



mRNA創薬の現在と未来

みずほ医薬・バイオカンファレンス
【最新モダリティノーベル賞受賞で再度注目のmRNA領域の詳細】



2023年12月13日
NANO MRNA(株) 秋永士朗

mRNA医薬の現在：COVID-19 mRNAワクチン4剤

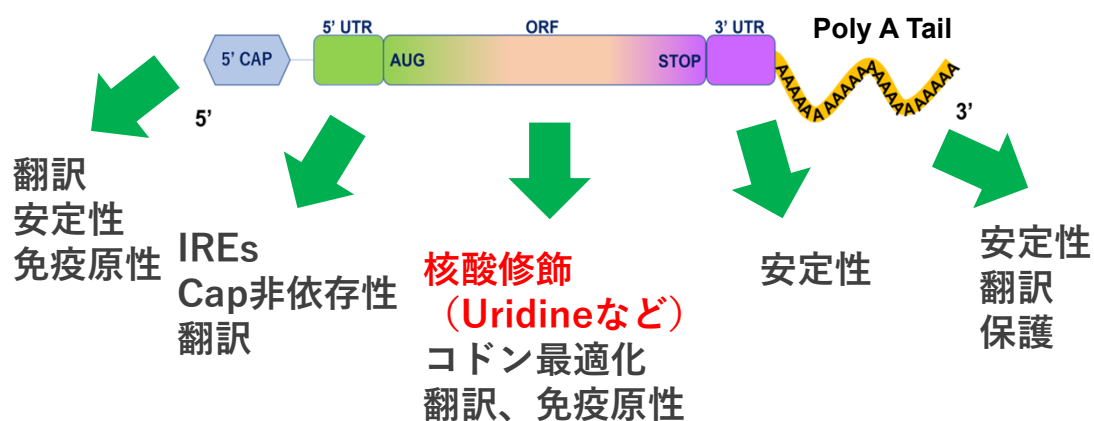


我が国で承認されているCOVID-19 mRNAワクチン

- コミナティRTU筋注(ファイザー/ビオンテック)
- スイクバックス筋注(モデルナ)
- ダイチロナ(第一三共)
- コスタイベ(明治製菓ファルマ/アークチュルス)

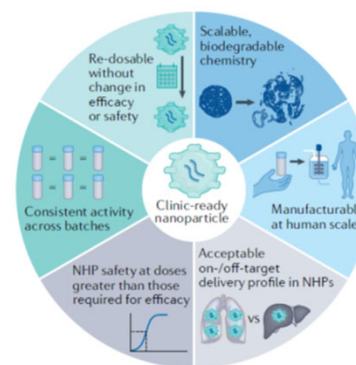
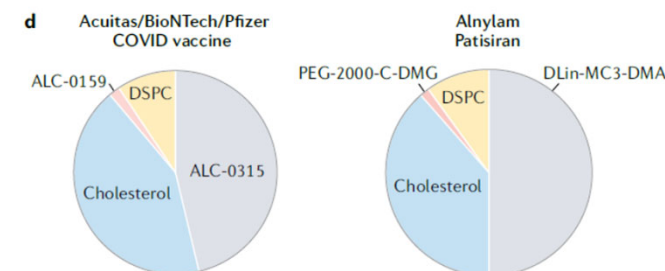
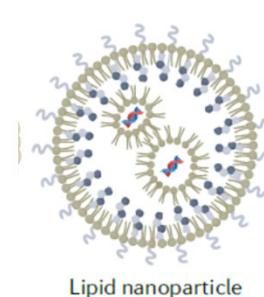


mRNAワクチンはIVTで合成されたmRNAと脂質ナノ粒子より構成される“完成形”の技術



mRNA原薬に必要なデザイン要素

CAP構造、5'および3' UTR、コドン最適化、Uridine修飾、Poly A鎖長等 → AI創薬分野にシフト



- 大量スケールでの製造性
- 製造再現性
- 再投与での有効性
- NHPでの安全性
- 限定的なOff-target効果

mRNA医薬：今後の広範な応用に向けて



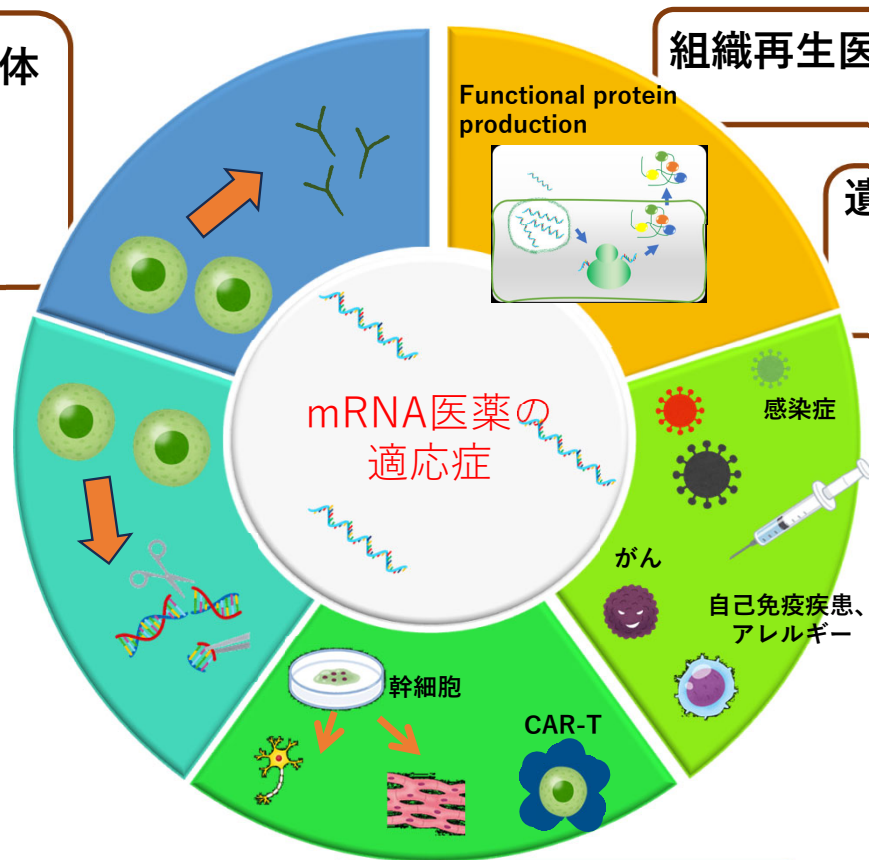
ワクチンと治療薬でmRNA医薬を設計するにあたっての要件は大きく異なる

	ワクチン	治療薬
コードされるタンパク質		
・ 必要な発現量	少（免疫系が作用を増幅）	多
・ 半減期*	短	作用機序により選択が必要
・ 免疫原性	必要	不可（効果が減弱）
標的細胞指向性	不要（抗原提示細胞に届けば良い）	標的組織指向性が必要
送達効率	低でも可（免疫系が増幅）	高
投与部位	筋肉内、皮下、皮内など	局所投与または全身投与
投与頻度	低（免疫系が記憶）	高（かつ継続的投与）
安全性	低（キャリア由来の副作用あり）	異所性発現による副作用の可能性

*：タンパク質の半減期は個々に大きく異なる（10秒未満のものから、ヒトの一生涯まで）

mRNA治療薬の開発には、1) 免疫原性の低減（核酸修飾および純度）、2) 精製法（Cap、dsRNA、mRNAフラグメント）、3) 製造法の改良（全合成法の可能性）が重要。適応疾患の拡大には、組織指向性が重要であり、標的指向性LNP、組織選択的送達（経鼻、経肺、腫瘍内投与等）、またmiRNAサイレンシングなどの様々なアプローチが必要。

mRNA医薬：広範な適応 – 世界の現状：2023年 –



mRNAエンコード抗体

チクングニアウイルスに対する抗体をコードするmRNAが、PI試験でPOPA

組織再生医療

心筋梗塞治療薬として VEGF mRNAがPOC

遺伝性疾患

プロピオン酸血症(PA)対象のPI/II試験でPOC

ゲノム編集

遺伝性ATTRアミロイドーシス対象のPI試験でPOC

感染症：

インフルエンザ等のmRNA ワクチンが近々上市見込み

ワクチン

がん：
ネオ抗原ワクチンが Keytrudaと併用でPIII

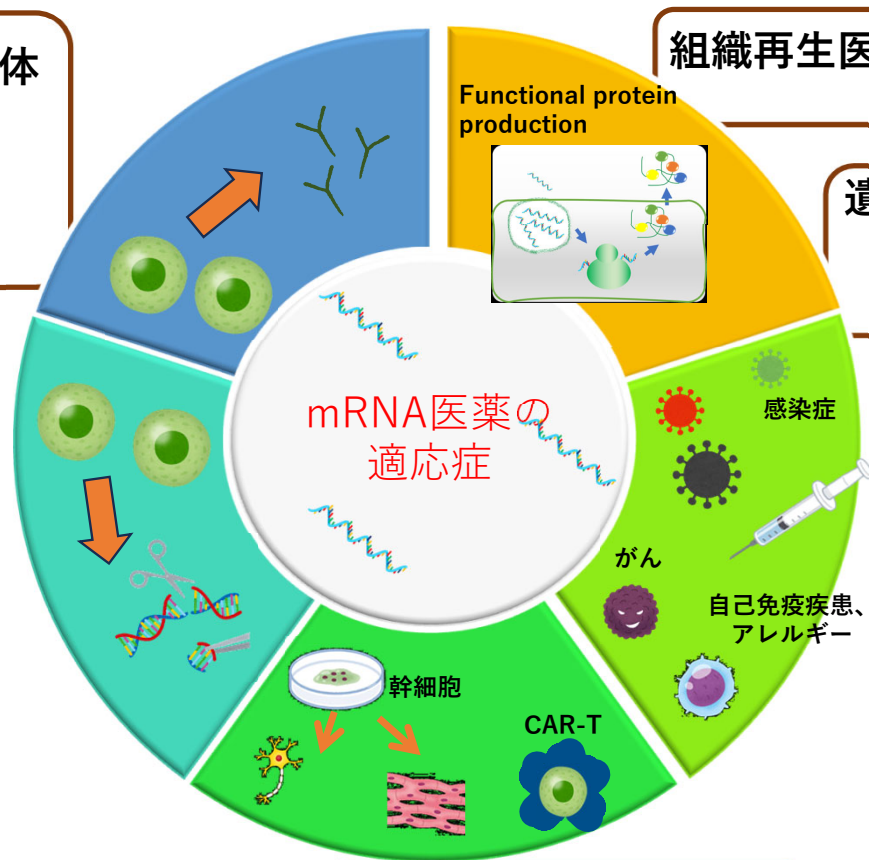
自己免疫疾患、アレルギー：
免疫寛容誘導 (“逆ワクチン”) の開発進行中

mRNA医薬は2030年までには感染症ワクチンだけでなく、がんワクチン、組織再生医療、遺伝子疾患、ゲノム編集治療、mRNAエンコード抗体(CAR)等の領域での標準Modalityに

細胞医療

様々なmRNA CAR-Tなどが開発中

mRNA医薬：広範な適応 – 世界の現状：2023年 –



mRNAエンコード抗体

チクングニアウイルスに対する抗体をコードするmRNAが、PI試験でPOPA

組織再生医療

心筋梗塞治療薬として VEGF mRNAがPOC

遺伝性疾患

プロピオン酸血症(PA)対象のPI/II試験でPOC

ゲノム編集

遺伝性ATTRアミロイドーシス対象のPI試験でPOC

感染症：
インフルエンザ等のmRNA
ワクチンが近々上市見込み

ワクチン

がん：
ネオ抗原ワクチンが
Keytrudaと併用でPIII

自己免疫疾患、アレルギー：
免疫寛容誘導（“逆ワクチン”）
の開発進行中

細胞医療

様々なmRNA CAR-Tなどが開発中

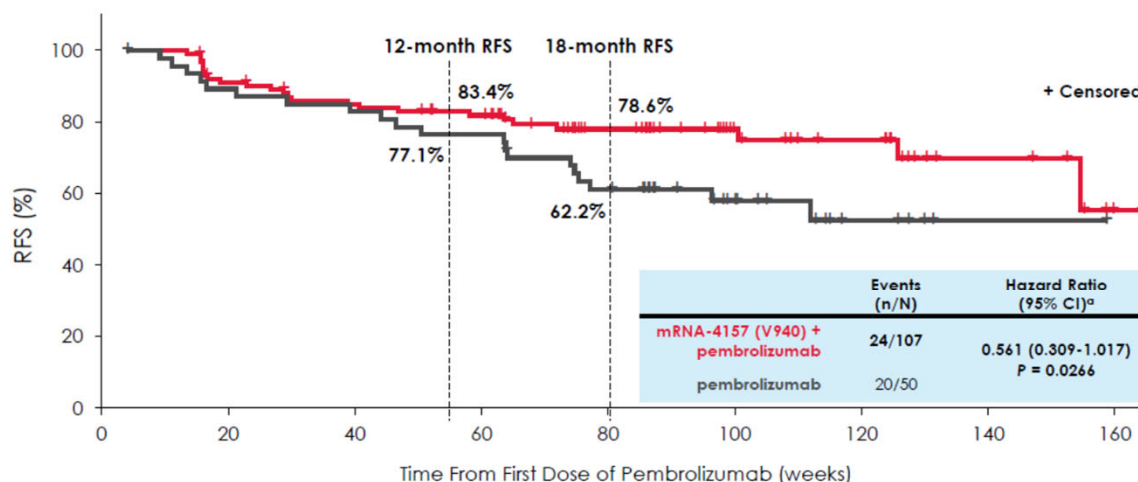
ネオ抗原がんワクチン：Phase II試験成績（Moderna）



メラノーマの術後アジュバント治療で患者由来ネオ抗原mRNAワクチン（mRNA-4157）とKeytruda併用がKeytruda単独のRFSを有意に延長

Quarter 1 2023 Update | R&D/Clinical Programs

INT: mRNA-4157 (V940) and pembrolizumab demonstrated an improvement in recurrence-free survival (RFS) vs pembrolizumab



	Number at Risk									
mRNA-4157 (V940) + pembrolizumab	107	92	85	73	49	24	20	8	1	
pembrolizumab	50	42	40	37	28	13	6	1	0	

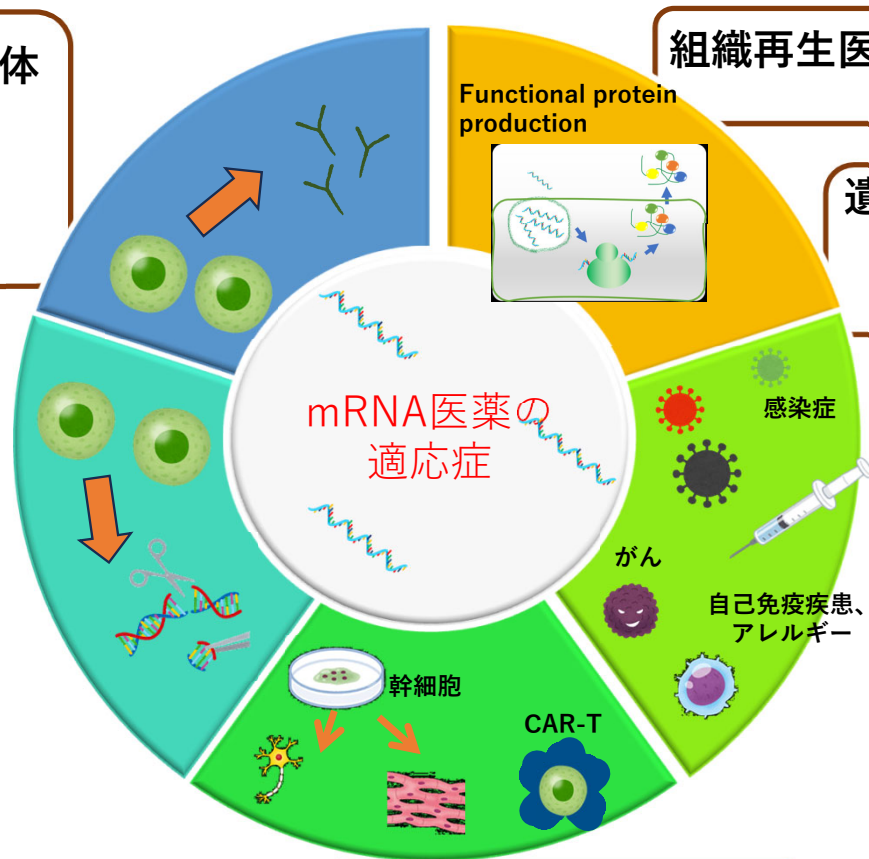
CI, confidence interval; RFS, recurrence-free survival. Adjuvant melanoma.
^aThe hazard ratio and 95% CI for mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab is estimated using a Cox proportional hazards model with treatment group as a covariate, stratified by disease stage (stages IIIB or IIIC or IIID vs stage IV) used for randomization. The P value is based on a 1-sided log-rank test stratified by disease stage (stages IIIB or IIIC or IIID vs stage IV) used for randomization.

ModernaとMerckは大規模なランダム化PIII試験を術後メラノーマおよび非小細胞肺癌で既に開始しており、ネオ抗原mRNAワクチンの実用化が一気に加速化

BioNTechとRocheもすい臓がんの術後アジュバント試験で単アームながらPOCを取得し、今後適応拡大を予定

Moderna社：First Quarter 2023 Financial Results, May 4, 2023より引用

mRNA医薬：広範な適応 – 世界の現状：2023年 –



mRNAエンコード抗体

チクングニアウイルスに対する抗体をコードするmRNAが、PI試験でPOPA

組織再生医療

心筋梗塞治療薬として VEGF mRNAがPOC

遺伝性疾患

プロピオン酸血症 (PA) 対象のPI/II試験でPOC

ゲノム編集

遺伝性ATTRアミロイドーシス対象のPI試験でPOC

mRNA医薬の適応症

感染症

がん

自己免疫疾患、アレルギー

細胞医療

様々なmRNA CAR-Tなどが開発中

ワクチン

がん：
ネオ抗原ワクチンが Keytrudaと併用でPIII

自己免疫疾患、アレルギー：
免疫寛容誘導 (“逆ワクチン”) の開発進行中

遺伝性疾患

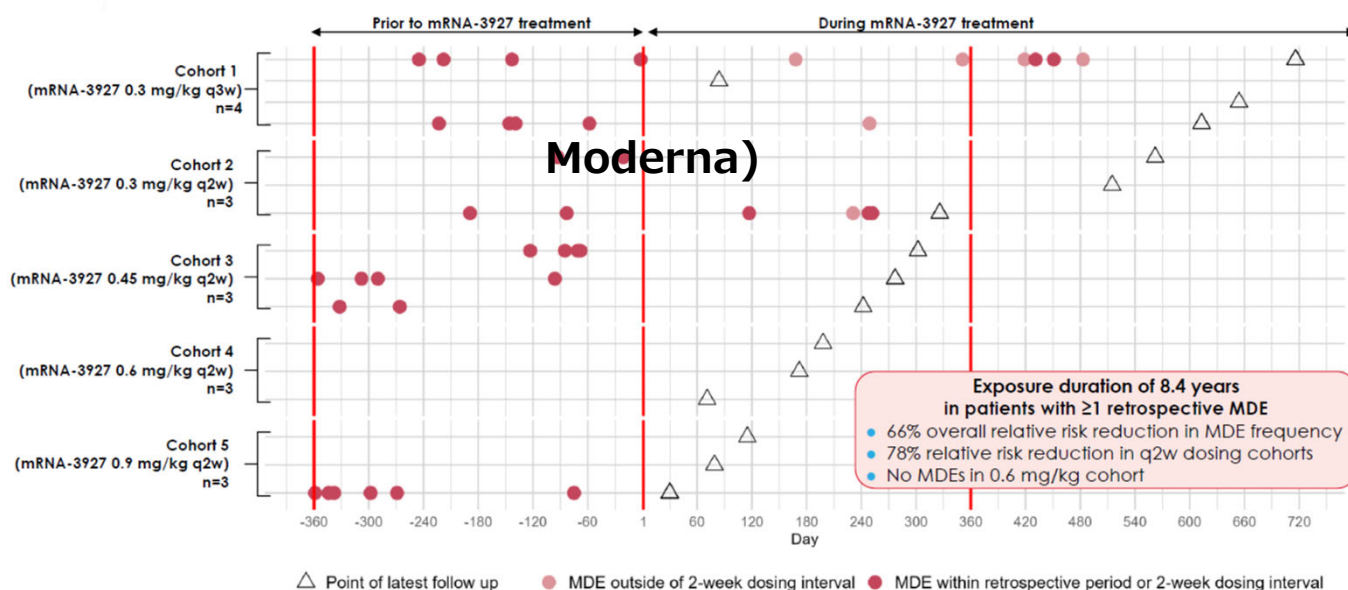


プロピオン酸血症(PA): 指定難病245

プロピオニルCoAカルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症

mRNA-3927: プロピオニルCoAカルボキシラーゼの α および β サブユニットの mRNA (LNP)

Summary of Metabolic Decompensations Events (MDEs)



Includes mRNA-3927-P101 and extension studies. The generalized linear mixed models for MDE number and duration includes period, dosing frequency, and period-by-dosing frequency as independent variables, duration of observation as an offset and a random effect to consider the repeated measurements within a patient. q2w, every 2 weeks; q3w, every 3 weeks; MDE, metabolic decompensation event.

12 © 2023 Moderna, Inc. Confidential. All rights reserved.

moderna

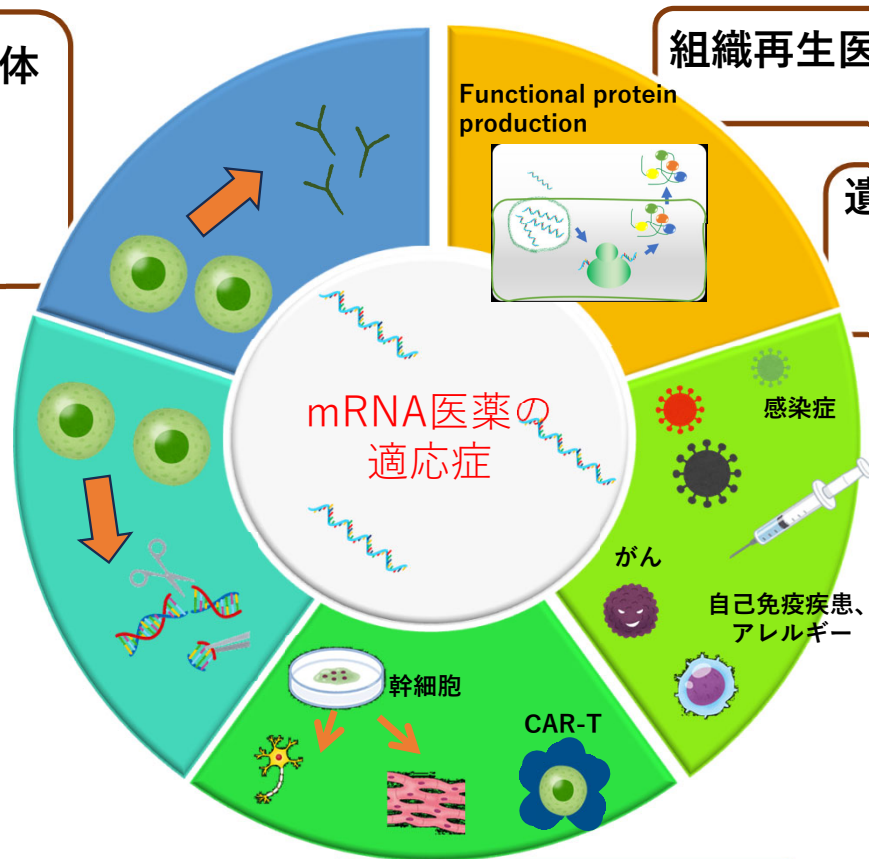
Phase 1/2a study

- ≥ 1 year of age at the time of consent/assent
- Confirmed diagnosis of PA based on diagnosis by molecular genetic testing (biallelic PCCA and/or PCCB variants)

16症例が登録、mRNA-3927をIV投与。0.45mg/kg以上の投与量では明らかな代謝不全のイベント数減少が確認。一年を超える投与継続例が5例

→ mRNA医薬の新たな革新

mRNA医薬：広範な適応 – 世界の現状：2023年 –



mRNAエンコード抗体

チクングニアウイルスに対する抗体をコードするmRNAが、PI試験でPOPA

組織再生医療

心筋梗塞治療薬として VEGF mRNAがPOC

遺伝性疾患

プロピオン酸血症(PA)対象のPI/II試験でPOC

ゲノム編集

遺伝性ATTRアミロイドーシス対象のPI試験でPOC

mRNA医薬の適応症

細胞医療

様々なmRNA CAR-Tなどが開発中

感染症：
インフルエンザ等のmRNA
ワクチンが近々上市見込み

ワクチン

がん：
ネオ抗原ワクチンが
Keytrudaと併用でPIII

自己免疫疾患、アレルギー：
免疫寛容誘導（“逆ワクチン”）
の開発進行中

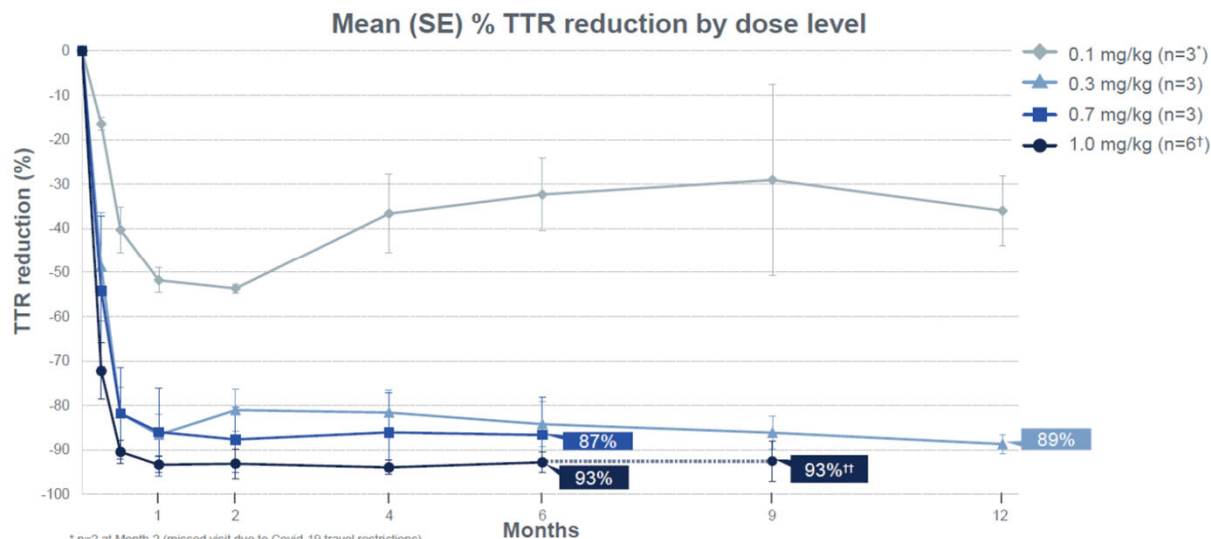
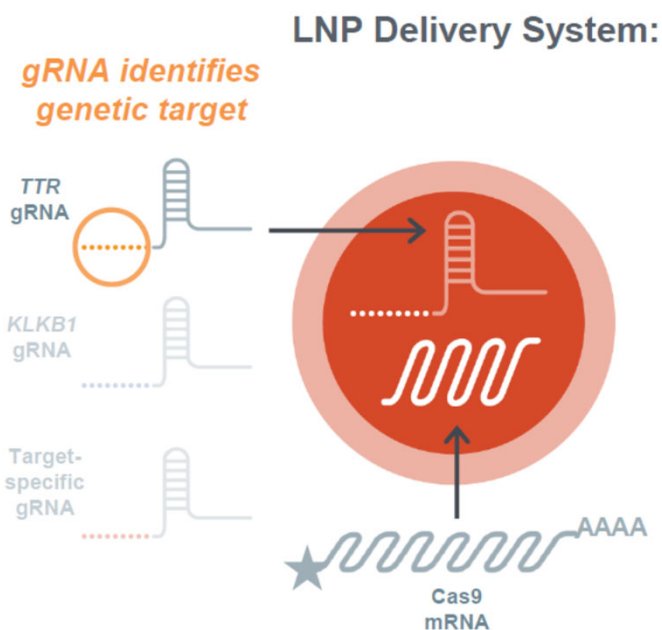
ゲノム編集治療：遺伝性ATTRアミロイドーシス



野生型TTRの四量体は非常に安定な構造を取り容易に解離しない。TTR遺伝子の変異よりTTRの四量体形成が不安定になり、単量体が解離し様々な臓器障害を引き起こす。

Intellia Therapeutics (米国) はCRISP CAS9 mRNA (LNP) のin vivoゲノム編集治療によるPOCを確立 (重篤な副作用なくPDマーカーの抑制を達成)

ATTRv-PN Arm: Dose-Responsive Rapid and Deep Serum TTR Reduction Sustained Through 6-12 Months



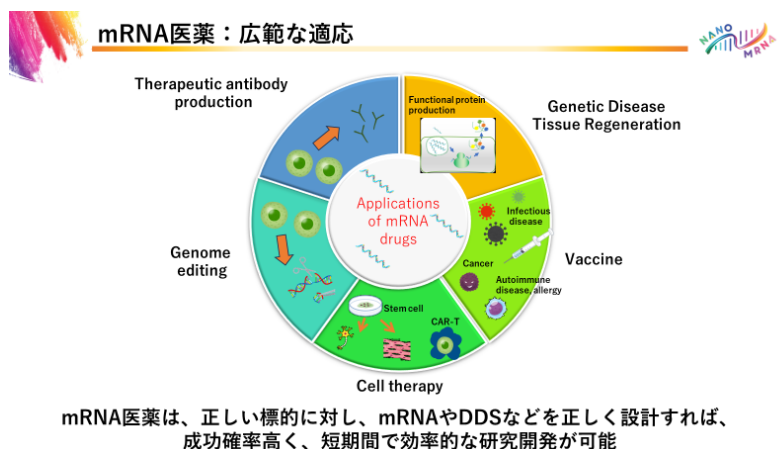
* n=2 at Month 2 (missed visit due to Covid-19 travel restrictions)
 † n=5 at Month 2 (missed visit due to Covid-19 travel restrictions)
 †† n=3 have reached Month 9 follow-up
 Data disclosed: June 24, 2022
 This slide includes data for investigational products not yet approved by regulatory authorities.
 SE: standard error; TTR: transthyretin; ATTRv-PN: hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy



NANO MRNA：新たなmRNA創薬プラットフォーム



mRNA医薬の未来の可能性を追求：Right Design (target selection, mRNA structure, DDS)と最適なパートナーにより、R&Dアウトプットを最大化



創薬シーズ/ニーズ（産学、産産、自社）：ネットワーク
↓
mRNAデザイン/スクリーニング
↓
DDS選択：LNP or NOT LNP
↓
非臨床/CMC→IP創製→ライセンス

X
科学
X
経験

mRNAワクチンおよび治療薬の世界市場

✓ Precedence Research (2023年8月)

2022年には400億米ドルと推定され、2032年には1,375億9,000万米ドルに達すると予想され、2023年から2032年までの予測期間中に13.2%の年成長率（CAGR）で成長する見通しである。

✓ Bloomberg (2023年5月)

2022年には347億米ドルと評価され、2023年から2030年の年平均成長率は約8.8%で、2030年には681億米ドルを超えると予測されている。

パイプライン



疾患領域	疾患	標的タイプ	シード	非臨床	臨床P1	パートナー
組織再生	変形性関節症	mRNA: RUNX1				アクセリードHD
	皮膚疾患	mRNA: F				
	眼科領域	mRNA: C				
	耳鼻科領域	mRNA: D				
ワクチン	免疫疾患	mRNA: B				花王
	感染症	mRNA: A				クラフトン/MAB組合
	がん	mRNA: E				
がん	膠芽腫	ASO: TUG1				名古屋大学
	乳がん	siRNA: PRDM14				慶応大学

mRNA組織再生医療：RUNX1 mRNA (NANO MRNA)



変形性膝関節症に対するDMOAD (Disease-modifying osteoarthritis drug)

RUNX1 mRNA

軟骨・骨の変形に作用し、OAの進行を抑制および疼痛の軽減を実現

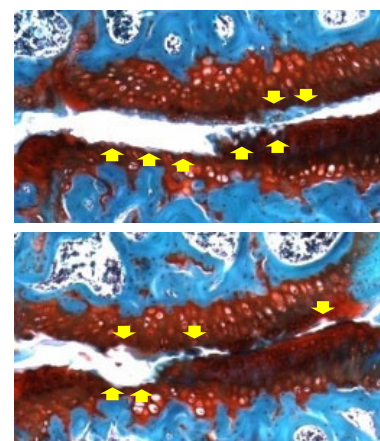
変形性膝関節症：

日本における有病者数は約2,530万人、有症状患者数は約800万人から1,000万人と推定され（出典：厚生労働省「患者調査の概要」）、社会の高齢化が進むため患者の対総人口比はさらに上昇すると予想されている。

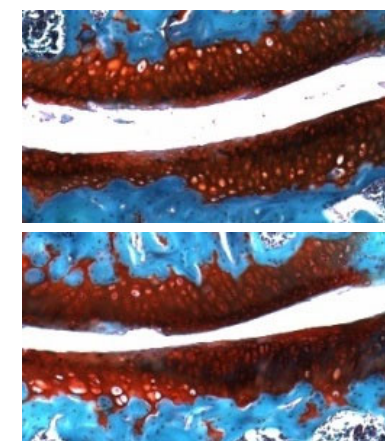
変形性関節症（OA）市場は、2021年の主要7市場において25億ドルと評価され、年平均成長率（CAGR）を4.4%とすると、2031年には38億ドルに拡大すると予測される。予測期間におけるOA市場の主な成長要因としては、新しい生物学的療法の上市、新規作用機序（MOA）、及び疾患修飾作用を有する薬剤（DMOAD）の上市などが挙げられる。（GlobalDataより）

RUNX1 mRNA治療後の膝軟骨組織像

対照群



RUNX1 mRNA投与群



軟骨表面の
めくれ・変性・摩耗 (+)

(-)

Aini, Itaka, et al., *Sci Rep* 6:18743, 2016



ありがとうございました

本資料には、当社の事業及び展望に関する将来見通しが含まれておりますが、現時点で入手可能な情報に基づき当社が判断した予想であり、潜在的なリスクや不確実性が含まれています。そのため、様々な要因の変化により実際の業績は記述している予想とは大きく異なる結果となる可能性があることを御承知おき下さい。

また、医薬品（開発品）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

NANO MRNA株式会社 コーポレートコミュニケーション部 03-6432-4793