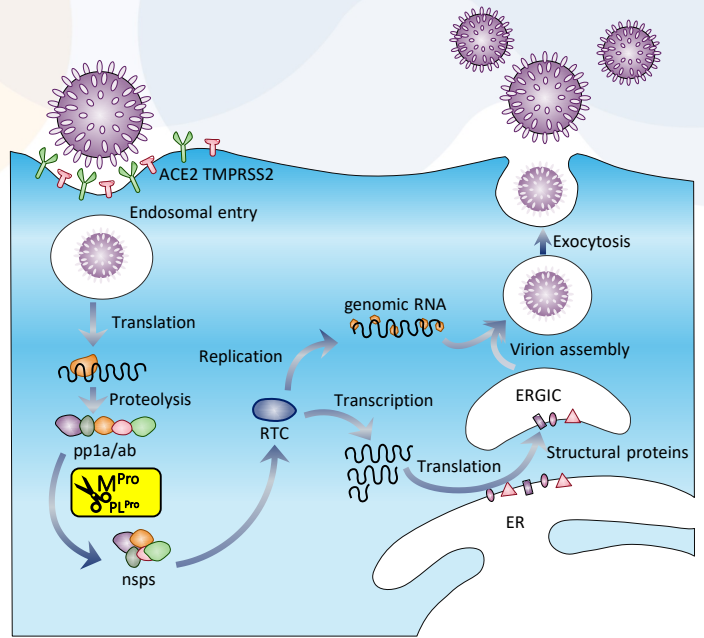


SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(Mpro)は、重複するポリタンパク質pp1aとpp1abを切断して、ウイルスのライフサイクルに必要な機能性タンパク質(酵素)を形成します。RdRpやnsp13などのウイルス複製に不可欠な酵素は、事前のタンパク質分解なしでは完全に機能することができないことから、Mproはウイルス複製サイクルの重要な酵素として位置付けられており、Mproを阻害することで、感染性ウイルス粒子の産生を停止させ、疾患の症状を軽減する可能性があります。近縁種のSARS-CoVやMERS-CoVのMpro構造と阻害剤から得られた知見を利用することができるため、Mproは抗SARS-CoV-2創薬の最も魅力的な標的の1つとされています。これらの活性部位は構造的類似性が高く、コロナウイルス全般に有効な治療薬開発に役立つ可能性があります。



概要 | SARS-CoV-2および関連したヒトコロナウイルスのデザインに大きな進展



SARS-CoV-2 を標的としたSBDD創薬

主要目的: COVID-19治療薬開発において経口剤として最適化可能な化合物をデザインすること。

二次目的: MProプロテアーゼの構造類似性の高さを利用して、より広範なコロナウイルスおよびその他の関連ウイルス感染によって引き起こされる疾患を治療するための経口剤をデザインすること。



創薬

標的とするMproの阻害剤の設計には当社の構造ベース創薬(SBDD)を活用し、3つの化合物シリーズに焦点を当てています。そのうち、現在最も進んでいるシリーズ3はSyngene Internationalとの緊密な協力により実施されており、同社は重要な化合物の化学合成、酵素阻害スクリーニング、および薬物動態の特性評価をサポートしています。当社はインシリコドラッグデザイン、タンパク質生産、X線による構造解析を行い、構造ベース創薬と化合物結合の生物物理学的特性の特定を担当し、プログラム全般にわたり協力企業と連携を図りながら進めています。

ターゲットとする製品プロファイル

SARS-CoV-2ウイルス感染症治療のための1日1回または2回の経口剤。陽性の検査結果が出た直後から最大2週間の投与。関連するヒトコロナウイルスおよびウイルスが関係する感染症へも幅広く応用できる可能性を持つ製品。

プログラムの進捗

2020年4月20日のプロジェクト開始以来、3つの化合物シリーズで優れた進捗が見られました。経口剤への最適化に適しているリード化合物を同定しています。

次のステップ

臨床試験への進捗を加速するためのパートナーを特定。

プログラム協力企業

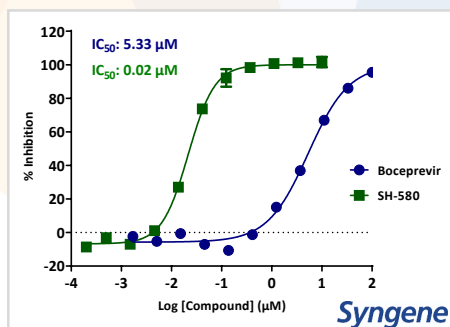
主要な結果

酵素アッセイ (SARS-CoV2-MPro および関連プロテアーゼ) を共同研究者と迅速に確立

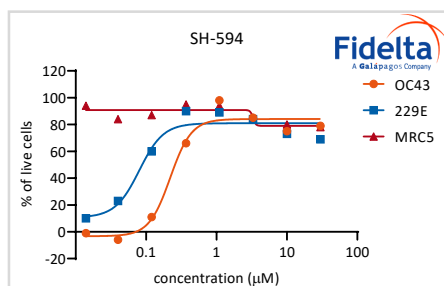
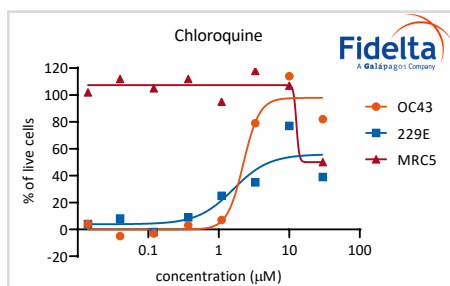
- 主要文献/承認済プロテアーゼ阻害剤をベンチマークとするアッセイ
- ボセプレビル (HCVプロテアーゼ阻害剤) を標準アッセイとして使用。Mpro活性を調節するSBDDの一部は、このスクリーンフォールドに対する構造的洞察から得た

細胞ベースの抗ウィルスアッセイの開発が完了

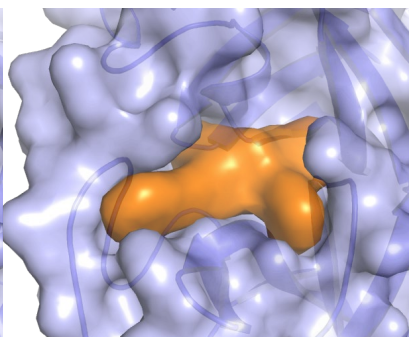
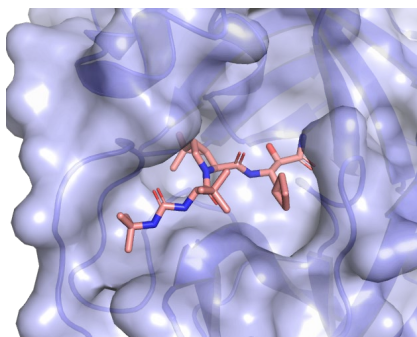
- HCoV-OC43, NL63 および 229E アッセイの初期データは優れた効力を示している
- 主要化合物のSARS-CoV2複製阻害アッセイ実施の予定



シリーズ3の化合物SH-580はSARS-CoV-2 Mプロテアーゼの阻害剤としてボセプレビルよりもinvitroで100倍以上強力であり、さらなる最適化に適した化合物である



シリーズ3の化合物SH-594はさまざまなヒトコロナウイルスに対してクロロキンよりもはるかに高い抗ウイルス活性を示している



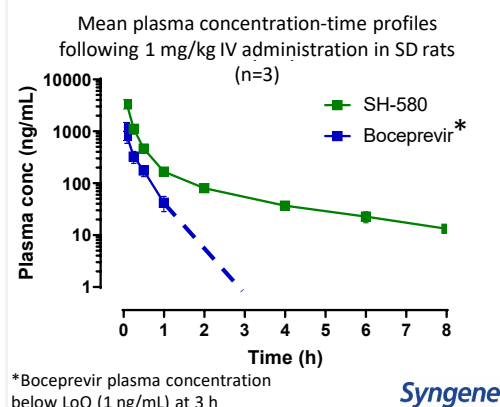
構造ベース創薬 (SBDD) は当社独自に進めている本プロジェクトの要となっています。

初期の設計には公開されている構造を利用し、さらに高解像度の結晶構造を少なくとも1つ独自で得ることで、各化合物シリーズの構造を解明しています。

SBDDにより明らかにされたボセプレビル (左、ピンク色部分 PDB ID: 6WNP) に結合したSARS-CoV-2 MPro (左、青色) の結晶構造と、当研究で最も進んでいる化合物シリーズのひとつに結合したSARS-CoV-2 MProの結晶構造 (非開示: 右、オレンジ色)。これらは、SBDDがより優れた効力と薬物特性を持つ阻害剤の設計・最適化を可能にすることを示しています。

最も進んだシリーズから得られた有望なPKの結果

SH-580とそれに関連するシリーズは、ボセプレビルよりもin vitroクリアランスが低いことから、ウイルスを阻害するために非常に重要であるin vivoクリアランスと血漿中曝露量がより優れていることを示しています。SH-580は、市販薬のボセプレビルに匹敵する経口バイオアベイラビリティ (生物学的利用能) を備えており、シリーズ内のバイオアベイラビリティを改善するための明確で構造的に有効な戦略が実施されています。



Cl 52 mL/min/kg
t_{1/2} 0.25 hr

STRUCTURE-BASED
DRUG DESIGN

Cl 11 mL/min/kg
t_{1/2} 2.82 hr

COVID-19 の治療薬候補としてSH-580 は最適化に適した化合物であり
経口投与可能な治療薬の創製に大きな可能性をもたらす



GPCR創薬および
初期開発の
世界的リーダー

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

日本に軸足を置き
英国ケンブリッジに
最新R&D施設を構える
バイオテクノロジー企業

東証マザーズ上場
(証券コード: 4565)



160+

グローバル
従業員数



75+

博士号取得
人員数



200+

掲載論文数



500+

グローバル
特許件数



300+

構造解析数

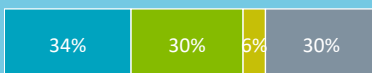
事業概要 | 比類ない技術により新規治療薬候補を創出し開発パイプラインを拡充

疾患領域の専門性を強化

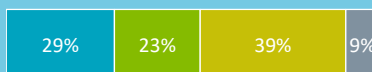
当社グループは複数の疾患領域における広範なパイプラインを構築しています。

- 神経疾患
- 免疫疾患
- 消化器系疾患
- その他

前臨床・初期開発段階のプログラム



探索・基礎研究段階のプログラム



プラットフォーム技術

当社グループは、StaR®(Stabilized Receptor:安定化された受容体)と名づけた強力なプラットフォーム技術を独自に開発し、業界で初めて実用的で安定化した受容体を用いた強力な構造ベース創薬(SBDD)を可能にしました。

創薬

独自のStaR®/SBDDプラットフォーム技術を活用し、既知および新規のGPCRターゲットに対してより優れたメカニズムで作用する治療薬候補を開発しています。高い生産性を誇る創薬エンジンにより、過去10年で24の高品質な前臨床開発候補品を特定し、7つの治験薬を創製しました。この比率は、業界水準を大きく上回ります。

初期開発

当社グループは、英国と日本にそれぞれ初期開発チームを確立しています。現在、臨床・非臨床を含め複数のプログラムが、自社ならびに大手グローバル製薬企業との提携により進捗しています。

パイプライン

製品/プログラム	モダリティ	適応	提携先	契約条件など
上市製品				
シーブリ®	低分子	COPD	NOVARTIS	ロイヤルティ
ウルティプロ®	低分子	COPD	NOVARTIS	ロイヤルティ
エナジア®	低分子	喘息	NOVARTIS	ロイヤルティ
オラビ®	低分子	口腔カンジダ症	FUJIFILM	製品販売
第Ⅱ相				
A _{2A} 拮抗薬(併用)	低分子	転移性去勢抵抗性前立腺がん	AstraZeneca	導出
M ₁ 作動薬 ¹	低分子	DLB(日本)	SOSEI HEPTARES	自社開発
第Ⅰ相				
A _{2A} 拮抗薬	低分子	固形がん	AstraZeneca	導出
M ₁ 作動薬	低分子	アルツハイマー型認知症	abbvie	導出
M ₄ 作動薬	低分子	アルツハイマー型認知症	abbvie	導出
GLP-1作動薬	低分子	2型糖尿病/肥満	Pfizer	導出
CCR6拮抗薬	低分子	炎症性腸疾患	Pfizer	導出
mGlu ₅ NAM	低分子	物質使用障害	Tango Bio	アセット特化型企業
SSTR ₅ 作動薬	ペプチド	内分泌疾患	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
前臨床				
単一ターゲット	低分子	代謝性疾患・その他	Pfizer	導出
GLP-1拮抗薬	ペプチド	内分泌疾患	非開示	ライセンスオプション
CXCR4抗体	抗体	がん免疫	kymab	共同開発
CGRP拮抗薬	低分子	片頭痛	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
H4拮抗薬	低分子	アトピー性皮膚炎	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
EP4拮抗薬	低分子	がん免疫	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
GPR35作動薬	低分子	炎症性腸疾患	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
GLP-2作動薬	ペプチド	腸疾患	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
GPR52作動薬	低分子	神経障害	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
PAR2	抗体	アトピー性皮膚炎	SOSEI HEPTARES	自社開発(未提携)
探索				
複数ターゲット	低分子/高分子	複数の適応	Genentech	導出
複数ターゲット	低分子/高分子	複数の適応	Takeda	導出
複数ターゲット	低分子	複数の適応	Pfizer	導出
単一ターゲット	低分子	炎症性疾患	abbvie	導出
単一ターゲット	ペプチド	炎症性疾患	Hesperian	共同開発
オレキシン作動薬	低分子	ナルコレプシー	Orexia	アセット特化型企業
オレキシン作動薬	低分子	ナルコレプシー	INEXIA	アセット特化型企業

事業開発



当社グループはサイエンスの最先端に挑む企業として世界的に認知されており、これまでに30以上の異なるGPCRターゲットにおいて300以上の構造を解明しています。広範で未開拓のGPCRターゲットの内、従来は創薬不可能とされてきたものについても、当社グループのStaR®技術とSBDDプラットフォーム技術を用いることで、合理的な創薬を可能にしています。当社グループの戦略は、この世界有数のプラットフォーム技術の活用に注力し、革新的な製薬・バイオテクノロジー企業にとって魅力的な高品質の新規医薬品候補を創出することです。

お問合せ

東京本社
ロンドンオフィス
研究開発施設
IR
提携・ライセンスのご相談

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-1 PMO半蔵門11F
North West House, 119 Marylebone Road, London NW1 5PU, United Kingdom
Steinmetz Building, Granta Park, Cambridge CB21 6DG, United Kingdom
IR@SoseiHeptares.com
BusDev@SoseiHeptares.com