



シオノギの研究開発

Be a Game Changer

2020年3月19日

塩野義製薬株式会社



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



はじめに

- SGS2020における研究開発～ Overview ～ -



● 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

● フロントティア領域：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

創薬型製薬企業として社会とともに成長し続ける

成長する地域・領域

日米への集中
欧州・アジアの基盤整備

感染症
疼痛・神経



成長の鍵

社会課題の解決

イノベーションと
医療経済性
のバランス

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

オープン イノベーション

- 新たなリサーチコンセプトの獲得

創薬 エンジン

- SAR*プラットフォームの拡大
- モダリティの拡大（ペプチド）

開発 デザイン

- 効果的・効率的な上市・育薬

バイオマーカー研究開発

自社医薬パイプラインとのシナジーを追求

ビッグデータの活用

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

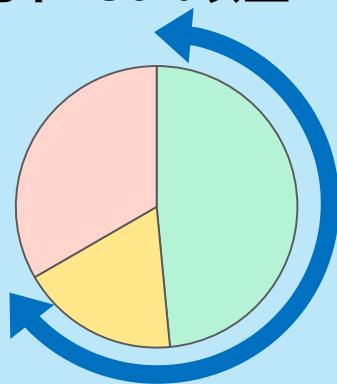
CMC：独自性のある技術研究・開発

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



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

感染症

抗酸菌症治療薬開発品候補 (Hsiri社)

抗RSウイルス薬創製に関する共同研究 (宇部興産)

マラリアの予防・治療に関する共同研究 (長崎大学)

呼吸器感染症治療薬 (Vast社)

薬剤耐性不活化技術 (Nemesis社)

3大感染症、難治性感染症研究を推進
⇒グローバルで感染症のシオノギとしての
プレゼンスを確立

疼痛
・
神経

抗うつ薬候補S-812217 [zuranolone] (Sage社)

認知機能改善薬候補BPN14770 (Tetra社)

デンタル治療製品候補AKL-T01, AKL-T02 (Akili社)

多様な治療オプション獲得
⇒新規メカニズムによる新たな治療選択肢の提供

モダリティ

PDC技術 (ペプチドリーム社)

再生医療等製品候補ADR-001 (ロート製薬)

新たなモダリティを獲得
⇒低分子では補えないアンメットニーズの解決

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

アライアンスによるアセットの充実、価値最大化



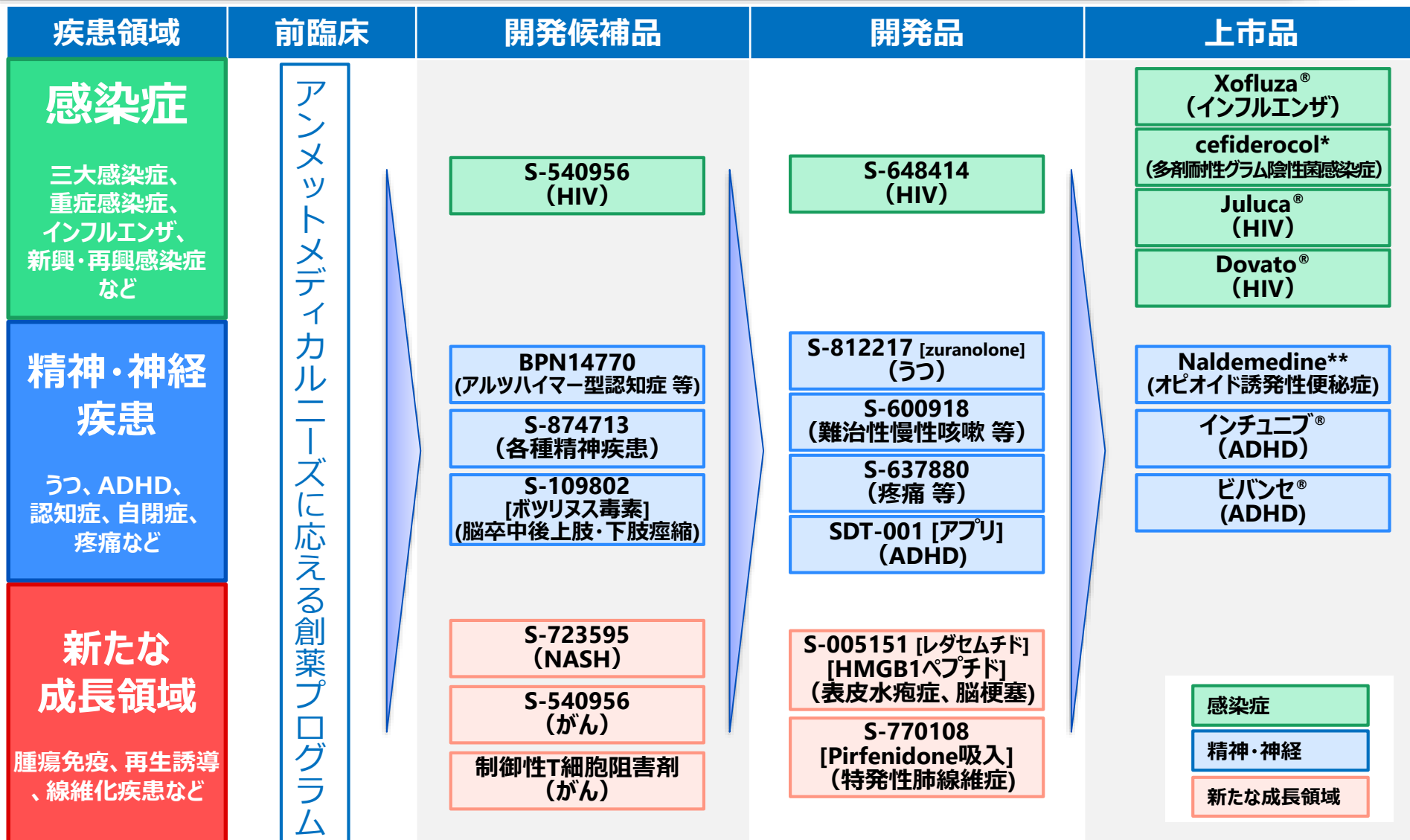
創薬ハードルの克服、製品・パイプラインの拡充	開発の推進、製品価値の最大化
------------------------	----------------

感染症		
疼痛・神経		
フロンティア		

モダリティの獲得	事業シナジー創出	IT変革、効率化
----------	----------	----------

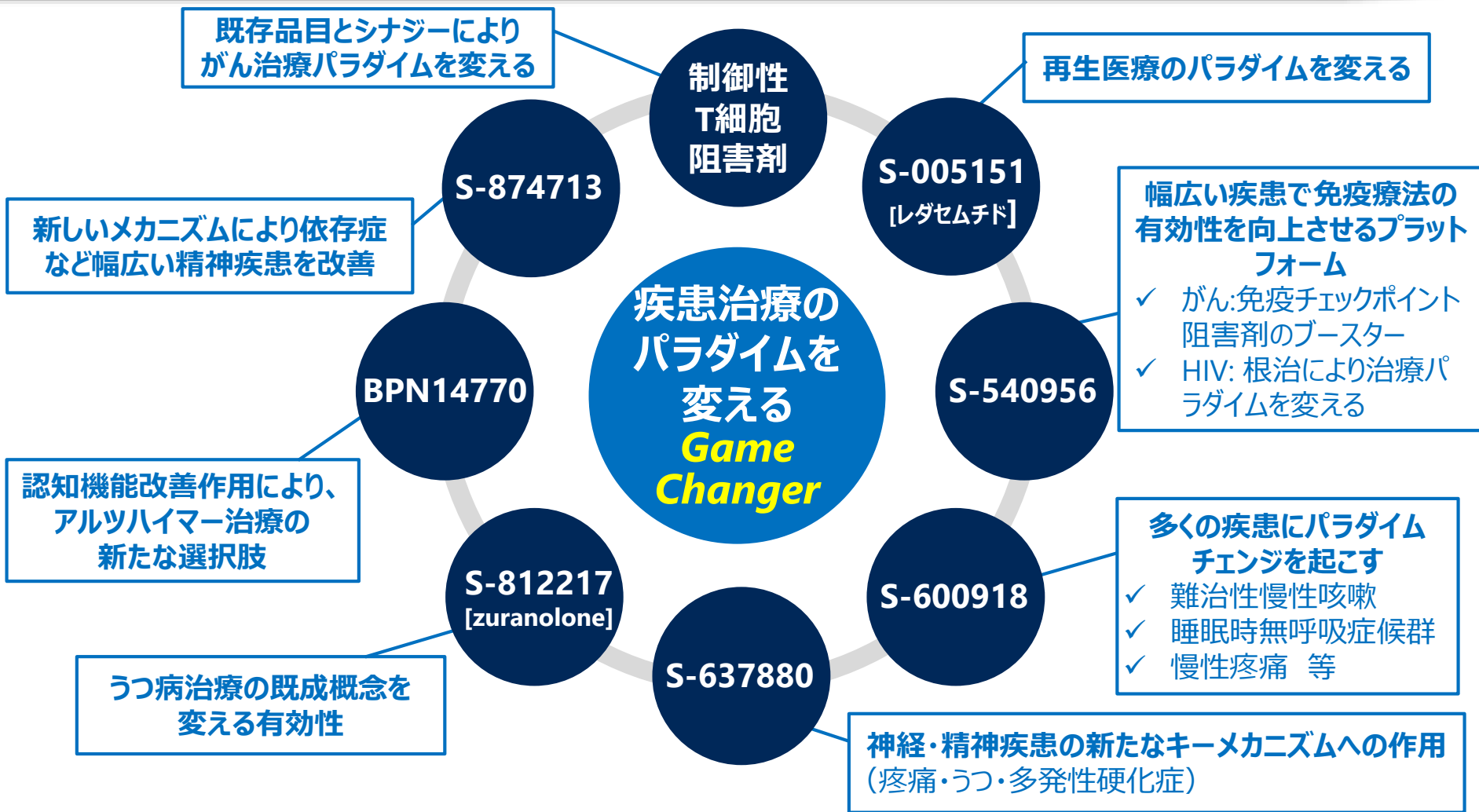
新規 イノベーション 創出	<p>中分子創薬</p> <p>ワクチン・診断</p> <p>再生医療</p>	
---------------------	---	--

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 : Fetcroja®, 詳細はp.117参照

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

2028年頃に訪れる

**“HIV製品パテントクリア”を乗り越え
持続的に成長する**

研究領域

医薬研究本部長 木山 竜一



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製品パテントク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

領域戦略

感染症・精神疾患をコアとしつつ、社会的ニーズの大きい疾患領域にチャレンジし続け、柔軟かつ大胆に優先度を入れ替える体制

感染症

リーディングカンパニーとして、世界を感染症の脅威から守る

- ✓ HIV・インフルエンザ治療に新たな患者ベネフィットを提供
- ✓ 三大感染症・AMRに取り組み、グローバルヘルスに貢献

精神・神経疾患

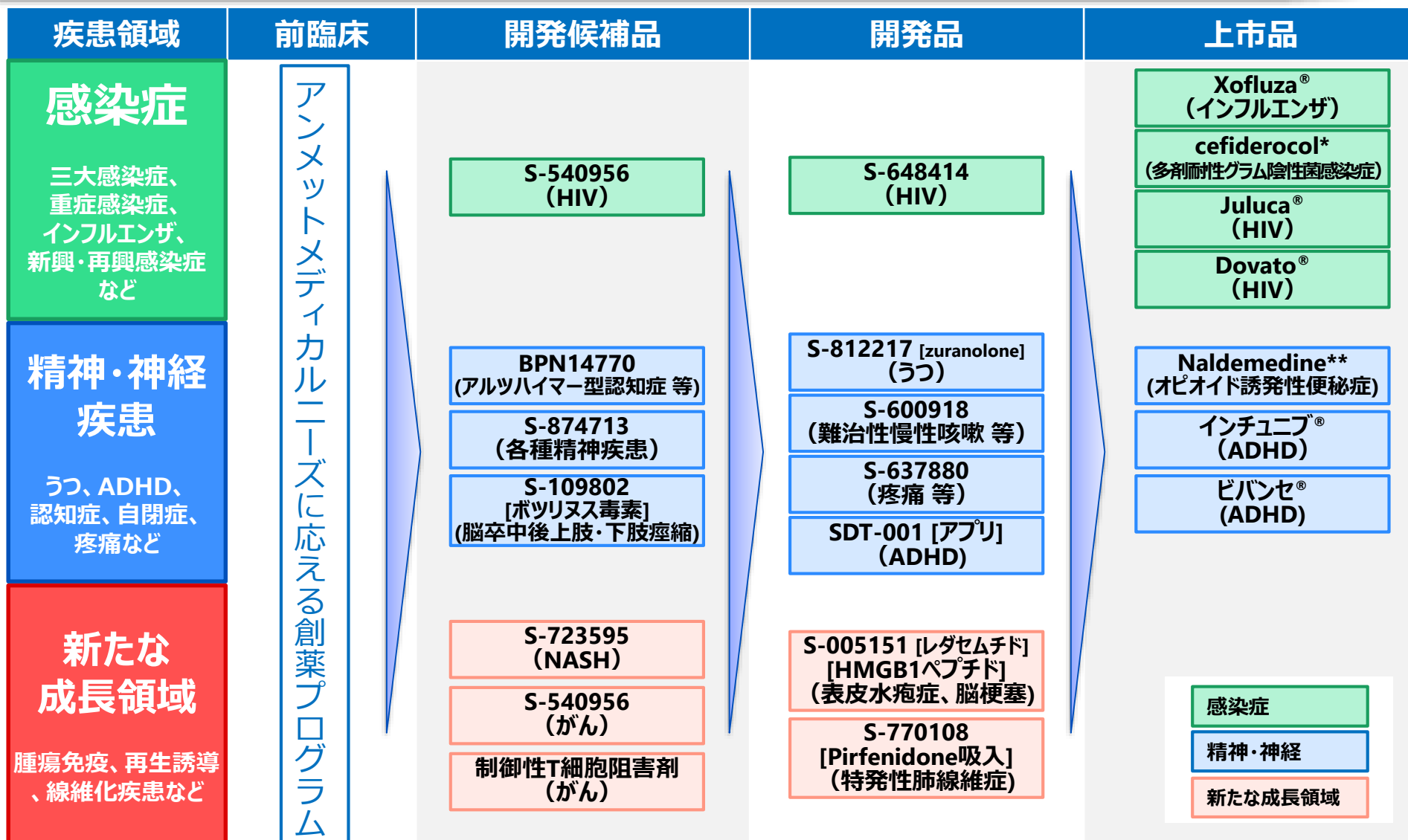
精神・神経疾患における治療パラダイムの転換

- ✓ 客観的な診断/層別化による最適な治療を実現
- ✓ 新たなメカニズムに基づく革新的な新薬を創製し、多様な治療選択肢を提供

新たな成長領域

アンメットニーズが強く、困り事を抱える患者さまが多い疾患への挑戦

- ✓ 社会的ニーズの大きい疾患領域にチャレンジし、創薬研究から面白い「タネ」が出てきた時点で、柔軟かつ大胆にプライオリティを変更



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

SHIONOGI **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

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



制御性T細胞阻害剤、S-540956 がん

癌治療薬 (カテゴリー別) の市場見込み*

市場規模

2017年 \$ 130bn
↓
2024年 \$ 205bn

ICIおよび免疫調節剤市場規模

2017年 \$ 21bn
↓
2024年 \$ 61bn

ICI治療薬の現状と課題

ICI治療薬

- 抗PD-1/PD-L1抗体 (Opdivo[®]、Keytruda[®]等)が市場の大部分を占める
- 併用療法が治療の中心

課題

- 効果がない/弱い癌種がある (大腸癌、膵癌、前立腺癌等)
- ICI治療薬に対して無効患者がいる (治療対象の70-90%)

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

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

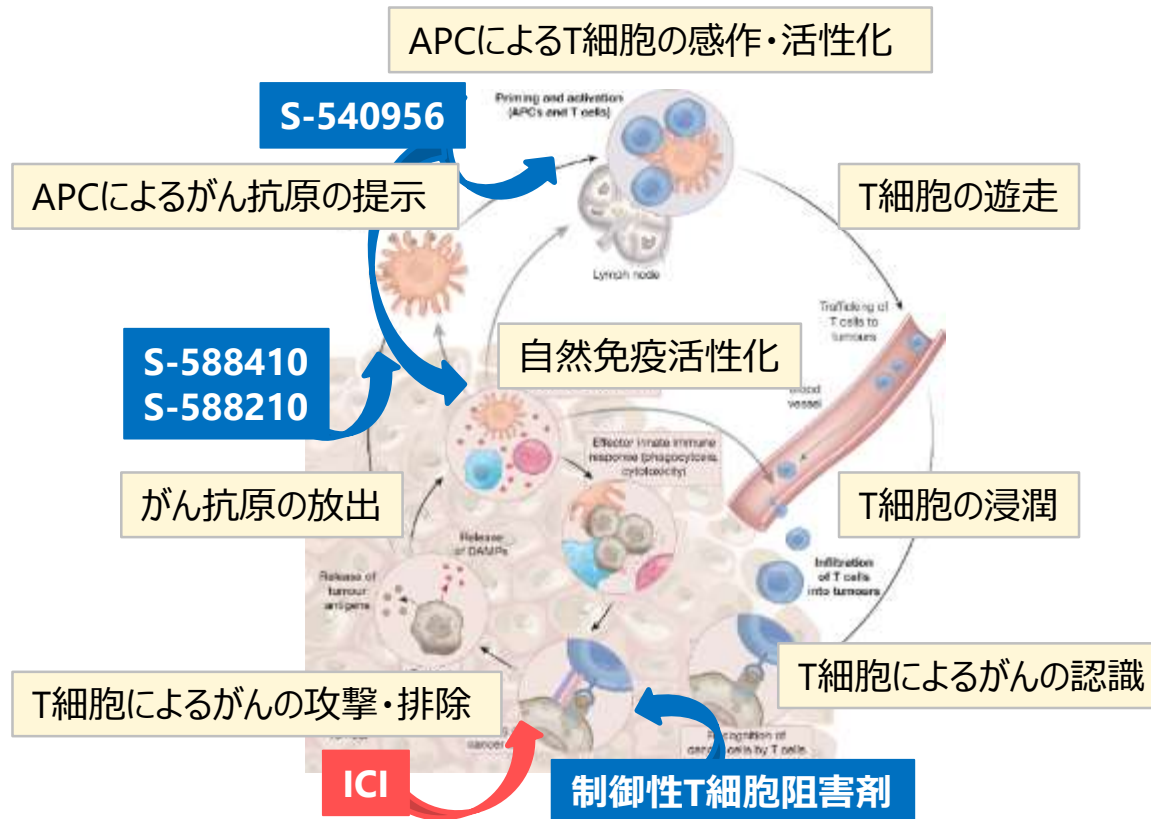
(S-540956)

- 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)

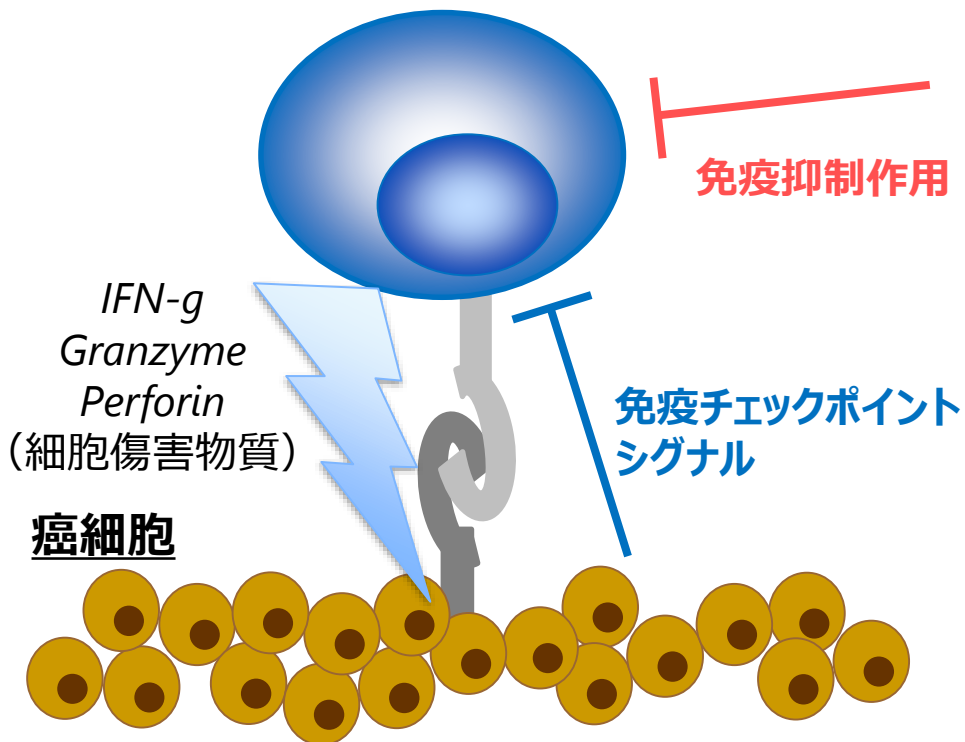
- がん免疫抑制メカニズムを解除し強い抗腫瘍効果を発揮する



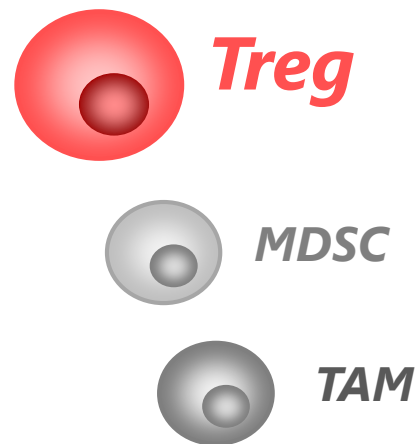
様々な治療アプローチを可能とする癌プラットフォームを構築

腫瘍内微小環境における腫瘍免疫関連細胞

細胞傷害性T細胞 (CTL)



抑制性免疫細胞



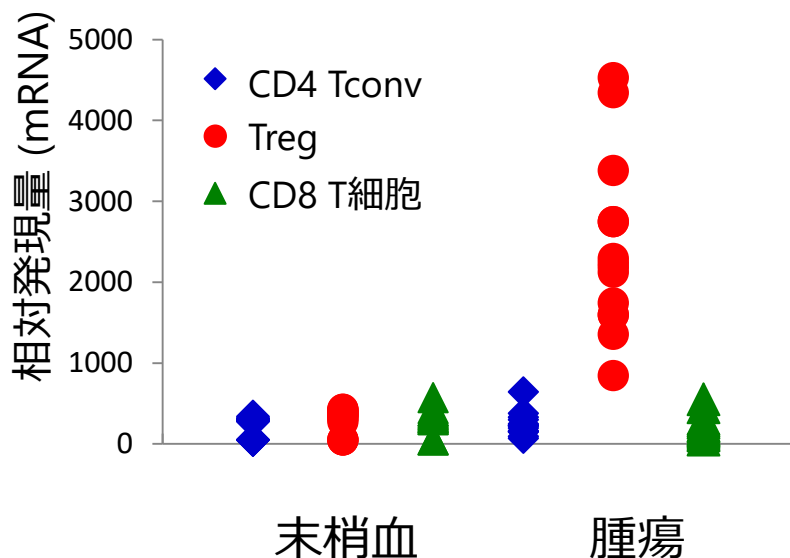
免疫チェックポイントシグナル

- PD-1/PD-L1など
- 阻害剤：Opdivo®、Keytruda®など

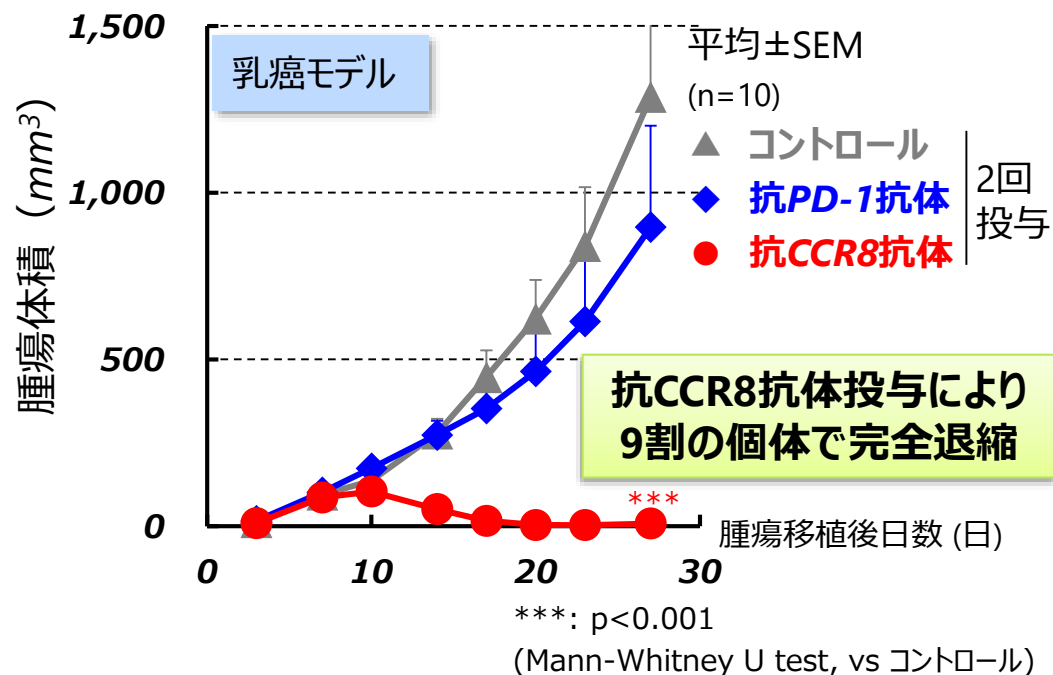
腫瘍内微小環境内のTregを選択的に阻害する治療法を探索

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



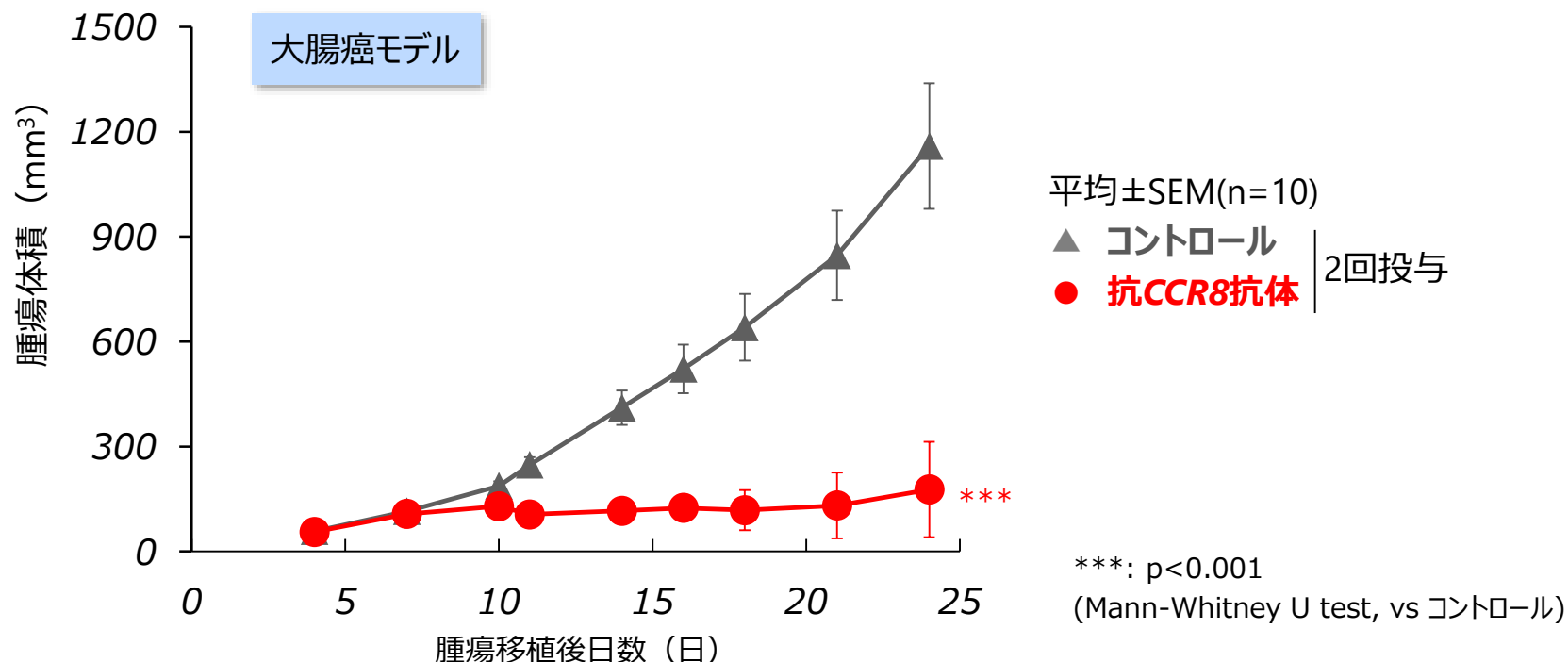
抗CCR8抗体による抗腫瘍効果 (非臨床)



ICIが効かない癌に対しても完治に導く治療薬を創製

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

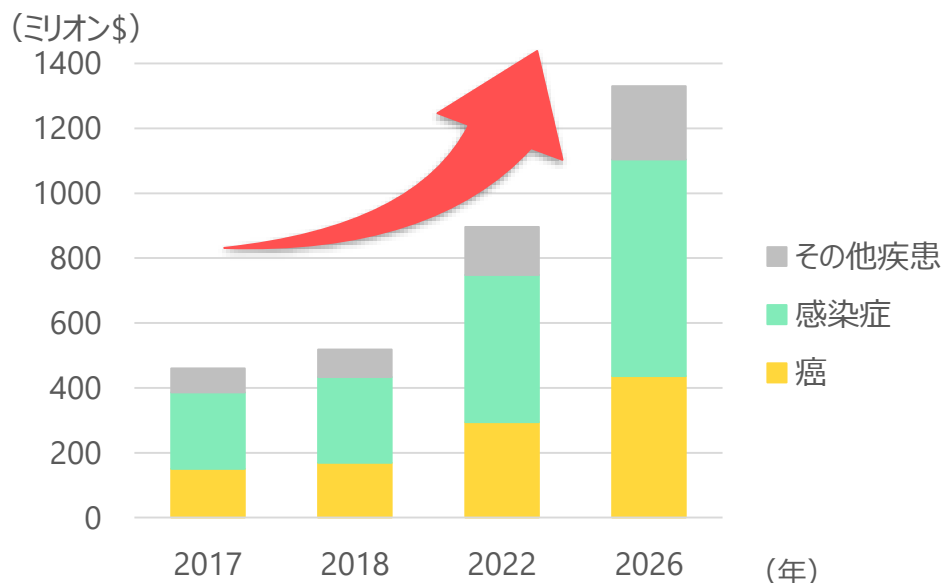
ワクチンアジュバントの現状と課題



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	アレパンリックス (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

核酸TLR9アゴニスト S-540956

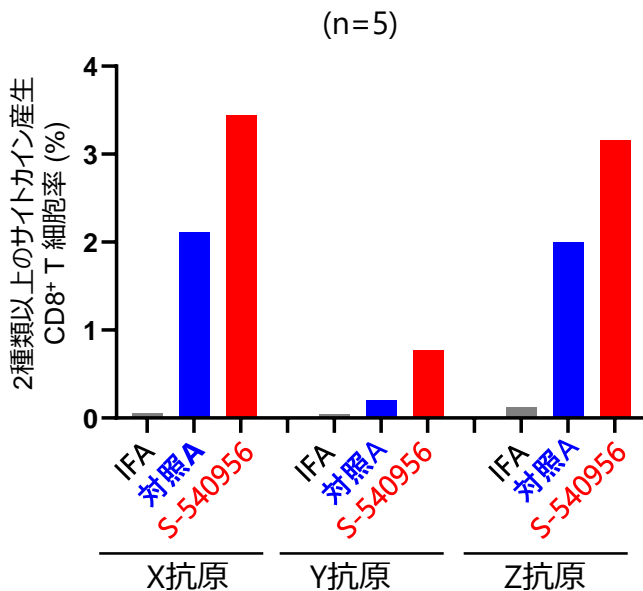


S-540956の特徴（非臨床）

優れた免疫増強能

機能性CTL誘導評価*

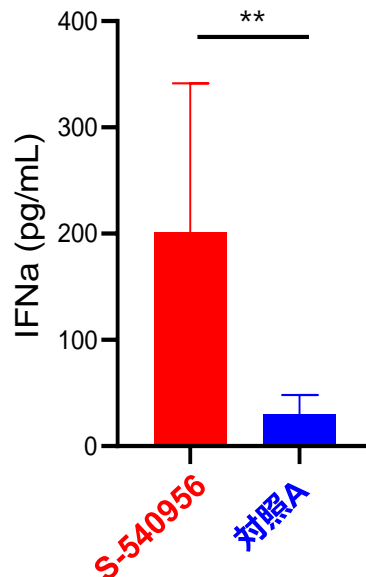
（評価サイトカイン：IFN γ /IL-2/TNF α ）



高いIFN α 産生誘導能

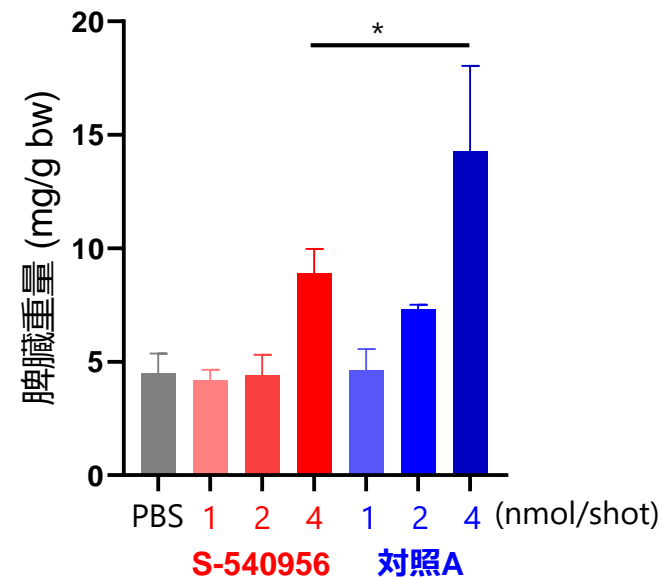
ヒトPBMCの*in vitro*評価

(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**

S-540956単独投与における抗腫瘍効果

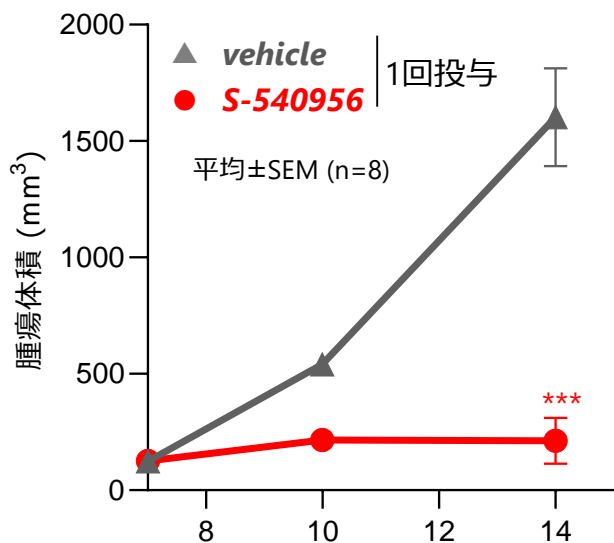


腫瘍内投与および皮下投与で有効性を確認

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)



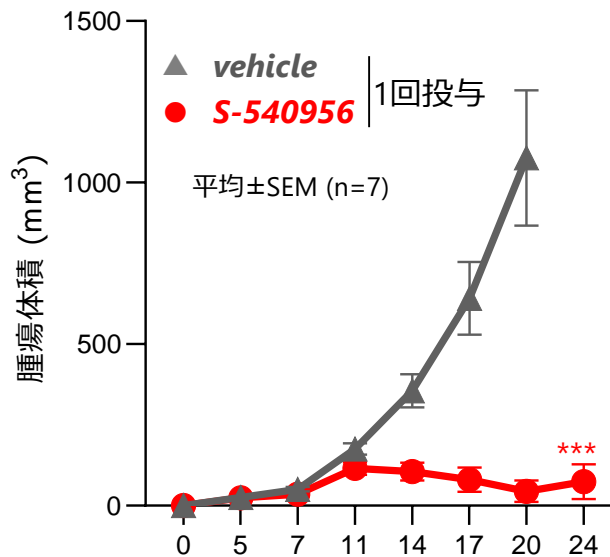
腫瘍移植後日数 (日)

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

大腸癌モデル

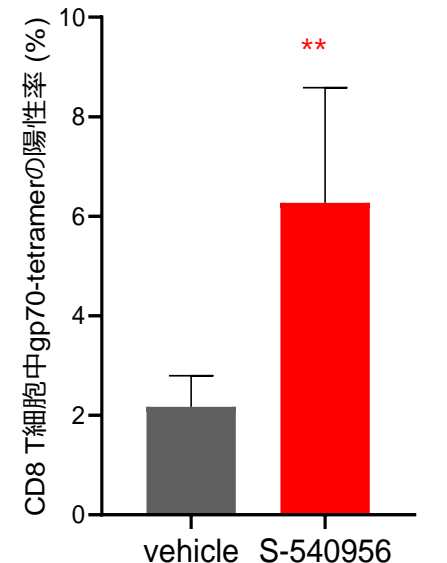
腫瘍から離れた位置に皮下投与

抗腫瘍効果



腫瘍移植後日数 (日)

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

腫瘍免疫アセットのポジショニング



アンメットニーズ：効果がない/弱い癌種有、無効患者存在

各患者セグメントに対して
既存のICI療法と
補完・併用可能な
腫瘍免疫アセット



既存のICI治療後の再発患者や不応患者、
またICIの適応でない癌種に対して、完治が望める治療法を提供



S-874713 各種精神疾患

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

疾患

推定病態
メカニズム

解消が期待
できる困りごと

ADHD

前頭前皮質・側
坐核の活動低下

不注意、多動
性、衝動性

依存症

D3受容体の
発現上昇

オピオイド・
アルコールへ
の依存

LID

D3受容体の
発現上昇

パーキンソン
病治療に伴う
ジスキネジア

うつ病

前頭前皮質
の活動低下

意欲の低下、
興味の消失

自閉症

側坐核の
活動低下

社会的コミュ
ニケーションの
困難さ

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

日・米・欧における患者数と市場*

患者数

2014年 2654万人



2024年 3413万人

市場規模

2014年 \$ 6.1bn



2024年 \$ 13.9bn

ADHD薬治療の特徴と課題

非中枢神経刺激薬

(インチュエブ[®]、ストラテラ[®]等)

- 依存性や副作用の懸念が小さく不注意に効果が高い
- 中枢神経刺激薬に比べ効果は緩やか

中枢神経刺激薬

(ビバンセ[®]、コンサータ[®]等)

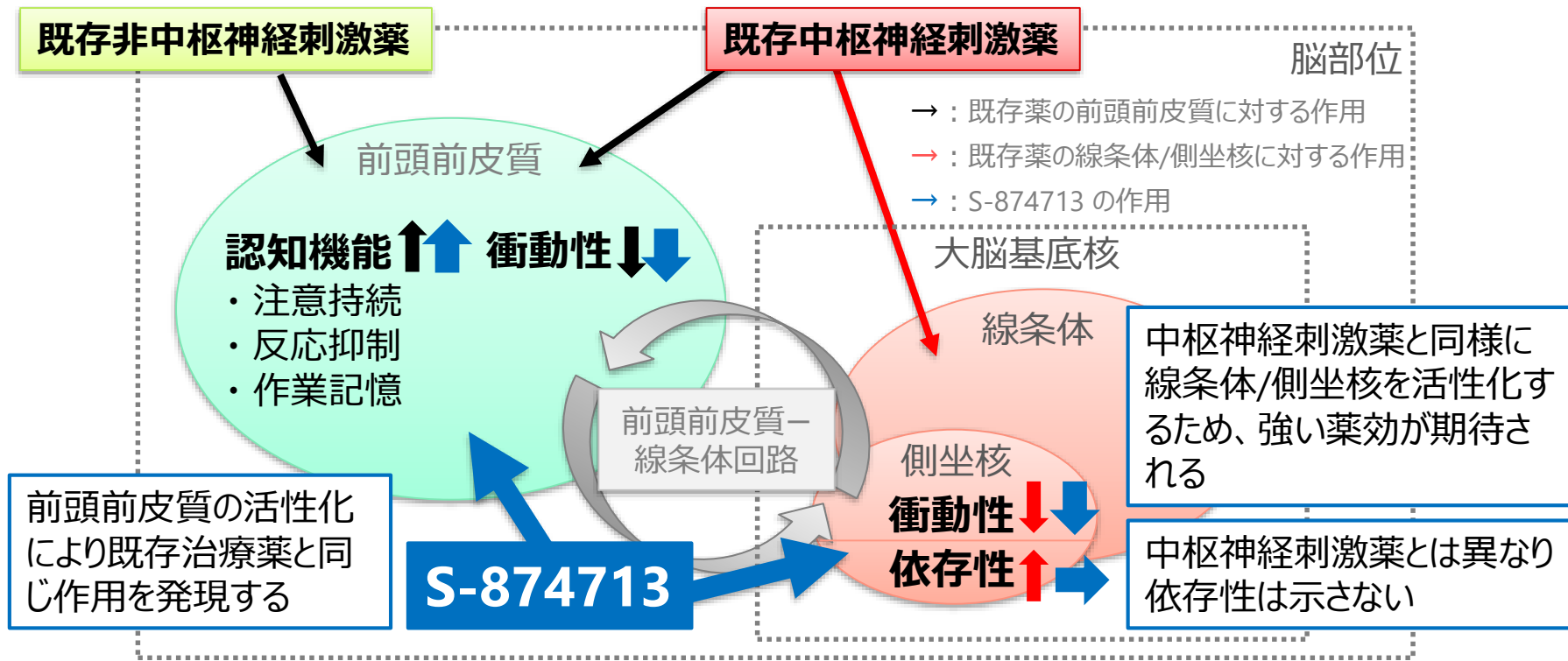
- 多動・衝動性に効果が高く、効果発現が明確である
- 依存性や安全性が懸念される

有効性と副作用のバランス向上が求められている

S-874713の作用様式



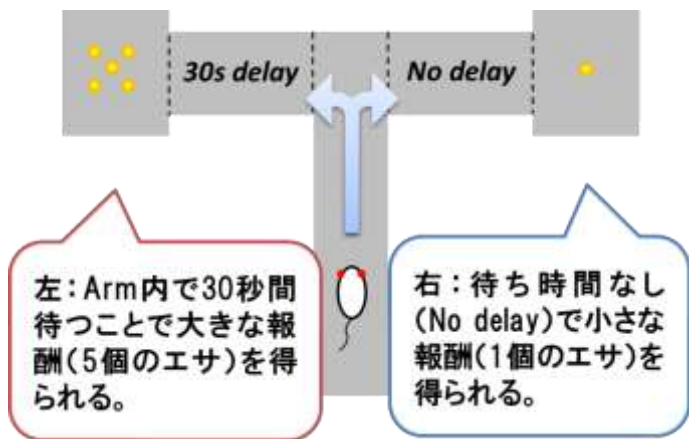
S-874713とADHD既存薬との作用様式



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

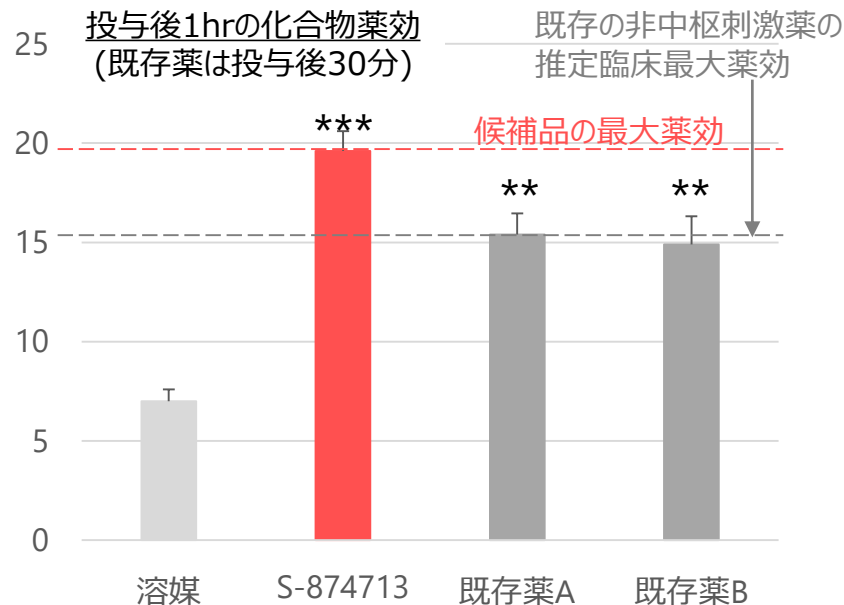
既存の非中枢神経刺激薬を上回る薬効ポテンシャルをもつ

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



衝動性改善
遅延大報酬総選択回数/50回

衝動性評価結果 (非臨床)



N=8-16 v.s 溶媒 **p<0.01, ***p<0.001

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



感染症領域の進捗

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

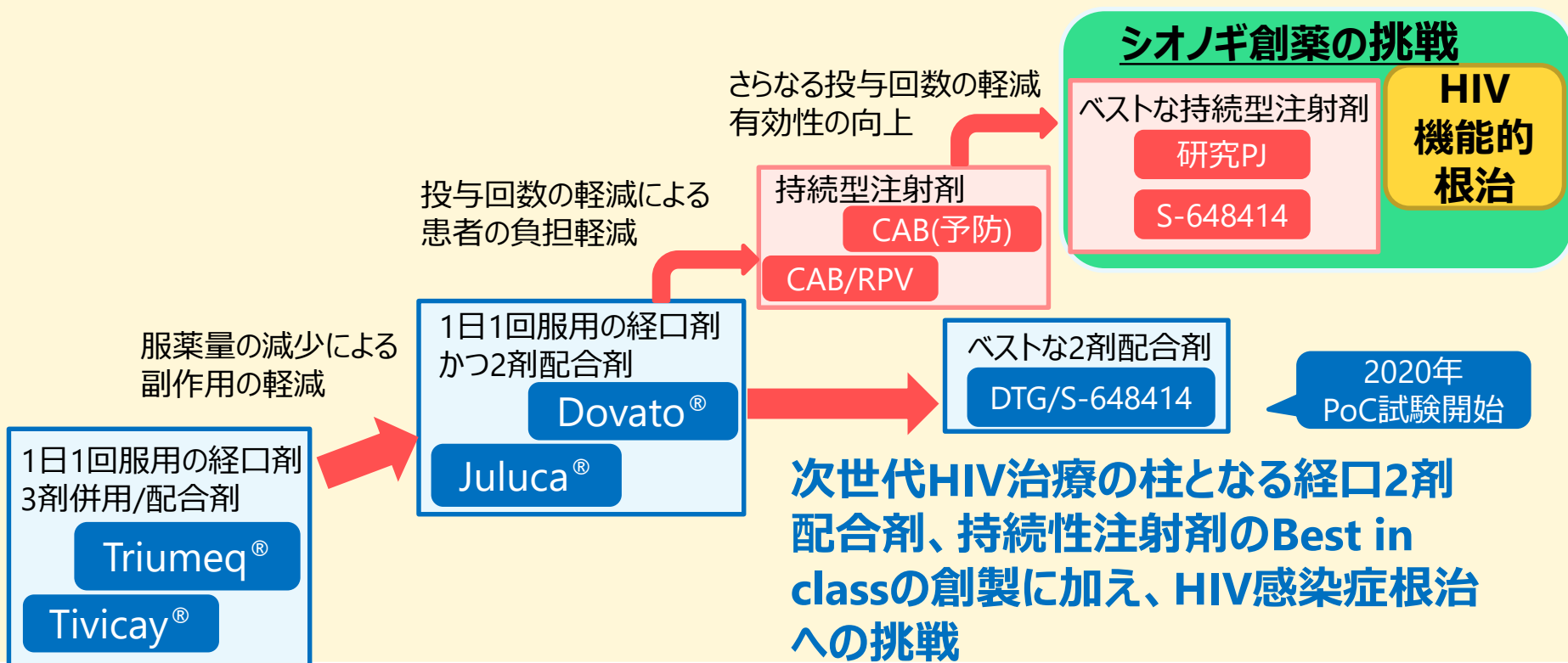
病原体侵入阻止
病態悪化阻止

予防効果に優れた
ワクチンの創製

抗HIV薬創製における取り組み



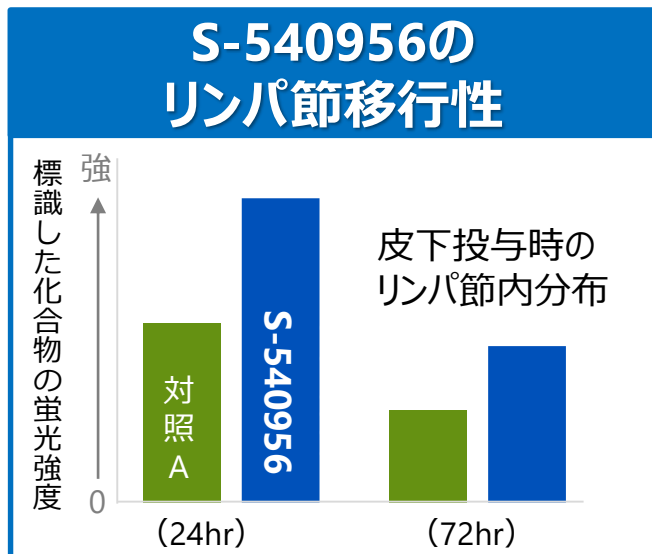
2028年以降はDTGを中心としたGE市場となると予想
“経口、1日1回1錠の新薬”の提供では満たせないアンメットニーズ
⇒ “患者が治療のたびに感じている負担やストレス”を取り除く



HIV根治薬創製に向けた取り組み



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

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

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

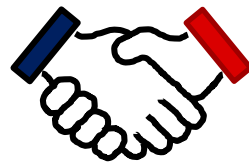
新型コロナウイルス感染症 COVID-19*に関する取り組み

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

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

(EC₅₀ : 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**

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



ペプチド創薬の進捗

PDPS創薬の進捗



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



ペプチドドリーム	ターゲット	進捗状況		
		ヒット化合物スクリーニング	ヒット to リード	リード化合物最適化
感染症	ターゲット1		中止	
	ターゲット2		中止	
	ターゲット3		●	★ 細胞膜透過達成
	ターゲット4		●	★ 細胞膜透過達成 低分子へも展開
	ターゲット5		中止	
精神・神経	ターゲット8	●	★	低分子へ展開
	ターゲット6	●	中止	
新たな成長領域 (IPF含む)	ターゲット9 (細胞外)	●		★ 非臨床POC確認
	ターゲット7		中止	
	ターゲット10 (細胞外)		●	★ 非臨床POM確認
	ターゲット11 (細胞外)		●	★ 非臨床POM確認
	ターゲット12		中止	

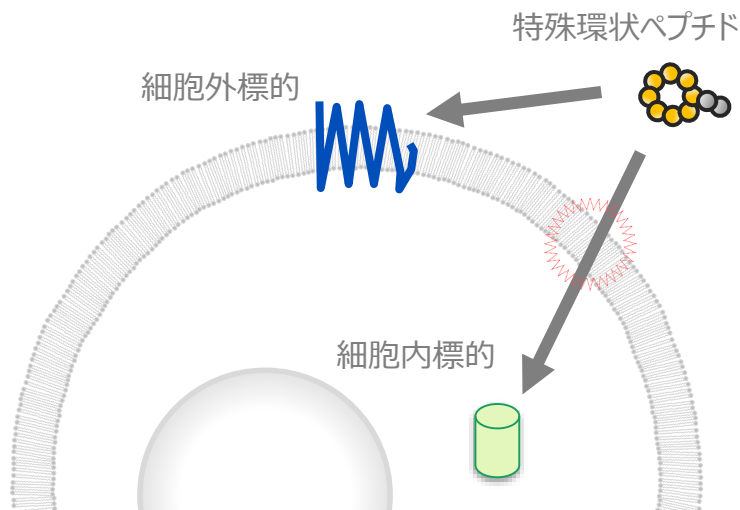
他の成長ドライバーの研究活動を優先するため、
PDPS創薬はPGを絞り、膜透過や低分子化技術の基盤構築を加速

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



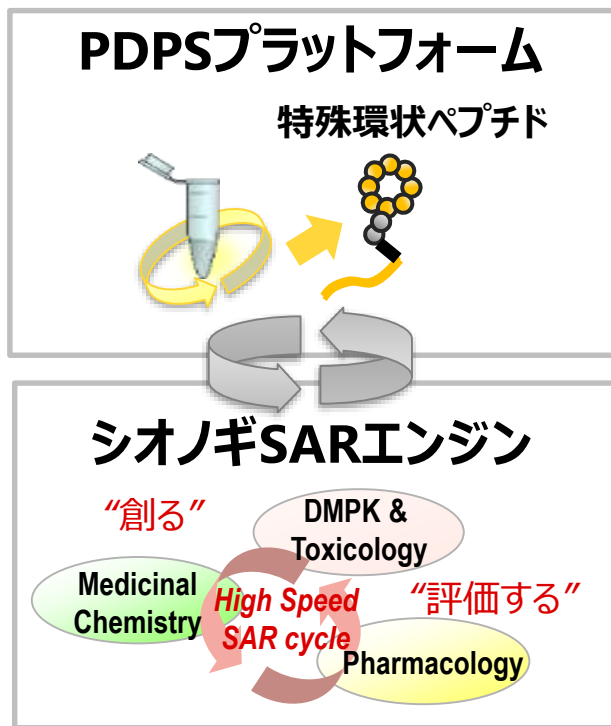
課題：細胞膜透過性

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

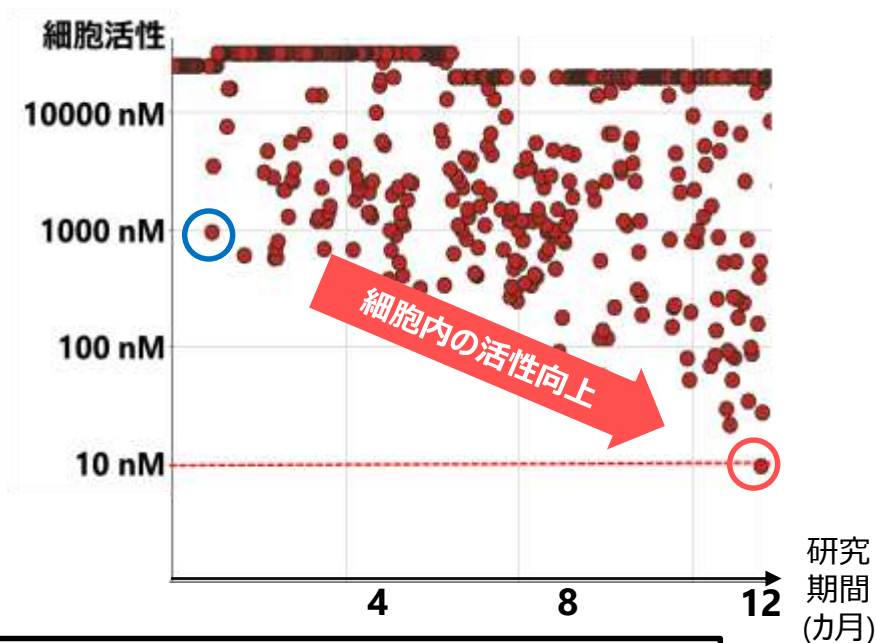
- ペプチドの膜透過技術を構築する
- ペプチドの低分子化技術を構築し膜透過性を向上させる

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

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

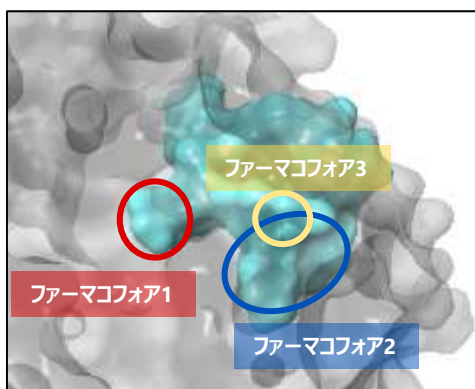


課題：活性ペプチド分子をリードや医薬品に仕上げていくためのノウハウ拡張

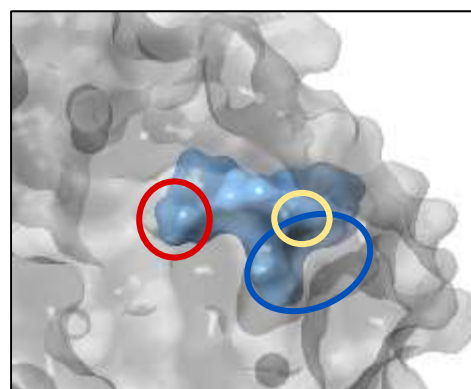
細胞内標的を志向したPDPSヒットペプチドの構造最適化により
リードペプチドの取得を目指す

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

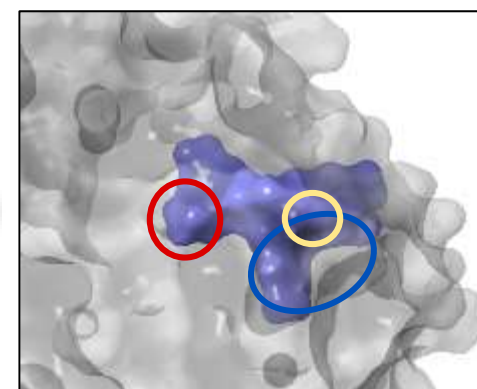
ターゲットA



ペプチド (分子量=1192)
 $IC_{50} = 104 \text{ nM}$



低分子 (分子量=517)
 $IC_{50} = 54000 \text{ nM}$



低分子 (分子量=592)
 $IC_{50} = 1.1 \text{ nM}$

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

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

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

開発領域

医薬開発本部長 岩崎 利信



疾患領域

前臨床

開発候補品

開発品

上市品

感染症

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

精神・神経
疾患

うつ、ADHD、
認知症、自閉症、
疼痛など

新たな
成長領域

腫瘍免疫、再生誘導
、線維化疾患など

アンメットメディカルニーズに応える創薬プログラム

S-540956
(HIV)

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-723595
(NASH)

S-540956
(がん)

制御性T細胞阻害剤
(がん)

S-648414
(HIV)

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)

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)

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)

Naldemedine**
(オピオイド誘発性便秘症)

インチュイブ®
(ADHD)

ビバンセ®
(ADHD)

感染症

精神・神経

新たな成長領域

開発パート



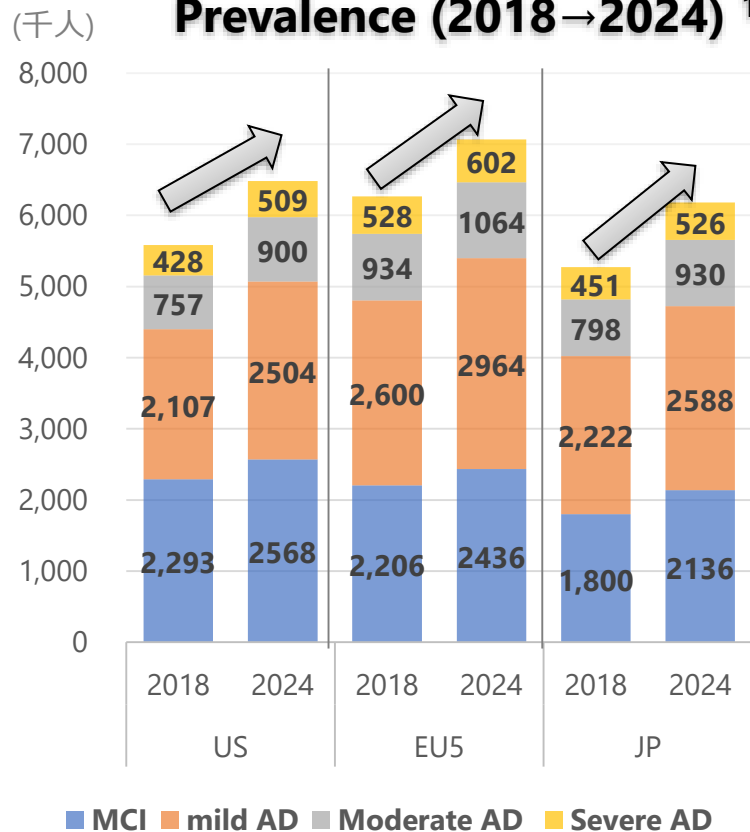
現状の ステージ	疾患領域	プロジェクト	対象疾患	掲載ページ
日本：前臨床 米国：Phase 2	精神・神経	BPN14770	アルツハイマー型 認知症	P.51-57
Phase 1*	精神・神経	S-812217 [zuranolone]	うつ病、うつ状態	P.58-63
Phase 2	精神・神経	S-600918	難治性慢性咳嗽 等	P.64-69
Phase 1	精神・神経	S-637880	神経障害性疼痛	P.70, 71
Phase 2	精神・神経	SDT-001	ADHD (治療アプリ)	P.72-77
Phase 2	再生誘導	S-005151 [レダセムチド]	表皮水疱症、 脳梗塞 等	P.78-85
Phase 1	線維化疾患	S-770108	特発性肺線維症	P.86-88
Phase 1	感染症	S-648414	HIV感染症	P.89-91
上市	感染症	ゾフルーザ®	インフルエンザウイルス 感染症	P.92-97

BPN14770

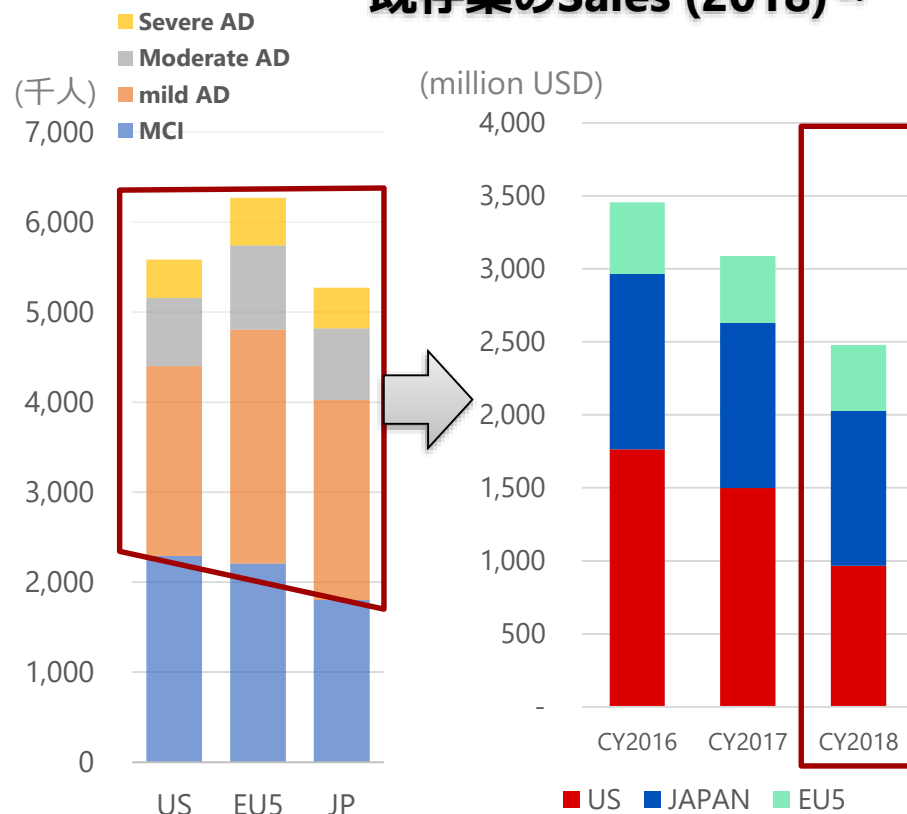
アルツハイマー型認知症

- **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

Prevalence (2018→2024) ¹⁾



既存薬のSales (2018) ²⁾



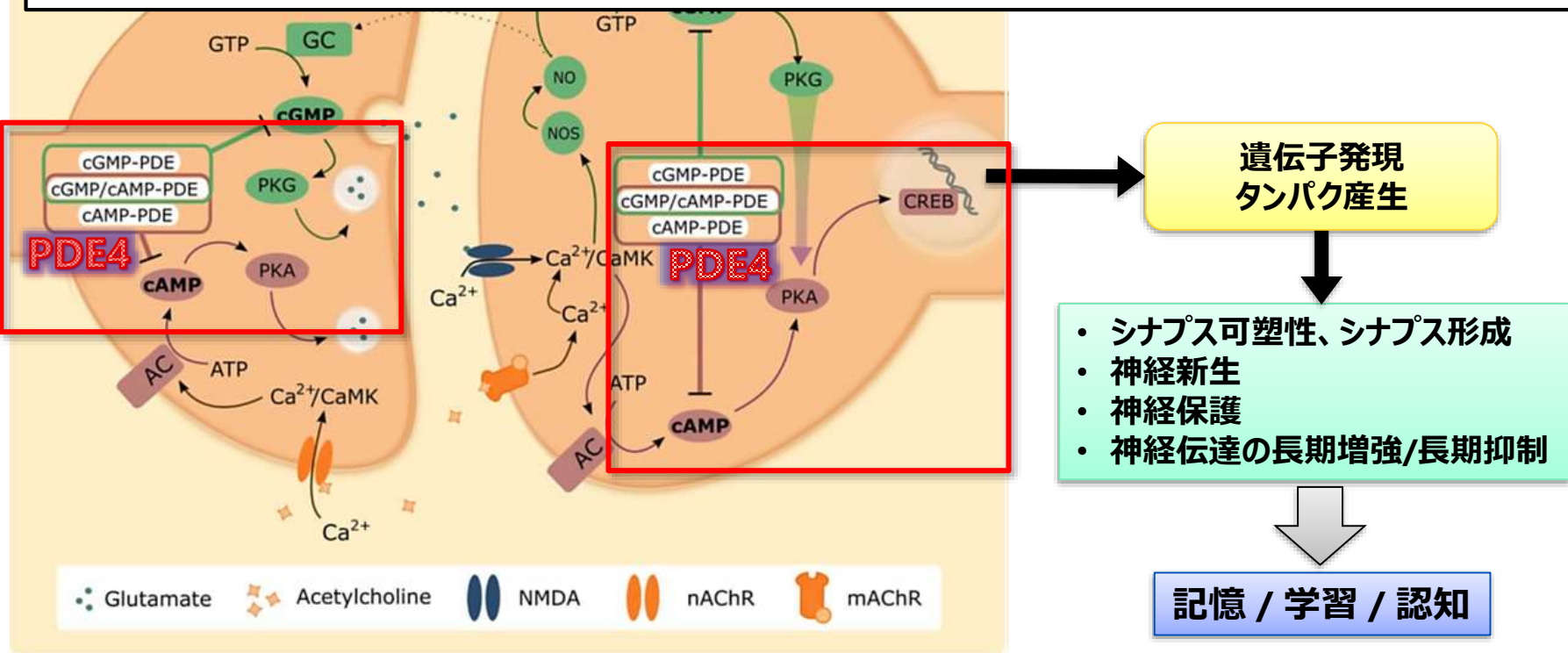
MCI ³⁾患者を含むAD ⁴⁾患者は、3極ともに非常に患者数が多く、今後も増加が見込まれる。

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

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



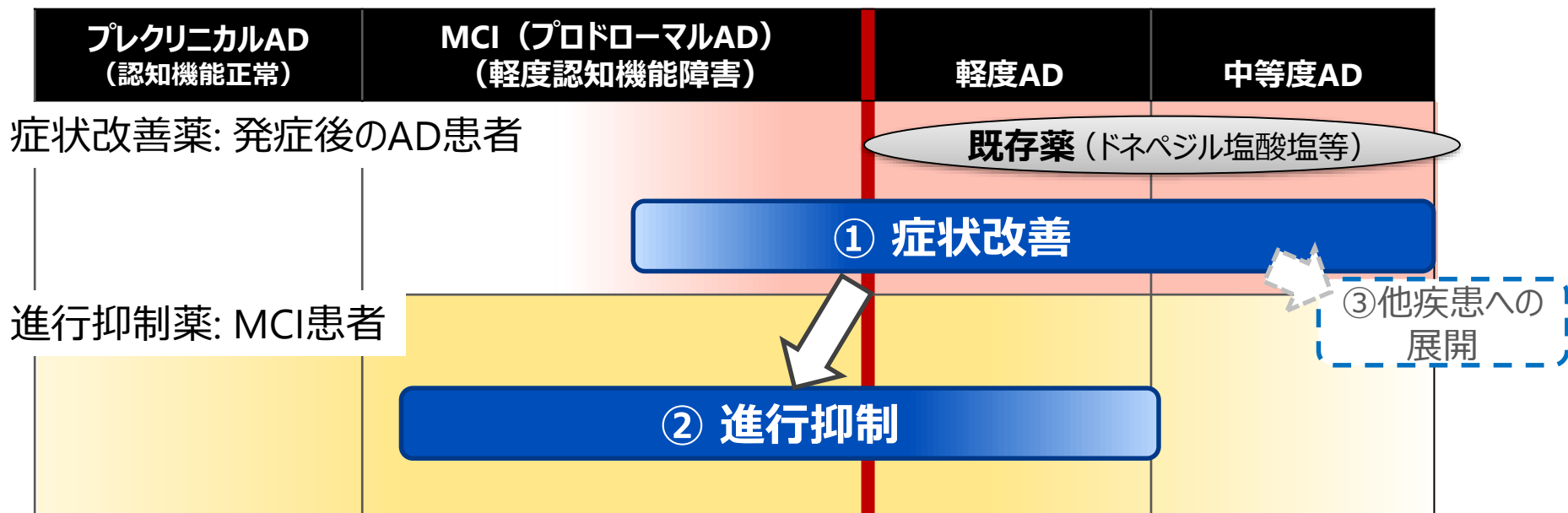
**BPN14770は、PDE4Dを阻害することでcAMPシグナルを増強し、
遺伝子発現を介して認知機能を改善・維持する**

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



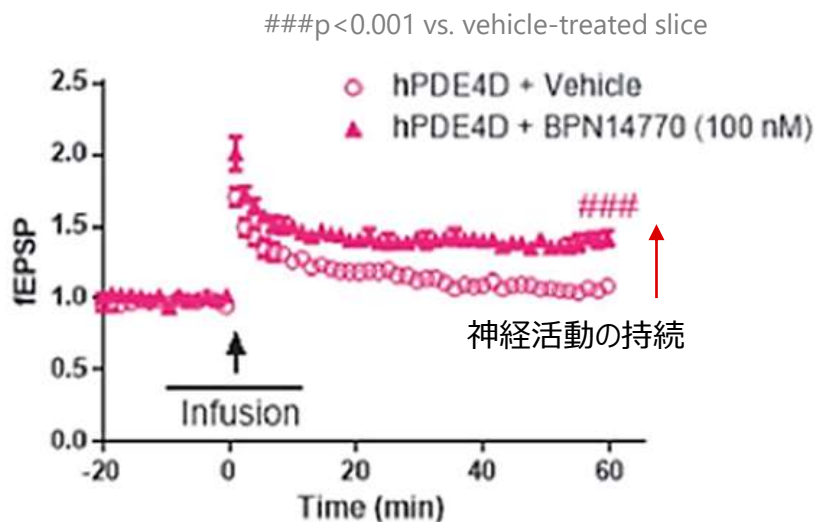
非臨床薬効薬理評価：症状改善作用



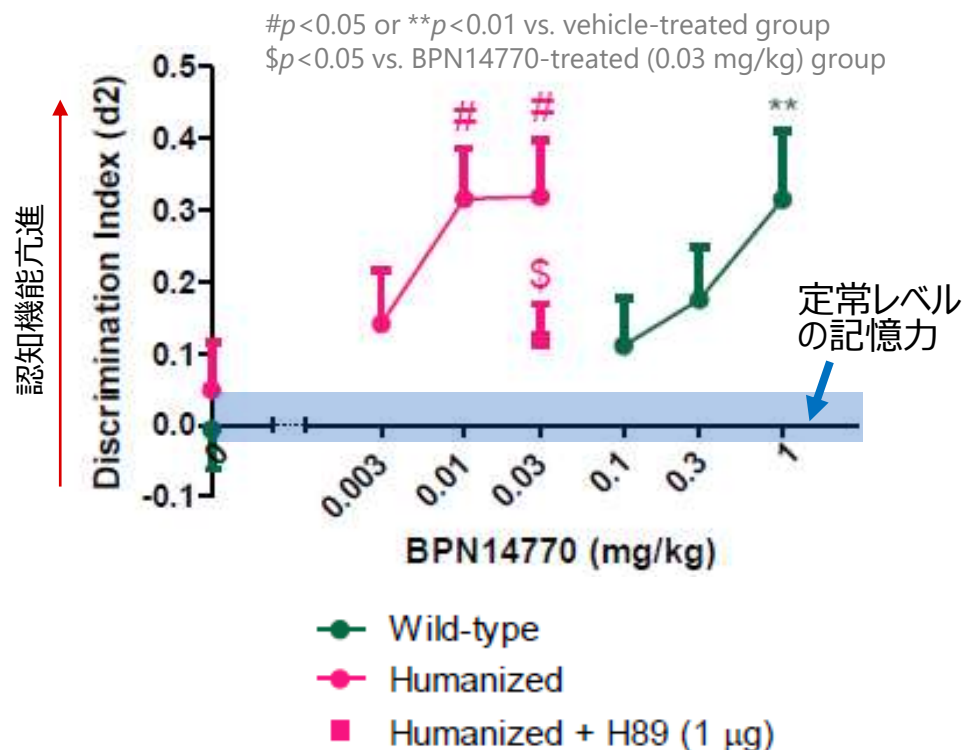
認知機能向上作用（症状改善）

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）



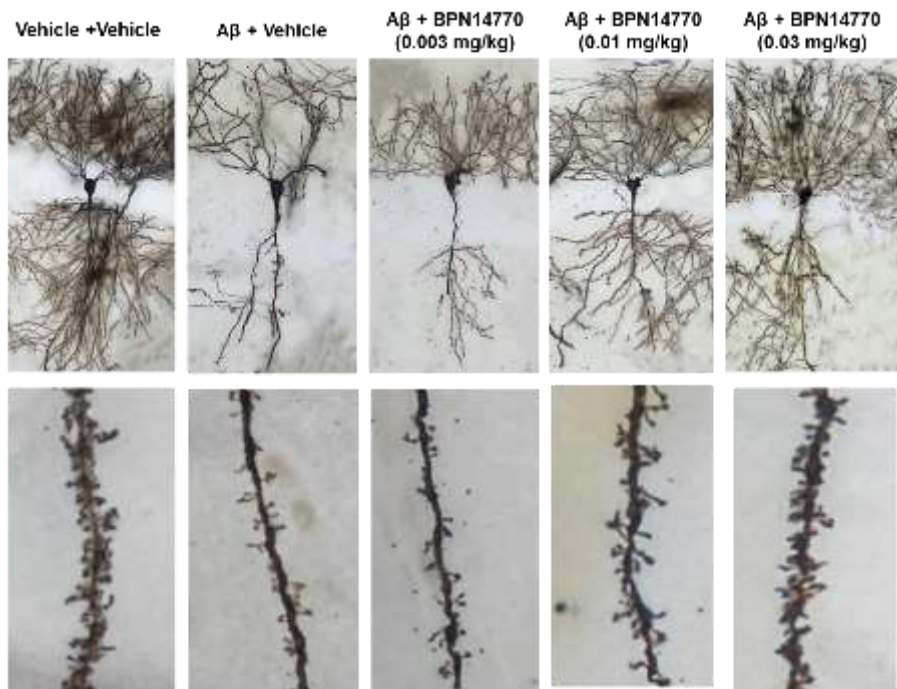
非臨床薬効薬理評価：進行抑制作用



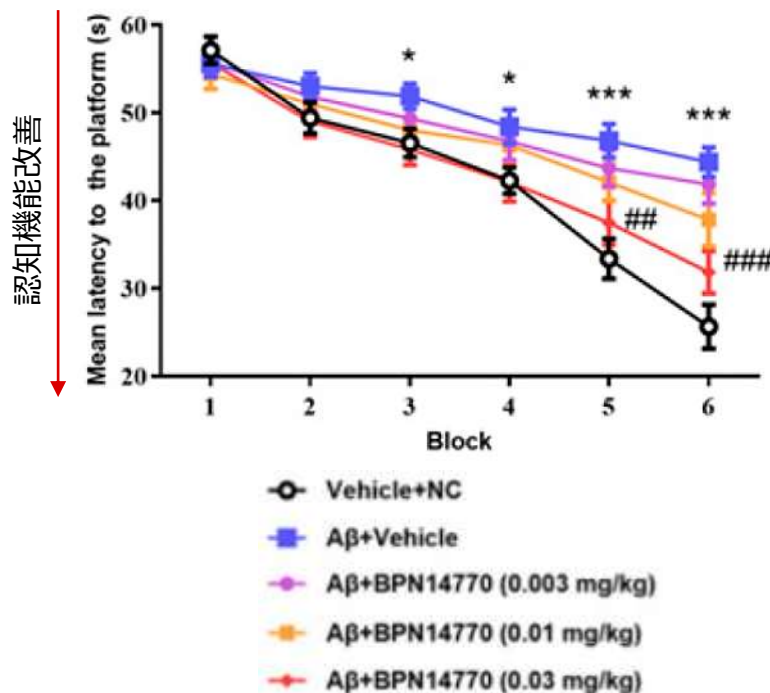
神経障害抑制作用（進行抑制）海馬 β -アミロイド注入モデル

β -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)



米国でのPhase 2試験が順調に進捗



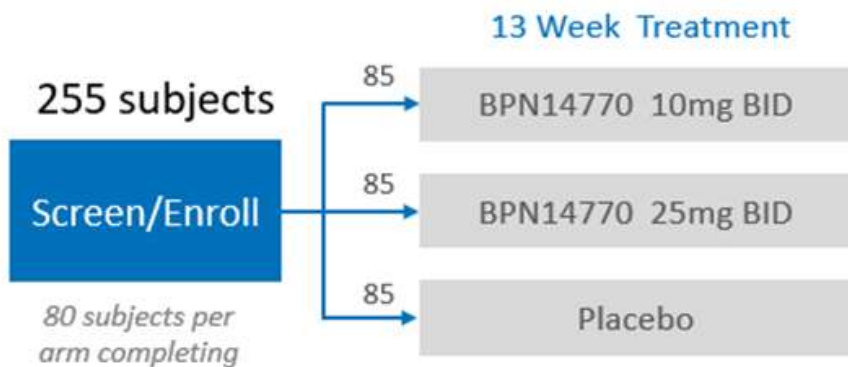
PROTOCOL 201 EARLY ALZHEIMER'S TRIAL DESIGN



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

S-812217 [zuranolone]

うつ病・うつ状態

- **起源**：Sage社
- **作用機序**：GABA_A 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)

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**¹⁾：
 - 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**²⁾ ⇒ 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^{3,4)}
 - 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⁵⁾：36.8%⁶⁾
- 抗うつ薬を3回まで切替えた時⁷⁾の累積寛解率：約67%⁶⁾
- 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⁸⁾
- 副作用対策のために漸増・漸減を含む用量調節を要する

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



zuranolone

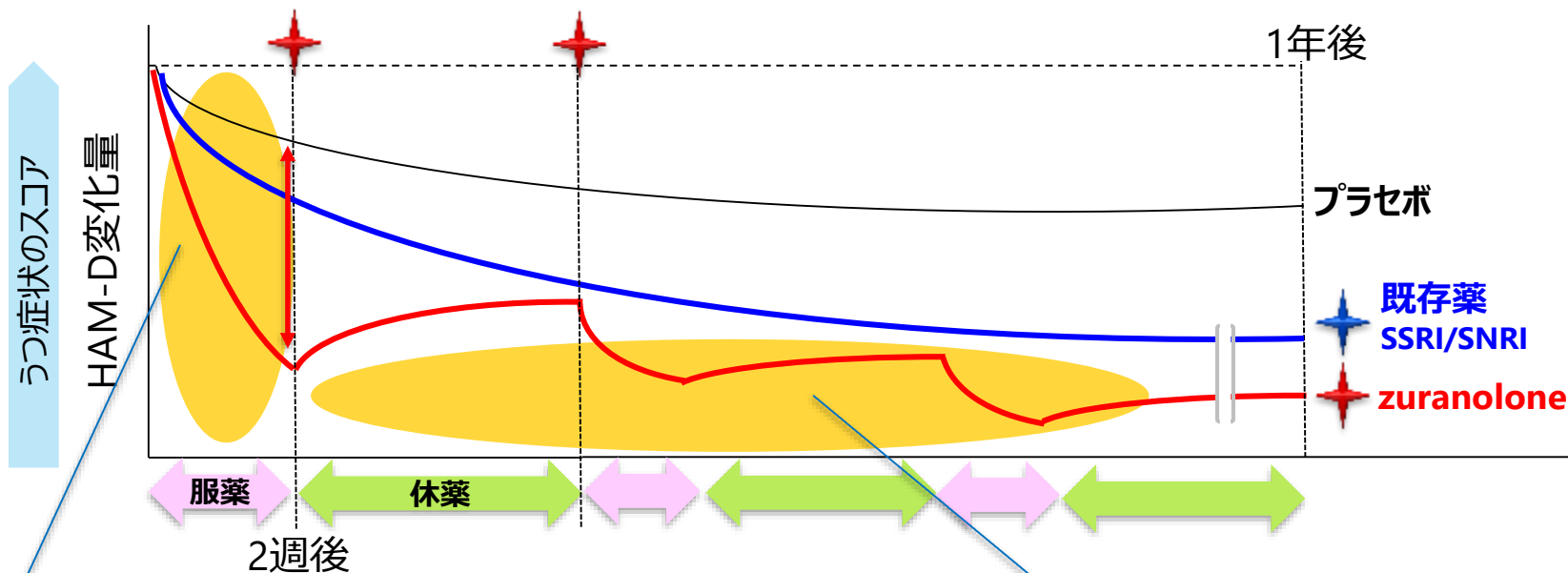
アンメットニーズの
解決

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

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)

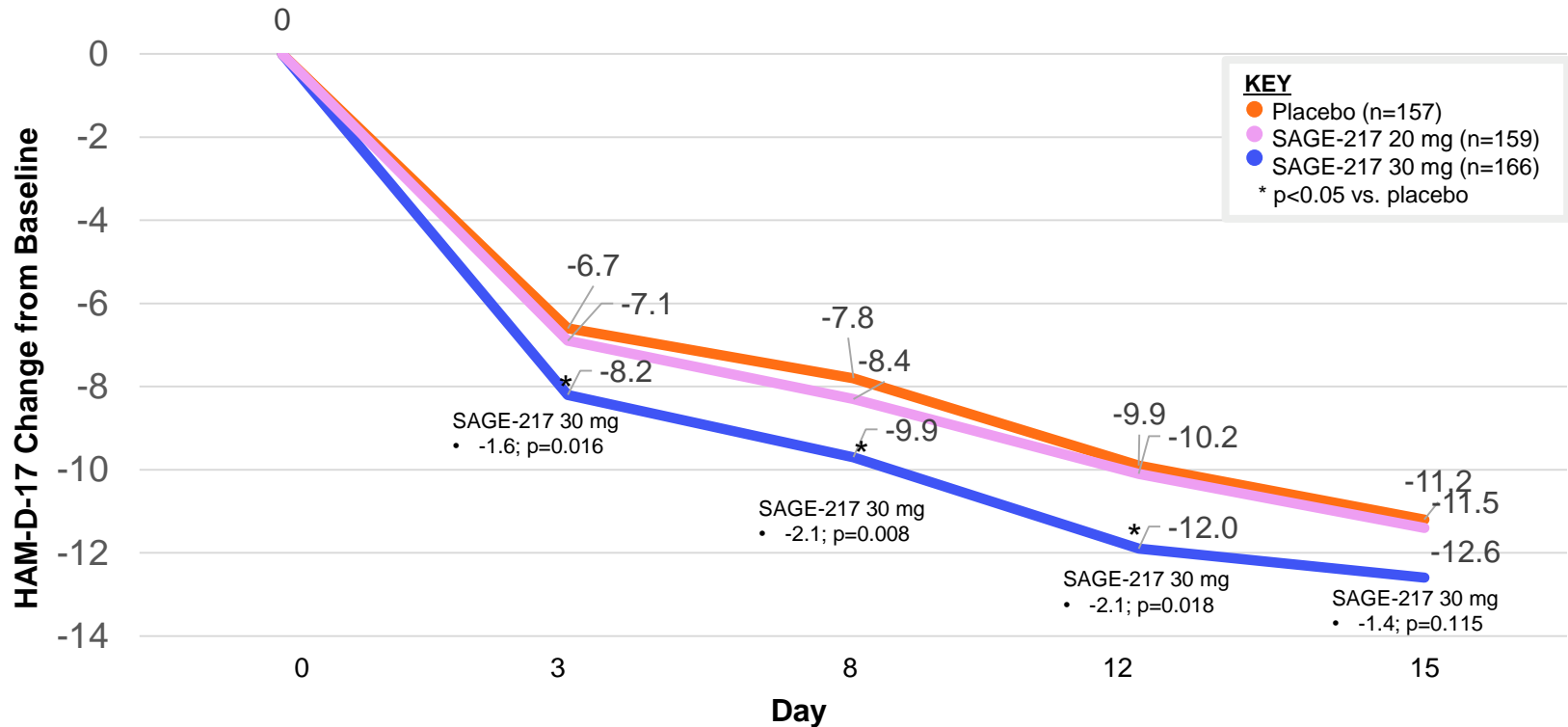
その後、治療を複数サイクル繰り返すことにより、再燃を抑える
既存薬よりもうつ症状を抑えることで、治療期間全体を短縮しDrug-freeの生活へ導く

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

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**

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**：P2X₃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

S-600918の開発を通じた社会への貢献



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

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

Primary Endpoint: Cough Frequency in Daytime



Study drug	N = 31	
	S-600918	Placebo
n	31	30
Estimated rate of change (%)	-54.1	-33.0
Rate of change adjusted by placebo (%)	-31.6	---
P-value	0.0546	---

The rate of change adjusted by placebo was -31.6% (p = 0.0546)
No significant sequence or period effect was observed

【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】

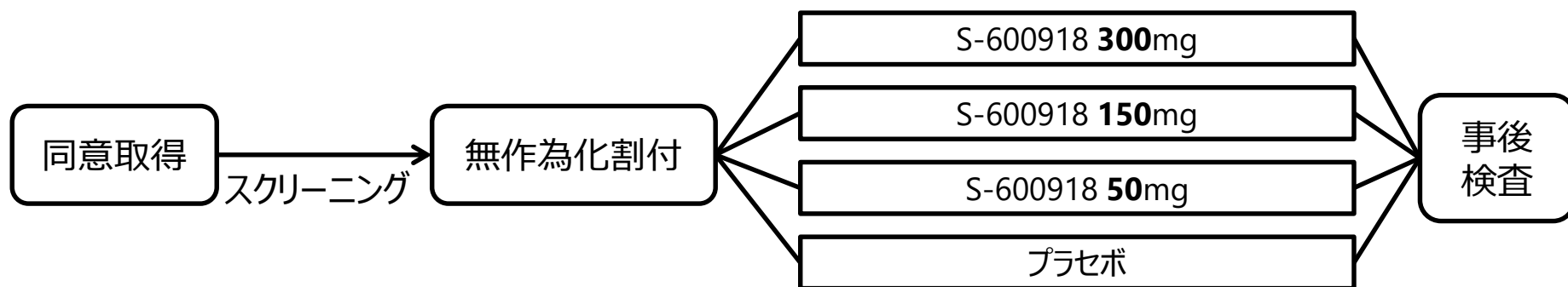
有害事象の発現率に、有意な差は認めなかった。

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。

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)



【進捗】
2020年2月 被験者登録開始



【予定】
2020年内 最終被験者登録完了

P2X₃受容体の関連が示唆される疾患



S-600918の特徴

- P2X₃受容体を選択的に阻害
- P2X₃受容体を発現する末梢神経における神経活動を抑制
- P2X_{2/3}受容体と比較し、P2X₃受容体に対する選択性が高く、副作用リスクを軽減

P2X₃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P2X₃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



難治性慢性咳嗽

睡眠時無呼吸症

神経障害性腰痛

2020年3月
治験届提出予定

2020年中の
治験届提出

● 2020年3月時点の状況 ★ 2025年3月の目標

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

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

疼痛領域における新たな取り組み

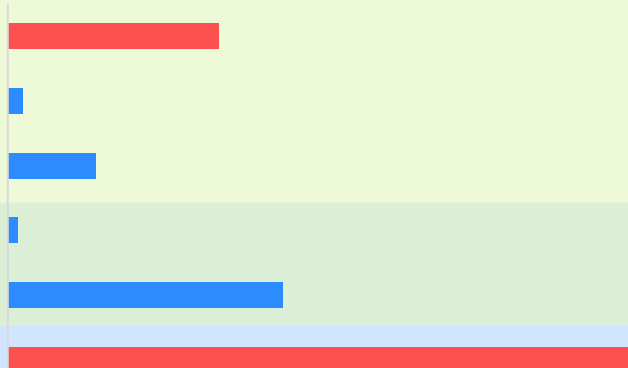


国内の疼痛領域において、サインバルタ®、オキシコンチン®ファミリーに続く鎮痛薬の開発、かつグローバルでもアンメットメディカルニーズが高い疼痛疾患を対象に、S-600918及びS-637880を同一試験内で評価する臨床試験を2020年度に開始予定。

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。

S-600918（末梢性）の効果が期待できる疾患

SAS
IC/BPS
DNP
PONP
NLBP
うつ
MS 疼痛
MS 歩行障害



SAS：睡眠時無呼吸症
IC/BPS：間質性膀胱炎/膀胱痛症候群
DNP：糖尿病性神経障害性疼痛
PONP：術後神経障害性疼痛
NLBP：神経障害性腰痛
MS：多発性硬化症

■ Pain ■ Others

疾患の長さは市場規模（患者数）を表す

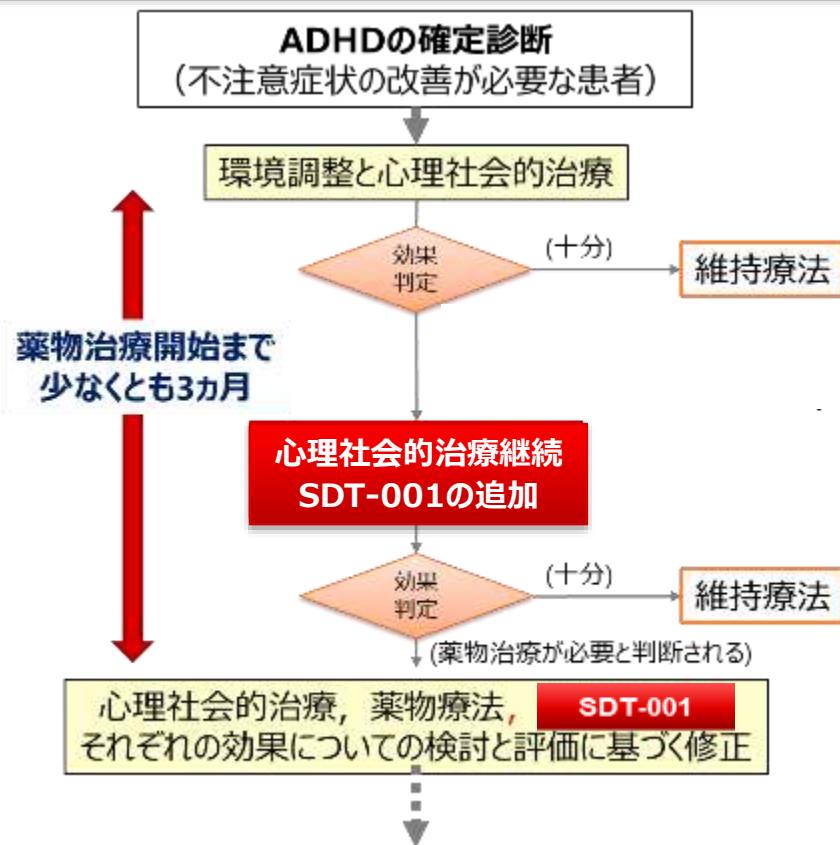
S-637880（中枢性）の効果が期待できる疾患

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）

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

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

<p>目的</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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。
<p>試験デザイン</p>	<p>← スクリーニング → ← 治療期間 → ← 事後観察 →</p> <p>盲検, 無作為化</p> <p>適格性確認</p> <p>1:1の割り付け</p> <p>SDT-001</p> <p>Sham</p> <p>経過観察群*</p> <p>非盲検, 非無作為化</p> <p>*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>
<p>使用方法, 期間</p>	<p>1日1回, 週7日, 6週間継続する</p>
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 各種ADHD 症状スコアのベースラインからの変化量 ● 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

ADHDのトータル治療方法の提案



家族



医師



デジタル治療



医薬品

インチュニブ®
(小児、成人適応
取得済)

ビバンセ®
(小児適応取得済、
成人開発計画中)

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

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

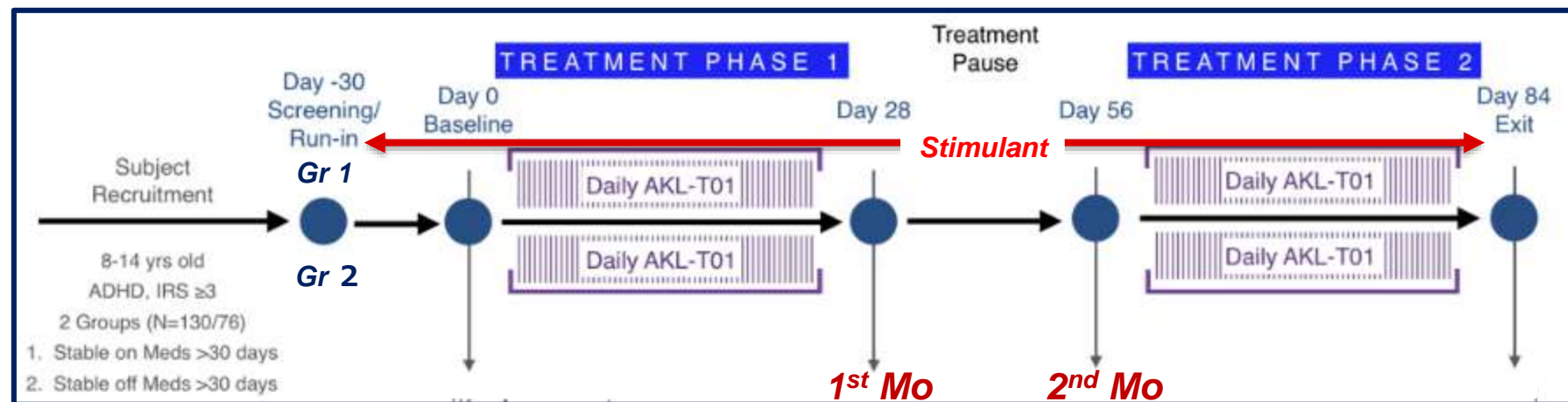
探索的評価: Academic Performance Test (計算、黙読)

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ヵ月継続使用し、2ヵ月目は使用せず、3ヵ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



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カ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カ月
単独治療群	0.53	0.96
併用治療群	0.68	1.04

S-005151 [レダセムチド]

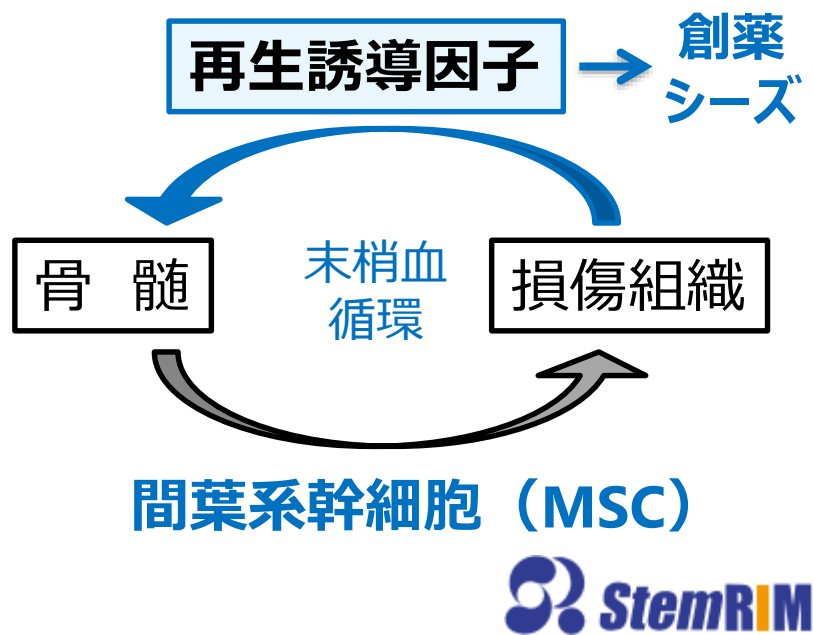
栄養障害型表皮水疱症、急性期脳梗塞 等

- **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）

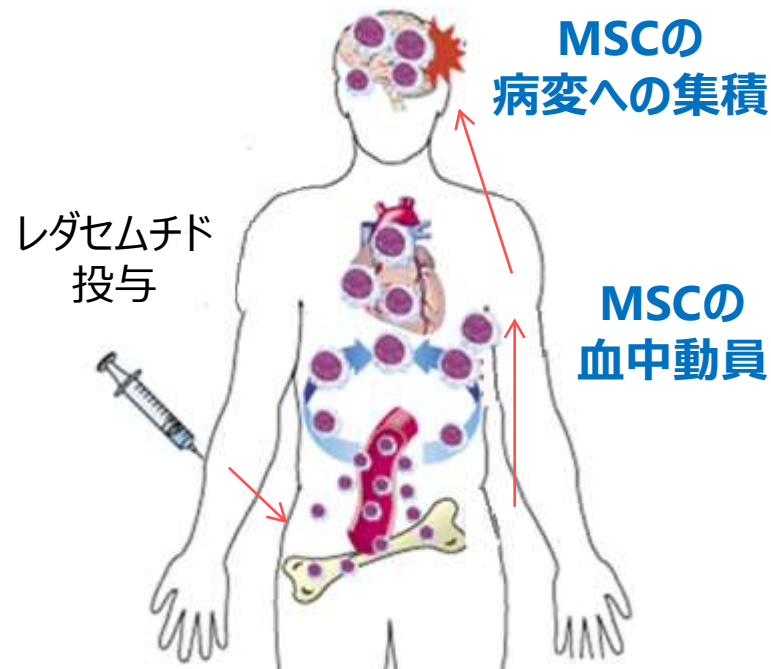
レダセムチドの作用機序

組織再生促進メカニズム

アカデミアとベンチャーの共同研究から
見出された生体内自己再生メカニズム



レダセムチドの想定作用



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

表皮水疱症・国内臨床試験速報

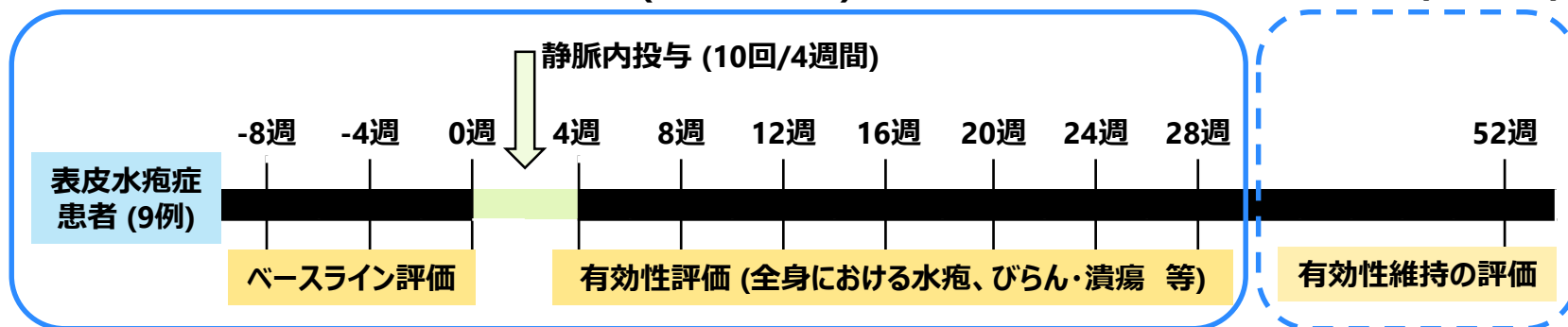


表皮水疱症患者対象・医師主導治験概要

試験名称 (UMIN試験 ID: UMIN00029962)	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)]

医師主導治験 (完了、速報)

追跡調査 (実施中)

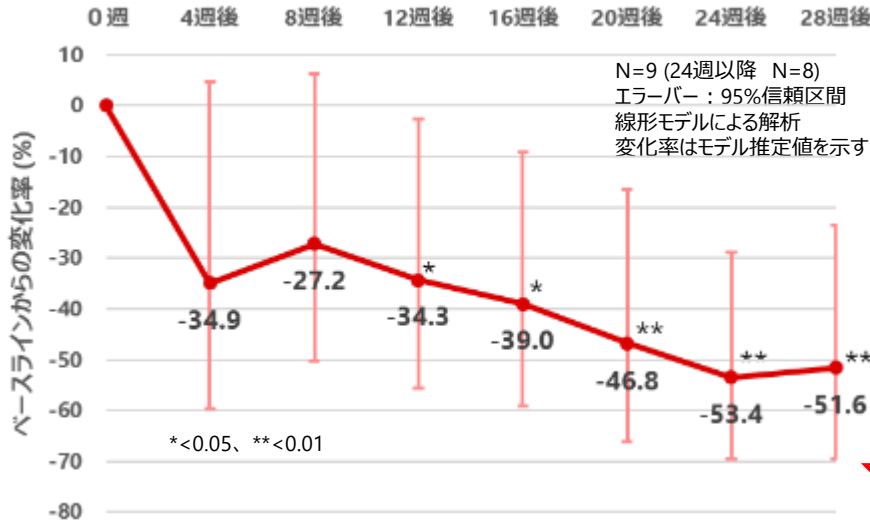


本剤の表皮水疱症患者に対する有効性を確認 (速報、次ページ)

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)



全9例の解析



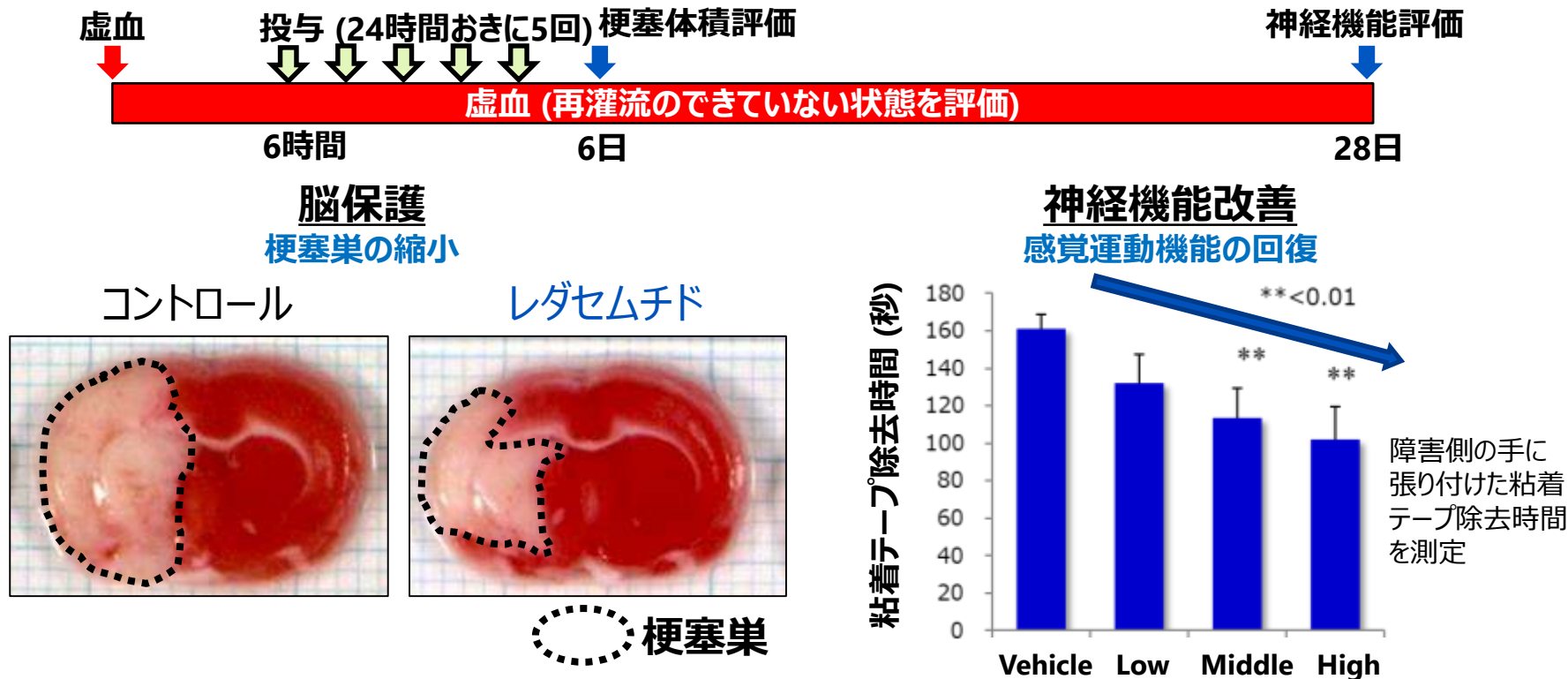
統計学的有意な改善
(投与12週目以降)

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

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)

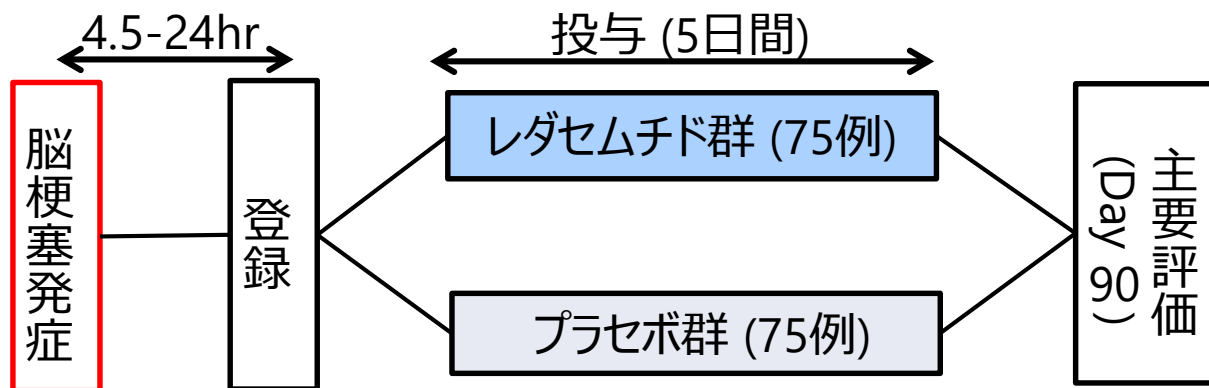


永久梗塞モデルにおいて梗塞6時間後**の投与で用量依存的な薬効を発揮
 本結果から、「再灌流のできていない発症から24時間以内の脳梗塞」への薬効を期待
 → Phase 2試験 (国内、150例) 実施中

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)



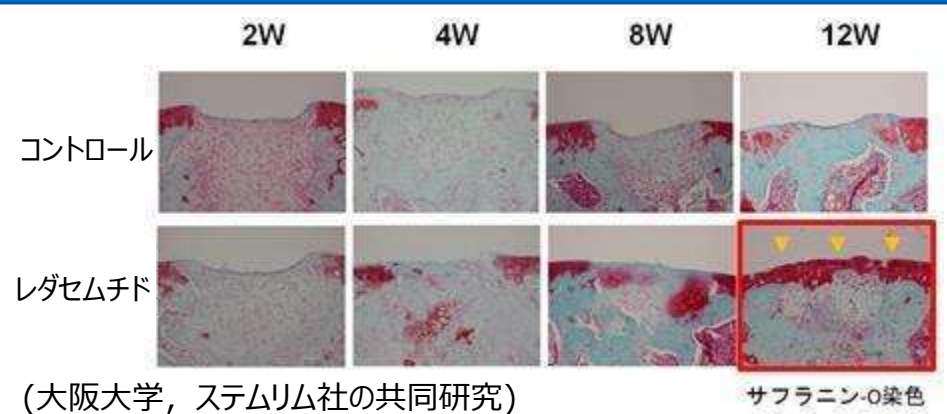
【進捗】

2019年11月 被験者登録開始

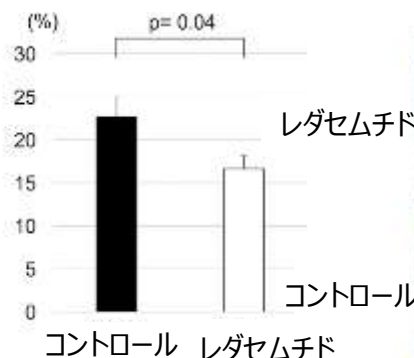
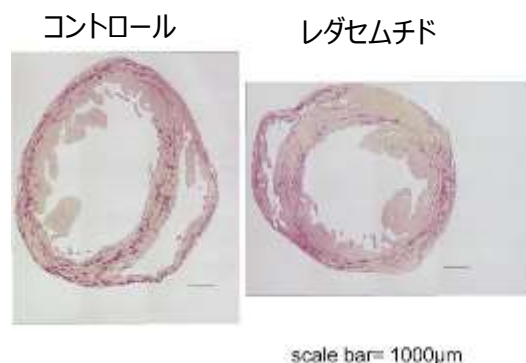
【予定】

2021年9月 最終観察終了

ラット関節における軟骨再生を確認

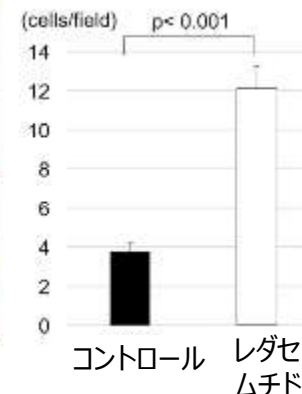
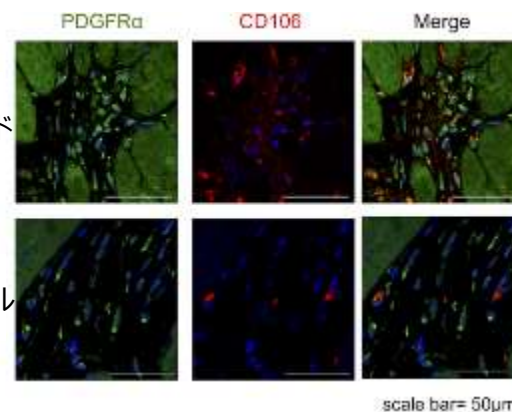


ハムスター拡張型心筋症モデルでの薬効確認 (PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202838> December 5, 2018)



心筋線維化の抑制

(大阪大学, ステムリム社の共同研究)



心筋へのMSCマーカー陽性細胞の集積

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

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)

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^{1、2、3}
 - 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）⁴
- 国際的にも、特発性肺線維症治療の標準薬の位置付け（2015）⁵

[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⁶)

- 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

S-770108 開発計画の全体像



① 薬効薬理, 薬物動態試験

動物モデルにおける気管内投与時の有効肺薬物濃度



② Phase 1吸入投与試験 (実施済)

- 高い安全性
- 血中薬物濃度：有効用量経口投与時の約1/100



③ IPF患者吸気速度試験 (日本, 2019年度に実施)

- 本吸入器を用いて、様々な重症度のIPF患者の吸気速度を測定 → ④ 肺沈着率試験での吸気速度を設定



④ 肺沈着率試験 (英, 健常人, 2020年度実施予定)

- ③で設定した吸気速度で、本剤を吸入した際の肺 (特に線維化が発症する肺周辺領域) への移行性を検討
- 薬効薬理/薬物動態試験での肺薬物濃度と比較し、有効性が期待できるか判断



⑤ Phase 3試験

IPF患者における本剤の有効性、安全性を検証

- 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^{99m}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

S-648414

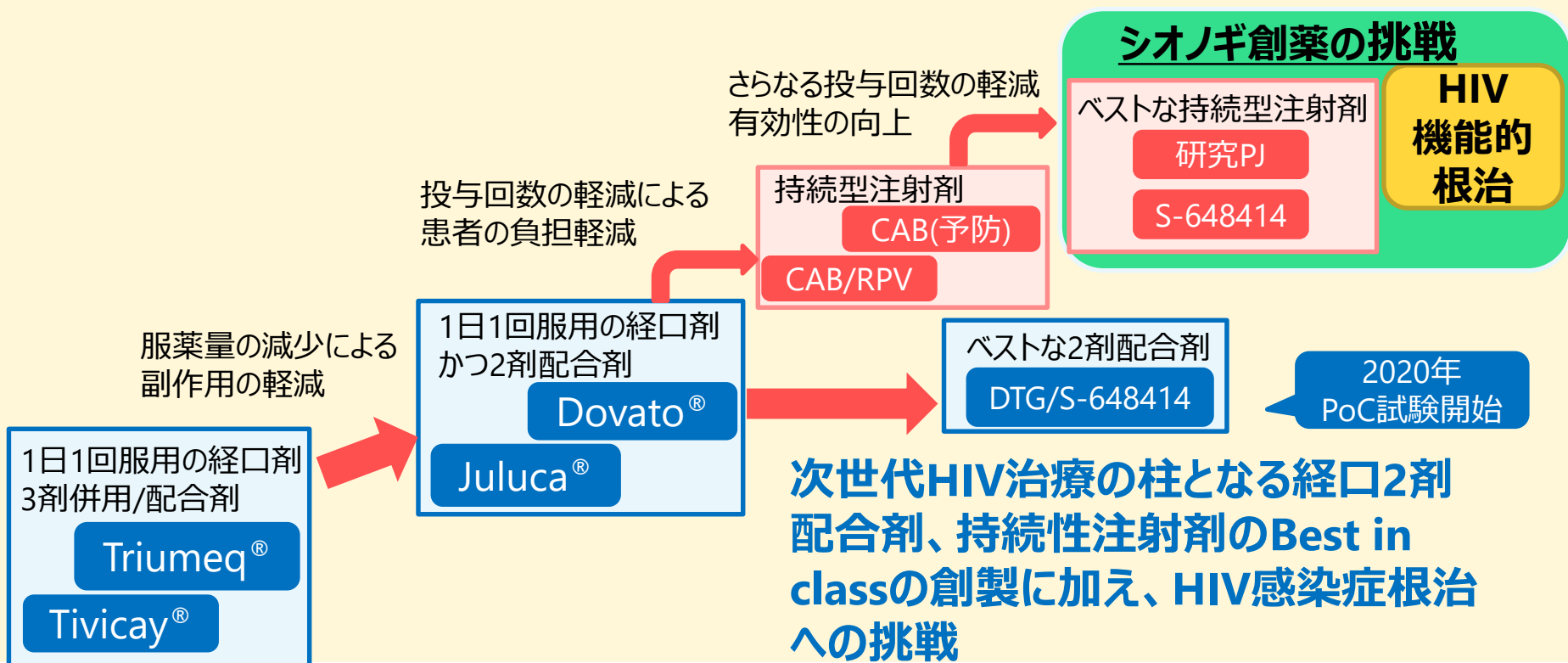
HIV感染症

- **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）

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



単回投与試験結果（速報）と今後の展開

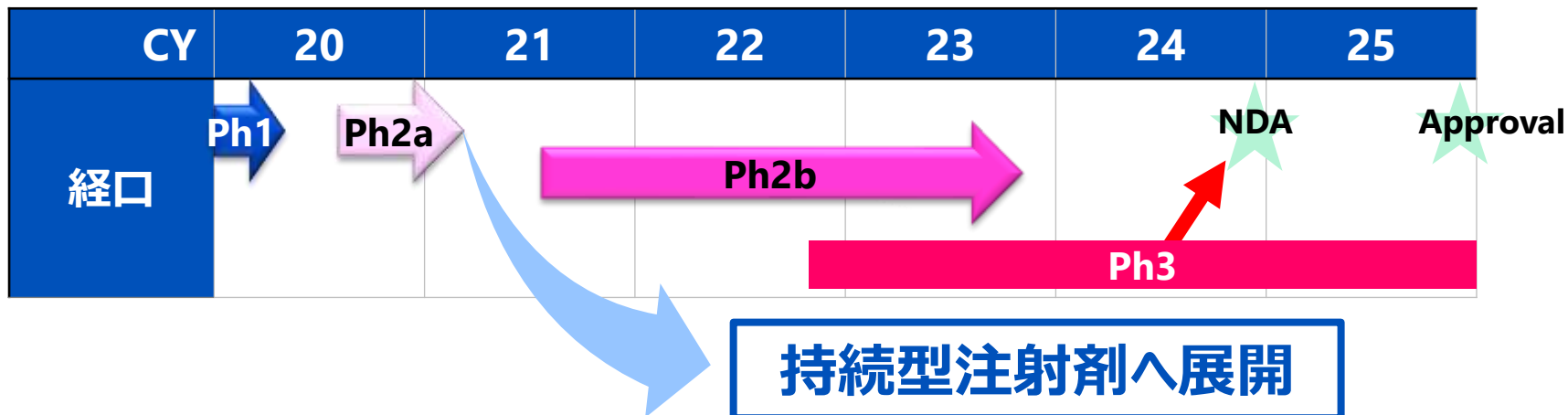


Phase 1単回経口投与試験結果（速報）

- 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

**トルテグラビルとのベストな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**



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歳齢未満）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歳齢未満）試験実施中（Roche社主導）

海外の状況：シェア拡大に向けた開発が順調に進展



欧州

- 2019年11月：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)・予防申請完了
- 2020年4Q：承認取得予定

米国

- 2019年10月：ハイリスク患者*に対する適応追加承認取得
- 2020年1月：ハイリスク患者を対象としたCAPSTONE-2試験結果論文の科学誌への掲載受理

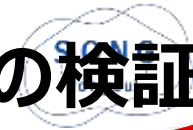
※ゾフルーザ®は今シーズン米国CDCが推奨する抗インフルエンザウイルス薬の1つ***

台湾

- 2019年8月：承認取得**
- 2019年11月：ゾフルーザ®錠新発売
- 2020年3月：予防適応の追加申請予定

Rocheグループと連携し、主要マーケットで追加適応を取得

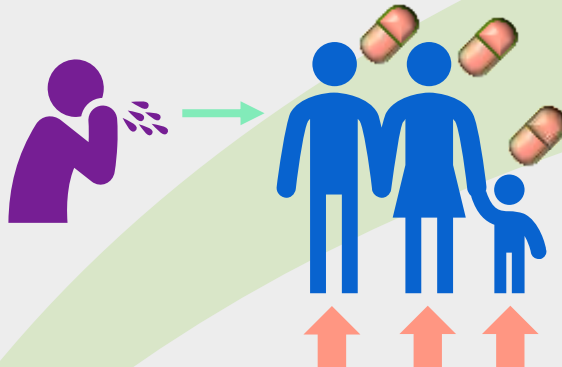
強力な抗ウイルス効果：予防及び伝播抑制効果の検証



- ・ グローバル伝播抑制臨床試験
- ・ 一般診療所との共同観察研究

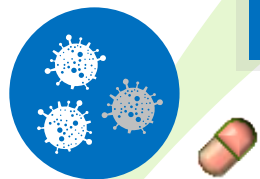
・ 予防投与臨床試験

同居家族のウイルス感染・発症を服薬により抑制する効果を検証



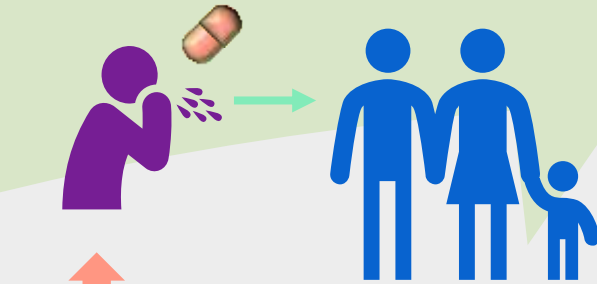
感染患者を有する同居家族が服用

予防効果を検証済み



ゾフルーザ®
強力な抗ウイルス効果

服薬した感染患者からのウイルス伝播抑制効果を検証



感染患者が服用

ゾフルーザの強力な抗ウイルス効果による予防効果に続き伝播抑制効果を確認中

I38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I38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

I38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

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**

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**



開発スケジュール

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
S-648414 HIV感染症	Ph1 実施中 ●	Ph2a開始 (2Q) ● ★	Ph2a速報 (4Q)	
S-540956 感染症、がん	非臨床 ●		Ph1開始 (4Q) ●	Ph1速報 (3Q) ●
zuranolone うつ病・うつ状態	Ph2 開始 ●			Ph2速報 (3Q) ★
S-600918 難治性慢性咳嗽	Ph2b 実施中 ●		Ph2b速報 (1Q) ★	
S-600918 睡眠時無呼吸症候群	Ph2a 開始 ●		Ph2a速報 (1Q) ★	
S-637880/S-600918 神経障害性腰痛	Ph1 実施中 ●	Ph1速報 (2Q) ●	Ph2a開始 (4Q) ●	Ph2a速報 (4Q) ★
BPN14770 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) ●
S-874713 各種精神疾患	非臨床 ●		Ph1開始 (4Q) ●	Ph1速報 (4Q) ●
SDT-001 ADHD	Ph2 実施中 ●			Ph2速報 (2Q) ★
S-109802* 脳卒中後上肢・下肢痙縮	非臨床 ●			Ph1開始 (3Q) ●
S-872881** 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

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

2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度	2025～2028年度
Fetroja® 院内肺炎（米国）					S-648414 HIV感染症
Fetroja® 好気性グラム陰性菌 感染症（欧州）					インフルエンザ ワクチン
CAB+RPV HIV感染症	サインバルタ® うつ、うつ状態（小児、日本）			BPN14770 アルツハイマー型認知症	制御性T細胞 阻害剤 がん
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）	naldemedine POI（成人、米国）	S-770108 特発性肝臓癌
Xofluza® インフルエンザウイルス感染症 ：治療（健常、ハイリスク）、 予防（欧州）	ADR-001 非代償性肝硬変		S-588410 食道がん	S-600918 難治性慢性咳嗽	レダセムチド 脳梗塞
				zuranolone うつ、うつ状態	S-600918 睡眠時無呼吸症候群
				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

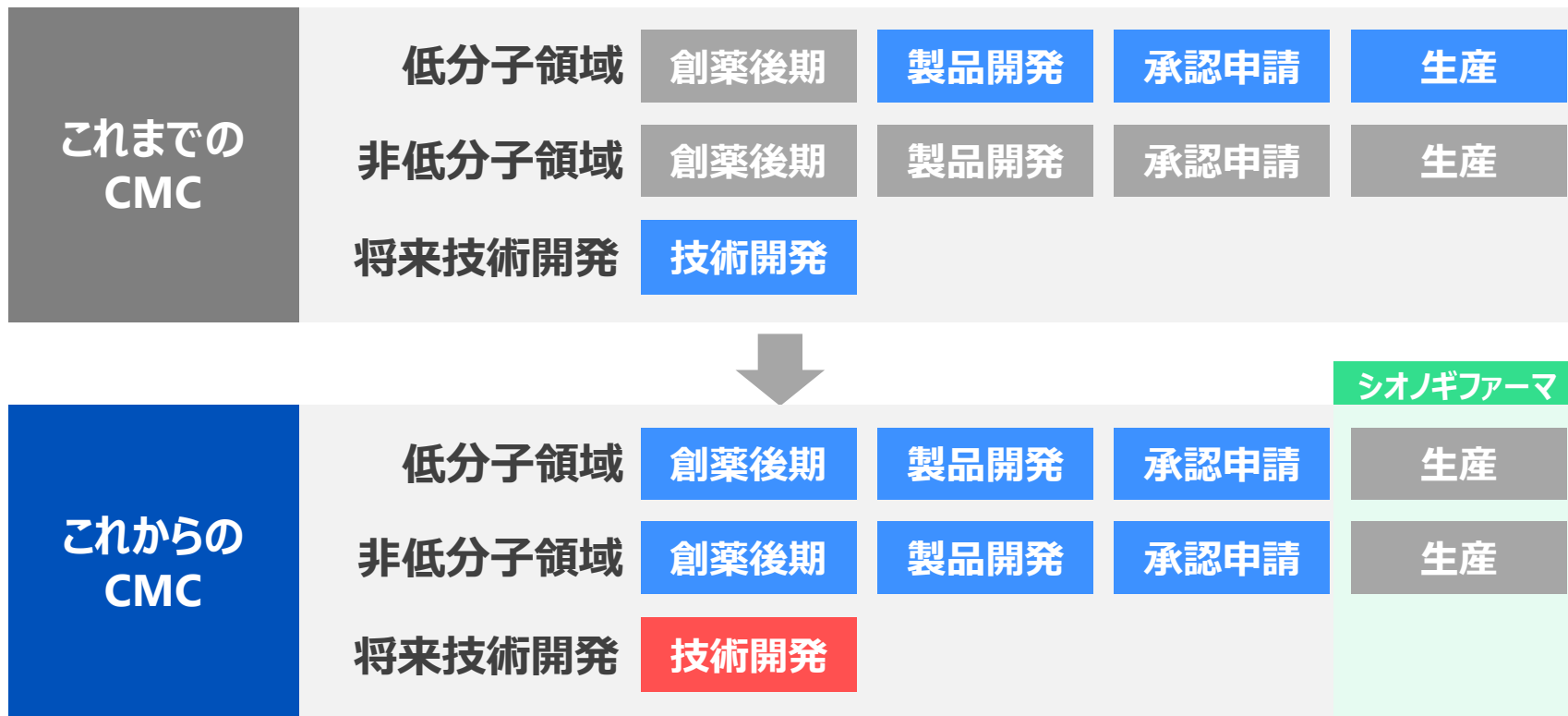
独創的かつ革新的な医薬品を継続的に上市



CMC研究領域

CMC研究本部長 井宗 康悦

シオノギCMC研究本部の役割の変化



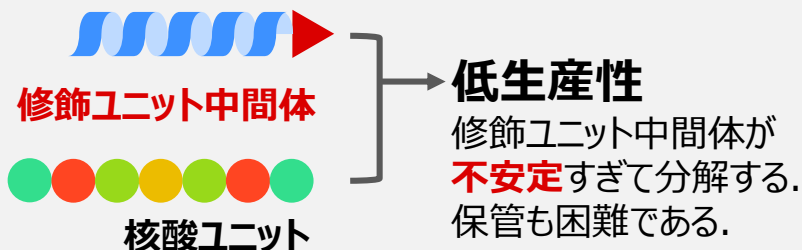
- 生産をシオノギファーマに一元化 ➡ グループ**全体最適**へ
- これまでになかった**非低分子領域**の役割の広がり
 - 低分子で培った技術・経験・ノウハウを活用
- 将来へ向けた**新規技術開発**のさらなる強化

修飾ユニット中間体の不安定性

有効成分構造



初期合成法



中間体の安定性

初期合成法

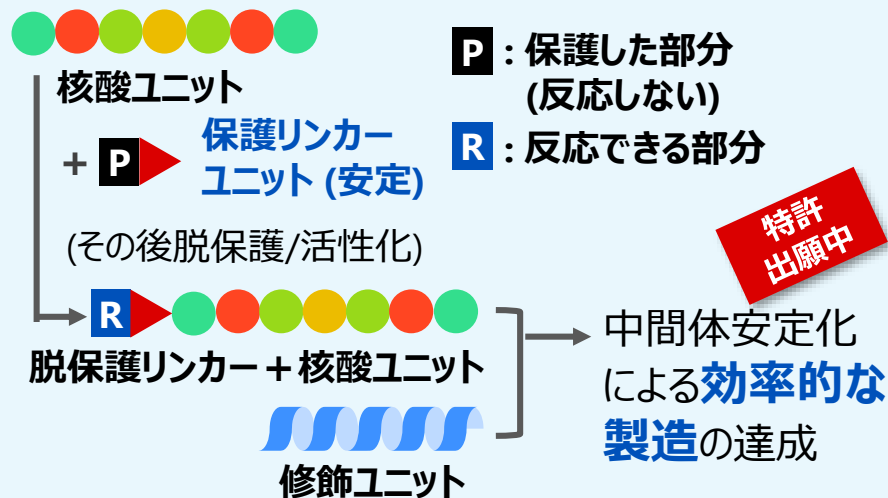
冷凍で保管しても数週単位で徐々に分解していく。



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**

HIVプログラム 徐放性注射剤化技術による製品価値向上

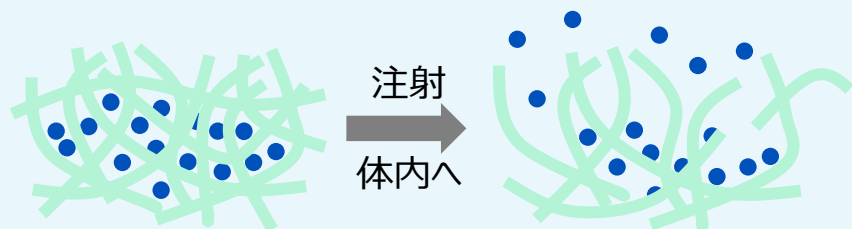


現在の主な治療

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

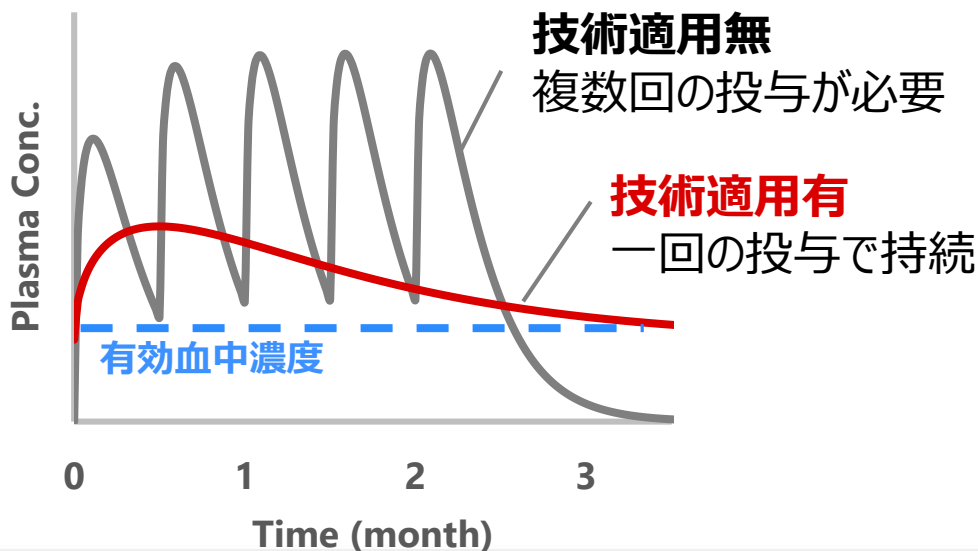
徐放性注射剤化技術



- 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

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

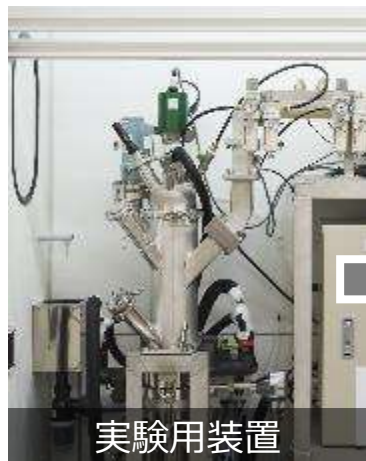
高コストな原薬製造

- 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

ペプチドプログラム 環状ペプチドの経口製剤化技術



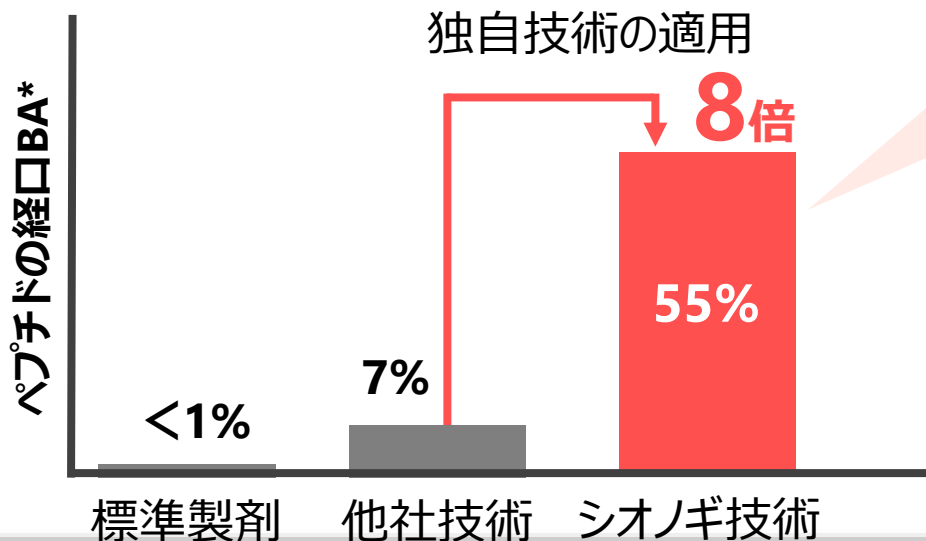
経口製剤化の利点と課題

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**の可能性のある技術を開発中.

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

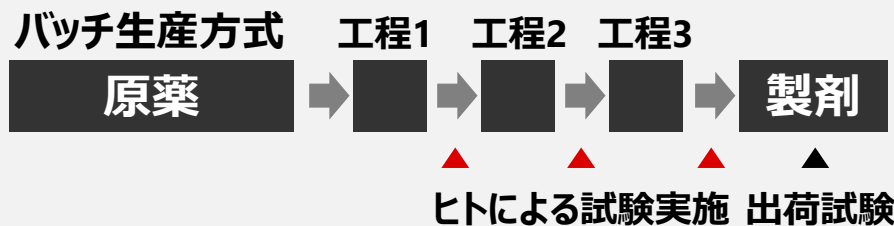
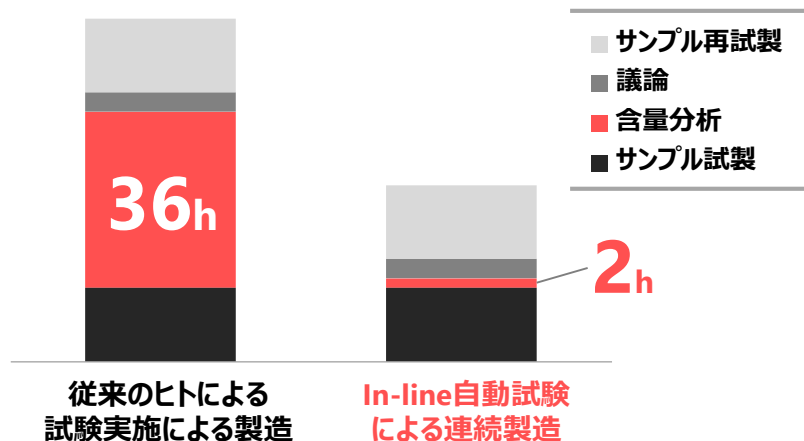
ペプチド/中分子の
経口製剤化をさらに加速

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



大量生産には別途スケールアップ実験が必要
原薬・その他原料と検討のためのコストと時間が大

連続生産方式



大量生産は単に製造時間を延ばすだけ。
追加の検討が必要ないので**コストも時間も小**

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

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

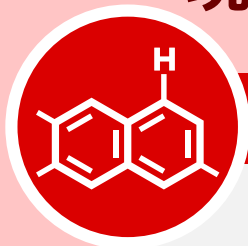
シオノギ

1. 品質目標設定

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

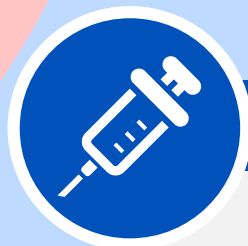
外部パートナーとの協業
により製造技術獲得



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



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



本日の総括 - 2020年以降の成長に向けて -

代表取締役社長 手代木 功

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

SGS2020

- 他剤と差別化可能なPhase 1～Phase 2の品目ラインナップを実現



Beyond 2020

- 見出してきた注力品目にリソースを集中し、1日でも早い上市を目指す
- 自社創薬力を磨き続け、他社・他産業から選ばれる存在へ
- 自社の強みとパートナーリングを活用し、新規プラットフォームを構築



“HIV製品パテントクリフ”を乗り越え、持続的に成長

HIV製品パテントクリフの克服 -1-

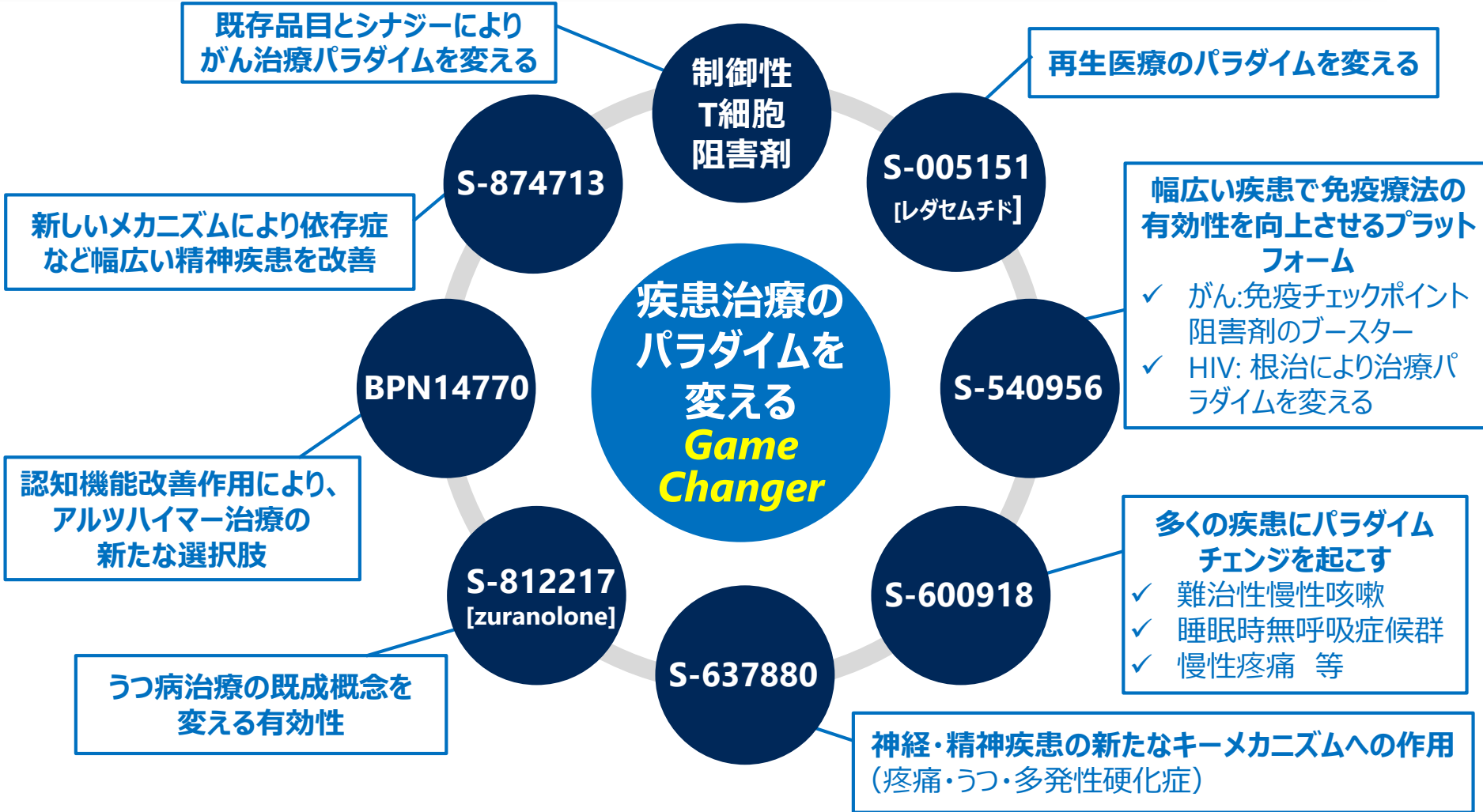


将来に大型化を期待する開発プロジェクト (PoC確認前)

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

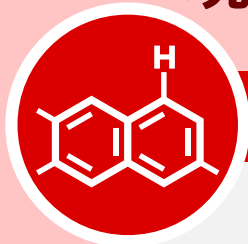
適応症や地域展開の拡大を図る大型開発プロジェクト (PoC確認後)

cefiderocol* (多剤耐性グラム陰性菌 感染症)	naldemedine (オピオイド誘発性 便秘症 [OIC])	S-600918 (難治性慢性咳嗽 等)	zuranolone (うつ病・うつ状態)	レダセムチド (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



満足な治療オプションの無い疾患の既成概念を打破

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

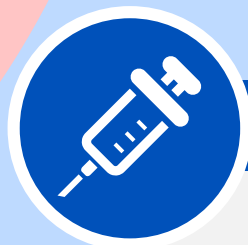
外部パートナーとの協業
により製造技術獲得



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

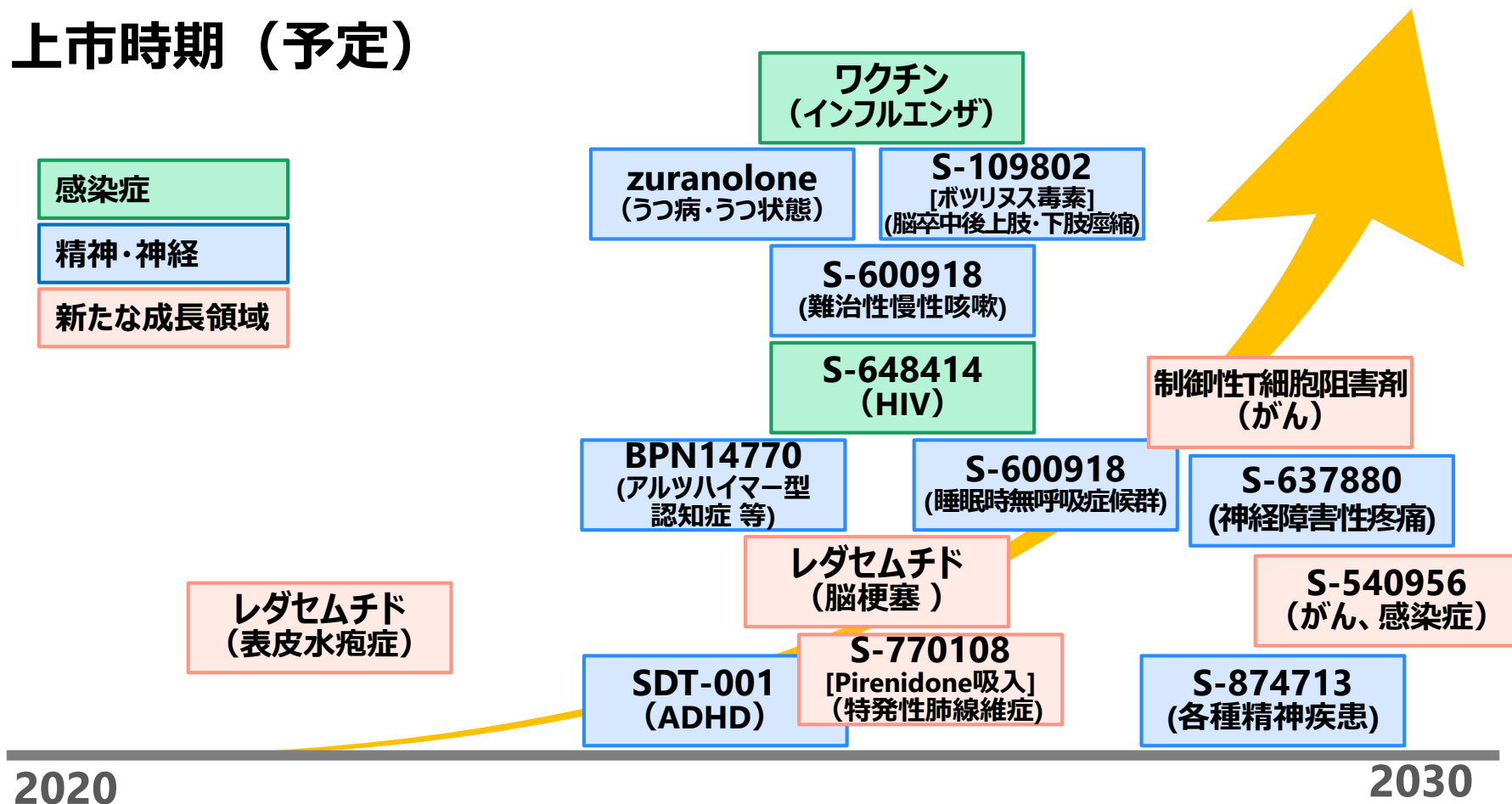
新規モダリティ技術を獲得し、強み領域への移行を目指す

HIV製品パテントクリフの克服 -2-



上市時期（予定）

- 感染症
- 精神・神経
- 新たな成長領域



HIV製品パテントクリフまでの時間軸をより意識し、
研究開発を推進

cefiderocol（米国製品名：Fetroja[®]、欧州製品名：Fetroja[®]）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

R&Dで特に貢献するSDGs



感染症、精神・神経領域を軸とし、患者さまの真の困りごとを解決することで全ての人に健康と福祉を提供する



未病/予防、診断、治療、予後に至るまで様々なモダリティを活用し技術革新（イノベーション）を創出する



違う強みを持つ他社との協業により新たなプラットフォームを確立し、イノベーションを創出する

自社創薬ならびに他社との協業によるイノベーションの創出を通じてSDGsの達成に貢献



質疑応答



Appendix

パイプラインの状況 (2020年3月19日現在)



非臨床 (対象疾患) *	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請
インフルエンザウイルス感染症	海外開発品 S-648414 HIV感染症 S-117957 不眠症 S-237648 肥満症 S-588210 固形がん	Naldemedine 術後の消化管機能回復促進		Fetcroja® (欧州) 好気性グラム陰性菌感染症
HIV感染症		Rizmoic®** オピオイド誘発性便秘症 (小児)		
RSウイルス感染症		S-600918 難治性慢性咳嗽		
抗菌		S-120083 炎症性疼痛		
抗酸菌感染症		S-707106 2型糖尿病		
真菌感染症		S-488210 頭頸部がん		
ワクチン インフルエンザ		epertinib 悪性腫瘍		
ペプチド医薬品		S-588410 膀胱がん		
S-874713 各種精神疾患				
オピオイド S-872881 アルツハイマー型認知症		国内開発品 zuranolone うつ病・うつ状態 S-600918 神経障害性疼痛 S-637880 神経障害性疼痛 S-010887 神経障害性疼痛 S-770108 特発性肺線維症	セフィデロコル 複雑尿路感染症	
BPN14770 認知機能改善	SDT-001 ADHD患者の不注症状 (小児)		ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症 (小児高用量)	ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症 (予防投与)
S-109802 脳卒中後上肢・下肢痙縮	S-600918 難治性慢性咳嗽		サインバルタ® うつ病・うつ状態 (小児)	ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症 (顆粒剤、20kg未満)
ペプチド医薬品 S-309309 肥満症	レダセムチド 脳梗塞		S-588410 食道がん	
S-723595 NASH	レダセムチド 表皮水疱症			
がん転移 S-540956 核酸アジュバント	S-237648 肥満症			
ペプチド医薬品	S-588410 膀胱がん			
	SR-0379 皮膚潰瘍			
	ADR-001** 非代償性肝硬変			
				感染症 精神・神経 新たな成長領域

* 対象疾患で記載している場合は、複数の創薬プログラムが含まれる場合があります ** Phase 1/2 実施中

パイプラインの状況

-主なアウトライゼンス品目 (2020年3月19日現在)



非臨床 (対象疾患)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請
	<p>GSK3342830 多剤耐性グラム陰性菌感染症</p>		<p>Dovato[®] HIV感染症 TANGO試験 (維持療法)</p> <p>CAB 持続性注射製剤 HIV感染予防</p> <p>Xofluza[®] インフルエンザウイルス感染症 (重症)</p> <p>Xofluza[®] インフルエンザウイルス感染症 (小児、1歳未満)</p> <p>Xofluza[®] インフルエンザウイルス感染症 (伝播抑制)</p>	<p>Xofluza[®] (欧州) インフルエンザウイルス感染症 (治療 [健常、ハイリスク]、予防)</p> <p>CAB+RPV 持続性注射製剤 HIV感染症</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 20px;"> <p>感染症</p> <p>精神・神経</p> <p>新たな成長領域</p> </div>

2019年度の開発品予定：申請/承認



開発品(適応疾患)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請	承認
ビバンセ® (小児ADHD)			達成 (3月)	日本 (2017.4)	日本 (2019.3)
インチュニブ® (成人ADHD*)			達成 (6月)	日本 (2018.8)	日本 (2019.6)
cefiderocol (米国：腎盂腎炎含む複雑尿路感染症、 欧州：好気性グラム陰性菌感染症)		米国承認 (11月) 欧州CHMP 承認勧告 (2月)	グローバル： CR試験完了 グローバル：院 内肺炎試験完 了	米国 (2018.12) 欧州 (2019.3)	米国 (2019.11) 欧州
ゾフルーザ® (インフルエンザウイルス感染症) ①顆粒剤(体重20kg未満) ②予防投与		達成 (10月)	日本：高用量 試験完了	①日本 (2018.8) ②日本 (2019.10)	①日本
オキシコンチン®TR (慢性疼痛における鎮痛)		達成 (5月)	日本：予防投 与試験完了	②日本 (2019.10)	
			日本：完了	日本	



2019年度の開発品予定：Phase 1～3



開発品(適応疾患)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請	承認
zuranolone (うつ病・うつ状態)	日本：単回反復 投与試験 完了	日本：開始			
Rizmoic® (オピオイド誘発性便秘症(小児))	欧州：Phase 1/2試験開始 (Pivotal試験)		達成 (3Q)		
cefiderocol (多剤耐性グラム陰性菌感染症 (小児))			グローバル： 安全性とPK確認 のための試験開始	達成 (2Q)	
S-600918 (難治性・原因不明慢性咳嗽、 神経障害性疼痛)		日本： POC*試験完了 グローバル： 用量設定試験開始	達成 (2Q)		
SR-0379 (皮膚潰瘍、褥瘡、糖尿病性潰瘍)		日本： POC*試験完了	達成 (3Q)		
S-770108 (特発性肺線維症)	英国： 肺沈着試験 開始				



2019年度の開発品予定：Phase 1～3



開発品(適応疾患)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	申請	承認
レダセムチド (脳梗塞)	日本：高齢者含む健康 成人対象試験完了	日本：開始	達成 (1Q)		
S-637880 (神経障害性疼痛)	日本： 反復投与試験開始	グローバル： 開始			
ナルデメジン (POI*)		グローバル： 開始	達成 (3Q)		
S-648414 [新規メカニズム抗HIV薬] (HIV感染症治療薬)	米国：開始	達成 (2Q)			
SDT-001 (ADHD)		日本：開始	達成 (4Q)		





BPN14770 補足資料

BPN14770: Phase 1試験の結果サマリー



BPN14770は、非選択的なPDE4阻害剤*の上市薬に共通の用量制限要因となる副作用**がなく、良好な安全性と忍容性を示した。

* PDE4A, B, C, Dのすべてを阻害

**非選択的PDE4阻害剤であるroflumilastやapremilastは、最大15-20%の割合で吐き気・嘔吐、下痢を引き起こす

安全性・忍容性

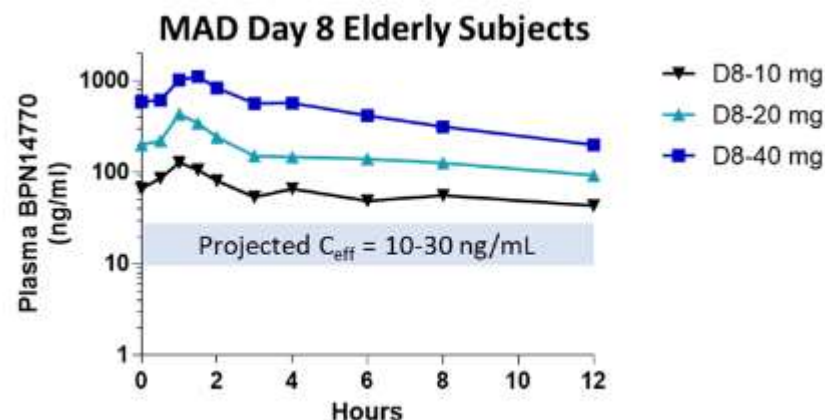
良好な忍容性（少ない有害事象）

- 副作用は軽度～中等度であり、重篤な副作用はなし
- 単回投与時に75 mgまで嘔吐発現なし
 - C_{max} 付近で一過性の嘔気・嘔吐
 - 下痢なし
- 40 mg b.i.d. (8日間, 高齢者)、50 mg b.i.d. (8日間, 成人)まで嘔気・嘔吐、下痢の発現がなく、良好な忍容性を確認
 - 高齢者の40 mg b.i.d.で散発的な頭痛
- 臨床検査、バイタルサイン、ECGに特記すべき変化なし
- 用量制限要因となる毒性なし

有効性

健常高齢者での認知機能ベネフィット

- 10 mg b.i.d.および20 mg b.i.d.で、健常高齢者の処理時間を亢進、40 mg b.i.d.では影響なし
- 20 mg b.i.d.および40 mg b.i.d.で、健常高齢者の単語リストの想起（24時間後）を亢進



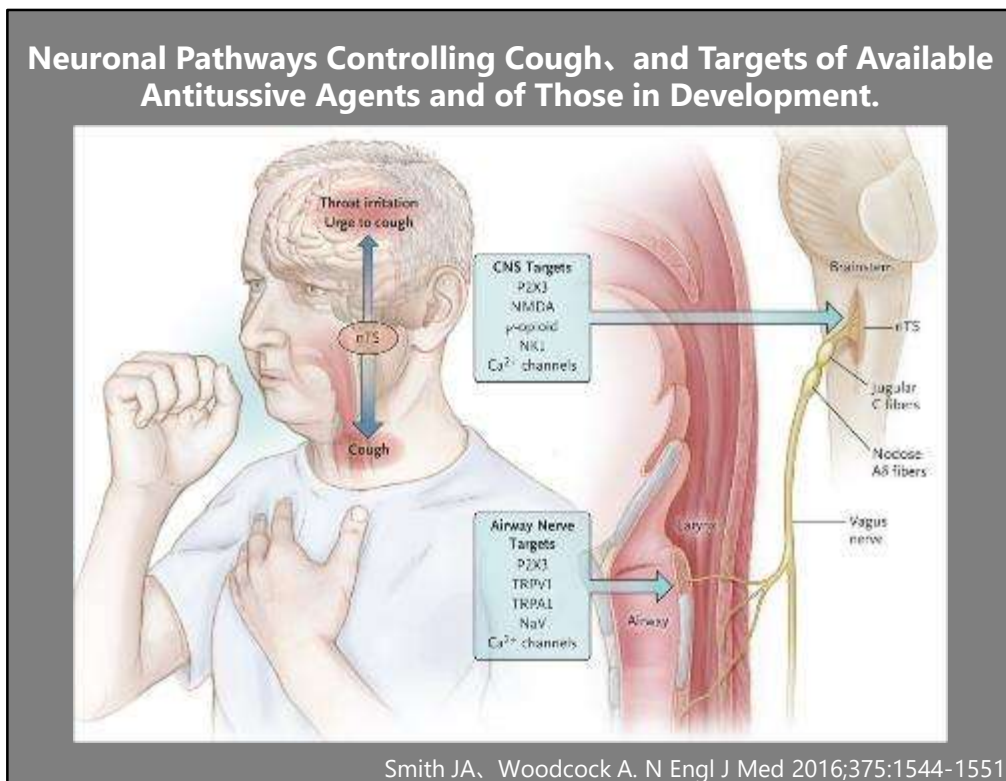
- 非臨床ラショナル
 - 非臨床モデルにおいて、~10-30 ng/mL（血漿中濃度）で有効性を確認
 - > げっ歯類, イヌ, 霊長類において高い忍容性
- 臨床ラショナル: **10 and 25 mg b.i.d. (Phase 2試験での用量)**
 - 10 mg b.i.d. および20 mg b.i.d.の反復投与により、健常高齢者の認知機能に対して最も効果を示す
 - 40 mg b.i.d. でも認知機能に対して効果を示すが、頭痛が発現する
 - 25 mg b.i.d.は、10 mg b.i.d.に対して定常状態で3倍の暴露が期待される
 - Phase 2試験の用量での血漿中濃度は、非臨床で十分な有効性を示すのに必要な血漿中濃度の10-30倍と想定される



S-600918 補足資料

• P2X₃受容体

- ATP (adenosine triphosphate) をリガンドとする受容体
- 主に末梢神経系に発現し、神経の活性化を生じさせる
- P2X₃サブユニットからなる3量体を構成 (P2X₂サブユニットとのヘテロマーも存在)



咳反射に関与する神経に
P2X₃受容体が発現

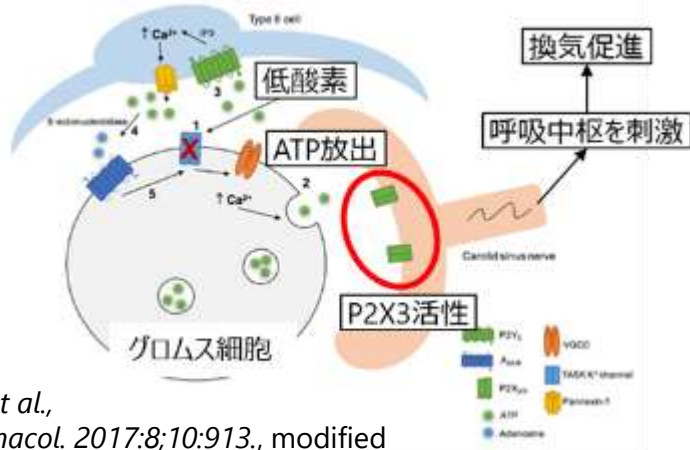
リガンドであるATP吸入により
咳反射が誘発される



P2X₃受容体は
咳反射に関与している

P2X₃受容体と呼吸応答

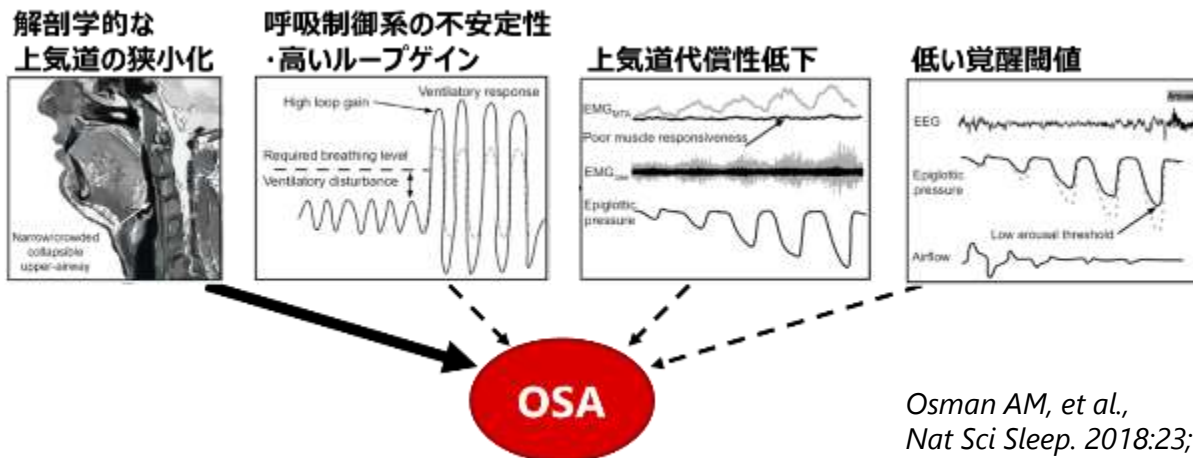
頸動脈小体：動脈血酸素分圧の低下をモニター



Conde SV, et al.,
Front Pharmacol. 2017;8;10:913., modified

- P2X₃受容体は頸動脈小体に投射する神経終末に発現
- PaO₂が低下すると、グロムス細胞からATPが放出され、P2X₃受容体刺激を介して呼吸中枢にシグナルが伝達され、換気が促進
- P2X₃受容体の阻害は、**低酸素呼吸応答を抑制**する方向に作用する

Schematic of the anatomical and non-anatomical causes of OSA



Osman AM, et al.,
Nat Sci Sleep. 2018;23;10:21-34., modified



がんペプチドワクチン

食道がん、肺がん、膀胱がん、頭頸部がん、卵巣がん等

・**起源**：オンコセラピー・サイエンス株式会社

・**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したペプチドによりがん細胞に特異的なCTL*活性を誘導し、抗腫瘍効果を発揮

・**製品特性**：

- ✓ 日本人，白人の主要HLA型にそれぞれ適合する2種類のワクチン (S-588410, S-588210)
- ✓ 5種ペプチドを含有し複数のがん種に幅広く適応・適応拡大、価値最大化

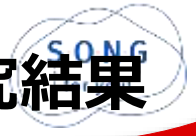
・**開発ステージ（2020年3月時点）**：

- ✓ S-588410：日本 食道がんPhase 3試験、肺がん 医師主導Phase 2試験
- ✓ S-588210：英国 Phase 1試験
- ✓ S-588210/PD-(L)1阻害剤併用医師主導試験：英国 膀胱がんPhase 1b/2試験、シンガポール 胃がんPhase 1b試験

・**2020年度の予定**：

- ✓ S-588410：術後再発予防効果を検証する食道がんPhase 3試験開鍵
- ✓ S-588210：安全性およびCTL誘導能を確認

S-588410_食道がん患者対象Phase 1試験 探索研究結果



【結果】

- 食道がん患者の腫瘍組織において、S-588410はペプチド特異的CTL*を誘導
 - 投与後にS-588410ペプチド反応性T細胞受容体を検出
- 腫瘍浸潤CD8陽性細胞、PD-1発現CD8陽性細胞およびPD-L1発現細胞が著明に増加
- S-588410の安全で良好な忍容性を確認

【結論】

- S-588410投与は抗原特異的腫瘍免疫およびPD1/PD-L1経路の誘導を示唆
- S-588410とPD-(L)1阻害剤の併用に、単剤療法を超える効果を期待

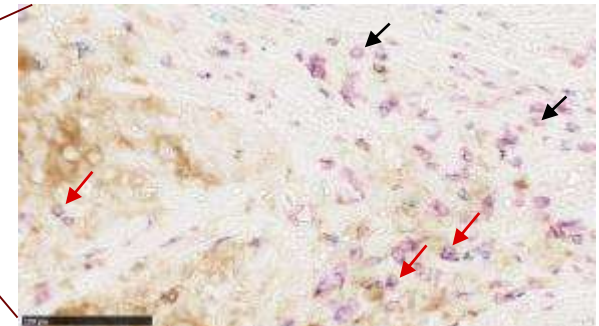
治療前



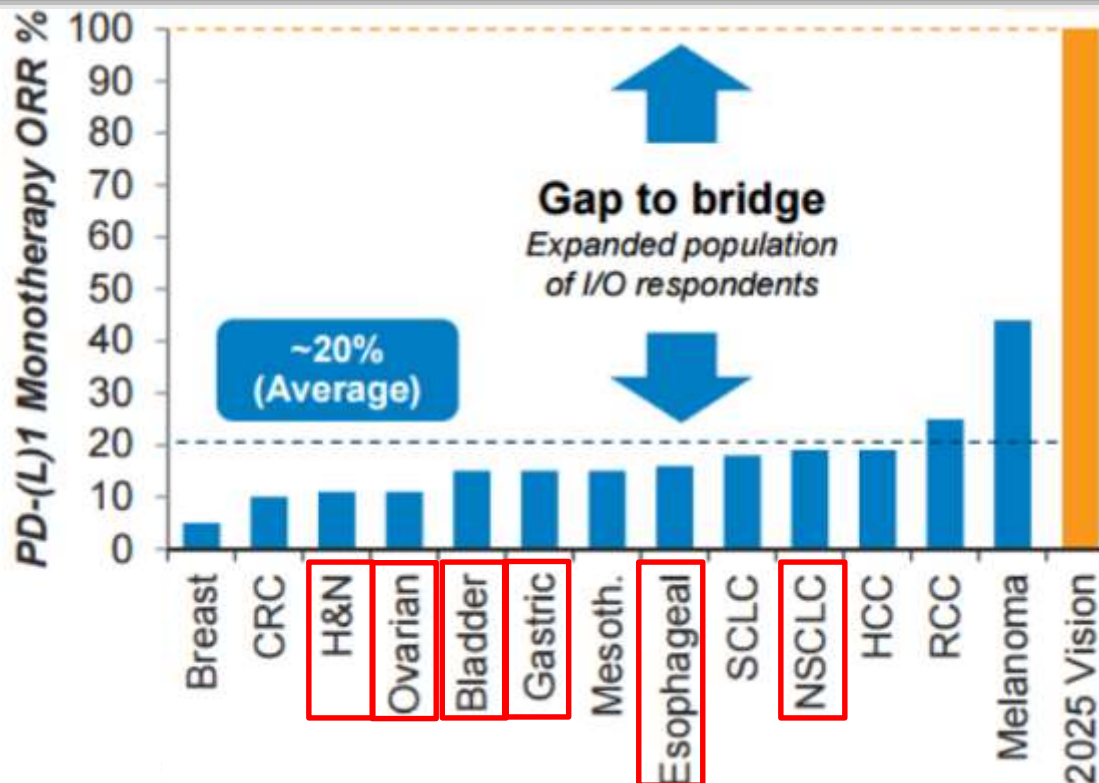
治療後



CD8 (red)/Granzyme B(blue) / PD-L1 (brown)



PD-(L)1阻害剤での薬効と課題



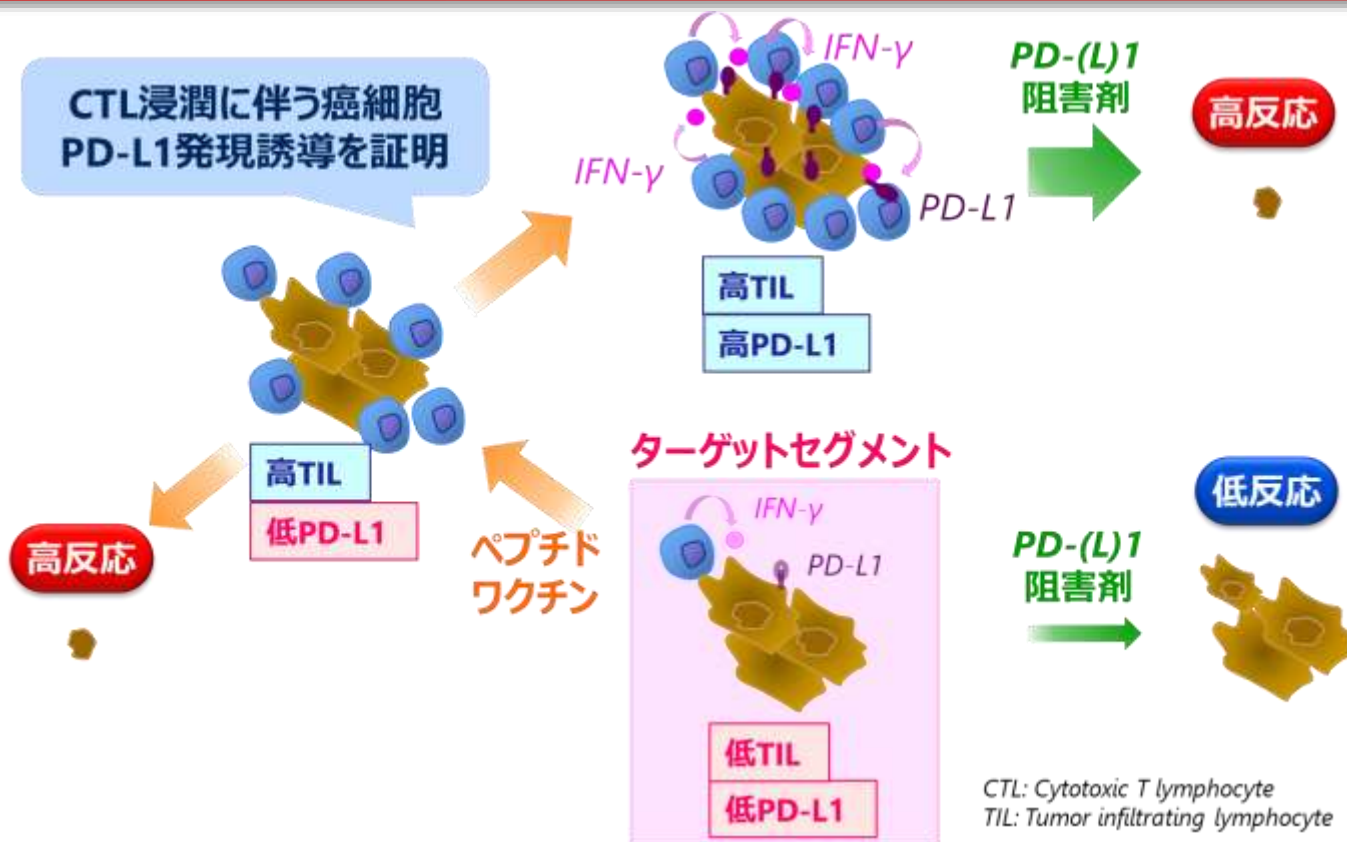
がんワクチン適応癌腫

- PD-(L)1阻害剤単剤で80%以上の患者で明確な治療効果なし
- PD-L1発現1%未満の患者で明確な治療効果なし

PD-(L)1阻害剤感受性を高め、奏効率を上げる併用薬への高いアンメットニーズ

PD-L1発現を誘導してPD-(L)1阻害剤感受性を高め、奏効率を上げることが、がんペプチドワクチンとPD-(L)1阻害剤との併用で期待

PD-(L)1阻害剤との併用効果について



- がんペプチドワクチンでがん特異的TILを誘導
- PD-(L)1阻害剤で免疫抑制機構を解除
 - ➔ 各々単剤療法では効果が得られにくい進行がん患者においても併用療法による高い効果が期待される

S-109802

脳卒中後の上肢・下肢痙縮

・**起源**：徳島大学

・**作用機序**：神経終末からのアセチルコリンの分泌を抑制し、過活動筋の活動を抑制

・**製品特性（非臨床試験成績に基づく）**：

- ✓ 神経細胞に高い結合能を示し、細胞内に効率的に取り込まれることで、高い筋抑制作用を示す。
- ✓ 投与した筋から他の部位への拡散能が低く、副作用のリスクが小さい。
- ✓ 抗原性が低く、中和抗体生成による効果減弱のリスクが小さい。

・**開発ステージ（2020年3月時点）**：非臨床

・**2020年度の予定**：

- ✓ 非臨床試験実施
- ✓ Phase 1試験に向けての製剤製造の立ち上げ（2021年度Phase 1試験開始予定）

S-109802 (A2型 ボツリヌス毒素製剤)



フロンティア

脳卒中後の上肢痙縮, 下肢痙縮, 痙性斜頸等

徳島大から導入

【特長】

- 神経終末からのアセチルコリン分泌を抑制し, 過活動筋 (痙縮, ジストニア, 痙攣等) を抑制.
- A1型 ボツリヌス毒素 (Botox®) と比較し
 - 神経細胞と高い結合性を示し, 効率的に取り込まれることにより, より強い筋抑制作用を示す.
→ より多くの痙縮筋に高い毒素活性の投与が可能.
 - 投与した筋の近傍, および他の部位への拡散が小さく, 副作用のリスクが小さい.
→ 拡散による副作用の発現が多い, 顔面部・頸部へも安全に投与.
- 抗原性が低く, 中和抗体生成による効果減弱のリスクが小さい.
- 阪大微研会と共同研究 (微研会が製造を担当)

2019年度
進捗

【阪大微研会】

- 原薬: 培養とA2型毒素タンパク精製法の確立.
- 製剤: 精製毒素を用いた非臨床用製剤処方法の確立.
- 分析: 原薬および製剤に対する各種品質試験方法の立ち上げ.

【シオノギ】

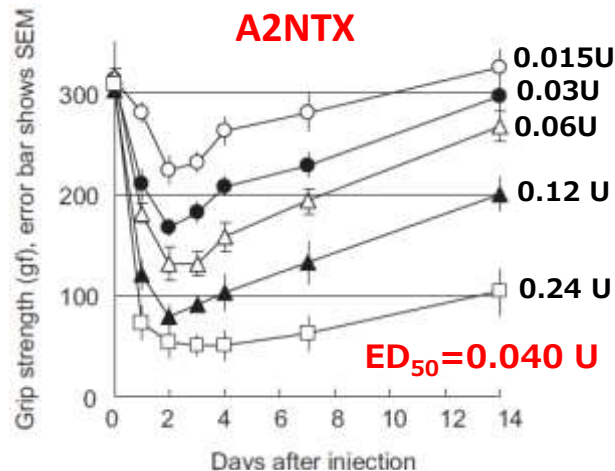
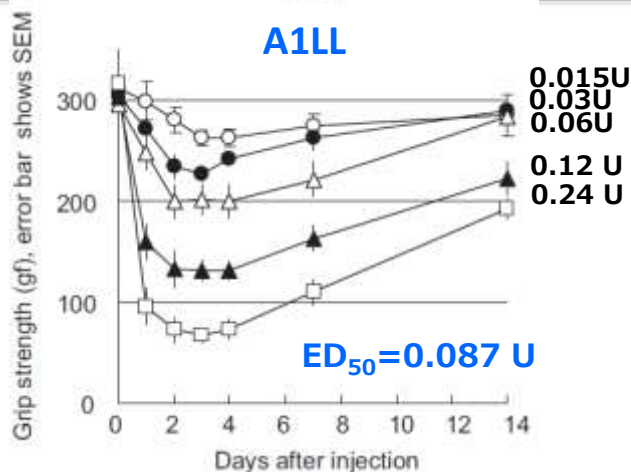
- A2型毒素製剤を用いた非臨床予備毒性試験, 予備薬理試験の実施

2020年度

- GLP試験 (反復投与毒性試験, 安全性薬理試験), 薬効薬理試験の実施.
- Phase 1試験用治験薬製造の立ち上げ.

ラットにおける握力試験

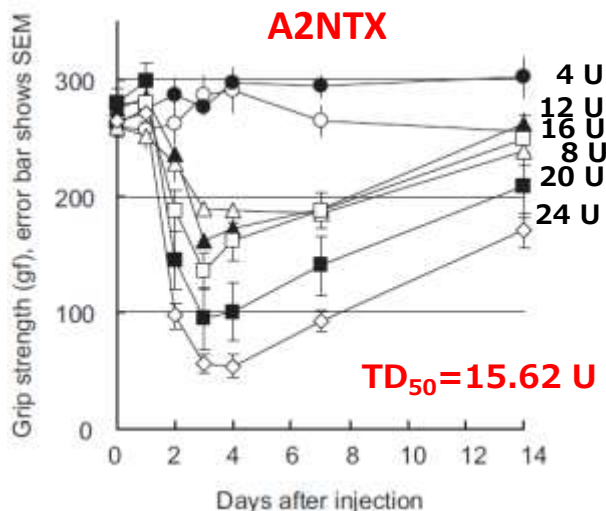
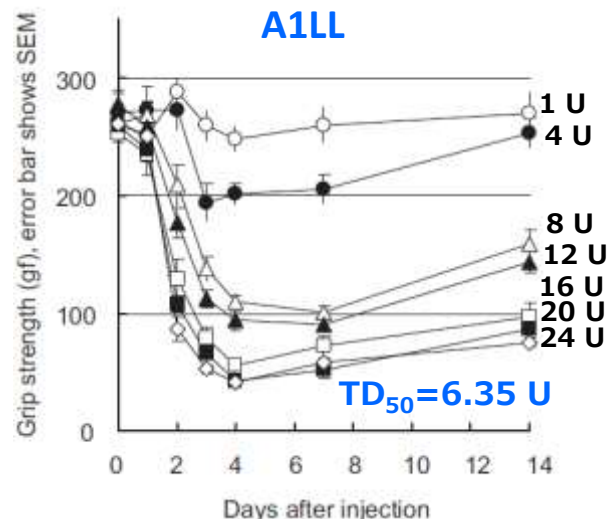
同側
前肢
握力



ラットの片側前肢筋にA1LL (Botox) または、A2NTXを投与し、同側肢および逆側肢の握力の低下を検討

Toxicon 2011;57;93-99

逆側
前肢
握力



A2NTXはA1LLと比較し、投与肢にはより強い抑制作用を示すが、逆側肢への作用は弱い
→ 投与筋に対して高い効果を示し、体の他の部位への影響が小さい

S-872881

アルツハイマー病

- **起源**：自社
- **作用機序**： β -secretase (BACE1)阻害剤
- **製品特性（非臨床試験成績に基づく）**：
 - ✓ アルツハイマー型認知症の発症予防、進行抑制効果
 - ✓ AtabecestatのBU化合物で、肝障害リスクや心血管系リスクを低減
 - ✓ BACE1への高い選択性から、認知機能に対する副作用リスクの低減が期待
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：非臨床
- **2020年度の予定**：非臨床試験の実施

AD治療薬候補品 S-872881の創製

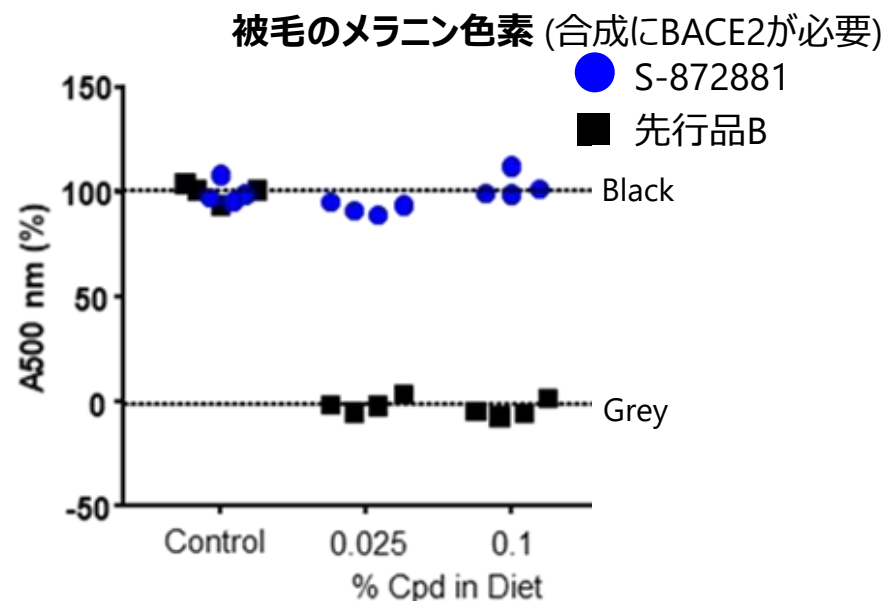


S-872881はBACE1に対して高い選択性を示す

In vitro 選択性

	Ki (nM)	
	BACE1	BACE1/2 選択性
S-872881	0.9	150倍以上
先行品A	0.8	12倍

In vivo 選択性 (非臨床)



先行化合物の認知機能悪化のメカニズムを解明するとともに
認知機能の悪化をトレースできる臨床評価系を確立する

S-723595

非アルコール性脂肪肝炎

- **起源**：自社
- **作用機序**：未公開
- **製品特性（非臨床試験成績に基づく）**：
 - ✓ OCALIVA®（オベチコール酸）*に匹敵する肝線維化の改善効果
 - ✓ オベチコール酸や類似競合薬が効かないモデルや条件でも、肝線維化を改善
 - ✓ 類似競合薬の副作用である血中トリグリセリドの上昇リスクを軽減
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：非臨床
- **2020年度の予定**：Phase 1試験開始（日本）

異所性脂肪を抑制するユニークな開発候補品の創製に成功

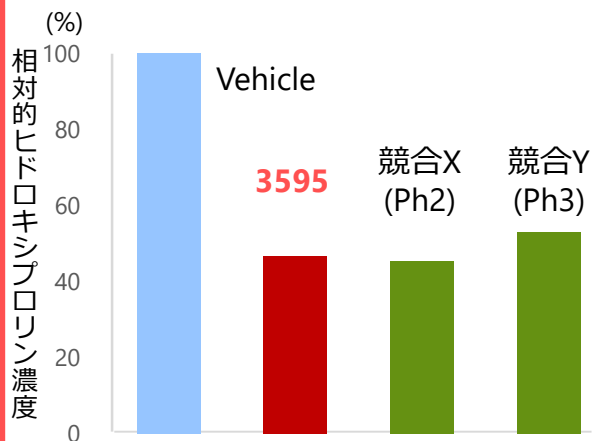
メタボリック
シンドローム

異所性脂肪*の蓄積

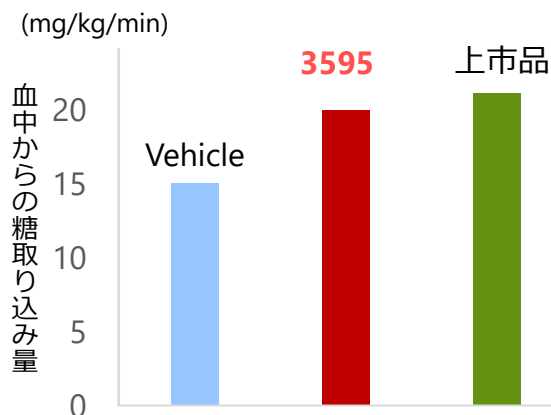
病態の発症・悪化

S-723595による蓄積解除

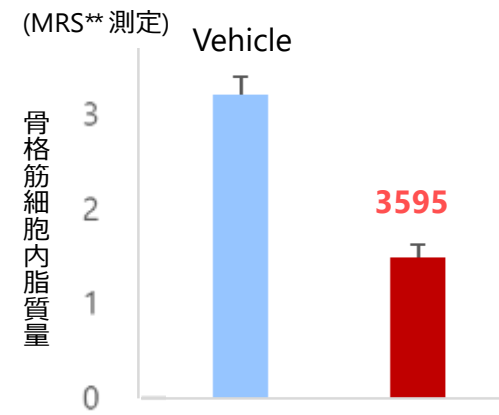
肝臓の線維化抑制 (NASH*薬)



インスリン抵抗性改善 (NASH患者に多い)



骨格筋中の異所性脂肪 減少 (他社品にない特徴)



その他「体重増加抑制」の効果も有するなど幅広い特徴を併せ持つ

新しいコンセプトのNASH治療薬として非臨床エビデンスを構築中、 2020年度臨床入り予定

S-309309

肥満症

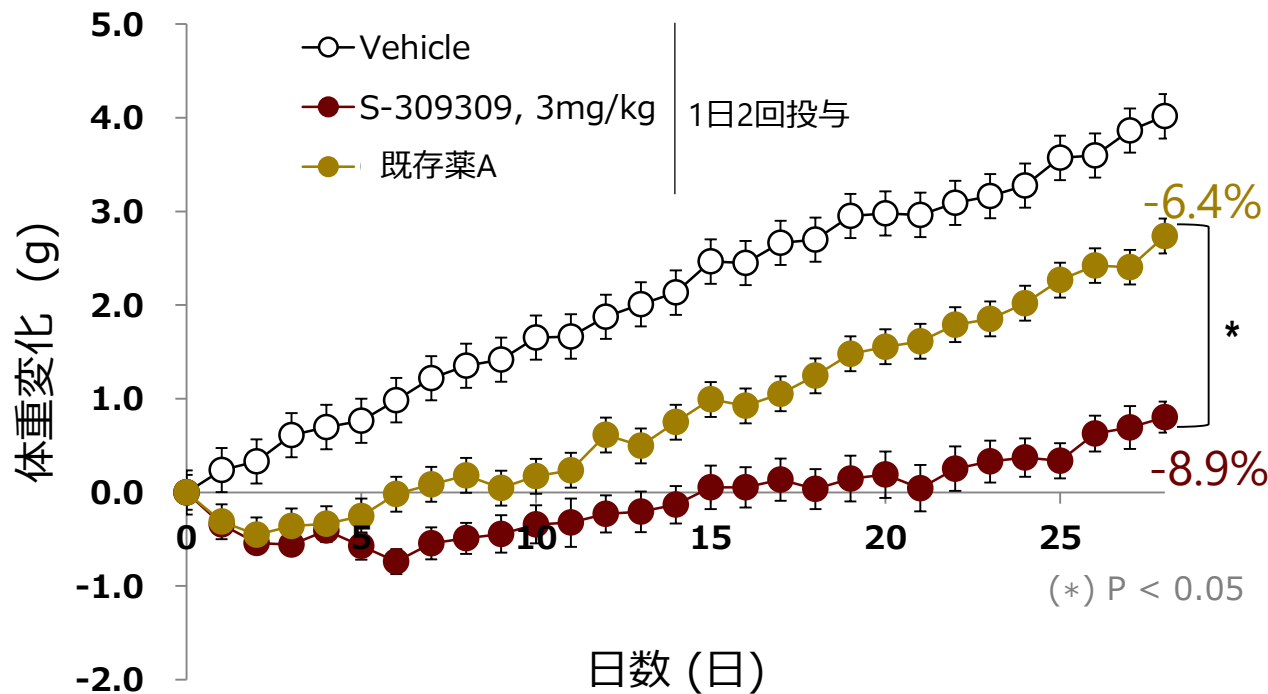
- **起源**：自社
- **作用機序**：未公開
- **製品特性（非臨床試験成績に基づく）**：
 - ✓ 食事・運動管理が困難な方に対して、早く・確実な体重減少効果
 - ✓ Qysmia®（phentermine/ topiramate配合の経口徐放製剤）より優れた体重減少効果
 - ✓ 中枢性の副作用や脂肪便発現頻度は少なく、安全で使いやすい
- **開発ステージ（2020年3月時点）**：非臨床
- **2020年度の予定**：非臨床試験の実施

抗肥満開発候補品 S-309309の創出



既存の低分子薬と比較して、優れた効果を確認

誘発性肥満モデルにおける抗肥満効果



食事・運動管理が困難な方に対して、早く・確実な
体重減少効果を実現する

将来の見通しに関する注意事項



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