



塩野義製薬株式会社

R&D DAY 2021

2021 年 9 月 29 日

登壇

京川：よろしいでしょうか。こんにちは。塩野義製薬、広報部長の京川でございます。本日はお忙しい中、ご参加いただきまして、誠にありがとうございます。

これまで塩野義製薬では、10年以上にわたりまして R&D 説明会を 3 月中旬もしくは下旬に定期的に開催させていただいておりましたが、今年度につきましては COVID-19 関連の取り組み、特に治療薬とワクチンの開発が最も重要でありますことから、それらについて一定の進捗が認められるタイミングで開催することが適切と考えまして、半年遅れとはなりますが、本日開催させていただくことにいたしました。

それでは、早速ですが、ただ今より Shionogi R&D Day 2021 を開催いたします。

アジェンダ



1. シオノギのR&D

－ COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

－ 研究開発の進捗

- > 研究領域
- > 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答

京川：それでは、本日の流れにつきまして、簡単にご説明をさせていただきます。

本日のアジェンダでございますが、はじめに COVID-19 関連事業の進捗について、木山と岩崎より、それぞれの担当部分をご説明させていただきます。続きまして、研究と開発の全体の進捗につきまして、木山と岩崎からそれぞれ説明をさせていただきます。そして最後に、手代木より総括をさせていただく予定でございます。その後、質疑応答のお時間をもうけさせていただきます。よろしくお願いいたします。

なお、質疑応答につきましては、会場ご参加の皆様、電話からのご参加の皆様、それぞれのご質問をお受けいたしますので、質疑の時間になりましたら改めてご案内いたします。終了時刻は12時を予定しております。

それでは、早速、始めさせていただきます。

COVID-19 関連事業の進捗につきまして、木山本部長からご説明申し上げます。よろしくお願いいたします。

COVID-19の早期終息に向けたシオノギの取り組み



木山：それでは、まず COVID-19 関連事業の進捗につきまして、木山からご報告を申し上げます。

5 ページをご覧ください。シオノギでは、COVID-19 の早期終息に向けまして包括的な取り組みを進めております。

まず左から、流行予測といたしまして、ウイルスの発生を早期に検出する下水疫学調査サービス。予防はもちろんワクチンでございます。診断につきましては、重症化予測のための TARC のキット、これは新しく承認を取りました。治療につきましては、今日のメインでございますけれども、低分子の治療薬と、それと並行して進めておりますペプチド創薬につきましても、少しだけデータをご紹介させていただきます。さらに、PGD2 アンタゴニストとしての Asapiprant、これは BioAge 社に導出したものでございますけれども、重症化抑制ということで取り組みを進めております。

COVID-19経口抗ウイルス薬の必要性



- COVID-19をインフルエンザ同様の認識にするためには以下が必要
 - ✓ 診断薬
 - ✓ ワクチン
 - ✓ 治療薬 抗ウイルス薬（特に、外来使用可能な経口薬）
- 現時点までの治療薬
 - ✓ レムデシビル（抗ウイルス薬：点滴静注）
 - ✓ COVID-19抗体（カクテル等：点滴静注）
 - ✓ 重症化対応（デキサメタゾン等）

特に感染拡大期における医療現場の負担は大きく、
経口の抗ウイルス薬のニーズは高い



7

それでは、まず S-217622、低分子治療薬からまいります。7 ページをご覧ください。

昨今、レムデシビル、抗体のカクテル療法等が実用化されておりますけれども、やはり COVID-19 をインフルエンザ並みの病気にして、社会を元に戻すためには、診断薬、ワクチン、それから治療薬、特に外来使用可能な経口薬、この三つをそろえることが必要であろうと、私どもでは考えております。

コロナ治療薬研究を通じた強みの再認識



COVID-19創薬に集中する
大胆なリソースシフトとスピード
を意識した意思決定

「ウイルス研究」および「低分子
化合物デザイン」のノウハウを
活かしたシオノギ独自の
「創薬プラットフォーム」

北海道大学など
外部パートナーとの連携による
異なる強みの融合

- SARS-CoV-2特異的な化合物として、トップクラスの創薬スピードで臨床入り
 - リスクをとって必要とされる試験を複数並行して実施することで、異次元のスピードを実現
- SARS-CoV-2特異的な化合物の創製に向けて、立ち上げから約9ヶ月（SAR*開始から約4ヶ月）で S-217622を含む開発候補品を発見
 - 従来の創薬の考え方は、「薬になる確率は2万5000分の1、創薬開始から開発候補品まででも5年はかかる」
- S-217622の発見から約4か月で臨床試験開始

テビケイ、ゾフルーザを創出した低分子創薬の強みとその必要性を再認識



* Structure activity relationship : 構造と抗ウイルス活性の相関

8

8 ページをご覧ください。

シオノギは、これまで抗ウイルス剤に長年取り組んできておりますけれども、その強みを今回再認識いたしました。

上に三つ四角を囲っておりますけれども、まずこの COVID-19 が流行り始めてから研究員の 8 割を一気に投入するという、その大胆なリソースシフトと意思決定のスピード、これを体感いたしました。

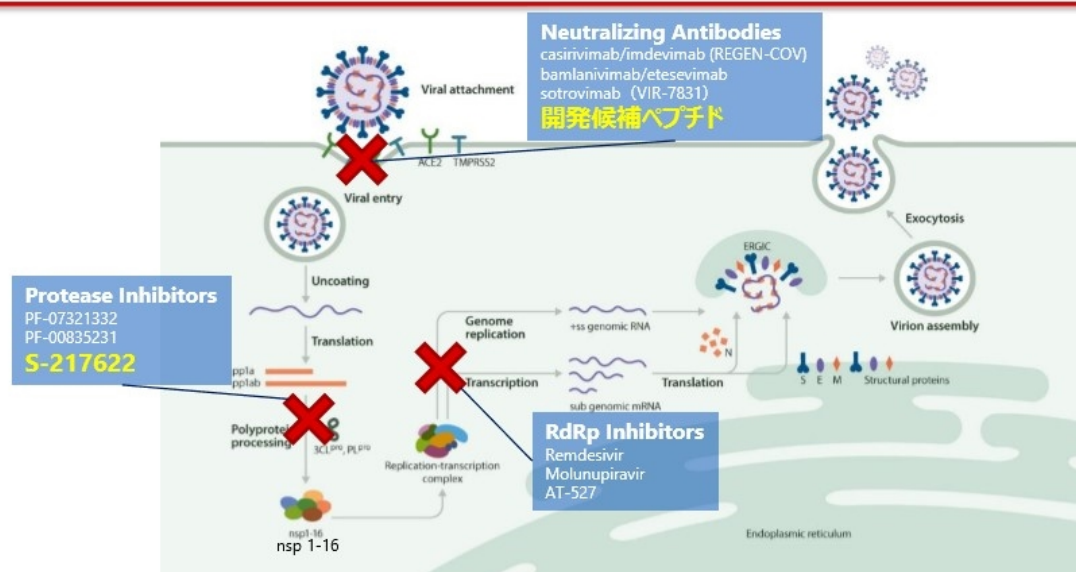
さらに、ウイルス研究と低分子の化合物デザインにつきましては、長年の実績がございますけれども、コロナ創薬に、コロナの研究に関しましても数年前から取り組んでおりました。

また、北海道大学など外部のパートナー様との連携による強みの融合につきましても、昨今、少し話題になっておりますけれども、国内で数少なくなっている感染症の KOL の先生方との信頼関係もございます。

今回、この S-217622 という化合物の創薬につきましては、スタートしまして、研究プログラムの立ち上げから約 9 カ月で候補品に到達いたしております。特に SAR 開始から約 4 カ月で開発候補品を見つけまして、そこからさらに 4 カ月で臨床試験に入ることができたということでございます。

ただ、ここに誤解をいただきたくないのは、必要な試験を何も飛ばしておりません。リスクを取って大動物等の試験につきましても、初期の頃から並行してやることでスピードを稼いだということでございます。COVID-19 のオリジナルの治療薬の創薬という意味では、世界でもトップスピードではないかと自負をしております。

S-217622 : 3C-Like protease



9 ページをご覧ください。ここには、ウイルス、SARS-CoV-2 の生活環を表しております。

今、多く話題になっております抗体カクテル等、ワクチンもそうですけれども、一番上にバツ印で書いております、最初にウイルスが細胞に接着するところを抑える薬物でございます。

私どもは、ウイルスが細胞内に侵入した後の増殖サイクル、この増殖サイクルに必要な大きな役割を示す酵素は二つございまして、左側に書いておりますプロテアーゼ、それから右側に書いておりますポリメラーゼ。この二つがあるわけですが、今現在、世界で開発されている経口剤は、この二つのどちらかを抑えるものであろうと。われわれは、この左側のプロテアーゼを抑えるものでございます。

各種コロナウイルスのX線構造の重ね合わせ*



SARS-CoV (2BX4)
SARS-CoV-2 (6Y2E)
MERS-CoV (5C3N)

SARS-CoV-2のアミノ酸配列に対する相同性

- SARS-CoV: >95%
- MERS-CoV: >60%

3CL-protease選定の理由

- コロナウイルス属に高く保存されている
- 活性中心のアミノ酸はヒトプロテアーゼとの相同性が低く、安全性懸念が少ない
- X線複合体構造がすでに明らかとなっており*、構造情報を活用した迅速な創薬展開が可能
- 多様なウイルスプロテアーゼ標的での創薬経験
- スパイクタンパク(Sタンパク質)と比較して、薬剤による変異ではない自然変異が入りにくい (P.12で詳細)

新たな変異ウイルスや次のコロナパンデミック
にも対応できる創薬標的

10 ページにまいります。なぜ、この 3CL-protease を創薬標的として選んだかということです。

四角の中に書いてございますけれども、まず一つはコロナウイルス属に高く保存されている。左側の X 線の像は、SARS、MERS、SARS-CoV-2 の種差を重ね合わせたものですが、ご覧になって分かりますとおり、非常に保存されております。したがって、今後の新たなパンデミックに対しても対応できる薬物になるのではないかという期待もございます。

また、ヒトのプロテアーゼとの相同性が低いために、副作用を引き起こしにくいだろう、安全性懸念が少ないだろうということで、これを選んだということもございます。

S-217622：変異株に対する抗ウイルス効果



サル由来細胞を用いた評価

ウイルス株	EC ₅₀ (μM)	主要変異部位	
		Sタンパク質	3CL-protease
武漢株	0.37	-	-
α株 (QHN001/QHN002/QK002)	0.31/0.46/0.33	N501Y, D614G	-
β株 (TY8-612)	0.40	K417N, E484K, N501Y, D614G	K90R*
γ株 (TY7-501/TY7-503)	0.50/0.43	K417T, E484K, N501Y, D614G	-
δ株 (TY11-927-P1)	0.41	L452R, T478K, D614G	-

社会的に問題となっているδ株を含め、幅広い株に対して活性を示す



* K90R変異酵素を用いた阻害評価によって薬効への影響がないことを確認

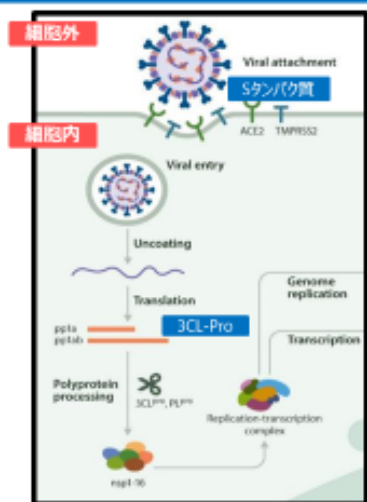
11

11 ページをご覧ください。この 3CL-protease につきまして、今回のわれわれの化合物 S-217622 が、話題になっている変異株に対してどうかということを示した表でございます。

武漢株だけではなく、α、β、γ、δ、いずれの株につきましても同じように効いてございます。これはなぜかといいますと、当然ですが、その右側に書いております、主要な変異部位。今、変異株、変異株と申しているのは、いずれも表面にありますスパイクタンパク質の変異でございまして、プロテアーゼに変異は起こっておりません。

唯一、南ア株、β株だけが K90R という変異がありますけれども、これはこのプロテアーゼの活性中心から少し離れたところにあるアミノ酸の変異でございます。私どもは、この K90R という変異酵素をつくりまして、in vitro で酵素の活性を調べましたけれども、われわれの化合物 S-217622 は、この変異に対しては全く影響がないことを確認しております。

SARS-CoV-2の細胞侵入・増殖過程



Sタンパク質の自然突然変異

- 宿主細胞への接着・侵入に用いることから、新たな変異は感染力を上げたり、新たな宿主への感染機会を拡げたりする可能性がある
- ウイルスの生き残り戦略として、薬剤の有無に関係なく、選択圧がかかることにより次々と突然変異を繰り返している

酵素阻害剤の薬剤耐性変異

- ウイルス増殖に必要な酵素は、変異によって負の影響（基質結合能の低下など）をもたらすため、遺伝的多様性が低い
- 酵素阻害剤による選択圧を掻い潜って選択される薬剤耐性株は、酵素活性の低下によって増殖性や病原性が低下する場合が多い

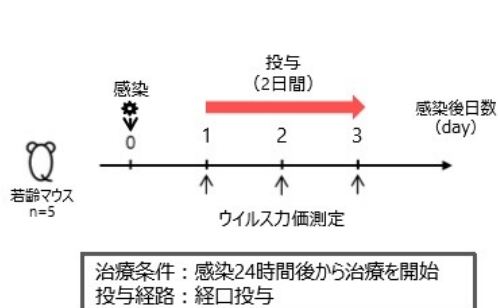
**δ株のように宿主選択圧で生まれたウイルス株と、
酵素の阻害によって生じる薬剤耐性株とは、
明確に区別して認識されるべき**

12 ページにまいりまして、ここで少しでもこの変異という言葉について、私どもとしてはこう考えているというところをお話し申し上げたいんですけれども、今、世間で話題になっております変異株。変異株という言葉がありますが、これはスパイクタンパク質の自然突然変異によるものでございます。ウイルスは、新たな感染機会を求めて日々、自然変異を繰り返しているわけなんですけれども、そのウイルスの生き残り戦略として、この表面にありますスパイクタンパクを変異させることで、感染性を上げたり、あるいは新たな宿主を見いだしたりということを試みているわけです。そういうこともありまして、薬剤の有無に関係なく宿主選択圧というものがかかりまして、次々と突然変異が起こります。

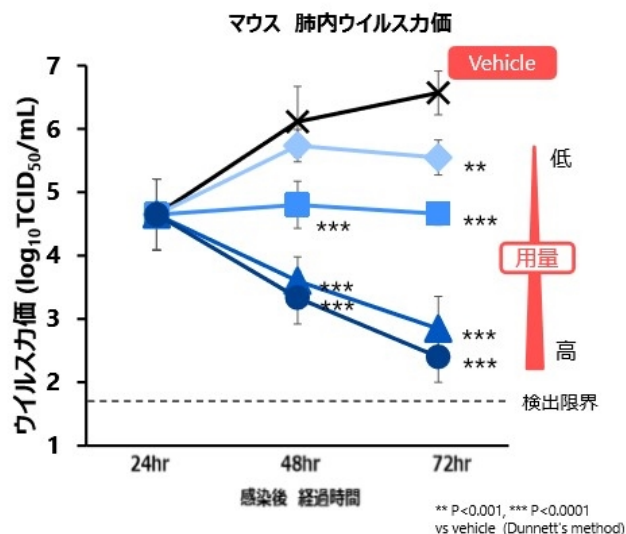
一方、酵素につきましては、その機能が最大になるように進化してきておりますので、そこに変異が入ったものについては、選ばれずに、増殖できずに、流行することがないというのが一般的でございます。そこに酵素阻害剤という人為的な変異圧がかかりますと野生株が死に絶えますので、その代わりにその選択圧を掻い潜って、新たな耐性株が出てくるわけなんですけれども、これは基本的には野生株に比べて酵素活性が低下するなどのことによって、増殖性や病原性が低下するのが一般的であると思います。

最後、青字で書いておりますように、δ株のように宿主選択圧で生まれたウイルス株と、酵素の阻害によって生じる薬剤耐性株とは、やはり明確に区別して認識されるべきであると、私どもでは考えております。少し長くなりまして、申し訳ございません。

S-217622 : マウスでの薬効評価



体内でウイルスが増殖している感染48~72時間
において、S-217622の用量依存的な
ウイルス減少効果を確認

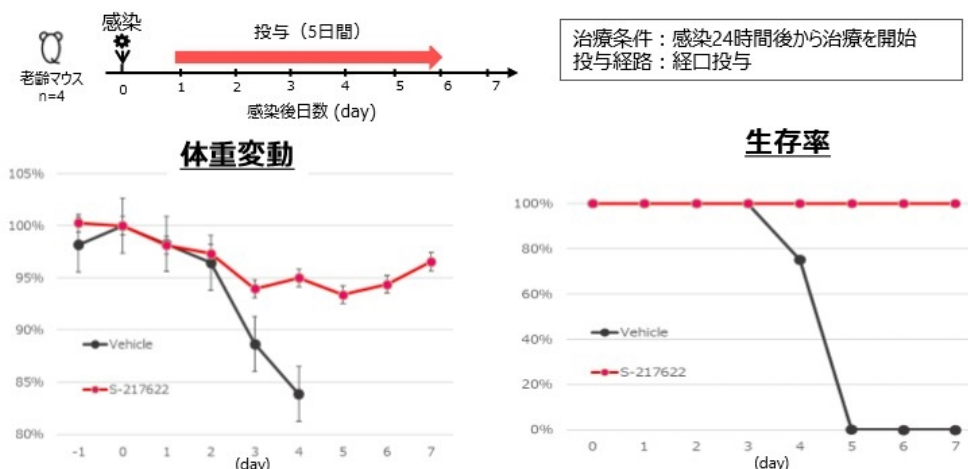


13 ページにまいりまして、S-217622 の薬効評価についてご紹介をいたします。

これはマウスを使用しました in vivo のモデルでございまして、SARS-CoV-2 に感染して 24 時間後から薬物の投与を開始し、2 日間投与を行いました。経口投与でございまして。

右側に書いておりますように、24 時間後から肺内のウイルス力価を測定いたしますと、Vehicle 群でウイルスがさらに増殖を続けていくのに対しまして、S-217622 の投与群では用量依存的にウイルスが減少してまいります。

S-217622 : マウスでの薬効評価



S-217622を投与することで重症化を抑制する効果が期待される

14 ページにまいります。同じくマウスでの薬効評価でございます。こちらでも感染後 24 時間後から、こちらでは 5 日間投与を行いました。

まず左側のグラフでは、Vehicle 群が一気に体重が減少していき、4 日目、5 日目で死亡してしまうんですけれども、これに対して薬物投与群、S-217622 群では体重の変動がほとんどありません。

右側の生存率のグラフですけれども、黒い線で書いております Vehicle 群は 5 日目に全例死亡しているのに対しまして、S-217622 投与群は全例生存ということでございまして、S-217622 を投与することで重症化を抑制する効果が期待されます。

- **安全性**

- 大きな問題となる事象は認められていない

- **薬物動態**

- 有効性ターゲット濃度を上回る血中薬物濃度が得られている
- 食事の影響を評価したが、有効性・安全性にかかわる食事の影響は認められていない



- **忍容性を確認するとともに、現時点で安全性に大きな問題は見られず**
- **予定通りPhase 2/3 試験を開始**

岩崎：開発の進捗につきまして、岩崎からご説明させていただきます。

15 ページをご覧ください。

非臨床試験の結果を受けまして、7月に国内の規制当局に治験届を提出いたしまして、Phase 1を開始いたしました。単回投与、反復投与、投与完了いたしまして、今フォローアップの状況でございます。安全性につきましても、大きな問題となる事象は認められておりません。

また、薬物動態に関しましても、非臨床から想定しました血中薬物濃度が実際に得られておりますし、食事の影響も認められていないということで、非常に良好な安全性プロファイルを有する化合物だということが、このPhase 1からわれわれは感触を得ております。

この結果をもちまして、予定どおり、昨日プレスさせていただきましたが、Phase 2/3を日本で開始しております。

S-217622：国内臨床試験スケジュール・供給準備



・ 国内臨床試験計画および国内治療薬供給計画

- 国内Phase 2/3 試験で無症候・軽症患者を対象として**症状改善/発症率低下**および**抗ウイルス効果**のデータを収集
- 2021年内に国内申請準備

国内開発を優先し、患者数が多く治療ニーズが高い無症候・軽症患者さまが簡便に服薬することができる治療薬を可能な限り早期に国内に提供

16 ページでございます。今後の予定をここに示しております。

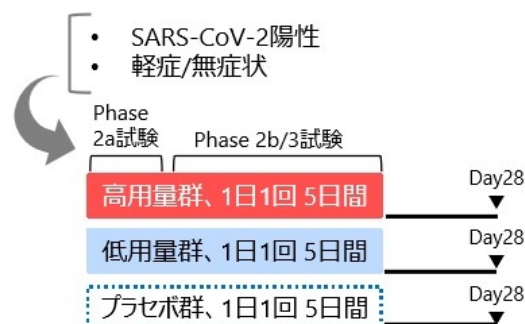
Phase 1 が終わりました、昨日から Phase 2/3 試験ということで、これは国内で無症候の感染者あるいは軽症患者さんを対象として、症状改善、いわゆる臨床効果、および抗ウイルス効果、この二つを評価しております。

2,000 例規模の大きな試験になりますので、この試験をもって国内申請を考えております。やはりワクチンだけではなく治療薬の上市が喫緊の課題でございますので、こうした社会ニーズに応じてできるだけ早く供給したいということで、この申請準備を進めていると。これは今後、規制当局との交渉次第でございますが、国内の供給準備も完了して、年内に申請できればと検討しております。

S-217622 : 国内Phase 2/3 試験 概要



試験タイトル	S-217622のSARS-CoV-2感染者対象Phase 2/3 試験
対象	無症候あるいは軽症のSARS-CoV-2感染患者
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
投与群	高用量群、低用量群、プラセボ
主要評価項目	Phase 2a試験：ウイルス力価のベースラインからの変化量 Phase 2b/3試験：軽症 症状回復までの時間 無症候 症状発症割合
用法用量	1日1回、5日間 経口投与（錠剤）
症例数*	Phase 2b/3試験合計 約2,100例



17 ページでございます。Phase 2/3 の試験の概要をここにお示ししております。

対象は、無症候の感染者あるいは軽症の患者さんでございます。医療機関に比べまして、こういった軽症患者さん、無症候の感染者は、在宅療養あるいはホテル療養でありますので、こういったところも対象に試験を実施しております。Phase 2a パートと Phase 2b、3 パートと分けております。

まず Phase 2a パートでございますけれども、どれだけ抗ウイルス効果が得られるのかを早く見たいということで、Phase 2a、これは 60 例ほどでございますが、そこで見まして、それからシームレスに臨床症状を見る、あるいは抗ウイルス効果が見える Phase 2b/3 パートということを考えております。

投与期間でございますけれども、1 日 1 回、5 日間の錠剤と、非常にユーザーフレンドリーな製剤になっております。

昨日、ファースト・ペイシエント・インが完了したという報告を受けております。今、患者さんが非常に激減されておりますので、今後どういうふうにエンロールを加速していくのかにつきましては、規制当局あるいは KOL 等の協力を仰ぎながら、1 日も早い試験完了を目指すのがわれわれのミッションかとも考えているところでございます。

グローバルにおけるCOVID-19の状況

- ・ 高い重症化率、入院率、死亡率
- ・ 軽症～中等症患者の治療薬である既存の抗体は高額かつ注射

- ・ 簡便な経口治療薬で医療環境を改善・重症化を抑えることの社会的意義が大きい
- ・ グローバルのCOVID-19治療薬ニーズを満たすグローバルPhase 3試験計画
– 先行する他剤と同様の試験実施計画を想定*
- 2021年3Q（10～12月）よりFDAおよびEMAと協議を開始予定
- ・ 各国規制当局との協議を開始、グローバルPhase 3試験実施を加速
- ・ グローバルで経口治療薬の早期供給を目指す

18 ページでございます。グローバルの開発計画をここにお示ししております。

今、高い重症化率、入院率、死亡率ということで問題になっております。抗体カクテル療法も非常にメジャーになっておりますけれども、こういう軽症の患者さまには、経口で飲みやすい薬が非常にニーズが高いだろうということで、国内を優先にしておりますが、海外につきましても今、FDA等との協議に向けて、グローバル試験の準備を並行して進めております。

以上が、S-217622 の治療薬についてでございます。

S-268019

COVID-19ワクチン



19 ページに飛びまして、ワクチンの状況についてご説明いたします。

S-268019 : 国産ワクチンの実用化に向けた取り組み



2020年12月 国内Phase 1/2試験を実施

本試験は、AMED の課題番号JP21nf0101626の支援を受けています

治験デザイン	無作為化、二重盲検
対象	日本人健康成人男女 (20-64歳)
主要目的	2回接種時 安全性、忍容性
主要評価項目	有害事象/副反応/重篤な有害事象/特定有害事象の発生頻度、バイタルサイン、臨床検査、心電図
副次評価項目	中和抗体価、抗SタンパクIgG抗体価
被験者数	各コホート10例 (実薬8例、プラセボ2例)



- SARS^{*}、MERS^{*2}の研究成果からTh1>Th2型のバランスの重要性を考慮し、VDE^{*3}/ADE^{*4}が起こりにくく、臨床での投与実績がある旧アジュバントを選択
- 幅広い用量で臨床試験を実施し、高い安全性と細胞性免疫の一定の誘導を確認したものの、中和抗体価は十分に高まらず



^{*} SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome、重症急性呼吸器症候群
^{*3} VDE : Vaccine induced Disease Enhancement、ワクチン関連疾患増悪

^{*2} MERS : Middle East Respiratory Syndrome、中東呼吸器症候群
^{*4} ADE : Antibody-Dependent Enhancement、抗体依存性感染増強

20

20 ページでございます。

昨年 12 月から、安全性と中和抗体価を見るための Phase 1/2 を実施しておりました。ここにその概略を示しておりますけれども、抗原量、それからアジュバント、いろいろ用量を変えたり、組み

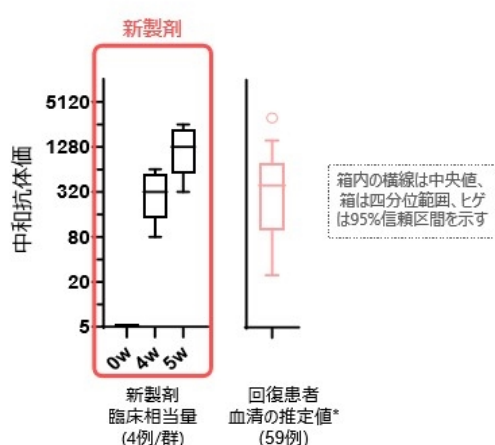
合わせを変えたりしてはいましたが、残念ながら十分な中和抗体が上がらなかったという結果になっております。

当初は SARS、MERS の研究成果から、Th1、Th2 のバランスの重要性を考慮して、VDE が起こりにくい、これを目指したアジュバントを使っておりました。結果としましては、一定の細胞性免疫の誘導は確認いたしましたが、やはり肝であります中和抗体価が十分高まらなかったことで、このアジュバントを諦め、新たなアジュバントに変更するという事で、非臨床試験を始めておりました。

S-268019：新製剤への変更



サル免疫原性試験：中和抗体価Day29/36



- 新たなアジュバントと抗原との組合せにより、回復者血清と同程度以上の中和抗体価を確認
- 新製剤によるPhase 1/2試験の投薬を8月に開始
- Phase 3試験として、中和活性の比較による検証を規制当局と協議中

それが 21 ページでございます。

この新製剤の変更をいたしますと、これはサルの免疫原性試験でございますが、左側のグラフにありますように、赤枠で囲ったのが回復患者さんの血清の中和抗体価でございます。この新製剤にしますと 4 週後、5 週後に、4 例程度ですけれども、それと同等あるいは同等以上の中和抗体が得られたということで、この新製剤を用いて今年 8 月から Phase 1/2 での投与を始めております。

現在、2 回投与が終わりまして、結果、解析を待っておりますけれども、安全性につきましても問題ないということですし、そういったプロファイルから旧製剤と比べて期待ができるのではないかと、われわれは考えております。

S-268019：新製剤によるPhase 1/2 試験概要



2021年8月 アジュバントを変更し、新製剤にてPhase 1/2試験を開始

試験デザイン	無作為化、二重盲検
対象被験者	日本人健康成人男女 (20-64歳)
主要目的	安全性、忍容性
副次目的	免疫原性 (中和抗体価、IgG抗体価、細胞性免疫)
主要評価項目	有害事象/副反応/重篤な有害事象/特定有害事象の発生頻度、バイタルサイン、臨床検査、心電図結果
目標被験者数	3群60例 (実薬：24例×2群、プラセボ：12例)
投与経路、回数	筋注、2回 (Day1およびDay22)
投与量	抗原5μg、抗原10μg、プラセボ
実施期間	2021年8月～2022年9月



本試験は、AMED の課題番号JP21nf0101626の支援を受けています 22

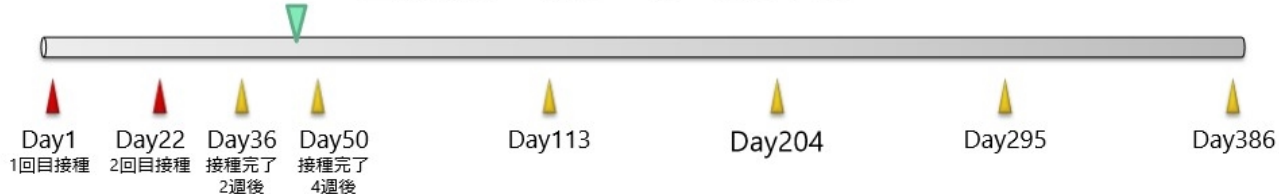
その概要を 22 ページにお示しいたしております。

結果は、もうじき公表できるかなと考えております。

S-268019：新製剤によるPhase 1/2試験



9/24 全被験者60例のDay36観察完了



▲：投与 ▲：フォロー-Visit

重篤有害事象や中止に至る有害事象は発現しておらず
10月下旬より国内Phase 2/3試験へ移行予定



本試験は、AMED の課題番号JP21nf0101626の支援を受けています 23

23 ページでございます。

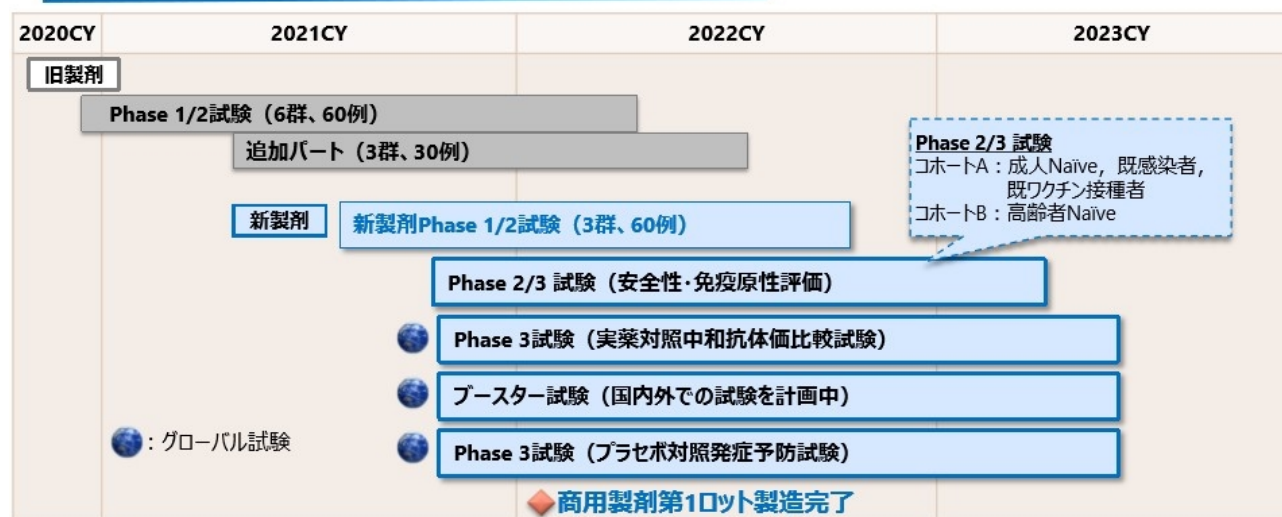
そのスケジュールでございますが、今月 24 日に 60 例の投与患者の Day36、ここで中和抗体が上がるかどうかが一番肝だと思いますので、この観察を完了しているということです。

有害事象等は発生しておりますけれども、許容できる安全性プロファイルと考えておりますので、24 ページになりますが、このような今後、開発スケジュールを考えております。

S-268019：今後の開発スケジュール



年内の最終段階試験開始と年度内供給を目指す



旧製剤・新製剤Phase1/2試験は、AMED の課題番号JP21nf0101626の支援を受けています

24

ちょっと複雑で見にくい 24 ページはグラフになっておりますけれども、今、規制当局と、どういう試験をやるかということを交渉しております。本来であれば発症予防試験が王道でございますが、やはり 3 万例、4 万例規模の試験が必要であると。ワクチン接種が 50%、先進国では進んでいる中で、倫理的にも、また実施可能性の面から、この 3 万例、4 万例の試験は非常に厳しい状況でございます。

そういうのを含めまして、今、国のほうでも、日本人をメインに 3,000 例のデータパッケージを組んではどうかという新たな提案も受けております。この両にらみで今、われわれは準備を進めている状況でございます。

24 ページをもう少し説明させていただきますけれども、まず Phase 2/3 で安全性、それから免疫原性の試験を実施いたします。これは成人の Naïve 患者さん、既感染者、あるいはワクチン接種者。そこは条件、前提は絞っておりません。それぞれの条件下で抗体価がどう変わるのかということ、それから高齢者の方はやはりリスクが高いですから、高齢者の方を別途集めて、そこでの抗体価を測ろうと考えております。

その次に、実薬対照中和抗体価比較試験ということで、既存のワクチンと抗体価がどう違うのか、あるいは同じなのかという同等性試験あるいは優越性試験を、これは国との相談の結果、こういった試験も今、計画しております。

この Phase 2/3、Phase 3 試験、それと今後の使用実態を考えますと、やはりブースター試験は非常に重要になってくると思います。トータル 3,000 例をめどに申請パッケージを組むということが一つの案。

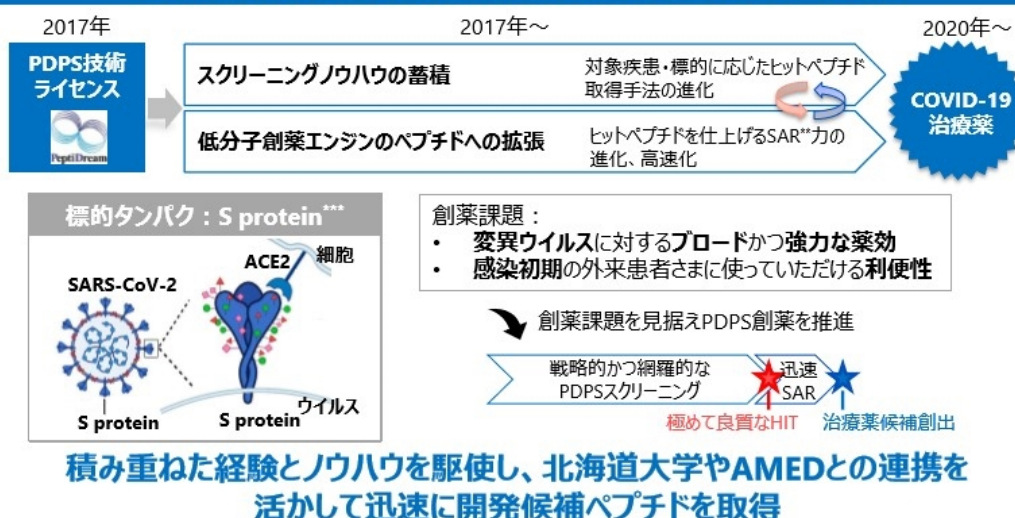
それとはまた並行しまして、いわゆるスタンダードの発症抑制試験、数万例のグローバル試験というこの二つを今、考えているところでございます。

以上が、ワクチンの開発の進捗状況でございました。

PDPSを駆使したCOVID-19治療薬候補の創製



これまで培ってきたPDPS*創薬力をコロナ創薬へ展開



* PDPS: Peptide Discovery Platform System

** SAR: Structure-Activity Relationship

*** Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(3), 992

本研究は、AMED の課題番号JP20fk0108509の支援を受けています

27

木山：続きまして、木山から、その他の COVID-19 の終息に向けた取り組みをご紹介させていただきます。

27 ページまでお進みください。

私どもは、2017 年にペプチドリーム社から PDPS というペプチドのスクリーニング技術のライセンスを受けまして、これまでスクリーニングノウハウの蓄積を行ってまいりました。

また、これは単に PDPS によってペプチドをスクリーニングして、ヒットペプチドを得るだけではなく、これまで培ってきた低分子創薬エンジンをこのペプチドへ拡張することで、ヒットペプチドから医薬品にまで仕上げるところの取り組みを続けてきまして、今回それが COVID-19 の治療薬として少し応用ができたというところでございます。

27 ページの左下に、標的タンパクとしての S protein の絵が描いておりますけれども、この S protein はワクチン、あるいは抗体医薬のターゲットでありますウイルスの表面タンパクであります。ここは変異を繰り返しますので、やはり今、話題になっております抗体カクテルのように、複数の抗体でもって、その変異を防ぐと。変異を掻い潜るという工夫が必要なわけなんですけれども、ここにわれわれの積み重ねた経験とノウハウを駆使しまして、面白い化合物を得たということになります。

開発候補ペプチドの非臨床薬効

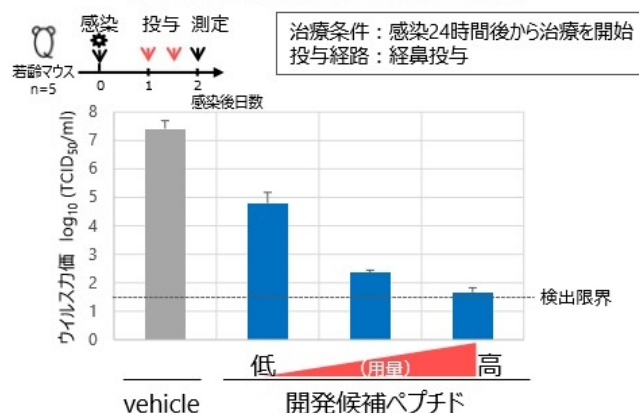


開発候補ペプチドは、各変異株に対して幅広く強い抗ウイルス効果を示した

サル由来細胞を用いた評価

ウイルス株	EC ₅₀ (nM)
武漢株	4.2
α株	8.5
β株	2.2
γ株	6.4
δ株	7.8

マウス肺感染モデルを用いた評価



単日投与で、速やかなウイルス排除による症状改善効果が期待できる



本研究は、AMED の課題番号JP20fk0108509の支援を受けています

28

28 ページでございます。ここに、各ウイルス株に対する、in vitro での抗ウイルス活性を掲げております。

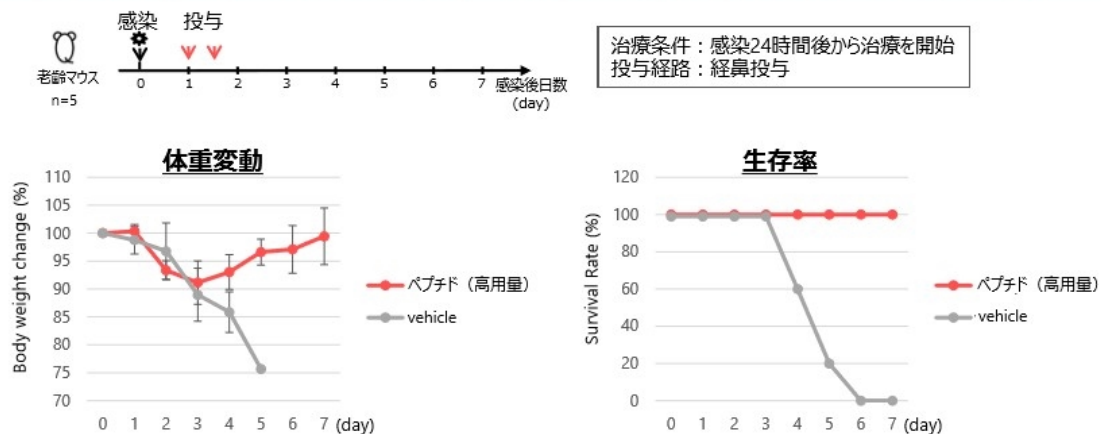
武漢株からδ株までご覧になって分かりますとおり、これは1桁 nM オーダーでの EC50 を達成しております。

右側に、マウス肺感染モデルを用いた評価の結果を掲げております。ウイルス感染後24時間後と36時間後に2回投与を行いまして、2日後の測定でほぼ検出限界以下にまでウイルスを抑えるという効果を得ております。投与経路につきましては、経鼻投与でございます。

開発候補ペプチドの非臨床薬効



開発候補ペプチドは、高齢感染モデルの体重減少や生存率を回復させた



重症化リスクの高い患者に対しても、単日投与で重症化抑制効果が期待できる

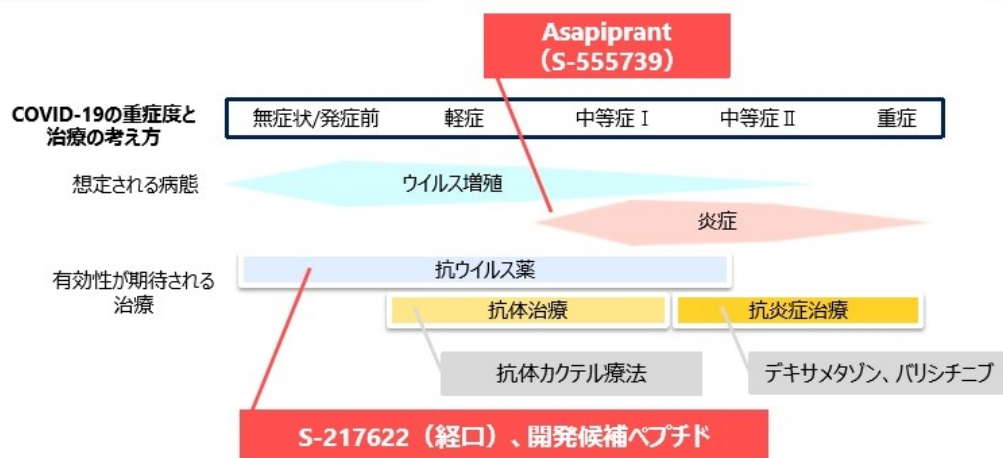


本研究は、AMED の課題番号JP20fk0108509の支援を受けています 29

29 ページに、先ほどの低分子と同じような生存率、体重変動の結果をお示ししております。

同じように、感染後 24 時間後、36 時間後に経鼻投与いたしまして、vehicle 群に対して体重変動もなく、生存率につきましても vehicle 群、6 日目に全例死亡でございますけれども、ペプチド投与群は全例生存という結果を得ております。

COVID-19治療薬の位置づけ*



重症化を抑制するアセットを拡充し、健全な医療体制に戻すことが我々の使命



* 一般社団法人日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方第8 版」より

30

30 ページにまいります。私どもの COVID-19 の治療薬に対する考え方をまとめたものです。

無症状から軽症の辺りは、やはりウイルスが非常に増殖しているところもありまして、ここは抗ウイルス薬を用いるべきだろうということで、S-217622、および並行して進めております開発候補のペプチドを進めてまいります。

一方、中等症から重症に至っては、主に体がウイルスに対する反応を起こしている、炎症が主な原因ということで、やはり抗炎症治療等を含めた抗ウイルス剤以外の治療法が必要になってくるだろうと考えてございます。

いかに早い段階で、効果的にウイルスをたたくのかということが非常に重要。重症化を防ぐことによって、健全な医療体制に戻すことが可能であろうと思いますので、自宅で、自分で治療ができる医薬品を私どもは供給してまいりたいと思うところでございます。

今後のワクチンに関する取り組みの方向性



【現状の課題】

変異株にも対応した安心・安全なワクチンのタイムリーな供給

2022年度臨床入り

S-268019で培ったノウハウや外部連携を活かして
経鼻ワクチンへと展開

感染予防能やウイルスに
対する広域性の獲得、
利便性向上

プラットフォーム構築

ヒト免疫データから真に有効かつ安全な
ユニバーサル抗原のデザインにチャレンジ

新たなパンデミックへの
備えを整備

安心・安全な組み換えタンパクワクチンを市場に提供し、 感染症の脅威から人々を解放

31 ページにまいります。ワクチンの話に少し戻りますけれども、今後のシオノギのワクチンに対する取り組みの方向性でございます。

現在、筋肉注射でのワクチン、それから今後はブースター投与に持っていくような開発を進めてまいりますけれども、もう一つ別の切り口といたしまして、経鼻ワクチンも考えております。現在、筋肉注射で獲得する免疫は、発症予防あるいは重症化予防には非常に良い効果を表しておりますけれども、感染予防能という意味では不満が残る、あるいは今後の変異株に対しての広域性につきましてもやはり心配であるということで、ここは粘膜、粘液の出番だろうということで、経鼻ワクチンへの展開を考えているところでございます。

さらにその先、2023 年以降になりますと、今度は次のパンデミックが非常に心配になってまいりますので、ここはやはりユニバーサル抗原、どういう新たなパンデミック、新たな株が発生しても対応できるようなユニバーサル抗原が必要だろうということでございまして、こちらのデザインにもチャレンジしていきたいと思っていますところでございます。

感染症領域のバイオマーカーの取り組み



- 2021年7月より「バイオマーカー研究開発部」を医薬研究本部傘下とし、組織体制を変更
- 医薬の研究段階から医薬品の適正使用、付加価値の向上、ターゲット領域の診断環境の整備等に必要なバイオマーカー/診断薬の開発をさらに促進

COVID-19に対するバイオマーカー研究開発部としての取り組み

自社ワクチンの有効性 評価指標の確立

抗体価に関するエビデンス取得
と情報提供

病原体検査

医療ニーズに対応した検査

- 高感度抗原検査薬（ルミラ）
- 簡易迅速検査等

重症化予測

早期の重症化リスク判断

- HISCL® TARCによる治療薬
投与対象者の選別

32 ページにまいります。

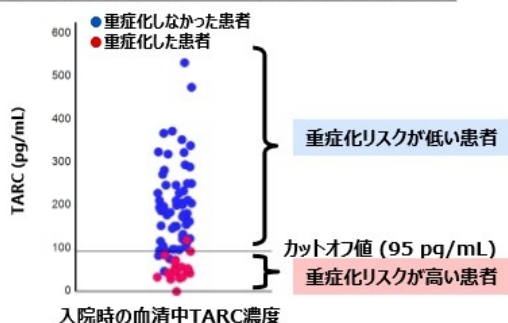
本年7月から、私が管掌しております医薬研究本部の中にバイオマーカー研究開発部を取り込みまして、組織体制を変更しております。このバイオマーカー研究開発部で研究しておりますバイオマーカー、さらにその先の診断薬といったところを、医薬との研究開発とより強く連携させてまいりたいと思っていますところでございます。

今、取り組んでいる中身といたしましては、自社ワクチンの有効性評価指標の確立ということで、これは中和抗体価に取って代わる、もっと早期に評価できるサロゲートマーカーの開発でありますとか、PCR 並みの精度を持つ高感度の抗原検査薬、それから重症化予測、こういったことに取り組んでおります。重症化予測につきましては、次の 33 ページに少し詳しいデータを掲げております。

HISCL[®] TARC^{*} 臨床性能試験結果



TARC測定値によるコロナ患者の重症化^{**}リスクの判定



- 重症化した患者（19例）の発症日からTARC測定までの日数：平均6.3日（1～10日）
- 重症化しなかった患者（59例）の発症日からTARC測定までの日数：平均7.7日（0～28日）
- 臨床研究期間：2020年1月～5月

発症初期患者におけるTARCによる陽性判定と重症化との関係

		入院時に採血したTARC濃度がカットオフ値（95.0 pg/mL）以下となった症例を陽性	
		重症度	
TARC	陽性	重症（呼吸不全を伴う中等症Ⅱ以上）群 94.7% (感度)	軽症（中等症Ⅰ以下）群 6.8%
	陰性	5.3%	93.2% (特異度)

製品化に至るまでのデータ取得だけでなく、発売後の実臨床での使用状況を迅速かつ的確にフィードバックすることで、製品の価値最大化につなげる取り組みを継続



^{*} TARC（thymus and activation-regulated chemokine）：リンパ球の一つであるTh2細胞を炎症部位に遊走させるケモカイン群の一つ
^{**} 重症化：呼吸不全を伴う中等症Ⅱ以上

33

HISCL TARC と申しますのは、シオノギが以前から診断薬として販売をしておりまして、アトピー性皮膚炎のマーカーでございます。この TARC という成分の血清中濃度が 95pg/mL 以下でありますと、この赤い点で描いておりますように、重症化リスクが高い患者さま、95pg 以上でありますと、重症化リスクが低い患者さまということになります。

右側に、感度、特異度の表を掲げておりますけれども、TARC 値が陽性、つまり 95pg 以下の患者さまにつきましては、94.7%の方が重症化を起こすと。それから、TARC 値が陰性、95pg 以上の患者さまにつきましては、93.2%が軽症にとどまるという、感度 95%、特異度 93%という非常に確率の高い診断を提供できる製品となっております。

ここに掲げておりますデータは、後ろ向きのデータでございまして、現在、発売後の実臨床での前向きの臨床試験も進めているところでございます。

高感度な北大-シオノギ法（仮）の開発に成功し、検査体制を構築

- 2021年6月より、SARS-CoV-2の下水疫学調査サービスを開始
- 新型コロナウイルス感染症対策分科会提言にて言及*
- 同法は国交省管轄である、SARS-CoV-2に関する調査検討委員会の下水サーベイランスに活用**
- 複数自治体と契約を締結し、サービスを拡大
- 島津製作所と双方の強みを活かした業務提携を協議中



高感度な評価系により、感染者数が比較的少ない地域においても
SARS-CoV-2の蔓延状況を捕捉することが期待される

次、34 ページにいきまして、いろいろと社外発表をしてまいりましたが、下水疫学の社会実装への取り組みも加速しております。

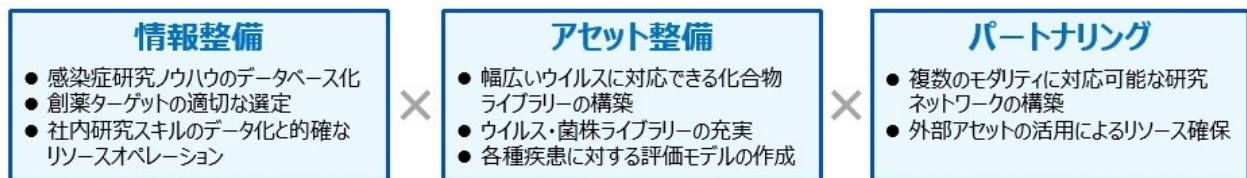
北大の先生と共同で開発をいたしました、北大-シオノギ法という検査を実装いたしまして、現在、2021年6月から疫学調査サービスを開始しております。国交省の管轄である調査委員会の下水サーベイランスにも活用していただいておりますし、複数の自治体との契約を現在締結しまして、サービスを拡大しております。また、島津製作所様との双方の強みを活かした業務提携も現在、協議中でございます。

新たなパンデミックの到来に備えて



2002年~ SARS 感染者数: 8,069人	2013年~ MERS 感染者数: 2,056人	2019年~ COVID-19 感染者数: 2億人以上*	20xx年~ 新たな パンデミック
---------------------------------------	---------------------------------------	---	---------------------------------

- 動物由来の**新型ベータコロナウイルス属**および**インフルエンザウイルス**による呼吸器感染症パンデミックの発生を想定
- COVID-19への取り組みで培ったノウハウ・技術を、新たなパンデミックに対して迅速に適応できる**プラットフォーム**として整備



最後、35 ページです。

2002 年に SARS が起こりまして、この約 20 年間の間に 3 回ものベータコロナ属のパンデミックが起きてしまいました。これがまた 3 年後、5 年後起きないと思うほうがおかしいわけございまして、私どもとしましては、動物由来の新型ベータコロナウイルス属、また以前からいわれております、鳥インフルエンザが人に感染した場合のパンデミック、こういった呼吸器感染症のパンデミックの発生を想定して、今後も研究に取り組んでまいりたいと思います。

この下の青い四角、3 つ掲げておりますけれども、情報整備につきましては感染症研究のノウハウをデータベース化し、また今回 8 割の研究員を 2 週間で総動員することができましたが、そこで、スキルのデータベース化あるいはダブルスキル化といったものも今後進めて、さらに高いリソースオペレーションを展開していきたいと思います。

また、アセット整備につきましては、幅広いウイルスに対応できる化合物ライブラリー、これはおそらくシオノギしか持ち得ない、有能なライブラリーであろうと思いますけれども、それに加えてウイルスと菌株のライブラリーを充実させてまいります。

また、自社だけではなく、社外のアカデミックの KOL の先生方とも連携いたしまして、複数のモダリティに対応可能なネットワークの構築をさらに進めてまいりたいと考えております。

以上が、今回の COVID-19 に関するシオノギの取り組みでございます。

2028年以降のHIV市場への経口GE品の浸透を見据え、各社はより利便性の高い
長時間作用型薬剤へのシフトを明確化

- **Gilead**と**Merck**による業務提携 (2021年3月)
 - **長時間作用型**治療薬の共同開発に関する提携を発表
- **GSK**がintegrase-based **long acting regimen**の推進に向けたビジョンを発表 (2021年6月)
- 治験に参加した患者からの高い要望

S-648414

- 患者ニーズに応える期間の持続が可能な長時間作用型製剤化が困難 → 開発中止

続きまして、HIV 感染症につきましてご報告を申し上げます。

37 ページにいていただきまして、現在の HIV 創薬の動向でございますが、既に 1 日 1 回投与というのは当たり前の世界になっております。

2028 年以降、今、私どもが提供しております化合物も含めて、経口の化合物がジェネリック化を
してまいります。各社は、より利便性の高い、長時間作用型薬剤、LAP 剤へのシフトを明確にし
ております。

本年 3 月に Gilead 社と Merck 社の業務提携が発表されましたけれども、こちらでも Gilead さん
が従来やっておりましたキュアから、少し長時間作用型治療薬のほうにシフトしたのかなというこ
とを感じさせる提携でございました。

治験に参加していただいている患者さまの声を集めると、やはり毎日、毎朝薬を飲む行為が、自
分が感染者であることを思い起こさせるということで、一定期間、治療のことを忘れさせてくれる
薬剤を高く望んでおられることがよく分かります。

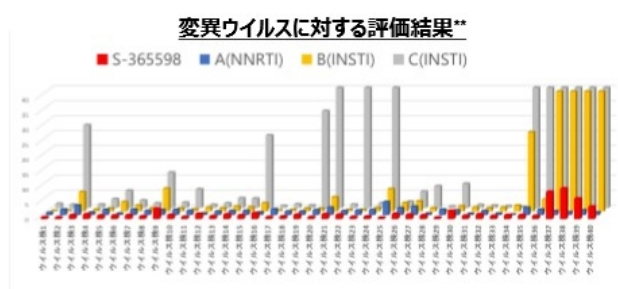
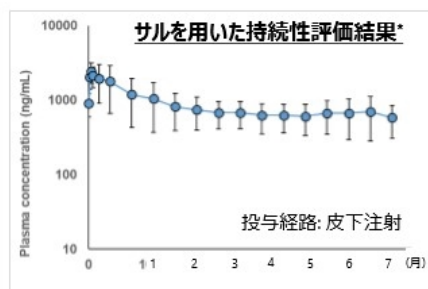
そういうこともありまして、私どもはこれまで S-648414 という化合物を臨床段階に進めて、取り
組んでまいりましたけれども、こういった患者さまのニーズに応えるために必要な長時間作用型の
製剤化はなかなか難しいということで、苦渋の決断をいたしまして、今回開発を中止いたしまし
た。このプロジェクトの中でつくっております化合物はまだございますので、そのバックアップ化
合物への評価をスイッチしているところでございます。

• S-365598

– 第3世代インテグラーゼ阻害剤

– 単回投与で3ヶ月以上持続する超長時間作用型薬剤

– 変異ウイルスを含む、優れた抗HIV活性



患者ニーズに応える超長時間レジメンによる治療が可能なポテンシャルをもつ化合物を創製

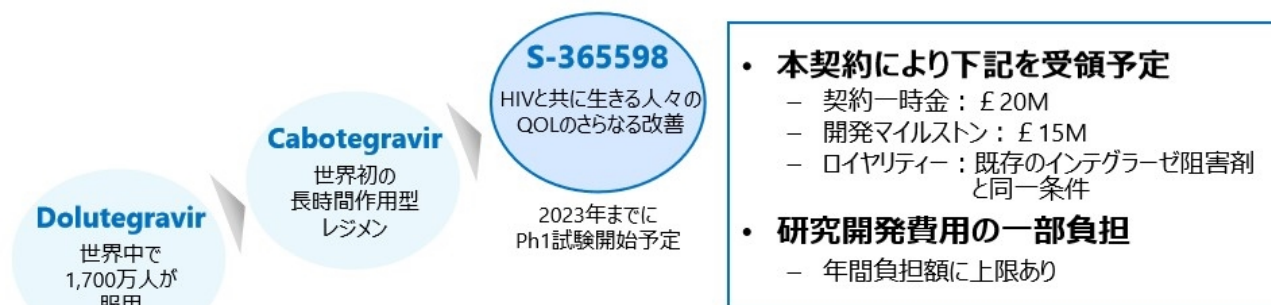
一方、38 ページに書いておりますけれども、このたび別の化合物、S-365598、こちらは第3世代のインテグラーゼ阻害剤と、私どもは位置づけております。左側のグラフに書いておりますように、単回投与で3ヶ月以上持続する超長時間作用型薬剤になるだろうと思っております。ここに掲げておりますグラフには、サルを用いた持続性の評価を行っておりますけれども、こちらでは6ヶ月を超えて薬効濃度を持続できることを非臨床で証明しております。

また、変異ウイルスに対する薬効でございますけれども、これは右側のグラフに書いておりますように、黄色とグレーがこれまでのインテグラーゼ阻害剤ですが、高い変異株に対する広い薬効をこれまでも示してきておりますけれども。右側に書いてありますように、複数のアミノ酸が変異しているようなウイルス株に対しては、どうしても薬効が下がってしまうことが臨床現場では見えておりますが、今回の私どものS-365598、この赤いバーになりますけれども、いずれにおきましても非常に高いHIV活性を維持できてございます。

S-365598導出に関するViiV社との契約締結



超長時間作用型薬剤となる第3世代インテグラーゼ阻害剤S-365598の導出に関するViiV社とのライセンス契約を締結（2021年9月28日発表）



- **ViiV社と連携し、HIV治療に対する革新的なアプローチをさらに進展**
- **根治を目指した創薬への挑戦を継続**

39 ページにまいります。

昨日発表させていただきましたけれども、この超長時間作用型薬剤となる第3世代のインテグラーゼ阻害剤、S-365598 を、ViiV 社に導出するライセンス契約を締結させていただきました。

これまで私どもは Dolutegravir、Cabotegravir という世界的に数多くの患者さまに使っていただく薬剤を ViiV 社に提供してまいりました。今回、これが3剤目になります。

本契約によりまして、昨日発表いたしましたけれども、契約一時金として£ 20M、開発マイルストーンとして£ 15M、それから、その先のロイヤリティーにつきましては、既存のインテグラーゼ阻害剤と同一条件でのロイヤリティーをいただける契約となりました。

私どもはこれを単に導出するだけではなくて、研究開発の一部を担うことも契約の中に盛り込んでおりますけれども、年間の負担額につきましては上限がございます。

抗肥満薬のアンメットニーズと求められる製品像



多い肥満有病者数 : 日米欧で2億人以上
低い薬物治療率 : 0.4~2.3%

安全性懸念

- 中枢を介する副作用 (CVリスク、不安感、めまい、不眠、知覚異常)
- GLP-1製剤の消化管症状

効果不足

- 持続する強い薬効 (8-10%/年の体重減少) が求められており、臨床満足度は低い

経済負担

- 低い保険償還率 (約7割がout of pocket)
- GLP-1製剤は約\$40/日の高薬価

求められる抗肥満薬のプロファイル

- 高い安全性 : 万人が安心して継続して服用可能
- 持続する強い薬効 : 10%/年の体重減少
- 低い経済負担 : Affordableな薬価、保険償還

それ以外の領域としまして、今回、一つだけ次の肥満領域ということで、S-309309 という化合物のご紹介をさせていただきます。

41 ページにまいります。

これまでシオノギは 20 年以上、肥満という病気に取り組んでまいりましたが、なかなか結果をお示しすることができませんでした。

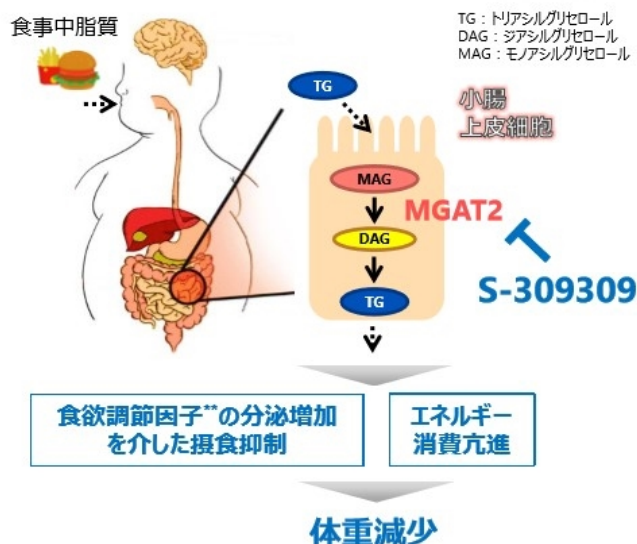
その間、様々な会社さんから数多くの抗肥満薬が発売されておりますけれども、いまだに 2 億人以上の方が日米欧で苦しんでおられますし、薬物治療率は 1 桁%にとどまっているところでございます。

その理由は、皆様ご存じのとおり、既存の薬物がどうしても中枢を介する副作用がある、それから薬効が持続しない。その薬効が持続しないが故に保険償還も打ち切られてしまう。その結果、高い費用がかかってしまうことが大きな問題でございます。現在残っているアンメットニーズとしましては、高い安全性、持続する強い薬効、低い経済負担、この 3 つが求められているのだろうと考えております。

S-309309 : 非臨床で得られた知見



- 小腸上皮細胞の中性脂肪再合成に関わる酵素 MGAT2* を強力に阻害
- 既存薬にはない新規の作用機序により抗肥満作用を発揮 (右図)
 - ✓ TGの吸収抑制 (energy量の低下)
 - ✓ 摂食抑制
 - ✓ エネルギー消費亢進
- 強い体重増加抑制作用
 - ✓ 既存薬よりも強い作用を発揮
 - ✓ 新規GLP-1製剤 (Semaglutide) との併用による薬効上乘せ効果
- 非臨床安全性試験 (GLP) での毒性の懸念なし



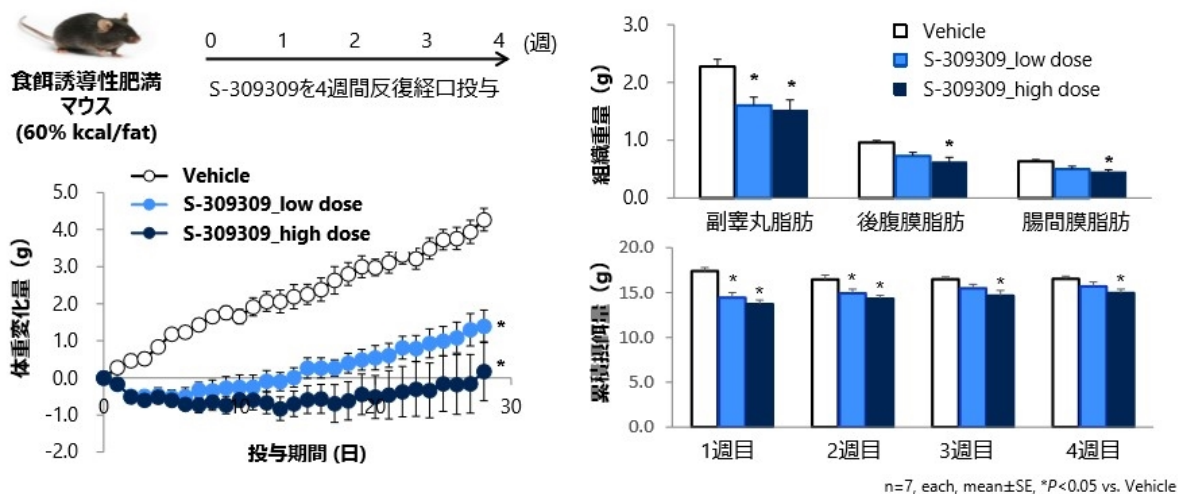
42 ページにまいります。

このたび私どもが見いだした S-309309 という化合物でございますけれども、これは小腸上皮細胞の中にある MGAT2 という、中性脂肪を再合成する酵素でございます。

中性脂肪、トリグリセライドを食物から体の中に取り込みますと、消化管でいったんこれがモノアシルグリセロールに分解しまして、吸収されまして、さらに小腸上皮細胞の中で、もう一度トリグリセライドに再合成されて体に吸収されるという機序をたどるわけなんですけれども、ここを抑える薬剤でございます。

これによりまして、トリグリセライドの中性脂肪の吸収抑制が起こる、それから摂食抑制が起こる、さらにエネルギー消費の亢進が起こるという、この3つの作用が相まりまして、強い体重増加抑制作用を表します。

S-309309 : 体重と内臓脂肪および摂食量に対する効果



S-309309は摂餌量低下に伴い、体重および内臓脂肪重量が低下**



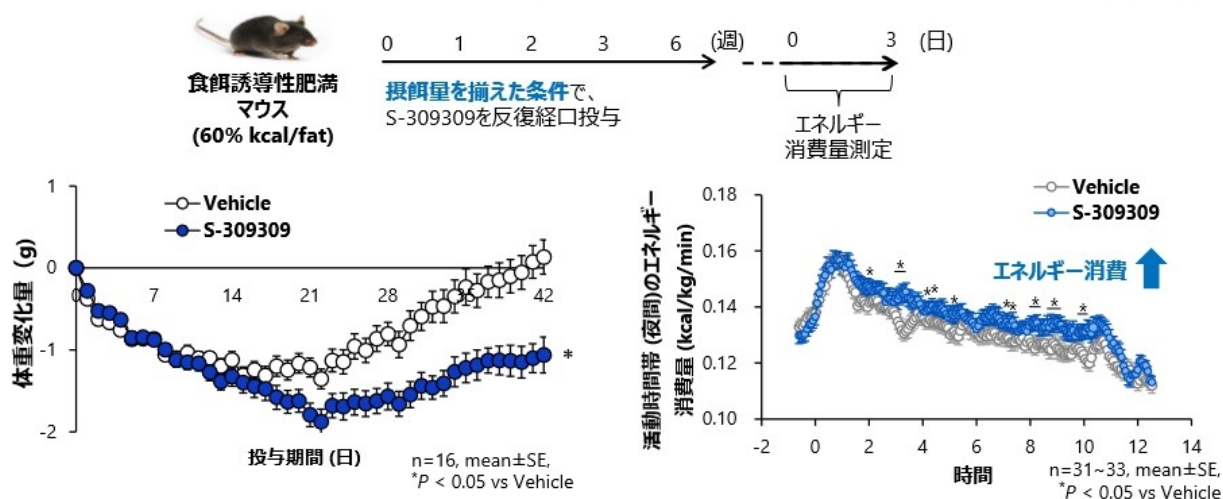
** 副睾丸脂肪、後腹膜脂肪、腸間膜脂肪

43 ページに、データを少しお示ししております。

DIO マウス、食餌誘導性肥満マウスに対しまして、この化合物を 4 週間の反復経口投与を行いますと、Vehicle 群に対して有意に体重の抑制が起こります。

右側の棒グラフでは組織の重量と、下には累積の摂餌量を書いてございますけれども、摂食抑制が起こりますので、この摂餌量の低下に伴いまして、体重および内臓脂肪の重量が下がるということが起こります。

S-309309 : エネルギー消費亢進に関する効果

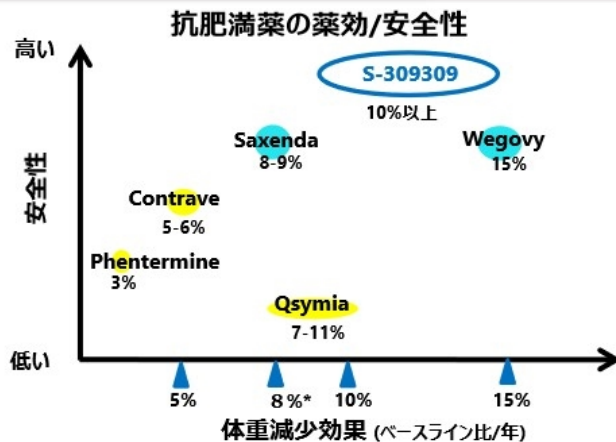


S-309309は摂餌量を揃えた条件でも体重低下作用を示した

次の 44 ページにさせていただきます。

では、単に餌を食べないから体重が減ったのかということですが、こちらのデータでは摂餌量をそろえた、つまり Vehicle 群も実薬群も同じ量の餌を与えた条件で測定した結果でございます。ご覧になっていただけるとおり、やはり実薬群のほうが、体重が減っておりますし、右側のグラフでは夜間の活動時間でございますけれども、エネルギーの消費が実薬群で上がっていることをお示ししております。

S-309309が目指す姿



【既存薬の課題点】

- 経口剤
 - ・ 中枢を介する副作用 (CVリスク、不安感、めまい、不眠、知覚異常)
 - ・ 薬効不足
- GLP-1注射剤
 - ・ 高薬価 (\$40/日)
 - ・ 高頻度の消化管症状 (副作用回避のため、メンテナンス用量まで最大4ヶ月間の漸増投与が必要)

S-309309 : 肥満治療における第一選択薬

- ・ 安全性懸念が低く、低分子薬で最も強いクラスの薬効(10%/年の体重減少)
- ・ GLP-1製剤に比べて安価で、長期服用に適するaffordableな価格

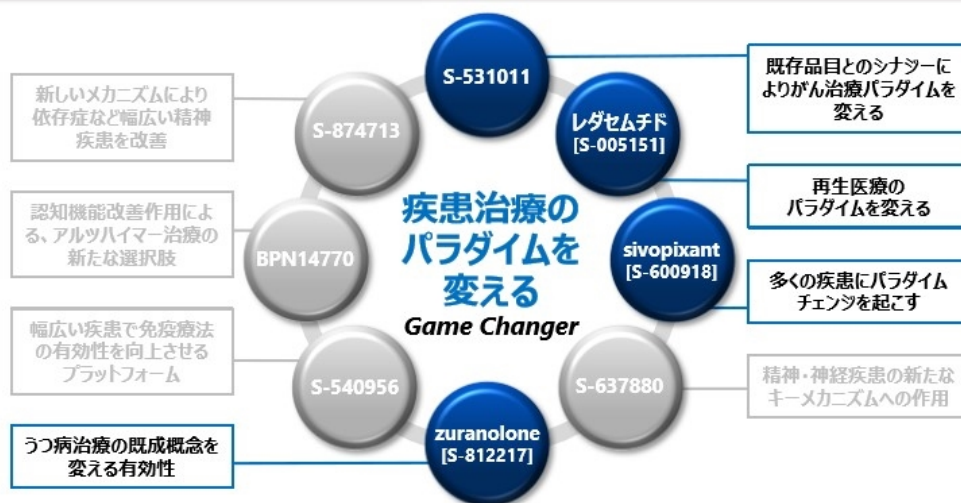
45 ページ、最後のスライドです。

この S-309309 が目指す姿でございますけれども、縦軸に安全性、横軸に体重減少効果をとりますと、まず体重減少効果につきましては、Qsymia のような中枢の副作用が心配されるような、これまでの経口剤、これよりは体重減少効果が強く、安全性は圧倒的に高いものになるだろうと。

それから、GLP-1 注射剤、Saxenda、それから Wegovy が使われておりますけれども、こちらにつきましても Dulaglutide、Saxenda よりは高い体重減少効果をもたらします。安全性につきましては、われわれのほうが高いだろうと。

GLP-1 注射剤につきましては、やはり 1 日 40 \$ という高薬価が問題になっておりますが、私どもはここに適切な価格で患者さまにお届けすることができるのではないかとということで、期待している薬剤でございます。

以上でございます。



アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する製品・サービスを創出

岩崎：では、続きまして 46 ページ以降、開発の進捗状況をご報告させていただきます。

47 ページをご覧ください。

昨年の R&D 説明会で疾患治療のパラダイムを変えるということで、注力 8 品目をご紹介させていただきました。その中で、今回は進捗のございました、主に 4 品目についてご説明させていただきます。

開発領域

S-600918 [sivopixant]

難治性慢性咳嗽
睡眠時無呼吸症候群

48 ページでございます。

P2X3 阻害薬の Sivopixant、S-600918 の慢性咳嗽、および睡眠時無呼吸症候群について結果をご報告いたします。

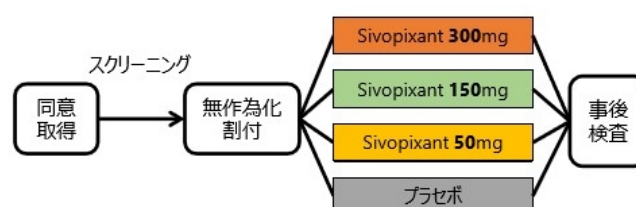
Sivopixant : 難治性慢性咳嗽



• Phase 2b用量設定試験概要

対象患者	難治性慢性咳嗽患者
評価項目	有効性（咳回数・QoL等）、安全性、薬物動態
主要評価項目	24時間における1時間あたりの咳回数
試験デザイン	二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施地域	日本、米国、欧州
目標症例数	372 例
投与方法・投与期間	1日1回、4週間

COVID-19の影響を最小限に抑え、
2020年12月に予定通り
最終被験者の観察完了を達成



49 ページでございます。

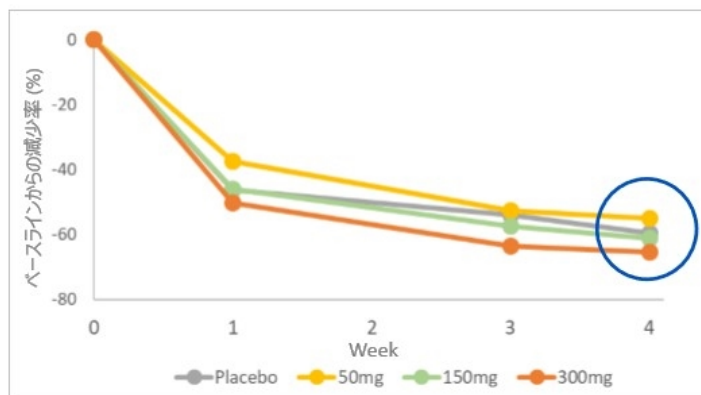
本剤は、同類の薬剤として MSD 社あるいは Bayer 社が開発を進めているところでございます。

Phase 2b の概要でございますが、PoC 試験に基づきまして実薬 3 群、それからプラセボを表記のデザインで 24 時間における 1 時間あたりの咳回数をエンドポイントに、日米欧のグローバル試験、372 例を対象に実施いたしました。

Sivopixant 難治性慢性咳嗽：主要評価項目



- 24時間における1時間あたりの咳回数（FAS：Full Analysis Set）



	N	プラセボ調整後 変化率 (4週時点)	p値
Placebo	102	—	—
50 mg	100	13.17%	0.3532
150 mg	102	- 1.77%	0.8935
300 mg	96	- 12.47%	0.3241

**いずれの投与量においても、プラセボに対する統計学的有意性は示せず、
主要評価項目は未達**

50 ページでございます。

ここに結果をお示ししております。オレンジが 300、緑が 150、黄色が 50、グレーがプラセボでございます。

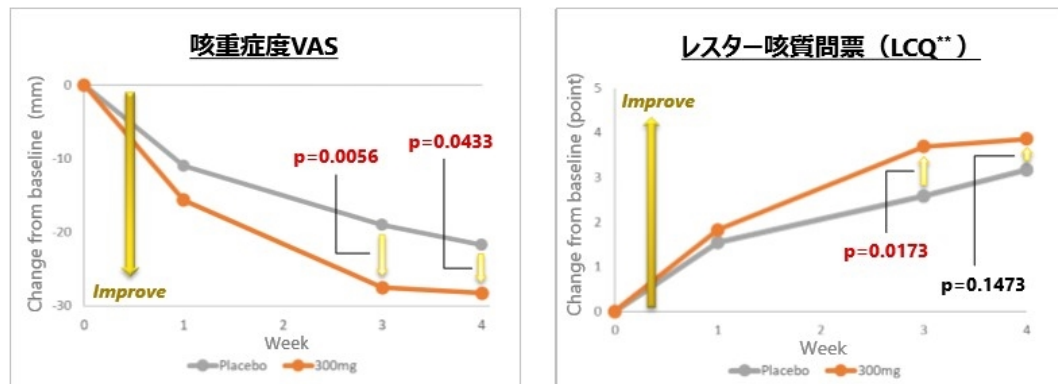
下に記載の通り、プラセボに対する統計的有意性は示せなかったというのが結果でございます。ただ、今、この原因を見ておりますけれども、やはり想定以上にプラセボ効果が高かった。それ故、こういった統計的有意が出なかったのではないかと考えております。

この実際の咳回数の変化量を見ますと、PoC あるいは他社の結果とほぼ同等ですので、やはりプラセボの影響が大きかったのだらうと推測しております。

Sivopixant 難治性慢性咳嗽：副次評価項目



- 咳重症度VAS*、咳特異的QoL質問票（300mg群）

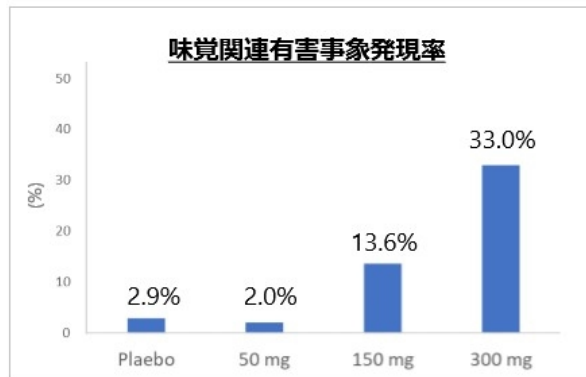


**Sivopixant 300mg投与群では
複数の副次評価項目において効果の傾向を確認**

51 ページでございます。副次的評価です。

やはり咳回数だけではなく、患者さんが本当に日常生活、普通に暮らせるかという主観的評価が非常に大事だと考えております。QOL が大事だと考えておりますので、その観点から見ますと、咳重症度の VAS、それから LCQ、これは咳に特化した、いわゆる QOL 質問票でございますけれども、そのような複数の副次的評価におきましては、300mg 投与群では効果の傾向を確認しております。

- 安全性、味覚関連有害事象（安全性解析対象集団）



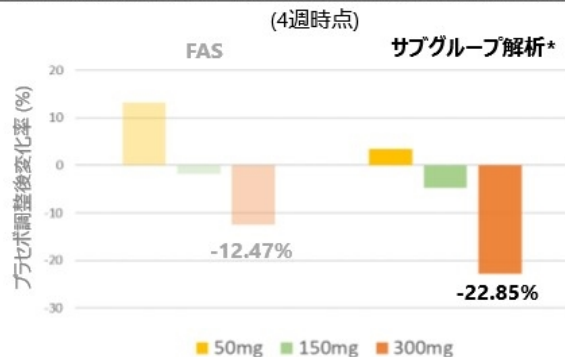
- Sivopixant 1ヶ月投与における良好な忍容性を確認
 - ✓ いずれの用量においても、有害事象による中止率は5%未満
- 一方で、用量依存的な味覚関連有害事象の発現率増加が認められた

52 ページでございます。

この類の薬剤、一番の問題は、味覚異常が一つの懸念になっておりました。

150mg で13.6%、300mg で33%という結果になっております。この許容度はこれから評価が必要だと思いますけれども、総合的に見まして、この薬剤、1 カ月投与におけるプロファイルは良好であったということでございます。実際、有害事象による中止率は5%未満という結果になっております。

プラセボ調整後変化率（24時間における1時間あたりの咳回数）



*ベースライン時点で10回/hr以上の咳回数を有する患者（FASの88%の例数に相当）

次相試験に向けて

- 至適用量の決定
- プラセボ効果のコントロール
- 競合品との差別化

**事後解析結果も考慮し、用量設定の妥当性、第3相試験のデザイン等について
各極の規制当局と相談を行い、2021年度中の治験届提出を目指す**

53 ページでございます。

今後どうするかということでございますけれども、いくつかのサブ解析をやっております。このように、咳回数が多い慢性の患者さん、そこを抜き出してサブ解析をやりますと、より明確な用量反応と効果が出たということ、それから、やはり P2X3 そのものは咳、慢性咳嗽に対しての効果があるということは自負しております。

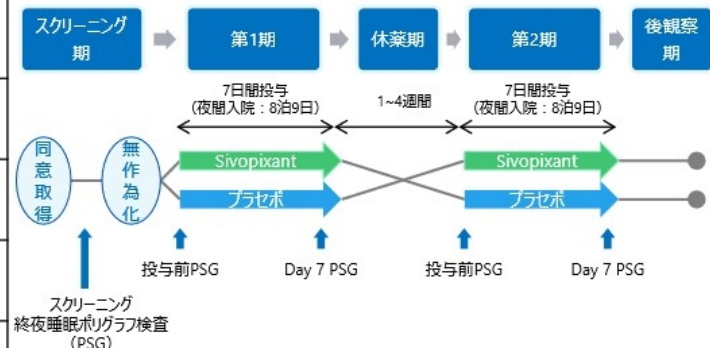
そういうこともございまして、あとはいかにプラセボのコントロールをしていくのかということが課題と思っておりますので、われわれとしましては、Phase 2b の試験をもって、次の Phase 3 に進みたいと考えておりますが、その前に FDA をはじめとする他の規制当局との相談によりまして、本当に次に進めるかどうかという最終判断をしたいと思っております。ただ、実際、グローバルでの試験準備は進めておりまして、今年度中のグローバルでの治験届提出を目指しております。

Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群



- Proof of concept (PoC) 試験の概要

対象患者	中等度～重度睡眠時無呼吸症候群患者 (無呼吸、低呼吸指数 (AHI) が15以上50未満)
試験デザイン	プラセボ対照、他施設共同、無作為二重盲検クロスオーバー比較法
有効性評価項目	無呼吸・低呼吸指数 (AHI) のベースラインからの変化量等
投与量・方法	Sivopixant 300 mg、プラセボ 7日間反復投与 (1日1回就寝前、経口)
症例数	33例



54 ページでございます。睡眠時無呼吸症候群の PoC 試験の結果をご報告いたします。

これは日本でですけれども、33 例を対象に AHI というエンドポイントを用いまして、その変化量の違いをクロスオーバーで見えております。

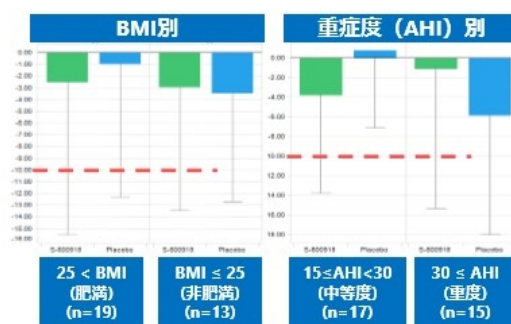
Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群 (PoC試験結果)



- 主要評価項目：無呼吸、低呼吸指数 (AHIのベースラインからの変化量)



安全性上の懸念となる事象はなし



中等度～重度の睡眠時無呼吸患者に対して臨床的意義のある有効性を見出せず

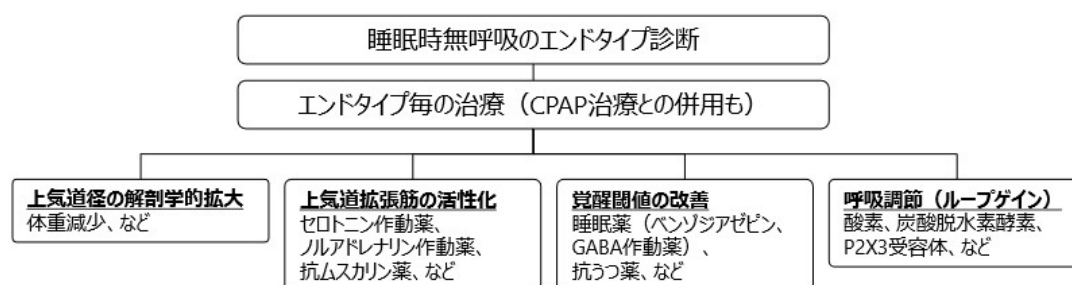
55 ページに結果が出ております。

臨床的には、この AHI が 10 以上の減少を期待していましたが、結果としましては 3 未満ということと、プラセボに対しても大きな差はないという結果でした。

Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群での今後の方針



- SivopixantのSAS（中等度～重度）全般を対象とした開発は断念
- SASの表現型を簡便に分類する方法を探索（背景因子の抽出を含む）し、表現型毎の治療法・治療薬を研究・開発する（Precision Medicine）
⇒ 国内でのPhase 2試験を実施した経験を活かし、研究・開発にチャレンジ



安全性につきましては、味覚異常もないということでございますが、やはり結果が達成できなかったということで、56 ページになりますけれども、この薬剤に関しての睡眠時無呼吸症候群の試験、開発はこれでいったん中断と考えております。

ただ、やはり睡眠時無呼吸症候群は将来、心疾患にもつながりますし、非常にニーズが高いと。あと、CPAP という、いわゆるデバイスみたいなものを使うのは非常に利便性が悪いということがありますので、やはり薬物治療による睡眠時無呼吸症候群は今後、われわれも続けていきたいと考えております。

したがって、睡眠時無呼吸症候群にはいろいろなパターンがありますので、そのパターンを分けて、どういう患者さんに、どういう目線で治療効果が期待できるのかという探索も今後続けていこうと考えております。

開発領域

S-005151 [redasemtide]

- 栄養障害型表皮水疱症： 医師主導治験完了、表皮水疱症患者に対する有効性を確認、追加臨床試験開始準備中
- 急性期脳梗塞： Phase 2試験 実施中、患者組み入れ完了
- 慢性肝疾患： 医師主導Phase 2試験実施中
- 変形性膝関節症： 医師主導Phase 2試験実施中
- 心筋症： 医師主導治験準備中



次、Redasemtide についてご説明いたします。57 ページでございます。

現在、これら五つの疾患を対象に臨床試験を進めております。

Redasemtide：栄養障害型表皮水疱症

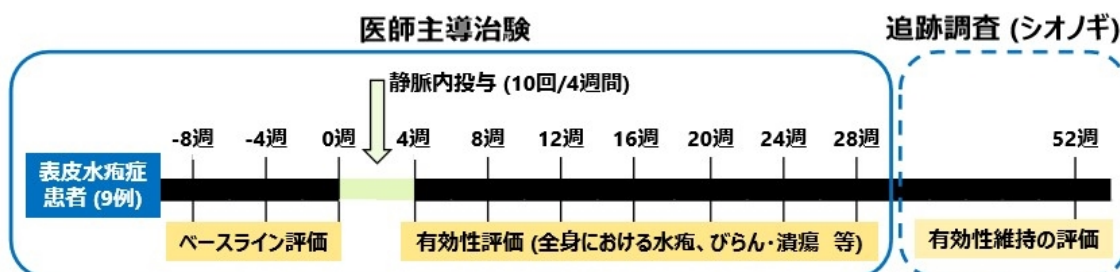


・ 表皮水疱症臨床試験概要

全被験者が投与後52週目に至るまでの有効性評価を追跡調査試験としてシオノギが実施

医師主導治験概要

対象	栄養障害型表皮水疱症患者、9例 (投薬例)
主要評価項目	全身における水疱、びらん・潰瘍の合計面積のベースラインからの変化率
用法用量	静脈内点滴投与、10回/4週間 [投与1週目：4日間、投与2～4週目：2日間/週 (3～4日に1回)]



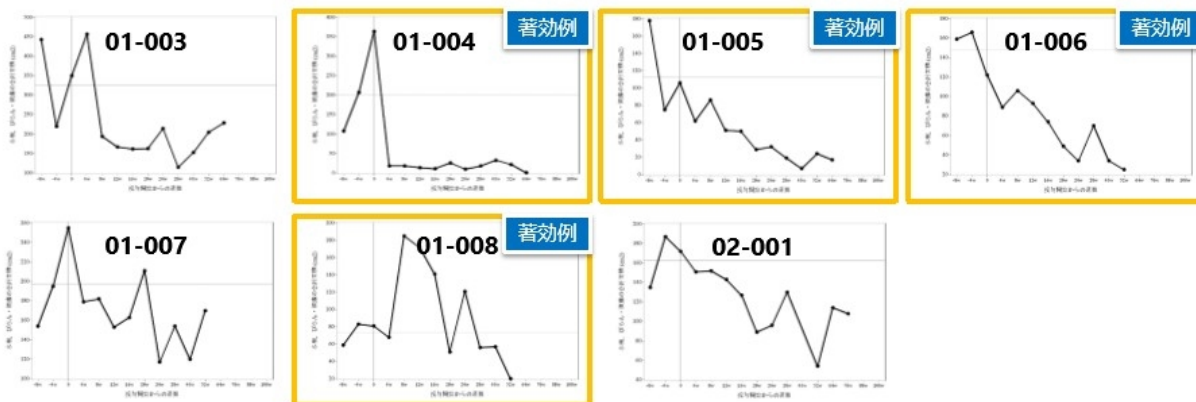
58

まず、栄養障害型表皮水疱症についての進捗をご報告いたします。58 ページでございます。

これは、大阪大学を中心に医師主導治験を進めております。医師主導治験で、ここにありますように、28 週を評価しました。そのときの有効性評価は、全身における水疱、びらん・潰瘍等でご

います。28 週だけでは不十分ということで、弊社が主体となりまして、追加調査試験を 52 週まで引っ張りまして見ております。

Redasemtide : 全身病変面積 (cm²) 有効7例の推移



- ・ 本剤の投与を受けた9例中7例で有効性を確認
- ・ 有効7例のうち、著効4例の臨床経過写真を次頁に記載

その結果が 59 ページでございます。

まず、全身病変面積につきましては、個々に投与、これは当該数がオーファンに近い疾患でございますので、非常に患者さんが集めにくいということで9例を対象にしておりますが、このように7例で有効性を確認しております。

この疾患は、本当にちょっとした患部に接触するだけでまた悪化したりするということですので、一定方向で改善するのが非常にまれな疾患でございます。

そういう観点からいたしますと、この黄色い枠で囲んだものにつきましては、おおむね一定した改善傾向にあるということから、Redasemtide の表皮水疱症に対する治療効果をわれわれは期待しております。

Redasemtide : 著効4例の臨床経過



肘*難治性癬瘡の著明改善 (症例 01-004)				背部難治性癬瘡の著明改善 (症例 01-005)			
投与開始日		投与終了24週後		投与開始日		投与終了24週後	
	癬瘡局面上に水疱、びらん		癬瘡病変が消失、水疱、びらんも略消失		癬瘡局面上にびらん、痂皮		長期間続く癬瘡、びらん、痂皮が著明改善
下腿難治性潰瘍の著明改善 (症例 01-006)				下腿難治性癬瘡の著明改善 (症例 01-008)			
投与開始日		投与終了24週後		投与開始日		投与開始75週後**	
	癬瘡局面上に難治性潰瘍(長年閉鎖せず)		癬瘡の軽快、難治性潰瘍の著明上皮化		炎症性癬瘡上に皮膚潰瘍		癬瘡の著明改善、潰瘍も消失



* 日常的に外力が加わるため特に難治とされる部位 ** 第120回 日本皮膚科学会総会 教育講演 玉井教授発表資料

60

60 ページでございますが、これは実際の臨床経過でございます。

特に右下の患者さん、これは大腿部ですけれども、このように潰瘍がきれいに 75 週後に改善しています。実際の主治医によりますと、こういう著明な改善は非常にまれであるということですので、やはり Redasemtide の治療効果は期待できると考えております。

Redasemtide : 栄養障害型表皮水疱症



・ 申請準備状況

- － 規制当局との協議結果
 - ＞ 医師主導治験の結果は、著効例も認められるが、申請にはさらなる有効例の積み上げが必要



医師主導治験の結果の再現性を確認するために追加臨床試験を実施予定

・ 追加臨床試験 (案)

対象	栄養障害型表皮水疱症患者
主要評価項目	難治性潰瘍の閉鎖
用法用量	静脈内点滴投与、10回/4週間 [投与1週目：4日間、 投与2～4週目：2日間/週 (3～4日に1回)]



61

こうした結果をもって、申請の可能性を探りました。規制当局と交渉はしたのですが、61 ページになりますが、規制当局自身もこの薬剤に対する効果には期待しておりますが、やはり症例数が少ないということで、もう少し症例を集積して結果の再現性を見てはどうかという指示をいただいております。

したがって、まだ具体的な症例数あるいは期間は決めておりませんが、追加臨床試験、小数例をやりまして効果例を積み重ねまして、申請というスケジュールを組もうと考えております。

Redasemtide : 急性期脳梗塞



- 急性期脳梗塞のアンメットニーズ
 - より時間的制約が緩和された薬剤
- 他の治療法と比較したredasemtideの期待される提供価値
 - 一般的な治療法と比較して、より時間的制約の緩和の可能性
 - 幹細胞移植を含む従来の再生医療と比較して、品質管理が簡便であり低コストで安定供給できる可能性

一般的な治療法と比較して時間的制約が緩和され、再生医療と比べより安価で安定的に再生能を誘導できる次世代の医薬品として本剤の開発意義は大きい

62 ページでございます。別の疾患の急性期脳梗塞の治験でございます。

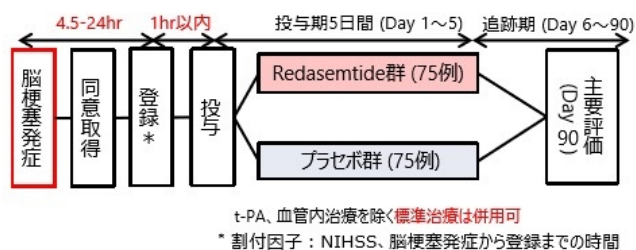
現在、血栓溶解療法あるいは機械的血栓回収療法がメインになっておりますが、これは発症から 8 時間以内にこういった施策をとらないといけないということで、やはり時間的制約が一つの治療効果が上がらない問題になっております。

したがって、この Redasemtide によりまして、いわゆる治療までの window を長くすることができれば、より多くの患者さんが救えるのではないかと。それから、再生医療ではなく、この薬剤は品質管理が簡便であり、低コストであるということも考えまして、今、急性期脳梗塞の治験を実施しているところでございます。

Redasemtide : 急性期脳梗塞 PoC試験 (国内)



主要目的	急性期脳梗塞患者に対するredasemtideの有効性・安全性の検討 (発症から4.5～24時間以内、60歳以上85歳未満)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
投与群、症例数	Redasemtide (1.5 mg/kg) 群 : 75例 プラセボ群 : 75例 計150例
投与方法、期間	1日1回90分間静脈内投与、5日間
主要評価項目	投与90日後のmodified Rankin Scale (mRS ^{**})



コロナ禍においても計画通り最終症例の登録完了 (2021年7月)

2021年10月最終観察
2021年3Q (10～12月) に結果速報入手予定



^{**} modified Rankin Scale : 脳卒中または神経障害の他の原因に苦しんでいる人々の日常活動における障害または依存の程度を測定するために一般的に使用されるスケール

63

その概要が 63 ページでございます。

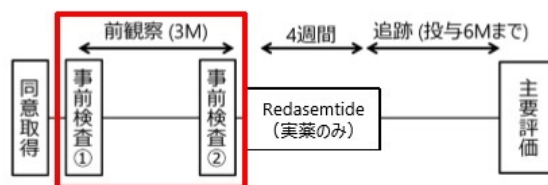
主要目的、これは Redasemtide の有効性・安全性でございますが、特に発症から 4.5 ないし 24 時間以内と、いわゆる治療 window を広げた患者さんを対象にしております。国内で実施しております、プラセボ、実薬それぞれ 75 例、合計 150 例ということで、90 分の静脈内投与を 5 日間ということで、主要評価項目は mRS でございます。

コロナ禍でこういう病院ではコロナ患者さんも受け入れるということで、ちょっと試験の進捗が心配されましたけれども、施設を拡大する等々によりまして、今年 7 月に登録を完了し、今年 12 月には結果を得られるという予定どおりの進捗になっております。

Redasemtide : 慢性肝疾患 医師主導Phase 2試験



目的	慢性肝疾患患者に対する有効性、安全性の検討
試験デザイン	単一施設、非無作為化、非対照、オープンラベル
対象	MRエラストグラフィによる肝硬度検査結果が4kPa以上の慢性肝疾患患者、10例
投与方法	1.5 mg/kg (フリー体)、90分間点滴静注 - コホートA : 4回投与[1日/週 × 4週間] - コホートB : 7回投与 [1週目 : 4日間連続、1日/週 × 3週間]
観察期間	投与前観察期間 : 3ヵ月、投与開始後 : 6ヵ月
実施医療機関	新潟大学 消化器内科



3ヵ月間の投与前観察期間を設定し、病態が安定している患者を選択、安全性、有効性は線維化、炎症・機能改善効果を指標に探索的に検討

実施中 : 2021年3月第1例目投与



64

そのほか 64 ページ、これは新潟大学でやっていただいていますけれども、これは昨年、非臨床のデータをご紹介しましたが、それに基づいて慢性肝疾患の医師主導試験を開始いたしました。今年3月に第1例目の投与をしております。

Redasemtide : 変形性膝関節症 医師主導Phase 2試験



目的	変形性膝関節症に対する有効性、安全性の検討
試験デザイン	単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
対象	高位脛骨骨切り術*および鏡視下マイクロフラクチャー**を実施した変形性膝関節症患者
投与群症例数	Redasemtide (1.5 mg/kg) 群 : 10例 プラセボ群 : 10例 計20例
投与方法	90分間点滴静注 8回投与[2日間/週 (3-4日に1回) × 4週間]
観察期間	投与開始後 : 12ヵ月
実施医療機関	弘前大学 整形外科



*高位脛骨骨切り術のプレート除去時に関節生検評価

高位脛骨骨切り術および鏡視下マイクロフラクチャーを実施した患者を対象に形態学的/関節機能評価およびQOLを指標に、プラセボ群と比較することで探索的に有効性・安全性を検討する

実施中 : 2021年2月第1例目投与

*高位脛骨骨切り術 : O脚をX脚に矯正することにより荷重が外側にかかるようにし、内側の負担を軽減することにより、膝痛を軽減する手術

**鏡視下マイクロフラクチャー : 軟骨損傷部の母床の軟骨下骨に小さな孔をあけることで、骨髄から幹細胞という関節軟骨に分化する可能性のある細胞の損傷部への流出を促し、損傷部を修復させる治療法



65

65 ページでございますが、これは弘前大学で、これも変形性膝関節症に対する医師主導試験を実際やっております。

骨切り術ということですが、この Redasemtide の投与によりまして軟骨再生が出れば、やはり患者さんの治療効果というか、QOL 改善に非常に大きく寄与するということで、われわれも期待しております。この医師主導治験につきましても、今年 2 月に第 1 例目の投与をされております。

以上が Redasemtide でございます。



開発領域

S-812217 [zuranolone]

うつ病、うつ状態



66 ページ以降、これは S-812217、Zuranolone、米国 Sage 社から導入しました薬剤でございます。

Zuranolone : 国内Phase 2試験 概要



対象	中等症から重症の大うつ病性障害患者
主要評価項目	投与開始2週間後（Day15）のハミルトンうつ病評価尺度17項目版 (HAM-D17) 合計スコアのベースラインからの変化量
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施地域	日本
目標症例数	各群80例、合計240例
投与方法・投与期間	1日1回、2週間

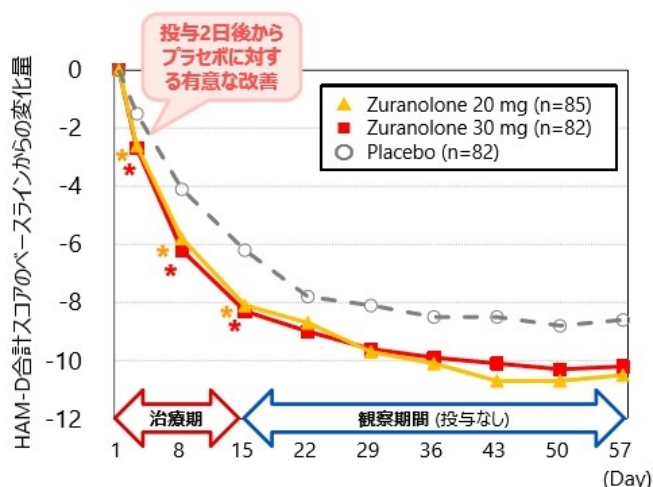
- 既存のうつ病治療のアンメットニーズ
 - 治療効果発揮まで長期間の服薬が必要
 - 十分な治療効果が得られない
 - 長期に渡る薬物治療の継続
 - 不眠や不安の症状
- Zuranoloneに期待される提供価値
 - 即効性の治療効果
 - 強力なうつ症状の改善効果
 - 休薬後の治療効果持続
 - 不眠症状の改善効果
- コロナ禍における、即効性の治療効果や不眠の改善のニーズの高まり

67 ページをご覧ください。国内の Phase 2 試験の結果、概要をここに記載しております。

既存のうつ病治療のアンメットニーズをここに示しておりますが、やはり治療効果発揮まで長時間の服用が必要ということが一つ。その他、十分な治療効果が得られない、長期にわたる薬物治療の継続、あるいは不眠や不安の症状がございます。

こういったアンメットメディカルニーズに対しまして、この S-812217 が期待される効果ですが、まずやはり即効性の治療効果であること。それから、強力なうつ症状の改善効果、休薬後の治療効果持続、あと不眠が治ればうつ症状も軽減するということが一部いわれておりますので、不眠症状の改善も期待されております。

こういったアンメットニーズに対する効果を見るために、2 用量、それからプラセボを入れた 240 例で、1 日 1 回、2 週間投与という投与レジメンで Phase 2 を実施いたしました。エンドポイントにつきましては、通常どおり HAM-D の変化量でございます。



有効性

• 20mg、30mg共に主要評価項目を達成

- HAM-D合計スコアのベースラインからの変化量において、20mgおよび30mgにて、Day3 (初回観察) からDay15 (投与終了時)までプラセボに対する有意な改善
- 反応率**では、Day8およびDay15においてプラセボに対する有意な改善

⇒ 本剤の「即効性」を確認

- Day15以降Day57の観察期間において、プラセボとの有意差は見られなかったものの、治療効果の持続傾向を確認

安全性

• 本剤の安全性を確認

- 有害事象はいずれも軽度、あるいは中等度であり、新たな懸念は見られず

68 ページに、その結果をお示ししております。

黄色が 20mg、赤が 30mg、丸がプラセボでございます。2 週間の投与期間でございますが、この星印、これは統計的有意がついたということをお示ししております。

結果としましては、最終評価についても統計的有意性が 20mg、30mg、両方示されております。また、われわれが特徴の一つとして狙っておりました早期からの改善も、投与 2 日後、それから 8 日後にいわゆる統計的有意が出ておりまして、やはり即効性は確認できております。

また、今、フォローアップをしておりますけれども、投与期間を 2 週間で終了した後も効果は持続しているということで、これは米国の試験と同じような再現性も取れております。安全性については、軽度、あるいは中等度でありまして、新たな懸念は見られておりません。

Zuranolone の特徴

- **即効性**
 - 投与開始2日後から薬効を発揮（既存抗うつ薬は4～6週間要する）
- **持続性**
 - 治療期間終了後6週間にわたり治療効果の持続が示唆
- **利便性**
 - 用量調整不要、2週間で投与終了するアドヒアランス
- **安全性**
 - いずれも軽度・中程度で新たな懸念なし

- **4つの特性を活かした製品ポジショニングを目指す**
- **2021年度4Q Phase 3試験開始、2023年度国内申請、2024年度承認**

69 ページでございます。

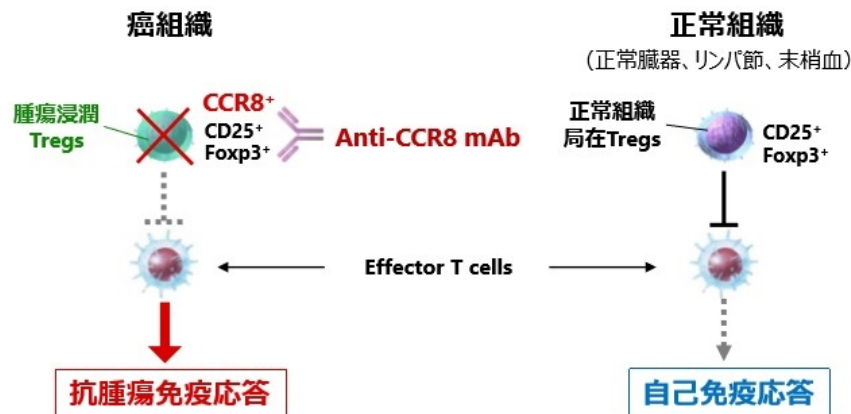
Zuranolone の特徴をここにまとめておりますが、即効性、投与開始 2 日後から効果を発揮すると。参考までに、既存の抗うつ薬は効果発現に 4～6 週間要しますので、特に初発患者さんは不安でしょうから、薬物治療で 2 日目、3 日目から効果の成果が期待できれば、非常に安心されるのではないかなと考えております。

持続性につきましても、現時点では投与後 6 週間にわたり、その持続は示唆されております。

また、利便性でございますが、用量調整不要、これは 30mg でも十分安全ですので、30mg1 回投与という、非常に簡易な投与で対応できるであろうと考えております。

安全性についても問題ないということで、この四つの特性を活かした製品ポジショニングを目指しております。

今年度中には Phase 3 を開始し、2023 年度に国内申請、2024 年度に承認を目指したいと考えております。。



腫瘍浸潤Tregを選択的に除去することで、自己免疫疾患のリスクを低減し、抗腫瘍免疫を増強することが期待できる

次でございますが、71 ページ、S-531011 でございます。これは、治療コンセプトをお示しております。

PD-1/PD-L1 阻害により腫瘍免疫を調整することで、優れた治療効果を発揮することが分かってまいりまして、異なる作用機序を有する新規免疫調整標的分子の探索は、今、非常に実施されております。

一方、正常組織も発現している分子を標的にした場合、やはりこの自己免疫応答ということで副作用が懸念されますので、この腫瘍免疫だけに応答する薬剤をわれわれは目指しておりました。そこで、大阪大学との共同研究によりまして、制御性T細胞、Tregと呼ばれていますが、そのうち、癌組織中に存在するもののみに発現する CCR8 という分子を同定いたしました。

S-531011 といっておりますけれども、これは抗 CCR 抗体で、今申しましたように、腫瘍免疫だけに応答して、自己免疫応答は制御するというコンセプトで開発を進めることにいたしております。

S-531011 : Phase 1b/2試験 概要



試験名	局所進行又は転移性固形がん患者を対象としたS-531011の単独療法および免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) との併用療法によるPhase 1b/2多施設共同非盲検試験
試験構成	Part A-1 : 用量漸増・S-531011単剤 Part A-2 : 用量漸増・ICI併用 Part B : 用量拡大・S-531011単剤 Part C : 用量拡大・ICI併用
症例数 (最大)	Part A-1 : 24名、Part A-2 : 18名、Part B、C : 232名
主要評価項目	Part A: 安全性と忍容性 Part B、C: 抗腫瘍効果* (ORR**など)
副次評価項目	Part A : 抗腫瘍効果(ORRなど)、無増悪生存期間(PFS)、および全生存期間(OS) Part B、C : 安全性、忍容性 Part A、B、C : 薬物動態、バイオマーカー検証 (CCR8組織染色、腫瘍遺伝子変異量など)
用法用量	S-531011、ICIを3週間に1回、最大1年間投与
実施国、施設数	Part A : 日米 (各3施設)、Part B、C : 北米・アジア・欧州 (計35施設)

それが 72 ページでございますけれども、今、治験登録をやっている Phase 1 でございますが、これは日本とアメリカ。それぞれ提出して受理されておりますので、今年中のファースト・ペイシェント・インを目指しております。

治験構成を示しておりますけれども、単剤での、いわゆる MTD を探索すると同時に、併用での安全性を見ます。その安全性を確認し、今度は単剤あるいは併用での抗腫瘍効果を目指すという試験デザインにしております。

同時に、CCR8 組織染色あるいは腫瘍遺伝子変異量などのバイオマーカー検証をして、用法用量につきましては S-531011、ICI を 3 週間に 1 回投与し、最大 1 年間投与したいと考えております。

やはり日本が試験のエンロールが早い、着手が早いということで、まずは日本とアメリカ、それぞれで Part A を実施いたしまして、その後、アジア、欧州に拡大するという計画を立てております。

開発領域

SDT-001

ADHD患者の不注意症状（小児）



次に 73 ページ、SDT-001 です。

これは、米国 Akili 社から導入いたしました、いわゆる ADHD 用の治療アプリ、デジタルアプリでございます。

SDT-001 : Phase 2試験概要



目的	小児ADHD患者でSDT-001の有効性および安全性を、Shamと比較 経過観察群における情報を収集し、SDT-001の有効性やShamの妥当性を検討
治験デザイン	 The diagram illustrates the Phase 2 trial timeline. It begins with a screening phase from -4 weeks to Day 0. At Day 0, a 1:1 randomization occurs, splitting participants into two groups: SDT-001 (green arrow) and Sham (yellow arrow). Both groups enter the treatment period from Day 0 to 6 weeks. After 6 weeks, a post-treatment observation period follows, lasting until 10 weeks. A dashed box indicates that participants in the Sham group who are not blind or non-blinded will continue in the observation group (経過観察群) where psychological/social therapy is continued. The timeline also includes a '盲検 無作為化' (blinded randomization) label at Day 0 and a '非盲検 非無作為化' (non-blinded non-randomized) label at the end of the observation period.
対象患者	SDT-001/Sham/経過観察群ともに、環境調整を含む心理社会的治療で十分な効果がないと判断された患者
目標症例数	247例 (SDT-001/Sham群 各106例、経過観察群35例)
使用方法、期間	1日1回（約25分）を週7日、6週間継続する
評価項目	- ADHD RS-IV 不注意スコアの各評価時のベースラインからの変化量 - TOVA ACSの各評価時のベースラインからの変化量等



74 ページに、その試験概要を示しております。

これは、二重課題という脳の機能を利用したゲームアプリでございます。二つのことをゲームで同時にさせることで、注意力を改善して、結果として ADHD の治療につなげるということでございます。

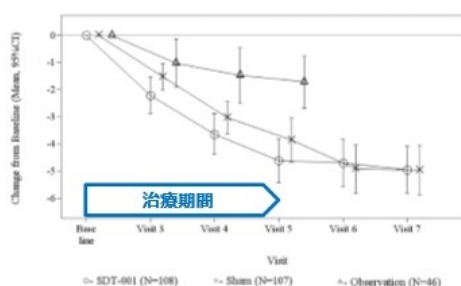
そういったプログラムを組み入れたのが、この SDT-001 でございます。対照群はそのプログラムを外したものの、これを Sham と呼んでおりますけれども、Sham というゲームをつくりまして比較をします。参考としまして、カウンセリングが今、標準的治療となっておりますので、カウンセリングによる、標準治療による効果、これも参考としてデータを取りまして、それぞれの比較を行ったものでございます。

各 Sham 群/SDT-001 群 106 例、それから経過観察群 35 例ということで、6 週間、評価をいたしました。スコア、エンドポイントとしましては、通常といわれる ADHD RS と、そのベースラインからの変化量ということです。あとは TOVA という、これは特に注意力を見るエンドポイントでございまして、その TOVA も測っているということでございます。

SDT-001：小児ADHD患者に対する第2相試験の結果



ADHD Rating Scale-IVの不注意スコア
各評価時のベースラインからの変化量



治療群	ベースラインからの 変化量	6週時 (Visit 5) vs Sham	
	Mean (SD)	Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
SDT-001	-4.6 (4.2)	-0.8 [-1.9, 0.3]	0.1750
Sham	-3.9 (4.2)		
経過観察群	-1.7 (3.2)		

追加解析*		
経過観察群に対する効果の推定**		
	6週時 (Visit 5) での群間差 の推定値と95%信頼区間	p-value
SDT	-2.5 [-3.7, -1.4]	<0.0001
Sham	-1.7 [-2.9, -0.5]	0.0051

*本試験の経過観察群は、無作為化していない
**傾向スコアを用いた逆確率重み付け解析 (参考値)

- ・ 有効性
 - SDT-001はShamに対して、ADHD Rating Scale-IVの不注意スコアならびに多動・衝動スコアや合計スコア、またCGI-I等の臨床評価指標において、有意差はなかったが変化量は大きかった
 - 経過観察群に対して、傾向スコアを用いた解析 (参考値) で各種の臨床評価指標で効果を示せる可能性が示唆された
- ・ 安全性
 - 機器に関連する有害事象は、いずれの事象も「軽度」であり、安全性に問題なし

75 ページに、その結果、ちょっと見にくいですが、この左のグラフでございまして、三角が標準療法、それからバツが Sham、丸が SDT-001 群でございまして。

この黄色の枠になりますけれども、SDT-001 と Sham につきましては、統計的有意は得られませんでした。ただ、観察群につきましては、後追い解析になりますけれども、統計的有意はついたということでございます。

そして、SDT-001 と Sham についての統計的有意はつきませんでしたけれども、やはり投与開始から終了まで、数字的にはこの SDT-001 群が改善効果は大きかったと出ております。

安全性につきましては、当然アプリでございますから、そこに対する大きな課題はございませんでした。

SDT-001：今後の開発戦略



米国 Akili社

- **EndeavorRX：自費診療、保険償還により処方**
FDA承認 2020年6月15日：適応:8～12歳の小児の不注意優勢型または混合型の注意欠如・多動症におけるコンピュータを用いて評価された不注意症状の改善
- **ADHD(13-17歳)、ADHD(成人)のオープンラベル試験実施中** 510(K)申請予定
- **COVID-19 brain fogの臨床試験実施中** アカデミア*と共同研究

日本

- **ADHDの治療パラダイムを改善**
薬物治療の副作用や長期投与を心配される小児ADHD患者さんに、新しい概念の治療法（デジタル治療アプリ）を提供
- **Phase 3試験実施についてPMDAと相談予定**

今後の予定でございます。76 ページでございます。

米国では、Endeavor という商品名で自費診療、保険償還により処方されております。FDA から昨年 6 月に承認を取りまして、現在 13 から 17 歳という高い年齢層でのオープンラベルを実施しております。

日本につきましては、この結果をもって、今後 PMDA 等々と相談しながら、ポジショニングを考えて開発を進めていきたいと考えております。

開発領域

S-770108

特発性肺線維症



次、77 ページでございます。S-770108、ピレスパの吸入製剤の開発でございます。

S-770108 開発の目的



経口ピルフェニドン (ピレスパ® & Esbriet®)

- 検証試験で有効性確立され^{*, 2*, 3*}, 国際的にも特発性肺線維症治療の標準薬の位置付け^{4*}
- 副作用の頻度が高い^{5*}
 - 光線過敏症 (14.4%)
 - 食欲減退 (27.9%)、悪心 (8.0%)
- 半分以上の患者で副作用により推奨用量 (1800 mg) に到達せず^{5*}
- 約20%の患者は有害事象により投与を中止^{5*}

吸入ピルフェニドン (S-770108)

- 肺に直接 (吸入) 投与することで、全身曝露量を大幅低下 (1/50)
- 経口剤での副作用を大幅低減/離脱し、十分な肺での薬剤濃度と高いアドヒアランスで効果を発揮することを期待



* Eur Respir J. 2010;35(4):821-9, 2* Lancet. 2011;377(9779):1760-9, 3* N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92
4* Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):e3-19, 5* Respir Investig. 2015;53(5):232-41

78

78 ページでございます。

ピレスパ、それからオフエブといわれるものは、IPF の標準療法になっておりますが、現在の問題としましては、やはり副作用の頻度が高いということでございます。われわれのデータによりますと、光線過敏症で 14.4%、それから食欲減退、悪心も高い頻度でございまして、こういった副反応

のために推奨用量に達せない、あるいは約2割の患者さんは有害事象により投与中止ということが課題になっております。

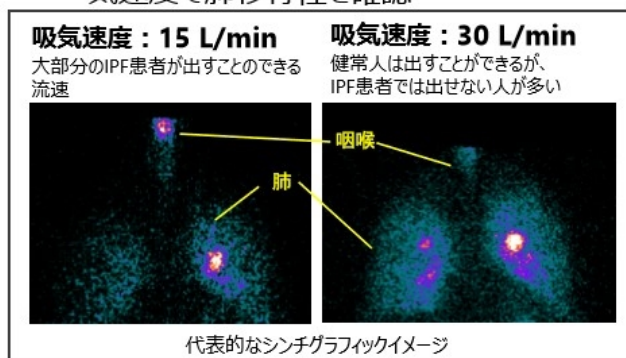
この安全性を高め、より高い有効性を目指すことをコンセプトに、われわれは吸入ピルフェニドンの開発を計画しております。吸入タイプで肺に直接薬剤を届けることで、全身曝露量が大幅に低下します。その結果、副作用の軽減を図って、長期投与、あるいは目標とする有効性が期待できるような推奨容量の投与ができると考えております。

S-770108



• 肺沈着率試験（Phase 1試験）

- ピルフェニドンの肺移行性（肺での薬剤濃度）を評価することで、Phase 2（用量反応）試験を省略し、Phase 3試験へ移行することを目的に2020年度に肺沈着率試験を実施
- 本試験は健常人で実施したが、予めIPF患者が出せる吸気速度を確認し、それらの吸気速度で肺移行性を確認*



いずれの吸気速度でも本剤の肺移行性が確認された

IPF患者において、より高い吸気速度が出せれば、より多くの薬剤が肺に移行すると考えられた

79 ページでございます。

実際に、このデバイスを用いた肺移行試験を UK で実施いたしました。ここの写真にございますように、吸気速度 15、あるいは 30、この 30 というのは、健常人は出すことができますけれども、IPF 患者では出せない人が多いという状況でございます。いずれにしましても、肺への移行は確認されております。

ただ一方で、やはり呼吸機能が落ちた患者さんが、より服用しやすいデバイスが必要であろうということを考えまして、現在、新規のデバイスによる開発を計画しております。

S-770108：今後の開発戦略



Phase 3試験を新しい吸入デバイスで実施するために、10月より国内Phase 1b試験を開始予定

- ・ IPF患者の新しい吸入デバイス使用時の吸気速度プロファイルを得る (スクリーニング時)
- ・ IPF患者が1日3回15日間吸入投与した時の、安全性、忍容性、PKを確認(長期の投与を想定した場合でも本剤の吸入が可能か確認)

試験名	特発性肺線維症患者を対象としたS-770108のPhase 1試験
目的	主要：安全性、忍容性 副次：薬物動態 探索的：吸気パラメータ
試験デザイン	オープン
対象患者、数	特発性肺線維症患者20例 (%FVC 75%未満を8例以上)
試験薬	S-770108 (6 mg cap を1回2カプセル、1日3回投与)
デバイス	新しい吸入デバイス(不具合等の情報も集める)
投与期間	15±3 日
実施期間	2021.10 (治験届) ~ 2022.4 (LPLV) (今後精査)



- ・ デバイス変更を最速で行うため、必要な要件を各地域の規制当局と交渉中

それが 80 ページでございますけれども、国内の規制当局と相談しました結果、実際どれだけ新規デバイスで患者さんの吸気機能が改善するのかという試験を実施しまして、その後、Phase 3 に着手というスケジュール、これを規制当局と合意しております。

したがいまして、ここの右にありますように、本年度中にまず Phase 1b の治験届を出して、来年度から Phase 3 を実施するという計画で、この S-770108、ピルフェニドンの吸入剤の開発を進めたいと計画しております。

2021年度の開発品：主な進展予定 1/2



カテゴリー	パイプライン	適応	マイルストーン	達成
コロナ関連	S-217622	COVID-19 治療	日本：申請、承認	
			日本：Phase 2/3 試験開始	◎9月
			日本：Phase 1 試験開始	◎7月
			グローバル：Phase 3 試験開始	
注力8PJ	S-268019	COVID-19 ワクチン	日本：提供開始	
			グローバル：Phase 3 試験開始	
	S-531011	固形がん	日本・米国：Phase 1b/2 試験開始	◎8月
	S-600918	難治性慢性咳嗽	グローバル：Phase 3 試験開始	
	S-812217	うつ病・うつ状態	日本：Phase 3 試験開始	
	S-005151	栄養障害型表皮水疱症	日本：追加試験開始	
	BPN14770	アルツハイマー型認知症	日本：Phase 2 試験開始	◎4月
		脆弱X症候群	グローバル：Phase 2 試験開始	◎8月
	S-540956	感染症、がん	米国：Phase 1 試験開始	
	S-874713	各種精神疾患	日本：Phase 1 試験開始	

2021年度の開発品：主な進展予定 2/2



カテゴリー	パイプライン	適応	マイルストーン	達成
その他品目	S-309309	肥満症	米国：Phase 1 試験開始	
	S-770108	特発性肺線維症	日本：Phase 1b 試験開始	
	SDT-001	ADHD患者における不注意症（小児）	日本：Phase 3 試験開始	
	ソフルーザ®顆粒剤	インフルエンザウイルス感染症 （小児、体重20kg未満）	日本：追加適応承認	
	S-649266 [セフィデロコルトシル 酸塩硫酸塩水和 物]	各種感染症	日本：申請	

次、82、83 ページでございますけれども、今のわれわれの開発品目のマイルストーンをここにまとめさせていただきました。

開発パートについては、以上でございます。

京川：ありがとうございます。

それでは、最後に手代木より、総括をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

手代木：ありがとうございました。今回は木山と岩崎に全部やってもらって、特にこの1年半ぐらい井宗も含めて、かなり詰めた中で、シオノギの研究開発としては一定の成果を上げてきたと思っております。随分たくましくなったと思っておりますが、そういう意味では種々ご意見はおありになれるかもしれませんけれども、この1年半、私どもの研究開発にとっては非常に大きな時間だったと考えております。

COVID に関して言えば、二つだけ言わせていただきたいと思います。一つ目は、ワクチンにつきましては先ほどのタイムラインをご覧になっていただければ、新しい製剤の最初の35日目のデータ、つまり2回目の投与が終わってから2週後のデータは既に出ております。最終的には50日、2週間後の中和抗体を見るのが標準だろうということで、今回 Day36 のデータはお出ししていませんが、われわれとすると国内で進んでいる、いずれのワクチンにも引けを取らない製剤が出来上がってきたと、非常に自信を深めておりますし、量産化という点につきましても、国内においては一步も二歩も進んでいるだろうということで、いかに早く承認を取るかということについて、今後当局と詰めをしていきたいということでございます。明らかに12月に入った製剤とは異なる、われわれが目標とするプロファイルにかなり近いものが出来上がりつつあるという自信を深めているところでございます。

あとは、本当にいろいろな方が、いろいろなニュースを出されますので、3回投与がいいのか、あるいは mRNA、ウイルスベクター、組み換えタンパクも Sanofi さん、Novavax さん含めていくつか出てまいりますので、そことの関係でどうなのかということを鑑みた上で、どうやって承認を取って、製品として供給していくのかを進めてまいりたいと思っております。

それから、治療薬につきましては、実は木山は言っておりませんが、S-217622 の3週間ぐらい前に、同じような候補化合物があって、S-217622 のほうがよさそうだということで、そちらに移行していつているのですが。当然のことながら、われわれは低分子の専門メーカーでございますので、S-217622 の後も用意させていただいております。そういう意味では、波状攻撃的に良い化合物を必ず世の中にお届けすることについては、世界の中でも相当競争力は高いだろうと思っております。

実際、現時点では岩崎、木山のところ、あと、ものづくりという点では、井宗のところは本当に昼夜を分かたず仕事をしておりますが、本社サイドはいくつかの国との供給の契約でありますとか、あるいはこの化合物のライセンスをなんとしても欲しいと言っている会社様が複数社おありになら

れます。そういった方々との話し合いをずっと続けているということで、本社サイドは本社サイドで別の意味で、ほとんど寝られないぐらい忙しい状態を過ごしておりますが、

なんとしてもこの S-217622 を皮切りに、経口の抗ウイルス剤として、軽症ないしは無症候の方に非常に大きなメリットがある治療薬を一日でも早く世に出したいと考えております。Pfizer さんも予防の試験を始められたようでございますが、私どものゴールは、当然のことながら予防試験を行いたいと思っておりますし、それをどのタイミングで図るのかは、軽症患者さまでどのぐらいウイルスが切れ味よく下がるのかということを、10 月には出てまいりますので、そこを見させていただきたいと思います。

それから、一般論でございますが、やはりウイルスにしても菌にしても、なかなか人間のいうことは聞いてくれません。皆様、記憶におありになられる話として、0910 の H1N1pdm、突然タミフル耐性になってしまったということで、世界が震撼したわけでございます。

それ以降、翌年以降はそれが出ない。誰も理由など分からない。いつか出るかもしれないということでございますが、例えばこのコロナにつきましても、木山が申しましたとおり、3 回パンデミックがございましたけれども、起こっている中で、もしかするとこれで本当に全部収まってしまうのかもしれないけれども、そうでないかもしれない。分からない中で、こういった感染症のプラットフォームを、特に経口含めた低分子を持っている企業は世界でそんなにないだろうという中で、ここを全面に押していきたいと思っているところでございます。

二つ目、HIV でございますが、これも木山とか全然大人しく言っちゃっているので、あまり伝わらなかったかもしれませんが、S-365598 はずっと私どもがバックアップとしては温めてきたアイデアでございます。

S-648414 につきましては新しいメカニズムということで、できればカボと組み合わせでなんとか長くならないかと。最低でも 3 カ月はいきたい。カボそのものはなんとか 3 カ月、ぎりぎりでもいけるかなと思っておりましたので、それに合わせる第 2 のメカニズムということで考えておりました。

経口剤としての抗ウイルス効果はわれわれの想定どおりでありましたが、ロングアクティングの注射剤にすると、本当になかなか持続してくれない。あまり無理くりやると局所刺激も出てしまうということで、なかなか使用に耐えないなということで、泣く泣くこの S-648414 という化合物については諦めようと。ただ、このメカニズムでなんとかインテグラーゼとのペアリングができないかということについては継続して検討しております。

当然、われわれのライバルであられる Merck さん、Gilead さんの組み合わせは、われわれにとって非常に大きな意味を持っておりますが、私どもはやはり治療のベースは今後もインテグラーゼであるべきだと思っております。ここまで長期間に、安全性が積み上げられた安心な製品はないだろうと思っております。

カプシドをどのくらい長期間のセイフティ、あるいは耐性プロファイルが担保されるのかは、もしかしたら素晴らしいかもしれませんが、それを確認するにはやはり 10 年単位の日にかかるとしてもかかってしまうだろうと。Merck さんのものも核酸系でありますので、ちょうどツルバダ、あるいはデシコビがそうであるように、最初に出ないものでも長期の毒性は出るかもしれない。

そういうことからすると、インテグラーゼの長期の安全性は非常に安心感が高いということで、やはりベースで超ロングアクティングのインテグラーゼを持っているのは、非常に強いのではないかと。

これも木山は言いましたけれども、われわれもファンクショナル・キュアをやっております。Gilead さんも随分やっておりますが、ファンクショナル・キュアそのものがどこまで今回の mRNA ワクチンなんかも含めて変容していくのかは、なかなか読みにくい中で、6 カ月にいっぺんの注射で患者さまが安心していただけるのであれば、ファンクショナル・キュアは本当にどっちが患者さまのメリットが大きいんだろうかというのはまだ分からない。

そういう中で、やはり 6 カ月にいっぺんの注射剤であれば、われわれは十分競争力があるのではないかとということで、温めてきたものを ViiV さんと今後一緒にやっていこうということで、サインをさせていただいた。

これも通常であれば、前臨床の化合物でございます。こんなに高いロイヤリティーをいただけるわけありませんので、現在と同じロイヤリティーをいただくためには、私どもとすると一定のリスクを負って、開発はシェアしようということで、成功報酬としては非常に高いロイヤリティーレートを今後もいただけることをベースに、今回の契約をやったということでございます。

それ以外の品目でございますが、私どもとすると、例えば S-812217、非常に難しい領域だったのですが、これだけきれいにプライマリーエンドポイントにミートしたのは、われわれは非常にエンカレッジングだと思っております。SDT-001 につきましても、S-005151 につきましても、非常に大きな期待をしております。

S-600918 につきましては、プラセボ効果が非常に大きかったということですが、われわれとすると非常に良いポイントがたくさんあると思っておりますので、サブ解析も含めて、FDA とのミー

ティングで、Phase 3 の実施について合意が得られるかどうかマイルストーンだと思っています。Phase 3 に進むことについて、FDA との了解が得られれば、Bayer さんとの関係においても十分競争力は担保できるだろうと思いますので、この年末にかけてわれわれとすると、S-600918 については一つの山がくると思っております。

最後でございますが、この 12 月、もしかすると 1、2 月ぐらいまでは、われわれ S-217622 とワクチン、これのかたちをつけるところまでは会社の資源はそちらに集中投下をして、なんとか進めたいと思っております。来年度につきましては、それをベースにして、どのように研究開発をつくり込んでいくのかということについて、また別途、新しいシオノギの研究開発のあり方について、次年度はお話をさせていただきたいと思っていますところでございます。

ご質問等、ぜひいただければと思います。ありがとうございます。

京川：ありがとうございます。

質疑応答

京川：それでは、これより 12 時まで残り 45 分ほどですが、ご質問をお受けさせていただきます。

甲谷：野村證券の甲谷です。

まず 1 点目が、コロナ治療薬のページ 10 のところで確認したかったんですけども、御社は、これはまずコロナ治療薬、確かいったん開発されていて、それを、あるものを中止してもう 1 回やり直されたということですけども。

前回の説明会で、私、コロナ治療薬に関して質問させていただいたときには、澤田さんのお答えではどちらかというとポリメラーゼとプロテアーゼの両方をやってみて、どちらかというとプロテアーゼのほうがうまくいったので、そっちを進めた的なニュアンスだったと思うんですけども。

今回見ていますと、選定したと。しかも構造が分かっているので、それに対して開発しているということですけども、これはどういう認識でいいのか。これはやはり、かなりこのプロテアーゼを狙ったのか。

御社の強みとして、やはり構造が分かっているものに対して当てはめるというのが、多分普通に実績を見ると世界トップクラス。ドルテグラビルとバロキサビルは多分、偶然にはできなかったと思いますので。

となると、構造が分かっているものに対して当てはめているとなると、ある程度 S-217622 についても、御社もかなり自信を持っていらっしゃるという理解でよろしいでしょうか。これが 1 点目です。

木山：前回の R&D 説明会でご紹介したプロジェクトは、これとは全く別のプロジェクトでございます。

新型コロナのまん延がスタートしたときから、実は社内では四つも五つもプロジェクトは同時並行で走っておりまして、前回の化合物が一番最初に進んだんですけども、こちらは実はフェノタイプ創薬でございまして、結局最後まで、どのメカニズムで効いているかというところは分からずじまいでございました。

最終的には安全性の問題で、われわれとしてはシオノギのポリシーとして、これは進めるべきではないだろうということで中止いたしまして、リソースのシフトをこのプロテアーゼのほうに一気に傾けたということでございます。

今、甲谷様に言っていただきましたように、私どもはやはりストラクチャー・ベースド・ドラッグ・デザインに関しては非常に長い歴史がありまして、強みとしては自信を持っております。このプロテアーゼ創薬、S-217622 に至る過程でも、一番最初のヒット化合物のときから X 線構造もすぐに取りまして、どこをどういじればより活性が上がるのか、どこをどういじればもっと良い化合物になるのかというところは、緻密に進めてまいりましたので、このスピードでいけたと自負しております。

甲谷：これはご開示いただけるか分かりませんが、Pfizer と同じように、システインとヒスチジンの、3CL-protease の触媒部位のアミノ酸のコアのところを阻害する。要するに、そうすると似たような構造になっているという理解でよろしいでしょうか。

木山：構造の開示につきましては今、スケジュールを考えておりまして、近々、学会等での構造開示をさせていただきたいと思っておりますけれども、Pfizer 様の化合物とは根本的に構造が異なっております。

プロテアーゼでございますので、ウイルスのタンパク質が溝にはまって、あるところでチョンと切るという活性中心を持っているわけなんですけれども、そこを押さえるところはいずれも同じ。もちろん活性中心に結合して、コンペティティブに阻害するというところでございますけれども。唯一違うとすれば Pfizer 様のプロテアーゼ阻害剤は、トラディショナルな、昔からあるような、よく見るタイプのものではございますが、私どもの構造は全く異なる新規のものでございます。

甲谷：分かりました。

2 問目が、13 ページ、このコロナ治療薬のデータ、マウスでの薬効評価を見ていますと、48 時間後に log で大体 2 から 3、72 時間後で log で 4 ぐらい、最大のところでは減っていますと。

ほかの研究論文を本当にそのまま Apple to Apple で比較できないのは重々承知していますが、今ある論文を見ると、大体モルヌピラビルで同じような、log で 48 時間後に 2 ぐらい下がっている。Pfizer のでも 4 日後で log で 2 ぐらい下がっているということなので。

これはマウスの評価しか今はまだないのであれなんですけれども、一応御社の認識としても大体 Pfizer とかモルヌピラビルとは同じくらいの効果という認識でよろしいでしょうか。

木山：Merckさんの化合物も3log低下だろうとは考えております。私どもの非臨床での結果からしますと、ほぼ同等の効果が得られるのではないかと考えております。

甲谷：もちろん1日1回というメリットもありますし、ブースターがないのもあるんですけども、そうはいっても同じような効果であると、かなり早く進めなきゃいけないということで、海外の試験の、日本はある程度、これはPfizerさんとかと同じようなスケジュールで出せるのかなという感じはしますが、18ページのグローバル開発の計画なんですよ。

これは、普通に21年3Qに協議を開始すると、早くても4Q以降にPhase3を開始していったら、Pfizerさんとかどのぐらい時間がかかっているかという、6カ月以上かかっていますから。そうすると、来年の終わりぐらいになってしまうように見えるんですけども。

日本のデータを活用して、なんとかEUAを先にとっちゃうとか、そういうかなり迅速化という可能性はどうお考えでしょうか。

澤田：EUAですが、FDAのEUAの承認条件としてのプライマリーエンドポイント、重症化抑制あるいは死亡抑制になっています。そういう観点からしますと、実は日本で実施しようとしているPhase2/3は、むしろ通常のFDAパッケージの中に入ってくるようなものになってきますので、EUAのための試験としては、やはり重症化抑制の試験を実施する必要があると考えています。

ただ、海外におきましても、非常にNIH等も含めまして、高い関心をいただいております。そのご協力も得られそうだということで、FDAとの協議そのものは10月にずれ込みますが、既にFDAの見解等についてはNIH等を通して入手しております。プロトコルについての骨格はもうできている状況でございますので、3Qで臨床試験は開始できるようにしたいと考えております。

甲谷：最後、Sivopixantですが、これがどうしても気になって。50ページです。どの用量も主要評価項目を達成できませんでした。ただし、53ページを見ていますと、サブグループ解析で重症の患者さんと言ったらいのかな、もしくは慢性咳嗽じゃなかった人を除外したというのか、どういう見方が分からないんですけども、300mg、効果が出ているんですよ。ただし、52ページを見ますと、300mgだと33%味覚障害が出ていますと。

MerckのGefapixant、Phase2bの試験では、やはりこれは50%ぐらい出ている、16%ぐらいがドロップアウトしていたと思うんですね、今のPhase3で検証した用量で。

御社は多分、中止率は5%未満なので、有害事象は出ているけれども、そんなにひどくないということだと思うのですが、あまり大きな違いには見えないかなと。後で出てきて、商業ポテンシャル

は限られてしまうんじゃないかなと思うんですけども、この辺はどうお考えでしょうか。これが最後です。

岩崎：味覚異常につきましては、やはり PoC のときが 10%ぐらい、1 桁でしたので、それについてはこの 33%というところは、もう少しマーケット調査で許容できるかどうかということは調べないといけないかなと思っておりますが、MSD さんも 50%で先にっておりますので、この 300 mgでいきたいと。

あと、Bayer 社のほうも結果が出ております。Bayer 社のほうも、おそらく低用量ですと、うちの 150 mgと同じような絶対的な咳回数の変化、それから味覚異常も一緒ですので。われわれとしましても、有効性を見ますと 300 mgでいきますが、もう少しその、まず FDA との採択ミーティングのデザイン自身については協議しないといけないですが。市場のほうからの許容性も並行して検討しないといけないかなということで、ここの味覚異常の許容度は、今、これでいけるかどうかは明確にお答えできないのが現状でございます。

甲谷：分かりました。どうもありがとうございます。

京川：それでは、植田さん、どうぞ。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。

私からも一つ目、COVID-19 の治療剤のところで、11 ページにお示しいただいている抗ウイルス効果について伺いたいです。まず、3CL-protease の変異のところで、K90R 以外の変異で気にすべきことがあるのかということと、併せて御社の薬剤に対しての変異のウイルスが発生するのかどうかということが、分かっていたら教えていただけますでしょうか。また、その場合に、そういった変異のウイルスに対しての有効性がどうなのかということも、お分かりであれば教えていただければと思います。

併せて追加で、昨年ですとレムデシビルとかとの比較みたいなところ、このような図表でお示しいただいていたかと思います。もし前臨床の段階で他剤、Pfizer さんとか Merck さん、Roche さん等々のところも含めまして、比較しているようなものがありましたら、教えていただけますでしょうか。

木山：まず、プロテアーゼの変異株のお話かと思いますが、今、新型コロナのウイルスは世界中のデータベースに膨大な数の株が登録されておりますけれども、その中でプロテアーゼに変異が入ったものは極めて少ない数にとどまっております。

現状、その変異した株に対して、うちの化合物が効くか効かないかということに関しては全部調べ切れておりませんが、ほぼ気にする必要がないと思っています。

というのは、自然発生的に出てきた変異株は、全て活性中心から外れた位置に変異が入っておりますので、シミュレーション上は化合物とは接触いたしません。ですので、現状、知られている、いわゆる薬剤耐性圧のかかっていない変異、そういう自然変異に関しては心配は全く要らないと思っております。

それから、薬剤耐性の変異のお話が次のご質問かと思えます。これは、抗ウイルス剤は宿命でございまして、必ずウイルスは変異圧に対して耐性の変異を繰り返してまいります。ただ、現状、変異の耐性分離の試験は、実はすごく難しくて。ウイルスの株でありますとか、細胞の株でありますとか、どれぐらいの濃度でやるのかとかで実験結果が変わってまいりますので、ここは慎重に進めないといけないと思っておりますが、おそらく活性中心近傍に変異は入ってくるだろうと予測しております。

植田：ありがとうございます。薬剤に対する耐性のところについては、例えば継代培養とかしたときに結構早めに出てくるのかとか、何かご示唆いただけるようなところはございますでしょうか。

木山：現状、これは GLP 下での、信頼性基準下での試験を今やっておりますので、今日はコメントを差し控えさせていただければと思います。

植田：分かりました。ありがとうございます。

2 点目が、COVID-19 のワクチンについて教えていただきたいです。副反応等で特に発熱のところなんかのプロファイルで現状見えているところがあれば、ご紹介いただければと考えております。

併せて、本日は COVID-19 を中心にお話をいただきましたけれども、RS ウイルスですとか、インフルエンザなど、こういったところに御社の技術が展開できる可能性ですとか、混合でのワクチンなんかも開発されるのかどうか含めて、今後の戦略についても言及いただければと思います。

岩崎：副反応につきましては、疼痛、それから全身症状ということで発熱、倦怠感。これはやはり 2 割、発熱等は出ておりますが、今、正確な比較をしているところでございますけれども、他の、いわゆるリコンビナントワクチンと比べてほぼ同程度かなと思っています。mRNA ワクチンと比べますと、彼らのグレーディングからしますと、発熱とか痛みについては程度は低いのではないかなという印象を持っております。

木山：他の疾患への拡張ということかと思えますけれども、まず今、弊社がっております技術は、バキュロウイルス系での発現系であります BEVS でございます。この組み換えタンパクワクチ

ンが一番有効に機能するのは、呼吸器ワクチンだろうということで、現状進めたいと思っているのは、やはりインフルエンザワクチンとの混合ワクチンです。こちらをやりたいと思っております。

植田：承知いたしました。どうもありがとうございます。以上でございます。

京川：では、橋口さん、どうぞ。

橋口：大和証券の橋口と申します。ありがとうございました。

二つあって、一つ目が、S-217622 の安全性についてですが、先ほど岩崎様が、非常に良好な安全性プロファイルが得られているとおっしゃいました。それはゾフルーザのごとく、プラセボのような安全性が期待できる可能性がまだ残っているような状況ということをおっしゃったのか、それとも期待される有効性が高いので、そのベネフィットとのバランスにおいては大きな問題にならないですよというニュアンスでおっしゃったのか。まだ限られたデータしかないのでしょうか、現時点の感触を教えてください。

岩崎：通常の頻度、それから程度、これは非常に少ないと思っております。ゾフルーザがどれだけすごいのだというところで、比較はしにくいところはございますけれども、一つは中止に至ったものがございませし、またそういう発熱等もございませので、そういう面からするとプロファイル自体が非常にクリーンだなと考えております。あと臨床検査値等々の変動等がありますけれども、そういう臨床検査値等の変動等がありましても、これは5日間投与と、非常に短期間でございます。そういうことからしますと、長期の薬剤と違いまして、副作用等々が出たとしても、あるいは臨床検査値異常が出たとしても、そこからリカバーできる。そういうプロファイルになるのではないかと考えております。

手代木：会社のポリシーとして、どんなに短くても心とか腎とか肝とか、そういうフェイタルなものは出たら開発を止めます。ですから、そういった臨床検査についてはなるべく早く取るようにしていて、それは一切出ていない。

橋口：ありがとうございます。

もう1点が、ワクチンの開発の計画についてですが、24 ページの一番下に記載されていた試験をやるか、やらないかというところの判断基準と判断のタイミングを教えてください。

私の理解では、承認を取るため、最低限の使命を果たすためには特に必要はない。ただ、より社会に貢献していく、より企業としてリターンを追求していくためには、この試験をやることも検討されていると理解したのですけれども、その理解でいいのかということと、それをするためには、こ

の S-268019 自体が、どれぐらいの有効性・安全性がこの Phase 1/2 試験で得られるかどうかを今、見極めていらっしゃるという理解でいいのか。それとも、それ以外の世の中の環境、御社ではコントロールできない部分も含めて今、見極めていらっしゃるのか。その判断基準と判断するタイミングについて、教えていただけませんか。

手代木：承認を取ることにについては、今、ICMRA でいろいろな議論がされていて、これから新しいタイプのワクチンが出てくるときに全て発症予防試験をやらない限り、承認が取れないということ、プラセボをどう使っていくのかということもあるので、それは議論があるというところではあります。

ただ、やはりグローバルに、例えば WHO がこのワクチンをグローバルに使っていいよというリコメンデーションに載せるか、載せないかということからすると、やはり発症予防試験の結果は非常に重要だろうと思っています。

もうちょっと言えば、ちょっとエモーショナルなことで大変申し訳ないですけども、わが国発の COVID-19 のワクチンがグローバルの発症予防試験を 1 個もやっていないというのも、国としてもどうなのかという問題はありますので、そこは政府等とも話をしながら、やはり発症予防試験が今のところはワクチンの王道であることからすると、やりたいとは思っています。

ただ、やはり承認を取る、コマーシャル的にも、あと日本の中で非常にたくさんの方がお待ちでいらっしゃいますので、これはこれとして進めますけれども、われわれとすると発症予防試験はやはりやらないと、ワクチンとしての最後のワンステップを超えて、市民権が得られにくいのかなということ。

タイミングにしても、決断にしてもここに書いてあるとおりのことで、まだ全部決めているわけではありませんけれども。思いの丈としては、やらないというのは、本来は次、もういっぺん新しいパンデミックが出たときに、日本発のワクチンを本当にもういっぺんやれるのかということからすると、あの国は Phase 3 もやれない国だからねとなってしまいますので、そこはなんとか、特にアジアを中心にやれないかということで今、鋭意検討しております。

橋口：お金の手当てですとか、プラセボが入ってしまう可能性も考えているのは協力してくださる方がある程度、確保できるだろうというめどが立てば、やる可能性が高いと理解しておいてよろしいですか。

手代木：基本的には今のご理解で正しいと思いますし、プラセボも国単位で私どもはプレスリリースをさせていただいております。例えばベトナムですと、自分たちが次に準備をするために製造設

備なんかを助けてくれるのだったら、少なくともプラセボ対照の試験への参画については、国としては検討しようじゃないかというお話です。

今までは大体 Phase 3 で参画をした国に対しては、承認次第すぐにワクチンそのものをご提供するという枠組みが多かったのですが、これからのことを考えると、ワクチンもそうなのだけでも、技術供与も非常に重要なアイテムだということで、私どもはそれを考えながらご参画いただける国が一定以上あるのであれば、ぜひやらせていただきたいと思います。

橋口：ありがとうございました。以上です。

京川：会場からは最後、酒井さん。

酒井：クレディ・スイス、酒井です。実は御社のパイプラインの商業性について聞きたいのですが、今日は R&D なのでそれはやめておきます。

御社の R&D の 8 割を投入されたというお話があったと思います。これはちょっとびっくりしたのですが、経営として今後どのくらいまで COVID-19 にコミットされていくのか。当然、他のプロジェクトとの兼ね合いで、そちらに遅れを生じないようにされているのは理解できるのですが、ただ一方で収束が見えてきている部分もあると。そういった場合に、経営としてどうやってバランスを取っていかれるのか。これをまずお聞きしたいのが 1 点。

あと、その延長線として、ワクチンの話を後で。最初、この質問についてよろしくお願いします。

手代木：おっしゃられるとおりで、私どもも青天井でこればかりやっているわけにはいけないので、二つのポイントを考えています。

一つは、時限立法であるということです。先ほど申し上げましたように、この 12 月まではとにかく走ろうと思っておりますが、その後、このプロジェクト体制でずっと続けるかどうかは、もちろん世の中のニーズとして、δ 株よりさらに悪いやつで、またものすごいブレークスルー感染が起こってみたいになったら、それは別かもしれませんが。そうでなければ、とにかく S-217622 と S-268019 を中心に製品化して、世の中に届けることをベースに社内体制を考えようと思っています。

もう一つは、供給体制であったり、どのようにコマーシャライズするかということについて、今までとは違う、ストレートに言うと、ゾフルーザみたいにぱっとマーケットに出して、マーケットに判断してもらおうではなくて、国とのコミットメントであるとか、備蓄であるとか、そういったことをビジネスモデルとして、どの程度組み込めるかということを見極めさせていただきたい。

逆に言えば、そういったことに対して世の中が受容的でないのであれば、次のパンデミックが出たときにも同じ問題に当たるということであれば、われわれとして、株主の皆様もたくさんおられる中で、感染症を続けるのが本当にいいのかどうかということまで、やはり当たってしまいますので。

われわれとすると、感染症のベースを続けるのであれば、やはり社会、各国の政府も含めて一定以上、それを支援していただけるような枠組みに乗っていただけない限りは非常に難しい。短期的には今回の S-217622、うまくいけば、いろいろなところからお買い上げいただけると思うので、1年、2年、3年ぐらいはすごく売りが立つかもしれませんけれども、その後どうなのかということを見ると、ビジネスモデルとしてそれが適用されるのか。

ちょうどわれわれはセフィデロコルで、ヨーロッパで少しお話をさせていただいているようなことを、実は澤田が中心になってわが国でもそういった買い上げ、サブスクリプションでしていただけないかということは議論をしております。そうでない限り、われわれは日本で承認申請する意味するらないと思いますし、そういったことがモデルとして成り立つ。

その二つを、時限立法であるということと、新しいビジネスモデルに少し踏み込めるかということを見極めながら、今後の資源管理について考えたいと思います。

酒井：ロナプリーブも、それから武田の Novavax さんのワクチンも、これはお国買い上げということですけども。同じような結局手法を国としては取ってくるだろうという、期待と言ったら変な言い方ですけども、至極当然の流れだと社長はお考えなんですね。

手代木：実際、その話もさせていただいていますので、現実度は極めて高いと思っています。

酒井：ありがとうございます。

それから、11 ページのところの表で、すごく勉強になったのですけれども、これは他社さんのワクチン担当者や治療薬担当者も共有されている表じゃないかと思うのですが。スパイクタンパクをいかにコントロールするかで、もう勝負は決まってくる部分があるのじゃないかと思っています。

その中で、今、世界の主流は mRNA ワクチン。ワクチンはそちらのほうに流れていって、御社の組み換えワクチンがどこまで、そこで優位性を発揮できるのか。そこがよく分からないところですけども。

先ほど、岩崎さん、呼吸器系に強く、いいだろうというお話もされていたと思うのですけれども、その辺を含めて全体像を、基本的な質問ですが、解説していただけると非常にありがたい。

手代木：mRNA もベクターワクチンも長期の安全性がどうなってくるかは、誰も分からない。一方で、組み換えタンパクであるとか不活化ワクチンは、それを例えば 5 年、10 年続けたときの安全性は他のウイルスでの経験として、ある程度以上読めているということです。

効果、特にこれだけ大きなパンデミックが起こったときに、どれだけ早く終息させるのかということを見ると、有効性ドリブンで、一定の安全性については明らかにベネフィットがリスクを上回っているバランスで動いていくと、私は認識しております。

これが皆様方、インフルエンザのように接種をされて、一定以上の免疫を皆さん持っておられる中において、例えば 39 度の熱が毎年出るのを許容していただけるのかということ、これは少し違うのかなと思っております。

そういった意味では、安全性がドミナントにシフトしてくるフェーズでは、われわれのようなワクチンの、むしろ中長期にお使いいただける場は増えてくるのではないかと考えています。

酒井：非常によく分かりました。ありがとうございます。

京川：ありがとうございます。

それでは、いったん会場からのご質問は区切らせていただきまして、お電話にてご参加いただいております皆様からのご質問をお受けさせていただきます。

それでは、オペレーターの指示に従ってお願いいたします。

オペレーター：それでは、最初のご質問者は、シティグループ証券の山口様です。よろしくお願いいたします。

山口：シティの山口です。ありがとうございます。

一つ目の質問が、S-217622 の国内 Phase 2/3 のところですが、リクルートが確か 2,000 人ですか。1~2 カ月でということだと思えますけれども、結構国内、足元、はやっている、はやっていない抜きにしても、治験の症例数が結構多いのかなとも感じるのですが。

御社は全力でやっておられるということですが、この早期のエンロールメントを可能にする仕組みが、国内ではどうなっているのかを教えてくださいませんか。

岩崎：岩崎からお答えさせていただきます。

今、患者数が非常に急速に激減はしておりますけれども、都道府県名は言えませんが、いわゆる地方自治体が協力して、ホテルでの治験を加速したいと思っております。ホテルに患者さまが療養の

ために入られれば、少ないスタッフで集中的にそこにエンロールできますので、特に患者数の多い自治体のホテルでの集中実施というところで、治験を加速していこうと今、考えております。

山口：分かりました。ということは、もともとそういう計画でして、足元が減るとなるとその自治体の、例えば数を増やすとか、そういう措置は今後必要になる可能性はありますか。

岩崎：自治体を増やすというよりもホテルの数を増やしたほうが、やはり患者の多い自治体は限られてきていると思いますので、自治体の数を増やすよりも患者数の多い自治体でのホテルを増やすと。あるいは、そこでの在宅治験を増やすというふうにやっていきたいと考えております。

これは在宅治験になりますので、治験医師あるいは看護師さんの派遣がありまして、今、そういう医療スタッフも逼迫しておりますので、そういう観点からも集中的な都市でやりたいと考えております。

山口：分かりました。

あと、主要評価項目で軽症の方は症状回復までの時間、無症候の方は症状発症割合ということで、おのおの違うのですけれども、このおのおの数が決まっていて、おのおのプラセボと比べるのですか。それとも、まとめるとプラセボとの比較がしにくいようにも思えるのですけれども、軽症と無症候の方の比率とかは決まっているのでしょうか。

岩崎：主たるところは、症状のある患者さんで集めたいと思っています。やはり安全性の観点から、無症候の患者さんも集めたいと。症状のある患者さんだけで集めるのは非常に難しいだろうなと思っていましたので、無症候の患者さんも安全性のパッケージを増やすということから、やっております。

症例数につきましては、症状のある患者さんのほうで低用量、それから高用量でそれぞれ 500 例・500 例、1 群 500 例、トータルで 1,000 例程度、いわゆる症状のある患者さんを集められればいいなと考えております。

山口：ということは、無症候というよりも軽症の患者を基本的には集めるのがベースになっていきますか。

岩崎：そうですね。やはり症状のある患者さん。ただ、プライマリーの先生と話しますと、やはり濃厚接触者として来られて、PCR で陽性になりますと、そこから予防的にじゃないですけども、やはり早い段階で治療も日本の場合は必要だろうなと考えておりますので。

そういうことも考えますと、無症候の患者さんに対してもちゃんとデータは取っていききたいと考えております。

山口：分かりました。分析するときは別々に見るんですね。一緒くたには見ようがないので。

岩崎：はい、そうです。おっしゃるとおりでございます。

山口：分かりました。

あともう 1 個だけ、簡単ですけども、今回の R&D とは離れるんですが、報道ベースで経口剤の場合の生産量ですとか、ワクチンの場合の生産量等々が、おそらく社長がメディア等々で話した中でいろいろ出てきているのですけれども。

その数字がメディア報道だと結構ぶれるというか、ずれる、動くのですけれども、現状で特に経口剤の場合、120 万という数字と 1,000 万という数字が出てきていると思うのですが、この数字の信憑性というか、今現在でのベストケースはどうかをもう 1 回、教えていただけますか。

手代木：ここにおられる方は本当ご専門なのでストレートに申し上げますが、通常、例えば Phase 3 で 1 年、その後、承認申請をして、承認の審査をしている間にも 8 カ月とか 1 年とかかかることからすると、普通 Phase 3 が始まったら 2 年間ぐらい、生産の準備をさせていただく期間があるのですが。

今回につきましては、Phase 2 から年内に少なくとも供給することを考えると、4 カ月ぐらいしかないので、その間何をやれるのかということ、6 月ぐらいから随分サプライチェーンのほうで当たってきているということで。私どもも、年度という単位であれば 120 万ぐらいはなんとかなるだろうなと思っています。

もともと 1,000 万という話をさせていただいた背景は、私ども以外のパートナーさんと組まない限り到底無理な数字でございますので、そういう意味では、先ほど申し上げましたように、うちのジョン・ケラーがほとんど寝られないぐらい追いかけ回されているので。

そういう会社さんとお話をさせていただいて、ライセンスが締結すれば、その一つ大きな条件は、あなたたちどのぐらいつくれますかということが一つの大きなライセンス条件になります。そういった方々を含めて、とにかく年間 1,000 万はどう考えても足りない。もうちょっとつくらないといけないかなというのを、どちらがどのぐらいつくるのかを考えます。

われわれの今の、井宗のところで試算しているのは、来年度、4 月以降であれば年間 500 万人分は堅いと思っております。ただ、これは投与量によるので、投与量が 2 倍、3 倍になりましたと言われると、それも減りますけれども。われわれの想定 of 投与量であれば、そのぐらいはさせていただけると思います。

これがやはりグローバルに 3,000 万つくれとか言われても、うちだけじゃ難しいということになるので、そこはパートナーさんとの交渉になります。

山口：分かりました。確認ですけれども、120 万と 500 万は御社で、それ以降 1,000 万を含めるとパートナーが必要と、そういうことですね。

手代木：そうですね、はい。

山口：ありがとうございました。

オペレーター：それでは、次のご質問者は、JP モルガン証券、若尾様です。よろしくお願いいたします。

若尾：JP モルガン、若尾です。よろしくお願いいたします。コロナの治療薬について教えてください。

まず、国内に関してですけれども、ほかの Merck、Pfizer、Roche の 3 品目を含めて、全てうまくいった場合に御社の品目、開発品がどういう立ち位置になるのかを確認させていただきたいです。1 日 1 回投与というところと、開発のスピードも御社が速そうであるのと、対象患者がリスク因子に関係なく無症候および軽症の患者さんが特徴になるかなと思っていたのですが、その理解でいいのかというのと。

今、山口さんのご質問のところで、無症候と軽症のところだと、どちらかというと軽症がメインになるというお話もあったので、最初はこれは無症候はあまり期待しないほうがいいのでしょうか。なので、最初の供給が始まった際には、軽症の方がメインになってくると理解しておいたほうがいいのでしょうか。

手代木：サプライという点からすると、ロナプリーブのように、当初、われわれ自分で承認取って、薬価承認もらって、卸に流してということはそう簡単にはできないので、一定の国経由でディストリビューションしてもらうのが、おそらく最初の年なんかはそうなるだろうなと思っています。

その中において、医療からのニーズに対して、どのようなかたちでそれを配分していくのかということに対して、一定以上、われわれが影響させるのは難しいかなと思っています。当然、医療のニーズという点では、軽症ないし中等症で、なるべく早く医療逼迫を改善するようなところを最初にいくのかなとは思いますが。

当然無症候の方で、ご自宅で不幸にしてお亡くなりになっておられるような方も、メディア等の報道ではかなりおありになられますので、そういった方々に対してどう配分をしていくのかは、特に

初年度、3月までに120万人分ぐらいという限られたサプライの中では、これはわれわれだけでは判断できないのかなと思います。

若尾：分かりました。そうすると、最初の年は政府購入がベースになると考えると、あまり各社の製品プロファイルは影響しないと考えておいたほうがいいのですか。

なので、出てくるタイミングと政府介入のタイミングはあるのでしょうけれども、基本的にはあまりプロファイルでその政府購入なりが、配分が変わってくるとか、あまりそこは考えなくてもいいのでしょうか。

手代木：少なくとも初年度レベルで考えると、どの会社さんもカツカツか足りないぐらいだろうなと思いますので、そこについてはそう思います。

私どものものがどのぐらいシャープにウイルスを下げるのかということについては、この10月ぐらいにならないと見え始めないわけですが、ここは私ども、可能性はまだあると思っています。なので、そうなってくると随分、差別化要因という点では明確になるかなと思います。

若尾：よく分かりました。そうすると、初年度というよりも少し2年目以降とか、もう少しプロファイルがシェアに影響してくる際には、その切れ味という観点で差別化できるかもしれないと考えておいていいということですね。

手代木：そうですね。あとは、安全性のプロファイルが、私どものものは1日1回投与でございますが、他のものが1日2回の中で投与量もそれなりに多いと、われわれ考えていますので、安全性についても差別化できるかもしれないなど。その辺りをどれぐらいデータで裏付けできるかということが、これから数カ月の勝負だと思います。

若尾：分かりました。ありがとうございます。

二つ目として、この治療薬に関して海外、特に米国の開発のところが前回のご説明からだいぶ変わってきたなと思うので、改めて整理していただきたいのですが。

前回教えていただいた際は、米国で9月までにIND申請して、来年の3月末までにPhase3を終わらせて、緊急使用許可を取りに行く。米国政府の買い取りを目指されているというお話だったのですが、今日のご説明ですとNIHとの協業も話に出てまいりまして、だいぶ米国での開発プランが変わってきたかと思うのですが、改めて現時点で想定されていらっしゃる米国の開発プラン、具体的にいつ出てくるのかとか、EUAを目指すのか、目指さないのか。そこを改めて教えてください。

澤田：先ほど申し上げましたとおり、FDA とはまだ議論をしておりませんので、確実にこれで EUA が取れるかどうかという問題はありますけれども、必然的に EUA は目指すかたちにはなりません。

ただ、EUA のときは、先ほどお話ししましたとおり、重症化あるいは死亡に対する影響を見るのですが、これは比較的短期間、1 カ月でその率を見る。これがエンドポイントの推奨になっています。

ただその一方で、ロング COVID が今、非常に問題になっていますので、臨床試験のラインそのものは多分相当引っ張らないといけないだろうと思っております。そこは途中でどのようなかたちで提出することを、許容されるかというのがこれからの議論かなと思っています。そういう意味では、大きい方針は変わっていません。

若尾：前回のご説明ですと、9 月までに IND を申請して、3 月までに EUA 許可を取って、50 万コース提供可能であれば買い取りがあるというお話もあったのですが、そこは今のお話ですとタイムライン的に難しくなったのではないかと思ったのですが、これは、まだ目指されているのですか。

澤田：目指してはいます。It depends on FDA's intention and preference という感じですね。やはりどれだけ症例数を集められるか。そこに非常に大きく依存することになります。

若尾：分かりました。これは、ちなみに 9 月までに IND を申請してというお話だったのですが、これはもう申請したのですか。

澤田：予定しています。

若尾：よく分かりました。ありがとうございます。以上です。

オペレーター：次のご質問を最後とさせていただきます。

三菱 UFJ モルガン・スタンレー証券、熊谷様、よろしくお願いいたします。

熊谷：こんにちは。三菱 UFJ モルガン・スタンレーの熊谷です。

S-217622 ですが、中間解析で申請するような可能性はございますでしょうか。それから、スライドだと年内申請準備ということですが、申請はあくまで供給の準備が整ってからということになるのでしょうか。ここを確認させてください。

岩崎：中間解析はもう予定しておりません。一気に集めまして、最終的に臨床評価、それからウイルスのリダクションをもって申請と。ただ、申請のタイミングにつきましては、どうしても、ウイルス評価につきましては測定まで時間がかかったりしますので、そこは当局と交渉次第ですけれど

も、臨床データが出た時点、キーオープンした時点で申請して、その後、申請審査中に順次データを追加提供していこうという、ローリングなサブミッションもこれから交渉していこうと考えております。

熊谷：分かりました。そうすると、供給の体制というところと申請のタイミングは関係ない。独立したことという理解でいいですか。

手代木：はい。とにかく、つくらなきゃいけないものの発注とかは全部済んでいますので。あとは、馬車馬のようにつくらなければいけないというフェーズでございますので、それはつくります。

ただ、今、岩崎が言いましたところでもう一つ、当然のことながら、例えば安定性なんかもローリングにせざるを得ないのです。12月の段階ですと多分、3カ月プラスアルファ分ぐらいの安定性しかないので、あとはそれをどうローリングしていくか。

ものについては、構造上、うちの木山のところも見ていて、そんなに安定性がどうこうなるようなものではないので、ローリングしていく分には多分大丈夫だと思います。ただ、物理的には3カ月とか4カ月のデータしかない中で、ものをお出ししなきゃいけないことにはなっていくしますので、それをどう回していくかということだと思います。

熊谷：よく分かりました。

あと、S-600918についてですけれども、これはプラセボ効果をうまくコントロールすれば、150mgはもういけそうなのか、あるいは改善傾向が出ている300mgで味覚異常については許容してくださいということになるのか。その有効性と安全性のバランスをどう考えたらいいかを教えてくださいいただけますでしょうか。

岩崎：非常に難しい質問なので、どう答えていいか分かりませんが。

150mgでも、可能性は無きにしも非ずかなということは考えておりますが、やはり今までの結果からしますと、300mgじゃないと難しいかなと思っております。ただ、FDAが用量反応をきちんと見ろとか、そういう指摘がくれば150mgの選択肢も今後、考えないといけない。

ただ、300mgの33%、これは確かに高い。われわれとしては少なくとも1桁台を目指しておりますので、その観点からすると、FDAとの交渉次第ですけれども、150mgというものも、まだ企画はしていないというのが現状でございます。

熊谷：分かりました。

最後に、S-600918 で、以前、2030 年ビジョンだったかの掻痒とか高血圧についても、今後の検討対象ということをおっしゃっていたと思うのですけれども、もし何かアップデートがありましたら、ご教示いただけますでしょうか。

岩崎：S-600918 につきましては、まずポートフォリオ等々で次、どの疾患にいくのかというところを検討しているところでございます。非臨床も併せてやっておりますので、当面はこの chronic cough、それからやはりニーズ的には無呼吸症候群がありましたが、次にペイン等々も含めて今後の新たな疾患も視野に入れて、複数の LCM を展開して、複数の PoC を走らせたいと考えております。今の段階では、具体的な疾患名は同定できておりません。

熊谷：よく分かりました。ありがとうございました。

京川：ありがとうございます。

それでは、以上で Shionogi R&D Day 2021 を終了させていただきます。皆様、ありがとうございました。

手代木：ありがとうございました。

[了]