

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



中外製薬株式会社

R&D 説明会

2023年12月12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] R&D 説明会

[決算期]

[日程] 2023 年 12 月 12 日

[ページ数] 62

[時間] 13:30 – 15:07
(合計：97 分、登壇：57 分、質疑応答：40 分)

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 3 名
執行役員 研究本部長 飯倉 仁 (以下、飯倉)
参与 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)

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



広報 IR 部長

宮田 香絵（以下、宮田）

[アナリスト名]*

モルガン・スタンレーMUFG 証券

村岡 真一郎

大和証券

橋口 和明

野村證券

松原 弘幸

JP モルガン証券

若尾 正示

アライアンス・バーンスタイン

曾木 美希

SMBC 日興証券

和田 浩志

ジェフリーズ証券会社

スティーブン・バーカー

*質疑応答の中で発言をしたアナリスト、または質問が代読され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

050-5212-7790

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

宮田：本日はご多用の中、中外製薬、R&D 説明会にご出席いただき、誠にありがとうございます。私は、本日の司会を務めさせていただきます、広報 IR 部の宮田です。よろしくお願いいたします。

本日は、会場公演および Zoom ウェビナーの併用にて実施いたします。

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

3

本日の会次第は、会場スクリーン、Web 画面およびプレゼン資料 3 ページ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。

なお、大変恐れ入りますが、本日、井川が体調不良により声が出にくくなっておりまして、井川のプレゼンにつきましても飯倉がご説明させていただきます。なお、井川はオンラインでは参加しておりますので、質疑応答につきましても可能な限り井川が対応させていただきます。

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 は 30 分を想定しておりますので、ぜひ積極的にご質問を頂戴できればと思います。

それでは、飯倉より、中外製薬の研究から早期開発の特徴および中外製薬の中分子創薬についてご説明申し上げます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



3

飯倉：今日は、わざわざお越しくださしまして、ありがとうございます。ただ今ご紹介にあずかりました、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たします。

まず、中外製薬の研究から早期開発の特徴と題しまして、20分ほどお時間をいただいでご説明いたします。

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。



はじめのスライドですけれども、中外製薬の過去20年間にわたる売上と営業利益の図を示しております。2022年には売上が1兆円を突破しまして、この20年間でおよそ7倍の売上高の拡大が得られました。

ご承知のとおり、中外製薬は2002年にロシュとの戦略的アライアンスを締結しまして、このアライアンスのおかげでわれわれは安定した成長を得てきたと考えております。

このグラフの下にあります、いくつか文字が書いてありますが、これはロシュが臨床開発して、日本に上市された医薬品の数々の名前です。上にあるのが、弊社がオリジナルで開発して、それぞれ上市したものになります。

ロシュが開発した医薬品の日本での独占販売権をわれわれは持っていますので、これによって安定した売上が確保でき、われわれは研究の、特に早期の段階に集中できるというのが、われわれのビジネスモデルです。臨床開発の後期から、一番お金がかかるところをロシュが開発してくれるというモデルになっております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

中外製薬の売上は、中外製薬としまして1兆円になっていますし、併せてわれわれが開発しましたアクテムラ、アレセンサ、ヘムライブラ、エンスプリング、四つの薬品を合わせても、およそ1兆円の世界での売上を今確保しているというような状況になっています。

こういったかなり恵まれた背景がありまして、中外製薬はかなり独特のR&Dのカルチャーをつくってきました。このカルチャーは20年以上前、ロシュとアライアンスを組む前の山崎のときからかなり持っていたものですが、例えば山田が10年間率いてきた結果、こういったものが明文化されずに中外のカルチャーとしてあったものを、今年、井川がきれいに明文化してくれたものなので、本人から直接今日は話してほしいのですが、これについて、この後3枚のスライドで紹介したいと思います。

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

6

大きく分けると四つです。技術ドリブンで創薬しますということ、2番目が、最高の品質にこだわるということ。3番目が、疾患領域を限定せず、疾患領域は作用機序/バイオロジーに基づいて決めるのだということです。4番目が、臨床開発は製品価値を最大化する方法を模索することです。

サポート

日本 050-5212-7790 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



“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、今の技術で作れ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

7

技術ドリブン創薬とわれわれが名付けておりますのは、例えば抗体のテクノロジーに代表されますように、どちらかという、今までできなかったことをできるようにすることによって、いわゆるアンドラッグダブルと言われていたものに対して、それをドラッグダブルにするといったアプローチになります。

一番上に挙げてありますように、中外ならではのユニークなモダリティで、治療パラダイムを変えられるような、これまでにない治療薬を創製するということを目標にして日々活動しております。

さらに、臨床と非臨床、この間のコネクションも強くしまして、特に臨床で得られた結果を素早く非臨床にバックトランスレーションして、次のモダリティの開発に充てていくといったことを、特にこの3年間、力を入れて取り組んできています。

2番目、最高の品質を持った開発分子というところについてですが、一番上に書いてありますが、質にこだわります。活性・選択性、薬物動態、安全性、安定性、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つくり出す、これはわれわれ過去20年間ずっとこだわり続けたことで、今後もしっかりとこだわっていきたいと思っています。

こういった質にこだわるというところは、例えば、前臨床の段階でも、競合品との差別化ポイントをサイエンスで示すといったところにつながっていたり、ゲームチェンジャーになるようなアイデアであれば、諦めずに時間がかかりかかっても粘り続けるといったカルチャーにつながっていたりします。

サポート

日本 050-5212-7790 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

こういったカルチャーがくれたというのも、先ほど申し上げましたロシュとの戦略的アライアンスという土台がかなり大きいと自負して自負して、かなりユニークな考え方を形成していると思っています。

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

8

3番目ですが、作用機序/バイオロジーに基づいた標的疾患戦略です。われわれは技術ドリブンと言っていて、疾患領域を特定しておりません。多くはがんであったり、免疫だったりするわけですが、この領域はやらないということは設定しておりません。われわれの新しいテクノロジーが有効に活用できる領域であれば、どこへでも参入するというスタンスを取っています。それが最初に書いてあります。

ただ、これは研究領域としてはいいですが、実は開発する早期の臨床開発、井川が今担当しておりますTR本部にとってはかなり難しい、チャレンジングなことです。それは、臨床開発は、やはり各領域でかなりいろいろな専門性が要求される一方で、専門性がないところにも参入しなければいけませんので、かなりTRの人たちに対しては大変なやり方ではあるんですけども、それをポジティブに捉えていただいて、いろんな疾患を勉強して、いろんなことができる会社だとなってくるといいなと思っています。

最後になります。製品価値を最大化する臨床開発。作用機序というところとも重なってくるところにありますが、臨床疾患を特定しないと。さらに最近力を入れておりますのが、開発の早期の段階からいろんな疾患を同時開発するということにチャレンジし出しています。なので、トランスレ

サポート

日本 050-5212-7790 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

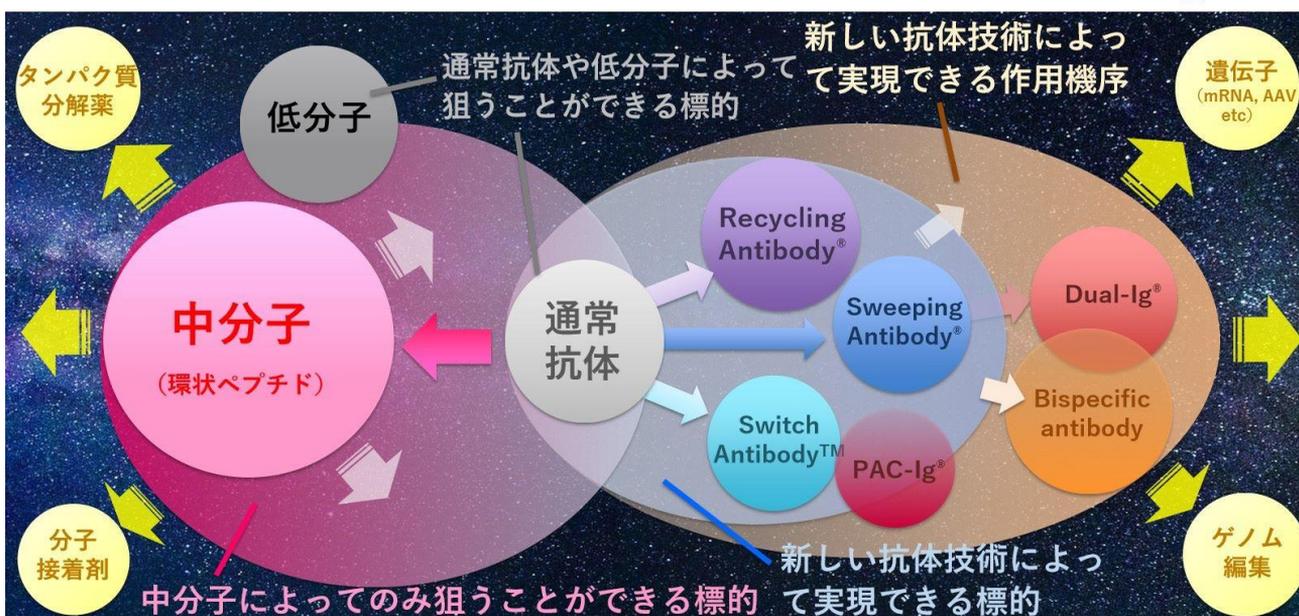


一ショナルな人たちにとってはさらに難しいチャレンジなわけですが、できるだけ早く、多くの患者さんに有効な医薬品を届けたいというところから、そういう戦略を取っております。

臨床の NO-GO も、例えば市場が小さそうだとか、そういうところでは判断せずに、患者さんにどんなベネフィットが与えられるのかということと、臨床試験で得られた実験データに基づいて、やるやらないを決めていくといったところを徹底しているところが、かなりユニークなのかなと思っています。

最後になりますが、ロシュとのパートナーリングは非常に重要ですので、ロシュと製品価値最大化を目指して、早期のところからしっかり議論していくと。ただし、場合によってはロシュ以外の第三とのパートナーリングやっていくのだと、そういうやり方をしています。基本的に自社で Phase3 の試験はやらない方向性で考えております。

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



このような R&D プリンシプルを支えている一番のわれわれの競争優位性は、この技術ドリブンの創薬であろうと考えております。

真ん中に挙げてありますが、例えば通常の抗体と書いてありますが、後に述べます Bispecific antibody、今までできなかったことができるようになる。例えば、井川がこの辺りはずっと主導してきたものになりますが、Recycling Antibody、Sweeping Antibody、Switch Antibody、PAC-Ig など、それぞれ今までの抗体とは違った特徴を有して、これまでできなかったことをできるようにしてきたところがあります。

サポート

日本 050-5212-7790 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

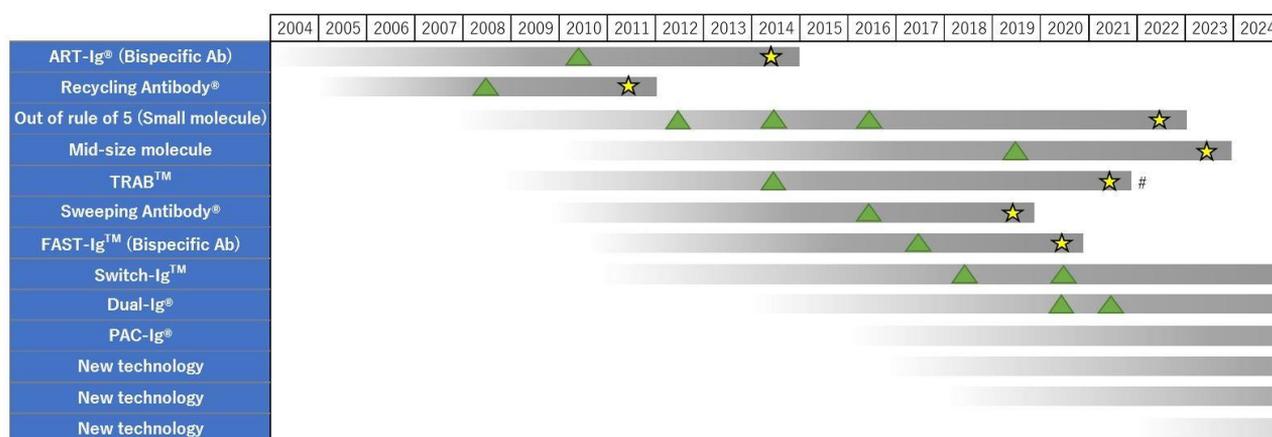


一方で最近、今日の一つのトピックであります中分子というのは、抗体にも低分子にもできないことができるようになるモダリティとしてかなり期待しています。われわれがこの2年で新たに積み重ねてきた実験データもかなり有望であろうということを示していると考えています。

この中分子は、さらに今話題になっている、例えばタンパク質分解薬とか分子接着剤などにも適用していくような余地が十分にあるだろうと思っています。

このようにして、中外だからこそできる創薬を追求していくというのが基本姿勢になります。

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

10

実際にわれわれが手掛けた創薬技術、どれぐらい時間がかかっているのだということを示したのがありますけれども、長いものと10年以上。印が書いてありますが、これがわれわれのどちらかという今、標準になっています。

サポート

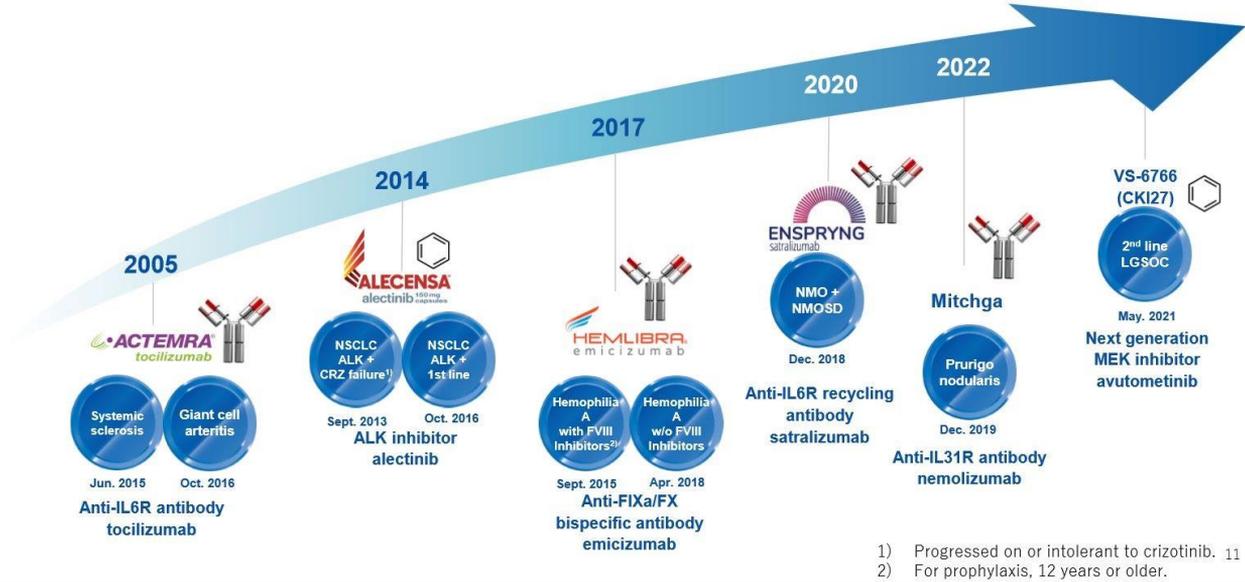
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



6品目9プロジェクトがブレイクスルーセラピー指定



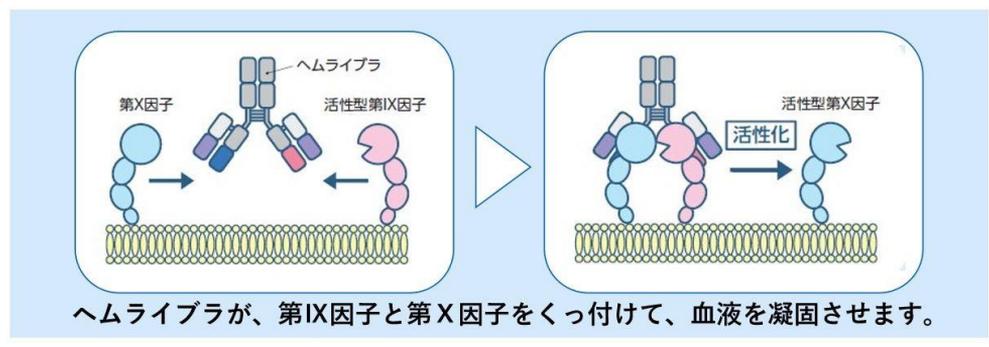
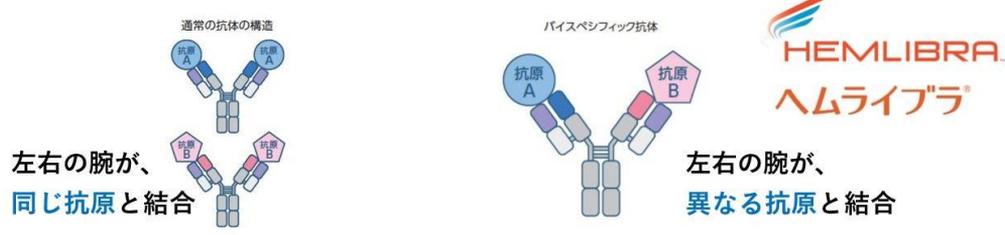
2023年12月12日時点



- 1) Progressed on or intolerant to crizotinib. 11
- 2) For prophylaxis, 12 years or older.

2005年から6品目、九つのプロジェクトでFDAのブレイクスルーセラピーに指定をされています。これはわれわれの誇りになっておりますし、クオリティが高い医薬品を今後も開発を続けていきたいと思っています。

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®



ここから数枚で、われわれの代表作であるヘムライブラについて紹介したいと思います。

このヘムライブラは、われわれにとって非常に大きなインパクトを与えていまして、これを開発しているというのを、10年以上にわたって全研究員が見てきました。これがやはりわれわれのマイルドセットをつくってきた非常に大きな役割を果たしてきていると思っています。

ご承知のとおり、ヘムライブラというのはバイスペシフィック抗体、抗体の二つの腕がそれぞれ別の抗原を認識するといった特徴があります。

これまでの抗体が、二つの腕が抗原 A なら A、抗原 B なら B と、一つの抗原と結合するといったものに対して、一つの抗体で二つの別々のタンパクと結合できるという新しい特性を有したのがバイスペシフィック抗体になります。

このことによりまして、ファクター X とファクター IX、それぞれと結合して、両者を近づかせ、これを活性化させることに成功したというのがヘムライブラの薬効の機能になります。二つのタンパクに同時に結合できるという特性をうまく活かしたということになります。

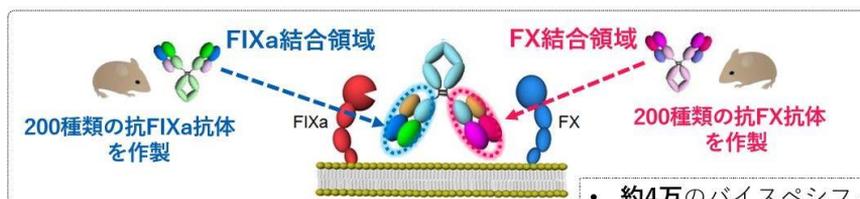
粘り強く研究を続ける姿勢と品質で妥協しない姿勢が ヘムライブラ®創製につながった



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

Sampei et al. PLoS One 8 e57479 (2013)

- 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

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

13

この開発には、2002年に開発してから、開発の抗体が出るまでに8年以上の歳月をかけています。特に1回、臨床候補化合物まで得られたんですけども、予期せぬ毒性が出て中止して、そこから再チャレンジしたという経緯もあります。そういったところでも諦めずに粘り強くやるということが、一つのわれわれのシンボルになっていったというのは、この例が非常によかったと思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 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



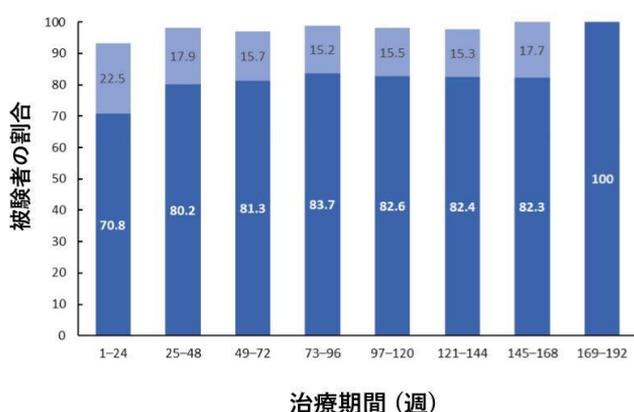
約4万のバイスペシフィック抗体は、今見てもかなりの数ですが、当時、2010年より以前にこれだけのスクリーニングをやって、最適なものを探して、質にこだわって、毒性にも懸念が最も少ないと思われる、当時の技術では最高だと胸を張って言えるようなものをつくり上げたというのがヘムライブラになります。

ヘムライブラ®が血友病治療に新たな価値をもたらした

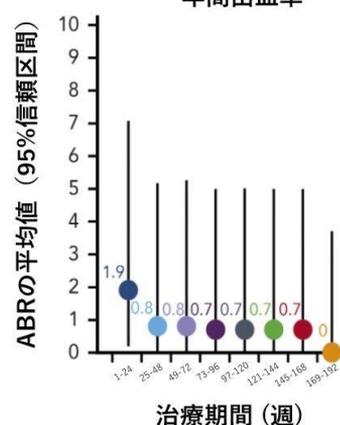


長期間にわたるヘムライブラ投与時のデータから、投与期間が長くなると、治療を要する出血がゼロになっていくことが示された

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



Collaghan et al, *Blood* 2021; 137(16): 2231

14

結果として、もう皆様ご承知だと思いますのでここは簡単にいきますけれども、非常に高い効果を示すことができます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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-Ig™
 - 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

15

さらに、ヘムライブラの次世代薬、NXT007と呼んでいます。これを今臨床開発でやっているところになります。

われわれは継続的に技術開発していますので、その当時に最高品質だと思っていたものでも、10年後になると最高品質ではなくなるということになります。ですので、R&D プリンシプルでも最初に挙げてありますのは、今の技術での最高品質と書いてある。「今の」と書いてあるのはそういったイメージになっています。

このNXT007といいますのは、抗体にさらに三つのテクノロジーを付与しまして、このCOSMOというのでアッセイできる化合物の数をさらに飛躍的に増大させる、FAST-IgとACT-Fcという二つのテクノロジーで抗体の機能を増強させるといったことに、少なくとも前臨床では成功しています。

このことによって、われわれが目指すプロファイルは健康な成人・小児レベルの血液凝固能を持つのだということです。これも井川が主導してやってきたわけですが、私は横で見えていて、社内によく語られていたのは、血友病の人たちが安心してバスケットボールができるようになってほしいというようなことを言っていたのはよく聞いております。そこまでできるかどうか分かりませんが、健康な成人・小児レベルの血液の凝固能を得させたいというのがこのプロジェクトになります。

サポート

日本 050-5212-7790 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

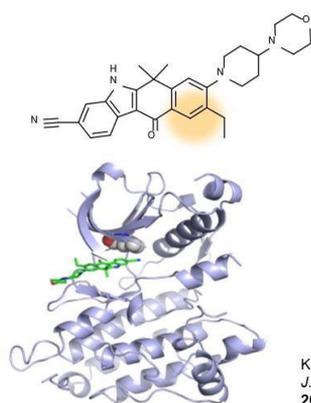


成人レベルの血液凝固能は、非常に難しいと言いますのは、二つのタンパクと結合して寄せるというところでも、生体と違う寄せ方になってしまうと、100%の活性が得られません。ヘムライブラは、どうしてもそこを100%にすることができなかつたわけですが、この二つのファクターXとIXを正しい形で近づけるということが、より成功したのがNXT007となります。結果として、より高い薬効が少なくとも前臨床では得られているということになります。これは今、臨床開発中にあります。

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. 16

これは低分子の例になりますが、アレセンサという薬をわれわれは持っています。これは肺癌患者さんの中のおよそ5%の人だけにしか適用できないところが残念な点で、どちらかというところ希少がんになると思いますが、そういったものに対する特効薬をつくりたいといった思いから得られたものです。

これは今、非常に価値がいろんなところで認められていまして、世界中で第一選択薬になっていますが、この特徴は、高い標的の選択性になります。ALKというのはカイネースなわけですが、カイネースはおよそ500種類似たようなものがある中で、ほぼALKのみに選択的に結合させるということに成功しました。

こういったカイネースを選択的に取るといったアプローチは、この当時から見て、過去10年にわたって、世界中でカイネースの選択性を出して、結果として高い薬効を得るということはトライさ

サポート

日本 050-5212-7790 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



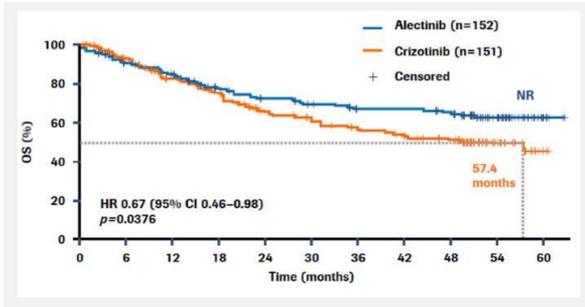
れていたんですけれども、アレセンサはこれを初めて調整した一群の化合物の中の一つであると自負しています。

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



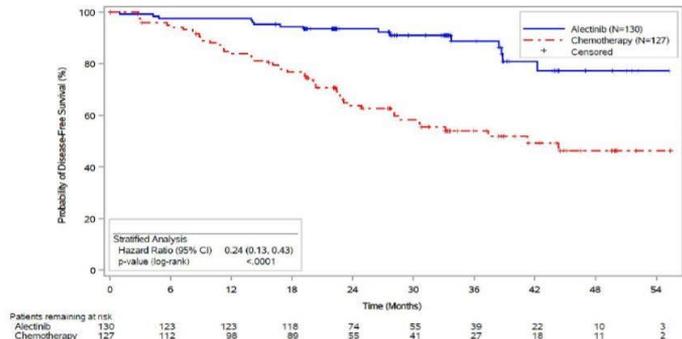
P3 ALEX試験

- 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）

18

ご承知のとおり、結果として、先行品に比べてかなり強い薬効が得られているということ、さらには術後の補助療法としても最近是非常にいい結果が得られているということになります。

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

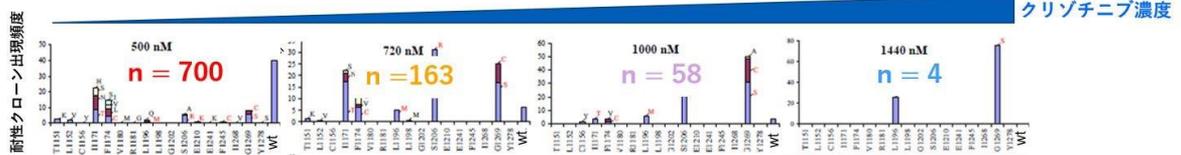


アレクチニブの*in vitro*薬効と臨床暴露の比はクリゾチニブのそれに対し6.8倍あり、アレクチニブの高い選択性がもたらす広い安全域が、高い臨床暴露によるALKのより強い阻害を可能にしている。

ALK 阻害剤	細胞増殖阻害 H2228 ¹⁾		臨床薬物動態		比率 ②/①
	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)	
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

17

サポート

日本 050-5212-7790 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



先行品と比べてどうしてこんなにいいのかというのは、われわれの自分たちの勝手な考察になりますが、どういう考察をしているかといいますと、これは大体人での薬剤の濃度ですね、先行品とあまり変わりませんが、活性を得る濃度が5倍以上、6倍弱高くなっているところに挙げられます。

そうしますと、これはセラピューティック・ウィンドウとわれわれは呼んでいるんですけども、薬効を出す濃度から非常に高い濃度をアレクチニブは維持することができるといったところが特徴です。これがわれわれ強い活性、高い安全性というところで維持して、これは品質にこだわる、品質の表れです。

これがどんな効果があるかというところですが、これは他社のデータになりますけれども。例えば先行品であるクリゾチニブ、500nMで維持して、これは vitro で細胞で掛けた場合、どれぐらいレジスタンスのセルが出てくるか、がん抵抗するセルが出てくるかというところ、700個出てきました。ところが、3倍濃度を足しますと4個に減りますというところ。濃度高い薬を投与できるということは、がんの抵抗性に対してかなり効果があるだろうということを示すデータになっていて、臨床試験もそれを反映する結果になっていると思っています。

ALKの場合には、これはオンターゲットの毒性がALK自身が成人では発現しておりませんので、この最大の決めるのは毒性、オフターゲット、薬効由来の毒性になります。ここをどれだけ強めるかというところで耐性にもかなり強くなるのだというところで、われわれはこの安全性を非常にこだわって、高い活性と安全性のウィンドウを減らす、こういったことでこのアレクセンサは実現された薬になります。

今、リリーに導出しました糖尿病治療薬のOWL833も、その薬も実はここに相当こだわって作り込んだ薬であります。これも大体臨床試験に行くまでに、7年、8年の歳月をかけて開発したものにになります。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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



19

こうやって得られました化合物をどうやって開発するかですが、早期に複数疾患の同時開発、これは井川がこの3年間精力的に進めてきたコンセプトになるわけですが、先ほど申し上げましたとおり非常にチャレンジングです。今まで自分たちのフランチャイズがない疾患に対して同時にやっというところ、トランスレーショナルリサーチ (TR) の部員たちも相当一生懸命やったださっているという理解をしています。

例えばアクテムラですと、9の適用がありますが、これは承認を取得して徐々にラインナップを拡大していったということになります。今のクロバリマブもそうですけれども、例えばGYMは今臨床試験中でも適応症を広げるような検討をしています。

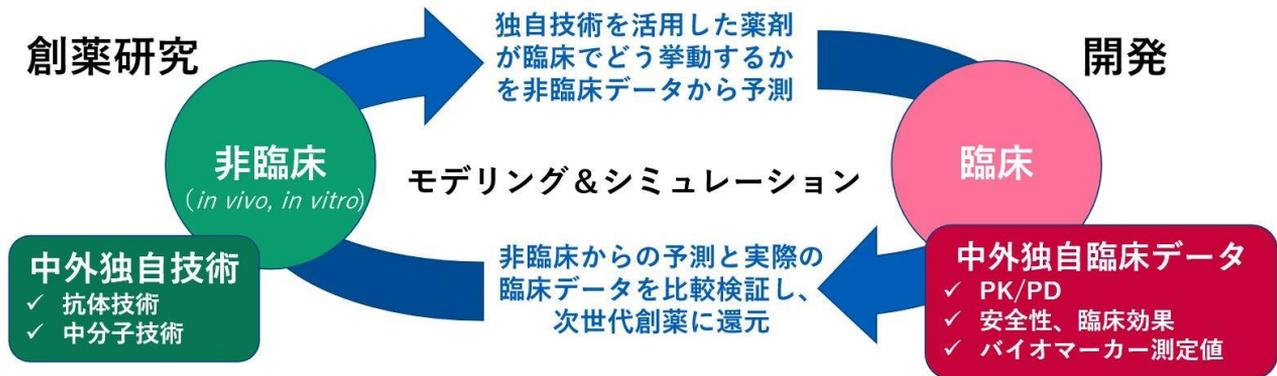
これからシンボルとして扱いたいのが、このRAY121です。これはかなりたくさんの疾患を、同時にPhase1からバスケットトライアルで開発するプランを今立てています。

サポート

日本 050-5212-7790 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



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

20

前半部分の最後のスライドになりますが、臨床と非臨床がどうやって共同するかというところも非常に重要なファクターになります。これもこの3年間、井川が相当な掛け声を掛けて進んできたところになります。臨床で得られたデータは、われわれにとって非常に重要で、これをどうやって次のデータにつなげるのか。

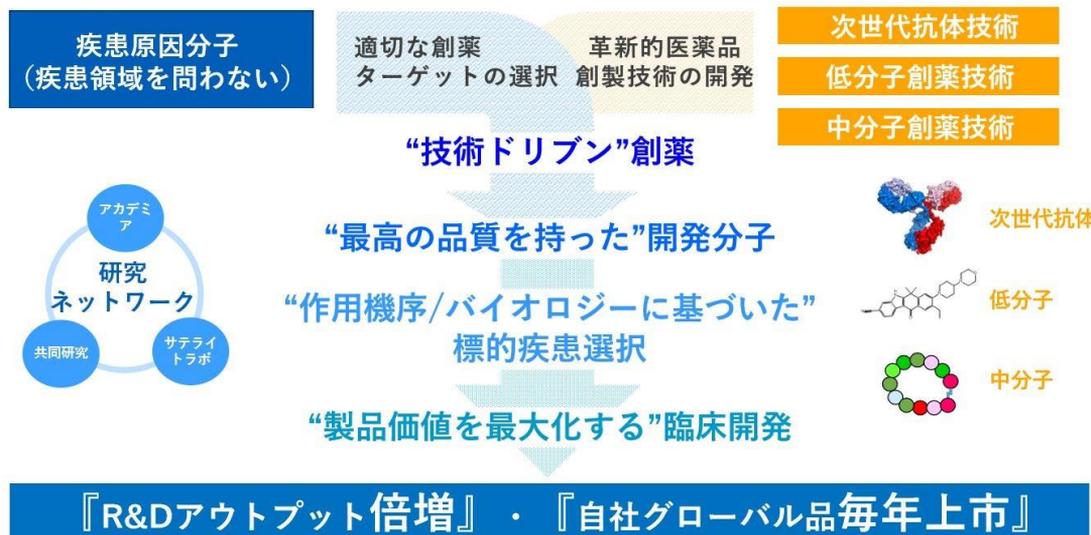
非臨床のデータも、臨床に使えるためにもっと工夫して取れるデータがあるだろう。ここの精度を上げることによって、臨床での成功確率を上げる、もしくは正しい化合物を臨床候補品として選択する、そういったことができるはずであると。そういったサイクルをしっかりと回していくんだというところで、かなりそういったことが今回り出していると自負しているところであります。

サポート

日本 050-5212-7790 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



TOP I 2030 達成に向けて

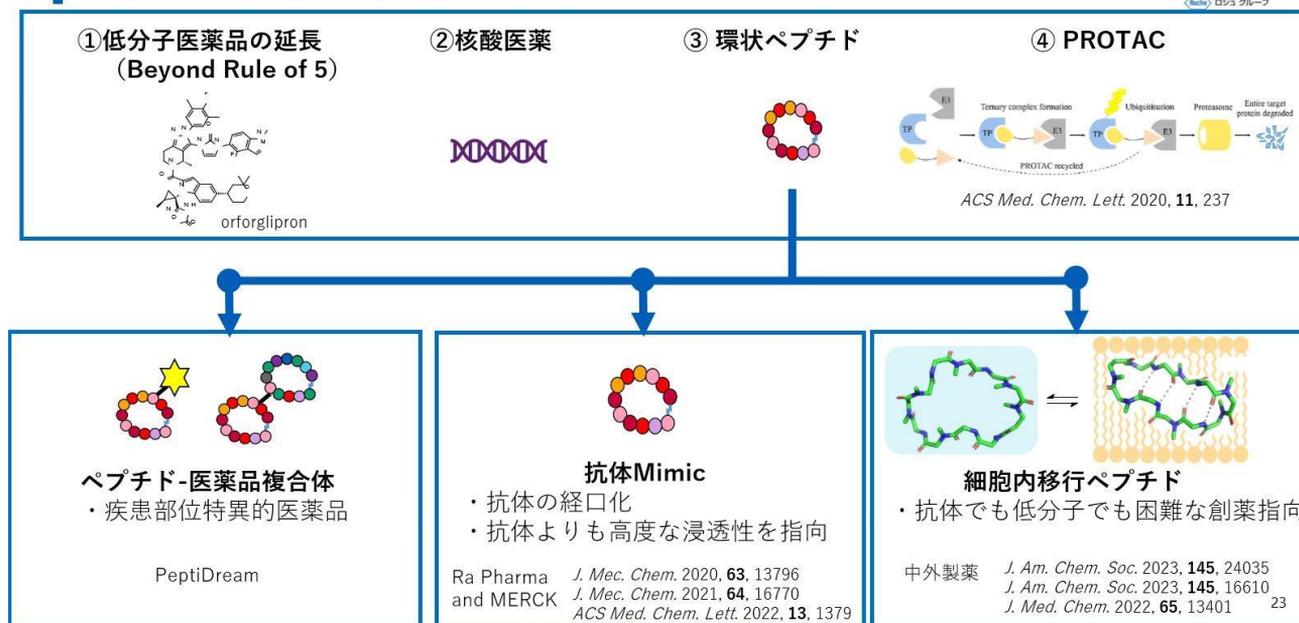


21

TOP I 2030 では R&D アウトプットを倍増するのだと、ひいては毎年新しい医薬品を上市するのだという目標を掲げていますが、今のわれわれの R&D のプリンシプルに則って、そういったことを実現していきたいと考えています。

続いて、中外製薬の中分子創薬について説明をしたいと思います。

注目される中分子研究



サポート

日本 050-5212-7790 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



ご承知のとおり、中分子と言われる領域にはいろいろなものがあり、例えば核酸、環状ペプチド、最近 PROTAC と言われているものも中分子と言われていますが、もしくは低分子医薬品の延長線上と言われるもの、いろんなところがあります。今、われわれが中分子と中外製薬で呼んでいるのは、この環状ペプチドになります。

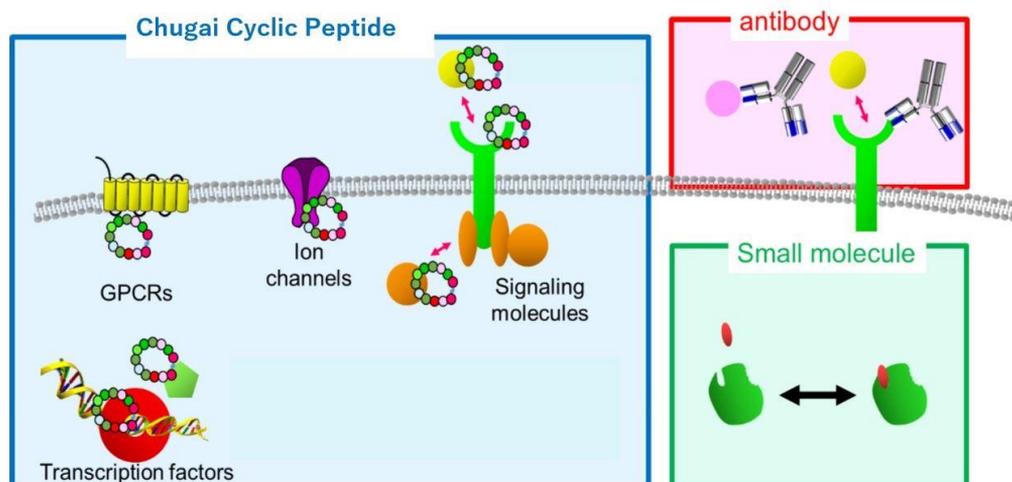
もちろんこの Out of Rule of 5 というのをわれわれはやっていまして、この OWL833 もそれに相当するところですが。今は、割とどちらかというところの部分に力を入れているということになります。

環状ペプチドも世の中で今非常に注目を浴びていまして、いろんな会社さんがいろんなことやっているわけですが。われわれは細胞内に移行するペプチドをやるのだという意味で、他社とアプローチがかなり違うのかなと思っています。

例えば、ペプチドリームさんはいろいろとところをやっていると思いますが、中でも非常に有力で、いろいろな大手の会社さんと提携を組んでいるとアナウンスされているのは、ペプチド医薬品の複合体と言われているようなところ。また、最近、Ra Pharma と Merck が PCSK9 で、抗体で上市されているものに対して経口剤、ペプチドミミックでうまくいっているのだといった報告もなされていますが、これは細胞外の標的を相手にしているのに対して、われわれは細胞内の標的を相手にするといったところに特化した技術になっています。

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



24

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



なぜわれわれが細胞内にこだわっているのかということを示したスライドになります。抗体というのはわれわれに非常に強みがあるところですが、この抗体はいろいろなタンパクに、われわれが狙ったタンパクであれば、ほとんどが強いアフィニティで結合させることができるんですが、今の技術では、この抗体を細胞の中に入れるのが非常に困難です。

およそ全タンパクの 80%が細胞の中にあると言われていいますので、実は抗体がアクセスできる標的というのは、全部標的のおよそ 2 割程度と言われていいます。

一方で低分子ですが、低分子は小さいので細胞の中に入りますが、細胞の中に入ってもこの低分子は結合するためにはタンパク側に深い穴がないと分子量が小さいので結合できないと言われていいます。

こういった深い穴があるタンパクというのが、これも大体全タンパクのおよそ 20%と言われていいますので、低分子で創薬できる標的は全タンパクのおよそ 20%と言われていいます。つまり、今メジャーなモダリティである低分子や抗体では大体 60%ぐらいの標的、それは細胞内にあって、しかも深いキャビティーを持たない標的に対しては、なかなか創薬するのが難しいという現状がありました。

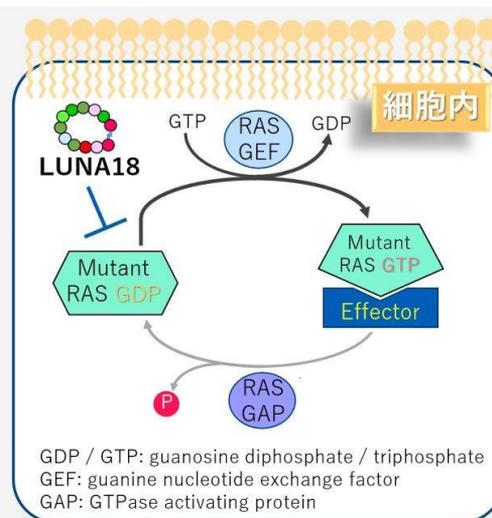
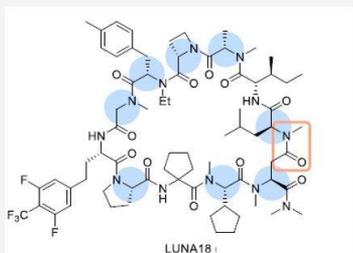
われわれは抗体と低分子をやっていたので、何とかここに対してアプローチしたいというところで、そういったものを探している中で、この環状ペプチドというのがここにマッチするだろうという考えのもとに研究を進めてきました。

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



25

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



そういった中で、もう既にこれはご報告しておりますとおり、中分子技術を用いた最初の臨床試験がスタートしております。40年以上の長きにわたって、なかなか人類がアクセスできなかった、RASという標的に対してアプローチするものになります。

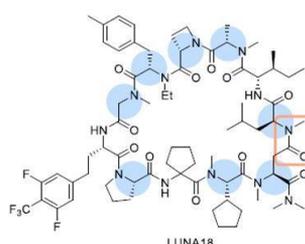
今では、このRASの中のKRASのG12Cというミュータントに対して二つの医薬品がありますし、その他のものにも、先ほどのプロテインデグラダーとか、コバレント阻害剤とか、いくつか新しい技術を使ってこういったアプローチがRASに対して出てきていますので、かなり競合としても激しいものになってきておりますが、そういったカッティングエッジのテクノロジーが、ほとんど全て、このRASという標的に対して今アプローチしているというような現状になっています。LUNA18はそういった中で環状ペプチドというユニークなものでアプローチしているということになります。

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

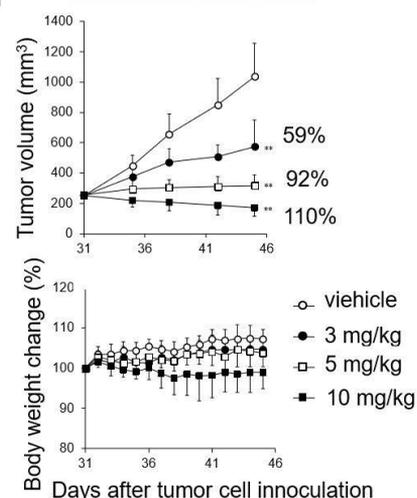


Binding affinity to N-, H-, K-Ras: around 50 pM

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

In vivo 薬効

NCI-H441 (NSCLC)



動物の経口投与 PK

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

このプロファイルについてご紹介するのは今回が初めてになりますけれども、最近ようやく論文化することができまして、RASに対するアフィニティは、NRAS、HRAS、KRASに対して、全てにわたっておよそ50pM、非常に強いアフィニティを持っております。大体弊社で見ていると、これは抗体に相当するものであって、低分子からすると数十倍のアフィニティを持っているということになります。

サポート

日本 050-5212-7790 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



細胞内の Tough Targets であってもこれぐらいのアフィニティを持っていますし、細胞にしっかり移行するという事は、セルでの活性を見ていまして、1nM であったり、セルラインによっては 0.1nM ぐらい、これも非常に強い活性を示しているということになります。

一方で、ワイルドタイプであって、RAS 依存性が少ないと知られているセルラインに対しては、1 μM、1,000 倍以上のセラピューティック・ウィンドウがあるということが示されています。

こういった環状ペプチドではありますが、動物でのバイオアベイラビリティを見ますと、われわれが普段使っている四つの動物種、いずれも 20%以上のバイオアベイラビリティが確保できていて、開発するには十分だろうと予測していました。

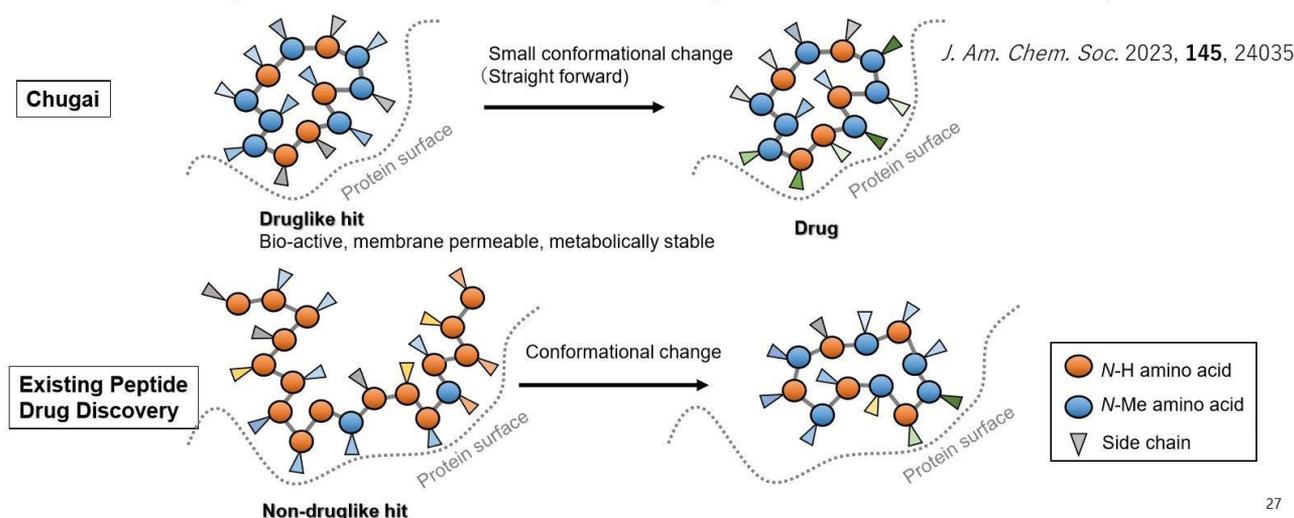
これについては、先日、ヒトでも十分な PK が確認されたというところまではアナウンスされたと思いますが、それ以上はまだ発表できるような状態にはなっておりません。

こちらが vivo、マウスのジェノグラフトモデルでの薬効確認ですけれども、1日1回の経口投与で、10mg/kg でがんの縮小が得られているというような結果が得られていまして、こういった中分子領域が確かに非常に強いアフィニティで、細胞の中に入って、合理的な経口投与の利用活用率で、少なくとも前臨床では結果が得られているというようなところをもって今、臨床試験を進めているというような状況になります。

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



27

われわれはどのような戦略を取ったかというところが少しユニークネスがあると思いますのでご紹介いたします。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



これは Druglike hit とされるものに非常にこだわってきたということになります。ここにイラストレートしてありますが、どちらかという従来ペプチドのドラッグディスカバリーのあり方を描いています。従来ですと分子量がかなり大きかったり、環化もされていないですし、そういった意味では強いヒットが得られるんですけども、これらは膜透過性と代謝安定性というのを持っていないようなヒットであることがほとんどでした。例えば GTP、GLP も経口化しようというアプローチは非常にたくさんやられているわけですけども、なかなかうまくいかなかったというのはそういうところによるわけですが。

こういったものを薬に仕上げるためには、代謝安定性と膜透過性を具備する必要があって、そうするためには分子の形を大幅に変えなければいけない。分子の形を大幅に変えなければいけないということは、得られたもので代謝安定性と膜透過性が得られたときには、バイオアクティビティがほとんど壊滅状態になっていると、こういったことが過去数十年にわたって繰り返されてきています。なので、なかなかペプチドで経口剤をつくるのは難しいということがずっと言われてきていました。

われわれが取ったアプローチは、こういったことがなかなか難しいのはペプチドだからではなくて、薬っぽいヒットが得られていないからだという考えです。低分子創薬ですと、実はハイスループットスクリーニングのヒットの段階で、かなりバイオアクティビティはそれほど強くないですけども、膜透過性と代謝安定性をあらかじめ持った化合物が得られます。そうしますと、この Hit To Lead がかなりスムーズにあって、1990年代から低分子医薬というのが非常に隆盛したというのは、これによると考えています。

これはリピンスキーが提言した Rule of 5 というのがありまして、そのルールの中にありますと、比較的高い確率で Drug-like、つまり膜透過性と代謝安定性が具備できるのだといったルールになります。従いまして、低分子医薬品では多くの場合、ヒット化合物がそういった Drug-like であって、大きな構造変化を伴わずに Hit To Lead ができることによってうまくいっていると。

われわれは、このアプローチを中分子にも適用したいと考えました。ペプチドでどうやってこれを提携するかです。ご承知のとおり、分子量 500 を超える世界で創薬というのはほとんどやられてきていませんでした。こういった世界でこういったものが Drug-like なのかというのは当時全く情報がありませんでしたので、こういった情報を自ら取るというところから始めました。

こういうところからスタートするというのが、やはりロシュのアライアンスが効いているところなのだろうと思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 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



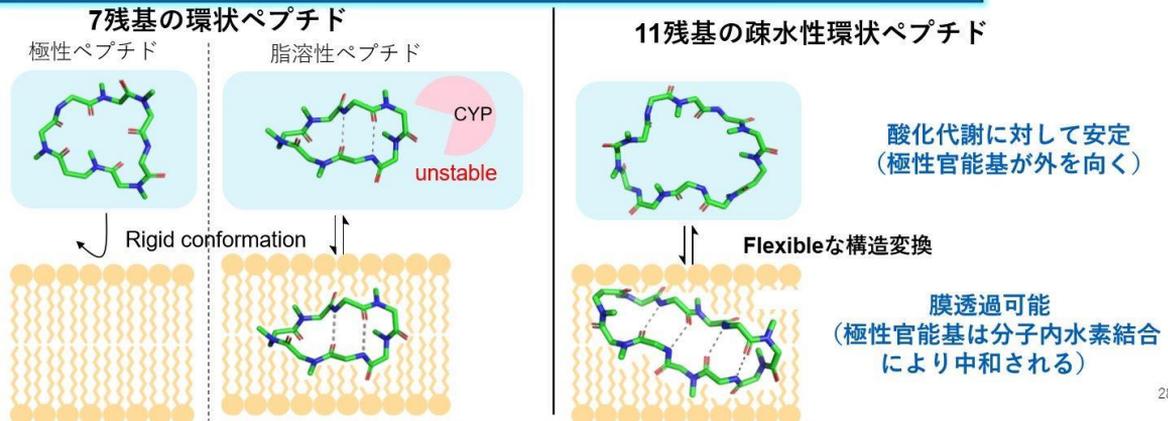
環状ペプチドのDruglikenss

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	中外製薬の実験事実
✓MW < 500	✓MW は少なくとも 1500 までOK
✓CLogP < 5	✓CLogP >13
✓No. H-B acceptor <10	✓No. H-B acceptor-intaraM HB <10 ?
✓No. H-B donor < 5	✓No. H-B donor-intraM HB < 5 ?



28

結果として分かったのが、こういうことになります。例えば7残基のペプチドで膜を透過させるということはできませんでした。これは油っぽくすればよかったです。油っぽいものにすると、油っぽい膜には透過できましたが、油っぽいので、CYPによる酸化代謝を簡単に受けてしまって、代謝安定性の具備が非常に難しかったです。

CYPに対する酸化代謝に対する安定性を持たせる目的で、水っぽくしてやりますと、CYPによる代謝を受けなくなりますが、水っぽ過ぎて膜の透過は難しかったです。つまり、膜透過させる、代謝安定化させる、片一方だったらできるのですが、それを両立するのは非常に難しかった。

一方で、11残基にしますと、この両立が可能だということが明らかになりました。11残基にしますと、油っぽい膜を通るときには、この11残基が多少フレキシブルで、分子内で恐らく水素結合をたくさん形成して、油っぽい構造を取ることによって膜を通ります。油っぽいふりをします。

一方で、水の中にいるときは、この極性基が外を向いて、俺は水っぽいぞと主張することによって、CYPによる代謝の酸化を下げていていると考えられます。

このように、11残基という付近、この辺りの特徴というのは、7残基と違って、かなり Drug-likeということが分かったというのがわれわれの新たな知見です。

これは、私を含めて多くのケミストがずっと思っていた、分子量が小さいほど Drug-like であるという考えがただの思い込みであって、現実ではないということを思い知らされた例になります。多くの研究者が、5残基、6残基で薬をつくらうとして、これで薬をつくるのが難しいので、まして

サポート

日本 050-5212-7790 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



やそれより大きい分子量で薬にしようとはなかなか思わなかったところに対して、実はより大きいところにスイートスポットがあったというような結果です。

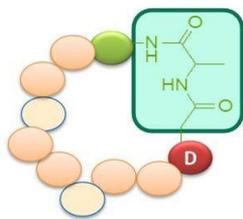
これは、シクロスポリンという化合物がいかに偉大かということを示してくれた例になりまして、シクロスポリンというのは、そういった意味で11残基で、アミノ酸で、ちょうどそういったスイートスポット。シクロスポリンは、ずっと創薬の世界ではこれは例外であると捉えられてきたものがありますが、これは例外ではなくて、やはりそこには意味があったんだということが明らかになってきたということです。われわれの実験事実によって、ある一定のルールが得られてきたということになります。これが最近、JACS (Journal of the American Chemical Society) にレポートされています。

Druglike peptideの(暫定)基準



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

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

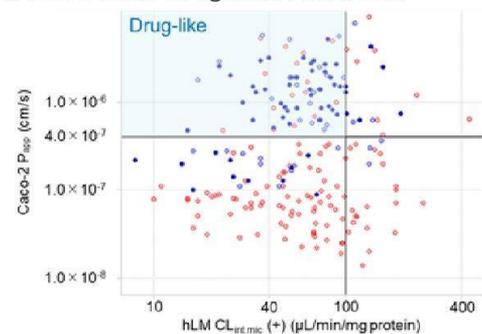


- ✓ 脂溶性化合物に由来する CYP代謝に抵抗する環化法
- ✓ Druglikenessを膜透過性代謝安定性の両立と定義

✓ N-アルキル化アミノ酸例



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%

29

大体大まかに言いますと、9残基から11残基で構成させている環状ペプチドであって、その半分以上がN-アルキル化されている必要があります。N-アルキル化というのはこういうところです。アミノ酸のアミノ基の部分、通常はNH₂ですが、これがメチル化で示してありますが、アルキル化されているということが大事だということです。

油っぽいとCYPに対する酸化代謝を受けてしまいますので、酸化代謝を受けないような環化法を開発する必要があるということもあらためて分かりました。

これは具体的な実験データになりますけれども、横軸が代謝安定性を示しています。縦軸が膜透過性を示しています。この部分にあるのがDrug-likeになりますが、青で示したのが、われわれが大

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



体 Drug-like だと、先ほどのルール化したものになりますが、そのルール化したものは大体 95 化合物中 63 化合物、つまり 66%が大体 Drug-like だと評価されたと。

一方で、それを満たしていないものは 13%なので、ルールを満たしていなくても Drug-like の領域に来ているものがあるんですが、高い確率にそれを満たそうと思うと、こういったことを具備していることが望ましいということが分かって、従いまして、われわれはこういうところで創薬しているという決断をいたしました。

N-Alkyl rich Drug-likeペプチドの一般合成法開発

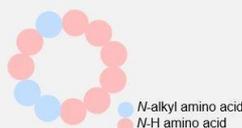


- 従来法では不可能だった、ランダムかつ高度にN-アルキル化された化合物の**パラレル合成**が可能に。
- 1名の研究者が年間500化合物以上の化合物合成が可能。ほぼ**すべての中分子創薬**を同じ**合成手法**にて**推進**。

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



合成成功率: 54%
平均収率: 18%
平均純度: 55%

“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!



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

30

これはさらっと流してもいいんですけども、実は、ペプチドを合成するということも相当苦勞しています。といいますのは、こういったペプチド合成というのは、一つのメリットはパラレル合成、機械でのオートメーションで合成できますので、非常にたくさんのペプチドが作られると思いがちですが、それを適用すると、われわれが欲しかったものはほとんどつくれません。

例えばですけども、この 11 残基の中で、この N-メチルがあると合成が極度に難しくなって、例えば二つから四つのもので、その結果はさんたんたるものでした。30 配列ぐらいやって合成に成功したのが 54%、つまり半分は合成できないということになりました。

収率も低い 18%、一番良くないのは純度が 55%、半分しかできない上に、純度が 55%しかないとアッセイしても何を見ているか分かりませんので、これでは使い物にならない。これが従来非常によく研究されていると認識されているペプチド創薬の世界であっても、こういった N-アルキルが

サポート

日本 050-5212-7790 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



たくさん入っているものに対しての合成は、なかなか最適化されていなかったというのが、われわれが研究を実施する前になります。

この平均純度 55%というのは、似た不純物が多過ぎて、到底生成ができないだろうというわれわれの結論でした。

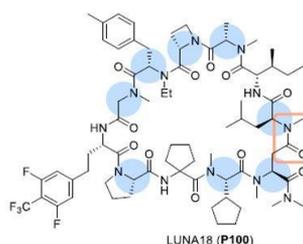
N-メチルが、われわれが欲しい、半分以上ですと 6、7、8、9 となりますが、ここだとほとんどが合成できないというところで。実は合成法の開発から入りました。これも JMC で 2020 年にレポート済みですが、今では合成成功率 100%、平均純度が 97%で合成できるというところで、これをもちまして、大体われわれは今 1 人のケミストが年間 500 化合物以上合成できるということになります。低分子ですと、1 人のケミストが 50 化合物年間に合成できるとプロダクティビティが高いとわれわれは呼んでおりますので、この数というのは非常に武器になる数だと認識しています。

N-Alkyl rich Drug-likeペプチドの一般合成法開発

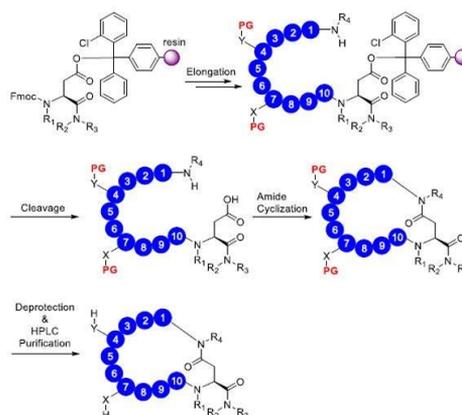


J. Med. Chem. 2022, 65, 13401

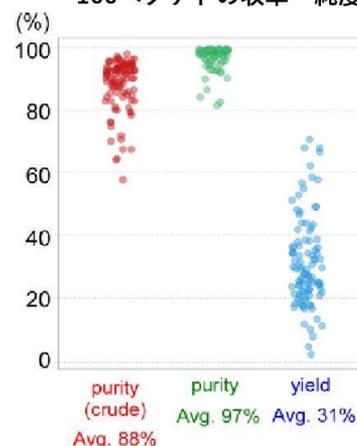
N-alkyl rich環状ペプチド



固相合成法



多彩な配列を有する 100ペプチドの収率・純度



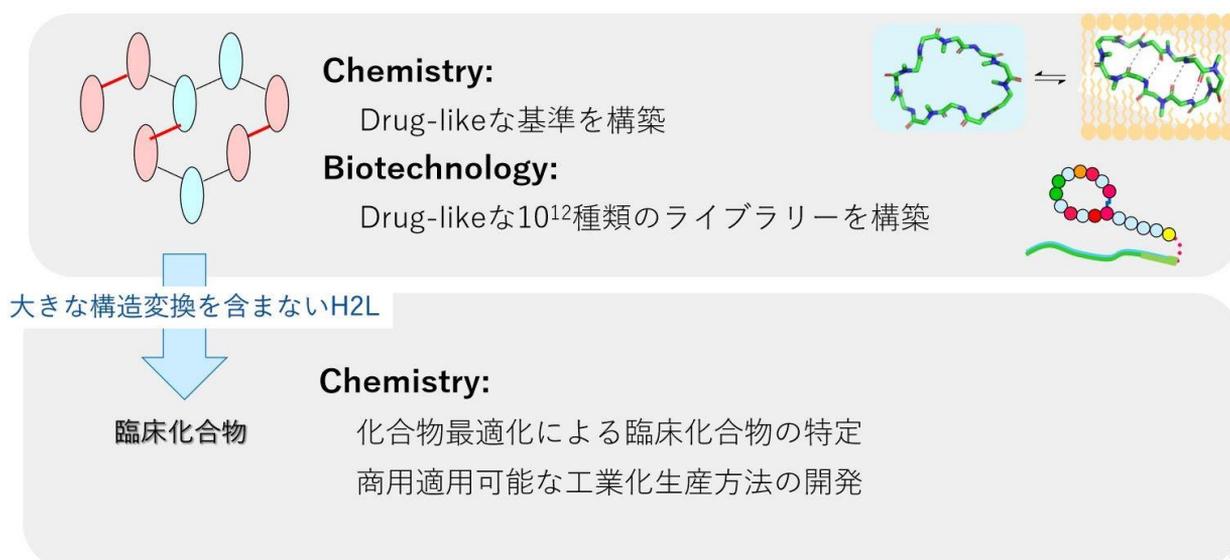
31

これは実験事実を示したものになりますけれども、crude（精製前）での純度が悪いものでも 60%、生成後は、これは簡単な収率、細部にやればもっと良くなると思いますが、簡単なピューリケーション、つまり一晩で 72 個を生成するような速度であってもこれぐらいの純度が得られるような完成度に今はなっているということです。

サポート

日本 050-5212-7790 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





32

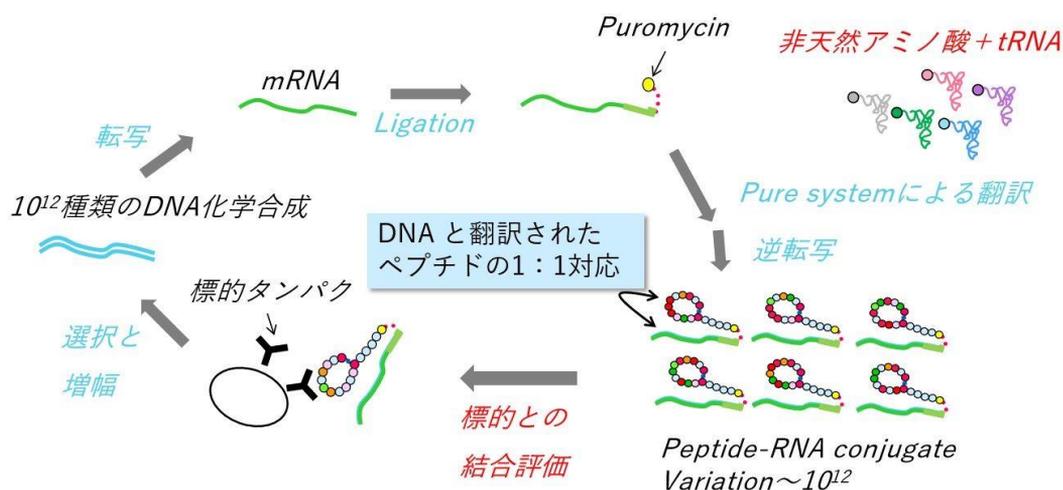
今まで述べてきましたのは、われわれの環状ペプチド、中分子の研究について、まずわれわれは Drug-like hit を取って、大きな構造変換をせずに臨床化合物まで持っていくんだという戦略と、それを達成するための Chemistry で、モノづくり含めて、どうやったら Drug-like になるのか、こういったある程度のフレキシビリティと高い修正が鍵になってくるということをご紹介いたしました。

ここまではいいですが、では、これをどうやってヒットを取ってくるのかということになりました。ここには Biotechnology を用いました。抗体技術をはじめとして、われわれは非常に強い Biotechnology を持っていますので、われわれはバイオと科学の融合と呼んでおりますが、この融合によって新しいテクノロジーをつくっていきました。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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



33

Biotechnology は、この mRNA display という方法を用いました。mRNA display は、よく知られた Biotechnology の方法として、 10^{12} 種類の異なる DNA の化学合成を、いろんな過程を経て、1 個のペプチドと、 10^{12} 個のシーケンスを 1 対 1 で強結合させて対応させるようなテクノロジーになります。

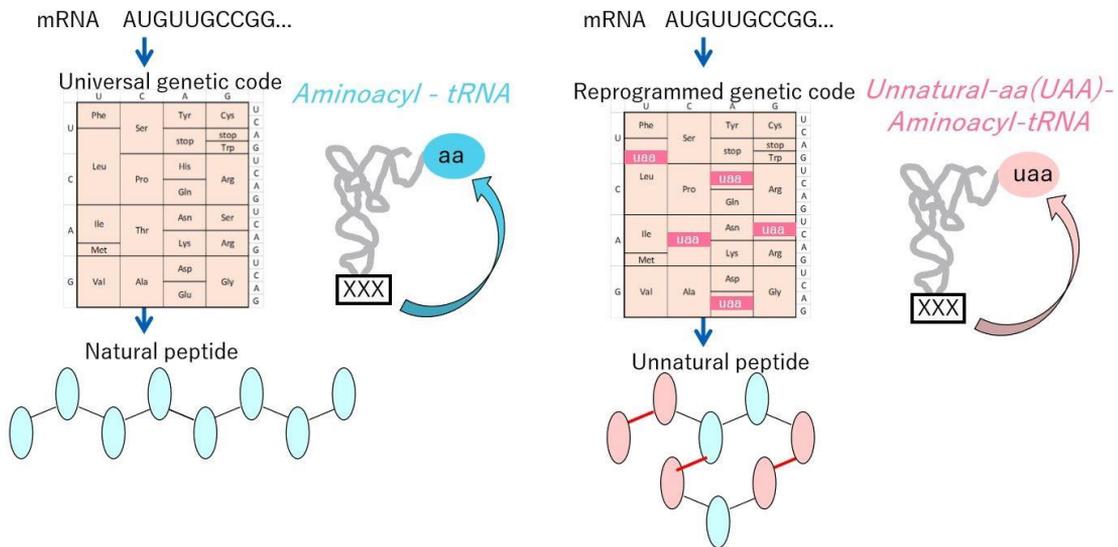
このテクノロジーによって、一つのフラスコの中で 10^{12} 個の異なるペプチドを一気に評価することができて、この中で標的となるタンパクに対して結合するものを選んでくることによって、ヒットジェネレーションを行っています。

この中で、この mRNA をもとにした鋳型を用いまして、非天然アミノ酸を翻訳転写させることによってペプチドは増えるわけですが、この中でクリティカルになってくるのが、PURESystem といったシステムになります。

サポート

日本 050-5212-7790 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

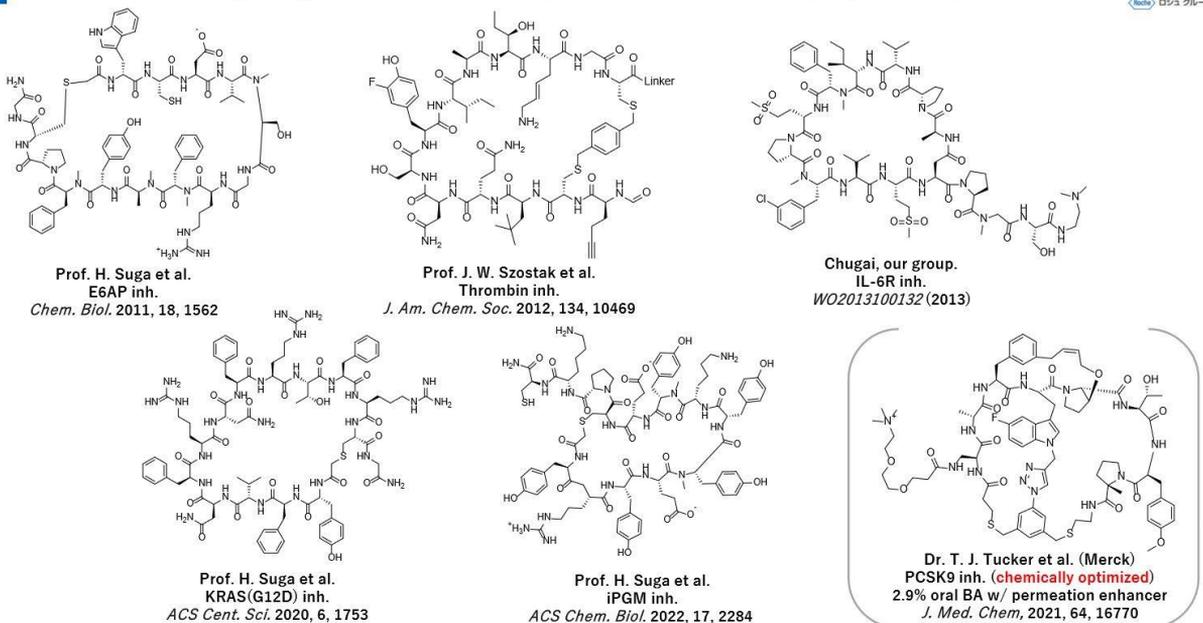
PURESystem : 非天然アミノ酸のBiotechによる翻訳



34

この PURESystem を用いることによって、非天然アミノ酸を入れたコドンテーブルの拡張ができるということになっています。

mRNA displayは中分子環状ペプチドの創製に有効



35

こういった非天然アミノ酸を用いたライブラリというのは、中分子の環状ペプチドのヒットを取ることにに対して有効だということは、2011年はSugaが、2012年はSzostakが、2013年はわれ

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

われの特許であります、そういったところで徐々にレポートされてきているというような状況にはなっています。

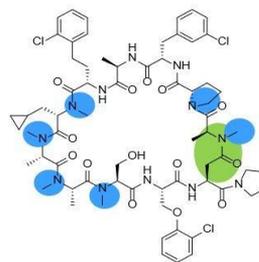
その中で、先ほど申し上げましたとおり、われわれのメソドロジーといいますのは Drug-like であるということに特徴がありまして、例えば環化の方法がかなりユニークであって、いろいろなタンパクとか RNA とか不純物がある中で、ケミカルにアミド化させることによって、代謝的に安定な環化法を確立していること。さらには、コドンが 64 個あるわけですが、今、われわれはそのうちの 32 個が使えるようになっています。

中外製薬の Druglike hit generation 技術の現状



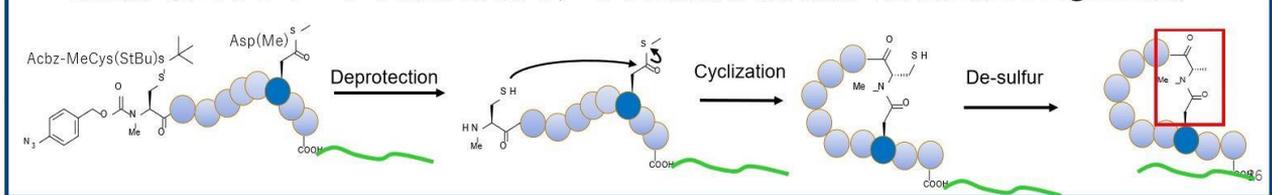
- 高度な多様性 ⇒ 64 個のコドンのうち、32 個を活用
- 高頻度で出現する *N*-アルキルアミノ酸に対応可能 ⇒ tRNA の修飾、ARS のエンジニアリングなど
- 医薬品 Scaffold を再現 ⇒ Druglike な環化法

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



アミノ酸はタンパクですと大体 20 種類ですので、このアミノ酸を、この Biotechnology を使って 20 以上に拡張していくというのは非常に重要な役割になるのですが、32 個というのは非常に大きな数だと認識しています。まだレポートとしては、20 以上というのをわれわれは見いだせていませんが、32 個までできています。

なんでこんなに 32 個というところまで拡張したのというところは、やはりアミノ酸の数が限定されているということになります。アミノ酸が 20 残基になる、30 残基になる、大きくなればなるほどヒット取るのは容易になるわけですが、20 残基、30 残基では薬っぽくないというのが、つまり細胞内には入らないということがわれわれの知見ですので、細胞内に入れるためには 11 残基以内にこだわる必要がある。

サポート

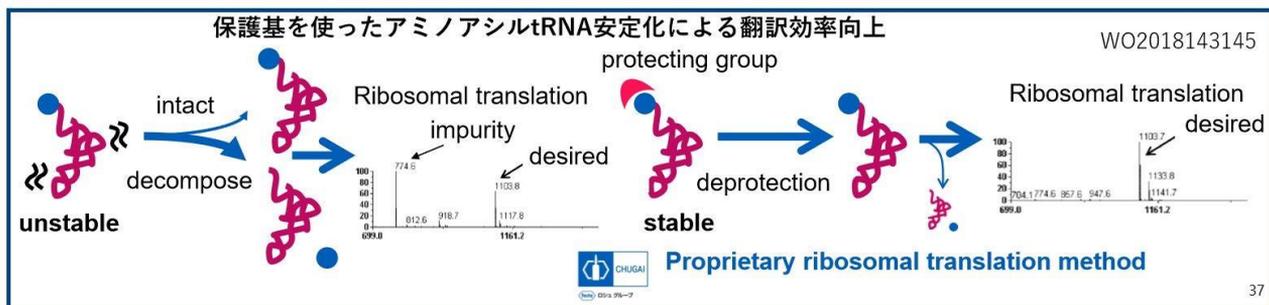
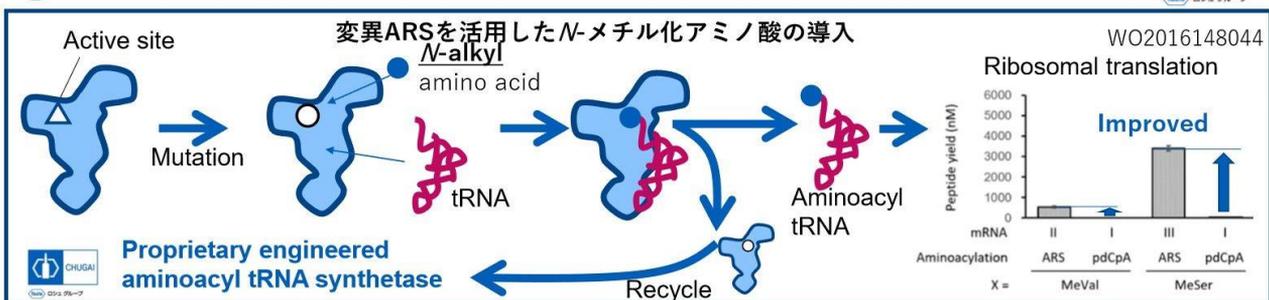
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



そういった 11 残基以内にこだわるのであれば、やはり難易度が高くなるので、アミノ酸の種類を増やすしかない。そういった方針で、アミノ酸の種類を増やす。さらには、半分以上は N-アルキル化されている必要があるので、その半分以上が N-アルキル化されたものを用いる必要があるといったこだわりを持って攻めていきます。

N-アルキル化されたものを生体認識させて翻訳させるというのはやはり非常に困難でして、しかも、これだけたくさんのをやるには、実用化させるには、いろいろなテクノロジーを開発してまいりました。

中分子 Display Library の代表的な Biotechnology



代表的なものを二つだけ示します。これは生体の、aminoacyl tRNA synthetase ですが、これは tRNA と、このアミノ酸をくっ付けてくれる役割。これが翻訳合成のアミノ酸に使われますと、このバラバラのやつがこの酵素によってくっ付けてくれる。こいつは、当然ですけど天然のアミノ酸しか認識しないものを、N-アルキル化されたアミノ酸を認識できるように、このタンパクに mutation かけまして、ここに示しましたように、ARS を用いても翻訳合成ができるようにしたということになります。

この aminoacyl tRNA とアミノ酸がくっついたものというのが翻訳の鍵になるわけですが、これは実はほうっておくとどんどん壊れてしまいます。われわれは非常にたくさんの種類のアミノ酸を入れたいので、壊れてしまうと、もう実際に翻訳効率が非常に低くなってしまふ。なので、これは壊れないようにしなければいけないというところで。実はこのアミノ酸にケミカルに保護基をかけま

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



して、反応系中で徐々に deprotection するようにしまして、非常に効率が高いような翻訳系を構築することができています。

述べましたとおり、われわれは Drug-like というのは Biotechnology にとって非常に高いハードルだったわけですが、それを実現するために必要な要素を洗い出して、一つ一つその課題を解決することによって実用的なテクノロジーへと進化させてきたと自負しています。

Mid-size molecule drug discovery

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

Innovation all for the patients
CHUGAI PHARMABODY RESEARCH PTE. LTD.

Singapore

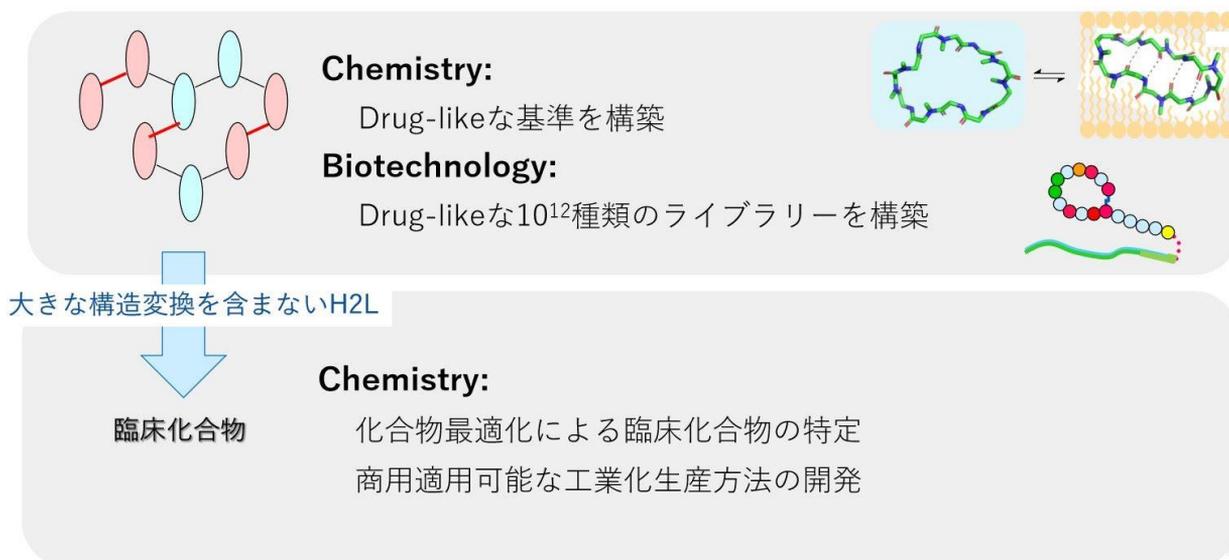
38

こういったテクノロジーを、今 CPR、これはシンガポールに持っている研究の子会社ですが、ここを活用しまして、年間 20 以上の標的に hit generation ができるような体制を今は構築できております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

BiotechとChemistryの融合による創薬プラットフォーム



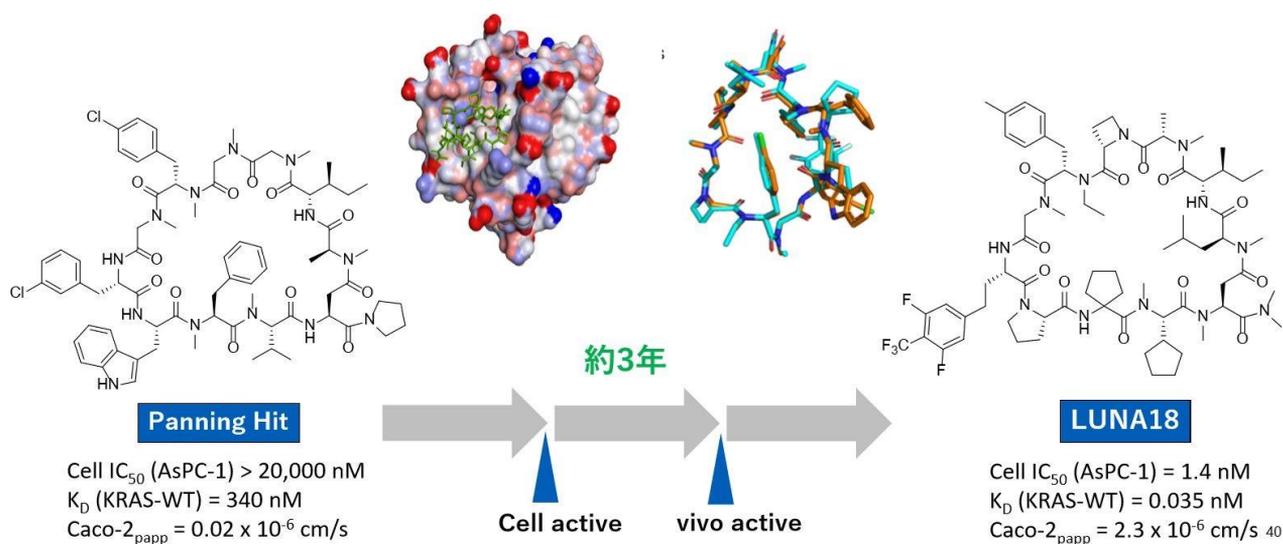
39

これまで申し述べましたとおり、ChemistryとBiotechnologyの融合、ChemistryでDrug-likeな基準を構築し、Biotechnologyによってヒットをつくりました。このヒットは、われわれが定義するDrug-likeですので、大きな構造変換をせずに臨床化合物に持っていけるはずです。このHit To Leadと工業生産はChemistryが担当してきました。

ChemistryによるH2L：LUNA18の創製



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



サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



35

これは、Hit To Lead の図になりますが、RAS の阻害剤で、左側にありますのがヒットで、右側にありますのが臨床化合物になりますが、二つを重ね合わせてみますが、ペプチド骨格が非常によく一致していることが分かります。

われわれのコンセプトである Scaffold そのままにして、マイナーな modification で optimize することが成功したことになります。

例えば、セルのアクティビティはほとんど見えなかったものが 1.4nM、Affinity が 340nM から 0.035nM と、非常に高度な improvement ができたということになります。

この期間が約 3 年間になりますので、先ほど申し上げました合成法がかなり improve しているということも、ここに大きな寄与があると理解しています。

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

	Pre-Clinical	Phase 1~Phase 2		Phase 3~初期商用
	実験棟	FJ1	FJ2	FJ3
	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	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 41

続いて、製造になります。こういった非常に緻密な合成が必要ですので、自社でおよそ 900 億円かけて、今設備をつくっているところになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



FJ2: “超高活性”中分子に対応可能な設備



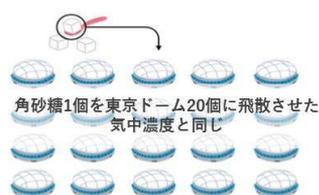
- 高い薬理活性かつ難物性の化合物を安全に取り扱うことのできる「アイソレーター」を導入
- 気中濃度 $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下という世界最高レベルの極めて気密度の高い封じ込めレベルを達成
- 国際製薬技術協会*による Innovation部門の「2023 Facility of the Year Awards (年間優秀施設賞)」を受賞

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



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



42

この中で、2022年12月に稼働したFJ2が最近表彰を受けました。かなり権威ある Facility of the Year Awards を国際製薬技術協会より受けました。

受けた理由というのが、高度な封じ込めと言われています。封じ込めといいますのは、化合物が外部に対して汚染されないということです。汚染されないというのは、環境に対しての汚染もそうですし、作業員に対しても汚染されないということです。

ここは非常にこだわったところで、といいますのも、先ほどアレセンサの例でも申し上げましたが、われわれは強い活性を持つことに非常にこだわっています。そして、オフターゲットの特性が出ないために非常に高いセラピューティック・ウィンドウを確保することに非常にこだわっています。これは低分子も中分子を問わず、われわれの創薬のプリンシプルに相当するところです。

これは研究側から要請したのです。われわれの創薬では非常に高活性のものをつくらないといけません。なので、そういう設備をつくってください。これは製造の人たちに最初に拒否されました、そういった技術は世の中になんだと、これは無理ですと言ったのに対して、われわれが申し上げたのは、これは別に僕らがもうけるためじゃないんだ、COGSを下げるために高い活性にしているのではなくて、医薬品の質なんだと。医薬品がより良く効いて、副作用を減らすために高い活性が必要なんだと言ったら、もうその後、彼らは何も言わなかったです。で、こういったものをつくり上げてくれました。こういったところはすごい中外の強さなんだなと思って。すみません、自慢させていただきました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



2021年12月：中分子創薬・研究ポートフォリオ



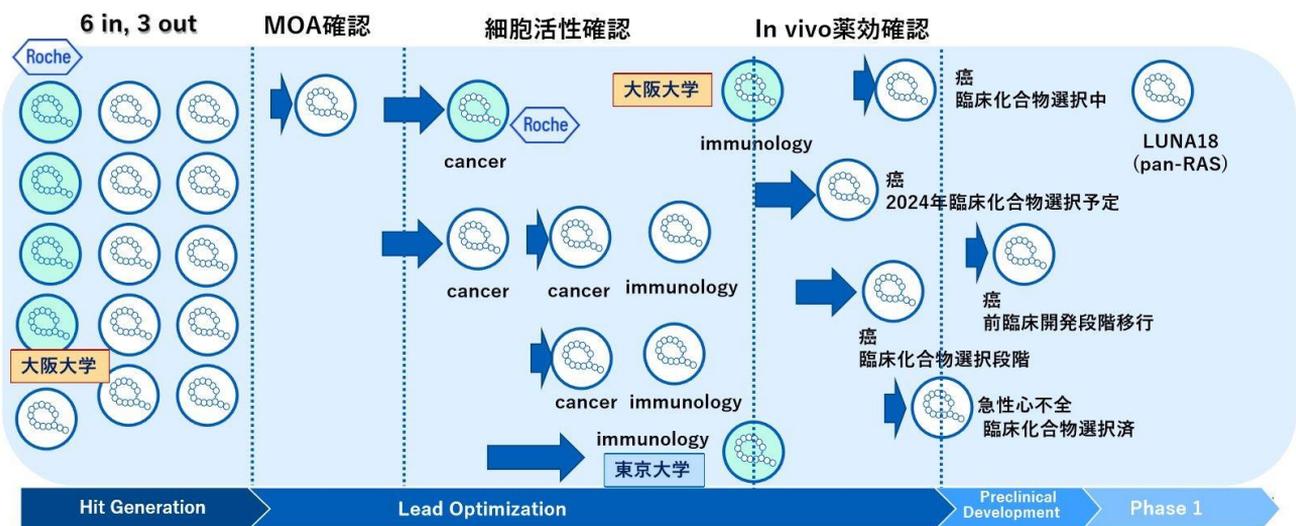
43

このスライドは2年前に弊社の中分子のポートフォリオとして紹介させていただいたものになりまして、それがアップデートしたのがこれになります。

2023年12月：中分子 Platform Update



2023年から毎年連続したポートフォリオインを目指す



LUNA18 は、pan-RAS インヒビターで今 Phase1 を実施中になりますが、2 番目のがんの化合物が今前臨床開発段階移行というところで、もうすぐ臨床に行く、GLP-Tox Study が進行中というところになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



3番目の化合物が急性心不全で、これは臨床化合物は選択済みで、本当に GLP-Tox Study に進むべきかどうかというところを今、最終のデータを取っているところになります。

これで示しております、短めの矢印が、この点線の幅を前回2年間で1ステップ超えたという意味です。ちょっと長めのこの矢印が、2ステップ超えましたという意味です。一番長いのは3ステップ超えましたという意味です。

こうやって見ますと、in vivo で薬効が確認できていて、臨床化合物が今選択中なのがその他に三つあります。それぞれ1ステップ、もしくは2ステップ進んでおります。

細胞活性が確認できたのは、すなわち Tough Targets に対して結合できて、なおかつ細胞内に入ったというところで、一番クリティカルなところが超えたのも、合わせて7個、この2年間でできたということになっています。

その中には、ロシュとの共同研究のもの、ロシュとは四つの共同研究を行なっていますが、その中の一つが、この2年間で2段階進んで細胞の活性が確認できたということになります。東京大学との共同研究もそうです。これは3段階強となっています。vivo での薬効が見え始めているところです。

大阪大学との共同研究の、これが2年間で矢印が付けられないのが忸怩たる思いですが、作用機序の面からかなり難しく、もう1回ヒットを取り直したところもあって、ここにいますけれども、しっかりと進めている状況になっています。

かなりポートフォリオとしても充実してきましたし、やり方としてもかなり自分たちで分かってきているという状況ですので、連続した創薬が実現できるような環境が一步一步近づいてきていると自負しています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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

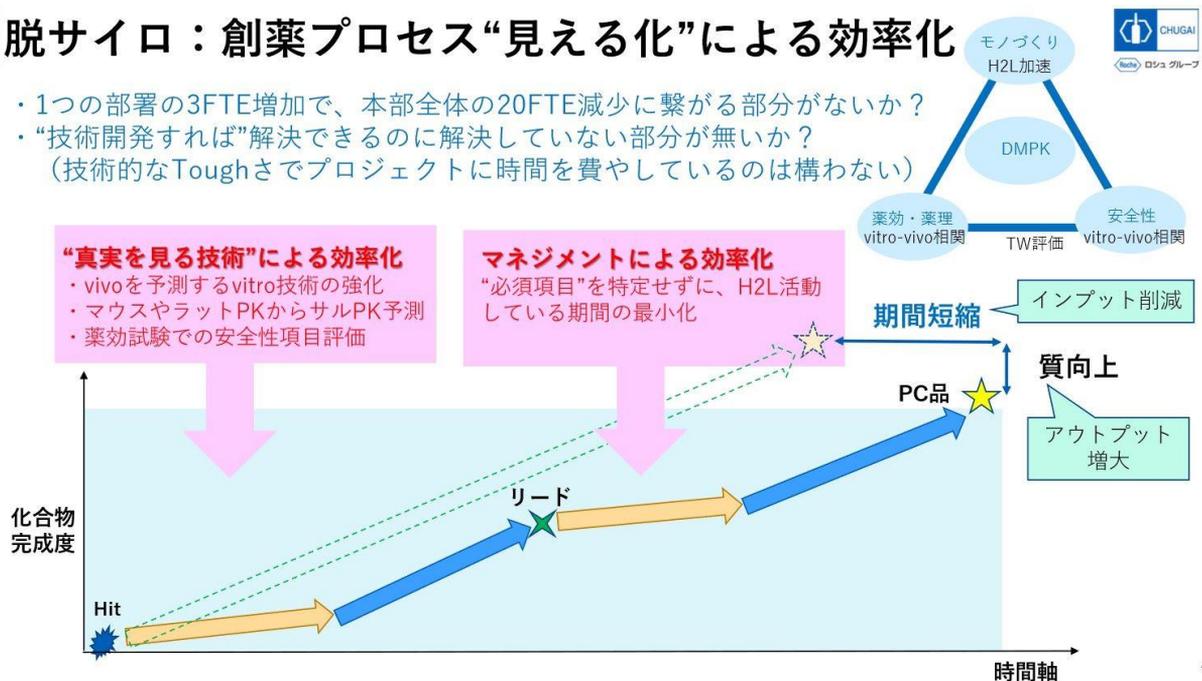


こういった技術的なところだけでなく、残りのところもある意味技術的なところですが、われわれその他の取り組み、主に中分子の取り組みについてご紹介いたします。

これは既にご案内のとおり、今年の4月から、中外ライフサイエンスパーク横浜が本格稼働しまして、これまで御殿場と鎌倉二つの拠点に分かれていた研究機能が一つになって、よりコミュニケーションが活発するのだということを言っているわけですが。

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ないか？
(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)



46

サポート

日本 050-5212-7790 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

言うまでもなく、何もしないで、仕組みをつくらないで、もちろん建物は非常に大事ですが、建物だけで何ができるということではありません。

例えばバイオと化学の融合ということをし遂げましたが、次にわれわれがやりたいのは、例えばドライとウェットの融合というのをしっかりやっていきたいと思うわけです。そういった、まずドライとウェットに行く前に、脱サイロ化ということをかなりやってきました。

創薬の研究というのは先ほど触れたように、特に中外製薬では10年ぐらい前臨床研究にかけることは普通ですので、創薬でも早期の人と後期の人とのコミュニケーションがすごくスムーズかということ、必ずしもそうではない。創薬の全体像というのが多くの人にしっかりと描けているわけではないというのは、ひょっとするとどこの会社でもそうなのかなと思いますが、中外製薬でもそうです。

そうしますと、共通の基盤がないと各部が独自の価値観を打ち出しますと、各部の独自の価値観に従って話すので、どうしてもなかなか議論がうまくかみ合わないといったことがどうしても起こりがちです。

社内でよく私は例え話として使わせていただくのが、三笥の1ミリと、ワールドカップの三笥選手のやつは本当に創薬をうまく表しているなと私は思ったのですが。どういうことかと申しますと、ラインにボールが入っているか入っていないかというのは、真上から見ると入っているように見えるんですけど、見る角度によってはもう完全に外れているように見えるし、逆から見たら完全に入っているように見えるわけですけど、創薬もまさにそういうところがありまして。

一つの状況ですけども、創薬の早期のものから見ると外れているように見えるし、こっちから見ると入っているように見えるしというところがサイロ化の本体なのだろうと理解しています。

それぞれの角度から見ると非常に真っ当で正しいことを言っているのだけれども、全体としての整合性を取るのがなかなか難しいといったところがサイロ化の本質であって、そういったものに対して、創薬のプロセスの見える化によって、われわれとしては共通の認識をつくって、その共通の認識を得られれば、早期も後期もより力を結集しやすくなって、プロダクティビティが上がるだろうという考えのもとに活動してきました。

そういったことでコミュニケーションがスムーズにできるような環境が整いますと、横浜というプラットフォームがより生きてきて、より積極的なコミュニケーションが行ってくるだろうというような考えです。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



横軸に時間軸を取りまして、縦軸に化合物の完成度、臨床試験に行くための完成度を取りますと、実は創薬の過程というのは、ヒットから PC 品取得に行くまで非常に効果的に化合物の質が上がっていき期間と全然上がっていかない期間があります。これは、例えばものづくりをやっている抗体屋さんとかケミストとかはすごくよく認知しているんですけども、実はこういうことになっているということすら多くの評価部署は気づいていないという現状がありました。

このスライド見せると、最初、例えば評価部署の人たちはびっくりしたというようなところからスタートしました。実はこれはなんで起こるかという、今持っているその評価系というのが、正しく臨床もしくは vivo が反映できていないがために、ストラグルしているんですね、何をやったらいいかわからないところというのは結構ある。確立したつमोरのアッセイ系であっても、どうしてもそれって全然未完成なので、それができたらもっと創薬の成功確率が上がるわけですが、創薬の成功確率が低いということは、ここが未完成であるということで、ここに非常に活躍の余地があるのだということをもまず認識していただくところから始まりました。

なので、例えば技術開発すれば解決できるのに解決していない部分はないか、一つのプロジェクトのスピードアップといいますと、スピードアップするためには技術開発していたら遅くなりますので、誰もやらないということになってしまうわけですが。われわれにとってスピードアップというのは、束になってのスピードアップですので、技術開発して、そのプロジェクトに時間をじっくり使ってくださいと、その果実は次のプロジェクトから活かされるという価値観です。

それがありますので、例えば中分子のような、もしくは抗体のようなプラットフォーム化しているものに対しては、こういったものが非常に有効に機能すると考えられます。

現実に、こういったことで次々に真実を見る技術、評価系というのがわれわれの強みとして認識されるようになってきました。今、モノづくりだけではなく、評価系もわれわれの強みだと言えるような時代がもうすぐ来ると期待しています。

さらに、この脱サイロが進んだことによって、実は一つの部署で3人増加させると、創薬全体としては20人分浮く、みたいなことが結構見えてきました。こうなりますと、われわれとしては仕事を奪ってくる部署に人を増やしますといったことが言えます。創薬全体の効率化ということが考えられるようになってくると非常に大きいんだと、こういった黄色の部分がなくなりますと全体としてより時間が短くなって、あわよくば、より高い完成度のものができるといったアウトプットになっていくだろうと期待しています。これがある程度機能しだしているなと思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



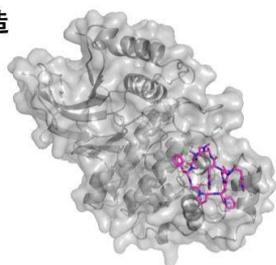
Hit To Lead : X線構造・クライオ電顕・デジタル活用



(ヒット化合物の立体結晶構造)

● X線結晶構造

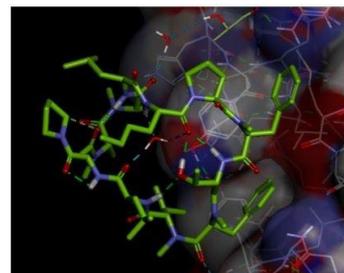
放射光施設



● デジタル活用

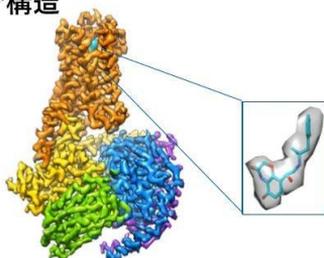
種々の社内実験データを基に

- ・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

47

これは一つの例になりますけれども、クライオ電顕というのをわれわれは導入しました。2年前になりますけれども、このことによって相当大きく変わってきました。クライオ電顕だけではなく、デジタルとの融合もあったわけですが、このことによって何が起こったかですけれども。

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



48

立体構造があると、クライオがありますと、タンパクと化合物がどのように結合しているかという構造が3次元的に見えますので、例えば化合物の設計の精度がかなり高くなります。これがあると

サポート

日本 050-5212-7790 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



43

- 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

50

以上まとめます。中外製薬の中分子創薬ですけれども、抗体でも低分子でも創薬が困難だと言われてきた細胞内の Tough Targets に対する創薬の実現にフォーカスをしています。連続的に創薬できるプラットフォーム確立を指向していて、一つ、二つではなく、連続的にできるようなプラットフォームをつくり上げていきつつあります。

すなわち、分子量 500 を超える領域での Druglike-area を特定してきました。この Druglike hit を獲得できる新たな Biotechnology の基盤技術を開発しました。

Hit To Lead を化学が担当することによって、バイオと化学の融合によって、商業的にも価値を提供できる創薬プラットフォームとなってきました。

ただ今のところ、公表論文は三つで、きょうご紹介した内容になりますが、その他、特許出願数は 43 となります。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

宮田：ありがとうございました。

質疑応答

宮田 [M]：それでは、これより質疑応答に移らせていただきます。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、ご質問は1人2問までとさせていただきます。ご協力をお願いいたします。

村岡 [Q]：モルガン・スタンレーの村岡と申します。非常に熱いプレゼンありがとうございます。御社の熱意がとても伝わって、今後のペプチドのものがいっぱい出てくるのが楽しみだなと本当にあらためて思いました。ただ、残念ながら私、化学の部分は十分に、今日のプレゼンの1割も理解できていない部分があるかもしれないので、非常にレベルの低い質問になってしまうかもしれませんが、お願いします。

一つはLUNA、一つはRAY121で教えてください。LUNAって結局、確か私の記憶だと毒性がなかなか出てこなくて、思ったより時間がかかって、Phase1の結果が延び延びになっていたというような記憶があるんですけども。このようなことが、将来の予測可能性がいろいろと御社の努力の中で上がってくる中で、今後の、先ほどのパイプラインリストみたいなもので、同じように予想外に時間がかかり過ぎることというのはより少なくなっているのかどうか、何の約束もできないのは分かっているんですが、そういうふうと考えていいのか、もし考えられるのだとしたらどういう努力をされているのかということをお教えてください。

飯倉 [A]：お答えいたします。LUNAに関して、今臨床試験がどうなっているという詳細はお答えできないんですけども。このLUNAを臨床開発していく中で、われわれとしては非常に大きな学びがありました。そういった学びというのは、今その後続のプロジェクトにはどんどん、先ほどのプリンシプルの3番目にあったところですね、バックトランスレーションさせて、新しい技術として開発を進行させています。

そういった意味で、予想外にというところは減ってほしいなと思っていますし、そうじゃないと患者さんにもなかなかお薬が届かないということになりますので。やはり今回は最初のプロジェクトということもあって、かなり慎重に進めているというところもありますので、最初の三つ、四つぐらいは結構慎重に進める可能性もあろうかとは思いますが、連続的にやっていく中で、化合物の取り扱いには慣れてくるのではないかなという感触を持っています。お答えになりましたでしょうか。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



村岡 [Q]：それ以上踏み込んで、こうこうこうだったとか、こういう改善をしたというのはおっしゃりにくいですか。

飯倉 [A]：そうですね、現段階では、はい。

村岡 [Q]：分かりました。ありがとうございます。そうすると、2問目の質問もお答えしにくいかもしれませんが。確か去年出てきたやつだと記憶しているんですが、RAY121について、六つの適応を一斉に同時に進めていると。こういうことができるのは、例えばターゲットを公表していらっやらないから本当に分からないんですけれど、ターゲットがいろんな意味でバリデートされていて、進めるのは一斉にやるのはできるんだよ、物が一番だからという話なのか、いや、誰もやっていないファースト・イン・クラスのターゲットだけれども、御社のこれまでの経験値から一斉に進めることができるようになったのかとか、RAY121 がそんなに面白くなっている背景を教えてくださいませんか。

井川 [A]：RAY121 に関してですけれども、標的は開示することができないですが、ある非常に重要なパスウェイを狙った抗体医薬であります。これにつきましては、Phase1a が進行中です。ここで良い結果が得られたら、つまり、ここの抗体がきちっと非臨床で考えていたとおりの作用機序で働いているということが Phase1a で確認されたら、そのパスウェイが重要、関わっているであろうと考えられるような六つの疾患、既に決まっておりますけれども、この六つの疾患を並行して開発を進めるということになります。

中には、この六つの疾患の中で、かなり確度が高いだろうというものもありますし、中には確度が低いかもしれないけれども、アンメット・メディカル・ニーズが非常に高いということで、そういったいろいろな六つの疾患を選択しまして、並行して開発を進めていくということになります。

村岡 [Q]：これは、もうちょっと情報が出てきたら、ああ、なるほどこう進むのねという話なのか、こんな出口だったんですかという、どちら側の可能性が高いですか。

井川 [A]：なるほどな、という方かと思います。

村岡 [M]：なるほど。分かりました。ありがとうございます。以上です。

橋口 [Q]：大和証券の橋口と申します。基本的なところから、まず一つ目をお伺いしたいですけれども。いろんな中分子と言っても応用の方法がある中で、御社としては細胞内移行ペプチドにフォーカスしていますというお話をいただきました。

その理由は何なのかということですが、こういったいろんな応用方法がある中で、今までになかった革新的な新薬に結び付きやすいのが、細胞内移行ペプチドであるという理解でいいのか。あ

サポート

日本 050-5212-7790 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



るいは、何か技術的な問題でその理由があるのか。逆に言うと、ある程度細胞内移行ペプチドができれば、他の技術だって結構できるんですよという状況なのか。あるいはそれぞれに難しさがある中で、御社としてはここに絞ったというような部分もあるのか。どちらかという技術的な部分で教えていただければと思います。

飯倉 [A]：世の中的に、こういった中分子を細胞内に移行させるということは、技術的なハードルはかなり高いだろうと思います。今回初めてレポートしましたけれども、こういった系統的な検討をしたのはわれわれが初めての例になります。

なぜ細胞内なのかと言いますと、やはりタンパクが山ほどある中で、20%は抗体でいける。低分子では20%。でも20%しか行けない抗体や低分子でこれだけたくさんの有効な医薬品が出されている中で、残り60%にまだ薬になっていない領域があって、そこからどれだけ価値がある医薬品が出てくる可能性があるだろうと想像しますと、やはりそこには非常に高いハードルであっても乗り越える価値があるだろうというのがわれわれの考えです。

例えば、真ん中にあります抗体のMimicですと、もちろんわれわれの技術を使えば、抗体Mimicもできますので、実はプラットフォームの中のいくつかではそういったものも手掛けております。

橋口 [Q]：ありがとうございます。2点目が46ページについてご説明いただいている中で、飯倉様から、評価系についても中外の強みに将来的にできればというお話があったと思うのですが。このリードから先ということになると、結構疾患によって評価方法ってそれぞれ個別化が必要なんじゃないかなと思っていて。

冒頭にご説明いただいた、疾患にこだわらず技術ドリブンということとどう整理をつけて理解すればいいのかがよく分からなかったのです。他社に対してどのような差別化点というところをお考えでおっしゃったのかを教えてください。

飯倉 [A]：ありがとうございます。説明いたします。

われわれはもちろん疾患にこだわらないと言っていますので、薬理のvivoモデルをどんなふうにつくるかとかいうところは、やはり社内で全部専門性を獲得するというのは相当難しいだろうと思っています。そういうところは、場合によっては外部との共同研究というのがすごく大事になってくるだろうと思っています。

一方で、全ての医薬品において基盤になってくるものというのは非常にたくさんありまして、例えば安全性というのはそうですし、薬物動態と安全性、もしくは製剤といった辺りは、もう全ての領域の医薬品に共通の 이슈を抱えているわけですけれども、そこについて正しく臨床と前臨床と

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



行き来できるような技術は、まだまだ人類は発展の余地があって。われわれは今、そこにかなり踏み込んで作り出しています。

抗体というのをやって一つ思ったのは、やはり抗体ってお互い似ているので、一つそういったシステムをつくると、他のプロジェクトにも適用できるので、やればやるほど効率化していく。実はこの環状ペプチドも、われわれはどちらかというと Scaffold として扱えるなど。特性が比較的似ているということが今分かってきていますので、こういった領域でより臨床を反映させられるテクノロジーを次々つくっていくことによって、効果を高めていく。より価値が高い医薬品をつくっていくということをやっていきたいと思っています。

もちろん薬理でもそれをやっていくわけですがけれども、特にがん領域では、われわれは相当ノウハウ持っていますので、薬理でもがんとかでやっていきますけれども、全ての領域というところ、そういうところは外部との連携をその部分を使っていきたいという判断をしています。

橋口 [M]：ありがとうございます。

橋本 [Q]：日経 BP の橋本です。よろしくお願いします。

まず、中分子のプラットフォームについて伺いたいですけれども。残っている 6 割をターゲットにできるようになったというのはよく分かるんですけど、一般的な低分子創薬のプラットフォーム比べて、先ほど紹介があった Hit To Lead の時間が短くできるのかとか、あるいはここで出ている、Hit generation から成功に至る確率が低分子よりも中分子のこのプラットフォームを使えば高くできるのか、あるいは低分子創薬並みになるのか、その辺りはどうぞ覧になっていますでしょうか。

飯倉 [A]：まず、私の日本語が不十分なところがありましたので訂正させていただきたいですが。低分子でも抗体でもアクセスできない領域が 60%あるというのはそうだと思うんですが、この中分子で、この 6 割の中の何割を占められるかはまだ分かっていません。

20%占められたら、今の抗体と低分子ぐらい活躍できるわけですから、もうすごい飛躍だと思っていますが、そういったところを徐々に拡大していくというのはやるべきところだと思っています。

この成功確率をどう見るべきかというところですがけれども。まず一つ、これはメソドロジーとしては、プラットフォームとしては新しいものと言っていると思うんですが、この環状ペプチドが医薬品になるかならないかという点では、サイクロスポリンというのは、もう 30 年、40 年、非常に臓器移植とかされた方々に安心して使っただけでいる薬でもあります。その他、最近はボクロ

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



スポリンという薬もあるので、このモダリティが医薬品ならないということはないだろうなと思っています。

われわれが今持っている動物試験の結果から見ても、このモダリティ自身が全然薬にならないということはないのではないかと考えています。

その上で、例えば低分子とわれわれはこれを見たときに、前臨床でこのモダリティが劣るのかといったら劣っていません。このプラットフォームはどのようなかというと、もう一つここで要素として挙がってくるのは、抗体もやはり最初パイオニアが出てくるときというのは、有望な標的を選んで創薬していきますので、標的の確度が高い分だけ、やはり成功の確率というのは高くなっていくんだらうと期待できます。

この中分子も、長年創薬したくてもできなかった領域がいくつもあって、そういうところに対して今われわれは創薬していますので、標的としてはファースト・イン・クラスが多くなるんですけども、そういった意味で標的の信頼度はある程度高いのではないかと見ています。そういった意味での成功確度が、今の低分子と比べてどうかと言われると、良ければいいなと思っています。ただ、それは臨床試験でしっかりと証明するまでははっきりとは言えませんので、われわれの心持ちとしてはそういう心持ちでやっております。

橋本 [Q]：スピードの点ではどうですか。

飯倉 [A]：スピードは、こちらのほうが速いと思っています。先ほど申しあげましたとおり、ケミストは、われわれの会社ですと、年間 50 個新しい化合物ができればいいのに対して、今、500 個を 1 人でつくれるようなプラットフォームになっています。先ほど LUNA のケースで、大体 Hit To Lead の期間が 3 年だと申しあげましたけれども、次々にわれわれとしてはより質が高いものとやっていくので、どんどんそれが縮まっていくかというところではないと思いますけれども。

大体低分子が今は 4 年と見ていて、中分子は 3 年でできたらいいなと思っていますので、少なくとも遅くはならないし、先ほど申しあげましたとおり、Scaffold としての特性が理解できてくると、いろんなところで効率化できていくだろうなと見積もっています。

橋本 [Q]：さらに創薬効率というのは高まっていきますか。

飯倉 [A]：高まっていくだろうと期待しているところです。

橋本 [Q]：先ほど、早期段階から複数の疾患を対象にしてやっていくという話があって、今までそういうふうにしてこれできなかった理由が多分あって、これを複数疾患早期段階からやるために、一体どういうことをされたら実現したということでしょうか。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

井川 [A]：質問ありがとうございます。やはり、昔はアクテムラの時代とかですと、まず承認を取るとというのが第1優先で、それに全力をかけていたというところが一つあるかなと思います。

その後、適応拡大に関しましては、やはり主に医師主導で使っていただいて、この疾患に効いたねという報告があるとそこに広げていくといったような、世の中の情報をベースに、適応をちょっとずつ拡大していったということです。最近の例で言うと、コロナもまさにそうかなと思います。

それに対して、この RAY121 では、もちろんメインの疾患は決まっていますが、積極的にこの疾患も狙えるだろう、あの疾患も狙えるだろうというエビデンスを自分たちで最初からデータを取りに行く。今までは目の前にあるデータを使って適応拡大していったのを、今は自分たちでデータを取って、この疾患に効くだろうとって拡大していくということで、やり方を基本的に変えていきました。

ただし、その開発の初期段階でいろいろ検討しますので、リソースは当然かかってきます。ただ、その検討に値するようなプロジェクトであれば、開発の初期からそれぐらいのリソースをかけて、早期から価値最大化に向けて複数疾患の開発を進めていくということになります。

橋本 [M]：分かりました。どうもありがとうございました。

渡邊 [Q]：化学工業日報社の渡邊と申します。本日はありがとうございます。

44 ページ目のパイプラインのアップデートのスライドで、LUNA18 に続く、二つのがんと急性心不全の化合物の紹介がありましたが、この二つについて、時期尚早かもしれないですけど、臨床的なポテンシャルですね、特に抗体でも低分子でも成し得なかった何かしらのポテンシャルがあるのかどうかというのをご解説いただけますでしょうか。

飯倉 [A]：われわれとしてはそれを信じているので、臨床試験に上げたいと思っているということになります。

渡邊 [Q]：具体的な、これまでなかったような、どのようなポテンシャルがあるのかというのはいかがでしょうか。

飯倉 [A]：それは、申し訳ありません。疾患の標的すらまだ開示できない状況ですので、もうしばらくお待ちいただきたく思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



渡邊 [Q]：分かりました。そういった標的ですけど、念のため確認ですが、先ほどおっしゃっていた、抗体でも低分子でも標的になり得なかった細胞内の、もう本当に新しい標的をターゲットにされているということですね。

飯倉 [A]：はい。

渡邊 [Q]：分かりました。その標的で、マウスの PDX など、特殊なマウスで何かしらの抗腫瘍効果とか、何かそういうのが出ているかどうかという点はいかがでしょうか。

飯倉 [A]：ここのラインで、2 番目の点線にあります in vivo 薬効確認というところがありますよね。あそこの中に入っているものは、全て動物モデルでクリアな薬効が確認できています。われわれとしましては薬効の強度としては十分であり、臨床試験に上げる価値があると判断するものが全てになります。

ですので、この中でわれわれがこだわる、今のテクノロジーで最高の品質かというのを問うて、そこに至らせるというところが今の段階になっています。

渡邊 [M]：分かりました。ありがとうございます。

。

松原 [Q]：野村證券の松原と申します。ご説明いただき、ありがとうございます。

今、31 ページ目と 32 ページを見ているんですけども、このアルキル化のペプチドをつくるときの構造の、この製造は難しいというのは重々承知しているんですけども、収率を見るとアベレージが 31%になっていて、今、足元を見ると固相合成法とフロー合成法、両方することによって効率が良くなるという論文はよくあるんですけども。御社の場合、これを改善するためにどういった施策を今やられているのか、こちらはどのようにでしょうか。

飯倉 [A]：ご質問ありがとうございます。これは、2022 年にレポートした論文ですので、実はもうちょっと今は improve しています。

Hit To Lead の段階では、どちらかというところの収率 31%というのは、相当実は高いと思っています。24 ステップありますので。計算が間違っていたらごめんなさい。もし各工程の収率が 90%で 10 ステップあったら、全収率って 9%になってしまいますので、24 ステップあって 31%というのは、1 個 1 個の収率が多分 97~98%あると思うんですね。だから、非常に相当これは効率化されていると見ていただいていいかなと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



次のスライドを出していただけますか。これを見ると、収率が10より満たないものがありますが、要はこれが有望だと分かって、個別に合成すれば収率を上げることはもう全然できますので、これはあくまでも標準プロトコルを使ってランダムに合成したときにどうかと。

なので、僕らがこの化合物を継続して評価する価値あるかどうかという、最初の合成の、スクリーニングのときの合成法です。それでこれぐらいしっかりできていると。これ有望だとなって、それを最適化していくとなったら、個別に合成法を最適化しますので、そのときにはもうどんどん上げることができますし。

もっと言いますと、これを工業化製法するときには、これと違う合成法を使ってまして、LUNAでも違う合成法を使っているんですけども、それはそれでこれより数段いい合成法になっています。

松原 [Q]：分かりました。ありがとうございます。次に、御社の今のペプチドは、安定化させて膜透過性が高いということが分かったんですけども。今、ペプチドリームもやっているように、ペプチドとドラッグをくっ付けたPDCとかをやることによって、例えば対象疾患の拡大であったり、薬効が高まるのではないかなと思ったんですけども、ここはどうですか。

飯倉 [A]：われわれは現在のところ、やはりリソースもかなりまだ限られていますので、しっかりと自分たちが注力するところで競争優位をつくって、価値ある医薬品を届けるというところだけで集中するという戦略を取ってまして、今のところそちらのほうに展開するということはあまり考えていないです。

松原 [M]：よく分かりました。ありがとうございます。

宮田 [M]：続きまして、Zoom ウェビナーにてご参加の方よりご質問をお受けいたします。それでは、JP モルガン証券、若尾様、よろしくお願いいたします。

若尾 [Q]：JP モルガンの若尾です。ご説明いただきましてありがとうございます。

私も二つありまして、一つ目が、今回、御社のこの技術をどういった背景で構築されたというのはよく分かりました。そして、できたこの御社のプラットフォームが、他社のプラットフォームと比較してどれだけ優れているかというのを知りたいです。

例えば、ペプチドリームと同じターゲットの中分子をつくった場合には、御社のものが圧倒的に優れているとか、そういったことがあるでしょうか。他社と比較すると何が優れているんですか。スピードでしょうか。もしくは出てくるもの自体も違って来るでしょうか。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



飯倉 [A]：他社との比較を私から申し上げるのは非常に難しいですね。といいますのは、当然他社様のことは私、全部を把握しているわけではありませんので。ただ、世の中に出てきている情報だけから勘案すると、どういう特性を持った化合物が細胞の中に入るのかというところを解明してきたというのは自分たちだろうと。それが論文でも公表されたわけですけども。

そうしたときに、Drug-like hit を取るというテクノロジーをつくろうと思った場合に、われわれは10年近くかけてつくってきたということになります。それはN-アルキルがたくさん入ったもの、もしくは酸化代謝に対して安定なもの、もしくは11残基という限られたところでヒットを取るために必要なこと、そういった要素をつくり上げたライブラリをつくるのに、やっぱり10年かかっています。Drug-like が分かってからそれぐらいかかったというのが私たちの歴史です。

若尾 [Q]：ありがとうございます。二つ目ですけど、44枚目のスライドについて教えてください。今回いろいろ教えていただきまして、化合物のスループットも50個が500個とか、非常に効率が高まっているかなというご説明から感じたんですけど。この43枚目と44枚目を比べると、必ずしもプロジェクト数はそこまで増えていないような印象もあるんですけど、何か律速があるんでしょうか。もしくは今回ご説明いただいたことは今後寄与してくるので、44ページ目のスライドというのは今後1~2年で大きく飛躍していく、数でどんどん増えていくと考えたほうがいいですか。この部分について教えてください。

飯倉 [A]：これ以上数をどんどん増やしていけるかと言われると、もう少し余地があると思いますが、際限なく増やしていくというよりは、どんどん臨床に行くことによって、臨床に行った分を足していくぐらいになっていくだろうと思いますが、この数は私は相当多いと思います。

例えば、過去20年間、中外製薬が低分子で持っていたポートフォリオは、恐らくこれの4分の1とか5分の1ですので、それだけの数のプロジェクトを同時に扱えているということが効率の高さを見ていただいてもいいのではないかなと思います。

若尾 [Q]：このプロジェクト数を今の数で絞っている背景にはこういったところがあるんですか。そもそもターゲットとなり得るものが、上から順番に大体狙うべきものは狙っているからと、そういうことですか。

飯倉 [A]：そういうことでもありませんで、例えばロシュから標的が今4個、共同で実施しているので、これもどんどん増やしていった場合に続けていくことはできますし。絞っているという印象もないんですけども、例えば抗体のプロジェクトでも、低分子のプロジェクトでも、やはり研究者がいろいろなことを考えて、こうやったらいい薬ができるのではないかというアイデアは、一度

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



に出てくるというよりは、1年たって、2年たって、いろんな人がいろんなことを考えて、継続的に提案されて、その中で価値がありそうなものを拾い上げていくということにしていますので。

そういった意味で、この中分子に関しては、相当多くの提案が今出てきていて、これまでの中計の歴史中では相当多くのプロジェクトを同時に展開できていると捉えていただければと思います。

若尾 [Q]：よく分かりました。最後に今、preclinical にあるがんに関して、いつ頃臨床入りできそうでしょうか。ベストケースはいつ頃ですか。

飯倉 [A]：preclinical というのは、大体1年、2年ぐらいが相場なんだろうとは想像しますが、ここはなにぶん前臨床試験で毒性がしっかりとないことが確認できて、いろんな条件がそろわないとこうなりませんので、標準的には1年、2年ぐらいと理解いただけたらと思います。

若尾 [M]：ありがとうございます。よく分かりました。

宮田 [M]：続きまして、アライアンス・バーンスタインの曾木様、お願いいたします。

曾木 [Q]：飯倉さん、こんにちは。きょうは二つ質問があります。

まず一つですけれども、中分子のターゲット選定についての質問です。御社は疾患領域を狭めないでリサーチ、ドラッグディスカバリーをされているということで。しかも中分子のプラットフォームを持つことによって、細胞内のより多くのターゲットに対して薬を開発できる可能性があるということですが、その場合、こういったふうにターゲットを選定されているのでしょうか。

飯倉 [A]：ターゲットの候補は、トップダウンであるときもあればボトムアップであるときもありますが、ボトムアップが7割、8割です。そういったアイデアが次々出てくる中で、われわれとしてはどれが今本当に価値があるのか、技術的なアクセシビリティも踏まえて、今の技術でできる範囲と患者さんに本当に価値が届けられる標的であるかということの評価軸にして、ターゲットを選定しています。

曾木 [Q]：分かりました。価値というところですが、ここの選定のときに、コマーシャルのアセスメントというのは何か行われているのでしょうか。

飯倉 [A]：していません。

曾木 [Q]：分かりました。それから二つ目の質問ですが、この中分子の合成ですが、先ほどおっしゃっていただいたように、当然ライブラリをつくるような固相でのものと、また実際にデベロップメントで実際にクリニカルレベルに入ったものの合成方法は違うと思いますけれども。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



実際にこれがコモディティになったときに、さっきもちらっと 24 ステップとおっしゃっていたんですけれども、実際にまだプロダクトがコモディティ化はしていないわけなんですけれども、これになったとき COGS は、かなり今までのものより高くなると想定しているのか、今どういうお考えでしょうか。

飯倉 [A]：これはどこまで開示しようかというところが今、頭の中で悩んでいるのですが。とんでもない数字にはもちろんならないです。この 24 ステップというのも、今、Hit To Lead の段階では 24 ステップですけれども、近い将来ここはかなりステップ数は減らせると踏んでいます。

そういう意味では、かなり活性が高い化合物になっていますので、すごくたくさんにはなりません。そういった意味で十分商業的に価値があるという見積もりでプロジェクトを進めています。スライドにも書きましたが、商業的に価値があると申し上げたのは、その見積もりもある程度しているのだという主張と捉えていただければと思います。**曾木 [M]**：分かりました。ありがとうございました。

宮田 [M]：続きまして、SMBC 日興証券、和田様、お願いいたします。

和田 [Q]：SMBC 日興証券、和田です。ありがとうございます。技術の特許の点で、50 ページにある特許の点で 1 点と、そのビジネス応用の観点でもう一つというのでお伺いしたいと思います。

一つ目、特許の中に 43 あると記載いただいているんですけれども、非ペプチドの化合物に関する特許がどれぐらいあるかというのをお伺いしたいです。というのは、orforglipron も分子量的には 500 を超えてきて、Rule of 5 を逸脱しているような化合物だと思うんですけど。そういった化合物、OWL833、orforglipron の優位性は、分子量が高いまま細胞内に入れられている化合物をつくれているところが強いところなのかなと思っているんですけれども。ここを他の非ペプチド性の化合物に対して応用しようと思ったときに、参入障壁があるかどうかというのをお伺いしたいです。それがまず一つ目の質問です。

それが可能なのであれば、PROTAC に応用する考えはないのかというのをお伺いしたくて。PROTAC はやはり 500 ぐらいの分子量のものを二つくっ付けるということになるので、そうなることや 500 を超えて 1,000 ぐらいになってしまうというのが現状の技術のボトルネックになっていると思っています。

そこを、御社のその技術があればオーバーカムできると思うんですけど、この辺りを提携などで技術を提供することによってビジネス化するというお考えはないのかというのをお伺いしたいです。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

飯倉 [A]：和田さん、ありがとうございます。まず、特許出願数は、これは OWL833 は含まれていません。これは全て環状ペプチドの技術に関する特許だけで今 43 件という理解でいただけたらと思います。

分子量 500 を超える領域といたすのは、実は私たち、この環状ペプチドの前からかなりやっています、OWL833 の他にも PCO371 だったり、EOS789 だったりというところですね。PCO371 は臨床開発は途中で断念いたしました、EOS789 はまだ継続中ですけれども。

分子量 500 を超える領域というのはかなりやってきて、やはりその難しさもある程度分かってきています。一つは、やはり安全性、毒性をコントロールするというのがそんなに簡単ではないです。われわれの OWL833 は幸いにも、今のところ臨床でかなり毒性のプロファイルもいいという結果が得られているので安心してはいるんですけども、そこをどうやってやっていくかというところが一つネックになってくるのかなと。

そういった中で、環状ペプチドをつくる一つのメリットは、先ほど申し申し上げましたとおり、結構 scaffold として似たような特性と捉えることができるので、毒性のコントロールをどういうふうにしたらいいかというところも一つのプロジェクトで学習すると、それがいろんなプロジェクトに適用できる、抗体的にはそういった特性が一つ有効なんだろうなというのがわれわれの考えです。それが非ペプチドになると、化合物ごとにも全然違うというのがわれわれの今までの経験です。

そういった中で、PROTAC に応用する気持ちがあるのかというと、PROTAC は非常に有望な新しい MoA だと思っていますので、当然われわれも興味を持っていますが、それをどういう戦略で適応するかというところは、今日のところは発表しないということにさせていただきたいと思えます。

和田 [M]：ありがとうございます。理解しました。

バーカー [Q]：ジェフリーズ証券、スティーブン・バーカーです。一つお伺いします。

中分子の PK についてお伺いしたいと思います。29 ページによると、低分子と同じく細胞の膜を通ることができるかと理解していますが、もっと広い意味で、低分子と似たような PK を示していますか、いかがでしょうか。

飯倉 [A]：LUNA18 のページにさせていただけますか。このスライドに動物の経口の PK が示されています。これが経口の吸収率です。経口吸収率が 21% といえますのは、低分子としても

サポート

日本 050-5212-7790 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



acceptable な領域だろうと思っております。そういった意味で、低分子と似ていると言っているだろうと思っております。

その他、例えば生体内半減期、もしくは分布容積など、主要な DMPK のパラメータは、もうほぼ全て低分子と同様の値を示しております。つまり、低分子と中分子は人間が区別しているのであって、生体がどれだけそれを区別しているかということ、そうでもないのかなという印象を私たちは持っています。

バーカー [M]：はい。ありがとうございます。

宮田 [M]：以上をもちまして質疑応答を終了させていただきます。併せて、これにて中外製薬、R&D 説明会を終了いたします。

お時間の関係でお答えできなかった質問につきましては、別途、広報 IR 部までお問い合わせください。電話番号およびメールアドレスはプレゼンテーション資料の最後のページに記載されております。

本日は、お忙しいところご参加くださりまして、誠にありがとうございました。これにて失礼いたします。

[了]

脚注

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 050-5212-7790 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、SCRIPTS Asia 株式会社（以下、「当社」という）は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。

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、すべて利用者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利用者が被った損害、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 050-5212-7790 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

