

## ● 弊社注力領域における新規創薬シーズ・創薬技術シーズ

### 1. 関節リウマチを含む自己免疫疾患

#### <創薬シーズ>

#### 1.1 関節リウマチを含む自己免疫疾患の創薬シーズ

- ・ 臨床以前の段階にある新薬候補シーズ（低分子化合物・ペプチド・抗体・蛋白質）
- ・ 独創的な新規メカニズムまたはコンセプトを有するテーマを優先する
- ・ in vivo 試験（動物モデル）で有効性が確認されていることが望ましい

### 2. 骨・軟骨領域

#### <創薬シーズ>

#### 2.1 骨・軟骨の再生を促進させる低分子、中分子、抗体、蛋白質などの創薬シーズ

- ・ 有効性を示唆する細胞または動物実験データがあること

#### <創薬技術シーズ>

#### 2.2 骨・軟骨の再生医療領域において、ヒト薬効を反映した新規の細胞評価系、動物モデル、バイオマーカー（探索を含む）、画像診断に関する研究

### 3. 疼痛領域

#### <創薬シーズ>

#### 3.1 疼痛領域における新規創薬標的分子または創薬シーズ

- ・ 対象疾患は、神経障害性疼痛、心因性疼痛、変形性膝関節痛
- ・ in vivo での薬効が示されていること(欠損マウスを用いた in vivo 解析でも可)
- ・ 除外事項：Opioid 単独、あるいは NSAIDs 単独によるもの

#### <創薬技術シーズ>

#### 3.2 オミクスを活用した、疼痛における標的分子あるいはバイオマーカーを探索する研究

- ・ データ母集団：疼痛患者、高齢者、疼痛を伴う中枢性疾患患者
- ・ 解析手法は、プロテオミクス、メタボロミクス、ゲノミクスのいずれでも可
- ・ 標的分子とバイオマーカーの両方あるいはいずれか一方での提案も可

#### 3.3 ヒトあるいは疼痛モデル動物での疼痛指標と相関性を示すバイオマーカー

- ・ 血液、滑液、尿、涙など、低侵襲性に採取できるサンプルから測定可能なものが望ましい

#### 3.4 疼痛発症に関わる特定の神経細胞、非神経細胞に着目した新規標的分子の同定およびその作用機序解析に関する研究

- ・ 対象とする細胞の例：介在ニューロン、アストロサイト等

### 3.5 革新的な新規の疼痛評価技術

- ・ ヒトへの外挿性あるいは互換性を旨とした疼痛評価技術
- ・ 情動体験の有無を反映する疼痛指標マーカーを用いた疼痛評価技術
- ・ 臨床における疼痛既存薬（プレガバリンなど）に対する低応答性患者（non-responder）を反映し得る動物評価技術、など
- ・ In vitro と in vivo のいずれにおいても、健常状態と病態状態の差が検出できていることを必須とする

### 3.6 既存の動物疼痛モデルに比較し、より高く臨床における疼痛を模しているあるいは新規性のある動物疼痛モデルの研究開発

- ・ 非齧歯類の疼痛モデル
- ・ STZ 以外の糖尿病性疼痛モデル（2 型糖尿病モデルが望ましい）
- ・ 新規 OA pain モデル（既存のモデル<MIA, MT, DMM>は除く）
- ・ スループットの高い動物疼痛モデルおよび評価法
  - モデル作製が簡便であり、モデル樹立までの期間が短いものが望ましい
  - 客観的指標による評価ができ、再現性が高い評価法が望ましい
- ・ 動物からヒトへの Translational model

### 3.7 ヒト iPS 細胞を後根神経節、脊髄後角神経、あるいはグリア細胞（マイクログリア、アストロサイト）に分化させる技術

- ・ マーカー発現、細胞応答性およびリファレンス化合物の活性が初代培養細胞の機能を反映していること
- ・ in vitro スクリーニング用（>96 Well）に、一定量を再現性良く確保できること

### 3.8 神経細胞（後根神経節、脊髄後角神経等）あるいはグリア細胞（マイクログリア、アストロサイト等）を用いたフェノタイプアッセイ

- ・ 慢性疼痛を模した系であること。ただし炎症性疼痛（NSAIDs, COX2, プロスタグランジン等）を模した系は除外とする
- ・ in vitro スクリーニング用（>96 Well）に、ある程度のスループットを確保できること
- ・ 神経細胞を用いる場合は、共培養系（後根神経節 - 脊髄後角神経、神経細胞 - グリア細胞）であること

## ● 弊社創薬研究の課題解決のための技術

### 4. 創薬基盤

#### 4.1 膜タンパク質、特にイオンチャネルについて、構造解析が可能なレベルの安定なタンパク質を得るための、発現／精製に関する技術

#### 4.2 膜タンパク質など、一般的な X 線回折測定や NMR では検討が難しいタンパク質について 3 次元構造解析を可能にする技術。分解能は 3 Å 程度を目標とする

## 5. ADMET

5.1 中枢神経毒性を予測する in vitro 実験技術。具体的には、記憶、痙攣、摂食行動、中枢性副作用を評価できる系あるいはその他の中枢性副作用に特化した系

5.2 ヒトにおける代謝物の暴露を定量的に予測する非臨床評価技術

5.3 疼痛関連、あるいは自己免疫疾患において、ヒトにおける PKPD を精度よくシミュレーションできる技術

5.4 局所投与で徐法性製剤を用いた時の、局所濃度、血中動態予測手法の確立

## 6. CMC

6.1 皮下注射用シリンジで投与可能な水溶液として、室温保存 3 カ月で主薬残存率 95%以上を確保する処方技術

(以下は除外事項)

- ・ 凍結保存を用いるアプローチ（水溶液中での保存を前提とするため）
- ・ 皮下注射の際に問題となる物性を有するアプローチ
- ・ 薬剤と共有結合させるアプローチ

6.2 皮下投与と適応のペプチド（or タンパク質 or 中分子）の徐放性製剤技術 及び/又は、機能性添加物

- ・ 4 週間以上の放出制御が確認されていること
- ・ PLGA microsphere technology は除外とする

6.3 ペプチドもしくはタンパク製剤を注射以外の経路で投与する新規技術

6.4 物理化学的な性質改善のための共結晶化技術

- ・ キログラムオーダーを見越したスケールアップ技術の可能性があること

6.5 難水溶性薬物の塩/共結晶のヒト経口吸収性を予測するための技術の開発

## 7. 創薬化学

7.1 マイクロ合成技術。1mg 以下のスケールでの有機合成を行う技術

- ・ 化合物の品質は通常スケールの方法同等以上であることが必要
- ・ 並列同時実施できることが望ましい

7.2 比重が水よりも重く、有機化合物を良く溶解させ、安価な溶媒

- ・ ハロゲン溶媒を除く

### 7.3 Secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) 阻害剤の適応疾患探索研究