送達されやすい
- ✓ 第1相試験段階

Nature Communications, 10, 4148 (2019)

# なぜ核酸医薬品なのか

## 疾患の原因となるタンパク質をなくす

- RNA分解型アンチセンス (Gapmer)
- siRNA医薬

## 機能的なタンパク質を発現(復活)させる

- スプライシング制御型アンチセンス
- miRNA阻害型アンチセンス

- ✓ 有効性の高いリード化合物(核酸配列)を迅速に取得することが可能
- ✓ 非コードRNAを含めた全RNA分子が創薬対象(創薬標的の拡大)
- ✓ 化学合成で製造, ゲノムDNAを傷つけない(規制のハードルが低い)
- ✓ 低コスト化への期待
- ✓ 有効性が高い