

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ

中外製薬株式会社

中外製薬 R & D 説明会

2021 年 12 月 13 日

イベント概要

[企業名] 中外製薬株式会社

[企業 ID] 4519

[イベント言語] JPN

[イベント種類] アナリスト説明会

[イベント名] 中外製薬 R&D 説明会

[決算期]

[日程] 2021 年 12 月 13 日

[ページ数] 69

[時間] 13:00 – 14:43
(合計：103 分、登壇：66 分、質疑応答：37 分)

[開催場所] 電話会議

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 3 名
研究本部長 飯倉 仁 (以下、飯倉)
トランスレーショナルリサーチ本部長 井川 智之 (以下、井川)
広報 IR 部長 笹井 俊哉 (以下、笹井)

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



[アナリスト名]*	シティグループ証券	山口 秀丸
	野村證券	甲谷 宗也
	大和証券	橋口 和明
	クレディ・スイス証券	酒井 文義
	モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡 真一郎
	JP モルガン証券	若尾 正示

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



登壇

笹井：皆様、こんにちは。本日はお忙しい中、中外製薬 R&D 説明会にご出席くださいます、誠にありがとうございます。

私は、本日の司会進行を担当いたします、中外製薬広報 IR 部の笹井と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日は、新型コロナウイルス感染症拡大予防のため、会場講演および電話会議の併用にて実施いたします。電話会議でご参加の方は、ご自身のパソコンから電話会議の案内メールの下にございます、ウェブキャストへの URL、リンク先に接続いただきますと、本説明会の資料および映像を音声とともにご覧いただけます。

中外製薬 R&D説明会 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 | |

3

本日の会次第でございますが、会場前方のスクリーンおよびウェブ画面、プレゼンテーションの2枚目にお示ししております。こちらの内容に沿ってご説明申し上げます。ご質問は、プレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。Q&Aの時間は約30分ほどを想定しております。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



それでは、早速ではございますが、中外製薬研究本部長、飯倉より、中外製薬の研究方針および中分子創薬についてご説明申し上げます。

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

5

飯倉：皆さん、こんにちは。中外製薬の研究本部長の飯倉と申します。本日は、どうぞよろしくお願いいたします。

私から、中外製薬の研究方針と、現在の中分子創薬についてご説明いたします。

まず、2030 年に向けまして、弊社は今年「TOP I 2030」という長期的な戦略、方針を打ち出しております。これについて簡単に確認させていただきますと、「日本ではなく世界のトップイノベーター」、特にヘルスケア領域でイノベーターになることをうたっております。

この TOP と 2030 の間にあります I（アイ）の意味は、イノベーターの I であることと、それを成し遂げるのは社員一人ひとりであるという意味の I と、二つの意味をかけております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

6

このような全社方針の中、研究部門としましては、ヘルスケア領域の中でも特に創薬に力を入れてまいります。これは当社の引き続きの方針になります。創薬の中で、患者様の治療満足度を向上させていくことが使命であります。

これを実現するための、四つのキーワードをここに示しております。

一番上に掲げましたのが、当社の生命線であります技術基盤になります。今持っている弊社の強みをより強くしていく一方、さらに新しいものをつくっていくという方針です。

一方で、独自の創薬アイデアの具現化、これまでもやっておりましたが、ここの領域をさらに強めてまいりたいと思います。

これらを実現するためにも、さらに強めていかなければいけないキーワードを二つ、ここに並べました。

一つがグローバル先進プレイヤーとの連携、これは Open Innovation と書いてありますが、デジタルを活用していくということです。

この大きな四つの方針に従って、研究を進めてまいります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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**

7

もう少し詳しく述べたのが、このスライドになります。

創薬技術といいますものは、医療ニーズがより高度化・多様化してまいりますので、より一層高度な技術開発が必要になってまいります。

疾患メカニズムの精緻な理解も、数多くの医薬品が既に上市されておりますので、さらに効果の高い、クオリティ・オブ・ライフ、QOLを高めるような医薬品をつくるためには、疾患についてさらに精緻なメカニズムを知っていく必要があります。これは当然、当社でもやってまいります、アカデミアとの協業をより進めてまいります。そういった意味で、Open Innovation が一つの鍵になってまいります。

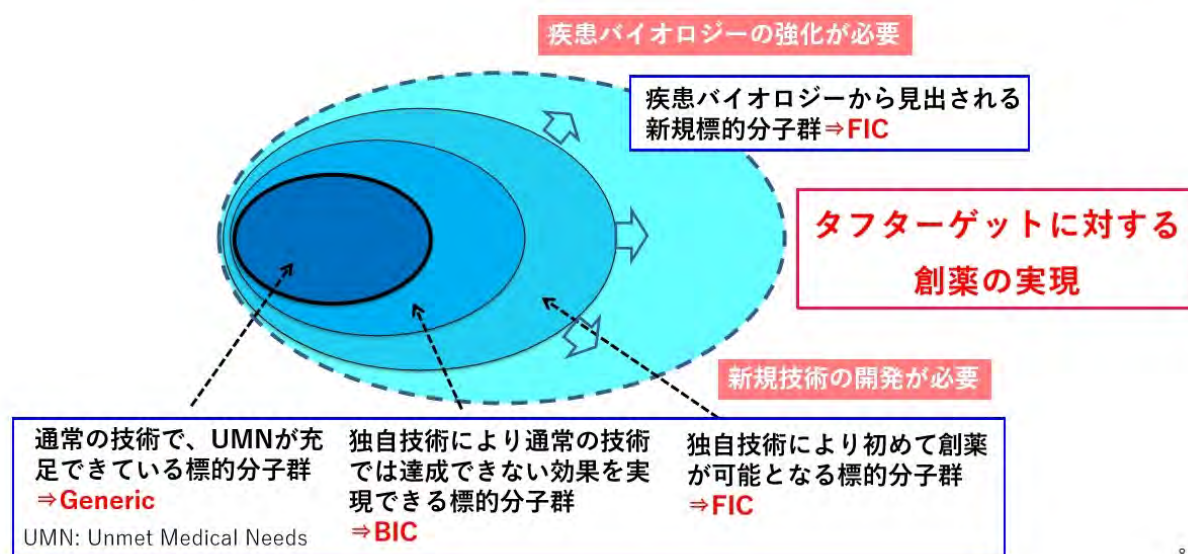
医薬品開発には大きな長い時間がかかりますが、その効率化も欠かせません。そこでは、デジタルが中核的な役割を果たすと認識しております。オートメーション化、ロボティクス化、AIといったものが一つのキーワードになってこよいと思いますが、この中で絶対に外してはならないと思っていますのが、精緻な実験データです。これがしっかりしたものでないと、なかなかこういったデジタルは使いこなしていけないと思っていますので、われわれはウェットによりこだわっていくことをやってまいります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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



8

そういった創薬技術が当社の生命線になるわけですが、どういうふうに当社が見ているのかを概念的に示した図が、このスライドになります。

これは、われわれが First in Class、Best in Class の創薬をやっていく上の一つの指針となる考え方です。

左の濃い青に書いてありますが、どちらかという通常技術でアンメットメディカルニーズが既に充足できている標的分子群、これらはジェネリック医薬品がカバーしてまいります、ここはわれわれの戦略領域ではありません。

一方で、ちょっと青が薄くなっている2番目の領域ですが、ここは通常技術では達成できない効果を新しい技術で達成できる。こういったものは既に標的としては薬になっておりますので、Best in Class という、その標的の中では最も効果が高いものと位置づけられるわけですが、こういったものにわれわれの独自技術を費やしていくのが、われわれがやっていくべき一つになります。

さらにもう少し薄くなっているところですが、こちらは創薬をやりたいんだけど、今の創薬技術では太刀打ちできないものに対して、新しい技術をつくり出して、それを適用することによって創薬しようという領域になりますので、これは First in Class という位置づけになります。ここは、われわれが最も力を入れていきたいところです。

このように、新規技術の開発によって First in Class や Best in Class をつくっていかうというのが、われわれの一番確たる考え方になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



一方で、こういうやり方でしか First in Class、Best in Class ができないかというとは全然そうではありません。例えばですけれども、今分かっていない新しい標的を見つける。約 3 万個あるといわれているタンパクの中で、病気との関連が何某かいられているものは 2,000 ぐらいといわれています。

そういった中で、新しい標的が薬になっているものは、1970 年代から大体 10 年で 50 個ぐらいですから、まだまだ薬になっていないところもあるわけですが、一方で、まだまだ特定されていない標的もあるわけです。特にこれはタンパクに限った話をしていますが、これから核酸等も標的になってくる可能性もありますので、そういったところに突っ込んでいこうと思いますと、より一層疾患バイオロジーを理解していく必要があります。

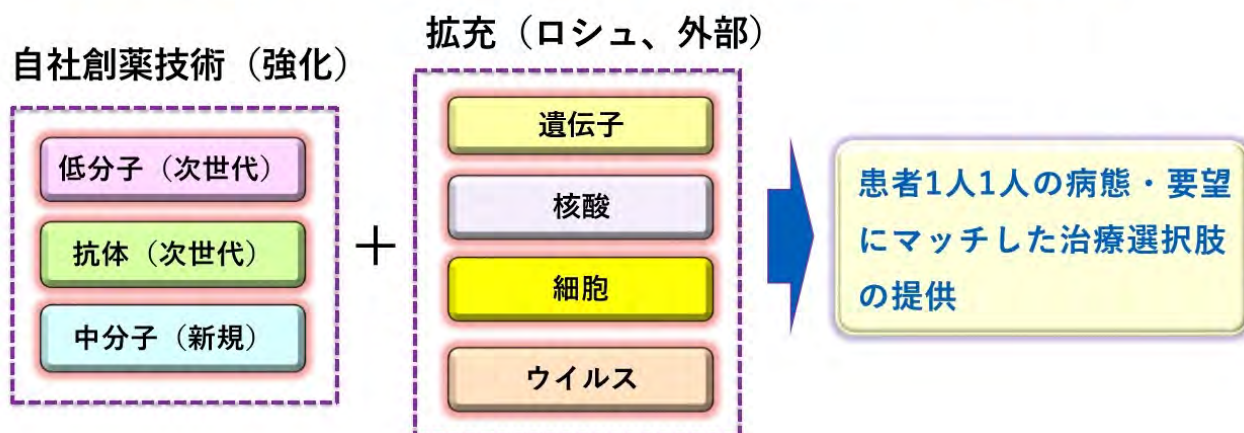
こういった新しいものを自らつくっていくことも、やっていきたいというところなんです。これが先ほど申し上げました、バイオロジーのアイデアに相当するところになりまして、外部連携と特に力を入れていきたいところです。

まず、ここについて、技術についてもう少し具体的にお話いたします。

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



9

当社中外製薬では、三つのモダリティといわれますが、フィールドで自社の技術を強化してまいります。ずっと創薬の主体でありました低分子に加えて、抗体は当社の強みですが、これに今後新たに中分子という領域をコアの技術として特定していきたいと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



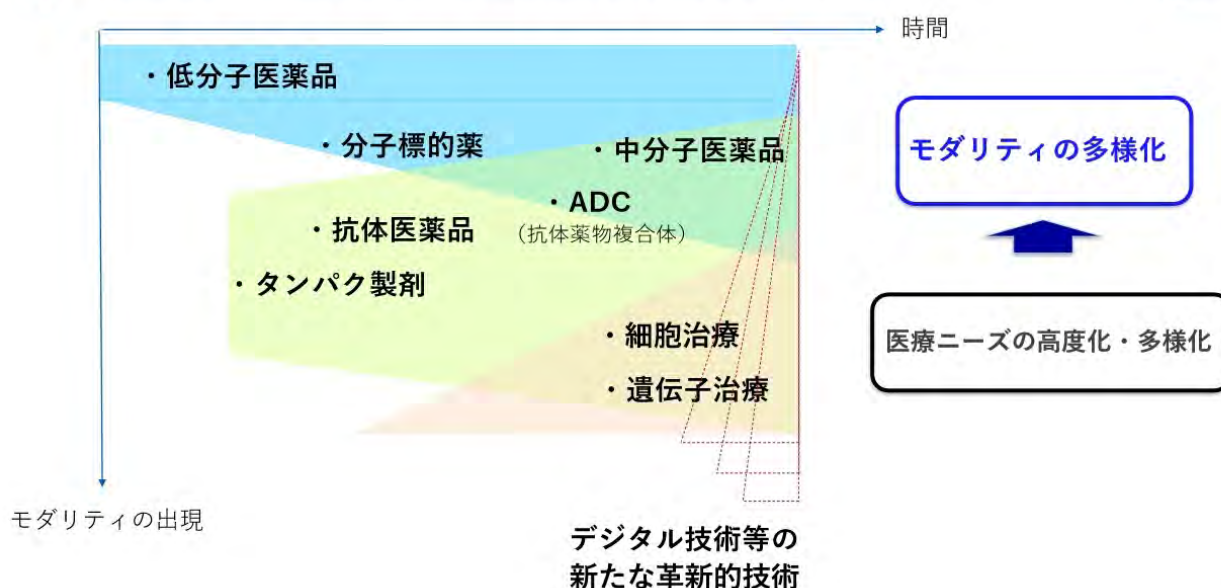
低分子については、今日はスライドを分けてご説明はいたしません、この領域もわれわれはまだまだ、できなかったことができるようになる可能性がある領域と捉えていますので、ここは力を入れてまいります。

一方、例えば 1970 年代はほぼ低分子だけで、Biotechnology が 1980 年ぐらいから出てきて、われわれはこの中分子という領域を十数年前に始めたわけですが、こういう速度でモダリティが増えていくと思われていたのに対して、最近急速に新しいモダリティが増えてきております。

遺伝子、核酸、細胞、ウイルスなどが挙げられると思いますが、これらをどうするのが、一つ戦略的には考えるべきことだと認識しております。

当社の規模で、これを全部同じようにやるのが可能なかどうか。全部できないとしても、何かやる手があるかどうか。いずれにせよ、これまで出てきているものを加えて、マルチモダリティで患者さんの治療選択肢を増やしていくことが、やるべきことになります。

技術の融合による新規モダリティの創製



10

この四つをどうやって扱うのかというために、キーになる考察がこのスライドになります。

ここで、われわれのメッセージは融合という言葉になります。低分子医薬品が昔からあったわけですが、タンパク製剤、抗体医薬品が出てきまして、境界領域が生まれてまいりました。皆様ご承知の ADC、抗体と薬物の複合体は、化学の力、Chemistry の力と Biotechnology の力と両方があって初めてできるわけですが、こういった境界領域が生まれてまいります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



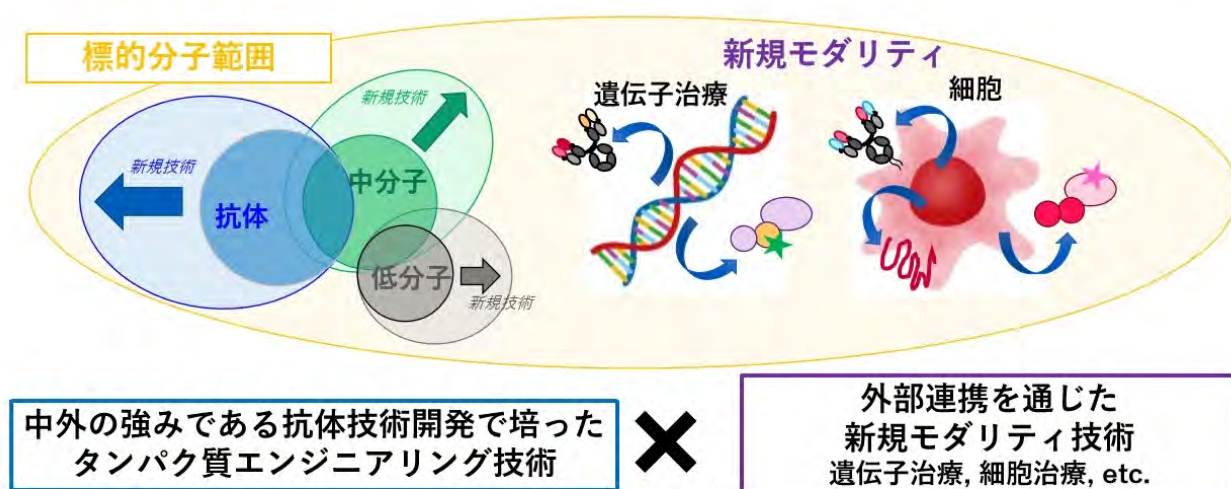
われわれの主張は、革新の多くはこの境界領域、融合領域から生まれるという考え方です。今日、後ほど説明いたします中分子は、まさにそういった融合領域でして、Chemistry の力と Biotechnology の力を融合させることによって、生まれてまいりました。

申し述べましたとおり、われわれは低分子、中分子、抗体を上げていきますが、これだけでやっていきますと、新たに生まれていく融合領域に対して手が打てないということになってしまいます。

さらに、この中分子をやったのも、抗体も低分子もよく分かっていて、両者の scope and limitation がある程度特定できていたが故に、何をやったらいいか明確化できたところがありますので、創業の今の scope and limitation をしっかりと把握していく意味でも、やはりこの新しい領域を放置しておくにはいけないというのが、今のわれわれのスタンスです。

では、資源が限られている当社がどのような戦略をとるのかというのが次のスライドです。

標的分子範囲の拡張と新しい作用機序の実現



11

すなわち、自分たちの強みである技術をテコにして、外部連携によって新たな領域へ参入していく方法を選びます。ここではタンパク質エンジニアリング技術を例にして、そのコンセプトを示しました。すなわち、抗体技術で培ったタンパク質エンジニアリング技術がわれわれの強みです。

これは、例えば遺伝子治療、細胞治療といった領域にいくためにも、融合領域が生まれてくるはずで、そういったところから新しい価値を生み出していく。これを全部自分たちでやるのではなく、外部連携、Open Innovation を活用していくというのが、新たなわれわれの戦略になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

12

もう少し書きますと、例えば ADC、これは外部連携で ADC、中外、われわれが持っているものは抗体エンジニアリング技術、例えばスイッチ抗体。かけ合わせることによって、副作用を減少させます。

細胞治療の領域。外部連携をして当社の力、細胞外や細胞内ドメインのエンジニアリング、これらをするによって、新たな機能を持つ細胞創製などをやってまいります。

時間が少し押していますので、三つ目は飛ばして次にまいります。

サポート

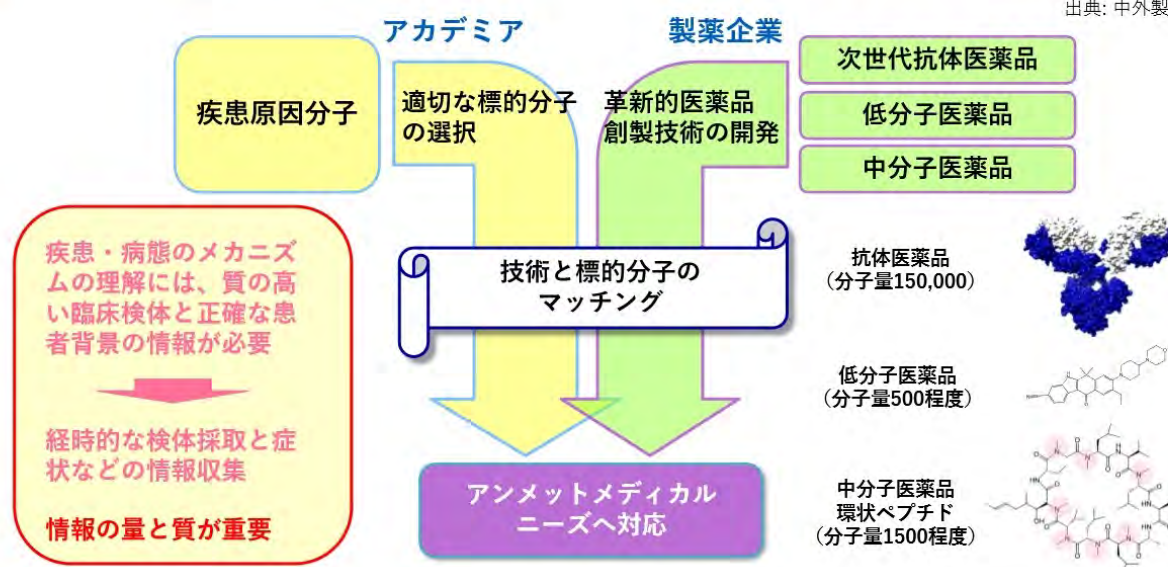
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



標的分子の探索・同定



出典: 中外製薬



13

以上、技術開発の方向性について今、簡単にお話ししましたが、一方で、標的をどう決めていくのか、まだ疾患との関連性がクリアになっていないものを、どうやってクリアにしていくかというところについての考え方です。

これがマッチしてこないと、せっかくわれわれの技術を持っていましても、価値が高い医薬品になっていく可能性はこれから落ちていってしまう可能性があります。もちろん今は薬にしたいくてもできないところがありますので、それをやっていくとしても、自分たちが能動的に新しい標的を探していくことが必要だろうということです。

これも当社だけで、自分たちだけでやることはできませんので、当社ももちろんやりますが、アカデミアとの協働をより活発化させていく戦略をとっていきます。これは過去に比べて、メカニズムの解明にはかなり精度が高い情報が必要になっていまして、質の高い臨床検体と正確な患者背景の情報も必須になってくると考えるからです。

ここの標的の探索について、もう少し具体的に述べます。

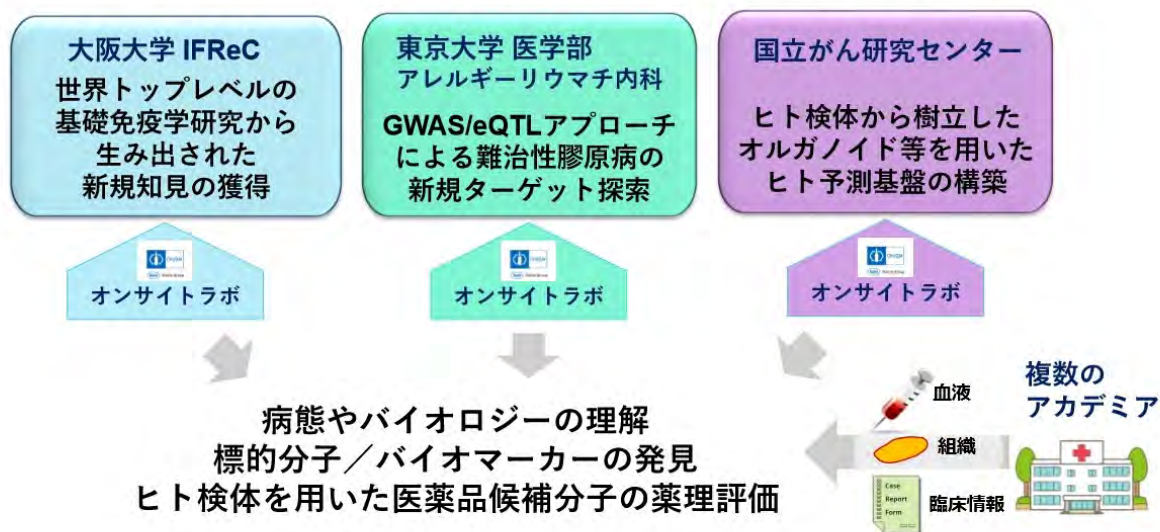
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



アカデミアとの共同研究

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



14

アカデミアとしまして、今、三つ代表的なものをここに記載いたしました。

一つは大阪大学、IFReC、もう一つが東京大学医学部のアレルギーリウマチ内科、もう一つが国立がん研究センター。そのほかにもいくつもの共同研究が行われておりますが、今ここに三つだけ書かせていただきました。

ここのいずれのものでも、従来の共同研究と多少違うのは、それぞれの場所に弊社のオンサイトラボがあるということです。これは、本当に協働の枠を超えて融合していこう、新しい価値を生み出そうと思っていくのであれば、その連携を強めていかなければ、なかなか新しいものが生み出せないのではないかという考え方に基づいています。

それぞれオンサイトラボを置きまして、病態やバイオロジーの理解を深めていくということを、これからしっかりと継続してやってまいる所存であります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

15

大雑把な戦略をここで述べさせていただきましたが、ここまでキーワードとして Open Innovation、外部との連携を挙げさせていただきましたが、ここで改めて外部との連携について申し述べさせていただきます。

弊社は、長く自前主義の創薬をやってまいりました。自前主義といいますのは、必要な競争優位性は自分たちで作り上げるという考え方です。当社は、この考え方をこれからも捨てるつもりはありません。これはわれわれの非常に重要な考え方だと思っていますので、この考え方は維持してまいります。

ただ一方で、自前オンリー主義からは脱却します。より広く外部の方たちと協働体制をつくって、より大きな価値を届けていく方向にシフトしてまいります、というメッセージです。

技術の獲得についても、必要に応じて外部から技術をライセンスしていただくことも考えます。こうすることによって、先ほど申し述べましたが、パラダイムシフト、新しいモダリティに対しても scope and limitation を明らかにできますし、融合によって新しい価値を生み出す可能性が高まるという理解です。ロシュグループ内の連携も、より強化してまいります。

われわれの競争優位の領域は、社外にも使っていただけるような工夫をしてまいります。そういう方針で今後、研究を進めてまいります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



創薬におけるデジタル活用の試み



16

研究の最後になりますが、デジタルの活用についてです。

左側で挙げておりますものは、どちらかというところ、われわれが競争優位を持ちたいところ、自分たちの競争優位を持ちたいところ。

すなわち、中分子とAIをかけ合わせることによって、創薬の効率化をやっていく。抗体とAIをかけ合わせることによって、創薬の効率化をやっていく試みです。この抗体の部分については、後ほど井川からもう少し詳しい説明があります。

右側にありますものは、どちらかといいますと、外部の方々とコラボレーションしながら、より効果的に創薬できる体制をつくっていききたい領域です。

例えば Digital Pathology、画像解析といった領域が最も創薬に一番早く適用できるのではないかとことはよくいわれていると思うのですが、そういった領域はかなり当社もやってまいりまして、一緒に外部とやっていますが、できるようになってきています。さらには、ロボティクスは強力に推進していきたいと思っています。これができればできるだけ、われわれが自分たちで手を出せる領域が増えるからという理解です。

ここまでの、研究の説明になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

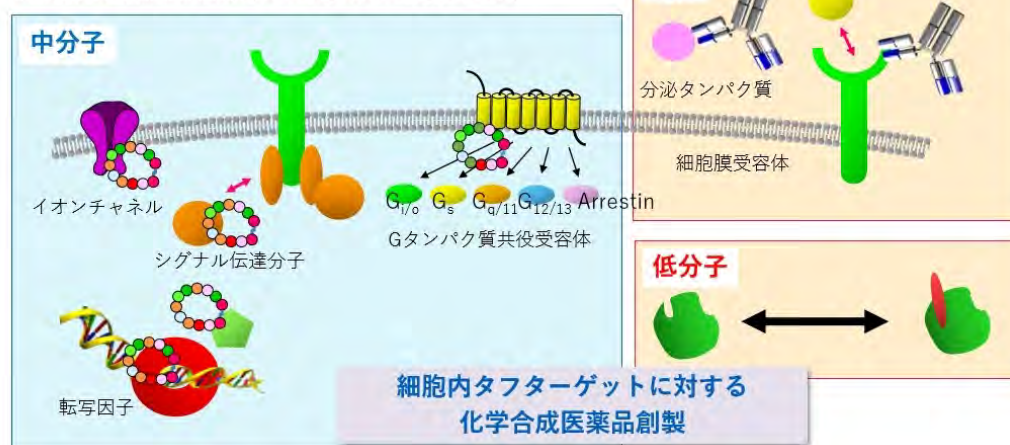


中分子創薬：抗体でも低分子でも困難な創薬への挑戦



- 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)



20

中分子創薬について説明いたします。

中分子創薬と呼ばれるもので、われわれが成し遂げたいことをここに示してあります。すなわち、それは既存のモダリティである抗体でも低分子でもできないことを実現することが、われわれの目的です。これをするために技術開発をしてまいりました。

抗体といいますのは、今のところ細胞の中に入ることはできません。

ですので、抗体の創薬は細胞の外の世界になるわけですが、ここにあるタンパクの種類は大体ですが、およそ20%といわれています。ですので、80%のタンパクの標的には、抗体が今はアクセスが難しいということになります。

一方で、低分子はといいますと、低分子は細胞の中に入れる。小さいので入れるのですが、一方で、この低分子がくっつくためには、深い穴、ポケットが必要だということがよく分かっております。こういった穴があるタンパクが全体でどれくらいあるかというと、これもラフに考えておよそ20%といわれています。

ですので、これまでのモダリティであります低分子や抗体ですと、なかなか創薬したくても創薬できない領域がたくさんあるということになります。特に細胞の中にあって、なおかつクリアなポケットがないタンパクは、既存の創薬ではなかなかアプローチできない。これにアプローチすることを目的にした技術開発が、中外製薬の中分子創薬、技術開発ということになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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 | | 水っぽすぎない
(細胞膜を透過しにくくなるため) |
| ● No. H-B donor < 5 | | |

Adv. Drug. Deliv. Rev., 23, 1997, 3-25

21

中分子の話をさせていただくときに、この低分子、Rule of 5 のお話をまずさせていただきます。

私、今日の発表に先立ちまして、以前、当社と皆様方とのコミュニケーションの記録を見せていただいたのですが、その中に、中分子は低分子に近い気がするんだけどというコメントもいただいております。非常に鋭い指摘だなと思ひまして、まさにそうなんです。

低分子といわれるものは、大体、分子量が 500 以下で創薬されているものです。一方で、抗体は大雑把に言って分子量が 15 万。これに対して中分子は、仮に 1,500、1,000、これぐらいですので、低分子の 2 倍、3 倍ぐらいの大きさ。抗体からは 300 分の 1 という大きさですので、どちらに近いかわかるといわれますと、やはり中分子は低分子に近いという表記はそのとおりだなと認識しています。

そういった意味で、少し低分子の創薬について語らせていただきます。

この Rule of 5 というのは、低分子、私はずっと化学をやってまいりましたが、化学の創薬研究者にとってはバイブルの位置づけになりまして、特にずっとこのルールに従って創薬をやってきたというところになります。

なんでかといいますと、このルールを満たしているものは薬っぽさが維持できるんです。薬っぽさといいますのは、代謝安定性に優れている、細胞膜を透過することができる、水に溶けることができるといった性質です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



分子が持っている基本的な性質が薬っぽさを持っていれば、あとはタンパクに選択的に結合できれば薬になります。逆にいうと、これらの性質がないと、どんなに強くタンパクに結合したとしてもなかなか薬にすることができません。

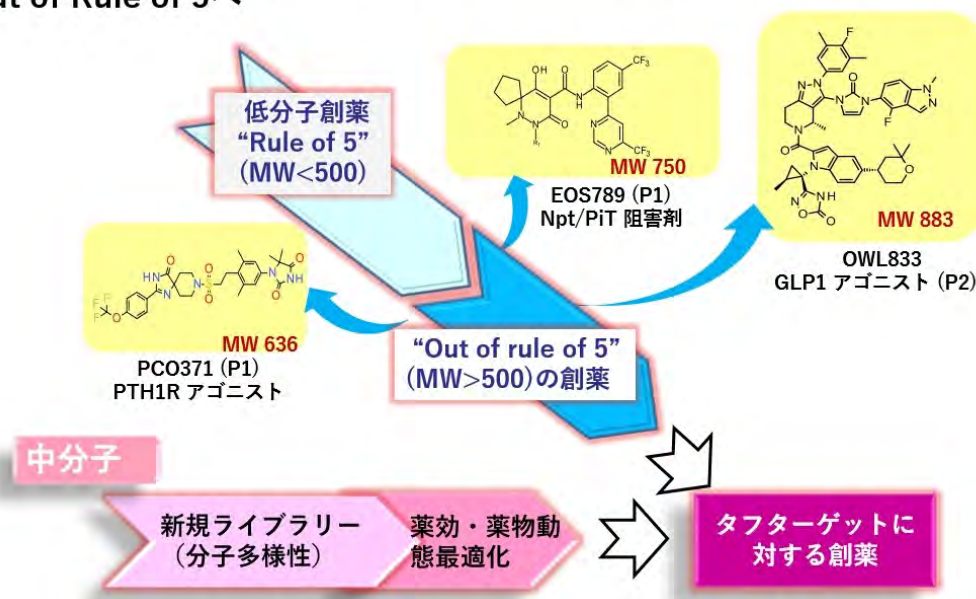
というところで、化合物側の特性として非常に重要な性質を、これを満たしていればその重要な性質を満たす可能性が高いことを示した意味で、非常に画期的なルールです。

Rule of 5 は、5 は 500 の 5、あと cLogP の 5。No. H-B acceptor、これは 10 ですが、5 の倍数というところで、四つのうち三つを満たしていることが重要とされているのですが、これを Rule of 5 と呼んでいます。

分子量が 500 以下であることが望ましい。cLogP は油っぽさの指標なのですが、油っぽすぎではいけない。なぜならば、酸化代謝を受けてしまうから。

この下、二つのことも記号に見える方も多いと思うのですが、これは水っぽすぎではいけないといっています。水っぽすぎると、細胞膜を透過しにくくなるためです。ですので、油っぽすぎず、水っぽすぎず、分子量は 500 以下というのが低分子の基本ルールです。

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



22

世界の創薬は、こういったルールの中でずっとやってきましたので、逆にいうと Rule of 5 以外で薬になるものがどういう性質を持つのかということをつかみかねてきたというのが創薬の歴史になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



われわれは、20 年ぐらい前からかなりこの Rule of 5 の外の世界に注力してきました。結果として、これはペプチドではありませんが、三つの Rule of 5、分子量が 500 を超えた領域のものを臨床試験に上げております。特に最近上げましたこの OWL は、今、順調に Phase 2 に移行しています。

この創薬で分かったことは、分子量 500 を超えて、確かに Drug-like にできる、薬っぽくできることは分かったのですが、それをするのに膨大な時間がかかってしまうということです。どうしたらいいかわからないからです。

例えば、これらをやるのに、大体、弊社の化学の要員の 20%をかけて、7 年とか 10 年とか、それぐらいかけてこういったものが成し遂げられてきています。膨大なルールが必要になります。逆にいうと、これこそやはり Rule of 5 の素晴らしさを示していることになります。

そういった薬っぽさのルールがあると、少ない要員、少ない期間で薬にできるチャンスが出てくるわけですが、その世界はそれがいないために、そういったものがなかなかつくれなかったと。それでも当社は粘り強く、価値があるものを今出している自負はあるのですけれども、やはりこれに対して手を打たなければならないだろうということです。

先ほども紹介しましたが、いただいたコメントの中に、本当に中外の中分子は細胞の中に入っているのかというご質問もいくつかいただいていると聞いております。

まだいろんな関係で具体的な実験データを出せないのですが、可能なところで情報を出していきたいと思うのですが、そういった意味でいいますと、例えばこういうところから、われわれは Rule of 5 の外の世界でも薬っぽくすることには、ずっと経験を積んできて、それはできると思っていたと。でも苦しんでいたのは、そのルールがないために、どうしたらいいかわからないので、とても非効率的にしか創薬できなかったというのが、むしろわれわれの苦しみだったことになります。

こういった背景の下、中分子、新しいものを、新しい創薬プラットフォームをつくっていく活動を開始したということになります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



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）

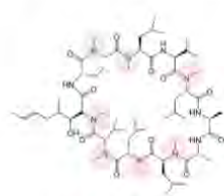
② 化学合成手法を確立すれば、パラレル合成が可能

* Nature 2007, 450, 1001

⇒ 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

23

ここでは、われわれは環状ペプチドを選択したわけですが、なぜ環状ペプチドを選択したのかということを示してあります。

まずタフターゲット、先ほども申し上げましたが、細胞内にあって、なおかつクリアなポケットを持たないもの、これをタフターゲットといいます。これへの創薬には中分子領域、1,000 なのか 1,500 なのか 2,000 なのか、これぐらいが有効であるということはかなり分かってきています。

例えば 2007 年の Nature でも言っていますが、これはどういうことかといいますと、こういったタンパクの表面は、それより前はこういった緑の領域で、緩く相互作用するのが一般的だと思われていましたので、分子量が 3,000 とか要るのではないかなといわれていたんです。3,000 ですと、さすがに細胞膜を通すのは難しいだろうなというところなのですが、分かってきましたのは、適切な分子を入れますと、この赤で示しますような領域で十分相互作用ができるんだぞということが分かってきたということです。

こういうふうな、分子によってタンパクの形が変わって、穴っぽくなる。これは Induced fit といいます。この Induced fit が起こるということは、いくつもの例で示されています。これを考えますと、1,500 といった領域で薬ができるとなると、これは細胞膜を十分通せるのではないかと考えたところです。

例えばご承知のシクロスポリン、これはまさに環状ペプチドのお薬ですが、分子量が 1,200 で、これは経口吸収性がある、バイオアベイラビリティが 40% ありますし、細胞内の標的、タフター

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



ゲットに効果を出して、非常に一般的に使われているお薬になります。こういった例があるわけです。

続いてですが、化学合成手法を確立すれば、パラレル合成が可能だということです。

例えば、先ほどのわれわれの薬の例を挙げましたけれども、OWL の例とかですと、あれだけ複雑な分子になってきますと、例えば 1 人の研究者が 1 年間に 40 化合物つくれたら、ものすごいです。われわれは、あれを臨床試験に入れるのに 4,000 化合物つくりました。

ということは、どれだけの労力があつたかというところが必要になってくるわけですが、やはり未知の領域を開拓していくためにはある程度の数が必要ですので、数を稼げることも重要視しました。ペプチドの場合には、化学合成手法を確立すれば、パラレル合成が可能になります。

われわれは、大体、今、低分子の 10 倍以上のアウトプットが、1 人の研究者で安定して得られています。これができるのと、Hit to Lead も高くなっていくわけですが、同時に最もやりたい、中分子の薬っぽさの解明につながるだろうという狙いがありました。これがないと、やはりタンパクに強く結合しても、それを薬っぽくするところが非常に難しいと考えているからです。

3 番目としましては、有望な複数のヒットを得るために、分子多様性の大きいライブラリーができると。ペプチドといいますと、これは Biotechnology を使うことができまして、Biotechnology の一つの強みは 10 の 12 乗、Display Library というテクノロジーを使いますと、これだけの多様性が得られるということです。

ちなみに、化合物でやるハイスループットスクリーニングは 100 万化合物といわれていますので、つまり 10 の 6 乗です。Biotechnology を使うと、10 の 6 乗が 10 の 6 乗個あるくらい、これぐらいバラエティが違う。この多様性、この Biotechnology が使えることも、非常に大きなメリットだと考えました。

このような理由から、われわれは次世代の技術として環状ペプチドを中分子として選択いたしました。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

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

25

どんな課題があったかというところですが、最初に申し上げておりますように、Rule of 5の外の世界で Drug-like、これはいくつか例があることをお話ししましたが、どういう性質を持っていれば薬っぽいと言えるのかということが、まるで世の中に知見がなかったので、自分たちでこのデータを取ったことが、最初にやったことになります。

すなわち、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、半定量的に、こういうものであれば薬っぽいぞということをまず特定いたしました。

細胞の中に入るというのは、われわれにとっては入ることは分かっていたというところですが、一方で、そうなりますと、次の課題があります。これができたとして、その条件を満たす非天然型ペプチドの Display Library を構築することができるのかということになります。

これが想定以上に高度でした。実は私たち、ここのルールがある程度分かったときに、もう駄目かと思いました。あまりに高度な技術が必要だからです。これを当社の Biotechnology の専門家に見せたときに、しかし彼らはなんとかするといってくれました。というところで、こういった Display Library の構築に入りました。

本日は、どんなテクノロジーでそれを実現したかということを述べることはできませんが、概論としてどういう考え方なのかをお示しいたします。

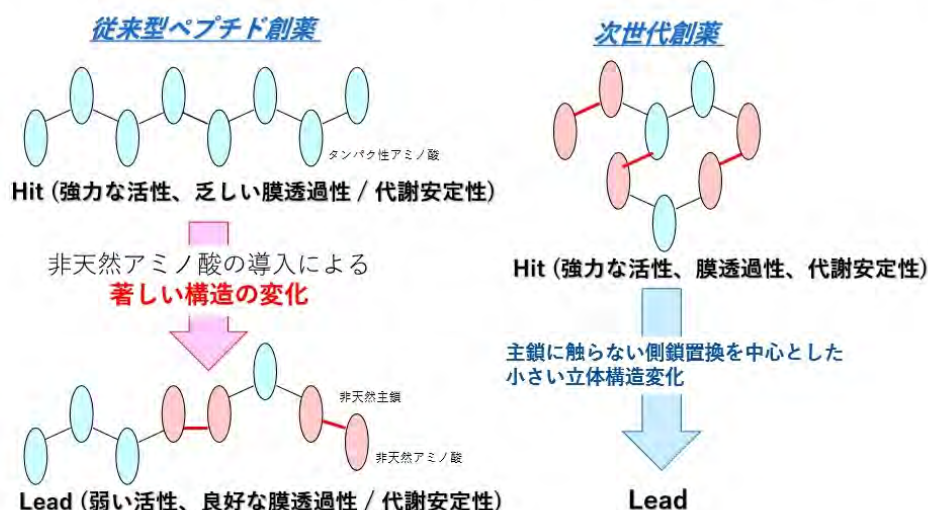
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



26

それがなんで必要かというところをもう1回ですね。

これまでの従来型のペプチド創薬は、最初のヒット化合物、例えば GLP を見ても PTH を見ても、天然のペプチドは非常に強力な活性があるのですが、膜透過性がないし、代謝安定性もないと。

そうしますと、こういった性質を付与させるために、ものすごくたくさんの変換を入れなければいけなくて、たくさんの変換を入れた結果、最初のかたちと全く違うかたちになってしまう。つまり、代謝安定性と膜透過性を得たときには、活性がもう全然なくなってしまっていると。これはずっと何十年にもわたって、ペプチド創薬が抱えてきた一つの課題だと認識しています。

これに対してわれわれのアプローチは、Drug-like な、薬っぽいヒットをあらかじめ得る方法です。そのために薬っぽさを最初に定義したわけです。これを Biotechnology で実現するのは難しいのですが、これを実現することにこだわったところになります。

これができるのと、膜透過性や代謝安定性を得るために、大きな構造変化が必要ありませんので、小さな構造変化で医薬品に結びつけることができます。まさにこれが、低分子創薬が開花したことになります。Rule of 5 が出たことによって、ハイスループットスクリーニング、スクリーニング経路にあるものは、ほとんど Rule of 5 を満たすものになりました。その結果として、ヒット化合物は薬っぽいので、大きな構造変化なく薬に持っていけたわけです。したがって、効率がどんどん上がっていった。

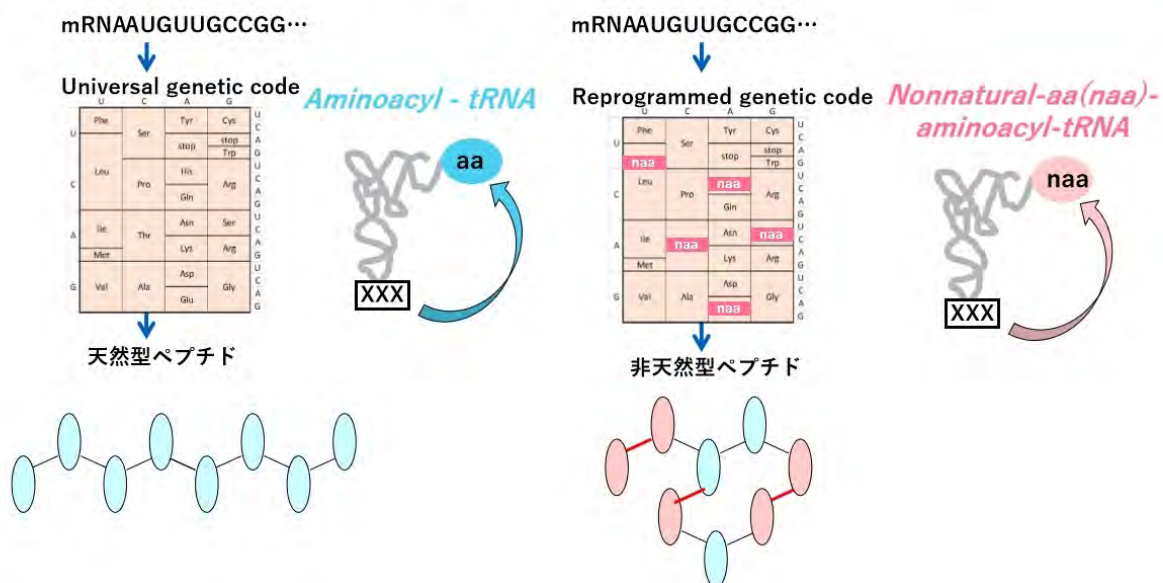
われわれは、この同じアプローチを中分子に適用することを考えて、研究してまいりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



改変遺伝暗号を用いた非天然型ペプチドの翻訳合成



27

どうやってやるという具体的な方法論ですが、ここに mRNA があったときに、普通のコドンテーブルを使いますと、このコドンテーブルは mRNA の三つの残基を認識するコドンと、アミノ酸をくっつけている、こういう分子がアミノアシル tRNA となります。ここの組み合わせで、三つずつ翻訳されていって天然ペプチドができるわけですが、このコドンテーブルの書き換えができます。

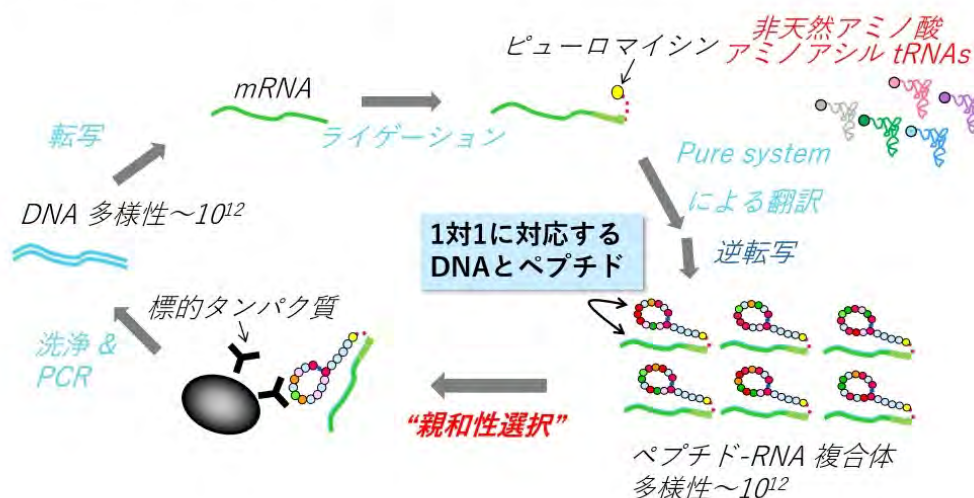
つまり、この組み合わせを変えることによって非天然アミノ酸を入れることができますので、Biotechnology で非天然アミノ酸を持ったペプチドを翻訳することができますが、かなりいろんなことをやらなければいけなかったところになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



28

もう一つ、 10^{12} の多様性については、mRNA Display という方法を使いました。これは抗体でかなり一般的に使われている技術ですが、それを使いますと 10^{12} の多様性は持てるところになります。今日は押してきましたので、ここは飛ばさせていただきますが、できるということです。

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。

10^{12} 種類のDrug-like cyclic peptide libraryの構築に成功

29

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



結果としまして、二つの課題を両方とも、それなりのものがつくることができたということになります。すなわち、Drug-like な薬っぽいペプチド、非天然の Display Library を構築できるかという問いに関しては、つくることができましたということになります。

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	

30

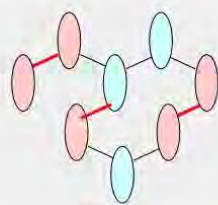
現実に CPR は、当社のシンガポールにある研究所ですが、そこで1年間に20標的以上のスクリーニングができる体制に今なっております。こんなチューブ1本の中に10の12乗種類の分子があります。これが Biotechnology のすごみだなと思うのですが、こういったものになっています。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



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



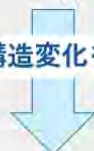
Chemistry :

"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

31

今お話ししましたのが、ここまでになります。

Chemistry が、まず Drug-like、薬っぽさって何ということをそれなりに特定して、そういったヒットを取ってくるテクノロジーを Biotechnology で構築して、そうしますと大きな構造変化を伴わずに医薬品にしていく。Hit to Lead でするので、それは Chemistry がしっかりやっていくことと、Biotechnology は、これを容易にするためにも構造情報をしっかり出していく。これが効率化の一つの鍵になるだろうというところです。

こういうところで、Medicinal Chemistry と Biotechnology の両方を持っている強みが一つ活かされたなと思っています。これをわれわれは融合と呼んでいるわけですが、こういったことをほかのことからも、今後はしかも外部も使ってやっていきたいところが、一つの方針になっているわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



Hit To Lead : X線構造・クライオ電顕・デジタル活用

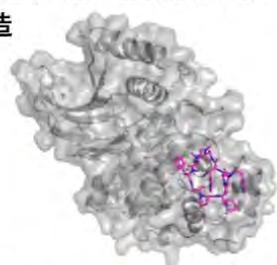


● X線結晶構造

放射光施設

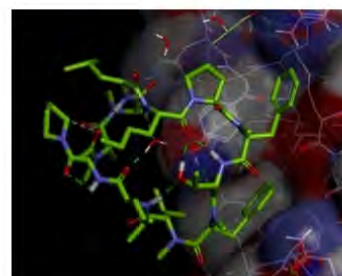


(ヒット化合物の立体結晶構造)



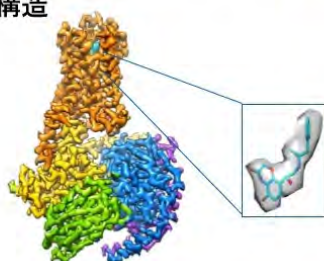
● デジタル活用

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



33

それを支える基盤ですけれども、X線構造があります。これはタンパクと中分子、低分子もそうですが、どんなふうに具体的に結合しているかを見せてくれるものになります。これがあると、どこをどう変えたら活性が上がりそうかということが分かりますので、非常に良いものになるわけですが、それに加えて当社最近、クライオ電顕も導入しました。

これは、X線は結晶を撮らないといけないのですが、結晶のセルがなくてもこういった情報が出せるということで、非常に画期的なテクノロジーになるわけですが、これの導入にも成功して、どんどん加速していきたい。冒頭にも述べましたデジタルも活用して、研究の速度を上げていくところを今、そういったシステムをつくっているということになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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

EHS: Environment, Health and Safety

34

続きまして、生産設備の構築ですが、非常に大きな投資を決断して、自分たちで初期の商用までは化合物を供給できる体制を構築しました。

スライド 31 に戻りますが、ここでの一つのメッセージは、Chemistry と Biotechnology が融合してこの分子をつくり上げていくわけですが、Hit to Lead 以降は Chemistry です。Biotechnology は 10 の 12 乗種類、非常に多様な分子をつくるには適していますが、その化合物を大量につくるにはあまり適しておりませんので、大量につくるのは Chemistry でやってまいります。

そういった設備を今、設立しているということになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

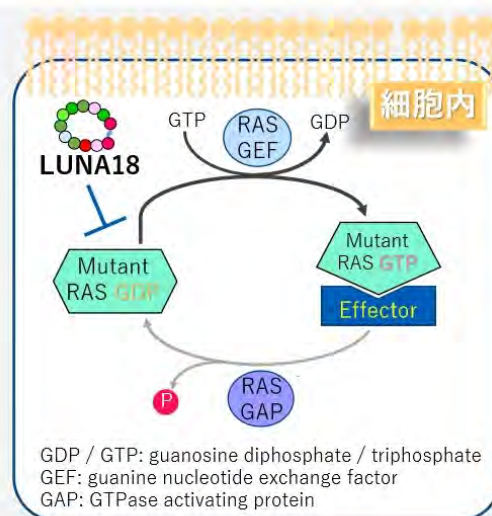


中分子技術を用いた最初の臨床試験開始（2021年10月）



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



35

これは、先日発表させていただきました LUNA18 についてです。

LUNA18 はそういった新規環状ペプチドになるわけですが、RAS というタンパクに結合します。これも先日、野村證券の方だったと思うのですが、見せていただきましたが、すごくわれわれが言いたいことをガッチリと調べてくださっているなと思ったのですが、RAS はずっと創薬したい標的だったのですが、なかなか創薬できなかったという歴史があるもので、最初の標的、最初のターゲットとして RAS を選択してやっております。これは細胞内の標的で、経口剤として開発しております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



中分子創薬：研究ポートフォリオ



ロシュグループ



36

最後になりますが、冒頭にも述べましたが、具体的な実験データが出せないところもありますので、ポートフォリオというかたちで示させていただきます。

今、Phase 1 にありますものが、がんで LUNA18、これは細胞内の標的で、動物実験では細胞の活性も動物での薬効も当然確認できておりますし、経口での吸収性も確認できているわけですが、そういったフェーズにあるものがいくつか既にあります。

これが冒頭に申し上げました、われわれのもともとの、昔やっていた OWL とか、そういうところで、例えば要員の 20%を使わないと一つのプロジェクトが進まない状況からすると、その状況が大きく改善しているということが、ここで示したいメッセージになります。

すなわち、例えばこの二つのがんのプロジェクトですと、いずれも細胞内のタフターゲットですけれども、いずれも細胞の活性は確認できておりますし、動物での経口での薬効も確認できております。

例えば、このプロジェクトは急性疾患になりますが、これも細胞内標的で細胞活性、動物での薬効もいずれも確認しております。これは注射剤です。このテクノロジーは経口剤を基本としていますが、もちろん注射剤にすることもできます。

さらには、ここに挙げております大阪大学、外部との協働もどんどん進めてまいりますと申し上げましたが、そういったものの一つです。これは免疫のものですが、細胞内標的で、細胞の活性は確認できておりまして、動物でも標的が抑えられていることは既に経口で確認できています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



ここにありますが、標的は、まだ動物では確認できておりませんが、細胞の中に入って活性を出すことは確認できております。

さらには、もちろんこれは細胞外の表的にも経口剤で適用することができますので、こういったプロジェクトも進めながらやっているところです。

われわれが最初はかなりがん集中してやってまいりましたのは、すごく患者さんの命に関与するところは、高い薬効、本当に強い薬効で最新のテクノロジーを提供するところが相当大事だと思っているからなのですが、いろんな安全性評価とかもしていく中で、こういったどちらかというと命に別状がある領域ではないところにも適用できそうだというところで、こういったところにも手を出し始めているのが現状になります。

この中で、赤で示しておりますものは、外部との協働になっています。

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：35,210m ² ・ 延床面積：119,960m ²
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



- ・ 創業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

37

これは私の最後のスライドになりますが、当社は2023年から、中外ライフサイエンスパーク横浜市戸塚にあります新研究所、今、建設中の研究所に移ってまいります。

ここで今まで二つに分散していた研究所が一つになりますので、より研究者同士、分野が違う人たち同士の議論が活発になっていくことを非常に期待しております。

さらに、ロボット化、オートメーション化を進めるためにも、またとない契機だと考えておりますので、そういった活動も一気に進めてまいります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



中分子関連でいいますと、特殊製剤が大事になってくると思いますので、そういったものも新たに建設することになっております。

ご清聴ありがとうございました。私からは以上です。

笹井：続きまして、トランスレーショナルリサーチ本部長の井川より、抗体エンジニアリング技術のアップデートについてご説明申し上げます。

抗体エンジニアリング技術アップデート

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**

39

井川：トランスレーショナルリサーチ本部長の井川です。どうぞよろしくお願いいたします。

私からは、抗体エンジニアリング技術のアップデートをさせていただきたいと思います。

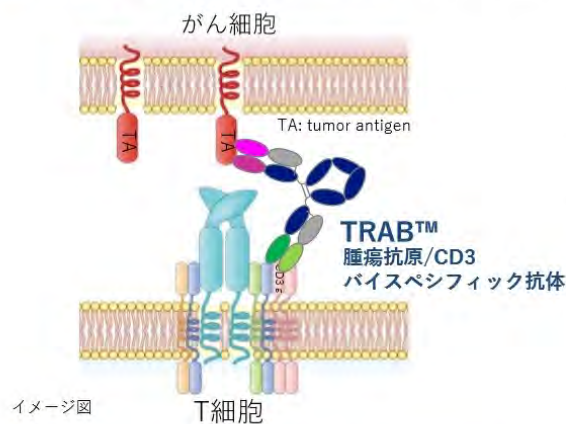
本日は、この四つの技術についてアップデートをさせていただきます。主に、この一番上にあります Dual-Ig という技術を中心に説明をさせていただきます。この Dual-Ig というのは、次世代の T 細胞バイスペシフィック抗体技術になります。

サポート

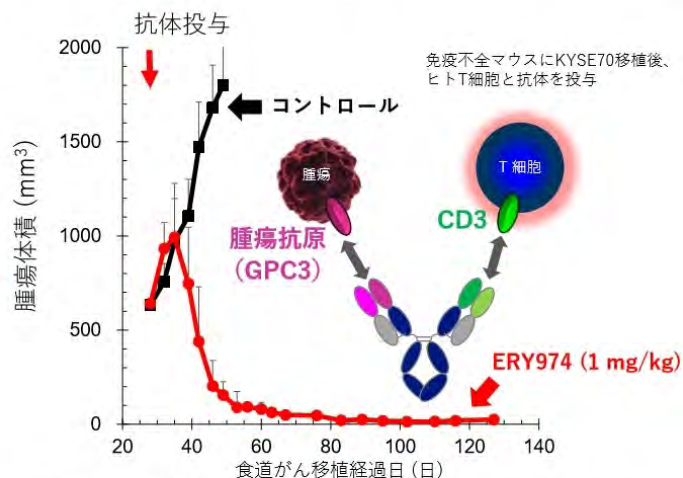
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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、CD3ε クラスター形成によりT細胞に活性化シグナルを誘導



Ishiguro et al, Science Translational Medicine 04 Oct 2017; Vol. 9, Issue 410, eaa14291
(著者は中外製薬の社員です)

41

まずイントロとして、これまで弊社も取り組んできました TRAB、T cell Redirecting AntiBody を紹介させていただきます。

この TRAB という技術は、こちらにありますとおり、左手でがんを発現している腫瘍抗原に結合し、右手で T 細胞を発現している CD3 に結合するバイスペシフィック抗体であります。このバイスペシフィック抗体を用いることによって、がん細胞があるときのみ、CD3 という T 細胞のシグナルに重要な分子をクラスター化させることによって T 細胞を活性化させ、T 細胞ががん細胞を殺すと、こういった作用機序を持っています。

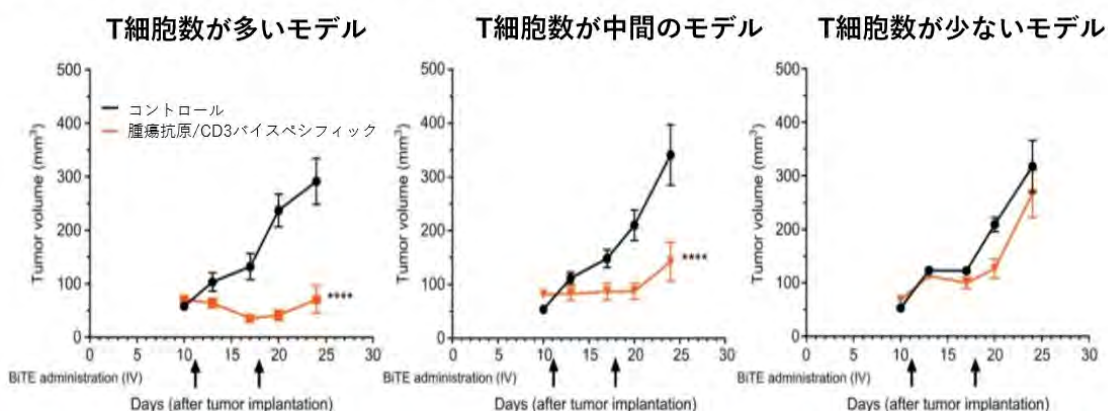
こういった T 細胞のバイスペシフィック抗体、TRAB を投与しますと、このような大きな腫瘍を退縮させるという、非常に強い効果を非臨床で発揮することができます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



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。

42

しかしながら、T細胞のバイスペシフィック抗体、CD3のバイスペシフィック抗体はまだ課題があります。

こちらに示しますのは、三つの異なるがんのモデルです。何が異なるかと申しますと、このがん、固形がんですけれども、マウスの固形がんのがんの中に入っている、このがんをやっつけるのに必要なT細胞の数が多い、中間、少ない、この三つのモデルで比較しています。

そうしますと、T細胞がもともとがんの中にいっぱい入っているがんのモデルに対しては、CD3バイスペシフィック抗体は非常に強い効果を示します。ところが、がんの中にT細胞がほとんど入っていない、少ないモデルに関しましては、T細胞、CD3バイスペシフィック抗体はほとんど効果を示しません。

このように、腫瘍抗原とCD3のバイスペシフィック抗体は、当社も含めまして世界中で臨床開発が進められていますが、非臨床において腫瘍中のT細胞の数が少ないと、十分な効果が発揮できないことがここで示されております。

そして、何よりも大事なのは、T細胞の数が少ないがんが、まだこのがん領域においてアンメットメディカルニーズが非常に高く残っている領域であります。ですので、われわれは新しい技術をつくりまして、T細胞がほとんど入っていないがんに対しても、作用を発揮できる抗体医薬をつくりたいと考えました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

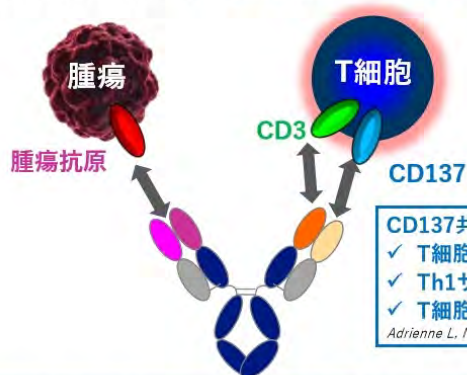


Dual-Ig®

Dual effector/receptor redirecting-Immunoglobulin

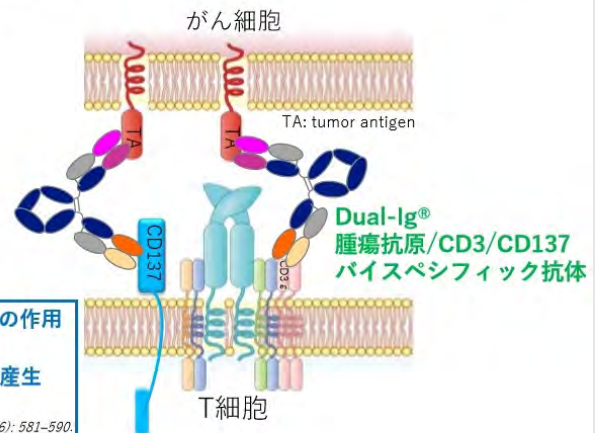


Dual-Ig®は、T細胞に結合するFabが
CD3だけでなく、**CD137にも結合する**



CD137共刺激シグナルの作用
✓ T細胞の増殖・生存
✓ Th1サイトカインの産生
✓ T細胞の疲弊防止
Adrienne L. Nat Med. 2015 Jun; 21(6): 581-590.

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。

43

そこで、われわれがつくった技術が、この Dual-Ig という技術になります。

この Dual、二つという意味ですけれども、どういう意味で Dual かと申しますと、がんを認識するアームはこれまでと同じです。こちら側の T 細胞を認識するアーム、腕が異なります。この Dual-Ig は、この腕が、先ほどは CD3 だけでしたけれども、CD3 だけではなくて、CD137 という分子に対しても結合することができます。

なぜわれわれは CD137 という分子に着目したかと申しますと、CD137 という分子は、こちらの論文にも書かれているのですけれども、T 細胞に共刺激、CD3 の刺激に加えて共刺激というシグナルを入れることができる受容体になっています。すなわち、CD137 にシグナルが入りますと、T 細胞の増殖あるいは生存を促すことができます。また、抗腫瘍効果に重要な Th1 のサイトカインの産生も促すことができます。そして、T 細胞が疲れ果ててしまう現象を防止することもできると。

こういった作用が期待されていることから、CD3 のシグナルに加えて CD137 のシグナルも加えることによって、より強力な抗腫瘍効果が期待できるのではないかと考えました。すなわち、がん細胞が存在しているときに、CD3 だけではなくて CD137 のシグナルを入れることによって、より強力に T 細胞を持続的に活性化し、がん細胞をしっかりと殺すことを目指す技術であります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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。

44

ここで大事になってくるのは、まず一つは、こちらのT細胞に結合する腕が、CD3だけではなくてCD137にも結合するという性質です。これだけでも難しいわけですが、そこに加えて非常に重要になってくるのが、この腕が確かに両方に結合できるけれども、同時には結合できないという性質が非常に大事になってきます。

なぜならば、この腕がCD3とCD137、同時に結合してしまいますと、T細胞がT細胞を殺してしまうことが起こってしまいます。つまり、がんが存在しようが存在しまいが、全身でT細胞がT細胞を殺してしまう反応が起こってしまいますので、これでは薬にならないということで、この腕がCD3とCD137、両方に結合するけれども、同時には結合できない。こういった抗体をどうデザインするのがキーになりました。

サポート

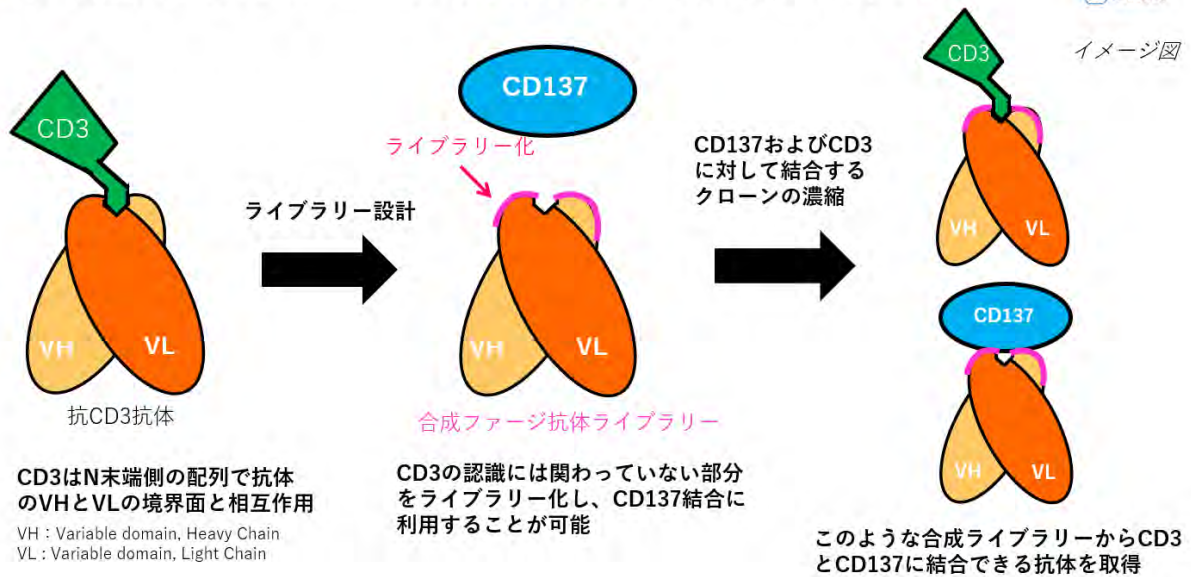
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



45

そこで、われわれは先ほども出てきたライブラリーという手法を用いました。ここではファージライブラリーを使っていますけれども、もともとは第1世代のT細胞のCD3に結合するバイスペシフィック抗体があったわけですが、この抗体を最初に持ってきます。

見てみますと、このようなかたちでCD3を認識しているわけですが、CD3の認識にかかわっていない領域をライブラリーにします。つまり、この領域にいろんなアミノ酸が出現するような、合成ファージ抗体ライブラリーを設計しました。

そうしますと、このライブラリーの集団は、ここが維持されていますので、CD3には結合することができるわけです。このライブラリー化した部分を使いまして、CD137に結合できるようにファージライブラリーからスクリーニングすることができます。

これによって、CD3とCD137、両方に結合できるような抗体を取得することができました。

サポート

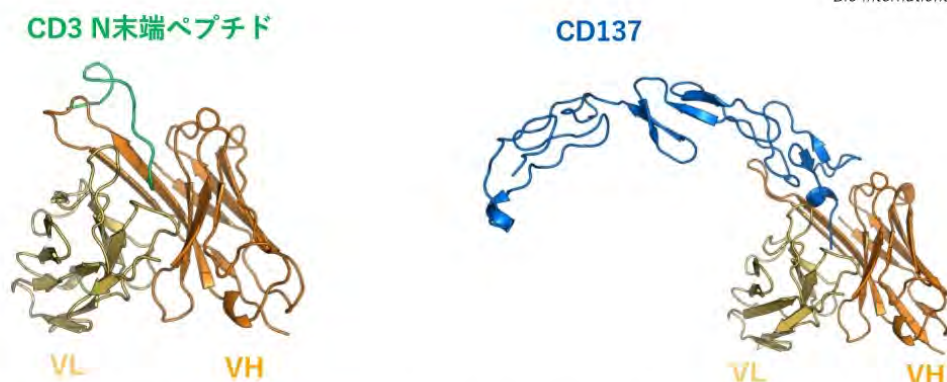
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



CD3認識パトープとCD137認識パトープが重複する



Bio International発表資料一部改変



Dual-Ig®は、CD3結合のパトープと重複するパトープを利用して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。

パトープ：抗体が抗原を認識する抗体側の表面部位のこと

46

実際、どのような抗体が取得されたかと申しますと、こちらにX線の構造データが示されておりますけれども、CD3をこのようなかたちで認識している抗体が、CD3を認識しているところと全く同じところを使ってCD137も認識している。つまり、ここがオーバーラップ、重複していますので、CD3が結合していると絶対にCD137に結合できないように、厳密に設計された抗体をつくることができたということになります。

次のスライドから、このDualの抗体を使った非臨床のデータを紹介させていただきます。

サポート

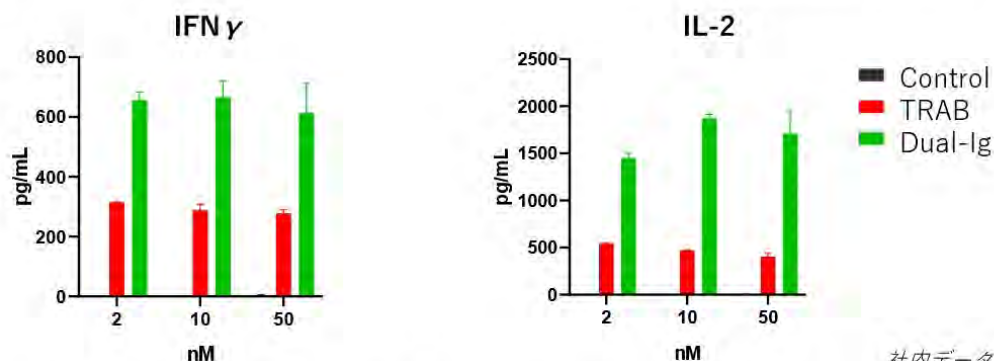
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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)

47

こちらは、まず in vitro、細胞のアッセイ系ですけれども、先ほどお話ししました CD137 の効果によって Th1 サイトカインがたくさんつくられるというデータになります。

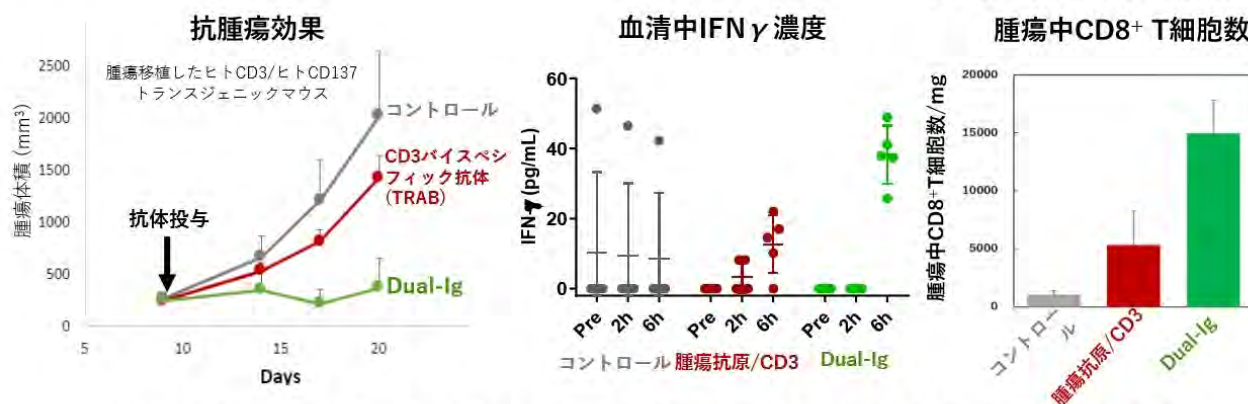
赤が第1世代のT細胞のバイスペシフィック抗体です。緑が Dual-Ig を使ったものになります。in vitro で、このようなかたちでインターフェロンガンマ、ないしは IL-2 といった Th1 サイトカインの産生が増加できていることが確認できました。

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。

48

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



続きまして、in vivo です。マウスの担がんモデルにおいて、どのような効果を発揮したかを説明させていただきます。

まず、こちらで使ったモデルですけれども、このモデルは、このように第1世代のCD3 バイスペシフィック抗体、TRAB が効果を示さない、若干示していますが、非常に効果が弱いモデルであります。なぜこれが効果を示さないかと申しますと、こちらの右側の図に書いてありますとおり、右側の図は腫瘍中にどれだけの数のCD8+ T細胞が入っているか、存在しているかを示してあります。このモデルにおいては、ご覧のとおり、コントロールを見ていただくと分かるのですが、大体腫瘍1ミリグラム当たり1,000個しかT細胞が存在していません。腫瘍1ミリグラムはがん細胞の数として、大体数十万。数十万のがん細胞がある中で、1,000個しかT細胞がいらないというモデルにおいては、この通常の第1世代のTRABはほとんど効果を示さないです。

それに対してDual-Igは、先ほども申し上げたとおり、インターフェロンガンマというTh1サイトカインの産生を増加させ、腫瘍中のT細胞の数も、もともと1,000ぐらいだったのが1万5,000まで増やすことによって、このような第1世代のT cell bispecific が効果を示さないモデルに対しても、このDual-Igはしっかりとした抗腫瘍効果を発揮することができました。

しかしながら、われわれはこれでも満足しませんでした。実はこの腫瘍中のT細胞の数1,000個というのは、まだまだ多いです。もっと少ないT細胞しか入っていないようなモデルにおいても、効果を発揮できるDual-Igの技術をつくりたいということで、次の世代の、セカンドジェネレーションのDual-Igの技術の開発に取り組みました。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

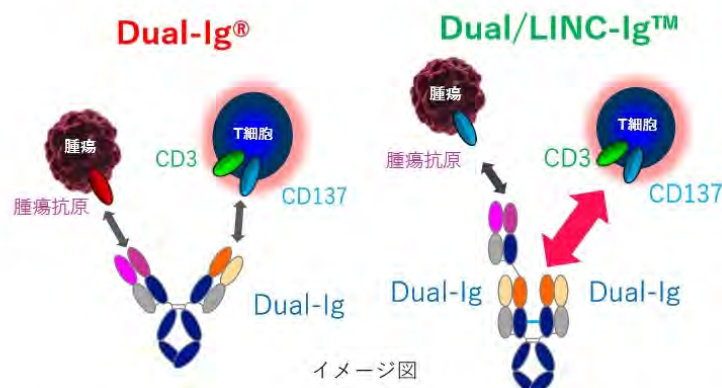
Dual/LINC-Ig™による抗腫瘍活性の更なる増強が期待される



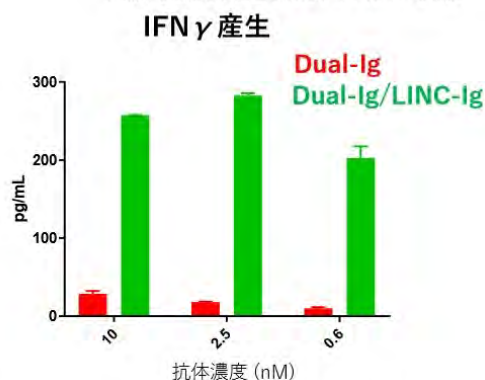
CHUGAI

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



イメージ図



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。

49

このDual-Igは、左の図にありますとおり、右腕がCD3とCD137、両方に結合する技術です。これを、この後お話しするLINC-Igという技術で、この二つの腕をここで架橋するという改変を施すことによって、Dual-Igが二つ並行して並んだ分子をつくることができました。分子の詳細は説明を省かせていただきますけれども、こういったDual/LINC-IgというDual-Igの次世代バージョンの分子をこのように作りました。

そうしますと、まずin vitroで評価しますと、インターフェロンガンマの産生を10倍程度増強することができております。

では、こういった次世代のDual分子がどのようなin vivo効果を発揮するのかを、次のスライドで説明させていただきます。

サポート

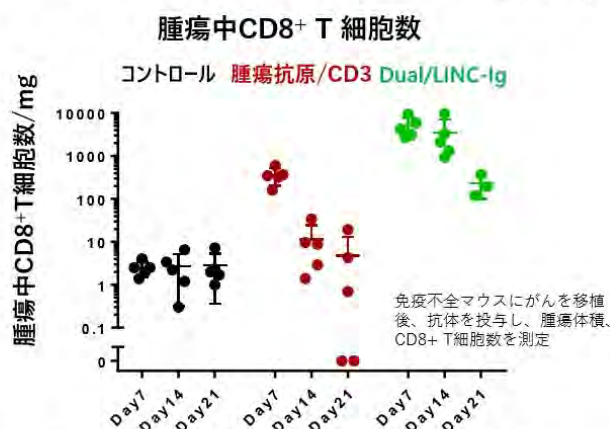
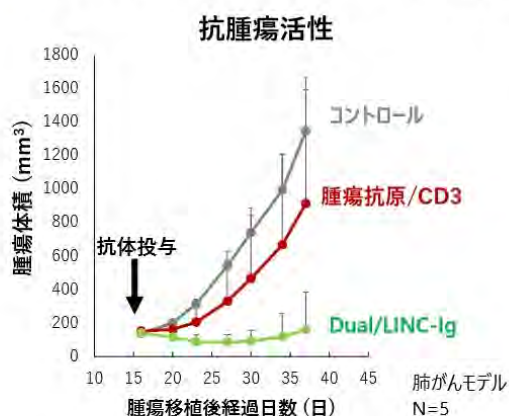
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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。

50

こちらにも非常にT細胞の数が少ないモデルですけれども、このがんのモデルは非常に少なく、縦軸を見るとわかりますとおり、腫瘍中のCD8⁺T細胞の数、1ミリグラム腫瘍当たり数個しか入っていません。つまり、1ミリグラムですので、数十万のがん細胞の中に数個しかT細胞が入っていないという、非常に免疫細胞が入っていないモデルです。

非常にアンメットメディカルニーズが高いがんのモデルにおいて、このように通常の第1世代のTRABは効果を示しません。ここではお示しませんが、第1世代のDual-Igも、このモデルにおいては全く効果を示しません。

それに対してDual/LINC-Igは、たった1回の投与によって、非常に強い抗腫瘍効果を示しております。これはなぜかと申しますと、この数個しかなかったT細胞の数が、Dual/LINC-Igを通すことによって数十倍から数千倍増えています。こちらにありますとおり、大体1万程度までT細胞の数が増えているのが分かるかと思います。

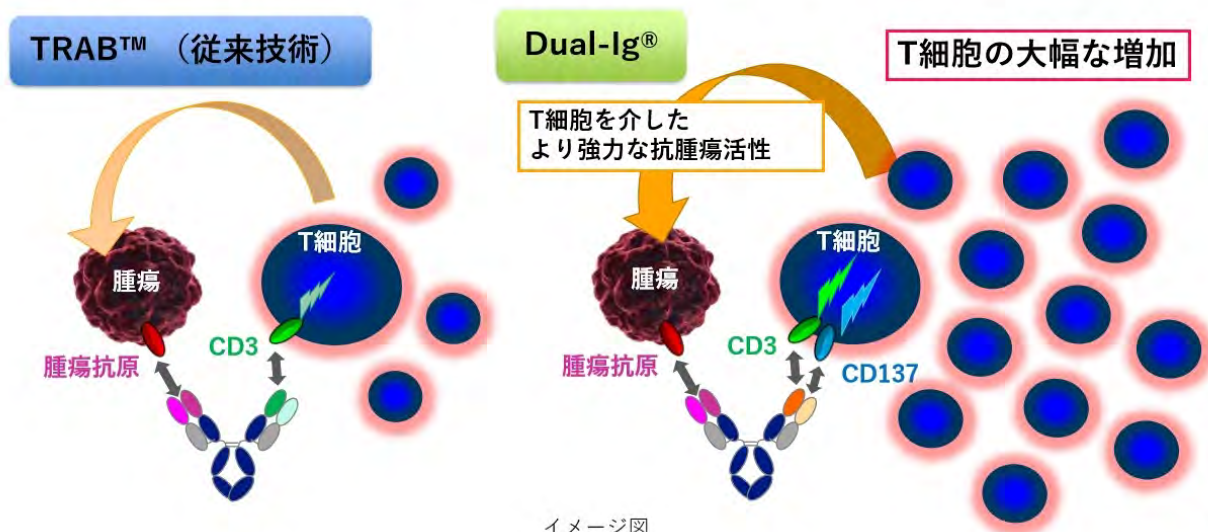
つまり、Dual/LINC-Igは、数個しかT細胞が入っていないようなモデルに対しても、1万個あるいは数千個までT細胞の数を増やすことによって、このように強い抗腫瘍効果を発揮することができるようになりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



51

すなわち、Dual-Ig は、ここでは第1世代の分子しか書いておりませんが、次世代も含めた Dual-Ig は、従来の TRAB では効果を発揮することができない、T細胞の数が少ない難治性のがんに対しても創薬することが可能になると考えております。

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が同じパライ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

52

実際、われわれは Dual-Ig という技術を使って、現在これだけの数のプロジェクトを回しております。

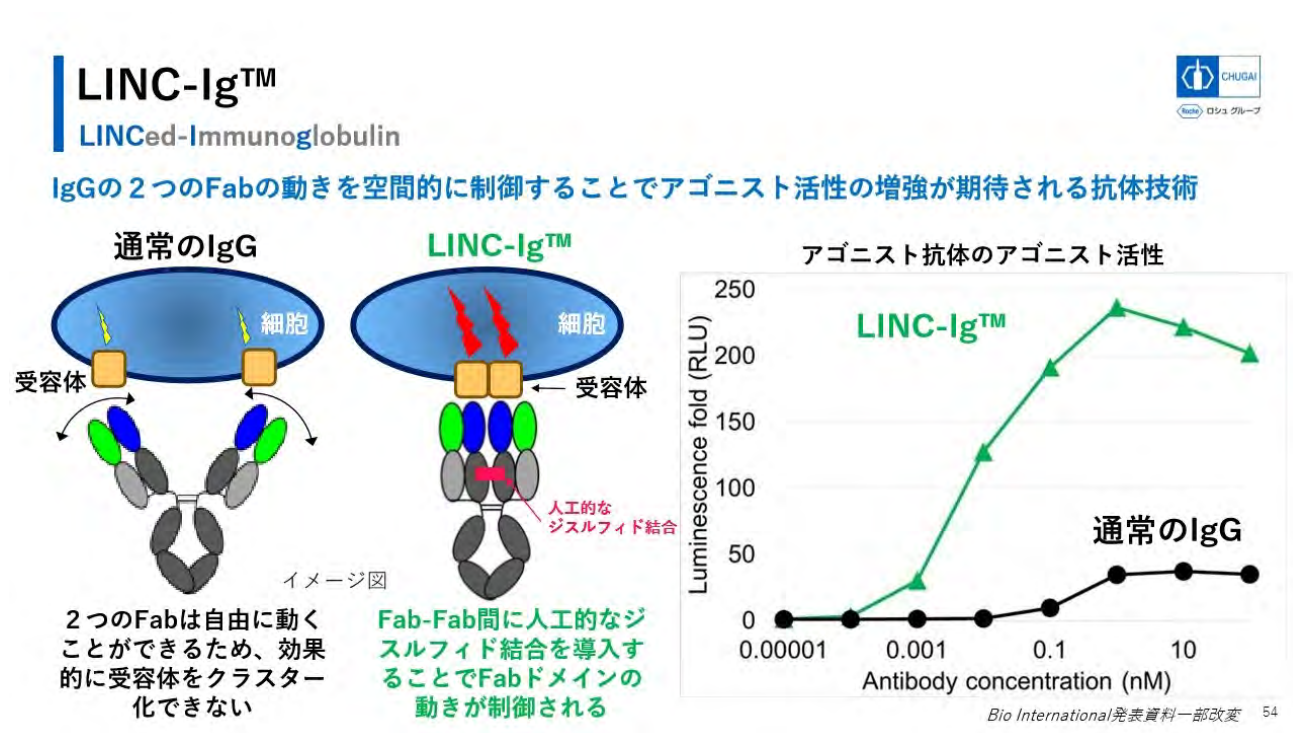
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



現在、Dual-Ig を使った二つのプロジェクト、肺がん等でやっていますが、GLP-TOX の段階にございます。また、創薬段階においては、Dual-Ig という技術と、前回の説明会でお話しさせていただきましたスイッチ抗体、この二つの技術をかけ合わせることによって、より幅広いがん種を狙った抗体創薬のプロジェクトが進んでおります。

また、創薬の過程で、われわれは一つの Fab 抗体が複数の標的に結合することができると。同じパラトープで異なる抗原に結合することができることを学びました。この性質を活かした全く異なるプロジェクトが、もう一つ、GLP-TOX ステージにございます。



それでは、次の技術です。LINC-Ig という、先ほども説明に出てきました LINC-Ig アゴニスト活性増強技術についてお話しさせていただきます。

アゴニスト抗体は、抗体医薬の中でかなり、20 年ぐらい前からいわれている作用機序です。アゴニストを導入すると。しかしながら、今、マーケットに出ている抗体医薬を見てみますと、あるいは Phase 3 等でしっかりと効果が確認されたものを見ますと、アゴニスト抗体はほとんど成功していません。われわれは、これはなぜかと考えたときに、通常の IgG の抗体では、やはり十分なアゴニスト活性を細胞に導入することができないからであると考えています。

なぜかと申しますと、アゴニスト抗体は通常、抗体が結合する受容体、この二つの受容体を二量化する、あるいは多量化することによって、シグナルが入るわけです。しかしながら、通常の抗体は、このような Y の字をしているわけですが、実はこの両腕は非常に自由に動くことがで

サポート

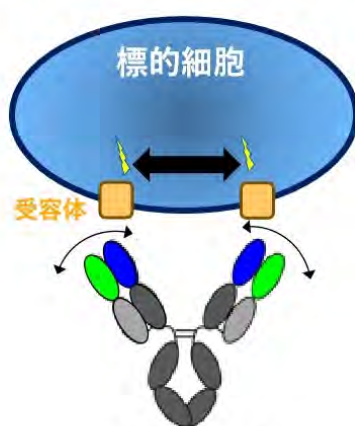
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

きます。非常にフレキシブルなんですね。このフレキシブルさは、当然、生体の反応としてはフレキシブルに結合できるからこそ、いろんな抗原に結合できるわけなのですが、このアゴニスト抗体に応用しようとしたときには、これが不利に働いてしまいます。つまり、自由に動いてしまうが故に、効率的に受容体を二量化あるいは多量化することができないわけです。

そこで、われわれは、ではこの自由に動く両腕を固定してしまえばいいだろうと考えました。いろいろ抗体をスクリーニングした結果、ある特定の部位にジスルフィド結合を人工的に導入することによって、この両腕の自由度を固定することができるということを見いだしました。

そうしますと、これはあくまで一つの例ですけれども、通常の IgG、いわゆる普通の IgG では、これしかアゴニスト活性が出ないような抗体が、たった一つのジスルフィド結合を導入することによって、劇的に活性を増加させるということを見いだしました。LINC-Ig を使うことによって、次世代の Dual-Ig の技術、Dual/LINC-Ig をつくりました。

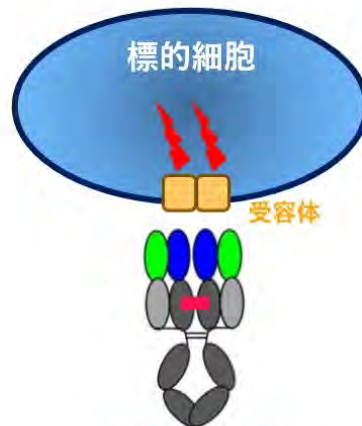
従来抗体では不可能だったアゴニスト抗体創薬が期待される



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

55

このように、LINC-Ig という技術を使うことによって、従来の抗体では不可能であったアゴニスト抗体の創薬ができるのではないかとわれわれは考えております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

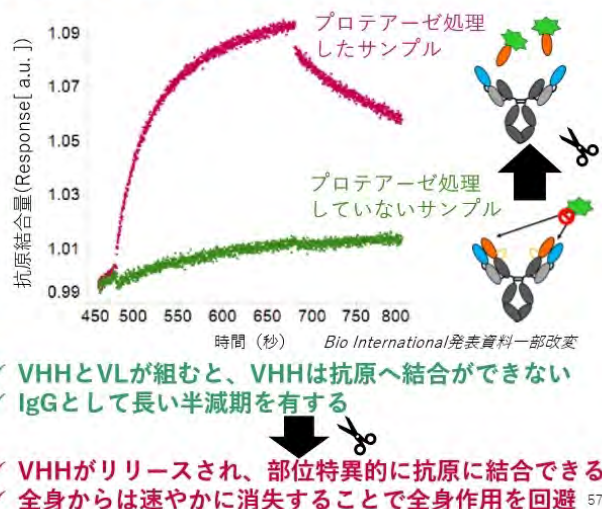
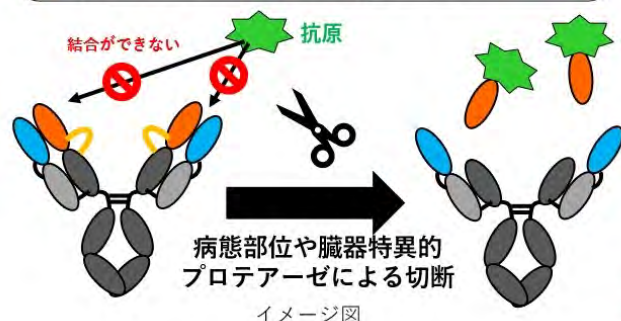
PAC-Ig™

Protease ACtivated-Immunoglobulin



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



続きまして、PAC-Ig という技術について説明させていただきます。

この技術はプロテアーゼ、プロテアーゼはタンパク質を分解する酵素なわけですが、このタンパク質を分解する酵素は様々な生体の恒常性を維持したり、様々な病気に関わっていることが知られています。

ですので、プロテアーゼがタンパク質を分解するという作用機序を利用することによって、ある特定の病態部位、あるいはある特定の組織においてのみ、働く抗体がつかれるものではないかと考えて、つくった技術になります。

こちらに書いてありますとおり、病態あるいは特定の臓器で、特異的に発現しているプロテアーゼによって抗体が切断される、あるいは分解されることによって、初めてその抗体は標的である抗原に結合できる。こういうことができるようになる技術をつくりました。

具体的には、ここではわれわれは、このオレンジの部分ですが、このオレンジの部分だけで抗原に強く結合できる VHH、単ドメイン抗体という技術を活用しました。ここに黄色で示されたリンカーがあるのですが、これはアミノ酸でできた普通のアミノ酸配列ですが、このリンカーをうまく設計することによって、特定のプロテアーゼ、つまりある病態、ある病気が起こっている場所、肝臓とか肺とか大腸とか、そういった特定の臓器でのみ発現しているプロテアーゼでのみ、きちんと切れるリンカーをデザインしました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



そのリンカーを抗体のここに埋め込むと。そうしますと、この VHH、シングルドメイン抗体は、IgG のフォーマットにしますと水色の軽鎖、ライトチェーンと組んでいるときは、この水色が邪魔しているため、この抗原と結合できないです。

ところが、この IgG の抗体が病態部位に移行して、黄色のリンカーをプチッと切断しますと、オレンジ色の VHH が遊離します。そうしますと、この VHH は抗原に結合することができるということです。

実際にそれを確認したものがこちらでして、この状態ではほとんど抗原に結合できないのが、切断されて出てくると抗原に結合ができるということです。

この技術のさらに興味深いところは、遊離した VHH は狙っている、例えば病態部位ではこのように抗原に結合できるんですけども、実際、このつくられた VHH が全身に当然漏れ出てくるわけです。ただ、漏れ出たとしても、この VHH は分子量が非常に小さいですので、腎臓から排出されて、瞬間に全身からなくなっていくと。つまり、局所、病態の部位あるいは臓器でのみ抗原に結合して、全身に漏れ出るとあっという間になくなってしまいうことで、全身作用を回避することもできるようになります。

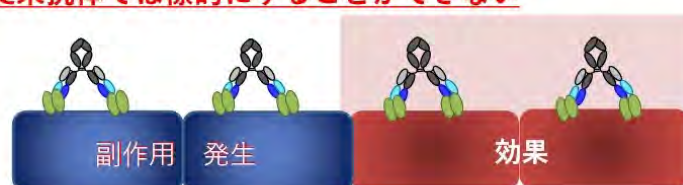
従来抗体では狙えない標的への創薬が期待される



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



58

すなわち、この技術を使うことによって、従来の抗体では狙えない標的の創薬ができるようになると思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



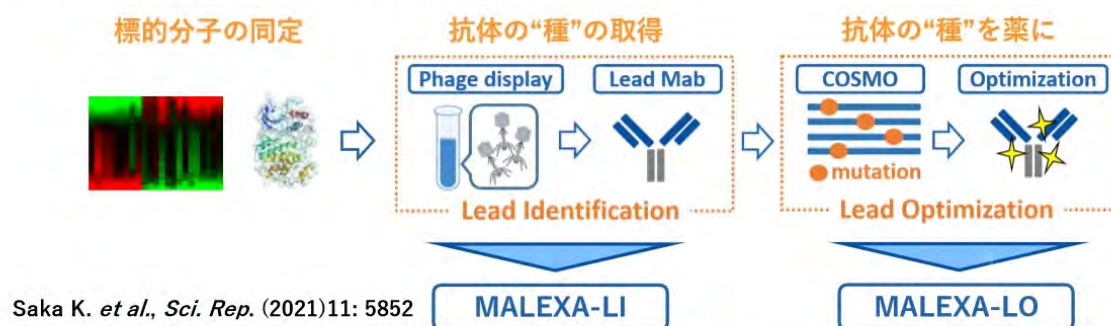
ここで重要なのは、スイッチ抗体はあくまで ATP といった低分子をスイッチにしているわけですが、ここではプロテアーゼ活性に依存して抗体の活性を制御できるということで、またスイッチ抗体では狙えなかった新しい領域に創薬を向かわせることができるようになるということになります。

「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



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

60

最後に、機械学習による抗体デザインということで、MALEXA について話させていただきたいと思います。

この MALEXA に関しましては、これまでも発表させていただいておりますけれども、機械学習という方法を使って抗体のリード取得、あるいは抗体の最適化を行うシステムであります。

本日は、MALEXA を使った抗体の最適化についてお話をさせていただきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



抗体最適化のデータ創出のための多面的な分子最適化システム



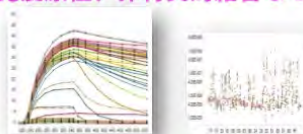
COSMO: Comprehensive Substitution for Multidimensional Optimization

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



出典：中外製薬

✓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

61

われわれの抗体のエンジニアリング、あるいは抗体の最適化の強みとして、COSMO というプラットフォームがあります。この COSMO というプラットフォームを使いますと、1 週間で数千個の抗体をデザインして、評価することが可能になります。

これはあくまで一つのプロジェクトですので、これを複数のプロジェクトで回すだけのキャパシティをわれわれは持っております。つまり、中外製薬の強みとして、こういったウエットな実験データをたくさんつくることのできるのが非常に大きな強みで、これだけのスループットを持っている会社はほかにはないのではないかと考えています。

サポート

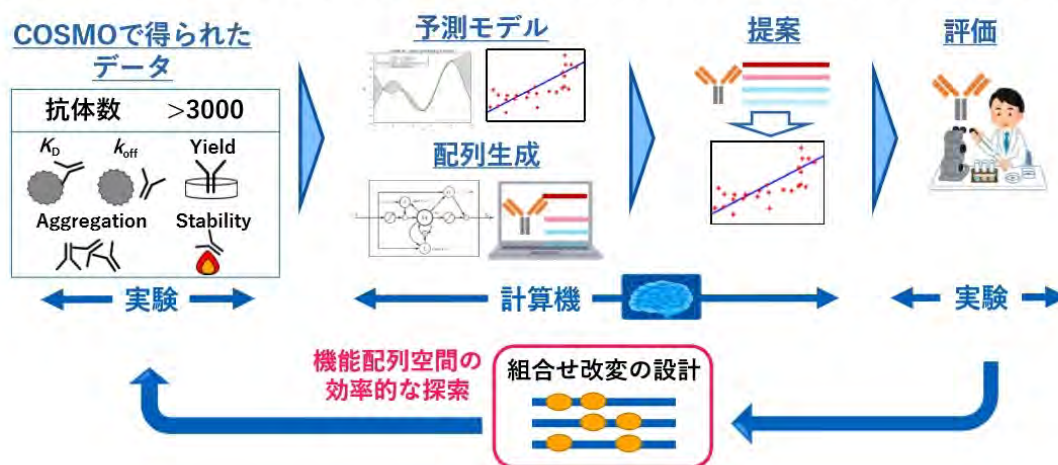
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



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



62

では、われわれはこういった得られたデータをどのように次に活用していくか、あるいはそのプロジェクトに活用していくかといったときに、ここで機械学習が登場してきます。

これだけたくさん取れてくるデータ、数千、数万という単位でデータが出てきますので、このデータを使ってモデルをつかって、そのモデルをベースに、こういう抗体をデザインしたらいいのではないかというのを機械に提案させます。その提案された抗体をつかって、評価するというこのサイクルをまたぐるぐる回すと。COSMOでたくさん抗体をつくるサイクルも回しますけれども、機械学習のサイクルもぐるぐる回すと。

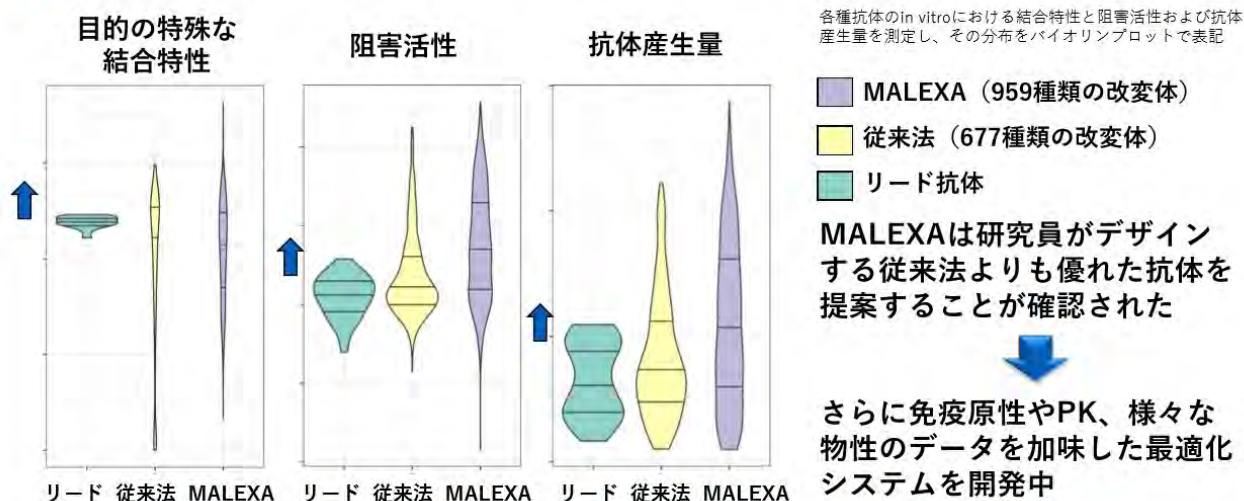
こうすることによって、人間の力だけではデザインすることができなかった抗体も実際につくられるようになりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



MALEXA-LOは従来法よりも優れた特性の抗体を予測可能



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

63

その一例がこちらになります。

こちらは、あるリードの抗体があったときに、従来の方法、つまり研究者が考えて抗体をデザインした方法です。一番右側にあるのが、MALEXA を使って抗体をデザインしたものになります。

縦軸、書いていませんけれども、上にいくほどより優れた抗体だということになります。例えば、目的の特殊な結合活性、標的に対する阻害活性、あるいは抗体の産生量、たくさん抗体をつくってくれたほうが将来、製造コストが安くなりますので、たくさん抗体が分泌されるように抗体をデザインすることも非常に大事になってきます。

そうしますと、従来の方法でも確かにリードの抗体から優れた抗体をつくることはできるのですが、ご覧になって分かりますとおり、MALEXA を使いますと、より優れた性質を持った抗体をデザインすることができます。つまり、これまで人間の力、研究者の力だけではつくることができなかった抗体を、機械学習によって機械から提案すると。こういったことが可能になりました。

われわれは今、ここではこういった結合に関するところとか、抗体の産生量に関することを書いていますが、この機械学習のやり方を使って、例えば免疫原性、薬物動態、あるいは安定性といった物性、こういったデータも学ばせて、MALEXA を使うことによって、より総合的に優れた抗体をデザインできるようにしていきたいと考えております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



そして、今後さらに複雑化して、デザインの難易度が上がってくる抗体医薬に対しましても、MALEXA を使うことによって創薬の生産性を高く維持する、あるいはより優れた分子をつくっていきたいと思っております。



最後になりますけれども、こちらが各抗体技術を活用した抗体プロジェクトのパイプラインになります。

一番下が新しい技術です。今日は細かいお話はできませんけれども、新しい技術を使った創薬のプロジェクトが多数あると同時に、Dual-Ig という新しい技術を使ったがんのプロジェクトが今、GLP-TOX の中に二つあるということになります。

私からは以上になります。ありがとうございました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

質疑応答

笹井 [M]：それでは、これより質疑応答に移ります。

大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくために、ご質問は1人2問までとさせていただきます。なお、ご質問の内容は、音声はプレゼンテーションとともに後日、当社のウェブサイトに掲載いたしますので、あらかじめご了承ください。

はじめに、ご来場いただいている方からご質問を頂戴しまして、その後、電話会議システムの参加者よりご質問をお受けします。

会場でご質問のある方は、挙手の上、係がマイクをお持ちいたしますので、会社名、お名前をお伝えいただけますよう、お願いいたします。

山口 [Q]：シティの山口と申します。

一つ目の質問が中分子のところで、他社と比較するのはなかなか難しいのかもしれませんが、やはりペプチドリームと御社の技術がどう違うんだというのが、分かったような分からないような状態にずっとあるのですけれども。

今日のお話を聞いていると、最初のライブラリーのところが、どうも菅ライブラリーと違うのかなという感じがしたのですけれども、御社から見るとどう見えているのか。どの辺がどう違うんだろという、同じなら同じでもいいのですけれども、その辺を最初ご解説いただけるとありがたいです。それが一つ目です。

飯倉 [A]：山口さん、ご質問ありがとうございます。

菅先生の技術はやはり素晴らしいなと思って、私どもも当然見ております。今、ペプチドリームがどういう状況なのかは、私どもは、当然ですが、全部を把握することができませんので、それについてはコメントは差し控えたいと思います。

何しろ、われわれは細胞内のタフターゲットに対する創薬にフォーカスしてきたというところで、それだけです。

山口 [Q]：分かりました。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

二つ目が、Dual-Ig についてお伺いしたいです。まず既存の CD3 はいろいろありますけれども、なかなかうまくいったり、うまくいっていなかったりしていますが、御社の考え方は、それはほぼこれでリプレースできる可能性を秘めているとお考えなのか。

二つ目も同じ Dual についてです。CD137 と CD3 の両方ともにいくようになっていくようなのですけれども、これは適当にあって、結果的にフィフティ・フィフティなのか、70：30 なのか。T 細胞を増やさなければいけないときと活性化する時期は多分違うので、何かそれをうまくコントロールできないと、意外と効かないのではないかとか思ったりしたのですが、この二つはいかがでしょうか。

井川 [A]：まず 1 点目ですけれども、いわゆる第 1 世代の T 細胞バイスペシフィックが成功しているのは血液がんです。これはなぜ血液がんが成功しているかと。われわれの考えとしましては、やはり血液中には T 細胞がいっぱいいるんですよね。そのいっぱいいる T 細胞を使って B 細胞などをやっつけていますので、ちゃんと効いていると。

一方、その状況と固形がんを比較したときに、T 細胞とがん細胞の数の比は圧倒的に違うんですね。ですので、われわれは固形がんには抗体がいくというのはもう分かっています。いろんな抗体ががんにはいっていますので。だから抗体はいくんだけれども、やはり十分腫瘍を退縮させることができないというのは、やはり T 細胞の数が足りていないのだろうと。

もう一つは、T 細胞が仮にある程度いたとしても、持続的に強いシグナルを T 細胞に加えてしまいますと、T 細胞がだんだん途中で疲れてきてしまうというのがあるのかなと思っています。

こういった二つの課題を解決するために、われわれはこの CD137 シグナルを導入するのがよいと。これは今日お話ししませんでしたけれども、いろんなデータがあった上で決めました。

われわれはこの技術を固形がんを使うことによって、少なくとも T 細胞の数、あるいは T 細胞が途中で元気をなくしてしまう問題を解決するには有効なのではないかと考えていまして、この Dual-Ig を使った抗体は、来年には臨床試験を始められると考えております。

CD3 と CD137 のシグナルですけれども、まさにそこが非常に重要でして、われわれは Dual の CD3 と CD137 に結合する抗体をデザインする上で、CD3 と CD137 にどれくらいの速さで結合して、どれくらいの速さで乖離する、これを厳密にデザインしないといけないというのが分かりました。

すなわち、CD3 にずっと強く結合したままでは CD137 に結合できませんので、くっついたら離れて CD137 に結合する。こういった、時間的にしっかりと CD3 のシグナルを入れることによって、

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

初めて CD137 は出てくるんです、発現が。通常の T 細胞は CD137 が発現していないです。CD3 のシグナルが入った、あるいは T 細胞のシグナルが入って CD137 が出てきますので、ここをうまく両方を活性化させるためには、最適な結合キネティクスで両方に結合させないといけない。そういったのを盛り込んでデザインしたのが、こちらの分子になっています。

山口 [M]：ありがとうございます。

甲谷 [Q]：野村證券の甲谷と申します。ご説明ありがとうございました。質問が 2 点までということで、なんとか押し込まなければいけないなと思っているのですが。

まず、中分子創薬の参入障壁の高さを確認させていただければと思います。29 ページに記載されているとおり、まず中分子の Drug-likeness を（半）定量的に規定しますと。具体的にいうと、多分アミノ酸 11 個以下とかで、一部のアミノ酸は含まないとか、イオン性の側鎖は含まないとか、そういうのがあると思うんです。多分、ここはそこまで難しくはないのではないかなと。

今度はこの条件を満たした非天然のアミノ酸を含んだ Display Library を構築する。これが難しいと。これがどのくらい難しかったのかがよく分からないので、どのくらい時間がかかったのか。これは非天然アミノ酸を特定すれば、それをさっきの mRNA のプラットフォームに乗っければできると思うのですが、多分そんな簡単にいかないのかな。その難しさを教えてください。

ただ、コメントでは、製造はやはり Bio ではできないので、Chemistry でやりますとなると、中分子の製造に関しては、どちらかというと既存のペプチド合成、要するに Fmoc 保護基を用いたメリフィールド、固相合成ですね。そこはそんなに難しくないと理解でいいのでしょうか。

これは、本当に他社はこれから多分、追いかけてくると思いますし、既にアメリカの会社で中分子を臨床入りしているところもありますので、考え方を教えてください。これが 1 点目です。

飯倉 [A]：甲谷さん、ご質問ありがとうございました。

難しかったです。かなりいくつもの工夫を積み重ねて、例えばなかなか 3 年では難しいと私は思っています。Biotechnology のところですよ。例えば Drug-likeness、薬っぽさを規定するのも簡単かというと、まだ世の中にそういう論文が現時点でもなかなか出てこないことを考えますと、やはり相当、今持っている情報の差はあるのかなという認識でいます。

続いて製造ですが、製造は Chemistry でつくりますので、例えば固相合成を使うかどうかは場合によりけりだと思いますが、ご指摘のとおり、すごく大きなものではなく、達成可能だろうというレベルに今、至っていますが、そこも実はかなり検討して今、こういう状況になっています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

甲谷 [Q]：そうすると、皆さん、ほかの会社さんがスクラッチから追いかけてくると、5 年以上は普通にかかるという理解でいいのですか。

飯倉 [A]：他社さんがどういう状況にいるかとも、もちろん関わってくるとは思うのですが、われわれとしましては、かなり今プラットフォームになりつつあって、いくつものプロジェクトが、最後にお見せしましたような状況ですので、いち早く患者さんのもとの薬を届けられたらいいと考えています。

甲谷 [Q]：2 点目、最後で、お答えいただけるかどうか分からないのですが、LUNA18 について伺います。

前回の決算説明会では pan-RAS 阻害剤という説明があって、要するにそうすると普通の細胞にあるワイルドタイプの RAS も阻害することになりますと。多分、動物実験で治療濃度域を確保できるというお話があったのですが、今ある RAS 阻害剤は結局、変異にのみ結合することで顕著な効果を示しているのです、ワイルドタイプまで阻害すると怖いという不安が残ります。

今、研究を見ていると二つの見方があって、一つは、通常のがんではワイルドタイプ RAS は実は変異 RAS に対して抑制的に働く。これが正しければ、正常な RAS を阻害すると、がんは増殖してしまいますよねと。もう一つの見方は、逆に変異 RAS だけでは、がんはドライブできないと。変異 RAS は、ある信号経路に依存しすぎているので、ワイルドタイプ RAS も活用しないと、がん化できないと。

この見方に対する御社の見解は、なぜワイルドタイプ RAS も阻害していいのかどうかを何かご説明いただけると大変助かります。以上です。

飯倉 [A]：RAS につきましては、先ほど私も少し触れましたけれども、長い間本当に薬にできない標的として知られてきたわけですが、近年 G12C のミュータントが特に早くも上市されて、強烈なスピードで進んでいるわけですが。やはりその一つの薬剤耐性のメカニズムとして、ワイルドの RAS がどんどん機能してしまうということが挙げられています。

このところが、例えば ALK、アレセンサの ALK と根本的に違って、例えば ALK は ALK が変異した段階でがんが発病してしまうわけですが、RAS は同じドライバーといっても、その後いくつも、5 個から 10 個の遺伝子に変異して、がんが発現するといわれていますので、かなり複雑なメカニズムになっていると。

その中の一つが、ワイルドの RAS を使うメカニズムが結構あるのだとすると、例えばですけれども一般論として、G12C との併用をすると結構、効果が高まることが期待できるのではないかと思います。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

いますし、おそらくこれだけ複雑なメカニズムですので、G12C と G12D が同じようなメカニズムで耐性になるのかも分かりません。

がん種によってもいろんなことが分からないところで、やはり最初はいろんなものを抑制するもので、どのがんでしっかりと効果が出せるのかといったことが、これで初めて世の中で分かっていく治験になると思います。そういった状況を踏まえながら、RAS は本当に全がんの 15%ともいわれている巨大なところですので、適切なところで使えるようにすると同時に、選択的なものも当然、考えていきたいと思っています。

甲谷 [M]：分かりました。どうもありがとうございます。

橋口 [Q]：大和証券の橋口と申します。私も中分子 1 個と、Dual-Ig1 個をお願いします。

中分子のほうは 30 ページで、20 個のヒットを今出せる状況とお話しいただきました。これは 26 ページの右側でおっしゃった、次世代のクオリティのものを 20 個ということでもいいかということと、リードから先の成功確率なども考えますと、近い将来の中外のパイプライン全体にどれぐらいのインパクトがあるような話なのか。つまり、1 年に何個とか、何年に 1 個とかぐらいの臨床入りが見込めるような数字なのかということ。

この 20 ぐらいの数字を規定しているものは何なのかということと、今度、例えば戸塚の研究所ができたときに、これがどれぐらい変わりそうなのかをお教えいただけますでしょうか。

飯倉 [A]：橋口さん、ご質問ありがとうございます。すみません、私、全部しっかりと答えられていなかったら、ご指摘ください。

まず 30 ページの 1 年間に 20 標的というのを今、規定しているのは、単純に要員ですので、CPR は、例えば要員を増やすこともできますので、要員を増やせばその分だけスクリーニングの規模は増やすことが可能です。クオリティは今もうプラットフォーム化できているつもりですので、維持できるという理解でいます。

それから、どれぐらいが臨床試験に入れるんだというところで、これをどこまで言えるのかが非常に難しいところはあるのですが、例えば 36 ページを開けていただけますか。

この数は今の弊社の低分子のテーマ数のおよそ 3 倍はありますので、現時点でそれぐらいは出して、これからマチュアしていくにつれて、さらに場合によっては強化していきたいという心づもりでおります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

いいですか。お答えになりましたか。

橋口 [Q]：戸塚ができると、いかがでしょうか。戸塚の研究所。

飯倉 [A]：戸塚ができますと、今、当社は RED シフトと言っておりまして、より研究に要員を集中させていくという方策がありますので、その分だけ当然増えると思っています。

橋口 [Q]：ありがとうございます。

あと、Dual-Ig について、ものすごく素人的な発想ですけども、2 種類の抗体を併用すればいいのではないかと思ったのですが、抗原と CD3 のバイスペシフィック抗体と、抗原と CD137、それと何が違うのかということ、それから一つの Fab が二つの標的に結合できるもののコンセプトが、知財でどれくらい他社に対しての排他性を確保できているとお考えかについて、お聞かせいただけますか。

井川 [M]：こちらの Dual-Ig のコンセプトを、二つのバイスペシフィック抗体を同時に投与すればいいのではないかというお話ですよ。

橋口 [M]：同時またはシークエンシャルに。

井川 [A]：原理的には、われわれもそのようなアプローチも行いました。そのときに一つ難しくなってくるのは、がん抗原に結合する、二つの抗体を混ぜて、その二つの抗体ががんに対する結合で競合してしまうと、どっちかにしか結合できなくなってしまうので、そこは 1 個にするというメリットがあります。

もう一つ、一番大きいのはこちらですけども、やはり 2 剤を併用するのを開発していくのは、非常に開発の難易度が難しくなってきます。1 剤目、2 剤目というものがあつたときに、1 剤目の安全性と、ある程度の有効性が確認された上で、2 剤目を乗けていく必要がありますので、そこがやはり開発のスピードという観点で時間がかかってしまう点です。

三つ目、こちらが一番大事になってくるのですけれども、先ほどの最初の質問にもあつたと思うのですが、CD3 と CD137 のシグナルのバランスが非常に大事になってきます。分かりやすい例でいいますと、CD3 のシグナルが弱かったとしても、CD137 のシグナルが強ければ非常に高い抗腫瘍効果が発揮できるんです。

ただ、CD3 のシグナルが弱いものだけを、2 剤の開発を考えた場合、CD3 のシグナルが弱い分子を 1 剤で投与しても、何も患者さんは反応しないんです。それは 2 剤目の CD137 のシグナルがあつたときに初めて、弱いシグナルであっても効果を発揮できるので、そうすると 2 剤別々に開発し

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



て、後でコンビネーションするのができなくなってしまうということで、やはり 1 剤で、CD3 と CD137 のシグナルのバランスをしっかりとデザインした分子をつくって開発するのが、非常に重要だと思っています。

橋口 [Q]：他社に対しての排他性はいかがですか。

井川 [A]：排他性ですけれども、実はこの一つの Fab が二つの抗原に結合できるという基本技術は、かなり前にジェネテックが、名前は忘れてしまいましたけれども、技術を出しています。ですので、一つの Fab が二つの抗原に結合できる技術自体は、特許性はもうないと思っています。

しかしながら、CD3 と CD137 を、先ほどもお話ししました特定のスピード、あるいは定数で結合するところに関しては、弊社から特許を出しておりますので、こちらに関しましては状況によっては排他性がある可能性があると思っています。

橋口 [M]：ありがとうございました。

酒井 [Q]：クレディ・スイスの酒井といいますけれども、一つずつで。

まず中分子ですが、36 ページの表を拝見して良い意味で驚いたのですが、これだけものが出てくると、今後の研究開発費に気がいってしまいますけれども、一つの中分子の開発、創薬と言ったらいいのかもしれませんが、このプロセスは抗体医薬とか、低分子よりは高いと思うのですが、どういうイメージを僕らは持っておけばいいのか。その辺をまずご示唆いただきたいと思います。

飯倉 [A]：酒井さん、ご質問ありがとうございました。

われわれもまだ一つしか臨床に上げておりませんので、完全に私の個人的な予測ですが、開発速度は少なくとも低分子よりは速いと、現時点で見えています。

先ほど化合物の合成数というお話もさせていただきましたが、少なくとも 10 倍以上の速度で進めていけるところがありますし、化合物の複雑さも基本的にペプチドですので、抗体はある意味、抗体という共通のプラットフォームがあるので、最適化が比較的スムーズにいきやすいわけですが。そういう意味で、ある意味そういったプラットフォーム化が低分子に比べるとしやすいのではないかとイメージしています。

必要な要員も、今見ている段階では、でもやはり抗体に比べるとまだまだで、抗体並みにするためにどうしたらいいかという議論は継続してやっていると。やはり抗体は少ない人数で、かかる期間はそれなりにできるとしても、一つのプロジェクトにかかる人数で、今はまだ抗体には及んでいないのが現状です。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

酒井 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

それから、抗体のほうですが、御社は前回の研究開発説明会のときにおっしゃっていたと思うのですが、抗体の課題としてオンターゲット毒性ですか、これを解決というか、解消していかないと、広がりがないかなにかあるのかどうかという、多分、その発想から出てきたのがスイッチ抗体とか、この辺だと思います。

今回の Dual のほうは、その辺の問題、つまり標的にがっかり入ってしまうということですので、さらに強力になっていると思うのですが、その辺の毒性に関する課題はもうクリアされている理解でよろしいのでしょうか。

井川 [A]：ご質問ありがとうございます。

この Dual-Ig に関しましては、まさに毒性が非常に重要になってきます。この毒性は何で決まるかというと、腫瘍抗原が、どれだけがん特異性があるかによって決まってくるので、腫瘍抗原をどう選ぶかが全てです。

少なくともわれわれが今、二つ GLP-TOX のステージにあるプロジェクトは、その GLP-TOX の前に当然、予備的な毒性試験を行いますので、そこで完全にパスしているものを選んでおります。ですので、腫瘍抗原として、いかにがん選択的なものを選ぶかが非常に大事になってきます。

一方で、先ほどもお話ししましたが、CD3 と CD137 のシグナルを微調整することができるのがこの技術の非常に大きな強みです。そうしますと、多少腫瘍抗原が正常組織に発現していたとしても、CD3 と CD137 のシグナルを微調整することによって、ある程度以上の発現がないと攻撃しないとプログラムすることができます。

もう一つは、先ほどの表にもあったと思うのですが、Dual-Ig の技術とスイッチ抗体の技術を組み合わせております。これは、やはりそうはいつても、これだけ正常組織に抗原が出ていると微調整ではうまくいかないと。そのような場合はスイッチ抗体の技術を使って、腫瘍選択性を高めて、Dual-Ig を使っていくことを考えています。

酒井 [M]：ありがとうございます。

笹井 [M]：

続きまして、オンラインでご参加の方よりご質問を頂戴いたしたいと思います。ご質問の順番が来ましたら、お名前をお呼びします。会社名、お名前をお伝えくださいますよう、お願いいたします。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

最初のご質問です。モルガン・スタンレー証券、村岡様、お願いします。

村岡 [Q]：こんにちは。モルガン・スタンレー、村岡です。ありがとうございます。

ペプチドのところでも質問です。非常に面白い技術でさすがだなと思ったのですが、ACE910 のときと比べられるのはどうかと自分でも思うのですが、例えば ACE910 は既存の治療薬に比べて非常にロングアクティングという面白い特性があったと思います。ペプチドの技術で経口ができるのか、生産性が良いのも分かったのですが、ロングアクティングにして全く違う価値を提供するみたいな、そんなことは考えていらっしゃる、もしくは可能なものなののでしょうか。そこを教えてください。

飯倉 [M]：村岡さん、ご質問ありがとうございます。すみません、よく聞き取れなかったものですから、ご質問の意図を確認させてください。

ご質問の意図は、中分子創薬、環状ペプチドの創薬で、1 回投与したら、例えば 1 カ月とか 2 カ月とか、長期間効果を発揮するような医薬品をつくることを意図しているのかというご質問でしょうか。

村岡 [M]：おおむねそういうことです。

飯倉 [A]：1 回投与して 1 カ月、2 カ月効果を発揮するということは、コンセプト的には可能だと思っていますが、今、われわれはどちらかというと経口剤に重きを置いておりますので、フォーカスは経口化できる細胞内標的のタフターゲットに、当分はここにアンメットメディカルニーズが最もあると思っておりまして、ここに集中するのがいいという判断をしております。

村岡 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

あともう一つ、先ほど Dual-Ig は Phase 1、来年入るとおっしゃったのですが、これはグリピカン 3 の Dual-Ig ということなののでしょうか。その理解でよければ、御社がここまでグリピカン 3 にこだわられる理由も併せて教えてください。

井川 [M]：確認させてください。来年 Phase 1 に入る予定である Dual-Ig の二つのプロジェクトの一つの標的が、グリピカン 3 であるかどうかというご質問でよろしいでしょうか。

村岡 [M]：はい、そうです。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

井川 [A]：標的に関しては基本的に開示することができませんので、その点はご了承くださいねと思います。

われわれは、グリピカン 3 に対しては通常の IgG の抗体、および第 1 世代の TRAB の抗体をやっています。これは、やはりグリピカン 3 という標的が非常に有望な標的だと思っているからです。ですので、グリピカン 3 に対する創薬は引き続き取り組んでおりますが、Dual-Ig の標的に関しては現時点では開示することができません。

村岡 [M]：分かりました。ありがとうございます。聞き取りにくくて申し訳ありませんでした。以上です。失礼します。

笹井 [M]：ありがとうございます。

続きまして、JP モルガン証券、若尾様、お願いします。

若尾 [Q]：JP モルガン、若尾です。よろしくお願いします。

36 ページ目の、中分子のプロジェクトに関して教えてください。こちらに載っている細胞内の標的であったり、細胞外の標的、特に細胞内の標的なのですが、こちらのターゲットは中分子のコンセプトどおり、タフターゲットをターゲットにしている。つまり、今、既存で現在は薬になっているものがないタンパクをターゲットにしているという理解でよろしいでしょうか。

また、この LUNA18 の次にあるものが Lead Optimization のところにありますので、次に臨床入りしてくるものがあるとしたと、2~3 年後と見ておいてよいでしょうか。

加えて、細胞外標的と書いてあるところですが、抗体でもターゲットにできると思うのですが、抗体でやらずに中分子を使うメリットを教えてください。

飯倉 [A]：若尾さん、ご質問ありがとうございます。

まず、ここに細胞内標的と書かれているものが全部 First in Class、すなわちこれまで医薬品になっているものがゼロなのかという問いに対してですが、大部分がそうですが、一部 Best in Class が含まれます。Best in Class の意図は、標的としては医薬品になっていますが、結合位置を従来の位置と変えることによって、要は低分子では結合できない位置にすることによって、薬効の増強、もしくは効果の変化が期待できるような医薬品も含まれています。それが最初のお答えになります。

二つ目、次のものが 2~3 年後になりそうかというところですが、それぐらいを目標にしたいなとは思っております。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

続いてですが、細胞外標的をやるメリットが何なのかと。私も基本的には、われわれのスタンスは抗体でできることは抗体でやる、低分子でできることは低分子でやる。やはりそれぞれのスキフォールドがかなり優秀ですので、そういった中では、中分子では抗体でも低分子でもできないところを狙うのが基本スタンスです。

一部、例えば今、抗体で医薬品になっているものであっても、経口剤に置き換えると価値が出てきそうなもの。それをどういうところに置いているのかは、今日は開示できませんけれども、そういうものについては、一部、細胞外でもトライしていくというところで、ここに挙げさせていただいております。

若尾 [Q] : ありがとうございます。

二つ目ですが、35 ページ目、LUNA18 について教えてください。こちらですが、先ほどのご説明でもあったと思うのですが、今、私のイメージですと、どちらかというと RAS の G12C とか、そういったところにミューテーションが入っているものとは、また別のところをターゲットにしているような感じだったので、幅広く効くということだと理解したのですけれども。

この G12C とか、いろいろ変異が入っているタイプもあると思うのですが、御社の基礎研究で、いずれの変異株にも有効性があるのかどうか。そこが確認できているのか。その有効性はどうかを知りたいのと、ここに GEF と書いてあるのですけれども、グアニンヌクレオチド交換因子は SOS という理解でよろしいのでしょうか。特許情報を見ますと、SOS と RAS の結合を阻害するとあったのですけれども、その理解でよいのか。その場合に、ベーリンガーはこの SOS の阻害をやっていると思うのですが、可能であればベーリンガーとの何か違いがあれば教えてください。

飯倉 [A] : 最初のご質問ですが、どれぐらいの変異に効くのかと。例えば、今、話題になっていますが、上市されておりますのは G12C です。G12C は RAS の変異の中でも一部ですので、それ以外の変異に有効な医薬品は非常に重要なわけですが、例えば G12D とか G12V に効くのかというご質問ですと、そういったものには効きます。

ただ、全部に効くかといいますと、変異の位置によっては効かなくなることも想定されますが、今、われわれが見ている範囲では、おおむね効果を発揮しているという理解ですというのが、最初のご質問に対するお答えです。

次のご質問ですが、おっしゃるとおり、これは SOS なんですよ。SOS の阻害と何が違うのかというところですが、この辺りはこれから臨床試験で実証されていくところになると思いますが、私の個人的な見解としてお話しさせていただきます。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

われわれがどうして細胞内のタフターゲットに対する創薬をしたかったかといいますと、標的そのものを抑えることで効果を発揮する例が、やはり過去の創薬でもかなりあったからです。例えば、RAS という標的が難しかったので、最初は細胞表面の EGFR を抑えに人類はいったわけですが、EGFR を抑えてみたところで、やはり RAS の患者には効かず、効いたのは EGFR の変異の人たちだったというデータがあります。

同じように、RAF の阻害剤をつくってみたんだけど、やはり効いたのは RAF の変異の患者さんだったというのがありました。やはり原因になっているタンパクそのものを抑えるところに価値が高いところからスタートしておりまして、そうではないものとどういう違いがあるかは、これから臨床で明らかにしていくのだろうという理解でおります。

若尾さん、これでよろしいでしょうか。

若尾 [M]：ありがとうございます。大変よく分かりました。以上です。

笹井 [M]：時間の関係上、次の質問を最後とさせていただきます。ご了承ください。

最後に、じほうのオサカベ様、お願いします。

オサカベ [Q]：いつもお世話になっております。日刊薬業のオサカベです。

中分子化合物の今後の位置づけについて教えていただきたいです。例えば、今後は抗体との 2 本柱になるのか、中分子を中核として今後事業を行っていくかを教えてください。

飯倉 [A]：われわれは、低分子、抗体、中分子を技術の 3 本柱と捉えています。例えば、今はわれわれは技術ドリブンの創薬というやり方をやっています、すなわち医薬品にしたいけれども、まだできないところを特定して、それを達成する技術をつくり上げて、医薬品にしていこうということをやっております。

われわれは Drug-Wants からスタートする創薬と言っていますが、これはこれで深めていきますが、将来的には Biology-Wants からスタートする創薬に変えていきたいと思えます。Biology-Wants といいますのは、バイオロジ的にやりたいもの、モード・オブ・アクション、標的をまず特定して、それをアプライする最も良いモダリティを選択していくという考え方です。

そういったときに、やはり低分子、中分子、抗体、三つ持っているのは強みになってきますし、Biotechnology を足がかりにした遺伝子、細胞などへ展開していくところ。そこから最適なモダリティを選んでいくんだと。そういうアプローチをとるからこそ、われわれはそれぞれのモダリティの scope and limitation が持てて、適切な次の技術開発ができるスタンスに立っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

でしょうか。お答えになっていますか。

オサカベ [Q]：ありがとうございます。

2点目は、今後の中分子の予定で2021年10月に臨床試験、LUNA18を開始したということですが、さらにその後のスケジュール感だったり、いつ頃の上市を目指すなどの予定は立っていますでしょうか。

飯倉 [A]：申し訳ありませんが、この辺りはまだ非開示となっておりますので、ご承知ください。

オサカベ [M]：分かりました。ありがとうございました。

笹井 [M]：ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、中外製薬、R&D説明会を終了いたします。

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 : 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

65

追加でご質問がある場合は、広報IR部までお問い合わせください。連絡先は、プレゼンテーション資料の最後に記載してございます。

本日はお忙しい中ご参加くださいます、ありがとうございます。これにて失礼いたします。

[了]

脚注

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



66

1. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com