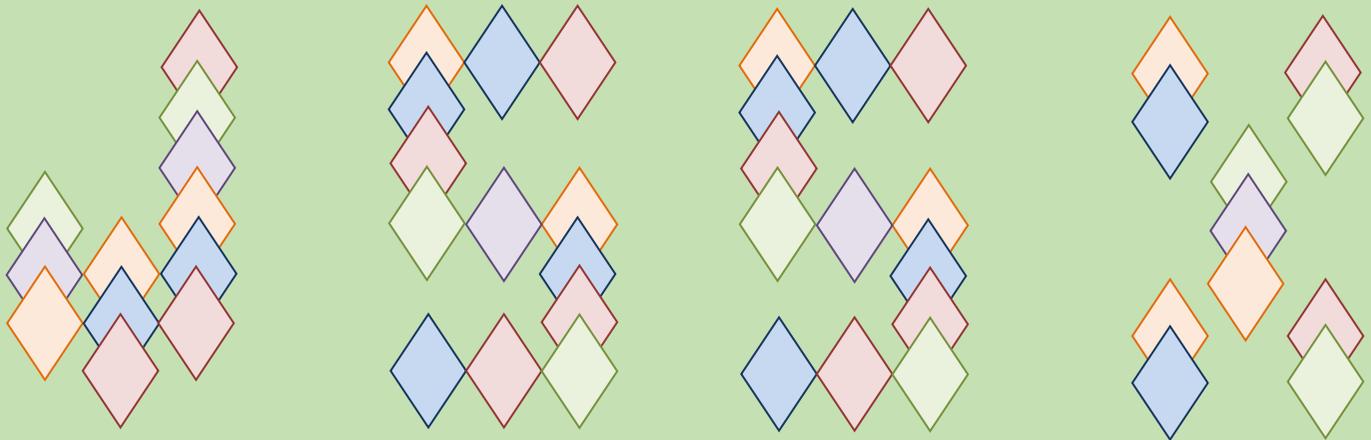


JSSX-APDD 合同ワークショップ

— 今後の医薬品開発促進への薬物動態学の貢献（第三回） —

講演要旨集



日時《変更》: ~~2020年3月6日(金)~~ 2021年3月5日(金) 13:20~17:40

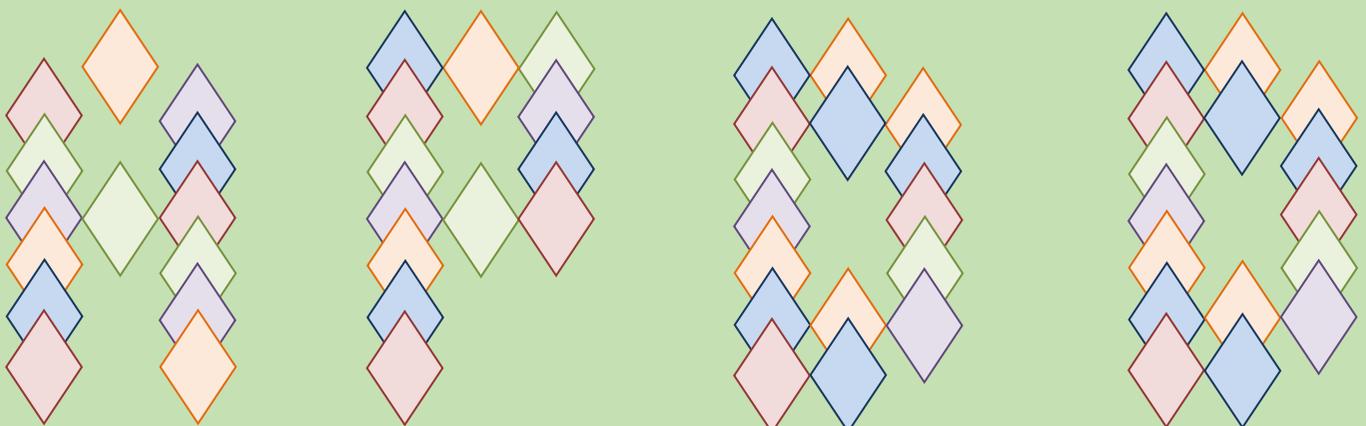
場所: オンライン会議システム (WebEX)

一般社団法人日本薬物動態学会 (JSSX) 会長

齋藤 嘉朗

一般社団法人医薬品開発支援機構 (APDD) 代表理事

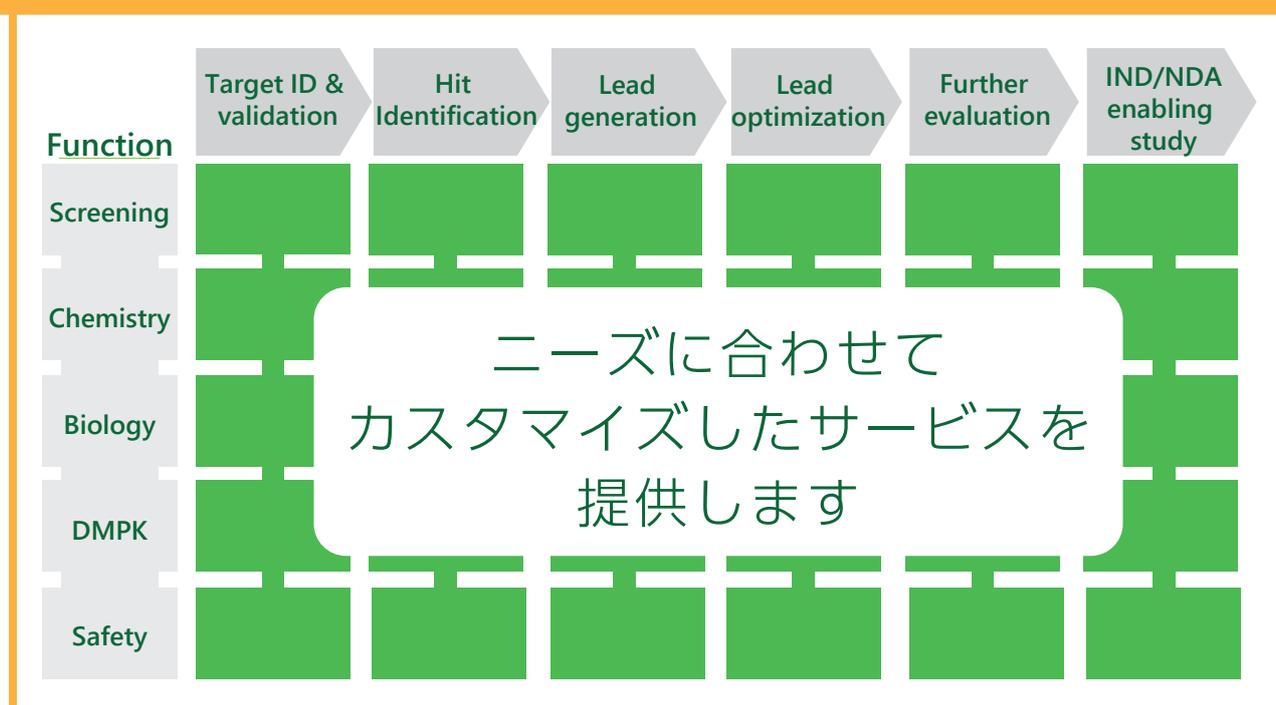
山崎 浩史



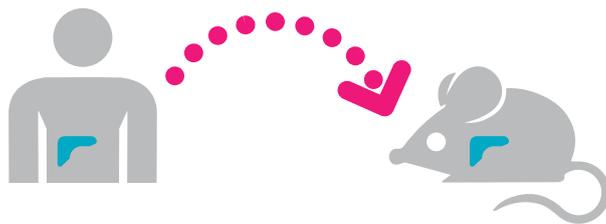
Axcelead は、国内製薬業界初の 総合的創薬ソリューションプロバイダーです

製薬会社で培った確かな技術と豊かな知識・経験で
医薬品創出に関わる多種多様なプレーヤーの皆様
創薬の課題に対するソリューションを提案いたします

Axcelead では、創薬に必要なすべての機能が
一つ屋根の下にそろっています



PXBマウス[®]



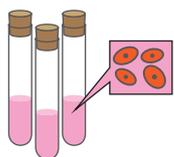
- 肝臓の70%以上が正常なヒト肝細胞でできたキメラマウスです
- 当社では、PXBマウス[®]を用いた医薬品開発研究への受託試験サービスを提供しています

- ① 薬物動態関連試験、安全性(肝毒性)試験
- ② 肝炎ウイルス(HBV、HCV)関連試験
- ③ PXBマウス[®]から採取した新鮮ヒト肝細胞(PXB-cells[®])を利用した*in vitro*試験

受託サービスに関するお問い合わせは sales@phoenixbio.co.jp まで!

PXB-cells[®]

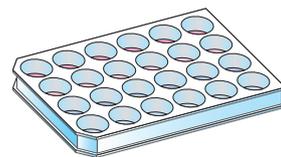
凍結保存ヒト肝細胞



PXBマウス[®]



PXB-cells[®]



- PXBマウス[®]から分離された新鮮ヒト肝細胞です
- 薬物代謝、酵素誘導・阻害、安全性、トランスポーター評価、抗HBV薬効評価など、種々のインビトロ研究に利用できます

- ① 同じドナー肝細胞を安定供給できます(繰り返し実験可能)
- ② 長期の培養が可能で、高いヒト型活性を長期で維持できます(3週間以上)
- ③ 高い細胞接着性を示します(平面・スフェロイド培養が可能)
- ④ 肝炎ウイルス(HBV)が持続感染できます
- ⑤ 同じドナー肝細胞で *in vitro* と *in vivo* 実験が可能です

PXB-cells[®]購入に関するお問い合わせは pxb-cells@phoenixbio.co.jp まで!

バイオマーカー測定支援

探索段階、非臨床から臨床まで、
バイオマーカー測定を実施いたします！

探索段階での**網羅的解析**から、ターゲットマーカーの**高感度測定**への移管*、ターゲットマーカーの**機能解析***、また遺伝子レベルでの**発現量解析**まで対応可能です。

*:信頼性基準下でのバリデーションも対応可能です。

探索

安全性

薬物動態

臨床

Multi-Plex

In vitro 血液暴露試験
微量サンプルでの網羅的測定

Flow Cyto

T細胞サブセット等の細胞表面抗原解析など

ELISA
Gyrolab
Simoa

ターゲットマーカーの高感度測定
微量サンプルの測定

PCR

mRNA発現量の解析

各種機器を取り揃えています。お気軽にご相談下さい。

Multi-Plex : Bio-Plex 200、SECTOR Imager SQ120
Flow Cyto : CytoFLEX
ELISA System : Simoa HD-1、Gyrolab、パワースキャンHT
PCR : QuantStudio 7

お問合せ先

SEKISUI

積水メディカル株式会社
創薬支援営業所

電話 : 03-3271-5634
E-Mail : toiawaseyakudo@sekisui.com
<http://www.sekisuimedical.jp>

その製品に、
確かな安心を。



医薬品・機能性食品の開発を信頼できる試験データで支援する
受託研究機関、NDRC(新薬リサーチセンター)です。

医薬品開発受託
Drug development contract

- ◇ 医薬品安全性試験
- ◇ 薬効薬理試験
- ◇ 薬物動態試験
- ◇ 医薬品臨床試験
- ◇ モデルマウスを用いた非臨床試験

検査・分析受託
Inspection and analysis contract

- ◇ 臨床検査
- ◇ 病理検査
- ◇ 各種アッセイ
- ◇ 被験物質及び投与液等の分析、薬物動態分析
- ◇ 質量分析受託解析 (LC-MS/MS, UPLC, HPLC)

トクホ・食品開発受託
Tokuhō · Food development contract

- ◇ 食品安全性試験
- ◇ 機能性試験
- ◇ 食品臨床試験

医療機器開発受託
Medical device development contract

- ◇ 医療機器安全性試験

▶ 本社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目7番1号 有楽町電気ビル 南館4階
TEL:03-6551-2335 FAX:03-6551-2336

▶ 中央研究所
〒061-1405 北海道恵庭市戸機452-1
TEL:0123-34-0412 FAX:0123-38-2026

▶ 神戸研究所
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町7-1-14
TEL:078-306-0554 FAX:078-306-0589

▶ 関連会社
㈱トランスジェニック ㈱ジェネティックラボ ㈱メディフォーム ㈱プライミュオン

私たちの使命、 それは――

レギュラトリーサイエンスの専門家企業として
人類の幸福に貢献すること。

医薬品・農薬・食品関連物質・工業化学物質など様々な化学物質の
「安全性評価」を通して、よりよい社会の実現に貢献し続けます。

安全性評価に関する
試験研究の受託



- 一般毒性試験
- がん原生試験
- 特殊毒性試験
- 生殖発生毒性試験
- 環境毒性試験(水生)
- 薬理試験
- 排水WET試験
- 生体試料・物性分析
- 病理検査・標本作製
- 遺伝毒性試験

評価・研究・試験結果の
解釈についての
助言申請等の支援



新規試験法の
開発研究、
専門家の育成



SNBL株式会社 新日本科学 薬物代謝分析センター

<http://www.snbl.co.jp>



探索・前臨床・臨床まですべての開発段階で
私たちはきめ細かなサポートを提供します

薬物動態分野

- *In vivo* ADME
(サル, イヌ, ラット, マウス, ウサギ, etc.)
- 高分子の標識及び体内動態評価
- *In vitro*代謝プロファイル (CYP, nonCYP)
- 代謝酵素分子種推定 ● 蛋白結合
- 代謝阻害 ● 酵素誘導
- トランスポーター
- *Ex vivo* 肝薬物代謝酵素活性測定
- 代謝物の構造推定

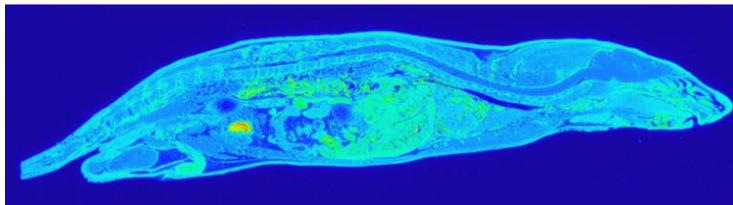
核種

^{125}I , ^{14}C , ^3H , ^{32}P , ^{35}S , ^{51}Cr , etc.



ORBITRAP VELOS PRO

再生医療関連分野



ラット全身オートラジオグラフィ

- 生体内分布測定法
 - ・ 定量的全身オートラジオグラフィ法
 - ・ *In vivo* imaging system (IVIS) 法*
 - ・ 定量PCR法*

*: 安全性研究所で実施

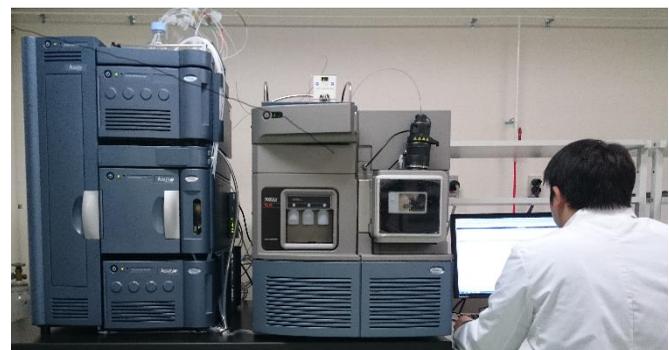
バイオアナリシス分野

- 薬物濃度測定法の確立 ● バリデーション
- PK/TK測定
- Anti-drug antibody (ADA) 測定
- 臨床試料測定
- 薬物動態パラメータ解析
- 生物学的同等性

測定法

- ・ LC-MS/MS法
- ・ Ligand binding assay (LBA) 法

※Watson LIMSを用いた生データ管理による, 正確かつ速やかなデータ報告※



XEVO TQ-XS

各種測定法に対応できます！
先ずはお問い合わせください!!



薬物代謝分析センター
〒642-0017 和歌山県海南市南赤坂16-1
Tel: 073-483-8881 Fax: 073-483-7377

【目次】

1. ご挨拶.....P.2-3
2. プログラム.....P.4
3. テーマ: 抗体医薬品開発における Point to consider.....P.5-P.8
4. テーマ: ベンチャービジネスをいかに効率よく進めるか? ...P.9-P.12

JSSX-APDD 合同ワークショップ

-今後の医薬品開発促進への薬物動態学の貢献(第三回)

ご挨拶

JSSX 会長/APDD 理事

齋藤 嘉朗

このたびは第三回 JSSX-APDD 合同ワークショップにお越しくださしまして、誠に有り難うございます。本ワークショップは、薬物動態学の専門家、特に企業における専門家が、今後、主導すべき研究分野や必要とする知見に関し、毎回テーマを選定して行っております。

日本の薬物動態研究者は、特に薬物代謝酵素やトランスポーター研究で、世界の薬物動態領域を常にリードしてきました。諸先輩方のご尽力の賜物です。一方で、近年、医薬品開発のモダリティは、抗体、改変抗体、核酸、非天然型ペプチド、細胞、遺伝子へと拡大いたしました。低分子の化学薬品同様、これら種特異性が高いモダリティでも、現在、トキシコキネティクス試験を含む動物実験が求められておりますが、ヒトでの薬物動態等の予測等に役立つ知見が得られるのか、疑問の声も聞かれます。さらに Modeling & simulation や Organ on chip などの新規評価手法を、これらモダリティに適用することも求められております。これら薬物動態研究者が新たに直面しているテーマについて、産学官が率直に議論し、現場での取り組みに関する方向性を形成していく場が必要であり、このワークショップはその貴重な機会を提供するものであります。

今回は、「抗体医薬品開発における Point to consider」及び「ベンチャービジネスをいかに効率よく進めるか？」をテーマとして、その研究や実際の取り組みに関し、本邦で牽引いただいている先生方にご講演及び質疑応答いただきます。ご参加の先生方間での情報共有と活発なご議論を賜り、本邦での医薬品開発の活性化に向けた動きにつながることを期待しております。

[略歴]



昭和 62 年九州大学薬学部卒業、平成元年九州大学大学院薬学研究科修士課程修了、平成 8 年博士（薬学）。平成元年国立衛生試験所（現・国立医薬品食品衛生研究所）機能生化学部研究員、トロント大学医学部博士研究員、国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部室長等を経て、平成 22 年国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長。東北大学、名古屋市立大学客員教授。平成 21 年日本薬物動態学会 奨励賞受賞。

JSSX-APDD 合同ワークショップ

-今後の医薬品開発促進への薬物動態学の貢献(第三回)

ご挨拶

APDD 代表理事

山崎 浩史

2005年12月、日本薬物動態学会 (JSSX) および薬物動態談話会の支援を受け、JSSX 第8期 辻 彰 会長 (第2代 APDD 代表理事) のもと、有限責任中間法人 医薬品開発支援機構 (APDD) が設立されました。APDD は、2009年に一般社団法人として登記し、日本では実施困難であった諸施策の実現を果たし、国内研究者の創薬推進支援を図ってきました。

本合同ワークショップは、薬物動態研究者が貢献できる・すべき研究内容に関して直接議論する場として、JSSX-APDD 合同にて第三回目が本日開催される運びとなりました。

APDD として、皆様には是非とも御支援いただきたい国際合同シンポジウムを、2021年4月23日(金)(開催延期)にオンラインにて開催する準備を進めております。Phase-0/Microdosing Network (代表 Tal Burt 博士) が一昨年3月に米国 Washington DC にて開催したステークホルダー・ミーティングの第二回会合を、日本にて同ネットワークと APDD とで共催いたします。英国 GSK Graeme Young 博士等、この領域の最先端研究者の参加が見込まれます。

これからも APDD は設立当時の広範な目標に立ち返り、我が国の創薬試験関連事業を支援してまいります。本日を含め、今後の最先端の諸問題に関する各所での討論成果が皆様にうまくフィードバックされることを祈念し、開催の挨拶とさせていただきます。



[略歴] 昭和薬科大学 薬物動態学研究室 教授

岐薬大、大阪府公衛研、Vanderbilt 大、金大薬と北大薬 (2001年7月) を経て、2005年4月より現職。APDD 第4代代表理事(2018年7月-)。JSSX 第35回ハワイ日米合同年会会長(2020年10月)、JSSX Fellow および学会賞受賞者。

【プログラム】

- 13:20～13:30 はじめに 齋藤 嘉朗 先生
(国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部/APDD)
- 13:30～15:00 <<テーマ>> 抗体医薬品開発における Point to consider
モデレーター 糸原 隆 先生 (横浜薬科大学/APDD)
- <<演者の変更>> 『抗体医薬品の FIH 前の非臨床パッケージ ICH S6、M3 の実際の対応』
鈴木 睦 先生 (協和キリン株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルリサーチユニット)
- 『抗体医薬品の副作用の予測性向上に向けた挑戦』
南谷 賢一郎 先生 (協和キリン株式会社 研究開発本部
トランスレーショナルリサーチユニット 安全性研究所)
- 『ADC 開発は naked 抗体開発と何が違うの?』
苅部 剛 先生 (第一三共株式会社 研究開発本部 薬物動態研究所)
- 15:00～15:15 休憩
- 15:15～16:45 <<テーマ>> ベンチャービジネスをいかに効率よく進めるか?
モデレーター 仙田 哲 先生 (株式会社ジェノメンブレン/APDD)
- 『アクセリードの目指すもの
日本初の総合創薬ソリューションプロバイダーとして』
朝日 知 先生
(Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 薬物動態分析)
- 『フェニックスバイオの成長戦略』
島田 卓 先生 (株式会社フェニックスバイオ)
- 16:45～17:00 休憩
- 17:00～17:30 総合討論
- 17:30～17:40 おわりに 山崎 浩史 先生 (昭和薬科大学 薬物動態学研究室/APDD)

抗体医薬品開発における Point to consider

抗体医薬品の副作用の予測性向上に向けた挑戦

協和キリン株式会社 研究開発本部

トランスレーショナルリサーチユニット 安全性研究所

南谷 賢一郎

抗体医薬品は、その標的分子への高い特異性を有する特徴から臨床での副作用を予測しやすいと考えられるが、実際には臨床試験において予期しない副作用が発現することがあり、非臨床試験成績からの外挿性は決して高いとは言えない。抗体の非臨床安全性試験に汎用されるカニクイザルとヒトでは、標的分子の発現部位や発現量、薬理/生理活性は必ずしも同質・同等ではなく、抗体の標的分子に対する活性や結合性にも種差がある。また、健常時には薬理作用を示さない抗体も多く存在する。このように従来の評価法を用いた安全性評価には限界があり、ヒト由来試料や Target biology の深掘りに基づく新たな評価法の利用が予測性の向上につながると考えられる。本発表では、臨床試験において中枢神経系や肝臓に対する副作用が問題となった 2 種の抗体医薬品の事例を基にして、臨床副作用の予測性向上に向けた取り組みについて紹介する。



1995年東北大学大学院分子生命薬学研究科を修了後、協和発酵工業株式会社（現協和キリン株式会社）に入社。主に低分子医薬品や抗体医薬品の非臨床安全性評価に従事。2014年に腎毒性バイオマーカーに関する研究で博士（薬学）取得。現職は安全性研究所グループ長。日本毒性学会評議員および安全性評価研究会幹事

動物種選択 (ICH S6ガイドライン)



- 組織交差反応性 (TCR) は種選択には推奨されない
- ヒト組織のTCRは、リスク予測に有用な情報 (推奨)
 - 標的組織への結合性のヒトと動物種での比較も有用
- 適切な動物種がない場合
 - 相同タンパク質やTg動物の利用を検討
- 2種目の動物種として相同タンパク質を利用した試験は不要
- 短期試験で2種の毒性プロファイルが同様であれば、長期試験は1種で良い

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

抗体医薬品の毒性/副作用



- On-targetの作用が中心 (中和, ADCC, CDC, アゴニスト, targeting...etc.)
 - EGFR阻害→皮膚毒性
 - VEGFR阻害→出血
- 免疫系に対する特徴的な作用を有する (サイトカイン遊離作用, 免疫原性 etc.) ...低予測性
- 特異性高く、交差動物種が限定 (サル)

標的のわずかな配列の差による結合力や活性の差、下流シグナルに対する感受性、免疫機能の種差 etc...

抗体医薬品も通常の動物を用いた評価に限界あり

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

2

自社抗体医薬品の事例

- 臨床試験において重篤な副作用が発現または懸念された自社抗体医薬品 (カニクイザルでは毒性兆候なし)

- 抗HB-EGF抗体 (KHK2866)
 - 中枢神経系副作用
- 抗TRAIL-R2抗体 (KMTR2)
 - 血中肝逸脱酵素 (AST, ALT) の上昇

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

3

KHK2866

- 抗HB-EGF抗体 (ヒト化抗体)、抗腫瘍薬
- 薬効機序
 - 膜型HB-EGFを介したADCC活性による殺細胞効果
 - 分泌型HB-EGF中和による腫瘍増殖抑制
- 非臨床試験成績
 - カニクイザルを用いた反復投与毒性試験
 - 100 mg/kg, 週2回4週間静脈内投与 毒性は認められず
 - 組織交差性試験
 - ヒト, サル正常組織に交差性なし
 - 異なるエピトープを認識するHB-EGF抗体: グリア細胞, 神経線維に交差 ヒト, サルで差なし
- 臨床試験成績
 - 22例中4例で中枢性の副作用
 - 痙攣, 錯乱, 錐体外路系障害, 振戦, 失語症など
 - 投与5日目前後に発症, 明らかな用量相関なし, 回復性あり

Sarantopoulos (2016), Targ Oncol 11, 317-327.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

4

小括: KHK2866

なぜ非臨床試験で検出できなかったのか



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

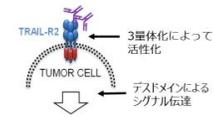
5

TRAIL-R2アゴニスト抗体による肝毒性

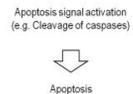
- TRAIL-R2アゴニスト抗体
 - ✓ 癌細胞にアポトーシスを誘導
 - ✓ 複数の抗体が開発されたが, 薬効不十分又は肝毒性によって開発中止
 - ✓ 肝毒性はOn-targetの作用が懸念されるが, 詳細な機序は不明

KMTR2

- ✓ 強力なTRAIL-R2アゴニスト活性を持つ自社完全ヒト抗体



KMTR2を用いてTRAIL-R2アゴニスト抗体による肝毒性機序を解析 (PXBマウス®を利用)



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

6

小括: KMTR2

- KMTR2は, *in vivo* の環境下であるPXBマウス®中でヒト肝細胞特異的にTRAIL-R2シグナルの活性化を促し, アポトーシスを誘導することで肝細胞傷害作用を示した



PXBマウス®を用いた解析により, 臨床におけるTRAIL-R2抗体の肝毒性は直接的な肝細胞のTRAIL-R2活性化によって生じた可能性が示された。

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

7

まとめ



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

8

抗体医薬品開発における Point to consider

ADC 開発は naked 抗体開発と何が違うの？

第一三共株式会社 研究開発本部 薬物動態研究所

荻部 剛

Naked 抗体は、標的への選択性の高さから副作用が少なく、かつ良好な血中滞留性を有するため、現在では、低分子同様にバリデートされたモダリティとなっている。しかしながら、がん領域においては、非臨床薬理モデルで十分な抗腫瘍効果が認められていても、臨床では腫瘍中への薬剤移行性不足や腫瘍の不均一性などの要因により薬効が不十分となり、開発が Stop してしまう例が見られている。また、腫瘍特異的な新規なターゲット分子の発見は困難になりつつある。その克服のため、「次世代型抗体医薬」の一つである Antibody-drug conjugate (ADC) は、化学療法剤の強みである強力な殺細胞活性を維持しながら、弱みであった正常組織への非選択的な曝露に伴う強い副作用を抗体の高標的選択性を利用して低減させることで、がん治療における治療域の拡大を図っている。本発表では、ADC の医薬品開発について、従来の Naked 抗体との ADME 研究上の相違点や留意点、将来の展望について紹介する。

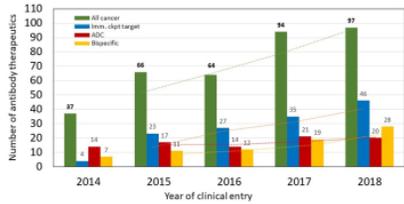


東北大学大学院薬学研究科修士課程修了、第一製薬株式会社に入社、統合を経て、第一三共株式会社（薬物動態研究所）にて非臨床探索、開発動態研究に従事

Antibody therapeutics in early-stage clinical studies

The remarkable focus on antibodies developed for cancer (~80% of the total in 2018)

Start of clinical studies: Cancer only



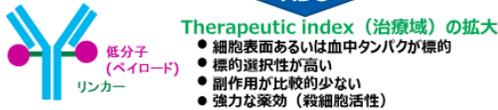
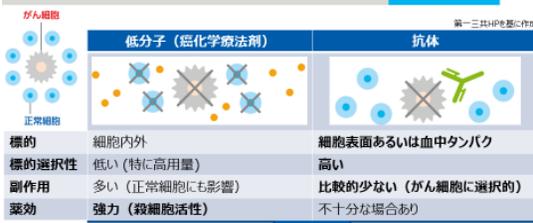
Includes include mAbs sponsored by commercial firms only, dotted lines are 2-yr moving avg.
Source: The Antibody Society. Data as of March 15, 2019.

オンコロジー領域の新規抗体医薬の臨床試験数は年々増加

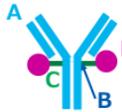
<https://www.theantibodysociety.org/antibody-therapeutics-in-early-stage-clinical-studies/>

ADC (Antibody Drug Conjugate: 抗体薬物複合体)

低分子と抗体の強みを活かして、弱みを補完し合う可能性をもつ薬剤

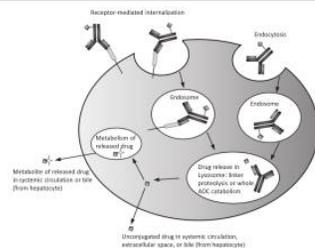


ADCの構成要素と要件



- | | |
|---|---|
| A: 抗体 Antibody <ul style="list-style-type: none"> ● 腫瘍に選択的かつ高発現する抗原を標的とする ● 抗原に結合後、標的細胞へ内在化する ● 免疫原性が低い | C: リンカー Linker <ul style="list-style-type: none"> ● 標的における薬物の放出まで安定 ● 標的では効率よく薬物を放出 ● 切断型・非切断型の選択 |
| B: 結合部位 Attachment site <ul style="list-style-type: none"> ● リンカーが結合可能 ● 典型的には抗体上のCys, Lys残基 ● 薬物抗体比(DAR)の制御 <small>DAR: Drug-to-antibody ratio</small> | D: 薬物 Drug/Payload <ul style="list-style-type: none"> ● 極めて強力な抗腫瘍活性 ● リンカー結合部位を有す ● 循環血からの速やかな消失 ● Bystander効果の有無 <small>+ 薬物間相互作用リスクの回避
+ 多剤耐性タンパクからの回避</small> |

ADCの作用機序



- ADCががん細胞表面の抗原に結合
- その後、内在化 (インターナライゼーション) により、がん細胞内へADCが取り込まれるあるいは、エンドサイトーシスにより、抗原非依存的に細胞内へ取り込まれる
- 細胞内にあるリソソームの働きによりがん細胞内へリンカーが切断され、ペイロードが遊離
- 遊離したペイロードが薬効を発揮、一部はそのまま、あるいは代謝されて循環血中へ

NDA資料に掲載されているADCの主なADME試験

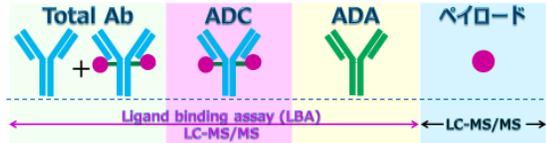
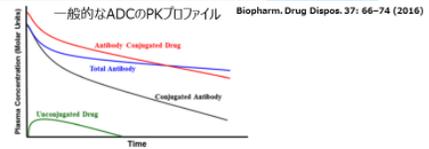
Types of in vitro and in vivo studies for characterization of ADC ADME

Molecule	ADME Data
ADC ^a	In vitro stability in plasma or serum from animals and humans
ADC ^b	PK in pharmacology and toxicology species
ADC ^c	Animal (rodent) ADME: PK, excretion, and metabolism
ADC	Identification of circulating metabolites formed from the released drug in patients
Drug	Rodent PK
Drug	Plasma protein binding across species
Drug	In vitro characterization of metabolites formed from the released drug (safety species and human)
Drug	Reaction phenotyping
Drug	Passive/active (uptake or efflux) transport (as substrate)
Drug	P450 inhibition and induction

^aAnalyses that could be measured as appropriate include Tab, ADC, and unconjugated drug.
^bThis evaluation is recommended to be conducted with an ADC bearing a radiolabel on the drug.

ADCは低分子と抗体の両方の特性を有しているため、ADCだけでなく、低分子 (ペイロード) についても申請用ADMEデータが必要 (毒性はADC, naked抗体, ペイロードそれぞれの情報)

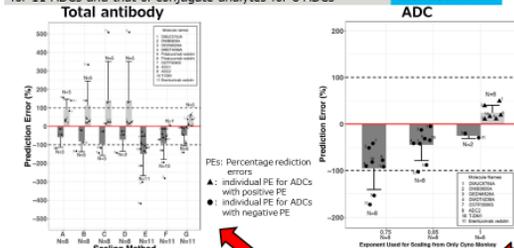
Bioanalysis for ADC



ADCのPKは、血中でのリンカーの安定性によって、total antibodyとADC間の血漿中濃度推移に乖離が生じるそのため、ADAも含めて、最低4種のBioanalysis methodがprofile把握に必要な

ADCのヒトPK予測 (Linear rangeのみ)

Accuracy of allometric scaling of human clearance (CL) of total antibody analytes for 11 ADCs and that of conjugate analytes for 8 ADCs



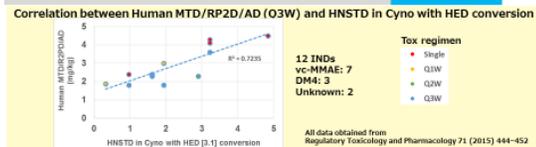
Allometric scaling
(A) Multiple species
(B) Maximum life potential as correction factor
(C) Brain weight as correction factor
(D) Based on rule of exponent

Scaling from cynomolgus monkey
(E) Fixed exponent of CL of 0.75
(F) Fixed exponent of CL of 0.85
(G) Fixed exponent of CL of 1.0

Naked抗体同様にサルのPKデータから、linear rangeのPKにおけるtotal antibodyおよびADCのヒトCLの予想がおおむねできている

FDA analysis: 安全と考えられるADCヒト初回用量

(20 separate INDs)



- Acceptable balance of safety and efficiency in dose escalation
1/6 HNSTD in cynomolgus monkeys based on body surface area (BSA) or 1/10 STD₁₀ in rodents based on BSA
- Other acceptable approaches (conservative):
1/10 HNSTD in cynomolgus monkeys based on BSA
1/10 NOAEL in rodents or monkeys based on body weight (BW)

Not acceptable (FIH dose was above the MTD or too close to the human MTD):
1/10-1/6 HNSTD in monkeys based on BW, 1/10 STD₁₀ in rodents based on BW, Doses based on the unconjugated antibody

ADCの毒性はペイロード由来が多く、化学療法剤に近いため、ADCのヒト初回用量設定はICH S9に基づく一般的な低分子の用量換算及びHEDの適応で概ね問題が生じていない

ベンチャービジネスをいかに効率よく進めるか？

アクセリードの目指すもの

日本初の総合創薬ソリューションプロバイダーとして

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 薬物動態分析

朝日 知

アクセリードは 2017 年 7 月に武田薬品の創薬機能を継承し日本初の総合創薬ソリューションプロバイダーとして事業を開始し、2019 年 4 月に創薬維新ファンド傘下に入り武田薬品から独立しました。これにより、創薬研究に関わる全ての機能と長年培った豊富な技術・知識・経験を駆使した探索研究から臨床開発への橋渡しまでのワンストップサービスの提供およびベンチャー/アカデミアに対する創薬支援ファンドの投資とアクセリードの連携による創薬エコシステムの形成への貢献が可能となりました。事業開始以来、製薬企業・ベンチャー・アカデミア等の多くのお客様に、創薬各ステージにおける様々な課題に対するソリューションを提供させていただいております。本講演では、本業態が生まれる背景と創薬を志す全ての方のベストパートナーを目指すアクセリードの事業内容を通じ、日本における創薬エコシステムの発展の可能性について紹介させていただきます。

朝日 知 (あさひ さとる)



1983 年	京都大学大学院農学研究科修士課程修了
1996 年	京都大学博士(農学)
1983-2017 年	武田薬品工業株式会社医薬研究本部 (2011-2017 年 薬物動態研究所 所長)
2017- 現在	Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 薬物動態分析部門 ヘッド
1996-2002	大阪大学大学院理学研究科 助教授/教授(併任)
2012-2018	株式会社 ティー・エヌ・テクノス 取締役/代表取締役社長

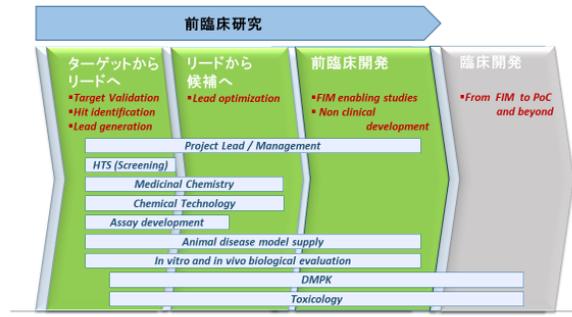
Axceleadは創薬ソリューションプロバイダーです。

- **名称**
Axcelead Drug Discovery Partners株式会社
- **所在地**
神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1
- **代表取締役社長**
池浦 義典
- **従業員数**
約300
- **事業内容**
創薬研究に係る事業に関連する業務の受託およびアドバイザリ等
- **経緯**
2017年7月1日 武田薬品の100%子会社として事業開始
2019年4月1日 武田薬品から独立、創薬維新ファンドの中核企業へ



創薬の前臨床研究のすべての基盤技術を武田から継承

初期探索研究から候補化合物の最適化、さらには臨床開発への橋渡しプロセスまでお客様それぞれのニーズに合わせた統合型サービスを提供します



Axceleadのミッション&ビジョン

Mission

- 創薬に携わる人々に寄り添うベストパートナーとして、画期的な医薬品の創出に貢献する

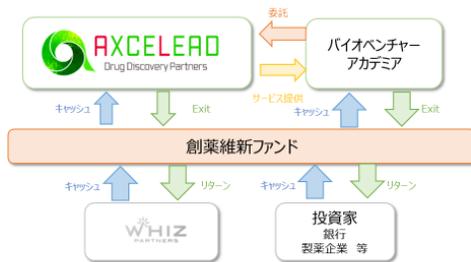
Vision 2025

- すべての企業、ベンチャー、アカデミアや公的研究機関に選ばれ続ける創薬ソリューションプロバイダーになります
- 基礎研究から臨床応用研究への橋渡しを行う、創薬エコシステムのハブになります



日本の創薬エコシステムをリード

- 創薬支援ファンドが投資を行うバイオベンチャー/アカデミアに対し、Axceleadがサービスを提供することで、小さなエコシステムを形成。
- このエコシステムをいくつも回すことで、大きなエコシステムに醸成していく。



Axceleadの価値の源泉

- ✓ 業界最高水準の人材
 - ワールドクラスのリーダーシップチーム
 - 各研究分野、幅広い疾患領域における優れた実績
- ✓ 武田薬品工業時代に蓄積した膨大な創薬データ*の活用 *~2017年6月末分
- ✓ 最大級の化合物ライブラリと付随データ
- ✓ タケダのLegacy PJへのアクセス
- ✓ 規制当局を含む幅広いネットワーク
- ✓ 豊富な知識と技術、経験・ノウハウ
- ✓ 最先端のケイパビリティ
 - ターゲット創出からINDまで幅広いステージに対するソリューションを一拠点において提供
- ✓ 業界をリードする研究基盤インフラ（研究機器、施設など）
 - 高性能機器：化合物管理施設、HTS設備、LC/MS/MS、NGSシステム、FACS、Multi-plexなど
 - AAALAC(国際実験動物ケア認証)およびGLP認定取得、RI施設など

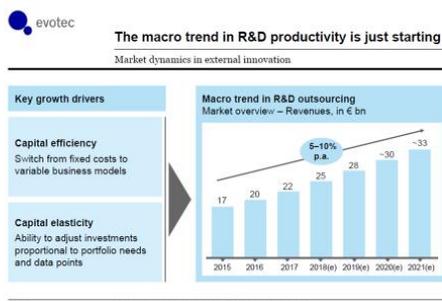


統合した創薬サービスにより3つの「Better」を提供します

	Better Target	Better Molecule	Better Translation			
Function	Target ID & validation	Hit Identification	Lead generation	Lead optimization	Further evaluation	IND/NDA enabling study
Screening	In vitro validation	HTS	In vitro evaluation	In vitro evaluation		In vitro evaluation
Chemistry	Druggability Tool cpd	Tool cpd Hit cpd	Design and Synthesis	Candidate selection	non-GMP bulk, API, synthetic route	Synthesis of metabolites
Biology	Omics, Bi vitro/In vivo validation	Prep. of in vitro pharmacology	In vitro Pharmacology	In vivo PD	Efficacy in disease model	Pharmacological studies*
DMPK	Druggability	Hit profiling	HT-ADME	HT-ADME PK/PD	Human PK, PK/PD	DMPK studies
Safety	Druggability Molecular & Anatomic Pathology	Hit profiling	In vitro toxicology	In vitro toxicology, In vivo toxicodynamics	In vivo toxicology	Safety studies



Outsourcing marketのトレンド

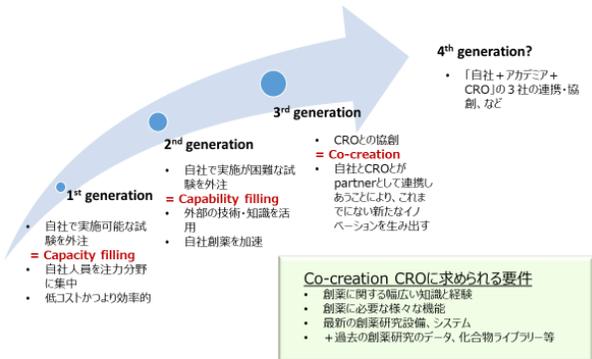


- 効率的な資産の運用；固定費から流動費へ
- 柔軟な資産投資；戦略、ポートフォリオの修正に応じた柔軟な投資

From Evotec AG, Company Presentation, October 2018



Outsourcing marketのトレンド



ベンチャービジネスをいかに効率よく進めるか？

フェニックスバイオの成長戦略

株式会社フェニックスバイオ

代表取締役社長 島田 卓

当社は、広島大学、広島県、JST の支援を受けた研究事業の成果であるヒト肝キメラマウスの実用化に向けて、広島において 2004 年から本格的に創薬支援ベンチャーとしての事業を開始した。

世界で唯一の、ヒト臓器を持った実験動物であるヒト肝キメラマウスは、当社にとって基幹技術である一方、唯一の商材という点で、ベンチャーとしての成長が難しい部分もあった。どのような成長戦略をもち、市場を開拓して来たかを紹介したい。



京都大学農学部食品工学専攻 修士課程修了
株式会社特殊免疫研究所 取締役、株式会社ペルセウスプロテオミクス 取締役を経て、2002 年株式会社フェニックスバイオ設立、2018 年より同社代表取締役社長

私たちはPXBマウスと、
その試験サービスを高い品質で提供しています。



PXBマウスは、肝臓の70%以上がヒト肝細胞に置換されたマウスです。
PXBマウスは医薬品研究開発の様々な場面で利用されています。

会社概要

社名	株式会社フェニックスバイオ
設立	2002年3月
代表者	代表取締役社長 島田 卓
決算期	3月
資本金	2,253百万円（2019年3月末現在）
本社	〒739-0046 広島県東広島市鏡山三丁目4番1号
子会社	PhoenixBio USA Corporation（アメリカ、ニューヨーク州） CMHL Consortium LLC（アメリカ、デラウェア州） KMT Hepatech, Inc.（カナダ、アルバータ州）

PXBマウス®について

PXBマウスとは？

PXBマウスとはマウスにヒトの肝細胞を移植して作製したヒト化実験動物

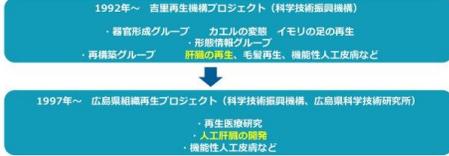
- ・PXBマウスはヒトの肝細胞に70%以上置換しています
- ・年間4,000匹以上を生産し安定供給が可能

当社はPXBマウスを用いて医薬品開発の支援を行っています



株式会社フェニックスバイオの設立まで

フェニックスバイオは、元 広島大学吉里勝利先生の研究成果を事業化するために2002年3月に設立しました。



研究成果を事業化

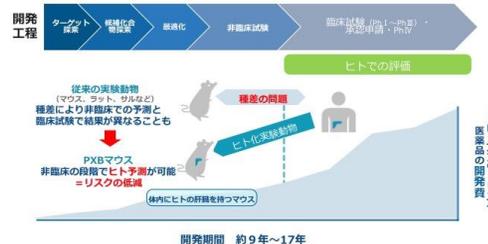
2002年3月 株式会社フェニックスバイオを設立

沿革

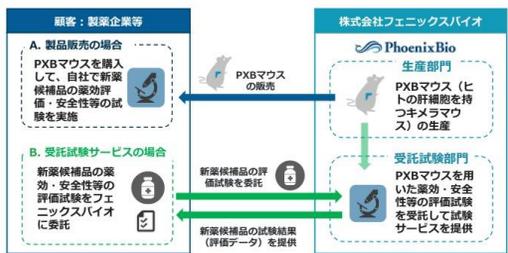
2002年3月	毛髪再生療法の実用化を目的として株式会社フェニックスを東京都に設立
2003年3月	商号を株式会社フェニックスバイオに変更
2003年5月	本店を広島県東広島市に移転
2007年3月	広島県東広島市鏡山三丁目4番1号（現本店）の土地・建物を取得し本社を移転 株式会社ワイエス研究所を吸収合併し、宇都宮事業所の開設及び遺伝子改変動物事業を開始
2009年5月	米国ニューヨーク州にニューヨーク支店を開設
2010年8月	ニューヨーク支店を発展的に解消し、完全子会社 PhoenixBio USA Corporation を米国ニューヨーク州に設立
2013年10月	米国Charles River Laboratories社とPXBマウス生産委託に関する契約を締結 同社に生産技術を移転し、米国でのPXBマウスの生産に着手
2014年3月	遺伝子改変動物事業を分割し株式会社特殊免疫研究所へ承継
2016年1月	PXBマウスの有用性を検証することを目的にCMHL Consortium LLCを米国デラウェア州に設立、活動開始
2016年3月	東京証券取引所マザーズ市場へ上場
2017年11月	KMT Hepatech, Inc.（カナダ アルバータ州）を買収し完全子会社化

新薬の開発工程とPXBマウス（ヒト化実験動物）の利用

PXBマウスはこれら「種差」の問題を解決し、新薬開発におけるリスクの低減を可能にします。



当社のサービス：創薬支援事業



海外展開と事業拠点

主要市場は北米を中心とする海外市場であり販路拡大のため北米に事業拠点を展開しています。

