

# SHIONOGI R&D Day 2022

2022年10月12日  
塩野義製薬株式会社



SHIONOGI

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

医薬開発本部長

John Keller

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

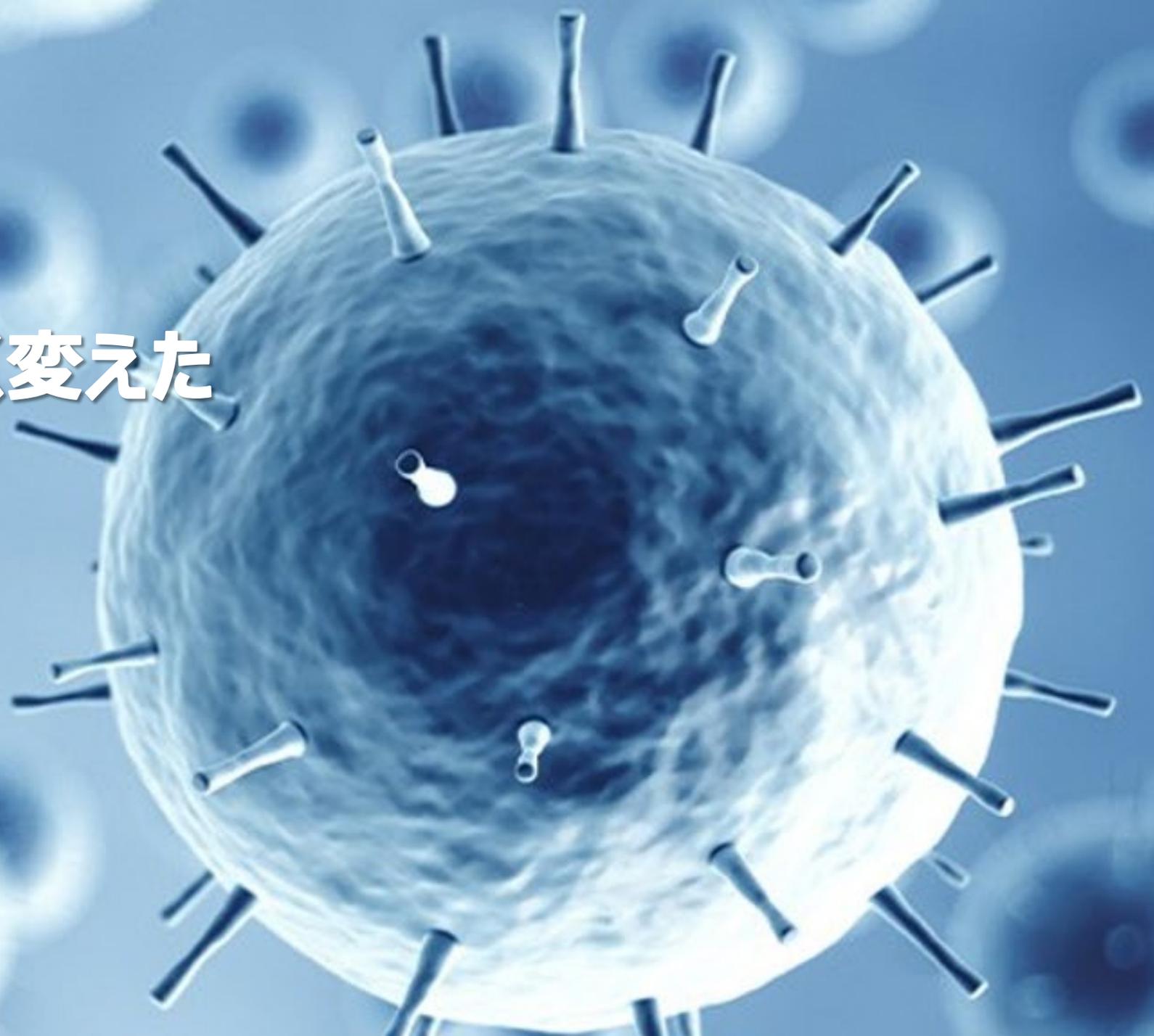
# オープニング

- R&Dのトランスフォーメーション
- HIVビジネスを取り巻く環境変化



上席執行役員 R&D管掌 John Keller

**COVID-19は  
世界の常識を大きく変えた**



# COVID-19パンデミックによる環境変化とSHIONOGIの目指す方向性

## 外部環境の変化

- パンデミックに対する社会の意識変容
- 製薬業界に対する社会の期待の変化
- 競合他社のR&Dのスピードと敏捷性の変化

## 内部環境の変化

- 大幅なリソースシフトやプロセス変更によるR&Dのトランスフォーメーション
- 特定のモダリティ（ワクチン等）活用能力の急速な進歩

COVID-19により大きな外部/内部環境の変化があったものの、  
将来起こり得る環境変化が前倒しで実現されたものと認識

**目指すべき方向性はSHIONOGI Group Visionから変更はなく、  
Vision達成に向けた道筋はより明確になってきている**

# SHIONOGI Group Vision - 2030年にSHIONOGIが成し遂げたいこと -

## SHIONOGI Group Vision

# 新たなプラットフォームで ヘルスケアの未来を創り出す

### SHIONOGIファミリーが一丸となって

- 創造力と専門性の進化でイノベーションを起こし、プラットフォームを協創する核となる
- 革新的な製品を創製し、適正な品質と価格で、正しい情報と共に世の中に届ける
- SDGsの達成に取り組み、誰もが病気や苦しみに困らない日々の実現に貢献する

# R&D VisionとR&D戦略

R&D  
Vision

**既成概念に捉われず、社会における重要なヘルスケアニーズに応え、  
医療用医薬品にとどまらないイノベーションを創出する**

R&D  
戦略

**重要なアンメットニーズを特定し、全社のケイパビリティを活用して対処する**

- 蓄積したノウハウ、新しい技術およびモダリティを柔軟に活用
- 外部連携を活用し、利用可能なツールと知識をさらに強化・拡大
- 迅速かつ柔軟なリソース投入と明確なプライオリティ設定

戦略実現の  
アプローチ

## 組織の変革

- 環境や競争の変化に柔軟に対応
- 短期間で最大限のリソース投入が可能

## R&D人材

- 主要技術に精通
- 信頼できるパートナー

# R&D領域戦略

R&D  
領域戦略

**感染症、精神・神経疾患・疼痛をコアとしつつ、社会のアンメットニーズに応じて他の疾患領域にもチャレンジし、柔軟かつ大胆に優先度を入れ替える体制**

- コロナ禍でますますアンメットニーズが高まっている疾患領域
- R&Dの強み（低分子創薬、感染症、精神・神経・疼痛領域のノウハウ、多彩なアライアンス）を新たなモダリティ、ツール、スキルを用いて強化

**感染症**

**パンデミック時に求められるスピードで感染症トータルケアを実現**

**精神・神経・  
疼痛**

**薬物療法と新たなアプローチ（DX活用、等）による治療や支援の融合によるトータルケアの実現**

**新たな  
成長領域**

**SHIONOGIの専門性、外部パートナーおよび新たなモダリティの適用による強みを発揮できるアンメットニーズへの取り組み**

# R&D領域戦略 - ニーズに応える感染症のトータルケア -

## 流行予測から重症化抑制まで

流行予測



予防



診断



治療



重症化抑制



## 細菌、ウイルスから原虫、真菌まで

細菌



ウイルス



寄生虫（原虫）



真菌



# R&D領域戦略 - 持続的な感染症ビジネスを構築する3つの柱 -

## 慢性感染症

(三大感染症：HIV、マラリア、結核/非結核性抗酸菌、等)



中長期的に安定した収益を得るモデルの構築

## ワクチン

(COVID-19、インフルエンザ、等)



プッシュ型/プル型のインセンティブの活用などにより、投資を回収できるビジネスモデルの構築

## 急性感染症

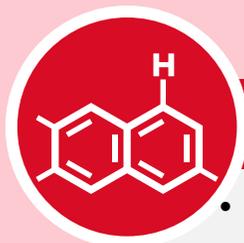
(COVID-19、インフルエンザ、RSウイルス、等)



それぞれビジネスモデルを確立し、グローバルヘルスに貢献しながら持続的な成長を実現

# モダリティの強化・拡大

## 現在の強み領域



### 低分子

- Xofluza®
- エンシトレビル
- HIVフランチャイズ



### ワクチン

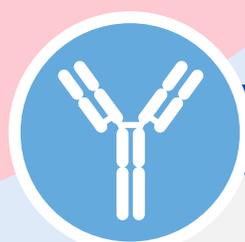
迅速な創製、  
さまざまな経路による  
効果的なワクチン



### ペプチド

新しいメカニズムへ  
のアプローチを可能にする  
ペプチド

- S-005151



### 抗体

免疫の特異性と  
免疫力を利用

- S-531011

## 今後の強化領域



### 核酸

ワクチンと  
治療薬S-540956  
の創製



### DTx

中枢神経系やその他  
の疾患の患者をサポート  
する新たなモダリティ  
• STD-001、不眠アプリ



### 薬物送達

新規および既存  
のモダリティによる治療  
法を必要な期間、特定  
部位に輸送



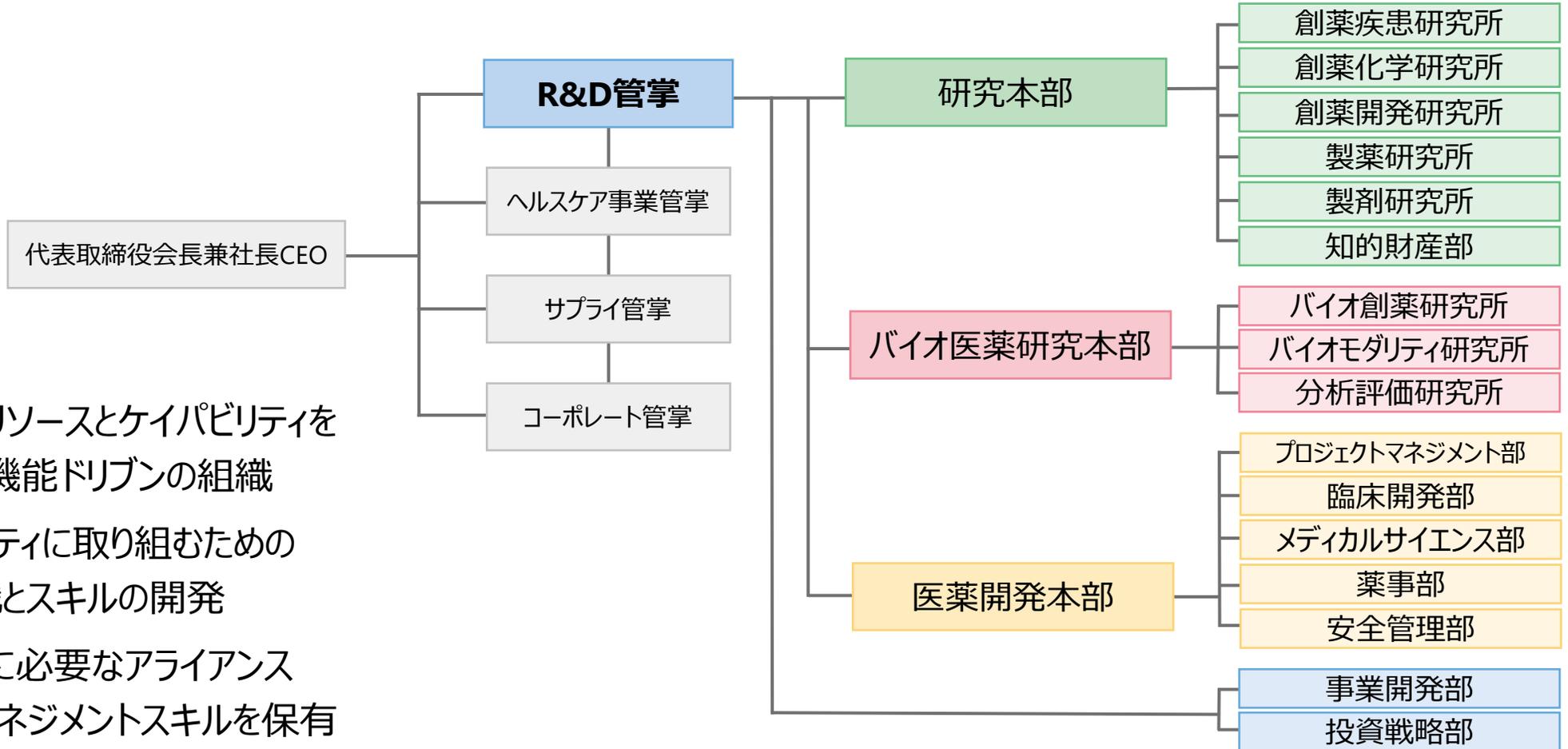
### 包括的ケア

ツールとモダリティを  
組み合わせて、より効  
果的で包括的なソリュー  
ションを患者に提供

多様なモダリティを獲得することで多様なアンメットニーズに応える創薬を実現

# R&D戦略実現のアプローチ - 組織変革 -

## ■ 新たな研究開発体制（2022年7月～）



- プロジェクト全体でリソースとケイパビリティを迅速に適用できる機能ドリブンの組織
- 新たな課題とモダリティに取り組むための組織全体での知識とスキルの開発
- ネットワークの構築に必要なアライアンスおよびプロジェクトマネジメントスキルを保有

# R&D戦略実現のアプローチ - 組織変革 -

## 組織改編の概略

### 管掌の設置

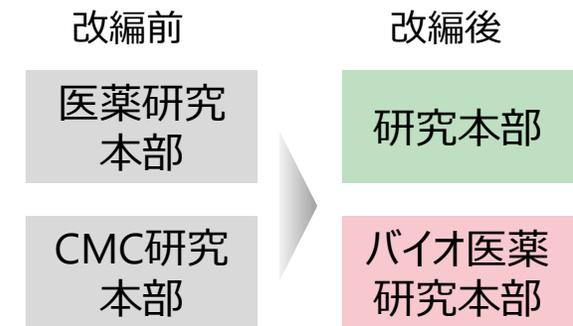
- 意思決定の「質」と「スピード」にフォーカス
- 迅速なリソース展開と優先順位付け
- 組織や機能を超えたシームレスな連携

### 低分子医薬とバイオ医薬（ワクチン含む）の2大モダリティを対象に 医薬研究本部とCMC研究本部の統合

- 探索研究から製品とプロセス開発までの全工程を統合
- 機能に関する専門性とノウハウの構築

### R&D管掌に投資戦略部を新設し、事業開発部を編入

- ヘルスケアソリューションを提供するために必要な技術開発を確立、育成するための全機能が1つの組織に含まれる



# R&D戦略実現のアプローチ - R&D人材の強化 -

## ■ 今後強化すべきケイパビリティ

### アンメットニーズに応えるケイパビリティを有する人材の強化

- ワクチンを含む新たなモダリティに関する世界トップクラスの知識
- アンメットニーズを深く理解し、それらに対処するために必要なツールを活用する能力
- 必要な技術、専門知識、およびインフラストラクチャに迅速にアクセスするための、アカデミア、中小企業、ベンチャーキャピタル/投資家、メガファーマを含む拡張された外部ネットワークの構築と維持

# オープニング

- R&Dのトランスフォーメーション
- HIVビジネスを取り巻く環境変化



上席執行役員 R&D管掌 John Keller

# HIVビジネスの展望

## HIV領域のアンメットニーズとSHIONOGI/ViiV社の取り組み

- ViiV社と連携しHIVとともに生きる人々の希望と期待に応えるソリューションを提供
- HIVによる負担を軽減し、適切なアドヒアランスを維持しながら患者の生活を簡便かつ改善する、長時間作用型製剤による治療および予防のソリューションの出現

ニーズ

1990年～  
AIDS\* 発症による  
死亡抑制

2000年～  
効果・安全性の高い  
薬物治療

2010年～  
多剤併用治療の  
負担解消

2020年～  
**個人と社会に対する  
HIVによる負担を軽減  
QOLの向上**

抗ウイルス薬の  
研究開始

ドルテグラビルの創出

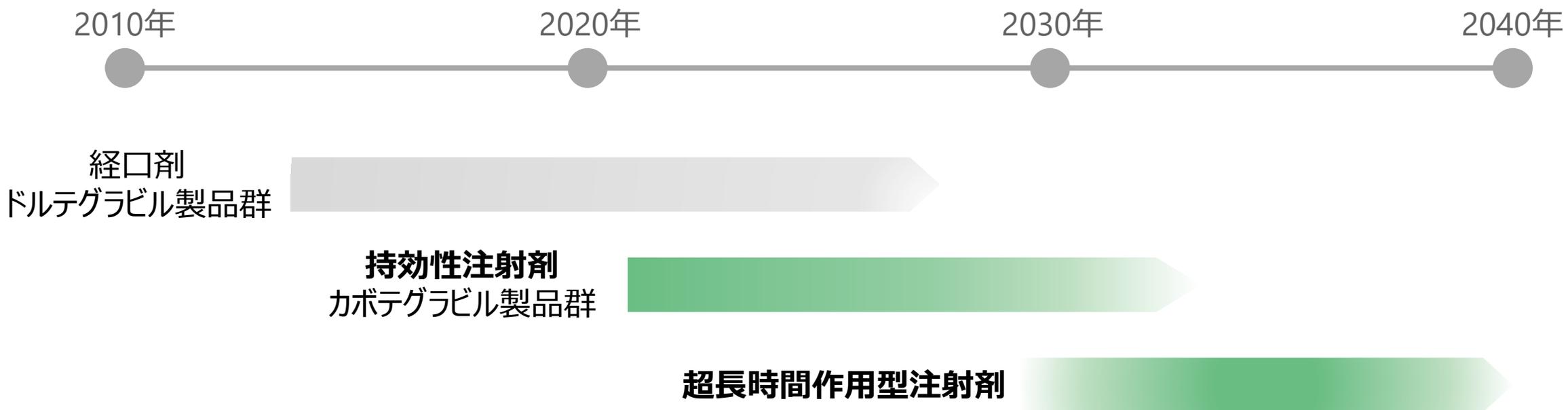
2剤レジメンの提供

- 長時間作用型注射剤の発売
- より長時間作用し、より利便性の高いソリューションの研究

アクション

# HIVとともに生きる人々のニーズに応える新たなパイプライン

## ■ 発売～特許終了までの期間（米国）



- 持効性、超長時間作用性、より利便性の高い新製品の継続投入とスムーズな浸透により、社会のアンメットニーズに応える
- 新製品の継続的な創出によりパイプラインが維持され、HIV製品パテントクリフの影響が軽減

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

医薬開発本部長

John Keller

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# COVID-19関連事業の進捗



執行役員 医薬開発本部長 上原 健城

# COVID-19経口治療薬の位置づけ



## 【既存の経口薬の現状】

- オミクロン株流行前かつ主にワクチン接種無しの患者を対象とした臨床試験のみ実施している
- リスク因子のない患者は投与対象外である

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽症	SpO <sub>2</sub> ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし
中等度 I	93% < SpO <sub>2</sub> < 96%	呼吸困難、肺炎所見
中等度 II	SpO <sub>2</sub> ≤ 93%	酸素投与が必要

COVID-19 診療の手引き 第8.0版 P.32 一部改変

- エンシトレビルについては、オミクロン株流行期かつ主にワクチン接種済み患者（約90%）、リスク因子の有無にかかわらず幅広い患者を対象としたPhase 2/3試験を実施

# 変異株に対するエンシトレルビルの抗ウイルス効果\*

VeroE6T細胞を用いたin vitro評価

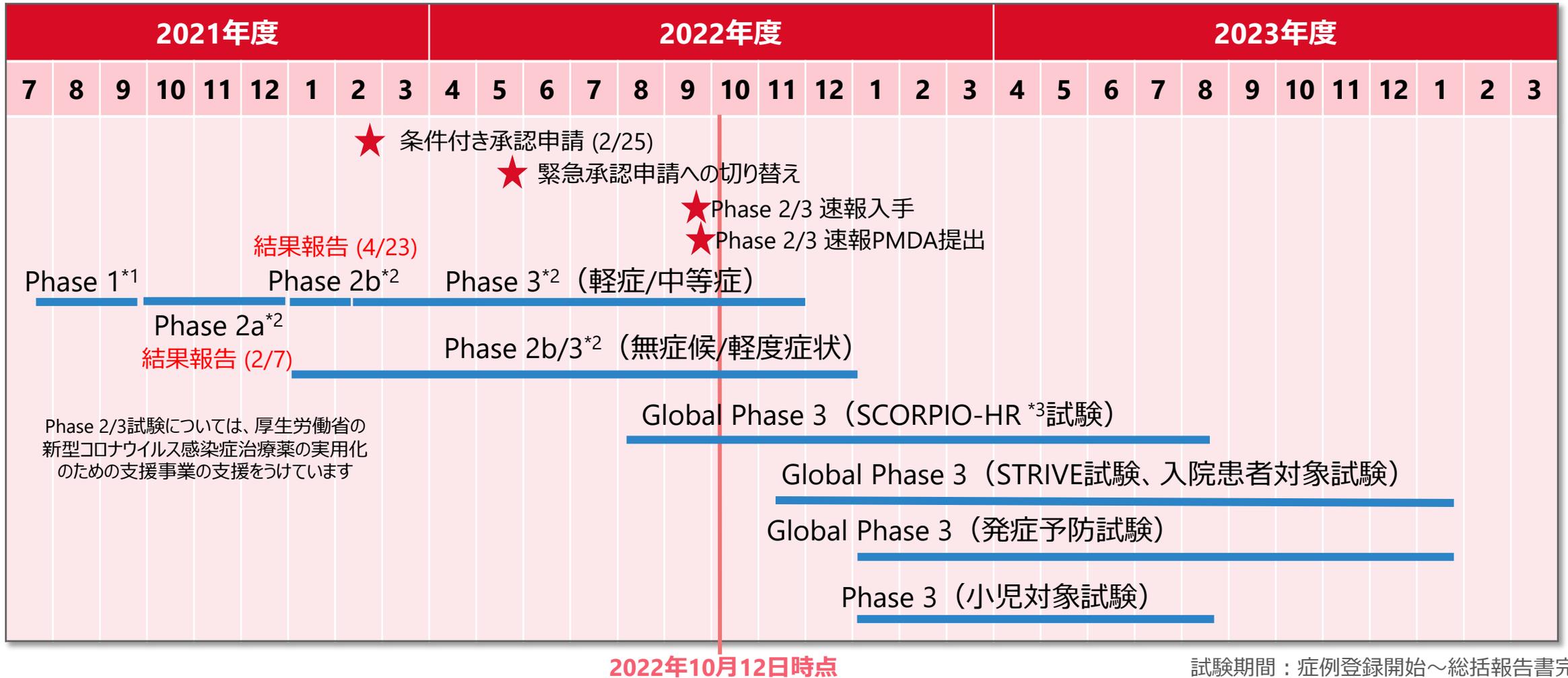
ウイルス株	従来株	アルファ株	ベータ株	ガンマ株	デルタ株	オミクロン株					
						BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.75	BA.4	BA.5
EC <sub>50</sub> (μM)	0.37	0.46	0.40	0.50	0.41	0.29	0.36	0.52	0.30	0.22	0.40

- 既存の中和抗体薬のオミクロン株への有効性減弱が報告されている中\*\*、エンシトレルビルは過去に流行した株から直近のオミクロン変異株（BA.4, BA.5, BA.2.75）を含め、幅広い株に対して活性を示す
- 既存薬耐性ウイルスに対しても活性を有する（交差耐性なし）

\*出典) Nakashima et al OPTIONS-XI P-205 Sep 2022

\*\* Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 | NEJM

# エンシトレビル：進捗サマリー



# エンシトレビル：Phase 3 part - 主要評価項目の設定について -

- オミクロン株流行期における臨床学的な有効性評価においては、明確な評価指標が定まっていなかったことから、薬事・食品衛生審議会後、医学専門家、関係省庁、日米の規制当局ともオミクロン株感染時における適切な主要評価項目について協議を重ね、適切な評価指標、評価対象を検討

- オミクロン株流行期においては、COVID-19の12症状のうち、5症状（鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、けん怠感（疲労感））が共通してみられる特徴的な症状
- オミクロン株感染時の体内におけるウイルス増殖および消失は過去の流行株に比べて早く、発症から一定期間経過後の症状の寛解も比較的速やか

- 主要評価項目**：オミクロン株に特徴的な5症状の消失\*までの時間を設定
- 主解析対象集団**：COVID-19発症から無作為割付けまでの時間が**72時間未満**の被験者に限定
- 検証用量**：申請用量の125mgに設定

# エンシトレルビル：Phase 3 part - 登録症例の主な患者背景 -

ITT集団における背景情報

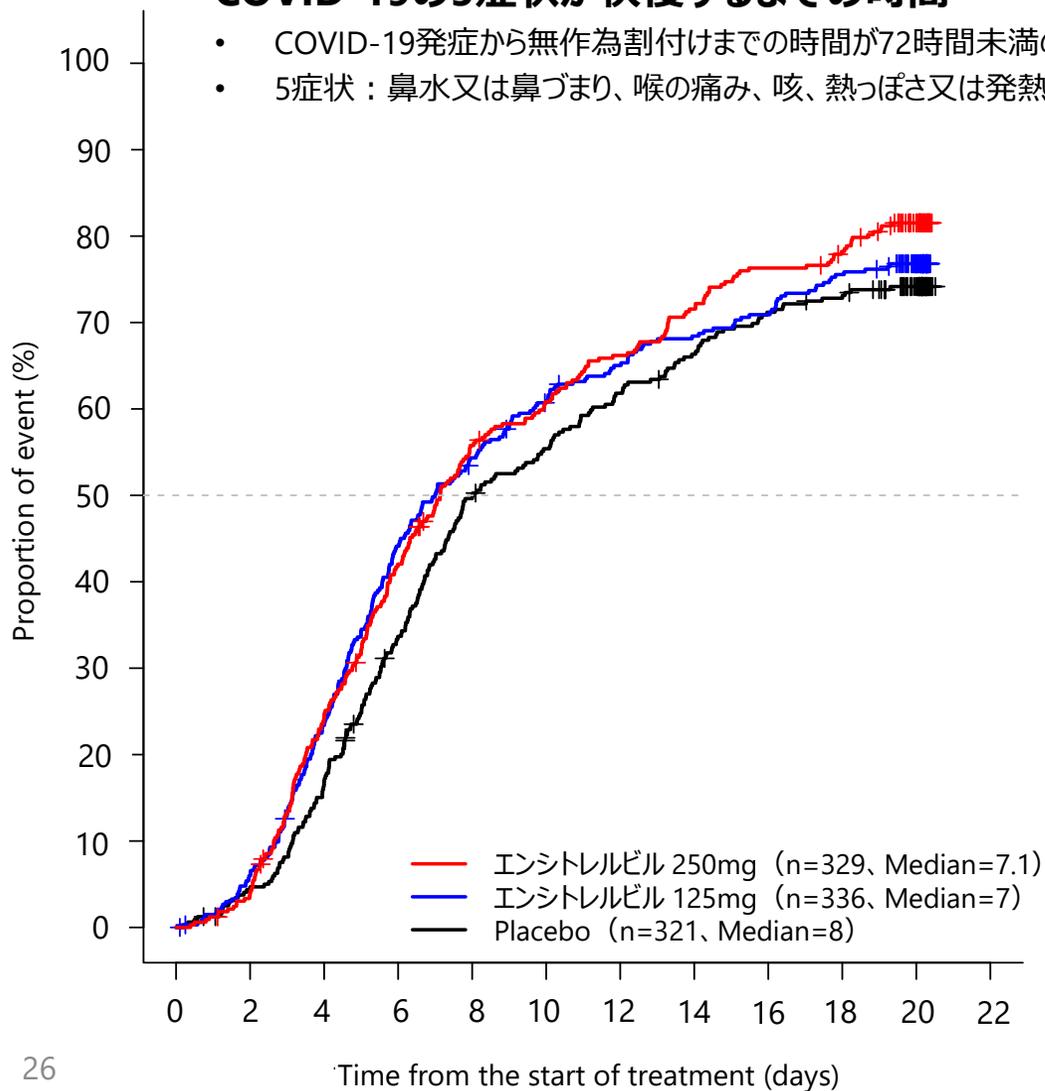
		125 mg N = 603	250 mg N = 595	プラセボ群 N=600
性別	男性	318例	323例	311例
	女性	285例	272例	289例
年齢の平均値		35.9歳	35.9歳	35.3歳
ワクチン接種者数（接種率）		562例（93.2%）	551例（92.6%）	553例（92.2%）
発症から割付け までの時間	72時間未満	347例	340例	343例
	72時間以上	256例	255例	257例

ITT集団：治験薬に無作為に割付けられ、かつSARS-CoV-2の感染が確認された全被験者  
無作化例1,821例から、ベースラインでPCR陰性の症例23例を除く1,798例

# エンシトレルビル：Phase 3 part - COVID-19の5症状が快復するまでの時間（主要評価項目） -

## COVID-19の5症状が快復するまでの時間

- COVID-19発症から無作為割付けまでの時間が72時間未満の症例
- 5症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感（疲労感）



## 主要評価対象

		125 mg N = 347	250 mg N = 340	プラセボ群 N = 343
Median [95% CI]		167.9 [145.0, 197.6]	171.2 [150.8, 190.3]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]		<b>-24.3</b> [-78.7, 11.7]	-21.0 [-73.8, 7.2]	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [a]	両側P値	<b>0.0407</b>	0.0203	---

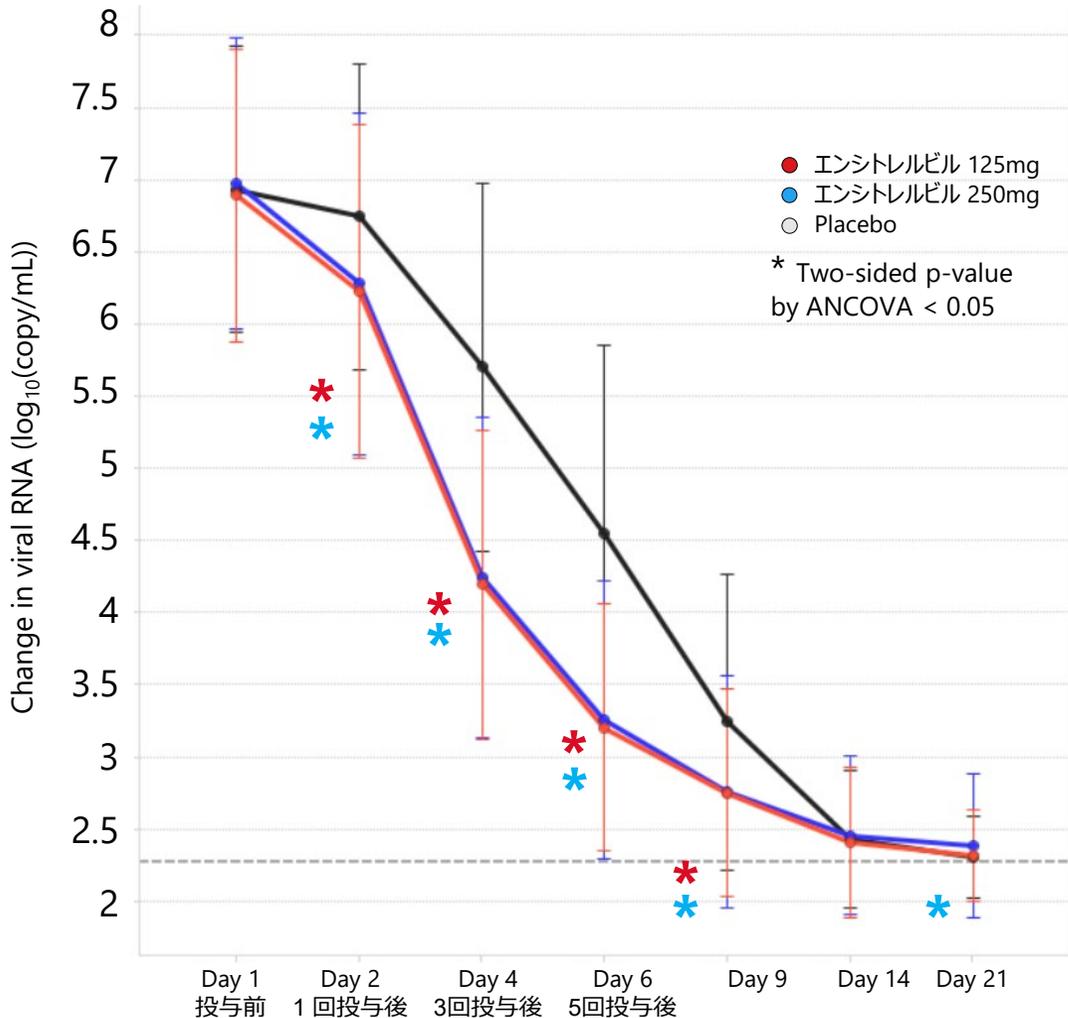
CI = Confidence Interval

[a] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

**オミクロン株に特徴的なCOVID-19の5症状が消失するまでの時間（発症前の状態に戻るまでの時間）をプラセボに対して有意に短縮（主要評価項目を達成）**

# エンシトレビル：Phase 3 part - ウイルスRNA量の変化量（主要な副次評価項目） -

ウイルスRNA量のベースラインからの変化量



## 【発症から72時間未満の集団】

### 投与4日目（3回投与後）におけるウイルスRNA量の変化量

#### 主要な副次評価対象

		125 mg N = 347	250 mg N = 340	プラセボ群 N = 343
Mean (SD)		-2.737 (1.085)	-2.690 (0.974)	-1.235 (1.528)
ANCOVA vs. placebo [a]	LS mean (SE)	-2.48 (0.08)	-2.49 (0.08)	-1.01 (0.08)
	Difference in LS mean (SE) [95% CI]	<b>-1.47 (0.08)</b> [-1.63, -1.31]	-1.48 (0.08) [-1.64, -1.32]	---
	両側P値	<b>&lt;0.0001</b>	<0.0001	---

UNIT: log<sub>10</sub> copies/mL

ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval  
 Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log<sub>10</sub> copies/mL.

If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 log<sub>10</sub> copies/mL, respectively.

[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

**エンシトレビル（125mg群）は投与4日目（3回投与後）において、投与前と比較してウイルスRNA量を300分の1に低下（プラセボは10分の1に低下）**

**投与4日目（3回投与後）におけるウイルスRNA量を有意に減少させ、優れた抗ウイルス効果を確認**

# エンシトレビル：Phase 3 part 結果のまとめ

## 有効性

- 発症から72時間未満の集団
  - エンシトレビル 125mg群で、COVID-19の5症状が消失するまでの時間をプラセボ群と比較して有意に短縮し、主要評価項目を達成した
    - ✓ COVID-19の12または14症状が消失するまでの時間についても、12症状では短縮傾向、14症状では短縮を示した
    - ✓ 投与4日目（3回投与後）時点のウイルス量（ベースライン調整値）をプラセボ群と比較して、30分の1に低下（ $-1.4 \log_{10}$  copies/mLの変化量）
- 発症から120時間以内の集団
  - COVID-19の5、12または14症状が消失するまでの時間において、いずれもp値は0.05以上であったが、プラセボ群と比較して125 mg群で数字上、短縮を示した

## 安全性

- 重篤な副作用や死亡例の報告はなく、これまでの試験と同様の良好な忍容性と安全性が確認された
- エンシトレビル 125mgの投与により比較的高頻度に見られた副作用は、これまでの試験でも観察された高比重リポタンパク質の減少および血中トリグリセリドの上昇であった

# エンシトレビル：他の適応を見据えた更なる臨床試験の実施

## SCORPIO

Stopping Covid Progression with early Protease Inhibitor treatment

### Phase 2/3試験

- ワクチン接種、リスク因子の有無は問わない
- 日本、韓国、ベトナム
- 2021年9月開始

### SCORPIO-HR 試験\* Phase 3

- リスク因子無、リスク因子有
- ワクチン接種有無は問わない
- 米国、欧州 等
- 2022年3月開始

### SCORPIO-PEP 試験 Phase 3

- 発症予防
- 初発患者 の同居家族
- 日本、米国 等
- 2022年12月開始予定

### STRIVE 試験\* Phase 3

- 入院患者
- 米国、欧州 等
- 2022年11月開始予定

### 小児試験（日本先行） Phase 3

- 6-12歳未満の軽症/中等症
- 日本
- 2022年11月開始予定

# エンシトレルビル : SCORPIO-HR試験 - 試験デザイン -

<b>治験デザイン</b>	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
<b>対象</b>	入院を伴わないSRAS-CoV-2感染患者 (HR : 50 %、OwH : 50%)
<b>主要目的</b>	プラセボに対するエンシトレルビルのCOVID-19への有効性を比較し評価する
<b>主要評価項目</b>	COVID-19症状が消失*するまでの時間
<b>副次評価項目</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Day4時点のウイルスRNA変化量</li> <li>COVID-19が原因の入院率、あらゆる原因による死亡率</li> </ul>
<b>投与群</b>	エンシトレルビル 125mg群、 プラセボ群
<b>用法用量</b>	1日1回、5日間 経口投与
<b>目標症例数</b>	1,490例

- HR : ハイリスク患者 (登録症例数全体の50%)
  - ワクチン接種の有無は問わない
  - 年齢65歳以上
  - 年齢18歳以上65歳未満
  - 肥満 (BMI 30超)
  - 糖尿病、高血圧、心血管疾患、慢性肺疾患
- OwH : Otherwise-Healthy患者 (登録症例数全体の50%)
  - ワクチン接種の有無は問わない
  - ハイリスク因子を持たない年齢18歳以上65歳未満

# エンシトレビル：小児開発プラン

- 12-18歳未満はPhase 2/3試験結果をもとに日米欧の適応取得を検討
- 6-12歳未満を対象とした小児対象試験を日本で先行実施
- 0-12歳未満を対象とした小児対象試験をグローバルで別途実施

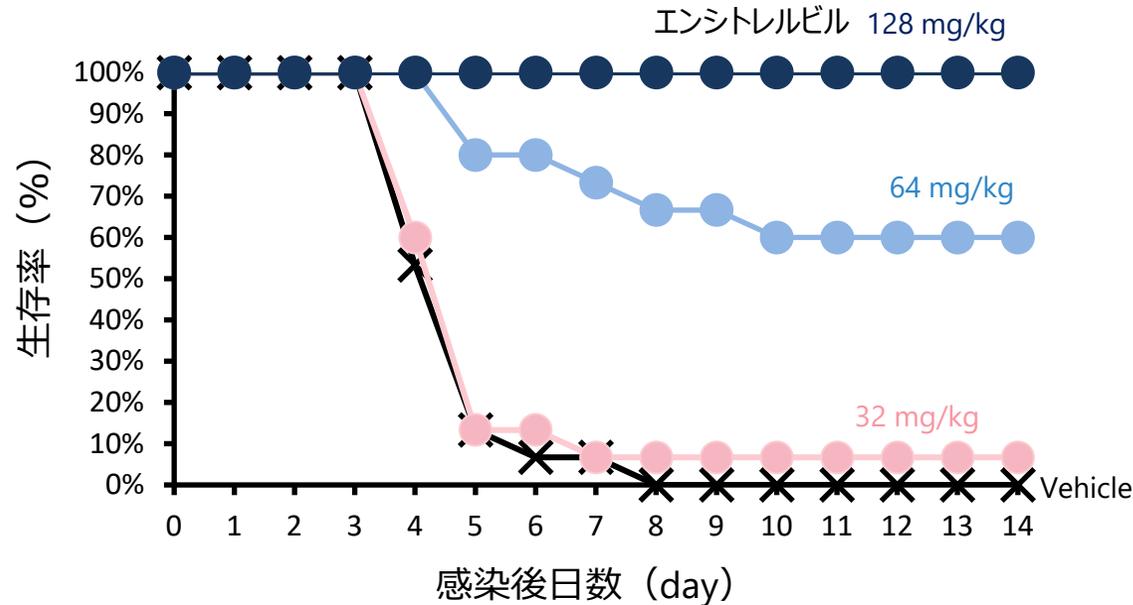
対象年齢	日本		Global	
	臨床試験	製剤	臨床試験	製剤
12-18歳未満	Phase 2/3試験 (実施中)	錠剤	Phase 2/3試験 (実施中)	錠剤
6-12歳未満	Phase 3 小児対象試験 (準備中)	錠剤 (検討中)	Global Phase 3試験 (計画中)	顆粒製剤 (検討中)
0-6歳未満	Global Phase 3試験 (計画中)	顆粒製剤 (検討中)		

# エンシトレルビル：マウス感染モデルでの予防効果の推定

## マウス感染モデルでの感染前の予防的投与による致死抑制効果

投薬条件：感染24時間前に投薬

投与経路：単回皮下投与



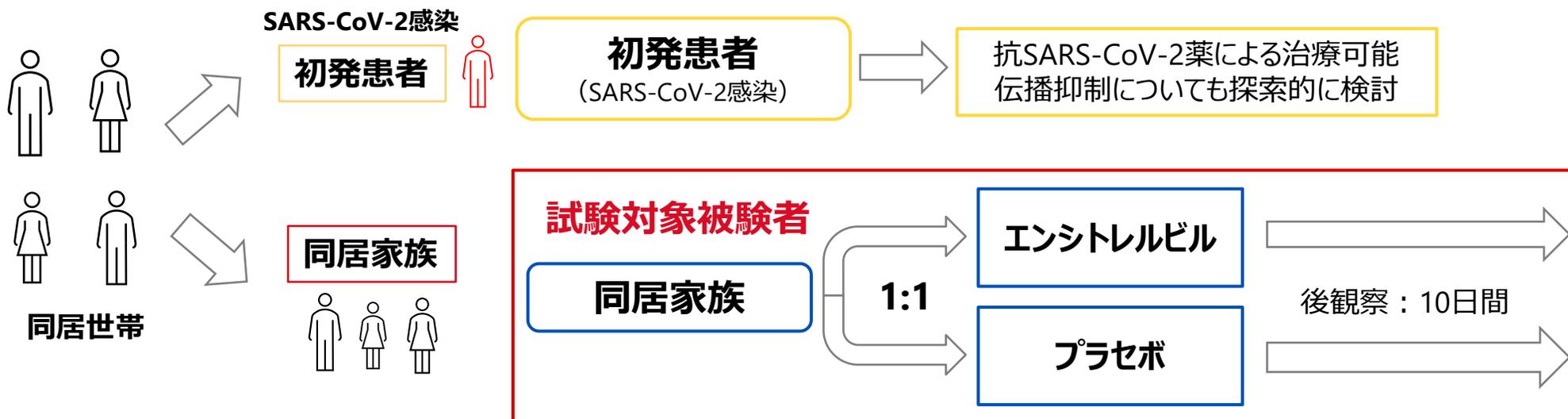
投与量 64 mg/kg以上 (感染時血漿中濃度2.99  $\mu\text{g/mL}$ )  
で致死抑制効果が認められた

予防的にエンシトレルビルを投与することによりSARS-CoV-2感染マウスの生存率が改善

**ウイルスの増殖/拡散を抑え、早期の社会復帰へ貢献**

# エンシトレルビル : Post Exposure Prophylaxis Study (PEP) デザイン概略

<b>主要目的</b>	プラセボと比較したエンシトレルビル投与開始10日間後の <b>COVID-19症状の発症抑制効果</b> を検証する
<b>対象被験者</b>	SARS-CoV-2感染症患者（初発患者）の <b>同居家族</b>
<b>治験デザイン</b>	無作為化、二重盲検、施設共同、並行群間、プラセボ対照試験
<b>目標症例数／実施国</b>	<b>2,040例（2群）</b> 日本、アメリカ、その他数か国を予定



2023年度2Qでの症例集積完了を目指し、予防投与試験を準備中

# S-268019（遺伝子組換えタンパクワクチン）：進捗サマリー



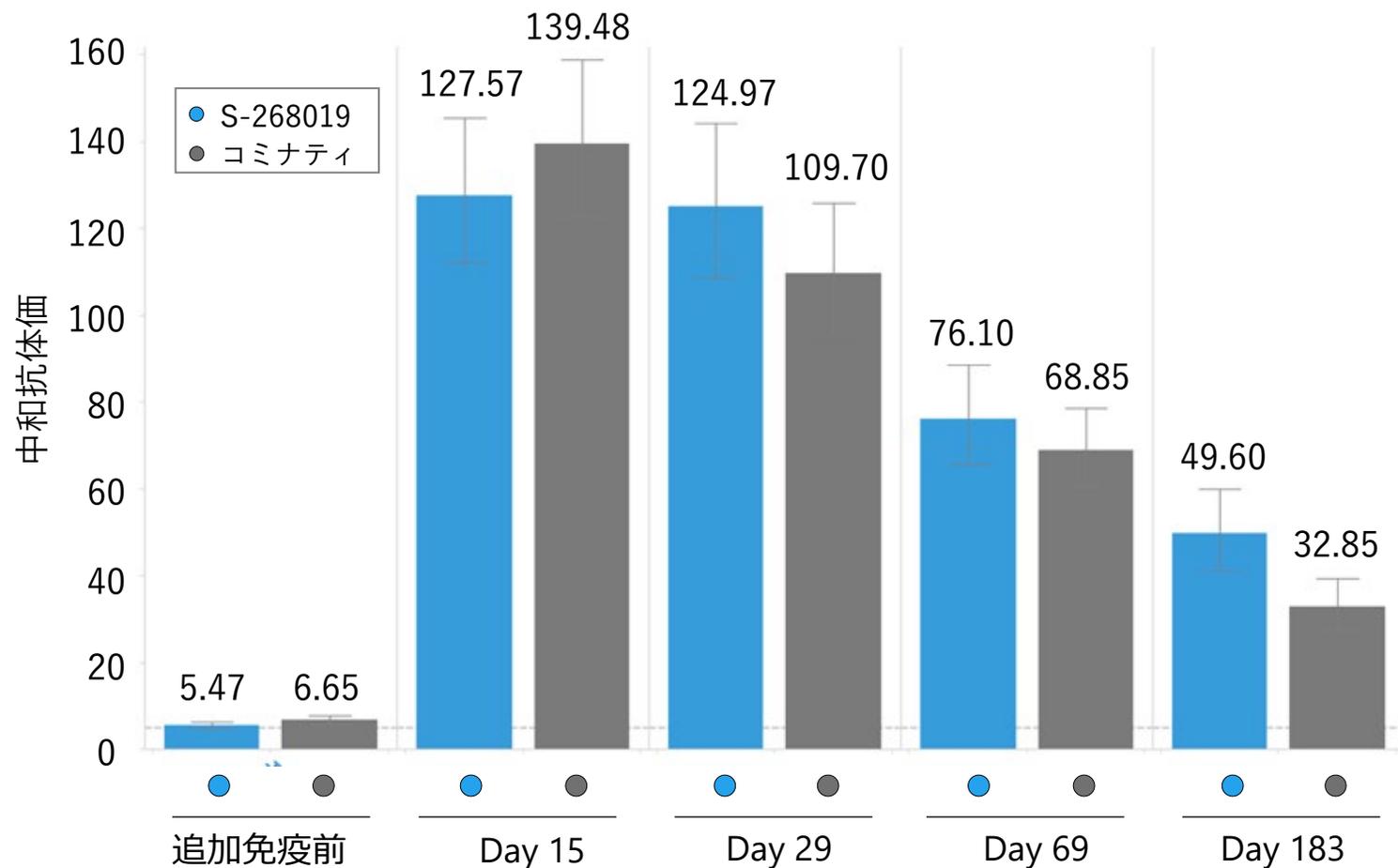
\*1 [jRCT2031210269](#) \*2 [jRCT2031210383](#)  
 \*3 [jRCT2031210470](#) \*4 [NCT05212948](#)  
 \*5 [jRCT2051210151](#) \*6 [jRCT2031210613](#)  
 \*7 [jRCT2031220063](#) \*8 [jRCT2011220011](#)  
 \*9 [jRCT2031220224](#)

2022年10月12日時点

試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

# S-268019 : Phase 2/3追加免疫比較試験 - 接種後の中和抗体価 -

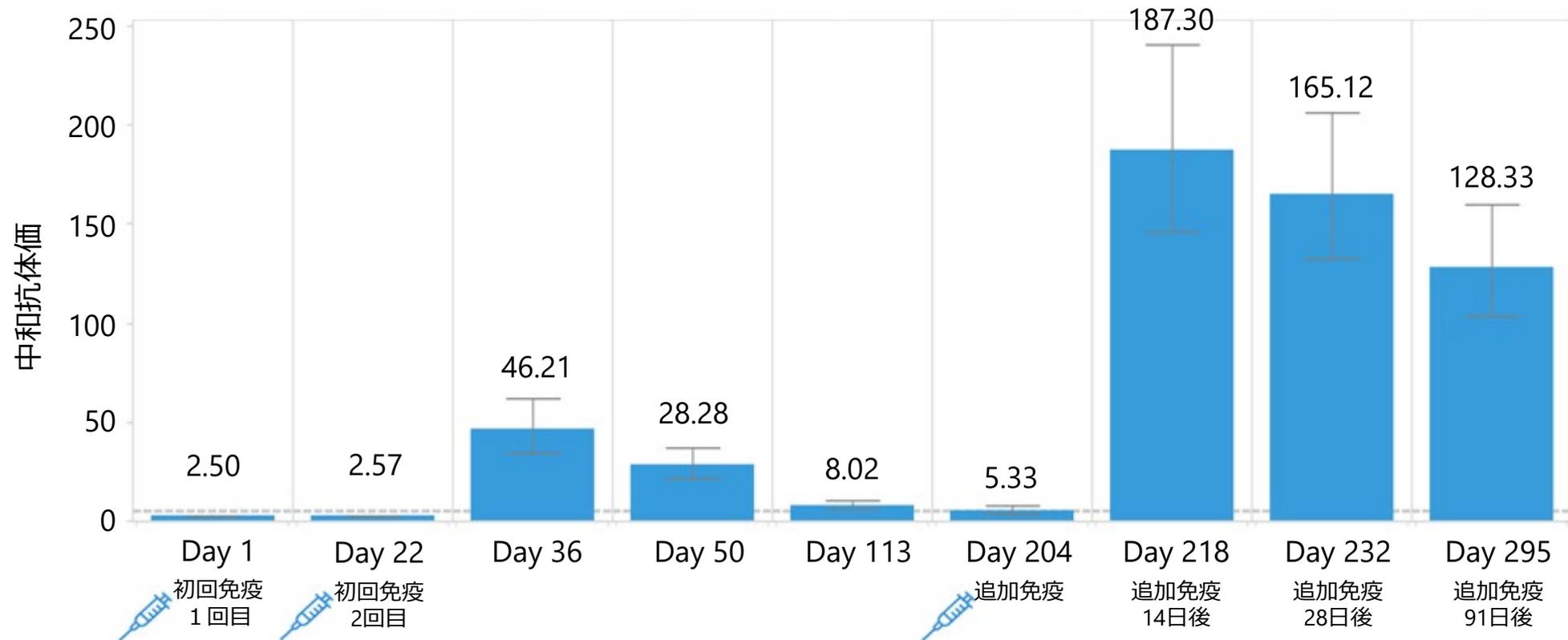
<b>目的</b>	S-268019を追加接種した時の免疫原性のコミナティ筋注に対する非劣性の検証
<b>対象</b>	コミナティ筋注2回接種後6か月以上経過した20歳以上の成人
<b>試験方法</b>	対象者にS-268019またはコミナティ筋注を追加免疫として1回接種
<b>目標症例数</b>	204例



**コミナティ筋注2回接種後のブースター投与において、S-268019は持続性のある中和抗体価が得られることを確認**

# S-268019 : Phase 1/2試験における初回免疫後と追加免疫後の中和抗体価

**試験概要 :** 20歳以上の成人を対象に、初回免疫としてS-268019を3週間間隔で2回接種した後、6ヶ月後に追加免疫としてS-268019を1回接種し、各時点の中和抗体価を測定



**S-268019で初回免疫・追加免疫を行うことにより、持続性のある高い中和抗体価が得られることを確認**

# S-268019 : Phase 3中和抗体価比較試験 - 試験デザイン -

<b>目的</b>	成人および高齢者を対象に、SARS-CoV-2に対する免疫原性を指標として、S-268019を2回筋注投与後のバキスゼブリア筋注に対する優越性を検証する
<b>主要評価項目</b>	2回接種後28日後のSARS-CoV-2中和抗体価 幾何平均値 (GMT)
<b>重要な副次評価項目</b>	2回接種後28日後のSARS-CoV-2中和抗体陽転率
<b>試験デザイン</b>	実薬対照、並行群間、二重盲検、多施設共同
<b>対象</b>	ワクチン未接種18歳以上の男女
<b>目標症例数</b>	1,000例 (500例 : バキスゼブリア筋注、500例 : S-268019)
<b>投与</b>	2回接種 (Day1、Day29)

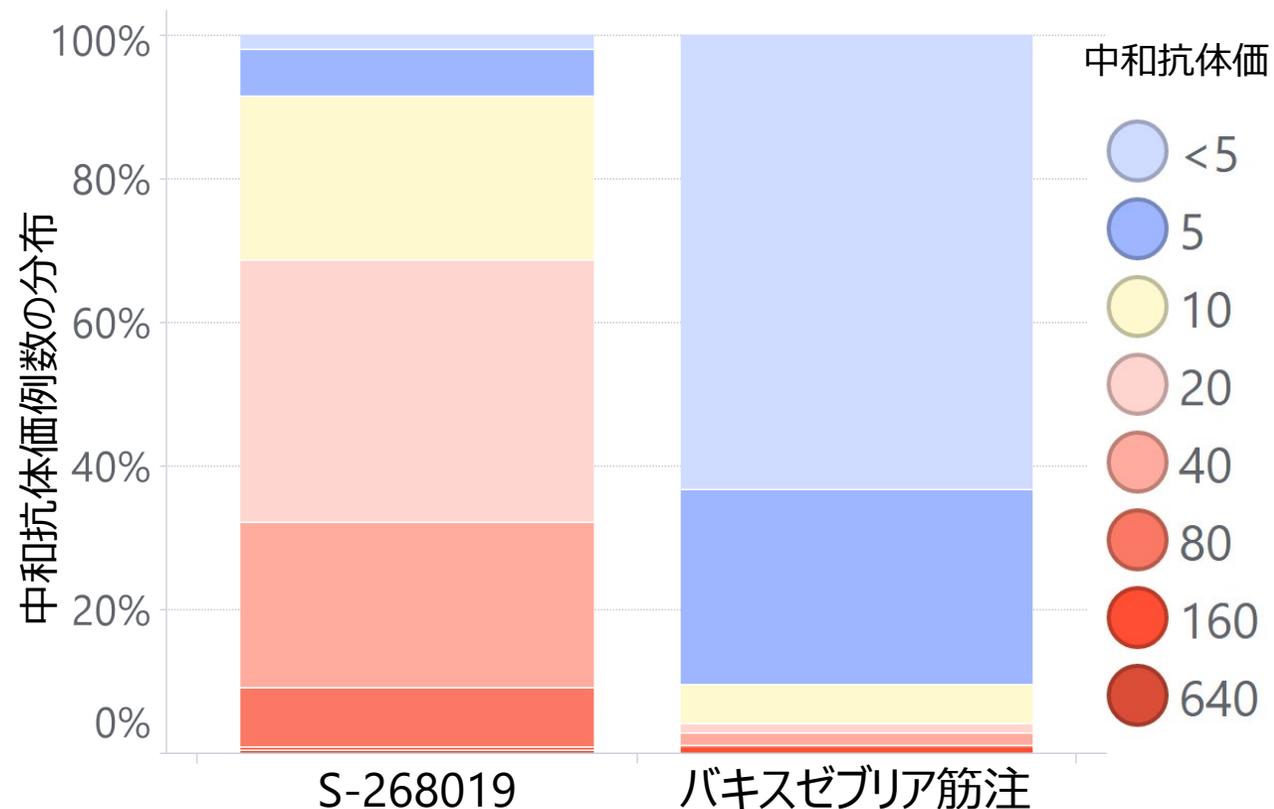


# S-268019 : Phase 3中和抗体価比較試験 - 2回目接種から28日後の中和抗体価 -

計画解析結果	S-268019	バキスゼブリア筋注
例数	497	514
幾何平均抗体価 (GMT)	19.92	-
95%信頼区間	(18.68, 21.23)	-
P値*	<0.0001	-

\* バキスゼブリア筋注群に対するS-268019群のGMT比の検定結果

**バキスゼブリア筋注群に比して、  
S-268019群の中和抗体価は  
統計的に有意に高いと解釈**



# S-268019 : 開発状況

## 成人 : 承認申請状況

- 事前相談完了
  - 非臨床パート : 薬理区分、毒性区分
- 事前相談実施中
  - 臨床パート : Phase 1/2試験、Phase 2/3試験、追加免疫比較試験
- 資料準備中
  - CMCパート、臨床パート : 中和抗体価比較試験、追加免疫試験 (国内追加試験)



今年中 (2022年) に申請予定

## 小児 : 臨床試験実施中

- 青少年から検討を開始し、学童における用量検討を実施中

## 変異株への対応

- S-268019臨床試験検体における変異株中和抗体価の確認
  - 追加免疫時の中和抗体価はコミナティによる追加免疫時の中和抗体価と同程度
- 変異株抗原の製造準備
  - オミクロン株の遺伝子情報をもとにした抗原製造プロセス検討は最終段階
  - マウスを用いた非臨床試験において、追加免疫により変異株に対する中和抗体価の上昇を確認

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# 開発領域の進捗



執行役員 医薬開発本部長 上原 健城

# 開発領域

疾患領域	プロジェクト	対象疾患	Stage	掲載ページ
感染症	<b>olorofim (F901318)</b>	侵襲性アスペルギルス症	グローバル：Phase 3	P.43-45
精神・神経・疼痛	<b>resiniferatoxin</b>	変形性膝関節症に伴う疼痛	グローバル：Phase 3	P.46-48
	<b>シボピキサント (S-600918)</b>	難治性・原因不明慢性咳嗽	グローバル：Phase 2	P.49-50
	<b>zatolmilast (BPN14770)</b>	①脆弱X症候群 ②アルツハイマー型認知症	①米国：Phase 2/3 ②米国：Phase 2、 日本：Phase 2	P.51-53
	<b>zulanolone (S-812217)</b>	うつ病・うつ状態	日本：Phase 3	P.54-60
新たな成長領域	<b>レダセムチド (S-005151)</b>	①栄養障害型表皮水疱症 ②急性期脳梗塞 ③変形性膝関節症 ④慢性肝疾患 ⑤心筋症	①日本：追加試験実施中 ②グローバル：Phase 3試験準備中 ③④日本：医師主導治験実施中 ⑤日本：医師主導治験計画中	P.61-67
	<b>S-309309</b>	肥満症	米国：Phase 1	P.68-71
	<b>S-531011</b>	固形がん	日本・米国：Phase 1b/2	P.72-75
	<b>S-770108</b>	特発性肺線維症	日本：Phase 1	P.76-78

# Olorofim [F901318] : プロファイル

## 適応疾患

- 治療選択肢が限られる侵襲性真菌感染症

## 製品特性

- 既存薬とは異なる新規作用機序の経口抗真菌薬

## 市場

- 有症者数：侵襲性アスペルギルス症の診断数は欧州・中国で数万人規模を想定
- アゾール系抗真菌薬治療の90日死亡率は20-30%\*であり耐性も広がっている

## アンメットニーズ

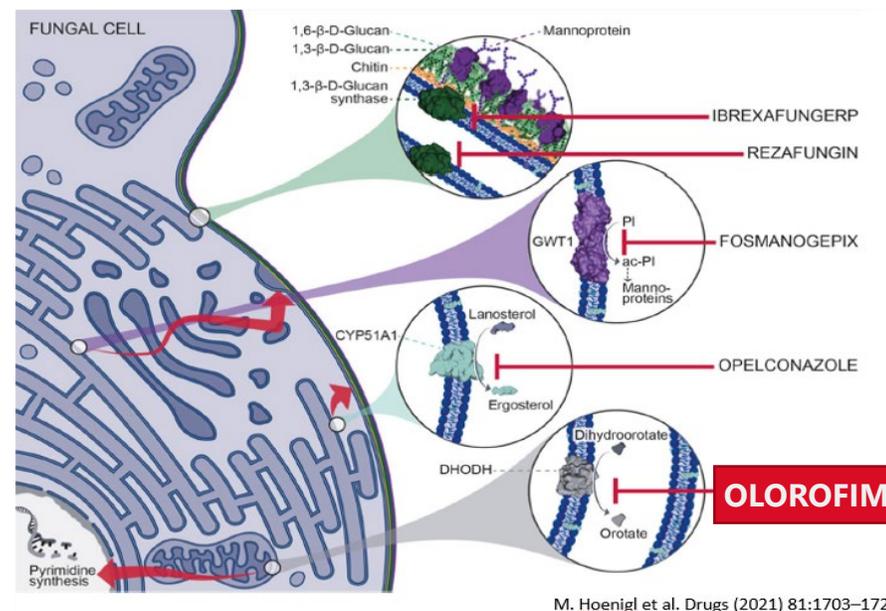
- 耐性や忍容性の問題で治療選択肢が限られる侵襲性アスペルギルス症における新たな新規作用機序の経口治療薬
- 希少真菌感染症患者に対する新たな治療選択肢

## 現況と今後の予定

- Global Phase 2b試験、Global Phase 3試験：実施中

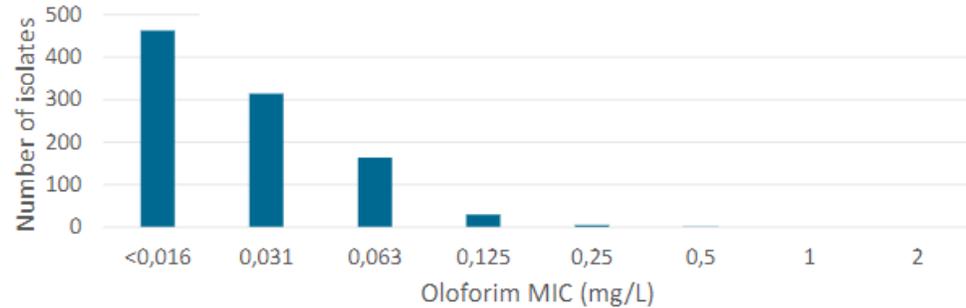
## 作用機序

- 糸状菌におけるジヒドロオロト酸脱水素酵素の阻害剤
- 真菌の生育に必須なピリミジン合成経路の阻害により殺真菌活性を示す

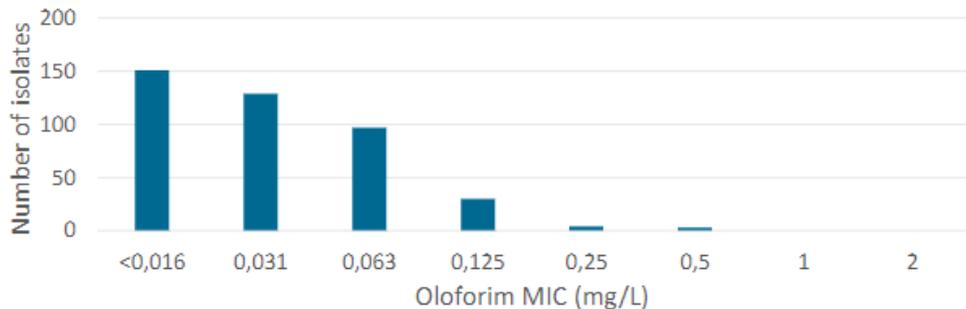


# Olorofim : アスペルギルスに対する感受性とマウス感染実験における生存率

アスペルギルス・フミガタス (アゾール感受性株) に対する olorofimの感受性 (n=987)



アスペルギルス・フミガタス (アゾール耐性株) に対する olorofimの感受性 (n=414)

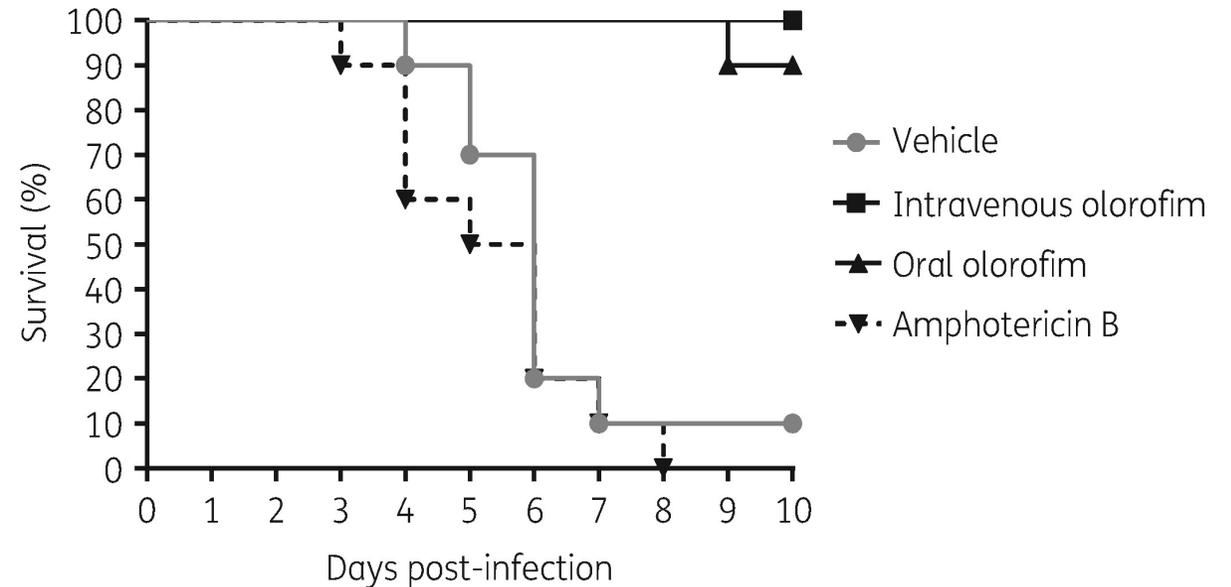


\*Susceptibility of *A. fumigatus* isolates with MICs  $\geq 0.25$  mg/L was  $<0.25$  mg/L in repeated testing

Buil et al., TIMM2019

**アゾールに対する感受性の有無に関わらず  
高い抗真菌活性を示す**

アスペルギルス・テレウス感染マウスにおける生存率 (%)



Lackner et al., <https://doi.org/10.1093/jac/dky329>

**マウス感染実験において、olorofimの投与により  
高い生存率を確認**

# Olorofim : 実施試験の概略

## FORMULA-OLS (Phase 2b試験)

### 治療選択肢のない患者におけるサルベージ試験

- 試験名：適切な治療法がない患者におけるLomentospora prolificans、Scedosporium spp.、Aspergillus spp.や他の耐性菌による真菌感染症に対する多施設共同オープンラベル試験 (NCT03583164)
- 目標症例数：200例
- 実施国：米国、欧州、APAC

## OASIS (Phase 3試験)

### アゾールを選択し難い時の標準治療との比較試験

- 試験名：標準療法へ切り替える治療を対照にしたAspergillus spp. 感染症に対する多施設共同無作為化評価者盲検試験 (NCT05101187)
- 目標症例数：225例
- 実施国：北米、南米、欧州、APAC

**治療選択肢が限られる侵襲性真菌感染症治療薬としての開発をF2G社と共同で実施**

# Resiniferatoxin : プロファイル

## 適応疾患

- 変形性膝関節症  
⇒ 既存薬では十分な除痛が得られない変形性膝関節症に伴う中等度～重度の疼痛

## 製品特性

- 平均半年に一回の膝関節内投与で痛みを軽減し、機能改善が期待できる注射剤

## 市場

- 有症者数：2,500万人（国内）
- 市場規模：700億円以上（国内）

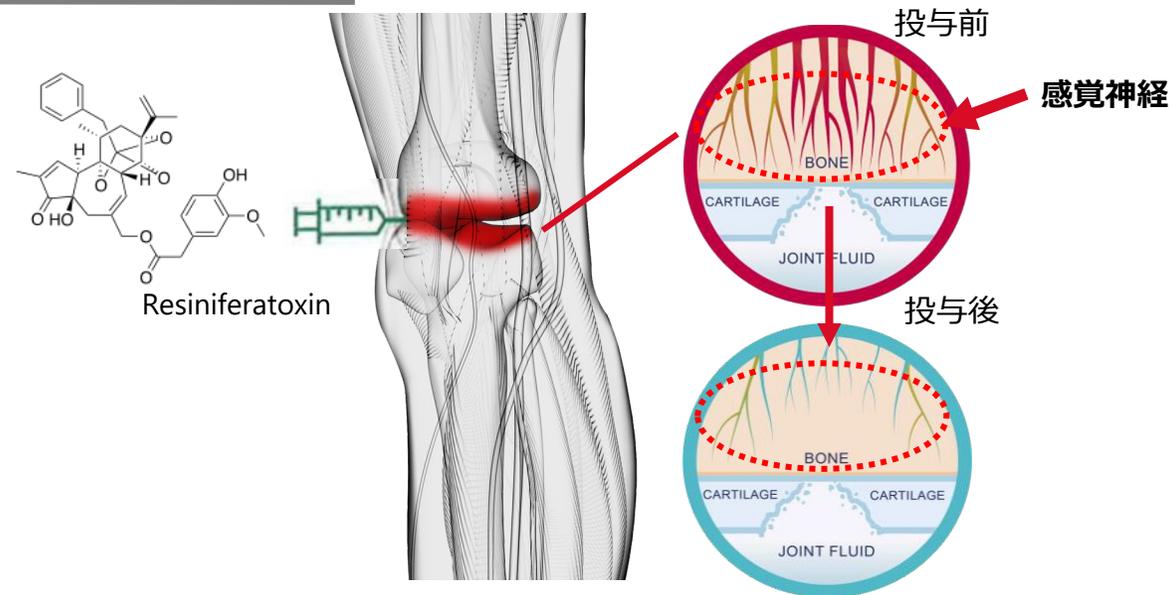
## アンメットニーズ

- 効果不十分、もしくは効果持続時間が短いことが既存薬の課題であり、痛みを長期間コントロールできる薬剤が求められている
- 運動療法の補助薬として鎮痛効果の強い薬剤が求められている

## 現況と今後の予定

- 米欧でのGlobal Phase 3 試験を実施中、日本でも2022年内にエントリーを開始予定

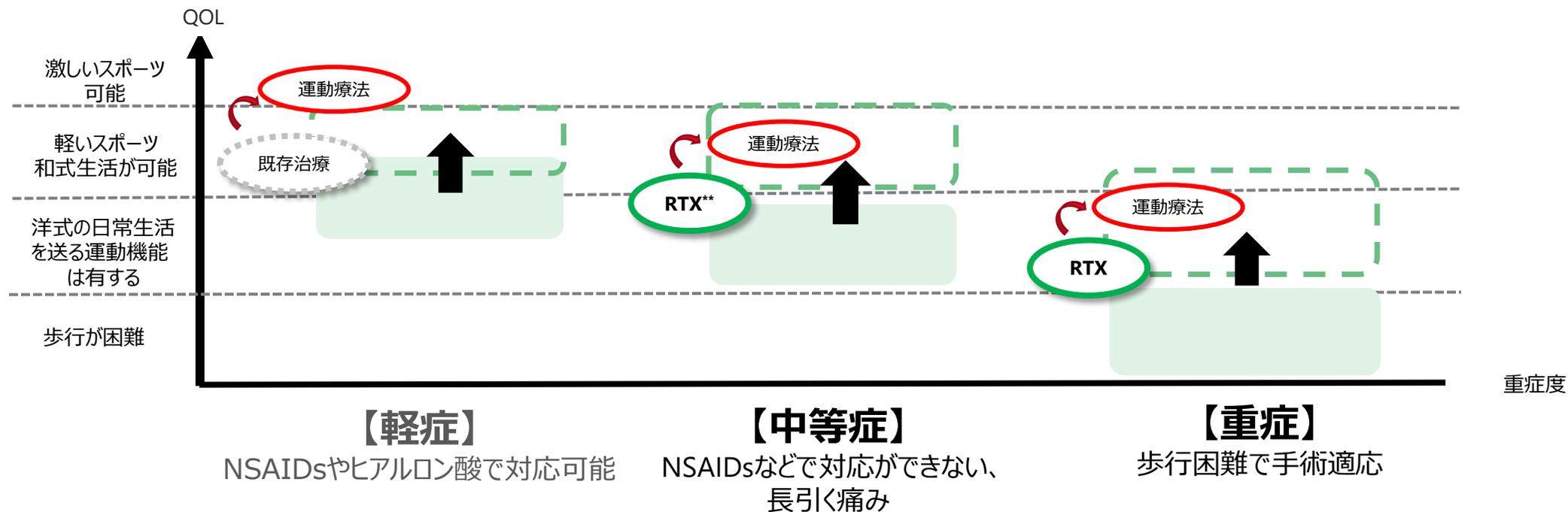
## 作用機序



- Resiniferatoxinが膝表面に投射する感覚神経上のTRPV1\*に作用
- 強い脱感作を起こし、感覚神経が膝から退縮（痛みが抑制）

# Resiniferatoxin : 提供できるバリュー

- 既存治療で効果不十分な患者に対して、新たな鎮痛薬としての選択肢を提供
- 1回の注射投与で平均6ヶ月痛みの軽減、機能改善を実現することで、患者さんのQOL\*を改善
- 痛みの改善により、運動療法や筋力強化訓練などの他のアプローチの治療を推進



**中等症～重症の患者さんのQOLの改善、活動量の増加に貢献**

# Resiniferatoxin : 今後の開発計画

- S-005151の変形性膝関節症適応の開発と合わせ、疼痛、軟骨再生という複数のアプローチから治療に貢献
- 2025年の国内での上市を予定

FY2022				FY2023				FY2024				FY2025			
Study 1 – Pivotal Phase 3								申請				承認			
Study 2 – Pivotal Phase 3								◆				◆			
Study 3 – Open Label study Phase 3															

試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

**2025年以降の国内売上の拡大に貢献しトップラインの成長を牽引する製品に**

# シボピキサント [S-600918] : プロファイル

## 適応疾患

- 難治性・原因不明慢性咳嗽

## 製品特性

- 安全性・忍容性に優れた末梢作動性の鎮咳薬

## 市場

- 有症者数：慢性咳嗽患者数として人口の5～10%  
(うち、難治性・原因不明の割合は20～40%と推定される)

## アンメットニーズ

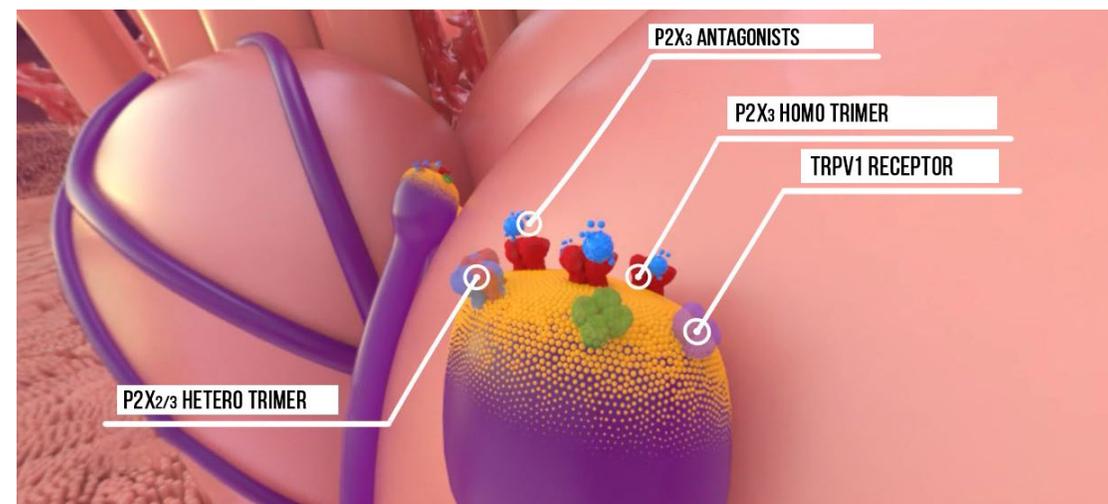
- 承認薬剤がないため、有効で安全性に優れた薬剤が求められている（日本のみ2022年にゲーファピキサントが上市）
- 中枢性鎮咳薬の長期投与は推奨されず、また安全性面の懸念があるため、それらを改善した薬剤が求められている

## 現況と今後の予定

- Phase 2b試験が完了し、当局面談を実施
- Phase 3試験に向けた準備中

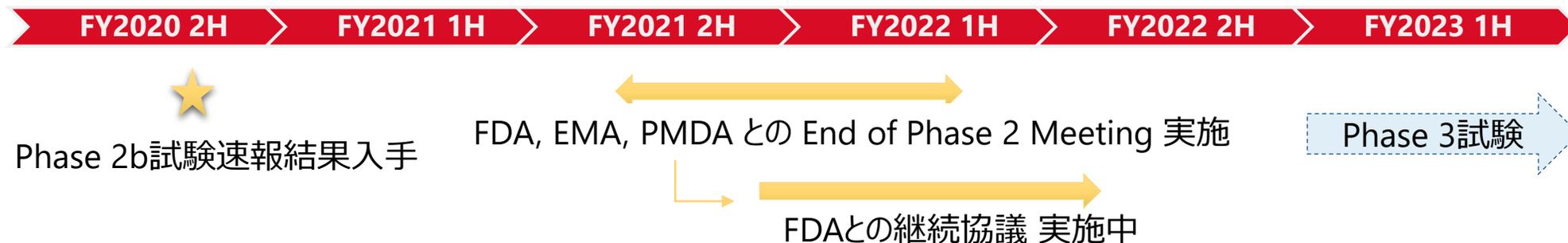
## 作用機序

- P2X3受容体拮抗薬（プリン受容体サブクラスP2X3）



# シボピキサント：今後の開発方針

## 難治性・原因不明慢性咳嗽の適応：タイムライン



## LCM開発候補の疾患

### ・疼痛関連

- 内臓痛
  - ✓ 間質性膀胱炎
  - ✓ 膀胱痛症候群
  - ✓ 子宮内膜症痛等
- 神経障害性疼痛

### ・咳嗽関連

- 特発性肺線維症に伴う咳
- 間質性肺炎に伴う咳
- 肺がんに伴う咳
- 心不全に伴う咳

### ・その他

- 掻痒（アトピー性皮膚炎、等）
- 高血圧症

- ・ 慢性咳嗽の開発と並行して上記疾患を含むLCM展開を検討
- ・ **慢性咳嗽については規制当局とのエンドポイントに関する議論や競合品状況を鑑み、Phase 3試験開始を検討**

# Zatolmilast [BPN14770] : プロファイル

## 適応疾患

- 脆弱X症候群 (FXS<sup>\*1</sup>) / アルツハイマー型認知症 (AD<sup>\*2</sup>)

## 製品特性

- 安全性・忍容性 (特に嘔気・嘔吐) に優れた器質変化を伴う認知機能改善薬

## 市場 (FXS適応)

- 有症者数 : 脆弱X症候群患者は、1万人に1人程度
- 市場規模 : \$187MM (米国、18歳以上の男性対象として)

## アンメットニーズ (FXS適応)

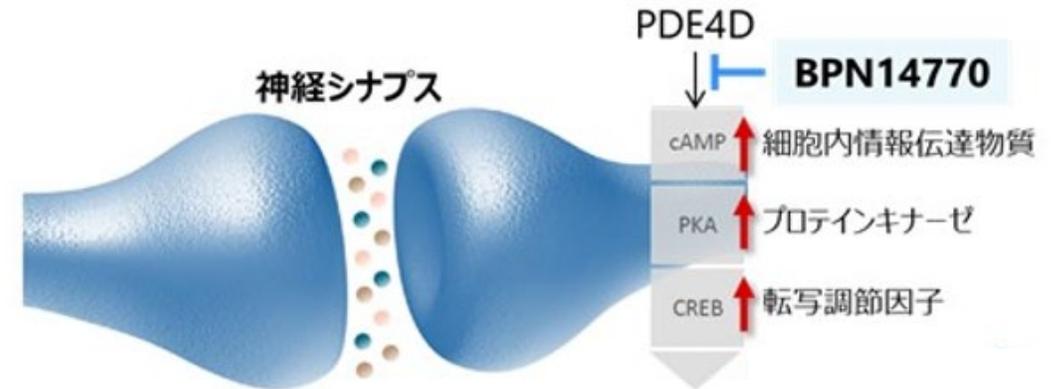
- 承認された薬剤がない
- 不安および認知機能改善のニーズが高く、患者と介護者のコミュニケーション向上につながる薬剤が求められている

## 現況と今後の予定

- FXS : 米国Phase 2/3試験を実施中
- AD : 今後の開発計画検討中

## 作用機序

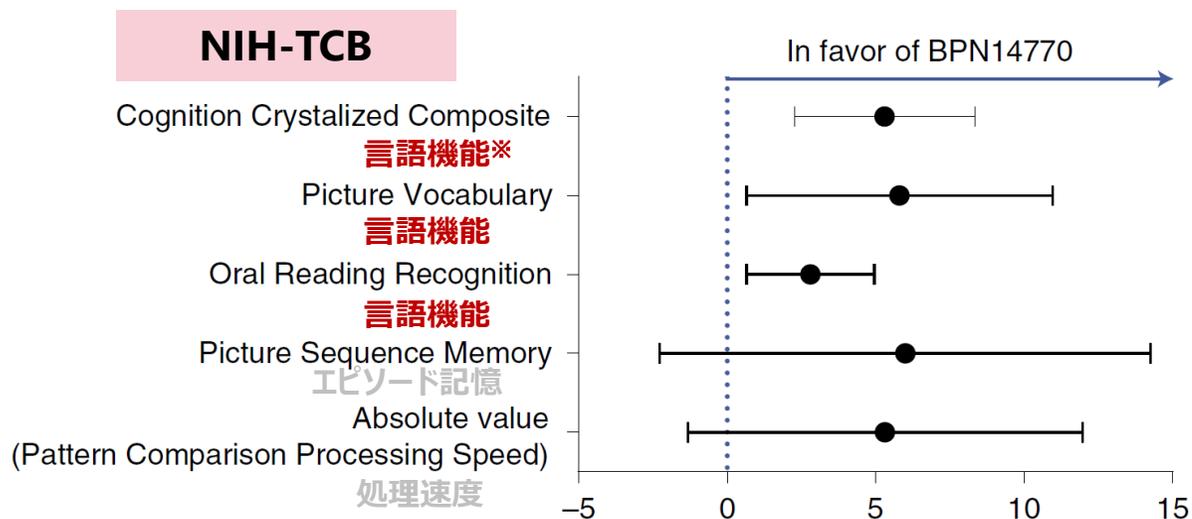
- PDE4D<sup>\*3</sup>アロステリック阻害剤  
(cAMP<sup>\*4</sup>分解酵素ホスホジエステラーゼサブタイプPDE4)



- 神経細胞でcAMPシグナルを増強し、神経機能遺伝子発現を促進
- 神経・シナプス機能を亢進、認知機能・行動異常を改善

# Zatolmilast : 米国FXS Phase 2試験 (Tetra社実施)

対象患者	成人男性脆弱X症候群患者 (18~45歳)
主な有効性評価項目	NIH Toolbox cognitive battery (NIH-TCB) (認知機能評価)
試験デザイン	単施設、ランダム化、二重盲検、2期クロスオーバー (休薬期間なし)
症例数	30例
投与群/投与期間	BPN14770 25 mg 1日2回、プラセボ / 12週間



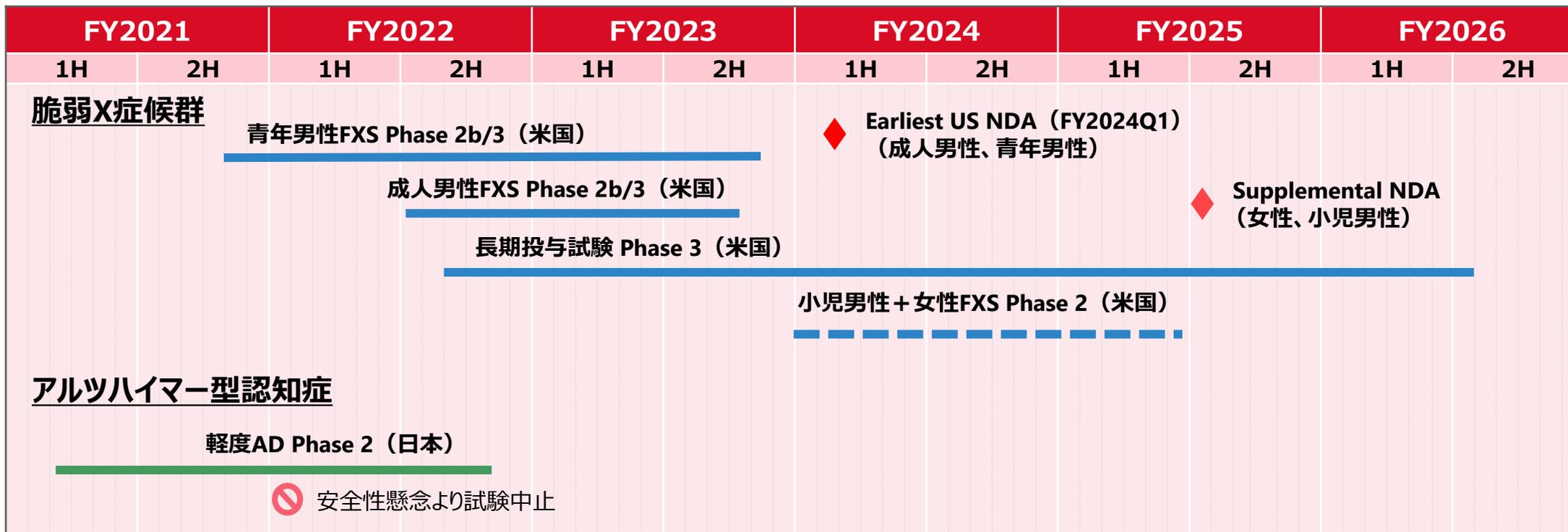
25mg 1日2回の12週間投与において、NIH-TCB\* (言語機能) と介護者VAS\*\* (言語・日常生活機能) で有意な改善効果を示し、FXS患者に対して言語・日常機能に対する有効性が示された

NIH-TCBを主要評価項目としたPhase 2b/3試験で有効性について検証 (米国 NDA: 2024年中)

Berry-Kravis EM. et al., *Nat Med.* 2021 May;27 (5) : 862-870

\*Cognitive Crystallized Composite: Oral Reading RecognitionとPicture Vocabularyから算出される複合指数

# Zatolmilast : 開発スケジュール



試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

## 脆弱X症候群 (FXS)

- 米国申請に向けて、青年男性FXS Phase 2/3試験、成人男性FXS Phase 2/3試験、継続投与試験試験を実施中
- 適応拡大に向けた小児男性+女性FXS Phase 2試験、及びグローバル展開を検討・準備中

## アルツハイマー型認知症 (AD)

- AD開発の継続に向けて、国内AD Phase 2試験の結果を解析中

# Zuranolone [S-812217] : プロファイル

## 適応疾患

- 大うつ病性障害（うつ病）

## 製品特性

- 即効性（うつ病治療の重要なアンメットニーズ）
  - 投与開始後初回観察（Day 3）からプラセボに対する有意差

## 市場

- 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 1,600 億円

## アンメットニーズ

- 薬物治療奏効率が低い：抗うつ薬の初回治療時 寛解率 36.8% \*2
- 効果発現が遅い：抗うつ効果の発現には4～6週、時には8週要する\*3

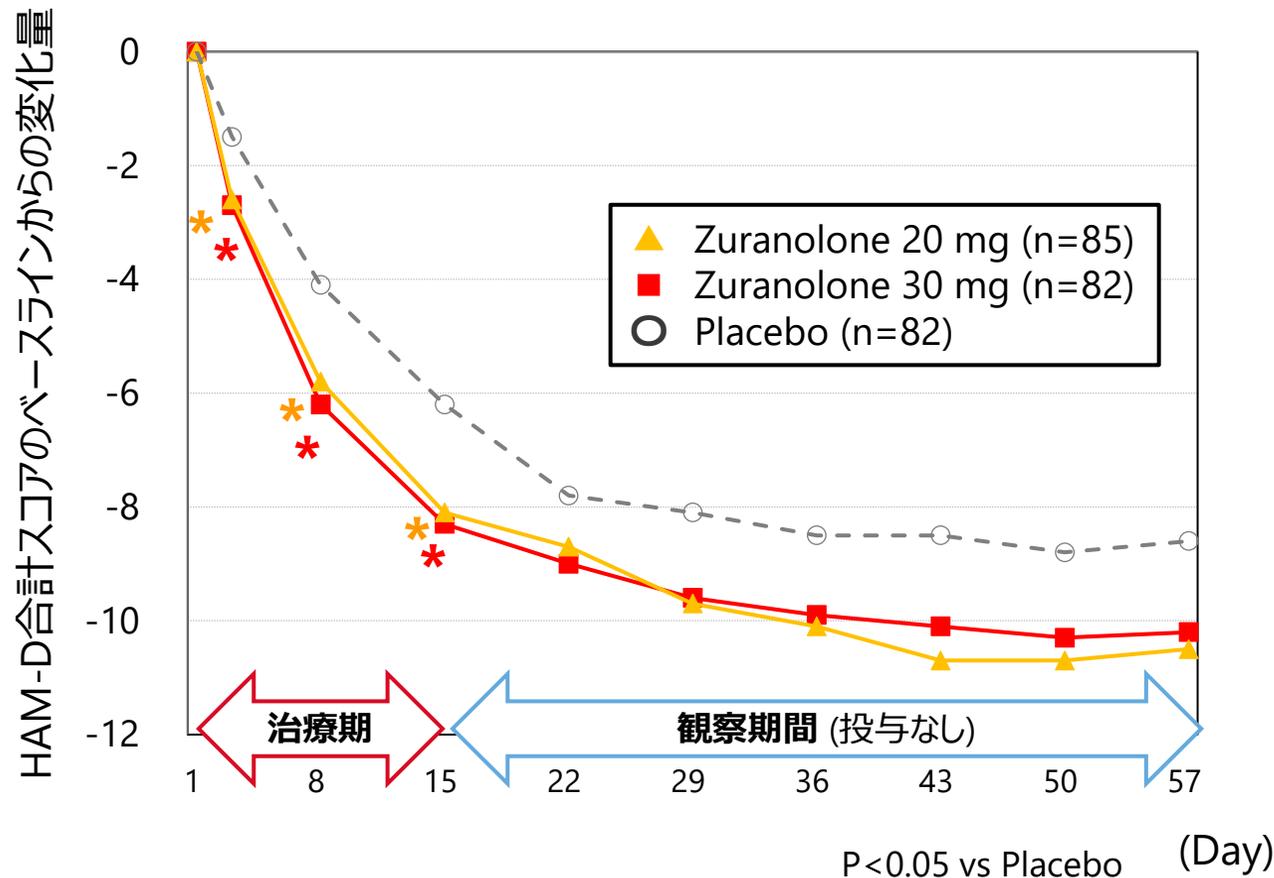
## 現況と今後の予定

- 米国開発：2022年4月段階的承認申請開始、2022年中に申請完了
  - 適応：大うつ病性障害、産後うつ病
- 国内開発：2023年4Q承認申請を目指し、Phase 3試験実施中
  - 適応：大うつ病性障害
  - Phase 3試験：順調に進捗中
  - 既存抗うつ薬との併用試験：2022年3Q開始予定

## 作用機序

- 内因性神経ステロイド・アロプレグナノロンを改変し創製
  - うつ病患者では脳脊髄液アロプレグナノロンが低下\*4
- GABA<sub>A</sub> 受容体 (γ-アミノ酪酸作動性クロライドイオンチャネル) positive allosteric modulator
  - シナプス直下の受容体に加え、シナプス領域外受容体にも作用

# Zuranolone : 国内Phase 2試験



## 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、Day 3（初回観察）から Day 15（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、Day 8およびDay 15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**
- Day 15以降Day 57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 : 特徴・開発戦略

## 強み : 即効性 (うつ病治療の重要なアンメットニーズ)

- 「既存薬では6～8週間の治療が必要な薬効」を2週間で達成
- 治療開始後速やかな症状改善はその後の治療経過が良好であり\*、臨床的意義は大きい

## 使いやすさ : 加療必要時のみ2週間投与で利便性にも寄与

- 用量調節不要、2週間で効果判定、**高いアドヒアランス**が期待

## 開発戦略 : 「うつ病における急性期治療\*\*の主要な薬剤」を目指す

- 治療コンセプト : 初発・再燃・再発を問わず治療介入が必要なうつ病患者さんに対し、短期間でうつ症状を改善、寛解に導く
- 本剤が抗うつ薬治療のファーストラインからセカンドライン、サードラインまでを広くカバー
  - 以下の条件での有効性・安全性を評価する臨床試験を実施
    - ✓ 初発うつ病患者さんへの単剤治療
    - ✓ 抗うつ薬単剤治療効果不十分患者さんへの抗うつ薬との併用治療

# Zuranolone : 臨床試験プログラム



## 大うつ病性障害 (MDD)

## 産後うつ病 (PPD)

単剤治療/既存薬へのAdd-on (上乗せ治療)				他の抗うつ薬と同時開始
MDD-201 30mgの有効性・安全性の検証 完了	MOUNTAIN MDD-301A 20mg/30mgの有効性・安全性の検証 完了	WATERFALL MDD-301B 50mgの有効性・安全性の検証 完了	SHORELINE MDD-303 30mg/50mgの再投与時の有効性・安全性の検討 実施中	CORAL MDD-305 50mgの有効性・安全性の検証 完了

単剤治療/既存薬へのAdd-on	
ROBIN PPD-201 30mgの有効性・安全性の検証 完了	SKYLARK PPD-301 50mgの有効性・安全性の検証 完了



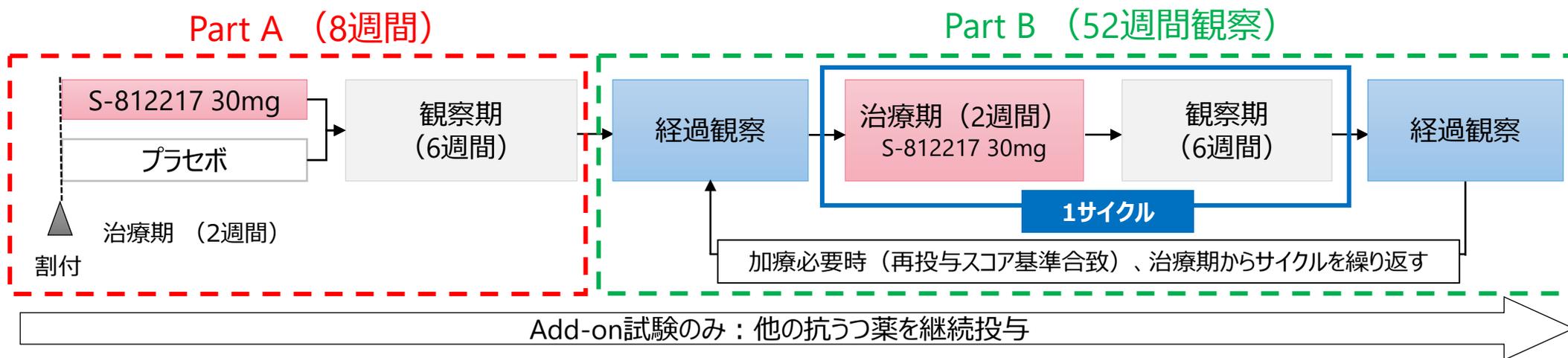
単剤治療	既存薬へのAdd-on
国内Phase 2試験 20mg/30mgの有効性・安全性の検証 完了	国内Phase 3試験 抗うつ薬との併用 30mgの有効性・安全性の検討 実施中
国内Phase 3試験 30mgの有効性・安全性の検証および、1年間の観察における加療必要時での再投与時の有効性・安全性の検討 実施中	

- SHIONOGIが国内で実施する試験
- Sage社が米国で実施する試験

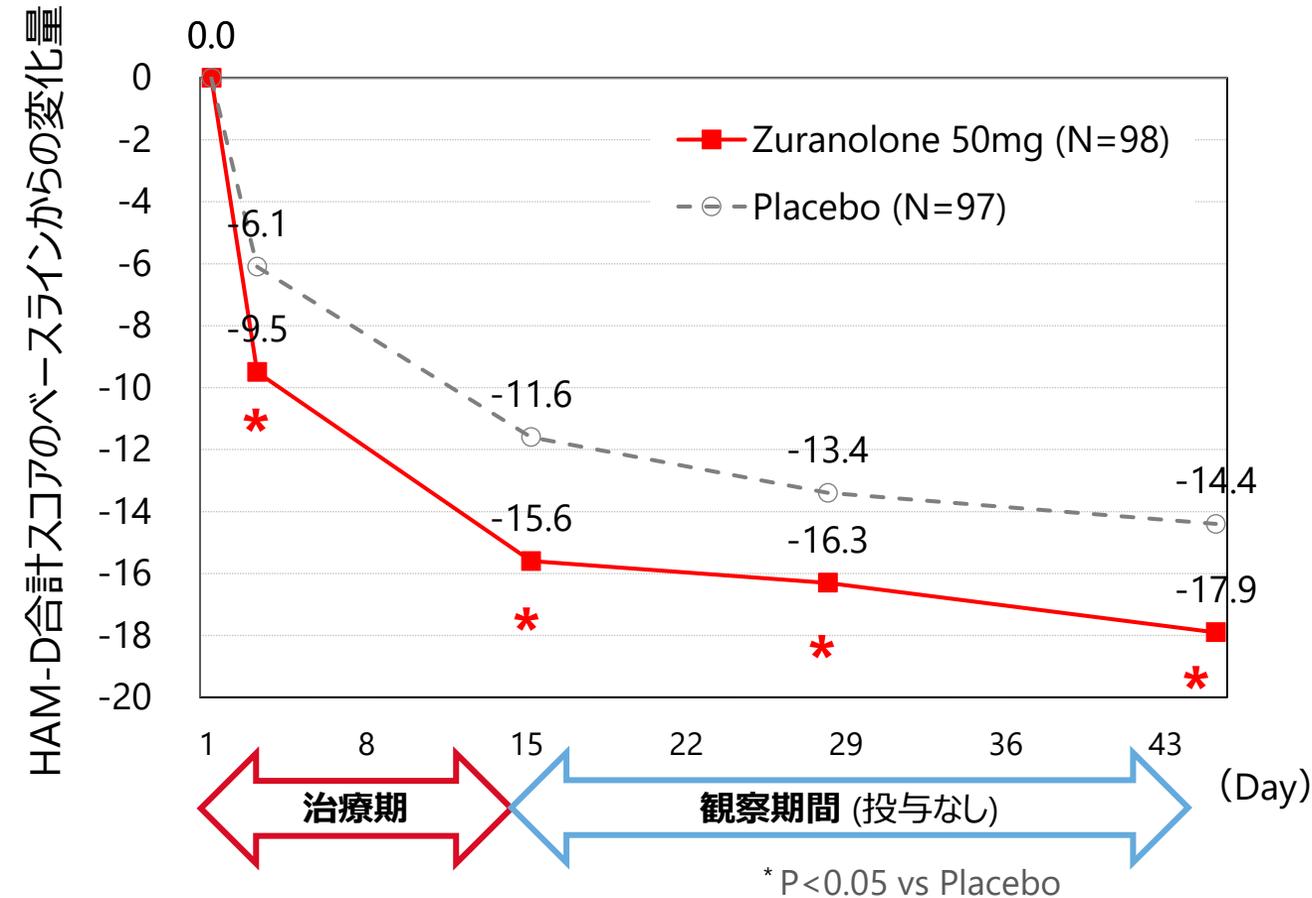


# Zuranolone : 国内 Phase 3試験 - 試験デザイン -

	Phase 3検証試験	Phase 3 Add-on試験
対象	中等症から重症の大うつ病性障害患者	他の抗うつ薬治療中の大うつ病性障害患者
目的	[Part A] zuranoloneのプラセボに対する優越性の検討 [Part B] 加療必要時再投与の安全性、忍容性の検討	他の抗うつ薬へのzuranolone上乗せ投与時の以下を検討 [Part A] プラセボに対する有効性 [Part B] 加療必要時再投与の安全性、忍容性
治験デザイン	[Part A] 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 [Part B] 多施設共同、オープンラベル	
投与群	zuranolone 30mg群、プラセボ群	
目標症例数	各群200例、合計400例	各群50例、合計100例
投与方法・投与期間	1日1回14日間 夕食後 経口投与	



# Zuranolone : 米国産後うつPhase 3試験 (SKYLARK、PPD-301) 速報



## 有効性

- **主要及び副次評価項目を達成**
  - HAM-D合計スコアのベースラインからの変化量において、Day 3 (初回観察) から Day 45 (投与終了4週後) までプラセボに対する有意な改善.
  - 主要評価項目 (Day 15) を達成
    - ✓ 「即効性」「治療効果の持続」を確認
- 臨床全般重症度 (CGI-S\*) は、Day 15 (投与終了時) においてプラセボに対する有意な改善

## 安全性

- **本剤の安全性を確認**
  - 50mg投与時の忍容性は良好であり、新たな懸念は見られず

# Zuranolone : 創出エビデンスと適応症

## エビデンス

- **大うつ病性障害**
  - 単剤治療、併用治療時のデータを幅広く取得
- **産後うつ**
  - 臨床試験ではクリアな有効性を確認（即効性、治療効果の持続）

## 適応症

- **米国（Sage社）** : 大うつ病性障害・産後うつ
  - Sage社は唯一産後うつの適応症を有するZULRESSO®（ブレキサロン\*注射剤）に続き、経口薬である本剤の産後うつの適応取得も目指す
- **日本（SHIONOGI）** : うつ病・うつ状態

## 国内開発スケジュール



試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

\* ブレキサロンは内因性アロプレグナロンと同一の化学構造式

# レダセムチド [S-005151] : 再生医療の課題と開発意義

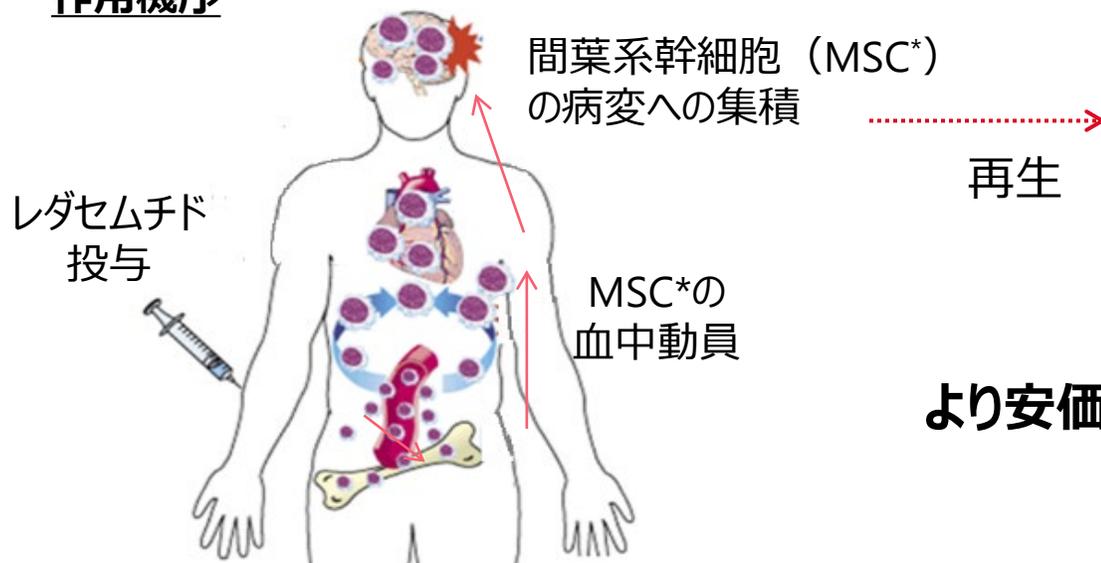
これまでの再生医療（移植、再生医療等製品）

コスト	高額
治療機会	限定的 <ul style="list-style-type: none"> <li>限定された医療機関、医師</li> <li>早期治療機会がない（移植）</li> </ul>
その他	細胞の品質管理が困難

再生誘導医薬（レダセムチド）

<b>低額</b>
<b>拡大</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>特種設備不要（医療機関）</li> </ul>
<b>化学合成品であり、品質管理が容易</b>

## 作用機序



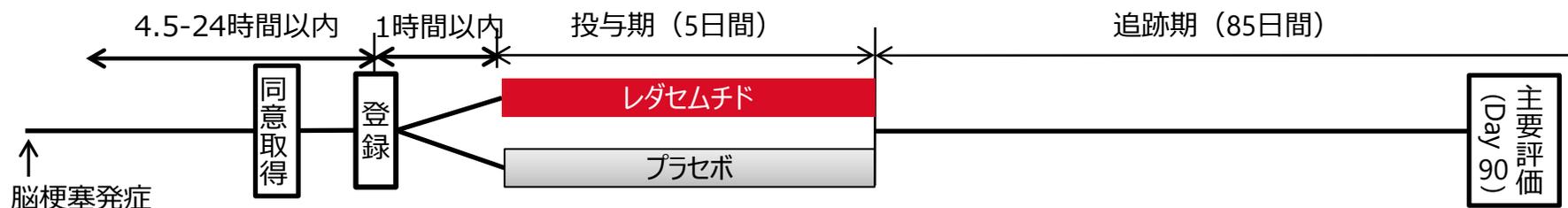
- 急性期脳梗塞
- 表皮水疱症
- 慢性肝疾患
- 変形性膝関節症
- 心筋症 etc.

開発中の疾患

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

# レダセムチド：急性期脳梗塞Phase 2試験概要

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
主要目的	急性期脳梗塞患者に対するレダセムチドの有効性・安全性の検討
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>60歳以上 85歳未満で、発症から4.5-25時間以内に投与可能</li> <li>発症前のmRSが0又は1（まったく症候がない、症候はあっても明らかな障害はない）</li> <li>血管内再開通療法（t-PA*治療、血管内治療）ができない</li> </ul>
投与群・症例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>レダセムチド（1.5 mg/kg）群 : 75例</li> <li>プラセボ群 : 75例</li> </ul> <p style="text-align: right;">合計150例</p>
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日後の概括予後評価尺度 modified Rankin Scale（mRS）
副次評価項目	有害事象の有無及び発現頻度、NIHSS**、Barthel Index（BI）***、退院までの日数、QOL評価
実施国	日本
期間	2019年4月～2021年12月



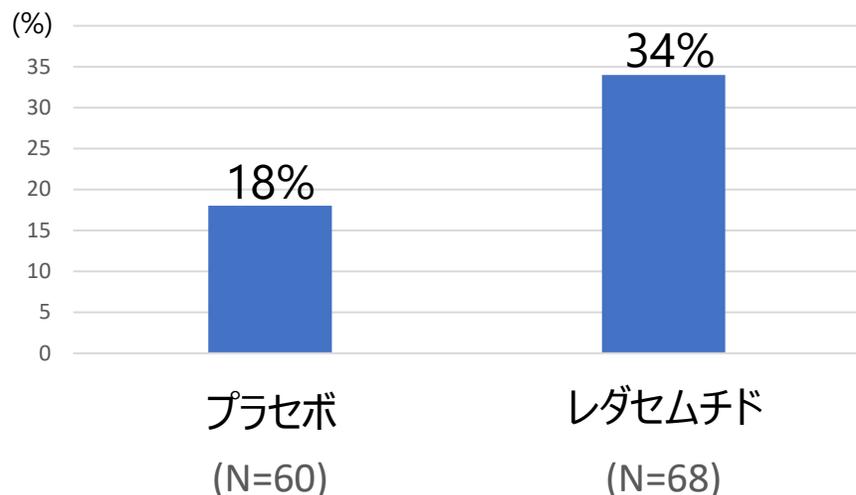
\* Tissue plasminogen activator: 血栓溶解薬として脳梗塞の治療に使われる

\*\* National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) : 脳卒中神経学的重症度の評価尺度（合計42点、点数が高いほど重症であることを表す）

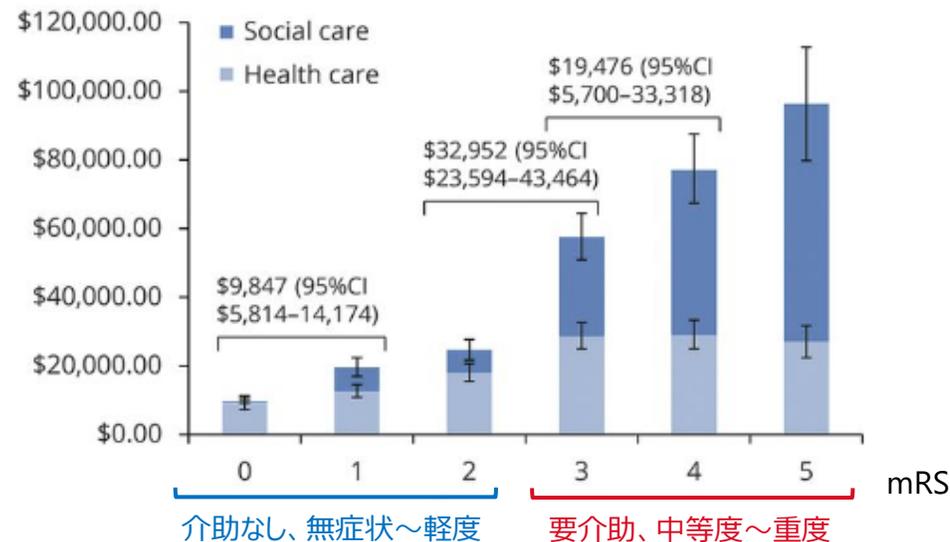
\*\*\* Barthel Index (BI) : 食事、入浴、トイレ等の日常生活動作の評価尺度（合計100点、点数が高いほど自立していることを表し完全自立の目安は95点）

# レダセムチド：急性期脳梗塞Phase 2試験結果

5日間投与完了の翌日に介助が必要な状態の患者が  
投与開始後90日に介助不要 (mRS\* ≤ 2) になった割合



脳梗塞の発症3カ月時mRSと5年間の社会・医療コスト（1人当たり）



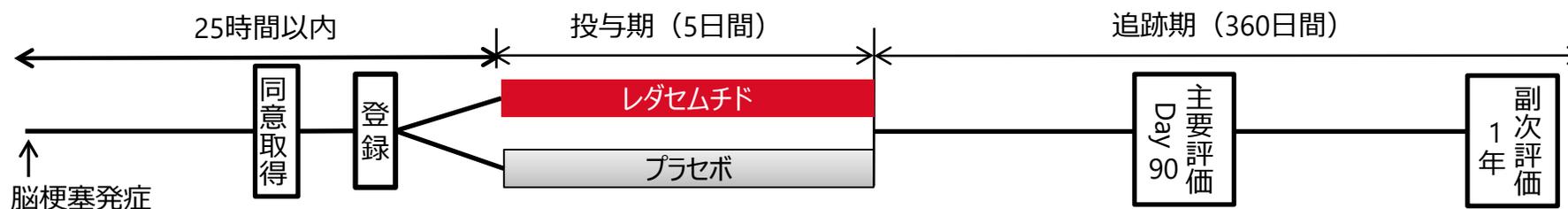
Neurology 2018; 91. (21)

- ※参考情報
- 有症者数：165万人（日米欧2021年度推計値）
  - 市場規模：735MM USD（日米欧2021年度推計値）

- 要介護の患者が、介助不要となる社会的自立可能なレベルまで改善する割合がプラセボ群と比べて増加
- 脳梗塞によるmRSの悪化が社会・医療コストの増加におよぼす影響は大きく、本剤によるmRSの改善は社会的にも意義は大きい

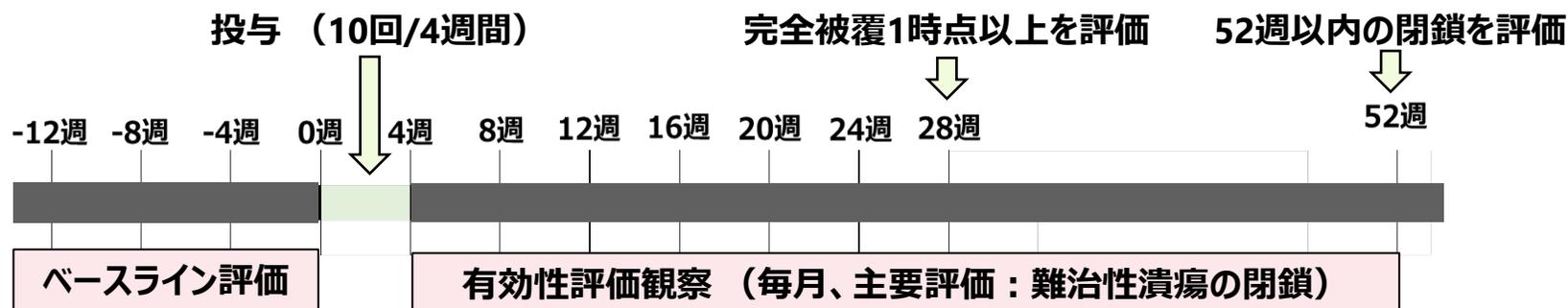
# レダセムチド：急性期脳梗塞グローバルPhase 3試験概要（案）

<b>治験デザイン</b>	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
<b>主要目的</b>	急性期脳梗塞患者に対するレダセムチドの有効性の検証
<b>対象患者</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上で発症から25時間以内に投与可能</li> <li>発症前のmRSが0又は1（まったく症候がない、症候はあっても明らかな障害はない）</li> <li>血管内再開通療法（t-PA治療、血管内治療）ができない</li> </ul>
<b>投与群・症例数</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>レダセムチド（1.5 mg/kg）群 : 678例</li> <li>プラセボ群 : 678例</li> </ul> <p style="text-align: right;">合計1,356例</p>
<b>投与方法・期間</b>	1日1回90分間静脈内投与、5日間
<b>主要評価項目</b>	投与90日後の概括予後評価尺度 <b>modified Rankin Scale (mRS)</b>
<b>副次評価項目</b>	NIHSS、Barthel Index（BI）、mRS（Day 365）、退院までの日数、QOL評価
<b>実施国</b>	日本、欧州、北米、中国 等



# レダセムチド：栄養障害型表皮水疱症 追加Phase 2試験（国内）開始

<b>試験デザイン</b>	多施設共同、非盲検、非対照
<b>主要目的</b>	難治性潰瘍を有する栄養障害型表皮水疱症患者に対するレダセムチドの有効性・安全性の評価
<b>投与群・症例数</b>	レダセムチド（1.0 mg/kg）群：3例以上
<b>投与方法・期間</b>	1日1回30分間静脈内投与、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）]
<b>主要評価項目</b>	難治性潰瘍の閉鎖*



\* 投与開始後28週以内に完全被覆する時点が1時点以上、かつ、投与開始後52週以内に閉鎖するか否か  
閉鎖の定義：表皮による潰瘍面の完全被覆が2週以上あけた2時点で継続していること

# レダセムチド：LCMビジョン

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、医師主導臨床試験を実施中

## 慢性肝疾患

- 医師主導Phase 2試験（2022年11月 最終観察）
- 慢性肝炎における肝臓線維化の抑制による肝機能改善
- 有効な治療法がない患者さんに新たな治療機会を提供

## 変形性膝関節症

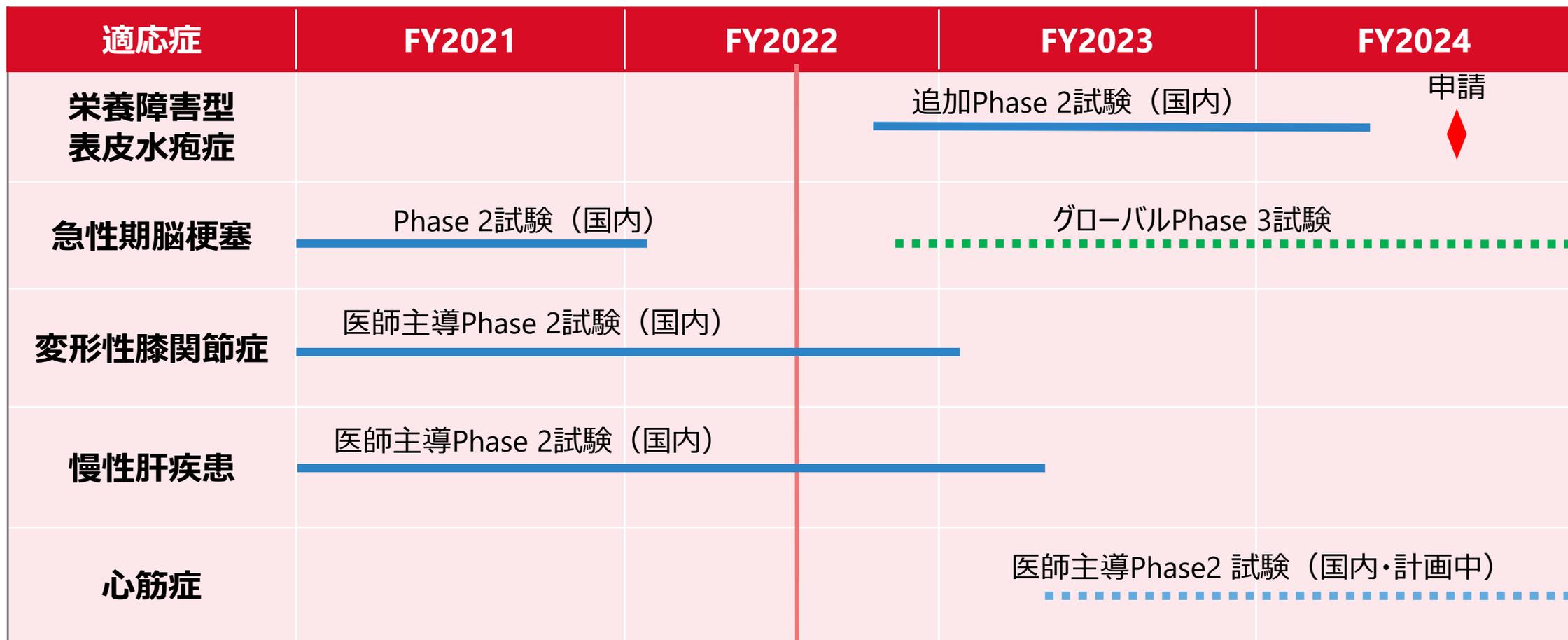
- 医師主導Phase 2試験（2022年12月 最終観察）
- 変形性膝関節症の形態学的/関節機能改善
- 高齢化社会のQOL改善に寄与できる新たな治療機会を提供

再生誘導医薬としての本剤の価値最大化に向けて、心筋症を対象にした医師主導臨床試験を計画中

## 心筋症

- 心臓線維化の抑制による心機能改善
- 心不全症状を伴う虚血性心筋症の患者さんを対象とすることを検討中

# レダセムチド：開発スケジュール



2022年10月12日時点

試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

# S-309309 : プロファイル

## 適応疾患

- 肥満症

## 製品特性

- 安全性懸念がなく、経口薬で最高クラスの薬効（10%/年以上の体重減少を期待）
- 高価格なGLP-1\*1注射製剤に比べ安価

## 市場

- 有症者数\*2 : 2.45億人（7MM\*3）、1.25億人（米国）
- 市場規模\*4 : 1,692 million USD（2021年時点、米国 93%）

## アンメットニーズ

- 安全性懸念がなく、長期間十分な減量効果を示し、かつ自己負担費用の少ない薬剤が求められている

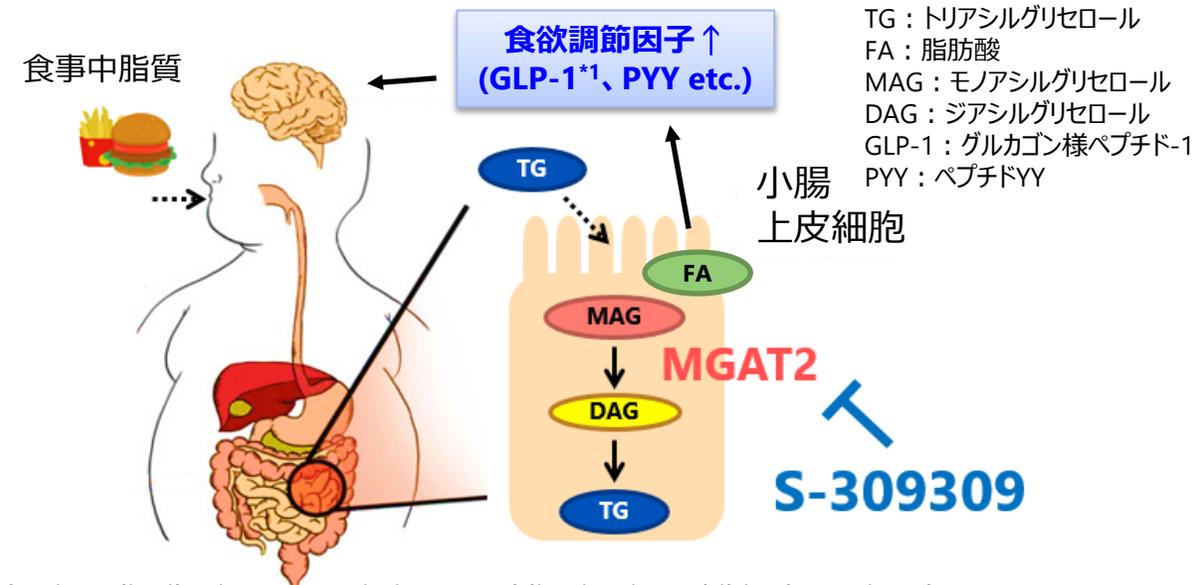
\*1 glucagon-like peptide-1 \*2 © 2021 DR/Decision Resources, LLC. All rights reserved. Reproduction, distribution, transmission or publication is prohibited. Reprinted with permission.

## 現況と今後の予定

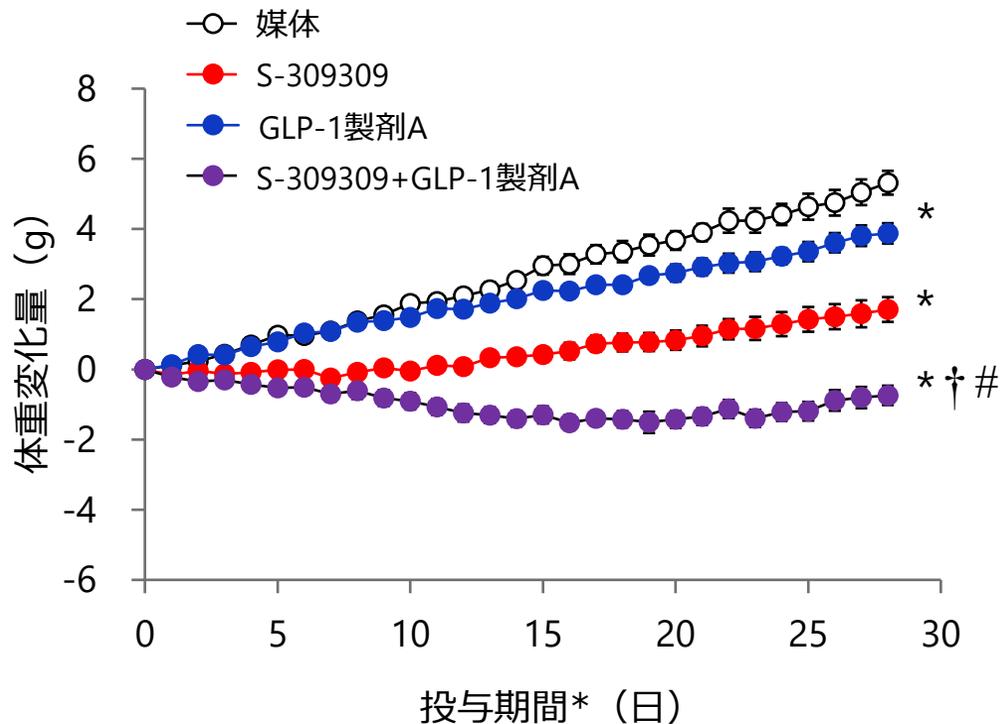
- Phase 1試験を米国で実施中
- Phase 2PoC試験を計画中

## 作用機序

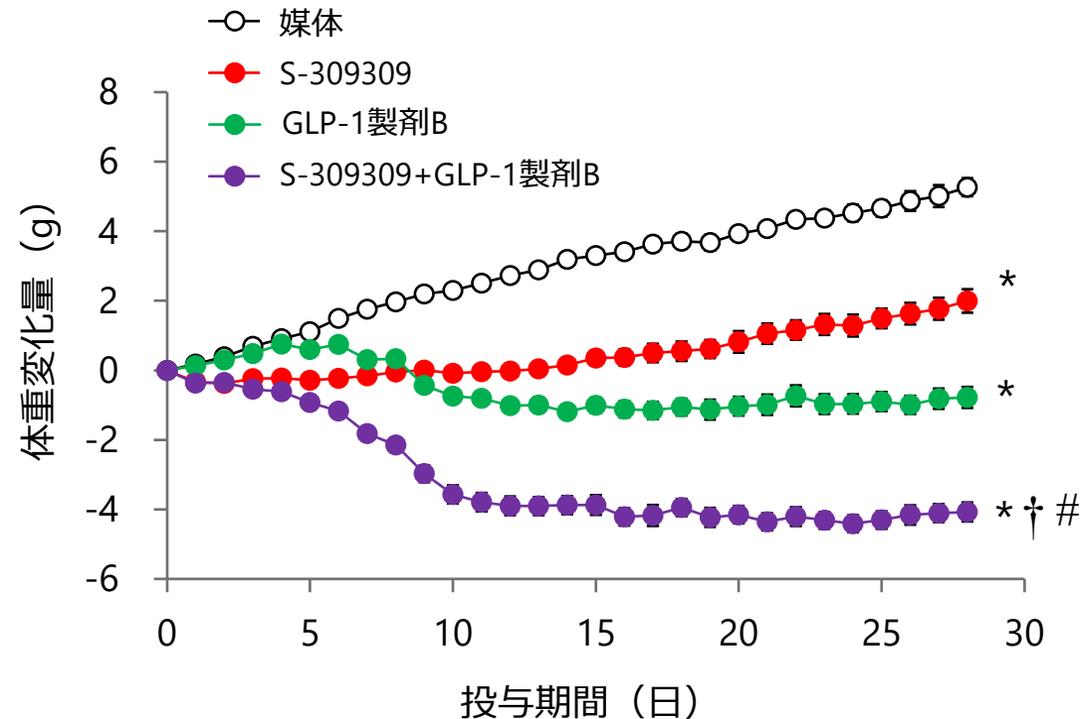
- モノアシルグリセロールトランスフェラーゼ2（MGAT2\*5）阻害剤



# S-309309 : GLP-1アナログとの併用効果



n=8-9, mean ± SE, \* $P < 0.05$  vs. Vehicle,  
 † $P < 0.05$  vs. S-309309, # $P < 0.05$  vs. GLP-1製剤A, Bonferroni



n=10, mean ± SE, \* $P < 0.05$  vs. Vehicle,  
 † $P < 0.05$  vs. S-309309, # $P < 0.05$  vs. GLP-1製剤B, Bonferroni

**S-309309はGLP-1アナログとの併用により、体重減少の上乗せ効果を示す**

# S-309309 : Phase 1 SAD/MAD試験 実施状況

## Part 1 単回投与試験

- 1-300mgの間で用量増加に伴いAUCは増大
- PKに食事の影響なし

## Part 2 反復投与試験

- 実施中

実施国	米国
試験デザイン	Phase 1（単回/反復）、単一施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 • Part 1：単回投与（1-300 mg/人）：健康成人 • Part 2：反復投与（50、100 mg/人、14日間）：健康成人および特に健康問題のない肥満成人
評価内容	• 単回及び反復投与による安全性と忍容性 • 単回及び反復投与後のPK • 食事の影響、QT評価、薬物相互作用（ミダゾラム）
試験期間	2022年1月（FPI）～2022年10月（LPO）



# S-531011 : プロファイル

## 適応疾患

- 固形がん

## 製品特性

- 抗CCR8\*ヒト化モノクローナル抗体
- 安全性に優れ、腫瘍免疫を賦活化することで強い薬効を期待
- 様々ながん種に対して適応となる可能性
  - ターゲットであるCCR8は、様々ながん種、ステージの腫瘍浸潤Tregに発現

## アンメットニーズ

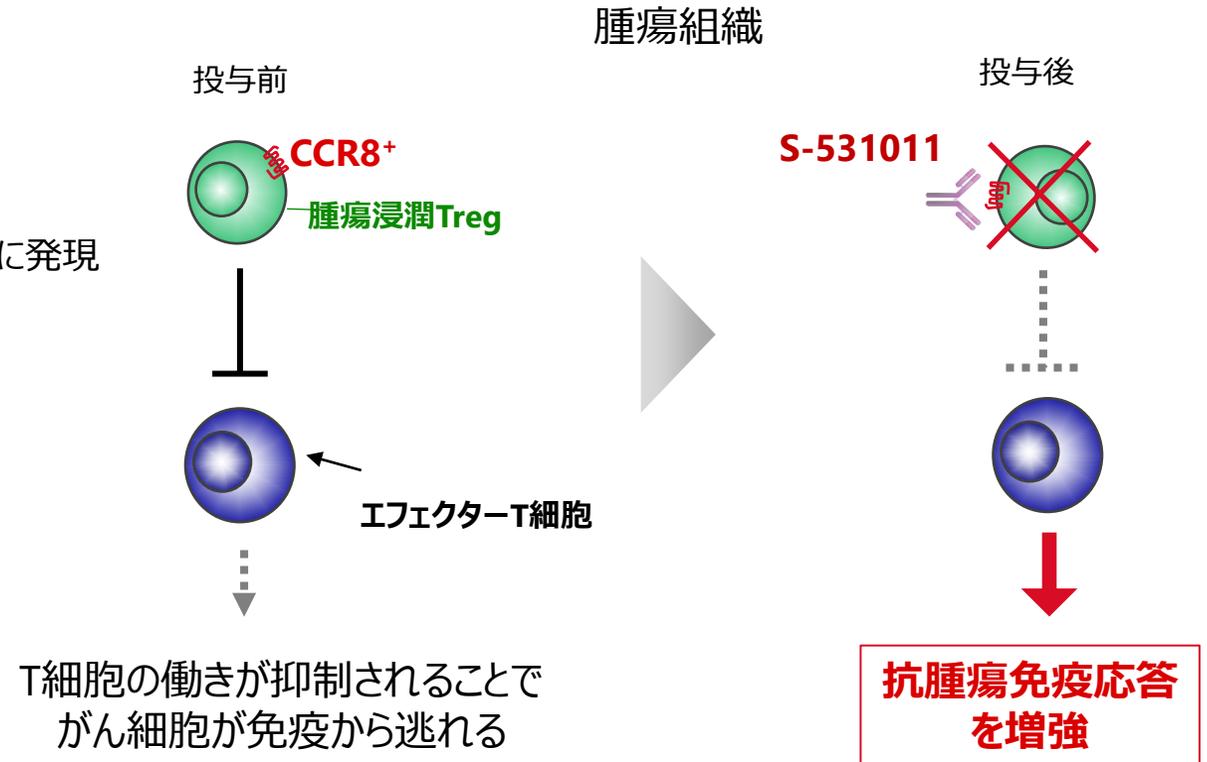
- 既存の免疫チェックポイント阻害薬が適応でない、または効果不十分ながん患者が多数いる

## 現況と今後の予定

- 12種の固形がんを対象としたPhase 1b/2試験実施中

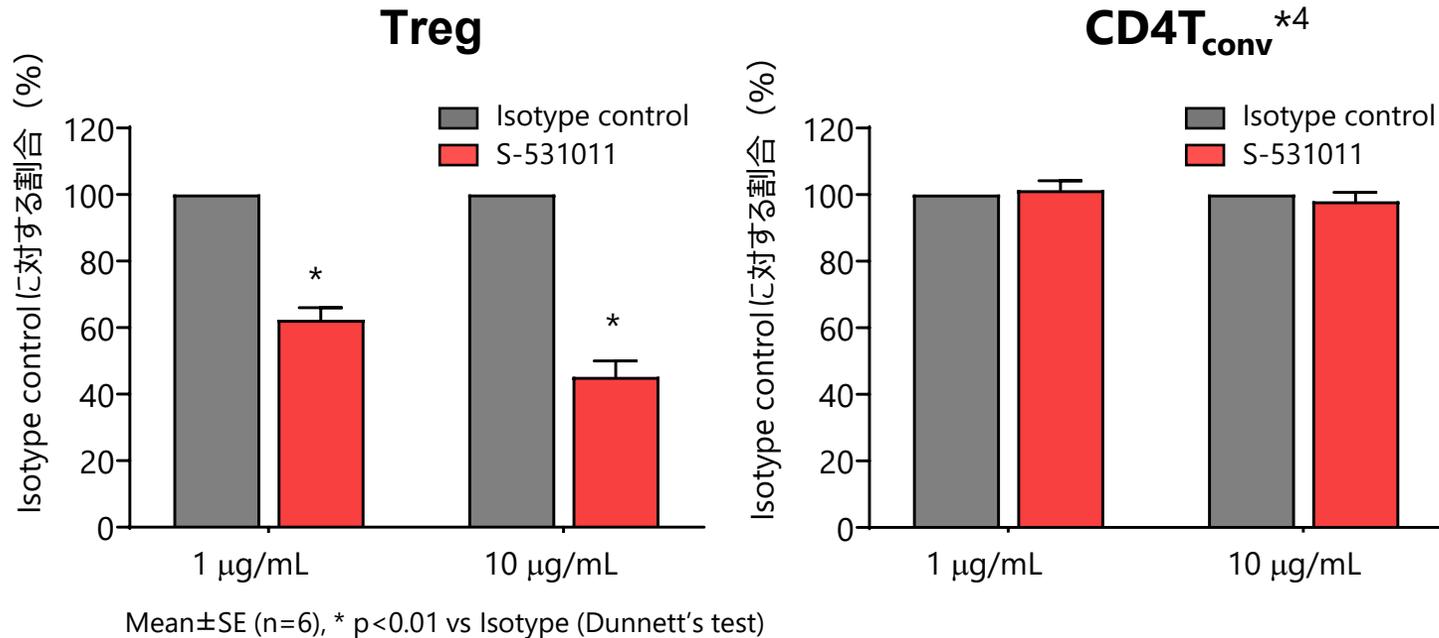
## 作用機序

- 腫瘍内の制御性T細胞（Treg）に選択的に高発現しているCCR8を標的とし、腫瘍内Tregを除去することで免疫抑制を解除、腫瘍免疫を賦活化し、抗腫瘍効果を発揮

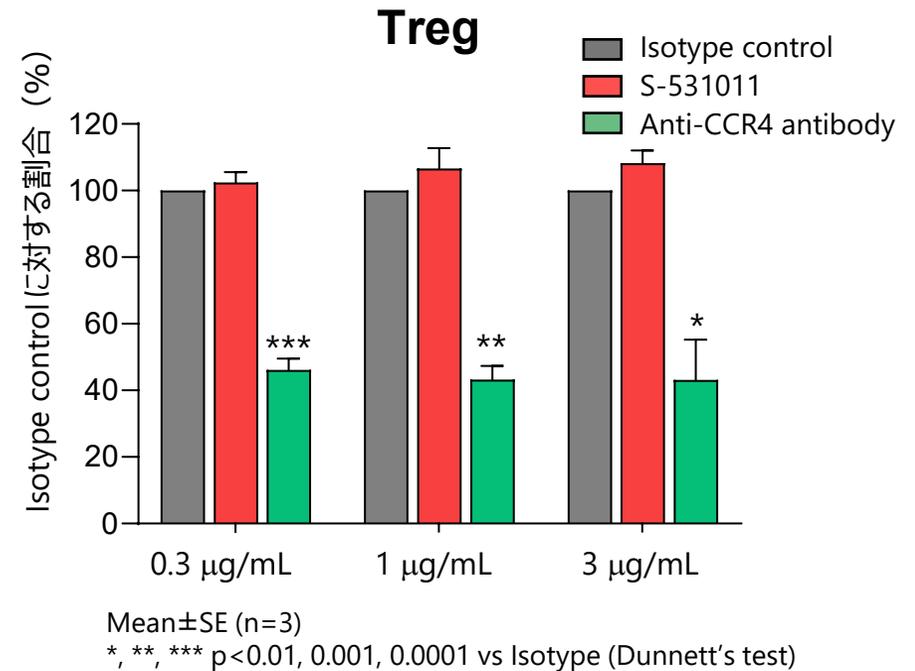


# S-531011 : ヒト検体に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC\*活性)

ヒト肺がん組織由来免疫細胞を用いた試験\*2



ヒト末梢血単核球を用いた試験\*3



**ヒト検体を用いた解析より、S-531011 は腫瘍のTregを選択的に除去し、他のCD4T細胞や末梢血中のTregを除去しないことを確認**

# S-531011 : 開発方針と治療上の位置づけ

Phase 1b/2試験において、単剤および抗PD-1抗体併用での安全性と有効性を確認する

**単剤**

治療オプションが限定されるがん種、対象集団において、単剤での有効性と安全性を確認する

**ICI併用**

既存標準療法との併用可能性を想定し、抗PD-1抗体との併用における有効性と安全性を確認する

**既存の免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の投与で不応、または効果不十分ながん患者に単剤あるいは併用で寛解あるいは長期生存の機会を提供**

# S-531011 : Phase 1b/2試験 進捗状況と今後の予定

## 安全性

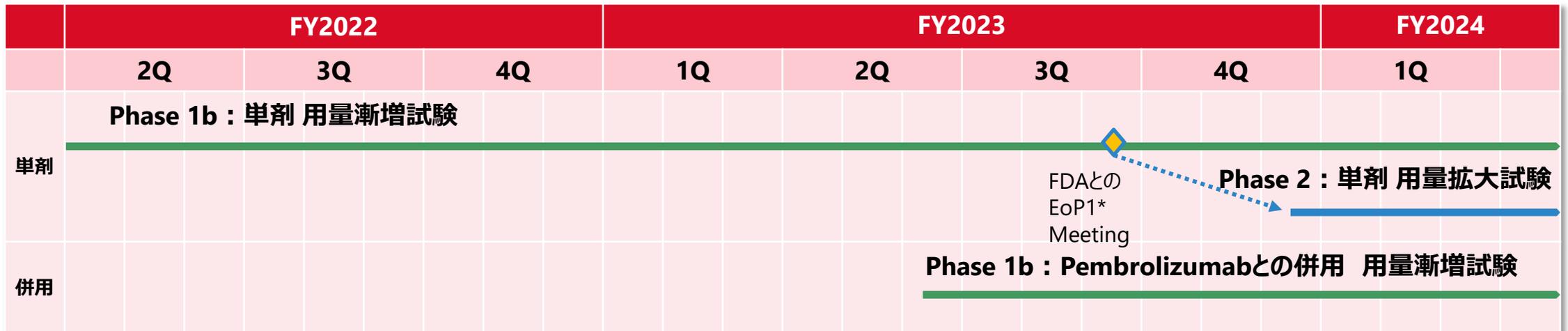
- これまでのコホートにおいて、用量制限毒性（DLT）や問題となる有害事象は認められていない

## 薬物動態

- 血中薬物濃度を測定し、想定血中濃度が得られていることを確認

## 薬力学的解析及びPoM（Proof of Mechanism）確認

- 投与前後での腫瘍サンプルを用いた解析（腫瘍内CCR8<sup>+</sup>Tregの変化）を実施中



試験期間：症例登録開始～総括報告書完成

# S-770108 : プロファイル

## 適応疾患

- 特発性肺線維症（IPF\*）、PF-ILD\*\*も考慮

## 製品特性

- ピルフェニドンのドライパウダー吸入剤
- 経口ピルフェニドンと比較し、投与量・曝露量を大幅に低減し、副作用（光線過敏症、消化器症状）を低減（離脱）する

## 市場

- 有症者数：89,000人（日米欧5での診断患者数）
- 市場規模：4.2B USD（日米欧5、2021）

## アンメットニーズ

- 既存治療は肺機能低下速度の部分的な抑制に留まる
- 今後、効果増強を目指し新薬を含めた併用療法に移行すると推定

## 現況と今後の予定

- Phase 1 肺沈着率試験 終了（英）
- Phase1b IPF患者対象試験 終了（日）
- Phase 2試験 準備中（グローバル）

## 作用機序

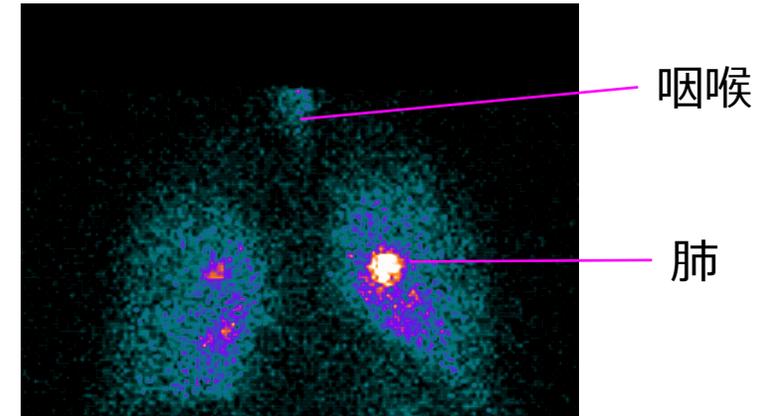
- 抗線維化作用

# S-770108 : 製剤・開発コンセプト

## 製剤

- カプセル充填型のドライパウダー製剤
- 高い利便性
- 肺末梢へ到達可能な粒子サイズ
- 肺沈着率試験で肺移行性を確認

## 肺移行性（肺沈着率試験）



- 肺に直接（吸入）投与することで、全身曝露量を大幅低下（経口時の1/100～1/50）
- 経口剤（光線過敏症、消化器症状）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
- 今後IPFの治療は単剤から併用療法に移行すると推定されるが、本剤は十分な効果と高い安全性を有し、単剤使用だけでなく、併用療法のベース薬として使えることを目指す

# S-770108 : IPF患者対象 国内Phase 1b試験結果

## 試験デザイン

IPF患者25例にS-770108を1日3回15日間反復投与 (2022年2月-6月)



## 試験結果

- 投与直後に咳嗽がみられたが、いずれも一過性で軽度
- 1例に有害事象による脱落がみられたが、併用薬が原因
- 全ての患者で目標吸気速度 (30 L/min\*) を達成

\* 肺沈着率試験と in vitro の検討結果から、30 L/min以上の吸気速度で効果が期待できる肺移行性が推定された

**IPF患者の全例で目標吸速度が達成され、また本剤の忍容性が確認されたため、  
現在Phase 2試験を準備中**

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

代表取締役会長兼社長CEO

John Keller  
手代木 功

# 研究領域の進捗



上席執行役員 研究本部長 井宗 康悦

# 研究パート

疾患領域	本日より紹介するプロジェクト	対象疾患	掲載ページ
感染症	COVID-19治療薬	COVID-19	P.84-88
	HIVフランチャイズ (S-365598)	HIV感染症	P.89
	S-337395	RSウイルス感染症	P.90-93
精神・神経・疼痛	疼痛治療薬 (S-151128)	慢性疼痛	P.94-96

# 感染症領域の取り組み

研究領域	研究方針	対象疾患等	
<p>1. 急性感染症</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>感染症薬創製のノウハウを活かし、呼吸器ウイルス感染症のパイプラインを継続して構築することで、次期パンデミック対応を実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>COVID-19治療薬</b></li> <li><b>RSウイルス感染症</b></li> <li>次期パンデミック対応</li> <li>重症化抑制</li> </ul>	<p>研究本部 P.84-93</p>
<p>2. 慢性感染症</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>感染症薬創製のノウハウを活かし、HIV治療薬の創薬、HIV根治研究の推進</li> <li>HIV以外の慢性感染症（非結核性抗酸菌（NTM）・マラリア）へのアプローチ加速</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HIV治療薬</b> (S-365598の併用候補薬)</li> <li><b>HIV根治</b> NTM症治療薬</li> <li>マラリア治療薬</li> </ul>	
<p>3. 感染症ワクチン</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>感染症研究・免疫研究の知見に加え、外部連携も活用し、ワクチン創薬を推進</li> <li>S-268019の研究開発の経験からワクチンプラットフォームの構築</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>COVID-19</b></li> <li>インフルエンザ</li> <li>肺炎球菌</li> <li>B型肝炎</li> </ul>	<p>バイオ医薬 研究本部 P.100-108</p>

# 感染症領域のパイプライン

研究

開発

エンシトレルビルバックアップ

**S-337395**  
RSウイルス治療薬

エンシトレルビル  
COVID-19治療薬

ゾフルーザ®  
インフルエンザ治療薬

呼吸器ウイルス感染症治療薬  
(次期パンデミック対応、重症化抑制)

**S-554110**  
NTM症治療薬

**S-268019**  
COVID-19予防ワクチン (筋注)

セフィデロコル  
重症感染症治療薬

HIV治療薬  
(根治・機能的根治)

**S-875670**  
COVID-19予防ワクチン (経鼻)

**S-555739[asapiprant]**  
COVID-19重症化抑制

カボテグラビル  
HIV治療・予防薬

マラリア治療薬

**S-872600**  
インフルエンザ予防ワクチン (経鼻)

**S-365598**  
HIV治療薬

COVID-19ワクチン  
(変異株・ユニバーサルワクチン)

**S-540956**  
核酸アジュバンド

**F901318**  
侵襲性アスペルギルス症治療薬

肺炎球菌ワクチン

B型肝炎ワクチン

: アウトライセンス

: インライセンス

## 1. 急性感染症

# COVID-19治療薬：取り組み概要

低分子	初期候補化合物	COVID-19の特効薬として最速の提供 ⇒開発中止
	エンシトレルビル	足元の感染拡大防止に不可欠である幅広い患者層へ使用可能な薬剤
	エンシトレルビルバックアップ <sup>o</sup>	将来のニーズに応える経口治療薬の創出
ペプチド	S-880008	吸入製剤を用いることで、より強力な効果による1日完結・広域性を有する治療薬 ⇒開発中止

# 1. 急性感染症

## COVID-19治療薬：各開発化合物の創薬標的

**ウイルス侵入阻害剤**

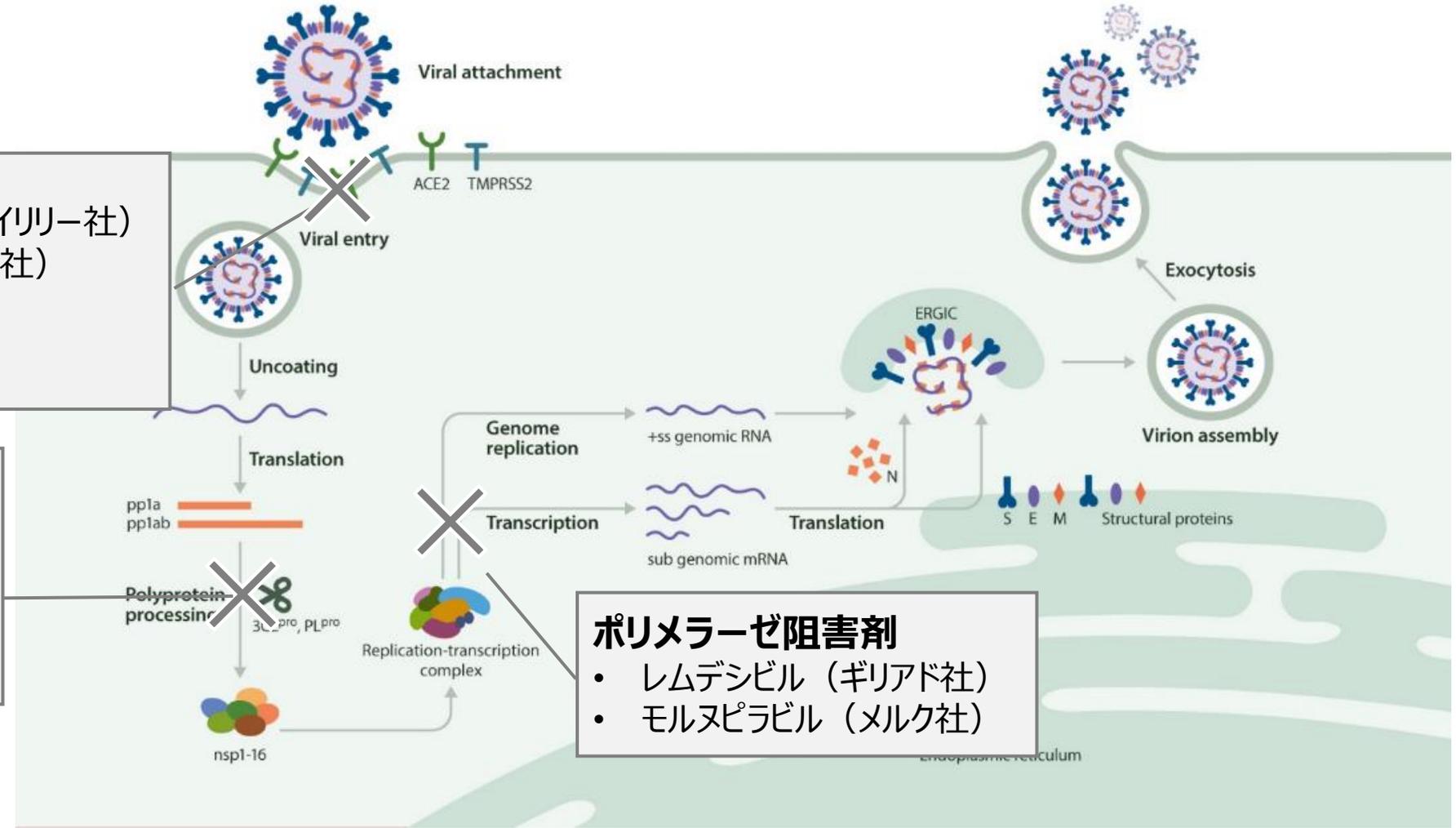
- バムラニビマブ/エテセビマブ (イーライリリー社)
- ソトロビマブ (グラクソ・スミスクライン社)
- チキサゲビマブ/シルガビマブ (アストラゼネカ社)
- S-880008**

**プロテアーゼ阻害剤**

- ニルマトレルビル (ファイザー社)
- エンシトレルビル**

**ポリメラーゼ阻害剤**

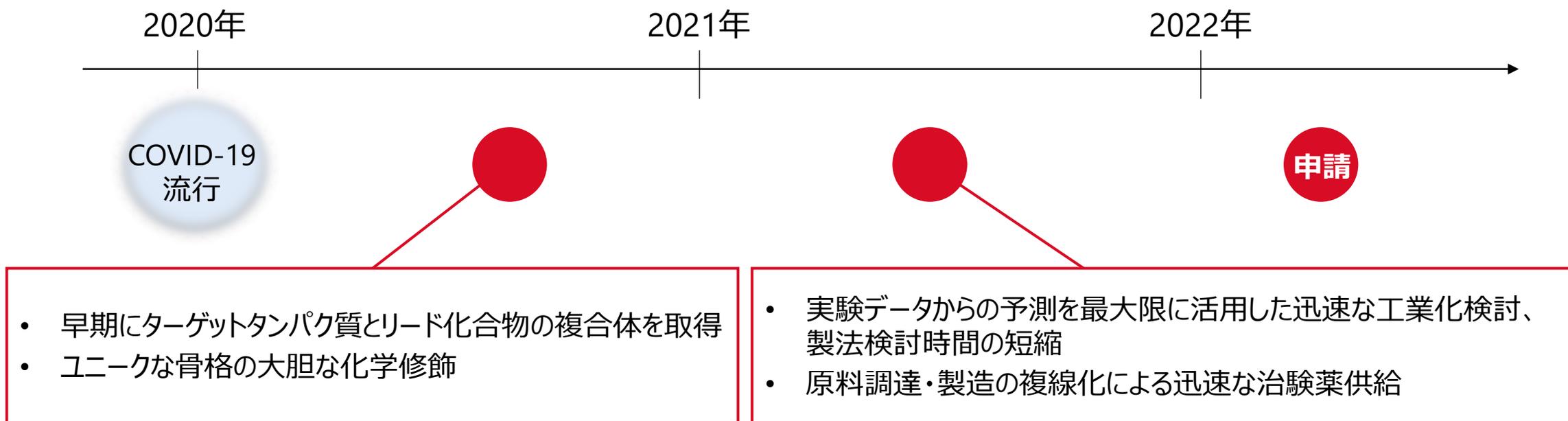
- レムデシビル (ギリアド社)
- モルヌピラビル (メルク社)



## 1. 急性感染症

# COVID-19治療薬：エンシトレルビル早期申請の要因

プロジェクトの立ち上げから約9ヶ月（SAR\* 検討開始から約4ヶ月）でエンシトレルビルを含む開発候補品を発見



**感染症創薬のノウハウ・ケイパビリティを最大限に活用し、  
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**

## 1. 急性感染症

# COVID-19治療薬：S-880008（ペプチド）

## コンセプト

標的臓器（上気道、下気道、肺）に直接アプローチする、より効果的な治療薬

**吸入製剤**



**強力な効果と広域性を狙った  
新規メカニズム**

これまで培ってきたペプチド創薬力のSARS-CoV-2侵入阻害剤への展開により、  
非RBD\* 結合性ペプチドS-880008を短期間で創製

# 1. 急性感染症

## S-880008 : 開発中止の要因

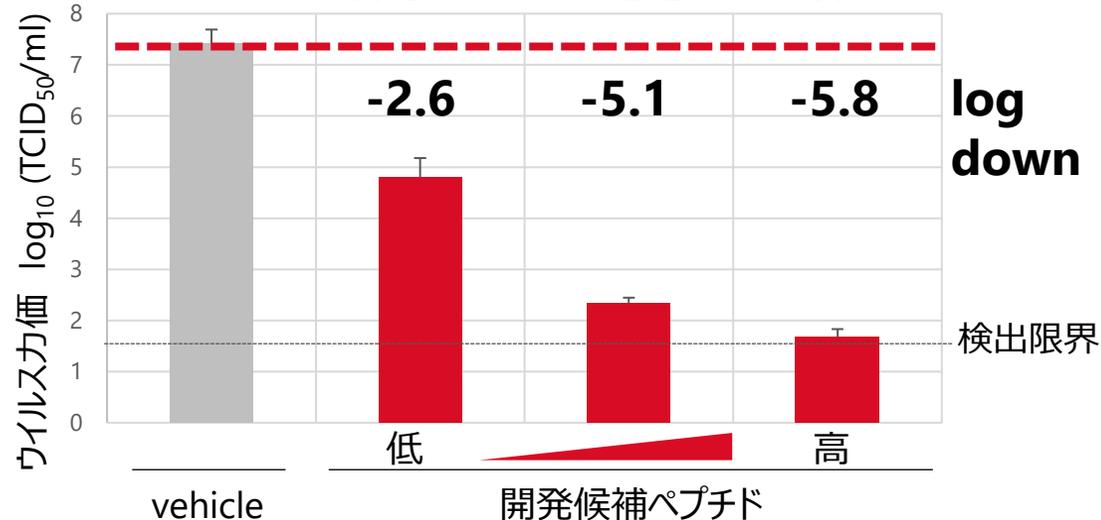
BA.1株までの広域な活性および強力なin vivo薬効を確認できたものの、アミノ酸が多数変異しているBA.2株に対する活性は低下

新たに出現する変異株に対して広域性の担保が保証できないため、前臨床開発を中止

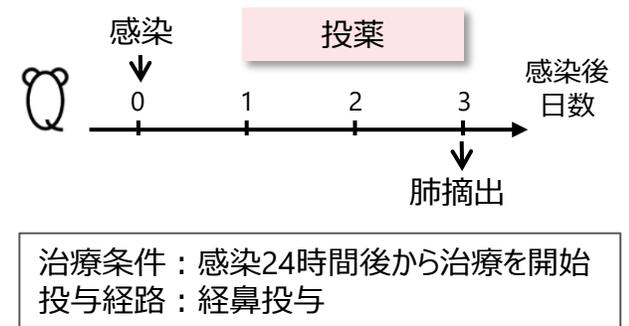
In vitro薬効

ウイルス株	EC <sub>50</sub> (nM)
従来株	4.2
アルファ株	8.5
ベータ株	2.2
ガンマ株	6.4
デルタ株	7.8
オミクロン BA.1株	6.4

In vivo薬効  
マウス肺感染モデル\* を用いた評価



試験デザイン



## 2. 慢性感染症

# 2030年以降に向けたHIV研究の取り組み

## VIIV社の中長期戦略とSHIONOGIの取り組み



～2024年

- 超長時間作用型製剤の併用薬選定

➤ 複数の新規作用機序を検討中

～2027年頃

- 超長時間作用型製剤の提供  
(3ヶ月以上に1回投与)
- 自己投与レジメンの提供

➤ カボテグラビル+新規作用機序の併用薬

2030年以降～

- 超長時間作用型製剤の提供  
(6ヶ月以上に1回投与)
- HIV根治治療の実現

➤ S-365598 + 新規作用機序の併用薬  
✓ 2022年：S-365598のヒト初回投与試験開始



超長時間作用型製剤の創製に向け、  
併用候補薬の研究に注力

S-365598



併用薬

より便利な治療法の創出や将来の「機能的根治」の  
実現に向け、複数のアプローチを検討中

## 1. 急性感染症

# S-337395 : RSウイルス感染症とは

### 疾患概要

- 呼吸器ウイルス感染症の1つであり、2歳までの感染率は100%\*
- RSウイルス感染症は特に生後数週間～数ヵ月間の時期においては、下気道の炎症を中心とした重篤な症状を引き起こす恐れがある\*
- 風邪様の上気道炎を誘発し、下気道炎に至ると重篤な細気管支炎や肺炎、反復性喘鳴などを引き起こす



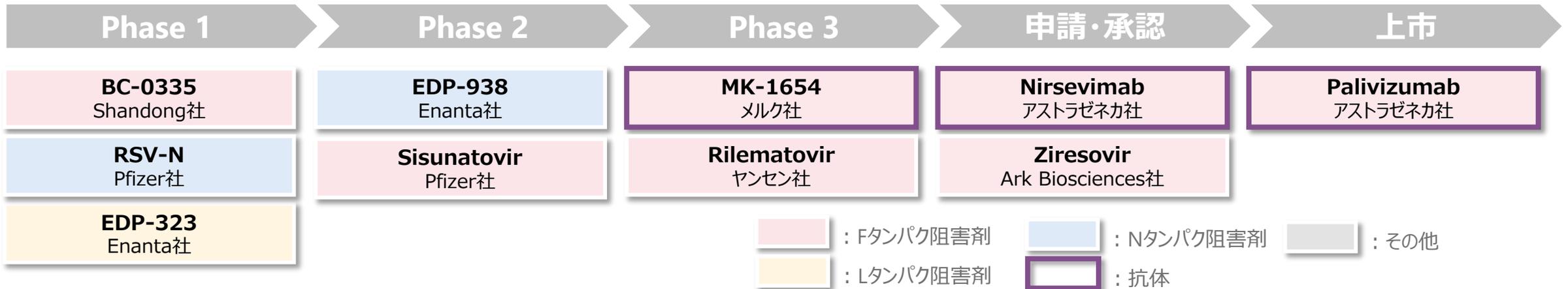
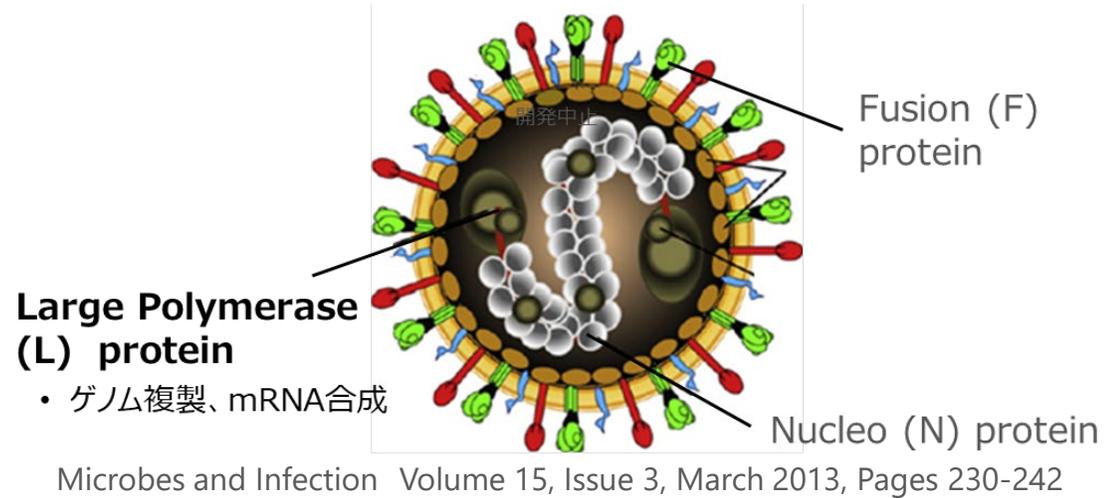
RSウイルスに対する有効な抗ウイルス薬は存在せず、アンメット・メディカルニーズが非常に高い疾患の1つ

# 1. 急性感染症

## S-337395 : 競合品の開発状況とコンセプト

### ■ 主な開発競合品\* とコンセプト

- 上市品はウイルス表面のFタンパク質を阻害する抗体のみ
- Fタンパク質を標的とした複数の開発品が存在する
- ウイルス増殖に必須のLタンパク質の阻害を標的とし、A型およびB型への広域かつ強力な抗ウイルス効果を期待

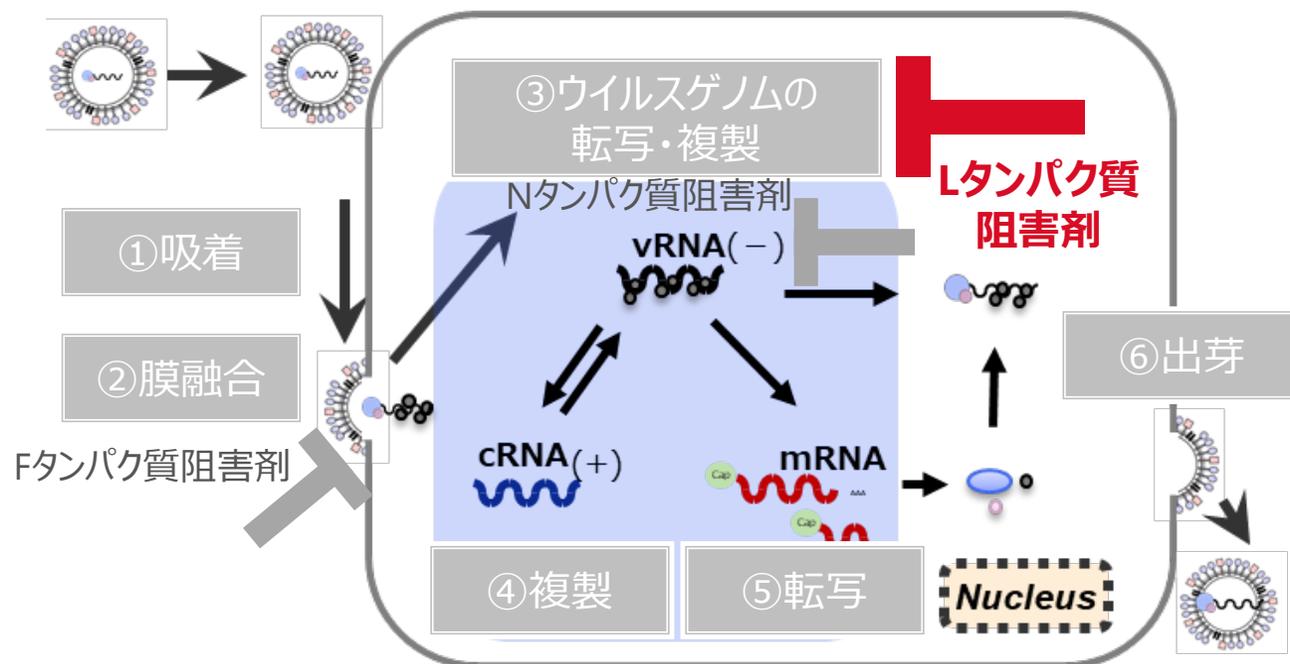


# 1. 急性感染症

## S-337395 : 化合物の概要

### RSウイルスの複製プロセスと作用機序

RSウイルス複製に必須の1st stepであるLタンパク質のRdRp\* 活性によるmRNAの合成を、Lタンパク質の機能を阻害することで抑制



# 1. 急性感染症

## S-337395 : 非臨床データ

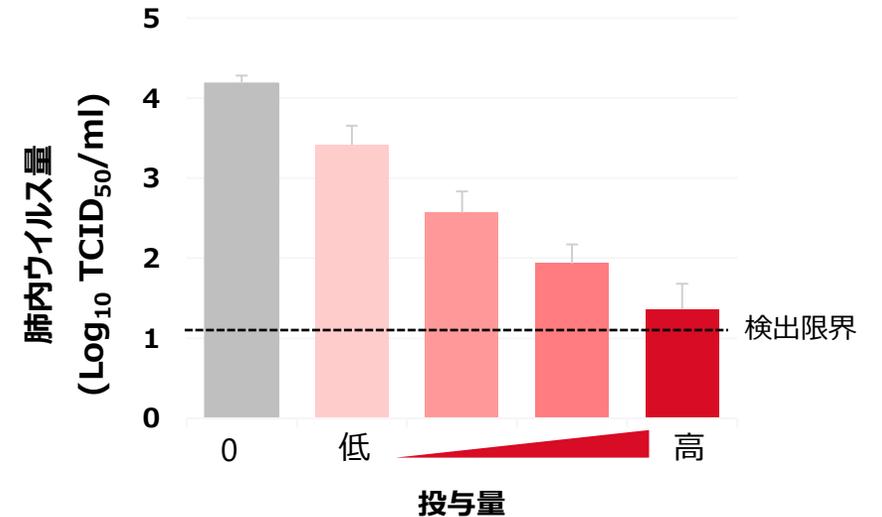
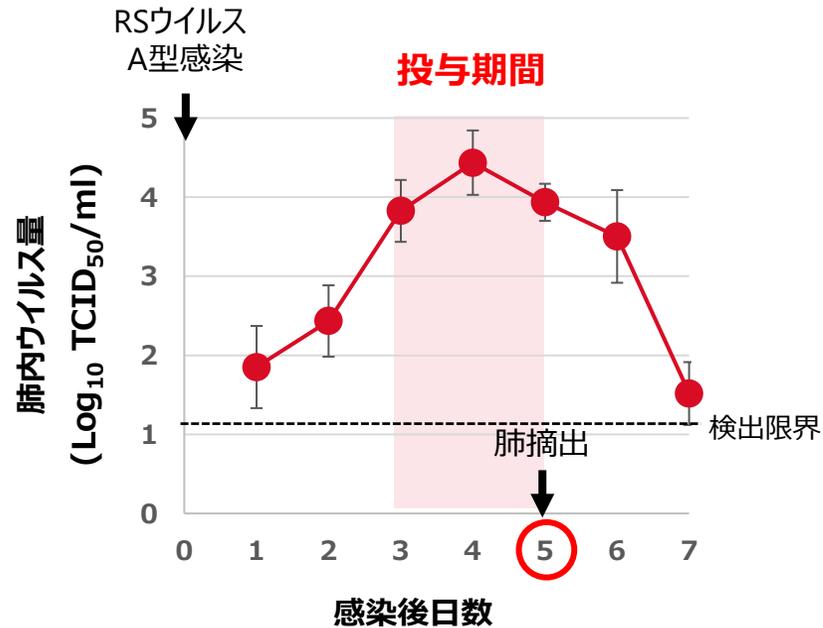
### In vitro 活性\*

- A型およびB型に対し、強力な抗ウイルス活性を確認

抗ウイルス活性 (EC <sub>50</sub> ; nM)	
A型	B型
0.35	0.76

### In vivo 薬効\* (マウス)

- ウイルス増殖ピーク付近の治療タイミングで投与してもウイルス増殖を抑制  
⇒ 実臨床に近い条件下で、投与量に応じた強い薬効を確認



\* QA未実施の探索試験 (QC実施済み)

QA: 信頼性保証部門による信頼性基準下での監査

QC: 研究本部内での探索試験のデータの内容を保証する数値のダブルチェック

# S-151128：疼痛治療のアンメットニーズと現状

## 疼痛治療薬に求められるアンメットニーズ

- 副作用や耐性発現のない、どのような痛みにおいても切れ味が鋭い鎮痛効果

## 疼痛治療の現状

- 鎮痛効果の面ではオピオイド治療薬が最も強力とされるが、米国において不適切な使用による乱用・依存問題が顕在化\*
- オピオイド治療薬の処方量は大幅に低下するも、過度な処方制限/減量による不必要な苦しみ（疼痛コントロール不良\*<sup>2</sup>、自殺や違法薬物の使用の増加\*<sup>3</sup>）が課題
- 非オピオイド系既存薬の治療満足度は低い

中度～重度の疼痛ケアと精神依存作用（≡乱用リスク）に対する不安が軽減された  
新規鎮痛薬が求められている

\* Centers for Disease Control and Preventio \*<sup>2</sup> Pain Med (2019) 1;20(4):724-735

\*<sup>3</sup> Health Professionals Call on the CDC to Address Misapplication of its Guideline on Opioids for Chronic Pain through Public Clarification and Impact Evaluation, <http://healthprofessionalsforpatientsinpain.org/the-letter-1>

# S-151128 : 疼痛領域の取り組み

## SHIONOGIの目指す疼痛治療

多様なメカニズムのパイプラインで治療オプションを提供し、痛みにもつわる様々な煩わしさから患者様を解放する

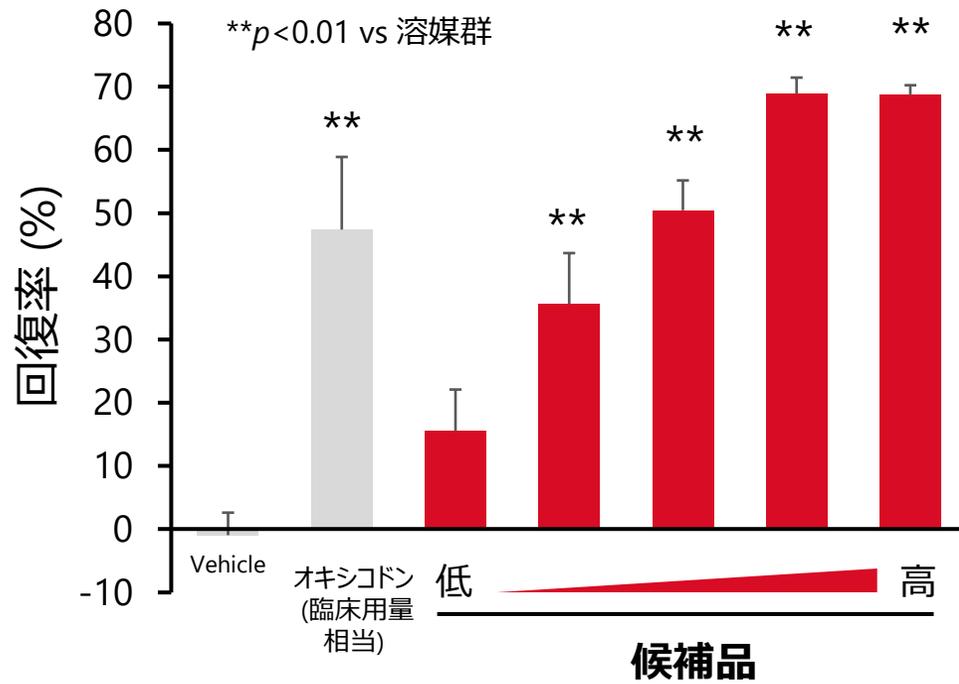


RTX: Resiniferatoxin

# S-151128 : 新規メカニズム鎮痛薬の創製

## In vivo薬効 (ラット)

### 慢性疼痛モデルにおける鎮痛効果 \*



## S-151128の特徴

- イオンチャネル、GPCR\*<sup>2</sup>、PPI\*<sup>3</sup>のように創薬難易度の高い、いまだ上市品の無い作用機序
- 他のサブタイプへの選択性は1,000倍以上
- 複数の疼痛モデルで高い鎮痛効果

既存薬等で認められる副作用がなく、  
オピオイドと同等以上の鎮痛効果を期待

# Phase 1試験開始までのタイムライン

プロジェクト	対象疾患	FY2022	FY2023	FY2024	FY2025	FY2026
S-337395	RSウイルス感染症		★ (1Q)			
HIV根治	HIV感染症				★ (4Q)	
HIV治療薬 (S-365598の併用候補薬)	HIV感染症					★ (4Q)
S-151128	疼痛		★ (1Q)			

★Phase 1試験開始予定時期

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# ワクチン事業の進捗



執行役員 バイオ医薬研究本部長 青山 恭規

# ワクチンとは

あらかじめ接種することで免疫応答を惹起し、感染症の発症や重症化を予防する製剤

## 組み換えタンパクワクチン

S-268019

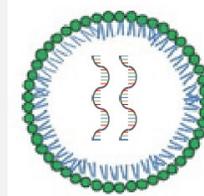


抗原タンパク質 + アジュバント\* で構成

既に実用化された技術

- 病原体ウイルスは不使用
- 目的タンパク質のみをワクチンの抗原として製造し、ヒトに投与

## mRNAワクチン



mRNA + 脂質分子で構成

COVID-19で初めて実用化された技術

- タンパク質の設計図であるmRNAを細胞に送達
- ワクチン投与後に、ヒトの体内で抗原となるタンパク質が作成される

# SHIONOGIのこれまでのワクチンへの取り組みについて

STEP 1 : ワクチンビジネスへの参入  
(2017年～2020年)

STEP 2 : S-268019の研究開発を促進  
(2020年～2022年)

## ワクチン研究基盤の構築

研  
究

- インフルエンザ治療薬創製の経験を踏まえ、インフルエンザワクチンの創製に着手

- 感染症、免疫領域の創薬研究力を応用し、S-268019を創製
- 自社基盤技術+外部連携の融合により各種変異株評価に対応

## UMNファーマと資本業務提携

製  
造

- 「ラブドウイルスフリー」の昆虫細胞培養技術を獲得
- 原薬製造・研究拠点を取得

## ワクチン製造のノウハウを獲得

- 抗原探索からGMP治験原薬製造（UMN秋田工場）までを一気通貫で実施
- バイオ医薬品の製造経験と知識を獲得

# S-268019創製を通じて、新たに獲得した研究力

S-268019 プロファイル	
抗原	UMNファーマが持つ「ラドウイルスフリー」の昆虫細胞培養にて調製した全長スパイクタンパク質の組み換え抗原S-910823
アジュバント	スパイクタンパク質に対する抗体価上昇のために最適なA-910823

有効性と安全性に優れた国産ワクチンの創製を通じて、新たな強み・技術を獲得

## アジュバント選抜

- アジュバントを最速で選抜
- 柔軟にアジュバントを変更できる能力

## 中和抗体価評価

- 変異ウイルス出現への速やかな対応

## 抗原製造

- 安定的な治験薬製造・供給

# S-268019創製に不可欠なアジュバント研究

これまでのアジュバント研究

S-540956創製による  
アジュバント研究の知見を蓄積

S-268019での1stアジュバント選抜

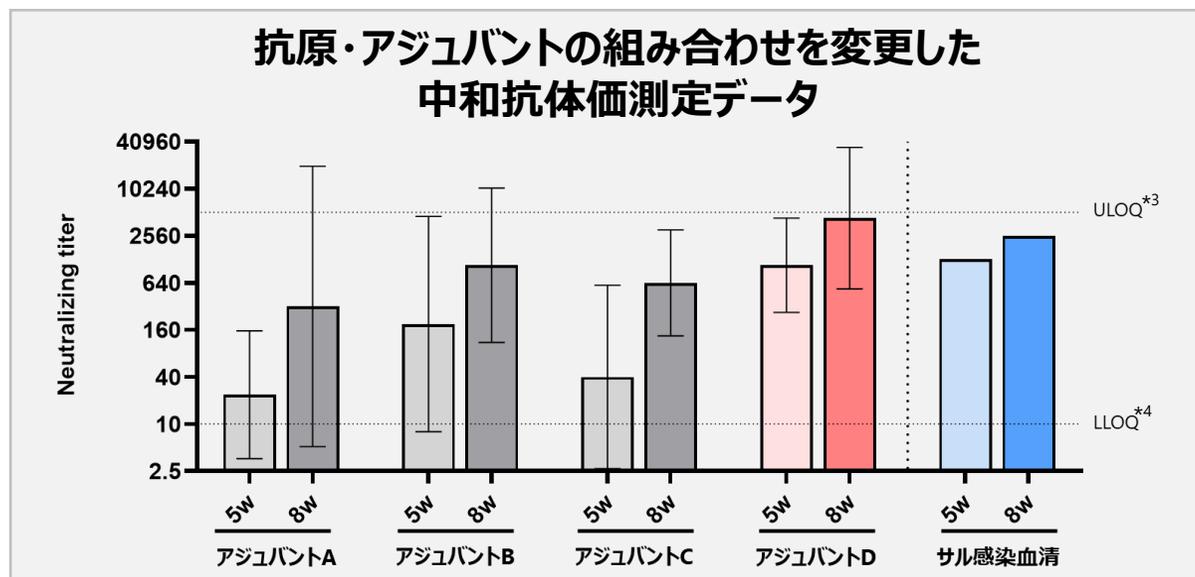
VDE\*1 リスク、Th1\*2 選択性を  
考慮し、アジュバントを選抜

1st アジュバントでの臨床試験  
2ndアジュバント選抜

Phase 1試験と並行し、抗原と複数  
のアジュバントの組み合わせを探索

アジュバント変更  
を決断

より高い中和抗体価  
誘導を実現



アジュバントの変更決断から2度目のPhase 1試験  
開始まで**約4ヶ月**というスピードで達成

**抗原に対する適切なアジュバント選抜と柔軟な変更が可能となった**

# 変異ウイルス出現に対する評価体制の構築

## ウイルスの早期検出

- グローバルにおいて変異ウイルスの出現を常時モニタリング

従来株



デルタ株



オミクロン株  
BA.1



BA.2.12.1,  
BA.5,  
BA.2.75,  
BA.4.6...



## 新規の評価系を構築

- SHIONOGI社内でシュードウイルス\*の作製
- 国立感染症研究所から生ウイルスを供与
- 新たな変異ウイルスに対する中和抗体価評価体制の構築

## 実際の検体を評価

- S-268019投与後血清中の変異ウイルスに対する中和抗体価測定

**変異ウイルスに対して、シームレスかつスピーディーに評価可能な体制を構築**

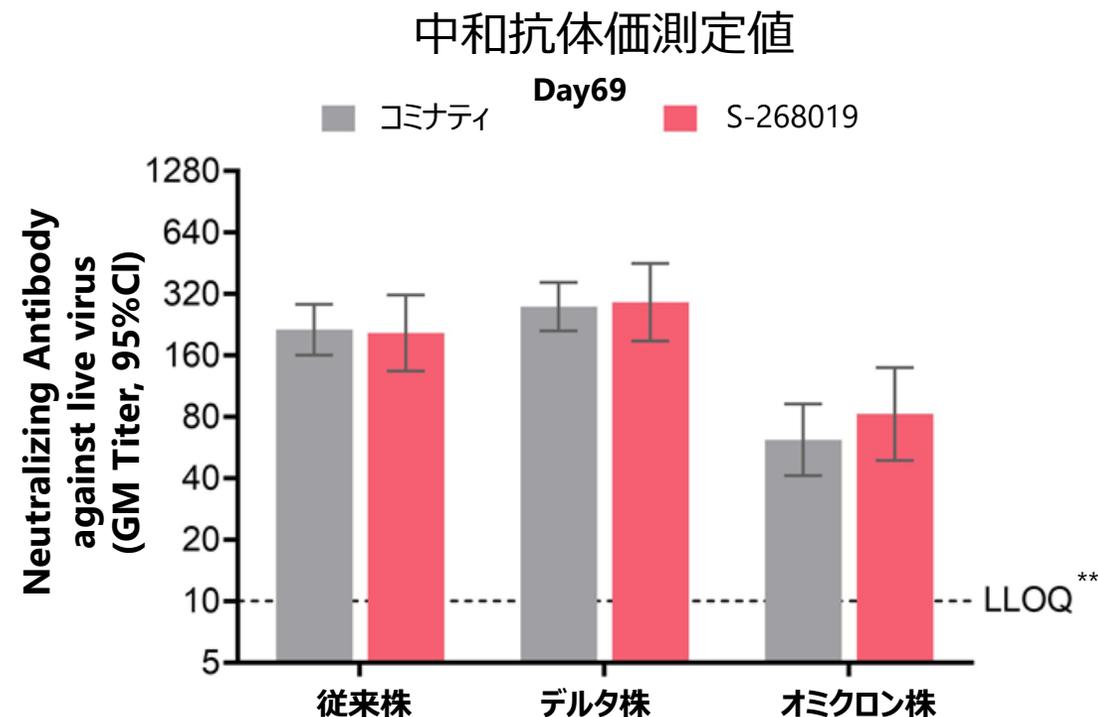
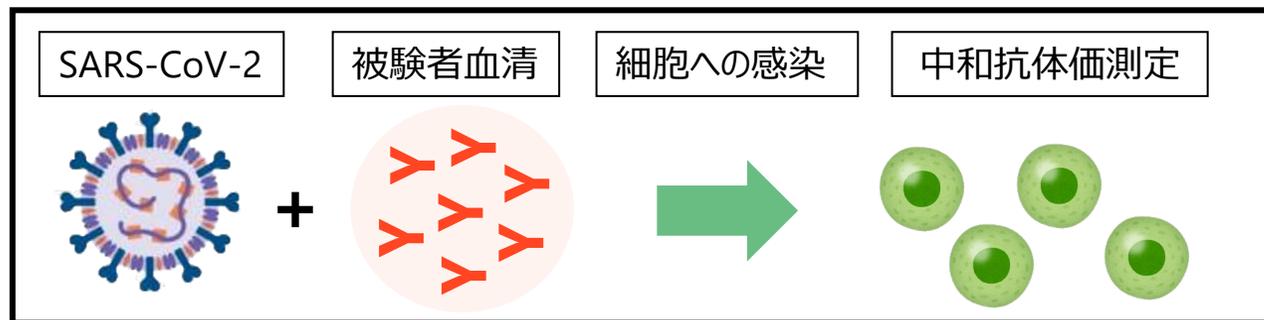
# S-268019の変異ウイルスに対する中和抗体価

Phase 2/3追加免疫比較試験\*の被検者血清を用いて、変異ウイルスに対する中和抗体価測定を実施

## - Phase 2/3追加免疫比較試験 -

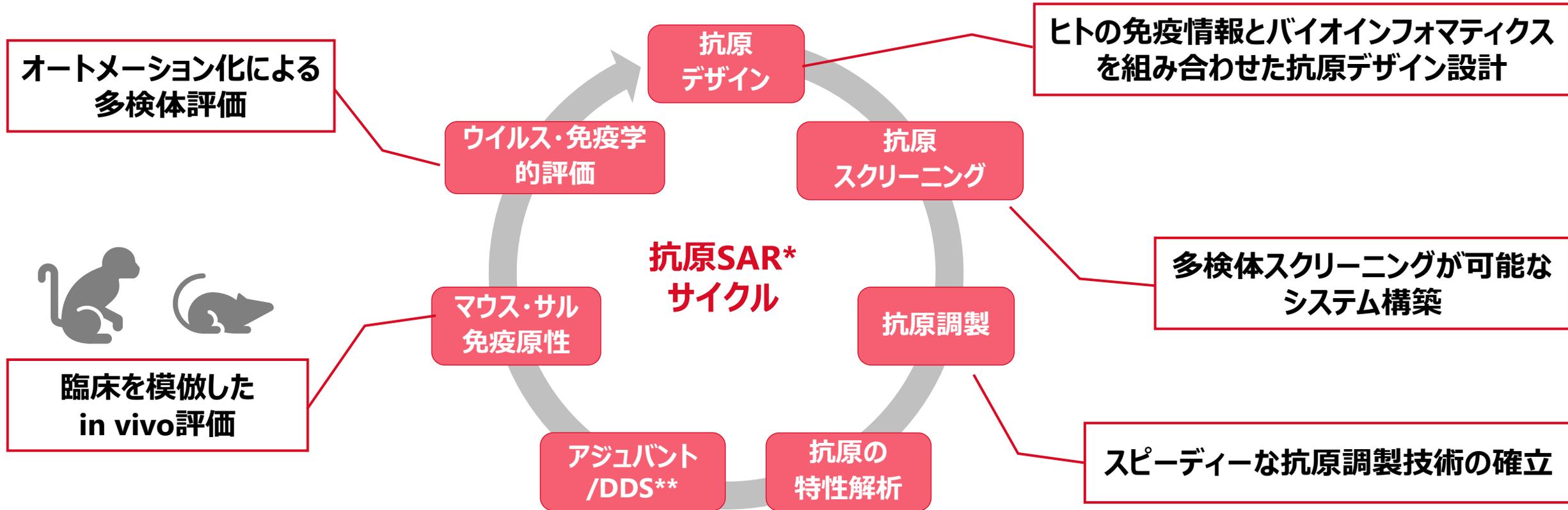


## - 血清を用いた中和抗体価測定試験 -



**S-268019のブースター投与により、  
変異ウイルスに対してもコミナティ投与時と同等の有効性を示唆**

# 新たな抗原創製基盤の構築



ワクチン抗原創製のためのSARサイクルを構築し、  
SHIONOGI独自の抗原探索プラットフォーム確立を目指す

# 社外との連携

世界トップレベルの研究機関・企業と連携し、技術基盤構築や新たなワクチン創製を進行中



## ヒト免疫機構の解明

免疫プロファイリングによるワクチン作用機序の解析



## 粘膜免疫プラットフォームの構築

ヒトでの粘膜免疫誘導ワクチンの実用化

cCHP<sup>\*1</sup>を利用したCOVID-19<sup>\*2</sup>および肺炎球菌ワクチン<sup>\*3</sup>抗原の作成



## ユニバーサル抗原デザイン<sup>\*4</sup>

ヒトで誘導される有効な免疫因子から逆算し、抗原を設計



## アジュバント研究

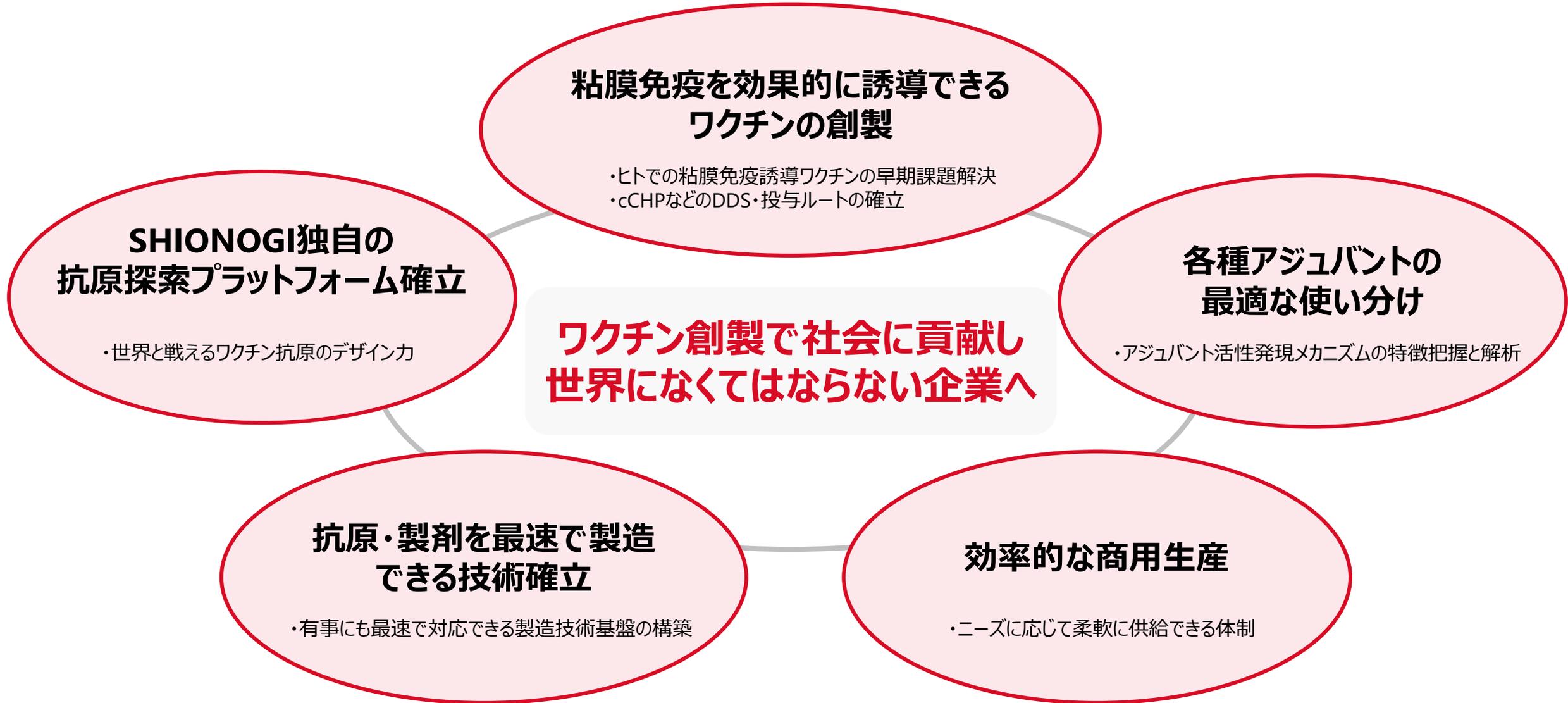
抗原に対する最適なアジュバントが  
選択可能なプラットフォームを構築



\*1 Cationic Cholesteryl Pullulan \*2 BEVSで作成する遺伝子組み換えタンパクワクチン \*3 肺炎球菌膜表面タンパク質A

\*4 ユニバーサル抗原：サルベコウイルス全般に交叉する広域性を有する抗原 サルベコウイルス：SARSコロナウイルス周辺の亜集団

# ワクチン研究で目指す姿



# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# R&Dのまとめ



上席執行役員 R&D管掌 John Keller

# SHIONOGI Group Visionの実現と持続的な成長に向けて

R&D  
Vision

既成概念に捉われず、社会における重要なヘルスケアニーズに応え、  
医療用医薬品にとどまらないイノベーションを創出する

R&D  
戦略

重要なアンメットニーズを特定し、全社のケイパビリティを活用して対処する

## ■ STS Phase 1（FY2020-FY2022Q2）の成果

- リソースと専門性を機敏かつ最大限に展開するケイパビリティを獲得し、エンシトレルビルとS-268019を前例を見ない程のスピードで開発 ⇒ R&Dのトランスフォーメーション

## ■ SHIONOGI Group Visionの実現に向けて

- この新たなケイパビリティを活用し、感染症のリーディングカンパニーとしての責務を果たしながら、SHIONOGI Group Visionの実現に貢献する幅広い成長ドライバーを進展  
⇒ トランスフォーメーションの具現化とそれによる成長

社会にヘルスケアイノベーションを提供しながら持続的に成長

# 今後のパイプラインのイベント 1/2

2022年10月12日現在 全てのイベントが記載されてはいません

プロジェクト	対象疾患	Stage	FY2022 3Q-4Q	FY2023	FY2024
Olorofim (F901318)	侵襲性アスペルギルス症	Phase 2b、 Phase 3	★ Ph2b中間速報 (3Q)		Ph3登録完了 (4Q) ★
S-337395	RSウイルス感染症	非臨床試験		● Ph1開始 (1Q)	
S-365598 (HIVフランチャイズ、 アウトライセンス)	HIV感染症	非臨床試験	● Ph1開始 (3Q)		
Resiniferatoxin	変形性膝関節症に伴う疼痛	Phase 3			Ph3速報 (2Q) ★ ◆ 申請 (3Q)
Zatolmilast (BPN14770)	①脆弱X症候群 ②アルツハイマー型認知症	①Phase 2/3 ②Phase 2	①	★ Ph2b3速報 (4Q)	
Zulanolone (S-812217)	うつ病・うつ状態	Phase 3		Ph3速報 (3Q) ★ ◆ 申請 (4Q)	
S-151128	疼痛	非臨床試験		● Ph1開始 (4Q)	

● 試験開始 ★ 結果速報入手時期 (開示時期は別途検討) ◆ 申請時期

# 今後のパイプラインのイベント 2/2

2022年10月12日現在 全てのイベントが記載されてはいません

プロジェクト	対象疾患	Stage	FY2022 3Q-4Q	FY2023	FY2024
レダセムチド (S-005151)	①栄養障害型表皮水疱症 ②急性期脳梗塞 ③変形性膝関節症 ④慢性肝疾患 ⑤心筋症	①追加試験実施中 ②Phase 3試験準備中 ③④医師主導治験実施中 ⑤医師主導治験計画中	① ② ⑤	Ph3開始予定 (4Q) Ph2検討中 (2Q)	申請 (3Q)
S-309309	肥満症	Phase 1	Ph1速報 (3Q) ★	Ph2開始 (4Q)	Ph2速報 (3Q) ★
S-531011	固形がん	Phase 1b/2			Ph2開始 (4Q)
S-770108	特発性肺線維症	Phase 1		Ph2開始 (1Q)	

● 試験開始 ★ 結果速報入手時期（開示時期は別途検討） ◆ 申請時期

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# 本日のアジェンダ

## 1. SHIONOGIのR&D

- オープニング
- COVID-19関連事業の進捗
- 研究開発の進捗
  - ✓ 開発領域
  - ✓ 研究領域
  - ✓ ワクチン事業
- R&Dのまとめ

## 2. 本日の総括

## 3. 質疑応答

R&D管掌

John Keller

医薬開発本部長

上原 健城

上原 健城

研究本部長

井宗 康悦

バイオ医薬研究本部長

青山 恭規

John Keller

代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

# Appendix

# SDT-001 : プロファイル



## 適応疾患

- 小児の注意欠如・多動症患者（ADHD）患者の不注意症状



## 製品特性

- デジタル治療用アプリ
- 家庭で毎日約25分、ビデオゲーム様のアプリを実施
- 個人ごとに難易度調整された二重課題の実行により、ADHD患者で機能低下した前頭前皮質を賦活化し、不注意症状を改善する
- 新たなエビデンスがある治療選択肢



## 市場

- 本製品の対象となるADHDの患者数は、最大で約8万人



## アンメットニーズ

- 薬を使わず治したい（副作用や長期の投与が心配）というニーズが強く、薬以外の治療選択肢が求められている
- 心理社会的治療（医師や医療関係者と対面で実施）は、人的リソースの不足などが理由で受けられる医療機関が少ない

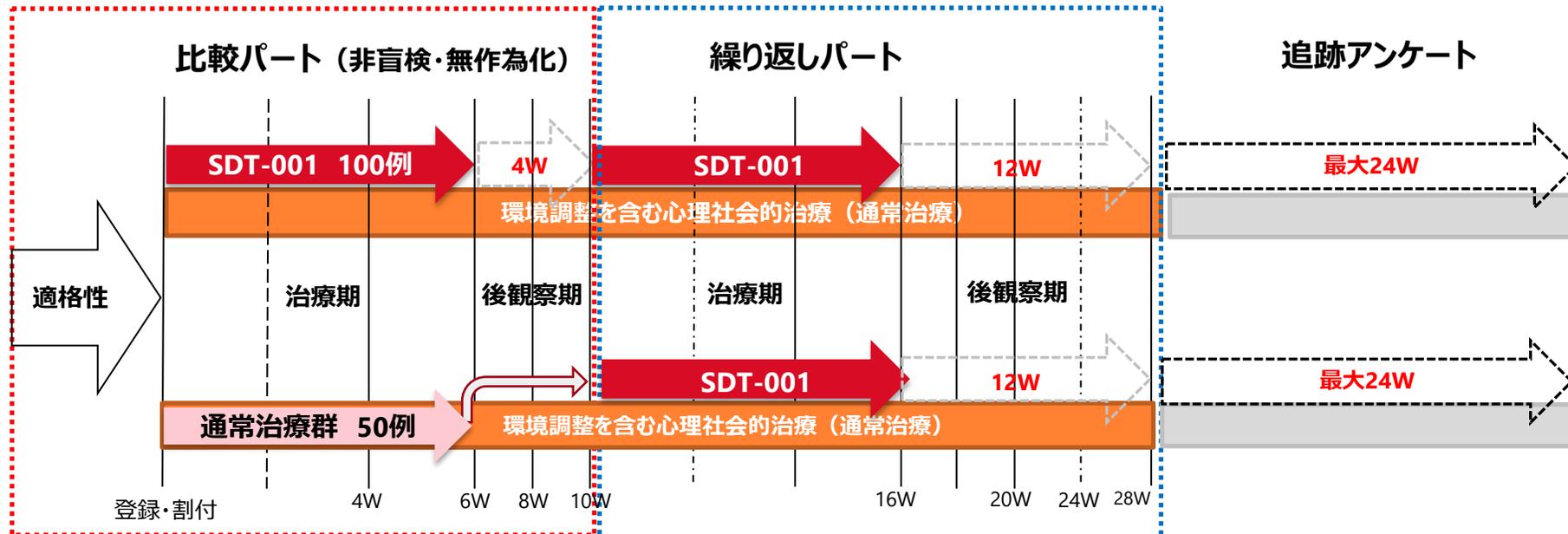


## 現況と今後の予定

- Phase 3試験を2022年4月より実施中
- 2023年度申請予定
- 成人への適応拡大は、米国成人試験の結果（2023年末）を確認後に検討予定

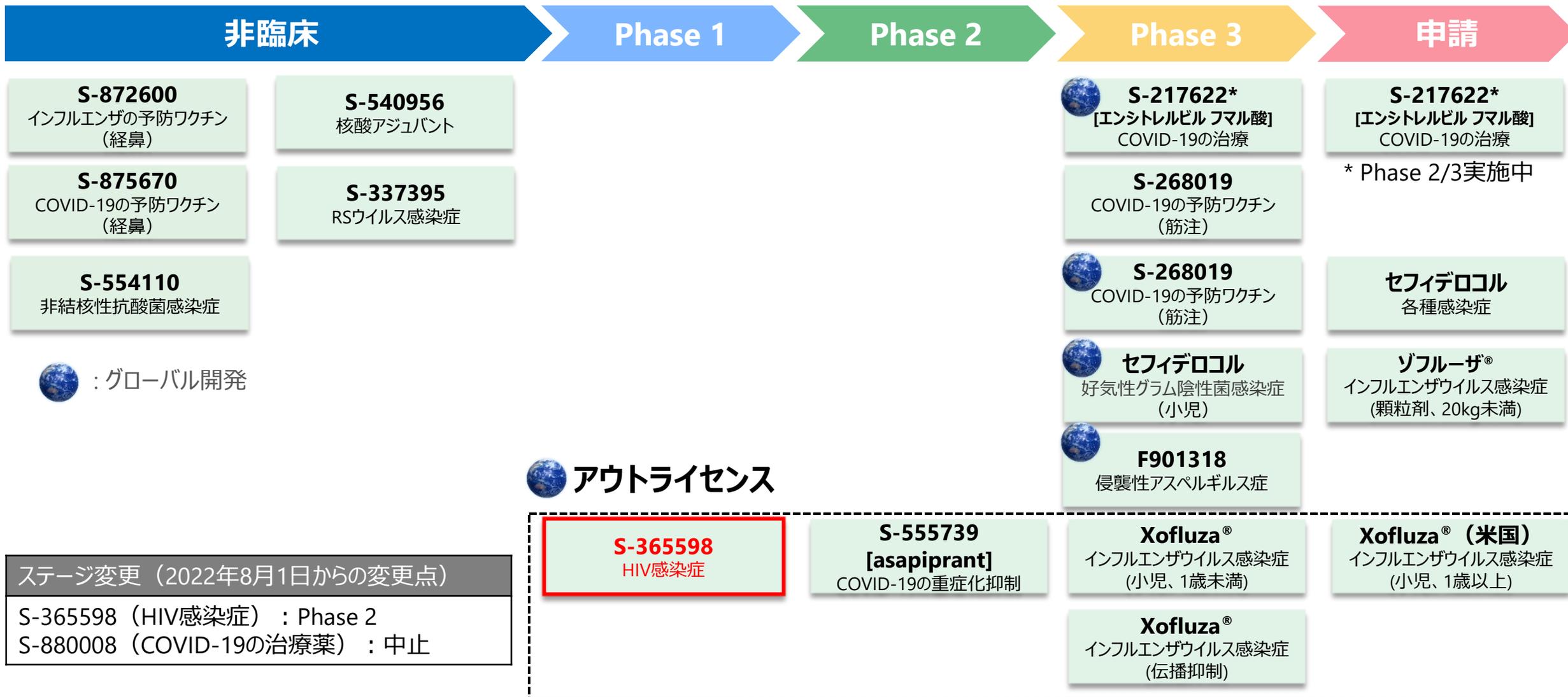
# SDT-001 : 小児ADHD患者に対するPhase 3試験 - 試験概要 -

<b>対象</b>	小児（6-17歳）のADHD患者
<b>主要目的</b>	本機器の6週間使用時の有効性（ADHD-RSの不注意症状）を通常治療群を対照に検証
<b>副次目的</b>	本機器を繰り返し使用時の有効性・安全性・忍容性を検討



# 開発パイプラインの状況\_感染症

2022年10月12日現在



: グローバル開発

ステージ変更 (2022年8月1日からの変更点)

S-365598 (HIV感染症) : Phase 2  
S-880008 (COVID-19の治療薬) : 中止

: 2022年8月1日~2022年10月12日の変更

# 開発パイプラインの状況\_精神・神経

2022年10月12日現在



: グローバル開発

## ステージ変更 (2022年8月1日からの変更点)

Resiniferatoxin (変形性膝関節症に伴う疼痛) : Phase 3  
 S-010887 (神経障害性疼痛) : 中止  
 S-120083 (炎症性疼痛) : 中止  
 S-117957 (不眠症) : 中止

## アウトライセンス

S-0373  
[ロバチレリン]  
脊髄小脳変性症

# 開発パイプラインの状況\_新たな成長領域

2022年10月12日現在



\*\* Phase 1b/2 実施中

\* Phase 1/2 実施中

: グローバル開発

**アウトライゼンス**

S-723595  
NASH

ステージ変更 (2022年8月1日からの変更点)

S-237648 (肥満症) : 中止

# 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。