

## 主な開発品のプロフィール(2021年7月29日現在)

### 1. 精神神経領域

#### **ulotaront(SEP-363856)** 起源: 自社(Sunovion社とPsychoGenics社との共同研究)、剤形: 経口剤

- 本剤は、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> アゴニスト活性を持つ TAAR1(微量アミン関連受容体 1)アゴニストであり、ドパミン D<sub>2</sub> またはセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体には結合しない。Sunovion社は、in vivo 表現型 SmartCube®プラットフォームと関連する人工知能アルゴリズムを使用して PsychoGenics社と共同で本剤を見出した。統合失調症患者を対象としたフェーズ 2 の結果では、統合失調症の陽性症状および陰性症状への効果を示し、錐体外路症状、体重増加、脂質およびグルコースの異常、プロラクチン上昇の副作用はプラセボと同程度であった。
- 開発段階:  
統合失調症: フェーズ 3(米国)  
パーキンソン病に伴う精神病症状: フェーズ 2(米国)  
統合失調症: フェーズ 2/3(日本・中国)

#### **EPI-589** 起源: PTC Therapeutics社(BioElectron社から取得)、剤形: 経口剤

- 本剤は、ミトコンドリアの機能低下により発生する酸化ストレスを除去することにより効果を発揮し、酸化ストレスに起因する神経変性疾患への適応が期待される。
- 開発段階:  
パーキンソン病: フェーズ 2(米国)  
筋萎縮性側索硬化症(ALS): フェーズ 2(米国)  
筋萎縮性側索硬化症(ALS): フェーズ 1(日本)

#### **SEP-4199** 起源: 自社(Sunovion社)、剤形: 経口剤

- 本剤は、アミスルプリド鏡像異性体の非ラセミ混合物である。Sunovion社は、アミスルプリドの薬理作用は鏡像異性体に特異的であり、S体に対するR体の比率を増加させることにより、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体に比べてセロトニン 5-HT<sub>7</sub> 受容体への作用が高まることを見出した。本剤は、抗うつ作用を強めるためにセロトニン 5-HT<sub>7</sub> 活性を高め、双極性障害うつ治療に適したレベルのドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率となるよう R体と S体の比率が 85:15 に設計されている。
- 開発段階: 双極 I 型障害うつ フェーズ 2(米国・日本)

#### **DSP-6745** 起源: 自社、剤形: 経口剤

- 本剤は、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> とセロトニン 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対するデュアルアンタゴニストであり、パーキンソン病に伴う精神病症状、およびパーキンソン病の非運動症状(non-motor symptoms; うつ、不安、認知機能障害)に対する効果が期待される。また、本剤はドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用がない。
- 開発段階: パーキンソン病に伴う精神病症状 フェーズ 1(米国)

#### **SEP-378608** 起源: 自社(Sunovion社とPsychoGenics社との共同研究)、剤形: 経口剤

- 本剤は、中枢神経系に作用する新規化合物である。Sunovion社は、in vivo 表現型 SmartCube®プラットフォームと関連する人工知能アルゴリズムを使用して PsychoGenics社と共同で SEP-378608を見出した。非臨床試験において、気分の制御に関する重要な脳領域での神経活動を調節する可能性が示唆されている。
- 開発段階: 双極性障害 フェーズ 1(米国)

#### **DSP-3905** 起源: 自社、剤形: 経口剤

- 本剤は、電位依存性ナトリウムチャンネル Nav1.7 選択的アンタゴニストであり、本剤の阻害様式から神経が過剰に興奮している疼痛時に強い鎮痛作用を示すことが期待される。また、既存の神経障害性疼痛治療薬では中枢神経系や心臓系の副作用が発症することもあるが、末梢神経に発現する Nav1.7

に高い選択性を示す本剤は、そのような副作用を起こしにくいことが期待される。

- ・ 開発段階: 神経障害性疼痛 フェーズ 1(米国)

**SEP-378614** 起源: 自社 (Sunovion 社と PsychoGenics 社との共同研究)、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、中枢神経系に作用する新規化合物である。Sunovion 社は、in vivo 表現型 SmartCube®プラットフォームと関連する人工知能アルゴリズムを使用して PsychoGenics 社と共同で SEP-378614 を見出した。非臨床試験において、即効性かつ持続性の抗うつ薬様活性を発現し、神経可塑性を高める可能性が示唆されている。
- ・ 開発段階: 治療抵抗性うつ フェーズ 1(米国)

**SEP-380135** 起源: 自社 (Sunovion 社と PsychoGenics 社との共同研究)、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、中枢神経系に作用する新規化合物である。Sunovion 社は、in vivo 表現型 SmartCube®プラットフォームと関連する人工知能アルゴリズムを使用して PsychoGenics 社と共同で SEP-380135 を見出した。非臨床試験において、焦燥、攻撃性、精神運動多亢進、うつ、社会的相互作用の欠如などの認知症に伴う行動・心理症状に対して有効性を示すことが示唆されている。
- ・ 開発段階: アルツハイマー病に伴うアジテーション フェーズ 1(米国)

**DSP-1181** 起源: 自社 (Exscientia 社との共同研究)、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、Exscientia 社の AI 技術を用いて当社が創製した新規化合物である。既存のセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体パーシャルアゴニスト(非ベンゾジアゼピン系の抗不安薬)と異なり、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して強力なフルアゴニスト活性を有することや長い半減期が示唆されていることから、長時間にわたり強い薬効が期待できる。また、強迫性障害に関わる神経回路を操作した病態モデルにおいて、標準治療薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)よりも早い薬効発現が示唆されている。
- ・ 開発段階: 強迫性障害 フェーズ 1(日本)

**DSP-0038** 起源: 自社 (Exscientia 社との共同研究)、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、Exscientia 社の AI 技術を用いて当社が創製した新規化合物であり、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト活性および 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニスト活性を有する。5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニストおよび 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニスト活性を併せ持つことで強い抗精神病作用を有し、加えて焦燥・攻撃性・不安・うつ症状などのアルツハイマー病を含む認知症の種々の周辺症状にも幅広く効くことが期待される。また、本剤はドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用がないことから、既存抗精神病薬に比べ高い安全性・忍容性が期待できる。
- ・ 開発段階: アルツハイマー病に伴う精神病症状 フェーズ 1(米国)

**2. がん領域**

**アデグラモチド酢酸塩／ネラチモチドトリフルオロ酢酸塩(DSP-7888)** 起源: 自社、剤形: 注射剤

- ・ 本剤は、WT1(Wilms' tumor gene 1)タンパクをターゲットにした免疫療法用がんペプチドワクチンであり、WT1 特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導するペプチドおよびヘルパーT 細胞を誘導するペプチドを含む新規ペプチドワクチンである。本剤の投与により誘導される CTL が、WT1 タンパクを発現するがん細胞を攻撃することで、種々の血液がんおよび固形がんに対して治療効果を発揮することが期待される。ヘルパーT 細胞を誘導するペプチドを加えることによって、CTL を誘導するペプチド単独よりも高い有効性を示すと考えられる。本剤は、幅広い患者への適応が期待される。
- ・ 開発段階:

予定適応症	併用薬	開発地域	開発段階	試験番号
膠芽腫	ベバシズマブ	米国・日本	フェーズ 3	BBI-DSP7888-201G

固形がん	ニボルマブ、ペムブロリズマブ	米国	フェーズ 1/2	BBI-DSP7888-102CI
------	----------------	----	----------	-------------------

**dubermatinib (TP-0903)** 起源:ユタ大学、剤形:経口剤

- 本剤は、AXL 受容体チロシンキナーゼを含む複数のキナーゼ阻害剤である。抗がん剤への耐性やがんの転移などに関与するとされているキナーゼの一つである AXL を阻害し、間葉系様細胞の性質への移行を妨げることによって、様々ながん種の細胞に対する抗腫瘍作用を示すと考えられる。本剤は、非臨床試験において、AXL シグナル伝達を阻害し、間葉系様細胞から上皮細胞の性質に逆転させることが示されている。
- 開発段階:急性骨髄性白血病 フェーズ 1/2(外部研究機関主導治験\*)(米国)  
\*米国の非営利団体 LLS (Leukemia & Lymphoma Society) が主導する Beat AML 試験の 1 つの群

**guretolimod (DSP-0509)** 起源:自社、剤形:注射剤

- 本剤は、新規の Toll-like receptor 7 (TLR7) アゴニストである。樹状細胞に発現する TLR7 に対するアゴニスト作用を介して、サイトカイン誘導や細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化を促進すると考えられる。さらに、免疫記憶を司るメモリー T 細胞を誘導し、抗腫瘍免疫作用を維持することが期待される。
- 開発段階:固形がんフェーズ 1/2(米国)

**itacnosertib (TP-0184)** 起源:自社(旧 Tolero 社)、剤形:経口剤

- 本剤は、TGFβ 受容体スーパーファミリーに属する ALK2 および ALK5 などのキナーゼ阻害作用を有する。骨髄異形成症候群では ALK5 経路が活性化し、赤血球分化の異常を引き起こす。本剤は、キナーゼ阻害を介した抗腫瘍作用、ヘプシジン発現の減少、体内で利用可能な鉄の増加およびヘモグロビン正常化を示すことが期待される。
- 開発段階:骨髄異形成症候群に伴う貧血 フェーズ 1/2(米国)

**DSP-5336** 起源:自社(京都大学との共同研究)、剤形:経口剤

- 本剤はメニンタンパク質と MLL (mixed-lineage leukemia) タンパク質との結合を阻害する低分子経口剤である。MLL 再構成や NPM1 遺伝子変異を有する急性白血病では、メニンと MLL の結合による、造血幹細胞の維持に必要な遺伝子の異常発現が認められ、急性白血病の発症・維持に関連しているといわれている。本剤は、非臨床試験において、メニンと MLL の結合を阻害することにより、それらの遺伝子の発現減少を介した抗腫瘍作用が示されている。
- 開発段階:血液がん フェーズ 1/2(米国)

**TP-1287** 起源:自社(旧 Tolero 社)、剤形:経口剤

- 本剤は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 9 を阻害する低分子経口剤である。非臨床試験において、良好な経口バイオアベイラビリティが示されるとともに、酵素により切断され CDK9 阻害作用を有する alvocidib を生成することが示された。経口投与により長期投与が可能となり、持続的な CDK9 阻害が期待される。
- 開発段階:固形がん フェーズ 1(米国)

**TP-3654** 起源:自社(旧 Tolero 社)、剤形:経口剤

- 本剤は、PIM (proviral integration site for Moloney murine leukemia virus) キナーゼ阻害を介して炎症性シグナル経路を抑制する。PIM キナーゼは、様々な血液がんおよび固形がんにおいて過剰発現し、がん細胞のアポトーシス回避、腫瘍増殖の促進につながる可能性がある。
- 開発段階:骨髄線維症 フェーズ 1(米国)

**TP-1454** 起源:自社(旧 Tolero 社)、剤形:経口剤

- 本剤は、PKM2 (ピルビン酸キナーゼ M2) 活性化を介してがん細胞の増殖を抑制するとともに、がん微小環境中の免疫状態を改善する。PKM2 は、がん細胞では 2 量体として存在するが、本剤は PKM2 の 4 量体化 (高活性型) を促進する。4 量体の形成によって PKM2 が活性化され、がん細胞の好む嫌気的條件を好氣的条件へ転換する。これによりがん微小環境中の免疫抑制状態が改善され、免疫チェック

ポイント阻害薬との相乗効果が期待される。

- ・ 開発段階: 固形がん フェーズ 1 (米国)

#### DSP-0390

起源: 自社、剤形: 経口剤

- ・ 本剤はコレステロール生合成酵素の一種である EBP (Emopamil Binding Protein) 阻害剤である。EBP は、コレステロール生合成に関与する小胞体膜タンパク質である。EBP は細胞膜構造やシグナル伝達に重要なコレステロール生合成を調節しており、腫瘍の異常増殖に関わっている。EBP の阻害によってコレステロールを枯渇させ、抗腫瘍作用を示すことが期待される。
- ・ 開発段階: 固形がん フェーズ 1 (米国・日本)

### 3. 再生・細胞医薬分野

#### RVT-802

起源: デューク大学

- ・ 本剤は、先天性無胸腺症の小児患者に移植されて免疫応答機能を発揮するように作成された培養ヒト胸腺組織で、生涯に 1 回きりの再生医療である。本剤の主要な原料は、心臓病の小児の心臓手術中に除去されたヒト胸腺組織である。本剤は患者の大腿四頭筋に移植される。患者自身の骨髄由来幹細胞が本剤に移動して成熟 T 細胞に分化することによって、感染を防御する。本剤に反応する患者では多様な T 細胞集団が産生され、治療後 6~12 カ月で感染を防御するのに十分な胸腺機能が発達する。
- ・ 開発段階: 2019 年 4 月申請、2019 年 12 月審査結果通知 (CRL) を受領、2021 年 4 月再申請 (米国)

#### 他家 iPS 細胞由来医薬品

- ・ 当社は産学の連携先と、加齢黄斑変性、パーキンソン病、網膜色素変性、脊髄損傷を対象に、他家 (健康人) iPS 細胞を用いた再生・細胞医薬事業を推進している。
- ・ 開発段階:

開発番号	連携先	予定適応症	開発地域	開発段階
—	京都大学 iPS 細胞研究所	パーキンソン病	日本	フェーズ 1/2 (医師主導治験)
HLCR011	理化学研究所・ヘリオス	加齢黄斑変性	日本	治験開始に向けて準備中

### 4. その他の領域

#### レルゴリクス

起源: 武田薬品工業(株)、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、1 日 1 回経口投与の低分子 GnRH (ゴナドトロピン放出ホルモン) 受容体アンタゴニストである。前立腺がんの発生に関与する精巣のテストステロンならびに子宮筋腫や子宮内膜症の成長を刺激することが知られている卵巣のエストラジオールの産生を抑制する。Myovant 社は、前立腺がん向けに単剤の錠剤 (120mg) で 2020 年 12 月に、子宮筋腫向けに配合剤 (レルゴリクス 40mg+エストラジオール 1.0mg+酢酸ノルエチンドロン 0.5mg) で 2021 年 5 月に、それぞれ米国で承認を取得した。子宮内膜症向けには配合剤を米国で申請している。
- ・ 開発段階:  
前立腺がん 2021 年 3 月申請 (欧州)  
(新効能) 子宮内膜症 2021 年 7 月申請 (米国)

#### ジェムテサ (ビベグロン)

起源: Merck Sharp & Dohme 社、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、1 日 1 回経口投与の低分子  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬である。膀胱の  $\beta_3$  アドレナリン受容体に選択的に作用し、膀胱を弛緩させることで、蓄尿機能を高め、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁の症状を改善する。Urovant 社は過活動膀胱の適応症で 2020 年 12 月に米国で承認を取得した。
- ・ 開発段階: (新効能) 前立腺肥大症を伴う過活動膀胱 フェーズ 3 (米国)

## レファムリン

起源: Nabriva 社、剤形: 経口剤、注射剤

- ・ 本剤は、プレウロムチリン系の抗菌薬であり、既存の抗菌薬とは異なる作用機序を有する新規の感染症治療薬である。本剤は細菌の成長に必要な細菌タンパク質の合成を阻害するように設計されており、他の抗生物質クラスとは異なる分子部位に、高い親和性と高い特異性をもって結合する。米国では、2019年にNabriva社より発売されている。
- ・ 開発段階: 細菌性市中肺炎 フェーズ 3(中国)

## rodatristat ethyl

起源: Karos Pharmaceuticals 社、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、中枢に移行することなく末梢のセロトニン産生を阻害するように設計されたトリプトファン水酸化酵素(TPH)アンタゴニストのプロドラッグである。過剰なセロトニン産生によって引き起こされる、肺動脈性肺高血圧症(PAH)やサルコイドーシスなどの疾患の進行を抑制または病状を改善させると考えられる。
- ・ 開発段階: 肺動脈性肺高血圧症(PAH) フェーズ 2(米国)

## MVT-602

起源: 武田薬品工業(株)、剤形: 経口剤

- ・ 本剤は、オリゴペプチドキスペプチン 1 受容体アゴニストである。視床下部の神経細胞に存在するキスペプチンが活性化されると視床下部からの GnRH(ゴナドトロピン放出ホルモン)の分泌が促進されると推測されるが、キスペプチンを刺激し続けることによって、最終的に GnRH が枯渇し、下流のシグナル伝達が遮断されると考えられる。それによって、卵胞の成熟に必要な黄体形成ホルモン(LH)を増加させると予想される。Myovant社は体外受精を受けている不妊症の女性のためのホルモン製剤の一つとなるように本剤を開発している。本剤は、GnRHを刺激した後に採卵前の卵成熟を引き起こす LHの分泌を増加させると考えられている。
- ・ 開発段階: 不妊症 フェーズ 2(ドイツ)

## URO-902

起源: Ion Channel Innovation 社、剤形: 注射剤

- ・ 本剤は、経口治療薬で効果不十分な過活動膀胱患者のための新規遺伝子治療である。本剤は、Maxi-Kチャンネルのポア(細孔)を形成するサブユニットをコードするヒト cDNA が組み込まれたプラスミドベクターである。筋細胞に Maxi-Kチャンネルを発現させることで、細胞膜を通過するカリウムイオンの流れを増加させ、平滑筋細胞の興奮を抑制すると推測される。本メカニズムにより、排尿筋の過活動が正常化され、過活動膀胱の諸症状が軽減される可能性がある。
- ・ 開発段階: 過活動膀胱 フェーズ 2(米国)

## 5. フロンティア事業

### SMC-01(2型糖尿病管理指導用モバイルアプリケーション)(医療機器)

起源: (株)Save Medical

- ・ 本アプリは、2型糖尿病の非薬物療法の基本である生活習慣(食事・運動・体重)や指標(服薬・血圧・血糖値)などを管理することにより、患者の行動変容を促し、臨床的指標が改善されることを目指している。一般的なヘルスケアアプリに対し、本アプリは医師の指導下で利用されることにより、医師と患者が協働して治療と行動変容を継続していくことが期待される。
- ・ 開発段階: 2型糖尿病 フェーズ 3(日本)(株)Save Medicalとの共同開発)