

# ワクチン研究に関する強み構築とポートフォリオの拡充

2023年12月13日

塩野義製薬株式会社 バイオ医薬研究本部長

青山 恭規



SHIONOGI

# Agenda

- 01**    **SHIONOGIのワクチン研究** ----- **P. 3**
- 02**    **S-268019の創製と製造問題の解決** ----- **P. 7**
- 03**    **今後のワクチン創出に向けたSHIONOGIの取り組み** ----- **P. 15**

# SHIONOGIのワクチン研究



SHIONOGI

# 感染症ビジネスの方針

## それぞれのビジネスモデルを確立し、持続的な成長を実現

### 持続可能なビジネスモデルの構築

#### 急性感染症（COVID-19、インフルエンザ等）

##### 治療薬のグローバル成長

- ・ エンシトレルビル・ゾフルーザ、継続した研究開発活動

##### トータルケアの取り組み

- ・ 診断、ワクチン、下水モニタリング事業の成長

#### 薬剤耐性（AMR）

##### 社会とともに持続可能な市場の創造

- ・ セフィデロコルのグローバル展開
- ・ Push型・Pull型インセンティブへの継続的な働きかけ

### 多くの患者さまへの貢献により、安定したビジネス基盤を構築

#### 治療に長期間を要する感染症

##### アンメットニーズに応える新市場の開拓

- ・ HIV感染に対する新たなソリューションの提供
- ・ 致死率の高い真菌感染症の新たな治療薬（Olorofim）の開発
- ・ アンメットニーズの高い感染症（結核・マラリア・非結核性抗酸菌症等）における新たな治療の研究開発

#### ワクチンを始めとするトータルケア

##### 基盤ビジネスとして、ワクチンを次なる収益の柱へ

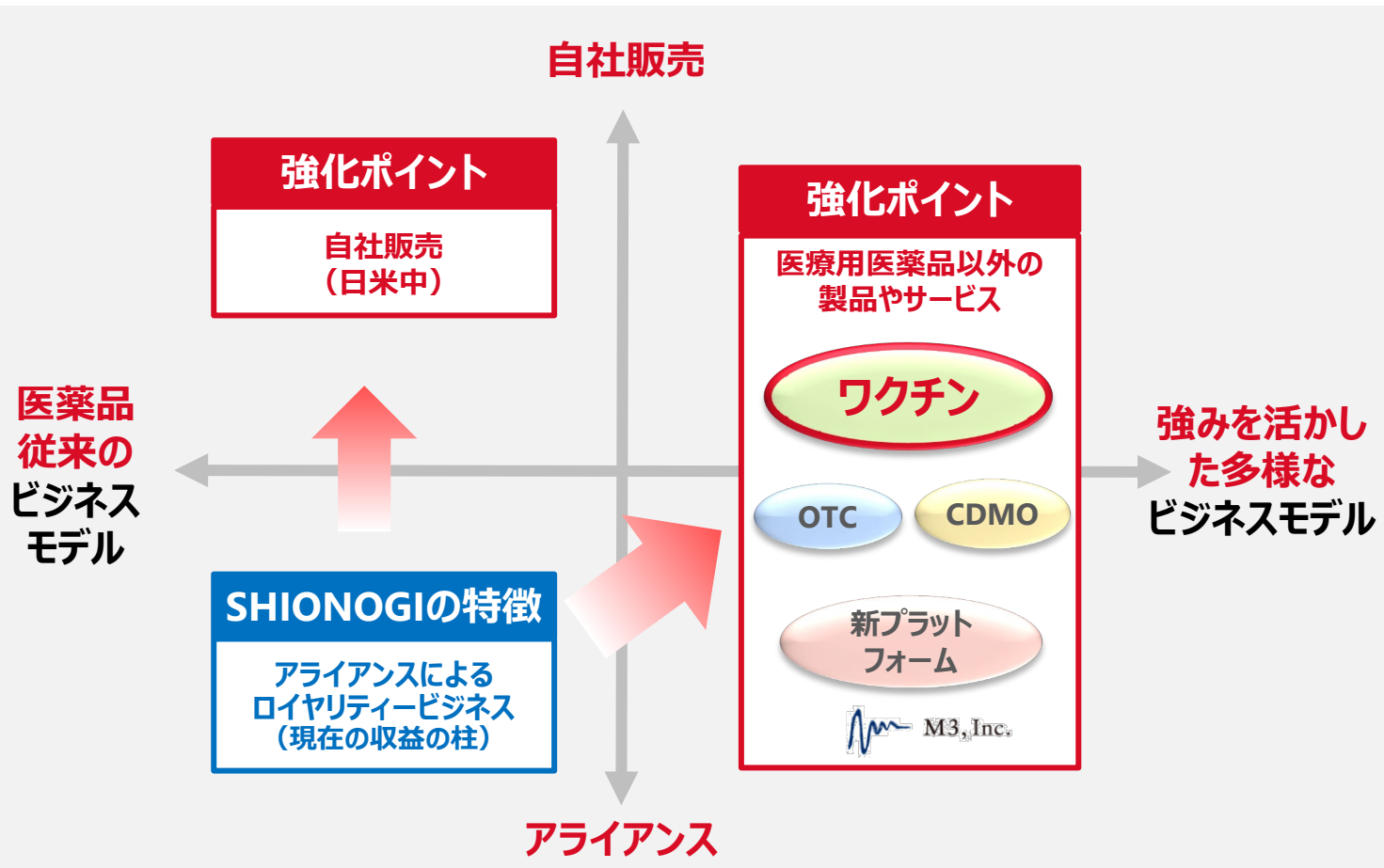
- ・ COVID-19、インフルエンザウイルスワクチンの上市
- ・ アジア、グローバルへの事業拡大
- ・ 強みとなる新規技術の確立（経鼻、ユニバーサルワクチン等）

##### 診断キヤパビリティの強化

- ・ 簡便な診断ソリューション（自宅診断キットなど）の提供

# 中期経営計画STS2030におけるワクチンの位置づけ

多くの患者さまへの貢献により、安定したビジネス基盤を構築



## ワクチン事業への参入

- 感染症事業ポートフォリオの拡大
  - 2030年に1000億円の売上を目指す
- 特許に依存しないビジネス
  - ジェネリックの参入がない
- 健常者を対象としたビジネス
  - 「患者」を対象とする医薬品と異なり、全ての人が対象
- 装置産業のため新規参入はリスクが高い
  - UMNファーマの買収でノウハウを獲得

# SHIONOGIのワクチン事業の取り組み

## 2030年Visonに向けてワクチン事業は着々と進展

STEP 1：ワクチンビジネスへの参入  
(2017年～2020年)

STEP 2：S-268019の研究開発を促進  
(2020年～2022年)

ワクチン研究をさらに推進  
(2022年～2023年)

### ワクチン研究基盤の構築

#### 研究

- 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

- 感染症、免疫領域の創薬研究力を応用し、S-268019を創製
- 自社基盤技術+外部連携の融合により各種変異株評価に対応

- S-268019の承認申請
- XBB1.5株対応ワクチンの臨床試験準備中
- ユニバーサルワクチンの開発抗原を同定
- 経鼻ワクチン研究がSCARDAに採択

### UMNファーマと資本業務提携

#### 製造

- 「ラブドウイルスフリー」の昆虫細胞培養技術を獲得
- 原薬製造・研究拠点を取得

### ワクチン製造のノウハウを獲得

- 抗原探索からGMP治験原薬製造（UMN秋田工場）までを一気通貫で実施
- バイオ医薬品の製造経験と知識を獲得

### UNIGENでの大規模製造

- S-268019の16,000Lスケールの製造で、品質適品取得
- 細胞、抗原の特性に合わせた設備、プロセスの最適化

# S-268019の創製と製造問題の解決



SHIONOGI

# S-268019：SHIONOGI史上初のワクチン開発

ワクチン事業への本格参入から約3年でワクチンの承認申請までを実施

国立感染症研究所、九州大学（現在は、京都大学）との共同開発



- アジュバントの変更決断から2度目のPhase 1試験開始まで約4ヶ月というスピードで達成
  - Phase 1試験と並行し、抗原と複数のアジュバントの組み合わせを探索
- 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を構築
  - 変わりゆくウイルスに対してウイルスのモニタリング、評価系構築、検体評価をシステム化

# S-268019：様々な基礎研究から見出した強み

## 組み換えタンパクワクチンに関する様々なナレッジを蓄積

### 広域性

- 組み換えタンパク質抗原 + アジュバントの組み合わせは各種変異株への抗体価上昇に寄与
- 糖鎖修飾やアミノ酸配列デザインなどを自由にカスタマイズできる
  - ユニバーサルワクチンへ応用

### 持続性

- 組み換えタンパク質抗原 + アジュバントの組み合わせは中和抗体価の持続性に寄与
- メモリーB細胞を誘導
  - ウイルスに再感染後、即座に抗体産生

### アジュバント

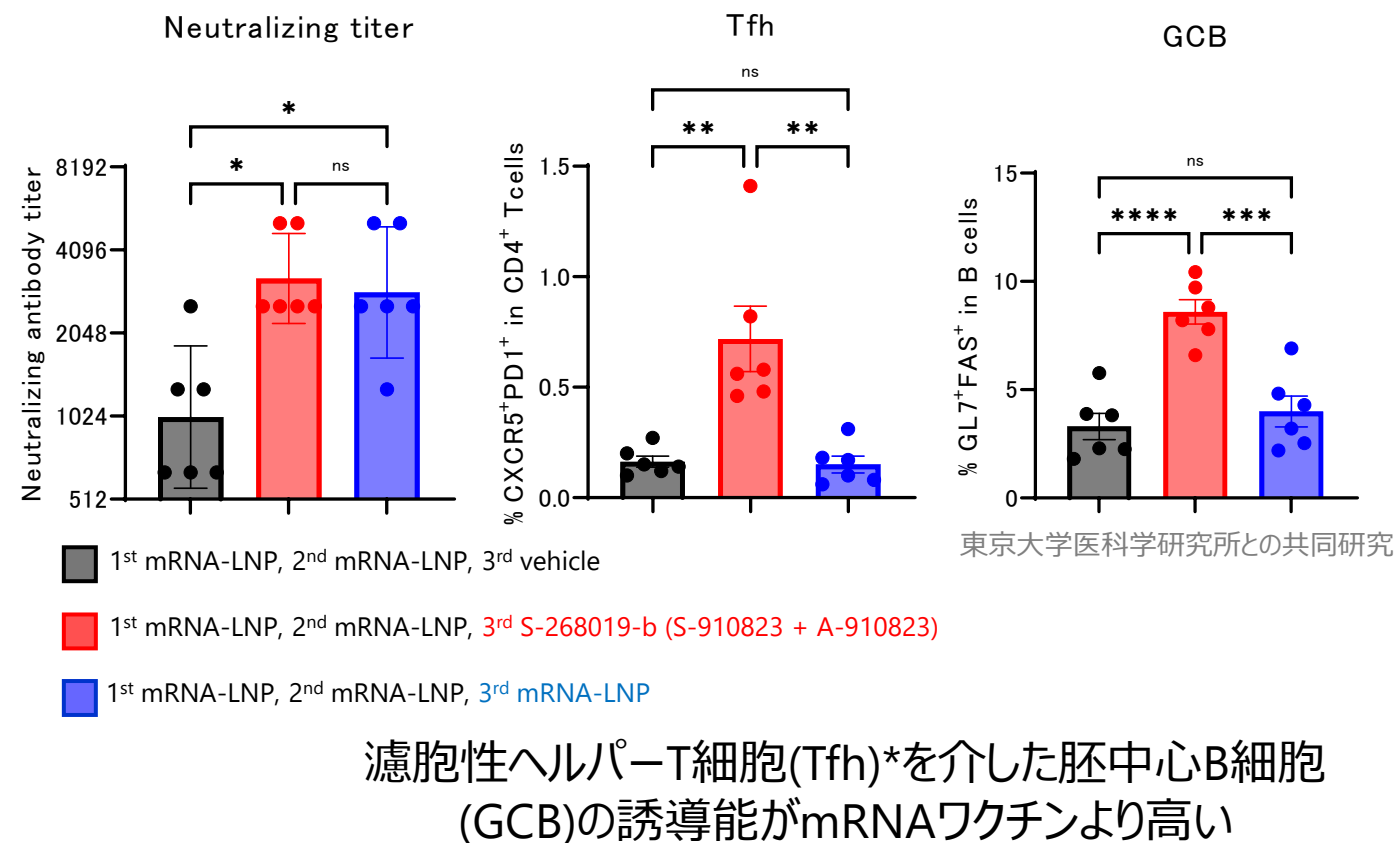
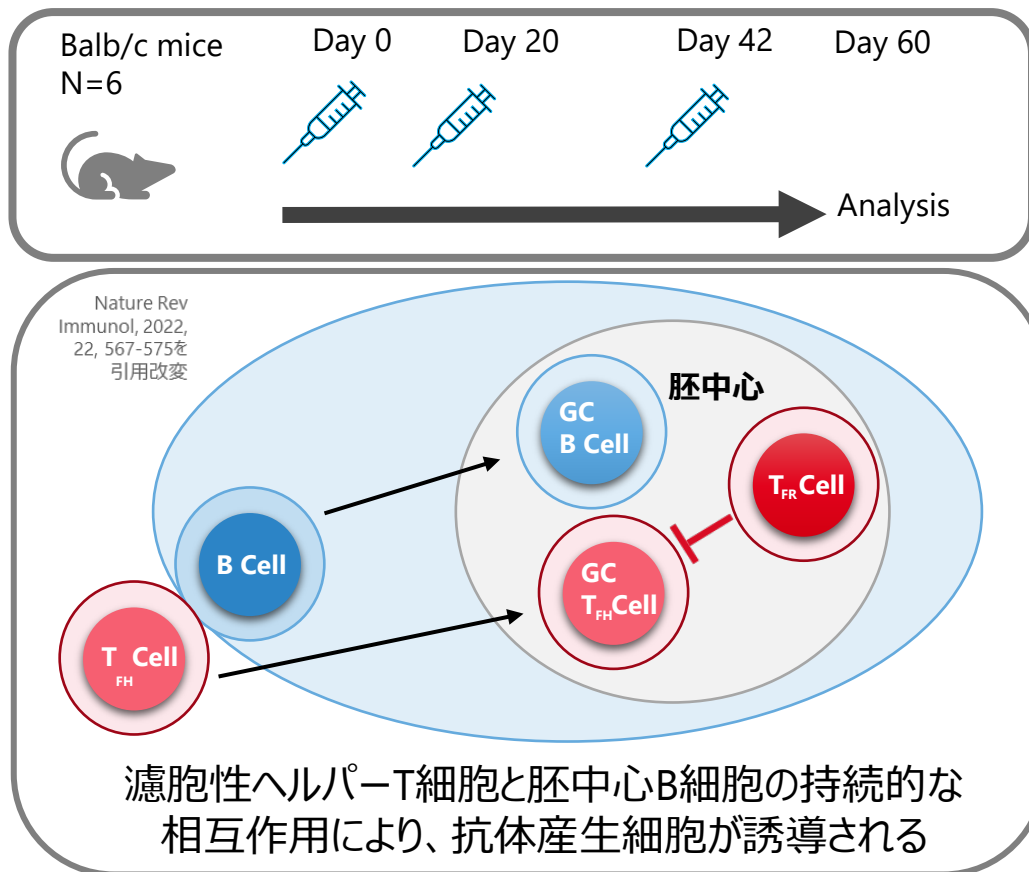
- 抗原に対する適切なアジュバント選抜と柔軟な変更ができるスキルを習得
- S-268019に使用しているアジュバントの作用メカニズムと副反応の要因に関する解析が進捗
  - 有効性・安全性が高い次世代アジュバント創製研究を開始

### 安全性・安定性

- 安全性が確立した組み換えタンパクワクチンの製造技術を活用
- 使用期限が長く、4℃で保管可能
- UMNファーマのBEVS\*システムを用いたラブドフリーの抗原技術を保持

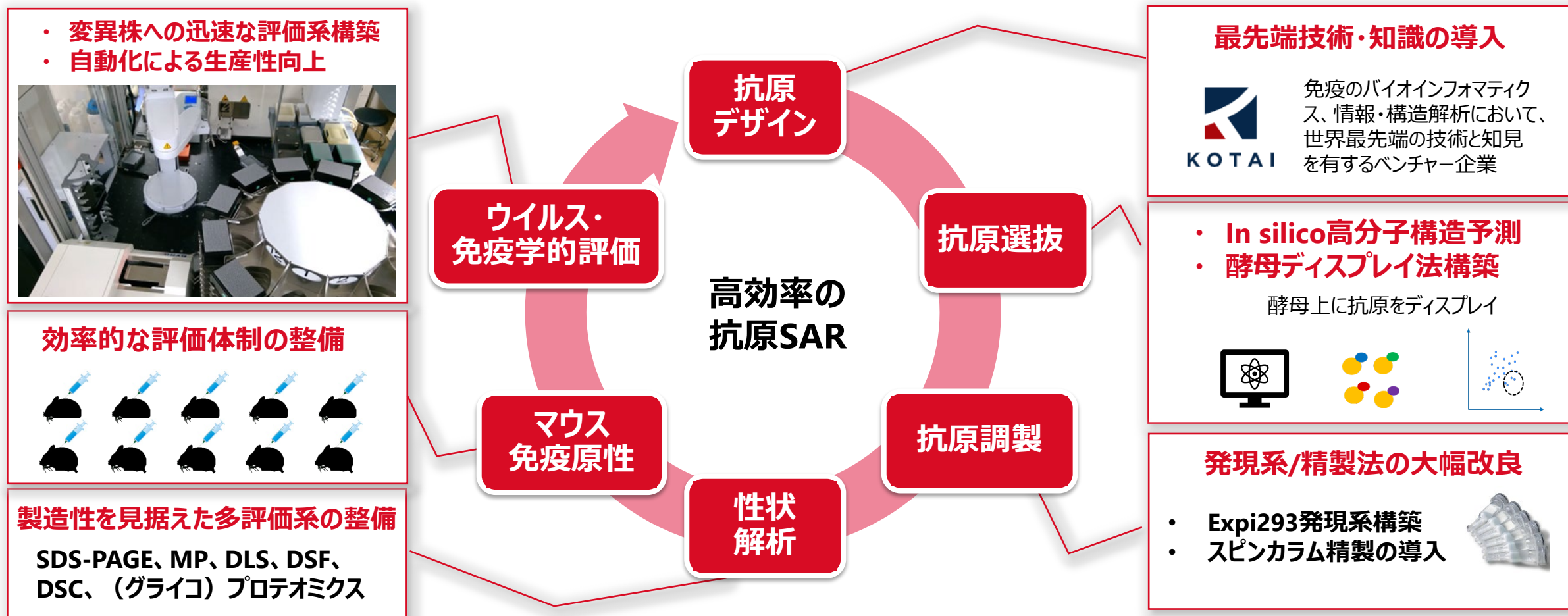
# S-268019 : アジュバントによるワクチン有効性の向上

## 優れたアジュバントによるmRNAワクチンに匹敵する有効性の向上



# SHIONOGIが獲得した強み：抗原SARプラットフォームの構築

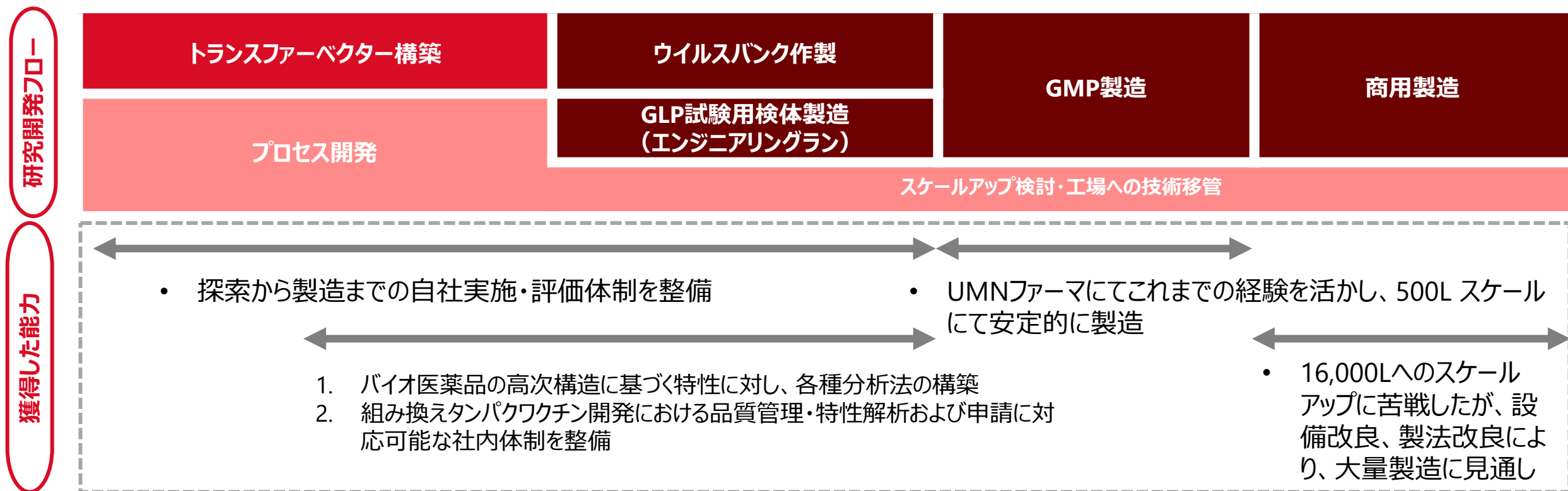
## 低分子創薬と同様に、抗原SARプラットフォーム構築



# SHIONOGIが獲得した強み：ワクチン抗原・製剤の製造体制構築

## ワクチンの安定的な治験薬製造・供給能力を獲得

### BEVS\*による組み換えタンパクワクチンの研究開発フロー



# ワクチン抗原製造における課題と解決方法

## 商用製造スケールでの安定したワクチン製造設備を構築

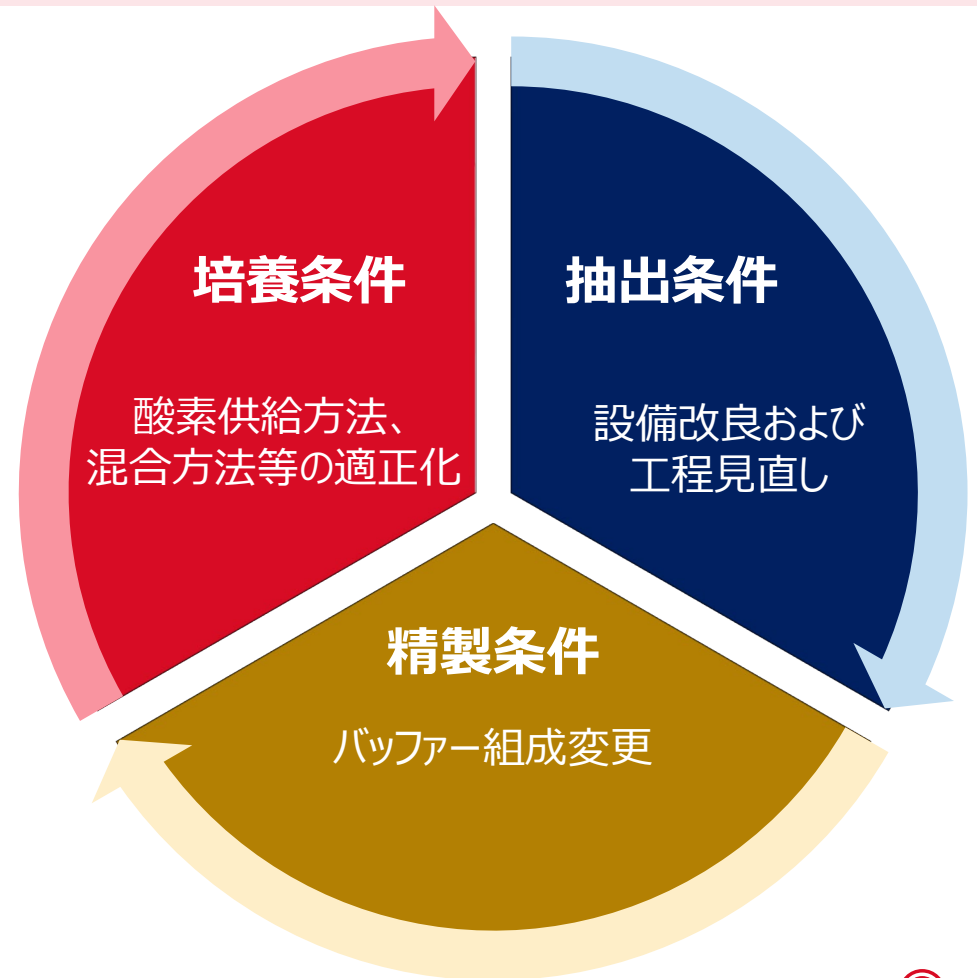
### 商用製造における課題

- 16,000Lへのスケールアップ時の安定製造
- 抗原変更時の安定製造

### 課題解決方法

右図の通り細胞、抗原の特性に合わせて製造プロセスを最適化し、S-268019を製造

- 16,000Lで品質規格適合の抗原製造を複数回達成
- 獲得した製造技術を変異株ワクチン開発へ展開



# COVID-19ワクチン開発の現状

## ワクチン事業の確立に向けた各種取り組みが進展

### COVID-19ワクチン

- 組み換えタンパクワクチンとしてのプラットフォームを確立し、2024年度の秋・冬シーズンにおける変異株対応ワクチンの本格供給を目指す
- プラットフォームの確立に向けたアクション
  - S-268019の承認の取得
    - ＞ 継続審議：発症予防試験\*1データによる追加評価
  - XBB1.5株ワクチンの臨床試験データに基づく一変申請
    - ＞ XBB1.5株対応1価ワクチンの開発を進行中
    - ＞ 2023年度12月に症例登録を開始予定

※ プラットフォーム

プラットフォームとして確立しているワクチンについては、最新の推奨株への変更は市販後の品質・有効性・安全性・免疫原性に関するデータ取得のコミットメントがあれば、品質・前臨床試験成績で株変更の一変申請が可能

### 強みとなる新規技術の開発

- ユニバーサルワクチン
  - ユニバーサルサルベコウイルスワクチンの開発抗原の同定が完了
- 経鼻ワクチン
  - AMED\*2のSCARDA\*3が公募したワクチン・新規モダリティ研究開発事業への、「インフルエンザ・新型コロナ経鼻ワクチンの研究開発」の採択

\*1 Global Phase 3 (プラセボ対象発症予防比較試験) [NCT05212948](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05212948)

\*2 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

\*3 日本医療研究開発機構 先進的研究開発戦略センター

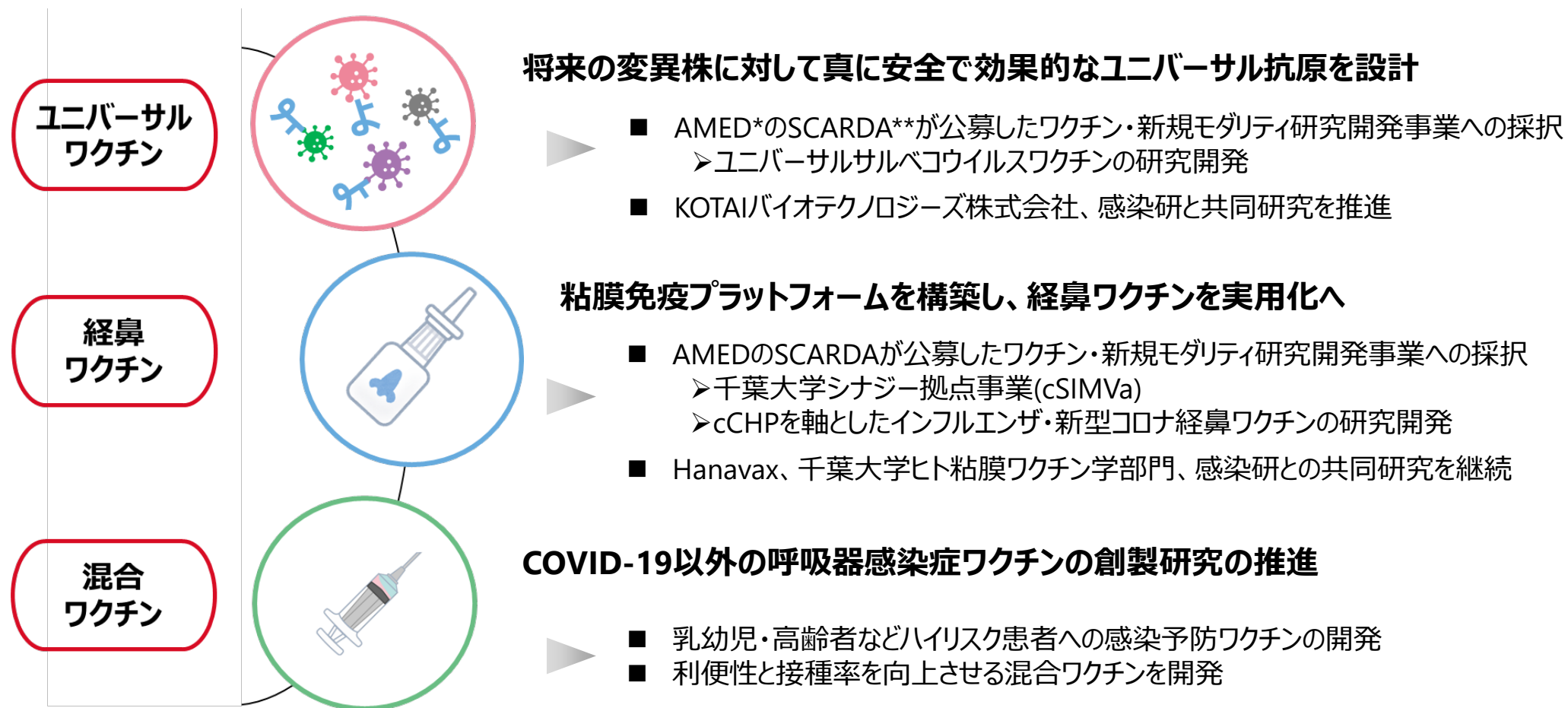
# 今後のワクチン創出に向けたSHIONOGIの取り組み



SHIONOGI

# SHIONOGIが取り組むワクチン研究

## 新たなモダリティを活用した新規ワクチン研究を全速で推進



# ユニバーサルワクチン抗原の創出

新たな変異株、さらには次のパンデミックに対しても有効なワクチン抗原の創製を目指す

## ユニバーサル抗原デザイン

コンセプト

- ・ ヒトで誘導された免疫因子から逆算して抗原を設計
- ・ 現在流行しているSARS-CoV-2の亜種と次のパンデミックに対する効果的なワクチンを創製

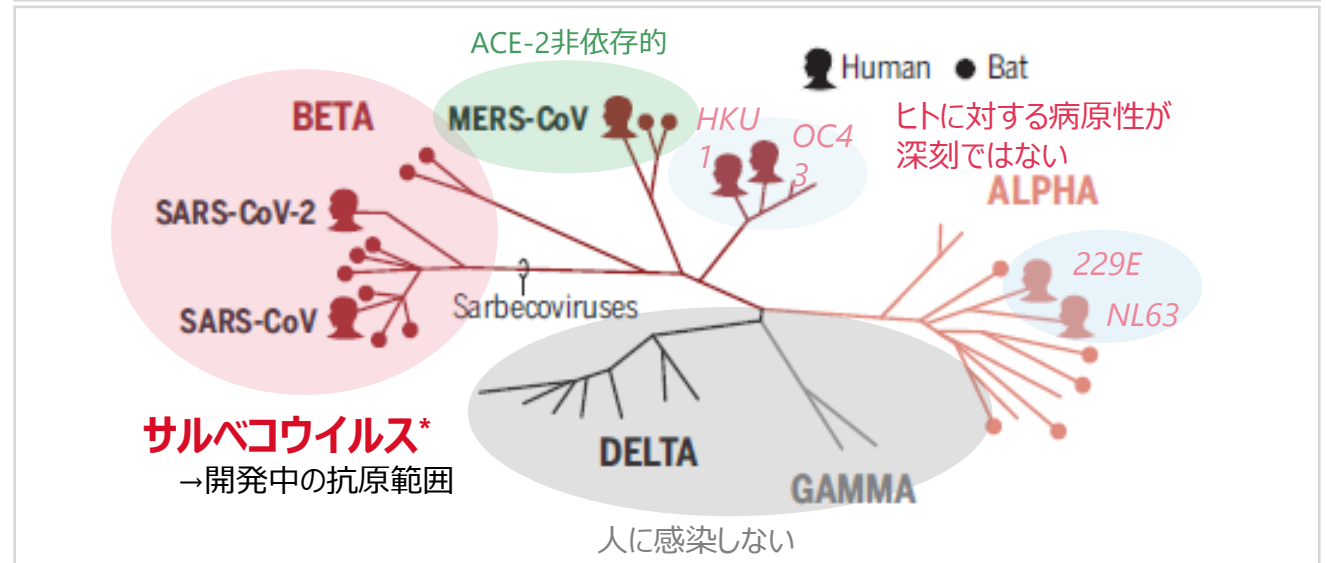
現況

- ・ ユニバーサルサルベコウイルスワクチンの開発抗原の同定が完了
- ・ 2024年中の臨床入りに向けて順調に進捗

効果

- ・ SARS-CoV-2の起源株だけでなく、複数の変異株、さらには2003年にパンデミックを引き起こしたSARS-CoV-1への中和抗体価の上昇を確認
- ・ R&D dayでデータ公開予定

## コロナウイルスの系統樹



## ユニバーサル抗原デザインのポイント

タンパク質構造安定化

広域性の最適化

タンパク質動的性質変化

エピトープの制御

# 経鼻ワクチン：既存の注射によるワクチン接種との違い

## 鼻腔粘膜での IgA 誘導により感染を防御し、ウイルスの全身への移行を防ぐ

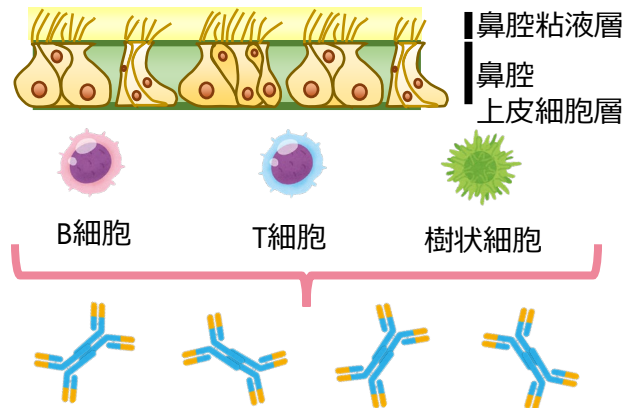
### 既存ワクチン

IgG誘導 ⇒ 全身免疫による重症化抑制・発症予防効果はあるが、感染予防効果はない

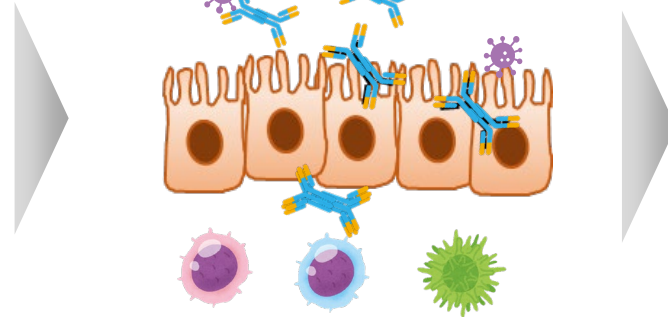
### 経鼻ワクチン

IgA誘導 ⇒ 全身免疫に加えて粘膜免疫を誘導し、**重症化抑制・発症予防効果**および**感染予防・伝播抑制効果**を発揮

呼吸器粘膜における  
抗原特異的分泌型IgA誘導



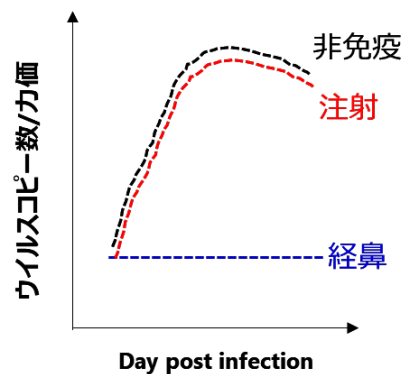
呼吸器粘膜からの  
体内侵入ウイルス量の低下



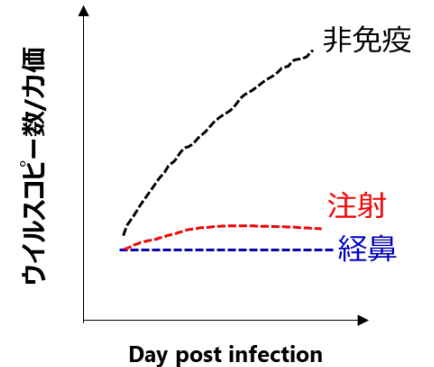
体内侵入ウイルス量の低下による  
肺へのウイルス移行の減少

### ワクチン投与後のイメージ

鼻甲介ウイルスコピー数/カ価



肺ウイルスコピー数/カ価



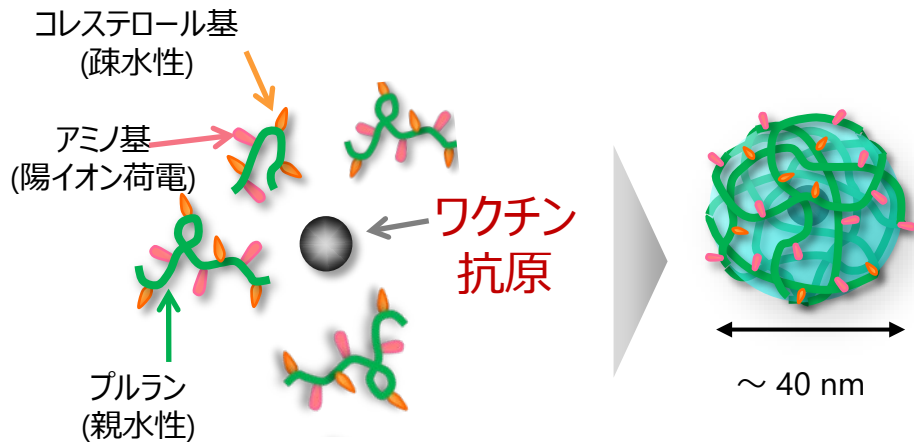
# 経鼻ワクチン：HanaVax社から導入したcCHPキャリアの有用性

## 鼻腔内における抗原滞留の長時間化に伴う、効果的な粘膜免疫の誘導

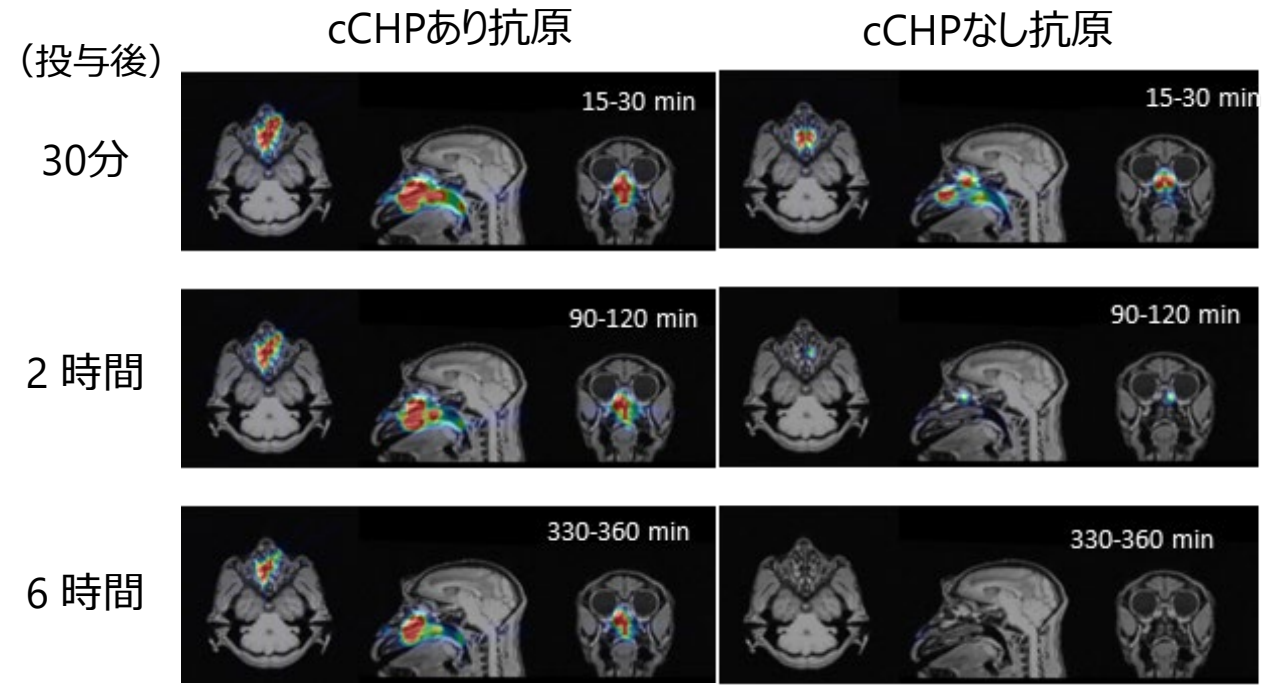
### cCHP\*とは

- コレステロール・プルランから成るカチオン化ナノゲル
- 水溶液中でタンパクとの複合化を確認

#### カチオン化ナノゲル内にワクチン抗原を封入



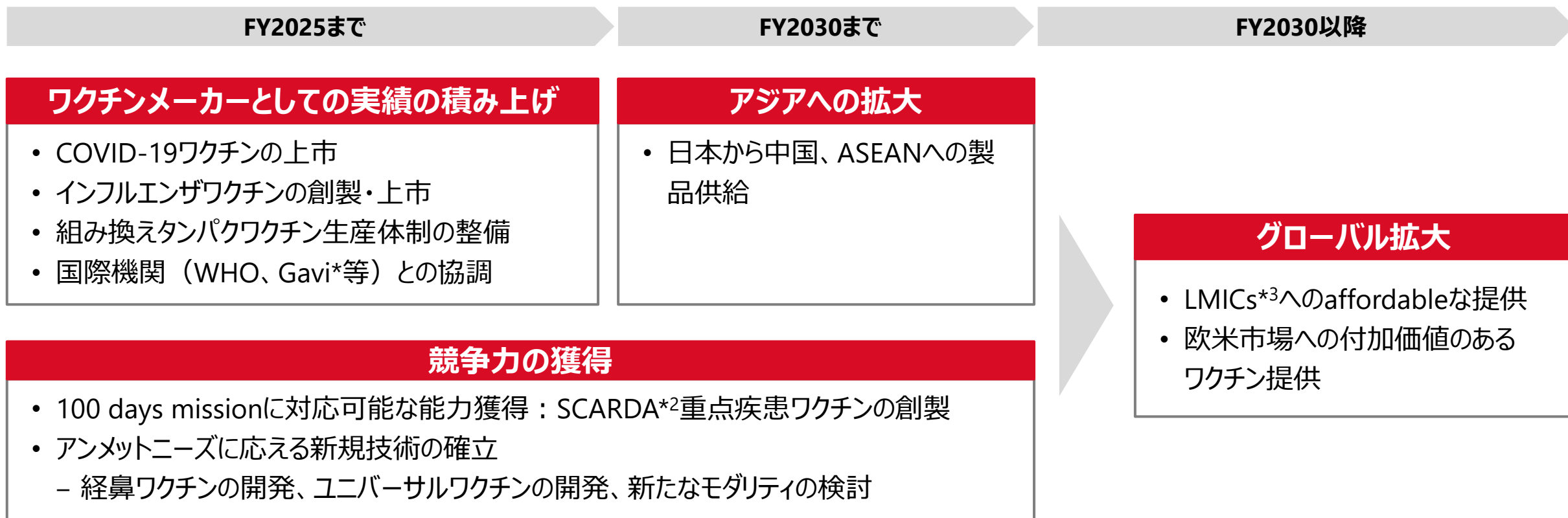
### 鼻腔内における抗原滞留性の向上



鼻腔内にワクチン抗原が長時間滞留

# ワクチン事業の取り組みと展望

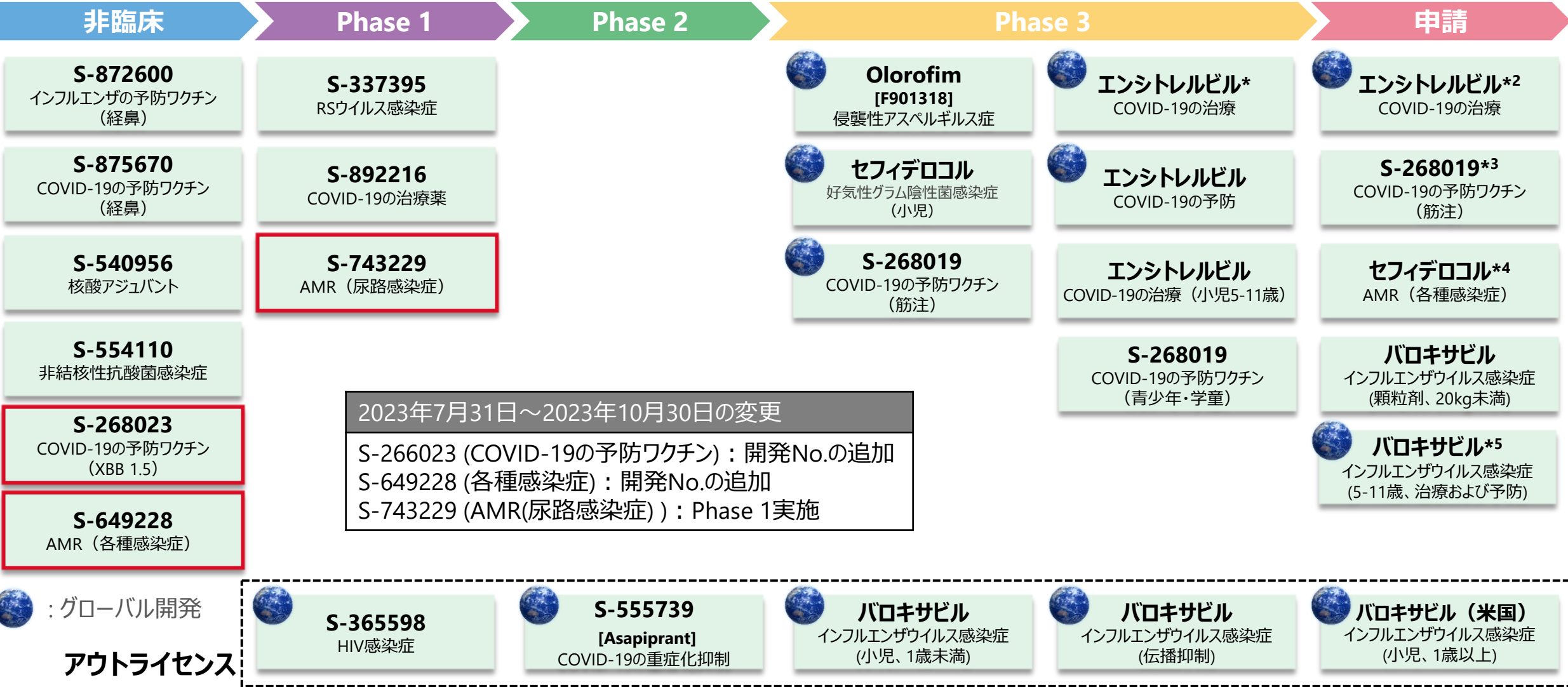
持続的なビジネスモデルを構築し、次なる収益ドライバーとなるよう注力



# Appendix

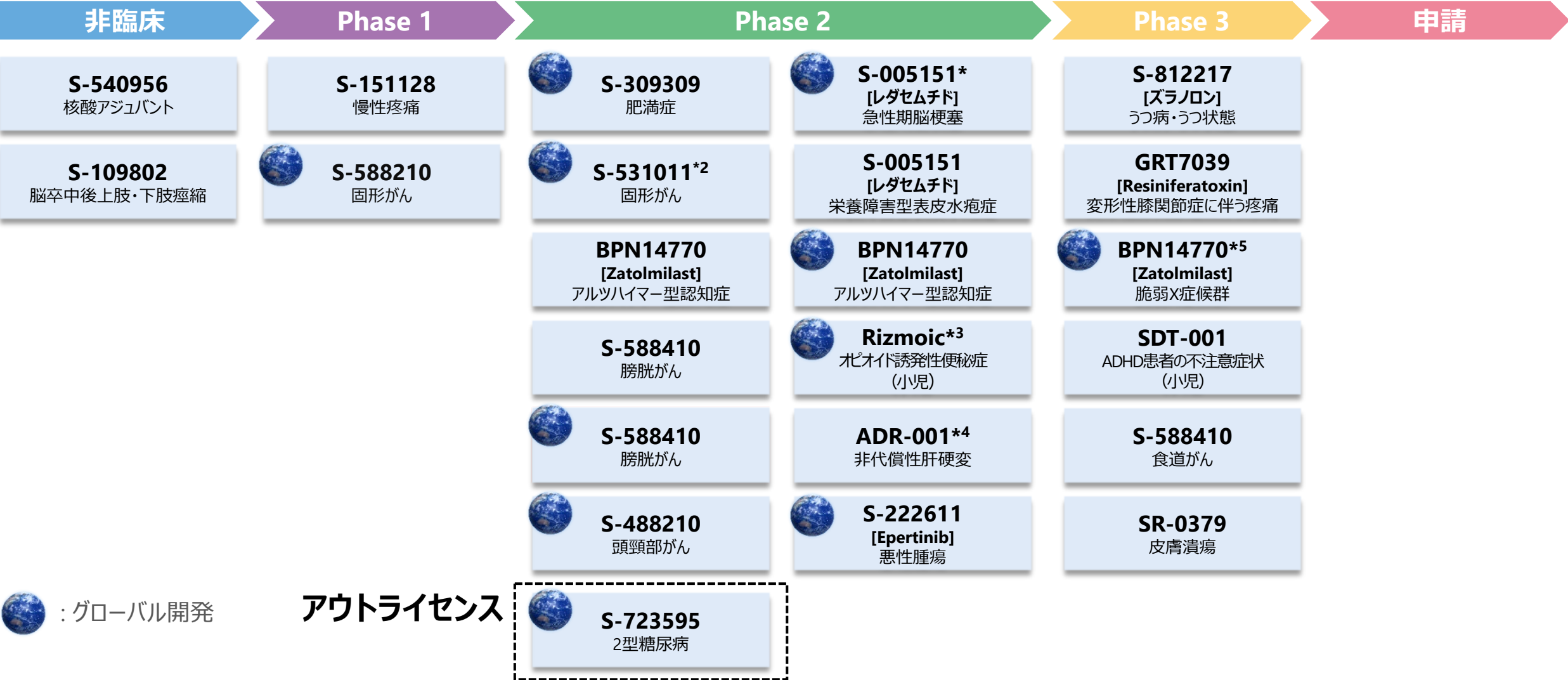
# 開発パイプラインの状況\_感染症

2023年10月30日現在



# 開発パイプラインの状況\_社会的影響度の高いQOL疾患

2023年10月30日現在



 : グローバル開発

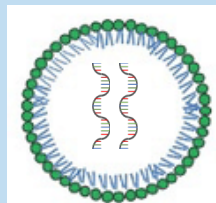
アウトライゼンス

\* グローバルPhase 2b実施中 \*2 Phase 1b/2実施中 \*3,4 Phase 1/2実施中 \*5 Phase 2b/3実施中

# ワクチン抗原製造技術

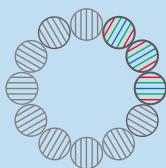
COVID-19ワクチン「S-268019」の  
第2/3相追加免疫比較試験に  
関する説明会より一部改変

**mRNAワクチン**  
(コミナティ筋注\*)  
(スパイクバックス筋注\*)



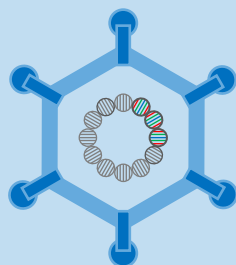
RNA→DNAによる安定化

**DNAワクチン**  
(AG0302-COVID19)



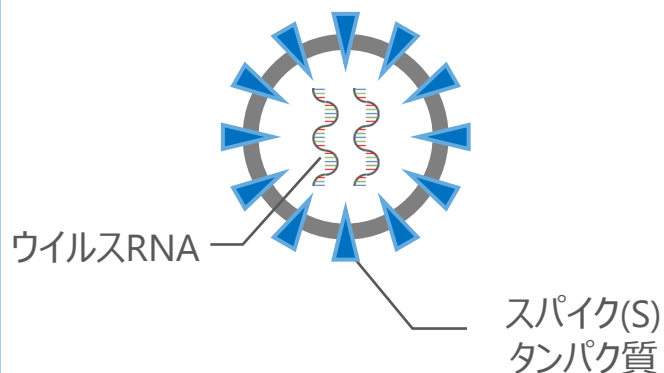
アデノウイルス等の外殻によるDNAの保護

**ウイルスベクター  
ワクチン**  
(バキスゼブリア筋注\*)  
(ジェコビデン筋注\*)

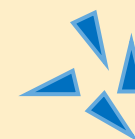


**新世代の技術**

**SARS-CoV-2ウイルス粒子**  
(RNAウイルス)

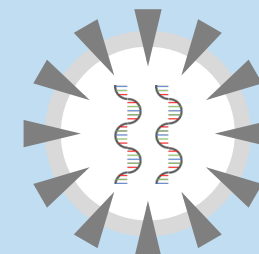


**組み換えタンパク  
ワクチン**  
(ヌバキソビット筋注\*)  
(SHIONOGI)



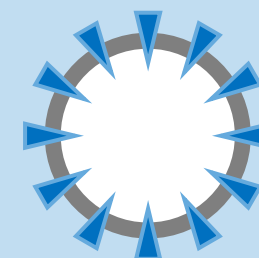
熱・化学処理によるウイルスの不活化

**不活化ワクチン**  
(KD-414)



遺伝情報を持たない空のウイルス粒子

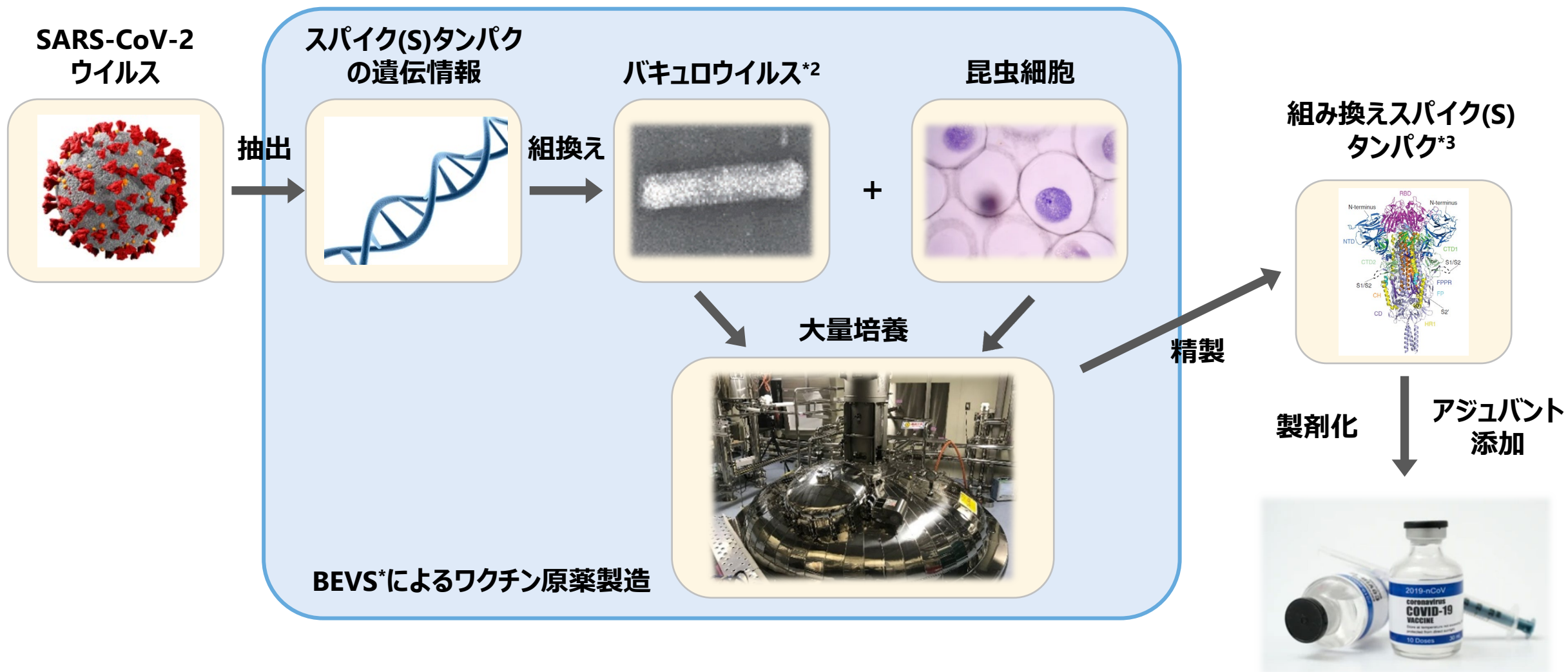
**VLPワクチン\*\***  
(コビフェンツ)



**以前からある技術**

# BEVS\*を例にした組み換えタンパクワクチンの製造プロセス

COVID-19ワクチン「S-268019」の  
第2/3相追加免疫比較試験に  
関する説明会より一部改変



# 将来の見通しに関する注意事項

- 本資料において提供される情報は、いわゆる「見通し情報」（forward-looking statements）を含みます。  
これらの文言は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文言とは異なる現実的な結論・結果を招き得る不確実性に基づくものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、通貨為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。  
リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関による審査期間や承認取得、国内外の保険関連改革、マネジドケア、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制など、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- 承認済みの製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を構築する能力を欠く状況、原材料の入手困難、市場の受容が得られない場合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項により、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。
- 本資料には、医薬品（開発中の製品を含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。
- 本資料は国内外を問わず、投資勧誘またはそれに類する行為を目的として作成されたものではありません。
- 本資料の利用にあたっては、利用者の責任によるものとし、情報の誤りや瑕疵、目標数値の変更、その他本資料の利用の結果生じたいかなる損害についても、当社は一切責任を負いません。