



塩野義製薬株式会社

R&D 説明会

2020年3月19日

## 1. はじめに

- 代表取締役社長 手代木 功

## 2. 研究領域

- 医薬研究本部長 木山 竜一

## 3. 開発領域

- 医薬開発本部長 岩崎 利信

## 4. CMC研究領域

- CMC研究本部長 井宗 康悦

## 5. 本日の総括

- 代表取締役社長 手代木 功

## 6. 質疑応答

京川：それでは、本日の流れについてご説明をさせていただきます。こちらがアジェンダでございますが、まず手代木からご挨拶をさせていただきました後に、研究、開発、CMCの順番でわれわれの持続的な成長を牽引していくドライバーについてご紹介をさせていただきます。その後、手代木の総括を最後にさせていただきます、あとで質疑応答に移らせていただきます。

手代木：あらためて、おはようございます。本日は、お集まりいただきましたことを、あらためまして会社を代表して御礼を申し上げたいと思います。



## ● コア領域：自社の強みを生かす

### 感染症

- HIVを軸に対象ウイルス拡大
- 多剤耐性細菌感染症治療薬の研究開発推進
- 新興・再興感染症治療薬に挑戦

### 疼痛・神経

- 疼痛治療薬の研究開発推進
- アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害から神経・精神疾患参入
- シナプス・神経機能再生創薬に挑戦

## ● フロント領域：将来の成長領域を育成する

### 肥満・老年代謝性疾患

- 肥満治療薬の研究開発推進
- 難治性合併症・老年疾患に挑戦

### 腫瘍・免疫

- がんペプチドワクチン研究開発推進
- 新規免疫制御療法に挑戦



- 強みとする領域のノウハウ、アセットを最大限活用し、圧倒的な強みへと進化
- モダリティやアライアンスを活用し、中長期的な成長に貢献する新たな領域を育成

それでは、こちらは2014年度に始まりました私どもの中期経営計画、Shionogi Growth Strategy、SGS2020において、私どもが研究開発どういう方向で考えるかということイラストレートしたものを再掲させていただきます。

上にございますように、コア領域として感染症、それから疼痛・中枢神経系を柱としながらも、研究のベースにおいては一部分ではありますけれども、自由闊達な、本当に自由な研究というものも残していこうと。

すべて二つの領域のみに絞るわけではなくて、非常にパッションを持って、いい研究を続けてくれている研究員に関しては、その自由度を一定保ちながら、その中から次の領域として、例えば肥満・老年代謝部門、これは2030年、2040年と、世界が高齢に向かっていく中で、それに何とか少しでもお役に立てるような薬剤、できないだろうかということで、研究を続けさせていただきました。

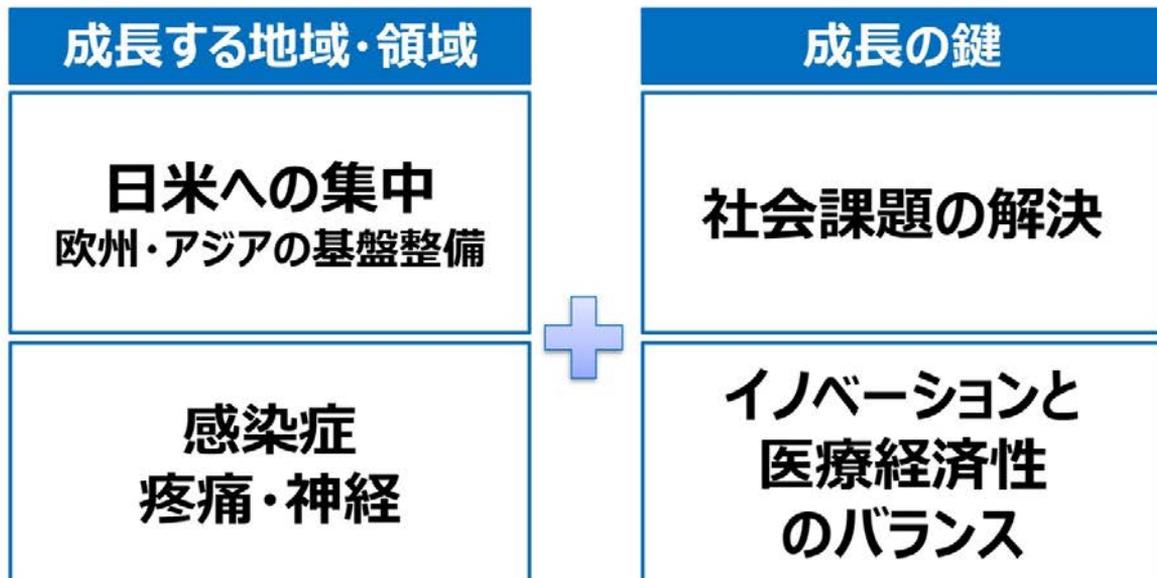
特に抗体、あるいは核酸も含めてモダリティへのチャレンジと、腫瘍・免疫、私ども免疫は比較的ずっと続けておりましたので、これを含めてなんとか面白い物が出る研究が続くのであればということで今までやってまいりました。

この方針に従いまして、現在までパイプラインに関してはそれなりに動かしてきたわけですが、あとで申し上げますが、2028年ごろに訪れる HIV の製品群、特に経口剤の部分については、かなり大きな変化が予想されます。これは私どものみならず、HIV の経口剤を販売しているすべての会社が同じ問題に当たると考えておりますが、そのタイミングに向けてどういったパイプラインをわれわれが作っていくのか。ちょうど 2020 年から数年間、2~3 年の間に次の柱になるものが明確に見えてこない、私どもの会社の収益構造についてはかなり厳しいというのは認識をしているところでございます。

したがって、それを含めて今回の R&D Day では、2020 年度に臨床入り、あるいは臨床のフェーズが進展をするというものを中心にお話をさせていただいた上で、唯一の例外は抗がん剤でございます。こちらにつきましては臨床入りは 21 年度になってしまうのですが、われわれとすると、非常に面白い特性を持っているということと、一緒に動く予定のアジュバントが 20 年度から動くということで、それをセットにして今回ご提示を申し上げます。

その上で 21 年度に向けては、ちょうど 1 年後ぐらいになりますけれども、21 年度から臨床を始めるものをまた、お話をさせていただくということで、その次の年度内に何らかの明確な変化、これは臨床入りであったり、臨床のフェーズの進展が見込まれるものを中心にお話を今回はさせていただきたいと思います。

## 創薬型製薬企業として社会とともに成長し続ける



ということで、これは先ほど申し上げましたとおり、日米への集中と感染症、疼痛・神経をベースに置きながら、次のフェーズにこういったものをご提供申し上げるのか。特に少子高齢化ということに、私どもは非常に大きなテーマを置いているところでございます。

## シオノギの強みである低分子創薬を軸にバリューチェーンの 効率化を進め、イノベーションと医療経済性を 兼ね備えた新薬を創出する



研究開発、私ども低分子創薬に関しては、現在でも世界の中で非常に強い競争力を持っているという考えでございます。ただ、私どもの研究をやっている研究員と話をする、そうはいつでもわれわれがターゲットとしたい方向性、酵素であったりタンパクであったり、膜であったりというのを考えたときに、全部が全部低分子のみというのは、だんだんしんどくなってきているということで、モダリティに関しては少し幅を広げさせてほしい。

5年ぐらい前から実は研究のツールとしての抗体、あるいは核酸というのは中で持っておりましたので、それを創薬に転換できないかということで、いくつかの研究を継続してまいりました。今日お話をする予定の抗がん剤、あるいはアジュバント、こういった辺りは私どもが低分子のみならず、少し高分子のほうで技術基盤ができ上がりつつあるということ、皆様方に感じ取っていただけるのではないかと考えているところでございます。

# R&DのビジョンとSGS2020におけるKPI



## R&Dのビジョン

研究：社会に応える創薬イノベーション

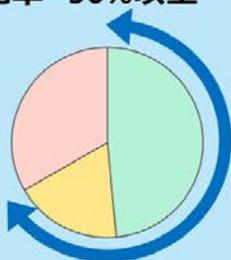
CMC：独自性のある技術研究・開発

開発：着実と革新の両立

効率性KPI：

自社創薬比率\* 50%以上

- 自社オリジン
- 共同研究
- 導入



達成

67%

2020年3月  
現在

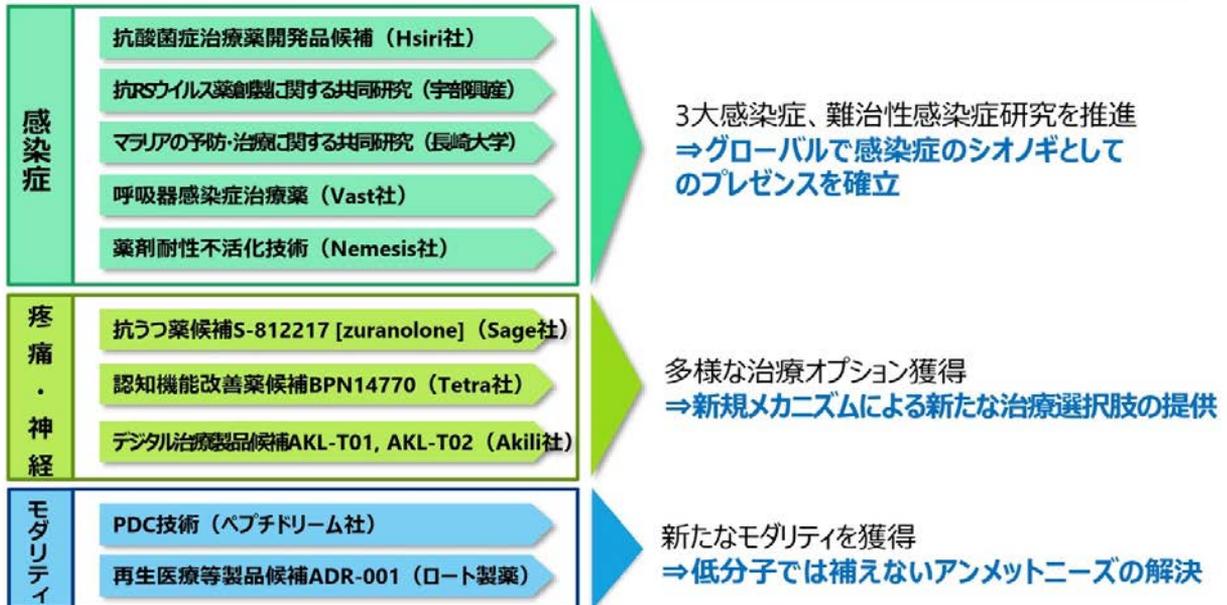


**SHIONOGI** \* 開発パイプラインに占める自社オリジン化合物の割合（開発候補品ならびにパートナーとの共同研究による成果も含む）7

ということで、こういったKPI、あくまでも私ども、自社の研究にずっとこだわっております。全部が全部自社のみではなく、例えばベンチャーとご一緒させていただくときには、まず共同研究から入ろうと。共同研究をして、私どもの研究者、私どものパートナーとなられる会社様の研究者、この間にいい、それこそケミストリーがあるのかどうかと。コラボレーションすることによって、1+1が3とか4になるのかということを確認しながら、それが確認された場合にはさらなる関係の拡大に進むと。

その辺りを全部含めてではありますけれども、自社創薬は3分の2以上をいまだに確保しておりますし、これは次、2030年を目指す次の中期経営計画でも私どもの非常に大きな考え方、方向性であり続けるというところがございます。

戦略的事業投資による研究開発パイプラインおよび技術の拡充



2020年度以降の持続的成長に向け、新たに10件の事業提携を実施

こちらは18年度、1年前でございますが、それを含めて今年度いくつか、この中で花開いているものもございますけれども、いろいろな投資をさせていただきました。もちろん1,000億、2,000億、5,000億使うM&Aによって、ケイパビリティを獲得するというのも一つの考え方ではありますが、私ども研究をベースに強い研究開発能力を持っていきたいという点では、こういったコラボレーションを中心とした戦略的投資と申しておりますけれども、このぐらいの規模の投資を続けることも、われわれの会社にとっては非常に重要だと思っております。

# アライアンスによるアセットの充実、価値最大化 2023年

	創薬ハードルの克服、製品・パイプラインの拡充	開発の推進、製品価値の最大化
感染症		
疼痛・神経		
アロペイア		
	モダリティの獲得	事業シナジー創出
新規イノベーション創出		

ということで、これだけのアライアンスをなんとかマネージしながらではありますが、2030年に向けてますますプラットフォームとしてのヘルスケアを考えると、医薬品産業以外の方々とどのようにパートナーシップを取っていくのが非常に重要になってくるという意味では、われわれのコラボレーション能力、アライアンス能力はこれからも磨き続けていかなければいけない。

現在、これだけの方々とご一緒させていただいているわけですが、こういった能力をさらに上げていくことが、次の時代の製薬会社として望まれているのではないかと考えております。

# SGS2020で創出・獲得した成長ドライバー



疾患領域	前臨床	開発候補品	開発品	上市品
<b>感染症</b> 三大感染症、重症感染症、インフルエンザ、新興・再興感染症など	アンメットメディカルニーズにこえる創薬プログラム	S-540956 (HIV)	S-648414 (HIV)	Xofluza® (インフルエンザ) cefiderocol* (多剤耐性グラム陰性菌感染症) Juluca® (HIV) Dovato® (HIV)
<b>精神・神経疾患</b> うつ、ADHD、認知症、自閉症、疼痛など		BPN14770 (アルツハイマー型認知症等) S-874713 (各種精神疾患) S-109802 [ボツリヌス毒素] (脳卒中後上肢・下肢痙縮)	S-812217 [zuranolone] (うつ) S-600918 (難治性慢性咳嗽等) S-637880 (疼痛等) SDT-001 [アプリ] (ADHD)	Naldemedine** (オピオイド誘発性便秘症) インチュニブ® (ADHD) ビバンセ® (ADHD)
<b>新たな成長領域</b> 腫瘍免疫、再生誘導、線維化疾患など		S-723595 (NASH) S-540956 (がん) 制御性T細胞阻害剤 (がん)	S-005151 [レダセムチド] [HMGB1ペプチド] (表皮水疱症、脳梗塞) S-770108 [Pirfenidone吸入] (特発性肺線維症)	感染症 精神・神経 新たな成長領域

SHIONOGI SGS2020 : FY2014～現在までの期間 \* 米国製品名 : Fetroja®, 欧州製品名 : Fetcroja®, 詳細はp.117参照

\*\*日本製品名 : スインプロイク®, 米国製品名 : Symproic®, 欧州製品名 : Rizmoic® ADHD : 注意欠陥/多動性障害

# 本日のトピック 注カパイプラインで実現したい世界



## 満足な治療オプションの無い疾患の既成概念を打破



p.10 につきましては、2020 年の SGS2020 で出したものということで、いちいち申し上げませんが、今日のテーマはこちらでございます。2020 年以降、先ほど申し上げました HIV 製品の、特に経口剤の特許切れに伴う減収部分、あるいは減益部分に対して、われわれがどんな回答を出していくのかということに関する、現時点のわれわれのご提案でございます。

一番上に抗がん剤があり、これはすべて研究、開発、CMC の各本部長がご説明を申し上げますのでいちいち申し上げませんが、そこから右回りにいきまして、新しいパラダイムに近いという点ではこの抗がん剤と S-005151、アジュバント。それから、低分子ではありますけれども痛み、あるいは中枢神経系、新しい疾患という点では S-600918、S-637880。CNS により特化するという点では S-812217 と BPN14770。私どもの自社創薬であります S-874713 と。この辺りでパイプラインを充実をさせて、それぞれかなり自分たちなりの読みとしてはマーケット性が大きい製品を今回、かなりご用意させていただいているつもりです。

ナルデメジン、あるいはムルプレタ、製品としては非常にいい製品だという自負は持っておりますが、やはりわれわれの創薬力が製品を世の中にご提供申し上げたときに、どのぐらいのマーケット取れるのかという点では、必ずしも私どもも満足しているわけではないということを含めて、市場

性を意識しながらの、こういった製品をわれわれとして強力に進めていくことを考えているということでございます。

## シオノギ最大の経営課題



2028年頃に訪れる

# “HIV製品パテントクリフ”を乗り越え 持続的に成長する

テーマはもうこの一言、HIV製品のパテントクリフを乗り越えて、どうやって持続的に成長するのか。もちろん製薬会社ではありますから製薬がベースではありますが、それ以外のビジネスモデルの構築も含めて、新しいシオノギを今後、試行してまいりたいと。その一番重要な根幹となすものが、今日お示し申し上げる研究開発戦略であると考えているところでございます。

今日は皆様方からのご質問、ご意見をまた承った上で、さらに進化をしてまいりたいと思っておりますので、本日はよろしく願いいたします。

京川：続きまして、木山から研究領域のご説明をさせていただきます。

## R&Dビジョン

### 既存の概念に捉われず、社会課題に寄り添い、 医薬の壁を越えるイノベーションを創出する

- **モダリティの拡大、柔軟な領域戦略により、既存の概念を超えるソリューションを創出**
  - 低分子創薬の強みを更に高め、ペプチド創薬や核酸創薬でのプレゼンスを確立
  - 外部連携により創薬アプローチをさらに強化・拡大
  - 柔軟な領域戦略により、患者さまの真の困りごとを追求
- **多彩なアライアンス**
  - 他社との協業により外部環境変化に柔軟に対応
- **高レベルのビジネスオペレーションの実現**
  - 時間軸をより意識し、HIV製品パテントグリフに向けた多層的備えを展開

### 自社と提携先の強みを活かし、新たなプラットフォームを構築

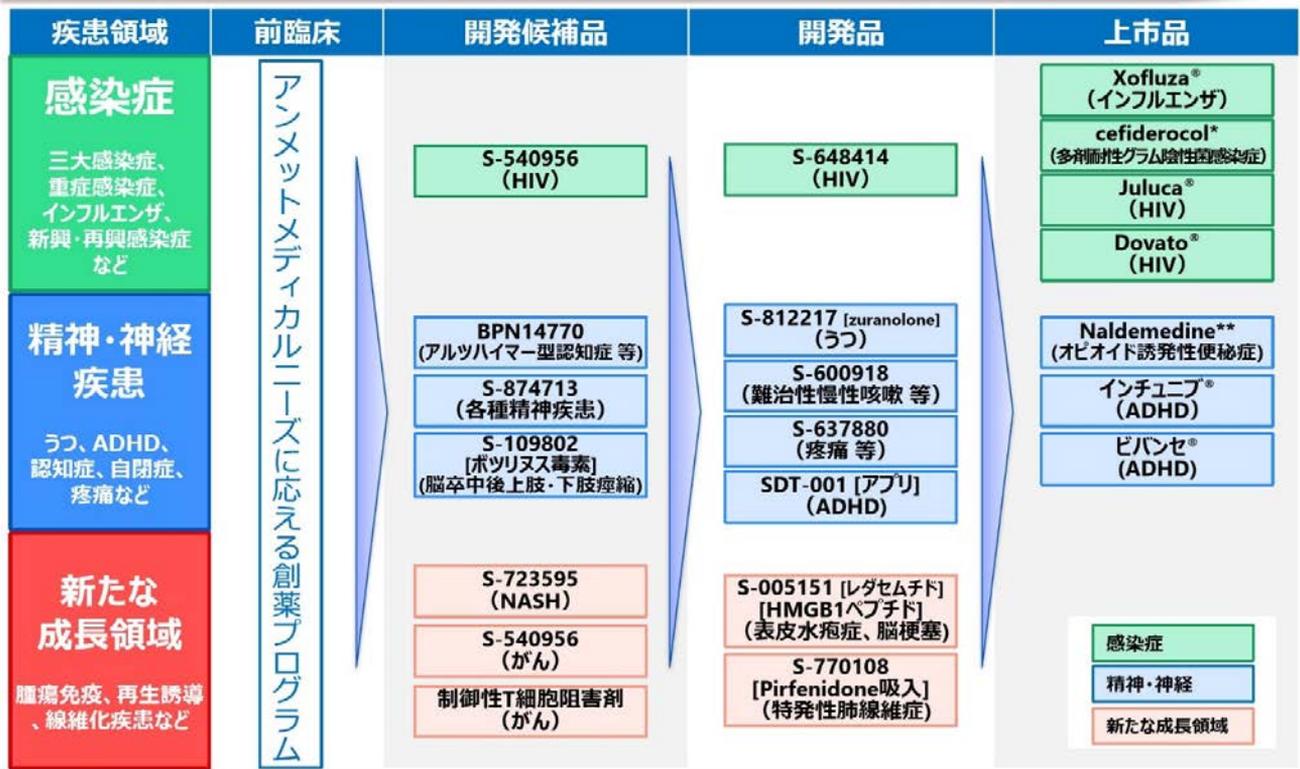
木山：それでは、研究領域の進捗につきましてご紹介申し上げます。

こちらは Beyond2020 の R&D ビジョンでございます。ポイントといたしましては、モダリティの拡大、多彩なアライアンス、高レベルのビジネスオペレーションの実現になりますけれども、先ほど手代木からも話がありました、低分子創薬の強みをさらに強めながら、新しいモダリティに拡大していくと。それは2月に発表いたしました、先端医薬研究所とイノベーティブ医療研究所という新しい研究所を二つ立ち上げ、組織を再編いたしまして、責任を明確化したところでございます。

領域戦略につきましては、これまでどおり、感染症、精神疾患をコアといたしますけれども、フロンティア領域の中から面白いタネが出てきた場合には、柔軟かつ大胆にプライオリティを変更することは従前から申し上げてきたとおりでございます。

再掲

# SGS2020で創出・獲得した成長ドライバー



SGS2020：FY2014～現在までの期間 \* 米国製品名：Fetroja®、欧州製品名：Fetroja®、詳細はp.117参照

\*\*日本製品名：スインプロイク®、米国製品名：Symproic®、欧州製品名：Rizmoic® ADHD：注意欠陥/多動性障害

こちらは先ほどの再掲ですので飛ばします。

# 研究パート



疾患領域	プロジェクト	対象疾患	掲載ページ
腫瘍免疫	<b>制御性T細胞阻害剤</b>	がん	P.18-23
腫瘍免疫	<b>S-540956</b> 核酸アジュバント	がん	P.24-27
精神・神経	<b>S-874713</b>	各種精神疾患	P.28-32
感染症	<b>HIVフランチャイズ</b> 持続型注射剤/ <b>機能的根治</b>	HIV感染症	P.33-36
感染症	<b>予防ワクチン</b>	インフルエンザウイルス 感染症	P.37, 38
感染症	<b>コロナウイルス感染症</b> 治療薬、診断薬	コロナウイルス感染症	P.39-41
-	<b>ペプチド医薬品</b>	-	P.42-46



**赤字プロジェクト**は治療パラダイムを変える注カパイプライン 17

今日のメニューはこの七つを予定しておりますが、主に赤い部分が治療パラダイムを変える注カパイプラインになるのではないかと考えております。

# 腫瘍免疫領域の現状と課題



## 癌治療薬 (カテゴリー別) の市場見込み\*

市場規模	ICIおよび免疫調節剤市場規模
2017年 \$ 130bn	2017年 \$ 21bn
↓	↓
2024年 \$ 205bn	2024年 \$ 61bn

## ICI治療薬の現状と課題

ICI治療薬	課題
<ul style="list-style-type: none"><li>抗PD-1/PD-L1抗体 (Opdivo<sup>®</sup>、Keytruda<sup>®</sup>等)が市場の大部分を占める</li><li>併用療法が治療の中心</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>効果がない/弱い癌種がある (大腸癌、膵癌、前立腺癌等)</li><li>ICI治療薬に対して無効患者がいる (治療対象の70-90%)</li></ul>

多くの患者のニーズは未だ満たされていない

既存ICI不応患者にも著効を示す新たな軸となる治療薬が望まれている



ICI：免疫チェックポイント阻害剤

\* © 2018 DR/Decision Resources, LLC.

All rights reserved. Reproduction, distribution, transmission or publication is prohibited. Reprinted with permission.

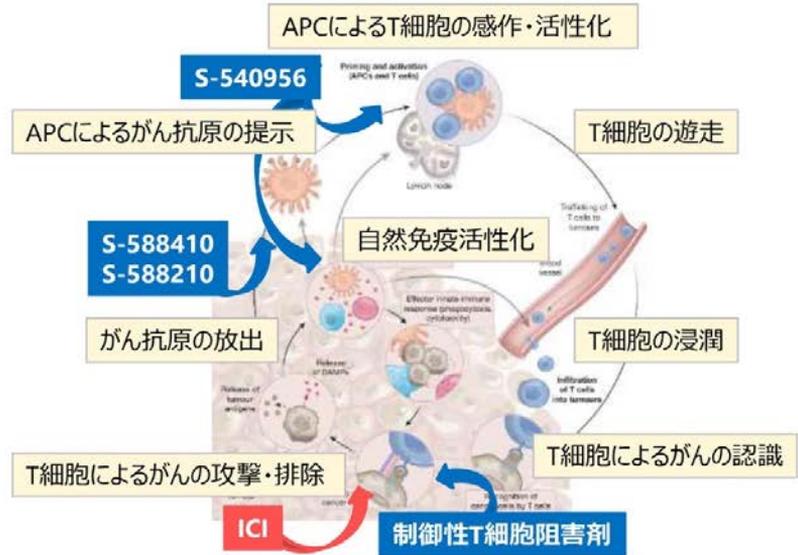
19

まず、がんからになります。皆様ご存じのとおり、がんの市場は拡大を続けておりまして、特にICI および免疫調節剤の市場規模はますます拡大をしております。ただ、腫瘍免疫の市場の主なプレーヤーはPD-1/PD-L1 抗体であります、Opdivo、Keytruda でございまして、これにつきましてはやはり効果がない、効果が弱い癌種というものがございまして、無効の患者様というのが7割から9割は存在するというので、腫瘍免疫につきましては、まだまだこれから伸びる市場であろうと考えております。

# シオノギが保有するユニークな腫瘍免疫アセット

## 作用機序の異なる多様なモダリティ

- **がんペプチドワクチン\***  
(S-588410、S-588210)
  - がん特異的免疫応答を誘導しがん細胞傷害性を発揮する
- **核酸TLR9アゴニスト**  
(S-540956)
  - 強い免疫賦活作用によりがん免疫応答を強化する
- **抗CCR8抗体**  
(**制御性T細胞阻害剤**)
  - がん免疫抑制メカニズムを解除し強い抗腫瘍効果を発揮する



## 様々な治療アプローチを可能とする癌プラットフォームを構築

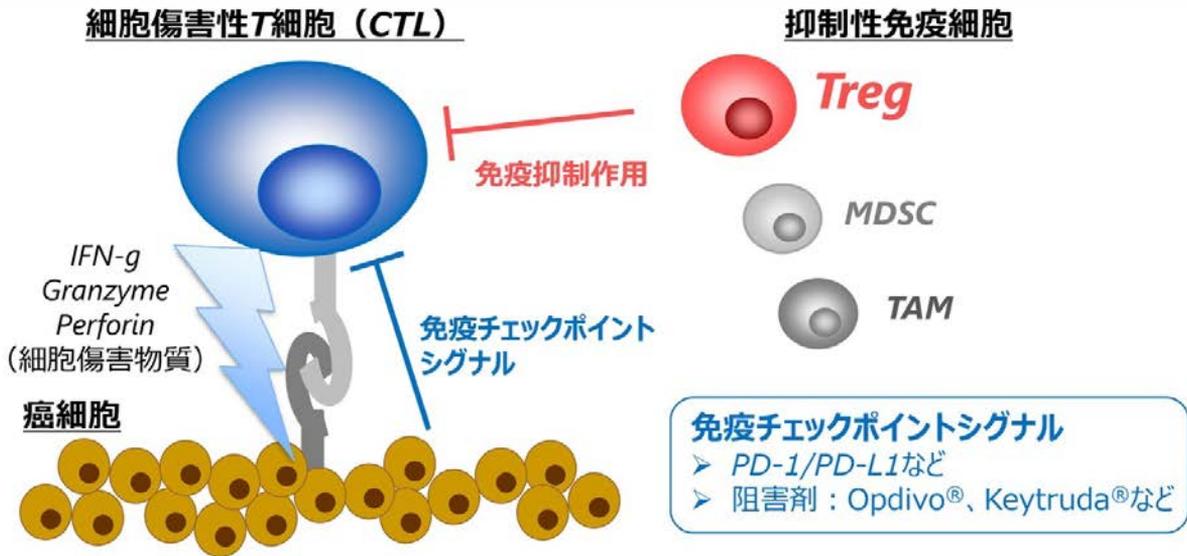


\*がんペプチドワクチン：プロファイルはp.133～136参照  
APC：抗原提示細胞 ICI：免疫チェックポイント阻害剤

図：Nature, 2019 Oct;574(7776):45-56 より 20

シオノギが保有するユニークな腫瘍免疫アセットといたしまして、以前より、がんペプチドワクチンの開発を進めておりますけれども、これに加えて昨年ご紹介いたしました、TLR9 アゴニストであります、核酸アジュバント、および本日ご紹介する抗 CCR8 抗体が、右側にかけて書いておりますような、がんの増殖サイクルのいろいろなところに働くことで、様々な治療アプローチを可能とすると。

## 腫瘍内微小環境における腫瘍免疫関連細胞

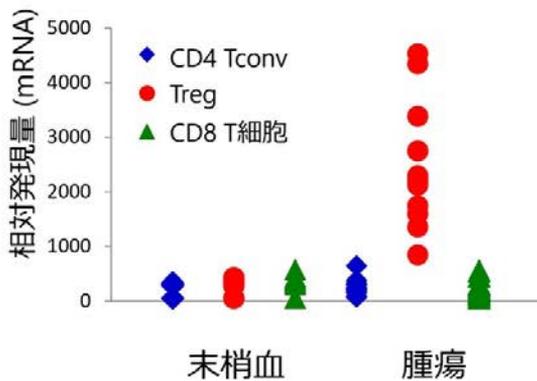


## 腫瘍内微小環境内のTregを選択的に阻害する治療法を探索

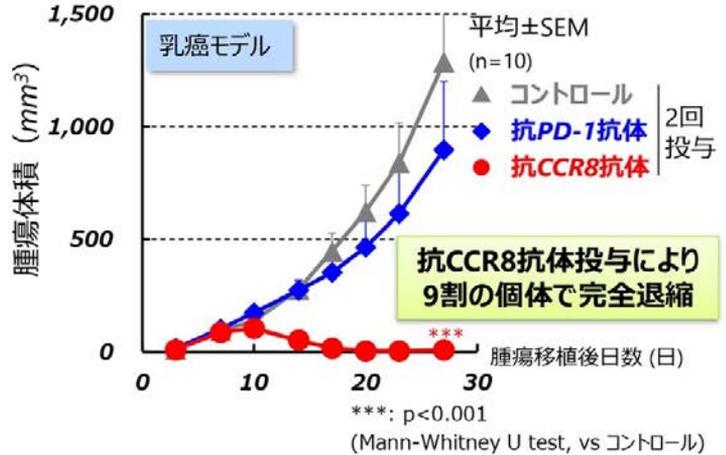
続きまして、21 ページにまいります。今般、腫瘍内微小環境における腫瘍免疫関連細胞といたしまして、われわれはこの Treg に注目をいたしました。制御性 T 細胞でございます。ご存じのとおり、がん細胞は免疫チェックポイントシグナルを出しまして、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) からの攻撃を免れているわけなんですけれども、それ以外にこの免疫抑制作用を持つ、抑制性免疫細胞というものがございます。その中でも主要な役割を果たします Treg に、われわれは注目をいたしました。本研究は大阪大学の最先端イノベーションセンター、CoMIT との共同研究でございます。

## 腫瘍内Tregに選択的に高発現する抗腫瘍標的 CCR8を同定

### ヒト腎癌内TregにおけるCCR8の発現



### 抗CCR8抗体による抗腫瘍効果 (非臨床)



## ICIが効かない癌に対しても完治に導く治療薬を創製

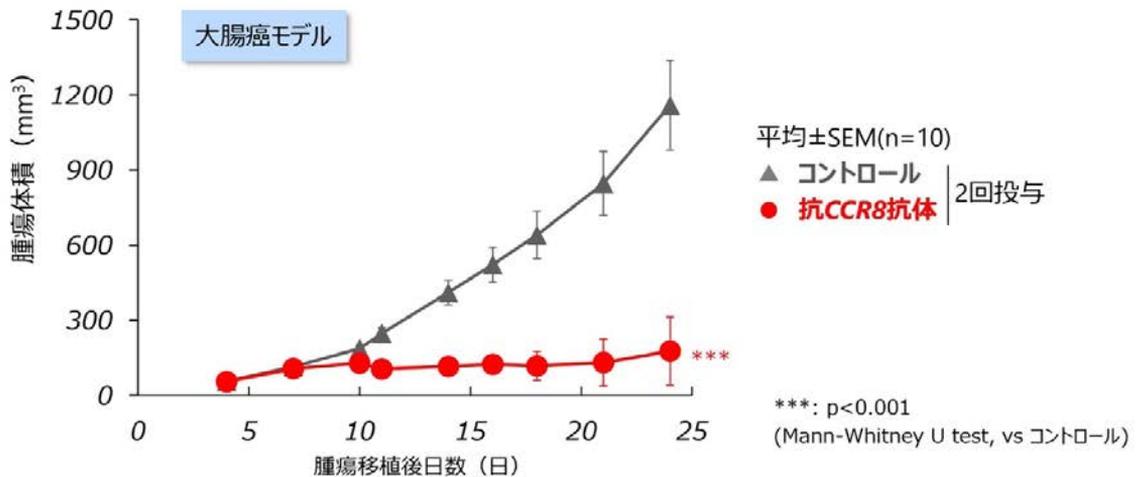
22 ページでございます。腫瘍内 Treg に選択的に高発現する抗腫瘍標的として、CCR8 を同定いたしました。この左側にありますグラフは、赤の丸で示しております CCR8 がどういう細胞に発現しているかを示しておりますけれども、末梢血ではほとどの細胞にも発現しておらず、腫瘍内に浸潤している細胞のみに高発現していることが分かりました。

さらに、CD4、CD8 というエフェクターT細胞のほうには発現しておりませんで、抑制的に働く Treg のみに発現しているということで、非常に興味深いターゲットを同定できたと考えております。

右側に書いておりますのは、抗 CCR8 抗体による抗腫瘍効果でございます。これはマウスの乳癌モデルを使っておりますけれども、青の線で書いてあります PD-1 抗体があまり効かない、効きにくいがんに対しましても、抗 CCR8 抗体は非常に強く効果を示しております。この実験では9割の個体で完全退縮、完全にがんがなくなるまでいってございまして、さらに長期間観察を続けても、がんが再生してこないレベルの非常に優れた治療効果を示しました。

## マウス抗体と同様の効果を示すヒト化開発候補抗体を創出

### CCR8ヒト化マウスモデルを用いた開発候補抗体の抗腫瘍評価



## 早期臨床入りに向けて優先度を上げ、創薬研究を加速

23 ページにまいります。先ほどの実験はマウスに対してマウス抗体を与えたものですが、これは CCR8 をヒト化したマウスに対しまして、ヒト化した開発候補抗体を投与した場合の効果です。大腸癌モデルを使っておりますけれども、この場合もやはり先ほどと同じように、抗 CCR8 抗体が非常に強い抗がん効果を示しております。現在、早期臨床入りに向けて優先度を上げ、創薬研究を加速しているという状況でございます。

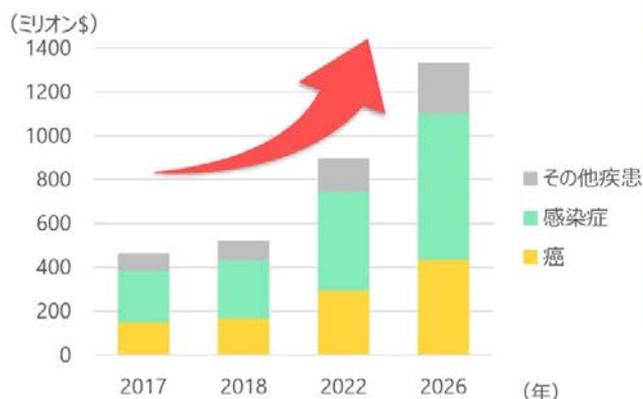
# ワクチンアジュバントの現状と課題



## ワクチンアジュバントの市場・競合品

### ワクチンアジュバントの市場見込み\*

#### 成長市場、感染症と癌がメイン



### 主な上市済みワクチンアジュバントと適応症

アジュバント	ワクチン名 (企業)	適応症
Alum	ガーダシル (MSD) 等	子宮頸がん
MF59	CELTURA (ノバルティス)	H1N1型インフルエンザ
AS03	アレバンリックス (GSK)	H1N1型インフルエンザ
AS04	サーバリックス (GSK)	子宮頸がん
1018-ISS	Heplisav-B (Dynavax)	B型肝炎

### 上市品の有する課題

- 炎症などの副作用
- 細胞性免疫の誘導性が弱い

## より副作用が少なく、細胞性免疫を誘導するアジュバントが求められている



\* Global Vaccine Adjuvants Market Outlook (2017-2026)

24 ページにまいります。これはワクチンアジュバントの現状を示しております。左側のグラフはワクチンアジュバントの市場見込みになりますけれども、感染症領域および、がん領域におきまして、アジュバントの市場が拡大をしております。

右の表は既に上市されているワクチンアジュバントと、その適応症でございます。こういった様々なアジュバントが既に上市をされておりますけれども、現在の上市品が有する課題といたしまして、サイトカインストームを中心とする炎症性の副作用がある、それから液性免疫は誘導するんですけども、細胞性免疫を誘導する力が弱いということが現在の欠点でございます。細胞性免疫を誘導する安全なアジュバントが求められていると思います。

# 核酸TLR9アゴニスト S-540956



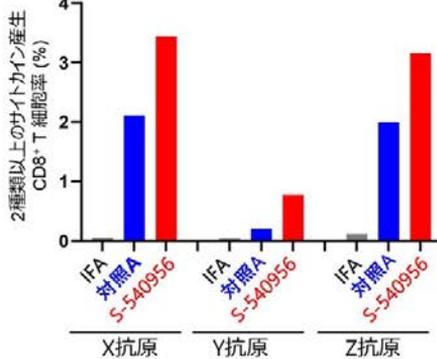
## S-540956の特徴（非臨床）

### 優れた免疫増強能

#### 機能性CTL誘導評価\*

(評価サイトカイン：IFN $\gamma$ /IL-2/TNF $\alpha$ )

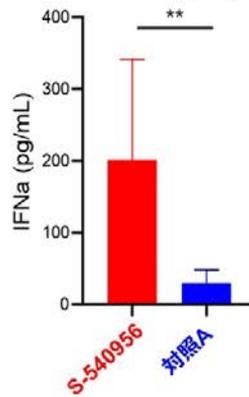
(n=5)



### 高いIFN $\alpha$ 産生誘導能

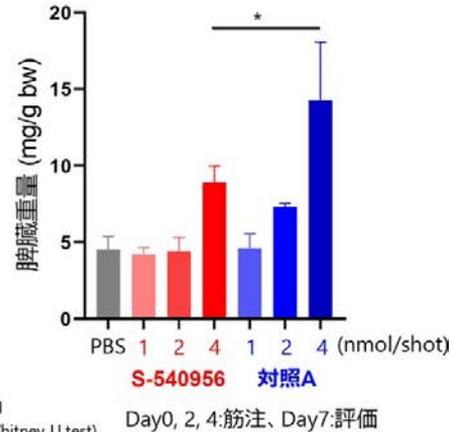
#### ヒトPBMCの*in vitro*評価

(n=5)



### 低い安全性懸念

#### 脾臓への影響 (n=4)



\*:  $p < 0.05$   
 \*\*:  $p < 0.01$   
 (Mann-Whitney U test)

Day0, 2, 4:筋注、Day7:評価

## S-540956の特徴を活かし、がん領域および感染症領域（HIV機能的根治など）における創薬へ展開



\*医薬基盤・健康・栄養研究所との共同研究データ

CTL：細胞障害性T細胞

PBMC：末梢血単核細胞

IFA：Incomplete Freund Adjuvant (Montanide)

25 ページにまいります。われわれが昨年度、皆様にご紹介いたしました TLR9 アゴニストであり、S-540956 について、その特徴を示しております。

25 ページ左のグラフは、様々な抗原に対して Montanide のような一般的なアジュバントは、このように一切、CTL の誘導がございませんが、われわれの S-540956 は非常に強い CTL の誘導を示しております。また、既存のアジュバントに対しても優位性を示しております。

真ん中は、ヒト PBMC におけます *in vitro* でのインターフェロン $\alpha$  の産生誘導能を示しております。

右は脾臓の肥大を既存品に比べて非常に抑えていると、安全性の懸念も少ないということを示しているデータでございます。

# S-540956単独投与における抗腫瘍効果

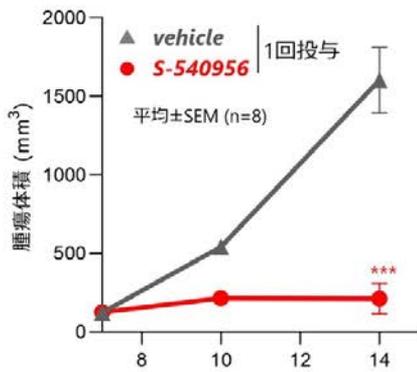


## 腫瘍内投与および皮下投与で有効性を確認

リンパ腫モデル

### 腫瘍内投与の抗腫瘍効果

(皮下投与よりも1/10の投与量で有効)

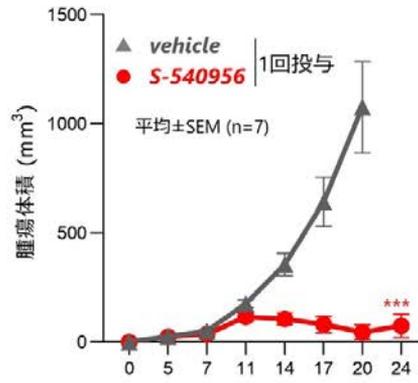


\*\*\*:  $P < 0.001$   
(Mann-Whitney U test, vs vehicle)

大腸癌モデル

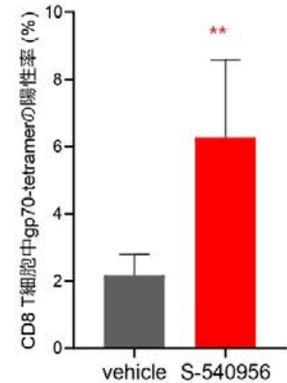
### 腫瘍から離れた位置に皮下投与

### 抗腫瘍効果



\*\*\*:  $P < 0.001$   
(Mann-Whitney U test, vs vehicle)

### CTL誘導能 (n=7)



\*\* :  $P < 0.01$   
(Mann-Whitney U test, vs vehicle)

## 免疫賦活作用により、癌細胞が保有する特異的抗原を効率良く利用してCTLを誘導し、抗腫瘍効果を発揮



CTL : 細胞障害性T細胞

26 ページにまいります。この S-540956 を単独投与した場合、単独でアジュバントのみを投与しても抗腫瘍効果があることを示しておりますが、左側のグラフはリンパ腫におきまして、腫瘍内に直接、アジュバントを投与した実験結果でございます、強く抑えている。

われわれのこの S-540956 が先行品に対して優れているところといたしますのは、皮下で注射した場合でもリンパ節に移行する、移行性が高いということがございまして、腫瘍から離れた位置に皮下投与した場合でも、真ん中のグラフに示すような抗腫瘍効果がございまして、

右側は CTL の誘導能を示しております。



## メカニズムに基づき、幅広い精神疾患症状に対する改善効果を期待

### S-874713の特徴

- D3受容体を選択的に阻害
- D3受容体阻害を介した前頭前皮質・側坐核の活性化
- D2受容体を介した副作用を回避



## 非臨床で効果が確認されつつあり、価値最大化に向けて研究を加速

次に、精神疾患のほうにまいります。29 ページでございます。このたび、自社研究の中からドーパミン D3 受容体に非常に選択性の高い、S-874713 という化合物を見いだしました。この化合物の特徴は、D3 受容体に対する非常に高い選択性を持っております。他の中枢の受容体に対しましても 5,000 倍以上。また、同じドーパミンの中でも、D2 に対しても 4,000 倍以上の高選択性を示しております。このように D3 受容体阻害を介しまして、前頭前皮質や側坐核を活性化することができます。

D2 に対しまして、先ほど言いました 4,000 倍以上の選択性を持っておりますので、D2 に起因する副作用を回避することもできております。

今後の適用疾患といたしましては、このように、ADHD、依存症、ジスキネジア、うつ病、自閉症と、非常に多くの精神疾患への適用が期待されるわけなんですけれども、現時点でどの疾患から進めていくかということに関しては、戦略を練っているところでございます。

# ADHD治療薬の現状と課題



## 日・米・欧における患者数と市場\*

患者数	市場規模
2014年 2654万人	2014年 \$ 6.1bn
↓	↓
2024年 3413万人	2024年 \$ 13.9bn

## ADHD薬治療の特徴と課題

非中枢神経刺激薬 (インチュニブ®、ストラテラ®等)	中枢神経刺激薬 (ビバンセ®、コンサータ®等)
<ul style="list-style-type: none"><li>依存性や副作用の懸念が小さく不注意に効果が高い</li><li>中枢神経刺激薬に比べ効果は緩やか</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>多動・衝動性に効果が高く、効果発現が明確である</li><li>依存性や安全性が懸念される</li></ul>

## 有効性と副作用のバランス向上が求められている

その一例といたしまして 30 ページ。われわれが製品を既に持っております、ADHD への適用について、少しデータをお示ししたいと思います。

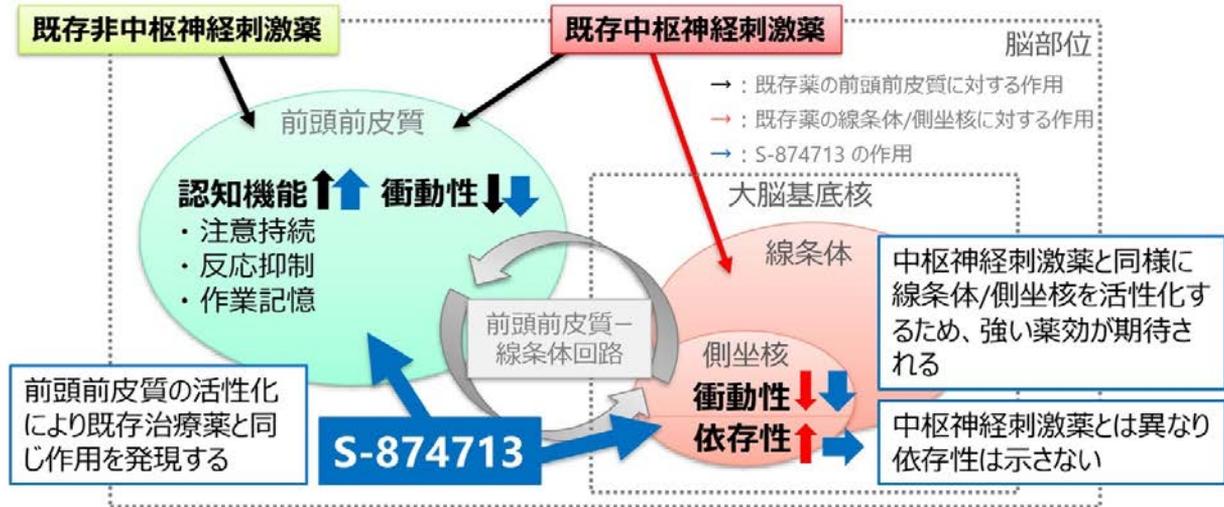
皆様ご存じのとおり、ADHD 薬に関しましては、non-stimulant と stimulant がございます。われわれの製品であります、インチュニブを代表とする non-stimulant のお薬は、依存性や副作用の懸念が小さい。しかも不注意に効果が高いというようなことはございますが、stimulant に比べると効果は若干緩やかであると。

一方、右側にあります stimulant は多動や衝動性に非常に効果が高いのですけれども、依存性や安全性に若干懸念があるということで、今後この有効性と副作用のバランス向上が求められているところでございます。

# S-874713の作用様式



## S-874713とADHD既存薬との作用様式



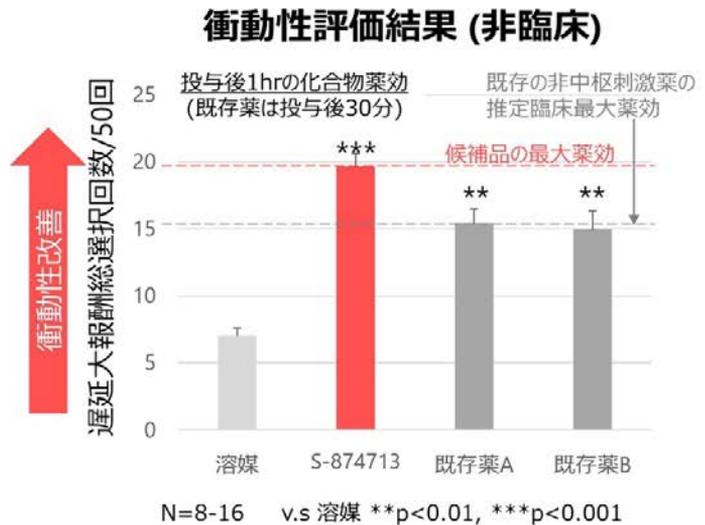
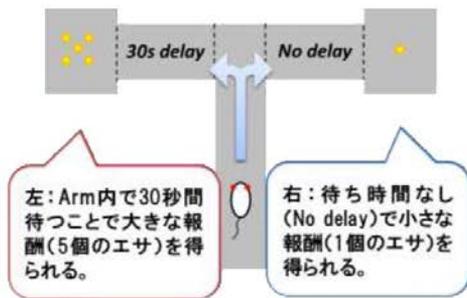
**S-874713は依存性を回避しつつ、前頭前皮質に加えて線条体/側坐核にも作用することで強い作用を発揮する**

31 ページにまいります。先ほどの non-stimulant は左上にあります黒い線なんですけれども、前頭前皮質に作用いたしまして、認知機能を上げ、衝動性を下げるといった効果があります。一方、stimulant は前頭前皮質に加えて、大脳基底核の線条体や側坐核に作用することで、衝動性をさらに下げるといった強い効果があるんですけども、一方で、依存性が出てしまいます。

D3 アンタゴニストはこの両方に作用することで、stimulant に近い、stimulant 並みの効果を上げながらも、依存性を示さないというところで非常に優れた特性を持っております。

## 既存の非中枢神経刺激薬を上回る薬効ポテンシャルをもつ

ADHD患者における報酬系異常(衝動性)を Back-translationalした評価系



**依存性リスクが小さく、注意/認知機能を増加させる効果も確認  
製品ポートフォリオの充実によりADHD領域でNo.1の企業へ**

32 ページ目に表しております、Tメイズの結果ですけれども、マウスをこのような迷路に置きまして、右側に行くとすぐに1個のエサがもらえる、左に行くと30秒たないと扉が開かず、ただ、30秒我慢するとたくさんエサがもらえるという実験モデルでございます。

この場合、50回やって何回左に行くかということを示しているんですけれども、比較では通常この程度。既存薬でありますA、Bにつきましては、50回中15回左に行くと。S-874713につきましては20回行くということで、衝動性を既存の non-stimulant を上回る効果というものを示しております。

3大感染症

インフルエンザ

難治性感染症

アンメットニーズが残る  
抗ウイルス薬の創製

**治療**  
症状改善

3大感染症・AMRを含めた  
難治性感染症に、  
新たな治療選択肢を提供

社会・医療ニーズに応える  
**感染症トータルケアの実現**

**根治**

病原体の排除

治療ワクチンを用いた  
感染症治療への新たな挑戦

**ワクチン**

**予防**

病原体侵入阻止  
病態悪化阻止

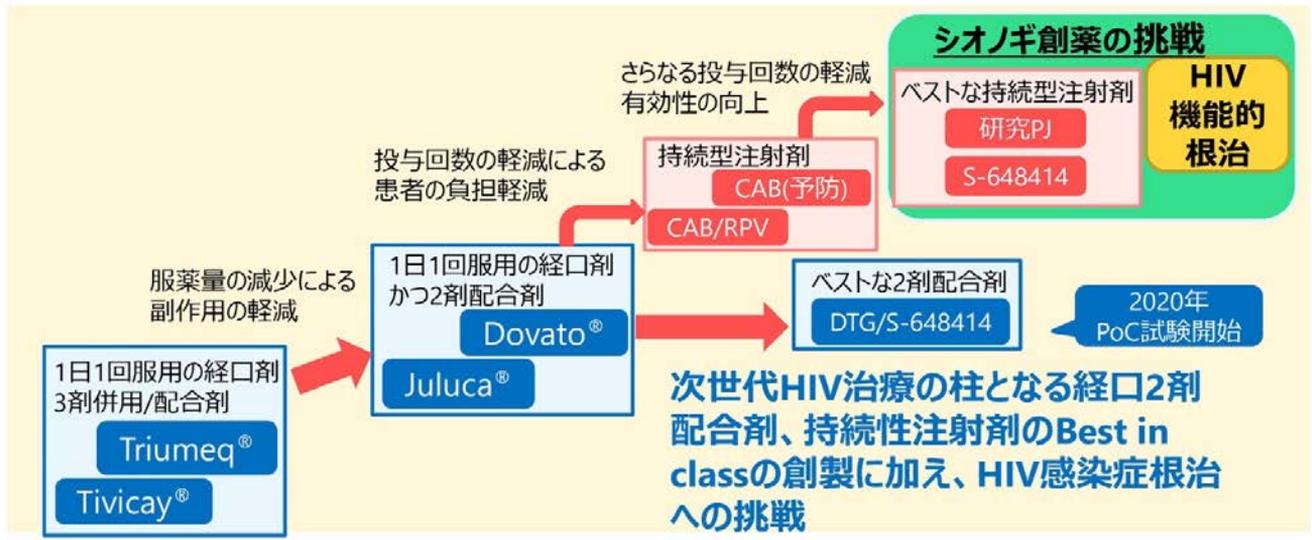
予防効果に優れた  
ワクチンの創製

続きまして、感染症領域の進捗についてご説明をいたします。34 ページでございます。われわれ、これまで3大感染症、インフルエンザ、難治性感染症というところで治療をメインに、症状改善をメインに研究開発を展開をしております。このたび、これにワクチンを加えることで予防に関するところに入っていくと。あるいは、治療ワクチンを用いてワクチンで根治を行うということにも挑戦をしたいと考えているところでございます。

# 抗HIV薬創製における取り組み



2028年以降はDTGを中心としたGE市場となると予想  
“経口、1日1回1錠の新薬”の提供では満たせないアンメットニーズ  
⇒“患者が治療のたびに感じている負担やストレス”を取り除く

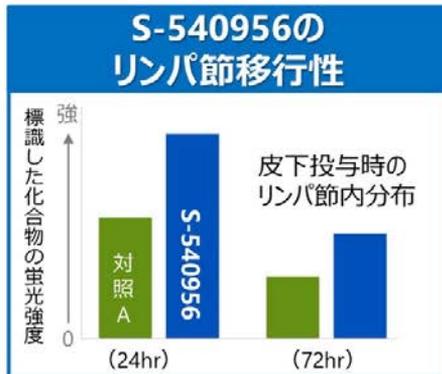


35 ページに、抗 HIV 薬創製における今後の取り組みを示しております。昨年度ご紹介いたしました S-648414 を使いまして、現状の 2 剤配合剤の Dovato、あるいは Juluca を優る、ベストな 2 剤配合剤を作りたい。

とは申しましても、2028 年以降はドルテグラビルを中心とした GE 市場になることも予想されておりますし、現状、経口、1 日 1 回 1 錠ではなかなか満たせないアンメットニーズ、すなわち患者様が毎朝薬を飲むたびに感じている負担やストレスを取り除くという意味では、持続性の注射剤が今後、必要になるだろうと。

さらに、現在、開発しているものに加えて、S-648414 を加えたベストな持続性注射剤を作りたいですし、その先には HIV の機能的根治、ファンクショナル・キュアというものを達成するような研究も現在、進めているところでございます。

## HIVにとり組む企業として根治薬創製は目指すべき究極の姿



### “キック&キル”

根治のカギとなると考えられる、細胞内に潜伏感染する休眠HIVウイルスをたたき起こし、薬剤や免疫システムにより排除

S-540956による高いリンパ節移行性と免疫増強効果はHIV機能的根治に向けた最適なアプローチの1つ

## S-540956の特徴を活かしたアプローチで根治に参入

ファンクショナル・キュアにつきましては、先ほど腫瘍免疫でもお話を申し上げましたけれども、S-540956 というものを使った研究を進めております。S-540956 はリンパ節の移行性が非常にいいということもありまして、HIV ウイルスが休眠状態で眠っているリンパ節の中に入っていくことで、キック&キルで、眠っている HIV ウイルスをたたき起こし、薬剤や免疫システムによってそれを排除するということができるのではないかとということで、今、研究を進めているところでございます。

## UMNファーマの完全子会社化によりワクチン事業に参入

### UMNファーマ

病原体ウイルスの培養が不要で均質で安定した抗原の生産を可能にする  
ワクチン製造プラットフォームを保有

### UMNのプラットフォーム技術 (BEVS) の特徴

#### 安定供給を可能とする4つのS

- **Safer**: 病原体ウイルスそのものでなく、遺伝子情報のみで目的タンパク質製造が可能
- **Stable**: 製造中に目的タンパク質の配列、抗原性が変化しない
- **Scalable**: 複雑な培養条件の設定が不要のため、容易にスケールアップ可能
- **Speedy**: 遺伝子情報入手後8週以内に製造可能

まずは**インフルエンザ予防ワクチン**から開始

## シオノギの感染症の強みにUMNの強みを完全統合し 予防分野へ事業領域を拡大

ワクチン事業に関しましてはご存じのとおり、UMN ファーマを買収いたしまして、昨日、3月18日に100%子会社になりました。これで、いよいよシオノギもグループ内にワクチン事業を持てるということで、このUMN ファーマが持っております、BEVSのプラットフォーム技術を最大活用いたしまして、ワクチンの研究開発を進めてまいります。

まずは、インフルエンザ予防ワクチンから開始をしておりますけれども、その第2、第3に続く研究開発のネタも現在、考えているところでございます。

シオノギが築き上げた感染症の強みを活かし、  
予防ワクチン、治療ワクチン事業への参入

## 感染症予防ワクチン

インフルエンザ感染症を含む  
感染症予防ワクチンの創製

## 感染症治療・根治ワクチン

再発・再燃が問題となっている  
感染症の既存治療に置き換わる  
治療ワクチンの創製

抗原、アジュバント、投与ルートを組み合わせ、  
最適化されたワクチンを継続的に創出

新たな創薬プラットフォームの強化とパイプ  
ラインの拡大に貢献

ワクチン事業の今後につきましては、感染症の予防ワクチンだけではなくて、再発・再燃が問題となっている感染症の治療、根治ができるようなワクチンにも取り組んでいきたいと考えているところでございます。

# 新型コロナウイルス感染症 COVID-19\*に関する取り組み

## 産学創出分野制度を利用した、 北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンターとの協業



### 強み・特徴

- 国内屈指の感染症研究施設
- 様々な分野の専門家が結集
- アフリカにも拠点を持ち、人獣共通感染症に特化した研究・教育を推進



### 強み・特徴

- 感染症領域の疾患研究
- 低分子・中分子などの様々なモダリティを用いた創薬力
- 予防、診断、治療までを対応

## 過去の研究プログラムで得た知見をもとに 新興再興感染症に関する創薬に加え 新型コロナウイルス株を使用した創薬研究を開始

ここで、昨今、世界中に不安と脅威を与えております、新型コロナウイルス感染症に対する弊社の取り組みを少しご紹介したいと思います。

弊社は、従前より北海道大学内に自社の研究所を保持しておりまして、産学創出分野制度を利用いたしました、人獣共通感染症リサーチセンターとの協業を長く行っております。今回の新型コロナウイルス感染症が発生する前から、実はコロナウイルスに対する治療薬の創薬研究は行っておりました。このように、北海道大学とシオノギがそれぞれ持つ強み・特徴を合わせることで、新型コロナウイルス株を使用した創薬研究も開始をいたしております。

## 社内化合物のin vitro試験結果により、 新型コロナウイルスに対する有望な化合物を確認

(EC<sub>50</sub>: μM)

化合物	新型株* 社内実施試験	新型株* 論文情報**	既存株*** 社内実施試験
社内化合物-1	0.10	—	0.40
社内化合物-2	実施中	—	0.22
社内化合物-3	実施中	—	0.25
Remdesivir	0.64	0.77	実施中
Favipiravir	132	62	>400

**SARS、MERS、SARS-CoV-2がもたらした社会への不安、  
経済への影響を踏まえ、感染症をコア領域とする創薬型製薬企業の  
使命として、今後のパンデミックに備えた創薬を展開**

国立感染研から分与されました新型コロナウイルス株を使ったアッセイ系の構築を早急に進めまして、実は先週末にやっとこのウイルスを使った信頼のおける試験系を構築できまして、今週から化合物を当てているところでございます。

皆様ご存じのとおり、弊社はドルテグラビル、ゾフルーザというウイルスの薬をこれまで研究開発をしておりますので、非常にバリエーション豊かなライブラリーを保有しております。そういったものの中から研究者の経験に基づきまして化合物を選抜して、現在、アッセイを始めているところですが、例えば社内化合物-1というふうに挙げておりますこの化合物が、新型コロナウイルス株に対して0.1マイクロという非常に強い薬効を示すということを見いだしております。

まだまだスループットが悪いために、今日段階ではなかなか結果をお見せできないんですけれども、例えば社内化合物-1とは全く違う化合物の構造を持っております2、あるいは3につきましても、既存のコロナウイルス株である程度効いていると。社内化合物-1の新型株と既存株のデータを見比べていただくと、社内化合物-2、3も期待できるのではないかと考えております。

対象といたしまして今、臨床試験も進められております Remdesivir や Favipiravir のデータもここに上げておりますけども、こういったものと比べましても、遜色のない化合物をシオノギは所持しているということをご紹介したいと思っております。

## 新型コロナウイルス感染症 COVID-19\*に関する取り組み

### IgG/IgM抗体検査キット製品の導入に向けた マイクロブラッドサイエンス社との業務提携に向け協議開始

#### 現在の検査方法の課題

- PCR法（ポリメラーゼ連鎖反応）は、患者の特定に必須の検査法
- 一方で、専用機器が必要であり、検査結果が得られるまで比較的時間を要す



- **マイクロブラッドサイエンス社（MBS社）が独自に中国Vazyme Biotech社から輸入する簡便な新型コロナウイルスIgG/IgM抗体検査キット**
  - 簡便で迅速：一滴の血液検体で測定でき、10分で検査結果が得られる
  - 高性能：感度94%、特異度97%（Vazyme社、中国内臨床試験データより）
- **本キットの販売および取り扱いに関して、MBS社との業務提携に向けた協議を開始**

### MBS社との業務提携を通じ、新型コロナウイルス感染症の早期発見・治療とパンデミックの早期終息による社会の安心・安全の回復に貢献

これは診断薬に関することです。今週になりましてプレス発表をいたしましたけれども、IgG と IgM の抗体を両方同時に測定でき、指先の穿刺血1滴で、10分間で検査結果が得られるという検査キットを導入すべく、マイクロブラッドサイエンス社との協議を開始したところでございます。

もちろん国が進めておりますPCR法が、患者様の特定に必須の検査法であります。ただ一方で、どうしてもスルーカットが悪いというところもありまして、われわれの提供する予定のこの検査法が、PCRを置き換えるわけではなくて、それぞれの強みを生かしてうまく棲み分けることで、社会の混乱を沈静化していきたいと考えているところでございます。

PGの選択と集中を実施：12PGから6PGに絞り込み

重点PGで非臨床モデルでのPOCを確認

細胞内標的に対する高活性ペプチド取得



他の成長ドライバーの研究活動を優先するため、PDPS創薬はPGを絞り、膜透過や低分子化技術の基盤構築を加速

最後に、ペプチド創薬の進捗につきまして、少しお話をさせていただきます。PDPSを導入いたしまして、様々なターゲットで非常に迅速にいいペプチドのシードを、ヒットを得ることができるようになりました。

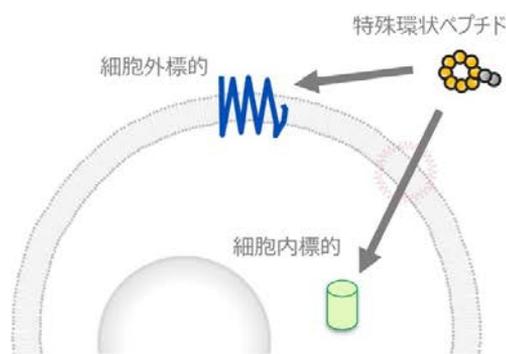
今年度中に非臨床の開発をスタートするということを宣言しておりまして、現状、ターゲット9と書いてあります、細胞外ターゲットに対するテーマで非臨床のPoCは確認が取れたということで、選択と集中でここにリソースをつぎ込んでいるところでございます。

## 細胞外標的

経口・経肺・経皮など、多様な投与ルートを活用し、新たな医療ニーズを掘り起こし

## 細胞内標的

難攻不落であった高難度標的（プロテアーゼ、タンパク質間相互作用）の攻略



## 課題：細胞膜透過性

ペプチドの膜透過性は低く、期待していた細胞内標的に対する作用が限定的である

- ペプチドの膜透過技術を構築する
- ペプチドの低分子化技術を構築し膜透過性を向上させる

**シオノギの低分子創薬力とPDPS技術を組み合わせ、  
高難度創薬ターゲットに対する  
独自のペプチド創薬プラットフォームを構築**

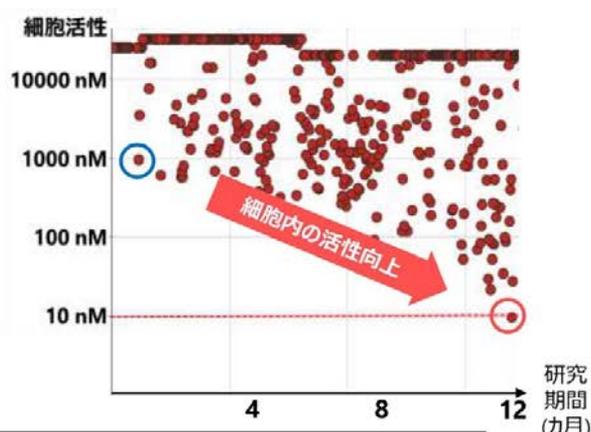
一方、これを進めていく中でいろいろな問題がやっぱり分かってまいりました。44 ページでございます。やはり細胞外の標的は、比較的速いスピードでいいものが取れてくるわけなんですけれども、細胞内標的ですね、ペプチドを細胞膜を通過させて細胞の中に入れることで、細胞内標的を抑えるという創薬になりますけれども、これは世界的に見ましても非常に難易度が高く、どの会社さんも苦労しているところでございます。

これに対しまして、ペプチドの膜透過技術というものをやはり、われわれはプラットフォームとして持ちたいということと、低分子の創薬には自信がございますので、ペプチドを低分子に変換する技術、こういったものの2方面でプラットフォーム構築を進めております。

強みである低分子創薬力とPDPS技術を融合し、細胞内移行を達成



開始から約1年で活性 < 10nMに到達



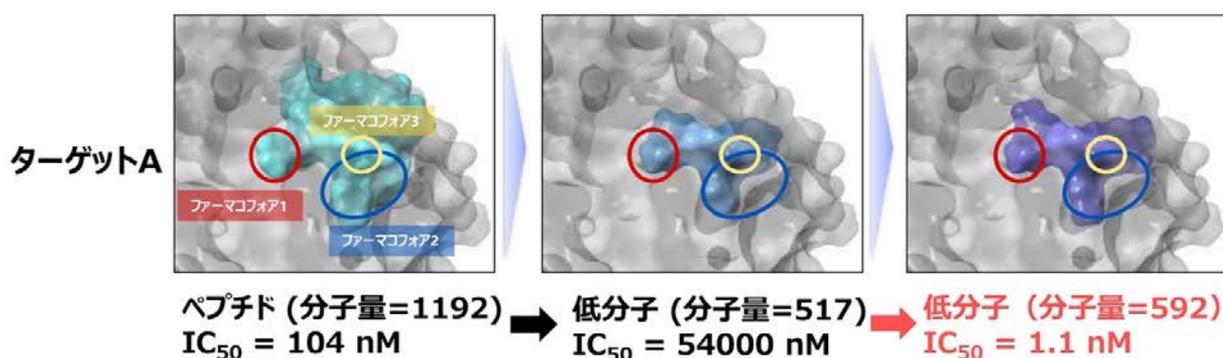
課題：活性ペプチド分子をリードや医薬品に仕上げていくためのノウハウ拡張

## 細胞内標的を志向したPDPSヒットペプチドの構造最適化により リードペプチドの取得を目指す

45 ページでございますけれども、これは膜透過のほうです。右側のグラフを見ていただきますと、ここにあります薬物はすべて酵素系では活性が分かっている化合物です。それが、細胞系で行いますと活性がない。つまり、細胞膜を通らないということになるんですけれども、ほぼ1年で100倍の向上、膜透過性を100倍向上させて、細胞系でも効くような化合物を見いだすことができるようになりました。

一見、ランダムに作っていいものだけ拾っているように見えるかもしれませんが、そうではございませんで、この中にはどういう化合物であるか、どういうペプチドであれば膜を透過することができるのかというナレッジが今、蓄積されております。今後は、逆に膜透過をするペプチドのライブラリーの中からヒット化合物を見いだしていくという戦略も取れるようになるのではないかと考えております。

ペプチド/標的複合体のファーマコフォア情報を活用し、高活性の低分子を創製



課題：低分子化デザイン、SAR展開のノウハウ構築

画期的な新薬をaffordableな価格で提供するために、ペプチドの低分子化技術を確立し、低分子創薬プラットフォームを進化させる

46 ページでございます。これは低分子化の技術でございまして、われわれが今後ペプチドで狙っていきたいテーマといいますのは、タンパク質とタンパク質の相互作用で病気を治していくというものですので、従前のハイスループットスクリーニング等では引っかかってこないものです。

これは今、あるターゲットとペプチドのヒットが結合している図を表しております。0.1 マイクロ程度の IC<sub>50</sub> を示しておりますが、分子量は 1,200 です。なかなか細胞膜を通りません。そういうものに対して、こういう赤、黄色、青のファーマコフォアを特定いたしまして、こういう性質を持つ低分子をデザインして結合させますと、分子量は半分になりますけれども活性はなくなります。

こういうものに対してこれまで培ってきました低分子の SAR エンジンを活用いたしますと、短期間の間、実際これは 3 カ月、4 カ月の非常に短い期間なんですけれども、分子量を増やすことなく活性を 5 万倍向上させております。こういったことは、なかなか他社さんではできない技術であろうと、われわれは自負をしているところでございます。

疾患領域	プロジェクト	対象疾患	2020-2021年度の予定
腫瘍免疫	<b>制御性T細胞阻害剤</b>	がん	<b>2021年度 臨床入り</b>
腫瘍免疫	<b>S-540956</b> 核酸アジュバント	がん	<b>2020年度 臨床入り</b>
精神・神経	<b>S-874713</b>	各種精神疾患	<b>2020年度 臨床入り</b>
感染症	<b>HIVフランチャイズ</b> 持続型注射剤 / 根治	HIV感染症	<b>S-540956 : 2020年度 臨床入り</b> <b>S-648414 : 2020年度 PoC確認</b>
感染症	<b>予防ワクチン</b>	インフルエンザウイルス 感染症	<b>2021年度 臨床入り</b>

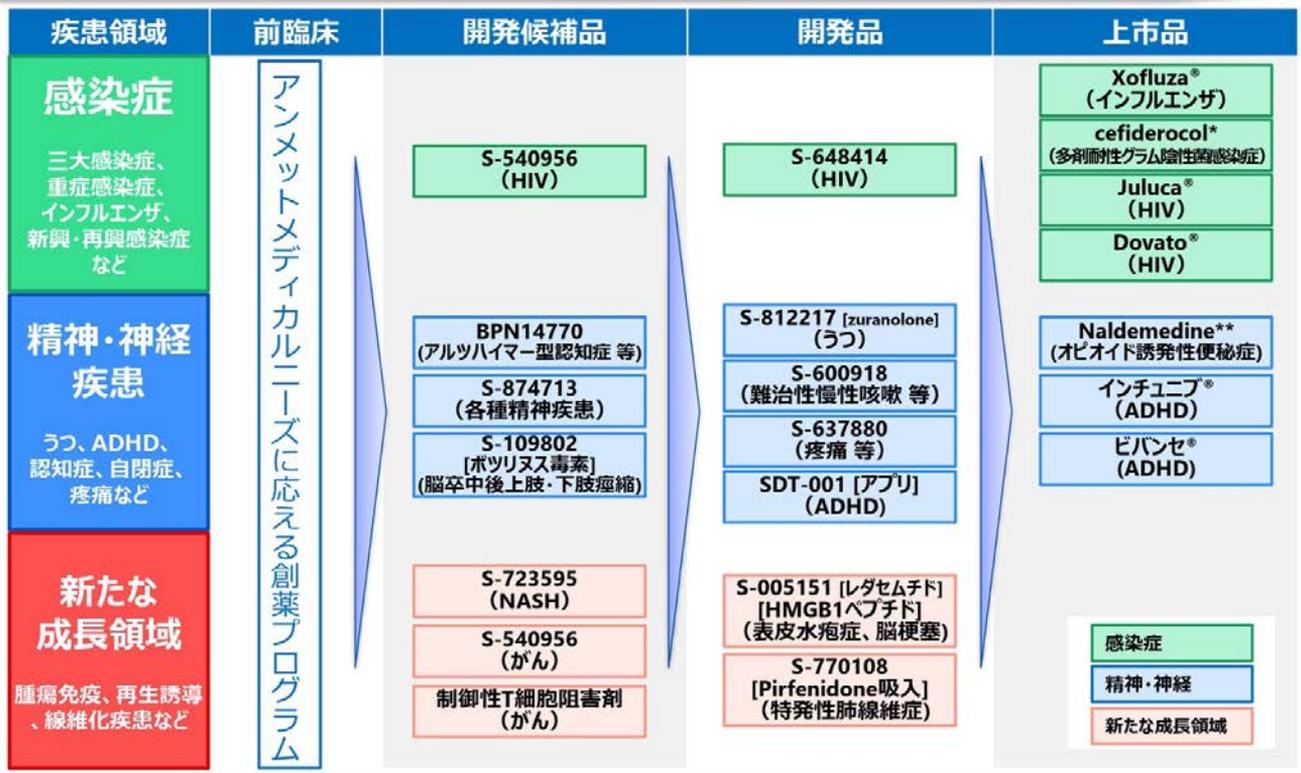
## 注力品の迅速な臨床入りと継続的な成長ドライバー創出

以上、駆け足でございましたが、本日お示ししました、これらの化合物に関しましては、Tregの阻害剤が2021年度に臨床入り、その他につきましては2020年度、来年度中に臨床入りができると考えております。

また、インフルエンザの予防ワクチンにつきましては、既に候補品の選定が終わっておりまして、現在、GLPの試験に向けて準備をしているところで、これは恐らく臨床入りが再来年度になってしまいますけれども、ご期待していただければと考えております。

以上でございます。ありがとうございました。

**京川**：では、続きまして、岩崎から開発についてご説明をさせていただきます。



岩崎：岩崎でございます。では、開発パートについてご説明させていただきます。

49 ページでございます。われわれが SGS2020 で創出・獲得した成長ドライバー。これが感染症、精神・神経疾患、それから新たな成長領域ということで、このように前臨床から上がってきた開発候補品、開発品、上市品というふうにマッピングしております。

50 ページでございます。ここに開発パートの現状のステージを網羅しておりますが、今日はこの中で、赤字で示しました品目、特にこれはわれわれが開発本部として注力すべき品目について、中心にご説明させていただきます。



# BPN14770

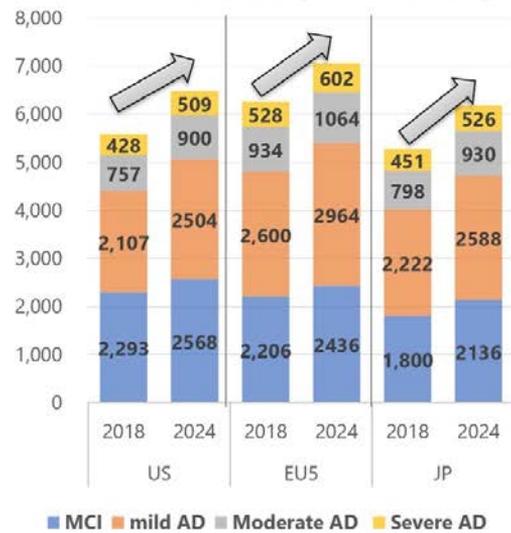
## アルツハイマー型認知症

- **起源**：Tetra社
- **作用機序**：ホスホジエステラーゼ4Dに対するネガティブアロステリックモジュレーター
- **製品特性**：認知機能改善作用と神経保護による進行抑制作用の両作用を期待
- **開発ステージ**
  - ✓ 日本：Phase 1試験準備
  - ✓ 米国：Phase 2試験実施中（Tetra社実施）
- **2020年度の予定**
  - ✓ 日本：Phase 1試験開始→完了
  - ✓ 米国：Phase 2試験完了
  - ✓ グローバル：Phase 2b試験・Phase 3試験開始



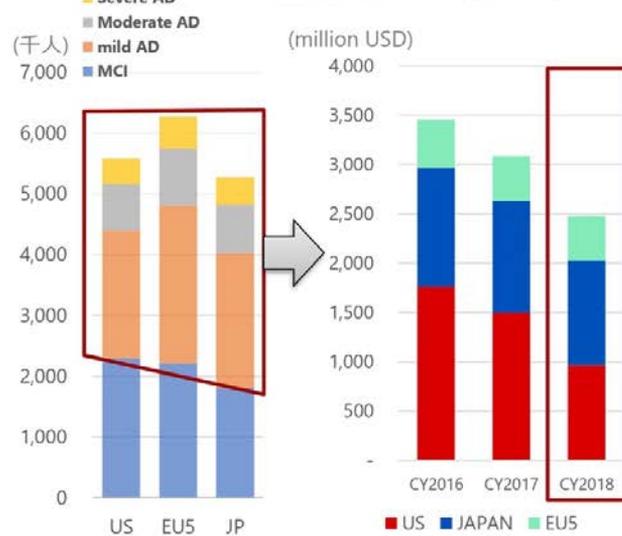
次は 51 ページになります。BPN14770、これは Tetra 社から導入しました薬剤でございます。作用機序としましては、ホスホジエステラーゼ 4D に対するネガティブアロステリックモジュレーターで、開発ステージとしましては、日本では Phase 1 の試験を準備しております。また、米国では、これはアルツハイマーを対象に現在、Phase 2 試験を実施中でございます。

Prevalence (2018→2024) <sup>1)</sup>



**MCI <sup>3)</sup>患者を含むAD <sup>4)</sup>患者は、3極ともに非常に患者数が多く、今後も増加が見込まれる。**

既存薬のSales (2018) <sup>2)</sup>



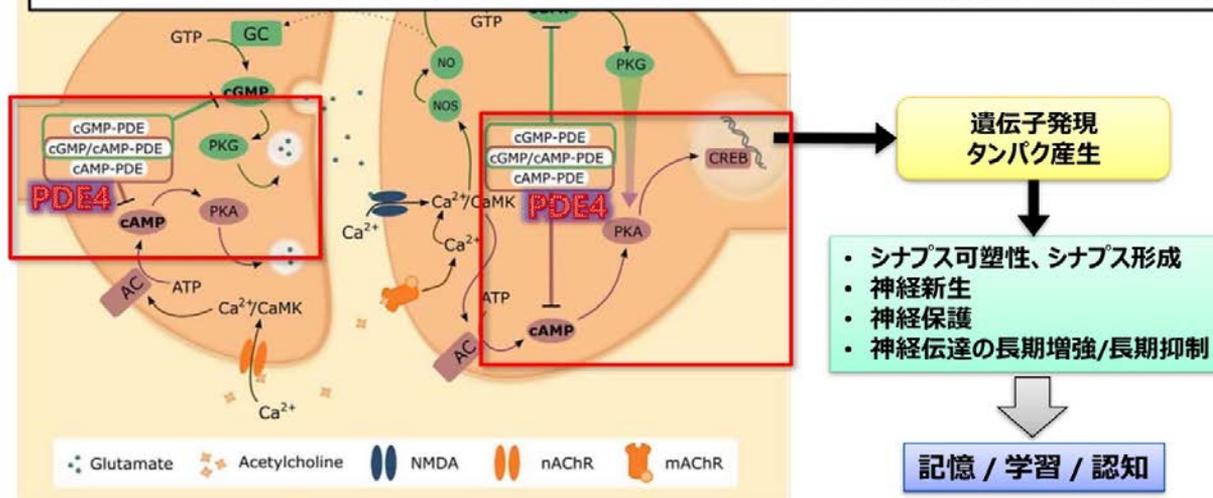
**2018年の既存薬の売り上げは、2.5 billion USD (7MM)**  
**GE化の影響で売上規模は年々減少**  
**MCI患者も対象患者となることで市場規模は拡大すると予測**

52 ページになります。これは市場の見通しでございますが、MCI 患者、軽度認知症を含む AD 患者さんは、日米欧ともに患者数が多く見込まれるということ。現在は、いわゆる治療薬としましては、GE も入ってきますので、売上規模は年々減少となっておりますけれども、先ほど申し上げましたように、MCI 患者も対象となることで、まだまだこの領域は拡大していくと。

# BPN14770の特徴



Phosphodiesterase (PDE) はcAMPを分解し、細胞内cAMPを減少  
cAMP上昇⇒PKA-CREBの活性化⇒遺伝子発現⇒シナプス機能・神経機能亢進



**BPN14770は、PDE4Dを阻害することでcAMPシグナルを増強し、  
遺伝子発現を介して認知機能を改善・維持する**

53 ページでございますが、BPN14770 の特徴でございます。Phosphodiesterase (PDE) は cAMP を分解し、細胞内の cAMP を減少させると。本来のこのメカニズムでございますけれども、cAMP が上昇することで、こういった PKA や CREB の活性化が行われ、遺伝子が発現し、いわゆるシナプス機能・神経機能が亢進。それによって認知機能も亢進するという事です。

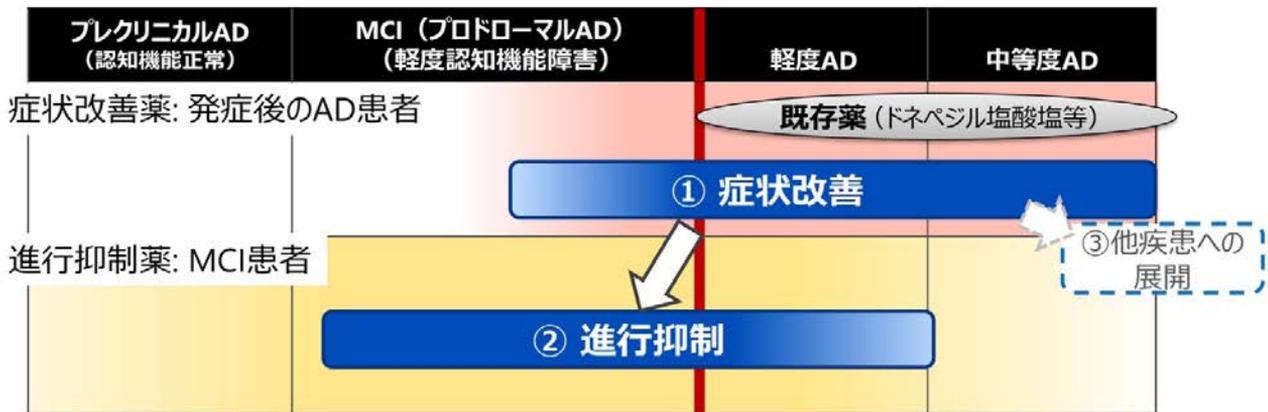
この BPN14770 はここにありますように、PDE4 を阻害することで cAMP シグナルを増強して、認知機能を改善・維持すると。こういうメカニズムを考えております。

# 現在の治療薬と14770が目指すポジション



BPN14770は、“症状改善薬”と“進行抑制薬”の両方の可能性をもつ

- ① AD発症後の認知機能改善薬として早期承認を目指す
- ② 進行抑制ポテンシャル確認後、より早期MCI患者を対象とした進行抑制薬としての展開
- ③ 他の認知機能障害に対する適応も視野に



54 ページになります。このメカニズムに基づきますと、われわれのポジションでございますけれども、まずはここにありますように、既存薬でも、ここに示されておりますが、軽度、あるいは中等度のAD、こういった患者さんを対象に症状改善を狙うと。またもう一つは、さらにはMCI、あるいはプロドローマル患者さんを対象に進行抑制と。この二つの効能をわれわれは期待しております。

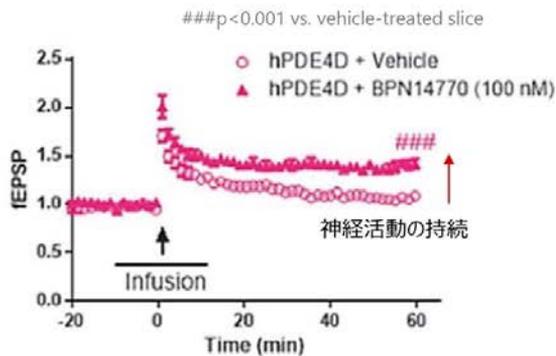
# 非臨床薬効薬理評価：症状改善作用



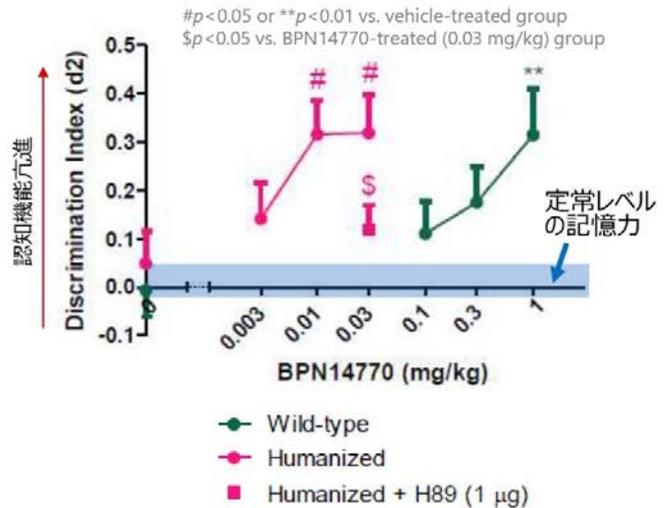
## 認知機能向上作用（症状改善）

正常マウスの海馬スライスでシナプス長期増強を誘導し、正常マウスの認知機能も向上させる

### 神経可塑性 (シナプス長期増強 (LTP))



### 認知機能（新奇物体認識試験）



これを狙う根拠を次のページでお示しいたします。55 ページでございます。まず、認知機能の向上作用でございます。左のグラフでございますけども、これは縦軸に電位差を示しております。この赤い、上がいわゆる BPN14770 を投与した群。下が対照群でございます。

電気刺激を与えますと、このように対照群に対しましては、時間がたつにつれ元に戻りますが、BPN14770 はこれが元に戻らずに、いわゆる神経活動が維持されていると。これはつまり神経細胞は活性化されておりまして、活性化状態は記憶機能の改善を施すということになりますので、こういったデータもございます。

また、右のデータでございますが、これはマウスを使ったデータでございますけども、マウスはすべての物を新しい物として認知するというので、まずマウスをゲージに入れてその物を覚えさせる。1日たって、またさらに同じ物と、あるいは違う物を入れる。そこでマウスが1日たって同じ物と認知するかしないかという、その物を探す時間、こういった原理を応用して、記憶力の保持が BPN14770 は有しているかどうかというものをこのデータで見えております。

縦軸は認知機能亢進を示しておりまして、横軸は BPN14770 の濃度でございます。このように、BPN14770 を投与したマウスは、用量依存的に認知機能亢進が見られております。これらのデータから、この BPN14770 は認知機能の症状改善が期待できるとわれわれは判断しております。

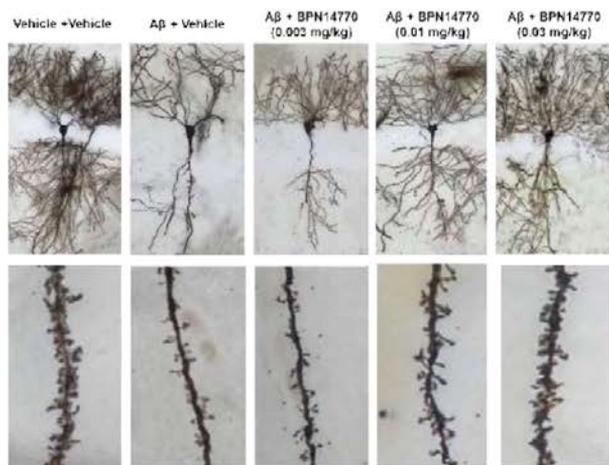


## 非臨床薬効薬理評価：進行抑制作用

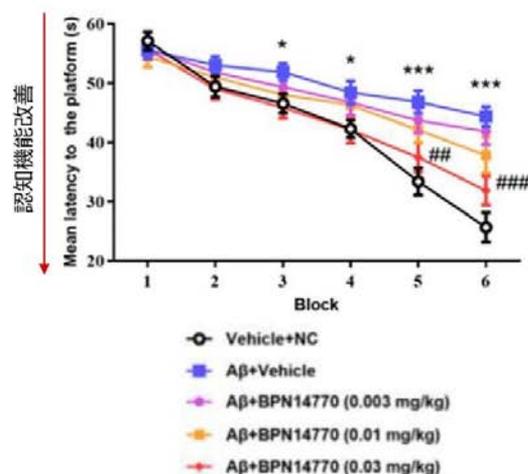
### 神経障害抑制作用（進行抑制）海馬 $\beta$ -アミロイド注入モデル

$\beta$ -アミロイド ( $A\beta$ ) による神経細胞障害（器質的変化: 樹状突起退縮・スパイン減少）と認知機能障害を抑制する ( $A\beta$  注入1日後から14日間の反復投与)

#### 神経細胞障害（Golgi染色, 海馬CA1領域）



#### 認知機能（モーリス水迷路試験）



Cui SY et al., J Pharmacol Exp Ther. 2019;371:250-259

\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs. vehicle-treated control group

## $p < 0.01$ , ### $p < 0.001$  vs. vehicle-treated  $A\beta$ 1-42 group

56

また、進行抑制につきましては、このデータでお示しいたします。56 ページでございます。左側ですけれども、 $\beta$ -アミロイドによる神経細胞障害が起きますと、ここの紐のように樹状突起が退縮したり、下の絵にありますけれども、つぶつぶ、これスパインというのが減少いたします。

これにつきましては、BPN14770 を投与することで、こういった樹状突起の退縮、あるいはスパインの減少が抑制できたと。これらのデータから、この BPN14770 の進行抑制作用を期待しております。

# 米国でのPhase 2試験が順調に進捗



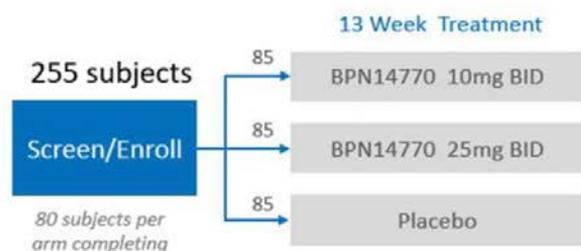
PROTOCOL 201 EARLY ALZHEIMER'S TRIAL DESIGN



ClinicalTrial.gov Identifier: NCT03817684

**対象患者: Early Alzheimer's Disease (MCI (mild cognitive impairment) + mild AD)**

CDR-MB > 0.5 or 1; MMSE ≥ 20; RBANS-DMI ≤ 85; Donepezil 或いは他のコリンエステラーゼ阻害剤の投与患者



**主要評価項目: RBANS-DMI**

**副次的評価項目: RBANS total score, ADCS-ADL, MMSE score, CDR-SB, CGI-I, ADCOMS**

RBANS-DMI: Repeatable Battery for the Assessment of Neurological Status  
DMI: Delayed Memory Index  
ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory  
MMSE: Mini-Mental State Evaluation  
CDR-SB: Clinical Dementia Rating sum of boxes score  
CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement  
ADCOMS: Composite endpoint based on AD Composite Score

## 米国でのPhase 2試験の結果を受け、Tetra社の完全子会社化を検討 BPN14770のグローバル開発ならびに Best in Classとなる後続化合物の創製を開始予定



BPN14770 補足資料: P.127-129参照

57

こうしたデータに基づきまして、今、Tetra社ではPhase 2試験を実施しております。予想以上に進捗が早いという状況になっております。それだけこの薬剤に対する期待の大きさかなと考えておりますが、非臨床データ、あるいはPhase 1に基づきまして、現在10ミリ、25ミリとプラセボ群。

このPDE4というのは、胃腸障害とか吐き気とか、そういった副作用が非常に多いというので、他社では開発をドロップアウトしておりますけれども、このプロファイル自体、Phase 1としては、それらの副作用が見られておりませんし、さらに安全性を期すために、そういった安全性の担保から、この25ミリを設定しております。

主要評価項目につきましては、MCI等の治験で使われるようなRBANS、あるいはそのほかMMSEといったような、通常こういったAD開発で使われるプライマリーエンドポイントで現在進行中がございます。

じき結果が出ますので、この結果が出た時点で、われわれはもうPhase 1、準備しておりますので、迅速に、また世の中の期待、結果がポジティブになれば、この彼らが計画しているグローバル試験にすぐに入れるという計画を今しております。



## S-812217 [zuranolone] うつ病・うつ状態

- **起源**：Sage社
- **作用機序**：GABA<sub>A</sub> 受容体に対するポジティブアロステリックモジュレーター
- **製品特性**：
  - ✓ 即効性：投与開始翌日より速やかに効果発現
  - ✓ 強い薬効：既存薬に比べて大幅に症状改善
  - ✓ 持続性：2週間の投与終了後も薬効持続
  - ✓ 高い治療アドヒアランス：用量調節（漸増・漸減）不要、1日1回14日間
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：
  - ✓ 日本：Phase 2試験開始（予定）
  - ✓ 米国：Phase 3試験実施中（Sage社実施）
- **2020年度の予定**：
  - ✓ 日本：Phase 2試験実施
  - ✓ 米国：検討中（Sage社実施）



次のページにまいります。Sage社から導入しました S-812217 (zuranolone) でございます。これは GABA<sub>A</sub> レセプターに対するポジティブアロステリックモジュレーターというメカニズムを持っております。

# うつ病患者を取り巻く社会課題



## 国内における、うつ病市場とうつ病による労働損失

患者数  
500万人

1,600億円  
市場

4千万日/年  
4千億円

- 国内うつ病罹病者：約**500万人**<sup>1)</sup>；
  - 非致死性の健康を損う疾患では最大の罹病者数
- 国内抗うつ病薬市場：
  - 約**1600億円**<sup>2)</sup> ⇒ トップシェアはサインバルタ®
- うつ病罹患でのべ**4千万日/年**の休業日数
- 約**4千億円**の労働損失コスト<sup>3,4)</sup>
  - 多くの疾患の中で最大

## 抗うつ薬治療のアンメットニーズ

十分効果が  
得られない患者

効果発揮に  
時間を要する

投与方法が  
煩雑

- 抗うつ薬（SSRI）の初回治療時の寛解率<sup>5)</sup>：36.8%<sup>6)</sup>
- 抗うつ薬を3回まで切替えた時<sup>7)</sup>の累積寛解率：約67%<sup>6)</sup>
- 2週～8週間を要する
- 既存薬は薬効発現が緩徐で、衰弱症状の長期化、悪化および自殺リスク増加の懸念<sup>8)</sup>
- 副作用対策のために漸増・漸減を含む用量調節を要する



1) WHO, Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates, 2) IQVIA-JPM, 3) Collins JJ, et al. J Occup Environ Med 2005; 47, 4) 川上憲人. 平成16-18年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業2007; 200632010B: 1-21, 5) QIDS-C<sub>16</sub> スコア5以下, 6) Am J Psychiatry 2006; 163:1905-1917, 7) SSRI, SNRI, Nassa, 三環系抗うつ薬等ガイドラインに準じた治療アルゴリズム, 8) JAMA. 2004;292:338-343

59 ページでございますが、うつ病を取り巻く社会課題というものをここにお示ししております。市場についてはよくご存じだと思いますが、今この抗うつ薬のアンメットニーズをこの三つ、お示ししております。

まず、十分な効果が得られないと。特にやはり再燃、あるいは寛解率が最終的なわれわれの薬物治療のゴールだと思っておりますが、現在の SSRI の初回治療での寛解率は 4 割に到達しておりません。

また、2 番目は、効果発揮に時間を要すると。通常の薬剤は 2 から 8 週間を要します。改善傾向は示しますけれども、この期間に、いわゆる衰弱症状の長期化、悪化、あるいは自殺リスクの増加の懸念がありますので、やはり現場の先生と話しても、速く効果が出る薬が望まれております。

また、消化器症状等の副作用がございますので、用量調整が非常に複雑であるということ。この三つのアンメットニーズがありますので、これを満たす薬剤開発が望まれているところでございます。

## 大うつ病、うつ症状治療の既成概念を打破する治療薬

### <すべてのうつ病の第一選択薬>

- うつ病患者のつらい症状を速やかに和らげ、早期に元の生活へと導く
- 既存治療では実現できていない、時間・医療経済的に効率の良い治療を提供する
- うつ病以外の中枢神経疾患においても、患者の困りごとであるうつ症状を和らげる

#### 既存の抗うつ治療の アンメットニーズ

- ◆ 治療効果発揮までに長期間の服薬
- ◆ 十分な治療効果が得られない
- ◆ 長期に渡る薬物治療の継続
- ◆ 不眠や不安の症状



アンメットニーズの  
解決

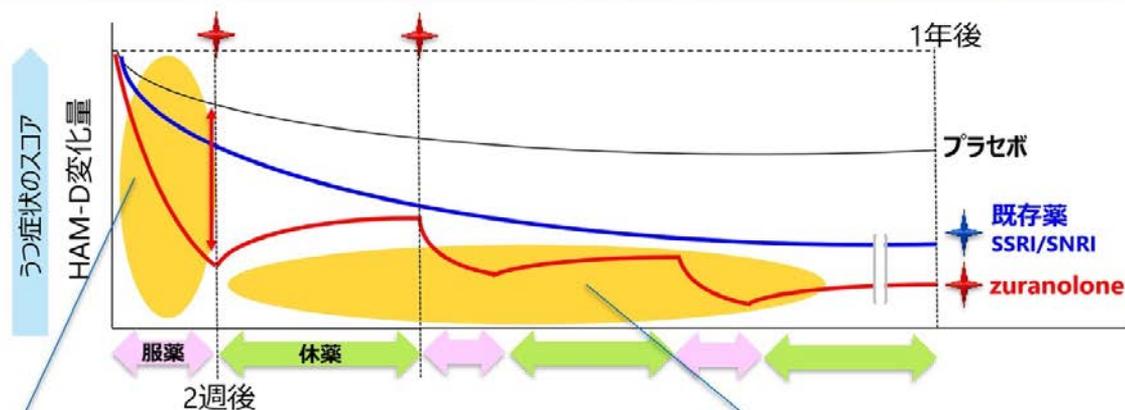
#### zuranoloneの提供価値

- 即効性の治療効果
- 強力なうつ症状の改善効果
- 休薬後の治療効果持続
- 不眠や不安症状の改善効果

他疾患と診断され、うつ症状の治療  
が不十分な患者にもお役立ていただく

60 ページになります。この Sage 社から導入しました S-812217 につきましては、まずこれらのアンメットニーズを満たすために、ここにありますように、まず即効性、それから強力なうつ症状の改善効果、あるいは、これは 2 週間投与になりますので、休薬後の治療維持効果と、この三つのプロファイルを出していきたいと考え、現在 Phase 2 を企画しております。

# zuranoloneで達成したい治療イメージ



まずうつ症状を速やかに強力に改善  
(重要なアンメットニーズ)

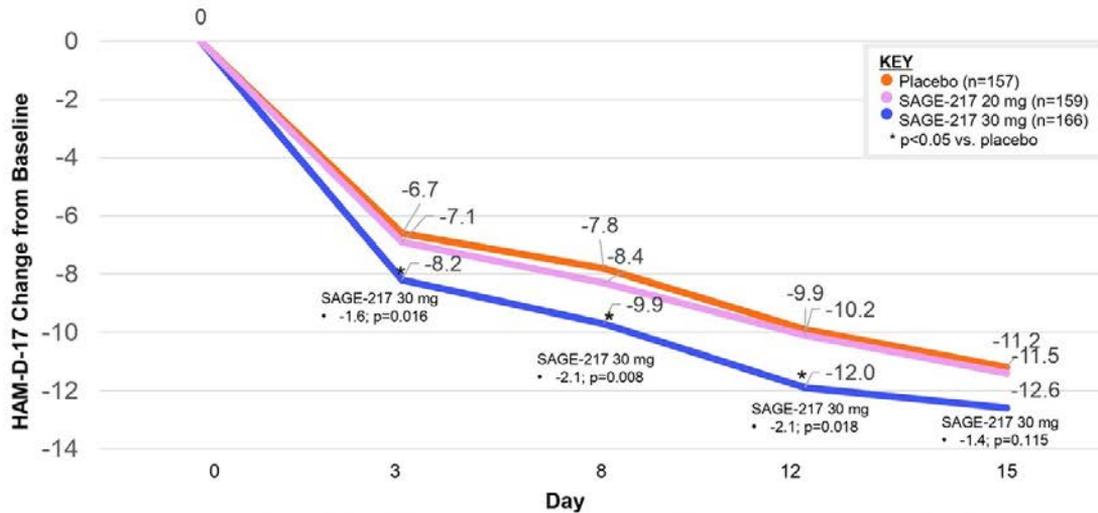
その後、治療を複数サイクル繰り返すことにより、再燃を抑える  
既存薬よりもうつ症状を抑えることで、治療期間全体を短縮しDrug-freeの生活へ導く

これは模式図でございますけれども、既存のうつ薬は緩やかに効いて、効果を維持すると。このzuranoloneにつきましては、2週間投与ですから、2週間で速く効かせると。そして、休薬期間を置きまして、また2週間投与と。こういうふうな投与を繰り返すことで、即効性と強い効果、しかも休薬ということですから、オフ Medikation になりますので、副作用の懸念も軽減できるというプロファイルを現在考えております。

# 米国Phase 3試験 (MDD-301)



## SAGE-217 Primary Efficacy Measure HAM-D Total Score LS Mean Change From Baseline Through Day 15



Rapid onset of effect for SAGE-217 30 mg was seen beginning at Day 3 with maintenance of effect through Day 15; statistical separation from placebo observed Days 3 – 12

米国Phase 3試験のプライマリエンドポイント (Day15) が未達  
Day 3, 8, 12においては、プラセボに対する有意な改善を示し、即効性が確認された

ご存じのように、Sage社が実施しましたPhase 3データが主要評価項目未達というプレスをされました。それに対しましては、われわれSage社とはもう十分議論しております。

結論から申しますと、われわれはプロファイルを変えないというふうにやっております。これがそのデータでございますが、Sage社が実施しました301試験と呼ばれておりますのは、この15日の時点でプライマリーのエンドポイントを評価するようになっておりました。

しかしながら、3日、8日、12日、ここはきちんと統計的有意をついておりますし、また、ご覧いただくように、このHAM-Dの変化量も3日で急速に効いてると。つまり、われわれが目指します即効性、強い効果はまだ十分示していると考えています。

## zuranolone有効性

- 米国Phase 3試験（MDD-301）結果から、本薬の即効性が改めて確認された
- これまでの米国Phase 2試験（MDD-201、PPD-201）から、本薬は「即効性」「強い薬効」が期待できる抗うつ薬であり、うつ病治療のアンメットニーズをみたす
  - 特に効果発現が遅いことは、衰弱症状の長期化・悪化及び自殺リスク増加の懸念につながる
- 一般的に、うつ病臨床試験は評価が難しく、既承認薬でさえも試験間差が大きいことが知られる

**国内Phase 2試験では、シオノギのノウハウや開発力を発揮し、  
本薬のポテンシャルを十分に引き出し、  
zuranoloneは即効性があり薬効が強い薬剤であることを示す**

また、われわれ、デュロキセチン等で抗うつ薬の試験の経験もよくあります、失敗もしております。やっぱりプラセボ効果も高いですし、1勝1敗とか、そういったことがよく起きるのは、このうつ領域の試験では十分経験しております。われわれとしましては、この1回だけ、プライマリーを満たさないとやったとしても、何度も申しますが、われわれが狙うプロファイルはこのデータでもきっちり再現できていると考えておりますので、計画どおりPhase 2を実施して、Phase 3に迅速に進めてまいりたいと考えております。

今、申しましたのが63ページですけれども、このように、今後の開発計画についても従来どおり継続していきたいと考えております。



# S-600918

## 難治性慢性咳嗽 等

- **起源**：自社
- **適応疾患**：難治性慢性咳嗽、睡眠時無呼吸症候群、神経障害性疼痛
- **作用機序**：P2X<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト
- **製品特性**
  - ✓ 1日1回の内服
  - ✓ 高い安全性、忍容性
- **開発ステージ（2020年3月時点）**
  - ✓ グローバル：難治性慢性咳嗽 用量設定試験 Phase 2b試験進捗
  - ✓ 日本：睡眠時無呼吸症 PoC試験開始（予定）
- **2020年度の予定**
  - ✓ その他のLCM疾患に対するPoC試験準備



次は自社創薬の S-600918 についてでございます。これは難治性慢性咳嗽というところで、ほかにも LCM、これは後でご説明いたします。作用機序は、P2X3 受容体アンタゴニストでございます。

開発ステージにつきましては、グローバルでは難治性慢性咳嗽を対象に Phase 2b、日米欧でやっております。また、日本におきましては、LCM としまして、睡眠時無呼吸症候群の PoC 開始を検討しております。

## 難治性慢性咳嗽

- 8週間以上続く咳
- 咳喘息、副鼻腔気管支症候群、GERD等が主な原因
- 原疾患に対する治療後も咳症状が残存

### 米国における難治性慢性咳嗽患者数予測 (2025年)



難治性慢性咳嗽に  
悩まされている患者数は  
**米国だけでも約600万人と予測**

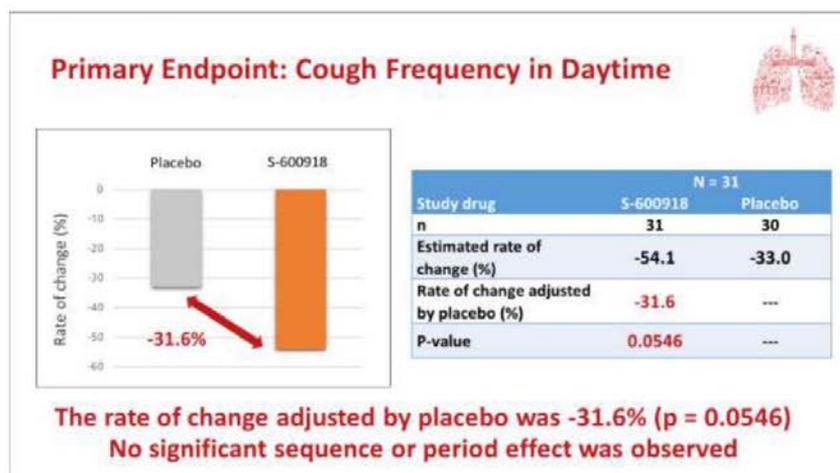
一方、承認薬剤はなく  
中枢性鎮咳薬には安全性の懸念

**長期化する咳から解放され、QoLが改善するとともに  
人目を気にすることなく社会生活を送ることに貢献**

S-600918の開発でございますが、難治性慢性咳嗽は8週間続く咳、あと喘息や気管支症、あるいはGERD、逆流性食道炎、こういったものが原因でございます。咳と言えども、非常に社会的なそういう公共の場に出にくいという、QoLが非常に悪い病気でございます。

米国におきましても、2.7億人の人口がいるということで、また、こういった疾患の対象とした治療薬もなく、非常にアンメットメディカルニーズが強い領域ということで、われわれ現在この疾患を対象に試験を実施しております。

## 2019年9月に開催された欧州呼吸器学会（ERS 2019）にて Late-breaking Abstract として採択



### 【有効性】

「日中時間帯における1時間あたりの咳回数」においてプラセボ調整後のベースラインからの変化率は-31.6% (p=0.0546)であった。

### 【安全性】

有害事象の発現率に、有意な差は認めなかった。また、類薬で見られている味覚関連有害事象は、S-600918投与31例中2例(6.5%)に見られた。

これは昨年も少しご紹介いたしましたが、PoC試験の結果でございます。昨年9月に開催された欧州呼吸器学会で、これはパネルではなく、オーラルで採択されましたが、それだけこの薬剤に対する期待の大きさかなと、われわれは考えております。

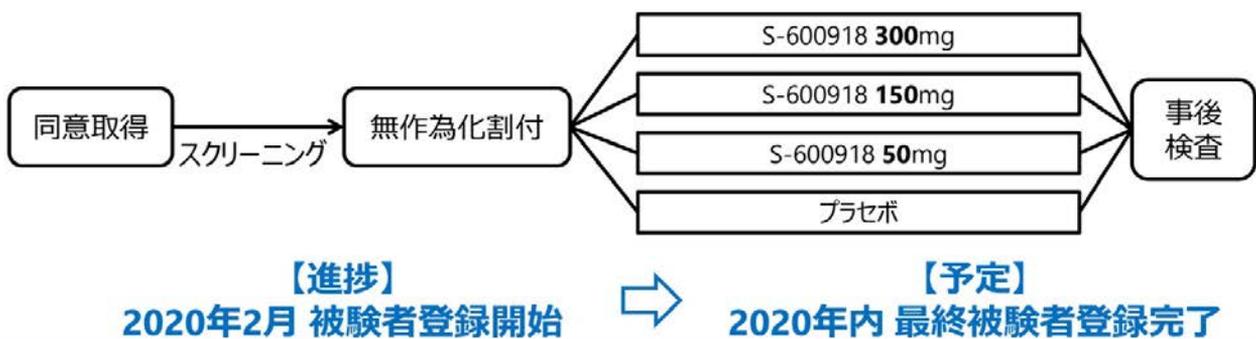
結果ですけれども、有効性につきましては、日中時間帯における咳回数をプライマリーにしております。変化率は31.6%。それから、安全性につきましては、有害事象の発現率に有意な差は見なかったということと、あと類薬、先行薬で見られるものは、味覚異常が非常に高い頻度で出ているというデータをしております。

それに比べましてこの薬剤は、直接比較はしておりませんが、この試験の中では、31例中2例と、非常に低い頻度であったということなので、十分差別化が図れる薬剤ではないかとわれわれは期待しております。

# Phase 2b用量設定試験概要



対象患者	難治性慢性咳嗽患者
評価項目	有効性（咳回数, QoL等）、安全性、薬物動態
主要評価項目	24時間における1時間あたりの咳回数
試験デザイン	二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施地域	日本、米国、欧州
目標症例数	372 例
投与方法・投与期間	1日1回・4週間
Protocol ID	1812VA323 (NCT04110054, JapicCTI-195079, 2019-002283-27)



その Phase 2b の試験概要でございますが、日米欧の 3 カ国で 50、150、300 ミリの 3 群とプラセボを置きまして、今年の 2 月に被験者登録を開始し、今年中に被験者の登録を完了したいという計画で今、進めております。

また、先ほどは日中の咳回数と言いましたが、今度は 24 時間における咳回数をエンドポイントにしています。やはり日中もそうですが、夜間の咳ということも睡眠がなかなか取れないというアンメットメディカルニーズも非常にありますので、専門の先生方と協議しまして、この 24 時間の咳回数というふうに変更しております。

# P2X<sub>3</sub>受容体の関連が示唆される疾患



## S-600918の特徴

- P2X<sub>3</sub>受容体を選択的に阻害
- P2X<sub>3</sub>受容体を発現する末梢神経における神経活動を抑制
- P2X<sub>2/3</sub>受容体と比較し、P2X<sub>3</sub>受容体に対する選択性が高く、副作用リスクを軽減

## P2X<sub>3</sub>受容体が感作状態にある各種疾患に対し S-600918が効果を有する可能性

### 咳嗽

- 迷走神経における受容体阻害
- 臨床試験にて有効性を確認

### 疼痛

- 一次求心性神経における受容体阻害
- 各種動物モデルにて鎮痛効果を確認

### 睡眠時無呼吸症

- 頸動脈小体における受容体阻害

### 掻痒

- モデル動物においてP2X<sub>3</sub>受容体アンタゴニストが効果を示す複数の報告

### 高血圧

## S-600918の価値最大化に向けて、LCM開発プランを策定

この S-600918 ですけれども、P2X<sub>3</sub>、末梢神経にいろいろ存在しております。こういった存在部位からほかに、咳嗽に加えて、疼痛、それから睡眠時無呼吸症、掻痒、高血圧というところに展開が期待できますが、われわれとしましては、まずこの睡眠時無呼吸症、これも CPAP という、いわゆる機械で強制的にやりますが、やはりなかなかドロップアウトが多いと。薬物治療の期待が非常に高まっておりますので、まずはこの睡眠時無呼吸症を日本で PoC 実施します。

# LCM開発プラン



## 睡眠時無呼吸症

- 7大市場における推定患者数は約2500万人\*1
- 承認薬剤は存在しない
- 重症度に応じてCPAPやMAD療法\*3が選択されるが、忍容性・利便性に課題

薬剤での治療機会提供は  
患者さんの利便性向上に大きく寄与

## 神経障害性腰痛

- 7大市場における推定患者数は約2130万人\*2
- 既存の鎮痛薬が無効な場合も多い
- 既存薬が有効な場合であっても、中枢性の副作用や安全性に懸念が残る

有効で安全な治療薬に対する  
アンメットニーズが高い疾患



\*1: Epidata, Jammnetのデータに基づく推定 \*2: Decision Resource

\*3 Continuous Positive Airway Pressure : 経鼻的持続陽圧呼吸療、MAD: mandibular advancement device 下顎前方維持装置

これにつきましても、治験届をじき提出という状況になっております。そのほか神経障害性腰痛についても現在準備を進めております。



# S-637880

## 神経障害性疼痛

- **起源**：自社
- **作用機序**：未公表
- **製品特性**：末梢性および中枢性の神経障害性疼痛に対する効果を期待
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：Phase 1反復投与試験実施中（日本）
- **2020年度の予定**：
  - ✓ Phase 1反復投与試験完了
  - ✓ Phase 2a試験開始



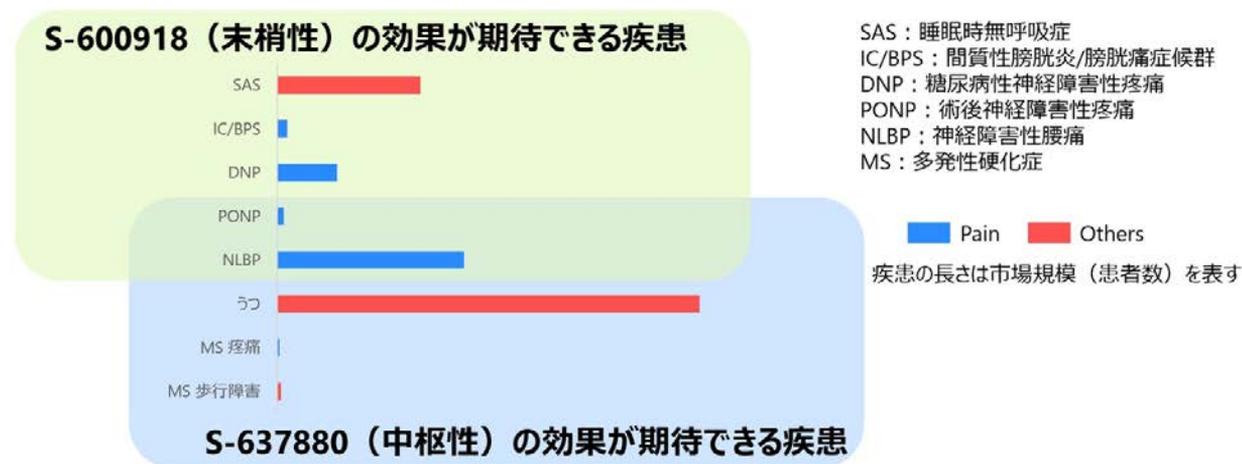
次ですけれども、S-637880 でございます。

# 疼痛領域における新たな取り組み



国内の疼痛領域において、サインバルタ®、オキシコンチン®ファミリーに続く鎮痛薬の開発、かつグローバルでもアンメットメディカルニーズが高い疼痛疾患を対象に、S-600918及びS-637880を同一試験内で評価する臨床試験を2020年度に開始予定。

それぞれ末梢性及び中枢性神経障害性疼痛に効果が期待できる2剤の特徴を生かし、神経障害性腰痛を候補疾患として選定。



71 ページになりますが、弊社は現在サインバルタ、オキシコンチンファミリー、こういった薬物を中心に疼痛領域を一つのターゲットとしております。今後これらの薬剤に続く化合物としまして、先ほどの S-600918、それからこの中枢性にも効果が期待できる S-637880 の両薬剤を腰痛を対象に開発していきたいと考えております。

腰痛自身が、局所性、それから中枢性、メカニズムが非常に複雑でございますので、どちらが効くのか、あるいはこの両方を用いての開発というような、フレキシブルな対応で今後この腰痛に対する開発を展開してまいります。

そのほか、この S-637880 のメカニズムからいきますと、うつ、あるいは多発性硬化症の歩行障害、こういったところにも、このメカニズム的に効果が期待できるのではないかと考えておりますので、非臨床試験も始め、少しエビデンスを蓄積しながら、次の LCM の選択も考えてまいります。



# SDT-001

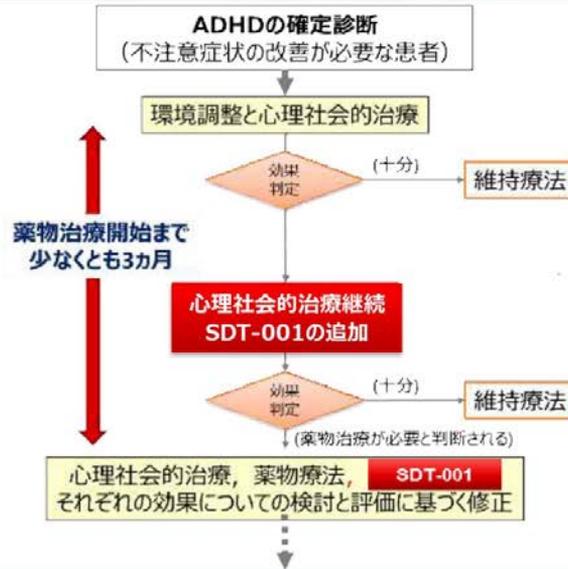
## 小児ADHD患者における不注意症状

- **起源**：Akili社
- **作用機序**：患者毎に難易度が最適化された二重課題を実行することで、持続的に大脳皮質の刺激
- **製品特性**：治療用アプリ
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：Phase 2試験（探索試験）開始（日本）
- **2020年度の予定**：Phase 2試験進捗（日本）



次ですけれども、SDT-001、これは Akili 社から導入しましたデジタルアプリでございます。

# 想定する臨床的位置づけ



1. 現状では心理社会療法等の効果が無ければ、薬物療法以外の選択肢がない
2. ADHD治療フローにおいて、薬物治療へ移行する前の新たな治療選択肢として本アプリを提供することにより、薬物治療に抵抗がある患者もエビデンスに基づく治療が可能になる
3. 薬物治療に移行する場合には、本アプリと併用する可能性も想定

73 ページでございます。この ADHD の治療アルゴリズムをここに示しております。まず、確定診断ができますと、次に環境調整、あるいは心理社会的治療、カウンセリングとか、あるいは集団キャンプとか、そういったことで改善を図ると。それでも効果がなければ薬物治療にいくと、こういうプロセスになっております。

したがいまして、まずこのデジタルアプリにつきましては、環境調整や心理社会的治療に代わるもの、あるいは併用するものということを位置づけ、現在こういった患者さんを対象に試験を計画しております。

当然のことながら、薬物治療との併用、それから薬物治療、一部には依存性がありますので、薬物を使いたくないという親御さん、患者さんもおられます。そういった患者さんを対象に、このデジタルアプリが効果を発揮すると、お役に立てるということも期待して、今後、それ以外のところの Phase にも、このデジタルアプリを投入していきたいと考えております。

# Phase 2試験の概要



## ● 日本においてSDT-001の有効性/安全性を探索的に検討する試験を開始

<b>目的</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小児ADHD患者でのSDT-001の有効性及び安全性をSham (実機からコアメカニズムのみ除いたアプリ) と探索的に比較する</li> <li>● 経過観察群を設定し、心理社会的治療 (環境調整を含む) をそのまま継続した時の情報を参照データとして収集する。</li> </ul>
<b>試験デザイン</b>	<p style="text-align: right;">*心理社会的治療 (環境調整を含む) をそのまま継続する群</p>
<b>使用方法, 期間</b>	1日1回, 週7日, 6週間継続する
<b>評価項目</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 各種ADHD 症状スコアのベースラインからの変化量</li> <li>● TOVA (Test of Variable Attention, 注意機能の客観的指標) スコアのベースラインからの変化量 他</li> </ul>

この Phase 2 試験の概要でございますけれども、いわゆるデジタルアプリ機器と、Sham という、医薬品というプラセボに値しますが、いわゆる ADHD の不注意症状を司るプログラムを除いたアプリですね。これを Sham、これを使います。

あと、最初に申しましたように、認知療法、あるいは社会的環境療法と、こういったものと比べてどうなのかということも見たいですので、いわゆるリファレンスとして、そういう経過観察群を置いております。

使用方法ですけれども、1日1回、大体30分ぐらいこのアプリをやりまして、1週間、これを6週間継続いたします。

評価項目につきましては、ADHD の、いわゆる ADHD-RS と、いわゆる通常使うスコア、それから TOVA という客観的指標、これらからこのアプリの有効性、特に ADHD の不注意症状の改善の程度を評価してまいります。

# ADHDのトータル治療方法の提案



1. 患者さん毎の医療・社会ニーズに合わせ、医薬品あるいはデジタル技術による治療法を提供
2. デジタルデバイスを通して関係者間での治療モニタリング・症状の共有を実現

## ADHDの治療パラダイムを改善

このアプリを投入することで、インチュニブ、ビバンセ、これはわれわれが今、発売しております  
ステイミュラント、ノンステイミュラント、この薬剤に加えて、デジタル治療を加えることで、  
ADHD の治療パラダイムを改善できると期待しております。

# AKL-T01の中枢刺激薬併用試験 (米国、Akili社実施)

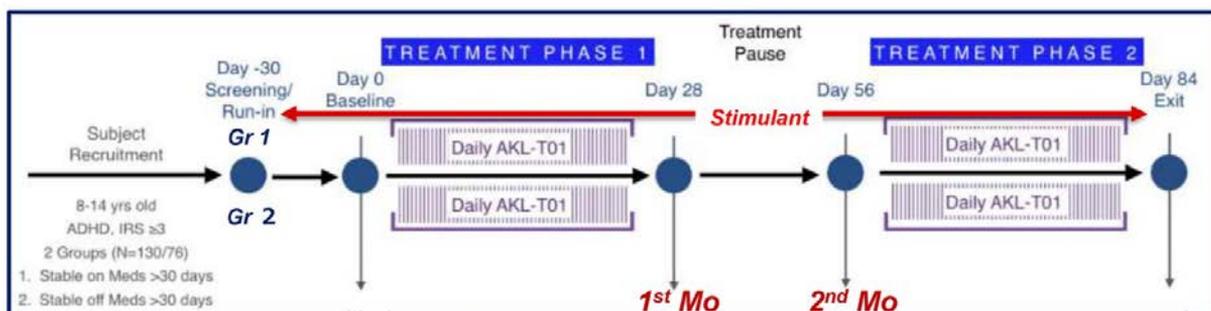


**主要目的：** 小児ADHD患者における中枢刺激薬とAKL-T01 (SDT-001) の併用効果を検討する

**評価項目：** 主要評価: IRS (impairment rating scale, 生活における困りごとのスケール)  
副次評価: ADHD-RS-IV, TOVA, CGI-I  
探索的評価: Academic Performance Test (計算、黙読)

**対象患者：** 8~14歳の小児ADHD患者  
併用群：中枢刺激薬治療 (30日以上) による効果不十分な患者  
非併用群：ADHD治療薬なしでADHD症状が一定 (30日以上) している患者

**方法：** AKL-T01を1か月継続使用し、2か月目は使用せず、3か月目に再度継続使用する  
併用群における中枢刺激薬は継続的に服用する



また、この Akili の米国の状況を少しご報告いたします。今、Akili では、中枢刺激薬、いわゆるコンサータを併用した場合と併用しない場合の有効性評価をしております。試験デザインはここに書いております。

## 中枢刺激薬併用試験サマリー：有効性 (2カ月までの中間解析)



- 治療開始1ヶ月及び2カ月後IRS値のベースラインからの改善は統計的に有意な差を示した。(ADHD 症状評価に汎用される ADHD-RS及びCGI-Iについても改善傾向を示した)
- いずれの指標においても、中枢刺激薬併用の有無に関わらず、同程度の改善を示し、開始1か月よりも2か月目でさらなる改善を示した

治療群	IRS (ベースラインからの変化量)	
	開始1か月	開始2か月
単独治療群	0.53	0.96
併用治療群	0.68	1.04

まだこれは2カ月間の中間解析でございますが、77ページになりますが、治療開始1か月および2カ月後の主要評価項目のベースラインからの改善は、統計的に有意を示しております。

そのほか ADHD-RS、いわゆる臨床症状に汎用される ADHD-RS、あるいは全般改善度を示す CGI についても改善傾向を示しております。

まだオープン試験でございますから、直接その薬剤との比較はできませんが、中枢刺激薬併用していただく、してまいが、この Akili のデジタルアプリは、有効性に関しては、併用に関係なく、同程度の改善を示したと。さらに1か月、2か月での改善を示したということで、やはり効果を示しております。



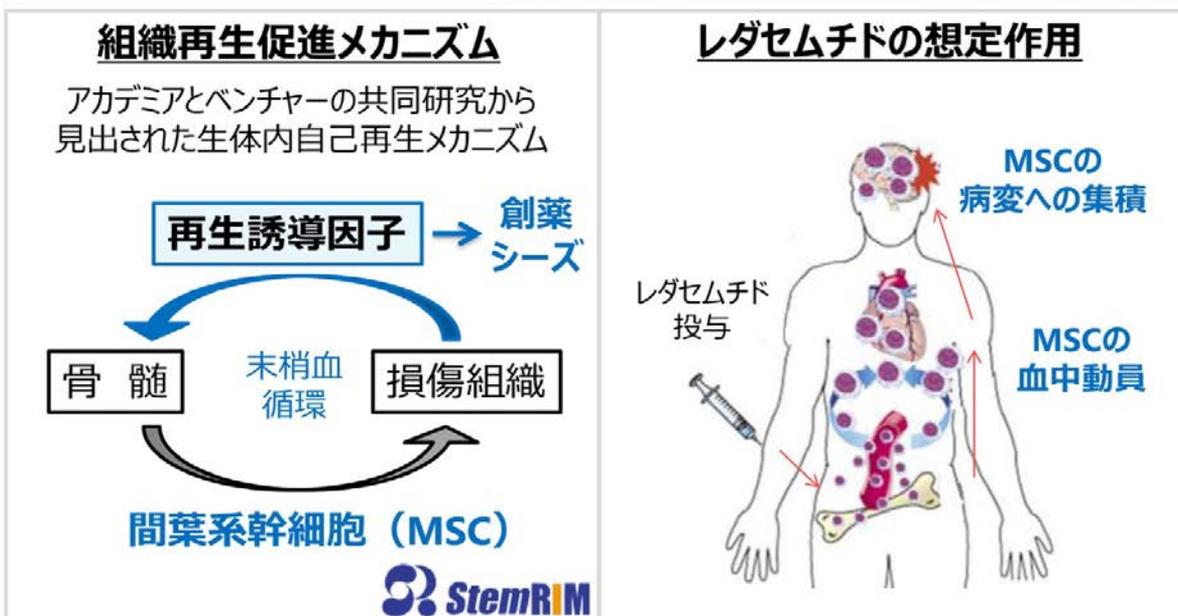
## S-005151 [レダセムチド] 栄養障害型表皮水疱症、急性期脳梗塞 等

- **起源**：ステムリム社
- **作用機序**：間葉系幹細胞を末梢血に動員
- **製品特性**：
  - ✓ 点滴静注
  - ✓ 間葉系幹細胞の血中動員による損傷組織障害の修復
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：
  - ✓ 栄養障害型表皮水疱症：Phase 2（医師主導治験）後の追跡調査試験実施中（日本）
  - ✓ 急性期脳梗塞：Phase 2試験実施中（日本）
- **2020年度の予定**：
  - ✓ 栄養障害型表皮水疱症：Phase 2試験後の追跡調査試験完了、対面助言（日本）
  - ✓ 急性期脳梗塞：Phase 2試験進捗（日本）



78 ページになります。次は、ステムリム社から導入しました S-005151（レダセムチド）でございます。

# レダセムチドの作用機序



## 大阪大学発ベンチャー ステムリム社由来のシーズから 再生誘導ペプチド医薬開発品を創製

79 ページにいかせていただきます。まず、レダセムチドの作用機序をおさらいさせていただきます。左側になりますが、これは再生誘導ペプチドを体内に投与することで、骨髄から、いわゆる間葉系幹細胞（MSC）といわれるものが動員され、損傷組織に移行します。この MSC がその組織損傷というのの修復をするというものでございます。

遅れましたけども、このレダセムチドは、大阪大学発のベンチャー、ステムリム社から導入したものでございます。

# 表皮水疱症・国内臨床試験速報



## 表皮水疱症患者対象・医師主導治験概要

試験名称 (UMIN試験 ID: UMIN000029962)	栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞動員医薬KOI2の臨床試験*
対象	栄養障害型表皮水疱症患者、9名 (投薬例)
実施大学	大阪大学, 東邦大学, 慶應大学
主要評価項目	全身における水疱、びらん・潰瘍の合計面積のベースラインからの変化率
用法用量	静脈内点滴投与、10回/4週間 [投与1週目：4日間、投与2-4週目：2日間/週 (3-4日に1回)]



## 本剤の表皮水疱症患者に対する有効性を確認 (速報、次ページ)



\*本臨床試験はAMEDの橋渡し研究戦略的推進プログラム (AMED課題番号JP19Im0203018、研究開発代表者：玉井 克人、拠点：大阪大学) の支援を受けた

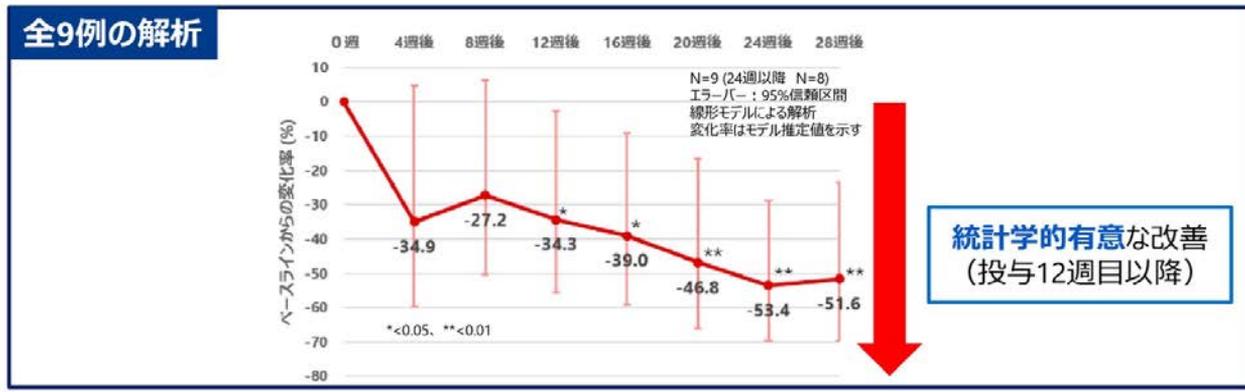
80

概要をお示しいたします。対象は、いわゆる表皮水疱症ということで、現在、大阪大学、東邦大学、慶應大学の9名を対象にやっております。

投与方法につきましては、このように4週間10回ということで、主要評価項目は、全身における水疱、びらん・潰瘍のこの面積、このベースラインからの変化量で評価しております。

28週終わりました、この28週後、こういった効果が維持しているのかどうかを見るために、今回は、それ以降は追跡調査は弊社のほうで臨床試験として実施しております。今日の時点では、この28週の医師主導治験の結果をご紹介します。

# 全身における水疱、びらん・潰瘍合計面積の変化率 (%) の推移 (速報)



投与部位に薬効が限定される従来の再生医療と異なり、  
本剤の組織再生誘導は全身の病変に対する薬効を発揮

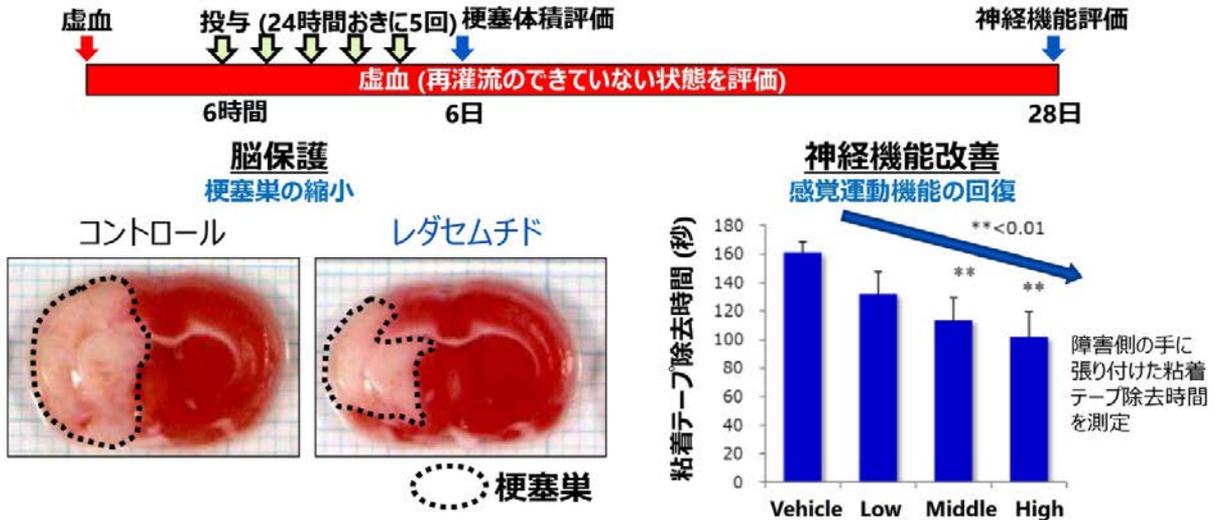
81 ページになっておりますが、縦軸にベースラインからの変化量で、28 週後の平均値を取っております。ここに書いてありますけれども、統計学的な有意な改善が見られております。

また、この薬剤自身は、投与部位に薬効が限定される従来の再生医療と異なりまして、組織再生誘導は全身の病変に対する薬効を発揮すると考えておりますので、表皮水泡症に続いて、また次の LCM を今、展開しております。

# 急性期脳梗塞・薬効エビデンスと展開



非臨床薬効薬理エビデンス (ラット永久閉塞モデル\*、梗塞6時間後投与開始)



永久梗塞モデルにおいて梗塞6時間後\*\*の投与で用量依存的な薬効を發揮  
 本結果から、「再灌流のできていない発症から24時間以内の脳梗塞」への薬効を期待  
 → Phase 2試験 (国内、150例) 実施中



\* 内頸動脈に塞栓子を挿入、中大脳動脈を閉塞

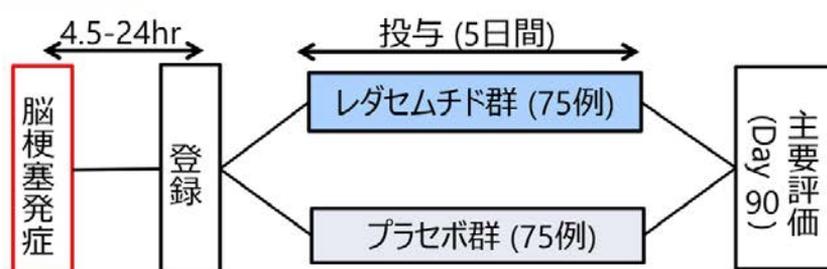
\*\* ミスマッチ領域残存時間からラットにおける梗塞6時間後の薬効は、ヒト脳梗塞発症から24時間以内の薬効を期待できると考察 82

その一つが 82 ページでございますが、急性脳梗塞でございます。ここのグラフにつきましては、これ非臨床のデータですが、ラットの永久閉塞モデルを用いまして、梗塞 6 時間後の投与で、その梗塞巣がどうなったのかを見たデータでございます。ご覧のように、コントロールに比べて、レダセムチド投与群は、この梗塞巣と、少し薄くなったところですが、それが縮小しているということで、ラットでの感覚運動機能の回復というような動物モデルでも、用量依存的にその効果を發揮しているということです。

# 急性期脳梗塞・Phase 2試験概要



対象	発症から4.5-24時間以内の急性期脳梗塞患者
試験デザイン	多施設共同, 無作為化, プラセボ対照, 二重盲検
目標症例数	150例
主要評価項目	投与開始90日後のmodified Rankin Scale (mRS)
用法用量	静脈内点滴投与, 1日1回, 5日間
実施地域	日本
Protocol ID	1810P2221 (JapicCTI-194963)

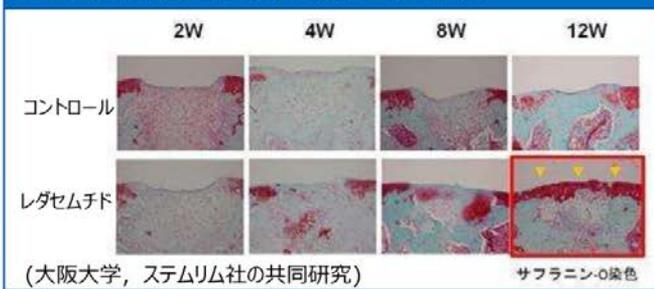


**【進捗】**  
2019年11月 被験者登録開始

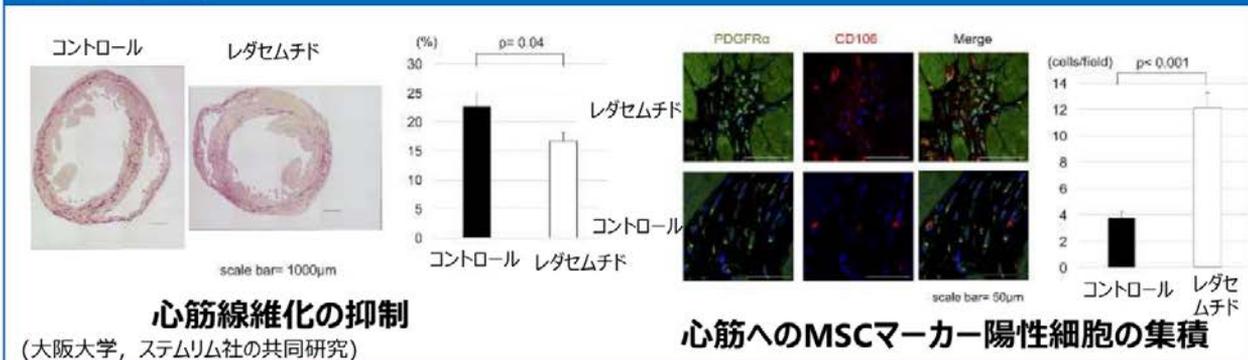
**【予定】**  
2021年9月 最終観察終了

このデータに基づきまして、現在 Phase 2、PoC 試験、国内で 150 例を対象に実施しております。これがその表でございますけれども、1日1回、5日間ということで、昨年11月に被験者を登録し、来年の9月に観察完了となっております。現在のところ、エンロールは順調に進んでおります。

## ラット関節における軟骨再生を確認



## ハムスター拡張型心筋症モデルでの薬効確認 (PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202838> December 5, 2018)



そのほか、大阪大学とステムリムの共同研究が、ここにありますように、ラット関節における軟骨再生、あるいはハムスター拡張型心筋症モデルでの薬効確認ということで、この下にありますけれども、84 ページをご紹介させていただいておりますが、心筋線維化の抑制も見られておりまして、その心筋にもきちんと MSC マーカーが集積しているということで、やはりこの薬剤に基づいて、メカニズムに基づいて、いろんな疾患に展開できると期待しております。

## 肝硬変

- 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

## 変形性膝関節炎

- 軟骨再生
- 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

## 心筋症

- 心筋の線維化を抑制
- 有効な治療法がない患者さんに新たな治療機会を提供

## 全世界における独占的開発・製造・販売権をステムリム社より獲得

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、医師主導治験開始準備中  
アカデミアとの連携も強化、再生誘導医薬として本剤の価値最大化を目指す

このように、ステムリム社が大阪大学と共同で始め、いろんなところで疾患の展開を実施していると。また、われわれとしましても、このペプチド創薬を、これに十分供給できる技術を持っておりますので、ステムリムとわれわれのそれぞれの強みをシナジーといたしまして、迅速に複数の疾患での開発を展開してまいります。



# S-770108

## 特発性肺線維症

- **起源**：自社
- **作用機序**：抗線維化作用
- **製品特性**：
  - ✓ 経口ピルフェニドン錠は国際的なIPF治療薬の推奨薬。
  - ✓ ドライパウダー吸入製剤 (利便性が高い)。吸入デバイスは本剤の特性にあわせた専用品
  - ✓ 直接肺に投与することで、全身曝露の大幅な低減による高い安全性。
- **開発ステージ (2020年3月時点)**：肺沈着試験準備中 (英国)
- **2020年度の予定**：肺沈着率試験で本剤吸入時の肺への移行性を検討 (英国)



次、まいります。S-770108、これはピルフェニドンの、いわゆる吸入薬でございます。

## 経口ピルフェニドン (ピレスパ® & Esbriet®)

### [有効性]

- 検証試験で有効性確立<sup>1、2、3)</sup>
    - 肺機能低下抑制 ; (努力性) 肺活量
    - 6分間歩行試験での歩行距離維持
    - 無増悪生存期間の延長
  - 延命効果 (死亡率低下) <sup>4)</sup>
- 国際的にも、特発性肺線維症治療の標準薬の位置付け (2015) <sup>5)</sup>

### [安全性]

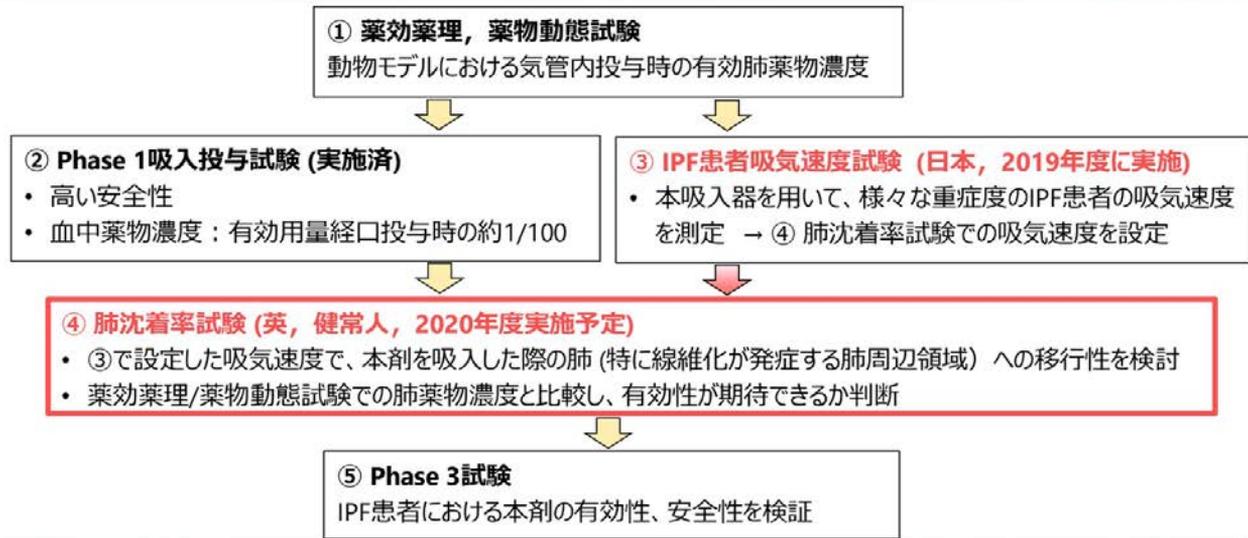
- 副作用の頻度が高い
  - 光線過敏症 (14.4%)
  - 食欲減退 (27.9%)、悪心 (8.0%)
- 半分以上の患者で副作用により推奨用量 (1800 mg) に到達せず
- 約20%の患者は有害事象により投与を中止  
(数値はいずれも国内製販後調査<sup>6)</sup>)

- 肺に直接 (吸入) 投与することで、全身曝露量を大幅低下
- 経口剤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することを期待
- グローバルを見据えた開発も検討

87 ページになります。経口ピルフェニドン、現在、治療薬のゴールドスタンダードになっておりますが、課題は副作用、特に光線過敏症や食欲減退、悪心といった消化器症状が挙げられております。

この吸入薬にすることで、いわゆる全身曝露量を大幅に低下し、結果として副作用の改善を図るということで、まだまだニーズがあると考え、現在、吸入薬の開発に進んでおります。

# S-770108 開発計画の全体像



・ 肺沈着率試験は吸入剤開発の上でキーとなる試験。用量反応を省略でき、開発全体のスピードアップに繋がる

・ ピルフェニドン末の物理化学的性質から、従来の<sup>99m</sup>Techetium標識化法 (ウェット法, ドライ法) では試験実施に適切な標識体は得られず → ハイブリッド的な標識化法を見出す → 標識法の頑健性の確認, バリデーション実施中

Phase 1 終わりました。現在、日本の規制当局等とも相談した結果、やはり肺への移行がどれだけの量かということを確認した上で、臨床試験に進むようにという指摘もありましたので、現在、この標識化したピルフェニドンを吸入し、どれだけ肺に移行しているのかという試験を計画しております。これが終わりましたら、Phase 3 試験にスムーズに移行となっております。



# S-648414 HIV感染症

- **起源**：自社
- **作用機序**：未公開
- **製品特性**：
  - ✓ 新規作用機序
  - ✓ 既存薬耐性ウイルスに対しても強い活性
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：Phase 1試験進捗（米国）
- **2020年度の予定**：
  - ✓ Phase 1試験完了（米国）
  - ✓ Phase 2a試験（PoC試験）開始、速報入手（米国）



次、S-648414、HIV 感染症でございます。

90 ページになりますが、これは先ほど木山からご紹介したので割愛させていただきます。

## Phase 1単回経口投与試験結果（速報）

- 安全性 : 大きな懸念なし
- 薬物動態 : 薬効発揮に必要なターゲット濃度を低用量から上回る高い曝露  
高い安全性と有効性が期待できる

反復投与時の安全性を確認後、速やかにPoC試験へ移行

ドルテグラビルとの最適な2剤療法として最速で市場に提供  
更に、服薬アドヒアランス改善に向けた展開へ



91 ページになりますが、現在、単回投与を終わりました。安全性には懸念なしと。また、薬物動態からは、低用量から期待以上の曝露量が得られておりますので、現在、反復投与試験を実施しておりまして、反復投与の安全性を確認後、速やかに PoC 試験へ移行し、このようなスケジュールで早期に申請につなげたいと。また、並行して、持続性注射剤も現在検討しておりますところでございます。



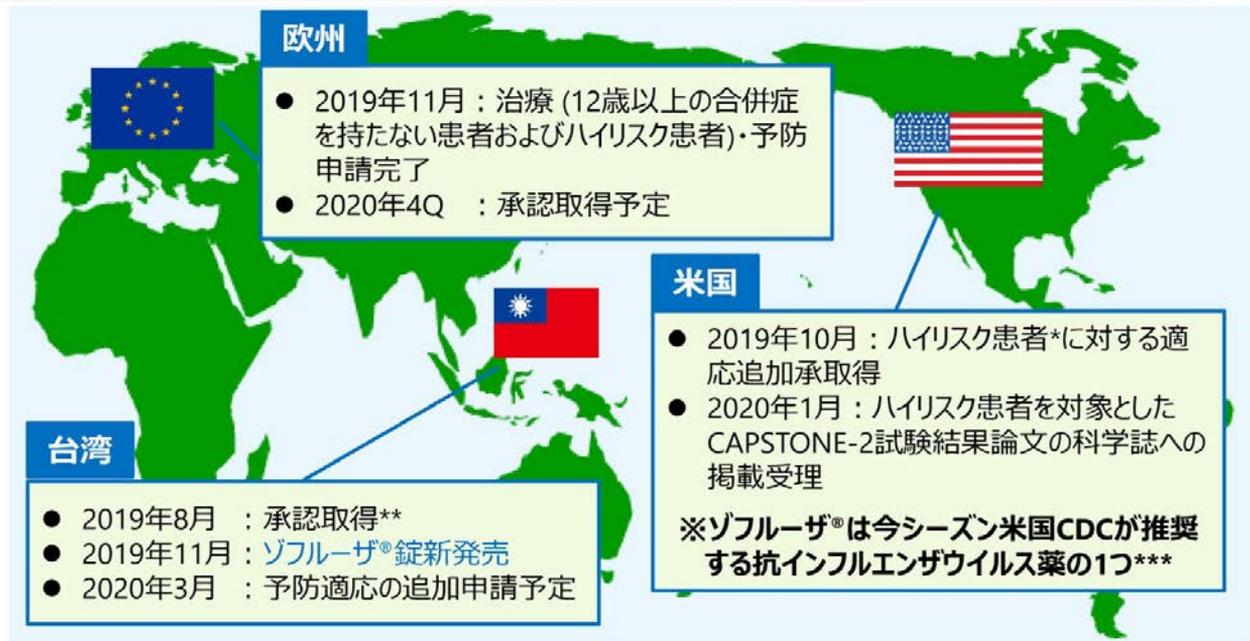
# ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症

- **起源**：自社
- **作用機序**：キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害
- **製品特性**：
  - ✓ 新規作用機序
  - ✓ 1回のみの内服にて治療完結
  - ✓ A型、B型、オセルタミビル耐性ウイルス、高病原性鳥インフルエンザウイルスへの高い抗ウイルス効果
  - ✓ 高い安全性、忍容性
- **2020年度の予定**：
  - ✓ 日本：小児高用量試験完了
  - ✓ 海外：重症試験、小児（1歳未満）試験完了
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：
  - ✓ 日本：予防に関する効能・効果追加を申請（2019年10月、2020年9月承認予定）、小児高用量試験実施中
  - ✓ 台湾：ゾフルーザ錠新発売（2019年11月）、予防適応の追加申請（2020年3月、2021年2月承認予定）
  - ✓ 米国：「合併症を併発するリスクが高い12歳以上の患者の急性のインフルエンザウイルス感染症治療」に対する適応追加承認を取得
  - ✓ EU：治療（12歳以上の合併症を持たない患者およびハイリスク患者）と予防適応申請完了（12歳以上、2019年11月）
  - ✓ 海外：伝播抑制試験、重症試験、小児（1歳未満）試験実施中（Roche社主導）



最後の品目になりますが、ゾフルーザについてでございます。

## 海外の状況：シェア拡大に向けた開発が順調に進展



## Rocheグループと連携し、主要マーケットで追加適応を取得

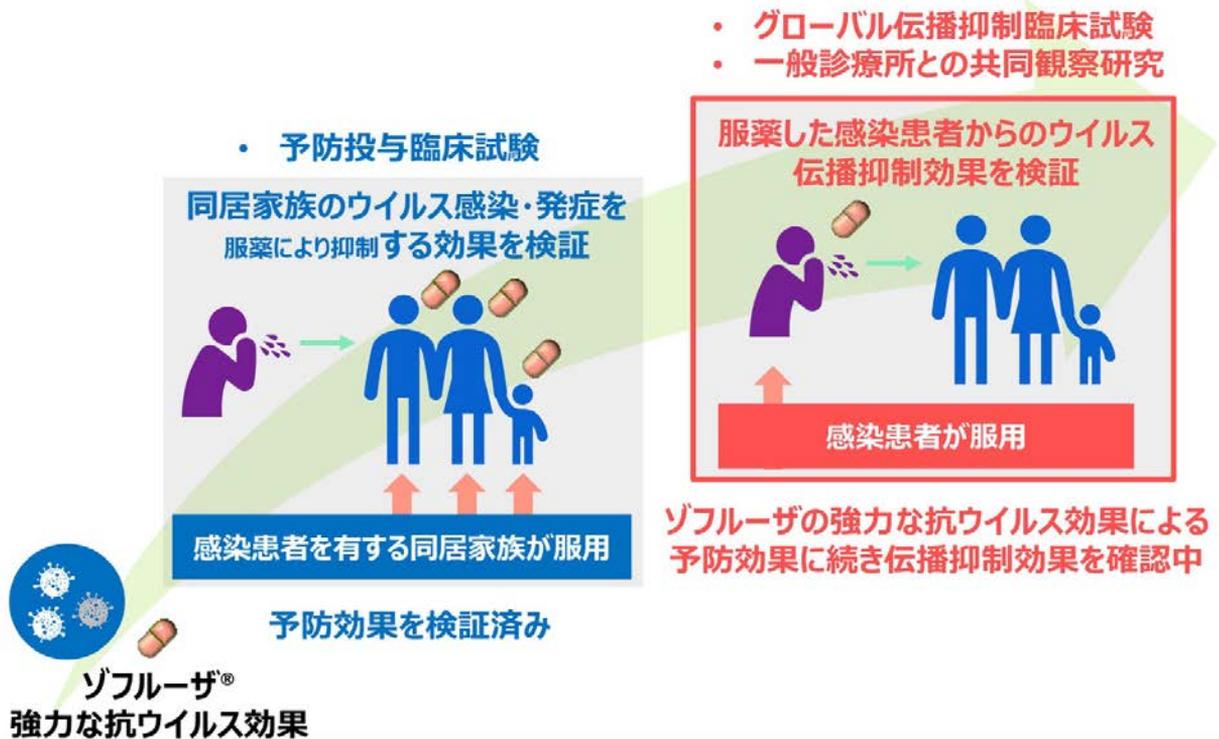


\*ハイリスク患者：合併症を併発するリスクの高い患者 \*\*\* <https://www.cdc.gov/flu/treatment/baloxavir-marboxil.htm>

\*\* 適応：成人および12歳以上の小児の急性A型、B型インフルエンザウイルス感染症

93 ページについてですが、日本に続きまして、欧州、米国、台湾で順次申請、それから承認を得ております。

## 強力な抗ウイルス効果：予防及び伝播抑制効果の検証



94 ページになりますが、ゾフルーザの特性としましては、強力なウイルス効果というところで、予防投与試験、それから伝播試験も現在進めております。予防投与試験につきましては、非常に良い結果が出ましたので、現在申請中でございます。

ご存じのように、特に日本で問題となっておりますのは、138 変異株による問題でございます。これまでに得られた特徴を振り返らせていただきます。

# 138変異株：これまでに得られた特徴



## 臨床・非臨床試験成績、サーベイランス結果から得られた138変異株の特徴

- **変異株の検出頻度と臨床症状の関連：**  
成人・青少年、小児ともに**A/H3N2型**で検出頻度が高く、**5歳以下の一部の低年齢小児患者で罹病期間が長い症例が存在する一方で、6歳から12歳ではその傾向は顕著ではなかった**
- **変異株の感受性・増殖性・競合増殖性：**  
変異株（臨床分離株）はゾフルーザに対して感受性が低下していたものの、**増殖性は野生株を上回るものではなく、野生型株との競合条件においては、野生型株が優勢となった**
- **変異株の伝播状況：**  
昨シーズンのサーベイランス結果より**変異株のヒト-ヒト感染が散発的に発生したものの、一昨年の発売以降変異株の大規模な流行はみられていない**

### 国内学会からのゾフルーザ®使用に関する提言・指針\*

- 12-19歳及び成人：臨床データが乏しい中、推奨/非推奨は決められない
- 12歳未満小児：変異株出現頻度が高いことから慎重に投与を検討する

### 138変異株の更なる特徴づけのため引き続きデータの収集と解析を継続



\*日本感染症学会 [http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=37](http://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=37)  
\*日本小児科学会 [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020\\_influenza\\_all.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf)

95

95 ページでございます。まず、変異株の検出頻度は、昨年のデータですと、H3型で頻度が高いと。特に5歳以下の一部の低年齢小児患者で罹病期間が長い症例も見られたと。一方で、6歳から12歳では、その傾向は顕著ではないと。

また、増殖性につきましては、野生株を上回るものではないと。また、野生株との競合条件における非臨床試験でも、野生株が優勢となった。

それから3番目、伝播状況につきましても、ヒト-ヒト感染が散発的に発生したものの、昨年の発売以降、変異株の大規模な流行は見られていない。こういうデータをもう以前にお示しいたしました。

これらのデータをお示ししましたが、本当に臨床的にどれだけ問題があるのかは、まだまだ十分なエビデンスがありませんでしたので、学会のほうからは、このように大人に対しては推奨、非推奨は決められない。あるいは、小児に対しては慎重に投与を検討するというガイダンスが出ましたので、われわれとしましても、この変異株に対するさらなるデータ収集を行ってまいりました。

# 138変異株：サーベイランスに対する取り組み



## ・サーベイランスの目的：

インフルエンザウイルスのゾフルーザ®に対する感受性、変異株検出頻度、臨床アウトカムを調査する

2018/19      2019/20      2020/21      2021/22      2022/23      2023/24      2024/25  
year

### ▶ 特定使用成績調査：新潟大学⇒調査結果は月2回の頻度でシオノギHP\*に掲載

調査対象：100株/年

期間：2018/19シーズンより7シーズン

### ▶ 国内サーベイランス (日本臨床内科医会インフルエンザ研究会)

調査対象：患者300名/シーズン

期間：2019/20シーズンより2-3シーズン

### ▶ グローバルサーベイランス (Roche)：検討中

Roche社と協働し  
グローバルで138変  
異株の特徴を評価

上記各種サーベイランスを積極的に実施し結果をオンタイムに公表予定  
138変異株の特徴、伝播能を継続評価する

それが96ページです。一つとしましては、新潟大学に委託しまして、いわゆる市販後調査、サーベイランスを実施しております。それから、日本臨床内科医会による国内サーベイランスやRocheがグローバルでのサーベイランスと、こういうものを現在実施しております。

# 今シーズンの変異株検出状況



- 国立感染症研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス結果（2020年3月16日時点）  
ゾフルーザの結果を抜粋

	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
耐性株数 (%)	1* (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
解析株数	515	36	15

\* WHOの暫定基準に準じ、薬剤感受性試験において3倍以上の感受性低下が確認された場合に感受性低下ウイルスと判定、薬剤未投与例

- 特定使用成績調査結果（新潟大学国際保健学教室にて調査：2020年3月18日時点）  
2019/20シーズン バロキサビルマルボキシル感受性低下株調査 PA変異ありの患者割合

亜型	変異	流行株 薬剤投与前株	バロキサビル投与後株	
			母集団①： 全バロキサビル投与患者	母集団②： 塩基配列解析可能患者
A(H1N1)pdm09		0% (0/158*)	2.1% (1/48*)	4.2% (1/24*)
A(H3N2)		—	—	—
A(H1N1)pdm09 and A(H3N2)		— (1**/1)	—	—
B		— (0/1)	—	—

\* 1名の患者の初診/流行株および再診/バロキサビル投与後株の検体でE199Dを検出、感受性を評価中。

\*\*A(H1N1)pdm09及びA(H3N2)の混合感染症例。A(H1N1)pdm09はシーケンス解析できず、A(H3N2)でI38Tアミノ酸変異を確認

**今シーズン、本剤への感受性が低下した変異株は投与前検体でわずかに認められるのみ  
昨シーズン検出された低感受性株の蔓延は確認されていない**



国立感染症研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>  
新潟大学国際保健学教室 抗インフルエンザ剤感受性低下株調査 <http://www.med.niigata-u.ac.jp/pub/category/influenzasearch/>

97

その最新の結果を 97 ページにお示しいたします。まず、国立感染症研究所のサーベイランスでございませけれども、515 株を対象に、H1 では耐性株数は 1 例、H3 は 36 解析中ゼロ、B 型も 15 分のゼロという耐性が今年度は出ておりません。

また、特定使用成績調査につきましても、H1 で 48 分の 1 という 1 例しか出てないということで、H3 は今年ちょっと発現しておりません。

このように昨シーズンで非常に I38 の耐性化が問題になった。あるいは、伝播するのではないかと  
いうリスクが非常に言われましたけれども、今年このデータにおきましては、いわゆる耐性株は  
大きく発生していないですし、臨床的な問題も起きていないと。

われわれとしましては、こういった事実に基づきまして、使っていただけるように、エビデンスを  
こういうデータに基づいて、また学会等とご相談させていただこうと考えております。

# 主なパイプラインのキーイベント



パイプライン	2020年3月	2020年度	2021年度	2022年度
<b>S-648414</b> HIV感染症	Ph1 実施中 ●	● Ph2a開始 (2Q) ★	● Ph2ai速報 (4Q)	
<b>S-540956</b> 感染症、がん	非臨床 ●		● Ph1開始 (4Q)	● Ph1速報 (3Q)
<b>zuranolone</b> うつ病・うつ状態	Ph2 開始 ●			★ Ph2速報 (3Q)
<b>S-600918</b> 難治性慢性咳嗽	Ph2b 実施中 ●		★ Ph2b速報 (1Q)	
<b>S-600918</b> 睡眠時無呼吸症候群	Ph2a 開始 ●		★ Ph2a速報 (1Q)	
<b>S-637880/S-600918</b> 神経障害性腰痛	Ph1 実施中 ●	● Ph1速報 (2Q)	● Ph2a開始 (4Q)	★ Ph2ai速報 (4Q)
<b>BPN14770</b> アルツハイマー型認知症	米国Ph2 速報 ★	● Ph1開始 (1Q)	● Ph1速報 (4Q)	● Ph2/3開始 (2Q)
<b>S-874713</b> 各種精神疾患	非臨床 ●		● Ph1開始 (4Q)	● Ph1速報 (4Q)
<b>SDT-001</b> ADHD	Ph2 実施中 ●			★ Ph2速報 (2Q)
<b>S-109802*</b> 脳卒中後上肢・下肢痙縮	非臨床 ●			● Ph1開始 (3Q)
<b>S-872881**</b> アルツハイマー型認知症	非臨床 ●			● Ph1開始 (2Q)

★Ph2あるいはPh3結果速報入手

# 主なパイプラインのキーイベント



★ Ph2あるいはPh3結果速報入手

99 ページになりますが、開発スケジュールを 100 ページで示しております。2020 年度、正直、少しマイルストーンが少ないですけれども、2021 年度、このような Phase 1、Phase 2 の結果に基づいて、複数の品目で開発を進捗させてまいります。

# 製品上市/追加適応承認ターゲット



- 感染症
- 精神・神経
- 新たな成長領域

Fetroja® 院内肺炎 (米国)		S-648414 HIV感染症		インフルエンザワクチン 制御性T細胞阻害剤 ifu	
Fetroja® 好気性グラム陰性菌感染症 (欧州)		naldemedine POI (成人、米国)		S-770108 特発性特発性腸弛緩症	
CAB+RPV HIV感染症	サインバルタ® うつ、うつ状態 (小児、日本)	BPN14770 アルツハイマー病認知症	S-600918 難治性慢性疼痛	レダセムチド 脳梗塞	
ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症：予防 (日本)	レダセムチド 表皮水疱症	lustrombopag 血小板減少症 (中国)	zuranolone うつ、うつ状態	S-600918 睡眠時無呼吸症候群	S-309309 肥満症
Xofluza® インフルエンザウイルス感染症：治療 (重症、ハイリスク)、予防 (欧州)	ADR-001 非代償性肝硬変	S-588410 食道がん	SDT-001 ADHD (小児)	S-874713 各種精神疾患	S-723595 非アルコール性脂肪性肝炎
2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度	2025～2028年度

## 独創的かつ革新的な医薬品を継続的に上市



\* エビデンスの添付文書への記載 CAB: cabotegravir, RPV: rilpivirine  
POI (Post Operative Ileus) : 術後の消化管機能回復促進

100 ページ飛ばしまして、101 ページ。われわれとしましては、こういった、ここに列挙しております品目について、独創的かつ革新的な医薬品を継続的に上市させていただきます。

以上でございます。

京川：はい、ありがとうございます。それでは、続きまして、若干時間押しておりますので、ささっと進めさせていただきます。井宗から、CMC について説明をさせていただきます。

# シオノギCMC研究本部の役割の変化



- 生産をシオノギファーマに一元化 ➡ グループ全体最適へ
- これまでにない**非低分子領域**の役割の広がり
  - 低分子で培った技術・経験・ノウハウを活用
- 将来へ向けた**新規技術開発**のさらなる強化

井宗：CMC 研究領域から説明をさせていただきます。

103 ページでございます。シオノギの CMC の概要といたしまして、まずはこの CMC 研究本部の役割の変化をまずご説明をさせていただきたいと思っております。

こちら、これまでの CMC に関しましては、主に低分子領域、こちらで書いておりますように、そういったところを中心に製品開発を進めてまいりました。このたび、ご存じのように、生産部分におきましては、シオノギファーマというグループ会社に一元的に移管して、グループ最適化を図ることになりましたので、これからの CMC といたしましては、これまでにないような非低分子領域への役割の広がりとともに、新規技術開発に取り組んでいきます。

これはあとにも説明をしますけれども、この技術開発におきましては、創薬確率の向上、つまり探索研究の確率を上げていくということ、それから製品化研究に徹底的にこだわって、製品価値の向上を図っていくということ、それから最後は工業的な生産性の向上、こういった三つの三本柱について取り組んでいこうと考えております。

# 核酸プログラム (S-540956含む) 新規技術による特殊核酸製造問題の解決



## 修飾ユニット中間体の不安定性



### 初期合成法



## 中間体の安定性

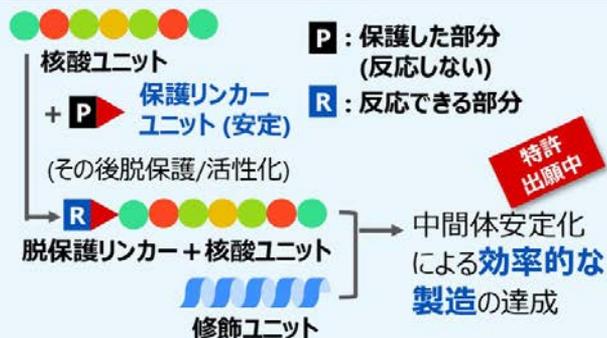
### 初期合成法

冷凍で保管しても数週単位で徐々に分解していく。

### 新合成法

室温での保管にも耐える。数箇月以上経過してから使用しても問題ない。

## 不安定性を回避した新製造法



医薬研究本部とCMC研究本部の化学者の連携で新手法による製造法を検討。独自に開発した保護リンカーを先に核酸につなぎ、その後修飾ユニットを導入する手法で、問題解決を達成

社内の化学力を  
結集することで問題解決し、  
新モダリティー品目の  
**開発加速に寄与**

104 ページでございます。これから先は、今、岩崎から開発品の説明がありましたけれども、そちらに対してこういった価値を付加して、その製品価値を向上していくかという CMC 技術、実際の技術についてご説明をしたいと思っております。

まずは、核酸プログラムです。これは S-540956 を意識したものですけれども、新規技術によるこういった特殊核酸、修飾核酸とも言いますが、そちらの製造上の問題の解決でございます。

従来はこういった形で側鎖ユニットをアクティベートすることによって、核酸ユニットの、主としてリン酸エステル部というところですが、そちらにこういった修飾部分を導入するということになっておりました。

ところが、こちらはアクティベートすると、活性化することによって、安定性が悪いということで、非常に不安定で低生産性になります。こういったところを新しい手法によりまして、保護リンカーユニットにいったん置き換え、そのあとで、そういった保護、それから活性化を行うと。こういったステップワイズを行うことによって、スムーズに、かつ、高収率でこういった修飾ユニットを核酸のバックボーンに導入することができるというところで、非常に効率的な製造の確立に至れるというところで、これを特許出願中でございます。

簡単に言いますと、初期の合成法では非常にこういった不安定で低収率、あるいは品質的にも問題のあったものが、新合成法によって、非常にピュアリティが高く、それから収率も高くなって、開発加速に寄与しているという技術でございます。

## HIVプログラム 徐放性注射剤化技術による製品価値向上



### 現在の主な治療

経口薬を長期間に渡って毎日服薬することが必要

- 患者の服薬負担が大きい
- 通常の注射剤では、治療日数に対して効果持続が不十分のため、頻繁な投薬と通院を要する

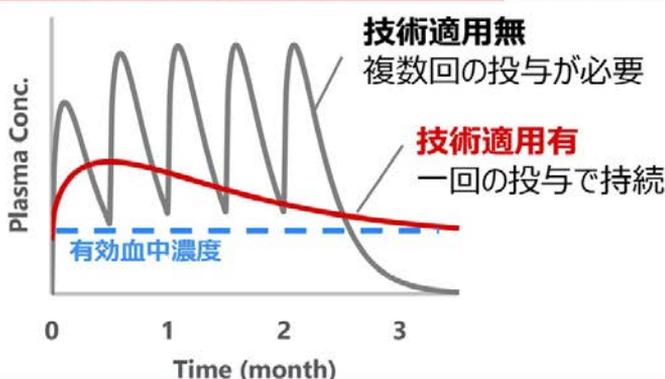
### 徐放性注射剤化技術



— 高分子マトリックス  
● 原薬 (有効成分)

水分により高分子が徐々に緩む  
→徐々に原薬が溶出。

### 血中原薬濃度の模式図



➔ 作用の持続化，投薬回数の低減により，著しい服薬性の向上を目指す

化合物のポテンシャルと徐放化技術の組み合わせにより  
患者ニーズを満たす製品へ

次、105 ページでございますけれども、こちらは製剤工夫です。HIV プログラム、主として S-648414 の徐放性注射剤化技術、いわゆる LAP 製剤化、Long Acting Parenteral ですね、こういった製剤化技術による製品価値の向上です。

S-648414 といいますのは、非常に水に溶けやすく、こういったものは一般的に非常に徐放性注射剤にするのは難しいんですけれども、今回こういった基剤ですね、高分子基剤、高分子マトリックスというものに徹底的にこだわらして、こういったものが水分によって徐々に徐々に緩んでいくと、高分子が、基剤が緩んでいくことによって、低分子の原薬が放出されるような技術を基盤とした徐放化です。こういったものに取り組んでおります。

こちらに示す図がそれを模式的に表わしていますけれども、複数回の投与が必要なものをこういうふうな PK プロファイルにするというところに、今、申し上げたような持続性の注射剤、特に基

剤、こういった高分子マトリックスを中心とする基剤で、われわれは新しい技術で取り組むと思っています。

こちら、患者ニーズを満たす製品へということで、1カ月に2回、あるいは3カ月に1回の注射剤の投与で、こういった十分な血漿中濃度を担保できるような製剤の開発を進めております。

## ペプチドプログラム ペプチド製造体制構築に向けて



### 1: ペプチド医薬品

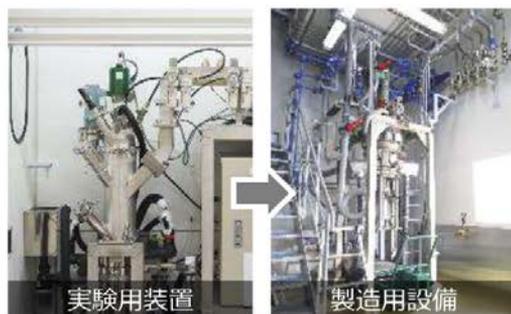
#### 高コストな原薬製造

- ・ 製造法の主流は低い生産性の固相合成法

### 3: ラボから製造へ

#### 特殊技術の製造設備への移管

- ・ 一般には新規技術を製造設備へ導入するには時間がかかる。



実験用装置

製造用設備

### 2: マイクロ波による技術変革

マイクロ波を照射することで固相合成法の高効率化を実現

- ・ 反応時間の短縮

**40h → 1h**で反応が完結

2017年度  
R&D説明会報告

### 4: 製造体制の構築

ペプチスター社との技術アライアンスにより、同社マイクロ波装置へのシームレスな製造移管を実現



PeptiStar

**生産性向上**によるペプチド医薬品の  
**生産コストを削減**

106 ページになりますけれども、こちら、ペプチドプログラムでございます。紹介がありましたように、数多くのペプチドの候補化合物が上がってくる予定になっております。そういったところで、ペプチドの製造の効率化は、もうこれは喫緊の課題として挙がってまいります。

特にペプチドというのは固相合成で作る部分もありますけれども、そういった中で、反応性が非常に問題になっております。この反応性を上げていくというところにおいて、マイクロ波が非常に有用であるという知見が得られております。

マイクロ波というのは一般的には電子レンジでご存じのとおりかと思っておりますけれども、これがそういった不活性なアミノ酸をくっ付ける、そういったところに非常に有効であるというところなんです。

それから、反応時間も、これまで40時間ほどかかっていたものが、1時間で反応が完結するということもあって、非常に反応効率性においても、これを使うことによって進歩が見られるということなのです。

こういった技術革新ですけれども、なかなか製造に転用するのがこれまで難しかった、そういった技術はあるけれども、実際の実製造に移すのが難しかったというところがありますけれども、弊社はペプチスター社との技術的なアライアンス等々によって、スムーズな移管をしていくことができるようになっておりますので、こういったマイクロ波による技術革新を速やかにペプチスターの製造体制にインプットして、生産性の向上につなげていこうとしております。

## ペプチドプログラム 環状ペプチドの経口製剤化技術



### 経口製剤化の利点と課題

#### 経口製剤の利点

- 最も簡便かつ服用性に優れた投薬方法
- 患者自身による投薬が容易

#### 経口製剤化への課題

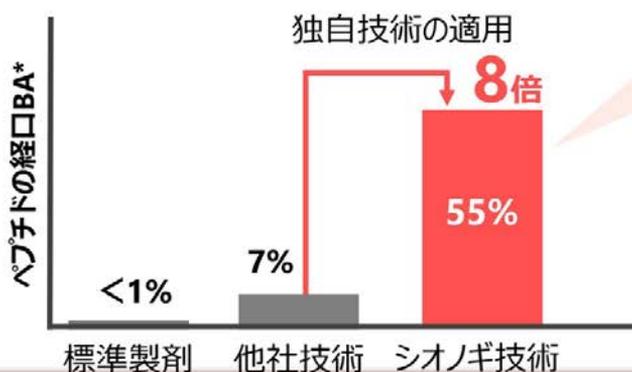
- 易分解性、難吸収性の化合物は経口製剤化が困難。
- 特にペプチド/中分子のBAは著しく低い

### 経口吸収改善技術の開発

既存技術と比較して、ペプチドの経口吸収性の大幅な改善の可能性がある技術を開発中。

#### 今後の検討

さらなる技術の堅牢性向上 (品質・製造)、開発化合物への適用性確認、ヒトへの応用検討を推進する



ペプチド/中分子の  
経口製剤化をさらに加速

107 ページでございます。続きまして、ペプチドプログラムの経口製剤化技術になります。木山からもありましたけれども、SAR 研究のほうから、経口吸収性の高いペプチドが上がってはまいります。それでも経口吸収性が悪いというのがペプチドの特徴です。それをサポートする経口化技術において、今、こういう経口吸収改善技術を開発しております。

一般的にペプチドは水に溶けやすく、水様性のまま腸にいますと、そのままスーッと腸間膜の上を流れていって、排泄されてしまうので、そういったアドヒージョンにこだわって、そういったい

いわゆる対流性でありますとか、それから腸間膜とのインタラクション、こういったものをアドヒージョンとともに確保するという事で、腸間膜の、主にパラセルラールルートを用いて、こういった中分子、ペプチドみたいなものを投下させてやろうというところがこの技術の元になっています。

この独自技術の適用によりまして、他社技術に比べまして、約8倍のペプチドの経口BAが得られておりますので、こういった技術をさらに活用して、創薬から上がってくるようなペプチドの経口吸収性をしっかり上げていこうという企画しております。

S-600918

## 連続生産による製剤工業的生産性の向上

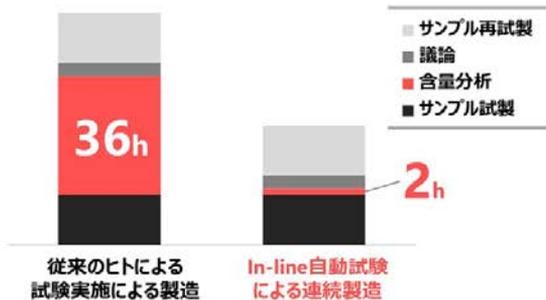


### 連続生産とモニタリング技術

#### バッチから連続へ

- 設備内の状態をモニタリング可能なセンサーを連続生産に適用すると、人が行う試験のタスクが減り**原価低減**に繋がる。
- 時間を延ばすだけで**製造量を増やせる**のでスケールアップ検討をカットして**コストと開発期間の圧縮**も可能。

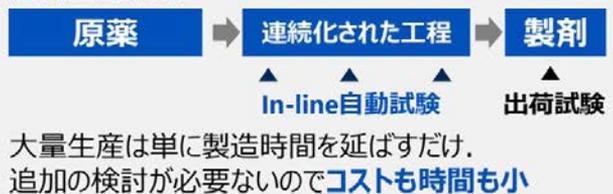
#### ロット内の有効成分量の試験に要する時間



#### バッチ生産方式



#### 連続生産方式



連続生産とIn-lineモニタリング技術の積極的活用により  
**原価低減**に貢献していく

続きまして、108 ページ。こちらは S-600918 の連続生産による製剤工業的生産性の向上です。一般的に、既に連続生産というのは製剤の分野では用いられている技術ではありますが、一番の問題点が、いわゆる PAT といわれる Process Analytical Technology です。

どういふに連続生産の中で品質を担保していくか、どういふに分析をしていくかが一番の今、問題点となっています。

そういったところに、われわれはこういった In-line モニタリングの技術、新しい分光技術を用いて、これは共同研究でもあるんですけども、そういった技術で、非常にコンティニュアスプロダ

クシヨンの中間における分析について、非常にこれから高い技術を持って臨んでいこうというところでございます。

## 協業によるデバイス開発



### 最適な投与経路の選択

一般的な経口以外に、経肺、経鼻、経皮、皮下注射など原薬の性質に合わせた投与経路の選択が**価値最大化のカギ**

- 特殊な投与経路にはそれに合わせたデバイスが必要
- 自社単独より、設計や製造メーカーとの**協業による製品開発体制**が必要

### 3. デバイス製造

製造メーカー

医薬品開発以外の分野からの参入障壁を下げ、協業の機会を拡大  
= **医療エコシステム**の形成へ

### 2. 仕様設計

設計メーカー

吸入剤デバイスでの各社協業体制事例

### 4. 試作品評価

シオノギ

### 1. 品質目標設定

109 ページでございます。こちらは協業によるデバイス開発というところを取り上げさせていただきました。これから、非常に多岐にわたる投与経路が選択されることになると思います。こちらは製品価値の向上とももちろんつながるところでありますけれども、そういったときに、やっぱりこういったデバイスを製造するメーカーに、ベストなメーカーを選んでいかなければなりません。

これまでそういった技術を持っておられる会社様も、やはり医薬品開発、医薬品という規制、特に規制に障壁を感じて、なかなか参入する機会を得られないという話をよく聞いております。

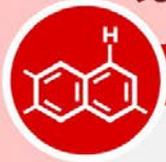
弊社は、そういったところにおけるノウハウでありますとか、知識でありますとか、そういったものをふんだんに持っておりますので、そういったところで、これまでなかなか参入しにくかった会社様に対して協業の機会を拡大し、障壁を下げることで、医療エコシステムの形成を行って、とにかく一番ベストなパートナーと一番ベストな製品を創製できるような枠組みを作っていきたいと思っています。

既に吸入剤デバイスでありますとか、それから経皮吸収のデバイスでありますとか、そういったところでこういう枠組みを作って、協業をさせていただいております。

## 今後の強化: モダリティ技術獲得と適用



### 現在の強み領域



#### 低分子

**Xofluza®  
S-600918**  
HIVフランチャイズ  
開発スピードの最大化



#### ペプチド

**ペプチド開発品**  
ペプチスター社との連携  
により製造体制を構築

### 今後の強化領域



#### 核酸

**S-540956**  
外部パートナーとの協業  
により製造技術獲得



#### 抗体

**制御性T細胞  
阻害剤**  
外部パートナーとの協業  
により製造技術獲得



#### ワクチン

**予防・治療  
ワクチン**  
UMN社/BEVSによる  
製造効率化



#### 細胞

**ADR-001**  
ロート製薬との協業  
により申請準備中

### 新規モダリティ技術を獲得し、強み領域への移行を目指す

110 ページでございます。今後の強化、モダリティの技術獲得と適用ということで、申し上げてきたように、これまで弊社は低分子において非常に大きな強みを持っていると思っております。加えて、ペプチドにおきましては、ペプチスター社との連携でありますとか、先ほどご紹介いたしました技術などで、強みの領域に近づきつつあるかなと思っております。

それに加えて、今後の強化領域、主にバイオのところですが、こちらについては、幸いにもワクチンのところでUMN ファーマ様がグループ会社となりました。こちらの技術は基本的にはバイオ技術でありますけれども、こういったものというのは、抗体でありますとか、それから細胞でありますとか、こういったところに転用できます。

今、バイオ医薬のほうで積極的に言われている、いわゆる技術移管のところ、技術応用のところですが、こういったところを起点に、われわれは抗体でありますとか細胞、あるいは遺伝子治療みたいなのところにも積極的に取り組んでいければと考えております。新規モダリティ技術を獲得して、強み領域への移行を目指していくという形のスライドになります。



## 創薬の成功確率向上のためのソリューション提供

- 難溶性薬物の吸収性改善など、製品化が困難な創薬シーズを救済する



## 製品化研究による全く新しい付加価値の創製

- 新しい価値を創造し、会社の成長に必要な新製品の創製に寄与する



## 工業的生産性の向上

- 原価低減や生産効率性向上など、コストに対する技術開発に寄与する

## シオノギのモノづくりをまだ見ぬ価値の創造で牽引する

こちら最後ですけれども、先ほども少し言いましたけれども、これからのシオノギの CMC の強みといたしましては、まず前のほうですね、前期の部分、創薬の成功確率向上のためのソリューション提供にも積極的に CMC 技術をアプライしていく、応用していくと。

それから、製品化研究による全く新しい付加価値の創製ということで、製品ニーズ、市場のニーズに徹底的に応えるための製品化研究を行っていくというところなんです。

それから、最後は工業的生産性の向上というところで、連続生産をはじめ、原価低減や生産性の効率というところに、コストに対する技術開発で寄与していこうと考えています。

シオノギのモノづくりをまだ見ぬ価値の創造で牽引していこうというのが、われわれのこれからのモットーでございます。

CMC からは以上です。

京川：はい、ありがとうございます。それでは、最後に手代木から総括をさせていただきます。

手代木：時間が押しておりますので、資料で読んでいただくことは申し上げませんので、いくつか足させてください。一つ目は、このメンバー、澤田含めて木山、岩崎、井宗の4名でこれからは

らくいこうと思っています。これでだめならしょうがないかなと思っていますので、そういう意味では、十分プレッシャーも感じていただきながら、このメンバーで進んでいこうと思っています。

それから1点、コロナでございますが、感染症のメーカーでありながら何もやってないのかとか、あまりにも静かすぎるのではないかというお話は承っておりますが、ただ、私ども、感染症の専門メーカーなだけに、出すニュースに対して、やはり相当な確度を持って行いたい。これは社内の基本的な考え方でございます。

木山から話がありましたように、私ども、12月の段階から既に新型を含めたコロナのプロジェクトを立ち上げておりますし、先ほどご覧になっていただきましたように、100ナノ、あるいは二桁ナノの化合物、出てきてはおりますが、これをどのように進めていくのかということも含めて、われわれがやるのであれば、世界に対しても恥ずかしくないような化合物をきちっと進めたいということで、トップスピードではありますけれども、そのように進めております。

今回、診断薬につきましては、私どもなりにPCRの社会における位置づけをきちっと認識をした上で、ただ、われわれインフルエンザでも経験しておりますが、サンプルをどのように取ってくるのか、鼻で取るのか、喉で取るのか、口腔内で取るのかということによって、試験の精度がやっぱり動くという辺りを考えた時に、クイックスキャンとして、血液で見れるようなものであれば、世の中に貢献できる部分はまだあるのではないだろうか。最終的にPCRで固めていただくとしても、より多くの患者様のスキャンをやるという点では、この手のものは面白いのではないかと。

われわれ、感染症やってるだけに、その辺りの自分たちなりの目を見て、これだったらやれるというものを今後も発信をしまいたいと思っているところでございます。

このぐらいにさせていただきますけれども、あと1点だけ。世界的に見て、コロナが動いております臨床試験にどういう影響を与えるのかというのは、私どもならず、すべての製薬会社が今後、注視をしていかなければいけない問題だと思っています。

現時点、開発の岩崎のところでも相当細かくどのぐらいのインパクトがありそうかと。特にいわゆる感染症とか呼吸器の先生方、あるいは病院の中でも、その病院がシャットダウンになっているようなところで臨床試験が止まってしまっているところは、どのぐらいのインパクトがあるのかは測りつつ、他の製薬会社様と比べても、遅滞なく臨床試験が行えるということについては、オントップで見てると思いますけれども、この辺り、どのぐらい業界全体として臨床試験に影響が出そうなのかということについては、引き続き注視をした上で、皆様方にコミュニケーションをしまいたいと思っています。

# 主なパイプラインのキーイベント



パイプライン	2020年3月	2020年度	2021年度	2022年度
<b>S-648414</b> HIV感染症	Ph1 実施中 ●	Ph2a開始 (2Q) ★	Ph2a速報 (4Q)	
<b>S-540956</b> 感染症、がん	非臨床 ●		Ph1開始 (4Q)	Ph1速報 (3Q)
<b>zuranolone</b> うつ病・うつ状態	Ph2 開始 ●			Ph2速報 (3Q) ★
<b>S-600918</b> 難治性慢性咳嗽	Ph2b 実施中 ●		Ph2b速報 (1Q) ★	
<b>S-600918</b> 睡眠時無呼吸症候群	Ph2a 開始 ●		Ph2a速報 (1Q) ★	
<b>S-637880/S-600918</b> 神経障害性腰痛	Ph1 実施中 ●	Ph1速報 (2Q) ●	Ph2a開始 (4Q) ●	Ph2a速報 (4Q) ★
<b>BPN14770</b> アルツハイマー型認知症	米国Ph2 速報 ★	Ph1開始 (1Q) ●	Ph1速報 (4Q) ●	Ph2/3開始 (2Q) ●
<b>S-874713</b> 各種精神疾患	非臨床 ●		Ph1開始 (4Q) ●	Ph1速報 (4Q) ●
<b>SDT-001</b> ADHD	Ph2 実施中 ●			Ph2速報 (2Q) ★
<b>S-109802*</b> 脳卒中後上肢・下肢痙縮	非臨床 ●			Ph1開始 (3Q) ●
<b>S-872881**</b> アルツハイマー型認知症	非臨床 ●		Ph1開始 (2Q) ●	

★Ph2あるいはPh3結果速報入手

# 主なパイプラインのキーイベント



パイプライン	2020年3月	2020年度	2021年度	2022年度
レダセムチド 表皮水疱症	医師主導治験 結果 ★		● 上市	
レダセムチド 脳梗塞	● Ph2 実施中		● Ph2速報 (3Q) ★	
制御性T細胞阻害剤 がん	● 非臨床		● Ph1開始 (2Q)	
S-588410 食道がん	● Ph3 実施中	● Ph3速報 (1Q) ★		
S-588210 固形がん	● Ph1 実施中	● Ph1速報 (2Q)		
S-770108 特発性肺線維症	● 肺沈着試験 準備中	● 肺沈着 試験開始 (1Q)	● 肺沈着 試験速報 (3Q)	● Ph2/3開始 (2Q)
S-723595* NASH	● 非臨床	● Ph1開始 (3Q)	● Ph1速報 (3Q)	● Ph2a開始 (3Q)
S-309309** 肥満症	● 非臨床		● Ph1開始 (2Q)	● Ph1速報 (2Q) ● Ph2a開始 (4Q)

★ Ph2あるいはPh3結果速報入手

# HIV製品パテントクリフの克服 -1-



## 将来に大型化を期待する開発プロジェクト (PoC確認前)

<b>感染症</b>	<b>S-540956</b> (HIV)	<b>S-648414</b> (HIV)	<b>ワクチン</b> (インフルエンザ)	<b>コロナウイルス</b> 感染症治療薬 <small>(対パンデミック)</small>
<b>精神・神経</b> <b>疾患</b>	<b>BPN14770</b> (アルツハイマー型 認知症 等)	<b>S-874713</b> (各種精神疾患)	<b>S-637880</b> (疼痛 等)	<b>S-109802</b> [ボツリヌス毒素] (脳卒中後上肢・下肢痙縮)
<b>新たな</b> <b>成長領域</b>	<b>S-540956</b> (がん)	<b>制御性T細胞阻害剤</b> (がん)	<b>S-770108</b> [Pirenidone吸入] (特発性肺線維症)	<b>S-723595</b> (NASH)

## 適応症や地域展開の拡大を図る大型開発プロジェクト (PoC確認後)

<b>cefiderocol*</b> (多剤耐性グラム陰性菌 感染症)	<b>naldemedine</b> (オピオイド誘発性 便秘症 [OIC])	<b>S-600918</b> (難治性慢性咳嗽 等)	<b>zuranolone</b> (うつ病・うつ状態)	<b>レダセムチド</b> (表皮水疱症、 脳梗塞 等)
US、EUから 更なるエリア拡大	OICからPOIへ 展開	慢性咳嗽から 他の適応症へ展開	日本から 参入市場を拡大	再生誘導能が活かせる 疾患への展開



PoC : Proof of concept POI (Post Operative Ileus) : 術後の消化管機能回復促進  
\* 米国製品名 : Fetroja®, 欧州製品名 : Fetroja®

114

皆様方にフォローしていただきたいのは、99 ページ、100 ページ辺りで、岩崎のパートにございました 2020 年から 2021 年にこういったイベントがあるかということ、私のページでいうと、114 ページ。HIV 製品パテントクリフをどのように乗り切ろうと思っているのかと、どのぐらいの売上規模があって、どのぐらいの患者様にご貢献させていただけるのかということを考えて上で、われわれとすると、シオノギの将来について極めて重要な 3 年ぐらいになるということを考えているということ、皆様方にご了解をいただきたいと思います。

## cefiderocol（米国製品名：Fetroja<sup>®</sup>、欧州製品名：Fetroja<sup>®</sup>）の開発

- 2020年2月：「腎盂炎を含む複雑尿路感染症治療\*」の適応で米国発売
- 2020年2月：「好気性グラム陰性菌感染症治療\*」の適応で欧州医薬品庁（EMA）の医薬品評価委員会（CHMP）より承認勧告

\*他の治療がないもしくは限られた患者

## Access to Medicine Foundationより、シオノギのAMR対策が高く評価

- 2018年に続き2020年においても高評価企業として選定
- 2020年の報告書では2018年よりも評価が上昇
- 売上当たりの抗菌薬研究開発への投資割合は最大
- 以下の点を高く評価
  - 薬剤耐性の現状を積極的に監視し、国内外で複数のサーベイランスプログラムを実施
  - 営業担当者の賞与（評価）と抗生物質の販売数量の切り離し



2020年報告書



2020 Antimicrobial Resistance Benchmark

<https://accesstomedicinefoundation.org/publications/2020-antimicrobial-resistance-benchmark> 118

最後に一言だけ、118 ページでございますが、cefiderocol 含めて、AMR 問題、世界の中でも真剣にやってる会社が、正直、そんなにたくさんない中で、私どもとすると、最後まで AMR 問題も含めて、感染症の総合的な取り組みは行ってまいりたいと思っています。

幸いにも、やっとグローバルにもシオノギの名前、これは ESG 的にも少し意味があるのかもしれませんが、感染症を真面目にやってる会社だということについては、ずいぶんご認識をいただけるようになってまいりましたので、これについては今後も取り組んでまいりたいと思っています。

少し長くなりましたが、まとめとさせていただきます上で、皆様方のご質問を承りたいと思います。ありがとうございました。

## 質疑応答

---

**京川**：それでは、残り 20 分強となっておりますので、ご質問は手短にお願いできればと思います。所属とお名前をお願いいたします。

**山口**：シティの山口です。

一つ目が、コロナのところで一応確認なのですが、プロダクト 1 の活性をチェックした後に、スループットとか、うんぬんかんぬんというコメントがあって、それを進めるかどうかというのは、ちょっとはっきりしなかったんですが。この 1、あるいは 2、ベストケースシナリオだと、どれぐらいに進められるような状況なのかというのを、最初にお願いします。

**木山**：皆さんもご存じのとおり、やはり医薬品の開発というのは、そんなに簡単に進まないということもありまして。これは現状では、まだ vitro の効率活性を見ているだけでございますので、今後、これを医薬品としていくためには、もちろん安全性も確認していかなければいけませんし、通常の創薬研究の範囲内で考えますと、今回のコロナ騒ぎといいますか、には到底間に合わないかと。

この下に、レムデシビル、ファビピラビルというものがございまして、これはかなり広くブロードに、いろんなウイルスに効くような設計をされている化合物です。われわれも、やはり今後のパンデミックを考えたときには、そういうものを用意するべきだろうとは思っておりますので、化合物を選択していく上では、やはりある程度広くいろいろな、コロナウイルスに効くようなものを選んでいく必要があろうとは思っております。

**山口**：二つ目で、HIV の根治のところが最初のほうにあったんですけど、S-540956 と S-648414 と、あともう 1 個研究プロジェクトがあった上で、根治を目指すというような書かれ方をされてたと思うんですが。これは、その研究プロジェクトも含めて、一応三つ、今そろった状況に御社はあって、それを三つ組み合わせて根治を狙っていこうということでしょうか。

いくつか、HIV の図表が、ページがいっぱいあり過ぎて思い出せないです。ごめんなさい。

**手代木**：キック&キルのコンセプトの中で、キックの部分は S-540956 で、ある程度面白みがあるだろうと思っています。キルの部分をどのようにするかについては、サステンドリリースのインジェクタブルが本当に副作用も少なくあれば、それである程度コントロールできる可能性があるとい

うことを考えると、Cabotegravir も製剤工夫をすれば多分 6 カ月に一遍ぐらいのシングルエンテ  
ィティではいけると思います。

ただ、これを治療の 2 剤療法の組み合わせ、コンビネーションプロダクトまで考えると、わ  
れわれの S-648414 も含めて、もう少し時間がかかるかもしれません。ただ、キックの部分につい  
ては、S-540956 の特性は他剤と比べても非常に優れているということで、キルの部分、どのぐら  
いサステンドリリースで、それを取りに行くかということ次第ですが、ほぼ材料は持っている。  
あとは、それをどのように開発をしていくのかと考えています。

**山口**：ありがとうございました。

**甲谷**：野村證券の甲谷ですけれども、手短に 2 問ということで。

1 問目なのですが、今回、がんというのが出てきて。すみません、私はあまり長く御社を見ていな  
くて、どの過程でがんが一度外れて、今回、上がってきているような感じがするんですけど。

日本の製薬業の方々は皆さん、がんと中枢神経をやっている会社が多いではないですか。なんか全  
然違いますよね、考え方が。よくけんかにならないなと思っていまして。なぜかというと、がんの  
人から見ると、中枢神経の試験の進め方って、なんでこんなデータで進めるんだとか、どうしても  
分子メカニズムがものすごい明解な。御社の場合、特に、かなりあれではないですか、感染症と中  
枢神経というと、感染症は正直言って、もうペトリ皿の上で死んでいるのは見えるので、HIV に至  
って言えば、もう多分安全性の検証だけではないのかなと。

一方で、中枢神経となると、線条体回路とかが出てきましたけど、それって本当に化学を理解して  
いるんですけど言うと、多分ちょっとクエスチョンマークが付くと。

お伺いしたいのが、なんで、がんをやらなかったのか。あと、御社の中枢神経の強みは、自分の理  
解だと、どちらかという臨床試験の進め方、運営の仕方、そこのサインバルタなり、そういうの  
を育ててきたというのがあるんですけど。御社の中枢神経の強みは何なのかというのと、がんの。  
なぜ、がんを。

eGFR 変異って結構何世代かありますよね。それに対抗性がある変異が出てくるというのが出てき  
て。これは感染症に似ているではないですか。それに全部対応するものを作ればいいというのは、  
御社の強みにちょうどはまるような気がするんですけど。

悪魔のささやきかもしれませんが、なんでがん領域をやらないのだろうと、そこを教えてください。  
これが 1 点目です。

**澤田：**がんは個人的にはすごく好きな領域ではあるんですが、ただ、やはりある程度薬剤をそろえて、それなりの投資ができるだけの資金、リソースを持っていないと、この領域はなかなか進めていくことができない。

可能性がある領域というのは、やはり複数にまたがりますし、それを並行して進めていかないと競争に勝てないというところがありますので、そういう観点から見たときに、弊社として注力領域として進めるのは結構難しいと考えていたということです。

ただ、一方で、おっしゃるとおり感染症とがんは、実は結構似ているところがありまして、研究所の中では、やはりがんをやっている研究者はいます。面白いことに、注力ではないよという中で、でも絶対やりたいんだと言って、そのプロジェクトを進めてくれる研究者は、実は結構面白いことをやってくれる。それが今回はちょっと花開いてきたというところかなと思っています。

そこで面白いものが出てきた場合には、やはりそれは徹底的に活用させてもらおうと。私たちは、しめしめと思っているというのが今のがん領域になります。

特に今回は坂口先生のところと一緒にできたというのは、Treg に関してやる場合には、本当にベストパートナーだったなと思っていますので、それも含めて結構面白いものが出てきたと考えています。

**甲谷：**引き上げておいて落とすというのは、多分、大阪の常套だと思いますが、これは申し訳ないんですけども、26 ページ。その前に制御性 T 細胞ですね、これは 22 ページなのですが、結局、制御性 T 細胞をターゲットしたもので、あまりうまくいっていない。要するに、一番期待しているのは CCR4、モガムリズマブ、あれはエフェクターの制御性 T 細胞だけをやっつけるということで期待が高かったんですけども、結果的にはあまりがんでは活用できなかったと。

正直、唯一うまくいっているのは CTLA-4 ぐらい。それもまだ諸説、いろいろとありますけど。なぜ、これがうまくいくのか。坂口志文先生だからなのか。それとも、それ以外の何か理由があるのかというのと、簡単に、S-540956。これは核酸単剤のアジュバントで、26 ページのこれは SCID マウスの PDX ですか。患者由来の xenograft だと思うんですけど、なぜ何の免疫細胞がないマウスで効くのか、この核酸自体が、アジュバント自体に抗腫瘍効果があるのかと、これも教えてください。これが最後です。

**澤田：**CCR8 に関しては、やはり坂口先生、Treg をやるのであればベストパートナーであると。もちろん現時点で非臨床のレベルですので、それは 100%臨床の成功を保証するものでないのは、それは確かです。

ただ、Treg に絡む話の一番の問題は、やはり副作用、いろんな作用をするという点で、自己免疫疾患を惹起する可能性は非常に懸念されるところがありまして、それについては当初からかなり懸念しておりました。

その中で、やはり腫瘍組織内の Treg にのみ発現しているところが、非常に興味を持った原因でありまして、そこを含めて今後追求して、それを本当に再確認することができますと、やはりそれは結構面白いテーマになるだろうと思っています。

今の immune checkpoint 阻害剤というのが、ある意味では CTL が誘導されているという前提でブレーキを外す。でも、そもそも CTL が誘導されていないのであれば、今のチェックポイント阻害剤というのが機能しないわけですので、そういう意味ではアクセルを踏むところに、今、どちらかという弊社のパイプラインが向かっている。それが三つともうまくいくのが私たちにとってはベストですが、それが三つ全部うまくいかなかったとしても、その中のいくつかを組み合わせることで、新たなモダリティをご提供することができるかなと思っています。

これ、実験結果はすみません、私は見ていないのであれですけれども、実際に CTL の誘導は確認できていますので、全く T 細胞のない環境下ではやっていないはずですよ。あらためて、それは研究所から回答させていただきます。

**橋口**：大和証券の橋口と申します。去年の優先 8 プロジェクトと、今年の八つ、入れ替わりが少しあるんですけど、Tetra から入っているものが去年と何が状況が変わっているのかが、よく分からないんですけど、これが今回入った理由を教えてください。

**手代木**：もともとは Fragile X で彼らが始めていて、そのあと、米国でアルツハイマー、特に MCI プラス、mild to moderate で、ドネペジルをはじめとする既存薬の上乗せでやりますというところでキックオフしてですね。正直言うと、実はもともとのオリジナルのタイムラインは、今年の 8 月、9 月ぐらいに結果が出ますというぐらいのタイムラインだったんです。

ところが、岩崎が言いましたように、エンロールメントがものすごく早くてですね。昨年 of 年末ぐらいになって、Tetra から、ちょっともうすぐ終わっちゃいそうなのだけれども、どうしようかというお話があったので、われわれなりにもう一遍状況も見させていただいた上で、実は Tetra に対して、他の会社からのアプローチも結構そのタイミングで積極的になってきたものですから、われわれとすると引くか進むかの決定をしないといけないタイミングになってきました。

ということで、われわれとすると現時点では、岩崎はあまり言いませんでしたけれども、少なくとも突っ込みの 260 例、270 例では、もともとの PDE4 で出ていた消化器系、特に嘔気・嘔吐が、突っ込みの中ですけど、あまり出ていないということからすると、既存の PDE4 とはちょっと違う

パターンの薬にはなりつつあるんだろうなど。あとは、有効性がどうかということなので、これはわれわれとしてやりたいということと。

Tetra のトップが、これは彼らに正直聞いてもらったらいんですけども、どうせやるんだったら今後も塩野義とやりたいという、うちの研究者とのそりを含めて、今後も自分のやりたいことを塩野義とだったら実現できると思っているのでという話を、かなり熱くいただいたのもあってですね。だったら、われわれも心中しようということで、突っ込ませていただくということでございます。

一応3月中、遅くとも4月ぐらいには Phase 2 のファーストリードアウトが出るので、そこを含めて、少し皆様とコミュニケーションしたいと思っています。

**橋口**：もう1個だけ。CCR8 なのですけど、これって他社で前臨床をやられたケースが一つ、二つあると思うんですけど。アストラゼネカさんとか。なんで他社はうまくいなくて、御社は可能性を見いだしてらっしゃるのかという違いが、もし分かれば教えていただけますか。

**澤田**：実は臨床に向かっている競合さんが、既にいくつかおられることも実は把握しておりまして、そういう意味では、今、注目されているターゲットの一つに実はなっていますので、急げという感じです。

**橋口**：ありがとうございました。

**若尾**：三菱の若尾です。

一つ目が、今回いくつかパイプラインを紹介していただいて、101 ページ目にも上市のタイミングを出していただいていると思うんですけど。

これらの化合物に関して、最初は PoC 取れるまでは御社がやると思うんですけども、その後の開発の戦略に関して、簡単にコメントをいただけたらと思います。

時間を買っていくためには、御社独自でやっていくのは厳しいと思いますし、一方で、ある程度自社でやっていかないと収益性という観点でも低くなってしまいますので、これまでは、どちらかというと HIV のロイヤリティに支えられていた部分があります。そういった中で米国進出をやってきたと思うんですが、これらの開発品を仕上げていく上で、あと次の中計を見ていく上でも、御社がやる部分とやらない部分の考え方を、あらためて教えていただけませんか。

**手代木**：おっしゃるとおりでございます。もちろん感染症ならびに、特に今は cefiderocol を出し始めていきますので、病院領域、あるいは呼吸器のようなところで自分たちでやれるようなものは、自分たちでやる部分を増やしていきたいと思いますが。

やはり、特に米国中心にプライマリ・ケアに、どうしてもセールスフォースが必要になるようなところの販売そのものはちょっとしんどいだろうと思っています。

したがって、どこか後期の臨床試験の段階で、どなたかとご一緒するか、あるいはライセンスアウトモデルみたいなものを含めながら、どうしても販売としてかなり大きなインフラが必要なところを、われわれが特に米国辺りでやっていくのはしんどいだろうと思っています。

中国をはじめとする新しいマーケットについては、今まで私ども非常にスローな状態ですが、新しい中期経営計画を、できれば来年度出させていただきたいと思っていますが、ここはちょっと違うビジネスモデルを、今、構築しようと思っていますので、そこは今とはちょっと違うスキームで、自分たちもある程度参画しながらやっていこうということを考えています。

感染症であるとか、やはり病院領域の中枢神経系を中心に、正直言うと身の丈に応じた販売を行っていくと。それに応じて、どこまで開発をすることによって、どういうバリュースプリットがわれわれにとって得られるのだろうかということを丁寧に見ていきたいと思っています。

**若尾：**分かりました。そうしますと、基本感はこれまでどおりで見ればいいですか。

**手代木：**はい。

**若尾：**分かりました。ありがとうございます。

二つ目が、核酸を含めて、アジュバントと生産のところも含めてなのですけれども。アジュバントに関しては、確か前回か前々回くらいの説明会のときに、比較的早いタイミングで導出もできるのではないかというコメントもあったような気がするんですけども、今のところ、その可能性がどうなのかというのと。

やはり核酸の部分って、おっしゃるとおりすごく製造の部分の難しさ、時間がかかるとか、いろいろあると思うんですが、そういった中で御社は効率的に製造できる技術をお持ちなので、このアジュバント以外の核酸、なのでアンチセンスであったりとか、MSIとか、いろいろあると思いますし、DMDとかで最近はやりはじめていますので、他の疾患領域をやっていくことも可能性としてはあるのかなと思うのですが、その辺り、何かコメントをいただけませんか。

**手代木：**核酸については、私どもはまだサイエンティフィックに本当にどこまで行けるのかというのを、かなり熱を入れて研究所でやっておりますので、それ次第ではあるんですが。基本的な考え方としては、感染症にベースとして使う場合には、やはりわれわれは自分でそれを活用する手を見つけていきたいと。

それ以外、例えば腫瘍をはじめとする他領域で、このアジュバントを活用するときに、自分たちで全部何でもかんでもやるのはかなり難しいだろう。この CCR8 と組み合わせていく、例えば最終段階であっても、澤田が申しあげましたように、いろんなものとの併用療法であるとか、かなり腕力の要る大規模な臨床試験をどこまでやるのかということを見ると、何でもかんでも自分でやるというのはさすがにしんどいだろうということでございますので、そういったときには S-540956 をはじめとするアジュバントといえども、他のものと、他の会社様とご一緒することは十分あり得ると思っています。

核酸そのものについては木山から、社会の中でどんなことになっているのか。

**木山：**核酸につきましては、今回つくりました先端医薬研究所の中に核酸専門のグループをつくりまして、今まで続けてきましたプログラムについても取り組んでいくつもりです。

既に一つ、二つの有用なプログラムがありますけれども、その中身につきましては、今回は開示できないということでご容赦いただきたいと思います。

**若尾：**最近、その核酸ですと希少疾患を狙うものが多いので、御社でも希少疾患の規模であればできなくはないのかなとは思いますが、ただ、これまでで希少疾患は、あまり御社の注力領域としては出てこなかったもので、核酸で希少疾患ということも基本的にはあまり考えていらっしやらないという理解ですか。

**手代木：**希少疾患のみを狙うということではないんですが、例えば私どもの S-005151 なんかでもそうなのですが、いろんなインディケーションの中で、例えば表皮水疱症のような、レア中のレアみたいなもので、患者様にお役に立てるものについては当然やらせていただこうと思っておりますが。

あえて希少疾病のみを考えて、それをデザインするような核酸とか抗体を考えるというのは、今のところ私どものスタイルではないということです。

**若尾：**分かりました。ありがとうございます。以上です。

**京川：**すみません。フロアから最後に、どうぞ。

**酒井：**クレディ・スイスの酒井です。2 問、手短に。

多分、この質問、ここにいる方、みんな知っていると思うんですけど。サインバルタですけども、結局、今日、28 年の HIV クリフはよく分かったんですが、21 年のサインバルタクリフは、結局 S-812217 がずれ込んだことで、全く今は手つかずになっていると思うんですけども。その辺

の穴埋めはというふうにお考えになるのか。次期中計まで待てということなのか、その辺をもう少しクリアにしていただけませんか。

**手代木**：原則的には中計の中でももちろん述べさせていただきますが、基本的な考え方としては、このパイプライン、例えば 101 ページを見ましても、21 年度とか 22 年度に結構穴が開いているというのは、ご覧になっていただけますので、ここを短期的にどう補うのかは、私どもの会社にとっても非常に大きなテーマでございます。

それこそジョーンをはじめとして、BD チームがかなり東奔西走しながら、ここについては埋めようと思っておりますが。

ただ、いつも申し上げておりますとおり、どれぐらいのお金で何を買って、それをどういうふうに分たちとしてマテリアライズしていくのかというバランスによっては、やはりかなりしんどいことも想定はしておかなければいけないのだろうとは思っています。

ただ、ここについては何とか埋められないかということは考えているところです。

**酒井**：あともう一つ、cefiderocol。最後に ESG ということも含めて、AMR ですね、お話しされていましたが、昨今、名前がよく出てくる WHO と CDC の Priority Pathogen List でしたっけ、これは今の、cefiderocol の適応症だと、大型化するのとは多分難しいと思うんですが、やはり WHO、CDC のリストに載るということは非常に重要な意味があると思うんですけど、その辺のアップデートはいただけますか。

**澤田**：おっしゃるとおり、特に WHO の Critical Pathogen List の Critical のところは完全にカバーしている、現在開発の後期フェーズにあるもの、あるいは市場にあるものの中では、コリスチンを含めて唯一の化合物となっていますので、そういう点では、その強みはやはり生かしていきたいと考えています。

ただ、AMR の市場そのものの不健全性というのは、今、世界的にもかなり話題になっていますので、そこに関しては今回のパンデミックを利用するわけではないんですが、やはり本当に来たるパンデミックが来たときに対応できるようにするためにはどうすべきかという議論を、やはり今後進めていくことによって、市場そのものを少し健全なものに変えていく必要があると考えていますし、そのための活動を続けていきたいと思っております。

**酒井**：ありがとうございます。

**京川**：ありがとうございます。残り、1 分、2 分になってしまっておりますが、お電話のほうから質問を、もう 1 名様に限ってお受けしたいと思えます。

**村岡**：モルガン・スタンレー、村岡です。

一つ目なのですが、Tetra の Phase 2、アルツハイマー、これは無事にいい結果が出たとき、来期以降の、数字の話で恐縮なのですが、R&D 費はどのぐらいまで増えていく覚悟を私たちは持っておいたほうがよいのでしょうか。それが一つ目です。

**手代木**：今、岩崎が申しあげましたように、いわゆる発症を予防するところのフェーズは考えておりませんので、いわゆる治療、MCI から mild to moderate の治療ということであれば、十分われわれがマネージできるような Phase 3 のプログラムであろうと思っております。いわゆる  $\beta$ -アミロイド系で発症予防まで行くと、ものすごい例数を、ものすごい長い期間となってしまうんですが、そうではなくて、かなりショートで、もちろん長期の安全性とか、1年の安全性とかを見なければいけませんけれども、われわれは十分マネージできる Phase 3 を組めると思っております。

先ほど若尾さんからもお話がございましたが、そんなに大きなジャンプがあるということではなく、今の考え方を踏襲しながら進められると思っております。

**村岡**：分かりました。ありがとうございます。

もう一つ、S-812217、zuranolone ですが、結局、図表にいただいていた休薬期間というのは、どういうぐらいの期間、1カ月なのか、半年なのか、その辺、臨床試験のデザインにも絡むのかもしれないんですが、どういう想定をされているのかを教えてくださいませんか。

**岩崎**：岩崎からお答えいたします。

現在、これは三つの観点から評価しております、一つは、この GABA のモジュレーターですから、呼吸抑制等と、あるいは依存性等の、そういう安全性の観点からのインターバル。それから、もう一つは単剤での有効性、それから、あるいは SSRI、SNRI を併用した場合の休薬、この三つの観点からですが、既存の Phase 2、あるいは非臨床のデータからですと、単身で4週から6週のインターバルは期待できるのではないかと考えております。

それに、今度は SSRI、SNRI をアドオンしたときに、どれだけ伸ばせるのかということで、1年を通しての再燃、あるいは寛解ですというデータを出していければなと考えております。

**村岡**：分かりました。クリアです。ありがとうございます。以上です。

**京川**：どうもありがとうございます。それでは、ちょっと時間も過ぎてしまいましたので、本日の塩野義製薬株式会社の R&D 説明会を終了させていただきます。

**手代木**：どうもありがとうございました。

[了]