



Shionogi R&D Day 2021

2021年9月29日

塩野義製薬株式会社



1. シオノギのR&D

– COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

– 研究開発の進捗

- > 研究領域
- > 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答

1. シオノギのR&D

– COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

– 研究開発の進捗

- > 研究領域
- > 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答

COVID-19関連事業の進捗

COVID-19の早期終息に向けたシオノギの取り組み



流行予測



- ウイルスの侵入と発生の傾向を早期に検出する下水疫学調査サービス

予防



- 遺伝子組換えタンパクワクチン (S-268019) の開発

診断



- 抗原検査kit
- 重症化予測のためのTh2ケモカインTARC* kit
- 新規迅速診断法

治療



- 新規抗ウイルス薬 (S-217622) の開発
- 開発候補ペプチドの創製

重症化抑制



- 重症化抑制薬 asapiprantに関する外部連携

喫緊の課題である医療体制逼迫へのソリューションを提供



S-217622

COVID-19治療薬

- **COVID-19をインフルエンザ同様の認識にするためには以下が必要**
 - ✓ 診断薬
 - ✓ ワクチン
 - ✓ 治療薬 抗ウイルス薬（特に、外来使用可能な経口薬）
- **現時点までの治療薬**
 - ✓ レムデシビル（抗ウイルス薬：点滴静注）
 - ✓ COVID-19抗体（カクテル等：点滴静注）
 - ✓ 重症化対応（デキサメタゾン等）

特に感染拡大期における医療現場の負担は大きく、
経口の抗ウイルス薬のニーズは高い

コロナ治療薬研究を通じた強みの再認識



COVID-19創薬に集中する
大胆なリソースシフトとスピード
を意識した意思決定

「ウイルス研究」および「低分子
化合物デザイン」のノウハウを
活かしたシオノギ独自の
「創薬プラットフォーム」

北海道大学など
外部パートナーとの連携による
異なる強みの融合

• SARS-CoV-2特異的な化合物として、トップクラスの創薬スピードで臨床入り

– リスクをとって必要とされる試験を複数並行して実施することで、異次元のスピードを実現

• SARS-CoV-2特異的な化合物の創製に向けて、立ち上げから**約9ヶ月**（SAR*開始から**約4ヶ月**）でS-217622を含む開発候補品を発見

– 従来の創薬の考え方は、「薬になる確率は2万5000分の1、創薬開始から開発候補品まででも5年にかかる」

• S-217622の発見から**約4か月**で臨床試験開始

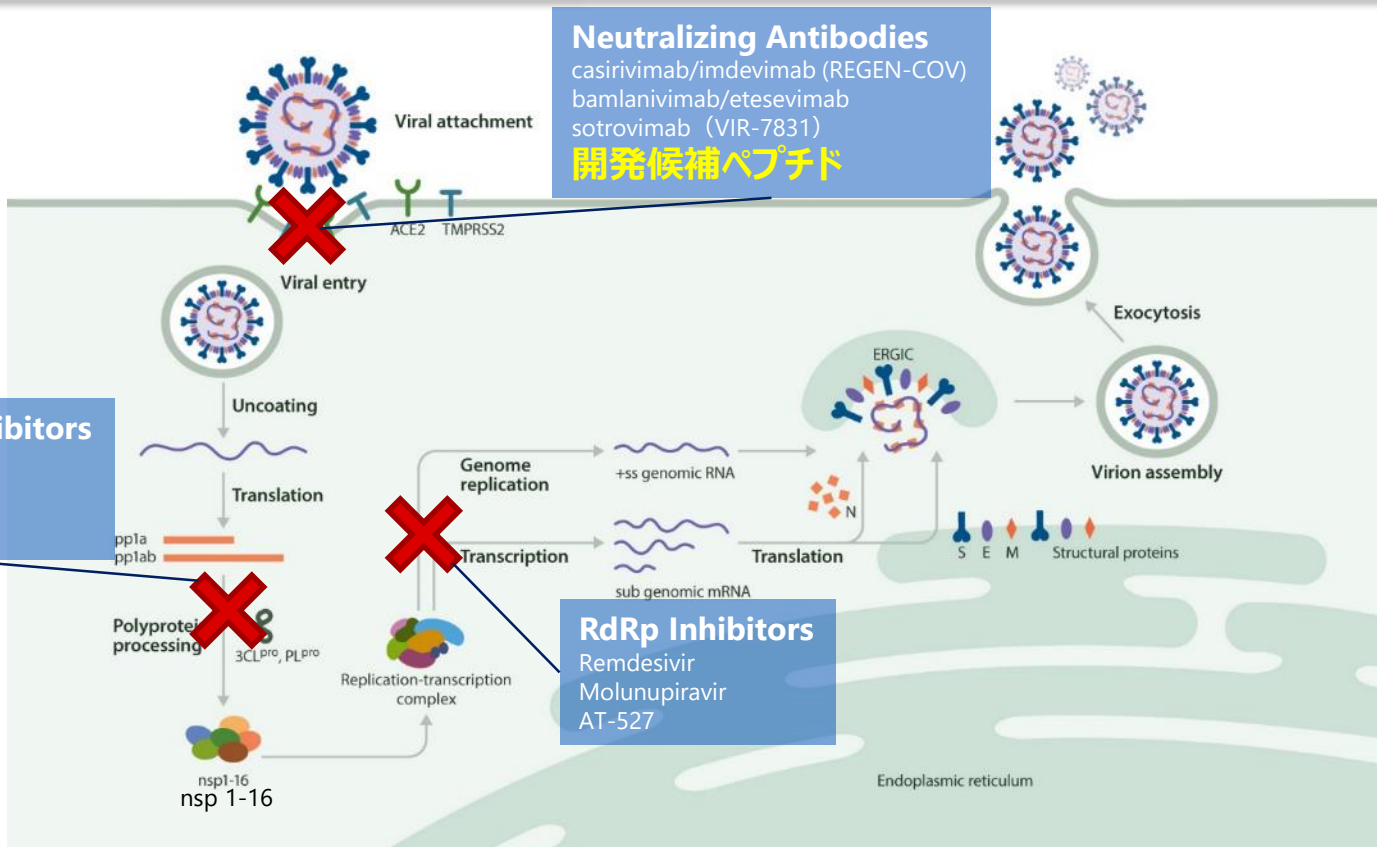
デビケイ、ゾフルーザを創出した低分子創薬の強みとその必要性を再認識

S-217622 : 3C-Like protease

Protease Inhibitors
PF-07321332
PF-00835231
S-217622

Neutralizing Antibodies
casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)
bamlanivimab/etesevimab
sotrovimab (VIR-7831)
開発候補ペプチド

RdRp Inhibitors
Remdesivir
Molunipiravir
AT-527



各種コロナウイルスのX線構造の重ね合わせ*



SARS-CoV (2BX4)

SARS-CoV-2 (6Y2E)

MERS-CoV (5C3N)

SARS-CoV-2のアミノ酸配列に対する相同性

- SARS-CoV: >95%
- MERS-CoV: >60%

3CL-protease選定の理由

- コロナウイルス属に高く保存されている
- 活性中心のアミノ酸はヒトプロテアーゼとの相同性が低く、安全性懸念が少ない
- X線複合体構造がすでに明らかとなっており*、構造情報を活用した迅速な創薬展開が可能
- 多様なウイルスプロテアーゼ標的での創薬経験
- スパイクタンパク(Sタンパク質)と比較して、薬剤による変異ではない自然変異が入りにくい (P.12で詳細)

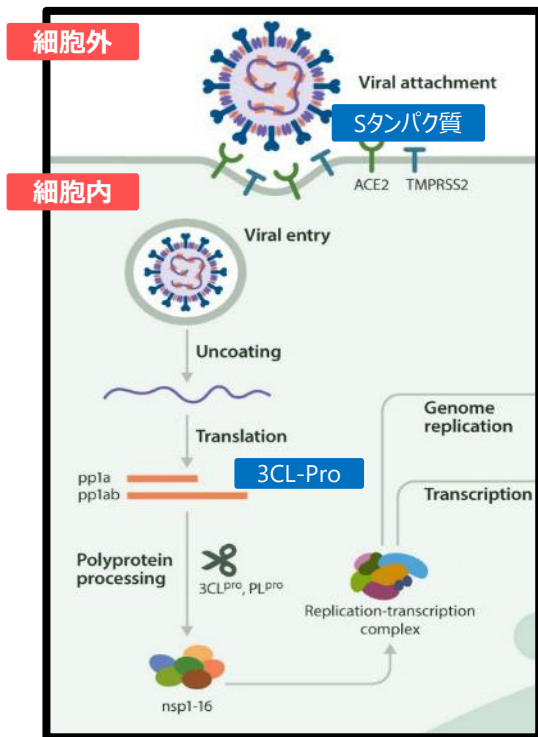
新たな変異ウイルスや次のコロナパンデミックにも対応できる創薬標的

サル由来細胞を用いた評価

ウイルス株	EC ₅₀ (μM)	主要変異部位	
		Sタンパク質	3CL-protease
武漢株	0.37	-	-
α株 (QHN001/QHN002/QK002)	0.31/0.46/0.33	N501Y, D614G	-
β株 (TY8-612)	0.40	K417N, E484K, N501Y, D614G	K90R*
γ株 (TY7-501/TY7-503)	0.50/0.43	K417T, E484K, N501Y, D614G	-
δ株 (TY11-927-P1)	0.41	L452R, T478K, D614G	-

社会的に問題となっているδ株を含め、幅広い株に対して活性を示す

SARS-CoV-2の細胞侵入・増殖過程



Sタンパク質の自然突然変異

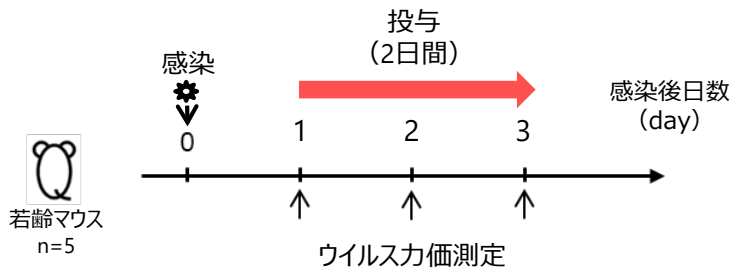
- 宿主細胞への接着・侵入に用いることから、新たな変異は感染力を上げたり、新たな宿主への感染機会を拡げたりする可能性がある
- ウイルスの生き残り戦略として、薬剤の有無に関係なく、選択圧がかかることにより次々と突然変異を繰り返している

酵素阻害剤の薬剤耐性変異

- ウイルス増殖に必要な酵素は、変異によって負の影響（基質結合能の低下など）をもたらすため、遺伝的多様性が低い
- 酵素阻害剤による選択圧を掻い潜って選択される薬剤耐性株は、酵素活性の低下によって増殖性や病原性が低下する場合が多い

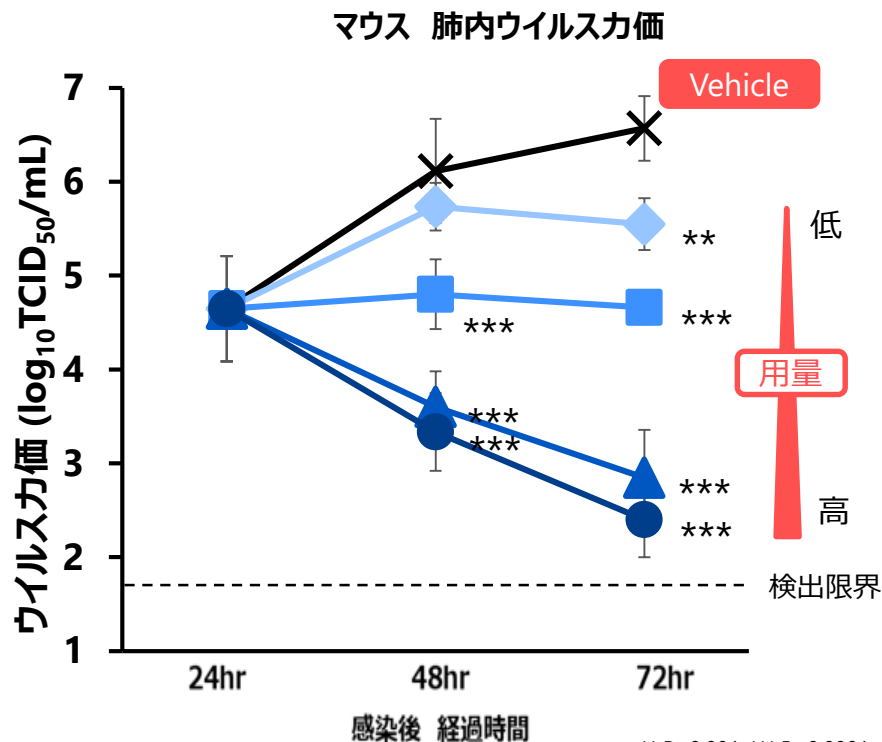
8株のように宿主選択圧で生まれたウイルス株と、
酵素の阻害によって生じる薬剤耐性株とは、
明確に区別して認識されるべき

S-217622 : マウスでの薬効評価



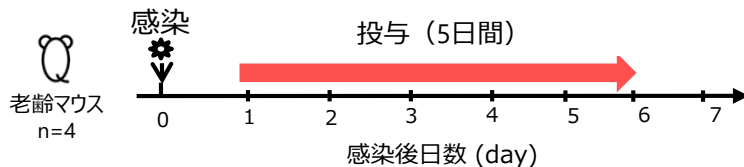
治療条件：感染24時間後から治療を開始
投与経路：経口投与

体内でウイルスが増殖している感染48～72時間
において、S-217622の用量依存的な
ウイルス減少効果を確認

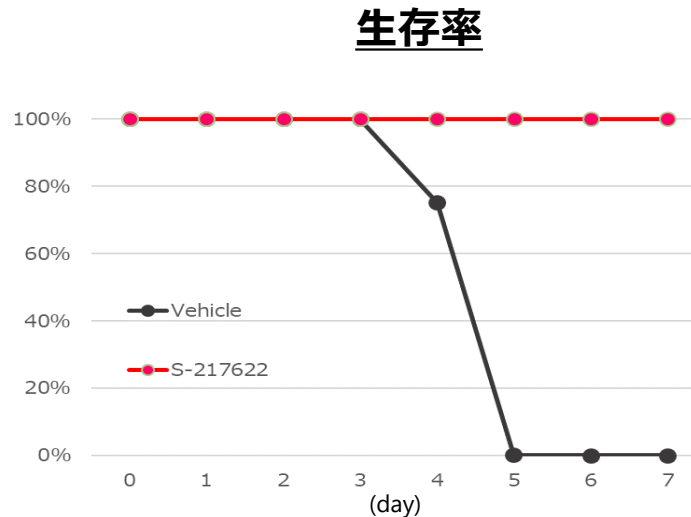
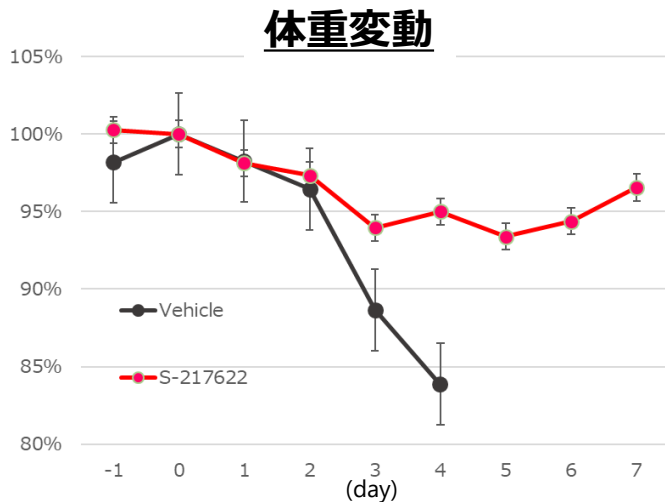


** P<0.001, *** P<0.0001 vs vehicle (Dunnett's method)

S-217622 : マウスでの薬効評価



治療条件：感染24時間後から治療を開始
投与経路：経口投与



S-217622を投与することで重症化を抑制する効果が期待される

- **安全性**

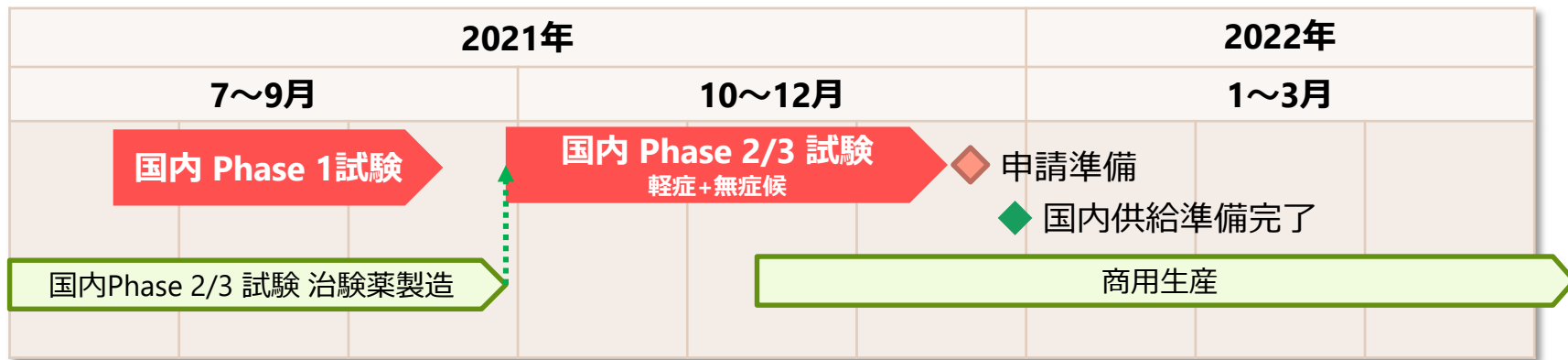
- 大きな問題となる事象は認められていない

- **薬物動態**

- 有効性ターゲット濃度を上回る血中薬物濃度が得られている
- 食事の影響を評価したが、有効性・安全性にかかわる食事の影響は認められていない



- **忍容性を確認するとともに、現時点で安全性に大きな問題は見られず**
- **予定通りPhase 2/3 試験を開始**



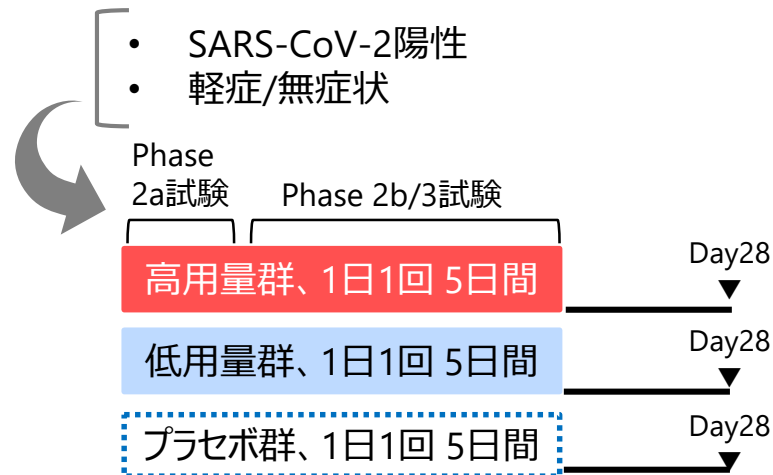
国内臨床試験計画および国内治療薬供給計画

- 国内Phase 2/3 試験で無症候・軽症患者を対象として**症状改善/発症率低下**および**抗ウイルス効果**のデータを収集
- 2021年内に国内申請準備

国内開発を優先し、患者数が多く治療ニーズが高い無症候・軽症患者さまが簡便に服薬することができる治療薬を可能な限り早期に国内に提供

S-217622 : 国内Phase 2/3 試験 概要

試験タイトル	S-217622のSARS-CoV-2感染者対象Phase 2/3 試験
対象	無症候あるいは軽症のSARS-CoV-2感染患者
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
投与群	高用量群、低用量群、プラセボ
主要評価項目	Phase 2a試験 : ウイルスカ価のベースラインからの変化量 Phase 2b/3試験 : 軽症 症状回復までの時間 無症候 症状発症割合
用法用量	1日1回、5日間 経口投与 (錠剤)
症例数*	Phase 2b/3試験合計 約2,100例



グローバルにおけるCOVID-19の状況

- 高い重症化率、入院率、死亡率
- 軽症～中等症患者の治療薬である既存の抗体は高額かつ注射



- 簡便な経口治療薬で医療環境を改善・重症化を抑えることの社会的意義が大きい
- グローバルのCOVID-19治療薬ニーズを満たすグローバルPhase 3試験計画中
 - 先行する他剤と同様の治験実施計画を想定*
 - 2021年3Q（10～12月）よりFDAおよびEMAと協議を開始予定
- 各国規制当局との協議を開始、グローバルPhase 3試験実施を加速
- グローバルで経口治療薬の早期供給を目指す



S-268019

COVID-19ワクチン

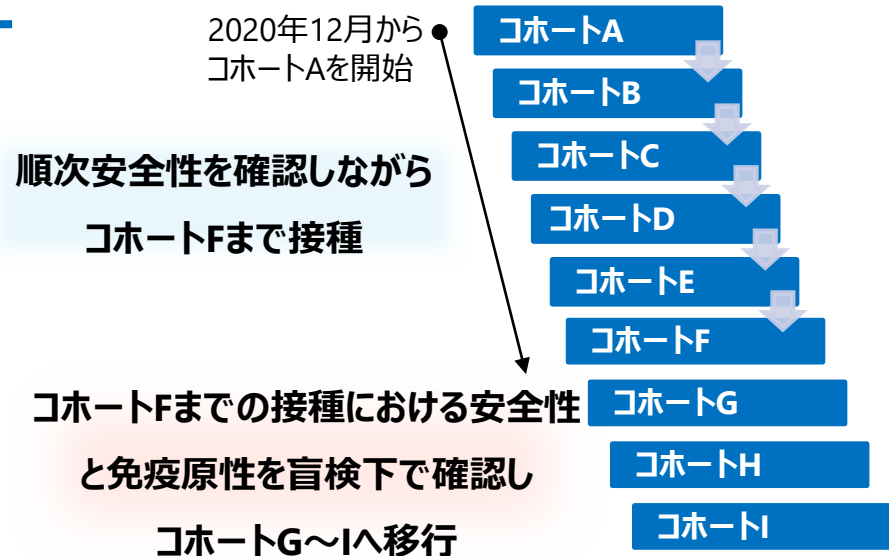
S-268019 : 国産ワクチンの実用化に向けた取り組み



2020年12月 国内Phase 1/2試験を実施

本試験は、AMED の課題番号JP21nf0101626の支援を受けています

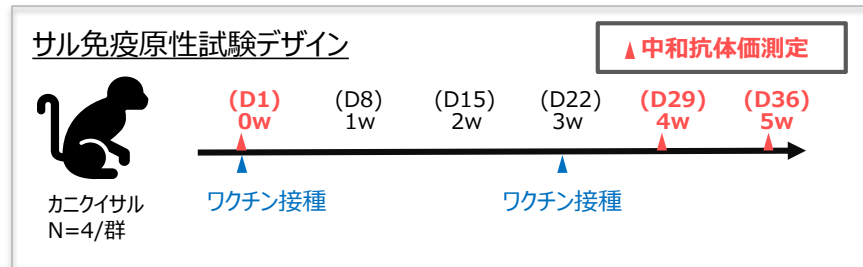
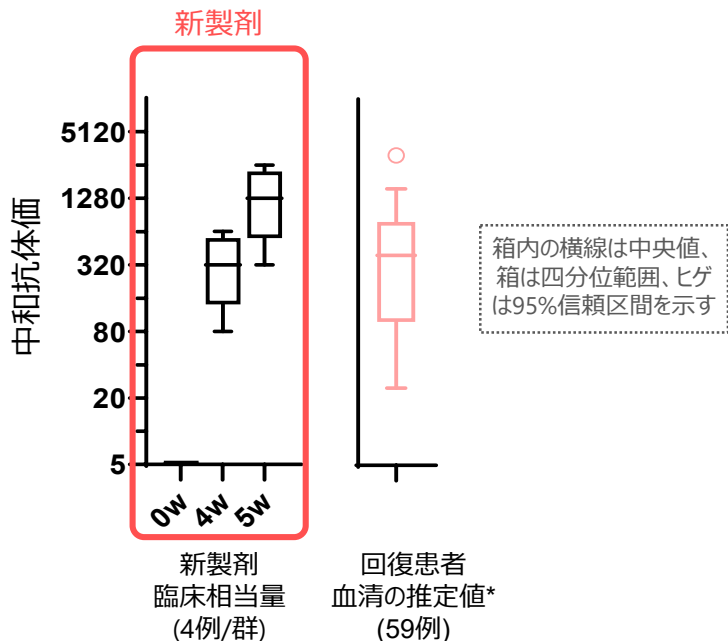
治験デザイン	無作為化、二重盲検
対象	日本人健康成人男女 (20-64歳)
主要目的	2回接種時 安全性、忍容性
主要評価項目	有害事象/副反応/重篤な有害事象/特定有害事象の発生頻度、バイタルサイン、臨床検査、心電図
副次評価項目	中和抗体価、抗SタンパクIgG抗体価
被験者数	各コホート10例 (実薬8例、プラセボ2例)



- SARS*、MERS*²の研究成果からTh1>Th2型のバランスの重要性を考慮し、VDE*³/ADE*⁴が起こりにくく、臨床での投与実績がある旧アジュバントを選択
- 幅広い用量で臨床試験を実施し、高い安全性と細胞性免疫の一定の誘導を確認したものの、中和抗体価は十分に高まらず

S-268019 : 新製剤への変更

サル免疫原性試験：中和抗体価Day29/36



- 新たなアジュバントと抗原との組合せにより、回復者血清と同程度以上の中和抗体価を確認
- **新製剤によるPhase 1/2試験の投薬を8月に開始**
- Phase 3試験として、中和活性の比較による検証を規制当局と協議中

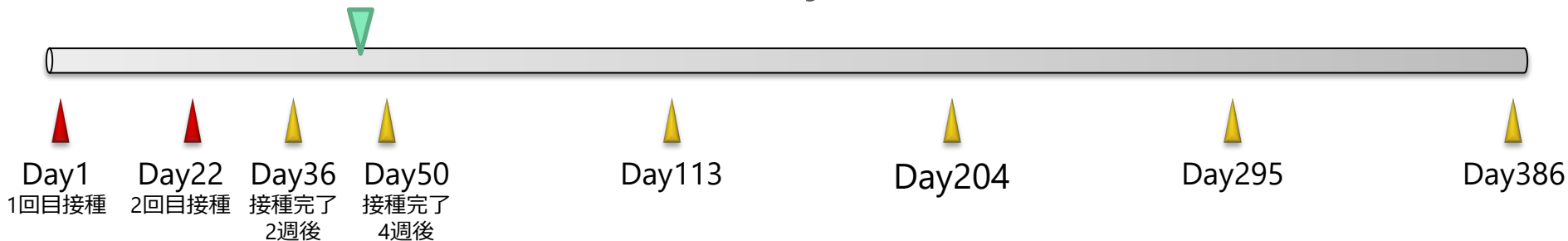
S-268019 : 新製剤によるPhase 1/2 試験概要



2021年8月 アジュバントを変更し、新製剤にてPhase 1/2試験を開始

試験デザイン	無作為化、二重盲検
対象被験者	日本人健康成人男女 (20-64歳)
主要目的	安全性、忍容性
副次目的	免疫原性 (中和抗体価、IgG抗体価、細胞性免疫)
主要評価項目	有害事象/副反応/重篤な有害事象/特定有害事象の発生頻度、バイタルサイン、臨床検査、心電図結果
目標被験者数	3群60例 (実薬 : 24例×2群、プラセボ : 12例)
投与経路、回数	筋注、2回 (Day1およびDay22)
投与量	抗原5 μ g、抗原10 μ g、プラセボ
実施期間	2021年8月~2022年9月

9/24 全被験者60例のDay36観察完了



▲ : 投与 ▲ : フォロ-Visit

**重篤有害事象や中止に至る有害事象は発現しておらず
10月下旬より国内Phase 2/3試験へ移行予定**

S-268019 : 今後の開発スケジュール



年内の最終段階試験開始と年度内供給を目指す



1. シオノギのR&D

– COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

– 研究開発の進捗

> 研究領域

> 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答

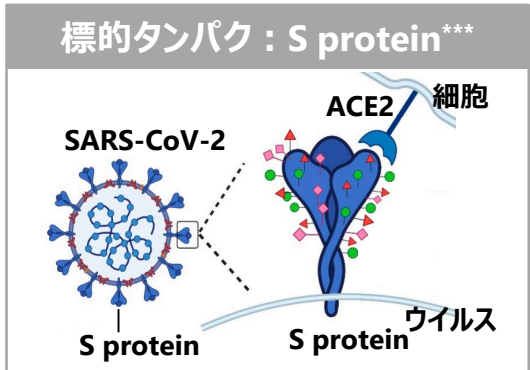
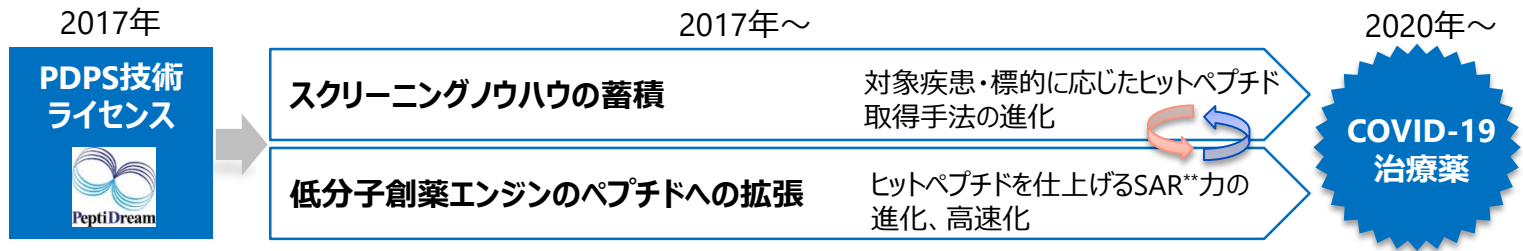
研究領域

COVID-19の終息に向けた取り組み

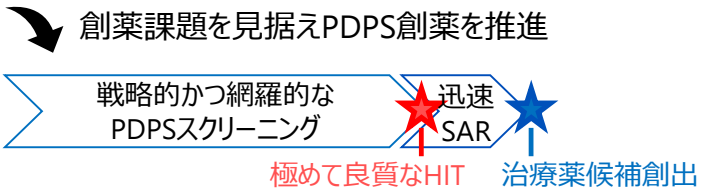
PDPSを駆使したCOVID-19治療薬候補の創製



これまで培ってきたPDPS*創薬力をコロナ創薬へ展開



- 創薬課題:
- 変異ウイルスに対するブロードかつ強力な薬効
 - 感染初期の外來患者さまに使っていただける利便性



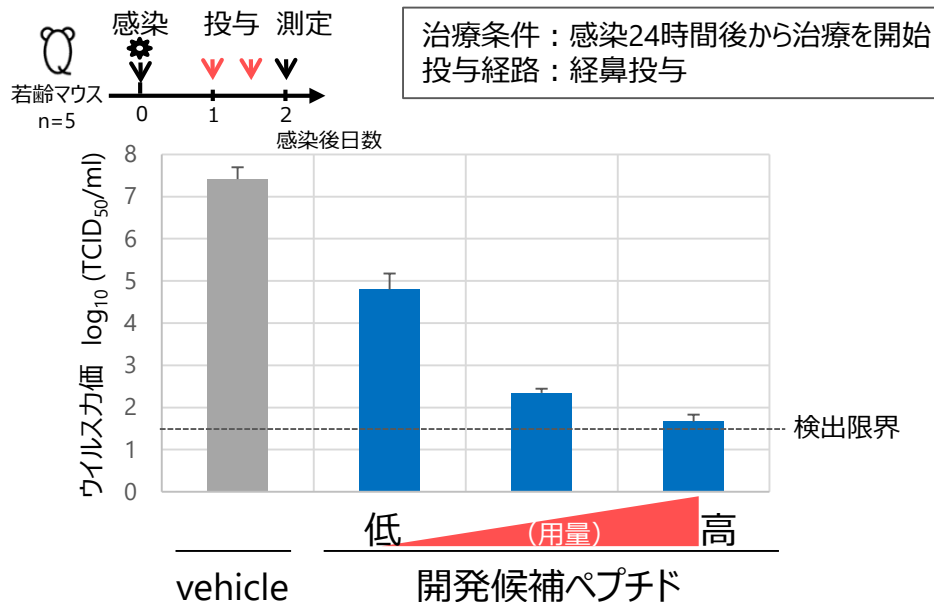
積み重ねた経験とノウハウを駆使し、北海道大学やAMEDとの連携を活かして迅速に開発候補ペプチドを取得

開発候補ペプチドは、各変異株に対して幅広く強い抗ウイルス効果を示した

サル由来細胞を用いた評価

ウイルス株	EC ₅₀ (nM)
武漢株	4.2
α株	8.5
β株	2.2
γ株	6.4
δ株	7.8

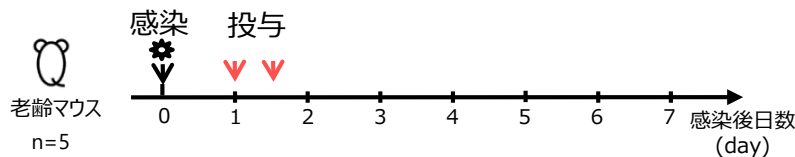
マウス肺感染モデルを用いた評価



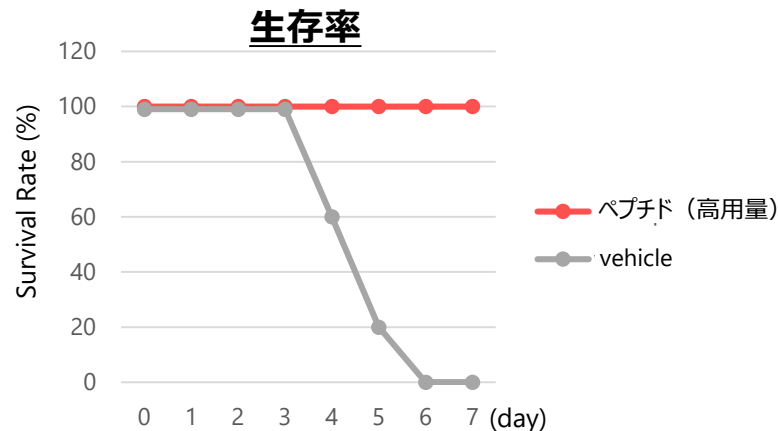
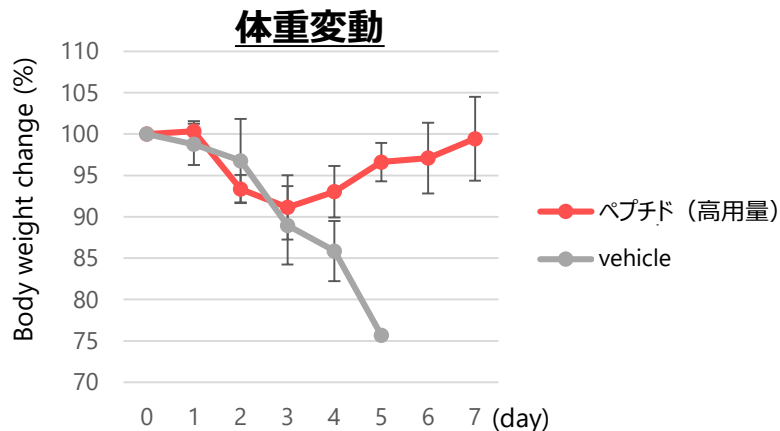
単日投与で、速やかなウイルス排除による症状改善効果が期待できる

開発候補ペプチドの非臨床薬効

開発候補ペプチドは、老齡感染モデルの体重減少や生存率を回復させた

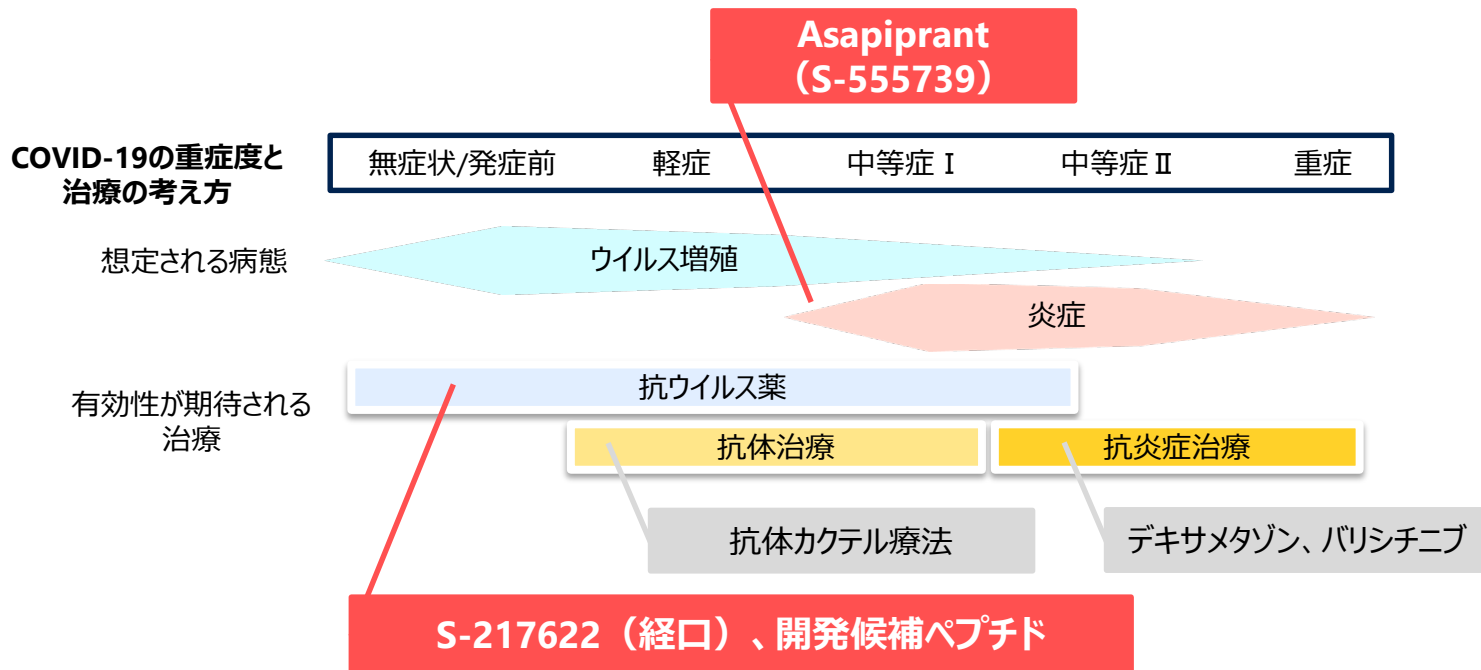


治療条件：感染24時間後から治療を開始
投与経路：経鼻投与



重症化リスクの高い患者に対しても、単日投与で重症化抑制効果が期待できる

COVID-19治療薬の位置づけ*



重症化を抑制するアセットを拡充し、健全な医療体制に戻すことが我々の使命

【現状の課題】

変異株にも対応した安心・安全なワクチンのタイムリーな供給

2022年度臨床入り

S-268019で培ったノウハウや外部連携を活かして
経鼻ワクチンへと展開

感染予防能やウイルスに
対する広域性の獲得、
利便性向上

プラットフォーム構築

ヒト免疫データから真に有効かつ安全な
ユニバーサル抗原のデザインにチャレンジ

新たなパンデミックへの
備えを整備

安心・安全な組み換えタンパクワクチンを市場に提供し、
感染症の脅威から人々を解放

- 2021年7月より「バイオマーカー研究開発部」を医薬研究本部傘下とし、組織体制を変更
- 医薬の研究段階から医薬品の適正使用、付加価値の向上、ターゲット領域の診断環境の整備等に必要なバイオマーカー/診断薬の開発をさらに促進

COVID-19に対するバイオマーカー研究開発部としての取り組み

自社ワクチンの有効性 評価指標の確立

抗体価に関するエビデンス取得
と情報提供

病原体検査

医療ニーズに対応した検査

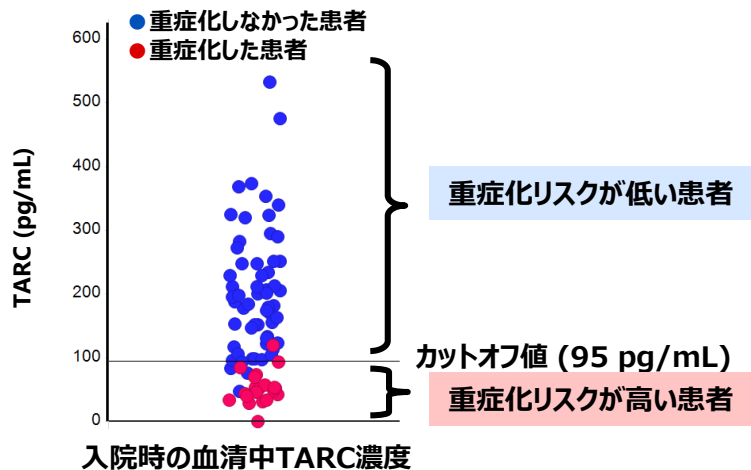
- 高感度抗原検査薬（ルミラ）
- 簡易迅速検査等

重症化予測

早期の重症化リスク判断

- HISCL® TARCによる治療薬
投与対象者の選別

TARC測定値によるコロナ患者の重症化**リスクの判定



- 重症化した患者（19例）の発症日からTARC測定までの日数：平均6.3日（1～10日）
- 重症化しなかった患者（59例）の発症日からTARC測定までの日数：平均7.7日（0～28日）
- 臨床研究期間：2020年1月～5月

発症初期患者におけるTARCによる陽性判定と重症化との関係

入院時に採血したTARC濃度がカットオフ値（95.0 pg/mL）以下となった症例を陽性

		重症度	
		重症（呼吸不全を伴う中等症Ⅱ以上）群	軽症（中等症Ⅰ以下）群
TARC	陽性	94.7% (感度)	6.8%
	陰性	5.3%	93.2% (特異度)

製品化に至るまでのデータ取得だけでなく、発売後の実臨床での使用状況を迅速かつ的確にフィードバックすることで、製品の価値最大化につなげる取り組みを継続

高感度な北大-シオノギ法（仮）の開発に成功し、検査体制を構築

- 2021年6月より、SARS-CoV-2の下水疫学調査サービスを開始
- 新型コロナウイルス感染症対策分科会提言にて言及*
- 同法は国交省管轄である、SARS-CoV-2に関する調査検討委員会の下水サーベイランスに活用**
- 複数自治体と契約を締結し、サービスを拡大
- 東京2020オリンピック・パラリンピック選手村で下水疫学調査を実施
- 島津製作所と双方の強みを活かした業務提携を協議中



高感度な評価系により、感染者数が比較的少ない地域においても
SARS-CoV-2の蔓延状況を捕捉することが期待される

新たなパンデミックの到来に備えて



2002年~

SARS

感染者数: 8,069人

2013年~

MERS

感染者数: 2,056人

2019年~

COVID-19

感染者数: **2億人以上***

20xx年~

**新たな
パンデミック**

- 動物由来の**新型ベータコロナウイルス属およびインフルエンザウイルス**による呼吸器感染症パンデミックの発生を想定
- COVID-19への取り組みで培ったノウハウ・技術を、新たなパンデミックに対して迅速に適應できる**プラットフォーム**として整備

情報整備

- 感染症研究ノウハウのデータベース化
- 創薬ターゲットの適切な選定
- 社内研究スキルのデータ化と的確なリソースオペレーション



アセット整備

- 幅広いウイルスに対応できる化合物ライブラリーの構築
- ウイルス・菌株ライブラリーの充実
- 各種疾患に対する評価モデルの作成



パートナーリング

- 複数のモダリティに対応可能な研究ネットワークの構築
- 外部アセットの活用によるリソース確保

研究領域

S-648414, S-365598

HIV感染症

2028年以降のHIV市場への経口GE品の浸透を見据え、各社はより利便性の高い
長時間作用型薬剤へのシフトを明確化

- **GileadとMerck**による業務提携 (2021年3月)
 - **長時間作用型**治療薬の共同開発に関する提携を発表
- **GSK**がintegrase-based **long acting regimen**の推進に向けたビジョンを発表 (2021年6月)
- 治験に参加した患者からの高い要望

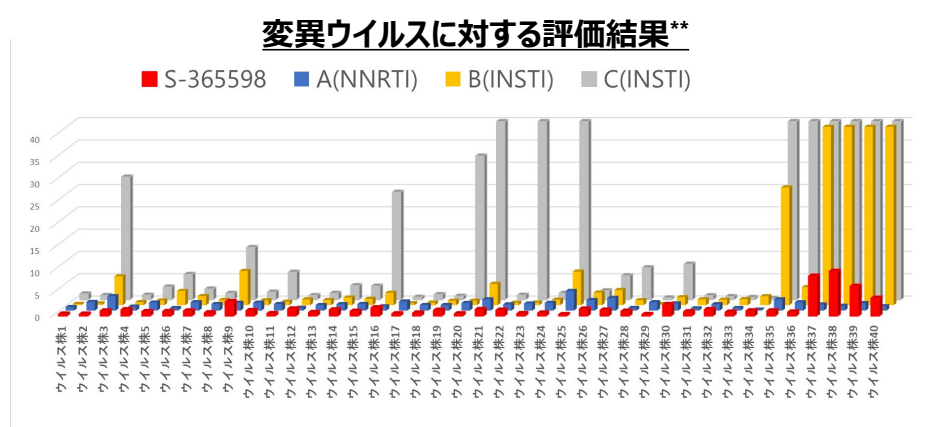
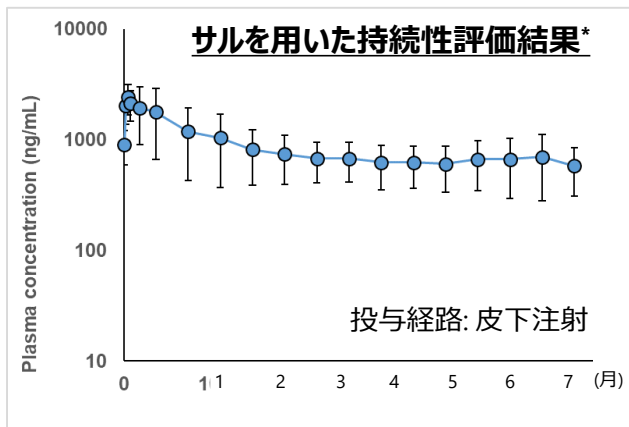
S-648414

- 患者ニーズに応える期間の持続が可能な長時間作用型製剤化が困難 → 開発中止

超長時間作用型薬剤へのシフト

• S-365598

- 第3世代インテグラーゼ阻害剤
- 単回投与で3ヶ月以上持続する超長時間作用型薬剤
- 変異ウイルスを含む、優れた抗HIV活性



患者ニーズに応える超長時間レジメンによる治療が可能なポテンシャルをもつ化合物を創製

S-365598導出に関するViiV社との契約締結



超長時間作用型薬剤となる第3世代インテグラーゼ阻害剤S-365598の導出に関するViiV社とのライセンス契約を締結（2021年9月28日発表）

Dolutegravir

世界中で
1,700万人が
服用

Cabotegravir

世界初の
長時間作用型
レジメン

S-365598

HIVと共に生きる人々の
QOLのさらなる改善

2023年までに
Ph1試験開始予定

- **本契約により下記を受領予定**
 - 契約一時金：£ 20M
 - 開発マイルストーン：£ 15M
 - ロイヤリティー：既存のインテグラーゼ阻害剤と同一条件
- **研究開発費用の一部負担**
 - 年間負担額に上限あり

- **ViiV社と連携し、HIV治療に対する革新的なアプローチをさらに進展**
- **根治を目指した創薬への挑戦を継続**

研究領域

S-309309

肥満

多い肥満有病者数 : 日米欧で2億人以上
低い薬物治療率 : 0.4~2.3%

安全性懸念

- 中枢を介する副作用 (CVリスク、不安感、めまい、不眠、知覚異常)
- GLP-1製剤の消化管症状

効果不足

- 持続する強い薬効 (8-10%/年の体重減少) が求められており、臨床満足度は低い

経済負担

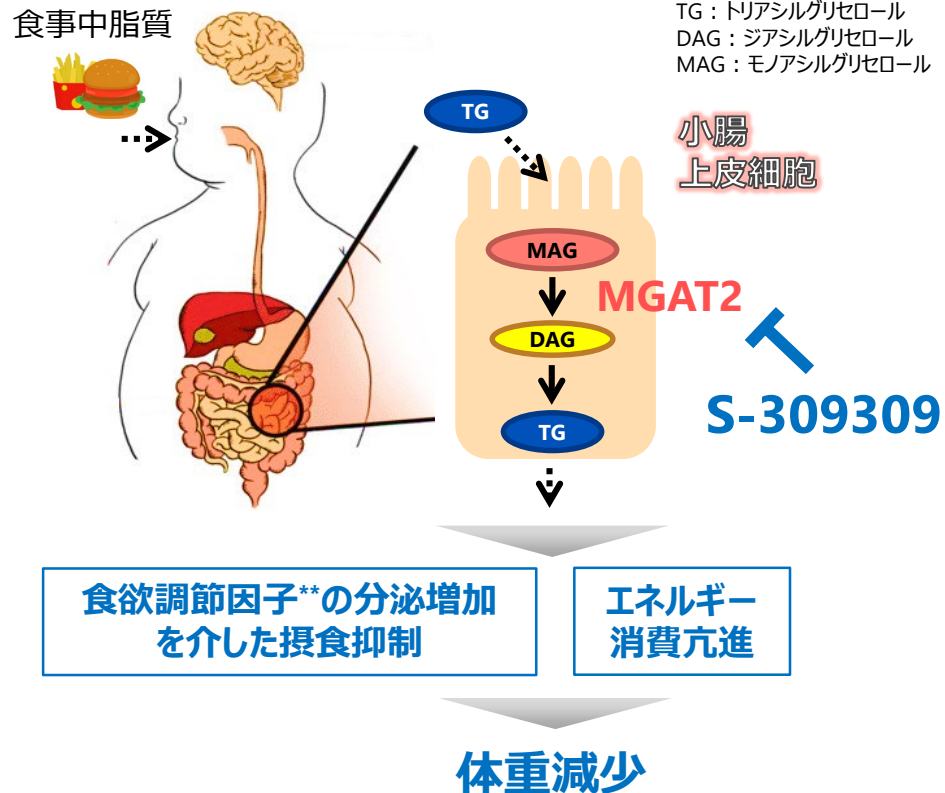
- 低い保険償還率 (約7割がout of pocket)
- GLP-1製剤は約\$40/日の高薬価

求められる抗肥満薬のプロファイル

- 高い安全性 : 万人が安心して継続して服用可能
- 持続する強い薬効 : 10%/年の体重減少
- 低い経済負担 : Affordableな薬価、保険償還

S-309309 : 非臨床で得られた知見

- 小腸上皮細胞の中性脂肪再合成に関わる酵素 **MGAT2*** を強力に阻害
- 既存薬にはない新規の作用機序により抗肥満作用を発揮 (右図)
 - ✓ TGの吸収抑制 (energy量の低下)
 - ✓ 摂食抑制
 - ✓ エネルギー消費亢進
- 強い体重増加抑制作用
 - ✓ 既存薬よりも強い作用を発揮
 - ✓ 新規GLP-1製剤 (Semaglutide) との併用による薬効上乘せ効果
- 非臨床安全性試験 (GLP) での毒性の懸念なし

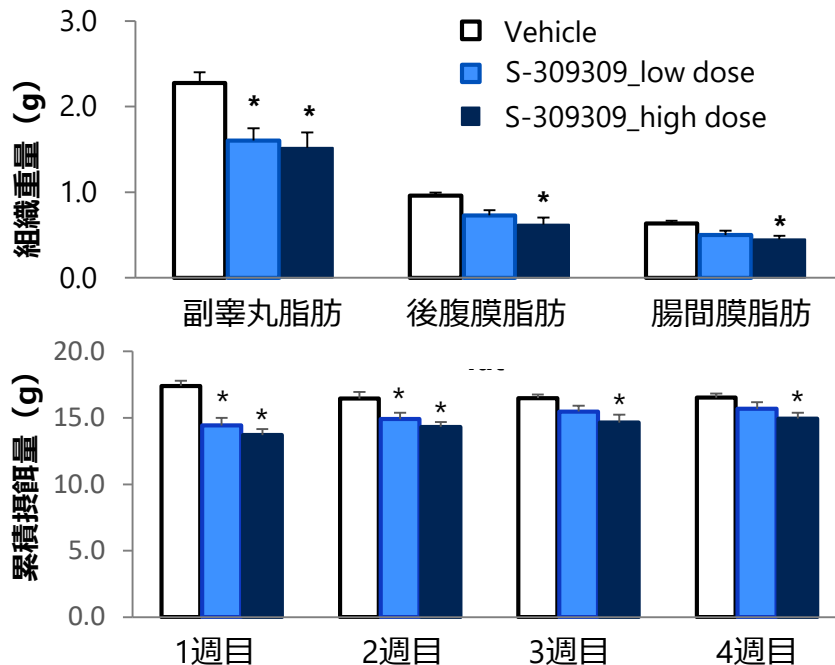
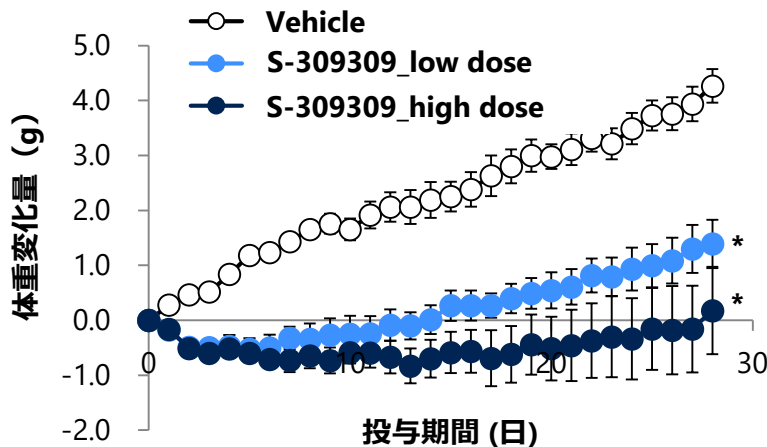


S-309309 : 体重と内臓脂肪および摂食量に対する効果



食餌誘導性肥満
マウス
(60% kcal/fat)

0 1 2 3 4 (週)
S-309309を4週間反復経口投与



n=7, each, mean±SE, *P<0.05 vs. Vehicle

S-309309は摂餌量低下に伴い、体重および内臓脂肪重量が低下**

S-309309 : エネルギー消費亢進に関する効果

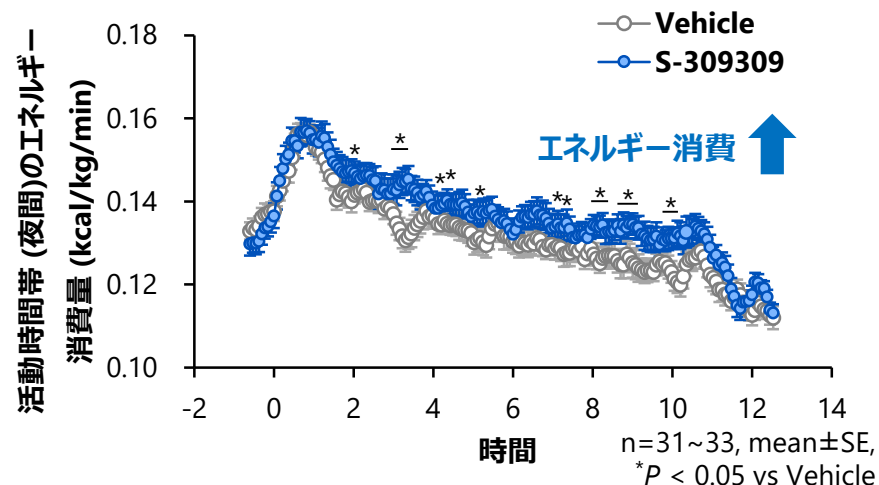
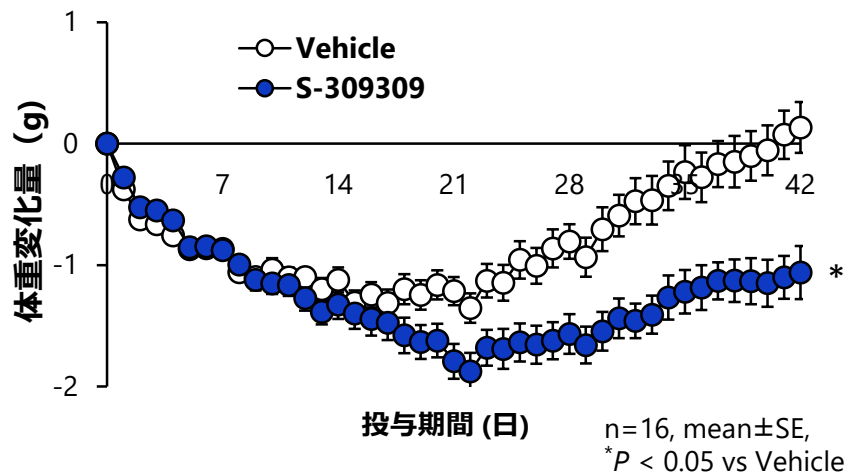


食餌誘導性肥満
マウス
(60% kcal/fat)

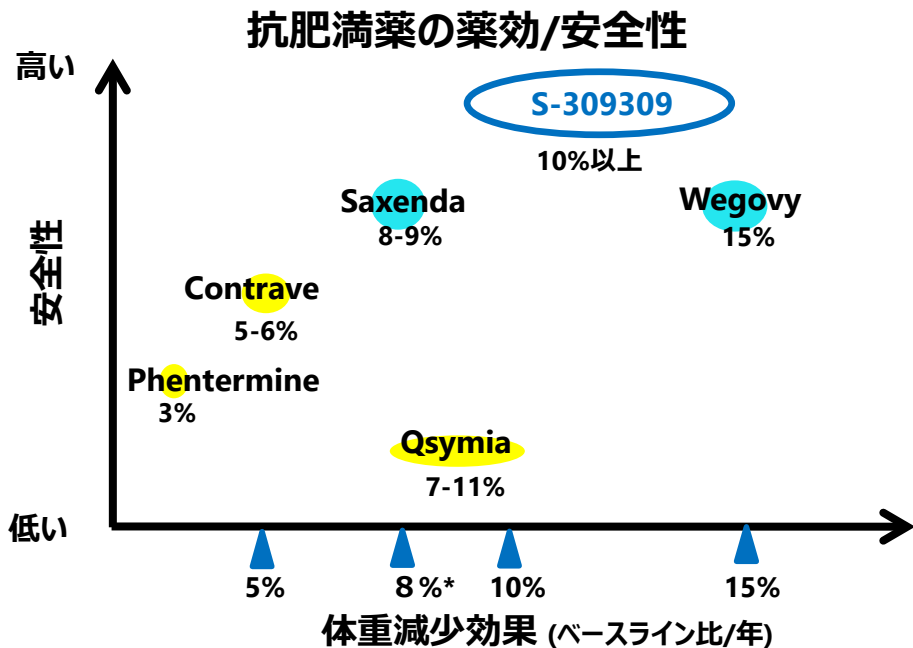
0 1 2 3 6 (週) 0 3 (日)

摂餌量を揃えた条件で、
S-309309を反復経口投与

エネルギー
消費量測定



S-309309は摂餌量を揃えた条件でも体重低下作用を示した



【既存薬の課題点】

- 経口剤
 - ・ 中枢を介する副作用 (CVリスク、不安感、めまい、不眠、知覚異常)
 - ・ 薬効不足
- GLP-1注射剤
 - ・ 高薬価 (\$40/日)
 - ・ 高頻度の消化管症状 (副作用回避のため、メンテナンス用量まで最大4ヶ月間の漸増投与が必要)

S-309309 : 肥満治療における第一選択薬

- ・ 安全性懸念が低く、低分子薬で最も強いクラスの薬効(10%/年の体重減少)
- ・ GLP-1製剤に比べて安価で、長期服用に適するaffordableな価格

1. シオノギのR&D

– COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

– 研究開発の進捗

> 研究領域

> 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答



アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する製品・サービスを創出

開発領域

S-600918 [sivopixant]

難治性慢性咳嗽

睡眠時無呼吸症候群

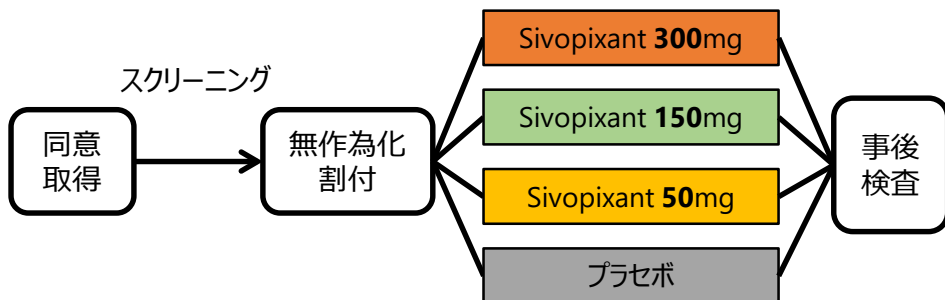
Sivopixant : 難治性慢性咳嗽



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

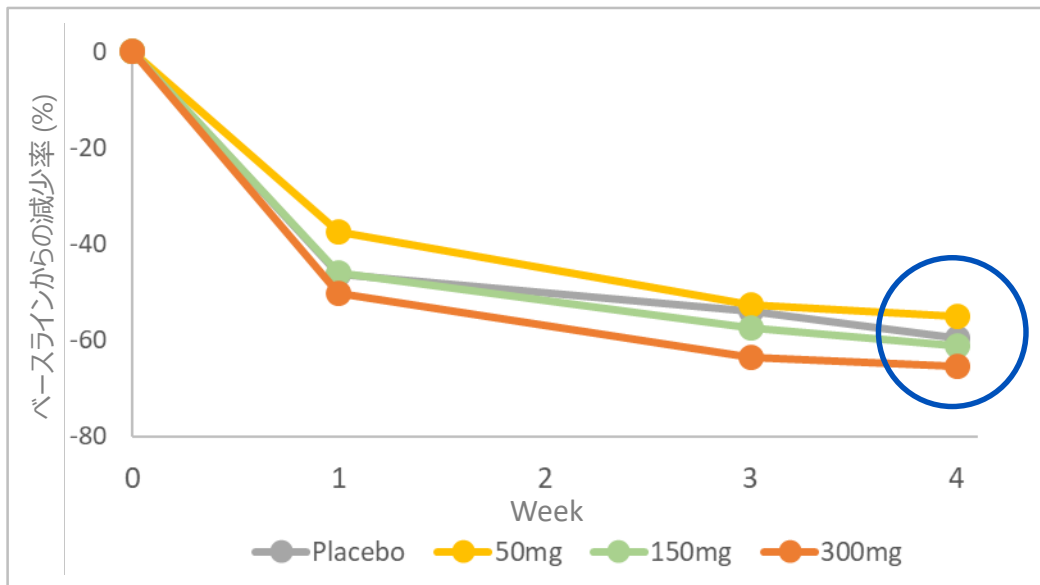
**COVID-19の影響を最小限に抑え、
2020年12月に予定通り
最終被験者の観察完了を達成**



Sivopixant 難治性慢性咳嗽：主要評価項目



- 24時間における1時間あたりの咳回数（FAS：Full Analysis Set）



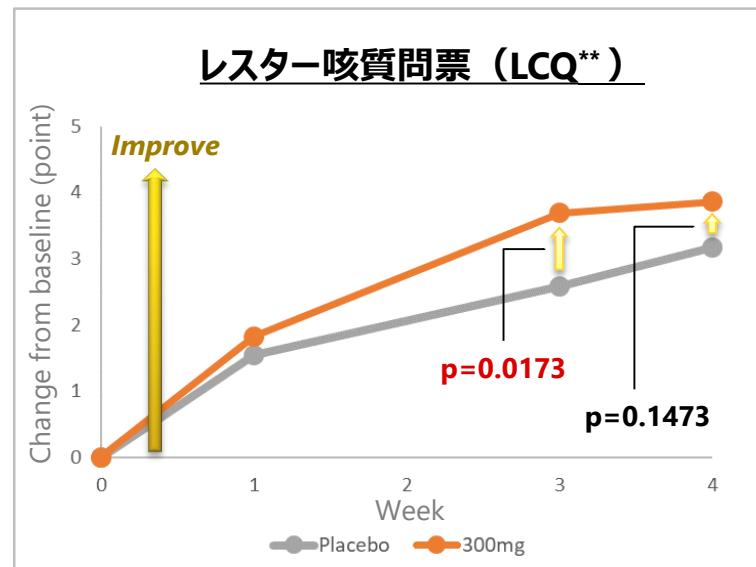
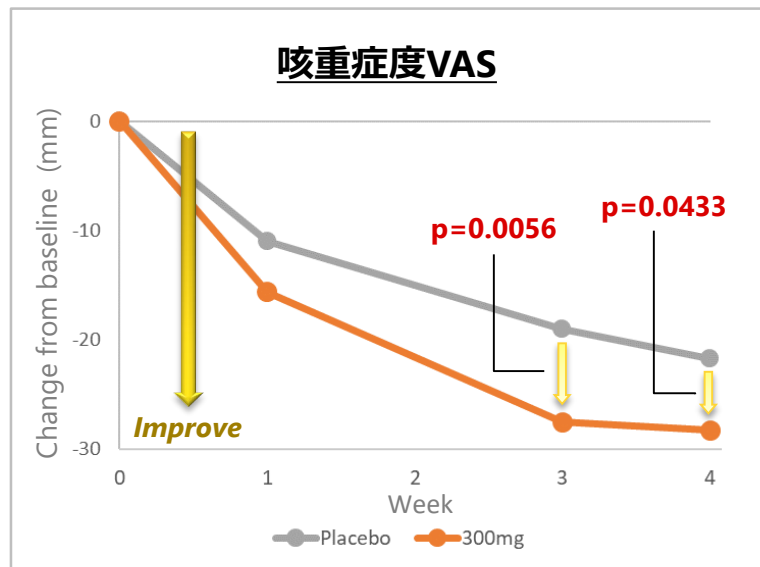
	N	プラセボ調整後 変化率 (4週時点)	p値
Placebo	102	—	—
50 mg	100	13.17%	0.3532
150 mg	102	- 1.77%	0.8935
300 mg	96	- 12.47%	0.3241

いずれの投与量においても、プラセボに対する統計学的有意性は示せず、
主要評価項目は未達

Sivopixant 難治性慢性咳嗽：副次評価項目

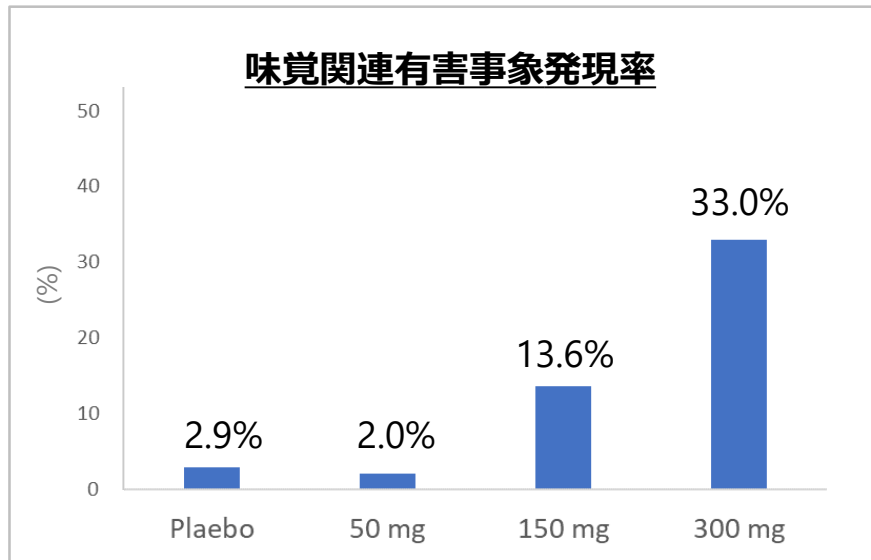


- 咳重症度VAS*、咳特異的QoL質問票（300mg群）



**Sivopixant 300mg投与群では
複数の副次評価項目において効果の傾向を確認**

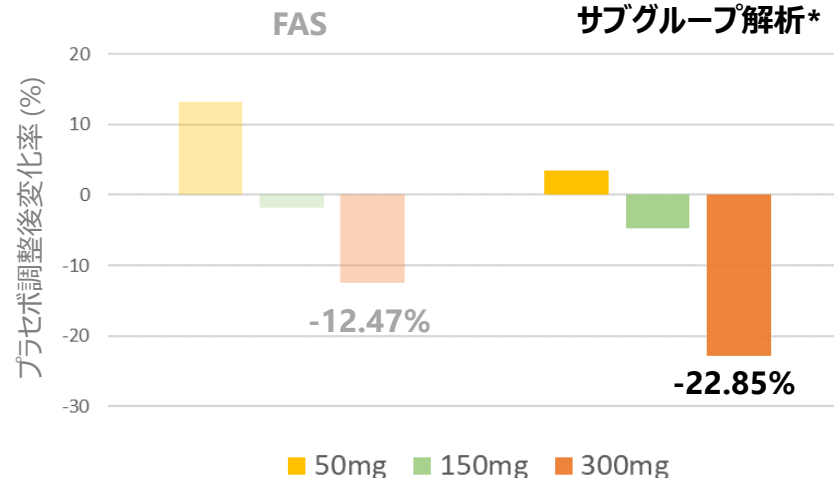
- 安全性、味覚関連有害事象（安全性解析対象集団）



- Sivopixant 1ヶ月投与における良好な忍容性を確認**
 - ✓ いずれの用量においても、有害事象による中止率は5%未満
- 一方で、用量依存的な味覚関連有害事象の発現率増加が認められた

プラセボ調整後変化率（24時間における1時間あたりの咳回数）

(4週時点)



*ベースライン時点で10回/hr以上の咳回数を有する患者（FASの88%の例数に相当）

次相試験に向けて

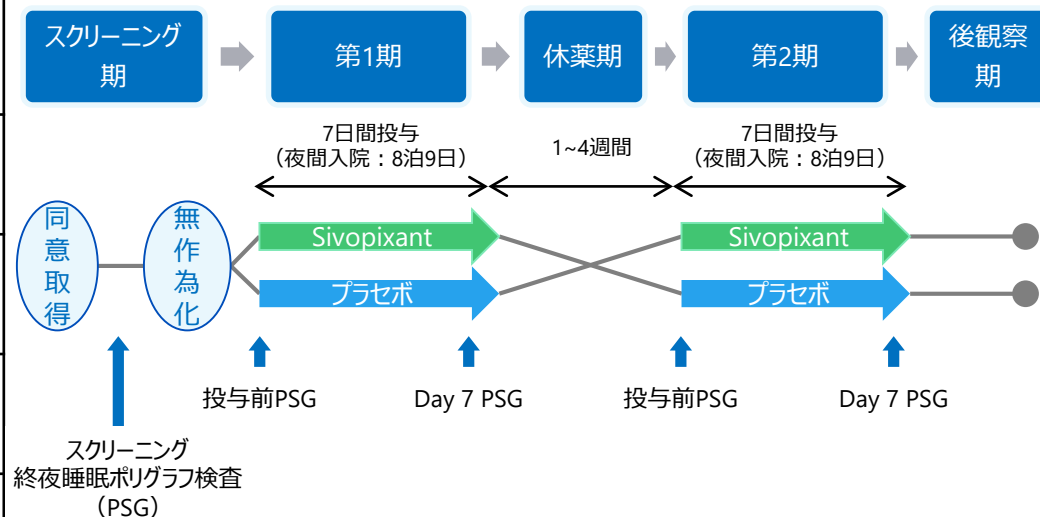
- 至適用量の決定
- プラセボ効果のコントロール
- 競合品との差別化

事後解析結果も考慮し、用量設定の妥当性、第3相試験のデザイン等について各極の規制当局と相談を行い、2021年度中の治験届提出を目指す

Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群

• Proof of concept (PoC) 試験の概要

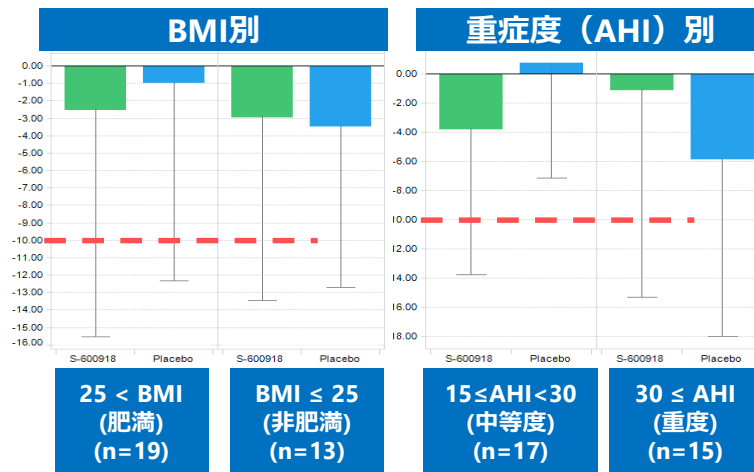
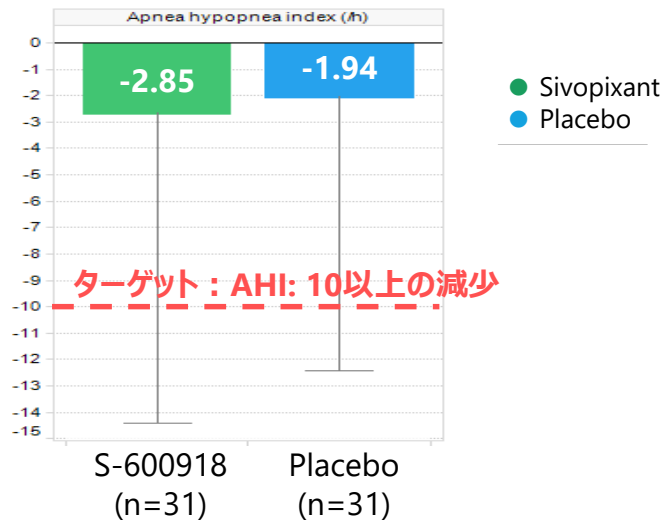
対象患者	中等度～重度睡眠時無呼吸症候群患者 (無呼吸、低呼吸指数 (AHI) が15以上50未満)
試験デザイン	プラセボ対照、他施設共同、無作為二重盲検クロスオーバー比較法
有効性評価項目	無呼吸・低呼吸指数 (AHI) のベースラインからの変化量等
投与量・方法	Sivopixant 300 mg、プラセボ 7日間反復投与 (1日1回就寝前、経口)
症例数	33例



Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群 (PoC試験結果)



- 主要評価項目 : 無呼吸、低呼吸指数 (AHIのベースラインからの変化量)



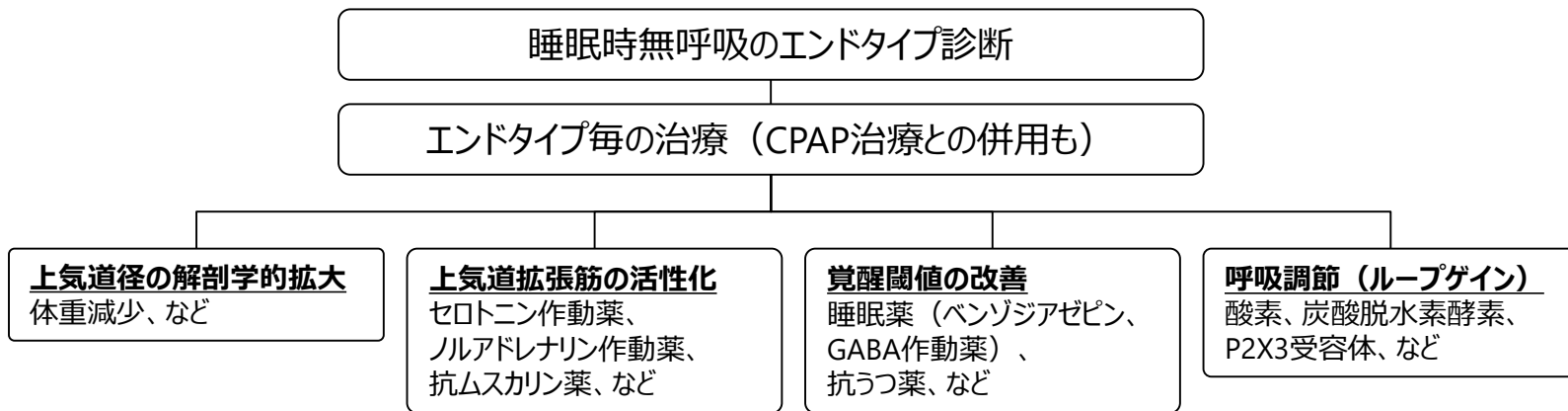
安全性上の懸念となる事象はなし

中等度～重度の睡眠時無呼吸患者に対して
臨床的意義のある有効性を見出せず

Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群での今後の方針



- SivopixantのSAS（中等度～重度）全般を対象とした開発は断念
- SASの表現型を簡便に分類する方法を探索（背景因子の抽出を含む）し、表現型毎の治療法・治療薬を研究・開発する（Precision Medicine）
 - ⇒ 国内でのPhase 2試験を実施した経験を活かし、研究・開発にチャレンジ



開発領域

S-005151 [redasemtide]

- 栄養障害型表皮水疱症： 医師主導治験完了、表皮水疱症患者に対する有効性を確認、追加臨床試験開始準備中
- 急性期脳梗塞： Phase 2試験 実施中、患者組み入れ完了
- 慢性肝疾患： 医師主導Phase 2試験実施中
- 変形性膝関節症： 医師主導Phase 2試験実施中
- 心筋症： 医師主導治験準備中

Redasemtide : 栄養障害型表皮水疱症

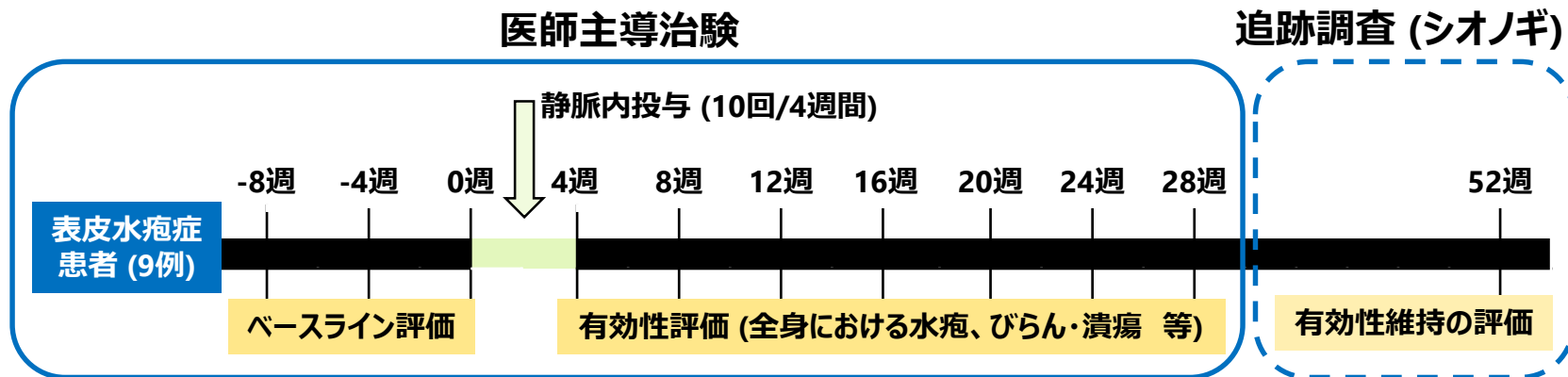


表皮水疱症臨床試験概要

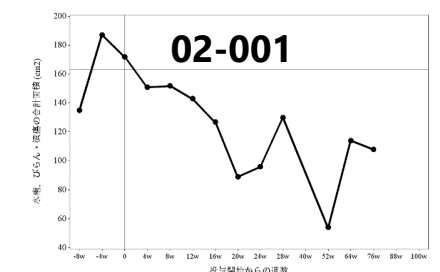
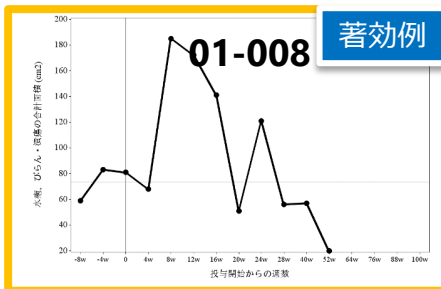
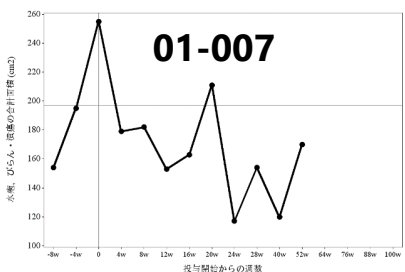
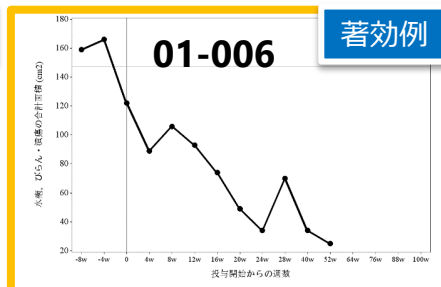
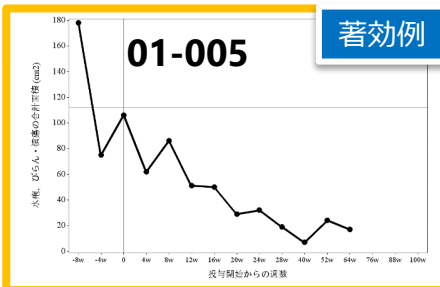
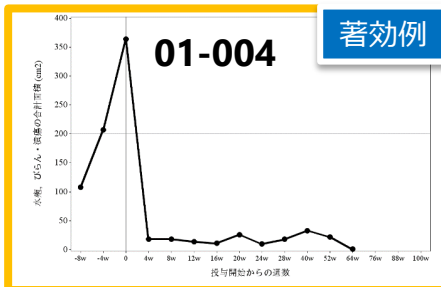
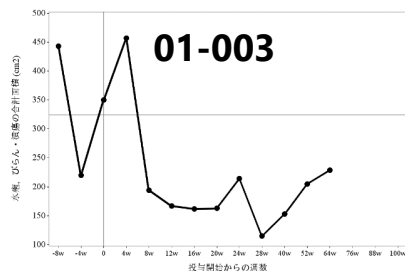
全被験者が投与後52週目に至るまでの有効性評価を追跡調査試験としてシオノギが実施

医師主導治験概要

対象	栄養障害型表皮水疱症患者、9例 (投薬例)
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)]



Redasemtide : 全身病変面積 (cm²) 有効7例の推移



- 本剤の投与を受けた9例中7例で有効性を確認
- 有効7例のうち、著効4例の臨床経過写真を次頁に記載

Redasemtide : 著効4例の臨床経過

肘*難治性癬痕の著明改善 (症例 01-004)				背部難治性癬痕の著明改善 (症例 01-005)			
投与開始日		投与終了24週後		投与開始日		投与終了24週後	
	癬痕局面上に水疱、びらん		癬痕病変が消失、水疱、びらんも略消失		癬痕局面上にびらん、痂皮		長期間続く癬痕、びらん、痂皮が著明改善
下腿難治性潰瘍の著明改善 (症例 01-006)				下腿難治性癬痕の著明改善 (症例 01-008)			
投与開始日		投与終了24週後		投与開始日		投与開始75週後**	
	癬痕局面上に難治性潰瘍(長年閉鎖せず)		癬痕の軽快、難治性潰瘍の著明上皮化		炎症性癬痕上に皮膚潰瘍		癬痕の著明改善、潰瘍も消失

* 日常的に外力が加わるため特に難治とされる部位 ** 第120回 日本皮膚科学会総会 教育講演 玉井教授発表資料

- 申請準備状況

- 規制当局との協議結果

- 医師主導治験の結果は、著効例も認められるが、**申請にはさらなる有効例の積み上げが必要**

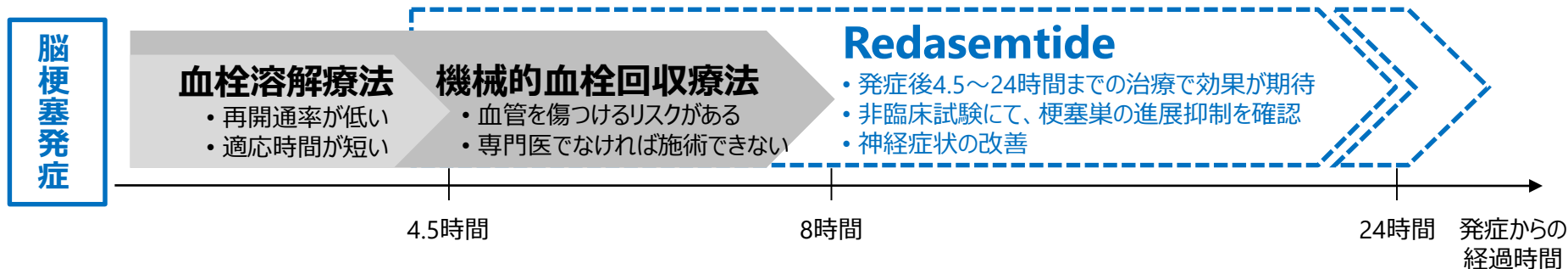


医師主導治験の結果の再現性を確認するために
追加臨床試験を実施予定

- 追加臨床試験 (案)

対象	栄養障害型表皮水疱症患者
主要評価項目	難治性潰瘍の閉鎖
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)]

Redasemtide : 急性期脳梗塞



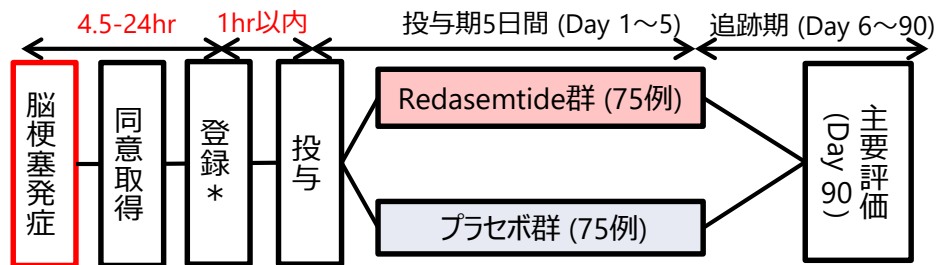
- 急性期脳梗塞のアンメットニーズ
 - より時間的制約が緩和された薬剤
- 他の治療法と比較したredasemtideの期待される提供価値
 - 一般的な治療法と比較して、より時間的制約の緩和の可能性
 - 幹細胞移植を含む従来の再生医療と比較して、品質管理が簡便であり低コストで安定供給できる可能性

一般的な治療法と比較して時間的制約が緩和され、再生医療と比べより安価で安定的に再生能を誘導できる次世代の医薬品として本剤の開発意義は大きい

Redasemtide : 急性期脳梗塞 PoC試験 (国内)



主要目的	急性期脳梗塞患者に対するredasemtideの有効性・安全性の検討 (発症から 4.5~24時間以内 、60歳以上85歳未満)
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
投与群、症例数	Redasemtide (1.5 mg/kg) 群 : 75例 プラセボ群 : 75例 計150例
投与方法、期間	1日1回90分間静脈内投与、5日間
主要評価項目	投与90日後のmodified Rankin Scale (mRS ^{**})



t-PA、血管内治療を除く標準治療は併用可

* 割付因子：NIHSS、脳梗塞発症から登録までの時間

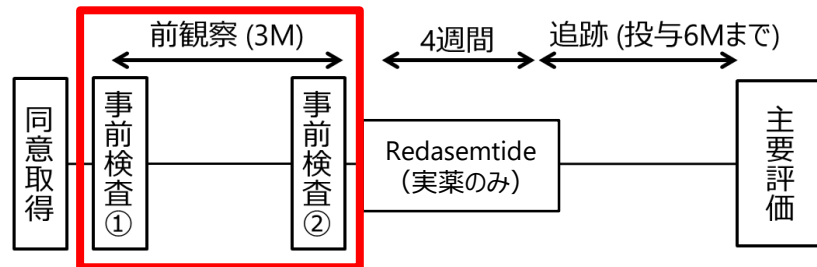
コロナ禍においても計画通り最終症例の登録完了 (2021年7月)

2021年10月最終観察
2021年3Q (10~12月) に結果速報入手予定

Redasemtide : 慢性肝疾患 医師主導Phase 2試験



目的	慢性肝疾患患者に対する有効性、安全性の検討
治験デザイン	単一施設、非無作為化、非対照、オープンラベル
対象	MRエラストグラフィによる肝硬度検査結果が4kPa以上の慢性肝疾患患者、10例
投与方法	<ul style="list-style-type: none">1.5 mg/kg (フリー体)、90分間点滴静注コホートA : 4回投与 [1日/週 × 4週間]コホートB : 7回投与 [1週目 : 4日間連続、1日/週 × 3週間]
観察期間	投与前観察期間 : 3ヵ月、投与開始後 : 6ヵ月
実施医療機関	新潟大学 消化器内科



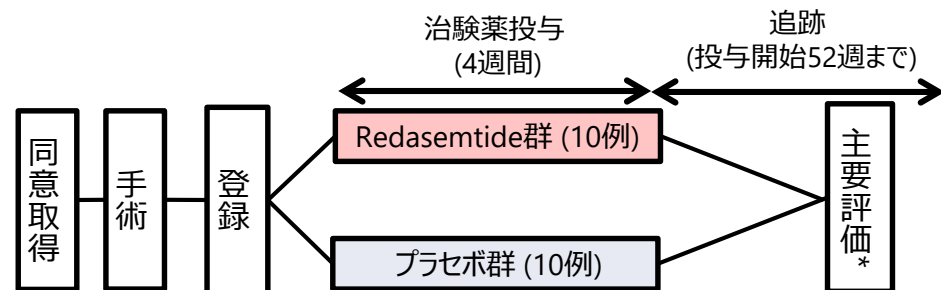
3ヵ月間の投与前観察期間を設定し、病態が安定している患者を選択、安全性、有効性は線維化、炎症・機能改善効果を指標に探索的に検討

実施中 : 2021年3月第1例目投与

Redasemtide : 変形性膝関節症 医師主導Phase 2試験



目的	変形性膝関節症に対する有効性、安全性の検討
試験デザイン	単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
対象	高位脛骨骨切り術*および鏡視下マイクロフラクチャー**を実施した変形性膝関節症患者
投与群 症例数	Redasemtide (1.5 mg/kg) 群 : 10例 プラセボ群 : 10例 計20例
投与方法	90分間点滴静注 8回投与[2日間/週 (3-4日に1回)×4週間]
観察期間	投与開始後 : 12カ月
実施医療機関	弘前大学 整形外科



*高位脛骨骨切り術のプレート除去時に関節生検評価

高位脛骨骨切り術および鏡視下マイクロフラクチャーを実施した患者を対象に形態学的/関節機能評価およびQOLを指標に、プラセボ群と比較することで探索的に有効性・安全性を検討する

実施中 : 2021年2月第1例目投与

*高位骨骨切り術 : O脚をX脚に矯正することにより荷重が外側にかかるようにし、内側の負担を軽減することにより、膝痛を軽減する手術

**鏡視下マイクロフラクチャー : 軟骨損傷部の母床の軟骨下骨に小さな孔をあけることで、骨髓から幹細胞という関節軟骨に分化する可能性のある細胞の損傷部への流出を促し、損傷部を修復させる治療法経

開発領域

S-812217 [zuranolone]

うつ病、うつ状態

Zuranolone : 国内Phase 2試験 概要



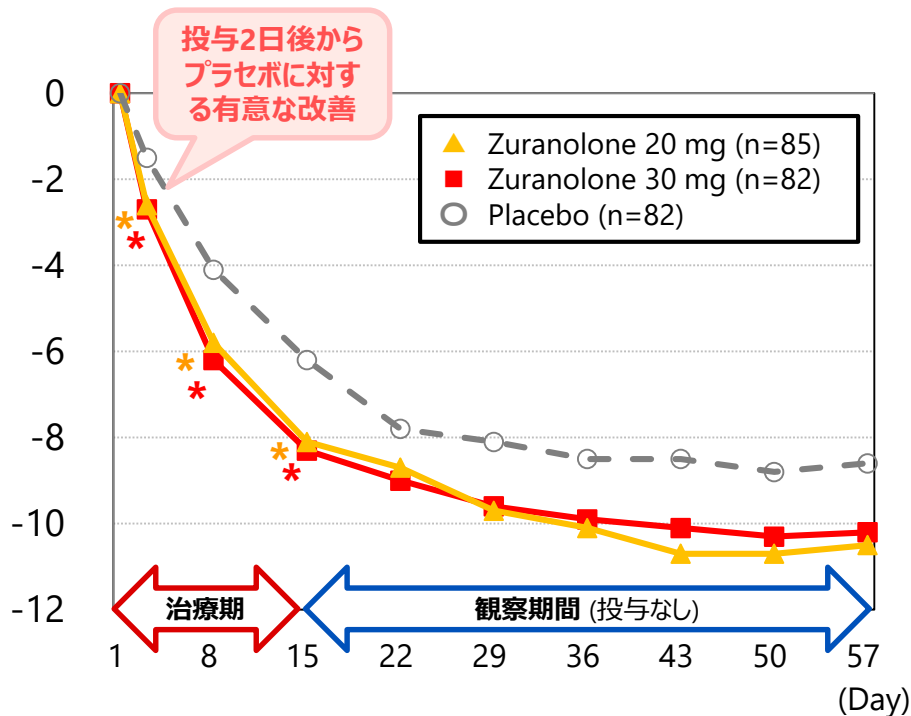
対象	中等症から重症の大うつ病性障害患者
主要評価項目	投与開始2週間後（Day15）のハミルトンうつ病評価尺度17項目版（HAM-D17）合計スコアのベースラインからの変化量
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施地域	日本
目標症例数	各群80例、合計240例
投与方法・投与期間	1日1回、2週間

- **既存のうつ病治療のアンメットニーズ**
 - 治療効果発揮まで長期間の服薬が必要
 - 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に期待される提供価値**
 - **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
 - 不眠症状の改善効果
- コロナ禍における、**即効性の治療効果**や不眠の改善のニーズの高まり

Zuranolone : 国内Phase 2試験速報



HAM-D合計スコアのベースラインからの変化量



有効性

• 20mg、30mg共に主要評価項目を達成

- HAM-D合計スコアのベースラインからの変化量において、20mgおよび30mgにて、Day3 (初回観察) から Day15 (投与終了時)までプラセボに対する有意な改善
 - 反応率**では、Day8およびDay15においてプラセボに対する有意な改善
- ⇒ **本剤の「即効性」を確認**
- Day15以降Day57の観察期間において、プラセボとの有意差は見られなかったものの、**治療効果の持続傾向を確認**

安全性

• 本剤の安全性を確認

- 有害事象はいずれも軽度、あるいは中等度であり、新たな懸念は見られず

Zuranolone の特徴

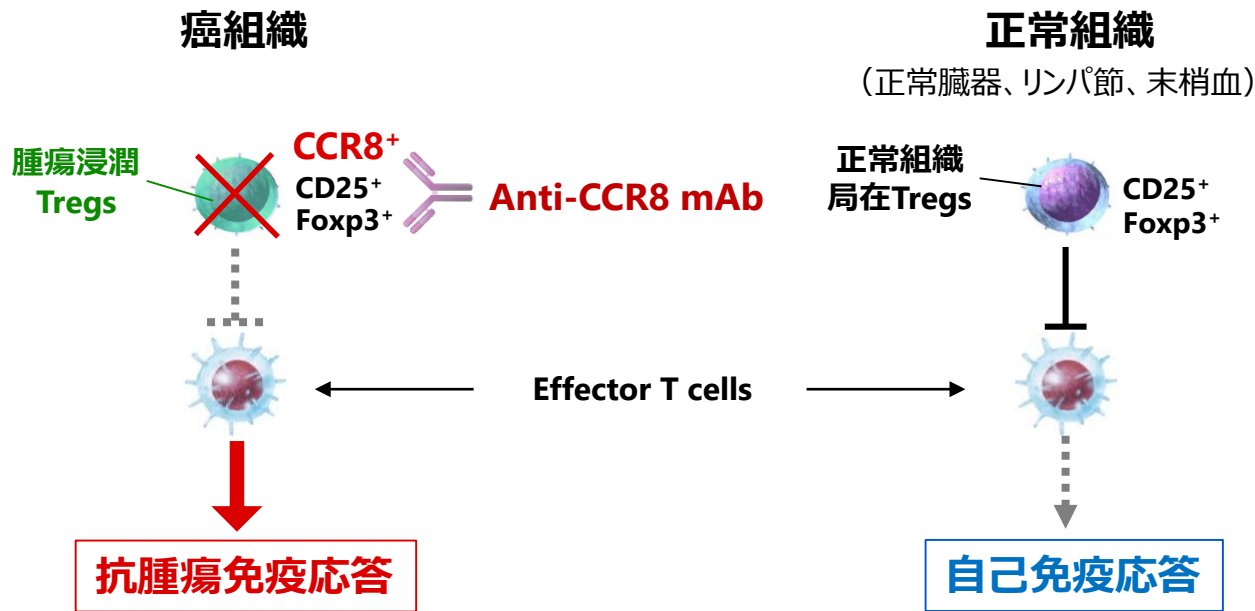
- **即効性**
 - 投与開始2日後から薬効を発揮（既存抗うつ薬は4～6週間要する）
- **持続性**
 - 治療期間終了後6週間にわたり治療効果の持続が示唆
- **利便性**
 - 用量調整不要、2週間で投与終了するアドヒアランス
- **安全性**
 - いずれも軽度・中程度で新たな懸念なし

- **4つの特性を活かした製品ポジショニングを目指す**
- **2021年度4Q Phase 3試験開始、2023年度国内申請、2024年度承認**

開発領域

S-531011

固形がん



腫瘍浸潤Tregを選択的に除去することで、自己免疫疾患のリスクを低減し、
抗腫瘍免疫を増強することが期待できる

S-531011 : Phase 1b/2試験 概要



試験名	局所進行又は転移性固形がん患者を対象としたS-531011の単独療法および免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) との併用療法によるPhase 1b/2多施設共同非盲検試験
試験構成	Part A-1 : 用量漸増・S-531011単剤 Part A-2 : 用量漸増・ICI併用 Part B : 用量拡大・S-531011単剤 Part C : 用量拡大・ICI併用
症例数 (最大)	Part A-1 : 24名、Part A-2 : 18名、Part B、C : 232名
主要評価項目	Part A: 安全性と忍容性 Part B、C: 抗腫瘍効果* (ORR**など)
副次評価項目	Part A : 抗腫瘍効果(ORRなど)、無増悪生存期間(PFS)、および全生存期間(OS) Part B、C : 安全性、忍容性 Part A、B、C : 薬物動態、バイオマーカー検証 (CCR8組織染色、腫瘍遺伝子変異量など)
用法用量	S-531011、ICIを3週間に1回、最大1年間投与
実施国、施設数	Part A : 日米 (各3施設)、Part B、C : 北米・アジア・欧州 (計35施設)

開発領域

SDT-001

ADHD患者の不注意症状（小児）

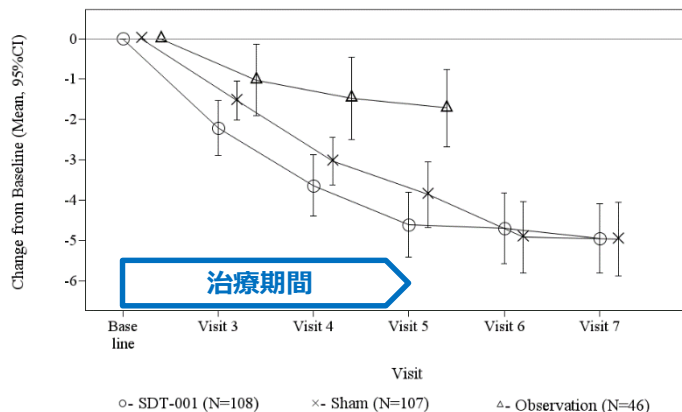
SDT-001 : Phase 2試験概要

<p>目的</p>	<p>小児ADHD患者でSDT-001の有効性及び安全性を、Shamと比較 経過観察群における情報を収集し、SDT-001の有効性及びShamの妥当性を検討</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>The diagram illustrates the trial design timeline from -4 weeks to 10 weeks. It is divided into three main phases: スクリーニング (Screening) from -4W to Day 0, 治療期間 (Treatment Period) from Day 0 to 6W, and 事後観察 (Post-treatment Observation) from 6W to 10W. At -4W, a '適格性確認' (Eligibility Confirmation) process begins. At Day 0, a '盲検, 無作為化' (Blinded, Randomized) process starts. The treatment period (Day 0 to 6W) features a '1:1の割り付け' (1:1 Allocation) between the SDT-001 group (green arrow) and the Sham group (light green arrow). A '経過観察群 (心理社会的療法を継続)' (Control Group (Continuing Psychosocial Therapy)) is also shown, starting at Day 0 and continuing through 6W. A '非盲検, 非無作為化' (Non-blinded, Non-randomized) process is noted for the control group. Post-treatment observation continues from 6W to 10W for all groups.</p>
<p>対象患者</p>	<p>SDT-001/Sham/経過観察群ともに、環境調整を含む心理社会的治療で十分な効果がないと判断された患者</p>
<p>目標症例数</p>	<p>247例 (SDT-001/Sham群 各106例、経過観察群35例)</p>
<p>使用方法、期間</p>	<p>1日1回 (約25分) を週7日、6週間継続する</p>
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ADHD RS-IV 不注意スコアの各評価時のベースラインからの変化量 TOVA ACSの各評価時のベースラインからの変化量等

SDT-001 : 小児ADHD患者に対する第2相試験の結果



ADHD Rating Scale-IVの不注意スコア
各評価時のベースラインからの変化量



治療群	ベースラインからの変化量	6週時 (Visit 5) vs Sham	
	Mean (SD)	Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
SDT-001	-4.6 (4.2)	-0.8 [-1.9, 0.3]	0.1750
Sham	-3.9 (4.2)		
経過観察群	-1.7 (3.2)		

追加解析*	経過観察群に対する効果の推定**	
	6週時 (Visit 5) での群間差の推定値と95%信頼区間	p-value
SDT	-2.5 [-3.7, -1.4]	<0.0001
Sham	-1.7 [-2.9, -0.5]	0.0051

*本試験の経過観察群は、無作為化していない。
**傾向スコアを用いた逆確率重み付け解析 (参考値)

有効性

- SDT-001はShamに対して、ADHD Rating Scale-IVの不注意スコアならびに多動・衝動スコアや合計スコア、またCGI-I等の臨床評価指標において、有意差はなかったが変化量は大きかった
- 経過観察群に対して、傾向スコアを用いた解析 (参考値) で各種の臨床評価指標で効果を示せる可能性が示唆された

安全性

- 機器に関連する有害事象は、いずれの事象も「軽度」であり、安全性に問題なし

米国 Akili社

- **EndeavorRX : 自費診療、保険償還により処方**
FDA承認 2020年6月15日 : 適応:8~12歳の小児の不注意優勢型または混合型の注意欠如・多動症におけるコンピュータを用いて評価された不注意症状の改善
- **ADHD(13-17歳)、ADHD(成人)のオープンラベル試験実施中** 510(K)申請予定
- **COVID-19 brain fogの臨床試験実施中** アカデミア*と共同研究

日本

- **ADHDの治療パラダイムを改善**
薬物治療の副作用や長期投与を心配される小児ADHD患者さんに、新しい概念の治療法(デジタル治療アプリ)を提供
- **Phase 3試験実施についてPMDAと相談予定**

開発領域

S-770108

特発性肺線維症

経口ピルフェニドン (ピレスパ® & Esbriet®)

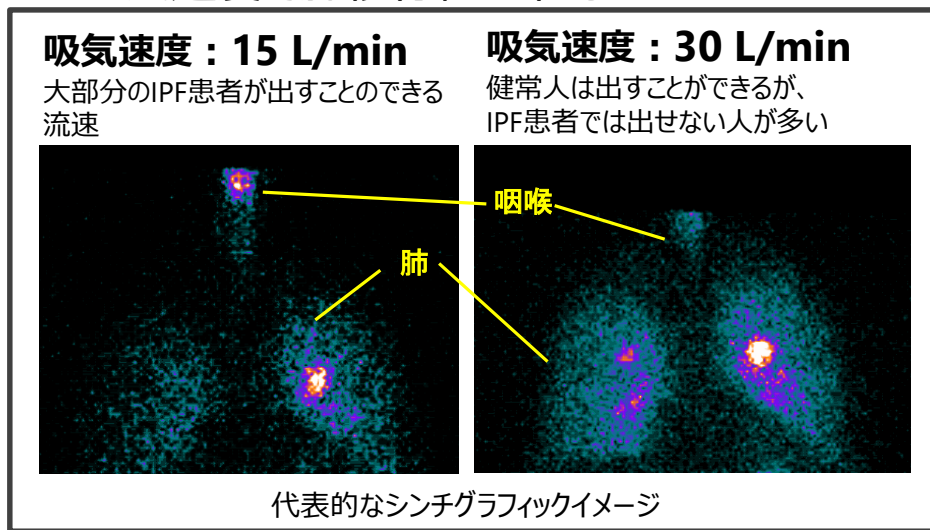
- 検証試験で有効性確立され^{1*, 2*, 3*}, 国際的にも特発性肺線維症治療の標準薬の位置付け^{4*}
- 副作用の頻度が高い^{5*}
 - 光線過敏症 (14.4%)
 - 食欲減退 (27.9%)、悪心 (8.0%)
- 半分以上の患者で副作用により推奨用量 (1800 mg) に到達せず^{5*}
- 約20%の患者は有害事象により投与を中止^{5*}

吸入ピルフェニドン (S-770108)

- 肺に直接 (吸入) 投与することで、全身曝露量を大幅低下 (1/50)
- 経口剤での副作用を大幅低減/離脱し、十分な肺での薬剤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

- 肺沈着率試験 (Phase 1試験)

- ピルフェニドンの肺移行性 (肺での薬剤濃度) を評価することで、Phase 2 (用量反応) 試験を省略し、Phase 3試験へ移行することを目的に2020年度に肺沈着率試験を実施
- 本試験は健常人で実施したが、予めIPF患者が出せる吸気速度を確認し、それらの吸気速度で肺移行性を確認*



いずれの吸気速度でも**本剤の肺移行性が確認された**

IPF患者において、**より高い吸気速度が出せれば、より多くの薬剤が肺に移行すると考えられた**

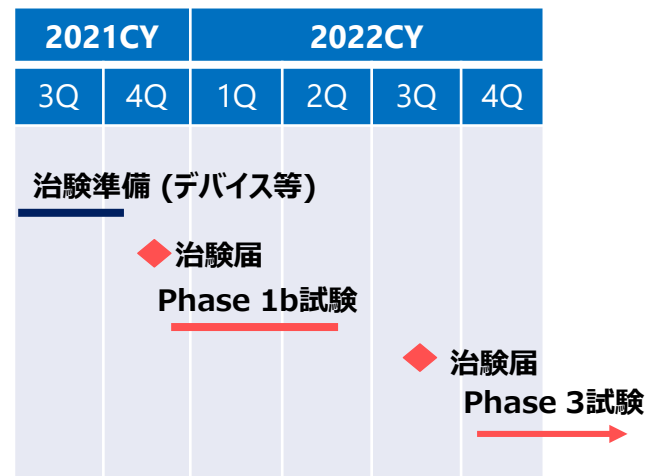
S-770108 : 今後の開発戦略



Phase 3試験を新しい吸入デバイスで実施するために、10月より国内Phase 1b試験を開始予定

- IPF患者の新しい吸入デバイス使用時の吸気速度プロファイルを得る (スクリーニング時)
- IPF患者が1日3回15日間吸入投与した時の、安全性、忍容性、PKを確認(長期の投与を想定した場合でも本剤の吸入が可能か確認)

試験名	特発性肺線維症患者を対象としたS-770108のPhase 1試験
目的	主要：安全性、忍容性 副次：薬物動態 探索的：吸気パラメータ
試験デザイン	オープン
対象患者、数	特発性肺線維症患者20例 (%FVC 75%未満を8例以上)
治験薬	S-770108 (6 mg cap を1回2カプセル、1日3回投与)
デバイス	新しい吸入デバイス(不具合等の情報も集める)
投与期間	15±3 日
実施期間	2021.10 (治験届) ~ 2022.4 (LPLV) (今後精査)



- デバイス変更を最速で行うため、必要な要件を各地域の規制当局と交渉中

開発マイルストーン

2021年度の開発品：主な進展予定 1/2



カテゴリー	パイプライン	適応	マイルストン	達成
コロナ関連	S-217622	COVID-19 治療	日本：申請、承認	
			日本：Phase 2/3 試験開始	◎9月
			日本：Phase 1 試験開始	◎7月
			グローバル：Phase 3 試験開始	
	S-268019	COVID-19 ワクチン	日本：提供開始	
			グローバル：Phase 3 試験開始	
注力8PJ	S-531011	固形がん	日本・米国：Phase 1b/2 試験開始	◎8月
	S-600918	難治性慢性咳嗽	グローバル：Phase 3 試験開始	
	S-812217	うつ病・うつ状態	日本：Phase 3 試験開始	
	S-005151	栄養障害型表皮水疱症	日本：追加試験開始	
	BPN14770	アルツハイマー型認知症	日本：Phase 2 試験開始	◎4月
		脆弱X症候群	グローバル：Phase 2 試験開始	◎8月
	S-540956	感染症、がん	米国：Phase 1 試験開始	
	S-874713	各種精神疾患	日本：Phase 1 試験開始	

2021年度の開発品：主な進展予定 2/2



カテゴリー	パイプライン	適応	マイルストーン	達成
その他品目	S-309309	肥満症	米国：Phase 1 試験開始	
	S-770108	特発性肺線維症	日本：Phase 1b 試験開始	
	SDT-001	ADHD患者における不注意症（小児）	日本：Phase 3 試験開始	
	ゾフルーザ®顆粒剤	インフルエンザウイルス感染症 （小児、体重20kg未満）	日本：追加適応承認	
	S-649266 [セフィデロコルトシル 酸塩硫酸塩水和 物]	各種感染症	日本：申請	

1. シオノギのR&D

– COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

– 研究開発の進捗

- > 研究領域
- > 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答

1. シオノギのR&D

– COVID-19関連事業の進捗

医薬研究本部長 木山 竜一
医薬開発本部長 岩崎 利信

– 研究開発の進捗

- > 研究領域
- > 開発領域

木山 竜一
岩崎 利信

2. 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

3. 質疑応答



Appendix

- 進捗と今後の方針

S-540956

- **Phase 1試験準備中**
 - 目的：ワクチンアジュバントとしての安全性と免疫応答性の確認
 - 12月にUS INDの予定
- **抗原探索のためのアライアンス活動を実施**

S-874713

- **Phase 1試験準備中**
 - 目的：安全性の確認と臨床用量の設定
 - 2021年度下期中に臨床入り予定
- **価値を最大化できる疾患展開について検討中**

BPN14770

- **アルツハイマー型認知症（AD）および脆弱X症候群（FXS）のPhase 2試験を開始**
 - AD：4月国内Phase 2試験を開始し、被験者登録中
 - FXS：8月米国Phase 2b試験を開始、Phase 3実施に向けたFDAとの協議
- **Phase 2試験を加速し、早期のPhase 3試験移行を目指す**

S-637880

- **神経障害性腰痛を対象としたPhase 2a試験を国内で実施中**
- **多発性硬化症等、他疾患への展開について検討中**

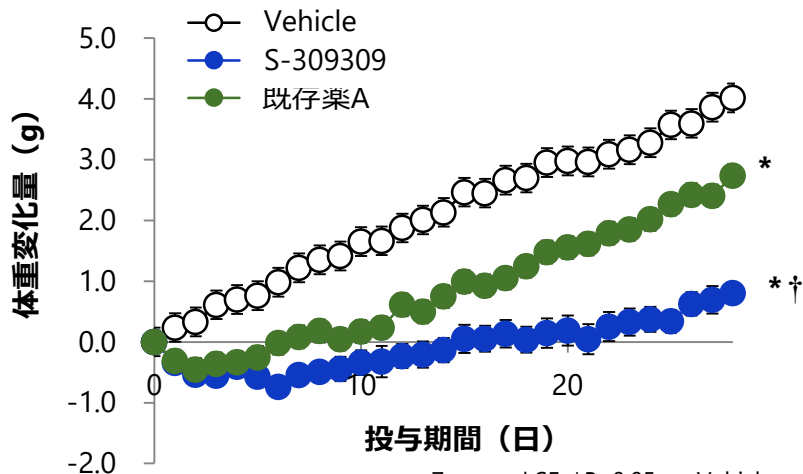
S-309309 : 既存抗肥満薬との薬効比較



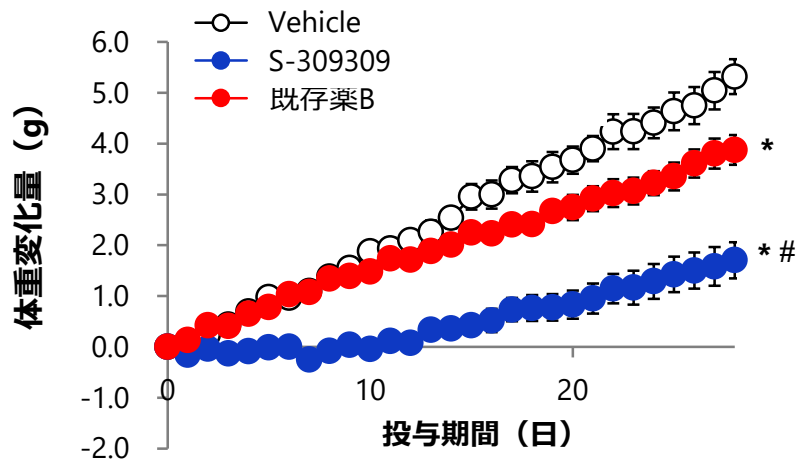
食餌誘導性肥満
マウス
(60% kcal/fat)

0 1 2 3 4 (週)
→

S-309309、既存薬Aまたは既存薬Bを
4週間反復投与



n=7, mean±SE, * $P < 0.05$ vs. Vehicle,
† $P < 0.05$ vs. 既存薬A



n=9, mean±SE, * $P < 0.05$ vs. Vehicle,
$P < 0.05$ vs. 既存薬B

S-309309は既存抗肥満薬よりも強い体重増加抑制作用を示した

S-309309 : GLP-1製剤との併用効果

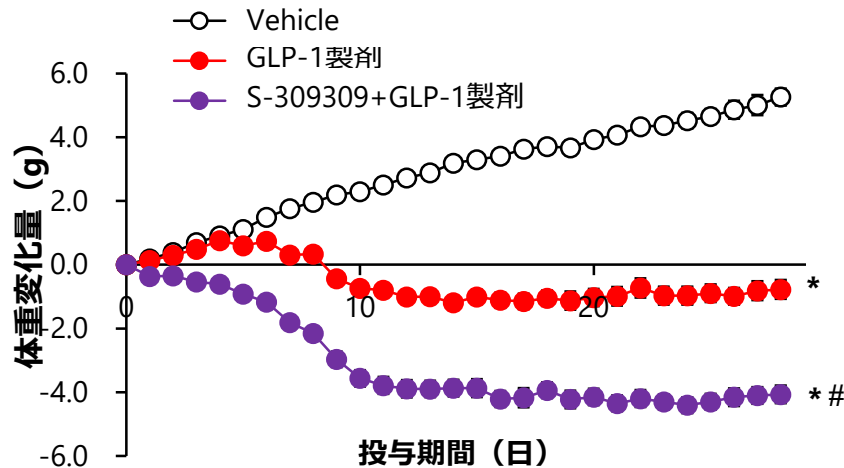
S-309309は、GLP-1製剤との併用で体重増加抑制の上乗せポテンシャルを示した



食餌誘導性肥満
マウス
(60% kcal/fat)

0 1 2 3 4 (週)

S-309309、GLP-1製剤または両剤
を4週間反復投与



n=8-9, mean±SE, * $P<0.05$ vs. Vehicle,
$P<0.05$ vs. GLP-1製剤

GLP-1製剤で効果不十分な方にもさらなる治療オプションを提供できる可能性

CCI4誘発肝硬変モデルに対する効果②

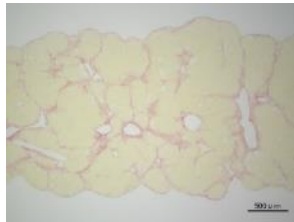
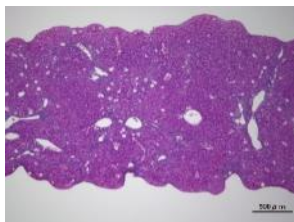
【組織標本】

【肝線維化指標】

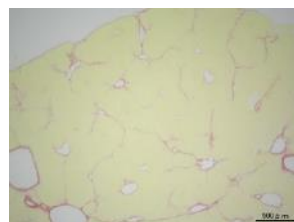
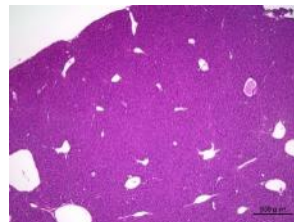
HE染色像

SR*染色像

Control

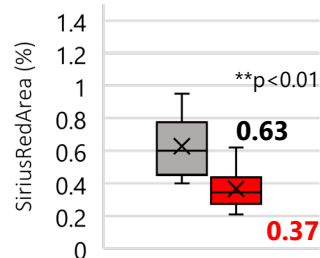


Redasemtide



Redasemtide投与群では、Control群と比較して正常な肝臓組織形態を保持

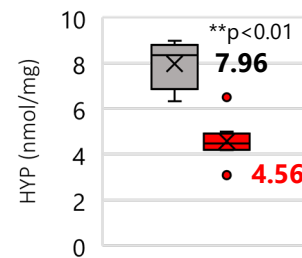
SR染色陽性面積率



■ Control
■ Redasemtide

SR染色陽性面積率を定量

HYP量



■ Control
■ Redasemtide

Control: n=8, redasemtide: n=8
図中の数字は平均値を示す

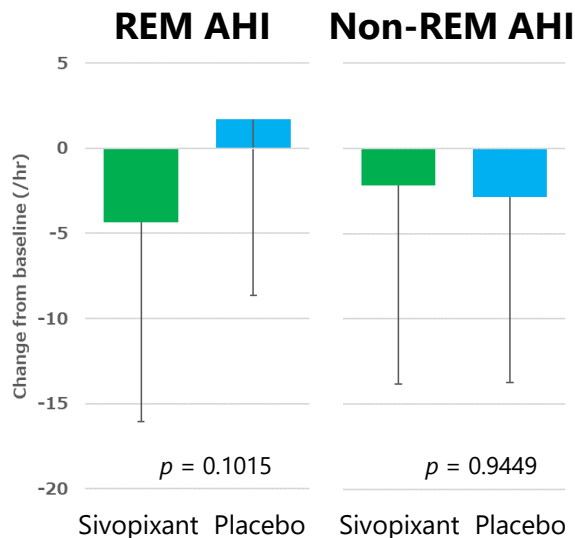
Nojiri S, Tsuchiya A, Tamai K, Terai S et al. Inflamm Regen. 2021 In press

Sivopixant : 睡眠時無呼吸症候群 (PoC試験追加解析)

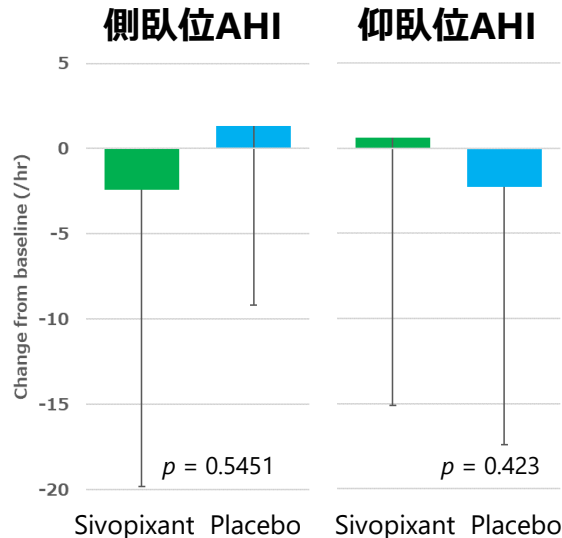


- 各状態毎の無呼吸・低呼吸指数 (AHI) の変化

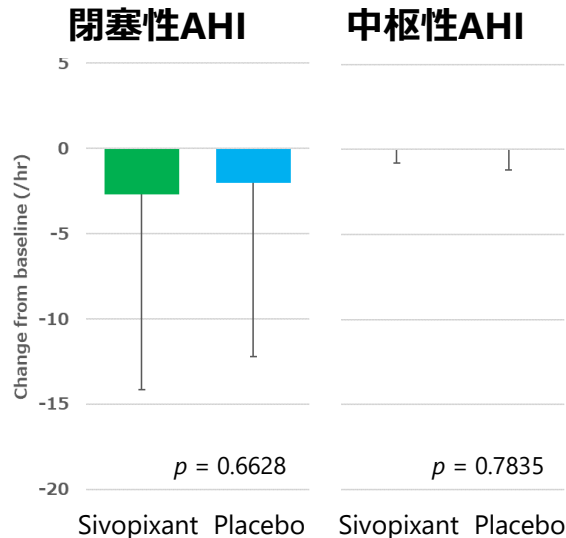
睡眠ステージ



体位



分類



解析したすべてのAHI指標で有意な変化を見出せなかった

オリンピック・パラリンピック選手村での下水疫学調査を行い、感染対策に貢献

- 東京大学、北海道大学、大阪大学および有志研究チームMARCOと共同実施
- 選手村内3地点のマンホールから下水をサンプリングし、北大-シオノギ法（仮）を用いて、SARS-CoV-2の定量調査およびゲノム解析を実施
- 調査結果
 - 陽性者の報告がないエリアの下水からも検出される場合が多くあったが、理由として今回の下水調査に使用した北大-シオノギ法（仮）の検出感度が高いことが考えられた
 - > 一般的に感染性がないとされている既感染者、ウイルス量の少ない不顕性感染者から排出されたウイルスRNAも検出していたことなどが考えられる
 - ゲノム解析によりSARS-CoV-2配列を確認し、変異株が検出された
 - 下水*から3日間連続して検出されなかった場合は、概ね人からも検出されなかった