

株主通信

2018年3月期第2四半期（2017年9月30日時点）



株主の皆様へ

‘そーせいグループは
グローバルに医薬
品開発に取り組む
日本発バイオ医
薬品企業です。’

Peter Bains
代表執行役社長CEO



- 1996年3月** 元 スミスクライン・ビーチャム（現：グラクソ・スミスクライン）、グローバルマーケティング
- 2001年1月** 元 グラクソ・スミスクライン、シニア・ヴァイスプレジデント、
インターナショナルコマーシャルディベロップメント
- 2010年1月** Syngene International社、社外取締役
- 2010年6月** そーせいグループ株式会社、社外取締役
- 2015年2月** Syngene International社の取締役兼CEO
- 2016年6月** そーせいグループ株式会社、代表執行役社長CEO
(2016年4月：COO)

‘当社は、バイオテクノロジー分野で日本初となるグローバルリーディングカンパニーを目指しています。’

バイオテクノロジー産業において、日本を拠点とするグローバルリーディングカンパニーになること目指し、新しい革新的な医薬品を研究・デザイン・開発して患者さんに届けることをミッションとして、1990年に「そせい」は設立されました。現在、当社はこのミッション遂行の途上にあります。

当社は、特許権で守られているGたんぱく質共益受容体(GPCR) StaR®技術を中心とする自社独自の強力な基盤技術をもとに、GPCRをターゲットとした革新的な新規医薬品を開発するための構造解析に基づく医薬品設計（構造ベースドラッグデザイン：SBDD）アプローチに大改革をもたらしています。例えば、X線結晶構造解析法に加え、医薬品開発過程において低温電子顕微鏡（Cryo-EM）の利用を始めました。Heptares社の共同創設者でありノーベル賞受賞者のRichard Henderson博士によって共同開発された、この素晴らしい技術を用い、より大きい多タンパク質複合体を深く理解することに成功しています。StaR®は、X線結晶構造解析法とCryo-EMの両技術を補完的に活用して、最も詳細な構造情報を得ることを可能にします。構造解析に関する知見が深まることで、当社の研究者による、GPCRを標的としたより安全で効果的な候補薬の設計がしやすくなります。

当社は現在、大手製薬会社と提携に至った複数の治療分野（神経系疾患、がん、代謝性疾患、その他希少性疾患など）における候補薬と、当社独自で開発を進める候補薬からなる、広範で深いパイプラインの開発を飛躍的に進展させています。主な臨床開発プログラムには、アルツハイマー病の対症療法を目的とした候補薬（アラガン社と提携）、がん治療を目的とした「がん免疫療法」（アストラゼネカ社と提携）、レビー小体型認知症（DLB）を対象とした第2相臨床試験を日本国内において計画中の候補薬が含まれています。また、当社独自の研究開発能力が高まっていることもあり、世界の大手製薬会社やバイオテクノロジー会社（テバ社、ファイザー社、第一三共株式会社、ペプチドリーム社、Kymab社など）は大きな関心を寄せています。

2017年下半年と2018年は、次の3つの主要な優先事業に焦点を合わせています

1. 提携に至った全プログラムの臨床開発が前進するよう支援し続けます。
2. 世界をリードするStaR® GPCR創薬エンジンを活用して、DLBを対象とした日本における開発プログラム（第2相臨床試験を計画中）によってリードされる自社開発候補薬から成る独自のパイプラインを拡張し、今後2年間にわたってさらに6つのプログラムの臨床入りを推進します。
3. 当社の事業能力を強化すると同時に、ビジネスモデルの進化を加速させる機会を高めて企業価値の向上に努めます。



Peter Bains
代表執行役社長CEO



上半期におけるそーせいグループのビジネスのハイライト

‘2017年上半期は、そーせいにとって大きく前進する機会となりました。多くの主要ビジネス分野で重要な進歩を遂げました。’

当社は短期間のうちに、日本を拠点とする優良な新興バイオテクノロジー企業として成長しました。そのビジネスモデルの軸は、患者さん向けの革新的な医薬品を研究・デザイン・開発することにあります。これまでのところ2018年3月期は、当社が大いに飛躍した年となり、引き続き事業目標の遂行に取り組んでいます。2018年3月期上半期のハイライトは次の通りです。

- 当社は、アラガン社/アストラゼネカ社/テバ社と提携に至った全てのGPCRプログラムは顕著な飛躍を遂げ、当期上半期中に財政的ないくつかの目標を達成しました。これらのプログラムを通じて、当社のStaR®技術とSBDD能力の妥当性が実証され続けています。最初の3つの開発候補は無事に臨床試験へと進み、これまで1つの臨床試験も中止に至ったものではありません。当社のM1プログラムとA2Aプログラムは現在、患者さんを対象にした後期第1相臨床試験に進んでいます。
- また、自社GPCR候補薬の優れたパイプラインの拡張にも取り組んでいます。上半期決算発表会では、今後、2年間にわたり最大6つの候補を臨床試験に移すことを目指していくとお知らせしました。自社GPCR候補薬からなるパイプラインは、日本におけるレビー小体型認知症（DLB）プログラムであるHTL0018318によってリードされることとなります。2018年後半に、第2相臨床試験（安全性および有効性の確認試験）の開始を目指しています。
- Heptares Zurich社の統合を完了させ、当社のGPCR創薬エンジンはGPCRの安定化の分野において継続して世界をリードしています。その結果として、SBDDによって、革新的で優れた候補薬を含む前臨床パイプラインの研究開発を再び活性化することが可能になります。
- 口腔カンジダ症治療薬SO-1105の開発を完了し、製造販売承認申請をPMDAに提出しました。2018年中の承認取得を期待しています。

ノバルティス社とのCOPD治療薬に関するライセンス契約により、今後数年間にわたるロイヤリティ収入の増加を見込んでいます。促進要因としては、米国市場以外の国々における継続的な売上成長、2016年にノバルティス社から米サビオン社へライセンス供与後に米国市場の売上が増加、審査中で承認待ちの状況である中国市場の売上、喘息治療薬の後期開発プログラムから得られる潜在的な売上が挙げられます。



ビジネスモデル

経営資源の最適な配分を実現する戦略的フレームワーク

価値最大化の最適な実現に向けて



特定の疾患領域、地域における自社による商業化実現という最終目的に鑑みつつも、各医薬品毎の特性に合わせた最適な戦略を実践

¹ Stabilized receptor technology
² Structure-based drug design

主要な戦略的イニシアチブ

戦略面では、当社ビジネス・パイプライン双方を強化する投資と交渉を完了しただけでなく、海外における資金調達においても大きな成功を収めました。

- 世界最先端技術である小分子活性化RNA (saRNA) 企業・MiNA Therapeutics社へ25.6%の戦略的投資を行いました。また、同社による進行性肝がんにおけるMTL-CEPBA (同社の有力候補薬) の第1相/後期第2相臨床試験から今後得られるデータを評価することを条件として、同社株式100%を買収するオプションも取得しています。成功すれば、MTL-CEPBAは、短期間のうちに上市可能なオーファンドラッグを手にするにつな갑니다。また、MiNA社は、もう一つの重要な創薬エンジンとなりうるかもしれません。当社は、共同研究の一環として、最大3億700万ユーロで数種類の化合物のライセンスをMiNAから獲得するというペーリンガー・インゲルハイム社の決定によって、当社の見通しが有望であるという自信を深めています。
- レビー小体型認知症 (DLB) を対象とした主要な選択的M₁作動薬を日本で開発・販売することを可能にする

ため、アラガン社との提携契約に関して重要な修正を行いました。DLBはアルツハイマー病に次いで2番目に多い認知症の種類であり、現在日本には100万人近くの患者さんがいます。認知症は日本にとって社会的・政策的な優先事項であるため、この非常に重要な分野における研究開発の最前線に立っていることを大変誇りに感じています。

- 2017年11月に海外機関投資家に対する新株発行によるグローバルオファリングを実施、2億米ドル近くの増資を行いました。これにより当社のバランスシートが大幅に強化され、今後数年間にわたり戦略的なパイプラインへの投資を可能とする確固たる財政基盤を築くことができました。

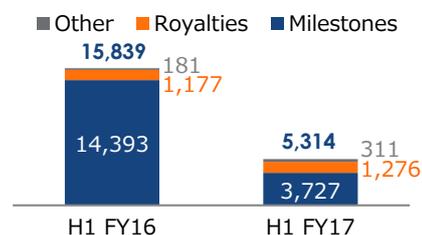
‘ビジネスへの投資と拡大’

Andrew Oakley
CFO

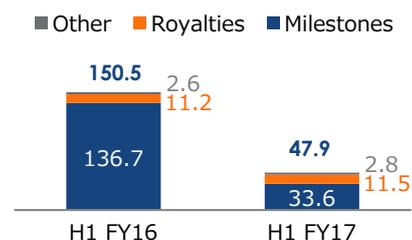


Revenues

日本円(百万円)



USドル (百万ドル)

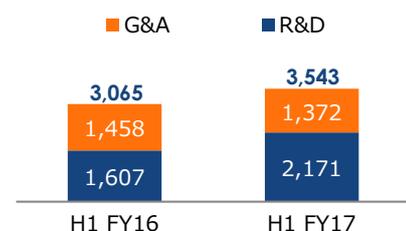


コメント

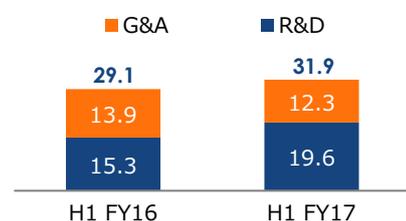
M _R プログラム	<ul style="list-style-type: none"> ムスカリン・プログラム：契約一時金マイルストーン収益125百万ドル（2016年度）
M ₄ SZ	<ul style="list-style-type: none"> M₄プログラム：第 I 相臨床試験における健常人への最初の投与に伴うマイルストーン収入15百万ドル
A _{2A}	<ul style="list-style-type: none"> A_{2A}プログラム：前臨床試験の良好な結果に伴う AstraZeneca社からのマイルストーン12百万ドル
CGRP	<ul style="list-style-type: none"> CGRP：Teva社のオプション行使による収益5百万ドル
COPD	<ul style="list-style-type: none"> COPD: Novartis社からのロイヤリティ収入は拡大（前年同期対比）

Cash Operating Expenditure

日本円 (百万円)



USドル (百万ドル)



コメント

研究開発費 (R&D)	<ul style="list-style-type: none"> 提携プログラムの後継品研究開発に係る投資費用 GPCR関連自社パイプラインへの投資費用 日本国内におけるDLB[*]プログラムに関する初期費用 JITSUBO社及びアクティブスファーマ社の非連結化
一般管理費 (G&A)	<ul style="list-style-type: none"> Allergan社との提携に関するアドバイザー費用（2016年度） オペレーション力向上を支えるコーポレート機能の強化 重要ポジションにおける人材確保

2017年度上半期の財務結果の概要



グループ全体で見ると、当社は2018年3月期上半期に力強い財務実績を残しました。

- 2018年3月期第2四半期連結累計期間のマイルストーン関連の収益は37億2,700万円となりました。前年同期に比べると107億7,200万円の減少となりました（対前年同期比74.3%減）。この主たる要因は、2016年4月にアラガン社と締結したライセンス契約に基づいた1億2,500万ドルの契約一時金の受領です。当第2四半期連結累計期間におけるマイルストーン関連の収益は、アストラゼネカ社/テバ社/アラガン社からの開発の進捗に伴うマイルストーンによるものです。
- 2018年3月期第2四半期連結累計期間の研究開発費は、対前年同期比5億6,400万円増加（対前年同期比34.0%増）、総額22億2,100万円に達しました。当第2四半期連結累計期間においては、研究開発費の94.6%が英国での事業に関連するものでした。この増加額の大半は、自社パイプライン開発の進捗を支援するための研究開発能力の拡大・拡張に充てられました。

前2017年3月期においてはアラガン社から1億2,500万ドルという多額の契約一時金を受け取りましたが、当2018年3月期においては同規模の計上はありません。自社独自のパイプラインの拡大にむけ集中して投資を増やし、結果的に対前

年同期比110億9,000万円減、4億9,800万円の損失を計上しました。

当期は、当社がこれまで経験したなかで最も多忙かつ先進的な半期であると言えます。成長戦略を遂行していくにあたり、当社は現在、これまで以上に良い環境にあると考えています。

当社は、日本発のバイオテクノロジー分野におけるリーダー企業となるべく成長を続けています。皆様からのこれまでのご支援に対し、心からの感謝をお伝えしたいと思います。

Andrew Oakley
CFO

スペシャルピック

アラガン社とのレビー小体型認知症（DLB）に関する契約変更について



2017年11月に当社は、アラガン社と2016年に締結したグローバルな研究開発・商業化に関する契約に関して、重要な変更を行いました。このたびの契約変更により、当社はHTL0018318を開発・販売するための日本における権利を取得しました。HTL0018318は、新規の選択的ムスカリンM₁受容体作動薬であり、レビー小体型認知症（DLB）の新しい治療薬となる可能性があります。

当社は、開発を始めるにあたって、2018年後半に第2相臨床試験（安全性および有効性の確認試験）を計画しています。日本を除くグローバルのDLBを対象としたHTL0018318を開発する権利は、アラガン社が保有しています。

この契約変更により、日本における独自の開発品を持つことは、当社にとって重要な意味を持っています。当社のDLBを対象とした開発と並行して、アラガン社はアルツハイマー病（AD）を対象としたHTL0018318を開発します。これまで得られた初期臨床試験の情報を共有することでDLB、ADの両疾患領域とも同時に開発を進めることができることはHTL0018318の開発・販売に大きく寄与するものです。また当社は、日本におけるDLB開発を行う過程、すなわち開発力の増強および販売されている製品の開発経緯の深い理解によって、ムスカリン受容体作動薬群の全体的な価値を大いに高めることができたと考えています。



レビー小体型認知症（DLB）について

レビー小体型認知症（DLB）はアルツハイマー病（AD）に次いで2番目に多い変性性認知症です。その特徴は、 α -シヌクレインと呼ばれるタンパク質の異常な蓄積により生じるレビー小体の存在です。これは、脳内の神経変性と炎症を引き起こし、行動機能・認知機能・運動機能に影響を及ぼします。DLBの症状の多くは、主にシナプス前（アセチルコリン産生）ニューロンの脱落により生じると考えられており、この脱落がADの場合よりも顕著であることが示されています。ADと同様にDLBでもシナプス後ニューロンとムスカリン受容体は維持されており、このことは、サブタイプ選択的M1作動薬と

いう当社のアプローチの妥当性を裏付ける重要な知見と言えます。

DLBは全ての認知症患者の約10~30%を占めています。DLBの診断技術と認知度が世界で最も高い日本では、DLB患者は現状で約92万人いると推定されており、人口の高齢化に伴ってさらに増加すると予想されています。

現在の治療

現在、米国および欧州で承認されたDLB治療薬は存在しませんが、日本ではアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（AChEI）であるドネペジル（Aricept®、エーザイ）が条件付きで承認されています。このような状況にもかかわらず、ADの軽度から中程度の症状に対して承認されている、ドネペジル（Aricept®）、リバステイグミン（Exelon®）、ガランタミン（Razadyne®）などのAChEIがDLBの認知/精神症状の標準治療として「適応外」で広く使用されています。

の高齢化により患者数が拡大すると予想されることから、特に日本においては、新規のDLB治療法に対する医療ニーズは緊急の課題と言えます。

当社は、日本でDLB分野に多大な投資をしていることを誇りとしています。これは、医療従事者・患者さんにとって明確な優先事項であるとともに、社会的・政策的な優先事項でもあります。

完全に承認された有効な治療薬がないことに加えて、人口

現状：DLB向けのムスカリンM1受容体作動薬プログラム

ムスカリン受容体は、複数の組織に存在するGタンパク質共役受容体（GPCR）の一群です。これらの受容体（特に脳内のM1）を刺激すると、AD患者の認知機能が向上することが証明されています。しかし、M1受容体を選択的に刺激する薬剤を開発する試みは、これまで失敗に終わってきました。その理由は、M2受容体とM3受容体の活性化により副作用が生じたためです。M2またはM3を活性化しない選択的M1作動薬は認知機能障害に関連する種々の疾病の治療薬として大いに期待されており、ブロックバスターとなる可能性を秘めています。

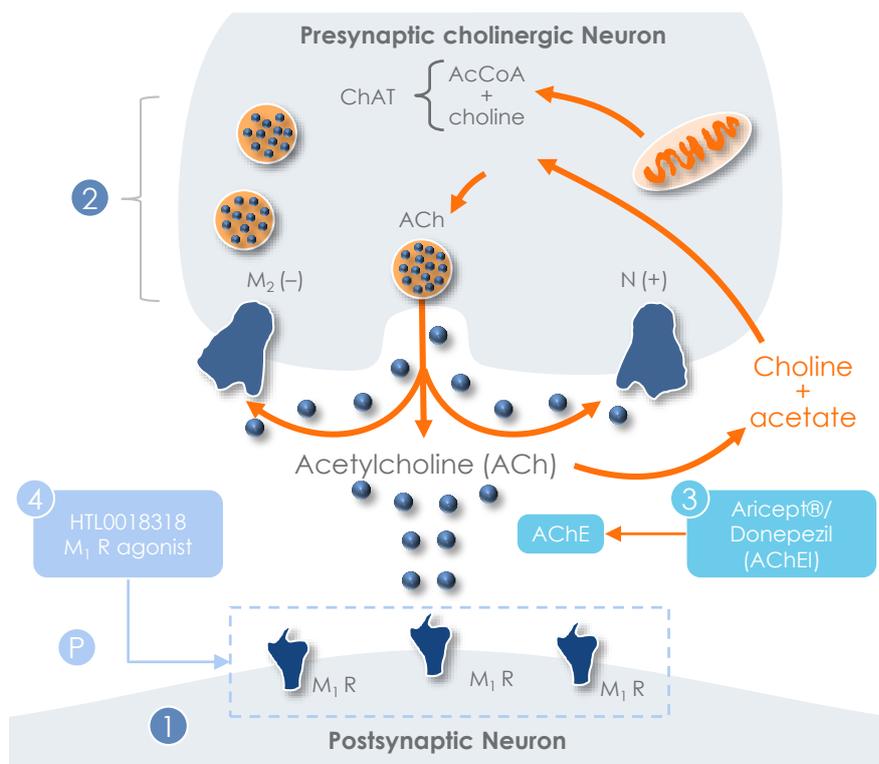
す。このため、シナプス後M1受容体による調節に不具合が生じ、正常な認知機能の維持が困難になります。これらのシナプス後M1受容体は、DLB患者においても正常なままであるため、アセチルコリンを必要とせずに、受容体を直接活性化できる分子は治療として有望と考えられます。

脳内のM1受容体の天然リガンドは、神経伝達物質アセチルコリンであり、そのレベルがDLB患者においては低下していま

HTL0018318の安全性・忍容性・薬物動態プロファイルは、前期第1相臨床試験で評価されました。その結果、選択的M1作動薬に期待される治療濃度域の広さに加えて、認知障害を治療する薬剤としてのHTL0018318の可能性を裏付ける強力な証拠が得られました。人種差を比較したブリッジング試験も完了し、この候補薬が日本人被験者にも適していることが実証されました。

HTL0018318: A novel approach for symptomatic treatment of DLB

- 1 大脳皮質及び海馬内のM1受容体はアセチルコリン (ACh) の認知作用において重要
- 2 認知症患者におけるコリン作動性ニューロンの減少は認知機能の低下を引き起こす
- 3 アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤 (例: Aricept) はAChの分解を抑制
 - 但し、上述アプローチの効果は、副作用の観点からの用量制限、及び疾患としての内因性AChの減少により限定的



4 M₁作動薬はアセチルコリン量に依存せずにM₁受容体を活性化

- StaR® 及びSBDDから導かれたHTL0018318はドネペジル対比優位な効能及び安全性を確保

HTL0018318: Highly selective M₁ receptor agonist derived from StaR® and SBDD

- Eli Lillyのxanomelineに関する臨床試験により、M₁受容体の活性は認知機能の改善に繋がることが判明¹
- 但し、xanomelineはM₂/M₃受容体も同時に活性化してしまう事により、循環器系及び消化器系の副作用を伴った為、開発を中止
- HTL0018318 はムスカリン M₁ 受容体への高い選択性を持つ強力な作動薬であり、M₂/M₃への選択性は極めて限定的
- StaR®技術を活用したSBDDアプローチにより、当社はM₂ & M₃ 受容体を活性化しない医薬候補品を設計・開発



HTL0018318は標準療法と異なるメカニズムを有し、DLB患者に対し、最適な対症的効果をもたらすポテンシャルを持つ

出所: Internal analysis

¹ Bodick, et. al. "Effects of Xanomeline, a Selective Muscarinic Receptor Agonist, on Cognitive Function and Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease" Arch Neurol. 1997;54@465-473

株式の状況

(2017年9月30日時点)

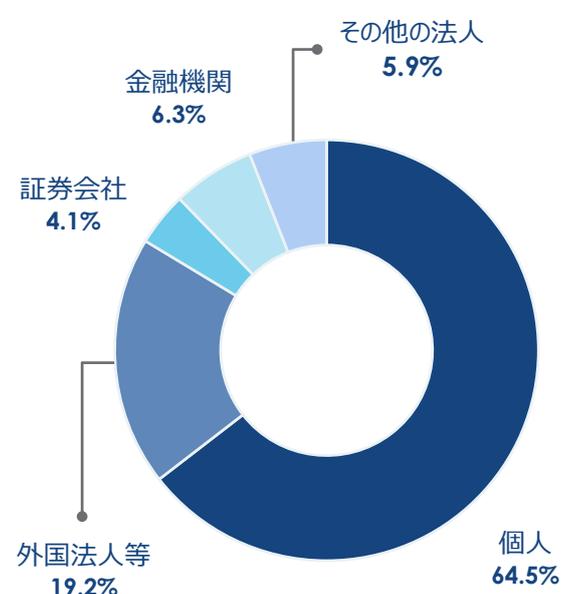
株式状況

発行可能株式総数	37,344,000株
発行済株式総数	16,979,984株 ¹
株主数	23,845名

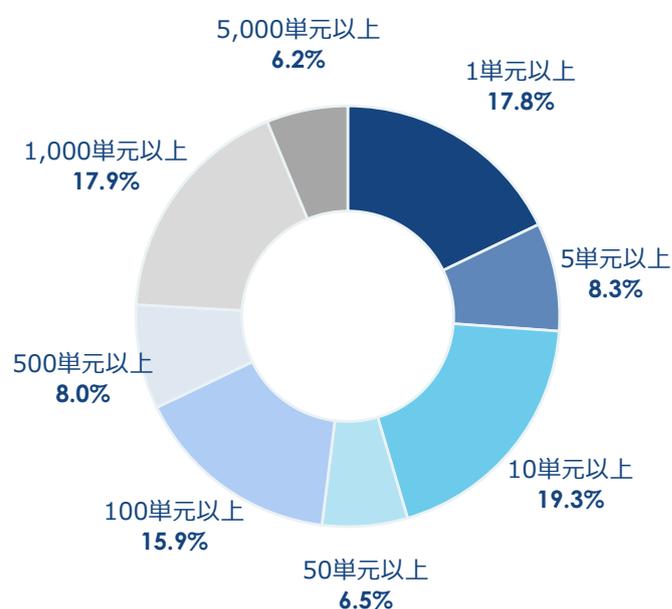
大株主状況

株主名	持株数(株)	持株比率(%)
五味 大輔	1,050,000	6.18
ファイザー製薬株式会社	471,284	2.77
日本トラスティ・サービス信託銀行株式会社(信託口)	439,800	2.59
田村 真一	284,100	1.67
TAIYO HANEI FUND, L.P.	272,900	1.60
NOMURA PB NOMINEES LIMITED OMNIBUS-MARGIN (CASHPB)	231,200	1.36
日本マスタートラスト信託銀行株式会社(信託口)	213,700	1.25
STATE STREET BANK AND TRUST COMPANY 505019	201,300	1.18
BNY GCM CLIENT ACCOUNT JPRD AC ISG (FE-AC)	175,956	1.03
GOLDMAN SACHS INTERNATIONAL	153,928	0.90

所有者別株式分布状況



所有株数別分布状況



¹ 11月の国際ショナルオファリングにおいて2,070,000新株発行の後、株式総数は、2017年12月31日 現在19,049,984株となります。

所在地

そせいグループ株式会社

東京都千代田区麹町2-1 PMO半蔵門11F

ロンドンオフィス :

2nd Floor, London BioScience Innovation Centre
2 Royal College Street
London NW1 0NH United Kingdom

www.sosei.com

HEPTARES THERAPEUTICS

BioPark, Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AX United Kingdom

Grabenstrasse 11a,
CH-8952 Schlieren Zürich,
Switzerland

www.heptares.com