

# ムスカリン作動薬プログラムの権利返還について

StaR®/SBDD技術により精密にデザインされた選択的ムスカリンM<sub>4</sub>、M<sub>1</sub>およびデュアルM<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>作動薬

# 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る。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。

# エグゼクティブ・サマリー

## 1

### ムスカリン作動薬プログラムの全世界の権利が当社グループに返還

- 本決定はアッヴィ社のパイプライン戦略によるもので、ムスカリン作動薬プログラムのいかなる有効性・安全性・その他のデータとも無関係
- 当社グループは開発中のすべてのプログラム、関連するすべての知財、前臨床・臨床データを取得。その中には臨床試験データとSBDD<sup>1</sup>技術から得られた知見を活用した、新たな化学構造を持つ次世代のムスカリン作動薬パイプラインも含む

## 2

### プログラムをレビューしつつ、再提携に向けた取り組みを開始

- 「年間2~3件の高価値な提携を実行する」という当社の戦略に従い、他社との再提携に向けた取り組みを進めるべく、これらのプログラムの早期の開発に注力
- 当社は返還されたプログラムを再提携した複数の実績を保有
  - シャイアー社から返還されたA2aをアストラゼネカ社に再導出
  - テバ社から返還されたCGRPプログラムをバイオハイブン社に再導出

\*1. Structure Base Drug Discovery : 構造ベース創薬

# エグゼクティブ・サマリー (続き)

## 3

### 第I相試験での良好な安全性・忍容性から、ムスカリンM<sub>4</sub>作動薬、ムスカリンM<sub>1</sub>作動薬の魅力を確認

- ムスカリンM<sub>4</sub>およびM<sub>1</sub>受容体は、精神障害・認知障害の治療に有効な標的
- M<sub>4</sub>作動薬(HTL16878)は、若年/高齢の健常者を対象とした第Ia相試験を完了し、ヒトでの安全性・忍容性を確認。統合失調症、アルツハイマー認知症(AD)およびその他の神経疾患の治療に革命を起こす、ファースト・イン・クラスの医薬品となる可能性
  - 2016年のアラガン社への導出以前、当社グループは臨床POCの取得のしやすさから、M<sub>4</sub>作動薬(HTL16878)の最初の適応症として統合失調症を検討しており、再度この適応症に集中
- M<sub>1</sub>作動薬(HTL18318)は、患者を対象とした第Ib相試験を完了。ヒトでの安全性・忍容性とAD患者の認知症状への効果を示し、M<sub>1</sub>受容体が創薬ターゲットとしても適切であることも確認
  - 権利の返還に伴って当社グループで毒性試験のコントロールが可能となり、その結果が2021年前半に判明予定
  - 上記と並行し、新しい化学構造を持つ次世代の選択的M<sub>1</sub>作動薬の前臨床試験を開始



# ムスカリン作動薬プログラムのグローバルな研究開発・販売権が当社グループに返還 アッヴィ社のパイプライン戦略によるもので安全性・有効性データとは無関係

アッヴィ社のパイプライン戦略による決定

ムスカリンプログラムは、病態進行を抑止する  
アプローチではなく、新しい対処療法となる可能性

大手製薬企業同士の買収/合併に伴う  
パイプラインの再編は、  
製薬業界ではごく一般的

## AbbVie Completes Transformative Acquisition of Allergan

NORTH CHICAGO, Ill., May 8, 2020

- Creates biopharmaceutical company with leadership positions in key therapeutic areas: Immunology, Hematologic Oncology, Neuroscience, and Allergan Aesthetics
- Robust portfolio of on-market and pipeline assets well-positioned for sustainable long-term growth
- Provides immediate scale and profitability to AbbVie's Growth Platform (ex-Humira)
- Elects Thomas C. Freyman to its Board of Directors

## Assembly Biosciences Regains Worldwide Rights to Microbiome Gastrointestinal Development Programs

-- Process to explore strategic alternatives underway --

June 18, 2020

## AbbVie and Allergan Announce Agreements to Divest Brazikumab and Zenpep

Jan 27, 2020

AstraZeneca (NYSE: AZN) will acquire brazikumab

Nestle (Swiss: NESN) will acquire and take full operational ownership of Zenpep

アッヴィ社のパイプライン戦略に伴い、ムスカリンプログラムの権利が当社グループに返還

# ムスカリン作動薬プログラムのグローバルな研究開発・販売権が当社グループに返還 研究開発が進展し、選択的ムスカリン作動薬のポートフォリオが導出時よりも強化

開発中のすべてのプログラムと、関連するすべての知的財産権、前臨床・臨床データを取得

新たに見出された化学構造を持つ次世代の選択的ムスカリン作動薬パイプラインを含む

StaR/SBDDプラットフォームによりデザインされた特許取得済みのM<sub>4</sub>作動薬、M<sub>1</sub>作動薬、M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>作動薬のバックアップ化合物が前臨床入り

プログラム	化合物	ステージ
M <sub>4</sub> 作動薬	HTL16878	Ph 1
	非開示	前臨床
M <sub>1</sub> 作動薬	HTL18318	Ph 1
	HTL9936	Ph 1
	非開示	前臨床候補選択
	非開示	探索
	非開示	探索
M <sub>1</sub> / M <sub>4</sub> デュアル作動薬	非開示	前臨床候補選択

アラガン社から55百万ドル超の研究資金が提供されたことで、新しい化学構造を持つ次世代の選択的ムスカリン作動薬パイプラインを含む、さらに拡大・強化されたポートフォリオが返還

注: 青字は現在前臨床試験中か、前臨床試験開始段階にあるもの

# 返還に伴い当社グループの戦略に沿ったプランが構築可能

再提携に向け、ムスカリン作動薬プログラムの開発を進展

専門コンサルタントのサポートも含め、前臨床・臨床データを早急にレビュー中

レビュー結果が判明次第、優先度の高いプログラムに集中し、新たな価値の変曲点を目指す

年間2～3件の価値の高い提携を目指す戦略に沿って、選択したプログラムを近い将来に再提携

返還されたプログラムから新たな価値を創出した確固たる実績 (A2a, CGRP)

A2a 拮抗薬

Shire

2012年

返還

sosei  
HEPTARES

再提携

AstraZeneca

2015年

CGRP 拮抗薬

teva

2015年

返還

sosei  
HEPTARES

再提携

biohaven  
pharmaceuticals

2020年

ムスカリン  
作動薬

Allergan

2016年

返還

sosei  
HEPTARES

再提携予定

???

当社グループには返還されたプログラムを再提携した複数の実績があり、ムスカリン作動薬プログラムについても、再提携のパートナーになりうる企業とのコンタクトを直ちに開始

sosei  
HEPTARES

# 患者にとって革新的薬剤となる可能性

ムスカリンM<sub>4</sub>およびM<sub>1</sub>受容体は精神障害・認知障害の治療への有効性が確立した標的

ムスカリンM<sub>4</sub>およびM<sub>1</sub>受容体はそれぞれ精神障害・認知障害の治療に有効な標的

25年以上にわたる大手製薬会社の取り組みにもかかわらず、選択的オルソステリック作動薬\*の創薬は非常に困難

~2000万

統合失調症



全世界の患者数

~5000万

認知症

\$8180億

社会的コスト



認知症のコスト

1.1%

全世界のGDP比

M<sub>4</sub>/M<sub>1</sub>選択的作動薬のキサノメリンは、統合失調症・認知症患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験でPOC (Proof of Concept)を確立

Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia

Anantha Shekhar<sup>1</sup>, William Z Potter, Jeffrey Lightfoot, John Lienemann, Sanjay Dubé, Craig Mallinckrodt, Frank P Bymaster, David L McKinzie, Christian C Felder

Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease

N C Bodick<sup>1</sup>, W W Offen, A I Levey, N R Cutler, S G Gauthier, A Satlin, H E Shannon, G D Tollefson, K Rasmussen, F P Bymaster, D J Hurley, W Z Potter, S M Paul

末梢性ムスカリンM<sub>2</sub>およびM<sub>3</sub>受容体に作用しない  
ムスカリンM<sub>4</sub>および/またはM<sub>1</sub>受容体作動薬は革新的薬剤となる可能性

\*オルソステリック作動薬: 受容体のリガンド結合部位と同じ部位に結合するメカニズムを持つ作動薬  
出典: 世界保健機関



# M<sub>4</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

ムスカリン作動薬プログラムの可能性がKaruna社とCerevel社の進捗で裏付けられつつある



## KarXT (M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>作動薬、M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>拮抗薬)

## CVL-231 (M<sub>4</sub> PAM)

### KarXT: Proprietary lead product candidate



Sources: Bodick et al. 1997, Shekhar et al. 2008



RATIONALE FOR KarXT | 10

### Cerevel's Selective M<sub>4</sub> Modulation: A Compelling and Differentiated Approach to Drive Antipsychosis

#### M<sub>4</sub> Selectively Impacts Brain Functions

Other Muscarinic Receptors	Potential Effect	M <sub>4</sub> Muscarinic Receptor
-	Antipsychosis	✓✓
✓✓	Cognition	✓
✓✓	GI Side Effects	-
✓	Cardiovascular	✓

#### Receptor Subtype Selectivity Offers Potential Improvement

Xanomeline (M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>) data from Schizophrenia and Alzheimer's patients show targeting muscarinic receptor impacts brain function  
*But development limited by GI and CV side effects*

Karuna's KarXT creatively addresses this by adding trospium to Xanomeline to offset side effects  
*Non-selective approach*

M<sub>4</sub> Knock-out mouse data suggests M<sub>4</sub> receptors drive the antipsychotic activity of Xanomeline  
*M<sub>1</sub> receptors believed to contribute to worrisome side effects*

CVL-231: Highly Selective Once-daily (QD) M<sub>4</sub> PAM

>800X more selective for M<sub>4</sub> over M<sub>1</sub>, 3 and 5

>390X more selective than for M<sub>2</sub>



Source: 1. Shekhar et al. Am J Psychiatry, Vol 165, Aug 2008, N=20. 2 active and 3 placebo-arm patients discontinued the study, none due to adverse events.  
2. Bodick et al. Arch Neurol, Vol 54, Apr 1997, N = 343. 52% of patients in high-dose arm discontinued treatment due to adverse events.

© Cerevel Therapeutics Holdings, Inc. 13

Karuna社のKarXT<sup>1</sup>とCerevel社のCVL-231<sup>2</sup>により、投資家と医薬品業界は精神障害・認知障害治療におけるムスカリン作動薬プログラムの可能性を再認識

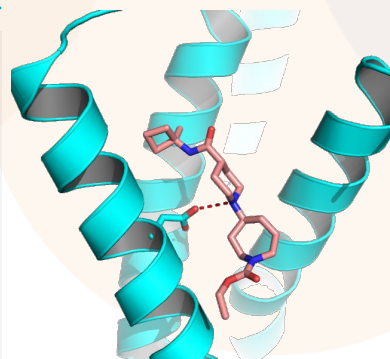
1. KarXTはキサノメリン(ムスカリンM<sub>1</sub>/M<sub>4</sub> 選択的作動薬)と塩化トロスピウム(ムスカリンM<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>拮抗薬)の組み合わせ 出典: Karuna Therapeutics会社説明資料(2020年12月) [LINK](#)  
2. CVL-231は選択的ムスカリンM<sub>4</sub> ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM) 出典: Cerevel Therapeutics会社説明資料(2020年11月) [LINK](#)



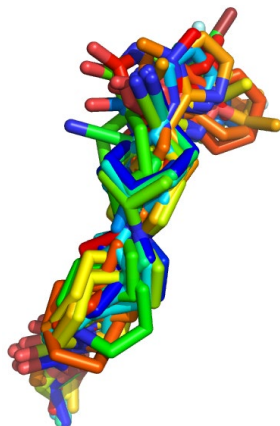
## M<sub>4</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

M<sub>4</sub>作動薬プログラムは統合失調症に対する次世代、ファースト・イン・クラスの治療薬となる可能性

当社グループは独自の  
StaR<sup>®</sup>技術を駆使しムスカリン  
受容体を作動薬構造で安定す  
る結晶構造解析法を開発



化合物群の構造から得られた  
詳細により受容体サブタイプに  
わたって相互作用と親和性の  
調整が可能



HTL16878

統合失調症および認知症の精神症状の  
治療のための選択的M<sub>4</sub>作動薬

- M<sub>4</sub>受容体の強力なオルソステリックアゴニスト
- 他のムスカリン受容体サブタイプに対して、優れた選択性を持つ
- 他のGPCRや創薬標的に対して、優れた選択性を持つ
- ターゲットへのアクセスを確保できる、優れた中枢移行性と薬物様特性(ターゲットエンゲージメント)

StaR<sup>®</sup> / SBDDにより精密にデザインされたM<sub>4</sub>作動薬プログラムはムスカリンM<sub>4</sub>受容体  
サブタイプに対して非常に選択性が高く、競合の開発品に対して差別化

# M<sub>4</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

統合失調症には大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在

ブロックバスターが  
生まれうる大きな市場規模

~2000万人

全世界の  
統合失調症患者数

限定的な有効性と重度の副作用  
にもかかわらず、ブロックバスター  
となる売上高の規模

\$100億+  
(2020年)



\$130億+  
(2026年)

ZYPREXA  
Olanzapine

Seroquel<sup>®</sup>  
quetiapine

ABILIFY<sup>®</sup>  
(aripiprazole)  
2, 5, 10, 15, 20, 30 mg tablets

ここ70年間イノベーションはない

現在の治療法も作用機序は  
1950年代と同様

第一世代

D2調整薬

非定型

D2/5HTデュアル  
調整薬

第二世代  
非定型

D2/5HTデュアル  
調整薬

Vraylar<sup>®</sup>  
(cariprazine) capsules

REXULTI<sup>®</sup>  
(brexipiprazole)

CAPLYTA<sup>®</sup>  
(lumateperone) capsules

HTL16878に大きな可能性



選択的M<sub>4</sub>作動薬



新しい作用機序のファースト・  
イン・クラスとなる可能性



より高い容認性



統合失調症の新たな治療の  
選択肢に対する大きなニーズ

現在の非定型抗精神病薬の重い副作用は、高い再発率、増悪、治療の中止を招き、  
新たな治療方法の誕生が強く望まれる

# M<sub>4</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

KarXTと CVL-231の開発が統合失調症を対象に進展



## KarXT (M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>作動薬、M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>拮抗薬)

KarXTは有望な新薬候補だが消化管への副作用あり<sup>1</sup>

### Summary of safety and tolerability

Well-tolerated with a discontinuation rate equivalent to placebo

#### Overall completion rate similar between KarXT and placebo (80%)

- The number of discontinuations due to TEAEs was equal in each treatment group (KarXT n=2; placebo n=2)
- All TEAEs were mild or moderate, with the exception of one serious AE: one patient on KarXT discontinued treatment, subsequently sought hospital care for worsening psychosis
- Most common AEs (≥5%) were all mild or moderate in severity and did not lead to any discontinuations
- BP and QTc similar to placebo; 5.5 bpm peak mean placebo-adjusted resting HR increase with downward trend after day 8; no syncope

#### Dose escalation on KarXT was high and similar to placebo

- Dose escalation based on tolerability
- 91% of KarXT subjects escalated to 125/30 KarXT (vs. 97% on placebo)
- 4% percent de-escalated back to 100/20 KarXT dose (vs. 1% on placebo)

#### Adverse Events (AEs) and Safety During the Treatment Period

	KarXT (n=89) number (%)	Placebo (n=90) number (%)
Patients with any treatment-emergent adverse events (TEAE)	48 (53.9%)	39 (43.3%)
Patients with a serious TEAE	1 (1.1%)	0 (0%)
Patient with a severe TEAE	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Patients with a TEAE leading to withdrawal	2 (2.2%)	2 (2.2%)
<b>AEs ≥ 5%</b>		
Constipation	15 (16.9%)	3 (3.3%)
Nausea	15 (16.9%)	4 (4.4%)
Dry mouth	8 (9.0%)	1 (1.1%)
Dyspepsia	8 (9.0%)	4 (4.4%)
Vomiting	8 (9.0%)	4 (4.4%)
Headache	6 (6.7%)	5 (5.6%)
Somnolence	5 (5.6%)	4 (4.4%)

Safety population received ≥1 dose study medication



EMERGENT-1 RESULTS | 24



## CVL-231 (M<sub>4</sub> PAM)

CVL-231は有望な新薬候補だが心血管への副作用の兆候あり<sup>2</sup>

*Cerevel's product candidates may cause undesirable side effects or have other properties that could delay or prevent their regulatory approval, limit the commercial profile of an approved label, or result in significant negative consequences following regulatory approval, if obtained.*

Undesirable side effects have been observed in Cerevel's product candidates to date. For example, in clinical trials of tavapadon, a dose-dependent increase in the frequency of nausea and headache was observed, with nausea, vomiting, dyskinesia, fall, fatigue, sleep disorder and tremors being the most common adverse events leading to discontinuation of tavapadon. **In clinical trials of CVL-231, some moderate treatment-emergent increases in heart rate and blood pressure were observed following single doses of CVL-231 (>10 mg), which may be due to CVL-231's activity on the M<sub>4</sub> receptor subtype and its subsequent reduction of striatal dopamine levels.**

KarXTとCVL-231には消化器や心血管への副作用があるにも関わらず、大きな期待を集める

<sup>1</sup> 出典: Karuna Therapeutics会社説明資料(2020年12月) [LINK](#)

<sup>2</sup> 出典: Cerevel Therapeutics Form S-1 Registration Statement(2020年11月) [LINK](#)



# M<sub>4</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

選択性の高いムスカリンM<sub>4</sub>作動薬はファースト・イン・クラスの治療薬となる可能性

## M<sub>4</sub>の選択性は脳機能に効果

M <sub>4</sub> ムスカリン受容体	可能性のある影響	その他のムスカリン受容体
✓✓	抗精神病	—
?	認知機能	✓✓
—	消化器への副作用	✓✓
?	心血管への副作用	✓

## 受容体サブタイプに対する選択性による改良の可能性

統合失調症およびアルツハイマー病の患者におけるキサノメリン(M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>)に関するデータはムスカリン受容体を標的とすることによる脳機能への効果を示す

**消化器・心血管への副作用により開発に制約**

KarunaのKarXTはトロプシウム(M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>拮抗薬)を加え、消化器・心血管への副作用を相殺することでこの問題に対応

**非選択的アプローチ**

CerevelのCVL-231はM<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>5</sub> (>800x)およびM<sub>2</sub> (>390x)よりもM<sub>4</sub>に対する選択性が高いポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)

**しかし、治療下で発現した中程度の心拍数の上昇を確認**

HTL16878

非常に選択性の高い  
ムスカリンM<sub>4</sub>作動薬

HTL16878はキサノメリンと比較して、M<sub>4</sub>に対する選択性が非常に高く、オルソステリック作動薬はPAMs (Positive Allosteric Modulators)とは全く異なるプロファイルを持つ

Source: Sosei Heptares Internal Data; Cerevel Therapeutics Company Presentation (November 2020) [LINK](#); Shekhar et al. Am J Psychiatry, Vol 165, Aug 2008. N=20. 2 active and 3 placebo-arm patients discontinued the study, none due to adverse events; Bodick et al. Arch Neurol, Vol 54, Apr 1997. N = 343. 52% of patients in high-dose arm discontinued treatment due to adverse events.



## M<sub>4</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

120名の健常人を対象とした試験で良好な安全性と忍容性が示された

- 健常人でのHTL16878の良好な第I相試験結果
- 統合失調症の患者に対しては低用量の投与で十分である可能性
  - CSFにおける遊離型薬剤濃度 (> pEC50)、EGG、事象関連電位 (EEG) のミスマッチ陰性電位 (MMN)、エピソード記憶テストなどの薬力学的効果を観察
- 開発中の他のムスカリンモジュレーターと比較し、より優れた忍容性と治療指標を示す可能性

### 第Ia相試験 (NCT03244228)

1日2回の経口投与を最大7日間実施  
有効性が期待される用量で、  
若年層で高い安全性と忍容性

- 89名の若年健常者 (男性)
- 31名の高齢健常者 (男性、女性)
- 深刻な有害事象なし
- ムスカリン性の副作用無し
- 心血管にわずかな影響が観察されるケースもあるものの、統合失調症に対して有効性が期待される容量で最大7日間投与した場合においても、許容可能なレベルとみられる (KarXTと同様)

HTL16878はM<sub>4</sub>受容体のオルソステリック作動薬の認知機能への明確な作用を示す  
開発計画の詳細を今年後半に開示予定

# M<sub>1</sub>作動薬は革新的薬剤となる可能性

HTL18318の進捗状況と、バックアップとなる次世代M<sub>1</sub>作動薬

HTL18318はヒトの安全性と忍容性が高く、加えて標的としてのM<sub>1</sub>の有用性、患者の認知機能改善を示した

- 効果があると考えられる投与量で安全性と忍容性が高く、副作用もほぼ発生しなかった
- アルツハイマー病の患者を対象とした第Ib相試験(NCT03456349)から、M<sub>1</sub>がアルツハイマー病の標的として有効であり、患者の認知機能改善を示すデータが得られた
  - HTL18318はドネペジルに上乗せした用量漸増試験において、28日間の投与での良好な忍容性を示し、アルツハイマー病患者での認知促進と、神経精神症状への潜在的な効果の両方の兆候があった(統計的有意を目的とはしていない試験)
- HTL18318は前臨床試験とは別のサルを対象での長期毒性試験で希少な腫瘍が見られたため、引き続き自主的に臨床試験を中断中
- 臨床試験では画像診断を含む広域な検査が行われたが、懸念となる点は見られなかった
- サルで見出された毒性についてはさらに調査を行った後、今後、開発方針を確定させる予定

## 次世代M<sub>1</sub>作動薬の開発も同時に進展

- HTL18318の毒性の調査と並行して、新たな化学構造を持った次世代M<sub>1</sub>作動薬の開発を進める
- 複数の次世代M<sub>1</sub>作動薬が、2021年の前臨床試験開始に向けて前進中

新たな化学構造を持った、次世代M<sub>1</sub>作動薬の開発を進展中  
今後の分析結果を踏まえ、遅くとも2021年内にどのM<sub>1</sub>作動薬を優先して開発するか決定

# サマリー

1

ムスカリン作動薬プログラムの全世界の権利が当社グループに返還

2

プログラムをレビューしつつ、再提携に向けた取り組みを足元から開始

3

第I相試験での良好な安全性・忍容性から、ムスカリンM<sub>4</sub>作動薬、ムスカリンM<sub>1</sub>作動薬の魅力を確認

## 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