

A background image showing two scientists in a laboratory. On the left, a man with glasses is looking through a microscope. On the right, a woman is looking down at something in her hands. The image is overlaid with large, semi-transparent circles in orange and blue.

Sosei Heptares R&D Day

免責事項

本資料は、そせいグループ株式会社およびその子会社(以下、総称して「当社グループ」)に関する本資料作成時の一般的な情報を記載しています。本資料は、情報提供を目的としたものであり、有価証券の投資勧誘や投資アドバイスとして解されるべきものではありません。本資料は、受領者の具体的な投資目的、財務状況、または特定のニーズに合わせて作成されたものではありません。また、第三者による有価証券の評価またはその募集の根拠を提供することを意図しておらず、何らかの有価証券の申込または購入を推奨するための資料ではありません。

本資料の情報は、要約であり全情報ではありません。一部の情報は、公開情報源から入手されています。当社グループは、明示的あるいは黙示的に関わらず、本資料に含まれている情報の正確性、公平性、または完全性に関して一切表明または保証せず、当該情報の正確性、公平性、または完全性に頼るべきではありません。当社グループは、新しい情報および/または将来の出来事に照らし合わせて本資料を更新する責任または責務を負いません。また、当社グループは、改訂または変更を通知する義務を負うことなく、自己の裁量により本資料の内容を任意の方法で改訂、修正、または変更できます。

本資料には、1933年の米国証券法のセクション27A(改定を含む)および1934年の米国証券取引所法のセクション21E(改定を含む)で定義されている「将来予測に関する記述」が含まれています。「信じる」、「期待する」、「予測する」、「意図する」、「計画する」、「目指す」、「見積もる」、「予定である」、「可能性がある」、およびこれらと同様の表現は、将来予測に関する記述であることを示しています。本資料に含まれている過去の事実以外のすべての記述は、将来の経営に関する当社グループの財務状況、事業戦略、経営計画および目標(当社の製品に関わる開発計画および目標を含む)を含め(ただし、それだけに限定されない)、将来予測に関する記述です。当該将来予測に関する記述には、既知および未知のリスク、不確実性、その他の要因が含まれているため、当社グループの実際の結果、業績、または実績は、当該将来予測に関する記述に含まれたり示唆されたりしている将来の結果、業績、または実績と大きく異なる場合があります。当該将来予測に関する記述は、当社グループの現在と将来の事業戦略および将来の事業環境に関する数多くの想定に基づいています。当社グループの実際の結果、業績、または実績と将来予測に関する記述の内容とに大きな違いをもたらす重要な要因として、特に製品の創薬と開発に伴うリスク、臨床試験に関わる不確実性、期待よりも遅い被験者の募集、患者に対する当社グループの製品の投与に起因する予期しない安全性の課題、製品の製造に関わる不確実性、当社グループの製品の市場の受け入れ不足、成長を管理する当社グループの能力欠如、当社グループの事業分野および市場に関わる競争環境、適切な資格を有するスタッフを確保・維持する当社グループの能力欠如、当社グループの特許および所有権の法的強制力または保護の欠如、当社グループと関係会社の関係、当社グループの製品を陳腐化させうる技術の変化および発展、その他の要因が挙げられます。これら要因には、東京証券取引所および日本の金融庁へ提出された当社グループの開示済み報告書に記載された要因が含まれますが、それだけに限定されません。当社グループは、将来予測に関する記述に含まれている期待および想定は当社グループの経営陣が現在入手できる情報に適切に基づいていると考えていますが、一部の将来予測に関する記述は、結果として不正確となりうる将来の出来事に関する想定に基づいています。将来予測に関する記述は、本資料の日付の時点のものであり、当社グループは、新しい情報が将来入手できた場合でも、将来予測に関する記述を更新したり改訂したりする義務を負いません。

本資料は、何らかの有価証券の勧誘を構成するものではありません。本資料およびその内容は、いかなる契約または確約の根拠となりません。本資料の受領者は、本要約の内容を法律、税金、または投資のアドバイスと解釈してはならず、それに関しては自己のアドバイザーへ相談すべきです。

本資料およびその内容は機密情報であり、当社グループの書面による事前同意を得ることなく、全部または一部を複製、公開、その他の形で配布してはなりません。当該資料は、いずれかの司法管轄区または国の個人または組織に対して現地の法律または規制に違反して配布される、またはそれにより使用されることを意図していません。

本資料には、非GAAP財務データが含まれています。本資料に含まれている非GAAP財務データは、IFRSに従って計算された財務実績のデータではなく、IFRSに従って決定される利益または営業利益の差し替えまたは代用、業績の指標、または営業活動により生み出されるキャッシュフローの差し替えまたは代用、または流動性の基準として捉えるべきではありません。非GAAP財務データは、IFRSに従って報告された当企業の実績の分析の代用としてではなく、それに追加して扱うべきです。

本資料の「会計年度」は、2018年1月1日より前の期間に関しては各年の4月1日から翌年の3月31日までの12カ月間および2017年4月1日から2017年12月31日までの9カ月間を意味します。当企業は、2018年1月1日以降、会計年度を1月1日に始まる12カ月間に変更しています。本資料で言う「会計年度」は、それに従って解釈すべきです。

「Sosei Heptares」は、東京証券取引所に上場しているそせいグループ株式会社のコーポレートブランドです。「そせい」、「Heptares」、当社グループのロゴおよびStaR®は、当社グループの商標または登録商標です。

本日のスケジュール

2022年10月13日(木) 15:30~17:30

1. 「事業の全体像とアップデート」

代表執行役社長 CEO クリス・カーギル

2. 「主な提携プログラムの進捗とプラットフォーム技術について」

執行役副社長 Heptares社長兼英国研究開発ヘッド マット・バーンズ

3. 「主な自社開発プログラムについて」

Heptares社トランスレーショナル・バイオロジー部門 シニアディレクター 鈴木理愛 博士

4. 質疑応答



1

事業の全体像とアップデート

代表執行役社長 CEO クリス・カーギル

そーせいグループのビジョン

長期的に注力

日本品質

サイエンスに立脚した開発と
事業推進で革新的な医薬品を
患者さまに届ける

世界をリードするサイエンス

人生を変える医薬品

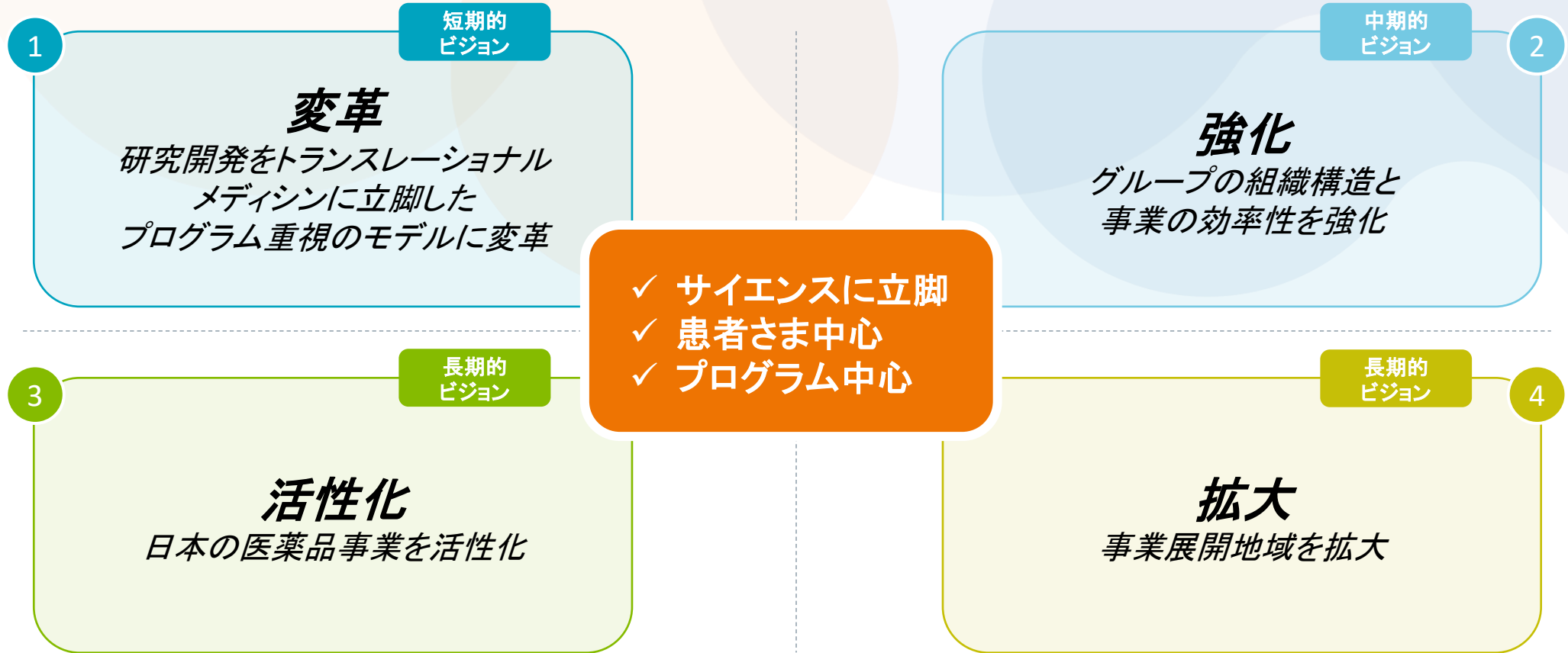
短・中期的に注力

欧米のイノベーション

世界最高水準のサイエンス・
プラットフォームで
人生を変える医薬品を創出



明確な目標に向けてビジネスを推進



世界をリードするサイエンスで人生を変える医薬品を創出

① トランスレーショナルメディシン(TM)の重視とは？



適切なターゲットの選択

- ターゲットに作用することで疾患が改善しうるのか？
- ターゲットに作用しうる薬の候補が発見できそうか？

適切なターゲット



治療薬候補の発見

- 適切な特徴を持つ薬の候補を特定する
- 競合が存在する場合は差別化する

適切なアセット(候補薬)



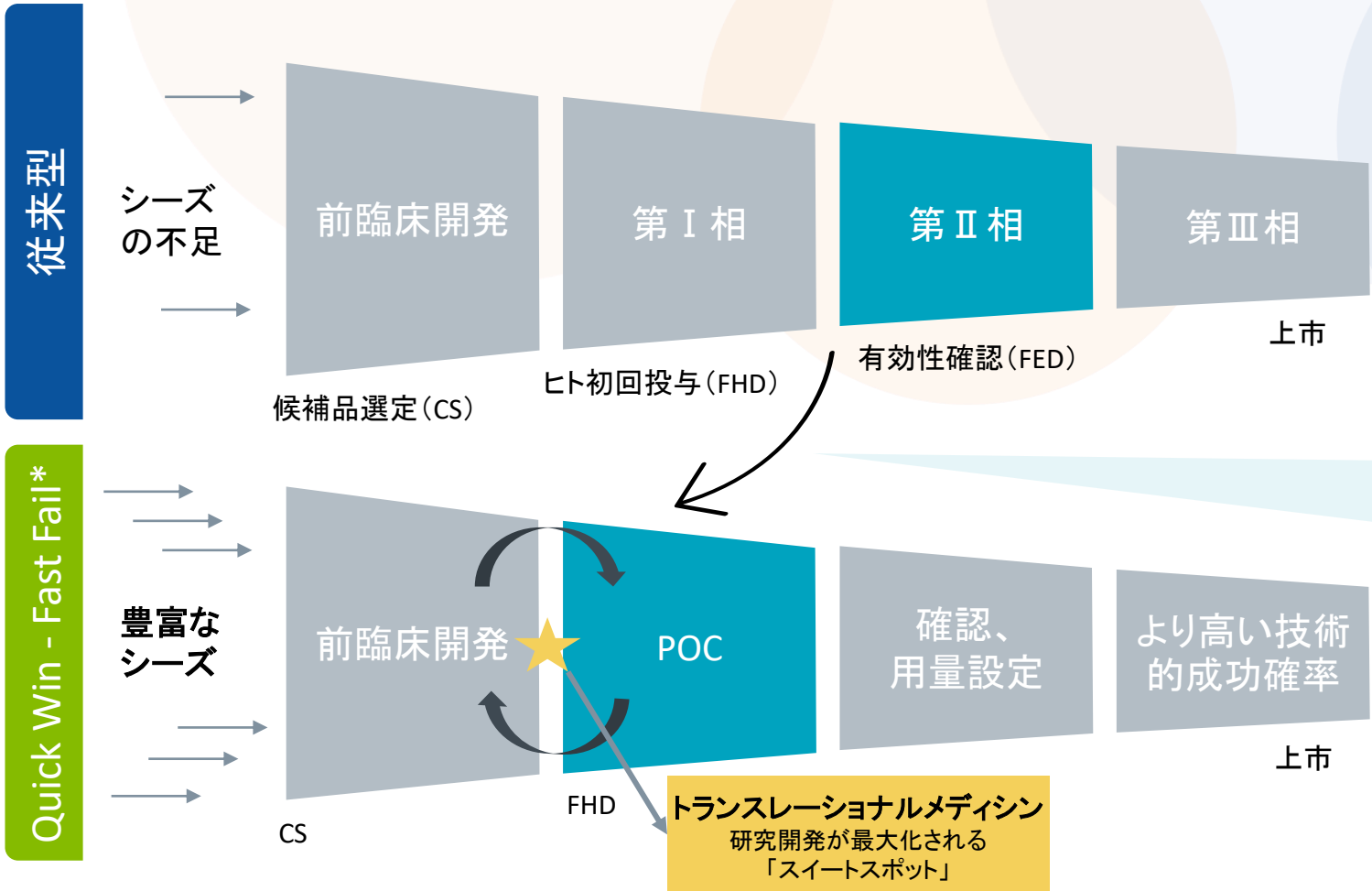
適切な治験(患者対象)の実施

- 治療薬候補が、対象とする疾患で効果があるか実証する
- 患者の層別化を裏付けるためにバイオマーカーを活用する

適切な臨床推論

プログラムを重視し、対象分野における社内外の専門家が密接に連携することが必要

1 TMの重視は、価値と成功確率の向上につながる



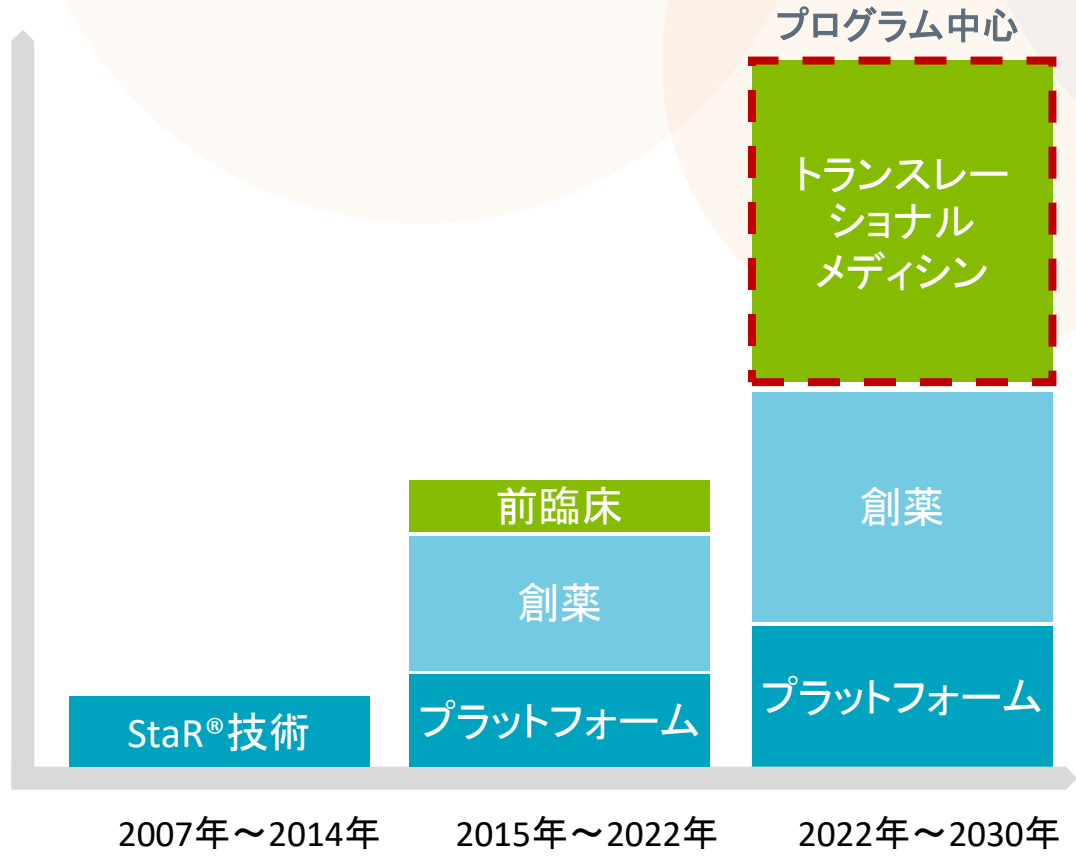
- 従来の方法 (POCまで10年以上)
 - 生産性は低下
 - 資本集約型、時に数十億ドル単位の損失
 - 「プログラムの存続」を重視
 - 低い成功確率
- より早く重要な臨床データを獲得
 - 意思決定を速め、損失を最小化
 - 意思決定を速めた分を新規プログラムの「スイートスポット」に再投資
- ベンチャーキャピタル型アプローチ
 - 生産性が高い「quick-win/fast-fail」
 - 投下資本の最適化
 - 「仮説の検証」を重視
 - より高い成功確率

Quick-win/fast-failのアプローチは成功確率を高め価値を向上させる

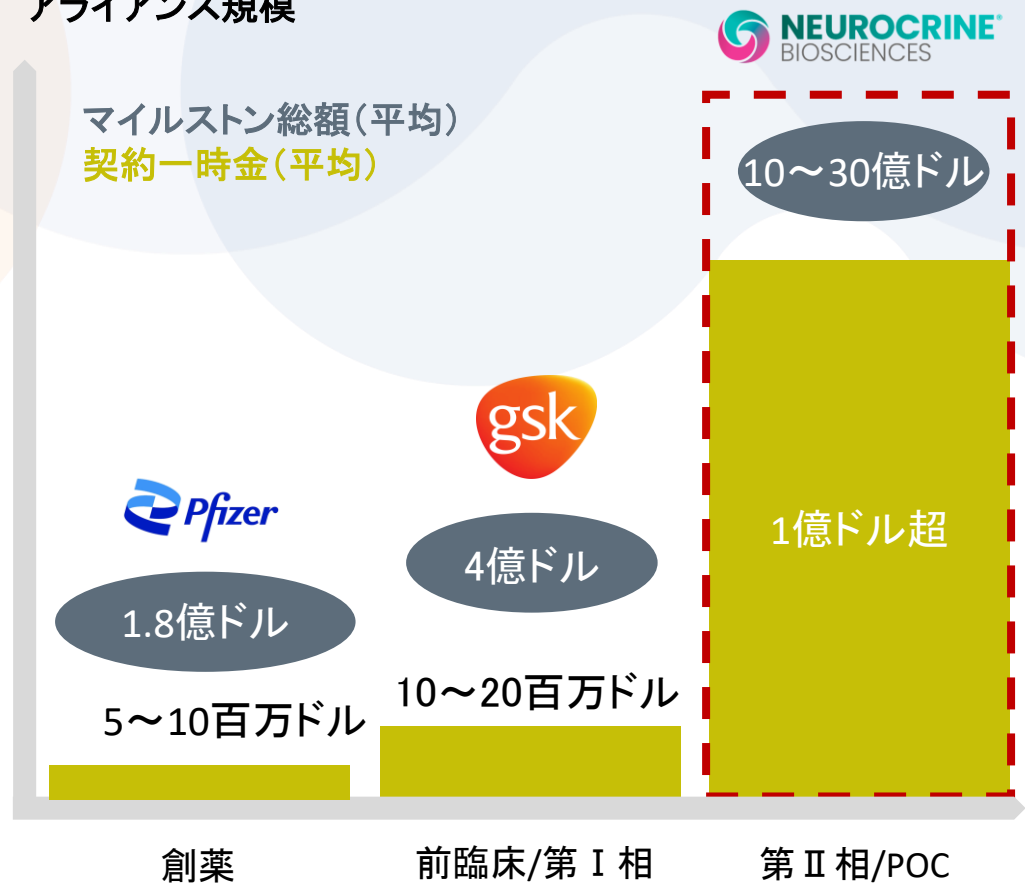
* 短期間で成否を検証し意思決定を行う効率の良い開発戦略
 CS, candidate selection; FED, first efficacy dose; FHD, first human dose
 出典: Owens et al. (2015), Nature Reviews Drug Discovery

1 TMの重視は、ライセンス契約の価値を高める

企業価値



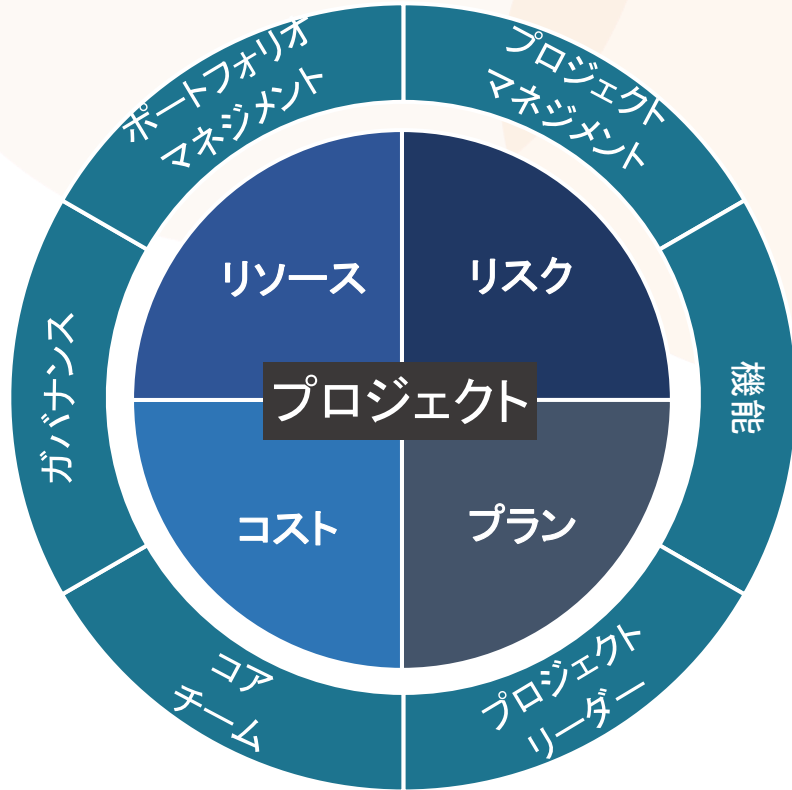
アライアンス規模



トランスレーショナルメディシンの強化により今後10年の成長を後押しする

出所: 当社管理数値

1 研究開発のモデルをプログラム中心とし、生産性を高める



プログラム重視

権限と責任を有する最適なチーム、
適切なインセンティブを与える

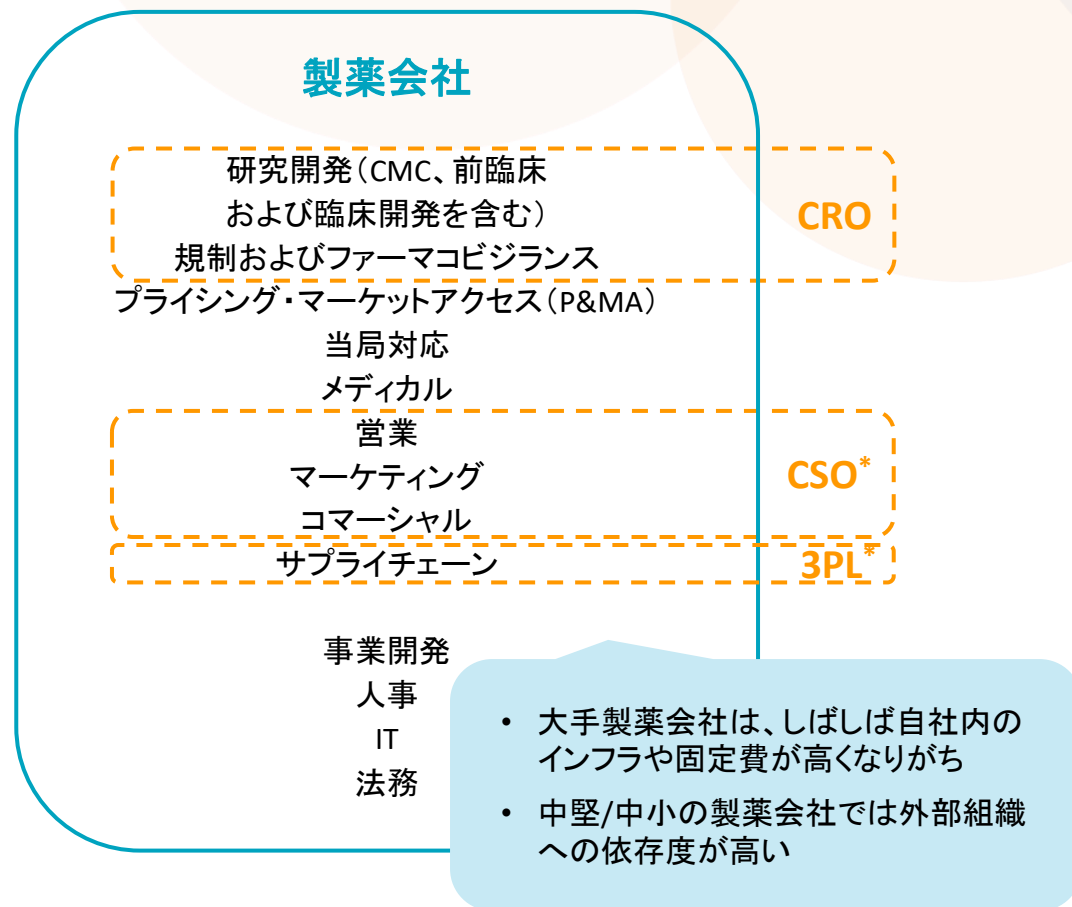
研究開発予算、リスク管理、進捗計画に
責任を有するプログラム責任者

プログラムをサポートする機能

従来型の機能別レポートラインは生産性を下げ、プログラム重視のモデルは生産性を高める

従来とは全く異なるバーチャル組織の構築で、迅速な体制の強化と業務の効率向上を進める

従来の製薬会社モデル



従来とは全く異なる「バーチャル組織」製薬会社モデル(例示)



*CSO: Contract Sales Organization, 3PL: Third-party logistics
出典: 当社作成

Weatherden社との提携による、サイエンスと戦略への支援で効率性が向上

Weatherden社のサイエンスと戦略に関する支援
患者さまへの応用にフォーカス



サイエンスの戦略

- 適応症選択
- アセットのポジショニング
- 競合マップ



臨床開発

- 試験デザイン
- 患者の層別化
- 早期の有効性シグナル



規制の専門知識

- 規制に関する戦略
- 当局(EMA、MHRA、FDA)とのミーティングのリード/サポート
- 希少疾病用医薬品の指定
- 新薬における小児開発

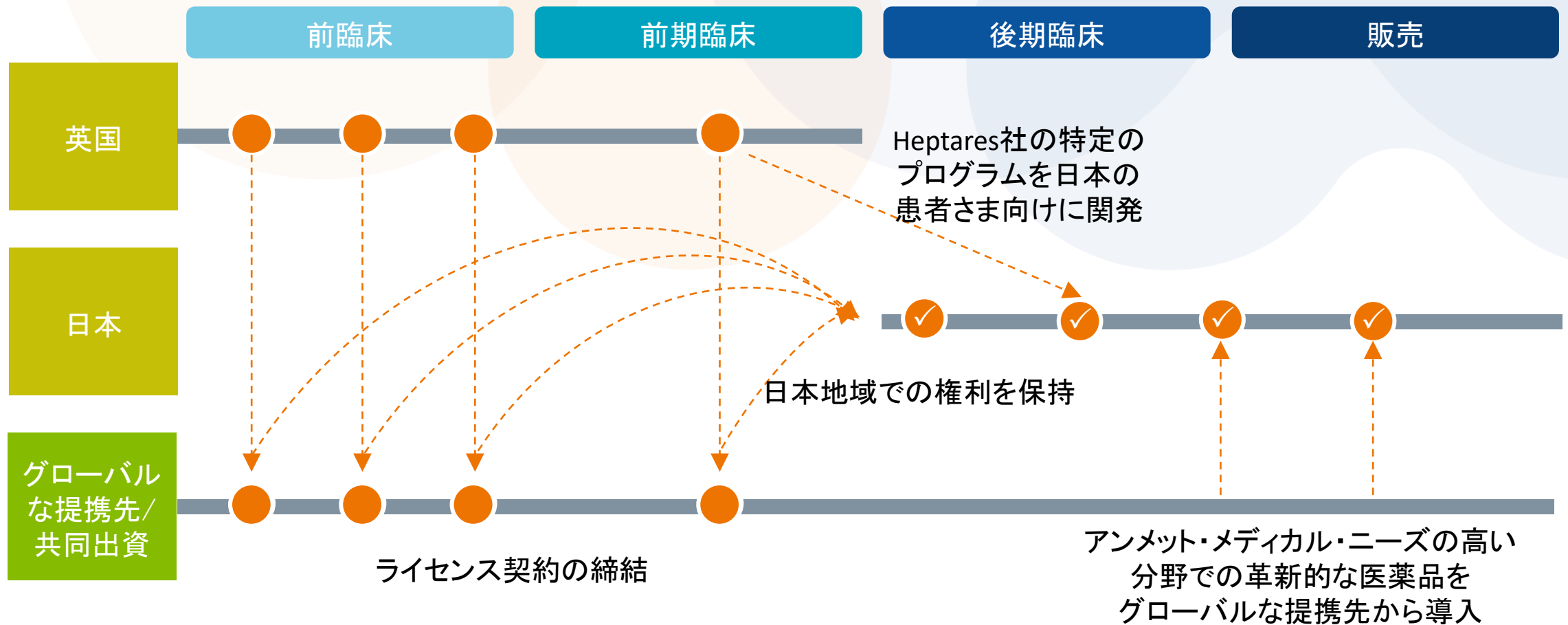


科学諮問委員会

- 世界トップの専門家
- 重要な質問
- 明快な助言

長期的なプランは、日本の患者さまに薬を届けるべく、アンメット・ニーズの大きな後期パイプラインを拡充していくこと

長期的
ビジョン



日本企業として日本および世界の患者さまに革新的な医薬品をお届けすることを優先

Source: Sosei management

長期的に日本での医薬品ビジネス構築する背景

- ① 世界2位の市場(除く中国)で、今後もその規模は継続
- ② 高齢化社会により、医薬品の需要が持続的に発生
- ③ 国民皆保険制度により、一定レベルの価格が設定
- ④ 革新的医薬品やイノベーションが安定的に評価される
- ⑤ 一部企業の弱体化で、新規プレイヤーに参入機会あり
- ⑥ ディスrupterにとって魅力的な市場



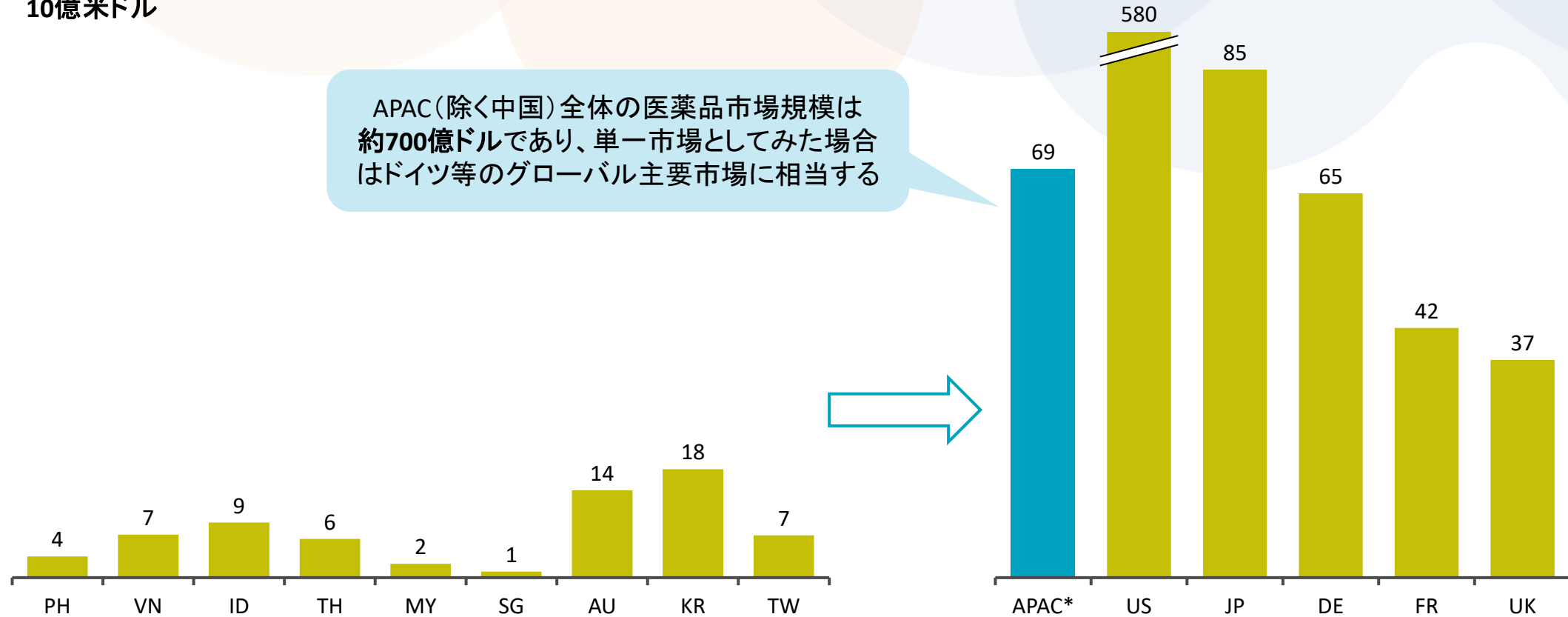
国内市場には、当社グループのような
ディスrupterが活躍する
余地がある:

- ① アンメット・ニーズの多い
ニッチなスペシャリティケア
領域が当面のターゲット
- ② 合理的かつスリムな開発・
商業モデル
- ③ 日本でコアを築きつつ、
APAC全体で価値を最大化

一定以上の患者さまがいる先進国と新興国からなる、APACへの事業展開を目指す

APACの医薬品市場規模および主要市場との比較
(2021)
10億米ドル

APAC(除く中国)全体の医薬品市場規模は約700億ドルであり、単一市場としてみた場合はドイツ等のグローバル主要市場に相当する



注: *中国及び小規模APAC国は除く
出典: BMI; IQVIA; 世界銀行; 台湾衛生福利部



2

主な提携プログラムの進捗と プラットフォーム技術について

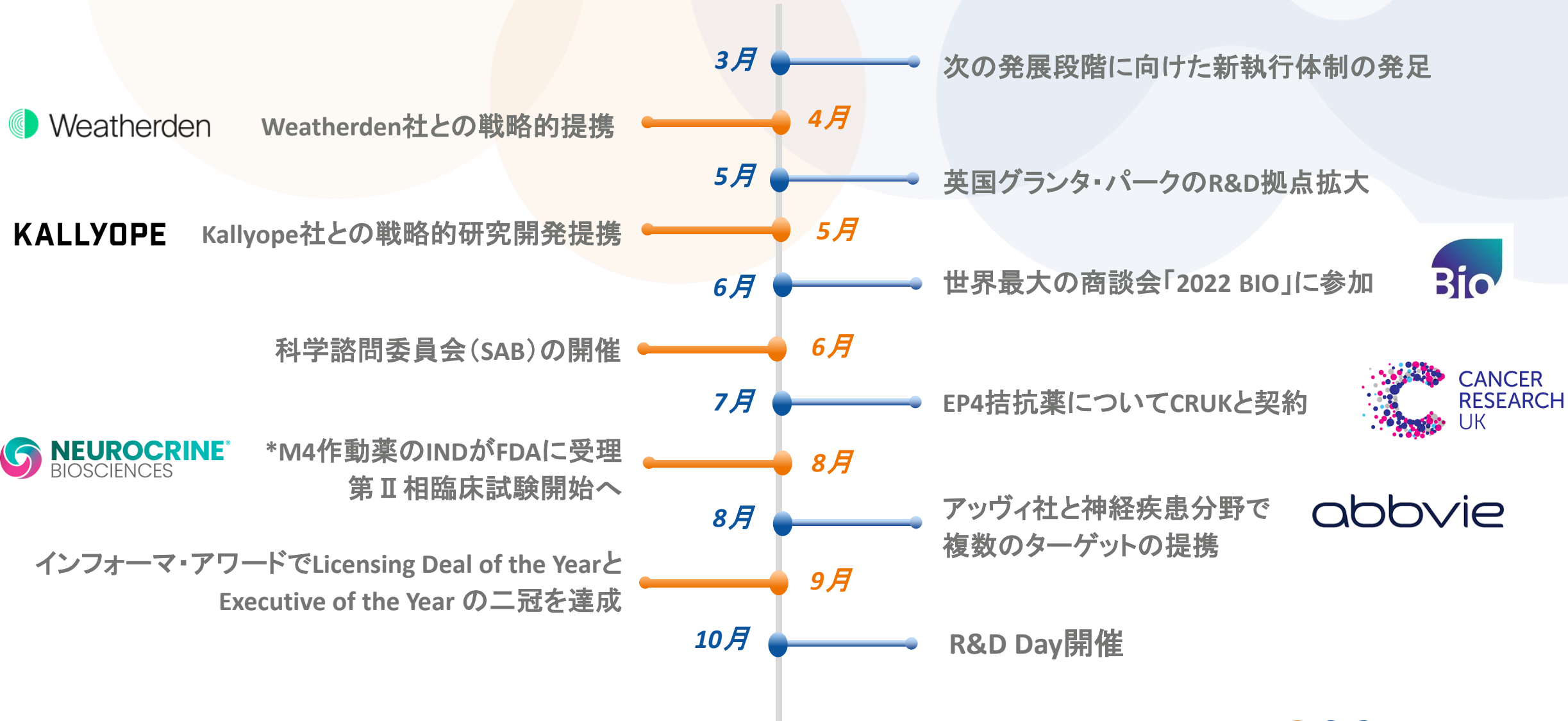
執行役副社長 Heptares社長兼英国研究開発ヘッド
マット・バーンズ



2-1

R&D主要イベント整理

主要イベント - 2022年3月～9月





2-2

R&Dアップデート

世界をリードするGPCR創薬

GPCR創薬および初期開発
において世界をリード

GPCRをターゲットとした
独自のStaR®技術と
構造ベース(SBDD)創薬

英国ケンブリッジに最新の
R&D施設を構える日本に軸足を
置いたバイオ医薬品企業

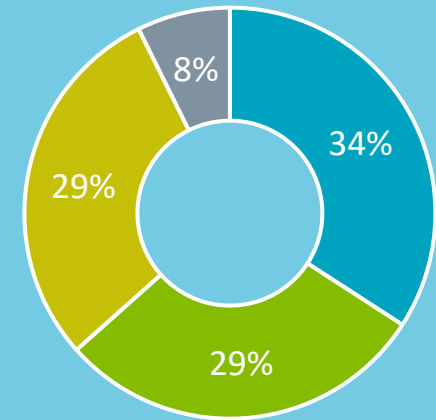
東証グロース市場上場
(証券コード: 4565)



疾患領域の専門性を強化

複数の疾患領域において
40以上の提携/自社開発
プログラムが進捗中

- 神経障害
- 免疫疾患
- 消化器疾患
- その他



200+
グローバル
従業員数



350+
構造解析数



500+
特許取得数



20+
提携パートナー



\$800M+
提携からの
受領済収入¹

¹ 2005年から2021年の間に締結したすべての提携契約(既に終了している契約を含む)において受領した一時金、マイルストーン、ロイヤリティ、研究資金を含む。

StaR[®]プラットフォーム

GPCRを標的とした構造ベース創薬の新時代を牽引



- ドラッグターゲットプロファイル
- 反復的変異誘発
- 熱安定
- 薬理
- キャラクタリゼーション



- スクリーニング
- 生物物理学
- 構造解析
- インタープリテーション
- リガンド最適化



- GPCRを標的とした創薬は依然として困難
 - 発現量が低い — 複雑な発現・分泌経路を持つことが多い
 - 精製が困難 — 膜の外では構造が壊れる
 - 不均一性 — 元々柔軟性があり、結合したリガンドによってコンフォメーション(立体構造)が変化する

- GPCRに点変異を起こし、耐熱性を向上させる
- 受容体は、医薬品のプロファイルに適合したコンフォメーションにとどまる
- 安定化した受容体(StaR[®])は、機能を保持したまま膜から抽出し、精製することが可能

70品目以上の安定化受容体作動薬または拮抗薬を創製

SBDDプラットフォーム

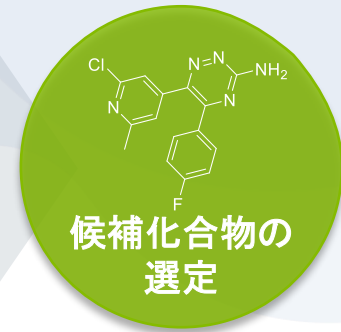
StaR[®]を用いた構造ベース創薬 (SBDD) はGPCRをターゲットとした創薬の強力なツール



- ドラッグターゲットプロファイル
- ホモロジーモデリング
- 構造解析
- 生物物理学
- ヒット化合物の選定



- 薬理学
- CADD
- 構造解析
- 生物物理学
- 最適化



- GPCR に特化した構造ベース創薬

- ヒット化合物の同定 – バーチャルスクリーニング、生化学的・生物物理学アッセイ
- 構造決定 – 結合モードの特性評価
- 薬理学 – 作用機序、シグナル伝達の理解

- コンピュータ支援薬物設計 (CADD) を用いたメディシナルケミストリー
- 詳細なスクリーニング・カスケードと進行基準の設定
- ターゲットのスクリーニングから候補化合物選定段階に入るまでの期間は通常2年

自社・提携プログラムを含めこれまで25品目以上の前臨床候補化合物を同定

世界最先端のサイエンスで、人生を変える治療を生み出す

グローバルリーダーとしてのポジションを強化し、次世代の成長につなげるための重点分野

プラットフォーム強化

業界をリードするSBDDプラットフォーム、創薬および初期開発での強いポジションをさらに強化

GPCR以外への創薬ターゲットの拡大と新技術導入で更なる成長を図る

ターゲット バイオロジー

全プロジェクトでターゲットバイオロジーを確立、疾患理解を深める

ターゲット、細胞、作用機序、作用部位と臨床効果を関連付ける強固で検証可能な仮説

トランスレーショナル メディシン

当社の目標と手法に合致するトランスレーショナルメディシン実現のため、前臨床および臨床の開発力を集約する

プロジェクト重視

権限と責任を有する最適なチームをプロジェクトごとに構築、適切なインセンティブを与える

チームは予算、リスク管理、進捗計画の責任を持つ。プロジェクト外からの支援も受けられる

患者さま第一

革新的で質の高い医薬品をより早くお届けするために努力を続ける

プロジェクトによっては、提携により、より早く臨床的効果の検証が可能

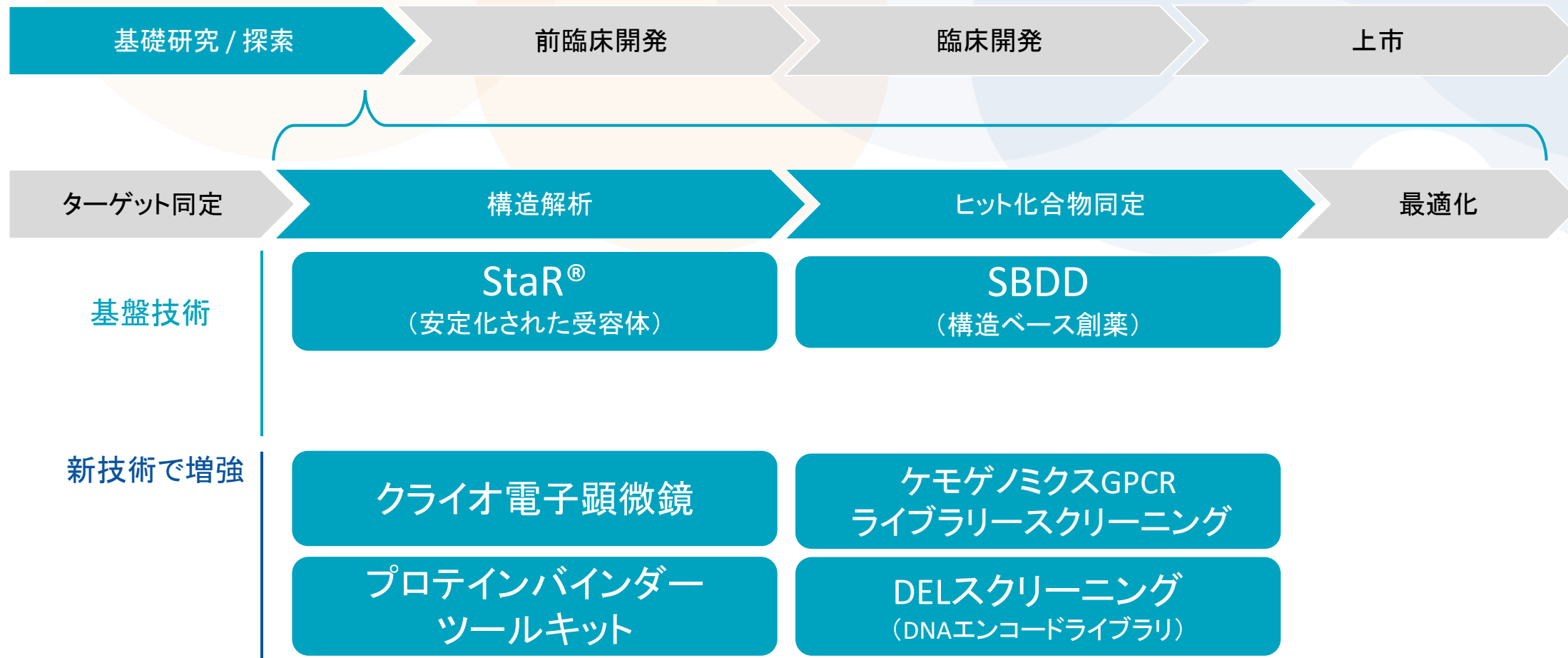
オペレーショナル・エクセレンス

世界最先端のサイエンスを優れたオペレーションで補完

プロジェクトマネージャーを全社ポートフォリオマネジメントオフィス(EPMO)に配置し、より正確な情報を経営陣に提供、外部とのコミュニケーションをすぐ行えるように常にデータを整理することで、効率性、成功確率(PoS)、投資収益率(ROI)の向上させる。

GPCR創薬プラットフォームの強化①

新技術導入による強化

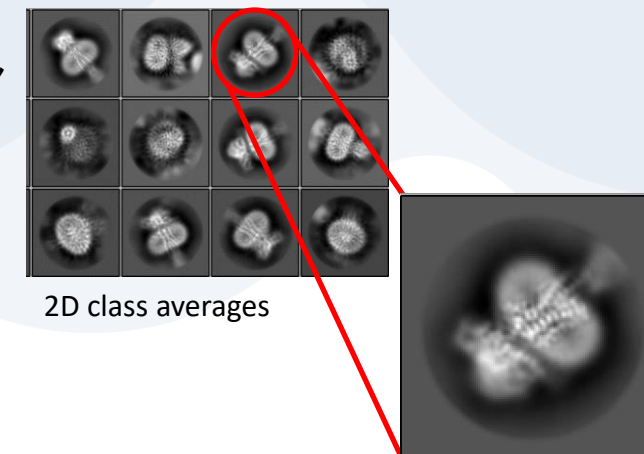


GPCR創薬プラットフォームの強化②

既存の基盤技術 (StaR®/SBDD) に新技術が加わり、より強力かつ迅速なプラットフォームに深化

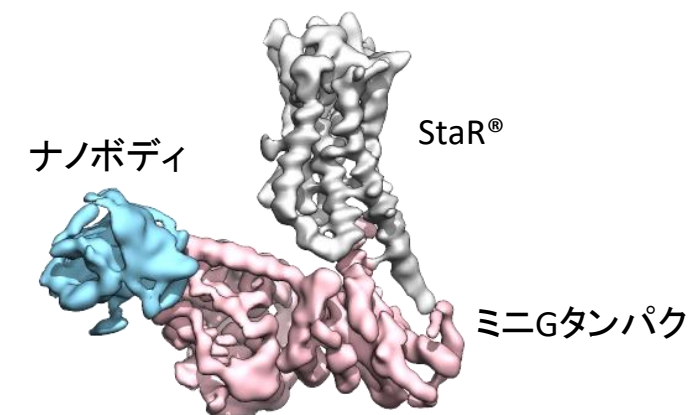
クライオ 電子顕微鏡 (Cryo-EM)

- 成長を続けるCryo-EMのアーリーアダプター(参考:リチャード・ヘンダーソンは2017年にノーベル賞を受賞)
- 日常的なCryo-EMによる構造決定によりSBDDをサポート
- 当社は、X線結晶解析とCryoEMの両方を用いてファミリーA、ファミリーB、ファミリーF受容体を含む15以上のGPCRで45以上の構造を解析し、SBDDに活用



プロテイン バインダー (タンパク質結合) ツールキット

- CryoEM構造の大半の解析には、様々なタンパクドメインの追加導入が必要だった
- タンパクドメインにはStaR®タンパク質への結合や、発現、精製中の導入が含まれている
- GPCR以外の膜タンパク質の構造決定に特に有用
- 社内のプロテインバインダープラットフォームは、ケンブリッジの施設でのラボ拡張の一部に含まれている

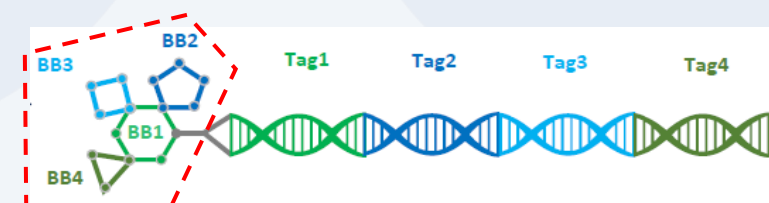


GPCR創薬プラットフォームの強化③

既存の基盤技術 (StaR®/SBDD) に新技術が加わり、より強力かつ迅速なプラットフォームに深化

DEL
スクリーニング
(DNAエンコード
ライブラリ)

- 創薬初期段階でヒット化合物を得るための新たな戦略
- 150億～1兆を超える化合物ライブラリーが活用可能であり、これまでにないレベルの多様な化合物へのアクセスが可能
- StaR®タンパク質は、既知のテストツール分子を用いてパニングして、新しい結合部位を特定することができる
- これまでに10以上のStaR®タンパク質がDELスクリーニングに活用されている



ケモゲノミクス¹
GPCR
ライブラリー
スクリーニング

- ケモゲノミクスGPCRライブラリスクリーニング (野生型タンパク質)
- GPCR構造を活用した独自のケモゲノミクスと薬理学の知識に基づく最大5万の化合物セット
- 390以上のGPCRとリガンド機能を網羅する化合物をセットを含む
- 10以上のGPCRターゲットがスクリーニング済



¹リガンドとして機能する活性化化合物をプローブとして用い、プロテオームの機能を明らかにすることで、標的と創薬を統合するもの

将来のイノベーション

GPCR以外の膜タンパクにおける創薬ターゲット探索に投資

当社グループのコア技術

StaR®

構造ベース創薬

CryoEM

DELスクリーニング

プロテインバインダー
ツールキット

ケモゲノミクスGPCR
ライブラリースクリーニング

コア技術における提携



GPCR以外の膜タンパクターゲットに対する
補完的な技術/専門知識における提携

適切なターゲットの選択



- イオンチャネル
- トランスポーター
- インテグリン
- 生物学的製剤の代替
となる経口低分子薬

- GPCR以外の膜ターゲットに
対する技術上の実現可能性
- 生物学的リスクの低い
ターゲットの選択

膜タンパク
に対する
世界をリードする
SBDDプラット
フォーム

トランスレーショナルメディシンとターゲットバイオロジー

トランスレーショナルメディシンとターゲットバイオロジーをより重視



適切なターゲットの選択

- ターゲットを調整することで疾患に関与できるのか？
- ターゲットに対する良いモジュレーターを見出せるか？



治療薬候補の発見

- 適切な特徴を有するモジュレーターを特定する
- 競合が存在する場合は差別化する



適切な治験(患者対象)の実施

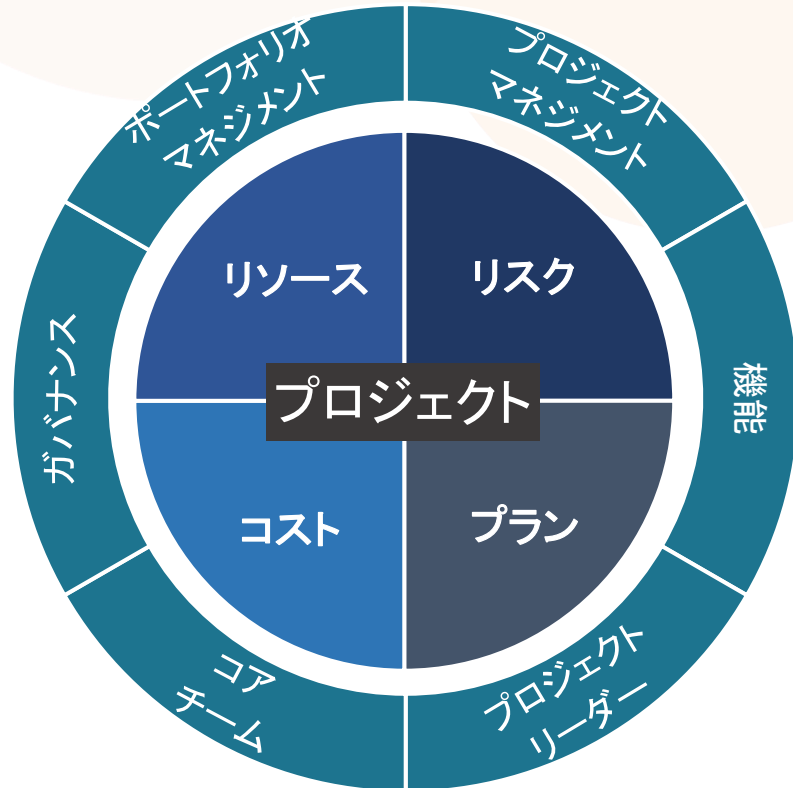
- 疾患治療薬の価値を実証する
- 患者の層別化を裏付けるためにバイオマーカーを使用する

→ 適切なターゲット

→ 適切なアセット

→ 適切な臨床推論

全社的なプロジェクト重視の視点の浸透



ポートフォリオマネジメントによりプロジェクト戦略を
ビジネス上の成果物とROIに整合

タイムリーな意思決定を可能にする効果的で透明性の
高いガバナンス

プロジェクトリーダーはプロジェクトの *アセット創出*と
*臨床推論*について責任を負う

プロジェクトの成果物を統括するコアチームモデル

スペシャリストであるプロジェクトマネージャーは
オペレーションのベストプラクティスを推進

プロジェクトと整合の取れた予算

プロジェクトをサポートする機能

整合性のあるインセンティブと権限と責任を有する
チーム体制

特定のアンメット・メディカル・ニーズに焦点

ターゲット・プロダクト・プロファイル(TPP)とトリートメント・アルゴリズム

ターゲット・プロダクト・プロファイル(TPP)

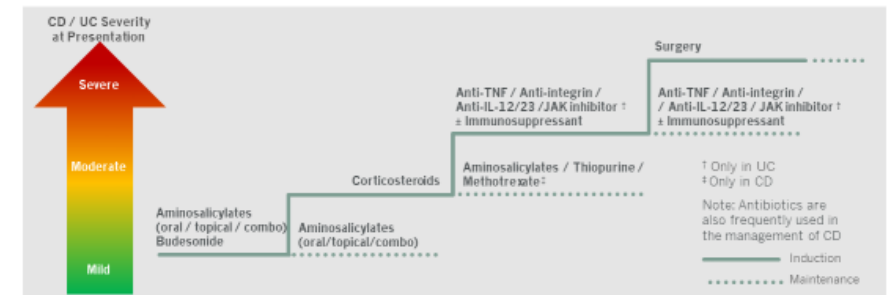
Parameter	GPR52 Agonist
Clinical Pharmacology	Orally available CNS penetrant molecule, demonstrated to have efficacy on several models of pre-clinical activity pertinent to CNS diseases including schizophrenia
Indication	Positioning of HTL'149 for schizophrenia to be refined as we move through development – initial focus on: <ul style="list-style-type: none"> • Treatment of psychotic symptoms in acute psychosis • Adjunctive treatment of schizophrenia symptoms in patients with inadequate response to SoC Additional and/or alternative neuropsychiatric indications also under consideration
Efficacy Endpoints	5-6 point reduction on PANSS scale above placebo response, is appropriate for approvability and in line with previously approved labels
Safety / Tolerability	<ul style="list-style-type: none"> • Similar to currently approved antipsychotics • No QTc risk
Edge	<ul style="list-style-type: none"> • No/less weight gain than currently approved antipsychotics; lack of metabolic effects • Lack of movement disorders warnings or neurocognitive dysfunction (e.g sedation) • No dose adjustment with regard to renal or hepatic insufficiency, or in the elderly • No risk of neutropenia, or agranulocytosis DDIs: <ul style="list-style-type: none"> • (Base case) Similar pattern to Identifiable and Manageable DDIs with respect to CYP3A4 and 2B6 as currently approved antipsychotics. • (Upside) no DDI in the therapeutic dose range.

トリートメント・アルゴリズム

GI Strategy

IBD – Current Management: Overview


- There is no curative pharmacological therapy, and the goal of current medical treatment is to control inflammation, and symptoms as well as to achieve mucosal healing and steroid-free remission
 - A stepwise approach is utilised in the management of IBD patients, with therapy choice determined by disease activity and severity (mild, moderate or severe), and response to other therapies
 - The main classes of drugs used to treat IBD include aminosalicylates (for induction and maintenance) and corticosteroids (for induction) for mild-to-moderate patients, and biologics (anti-TNF, anti-integrin and anti-IL-12/23) for moderate-to-severe patients who have failed conventional therapy



Source: ACG Clinical Guidelines, Am J Gastroenterol 2019;114:384-413; ACG Clinical Guidelines, Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):481-517.

GLOBE LIFE SCIENCES >

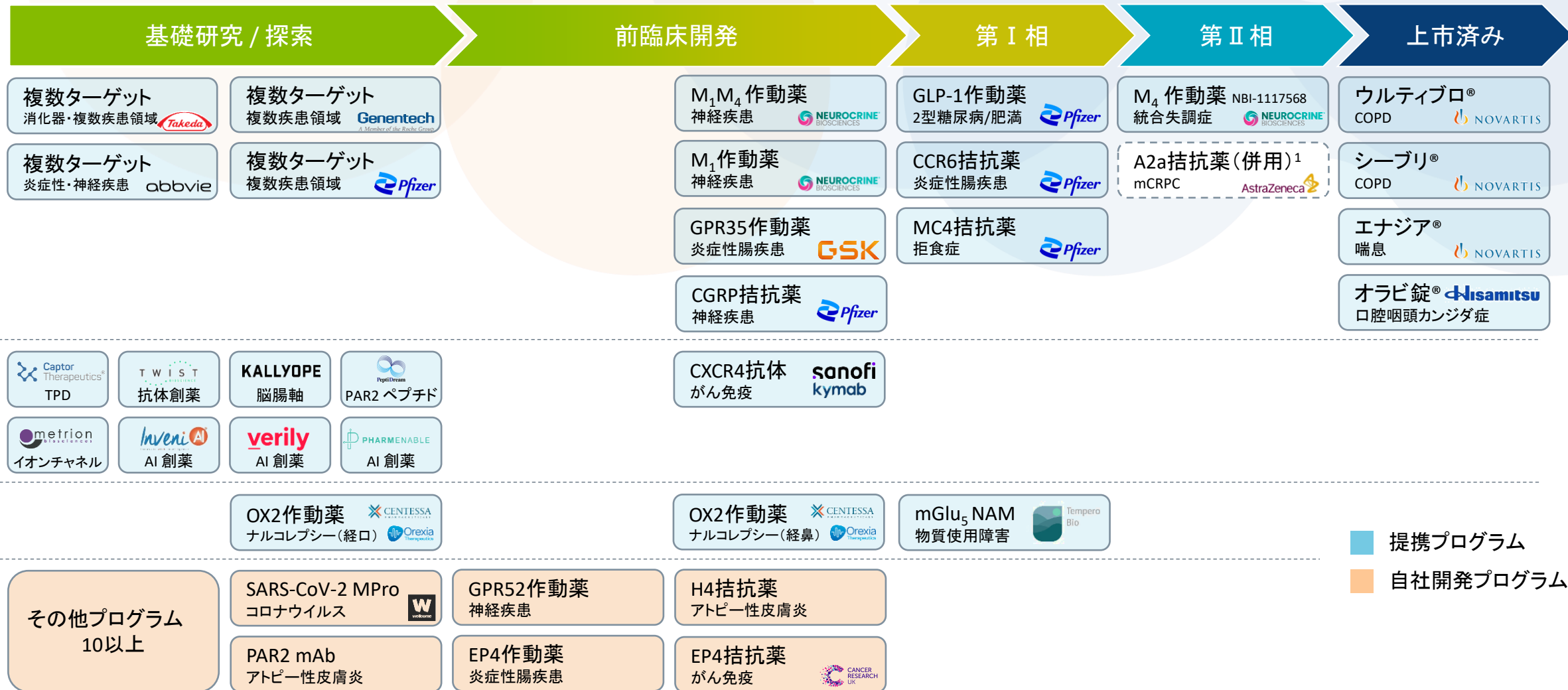
Private & Confidential May 2020 30



2-3

R&Dポートフォリオとプロジェクト

主要パイプライン



■ 提携プログラム
■ 自社開発プログラム

注: シーブリ®、ウルティプロ®、エナジア®およびブリーズヘラー®はノバルティス社の登録商標です。¹ アストラゼネカ社は、2021年第3四半期に、A2aプログラムを臨床パイプラインから削除しています。

主要パイプライン



■ 提携プログラム
■ 自社開発プログラム

注: シーブリ®, ウルティプロ®, エナジア®およびブリーズヘラー®はノバルティス社の登録商標です。¹ アストラゼネカ社は、2021年第3四半期に、A2aプログラムを臨床パイプラインから削除しています。

ムスカリンM4作動薬 (NBI-1117568)

ニューロクライン社が第Ⅱ相臨床試験の開始を発表、当社は30百万ドルのマイルストーンを受領

Novel Muscarinic Receptor Agonists Collaboration with Sosei Heptares

Neurocrine Biosciences Initiating Clinical Studies for Muscarinic Portfolio

Initiating clinical studies, including:

- **Phase 2 placebo-controlled study** of NBI-1117568*, a selective M4 orthosteric agonist, as a potential treatment for schizophrenia scheduled to start in 2022
 - ✓ NBI-1117568 offers the potential for an improved safety profile:
 - ❑ Without the need of combination therapy to minimize side effects
 - ❑ Avoids the need of cooperativity with acetylcholine when compared to non-selective muscarinic agonists and positive allosteric modulators in development
- **Phase 1 study** of a dual M1 / M4 orthosteric agonist in 2023
- **Phase 1 study** of a selective M1 orthosteric agonist in 2023



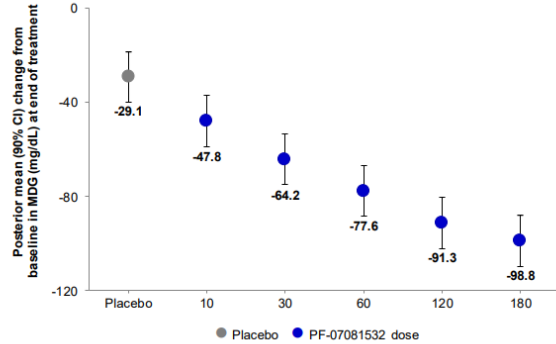
*In-licensed from Sosei Heptares, formerly HTL-0016878. NBI-1117568 is investigational and not approved in any country

33

GLP-1作動薬 (PF-07081532)

ファイザー社が欧州糖尿病学会 (EASD: 9月19日～23日) においてベストインクラスの治療薬となる可能性があることを示すデータを発表

Robust Declines in Mean Daily Glucose with Once-daily PF-07081532 in Participants with T2D

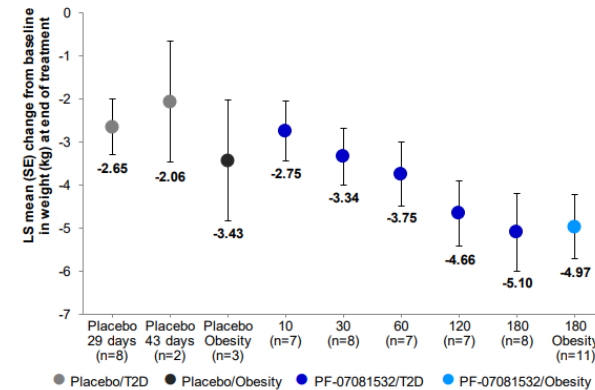


Observed mean reductions from baseline in MDG were dose-dependent

Each of the PF-07081532 doses were statistically significantly different to placebo

A Bayesian 4-parameter dose-response Emax model was applied to the change from baseline on Day 28 or Day 42. The model included stable dose as a continuous variable and baseline as a covariate. Stable dose refers to the PF-07081532 dose (or placebo) that participants received during Days 24 to 28 (28-day) or Days 38 to 42 (42-day). Placebo data were pooled across 5 T2D cohorts with 28 or 42 days of dosing. CI, confidence interval; MDG, mean daily glucose; T2D, type 2 diabetes

Dose-responsive Weight Reduction with Once-daily PF-07081532 for 4 to 6 Weeks



While longer duration of intervention is required to assess the effect of treatment on body weight, reductions were observed following dosing with PF-07081532 for 4 to 6 weeks: mean decreases from baseline of up to approx. -5.5% in participants with T2D and approx. -5.2% in participants with obesity

Baseline is defined as the pre-dose measurement on Day 1. LS, least squares; SE, standard error; T2D, type 2 diabetes

主要パイプライン



■ 提携プログラム
■ 自社開発プログラム

注: シーブリ®, ウルティプロ®, エナジア® およびブリーズヘラー® はノバルティス社の登録商標です。 ¹ アストラゼネカ社は、2021年第3四半期に、A2aプログラムを臨床パイプラインから削除しています。

複数ターゲットを対象とした創薬提携

契約期間によらず、4つのすべてのパートナーとの間でプログラムが順調に進捗

提携先	契約締結日	治療領域	ステージ	進捗
	2015年11月	複数の領域	フェーズ1	6年間で3つのプログラムが臨床開発を開始
 <small>A Member of the Roche Group</small>	2019年7月	複数の領域	創薬	低/高分子医薬品のターゲット研究で3年間に5つのマイルストーンを達成
	2019年8月	複数の領域 (当面は消化器疾患に注力)	創薬	基礎研究/探索段階でマイルストーン達成
	2020年6月 2022年8月	炎症性疾患/自己免疫 神経疾患	創薬	

アッヴィ社との新規提携

複数のターゲットを対象にした提携を発表。契約一時金40百万ドル

PRESS RELEASE

アッヴィ社との神経疾患における複数のターゲットを対象にした 研究開発・製品化に関する新規提携のお知らせ

当社グループの StaR[®] 技術と SBDD プラットフォーム
およびアッヴィ社の広範な神経科学の専門知識を活用した新たな戦略的提携
2020 年に締結した炎症性疾患および自己免疫疾患を標的とする提携に続く
アッヴィ社との 2 件目の戦略的提携

契約一時金と初期マイルストーン合計最大 80 百万米ドル、総額 12 億米ドル（最大）の
将来的なマイルストーンに加え、段階的ロイヤリティを受領する権利を有する

当社グループは、研究開発型のバイオ医薬品企業である AbbVie Inc.（以下「アッヴィ社」）と新規創薬提携およびライセンスのオプション契約を締結しましたので、お知らせいたします。この契約により両社は、神経疾患を対象に、G タンパク質共役受容体（以下「GPCR」）に作用する低分子の研究開発と商品化を目指します。

主要パイプライン

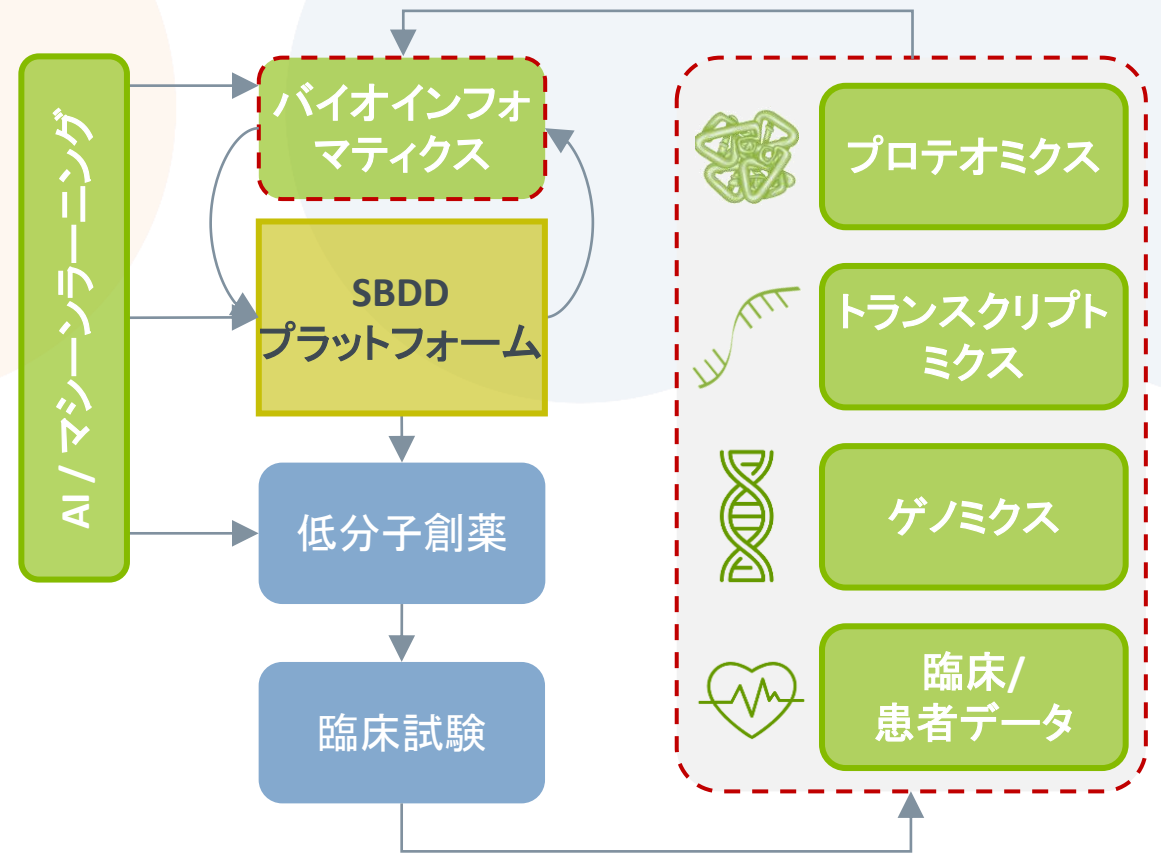


■ 提携プログラム
■ 自社開発プログラム

注: シーブリ®, ウルティプロ®, エナジア® およびブリーズヘラー® はノバルティス社の登録商標です。¹ アストラゼネカ社は、2021年第3四半期に、A2aプログラムを臨床パイプラインから削除しています。

次世代のGPCRターゲット探索に向けたTIVフレームワーク

目的	当社の主要な疾患領域（消化器、免疫、がん免疫、神経）での新たなGPCRターゲットの同定と検証を行う
How?	オーミクスプラットフォーム / データベースおよび検証機能を備えた、トップレベルの外部パートナーを活用
Why?	提携や高い価値の創造に向け、疾患 / 作用機序に直接関与していることが示された有望な新規GPCRターゲットをパイプラインに加える



ノウハウとSBDDプラットフォームを継続的に拡大し、GPCR創薬におけるリーダーシップを堅持

戦略的提携パートナー

新規GPCRターゲットの発掘と検証

2021年～



AI 創薬(ターゲット探索)

- InveniAI 社の AI を活用した標的探索プラットフォームと、当社グループのGPCR構造ベース創薬および初期開発能力を組み合わせた研究開発提携
- 免疫疾患領域における新規治療薬のコンセプトを特定し、既に市販されている免疫治療薬より反応性が改善された新規化合物創出を目指す

免疫領域/複数ターゲット

2022年～



AI 創薬(ターゲット探索)

- Verily 社の持つ免疫プロファイリング能力と当社グループのStaR®技術およびSBDDプラットフォームを組み合わせた研究開発提携
- 免疫細胞に発現するGPCRを同定し、その機能的関連性に対する理解を深め、免疫疾患における創薬ターゲットとなり得る物質探索を目指す

免疫領域/複数ターゲット

2022年～



脳腸軸(ターゲット探索)

- Kallyope社の脳腸軸を対象としたプラットフォームと、当社グループのGPCR構造ベース創薬および初期開発能力を組み合わせた戦略的研究開発提携
- 消化器系疾患の新規GPCRターゲットの同定、優先順位付け、検証を行い、これらのターゲットに作用する新規低分子を創出することを目指す

消化器領域/複数ターゲット

主要パイプライン



■ 提携プログラム
■ 自社開発プログラム

注: シーブリ®, ウルティプロ®, エナジア®およびブリーズヘラー®はノバルティス社の登録商標です。¹ アストラゼネカ社は、2021年第3四半期に、A2aプログラムを臨床パイプラインから削除しています。

自社開発品4品目の推進

CRUKとの提携を含む優先プログラムを早期臨床試験(第I b相臨床試験)に進める

疾患と ターゲット	 統合失調症 および精神疾患	 アトピー性皮膚炎	 固形がんにおける がん免疫療法	 炎症性腸疾患
	GPR52作動薬	H4拮抗薬	EP4拮抗薬	EP4作動薬
特徴	<ul style="list-style-type: none">1日1回経口投与の低分子24時間標的に作用	<ul style="list-style-type: none">1日1回経口投与の低分子単剤もしくは併用にて投与	<ul style="list-style-type: none">1日1回経口投与の低分子チェックポイント阻害剤と併用にて投与CRUKと提携	<ul style="list-style-type: none">経口投与、消化管に限定的に作用良好な有効性と選択性消化管全体への影響は最小限
臨床開始 目安	2023年上期	2023年上期	2023年上期 	2023年末

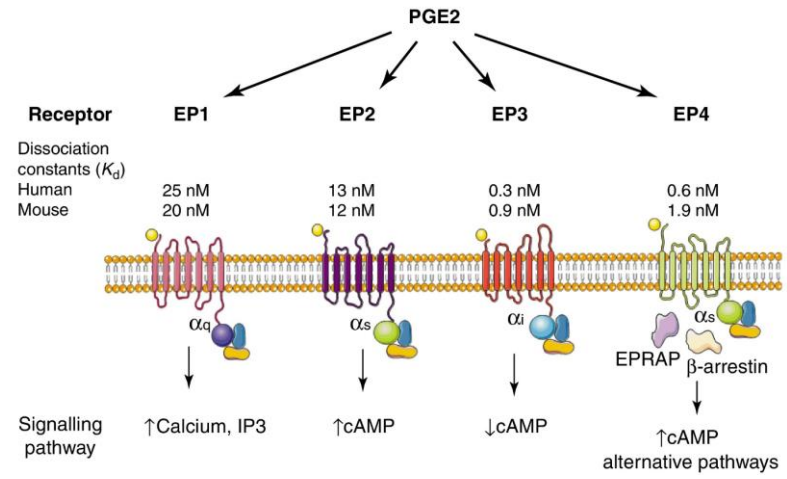
3

主な自社開発プログラムについて (EP4拮抗薬および EP4作動薬)

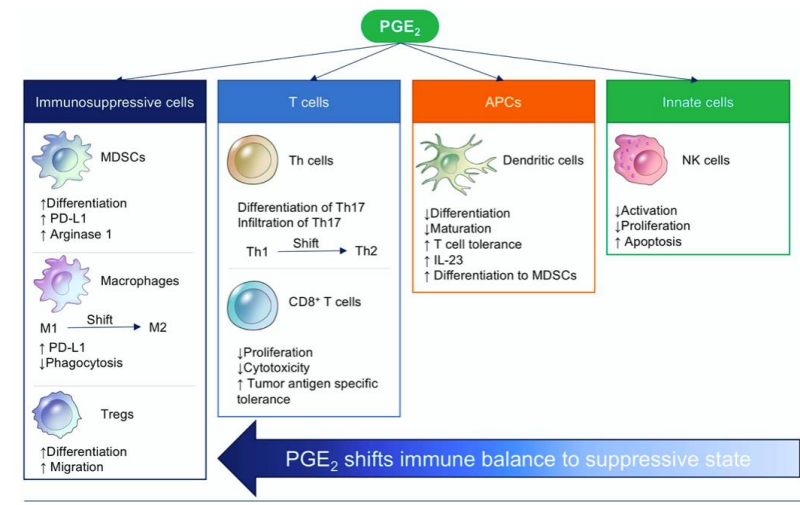
トランスレーショナル・バイオロジー部門 シニアディレクター
鈴木 理愛 博士

EP4: 様々な治療への応用が期待されるGPCR

EP4はPGE2が作用する最も重要な受容体

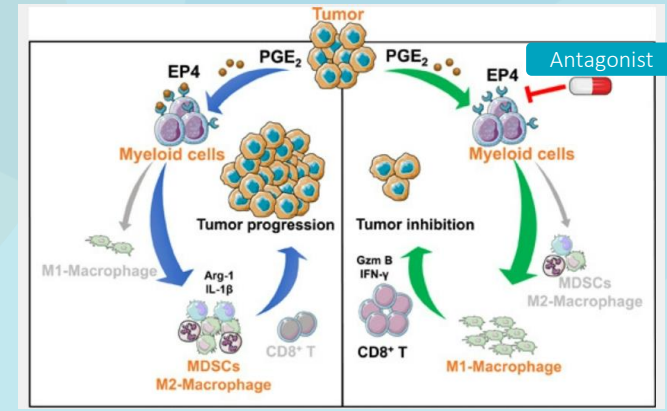


強力な抗炎症作用



Source: Figure adapted from Wang and Dubois, Role of prostanooids in gastrointestinal cancer, J Clin Invest, 2018

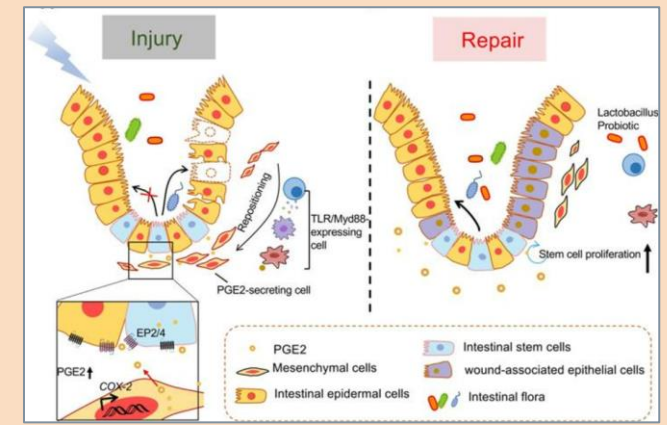
EP4拮抗薬



がん免疫

プロジェクトの仮説
免疫監視機構の回復
とチェックポイント阻
害剤の有効性向上

EP4作動薬

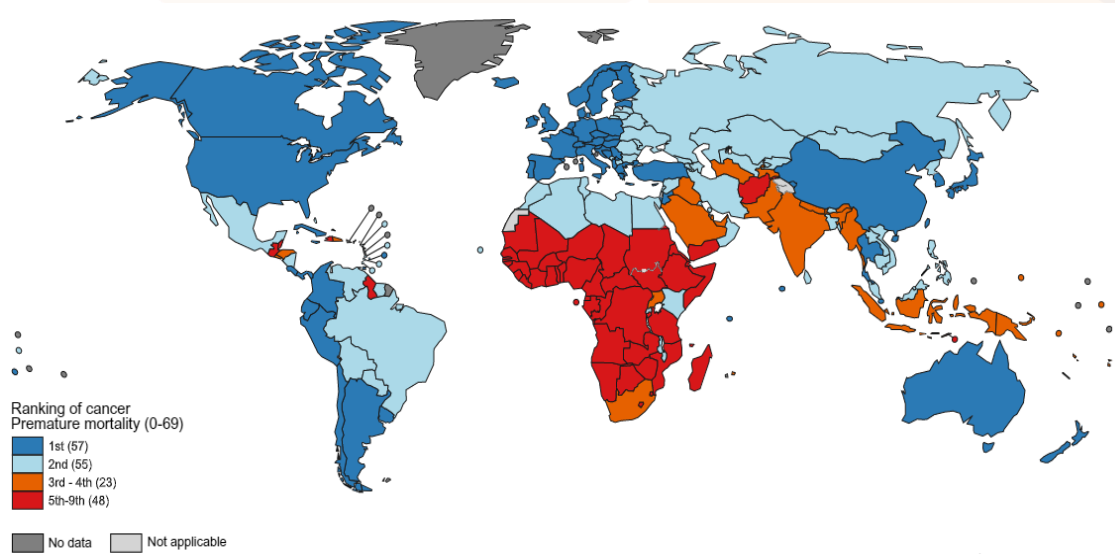


炎症性腸疾患

プロジェクトの仮説
炎症を鎮める
腸の恒常性回復
粘膜の治癒を促進

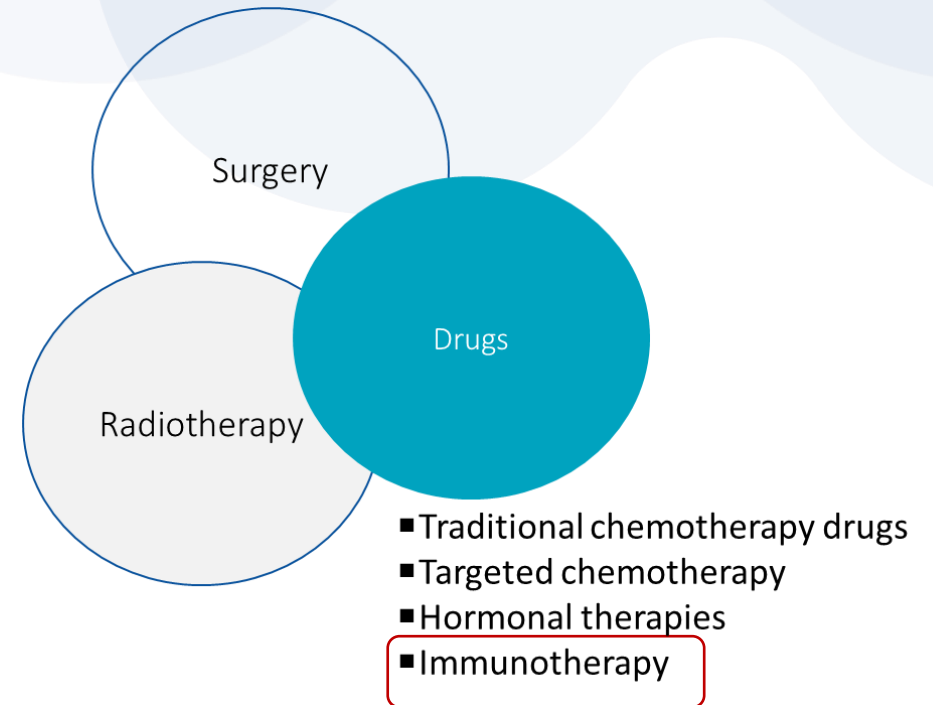
先進国の早期死亡原因の第一位はがん

各国の70歳未満のがんによる死亡のランキング
(2019年)



各ランキングに含まれる国の数は凡例に示されています。
出典: 世界保健機構

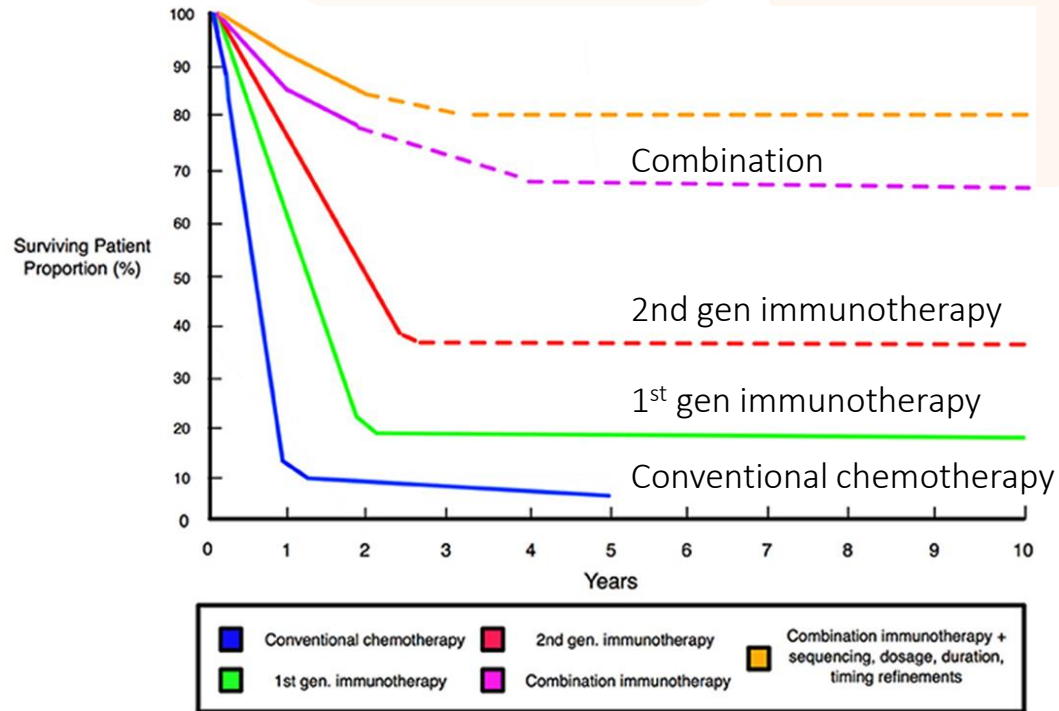
現在の治療法



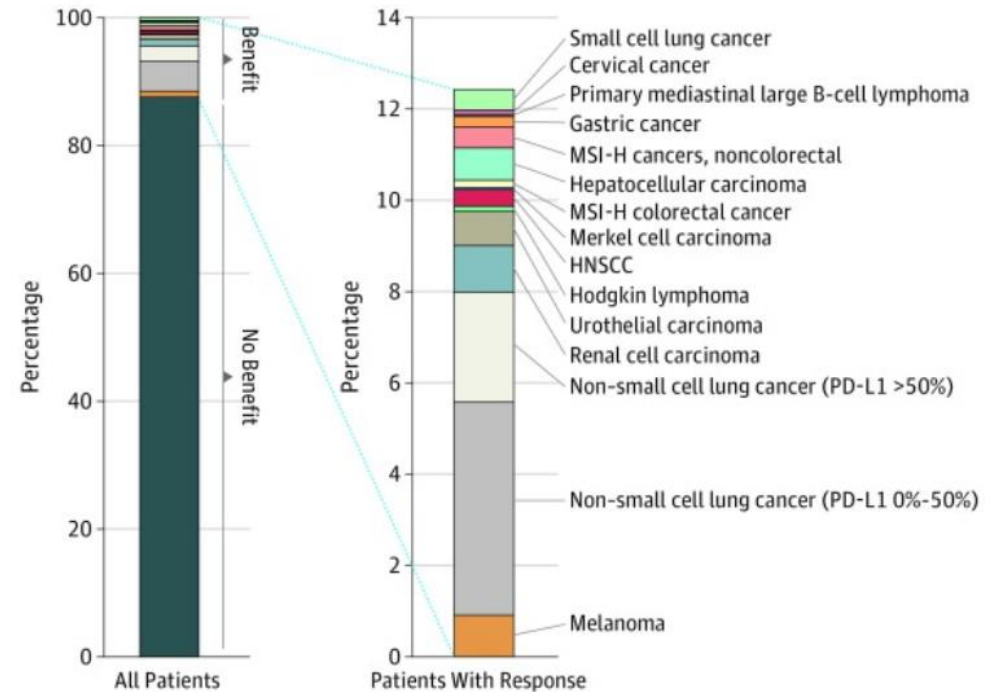
Sung et al (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCANによる185カ国36癌の世界での罹患率と死亡率の推定値
CA CANS J CLIN 2021;71:209-249 https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2021_en.html

免疫療法は一部患者の生存率を上げるが、改善の余地あり

免疫療法により、一部の患者で寛解が持続する



チェックポイント阻害剤の使用が可能な患者のうち、治療が奏効するのは20%未満



Haslam & Prasad (2019); JAMA Network Open; 2(5): e192535

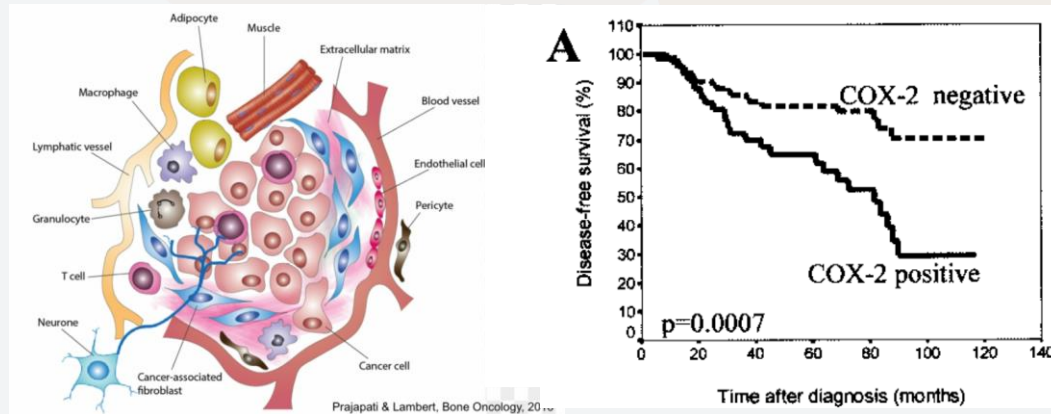
第一世代の免疫療法: 抗CTLA-4イピリムマブと治療用ワクチンシンプルーセル-T

第二世代の免疫療法はPD-1/PD-L1を標的とし、多くの臨床試験で最大40%の患者に有効な反応をもたらす

EP4拮抗薬のがんへの作用

PGE2とCOX2は腫瘍微小環境で上昇し予後悪化の要因になる

腫瘍微小環境 (TME)

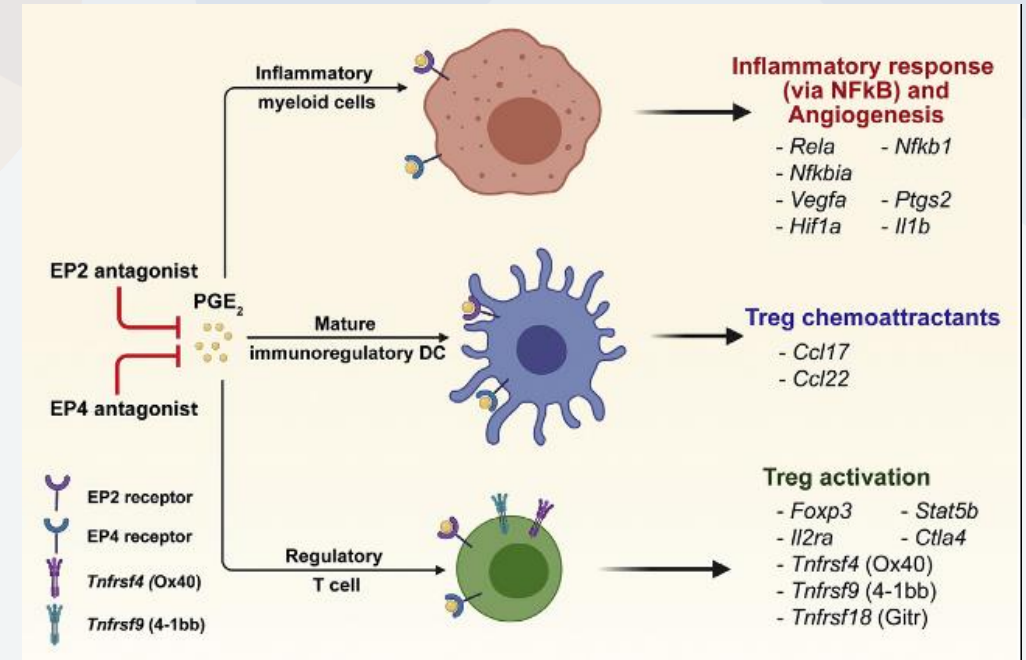


↑ TMEにおける
PGE2・COX2
の上昇

がん細胞の残存
移動・浸潤
血管新生
免疫抑制

予後不良

EP4拮抗薬はどのように治療効果を発揮するか？



PGE2-EP4シグナルをブロックすると:

免疫抑制の低減
TMEの抑制

抗原提示の向上

T細胞/NK細胞の
活性化

腫瘍の増殖/転移
の抑制

EP4拮抗薬の分子プロファイル

広範な文献のディープマイニングによりリード化合物を同定

EP4拮抗薬の創薬戦略

- 目標: 低用量(100mg以下)で高い受容体占有率(24時間でCmin > IC90)を示す強力なEP4選択的拮抗薬の同定
- SBDDを活用してベストインクラスの薬剤を同定
- 公開されている豊富なプロスタノイド構造と、変異誘発を行ったStaR®から、ホモロジーモデルを構築
- 文献・特許のディープマイニングにより新規リガンドをデザイン

EP4拮抗薬の競合状況

E7046 +/-ペムブロリズマブ(Ph1b)



Grapiprant +/-ペムブロリズマブ(Ph1 & 1b/2)



BMS-986310/ONO-4578 +/- ニボルマブ(Ph1 & 1b/2a)



TPST-1495 +/-ペムブロリズマブ(Ph1)



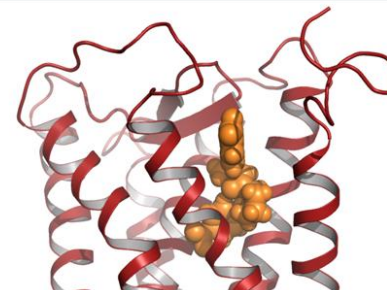
HTL0039732



前臨床

Ph 1

Ph 2



当社のEP4拮抗薬の分子構造

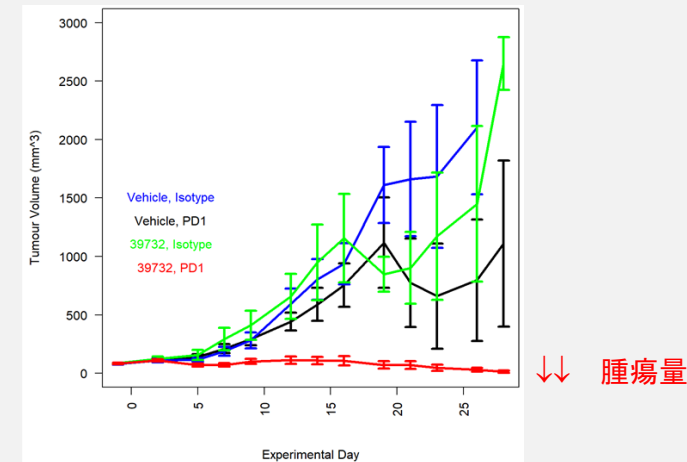
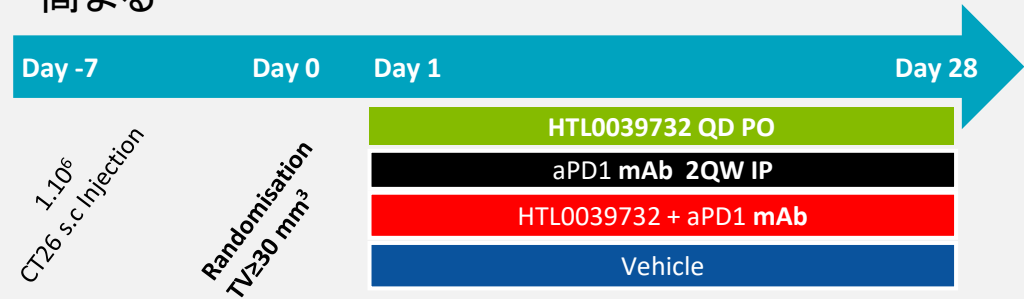
当社のEP4拮抗薬HTL0039732の分子プロフィール

EP4拮抗薬HTL39732の分子プロフィール

- ✓ 高い有効性
- ✓ EP2作用に対して高い選択性
- ✓ 優れたin vitro安全性プロフィール
- ✓ 優れたin vitro ADME特性
- ✓ 優れたPKプロフィール (Cl: low、T1/2:long)
- ✓ 低用量で高い受容体占有率

αPD1抗体との相乗効果を示す

PGE2過剰発現の腫瘍においてEP4を阻害することにより、免疫監視機能が回復し、チェックポイント阻害剤の効果が高まる



まとめと今後の方向性

- 当社は、独自の StaR®プラットフォームと構造ベース創薬により新規の強力なEP4拮抗薬HTL0039732を開発
- HTL0039732は、免疫チェックポイント阻害剤(CPI)、標的治療薬、化学療法および放射線療法との併用で固形がんの治療に幅広く使用される可能性がある

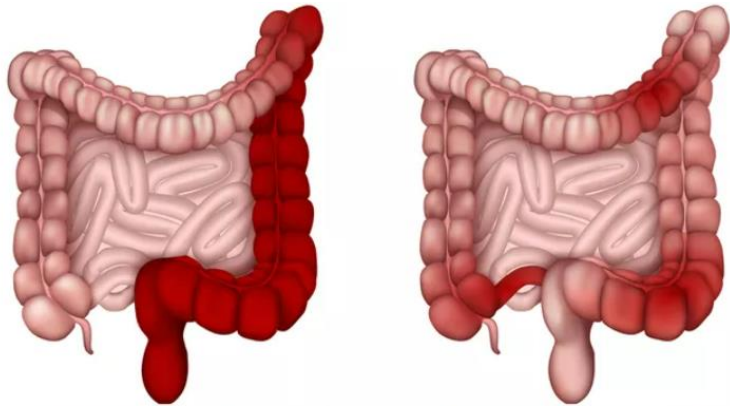
The screenshot shows a press release from Sosei Heptares dated July 22, 2022. The headline is "Cancer Research UK and Sosei Heptares sign agreement to advance cancer immunotherapy candidate into clinical trials". A key bullet point states: "HTL0039732 is a novel EP4 antagonist with potential to treat a wide range of cancers in combination with other immunotherapies". The text below provides details about the agreement, the drug's mechanism of action as an EP4 antagonist, and the clinical trial's focus on various cancer types. It also includes quotes from the Director of Cancer Research UK and Sosei Heptares' President, Matt Barnes, expressing their excitement about the collaboration.

- 臨床試験およびライセンス契約に基づき、Cancer Research UK の Centre for Drug Development が新規選択的 EP4 拮抗薬 HTL0039732 の第 I / II a 相臨床試験の資金拠出、デザインおよび実施を担います。
- HTL0039732 は、マイクロサテライト安定性 (MSS) 大腸がん、胃食道がん、頭頸部がん、去勢抵抗性前立腺がんなど、様々ながんに効果を発揮することが期待されています。

IBD治療薬としてのEP4作動薬の可能性

IBDとは?

炎症性腸疾患 (IBD)



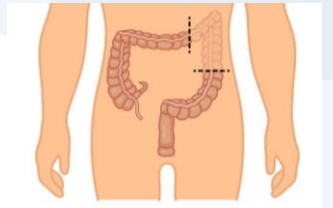
潰瘍性大腸炎



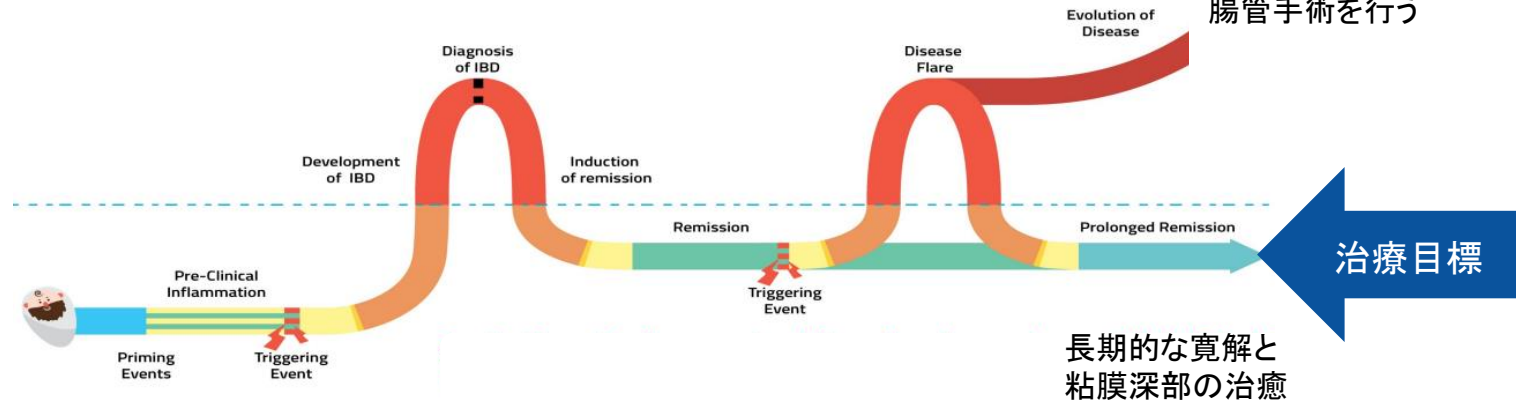
クローン病

IBDの典型的な病態進行

病状は再燃と寛解を繰り返す



コントロール不能な炎症の場合は腸管手術を行う



免疫をターゲットとする現在の標準療法とは差別化できる可能性

多くの抗体医薬品等が存在するもののIBDにはアンメット・ニーズが存在する

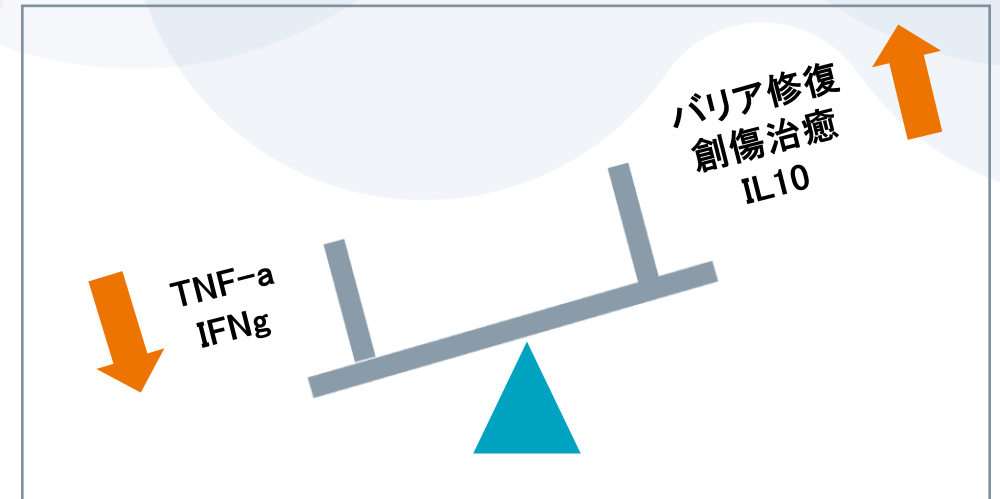
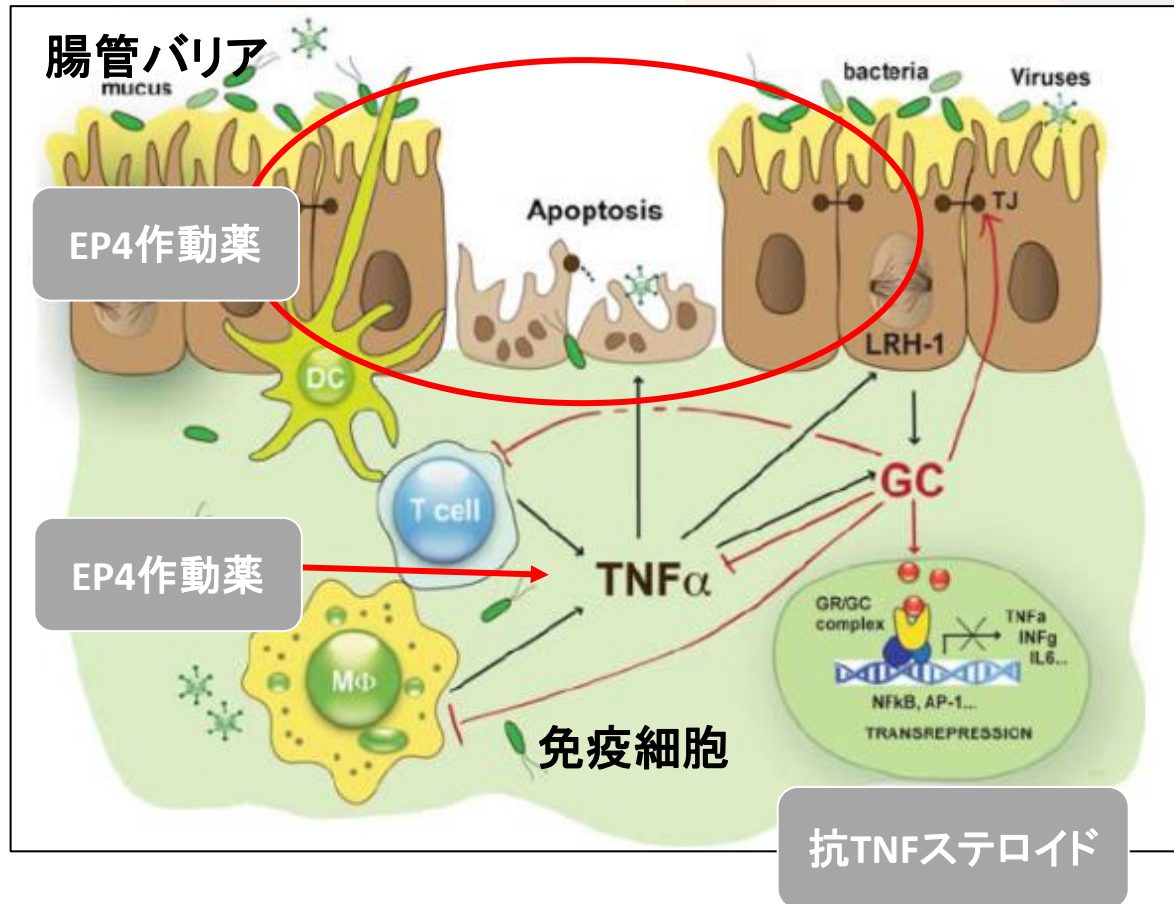
		レミケード	ヒュミラ	シンポニー	エンタイビオ	ステラーラ
製造者		Janssen/Merck	AbbVie	Janssen/Merck	Takeda	Janssen
メカニズム		抗TNF	抗TNF	抗TNF	抗-a4b7	抗IL12/IL23
寛解率: 導入期	プラセボ	15%	9.3%	9.5%	5.4%	7%
	実薬	39% (W8)	16.5% (W8)	17.8% (W6)	16.9%	19%
寛解率: 維持期	プラセボ	17%	8.5%	15.4%	15.9%	26%
	実薬	35% (W54)	17.3% (W52)	28.6% (W52)	41.8%	45%
主な安全性情報 (FDAの警告)		枠囲み警告 (Boxed warning)	枠囲み警告 (Boxed warning)	枠囲み警告 (Boxed warning)	PML事例を 警告	感染症、悪性腫瘍、 RPLS、肺炎事例に 対する警告

PML = 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy); RPLS = 可逆性後白質脳症症候群 (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

IBDにおけるEP4作動薬の有用性

腸管バリアの修復と再生が促進するという、作用メカニズムの仮説

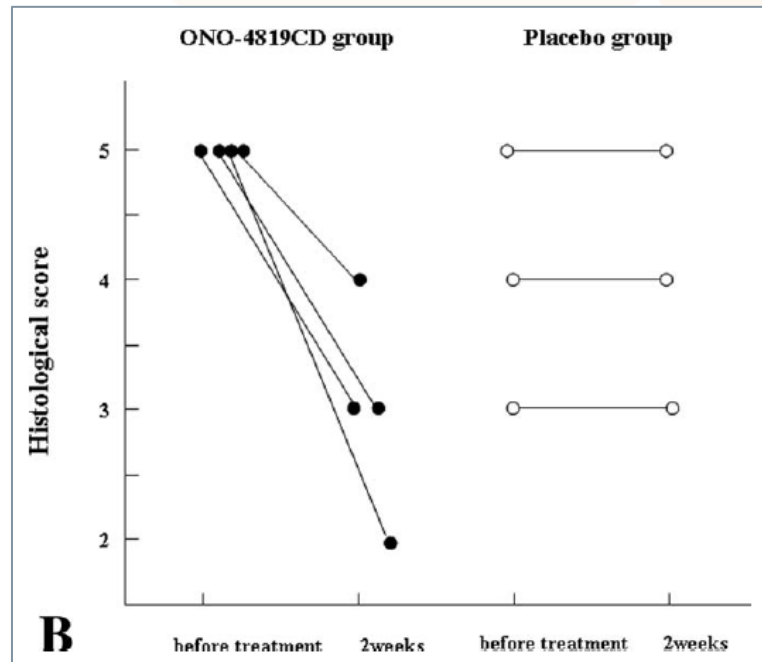
EP4作動薬は強力な抗炎症活性を示し、
腸管バリアの修復と再生を促進する



- EP4作動薬は、現在の標準治療とは異なる、新規の作用機序
- 抗TNF製剤などの併用療法により、IBDの治療効果を高める可能性がある

EP4作動薬ONO4819-CDの潰瘍性大腸炎(軽度・中等度)の治療結果

ONO-4819またはプラセボ投与後の疾患活動性指数および病理組織学的スコアの推移



- プラセボ対照無作為化第Ⅱ相試験
- アミノサリチル酸系薬剤で効果がない、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の患者対象

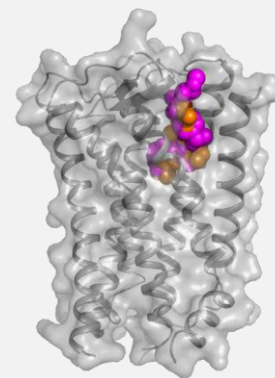
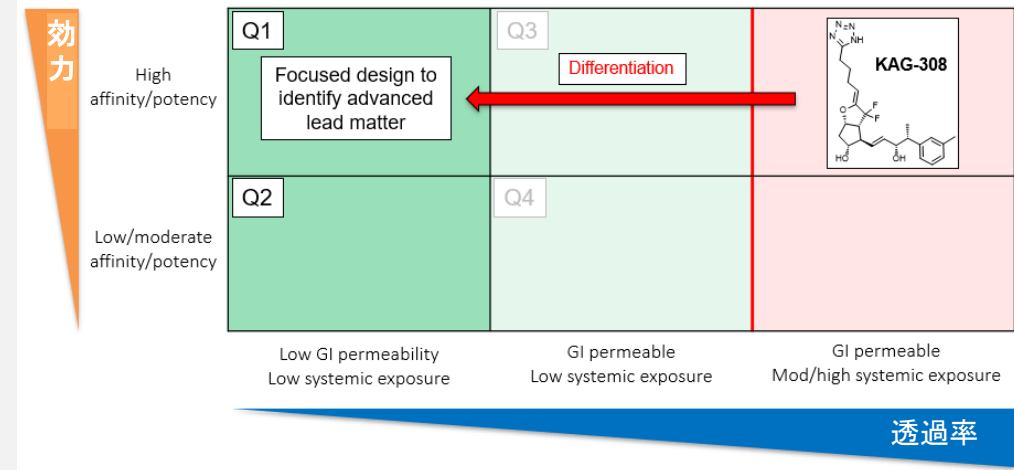
ONO-4819CD投与群では、投与後2週間で組織学的な初期の有効性が確認された

当社のEP4作動薬プログラムは腸から吸収されにくい

EP4作動薬の創薬戦略

- **目標:** 消化管での吸収を制御し、全身への曝露が少ない強力な選択的EP4経口作動薬の同定
- 吸収を最小化するために、SBDDを用いて分子を最適化
- 優れたin vitro薬理活性と選択性を有する新規EP4作動薬の同定
 - KAG308と比較して優れたEP選択性
- 優れた物理化学的特性とDMPK特性を有し、全身曝露を最小化するプロファイルを有する
 - 全身曝露量と内腔内薬物分布の点で明確な差別化

当社化合物の化学的特性と差別化



競合他社の状況:

KAG308 (科研製薬)

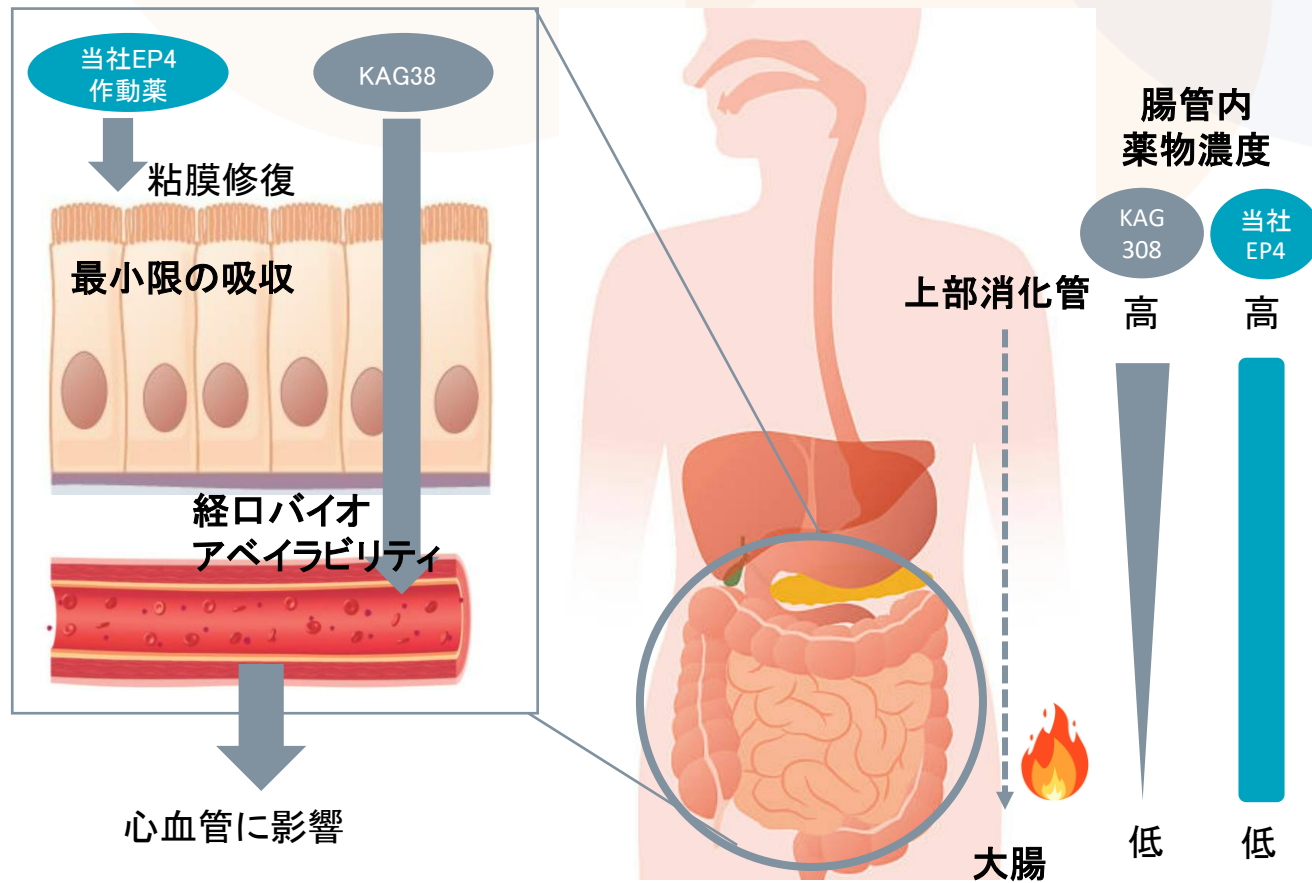
- 適応: 潰瘍性大腸炎
- 活動停止中*
- 経口

ONO-4819CD (小野薬品工業)

- 適応: 潰瘍性大腸炎
- 開発中止
- 静脈注射

* 出所: Global Data

腸から吸収されにくいことで、IBD治療の新しいアプローチとなりえる



	ONO4819	KAG308	当社EP4作動薬
投与経路	静脈注射	経口	経口
透過性		透過する	低
全身への暴露	有	有	最小限の吸収
効力	+	+++	+++
EP選択性		+	+++
大腸組織内濃度	+	+	+++



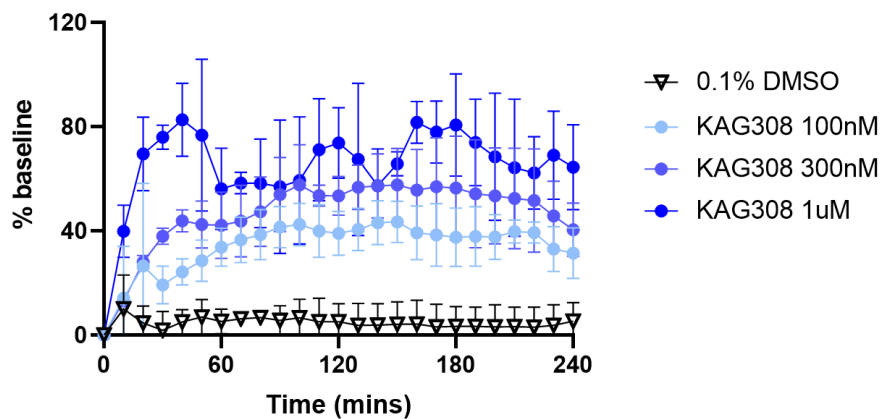
腸管粘膜透過制限型の新規EP4作動薬の創生に成功
 高親和性、強力な完全作動薬、優れたEP受容体選択性
 透過性が低く、経口吸収が少ない
 良好なin vivo有効性
 良好なin vitro安全性プロファイル

当社のEP4作動薬はin vivoで腸管バリア機能を改善し、大腸炎を改善

マウスのオルガノイド



マウスの腸管オルガノイド

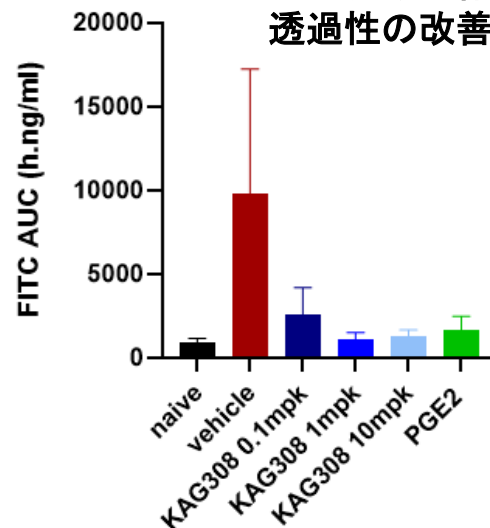


*NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬

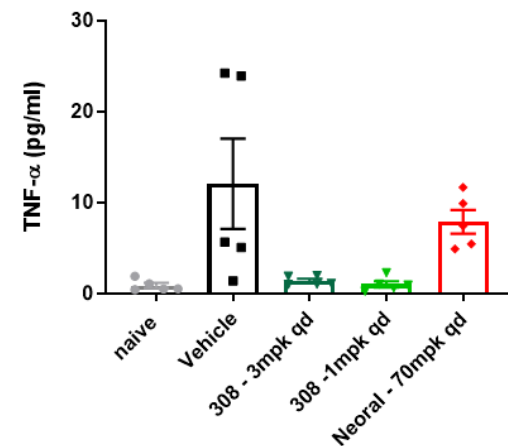
EP4作動薬は腸管バリアの保護作用を示し、強力な抗炎症作用を示す



NSAID*による消化管障害モデルにおける消化管透過性の改善



DSS大腸炎モデルにおける抗炎症作用



まとめ

- **当社は高い有効性、選択性、優れた化学的特性を持つ2つの高品質リード化合物の開発に成功**
 - 独自のStaR®プラットフォームを活用した構造ベース創薬
 - EP4は、異なる治療領域に応用可能な有望なGPCRターゲット
- **がん免疫治療法としてのEP4拮抗薬:**
 - Cancer Research UK(英国王立がん研究基金)との提携に成功(2022年)
 - HTL0039732は、十分な有効性を持ち、低用量での経口投与が期待される高親和性EP4拮抗薬分子
- **炎症性腸疾患(IBD)治療を対象としたEP4作動薬**
 - 腸から吸収されにくい新規EP4作動薬
 - 炎症を起こした腸の上皮を修復し、免疫介在性障害を軽減する可能性がある
 - 既存の標準治療との差別化



4

質疑応答



SOSEI HEPTARES

〒102-0083

東京都千代田区麹町2-1

PMO半蔵門11F

The Steinmetz Building

Granta Park, Cambridge

CB21 6DG

United Kingdom

North West House

119 Marylebone Road

London NW1 5PU

United Kingdom