塩野義製薬株式会社

SHIONOGI R&D Day 2022

2022 年 10 月 12 日

京川：塩野義製薬の広報部長の京川と申します。本日は、お忙しい中ご参加をいただきまして、誠にありがとうございます。

ただ今より、SHIONOGI R&D Day 2022 を開催いたします。

それでは、本日の登壇者をまずご紹介させていただきます。代表取締役社長 CEO の手代木功でございます。

手代木：手代木です。よろしくお願いいたします。

京川：続きまして、上席執行役員、R&D 管掌のジョン・ケラーです。

ケラー：ケラーでございます。よろしくお願いします。

京川：続きまして、上席執行役員、研究本部長、井宗康悦です。

井宗：井宗でございます。よろしくお願いいたします。

京川：続きまして、執行役員、医薬開発本部長、上原健城です。

上原：上原でございます。よろしくお願いいたします。

京川：最後に、執行役員、バイオ医薬研究本部長の青山恭規です。

青山：青山でございます。よろしくお願いいたします。

京川：本日は、以上の登壇者で対応させていただきます。

なお、本日の説明会は、同時通訳をご利用いただけます。同時通訳を利用される場合には、事前にご案内しております Zoom にログインをいただきまして、画面下にあります地球儀マークのアイコンから、日本語、もしくは英語のいずれかお好きなほうをお選びください。操作方法は、ご利用の環境によりまして若干異なりますので、事前にお送りをしております手順書にて操作方法をご確認くださいますようお願いいたします。

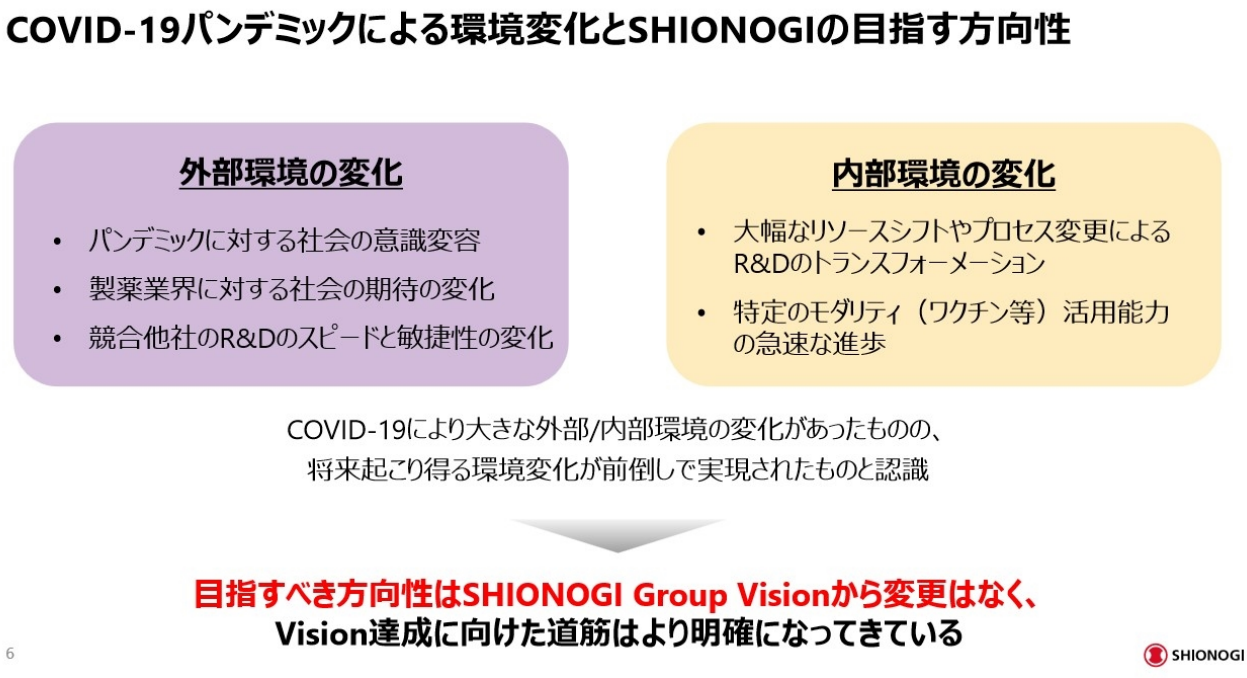
それでは、本日の流れについて簡単にご説明をさせていただきます。本日のアジェンダでございますが、初めに、オープニングとして R&D 管掌のジョン・ケラーより、SHIONOGI の R&D 戦略の

概要についてご説明をさせていただきます。ジョン・ケラーのプレゼンテーションになりますので、同時通訳をご希望の方は、今のうちにご準備のほどをよろしくお願いいたします。

その後、COVID-19 関連の事業の進捗につきまして、上原よりご説明をさせていただきます。そして、続きまして、開発、研究、ワクチン事業の進捗につきまして、上原、井宗、青山よりそれぞれご説明をさせていただきます。その後、ジョン・ケラーより、本日の発表内容のまとめ、および手代木より総括をさせていただきました後に、質疑応答のお時間を取らせていただきたいと存じます。

なお、質疑応答につきましては、会場参加者、Web 参加者、それぞれにご質問をお受けいたしますけれども、質疑のお時間にあらためてご案内をさせていただきます。終了時刻は 12 時を予定しております。延長時間は最大 12 時 30 分まで持たせていただいております。

それでは、早速ですが、始めさせていただきます。まず、全体の概要につきまして、ジョン・ケラーよりご説明をさせていただきます。ジョン、お願いします。



ケラー：ご出席ありがとうございます。

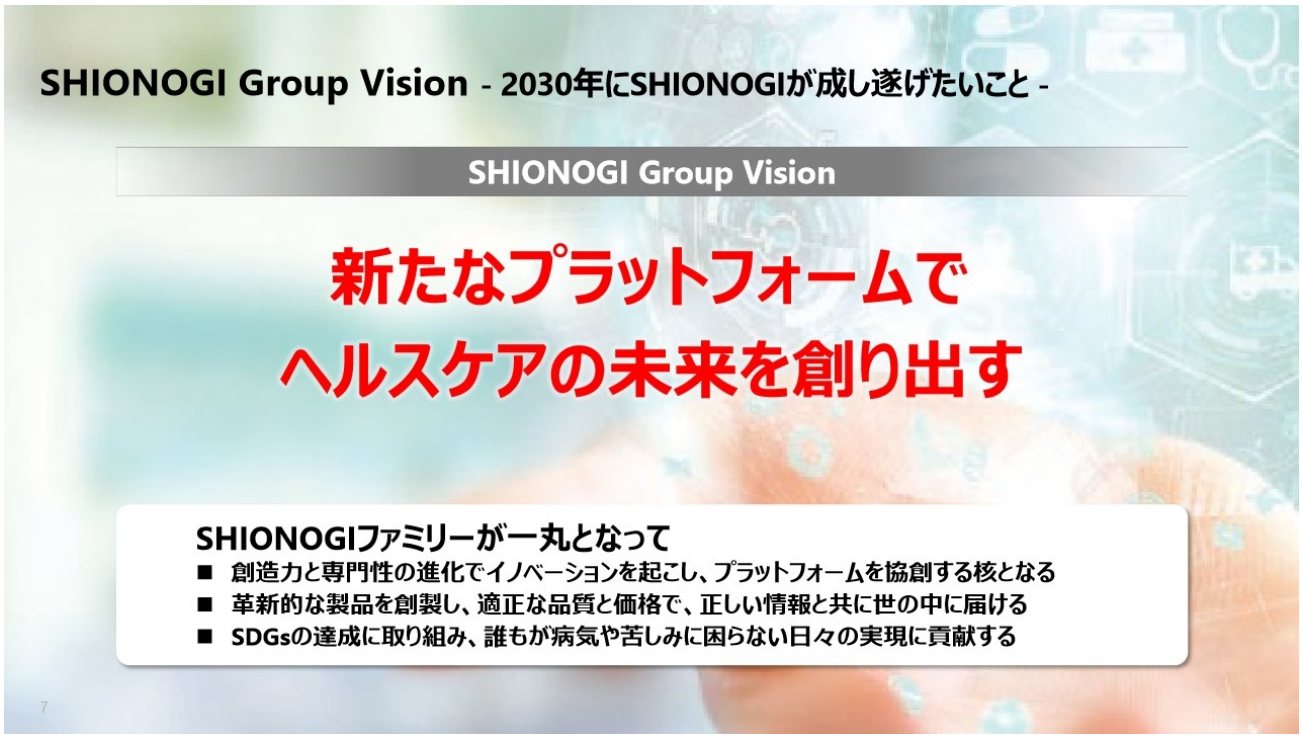
まず、5 枚目のスライドでございますけれども、COVID-19 は世界の常識を大きく変えました。

社会の在り方も大きく変わりました。また、製薬会社におきましても、われわれのプライオリティやフォーカスというものが研究開発においても変化いたしました。

私たちは常に感染症に関しましてはコミットをしてまいりました。この環境において競争するためには、その敏捷性、あるいはスピードというものがより多く求められるようになりました。

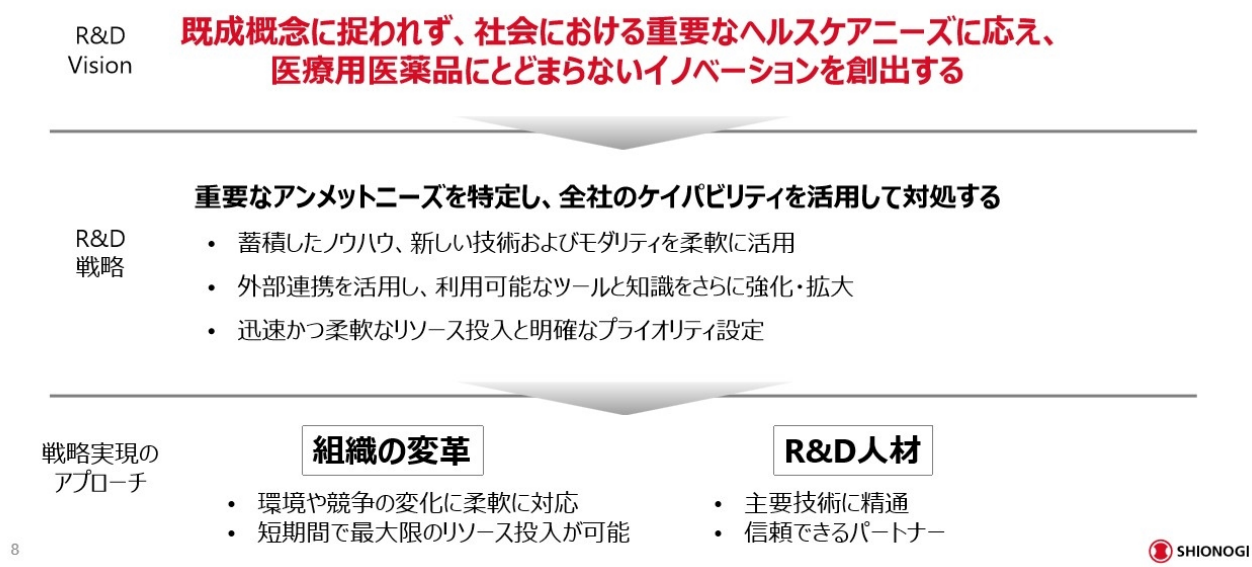
そこで、私たちはリソースを、より迅速な意思決定を行うことができるように、フォーカスを定めることにいたしました。この敏捷性というものが、われわれの組織全体の DNA の一部となってまいりました。この精神をもって、リソースを最適化し、そしてプライオリティを定めるようにいたしております。どういったテクノロジーやモダリティを使用するのか、必要なものを全て持ち寄りまして、ニーズを満たしていきたいと思っています。

そして、さまざまなテクノロジーやモダリティ、ケイパビリティを最大限に発揮して、メディカルニーズを満たしていきたいと考えております。



SHIONOGI Group Vision 全体といたしましては、目指す方向性に変更はなく、Vision 達成に向けた道筋は、より明確になってきております。「新たなプラットフォームでヘルスケアの未来を創り出す」というのが SHIONOGI の Group Vision でございます。これは同じであります。

R&D VisionとR&D戦略

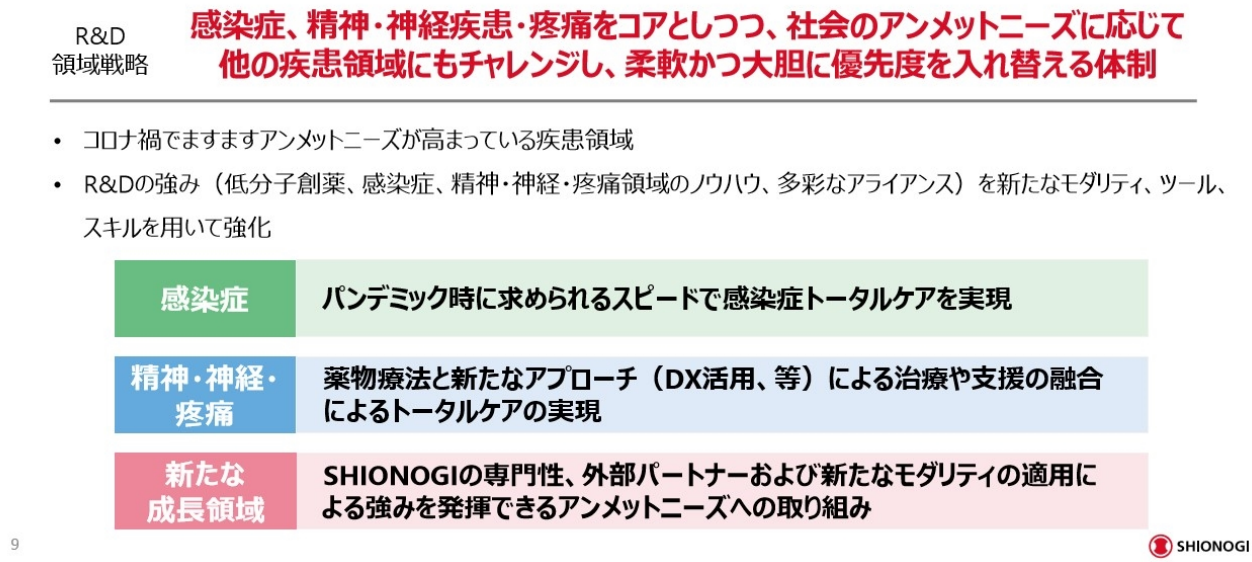


しかしながら、それをどのように行うかということが変わってまいりました。どのようにイノベーションを起こすか、そしてテクノロジーをどのように得るか。これは社外的に得るということでシフトしてまいりました。そして敏捷性を要しております。

組織は再編をいたしまして、それを達成することができるようにしてまいりました。そして、そのノウハウですとかテクノロジー、モダリティなどにおきまして、柔軟に活用してまいりたいと思っております。

テクノロジーやモダリティのプラットフォームというものは、さらに重要性が高まっております。そして、われわれの R&D において重要なインパクトをもたらすものであります。

R&D領域戦略



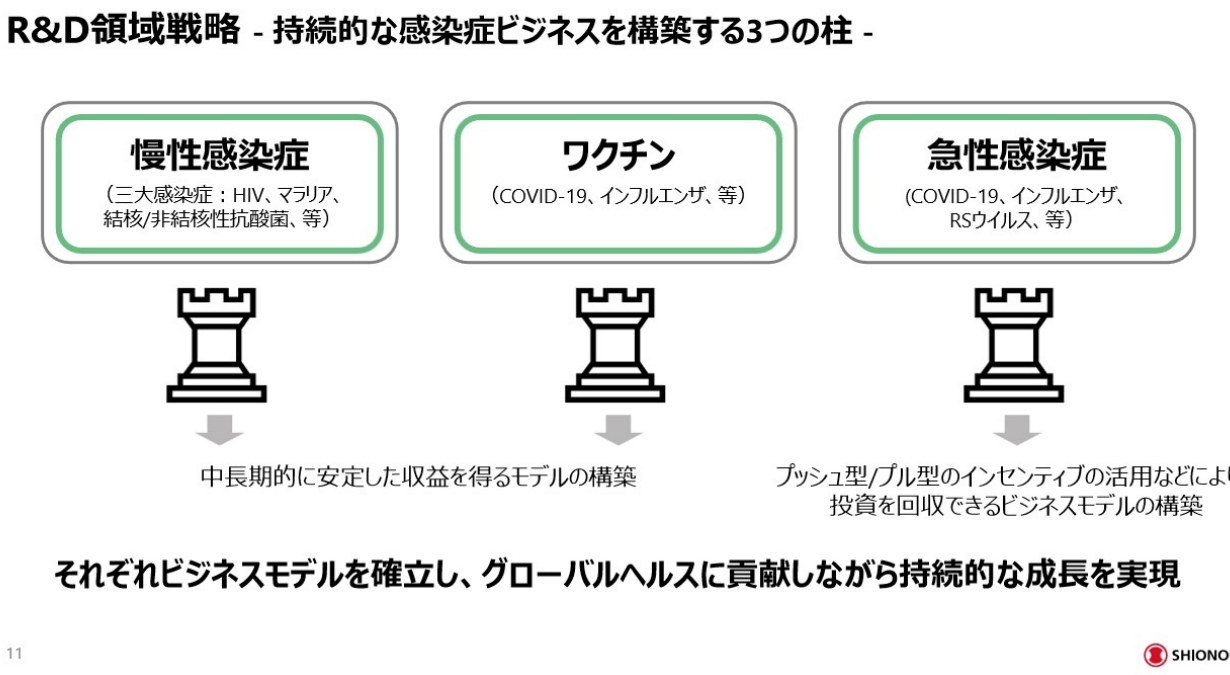
領域戦略でありますけれども、やはり、感染症に焦点を当て続けますけれども、感染症というものをより幅広く捉えるようになってまいりました。包括的なアプローチをもって、どのように感染症が患者さんにインパクトを与えるか、社会へのインパクトを与えるかということを考えるように至っております。

また、精神・神経・疼痛も私たちのコミットメントであります。幅広いテクノロジーや能力でもって、この敏捷性を要するニーズを満たすために取り組んでいきたいと思っております。

その中でも、これは薬剤のみならず、さまざまな外部パートナー、および新たなモダリティの適用による強みを発揮し、アンメットニーズへの取り組みを進めていきたいと思っております。そして、SHIONOGI の専門性ももちろん最大限に活用したいと考えております。新しい薬剤、新しいモダリティを用いて成長を遂げていきたいと考えております。

ワクチンのイニシアチブが、感染症におきましてはとても重要なわけでありますけれども、私たちにとって全く新しい成長要因でもありました。ということで、社外においても社内においても新しいアイデアを持ち寄って、このアンメットニーズを満たしていきたいと考えております。

さて、感染症のトータルケアでニーズに応えていきたいと考えております。流行予測、例えば下水疫学による流行状況の調査から重症化抑制に至るまで、そして細菌、ウイルスから原虫、真菌に至るまで、さまざまな感染症のトータルケアに携わっていきたいと思っております。そして、幅広い形で捉えていきたいと思っております。



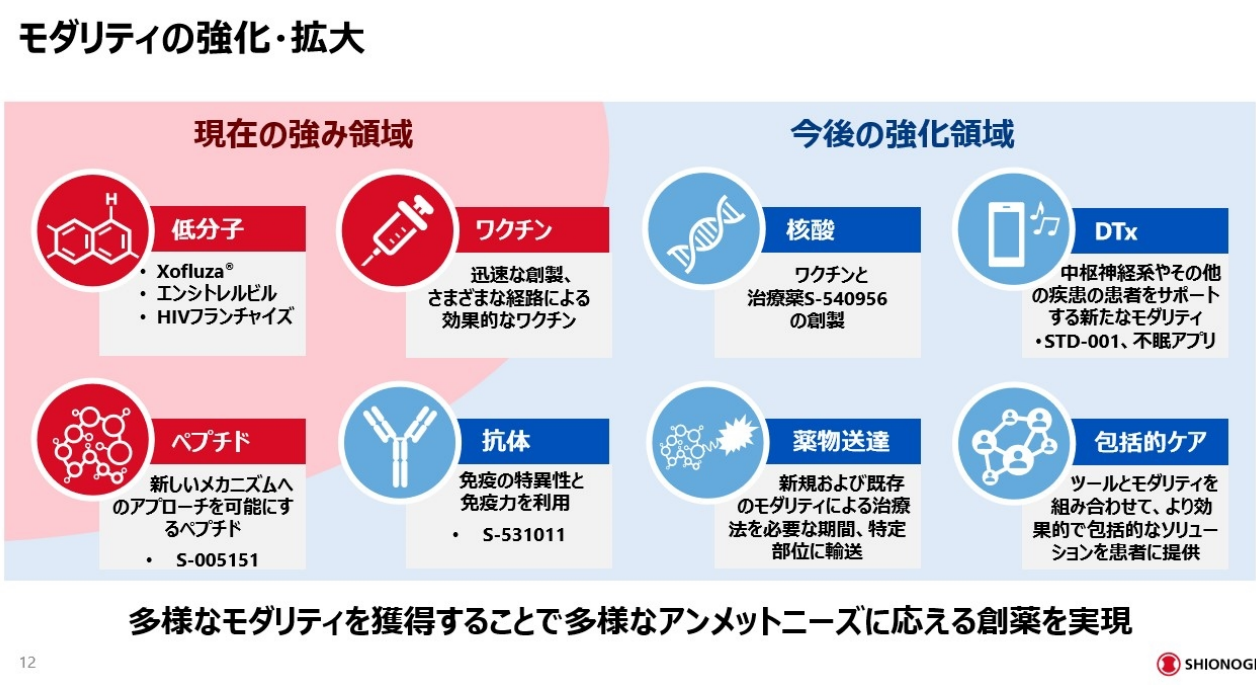
そして、三つの柱が当社にはあります。

まず、急性感染症は、COVID-19、インフルエンザ、その他のウイルス感染症や細菌感染症があります。これらのビジネスモデルというのは他の疾患とは全く異なるものです。というのは、こういった急性の感染症は、予測不可能なものだからです。ですので、持続可能な市場を維持するのは非常に難しいのです。政府が積極的に政策を打ち出さなければ、安定した市場を形成するのは非常に難しいです。

COVID-19 に関しては、政府の備蓄などによって安定しましたが、しかし、cefiderocol のような抗菌薬、こういったところでは、モデルが国によってはそろっているところもありますが、グローバルで考えると、まだまだやらなければいけないことがあります。

それから、慢性感染症。これは途上国においてもまだまだ大きな問題です。マラリア、結核、こういった疾患は、パンデミックのように社会全体に大きなインパクトを与えるものではありませんが、しかし、途上国においては、これはまだ大きな問題です。ですので、これについてもしっかりとコントロールしていかなければなりません。HIV も慢性の感染症として、まだまだ問題です。

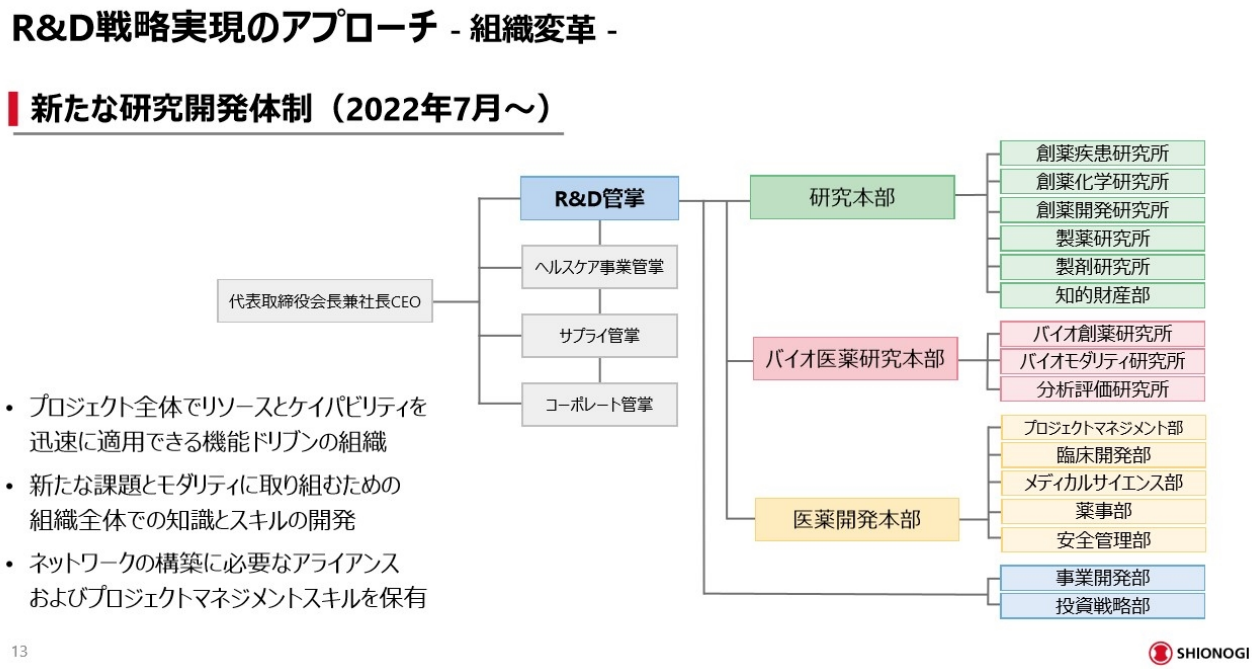
次に、ワクチンについて。これは感染症を予防するためのものですが、これが今、持続可能なビジネスを行っていく上で、新しいプラットフォームとして新しいチャンスでもあります。持続可能なビジネスモデルを作っていく上でワクチンはパテントに依存しないビジネスモデルです。



次に、モダリティに関して。

当社は非常に長い低分子化合物の歴史があります。その後、ペプチドなどにも事業を広げていきました。現在はワクチンもあります。しかし、これらのプラットフォームだけでは十分ではありません。アンメットメディカルニーズを満たすために、これだけでは十分ではないのです。ですので、新しいプラットフォームが必要になります。mRNA や核酸などが挙げられます。

また、新しいドラッグデリバリーテクノロジー、デジタルアプローチ、また抗体、これは SHIONOGI にとってはまだ新しい分野です。そういったさまざまな能力を社内でも、そして外部とのネットワークも用いることによって活用していきたいと考えています。

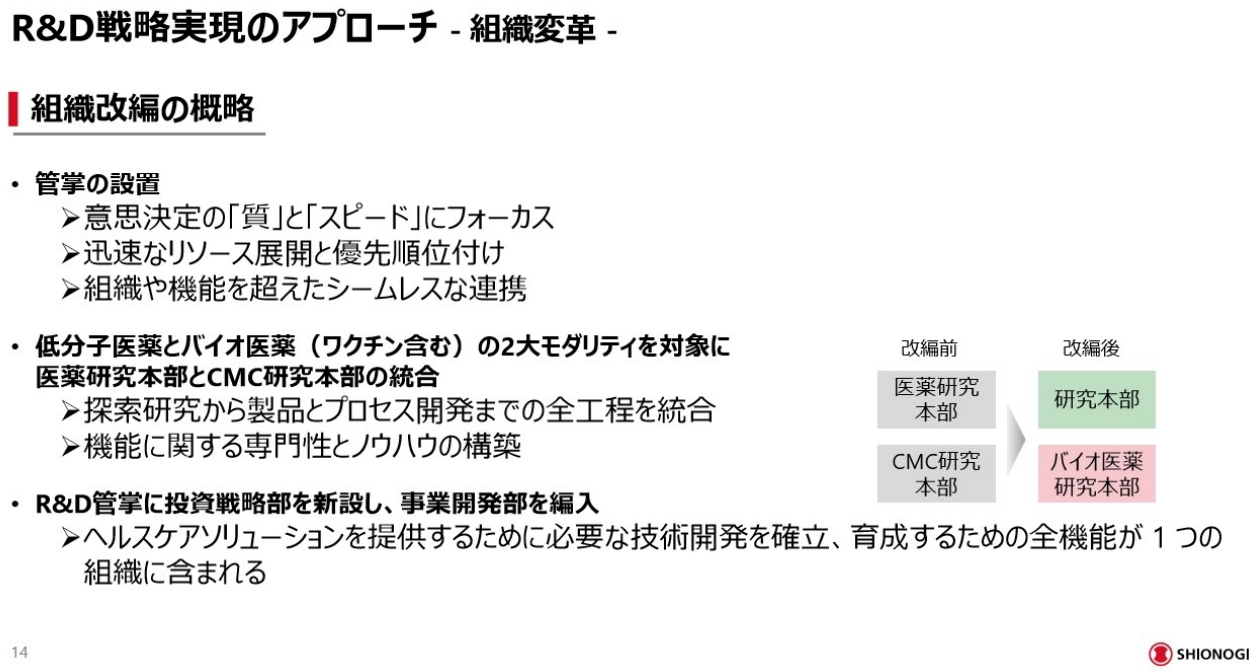


こちらが組織です。われわれの考えを具現化するために、このような組織体制にしています。

バイオ創薬、それから新しいモダリティ研究所、医薬開発本部等を置いています。事業開発、そして投資戦略部、例えばベンチャーへの投資や新しいビジネスの創出、現在これらは全て同じ R&D 管掌という組織下にあります。

このようにして、外部とのコンタクト、ネットワークをしっかり構築し、そして導入やコラボレーション、それからイノベーションネットワーク、こういったものを全てやっていきたいと考えています。全て R&D の管掌下にあるということです。

われわれの仕事はアンメットメディカルニーズを満たすために全てのツールを活用していくことです。



そのように行っていく上で、クオリティーとスピードをもって意思決定をしていきます。意思決定については、疾患ごとだけではなく、組織や機能を超えたシームレスな連携をしていきたいと考えています。そして、鍵となるニーズ、鍵となるプライオリティを採用していきます。全てこれらに必要なものは、R&D 管掌の中に現在あります。

R&D戦略実現のアプローチ - R&D人材の強化 -

今後強化すべきケイパビリティ

アンメットニーズに応えるケイパビリティを有する人材の強化

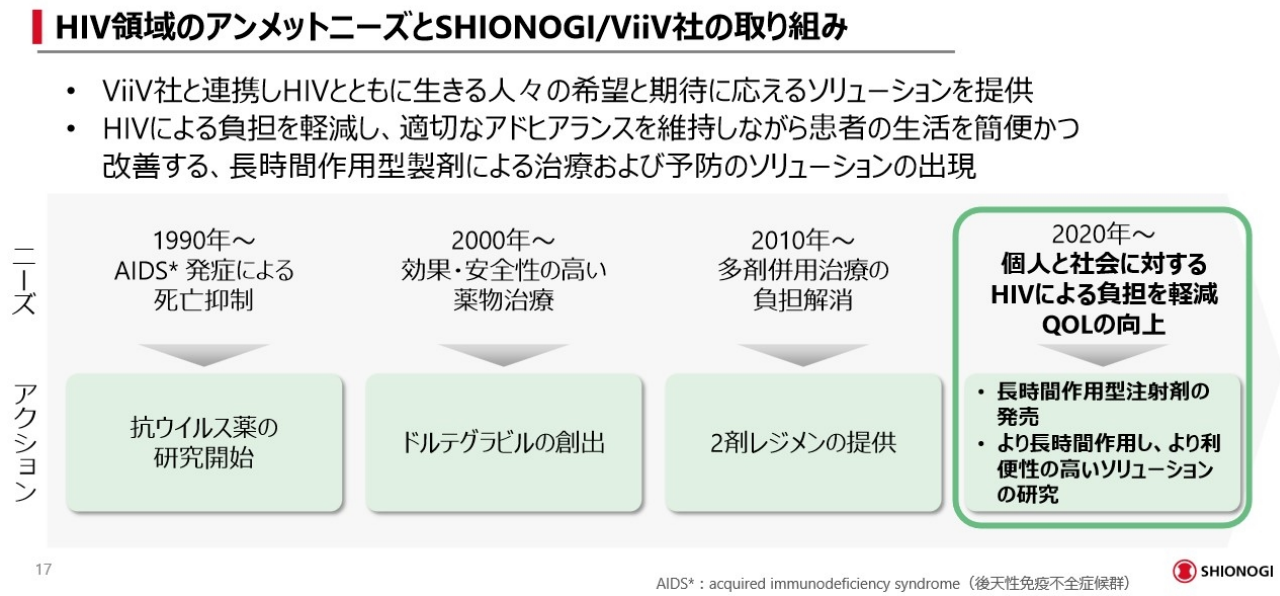
- **ワクチンを含む新たなモダリティに関する世界トップクラスの知識**
- **アンメットニーズを深く理解し、それらに対処するために必要なツールを活用する能力**
- **必要な技術、専門知識、およびインフラストラクチャに迅速にアクセスするための、アカデミア、中小企業、ベンチャーキャピタル/投資家、メガファーマを含む拡張された外部ネットワークの構築と維持**

SHIONOGI

次に、人材の強化についてです。

インターナルなリソースのケイパビリティについて、しっかりと理解を深めていかなければなりません。どんな人材がいるのか、どんなテクノロジーがあるのか、そして外部の会社、新しいテクノロジーなどを特定し、一緒にやっていかなければなりません。これらは、より幅広い SHIONOGI としての仕事をしていくためです。世界にイノベーションをもたらし、そして社会のニーズに応えていくためです。

HIVビジネスの展望



では、次に、二つのスライドで HIV についてお話ししたいと思います。

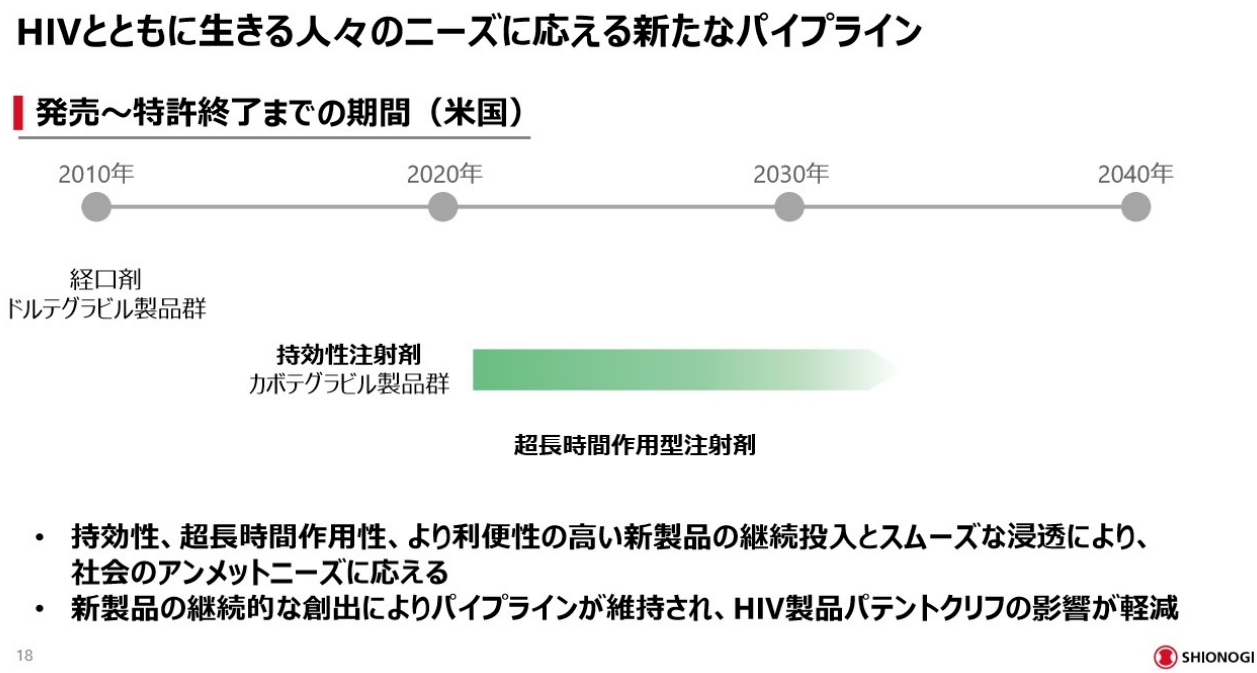
HIV ですが、皆さんご存じのとおり、HIV の領域は今後も大きな成長が想定されています。。SHIONOGI では引き続き研究を行っていきます。

現在、有効性と安全性の観点からドルテグラビルが経口薬のゴールドスタンダードとなっています。そういった中で、問題はどのようにして 1 日 1 回の薬剤を改善していくのかということです。そして、ドルテグラビルがパテントクリフを迎えるためにどうしていくのかということが問題です。これを考えていかねばなりません。

ViiV 社と一緒に協力をすることをもってしても、現状では包括的にニーズを満たすことができていません。薬を毎日服用することで、患者さまは HIV に罹患していることを毎日思い出さなければいけない状況にあります。また、HIV の治療薬を服用していることで、HIV だということが家族や友人に分かってしまうという不安も抱えておられます。そのため 1 日 1 回の薬の服用に対して、負担を感じているのです。現在の治療は十分ではないのです。

長期作用型の薬剤を導入することによって、その負担が減ります。病院で注射することにより、周囲の人に知られてしまう可能性も低くなります。こういった治療を提供することができれば、より治療の利便性も高まります。

2 カ月ごとに病院に行けばよい、3 カ月、あるいはそれ以上の長い期間にすることもできるかもしれません。HIV の感染予防に関して、現在では 2 カ月に 1 回の投与で有効性を示すことができました。HIV の感染予防が必要な患者さまに対して感染に対する優れた予防効果を提供するだけでなく、1 日 1 回の服薬からも解放することができます。これは新しい選択肢の提供であると考えています。これにより新しい HIV の治療の時代が始まると考えています。



それに伴って非常に大きな成長機会があります。

3 カ月に 1 回となり、6 カ月に 1 回となっていくでしょう。

そういったことを考えていく上で、HIV のマーケットが実際には長時間作用型の注射剤を好んでいるということが分かってきました。そして、長時間作用型の注射剤が HIV のサステナビリティにも影響することがわかってきました。どうもありがとうございました。

それでは次に、COVID-19 の話に入っていきます。ありがとうございます。

京川：続きまして、COVID-19 関連の事業の進捗につきまして、上原よりご説明をさせていただきます。上原さん、よろしくお願いします。

上原：よろしくお願いいたします。上原でございます。

私からは、まず COVID-19 の 2 品目、治療薬、そしてワクチンについてお話しさせていただいた上で、引き続き、弊社のパイプラインでございます感染症領域、そして疼痛・神経、さらには最終的な将来の成長ドライバーという形で、さまざまな品目についてお話しさせていただきたいと思います。

COVID-19経口治療薬の位置づけ

【既存の経口薬の現状】

- オミクロン株流行前かつ主にワクチン接種無しの患者を対象とした臨床試験のみ実施している
- リスク因子のない患者は投与対象外である

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽症	$SpO_2 \geqq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし
中等度Ⅰ	$93\% < SpO_2 < 96\%$	呼吸困難、肺炎所見
中等度Ⅱ	$SpO_2 \leqq 93\%$	酸素投与が必要

COVID-19 診療の手引き 第8.0版 P.32 一部改変

- **エンシトレルビルについては、オミクロン株流行期かつ主にワクチン接種済み患者（約90%）、リスク因子の有無にかかわらず幅広い患者を対象としたPhase 2/3試験を実施**

21

SHIONOGI

では、スライドをよろしくお願いします。まず、治療薬、経口剤についてお話しさせていただきます。

S-217622、こちらはエンシトレルビルですけれども、既にパキロビッド、またラゲブリオという先行の経口剤 2 剤につきましては、リスク因子を有する患者さまに適応を有するという形で、さまざまな臨床試験のデータに基づいて今、適用を受けているという状況でございます。

ただ、実際に、リアルワールドにおきましては、特に弊社の薬剤の特徴ですけれども、被験者にはワクチンを接種されている方が多くを占めております。ワクチンを接種していても、さらにはリスク因子の有無に関わらず、本当に COVID-19 の治療薬を求められる患者さんはたくさんおられます。可能な限り、いろいろな方々に飲んでいけるような製品をおつくりしたい、お届けしたいということで、この赤の点線で囲ったセグメントを対象とした Phase2/3 のシームレスな臨床試験を実施させていただいております。

そうした中で、当然のことながら抗ウイルス効果というのも非常に重要でございます。

変異株に対するエンシトレルビルの抗ウイルス効果*

VeroE6T細胞を用いたin vitro評価

ウイルス株	従来株	アルファ株	ベータ株	ガンマ株	デルタ株	オミクロン株					
						BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.75	BA.4	BA.5
EC_{50} (μM)	0.37	0.46	0.40	0.50	0.41	0.29	0.36	0.52	0.30	0.22	0.40

- **既存の中和抗体薬のオミクロン株への有効性減弱が報告されている中**、エンシトレルビルは過去に流行した株から直近のオミクロン変異株（BA.4, BA.5, BA.2.75）を含め、幅広い株に対して活性を示す**
- **既存薬耐性ウイルスに対しても活性を有する（交差耐性なし）**

22

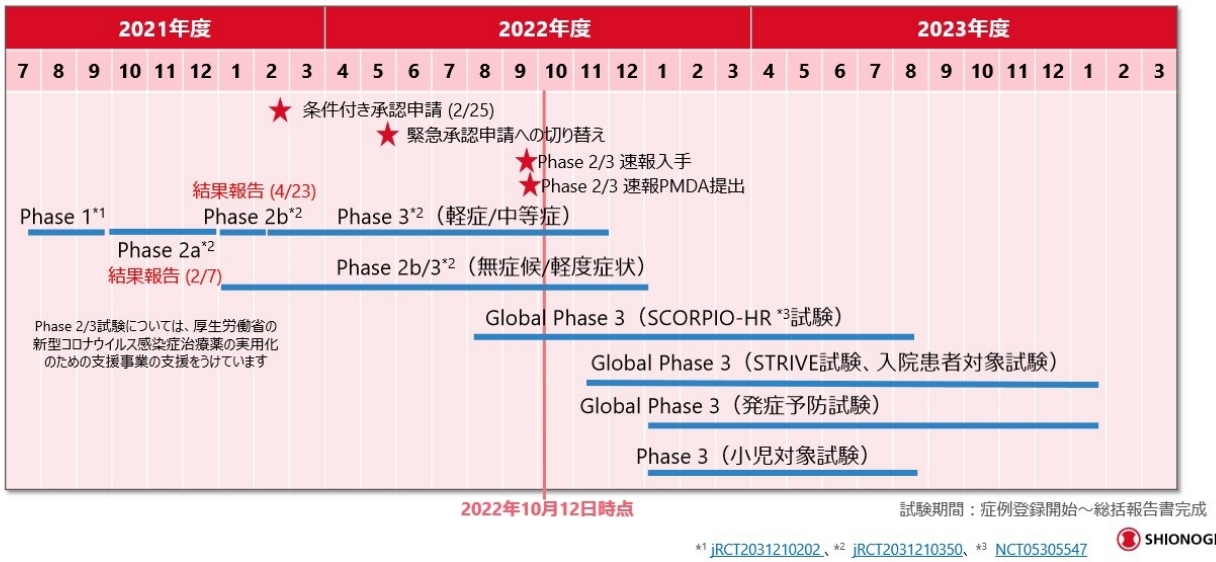
*出典）Nakashima et al OPTIONS-XI P-205 Sep 2022
** Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 | NEJM

SHIONOGI

エンシトレルビルは、実際に流行しているウイルス株に感染しておられる患者さんにも有効性が期待できます。抗ウイルス効果ですけれども、左から順に野生型株、そこからアルファ、ベータ、ガンマ、デルタと徐々に変異を繰り返しまして、今はオミクロン株が主流の流行株となってございます。

こちらのテーブルにお示ししておりますとおり、EC_{50} の値が 0.3 から 0.5 と、左から右に見ていただいても大きく数値が変わらないということがご確認いただけるかと思います。さまざまな治療薬、特に、細胞の表層のスパイクプロテインをターゲットにしました中和抗体薬につきましては、非常に有効性が高い一方で、やはり変異を繰り返す株に対しては有効性が低下するということが確認されております。それに対して、弊社の薬剤は 3CL プロテアーゼという細胞の中の酵素をターゲットにしているという特徴から、幅広い活性が維持できており、既存薬耐性のウイルスにも効果を有することが期待されるという状況でございます。

エンシトレルビル：進捗サマリー



こちらに弊社の薬剤のこれまでの開発のヒストリー、そして今後どのような開発を進めていくのかというものを 1 枚にしてお示ししております。

まず、Phase 1、そして Phase 2、Phase 3 ということで、2021 年度から 22 年度に向けまして、Phase 2/3 試験という、一つのシームレスな試験を開始させていただきました。

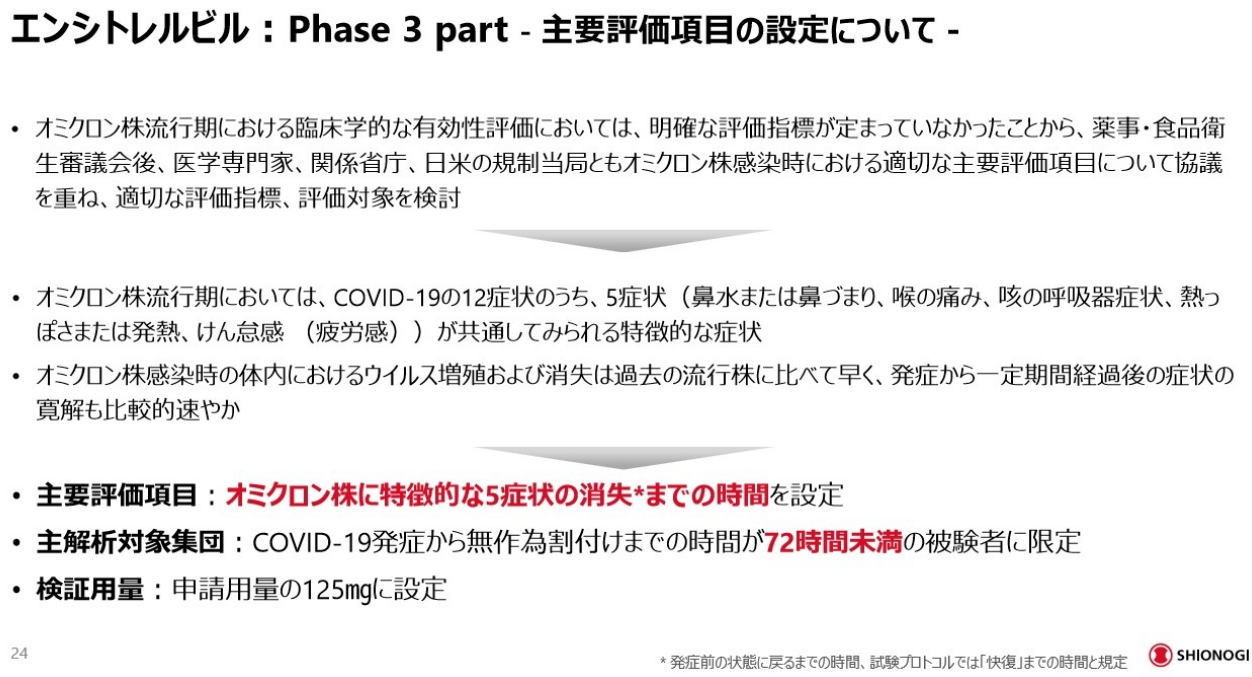
皆様よくご承知のとおり、Phase 2a の結果、さらに Phase 2b part の結果、こちらは症候性の患者さんを対象とした part ですけれども、これらのデータに基づいて、条件付き承認申請、さらには緊急承認申請という新しい制度に切り替えてご審議頂きました。最終的には、部会、分科会の合同開催という形でご審議いただき、現時点では継続審議という形で引き続き審議いただいている状況でございます。

こうした中、Phase 3 part の結果が出てまいりました。星印を付けさせていただいております。中段、9 月に Phase 2/3 の中の Phase 3 part の速報を入手いたしまして、PMDA に結果を提示させていただきました。

こうした結果に基づいて、今後、あらためて Phase 3 Part の結果に基づいて継続審議いただけるということで、現在引き続き協議を進めているという状況でございます。本日、この Phase 3 part についての結果を何枚かご紹介させていただきたいと思います。

また、その下の段にあります Phase 2b/3。こちらにつきましては、主には無症候、あるいは非常に軽度のみの症状の患者様で、発症抑制という形でエンドポイントを設定した試験でございます。こちら、引き続き評価中でございますので、また結果が得られ次第、ご報告させていただきます。

また、最後のプレゼンテーションスライドでは、重症試験、グローバルのハイリスク患者も対象とした試験、予防試験、小児患者を対象とした試験についても少し概要についてお話しさせていただきます。



こちらに、Phase 3 part の主要評価項目の設定についてまとめさせていただきました。

先ほどもお話しさせていただきましたとおり、薬事・食品衛生審議会、部会、分科会の合同開催ですけれども、その場でも実際オミクロン株が主流になって、ワクチン接種済の方が大半を占めるという中で、どのように経口の抗コロナ治療薬を評価していくのか、特に臨床学的なエンドポイントでどのように評価するのかというのは、さまざまな議論があったことは皆様ご承知のとおりかとございます。

そうした議論を踏まえまして、あらためまして、医学専門家の先生方、関係省庁の皆様、さらには日米の規制当局ともディスカッションさせていただきまして、最終的にオミクロン株での評価方法を、以下にまとめさせていただきました。

オミクロンの感染患者で、主に共通して発現する初期症状であります。鼻症状、喉の症状、そして咳。この三つの呼吸器症状に、発熱と倦怠感といった二つの全身症状を含め、これらの五つの症状が完全に消失するまでの時間を、プライマリーのエンドポイントに設定させていただきました。

現状、オミクロン株になり、ウイルスの増殖のスピードが速く、また体の中での消失のスピードも速い、そして症状の回復も多くの患者様では比較的速やかに回復するようになりました。ただ、一部の患者様では、72 時間以内に徐々に悪化するというような特徴も見えてまいりました。そうした中から、比較的早く本剤の効果を確認させていただくという意味で、対象を 72 時間未満の患者様に設定いたしまして、プライマリーの評価を実施させていただきました。

また、低用量、高用量、二つの用量で、Phase 2a から継続的に評価させていただいておりますが、Phase 2b の段階から低用量で申請させていただきましたとおり、既に低用量で最大の抗ウイルス効果が得られることを確認しておりますので、申請用量の 125mg を検証用量として設定させていただきました。

エンシトレルビル：Phase 3 part - 登録症例の主な患者背景 -

ITT集団における背景情報

		125 mg N = 603	250 mg N = 595	プラセボ群 N=600
性別	男性	318例	323例	311例
	女性	285例	272例	289例
年齢の平均値		35.9歳	35.9歳	35.3歳
ワクチン接種者数（接種率）		562例（93.2%）	551 例（92.6%）	553例（92.2%）
発症から割付けまでの時間	72時間未満	347 例	340例	343例
	72時間以上	256 例	255例	257例

ITT集団：治験薬に無作為に割付けられ、かつSARS-CoV-2の感染が確認された全被験者
無作化例1,821例から、ベースラインでPCR陰性の症例23例を除く1,798例

25

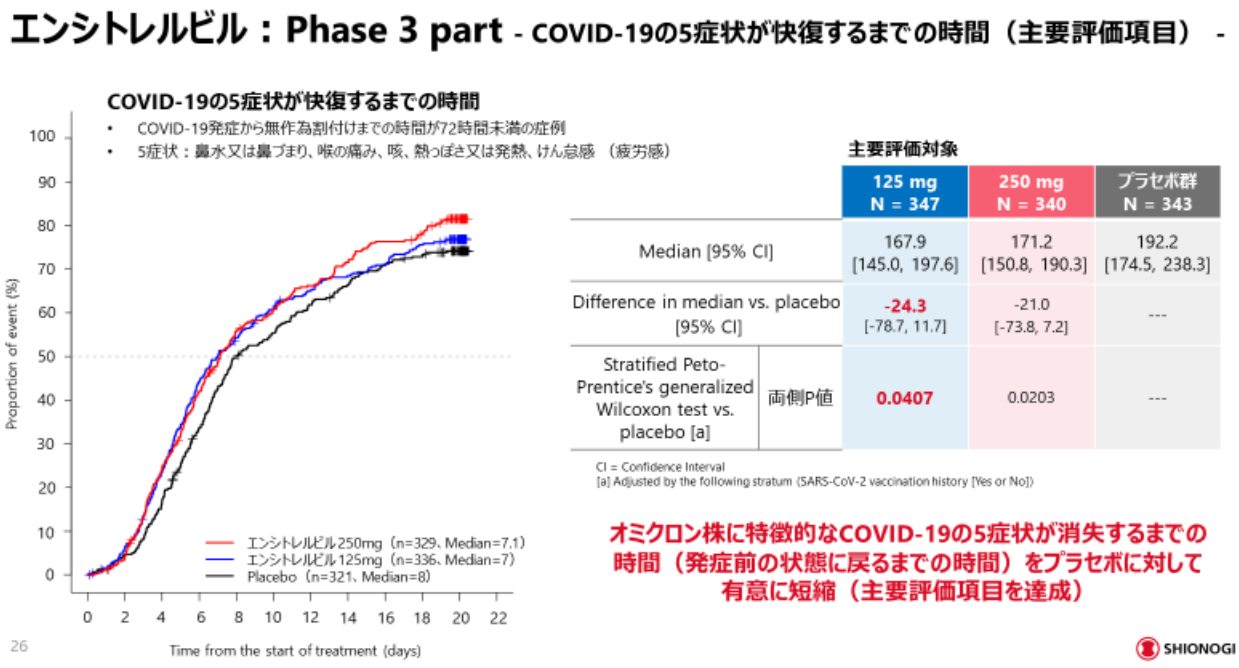
SHIONOGI

こちら、Phase 3 part の登録患者さまの主な背景についてご説明させていただきます。おおよそ各群 600 例ずつの合計 1,800 例強の患者さまを、Phase 3 part で集積させていただきました。

見ていただきましたとおり、各年齢の平均値につきましては 35 歳、36 歳ということで、主に非常に若齢の成人の方を対象とした試験で、12 歳以上から 70 歳未満までの患者様を対象として登録させていただきました。

その下、ワクチン接種者数ということで、接種率 93%から 92%で、もうほぼ全ての患者様がワクチンを既に打たれている。そして Phase 3 Part の特徴ですけれども、ブースター接種も多くの方で行われているというような形で、免疫を獲得された患者さまでの治療効果を評価させていただきました。

そして、発症から割付け、服薬までの時間ですけれども、発症から 120 時間以内、5 日以内という形で登録させていただきました。全体の評価週間は 5 日以内ですけれども、主要な第 1 階層目の評価といたしましては、3 日以内、72 時間未満の患者様、具体的にはおおよそ 60%の対象患者様をプライマリーの評価として設定させていただいております。



こちらが主要評価の結果でございます。

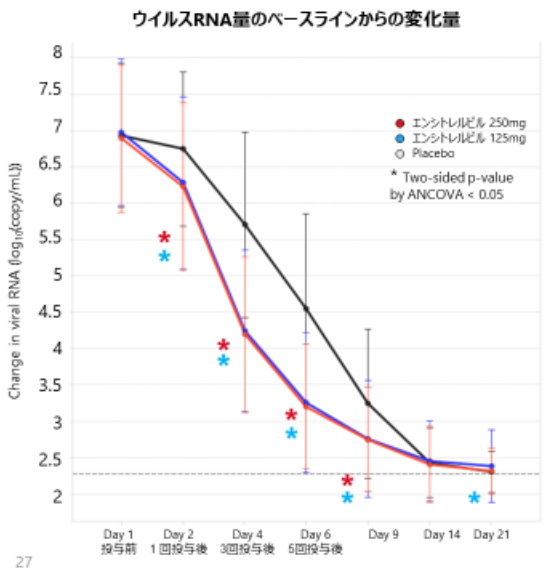
既にプレスリリースでも結果については開示させていただきましたが、こちら、カプラン・マイヤーも併せて、今一度結果についてご説明させていただきたいと思います。

左のカプラン・マイヤーを確認いただきますと、黒がプラセボ、青が申請用量である低用量です。そして赤が高用量のダブルドーズでございます。見ていただきましたとおり、プラセボにおいて、中央値で 8 日の時点で全ての症状が回復するという結果になってございます。

その黒線よりも赤、青ともに一致する形で、左側に寄っているのがご確認いただけると思います。その中央値の差はおよそ 24 時間であり約 1 日早く 5 症状が完全に消失するまでの時間が短縮できたという結果でございます。

主要評価の対象は 125mg の低用量であり、P 値 0.04 ということで統計学的に有意にプラセボに対して罹病期間の短縮効果を確認できたという結果でございます。

エンシトレルビル：Phase 3 part - ウイルスRNA量の変化量（主要な副次評価項目） -



【発症から72時間未満の集団】
投与4日目（3回投与後）におけるウイルスRNA量の変化量

主要な副次評価対象

		125 mg N = 347	250 mg N = 340	プラセボ群 N = 343
Mean (SD)		-2.737 (1.085)	-2.690 (0.974)	-1.235 (1.528)
ANCOVA vs. placebo [a]	LS mean (SE)	-2.48 (0.08)	-2.49 (0.08)	-1.01 (0.08)
	Difference in LS mean (SE) [95% CI]	**-1.47 (0.08)** [-1.63, -1.31]	-1.48 (0.08) [-1.64, -1.32]	---
	両側P値	**<0.0001**	<0.0001	---

UNIT: log_{10} copies/mL
ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log_{10} copies/mL.
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 log_{10} copies/mL, respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

エンシトレルビル（125mg群）は投与4日目（3回投与後）において、投与前と比較してウイルスRNA量を300分の1に低下
（プラセボは10分の1に低下）

投与4日目（3回投与後）におけるウイルスRNA量を有意に減少させ、優れた抗ウイルス効果を確認

SHIONOGI

引き続きまして、主要な副次評価項目といたしまして、抗ウイルス効果、具体的にはウイルス RNA、こちら PCR 法で定量的に測定いたしました。

左にグラフをお示ししております。低用量、高用量ともに非常に優れた抗ウイルス効果を示していることがご確認いただけるかと思います。

見ていただきましたとおり、この Day 4 の時点を、事前に規定したキーセカンダリーエンドポイントとして設定させていただいておりまして、両側の P 値を見ていただいたとおり、0.0001 ということで、統計学的な有意差を確認できました。

プラセボとの差ですけれども、1.47log の減少という結果です。log にしていますので、少し平易な形で表現させていただきますと、実薬投与群では 3 回投与した翌日の時点で、ウイルスの量は服薬前に比べて 300 分の 1 に低下しております。

それに対して、プラセボは飲まなくても徐々に体の免疫でウイルスは減少してまいります。プラセボでは 1log、すなわち 10 分の 1 に低下する。ですので、その効果としては 30 倍、30 分の 1 にウイルスの量を下げているということがご確認いただけるかと思います。

これが 3 日投与後、翌日の Day 4 のデータでございます。この Day 4 のデータに限定させていただいておりますけれども、見ていただいたとおり、Day 2、1 回投与の翌日、そして Day 6、5 回投与の翌日、いずれの時点においても、統計学的な有意差をもって抗ウイルス効果を確認している結果でございます。

エンシトレルビル：Phase 3 part 結果のまとめ

有効性

- 発症から72時間未満の集団
  - エンシトレルビル 125mg群で、COVID-19の5症状が消失するまでの時間をプラセボ群と比較して有意に短縮し、主要評価項目を達成した
    - ✓ COVID-19の12または14症状が消失するまでの時間についても、12症状では短縮傾向、14症状では短縮を示した
    - ✓ 投与4日目（3回投与後）時点のウイルス量（ベースライン調整値）をプラセボ群と比較して、30分の1に低下（-1.4 $\log_{10}$ copies/mLの変化量）
- 発症から120時間以内の集団
  - COVID-19の5、12または14症状が消失するまでの時間において、いずれもp値は0.05以上であったが、プラセボ群と比較して125 mg群で数字上、短縮を示した

安全性

- 重篤な副作用や死亡例の報告はなく、これまでの試験と同様の良好な忍容性と安全性が確認された
- エンシトレルビル 125mgの投与により比較的高頻度に見られた副作用は、これまでの試験でも観察された高比重リポタンパク質の減少および血中トリグリセリドの上昇であった

28

SHIONOGI

Phase 3 part の結果のまとめでございます。

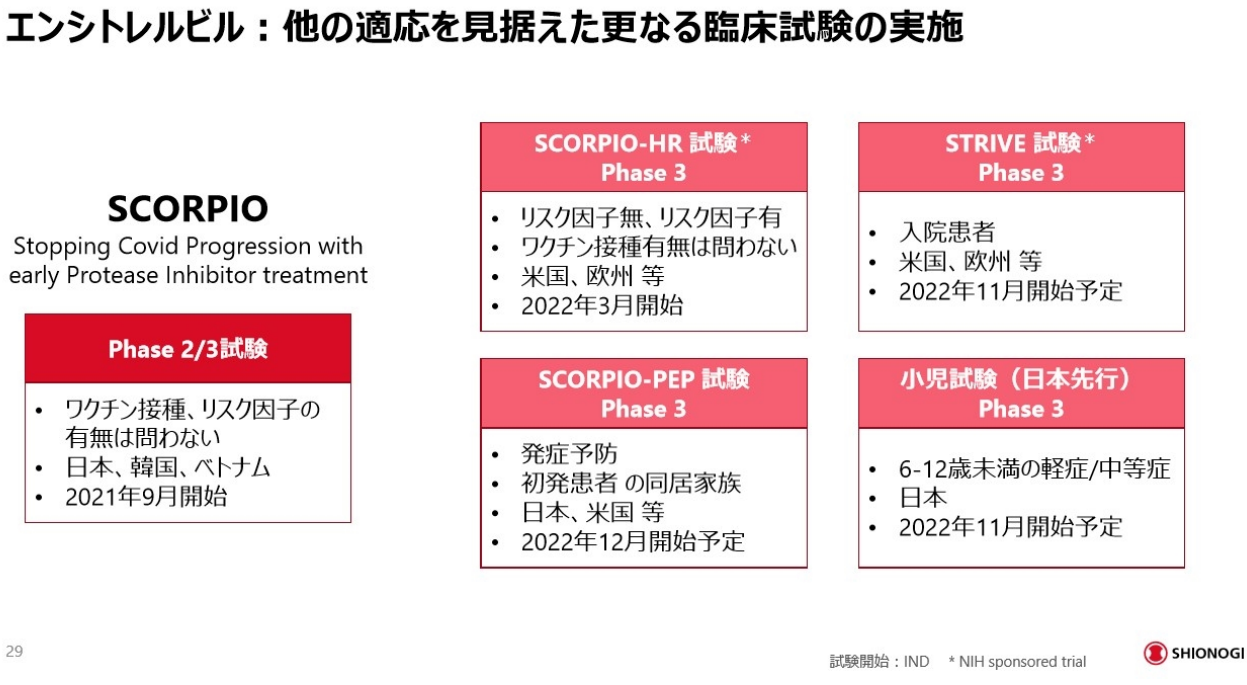
まず、有効性ですけれども、繰り返しになりますけれども、5 症状が消失するまでの時間をプラセボに比較いたしまして、有意に短縮いたしました。さらには、12 症状、全身症状を含めて 12 個の症状、さらには味覚、嗅覚異常を含めた 14 症状、全てレコーディングさせていただいております。

今回、プライマリーと設定した 5 症状の結果についてお示しさせていただきましたけれども、こちら 12 症状、あるいは 14 症状においても、罹病期間の短縮傾向、あるいは短縮という結果が確認されておりまして、症状の種別によらず、一定の治療効果が確認できたという結果でございます。さらには、抗ウイルス効果については、先ほどお話しさせていただいたとおりです。

ただし、発症から 120 時間以内の全体集団においては、数値上は短縮の傾向、短縮は認められましたけれども、いずれも P 値は 0.05 以上という結果でございました。

安全性ですけれども、重篤な副作用、死亡例の報告はなく、これまでの Phase 2a、2b 試験と同様の良好な忍容性、安全性が確認されました。

主な副作用ですけれども、高頻度に認められたものにつきましては、HDL コレステロールが減少する、あるいは、血中トリグリセリドが上昇するものが一過性に起こるということは、Phase 2 part においても確認されているもので、自覚症状なく、服薬をやめていただいたら速やかにパラメータは元に戻るということですので、いずれも忍容性上は問題ない変化と解釈しております。



引き続きまして、今後の臨床試験についてお話しさせていただきます。

先ほどお話しさせていただいたのは左段、Phase 2/3 試験の Phase3 part です。日本、韓国、ベトナムのアジアを対象とした試験を実施させていただいております。

それに対して、右の左隅、SCORPIO-HR 試験という形で書かせていただいております。こちら、米国 NIH が全て資金提供して、グローバルの各国で実施しています。具体的にはリスク因子を持たない患者さんも、さらにはリスク因子を有する患者さんも、おおよそ 50:50 のパーセンテージで集積する計画で、既に試験は開始させていただきました。

その右段、STRIVE 試験と書かせていただいております。こちらも NIH が完全に資金提供いただきまして、さらには試験の実施自体も全て彼らが実施します。こちらは入院患者さんで、既存療法に比べて Add-on することで、本剤の抗ウイルス効果に基づいて、重症化からの改善、死亡率を低減することが期待できないかを検証する試験です。米国、欧州等のグローバルの各国、日本も含めて実施する予定で、今、プロトコルの最終段階という状況でございます。

下段、行かせていただきます。PEP、Post-Exposure Prophylaxis ですので、曝露後予防、具体的にはご家族が感染された、同居家族で濃厚接触された方が服薬されることで発症することを抑制するような予防試験でございます。日本、米国等で、この冬開始する予定で準備を進めさせていただいております。

さらには右下、小児試験ですけれども、こちらグローバルでも実施いたしますけれども、日本で先行して小児開発を進めさせていただきたいと考えております。具体的には、6 歳から 12 歳の軽症患者さん、入院を必要としない患者さんを対象として、この冬に実施する予定で準備を進めさせていただいております。

エンシトレルビル：SCORPIO-HR試験 - 試験デザイン -

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
対象	入院を伴わないSRAS-CoV-2感染患者（HR：50 %、OwH：50%）
主要目的	プラセボに対するエンシトレルビルのCOVID-19への有効性を比較し評価する
主要評価項目	COVID-19症状が消失*するまでの時間
副次評価項目	・ Day4時点のウイルスRNA変化量 ・ COVID-19が原因の入院率、あらゆる原因による死亡率
投与群	エンシトレルビル 125mg群、 プラセボ群
用法用量	1日1回、5日間 経口投与
目標症例数	1,490例

- HR：ハイリスク患者（登録症例数全体の50%）
  - ワクチン接種の有無は問わない
  - 年齢65歳以上
  - 年齢18歳以上65歳未満
  - 肥満 (BMI 30超)
  - 糖尿病、高血圧、心血管疾患、慢性肺疾患
- OwH：Otherwise-Healthy患者（登録症例数全体の50%）
  - ワクチン接種の有無は問わない
  - ハイリスク因子を持たない年齢18歳以上65歳未満

30

* 症状消失状態の持続：4日以上 ** body mass index [体重(kg)]÷[身長(m)の2乗]

SHIONOGI

それぞれの試験や少しデータについてもご紹介させていただきます。まず、HR 試験の試験デザインでございます。

こちら、アジア試験を実施したもののグローバル版という形ですけれども、プロトコルも非常に似てございます。

主要評価項目につきましては、症状が消失するまでの時間を、副次評価として、ウイルス RNA の変化量、または入院率、死亡率を評価します。グローバルでおおよそ 1,500 例を集めるということで、ハイリスクの患者さん、さらにはリスク因子を持たない患者さん、ワクチン接種の有無を問わず、グローバルの各国でその有効性を評価させていただく試験で、既に開始して登録も進んでございます。

エンシトレルビル：小児開発プラン

- 12-18歳未満はPhase 2/3試験結果をもとに日米欧の適応取得を検討
- 6-12歳未満を対象とした小児対象試験を日本で先行実施
- 0-12歳未満を対象とした小児対象試験をグローバルで別途実施

対象年齢	日本		Global	
	臨床試験	製剤	臨床試験	製剤
12-18歳未満	Phase 2/3試験 (実施中)	錠剤	Phase 2/3試験 (実施中)	錠剤
6-12歳未満	Phase 3 小児対象試験 (準備中)	錠剤 (検討中)	Global Phase 3試験 (計画中)	顆粒製剤 (検討中)
0-6歳未満	Global Phase 3試験 (計画中)	顆粒製剤 (検討中)		

31

SHIONOGI

小児開発プランでございます。

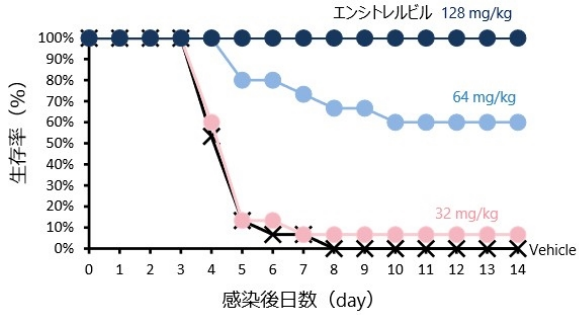
先ほど少しお話しさせていただきましたけれども、既に 12 歳以上の青少年、青年期につきましては、先ほどの Phase2/3 試験の Phase 3 part で症例の組み入れを行わせていただきました。

日本においては、6 歳から 12 歳の学童期を対象として、少し小さめの錠剤を服用いただけるように準備させていただいていますので、そうした新しいストレングスの錠剤での有効性、あるいは、忍容性を確認させていただくべく試験準備を進めさせていただいております。

さらには、錠剤を服用できない患者さんもたくさんおられます。6 歳未満の患者さん向けに、顆粒の製剤も現在準備させていただいておりまして、準備でき次第、グローバルの各国でも顆粒を用いたグローバル開発の小児適応試験を実施する予定でございます。

エンシトレルビル：マウス感染モデルでの予防効果の推定

マウス感染モデルでの感染前の予防的投与による致死抑制効果
投薬条件：感染24時間前に投薬
投与経路：単回皮下投与



投与量 64 mg/kg以上（感染時血漿中濃度2.99 μg/mL）
で致死抑制効果が認められた

予防的にエンシトレルビルを投与することによりSARS-CoV-2感染マウスの生存率が改善

ウイルスの増殖/拡散を抑え、早期の社会復帰へ貢献

32

SHIONOGI

引き続きまして、こちらは、あくまでも非臨床の、動物での実験結果でございます。抗ウイルス効果を有することで、いかに感染を予防できるかというところを検証する非臨床のデータでございます。

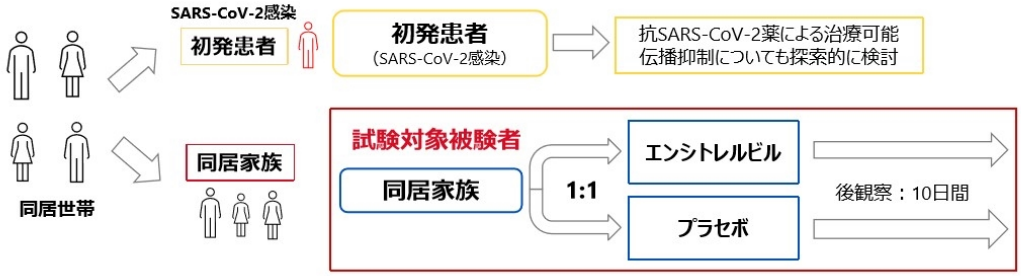
マウスに薬剤を単回皮下投与させていただいております。血中で持続する形の投与形態を取らせていただきました。皮下に植え込んだ薬剤が、低濃度ながら一定の血中濃度を示すことで、ウイルスを感染させても、感染が根付いて、ウイルスが増えて、そして動物が致死に至るというようなものをいかに抑制できるかを評価した試験でございます。

上の丸がエンシトレルビル、非臨床で 128mg/kg を投与させていただいて、100%の生存率が確認できております。下のバツにつきましては Vehicle 投与群です。

用量依存的に致死抑制効果が確認できておりますので、薬剤を投与することで、ウイルスの増殖を抑制し、そして濃厚接触者の発症抑制につながるのではないかということを期待できるような非臨床の動物モデルの結果でございます。

エンシトレルビル：Post Exposure Prophylaxis Study（PEP）デザイン概略

主要目的	プラセボと比較したエンシトレルビル投与開始10日間後の**COVID-19症状の発症抑制効果**を検証する
対象被験者	SARS-CoV-2感染症患者（初発患者）の**同居家族**
治験デザイン	無作為化、二重盲検、施設共同、並行群間、プラセボ対照試験
目標症例数／実施国	**2,040例（2群）日本、アメリカ、その他数か国を予定**



2023年度2Qでの症例集積完了を目指し、予防投与試験を準備中

33

SHIONOGI

次は臨床試験のデザインでございます。

左側に同居世帯という形で、人の絵を描かせていただきました。その中での初発患者、初めに感染された方につきましては、さまざまな治療薬がございますので、服薬いただきます。今回、対象とするのは、その同居家族でございます。一緒に病院に連れて来ていただきました親御さんですとか、ご家族の方、そうした方々を対象といたしまして、プラセボか本剤を服薬いただきます。本剤がプラセボに対して発症予防の効果をいかに有するかを、グローバルの各国で評価させていただく予定でございます。

非常にチャレンジングな試験ではございますが、抗ウイルス効果への期待ということで、非常にニーズも高い試験でございます。こうしたニーズの有するところには積極的に臨床試験を実施して、本剤の活用の可能性を検討させていただきたいと考えております。

以上が経口治療薬でございました。

S-268019（遺伝子組換えタンパクワクチン）：進捗サマリー

引き続きまして、組換えタンパクワクチンについてお話しさせていただきたいと思います。

こちら、進捗サマリーということで、一覧にして、さまざまな試験をお示しさせていただいております。

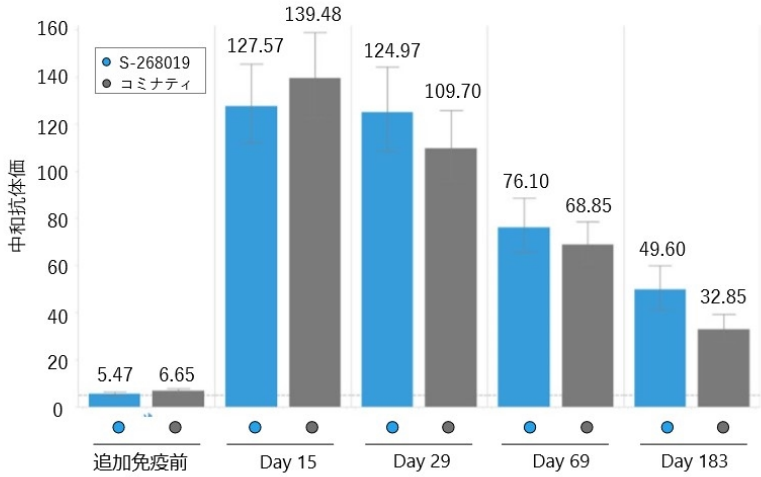
ご承知のとおり、Phase 1/2 試験ということで開始させていただきまして、Phase 2/3 試験、3,000 例を対象とした安全性、あるいは免疫原性の評価結果ですとか、さらにはブースティング投与、3 回目接種においての免疫原性の比較試験、そして中和抗体価を既存のワクチンと比較してどのような有効性のパラメータを有するのかというような、こうしたさまざまな、主だった申請のパッケージ試験の結果が出そろってまいりました。

そうした結果について、本日、一部ご紹介させていただきます。そして、今年中にこれらの結果に基づいて承認申請するということで準備を進めさせていただいております。

さらには、発症予防ということで、これはグローバルでの、ベトナムでのプラセボ対照の発症予防試験ですとか、国内での青年の対象試験、そして学童期の対象試験、そして高齢者の対象試験、さまざまな試験を実施させていただいております。こうしたデータについても結果が得られ次第、追加の適応申請という形で検討をさせていただいております。

S-268019：Phase 2/3追加免疫比較試験 - 接種後の中和抗体価 -

目的	S-268019を追加接種した時の免疫原性のコミナティ筋注に対する非劣性の検証
対象	コミナティ筋注2回接種後6ヵ月以上経過した20歳以上の成人
試験方法	対象者にS-268019またはコミナティ筋注を追加免疫として1回接種
目標症例数	204例



コミナティ筋注2回接種後のブースター投与において、
S-268019は持続性のある中和抗体価が得られることを確認

35

SHIONOGI

では、一部データについてご紹介させていただきます。まずブースティングの結果ですけれども、こちらは既に以前ご紹介させていただいた結果の再掲です。

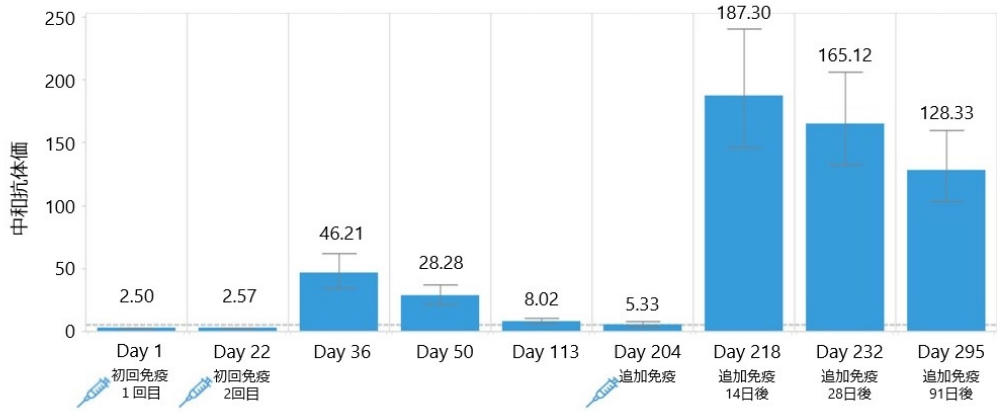
コミナティ筋注を 2 回接種した後、6 カ月以上経過した被験者さん、20 歳以上の成人を対象とした被験者さんで、3 回目の投与でいかに中和抗体価が誘導できるかを評価した試験でございます。

左側、グラフの追加免疫前の青とグレー、それぞれ 019 アームとコミナティアーム、ベースラインの値は、いずれも低い値で整っている状況でございます。こうした被験者さんに 204 例、おおよそ 100 例ずつブースティング投与を行いますと、Day 15、Day 29、Day 69、Day 183 と、経時的に、まずブースティングでのワクチンの中和抗体価の誘導が確認できて、さらに特筆すべき特徴といたしましては、青の減少が少し緩やかになっているような傾向が確認できるかと思います。

こちら、直接的な比較として、統計学的な観点での事前規定したエンドポイントではございませんが、こうした組換えタンパクワクチンの特性として、中和抗体価が長時間持続するようなプロファイルが期待できるんじゃないか、そんなところを思わせるようなデータでございます。

S-268019：Phase 1/2試験における初回免疫後と追加免疫後の中和抗体価

試験概要：20歳以上の成人を対象に、初回免疫としてS-268019を3週間間隔で2回接種した後、6ヶ月後に追加免疫としてS-268019を1回接種し、各時点の中和抗体価を測定



S-268019で初回免疫・追加免疫を行うことにより、持続性のある高い中和抗体価が得られることを確認

36

SHIONOGI

さらには 1 枚、次のスライドに行かせていただきます。こちらは、初回免疫と追加免疫での中和抗体価についてもまとめさせていただいております。

まず、初回免疫の段階では非常に値が低い状況ですけれども、1 回目の投与、そして 2 回目の投与を行いますと、Day 36、Day 50 で、一定の中和抗体価の誘導が確認できました。そして、追加免疫を行うことで、3 回目の投与、このように 187 という形で、Day 218、おおよそ 14 日後、そして 28 日後、91 日後という形で、経時的な変化を掲載させていただいております。

こちらにおいても高い免疫の誘導と、さらに持続が確認できるということで、一定のご納得いただけるようなワクチンのプロファイルをお出しできているのではないかと考えております。

S-268019：Phase 3中和抗体価比較試験 - 試験デザイン -

目的	成人および高齢者を対象に、SARS-CoV-2に対する免疫原性を指標として、 S-268019を2回筋注投与後のバキスゼブリア筋注に対する優越性を検証する
主要評価項目	2回接種後28日後のSARS-CoV-2中和抗体価 幾何平均値 (GMT)
重要な副次評価項目	2回接種後28日後のSARS-CoV-2中和抗体陽転率
試験デザイン	実薬対照、並行群間、二重盲検、多施設共同
対象	ワクチン未接種18歳以上の男女
目標症例数	1,000例　（500例：バキスゼブリア筋注、500例：S-268019）
投与	2回接種（Day1、Day29）

37

SHIONOGI

そうした中で、既存のワクチンと比較しての結果ですけれども、中和抗体価の比較試験でございます。

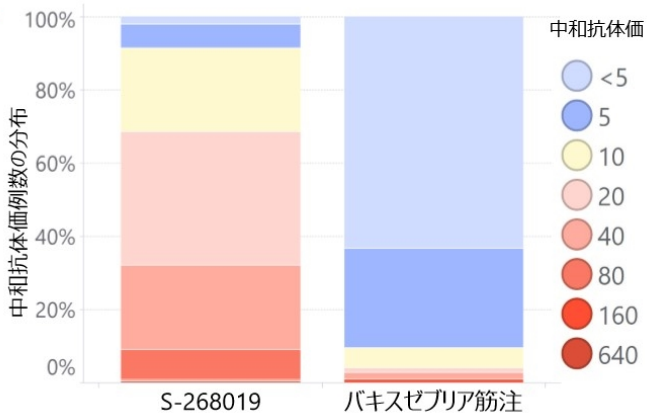
具体的には、こちらも初回投与、2 回目投与という条件で、いかに免疫原性を有するかを評価するということで、バキスゼブリアに対する優越性を検証する試験ということで実施させていただきました。ワクチン未接種の 18 歳以上の男女の成人被験者を対象とさせていただきまして、約 1,000 例（500 例、500 例）の比較試験でございます。

S-268019：Phase 3中和抗体価比較試験 - 2回目接種から28日後の中和抗体価 -

計画解析結果	S-268019	バキスゼブリア筋注
例数	497	514
幾何平均抗体価 (GMT)	19.92	-
95%信頼区間	(18.68, 21.23)	-
P値*	<0.0001	-

* バキスゼブリア筋注群に対するS-268019群のGMT比の検定結果

バキスゼブリア筋注群に比して、S-268019群の中和抗体価は統計的に有意に高いと解釈



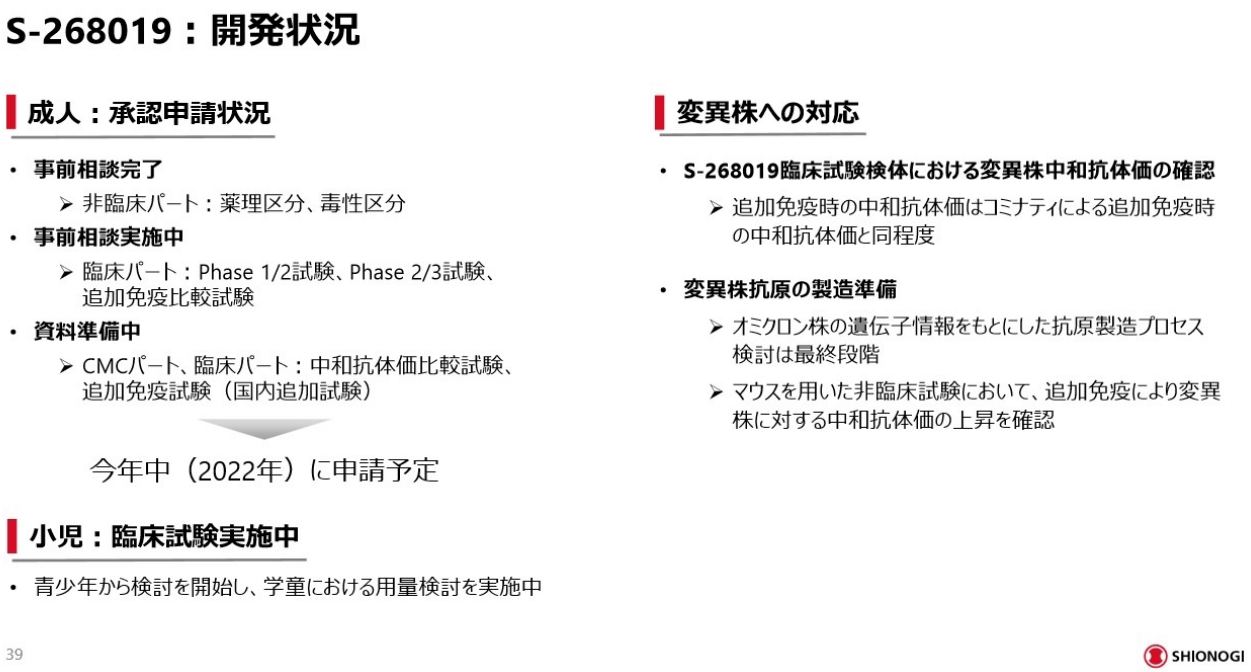
38

SHIONOGI

結果でございます。

この中和抗体価の、右側の分布のパーセンテージを見ていただければと思います。2 回目投与後の 28 日後の中和抗体の値ですけれども、右側がバキスゼブリア、左側が 019 という結果でございます。

青から順に、暖色が徐々にダークになっていくところですけれども、徐々に赤になるほど中和抗体価の誘導が高いとお分かりいただけるように色分けさせていただきました。見ていただきましたとおり、本剤を 2 回接種することで、非常に高い中和抗体価の誘導が確認できたということで、こうした結果からも既存のワクチンに勝るとも劣らない、中和抗体の誘導が確認できるという第 3 相試験も、結果として今回開示させていただきました。



最後に 1 枚、開発状況についてまとめさせていただきます。

先ほどもお話しさせていただきましたとおり、成人につきましては、こうした申請パッケージが出そろってまいりましたので、さまざまな事前相談を進めさせていただいております。

現在、CMC パートを含めての製造に関するようなデータ等も準備をさせていただいており、今年中に申請予定という形で計画させていただいております。小児につきましても、用量検討等を進めさせていただいております。

さらには、変異株の対応ですけれども、既存の mRNA ワクチン等では 2 価ワクチンということで、オミクロン対応のものもプラスしたようなワクチンが普及しておりますけれども、今回、019 については、野生型を対象とした設計で抗原を調整させていただいておりますが、一定の中和抗体活性はオミクロン株に対しても有するということは、現在既に確認できております。

とはいえ、いろいろと変わりゆく株、免疫原性を高めるという意味で、いろいろな変異株に関する抗原の調整も引き続き準備させていただいております。動物実験レベルですけれども、変異株に対する中和抗体価の上昇も確認できた、そうした新たな抗原も準備が整いつつあるという状況でございます。

以上、簡単ではございましたが、コロナ 2 品目についてお話しさせていただきました。

開発領域

疾患領域	プロジェクト	対象疾患	Stage	掲載ページ
感染症	**olorofim（F901318）**	侵襲性アスペルギルス症	グローバル：Phase 3	P.43-45
精神・神経・疼痛	**resiniferatoxin**	変形性膝関節症に伴う疼痛	グローバル：Phase 3	P.46-48
	シボピキサント（S-600918）	難治性・原因不明慢性咳嗽	グローバル：Phase 2	P.49-50
	zatolmilast（BPN14770）	①脆弱X症候群 ②アルツハイマー型認知症	①米国：Phase 2/3 ②米国：Phase 2、 日本：Phase 2	P.51-53
	zulanolone（S-812217）	うつ病・うつ状態	日本：Phase 3	P.54-60
新たな成長領域	**レダセムチド（S-005151）**	①栄養障害型表皮水疱症 ②急性期脳梗塞 ③変形性膝関節症 ④慢性肝疾患　⑤心筋症	①日本：追加試験実施中 ②グローバル：Phase 3試験準備中 ③④日本：医師主導治験実施中 ⑤日本：医師主導治験計画中	P.61-67
	S-309309	肥満症	米国：Phase 1	P.68-71
	S-531011	固形がん	日本・米国：Phase 1b/2	P.72-75
	S-770108	特発性肺線維症	日本：Phase 1	P.76-78

42

SHIONOGI

感染症、残り 1 品目、本日お持ちしたのは Olorofim でございます。簡単に、侵襲性のアスペルギルス症を対象として、新たに F2G 社からライセンスインした化合物ですけれども、こちらについて簡単に現状をお話しさせていただきます。

そして、精神・神経・疼痛ということで、いろいろなパイプラインについてお話しさせていただいた上で、新たな成長領域に関する複数品目についても、最新の状況についてお話しさせていただきます。

Olorofim［F901318］：プロファイル

適応疾患

- 治療選択肢が限られる侵襲性真菌感染症

製品特性

- 既存薬とは異なる新規作用機序の経口抗真菌薬

市場

- 有症者数：侵襲性アスペルギルス症の診断数は欧州・中国で数万人規模を想定
- アゾール系抗真菌薬治療の90日死亡率は20-30%*であり耐性も広がっている

アンメットニーズ

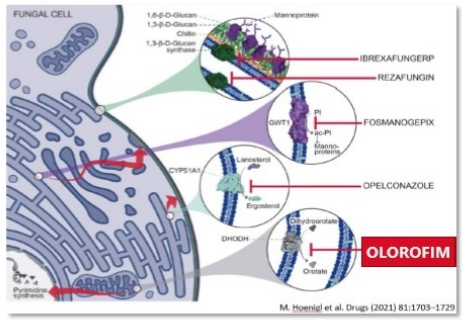
- 耐性や忍容性の問題で治療選択肢が限られる侵襲性アスペルギルス症における新たな新規作用機序の経口治療薬
- 希少真菌感染症患者に対する新たな治療選択肢

現況と今後の予定

- Global Phase 2b試験、Global Phase 3試験：実施中

作用機序

- 糸状菌におけるジヒドロオロト酸脱水素酵素の阻害剤
- 真菌の生育に必須なピリミジン合成経路の阻害により殺真菌活性を示す



43

* Lancet. 2016;387:760–769, N Engl J Med 2002; 347:408-415, Clin. Infect. Dis. 2010;50:1091–1100等

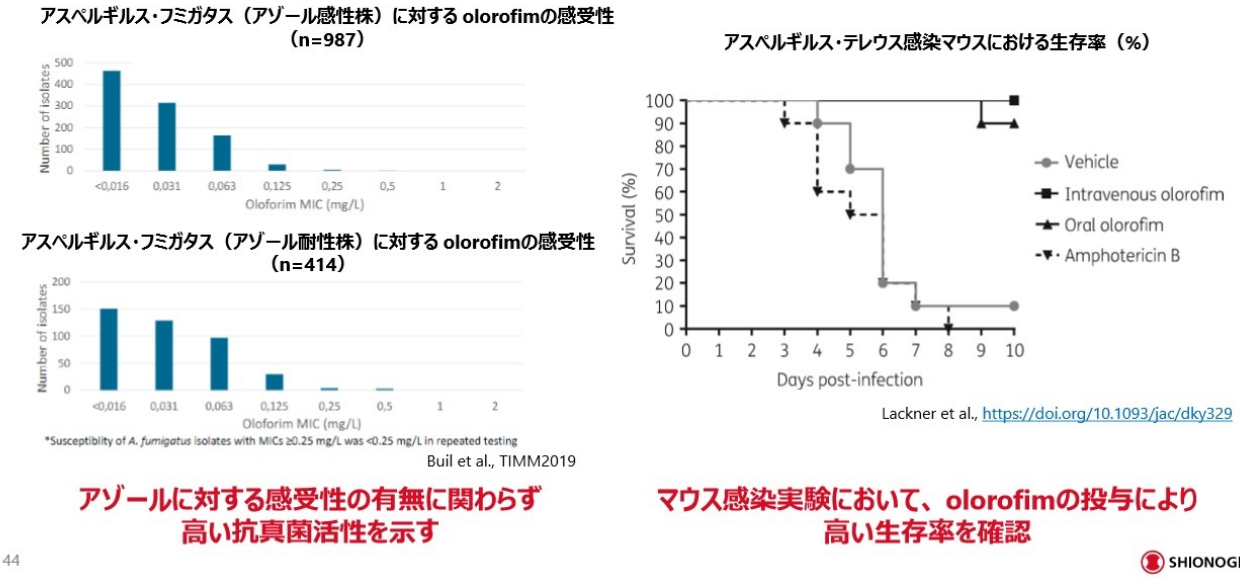
SHIONOGI

では、Olorofim でございます。

こちら、右下に少し細かい絵でございますけれども、Olorofim の作用機序をまとめさせていただいております。矢印の先にある部分は、ミトコンドリアでございます。ミトコンドリアの膜にございます酵素、具体的にはジヒドロオロト酸脱水素酵素と、オロト酸を合成する酵素でございます。その酵素を阻害することで、オロト酸、そしてピリミジン合成経路の阻害が働きますので、それによって殺真菌作用を有します。具体的には、この酵素、糸状菌特有の阻害を有することを確認しておりますので、糸状菌に対する強い抗真菌作用が期待できる薬剤でございます。

現在、さまざまな抗真菌剤がございますけれども、非常にユニークな mode of action で、まだまだアンメットメディカルニーズは高く、既存の抗真菌剤に対しても有効性の問題がある、耐性で問題があり使えない患者さん、さらには安全性の懸念で使えないような患者さん、さまざまおられますので、そうした患者さんに新たな治療の選択肢をお届けするということで、現在開発を進めさせていただいております。

Olorofim：アスペルギルスに対する感受性とマウス感染実験における生存率



非臨床のデータについて簡単にご紹介させていただきます。

左側が in vitro のデータでございます。Olorofim の感受性株、こちらアスペルギルス・フミガタスですけれども、アゾール感性株と、下段にはアゾールの耐性株のデータを、in vitro のデータをお示ししております。

見ていただきましたとおり、感性株であろうが、耐性株であろうが、どちらにおいても非常に高い抗真菌活性を維持していることが、グラフからも読み取りいただけるかと思います。耐性株によらず活性を維持する、新たな治療の選択肢でございます。

そして、in vivo の感染マウスの生存率の評価結果ですけれども、こちらもプラセボ投与、また、Amphotericin B の投与においては、改善できない致死抑制効果を本剤の経口投与、あるいは静脈内投与、それぞれのアームでの結果についてお示ししております。

経口の Olorofim で、ほぼ 100%に近い死亡率の改善を確認できたというような非臨床の結果でございます。

Olorofim：実施試験の概略

FORMULA-OLS（Phase 2b試験）

治療選択肢のない患者におけるサルベージ試験

- 試験名：適切な治療法がない患者におけるLomentospora prolificans、Scedosporium spp.、Aspergillus spp.や他の耐性菌による真菌感染症に対する多施設共同オープンラベル試験（NCT03583164）
- 目標症例数：200例
- 実施国：米国、欧州、APAC

OASIS（Phase 3試験）

アゾールを選択し難い時の標準治療との比較試験

- 試験名：標準療法へ切り替える治療を対照にしたAspergillus spp. 感染症に対する多施設共同無作為化評価者盲検試験（NCT05101187）
- 目標症例数：225例
- 実施国：北米、南米、欧州、APAC

治療選択肢が限られる侵襲性真菌感染症治療薬としての開発をF2G社と共同で実施

45

SHIONOGI

こうした非臨床のデータに基づきまして、臨床での開発ということで、まずは Phase 2b 試験、具体的にはサルベージですね。既存の治療の選択肢のない患者さんへの最後の治療薬の提供ということで、オープンラベルではございますけれども、さまざまな耐性株を対象とした患者さんで 200 例を目標症例として、グローバルで実施している試験でございます。

こちらの中間のデータからも、非常にエンカレッジングなデータが得られたことからも、Phase3 試験を開始させていただいております。こちら、日本も症例集積を行う予定で、現時点では準備させていただいております。

グローバルの他施設共同のブラインド試験ですけれども、標準療法へ切り替える治療が standard of care です。そちらを対象として、今回の Olorofim の有効性を比較して検証するという盲検試験でございます。

F2G 社と共同で、こうした Phase 2b 試験、そして Phase 3 試験をグローバルで展開していきながら、アジア各国、さらには日本も含めて、新たな治療の選択肢をお届けすべく開発を進めさせていただいております。

Resiniferatoxin ：プロファイル

適応疾患

- 変形性膝関節症
  ⇒ 既存薬では十分な除痛が得られない変形性膝関節症に伴う中等度～重度の疼痛

製品特性

- 平均半年に一回の膝関節内投与で痛みを軽減し、機能改善が期待できる注射剤

市場

- 有症者数：2,500万人（国内）
- 市場規模：700億円以上（国内）

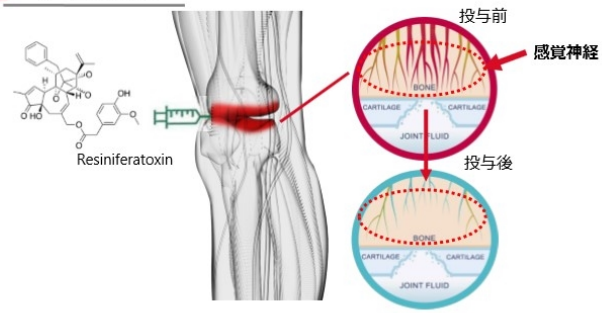
アンメットニーズ

- 効果不十分、もしくは効果持続時間が短いことが既存薬の課題であり、痛みを長期間コントロールできる薬剤が求められている
- 運動療法の補助薬として鎮痛効果の強い薬剤が求められている

現況と今後の予定

- 米欧でのGlobal Phase 3 試験を実施中、日本でも2022年内にエントリーを開始予定

作用機序



1. Resiniferatoxinが膝表面に投射する感覚神経上のTRPV1*に作用
2. 強い脱感作を起こし、感覚神経が膝から退縮（痛みが抑制）

* Transient Receptor Potential Vanilloid 1

SHIONOGI

46

引き続きまして、こちらも新たなアセットでございます。

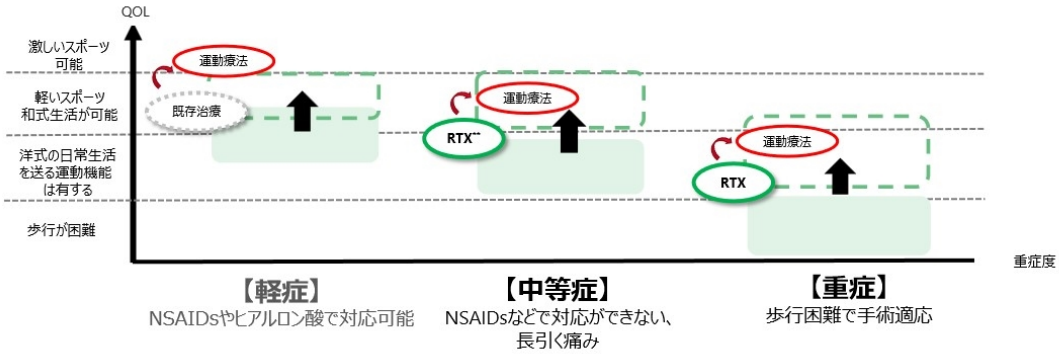
こちらも既にリリースさせていただいておりますけれども、Resiniferatoxin ということで、こちらも新たな化合物ですので、mode of action 等、簡単にお話しさせていただきます。

この膝は変形性の膝関節症です。慢性疾患で、非常に多くの患者さんが苦しまれる病気でございますけれども。やはり、痛みが、非常にアンメットメディカルニーズが高く、既存の NSAIDs、あるいはヒアルロン酸、そうしたものでは取り除けないような痛みが続いておられる患者さんがたくさんおられます。

そうした患者さんに、注射器を膝に刺している絵がお分かりいただけるかと思います。具体的には、関節腔内に Resiniferatoxin を投与する。なぜ効くのかですけれども、こちら、感覚神経の TRPV1 に対して脱感作を起こすような化合物でございます。脱感作を起こして、麻痺をさせて痛みの神経を退縮させた状況で痛みを取ります。そして、その効果が今までのデータからも、半年に 1 回の投与で長期間持続できる可能性があるということで、慢性疾患の膝に対しての治療薬になり得るのではないかということで、今回開発を進めさせていただいております。

Resiniferatoxin ：提供できるバリュー

- 既存治療で効果不十分な患者に対して、新たな鎮痛薬としての選択肢を提供
- 1回の注射投与で平均6ヶ月痛みの軽減、機能改善を実現することで、患者さんのQOL*を改善
- 痛みの改善により、運動療法や筋力強化訓練などの他のアプローチの治療を推進



【軽症】 NSAIDsやヒアルロン酸で対応可能

【中等症】 NSAIDsなどで対応ができない、長引く痛み

【重症】 歩行困難で手術適応

中等症～重症の患者さんのQOLの改善、活動量の増加に貢献

47

* Quality of Life ** RTX : Resiniferatoxin

SHIONOGI

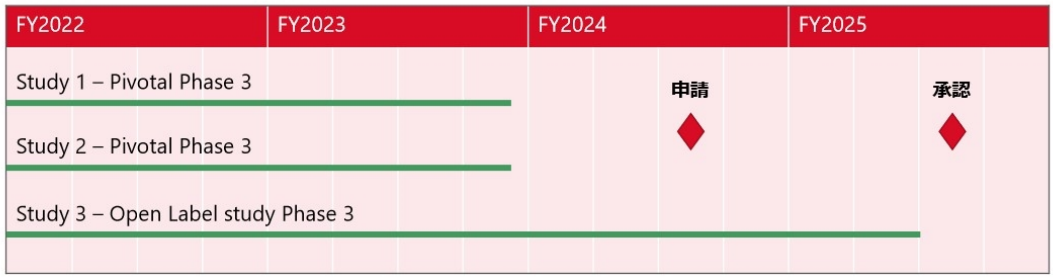
提供できるバリューとして、スライドにまとめさせていただいております。

軽症の患者さんは NSAIDs、またヒアルロン酸等で対応いただけます。既存の療法で対応して、一つ QOL が改善した状況で運動療法を加味して、実際に回復していくというような、そういう形で、膝の関節での治療薬、鎮痛薬がご提供されていますけれども、弊社の薬剤の対象といたしましては、中等症、そして重症の患者さんでございます。

下段の、日常の運動機能を送る、あるいは歩行が困難という方に Resiniferatoxin を膝関節腔内に半年に 1 回投与いただくことで、実際に軽い運動はできる、あるいは日常の運動機能は有するというような、ワンステージ状態が改善されて、動けない状態から少しでも運動をして、QOL を高めて、動いたことで体の状態も良くなってということで、新たな治療のバリューをご提供できる可能性のある薬剤と考えております。

Resiniferatoxin ：今後の開発計画

- S-005151の変形性膝関節症適応の開発と合わせ、疼痛、軟骨再生という複数のアプローチから治療に貢献
- 2025年の国内での上市を予定



試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

2025年以降の国内売上の拡大に貢献しトップラインの成長を牽引する製品に

48

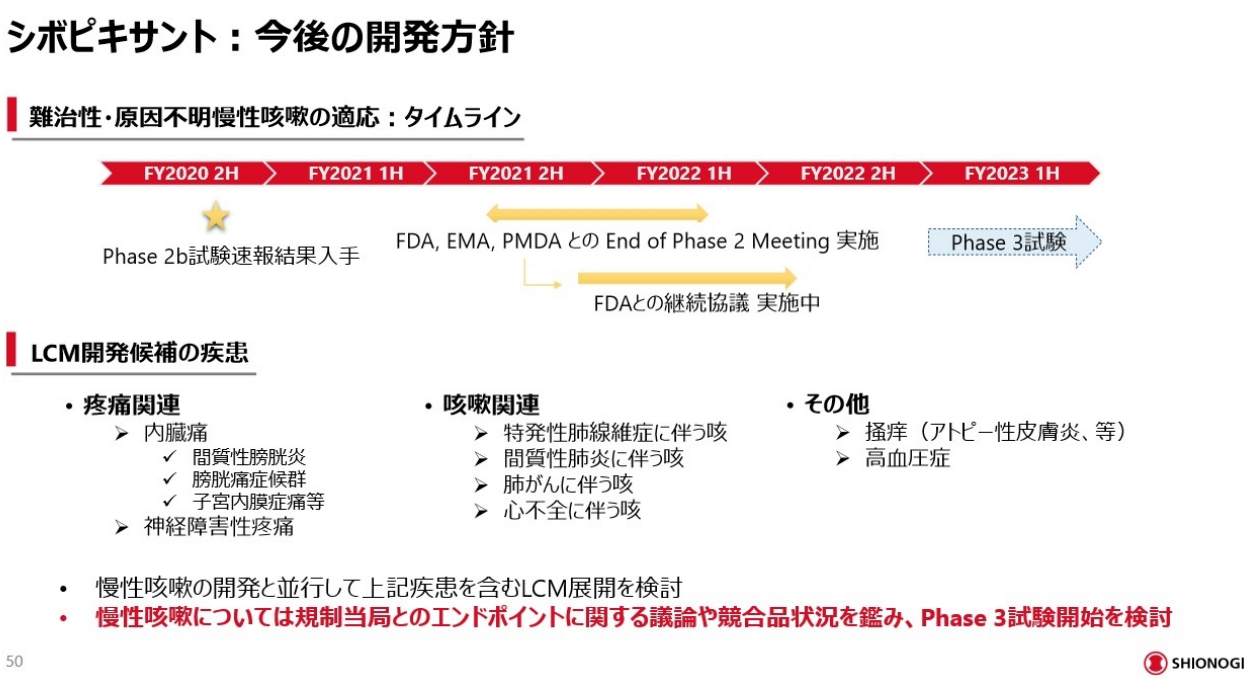
SHIONOGI

そうしたポテンシャルのある薬剤ですので、今後の開発計画ですけれども、Study 1、Study 2、Study 3 ということで、Pivotal のグローバル Phase 3 試験をダブルブラインドで 2 本、そしてオープンラベルのエクステンション試験のトータル 3 本の試験を実施させていただいております。こうしたデータに基づいて、2025 年に国内での上市を予定している状況でございます。

S-600918 のシボピキサントでございます。

こちら、難治性の原因不明の慢性咳嗽を対象として開発を進めております薬剤でございます。皆様よくご承知のとおり、作用機序につきましては、P2X3 の受容体の拮抗薬でございます。ATP-dependent な受容体でございまして、この左側のヘテロ三量体 、P2X2 と 3 のヘテロについては味覚に関するレセプターですけれども、そちらへの結合性よりは単一のレセプターである P2X3 に対しての親和性を高めた薬剤で、味覚異常のリスクを軽減し、咳のシグナルを止める、あるいは痛みを止めるような新たな治療選択肢として開発を進めている薬剤でございます。

現在、Phase 2b 試験が完了いたしまして、当局面談を実施している状況でございます。



簡単にタイムラインをお話しさせていただきます。

上段、慢性咳嗽でのタイムラインですけれども、ご承知のとおり Phase 2b の結果については、前回もお話しさせていただいたとおりでございます。こうした Phase 2b の結果に基づきまして、グローバルの各局と議論を進めさせていただいております。具体的には、FDA と継続協議を行っている最中でございますので、そうした状況も踏まえまして、最終的に第 3 相試験の実施について判断したいと考えております。

これが慢性咳嗽でのターゲットですけれども、さまざまな適応疾患への拡大の可能性もございますので、当然のことながら、痛み、さらには咳嗽関係でも、さまざまな他の咳を止めるような可能性、そして掻痒ですとか、高血圧、いろいろな適用の可能性も含めて、本剤のポテンシャルを見極めていくというような状況でございます。

Zatolmilast［BPN14770］：プロファイル

適応疾患

- 脆弱X症候群（FXS*1）／アルツハイマー型認知症（AD*2）

製品特性

- 安全性・忍容性（特に嘔気・嘔吐）に優れた器質変化を伴う認知機能改善薬

市場（FXS適応）

- 有症者数：脆弱X症候群患者は、1万人に1人程度
- 市場規模：$187MM（米国、18歳以上の男性対象として）

アンメットニーズ（FXS適応）

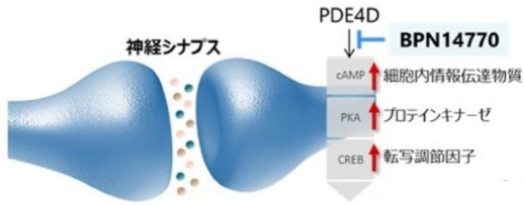
- 承認された薬剤がない
- 不安および認知機能改善のニーズが高く、患者と介護者のコミュニケーション向上につながる薬剤が求められている

現況と今後の予定

- FXS：米国Phase 2/3試験を実施中
- AD：今後の開発計画検討中

作用機序

- PDE4D*3アロステリック阻害剤
  （cAMP*4分解酵素ホスホジエステラーゼサブタイプPDE4）



1. 神経細胞でcAMPシグナルを増強し、神経機能遺伝子発現を促進
2. 神経・シナプス機能を亢進、認知機能・行動異常を改善

51

*1 Fragile X Syndrome *2 Alzheimer's disease *3 Phosphodiesterase 4D *4 cyclic adenosine 3,5-monophosphate

SHIONOGI

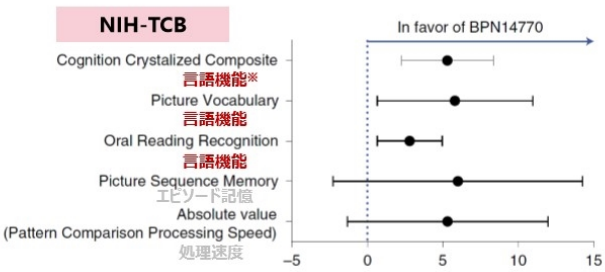
引き続きまして、BPN14770 でございます。

Zatolmilast の作用機序は PDE4D アロステリックインヒビターであり、現在、脆弱 X 症候群とアルツハイマー型認知症、二つの適用を対象として開発を進めさせていただいております。

BPN14770 は、PDE4D の阻害ですので、これを阻害することで細胞内での cAMP を増やしたり、プロテインキナーゼを増やしたり、さらにトランスクリプションファクターを増やすことで、神経の機能に関する遺伝子発現を調節し、神経保護に働く、そして認知機能を改善するのではないか、そうしたところを期待できるような、新たな治療の選択肢ということで、認知機能で苦しまれる患者様、脆弱 X 症候群、あるいはアルツハイマー型認知症という形で開発を進めさせていただいております。

Zatolmilast：米国FXS Phase 2試験（Tetra社実施）

対象患者	成人男性脆弱X症候群患者（18~45歳）
主な有効性評価項目	NIH Toolbox cognitive battery（NIH-TCB）（認知機能評価）
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、2期クロスオーバー（休薬期間なし）
症例数	30例
投与群/投与期間	BPN14770 25 mg 1日2回、プラセボ / 12週間



25mg 1日2回の12週間投与において、NIH-TCB*（言語機能）と介護者VAS（言語・日常生活機能）で有意な改善効果を示し、FXS患者に対して言語・日常機能に対する有効性が示された**

NIH-TCBを主要評価項目としたPhase 2b/3試験で有効性について検証（米国 NDA: 2024年中）

Berry-Kravis EM. et al., *Nat Med.* 2021 May;27 (5) : 862-870
※Cognitive Crystalized Composite: Oral Reading RecognitionとPicture Vocabularyから算出される複合指数

52

* National Institutes of Health Toolbox Cognitive Battery ** Visual Analogue Scale

SHIONOGI

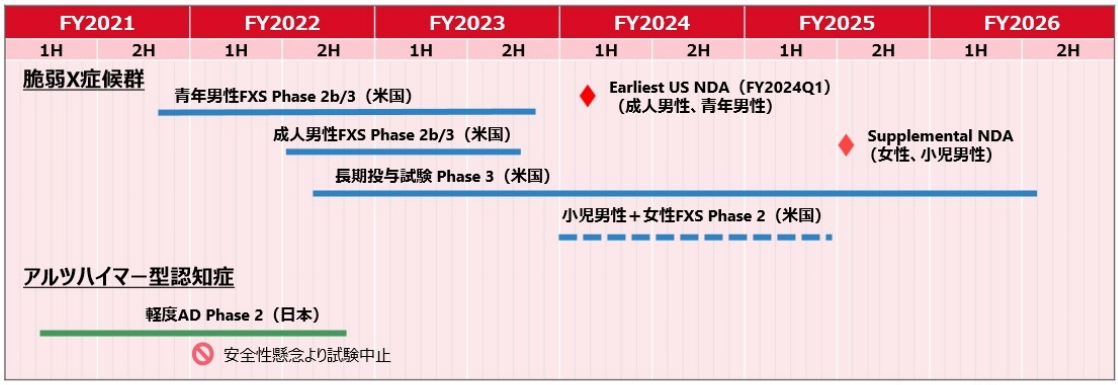
まず脆弱 X 症候群です。

こちら、遺伝病で、承認された薬剤がないということで、非常に期待される試験でございました。

Phase 2 試験で、Tetra 社が実施した試験の結果ですけれども、18 歳から 45 歳の成人の脆弱 X 症候群の男性患者さんを対象とした試験で、30 例の試験でございます。下段、NIH-TCB という言語機能等のエンドポイントですけれども、見ていただいたとおり、プラセボに対して有意に改善効果が、認知、言語機能について確認できております。

そして、介護者の VAS においても有意な改善効果をお示ししていないですけれども、エピソード記憶、そして処理速度も有効性のトレンドが見えており、こうしたデータに基づいて新たな唯一の治療の選択肢になり得るということで、米国を中心に、今現在、Phase 2b/3 という形で、グローバルの開発を進めさせていただいております。

Zatolmilast：開発スケジュール



試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

脆弱X症候群（FXS）

- 米国申請に向けて、青年男性FXS Phase 2/3試験、成人男性FXS Phase 2/3試験、継続投与試験試験を実施中
- 適応拡大に向けた小児男性＋女性FXS Phase 2試験、及びグローバル展開を検討・準備中

アルツハイマー型認知症（AD）

- AD開発の継続に向けて、国内AD Phase 2試験の結果を解析中

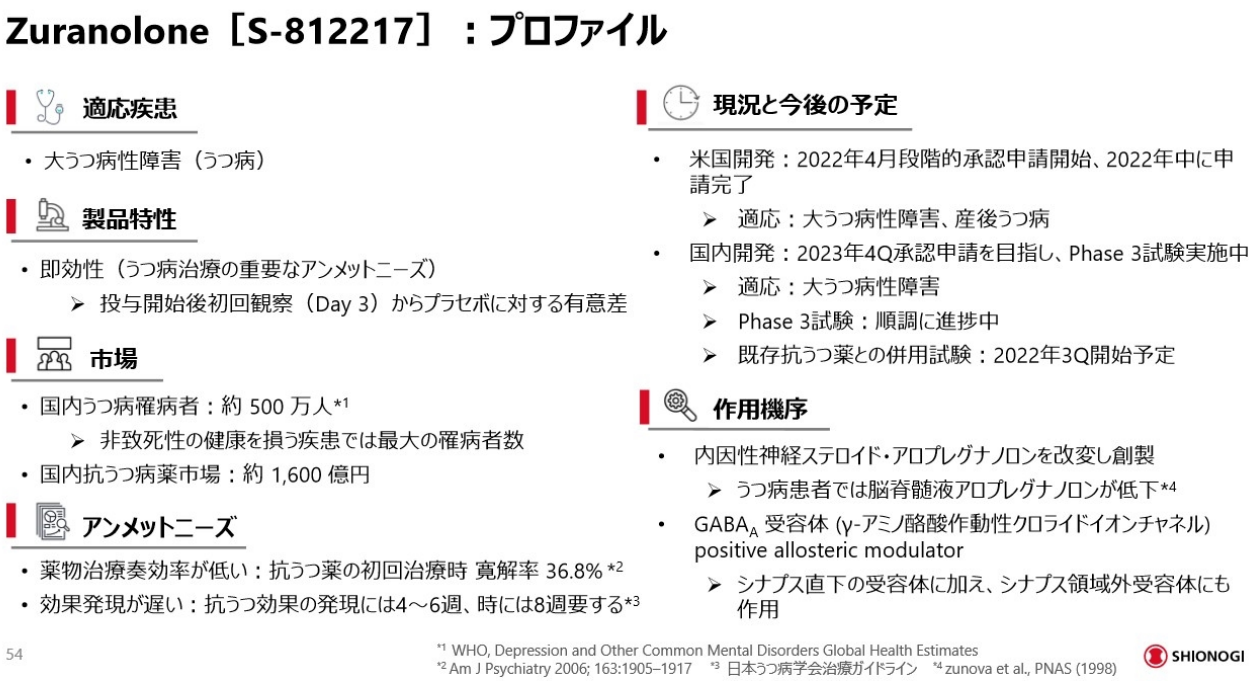
53

SHIONOGI

タイムラインの上段が脆弱 X 症候群で、下段がアルツハイマー型認知症でございます。

まず、脆弱 X 症候群ですけれども、米国での Phase 2b/3 の結果、さらには成人を対象とした Phase 2b/3 の結果を今、実施しているところでございます。そこから長期のエクステンションの Phase 3 part も計画しております。これらのデータに基づいて、最速の US での NDA のタイミングは 2024 年度ということで、成人と青年の男性を対象とした適用をまず取った上で、小児あるいは女性の患者様のデータも引き続き取得して、適用拡大を目指していくという状況でございます。

一方、軽症のアルツハイマーの試験に関しまして、日本で Phase 2 試験を実施させていただきましたけれども、報告させていただいておりますとおり、安全性の懸念で試験を中止しております。今後、アルツハイマーについてどのような開発を進めていくのかというところはデータに基づいて現在解析している状況でございます。



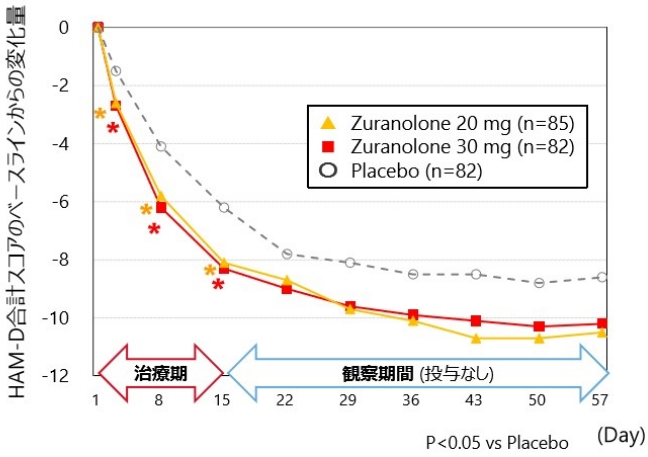
S-812217、Zuranolone でございます。こちらは Sage 社から導入いたしました、うつ病を対象とした薬剤でございます。

もう皆様、ご承知のとおり、GABA$_A$ の受容体に関するアロステリックなモジュレーターです。こうした作用機序を有しているため、既存のうつ病にはない、極めて高い即効性を有するような、うつ病の改善効果が期待できるのではないかということで、現在グローバルで Sage 社が、日本においては SHIONOGI が開発を進めている状況でございます。

現状と今後の予定を右上に書かせていただいております。まず、米国開発ですけれども、大うつ病性の障害、そして産後うつ、こちらは後ほどデータをご紹介いたしますが、この二つの適用という形で、2022 年中に申請を完了する予定でございます。

それに対して国内開発ですけれども、大うつ病性障害につきまして、既存単剤治療、あるいは既存抗うつ薬との併用試験を現在実施中、計画中でございます。こちらの状況について本日お話しさせていただきたいと思います。

Zuranolone：国内Phase 2試験



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、Day 3（初回観察）から Day 15（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、Day 8およびDay 15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**

  - Day 15以降Day 57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

55

* HAM-D：Hamilton Depression Rating Scale（ハミルトンうつ病評価尺度） ** HAM-D合計スコアがベースラインから50%以上改善した症例の割合

SHIONOGI

こちらは再掲でございます。Phase 2 試験の国内の Zuranolone の評価結果でございます。

本剤の特徴といたしましては、単剤治療においても速やかに症状の改善効果が確認できており、HAM-D という、ハミルトンうつ病の評価スケール、ベースラインからの変化量をグラフ上にプロットさせていただいております。20 ミリ、30 ミリ、どちらの投与量でも、飲み始めて 2 週間のうちの Day 8 の時点、それよりも早い時点でも有意差がついているところをご確認いただけるかと思います。

即効性を有するような症状の改善効果、そして 2 週間での経口投与を終えられた後も、そのプラセボとの差がそのままパラレルに維持されているところもご確認いただけるかと思います。こうした Phase 2 の結果に基づいて、当然のことながら安全性も忍容性も確認しているということも含めて、本剤、Phase 3 の part を進めさせていただいております。

Zuranolone：特徴･開発戦略

強み：即効性（うつ病治療の重要なアンメットニーズ）

- **「既存薬では6～8週間の治療が必要な薬効」を2週間で達成**
- 治療開始後速やかな症状改善はその後の治療経過が良好であり*、臨床的意義は大きい

使いやすさ：加療必要時のみ2週間投与で利便性にも寄与

- 用量調節不要、2週間で効果判定、**高いアドヒアランス**が期待

開発戦略：「うつ病における急性期治療**の主要な薬剤」を目指す

- 治療コンセプト：初発･再燃･再発を問わず治療介入が必要なうつ病患者さんに対し、短期間でうつ症状を改善、寛解に導く
- 本剤が抗うつ薬治療のファーストラインからセカンドライン、サードラインまでを広くカバー
  - ➢ 以下の条件での有効性･安全性を評価する臨床試験を実施
    - ✓ 初発うつ病患者さんへの単剤治療
    - ✓ 抗うつ薬単剤治療効果不十分患者さんへの抗うつ薬との併用治療

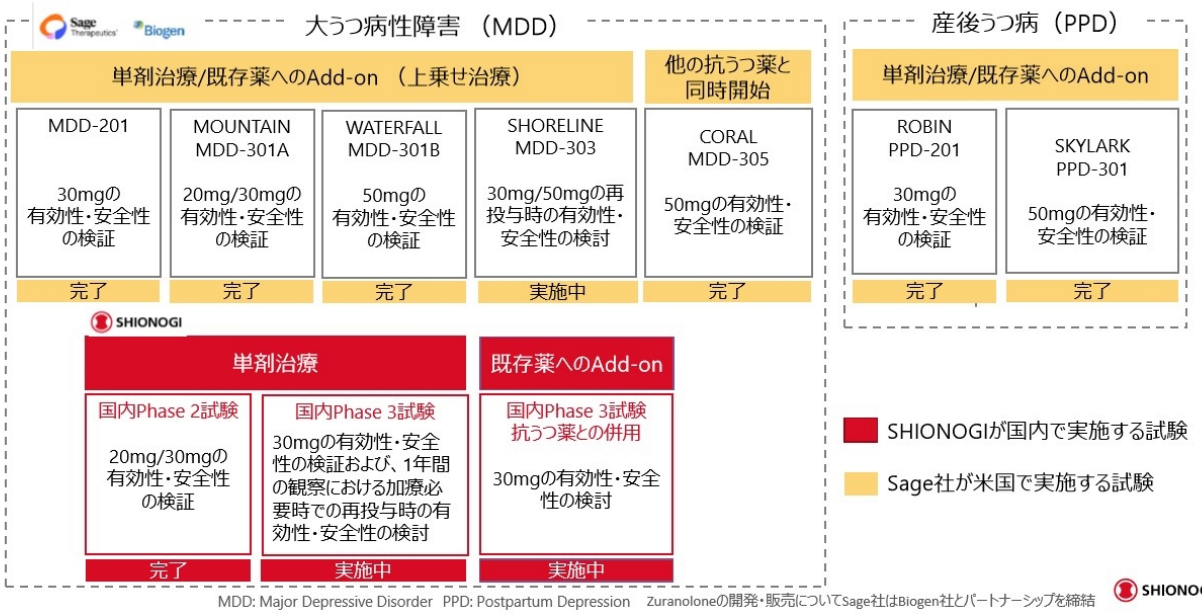
56

* J Clin Psychiatry 2009; 70(3):344-353
** うつ病の急性期：うつ病診断後の治療導入から寛解 (うつ症状の消失) まで (出典：うつ病治療ガイドライン、うつ病診療の要点-10)

SHIONOGI

本剤の特徴ですけれども、お話しさせていただいたとおり、即効性でございます。既存薬では 6 週間、8 週間の治療が必要というところを 2 週間で達成し、そして速やかに効果を発揮するというところです。そして、用量調節も不要で、高いアドヒアランスが期待できるのではないか、急性期治療の新たな治療の選択肢になり得るのではないかということで開発させていただいております。

Zuranolone：臨床試験プログラム



57

MDD: Major Depressive Disorder PPD: Postpartum Depression Zuranoloneの開発･販売についてSage社はBiogen社とパートナーシップを締結

SHIONOGI

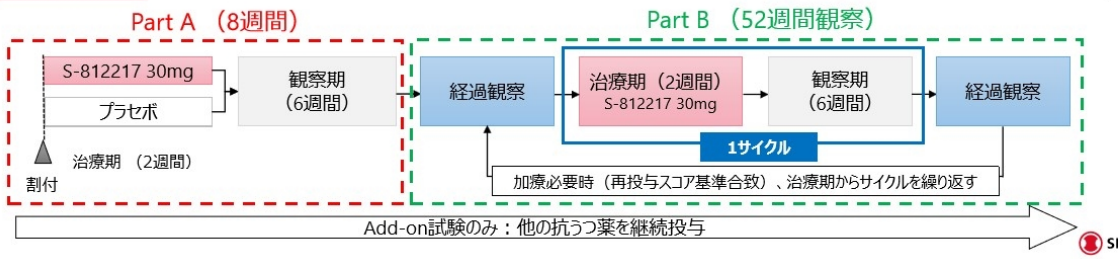
少しビジーではございますが、上段の黄色で示しておりますのが、Sage 社が実施しております様々な試験、そして下段は SHIONOGI が実施している試験の特徴でございます。

Sage 社は大うつ病性障害である MDD と、産後うつの患者さんを対象とした試験で、それぞれ単剤治療、Add-on の上乗せ治療、そして同時投与、さまざまな形で試験を実施して、Phase 3 まで終えている状況でございます。

こうした結果に基づいて、弊社といたしましては、MDD の患者さんを対象として、単剤治療、そして Add-on 治療の試験を実施中でございます。その試験デザインについて、下段にお示しいたします。

Zuranolone：国内 Phase 3試験 - 試験デザイン -

	Phase 3検証試験	Phase 3 Add-on試験
対象	中等症から重症の大うつ病性障害患者	他の抗うつ薬治療中の大うつ病性障害患者
目的	[Part A] zuranoloneのプラセボに対する優越性の検討 [Part B] 加療必要時再投与の安全性、忍容性の検討	他の抗うつ薬へのzuranolone上乗せ投与時の以下を検討 [Part A] プラセボに対する有効性 [Part B] 加療必要時再投与の安全性、忍容性
治験デザイン	[Part A] 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 [Part B] 多施設共同、オープンラベル	
投与群	zuranolone 30mg群、プラセボ群	
目標症例数	各群200例、合計400例	各群50例、合計100例
投与方法・投与期間	1日1回14日間　夕食後 経口投与	



SHIONOGI

左側に Phase 3 の検証試験、こちらは単剤治療でございます。右側に Add-on 試験の試験デザインをお示ししております。

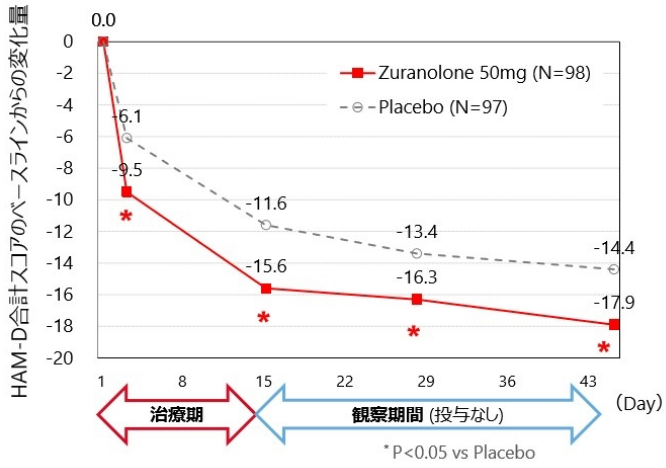
左側は単剤の治療効果をプラセボに対して優越性を確認する Phase 2 試験と同様の試験デザインでございます。プラセボに対して 2 週間投与で、症状の HAM-D スコアの減少を確認するという試験でございます。

さらには、この下段に図式させていただいております、赤の点線が Part A でございまして、2 週間投与して、6 週間の観察期、こちら 1 サイクル 8 週間で、そこでいったん観察を行いまして、症状

が悪化された患者様には 2 回目の投与、そして 3 回目の投与ということで、加療時、再燃時、必要時に繰り返し投与を行うという形の試験デザインで計画させていただいております。

各群 200 例の合計 400 例の試験が検証試験でございます。それに対して、Phase 3 の Add-on 試験につきましては、こちらは統計学的に優越性を検証するというわけではございませんが、やはり既存薬を使っておられる患者さんがございますので、既存薬を使われている方に、本剤を上乗せ投与したときの有効性や安全性についてのデータを取得することを目的として、試験を実施させていただいております。

Zuranolone：米国産後うつPhase 3試験 （SKYLARK、PPD-301）速報



有効性

- **主要及び副次評価項目を達成**
  - HAM-D合計スコアのベースラインからの変化量において、Day 3（初回観察）から Day 45（投与終了4週後）までプラセボに対する有意な改善.
  - 主要評価項目（Day 15）を達成
    - ✓ **「即効性」「治療効果の持続」を確認**
- 臨床全般重症度（CGI-S*）は、Day 15（投与終了時）においてプラセボに対する有意な改善

安全性

- **本剤の安全性を確認**
  - 50mg投与時の忍容性は良好であり、新たな懸念は見られず

59

* CGI-S：Clinical Global Impression –Severity

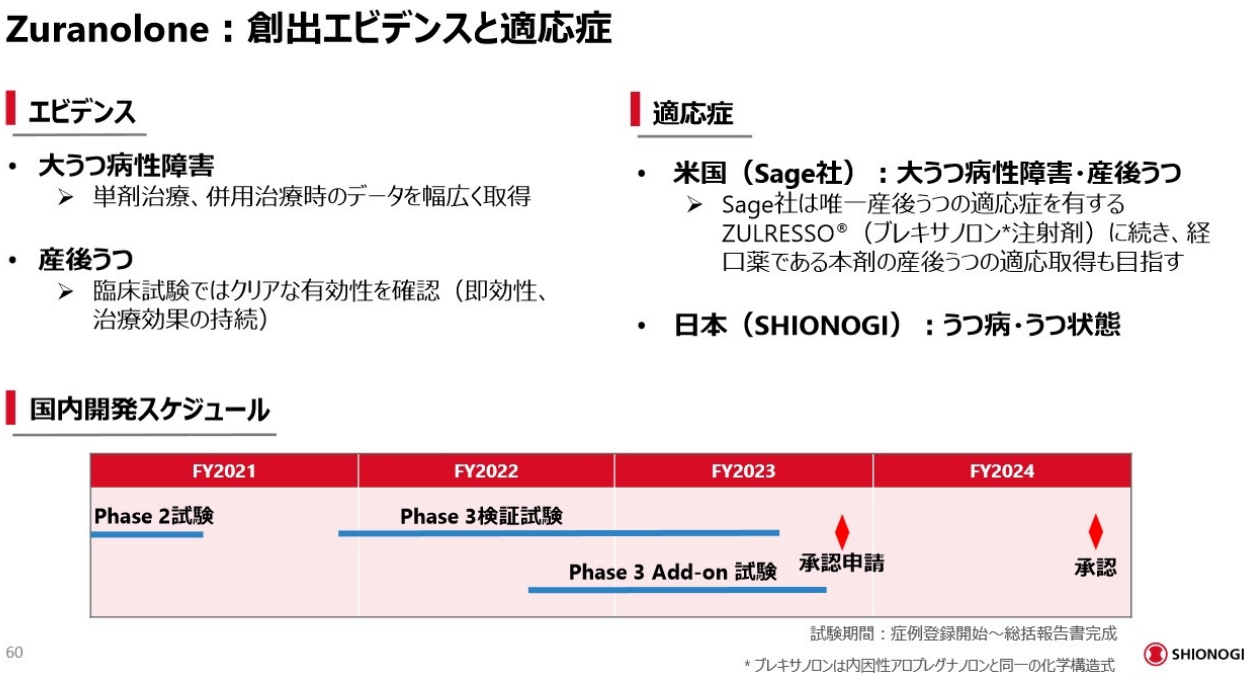
SHIONOGI

先ほどの試験は、MDD、大うつ病に対する試験ですけれども、こちらは投与量も異なりますけれども、Sage 社が実施いたしました産後うつという患者様への対象とした試験でございます。

弊社の Phase 2 試験と同じ推移、すなわち、治療期において速やかな症状の低下、そして、観察期間がそれを休薬投与なしにおいても症状の改善が維持されているという結果でございました。

コロナ禍ということもございまして、精神疾患、うつ病などたくさんの患者様、がおられるかと存じます。そうした中で、産後うつについて、初めて産後ということでの経験ですので、単剤で速やかに効果を有することで、育児等も含めて、新たな生活をご提供できる可能性があるということでございます。

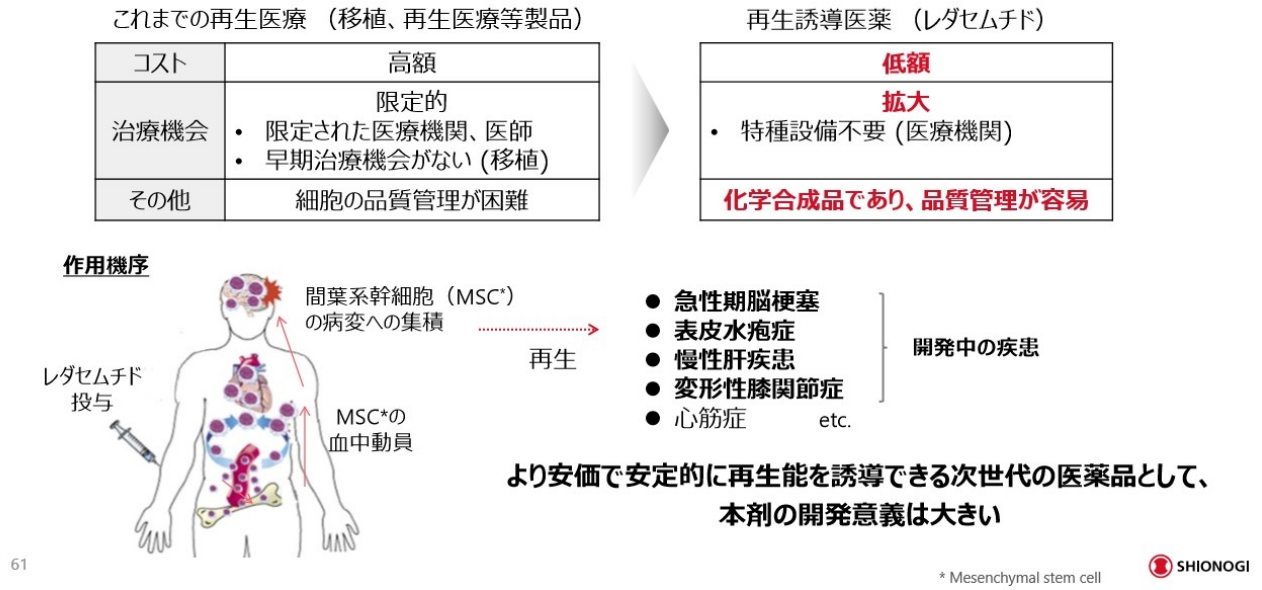
米国においては、産後うつは適応症がまた別のカテゴリーにされていますので、大うつと産後うつ、どちらもそれぞれ申請していくというのが Sage 社の申請の戦略でございますけれども、日本においては、一つのパッケージの中で含有されてございますので、産後うつという形で切り離した適用というよりは、新たな単剤治療でも有効性を有する、即効性のある薬剤で、新たな選択肢をお届けしたいということで、開発を進めさせていただいております。



エビデンス、大うつ病と産後うつ、こうしたデータに基づいて、現在 Phase 3 の検証パート、そして Add-on 試験を実施中で、FY2023 年度末に承認申請する予定で、準備を進めさせていただいております。

以上が Zuranolone、S-812217 の結果でございます。

レダセムチド［S-005151］：再生医療の課題と開発意義



引き続きまして、S-005151、レダセムチドでございます。

まずイントロダクションといたしまして、再生医療に関する課題、それに対して弊社のレダセムチドがお届けできる可能性のあるバリューをまとめさせていただいております。

ご承知のとおり、いろいろな移植ですとか再生医薬品がございます。ただ、どうしてもコストが高額になる。そして、症状が発症してから準備するということで、早期治療をなかなかご提供できない。そうした懸念ですとか、あるいは細胞の品質管理など、さまざまな課題がございます。

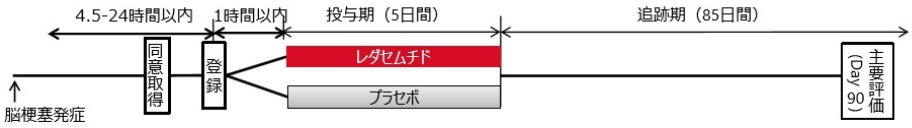
それに対して弊社のレダセムチドですけれども、化学合成することでご提供できるものですので、既存の再生医療と比べて比較的安価にお届けできる可能性がございます。そうした中で、レダセムチドを投与すると、間葉系の細胞が血中に動員されて、必要なところにデリバリーされて再生を促すという作用機序を有する薬剤です。

右にはリストアップさせていただきました急性期の脳梗塞ですとか、表皮水泡症、表皮を新しく作るような使い方、そして慢性の肝疾患ですとか、変形性の膝関節症。先ほど Resiniferatoxin について、膝の関節腔内への投与というお話をさせていただきましが、こうしたさまざまな膝に対する疾患においても再生、そして痛みを取る、いろいろなパイプラインをお届けしたいということで、開

発を進めさせていただいております。本日は、こうした中のいくつかの疾患についての現状をお話しさせていただきます。

レダセムチド：急性期脳梗塞Phase 2試験概要

治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
主要目的	**急性期脳梗塞患者**に対するレダセムチドの有効性・安全性の検討
対象患者	• 60歳以上 85歳未満で、発症から4.5-25時間以内に投与可能 • 発症前のmRSが0又は1（まったく症候がない、症候はあっても明らかな障害はない） • 血管内再開通療法（t-PA*治療、血管内治療）ができない
投与群・症例数	• レダセムチド （1.5 mg/kg）群 ：75例 • プラセボ群 ：75例 合計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日後の概括予後評価尺度 modified Rankin Scale（mRS）**
副次評価項目	有害事象の有無及び発現頻度、NIHSS**、Barthel Index（BI）***、退院までの日数、QOL評価
実施国	日本
期間	2019年4月 ～ 2021年12月



* Tissue plasminogen activator:血栓溶解薬として脳梗塞の治療に使われる
** National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）：脳卒中神経学的重症度の評価尺度（合計42点、点数が高いほど重症であることを表す）
*** Barthel Index （BI）：食事、入浴、トイレ等の日常生活動作 の評価尺度（合計100点 、点数が高いほど自立していることを表し完全自立の目安は95点）

62

SHIONOGI

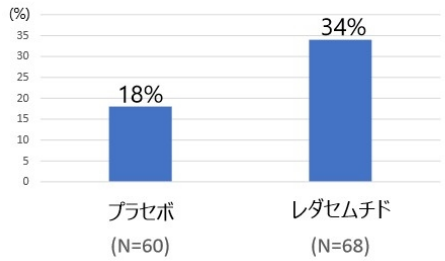
まず、急性期の脳梗塞の Phase 2 試験の概要でございます。

こちらはプレスリリースで結果をお話しさせていただいておりますけれども、改めて結果を一部お持ちいたしました。試験の概要ですけれども、血管内の再開通の療法、血管内の血栓の療法等の処置ができない患者様を対象として、発症から 4.5 時間から 25 時間以内に投与できる、高齢者を対象とした脳梗塞の患者様を対象とした試験でございます。

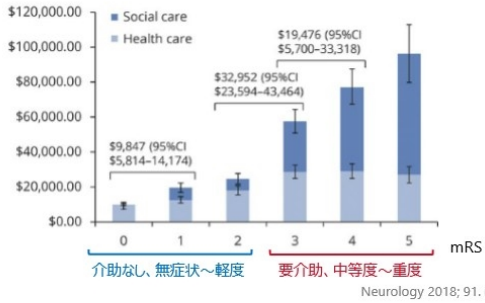
5 日間静脈内投与することで、フォローアップの期間の中で投与 90 日後に modified Rankin Scale という予後の評価指標がどうなっているかを評価させていただいた試験でございます。

レダセムチド：急性期脳梗塞Phase 2試験結果

5日間投与完了の翌日に介助が必要な状態の患者が投与開始後90日に介助不要（mRS*≦2）になった割合



脳梗塞の発症3ヵ月時mRSと5年間の社会・医療コスト（1人当たり）



Neurology 2018; 91. (21)

※参考情報 ・ **有症者数：165万人**（日米欧2021年度推計値）
・ **市場規模：735MM USD**（日米欧2021年度推計値）

- **要介護の患者が、介助不要となる社会的自立可能なレベルまで改善する割合がプラセボ群と比べて増加**
- **脳梗塞によるmRSの悪化が社会・医療コストの増加におよぼす影響は大きく、本剤によるmRSの改善は社会的にも意義は大きい**

63

* modified Rankin Scale（mRS）：概括予後評価尺度（社会復帰の程度）「スコア0（まったく症候がない）～スコア6（（死亡）」の7段階評価

SHIONOGI

こちらが結果として掲載させていただきました。左側にプラセボ、そして右側にレダセムチド。

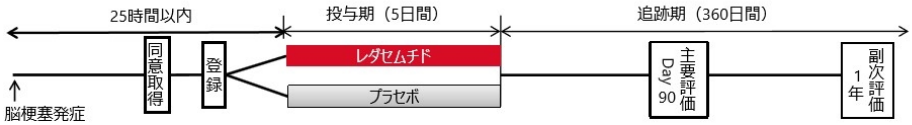
modified Rankin Scale の中で、特に重要な指標になりますのが、この 2 以下でございます。なぜ 2 なのかというところ、右側に社会・医療コストのデータを、脳梗塞のデータについてまとめたものを掲載させていただいております。今回の modified Rankin Scale、0、1、2、3、4、5、6 まで、6 は死亡されているという形の中で、大きくは 3、4、5 の赤で書かせていただいた部分につきまして、こちらは中等度から重度で、予後が悪く、介助が必要になるという状況でございます。

棒グラフでお示ししているのは、薄い部分が医療費、そして青い濃い部分がソーシャルケアでございます。どうしても介助が必要になることから、医療、そして介助に関するような医療コストが非常に高くなっております。こうした患者様を脳梗塞発症後、速やかに治療することで、いかに少なくできるかというのが本剤の目指している姿でございます。

左側に見ていただきましたとおり、プラセボに対してレダセムチドを服用、投与いただいた患者さんは 34%ということで、プラセボに対して高い割合で回復を促していることが期待できる、Proof of Concept の試験でございました。

レダセムチド：急性期脳梗塞グローバルPhase 3試験概要（案）

治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
主要目的	**急性期脳梗塞患者**に対するレダセムチドの有効性の検証
対象患者	• 18歳以上で発症から25時間以内に投与可能 • 発症前のmRSが0又は1 (まったく症候がない、症候はあっても明らかな障害はない) • 血管内再開通療法（t-PA治療、血管内治療）ができない
投与群・症例数	• レダセムチド（1.5 mg/kg）群　：678例 • プラセボ群　：678例　合計1,356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日後の概括予後評価尺度 modified Rankin Scale (mRS)**
副次評価項目	NIHSS、Barthel Index （BI）、mRS（Day 365）、退院までの日数、QOL評価
実施国	日本、欧州、北米、中国 等



64

SHIONOGI

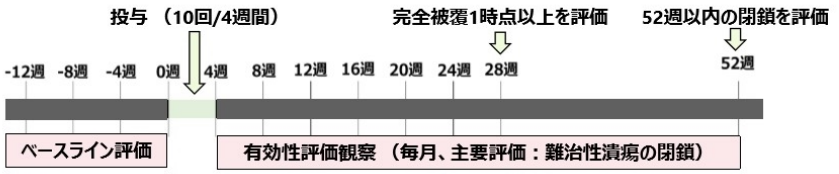
こうした結果に基づきまして、現在、弊社はグローバルの各国当局とコミュニケーションをさせていただいている状況でございます。

試験のデザインにつきましては、あくまでも案ということで、こちらは変わり得ることでご承知おきください。このような試験のデザインに基づいて、グローバルの各局と合意した上で、Phase 3 試験を実施させていただきたいと考えております。試験のデザインにつきましては、先ほどの Proof of Concept の試験と比較的類似した形の試験デザインで実施すべく準備させていただいております。

当然のことながら、統計学的に明確な有意差を出すということで、各群 678 例と、非常に大きな規模の Phase 3 試験を実施する予定でございます。

レダセムチド：栄養障害型表皮水疱症 追加Phase 2試験（国内）開始

治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
主要目的	難治性潰瘍を有する栄養障害型表皮水疱症患者に対するレダセムチドの有効性・安全性の評価
投与群・症例数	レダセムチド（1.0 mg/kg）群：3例以上
投与方法・期間	1日1回30分間静脈内投与、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）］
主要評価項目	難治性潰瘍の閉鎖*



2022月7月　治験届提出済

2022年度4Q FPI予定

65

* 投与開始後28週以内に完全被覆する時点が1時点以上、かつ、投与開始後52週以内に閉鎖するか否か
閉鎖の定義：表皮による潰瘍面の完全被覆が2週以上あけた2時点で継続していること

SHIONOGI

引き続きまして、栄養障害型表皮水泡症でございます。

こちらは既に Phase 2 試験を実施させていただきまして、9 例の患者様から 7 例の方で皮膚が再生する結果が見られたということで、非常に有望であり、新たな再生ツールでございます。ただ、追加の難治性潰瘍という患者様において、完全に難治性の潰瘍が閉鎖するかの小規模な試験ではございますが、3 例以上の非常に小規模な試験を追加で実施しているところでございます。

こうしたデータに基づいて、国内での承認申請をさせていただくべく開発を進めさせていただいております。

レダセムチド：LCMビジョン

アカデミアでの非臨床研究において蓄積されたエビデンスをもとに、医師主導臨床試験を実施中

慢性肝疾患

- 医師主導Phase 2試験（2022年11月 最終観察）
- 慢性肝炎における肝臓線維化の抑制による肝機能改善
- 有効な治療法がない患者さんに新たな治療機会を提供

変形性膝関節症

- 医師主導Phase 2試験（2022年12月 最終観察）
- 変形性膝関節症の形態学的/関節機能改善
- 高齢化社会のQOL改善に寄与できる新たな治療機会を提供

再生誘導医薬としての本剤の価値最大化に向けて、心筋症を対象にした医師主導臨床試験を計画中

心筋症

- 心臓線維化の抑制による心機能改善
- 心不全症状を伴う虚血性心筋症の患者さんを対象とすることを検討中

66

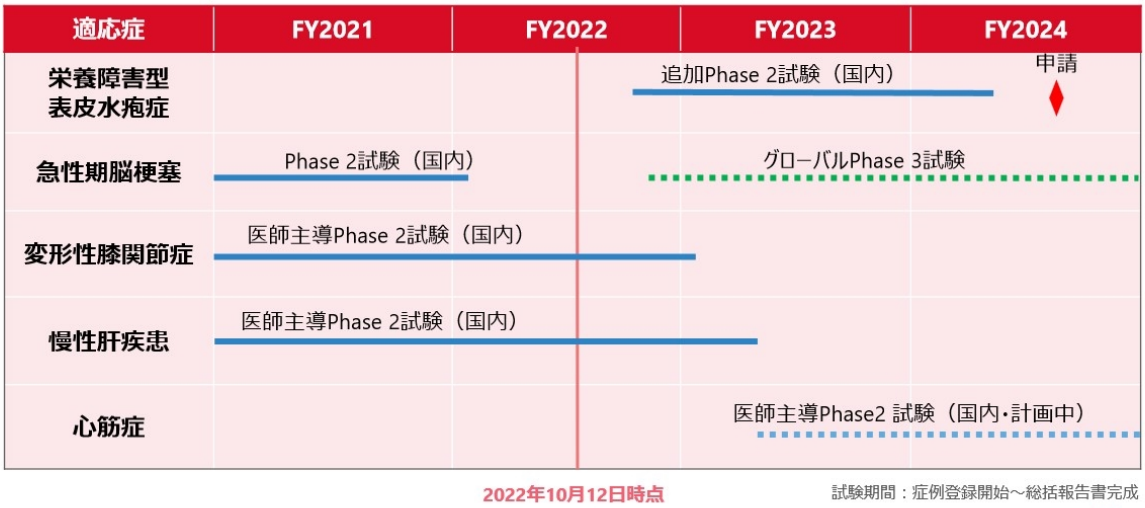
SHIONOGI

最後に、LCM のビジョンでございます。

慢性肝疾患、こちらは医師主導の Phase 2 試験を実施しております。2022 年 11 月、最終観察ということで近づいている状況でございます。変形性膝関節症につきましても、同じく最終観察の日が近づいている状況でございます。こうした Phase 2 の医師主導の治験の結果に基づいて、さらなる開発のパッケージを進めていく状況でございます。

そして、心筋症につきましても、新たな医師主導治験の実施を計画中という状況でございます。

レダセムチド：開発スケジュール



67

SHIONOGI

開発のスケジュールですが、左側に 2021 年から始めたものの今の段階をお示ししております。

Phase 2 を完了いたしまして、Phase 3 を点線でお示ししている状況でございます。変形性膝関節症、慢性肝疾患につきましては、結果に応じて今後のグローバル展開を検討させていただく、そして、心筋症についても国内での医師主導治験を計画している状況でございます。

S-309309：プロファイル

適応疾患

- 肥満症

製品特性

- 安全性懸念がなく、経口薬で最高クラスの薬効（10%/年以上の体重減少を期待）
- 高価格なGLP-1[*1]注射製剤に比べ安価

市場

- 有症者数[*2]：2.45億人（7MM[*3]）、1.25億人（米国）
- 市場規模[*4]：1,692 million USD （2021年時点、米国 93%）

アンメットニーズ

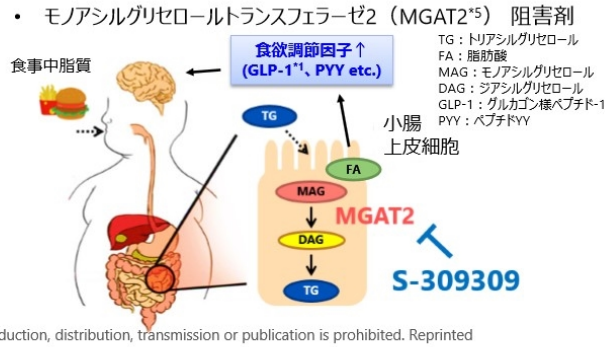
- 安全性懸念がなく、長期間十分な減量効果を示し、かつ自己負担費用の少ない薬剤が求められている

現況と今後の予定

- Phase 1試験を米国で実施中
- Phase 2PoC試験を計画中

作用機序

- モノアシルグリセロールトランスフェラーゼ2（MGAT2[*5]） 阻害剤



*1 glucagon-like peptide-1 *2 © 2021 DR/Decision Resources, LLC. All rights reserved. Reproduction, distribution, transmission or publication is prohibited. Reprinted with permission.

68 *3 7 major markets; US, France, Germany, Italy, Spain, UK and Japan *4 Copyright © 2022 IQVIA. Calculated by SHIONOGI based on IQVIA Analytics Link 2021.1-12 , Reprinted with permission *5 monoacylglycerol acyltransferase 2

SHIONOGI

引き続きまして、S-309309、次の品目について移らせていただきたいと思います。

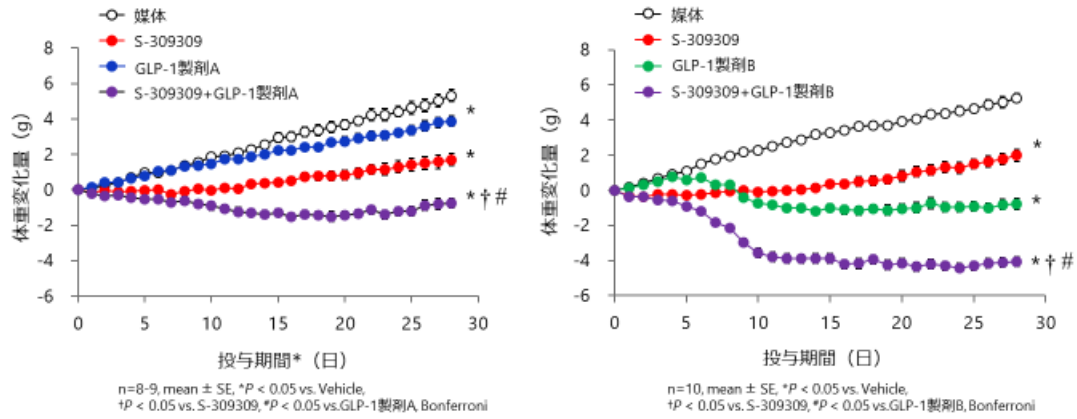
現時点で開発パイプラインとして、この mode of action で抗肥満での開発をされている会社さんは恐らくおられないのではないかと思います。非常に面白く、ユニークな作用機序でございます。

右側に模式図をお示ししております。いろいろな、食事中の脂質を消化管の中から吸収するというプロセスにおいて、青のトリグリセリドは消化管上皮細胞の中で吸収されて、いったんモノアシルグリセロールと、fatty acid、二つに分解されます。そしてもう一度、MGAT2 によって、トリグリセリドの形に変えて、体の中に吸収していくというのが脂質の消化管上皮での吸収のプロセスでございます。

今回の S-309309 は、この MGAT2、モノアシルグリセロールトランスフェラーゼを阻害するので、細胞の中に fatty acid がたまることで、その fatty acid が消化管の腔の中に出ていくんですね。そして、実際に食欲の調節因子、GLP-1 ですとか、ペプチド YY、こうしたさまざまなホルモンのバランスも変調を起こすことで、食事抑制を起こすという、新たな作用機序で、GLP-1 との併用投与も可能になることが期待できる、非常にユニークな作用機序の抗肥満剤でございます。

もうご承知のとおり、GLP-1、注射製剤ございますけれども、こちらは非常に高額ということです。これは化学合成できる経口剤ですあり、非臨床のデータから、それ相応の有効性が期待できるデータがございますので、こちらも新たな治療の選択肢になるのではないかということで、グローバルでの開発を進めるという状況でございます。

S-309309：GLP-1アナログとの併用効果



S-309309はGLP-1アナログとの併用により、体重減少の上乗せ効果を示す

69

* 食事誘導性肥満マウスを対象に、それぞれの群で 4 週間反復経口投与

SHIONOGI

こちらは動物実験の結果でございます。

先ほどもお話しさせていただきましたが、GLP-1 アナログとの併用でもお使いいただけるという形でございます。こちらはハイ・ファットダイエットで、肥満の状態になったマウスに、S-309309 の単剤、そして GLP-1 製剤、そして併用投与という三つのアームで比較した結果でございます。

徐々に白丸で体重が増えていっているのがお分かりいただけるかと思います。それに対して、S-309309、体重増加を抑制していることがお分かりいただけるかと思います。そして、GLP-1 アナログとの併用を行うことで、体重減少の上乗せ効果が確認できることを、それぞれ A という生体、B という生体、二つの生体の結果についてお示ししております。

こうした非臨床のデータがございますので、グローバルに開発すべく、まずは Phase 1 試験を開始したという状況でございます。

S-309309： Phase 1 SAD/MAD試験 実施状況

Part 1 単回投与試験

- 1-300mgの間で用量増加に伴いAUCは増大
- PKに食事の影響なし

Part 2 反復投与試験

- 実施中

実施国	米国
試験デザイン	Phase 1（単回/反復）、単一施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 • Part 1：単回投与（1-300 mg/人）： 健康成人 • Part 2：反復投与（50、100 mg/人、14日間）：健康成人および特に健康問題のない肥満成人
評価内容	• 単回及び反復投与による安全性と忍容性 • 単回及び反復投与後のPK • 食事の影響、QT評価、薬物相互作用（ミダゾラム）
試験期間	2022年1月（FPI）～2022年10月（LPO）

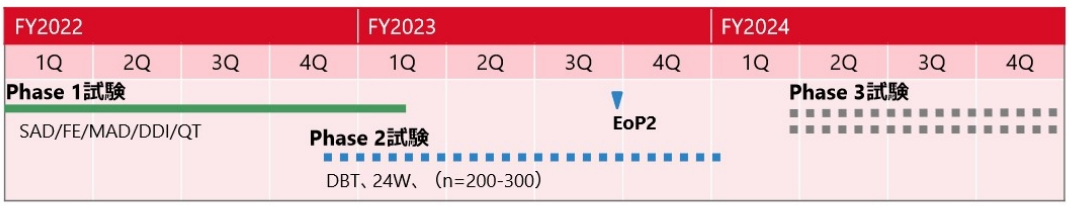
70

SHIONOGI

こちらは、米国で実施している試験ですけれども、Phase 1 SAD/MAD の試験でございます。

1 から 300 までのドーズエスカレーションを行い、容量増加に伴って AUC が増大することから、期待していた PK のプロファイルを確認することができました。そして、食事の影響もないということで、現時点で反復投与のステージに実施中という状況でございます。

S-309309：今後のスケジュール



試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

Phase 2試験デザイン（案）

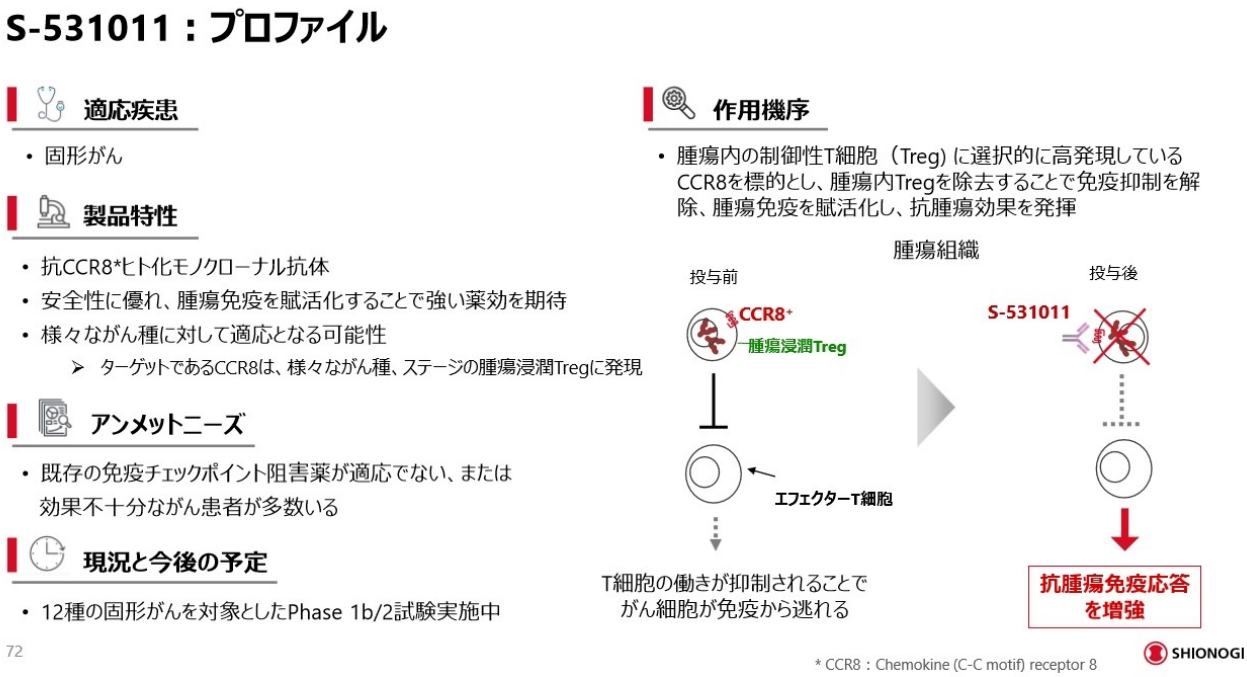
- **主目的**
  - S-309309の体重減少効果を検討
- **治験デザイン**
  - 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
- **主要評価項目**
  - 24週目におけるベースラインからの体重減少率
- **主な選択基準**
  - BMI30以上の成人
  - BMI27以上、かつ脂質代謝異常または高血圧を有する成人
    （糖尿病、二次性肥満、肥満薬物治療中の患者を除く）

71

SHIONOGI

今後のスケジュールでございます。

この Phase 1 の試験を完了したら、速やかに今年度 Phase 2 試験を米国において実施すべく、準備を進めさせていただいております。おおよその規模感といたしましては、200 例から 300 例程度の患者様、BMI30 以上の成人、あるいは 27 以上ですけれども、基礎疾患を有する方、そうした方に服用いただくことで、ベースラインからの体重減少率がいかに達成できるかというような Proof of Concept の試験を実施させていただいた上で、Phase 3 試験を 2024 年度から開始すべく準備させていただいております。

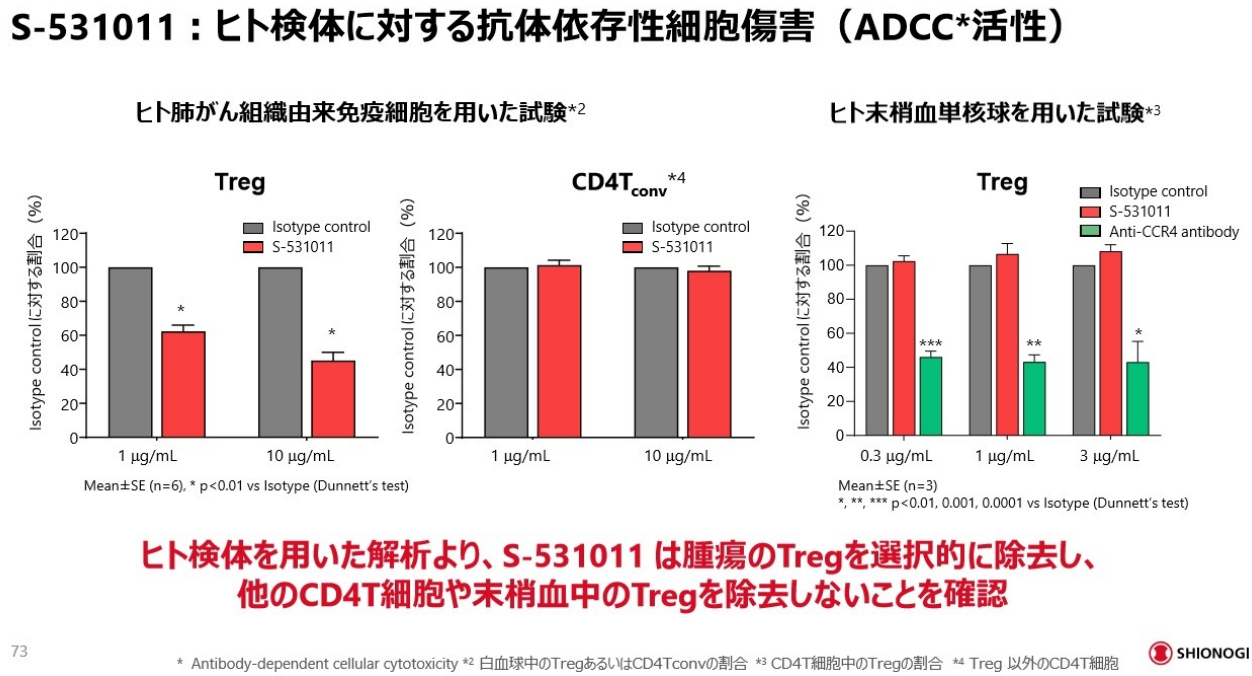


こうした抗肥満剤に加えて、弊社のパイプラインといたしまして、抗がん剤、S-531011 についてもお話しさせていただきたいと思います。

固形がんを対象とした、抗 CCR8 のモノクローナル抗体でございます。右側に作用機序の模式図をお示ししております。実際に、体の中のリンパ球、T cell が腫瘍を攻撃して、腫瘍を縮小する、そうした作用が体に本来免疫は備わっているということは、もう皆様ご承知のとおりかと思います。

そうした体の免疫を抑制する方向で作用するのが、腫瘍に浸潤している Treg、制御性 T 細胞でございます。ですので、ブレーキ役の T 細胞を CCR8 の抗体で減少させることで、ブレーキを抑制して、アクセル状態、具体的には抗腫瘍免疫応答を高めて、体の免疫で腫瘍を縮小させる、そうしたところを狙う薬剤でございます。

非臨床においては、非常に切れ味の良い腫瘍効果を確認できていることからも、単剤治療、あるいは、既存の抗 PD-1 抗体との併用等でお使いいただける選択肢があるのではないかということで、現在開発を進めさせていただいております。



こちらは、実際の作用の裏付けといたしまして、左側にヒト肺がん組織を用いた試験で、肺がんの中の細胞で、Treg、がんの中に浸潤している制御性 Treg のみを特異的に下げております。、それに対して本来備わっている CD4 陽性の T リンパ球、こちらは減少させず、制御性 T cell 特有のものを下げております。

そして、特筆すべきは末梢血です。右側ですけれども、末梢血の単核球の中に含まれているような T cell、Treg には作用しないことからも、やはり腫瘍本来の位置に存在している制御性 T 細胞を特異的に減少させることが、本剤の特性であると考えております。

S-531011：開発方針と治療上の位置づけ

Phase 1b/2試験において、単剤および抗PD-1抗体併用での安全性と有効性を確認する

単剤	治療オプションが限定されるがん種、対象集団において、単剤での有効性と安全性を確認する
ICI併用	既存標準療法との併用可能性を想定し、抗PD-1抗体との併用における有効性と安全性を確認する

既存の免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の投与で不応、または効果不十分な がん患者に単剤あるいは併用で寛解あるいは長期生存の機会を提供

74

SHIONOGI

こうした中で、Phase 1/2 試験を進めさせていただいております。

まず単剤治療での安全性、忍容性を確認した上で、さらにはチェックポイントインヒビターとの併用投与を計画して、準備を進めさせていただいている状況でございます。

S-531011：Phase 1b/2試験　進捗状況と今後の予定

安全性

- これまでのコホートにおいて、用量制限毒性（DLT）や問題となる有害事象は認められていない

薬物動態

- 血中薬物濃度を測定し、想定血中濃度が得られていることを確認

薬力学的解析及びPoM（Proof of Mechanism）確認

- 投与前後での腫瘍サンプルを用いた解析（腫瘍内CCR8⁺Tregの変化）を実施中

試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

75

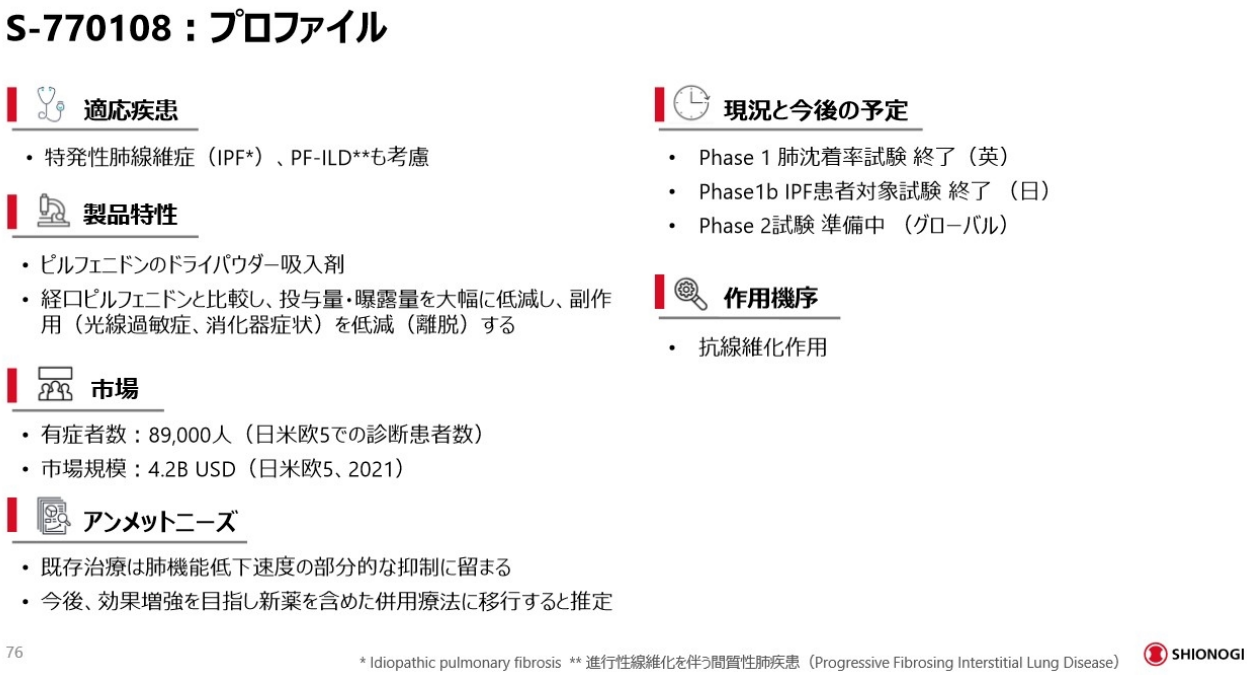
SHIONOGI

* EOP1: End of Phase 1

タイムライン、1 枚簡単に次のスライドにまとめさせていただきました。

現時点でドーズエスカレーションを進めさせていただいておりますけれども、用量制限毒性、問題となる有害事象は認められておらず、エスカレーションをしていっている状況でございます。

こうしたサンプルに基づきまして、薬物動態あるいは PoM マーカー等の確認も現在実施している状況でございます。また、チェックポイント阻害剤である免疫チェックポイント阻害剤との併用試験についても 2023 年度から開始すべく、準備を進めさせていただいております。



引き続きまして、最後のスライドでございます。S-770108、ピルフェニドンの吸入製剤です。

こちらはご承知のとおり、ピルフェニドン、特発性の肺線維症を対象とした患者様で、現在日本においてもお使いいただけている経口投与剤でございますけれども、やはり光線過敏症ですとか、消化管障害等の副作用のポテンシャルを有して、服用できない、継続できない患者さんがおられますので、全身曝露を低くして肺局所への濃度を高める。そうした新たな製剤をお届けすることで、このピルフェニドンを使っていただける患者さんを増やすことができ、使いたいけれども継続できない方にもお届けできる可能性があるということで、経口の吸入製剤を開発させていただいております。

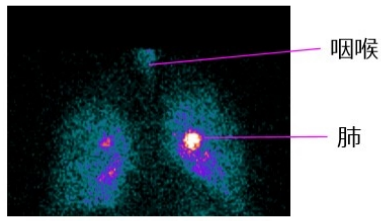
現時点で Phase 1 試験を完了いたしまして、Phase 2 をグローバルの各国で実施すべく、準備させていただいております。一部データをお示しいたします。

S-770108：製剤･開発コンセプト

製剤

- カプセル充填型のドライパウダー製剤
- 高い利便性
- 肺末梢へ到達可能な粒子サイズ
- 肺沈着率試験で肺移行性を確認

肺移行性（肺沈着率試験）



- 肺に直接（吸入）投与することで、全身曝露量を大幅低下（経口時の1/100～1/50）
- 経口剤（光線過敏症、消化器症状）での副作用を大幅低減/離脱し、十分な肺での濃度と高いアドヒアランスで効果を発揮
- 今後IPFの治療は単剤から併用療法に移行すると推定されるが、本剤は十分な効果と高い安全性を有し、単剤使用だけでなく、併用療法のベース薬として使えることを目指す

77

SHIONOGI

この右側に実際の肺沈着率の試験ですけれども、カプセル充填型のドライパウダー製剤ですので、吸入いただくことで、肺の細部にまでパウダーが散りばめられて、肺局所の病気、線維化を抑制するポテンシャルを有するのではないかということで、局所にお届けする、新たな吸入製剤の準備が整いましたという状況でございます。

そうしたデータに基づいて、実際の IPF の患者様での吸入状況について確認させていただいたのが、次のスライドでございます。

S-770108：IPF患者対象 国内Phase 1b試験結果

試験デザイン

試験結果

- 投与直後に咳嗽がみられたが、いずれも一過性で軽度
- 1例に有害事象による脱落がみられたが、併用薬が原因
- 全ての患者で目標吸気速度（30 L/min*）を達成

* 肺沈着率試験と in vitro の検討結果から、30 L/min以上の吸気速度で効果が期待できる肺移行性が推定された

IPF患者の全例で目標吸速度が達成され、また本剤の忍容性が確認されたため、現在Phase 2試験を準備中

78

SHIONOGI

国内の IPF 患者様を対象としまして、Phase 1b 試験を実施させていただきました。

実際に IPF の患者様ですので、吸い込むことができるかどうかというところ、そして、せき込むことが、非常に続けられないような咳が出ないかを確認させていただきました。

目標となる吸気量は確認できました。吸入剤ですので、当然ことながら少しの咳嗽は起こりますけれども、継続できないような咳嗽は起こらないということで、忍容性も確認できました。こうしたデータに基づいて今、第 2 相の試験をグローバルに進めている状況でございます。

以上、駆け足でしたけれども、全体のパイプラインについて上原からお話しさせていただきました。

京川：ありがとうございます。続きまして、研究のパートを井宗よりご説明させていただきます。よろしくお願いします。

研究パート

疾患領域	本日ご紹介するプロジェクト	対象疾患	掲載ページ
感染症	**COVID-19治療薬**	COVID-19	P.84-88
	HIVフランチャイズ（S-365598）	HIV感染症	P.89
	S-337395	RSウイルス感染症	P.90-93
精神・神経・疼痛	**疼痛治療薬（S-151128）**	慢性疼痛	P.94-96

SHIONOGI

井宗：続きまして、井宗よりご説明させていただきます。

まずは 81 ページになります。こちらは、今日ご紹介する研究パートのメニューになります。

感染症がメインでございまして、感染症プロジェクトといたしましては COVID-19 治療薬、それから HIV フランチャイズの、主に S-365598。それから RS ウイルス感染症の治療薬として新たに登場してきました、S-337395。疼痛・神経の領域からは、疼痛治療薬。これも新たなメカニズムである S-151128 につきまして、ご紹介させていただきます。

該当ページは、右に示してありますとおりです。

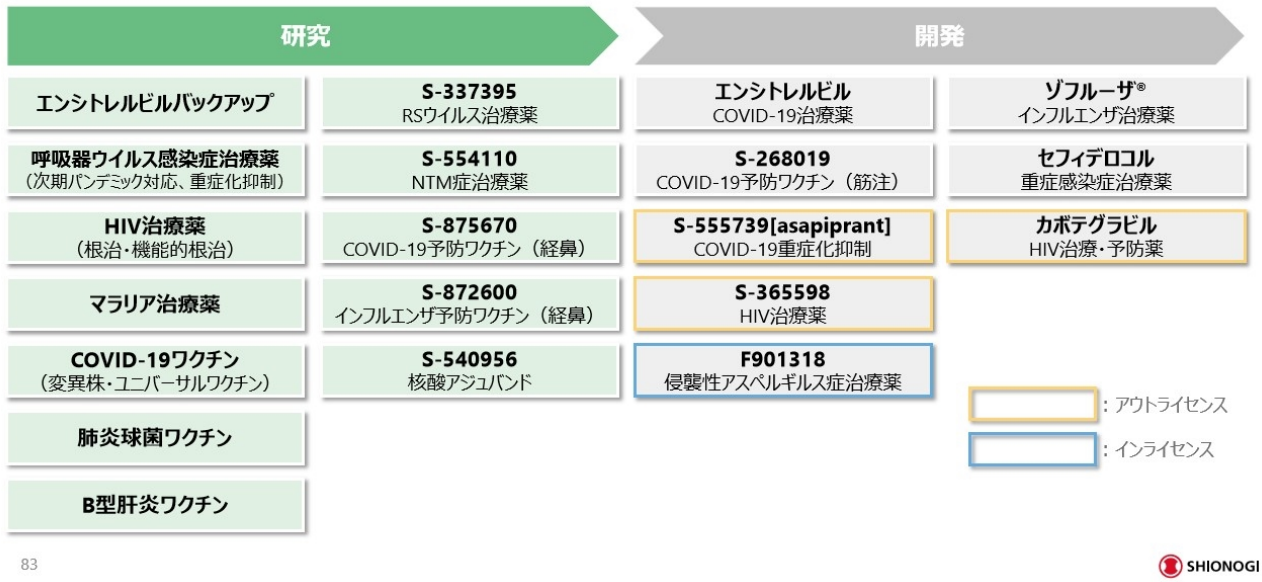
感染症領域の取り組み

それでは、82 ページにお進みください。こちらは、感染症領域の取り組みにつきまして、研究領域の方針等々を中心にまとめさせていただきました。

三つのパートに分かれておりますけれども、急性感染症、それから慢性感染症、それから肺感染症、ワクチン、という形になります。

急性感染症につきまして、ただ今ご紹介がありました COVID-19 の治療薬と、RS ウイルスの感染症が中心でございます。慢性感染症につきましては HIV 治療薬、これが S-365598 の併用候補薬となります。それから HIV 根治について、今日はご紹介いたしませんが、候補につきましても現在鋭意検討を行っております。

ワクチンにつきましては、この後、青山のパートでご紹介いたします。



83 ページになります。感染症領域のパイプラインです。右にいきますと、上市に至っている化合物になります。左端のほうが今、研究中の化合物になります。

研究開発について、厳密な区分はありませんけれども、現在そこに書いてありますような S 附番化合物でありますとか、上原からご紹介がありましたエンシトレルビルなどが、開発中のパイプラインとして注目されるところではないかと思っております。

1. 急性感染症

COVID-19治療薬：取り組み概要

低分子	初期候補化合物	COVID-19の特効薬として最速の提供 ⇒開発中止
	エンシトレルビル	足元の感染拡大防止に不可欠である幅広い患者層へ使用可能な薬剤
	エンシトレルビルバックアップ	将来のニーズに応える経口治療薬の創出
ペプチド	S-880008	吸入製剤を用いることで、より強力な効果による1日完結・広域性を有する治療薬 ⇒開発中止

SHIONOGI

84 ページです。この中でも、特に COVID-19 治療薬の取り組みの概要につきまして、少しだけヒストリーをご紹介したいと思います。

低分子候補化合物につきましては、三つありました。

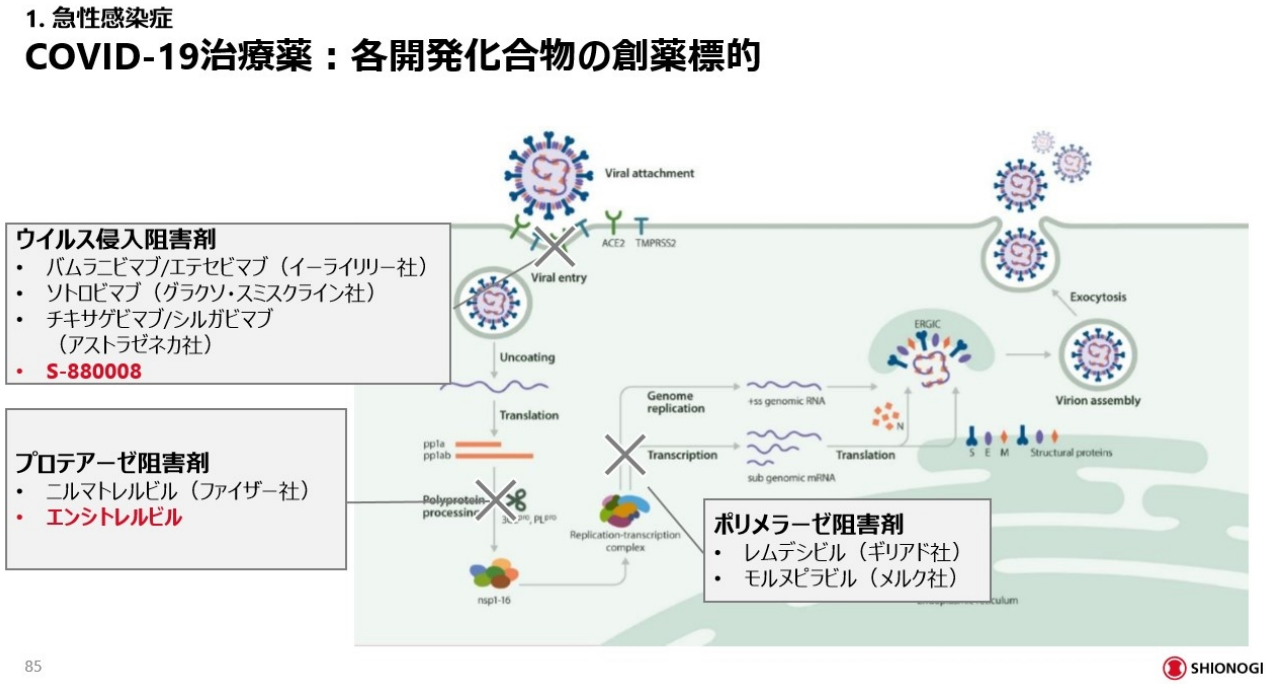
初期候補化合物につきましては、テレビ東京のガイアの夜明けでもご紹介されましたけれども、先んじて COVID-19 の特効薬として提供すべく開発を行いましたが、途中安全性の懸念が明らかとなり、開発の中止に至りました。

これに続く二の矢、三の矢をわれわれは強化しておりました。この二の矢にあたる部分がエンシトレルビルであります。こちらはもう足元の感染拡大防止に不可欠である、幅広い患者層で使用できる、可能な薬剤として現在開発中で、先ほどご紹介のあったとおりです。

それからまた、三の矢といたしまして、エンシトレルビルバックアップも弊社開発中であります。将来のニーズに応える経口治療薬の創出といたしまして、現在臨床の開発に進んでおります。

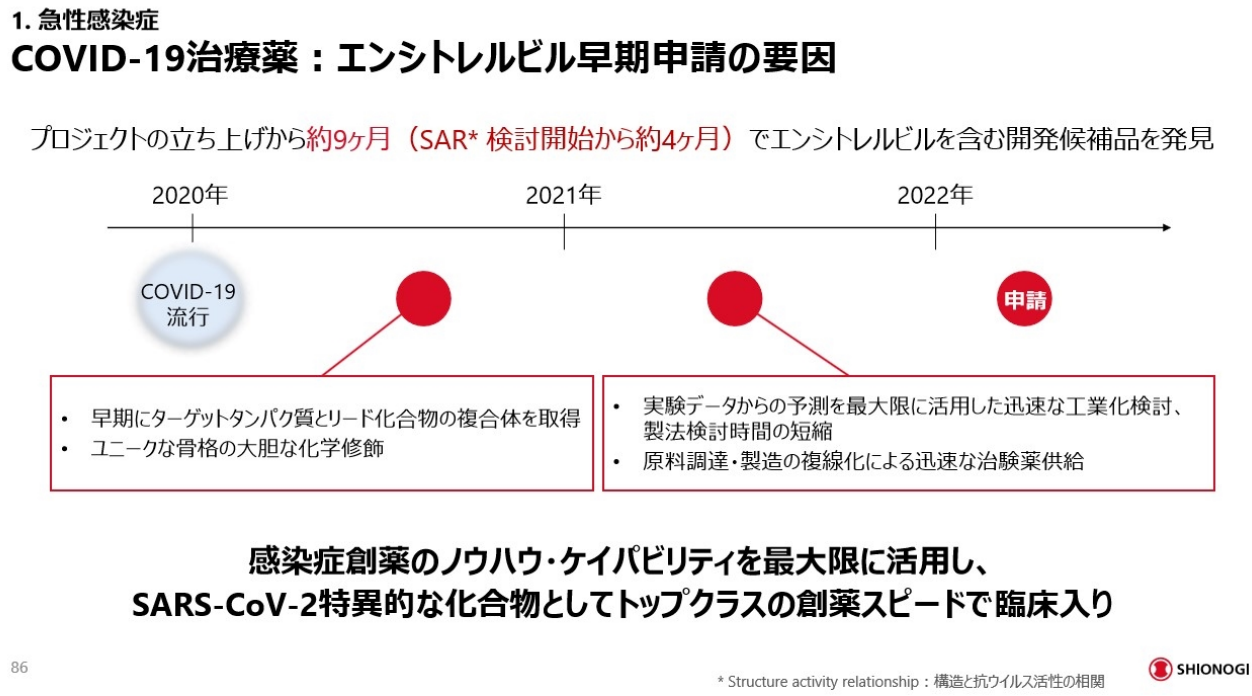
あと、残念ながら途中で開発中止いたしましたが、ペプチド創薬から非常にユニークな化合物が生み出されてきました。S-880008 であります。こちら投与ルートが吸入製剤ということで、より呼吸器に直接アプローチすることで、強力な効果による 1 日完結、広域性を有する治療薬として、非

常に利便性と、それから将来の耐性株に対するバリエーションが期待できた治療薬でございました。これは後ほど紹介いたします。



85 ページになります。こちらは、COVID-19 治療薬の各開発化合物の創薬標的になります。

紹介のありましたように、エンシトレルビルにつきましては、3CL プロテアーゼの阻害剤ということで、こちらはニルマトレルビルと同じでございます。このほかに、レムデシビル、モルヌピラビルなどはポリメラーゼ阻害剤という形になりますが、先ほど少しユニークなと申し上げたのが、この S-880008 です。こちらはウイルスの侵入阻害剤ということで、ヒトにあります ACE2 といったところのレセプターに作用しまして、侵入部分をブロックするところで非常に強力な阻害活性を有するものです。



86 ページになります。

こちらはエンシトレルビルの早期申請の要因ということで、弊社といたしましては、これまでになく、プロジェクトの立ち上がりから承認申請に至るところまでの時間を短縮することができたと考えております。

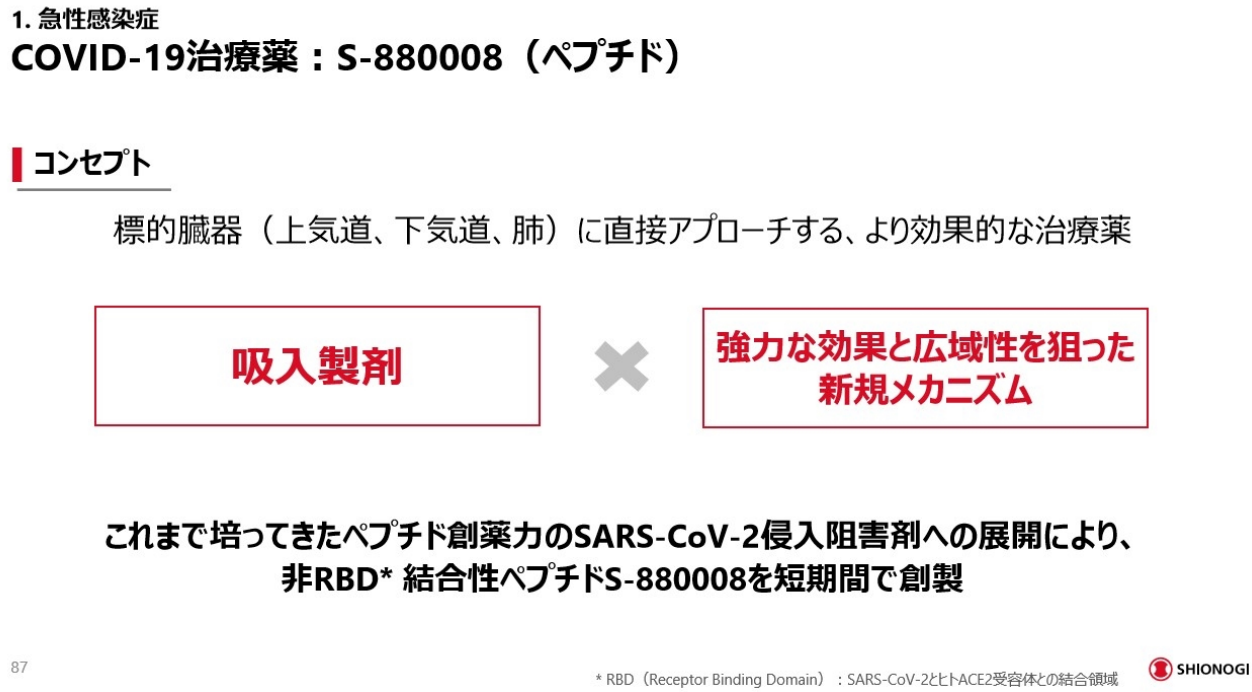
こちらの要因でございますけれども、まずはディスカバリーのところ。早期にターゲットタンパク質とリード化合物の複合体を取得できたところが、非常に大きいかと思います。

それからそのリード化合物をもとに、ユニークな骨格の大胆な化学修飾。これはいわゆる SAR 研究といいますけれども、こちらが非常に有効に働き、われわれのノウハウでありますとか経験、こういったものが非常に生きて、スピードアップすることができました。

加えて右側、CMC 領域でありますけれども、こちらは実験データからの予測を最大限に活用いたしまして、迅速な工業化検討でありますとか、製法検討ができました。これが大幅に今回、時間を短縮させることができたということでございます。

予測でございますので、リスクも非常に高うございましたけれども、今回はこれをあえて選択し、そのリスクをテイクしながらリスク・ミチゲーションを図って、時間を短縮したことになります。

それから原料調達や製造の複線化による、迅速な治験薬の供給も併せて行いまして、リスクヘッジの非常に重要な部分を二重、三重でやったところが、この COVID-19 治療薬の特異的な化合物としてトップクラスの創薬スピードに繋がったと考えております。



87 ページです。

先ほど、少しユニークなメカニズムを持つペプチドについてご紹介いたしましたけれども、こちらはコンセプトといたしましては、先ほど申し上げたように呼吸器、特に上気道、下気道、肺に直接アプローチする効果的な治療薬を狙いました。

その効果といたしまして、利便性の高い吸入製剤であり、それから、強力な効果と広域性を狙った新規メカニズムということが挙げられました。これまで培ってきた低分子に続くペプチド創薬の力を、この SARS-CoV-2 の侵入阻害剤に展開しまして、非 RBD の結合性ペプチド、S-880008 を短期間で見出すことができました。

1. 急性感染症

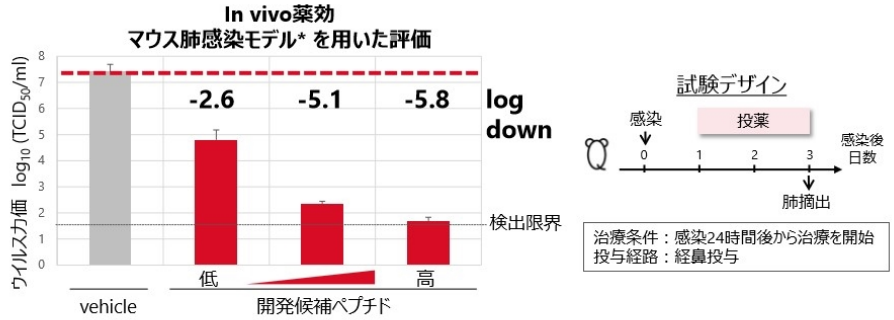
S-880008：開発中止の要因

BA.1株までの広域な活性および強力なin vivo薬効を確認できたものの、
アミノ酸が多数変異しているBA.2株に対する活性は低下

新たに出現する変異株に対して広域性の担保が保証できないため、前臨床開発を中止

In vitro薬効

ウイルス株	EC_{50} (nM)
従来株	4.2
アルファ株	8.5
ベータ株	2.2
ガンマ株	6.4
デルタ株	7.8
オミクロン BA.1株	6.4



本研究は、AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
課題番号JP20fk0108509の支援を受け実施しました

* SARS-CoV-2（WK-521株）をマウス肺組織で馴化したウイルスを使用

SHIONOGI

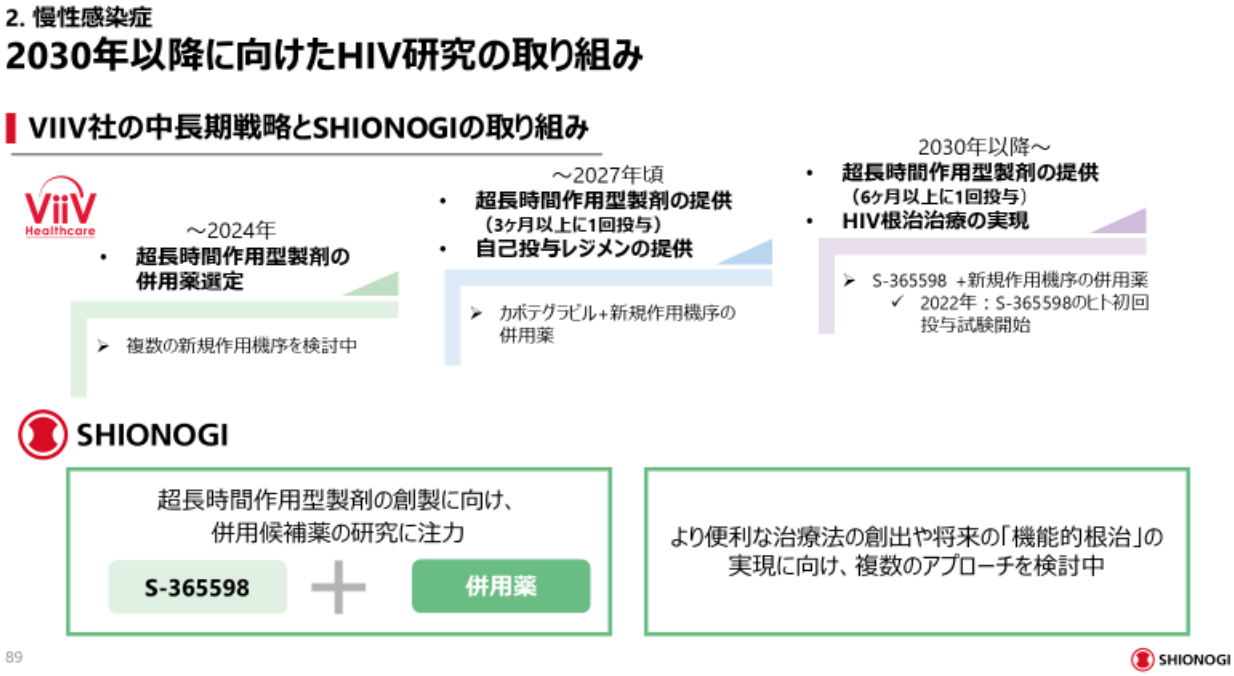
88 ページになります。

ただ、残念ながらこれは開発中止になってしまいました。

こちらに示していますように、BA.1 株までの広域な活性、および強力な in vivo 薬効を確認できました。In vitro の活性につきましては左側の表、in vivo の活性につきましては右側のグラフになります。

アミノ酸変異が多数変異している BA.2 株に対して、やや活性が低下する傾向が見られてしまいました。この活性の低下は、われわれがコンセプトとしました広域性に影を落とすものでありまして、新たに出現する変異株に対しては広域性の担保がこれによって保証できないことになりましたので、非常に残念ではありましたけれども、これ以上先に進められないということで、前臨床開発を中止いたしました。

残念ながらこういう形で、広域性に関しましては少し予測が外れてしまいましたけれども、このペプチド創薬から得られた学びもありましたので、こういったモダリティをさらに今後パワーアップして、研究に生かしていきたいと思っております。



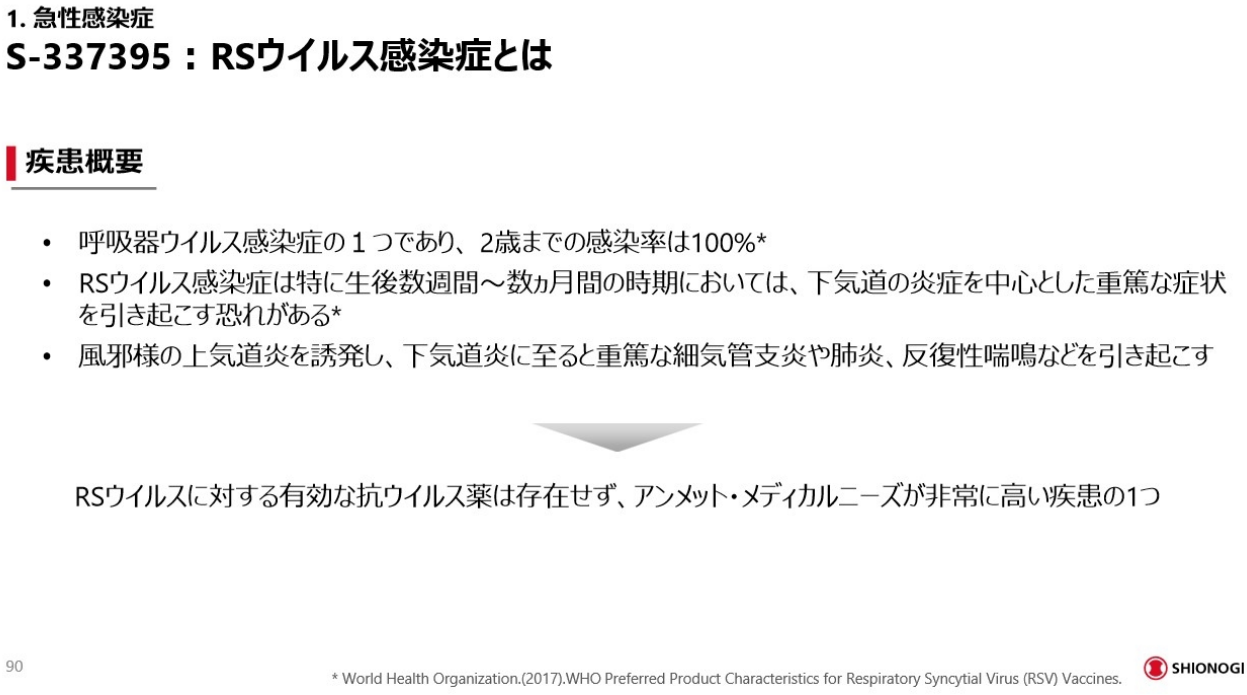
89 ページです。2030 年以降に向けた HIV 研究の取り組みということで、ここで 1 枚のスライドにはなりますけれども、HIV について少しお話をさせていただきます。

ViiV 社の中長期戦略と SHIONOGI の取り組みを整理しお示ししています。ViiV 社は 2024 年にかけて超長時間作用型製剤の併用薬選定を行っております。この複数の新規作用機序を検討中でありまして、ちょうどこれに該当するのが今回生み出されてきました S-365598 になります。これを武器にいたしまして併用薬の検討を行い、この 2024 年に至る目標であります、超長時間作用型製剤の創製に向けて、併用薬候補の研究に現在注力しているところでございます。

続く 2027 年頃にかけましては、超長時間作用型製剤の提供、これは 3 カ月以上に 1 回の投与になります。それから自己投与レジメンの提供が目標になっております。これはカボテグラビル＋新規作用機序の併用薬をベースに、これを達成したいと考えております。

さらに 2030 年以降につきましては、超長時間作用型製剤の提供と HIV の根治治療の実現を目指しております。この HIV 根治治療の実現といたしまして、弊社では kick and kill というメカニズムを用いて、多様なモダリティを検討しながら現在研究を行っており、成果が出つつあることになります。

なお、この S-365598 につきましては、ヒト初回投与試験が 2022 年内に開始される見込みでございます。



90 ページでございます。続きまして、RS ウイルス感染症の治療薬であります S-337395 につきましてご紹介させていただきます。

まずは疾患の概要です。ご承知の方も多いかと思いますけれども、この RS ウイルス感染症は呼吸器ウイルス感染症の一つでありまして、小児、特に乳幼児、2 歳までの感染率が 100%であります。

この RS ウイルス感染症といいますのは、生後数週間から数カ月の時期において、下気道の炎症を中心とした重篤な症状を引き起こすおそれがありまして、死に至ることも珍しくない疾患であります。風邪様の上気道炎を誘発し、下気道に至ると重篤な細気管支炎や、肺炎、反復性喘鳴などを引き起こします。

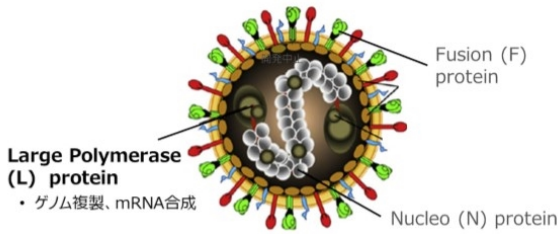
この RS ウイルスに対する有効な抗ウイルス薬は、現在存在しておりません。ですので、アンメットメディカルニーズが非常に高い疾患の一つであると考えております。

1. 急性感染症

S-337395：競合品の開発状況とコンセプト

主な開発競合品* とコンセプト

- 上市品はウイルス表面のFタンパク質を阻害する抗体のみ
- Fタンパク質を標的とした複数の開発品が存在する
- ウイルス増殖に必須のLタンパク質の阻害を標的とし、A型およびB型への広域かつ強力な抗ウイルス効果を期待



Microbes and Infection Volume 15, Issue 3, March 2013, Pages 230-242

Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請・承認	上市
BC-0335 Shandong社	EDP-938 Enanta社	MK-1654 メルク社	Nirsevimab アストラゼネカ社	Palivizumab アストラゼネカ社
RSV-N Pfizer社	Sisunatovir Pfizer社	Rilematovir ヤンセン社	Ziresovir Ark Biosciences社	
EDP-323 Enanta社				

：Fタンパク阻害剤　：Nタンパク阻害剤　：その他
：Lタンパク阻害剤　：抗体

91

* 2022年10月12日時点　SHIONOGI

91 ページです。こういった疾患背景の中で、この治療薬 S-337395 の競合になります、競合品の開発状況とコンセプトでございます。

主な開発品とコンセプトをこのスライドに示してありますけれども、上市品はウイルス表面の F タンパク質を阻害する抗体のみであります。

それから、F タンパク質を標的とした複数の開発品が存在いたします。ウイルス増殖に必須の L タンパク質の阻害を今回標的とし、われわれは A 型および B 型への広域かつ強力な抗ウイルス効果を期待して、この S-337395 の創製に至りました。

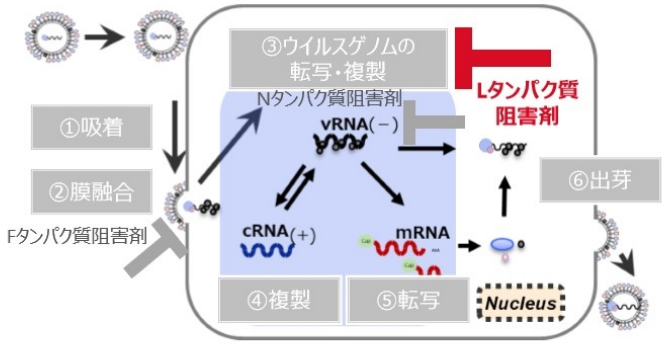
下に今競合として挙がっております開発状況を示しております。L タンパク質をターゲットとしておりますのは、われわれ非常にユニークではないかと考えております。

1. 急性感染症

S-337395：化合物の概要

RSウイルスの複製プロセスと作用機序

RSウイルス複製に必須の1st stepである Lタンパク質のRdRp* 活性によるmRNAの合成を、
Lタンパク質の機能を阻害することで抑制



92

* RNA依存性RNAポリメラーゼ

SHIONOGI

92 ページです。この見出されました S-337395 の化合物の概要でありますけれども、RS ウイルスの複製プロセスとメカニズムを示しております。

この RS ウイルス複製に必須のファーストステップであります、この L タンパクが有する RdRp 活性による mRNA の合成を、この機能を阻害することで抑制することで A 型も B 型も強力な抗ウイルス活性を有するという仮説で、検証を進めていこうというのがこのコンセプトとなります。

1. 急性感染症

S-337395：非臨床データ

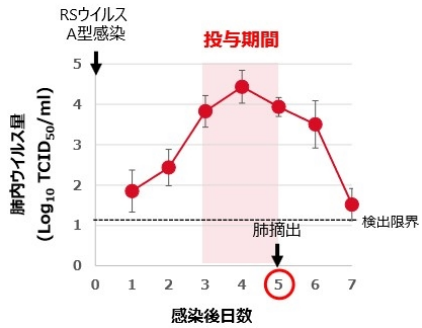
In vitro活性*

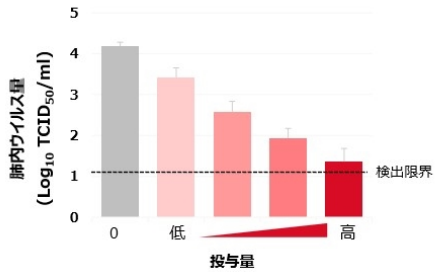
- A型およびB型に対し、
  強力な抗ウイルス活性を確認

抗ウイルス活性 (EC_{50}; nM)	
A型	B型
0.35	0.76

In vivo薬効*（マウス）

- ウイルス増殖ピーク付近の治療タイミングで投与してもウイルス増殖を抑制
  ⇒実臨床に近い条件下で、投与量に応じた強い薬効を確認





* QA未実施の探索試験（QC実施済み）
QA：信頼性保証部門による信頼性基準下での監査
QC：研究本部内での探索試験のデータの内容を保証する数値のダブルチェック

93

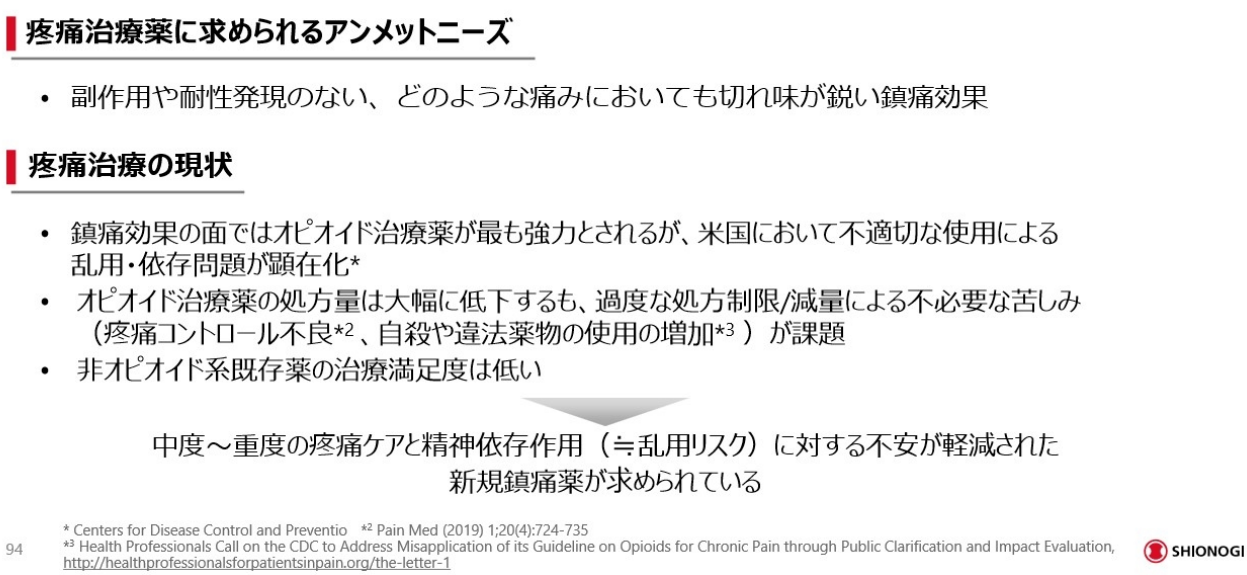
SHIONOGI

93 ページです。こちらは、その仮説に基づいて検証を行った非臨床データになります。

まず左側、in vitro 活性でありますけれども、首尾よくわれわれが期待したとおり、A 型および B 型の両方に対しまして、強力な抗ウイルス活性を確認することができました。

それから、in vivo の薬効につきましてはマウスを用いた試験で、ウイルス増殖のピーク付近の治療タイミングで投与してもウイルス増殖を確実に抑制することで、こちらは実臨床に近い条件下で、投与に応じた強い薬効を確認することができたことになります。

S-151128：疼痛治療のアンメットニーズと現状



94 ページです。次は疼痛領域の治療薬に新たな芽が出てきましたので、ご紹介いたします。S-151128 といわれる化合物です。

こちらは、まずは疼痛治療のアンメットニーズと現状についてご紹介いたします。疼痛治療薬に求められるアンメットニーズといたしましては、副作用や耐性発現のない、どのような痛みにおいても切れ味が鋭い鎮痛効果を発揮するものでありますが、現在そういったものはなかなか見出されておりません。現状といたしましては、鎮痛効果の面ではオピオイド治療薬が最も強力とされておりますが、米国において不適切な使用による乱用や依存問題が顕在化しているのは、皆さんもご承知のとおりです。

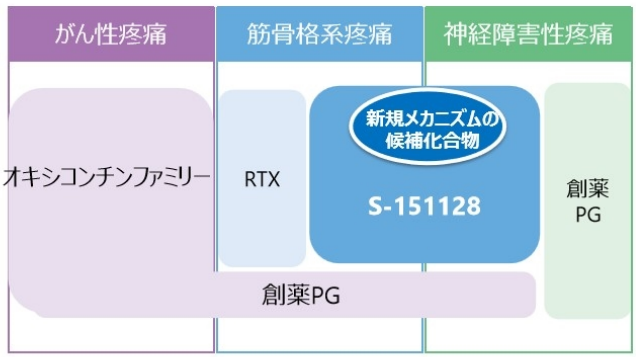
このような状況の中で、オピオイド治療薬の処方量は大幅に低下しております。しかも、過度な処方制限、減量による不必要な苦しみが課題となり、まだ残っている状況であります。

それから、非オピオイド系既存薬ももちろんありますが、こちらの治療満足度はやはり高いものではないということで、中度から重度の疼痛ケアと精神依存作用、それから乱用リスクにつながるものですが、こちらに対する不安が低減された、新規治療薬、鎮痛薬が求められております。

S-151128：疼痛領域の取り組み

SHIONOGIの目指す疼痛治療

多様なメカニズムのパイプラインで治療オプションを提供し、痛みにまつわる様々な煩わしさから患者様を解放する



RTX: Resiniferatoxin

SHIONOGI

95 ページです。

S-151128 は、そういった中で SHIONOGI の目指す疼痛治療において、このような領域のポジショニングを目指しております。

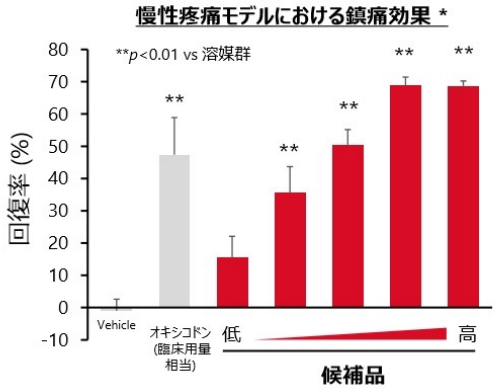
SHIONOGI は多様なメカニズムのパイプラインで治療オプションを提供し、痛みにまつわるさまざまな煩わしさから患者様を解放しようとしておりますが、主に疼痛を 3 種類に分けて、がん性疼痛、筋骨格系疼痛、神経障害性疼痛の領域があります。この中で特にこの筋骨格系疼痛と神経障害性疼痛にまたがる、広い範囲の疼痛をこの新規メカニズムの候補化合物でカバーしようと思っております。

筋骨格系疼痛の中では、先ほど開発パートの中でご紹介された resiniferatoxin。これは変形性膝関節症に効く開発品でございます。そのほか神経障害性疼痛におきましては、別途創薬プログラムを走らせております。

また、がん性疼痛の部分もカバーするような、さらに広域の疼痛効果があるような創薬プログラムにつきましても、現在、鋭意取り組みを行っております。

S-151128：新規メカニズム鎮痛薬の創製

In vivo薬効（ラット）



S-151128の特徴

- イオンチャネル、GPCR*2、PPI*3のように創薬難易度の高い、いまだ上市品の無い作用機序
- 他のサブタイプ への選択性は1,000倍以上
- 複数の疼痛モデルで高い鎮痛効果

既存薬等で認められる副作用がなく、
オピオイドと同等以上の鎮痛効果を期待

96

* QA未実施の探索試験　*2 G protein-coupled receptor：Gタンパク質共役受容体　*3 Protein-protein interaction：タンパク質間相互作用

SHIONOGI

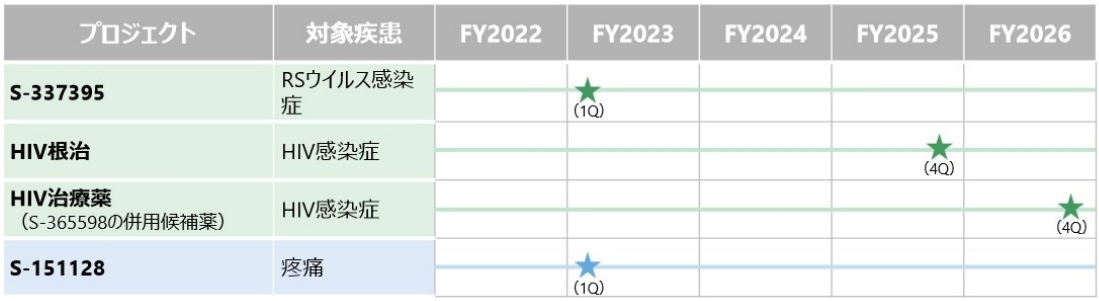
96 ページです。こちらは、S-151128 の鎮痛薬の薬効のご紹介になります。

左側、in vivo 薬効でございますけれども、リファレンスとして用いたオキシコドンのモデルにおける回復率が 50%を切るぐらいのところにありますが、この候補品につきましては、ドーズディペンデンシーをもちながら、それを上回る薬効を動物モデルでは示していることになります。

ということで、このイオンチャネル、GPCR、PPI のように創薬難易度の高い、いまだ上市品のない作用機序を有する S-151128 でありますが、この他のサブタイプへの選択性も 1,000 倍以上ということで、副作用の懸念もかなり少ない化合物でありまして、複数の疼痛モデルで高い鎮痛効果を示しております。

こういったことから、既存薬等で認められる副作用がなく、オピオイドと同等以上の鎮痛効果が強く期待できるものと思っております。

Phase 1試験開始までのタイムライン



SHIONOGI

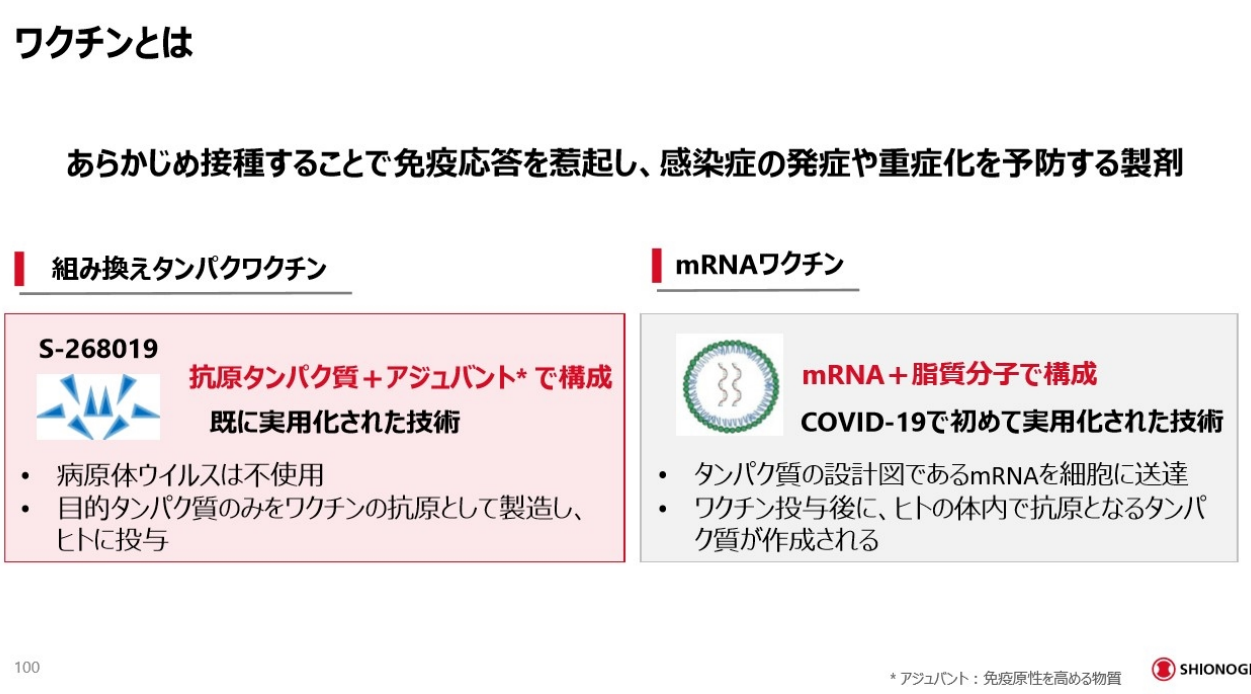
最後のスライドになります。97 ページです。こちらは、今ご紹介した化合物等々の Phase1 試験開始までのタイムラインになります。

RS ウイルス感染症治療薬といたしまして、この S-337395 という化合物は来年度の 1Q に。それから HIV の根治でありますけれども、こちらは 2025 年度の 4Q に。それから HIV 治療薬の S-365598 の併用候補薬につきましては、2026 年度の 4Q に。最後にご紹介しました疼痛治療薬の S-1511128 につきましては、こちらも 2023 年度の 1Q に Phase 1 を開始したいと、鋭意開発を進めているところでございます。

私からは以上です。

京川：ありがとうございます。

続きまして、ワクチン事業のパートを、青山よりご説明させていただきます。よろしくお願いします。



青山：では、ここからワクチン事業に関して、青山から紹介させていただきます。

100 ページです。まずイントロでワクチンについて簡単に紹介させていただきます。

記載させていただいていますように、ワクチンとはあらかじめ接種することで免疫応答を惹起し、感染症の発症や重症化を予防する製剤になりますが、この製剤の中の有効成分に関しては非常に多種、いろいろなモダリティが存在します。

古くは不活化ワクチン等いろいろありますが、今回紹介させていただくものとしましては、弊社が今用いております S-268019 で用いています組み換えタンパクワクチン、および COVID-19 から非常に注目されている mRNA ワクチン、この二つに関して、簡単に紹介させていただきます。

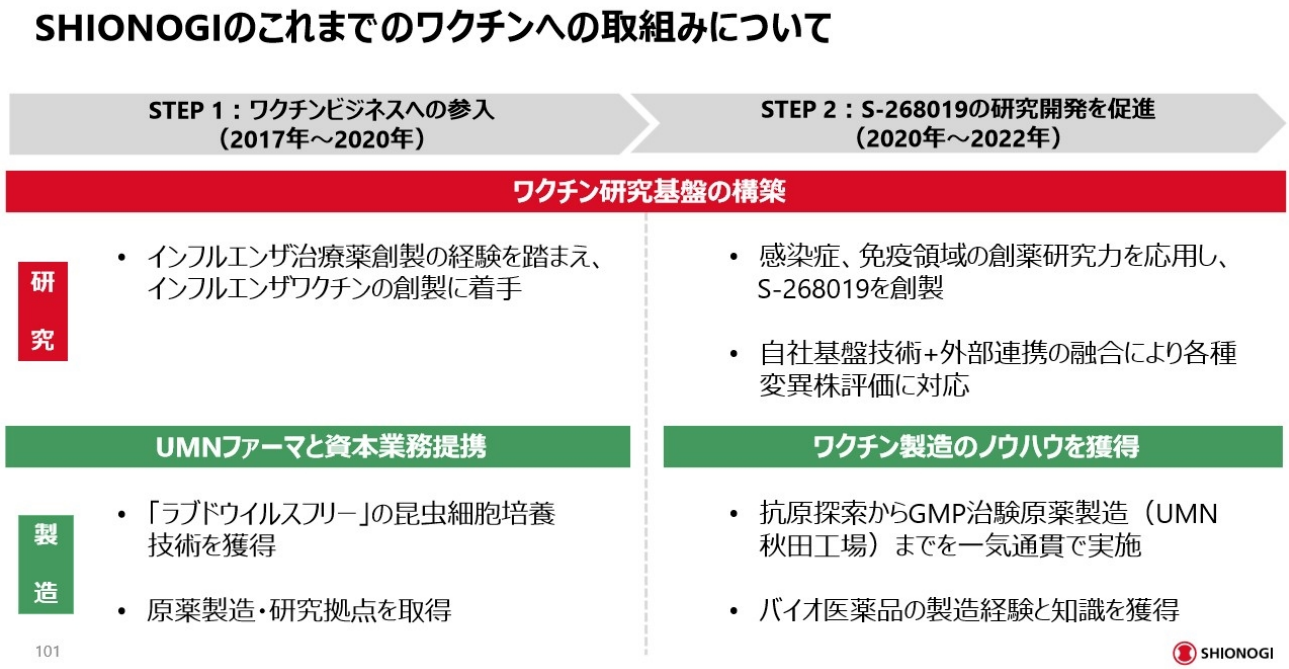
まず、組み換えタンパクワクチンです。基本的には、抗原タンパク質と免疫抗原を高めるためのアジュバント、この二つから構成されております。この抗原タンパク質をいかにしてつくるか、これは生物的につくるわけなのですが、いろいろな細胞を用いてつくっております。

今回、われわれの場合は昆虫細胞を用いているわけなのですが、こういったものの中には、場合によっては病原体、ウイルスを混入するリスクがあるような細胞系もあるわけなのですが、われわれとしてはこういったものを含まないような細胞系を用いて製造しております。

基本的に、目的タンパク質のみワクチンの抗原として製造し、ヒトに投与するのが組み換えタンパクワクチンの特徴となります。

次に、mRNA ワクチンです。mRNA ワクチンにおきましては、若干、組み換えタンパクワクチンと異なっております。タンパク質の設計図である、mRNA が有効成分になっておりまして、それを細胞に送達します。この細胞に送達するために、脂質分子が必要となっております。

ワクチン投与後に設計図が体の中に送られていますので、この設計図に基づいてヒトの体内で抗原となるタンパク質が作成されるといったところで、こういったところが組み換えタンパクワクチンと mRNA ワクチンとの大きな違いとなっております。



101 ページは、SHIONOGI のこれまでのワクチンの取り組みについて、COVID 前後の二つの軸で紹介させていただきます。

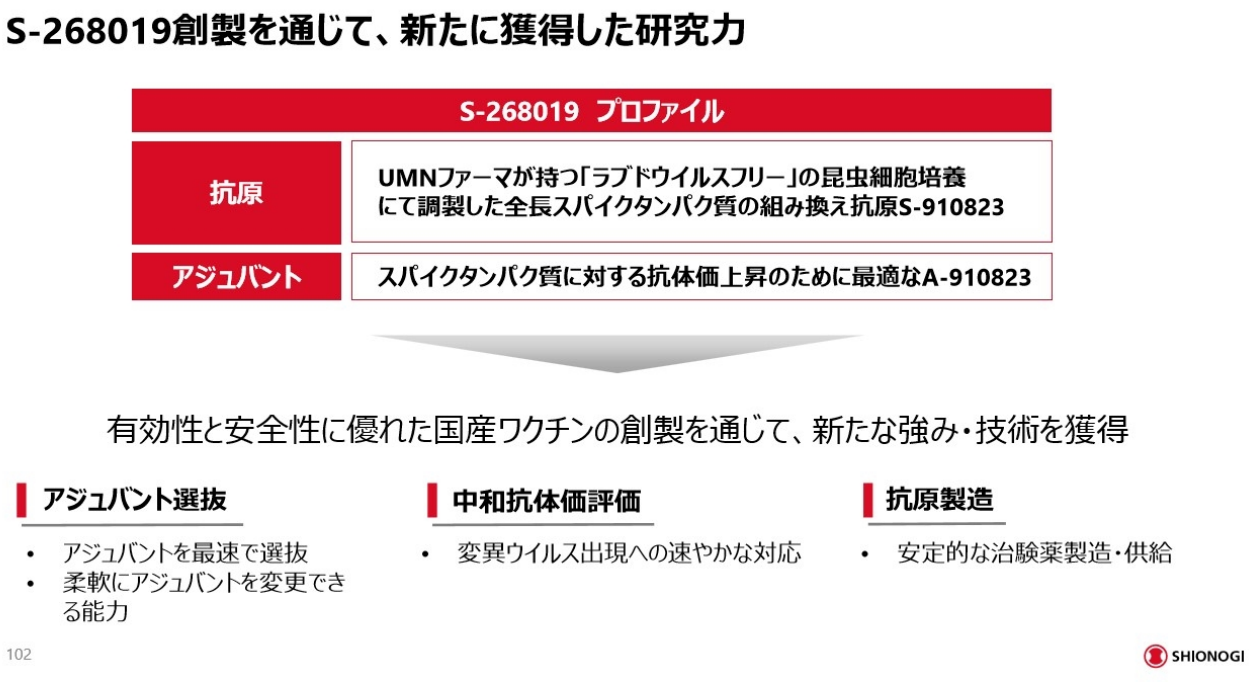
まず STEP1 ですが、われわれがどのようにして、ワクチンの取り組みを始めたかについてです。

2017 年頃、インフルエンザ治療薬創製の経験を踏まえ、インフルエンザワクチンの創製に着手しました。具体的には UMN ファーマとの資本業務提携を行うことにより、ラブドウイルスフリーという安全な昆虫細胞培養技術を獲得するとともに、UMN ファーマが有しておりました原薬製造、および研究拠点を取得することができました。

そして、インフルエンザワクチンの研究を進めている矢先、COVID パンデミックが起こり、COVID に注力し感染症、免疫領域の創薬研究力を応用。S-268019 を創製しております。

また、皆さんご存じのように、次から次へと変異株が出ており、変異株対応が非常に重要になってきています。当初はもちろん、われわれの中にそういった評価系構築はできていなかったのですが、今では自社基盤の技術と外部連携といったものを融合することで、タイムリーに変異株評価ができるようになっております。

また、製造におきましては、抗原探索から GMP 治験薬抗原製造、これは UMN の秋田工場で実施しておりますが、ここまで一気通貫で実施できるようになりました。また、こういった経験を通しまして、バイオ医薬品の製造経験と知識を獲得している最中であります。



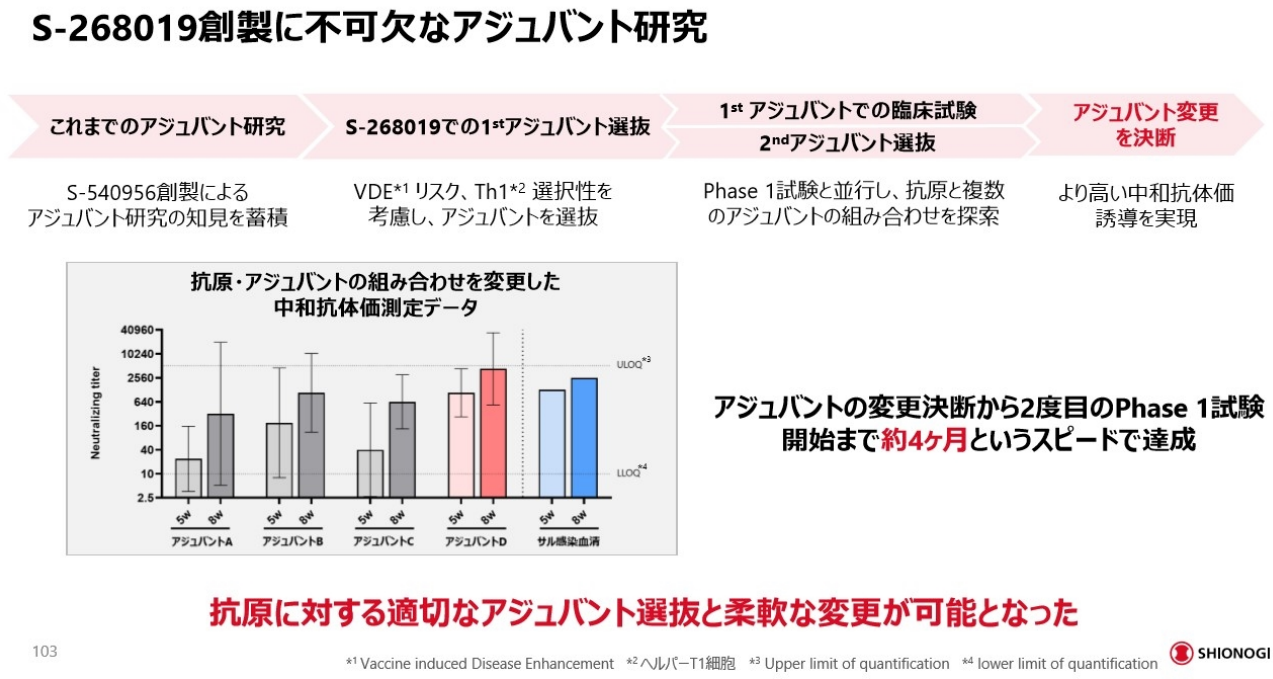
102 ページは、S-268019 創製を通じて新たに獲得した研究力ということで、簡単に紹介させていただきます。

先ほども申しましたように、組換えタンパクワクチンは構成成分として抗原およびアジュバントがあります。S-268019 の抗原に関しては、UMN ファーマが持つラブドウイルスフリーの昆虫細胞培養にて調製した全長スパイクタンパク質の組み換え抗原が入っております。

また、アジュバントに関しては、この抗原に対する抗体価上昇のために最適なアジュバントを選定しております。有効性と安全性に優れた国産ワクチンの創製を通じて、新たな強み、技術を獲得している最中であります。

まずアジュバント選抜に関してですが、われわれ実際は二つのアジュバントを臨床試験に入れております。これに関しては次のページで紹介させていただきます。

また、中和抗体価評価、これも非常に重要です。現時点では変異ウイルス出現に対して、速やかに対応できるようになっております。また、抗原製造、安定的な治験薬製造、供給を達成しております。



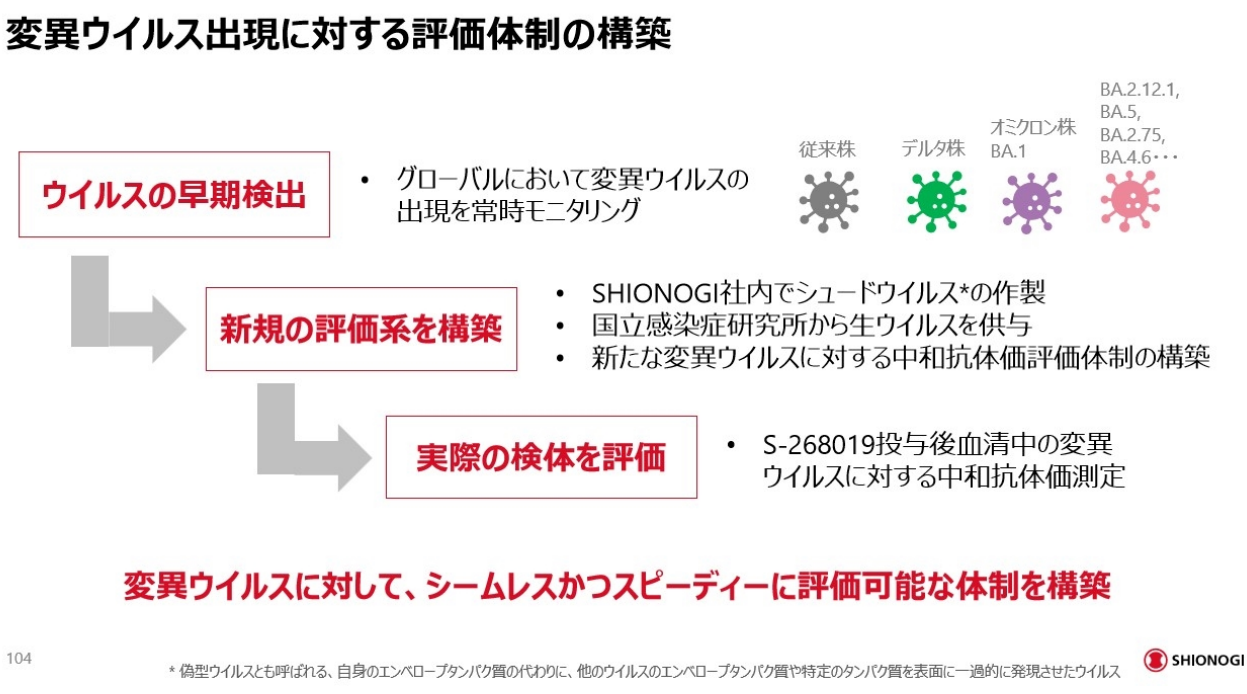
103 ページは、S-268019 創製に不可欠なアジュバント研究で、現状の今得られているアジュバントがどのようにして見出されてきたかに関して、紹介させていただきます。

もともと弊社におきましては、アジュバント研究として、S-540956 の創製によりまして、アジュバント研究の知見を蓄積しておりました。そのタイミングで COVID が発生したわけですが、まず、S-268019 におけるファーストアジュバント選抜では、VDE、つまりワクチン投与によって疾患増強、あるいはヘルパーT 細胞選択性、こういったものを考慮してファーストアジュバントを選

抜し、臨床試験を実施しておりました。中和抗体価がなかなか上がり切らないところで、その臨床試験と並行して、セカンドアジュバントの検討をスクリーニングしておりました。

こちらの図は、非臨床試験の結果です。中和抗体価が縦軸になっており、上になればなるほど中和抗体価が上がっているということになります。ここで記載されているアジュバント D が、結果としては非常に良い中和抗体価上昇につながることが非臨床の結果として認められましたので、ただちにアジュバント変更を決断し、2 度目の Phase 1 試験を開始。この間は当然、新たなアジュバントの製造という期間も含まれているわけですが、4 カ月というスピードで達成しました。

このような、これまでのアジュバント研究の積み重ねを通して、抗原に対する適切なアジュバント選抜と柔軟な変更が可能になったと考えております。



先ほども申しましたように、変異ウイルス出現に対する評価体制の構築が非常に重要になっております。この図は、弊社における現在の評価体制を示しております。これを短期間で構築していったことになります。

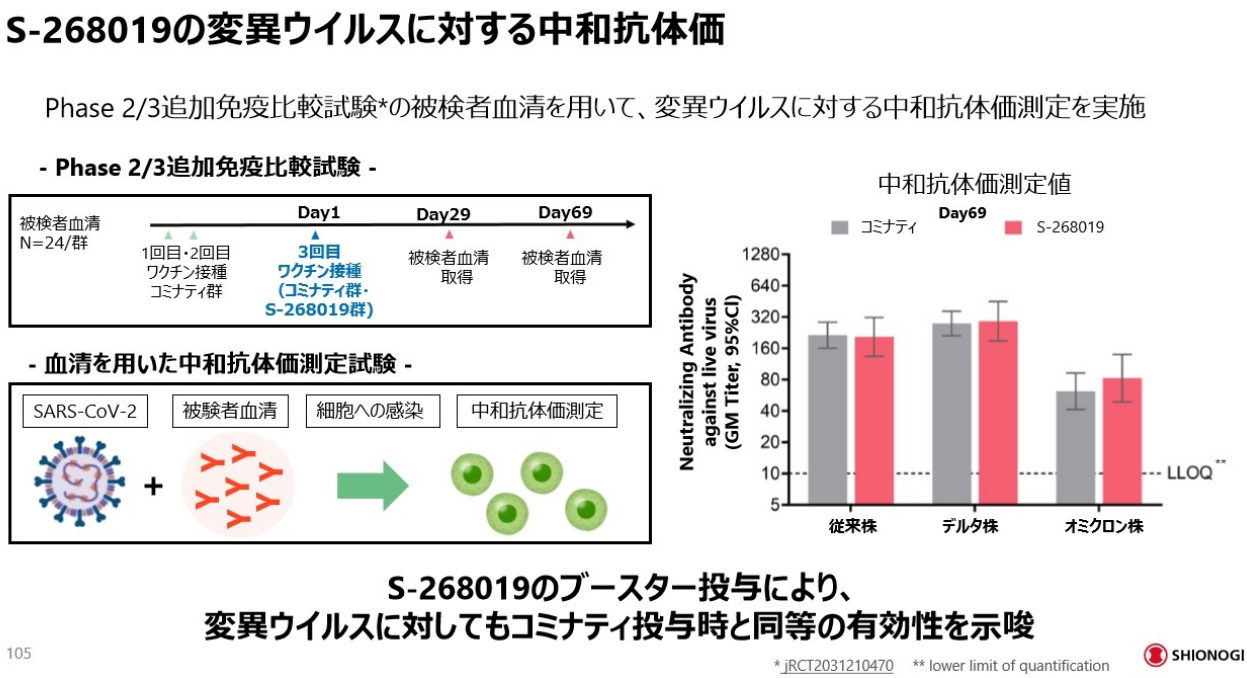
グローバルにおいて変異ウイルスの出現モニタリングをしておりますので、新たなウイルスが見出されてきますと、ただちに評価系構築に動き出しております。

現状、大きく二つの評価系を構築しております。シュードウイルスによる作製と、生ウイルスによる作製系、二つ有しております。このシュードウイルスというのは生ウイルスそのものではなく、生ウイルスに似せたウイルスになります。これがなぜ良いのかというと、タイムリーに非常に短期間で構築できるところで、まずスピードが非常に大事といったところで、シュードウイルスを用いた評価系を構築しております。

併せて、ちょっと時間はずれますが、国立感染症研究所のほうから生ウイルスを供与いただくことになっておりまして、その後、これを用いた評価系も併せ持つことによりまして、双方で確認するような形にしております。

実際の検体をその後評価しているわけですが、例えば、S-268019 投与後の血清中の変異、変異ウイルスに対する中和抗体価測定においても、実際に行っております。

このように変異ウイルスに対して、シームレスかつスピーディーに評価可能な体制が構築できております。

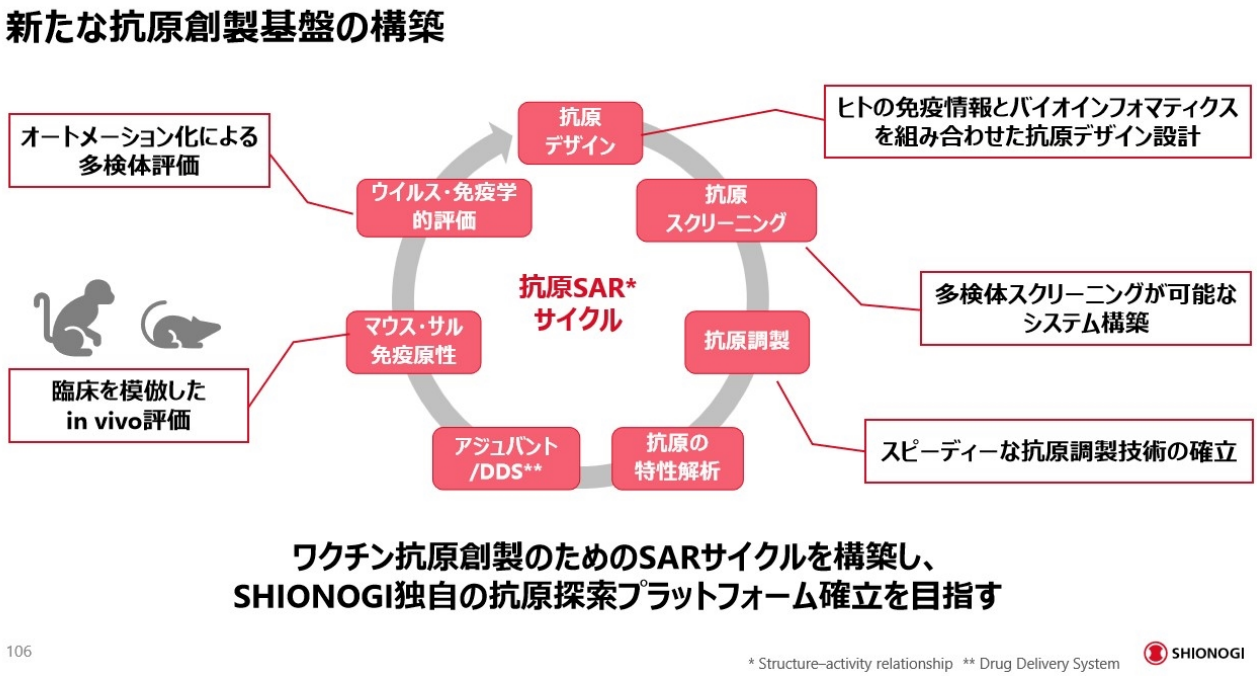


105 ページです。S-268019 の変異ウイルスに対する中和抗体価ということで、先ほどのスライドで提示させていただきました評価系を用いて、どのように中和抗体価を測定しているかの話になります。

先の開発パートでありましたが、Phase3 の追加、免疫比較試験、このときの被験者血清を用いて、先ほどの話におきましては、従来株に対する中和抗体価の話がありましたが、同様にデルタ株、オミクロン株に対して中和抗体価がどうなるのかを、ヒト血清を通して確認しております。

具体的には、1、2 回目はコミナティによるプライミングの後に、3 回目にコミナティ群と S-268019 群、それぞれにおいて中和抗体価を測定しました。それが右側の図になります。

グレーがコミナティ。赤が S-268019 になります。縦軸が中和抗体価になりますが、従来株、デルタ株、オミクロン株の変異ウイルスに対してもコミナティ投与時と同等の有効性が示唆されております。



106 ページは、新たな抗原創製基盤の構築ということで、これからわれわれとして、強みとしてつくっていこうといった内容になります。

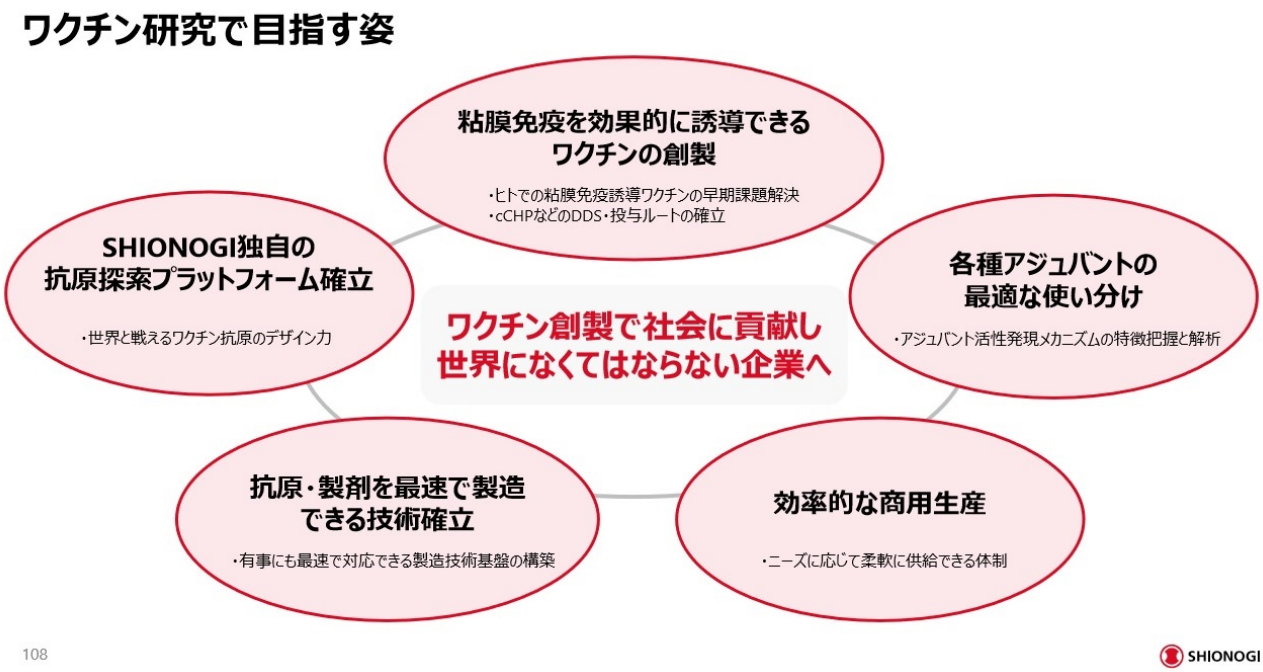
低分子におきましては、低分子創薬エンジンとして低分子創薬をスピーディーに開発していくための創薬基盤を有しておりますが、簡単に申しますと、それのワクチン版、組み換えタンパク質版をつくろうといった話です。

ワクチンにおきまして、特にタンパクにおきましては、抗原デザイン、つまり配列の決定が非常に重要になってきます。この辺はヒトの免疫情報とかバイオインフォマティクスを組み合わせながら抗原デザインを設計できるような、そこを強みにしていきたいと今、動いております。

その後、デザインしたものを、実際に本当にものとしてつくれるのか、細胞がちゃんとタンパクをつくれるのか、できてきたタンパクが本当に物性的に大丈夫なのか、実際に中和抗体価が上がるのか、こういったスクリーニングをタイムリーに、スピーディーにやっていけるような系を構築しようと、検討しております。この辺の SHIONOGI 独自の抗原探索プラットフォーム確立を目指しております。

社外との連携になります。

弊社としては、さまざまな強みの構築、あるいは基盤構築に向けて、世界トップレベルの研究機関、企業と連携しながら、技術基盤構築や新たなワクチン創製を進行しております。ここはその中の一部を示させていただきました。



108 ページです。ワクチン研究で目指す姿です。

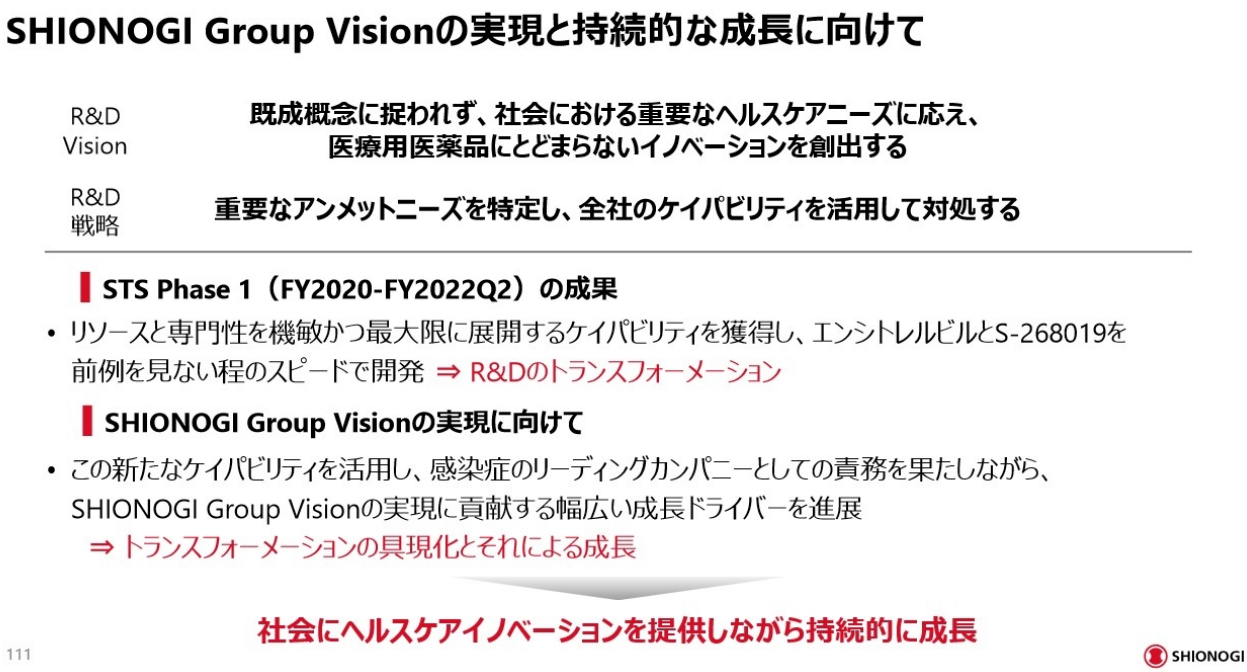
主には、ここに掲げてある五つのポイント。先ほど紹介させていただきました、抗原探索のプラットフォーム。今回は時間の関係で割愛しましたが、粘膜免疫を効果的に誘導できるワクチンの創製。これは経鼻ワクチン等が該当します。あるいは、組み換えタンパクにおきまして重要なアジュバントについて、あるいは抗原製剤をいかにスピーディーに製造法を確立して、分析を確立していくか、実際に商用製剤に持っていくか。

こういったプラットフォームをしっかりつくっていくことで、ワクチン創製で社会に貢献し、世界になくてはならない企業へといったところを目指して、今後進めていこうと考えております。

私からは以上です。

京川：ありがとうございます。

続きまして、ジョン・ケラーより、まとめをさせていただきます。ジョン、お願いします。



ケラー：ありがとうございます。111 ページです。

コロナでの経験に基づき、そして中期経営計画 STS2030 の達成に向けて、今後私たちのリソースやケイパビリティを活用し、そしてアンメットメディカルニーズに迅速に対応していきたいと思います。

そして、今後新しい薬を創出しながら、新しいプラットフォームやヘルスケアソリューションを、モダリティを最大限に活用しながら開発していきたいと思っています。これらのトランスフォーメーションを具現化し、今後の目標を達成していきたいと思っています。

今後のパイプラインのイベント 1/2

2022年10月12日現在　全てのイベントが記載されてはいません

プロジェクト	対象疾患	Stage	FY2022 3Q-4Q	FY2023	FY2024
Olorofim（F901318）	侵襲性アスペルギルス症	Phase 2b、Phase 3	★Ph2b中間速報（3Q）		Ph3登録完了（4Q）★
S-337395	RSウイルス感染症	非臨床試験		●Ph1開始（1Q）	
S-365598（HIVフランチャイズ、アウトライセンス）	HIV感染症	非臨床試験	●Ph1開始（3Q）		
Resiniferatoxin	変形性膝関節症に伴う疼痛	Phase 3			Ph3速報（2Q）★ ◆申請（3Q）
Zatolmilast（BPN14770）	①脆弱X症候群 ②アルツハイマー型認知症	①Phase 2/3 ②Phase 2	①	★Ph2b3速報（4Q）	
Zulanolone（S-812217）	うつ病・うつ状態	Phase 3		Ph3速報（3Q）★ ◆申請（4Q）	
S-151128	疼痛	非臨床試験		●Ph1開始（4Q）	

● 試験開始　★ 結果速報入手時期（開示時期は別途検討）　◆ 申請時期

112

SHIONOGI

112 ページ目です。

これら 2 枚のスライドは、今後のイベントを示しています。ここで特に注目いただきたいのは、七つのプログラムがこのスライドにありますが、そのうち六つがアライアンス、あるいは M&A に関するものです。S-151128 ですが、これは疼痛に関するもので新しい機序の話がありました。

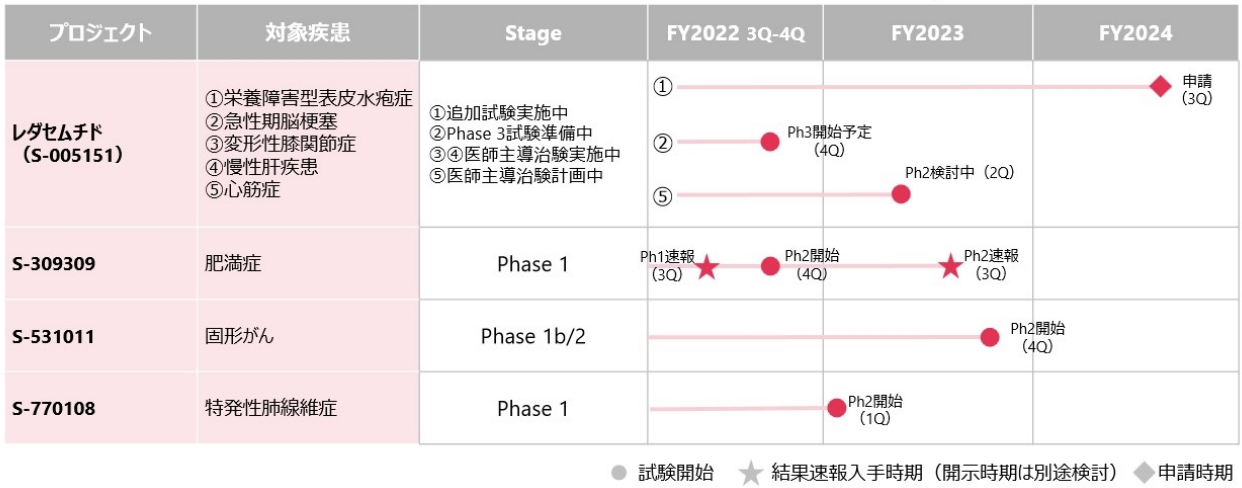
S-365598 はロングアクティングであり、私たちのイノベーションに基づくものです。その他の化合物を見てみますと、リサーチコラボレーションをしているものやリージョナルインライセンスに関するものもありますし、M&A やインラインセンスに関するものもあります。

私たちのコミットメントは、常にインターナルイノベーションで行うこと。そしてそれだけではなく、パートナーのケイパビリティを活用し、国内あるいはグローバルでパイプラインを拡充するとともに、ツールとしてさまざまなケイパビリティを活用していきたいと思っています。そして新しい R&D の組織でこれを達成していきたいと思っています。

Phase2b のデータ、Phase 3 についても今後出てきます。S-337395 は Phase 1 が 2023 年度に始まります。それから、S-365598 は、今年 Phase 1 が始まります。Resiniferatoxin は 2024 年度に速報が出ますし、Zatolmilast なども、2023 年度にデータが出てきます。それから、疼痛治療薬 S-151128 に関して今年 Phase 1 を始めます。

今後のパイプラインのイベント 2/2

2022年10月12日現在　全てのイベントが記載されてはいません



113

SHIONOGI

S-005151、レダセムチドですが、これに関しても栄養障害型表皮水疱症の適応で 2024 年度の申請を目指しています。そして急性期脳梗塞での適応は今年度 Phase 3 が始まりますし、医師主導型治験についても、現在、計画されています。

それから、S-309309 については今年 Phase 1 の結果が出てきますし、PoC の結果についても来年出てきます。

S-531011、固形がんですが、これについては 2023 年度に Phase2 が始まります。これは用量漸増の検討が終わった後になります。

S-770108、IPF ですが、これは 2023 年度に Phase 2 が開始します。

ありがとうございました。

京川：それでは、最後に手代木より、本日の総括をさせていただきます。手代木社長、よろしくお願いします。

手代木：手代木でございます。今日はありがとうございました。

少し長くなっておりますので、今日お伝えしたいのは新しい R&D の組織の考え方でございまして、実は、7 月から私ども、執行側のガバナンスストラクチャーをかなりドラスティックに変えさせていただいております。

実は、それまでは、経営会議という名の下に、10 個ないしは 11 個ある本部の本部長が全員出ておりましたが、ここ数年見ていて、やはり発言者が偏っていたり、結果としてディシジョンが本当にスムーズにできていたのかを自分たちなりにレビューして、研究開発、それから生産サプライ、営業マーケティング、そしてコーポレートという四つの大きな枠組みにまとめさせていただいた上で、それを代表する人間、を管掌という形にして、そこの中で、かなりのスピードで検討したことを、その 4 人プラス役員 2 人の 6 人、あとは常勤監査役もいますけれども、事実上 6 人で全て決めていこうということで、経営会議のスピードアップをかなり意識した形になっております。

今回も、ジョンと 3 人の本部長、かなり独自性をもって今回の R&D Day の資料を作った上で、今回から R&D Day に出てくるメンバーが、昨年、一昨年と少し変わっているように思われるかもしれませんが、少し長期的にこの 4 名でやらせてみようと思っております。

ジョンの下にはもともと BD（事業開発部）が継続して含まれておりますので、BD プラス研究、開発、これを一体運用として経営会議にすぐ直結する形で、ディシジョンを速く進めていこうと。これを、2023 年から 2024 年にかけて、COVID の後、どういう成長ストーリーを描くのかが、われわれのイシューでございますので、それを達成していきたいと思います。

もちろん、622、019 につきましては、きちんと最後まで仕上げさせていただきたいと思っておりますし、特に 622 につきましては、審査中ということもあり、なかなか全てご開示申し上げるわけにはいかないのですが、われわれとすると世界の中で本当にスタンダードリスクという、ハイリスクではない患者様で症状を出すのが、他社様の例を含めても相当に困難な疾患の中で、一つのマイルストンを達成したということで、ここからこれを LCM 的には育ててはまいりますが、ただ 622、019 だけで私どもの会社をずっと語り続けるということではなくて、感染症、中枢・神経・疼痛も含めて、次のパイプラインは何なのかを今日、ジョンと 3 人の本部長からお話をさせていただいたということでございます。

ぜひ残りの時間で、質問についてはこの４人に直接答えてもらおうと思っておりますので、ぜひご質問を賜ればと思っております。

今後とも、ぜひよろしくお願いいたします。

京川：ありがとうございます。

質疑応答

京川 ：それでは、これよりご質問をお受けさせていただきます。

それでは、野村證券の甲谷さんよろしくお願いいたします。

甲谷 ：野村證券の甲谷ですけれども、プレゼンテーションありがとうございます。

早速エンシトレルビルなんですけれども、これは今回のデータを見ていて思ったのが、やはり 72 時間未満だと効いて 120 時間以内だと P 値は達成していなかったとか。あとカプラン・マイヤーですよね、この 26 ページ。長い時間を見ると、どうしてもクロスするか近づいてしまうのを見ると、これは解釈の方法として、多分結構短期間の間は差が出るんですけれども、長いところを見るとどうしても皆さんの免疫力の個体差が出てきてしまうのでということで。

お伺いしたいのは、これは結局、日本はどうなるのか、この今のプロセスがよく分からないのであれなんですけれども、結局 SCORPIO-HR がうまくいけば全て丸く収まると思うんですけれども。こちらの SCORPIO-HR の、これも 72 時間以内なのか。これは症状消失状態の持続が 4 日以上ということで、多分日本とは異なるんですけれども。今のデータからして SCORPIO-HR、まずこれは 72 時間以内なのか。4 日以上になったところでこの成功確率ってどう変わるのかを、教えていただけますでしょうか。これが 1 点目です。

ケラー ：ありがとうございます。ではスライド 26 ページ目をご覧ください。

少し難しいのですが、かなり近づいていますが、青いラインと黒いラインはクロスはしていません。それから 2 点目、これら全てを見て考えなければいけないのは、抗ウイルスの期間です。これは、抗ウイルス薬ですので、一番強い部分について、RNA 減少のスライドを見てみますと、そのはじめのところです。72 時間です。

72 時間の前と後を見ていただくと、かなり大きな差があることが分かると思います。RNA の量の変化は大きな違いがあります。ですので、このような効果は、はじめの 72 時間が非常に重要であり、これが抗ウイルス薬の役割だと思います。

スタンダードリスクの患者については、症状の消失は 16 日、18 日についてもこのような形です。それから、ハイリスクの患者についてですが、SCORPIO-HR、ハイリスクの患者については、症状を緩和することができると思います。

これは個人の免疫の関係もあるかもしれませんが、このスタディのデザインとしては、発症後 120 時間以内に登録された方が対象となっていますのでスタンダードリスクとハイリスクについては、異なる考え方で解釈をすることが必要なのかもしれません。

上原 ：上原でございます。

1 点追加させていただきますと、カプラン・マイヤーの後半時点ですけれども、今回設定させていただいているエンドポイントは、全ての症状が完全に消失するまでの時間になります。

鼻ですとか咳ですとか喉ですとか、倦怠感もしかりですけれども、普通の方でもなかなか完全回復は起こりづらいような状況。さらには、冬のシーズンから春先にかけては、例えば花粉症とかになって鼻がむずむず。本当にエンドポイントとして、センシティブなエンドポイントでございました。

よくカプラン・マイヤーは、がんの抗がん剤の指標とかでも、お亡くなりになっている方々を示しますけれども、今回基本的には治る疾患ですので、最終的には全てくっつくものになります。

ですので、なるべく早く治療いただいて、早いタイミングで症状を回復する患者様がいかに増えるかに重きを置いた評価が、今回の第 3 相パートでございます。

甲谷 ：理解したいんですけれども、SCORPIO-HR だと 72 じゃなくて 120 時間以内投与です。しかも、今回日本の試験だと確か 1 日きっかりでも症状消失していればいい。アメリカではこれは 4 日間連続でやらなきゃいけないということで。

おっしゃっているのは、確かにハイリスクの患者は症状が相当多いので、その症状の回復は結構差がパッと見れるし長くもつだろうというのは分かるんですけれども。SCORPIO-HR の普通のほうの成功確率って、普通に見るとどう考えたらいいのか。何か示唆いただけますか。

上原 ：エンドポイントの症状消失の定義につきまして、今回弊社の実施した第 3 相パート、日本の試験では 24 時間持続していれば、症状消失という形で設定させていただいています。それに対

して、グローバルの試験ではよく 96 時間とか、長い間完全に症状消失が持続してというふうに長く設定しますと、当然その分、いろいろなノイズも出てまいりますので、何時間がいいのかって多分、グローバルのスタンダードってないんです。

実際、FDA ともコミュニケーションさせていただきまして、最近 FDA は 48 時間という違う数字を出してきましたので、SCORPIO-HR 試験のほうも 48 時間の持続に変えないのかという、そんなやり取りを今実施させていただいております。

今回、あくまでも弊社のアジア試験の中で症状の消失期間、そして持続消失の期間、いろいろなデータが出そろってまいりましたので、そのデータに基づいて改めて FDA 等のグローバルの当局含めて、SCORPIO-HR 試験のデザインも議論させていただいた上で。

特に、key takeaways といたしましては、ウイルスがある患者さんでウイルスを下げることで、症状が改善できた。当たり前のことなんですけれども、それが今回の患者さんで確認できたのが今回の試験でございます。

ですので、ウイルスが持続的に排出されるような患者さんであれば、当然のことながら 72 時間を越えてもウイルスを下げることで、症状は改善できる余地は十二分にあるのではないかと考えております。

今の免疫状態、今の流行株においては、日本、アジアにおいてはこういう結果です。だから必ずしも 72 時間以内じゃなければならないんだという考え方になるかどうかというところ、また、グローバルでの成功確率という観点でどのようなデザインにするかは、もう少しお時間をいただいてデータを解釈して、今後検討させていただきたいと思います。

甲谷 ：分かりました。

あと、エンシトレルビルの商業ポテンシャルですけれども、これはもちろん当局が適応範囲を決めることですけれども、普通に見てしまうと、この 5 症状ってどちらかというとオミクロンなので、コロナというよりオミクロン薬になってしまうのではないかという心配があったんですけれども。

今回、これは 28 ページに示されていますけれども、14 症状では統計的有意な短縮は示されたというにことで、多分これでなんとかコロナ全部にいけるという理解でよろしいでしょうか。

あとは、やはり今 DDI を見ますと、多分、今の審査報告書なんかを見ますと、CYP3A 阻害の相互作用のところはファイザーと同じ。若干妊婦の方には使いづらいような気もするんですけれども、商業ポテンシャルとしての見方を教えてください。

ケラー ：オミクロン株に関してですけれども、やはりインフルエンザに最もよく似ています。このタイプの改善が、経口のインフルエンザの薬剤においても認められております。

社会、そして個人がもとの生活に戻ることが、最も重要な目標であります。このデモンストレーションで分かったことは、唯一のデモンストレーションといたしまして、オミクロンのコンテクストで有効性を示すことができたと思います。経口であって、そして使い勝手が良くということで、これがまさにわれわれのターゲットを満たしています。

そして、その抗ウイルスということに関しましては、もしパンデミックが戻ってきた場合、このウイルス性を見ても有効性は認められると思います。でも、やはり使いやすい、そしてスタンダードリスクの患者さんを対象とするというところがポイントであります。

手代木 ：最初のオミクロンなのかどうかということについては、たまたま 2a が 100%デルタのデータでございまして、2b から 3 にかけては全部オミクロンになってしまったということなのですが。

当然 2a のデータでウイルスがどのぐらい下がるのかと、症例数は少ないですが症状がどうだったのかを取っておりますので、われわれの解釈としては、たまたまオミクロンだったというだけで、COVID-19 の延長のウイルスを全てカバーしない理由が全く見当たらないので、そこの判定は大丈夫だろうと。

今後出てくるものについても、3CL プロテアーゼに対してとても変な耐性を持っているとかいうウイルスでない限りは、当然カバーすると思っております。

コマーシャルポテンシャルにつきましては、先ほどおっしゃいましたように、現時点では DDI については 1 個 1 個潰していかなければいけないんですけれども、最初のスターティングポイントはパキロビッドと同程度からスタートと考えています。それから、pregnancy については、やはり、どちらかというとラゲブリオと同じようなレベルとなります。

ただ、どういう患者様がポテンシャルなのかというと、スタンダードリスクになります。ハイリスクの場合には、ご年齢の高い、高齢というのもハイリスクになりますので、どうしてもそういう患者さんの層が多いのですが、併用薬なり常備薬なりも相当お飲みの方が多いのですが。

今回、われわれはオミクロンでやった Phase 3、35 歳、かなりお若い方も多く、常備薬、いわゆる慢性的にお飲みになっているものがほとんどない患者さんがほとんどでございました。そういう意味では、DDI が対象となるような、ポピュレーションそのものがハイリスクとスタンダードリスクで全然異なっているということで。

実際の日本の臨床医の先生からも、自分のところに来られている患者さんからすると、スタンダードリスクで使っていいよということになると、DDI は全く問題にならない。むしろ他剤における腎障害患者での制限に関して GFR のチェックをしなくていい分、非常にスムーズに出せるので、ポテンシャルは非常に大きいとは言っていただいています。

どのぐらいなのかは価格にもよりますので、われわれとすると現時点、どの国でどのぐらいの価格にするのかも、スタンダードリスクの場合には政府買取のみではありませんので、その辺りを含めてコマーシャリゼーションについては検討中ということでございます。

甲谷 ：分かりました。

最後ですけれども、S-531011 が、個人的に塩野義の最大の隠れ玉だと思っています。もちろん、まだ分からないんですけれども、これってやはり素性、どこからきたか。シングルセル解析でがん組織の Treg が多く発現して、ほかの組織の Treg にはない。通常の CD4/CD8T 細胞で発現はしていないということで選ばれたターゲットということで、非常に面白いと思うんですけれども。

これは来年の PoM なんですけれども、腫瘍内の CCR8 ポジティブ Treg の変化は、これはある意味当たり前なので、一番見たかったのが、それを取り除くことによって T 細胞が活性化されているのかどうかって、そういうデータは出ますか。もしこれが活性化されているのであれば、ペムブロリズマブも効きますので、ある程度商業ポテンシャルも見えてきて。

そこでもちろん社長にお伺いしたいのが、もしそうなったとしたら中枢神経のところを削って、がんに投資するぐらいまでいきますでしょうか。これが最後です。

手代木 ：プロトコルのほうは上原から説明いたします。

上原 ：ご質問ありがとうございます。

おっしゃっていただいたとおり、PoM として、例えば腫瘍内に浸潤している Treg が減っているかどうかを見させていただいていますけれども、さまざまな観点で、いろいろなマーカーについては検討させていただきますし、当然のことながら Treg や分子マーカーのみならず、腫瘍が縮小しているかどうかというところ。あるいはプログレスしていないかどうか、そうしたパラメータも取れますので、さまざまな患者さんのデータに基づいてコンプリヘンシブにポテンシャルを、まず単剤で見きわめた上で、さらには抗 PD-1 抗体などとの併用でのポテンシャルも併せて見ていく計画でございます。

手代木 ：その質問はとても難しくて、どのぐらい併用療法のマルチプルを考えなければいけないのかによると思うのですが。今のがん治療からすると、単剤で全て収まるという話ではないだろうと考えると、パートナードラッグをどのぐらいスムーズに選択できるのかを現実的に考えると、現在抗がん剤でかなり手広くやっておられる方と組ませていただくのが、現実解としては高かろうとは現時点では思っています。

甲谷 ：ありがとうございます。

京川 ：シティの山口さん、よろしくお願いいたします。

山口 ：シティグループの山口です。今日はありがとうございました。

一つ目が 622 というか、エンシトレルビルについて二つ、追加でお伺いしたいです。カプラン・マイヤーで 125mg と 250mg 両方ともデータをお示しいただいて、検証していないのでということだと思うんですけれども、この 250mg のデータをどのように見たらいいのかが、素人としてはちょっと分からなくて。

それと、もう 1 個のウイルスのほうでは、これ 250mg は減っているんですよね。

上原 ：全く一致しています。

山口 ：微妙にちょっと赤のほうが減っているようにも見えるので、この 250mg の使い勝手。今、開発はしていないのかもしれないですが、この将来的にこの 250mg をどう開発するのか。あと、最初のカプラン・マイヤーのデータの見方を最初に教えていただけますでしょうか。

上原 ：ご質問ありがとうございます。

赤と青、どちらが抗ウイルス効果が強いかというところ、私はこのデータを見てどちらも変わらないと解釈しております。多くの有識者の先生方も、低用量でマックスの抗ウイルス効果が出ているとご評価いただいていて、Phase 2b においても同じ傾向があり、Phase 3 でもそれが確認できた状況ですので。抗ウイルス効果は既に低用量ではマックスに至っている。

高用量の意義はどういうものかというところですけれども、当然のことながら、ダブルドーズ、倍量投与したとしても、安全性について問題がないことを確認できたところが一つ、非常に大きな価値があるんじゃないかと考えています。

具体的には、抗ウイルス剤ですので、安全であれば高ければ高いほうがいいという考え方ももちろんあるんですけれども、とはいえ DDI のリスクですとかいろいろなことを考えますと、不用意に高くするのはリスクでございますので。今の流行株、今の免疫状況であれば低用量で十分。ただ今後どのようにウイルスが変わりゆくか分かりません。

もしかしたら、手代木が冒頭にも言いましたように、3CL プロテアーゼが変化したようなウイルスが出てくるかもしれない。そうした場合にも、万が一のオプションとして、倍量を投与する形で安全性が担保できているのが、非常に大きな意義があるんじゃないか、という形で、継続して高用量についても最後まで評価させていただいた状況でございます。

山口 ：あと 1 個前の。いっぺんに質問しちゃったので。

カプラン・マイヤーの 250mg は検証していないんですけれども、P 値 0.02 はこれは数字的に見ると良く見えるんですが、検証していないのでいいんですけれども、これはこれでちゃんと効いていたといえるのですか。

上原 ：検証試験での有意差という意味では、低用量のみが有意であったという形ですけれども、見ていただきましたとおり P 値は 0.05 以下であったという結果でございます。

山口 ：だから低用量が効いていて高用量が効かないわけではなくて、低用量は効いていて、高用量は解析していないから言っていないけれども、データを見れば効いていたよと、こういうことですか。

上原 ：おっしゃるとおりです。

山口 ：分かりました。そこがこんがらがっていたので、ありがとうございます。

二つ目に、ちょっと話が飛んでしまうんですけれども、S-309309 です。私が太っているから聞くわけではないですが、抗肥満薬の話が出ていまして、ちょうどオーラルの GLP-1 が最近開発が進み始めていて、にわかに盛り上がっている領域であるような気もするのですが。

ここに書いてあるように、コンセプトとして 10%以上年で減るんだったら、かなりドラッガブルだなという感じはするんですけれども。このメカニズム的に見ると、いかにも、消化器症状が出そうな感じがするのですが、今のところ潜在的な副作用と効果のバランス。特に、経口剤の場合は飲みにくい、飲みやすい、吐き気とかいろいろ可能性が出るんですけれども、その辺は今のところどんな感じでご覧になっておられるのですか。

上原 ：ご質問ありがとうございます。

極めて高い忍容性を非臨床の動物実験からも確認しておりまして、臨床試験の Phase1 においても、エスカレーションしてもご懸念されているような副作用は出ていない状況でございます。

山口 ：どちらかというと、消化器症状というより、食欲抑制に入っちゃうんですね、これは。食べる量が減るという。

上原 ：おっしゃるとおりでございます。リパーゼとかの吸収阻害という形で、脂質便になって下痢になって、というような作用機序ではございませんので。あくまでもトリグリセリドの吸収のところの似たプロセスは作用しているんですけれども、吸収抑制阻害ではございません。

山口 ：分かりました。ありがとうございます。

手代木 ：あと、NPYY5 の経験で、やはり食欲含めたウエートリダクションって難しいなと思うのは、一つのメカニズムが立つと、もう一つ compensate して。食欲って人間が生きていく上でエッセンシャルなので、あまり抑え過ぎるとほかのものがキックインしてくるので。もしかしたら

GLP-1 との併用なんかも含めて、デュアルメカニズムは、効果を長続きさせる点からするとあるのかなと思っておりまして。

そこは、単剤で 7 とか 10 とかないものを重ねるわけにはいかないんですけれども、それをずっとやっているとだんだん効かなくなってくるのもあり得るのかなと思って。そういう意味では、メカニズム、別のものを持っているのはすごく人にとってもいいのかなと思って。これをなんとか見てみたいとは思います。

山口 ：せっかくなので一言だけお伺いしたいのですが、GLP-1 群団は数少ないわけなんですけれども、やはりそこと組んでやったほうがいいよねという流れにはなるのか。これはこれで御社として、フランチャイズをある意味、打ち立てようとしておられるのか。その辺はいかがでしょうか。

手代木 ：よくジョンとも話しているんですけれども、同じようで違うのかもしれませんが。

ゾフルーザを出して今回のゾコーバは出さないのに、開発はわれわれ自分で多分最後までやれると思いますが、コマーシャリゼーションをどうするのかというときに、どうしてもプライマリーケア領域であればパートナーが必要だろうということだと思います。

抗肥満薬はどう考えてもプライマリーケアですし、かなり強いセールス&マーケティングが必要だということになると、どこかで開発がうまくいったとしても、自力で全部売る話では多分なさそうだということで、どこかの段階では現実的なパートナーシップを考えようと。

ただ、うちのバリュースプリットを大きくしようとすると、きちんとできる限り最後のほうまで開発は行いたいと、そういうところでございます。

山口 ：ありがとうございました。

京川 ：ゴールドマン・サックスの植田さん、よろしくお願いいたします。

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、エンシトレルビルについてお伺いしたいです。今回のデータを受けて、この非常に素晴らしい薬剤を有効活用していくために、流通ですとか検査といったところで何か必要になることがあるか。あと、やはり疾患としては、ロング COVID というところが、非常に問題としては

大きいかなと思いますので、御社としてどのようにこの辺りに取り組んでいらっしゃるのかについても、併せて教えていただけますでしょうか。

手代木 ：ロング COVID 等については開発側が答えますけれども、どのようにこれを販売していくのかという点については、植田さんがおっしゃるように、やはりきちんとした診断をどのようにスムーズに行っていくかをグローバルにどう展開していくかが、非常に重要な問題だと思います。

日本国内においては、私ども、この 10 月からタウンズさんと組ませていただいて、インフルエンザと COVID のデュアルの抗原検査キットを、自分たちでも販売させていただくことをやっているのですが、これは中長期に自分たちがもういっぺん、すくなくとも感染症に関しては、特に急性感染症に関しては自分たちで診断薬能力を持たないと、グローバルにマキシマイズできないんじゃないかという議論は今、社内で真面目にやっております。

1 度、私どもに診断薬部門があって、それはかなり細々としか続けていなくて、バイオマーカー研ということで続けているんですけれども、今回の急性感染症から慢性感染症をやるときに、診断薬能力を持っていないといけない。

実はこの話ってセフィデロコルでも結構聞いていまして、グローバルに診断薬の遅れが普及を少し遅らせてしまったという、われわれは経験を持っていて、そこもやはり必要だろうと思っているので、感染症をやっていくためには、診断薬ケイパビリティは要るだろうと。

自分でやるのか、ものすごくプレミアなパートナーさんと必ず組ませていただくのかという問題はあるとしても、ここのネットワークが自分の手の中にないのは、かなり薬のマキシマイゼーションにはマイナスだったなと経験しているので、そこは今、私どもかなり重いプライオリティで検討をさせていただいています。

ロング COVID 等については、上原から。

上原 ：ロング COVID につきましては、弊社が実施しております Phase 2b、3 試験、こちら全て 3 カ月、6 カ月、1 年という形で、フォローアップの Visit でそれぞれ罹患後症状があるかないか、その特徴のデータを収集させていただいております。

当然のことながら、全ての患者様で集めることはできないんですけれども、任意にデータをご提出いただける患者様はたくさんおられますので、そうしたデータも分析しながら、本剤を服用いただくことで、ロング COVID になるリスクを下げるという、そうした期待にお応えできるかどうかを探索的には検討していきたいと考えています。

具体的には、あまり見えてこなかったロング COVID が、どうやら持続的にウイルスに感染している方が多いんじゃないか。リザーバー細胞のようなものが体の中に潜んでいるとか、血中にスパイクプロテインとかアンチゲンが薄いながらサーキュレートしているような、そういう炎症応答がずっと続いているとかいう、いろいろなエビデンスが徐々に徐々に蓄積されてきましたので。

まずは、ロング COVID とは何か、というところの定義づけも含めて、血中のバイオマーカー、そして症状として何をロング COVID と規定するのか。そうしたところも踏まえて今回、取らせていただいたデータを分析させていただきたいと考えています。

ケラー ：現在、アメリカ政府のサイエンティスト、レギュレーター、それから疫学者と話をして、どういったエンドポイントを設定すべきか話し合っています。ロング COVID とは何なのか、一般的なコロナの症状と違うのか、あるいは何らかのより複雑な、神経学的な症状があるのかどうかといったことを検討しているところです。

植田 ：ありがとうございます。

二つ目は、私も S-309309 についてお伺いしたいです。こちらは、Phase 2 は単剤でやるのか併用でやるのかと、本日 GLP-1 の注射剤との比較というところは教えていただきましたけれども、経口剤のほうの開発が進む中で、御社の S-309309 の開発にどのような影響があるのかという考え方について、教えていただけますでしょうか。

上原 ：まず第 2 相試験の計画ですけれども、こちらは単剤投与で開発させていただきます。当然のことながら、proof of concept ですので、単剤のみでも 10%の体重抑制というところは達成したいと考えておりますので、そちら単剤でまず達成した上で、コンビネーションも含めての価値最大化を検討していきたいという計画でございます。

手代木 ：GLP-1 の経口薬はまだ本当に緒に就いたばかりなので、Phase 3 でどのレベルのウエートリダクションを達成するのかが、まだ読めていないので。

でも私、これは、頭がかたいのかもしれませんけれども、本当にシングルメカニズムで痛い目に遭い続けているので、多分一つのメカニズムでずっと落とし続けるって、かなり難しいのではないかなとか、人間のホメオスタシスって結構利くと思っているんですね。そういう意味では、GLP-1 と両方で持つのは、決して悪くないだろうと思います。

GLP-1 の注射剤が、日本人でどのぐらい本当に普及するのかは分からないんですけれども、高価な以上に痛いという人がすごくおられて。そんなもの長く続けられないぐらい注射が痛いというので、アジア人は結構しんどいんじゃないかという話もあって、抗肥満薬は経口剤がやはり長く続けていくためにはいいだろうと。そういう意味では、メカニズムをいくつか持っているのはメリットなのではないかなとは思っています。

植田 ：どうもありがとうございます。以上でございます。

京川 ：ありがとうございます。

最後にクレディ・スイスの酒井さん、お願いします。

酒井 ：クレディ・スイスの酒井といいます。

これは質問というよりも、私の個人的な感想になっちゃうかもしれないんですけれども、今回の会で、COVID に関するワクチンと経口薬、これは素晴らしいことに御社は達成しましたと。その成果は非常に重要だと思います。

ただ、いくつかご紹介いただいた開発品に関しては、例えば慢性咳嗽もそうですし、それから Zatomilast、Zuranolone とレダセムチド、これは全て昨年の R&D でご紹介いただいていて、そこからほとんど前進が見えないんですよね。詳細はご説明いただきましたけれども、臨床的な進歩が見えない。

これは、多分この 1 年間、社長が冒頭というか、昨年のときにおっしゃったように、8 割近い研究開発陣のマンパワーを COVID に注力している。多分その反動のようなものもあるかと思うのですが、これは、この 1 年間でこのプロジェクトを仕上げないと、特に Zuranolone なんかと慢性咳嗽は、言葉は悪いのですが傷ものになっているわけですから。これは来年の R&D、大変なことにな

るんじゃないかという危機感を持ってしまうんですけれども、その危機感とある意味期待を私たちは共有していていいのかどうかという、その点について社長にお聞きしたいです。お願いします。

手代木 ：ジョンがストレートに、ちょっと違うトーンで言ったかもしれませんけれども、もちろん自社でイノベーションを起こし続けることが基本なんだけれども、少し私どもとしては踏み込んでライセンスインも行って、この 23 年から 25 年にかけてどういったものを実際に上市していくのかという点において、かなり危機感を持っています。

私どもは、面白い化合物、Resiniferatoxin にしても Zuranolone にしても面白いものを持っていると思います。こうやって先ほど甲谷さんも言っていただいたように、S-531011 も面白いし、私どもは抗疼痛薬も面白いと思っていますが、23 年から 25 年にどういうものをマーケットに届けるのかについては、非常に大きな危機感を持っています。

研究開発のアクティビティについては、特に研究領域は非常に元気だと思っていますが、これを次の成長のストーリーにつなげていくところの、開発プロジェクトを進めていくところが、私どもとするとこの 23 年から 25 年にかけて、非常に重要だということで。

今回、COVID の結果もあったので、R&D Day が少し遅れて、10 月にさせていただいておりますが、来年の R&D Day についてはもう少し例年に近いぐらいのタイミングにさせていただいた上で、今、酒井さんがおっしゃっていただいたようなことについて、COVID 以外がどのぐらい進捗したのかをわれわれとしてお届けしないと、S-217622 は分かったと、S-268019 も分かったと。でもそれ以外ないじゃんと、こういうふうにいわれてしまうことについては、7 月以降、先ほど一番最初に申し上げましたが、私どもは会社の形をガバナンスの見地から随分変えたのは、ある意味でその危機感の表れとご解釈いただいていいと思います。

酒井 ：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、会場からのご質問はここで 1 度区切らせていただきまして、WEB 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。

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、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 ：熊谷です。

一つ目は S-217622 です。Phase 2/3 のデータでの海外における早期申請で、米国は試験を求めているけれども、欧州は、データ次第ではこれで申請できるような可能性もあるというお話を、以前伺ったように思うんですけれども。何かアップデートがございますでしょうか。これが一つ目です。

ケラー ：科学的なアドバイスミーティングは、EMA と MHRA とともに行っております。彼らは非常にデータに関心を持っております。その具体的なアドバイスに関しましては、まだ議論中です。

熊谷 ：ありがとうございます。

二つ目ですけれども、918、シボピキサントですか。Phase 2b が終わってからだいぶ時間も経っていて、FDA との協議もずっと続いているようなんですけれども、主な課題が何かということと、今後何が解決すると進むのかという辺りをもう少しご教示いただけたらと思います。質問は以上です。

上原 ：ご質問ありがとうございます。

S-600918 につきましては、当局との交渉ごとですので、具体的な詳細のというところまではご開示は控えさせていただきますけれども、他社さんと同じく、やはりエンドポイント、咳嗽に関する評価をどのように行うのか。それでどのように申請承認いただくのかについて、FDA と引き続き協議している状況でございます。

手代木 ：それともう一つは、ストレートに申し上げますと、3 品目、4 品目同じメカニズムのものが合わさっている中で、この Phase 3 を 2 本やるとかなりの大きな金額になります。そのときに、コマーシャリゼーションの結果、本当にきちんとペイラインに乗るのかの分析も、これはちょっと冷たい目でやらないといけないのは、正直メルクさんの CRL もどの程度の内容の CRL なのかって、まだよく分かっていないところもあるんですけれども。

ベラスさんは、結構、アットリスクで突っ込まれたようですけれども、本当にどのぐらいの価格で、どのぐらいの患者様で、どのぐらい売れるのかをグローバルに再計算してみないと、この Phase 3 の金額はかなりでかいので、これでペイラインに乗るのかどうかは、ビジネス的には R&D 側に突っ込んでいるところもあって、それも随分時間がかかっているのが正直ございます。

熊谷 ：よく分かりました。ありがとうございました。

京川 ：WEB のほうはこれにて終了させていただきます。

SHIONOGI R&D Day 2022 は以上です。ありがとうございました。

それでは、引き続き、よろしくお願いいたします。

［了］