



Roche ロシュ グループ

TOP INNOVATOR
TOP i 2030

R & D 説明会

中外製薬株式会社

2023年12月12日



創造で、想像を超える。

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

中外製薬の研究から早期開発の特徴

参与 トランスレーショナルリサーチ本部長

井川 智之

02

中外製薬の中分子創薬

執行役員 研究本部長

飯倉 仁

03

質疑応答

中外製薬の研究から早期開発の特徴

中外製薬株式会社

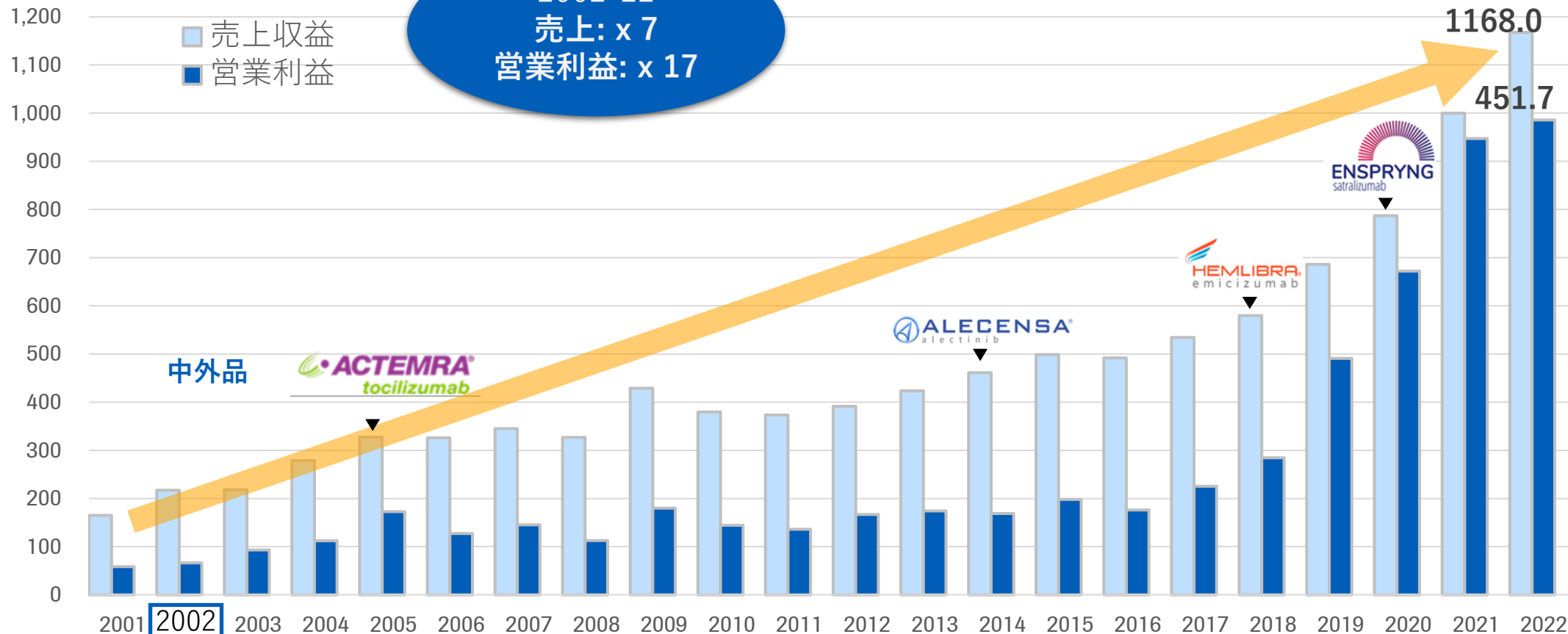
参与 トランスレーショナルリサーチ本部長
井川 智之

2023年12月12日

売上推移に見る中外製薬の成長

➤ 22年に売上1兆円を突破。

Core 売上収益
(JPY b)



Core 営業利益
(JPY b)

ロシュ品

Tamiflu
Herceptin
Rituxan

2002 alliance 9 month

Xeloda
PEGASYS

Copegus
AVASTIN
Tarceva

MIRCERA
Pulmozyme

PERJETA
Bonviva

Kadcyla
ZELBORAF

TECENTRIQ
GAZYVA
ROZLYTREK
FOUNDATIONONE

POLIVY
Evrysdi
RONAPREVE
VABYSMO

中外製薬のR&Dプリンシプル

- ✓ “技術ドリブン”創薬
 - ✓ “最高の品質を持った” 開発分子
 - ✓ “作用機序/バイオロジーに基づいた” 標的疾患選択
 - ✓ “製品価値を最大化する” 臨床開発
-
- 中外R&Dは長い年月をかけて独自の企業文化とマインドセットを確立してきた
 - この企業文化・マインドセットを反映した当社のR&Dに対する姿勢が「R&Dプリンシプル」
 - 「R&Dプリンシプル」を今後も大切にすることでさらに高い研究開発生産性を目指す

中外製薬のR&Dプリンシプル

“技術ドリブン” 創薬

- ・ 中外ならではのユニークで革新的なモダリティ技術で、治療パラダイムを変えられるような、これまでにはない治療薬を創製する
- ・ 私たちの技術で、未解決な病気のアンメットメディカルニーズを克服する
- ・ モダリティ技術に関して、非臨床から臨床のトランスレーショナル研究、臨床から創薬へのリバーストランスレーショナル研究を進め、臨床開発の創薬の効率と成功確率を上げる

“最高の品質を 持った” 開発分子

- ・ 質にこだわり、活性・選択性・薬物動態・安全性・安定性等のあらゆる面で、今の技術で作り得る最高の品質の開発品を作り出す
- ・ 競合品との差別化ポイントを実験データとサイエンスで示す
- ・ ゲームチェンジャーになりえる創薬アイデアなら諦めずに追及する
- ・ 薬物動態/安全性に関して非臨床から臨床の予測精度を高める

中外製薬のR&Dプリンシプル

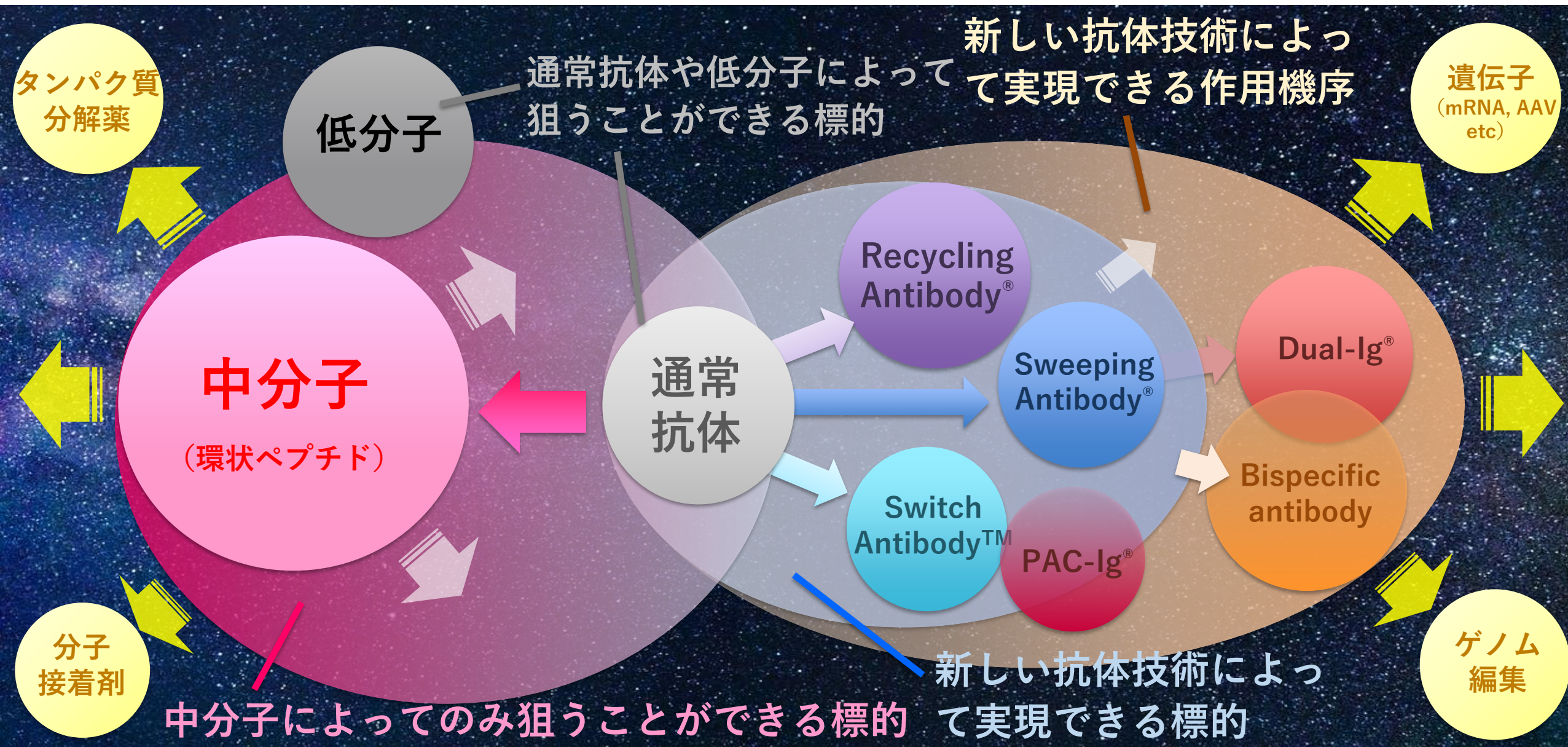
“作用機序 / バイオロジーに 基づいた” 標的疾患選択

- ・ 開発品の作用メカニズムやバイオロジーに基づいて、疾患領域にこだわることなく、最適な標的疾患を選ぶ
- ・ 開発早期段階では製品価格や市場の大きさを見誤りやすいため、患者さんにとっての価値の大きさを大切にする
- ・ 創薬コンセプトを早期臨床開発で検証することで、後期開発での成功確率を高める

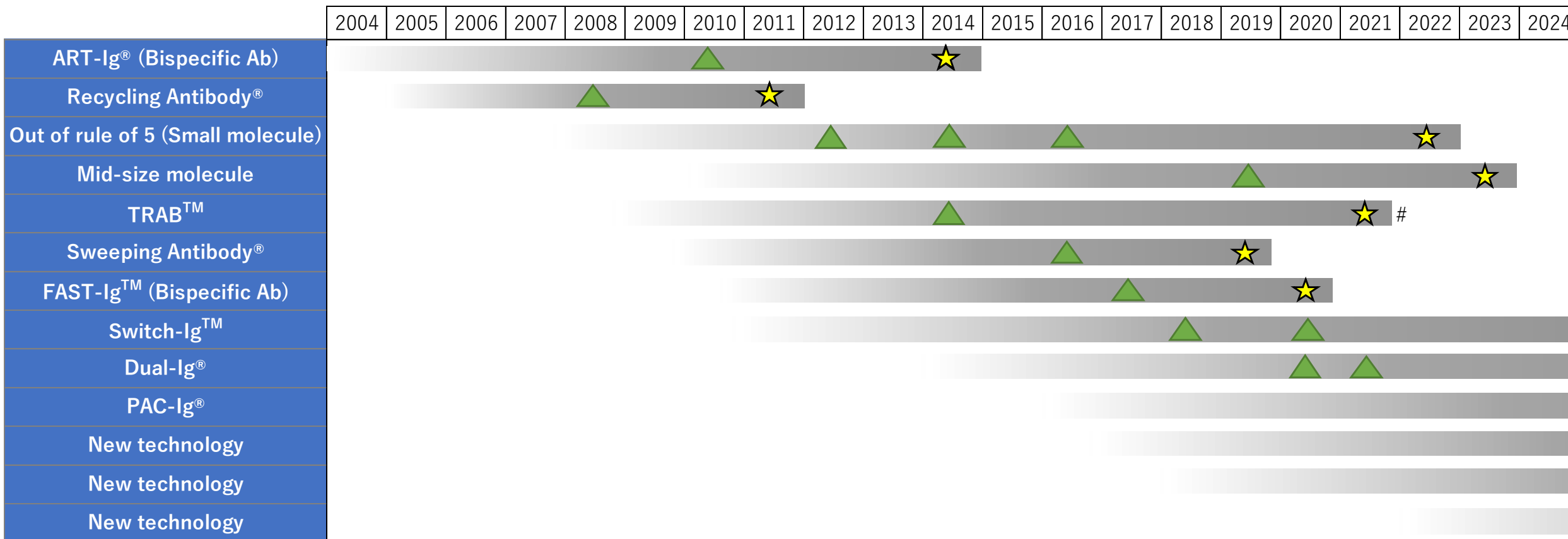
“製品価値を 最大化する” 臨床開発

- ・ 疾患領域を限定せず、開発早期から複数疾患同時開発を進める
- ・ 患者さんのベネフィットと科学的なデータに基づいて判断する
- ・ ロシュ、場合によっては第3社のパートナーと協働し、製品価値最大化を目指す

技術ドリブン創薬で中外製薬だからこそその創薬を展開



技術ドリブン創薬を支える新規技術の開発への長期にわたる 継続的な投資が連続的な革新的医薬品創出に繋がる

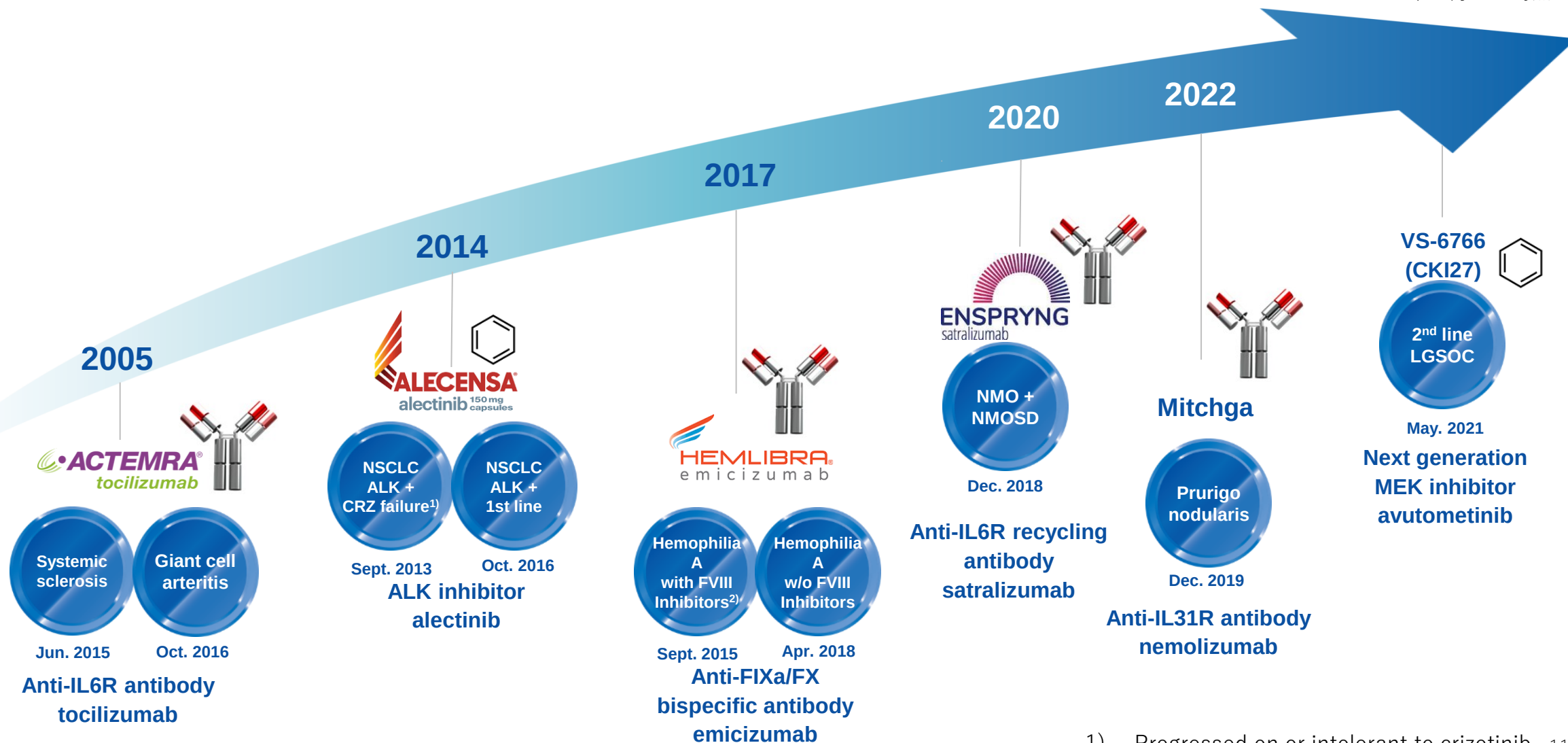


▲ 当社開発ポートフォリオへの追加
★ 臨床試験での技術コンセプト確認

他社によりPoC確認

6品目9プロジェクトがブレイクスルーセラピー指定

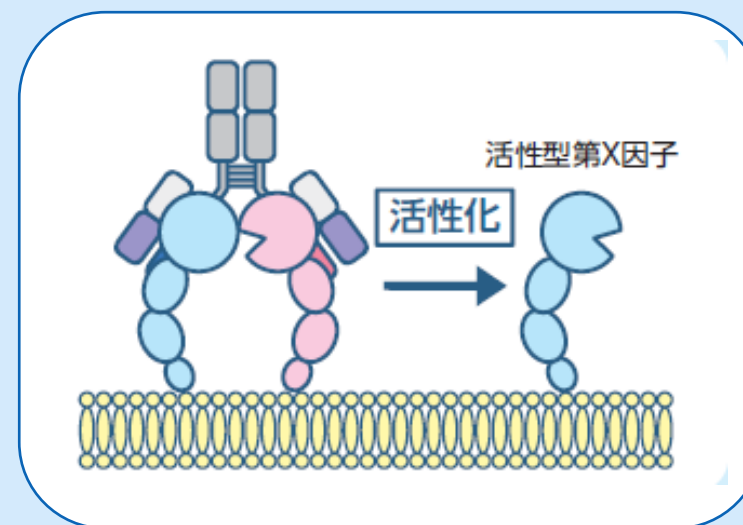
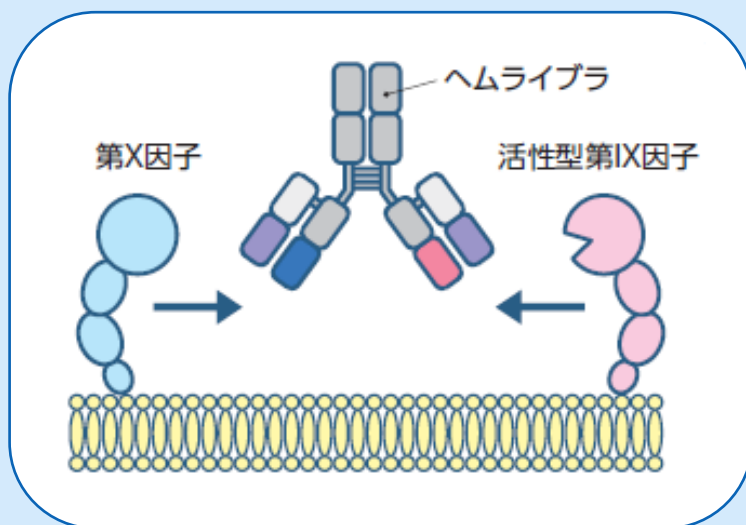
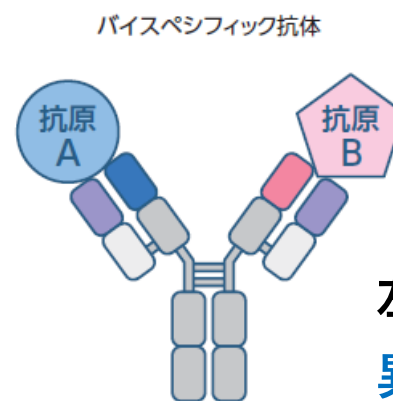
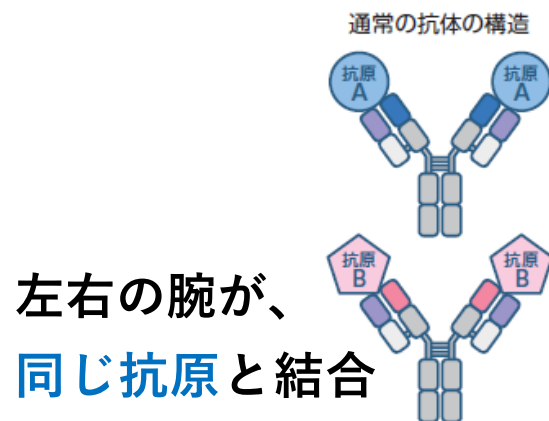
2023年12月12日時点



1) Progressed on or intolerant to crizotinib. 11

2) For prophylaxis, 12 years or older.

疾患領域にこだわらない当社の独自の発想により 生まれたヘムライブラ®



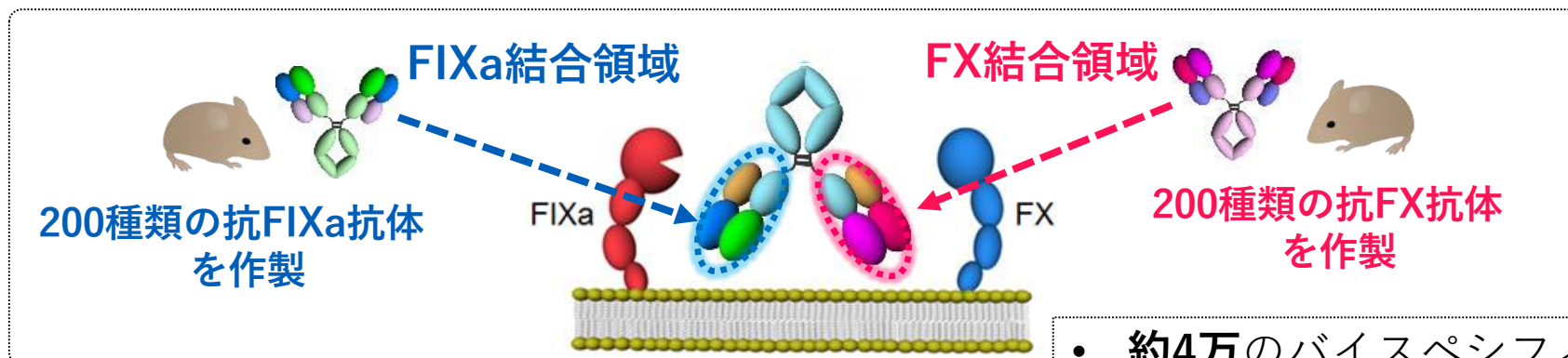
ヘムライブラが、第IX因子と第X因子をくっ付けて、血液を凝固させます。

粘り強く研究を続ける姿勢と品質で妥協しない姿勢が ヘムライブラ®創製につながった

2002年
研究開始

2006年
リード抗体取得

2010年
開発抗体取得



リード抗体の多面的最適化

- ✓ FVIIIa機能代替活性の向上
- ✓ 体内動態の改善（血中半減期の延長）
- ✓ 物理化学的特性の改良
- ✓ 免疫原性の低減
- ✓ 抗体の生産効率の向上

- 約4万のバイスペシフィック抗体のスクリーニングを行い、リード抗体を取得
- 2,000以上の改変抗体を検討

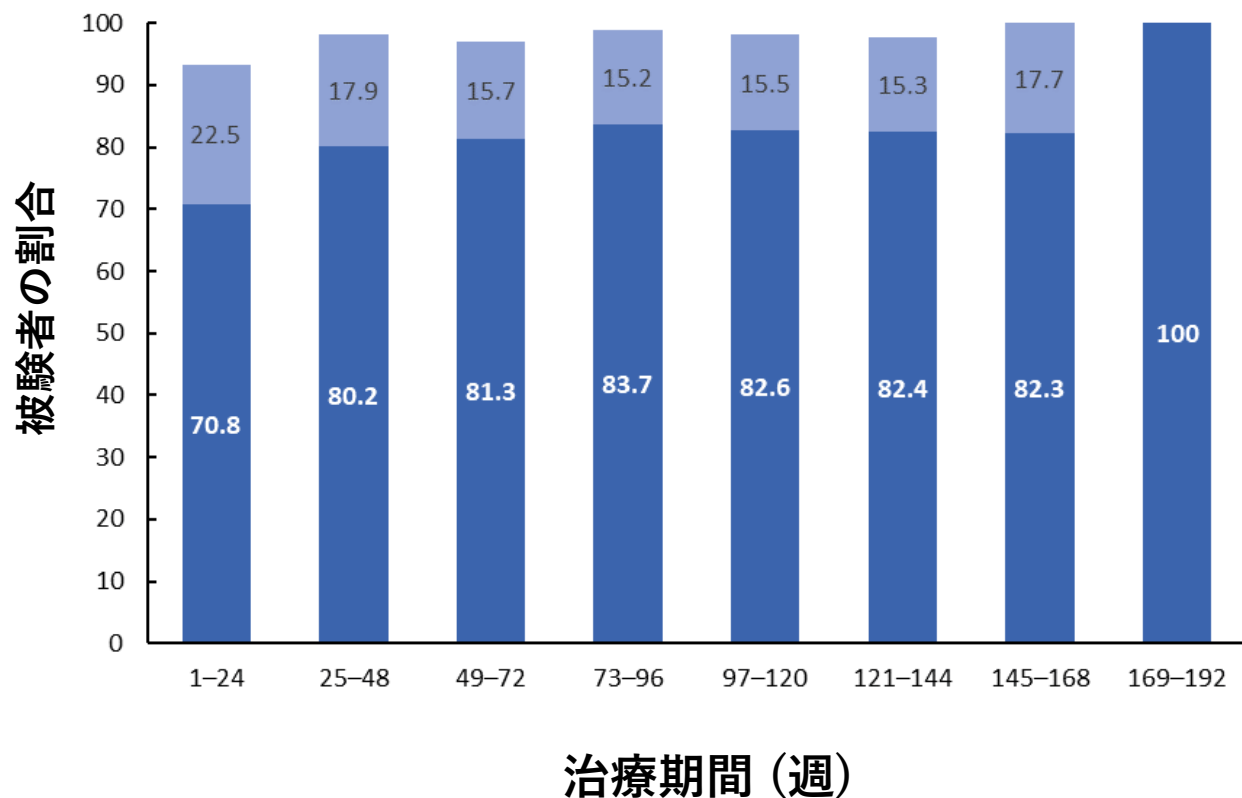
Sampei et al. PLoS One 8 e57479 (2013)

ヘムライブラの創製：ヒト化抗FIXa / FX バイスペシフィックIgG₄

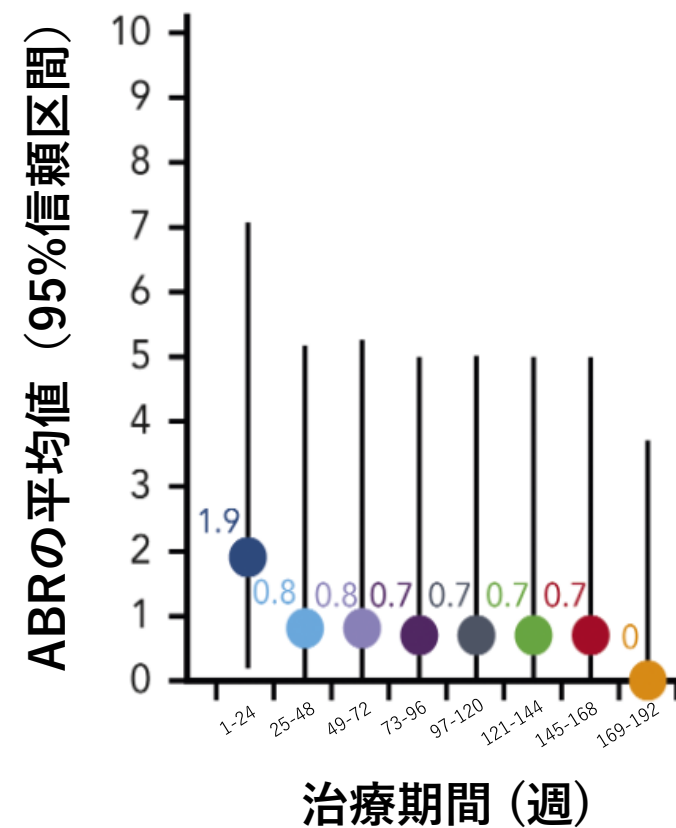
ヘムライブラ®が血友病治療に新たな価値をもたらした

長期間にわたるヘムライブラ投与時のデータから、投与期間が長くなると、治療を要する出血がゼロになっていくことが示された

治療を要する出血が0回または1~3回の被験者の割合



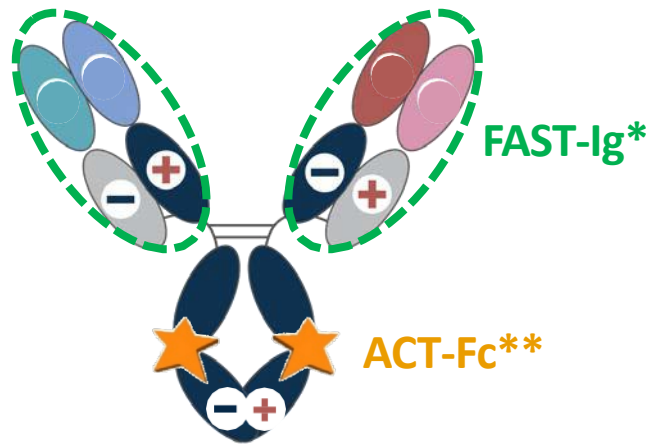
年間出血率



新たに開発された技術を適用することで次世代血友病治療薬NXT007を創製し、現在開発を進めている

作用機序

NXT007は、血液凝固系の第IXa因子（FIXa）及び第X因子（FX）に作用し、FIXaとFXの位置関係を適切に保持することにより、FIXaが触媒するFXの活性化を亢進し、血液凝固反応を促進する（ヘムライブラと同様）



出典：PEGS Boston, 2014を一部改変

目指すプロファイル

- 健康な成人・小児レベルの血液凝固能
- 投与時の利便性の向上

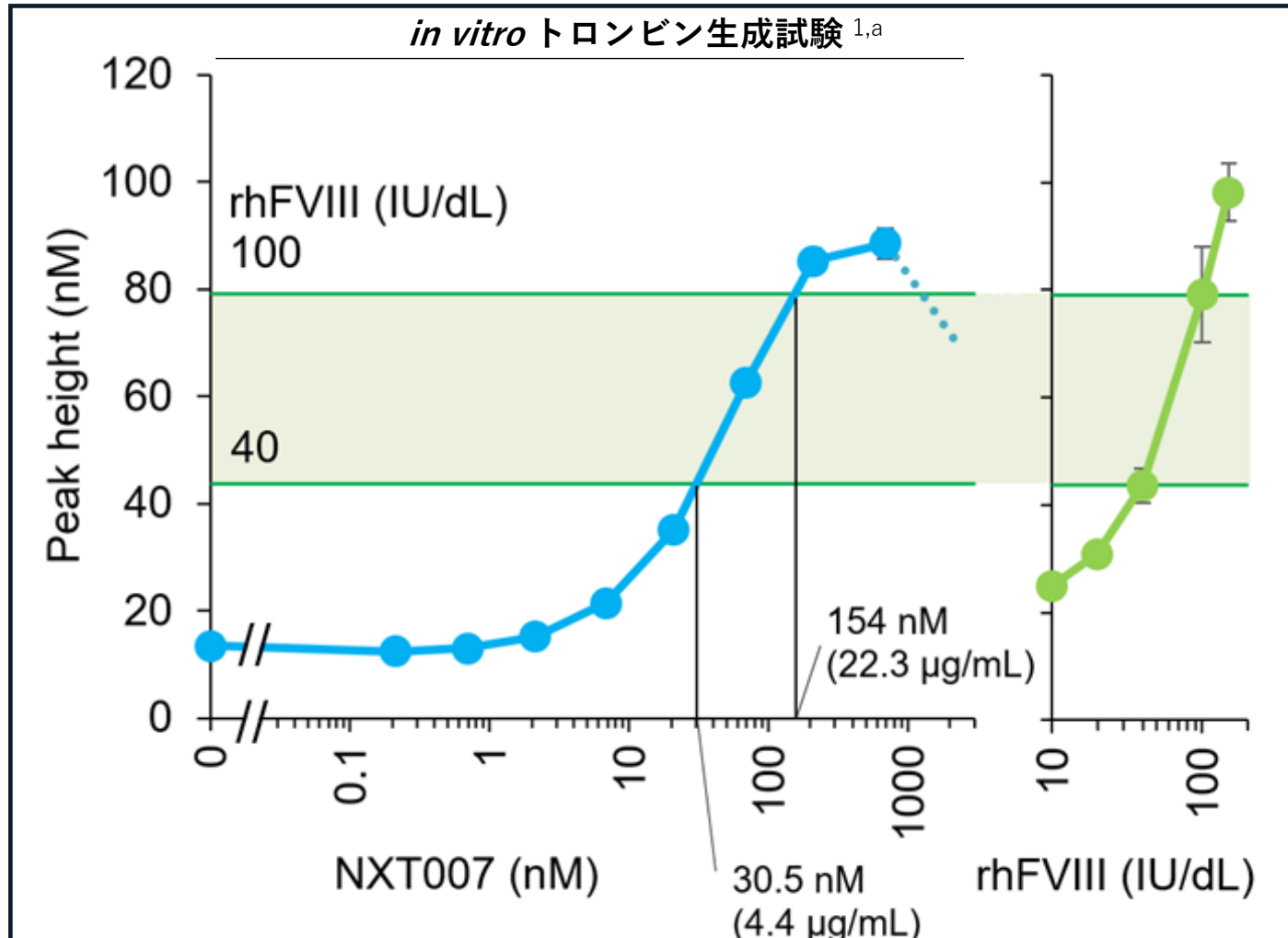
NXT007開発で適用された主な新規技術

- COSMO
 - 多面的分子最適化システム。1リード抗体につき約1300種類の抗体を作り多面的評価。
- FAST-IgTM
 - H鎖とL鎖の電荷的な相互作用を制御しバイスペシフィック抗体の工業生産性の向上を可能にする技術
- ACT-Fc[®]
 - PKプロファイルの改善が期待される技術

• * Four-chain Assembly by electrostatic Steering Technology – Immunoglobulin

• ** Antibody Clearance controlling Technology – Fc region

NXT007により、血友病Aの方において、健常人と同等の血液凝固能を維持できる可能性を示した



非臨床研究データ (*in vitro*)

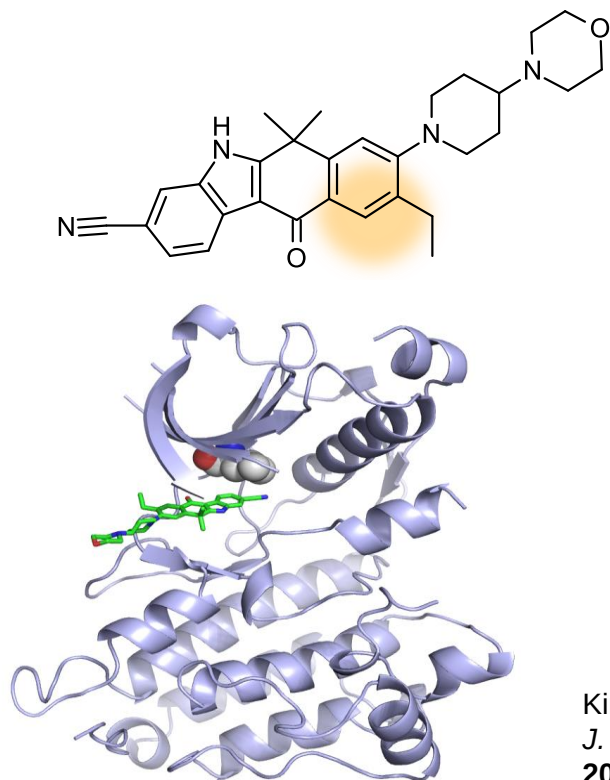
正常血液凝固能

¹ Yuri Teranishi-Ikawa et.al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2023 一部改変

^a tissue factor triggered

品質へのこだわりが生んだアレクチニブ(アレセンサ®)

- 中外製薬の自社創製によるALK阻害剤
- ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対し日/米/欧を含む70か国以上で承認を取得
- 標的の構造情報に基づくデザインにより高い選択性を付与



Kinoshita et al.
J. Med. Chem.
2011, 54, 6286.

インビトロ酵素阻害活性

Tyr kinase	IC ₅₀ (nM)	Ser/Thr Kinase	IC ₅₀ (nM)
ALK	1.9	AKT1	>5,000
ALK F1174L*	1.0	AKT2	>5,000
ALK R1275Q*	3.5	AKT3	>5,000
INSR	550	AuroraA	>5,000
KDR	1,400	CDK1	>5,000
ABL	>5,000	CDK2	>5,000
EGFR	>5,000	MEK1	>5,000
FGFR2	>5,000	PKA	>5,000
HER2	>5,000	PKCα	>5,000
IGF1R	>5,000	PKCβ1	>5,000
JAK1	>5,000	PKCβ2	>5,000
KIT	>5,000	Raf-1	>5,000
MET	>5,000		
PDGFRβ	>5,000		
SRC	>5,000		

* Hotspot activating point mutations in neuroblastoma

Sakamoto et al.
Cancer Cell
2011, 19, 679. 17

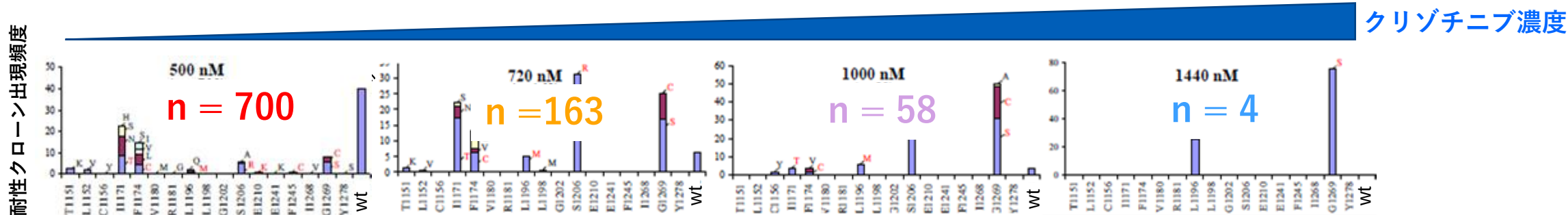
より強い標的阻害により獲得耐性の頻度が低下する可能性

アレクチニブの*in vitro*薬効と臨床暴露の比はクリゾチニブのそれに対し6.8倍あり、アレクチニブの高い選択性がもたらす広い安全域が、高い臨床暴露によるALKのより強い阻害を可能にしている。

ALK 阻害剤	細胞増殖阻害 H2228 ¹⁾	臨床薬物動態			比率
	① IC ₅₀ (nM)	AUC _{0-τ} (ng.h/ml)	臨床ドーズ (mg)	② AUC _{0-τ} より算出 した平均濃度 (nM)	②/①
クリゾチニブ	170	4608 ²⁾	250, 2回/日	853	5.02
アレクチニブ	30	4970 ³⁾	300, 2回/日	1031	34.4

6.8 倍

クリゾチニブの濃度を高くしてALKをより強く阻害することによって耐性クローン出現が減少する。



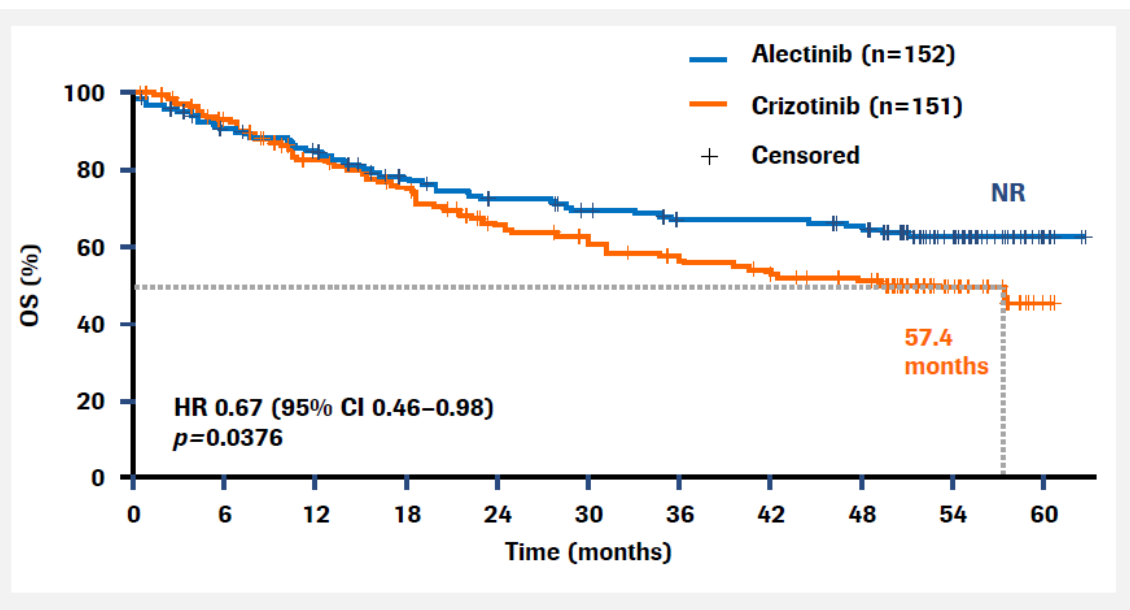
種々の濃度でのクリゾチニブ存在下におけるN-エチル-N-ニトロソウレア処理によるEML4-ALK発現Ba/F3細胞の耐性誘導実験⁴⁾

- 1) Isozaki et al., *Cancer Res.*, **2016**, 76 (6), 1506
- 2) Xalkori PMDA interview form
- 3) alectinib interview form
- 4) Zhang et al., *Chem. Biol. Drug. Des.* **2011**, 78, 999

アレセンサ®によりALK陽性肺がん治療への更なる貢献が期待される

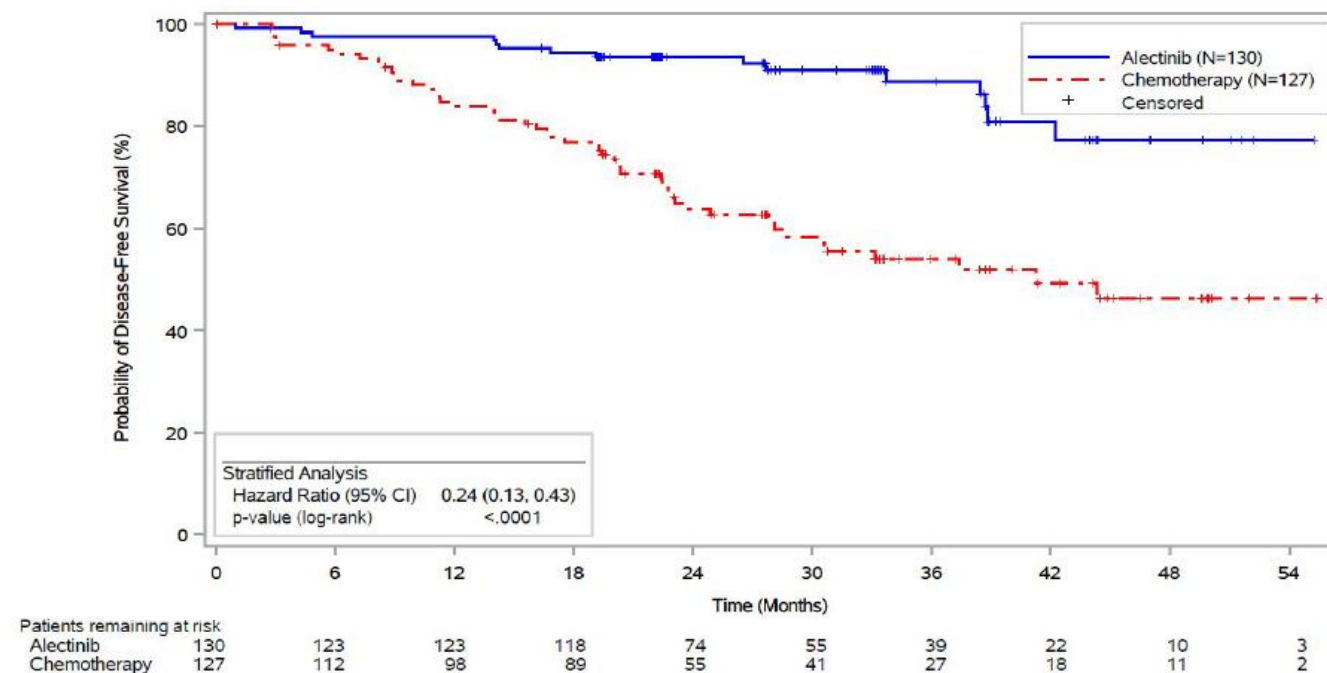
P3 ALEX試験

- アレクチニブがクリゾチニブに対して、OSにおける優位性と良好な忍容性を示した
- 5年生存率は60%を上回った



P3 ALINA試験

- IB~IIIA期のALK陽性NSCLCを完全切除した患者さんにおける術後補助療法として、アレセンサは化学療法に対して再発または死亡のリスクを76%低下



データカットオフ：2019年11月29日 OS：全生存期間 ASCO：米国臨床腫瘍学会 NR：未達

ALEX試験での投与量：アレクチニブとして、600mgを1日2回

日本での承認用量：アレクチニブとして、300mgを1日2回

出典：ASCO20 Virtual ロシュアナリストイベント（一部改変）

出典：2023年12月期第3四半期決算説明会（2023年10月24日）

非臨床コンセプトを臨床で確認後、早期に複数疾患同時開発を進めることで医薬品としての価値を最大化する



販売開始後より
徐々に適応拡大を実施



承認前から
複数疾患同時開発を実施



Phase 1から
複数疾患同時開発を準備中

■ アクテムラ® (トシリズマブ)

9 適応

取得済

2005年6月発売開始以来、免疫疾患を中心に適応拡大を実施。23年9月には悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群に対する適応を追加。

■ クロバリマブ

4 適応
開発中

- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症（申請済み・グローバル）
- ・非典型溶血性尿毒症候群（P3）
- ・鎌形赤血球症（P2）
- ・ループス腎炎（P1）

■ GYM329

2 適応
開発中

- ・脊髄性筋萎縮症（P2/3）
- ・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（P2）

■ エンスプリング®(サトラリズマブ)

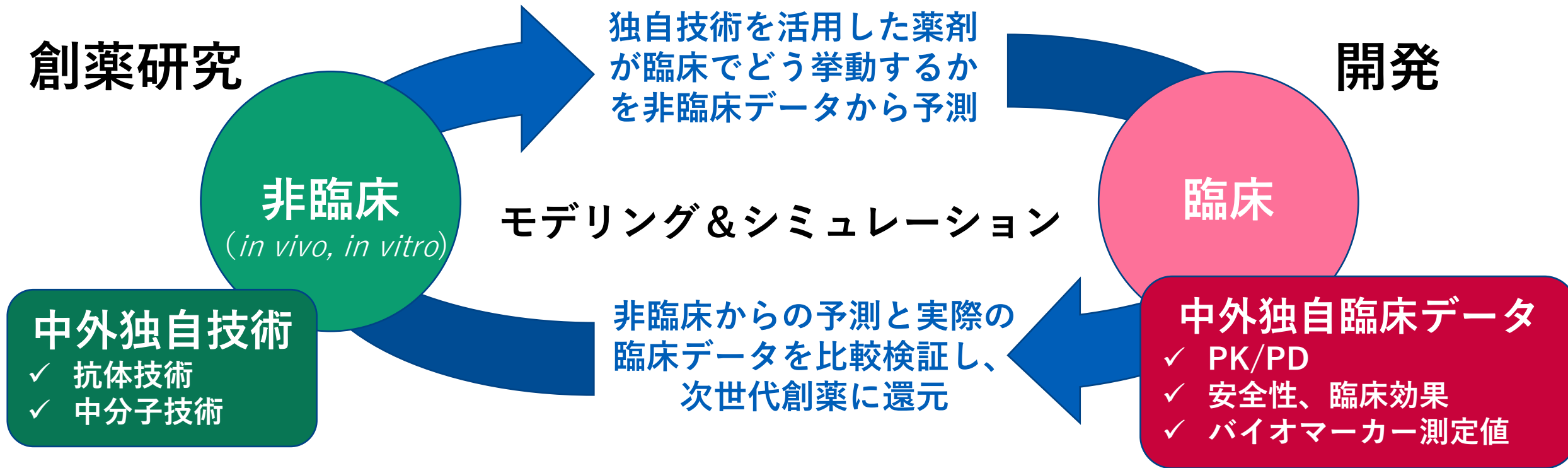
4 適応
開発中

- ・全身型重症筋無力症（P3）
 - ・抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体関連疾患（MOGAD）（P3）
 - ・自己免疫介在性脳炎（AIE）（P3）
 - ・甲状腺眼症（P3）
- （現在は視神経性脊髄炎スペクトラム障害で上市済）

■ RAY121

2022年10月P1開始、P1a試験実施中。複数疾患同時開発に向けてP1b試験を準備中。

独自モダリティ技術のヒト予測技術の強化による 研究開発のスピード・成功確率と競争優位性の向上



このサイクルを回すことで研究開発のスピード・
成功確率と競争優位性の向上を目指す

TOP I 2030 達成に向けて

疾患原因分子
(疾患領域を問わない)

適切な創薬
ターゲットの選択

革新的医薬品
創製技術の開発

次世代抗体技術

低分子創薬技術

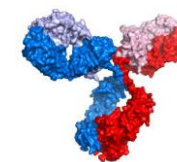
中分子創薬技術

“技術ドリブン”創薬

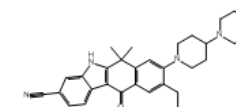
“最高の品質を持った”開発分子

“作用機序/バイオロジーに基づいた”
標的疾患選択

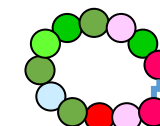
“製品価値を最大化する”臨床開発



次世代抗体



低分子



中分子

『R&Dアウトプット倍増』 ・ 『自社グローバル品毎年上市』

中外製薬の中分子創薬

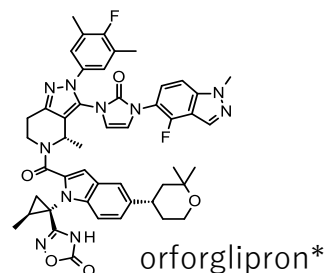
中外製薬株式会社

執行役員 研究本部長
飯倉 仁

2023年12月12日

注目される中分子研究

① 低分子医薬品の延長 (Beyond Rule of 5)



*Eli Lilly and Company は、全世界の開発・販売権を保有

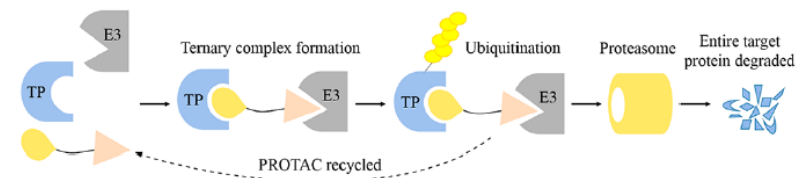
② 核酸医薬



③ 環状ペプチド



④ PROTAC



ペプチド-医薬品複合体

- 疾患部位特異的医薬品

PeptiDream

抗体Mimic

- 抗体の経口化
- 抗体よりも高度な浸透性を指向

Ra Pharma and MERCK
J. Med. Chem. 2020, **63**, 13796
J. Med. Chem. 2021, **64**, 16770
ACS Med. Chem. Lett. 2022, **13**, 1379

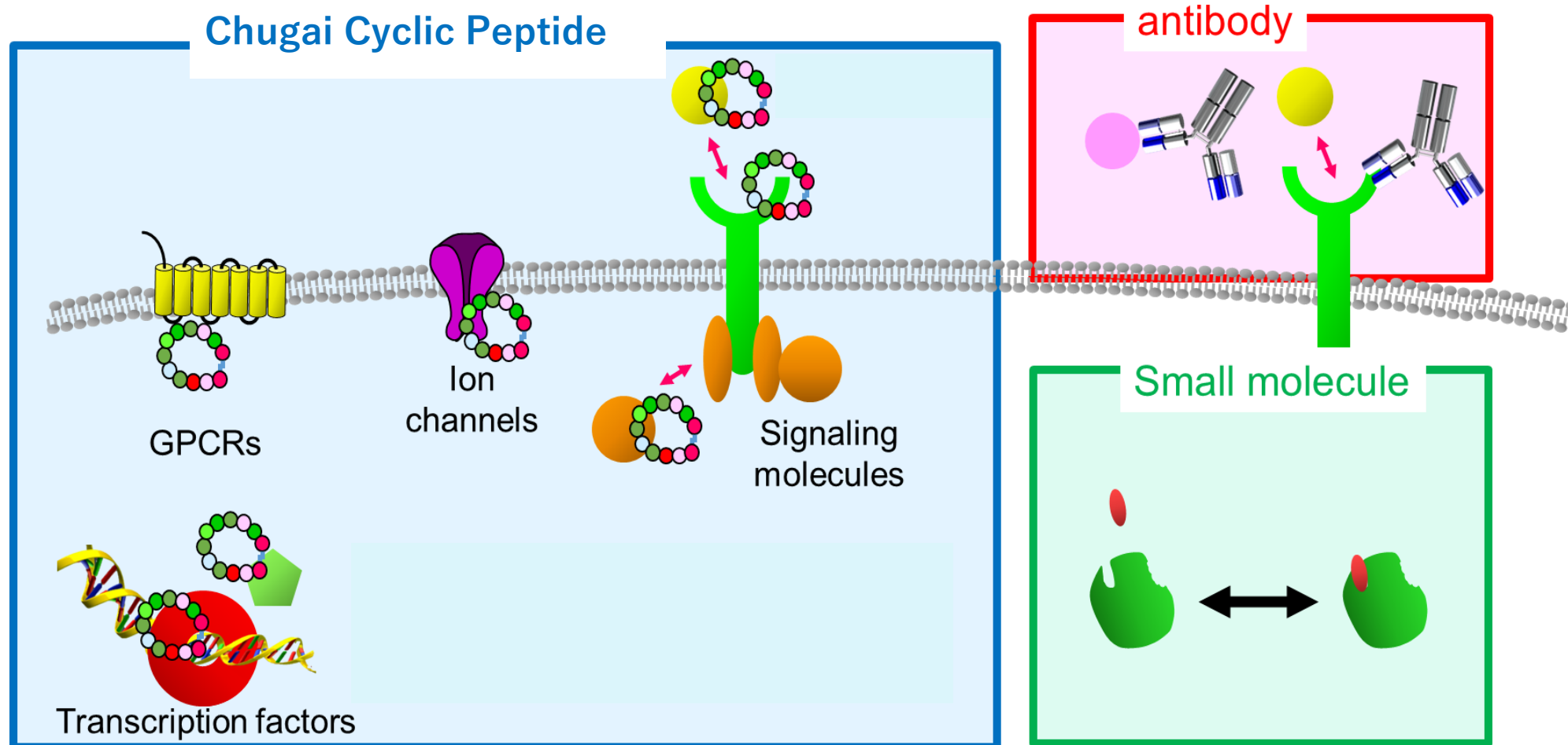
細胞内移行ペプチド

- 抗体でも低分子でも困難な創薬指向

中外製薬
J. Am. Chem. Soc. 2023, **145**, 24035
J. Am. Chem. Soc. 2023, **145**, 16610
J. Med. Chem. 2022, **65**, 13401

中外製薬の中分子創薬： 細胞内Tough Targetに特化した創薬

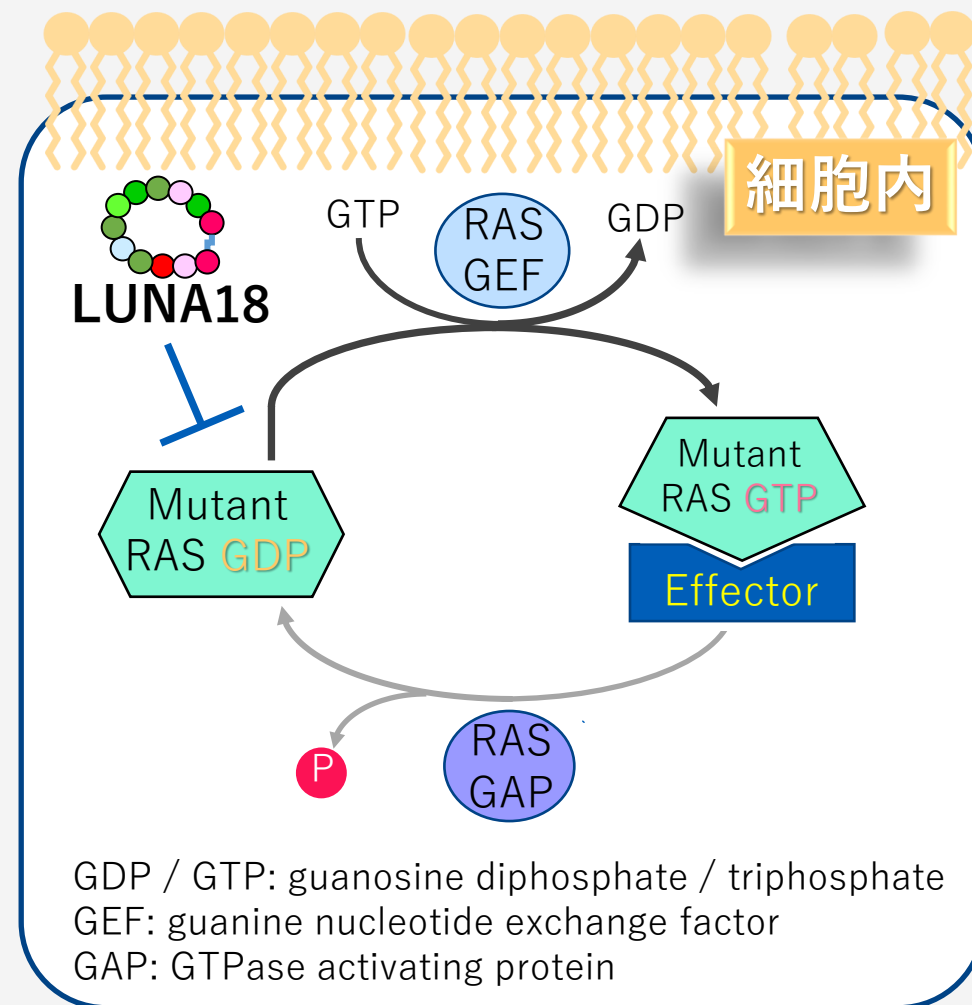
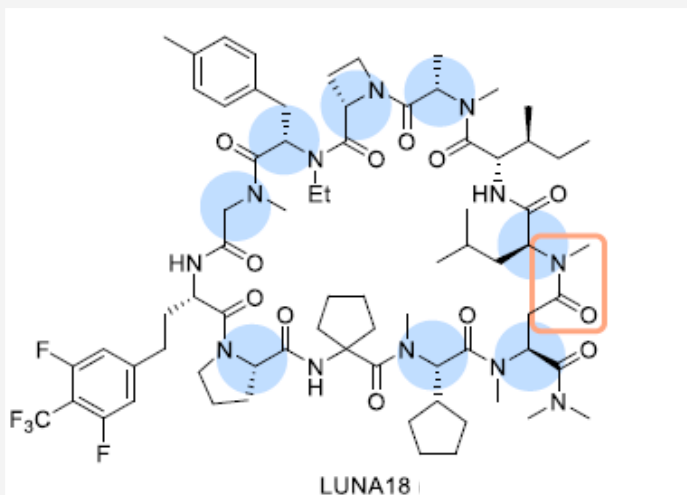
抗体でも、低分子でも困難な創薬標的群に対する新たな創薬手法



中分子技術を用いた最初の臨床試験（2021年10月開始）

LUNA18

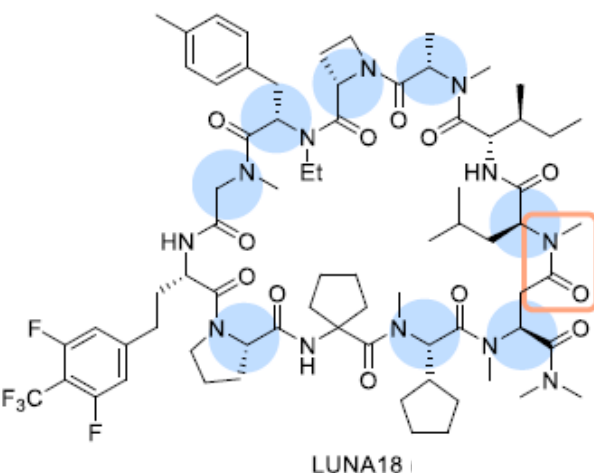
- 経口投与可能な環状ペプチド
- RASとGEFの蛋白質-蛋白質相互作用を阻害（RASの活性化を阻害）
- 様々なRAS 遺伝子異常（変異や増幅）を有する腫瘍細胞の増殖を阻害



LUNA18: 経口投与可能なpan-RAS(GDP) 阻害剤

J. Am. Chem. Soc. 2023, **145**, 24035

In vitro 薬効



Binding affinity to N-, H-, K-Ras: around 50 pM

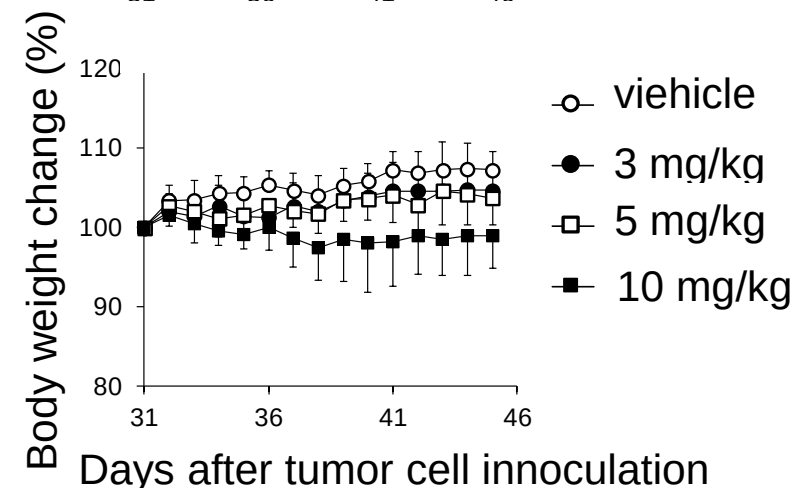
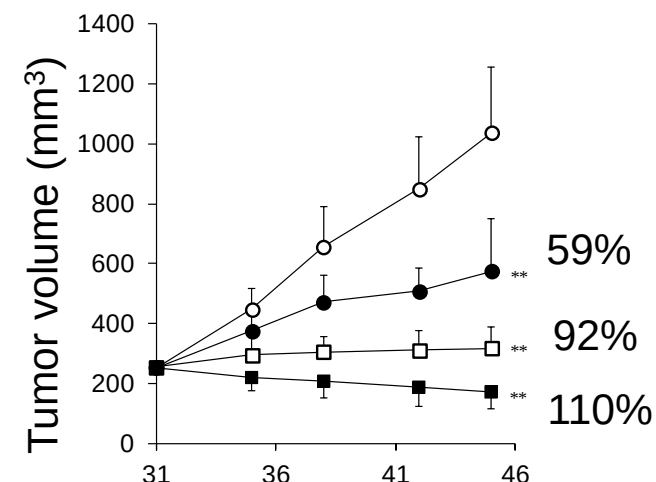
Cell line	Genetic alterations	Cell IC50 (nM) (n = 6)
NCI-H2122	KRAS-G12C	1.4 ± 0.28
NCI-H441	KRAS-G12V	2.9 ± 0.73
GSU	KRAS-G12D	0.17 ± 0.015
A-375	RAS-WT	> 1,000

動物の経口投与 PK

	LUNA18
Mouse BA	21%
Rat BA	22%
Monkey BA	26%
Dog BA	47%

In vivo 薬効

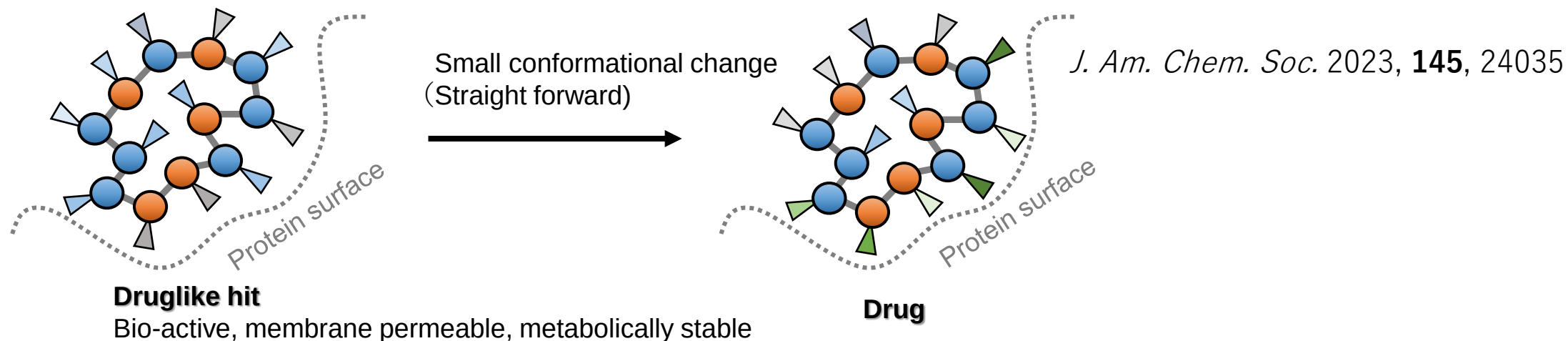
NCI-H441 (NSCLC)



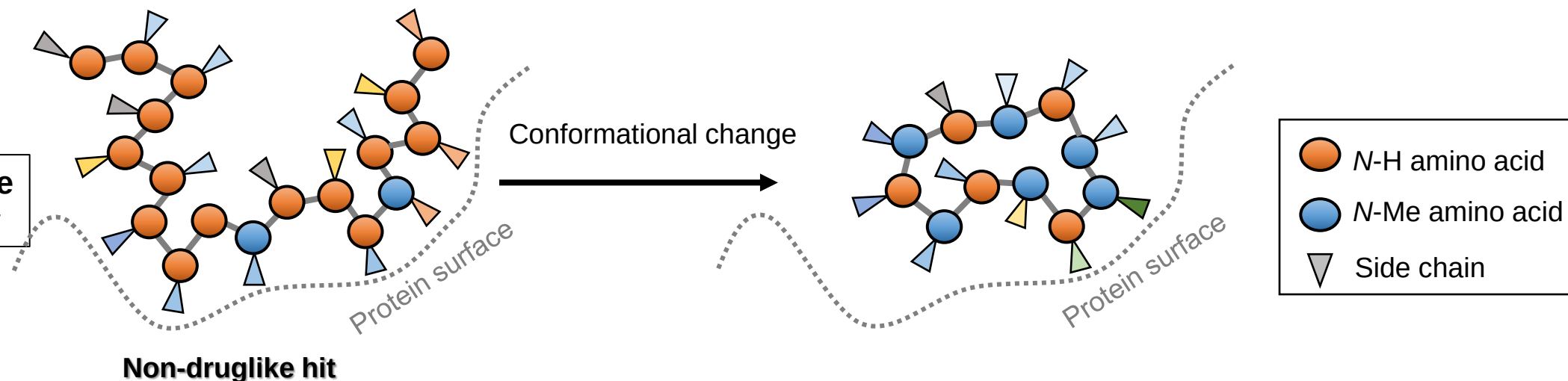
独自戦略：中分子Druglike hitを得る創薬Platform構築

- 低分子創薬が成功してきた理由はDruglike hitからのH2Lにある (Rule of 5)
(ペプチド創薬の発展が限定している理由はDruglikenessの知見が乏しいことにあるという考察)
- 中分子のDruglike Criteriaを世界に先駆けて提案し、Druglike moleculeから成る化合物Libraryを構築した

Chugai



Existing Peptide
Drug Discovery



環状ペプチドのDruglikeness

J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 24035



分子量が小さいほど“Druglikeである”という考えは“思い込み”であった

Rule of 5

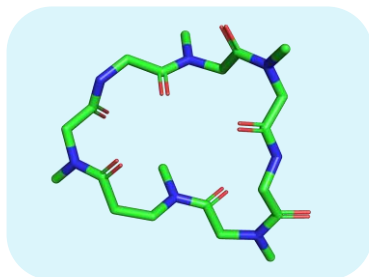
- ✓MW < 500
- ✓CLogP < 5
- ✓No. H-B acceptor < 10
- ✓No. H-B donor < 5

中外製薬の実験事実

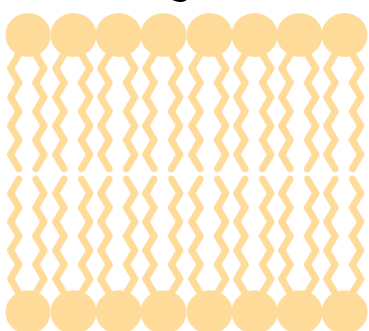
- ✓MW は少なくとも 1500 までOK
- ✓CLogP > 13
- ✓No. H-B acceptor-intraM HB < 10 ?
- ✓No. H-B donor-intraM HB < 5 ?

7残基の環状ペプチド

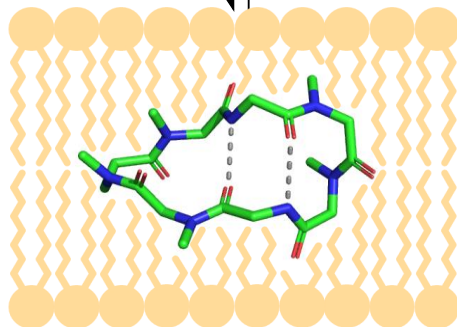
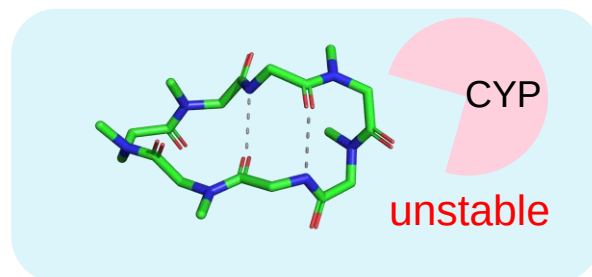
極性ペプチド



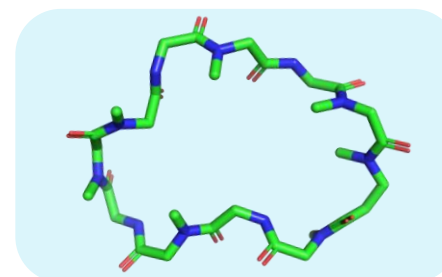
Rigid conformation



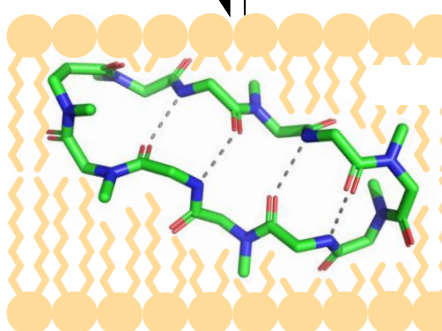
脂溶性ペプチド



11残基の疎水性環状ペプチド



Flexibleな構造変換

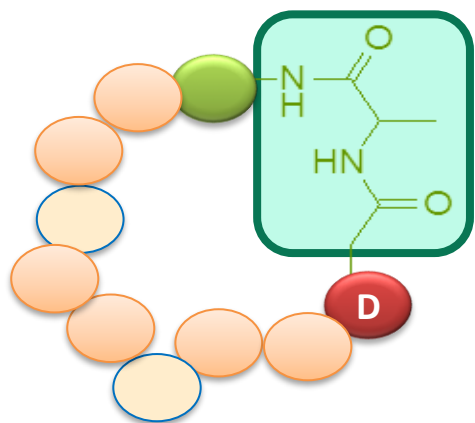


酸化代謝に対して安定
(極性官能基が外を向く)

膜透過可能
(極性官能基は分子内水素結合
により中和される)

Druglike peptideの（暫定）基準

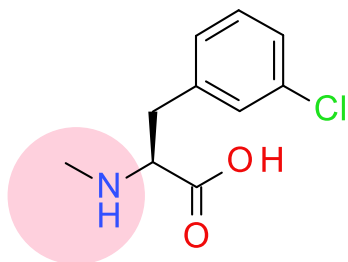
9～11残基から構成される環状ペプチドで、
その半分以上がN-アルキル化されている



✓ 脂溶性化合物に由来する
CYP代謝に抵抗する環化法

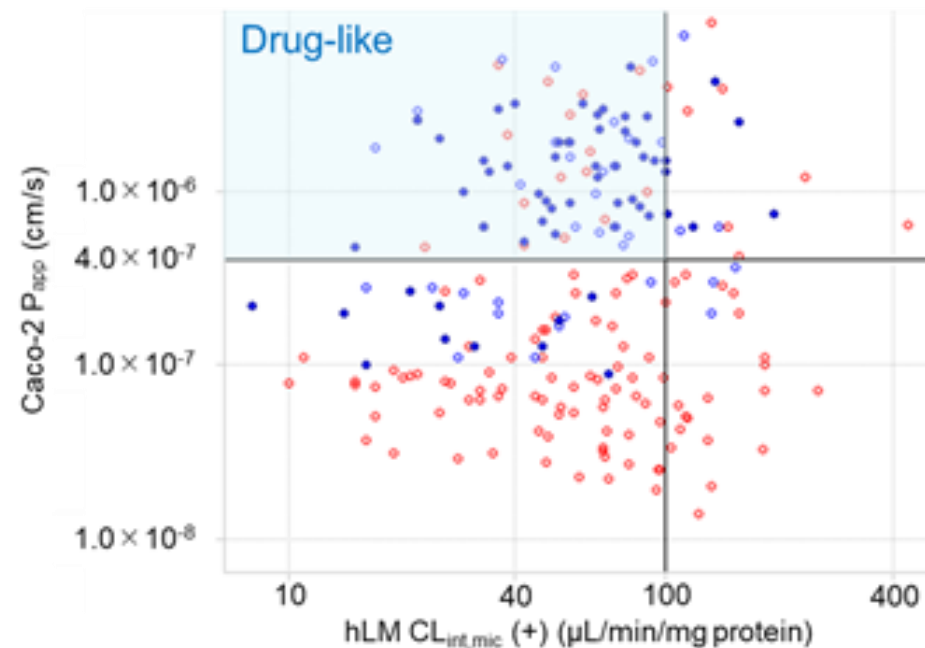
✓ Druglikenessを膜透過性
代謝安定性の両立と定義

✓ N-アルキル化アミノ酸例



J. Am. Chem. Soc. 2023, **145**, 24035

合成評価した化合物のうち、“基準”を満たす
化合物の66%がDruglikeと評価された



	1 st campaign ClogP < 12.9 or N-alkyl < 6	1 st + 2 nd campaign ClogP ≥ 12.9 & N-alkyl ≥ 6
		+
drug-like (hLM-Caco-2)	15/116 13%	63/95 66%

N-Alkyl rich Drug-likeペプチドの一般合成法開発

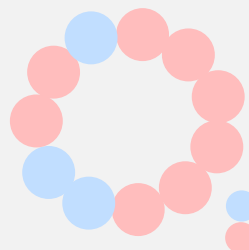
- 従来法では不可能だった、**ランダム**かつ**高度にN-アルキル化**された化合物の**パラレル合成**が可能に。
- 1名の研究者が年間500化合物以上の化合物合成が可能。ほぼ**すべての中分子創薬**を同じ**合成手法**にて推進。

J. Med. Chem. **2022**, *65*, 13401

従来の固相パラレルペプチド合成法

11残基中に2～4つの
N-Meアミノ酸を含む配列でも苦戦

従来法での創薬は非現実的



● N-alkyl amino acid
● N-H amino acid

合成成功率：**54%**
平均収率：**18%**
平均純度：**55%**

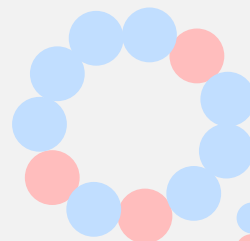
N-Meアミノ酸数7だと
ほぼ0%

“似た不純物”が多すぎて、精製が困難

3つの課題を特定し、克服

構築した一般合成法

11残基中に5～8つのN-Meアミノ酸を含む
drug-likeペプチドをほぼすべて合成可！



● N-alkyl amino acid
● N-H amino acid

合成成功率：**100%**
平均収率：**31%**
平均純度：**97%**

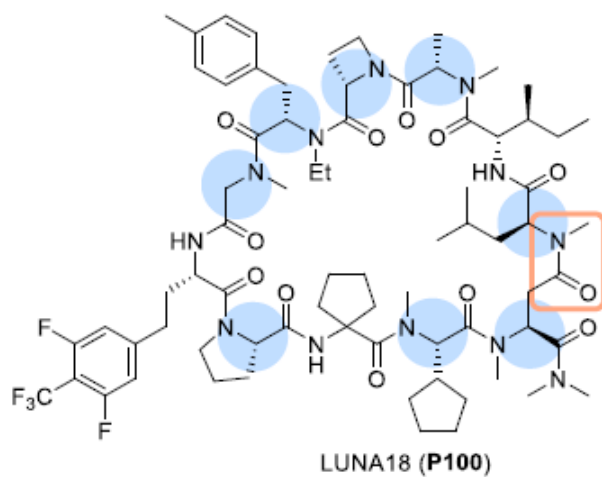


パラレル合成機で効率的に合成

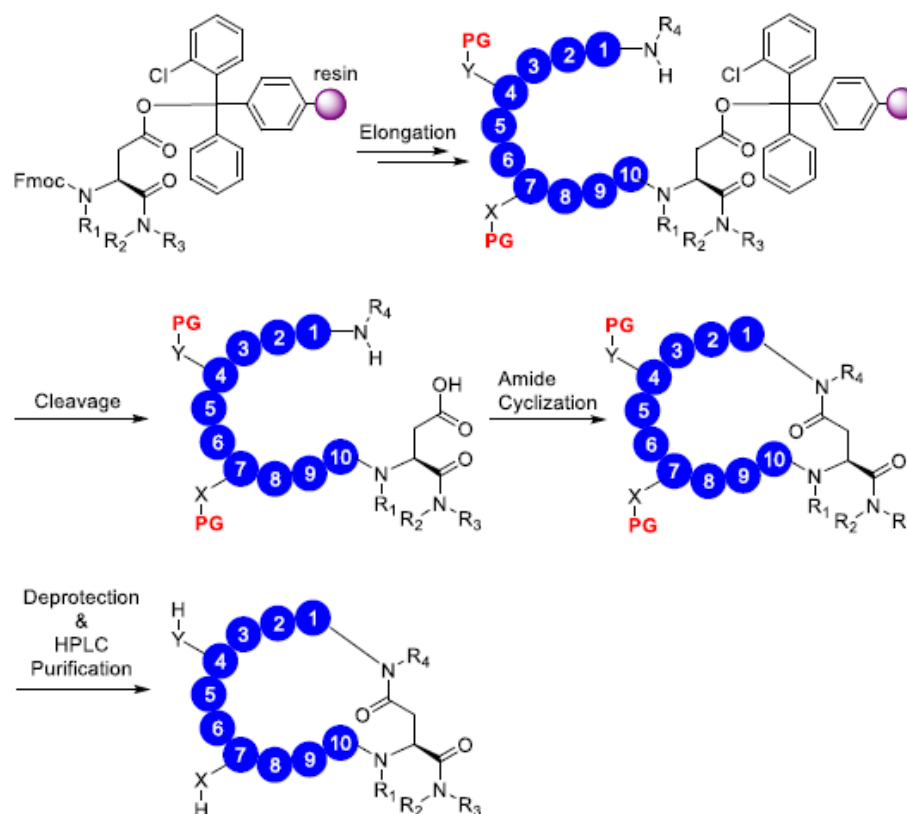
N-Alkyl rich Drug-likeペプチドの一般合成法開発

J. Med. Chem. 2022, 65, 13401

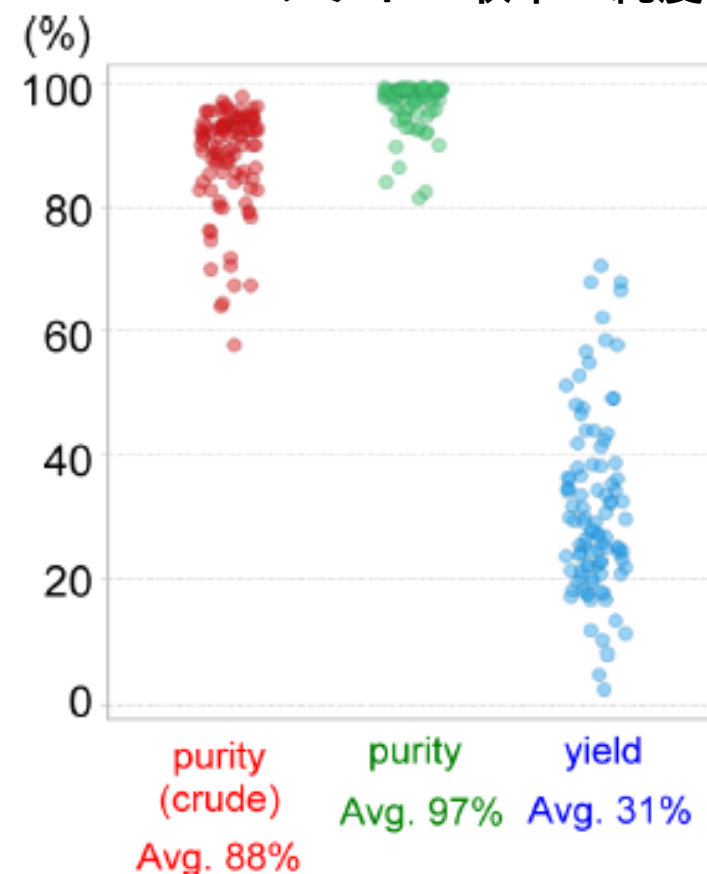
N-alkyl rich環状ペプチド



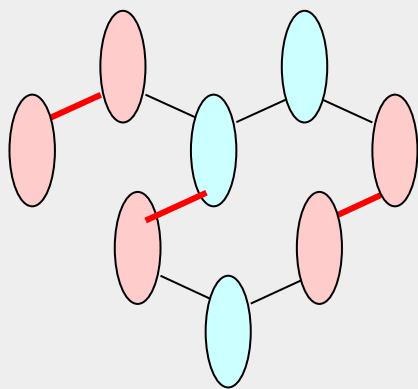
固相合成法



多彩な配列を有する 100ペプチドの収率・純度



BiotechとChemistryの融合による創薬プラットフォーム

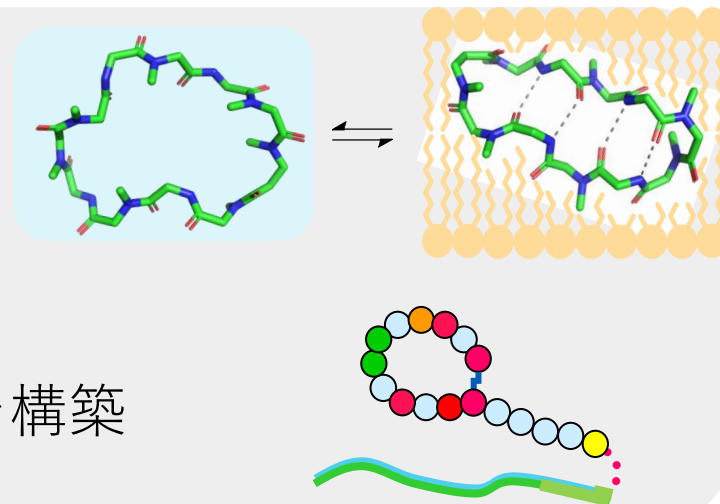


Chemistry:

Drug-likeな基準を構築

Biotechnology:

Drug-likeな 10^{12} 種類のライブラリーを構築



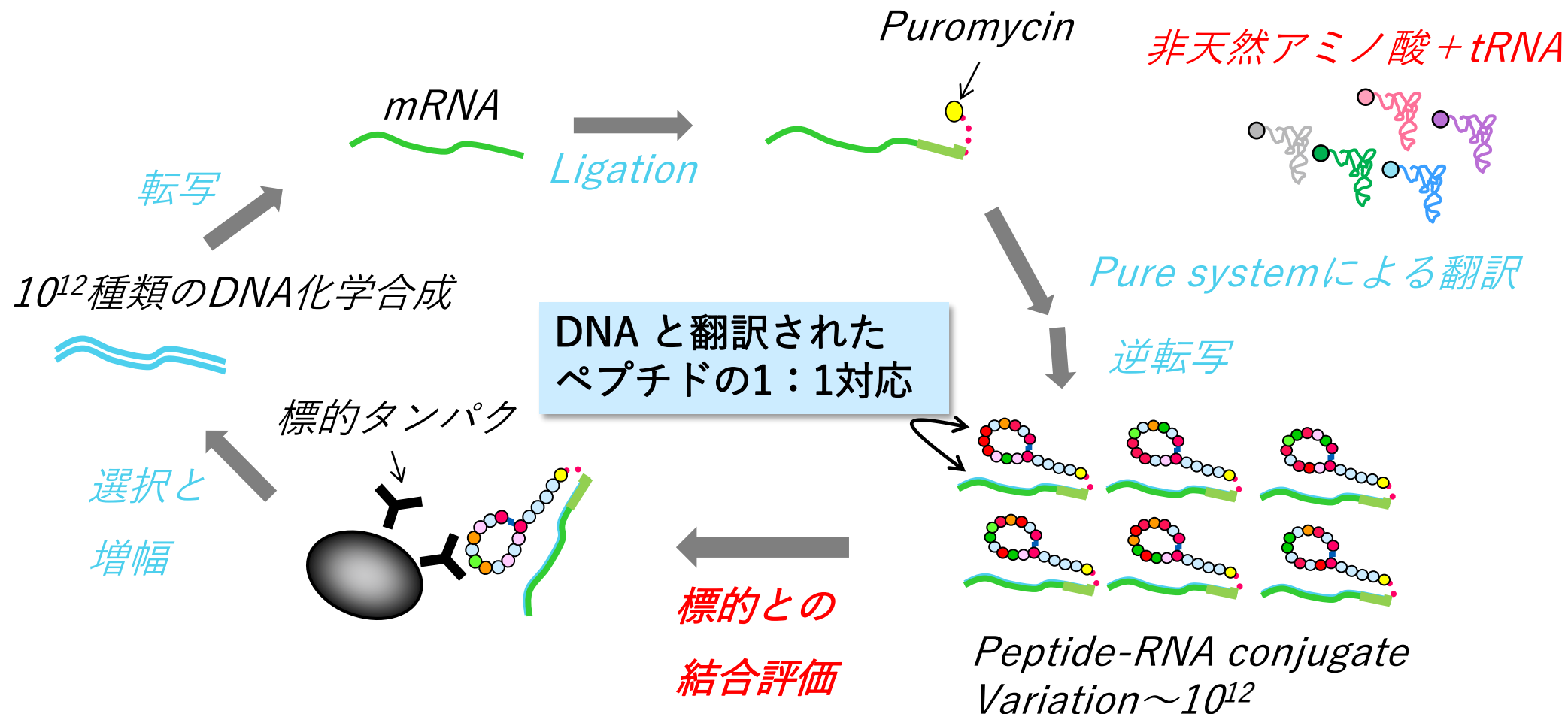
大きな構造変換を含まないH2L

臨床化合物

Chemistry:

化合物最適化による臨床化合物の特定
商用適用可能な工業化生産方法の開発

mRNA display法： 10^{12} 種類のDrug-likeライブラリーの構築



PURESystem : 非天然アミノ酸のBiotechによる翻訳

mRNA AUGUUGCCGG...

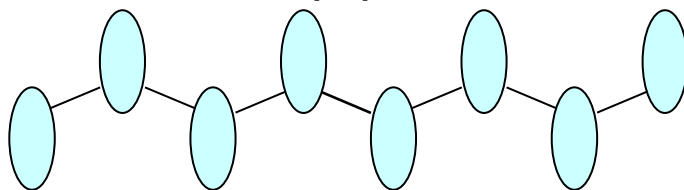


Universal genetic code

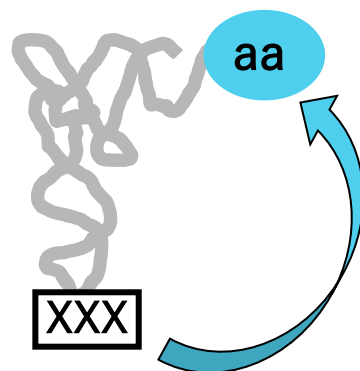
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
			stop	stop	A
				Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
			Gln		C
					A
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Met		Lys	Arg	C
					A
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
			Glu		C
					A
					G



Natural peptide



Aminoacyl - tRNA



mRNA AUGUUGCCGG...

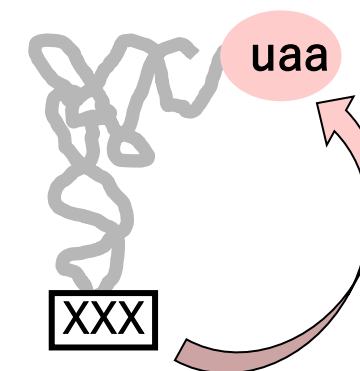
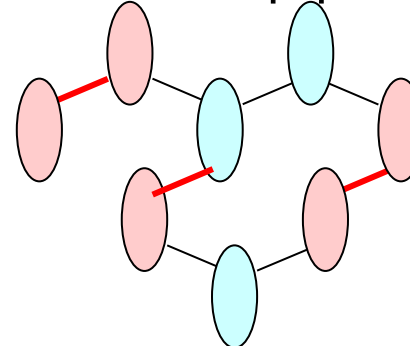


Reprogrammed genetic code *Unnatural-aa(UAA)-Aminoacyl-tRNA*

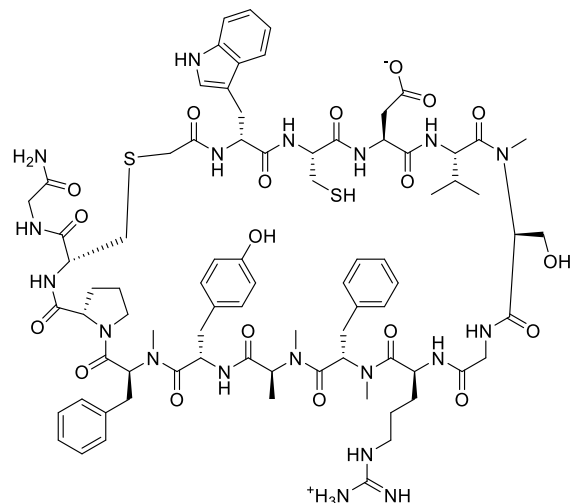
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	uaa		stop	stop	A
				Trp	G
C	Leu	Pro	uaa	Arg	U
			Gln		C
					A
A	Ile	uaa	Asn	uaa	U
	Met		Lys	Arg	C
					A
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
			uaa		C
					A
					G



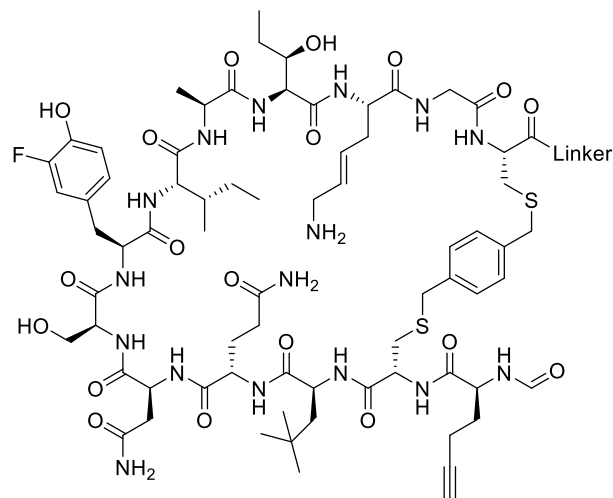
Unnatural peptide



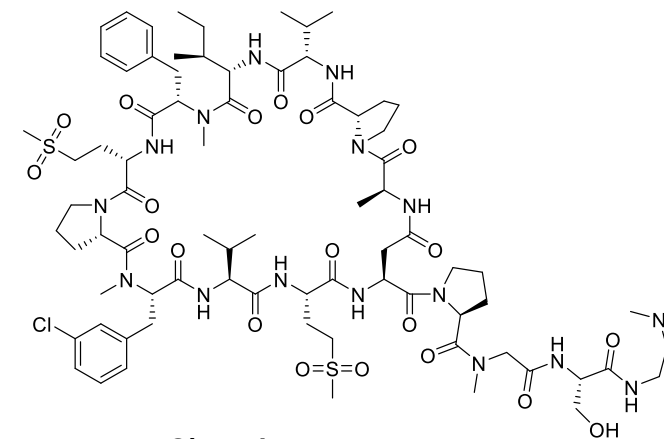
mRNA displayは中分子環状ペプチドの創製に有効



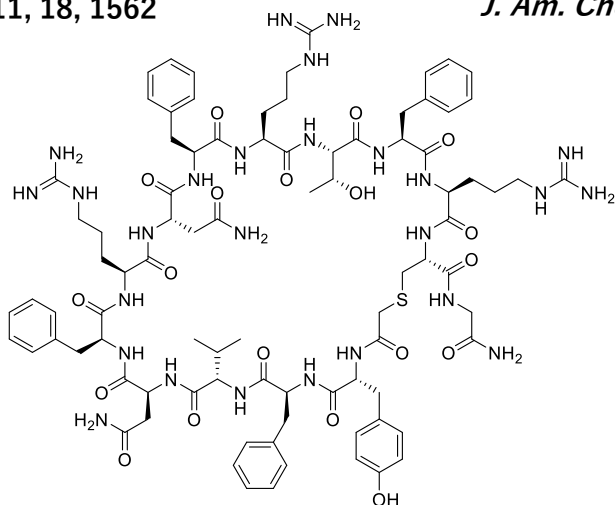
Prof. H. Suga et al.
E6AP inh.
Chem. Biol. 2011, 18, 1562



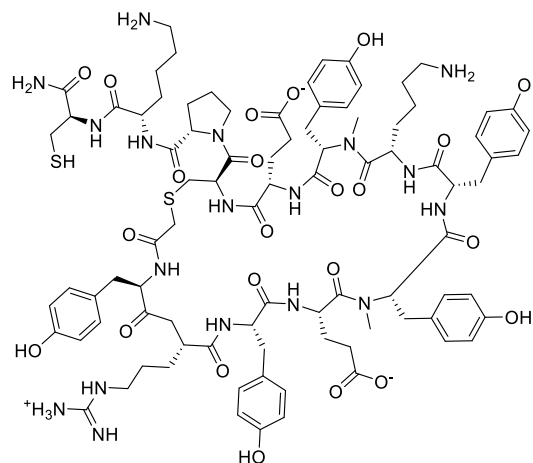
Prof. J. W. Szostak et al.
Thrombin inh.
J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 10469



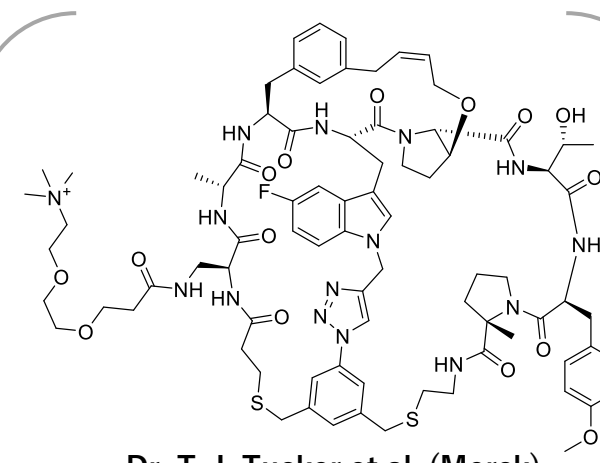
Chugai, our group.
IL-6R inh.
WO2013100132 (2013)



Prof. H. Suga et al.
KRAS(G12D) inh.
ACS Cent. Sci. 2020, 6, 1753



Prof. H. Suga et al.
iPGM inh.
ACS Chem. Biol. 2022, 17, 2284

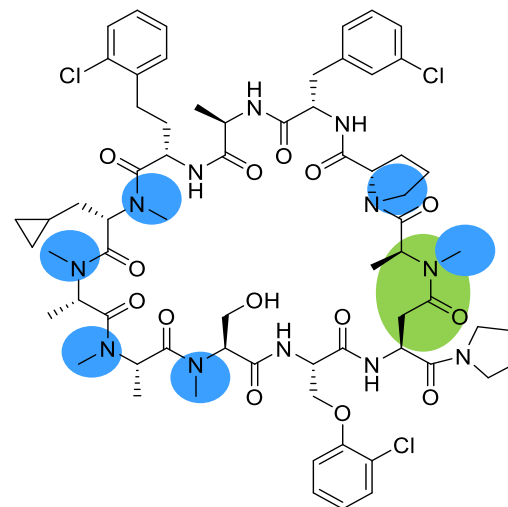
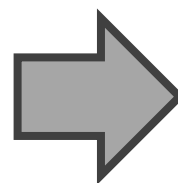


Dr. T. J. Tucker et al. (Merck)
PCSK9 inh. (chemically optimized)
2.9% oral BA w/ permeation enhancer
J. Med. Chem. 2021, 64, 16770

中外製薬のDruglike hit generation技術の現状

- 高度な多様性⇒64個のコドンのうち、32個を活用
- 高頻度で出現する *N*-アルキルアミノ酸に対応可能 ⇒ tRNAの修飾、ARSのエンジニアリングなど
- 医薬品Scaffoldを再現⇒Druglikeな環化法

Pro	MeGly	MeAla	MeVal
MePhe	MeAA(6)	MeAA(7)	MeAA(8)
MeAA(9)	MeAA(10)	MeAA(11)	D-MeAA(1)
AlGly(1)	AlGly(2)	AlGly(3)	CyAA(2)
CyAA(3)	CyAA(4)	Gly	Ile
Thr	L-AA(1)	L-AA(2)	L-AA(3))
L-AA(4)	L-AA(5)	L-AA(6)	L-AA(7)
L-AA(8)	L-AA(9)	D-AA(1)	D-AA(2)
D-AA(3)	b-Ala	AspSMe	MeAspSMe



N-Alkyl, drug-like

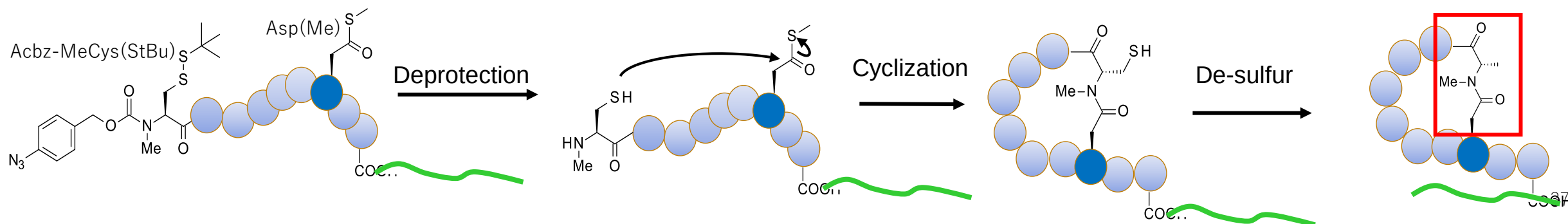
N-H, drug-like

Non drug-like

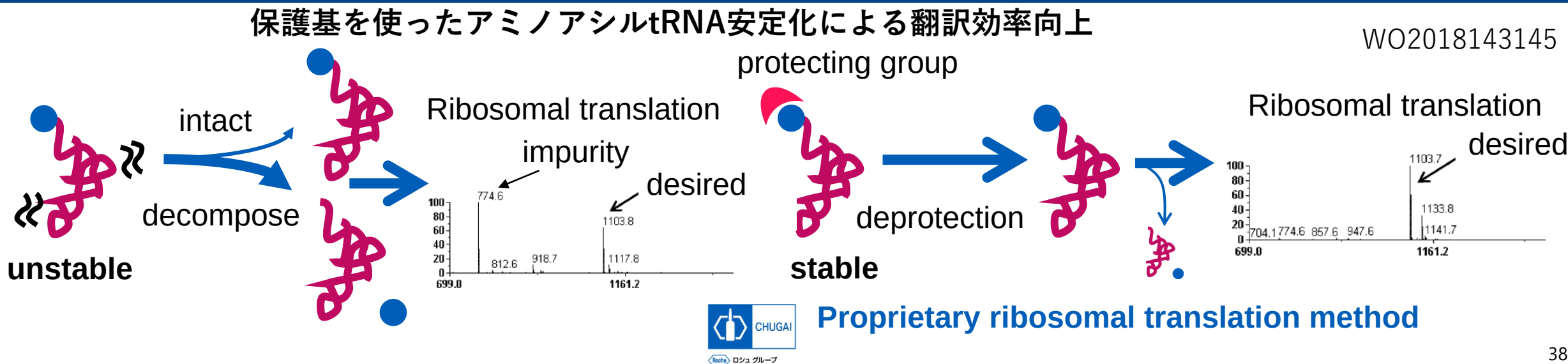
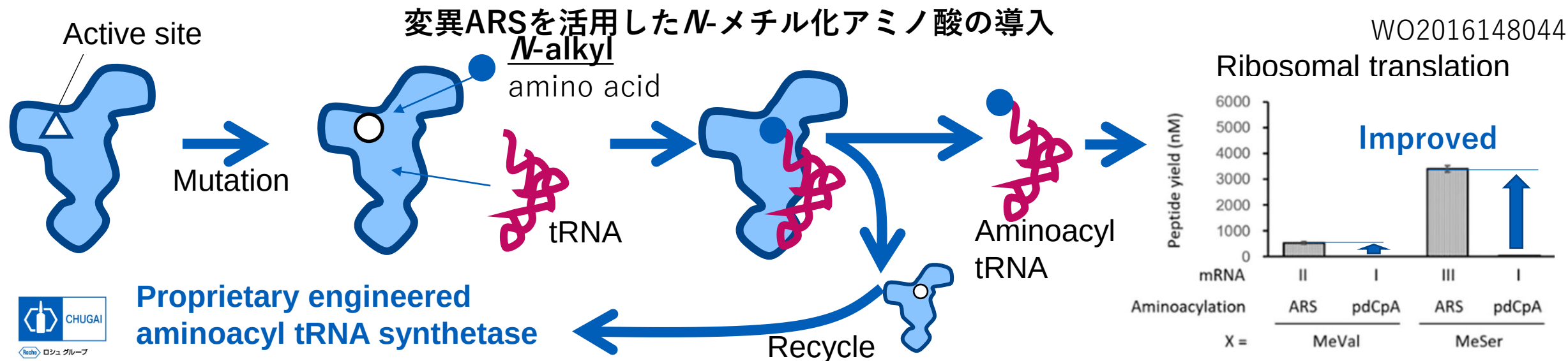
Cyclization point

cyclization point

複雑系（水中、タンパクや核酸の共存下）での特異的な化学反応の実現によるDruglike環化

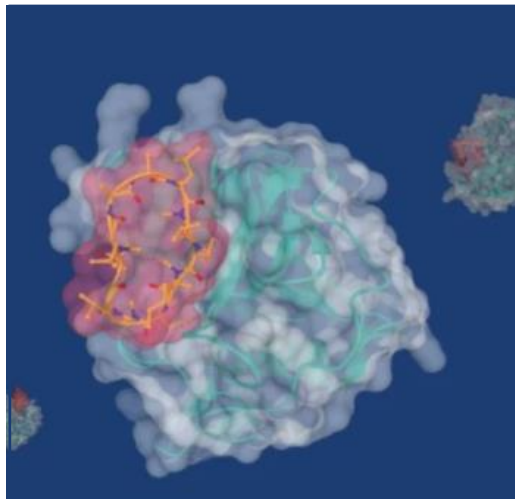


中分子Display Libraryの代表的なBiotechnology

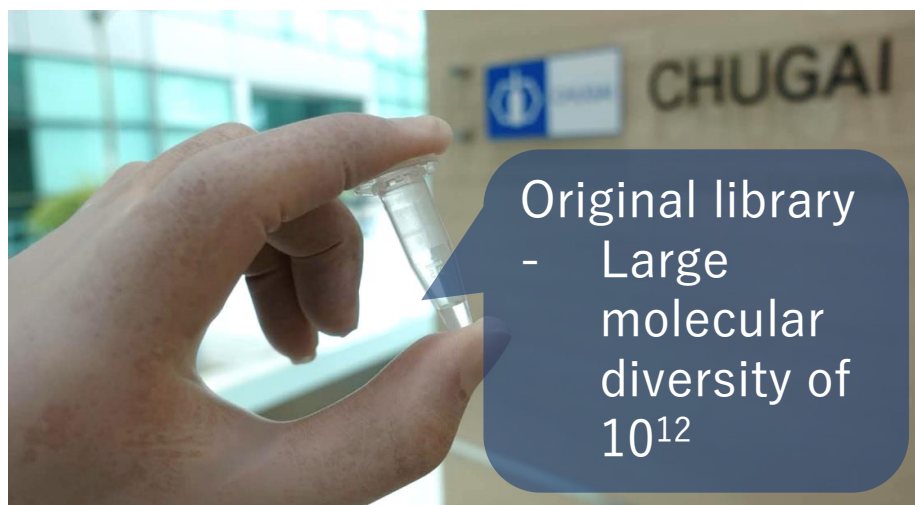


CPRの活用による年間20標的以上へのHit Generationが可能な体制を構築

HTS: High throughput screening
CPR: Chugai Pharmabody Research Pte. Ltd.



- Mid-size molecule
- Cyclic peptide
 - Oral administration
 - Membrane permeability



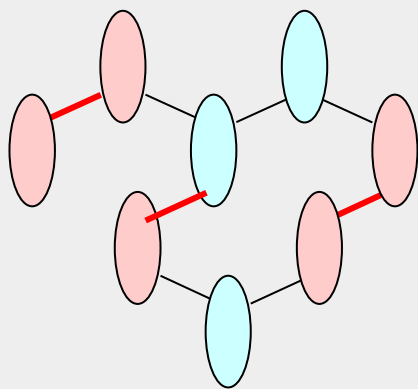
Original library

- Large molecular diversity of 10^{12}

- High-throughput Screening platform
- Identify binders to many targets
 - Semi-automated system



BiotechとChemistryの融合による創薬プラットフォーム

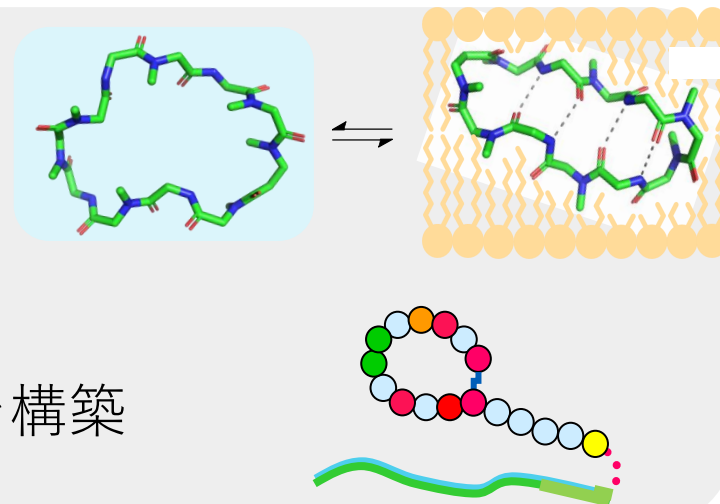


Chemistry:

Drug-likeな基準を構築

Biotechnology:

Drug-likeな 10^{12} 種類のライブラリーを構築



大きな構造変換を含まないH2L

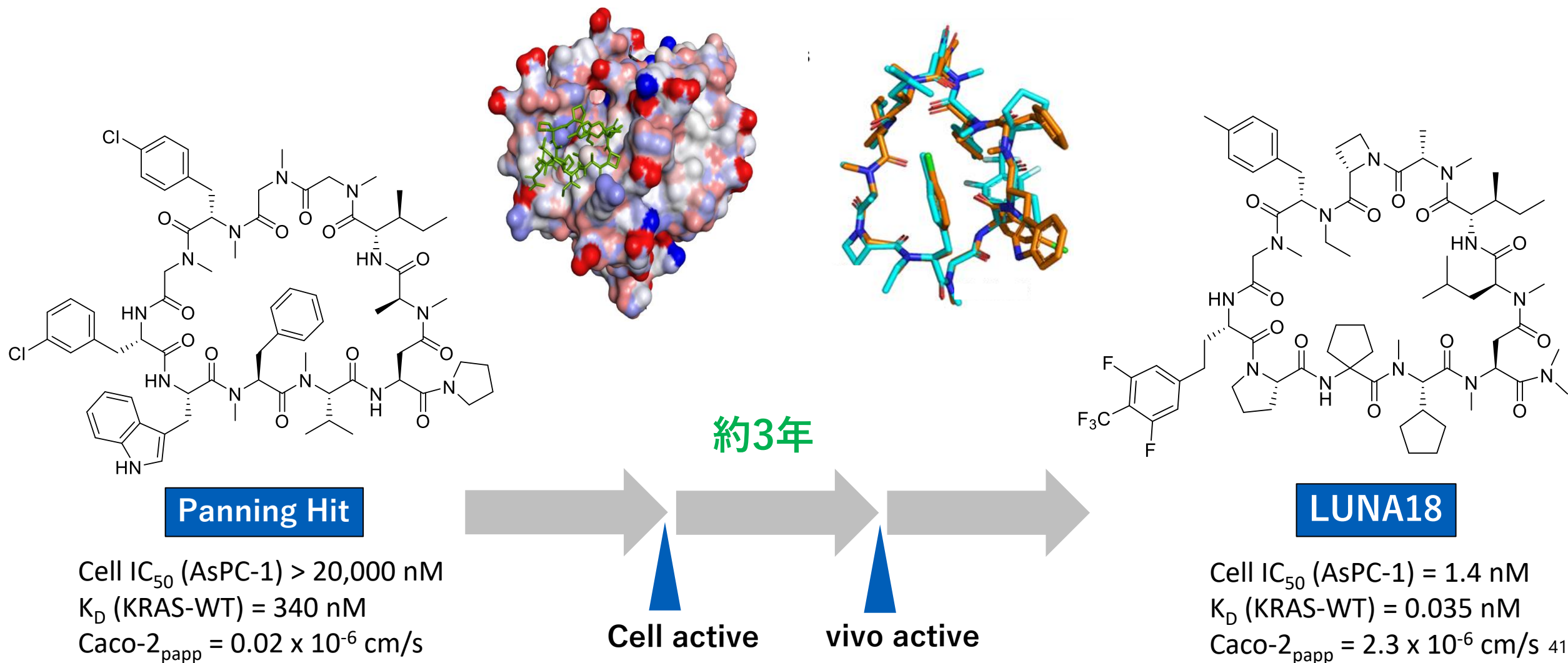
臨床化合物

Chemistry:

化合物最適化による臨床化合物の特定
商用適用可能な工業化生産方法の開発

ChemistryによるH2L：LUNA18の創製

J. Am. Chem. Soc. 2023, **145**, 16610



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年までに構築



稼働時期	2020年 稼働	2003年 稼働	2022年12月稼働	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

FJ2: “超高活性”中分子に対応可能な設備



- 高い薬理活性かつ難物性の化合物を安全に取り扱うことのできる「アイソレーター」を導入
- 気中濃度 $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下という世界最高レベルの極めて気密度の高い封じ込めレベルを達成
- 国際製薬技術協会*による Innovation部門の「2023 Facility of the Year Awards（年間優秀施設賞）」を受賞

*国際製薬技術協会（ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering）

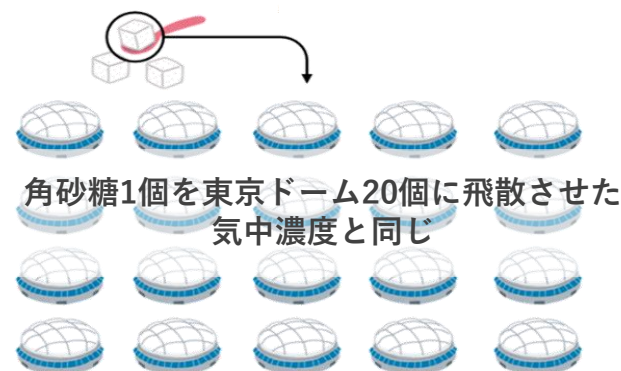


CATEGORY WINNER
Innovation



ISPE Annual Meeting & Expoでの授賞式

封じ込めレベル $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下



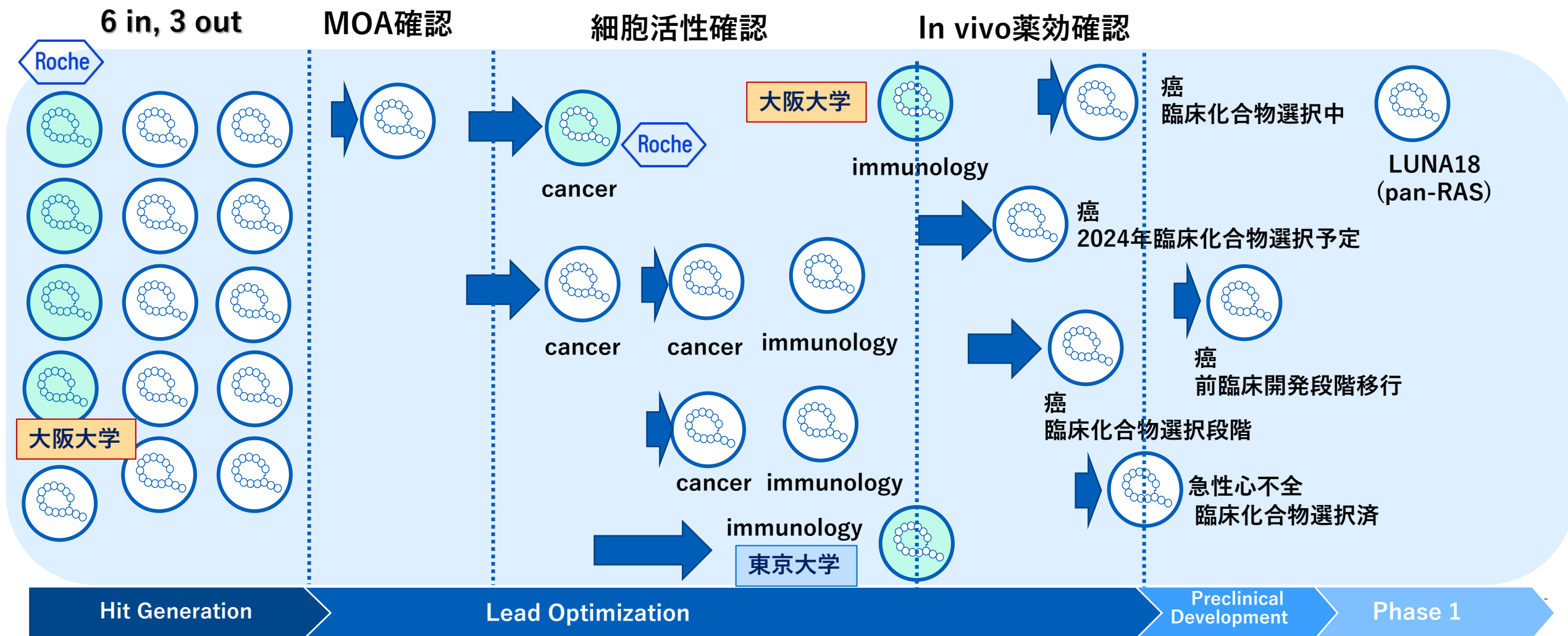
 CHUGAI

 Roche ロシュ グルー

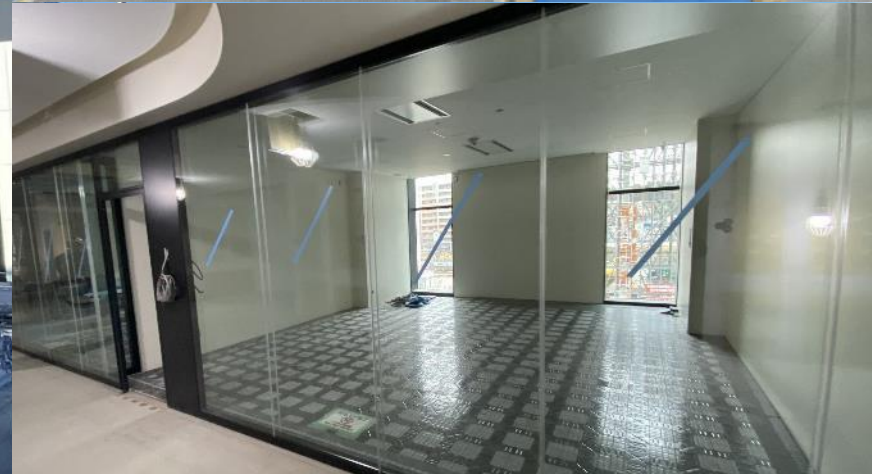
 **Preclinical Development**

44

2023年から毎年連続したポートフォリオインを目指す

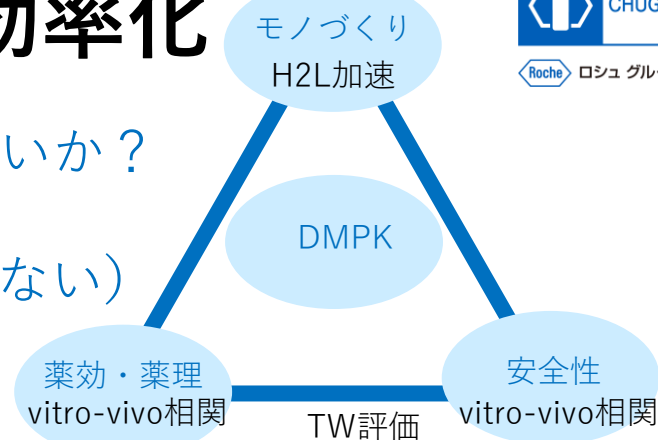


中外ライフサイエンスパーク横浜 2023年4月から本格稼働



脱サイロ：創薬プロセス“見える化”による効率化

- ・ 1つの部署の3FTE増加で、本部全体の20FTE減少に繋がる部分がないか？
- ・ “技術開発すれば”解決できるのに解決していない部分が無いのか？
(技術的なToughさでプロジェクトに時間を費やしているのは構わない)

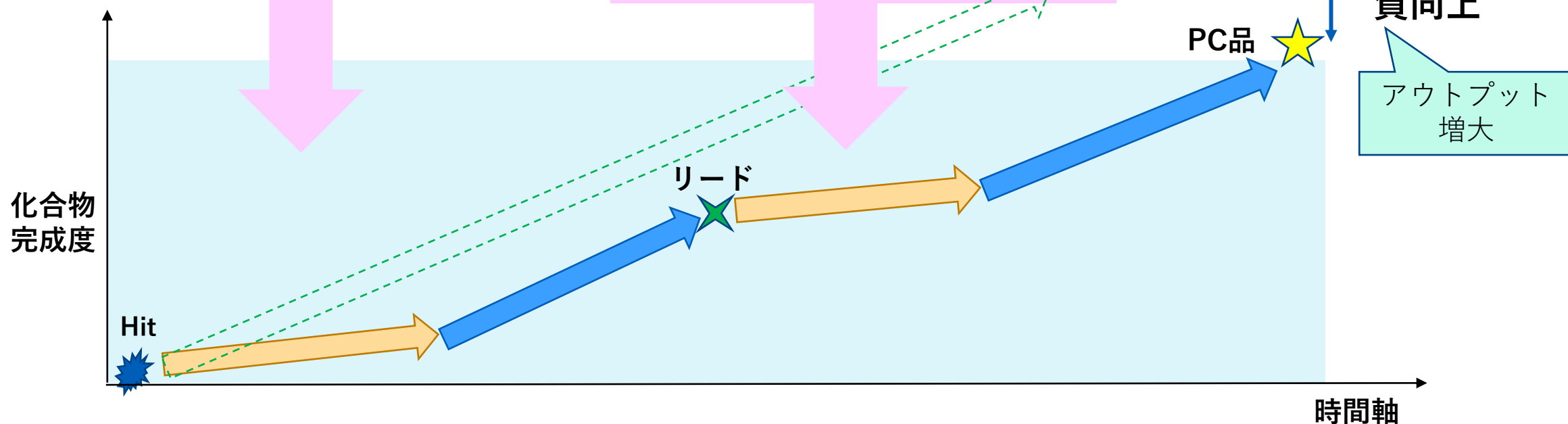


“真実を見る技術”による効率化

- ・ vivoを予測するvitro技術の強化
- ・ マウスやラットPKからサルPK予測
- ・ 薬効試験での安全性項目評価

マネジメントによる効率化

“必須項目”を特定せずに、H2L活動している期間の最小化

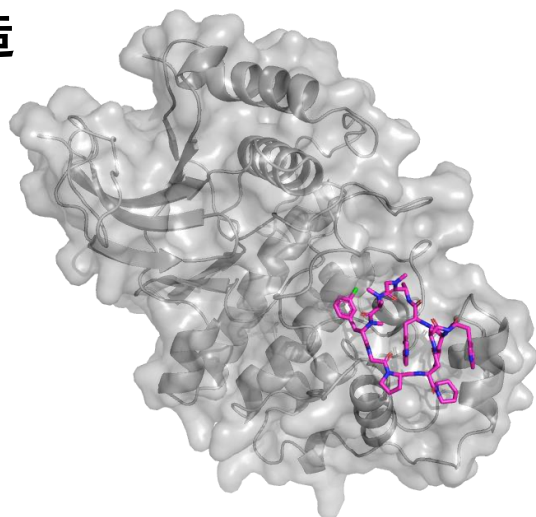


Hit To Lead : X線構造・クライオ電顕・デジタル活用

(ヒット化合物の立体結晶構造)

● X線結晶構造

放射光施設

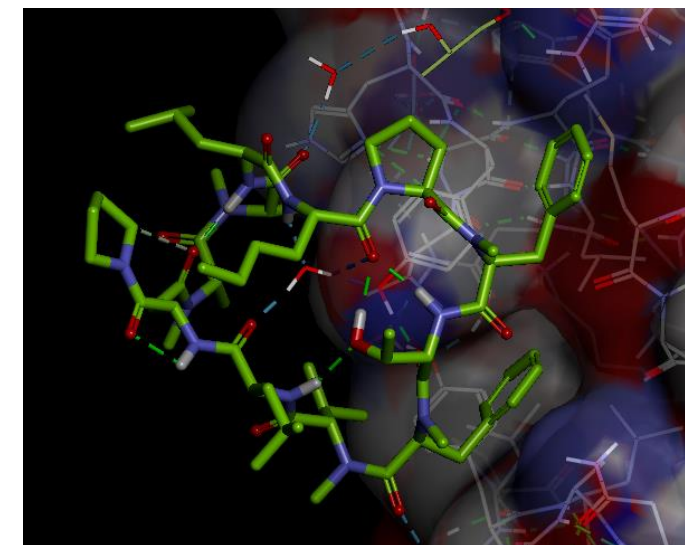
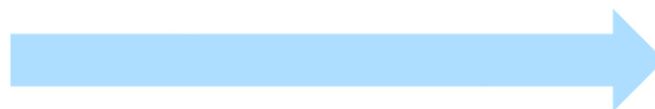


● デジタル活用

種々の社内実験データを基に

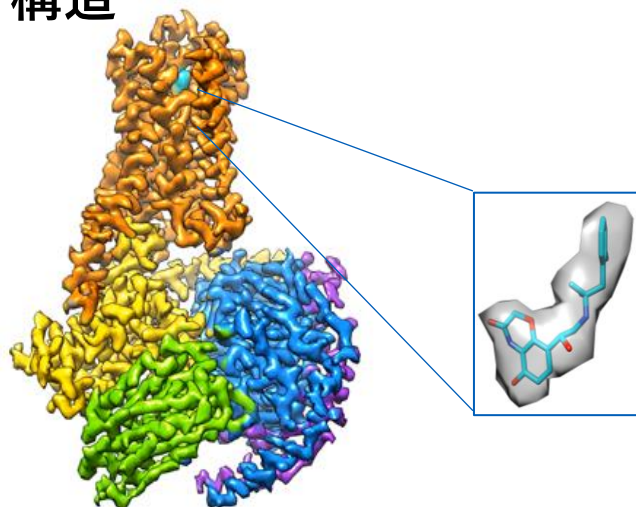
- ・シミュレーション
- ・予測モデル

も活用した化学構造変換



● クライオ電顕*構造

電顕装置



*クライオ電子顕微鏡

立体構造があれば、合成化合物数を約1/4に削減可能

* 活性上昇速度：hitから100化合物で100倍の活性上昇に到達の場合、1と計算する

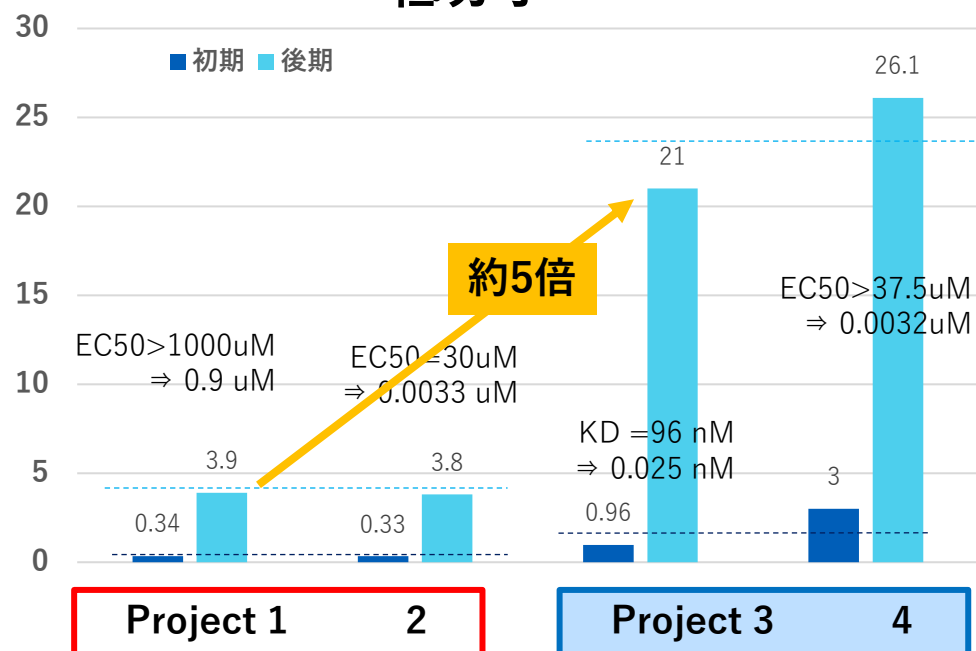
初期：出発化合物と比較して100倍までの活性上昇
後期：出発化合物と比較して1000倍以上の活性上昇

活性上昇速度
(活性上昇倍数/化合物数)

低分子

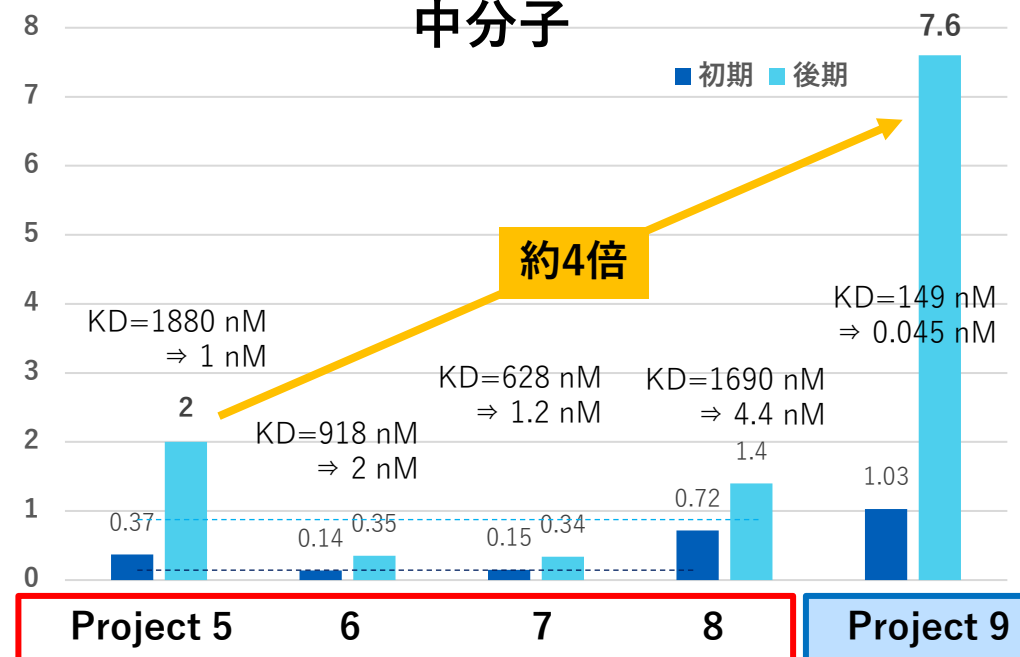
X線情報なし

X線情報あり



活性上昇速度
(活性上昇倍数/化合物数)

中分子



Binder同定後平均8か月で立体構造を取得できる体制構築済

適用できるプロジェクト数の大幅な拡大と共に、期間短縮を実現
2017年から：平均10.8か月 ⇒ 2021年以降：平均7.8か月

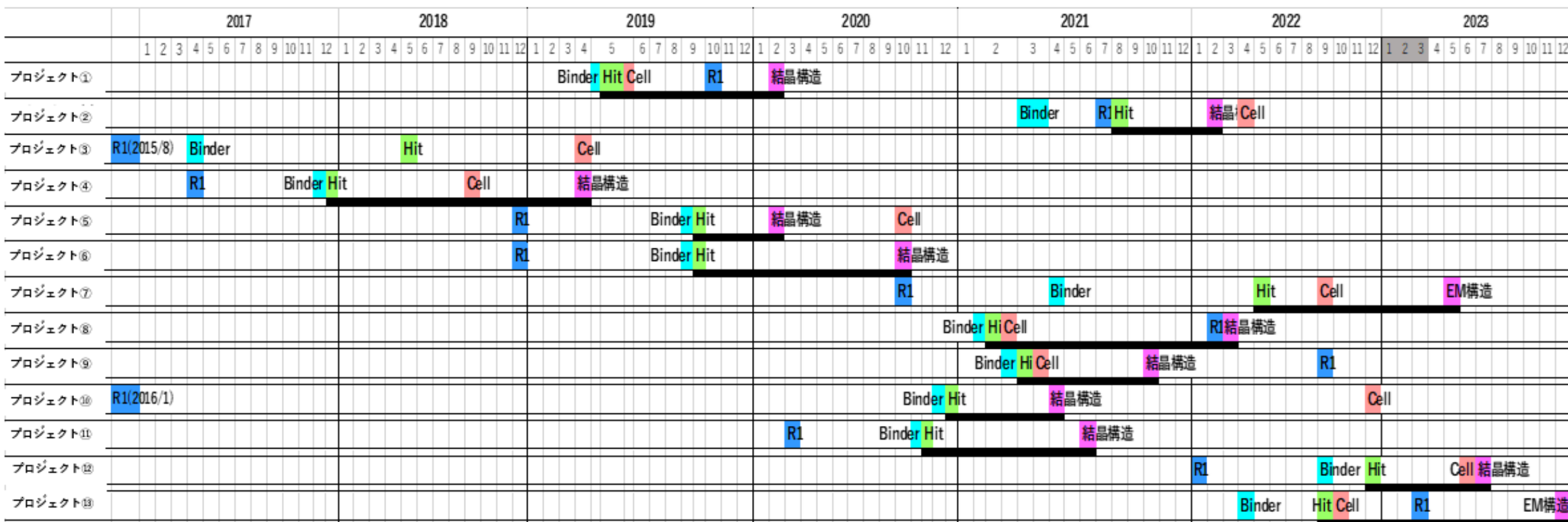
R1提案

Binder取得

Hit同定

Cell活性獲得

立体構造獲得



※2023/1~3月は移転によるダウンタイムのため、期間からは差し引いている。

中外製薬の中分子創薬

- 抗体でも低分子でも創薬困難な、“細胞内Tough Targetsに対する創薬の実現”にFocus
- 連続的に創薬できるPlatform確立を指向
 - 分子量500を超える領域でのDruglike-areaを特定
 - Druglike-hitを獲得できる、新たなBiotechnology基盤技術を開発
 - Hit to Leadを化学が担当することにより、バイオと化学の融合によって商業的に価値を提供できる創薬プラットフォームを構築

特許出願数
43

公表論文

Hit Generation: *J. Am. Chem. Soc.* 2023, **145**, 24035
Lead Optimization: *J. Am. Chem. Soc.* 2023, **145**, 16610
Synthesis: *J. Med. Chem.* 2022, **65**, 13401

お問い合わせ先

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 : 佐藤、横山、香西、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、島村、横山、吉村、山田、池ヶ谷

創造で、想像を超える。