



シオノギの研究開発

塩野義製薬株式会社

2016年3月18日



アジェンダ



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 塩田 武司

CMC開発研究所長 日裏 深雪

3. 開発領域

グローバル医薬開発本部長 畑中 一浩

4. 最後に

代表取締役社長 手代木 功

5. 質疑応答





はじめに

代表取締役社長
手代木 功

創薬型製薬企業を取り巻く環境の変化



| | | |
|---------------|-------------------------|-----------------------|
| 医療保険財政 の悪化 | 科学技術 の発展 | 創薬難度 の高まり |
| R&D費 の高騰 | シオノギ R&D | オープン イノベーション |
| 価格 プレッシャー | 健康寿命 の延伸 | アンメット メディカル ニーズ |

環境
変化 ×

グローバル医薬開発本部

効率的かつ着実な開発

CMC開発研究所

プラスワンの製品開発

医薬研究本部

FIC/LIC化合物の創製

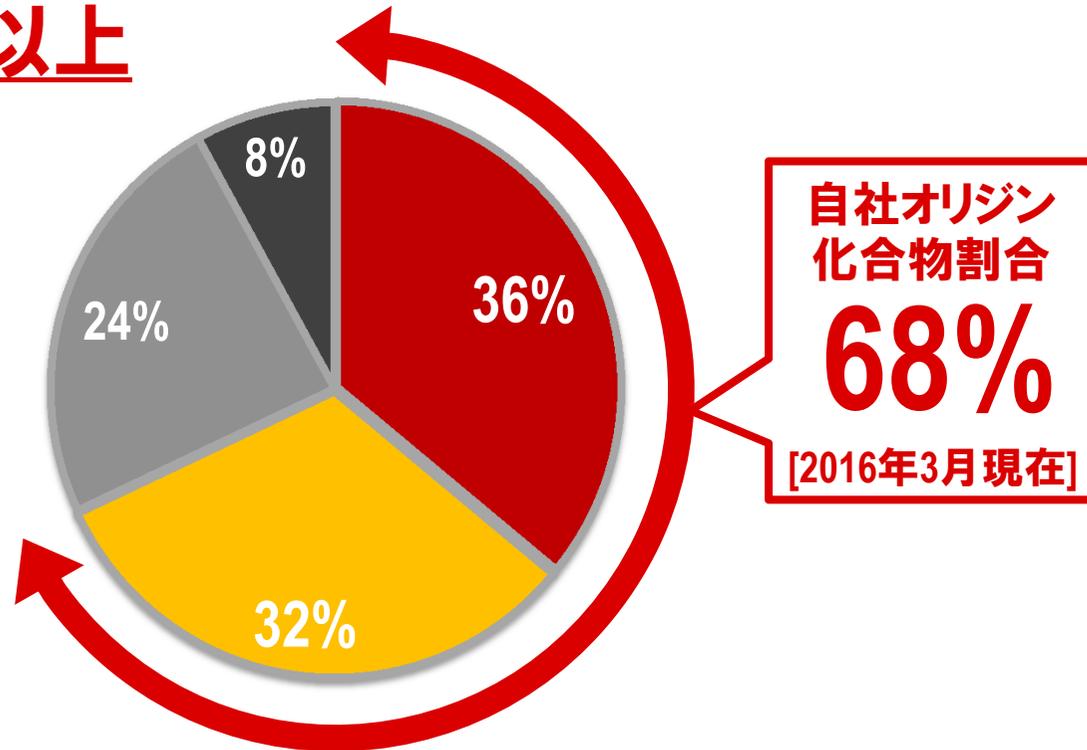
= 必要な最もよい薬
の創製

シオノギが目指す創薬型製薬企業としての姿



◆ 開発パイプラインに占める自社オリジン化合物* が全体の半数以上

- 自社創製/自社開発品
- 共同研究/共同開発品
- 導入/自社開発品
- 導入/共同開発品



- シオノギの強みである低分子創薬力の発揮
- 産学アライアンス・コラボレーション: 創薬シーズの発掘・育成



研究領域

医薬研究本部長
塩田 武司

創薬型製薬企業として成長し続けるために



グローバル医薬開発本部
効率的かつ着実な開発

CMC開発研究所
プラスワンの製品開発

医薬研究本部
FIC/LIC化合物の創製

強み：低分子創薬力
注力点：「新たな強みの創出」と
「アウトプット最大化」の両立

- ◆ **重点的な取り組み**
 - **創薬力の強化**
 - **外部連携の活用**

- ◆ **コア疾患領域**
 - **感染症領域**
 - **疼痛・神経領域**

- ◆ **重点的な取り組み**
 - **創薬力の強化**
 - **外部連携の活用**

- ◆ **コア疾患領域**
 - **感染症領域**
 - **疼痛・神経領域**

2015年度の目標と成果



継続的な開発品創製と創薬プログラムの充実

研究生産性向上ならびに臨床予測性向上のための施策

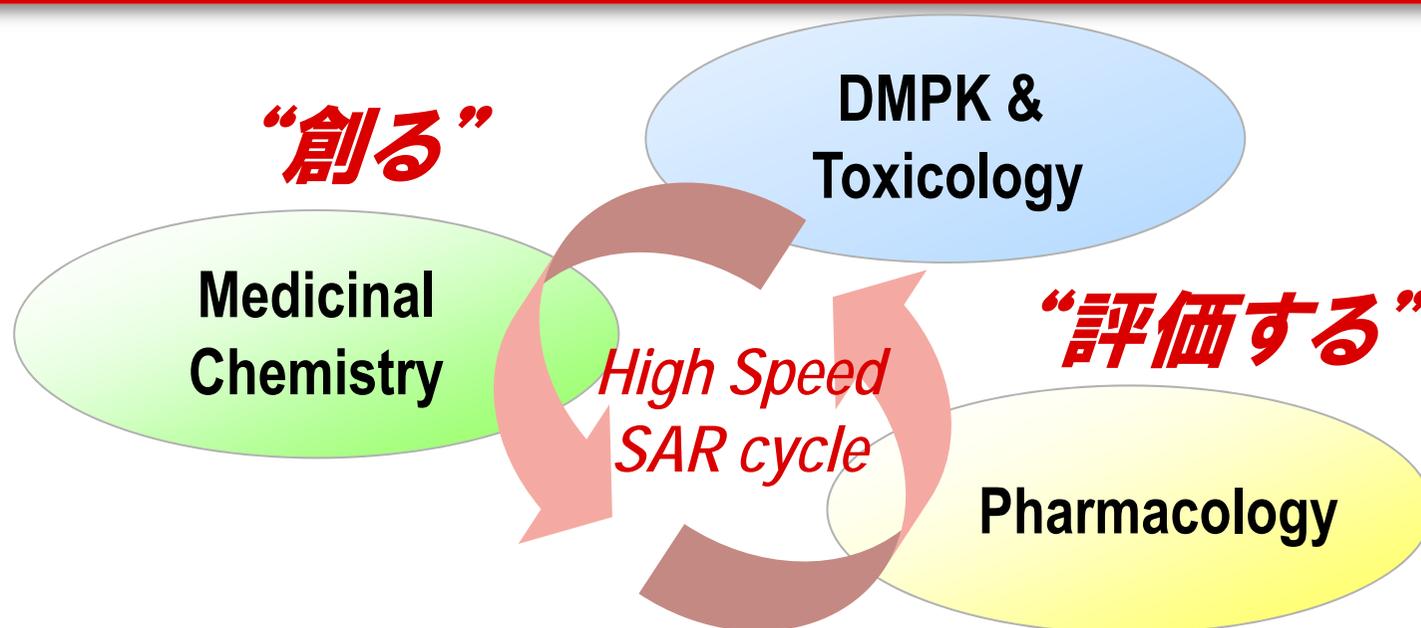
製品・開発品の価値最大化研究の推進

新規注射用セファロスポリン系化合物の導出

共同研究によるBACE阻害剤開発候補品の創製

創薬ファンドを活用した新たな創薬プログラムを開始

国内外の産学パートナーとの新たな協業を開始



高い生産性を誇る低分子創薬SARエンジン

競争力の源泉:

- SARエンジンを支える高レベルな個別技術力
- 連携力(チームワーク)に基づく課題解決力

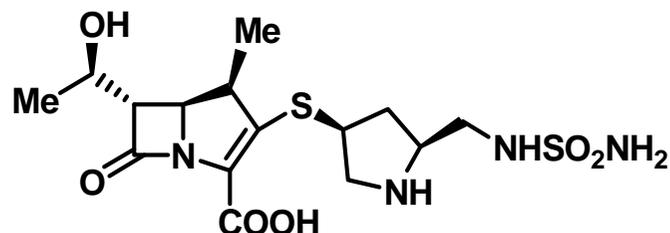
競争力をさらに高める「強み」の創出へ

シオノギ独自の創薬プラットフォーム



フィニバックス®

- ◆ カルバペネム系抗菌薬
- ◆ 強力な抗緑膿菌活性



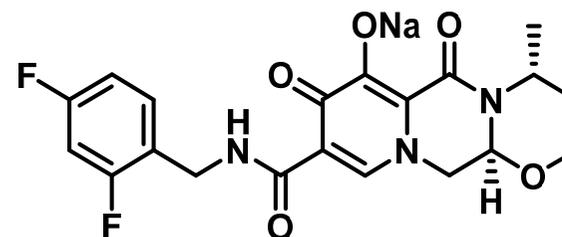
抗菌薬研究×β-ラクタムケミストリー

S-649266

GSK3342830

Tivicay®

- ◆ HIVインテグラーゼ阻害剤
- ◆ 高活性かつ高い耐性バリア



抗ウイルス薬研究 ×
独自化合物デザイン

S-033188

連続的な開発品創製を可能とする
シオノギ独自の創薬プラットフォーム

創薬力の強化に向けて



産学連携・産産連携

バイオマーカー・臨床データ
トランスレーショナル研究

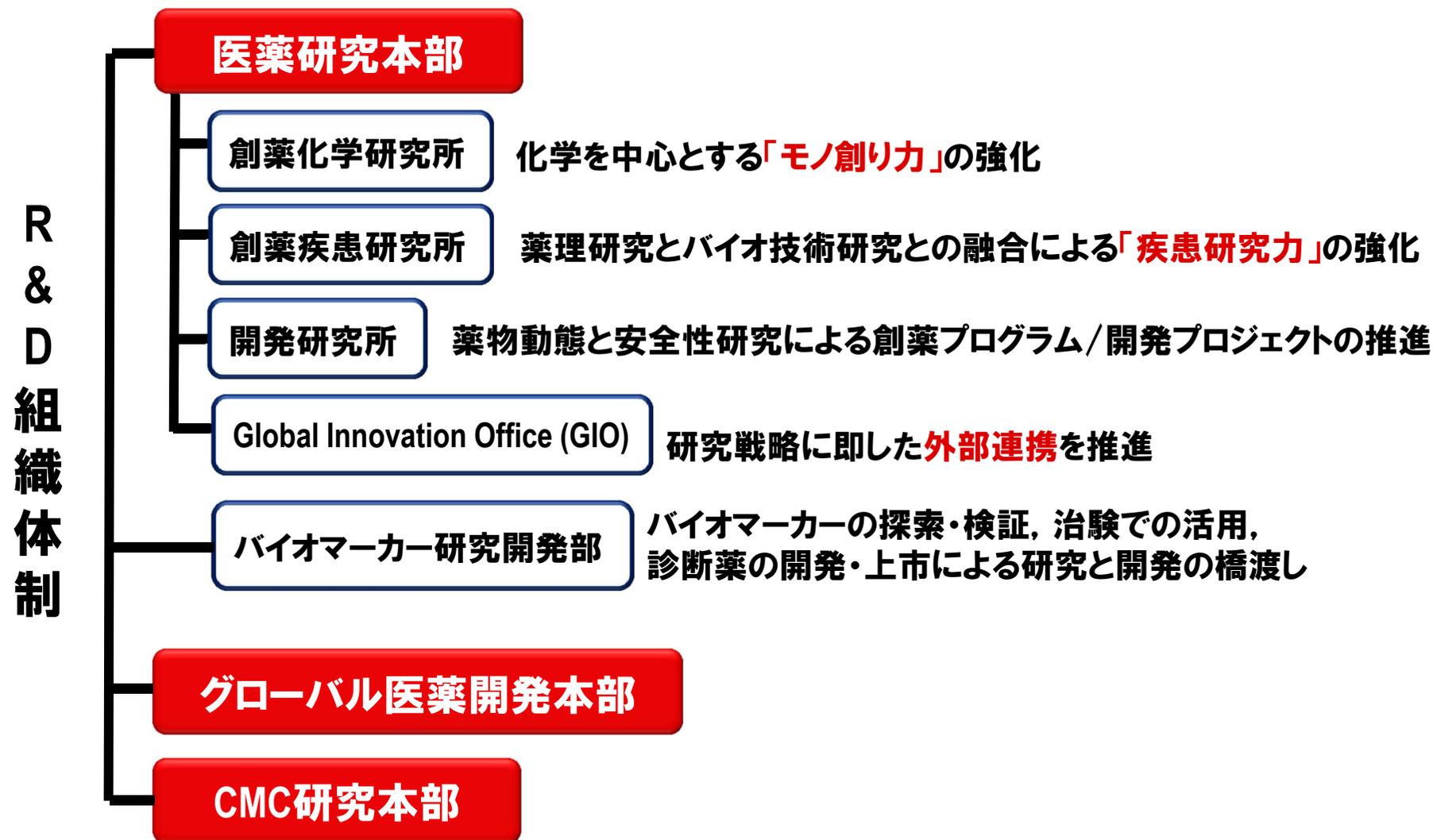
コア疾患研究・FIC/LIC創薬

低分子創薬

独自の創薬
プラットフォーム

強みの拡大

強みを創り，強化していくための新体制



- ◆ **重点的な取り組み**
 - 創薬力の強化
 - **外部連携の活用**

- ◆ **コア疾患領域**
 - 感染症領域
 - 疼痛・神経領域

外部連携の狙い



創薬バリューチェーン



創薬シーズ獲得の強化 創薬プラットフォーム構築

- ◆ アカデミア連携によるオープンイノベーション

モノ創り強化・アウトプット最大化

- ◆ 創薬化合物ライブラリの拡大
- ◆ 社外パートナーとの協業
- ◆ ファンド活用

低分子創薬が困難なターゲットへの挑戦
ペプチド創薬技術を活用した革新的なモノ創り

新たな強みとなる独自の創薬プラットフォームの構築
低分子創薬からのアウトプット最大化

オープンイノベーション



創薬バリューチェーン



研究テーマ設定型アカデミア共同研究

- ◆ 大阪大(CoMIT), 京都大(MIC), 北大(SIC)に拠点を設けた創薬研究
- ◆ 北大との連携を継続, 発展へ
- ◆ Cambridge Therapeutic Consortium (UKでの産学連携) に参画
- ◆ FINDS/SSPによる国内外アカデミアからのシーズ公募

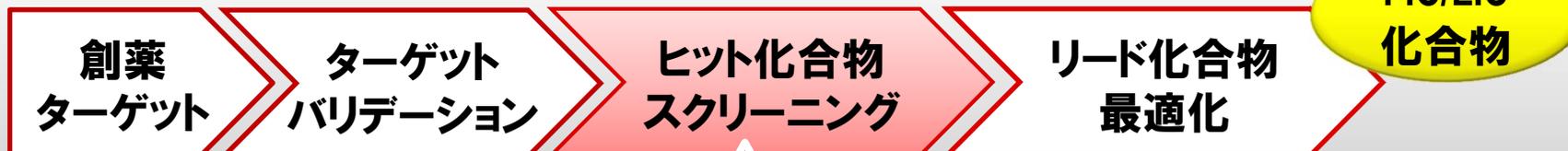
国内外アカデミアとの共同研究により, 2020年までに

- アカデミアシーズからの創薬プログラムパイプラインを構築
- 新たな創薬基盤を構築して創薬プログラムを加速

モノ創り強化



創薬バリューチェーン



低分子創薬強化型連携

Pre-competitive research:

- ◆ 製薬協主導によるライブラリ化合物共同購入
- ◆ 製薬企業間ライブラリ化合物交換
- ◆ 産学協働スクリーニングコンソーシアム(DISC)

創薬ライブラリの活用と拡充

ペプチドリーム社との共同研究

FIC創薬

**低分子創薬SARエンジンとのシナジーにより、
FIC/LIC化合物を確実に創製する**

創薬プログラム推進



創薬バリューチェーン



- ◆ Janssen社(アルツハイマー)
- ◆ ピオニエ社(オピオイド慢性疼痛)

疼痛・神経領域

- ◆ GHITファンド(新興・再興感染症)
- ◆ 日産化学工業(株) (抗真菌薬)

感染症領域

強みの相乗効果が期待できるパートナーとの協業により、
中長期パイプラインを構築

- ◆ 重点的な取り組み
 - 創薬力の強化
 - 外部連携の活用

- ◆ コア疾患領域
 - 感染症領域
 - 疼痛・神経領域

絶え間ない感染症の脅威



シオノギの低分子創薬力を活かして感染症脅威に挑戦し続ける

耐性菌の出現

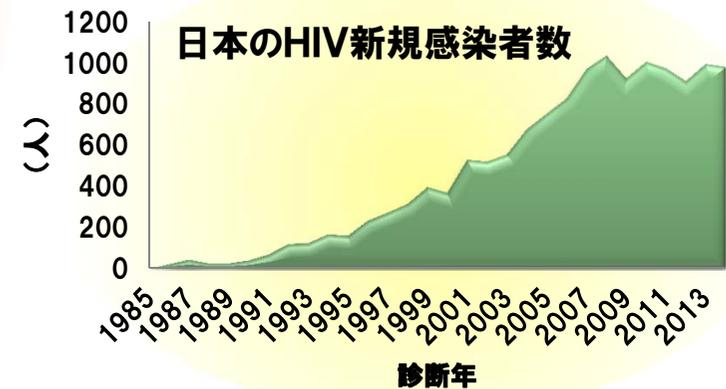


耐性菌

抗生物質

新興・再興感染症のアウトブレイク

ライフスタイルの変化
グローバル化による
感染機会の拡大



CDC, ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013 を改変

厚生労働省エイズ動向委員会, 平成26年エイズ発生動向年報より作成

コア疾患領域：感染症領域



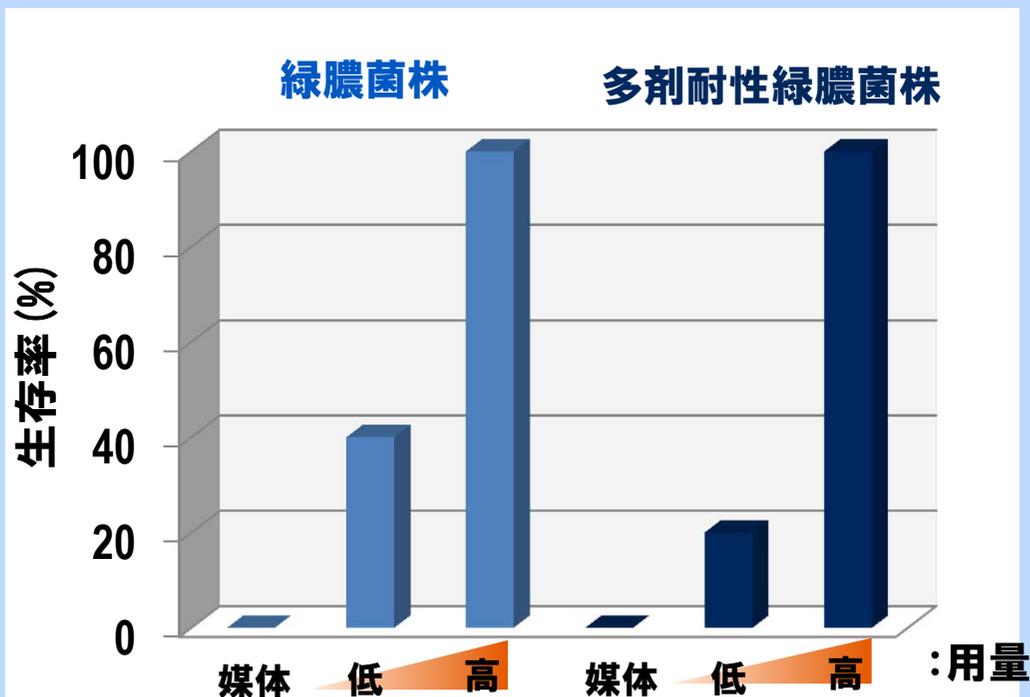
| | 研究領域 | アンメットニーズと疾患背景 | 研究方針 |
|---------|----------|--|-------------------------|
| 重症感染症 | 細菌感染症 | <ul style="list-style-type: none"> 有効な耐性菌治療薬不足 服薬コンプライアンス向上 (早期退院, 高い耐性バリア) 真菌治療効果の不足 | 高度耐性菌に対するβラクタム創薬 |
| | 真菌感染症 | | 致死率が高い深在性真菌治療薬の創製 |
| ウイルス感染症 | HIV | <ul style="list-style-type: none"> 感染機会の拡大 HIV治療薬のQOL改善 (長期服用, 服用間隔延長, 高い耐性バリア) 呼吸器ウイルス薬の不足 | FIC/LIC創薬によるHIVパイプライン継続 |
| | 呼吸器ウイルス | | 独自創薬基盤による呼吸器ウイルス治療薬の創製 |
| 新興 | 新興・再興感染症 | <ul style="list-style-type: none"> 顧みられない熱帯病のアウトブレイク, 感染機会の増加 治療法, 治療薬の不足 | 社外連携を基軸にした創薬推進 |

感染症領域：抗緑膿菌抗体



◆ 抗緑膿菌ヒト化モノクローナル抗体

マウス緑膿菌肺感染モデルにおける生存率



●国内外で分離された多剤耐性株を含む臨床分離株の抗原遺伝子バリエーションを精査し、**99%以上の株**で本抗体の結合を確認

●多剤耐性を含む緑膿菌株に対して**強い有効性**を確認

外部連携活用による新興・再興感染症への取り組み



GHIT Fundは、官・企業・市民がセクターの垣根を越えてパートナーシップを組み、共同で資金を拠出して設立した世界初のグローバルヘルスR&Dに特化した基金



- ◆ 自社ライブラリーから良好なヒット化合物を見出すことに成功
- ◆ 次ステップとしてリード化合物を創製する共同研究がGHIT Fundに採択

- ◆ DNDiと製薬企業のコンソーシアムに参画
- ◆ より優れた化合物を見出すスクリーニングを開始

感染症領域のパイプライン



| | 創薬ステージ | 非臨床ステージ (開発候補品) | 臨床開発ステージ (開発品) | 販売ステージ |
|---------|-------------------|--|---|---|
| 重症感染症 | 細菌感染症 プログラム | GSKへ導出 GSK3342830 <small>(細菌感染症)</small> | S-649266 <small>(細菌感染症)</small> | フィニバックス® <small>(細菌感染症)</small> |
| | 真菌感染症 プログラム | 抗緑膿菌抗体 <small>(緑膿菌感染症)</small> | | |
| ウイルス感染症 | HIV感染症 プログラム | | カボテグラビル <small>(ViiV社導出・HIV感染症)</small> | Tivicay® Triumeq® <small>(ViiV社導出・HIV感染症)</small> |
| | 呼吸器ウイルス プログラム | | S-033188 <small>(インフルエンザウイルス感染症)</small> | ラピアクタ® <small>(インフルエンザウイルス感染症)</small> |
| 新興 | 新興・再興感染症 プログラム | | | |

- ◆ 重点的な取り組み
 - 創薬力の強化
 - 外部連携の活用

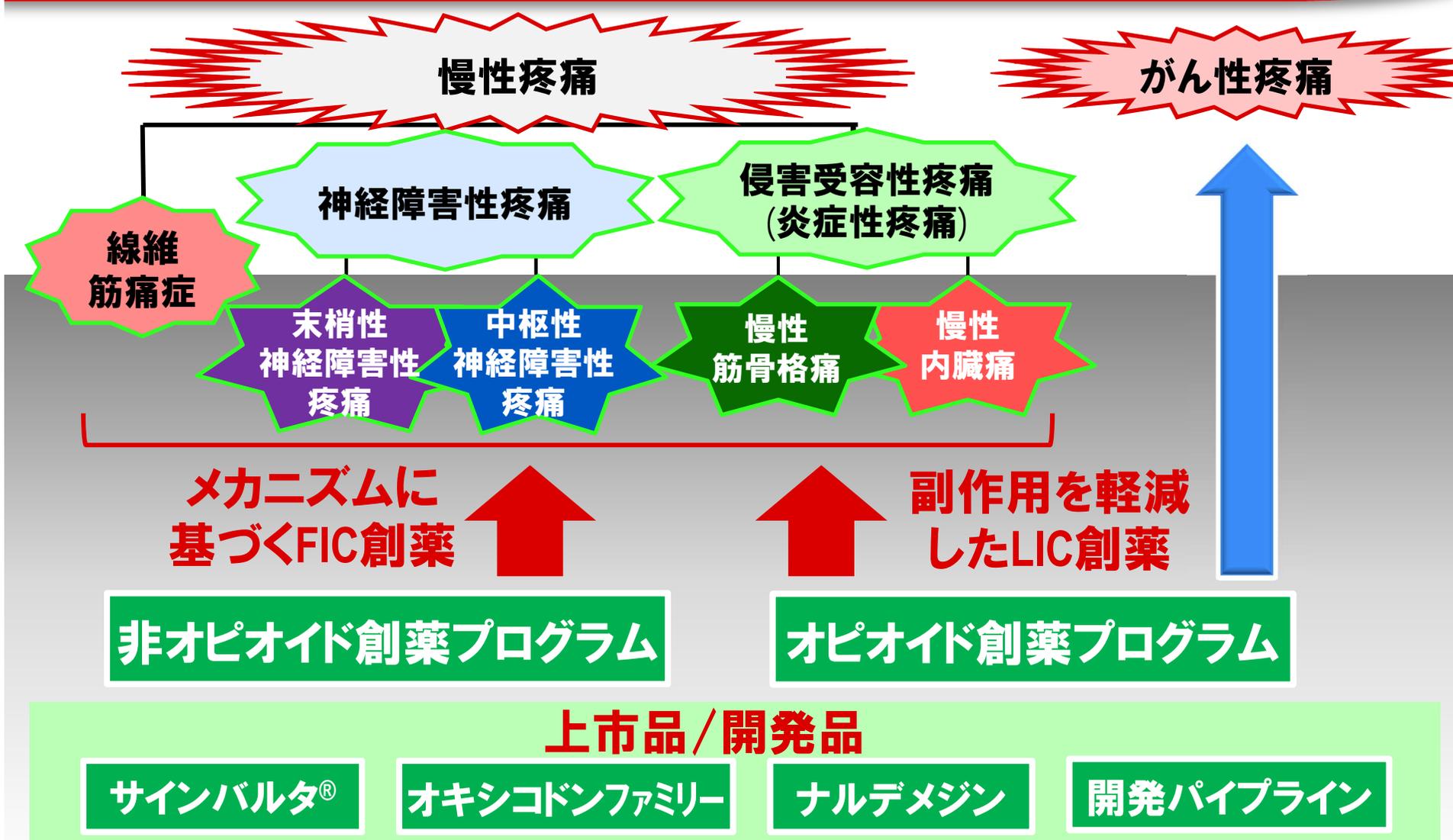
- ◆ コア疾患領域
 - 感染症領域
 - 疼痛・神経領域

コア疾患領域：疼痛・神経領域



| | 研究領域 | アンメットニーズと疾患背景 | 研究方針 |
|---------|----------|--|--|
| 慢性疼痛 | オピオイド | <ul style="list-style-type: none">既存薬に対する治療満足度が低い依存性軽減および副作用緩和多様な痛みに対応した疼痛治療薬の拡充 | 副作用を軽減した LIC創薬 |
| | 非オピオイド | | メカニズムに基づく FIC創薬 |
| 中枢神経系疾患 | アルツハイマー病 | <ul style="list-style-type: none">高齢化、診断方法の進歩による患者数の増加医療コストの増加有効性と安全性を両立する新しい治療薬 | Janssen社共同研究 を基軸とした AD創薬 |
| | ADHD | | 副作用を軽減した ADHDのFIC創薬 |

慢性疼痛領域の創薬方針

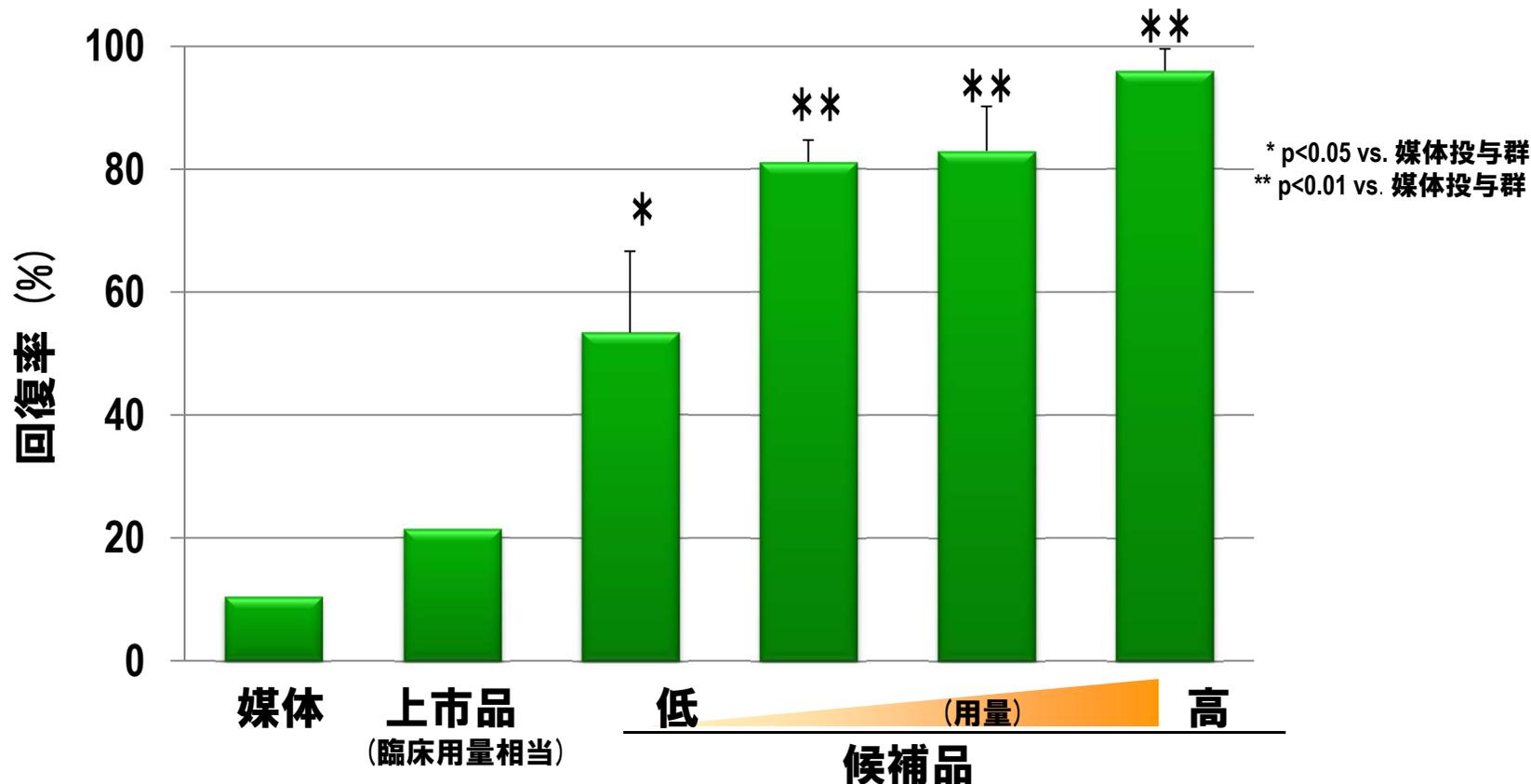


疼痛領域：新規候補化合物の創製



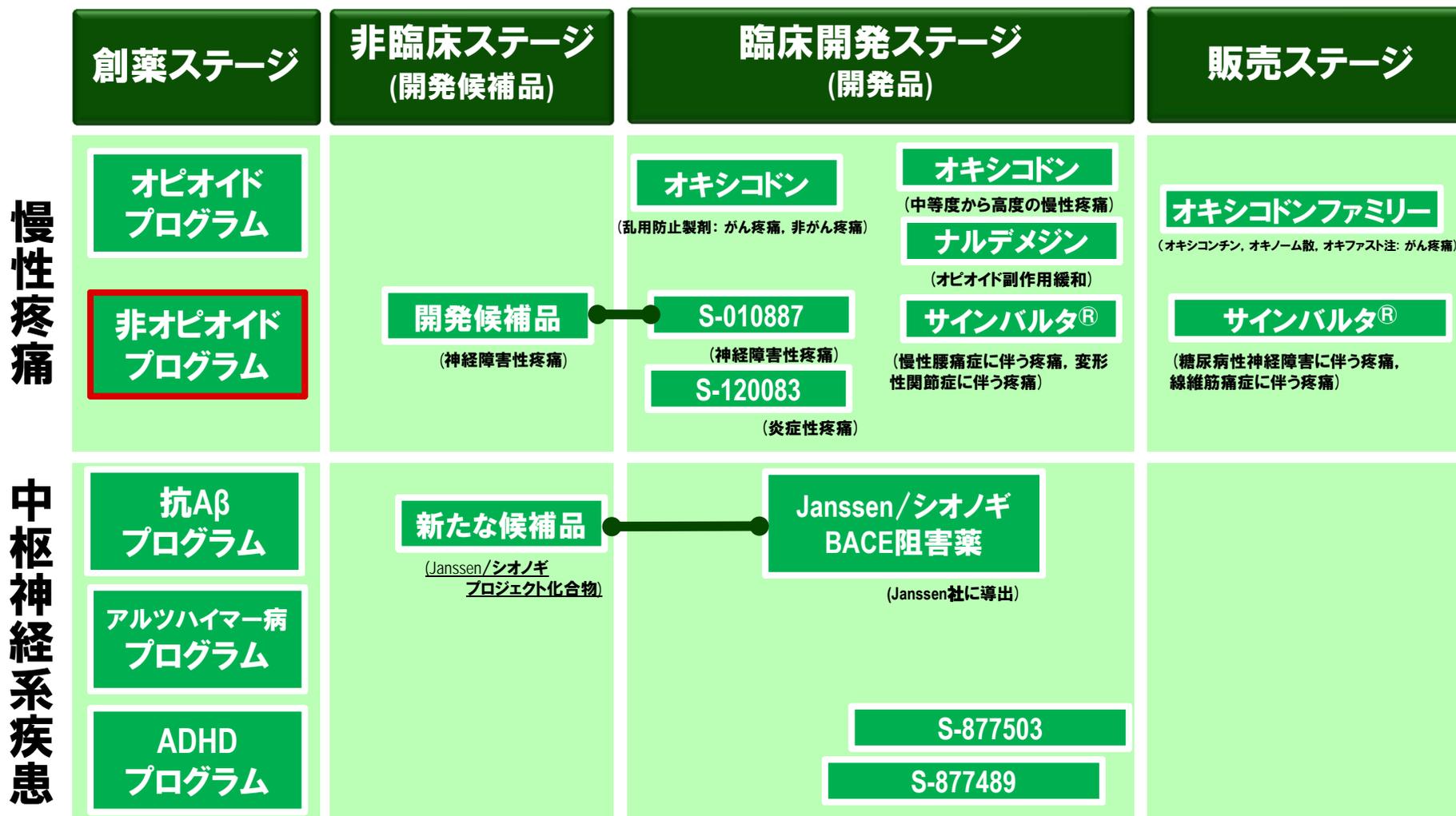
中枢を指向した神経障害性疼痛の開発候補品を創製中

中枢性神経障害性疼痛モデルに対する鎮痛作用



非オピオイドのFIC化合物が既存薬を上回る鎮痛作用を示した

疼痛・神経領域のパイプライン



- ◆ **継続的なFIC/LIC創製に向けた創薬プログラムの推進**
 - コア疾患領域で2つ以上の開発候補品を創出
 - 3つ以上の開発品の創出
 - ペプチド創薬等の新たな創薬アプローチによるプログラム促進
- ◆ **独自の創薬プラットフォームの拡充**
 - 国内外における新たな産学、産産連携開始による創薬力の強化
 - 専門組織の創設によるバイオマーカー研究の強化とトランスレーショナル研究の推進



研究領域

CMC開発研究所長
日裏 深雪

創薬型製薬企業として成長し続けるために



グローバル医薬開発本部
効率的かつ着実な開発

CMC開発研究所
プラスワンの製品開発

医薬研究本部
FIC/LIC化合物の創製

**強み: グローバルレギュレーション対応力
高度なCMC技術力**

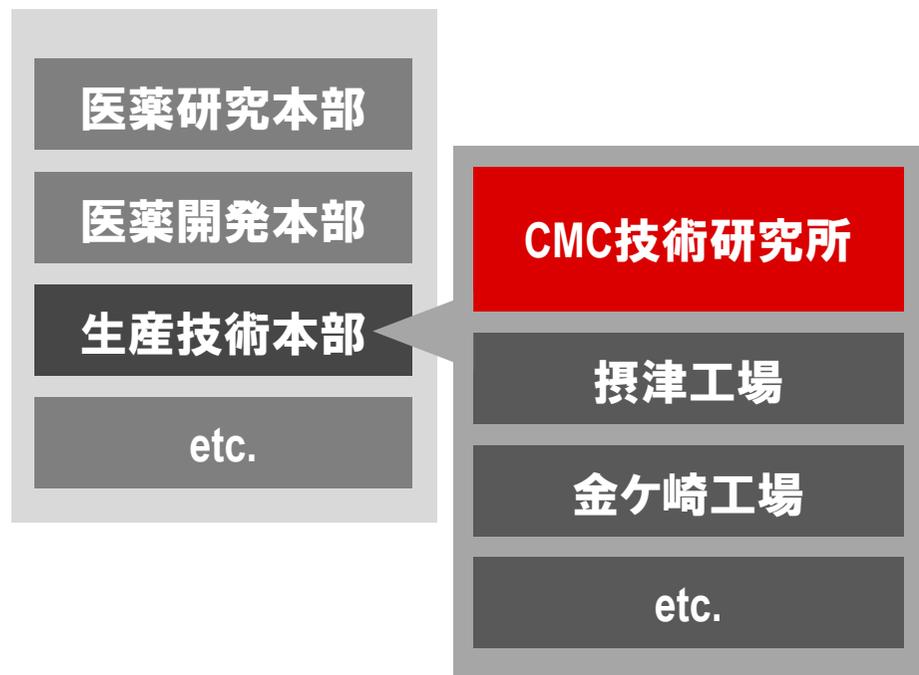
注力点: 付加価値の高い製品開発

- ◆ **CMC領域の取り組み**
 - **創薬型製薬企業としての組織改編**
 - **プラスワンの製品開発**
 - **CMC技術での新製品創出への貢献**
 - **NTE創薬の取り組み**
 - **2016年度の目標**

創薬型製薬企業としての組織改編(2013年4月)



2013年3月時点の組織図



2016年4月の組織図

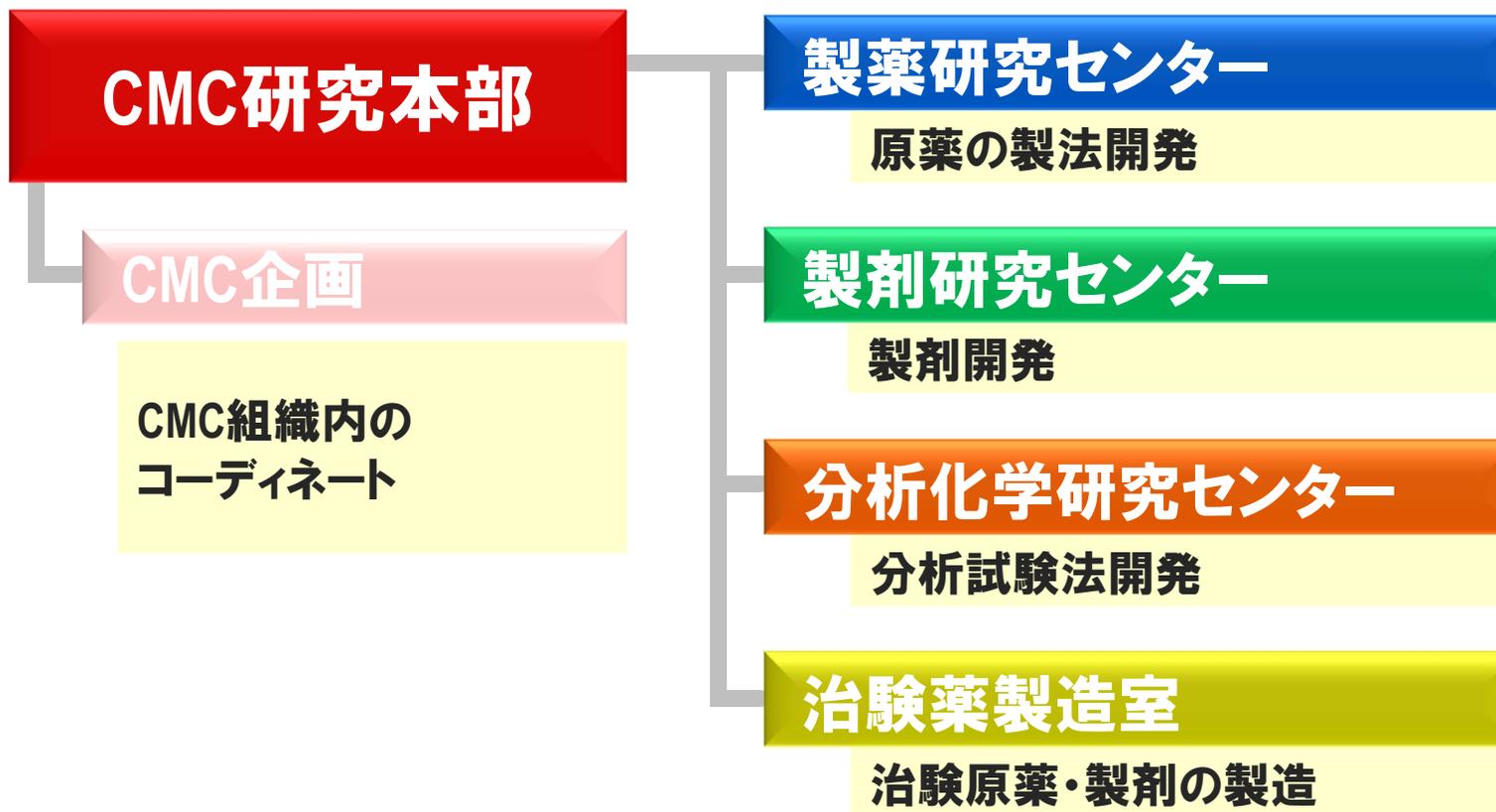


CMC: Chemistry, Manufacturing and Controls

R&D組織の一つとしての位置づけを明確化

CMC研究本部*の組織

*2016年4月以降



原薬: 医薬品の有効成分

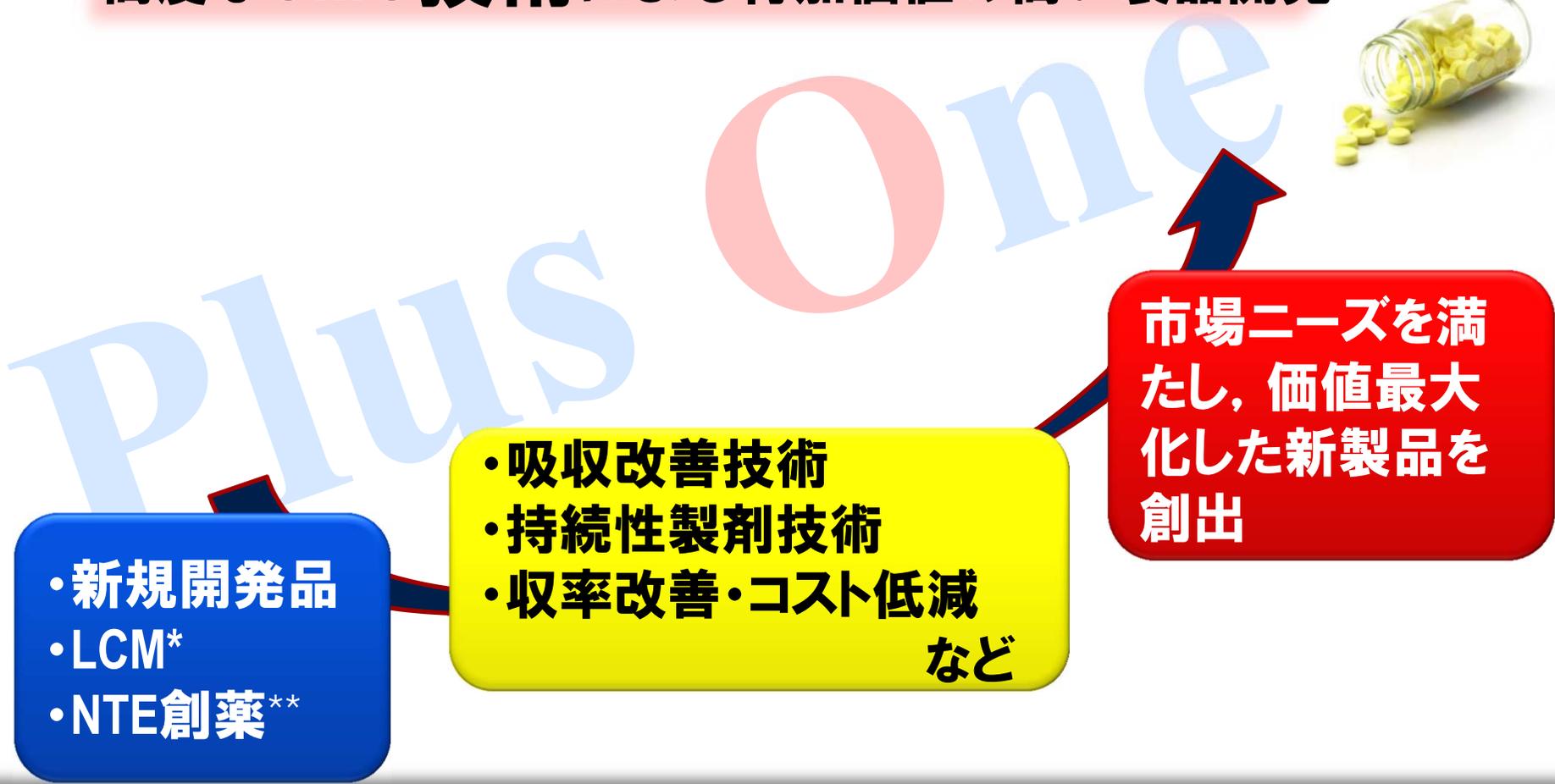
製剤: 有効成分が体内で効力を
発揮できる形に製したもの

「プラスワンの製品開発」



注力点

高度なCMC技術による付加価値の高い製品開発

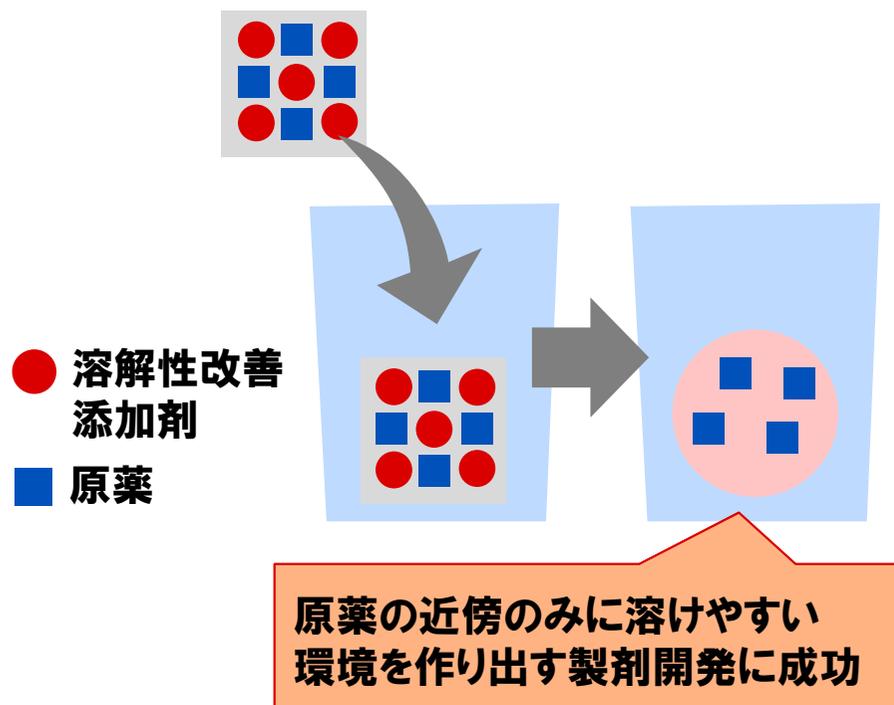


ムルプレタ[®]に応用した吸収改善技術

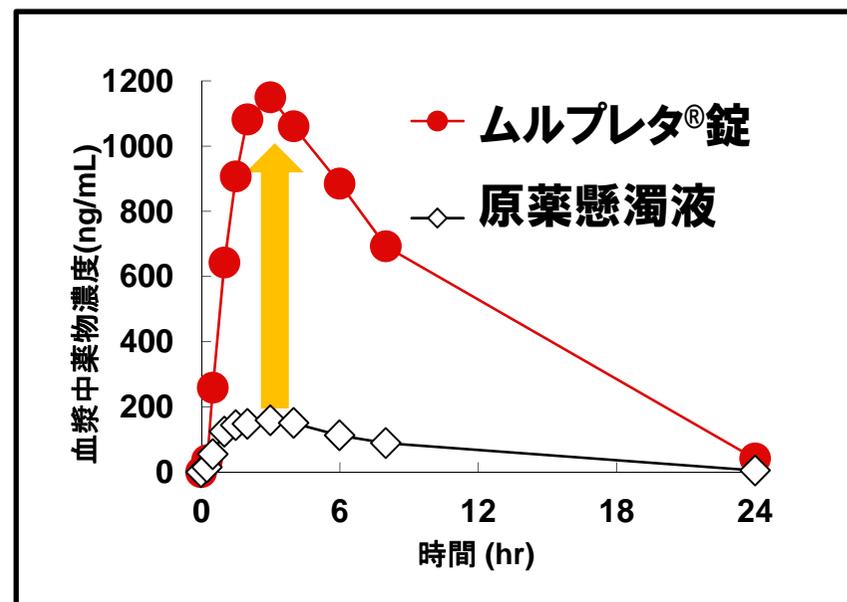


原薬特性：生理的条件下で超難溶性

胃内での製剤の溶解過程の模式図



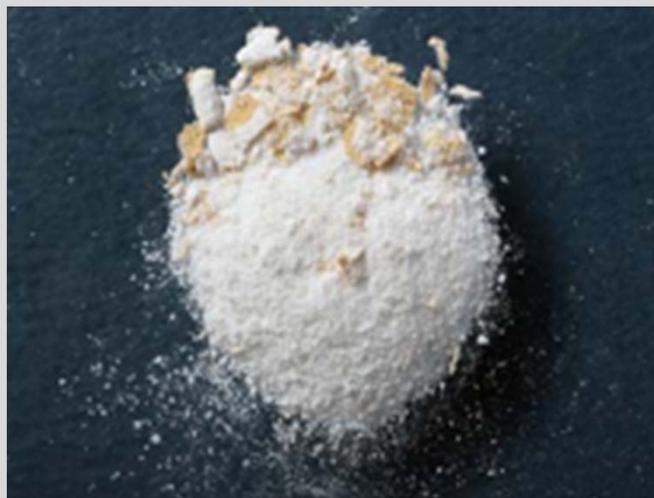
ビーグル犬への投与実験の結果



Cmaxを7倍, AUCを8倍に向上

本製剤開発の成功により, ムルプレタ[®]の上市に貢献

オキシコンチン[®] 乱用防止製剤



現行製剤：破砕が可能



新しいオキシコンチン[®]
乱用防止製剤*
破砕抵抗性を付与

ポリエチレンオキシドを基剤とした徐放性マトリクス錠*
オキシコンチン[®]の非がん性疼痛への適応拡大とあわせて開発中

国内における医療用麻薬の適正使用に貢献

クレストール® OD*錠の口腔内崩壊錠技術



速やかな崩壊

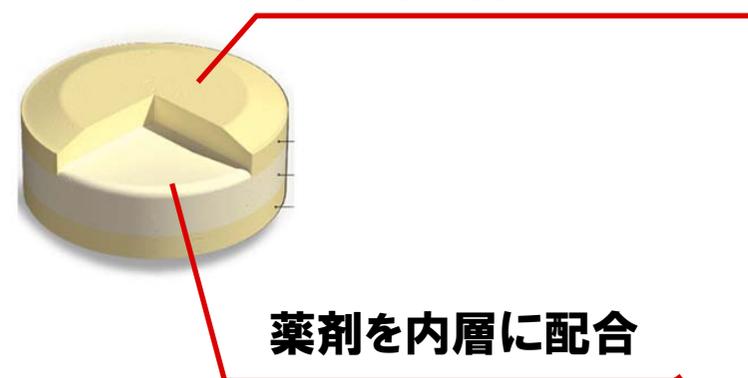
- 硬度と崩壊性を両立
- 水あり・水なし両方で服用可



世界初の三層構造OD錠

- 服用感の向上

外側に甘味層を配置し、服用時の甘味をプラス



2016年2月承認取得, 6月より販売開始予定

患者さまの服薬コンプライアンスの向上に貢献

プラスワンの「その先」へ：NTE創薬の取り組み



NTE: New Therapeutic Entities

既知の化合物に価値をプラスする，アンメットメディカルニーズへの挑戦

新剤型
新投与経路
新適応

- 薬効改善・副作用低減
- 利便性向上
- 在宅医療への貢献
- 規制への対応

「NME* のみ」から「NME + NTE」：次代の新製品開発へ

NTE創薬の研究プログラム



| | | |
|-----------------------|----------------------|----------------------------------|
| 吸入剤 | 注射剤 1 | 注射剤 2 |
| 非臨床ステージ | 創薬ステージ | 創薬ステージ |
| 自社製品LCM | 他社化合物 | 他社化合物 |
| 投与経路変更により 副作用低減を期待 | 持続化により患者 利便性向上を期待 | 投与経路変更により 服薬コンプライアンス 向上を期待 |

複数のNTE研究プログラムが進行中

◆ 開発後期品の速やかな申請・上市への貢献

- ナルデメジン: 上市準備完了
- S-649266: 米国申請完了
- オキシコンチン® 乱用防止製剤: 工業化・申請完了
- S-033188: Phase III 対応と申請準備

◆ CMC技術力を駆使した製品開発の推進

- NME開発: CMC技術によるステージアップへの貢献
- NTE創薬: 1つ以上の開発品の創出
1つ以上の創薬プログラム立ち上げ
- 複数の創薬プログラムへの参画



開発領域

グローバル医薬開発本部長
畑中 一浩

創薬型製薬企業として成長し続けるために



グローバル医薬開発本部
効率的かつ着実な開発

CMC開発研究所
プラスワンの製品開発

医薬研究本部
FIC/LIC化合物の創製

強み：国内開発(質とスピード)
注力点：グローバル開発
コストコントロールからコストマネジメント

日本から世界へ

ピレスパ®

- ◆ Marnac社(米国)及びKDL社(日本)からの導入品
- ◆ 特発性肺線維症に対して、世界で初めて2008年に承認
- ◆ 海外承認取得において、日本の申請データを利用
- ◆ 発売状況
 - 欧米:2011年以降順次(Roche社)
 - 韓国:2012年(日東製薬に製品供給)

ラピアクタ®

- 日本:2010年発売(世界初)
- 韓国:2010年発売(Green Cross社)
- 米国:2015年発売(CSL社)

ムルプレタ®

- 日本:2015年発売(世界初)
- グローバル展開中

ナルデメジン

- 日本・米国:
2016年3月申請予定

グローバル医薬開発本部：アジェンダ



- ◆ **SGS2020の目標達成に向けて**
- ◆ **2015年度の成果**
- ◆ **主要な開発品目**
- ◆ **2016年度の目標**

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，生産性のさらなる向上が必須

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

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さらなる改善強化が必要

迅速かつ効率的な開発を行うために



3極グローバル開発体制のさらなる整備

- ◆ グローバル開発ポリシー
- ◆ Global Study Operation Guidelines(G-SONG)
- ◆ オペレーション部隊のグローバル化

意思決定機能向上

- ◆ Global Portfolio Committee
 - 優先順位付け
 - 効率的な投資
- ◆ Monthly Project Update Meeting
Monthly Budget Meeting
 - 進捗管理, 予算管理

効率化

- ◆ ITの活用
- ◆ 医療データの活用
 - 疫学研究
 - モデリング&シミュレーション
- ◆ 適切な患者集団の選定
 - バイオマーカー探索
- ◆ 医師主導臨床研究の活用

医師主導臨床研究の活用



メトレプチン

- ◆ Amylin社からの導入品
- ◆ 京都大学で臨床研究および医師主導治験を実施
- ◆ 脂肪萎縮症に対する治療薬として、世界で初めて承認されたヒトレプチン製剤
- ◆ 発売状況
 - 日本:2013年
 - 米国:2014年(Aegerion社)

SR-0379

- ◆ 大阪大学医学部附属病院, 他で実施 (ファンペップ社)
- ◆ 適応:難治性皮膚潰瘍
- ◆ アミノ酸20個からなる機能性ペプチド

hANP

- ◆ 国立循環器病研究センター, 大阪大学医学部附属病院, 他で実施
- ◆ がん転移抑制剤
- ◆ ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

S-588210

- ◆ 米国シカゴ大学で実施
- ◆ 適応:悪性胸膜中皮腫
- ◆ がんペプチドワクチン

S-588410

- ◆ 東大医科学研究所, 他で実施
- ◆ 適応:肺がん
- ◆ がんペプチドワクチン

2015年度の成果：承認・申請



| 開発品(適応疾患) | Phase II~III | 申請 | 承認 |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| アシテア® (ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎) | | 日本 (2014.4) | 日本 (2015.3) |
| サインバルタ® (線維筋痛症に伴う疼痛) | | 日本 (2014.6) | 日本 (2015.5) |
| ムルプレタ®(ルストロンボパグ) (慢性肝疾患による血小板減少症) | | 日本 (2014.12) | 日本 (2015.9) |
| クレストール®OD錠 (高コレステロール血症) | | 日本 (2015.2) | 日本 (2016.2) |
| サインバルタ® (慢性腰痛症に伴う疼痛) | | 日本 (2014.12) | (2016.2) 部会を通過 |
| S-877503(グアンファシン塩酸塩) (小児ADHD*) | 日本 Phase II/III | 日本 (2016.1) | |
| サインバルタ® (変形性関節症に伴う疼痛) | 日本 Phase III | 日本 (2016.2) | |
| ナルデメジン (オピオイド誘発性の便秘症) | グローバル Phase III 關鍵 | 米国・日本 (2016.3) | |

2015年度の成果：Phase I ~ II



| 開発品(適応疾患) | Phase I | Phase II | Phase III |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------|-----------|
| <p>S-033188 (インフルエンザ感染症)</p> | <p>日本:開始 米国:開始</p> | <p>日本:開始</p> | |
| <p>S-237648 (肥満症)</p> | <p>日本:完了</p> | <p>日本:開始</p> | |
| <p>S-525606 (スギ抗原によるアレルギー性鼻炎)</p> | <p>日本:完了</p> | <p>日本: 完了・開鍵</p> | |

2015年度の成果：Phase III



| 開発品(適応疾患) | Phase I | Phase II | Phase III |
|--|---------|---------------|---------------|
| S-649266 (多剤耐性グラム陰性菌感染症) | | グローバル： 実施中 | グローバル： 開始 |
| S-877489(Lisdexamfetamine) (小児ADHD) | | | 日本：実施中 |
| S-877503(グアンファシン塩酸塩) (成人ADHD) | | | 日本：開始 |
| ルストロンボパグ (血小板減少症) | | | グローバル： 実施中 |
| S-588410 (食道がん) | | | 日本：実施中 |
| アシテア®(ダニ抗原による 小児通年性アレルギー性鼻炎) | | | 日本：開始 |
| オスフィーナ® (閉経後膣萎縮症に伴う膣乾燥感) | | | 米国：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

サインバルタ®
(線維筋痛症に伴う疼痛)

日本:承認
(2015.5)

オキシコンチン® (中等度から高度の
慢性疼痛における鎮痛(非がん疼痛))

日本:Phase III
実施中

学会等からの要請による開発

エンドキサン®
(悪性リンパ腫)

日本:承認
(2015.6)

プレドニン®
(悪性リンパ腫)

日本:承認
(2015.6)

《2010年以降の累計実績》

未承認薬・適応外薬の開発: 13件(承認済11件)

学会等からの要請による開発: 6件(いずれも承認済)

感染症領域

- ◆ S-033188(インフルエンザ感染症)
 - 厚生労働省「先駆け審査指定制度」の対象品目に指定
 - Roche社とのライセンス契約締結

- ◆ 多剤耐性グラム陰性菌感染症
 - GSK社との共同研究・開発および販売契約の改定
 - S-649266
シオノギが単独で開発・販売
 - GSK3342830
GSK社が単独で開発・販売

疼痛・神経領域

- ◆ ナルデメジンのグローバル開発
 - COMPOSE Programの完遂
 - 2015年度内 日米同時申請予定

- ◆ 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
 - 慢性腰痛症に伴う疼痛：部会通過
 - 変形性関節症に伴う疼痛：申請
 - 糖尿病性神経障害に伴う疼痛：製造販売後臨床試験実施中

- ◆ オキシコドンのパイプライン補強
 - 非がん性疼痛：Phase III
 - 乱用防止製剤：破砕抵抗性製剤

主要な開発品目 ～ 感染症領域 ～

S-033188: プロファイル



S-033188

適応疾患

インフルエンザ感染症

作用機序

Capエンドヌクレアーゼ阻害(新規作用メカニズム)

製品特性

季節性A型, B型インフルエンザウイルス
高病原性鳥インフルエンザウイルス
経口単回投与

開発ステージ

日本: Phase II 試験, 米国: Phase I 試験

今後の予定

日本: Phase III 試験, グローバル: Phase III試験
2017年度申請予定(日本)

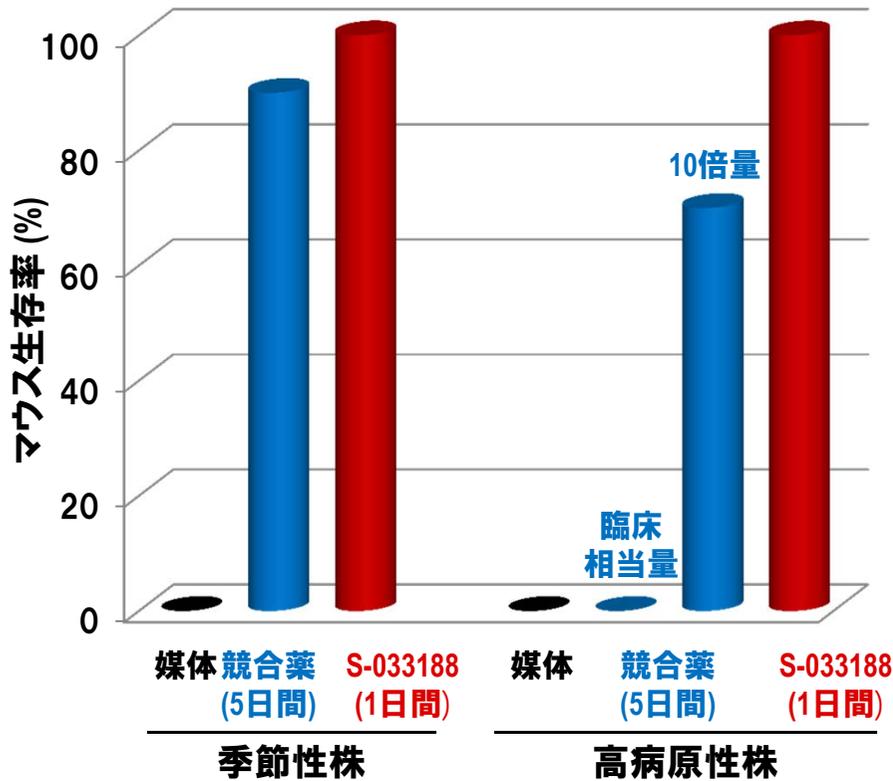
その他

「先駆け審査指定制度」対象
Roche社とのライセンス契約締結

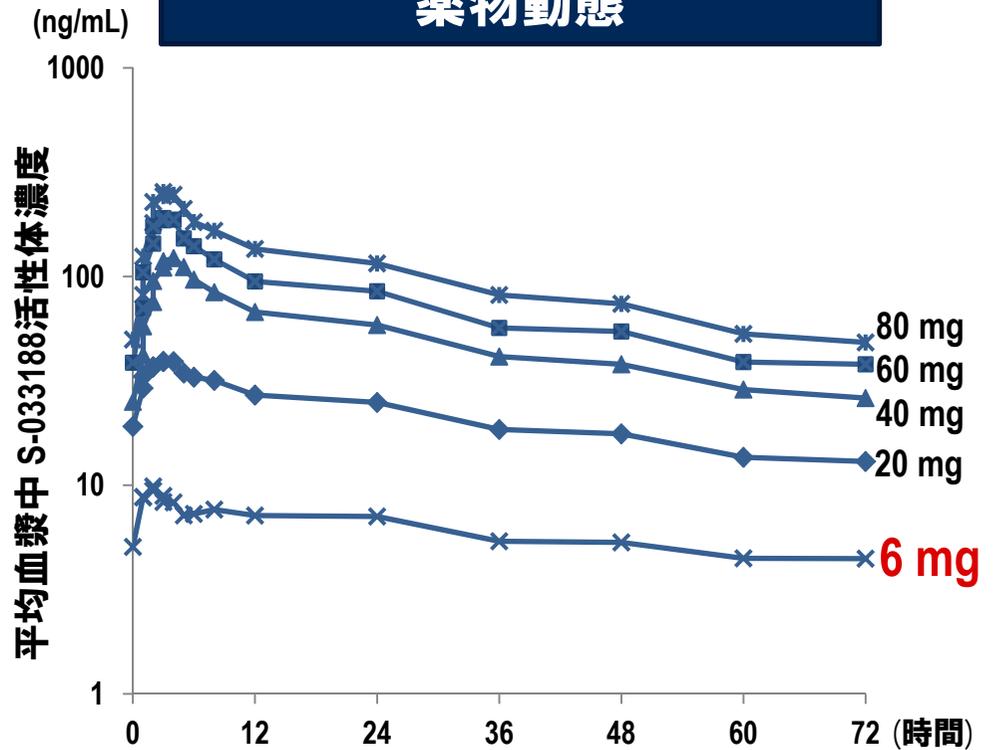
S-033188: 非臨床試験・Phase I 単回投与試験結果



マウス感染モデルでの生存率
(投与開始14日後)



Phase I 単回投与試験における
薬物動態



季節性株や高病原性株に対して競合薬を上回る効果が期待できる
血漿中濃度を6 mg の単回投与で達成

S-649266: プロファイル



S-649266

適応疾患

多剤耐性グラム陰性菌感染症

作用機序

細胞壁合成阻害

製品特性

**注射用セファロスポリン系抗生物質
多剤耐性菌を含むグラム陰性菌全般**

開発ステージ

**Phase II 複雑性尿路感染症に対する試験(Global)
Phase III カルバペネム耐性菌感染症に対する試験(Global)**

今後の予定

2016年度末米国申請(QIDP* 指定品目)

原因菌に注目した適応症の選択

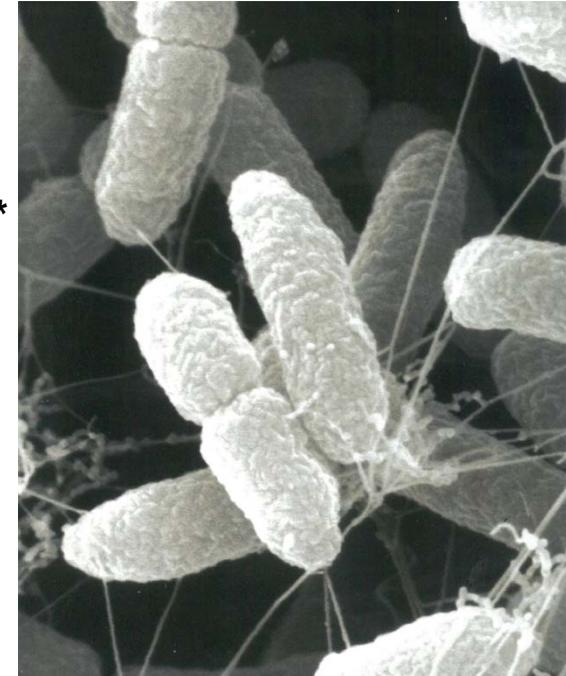


◆外部環境の変化

- 米国FDAにおける新規抗菌薬の承認が活性化
- 多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターに対する抗菌薬の登場が期待される

◆今後の抗菌薬開発における注力点

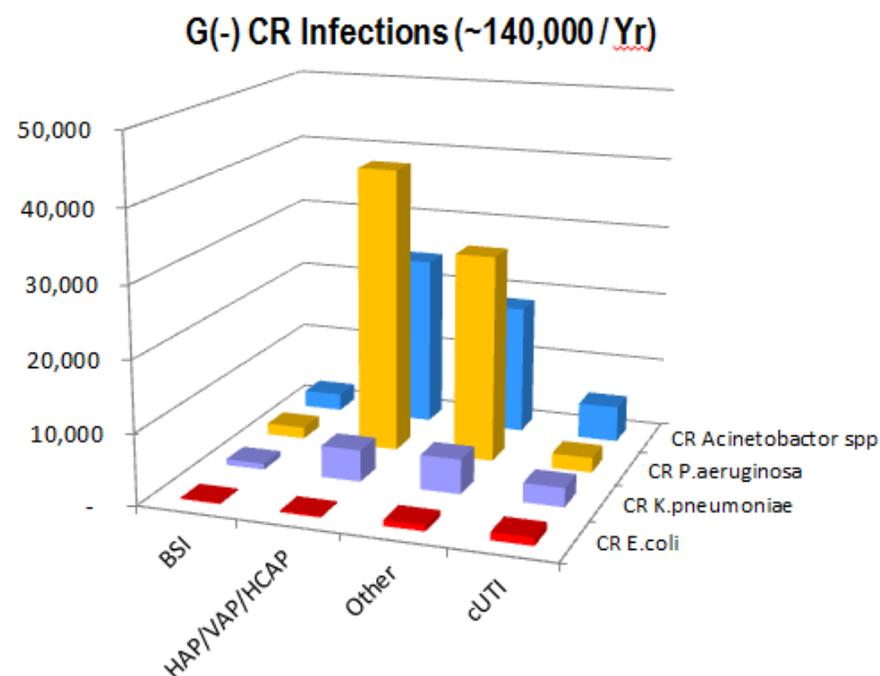
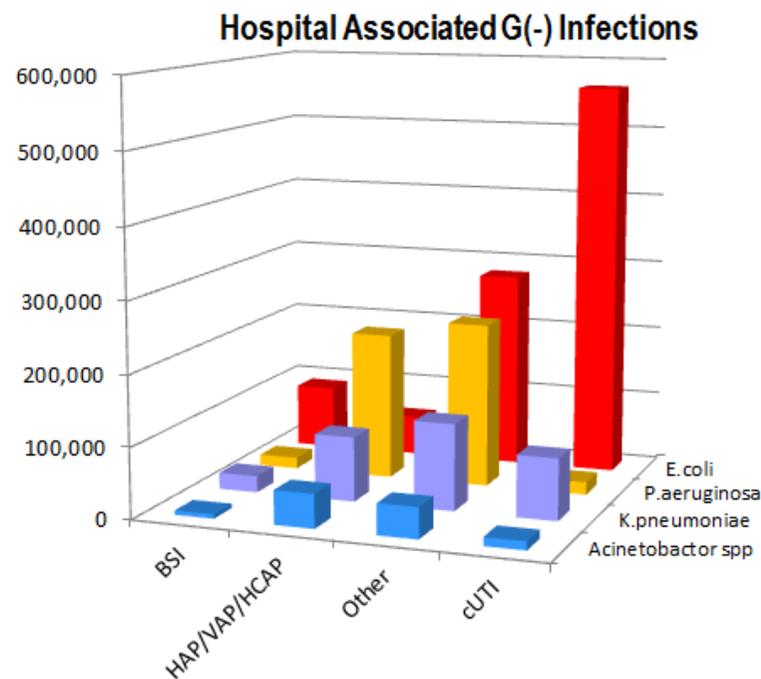
- 特定の感染部位ではなく原因菌に注目^{*}した開発
- 抗菌薬適正使用^{**}の概念に基づいた
使用法ができる臨床研究データの集積



臨床上課題となるカルバペネム耐性菌種①



米国，2009-13年，プレミアデータベース*



**カルバペネム耐性グラム陰性菌の大半は緑膿菌
およびアシネトバクターが占めている**

臨床上課題となるカルバペネム耐性菌種②



米国，2009-13年，プレミアデータベース*

| 原因菌 | 感染部位 | カルバペネム耐性 | | カルバペネム感性 | | オッズ比 |
|--------------|------|--------------|------------|--------------|------------|------|
| | | 死亡数 / 患者数 | 死亡率 (%) | 死亡数 / 患者数 | 死亡率 (%) | |
| アシネト バクター | 血液 | 103 / 270 | 38.2 | 55 / 404 | 13.6 | 2.46 |
| | 呼吸器 | 305 / 1175 | 26.0 | 230 / 1155 | 19.9 | 1.27 |
| | 尿路 | 35 / 365 | 9.6 | 31 / 504 | 6.2 | 0.62 |
| | その他 | 173 / 1106 | 15.6 | 117 / 1529 | 7.7 | 1.19 |
| 緑膿菌 | 血液 | 112 / 336 | 33.3 | 590 / 2931 | 20.1 | 1.19 |
| | 呼吸器 | 661 / 3209 | 20.6 | 1977 / 13372 | 14.8 | 1.11 |
| | 尿路 | 208 / 2134 | 9.8 | 1031 / 16142 | 6.3 | 1.05 |
| | その他 | 389 / 2315 | 16.8 | 1139 / 16038 | 7.1 | 1.20 |
| 肺炎桿菌 | 血液 | 63 / 231 | 27.3 | 819 / 6193 | 13.2 | 1.10 |
| | 呼吸器 | 98 / 386 | 25.4 | 1547 / 7526 | 20.6 | 0.97 |
| | 尿路 | 90 / 987 | 9.1 | 1616 / 30832 | 5.2 | 1.07 |
| | その他 | 76 / 421 | 18.1 | 863 / 9976 | 8.7 | 1.02 |

年齢，性別，民族，合併症（チャールソン併存疾患指数），人工呼吸器使用の有無，入院時の治療場所，入院理由によるロジスティック回帰調整を行いオッズ比を算出，オッズ比の赤字は死亡率が有意に高いことを示している

主要な開発品目

～疼痛・神経領域～

ナルデメジン：プロファイル



ナルデメジン

適応疾患

オピオイド鎮痛薬による便秘症状の緩和

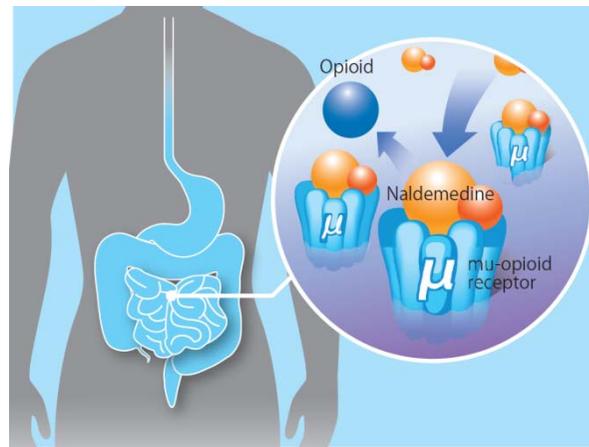
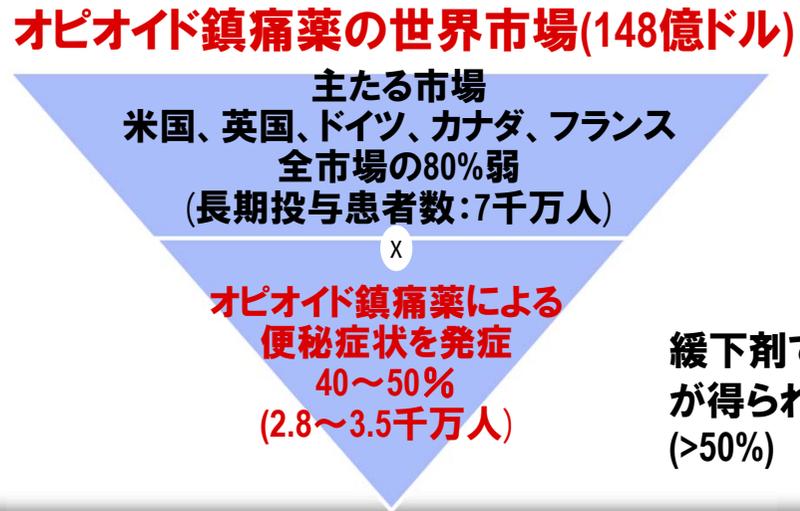
作用機序

末梢作用型オピオイド受容体
アンタゴニスト(経口)

今後の予定

日本・米国：2016年3月同時申請
予定

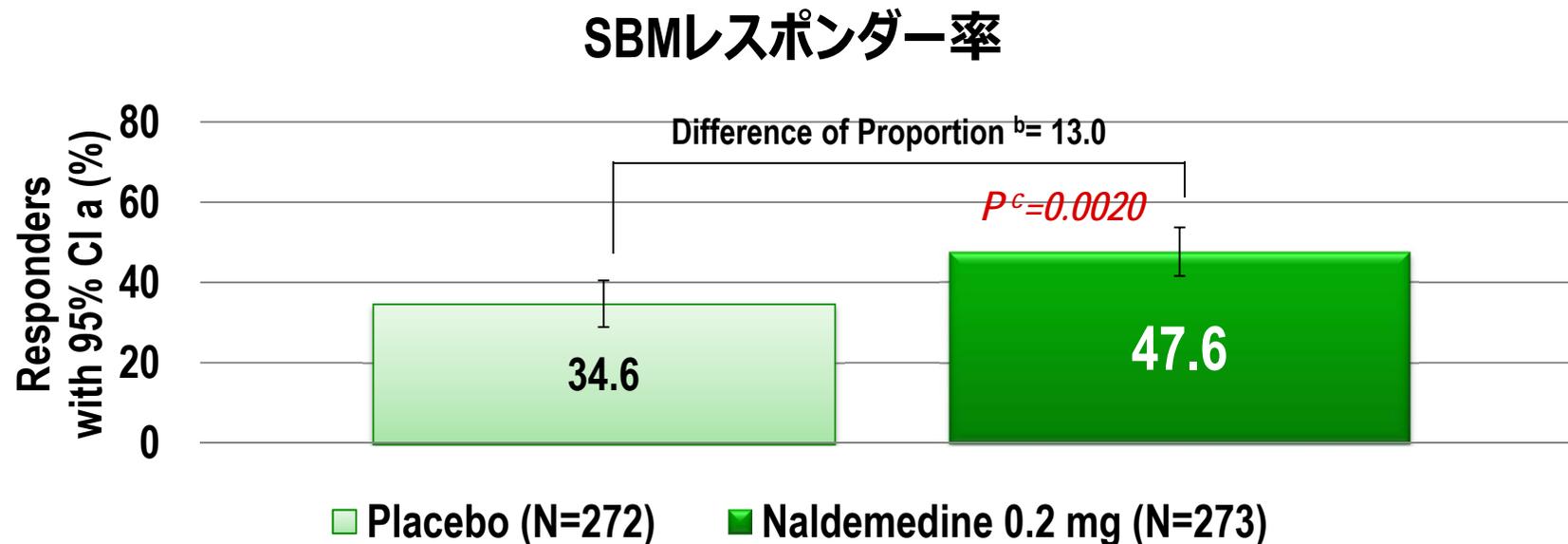
オピオイド鎮痛薬
の世界市場



緩下剤では十分な効果
が得られない患者様も多い
(>50%)

ナルデメジン：グローバル Phase III 試験 有効性

海外非がん性慢性疼痛患者対象試験(COMPOSE I)において、ナルデメジン0.2mg群のSBM*レスポンス率** (主要評価項目)は、プラセボ群と比較して有意に高かった



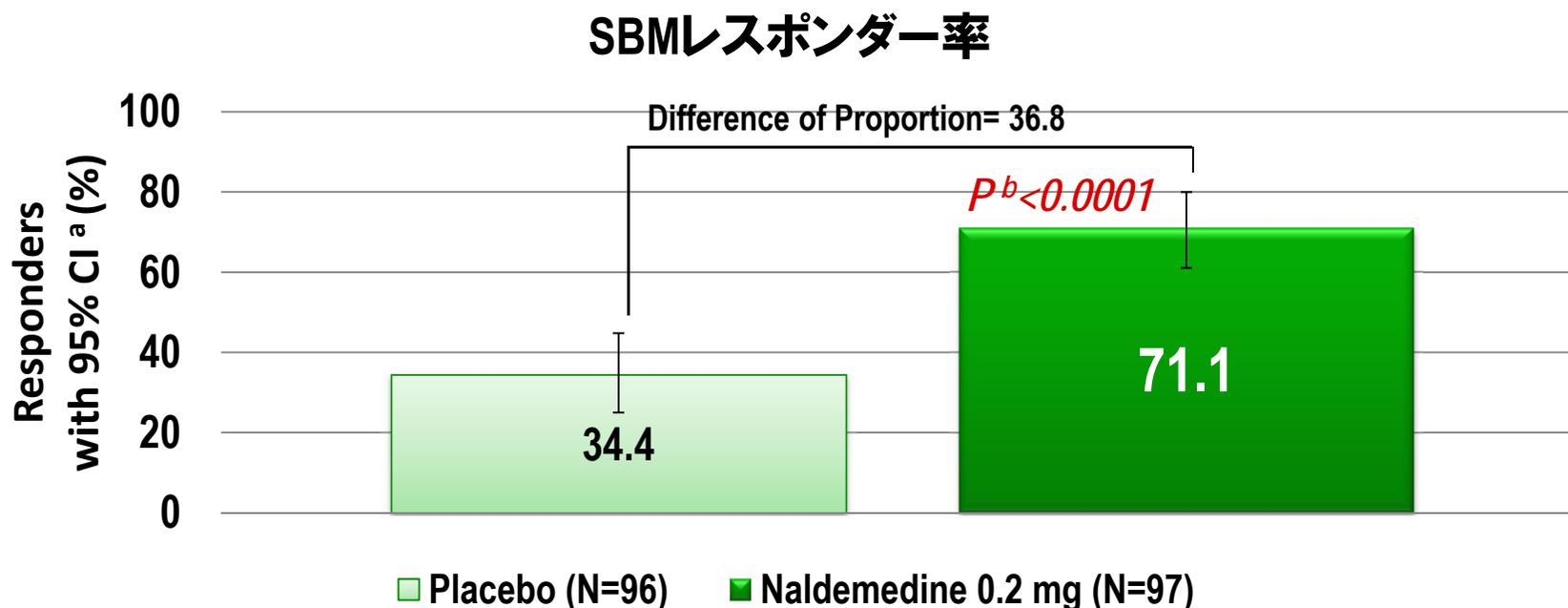
* Spontaneous bowel movement (SBM) :レスキュー緩下薬使用後24時間以内の排便を除く排便

** SBMレスポンス率:「1週間のSBM回数が3回以上かつSBM回数のベースラインからの変化量が1以上」を満たした週が治療期12週間のうち9週間以上、かつ、最終4週間のうち3週間以上ある被験者の割合

ナルデメジン：国内 Phase III 試験 有効性



国内がん患者対象試験(COMPOSE IV)において、ナルデメジン0.2mg群のSBMLレスポンド率^{*}(主要評価項目)は、プラセボ群と比較して有意に高かった



- SBMLレスポンド率: 治療期2週間でのSBMLレスポンド (1週間あたりのSBM回数が3回以上かつSBM回数のベースラインからの変化量が1以上) に該当した被験者の割合

ナルデメジン：安全性



治療期間にいずれかの群で5%以上報告された有害事象

| | 非がん性慢性疼痛患者を対象とした検証試験 (COMPOSE I) | | がん患者を対象とした検証試験 (COMPOSE IV) | |
|------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| | ナルデメジン 0.2 mg (N=271) 例数(発現率) | Placebo (N=272) 例数(発現率) | ナルデメジン 0.2 mg (N=97) 例数(発現率) | Placebo (N=96) 例数(発現率) |
| Abdominal Pain (腹痛) | 17 (6.3%) | 5 (1.8%) | 2 (2.1%) | 1 (1.0%) |
| Diarrhoea (下痢) | 18 (6.6%) | 8 (2.9%) | 19 (19.6%) | 7 (7.3%) |

- ◆ ナルデメジン0.2 mg1日1回投与は、概ね忍容性を示した
 - 最も頻度が高かった有害事象は胃腸障害だった
 - ナルデメジン投与によるオピオイド退薬症候や鎮痛効果への影響は認められなかった

サインバルタ®：プロファイル



サインバルタ®

適応疾患

うつ病・うつ状態
糖尿病性神経障害に伴う疼痛
線維筋痛症に伴う疼痛

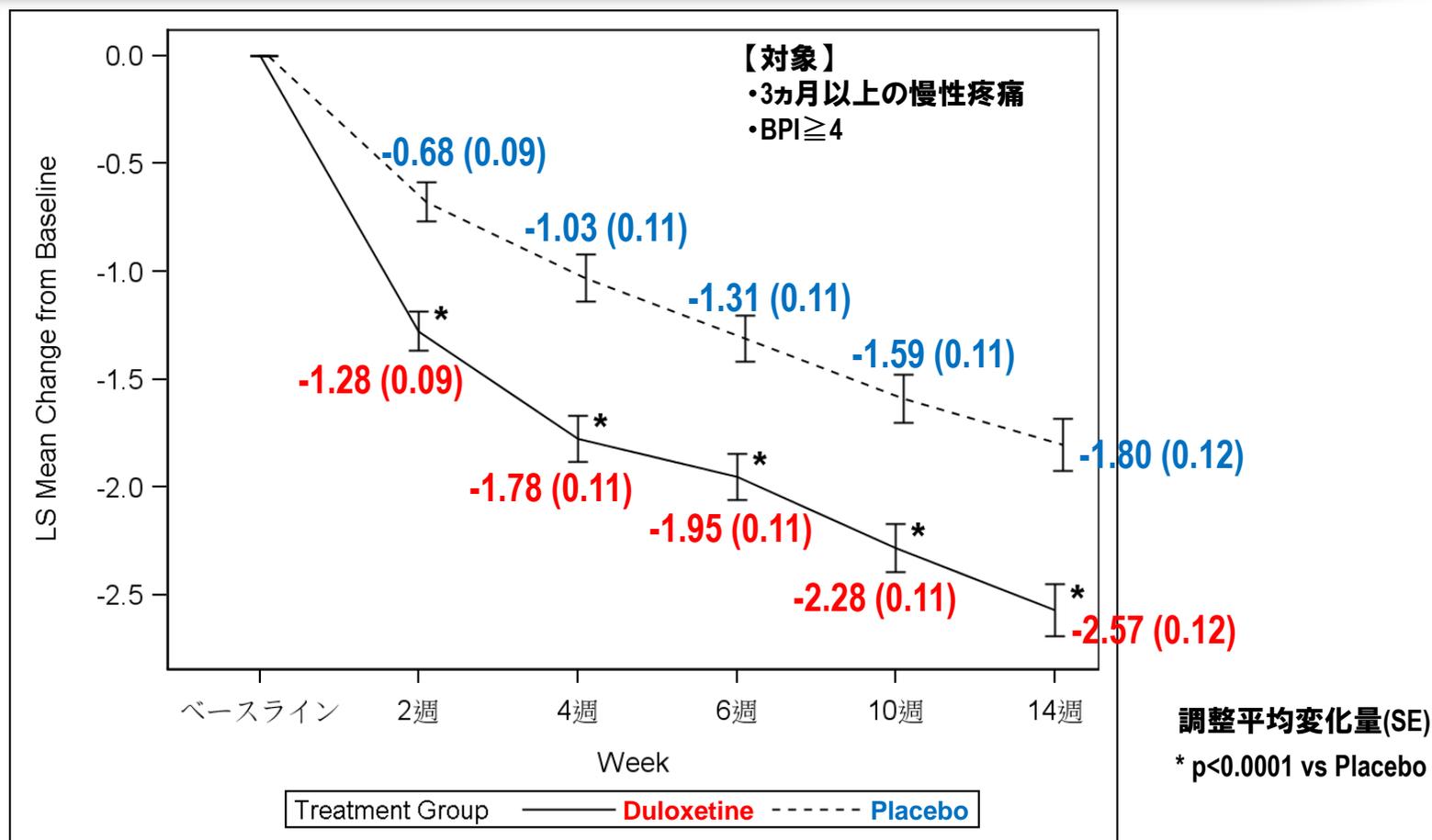
製品特性

セロトニン・ノルアドレナリン再取込阻害剤
米国イーライリリー社より導入

開発ステージ

慢性腰痛症に伴う疼痛：部会通過(2016年2月)
変形性関節症に伴う疼痛：申請(2016年2月)
糖尿病性神経障害に伴う疼痛：製造販売後臨床試験

サインバルタ®(OA): Phase III 試験 主要評価項目

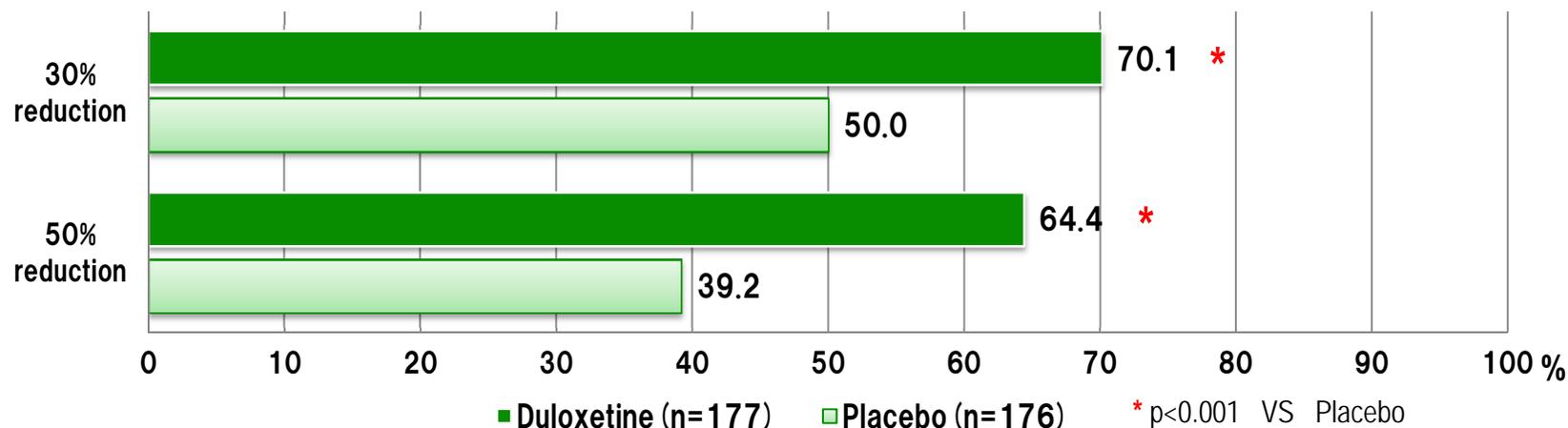


- デュロキセチンは投与2週後より14週後までの期間において有意なスコアの改善を示した
- 安全性プロファイルは既承認の他と同様であり、変形性関節症患者に特徴的な事象は認められなかった

サインバルタ®(OA): Phase III 試験 副次的評価項目



➤ 有効率(BPI平均疼痛強度)



➤ WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) :変形性関節症に特異的なADL尺度 合計スコア

| | Baseline mean±SD | (n) | Change Mean(SE) | Difference [95% CI] | P value |
|------------|------------------|-------|-----------------|----------------------|---------|
| Placebo | 32.70±13.71 | (176) | -10.45(0.91) | | |
| Duloxetine | 32.67±13.18 | (177) | -17.41(0.91) | -6.96 [-9.50, -4.41] | <0.0001 |

MMRM(Mixed-Effects Model Repeated Measures)

FAS:Full Analysis Set

サインバルタ®(OA): Phase III 試験 安全性



国内臨床試験における有害事象/副作用発現率

| | Duloxetine | Placebo | P-value |
|------|-------------------|--------------------|---------|
| 有害事象 | 67.4 (120/178) | 55.70% (98/176) | 0.0287 |
| 副作用 | 43.3 (77/178) | 14.80% (26/176) | <.0001 |

5%以上発現した有害事象

| | Duloxetine (n=178) | Placebo (n=176) | P-value |
|------|--------------------|-----------------|---------|
| 鼻咽頭炎 | 27 (15.2%) | 28 (15.9%) | 0.8841 |
| 傾眠 | 24 (13.5%) | 6 (3.4%) | 0.0009 |
| 便秘 | 19 (10.7%) | 3 (1.7%) | 0.0006 |
| 口渇 | 19 (10.7%) | 3 (1.7%) | 0.0006 |
| 悪心 | 18 (10.1%) | 1 (0.6%) | <.0001 |
| 挫傷 | 9 (5.1%) | 7 (4.0%) | 0.7991 |
| 倦怠感 | 12 (6.7%) | 2 (1.1%) | 0.0113 |
| 食欲減退 | 9 (5.1%) | 1 (0.6%) | 0.0198 |

有害事象の多くは程度が軽度であり、転帰はほとんどが回復または軽快であった

注意欠如・多動症(ADHD): プロファイル



S-877489 (Lisdexamfetamine)^a

S-877503 (グアンファシン塩酸塩)^b

作用機序

- | | |
|------------------------------|--------------------|
| ◆ ドパミン/ノルアドレナリン 遊離促進・取り込み阻害薬 | ◆ 選択的α2A アドレナリン作動薬 |
|------------------------------|--------------------|

製品特性

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ 1日1回投与でADHD中核症状をプラセボに比べて有意に改善¹ ◆ 既存薬であるメチルフェニデート徐放錠と同等の安全性¹⁻⁷ ◆ 米国とカナダで第一選択薬, 欧州では他剤無効例における第二選択薬として承認 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 1日1回 (朝または夕) 投与でADHD中核症状をプラセボに比べ, 多動性/衝動性及び不注意症状を有意に改善^{8,9} ◆ 臨床用量範囲における豊富な使用経験に基づく安全性¹⁰⁻¹² ◆ 米国とカナダで単独及び第一選択薬との併用療法. 欧州で単独療法薬として承認 |
|---|---|

開発ステージ

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ 日本: Phase II/III試験, Phase III長期投与試験 ● 米国, カナダ, ブラジル, 欧州^c, イスラエル: 上市済(Shire社) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 日本: 小児適応 申請 成人適応 Phase III試験 ● 米国, カナダ, 欧州: 上市済 (Shire社) |
|--|---|

今後の予定

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| ◆ 2016年 Phase II/III試験完了 | ◆ 2017年 成人Phase III試験完了 |
|--------------------------|-------------------------|

a: Vyvanse®, b: Intuniv®(米国における製品名)
c : UK, DE, DK, SE, ES, FI, IE, NO, CH

参考文献: 1. Coghill et al. 2013. 2. Biederman et al. 2007. 3. Wigal et al. 2009. 4-7. Findling RL et al. 2008, 2009, 2011, 2013. 8. Hervas et al. 2014. 9. INTUNIV SPC, SPIL. 10. Newcorn et al. 2013. 11, 12. Biederman J et al. 2008a, 2008b.

注意欠如・多動症(ADHD): プロファイル



S-877489 (Lisdexamfetamine)

S-877503 (グアンファシン塩酸塩)

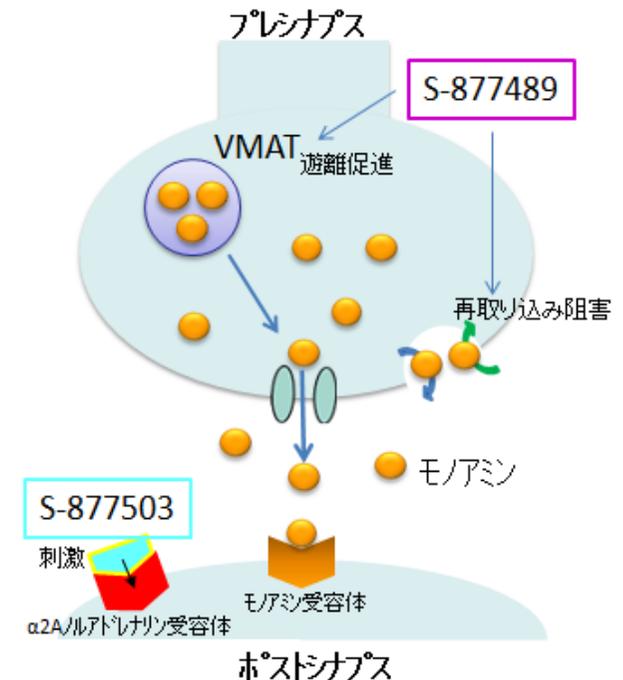
海外での販売状況 (Shire社公表)

- ◆ 2014年: \$1,449百万
- ◆ 2015年: \$1,722百万

- ◆ 2014年: \$327百万
- ◆ 2015年: \$ 65百万*

開発コンセプト

作用機序の異なる2剤を提供することで、
薬物治療が必要なすべてのADHD患者と
そのステークホルダーに貢献する



2016年度の目標：承認・申請



| 開発品(適応疾患) | Phase II~III | 申請 | 承認 |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------|-------|
| S-877503(グアンファシン塩酸塩) (小児ADHD) | | 日本 (2016.1) | 日本 |
| サインバルタ® (変形性関節症に伴う疼痛) | | 日本 (2016.2) | 日本 |
| ナルデメジン (オピオイド誘発性の便秘症) | | 米国・日本 (2016.3) | 米国・日本 |
| ルストロンボパグ (血小板減少症) | グローバル: Phase III | 米国・欧州 | |
| オキシコドン (慢性疼痛における鎮痛) | 日本: Phase III | 日本 | |
| オキシコドン (乱用防止製剤) | | 日本 | |
| S-649266 (多剤耐性グラム陰性菌感染症) | グローバル: Phase II & III | 米国 | |

2016年度の目標：Phase I ~ II



| 開発品(適応疾患) | Phase I | Phase II | Phase III |
|--------------------|------------------|---------------------|-----------|
| S-237648 (肥満症) | 米国：開始 | 日本：完了 Go/No Go判断 | |
| S-222611 (悪性腫瘍) | 欧州：Phase I/II 完了 | | |

2016年度の目標：Phase III



| 開発品(適応疾患) | Phase I | Phase II | Phase III |
|---|---------|----------|-----------|
| S-033188 (インフルエンザ感染症) | 米国:完了 | 日本:完了 | 日本:開始 |
| S-877489 (Lisdexamfetamine) (小児ADHD) | | | グローバル:開始 |
| アシテア®(ダニ抗原による 小児通年性アレルギー性鼻炎) | | | 日本:完了 |



最後に

代表取締役社長
手代木 功

パイプラインの状況



| 非臨床 | Phase I | Phase II | | Phase III | | 申請 |
|---------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | 【海外開発品】 | | S-649266 多剤耐性グラム 陰性菌感染症 | | | |
| | S-033188 インフルエンザ 感染症 | S-707106 2型糖尿病 | S-488210 頭頸部がん | S-649266 多剤耐性グラム 陰性菌感染症 | | |
| | S-117957 不眠症 | S-222611 悪性腫瘍 | S-588410 膀胱がん | オスフィーナ® 閉経後膣萎縮症 に伴う膣乾燥感 | ルストロンボバグ 慢性肝疾患によ る血小板減少症 | ナルデメジン オピオイド誘発性 の便秘症 |
| | 【国内開発品】 | | | S-649266 多剤耐性グラム 陰性菌感染症 | | ナルデメジン オピオイド誘発性 の便秘症 |
| 抗緑膿菌 抗体 | オキシコドン 乱用防止製剤 | S-649266 多剤耐性グラム 陰性菌感染症 | | S-877489 小児ADHD | S-877503 成人ADHD | サインバルタ® 慢性腰痛症 に伴う疼痛 |
| 中枢神経 障害性疼痛 | S-120083 炎症性疼痛 | S-033188 インフルエンザ 感染症 | S-237648 肥満症 | アシテア® 小児通年性アレルギー性 鼻炎(ダニ) | オキシコドン 慢性疼痛 における鎮痛 | サインバルタ® 変形性関節症に 伴う疼痛 |
| NTE創薬 吸入剤 | S-010887 神経障害 性疼痛 | S-525606 スギ抗原によるア レルギー性鼻炎 | S-588410 膀胱がん | S-555739 アレルギー性 鼻炎 | S-588410 食道がん | S-877503 小児ADHD |

パイプラインの状況



| 非臨床 | Phase I | Phase II | Phase III | 申請 |
|--|---------|--|---|----|
| 【アウトライゼンス】 | | | | |
| <p>GSK3342830 多剤耐性グラム陰性菌 感染症</p> | | <p>カボテグラビル+リルビピリン 持続性注射製剤 HIV感染症</p> | | |
| | | <p>カボテグラビル 持続性注射製剤 HIV感染予防</p> | <p>ドルテグラビル+リルビピリン HIV感染症</p> | |
| <p>Janssen/シオノギ プロジェクト化合物 アルツハイマー病</p> | | | <p>Janssen/シオノギ βセクレターゼ阻害剤 アルツハイマー病</p> | |

HIVフランチャイズの今後の展開



**ViiV社はインテグラーゼ阻害剤をベースドラッグとした、
新たな治療法の確立に向けて、開発活動を積極的に推進**

製品上市ターゲット



| 2015年度(実績) | 2016年度 | 2017年度 | | 2018年度 | |
|---|--|--|--|--|--|
| 【海外上市品】 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> Senshio® 閉経後膣萎縮症 </div> | | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> S-649266 多剤耐性グラム陰性菌 感染症 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ナルデメジン オピオイド誘発性の便秘症 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ルストロンボパグ 慢性肝疾患による 血小板減少症 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> オスフィーナ® 閉経後膣萎縮症 に伴う膣乾燥感 </div> |
| 【国内上市品】 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> トリーメク®配合錠 HIV感染症 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 医療用イソジン® 殺菌消毒薬 </div> | | | | |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> サインバルタ® 線維筋痛症 に伴う疼痛 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> サインバルタ® 慢性腰痛症 に伴う疼痛 </div> | | | | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> S-033188 インフルエンザ 感染症 </div> |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ムルプレタ® 慢性肝疾患による 血小板減少症 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> サインバルタ® 変形性関節症 に伴う疼痛 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> ナルデメジン オピオイド誘発性の便秘症 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> S-877503 小児ADHD </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> S-877489 小児ADHD </div> | |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> アシテア®舌下錠 ダニ抗原による アレルギー性鼻炎 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> クレストール®OD錠 高コレステロール血症 治療薬 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> オキシコドン 慢性疼痛 における鎮痛 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> オキシコドン 乱用防止製剤 </div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> アシテア®舌下錠 小児通年性アレルギー 性鼻炎(ダニ) </div> | |

イソジン®はムンディファーマの登録商標です



質疑応答

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。