



そーせいグループ株式会社

日本に軸足を置いたグローバルなバイオ企業を目指す

R&D Day

2015年6月24日

www.sosei.com

時間	テーマ	発表者
10:00 – 10:10	そーせいグループの概要	そーせいグループ 代表執行役社長 CEO、 田村眞一
10:10 – 10:30	Heptares社の概要	Heptares社 CEO、マルコム・ウィアー
10:30 – 10:50	構造ベースドラッグデザインの 3Dデモンストレーション	Senior Research Fellow、 ジョナサン・メイソン
10:50 – 11:10	アルツハイマー病、統合失調症適応の ムスカリン作動薬について	Heptares社 CMO、ティム・タスカー
11:10 – 11:20	ADHD、がん免疫適応のアデノシンA _{2A} 拮抗薬について	Heptares社 CMO、ティム・タスカー
11:20 – 11:30	偏頭痛適応のCGRP拮抗薬について	Heptares社 CMO、ティム・タスカー
11:30 – 11:35	Heptares社とJITSUBO社および アクティバス社とのシナジーについて	そーせいグループ チーフ テクニカル オフィサー、 望月昭典
11:35 – 11:40	将来の展望について	そーせいグループ 代表執行役社長 CEO、 田村眞一
11:40 – 12:00	質疑応答	

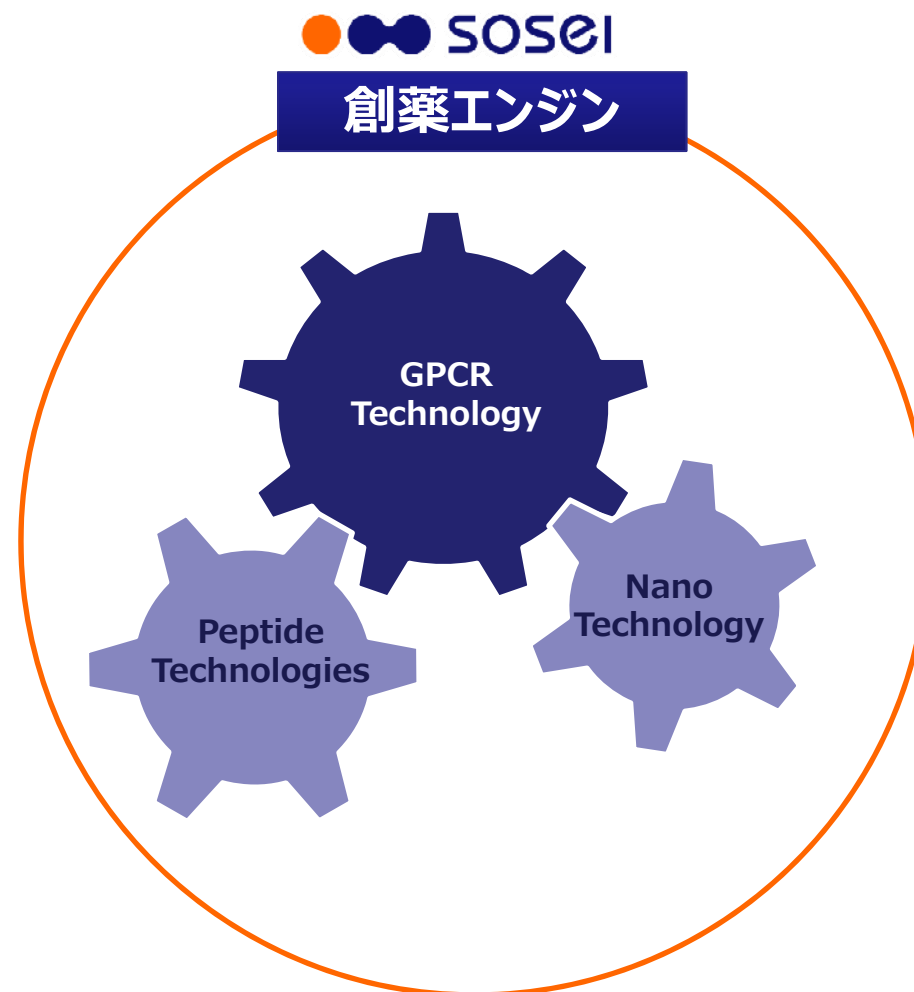
M&Aによる新たな創薬エンジンを獲得

✓ 持続的なパイプライン成長エンジン

✓ 基盤技術・パイプラインに基づくさらなる提携の可能性

✓ ワールドクラスの研究開発陣

✓ 既存技術とのシナジー効果も期待



M&A後のそーせいグループ

安定的な収益源



黒字維持可能な収益構造

革新的な
創薬エンジン



4つの技術の活用による持続的
パイプライン補充

高収益可能な
開発パイプライン



First in class/Best in classの
可能性を有する複数の開発品

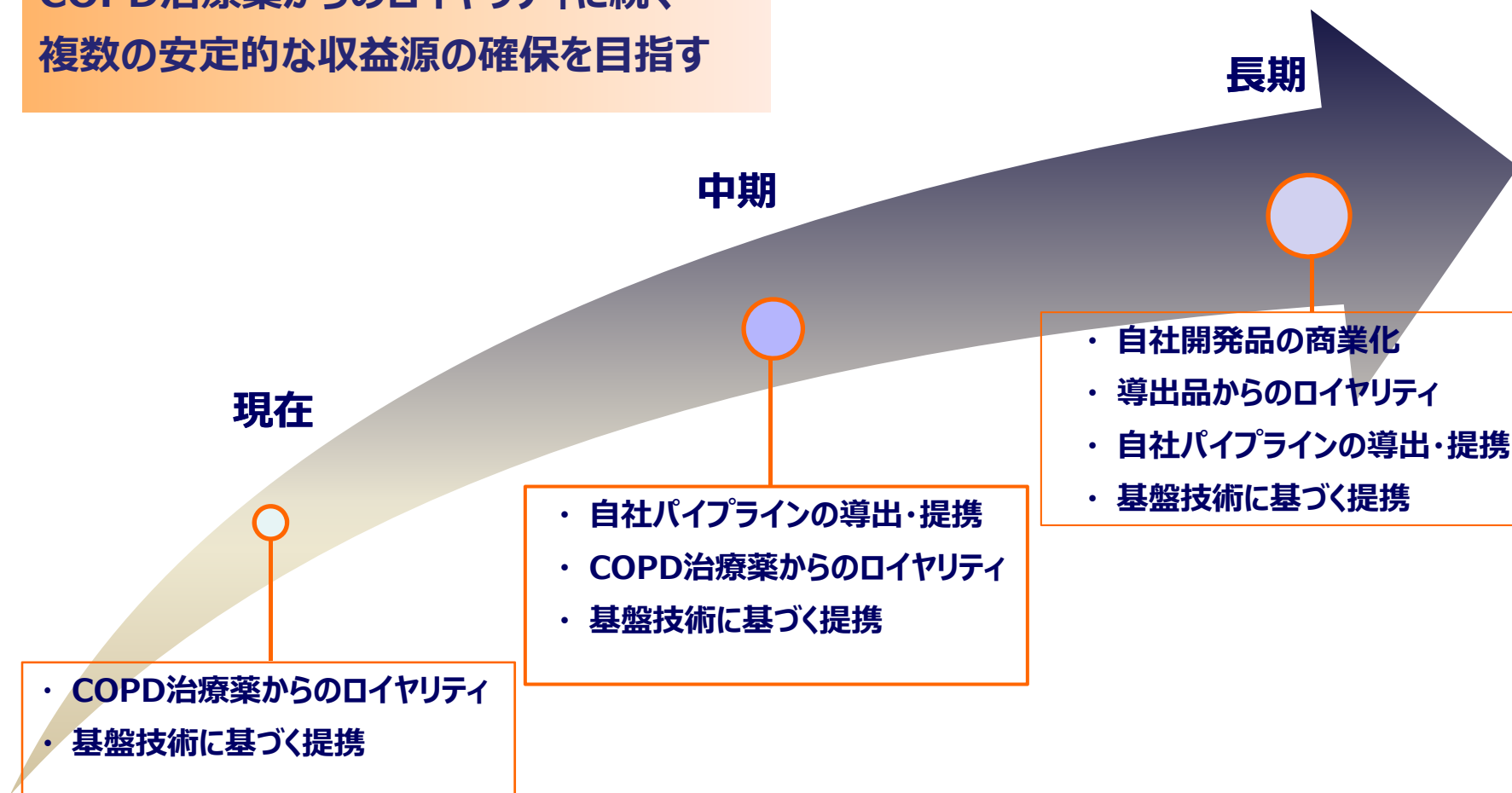
グローバルな
運営



優れたマネジメント陣、
強固なコーポレートガバナンス体制

ビジネス戦略

COPD治療薬からのロイヤリティに続く
複数の安定的な収益源の確保を目指す



パイプラインの状況

導出先が新規喘息治療薬QVM149を開発予定

COPD

LAMA

NVA237
Seebri®

- 欧州・日本等で既に承認・販売
- 米国では承認申請中
- 開発・販売マイルストーン総額**187.5**百万ドルの可能性
- 2026年までのロイヤリティ

LAMA/LABA

QVA149
Ultibro®

喘息

LAMA/LABA/ICS

QVM149

- 新規3剤併用吸入喘息治療薬
- ノバルティス社が2018年に承認申請を予定
- マイルストーン（P3開始、申請、承認時）
- 一定率のロイヤリティ

Heptares社 GPCR構造ベース創薬

Heptares社の発表者のご紹介

マルコム・ウィアー Ph.D
Heptares社の創業者、CEO
ソーせいグループ チーフR&Dオフィサー

元 **グラクソ・スミスクライン社**
モレキュラー・サイエンス・ディビジョン
ヘッド・オブ・バイオモレキュラー・
ストラクチャー・デパートメント

元 **インファーマティカ社、CEO**

2015年に2名のHeptares社のシニア・
リサーチャーと一緒にGPCR創薬への顕著な
貢献を称えられマルコム・キャンベル記念賞を
受賞

ジョナサン・メイソン Ph.D
Heptares社 シニア・リサーチ・フェロー
コンピュータ支援ドラッグデザイン(CADD)

元 **ルンドベック・リサーチ社**
ディビジョナル・ディレクター
アーリー・リード・ジェネレーション (ケミスト
リー) およびコンピューテーショナル・ケミスト
リ&チーフサイエンティスト

元 **ファイザー社 (英国法人)**
エグゼクティブ・ディレクター

元 **ブリストル・マイヤーズスクイブ社
(米国法人)**
ディレクター

元 **ローン・プラン・ローラ**
(現 サノフィ・アベンティス社)

ティム・タスカー MD
Heptares社 CMO、開発本部長

元 **グラク・スミスクライン社**
20年にわたって神経系領域での早期
臨床試験の責任者
神経系領域の複数の主要なプログラム
のNDAにコアメンバーとして携わってきた

元 **エヴォテック社**
臨床開発 エグゼクティブ・クリニカル・
デベロップメント

英国Royal College of Physicians、
フェロー
英国Faculty of Pharmaceutical
Medicine、フェロー

Heptares社の概要



Building the world's leading GPCR therapeutics company

優れた開発候補品で構成されるパイプライン

- 神経疾患領域から代謝疾患、希少疾患領域まで充実したパイプラインを有している
- 2015年~2017年に複数の臨床第I相・第II相試験の結果を公表予定

独自の基盤技術によるGPCRを標的とした構造ベース創薬

- 臨床的検証はされているが、これまで創薬が困難であった新規化合物で当初のパイプライン構成
- 低分子化合物、ペプチド、および抗体の研究開発が可能になる

複数の基盤技術提携による安定的な収益確保の可能性



経験豊かなマネジメント陣によるグローバルな経営 (大半がメガファーマ、バイオ両方経験)

Heptares社のパイプライン

開発プログラム	適応	基礎研究	前臨床試験	第 I 相	第 II 相
ムスカリンM ₁ 受容体作動薬	アルツハイマー病、認知障害	▶			
ムスカリンM ₄ 受容体作動薬	統合失調症	▶			
M ₁ /M ₄ デュアル作動薬	統合失調症, 精神疾患, 認知障害	▶			
アデノシンA _{2A} 受容体拮抗薬	注意欠如・多動性障害	▶ IND open			
CGRP受容体拮抗薬	偏頭痛治療および予防	▶			
OX ₁ 受容体拮抗薬	依存症	▶			
GLP-1拮抗薬	先天性高インスリン血症	▶			
その他複数のターゲット	各種適応症	▶			
提携先との開発プログラム	複数の適応	▶ 詳細は非開示			

- 疾患との関連性が科学的に検証済みのGPCRをターゲットとし、生物学的なリスクを低減
- すべてのプロジェクトが'First-in-class'または優れた次世代製品の可能性
- 神経疾患や希少疾患（GLP-1拮抗薬）等において先進的なアプローチ

Heptares社のパイプラインが生み出せる価値

開発品	プロフィール	患者数 (US/5EU) ¹	市場規模 (予測) ¹	ピーク売上 (予測) ²	既存品 ピーク時売上
M₁受容体作動薬	忍容性の高いADの認知障害治療薬、あるいは初めてのSz、PDに併発する認知障害治療	AD: 5-8M Sz: 2.8M(患者数の85%)	AD: 70億ドル + 新規SzとPD	30-50億ドル	Aricept 39億ドル
M₄受容体作動薬	抗精神病薬として、Sz、あるいは初のADに併発する精神症状治療薬	AD: 1.5~2.3M Sz: 3.51M	Sz: 65 億ドル 総額: 130億ドル	30-50億ドル	Abilify 5.7億ドル (すべての適応において)
M₁/M₄デュアル作動薬	抗認知障害作用と抗精神障害作用を併せ持つ、AD治療薬・Sz治療薬等	AD: 2~3.5M Sz: 3.3M	200億ドル	50-100億ドル	N/A
A_{2A}受容体拮抗薬	非中枢神経興奮性のADHD治療薬	31M (成人および未成年)	50-80億ドル	5-15億ドル	Strattera 7億ドル Vyvanse 14億ドル
CGRP受容体拮抗薬	低分子薬としてファースト・イン・クラスの偏頭痛治療・予防薬	36M (US) 12.6M (予防薬服用) *30-40% トリプタン製剤が効かない 47M (5EU)	20-30億ドル *処方箋ベース	5-20億ドル	Levadex 5億ドル (予) AMG-334 26億ドル (予)
OX₁受容体拮抗薬	渴望・依存症治療におけるファースト・イン・クラス的作用機序	喫煙: 70M (米国において1.3MがChantixを服用) オピオイド: 4.2M	27~37億ドル	10-30億ドル	Chantix 9億ドル Suboxone 9億ドル

¹出典: Decision Resources, Defined Health, LEK, GBI, アナリストレポートおよび各社のアナニュアルレポート







²予想数値は市場希望や既存品・競合品の分析によるものです

AD : アルツハイマー病
Sz : 統合失調症
PD : パーキンソン

M=百万
5 EU = 欧州主要5カ国

Heptares社の既存パートナー

- 基盤技術を用いた提携、自社パイプラインの導出を基本戦略とする
- 提携により技術・パイプラインの有用性を証明、さらに安定的な収入源を確保
 - これまでに3000万ドルの契約一時金およびマイルストーンを受領
 - 今後マイルストーンで10億ドル以上 + ロイヤリティを受領できる可能性

パートナー	提携の内容
 AstraZeneca	複数の疾患領域における低分子化合物および抗体医薬の検討
 Medimmune, Inc.	抗体候補探索のための複数のStaR® 抗原の利用
 MERCK	非開示の疾患の急性期治療に対する、最大2つのGPCR薬剤候補の検討
 morphosys	抗体候補探索のための複数のStaR® 抗原の利用
 Takeda	中枢神経系疾患に関連した単一のGPCRを標的とする低分子医薬品の検討
 NOVARTIS	ノバルティスが指定する単一のGPCRを標的とした低分子医薬品の検証

Gタンパク質共役受容体(GPCRs)

- 製薬業界において最も重要な医薬品ターゲットのファミリー
 - 既承認医薬品の40%はGPCR関連
- 広範な疾患領域において臨床的な役割や生物学的な意義が検証されている



呼吸器系疾患

Advair®
 OxyContin®
 Breo™ Ellipta™
 Anoro®
 Seebri®
 Ultibro®
 Ventolin® HFA
 Singulair®
 Spiriva®
 Tudorza® Pressair®

神経系疾患

Zyprexa®
 Abilify®
 Seroquel®
 Suboxone®

代謝性疾患

Belviq®
 Byetta®
 Myrbetriq®
 Signifor®

循環器疾患

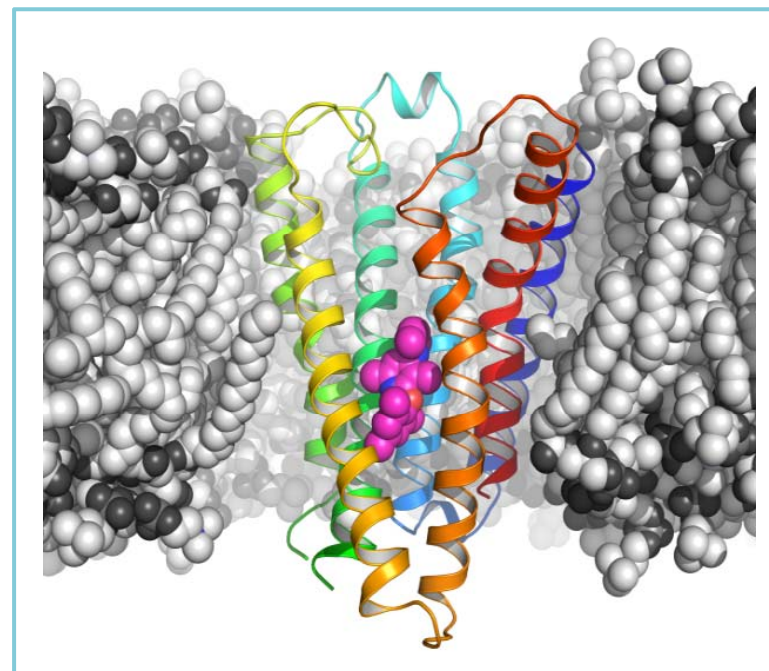
Opsumit®
 Diovan®
 Benicar®
 Tracleer®
 Zioptan™
 Plavix®

がん

Erivedge®

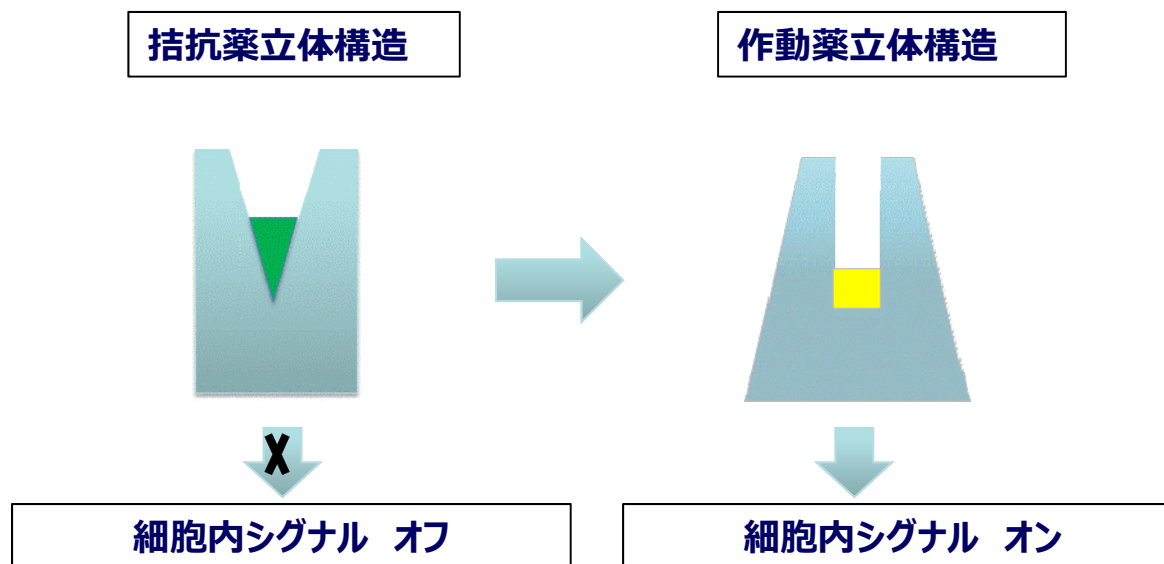
GPCRの安定化とSBDDの利用

- **有用性の高いGPCRの多くは開発が困難か、手も付けられていない状態**
 - 全く医薬品も開発されていないか、あるいは最適な化合物が得られていない
- **GPCRはタンパク質が不安定であるため、これまでのSBDDには適さない**
 - 細胞膜を7回貫通する構造を持つGPCRは、膜から取り出すと構造を維持できない
- **安定化したGPCR(StaR タンパク質)と3D構造解析は未開の領域への重要な鍵**
 - 臨床的に意義のある構造に安定化(作動薬/拮抗薬/部分作動薬)
 - X線構造解析に用いるよう結晶化が可能
 - 抗体作成のための抗原としても利用可能



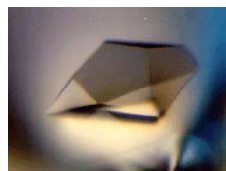
GPCRの様々な形

- GPCRは不活性（拮抗薬）状態から活性化（作動薬）状態へ構造転換が可能
- これらは形状が異なり、結合する化合物も異なる



- 疾病によってGPCRをオン、若しくはオフにする
- Heptares社のStaR[®]技術は、GPCRをその疾病の治療に必要な形に固定することができ、適切な作用を有する医薬品の探索が可能となる

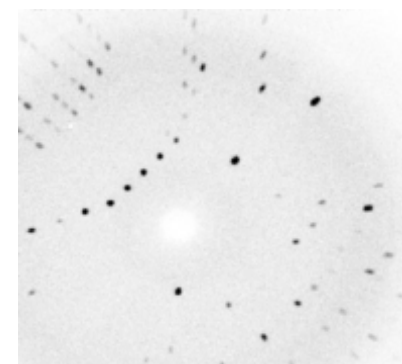
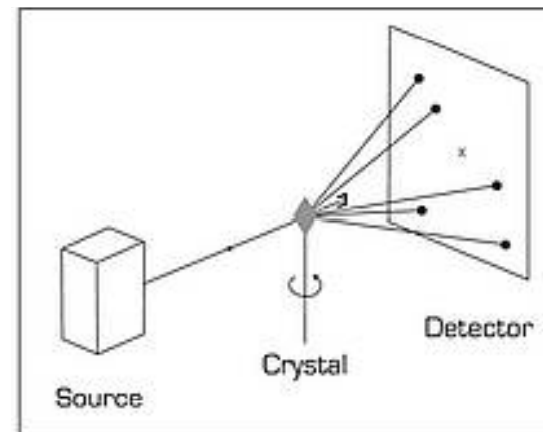
X線結晶構造解析



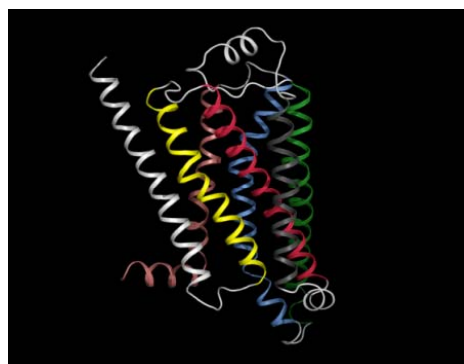
GPCR結晶



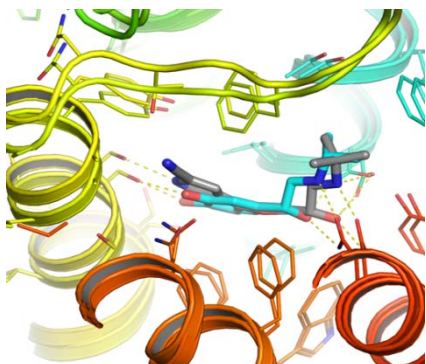
シンクロトロン X線解析像



フーリエ変換



タンパク質構造



ドラッグデザイン

GPCRドラッグディスカバリーの革命

従来の手法

100万の化合物をHTS
を利用して無作為に
スクリーニング

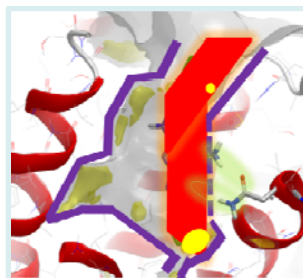


低いヒット率 → 低効率
作用機序に関する情報はない

人的リソースの負担増
経験的な手法



最適化できていない
候補化合物



Heptaresの手法



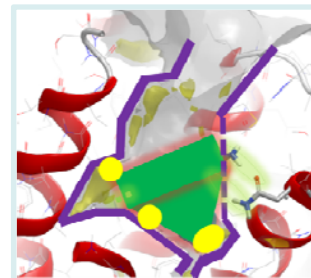
> 1千万の化合物を'*in silico*'
でスクリーニングし、タンパク質の
ポケットにフィットする構造を
シミュレーション

高いヒット率 → リガンド対受容体の
作用に関する正確な情報

構造ベースドラッグデザイン
による最適候補化合物の
迅速な探索



最適化された候補化合物
'パーフェクトマッチ'



開発成功確率を向上

抗体創薬に適応可能なStaR[®]技術

- 数少ないGPCRに対する抗体
 - これまでに認可されたのは1つだけ
- StaR[®] 技術は根本的な問題を解決
 - 特定の立体構造で安定化された、高品質な抗原
- 従来創薬ターゲットにするのが困難だった100種類以上のGPCR抗体が様々な疾患領域において創出可能
- 他の製薬企業との提携に基づき製品開発を推進

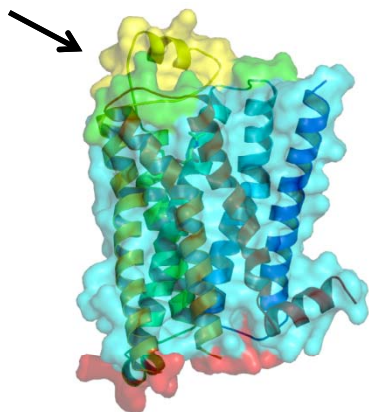
抗体創薬
パートナー



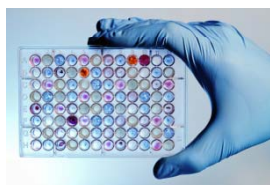
Medimmune, Inc.
morphosys

固有の構造関連情報

抗体認識部位



抗体創薬における幅広い用途

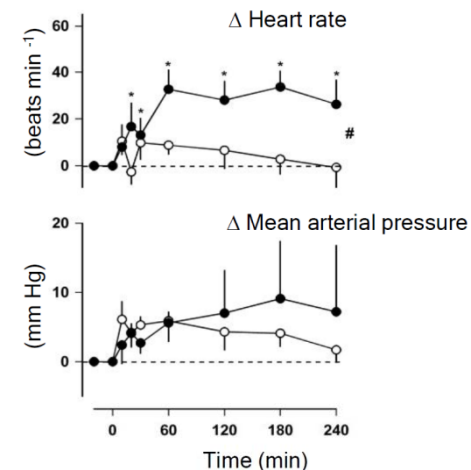


ファージ・ディスプレイ法などの生体外での利用

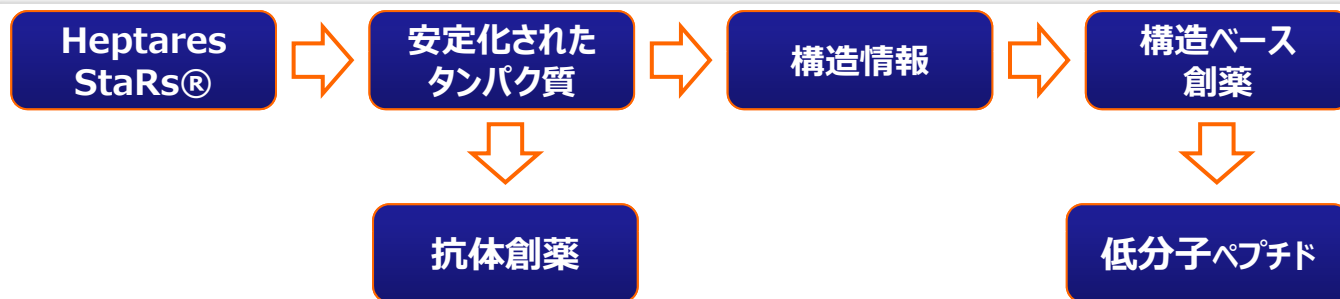
免疫原として生体内への利用



病態モデルでの効果発現



GPCR構造ベースドラッグデザインへのカギ



➤ 創薬技術への応用が可能

- 選択性および安全性が高い化合物の創出が可能であり、臨床試験の成功確率も向上

➤ 多数の化学的裏付けがされている技術

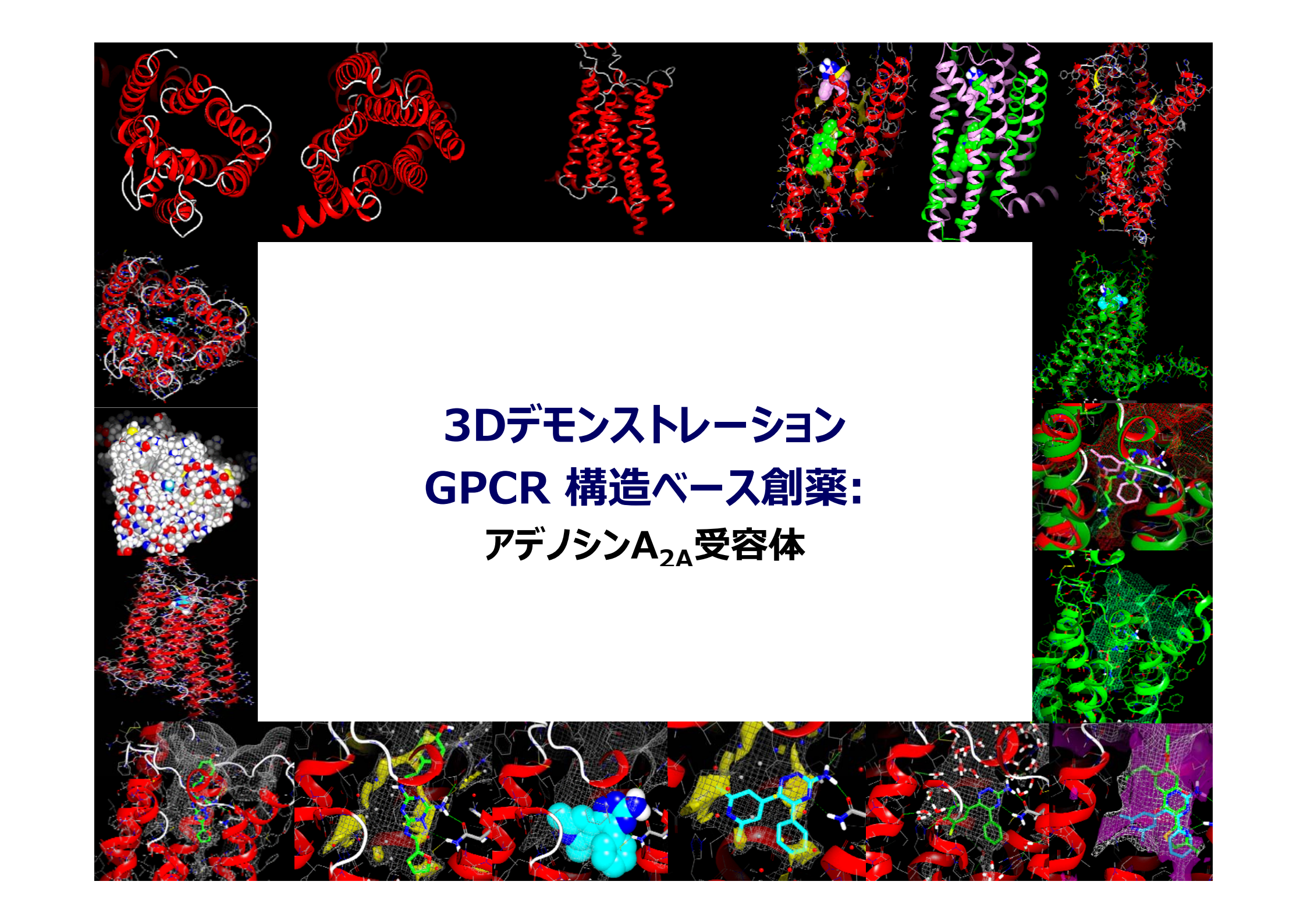
- 著名な専門誌での論文の掲載

➤ 全てのクラスのGPCRに対してStaR® タンパク質を創出

- これまでに10種以上の受容体で世界初のX線解析に成功

➤ 7つのfirst/best-in-classになりうる新規医薬品候補が前臨床および臨床第I相 (PoC)にある





3Dデモンストレーション
GPCR 構造ベース創薬:
アデノシンA_{2A}受容体

ムスカリンM₁受容体作動薬
アルツハイマー病

ムスカリンM₄受容体作動薬
統合失調症

ムスカリン受容体の役割

脳に分布するM₄受容体 – 行動, ドーパミン

脳に分布するM₁受容体 – 学習、記憶

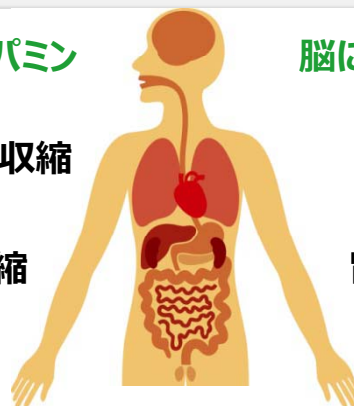
肺に分布するM₂/M₃受容体 – 気管支収縮

心臓に分布するM₂受容体 – 心拍数、血圧

膀胱に分布するM₂/M₃受容体 – 収縮

胃に分布のM₂/M₃受容体 – 胃内容排出

腸管に分布するM₂/M₃受容体 – 消化管機能



- 長年待ち望まれた画期的なプロフィール：ムスカリン受容体M₁もしくはM₄（あるいは両方）に対して選択的に作用し、かつM₂・M₃に作用せず副作用が生じない
- キサノメリン(M₁/M₄受容体への選択性が低い既存化合物) の試験において検証済みの作用機序
 - アルツハイマー病（AD）における記憶力の改善および統合失調症（SZ）における行動症状の改善
 - M₂とM₃受容体への作用により、胃腸や心臓への副作用が発生し、臨床試験が中断
- 既存の大型製品は満たされていない医療ニーズに十分に応えていない
 - AD: アリセプト(ドペンジル) – ピーク売上：\$3.9bn、増量を妨げる副作用、有効性の低下
 - SZ: エビリファイ(アリピプラゾール) – ピーク売上：\$5.9bn、増量を妨げる副作用

主要な市場・満たされていない医療ニーズ

アルツハイマー病	統合失調症
<p align="center">症状</p>	<p align="center">症状</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● 記憶力、思考力および判断力の低下 ● 行動・心理症状、30~50%の場合精神症状（不信感、被害妄想）を伴う 	<ul style="list-style-type: none"> ● ドパミン関連の陽性症状（幻覚や妄想） ● 陰性症状（感情の喪失、意欲の低下） ● 実行機能のうちの認知機能の障害、注意欠陥
<p align="center">高齢者における最も多い認知症のタイプ</p>	<p align="center">世界人口の1%が統合失調症を患っている</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● 高齢化につれ2030年までに患者数が7,500万人に増加 ● 毎年770万人が新たに診断されている ● アジアでの増加率が最も高い ● 身体障害、老人ホームの入居、死亡の主な要因 	<ul style="list-style-type: none"> ● 16~25才までに症状が発現 ● 自殺のリスクが高い（10人に1人）
<p align="center">根本治療も予防治療も存在しない</p>	<p align="center">治療方法</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● アルツハイマー病を患っている人の20%-50%のみが診断された ● コリンエステラーゼ阻害剤で対症療法 ● 効果が限定的で持続性がない。副作用により増量が妨げられる（吐き気、下痢） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 50%の患者が診断はされているものの、治療法がない ● 陽性症状：抗精神病薬 – 副作用が多く忍容性が低い（副作用：体重の増加、運動障害、胃腸の副作用、性的な問題） ● 陰性障害および認知症：効果的な治療薬は存在しない
<p align="center">認知症の負担</p>	<p align="center">統合失調症の負担</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● >6000億ドル（全世界） >2,000億ドル（米国） ● 全世界の直接医療費の16%を占める 	<ul style="list-style-type: none"> ● >325億ドル-650億ドル（米国） > 2兆8000億円（日本） ● 統合失調症を患っている患者の2人に1人が適切な治療を受けていない

ムスカリン受容体 開発プログラム

➤ M₁作動薬 – アルツハイマー病、統合失調症における認知機能障害

- M₁受容体への高い選択性、優れた薬理的プロファイルを確認
- Phase Ia試験を既に終了
- 高齢者を対象としたPoC試験結果 2015/16年（予定）
アルツハイマー病を対象としたPoC試験結果 2016/17年（予定）

➤ M₄作動薬 – 精神疾患および行動障害

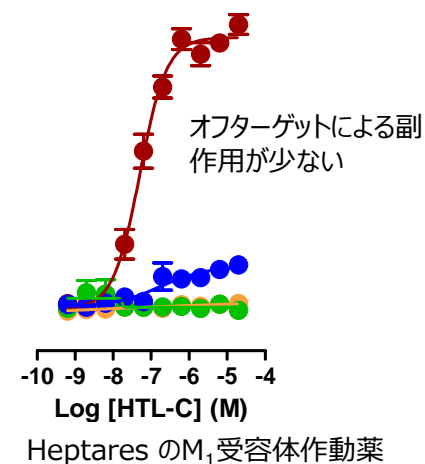
- 統合失調症およびアルツハイマー病への適用の可能性
- M₄受容体への高い選択性、優れた薬理的プロファイルを確認
- Phase I試験開始 2016年（予定）
統合失調症を対象としたPoC試験結果 2017/18年（予定）

➤ M₁/M₄デュアル作動薬 – 認知機能障害および精神疾患

- Phase I試験開始 2016/17年（予定）、Phase IIa試験開始 2017/18年（予定）

PoC: Proof of Concept (コンセプト実証試験)

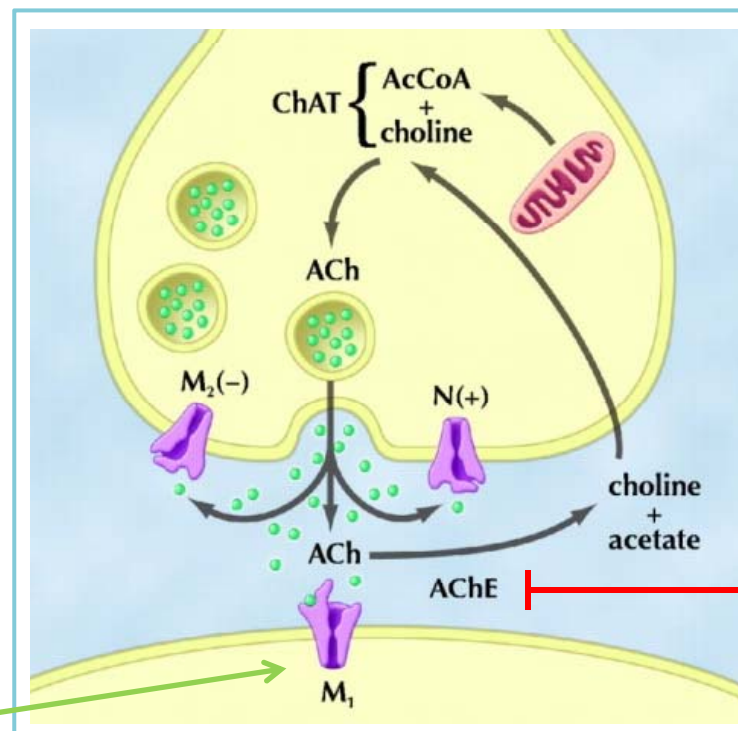
M₁ 受容体- 認知機能



ユニークな構造ベースドラッグデザイン

認知機能におけるムスカリM₁受容体の役割

1. アセチルコリン (ACh) が認知機能に作用する際には、大脳皮質と脳海馬に存在するM₁受容体が重要な役割を果たす
4. M₁受容体作動薬はAChの量に係らずM₁受容体に作用することが出来る



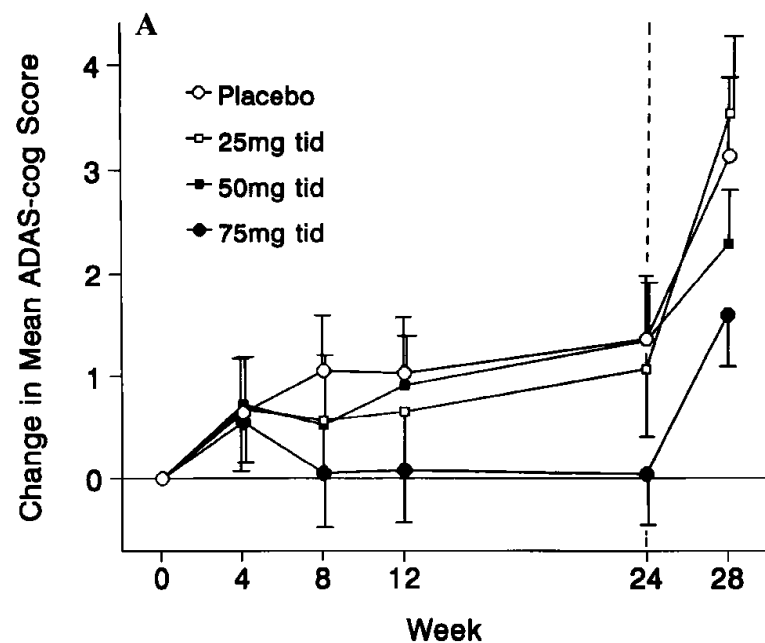
2. ADにおけるコリン作動性ニューロンの減少は認知機能の低下をもたらす
3. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例、ドペンジル) はAChの分解を防ぐ
 - 副作用のために増量が困難であったり、病気の進行に伴いAChが減少するため、効果は限定的

既存非選択性M₁受容体作動薬のADとSZにおける認知機能促進

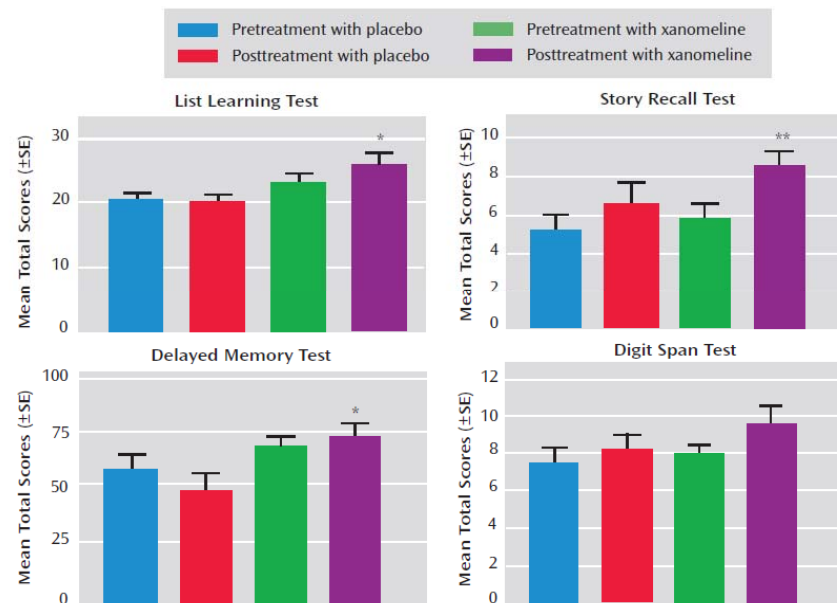
キサノメリンはADの認知機能低下を抑制

キサノメリンはSZにおける認知機能を改善

但し、M₂とM₃受容体への作用により、胃腸や心臓への副作用が発生し、臨床試験が中止



*p<0.05. **p<0.01.



Veroff et al.
Alzheimer Disease and Associated Disorders, Vol. 12, No. 4, 1998

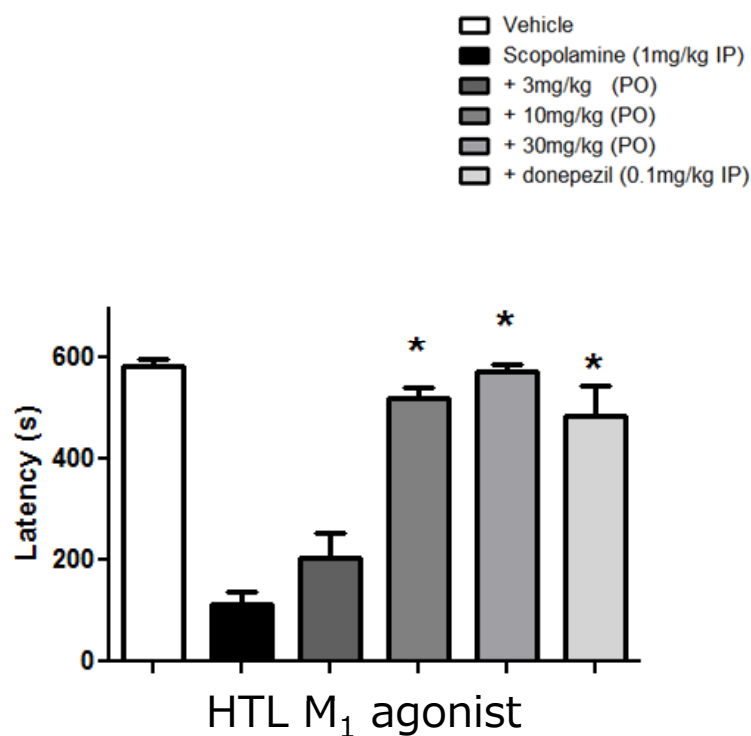
Shekhar et al.
(Am J Psychiatry 2008; 165:1033-1039)

目指す開発品プロフィール： M₁受容体作動薬

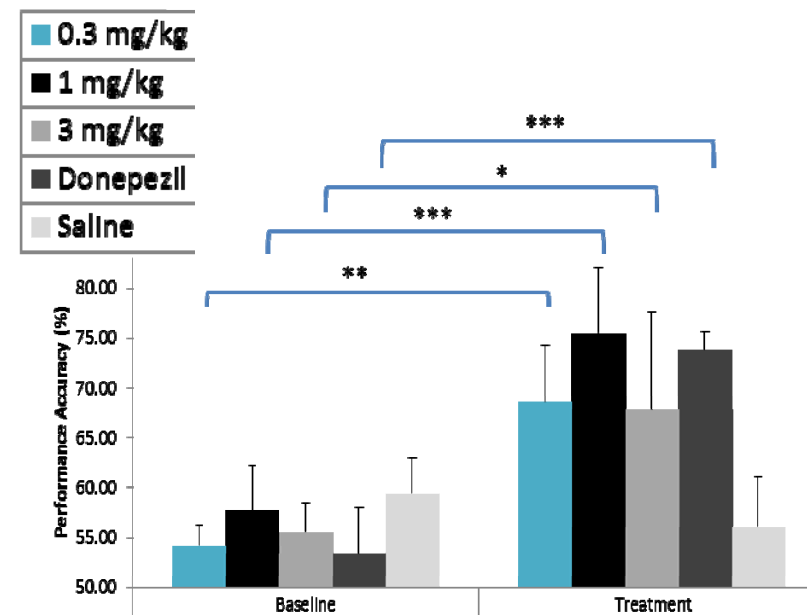
	アルツハイマー病	統合失調症
患者のタイプ ^o	症状が発現してから	慢性的、急性発症の間
用法	1日1回経口投与、 経皮投与	1日1回経口投与、 デポ ^o 投与
効能	記憶力と注意能力を改善	注意能力と実行機能を改善
有用性	自立生活を促し、介護への 移行を遅らせる	長期転帰の改善 例) 雇用
安全性・忍容性	アリセプトに比べ高い有効性	良好
競合品	アリセプト	治療法は存在しない

Heptares社M₁受容体作動は認知機能を改善

- ラットの記憶力低下モデル
- M₁受容体作動薬は不快な環境におけるラットの記憶力を改善

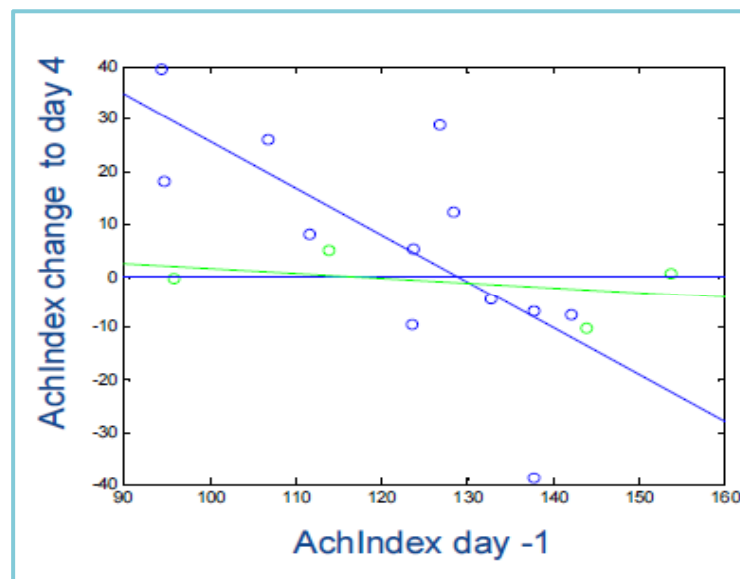
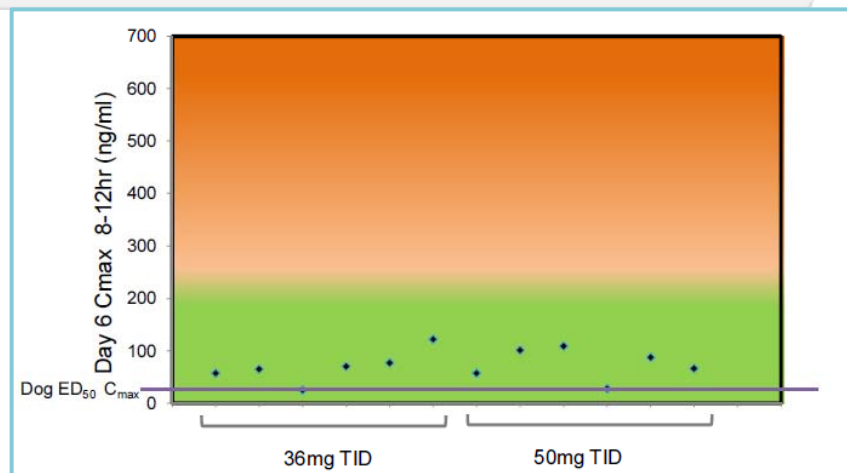


- 高齢イヌにおける記憶力の低下モデル
- M₁受容体作動薬は、目的物回収訓練を行ったイヌの失敗回数を減らした
- より症状が重いイヌにおいて、高い効果が示された

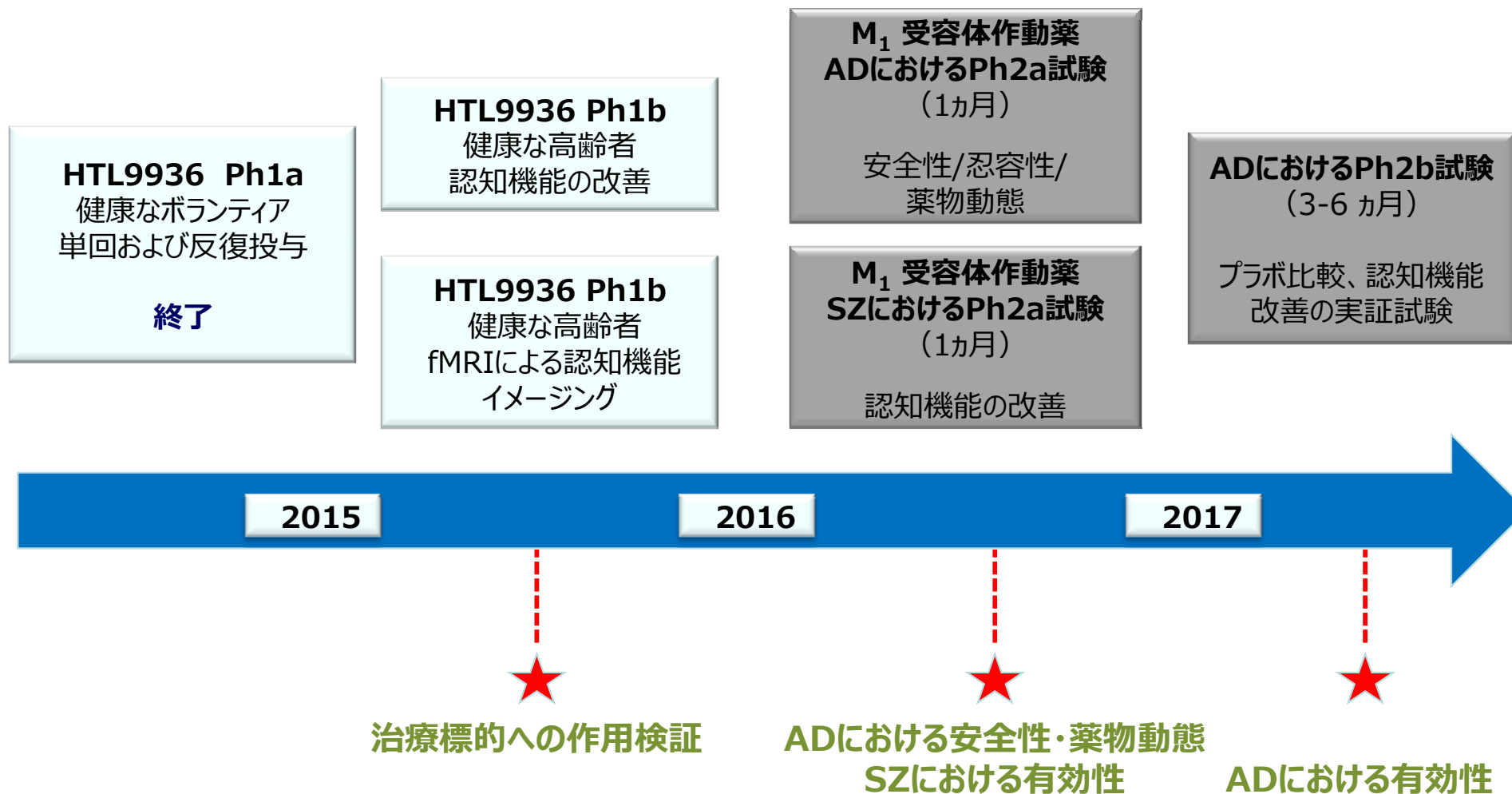


HTL9936 選択的 M₁ 受容体作動薬 Ph1aが終了

- ヒトにおけるHeptares社の初の臨床試験
- 10日間にわたって健常若年成人および 高齢者 84人に最高175mgを投与
- 高齢者において半減期が3時間であり、脳への良好な送達が認められた
- 若年成人において240ng/mlまでの用量で良好な忍容性- イヌ認知機能改善用量に対する大きな安全マージン
- 低用量でもEEGの変化が生じることを2種の方法により確認、ヒトの脳への作用が確認された
- M₂ とM₃ 受容体への作用は確認されなかった



M₁受容体作動薬臨床試験計画-AD&SZにおける認知機能



精神病における ムスカリンM₄受容体の役割

- M₄受容体の活性化により精神病に関連したドーパミンおよびグルタミン酸回路の調節
- M₄ ノックアウトマウスはドーパミン作動過剰
 - キサノメリンの抗精神病効果はM₄ ノックアウトマウスでは確認されていない
- SZ臨床試験において (N=20) キサノメリンはSZスコア (PANSS) およびBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS) で測定された陽性症状および陰性症状を大幅に改善
- AD臨床試験においてキサノメリンは行動症状を改善した

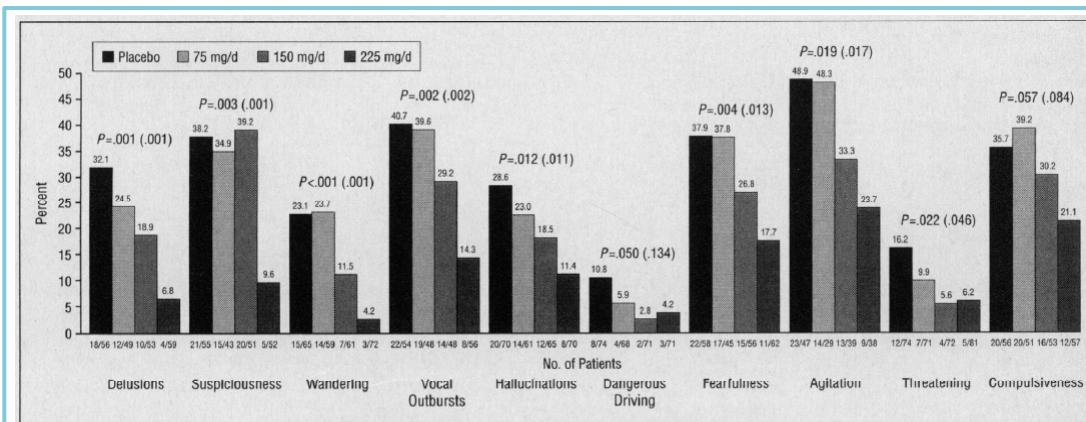
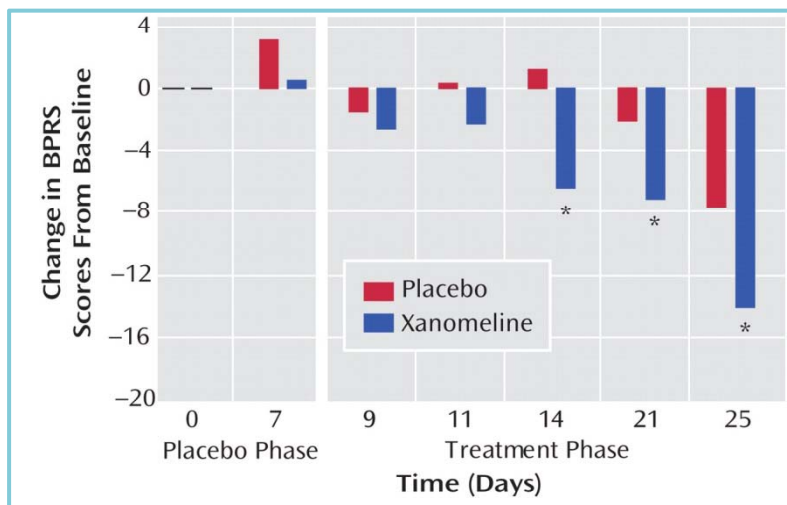
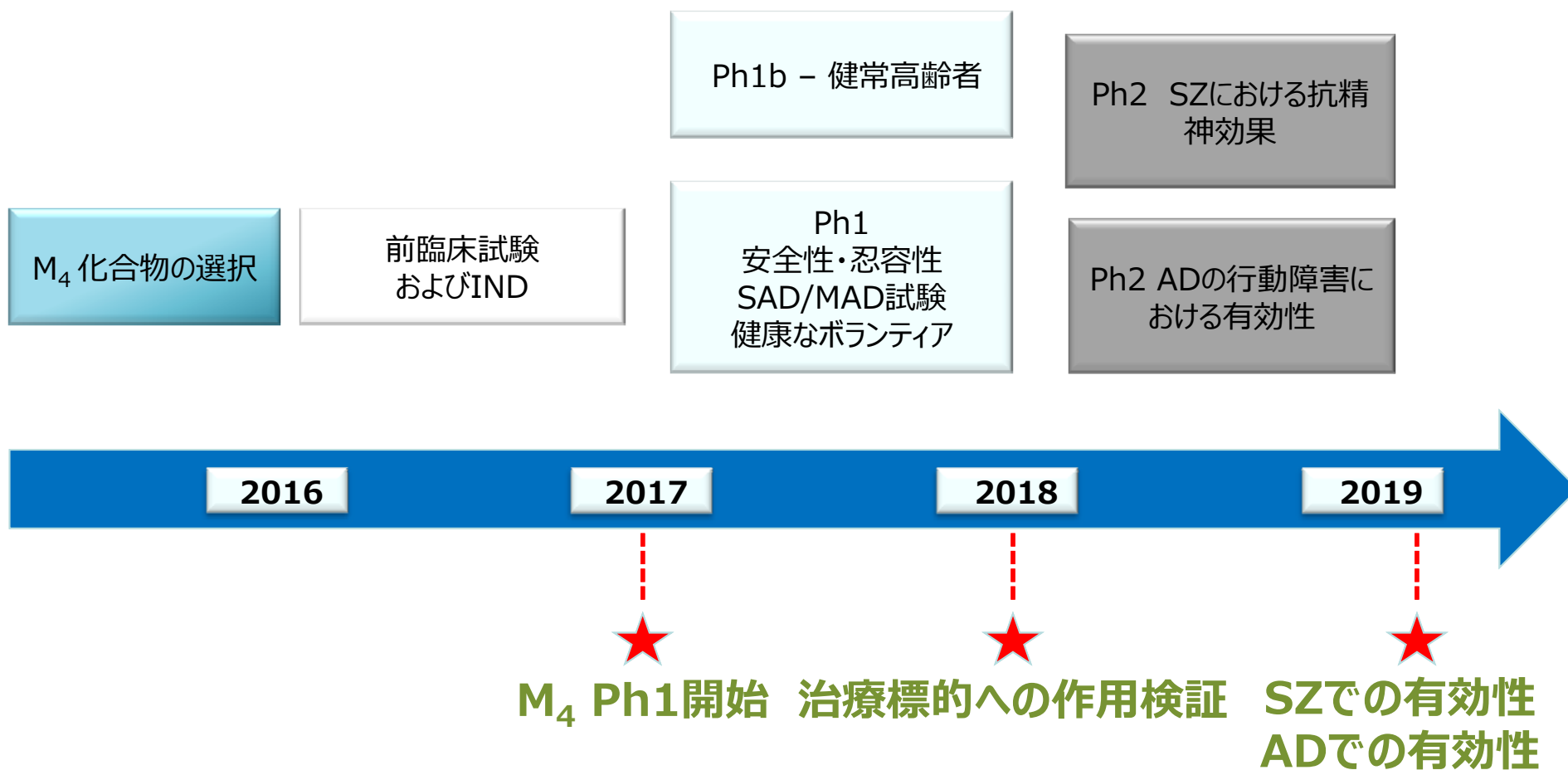


Figure 3. Alzheimer's Disease Symptomatology Prevention. Percentage of patients without symptom at baseline, started while receiving treatment. The P values are for dose response and 225 mg/d of xanomeline tartrate vs placebo (in parentheses).

目指す開発品プロフィール：M₄ 受容体作動薬

	アルツハイマー病	統合失調症
患者のタイプ	全てのステージを含む 中等症/ 重症	急性精神症状
用法	1日1回投与、経口剤	1日1回投与、経口剤
効能	行動症状の改善	精神症状の重症度の改善
有用性	介護への移行を遅らせる	改善された忍容性による コンプライアンス向上
安全性・忍容性	アリセプトに比べ高い安全性・ 忍容性	既存の抗精神剤に高い安全性・ 忍容性
競合品	治療法は存在しない	既存の抗精神剤

M₄受容体作動薬 開発計画 – SZ & ADにおける精神障害



アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬

ADHDおよびがん免疫治療

注意欠如・多動性障害 (ADHD)

➤ 症状

- 子供に最も多い精神疾患
- 注意欠陥、多動性および衝動性から成る症候群

➤ 治療法

- 中枢神経興奮性薬剤は有効性が示されているものの、安全性、忍容性が低い
- 薬物乱用の危険性からスケジュールII薬剤として指定
- 食欲抑制、成長障害、不眠、焦燥・攻撃性等の副作用が多い
- 既存の非中枢神経興奮性薬剤は安全性が良好であるが、有効性は低い

➤ Best-in-classの可能性

- 有効性および安全性がBest-in-classの新規非中枢神経興奮性薬剤



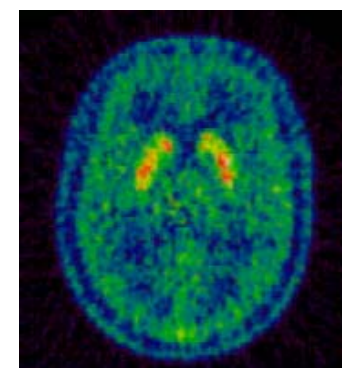
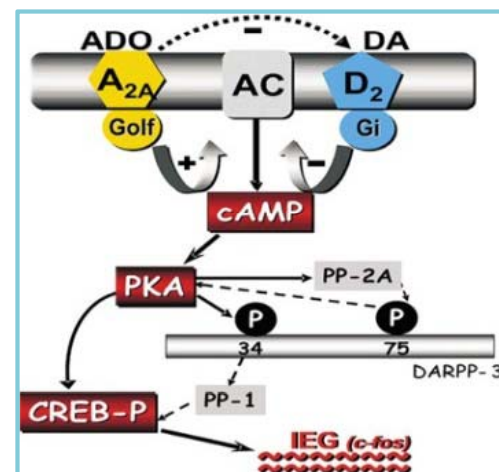
ADHD患者の脳の活性

最大級の製薬市場：

- 子供の6~9%がADHDを患う
- 主要市場での3千万人強の有病率
- ADHD市場は2020年までに100億ドルまで拡大する

ADHDにおけるアデノシンA_{2A} 受容体の役割

- ADHDに関連する重要な脳の部位に高頻度に発現している受容体
- A_{2A}受容体拮抗薬の作用機序はドーパミンとグルタミン酸の伝達を促進する
- A_{2A} 受容体拮抗薬はADHD（注意欠如、衝動性を含む）動物モデルでは有効
- アデノシンA_{2A} 受容体の弱い天然拮抗薬であるカフェインは、ADHDに対する鎮静効果が報告されている
- 成人ADHD患者を対象に実施されたVernalis社のV81444の臨床PoC試験では、PERMP-Pで測定された注意欠如の改善が認められた (p=0.019)

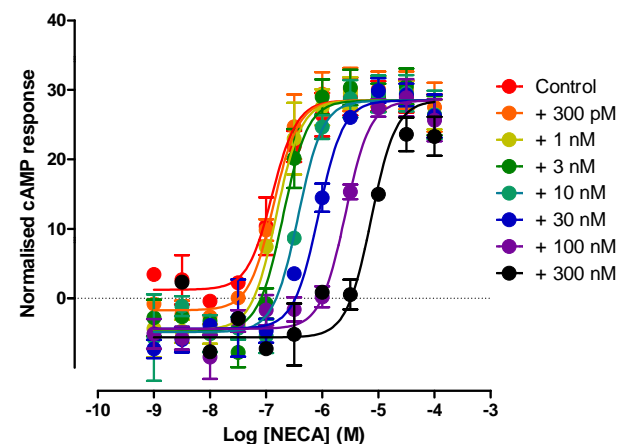
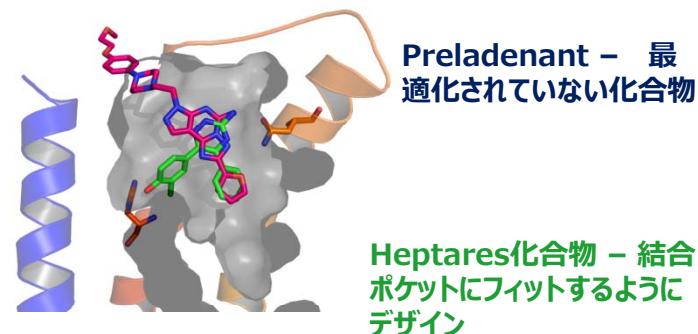


アデノシンA_{2A} 受容体の
脳内分布

Heptares社の新規アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬

- **構造ベース創薬 (SBDD) プラットフォームで生み出した初のGPCR開発候補品**
 - 極めて最適化された薬物 – 受容体との相互作用
- **化合物の特徴： 毒性リスクを低減**
 - 比較的低い分子量、極性
 - 非フラン骨格、キサンチン骨格
- **開発候補品のメリット**
 - 経口投与での生物学的利用能および薬物動態を改善
 - 衝動性と注意欠如のADHD動物モデルでの高い有効性
 - 臨床試験における安全性リスクが少ない
 - 薬物乱用の懸念がない
- **前臨床試験を良好な結果で終了し、Phase I試験開始を2015年に予定**

HTL1071 - complementary fit to receptor site



Potent competitive antagonist

HTL1071 PoC確認までの臨床開発計画

Ph1 単回投与
安全性/忍容性/
薬物動態

Ph1反復投与
安全性/薬物動態

Ph1 PETイメージング
受容体占有の検討

Ph2bと同時の開発：
有効成分製造、3ヶ月の毒性試験、
製剤開発

成人ADHD患者におけるPh2

- 4週間にわたる並行群間試験
- ADHDの評価尺度および認知分野
- 2つの用量とプラセボの比較, 各群55名の被験者
- 被験者総数165名

2015

2016

2017



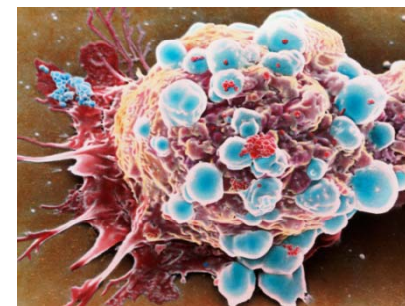
治療標的への作用検証



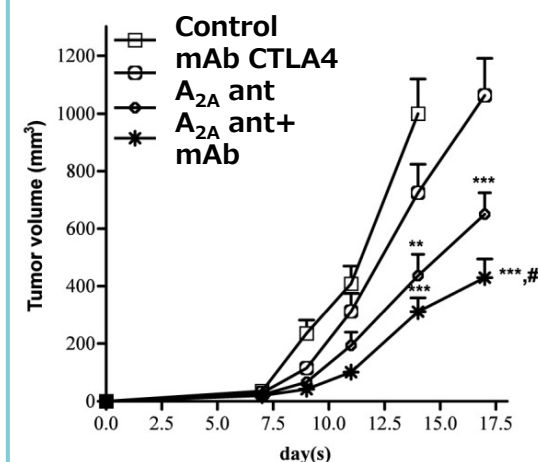
PoC
ADHDにおける有効性

がん免疫療法： アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬

- 免疫療法はがん治療における画期的な治療法
 - 高い有効性が抗体医薬であるCTLA4抗体 (Yervoy) およびPD1抗体 (Opdivo, Keytruda) で示された
 - 薬剤が腫瘍そのものではなく、免疫細胞の腫瘍への反応に対して作用する
 - 腫瘍はアデノシンの分泌等の様々な方法で免疫システムからの攻撃を回避
- アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬はT細胞へのアデノシンの作用をブロックすることで、免疫療法の有効性を高める可能性がある
 - 他の免疫治療法（免疫チェックポイント阻害剤、癌ワクチン、CAR-T）との併用の可能性
- 様々な癌の種類への適応の可能性
- アデノシン増加のバイオマーカー（CD73など）を用いて、有効な患者の特定が可能
- Heptaresは複数のアデノシン受容体のX線結晶構造解析に成功
 - がん治療に最適化された初のアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬を開発



T細胞による直接癌細胞への攻撃。
T細胞にあるA_{2A}受容体をブロックすることで腫瘍の免疫回避を阻止

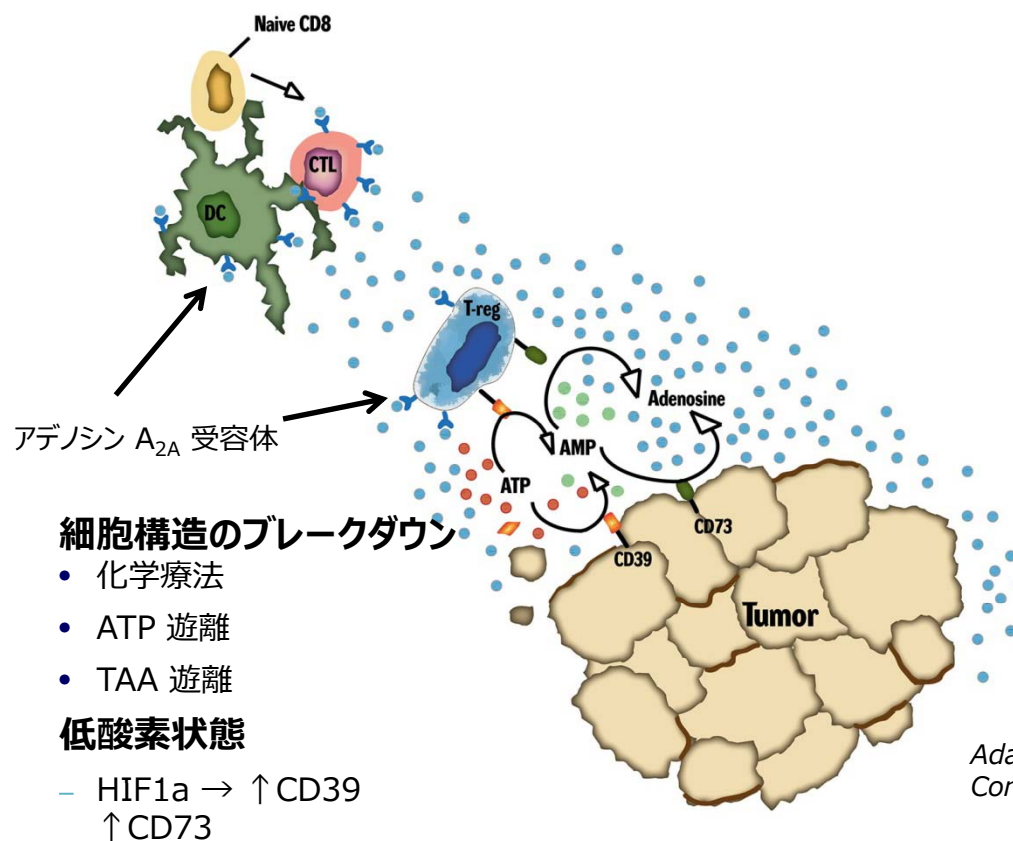


A_{2A}受容体拮抗薬は他の免疫治療法の効果を促進 (CTLA4およびPD1 mAbs)

*Modified from Fig. 1, Ioannone, et al. *Am. J. Cancer Res.* (2014)

HTL1071 – がん免疫療法における併用療法の開発

- 腫瘍はT細胞の免疫反応をブロックするためアデノシンを分泌

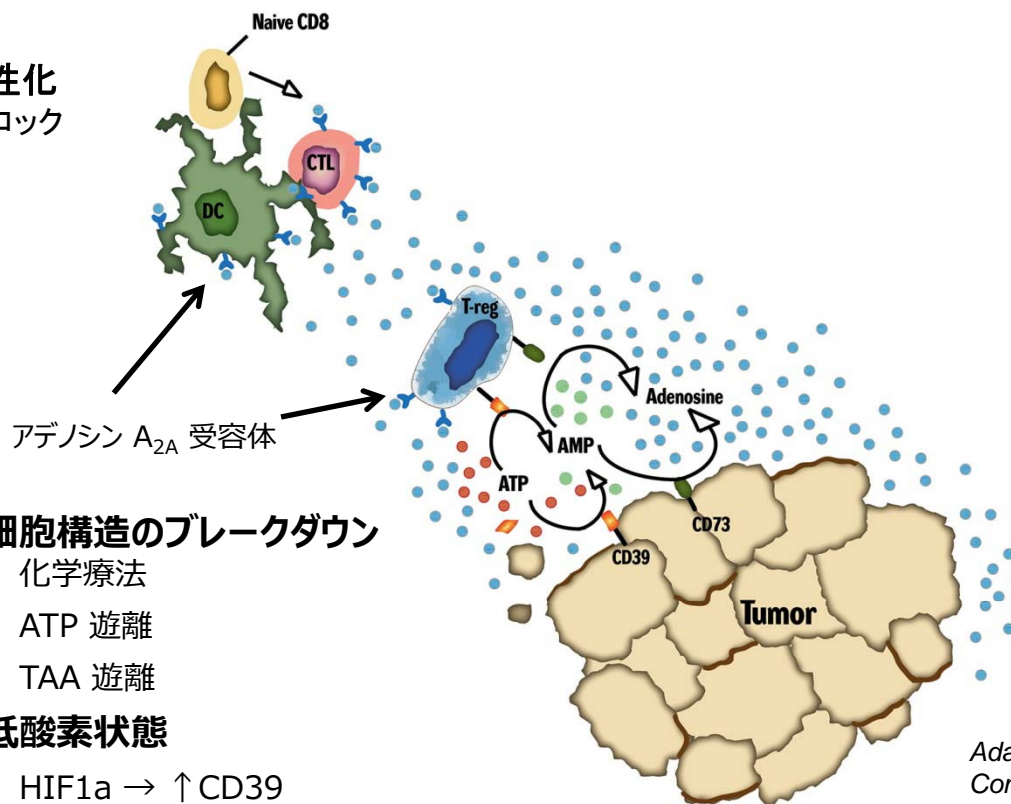


HTL1071 – がん免疫療法における併用療法の開発

- 腫瘍はT細胞の免疫反応をブロックするためアデノシンを分泌
- A_{2A} 受容体拮抗薬はアデノシンの分泌をブロックし、さらに

1. T細胞の活性化

- CTLA-4 のブロック
- 注射



細胞構造のブレイクダウン

- 化学療法
- ATP 遊離
- TAA 遊離

低酸素状態

- HIF1a → ↑CD39
- ↑CD73

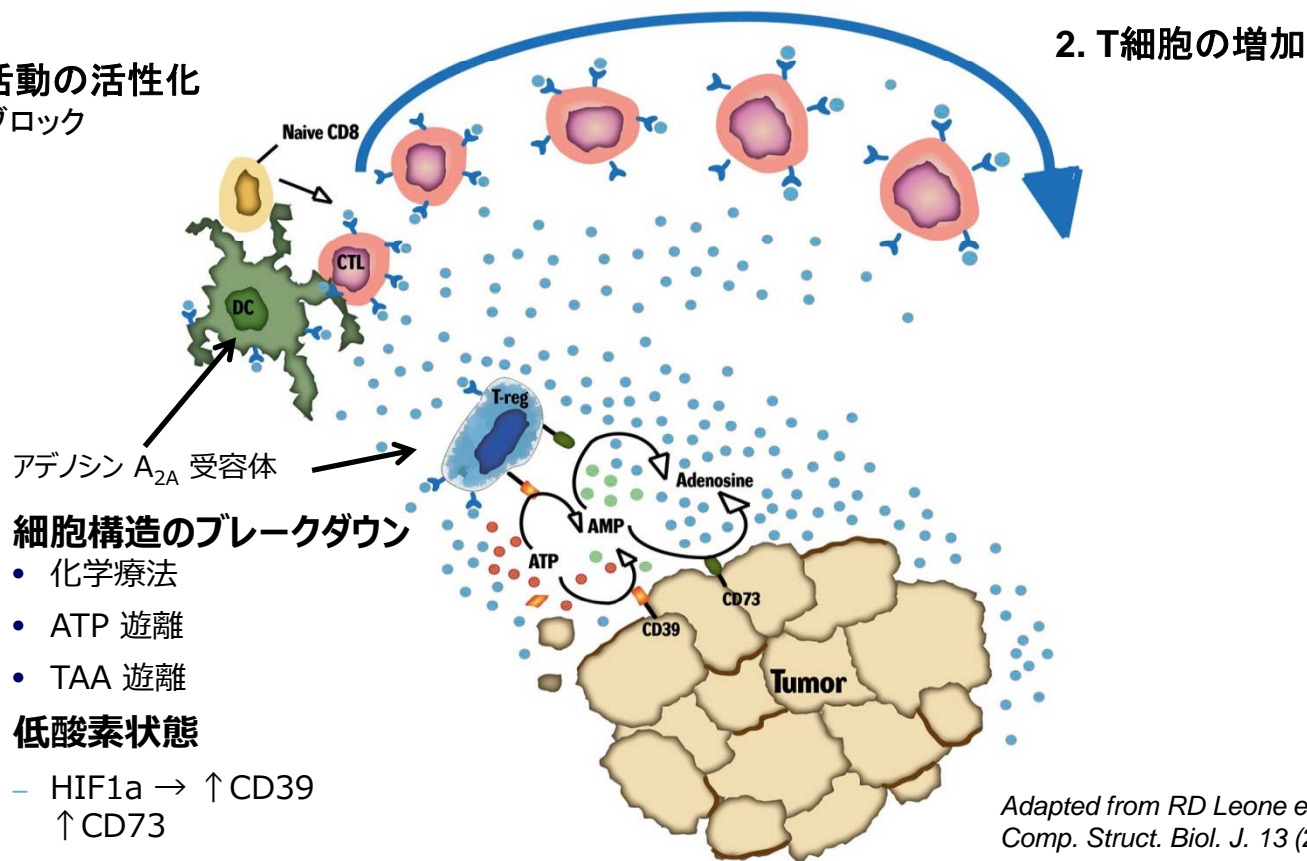
Adapted from RD Leone et al.
Comp. Struct. Biol. J. 13 (2015) 265-272

HTL1071 – がん免疫療法における併用療法の開発

- 腫瘍はT細胞の免疫反応をブロックするためアデノシンを分泌
- A_{2A} 受容体拮抗薬はアデノシンの分泌をブロックし、さらに

1. T細胞の活動の活性化

- CTLA-4のブロック
- 注射



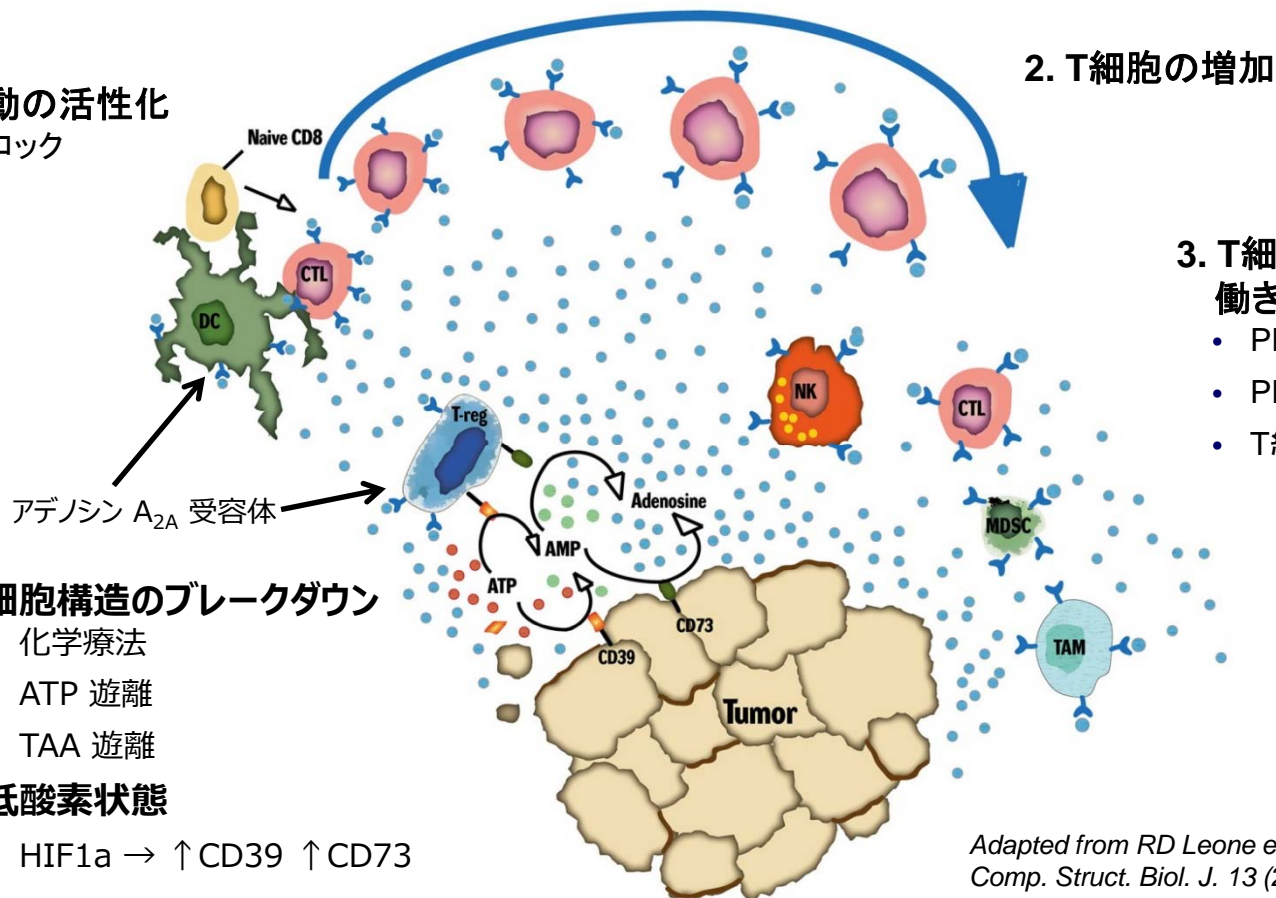
Adapted from RD Leone et al.
Comp. Struct. Biol. J. 13 (2015) 265-272

HTL1071 – がん免疫療法における併用療法の開発

- 腫瘍はT細胞の免疫反応をブロックするためアデノシンを分泌
- A_{2A} 受容体拮抗薬はアデノシンの分泌をブロックし、さらに

1. T細胞の活動の活性化

- CTLA-4 のブロック
- 注射



2. T細胞の増加

3. T細胞の腫瘍に対する働き

- PD-1阻害
- PD-L1阻害
- T細胞移入療法

細胞構造のブレイクダウン

- 化学療法
- ATP 遊離
- TAA 遊離

低酸素状態

- HIF1a → ↑CD39 ↑CD73

Adapted from RD Leone et al.
Comp. Struct. Biol. J. 13 (2015) 265-272

HTL1071 – がん免疫療法における併用療法の開発

他の免疫療法との
シナジー



配合剤の臨床試験

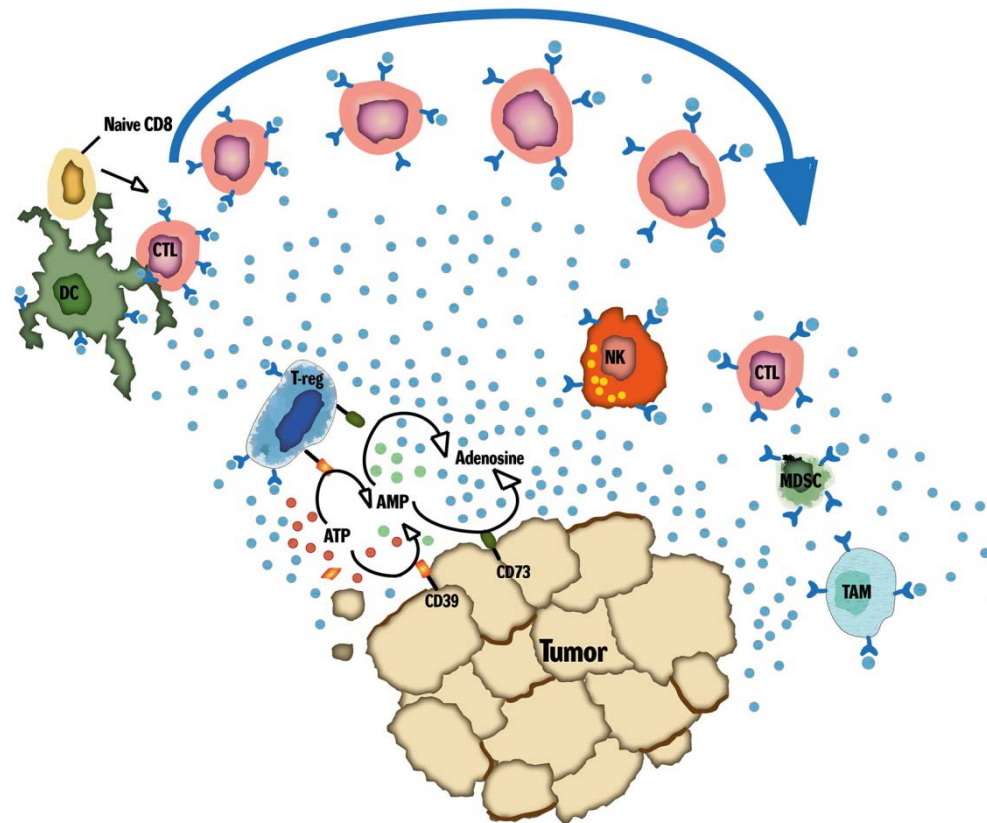
- HTL1071 + PD 1 窓外剤
- HTL1071 + その他の免疫療法
- HTL1071 + 放射線療法



組織におけるT細胞反応の
バイオマーカー



生存延長効果の証明



Adapted from RD Leone et al.
Comp. Struct. Biol. J. 13 (2015) 265-272

CGRP受容体拮抗薬

偏頭痛

重症および慢性的な偏頭痛

➤ 症状

- 吐き気、前兆を伴う消耗性の頭痛
- 種々の希少あるいは遺伝的なサブタイプ（脳底型や片麻痺性などの）

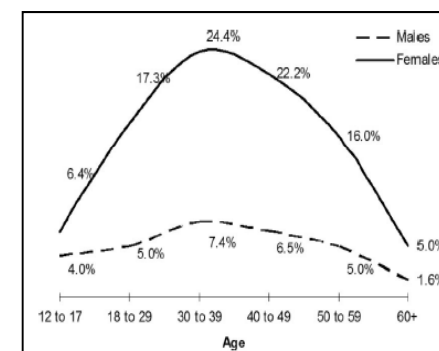
➤ 治療法

- 軽度の偏頭痛：OTC鎮痛剤が使われる
- 中等度の偏頭痛：トリプタン+/- NSAID
- 重症の偏頭痛および予防：有効な選択肢がない

➤ アンメットメディカルニーズを満たす可能性

- トリプタン製剤における制限（この製剤が効かない患者や循環系副作用のある患者）
- 既存の予防薬が奏功するのは50%未満の患者のみ、忍容性も低い

偏頭痛の有病率



市場

- 慢性的で治らない疾患
- 30-39才では最も高い有病率
- 有病率12%; 患者数3千万人強（米国）; 6千500万人強（G7）
- 25-33%の患者が高い頻度の偏頭痛を発症（～毎週）
- 30-40%の患者が予防薬を求めている

偏頭痛におけるCGRP受容体の役割

➤ CGRPは三叉神経血管の神経終末から遊離する、強力な血管拡張物質

- 疼痛や血漿蛋白の血管外漏出を誘発

➤ 偏頭痛患者ではCGRPレベルが高い

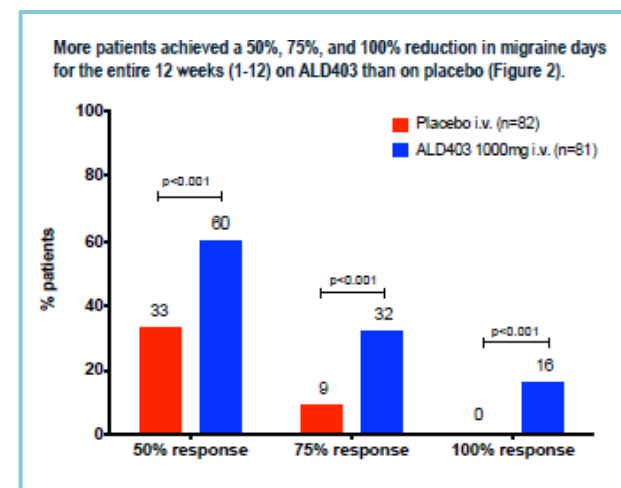
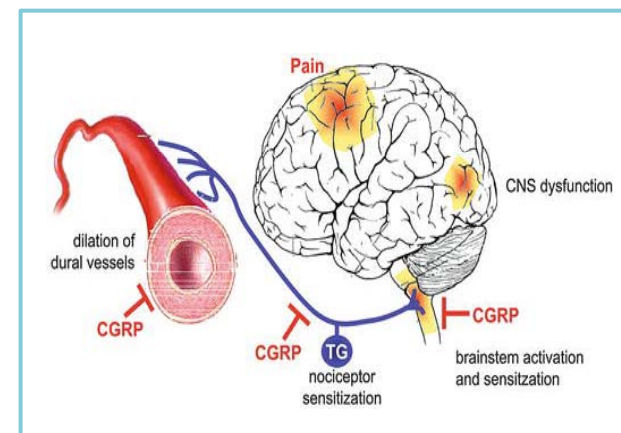
- 感受性の高い患者群ではCGRPは偏頭痛様の頭痛を誘発する

➤ 他社の低分子CGRP受容体拮抗薬はPh3まで進み、トリプタンと同様の有効性を示したが・・・

- 高用量で化合物独自の特性による肝毒性が確認され、試験が中断された
- 安全であり、有効性の高い低分子が待ち望まれている

➤ CGRPまたはCGRP受容体に対する抗体のPh2臨床試験

- TEV-48125およびALD403は慢性偏頭痛の予防での有効性を示した



Heptares社のCGRP受容体拮抗薬

➤ Heptares社は多様な市場ニーズに応えられる低分子CGRP受容体拮抗薬を開発中

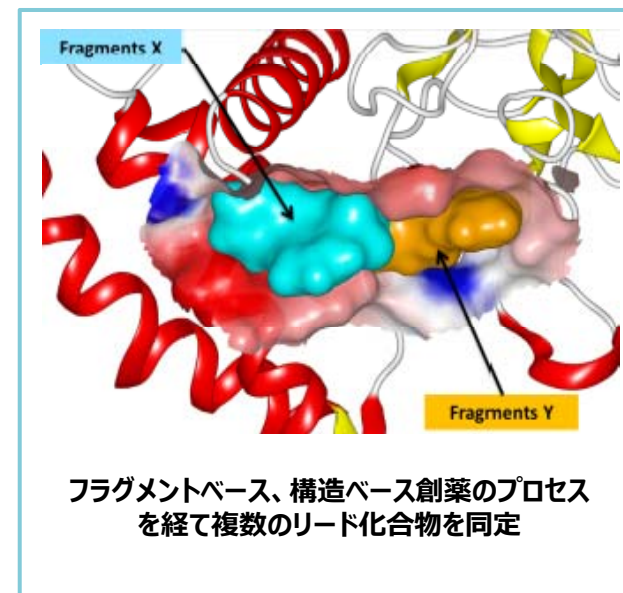
- 構造ベースおよびフラグメントベース創薬プロセスを経て最適化された有効性の高い低分子薬
- 低用量皮下注射や経鼻投与により、過去に開発された高用量経口剤と比べ肝臓への影響が低い

➤ 予防薬およびレスキュー薬として使用可能な経鼻投与（非侵襲性）の開発品

- 予防薬：1日1回投与、生物製剤より高い有効性が期待
- レスキュー薬：即効性のあるもので、嘔吐のある患者やトリプタンに抵抗性が認められる患者に有効
- Phase I試験 2016年 開始（予定）
- Phase II試験 急性、予防（コンセプト検証を含む）2017年（予定）

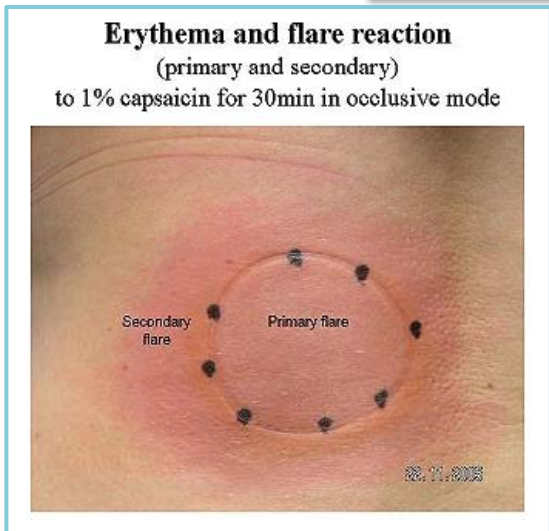
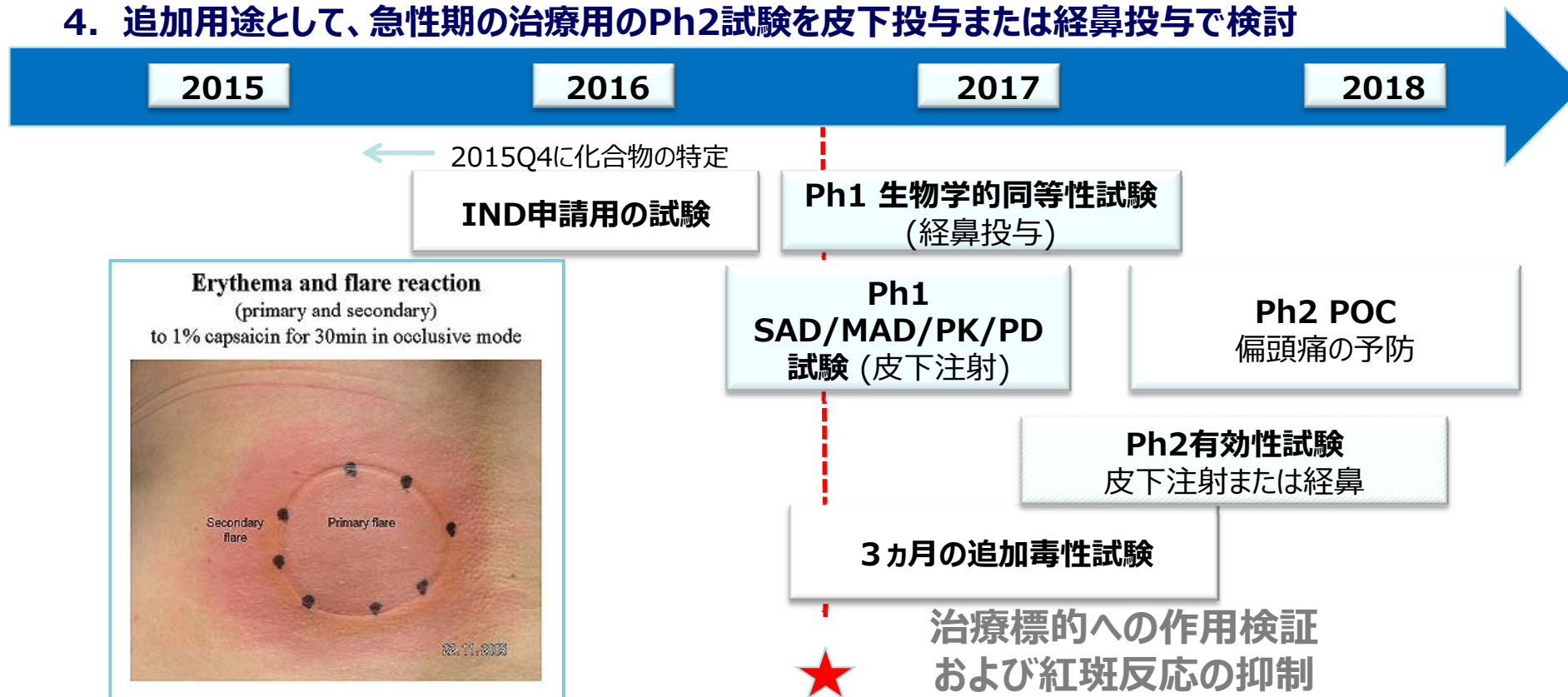
➤ 重度発作のレスキュー用自己注射製剤を開発中

- レスキュー薬としての優れた即効性および有効性



CGRP受容体拮抗薬の臨床開発計画

1. 皮下投与による最初の安全性および忍容性試験をPh1として実施 + 作用機序の妥当性をカプサイシン誘発の紅斑反応の抑制で検証
2. 治療用量を検出できるバイオマーカーを利用
3. 予防的投与として、経鼻投与製剤へ移行しPh2のPoC試験を2018年半ばまでに検討予定
4. 追加用途として、急性期の治療用のPh2試験を皮下投与または経鼻投与で検討



Heptares社のニューズフロー

開発プログラム	適応	2015年	2016年	2017年
M₁受容体作動薬	AD (認知機能)	Ph1a安全性試験 (終了)	Ph1b試験 – 治療 標的への作用検証 AD患者でのPh2a 安全性、忍容性、 薬物動態試験	AD患者でのPh2有効性 試験 (PoC試験)
	SZ (認知機能)		SZ患者でのPh2 有効性試験 (PoC試験)	
M₄受容体作動薬	AD (精神障害)			Ph1試験開始
	SZ (精神障害)			Ph1試験開始
A_{2A}受容体拮抗薬	ADHD	Ph1試験開始	Ph1安全性、忍容性、 薬物動態試験–治療 標的への作用検証	ADHD患者での Ph2b試験
CGRP受容体拮抗薬	偏頭痛		Ph1試験開始	Ph1安全性試験 経鼻投与、皮下投与治 療標的への作用検証

Heptaresの中長期ビジョン



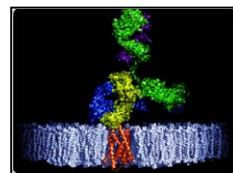
臨床
パイプライン



希少疾患



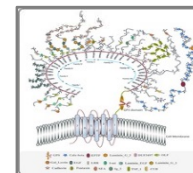
がん



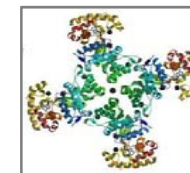
バイオ医薬品



経口作動薬



新規GPCR



全ての
膜タンパク質

- 直近では神経疾患開発品のPoC試験結果 2015年-2017年（予定）
- 変革をもたらす提携の可能性
 - 基盤技術に基づく新たな共同研究提携、自社開発パイプライン導出の可能性
- 引き続き複数の開発候補品が臨床入り（希少疾患、がんおよび代謝疾患領域）
 - 自社販売できる製品の可能性
 - そーせいグループの財政基盤を活かして、研究開発をさらに加速させる
- 幅広い科学技術分野においてもリーダーシップを執る
 - 新規GPCRの同定のみならず、膜トランスポーター、イオンチャンネル、バイアス型アゴニストなど



JITSUBO株式会社

ペプチド医薬品研究・開発

JITSUBO株式会社 概要

企業理念

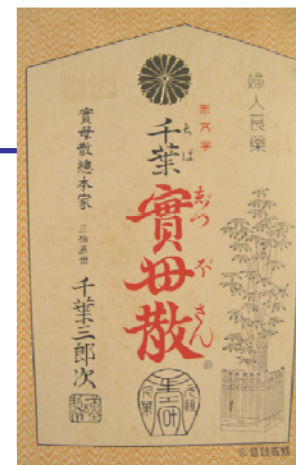
- 技術革新で人類の発展に貢献する
- ペプチド医薬品を通じて幸福社会の実現に貢献する

会社概要

会社名	:	JITSUBO株式会社
本社所在地	:	東京都小金井市
設立	:	2005年4月8日
代表者	:	代表取締役 河野悠介
資本金	:	153,878,275円
従業員	:	5名 (うち博士2名)
事業内容	:	<ol style="list-style-type: none"> 1. ペプチド後発品開発事業 2. 知的財産ライセンス事業 3. 改良ペプチド製品創出事業



東京農工大学
多摩小金井ベンチャーポート



社名の由来

千葉實母散

(服用・浴用婦人薬)

- ファウンダー、千葉一裕の家業に由来
- 約500年前に創業した漢方薬製造販売業
- 人々の健康に永く役立つ会社でありたい
- 発明、革新を世の中に価値として産み出す企業でありたいという思いが社名に込められています

JITSUBO社の特徴

1 原薬を高品質で安価に開発・製造できる技術力

➤ Molecular Hiving™法

- 高純度のペプチド原薬を高品質、低コストで安定的に製造可能
- 原薬製造中のチェックが可能な唯一の技術
- 高い反応性を有し、従来技術では合成困難な特殊なペプチドにも対応できる

2 付加価値の高い新規ペプチド修飾技術

➤ Peptune™法

- アミノ酸配列をほとんど変えずに多様な立体制約をペプチドに導入できる
- 既知ペプチドの構造を最適化することにより新たな知財、候補品の創製を期待できる
- 低分子化合物と結合したペプチドを創製できる

ペプチド医薬品市場

売上高	2012年	2020年	成長率
日本市場	14億ドル	24億ドル	71%
世界市場	160億ドル	230億ドル	44%
後発品市場	12億ドル	38億ドル	217%

出典：「2014年版 世界のペプチド医薬品開発の現状と将来展望」シードプランニング社より抜粋

新規ペプチド 医薬品市場

- **ペプチド市場は今後成長を期待**
 - Heptares社のStaR®技術とのシナジーによる新規ペプチド医薬品の創出

後発品市場

- **複数の大型ペプチド医薬品の特許切れにより、後発品市場では拡大が顕著**
 - 高効率合成法を基にした後発品市場での提携

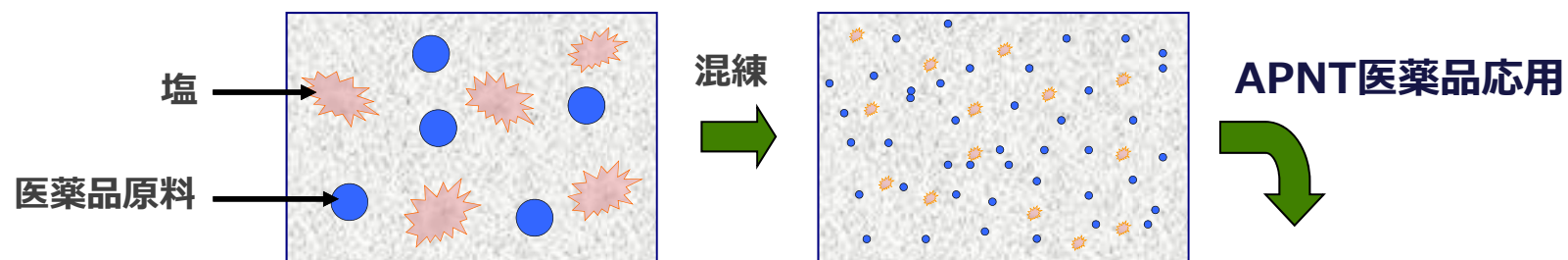


APNT ナノテクノロジー

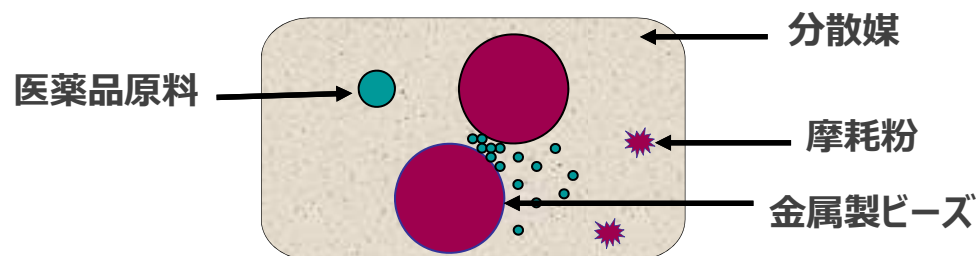
APNT (Activus Pure Nano-technology)

- APNTは他社技術と異なり、原薬の微粉碎に金属やセラミック製ビーズを用いないため、これらの磨耗粉の夾雑が生じない。APNTでは「塩」を用いて原薬を粉碎し、その後この塩は水に溶解させて除去される。

• ソルトミリング法 “APNT”



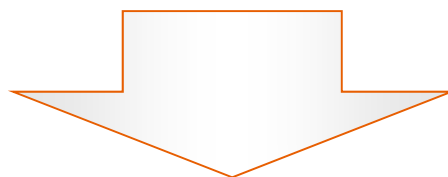
• ビーズミル法



独自のナノ粉碎技術で医薬品開発に貢献

➤ 医薬品開発において、有用性の高い技術

- 有効性の高い、有望な化合物の90%以上が溶解性に問題を抱えていると言われ、低い吸収率とそれを補うための用量増加が市場性を損なう事例が数多く存在する
- 多くの製薬メーカーが既存品のライフサイクルマネジメントの可能性を模索している

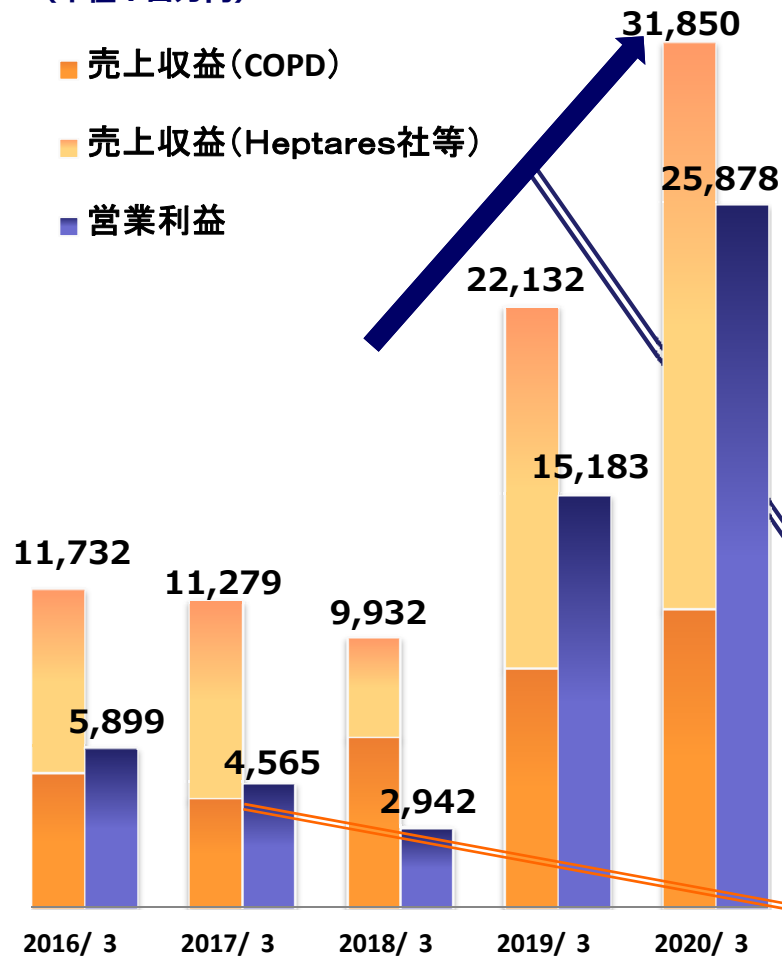


- APNTにより解決策を提供
- HeptaresのStaR[®]技術とのシナジーによる難溶性化合物を含めた幅広い範囲からのリード創出

今後の展望について

中期計画（Heptares社買収後の予想）

（単位：百万円）



➤ 売上収益

- シーブリ、ウルティブロのマイルストーン収入およびロイヤリティ収入
- Heptares社開発品の導出に伴う契約一時金およびマイルストーン収入
- Heptares社の基盤技術に基づく新たな提携による一時金

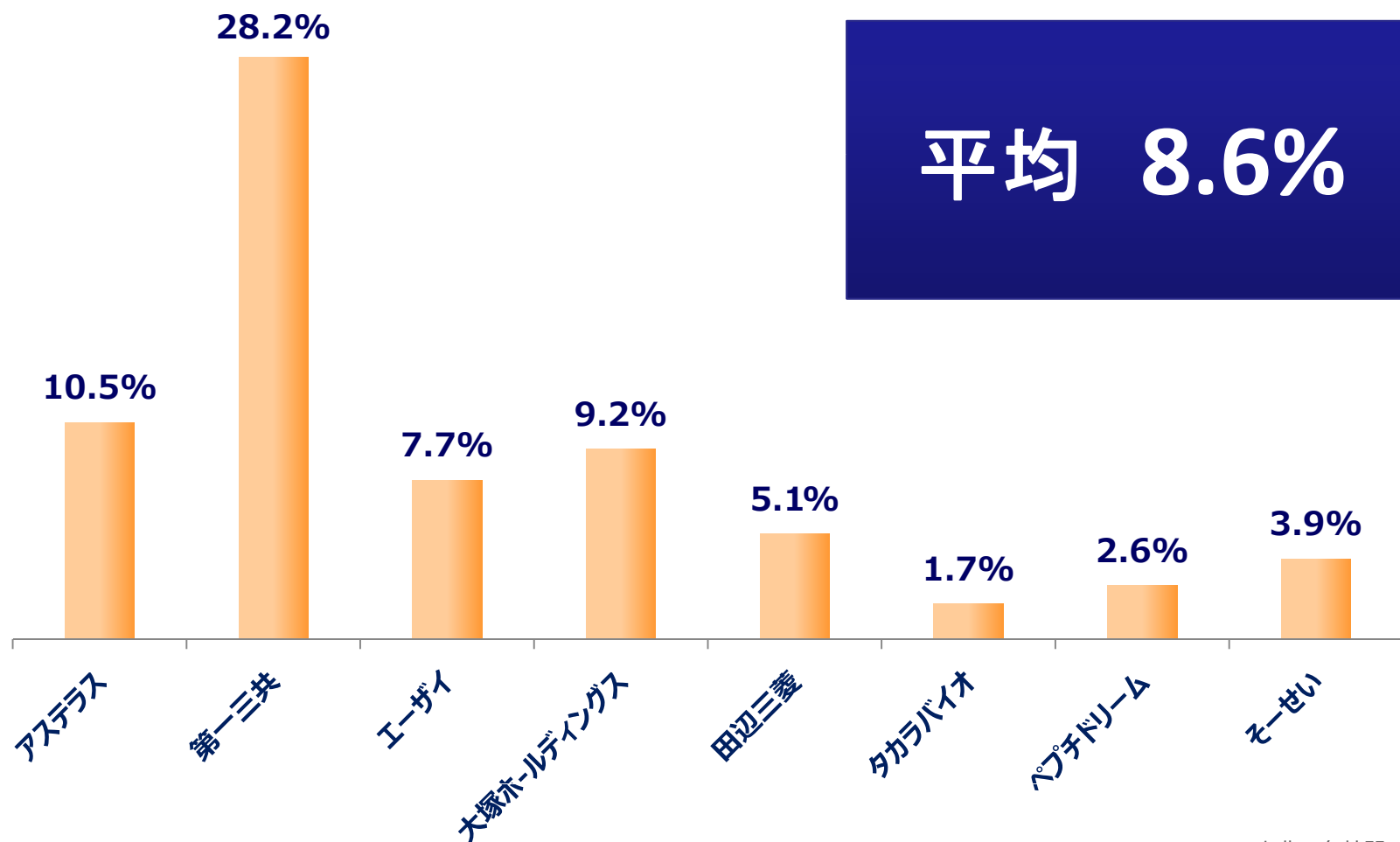
➤ 営業利益

- 研究開発費：年間約40億円
- 販管費：年間約20億円

- Heptares社開発品の導出に伴うマイルストーン収入が本格化
- シーブリ®、ウルティブロ®の米国での上市や、COPD診断率の向上が期待され、2018年3月期から市場の加速度的な拡大によりロイヤリティ収入の増加等が見込まれる

- 2017年3月期COPDによる収益はマイルストーン収入が発生せずロイヤリティのみとなる

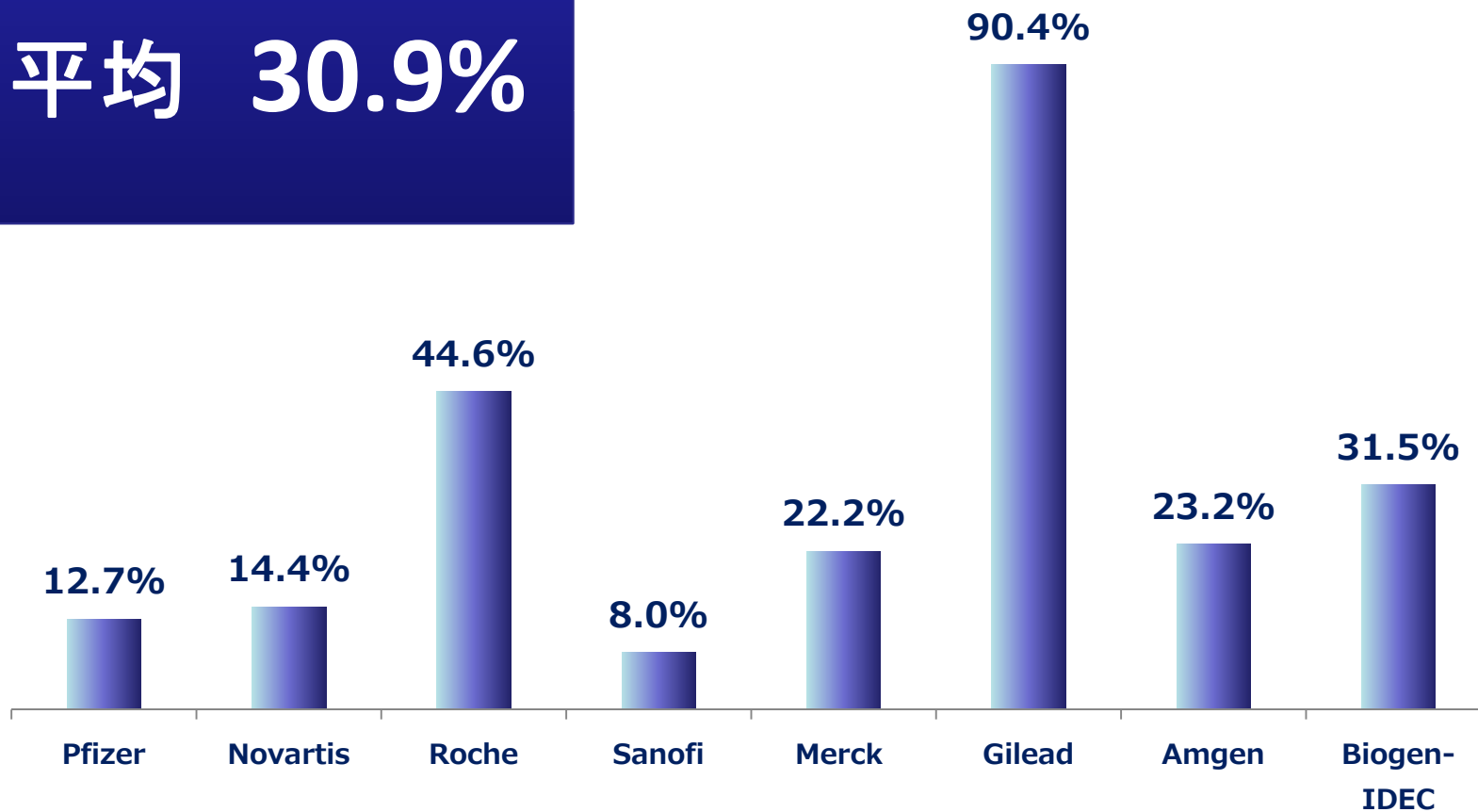
日本の製薬会社・バイオ企業 ROE（2014年度）



出典：各社開示資料

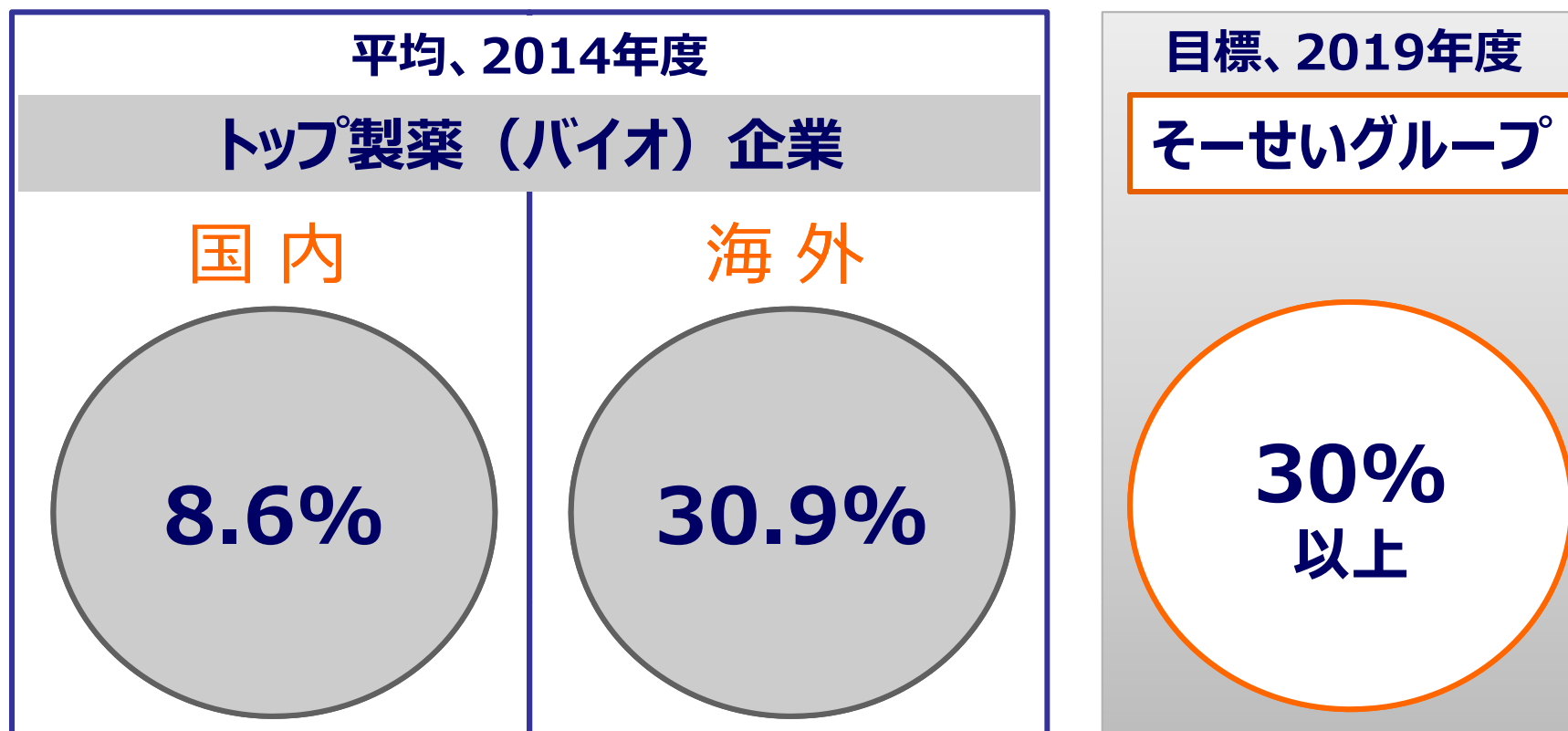
世界大手製薬会社 ROE (2014年度)

平均 30.9%



出典：Yahoo Finance

ROE - グローバル水準に



指標の比較（日本のバイオ企業）

会社名	時価総額（百万円） (2015/6/11)	2016年3月期（予）	
		PER（倍）	ROE（%）
そーせいグループ	104,958	17.34	29.44
タカラバイオ	173,158	115.41	2.52
アールテックウエノ	26,613	16.50	13.43
ペプチドリーム	176,130	203.64	11.00 ¹
ユーグレナ	147,516	615.20	2.23 ²

¹ 2015年6月期

² 2015年9月期

出典：各社開示資料、アナリスト・レポート

指標の比較（日本の大手製薬企業）

会社名	時価総額(百万円) (2015/6/11)	2016年3月期（予）	
		PER(倍)	ROE(%)
アステラス製薬	3,911,520	23.6	12.0
第一三共	1,625,054	22.2	5.5
イーザイ	2,346,438	76.5	6.1
大塚ホールディングス	2,151,851	27.1	4.7
田辺三菱製薬	1,061,080	26.9	4.9
そーせいグループ°	104,958	17.34	29.44

出典：各社開示資料、アナリスト・レポート

複数の収益源から成る企業価値

- COPD治療薬による安定的収益基盤
- 自社パイプラインの進捗による企業価値向上の可能性
- 4つの基盤技術の活用による新たな提携の構築、収益確保の可能性



質疑応答



そーせいグループ株式会社

〒102-0083

東京都千代田区麹町 2-4 麹町鶴屋八幡ビル 5階

電話: 03-5210-3399 (IR)

FAX: 03-5210-3291

www.losei.com

この資料に記載されている内容のうち、当社の将来的な経営戦略や営業方針、業績予測等にかかわるものは、いずれも現時点において当社が把握している情報に基づいて想定・算出されたものであり、当社を取り巻く経済情勢の変化や研究開発の進捗状況、証券市場規模の変化等の様々なリスクや不確定要因を内包するものであって、現実の業績は、それらの要因により当社の予測数値と異なる可能性があります事をご了承ください。

ご注意:この資料は投資勧誘を目的に作成されたものではありません。投資を行なうに際しては、投資家ご自身の判断で行なうようお願いいたします。