



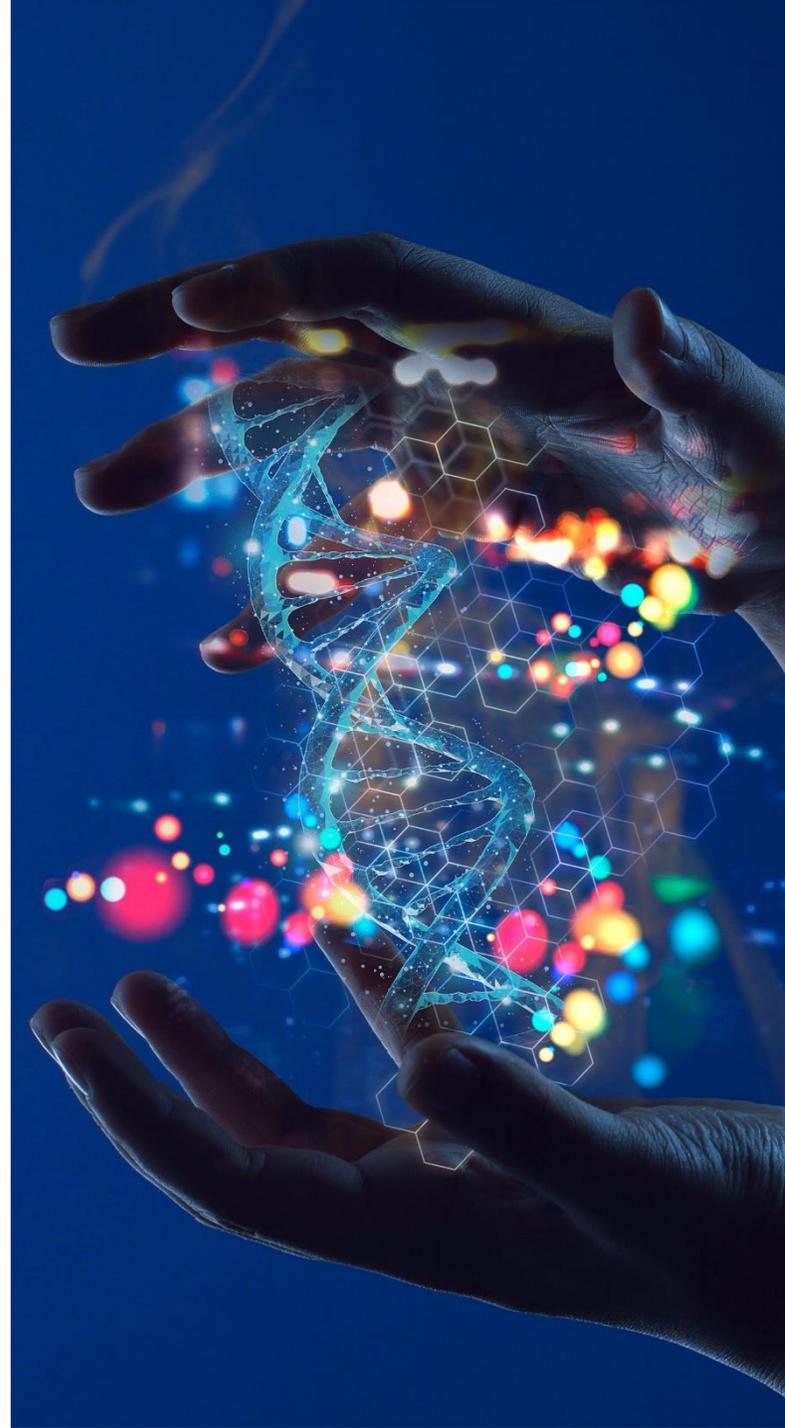
Roche ロシュ グループ

TOP INNOVATOR
TOPi 2030

中外製薬 R&D説明会

中外製薬株式会社

2021年12月13日



重要な注意事項

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び将来に関する見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

医薬品（開発品を含む）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。

Agenda

01

中外製薬の研究方針

研究本部長

飯倉 仁

02

中分子創薬について

研究本部長

飯倉 仁

03

抗体エンジニアリング技術 アップデート

トランスレーショナルリサーチ本部長

井川 智之

04

質疑応答



CHUGAI

Roche ロシュグループ

中外製薬の研究方針

研究本部長
飯倉仁

中外製薬の成長戦略ロゴ

TOP INNOVATOR
TOP i 2030

2030年のトップイノベーター像実現に向けた成長戦略の名称

「TOP I（トップアイ）2030」

“TOP” 「日本ではなく世界のトップイノベーター」を目指す

“I” 「イノベーター」と「私=I」という2つの意味

イノベーターの “I”

世界のヘルスケア領域で
トップクラスの「イノベーター」

私の “I”

社員一人ひとりが「TOP I
2030」実現の主役

世界最高水準の創薬の実現

- 既存技術基盤の拡張と新規技術基盤の構築
- 独自の創薬アイデアの具現化
- グローバル先進プレイヤーとの連携 (Open Innovation)
- デジタル活用 (Digital Transformation)



治療満足度の飛躍的向上

創薬プラットフォームの構築

創薬技術

- 医療ニーズはより多様化し高度化
 - 高い要求に応えるための**高度な創薬技術開発**

疾患メカニズムの精緻な理解

- 医薬品の研究開発に必要な**疾患の分子メカニズムの理解**
 - **アカデミアとの協業による疾患の理解の深耕**

研究開発の効率化

- オートメーション化、ロボティックス化
- AIによるデータ処理能力の向上
 - **精密な教師付きデータの創出**

First in Class(FIC)、 Best in Class(BIC) の創薬

疾患バイオロジーの強化が必要

疾患バイオロジーから見出される
新規標的分子群 ⇒ FIC

タフターゲットに対する
創薬の実現

新規技術の開発が必要

通常の技術で、UMNが充足できている標的分子群
⇒ Generic

UMN: Unmet Medical Needs

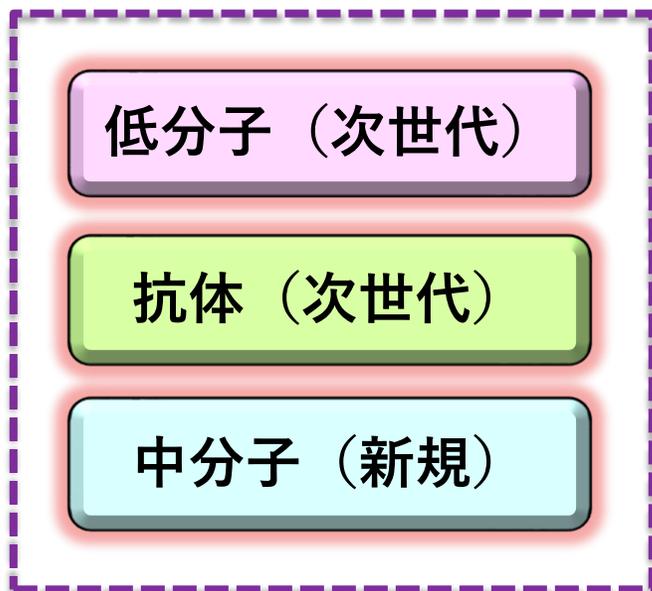
独自技術により通常の技術では達成できない効果を実現できる標的分子群
⇒ BIC

独自技術により初めて創薬が可能となる標的分子群
⇒ FIC

中外製薬の創薬技術

マルチモダリティで多様な標的分子と多様な医療ニーズに応える

自社創薬技術（強化）



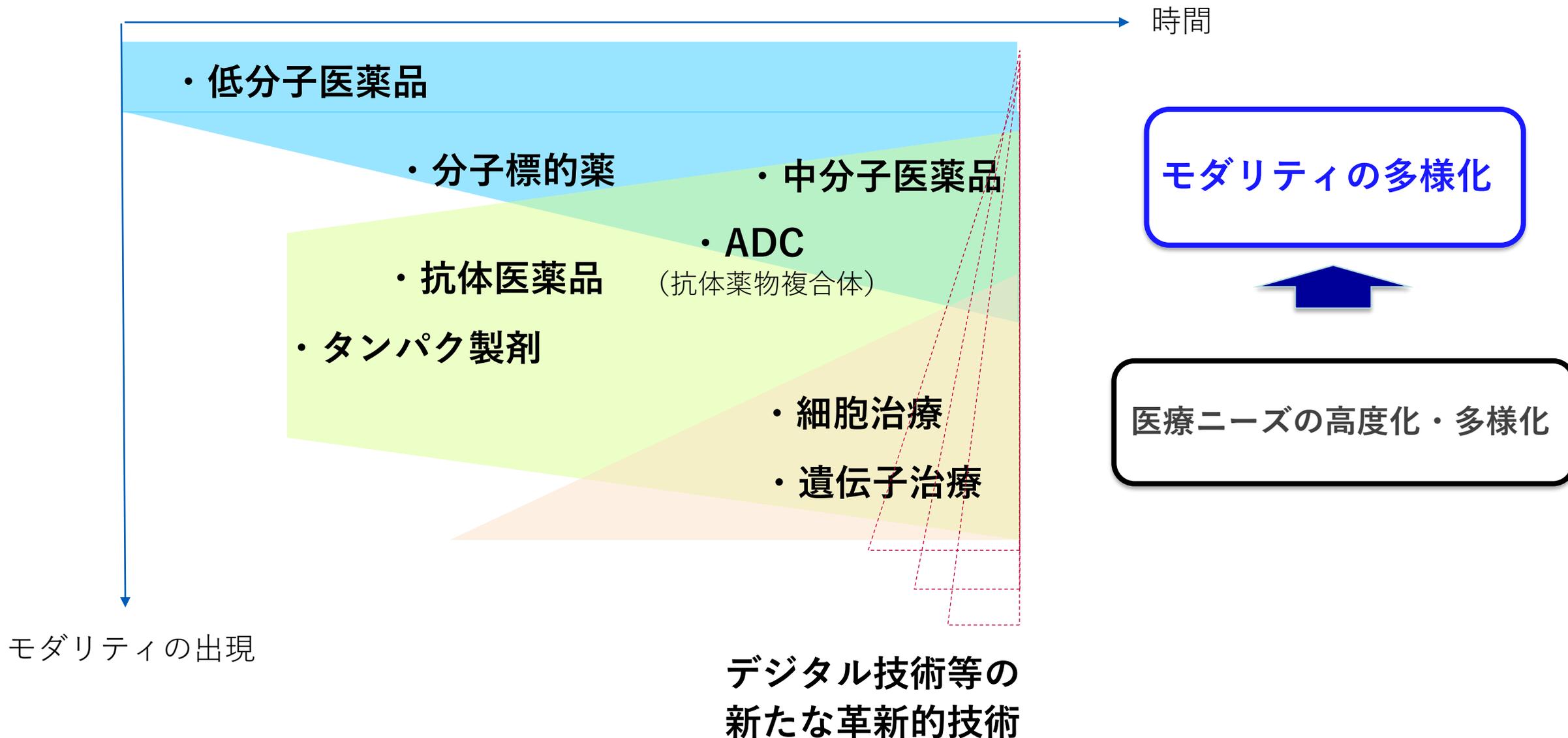
+

拡充（ロシュ、外部）

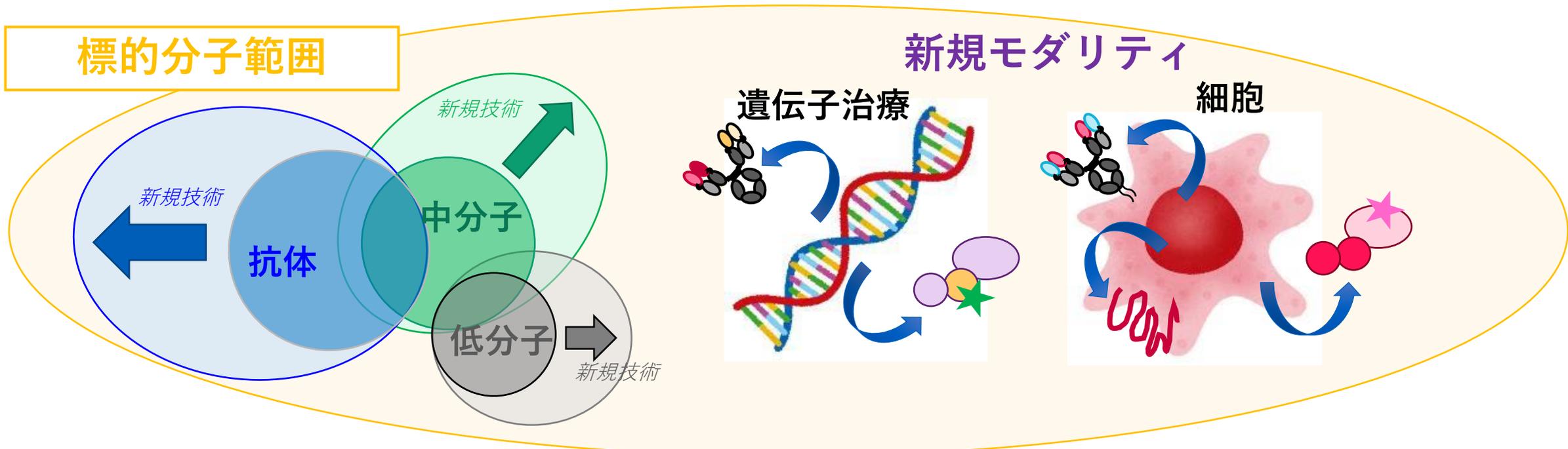


患者1人1人の病態・要望
にマッチした治療選択肢
の提供

技術の融合による新規モダリティの創製



標的分子範囲の拡張と新しい作用機序の実現



中外の強みである抗体技術開発で培った
タンパク質エンジニアリング技術



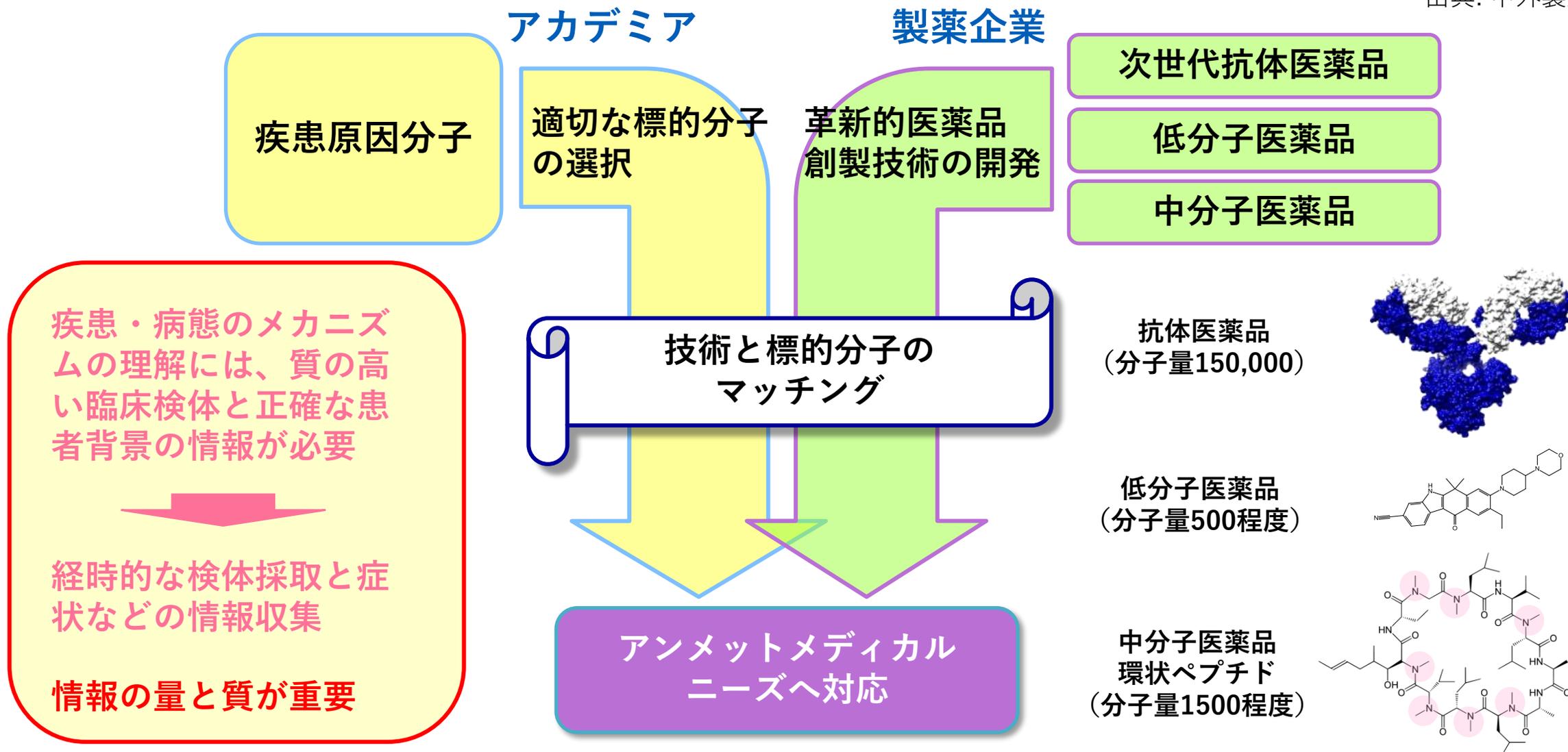
外部連携を通じた
新規モダリティ技術
遺伝子治療, 細胞治療, etc.

タンパク質エンジニアリングと新規モダリティを組み合わせたコンセプトの例

	中外	×	外部連携
副作用の減少	抗体エンジニアリング技術 (Switch-Ig etc.)	×	ADC
新規な機能を持つ細胞創製	細胞外・細胞内ドメインエンジニアリング	×	細胞治療
優れた薬効	デリバリーされるタンパク質エンジニアリング	×	遺伝子デリバリー

標的分子の探索・同定

出典: 中外製薬



アカデミアとの共同研究

eQTL: Expression Quantitative Traits of Locus
GWAS: Genome Wide Association Study

大阪大学 IFReC
世界トップレベルの
基礎免疫学研究から
生み出された
新規知見の獲得

東京大学 医学部
アレルギーリウマチ内科
GWAS/eQTLアプローチ
による難治性膠原病の
新規ターゲット探索

国立がん研究センター
ヒト検体から樹立した
オルガノイド等を用いた
ヒト予測基盤の構築



オンサイトラボ



オンサイトラボ



オンサイトラボ

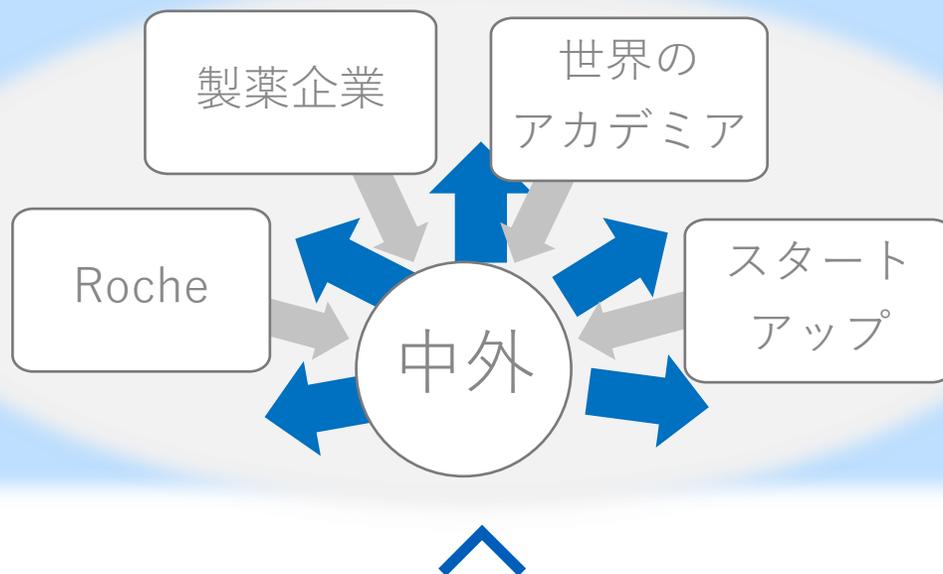
病態やバイオロジーの理解
標的分子／バイオマーカーの発見
ヒト検体を用いた医薬品候補分子の薬理評価



価値最大化の追求：グローバル先進プレイヤーとの連携

- 中外の強み“craftmanship”の維持と、“自前オンリー主義”からの脱却

1. 技術の獲得・共同開発
2. パラダイムシフトへのアジャイルな対応
3. スピードアップを実現するロシュグループ内技術の積極活用
4. アウトプット拡大を追求する社内競争優位技術（抗体・中分子）を活用した協働



■ 具体的なStrategic-Wants
から始まる外部連携

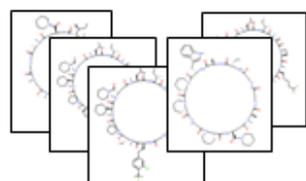
■ 自前オンリー主義の
創薬研究からの脱却

創薬におけるデジタル活用の試み

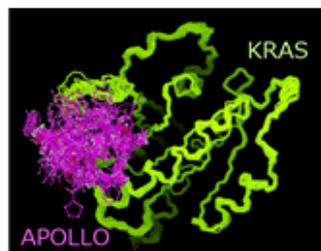
中分子 x AI



構造解析技術の強化
(クライオ電顕の導入)



AI技術による
化合物構造発生



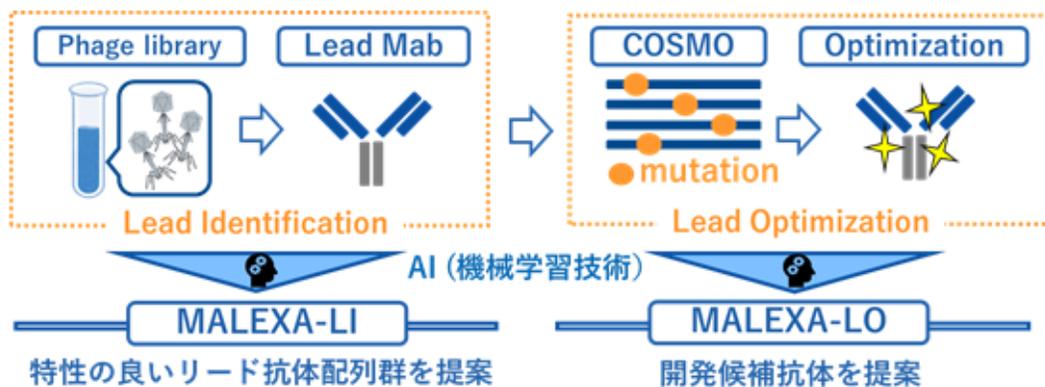
分子動力学シミュレーション、結合部位推定

Digital Pathology : 病理解析のデジタル化、定量化



複数の病理解析を自動化し、
画像から注目すべき特徴を数値化

抗体 x AI



ロボティクス : 次世代ラボオートメーション



自動化機器間を連携する
モバイルロボット

研究員動作を模倣する
ベンチ型ロボット

中分子創薬について

研究本部長
飯倉仁

Agenda

01

中分子創薬への挑戦

02

克服すべき課題と対応策

03

中分子創薬を支える基盤

Agenda

01

中分子創薬への挑戦

02

克服すべき課題と対応策

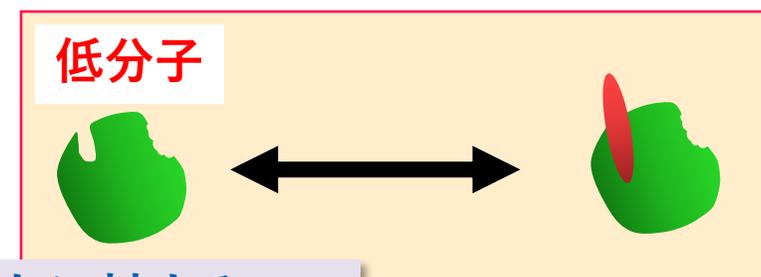
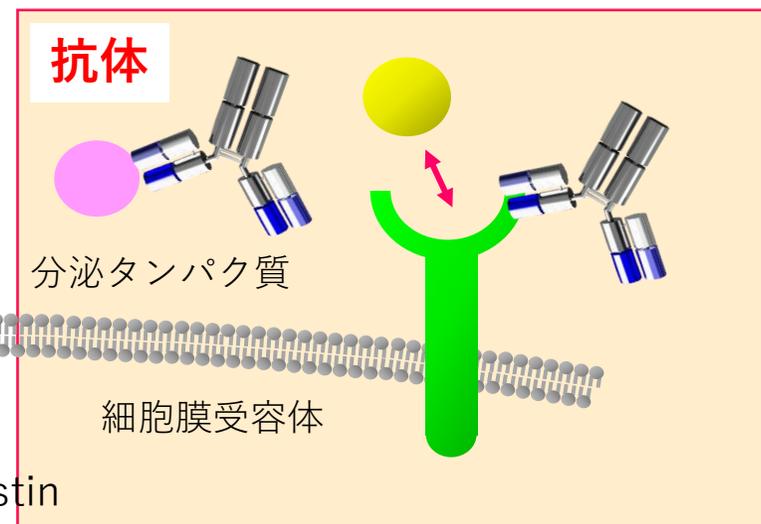
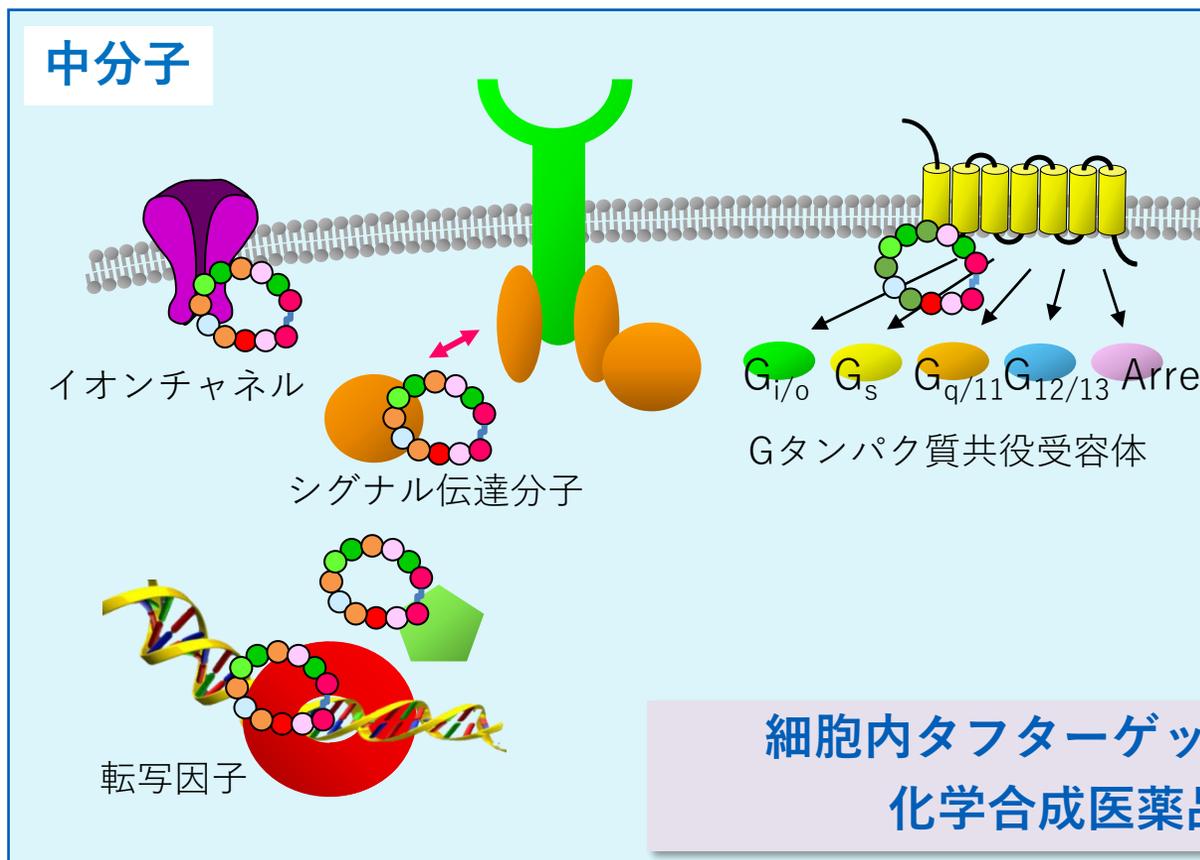
03

中分子創薬を支える基盤

中分子創薬：抗体でも低分子でも困難な創薬への挑戦

- 低分子が結合できるポケットが存在しない細胞内のタフターゲットに対する創薬（例：PPI）
 - 抗体は細胞外標的分子のみ（タンパク質全体のおよそ20%）
 - ポケットが存在する標的分子（タンパク質のおよそ20%）

PPI: Protein-Protein Interaction (タンパク質-タンパク質間相互作用)



細胞内タフターゲットに対する
化学合成医薬品創製

Rule of 5 : 低分子創薬の基準

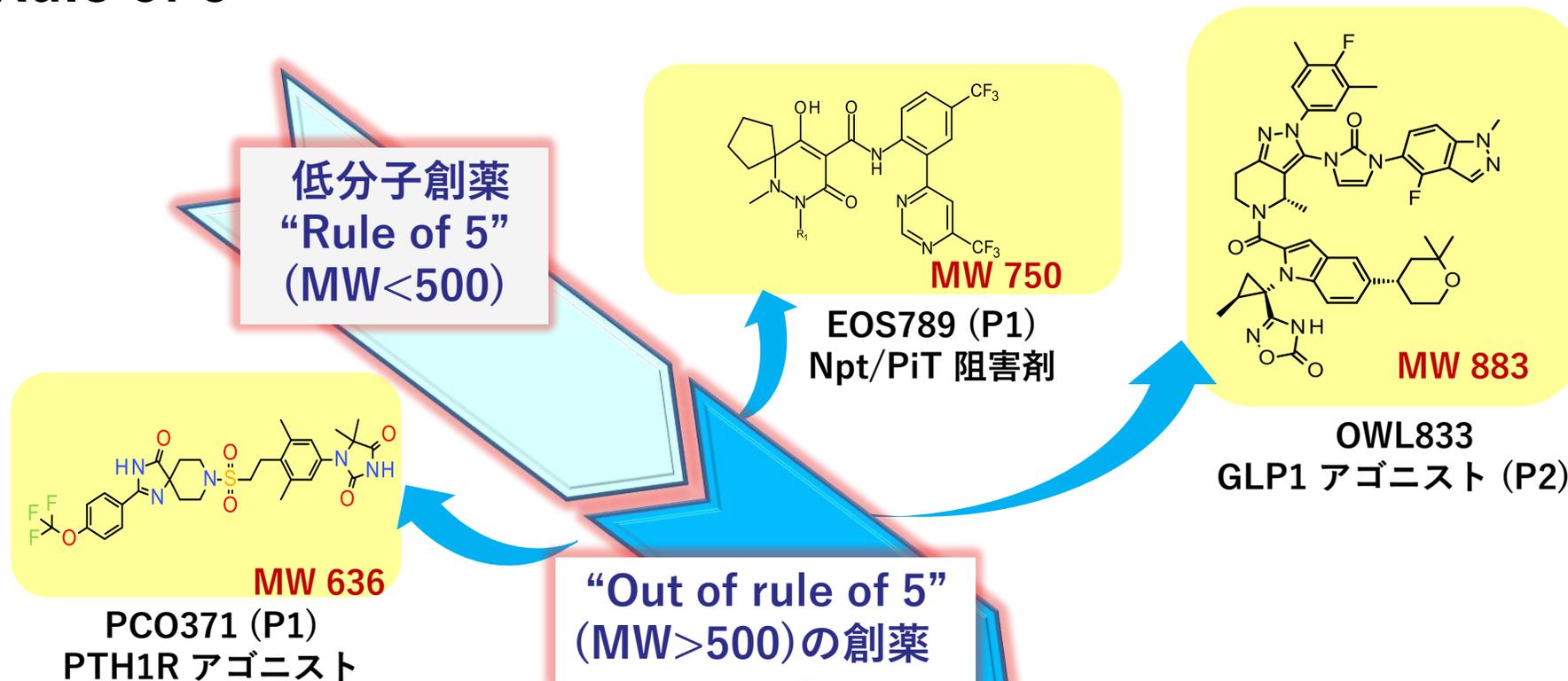
- 過去の医薬品を調査して、経口医薬品として適正な物性を経験則から導いた法則
- 全世界がこの法則に従い、創薬の成功確率が向上

以下4項目のうち、3項目以上を満たしていることが重要

- **MW < 500** 分子量は500以下
- **cLogP < 5** 油っぽすぎない
(酸化代謝を受けやすくなるため)
- **No. H-B acceptor < 10**
- **No. H-B donor < 5** 水っぽすぎない
(細胞膜を透過しにくくなるため)

タフターゲットを指向した中外創薬化学の進化

Out of Rule of 5へ



中分子

新規ライブラリー
(分子多様性)

薬効・薬物動
態最適化

タフターゲットに
対する創薬

環状ペプチドのメリット

① タフターゲットへの創薬には、中分子領域（分子量1500程度）が有効

⇒ 標的分子であるタンパク質のInduced fit（誘導適合）を活用できる*（標的側のポケットが不要）

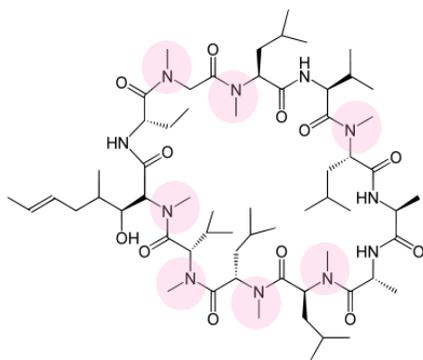
* Nature 2007, 450, 1001

② 化学合成手法を確立すれば、平行合成が可能

⇒ 中分子のDrug-likeness（Rule of 5の中分子版）の解明につながる

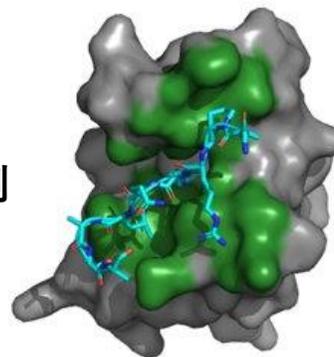
③ 有望な複数のヒット化合物を取得するための分子多様性の大きい化合物ライブラリー構築が可能

⇒ 抗体創薬で幅広く活用されているDisplay library（ 10^{12} 種類の多様性）が応用できる

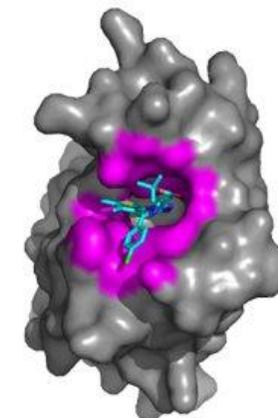


シクロスポリン
MW 1202.6

Bromodomainの例



PDB ID: 2WP1



PDB ID: 3MXF

Agenda

01

中分子創薬への挑戦

02

克服すべき課題と対応策

03

中分子創薬を支える基盤

環状ペプチド創薬を行う上で解決すべき課題

- (1) Out of Rule of 5に属する中分子に”Drug-like”な性質を付与すること。
また、”Drug-like”な性質を（半）定量的に規定すること。

Medicinal Chemistryのスキルを活かし、膨大な数・種類の環状ペプチドを合成・評価して、”Drug-like“を（半）定量的に規定

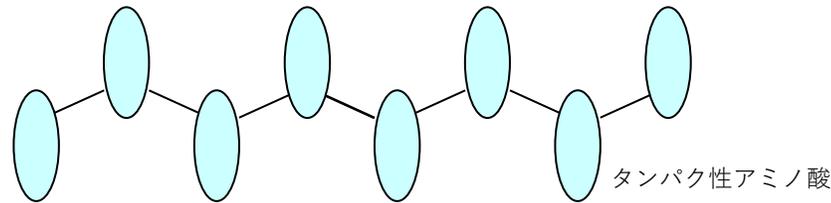
- (2) Drug-likeな性質を（半）定量的に規定できたとして、その条件を満たす非天然型ペプチドのDisplay Libraryを構築すること。

想定以上に高度な技術が必要

中分子版Drug-like hitの取得

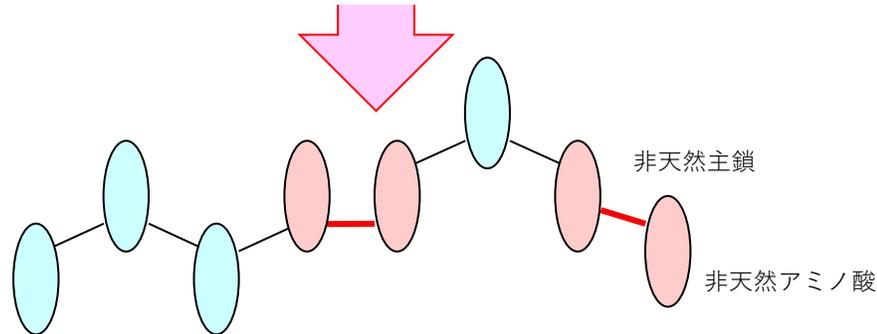
低分子が発展した戦略（Rule of 5を活用したhit選択）を中分子創薬にも応用

従来型ペプチド創薬



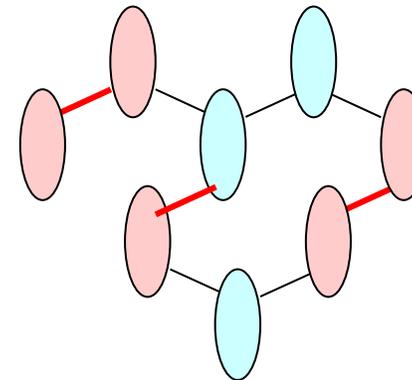
Hit (強力な活性、乏しい膜透過性 / 代謝安定性)

非天然アミノ酸の導入による
著しい構造の変化



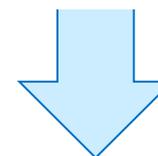
Lead (弱い活性、良好な膜透過性 / 代謝安定性)

次世代創薬



Hit (強力な活性、膜透過性、代謝安定性)

主鎖に触らない側鎖置換を中心とした
小さい立体構造変化



Lead

改変遺伝暗号を用いた非天然型ペプチドの翻訳合成

mRNA AUGUUGCCGG...

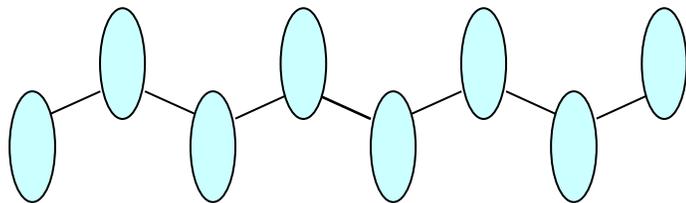


Universal genetic code

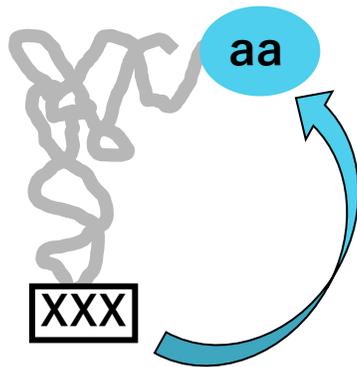
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
			stop	stop	C
				Trp	A
					G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
			Gln		C
					A
					G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
			Lys	Arg	C
	Met				A
					G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
			Glu		C
					A
					G



天然型ペプチド



Aminoacyl - tRNA



mRNA AUGUUGCCGG...

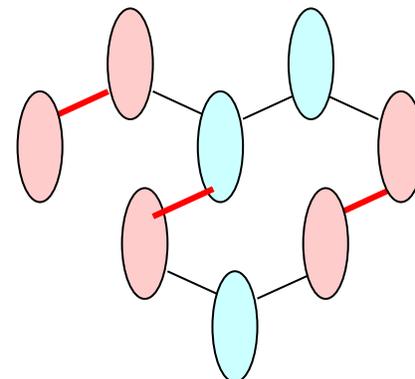


Reprogrammed genetic code

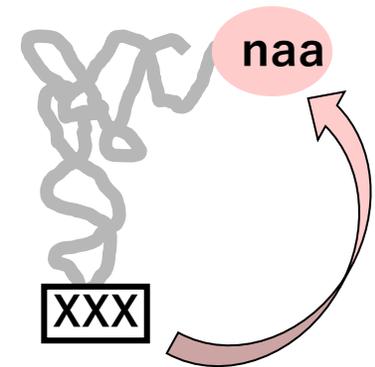
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
			stop	stop	C
				Trp	A
					G
C	Leu	Pro	naa	Arg	U
			Gln		C
					A
					G
A	Ile	naa	Asn	naa	U
			Lys	Arg	C
	Met				A
					G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
			naa		C
					A
					G



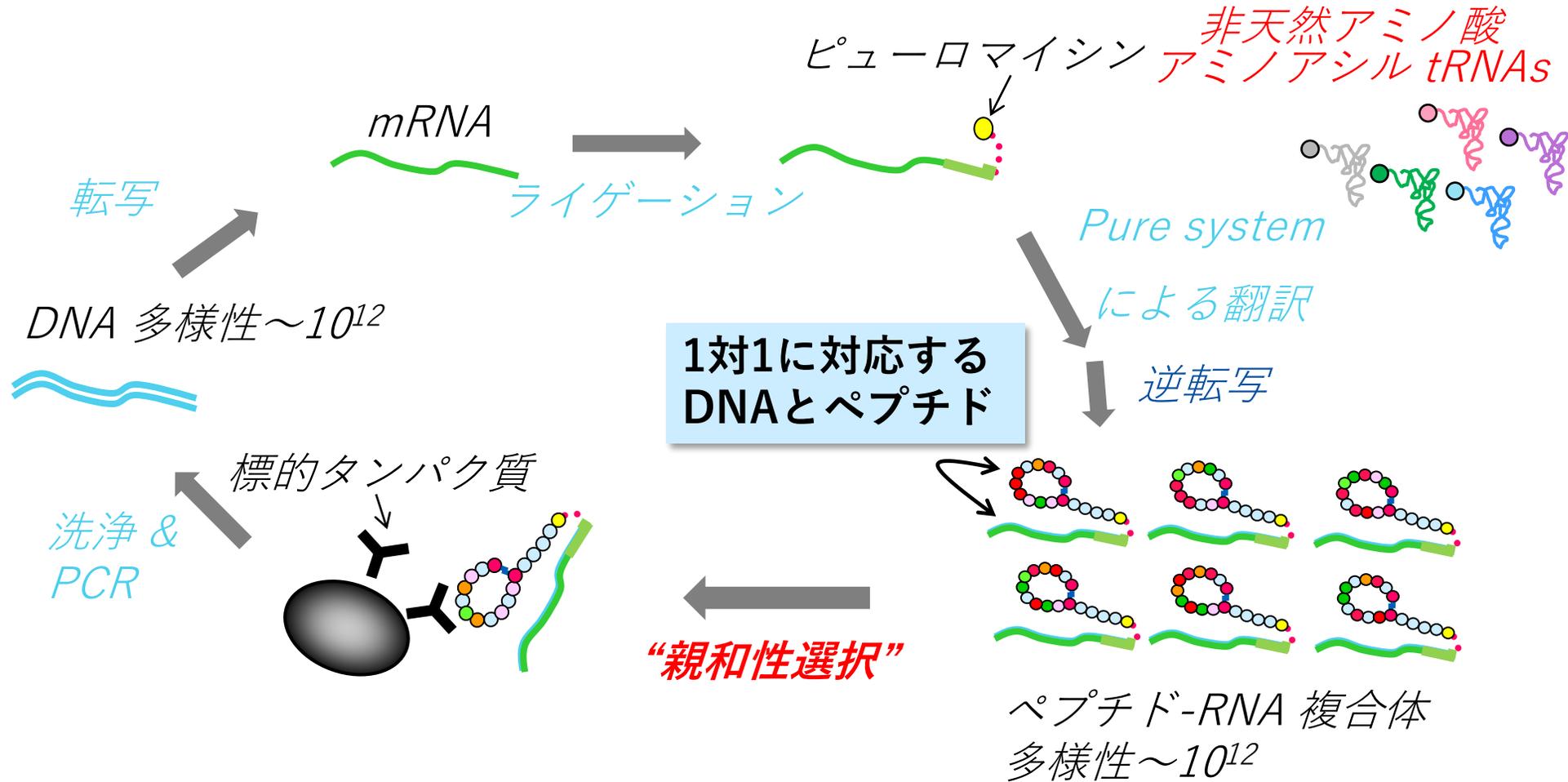
非天然型ペプチド



Nonnatural-aa (naa)-aminoacyl-tRNA



mRNA Display Libraryを活用することで、 10^{12} 種類の多様性が実現できる



環状ペプチド創薬を行う上で解決すべき課題

- (1) Out of Rule of 5に属する中分子に”Drug-like”な性質を付与すること。
また、”Drug-like”な性質を（半）定量的に規定すること。

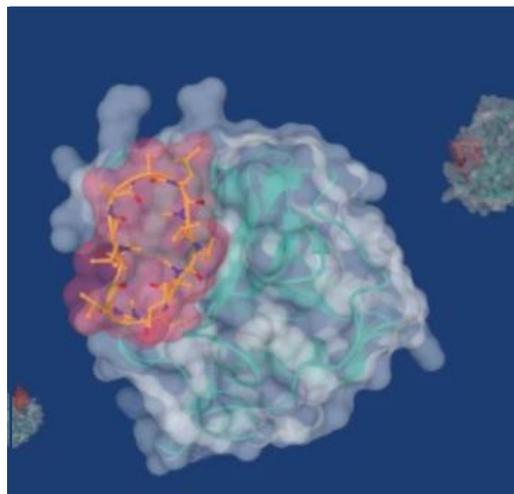
Medicinal Chemistryのスキルを活かし、膨大な数・種類の環状ペプチドを合成・評価して、”Drug-like“を（半）定量的に規定

- (2) Drug-likeな性質を（半）定量的に規定できたとして、
その条件を満たす非天然型ペプチドのDisplay Libraryを構築すること。

10¹²種類のDrug-like cyclic peptide libraryの構築に成功

CPRに、1年間に20標的以上のスクリーニングが可能な体制を構築

HTS: ハイスループットスクリーニング
CPR: Chugai Pharmabody Research Pte. Ltd.



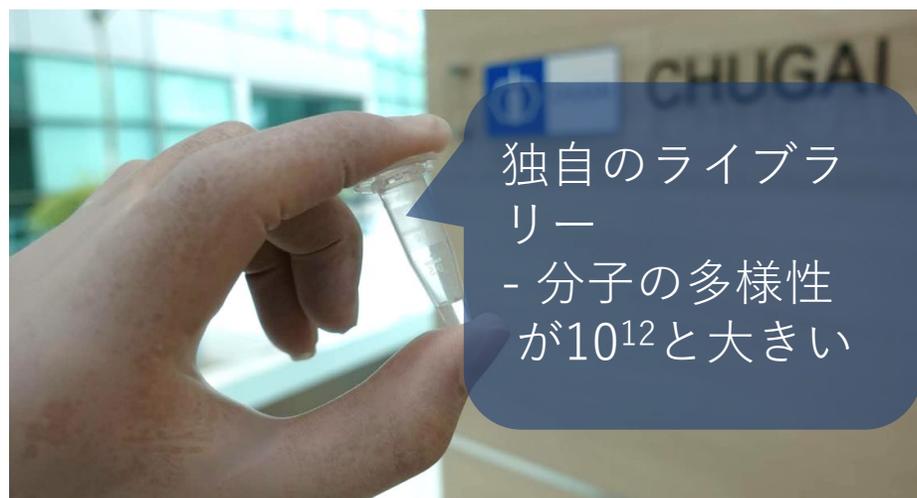
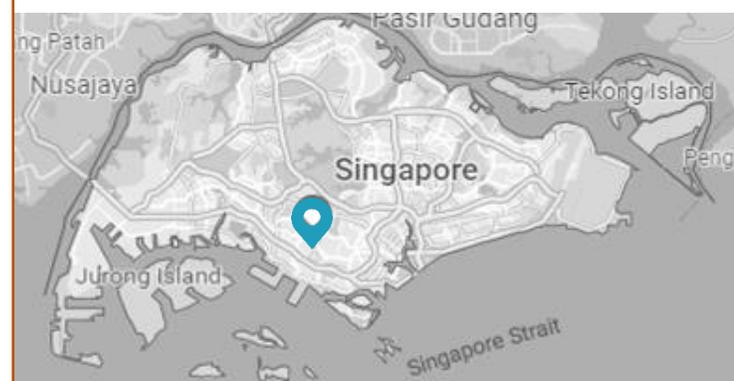
中分子化合物

- 環状ペプチド
- 経口投与
- 膜透過性

Innovation all for the patients



CHUGAI PHARMABODY RESEARCH PTE. LTD.



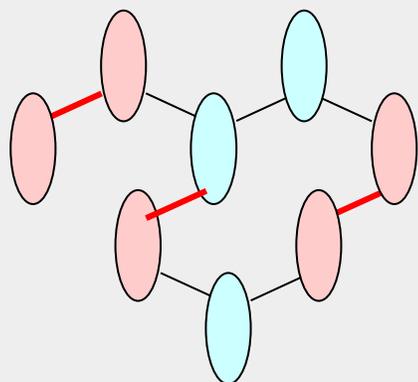
独自のライブラリー
- 分子の多様性が 10^{12} と大きい

HTSプラットフォーム

- 多くの標的に結合する化合物を同定できる
- 半自動システム



Medicinal ChemistryとBiotechnologyの融合による 環状ペプチド創薬基盤構築



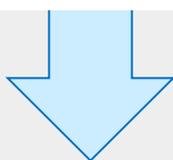
Chemistry :

”Drug-like”の基準の特定

Biotechnology :

ライブラリー構築、Drug-likeなヒットの取得

大きな構造変化を伴わない



医薬品

Chemistry :

ヒット化合物からリード化合物の創製

リード化合物の最適化による開発品の創製

Biotechnology :

標的蛋白質とヒット化合物の立体構造解析

Agenda

01

中分子創薬への挑戦

02

克服すべき課題と対応策

03

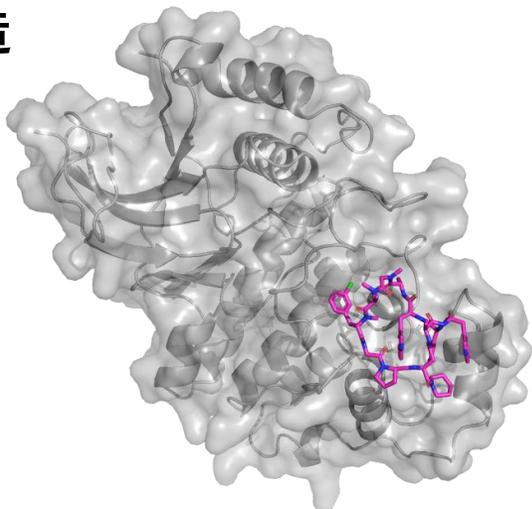
中分子創薬を支える基盤

Hit To Lead : X線構造・クライオ電顕・デジタル活用

(ヒット化合物の立体結晶構造)

● X線結晶構造

放射光施設

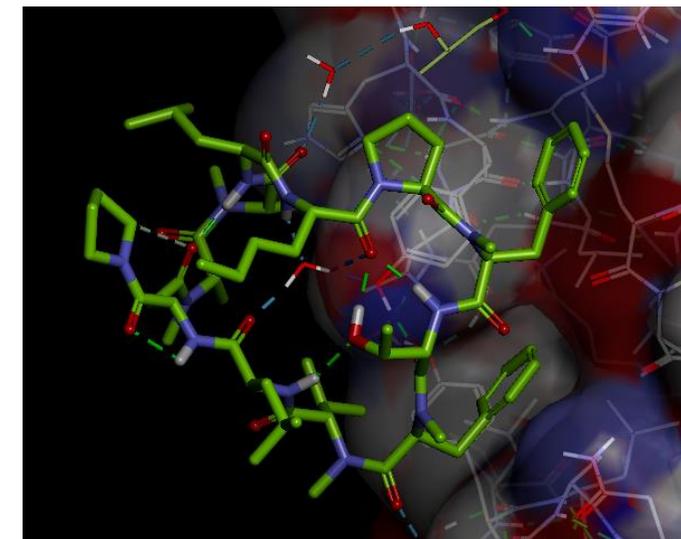


● デジタル活用

種々の社内実験データを基に

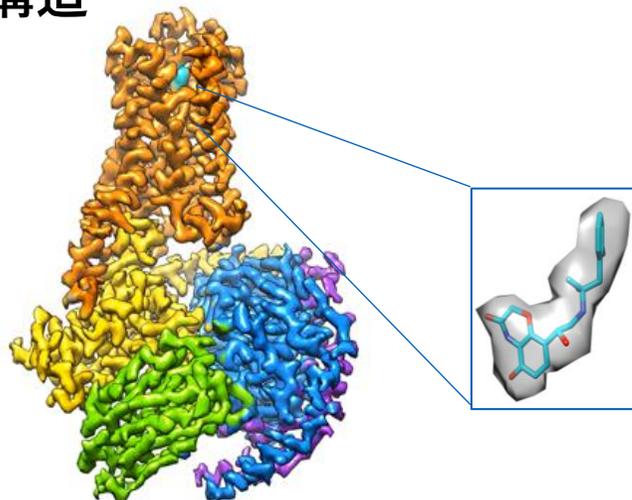
- ・シミュレーション
- ・予測モデル

も活用した化学構造変換



● クライオ電顕構造

電顕装置



生産設備の構築

- 高い薬理活性を有する低・中分子化合物に対応するほか、EHS面で高度な技術を導入
- 製法開発および、初期臨床開発から初期商用生産まで一貫した自社供給体制を2025年に構築

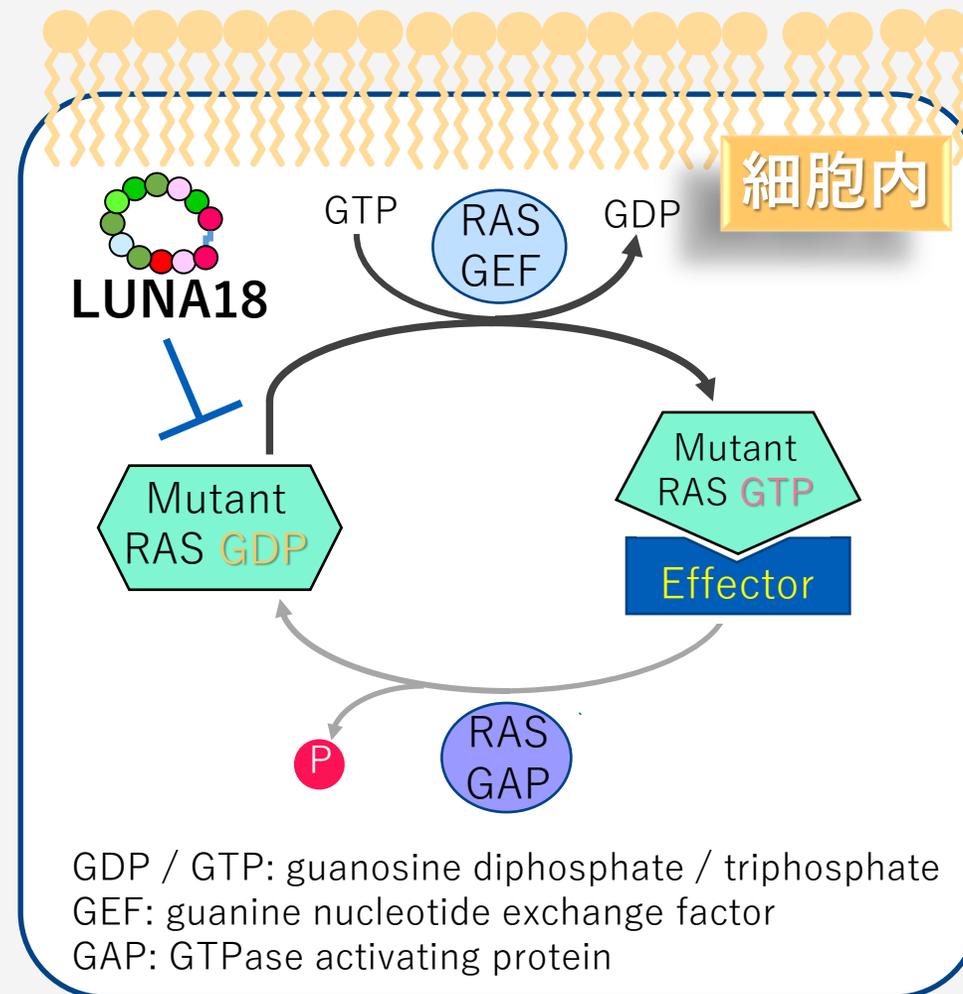


	浮間研究所	藤枝工場		
稼働時期	2020年 稼働	2003年 稼働	2022年12月 稼働予定	2025年3月 稼働予定
延床面積	4,925 m ²	5,417 m ²	6,079 m ²	10,250 m ²
総投資額	45億円	70億円	191億円	555億円

中分子技術を用いた最初の臨床試験開始（2021年10月）

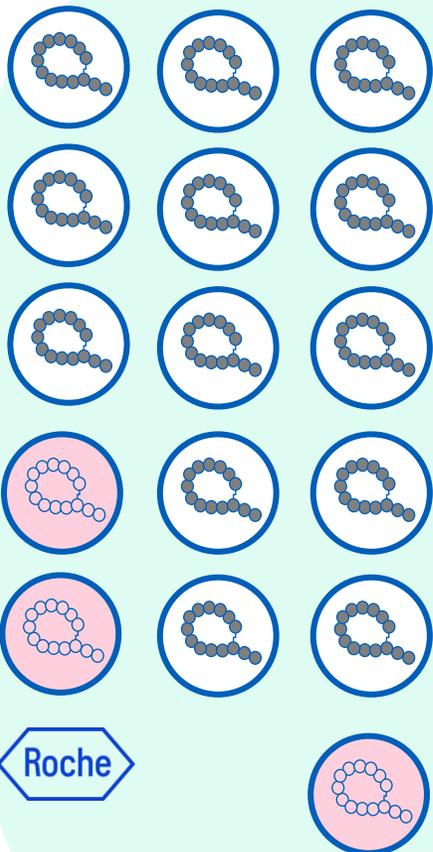
新規環状ペプチド、LUNA18

- 経口投与可能な環状ペプチド
- RASとGEFの蛋白質-蛋白質相互作用を阻害（RASの活性化を阻害）
- 様々なRAS 遺伝子異常（変異や増幅）を有する腫瘍細胞の増殖を阻害



中分子創薬：研究ポートフォリオ

大阪大学



東京大学



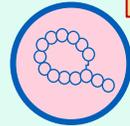
がん

- ✓ 細胞内標的
- ✓ 経口剤・**注射剤**



がん

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ✓ 経口剤



免疫

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ・ 動物PD確認
- ✓ 経口剤



急性疾患

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ・ 動物薬効確認
- ✓ **注射剤**



がん

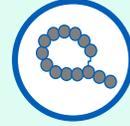
LUNA18
pan-RAS阻害剤

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ・ 動物薬効確認
- ✓ 経口剤



がん

- ✓ 細胞内標的
- ✓ 経口剤



がん

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ✓ 経口剤



がん

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ・ 動物薬効確認
- ✓ 経口剤



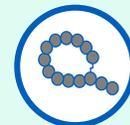
がん

- ✓ 細胞内標的
- ・ 細胞活性確認
- ・ 動物薬効確認
- ✓ 経口剤



免疫

- ✓ **細胞外標的**
- ・ 細胞活性確認
- ✓ 経口剤



免疫

- ✓ **細胞外標的**
- ・ 細胞活性確認
- ✓ 経口剤

Lead Identification

Lead Optimization

GLP tox.

Phase 1

中外ライフサイエンスパーク横浜

概要

神奈川県横浜市戸塚区に建設予定
の中核的研究施設

(2022年10月竣工予定)

- ・ 建築面積：35,210m²
- ・ 延床面積：119,960m²

温暖化対策・地域防災や
生物多様性の保全を重視し、
環境性能認証を目指す

横浜市と環境協定を締結するほか
地域との共生を重視



- ・ 創薬研究に関わる全機能の統合により、より一層の研究の効率化と連携の促進が期待される
- ・ バイオロジーと技術の融合の更なる推進により、革新的な医薬品を創出する
- ・ 中分子創薬の加速において重要な特殊製剤（専用棟の建設）の技術開発を推進する
- ・ クライオ電顕やロボティクス、AIなどのデジタル基盤を活用して、研究生産性の向上を目指す

抗体エンジニアリング技術アップデート

トランスレーショナルリサーチ本部長
井川智之

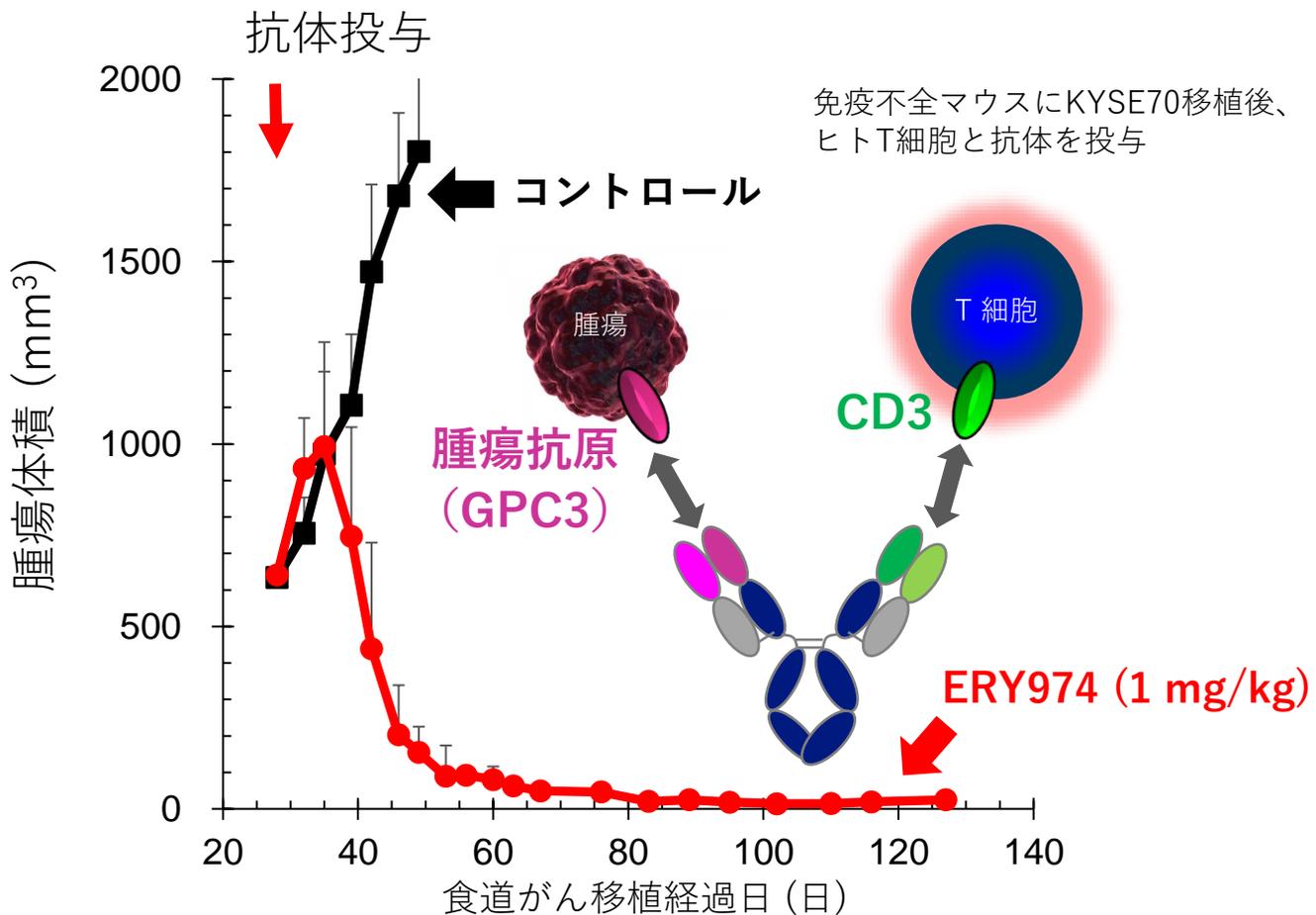
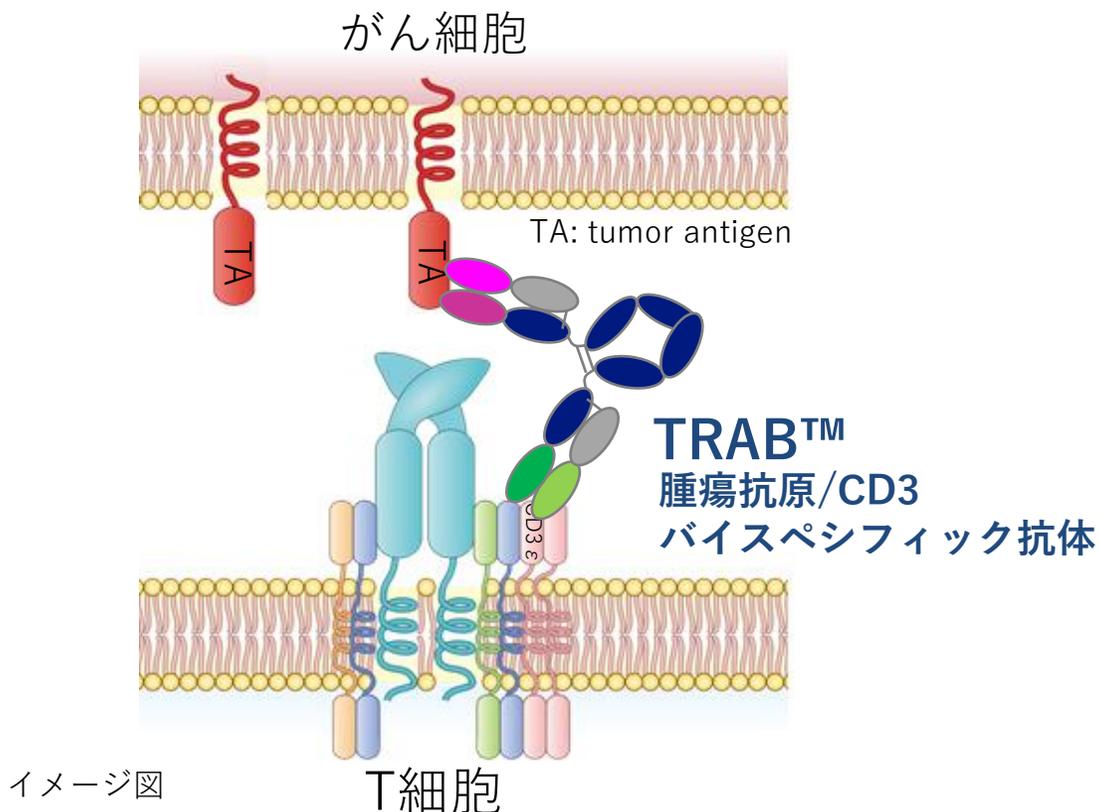
Agenda

- 01 Dual-Ig[®] 次世代T細胞バイスペシフィック抗体技術
- 02 LINC-Ig[™] アゴニスト活性増強技術
- 03 PAC-Ig[™] 病態部位・臓器特異的プロテアーゼ活性化抗体技術
- 04 MALEXA[™] 機械学習による抗体デザイン

Agenda

- 01 **Dual-Ig[®] 次世代T細胞バイスペシフィック抗体技術**
- 02 LINC-Ig[™] アゴニスト活性増強技術
- 03 PAC-Ig[™] 病態部位・臓器特異的プロテアーゼ活性化抗体技術
- 04 MALEXA[™] 機械学習による抗体デザイン

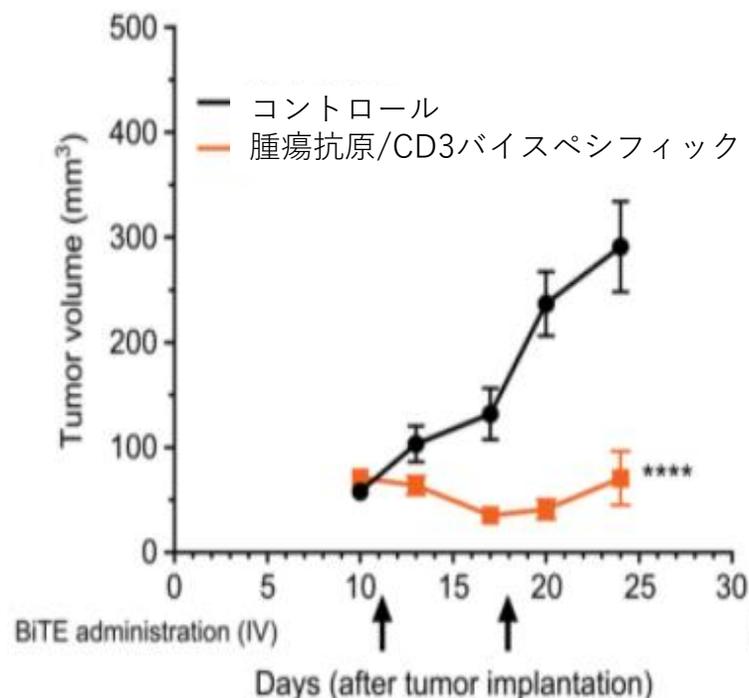
T cell Redirecting AntiBody (TRAB™)はがん免疫分野で注目されているバイスペシフィック抗体である



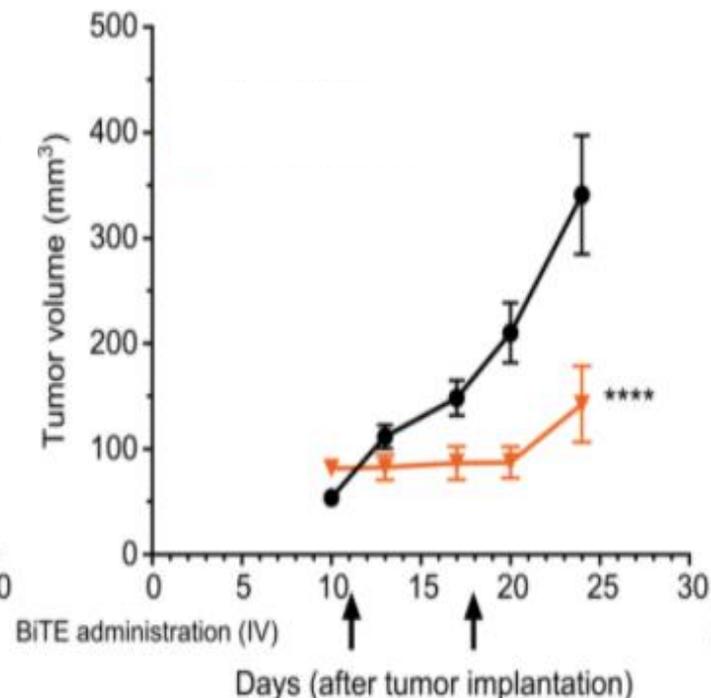
TRAB™ は、CD3 ε クラスター形成によりT細胞に活性化シグナルを誘導

腫瘍中に浸潤しているT細胞数が少ないと腫瘍抗原/CD3バイスペシフィック抗体の効果は限定的である

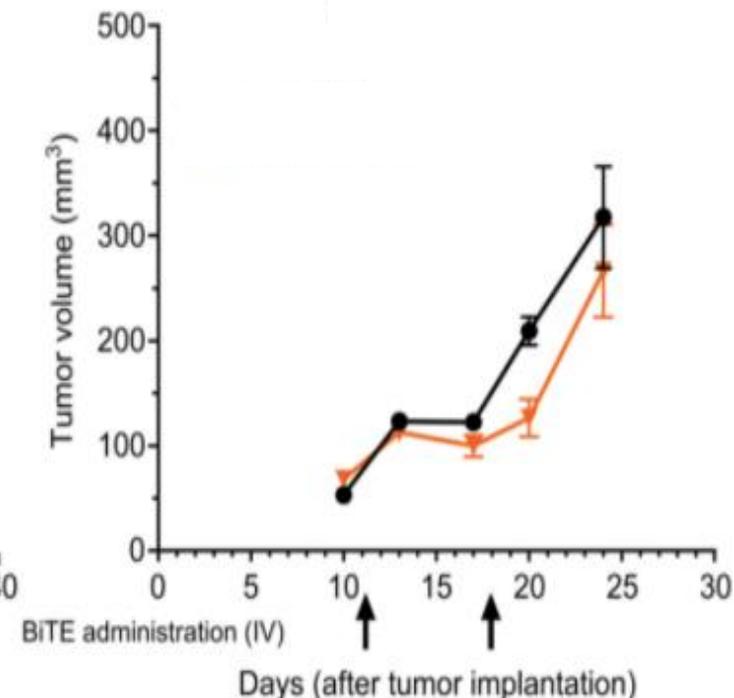
T細胞数が多いモデル



T細胞数が中間のモデル



T細胞数が少ないモデル



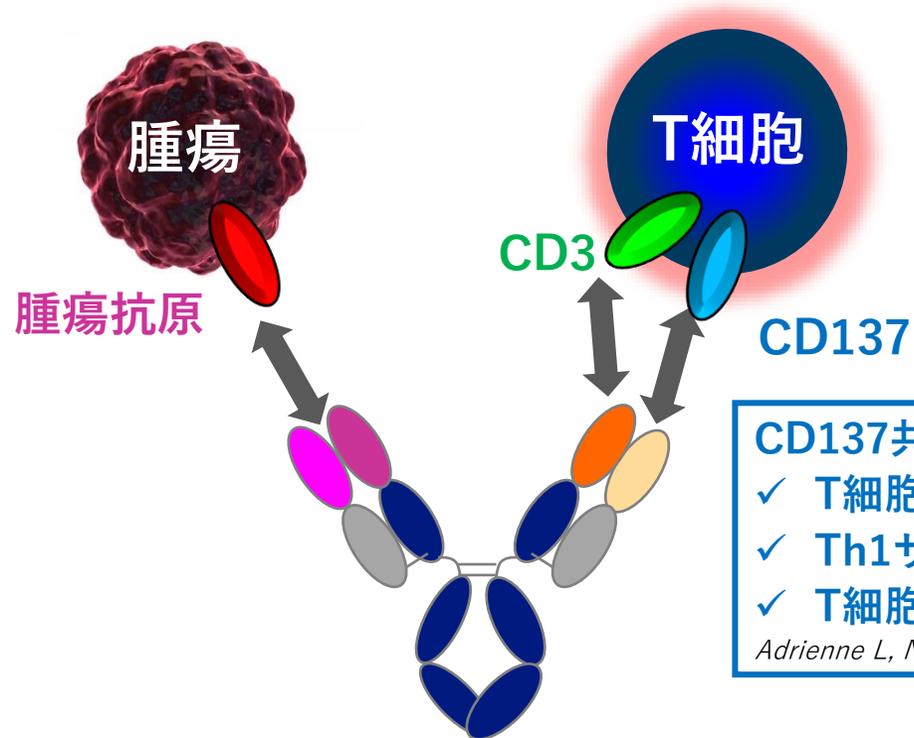
Belmontes B, *Sci Transl Med.* 2021 Aug 25;13(608).

腫瘍抗原/CD3バイスペシフィック抗体は世界中で臨床開発が進められているが、非臨床において腫瘍中のT細胞数が少ないと十分な効果が発揮できないことが示されている。

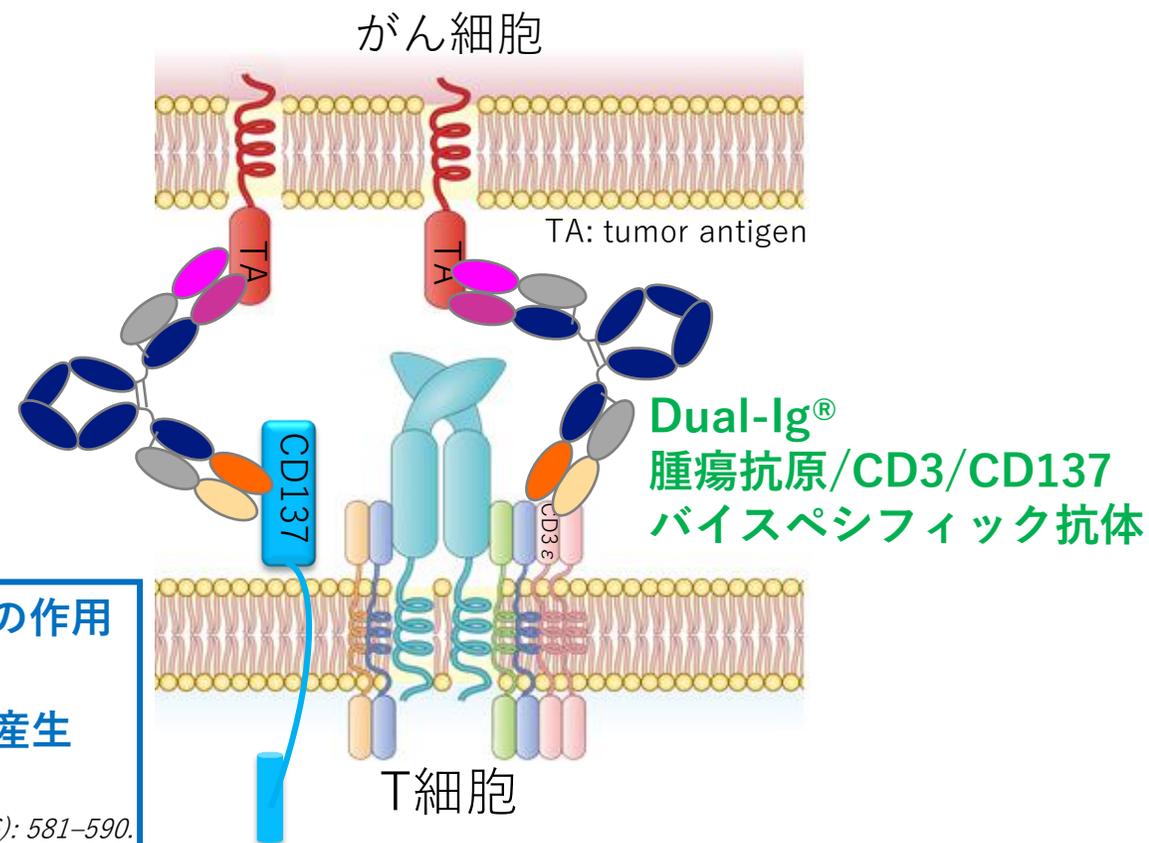
Dual-Ig[®]

Dual effector/receptor redirecting-Immunoglobulin

Dual-Ig[®]は、T細胞に結合するFabがCD3だけでなく、CD137にも結合する



イメージ図

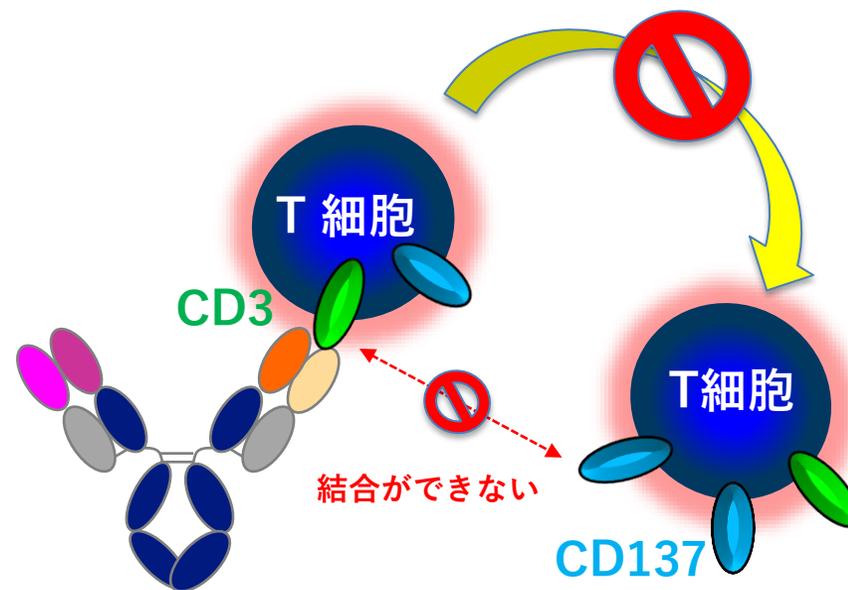
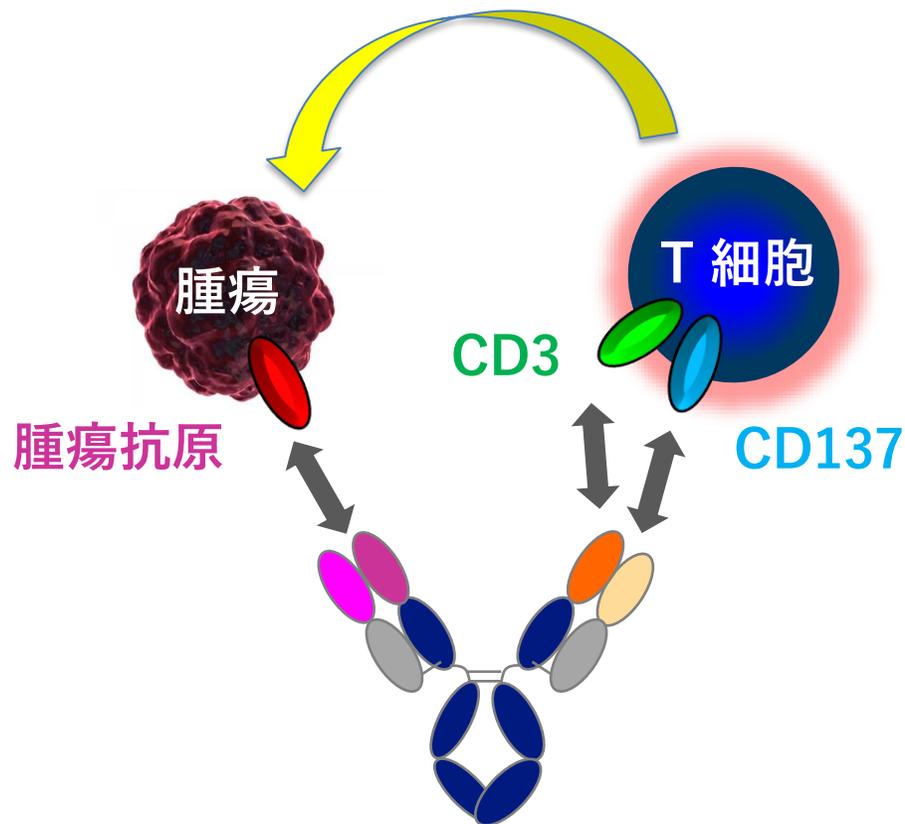


Dual-Ig[®]は、腫瘍抗原の存在下でのみ、CD3を介した活性化刺激に加えて、共刺激レセプターであるCD137のクラスター形成により共刺激も誘導することが期待される。

Dual-Ig[®]

Dual effector/receptor redirecting-Immunoglobulin

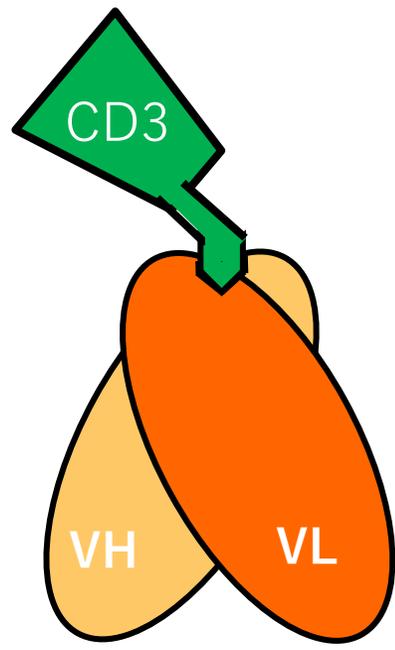
イメージ図



Dual-Ig[®]は、T細胞に結合するFabがCD3とCD137の両方に結合することができるが、同時には結合しないようにデザインすることで、腫瘍抗原の存在下でのみ、T細胞にCD3の活性化刺激とCD137共刺激の両方を誘導することができる。

独自抗体ライブラリーを活用したDual-Ig[®] 抗体取得

イメージ図



抗CD3抗体

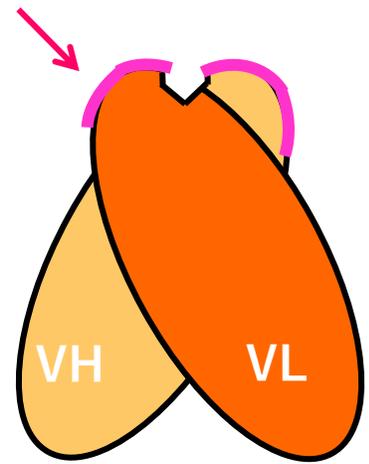
CD3はN末端側の配列で抗体のVHとVLの境界面と相互作用

VH : Variable domain, Heavy Chain
VL : Variable domain, Light Chain

ライブラリー設計



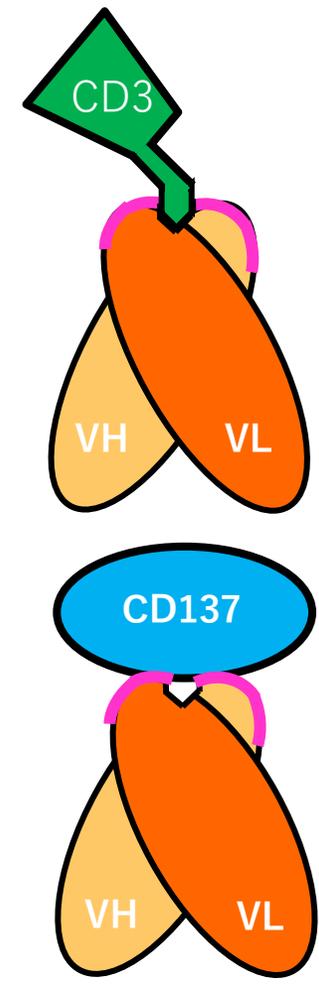
ライブラリー化



合成ファージ抗体ライブラリー

CD3の認識には関わっていない部分をライブラリー化し、CD137結合に利用することが可能

CD137およびCD3
に対して結合する
クローンの濃縮

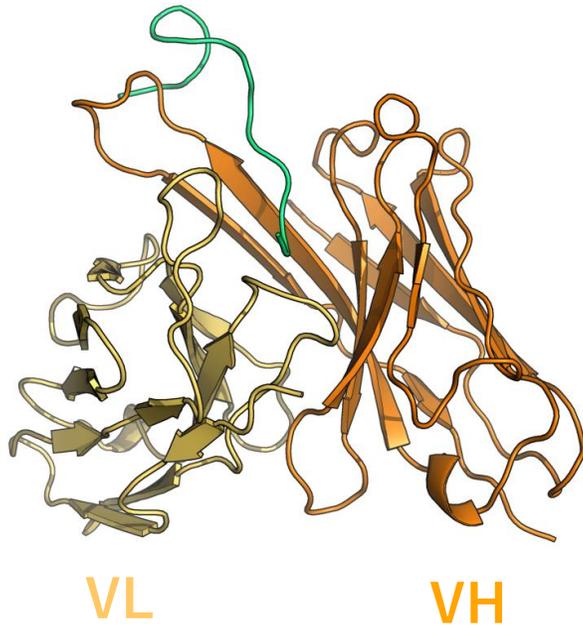


このような合成ライブラリーからCD3とCD137に結合できる抗体を取得

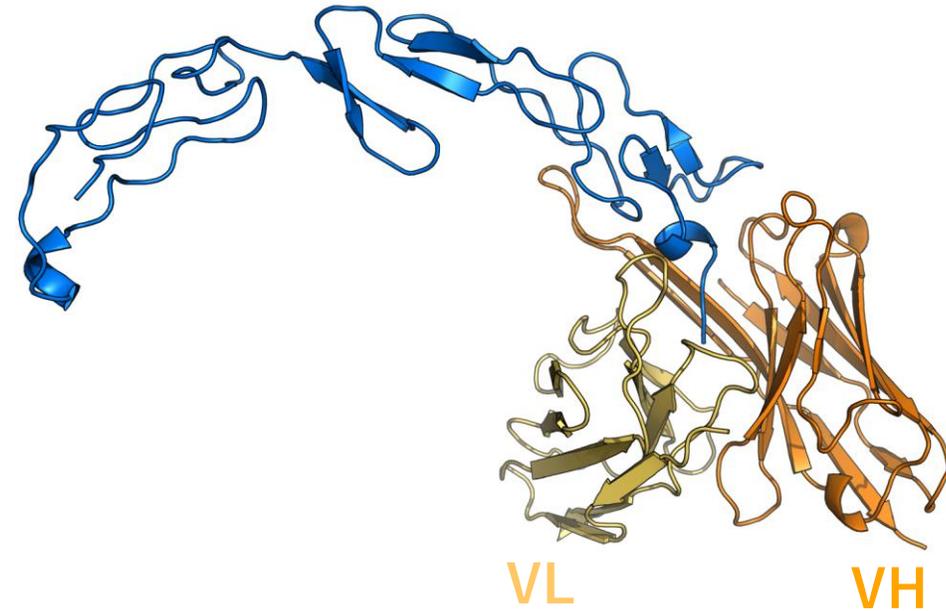
CD3認識パラトープとCD137認識パラトープが重複する

Bio International発表資料一部改変

CD3 N末端ペプチド



CD137

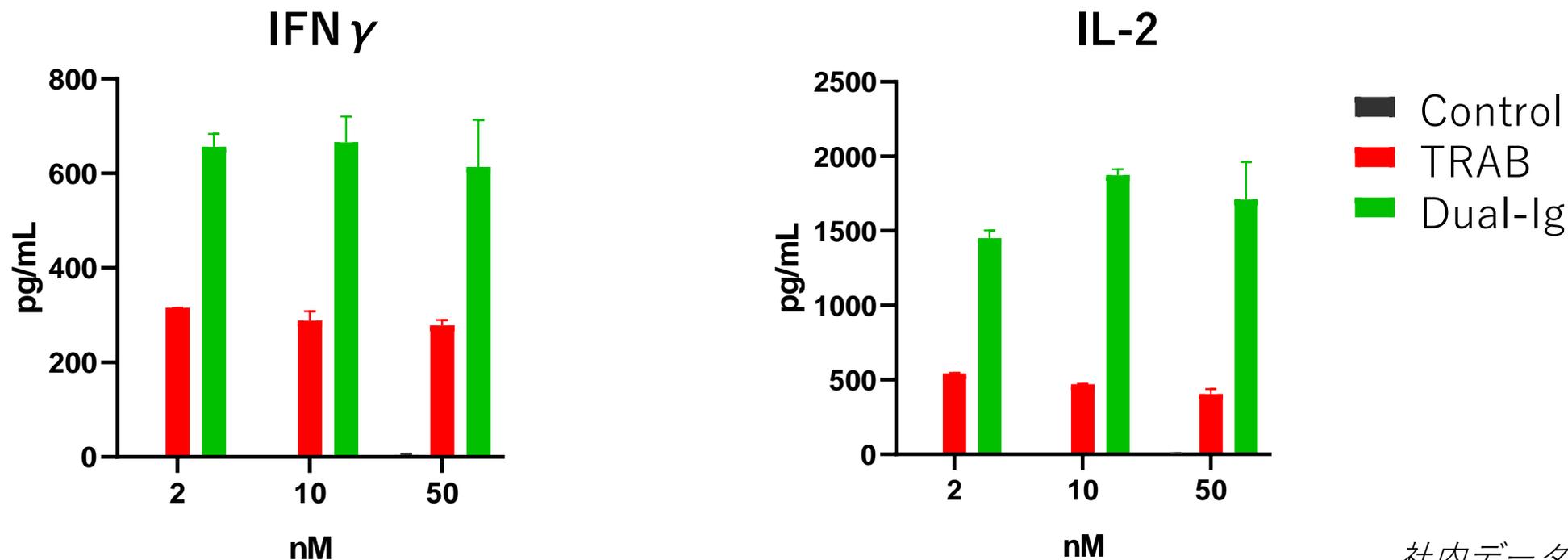


Dual-Ig[®]は、CD3結合のパラトープと重複するパラトープを利用してCD137に結合することで、CD3とCD137に同時に結合しないよう厳密に設計されている。

パラトープ：抗体が抗原を認識する抗体側の表面部位のこと

Dual-Ig[®]はTRAB[™]よりも2~3倍のTh1サイトカインを誘導した

ヒトT細胞と腫瘍抗原発現がん細胞を含む培養液中に抗体を添加し、産生されたサイトカインを測定



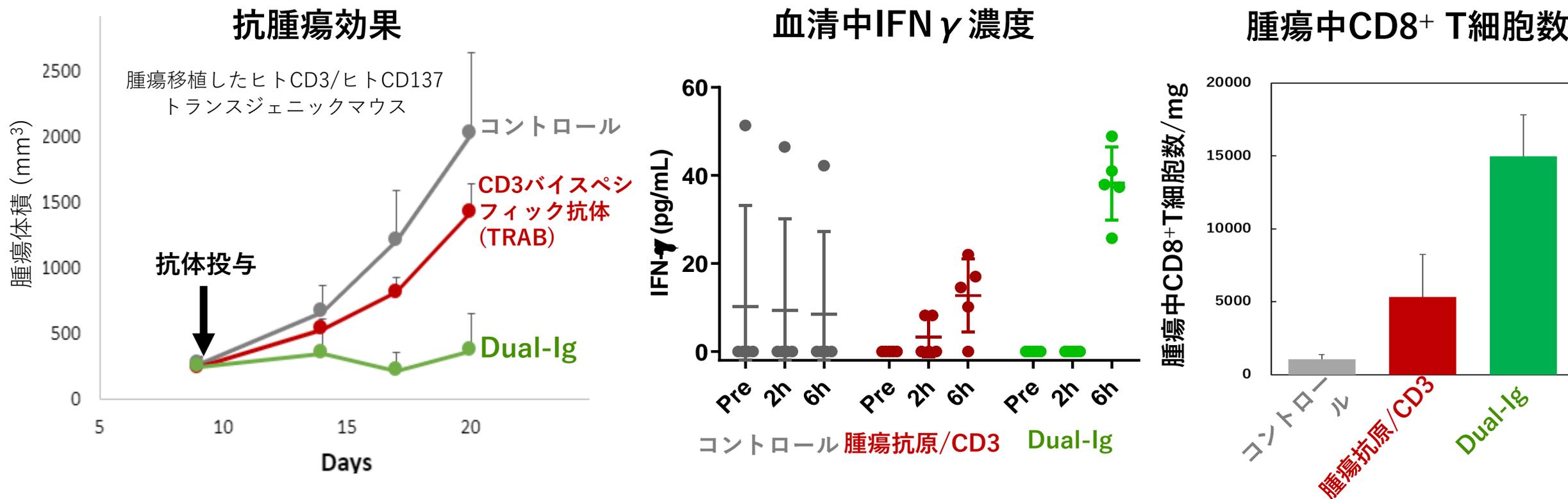
社内データ

Dual-Ig[®]は腫瘍抗原発現細胞存在下でTRAB以上にTh1サイトカインを産生した。
(IFN γ は抗腫瘍効果に重要、IL-2はT細胞の生存増殖に重要なサイトカイン)

Dual-Ig[®]はCD3バイスペシフィック抗体よりもCD8⁺T細胞を増やし、抗腫瘍効果を発揮した

PEGS Europe発表資料一部改変

マウスにマウスがんを移植後、抗体を投与し、腫瘍体積、IFN γ 濃度、CD8⁺T細胞数を測定



Dual-Ig[®]はCD3バイスペシフィック抗体 (TRAB[™])よりもIFN γ の産生を増強し、腫瘍中のCD8⁺T細胞数を増やし、抗腫瘍効果を発揮した。

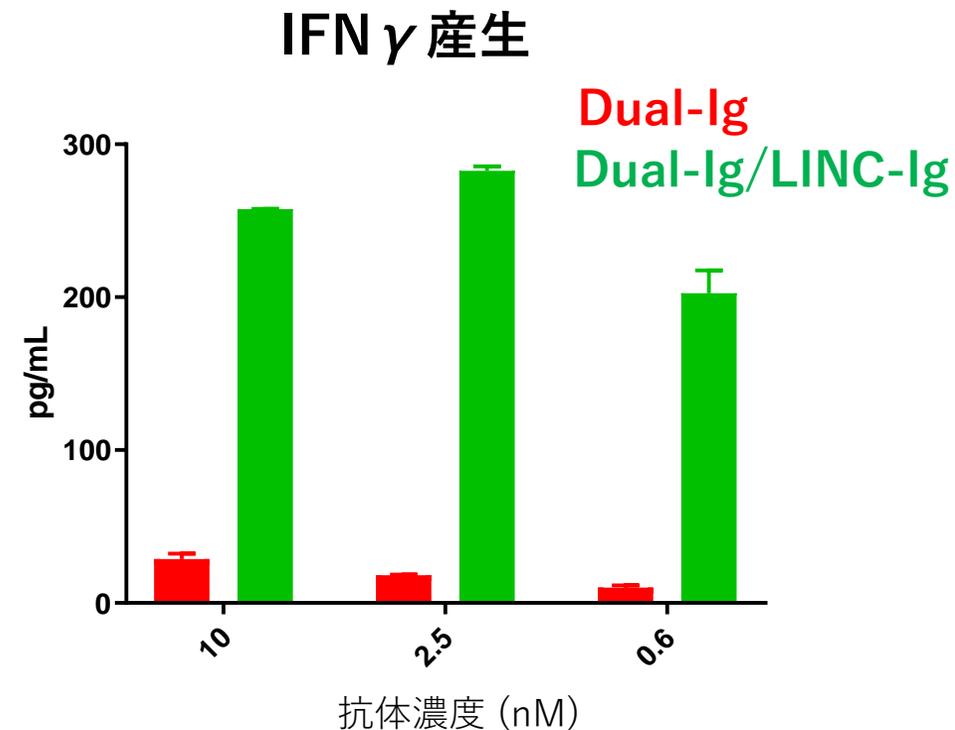
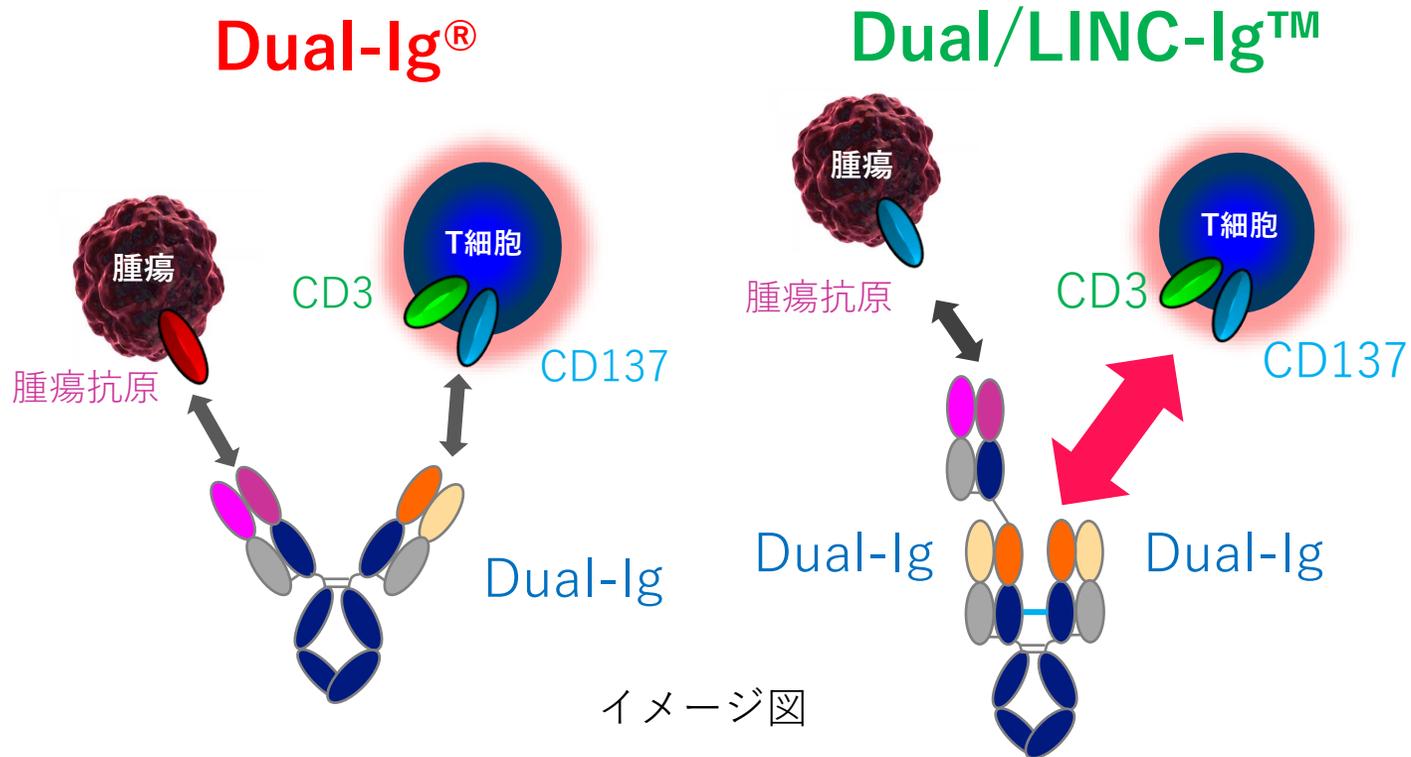
Dual/LINC-Ig™による抗腫瘍活性の更なる増強が期待される



Roche ロシュグループ

Bio International発表資料一部改変

ヒトT細胞と腫瘍抗原発現がん細胞を含む培養液中に抗体を添加し、産生されたサイトカインを測定

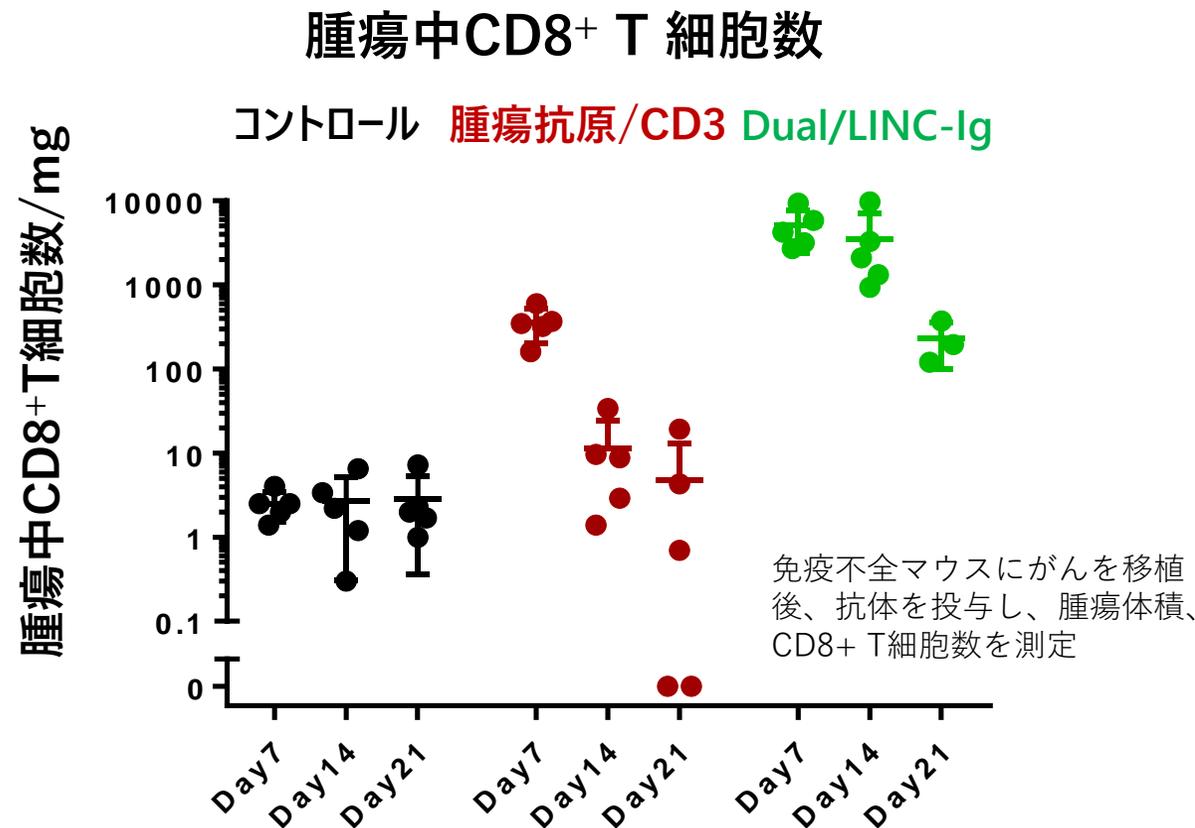
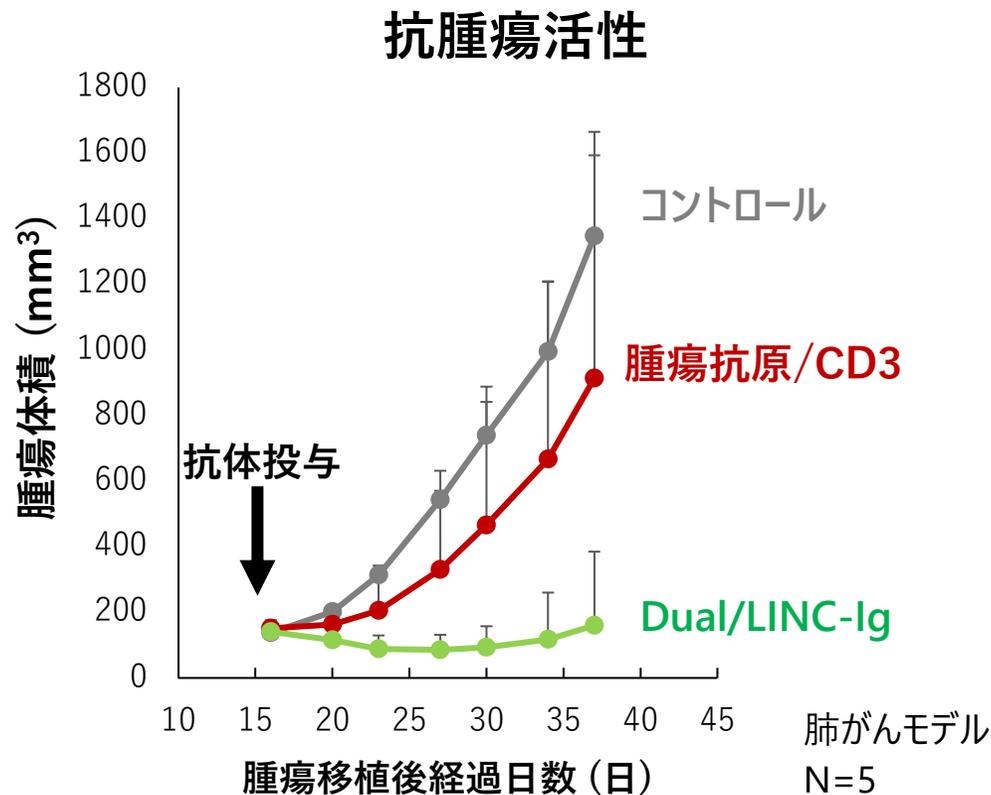


2つのDual-Ig®を架橋したDual/LINC-Ig™を用いることにより、T細胞へのCD3/CD137刺激を増強し、細胞傷害活性を増強することが期待される。

Dual/LINC-Ig™はCD3バイスペシフィック抗体よりもCD8⁺T細胞を増やし、抗腫瘍効果を発揮した



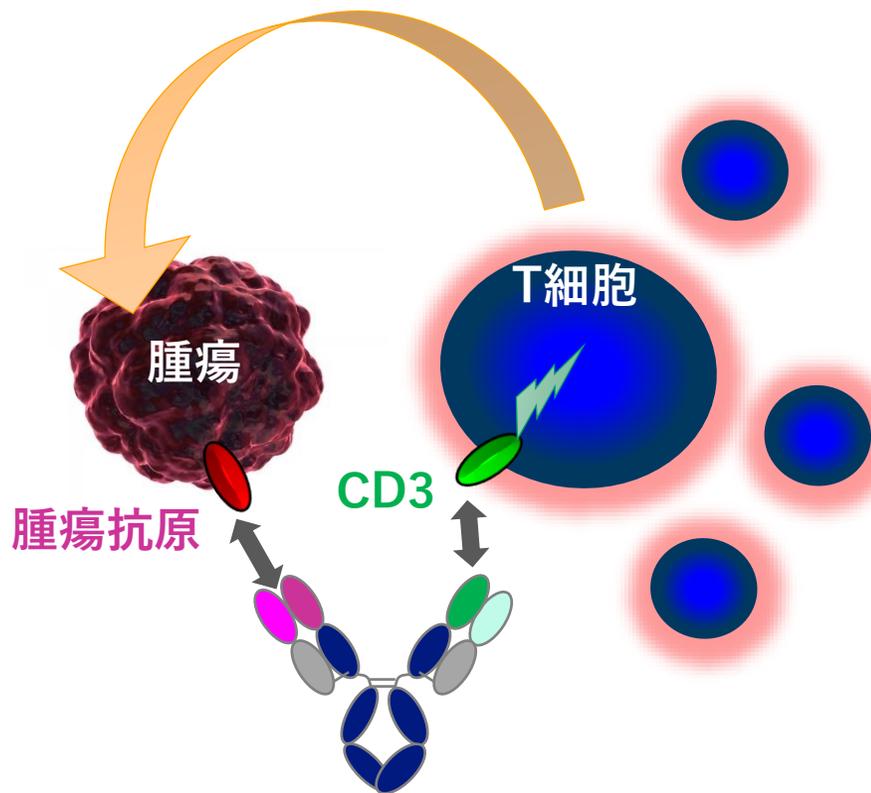
社内データ



CD3バイスペシフィック抗体（および通常のDual-Ig®）では腫瘍退縮できない非臨床モデルにおいて、Dual/LINC-Ig™は数十倍～数千倍腫瘍中のCD8⁺T細胞を増やし、抗腫瘍効果を発揮した。

腫瘍中T細胞を大幅に増加させることで、T細胞浸潤が少ない難治性の癌に対する創薬が期待される

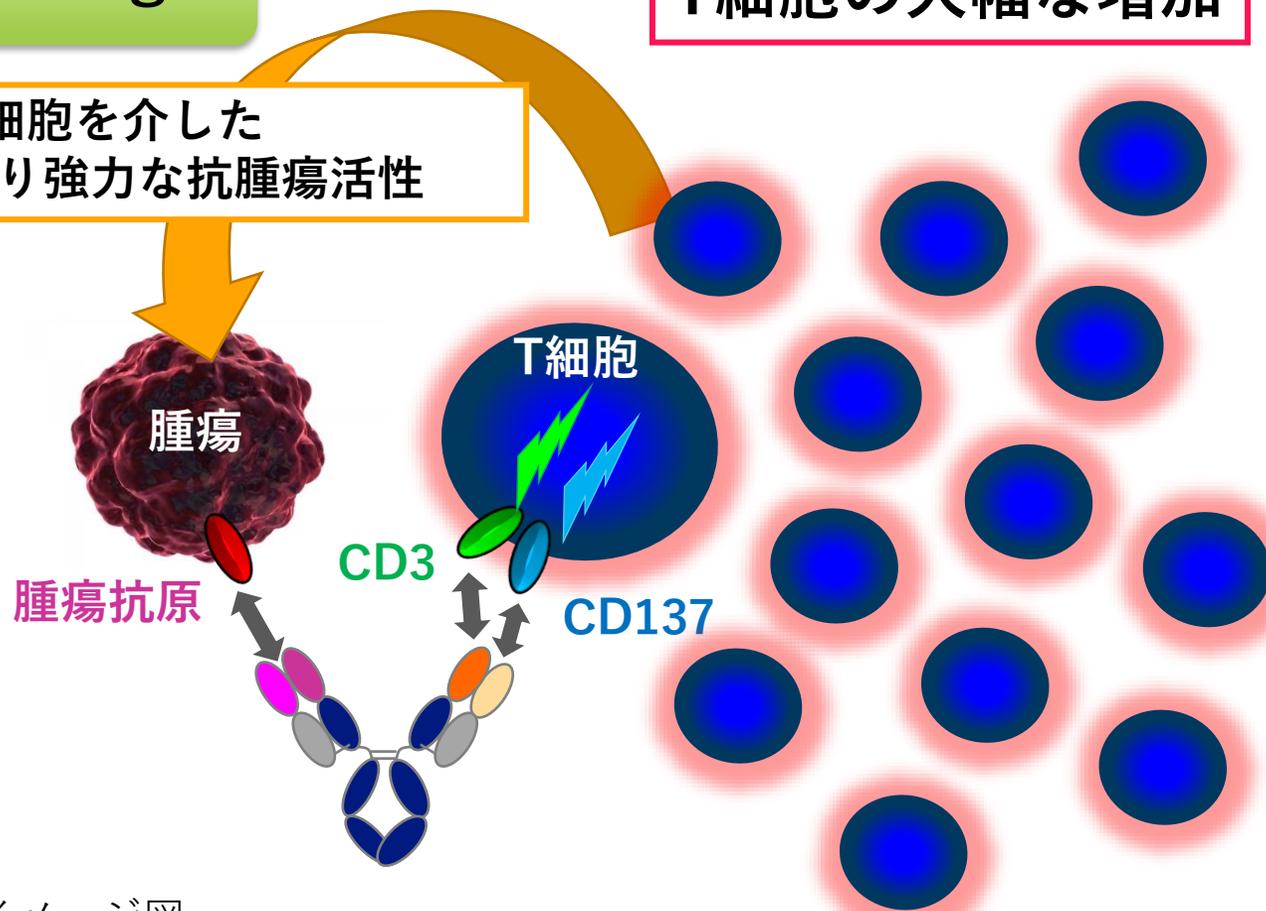
TRAB™ (従来技術)



Dual-Ig®

T細胞を介した
より強力な抗腫瘍活性

T細胞の大幅な増加



Dual-Ig[®]技術の応用状況

- 現在、Dual-Ig[®]を利用した2つのプロジェクトがGLP-TOXステージにあり、スイッチ抗体技術と組み合わせたものも含めて複数のプロジェクトが創薬段階にある

Project	Technology	Cancer type	Stage
A	Dual-Ig [®]	肺がん等	GLP-TOX
B	Dual/LINC-Ig [™]	肺がん等	GLP-TOX
C	Dual-Ig [®] etc	肺がん等	Lead Optimization
D	TRAB/Dual-Ig	大腸がん	Lead Optimization
E	TRAB/Dual-Ig & Switch-Ig [™]	多数の癌種	Lead Identification
F	TRAB/Dual-Ig & Switch-Ig [™]	多数の癌種	Lead Identification
G	TRAB/Dual-Ig & Switch-Ig [™]	多数の癌種	Lead Identification

[®]Registered trademark in Japan by Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Tokyo, Japan)

- Dual-Ig[®]とは異なるが、一つのFabが同じパラトープで複数の異なる抗原に結合することができるという性質を活かしたプロジェクトがGLP-TOXステージにある

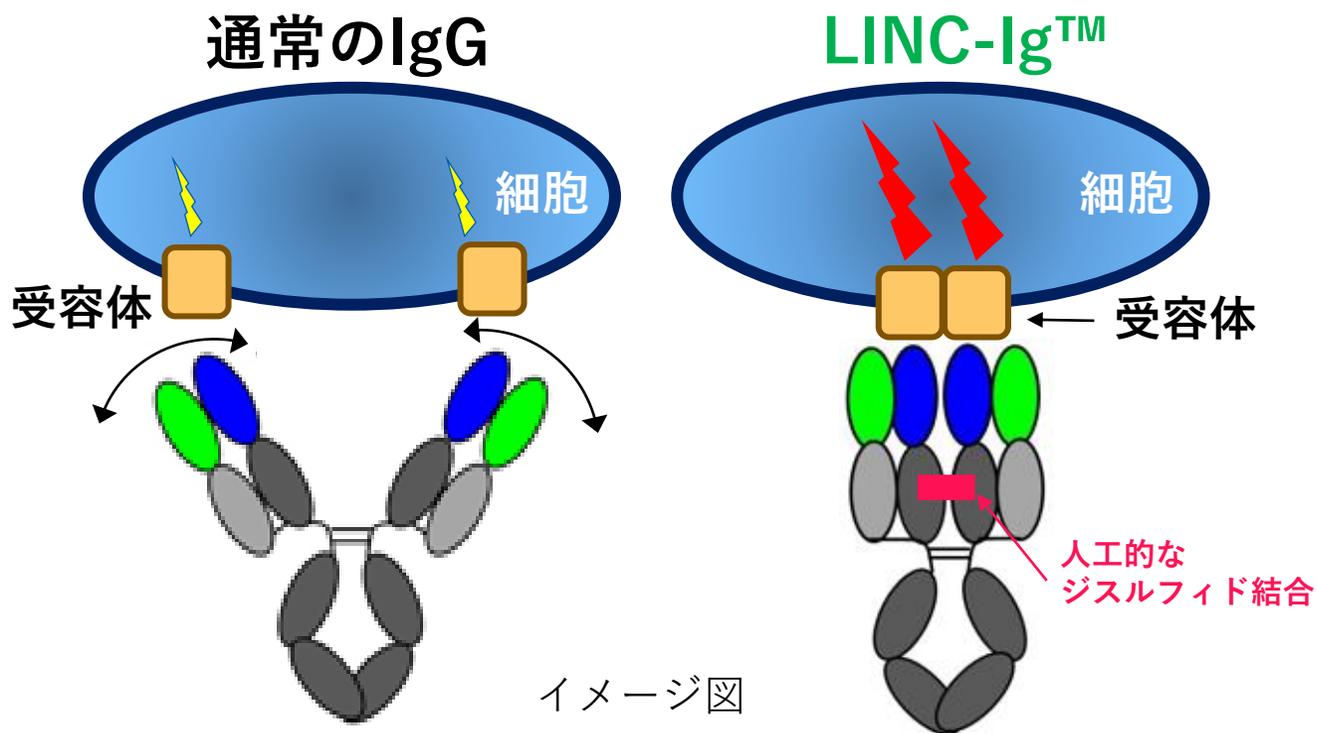
Agenda

- 01 Dual-Ig[®] 次世代T細胞バイスペシフィック抗体技術
- 02 LINC-Ig[™] アゴニスト活性増強技術
- 03 PAC-Ig[™] 病態部位・臓器特異的プロテアーゼ活性化抗体技術
- 04 MALEXA[™] 機械学習による抗体デザイン

LINC-Ig™

LINCed-Immunoglobulin

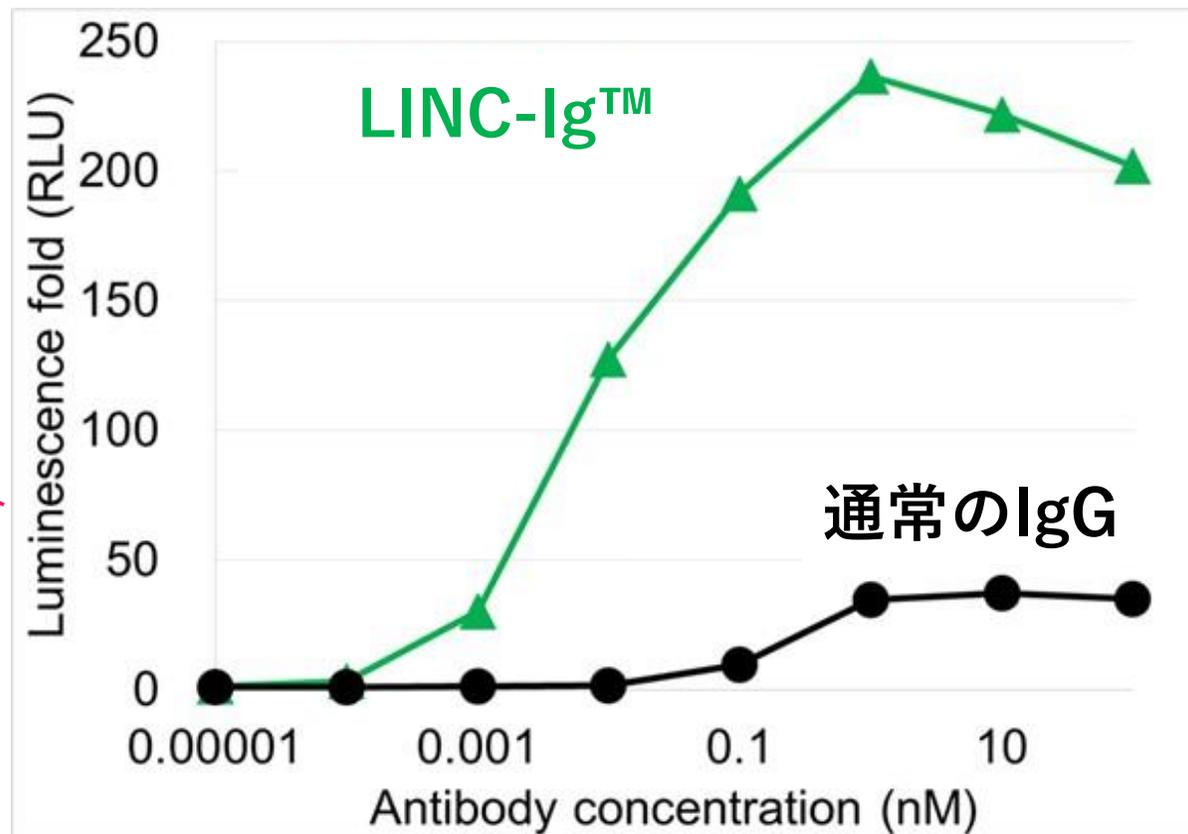
IgGの2つのFabの動きを空間的に制御することでアゴニスト活性の増強が期待される抗体技術



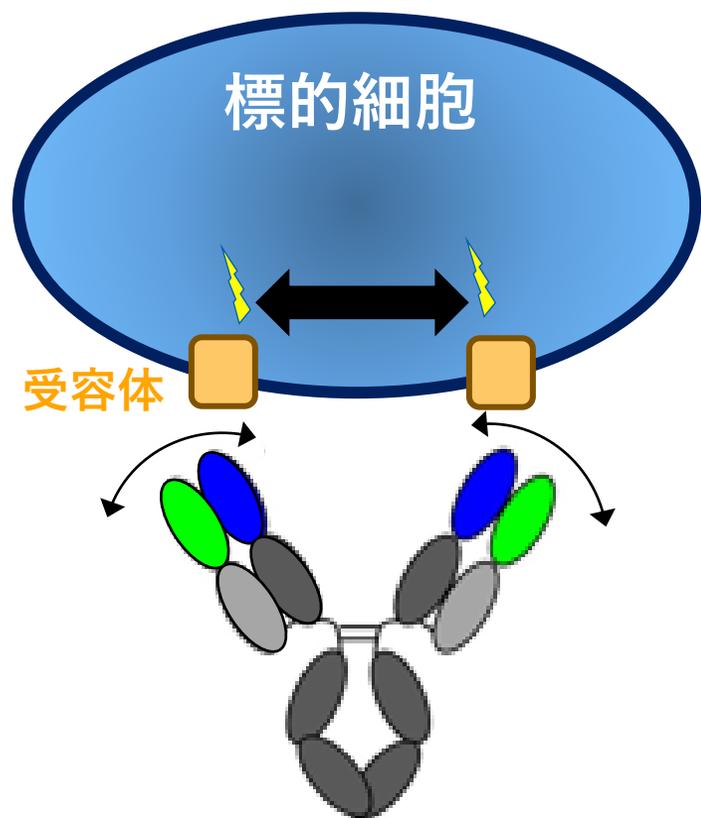
2つのFabは自由に動くことができるため、効果的に受容体をクラスター化できない

Fab-Fab間に人工的なジスルフィド結合を導入することでFabドメインの動きが制御される

アゴニスト抗体のアゴニスト活性



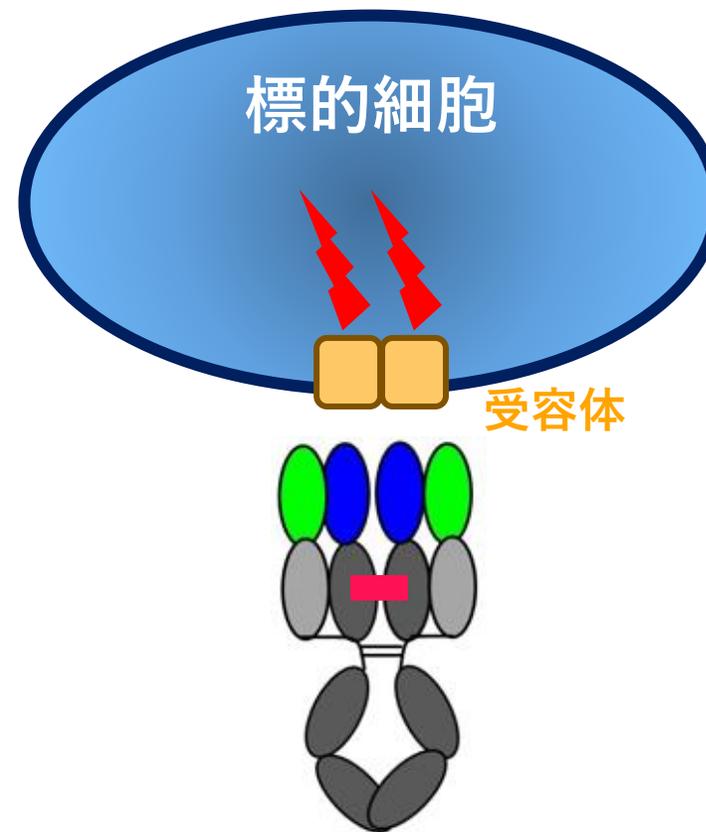
従来抗体では不可能だったアゴニスト抗体創薬が期待される



通常のIgG

従来抗体では受容体間の距離が遠くアゴニスト活性を発揮できない

イメージ図



LINC-Ig™

LINC-Ig™を使うことで受容体を効果的に二量化しアゴニスト活性を発揮可能

Agenda

- 01 Dual-Ig[®] 次世代T細胞バイスペシフィック抗体技術
- 02 LINC-Ig[™] アゴニスト活性増強技術
- 03 PAC-Ig[™] 病態部位・臓器特異的プロテアーゼ活性化抗体技術
- 04 MALEXA[™] 機械学習による抗体デザイン

PAC-Ig™

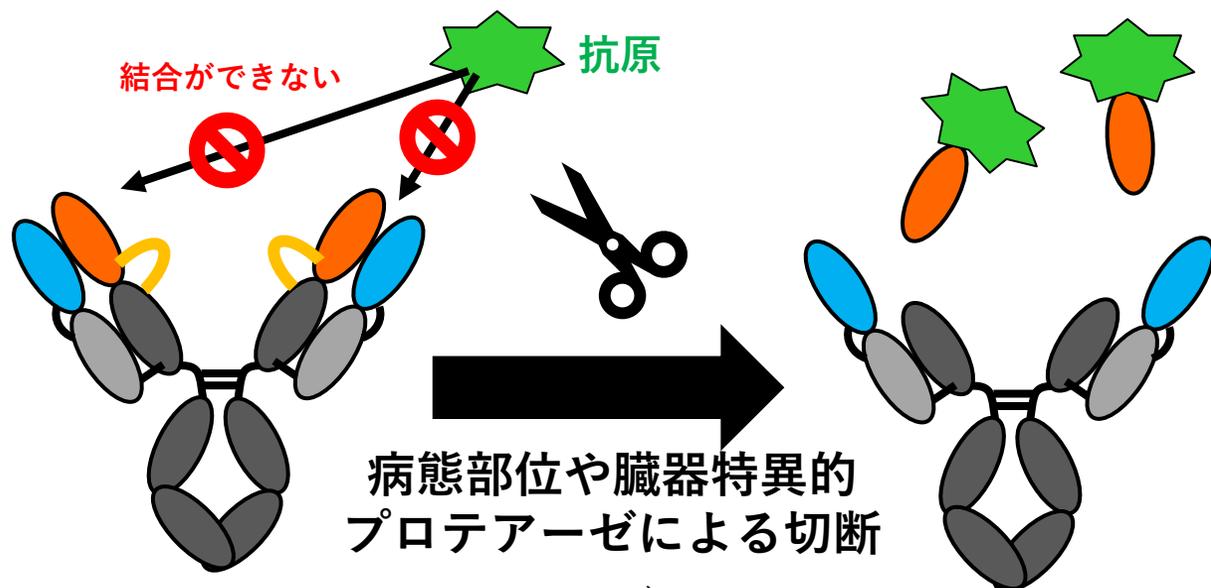
Protease ACtivated-Immuno**g**lobulin

病態や臓器で特異的に発現しているプロテアーゼによって切断されることではじめて
抗原に結合できる抗体を創製する技術

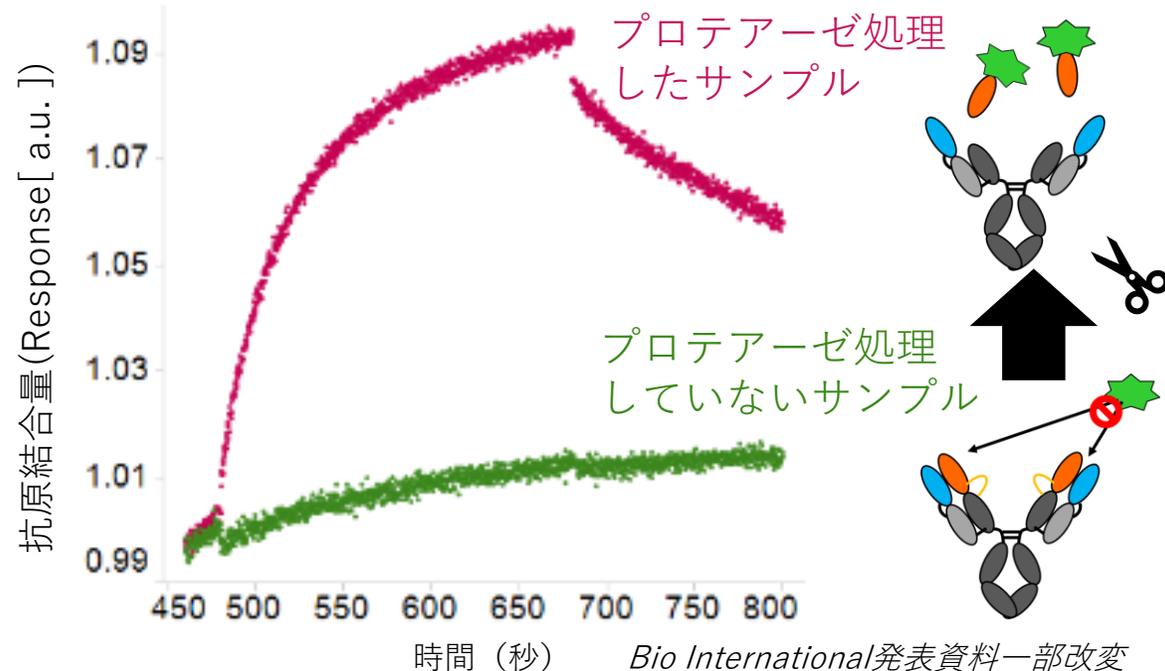
標的抗原に結合するVHH（単ドメイン抗体）

VHH : Variable domain of heavy chain of heavy chain antibody

病態部位や臓器特異的に発現するプロテアーゼ
によってのみ切断される特殊リンカー



イメージ図



- ✓ VHHとVLが組むと、VHHは抗原へ結合ができない
- ✓ IgGとして長い半減期を有する

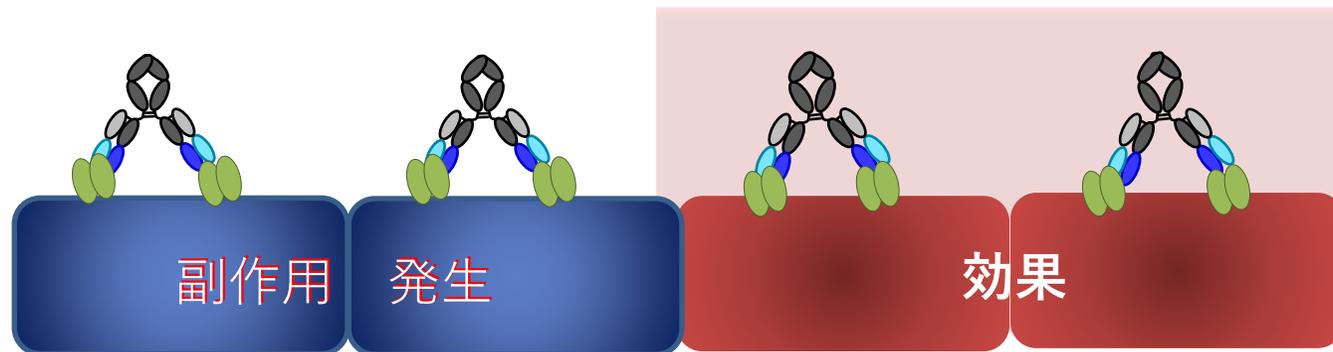
- ✓ VHHがリリースされ、部位特異的に抗原に結合できる
- ✓ 全身からは速やかに消失することで全身作用を回避

従来抗体では狙えない標的への創薬が期待される

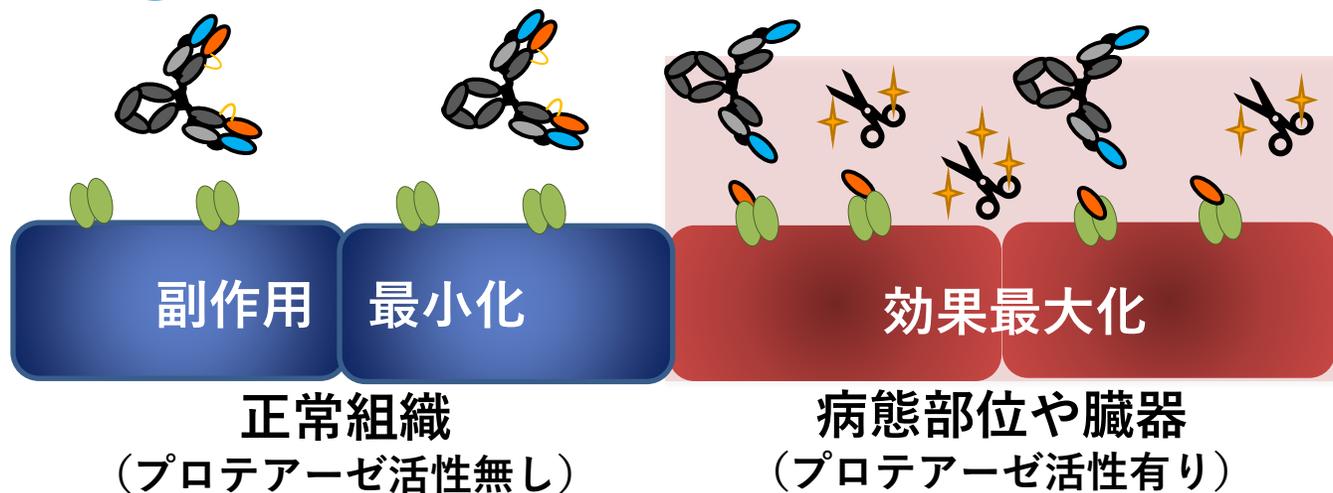
プロテアーゼは生体の維持や病態の進行に重要な役割を果たしており、そのプロテアーゼの活性をトリガーにして作用する抗体を創製することで、プロテアーゼ活性に依存した抗体の作用の時空間的な制御が可能になる

従来抗体では標的にすることができない

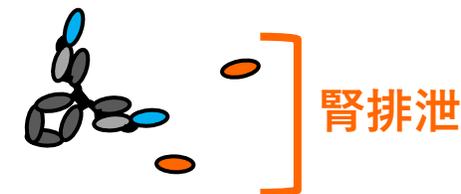
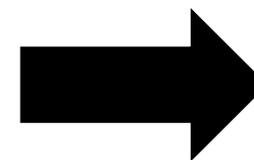
イメージ図



PAC-Ig™は従来は狙えなかった標的に対する創薬が可能



仮に血液・正常組織に戻っても…



全身から速やかに消失し作用しない

Agenda

01

Dual-Ig[®] 次世代T細胞バイスペシフィック抗体技術

02

LINC-Ig[™] アゴニスト活性増強技術

03

PAC-Ig[™] 病態部位・臓器特異的プロテアーゼ活性化抗体技術

04

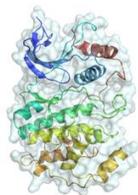
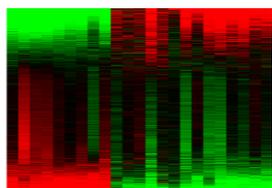
MALEXA[™] 機械学習による抗体デザイン

「機械学習技術 x 抗体」で創薬プロセスを変える

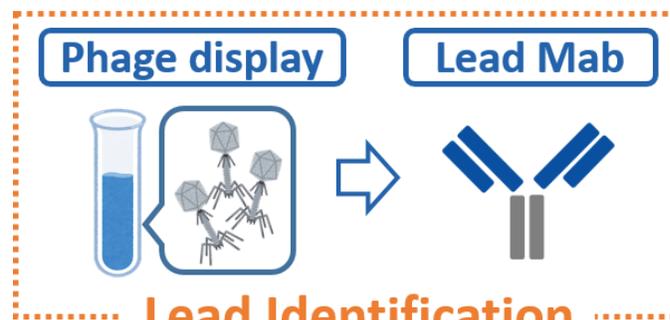
MALEXA : Machine Learning x Antibody

抗体創薬のプロセスとMALEXA™の適用箇所

標的分子の同定



抗体の“種”の取得



抗体の“種”を薬に



Saka K. *et al.*, *Sci. Rep.* (2021)11: 5852

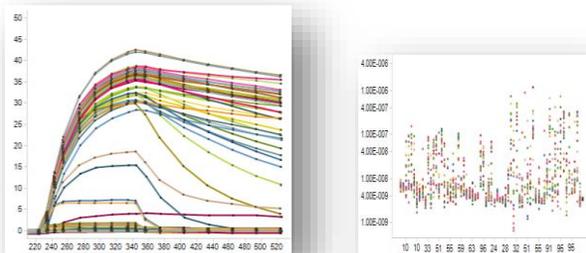
プロセスに合わせた機械学習アルゴリズムの設計開発が必要

抗体最適化のための多面的な分子最適化システム

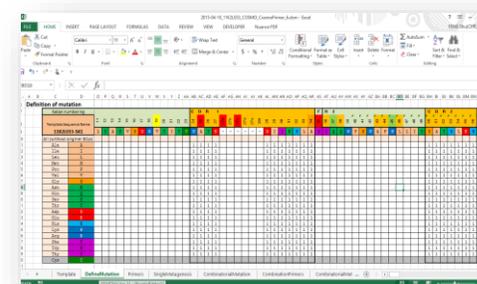
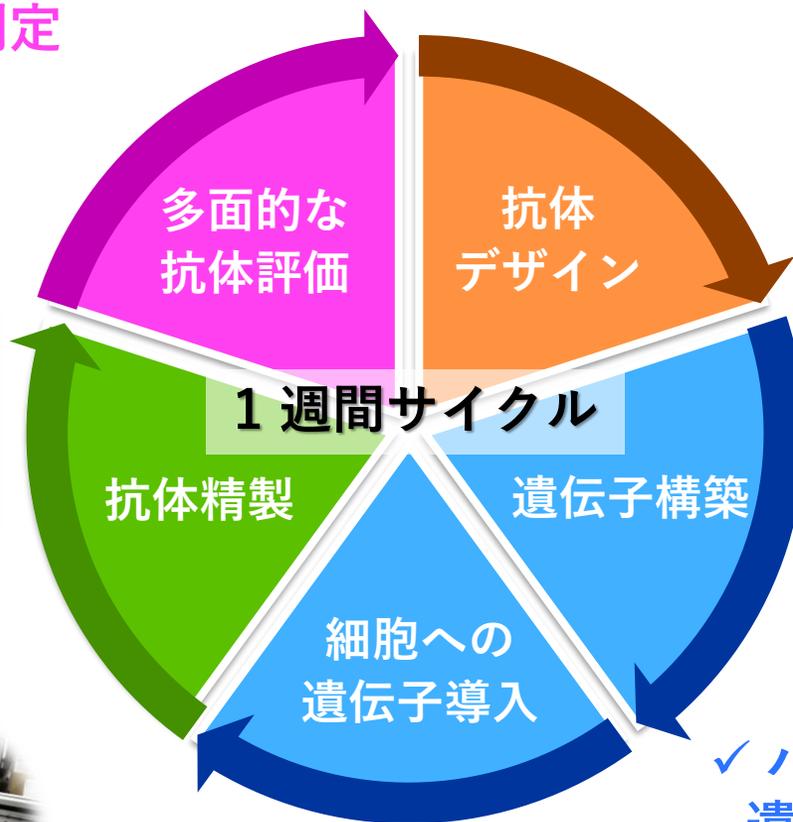
COSMO: Comprehensive Substitution for Multidimensional Optimization

1リード抗体につき約1300種類（抗原結合領域：約70か所 × 19アミノ酸）の抗体を作り多面的評価

- ✓ **ハイスループット結合活性測定**
約2000回/週
- ✓ **多面的な評価**（安定性、溶解性、免疫原性、非特異的結合など）



- ✓ **ハイスループット抗体精製**
約1500分子/日



A screenshot of a spreadsheet application showing a large table of data with multiple columns and rows, likely representing the results of antibody evaluations.



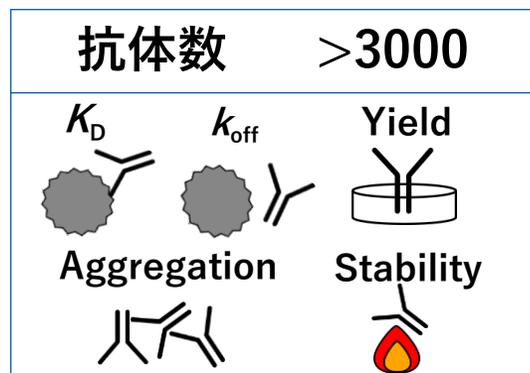
- ✓ **ハイスループットな**
遺伝子構築と遺伝子導入
約3000分子/週

出典：中外製薬

MALEXA-LO：機械学習を駆使した多面的な抗体最適化技術

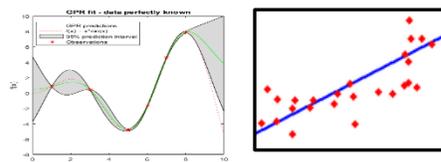
大量の1残基変異体のCOSMOデータから、複数のパラメーターを用いた機械学習による配列予測と機能評価を繰り返し、優れた抗体改変体を設計する

COSMOで得られたデータ

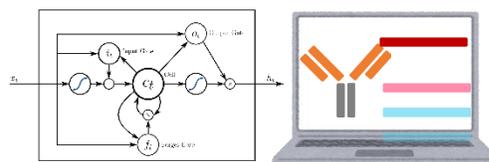


← 実験 →

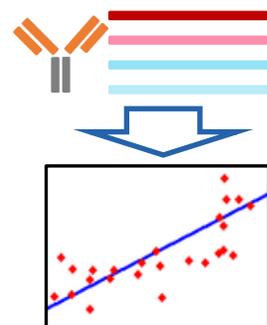
予測モデル



配列生成



提案



評価



← 計算機 →

← 実験 →

機能配列空間の
効率的な探索

組合せ改変の設計



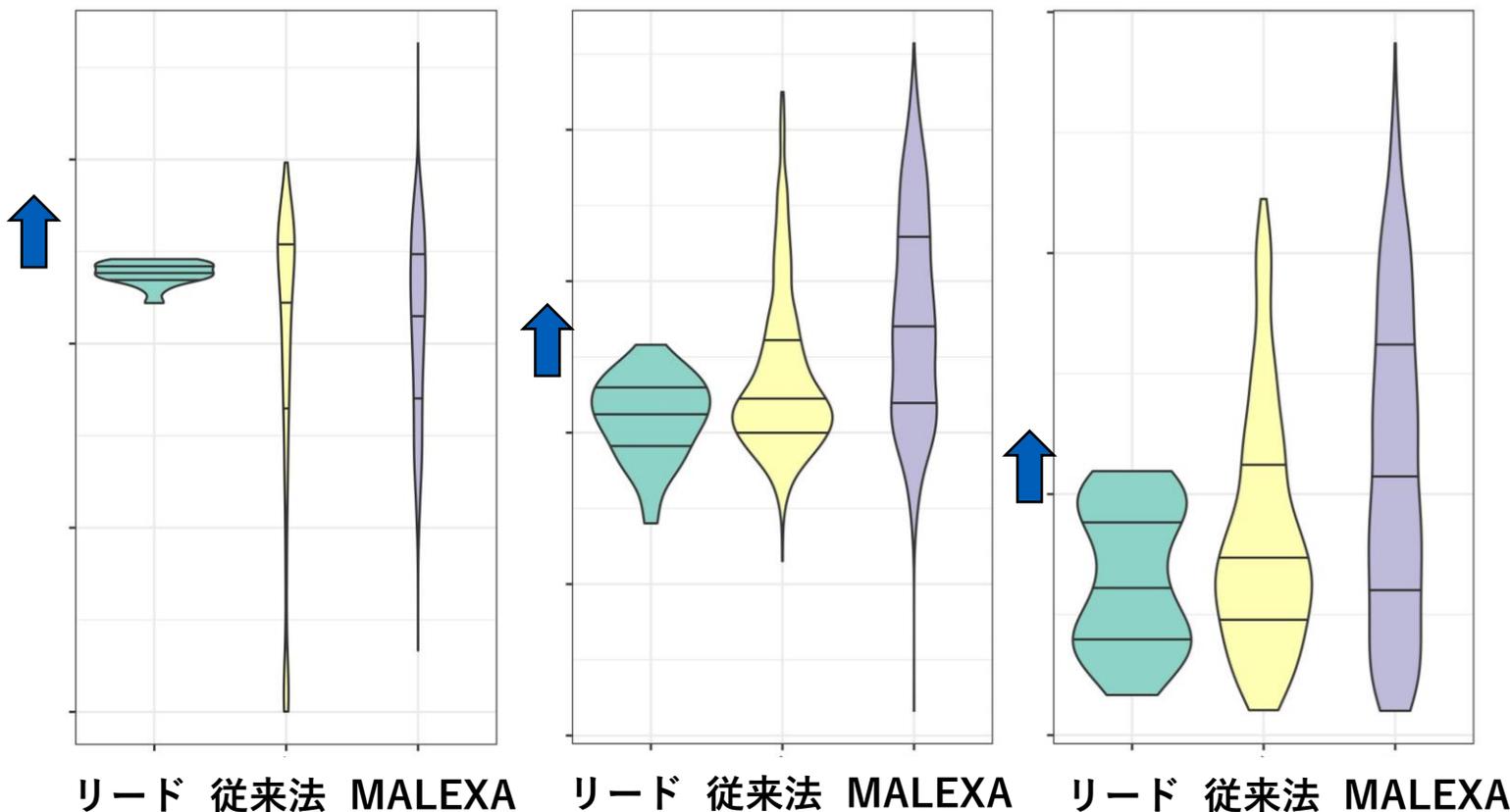
MALEXA-LOは従来法よりも優れた特性の抗体を予測可能

各種抗体のin vitroにおける結合特性と阻害活性および抗体産生量を測定し、その分布をバイオリンプロットで表記

目的の特殊な結合特性

阻害活性

抗体産生量



MALEXA (959種類の改変体)

従来法 (677種類の改変体)

リード抗体

MALEXAは研究員がデザインする従来法よりも優れた抗体を提案することが確認された



さらに免疫原性やPK、様々な物性のデータを加味した最適化システムを開発中

社内データ

今後さらに複雑化してデザインの難易度があがる抗体医薬にもMALEXAを適用し、創薬研究の生産性や開発分子の質を高めて行く

各抗体技術を活用した抗体プロジェクトパイプライン



FDA BTD

* 複数の技術を活用したプロジェクトについてはそれぞれの技術にて表示している

Recycling Antibody®

Sweeping Antibody®
etc.



SOF10 (cancer/P1)



satralizumab



AMY109
(endometriosis, cancer /P1)



nemolizumab
(atopic dermatitis/Filed)



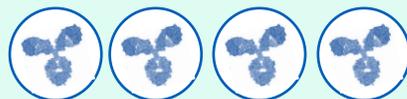
GYM329/RG6237
(SMA/P1)



crovalimab (PNH/P3)

PNH:発作性夜間ヘモグロビン尿症

Bispecific antibody (Non-Oncology)



NXT007 (hemophilia A/P1)



emicizumab

Bispecific antibody (Oncology, Dual-Ig® etc.)



ERY974 (cancer/P1)

Switch Antibody™

(ATP switch)



STA551 (cancer/P1)

PAC-Ig™, new technologies, etc.



他多数



codrituzumab (cancer/P1)



tocilizumab

Discovery

GLP-tox

Clinical trial

Launched

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当 : 清水、三義、横山、和泉、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当 : 櫻井、佐藤、島村、吉村、山田

創造で、想像を超える。