



2024年6月10日

会社名 塩野義製薬株式会社
代表者名 代表取締役会長兼社長 CEO 手代木 功
(コード番号 4507 東証プライム)
問合せ先 広報部長 京川 吉正
TEL. 06-6209-7885

SHIONOGI R&D Day 2024 のスクリプトの掲載について

塩野義製薬株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役会長兼社長 CEO：手代木 功）は、2024年6月7日（金）10時30分より R&D Day 2024 を開催いたしました。説明会の内容につきまして、スクリプトを掲載いたしましたので、ご連絡いたします。

別添：スクリプト

以上

[お問合せ先]

塩野義製薬ウェブサイト お問い合わせフォーム：

<https://www.shionogi.com/jp/ja/quest.html#3>



塩野義製薬株式会社

SHIONOGI R&D Day 2024

2024年6月7日

登壇

京川：それでは、お時間になりましたので始めさせていただきます。塩野義製薬、広報部長の京川です。本日は皆様、お忙しい中ご参加いただき、ありがとうございます。

まず、登壇者をご紹介します。代表取締役会長兼社長 CEO の手代木功です。

手代木：手代木でございます。よろしくお願いいたします。

京川：上席執行役員 R&D 管掌の、ジョン・ケラーです。

ケラー：ケラーでございます。どうぞよろしくお願いいたします。

京川：上席執行役員創薬研究本部長の、井宗康悦です。

井宗：井宗でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

京川：そして最後に執行役員、医薬開発本部長の上原健城です。

上原：上原でございます。よろしくお願いいたします。

京川：それでは、本日の流れについて簡単にご説明させていただきます。本日のアジェンダでありますが、はじめに手代木より、2030 年ビジョンの実現に向けた感染症事業の、今後の方針についてご説明させていただきます。

その後、当社の R&D 戦略について、R&D 管掌のジョン・ケラーよりご説明させていただきます。英語でのプレゼンテーションになりますので、同時通訳をご希望の方は、後ほどご説明いたします手順に従ってご準備くださいますよう、お願い申し上げます。

そして続きまして、当社の注力領域における研究開発の取り組みについて、上原よりご説明させていただきます。そして最後に、手代木より総括させていただきました後に、質疑応答のお時間を取らせていただきます。終了時刻は 13 時を予定しております。

先ほど申しあげましたように、本日の説明会では同時通訳をご利用いただけますので、ご希望の方は画面の下にあります地球儀のアイコンから、日本語、または英語のいずれかお好きな言語を選択して、ご利用いただければと思います。

それでは早速、始めさせていただきます。感染症事業の今後の方針について、手代木よりお願いいたします。

手代木：改めまして、手代木でございます。本日、よろしくお願いいたします。

(スライド P.4)

3月、4月ぐらいにアメリカ、ヨーロッパも含めて、いろんな投資家様とお話をさせていただき、また決算後に、たくさんの投資家の皆様方とお話をさせていただきました。

そのときに言われましたのが、もちろん S-309309 含めた面白いパイプラインがあることはよく分かるけれども、SHIONOGI のファンダメンタルとして一番大切なのが何かを、SHIONOGI は伝え切れていないのではないかというお声をたくさんいただきました。

私ども、ビジネスとしては当然、特に短期的な収益という点では HIV ビジネスをどう安定化させるか、あるいは感染症ビジネスとしての急性感染症、セフィデロコル等の AMR プロダクトを含めてですけれども、これをどのように安定化させるかという辺りをきちんとお伝えした上で、将来のパイプラインとして面白いものがあって、それに対してどう会社が見ているのかをきちんと伝えることについて、まだまだ SHIONOGI は十分にやり切れていないと。特にかなり大きな株をお持ちの株主様からは、お叱りに近いお話を頂戴しました。

ということで今回、私は R&D Day なので、最初の部分をお話をする予定はなかったのですが、イントロとして少し今の会社の考え方をお話させていただきます。

(スライド P.5)

この辺りは、本当にたくさんの株主様からお話をいただきました。例えば営業利益がある程度デリバリーできる、例えば費用のコントロールはきちんと毎年やっているんだとか、10年とかいう単位で、でこぼこなくデリバリーしている会社が、そんなにない中で、その辺りを本当に伝え切れているのかということで、改めてこのような表をつくらせていただきました。

営業利益率については、もちろんクレストール、ViiV 社の HIV フィールドのロイヤリティにうまく支えられているとはいえ、業界の中でもそれなりに高い営業利益率をコンスタントに出しながら、今度は売上を伸ばすフェーズだということで、少しギアを変えています。

この辺りを改めて、少し前の段階からどう会社が成長してきたのか。これをきちんとお伝えするのが大事なことだろうと思っておりますし、この中において、少なくとも今から3年とか5年の単位では、HIV ビジネスがしっかりしている、感染症ビジネスがちゃんと伸びているんだという上に、次の成長として何が乗るんだろうかということ、こういった R&D Day のときにお話をさせていただいて

ことが大事なんだろうということで、この表をあえて出させていただきましたが、私ども、大変失礼ながら、同業他社様も随分調べさせていただきましたが、安定的にというのは数社のみで、それ以外はかなりでこぼこだというところからすると、私どもの特性として安心していただける企業というのを、もっとご理解いただかなければいけないのかなと思いました。

(スライド P.6)

特にベースとしての HIV についてです。

昨年 ViiV 社、あるいは GSK 社も、かなりポジションを明確にさせていただいて、これは皆様方にも少しずつご理解いただけていると思います。左側の表をご覧になっていただきますと、いわゆるインテグレースファミリー、インテグレースフランチャイズで ViiV 社がどのように成長してきたのか、比率も金額も成長しているのをご覧になっていただければと思います。

現時点、粗々で計算しますと、ViiV 社の売上の 97%がインテグレースファミリーからきているということでございまして、ほぼ ViiV 社イコールインテグレースファミリーの会社。それは私どもがロイヤリティをいただくビジネスでございまして、6.2 ビリオン £、今日 200 円ぐらいですから 1.2 兆円ぐらいの売上まで成長してきた上で、その依存度はきわめてインテグレースディペンデントだと。これを我々が支えさせていただいていることから、もちろん注射剤のマーケットをこれからどのように発展、成長させていくのか。やはり大事なテーマでございまして。

SHIONOGI が HIV をやっているのかというお声を外の方から聞いて、ちょっと我々はショックだったのですが、今回の中でも、ケラー、あるいは井宗を含めて、どうやって HIV に我々がコミットし続けているのかも、ご理解いただければと思います。

逆にいうと、それを我々が伝えていなかったというのを考えた上で、今回、私どもがどれだけ、特に低分子領域での HIV フィールドにコミットしていて、それが明るい方向性を向いているのかをご理解いただければと思っているところでございます。

(スライド P.7)

まず急性感染症です。AMR も、急性感染症といえ、最長でも 2 週間程度の投与ということからすると、急性感染症の部類かもしれませんが、アメリカ、ヨーロッパにおけるセフィデロコルは堅調な伸びを示しています。

これは私どもも含めて、300 億円、500 億円が狙えるマーケットなんですということは、発売当初から申し上げていたわけではありませんし、実はおそらくいろいろなアナリストの方のモデルでも、こんなにいくと思っていなかったという方のほうが多いかなと、失礼ながら思います。

これを含めて、私どもは堅調に伸ばしてきていることをご理解いただけると思いますし、今回ゾコーバ、ゾフルーザを含めて、まずは日本からということで、1剤ではできないビジネスの安定度を2剤、3剤と持つことによって達成できるのではないかと考え、これを少しずつ具現化し始めています。

今日はそのテーマではないですが、4、5、6月の日本のマーケットにおけるゾコーバのパフォーマンスもきわめて堅調でございます。今日メキシコで出たような H5N2 とかにも、ゾフルーザ、バロキサビルは非常に強い抗ウイルス活性を持っております。

今後いろんなものが出たときにも、やっぱり SHIONOGI がこういったビジネスをずっと続けて、持ってくれているから安心だと。それで成長する素地を、少しずつつくっているんだということについては、ご理解いただければなと思います。

(スライド P.8)

日本国内のみならず、グローバルにどう展開していくのかは、私どもの大きな課題であります。これは今日、上原からもお話ししますが、SCORPIO-HR の試験に基づきまして、各国ヘルスオーソリティ、特に FDA との交渉はきわめて順調に進んでおりまして。私どもとするとそのミーティングの結果を含めて、タイムリーにお届けできるのではないかと考えておりますが、グローバルに展開をするのが、私どもの非常に重要なミッションではございます。

ただ、インフルエンザ薬を見ましても、アメリカ、ヨーロッパでの処方は、日本と比べてそんなに進んでいないのが現状でございますし、それを少し掘ってみますと、やっぱり診断が進んでいない。

この間 CDC が、COVID-19 で FliRT が少しドミナントになっているのではないかと、なんとなくいやなにおいがするというニュースを出したときの下のコメントとして、そうはいうけれどもアメリカでみんな検査してくれないので、実態がつかみ切れていないと。本当にどうなっているのかをつかめないのは、私どもにとって大きな不安であると CDC もいっています。

やはり日本は鼻ぬぐい液で、インフルエンザも COVID-19 も一定すぐ調べていただけるのですが、アメリカ、ヨーロッパはそれがなかなか習慣になっていない。それが安価で正確で簡便な診断薬が、うまく普及していないからではないか、我々はそういう仮説を持っております。なので、やっぱり Test to treat。

せっかくバイデン大統領が、世の中を治めるためには Test to treat を適切に行おうよとおっしゃっていただいたにもかかわらず、そのテストの部分がまだまだ普及していない。診断に一步踏み込

まないと、我々のせっかくのバロキサビルや、エンシトレルビル、最大化できないのかなということで、この辺りを私ども、今、かなり集中してやらせていただいているところでございます。

(スライド P.9)

ということで最後でございます。

今までは感染症を中心に HIV、それからエンシトレルビル、バロキサビル、それと AMR プロダクトということで、堅調な成長を遂げてまいりました。これは我々とする、ずっとベースとして、あるいはプラスアルファの成長として続いていくものではございますが、その後どうなっているんだろうかということ、今日の R&D Day で少し皆様方におつかみいただいた上で、

開き直るわけでもなんでもありませんが、S-309309、大事な化合物ですし、我々は継続していきますけれども Phase 2 の 1 アセットのみで会社の R&D を語るのは、さすがに私どもにとっても無理がございます。どれぐらい面白いものが次に控えているんだろうと、我々として期待しているものは何なんだろうかということについて、この R&D のトップ 3 人からお話をさせていただきたいと思います。

ぜひ皆様方から、私じゃない 3 人からどんなふうに答えるのかも含めて、今日、リアルな感情をお持ち帰りいただければ、私ども R&D Day を開催させていただいた意味があるかなと思いますので、今日はよろしく願い申し上げたいと思います。

京川：ありがとうございます。それでは続きまして、R&D 戦略についてジョン・ケラーからご説明させていただきます。お願いします。

(スライド P.11)

ケラー：ケラーでございます。よろしくお願いいたします。今日はこのように R&D の戦略に関して、そしてこれからの方針についてお話をすることができまして、嬉しく思います。

ご存じのように、STS2030 Revision におきまして、新たなプラットフォームでヘルスケアの未来をつくり出すことを掲げました。もちろん、新しい成長ドライバーの確立と、特にアンメットニーズへの対応を主要な焦点としていました

(スライド P.12)

つまりアンメットニーズということでありましてけれども、疾患におけるアンメットニーズだけではなくて、その疾患によっていろいろなカスケードがあります。さまざまな社会的なインパクトがあ

ります。そしてそれらがまだ解決できていないことで、これから10年、20年におきまして、社会の大きな課題になっています。

これらの新しい分野に対応するために、我々は内部の強力な能力を活用し続けると同時に、これらの分野で独自の専門知識を持つ外部のパートナーと協力して、ニーズに対応する能力を加速させます。

(スライド P.13)

感染症に関しては、スライドの左半分にありますように、急性呼吸器感染症に引き続き焦点を当てています。もちろん、COVID-19、インフルエンザ、そして現在はRSウイルスも含まれます。さらにAMRにも取り組んでおり、セフィデロコルやQPEX社の買収によるパイプラインも含まれます。治療に長期間を要する感染症ではありますが、これらの中でHIVが最も重要でありますけれども、社会的にはマラリアや結核なども重要な疾患となります。

そして感染症のトータルケアということで、ワクチンをはじめとするトータルケア、ワクチンと診断、Test to treatが包括的なソリューションの提供において重要であります。

QOL疾患でありますけれども、これはより大きな社会的影響度の高いものであります。認知症にフォーカスしておりますし、肥満、そして子どもの疾患ですとか希少疾患、睡眠障害にフォーカスしていきます。これらの疾患の影響は重大であり、それに加えて聴覚障害や、免疫学およびアレルギーも重要な要素です。

(スライド P.14)

ご存じのように、SHIONOGIが特に強い分野が低分子創薬であります。そしてこれからも、私たちはこの強みを最大限に伸ばしていきたいと考えております。優れた有効性と高い安全性は、低分子で達成することができます。そして経口投与は、簡便性という観点でより好まれております。またアフォーダブルな価格ということになります。これらが低分子におけます重要なメリットでもあります。

(スライド P.15)

そして、いくつかのアンメットニーズは、低分子だけでは対応することができないものもあります。例えば失われた機能を取り戻すために、免疫の反応を利用しなければいけない場合、そして一つの分子の多機能化になりますと、その低分子だけでは十分ではありません。

ということで、こういったスライドに記載しているモダリティを我々は手にしたいと考えております。それらはそれぞれの目的だけではなくて、これらはアンメットニーズを満たすために必要であ

るからであります。例えばワクチンです。これが将来のビジネスの柱になります。抗体、ペプチド、核酸もしかりであります。

(スライド P.16)

そして我々の組織はこのフォーカスを反映するように変更されました。各グループの目的は、それぞれソリューションを提供するものであります。そしてベストな方法で、その提供に集中することです。

創薬研究本部が、一つで全てのモダリティを統合いたします。そして製薬技術研究本部におきましては開発して薬剤をより使いやすく、安価に、アクセスしやすくする技術を適用し、複数のモダリティにまたがる重要な機能を担います。

そしてワクチン。これはユニークで専門化されたビジネスであるため、独自の部門を設けることによって、研究から供給まで一気通貫で実現できる体制を構築いたしました。

(スライド P.17)

さて、その R&D の長い歴史をベースにいたしまして、多くの成功を収めてきたわけでありませけれども、いくつかの教訓も得ることができております。

COVID-19 からは、スピードとリソースのフォーカスが重要であることを学ぶことができました。過去の経験から、サイエンスに集中しすぎることによって、アンメットニーズや競争環境および外部協力の機会の変化を見失うことがあることも学びました。

ということで、我々は患者さんのニーズを追求することで、徹底したアンメットニーズを追求していきたいと考えております。そして競争環境や規制環境の変化、ビジネスの観点からの変化に対応し、新しいサイエンスに対する同じコミットメントとエネルギーで対応することを確実にしたいと思っております。

そして、商業的にも成功を収めることのできる製品を出していきたい。そして実際の患者さんのニーズを、タイムリーに満たしていきたいと考えております。

(スライド P.18)

さて、それをするためには、いくつかの要素における強化を図ってまいります。外部連携の強化であります。

まず物理的な面として、日本以外のところでも外部提携を行ってまいります。QPEX 社でありますけれども、サンディエゴにベースを置く会社であります。この QPEX 社は抗菌薬の創薬におい

て重要かつユニークな経験を持っております。そして彼らのラボを再構築、拡大し、SHIONOGI からの技術移転だけでなく、主要な米国政府および学術研究所との直接的な協力を簡単に行えるようにします。これは感染症、特にパンデミックへの対応において重要です。

次に、臨床的に非常に専門的で、患者の知識を必要とする新しい治療領域において、最も優れた専門家を選び、トップの分野での協力を行います。Apnimed 社や Cilcare 社といった企業は、トップの専門家や学術機関と深く連携しており、これらの新しい治療領域への導入を加速させることで、単独で行うよりも成功の確率が高くなります。政府機関との協力は、感染症企業としてパンデミックへの対応と準備の面でビジネス上重要となります。これを行うために、特に米国政府と連携します。これにより、NIH、BARDA、米国防衛省、EU、WHO といった機関との関係が拡大し、これらの機関と既存の関係を基に、米国およびその他の国での協力が可能になります。例えば、QPEX 社は BARDA と素晴らしい関係を築いており、これは SHIONOGI との関係に完全に統合されています。ヘルスケアと Human Service および国家防衛に関する米国の機関との連携が拡大しています。また LSP など、ベンチャーキャピタル。これは投資としてというよりも、彼らのネットワークと繋がりたいということなんです。彼らと同じようにアップデートした情報を得て、最新の技術動向や新しいアイデアをテストするために連携しています。例えば、LSP と認知症ファンドとの関係により、ヨーロッパおよび米国の CNS 専門家とリアルタイムで連携し、パイプラインの適応症、バイオマーカー、臨床試験の設計について迅速に意見を交換できます。

彼らの専門的なネットワークを使って、最先端の技術を使うことができることとなります。リアルタイムで彼らとコンタクトをとれる立場にあります。アメリカとヨーロッパの両方に、臨床試験の情報などをタイムリーに得られること。全ての意見が一致するわけではありませんが、どこに新しいテクノロジーがあるのか、どこをトラックしたらいいのかが分かること。これが患者のクリニカルニーズをつかむことにほかならないと思います。

そして、アカデミアとの関係であります。例えば千葉大学とワクチンの研究を推進しております。そしてただ単に日本だけではなくて、我々の強いアカデミアの日本国外の協力も、いろいろな大学、アメリカの大学とは特に進めています。

(スライド P.19)

このように感染症のトータルケアに向けた取り組みは、治療だけではありません。これはワクチンを使うことによって、まず予防、そして正確な診断が重要であります。そして悪化を防ぐ、重症化を防いでいくことが、それによって可能になってきます。

(スライド P.20)

それでは、予防についてであります。

ワクチンの戦略は次のようなものであります。COVID-19 から始まりまして、今現在は COVID-19 ワクチンのプラットフォームを立ち上げようとしております。いくつかのプラットフォームを確立していく途上にあります。このプラットフォームを確立することによって、COVID-19 ワクチンを日本、そしてアジアで提供していきます。

(スライド P.21)

次世代に必要なワクチンの一つはユニバーサルワクチンではないかと思えます。そして COVID-19 だけではなくて、新しい経鼻ワクチン開発も含めてスピードが大事です。このようなことにより、グローバルなビジネスのポテンシャルが開けます。グローバルステージでわれわれを差別化することができるワクチンのビジネスは、将来にわたってさらにわれわれの長期的な成長につながります。

Test to Treat における現状は、医療機関で経鼻スワブを用いた後に検査キットにて陽性判定をするわけですが、使用方法や判定方法を解説して理解する必要があり、患者や医療機関ニーズを十分満たしているとは言えません。

コロナとインフルエンザにおいて、更には RSV、それからアデノウイルスの治療においてまず必要なのは、調子が悪いと分かったときに、自宅でも自身にウイルス感染しているのかどうか、感染しているとしたらどんなウイルスなのかを知って、なるべく早く正しい治療を受けることが重要です。これがまさに治療のアウトカムに響くわけです。ヘルスケアワーカーだけが診断環境を提供できるのではなくて、家でできるということが重要なポイントです。

(スライド P.22)

そしてそれを可能にするためのゴールドスタンダードは「正確さ」です。検知のレベル、正確さでは PCR が良いですが、PCR は非常に高額で時間がかかる上、自宅での検査は難しいです。一方、抗原検査はスワブで鼻腔ぬぐい液を採るため、患者の不快感につながる検査を必要とします。そして判定結果は目視によるものです。

抗原検査よりももっと正確で簡便で迅速で、そして自宅で検査するわけですから、コストの観点も重要です。そして接続性として、メディカルシステムにすぐに明確に検査結果が共有されることも必要です。

そしてこれらを実現していくときに一番重要なのは、アメリカやEUなど、日本以外の国でも導入できるということでもあります。

(スライド P.23)

注力する感染症のうち、急性感染症ではインフルエンザやコロナ感染は今後も続いていくと思います。そしてRS ウイルスや、さらに、例えばグローバルではすでに広がり始めているような感染症が、例えばデング熱がまず思い浮かびますけれども、感染症に注力する SHIONOGI としてはそういったアンメットメディカルニーズに対応しなければなりません。

AMR につきましてはセフィデロコルや、さらには S-649228、S-743229 が QPEX 社とのインテグレーションから可能になりました。耐性真菌についても進行中です。

そして長期治療を要する感染症である HIV、そしてマラリア。これは今後も継続して重要な領域です。

(スライド P.24)

HIV の LA、ULA セラピーの話です。

これは ViiV 社との協力により、非常に強い市場のプレゼンスを構築し、そして患者さまの QOL にインパクトを与えております。

治療薬を毎日摂取することへの不安や負担、これは HIV の特徴なんですけれども、やっぱり他人に知られたくないという心理的な負担や不安は HIV 特有の要素です。HIV の負担を日常生活から抹消してしまう、HIV を意識しない生活が患者さんにとっては重要です。HIV 治療薬市場の 30%、HIV 予防薬市場の 70%が今後 LA になっていく予想は、そういった背景から ViiV 社のそのような推移が示されています。

(スライド P.25)

インテグラーゼインヒビターの LA、ULA の注射による治療ですけれども、これは、われわれが非常にリードしているエリアです。Cabenuva から始まり、その後ギリアド社など競合が参入していますが、それから 7 年経ちました。

7 年間、何もしなかったわけではなく、我々はその治療法の理解推進に努め、市場を形成してきました。非常にベストなレジメンを模索していく中で、例えばギリアド社も自社の化合物を持ってその領域に参入してきました。そして現在、LA 製剤が製薬会社のパイプラインの 80%を占めるようにまでなったということでもあります。

(スライド P.26)

我々はこの領域でどのような化学的なアプローチが必要かノウハウがあります。ケミストリー、化学が重要になってくる中で、われわれの化学リソースの約 40%がこの HIV の研究にあてています。そして、われわれはこの領域で常に前線に立ち続けていきたいと思っています。これはわれわれがつくった市場でもあり、われわれが対応しているアンメットメディカルニーズであるという自負を持っており、この市場を失うつもりはありません。

(スライド P.27)

こちらは抗菌薬に対する研究開発方針を示したスライドですけれども、アメリカのサンディエゴに新しい抗菌薬のラボを設立します。これはバイオテックカンパニーとして非常に良い立地です。そして QPEX 社のナレッジを使うことができるラボになります。

AMR に対するさらなる研究開発の促進というのは、ただ単に AMR のリサーチを進めるだけではありません。QPEX 社はアメリカ政府やアメリカの研究所とのネットワークを持っています。例えばアメリカでパンデミックリサーチを行う上では、彼らの土壌を活用しないといけません。そういう観点で、われわれは米国での抗菌薬開発の活動推進能力を手にしたと思います。

そして、アカデミアや政府ともつながっている QPEX 社のリソースを活用することによって、次のパンデミックにいち早く備えることができるようになります。

(スライド P.28)

それでは、QOL 疾患に目を向けます。これらの疾患の鍵となるのは、メディカルニーズがあるかどうかだけではありません。もちろんこれが重要ではありますが、重篤な疾患の発症は他の危険因子からもたらされた結果です。例えば難聴は、社会的な孤独ですとか、認知症ですとか事故ですとか、さまざまな生活の問題に発展する可能性があります。また、睡眠障害は循環器の問題ですとか、認知症のトリガーになることもあります。

疾患そのものは重要ですが、その発症前の段階への危険因子へのアプローチも重要だということで、QOL にフォーカスを当てています。

(スライド P.29)

肥満の市場ですけれども、これがそのことをよく示していると思います。この研究結果は肥満市場そのものだけではなくて、背景には肝臓病であったり、無呼吸症候群であったり、さまざまな要因がもたらした結果です。無呼吸症候群の 40%しか肥満ではないことを考えると、肥満を治療して

も無呼吸症候群の治療のマジョリティーにはなり得ません。この結果は、QOL の疾患において鍵となる疾患を、私たちがそれなりの理由で選んでいることを表しています。

(スライド P.30)

睡眠時無呼吸症候群ですけれども、9 億人が有病者数です。そして寿命への影響は、8 年後の生存率が約 60%となっています。

難聴ですけれども、イヤホン難聴が問題になっています。さまざまな原因による難聴がありますが、イヤホンのノイズが 11 億人の人たちに影響を与えており、有効な治療薬は存在しない状況です。

アレルギーは特に日本においては重要な問題になっております。日本での有病率は 42.5%、そして現在の治療で満足しているのがわずか 35%です。

そして、われわれの低分子創薬の知識を用いて、希少疾患にも取り組むことができます。例えば非常に難しい生活を送っているポンペ病の患者さんに対しては、2,000 億円のマーケットが存在しています。そして、新たな治療選択肢を望む患者さんが 72%にも上ります。

(スライド P.31)

2030 年の市場予測、QOL 疾患の中で SAS 市場は 1.2 兆円となっています。そして、右下に示すような四つの原因が睡眠時無呼吸症候群においてはありますけれども、これらの SAS 特性の 4 要素のそれぞれのレベル、程度は患者によって様々であり、それぞれ異なります。

よって開発する上ではまず患者さんを知らなければなりません。こういった患者群を治療しているかということを十分に知らなければ、適切な治療法を提供することはできません。

CPAP に関しても、十分に満足している人が非常に少ないわけです。CPAP 不応・不耐の患者に対する治療選択肢もアンメットニーズの一つとなっています。

(スライド P.32)

Apnimed 社は睡眠時無呼吸症候群領域のエキスパートな会社です。80%のマネジメントチームが臨床的な科学者でもあり、この分野における権威のある学術界の KOL の先生方ともつながっています。

彼らは常に、疾患の原因は何なのか、特定の患者さんに関してどのように診断したらいいか、そしてどのように適切なソリューションで治療したらいいかを考えています。そして多くの場合、いろいろな治療法の組合せ、コンビネーションセラピーも重要になってくるでしょう。

そこに、私たちの低分子創薬という強みと組み合わせます。われわれがすでに見出している候補もあります。さらに、新しいターゲットにおける、新しい創薬にもチャレンジしていきます。

(スライド P.33)

難聴ですけれども、グローバル市場において 5.3%の年平均成長率となっています。そして 2030 年の市場予測は 1.8 兆円ですけれども、これから更に増えるかもしれません。

既に市場では対症療法ですとかデバイス療法は存在していますが、患者を本当に満足させる使いやすいソリューションは扱えておらずアンメットニーズが存在します。

難聴における聴力の低下は一般的に徐々に起こりますので、自覚しにくいという観点では診断も大変重要になってきます。そして難聴は社会的な孤独につながり、それによって認知症にもつながりえる疾患です。

(スライド P.34)

Cilcare 社は、とても特異的な会社であります。薬剤のパイプラインのほか、前臨床あるいは臨床的な研究ツールを難聴コミュニティに提供している会社でもあります。彼らは難聴における前臨床や臨床研究に対する専門の会社であります。有数の研究機関や企業とも協業しつつ、彼ら自身も非常に重要なパイプラインを有しています。

われわれは、失われたシナプスを取り戻す作用が期待できる彼らの有望な低分子化合物のオプション権を有しています。右側に示している結果は、この化合物のマウスの騒音外傷性難聴モデルに対する結果であります。原因はイヤホンとは限らないわけですけれども、赤が Sham 群、オレンジがプラセボ、そして緑が CIL001 で治療した群の結果となっています。

この前臨床の結果を踏まえ、2025 年には臨床試験へと移行させていく予定ですけれども、こういった研究を Cilcare 社は毎日実施しています。Cilcare 社はこの分野に特化している会社であり、臨床試験におきましても商業化のポテンシャルにおいても、非常に強みを持っている会社であります。

(スライド P.35)

そして免疫・アレルギーでは、全体的な市場はここに示されているとおりでありますけれども、季節的な花粉症ですとか、さまざまなアレルギー性鼻炎に対して、特に日本の多くの方々には現在の治療には満足しておらず、アンメットニーズが存在しているわけです。

(スライド P.36)

ファンペップは花粉症に対する有望なワクチンの開発をしており、われわれはその新しい抗体誘導ワクチンのオプション権を獲得しています。IgE 抗体は様々なアレルギーに関係する抗体で、もし効果的に IgE 抗体をロックダウンできれば、アレルギーに対する持続的な効果が期待できます。右側に示されているように、前臨床のモデルではありますけれども、これと同様にヒトでも IgE 抗体をロックダウンすることができれば、季節的な花粉症に対応することができ、そしてその他のさまざまなアレルギーにも対応することができる可能性があると考えております。この化合物が成功を収めることができれば、われわれのオプション権を持ってさらに進展を遂げることができるであろうと考えております。

(スライド P.37)

そして希少疾患ですけれども、私たちはまずポンペ病市場に対して低分子治療薬でもって参入を目指します。現在、多くの患者さんは ERT、酵素補充療法を受けています。数週間に 1 回は必ず点滴を長い間受けなければなりません。痛いですし、子どもたちにとっては怖い思いをします。更には、治療中に体内に抗体ができることで有効性が下がることもあり、患者の 72%以上が病気の進行を抑制させたいと考えており、82%以上が現在の治療に不満足で、通院負担の軽減や注射の回避を望んでいるというアンメットニーズがあります。

われわれは Maze から低分子化合物のライセンスを獲得しており、ERT のみならず、それに加えて低分子での新しいアプローチを模索します。24 年度に Phase 2 を開始する予定です。

(スライド P.38)

ということで、以上が概要でした。これから、もう少し深掘りした説明がございます。

(スライド P.40)

上原：どうぞよろしくお願いいたします。冒頭のジョン・ケラー R&D 管掌からのプレゼンテーションと同じ構成で、前半部分は感染症、弊社の基盤のところについてお話しさせていただいた上で、QOL 疾患、さまざまな注力領域へと話を進めます。

弊社、たくさんパイプラインがございます。そうした中で全てをご紹介することは時間の限りがありできませんので、大きなアップデートがあった注力品目というところで、可能な限りコンパクトにまとめさせていただきます。何とぞよろしくお願いいたします。

(スライド P.42)

まずは急性のウイルス感染症です。

皆様ご承知のとおり、弊社はゾフルーザ、インフルエンザに対する治療薬ですね。そしてゾコーバ、さらにはRSウイルス、たくさんの良い品目が仕上がってまいりました。

そうした品目の進捗をお話しさせていただくとともに、今後の創薬においてどのような点で強化していくかという観点で、特にウイルスを下げること、抗ウイルス効果がきっちり仕上がった化合物をお届けすることについては、自信を持って抗ウイルス剤、仕上げさせていただいております。治療だけではなく予防、そして公衆衛生上の観点で、周りにウイルスを伝播させない。そうした治療薬としての新たな使い方も、いろいろな取り組みをさせていただいておりますので、そうした内容を少しお話しさせていただきます。

(スライド P.43)

では、ゾコーバ、エンシトレルビルです。

ご承知のとおり、日本においてご承認いただきました。それを受けて、さらにはグローバルへの承認申請の観点から、グローバルのPhase 3を実施させていただきました。こちら、後ほどのスライドでもお示しいたしますけれども、プライマリーエンドポイントはミートしなかった結果ではございますけれども、とはいえ良好な安全性、そして良好な抗ウイルス効果を示しました。

グローバルの環境で確認できたこと、さらには日本と同じプライマリーエンドポイントの分析方法においては、同じくp値は0.05を下回った結果でございますので、こうした中でグローバルの諸外国当局と今、申請前相談をさせていただいております。今、まさに協議中というところですので、こちらについてはまた時期を見て、アップデートさせていただきたいと思っております。

(スライド P.44)

こちらがその内容でございます。

症状改善効果が確認できたというポイント、そしてロングCOVIDについてはちょうど今月、6カ月のフォローアップが全て終わりました。ですので、当初予定していたとおり、全てのフォローアップを終えて、いかにこのエンシトレルビルの投与がロングCOVIDの発生を抑制するかという点については、今後まとめて、また学会等で発表させていただく予定でございます。

(スライド P.45)

こうした中でハイリスクの外来患者さんを含めたグローバルの試験を受けて申請準備中ということで、プレ FDA 相談については先ほどお話しさせていただきましたけれども、お子さんを対象としたような小さな錠剤、あるいは顆粒製剤、グローバルに向けてのそうした開発も進めさせていただいております。まずは日本を先行して、お子様の試験については今年度上期に登録完了すべく、今、試験を実施している状況です。

抗ウイルス効果については間違いない効果が得られていますので、こちら予防効果も見てございます。家族の中で誰か発症した方がおられたら、そこから自分自身うつりたくないという濃厚接触者の方にお飲みいただく。それによってご自身が発症しない、そうした使い方ができるのではないかと。今現在、この適応を持っているような薬剤はございません。世界で初めて曝露後予防という適応で試験を成功させて、グローバルに適応をお届けすべく、こちらはもう試験は最終フェーズになっておりますので、24 年度の上期、登録完了して、そこからまた結果を確認するというプロセスに進ませていただきます。

重症入院対象患者において、いかに入院からすぐに復帰するかですとか、死亡率を改善するかという試験も世界中で実施させていただいております。またさらには日本において、ロング COVID の実臨床の中での低減効果を、大阪大学さんと一緒に検証させていただいているということで、さまざまな観点で、まだまだこのエンシトレルビルの開発は続けている状況でございます。

(スライド P.46)

さらにはエンシトレルビルの次の化合物。本当にパンデミックの中で、限られた時間で急いでつくったのがエンシトレルビルなんですけれども、心残りとしては DDI の観点、薬物相互作用があること。あとは催奇形性の観点で、動物でのデータですけれども、安全性の観点から妊婦の女性の方にはお飲みいただかない制限がございます。

まだより良い薬をつくれると思いますので、われわれ改めて新しい品目を開発させていただいております。

この下側に色の付いている、モコモコとしたのがあるかと思えますけれども、右にお示ししている部分のピンク色が、これはパキスロビドの活性剤、ニルマトレルビル。その後ろに隠れている緑色がエンシトレルビル、弊社のゾコーバです。要するに活性中心にいかに低分子で結合させて、酵素を失活させるかなんですけれども、活性中心のメインのところは同じなんですけれども、形が違えばいろんな活性が違って、いろんな変異が起きた耐性株にも効果が維持できるものです。

左側の青の図ではまた違った形で足が伸びているかとおもいます。ですので、変わりゆく株の中、現時点で特段ゾコーバに対しての耐性株が流行しているわけではないですけれども、結合様式を変えることで、また新たな備えになるであろうと。そして妊婦さんにもお飲みいただける、さまざまな薬物相互作用のない化合物を目指していきます。

そしてヒトで有効性がきっちり確認できるまでの血中濃度を確認できましたので、これからグローバルで Phase 2 を実施させていただきます。グローバルに進めて、新たに次の世代のゾコーバに置き換える化合物として準備をさせていただいている状況でございます。

(スライド P.47)

そうした中で、RS ウイルスについても治療薬、やはり今現在ございませんので、さまざまな中和抗体薬で予防することで、お子さん、幼児の方での予防が可能になったりですとか、あとはメッセの中では RNA も含めてワクチンが普及していますけれども、とはいえワクチンがあっても治療薬が要らなくなるはずはないと。ウイルスは根絶しませんので、ワクチンを打たれても発症する方はおられるでしょうし、ワクチンを打たれない方もたくさんおられますので、そうした方にお届けできるような治療薬を創っております。

(スライド P.48)

こちらにその作用機序、まとめさせていただいております。

ウイルスのライフサイクル、左上にウイルスが細胞にくっついて、そこから吸着して中に入っていく。そのプロセスにフュージョンプロテインというものがございまして、先行のファイザーさん等がターゲットにしているのは、このフュージョンのプロセスです。

弊社は中で増えるところを止めたい。いろんな作用機序、どこを攻めるかはウイルスそれぞれで違いますけれども、このウイルスであれば、ここが一番良いだろうとしてねらっているポイントが、このピンク色で書かせていただいた L タンパクでございます。

ここを止めることでポリメラーゼを失活させますので、その細胞の中での複製プロセスを止めることができます。ポリメラーゼを止めるとなると、ちょっと安全性の懸念をお考えになられる方はおられるかもしれないですけれども、ウイルス特有のポイントにちゃんと設計して、くっつくようにしておりますので、副作用のリスクの低い抗ウイルス剤を RS についてもお届けできるのではないかとということで、今、開発を進めている状況でございます。

(スライド P.49)

まだ動物レベルのデータですけれども、この作用機序がいかに優れているかお示ししたいと思います。

一番左の図はマウスにウイルスを播種しまして、そこから徐々に徐々にウイルスが増えていって、そこからピークに達し、自然免疫で徐々にウイルスが下がってくるのが、急性のウイルス感染症です。

実際に患者さんが発症されてお薬を飲まれるタイミングは、大体この赤でお示ししている所で、ウイルスが上がってきたぐらいに症状が出てきて、それをいかに早くウイルスを下げるかで治療を行う。そういう条件ですけれども。弊社の S-337395 という化合物、このタイミング、ちょうどヒトに模したタイミングで服薬いただいても、きれいに用量依存的に、ウイルスが大きく下がっていることが、お分かりいただけると思います。

ウイルスの増殖を止めるところの威力が確認できていて、フュージョンのプロセスにおいてはやはり効果頭打ちしてきますので、そうした意味でもこの作用機序によって、ゲームチェンジができるのではないかとということで、今、開発を進めている状況でございます。

(スライド P.50)

既に Phase 1 が完了しております。英国で健康成人を対象といたしまして、実際にウイルスを播種させていただいて、人為的ではありますが、安全な環境でウイルス感染をした方に服用いただいて、抗ウイルス効果を確認する試験を実施中でございます。

こうした実験環境の中で、どれぐらい飲んでいただければウイルスが下がるのかをきっちりと確認した上で、そこから成人での治療、そして小児での治療、それぞれのアームに必要な Phase 2、Phase 3 を進めさせていただく計画で、今、グローバルに開発を進めている状況でございます。

(スライド P.51)

さて、ゾフルーザですけれども、インフルエンザのお薬でございます。

日本において適応を取った上で、米国でも適応を取った上で、ロシュ社にグローバルの権利をお渡しして、世界中で開発を進めていただいているということで、今、世界で既に 75 以上と書いていますが、もう 80 までいっております。80 か国で使える環境になった。たった 1 回お飲みいただくだけで、ウイルスが強力に下がると。それによって症状等も改善するということでございます。

特に今回のアップデートいたしましては、伝播抑制という、少し冒頭でもお話しさせていただきました、飲んでご自身の薬剤の治療効果で症状が良くなるだけではなくて、周りにまき散らすようなウイルスを下げることができるのではないかと。それによってご家族、周辺にウイルスが伝播することを抑えられるのではないかと。科学的には期待されます。

実験環境においてはそうしたコンセプト的なデータ、たくさん取られております。ただヒトの実臨床の中でそれが検証できますかという点、ずっと課題になっていた点については、こちらロシュ社と世界中で伝播の抑制試験をさせていただきました。最終 2,000 例を超える世界中の患者さんのデータを集め切りましたので、この結果、また夏に公開できると思いますので、またご報告させていただきたいと思います。

ですので、治療という意味では診断をして、服薬していただいて、そして周りにもウイルスをまき散らさないというような、薬剤によってできる最大限の効果を、それぞれのウイルス感染症の中でお届けしたいという状況でございます。

(スライド P.52)

このように、それぞれ一つ一つのウイルス感染症で対応させていただいておりましたけれども、パンデミックは、次何が起こるかわからない。起こってから対応したのでは、やはり時間には限りがある。どうしても時間がかかってしまいます。

次の戦略といたしましては、いろいろなウイルスに効く薬剤をある程度そろえておいて、そうしたものを 1 度承認申請で適応を取っておけば、また違うウイルスがはやったときにおいても、それがパンデミック対応として使えるのではないかと。そうしたコンセプトの中、弊社のこれまでの強みといたしまして、実績といたしまして、日本のみならず世界からも、バイオディフェンスの中でご一緒させていただけないかというお声をいただいております。ですので、そうした中で既にこうしたパンデミック、次のパンデミックに対応するような次の感染症治療薬の開発を進めております。

(スライド P.53)

これはあくまでも今現状の進捗ですけれども、化合物 X、Y、Z と書かせていただいております。右に書かせていただいているのが、一つ一つのウイルスですけれども、インフルエンザの H5N1 はゾフルーザを使っていただいて、それ以外のウイルス、上段が RNA ウイルス、下段が DNA ウイルスになります。

一つの薬剤で多くのウイルス株をカバーできるような薬剤、抗ウイルス活性を維持するもの、既に見つけてきております。経口剤であったり、静注剤であったりケモタイプ、さまざまなですけれども、ですのでそうした薬剤、これから開発させていただくことで、仮にリフトバレー熱が流行するですとか、今後起こり得るものについて備える意味での、新しい創薬も精力的に進めさせていただいております。

(スライド P.55)

さて、AMR の観点、次のバクテリアでございます。

セフィデロコルを核といたしまして、QPEX 社とご一緒させていただいて、xeruborbactam という薬剤を獲得させていただきました。その xeruborbactam との合剤での臨床試験も、これから始める状況でございます。それぞれ 3 品目について、状況をお話しさせていただきます。

(スライド P.56)

まずセフィデロコルでございます。

世界中 35 カ国以上で既にご承認いただいて、米国、欧州、そして日本、ご承認いただいております。そうした中でさまざまな国に広げていくとともに、大きなアップデートとしては一番下段でございます。中国で実施しておりました複雑性の尿路感染症試験、Phase 3 ですけれども、こちらプライマリーエンドポイントにミートいたしました。これを受けて、また改めて中国の市場でも、セフィデロコルをお使いいただける環境を整えていきたいのが現状でございます。

(スライド P.57)

そのセフィデロコルですけれども、現時点で特段耐性株が流行しているわけではございません。とはいえセフェム系のこうした薬剤は、バクテリアは賢いですので、 β ラクタマーゼを産生することで、薬剤を分解するという機構を手に入れ得るということで、既にそうした株を分離して、実験的にアッセイしたところ、xeruborbactam との組み合わせでセフィデロコルの活性がまた改めてよみがえると考えております。

万が一、今後耐性菌が流行した場合に備えても、この薬剤を準備しておくことで、また改めてセフィデロコルの有効性に恩恵を受けられるという状況でございます。こちら、今年度 Phase 1 を進めるべく、各種当局といろいろな協議を進めている状況でございます。順調に進んでおります。

(スライド P.58)

そして経口剤においてもセフチブテン、これは第3世代のセフェム系で弊社の薬剤ですけれども、こちらの耐性についても xeruborbactam の経口プロドラッグと組み合わせることで、耐性株に対しても効くような経口剤をつくっておりますので、こちら Phase 1、既にグローバルの環境下で開始しております。

こうした AMR 対策になるような経口剤があれば、入院環境下で必ずしも処方する必要がないということですので、ある程度、重篤な状況を回避できたらこうした経口剤にスイッチして、入院費を抑制するすとか、そうしたさまざまな使い方ができるのではないかと期待できる、新しい薬剤でございます。

(スライド P.59)

さて、こうした中で抗菌薬を使っていただくためには、弊社の薬剤が抗菌薬に対して有効性を維持しているかどうか。そうしたものを簡便に評価するようなデバイス、感受性評価法が必要でございます。

さまざまなデバイスメーカーが世界中にございますので、これらの品目の上市のタイミングに合わせて、速やかに診断薬として使っていただけるような感受性測定の手法についても、並行して取り組みを進めさせていただいております。

(スライド P.61)

さて、慢性感染症である、HIV、マラリアについて、少しお話をさせていただきます。

HIV についても抗ウイルス効果でドルテグラビルをお出しさせていただいて、その後、次世代のインテグラーゼインヒビターということで、S-365598 を ViiV 社に導出させていただいております。

とはいえ、さらに長時間、さらに低用量で、さらに耐性プロファイル・バリアが高い薬剤をつくれないうというニーズはたくさんございます。ですので、弊社のケミストのリソースを集中させて、まずはインテグラーゼ阻害剤プログラム A と書いていますけれども、こちらのロングアクティング、6 ヶ月に 1 回を可能にするようなインテグラーゼ阻害薬を目指しています。

そして異なる作用機序のプログラム、A、B、C というかたちで書かせていただいている、こちらにも LAP、ロングアクティング、ウルトラロングアクティングでございます。こうした 2 剤併用のプログラムが確立することで、6 ヶ月に 1 回、半年に 1 回投与いただくだけでコントロールできるような、ラストインクラスの LAP 製剤を開発している状況でございます。

(スライド P.62)

既に良いリード化合物が見つかってきております。

この併用薬、右側にお示ししておりますけれども、見ていただいたとおり、IM、筋肉内投与ですとか皮下投与、いずれの投与条件下でも6ヵ月を超える、非常に長い期間血中に持続できるということです。こうした薬剤の開発を急ぐことで、よりコントロールできる簡便なHIV製剤を、次のものをお届けできる可能性が高いと考えております。

(スライド P.63)

さて、マラリアについても少しだけ取り組みをお話しさせていただきます。

マラリア、蚊を媒介して、アフリカ等で決してなくなるしない感染症でございます。実際に赤血球の中にマラリアの原虫が入り込んで、蚊を媒介して、血を媒介して回っていくプロセスなんですけれども、ワクチンはあるんですけれども、全ての方に行き届かない状況でございます。

治療薬を予防的に服用することで、複数回連続投与して、何ヵ月に1回というかたちで何度も何度もという薬剤、実際に予防薬はございますけれども、とはいえ服薬アドヒアランスの観点ですとか、定期的にそうしたものを行われないところで、なかなか発展途上国をはじめとして、マラリアで命をなくす方々がなくなるという現状でございます。

弊社のウルトラロングアクティングのマラリアの予防薬は、1回投与いただければ、それが数ヵ月持続する。マラリアの蚊の流行期に合わせて、きちんと予防を完結する、アドヒアランスの高い新製品をつくりたいのがコンセプトでございます。

(スライド P.64)

この予防効果、これまたユニークなんですけれども。

ヒトに投与して、必要量が血中濃度に維持できれば、それが血中の中でも維持できて、それを吸った蚊の体の中にも維持できていく。ですので、ライフサイクルの中でずっとその薬が効いていきますので、自分自身の予防効果というよりも、蚊を含めての全体のマラリアの流行も下げることが期待できるのではないかと。そうしたコンセプトが期待できているような中で、リード化合物は既に仕上がっております。これも実データでございます。このように一定期間、高い曝露を維持できることで、非常に優れた予防効果が期待できる新薬、開発中でございます。

(スライド P.66)

さて、次にワクチンについても少しお話しさせていただきたいと思っております。

こちらもう皆様、よくご承知のとおり、S-268019、武漢株を対象といたしました、弊社の初の組み換えタンパクのワクチンの承認に向けて部会です承をいただきました。こちらは今のパンデミックというよりは次のパンデミックに備えて、メッセのではRNA等とは違うプラットフォームで、安全性が確立されている組み換えタンパクという古くから使われてきたワクチンで対抗できる、そうしたプラットフォームを日本の中でも確立したいと。その承認の了承をいただいた状況でございます。

実臨床の中では既にオミクロン株、BA.5、XBB、そしてJN.1と変わってきてまいりますので、こうした変異株に対しての、改めての別ワクチンも開発中でございます。こうしたデータが取れ次第、また変異株に対しての適応取得がいただけましたら、日本においても、ワクチンを使っただけの環境が整うのではないかと考えております。

そうした中で、大規模生産という生産体制の構築についても、並行して進めてさせていただいております。

(スライド P.67)

こうした中でコロナウイルス、やはりどんどん変わって行って、今年の推奨株は何というのを常につくり変えているんですね。今のところそれしか仕方がないということで、それをせざるを得ない状況ではあるんですけれども、ユニバーサルというコンセプト、すなわち、変わっていても一定量、免疫を維持できる抗原があるのであれば、つくり変えないでいいのではないかと。そうしたワクチンをお届けできるのではないかとということで、弊社、次世代ワクチン、コロナについてのユニバーサルワクチンを開発しております。

(スライド P.68)

右側にスパイクタンパクの模式図をお示ししておりますけれども、この中でもよく変わる部分と変わらない部分がございます。ですので、変わらない部分に当たるタンパクを設計しまして、そうしたものをハイブリッドでつくることで、組み換えタンパクを設計させていただきました。

こうしたユニバーサルに、いろいろな部位に結合する抗体を誘導できるようなユニバーサルワクチンができ上がれば、先ほど来からお話しさせていただいております、毎年つくり変えることが必要のないワクチンをお届けできるのではないかと考えております。

(スライド P.69)

実際にもう抗原はでき上がっております。右の図にお示ししております、このグレーの部分が武漢株、もともとの起源株由来のワクチンで、左側が武漢株ですけれども、真ん中にオミクロン、そし

て SARS-CoV-1、SARS、MARS という過去にはやったような株ですけれども、武漢株対応ワクチンはやはり武漢株、ピンクの真ん中のものが BA、オミクロン株対応のもので、弊社の新しいユニバーサルは、この緑色でお示ししております。武漢株にもオミクロン株にも効いて、さらには SARS-CoV-1、違った、また今後流行する可能性のある株に対しても、中和抗体を誘導することを、動物モデルですけれども確認しております。こうしたデータに基づいて今年度、臨床試験を、これはグローバルで開発させていただきますので、世界でお届けできる新たなモダリティを、開発を進めていく状況でございます。

(スライド P.72)

さて、感染症に引き続きまして、残りの社会的影響度の高い QOL の疾患で、順次、一つずつお話しさせていただきたいと思えます。

肥満症でございます。作用機序を簡単にリマインドさせていただきますけれども、食事中のトリグリセライド、中性脂肪ですね。それが分解されて小腸上皮から吸収されて、この MGAT2 はその分解された脂肪のパーティクルを、もう 1 回トリグリセライドに再合成する酵素です。

ですので、ここを止めることで、小腸細胞の中に脂肪のファティアシッドがたまる。そういう細胞の中にファティアシッドがたまる状況で、それであれば食べなくていいのではないかというかたちで、食事抑制のシグナルが出る。

ですので、消化管の中での脂質吸収を抑制する薬剤ではございません。下痢がすごく起こるのではないかとよくおっしゃっていただくんですけども、この作用機序はそこをねらったものではありません。

実際に Phase 1 の中で、血漿中の DCA、これは新規のバイオマーカーですけれども、作用機序を裏付けるようなものでして、服薬いただいた方で DCA が上がってくる。ですので、実際に、おそらく小腸細胞の中にこのファティアシッドがたまってというところの、プルーフオブメカニズムは、この薬剤で起こっているだろうと Phase 1 で確認して、Phase 2 に移行させていただいた状況でございます。

(スライド P.73)

米国において Phase 2 の試験を実施させていただきました。

こちら、実際に BMI30 以上の成人の方を対象として、治験を実施させていただいて、標準的な肥満症における Phase 2、具体的には、食事制限させていただき、摂取カロリーを、少し下げたもの

を食べていただいた上で、この薬剤を服用いただく。それでいかに体重を下げることができるかという試験を実施させていただきました。

まず期待していたポイントとしては安全性ですけれども、下痢が非常に起こるのではないかと、そうしたことは一切ございません。プラセボと比較して良好な忍容性が確認できたところは、非常に大きなゲインでございました。

2行目に書かせていただいております、もう皆さんよくご存じ、見ていただいていると思えますけれども、体重については、これは弊社の内部の基準でございます。できることなら8ですとか10ですとか、GLP-1のデータを見る限りは、単剤で戦うためには、少なくとも5%はないと、というかたちのクライテリアをひいておりました。残念ながら、そのクライテリアは未達でございます。

とはいえ作用機序を確認できていて、体重減少の効果も確認できております。ですので、新たな作用機序での食欲抑制による、体重減少を示すような薬剤であることは確認できました。

こうした中で、単剤ではPhase 3、さすがに今のデータでは進められないだろうと考えておりますので、どのようなアンメットニーズを満たすことができるかというので、いろいろな検討を進めている状況でございます。

(スライド P.74)

これは新しいデータ、既に取らせていただいていた非臨床のデータです。

GLP-1で使用いただいて、体重減少が起こるんですけれども、ご承知のとおりでございまして、患者さんによっては、タイトレーションの途中でドーズをエスカレーションすることが大変になるような方ですとか、あとは非常に薬価も高いところがございます。

原薬もなかなかつくれないところで、なるべく少ない量のGLP-1で、同じだけの効果が得られるようであれば、それは低分子のS-309309の生かしどころになる可能性があるのではないかと。そんなコンセプトを見る上での、非臨床のデータでございます。

GLP-1を始めた患者さん、動物ですけれども、途中のタイミング、赤のポイントでS-309309をかませています。S-309309の効果がGLP-1を使っていただいた方で、どうやら相加以上の効果が出ておりますので、より高い効果が2剤使っていただけることで期待できるのではないかと。GLP-1単剤でいくよりも少ない量に、S-309309をアドオンすることで、同じだけの効果が得られる可能性があることを期待させるような、非臨床のデータでございます。

(スライド P.75)

こちらはまた違った使い方。GLP-1 を使っていただいた方でもある程度、体重が下がったのでそこでやめられる方もおられますし、副作用がどうしても耐えられないということでやめられる方。あとは費用的な観点でやめられる方、おられます。

リバウンドが本当に社会問題になっているところですけども、そのリバウンドを抑えるべく、S-309309 を使っていただければ、緩やかに体重をコントロールしながら、体重低下したものを維持する使い方でもあるのではないかと。そうしたことを示唆するような、ですのでもちろん、単剤でいこうという意味はあったんですけども、こうした使い方でもあるのではないかとということで、非臨床でいろいろな検証も並行して進めてさせていただいております。

(スライド P.76)

面白いデータが出てまいりました。こうした非臨床のデータも含めて、長期に安心して使っていただけて、リバウンドしない、場合によっては筋肉量を落とさないこともできるのではないかとということも期待できます。新たなアンメットニーズ解消の可能性を目指して、今後、こうしたアフォーダブルな価格での提供をできるような、新しい製剤の検討を進めて、これはライセンス活動を再開させていただきます。

こうした中でいろいろなデータも含めて、今後の開発戦略を改めてお話しさせていただきたいと思っております。

(スライド P.78)

さて、がんについても少しお話しさせていただきます。

CCR8 の Treg に対する抗体ですけども、これは弊社、全世界で特許を取っております。いろいろな会社さんが取り組まれていますけれども、これは弊社が大阪大学とともに見つけた分子であります。CCR8 を抑えることで活性化するリンパ球のブレーキシグナルを止める役割です。実際に活性化したリンパ球が、がん細胞を攻撃してというところを加速させる抗体でございます。

これを使うことでどのようなことが期待できるか、少しいろんなデータを取らせていただいておりますので、臨床試験の進捗について少しお話しさせていただきます。

(スライド P.79)

開発計画ですが、今、Phase 1b を世界で実施させていただいております。

単剤で良好な安全性を確認できております。これは実際のがん患者さんで投与させていただいております。ドーズエスカレーションしても、忍容である。そしてさらにはメルク社のペムブロリズマブとの併用投与も、途中まで進んでいて、こちらも忍容性を確認できている状況でございます。

そうした中で Phase 2 パートで、用量拡大パート。これはプロトコルの中で八つのがん種と条件を選んで、少し拡大した症例数を積みまして、評価するデザインングをさせていただいております。その中でも、既に用量拡大パートに進んでおります。どのがん種のどの条件というところは、申し訳ないですけれども伏せさせていただきたいと思っております。

(スライド P.80)

少し期待できるような、面白いデータをお持ちしました。

真ん中の写真、これが投与前の患者さんで、赤く光って縞状になっている部分が腫瘍細胞です。ノデュールに、充実性が増えているんですけれども、右に見ていただいたら緑色が増えている。これが、活性化したリンパ球です。CTL です。

赤の腫瘍細胞が、ちょっと崩れているようなのがお分かりいただけるかと思っております。ですので、活性化したリンパ球が腫瘍を攻撃して、腫瘍が少し小さくなっていつている。そうした組織写真を蛍光顕微鏡で観察した絵でございます。

なぜそんなことが起こるのかというところですが、皆様から見て、左側の図、このフローサイト、同じサンプルで投与前と投与後を見たところ、この赤色のものがリンパ球です。ですので、攻撃するリンパ球、きっちり増えています、フローサイトメーターでカウントしても。

一番上の紫色が Treg です。制御性の、われわれの CCR8 の抗体で Treg を下げることで、活性化リンパ球が増えて、腫瘍を攻撃するプルーフオブメカニズムを確認できております。

この条件を含めて、特定のがん種で前に進むアクセラを踏ませていただいておりますので、こちらについてもまたデータが出てくれば、いろんなディスカッションをさせていただけるのではないかと思います。

(スライド P.81)

こうした中で、全ての患者さんに効く薬剤であれば、それは最適ですけれども、やはりがん種ですか条件ですか特性、そうした中でよく使っていただけるような患者さんを見つけたいということで、バイオマーカー、Test to treat という観点でも、がんにおいてもさせていただいております。

さまざまなデータを照合して、効くがん種、効く患者さんを特定して、コンパニオンダイアグノスティックスとともにこの薬剤をお届けすべく、開発を進めさせていただいております。

(スライド P.82)

改めてこの薬剤の特性です。

安全性が高い。旧来の化学療法剤とは異なりますし、抗体に化学療法剤を付けたようなものとも異なって、われわれの薬剤は腫瘍特異的な Treg を下げると。それによって、自分自身の免疫効果で腫瘍を下げることで、安全にいろいろながん患者さんに使っていただける可能性がある、新たな抗体だと自負しておりますので、少しでも早くお届けできるように、引き続き開発を進めてまいります。

(スライド P.84)

さて、次から少し毛色を変えて、残る疾患についてもお話しさせていただきます。

レア疾患ということで、ポンペ病ですとか Fragile X、さまざまな疾患を進めさせていただいております。

冒頭のジョンからもポンペ病、少しお話がありましたけれども、筋肉の中にグリコーゲンがたまってしまふ、遺伝性の疾患でございます。それを、たまるのであれば酵素でグリコーゲンを出してあげればいいと。ただ2週間に1回、ずっと点滴するんですよね、時間をかけて。

そうした点滴をしたとしても、酵素に対しての自己抗体ができたりですとか、安全性の観点で続けられない。病態自体は徐々に徐々に進行していったという、非常に予後といたしましうか、重症度の高い遺伝性疾患ですけれども、この S-606001、ポンペ病、Maze 社から導入させていただいたものですけれども、低分子でございます。

このグリコーゲンがたまるのが悪いのであれば、たまる部分を阻害すればいいのではないか。作用機序自体は非常に明確なものですので、なるべく点滴の頻度を減らしたりですとか、そうした中でアフォーダブルに使っていただけるような、新たな治療薬をお届けできるのではないかとということで、組みさせていただきました。

(スライド P.85)

右の絵が先ほど口頭でお話しさせていただいた、作用機序の模式図です。

水道がグリコーゲンみたいなもので、グリコーゲンがたまっていく下に出ていく部分が酵素です。その酵素がないポンペ病患者さんでは、下に抜けていかないので、どんどんグリコーゲンがたまっていく。

それによって筋細胞が破壊されるということですが、それであればこの S-606001、上の水道を止めてやろうと。流れないのであれば、上から足す必要はないよねと。ですので、対症療法というよりは根治療法といいたいでしょうか、根源にかかわるところを低分子で止めることで、間違いなく福音があるだろうということで、実施させていただいております。既に Phase 1 のデータが出ております。

(スライド P.86)

非常にプロミッシングなデータがあることも含めて、弊社、これをやりたいという意思を示させていただきました。既に安全性、Phase 1 で確認がとれておりまして。これは左の絵が PBMC の中のグリコーゲンの量ですが、服薬いただいた方、ちゃんとグリコーゲンが下がります。

さらに筋肉バイオプシーさせていただいて、グリコーゲンの量がやっぱり筋肉の中でも、服薬いただいた方は下がっております。

そして右、標識した標識体で、グリコーゲンの合成量を測っているんですけども、これも下がっています。ですので、明確にプルーフオブメカニズムが確認できている。

当然、健康患者さんですので、病気の方とはまた違ったポテンシャルはあるかと思えますけれども、この作用機序で筋肉の中のグリコーゲンが下がることは、まず間違いないだろうと。ですので、ポンペ病患者さんに使っていただくことで、まず間違いなく効果があるだろうということが、強く期待できる薬剤でございます。

こうした製剤、既にありますので、新製剤をつくらせていただいて、追加の Phase 1 を今まさに開始する状況で、速やかに Phase 2 をグローバルで開始していく状況でございます。

(スライド P.87)

さて、Zatolmilast。こちら、買収した Tetra 社と一緒にさせていただいている品目でございます。Fragile X という、こちらもお子さんの希少疾患ですが、FDA から EMA からオーファン指定、希少疾患指定、ファストトラック指定、非常に期待されている薬剤でございます。

作用機序自体は、ホスホジエステラーゼの、PDE4D の特異的な選択的な阻害剤ですが、簡単に申しますと神経シグナルで、認知の機能の活性化を起こす薬剤でございます。サイクリック

AMP を分解するところを止めることで、そのシグナルを回して、CREB 経路を活性化させて、脳に学習させたシグナルをしっかりと固着させるのが、この薬剤の作用機序でございます。

(スライド P.88)

実際に Fragile X の患者さん団体からも非常に熱い支援をいただいています。

その背景としては、プルーフオブコンセプトを確認できていて、また薬剤、治療薬がないんですね。少しでも早く、この薬剤を市場に出していただきたいということで、全面的なご協力をいただいています。今、米国で Phase 2/3 というかたちで、ピボタル試験を進めておりますので、この結果が終わり次第、承認申請を目指すということで今、進めている状況でございます。

(スライド P.89)

さて、こうした中で、作用機序は同じなのですが、認知症の化合物ですけれども、同じ作用機序でより活性を高められるのではないかと、より選択性を高められるのではないかとというところで、弊社ケミスト、井宗の下でたくさんいますので、優秀なケミストがもっと良い薬剤をつくれるのではないかとというところで、つくりましたのがこちらです。

実際に認知症の患者さんで効かせるためには、より活性を高めて効果を強くして、それによって症状を改善したい、記憶学習のところの症状を改善したいというモチベーションがあって、先行の薬剤等とは結合する方法を変えてございます。

これによって、PDE4D の選択的な阻害が可能になって、副作用のポテンシャルリスクを下げる、選択性を高めることを達成している薬剤でございます。

(スライド P.90)

これは動物のデータですけれども、実際に動物で記憶学習、脳のシグナルにおいても活性化するところが見えていますし、実際に記憶学習効果がマウスの実験モデルでも確認できていますので、こうした中で 2025 年度の上期中に Phase 1 を実施すべく、今、最終の GLP 試験等を進めている状況でございます。

(スライド P.91)

こうした中で、認知症においても Test to treat を少し考えてみたいということで。これは実際に認知症の患者さんとお話されたときに、コミュニケーションをすれば、もしかしたら認知症かもしれないと感じ取れるということは、皆さんもご経験あると思います。

そうした会話の情報を機械学習して、会話のデータから認知症の疑いのある方を選別することができれば、そうした疑いのある方に病院に行っていただいて、確定診断を受けて服用いただいといるところで、なるべく早い早期の治療ができたり、そうした専門医でしかできないような診断方法をとらなくとも、少しでも早く医療にアクセスしていただけるような、そうしたツールもFRONTEO社と連携して、進めさせていただいております。

(スライド P.93)

次に睡眠障害です。

Apnimed社という、睡眠障害のエキスパートの会社さんと組ませていただいております。コンセプトとして、こことここを作用させれば効くかもしれないというコンセプトがあれば、実際に臨床研究を行います。その臨床研究の中で効果があるのであれば、弊社の中で効果のあるものをつくり変えることもさせていただく。それで両社、協力しながらものをお出しする、そうした体制をつくり上げている状況です。

コンセプトチュアルに動いている、いろんな創薬をさせていただいてますけれども、既に臨床試験の準備を進めています。

(スライド P.94)

よくご存じの肥満の方ですとかで、気道が閉塞した方にCPAPを使って、それを開けてあげてという、そこを薬でなんとかしようというのは、さすがになかなか難しいところです。それならば肥満の方であればウエートをコントロールしてとか、いろんな観点があると思いますけれども、中枢性のような観点での無呼吸症候群、たくさんございます。心疾患が原因になるようなものもたくさんございます。

大きな今回のコンセプトとしては、CPAPを使えないような方、少しでも軽症の中でも経口剤で服薬いただくことで、無呼吸症候群をコントロールしよう。そうした薬剤のコンセプトでございます。特にこの右上の青の部分、不安定な呼吸の部分に、なんとか薬剤を作用させようというコンセプトで進めています。

(スライド P.95)

実際に進めているのが、このS-600918、sivopixantで、皆様ご記憶いただいている、これはChronic Cough、Phase 2bまでさせていただいていた。実際、Chronic Coughで咳を下げることを確認できています。作用機序としては間違いない。

並行して弊社、Phase 2 として、睡眠時無呼吸で試験を実施させていただいておりました。トータルにおいて、プライマリーエンドポイントはミートしていませんけれども、専門の Apnimed 社のメンバーとディスカッションして、この作用機序自体は血中の O₂ センターの部分に P2X₃ の受容体がございますので。

作用機序、われわれのこの薬剤が効くであろうというのはハイループゲインという、呼吸のリズムが大きい人。寝ている間に大きな呼吸をしたら、1 回満足してしばらく無呼吸になる感覚、なんとなくお分かりいただけると思います。小さい呼吸だったら、どんどん続けると。ですので、その大きな波を抑えようと、そっち側のシグナルをこの S-600918 でできるのではないかと。そんなコンセプトです。

もう一つの薬剤、X とさせていただきます。二つを組み合わせる、違う部分を止めることで、この大きなループゲインを下げることで、無呼吸症治療に貢献できるのではないかと。そうした期待があるということで、これは Phase 2、米国中心に始めるべく、準備を進めております。この秋口にはファーストインヒューマンが確認できる状況でございます。

(スライド P.97)

さて、日本において新たな治療選択肢を提供するために、Phase 3 を進めておりましたプロジェクトが複数ございますのでそれらについてもご紹介をさせていただきます。ここも新しいデータで、重要なデータでございます。

まずは、Sage 社から導入させていただいた、Zuranolone です。こちら即効性を有する新しい作用機序の、うつ病の治療薬ということを期待して、日本において開発を進めさせていただいております。既存のうつ病の薬剤は、どうしても時間がかかる。それに対して、これは飲んでいただくと非常にすぐに効く。そのデータ、次のスライドでお示ししております。

(スライド P.98)

これは国内 Phase 3 のプライマリーエンドポイントの結果でございます。

今まで結果について開示できていなかったのは、成功していたんですけれども、最後のフォローアップまでちゃんと終わって、プラセボ効果とかもないかたちで、きれいに試験を閉じてから、結果をご開示させていただく必要があったからです。試験結果については、しっかりとプライマリーエンドポイントをミートしております。

見ていただいたとおり、一番左のポイントの時点からも効いている、星が付いているのがお分かりいただけると思います。飲んでいただいたら、すぐに効果を実感できる。それが2週間という服薬期間の間にきっちりと効果があって、その後もリバウンドが起こるわけではなく、持続する特性が全体として見えております。

またもう一つの Phase 3 で、アドオン試験、既存のうつ剤に対して追加投与したときのデータを取らせていただきました。こちらは安全性、問題ないことは確認できましたけれども、これ以上症状が改善するかというと、うつ病の試験は非常に難しいです。非常に限られたサンプルサイズで、アドオンした中でアドオンの効果で、さらにスタンダードオブケアにアドオンを示すのは、さすがにできませんでしたという結果でございます。

とはいえ安全性は確認できておりますので、これらのデータに基づいて承認申請に進むということで、今、最終のプロセスを進めさせていただいている状況でございます。

(スライド P.99)

もう一つは ADHD のデジタル治療用アプリの SDT-001 です。

真ん中にある絵、これは iPad mini ですけれども、これは実物です。画像も実物で、こんなにきらびやかなといいたいでしょうか、操作して、ドライビングゲームみたいなものですね。タップしながらよけたり、左右の動かすところとタッピングを同時にすることで、右にあるような絵で脳野が活性化するんです。ですので不注意ですとか多動ですとか、ADHD の症状を有する患者さんにおいては、こうしたゲームを一定時間やっていただくことで、脳機能が活性化して治療効果が表れるというような、新たなデジタルの治療用アプリでございます。

(スライド P.100)

スライドに示しているのが、Phase 3 の結果でございます。

一番左の下がプライマリーエンドポイント、不注意スコア、スタンダードオブケアに比べて、きれいに下がっているのがお分かりいただけると思います。多動のスコアについても有意差がついておりまして、全体の合計スコアでもきれいに、有意に下がっている。

こうしたデジタルのツールだけで完全に ADHD が治るかといったら、決して治るものではございません。ただ ADHD の患者さんで服薬される前に、少しでも服薬を遅らせたいニーズがございます。知能の発達とともにお薬が要らないという患者さんもおられますので、こうしたゲームのツールで少し期間をマネジメントしていただけたらと考えております。

服薬を遅らせるとか、服薬を最終的に要なくするような患者さんをつくることができるんじゃないかと期待させるような、非常にきれいな Phase 3 の結果が得られたということで、こちら既に承認申請を進めさせていただいております。承認をいただき、日本において新しいデジタルの治療アプリをお届けできる日は近いと思います。

(スライド P.101)

さて、本日のハイライトです。

R&D のわれわれの基礎力、いろいろな会社さんから組んでいただいただけの基盤力を有していると思っていただけているんじゃないかと思います。実際にこうして、われわれとやりたいという連携ができてきている。そうしたシナジーで新しいパイプライン、たくさん有しております。

こうした中で、とはいえ日本の小さな企業ですので、リソースアロケーションをしながら、少しでも早くこうした重要な成長ドライバーを世界にお届けするというので、これは COVID-19 で学んだリソース配分も含めて、アジャイルに開発をすること。こちら書かせていただいたさまざまなパイプラインについて、少しでも早くお届けできるように、開発を進めている状況でございます。

以上でございます。

京川：ありがとうございます。それでは最後に、手代木のほうから総括をさせていただきます。よろしく申し上げます。

(スライド P.103,104)

手代木：改めまして、長時間にわたりまして、本当にありがとうございました。それは別に聞かんでいいというお話も、お人によってはおありになれるかもしれませんが、かなり広範にカバーをさせていただいたつもりでございます。

臨床試験がオンゴーイングで、昨年 1 年間を見てもそこまで変化のないものもございまして、本日は紹介できなかったパイプラインについては、お示ししております一覧表と、後ろの Appendix にて掲載をしております。

Olorofim でありますとか S-005151 でありますとか、S-151128、あるいは Resiniferatoxin。全て化合物としては、私どもとても面白いと思っておりますが、フェーズの変化で新しいデータが前回の R&D Day から出たとい状況ではございません。

Olorofim でありますとか S-005151 の、例えば脳梗塞でありますとかはどうしても臨床試験、かなり長くかかってしまいますので、これについては今回、変化がなかったということで上原のパート

に含めておりませんが、やっていないとか期待していないとかではなくて、そのフェーズではなかったことをご了解いただければと思います。

R&D トータルを、ちょっと変ないい方ですが、経営的にいいますと私ども、売上を今伸ばすフェーズだと考えておりました、中期経営計画 5,500 億円、最終的には 8,000 億円とお話をさせていただいておりますが、われわれは現時点ではそこに向かって、まっすぐ動いていると考えております。

そうやって成長していく中で現行の研究開発の人員、研究開発の予算でできるのかということ、それはさすがに無理でございます。一定の先行投資も含めて、研究開発に関しては進めさせていただきたいと思っております。

今年度の予算、1,200 億円と考えておりますが、これは化合物のプライオリティ順に張って行って、1,200 億円いったら大体やめますと、うちのいつものパターンなので、営業利益等に影響を及ぼさないかたちで、どうやってリソースをアロケートするかを考えながら進めますが、やっぱり限界値も近いかなと思っております。

例えば井宗のところではバイオロジーをやっている人間も、メディシナルケミストも、今のままでは足りない。ただメディシナルケミスト、一つの例でございますが、じゃあグローバルにそんなにたくさん採れるかということ、本当に人が少なくなっています。

今回、ジョンと組んで、サンディエゴに QPEX 社をベースにして、新しい抗菌領域の研究所をつくりました。私どもがびっくりしたのは、アメリカで抗菌剤、感染症をやりたかったけれども、やる場所がないということで、諦めておられた方が、そこに開いてくれるんだっただらということで、結構多くの方のアプリケーションをいただいています。実は QPEX 社全体としては、われわれは買わせていただいたときより、かなり人数が増えております。

それはバイオロジーであったり、ケミストであったり、やらせてもらえるフィールドがあるんだっただらやりたいといって、人を集めるような効果になっておりますし、やはりアメリカの一部ではありますけれども、強い研究であるとか強い開発、これはジョンが言いましたように政府等との連携も含めて、増やしていく中で、研究人員、専門性は増やしていきたいと思っております。

開発も、実は上原のところは薬事が、どちらかということ日本薬事、アメリカ薬事。開発はグローバルでやっていたんですけれども、薬事についてはどちらかということローカルにやっていたところも、これでは間に合わないだろうということ。実は最終的にはアメリカ人にきてもらったんですけれども、グローバル薬事を全部統一するかたちで、全ての開発を一括で薬事を見ようという新し

い体制に移行し、当然人が足りない、専門性が足りないということで、そこは人数を増やす方向で考えております。

R&D 全体としては、今のままというよりは人数についても、新しいクオリティの方という点においても、増やさせていただきながら、次の化合物を次のステージに持って行って、なるべく早く患者様にお届けしたいと思っております。

基本的には、8,000 億円からロイヤリティを引いた分の売上を達成するために、パイプラインをどう構成していくのかは、社内的には随分リスクも含めて考えているつもりでございまして、今回、出させていただいたパイプラインのうち、一定の歩留まりで進めることができれば、なんとかそこは届くだろうと。それに向かって進めてまいりたいと思っております。

今日はどうしても肥満薬のご質問とかをいただくのが多いのかもしれませんが、私どもとすると、それも含めて今オンゴーイングのパイプラインについて総合的に、皆様からここはどうなっているのかについて、ご質問を賜れば、今回の R&D Day を開かせていただいたことについては、私どもとしては良いコミュニケーションが皆様とらせていただけたと思います。

質疑応答

京川：ありがとうございます。それでは、質疑応答に移らせていただきます。

それでは植田さん、お願いします。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。私からまず一つ目は、S-309309 についてお伺いしたいのですが、今般、新たな GLP-1 の開発ですとか、またさまざまな併用薬の開発も進む中で、今回お見せいただいたような S-309309 の上乘せ効果が、どの程度重要なのかですとか。

また提携という話もありましたので、併用薬の候補も多くなっている中で、S-309309 が選ばれるために何かサポートするようなデータが取れているのかについて、教えていただけますでしょうか。

ケラー：ありがとうございます。前臨床のパッケージ、そしてアドオン、そしてメンテナンスのプロファイルの収集に向けた活動も進めていきたいと考えております。GLP-1 はアップテイクが非常に多かったので、いろいろ問題も増えています。複雑なタイトレーション、そして消化器の副作用が経口剤でも認められます。そして突然のリバウンドについても確認されており問題になっています。

これらの問題はその分野のリーダーにも明確でありますし、また新しく参入した人たちにも明確に認識されているところであります。ということで、この二つのプロファイル、アドオンとメンテナンスに対する S-309309 の有用性について、さまざまな前臨床のモデルをカバーして検証することが、とても重要だと考えており、今後進めていきます。また、いろいろなプレーヤーとのディスカッションについても再開し進めていきます。

植田：ありがとうございます。2点目は、HIV のところについてお伺いしたいのですが、最近ギリアドですとかメルクなんかも、新しいデータも取得されて、また御社のほうでも新しい ULA の候補品も取得されてというところで、インテグラゼの阻害剤を中心とした治療ランドスケープに対して、見方に変化はないのかと、御社の状況も踏まえて、ポジショニングをどのように評価しているのかについて、コメントいただけますでしょうか。

ケラー：インテグラゼのランドスケープに関しましては、依然としてリードのポジションにあると思います。一方で、いろいろと展開が進んでいることは確かです。まだ他社が開発を進めているものについて、ギリアドのものを含めて、データを十分に見ることはできていません。

つまりインテグラゼのプロファイルについて他社の開発品について、驚異的なものは目にしていません。一方で何か起きているのかということを見無視するわけにはいきません。新しいフォーミュレーションやインテグラゼのバックボーンを見きわめていかなければいけないと思っています。

そしてできるだけ、患者さんには使いやすいものでなければいけないと思います。小さな注射、より長い間というだけではなくて、将来その二つのコンポーネントの2本の注射ではなくて、1本の注射にすることも考えていかなければなりません。6カ月に1回で十分なのかどうかも、もう一つのコンポーネントだと思っています。

ということで、我々が今有している化合物を含め、私たちはベストインクラスだと思っています。また併用候補薬の創出へのコミットメントも必要不可欠です。

手代木：少し追加でお話させてください。実はカボテグラビルとかドルテグラビルの強さは、本当のベースに裏づけられた安全性があるということなんです。

私ども新しい化合物を出すと、もちろん S-365598 であったり、次のインテグレース阻害剤であったり、それは素晴らしいものをつくろうとは思いますが、やっぱり新規化合物の医薬品なので、使っていく中で何が出るかわからないのは、薬屋としてやっぱり常に怖いんです。

ですので、インテグレース阻害剤だから、新しいのを出したので、全然使って大丈夫ですよと先生方が患者さんにいうのは間違っていて、その化合物特有の安全性は動物の毒性試験だけでは見えないので、徐々にちゃんと使っていただいて、安全性をステップワイズに見るアティチュードを製薬会社が忘れるのは、きわめて将来にわたって危険だろうと思っています。

私はカボテグラビルですごく安心感があるので、4カ月に1回ですというのは事実上、経口剤をやって1カ月に1回やって、2カ月に1回やって、患者数も増えてきて、ドルテグラビルとの構造上の変化も少しある中で、カボテグラビルとしての安全性をリアルデータで積み上げている点は、私は薬屋としては、アンダーエスティメイトしちゃいけないので。

今後、いろんな人が新しいものを出してくるたびに、新しいインテグレースだから全然大丈夫ですよというのは、私どももいたくないし、われわれの競合の会社さんにもいっていただきたくはないので、そういう点からするとカボテグラビルの優位性は、患者様にとって非常に大きなデータではないかなと思っています。

植田：ありがとうございます。安全性のところでは1点だけフォローアップなんですけれども、今回新たな ULA 製剤のところでは、耐性バリアというお話をいただきましたけれども、耐性プロファ

イルの多様化みたいなところも大事なと思いますが、こちらにも貢献できるようなものなのかを教えていただけますでしょうか。

井宗：ご質問ありがとうございます。創薬研究本部長の井宗から回答させていただきます。

本日スライドでお示した異なる作用機序の研究プログラム B。これはインテグレースとは異なる作用機序で、当然そういった意味でもいわゆる耐性バリアもインテグレースとは異なります。

加えて新しい機序の中でも非常に強力で、用量を少なくして、しかもロングアクティングに持っていける意味では、非常に使い道、広いと思っております。単に6カ月のLAPとするのだけではなくて、例えば4カ月にして、用量を減らして1ショットにするという、いろんな使い方が可能になるのではないかと考えているのではないかと考えているのではないかと考えていますので。

今まだ産声を上げたところですが、非常に良い化合物が見つかっておりますので、われわれとしてはいろんな、そういった意味での期待値を高めているところでございます。

植田：どうもありがとうございます。私からは以上でございます。

京川：橋口さんお願いします。

橋口：大和証券の橋口と申します。どうもありがとうございました。二つあります。

一つ目が急性呼吸器感染症のお話で、われわれがインフルエンザ、COVID-19、RSの治療薬の売上予想をする上で、8ページや9ページのスライドからすると、検査、診断の研究開発をどれぐらいのスピードで、どれぐらいのものをつくれるかが、非常に重要なんだと改めて理解したんですけども。

一方で22ページなんかでご紹介いただいている、特にこのページの赤字で書いていただいているような状況からすると、今はまだ御社の中では、成果物はあまりないのかなとも感じたんですけども、それでいいのか。だとすると今後どういう時間軸で、どれぐらいのものを達成できる、あるいはしたいとお考えなのかを、もう少しお聞かせいただけないでしょうか。

手代木：ありがとうございます。種というか、臨床試験に入るステージのものはいくつかあるのですが、ただわれわれがすごく気にしているのは、本当に安価で簡便でということを見ると、例えば測定器、機械1個とっても、小さくて便利で安くはないとねということで、概念的には随分良いものができてきていると思うのですが。

例えばアメリカは OTC で、薬局で 10 ドルで買っていただける、5 ドルで買っていただけるのを簡便にやろうとすると、その診断するための機械の部分も、もう少し改善しないといけないよねというところがあります。上原がサジェストしましたように鼻ぬぐい液は、私どもはアメリカ、ヨーロッパでは無理だと思っているので、それ以外の媒体による検査が必要になります。

多分、ぱっと思い浮かばれるのは唾液であるとか、粘膜を撫でるであるとか、もしかしたらアイリス社が nodoca でやっているような画像で見るとか、そんなのを含めて、とにかく非侵襲型で、できる限りまずは簡便で、正確で安価というのをどこまで進められるのかということ。

私どもだけではできないので、グローバルにそういうことをやっていらっしゃるベンチャーさんと、かなりタイアップさせていただいています。私どもがベンチャーファンドとして投資をさせていただいているところで、そういったものが非常にお得意なベンチャーファンドがおありになるものですから、そういったところからベンチャーさんをご紹介いただいて、共同で進めています。

私どもとすると、順調にいけばエンシトレルビル、来年度ぐらいからグローバルにお届けできるかなと思っております。それにはちょっと間に合わないかなと思いますが、2 年後、3 年後ぐらいであれば、なんとか間に合うぐらいのタイムフレームで、全く荒唐無稽に何も無いわけではなくて、種はあるところまではきています。

橋口：ありがとうございます。もう 1 点が、HIV の研究で何を指すのかということ。

前回の R&D 説明会では大きく二つ挙げていただいていた、一つがウルトラロングアクティング、もう一つがファンクショナルキュアだったと思います。今回は前者のほうにかなりの重きを置いてお話をされていたと思うんですけども、これは方針の変化、目標、何を指すのかが少し変わってきているのか。改めて、お考えをお聞かせいただけませんか。

ケラー：ウルトラロングアクティングですけれども、これは市場の方向性がはっきりしていると思うんですね。シェアが増加しており、患者にとっての重要性が高まっているのも、明らかであります。われわれはマーケットリサーチの中で、たくさんの情報を得ています。ロングアクティングの利便性にはある一定のレベルがあり、そのレベルを超えると誰も経口剤は欲しがらなくなります。

患者様にすれば、1 年に 2~3 回しか病院には行きたくないという声も実はあるわけでありまして、このエリアでわれわれの立場を固めることを非常に重要視しています。

キュアは素晴らしいことでもあります。HIV の会社としては科学的に、感情的に非常に関心を持っています。しかし、キュアが患者さんにとってはどういう意味を成すかは、また違った問題だと思えます。キュアの現状を考えると、キックドラッグ、キルドラッグ、そしてメンテナンスのプロセスが必要です。

キックドラッグは、少々やっかいで、強い疲労感などの副作用があります。キルドラッグに関しましては既存の薬剤のようなかもしれませんが、メンテナンスドラッグに関しては、どうなるか誰にも分かりません。

ウルトラロングアクティングは、先生のところに通うのは年に3回でいいと。それで HIV を治療することができます。一方で、キュアの場合は2週間に1回の訪問が必要で、毎回強い疲労を感じる可能性があり、2年間継続して30%の確率で成功するかもしれません。

またキュアに取り組んだとしても、6カ月に1回はテストをしなければいけない。また、KOL の先生方によると、キュアされても再感染を抑えるために PrEP を実施しなければいけないということです。したがって、現実的にはウルトラロングアクティングを年に2~3回のほうが患者さんにとっても簡便で良いのではないかと考えています。

手代木：短くいうと変わってないのですが、タイムラインが少し後ろにずれてるとわれわれは考えています。今はとにかく競合も含めて、皆さんがロングアクティングで、より良いものを、より良いものというのに入ってきている中で、現時点で資源を投下するのであれば、そちらにいくのが、われわれのリミテッドリソースの中では現実的ですが、ViiV 社もわれわれもボードミーティングの後、いやでも、最後はキュアだよねという話はして、それに対して何が必要なんだろうかということは、常に忘れずにやっているのですが。

彼が言ったようにキックドラッグって相当、今のところは、つまり皆さんもご存じのとおり、体の中に潜んでいる全部のウイルスを吐き出させないとキュアにならないので、そうすると中にあるウイルスをどう吐き出させるのかに、どうしても地震のような、揺らさないと出てこないウイルス。

出てきたウイルスは殺せるんですけども、中に入っているものはなかなか、全部出てきたかどうかは判定できないということで、どうやったら全部吐き出させることができるんだろうかも含めて、結構揺らさなきゃいけない。そうすると結構、体にもきついということで、でも絶対やらなきゃいけないよねと、そういうフェーズです。

橋口：ありがとうございました。以上です。

京川：ありがとうございます。若尾さん、お願いします。

若尾：ありがとうございます。JP モルガン、若尾です。肥満のことで伺いたいのですが、その前に先がんのところを1個だけ、教えてください。

S-531011 ですけども、こちらに関して Phase 1b は結構長いことやっていらっしゃると思うんですけども、今回は有効性という観点では 80 枚目のスライドでお示しいただいたんですけども、ヒトでの抗腫瘍効果は確認できているのでしょうか。

またスケジュールが遅れている感じはしませんが、かなり長いこと Phase 1b もされているかと思うんですけども、どういったところに時間がかかっているのかを、改めて知りたいのと、次のデータポイントってどこなのか。教えていただけないでしょうか。

上原：ご質問ありがとうございます。ちゃんと腫瘍は小さくなっております。ご安心ください。写真だけというわけじゃなくて、この患者さんの腫瘍は小さくなっています。

全体での集計の数字ですとか、そうした内容はまた改めてといたしましょうか、科学的な場ではお示しさせていただく予定です。

時間がなんでこんなにかかっているんだというところは、お叱りの通りといたしましょうか。とはいえ、やっぱり安全に使っていただく意味で、ドーズエスカレーションしながら確認して、安全性が確認できれば次にエスカレートするプロセスを経ておまして、実際がんに患者さんでやっていることと、抗体ですのでサイクルは長いんですね。

打って 2~3 日安全であれば次にいきましょうというわけにはいかないですので、きちんとサイクルを見た上で安全性を。さらに安全性が確認できたのであれば、その下の用量から今度はペムプロリズマブとの併用で、また安全性を確認するというプロセスなので。プロトコルのとおり、時間がかかる試験でございます。

次にディシジョンポイントは、こうした Phase 1 のプロセスの中で、いろんながん種、いろんな条件の方で腫瘍が小さくなっている方がおられます。ですので、そうした中で期待できるものについては拡大パートで今、動かしていますので、その拡大パートが出てくると想像されるようなタイミング、2025 年度の線のところがあるかと思えますけれども、そうした中である程度、何分の何例で何かという結果をお話しできるような状況でございます。

若尾：ありがとうございます。肥満について、S-309309 について教えていただきたいんですけども、Phase 2 では、三つドーズがあったと思うのですが、用量依存的な効果は確認できているかということと、今回の書き方からするといずれの群も 5%を下回っていると理解したほうがいいのか。教えていただきたいです。あと、プラセボはどうなっているのか。

さらに、すみません、重要だと思imasるので。もともと8から10%をターゲットとされていて、私も非常に自信をお持ちなんだなと思っていたのですが、今回8から10%に達しなかった要因で、どう分析されていますでしょうか。非臨床の結果を見て8から10%とおっしゃっていましたが、そのそのそもの外挿といいますか、シミュレーションが甘かったといういい方は悪いんですけども、そこに問題があったりとか、いろいろ考えられますので。その点に関して、併せて教えてください。

上原：まず、用量依存性という観点では、はい、ございます。一番下よりは高いところの、ただ、きれいに用量依存性がというところについては、なんともというぐらいの。

今、結果、速報というかたちで書かせていただいていますけれども、実際に本当に速報でございます。全員のフォローアップが終わって、そこから1カ月さらにフォローアップを見させていただいていましたので、データベースロックして結果が出たのは、本当に先月末ぐらいの状況です。血中濃度のデータは今朝、受け取りました。

やっぱり飲んでいない方は何人かいるねみたいな、そんな観点で、リアルワールドの中で、とはいえずたくさんの方にちゃんと飲んでいただいていますので、評価には耐える試験条件だったとは思いますが、正直まだ確実に深掘りはできておりません。個体レベルで曝露との応答性の変化や、服薬のコンプライアンスも加味した上での、どの投与条件でどうすることが一番良いのかは、これから深掘りして確認していく状況でございます。

とはいえオーバーオールとしては、低用量よりは真ん中以上のところが、ちょっと良い結果なのかなという傾向は出ている状況でございます。

プラセボの体重低下は、というところを質問いただきました。他剤も同じですけれども、やはりこれはプロトコルをお話しさせていただいたとおり、制限食をやっているんですね。とはいえ食事指導をするだけですので、常に決まったものを食べているわけではありません、実臨床の中です。

ですので、それを破っている方もおられるでしょうし、ちゃんと服薬指導に従ってやっている方もおられると思います。そういうヘテロな集団で評価させていただいて、オーバーオールとしてはプラセボでもものすごく増えている方もおられますが、平均値ではプラセボ群も少し下がります。これはプラセボ効果というよりは、食事指導が入っていますので、それで下がります。そこからいかに下げられるかが、抗肥満剤の評価方法でございます。

5%に満たないところ、どの用量もというところはおっしゃるとおりなんですけれども、見積りが甘かったといいましょうか、実臨床と動物の条件の違いも、やっぱり動物の環境下では常にハイフ

アットの状態で、食べて大きくしてという中で、この薬剤を効かせるところと、ヒトでの食事制限をさせた条件の中でウエートをさらに下げるといふ、コントロールの違い。

ですので、作用機序のことを考えても、8%をねらいたいというもちろん気持ちはありましたけれども、そこに満たない可能性も十分あるんだらうとは思っておりましたので、併用ですとかスイッチングという非臨床についても、併せて検討させていただいていたという状況でございます。

若尾：動物の環境下であったので、必ずしもヒトでの結果は推定が難しかったと理解したのですが、そうしますと今回のこちらの74ページ目、75枚目にあります動物のデータに関しても、ちょっとディスカウントして考えなければいけないのかなと思うんですけれども、こちらに関しては今後、併用であったり、メンテナンスの部分を考えていく上で、どのように考えればいいでしょうか。

上原：おっしゃるとおりでございます。同じこの条件下でS-309309もきっちり体重をイニシャルから抑えられるくらいのポテンシャルを出せるモデルですので、いろいろな非臨床の肥満モデルって、そんなにたくさん数があるわけじゃないんですけれども、いくつかございますので。なるべくヒトに似せた環境下で、GLP-1を少ない量で始めたときにアドオンしたら、どれくらい効果が出るのか、実験条件をアジャストさせていただいて。そうした実験条件を踏まえて、今後の戦略を考えたいのが今の状況です。

若尾：分かりました。こちらの図表はアジャストする前のモデルですね。

上原：はい。

若尾：ありがとうございます、よく分かりました。以上です。

京川：豆ヶ野さん。

豆ヶ野：BofA証券の豆ヶ野でございます。よろしく申し上げます。私もしつこいようであれなんですけれども、肥満についてまず教えてください。

今回、体重減少5%未満だったということで、先ほどと似ていますけれども、理由をどう考えるのか、教えていただきたいと思っています。作用機序の限界なのか、それともこの化合物の問題なのか。その辺り、今回のデータだけではまだ何もコメントできないかもしれませんが、本当にこの作用機序で肥満のアンメットニーズに応えられるのかどうか、ちょっと気になっています。

先ほどもGLP-1の課題として、タイトレーションが複雑だとか、リバウンドがあるという話とか、いろいろありましたけれども、現状、市場では結構使われていて、評価されていると思うんで

すけれども、そんな中で5%以下だったということで、この作用メカニズムでいけるのかどうか。コメントをいただけたらと思います。お願いいたします。

上原：弊社も1剤しかございませんので、この作用機序は絶対に未来永劫、どこの会社さんがやっても駄目かどうかは当然、分かりません。とはいえ非臨床のデータで見る限りは、きちりこの作用が起こるであろうという実験条件下には達している。今朝、血中濃度を受け取った限りでは、一応飲んでくださっていることも考えますと、この作用は生体では起こしている。

ご承知のとおり、食欲って本当に生命の根幹にかかわるもので、いろんなシグナルがたくさんある中で、そのうちの一つの間接的に消化管上皮というところに作用させて、GLP-1のシグナルもありますし、それ以外のシグナルもありますしというところで、多様なホルモンを動かして食事コントロールをするのが、この薬剤のコンセプトです。

ですので、GLP-1を体の中に打って、GLP-1のシグナルを強力に誘導して、その作用を出してというところに比べると、作用機序の観点でも、やはりマイルドにはならざるを得ない機序だとは考えております。

そうした中で、おそらく今のデータでしたら、少なくともS-309309は1剤のみでコントロールするのは、少々苦しかろうという状況ですので、複数剤を組み合わせることで、何かご提供できる価値があるんじゃないかと考えてございます。

手代木：もともとやっぱり二つの問題点はあるかなと思っていて、今日も上原とかジョンと話していたんですけども、経口剤のリアルワールドって多分、今回の話を受け止めなきゃいけないんですけども、結構飲んでいないよねというのが出てきている中で、この薬のポテンシャルをどう正確に測るのかは、本当にきちり飲んでいただいた方をどう分析して、それ以外のパラメータがどう動いてということをおいわないと、それは難しいんだろうと思っていて。

その限りにおいては、われわれはこのメカニズムはわれわれの考えどおり、妥当性は高いと思っています。R&D Dayには絶対お届けするといった手前、お届けはしているのですが、いったとおりに血中濃度も今朝きたり、いろんなバイオケミストリーのデータが全部そろっていなかったりするので、ここから解析をさせていただかないと、本当のポテンシャルは分からない。

たださっき言ったように、リアルワールドでどうなっているのかを、どうしても考えなきゃいけない中で、飲んでる人も飲んでいない人もいて、突っ込みでいったらこうだったよねということについては、受け止めなければいけない。そこは5%いきませんでしたということは、それは事実としてわれわれは受け止めますが、だからといってこの薬のポテンシャルがないとか、このメカニズムがだめというのは、私自身は一切思っていないので、進めていこうとは思っています。

豆ヶ野：分かりました、ありがとうございます。もう1点、今度はHIVで質問なんですけれども、御社はロングアクティングのところではかなり先行していて、優位性もあるかなど。先ほどの手代木社長のお話ですと、やっぱり安全性も非常に重要だということで、そこは優位性がある状況なのかなと思うんですけれども。

つくるのが結構難しいということだったんですけれども、ギリアドさんも今試験を、GS-6212ですかね、やっていると思うんですけれども、これに対する印象というか、後から出てくるので安全性のアドバンテージとか、その辺は御社のほうがあると思うので、そういったところでそんなに心配していないよということなのか、それともつくれたのが驚きなのかとか、その辺りを教えていただけますでしょうか。

ケラー：最後の質問からいきますけれども、ギリアドはロングアクティングにスイッチしたと思っています。その重要性を除けば、私はあまり彼らの化合物のそんなにデータは持っていないので、あくまでもうわさのレベルでコメントしてしまうことになってしまうんですけれども、例えば4カ月に1回とか3カ月に1回ほど、ロングアクティングかどうか分かりません。

しかし繰り返しになりますが、彼らは複数の化合物を持っているようでありますので、われわれは気を緩めてはいけません。全てうまくいけばですけれども、彼らの化合物が上市されるのは2028年頃ではないかなと、早くてそうだと思います。

承認のパッケージが1年とか、レビューの時間もあります。長期の有効性、安全性というところで、Cabenuvaと対抗するにはちょっと難しいのではないかなと思っています。

彼らは非常にアグレッシブに追求していますので、プログラムは早期だとは思いますが、われわれのほうとしては彼らよりもイーブンベターなものを持って、パイプラインで用意しておきたいと、彼らがキャッチアップしてきたときに、十分対抗できるようにしておきたいと思っています。

京川：では、会場から、春田さん。

春田：UBS証券、春田です。QOL疾患のところのアプローチというか、勝ち筋について知りたいなと思っています。

御社、低分子のところ、創薬力の強みがあるのは理解しておるんですけれども、こういった疾患って、それこそ今やっておられるような他社との連携、トータルソリューションが必要な領域なのかなと思っています。

ここは市場が大きいですけれども、収益のモデルというふう考えたときに、サブスクリプションモデルじゃないですけれども、収益の部分に関しては今後、売上を増やすフェーズとおっしゃっていましたが、そのアプローチはどう考えていらっしゃるのか教えてください。

手代木：領域によって違います。子どもの希少疾患のところは比較的プレシデンスもあるので、収益モデルは結構明確かなと思います。そういう意味では今、ジョンとか井宗とかはすごくコミットしているのは難聴であるとか、スリープアプネアをどのように考えるのかですけれども。

私どもは難聴にしてもスリープアプネアにしても、残念ながら薬で症状を軽減するとか、すごく生活の質をベターにすることはあっても、完全に治る、つまり完治する疾患ではないと残念ながら思っていて。やっぱりそこは生活習慣病的な使われ方、飲んで良いわということになると、なかなか切れにくいことになるので、そんなにもものすごく高い価格をチャージしようとは思いませんけれども、ちょうど高血圧が高脂血症とか、それにプラスアルファぐらいの価格で、やっぱりかなり多くの患者様に継続的に飲んでいただくのが、現時点での考えです。

一方で、例えば難聴なんかですと完治というか、当然のことながら内耳の中の線毛が劣化することによって起こっているのは明らかだから、それに対してなんとか、そこを止めることができないかとか、そういうアプローチは当然必要なのは分かりますので、それも当然やります。

それはどっちかという完治に近いので、そうなってくるとどういうプライスモデルにするのかは、例えばハーボニーみたいにドンと売って、あとは売れなくなりますみたいなことにはならないように、どうしたらいいだろうか。先ほどご示唆されたようなサブスクリプション、何年かにわたってお払いいただくようなこととかが必要になるかもしれません。

現時点でわれわれが臨床入りしようとしている化合物は、ほぼほぼ症状改善薬に近いので、患者様とすると、かなり継続的にご投与させていただくことになるのかなと思います。

春田：承知しました。ありがとうございます。2点目でHIVのところ、先ほど、皆さん経口薬を使いたくなくて、みんな注射剤ということをやったんですけれども、米国のIRAのところ、パートDのところの改革があるかと思うんですけれども、そこで自己負担のキャップが出てくることで、少し経口剤、より使われやすくなるのかというところは、どう見ておけばいいのか。注射剤のシフトが、ちょっと緩やかになる可能性はないのかどうかを教えてください。

ケラー：ありがとうございます。もちろんViiV社では、IRAのインパクトに目を向けています。IRAについて考えている人たちは、HIVに関して非常に注意深く考えています。IRAとは異なって

おりますけれども、政府の中の努力としては、包括的なカバレッジを PrEP にもたらすことを考えています。今まではカバーされていませんでした。

PrEP がカバーされることにより、注射剤がカバーされます。ということで、バイデン政権におきましては前よりも強いコミットメントや認識があり、HIV 患者さんがベストな医薬にアクセスを得ることが重要であることが強調されています。

そして、データのいいますと注射剤のほうが、HIV のコントロールにおいては鍵となります。最貧国、あるいは最貧の人々においては特にそうだということです。

一つのサンフランシスコの重要なサイトにおきましては、ホームレスの人たちを対象に研究を行っています。そこは、HIV が全くコントロールされていない人々、地域です。彼らはライフスタイルが不安定で、保険がないような人たちです。食事を提供して彼らを集めて、そして HIV のコントロールを注射を通じてしています。これは政府によって行われています。

選挙などで姿勢は変わるかもしれませんが、HIV の患者さんにはベストな治療を施すことが鍵となっています。

京川：それでは会場から、和田さん。

和田：ありがとうございます。私も抗肥満薬のところと、抗がん剤のところ。競合とのポジショニングのところで、お伺いしたいんですけども、

まず抗肥満薬については、MGAT2 阻害剤は BMS 社が 2019 年に開発した経緯があって、そこで体重減少が見えます、食欲抑制見えますみたいところが、論文上は Phase 1b のデータですかね。出されているんですけども、それを受けた上で S-309309、どこに勝ち筋を見出して開発されたのか。化合物のプロファイルとして、どうお考えになっていたのかを、まず 1 点お伺いしたいのと、BMS 社が NASH で今、開発しているのかなと思っています。なので、御社も NASH などで開発する方向性はないのかというのでお考えを伺いたいです。

抗がん剤、CCR8 抗体については、以前からも少しお伺いしているんですけども、CCR4 の抗体のモガムリズマブで、協和キリンさんが開発しているポテリジオが、かなり似たような作用機序なのかと思って見えています。あれも Treg をデプリーションしてあげることによって CD8 陽性 T 細胞を増やして、それで抗腫瘍効果を見えるようにするところの作用機序になっていました。

最初、彼らもかなり期待していて固形がんでやっていたと思うんですけども、そこがうまくいかなくてといったところで、問題点は高用量になったときに Treg はデプリーションされるんですけ

れども、CD8 陽性 T 細胞のほうもデプリーションされてしまうところが見えていました。なので、抗腫瘍効果がある一定のドーズのところではしか効果が見えないので、使いづらいというので、多分血液がんシフトしてしまったところがあると思います。

この辺り、御社の CCR8 に対する抗体が、用量依存的にそういった Treg のデプリーション、でも CD8 陽性 T 細胞のほうは減らさないところは見えているかどうかを、お伺いしたいです。

井宗：ご質問、ありがとうございます。まず MGAT2 についてですけれども、今おっしゃっていただいたように、今後どうかたちで最大化していくかに関して、われわれとしても非臨床のモデル、先ほど上原も申しましたけれども、バリデートされた非臨床モデルが少ない中で、一定の方向性を見出して、今のところ GLP-1 との併用、あるいは維持療法ですね。いったん GLP-1 を止めた後で、どうかたちでそれを維持できるかというところに注力して、やっといこうとしています。

そのために、先ほどご質問がありましたように、モデルがちょっとオーバーエスティメイトしているんじゃないかというところもあったと思いますので、そのモデル系を非臨床でもう一度見直して、より実臨床に近いかたちで反映させられるような、そういった非臨床のモデルで、より少し厳しめにその変化を見ていけるようなことで考えております。

今後、そういったいわゆる新たなポジショニングの一つとして、やはり GLP-1 とのコンビネーションを、われわれとしてはしっかり目指していきたいと考えております。

手代木：S-309309 は本当にある意味でどこまでいってもとはいいませんけれども、動物実験でも安全性のところはほとんど何もでないので、投与量も MGAT2 をどのぐらい抑えるとどういう効果があるのかを今、生化学的にこの辺りだよねというので、今回やっています。

これが天井なのかというところも全然見えていないので、もしかしたら、投与量を上げるとかも将来的には可能性はあるのかもしれないんですけども、それを含めて安全性がすごく、人間における消化器系の副作用も含めてほぼ何も出ていないので、もしかすると毒性をもう少しきちんと見た上で投与量を上げるとか、投与方法を変えるとかも一つですし、今、井宗が言ったように組合せも含めて、まだまだポテンシャルはあるかなと思っています。

本当に最初の Phase 2、1 本でこの化合物について論じるフェーズでは、われわれはないと思っています。

上原：もう一つの NASH の観点は、繰り返しになりますが、まだ結果を全部見ておりませんので、この試験の中で肝臓の脂質含量とかもデータを取りますので、その中でそちらに展開できるようであれば、積極的に考えていきたいと思えます。

手代木から回答したとおり、安全性が優れているのが弊社のこの S-309309 の特徴であるのが、一番大きなゲインでございますので、使える道は十分あるんじゃないかなと考えております。

あとは S-531011 ですね。Treg というところで、モガムリズマブは CCR4 の陽性の部分で、そちらに血中ですのでダイレクトアクティングといいたいでしょうか、直接抗体によって腫瘍細胞、血中の血液がんを治療するという使い方だと思えます。

われわれの抗 CCR8 抗体は、Treg でもいろんな機能があって、CCR8 が腫瘍に浸潤していて、それが特異的に浸潤しているがん種があって、そこをたたくことで、どうやら臨床効果が出そうだという臨床のデータベース研究です。それを非臨床の中でコンセプトを確認して、ピュアな抗体を、セレクトティブなものを取ってきた経緯がございますので、ターゲットの観点からまず異なっていると。同じ Treg でもいろいろ異なる機能があるところなんです。

あとは特徴としては、なるべく腫瘍特異的に Treg を下げたいということがあります。むやみやたらに全身の Treg を下げれば、いろいろな副作用が出てくるので、そうならないような腫瘍特有の Treg を下げる工夫もさせていただいています。

ですので、安全性高く、きれいにとっているところで、フローサイトの絵を見ていただいたとおり、これは 1 例だけのデータで大変恐縮なんですけれども、80 枚目を見ていただくと、Treg を完全に紫、右の投与後でデプリーションしていると思えます。Treg がなくなった条件で CTL が、赤の部分がちゃんと増えていますので、条件にもよるかもしれません。全部が全部、きれいに用量反応性が見えているわけでもございません。

そうした中で、ただ使える状況にあること、患者さんがおられることは間違いなしですので、Treg を下げて、むやみやたらにリンパ球が全部減るわけじゃなくて、CTL がちゃんと残っているからこそ、腫瘍が小さくなると思っています。

和田：ありがとうございます。

京川：バーンスタインの曾木さん、お願いします。

曾木：いくつか質問させていただきたいと思っております。

まずゾコーバに関してですけれども、グローバル Phase 3 のプライマリーエンドポイントのリードアウトの後は、FDA とのネゴシエーションが順調だというコメントがありましたけれども、こ

れに関して、もちろん始まったばかりということではあるとは思いますが、こういったベースラインでFDAとアライメントが取れている状況なんではないでしょうか。

上原：ご質問、回答させていただきます。順調に協議が進んでいる状況で、実際にFDAのひとりごりのantiviralのエキスパート全体の方々、さらにはこの試験、弊社だけではなくてNIHの先生方、そしてACTG、アクティブスタディですので、大学のアカデミアの先生方、さまざまな先生にコミットいただいています。

その先生方、全て集まって一堂に会して、バーチャルにはなるんですけどもディスカッションを行うという、プレNDAのディスカッションの準備が進められている状況でございます。

曾木：分かりました、ありがとうございます。S-309309についての質問です。まず筋肉量を落とさないことが、この薬の特性とお伝えいただいているんですけども、これはこういったデータをもとにおっしゃっているのでしょうか。

また今、今回のPhase 2において、この点に関する結果は出てくるのでしょうか。

上原：ありがとうございます。こちらデータは出てきますというところとちょっと大風呂敷になるんですけども、一応、きっちり筋肉量と脂質量、体液量、全て分かれて測れる測定データを取っております。

ただ、いろんなノイズもある中で、ちょっと読みづらいただろうというのが今の状況です。まだ私も見ておりません。

そうした中で、実際にGLP-1で筋肉が減るところのメカニズムも、明確には分かっていないと思います。当然のことながら、人間は食べるのをやめれば脂肪も減りますけれども、筋肉のほうが先に委縮してくるところもよくあると思いますので、急激に体重をコントロールして食欲を落として、突然プロテインを食べないようにになると、筋肉から先に分解されてということになってきて、そこで薬をやめたら食欲だけが戻って、油と糖質だけを食べるということで筋肉が減って、さらにもう1回また太ってというところの、私の考えるメカニズムです。

好意的に捉えると、そこまで急激に体重を下げないほうがいいかもしれないとか、いろんな考え方、これからデータを深掘りしたい状況です。

曾木：分かりました。おっしゃるとおりで、私もそういうメカニズムなのかなと思っていたので、体重が下がる大きなコンセプトの中で考えると、御社の薬だけが筋肉量が減らないわけでもないのかなと思ったんですけども、それは体重の減少が緩やかだからと。

特に MGAT2 のメカニズムが筋肉に対して、何か特化的に効くとか、そういうことではないということでもよろしいでしょうか。

上原：直接、脂質の吸収を抑制するものではないですけれども、とはいえファッティアシッド、脂質の成分を消化管上皮にためるものですので、どちらかという脂質は下げる方向の作用機序です。

ですので、脂肪よりプロテイン、なんといいたいでしょうか、食欲を下げる薬剤ではありますけれども、筋肉量とは逆の脂肪部分も下げることをねらった薬剤ですので、もしかするとそこは福音になるかもしれないという期待はございます。

曾木：分かりました。最後にもう一つ質問ですけれども、今後の展開に関して。もちろんこれからデータを解析されるということですが、モノセラピーは多分、これからやっていくことは可能性としては低いだらうというお話でした。

そうするとお示しいただいているアドオン、それからメンテナンスというディベロップメントプランがいくのではないかと思うんですけれども、まず大きな方向性として、それで正しいかということと、

これは御社がそちらに進むときに単独でやられるのか、そこに進む際に既にパートナーを探されるのか。そうするとディールの時間も考えた場合に、この新しい方向に進むときのタイムラインは、どのくらいを御社はお考えでしょうか。

ケラー：ありがとうございます。おっしゃったように、このデータを今受け取ったばかりで、今後分析していくところです。非臨床のモデルを全体的に見ていかなければなりません。いつかということは、今すぐにはいえませんが、既に非臨床のモデルで分析したものもありまして、真剣に取り組めば6カ月から9カ月ぐらいでできるということで、そのタイミングで出せると思います。

京川：ありがとうございます。次を最後にさせていただきます。締めで都築さん、お願いします。

都築：当てていただきまして、ありがとうございます。みずほ証券の都築と申します。

ぜひ、質問が出なかったところで聞いていきたいなというところが、まずRSウイルスのところ。今回、A型のところの抗ウイルス活性のデータを出していただいて、前回B型も含まれていた In vitro のデータを出していただいていたので、そこが今、足元では確認されているかという観点と、チャレンジ試験もやられているところでもありますので、このチャレンジ試験が PoC かなと思

ってしまして、そこのデータの結果発表の時間軸が気になっていますので、ご回答いただけたら嬉しいです。

上原：ご質問ありがとうございます。今現在、代表的な B 型株のデータも取得しております、A 型と比べるとちょっと B 型のほうは高濃度が必要になる特徴はありますけれども、そんなに大きくかけ離れているわけではないですので、近年分離されている流行株の A 型、B 型、たくさんの株のデータ、世界中から集めて、今とっているところです。それら全体を考慮して、B 型の効かない株を考慮しても、十分効くだろうという血中濃度レベルをヒトで合わせるべく、チャレンジ試験は A 型でやりますので、A 型で効果があった血中濃度に B 型分のかけ算をするといいたいまいしょうか、下駄をはかせるといっているところを考えています。

弊社、インフルエンザでも A 型、B 型といろいろあって、そういう戦略をとらせていただいておりますので、十分効かせられる血中濃度を選ばせていただきまして、チャレンジ試験、今まさに本当にやっている状況でございます。ファーストロット、セカンドロット、サードロットと、やっぱり人為的につくりますので、いっぺんに集めてということとはできない状況です。

とはいえ急性感染症ですので、そんなに長く時間がかかるものではありませんので、今年度のどこかのタイミングでは結果が出てきて、次に向けての舵をとるというタイムラインかと思えます。

都築：分かりました。あと 1 点が外部連携のところを見えるかたちで今回、出していただけたのかなというところが、睡眠のところの S-600918 のところ、1 回中断していたところを併用薬で復活させたということだと思のですが、おそらくこの復活は Apnimed 社とのかかわりということがあると思うのですが、一方で、リクルートは難しそうだなと、聞いていて思ったりもします。

この辺りの自信度を、最後に伺えたら嬉しいなと思いました。

ケラー：ありがとうございます。リクルートメントに関してですけれども、定義されたポピュレーションで、簡単ではありません。しかし、Apnimed 社のメディカルのヘッド、チーフサイエンティフィックオフィサーは、患者さんの同定とリクルートメントに関してベストな臨床研究センターとつながっています

そして睡眠時無呼吸症候群の開発は、ジョイントベンチャーの一部として Apnimed 社がやってくれているわけでありましてけれども、彼ら自身も非常に能力が高いということでもありますので、実行できると思っています。

そして S-600918 に関してですけれども、詳細を Apnimed 社とともにデータを深掘りして、特定の患者ポピュレーションに目を向けています。それは前以て特定されていなかったポピュレーション

ンです。我々は当時その疾患の知識がなかったから特定できなかったですが、Apnimed社のノウハウによってS-600918に関しましても無呼吸症候群の患者さんを特定することができるようになっていきます。

京川：お時間になりましたので、以上をもちましてSHIONOGI R&D Day 2024を終了させていただきます。

皆様、本日はご参加いただきまして、ありがとうございました。

[了]