



アステラス製薬株式会社

R&D ミーティング ～標的タンパク質分解誘導～

2022年12月9日

イベント概要

[企業名] アステラス製薬株式会社

[企業 ID] 4503

[イベント言語] JPN

[イベント種類] 説明会

[イベント名] R&D ミーティング ～標的タンパク質分解誘導～

[日程] 2022 年 12 月 9 日

[時間] 10:00 – 11:14

(合計：74 分、登壇：30 分、質疑応答：44 分)

[開催場所] インターネット配信

[登壇者] 5 名

代表取締役社長 CEO	安川 健司 (以下、安川)
専務担当役員 研究担当 (CScO)	志鷹 義嗣 (以下、志鷹)
プロテインデグレーター部門長	早川 昌彦 (以下、早川)
イムノオンコロジー プライマリーフォーカスリード	ピーター・サンダー
	(以下、サンダー)
コーポレートアドボカシー & リレーションズ部長	池田 博光 (以下、池田)

[質問者名]	シティグループ証券	山口 秀丸
	クレディ・スイス証券	酒井 文義

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



JP モルガン証券	若尾 正示
シュローダー・インベストメント・マネジメント	
	佐藤 円香
モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡 真一郎
みずほ証券	都築 伸弥
JP モルガン・アセット・マネジメント	澤田 信明
サンフォード・C・バーンスタイン	曾木 美希

サポート

日本	050-5212-7790	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



注意事項

2

この資料に記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述およびその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知および未知リスクと不確実な要素を含んでいます。様々な要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化および関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品および既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、この資料に含まれている医薬品（開発中のものを含む）に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。開発中の化合物に関する情報は、その化合物の確立された安全性や有効性を示唆するものではなく、開発中の化合物が承認を受けることや、開発中の用途で上市されることを保証するものでもありません。



安川：皆さん、おはようございます。安川でございます。本日は、師走のご多用の中、弊社のR&D ミーティングにご参加いただきまして、誠にありがとうございます。

スライド 2 ページ目は、いつもの注意事項でございます。読み上げは割愛をさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



I イン트로ダクション

安川 健司
代表取締役社長CEO

II 標的タンパク質分解誘導におけるリーディングポジションの確立

早川 昌彦
プロテインデグレーダー部門長

III クロージング

志鷹 義嗣
研究担当 (Chief Scientific Officer)

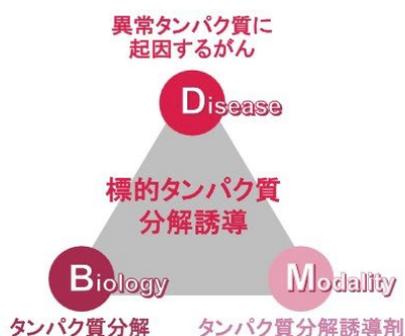


3 ページ目が本日のアジェンダでございます。

三つのパートからなっております。私の簡単なイントロダクションの後、本体部分はプロテインデグレーダー部門長の早川より、クロージングは研究担当の志鷹より説明をさせていただきます。

新規Primary Focus「標的タンパク質分解誘導」

確立した競争力のある技術プラットフォームから継続的にプログラムを創出するために、積極的に経営資源を投入



Primary Focus「標的タンパク質分解誘導」

以下の基準を満たし、新たにPrimary Focusに選定

- 科学的妥当性:
新しいモダリティであるタンパク質分解誘導剤の技術プラットフォームを確立
- 実行可能性:
長年培ってきた低分子化合物の合成・製造ケイパビリティ、およびがん領域での開発ケイパビリティを活用
- リードプログラムの同定と後続プログラムの可能性:
ASP3082に加え、複数の後続プログラムを創出



サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



5 ページまで行ってください。新しい Primary Focus である標的タンパク質分解誘導剤について、その特徴と、Primary Focus に選定した経緯を説明いたします。

まず、左側をご覧ください。本 Primary Focus では、タンパク質分解のバイオロジーに着目して、新規モダリティとして、タンパク質分解誘導剤を活用し、異常タンパク質に起因するがんを標的疾患としております。

Primary Focus の選定に際しては、スライド右側に示してあります、弊社で前もって定めております基準を満たしている必要がございます。

一つ目は、選択したバイオロジーの科学的妥当性です。生体内では、タンパク質を分解する機能があります。この機能を応用したわけで、このバイオロジーとして選択したのは合理性がございます。新しいモダリティであるタンパク質分解誘導剤の技術プラットフォームを確立し、ここから有望なアセットを継続的に生み出せる状況が整いました。

二つ目は、開発の実行可能性です。これまで長年にわたって培ってきた低分子化合物の合成、製造のケイパビリティ、およびがん領域における開発のケイパビリティを活用することで、個々のプログラムを迅速かつ効率的に進めていくことが可能です。

三つ目、プログラムについては、リードプログラムである ASP3082 が、本年臨床試験段階に入ったことに加え、研究段階において複数の後続プログラムが生まれてきております。

これら必要条件がそろったという提案を受けまして、経営会議、取締役会といった会議体で議論を行い、今般、Primary Focus とすることを決定いたしました。

今後のプラットフォームから継続的にプログラムを創出し、さらに開発を加速させるため、積極的に経営資源を投入してまいります。

以降、Primary Focus をリードしております早川から、詳細について説明をさせていただきます。では、よろしく申し上げます。

早川： 皆さん、おはようございます。プロテインデグラダー部門の早川です。私は、入社以来約 15 年間、メディシナルケミストとして低分子創薬の研究に携わってまいりました。

その後、研究部門の企画業務などを経て、タンパク質分解誘導の研究をおこなうユニットをリードし、この 10 月から現在の職位に就いております。

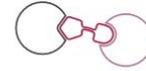
サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com





Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



ASP3082
の製品ポテンシャル



新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



Primary Focusの
応用展開性



スライド 8 ページをお願いします。本日、皆様にお伝えしたいキーポイントをお示ししております。

技術プラットフォームの基礎、リードプログラムの ASP3082、われわれが保有する創薬のケイパビリティ、そして本 Primary Focus の応用展開性、この四つに分けて説明してまいります。

技術プラットフォーム

'Undruggable'標的

10



低分子化合物による阻害に適した活性結合部位(深いポケット)を有しているのは、疾患関連タンパク質の約20%である¹

残りの約80%は、結合ポケットが浅く、undruggableとされている¹

Undruggable標的の例



低分子GTPase
(例: KRAS, NRAS)



転写因子
(例: c-Myc, β -catenin)



E3リガーゼ



足場タンパク質



アダプタータンパク質



¹ Verdine G.L. Harvey Lect 702-1-15 (2006)
GTP: guanosine triphosphate, KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, NRAS: Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



最初に、技術プラットフォームの基礎についてご説明します。

10 ページをお願いします。このスライドでは、Undruggable 標的について説明します。

左の図は、Druggable な標的と Undruggable な標的の違いを示しています。

Druggable 標的には、低分子化合物による阻害に適した、明確な結合ポケットが存在しており、これを介して機能を制御することが可能です。一方、Undruggable 標的では、明確な活性部位が存在しないなどの理由で、化合物が結合するだけでは機能を十分に制御できず、低分子薬の標的になりにくいとされています。

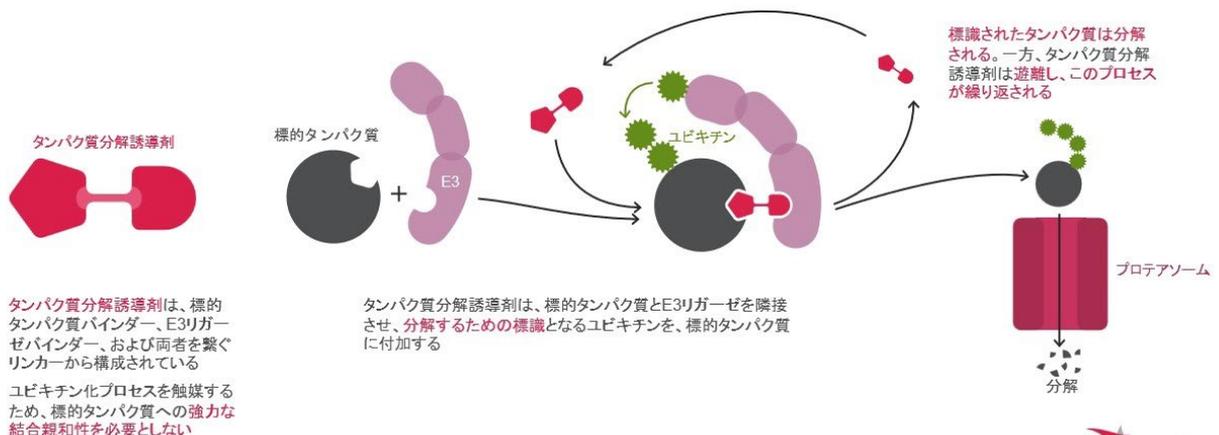
疾患に関与するタンパク質のうち、約 80%が、結合ポケットの浅い Undruggable 標的であると言われています。右にお示したように、Undruggable 標的にはさまざまなタイプが知られています。これらの標的にアクセスすることは難しいため、関連する疾患の治療選択肢は限られています。

技術プラットフォーム

タンパク質分解誘導剤は細胞内Undruggable標的へのアクセスを可能とする重要なモダリティである

11

タンパク質分解誘導剤は、生体内のタンパク質分解プロセスであるユビキチン・プロテアソーム系を利用する



astellas

11 ページをお願いします。細胞内の Undruggable 標的に対して、われわれが用いる新たなモダリティであるタンパク質分解誘導剤の作用機序について説明します。

タンパク質分解誘導剤は、生体内のタンパク質分解プロセスであるユビキチン・プロテアソーム系を利用して、標的タンパク質の分解を誘導します。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

左の図に示すように、タンパク質分解誘導剤は標的タンパク質に結合するバインダー、E3 リガーゼに結合するバインダー、そして両者をつなぐリンカーから構成されています。

タンパク質分解誘導剤の特徴として、標的タンパク質に結合して直接的に機能を阻害するのではなく、ユビキチン化プロセスを触媒することによって作用を発揮するため、従来の低分子化合物で求められるような強力な結合親和性を必要としません。

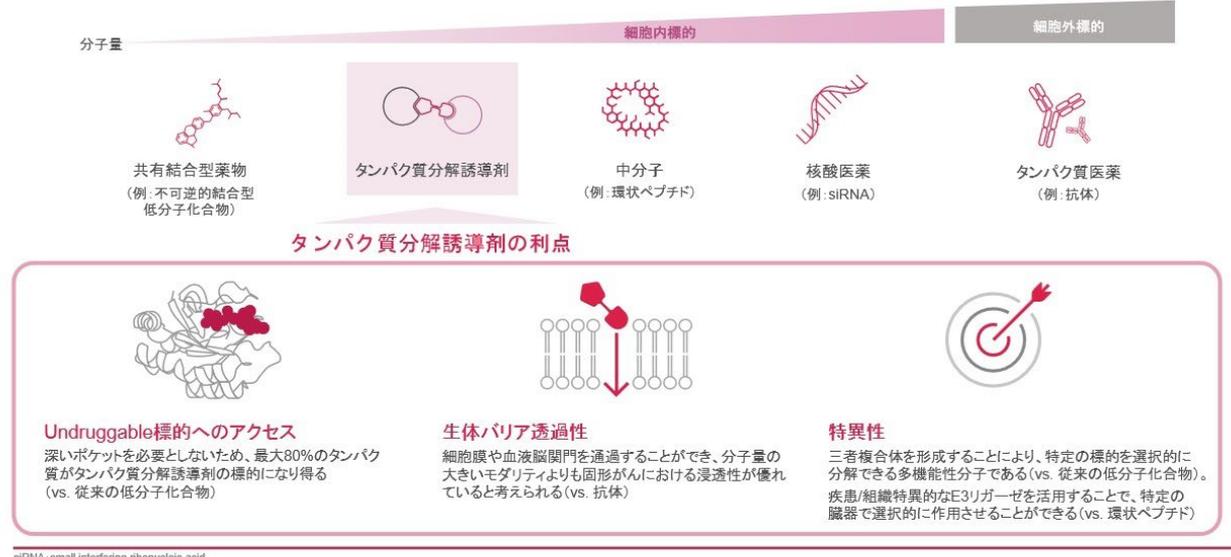
中央から右側の図で示すように、タンパク質分解誘導剤は細胞内で標的タンパク質と E3 リガーゼに結合することで両者を隣接させ、分解するための標識となるユビキチンを標的タンパク質に付加させます。

続いて、標的タンパク質はユビキチンが付加されたタンパク質を選択的に分解する酵素であるプロテアソームによって分解されます。

一度触媒として作用したタンパク質分解誘導剤は遊離し、再度このプロセスを引き起こします。これによってタンパク質分解誘導剤が細胞内にとどまり、標的タンパク質が長時間にわたって分解され続けると想定されます。

このような機能を通じて、Undruggable 標的に対して強力かつ持続的な分解効果が得られると考えております。

他のモダリティに対するタンパク質分解誘導剤の利点



サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

12 ページをお願いします。このページでは、他のモダリティに対するタンパク質分解誘導剤の利点を説明します。

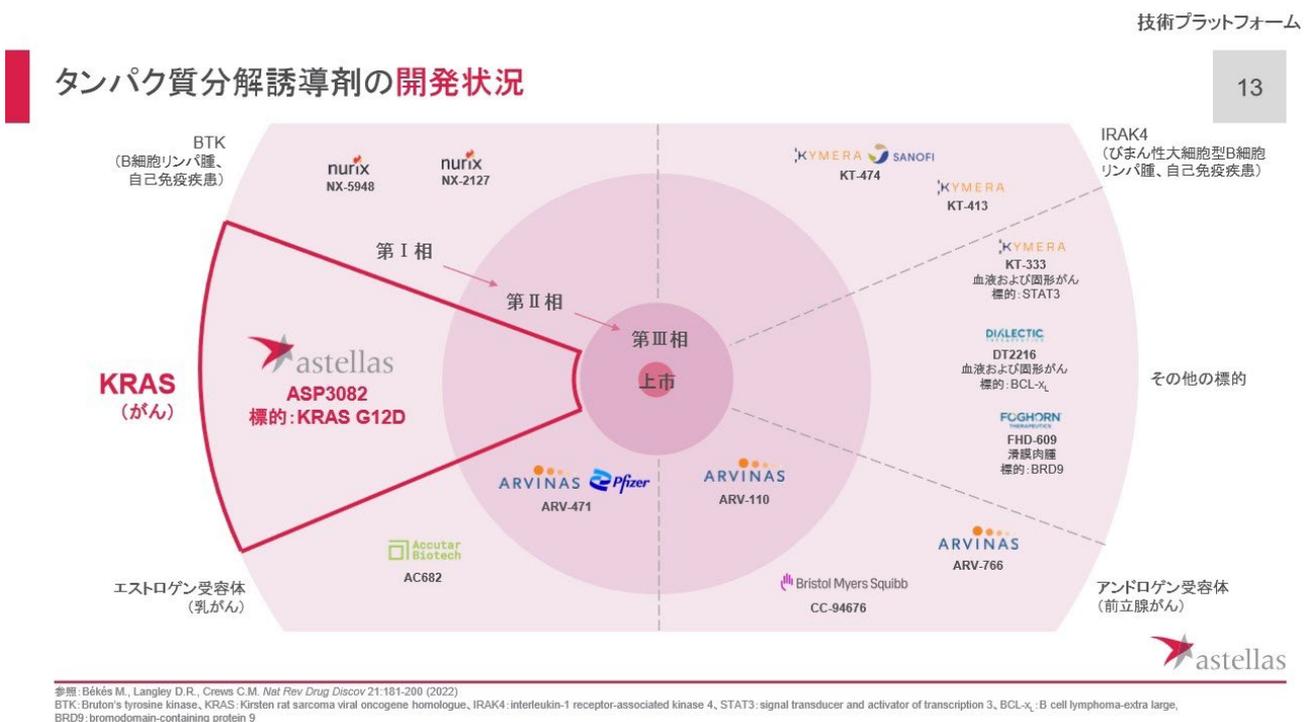
Undruggable 標的に対して用いられる各種モダリティの中で、タンパク質分解誘導剤は主に三つの利点を有しています。

一つ目は、Undruggable 標的へのアクセスです。先ほど説明したように、深いポケットを必要としないため、従来の低分子化合物では標的とすることが困難なタンパク質が標的になり得ます。

二つ目は、生体バリアの透過性です。タンパク質分解誘導剤は、分子サイズがそれほど大きくないため、細胞膜や血液脳関門を通過することができ、また大きな物質が深部まで到達しにくい、固形がんにおける浸透性も優れていると考えられます。

三つ目は、特異性です。タンパク質分解誘導剤は標的タンパク質および E3 リガーゼと三者複合体を形成することで標的を選択的に分解できるため、有効性と安全性のバランスにおいても有利であると考えられます。

これら利点を持つタンパク質分解誘導剤は、細胞内の Undruggable 標的にアクセスするためのモダリティの中で最適であると考えています。



13 ページをお願いします。このページでは、タンパク質分解誘導剤の開発状況について説明します。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

図では、臨床入りしているプログラムを、試験フェーズと標的の分類に基づいてマッピングしています。円の外側から中心に向かうに従って、第Ⅰ相、第Ⅱ相とフェーズが進むことを示しています。

現在、第Ⅱ相に二つのプログラムがあります。これらは、エストロゲン受容体およびアンドロゲン受容体を標的としており、対象疾患はそれぞれ、乳がんと前立腺がんです。その他、複数のプログラムが第Ⅰ相段階にあります。

他社のプログラムではありますが、薬理作用を示唆する臨床試験データが最近の学会でも報告されており、本モダリティ自体の有用性が臨床でも示されてきております。

次のセクションで詳細を説明しますが、現在アステラスが開発中の ASP3082 は、KRAS 変異体に対するタンパク質分解誘導剤としては世界で初めて臨床した化合物で、現時点で他に臨床入りしているものではなく、ファースト・イン・クラスの薬剤になることを期待しております。

ASP3082

15

RAS遺伝子変異: 主要ながん発症要因

RASタンパク質はシグナル伝達経路やその他の相互作用を制御するGTPaseである

RAS遺伝子変異は主要ながん発症要因の一つであり、KRAS、NRAS、HRASが主に関与する

KRAS変異には複数の種類が存在する



RAS: rat sarcoma virus, KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, NRAS: Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene, HRAS: Harvey rat sarcoma viral oncogene, GDP: guanosine diphosphate, GTP: guanosine triphosphate, MAPK: mitogen-activated protein kinase, RAF: rapidly accelerated fibrosarcoma, MEK: mitogen-activated protein kinase kinase, ERK: extracellular signal-regulated protein kinase, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, AKT: protein kinase B, mTOR: mammalian target of rapamycin

astellas

ここからは、リードプログラムである ASP3082 の製品ポテンシャルについてご説明します。

15 ページでは、ASP3082 の標的である KRAS 変異について説明します。

RAS タンパク質は、シグナル伝達経路などを制御する GTPase です。RAS 遺伝子変異は、主要ながん発症要因の一つであり、KRAS、NRAS、HRAS が主に関与し、中でも KRAS は変異の発生頻度がとりわけ高いことが知られています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

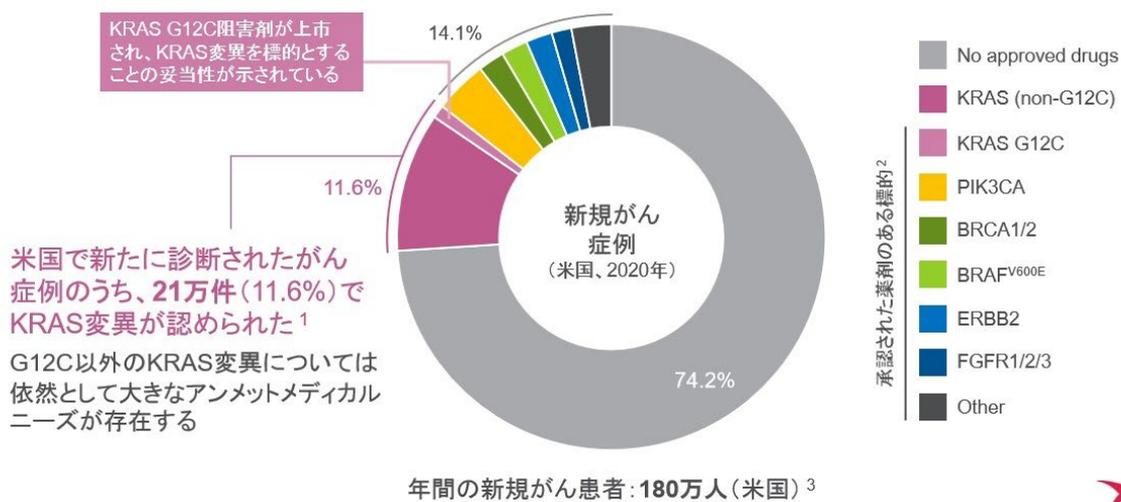
SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

スライド右側の図で示すように、KRAS は通常非活性型、すなわちオフの状態ですが、細胞増殖の際には活性型オンの状態になります。

正常な KRAS はオンとオフの状態が入れ替わることで適切な細胞増殖を維持することができます。一方、KRAS に変異が起こっている場合には、オンの状態が持続してしまいます。この結果、制御不能な細胞増殖が起こり、がんへとつながります。

なお、スライド右下の図に示したとおり、KRAS 変異には複数の種類が存在しており、G12C や、G12D といった表記がなされます。これは、KRAS タンパクのアミノ酸配列において、12 番目の G、すなわちグリシンから C、システイン、または D、アスパラギン酸に置き換わっていることを意味しています。

KRAS変異は、がんのアンメットメディカルニーズの充足を目指す上で取り組むべき重要な標的である



1. Hofmann M.H. *Cancer Discov* 12:924-37 (2022). 2. 薬剤: FDA (米国食品医薬品局) 承認済みの分子標的薬. 3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* (2020). KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, BRCA: breast cancer gene, BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, ERBB2: Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, FGFR: fibroblast growth factor receptor

16 ページでは、KRAS 変異を持つがん患者層について説明します。

米国では、年間およそ 180 万人が新たにがんと診断されています。このうち、図の左上に色を付けて示した 14.1%の部分は、がんの原因となる標的は特定されており、この標的に対する治療薬が存在していることを表しています。

ピンク色で示した 11.6%、人数にしておよそ 21 万人が KRAS 変異を有する患者層です。このうち色の薄い部分は、KRAS の中でも G12C 変異を有する患者層です。この変異に関しては、低分子の阻害剤が上市されています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



このことから、KRAS 変異を標的として機能を抑制することの妥当性は臨床で証明されていると考えられます。

一方で、G12C 以外の KRAS 変異に対しては、いまだ有効な治療薬がなく、非常に大きなアンメット・メディカル・ニーズが存在しています。

ASP3082

17

主要なKRAS変異のアンメットメディカルニーズ: 標的としての重要性

最も頻度の高いKRAS変異はG12D、G12V、G12C



参照: Hofmann M.H. *Cancer Discov* 12:924-37 (2022)
KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue



17 ページをお願いします。このページでは、主要な KRAS 変異タイプについて、より詳しくご説明します。

KRAS には、さまざまなタイプの変異が知られていますが、頻度の高いものとして、G12D、G12V、G12C が挙げられます。

図の左側、ASP3082 の標的である G12D 変異は、膵臓がんの 37%、大腸がんの 12.5%、未分化子宮体がんの 8%、肺腺がんの 4.9%において発生し、多くの患者さんが存在すると報告されています。

真ん中の G12V 変異についても、多くの患者さんが存在しています。右側の G12C 変異については、前のスライドで紹介したとおり、既に阻害剤が上市されています。G12D や G12V と比較すると、全体の患者数は多くありませんが、ピークの年間売上として 2,000 億円以上を予想しているレポートも存在し、現在非常に注目されています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



KRAS G12Dは最も重要かつアプローチの困難な変異の一つである

KRASは、阻害剤が結合するポケットが浅いために機能を阻害することが難しく、新しい治療アプローチが求められている

KRAS G12Cと比較して、KRAS G12Dを阻害することはより困難である

- 最近上市されたKRAS G12C阻害剤は、システイン残基を利用して不可逆的な共有結合を可能にしている
- G12Dを含む他のKRAS変異体にはシステイン残基がなく、結合しても簡単に遊離する

ASP3082はKRAS G12DとE3リガーゼに結合して隣接させ、ユビキチン・プロテアソーム系を介した分解を触媒する

KRAS G12C変異

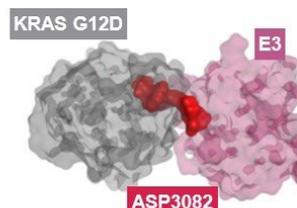


システインへの変異:
化合物を共有結合させることが可能

KRAS G12D変異



アスパラギン酸への変異:
強固な結合は困難



KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue

18 ページでは、G12C 変異と G12D 変異の違いについて説明します。

一般的に KRAS は、阻害剤が結合するポケットが浅いために、機能を阻害することが難しいとされています。先ほど述べたように、G12C 変異に対しては、低分子の阻害剤が既に上市されています。

G12C には、反応性の高いシステイン残基が存在し、薬剤はここに強固に結合することを通じて、KRAS の機能を阻害するとされています。

一方で、G12D を含む他の変異体には、このような部位がないため、強固に結合して機能を阻害する化合物の創製は困難であると考えられています。

われわれはこれに対して、タンパク質分解誘導剤のアプローチを検討し、KRAS G12D 変異体と E3 ガーゼに特異的に結合して、分解を誘導する化合物である ASP3082 を創製しました。

サポート

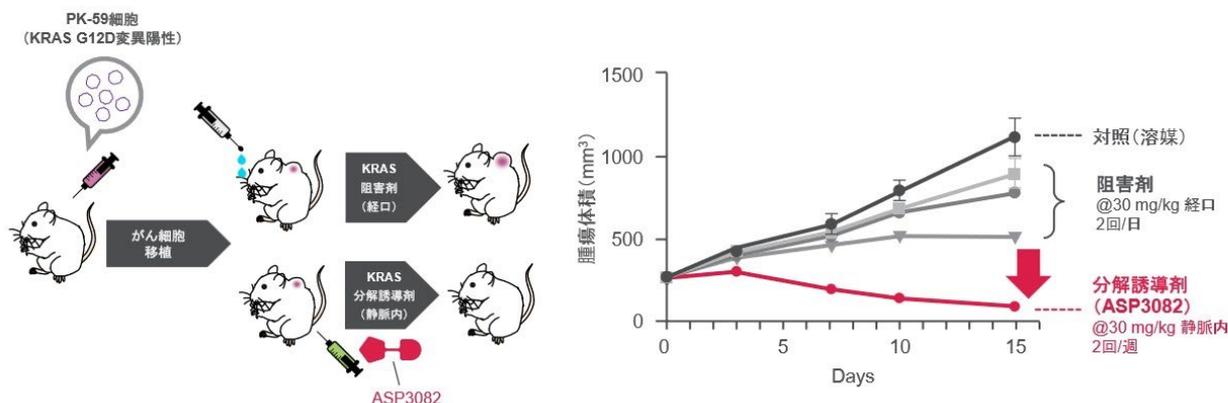
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



ASP3082は阻害剤と比較して優れた抗腫瘍効果を示す(前臨床試験データ)

19

KRAS G12D変異を有するヒト膵臓がん細胞異種移植マウスモデル



KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue



19 ページでは、ASP3082 の薬効について、動物モデルの実験データを用いて説明します。

KRAS G12D 変異を有するヒト膵臓がん細胞をマウスに移植して、KRAS G12D 変異体に対する従来型の低分子阻害剤と、分解誘導剤である ASP3082 の抗腫瘍効果を比較しました。

低分子阻害剤では、腫瘍の成長を一定程度抑制することができましたが、その効果は十分と言えないものでした。一方で、ASP3082 は非常に強い抗腫瘍効果を示し、腫瘍の退縮が認められました。

この結果から、ASP3082 は、Undruggable 標的とされている KRAS G12D 変異を有するがんに対して、臨床でも高い効果を発揮することが期待されます。

なお、ASP3082 のより詳細な非臨床試験データを 10 月に学会発表しましたが、その際も非常に大きな反響があり、本化合物のプロファイルについては世界中の研究者から強い関心が寄せられています。

サポート

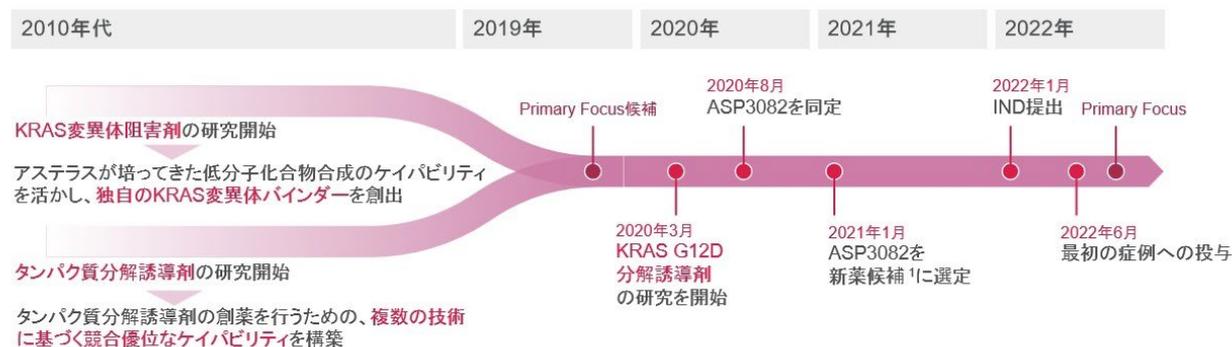
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



アステラスにおけるKRAS G12Dを標的とするタンパク質分解誘導剤の研究の経緯

21

積み上げてきた独自のバインダーの資産とケイパビリティを有効活用し、ファーストインクラスを目指すタンパク質分解誘導剤の創出を加速



1. IND:臨床試験に向けた準備段階に入った治験薬候補
KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, IND: 治験許可申請

次に、われわれが保有する創薬のケイパビリティについてご説明します。

21 ページで、アステラスがこれまで実施してきた関連研究の経緯についてご説明します。

まず、2010年代に KRAS 変異体に対する従来型の阻害剤の創出を目指した研究を開始しました。G12D をはじめとする KRAS 変異体に特異的に結合するバインダーをつくるのは、技術的に困難でしたが、アステラスが長年培ってきた低分子化合物合成のケイパビリティを活用することによって、創出に至りました。

また、この阻害剤研究とは独立して、タンパク質分解誘導剤に関する研究も 2010 年代に開始し、これを通じて、本モダリティを用いた創薬のためのさまざまな技術を構築してまいりました。

そして、両者の研究が組み合わさり、2020 年に KRAS G12D 分解誘導剤の研究を開始しました。それからは、スライドに示したとおり、ファースト・イン・クラスを目指す化合物として、例を見ないスピードで研究が進みました。

研究を開始してからわずか 5 カ月で ASP3082 を同定し、さらに ASP3082 を新薬候補に選定してからわずか 1 年で IND 申請を達成しました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



独自のバインダーと複数の技術を組み合わせることで競合優位性を確立し、Undruggable標的を制御可能なタンパク質分解誘導剤の創薬を推進



KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, AI:人工知能

22 ページでは、ASP3082 を創出する過程で構築したケイパビリティを説明します。

ASP3082 を創出するまでには二つの大きな課題がありました。一つ目は、標的タンパク質に化合物を結合させること、二つ目は十分な機能阻害が得られるように、有効性を向上させることです。

KRAS G12D 変異体に結合する加工物を創製するのは、相当な時間と労力を要しましたが、従来から得意としている低分子化合物合成のケイパビリティを生かして創製に成功しました。

一方で、バインダーが創製できても、標的タンパク質の結合ポケットが浅いため十分な機能の阻害を得ることができませんでした。そこで、われわれはタンパク質分解誘導剤をモダリティとして用いることで、有効性の向上に成功しました。

図の上下に示した部分がこの過程で構築されたケイパビリティです。まず、われわれは、KRAS 変異体に対する独自のバインダー化合物を保有しています。さらに、バインダーを創製する化学合成のケイパビリティ技術を活用して、他の標的に拡大していくことが可能です。

また、後ほど説明しますが、E3 バインダーについては、アステラスが独自につくるものに加え、パートナーリングを行って、次世代の技術を獲得してまいります。

下に示しているのは、本モダリティの創薬で活用する技術の例です。単純に、標的タンパク質バインダーとして E3 バインダーを使って、リンカーでつなげばよいというわけではなく、三つのパーツを含む構造を最適化することが重要になります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



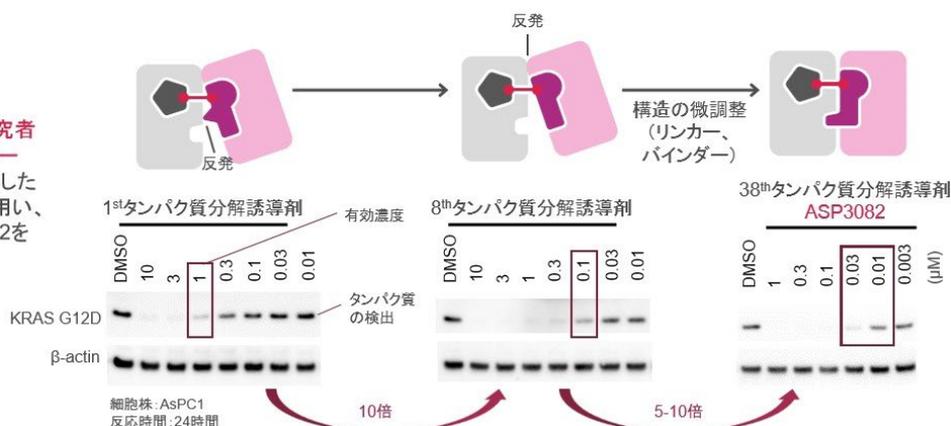
われわれは、従来の化学合成に加えて、ロボティクスやAI アルゴリズムを活用することができます。また、最先端のモデリング技術や高効率な分子合成の技術を保有しています。これらを組み合わせることによって、最適な標的タンパク質分解誘導剤を迅速かつ効率的に創出することが可能です。

ケイパビリティ

短時間でタンパク質分解活性を向上させ、新薬候補を創出した**効率的な最適化プロセス**

23

化合物最適化には、研究者の専門性とコンピューターによるモデリングを統合した効果の高いシステムを用い、わずか5ヶ月でASP3082を創出した



KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, DMSO: ジメチルスルホキシド

23 ページでは、具体例として、ASP3082 を創出したプロセスについて説明します。

ASP3082 を創出する際に用いたモデリングシステムは、研究者の専門性とコンピューターモデリングを統合した独自のものであり、通常、低分子創薬では最適化に複数年要するところを、わずか5 カ月での創出に成功しております。

図で示したように、ヒット化合物から最適化を開始して、38 番目に合成した化合物が ASP3082 です。通常、最適化プロセスには数百から 1,000 以上の化合物の合成が必要なことを考えると、非常に効率的に少ないステップで新薬候補の創出に至っております。

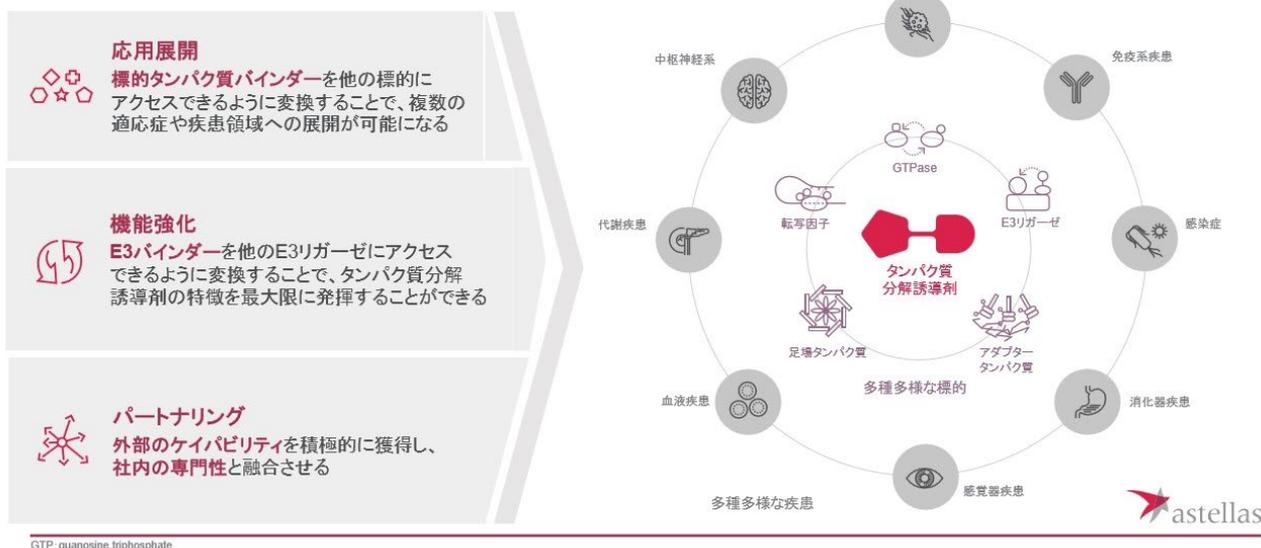
このように蓄積されたケイパビリティを活用することで、後続のプログラムに関しても、短時間で新薬候補を創出し、継続的にパイプラインを拡充することが可能であると考えております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



タンパク質分解誘導剤の様々な疾患における可能性



最後に、本 Primary Focus の応用展開性についてご説明します。

25 ページ、標的タンパク質分解誘導の技術については、さまざまな応用展開が考えられます。

標的タンパク質バインダーを目的に応じて変換することによって、多種多様な標的に対して展開していくことが可能です。

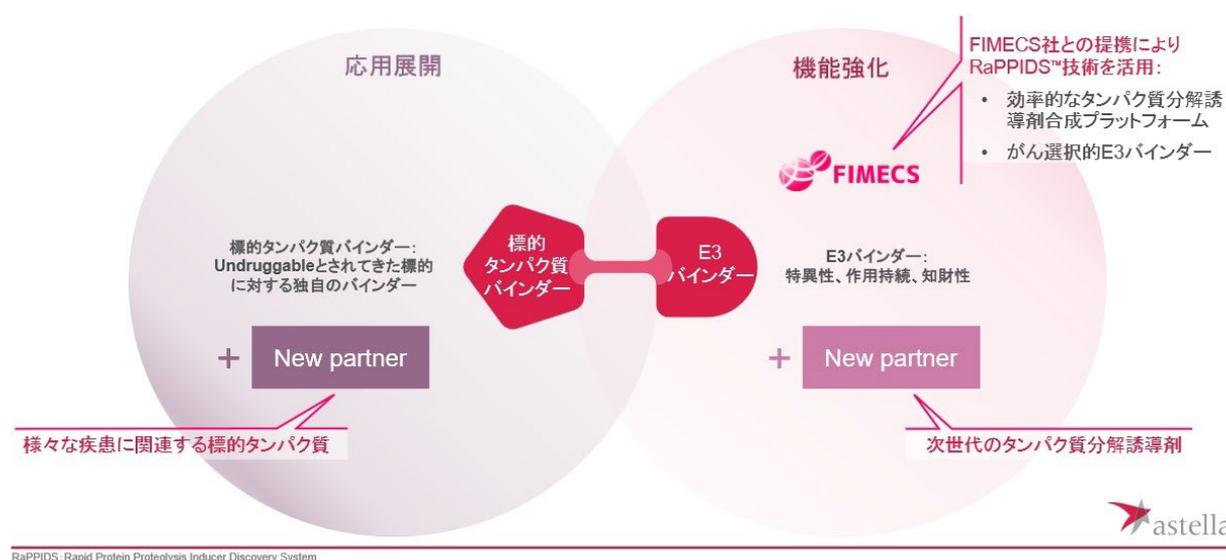
また、E3 リガーゼバインダーやリンカーなどをデザイン、改変することによって、分解効力の向上や組織特異性といった機能強化を狙うことができます。これらを進めていくに当たっては、自社の既存技術だけに頼るのではなく、外部のケイパビリティとの組み合わせも積極的に行っていきます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



革新的なパートナーとの協働により、技術プラットフォームの展開を加速



26 ページ、パートナリングの方向性についてご説明します。

前のスライドでお話したように、さまざまな標的タンパク質への応用展開と、モダリティ全体のデザイン改変による機能強化の二つの方向性で検討を行っており、いずれにおいても積極的なパートナーの探索を行っています。

既に提携している FIMECS 社は、効率的なタンパク質分解誘導剤の合成プラットフォームと、がん選択的な E3 バインダーを保有しています。彼らの最先端の技術を活用して、次世代のタンパク質分解誘導剤の創製を目指していきます。

今後もパートナリングを拡充して、外部のケイパビリティも取り入れながら、競合優位性をさらに高めていこうと考えております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



PRIMARY FOCUS「標的タンパク質分解誘導」の今後の展開



KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue



27 ページ、本 Primary Focus の今後の展開についてご説明します。

まず、1ST WAVE として、KRAS を標的としたタンパク質分解誘導剤の上市を目指します。G12D 変異体を標的とした ASP3082 に加え、他の KRAS 変異体を標的としたプログラムも進行中です。

そして、2ND WAVE として、パートナーリングと自社技術の両者を活用して、KRAS 以外のがん関連標的への拡大と、次世代技術のタンパク質分解誘導剤の創出を進めます。

さらに 3RD WAVE では、がん以外の標的、例えば免疫系疾患などへと対象疾患を拡大していくことを目指します。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



パイプライン: Undruggable標的を対象とした、差別化された分解誘導剤とそのバックアップ化合物で構成

プログラム	標的タンパク質	対象疾患	ヒット化合物同定	最適化	IND Enabling	第 I 相	マイルストーン	パートナー
ASP3082	KRAS G12D	KRAS G12D+ 固形がん					単剤・用量漸増 パート完了: FY23	
ASP3082バックアップ	KRAS G12D	KRAS G12D+ 固形がん						
pan KRAS分解誘導剤	pan KRAS	KRAS変異+ 固形がん					IND: FY23	
pan KRASバックアップ	pan KRAS	KRAS変異+ 固形がん						
非開示プログラム	非開示	固形がん						
提携プログラム	非開示	がん						
提携プログラム	非開示	がん						
探索プログラム	非開示	がん以外の疾患						



KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, IND: 治験許可申請

28 ページ、現在のパイプラインについてご説明します。

リードプログラムである ASP3082 については、現在フェーズ 1 試験の単剤・用量漸増パートが進行中で、2023 年度に結果が判明する予定です。

また、KRAS G12D 変異に対しては、バックアップ化合物の検討も並行して進めています。

次に検討しているプログラムは、上から 3 番目に記載した pan KRAS 分解誘導剤です。pan KRAS とは、多様な KRAS 変異体を意味しています。幅広い患者さんに適用できる可能性を有する化合物として検討を進めており、リードプログラムは、現在、IND 準備段階で、2023 年度の IND 申請を目指しています。

また、詳細は非公開ですが、2ND WAVE として、KRAS 以外のタンパク質を標的としたがん関連のプログラムにも取り組んでいます。この中には FIMECS 社との提携プログラムが二つ含まれます。

さらに、3RD WAVE であるがん以外の疾患についても探索研究を行っており、本 Primary Focus 全体としての研究の初期から臨床段階まで幅広く、継続的なプログラムの創出に取り組んでいます。

私からの説明は以上です。

最後に、研究担当の志鷹から、研究組織改編の視点から説明させていただきます。志鷹さん、よろしく申し上げます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



志鷹：皆さん、おはようございます。研究担当の志鷹です。本日のプレゼンテーションの最後に、新たな Primary Focus の創出に至った背景として、昨年度実施した研究組織改編がもたらした変化についてご説明いたします。

研究組織改編の成果

30

研究組織を機能別・階層型から 目的別・アジャイル型へ改編



目的別にトップレベルの
研究者を配置

現場での意思決定



トップダウンではなく、研究室で専門家
による最適かつ迅速な意思決定

カルチャー・行動の変容



フラットな組織の中、研究者の
独創的な発想や意欲的な計画が恐れなく共有され、
研究方針に反映



マインドセットの変革が研究から製造・開発部門に波及し、
記録的な短期間で臨床試験入りを達成

研究トップによる タイムリーな投資判断



投資効果が目的別に可視化されたことで、
成果に応じたタイムリーな投資強化が可能に

Primary Focusの創出・組織成長の加速化

リードプログラムASP3082のIND (KRAS G12Dを標的として世界初)、
堅牢な後続パイプライン構築に繋がり、競争優位性を確保できる
タイミングでPrimary Focusに選定



実行組織がベンチャーユニットからリサーチエンジンに成長・
独立し、より大きく権限委譲
本Primary Focusの領域に積極的に投資し、成長モメンタム
を維持して継続的にプログラムを創出



IND: 治験許可申請, KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue

30 ページです。

昨年の10月に行った研究組織改編で、従来の機能別・階層型の組織体制から、スライド左に示すような目的別、アジャイル型組織の集合体に体制を変更しました。Immuno-Oncology や標的タンパク質分解誘導といった目的別にアジャイル組織をつくり、必要な専門性を持つ研究者を増強させ権限を委譲しました。

主に変えたかったのは、中央に示す三つの点です。すなわち、意思決定のスピード、研究員のメンタリティ、行動、そして投資判断の適時性です。改編後1年がたちましたが、狙いどおりの変化、改善が研究組織全体で起きていると手応えを感じております。

まず、日々の意思決定は格段に速くなりました。また、フラットな組織の中、研究者から独創的な発想や意欲的な計画が提案されるようになりました。実際にASP3082を創製する過程でブレークスルーとなった提案と意思決定は、トップダウンではなく研究現場で行われました。

マインドセットの変革は、研究組織だけにとどまらず、製造や臨床開発部門にも波及しました。結果的にASP3082の推進においては、化合物同定からわずか1年という記録的な短期間で臨床入りを達成しました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



私の立場からは、目的別の投資効果が格段に見やすくなりましたので、期中でも成果に応じて、アジャイル組織間の投資配分を変えることが可能になりました。

実際、標的タンパク質分解誘導の領域においては、研究の進展を随時確認してポテンシャルを見定め、機動的に投資を拡大してきました。

その結果、既にご紹介したとおり、ASP3082 が KRAS G12D の標的として、世界で初めて IND を達成しました。さらに、複数の有望な後続プログラムを創出することにも成功し、今般の Primary Focus 選定が加速化されました。

昨年の R&D ミーティングでは、成果に応じて組織が成長、あるいは淘汰される仕組みを取り入れていることをご紹介しましたが、標的タンパク質分解誘導の実行組織については、小単位のベンチャーユニットから Primary Focus を推進するリサーチエンジンに成長しました。

今後、より権限を委譲し、またこの領域への投資を強化することで、研究をさらに加速して、継続的なプログラムの創出を目指してまいります。

以上で発表を終わります。

池田：ありがとうございます。弊社からのご説明は以上となります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



質疑応答

池田 [M]：続いて、皆様からのご質問をお受けいたします。

ご質問は、Zoom ウェビナーからのみの受付となります。ライブ配信からはご質問できませんのでご注意ください。日本語、英語のどちらからでもご質問いただくことが可能です。ご質問のある方は、Zoom 画面の下にございます手を挙げるボタンを押してください。スマートフォンからご参加の方は、詳細というボタンがございますので、そちらをタップいただきますと、手を挙げるが表示されますので、そちらを押してください。

ご指名された方は、ミュートを解除いただき、お名前とご所属をおっしゃってからご質問をお願いいたします。

また、今回は、海外から Primary Focus リードのピーターも参加しておりますので、質問によっては回答が一部英語になる可能性がございます。Zoom ウェビナーからご参加いただいている方には、オリジナル言語も選択いただけますので、必要に応じてそちらもご利用ください。

それでは、ご質問をお願いいたします。最初のご質問者、シティグループ証券、山口様、どうぞよろしくお願いいたします。

山口 [Q]：シティの山口です。ありがとうございます。いくつかお伺いさせていただきます。

まず、今日のお話の、この研究のチームというか、グループというか、御社でやられた方々は、基本は社内のチームでやられたという理解でよろしいでしょうか。

早川 [A]：そのとおりです。基本、社内でやっておりますけれども、社外のケイパビリティも効率的に活用して、両面で研究を進めてきたという状況でございます。

山口 [Q]：分かりました。三つの部品に分かれているようですが、ちょっと単純な考え方で大変恐縮ですが、この左側の標的タンパクにくっ付くところと、右の E3 と、真ん中のリンカーですが。おのおの大事だと思うんですけれども、御社としてはどこが一番苦勞して、今後プラットフォーム化するときにも、1 個 1 個全部、左は当然変わるとは思いますが、右も全部、リンカーも E3 も、必ず毎回独自のものをつくっていく必要があるのでしょうか。その場合は、プラットフォーム化するとはいえ、毎回そういうデザインは必要になってくるのでしょうか。

早川 [A]：重要なお質問をいただいて、どうもありがとうございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



本当にご指摘のとおりでございまして、まず重要な部分は、部品といいますか、左側に相当する部分と、それから右側に相当する、E3 側にくっつく部分、両方に重要なキーとなるアセットを持っているということが大事になります。そこはプログラムごとによって変わってくる部分がありますので、やはりそういったものを持っているところが、まず重要になります。

それから、共通するケイパビリティとしましては、分子全体を最後に組み立てるというところが、やはり共通する部分になっています。そのデザイン力、製造力、われわれが得意とするモデリング、それから AI ロボット、それからエキスパート、そういったものをうまく共通したプラットフォームとして活用できると考えております。

山口 [Q]：ありがとうございます。

最後に、今後というか、結構この領域は最近、各社からいろいろ報告が出るようになってきておまして、競争が当然厳しくなっていくんだらうなという中での開発になると思います。特にこの最初のアセット、ASP3082 につきましては、とりあえず難しいがんでマーケットにたどり着く、スピードを持ってというところが、今後のフランチャイズ拡大でもとても大事だと思います。

今、アービタックスと組み合わせながらフェーズ 1 をされているようですが、どの辺のがん、最初に多分膵臓とかその辺だらうなと外から見えるんですが、どの辺のがんで最初のブレイクスルーをお考えなのか。そのがんの戦略といいますか、各社、ものすごい勢いで開発してくる可能性もありますので、その辺はいかがでしょうか。

安川 [A]：ASP3082 につきましては、大腸がんをまずターゲットといたしますけれども、もちろんこの 17 ページに示してあります発生頻度が高い膵臓がん、大腸がん、胆管がん、子宮体がん、肺がん、卵巣がんなど、最初の試験結果によりましては拡大を考えていきたいと思っております。

山口 [M]：ありがとうございました。

池田 [M]：続きまして、クレディ・スイス証券、酒井様、よろしく願いいたします。

酒井 [Q]：クレディ・スイス、酒井です。ちょっと単純過ぎる質問かもしれませんが。

フェーズ 1、オープンラベルで 270 名ぐらい入っていますけれども、そこそのサイズかなとは思っています。現在、この ASP3082 だけをとらえた場合の、御社の社内的な、これは Undruggable な世界ですから、まさしくその点ですけれども、成功確率はどのぐらい見込んでいるのかという点について、まずお聞きしたいのですが。よろしく願いします。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



志鷹 [M]：ASP3082 の成功確率というご質問でしょうか。

酒井 [M]：そうです。

志鷹 [A]：そういう意味では、Undruggable ですけども、病態の関与という意味では、かなりエビデンスがある標的だと考えておりますので、しっかりとデグレード、分解するものをつくれていると考えていますから、その意味で期待は高いものがございます。

酒井 [Q]：その辺、社内的な Net Present Value 等の分析をされた上での、このフェーズ 1 への移行、同定だと思うんです。全体のプログラム、今お示しいただいている 28 ページの表ですが、これについて、まだ非開示のものもいくつかございますけれども、先ほどちょっと出たスピード感ということでいうと、ASP3082 の結果を待つのか。

また、バックアップも同時に進めていると思いますが、それ以外のものに関しても、資源投入をかなり進めるというお話をされていましたが、かなり早い段階でフェーズ 1 に移行されるという、そういう計画をお持ちでしょうか。その場合の時間軸は、私たち外から見てどのくらいをとらまえていいのかという点を教えてください。

志鷹 [A]：ASP3082 の結果を待つことなく、後続も次々と前に進めていきます。

時間軸ですけども、ASP3082 が最適化研究の終了から 1 年で臨床入りしたというところですから、同じようなスピード感で、後続のものも、いずれも競合が激しい標的でありますから、そのようなスピード感をもって進めていきたいと考えています。

安川 [A]：酒井さん、安川です。一つ、最初のご質問に追加をいたします。

スライド 12 ページを出してください。利点で三つ書いてあります。バイオロジューはユビキチン化をするところなので、ロバストなものだと思いますけれども。

さすがに普通の低分子化合物よりは若干分子量が大きいので、製造側、それから私もテーマの採択をしたときには、この真ん中、本当に血管、静注しているわけですが、ちゃんと組織内に移行するのとか、組織に行く前に PK がちゃんと上がるのとか、この辺はだいぶ私は気にしていました。初期の臨床試験の結果を見る限り、ちゃんと体の中というか、吸収もされ、分配もされているとは思っていますので、まずは第 1 段階が、一番山場だと思っていたところは、今、クリアしたのかなとは思っております。

バックアップは、こういう 2 番目の機能があまり悪かったときにバックアップに切り替えようと思って、ずっと研究をしていたものでございます。フェーズ 1 がもう少し進めば、狙っている血中濃

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



度まで上がるかどうか分かりますので、その際、上がってれば、あまりバックアップのことを考えずに ASP3082 を意欲的に進めていくという選択肢を取ります。

酒井 [Q]：ありがとうございます。

最後、ちょっと簡単に。私、これは勉強不足かもしれませんが、19 ページのスライドで阻害薬と比較してと、これはどこかで論文が出ていましたか。これは何を比較対象に使われているのか教えていただきたいです。

早川 [A]：早川よりご説明させていただきます。

こちらは、本当にご指摘のとおりでして、直接一体何と何を比較するのかという、もっともなご質問ですけれども、いわゆる阻害剤を部品としまして、今回のこの分解誘導剤をつくっていると考えますと、先ほどの表現で申しますと、左側の部分だけで阻害剤としても機能いたしますので、その全く等価なもの、その分解誘導剤、それぞれを比較したという状況でございます。

それで、阻害剤の部分は、これは 30 ミリ経口を 1 日 2 回という投与量ですが、ほとんど限界まで投与した状況でも、腫瘍を抑え切ることができないですけれども、それを分解機能まで付与したところ、腫瘍が消えかかる状況まで、これは週に 2 回打っているケースになるんですけれども、非常に強力にがんが小さくなっていったと、そういった比較の図でございます。

酒井 [Q]：分かりました。こういう言い方はちょっと失礼かもしれませんが、これはもともとそんなに効果を期待せずにつくったモデルということになりますか。

早川 [A]：もともとの歴史に戻ってしまいましたが、もともと、われわれも阻害剤研究に結構力を入れてやっけていまして、かなり他社と比較しても初期の頃から阻害剤を見つけていたんです。それをどれだけオプティマイズ、最適化していても、この腫瘍の、In vivo のモデルになりますけれども、効果を十分に示すことができなかったという、その時代が結構長かったんですが、そこをデグレーダーのモダリティに切り替えてプログラムを加速化できたと、そういう状況でございます。

酒井 [M]：分かりました。大変期待したいと思います。どうもありがとうございました。

池田 [M]：ありがとうございます。

続きまして、JP モルガン証券の若尾様、よろしく願いいたします。

若尾 [Q]：ありがとうございます。JP モルガンの若尾です。よろしく願いします。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



一つ目が、他社もこのタンパク質分解誘導剤を開発しておられると思うのですが、他社の技術と御社の技術で特に違う点があれば教えていただけますでしょうか。

早川 [A]：まず一つは、アセットです。われわれは特に今お示ししている範囲で言いますと、KRAS では、もうかなりいろいろな種類というか、狙いを持てるような、そういう材料をたくさん取りそろえておりまして、そういったところは他の KRAS 以外のターゲットに関しても面白いバリエーションがありますので、その辺は一つ大きく違うかなというところですよ。

それからあとは、繰り返しになってしまうかもしれませんが、その三つのコンポーネントを組み立てるところのデザインは、かなりの特殊な技術を持っておりまして、その辺は自信を持っているところがございます。

現在、最後拡充しているところとしましては、E3 側のバインダーというところでして、通常使われているようなものに加えて当社オリジナルのものも持っておりますし、それから協業している FIMECS さんのほうでも、非常に面白いものを持っておりまして、その辺はより拡充していきたいところですけども、他社と違うところだと認識しております。

若尾 [Q]：分かりました。これはそもそもターゲットに対して、今回のご説明もあったとおり、いろいろとチューンアップしていかないといけないので、技術、そもそも単純に比較するというのは難しいと考えてよいですか。

早川 [A]：そうですね、形で表すような、こういう技術を持っていますと apple-to-apple で比較することは難しいと思うんですけども、われわれがケミカル系の創薬をしてきている中で培ってきたデザイン力、製造力、そういったことを考えると、当社の技術はかなり優れたものではないかと考えております。

若尾 [Q]：ありがとうございます。

二つ目が、今開いていただいているページのところで、結局、そもそもターゲットが Undruggable なのに対して、今回できているものは結合できていると思うのですが、ここの考え方ですが、これはそもそも結合するんだけど阻害作用を発揮するほどではないので、こういった分解誘導剤にしているということですか。なので、結合の部分については、やはりそこまで高い結合力はないけれど、それをこの形にすることで補っていると考えればいいのでしょうか。そもそもこの結合ってどう結合しているんですか。

早川 [A]：非常に重要なご指摘ですけども、まさに分解誘導剤の場合は、非常に弱い結合でいいというところが、通常の、いわゆる低分子の阻害薬とは違うところがあります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

分子の阻害薬は、ご存じかとは思いますが、鍵と鍵穴に例えられるように、非常に深いところに鍵をかけるみたいな、そういうことで機能を阻害していくわけです。

この分解誘導剤の場合には、分解を標的とするタンパク A と、それからそのユビキチン化を行うタンパク B それ近づいていけばいいということですので、こちらのこの分解誘導剤は、それぞれ非常に弱く触っていけばいいというところで、その辺の結合の仕方が、かなり従来のものとは異なるサイエンスでございます。

若尾 [Q]：分かりました。それに応じて、やはり結合が弱いといろいろなところに付く、特異性が低いといろいろなところにくっつきそうな気がしていて。それに対して E3 がいろいろなバラエティーがあることが、特異性を出していくことが重要ですよということですが、そもそも最初のプログラムに関しての特異性はどうなのかというところと、このバインダーの、いろいろな種類があるということですが、その今の拡充の状況ももう少し教えていただけませんか。

早川 [A]：ありがとうございます。

まず特異性というところは、非常に短くお答えしてしまうと、非常に高いと一般的に言えます。従来の低分子阻害剤、活性化剤のようなものとは、先ほど申し上げたんですけれども、鍵穴に深く入ると、そういったようなところで、非常に限られたインタラクションというか、そういうところで選択性を出さなければいけないので。生体内の機能の中には、同じ鍵と鍵穴を使って生体が機能しているようなところがありますので、すごく選択性を出しにくい局面が非常に起こり得るんです。

われわれが今取り組んでいますタンパク質分解誘導剤の場合は、A というタンパク質と B というタンパク質が握手するような、そういう状況が生じまして、A と B の界面、そこは非常に広く接地しますので、一般的に選択性は非常に高くなるということが言えます。

それに加えて、先ほどご指摘いただいたとおりで、非常に重要なポイントですが、この E3 バインダーですけれども、この E3 というタンパク質は生体内に 600 種類以上あるということが知られています。非常に、がん例えば特異的であったり、あるいは特定の組織に特異的であったり、そういったものが知られておりますので、そういったものをうまく活用してあげることで、欲しい特異性物質としての価値を上げられる、そういった技術でございます。

志鷹 [A]：1 点補足します。ASP3082 の特異性という意味では、プロテオミクスなどを使って、非常に選択的に KRAS G12D だけを分解しているといったところを実験的に確認しています。

若尾 [Q]：ありがとうございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



最後に、ASP3082、来年度に最初のパートが完了すると思うんですが、データも来年度見せていただけると理解していてよろしいでしょうか。以上です。

安川 [M]：ピーター、今のフェーズ1の進行の状況を説明してください。

サンダー [A]*：現在のフェーズ1試験は、ドーズエスカレーションです。用量漸増で、データは、最初のフェーズは23年度に出る予定です。これによって、次のプログラムのデザイン、決定ができると思います。

さらに開発して、単剤、併用などについても考えていけると思います。これを決めてデータを開示していきます。学会、カンファレンスで開示していきたいと思っております。

若尾 [M]：ありがとうございます。よく分かりました。以上です。

池田 [M]：ありがとうございました。

続きまして、シュロダー・インベストメント・マネジメント、佐藤様、よろしくお願いいたします。

佐藤 [Q]：シュロダー、佐藤です。よろしくお願いいたします。いくつかあります。

まず一つが、まっさらな状態から研究に着手されてから、2年と3カ月でFirst In Patient、ほとんど聞いたことのないような異例のスピードですけれども、なぜこのモダリティで、このスピードが実現できたのか、何か背景があったらご紹介ください。

志鷹 [A]：まず、化合物同定からINDまで、ここが1年というスピードで駆け抜けました。これは弊社においても最も短いレコードではないかと思っています。そこはいろいろな試験をパラレルに進めて、ある程度リスクを取って進めたといったところはあるかと思っています。

それから、最適化のところは、繰り返しご説明してはいますが、やはりノウハウがわれわれに蓄積しているというのがありますし、モデリングは非常に高い精度でわれわれはできていますので、そのモデリングの予測が非常に高い精度でできていたというのは一つ、要因かなと思っています。

早川 [A]：現場の目線で付け加えさせていただきますと、先ほど、志鷹からもご説明があったんですけども、非常にアジリティの高い、フラットな組織、目的別の組織をつくったというのが非常に大きい部分がございます。やはり、格段に意思決定が早いというところがありましたので、その組織内のディシジョンもそうですけれども、社内、社外との協業、そういったところも非常にスピ

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



ーディーに進みましたので、その辺が研究と、ならびに IND までのスピードを非常に速めたということが言えると思います。

佐藤 [M]：ありがとうございます。

安川 [A]：安川です。

この絵にあります、38 番目の化合物でいいものができたというのは、もうまさにコンピューターの活用とか、いろいろな最新の技術によります。

ASP3082 が見いだされてから IND まで 1 年というところですけども、これはずっと私がお願いしていたところでありまして、低分子化合物の合成の経験が豊富にあるものですから、もう何が終わったら何のスイッチを入れましょうねという会社の古いしきたりみたいなものがあって。それに従っているとリスクはミニマイズできるんですけども、やはり時間がそれなりにかかる。

いつもこうじゃなくて、やはり有望なものが見いだされた、あるいは競合に勝たなければいけないときには、リスクのことだけを考えては駄目なので、やはりいいものを見つけたときには、このリスクを取って、いろいろなタスクを同時に走らせることによって、最短で IND まで行ってほしいと、こういうお願いをずっと何年もしております。

この ASP3082 でチームがやってくれましたので、いい前例ができたのと、これからもいい化合物ができたら同じようなことができるんだという、会社全体としても他のチームにも自信を与えてくれたようなプロジェクトであったと私は思っております。

佐藤 [Q]：ありがとうございます。多分、組織改正による現場への権限委譲と、リスクを取って複数試験を平行に進めることが背景だとすれば、このモダリティに限らず、それ以外のものにも応用可能なのかなと思いましたが、いかがですか。

志鷹 [A]：はい、ご理解のとおりです。そういったマインドセットの変化は、研究全体、それから会社全体に今は広がっていますので、そういった、これが良い前例となって、後続のものもスピード感を持って進められるようになってきていると思っております。

佐藤 [Q]：ありがとうございます。ClinicalTrials.gov で拝見しておりますけれども、これは 3 週間に 1 回の静脈投与で正しいですか。これはいったんくっついて作用した後、離れて、再度新たに受容体にくっ付きに行くということで、1 回の投与で効果が比較的長く残るということでしょうか。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



早川 [A]：そうです。1週間に1回の静脈内投与ということですが、本当にご指摘いただいたとおりで、タンパク質分解誘導剤ですので、KRAS のその変異体は完全にいったんなくなります。

そういうことですので、再生にやはり時間がかかりますので、その分薬効が伸びるところ、あとは薬剤の動態、その組織分布、がんへの分布、そういったところが従来の低分子よりも優れていると考えられまして、このような2レジメンで進められるという状況でございます。

安川 [M]：ピーター、プロトコルを書いたときに、投与頻度をどうやって決めたかとか、今までのデータで、この1週間に1回投与というのでよさそうかどうか、この辺の手応えが、もししゃべれる情報があったらお願いします。

サンダー [A]*：投与頻度については、デザインしたのは、前臨床の薬理のデータがベースになっています。今まで見たところでは、前臨床のほうを見えていますけれども、チームで正しいこの頻度、投与スケジュールになっていると思っております。ドーズエスカレーションで、最終的にどれぐらいの用量がいいかということが、このコンビネーションを得られるかということは、検討をしていきます。

佐藤 [Q]：サイクルと書いてあるんですけども、これは週1回の投与掛ける3で、しばらく休薬、そんなサイクルですね。

サンダー [A]*：はい。現在の臨床試験はそのような形で行われています。

佐藤 [Q]：それから、フェーズ1の Primary Completion Date が26年の3月、結構先になっているんですけども、一番最初のパートは来年中に既に終わるご予定でいらっしゃると思うので、結構時間を見積もっていらっしゃる背景は何かありますか。

サンダー [A]*：まず、初期完了ですけれども、これは全ての患者さんが投与を受けてフォローアップを実際に適した部分でやるという部分をカバーするということになります。そして、ドーズエスカレーションは来年度ということになる、そこで安全性の情報が出てくるわけです。それから、次のフェーズの投与をしていくと、臨床試験をやっていくということになります。

ですので、最初の Proof of Concept は24年、25年のタイムフレームで出てくると予定をしています。

佐藤 [M]：ありがとうございました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

池田 [M]：続きまして、モルガン・スタンレーMUFG 証券、村岡様、どうぞよろしく願いいたします。

村岡 [Q]：モルガン・スタンレー、村岡です。ありがとうございます。

私から、今日のお話をお聞きしていて、Undruggable ターゲットにも使えるのはよく分かったのですが、過去、効果不足とか、血中濃度不足で諦めた薬剤を、片っ端からこの技術で再生できるみたいな、ちょっと夢のような話も少し思ったんですけど、その可能性、その戦略を取るのは可能でしょうか。

志鷹 [A]：全くおっしゃるとおりで、まず KRAS もそうですけれども、先ほどのパイプラインの表で非開示としていますけれども、そこにはよく知られた標的がこの裏には並んでいまして。そういうバイオロジカルには、ディジーズバイオロジー的には、非常に確度の高い標的なんだけれどもつくれなかったというものを、これで次々つくれる、つくっていくと。つくれた暁には効く可能性が高いと、そういった標的をまず片付けていきたいと考えています。

村岡 [Q]：ありがとうございます。パートナーの FIMECS 社さんは、武田のスピンオフですよね、確か。話を聞いて勝手に想像してしまったのですが、武田の中では埋もれていたけれども、御社と手を組んだことで非常に面白い展開が見えてきたみたいな、そんなふうに勝手に想像したのですが、そんな理解はちょっと間違っていますでしょうか。

早川 [A]：武田さんのところで埋もれていたかどうかは、ちょっと分からないんですけど、結果としては分社化された中で、そこの FIMECS さんも、やはりここで書かせていただいている RaPPIDS という技術を持っていまして、われわれの研究の方向性と非常にシナジーが出るところでございますので、非常に協業は今後期待が持てる状況だと考えております。

村岡 [Q]：武田さんの中にいたときは、御社から見て、いい技術を持っているけど、なかなかアクセスできないなと思っていたのが、幸いなタイミングでスピンオフしてくれてという感じですか。

早川 [A]：はい、そのように考えております。

村岡 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

最後ですが、すみません、本日の趣旨とは全くずれているのを分かって、あえてお聞きするのですが、ゾルベツキシマブの先日の 1 本目の成功について、何かコメントをいただけたらうれしいです。

安川 [A]：安川です。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



ゾルベツキシマブは、ご存じのとおり、ヨーロッパのベンチャーからもともと購入したものです。われわれが購入する前に、彼らが小規模なフェーズ2試験を行っています。何年か前に減損したので覚えていらっしゃるかもしれませんが、当初はフェーズ2だけでも加速申請できないかなと考えていたぐらいの試験結果でございました。

小規模であったことと、試験自体が東ヨーロッパ中心で行われていたので、さすがにこのデータだけで申請はできないだろうということで。もし加速申請できたのであれば申請後に条件付き承認後のコンファーマトリー試験としてやるつもりであった試験を、今、フェーズ3としてやってきたわけです。

なので、私自身としては、フェーズ2のデータが再現されるであろうとは信じておりましたので、そのとおりのデータが出たなということで、まっとうな結果であって、特に結果についてはサプライズはないと、そういう状況でございます。

村岡 [Q]：もう1個のほうも来年の年初ということでよろしいですか。

安川 [A]：これはイベントドリブンでございますので、今、最終の票読みというか、その辺をしております。また決まりましたアナウンスさせていただきます。

村岡 [Q]：再現がうまくできたとおっしゃってくださったのは、前回のフェーズ2のときはOS、PFSともハザードで0.4から0.5の、確かにすごい内容だったと思うのですが、それに負けない内容が出たという理解でよろしいですか。

安川 [M]：1試験目の、既に出たほうのお話でしょうか。

村岡 [M]：そうです。

安川 [A]：はい、そうです。

村岡 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

池田 [A]：村岡さん、試験結果は、またあらためてしっかりと出ましたらご報告させていただきます。

村岡 [M]：すみません。ありがとうございます。

池田 [M]：続きまして、みずほ証券、都築様、よろしくお願いいたします。

都築 [Q]：大変お世話になっております。みずほ証券の都築と申します。ご説明いただきまして、ありがとうございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



これは結構面白いので、分解誘導薬の律速のところを少し教えていただきたいなと思っていて、足元で標的タンパクをつくるところと、リンカーと E3 ユビキチンリガーゼというのが三つ必要だと思うんですけど、この最適化、この三つのものの中で一番律速になる場所はどこなのかなと思っています。

ものによって違いますということはそうだと思うんですが、今回の ASP3082 ですと、リンカーの最適化というところが 23 ページとかだと結構微修正にかかったのか、そもそも最初の標的タンパクを見つけるところが結構律速でかかったのか、このプロジェクトでどこが律速だったのかと、今後どういうところで律速になりそうなのかを教えていただけたらなと思います。これが 1 点目です。

早川 [A] : 早川です。すごく重要なご質問どうもありがとうございます。

KRAS G12D 分解剤のケースでいきますと、プレゼンテーションの中でもご説明させていただいたんですが、左側の部分のオリジナルな G12D のバインダーをつくっていくところにかかなりの時間を要しております。

ただ、その後の部分の組み立てとか、その辺は E3 バインダーの部分とうまく組み当てていて、最終的な分子全体を構築するというところは、われわれのデザイン技術が功を奏して非常にスピーディーにできたというところではあります。

ただ、ここはご指摘いただいたとおりで、本当にケース・バイ・ケースになりまして、KRAS に関しては、もう今は十分なバインダーが取りそろえられてきているところがございますので、われわれがやりたいようにスピーディーに分解誘導剤をつくっていける状況でございます。

それ以外の、KRAS 以外のアセットに関しましては、こちらは、われわれは長く、そういう化学系のスモール・モレキュールのバインダー研究みたいなことをたくさんしておりますので、そういったものは利用できることとなります。また、新しく Undruggable と認定されるものもだんだん出てきますので、そういったものに関しては早めに着手して、面白いバインダーアセットを入手するというのが律速になってくるんじゃないかなと考えております。

都築 [Q] : ありがとうございます。

もう 1 点が、リンカーのところで、これが間違っていたらご指摘いただきたいんですけど、結局 E3 ユビキチンリガーゼなので、結局タンパクのリジン残基がどこにあるかが結構重要になってくると考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



そういう意味だと、この 23 ページのファースト世代から 38 世代までつくりましたというところは、そういったリジン残基のアクセスだとか、そういったところが足元結構律速になったのかということと、これは今後、御社がたくさんパイプラインをやっていく中で、そういう意味だと結構ノウハウ的に固まって、ここもより速くなっていくのか、ここを少し教えていただきたいです。よろしくをお願いします。

早川 [A] : 非常に深いご質問どうもありがとうございます。

そこはわれわれも、本当のことが全部サイエンス上分かっているという状況ではございませんが、やはりリジン残基のユビキチン化というのは並行で行われているということが考えられまして、そのユビキチン化のスピード自体が、ものすごく速いと、そういったことが繰り返されておりまして、そこでうまく分解に、プロテアソームに入っていくものが分解されていて、全体的な触媒メカニズムを想定しております。

ちょっとどこまで申し上げていいのか分からない部分はあるんですけども、やはり大事な部分は、標的のタンパク質と、それから E3 側、リガーゼを近づけるというところをまず、やはり最初のステップとして大事になると、そういう状況でございます。

都築 [Q] : ありがとうございます。

もう 1 点が、村岡さんがご指摘いただいていたと思いますが、サイレントバインダーのところの選び方というところでいうと、これはそういう意味では大手が今までアンタゴニスト、アゴニストにもなれなかったものを結構持っているので、大手が結構有利となってくるのかという点が 1 点。

もう 1 点が、もし御社がご提携するなら、これはプロテアソーム系での分解ということなので、細胞内標的のサイレントバインダーを結構持っているところと提携するみたいな、そういったところが一番ロジック的には成り立つかなと思うんですけど、すみません、これを最後に教えていただきたいです。

早川 [A] : 本当にわれわれの行こうとしているところを先に言っていたような状況になっているのですが。ご指摘のとおりだと思います。ですので、非常に魅力的な、自社だけにこだわるのではなくて、魅力的な提携先を探していくことが非常に重要になると考えております。

都築 [M] : 承知いたしました。ありがとうございます。

池田 [M] : 続きまして、JP モルガン・アセット・マネジメント、澤田様、よろしくお願ひいたします。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



澤田 [Q]：JP モルガン・アセット・マネジメント、澤田です。いくつかお伺いしたいですけれども。

まず E3 バインダーですけれども、いわゆるユビキチンリガーゼの種類を変えてしまうと標的タンパク質をうまく分解できないということがあると思いますが、そういう意味で、どのユビキチンリガーゼを選ぶのかというノウハウは既にかなりあるのでしょうか。

それとも、やはり KRAS に関しては、ほぼもうご存じだと思いますが、ターゲットによってユビキチンリガーゼの何が分解するのかというのは、まだ手探りの部分もあるのでしょうか。

早川 [A]：おっしゃるとおりです。ご質問ありがとうございます。さらにわれわれとしても、全部を分かり切ったという状況では全くございません。

ご指摘のとおりで、KRAS に関しては、われわれはどういう組み合わせ、E3 バインダー、こういった種類のものとの組み合わせるのがいいのかということは、かなりの部分で分かっておりますけれども、やはりそこはモデリングである程度分かる部分、あるいは例えば先ほど申し上げたような組織特異性とか、ディーズ特異性みたいな、そういうものが出せる E3 というのが存在しておりますので、その辺の部分。あとはモレキュールのデザイン上のことで割と分かることはあるんですけれども、最後の部分は、どうしても試行錯誤になる部分がわれわれとしても残っているという状況でございます。

澤田 [Q]：ありがとうございます。そうすると、その先ほど 600 種類ぐらいあるとおっしゃっていたと思うんですけれども、それは細胞の中に常に存在はしているのか、それとも細胞によっては、その本来くっ付きたいユビキチンリガーゼがない場合もあるのか、その辺はいかがでしょうか。

早川 [A]：ご質問ありがとうございます。

本当にご指摘のとおりでして、やはり細胞によってはある E3、ない E3、いろいろございまして、局在性がございます。ですので、逆の考え方でいいますと、そういったものを生かすことによって、安全性が高いというか、壊したいティッシュとか、あるいは病気の状況、そういうところだけで壊す、みたいなことができるのではないかと考えております。

澤田 [Q]：分かりました。そうすると、どこにどういうふうに着在しているかというのは、いろいろ分かってきつつあるのでしょうか。

早川 [A]：そうです。おっしゃるとおりです。そこはバイオベンチャー、大手、含めて、弊社もそうですけれども、データを集めて、戦略的に妥当な組み合わせみたいなことは常に考えている状況でございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



澤田 [Q]：それで結局、そうするとユビキチンリガーゼがそのターゲットとしている細胞にないとか、そういうことも逆にあるんでしょうか。要するに、なかなかこの技術をもってしても狙いにくいものもあるのか、大体工夫すればターゲットとしたいタンパクに対するユビキチンリガーゼはその細胞の中に何らかの形ではあるのか、その辺についてはいかがでしょうか。

早川 [A]：おっしゃるとおりです。何らかの特定の細胞の中の特定の標的を壊したいということで、何か最適なものはどこかにはあるという、何かを使うことは選ばなければいけないですけども、何かはあるという状況だと考えております。

澤田 [Q]：分かりました。そうすると、そこの部分はまさに、まだかなりノウハウの部分があって、そこをしっかりといろいろ探っていくというのは、一つ重要な点でしょうか。

早川 [A]：そうです。ご指摘のとおりだと思います。

澤田 [M]：ありがとうございます。以上です。

池田 [M]：続きまして、サンフォード・C・バーンスタイン、曾木様、よろしくお願ひいたします。

曾木 [Q]：今日は素晴らしいプレゼンテーションをありがとうございました。私から、KRAS のターゲティングということに関してご質問させていただきたいと思います。

先ほどのプレゼンテーションの中でも触れられていましたけれども、Amgen の LUMAKRAS が実際に今は市場に出ていて、データも今年の夏にフェーズ3のデータが出ています。もちろんターゲットとしては、KRAS の G12C のミューテーションでちょっと違うこともありますし、さっき御社がおっしゃっていたように、ターゲットも Non-small cell lung cancer と違うとはいえ。

ただ、本当に製薬業界、それからサイエンティフィック・コミュニティでも、ものすごく期待されていた KRAS をターゲットするということに対して、実際のクリニカルなデータとしては、少し思っていたよりもそこまで効果が出ていないという印象を受けているというのが見解ではないかと思ひます。

また、それを反映して、LUMAKRAS の実際の売上、マーケットへの侵食自体もそんなに早くは進んでいないと理解をしております。この KRAS のターゲット、違いはもちろん理解しているんですけども、それを踏まえまして、御社として、どうして LUMAKRAS の場合はこういった結果になっていて、御社としてはまた違うクリニカルインパクトを考えていらっしゃるか、そこら辺の見解を教えていただけないでしょうか。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

早川 [A]：ご質問ありがとうございます。

まさにそこは非常にわれわれも注視しているところでございます。LUMAKRAS に関しましては、インヒビターというか、まず阻害剤というところがございまして、われわれのものはデグレーダーでございますので、まず一つはその有効性で、そういった標的タンパクを消してしまうと、そういったところで利点が得られるのではないかというのが、われわれのまずは期待でございます。

ただ一方で、そういった期待が本当に現実のものになるかどうかということは、まだそこは未確実な部分は当然でございます。そういった LUMAKRAS で問題になっていること、レジスタンスといったものがいろいろな形で起こっていると想定しておりますけれども、そういったものに備えたような、二番底、三番底といいますか、そういったものをフォロープログラム、工夫するとともに、やはりコンビネーションセラピーといいますか、併用戦略、そういったことも非常に重要になってくるだろうと考えております。

ソギ [M]：ありがとうございます。

池田 [M]：ありがとうございました。

実はまだご質問をお待ちの方も数名おられるんですけども、これにてお時間となりましたので、これをもちまして本日の説明会を終了させていただきます。

本日はご参加いただきまして、誠にありがとうございました。

[了]

脚注

1. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す
2. 本トランスクリプトは企業の同時通訳音源を書き起こした内容を含む
3. *は企業の同時通訳の書き起こしを示す

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用をしてはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

