



シオノギの研究開発

塩野義製薬株式会社

2015年3月18日



アジェンダ



1. 研究領域

医薬研究本部長 花崎 浩二

2. 開発領域

グローバル医薬開発本部長 澤田 拓子

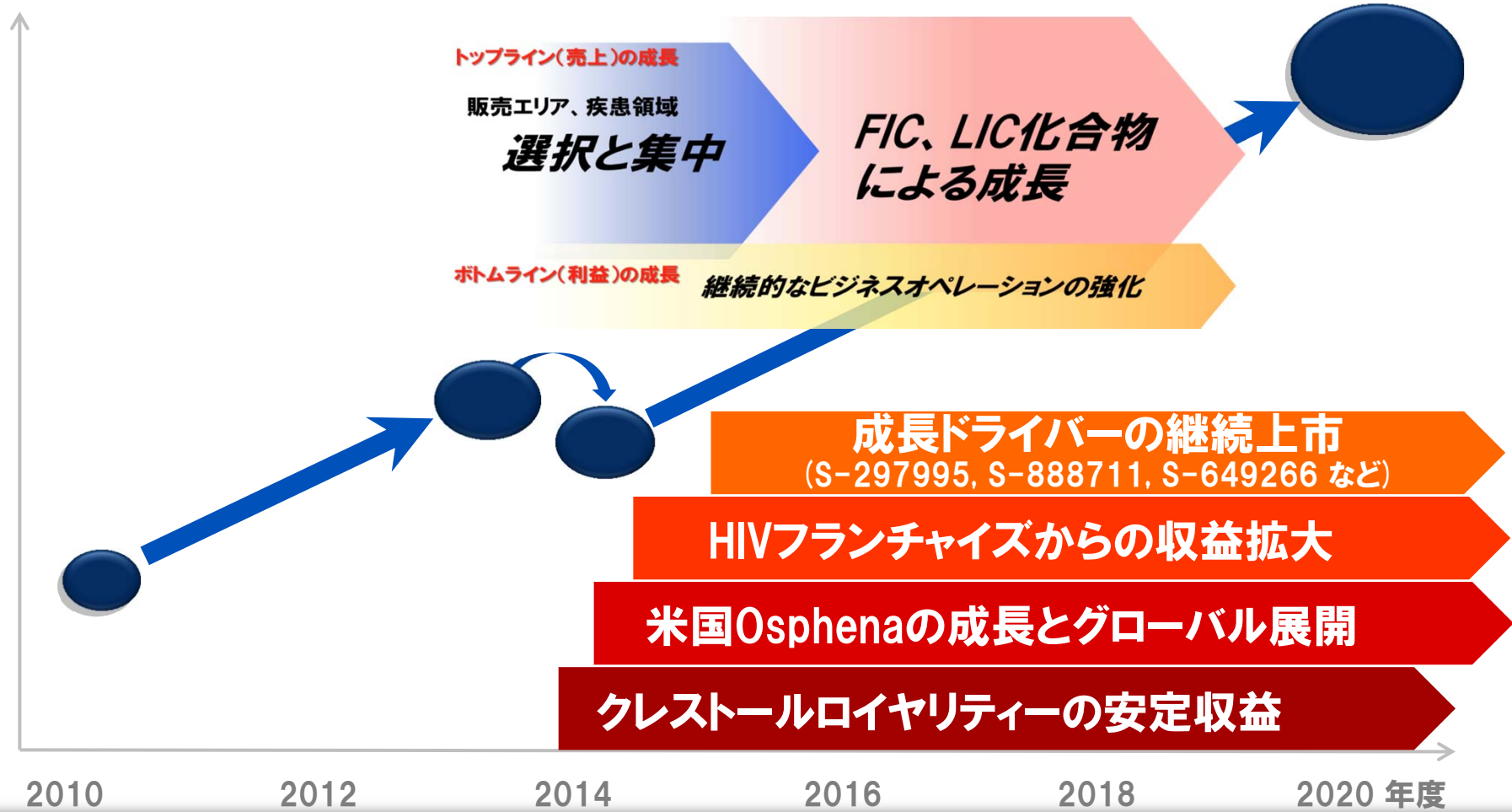
3. 最後に

代表取締役社長 手代木 功

4. 質疑応答



創薬型製薬企業として成長する





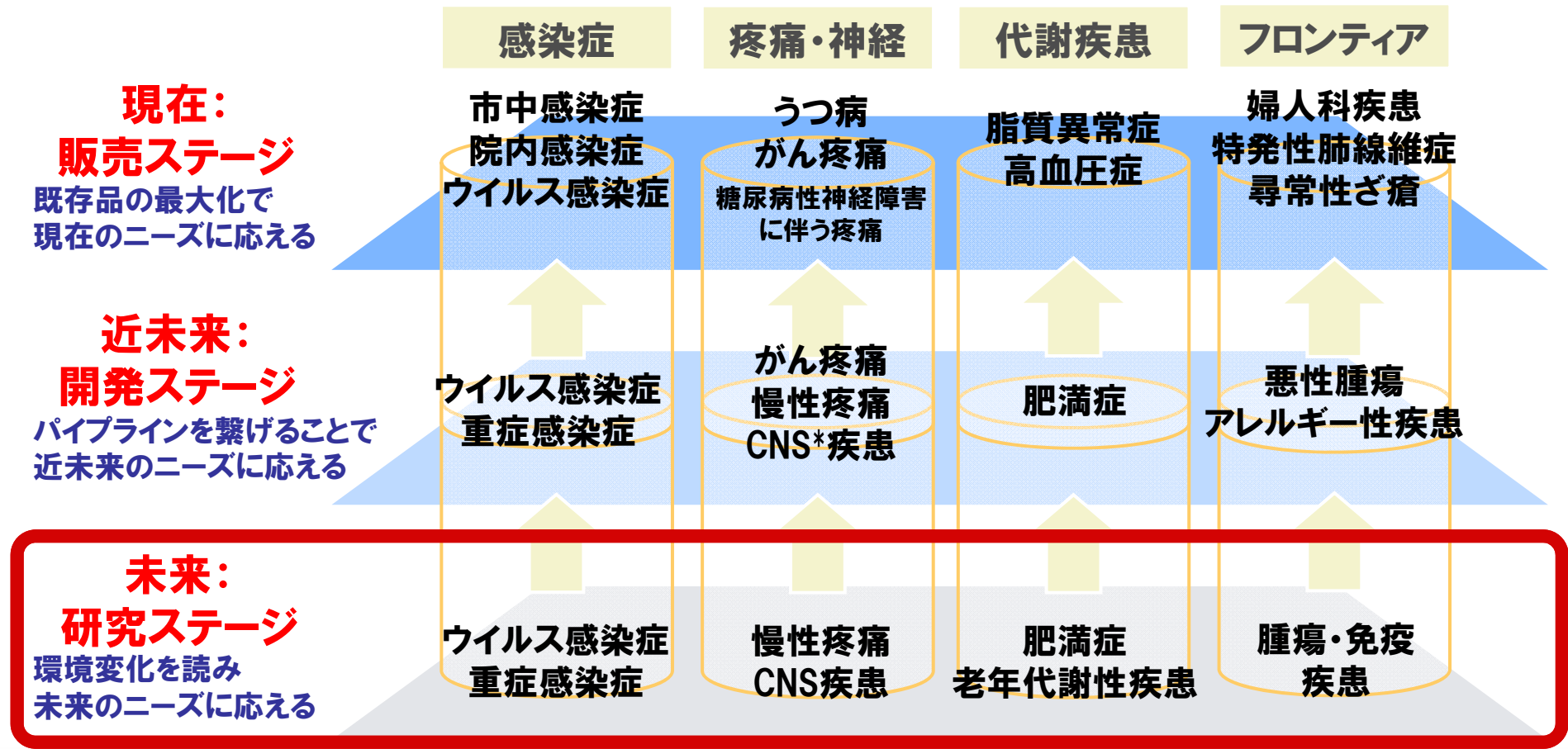
研究領域

医薬研究本部長
花崎 浩二

SGS2020: 研究ステージにおける疾患領域



現在・近未来・未来におけるメディカルニーズへの選択と集中



シオノギの強みであるコア疾患領域への集中



既存品とのシナジー効果を最大化

HIVフランチャイズの価値最大化
S/GSK1265744 LAP
S-033188 (インフルエンザ治療薬)

抗ウイルス薬

GHITファンド*への参画

新興感染症
治療薬

感染症

重症感染症治療薬

S-649266
緑膿菌抗体

神経障害性疼痛
炎症性疼痛

慢性疼痛治療薬

サインバルタ® LCM

疼痛・神経

ADHD
治療薬

アルツハイマー病
治療薬

導出・共同研究

オピオイド系鎮痛薬

S-297995
オキシコンチン®・S-718632

- コア疾患領域での取り組み① 感染症
- コア疾患領域での取り組み② 疼痛・神経領域
- 新たな成長領域の育成に向けた取り組み

重症細菌感染症における外部環境変化



- **世界的な多剤耐性菌の増加により、耐性菌に対する抗菌薬の欠如が顕在化**
 - WHOが耐性菌の増加に対する警告発令 (2011, 2014年)
 - CDC*が多剤耐性菌の増加を警告 (2013年)
 - 米国政府が耐性菌問題の克服に向け、大統領令によるアクションプラン発表 (2014年)
- **米国FDAにおける新規抗菌薬の承認推進が活発化**
 - Dalvance® (dalbavancin, グリコペプチド系, Actavis社)
 - Sivextro® (tedizolid, オキサゾリジノン系, Cubist社 ⇒ Merck社)
 - Orbactiv™ (oritavancin, グリコペプチド系, The Medicines Company社)
 - Zerbaxa™ (ceftolozane/tazobactam, セフェム・βラクタマーゼ阻害剤配合剤, Cubist社 ⇒ Merck社)
 - Avycaz™ (ceftazidime/avibactam, セフェム・βラクタマーゼ阻害剤配合剤, AstraZeneca社・Actavis社)

**多剤耐性緑膿菌やアシネトバクター属に対しては
依然として大きなアンメットメディカルニーズが残る**

各国においてアンメットメディカルニーズの大きい重症感染症に対する治療薬を継続的に創製する

● 重症細菌感染症

フィニバックス[®]等を創製してきたシオノギの世界トップレベルのβラクタム創薬力を発揮し、適切な治療薬のない多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター等による感染症に有効な治療薬を継続的に創製する

● 深在性真菌感染症

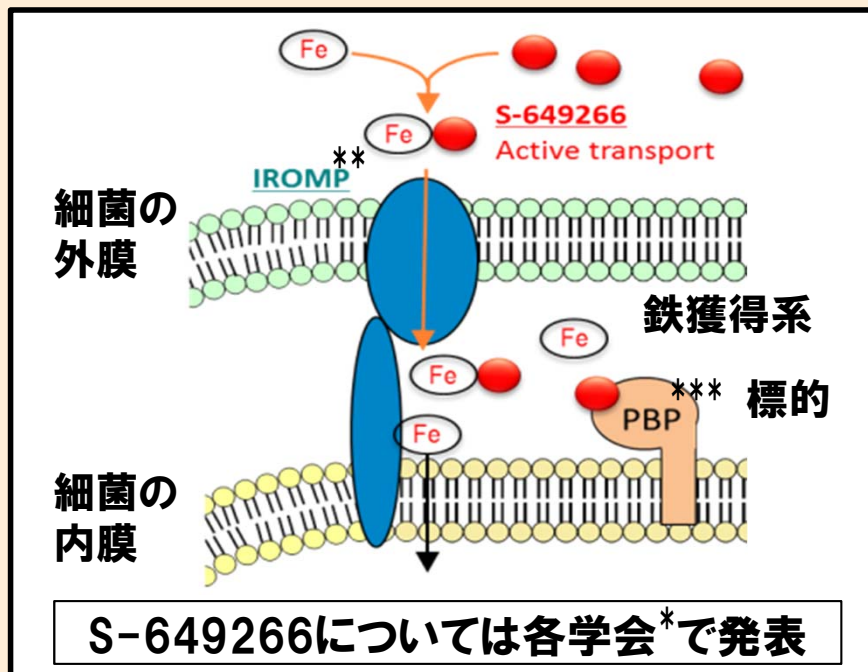
致死率が高く、有効性と安全性をより高めた薬剤が求められる深在性真菌感染症に対して、新規の抗真菌薬の創製を目指す

細菌感染症：抗グラム陰性菌薬の新たな候補品創製



「多剤耐性菌に疑われずに侵入し、殺菌するトロイの木馬型βラクタム」
をコンセプトに、GSKとの協働でS-649266に続く新たな開発候補品を創製

S-649266と同様に、細菌の鉄獲得系を利用して薬剤を細菌内に送達



シオノギの化学力を駆使して、多剤耐性グラム陰性細菌に対して強い
抗菌活性を有する新たな候補品を創製、感染症のパイプラインをさらに充実

HIVと呼吸器感染ウイルスに対する治療薬を創製し、Tivicay[®]、ラピアクタ[®]に続くパイプラインを充実させる

● HIV感染症 / AIDS

各種の併用療法を見据えた「First-in-Class」の抗HIV薬の創製により、パイプラインの充実とTivicay[®]の価値最大化に繋げる

● 呼吸器ウイルス感染症

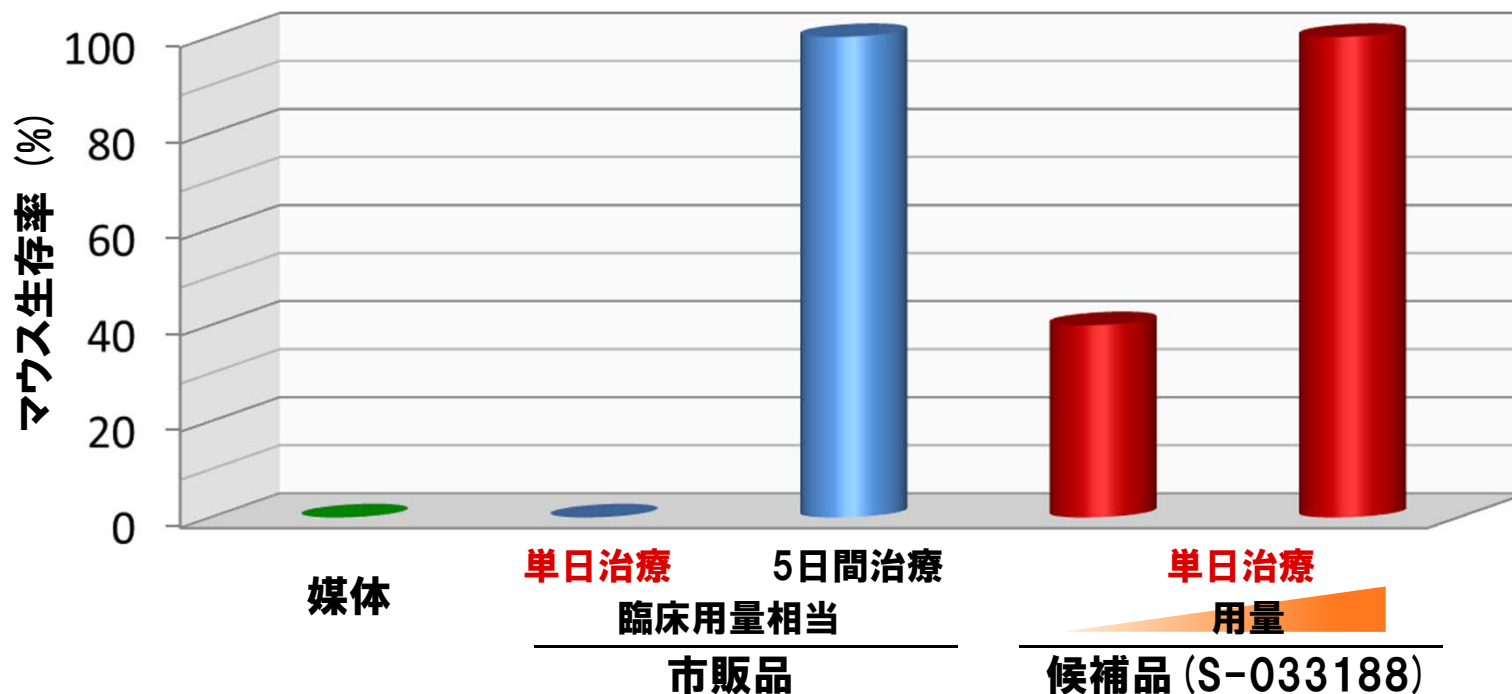
ラピアクタ[®]へ繋げるパイプラインとして、抗HIV薬の研究で培った抗ウイルス薬の創薬力を活用し、「First-in-Class」の抗インフルエンザ薬を創製する

ウイルス感染症：抗インフルエンザ薬の創製



新規メカニズムの抗インフルエンザ薬の候補品が臨床入り

マウス感染モデルでの生存率



独創的な「First-in-Class」を目指し、既存薬より短い治療期間で効果が期待できる経口抗インフルエンザ薬の候補品を臨床試験に進める

新興・再興感染症への取り組み



細菌感染症

多剤耐性結核菌に対する治療薬創製を目的として、GHIT Fund* への参加を通じてTBアライアンス**と共同でスクリーニングプログラムを推進

ウイルス感染症

創薬イノベーション事業の拡大で、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターとの共同研究により、**デングウイルス等の新興・再興ウイルス感染症**の創薬研究を推進



北海道大学
人獣共通感染症
リサーチセンター

新興・再興感染症に対する研究を進め、
グローバルな感染症対策に対して更なる貢献を目指す

感染症領域のパイプライン戦略



「Last-in-Class」, 「First-in-Class」の創薬を進め、アンメットメディカルニーズを満たす抗菌・抗ウイルス薬のパイプラインを強化

- コア疾患領域での取り組み① 感染症
- コア疾患領域での取り組み② 疼痛・神経領域
- 新たな成長領域の育成に向けた取り組み

慢性疼痛領域における外部環境変化



● オピオイド系鎮痛薬

- オピオイドの非がん性疼痛への拡大の動きが活発化
- 消化器症状等の副作用軽減に向けた薬剤の開発が活発化
- グローバル市場では乱用防止製剤の開発が推進

強い鎮痛効果を持つオピオイドの特長を活かすため、使いやすさの改善が求められる

● 非オピオイド系鎮痛薬

- 慢性疼痛（特に神経障害性疼痛）に対して、利用可能な薬剤の種類が限られている中、既存薬の新剤型や同じメカニズムの薬剤の臨床試験が進行中
- 近年、複数の新規メカニズムの薬剤が臨床試験でPOC*を獲得

慢性疼痛の発症メカニズムは多岐に渡ることから、十分な鎮痛効果を得るためには発症メカニズムに対応した薬剤が必要
⇒異なる作用メカニズムを持つ複数の薬剤が上市され、治療薬の選択肢の幅が広がることを求められる

慢性疼痛領域における研究戦略



オピオイド系鎮痛薬に対するニーズ



- S-297995の作用メカニズム解析による差別化研究
- 依存性軽減を目指した「次世代オピオイド系鎮痛薬」の創薬プログラム

非オピオイド系鎮痛薬に対するニーズ



- 各種の神経障害性疼痛を狙った創薬プログラム
- 変形性関節症や慢性腰痛症を狙った創薬プログラム

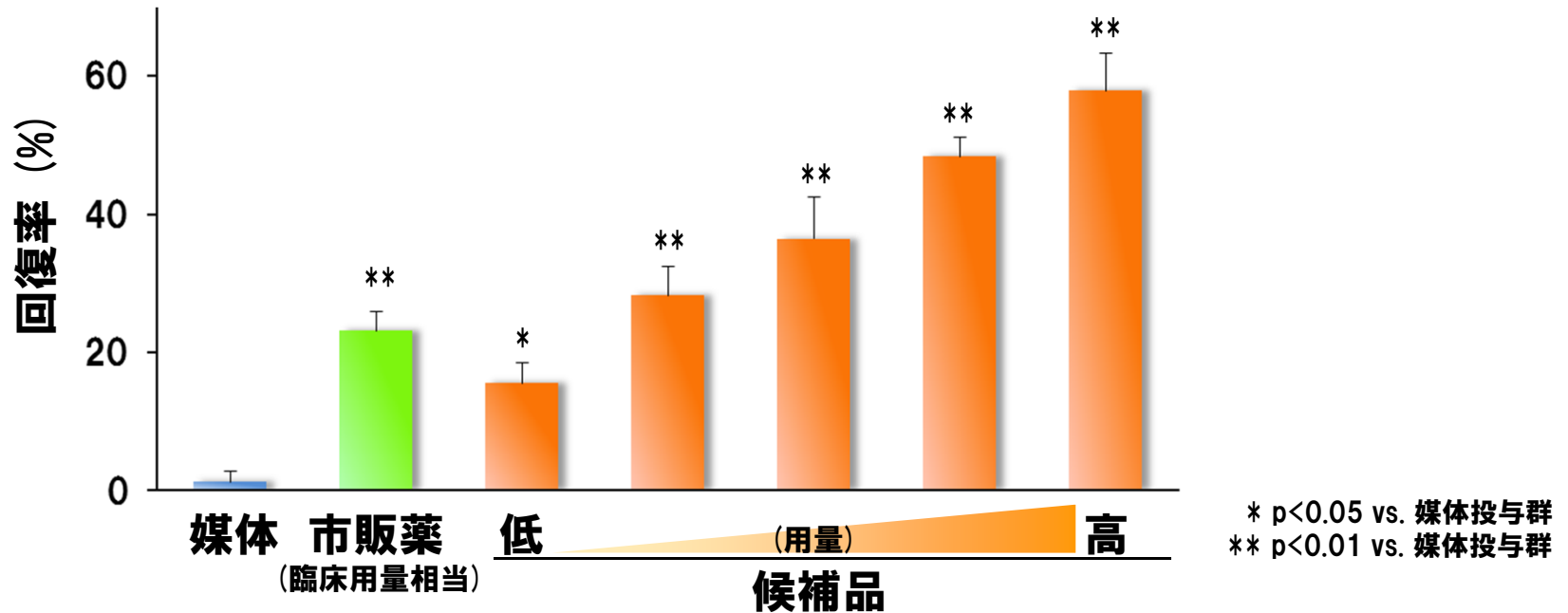
アンメットメディカルニーズに対し、オピオイド系と非オピオイド系両方の創薬アプローチで研究を進め、確実にパイプラインを繋ぐ

非オピオイド系鎮痛薬：疼痛の新たな候補品創製



S-010887に続く神経障害性疼痛の開発候補品を創製

糖尿病性神経障害性疼痛モデルに対する鎮痛作用



1つの作用メカニズムに対して複数の候補品を創製することで
確実に「First-in-Class」の薬剤を上市する

中枢神経領域における研究戦略



アルツハイマー病, ADHDを中心とした中枢神経系疾患の創薬研究を推進

アルツハイマー病の創薬研究

- 抗A β *創薬: Janssen社に導出した自社創製開発品の臨床試験が進行中で, 後続候補品を同社との共同研究で選抜中
- 新規メカニズムによる創薬: A β 以外の標的分子を狙った創薬研究を推進中

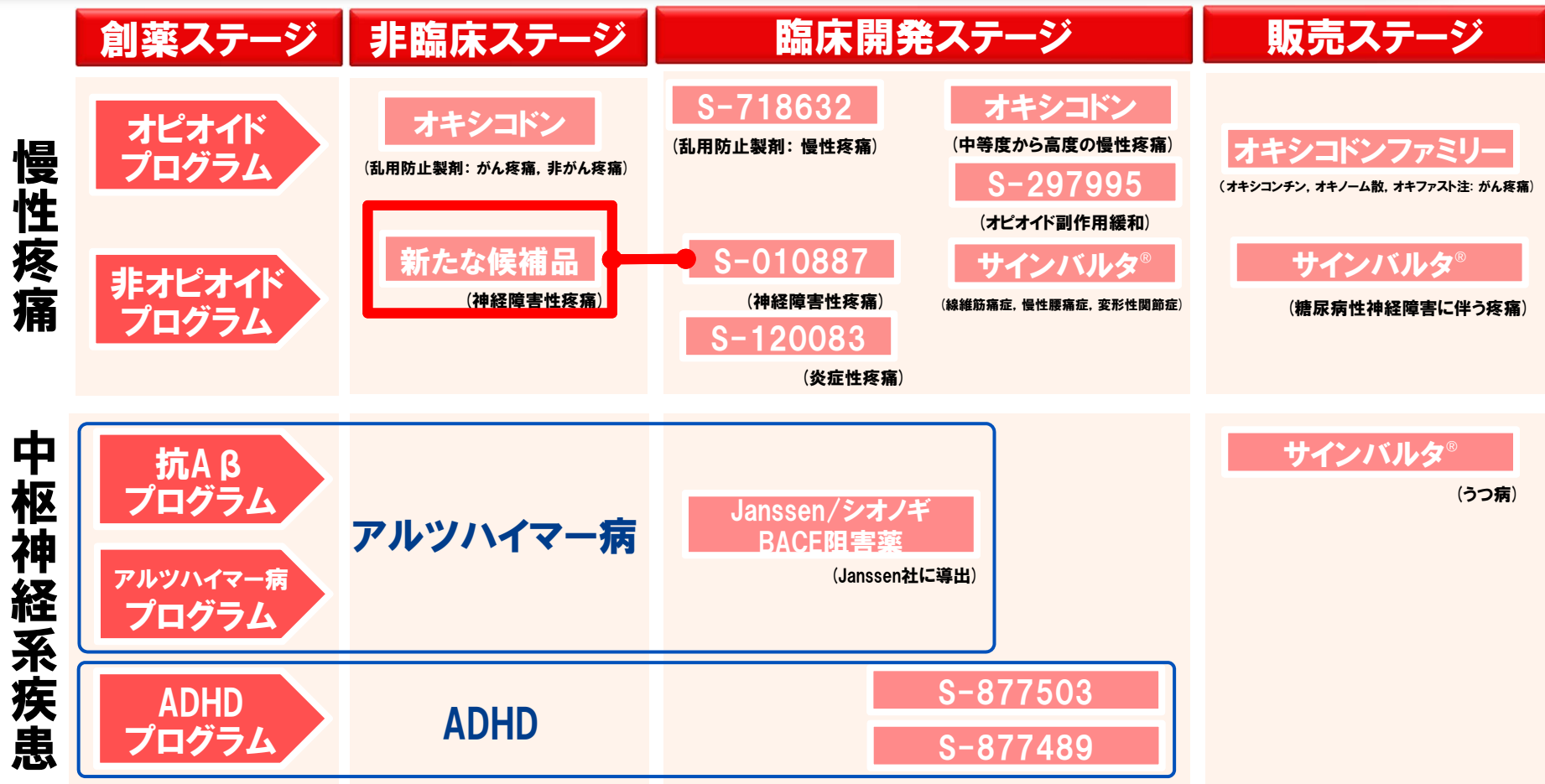
ADHDの創薬研究

- 開発品のパイプラインを繋ぐ「次世代ADHD治療薬」の創薬戦略を策定
- アンメットメディカルニーズを満たす新規メカニズムの創薬研究を推進中
- イメージング技術や, 霊長類を活用した臨床予測性の向上

中枢神経系疾患の基盤研究

- 自社で進める神経研究をもとに, 京都大学との共同研究プロジェクト「シナプス・神経機能再生に基づく創薬・医学研究プロジェクト」等のアカデミアとの共同研究から, 新規創薬ターゲットや評価技術を獲得
- アカデミアとの共同研究等で得た成果を, 中枢神経系疾患における独創的な「First-in-Class」の薬剤の創製とバイオマーカー獲得に繋げる

疼痛・神経領域のパイプライン戦略



疼痛, アルツハイマー病, ADHDを軸に「First-in-Class」, 「Last-in-Class」の創薬研究を推進し, 疼痛と中枢神経系疾患のパイプラインを強化

- コア疾患領域での取り組み① 感染症
- コア疾患領域での取り組み② 疼痛・神経領域
- **新たな成長領域の育成に向けた取り組み**

腫瘍・免疫：腫瘍免疫学の共同研究講座開設



大阪大学CoMIT*内に共同研究講座を開設し、腫瘍免疫研究を推進



- 「腫瘍免疫抑制解除」を狙った抗PD-1**抗体が注目されている
- がんペプチドワクチンに加え、腫瘍免疫を狙った治療薬の研究をアカデミアとの共同で推進し、より奏効率の高い次世代の腫瘍免疫抑制解除薬の創薬に繋げる

共同研究講座における研究テーマ

- 臨床マテリアルを用いた腫瘍免疫の解析
- 免疫抑制細胞のバイオロジー

制御性T細胞や免疫抑制性因子の制御法を探索することにより、新規の創薬ターゲット分子を見出す

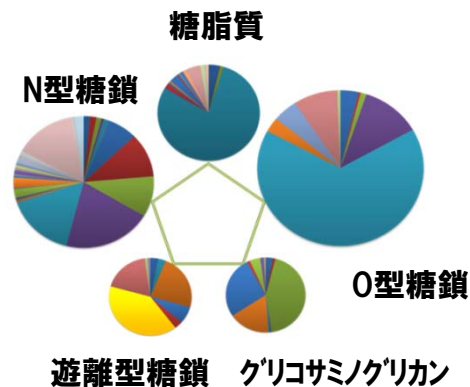
新規バイオマーカー分子獲得を目指した取り組み



SIC*において北海道大学との共同研究で得た解析技術を応用

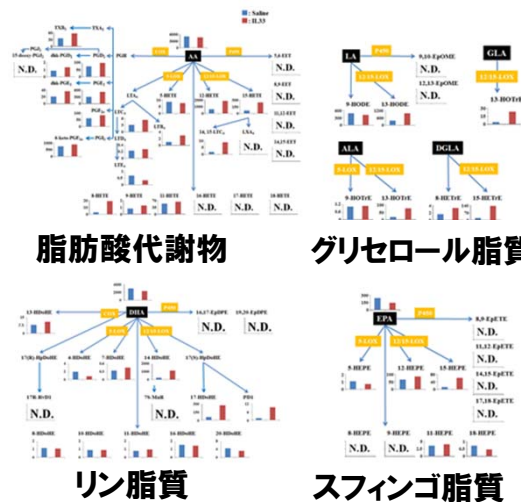
糖鎖の網羅的解析 (総合グライコミクス)

主要な複合糖質の絶対定量
に基づいた細胞の特徴づけ



脂質の網羅的解析 (総合リポドミクス)

脂質測定系の構築とメカニズム解析



臨床検体

北海道大学病院生体試料管理室 (バイオバンク) 等の活用



創薬研究推進のためのオリジナルなバイオマーカーの獲得へ

オープンイノベーションの推進



国内パイオニアとしてFINDS*で培ったアカデミアネットワークを活用してアカデミアが持つ独自性の高いアイデアを獲得し、ともに育む

Global Innovation Office (GIO) を設立 (2014.04)

Shionogi Limited (ロンドン) と協働で
欧州アカデミアからの創薬シーズを
積極的に獲得する体制を構築

SSP 2014**を実施し、日本を含む
11カ国から創薬シーズを公募

**アカデミア・ベンチャーとの協働による前期臨床開発品の導入と
研究, CMC***, 診断薬, 開発のシーズ・技術を獲得する
(来年度臨床入り・GLP試験開始を目指している候補品あり)**

産学連携による新たな疾患領域の育成



アカデミア発の研究成果を活用し、創薬研究を展開



組織線維化に関わる酵素である「オートタキシン」の作用を抑制するリード化合物をアカデミア（東京大創薬オープンイノベーションセンター，東京大理学部，東北大薬学部）より導入し，CKD*治療薬の創薬研究を実施中

産学連携により，新たな疾患領域での創薬研究を加速

（評価系導入を含め，NASH**においてもアカデミアの研究成果を創薬に活用）

- **継続的な開発品創製と創薬プログラムの充実**
 - 2014年度の3つの開発品創出という実績に続き、2015年度は感染症、疼痛・神経領域を軸に3つ以上の開発品を創出
 - 外部との研究コラボレーションを活用した独創的創薬プログラムの充実
- **研究生産性向上並びに臨床予測性向上のための施策**
 - 選択と集中による研究費の効率的運用を推進
 - iPS細胞、イメージング技術等の活用による臨床予測性の向上
 - 研究・開発・診断薬の連携によるBM/PGx*の積極的活用
- **製品・開発品の価値最大化研究の推進**
 - 製品LCM**推進，開発品の承認申請対応，差別化・メカニズム研究の推進



開発領域

グローバル医薬開発本部長
澤田 拓子

- **SGS2020：開発の目標と現状**
- **2014年度の成果**
- **2015年度の目標**
- **主要な開発品目**
 - **コア疾患領域**
 - **フロンティア疾患領域**

2020年までの開発目標



達成目標

開発期中の導出品目, 現販売品目を含め10品目以上の製品をグローバル市場に提供している

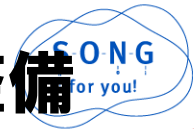


目標達成のためには、生産性の更なる向上が必須

1. 戦略意思決定機能の更なる向上と効率化
2. 3極を超えてグローバル開発を迅速、高品質且つ効率的に実行していくための更なる体制整備

- 第3次中期計画において、目標としたグローバル開発の実行ならびにグローバル申請については一定の成果を得た
 - しかし、シオノギのグローバル化は緒についたばかり
- ⇒ 医薬品業界全体の生産性の低さを考慮すると更なる改善強化が必要

戦略決定機能の更なる向上と効率化ならびに体制整備



● グローバル開発品に関する意思決定

- Global Portfolio Committeeによるプロジェクト運営と優先順位づけ
 - 感染症, 疼痛・神経領域主要プロジェクトと戦略品LCMに資源を集約

● 開発の効率化とスピードアップ

- 成功確率の向上に向けて: 開発早期から適切な患者集団を選定するためのバイオマーカー探索 (研究本部, 診断薬事業部との共同)
- 市場価値の向上と同時に臨床試験デザインの最適化に基づき規制当局と協議を行い, 総症例数を軽減 (S-297995 ほか)
- 医療データを活用した疫学研究や観察研究ならびにモデリング & シミュレーションの応用による試験数の軽減ならびに試験デザインの精緻化
- 産学連携の推進 (医師主導臨床研究の活用-がんペプチドワクチン ほか)
- 臨床試験のIT活用による合理化

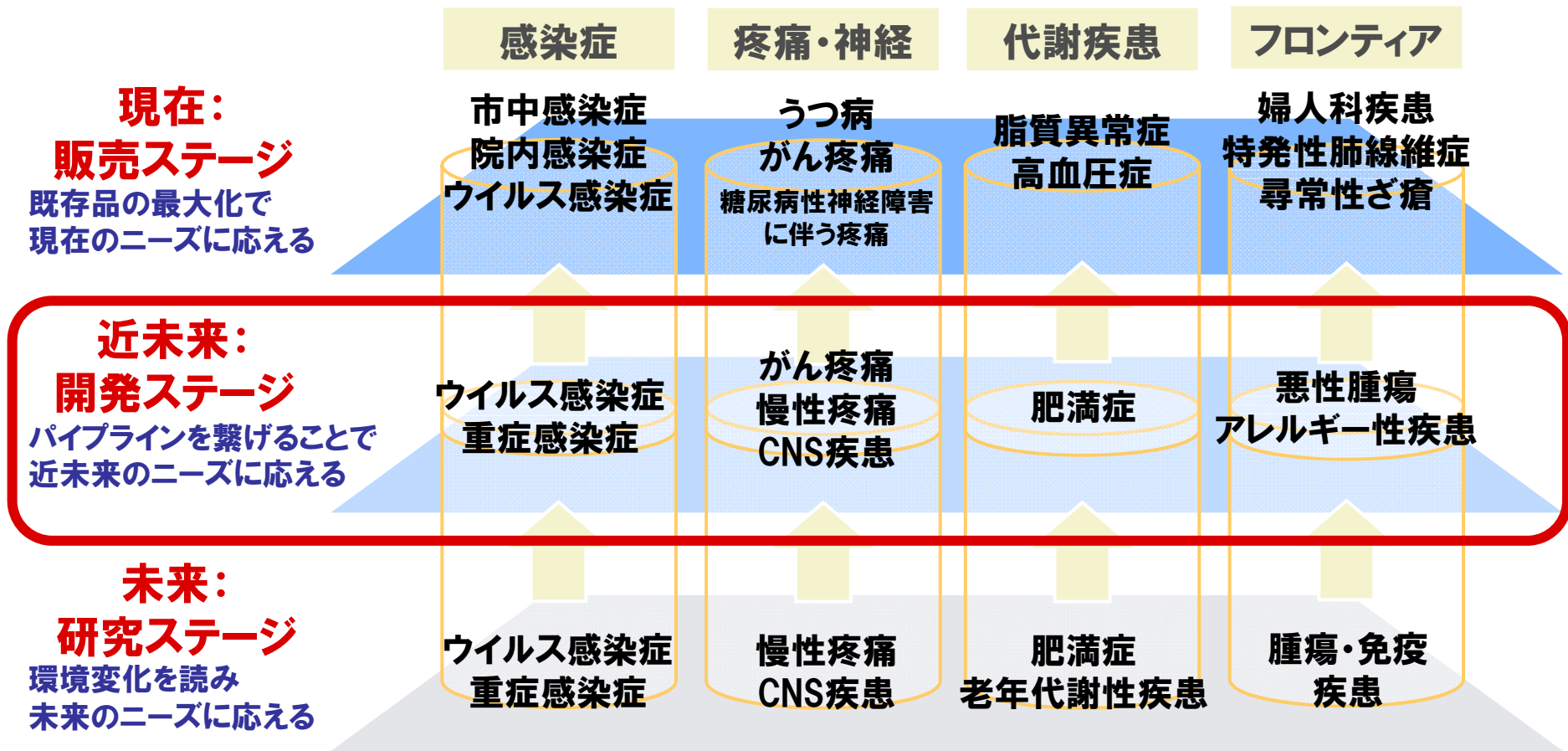
● 体制整備

- 3極協調体制の確立→OspemifeneのEU承認取得
- 各極の特徴を活用した臨床プログラムの加速 (S-888711 ほか)
- プロジェクトマネジメントシステムと予実管理の連動

SGS2020: 開発ステージにおける疾患領域



現在・近未来・未来におけるメディカルニーズへの選択と集中



開発の現状 (注カパイプライン)



**現在:
販売ステージ**

Tivicay[®]
Triumeq[®]

Osphena[®] / Senshio[®]

**近未来:
開発ステージ**

パイプラインを繋げることで
近未来のニーズに応える

サインバルタ[®]
(線維筋痛症, 慢性腰痛症)

S-888711
S-524101

ウイルス感染症
重症感染症

がん疼痛
慢性疼痛
CNS疾患

肥満症

悪性腫瘍
アレルギー性疾患

サインバルタ[®] (変形性関節症)
オキシコンチン[®] (非がん性疼痛)

S/GSK1265744LAP
S-649266

S-297995
S-877503
S-877489

S-556971

S-588410

βセクレターゼ阻害薬

S-033188

S-718632

S-237648

S-222611
S-525606

**未来:
研究ステージ**

開発本部における2014年度注力目標



- **国内戦略上優先される品目のスピードアップ**
 - サインバルタ® (線維筋痛症, 慢性腰痛症に伴う疼痛) : いずれも年度内申請
 - S-888711 (血小板減少症) : 年度内申請
 - S-524101 (ダニ抗原舌下免疫療法薬) : 年度初旬に申請
 - より市場の大きいスギ抗原の舌下錠 S-525606 の臨床開発着手
- **注力すべきグローバル開発品の推進**
 - S-297995 (OIC) : Phase IIIの加速とFDA諮問委員会協議内容への対応
 - S-888711 : 規制当局と協議後にグローバル試験を開始
 - S-649266 (重症細菌感染症) : 規制当局と協議後にグローバルPhase II開始
 - S-222611 (悪性腫瘍) : Phase Iでのエビデンスを基に欧州Phase I / IIを推進
 - Senshio® (ospemifene, 閉経後膣萎縮症) : 規制当局への対応と承認取得 (欧州)
- **開発品の見極めと柔軟なアライアンス活動**

国内, グローバル開発ともに2014年度の計画を順調に達成

●サインバルタ[®]のライフサイクルマネジメント

- 線維筋痛症に伴う疼痛：承認申請（2014年6月）
- 慢性腰痛症に伴う疼痛：承認申請（2014年12月）
- 変形性関節症に伴う疼痛：Phase III試験実施中
- 糖尿病性神経障害に伴う疼痛：製造販売後臨床試験準備中

●オキシコドンのパイプライン補強

- オキシコンチン[®]：非がん性疼痛への適応拡大Phase III試験を実施中
- オキシコンチン[®] 乱用防止製剤：非がん性疼痛への適応拡大に伴い、破砕に抵抗性を持つオキシコドン乱用防止製剤の臨床試験準備中

2014年度の成果：承認・申請



承認		
Dolutegravir / abacavir / lamivudine* 【Triumeq®】	HIV感染症	米国：2014年8月 欧州：2014年9月 日本：2015年3月
Ospemifene 【Senshio®】	閉経後膣萎縮症	欧州：2015年1月
申請		
Dolutegravir / abacavir / lamivudine*	HIV感染症	日本：2014年12月
S-524101	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎	日本：2014年4月 (2015年1月 部会通過)
サインバルタ®	線維筋痛症	日本：2014年6月
サインバルタ®	慢性腰痛症	日本：2014年12月
S-888711 (Lusutrombopag)	血小板減少症	日本：2014年12月

2014年度の成果：Phase II ~ III



開発状況の進展

S-297995 (Naldemedine)	オピオイド投与による副作用の緩和	グローバル：Phase III COMPOSE-1試験 開鍵
S-877503	ADHD	日本：Phase II/III 完了
S-877489	ADHD	日本：Phase III 開始
S-888711 (Lusutrombopag)	血小板減少症	グローバル：Phase III 開始
S-588410	食道がん	日本：Phase III 開始
S-556971	脂質異常症	日本：Phase II 完了
S-649266	重症細菌感染症	グローバル：Phase II 開始

2014年度の成果：Phase I



開発状況の進展		
S-237648	肥満症	日本：Phase I 完了
S-525606	スギ抗原による アレルギー性鼻炎	日本：Phase I 完了
S-033188	インフルエンザ 感染症	日本：Phase I 開始
S-718632 (乱用防止製剤)	慢性疼痛	米国：Phase I 開始

未承認薬・適応外薬および学会からの開発要請品目



未承認薬・適応外薬の開発：進展状況

塩酸バンコマイシン	MRSAまたはMRCNS感染が疑われる発熱性好中球減少症	承認 (2014年5月)
サインバルタ®	線維筋痛症	申請中 (2014年6月)
オキシコンチン®	中等度から高度の慢性疼痛 (非がん疼痛)	Phase III

学会等からの要請による開発：進展状況

イムノマックス®-γ	菌状息肉症/セザリ-症候群への適応拡大	承認 (2014年5月)
------------	---------------------	--------------

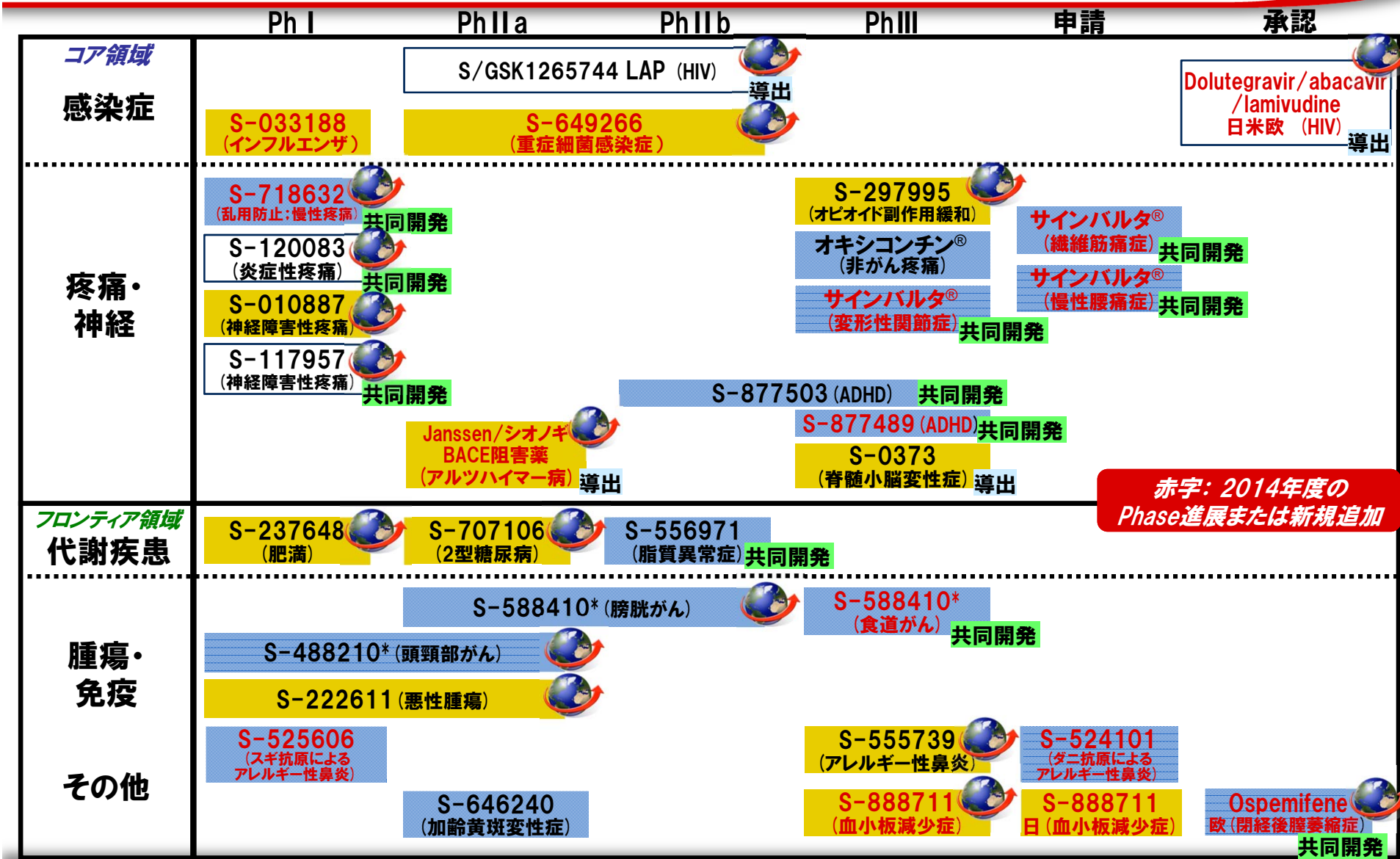
《2010年以降の累計実績》

未承認薬・適応外薬の開発：14件 (承認済12件)

学会等からの要請による開発：

- 公知申請：3件
- 治験実施：2件 (いずれも承認済)

開発パイプラインの充実化 (2015年3月現在)



赤字: 2014年度のPhase進展または新規追加

LAP: 持続性注射剤, ADHD: 注意欠陥・多動性障害
BACE: β-セクレターゼ * がんペプチドワクチン

グローバル開発品

起源: **自社創製品**

共同研究品

導入品

2015年度の目標：承認・申請



承認		
S-524101	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎	日本
サインバルタ®	線維筋痛症に伴う疼痛	日本
サインバルタ®	慢性腰痛症に伴う疼痛	日本
S-888711 (Lusutrombopag)	血小板減少症	日本
申請		
S-877503	ADHD	日本
S-297995 (Naldemedine)	オピオイド投与による副作用の緩和	米国・日本

2015年度の目標：感染症，疼痛・神経領域を中心に

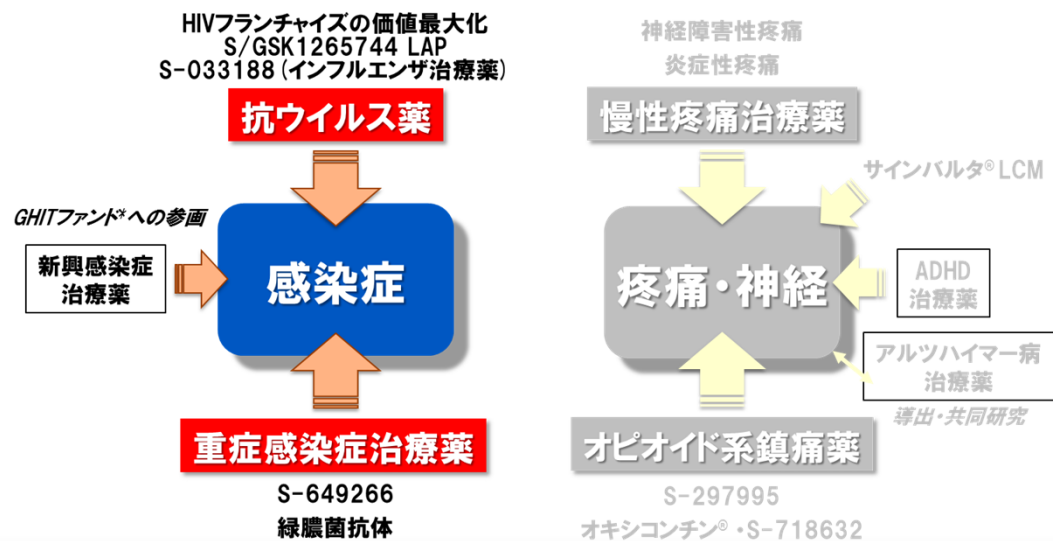


開発の進展		
サインバルタ [®]	変形性関節症	日本：Phase III 完了
S-649266	重症細菌感染症	グローバル：Phase III 開始
オキシコンチン [®] (乱用防止製剤)	がん性・非がん性 疼痛	日本：Phase I 開始
S-718632 (乱用防止製剤)	慢性疼痛	米国：最終製剤処方確定
S-033188	インフルエンザ 感染症	日本：Phase I 終了，Go/No Go判断

主要な開発品目

～ コア疾患領域 ～

感染症領域



- **ViiV社によるフランチャイズ拡大に向けたアクション**
 - **Triumeq[®]： TivicayとEpzicom[®] (abacavir/lamivudine) の配合剤**
 - 承認取得 (米国:2014年8月, 欧州:2014年9月, 日本:2015年3月)
 - **TivicayとEdurant[®] (rilpivirine) の配合剤に関するJanssen社との共同開発**
 - 2015年中にPhase III試験を開始予定
 - **持続型注射製剤 S/GSK1265744 LAP**
 - Phase II試験 (LATTE II試験) が順調に進行中

● ViiV社による開発状況

- Dolutegravir (DTG) と Rilpivirine (RPV) 経口配合剤の開発
 - DTG+RPV配合剤の種々の試験製剤の生物学的利用能試験を行い、最適な配合剤を得る試験を健常人Phase I 試験として実施中
- Dolutegravir 未治療患者Phase III / IV試験：
予定試験期間終了時の耐性発現の有無
 - SPRING-2 : 96週, DTG耐性発現 無 (*Lancet Infect Dis* 2013;13: 927-35)
 - SINGLE : 144週, DTG耐性発現 無 (ICAAC, Sep, 2014)
 - FLAMINGO : 96週, DTG耐性発現 無 (HIV Drug Therapy Glasgow Nov. 2014)
- Cabotegravir (S/GSK1265744) 注射剤の開発
 - 治療薬として、未治療患者を対象に744+ABC/3TC経口剤での導入療法後、744LA+RPV (TMC278) LAの1か月に一回または2か月に一回筋注投与による維持療法Phase II b試験を実施中
 - 予防薬として、HIV未感染の男性を対象に744LAの3か月に一回筋注投与による安全性、忍容性、受容性Phase II a試験を実施中

● 適応疾患

- 重症グラム陰性菌感染症

● 作用機序

- 細胞壁合成阻害によるグラム陰性菌の増殖抑制

● 製品特性

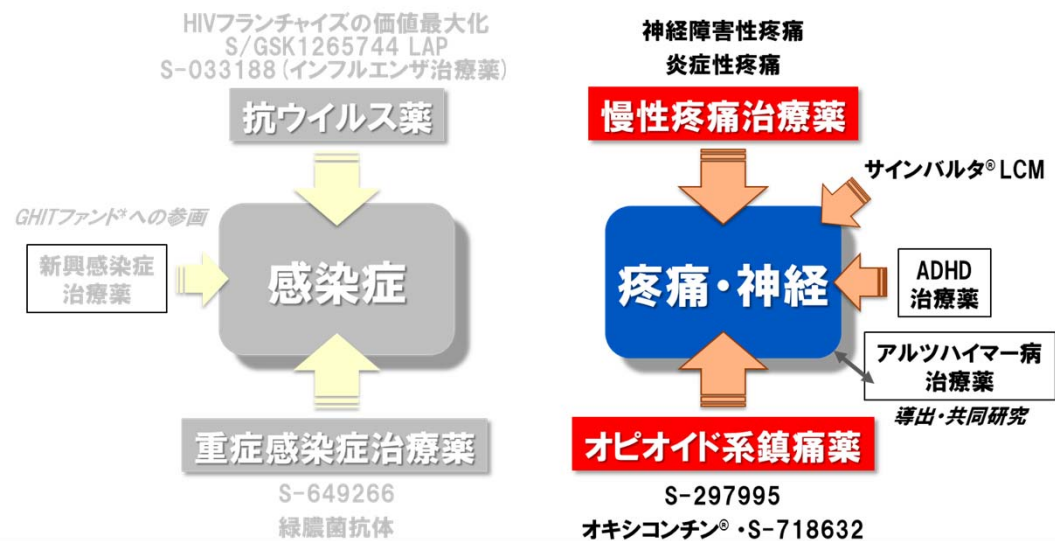
- 多剤耐性菌を含むグラム陰性菌全般に対して、強い抗菌活性を示す注射用セフェム系抗菌薬
- 多くのカルバペネムあるいはセフェム系抗菌薬に耐性を示すNDM-1^{*1}等のメタロβラクタマーゼ (MBL) 産生菌および多剤耐性緑膿菌 (MDRP^{*2}), *A. baumannii* ^{*3}, 腸内細菌属 (*K. pneumoniae* ^{*4}等) に対しても強い活性を示す

● 開発ステージ

- Phase II cUTI^{*5} 試験 (Global) 実施中
- Phase III 試験 (Global) 2015年度着手予定

- **適応疾患**
 - インフルエンザ感染症
- **作用機序**
 - 新規メカニズム
- **製品特性**
 - インフルエンザウイルスA, Bに対し強い活性を示す
 - 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対しても強い活性を示し、ノイラミニダーゼ阻害剤との間に交差耐性がない
 - 動物感染モデルにおいて速やかにウイルスを排除
- **開発ステージ**
 - Phase I 単回/反復試験を2014年度開始
 - 2015年度 Go/No Go判断
 - 最速で国内2017年度内申請予定

疼痛・神経領域



化合物プロファイル

● 適応疾患

- オピオイド系鎮痛薬による便秘症状の緩和

● 作用機序

- 末梢作用型オピオイド受容体アンタゴニスト (経口)

● 開発ステージ

- 非がん患者を対象としたグローバルPhase III試験, およびがん患者・非がん患者を対象とした国内Phase III試験実施中

オピオイド鎮痛薬の世界市場* 148億ドル

主たる市場
米国、英国、ドイツ、カナダ、フランス
全市場の80%弱
(長期投与患者数: 70百万人)

x

オピオイド鎮痛薬による便秘症状を発症
40~50%
(28~35百万人)

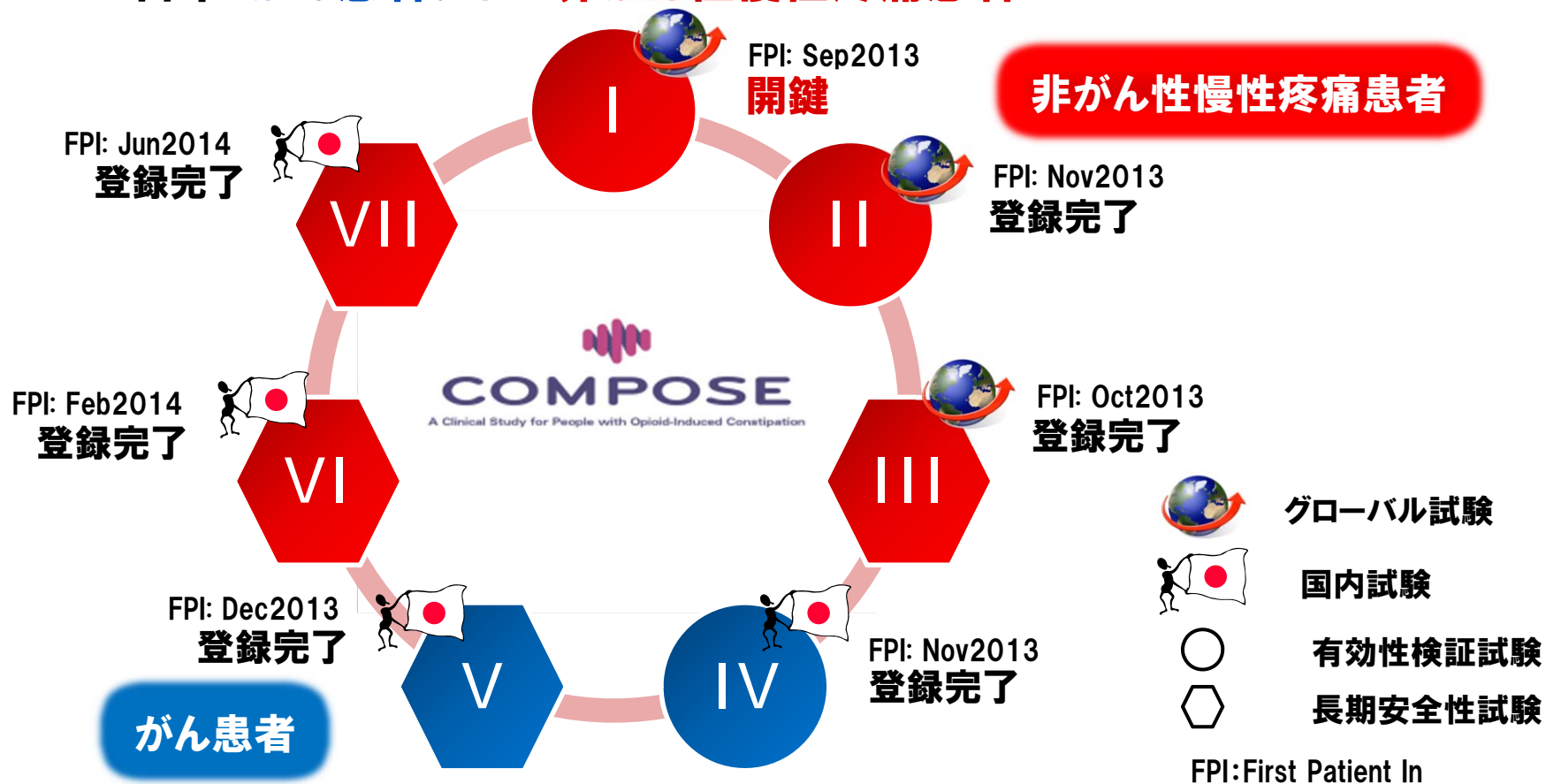
緩下剤では十分な効果が得られない患者も多い (>50%)

Phase III試験 計画概要 (COMPOSE Program)



- **対象患者**

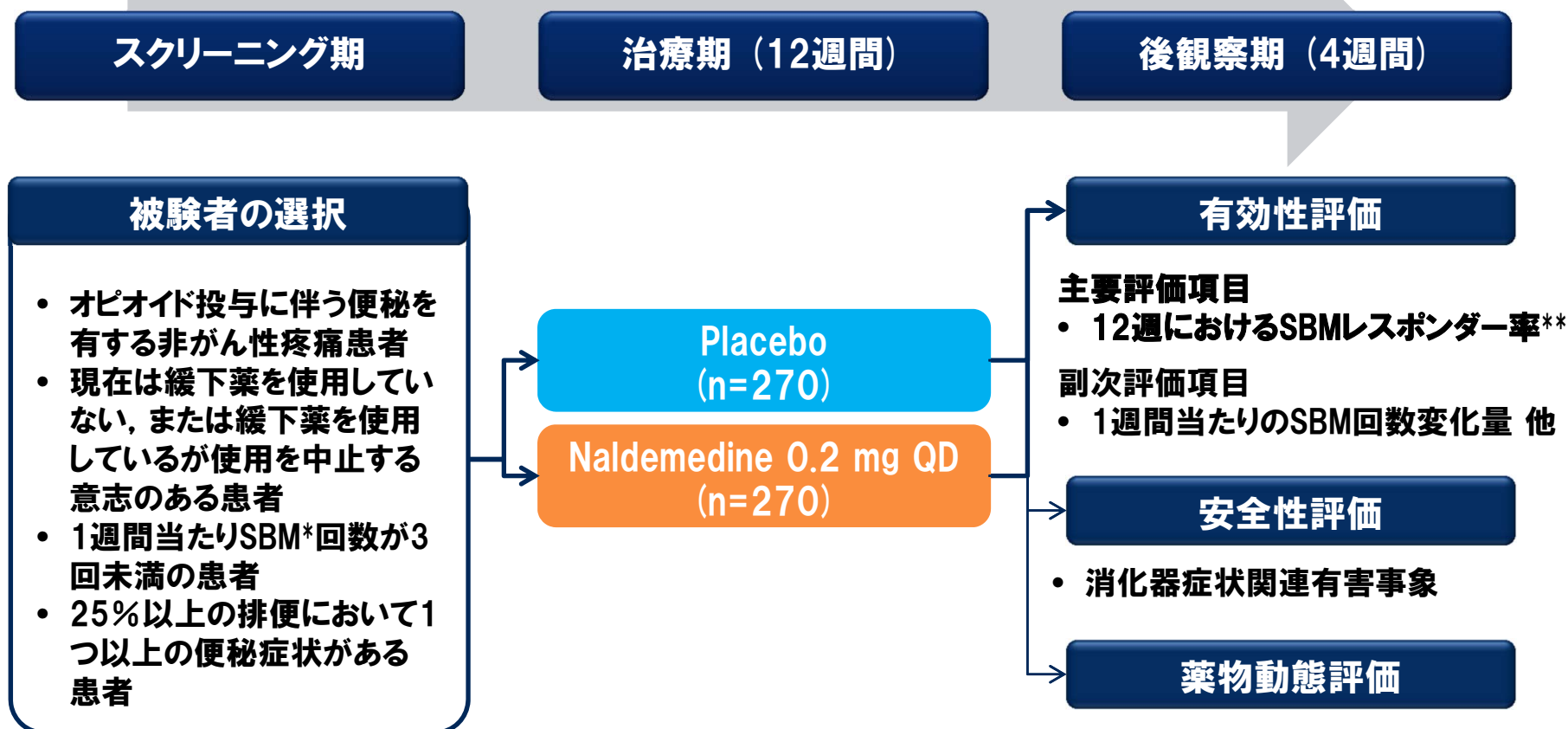
- **米国: 非がん性慢性疼痛患者**
- **日本: がん患者および非がん性慢性疼痛患者**



COMPOSE-1 試験デザイン



多施設共同, プラセボ対照, 無作為化, 並行群間二重盲検比較法



スクリーニング期および治療期終了まで, 定時投与緩下薬の併用は禁止する
なお, 72時間排便がない場合にのみ, レスキュー緩下薬の投与を許容する



●有効性

- 主要評価項目：Naldemedine群の有効率（12週におけるSBMLレスポンス率）は有意にプラセボ群を上回った
- 全ての副次的評価項目について、Naldemedine群は有意にプラセボ群を上回った

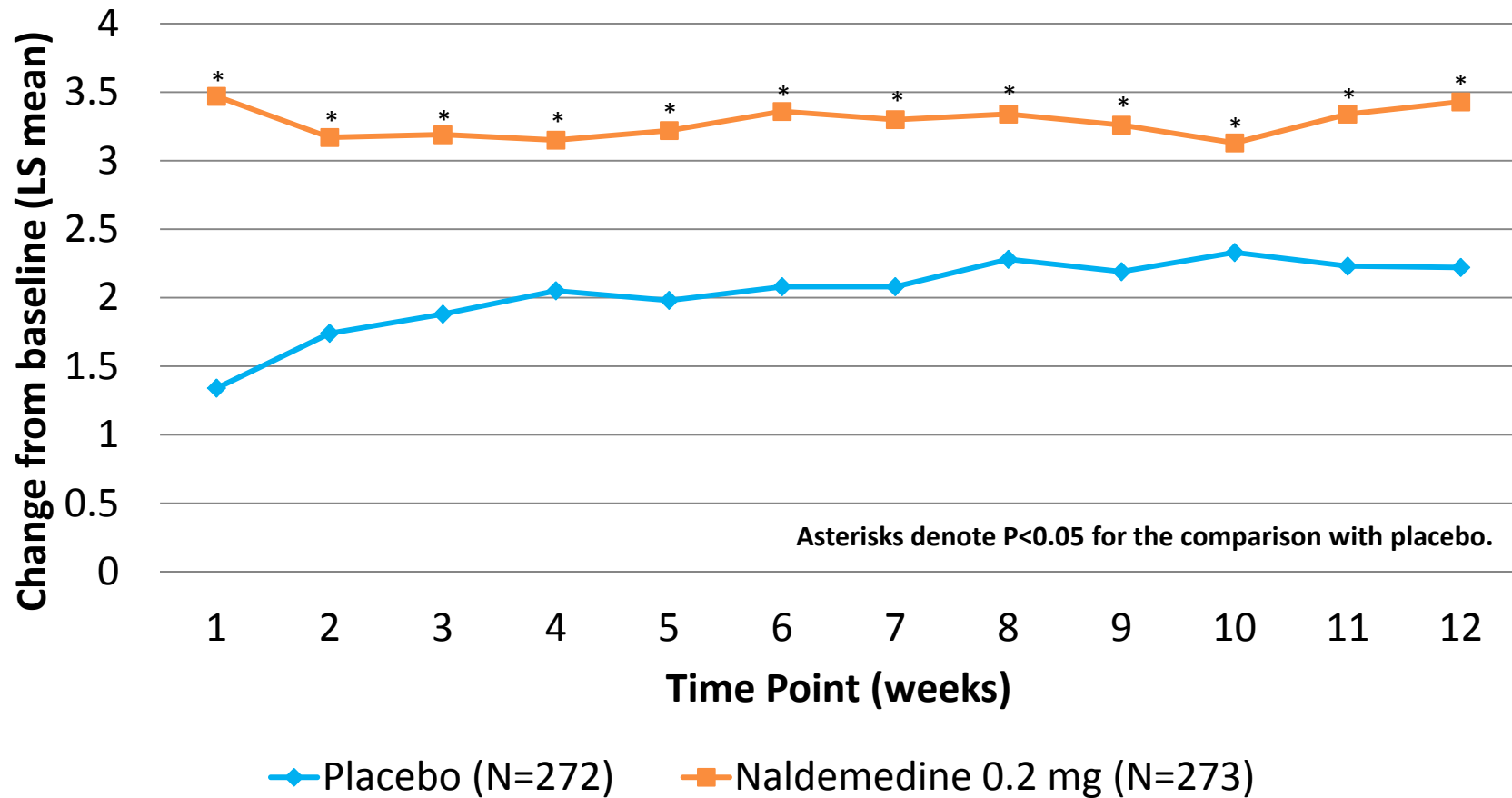
●安全性

- 5%以上発現した有害事象は腹痛と下痢のみであった
- 退薬症状スコアならびに疼痛強度の推移は両群で同じ傾向であった

治験期間中のベースラインからのSBM回数変化量



Change in the frequency of SBMs per week from Baseline to Each Week of the Treatment Period (ITT)



サインバルタ® (デュロキセチン, LY248686)

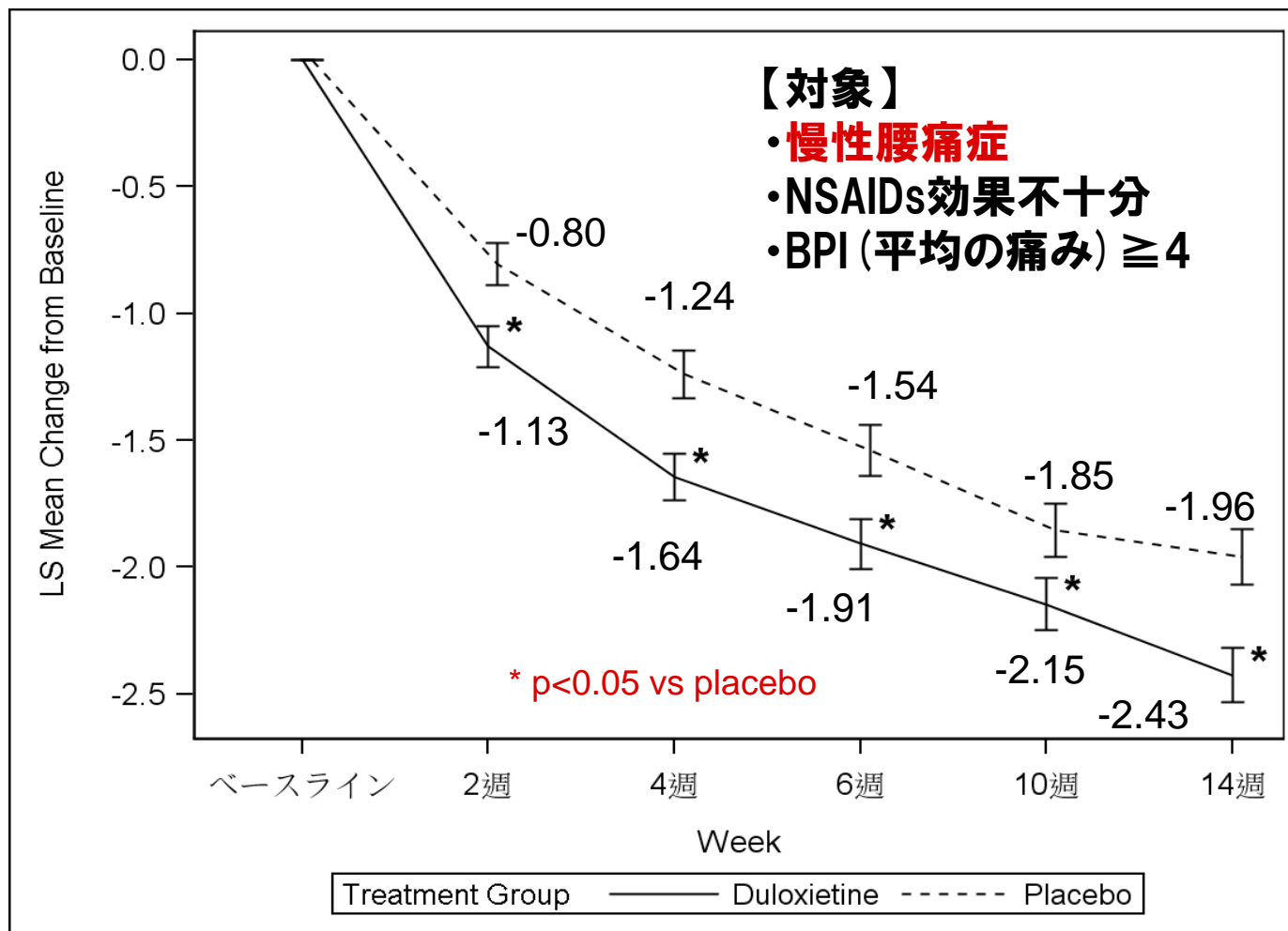
● 製品特性

- セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
- 米国Eli Lilly社より導入

● 適応疾患

- 全世界における承認状況 (2014年4月時点)
 - 大うつ病性障害 105ヵ国, 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 100ヵ国,
 - 全般性不安障害 88ヵ国, 線維筋痛症に伴う疼痛 35ヵ国,
 - 腹圧性尿失禁 48ヵ国,
 - 慢性疼痛或いはそれに類する効能 (Chronic Musculoskeletal Pain) 31ヵ国
- 国内における承認状況
 - うつ病・うつ状態: 2010年4月 発売
 - 糖尿病性神経障害に伴う疼痛: 2012年2月 適応追加

サインバルタ® (CLBP) 第III相試験：主要評価項目

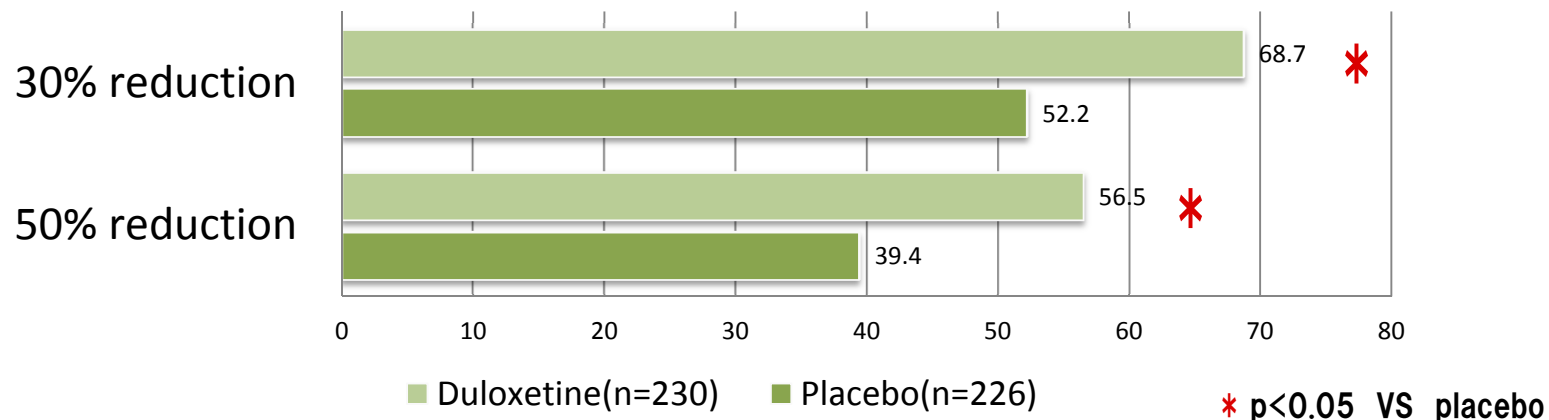


BPI : Brief Pain Inventory, FAS: Full Analysis Set

サインバルタ® (CLBP) 第III相試験：副次的評価項目



- 有効率 (BPI 平均疼痛強度)



- RDQ-24 (Roland-Morris Disability Questionnaire) : 腰痛特異的QOL尺度
腰痛に関連する24のQOL項目に関する患者評価

	Baseline mean±SD	(n)	Change mean±SE	Difference [95% CI]	P value
Placebo	7.77±4.77	(226)	-3.23±0.22		
Duloxetine	7.59±4.38	(230)	-3.86±0.22	-0.64 [-1.25, -0.02]	0.0439

● 開発の現状

- 線維筋痛症に伴う疼痛（適応拡大，未承認薬の開発要請）：申請中
- 慢性腰痛症に伴う疼痛（適応拡大）：申請中
- 変形性関節症に伴う疼痛（適応拡大）：第Ⅲ相試験実施中
- 糖尿病性神経障害に伴う疼痛（製販後臨床試験）
プレガバリンに対する非劣性試験：準備中

グローバル市場と同様の疼痛に関する適応症を取得することにより、国内事業を支える中期成長ドライバーとして製品価値の最大化に貢献

オキシコンチン[®]錠 (S-8117)

● 製品特性

- オキシコドン塩酸塩を有効成分とした経口徐放性製剤
- 強オピオイドに分類される鎮痛薬
- Purdue/MundipharmaグループのPurdue社により米国で開発され、1995年に承認以降59ヵ国で発売されている
- Mundipharma社より導入

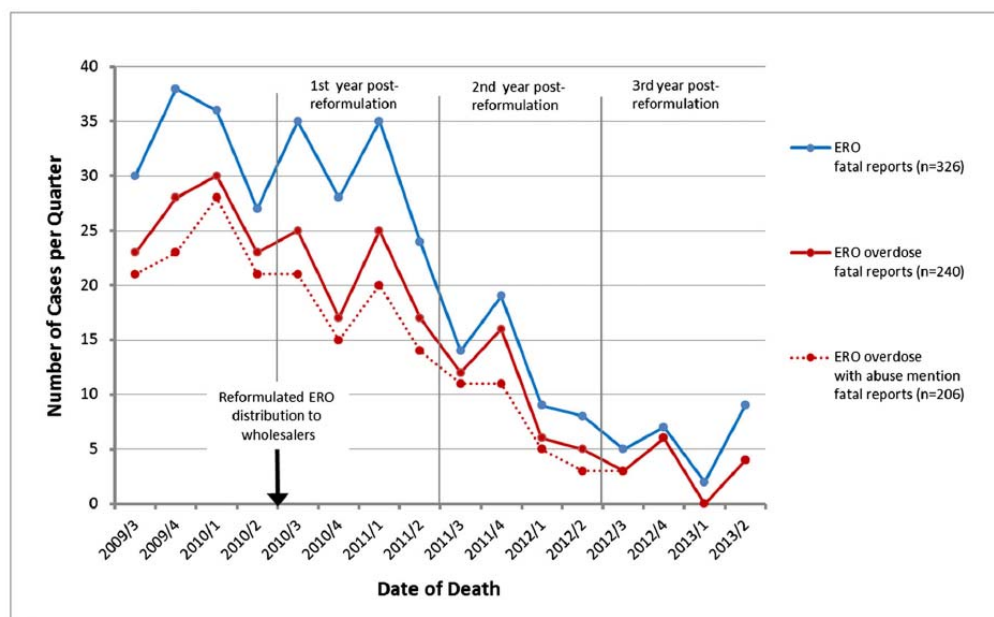
● 国内の状況

- オキシコンチン[®]錠 5mg, 10mg, 20mg, 40mg
- 適応症：中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛
- 2003年発売

オキシコドン乱用防止製剤による乱用防止効果



- 米国では、2010年4月にオキシコドン乱用防止製剤発売
2013年4月に、従来のオキシコドン製剤は発売中止
- 同4月に、FDAは乱用防止措置がなされないオキシコドンについては、ジェネリック医薬品のANDA（簡略申請）の受理、承認をしないことを決定
- 米国では、乱用防止製剤に変更した結果、乱用による過量投与に関連する死者数が減少 pharmacoepidemiology and drug safety 2014; 23: 1238-1246



米国では従来品から
乱用防止製剤への切り
替えにより、乱用が減少

国内でも非がん性疼痛
への拡大要請を受けて、
乱用防止製剤への切り
替えを計画

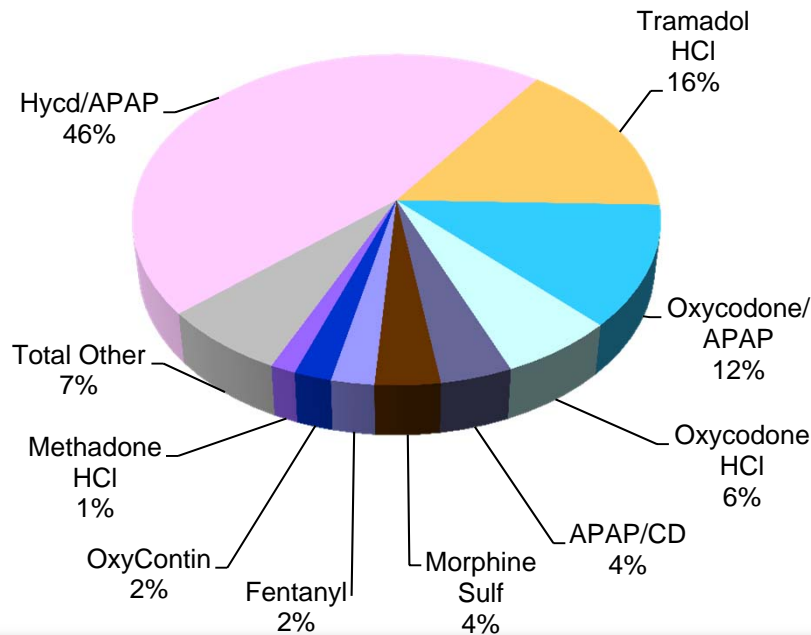
Figure 1. Number of extended-release oxycodone (ERO) fatality reports per quarter. Categories entitled overdose and overdose with mention of abuse-related behavior are defined in methods. Distribution of reformulated ERO to wholesalers was initiated 9 August 2010 (indicated by the arrow).

オピオイド系鎮痛薬：ハイドロコドンの市場動向



- オピオイド市場におけるオキシコンチンの販売割合は29%であるが、ハイドロコドン/APAPの処方量は46%となっている
- 30日以上処方されている通常製剤のハイドロコドンが25%を占めており、後は徐放性製剤への切り替えが進む
- ハイドロコドン合剤がClass IIIからClass IIへ変更された(2014/6/10)ため、市場動向が変化すると予測

Share of TRxs by Product
MAT Mar/14



乱用防止製剤の開発状況

- **ハイドロコドン**
 - Zohydro® ER (Zogenix): 2013年10月承認
2015年1月に乱用防止製剤の承認取得
 - Hysingla™ ER (Purdue): 2014年11月に
乱用防止製剤として承認取得
 - CEP-33237 (Teva): 2014年10月NDA
- **ハイドロコドン+アセトアミノフェン**
 - MNK-155 (Mallinckrodt): 2014年5月NDA

オピオイド系鎮痛薬：開発の現状と方向性



- **オキシコンチン[®]錠 (S-8117) の開発**
 - 厚生労働省から未承認薬の開発要請 (2010年12月)
中等度から高度の非がん性疼痛における鎮痛：第3相臨床試験実施中
- **オキシコドン乱用防止製剤の開発 (日本)**
 - 破砕に抵抗性を持つことによるオキシコドンの乱用防止製剤
 - Mundipharma社より導入 (2013年11月)
 - PMDAと申請データパッケージを合意済
- **国内のオキシコドンだけでなく、Egalet社よりハイドロコドン乱用防止製剤のグローバルの権利を獲得**

患者さんのQOLに貢献する疼痛領域



医療用麻薬の適正使用と、患者さんの“Pain relief”実現に向けた全方位型の研究開発を推進



注意欠陥・多動性障害 (ADHD) とは

● 症状

- 年齢や発達に不釣りあいな不注意さや多動性, 衝動性を特徴とする発達障害もしくは行動障害で, 日常活動や学習に支障をきたす状態 (診断基準: DSM-5)

● 有病率 (日本)

- 学童期の子供: 2.5% (文部科学省調査結果), 成人: 1 - 7%

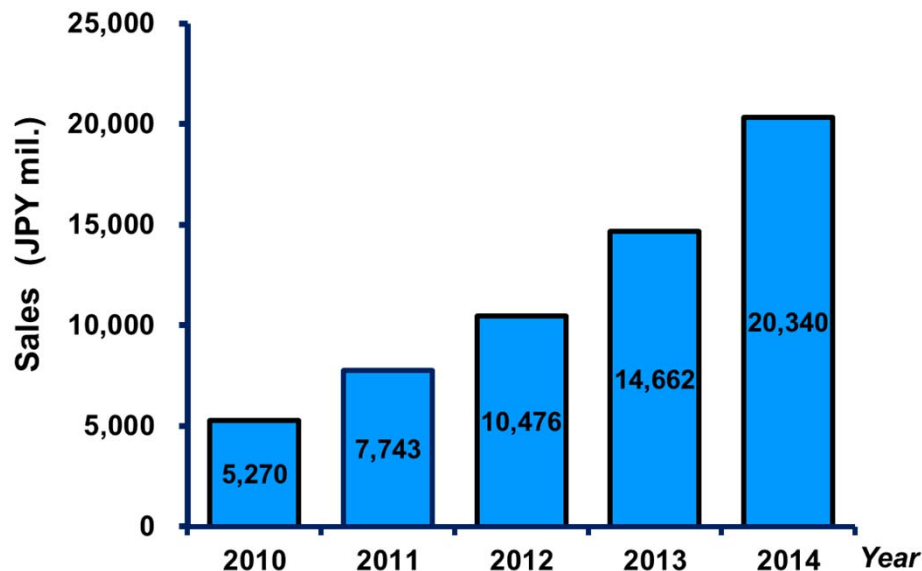
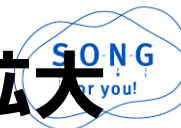
● 治療薬 (日本)

- コンサータ® (中枢神経刺激薬, 小児・青年および成人ADHD適応)
- ストラテラ® (非中枢神経刺激薬, 小児・青年および成人ADHD適応)

● 現行療法に対するアンメットニーズ

- 低応答患者層における有効性の改善
- 不眠・食欲不振などの副作用軽減

ADHD治療薬の国内状況および新たな選択肢の拡大



©2015IMSHealth
Calculated based on JPM Dec. 2014

日本のADHD治療薬市場

- 疾患認知が進むにつれて、ADHD治療薬市場の拡大が急速に進んでいる（2010-2014年の年平均成長率31.01%）
- 近年では、成人ADHD市場の拡大が著しい

新たな治療選択肢を提供することの意義

- 中枢神経刺激薬と非中枢神経刺激薬の両タイプの薬剤を1社で扱うことにより、薬物治療が必要なADHD患者さんすべてに対し、病態（症状、副作用など）やニーズに応じた薬剤を適切な情報と共に提供することが可能となる

S-877489【Vyvanse[®]】: 化合物プロファイル



● 開発コンセプト

- 中枢神経刺激薬に分類される薬剤で、ADHD治療の適応で承認されている

● 作用メカニズム

- Dopamine / Norepinephrine 遊離促進・取り込み阻害

● 開発ステージ

- 日本: Phase II / III試験および長期試験実施中
- 米国, カナダ, ブラジルおよびEU: 上市済 (米:2007年) …Shire社

● 今後の予定 (日本)

- 2016年 Phase II / III試験終了

S-877489【Vyvanse[®]】: 国内Phase II試験



● 対象患者

- 6～17歳のADHD患者

● 試験デザイン

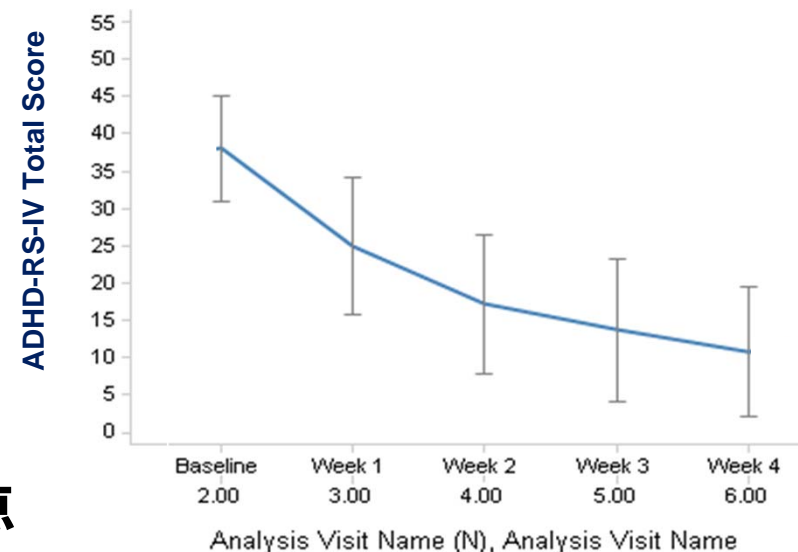
- オープンラベルにより, 安全性・忍容性を踏まえて増量し, S-877489の安全性を検討

● 安全性

- 有害事象の多くは軽度であり, 重篤なものは見られず, 海外試験と同様の安全性プロファイルであった

● 有効性

- 有効性指標であるADHD RS-IV合計評点は, ベースラインから最終評価時点 (week 4) までに -26.4 ± 8.2 減少し, 変化量は海外試験と同程度であった



S-877503【Intuniv[®]】: 化合物プロファイル



● 開発コンセプト

- 依存 / 乱用の懸念がない非中枢神経刺激薬に分類され, ADHD治療の適応で承認されている
- 米国で単独療法および中枢神経刺激薬との併用療法が承認されている
- S-877489と併せてADHD症状をトータルでケアすることが可能

● 作用メカニズム

- 選択的 $\alpha 2A$ レセプターアゴニスト

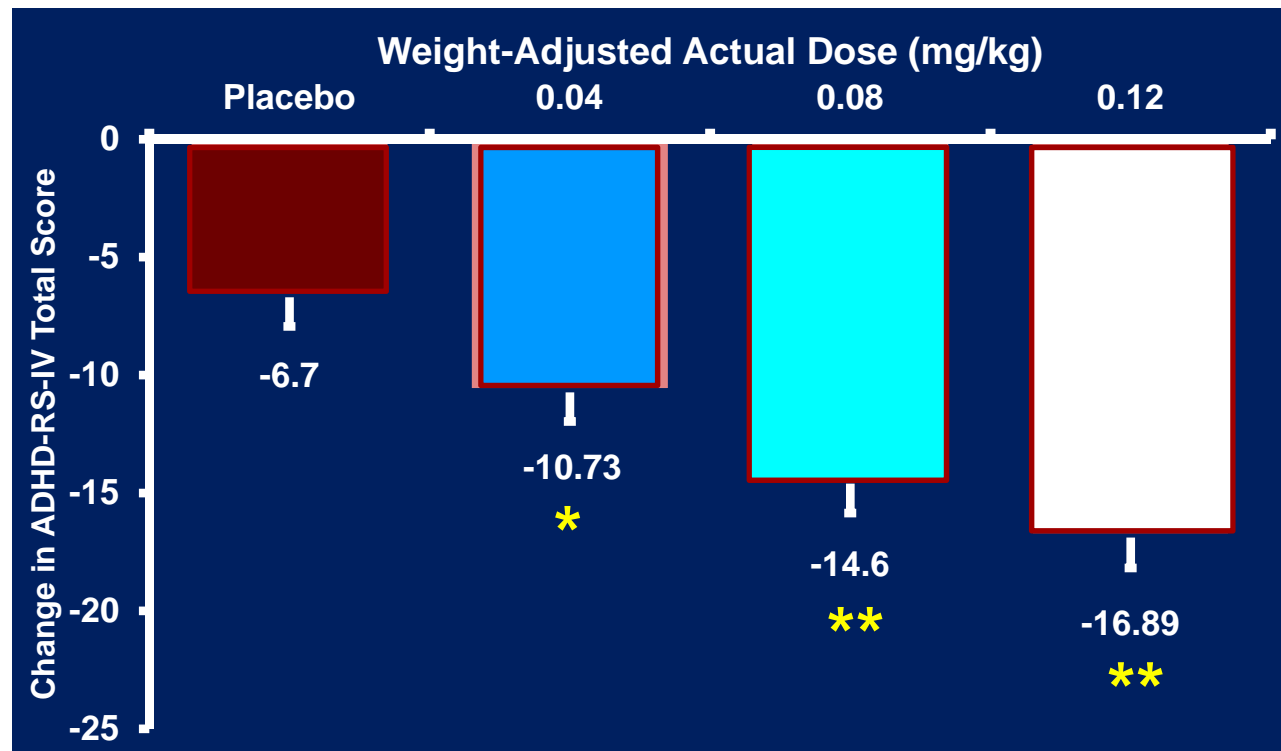
● 開発ステージ

- 日本: Phase II / III試験完了, 申請準備中
- 米国: 上市済 (2009年)・・・Shire社
- 欧州: 製造承認審査中・・・Shire社

S-877503【Intuniv[®]】: 国内Phase II / III試験速報



- すべての体重補正投与量群においてプラセボ群に対して有意なADHD症状スコアの改善を示した (m-ITT Population)
- 有害事象の多くは軽度であり、重篤なものは見られず、海外試験と同様の安全性プロファイルであった



*P<.05; **P<.01. 主要エンドポイントは治療期最終時点 (Week7) のADHD RS-IV合計スコア変化量。(解析:MMRM analysis)

● AD/PD™ 2015において、Janssen社よりPhase I データが公表

Symposium 26: AMYLOID-REDUCING THERAPIES IN ALZHEIMER'S DISEASE (March 20, 2015)

PROFILING THE DYNAMICS OF CSF AND PLASMA ABETA REDUCTION WITH JNJ-54861911, AN ORAL BACE INHIBITOR

試験デザイン:

- 55～85歳の健常人を 実薬群/プラセボ群に無作為割付
- 単回投与ならびに14日間の継続投与後、安全性、忍容性に加えて、血漿中および脳脊髄液 (CSF) 中のPK/PD (A β , sAPP α , sAPP β の減少) を評価

結果の要約:

- 1日1回の経口投与で95%のA β 減少を達成する脳透過性の強力なBACE阻害薬
 - 血漿中/脳脊髄液中薬物濃度との比較により、A β の減少効果はより持続的
- ## ● 良好なPhase I データを受けて、Phase II aに移行

社会のニーズに対応する中枢神経領域



中長期成長を牽引する領域として、アライアンスを活用した製品
ラインナップの充実を推進

抗うつ薬

サインバルタ®

(日本, Eli Lilly社より導入)

販売スキーム:
シオノギ, Shire社の
共同プロモーション

ADHD治療薬

S-877489 S-877503

(日本, Shire社より導入)

販売スキーム:
Janssen社
全世界における独占販売
シオノギ
日本および米国を含む一部の国
において、共同販売または共同
プロモーションを行う権利を留保

アルツハイマー病治療薬

Janssen/シオノギ BACE阻害薬

(グローバル, Janssen社へ導出)

主要な開発品目

～ フロンティア疾患領域 ～

腫瘍・免疫：がんペプチドワクチン

化合物プロフィール

- オンコセラピー・サイエンス社 (OTS社) より導入
 - シオノギは全世界の開発, 販売権を持つ
- 作用機序:
 - **がん細胞に選択的に高発現するがん抗原由来のペプチド**を免疫することにより, **がん細胞に特異的なCTL (細胞障害性T細胞) 活性を誘導**することで, **抗腫瘍効果を発揮**することが期待されている
- 適応疾患:
 - これまで試験を実施してきた膀胱がん, 食道がん, 頭頸部がんの他に, 全疾患へ適応拡大できる権利を保有
- 製品特性:**5種ペプチドカクテルワクチン**
 - 1製剤で複数のがん種に幅広く適応 ⇒ 適応拡大, 価値最大化
 - 5種のがん抗原が各種がん組織で高発現していることを免疫組織化学にて確認

開発コード	HLA拘束性		特徴	状況
S-588410	A*24:02	日本人: 約60% 白人: 約15-20%	S-288310およびS-488410の配合剤	治験実施中
-	A*02:01	日本人: 約20% 白人: 約50%	S-588410と同じがん抗原に由来するA*02:01拘束性の5種ペプチド配合剤	治験準備中

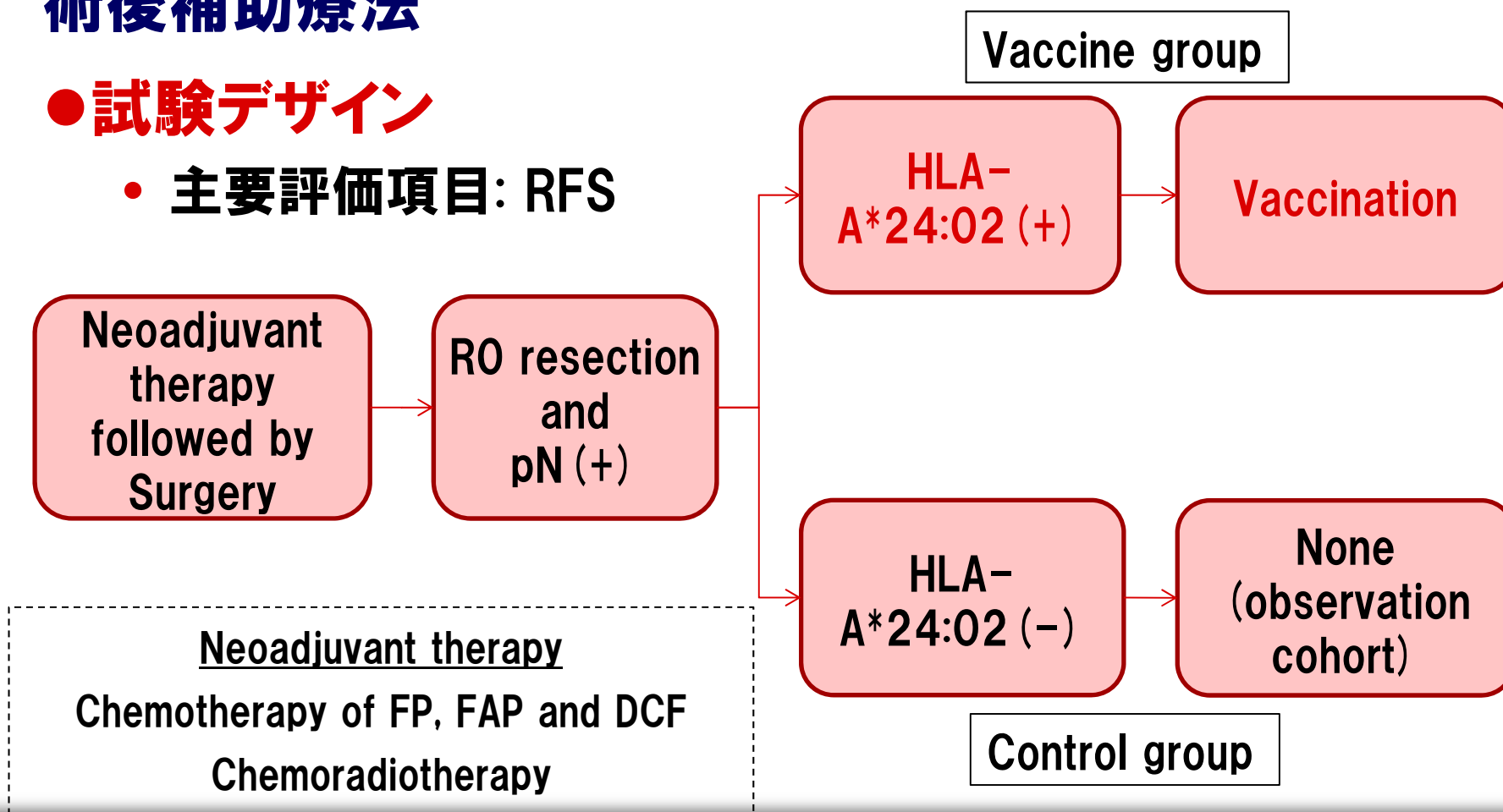
治験進捗状況

- S-588410 (A*24:02, 5種ペプチド)
対象を標準治療無効からより効果が期待できる早期ステージに変えて治験を実施
- **膀胱がん**：Phase II 試験 (日本, 欧州)
 - 対象：膀胱がんの1次化学療法後の維持療法
- **食道がん**：Phase III 試験 (日本)
 - 対象：食道扁平上皮がんの術後補助療法
 - 近畿大学において実施された3種ペプチドによる術後補助療法の結果に基づき, Phase III 試験に着手 (OTS社との共同開発)

術前補助化学療法後の食道扁平上皮がんに対する 術後補助療法

●試験デザイン

- 主要評価項目: RFS



3種がんペプチドワクチンを用いた食道がん臨床研究



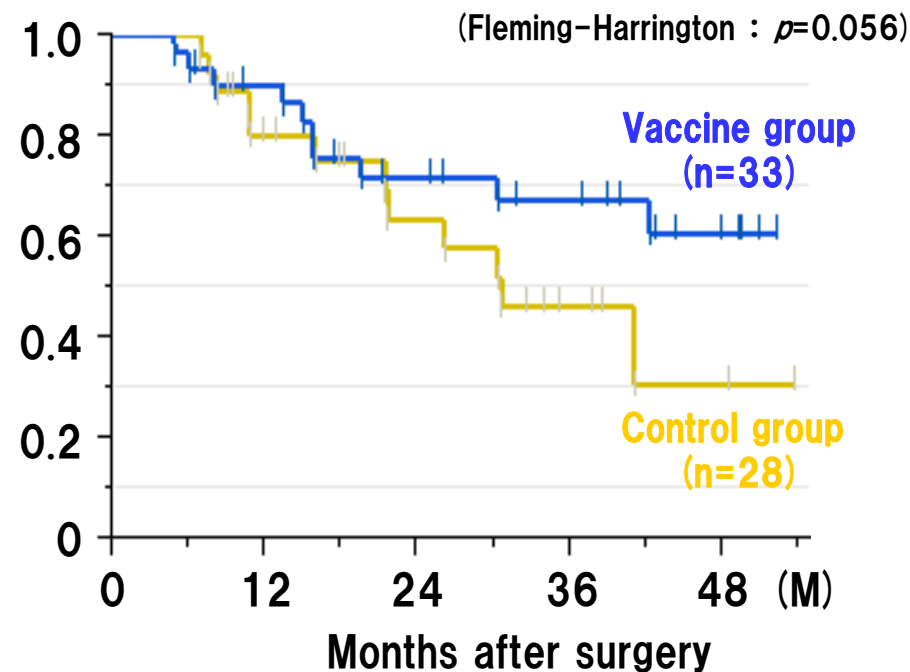
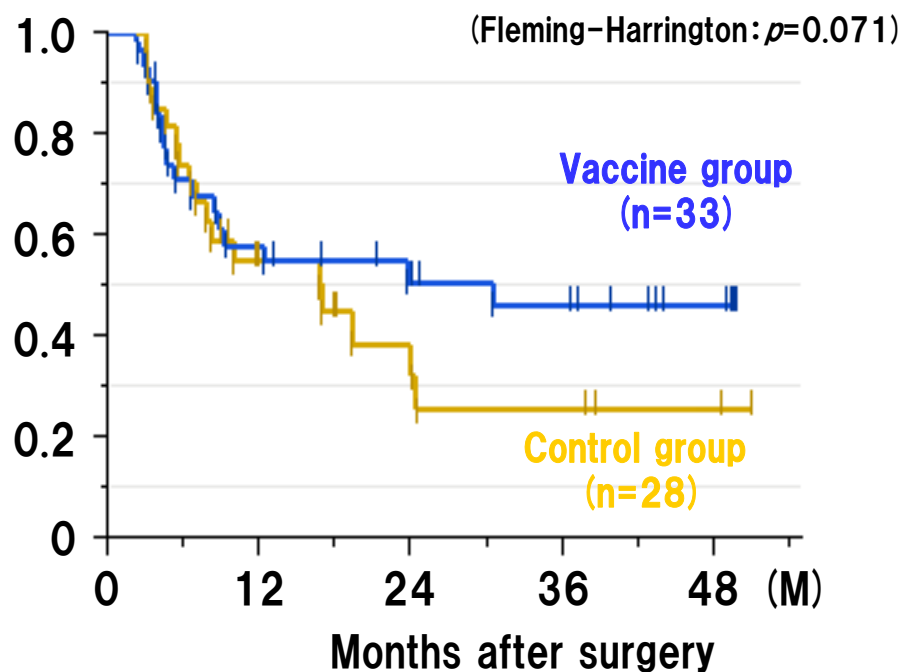
近畿大学実施

RFS (Relapse-Free Survival)

	1 years	2 years	3 years	4 years
Vaccine group	58.2%	51.1%	46.5%	46.5%
Control group	55.2%	32.3%	25.8%	25.8%

OS (Overall survival)

	1 years	2 years	3 years	4 years
Vaccine group	90.2%	72.1%	67.6%	60.8%
Control group	80.4%	63.8%	46.4%	30.9%



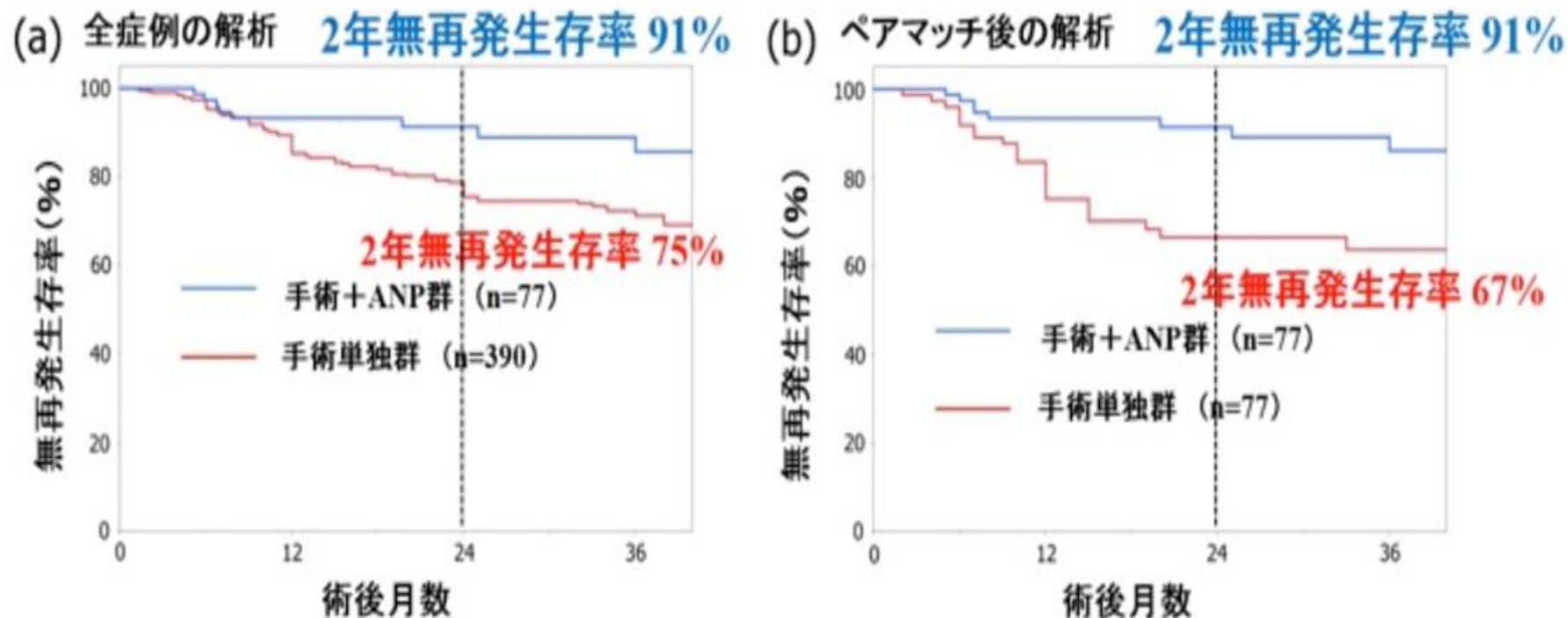
化合物プロフィール

- 適応疾患
 - がん転移抑制
- 作用機序
 - hANPは炎症による血管内皮のE-セレクチン発現亢進を抑制することにより、遊離癌細胞が血管に接着することを防ぎ、術後の再発や転移を抑制すると考えられる
- 国立循環器病研究センターおよび大阪大学の医師主導臨床研究を共同研究契約により、特定の業務ならびに資金の一部を負担
- 臨床研究
 - 後ろ向き解析・非無作為化の試験で肺がん術後無再発生存率の改善を確認 (次頁)
 - 非小細胞肺がん完全切除症例に対する周術期hANP投与の医師主導多施設共同ランダム化第II相比較試験 (JANP study) の実施を先進医療Bで計画
 - シオノギは研究資金をサポートし、試験結果を参照することで迅速な開発を行う
- 開発計画
 - 今後、NTE創薬の一環として薬物動態を改善した新規hANP製剤を開発し、がん領域にて開発する予定



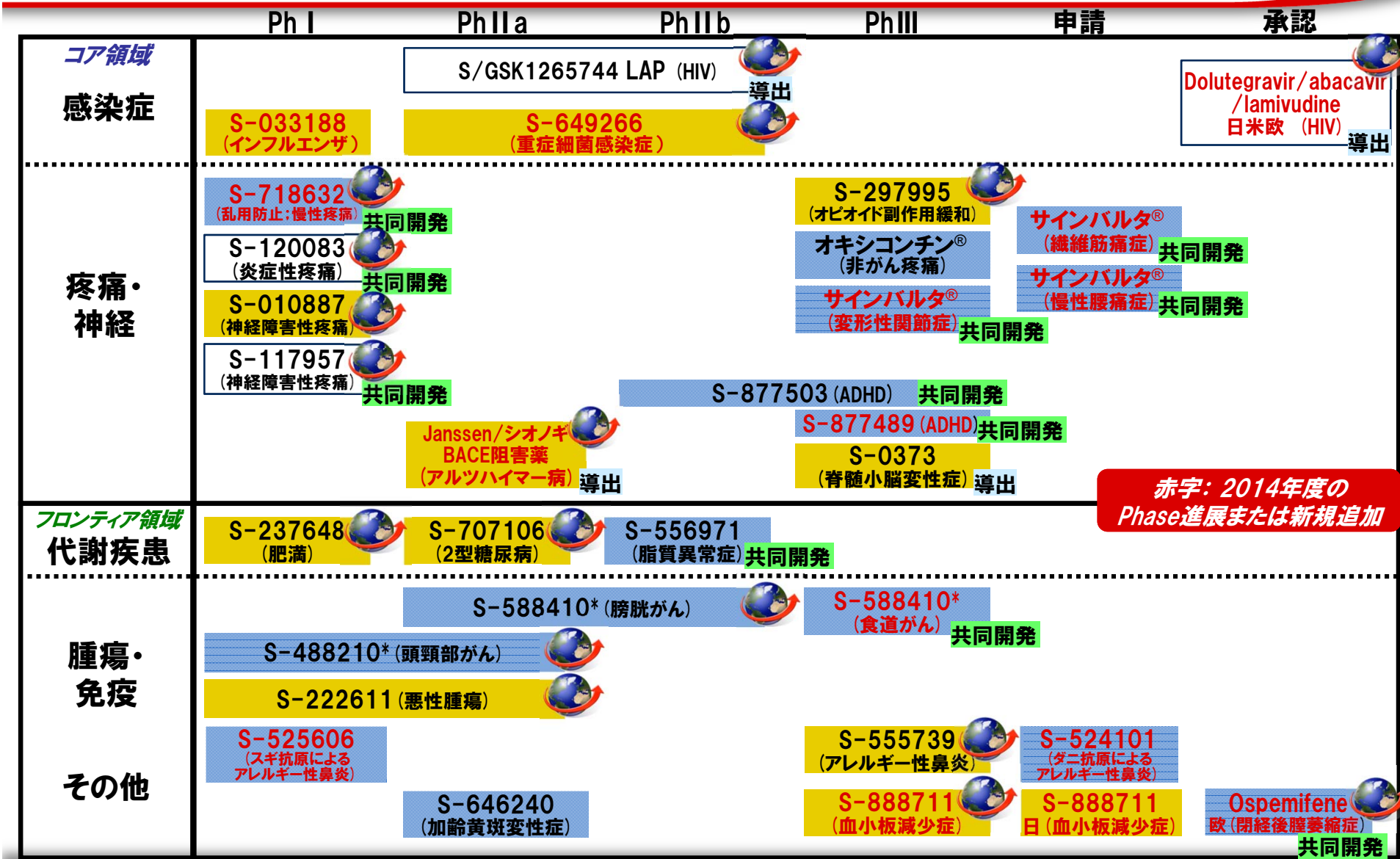
後ろ向き臨床研究の結果

- 非小細胞肺癌に対する根治手術症例を対象にした後ろ向き解析・非無作為化の試験で、hANPを術中から3日間、持続投与した患者において、肺癌術後無再発生存率の改善が確認



国立循環器病研究センター ホームページより (<http://www.ncvc.go.jp/pr/release/007403.html>)

開発パイプラインの充実化 (2015年3月現在)



赤字: 2014年度のPhase進展または新規追加

LAP: 持続性注射剤, ADHD: 注意欠陥・多動性障害
BACE: β-セクレターゼ * がんペプチドワクチン

グローバル開発品

起源: **自社創製品**

共同研究品

導入品



最後に

代表取締役社長
手代木 功



質疑応答



Appendix (2014年度 データ集)

- S-888711
- S-649266



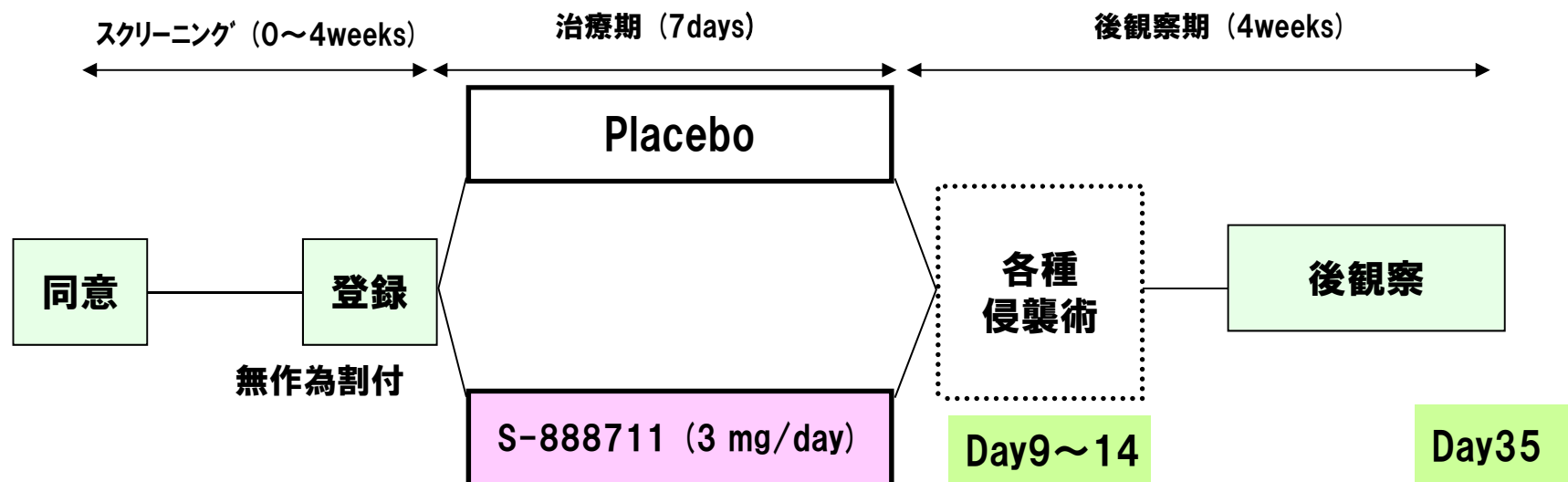
● Phase III試験 開鍵

《結果サマリー》

- 主要評価項目である観血的侵襲術前の血小板輸血回避率が、プラセボに対し有意に高い結果を示した
 - 安全性においても、このクラスの薬剤で懸念されている門脈塞栓発生例は実薬群1例、プラセボ群1例と増加を認めなかった
- ⇒ **本試験結果をもって、年内に国内承認申請を実施し、海外の規制当局との協議を実施する**

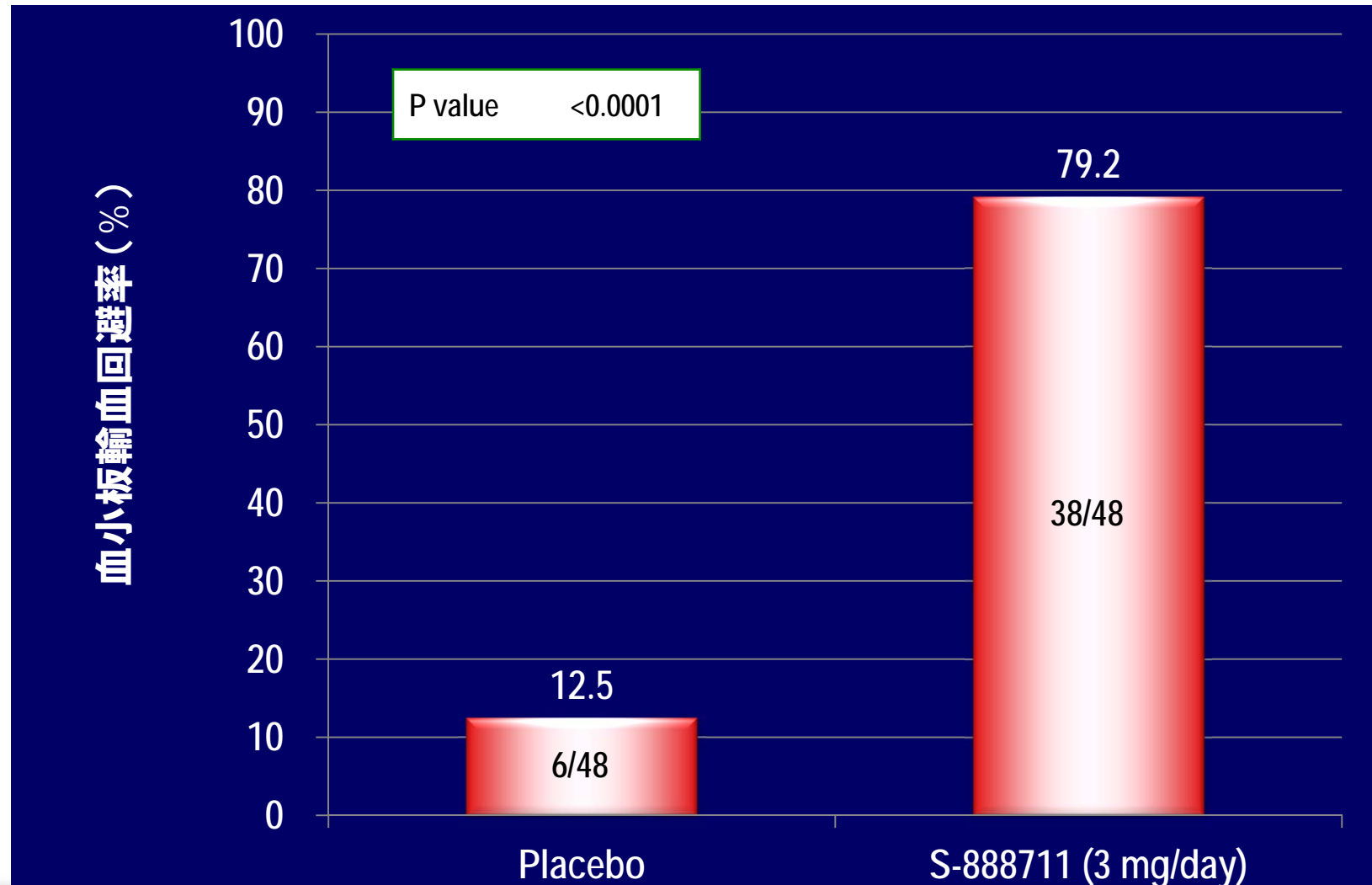
S-888711: 国内Phase III試験概要

目的	慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、観血的侵襲術の前処置としてS-888711を投与した時のプラセボに対する優越性を、観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率を指標として検証する
主要評価項目	観血的侵襲術前の血小板輸血回避率



S-888711: 主要評価項目: 血小板輸血回避率 (FAS)

観血的侵襲術前



S-888711: 安全性の結果 まとめ

	Placebo	S-888711 (3 mg/day)
被験者数	48	48
有害事象発現例数	48	45
副作用発現例数	1	4
重要な有害事象発現例数	20	20
重篤な有害事象発現例数	4	1
血栓に関連する有害事象発現例数	1	1
出血に関連する有害事象発現例数	13	7

S-649266: 薬剤耐性菌に対する優れた抗菌活性

● 各種 β -lactamase産生臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性

薬剤耐性菌 (菌株数)	試験化合物 (MIC: $\mu\text{g/mL}$)							
	S-649266		Meropenem		Cefepime		Piperacillin/ Tazobactam	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
カルバペネマーゼ産生菌 (193)	0.25	4	≥ 32	≥ 32	≥ 64	≥ 64	N.D.	>256
KPC型産生菌 (47)	≤ 0.063	0.5	8	≥ 32	32	≥ 64	>256	>256
NDM-1型産生菌 (50)	1	4	≥ 32	≥ 32	≥ 64	≥ 64	N.D.	N.D.
VIM型産生菌 (28)	0.25	4	16	≥ 32	≥ 64	≥ 64	256	>256
メタロ β -ラクタマーゼ産生緑膿菌 (33)	0.5	4	≥ 32	>32	>64	>64	128	>256
多剤耐性緑膿菌 (30)	0.25	1	16	>32	32	>64	256	>256
多剤耐性アシネトバクター (30)	0.25	4	≥ 32	>32	64	>64	>256	>256

臨床現場で問題となっている多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクター, カルバペネマーゼ産生菌等に対して優れた効果が期待される

将来見通しに対する注意事項



- 本資料において提供される情報は、いわゆる「見通し情報」を含みます。その情報は、現時点において入手可能な情報から予測した見込み、リスクを伴う想定、実質的に異なる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、金利や為替レートの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、特に既存および開発中の製品に関連した見通し情報に存在します。それらには、臨床試験の完了ならびに中止、規制当局からの承認取得、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念の発生、技術の進歩、重大な訴訟における不利な判決、国内外各国の保健関連制度の改革や法規制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。また、既存製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす能力を欠く状況、原材料の入手困難、他社との競合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。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項より、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。