



SHIONOGI  
**140<sup>th</sup>**  
Anniversary



# シオノギの研究開発

2019年3月14日

塩野義製薬株式会社



## 1. はじめに

- 代表取締役社長 手代木 功

## 2. 研究領域

- 医薬研究本部長 塩田 武司

## 3. CMC研究領域

- CMC研究本部長 久米 龍一

## 4. 開発領域

- 医薬開発本部長 岩崎 利信

## 5. 本日の総括

- 代表取締役社長 手代木 功

## 6. 質疑応答

# 研究開発で2019年度に集中する優先8プロジェクト



現状の ステージ	疾患領域	プロジェクト	対象疾患	掲載ページ
臨床	感染症	<b>S-004992</b>	結核	P.87-88
	疼痛・CNS	<b>S-600918</b>	難治性・原因不明 慢性咳嗽	P.89-94
		<b>S-637880</b>	神経障害性疼痛	P.95-96
		<b>S-812217</b>	うつ病・うつ状態	P.25、97-99、148
	その他	<b>S-770108</b>	特発性肺線維症	P.32、53、100-103
前臨床	感染症	<b>新規メカニズム 抗HIV薬</b>	HIV感染症	P.20-21
	その他	<b>S-540956 核酸アジュバント</b>	感染症予防など	P.17-18
研究	感染症 疼痛・CNS その他	<b>ペプチド医薬品</b>	感染症 疼痛・CNS その他疾患	P.31-32

# その他の次世代成長ドライバー 1/2



現状の ステージ	疾患領域	注力品目、提携	対象疾患	掲載ページ
臨床	感染症	ゾフルーザ®/Xofluza™	インフルエンザウイルス 感染症	P.30、55、69-77、 142-146
		セフィデロコル	多剤耐性グラム陰性菌 感染症	P.55、78-80
	疼痛・CNS	インチュニブ®	ADHD	P.55、81-83
		リスデキサンフェタミン	ADHD	P.55、84-85
		SDT*-001	ADHD	P.25、105-109、 149
		S-005151	脳梗塞、表皮水疱症	P.110
	その他	ADR-001	非代償性肝硬変	P.33、110、147
		SR-0379	皮膚潰瘍（褥瘡、糖尿 病性潰瘍など）	P.111
		S-588410	食道がん	P.111、150
		S-588210	固形がん	P.111

# その他の次世代成長ドライバー 2/2



現状の ステージ	疾患領域	注力品目、提携	対象疾患	掲載ページ
前臨床	その他	<b>S-723595</b>	NASH*	P.32-34
研究	感染症	<b>Nemesis社との提携</b>	難治性感染症	P.22、135
		<b>Vast社との提携</b>	難治性感染症	P.22、136
		<b>Hsiri社との提携</b>	抗酸菌感染症 (結核、NTM症)	P.22、137
		<b>長崎大との提携</b>	マラリア、新興再興 感染症	P.20、22
	疼痛・CNS	<b>BPN14770</b>	認知機能障害	P.25-27
<b>ペプチドリーム社との提携 PDC**</b>		BBB***通過を促す 脳送達技術	P.28	



# 研究領域

医薬研究本部長 塩田 武司

## R&Dのビジョン

**研究：社会に応える創薬イノベーション**

**CMC：独自性のある技術研究・開発**

**開発：着実と革新の両立**

### アクション：

- 継続的な開発候補品、開発品の創出
- ペプチド医薬品創出に向けた創薬プログラムの拡充
- 疾患戦略と創薬モダリティの拡張を見据えた戦略的事業投資
- 臨床予測性向上に向けたバイオマーカー研究の推進



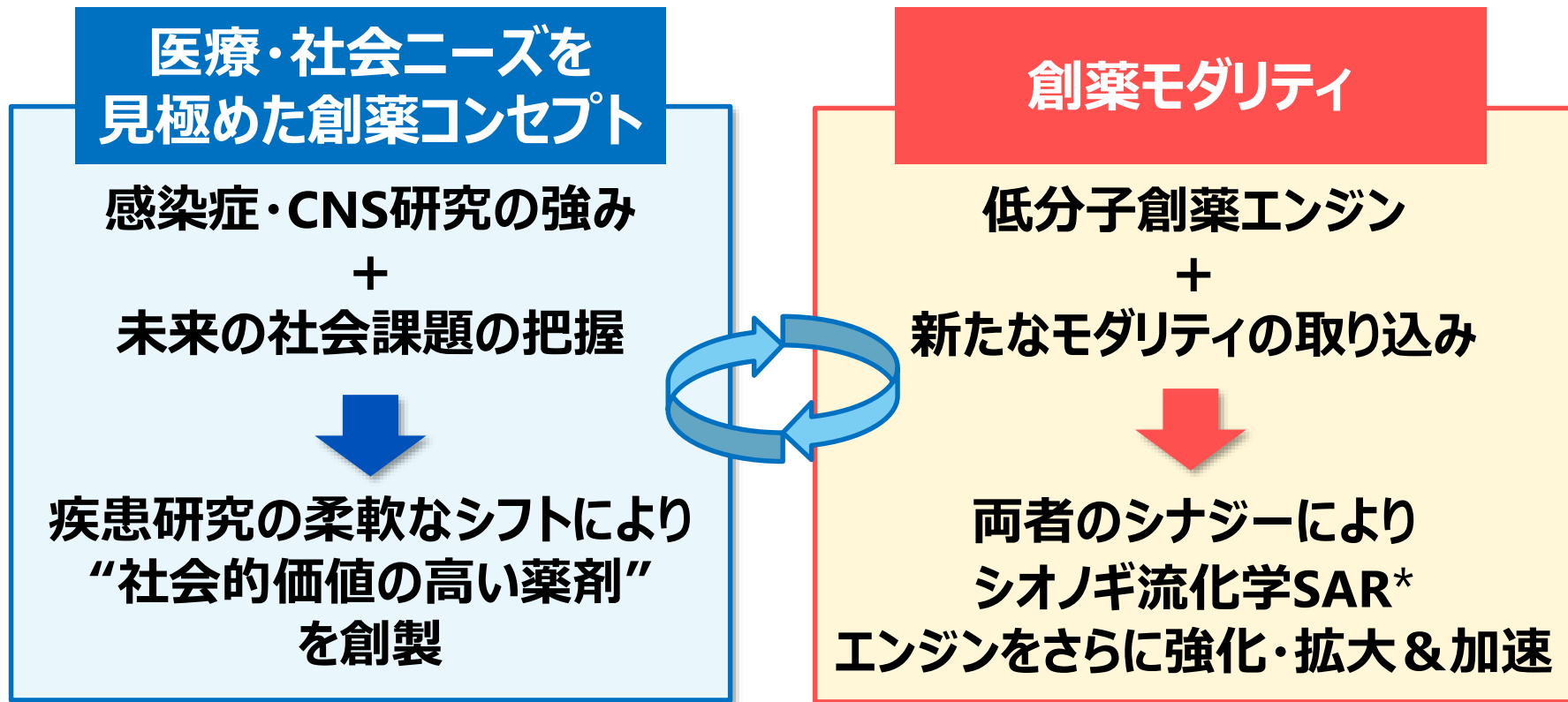
- **創薬研究における課題とシオノギのビジョン**
  - 社会に応える創薬イノベーション
- **2018年度の目標と成果（要約）**
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- **2018年度のトピックと振り返り**
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- **2019年度の目標**



- **創薬研究における課題とシオノギのビジョン**
  - 社会に応える創薬イノベーション
- **2018年度の目標と成果（要約）**
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- **2018年度のトピックと振り返り**
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- **2019年度の目標**



創薬における課題：医療・社会ニーズに応える画期的新薬創製と医療経済性の両立



医療・社会ニーズを捉えた革新的な新薬を  
他社に先駆けて創製する

- 創薬研究における課題とシオノギのビジョン
  - 社会に応える創薬イノベーション
- **2018年度の目標と成果（要約）**
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- 2018年度のトピックと振り返り
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- 2019年度の目標

## 社会に応える創薬イノベーション

### 2017年度～2020年度までに開発品10品目創出

- **継続的な開発候補品、開発品の創出**
  - 開発候補品を**3品目創出**（17年度実績 2品目）
  - 開発品を**2品目創出**（17年度実績 4品目）
- **創薬生産性向上を目指した打ち手の実施**
  - PDPSによる**5プログラムを開始し、ヒットペプチド獲得**
  - 創薬プログラムの加速に向けた**新規産産連携の開始**
  - 創薬標的獲得を目指した**新型公募企画 (FINDS Targets\*) 実施**
  - **新規PET\*\* イメージング化合物**による開発効率化を目指した臨床試験の実施

## 社内創薬研究の成果

<b>感染症</b>	【抗インフルエンザ薬】 インフルエンザ領域において 新規開発候補品を創出	<b>C N S</b>	【新規PET** イメージング】 開発効率化を目指した PET試験を実施
<b>技術</b>	【ペプチド創薬】 PDPS* 技術を活用した 5つの新規創薬プログラム を開始	<b>そ の 他</b>	【NASH*** 治療薬】 開発候補品を創出

- 開発候補品：2品目創出（目標3品目）
- 開発品：創出なし（目標2品目）
- PDPS：5プログラム開始（目標5プログラム）

- 創薬研究における課題とシオノギのビジョン
  - 社会に応える創薬イノベーション
- 2018年度の目標と成果（要約）
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- **2018年度のトピックと振り返り**
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- 2019年度の目標

## ここ3年間の開発候補品、開発品の創出状況

### 2016年度

- ・ 開発品：  
**1品目** (目標3品目以上)
- ・ 開発候補品：  
**3品目** (目標2品目以上)

### 2017年度

- ・ 開発品：  
**4品目** (目標2品目以上)
- ・ 開発候補品：  
**2品目** (目標1品目)

### 2018年度

- ・ 開発品：  
**0品目** (目標2品目)
- ・ 開発候補品：  
**2品目** (目標3品目)

### 顕在化した課題

- ・ CNS領域、新規感染症領域における創薬ノウハウ構築加速
- ・ オフターゲット由来副作用による創薬後期のドロップアウト回避

### 戦略的事業投資によるシオノギ創薬基盤のより一層の強化

- ・ 感染症/CNSのアセット強化
  - ・ 中分子創薬の推進 + 新たなモダリティの獲得
- ▶ 創薬生産性の非連続な向上へ

- 創薬研究における課題とシオノギのビジョン
  - 社会に応える創薬イノベーション
- 2018年度の目標と成果（要約）
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- 2018年度のトピックと振り返り
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- 2019年度の目標



# 感染症領域の新たな創薬戦略



HIV

インフルエンザ

多剤耐性菌

## 世界3大感染症

世界規模で長期に  
わたり感染が流行

結核・マラリアへも  
積極的に投資

## 難治性感染症

AMR\*対策など  
世界的なニーズの  
益々の高まり

新たなモダリティを  
活用した革新的治  
療薬の創製

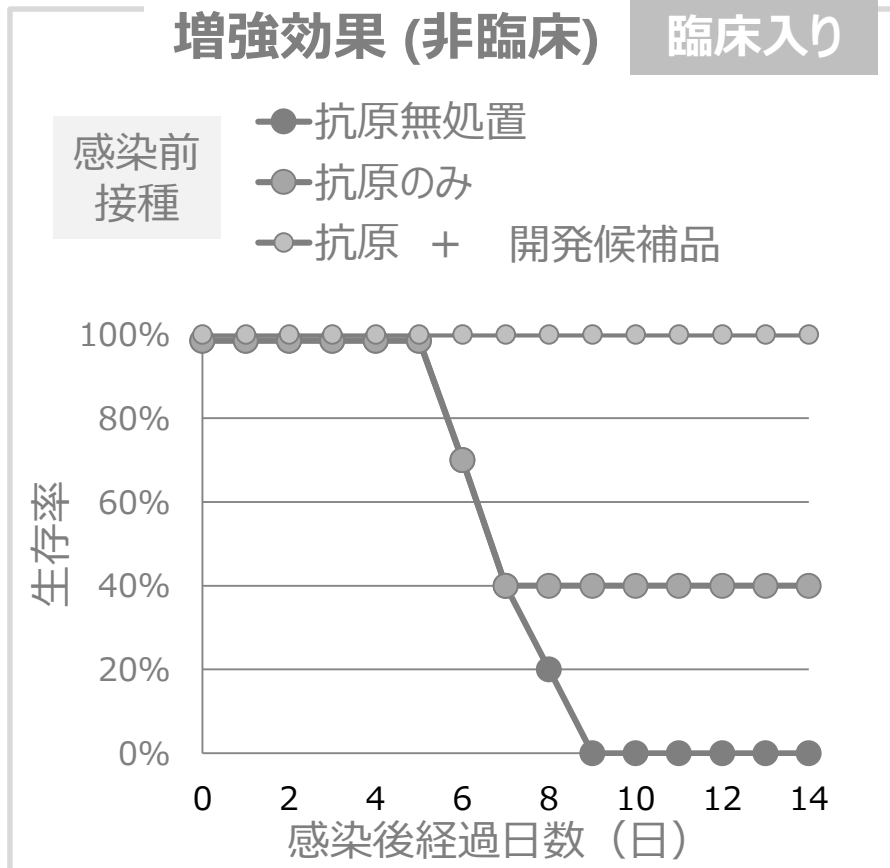
## 予防・根治

感染症で苦しまない  
世界の実現

UMNファーマ\*\*との  
提携、オリジナルア  
ジュバントの活用

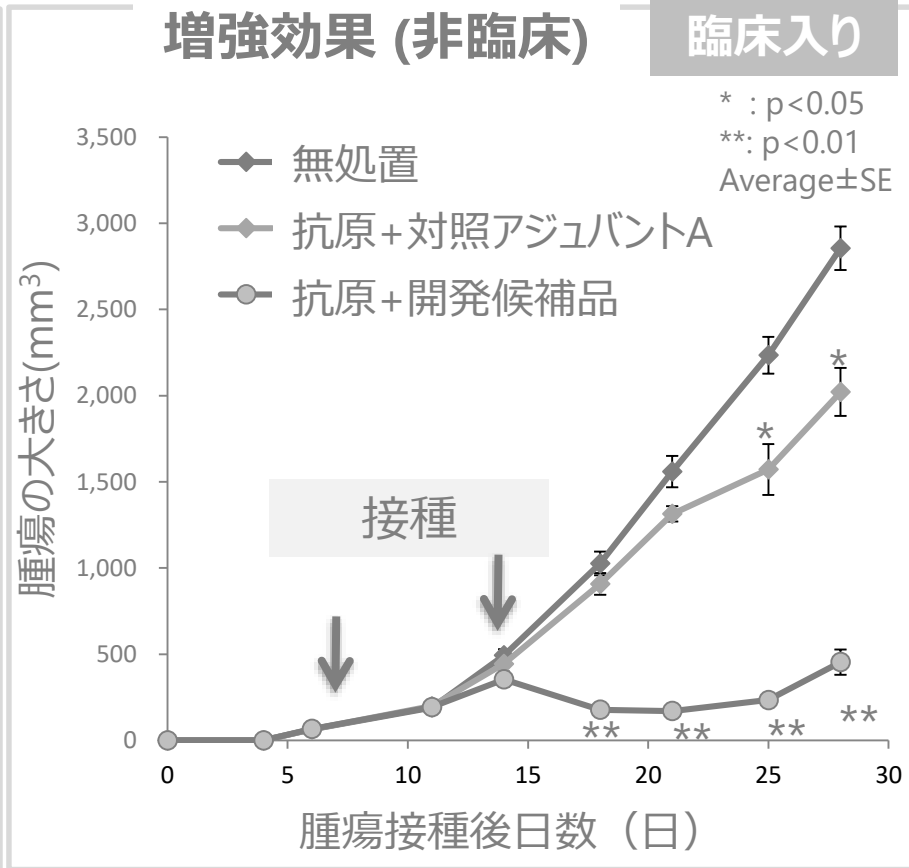
## 感染症ワクチン 増強効果 (非臨床)

2020年度  
臨床入り



## がんワクチン 増強効果 (非臨床)

2019年度  
臨床入り



独自のプラットフォームから見出した新規核酸アジュバントを  
基盤研\*との共同研究を通じてその価値最大化へ

# 戦略的事業投資による創薬機会の創出（感染症）



（下図では代表的なものを記載）

3  
大  
感  
染  
症

難  
治  
性  
感  
染  
症

予  
防

	研究	前臨床	臨床開発	上市
HIV	HIV LAP薬*	HIV LAP薬	HIV 経口薬	トルテグラビル
結核/ NTM**	新規メカ 結核/NTM薬	Hsiri社	S-004992	
マラリア	長崎大			
AMR***	新規ラクタム薬	新規ラクタム薬	新規抗菌薬	セフィデロコル
	Nemesis社	Vast社		ドリペナム
真菌	真菌薬	真菌薬		
ワクチン	UMNファーマ		S-540956 (核酸アジュバント)	
その他ウイルス	PDPS**** PDPS	宇部興産 (RSウイルス)	S-055000 (新規抗インフルエンザ ウイルス薬)	バロキサビル

戦略的事業投資を行うことでさらに厚みのあるパイプラインと創薬機会を構築

# 世界3大感染症とシオノギのビジョン



治療上の主な課題

目指す姿／実現方針

## HIV

\* 新規感染者 180万人  
死亡者 94万人

服薬Burden  
服薬アドヒアランス

持続性注射剤の  
実現・普及  
根治療法の実現

新規メカニズム、持続性製剤で服薬Burdenを改善  
根治薬創製へ重点投資

## 結核

\* 新規患者 1040万人  
死亡者 170万人

多剤耐性菌  
長期治療  
(治療完遂が困難)  
副作用/薬物相互作用

耐性の克服  
治療期間の短縮

NTM\*\* も含めた抗酸菌をターゲットとした創薬活動  
積極的な外部連携活用

## マラリア

\* 患者数 2億人  
死亡者 44万人

薬剤耐性が問題に  
有効なワクチンがない

これまでにない  
画期的新薬および  
ワクチンの創製

長崎大との連携を軸とした  
オープンイノベーション推進

# 新規メカニズム抗HIV薬の経験を持続性注射剤へ



HIV治療薬の課題：“薬を飲み続けなければならない”疾患としてさらなるQOLの改善が必要

2019年度 臨床入り

服薬Burden  
の改善

ドルテグラビルのベストパートナーとして  
新規メカニズム抗HIV薬の開発を推進

2剤療法の  
進化形

2019年度 重点投資

服薬アドヒアランス  
の改善

新規メカニズム抗HIV薬を**持続性注射剤**へ展開

更なる  
QOL改善

次世代HIV治療の柱に

さらなるQOL  
の改善

カボテグラビルに続く**新たな持続性注射剤**を創製  
(現在創薬後期に複数PG\*)

患者さまのQOL向上に寄与すべく必要な治療薬を市場に提供

# 感染症領域における戦略的事業投資



## 結核/NTM・マラリア

**Hsiri社**  
(共同研究)

**新規作用機序**  
を持つ抗酸菌治療薬



**長崎大**  
(共同研究)

**新興再興感染症**  
において世界的な  
プレゼンス



## 難治性感染症

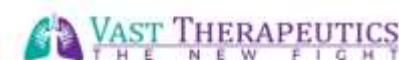
**Nemesis社**  
(出資)

**バクテリオファージ**  
と**CRISPR-Cas**  
を活用し薬剤耐性  
遺伝子を破壊



**Vast社**  
(出資)

幅広い殺菌作用を  
示す**一酸化窒素**  
を利用



結核/NTM・マラリア創薬へ  
低分子創薬エンジンを武器に本格参入

シオノギで培った創薬・開発ノウハウで  
新たな価値創造へコミット

アライアンス先の強みとシオノギ創薬力の  
シナジーにより新たな治療薬を創製

# CNS疾患領域の目指す姿



現状

同一疾患でも患者の症状は多様であり、その背景にある脳内メカニズムに基づいた治療薬の創出や処方となされていない

課題

バイオマーカーによる患者の診断/層別化

層別化に沿った脳内メカニズムに基づく創薬

最適な治療オプションの提供

・診断/層別化のためのバイオマーカー開発研究を開始

・ヒトと動物で共通した評価指標を開発 (MTC\*)  
・非臨床評価法の開発とターゲット探索を実施 (SK PJ\*\*)

・新規治療薬候補を獲得  
・デジタル治療製品を獲得  
・PDC\*\*\* の共同研究開始  
・非薬物治療法の開発研究を開始

バイオマーカーによる客観的な診断/層別化と適切な診断に基づく最適な治療法の提供を実現する



SHIONOGI

\* MTC: Milner Therapeutic Consortium (英国ケンブリッジ大学における創薬推進コンソーシアム)

\*\* SK PJ: シナプス・神経機能再生に基づく京都大学との創薬・医学研究プロジェクト \*\*\* PDC: Peptide Drug Conjugate

# 戦略的事業投資による創薬機会の創出（CNS/疼痛）

（代表的なものを記載）

	研究	前臨床	臨床開発	申請・上市
うつ病・うつ状態	SK PJ 第2期		S-812217	サインバルタ®
ADHD	前期PG品	後期PG品	SDT-001	インチュニブ® リスデキサン フェタミン
アルツハイマー病 ・認知機能障害	SK PJ 第1期	前期PG品	BPN14770	
	PDC	後期PG品		
その他精神疾患	SK PJ 第2期	前期PG品		
疼痛	PDPS*	前期PG品	S-637880 S-600918	サインバルタ® オキシコンチン® TR錠 スインプロイク®

症状軸でのCNS創薬を加速するため

新たなアセットを獲得し、継続したパイプラインを構築する



## 戦略的事業投資からの3品目

### Sage社

新規抗うつ薬候補  
S-812217

- GABA<sub>A</sub>受容体のPAM\*
- **即効性 & 強力な効果 & 持続性**
- うつを中心とした**適応拡大**の可能性

### Tetra社

新規認知機能改善薬候補  
BPN14770

- PDE4D\*\* のNAM\*\*\*
- **副作用を大幅低減**
- 認知機能低下を伴う様々な疾患に**適応拡大**の可能性

### Akili社

ADHDデジタル治療製品  
SDT-001

- **治療用アプリケーション**
- ADHDで機能障害となる**大脳皮質を活性化**
- デジタルによる**情報共有により治療環境向上へ**

**多様な治療オプションを獲得し、パイプラインの構築を加速  
次年度ADHD自社PG品を前臨床開発へ**

## Tetra discovery partners

- 米国ミシガン州のCNS領域を専門とする研究開発型バイオテクノロジー企業
- タンパク構造をベースにしたドラッグデザインによりPDE4\*に対する新規メカニズムの治療薬を探索

### PDE4 NAM\*\*

⇒ cAMP/CREB経路活性化

認知機能の中核的な役割を担い、本経路の活性化により神経活動を亢進することで認知機能の向上を促す

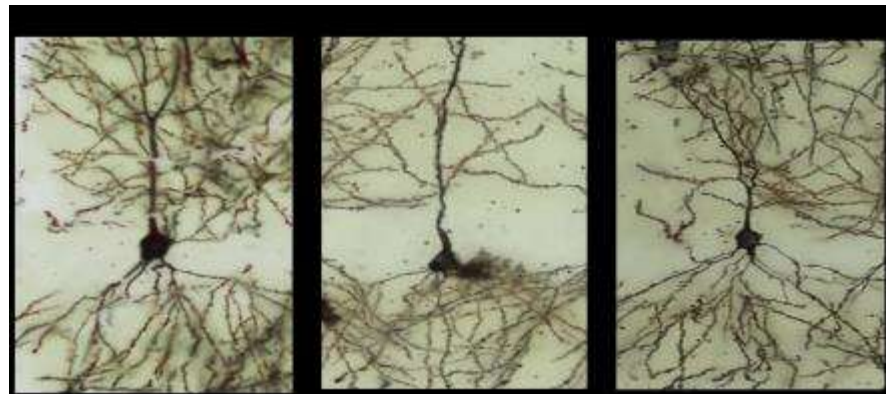
## BPN14770の効果 (非臨床)

アルツハイマー病モデルにおける  
BPN14770の神経障害改善作用

コントロール (正常)

AB $\beta$ -42海馬投与AD\*\*\* モデル

+ BPN14770



(脳組織染色像)

行動評価でも認知機能の改善を確認

先行のPDE4D\*\*\*\*阻害剤とは異なるネガティブアロステリックモジュレーターにより、強い効果を有したまま副作用の回避に成功

# BPN14770の研究開発予定



## Tetra社主導のUSでの開発計画

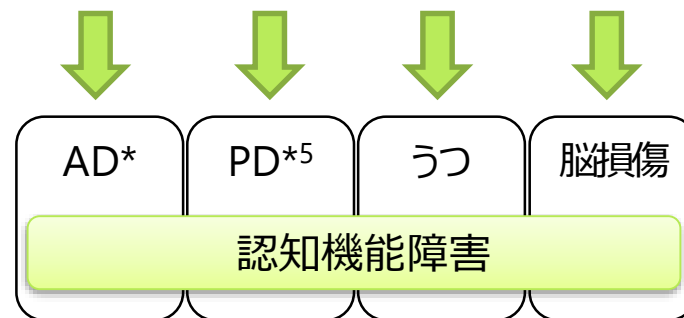
2018	2019	2020	2021年
Fragile X症候群 (Ph2)			
	アルツハイマー病 (Ph2)		

- Fragile X症候: FDAよりオーファン指定を受け、小数例で薬のポテンシャルを確認する
- AD\*1: 初期アルツハイマー (MCI\*2) に伴う認知機能障害の症状改善を目指す

## シオノギにおける研究計画

共同研究により認知機能改善軸での疾患展開を探索

**BPN14770** (PDE4D\*3 NAM\*4)



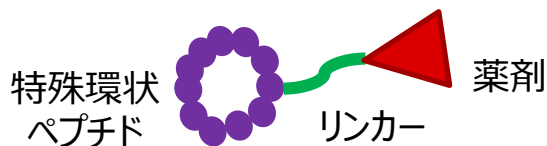
**US : Tetra社主導でFragile X症候群およびADの開発を推進**  
**国内 : 臨床入りに向け疾患展開や製剤化検討を実施**

# PDC活用によるシオノギCNS創薬の未来



PD社\* とBBB\*\* 通過を促す脳送達プラットフォーム構築に関する共同研究を開始

PDC (Peptide Drug Conjugate)



SK PJ等からの  
新規ターゲット

検証ステージ  
(PD社共同研究)

活用ステージ  
(プラットフォーム確立)

脳送達プラットフォームを確立

分子量や物性に依存せず  
薬物を脳内に送達可能に

脳送達技術の早期実用化

POC\*\*\* 確度の高いターゲット  
で早期に臨床入り

CNS創薬の最大化に向け、中分子における  
脳送達プラットフォームの確立を加速

- 創薬研究における課題とシオノギのビジョン
  - 社会に応える創薬イノベーション
- 2018年度の目標と成果（要約）
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- 2018年度のトピックと振り返り
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- 2019年度の目標

## インフルエンザウイルスの特徴

- RNAウイルスはゲノム複製エラーが起こりやすく**多様なウイルス**が次々と発生
- 一部の患者で、投与後にゾフルーザに感受性低下を示す138変異株が出現

## 抗ウイルス薬の併用治療

- 変異が生じやすいHIV治療においては耐性ウイルス出現抑制のため異なるメカニズムの**治療薬の併用**が基本
- 重症入院インフルエンザ感染患者ではNAI<sup>\*\*\*</sup>との反復併用投与が必要

## 138変異株の特性解析

- 138変異ウイルスはCEN\* 活性が低下し、**増殖能が低い\*\***ことから、**伝播能も低いことが示唆**されるが、更なる非臨床研究の実施が必要

## 併用薬効評価

- 非臨床レベルにおいて治療薬の併用により、さらなる**活性の増強**および**低感受性株出現の抑制**を確認
- 重症入院患者を対象とした臨床試験で併用投与での用法用量を検証中

非臨床研究を進めることで、インフルエンザウイルスと戦い、さまざまな患者さまにゾフルーザの最適な治療法をお届けする

# ペプチド創薬の進捗



## PDPS\*創薬プラットフォーム

5つの新規PGを立ち上げ

2つのPGで低分子創薬起点を獲得

2021年3月時点で  
前臨床開発ステージを目指すPG

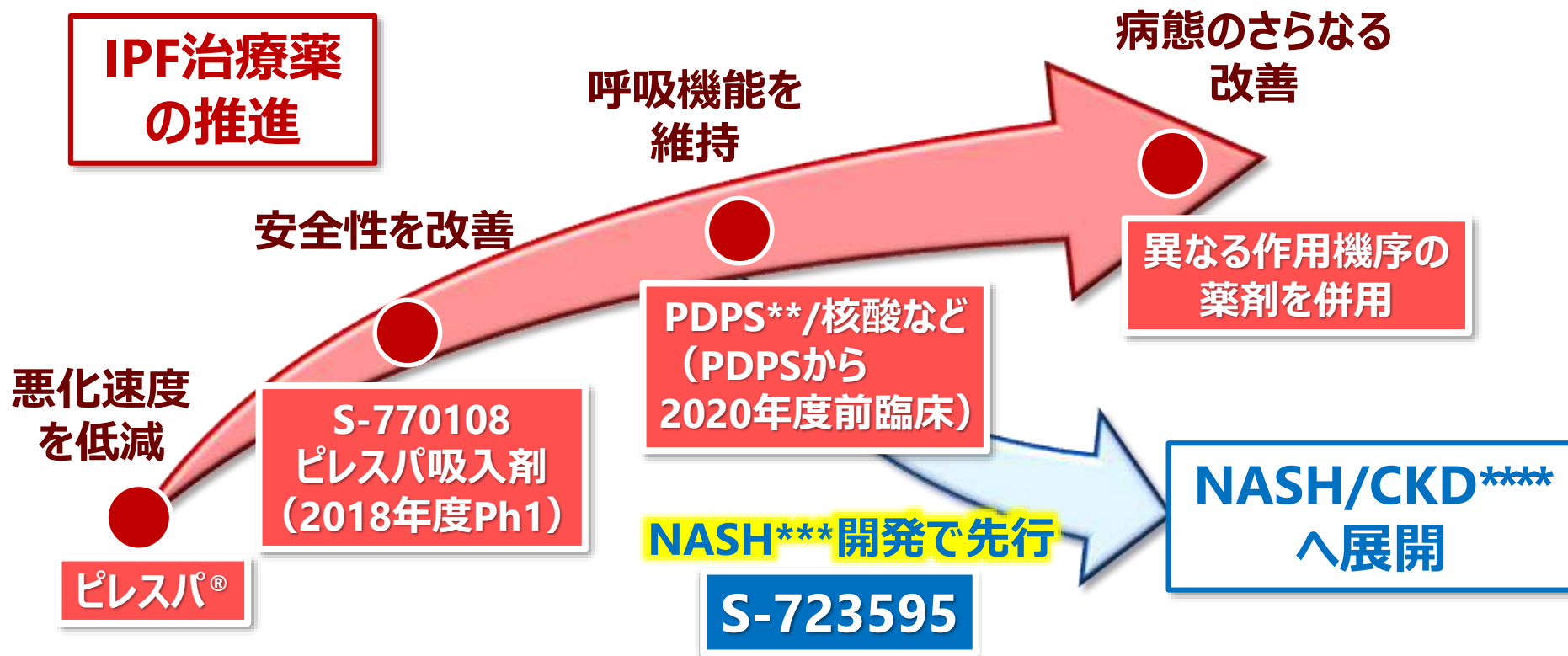


これからの創薬のコア技術としてペプチド創薬を拡大  
(2020年度前臨床開発入りに向け、まずはIPF\*\*治療薬の創製に注力)

# IPF\*での強みを他疾患に展開



## IPFへの取り組みを軸に創薬活動を展開



新たに獲得したPDPS創薬技術を活用し、IPF治療薬の創製を加速する（将来的にはNASHやCKDへと展開）



# 肝臓病パイプライン



## NASH\*の外部環境

- ・ NASH適応での承認薬はない（糖尿病薬やビタミンEなどが処方）
- ・ 開発品のPh2プライマリーエンドポイント到達率は低い
- ・ 病態背景が多岐にわたるため複数メカニズムによる併用治療が必要

ムルプレタ®

血小板減少



患者数の増加

(運動・食事療法)

肝硬変リスク大

治療薬がない

S-723595

IPF\*\*治療薬のLCM\*\*\*

ADR-001\*\*\*\*

NEVER SAY NEVER  
ロート製薬

## NASHで先行する自社治療薬として 新規メカニズムの開発候補品の創製に成功

# 開発候補品S-723595の創出



異所性脂肪を抑制するユニークな開発候補品の創製に成功

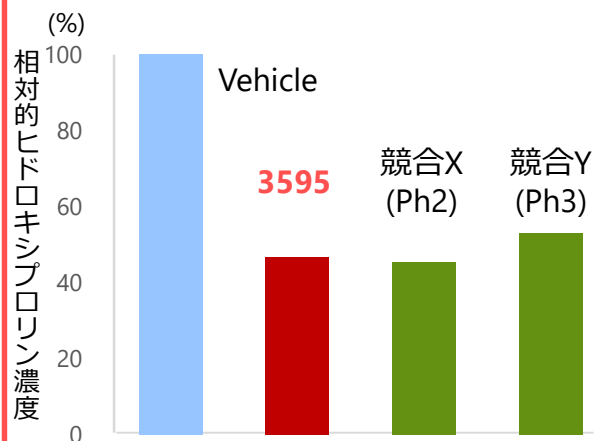
メタボリック  
シンドローム

異所性脂肪\*の蓄積

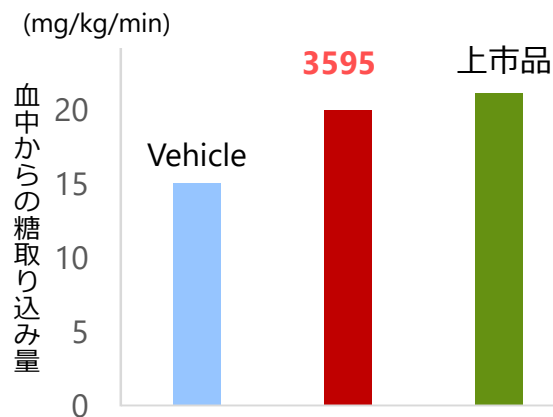
病態の発症・悪化

S-723595による蓄積解除

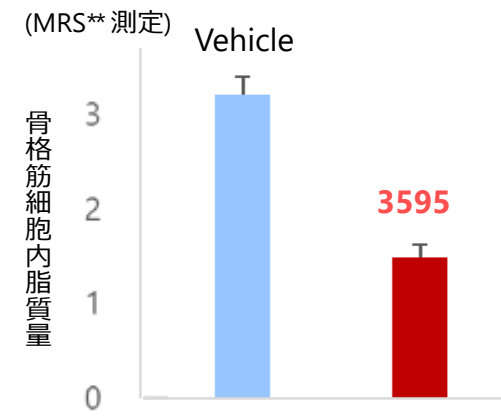
肝臓の線維化抑制  
(NASH\*薬)



インスリン抵抗性改善  
(NASH患者に多い)



骨格筋中の異所性脂肪  
減少 (他社品にない特徴)



その他「体重増加抑制」の効果も有するなど幅広い特徴を併せ持つ

新規メカニズムで他社開発品にはない様々な特徴を  
有するNASH治療薬のベストパートナーを創製

- 創薬研究における課題とシオノギのビジョン
  - 社会に応える創薬イノベーション
- 2018年度の目標と成果（要約）
  - 開発品/開発候補品/バイオマーカー研究
- 2018年度のトピックと振り返り
  - 研究における課題と打ち手
  - 今期進捗
    - > 疾患戦略と戦略的外部連携（感染症／CNS\*）
    - > インフルエンザ研究
    - > ペプチド創薬研究
    - > 新規開発候補品
- 2019年度の目標

## 社会に応える創薬イノベーション

### 2017年度～2020年度までに開発品10品目創出

- **継続的な開発候補品、開発品の創出**
  - 開発候補品を**3品目創出**（17年度実績 2品目）
  - 開発品を**2品目創出**（17年度実績 4品目）
- **創薬生産性向上を目指した打ち手の実施**
  - PDPSによる**5プログラムを開始**し、ヒットペプチド獲得
  - 創薬プログラムの加速に向けた**新規産産連携の開始**
  - 創薬標的獲得を目指した**新型公募企画 (FINDS Targets\*) 実施**
  - **新規PET\*\*イメージング化合物**による開発効率化を目指した臨床試験の実施

## 社会に応える創薬イノベーション

2017年度～2020年度までに開発品10品目創出

- 継続的な開発候補品、開発品の創出
  - 開発候補品を**4品目創出**（18年度実績 **2品目**）
  - 開発品を**3品目創出**（18年度実績 **0品目**）
  - PDPSプログラムの創薬後期入り

### 2018年度サマリ

戦略的事業投資枠を最大限活用し感染症/CNS領域における研究アセットを強化

### 2019年度方針

感染症/CNS研究、開発候補品へのリソース集中による継続的な開発品創製の顕在化へ



# CMC研究領域

CMC研究本部長 久米 龍一

## R&Dのビジョン

研究：社会に応える創薬イノベーション

CMC：独自性のある技術研究・開発

開発：着実と革新の両立

アクション：  
世界最新・最高レベルのCMC研究/技術による

- 必要な最もよい薬の提供
- 医療経済性の向上
- 自社創薬の成功率向上



- **SGS2020の達成に向けて**
  - CMC研究本部のミッション
  - 環境変化とCMC研究に求められるもの
- **2018年度の成果**
  - CMC技術による製品開発・価値最大化
  - 開発後期品の申請・上市
- **2019年度の取り組み**
  - 2019年度の目標
  - さらなるCMC技術の進展～多彩な外部連携



- **SGS2020の達成に向けて**
  - CMC研究本部のミッション
  - 環境変化とCMC研究に求められるもの
- **2018年度の成果**
  - CMC技術による製品開発・価値最大化
  - 開発後期品の申請・上市
- **2019年度の取り組み**
  - 2019年度の目標
  - さらなるCMC技術の進展～多彩な外部連携

## 社会の希望を満たす価値ある製品の創製



必要な  
**最もよい薬**  
の提供

高い製品機能、  
品質機能を  
有する製品創製

全ての人に  
安心と信頼を提供



**医療経済性**  
の向上

継続的なCoGs\*低減と  
治療、QOL改善  
さらに社会生産性の向上

納得感のある  
コストパフォーマンス  
の実現



自社創薬の  
**成功率向上**

創薬/開発初期  
からのCMC研究の貢献

創薬研究への  
ソリューション提供


## 外部環境の変化

- 高齢化，医療経済指向
- 産学・産産連携の加速
- 耐性菌・耐性ウィルス問題の深刻化
- 健康寿命延伸への社会のニーズ
- 創薬難度の高まり
- より厳しいグローバル品質管理

## CMC関連の阻害要因の増加

有効性・安全性だけでなく、活性成分の吸収が悪い、製造コストが高いなどCMC関連の阻害要因が増加

## CMCの開発への貢献は重要さを増す

- 
- 開発スピードアップ
  - 製剤化技術による化合物の価値最大化
  - 適正な品質・コストの作り込み・仕掛け作り
  - 申請・発売後を見据えた戦略立案・推進

- **SGS2020の達成に向けて**
  - CMC研究本部のミッション
  - 環境変化とCMC研究に求められるもの
- **2018年度の成果**
  - CMC技術による製品開発・価値最大化
  - 開発後期品の申請・上市
- **2019年度の取り組み**
  - 2019年度の目標
  - さらなるCMC技術の進展～多彩な外部連携

## 化合物の価値最大化

### CMC技術による創薬と戦略的LCM

#### 創薬研究

ニーズを満たす高付加価値の追求とイノベティブで高度な  
CMC技術の適用による開発候補品の創製

➔ 2020年までの前臨床開始数  $\geq$  4 品目

➔ 2017年度: 0品目 2018年度目標: 2品目

外部連携も含めた次世代型創薬に必要な画期的CMC技術の  
獲得

➔ 2020年までの新技術獲得数  $\geq$  3 件

➔ 2017年度: 2件 2018年度目標: 1件

#### LCM展開

CMC技術基盤によるLCMへの展開

➔ 2020年までの前臨床開始数  $\geq$  2 品目

➔ 2017年度: 1品目 2018年度目標: 1品目

CMCのコアコンピタンスを強みにバリューチェーン境界域での連携強化

## 開発後期品の確実かつ迅速な申請・上市

ゾフルーザ™	米国申請、上市に向けた準備完了 小児顆粒製剤の国内申請
リスデキサンフェタミン	日本承認、上市
Rizmoic® (ナルデメジン)	欧州上市に向けた準備完了
Mulpleta®	米国上市に向けた準備完了
セフィデロコル	米国申請に向けた準備完了

### CMCレギュレーション対応力の強化による確実な開発・迅速な申請・承認

- 徹底したリスクアセスメント
- 薬事機能強化による当局とのコミュニケーション最適化

## 化合物の価値最大化

### CMC技術による創薬と戦略的LCM

#### 創薬研究

ニーズを満たす高付加価値の追求とイノベティブで高度なCMC技術の適用による開発候補品の創製

→ **2020年までの前臨床開始数 ≥ 4 品目**

2017年度: 0品目

**2018年度成果: 2品目 (新規メカニズム抗HIV薬、  
S-540956 (核酸アジュバント))**

外部連携も含めた次世代型創薬に必要な画期的CMC技術の獲得

→ **2020年までの新技術獲得数 ≥ 3 件**

2017年度: 2件

**2018年度成果: 1件 (ナノ粒子化技術)**

#### LCM展開

CMC技術基盤によるLCMへの展開

→ **2020年までの前臨床開始数 ≥ 2 品目**

2017年度: 1品目

**2018年度成果: 1品目**

- 原薬の連続生産に向けた取り組み
- ナノ粒子化による溶解性/吸収性改善製剤の開発
- Cefiderocolの安定化技術
- 次世代凍結乾燥技術
- ピレスパ吸入製剤の薬物送達技術
- 定量NMR法の研究開発



# 連続生産に向けた取り組み: 連続晶析



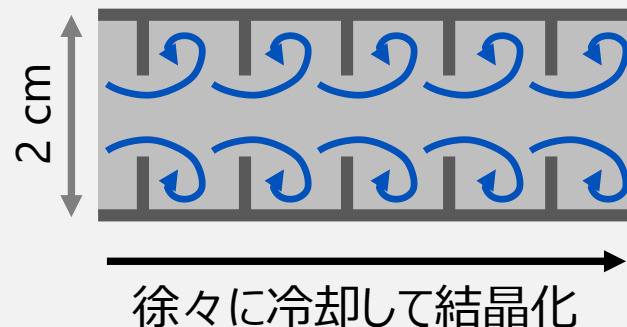
## 結晶化 (晶析) の重要性

晶析は不純物を除去する最も効率的な方法 → 品質を決定する

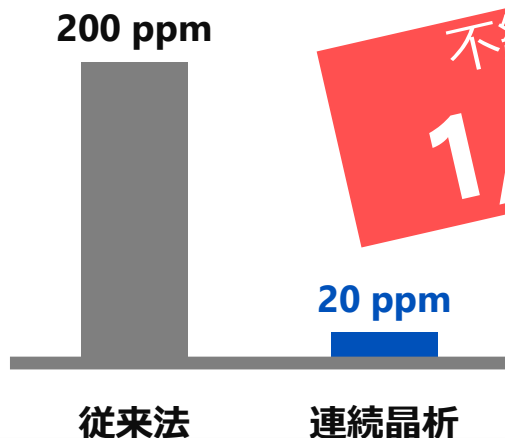
- 近年の複雑な構造の化合物は結晶化しにくい
- 大量スケールでは結晶化と濾過に時間がかかる → 途中で分解

## 連続晶析の取り組み

細い管の中で溶液を冷やしながら晶析。リング状の壁を設けることで渦を作り効率よく混合 → 均一で不純物が少ない結晶に



## 不純物量の比較



品質の安定した医薬品を提供  
連続反応と接続することで  
連続生産へ

## ナノ粒子化に伴う金属混入

### ナノ粒子化の利点

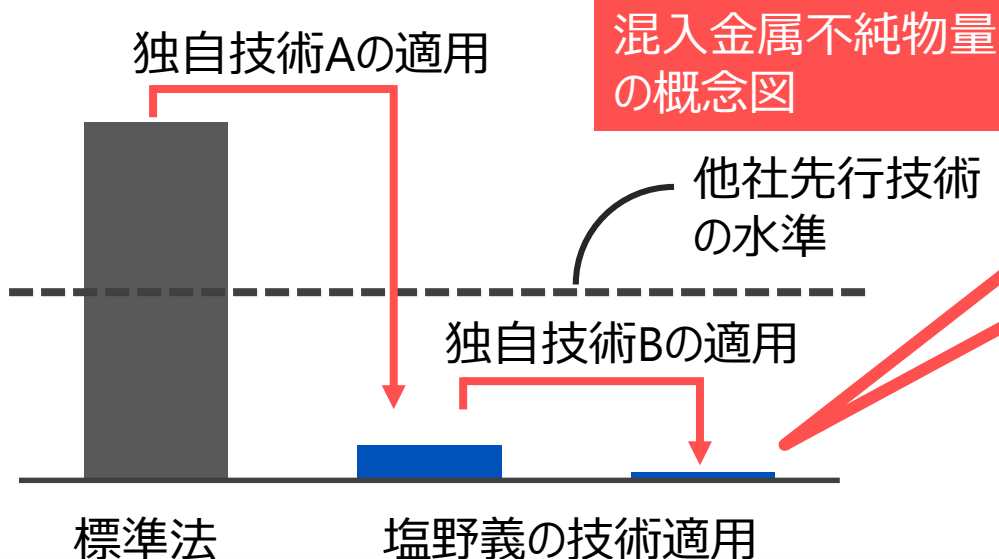
- 難溶解性薬物の経口吸収改善
- 難溶解性薬物の持続性懸濁注射製剤化

ナノ粒子を作る過程で製造装置由来の**金属不純物が混入**することが問題

## 金属混入への対応



特許出願準備中につき  
詳細情報非開示  
独自技術AおよびBより構成



新技術により**金属不純物の大幅な低減**に成功。  
他社の先行技術を大きくクリア

金属不純物の削減により  
**ナノ粒子化による製剤開発**をさらに加速

# Cefiderocolの安定化技術

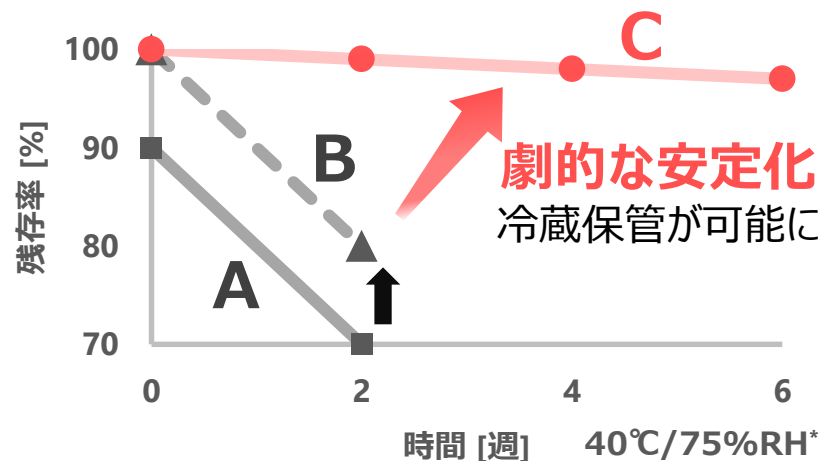
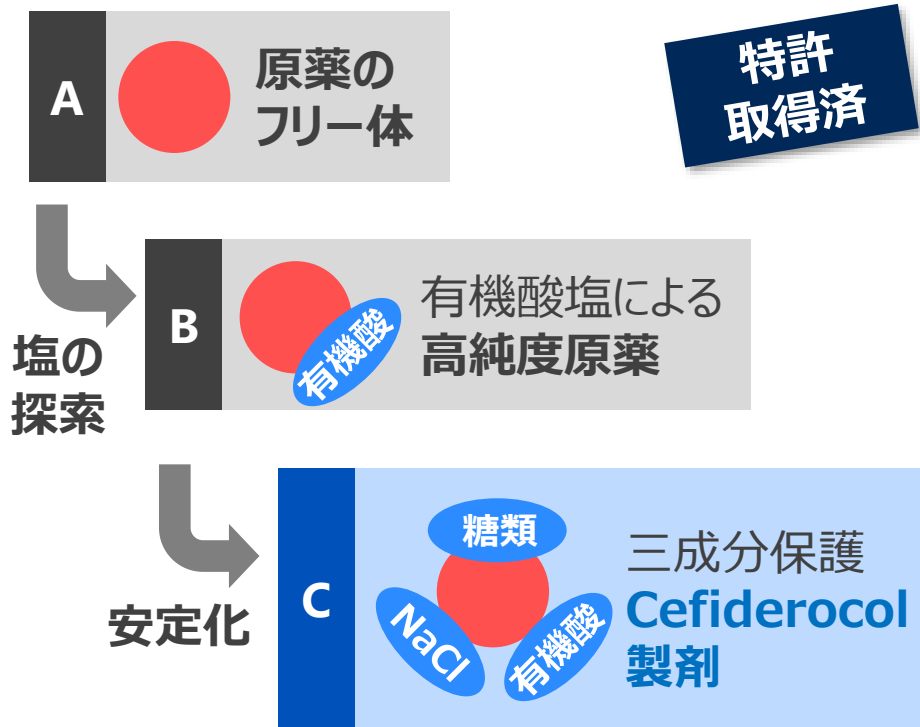


## Cefiderocolの製品化における課題

- フリー体では**結晶化が困難**であるため、高純度な原薬の取得が極めて難しい
- 原薬の**安定性が極めて低く**、製剤化が困難 (-15°Cの冷凍保管 → **製品流通が困難**)

## 製品化に向けたアプローチ

- 網羅的な塩の探索により、**原薬の高純度化**に成功
- 有機酸, 糖, NaClの配合により、**製剤の安定化**に成功



一般的な流通に耐える製剤化の達成により  
**Cefiderocolの製品化**に成功

# 次世代凍結乾燥技術による生産性改善



## 凍結乾燥技術の重要性と課題

**重要性:** 不安定な化合物の無菌化、および安定性改善に有効な技術。中・高分子医薬品に対して特に重要性が高い

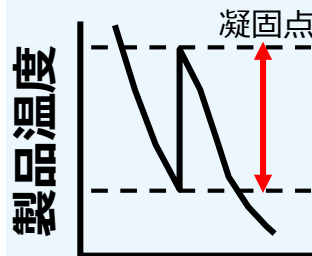
**課題:** 凍結前の過冷却により**微小な氷晶**が形成され、**乾燥時間延長**の原因となる

## 次世代凍結乾燥技術の開発

氷の霧を吹きこみ結晶核とすることで、氷のサイズを制御し、**過冷却の制御**に成功

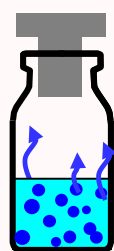
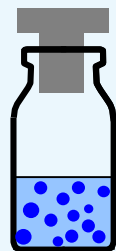
**乾燥時間の大幅な削減**により医薬品を **Affordableな価格**で患者さまの元に

従来技術



凍結

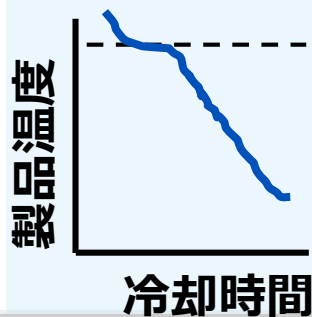
氷晶: 微小



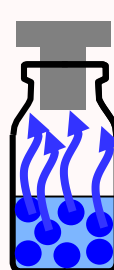
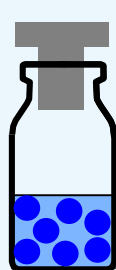
氷が昇華しにくい  
乾燥時間延長



凍結制御



氷晶: 大



氷が昇華しやすい

乾燥時間を  
**30-50%**  
短縮



# ピレスパ吸入製剤の薬物送達技術



## これまでの検討での達成と次の課題

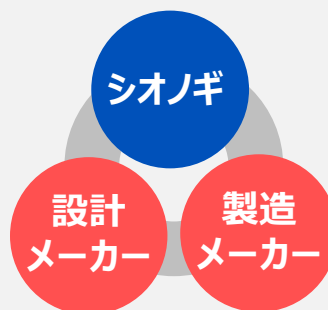
### これまでの達成

- 肺への効率的な送達を実現する原薬微細化と複合体キャリア技術の開発
- 最大のパフォーマンスが期待できる治験薬用吸入デバイスの設計を完了

### 次の課題

- **商用吸入デバイスのデザイン**に向けた検討

## 商用デバイスのデザイン



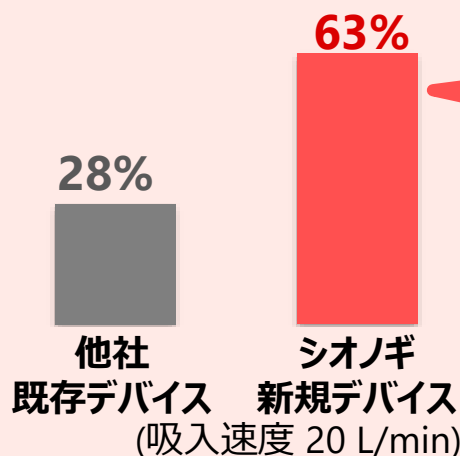
吸入デバイスを各メーカーと共同開発



高い吸入特性性能を維持しながらも**ユーザーフレンドリーな商用デザイン**を現在検討中

## 開発中のデバイスでの薬物送達率の測定

IPF\*患者さまの使用を想定し、低い吸入速度においても高い薬物送達率を達成



開発中デバイスが他社デバイスよりも優位性を示した

デバイス開発による  
**ピレスパ吸入製剤の商用化**に向けた着実な前進

## 従来の定量法（HPLC）

### 最もよく利用されるHPLC\*法

- 試験法設定期間に**1ヶ月**
- 標準品が必要:  
その設定・管理にも**1ヶ月**が必要
- 測定結果の正しさは標準品の純度などの外部要因に左右される

## 定量NMR法による解決

近年利用され始めた定量NMR\*\*を取り入れる

- 試験法設定期間は**1週間**
- 標準品は**市販**のものを利用可
- 結果の正しさは世界共通基準の高純度標準物質で担保

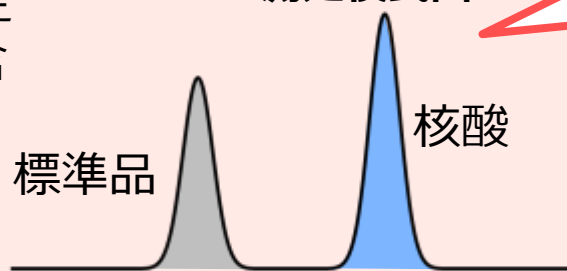
## 正しい含量を迅速、簡便に測定



特に標準品の設定が困難な核酸の含量試験に適用

核酸に含まれるリン原子を測ることで核酸の量の測定に成功

<sup>31</sup>P-NMR測定模式図



真の値を知ることができ、より信頼性の高い評価を短時間で行える

開発スピードおよび  
品質・生産性の  
向上に貢献

## • 開発後期品の申請・上市

### – ソフルーザ™

> 米国申請(4/24)、承認(10/24)、2カ月前倒して上市 (11/7)

> 台湾申請(6/29)、小児顆粒製剤の国内申請、承認

### – リステキサンフェタミン (小児ADHD治療薬)

> 第一部会通過 (2/21)

### – インチュニブ® (成人ADHD治療薬)

> 国内効能・効果追加申請(8/10)

### – Rizmoic® (ナルデメジン)

> 欧州承認(2/22)

### – Mulpleta®/Lusutrombopag

> 米国承認(7/31)、1カ月前倒して上市 (8/30)

> 欧州承認(2/22)

### – セフィデロコル

> 米国承認に向け予定通り進捗：2019年2月12日 米国申請受理

- **SGS2020の達成に向けて**
  - CMC研究本部のミッション
  - 環境変化とCMC研究に求められるもの
- **2018年度の成果**
  - CMC技術による製品開発・価値最大化
  - 開発後期品の申請・上市
- **2019年度の取り組み**
  - 2019年度の目標
  - さらなるCMC技術の進展～多彩な外部連携



## 化合物の価値最大化

### CMC技術による創薬と戦略的LCM

#### 創薬研究

ニーズを満たす高付加価値の追求とイノベーティブで高度な CMC技術の適用による開発候補品の創製

→ **2020年までの前臨床開始数 ≥ 4 品目**

2017年度: 0品目 2018年度: 2品目

**2019年度目標: 1品目**

外部連携も含めた次世代型創薬に必要な画期的CMC技術の獲得

→ **2020年までの新技術獲得数 ≥ 3 件**

2017年度: 2件 2018年度: 1件

**2019年度目標: 1件**

#### LCM展開

CMC技術基盤によるLCMへの展開

→ **2020年までの前臨床開始数 ≥ 2 品目**

2017年度: 1品目 2018年度: 1品目

**2019年度目標: 1品目**

## 開発後期品の確実かつ迅速な申請・上市

ゾフルーザ™

台湾承認、上市  
小児顆粒製剤の国内上市

リスデキサンフェタミン (小児)

日本上市

インチュニブ® (成人)

日本承認、上市

セフィデロコル

米国承認、上市

# 多彩な外部連携 ～CMC技術の進展・協創～



PGC™プラットフォーム技術を持つ  
ベンチャー企業との共同研究



感染症予防ワクチンの独自技術を持つ会社との資本業務提携



呼吸器感染症治療のための  
一酸化窒素吸入製剤の研究開発



一般財団法人 阪大微生物病研究会

A2型ボツリヌス毒素を含有する  
バイオ医薬品の製造技術開発



大学・研究所等の  
複数のアカデミアとの協業



新規抗うつ薬SAGE-217の  
共同開発



革新的な特殊ペプチド原薬  
製造受託合併会社の設立



RESTORING CLARITY OF THOUGHT

新規認知機能改善薬の開発  
候補品BPN14770共同開発



抗酸菌症治療薬の  
開発候補品の共同開発



# 開発領域

医薬開発本部長 岩崎 利信

## R&Dのビジョン

研究：社会に応える創薬イノベーション

CMC：独自性のある技術研究・開発

開発：着実と革新の両立

アクション：

- グローバル機能強化
- コストマネジメント力の向上
- 開発イノベーションの促進



- 2018年度の成果
  - 取り組みと成果
  - パイプライン
  - 選択と集中による優先3品目
    - > ゾフルーザ®
    - > セフィデロコル
    - > ADHD(インチュニブ® / リスデキサメフェタミン)
  - Beyond2020を支える優先8品目
    - > S-004992
    - > S-600918
    - > S-637880
    - > S-812217
    - > S-770108
  - 新たなモダリティの臨床応用への挑戦
    - > SDT-001
    - > ADR-001、S-005151、SR-0379、がんペプチドワクチン
- 2019年度の目標
  - 2019年度の取り組みとパイプライン

## 2017年度の課題

### 試験実施計画の精度

海外試験の進捗

増加する外部委託費用

- **環境変化に柔軟に対応できる開発体制を確立**
  - グローバルでの臨床試験の一元管理・監督体制
  - 蓄積されたデータに基づいたスピーディな意思決定
- **開発パッケージの縮小や臨床試験のスリム化によるコスト削減**
  - 予見力・計画力の向上
  - フィージビリティ調査の確実性向上

**申請：3品目(4適応)**

**承認：3品目**

## 環境変化に柔軟に対応できる開発体制の確立

- ・ グローバルでのリソース計画の可視化により、タスクと人材配置を最適化
- ・ 各地域(欧米亜)の各機能をまとめる責任者としてGlobal Function Headの設置
- ・ 社内外の開発関連データを含めたデータ解析基盤の構築、運用開始

## 開発パッケージの縮小や臨床試験のスリム化によるコスト削減

- ・ 最小限のリソースでの臨床試験実施によるコスト削減
- ・ ソフルーザの予防試験は1シーズンで登録完了
- ・ 優先順位を勘案し、各臨床試験実施のタイミングをコントロール

### 申請成果(3品目5適応)

申請目標(3品目4適応)

- ①Xofluza™ : 米国
- ②ゾフルーザ®(顆粒剤) : 日本
- ③ゾフルーザ®(顆粒・新用量) : 日本
- ④インチュニブ®(成人) : 日本
- ⑤セフィデロコル : 米国

### 承認成果(3品目4適応)

承認目標(3品目)

- ①Mulpleta® : 米国
- ②Xofluza™ : 米国
- ③Lusutrombopag : 欧州
- ④Rizmoic® / Naldemedine : 欧州



# 2018年度の開発品成果：申請/承認



開発品(適応疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
Mulpleta® (血小板減少症)				米国(2017.12) 欧州(2018.1)	米国(2018.8) 欧州(2019.2)
Rizmoic®/Naldemedine (オピオイド誘発性の便秘症)				欧州 (2017.3)	欧州(2019.2)
リスデキサンフェタミン (小児ADHD)				日本 (2017.4)	日本 2019年2月 部会通過
ゾフルーザ®/Xofluza™ ①インフルエンザウイルス感染症 ②インフルエンザウイルス感染症 (顆粒剤) ③インフルエンザウイルス感染症 (顆粒剤・体重20kg未満)			・グローバル： HR*試験完了 (2018.8) ・日本： 顆粒試験完了 (2018.7) 小児高用量試験 実施中	①米国(2018.4) ②日本(2018.4) ③日本(2018.8)	①米国 (2018.10) ②日本 (2018.9)
セフィデロコル (多剤耐性グラム陰性菌感染症)			グローバル： 2試験** 実施中	米国 (2018.12)	
インチュエブ® (成人ADHD)			日本：継続投与試験 完了(2019.1)	日本 (2018.8)	

# 2018年度の開発品成果：Phase II ~ III



開発品(適応疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
ゾフルーザ®(インフルエンザウイルス感染症(予防投与))			日本：開始 (2018.7)		
オキシコンチン®TR (慢性疼痛における鎮痛)			日本：開始 (2018.5)		
S-588410 (膀胱がん)		日本・欧州：完了 (2019.3)			
S-120083 (炎症性疼痛)		米国：完了 (2018.10)			
S-600918 (難治性・原因不明慢性咳嗽、 神経障害性疼痛)	2017年度 反復投与 試験完了	日本：開始 (2018.6)			
SR-0379 (皮膚潰瘍(褥瘡、糖尿病性潰瘍))		日本：皮膚潰瘍 患者対象 開始 (2018.6)			

# 2018年度の開発品成果：Phase I



開発品(適応疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
S-770108 (特発性肺線維症)	日本：単回反復投与試験 完了 (2018.10) 英国：肺沈着率試験 準備中				
S-637880 (神経障害性疼痛)	日本：単回投与試験 完了(2019.3) 日本：PET受容体占有率試験 継続中				
S-005151 (脳梗塞)	日本：高齢者*含む健康成人対象試験 開始(5月)				
S-812217 (うつ病・うつ状態)	日本：単回反復投与試験 開始 (2018.10)				
S-004992 (結核)	アジア(中国)：開始 ▶ 2018年度中の 開始を延期				
S-588210 (固形がん)	英国：患者対象**試験 開始(2018.11)				

# 選択と集中による優先品目

ゾフルーザ®

セフィデロコル

ADHD(インチュニブ® / リスデキサメフェタミン)

# ゾフルーザ<sup>®</sup> インフルエンザウイルス感染症

## 適応疾患

インフルエンザウイルス感染症

## 作用機序

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害 (新規作用メカニズム)

## 製品特性\*

- 1回のみの内服にて治療完結
- A型、B型、高病原性鳥インフルエンザウイルスへの高い抗ウイルス効果
- 高い安全性、忍容性

## 開発ステージ

日本：顆粒剤・小児高用量試験

日本：予防投与試験

台湾：2018年6月申請

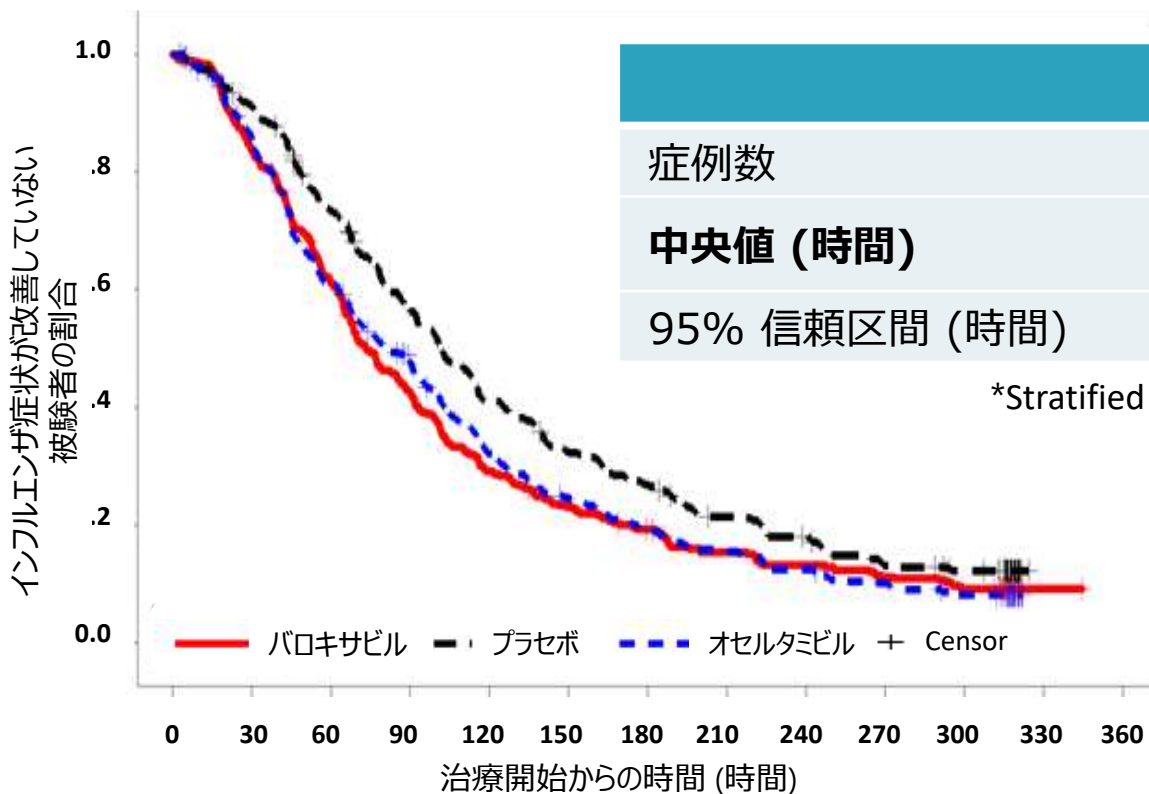
## 今後の予定

日本：小児新用量適応 承認申請

日本：予防適応 承認申請

台湾：承認取得

# ゾフルーザ® ハイリスク患者におけるインフルエンザ罹病期間



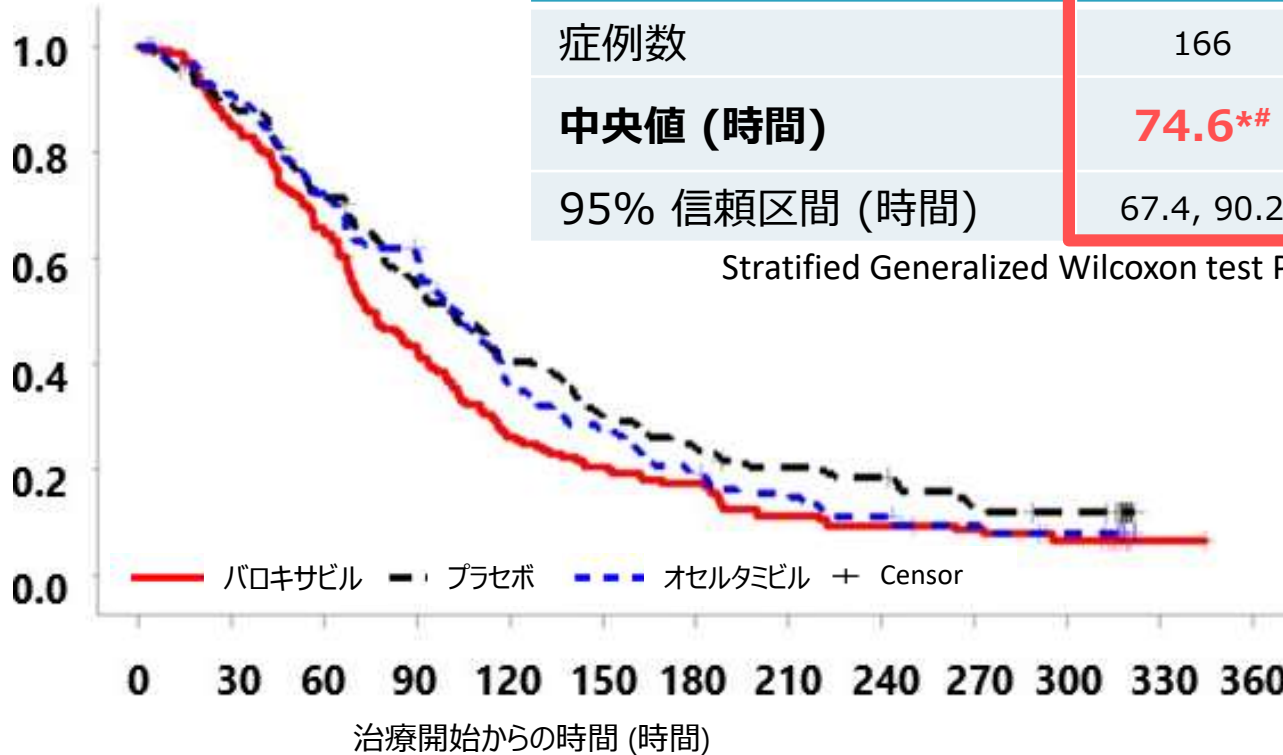
	バロキサビル	プラセボ	オセルタミビル
症例数	385	385	388
中央値 (時間)	<b>73.2*</b>	<b>102.3</b>	<b>81.0</b>
95% 信頼区間 (時間)	67.2、85.1	92.7、113.1	69.4、91.5

\*Stratified Generalized Wilcoxon test P<.0001 vs placebo

**ハイリスク患者においても症状を速やかに改善**

**米国にて、ハイリスク患者の適応症追加を申請  
国内でも、添付文書に試験成績を掲載し情報提供開始**

インフルエンザ症状が改善していない  
被験者の割合



	バロキサビル	プラセボ	オセルタミビル
症例数	166	167	148
中央値 (時間)	<b>74.6**</b>	<b>100.6</b>	<b>101.6</b>
95% 信頼区間 (時間)	67.4, 90.2	82.8, 115.8	90.5, 114.9

Stratified Generalized Wilcoxon test  $P < .05$  vs \*placebo or #oseltamivir

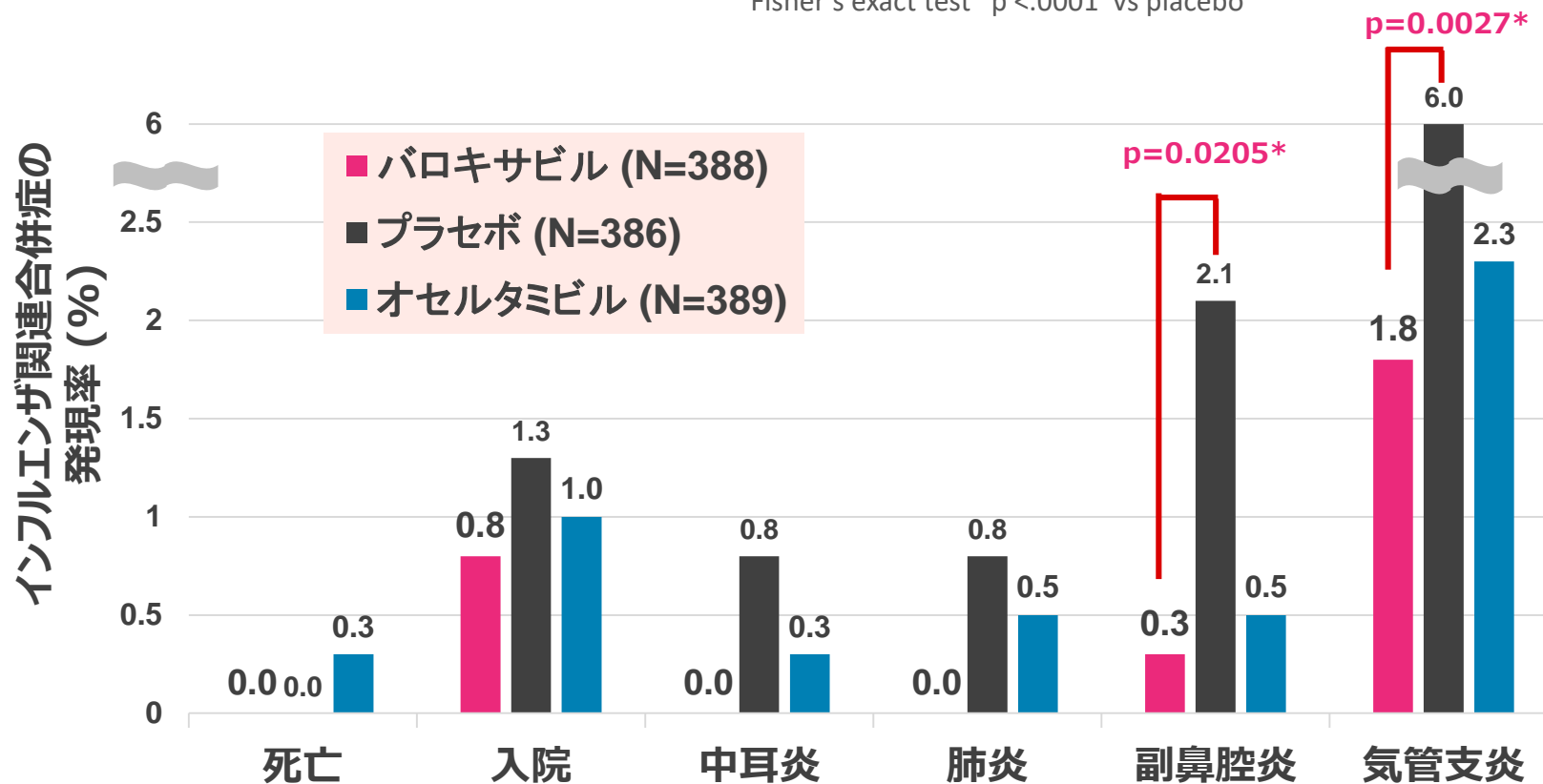
インフルエンザB型感染のハイリスク患者集団において  
オセルタミビルと比較して有意な罹病期間の短縮



# ハイリスク患者におけるインフルエンザ関連合併症の発現率

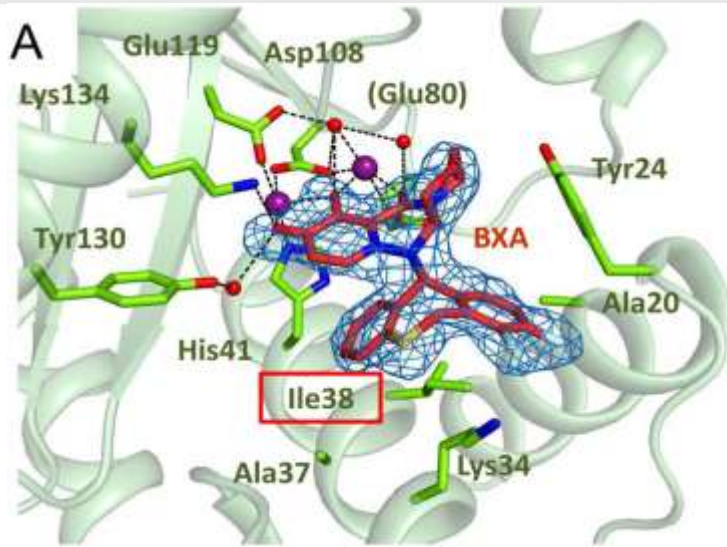
	バロキサビル N = 388	プラセボ N = 386	オセルタミビル N = 389
関連合併症を併発した患者の割合	<b>2.8%*(11/388)</b>	10.4% (40/368)	4.6% (18/389)

\*Fisher's exact test p <.0001 vs placebo



重症化リスクの高いハイリスク患者において、インフルエンザに続発する合併症の発現を低減

# バロキサビル感受性低下株 (I38変異株)



バロキサビルの結合部位にある**38番目のアミノ酸** (野生株ではイソロイシン) が他のアミノ酸に変異し、感受性が低下したウイルス

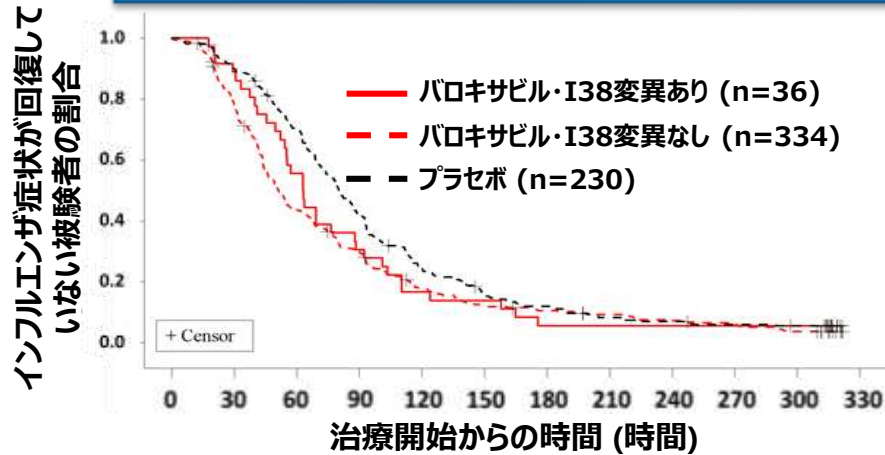
変異を持つことでキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性も低下し、野生株より増殖性は低下

臨床試験	治療後にI38変異株が検出された患者の割合	型/亜型		
		A/H1N1pdm	A/H3	B
国内第2相試験	2.2% (4/182)	3.6% (4/112)	0% (0/14)	0% (0/56)
グローバル第3相OwH*試験	9.7% (36/370)	0% (0/4)	10.9% (36/330)	2.7% (1/37)
国内小児試験 (T0822)	23.4% (18/77)	0% (0/2)	25.7% (18/70)	0% (0/6)
グローバル第3相ハイリスク試験	5.2% (15/290)	5.6% (1/18)	9.2% (13/141)	0.8% (1/131)
<b>感染研サーベイランス (3/4時点)<sup>1</sup></b>	<b>8.2% (16/194)</b>	<b>1.8% (2/110)</b>	<b>17.9% (14/78)</b>	<b>0% (0/6)</b>

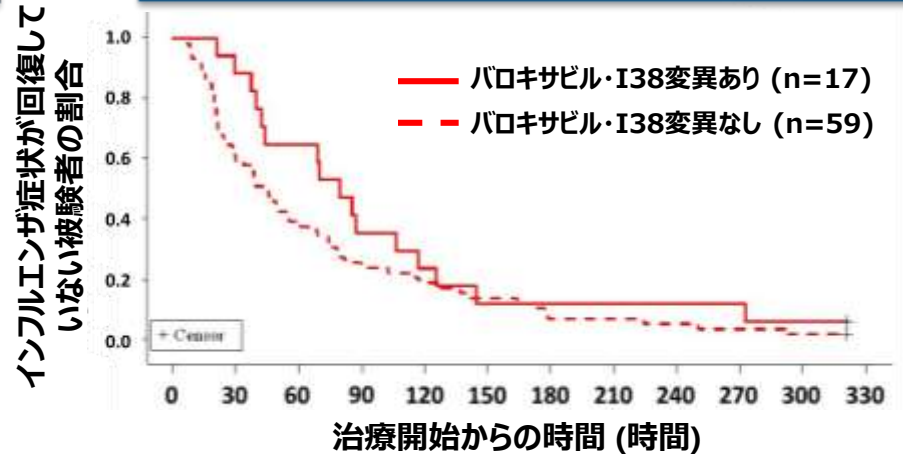
# I38変異株出現時の罹病期間への影響に一定の傾向なし

## I38変異株の出現有無別のインフルエンザ罹病期間

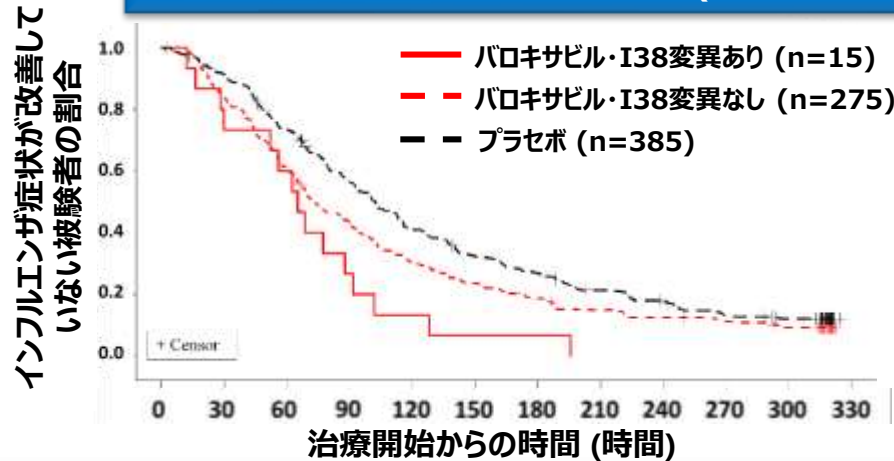
第3相OwH\*患者対象試験 (成人・青少年)



小児患者対象試験 (6か月以上12歳未満)



第3相ハイリスク患者対象試験 (成人・青少年)



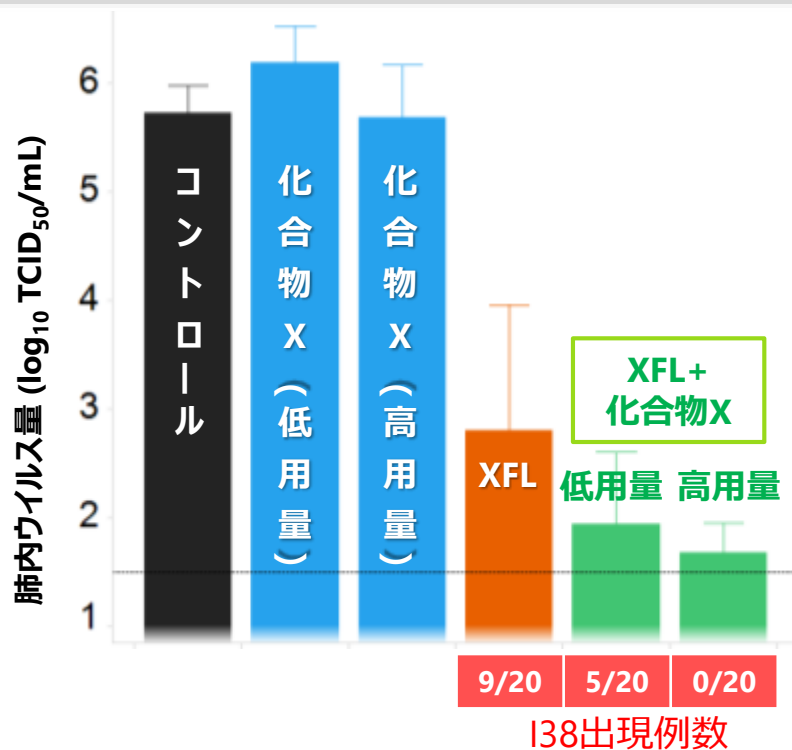
試験		概要
<b>状況</b>	<b>臨床試験</b>	
実施中	小児高用量試験	高用量投与時の安全性、薬物動態、および有効性の評価
実施中	重症入院インフルエンザ感染患者対象試験	重症入院患者を対象としたノイラミニダーゼ阻害剤との反復併用投与による有効性、安全性、薬物動態評価
実施中	予防試験	バロキサビル服用後のインフルエンザ発症予防効果の検証とI38変異株の家族内伝播の検討
実施中	薬剤感受性サーベイランス	感受性低下ウイルスの流行性評価
実施準備中	伝播抑制試験	バロキサビル服用後のインフルエンザウイルスの家族内伝播の抑制効果の臨床的検証とI38変異株の伝播の検討
<b>状況</b>	<b>非臨床試験</b>	
実施中	次世代シーケンサーによる感受性低下株の評価	バロキサビル服用患者での感受性低下株の好感度・定量的評価
実施中	フェレット感染モデルでの伝播抑制評価	バロキサビル服用後のインフルエンザウイルス伝播の抑制効果の非臨床的検証とI38変異株の家族内伝播の検討
実施中	ノイラミニダーゼ阻害剤との併用薬効評価	重症入院患者を対象としたノイラミニダーゼ阻害剤との反復併用投与による有効性評価と最適用法用量の検討

画期的新薬の開発会社として、様々な臨床、非臨床およびサーベイランス研究を重点的に実施し、速やかにデータを公表していくことで社会的責務を果たす

# バロキサビルとノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) の併用効果

ウイルス排出が持続する**高度免疫抑制**マウスを用いた検討 (単回投与)

投与後5日目のマウス肺内ウイルス量とゾフルーザ低感受性ウイルス出現の頻度



バロキサビルとNAI併用によりI38変異株出現の抑制効果を確認  
重症入院患者を対象として、NAIとの併用反復投与試験を開始

# セフィデロコル

## 多剤耐性グラム陰性菌感染症

# プロフィール: セフィデロコル



## 適応疾患

多剤耐性グラム陰性菌感染症

## 作用機序

細胞壁合成阻害

## 製品特性

- 注射用セファロスポリン系抗生物質
- 多剤耐性菌を含むグラム陰性菌全般

## 開発ステージ

グローバル：CREDIBLE-CR\*：カルバペネム耐性菌感染症に対する試験  
グローバル：APEKS\*\*-NP\*\*\*：院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎に対する試験  
米国：2018年12月申請(QIDP\*\*\*\*指定品目)

## 今後の予定

欧州：2019年度申請予定(Accelerated Assessment対象品目)  
米国、欧州：承認取得  
グローバル：小児開発 開始

\* Carbapenem Resistant、\*\* Acinetobacter、Pseudomonas、E. coli、Klebsiella、Stenotrophomonas、  
\*\*\* Nosocomial Pneumonia、\*\*\*\* Qualified infectious disease product、優先審査や、認可後5年間の特許・  
優先権期間の延長が認められる等のインセンティブが付与

## 米国申請

- 「腎盂腎炎を含む複雑尿路感染症治療」の適応症にて承認申請
- 米国FDAから申請受理通知（2月12日）
  - QIDP\*指定品目のため審査期間は6ヵ月
- APEKS-NP試験終了後、「院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎」の適応症にて効能追加を行う

## 欧州申請

- 「治療が限定される好気性グラム陰性菌による感染症」の適応症にて承認申請（2019年度上期）
  - Accelerated Assessmentの対象となり、審査期間が8ヵ月程度（申請受理～承認まで10ヵ月程度）となる見込

**2019年度中に欧米における承認取得を目指す**



# インチュニブ<sup>®</sup> / リスデキサンプエタミン ADHD (注意欠如・多動症)

# プロフィール: インチュニブ®



## 適応疾患

ADHD (注意欠如・多動症)

## 作用機序

選択的 $\alpha$ 2A アドレナリン受容体作動薬

## 製品特性

- 1日1回(朝または夕)投与でADHDの中核症状である多動性/衝動性、および不注意症状をプラセボに比べ有意に改善
- 臨床用量範囲における豊富な使用経験に基づく安全性
- 米国とカナダで単独、および第一選択薬との併用療法として承認取得
- 欧州で単独療法薬として承認取得

## 開発ステージ

日本：小児適応上市済

日本：2018年8月成人適応申請

米国、カナダ、欧州：小児適応上市済(Shire/Takeda)

## 今後の予定

承認取得：日本 成人ADHD適応

## 長期投与試験\*が完了し、当局にデータを追加提出

\* 先行実施した第3相試験からの継続または新規参加の患者を対象とした1年間の投与試験

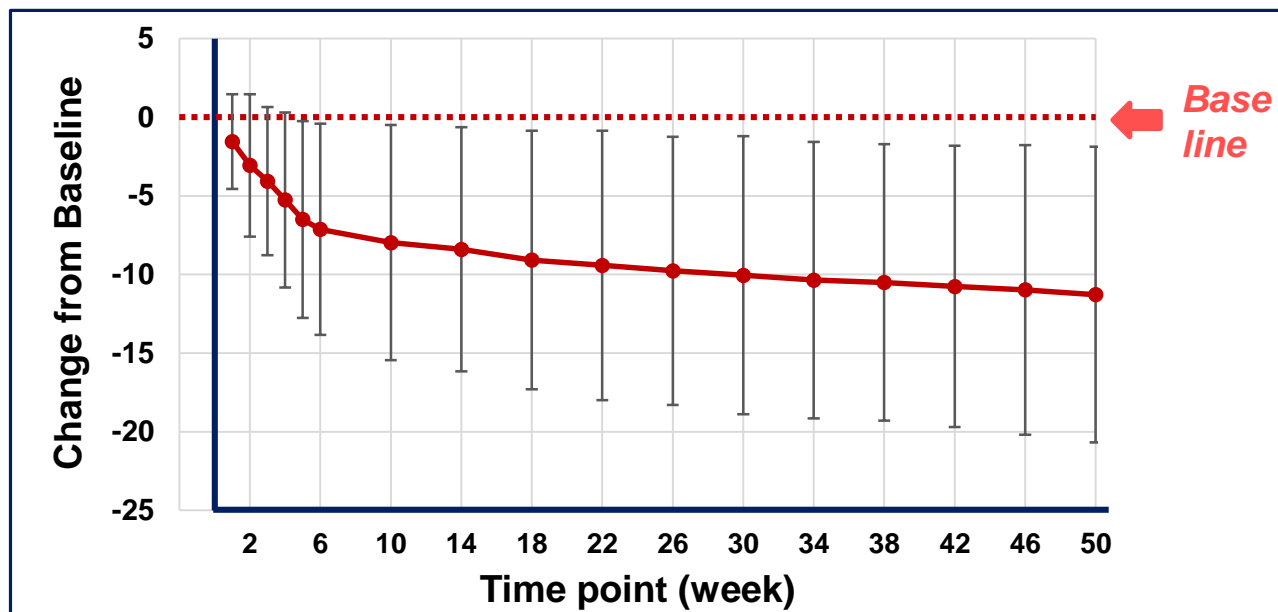


図 ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアの推移 (Mean ± SD)

### 【試験結果概略】

- ADHD-RS-IV with adult prompts 日本語版合計スコアおよびCAARS サブスケールスコアは、全評価時点でベースラインと比較して有意に改善 ( $P < 0.0001$ )
- 長期投与による有害事象発現率の増加および新規有害事象の発現は認められず、安全性上の大きな問題は認められなかった

# プロフィール: リスデキサンフェタミン



## 適応疾患

ADHD (注意欠如・多動症)

## 作用機序

ドパミン/ノルアドレナリン 遊離促進・再取り込み阻害薬

## 製品特性

- 1日1回投与でADHD中核症状をプラセボに比べて有意に改善
- 既存薬であるメチルフェニデート徐放錠と同様の忍容性
- 依存・乱用リスク低減を目指した化合物\*

## 開発ステージ

日本：小児適応 承認審査中

米国、カナダ、ブラジル、欧州、イスラエル：上市済 (Shire/Takeda)

## 今後の予定

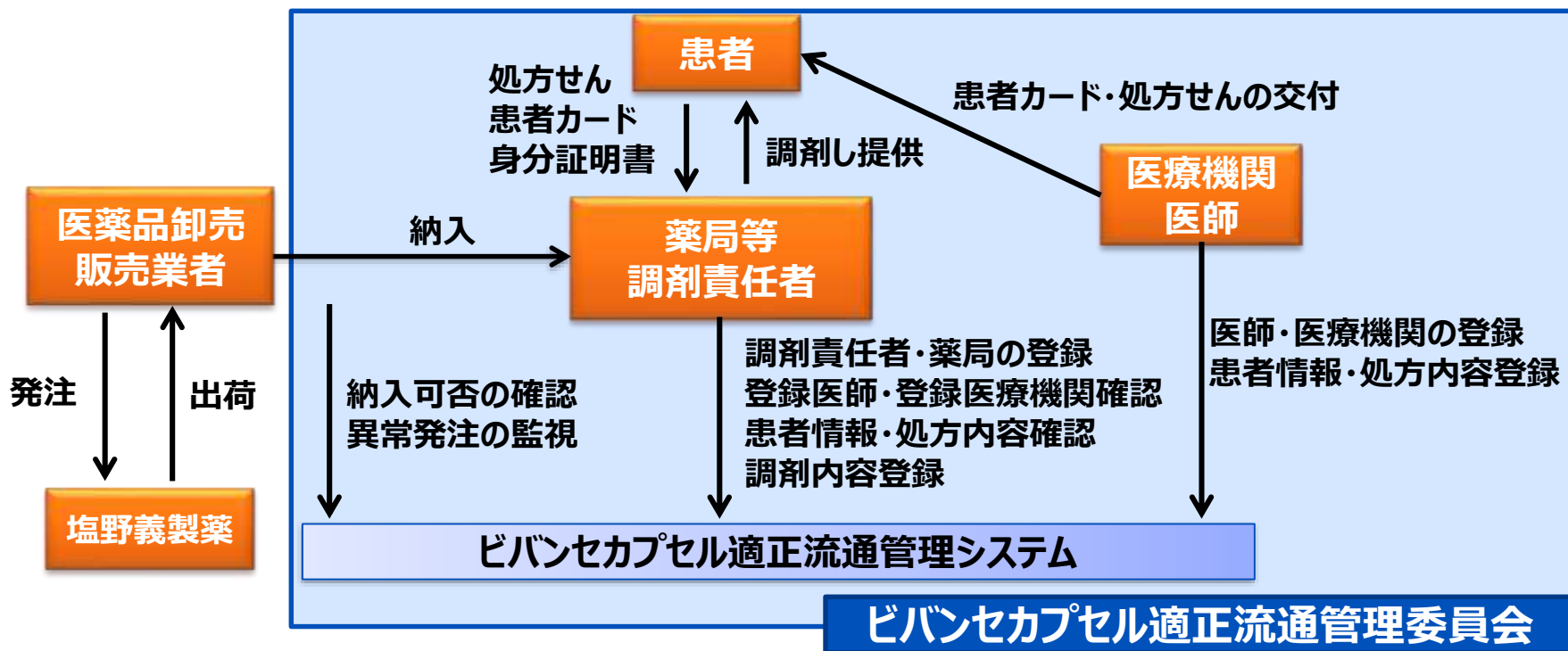
2019年度 日本：上市予定

\* リスデキサンフェタミン自体は薬理作用を示さず、体内で加水分解して活性体を徐々に放出。赤血球の酵素以外の加水分解に抵抗性を有するため、鼻腔内や静脈内投与でも活性体生成は緩やかであり、依存・乱用リスクを低減させている。

# リスデキサソフェタミンの流通管理体制



上市と同時に厳格な流通管理策を実施し、  
不適切な処方、不正使用の防止に努め、本剤を必要とする患者さまにお届けする



使用や管理に十分な配慮が必要な本剤に対し、安心して使用できる仕組みを構築

貢献

患者さまのQOL向上

個々の患者さまの個性を尊重し、発揮できる社会創り

# Beyond2020を支える優先8品目

## 【開発ステージ】

S-004992

S-600918

S-637880

S-812217

S-770108



# S-004992

## 抗結核藥

## 適応疾患

結核

## 作用機序

細胞壁合成阻害（経口）

## 製品特性

- 多剤耐性菌を含む結核菌全般に対して活性を示す
- 好ましい体内動態プロフィール(高い肺移行性、低い血漿タンパク結合率)により優れた効果発現が期待

## 開発ステージ

Phase I 試験準備中  
有効性(薬効薬理)の優位性、および安全性(不純物かつ代謝物)を確認するため、非臨床試験を実施中



# S-600918

## 神經障害性疼痛・難治性慢性咳嗽

## 適応疾患

神経障害性疼痛・難治性慢性咳嗽

## 作用機序

P2X<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト

## 製品特性

- 1日1回の内服
- 高い安全性、忍容性

## 開発ステージ

日本：難治性慢性咳嗽適応 Proof of concept 試験

## 今後の予定

グローバル：難治性慢性咳嗽適応 用量設定試験 開始

- 難治性慢性咳嗽に対する承認薬剤は存在しない
- 中枢性鎮咳薬の長期投与は推奨されておらず  
中枢性の副作用も問題となっている

## 米国における難治性慢性咳嗽患者数予測 (2025年)



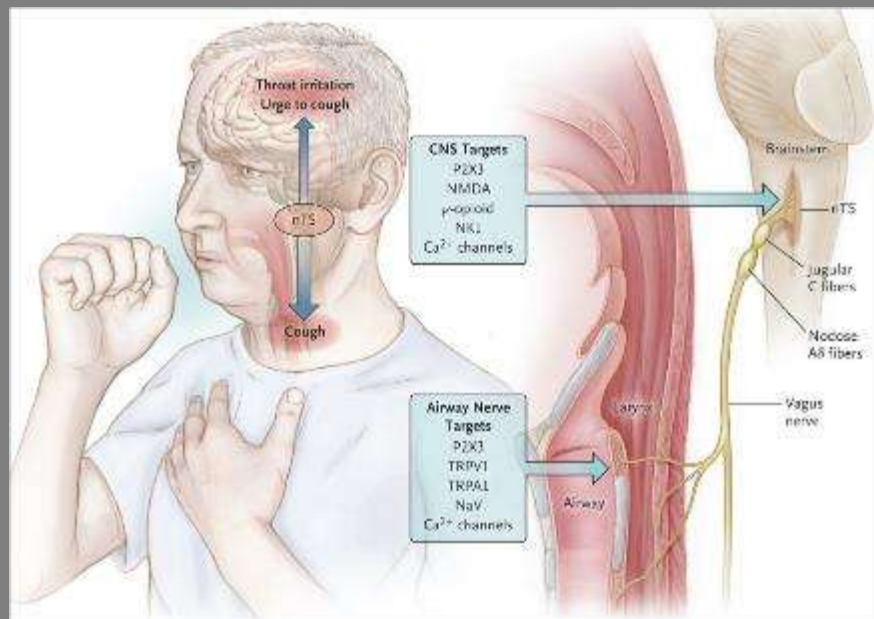
難治性慢性咳嗽に  
悩まされている患者数は  
米国だけでも  
約600万人と予測

安全かつ有効な  
治療薬が望まれている

## • P2X<sub>3</sub>受容体

- ATP (adenosine triphosphate) をリガンドとする受容体
- 主に末梢神経系に発現し、神経の活性化を生じさせる
- P2X<sub>3</sub>サブユニットからなる3量体を構成 (P2X<sub>2</sub>サブユニットとのヘテロマーも存在)

Neuronal Pathways Controlling Cough, and Targets of Available Antitussive Agents and of Those in Development.



Smith JA, Woodcock A. N Engl J Med 2016;375:1544-1551.

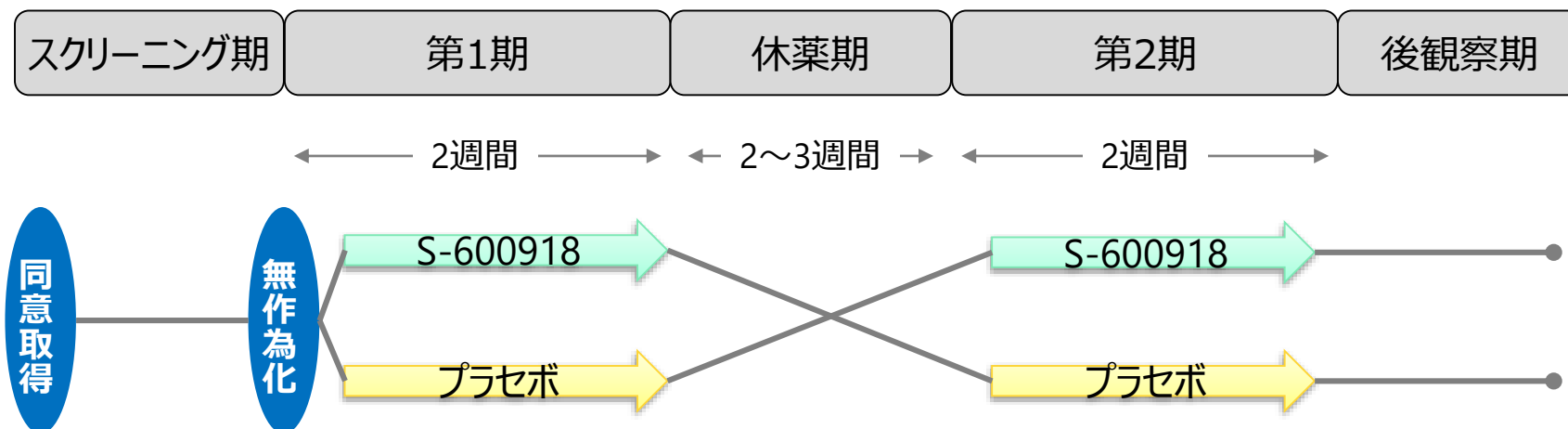
## 咳反射に関与する神経に P2X<sub>3</sub>受容体が発現

## リガンドであるATP吸入により 咳反射が誘発される



## P2X<sub>3</sub>受容体は 咳反射に関与している

# Proof of concept 試験の概要

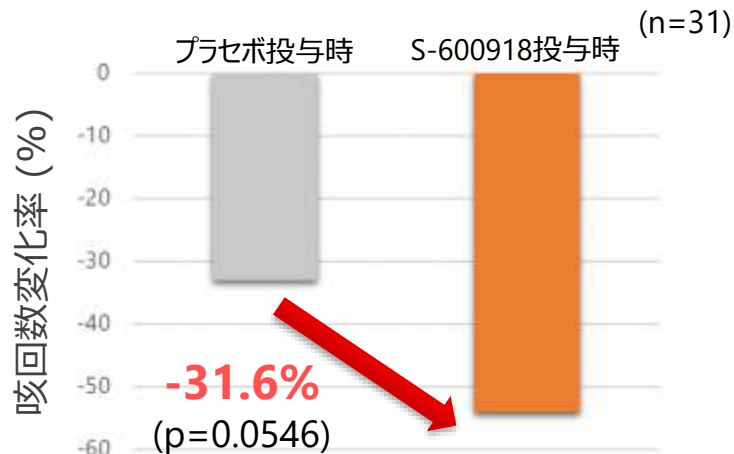


対象疾患	難治性・原因不明慢性咳嗽
試験デザイン	プラセボ対照、多施設共同、無作為化二重盲検クロスオーバー比較法
有効性 評価項目	各種時間帯（24時間、日中、夜間、等）における1時間当たりの 咳回数の変化率 レスター咳質問票における変化量、等
目標症例数	30例

# Proof of concept 試験の結果



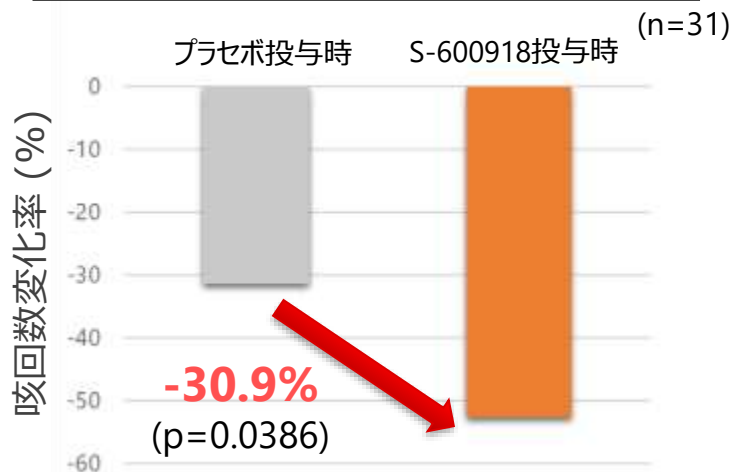
## 日中時間帯における1時間あたりの咳回数



## レスター咳質問票



## 24時間における1時間あたりの咳回数



## 安全性

- 味覚障害の発現率は、先行競合品に比べ低かった

**PoC試験を終了し  
次相へ移行予定**

# S-637880

## 神經障害性疼痛

# プロフィール: S-637880



## 適応疾患

神経障害性疼痛等

## 作用機序

未公表（新規メカニズム）

## 製品特性

末梢性および中枢性の神経障害性疼痛に対する効果を期待

## 開発ステージ

日本：単回投与試験終了  
日本：PET 受容体占有率試験

## 今後の予定

日本：Phase I 反復投与試験開始  
グローバル：Phase II 試験開始



# S-812217

## うつ病・うつ状態

# プロフィール: S-812217



## 適応疾患

うつ病・うつ状態 (大うつ病性障害)

## 作用機序

新規作用機序 GABA<sub>A</sub> 受容体に対するポジティブアロステリックモジュレータ

## 製品特性

- 米国で実施された第2相プラセボ対照臨床試験の結果、うつ症状に対して以下の特徴が確認
  - ✓ **即効性** : 投与開始翌日より速やかに効果発現
  - ✓ **強い薬効** : 既存薬に比べて大幅に症状改善
  - ✓ **持続性** : 2週間の投与終了後も薬効持続
  - ✓ **高い治療アドヒアランス** : 用量調節 (漸増・漸減) 不要、1日1回14日間
- 米国ではFDAよりブレイクスルー・セラピー (画期的治療薬) の指定

## 開発ステージ: シオノギ

日本: Phase I 試験

## 開発ステージ: SAGE社

米国: 産後うつ病対象Phase III試験 終了  
米国: 大うつ病性障害対象Phase III試験

## 今後の予定

日本: 大うつ病性障害対象試験 開始

## 個人が生き生きとした社会創り

新規メカニズム

即効性、強力な効果、持続性

本剤は既存の治療概念を変えうるポテンシャルを有し、うつ病治療に新たな価値を提供することが期待できる

## サインバルタ®に継ぐ新規抗うつ薬候補

- 神経領域で継続的に新薬を上市することで、2020年以降の売上に貢献

## うつ病の克服は社会的な課題

- 国内におけるうつ病罹病者数は約500万人<sup>1)</sup>と非致死性の健康を損なう疾患としては最も罹病者数が多い
- うつ病による労働損失コストも、年間4千万日の休業日数(約4000億円)<sup>2、3)</sup>多くの疾患の中で最大

1) WHO、Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates、

2) Collins JJ、et al. J Occup Environ Med 2005; 47、

3)川上憲人. 平成16-18 年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業.2007; 200632010B: 1-21



# S-770108

## 特発性肺線維症治療薬

# プロフィール： S-770108 (ピルフェニドン吸入製剤)

## 適応疾患

特発性肺線維症

## 作用機序

抗線維化作用

## 製品特性

- ドライパウダー吸入製剤 (利便性が高い)
- 本剤の特性にあわせた専用の吸入デバイス
- 高い安全性・忍容性

## 開発ステージ

日本：Phase I 単回反復投与試験完了

## 今後の予定

英国：標識体を用いて本剤吸入時の肺への移行を検討する試験開始

## 経口ピルフェニドン (ピレスパ® & Esbriet®)

### [有効性]

- 検証試験で有効性確立<sup>1、2、3)</sup>
  - 肺機能低下抑制 ; (努力性) 肺活量
  - 6分間歩行試験での歩行距離維持
  - 無増悪生存期間の延長
- 延命効果 (死亡率低下)<sup>4)</sup>  
国際的にも、特発性肺線維症治療の標準薬の位置付け (2015)<sup>5)</sup>

### [安全性]

- 副作用の頻度が高い
  - 光線過敏症 (14.4%)
  - 食欲減退 (27.9%)、悪心 (8.0%)
- 半分以上の患者で副作用により推奨用量 (1800 mg) に到達せず
- 約20%の患者は有害事象により投与を中止  
(数値はいずれも国内製販後調査<sup>6)</sup>)

- **肺に直接 (吸入) 投与することで、全身曝露量を大幅低下**
- **経口剤での副作用を大幅低減/離脱し、十分な肺での濃度と高いアドヒアランスで効果を発揮することを期待**

## 第1相単回反復試験：完了

対象	健康成人男性 (白人および日本人)
安全性	単回投与試験 有害事象なし
	反復投与試験(1日3回吸入) 一部の被験者に吸入直後に一過性の咳嗽がみられたが、いずれも軽度で処置なく回復。その他に有害事象はみられなかった。



**経口投与と比較し、全身曝露量 (血中薬物濃度) は大幅に低減**

- 経口投与での安全性の課題 (消化器症状、光線過敏症) は吸入投与により回避できると推定

## 肺沈着率試験：2019年度開始(英国)

肺の末梢領域 (特発性肺線維症の病変部位) において、効果が発揮できる薬剤濃度に到達するかを評価

# 新たなモダリティの臨床応用への挑戦

SDT-001

ADR-001

S-005151

SR-0379

がんペプチドワクチン



# SDT (Shionogi Digital Therapeutics)

# ADHDの認知機能低下に対する新たな治療選択肢の導入



患者を中心とした医療・社会ニーズに応えるため、  
新たな治療選択肢を提供したい

## Akili社のデジタル治療製品 AKL-T01の導入

- 脳科学メカニズムに基づく治療プログラム（Nature）
- 臨床試験による効果の検証（FDA申請中）
- デジタル技術を活用
- 種々のデータを集積し関係者で共有することで  
個々の患者に最適な治療が可能



Selective Stimulus Management engine



# AKL-T01 (SDT-001) の作用メカニズム



ADHD患者さまは脳皮質機能が低下しており、脳皮質の活性化が症状改善につながるとされている。AKL-T01は、患者毎に最適化された二重課題を実行することで、脳皮質の刺激を行う機器である。

## 二重課題の実行 + 課題難易度の最適化

### SteeringとTappingの同時操作



Steering : 障害物を回避する操作



Tapping : 特定の対象物に反応

一重課題と二重課題の成績の差を測定  
(個人の能力)



個人の能力に合わせて二重課題の難易度をリアルタイムに変化

## 持続的な刺激



持続的な脳皮質の活性化 → 注意機能の改善



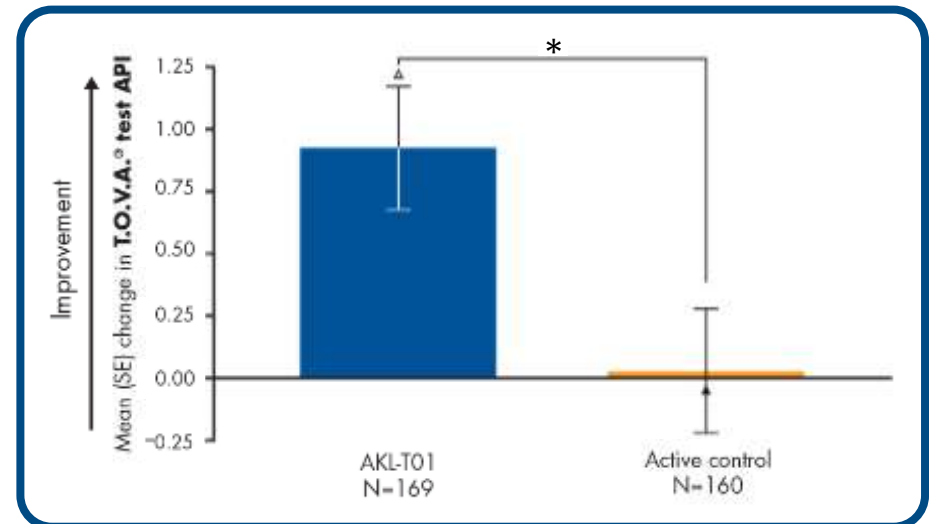
## Akili社は、AKL-T01のピボタル試験として、多施設共同無作為化二重盲検比較試験を米国で実施

### <試験概略>

- ✓ 対象患者（患者数）：8～12歳のADHD患者（348例）
- ✓ 試験期間：4週間（1日25分、週5日）
- ✓ 対照群：アクティブコントロールアプリ
- ✓ 主要評価項目：Test of Variables of Attention (TOVA)\* Attention Performance Index (API) scores

### <結果>

AKL-T01群におけるTOVA-APIのベースラインからの変化量はアクティブコントロール群と比べて統計的に有意な改善を示した (p=0.006)



# ADHDのトータル治療方法の提案



より多くのADHD患者さまの医療・社会ニーズに応えるために  
新たな治療選択肢を提供



デジタル治療



医薬品

1. 医薬品に加え、デジタル技術による治療法を提供
2. デジタルデバイスを通して家族および医師間での治療のモニタリング・症状の共有を実現

ADHDの治療パラダイムを改善

## ADR-001

ロート製薬から導入

- **非代償性肝硬変治療薬**
  - 脂肪組織に多く含まれる間葉系幹細胞をロート製薬が開発した無血清培地で培養
  - 脂肪組織は幹細胞を多く含み、採取方法が確立 (eg. 脂肪吸引)
  - 治療を必要とする患者さまに高品質の細胞製剤を迅速に提供が可能
- **非代償性肝硬変：Phase I/ II 非代償性肝硬変患者を対象にロート製薬で実施中 (日本)**

再生医療等製品の「条件および期限付承認制度」\*を活用し、早期の製造販売申請・承認を目指す

## S-005151

ステムリム社から導入

- **表皮水疱症：Phase II (医師主導治験) 実施中**
- **脳梗塞：Phase I 投薬完了(日本)**
  - Phase II試験 4月開始

## SR-0379

ファンペップ社 (大阪大学発のバイオベンチャー) から導入

- **皮膚潰瘍 (褥瘡、糖尿病性潰瘍など) : Phase II 実施中(日本)**
  - 使用が簡便なスプレータイプの外用液剤
  - 将来の更なる高齢化社会を見据え、「在宅医療」に貢献
  - 2019年度上期 : Phase II試験結果確認予定

## がんペプチドワクチン

オンコセラピー・サイエンス社から導入

- **S-588410(食道がん) : 腫瘍へのCTL\*浸潤確認試験を実施\*\* (詳細はAppendix150頁参照)**
  - S-588410投与による、腫瘍での活性化CTL浸潤の増加とPD-L1発現の亢進を確認
  - PD-L1低発現例でもS-588410とPD-(L)1阻害剤の併用で高い効果が期待できる
- **S-588210(固形がん) : 固形がん患者を対象にPhase I 試験開始**
  - S-588410と同一のがん抗原を標的とし、白人に多いHLA-A\*02:01型に対応
  - 単剤での安全性・忍容性確認後、PD-(L)1阻害剤との併用試験を予定
- **今後の開発**
  - S-588210を追加し、グローバル開発を加速
  - 単剤 : 再発予防および維持療法, PD-(L)1阻害剤との併用 : 進行がんの治療

# 2019年度の目標



着実なグローバルオペレーションの継続



開発イノベーションの促進

- **グローバル機能「One Global Shionogi」**
  - Global Function Headによる的確な事業判断、各機能の役割と責任の明確化
  - 新たなモダリティの臨床応用を目指した世界各国の情報収集と薬事戦略の立案
- **コストマネジメント**
  - 予算の精緻化による正確な予実管理
  - グローバルにおける委託業務の進捗とコストの管理を強化
- **データ駆動型の開発**
  - 蓄積データに基づいた開発業務の品質管理とパフォーマンス評価
  - デジタル技術を活用した評価指標の開発とエビデンスの構築

申請：2品目(3適用)

承認：4品目(5適用)

# 2019年度の開発品予定：申請/承認



## 製品価値最大化と、新しいモダリティの臨床応用への挑戦

開発品(適応疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
リスデキサメフェタミン (小児ADHD)				日本(2017.4)	日本
インチュニブ® (成人ADHD*)				日本(2018.8)	日本
セフィデロコル (多剤耐性グラム陰性菌感染症)			グローバル： 2試験 完了	米国(2018.12) 欧州	米国 欧州
ゾフルーザ® (インフルエンザウイルス感染症) ①顆粒剤(体重20kg未満) ②顆粒剤新用量(体重20kg未満) ③予防投与			日本： 高用量試験 完了 予防投与試験 完了	①日本(2018.8) ②日本 ③日本	①日本
オキシコンチン®TR (慢性疼痛における鎮痛)			日本：完了	日本	

# 2019年度の開発品予定：Phase I～III



開発品(適応疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
S-812217 (うつ病・うつ状態)	日本：単回反復 投与試験 完了		⇒ 日本：開始		
Rizmoic®/ Naldemedine (オピオイド誘発性便秘症(小児))			欧州：開始		
セフィデロコル (多剤耐性グラム陰性菌感染症 (小児))			グローバル： 安全性とPK 確認のための 試験開始		
S-600918 (難治性・原因不明慢性咳嗽、 神経障害性疼痛)		日本： POC*試験完了 グローバル： 用量設定試験開始			
SR-0379 (皮膚潰瘍、褥瘡、糖尿病性潰瘍)		日本： POC試験完了			
S-770108 (特発性肺線維症)	英国： 肺沈着試験 開始				

# 2019年度の開発品予定：Phase I～III



開発品(適応疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
S-005151 (脳梗塞)	日本：高齢者含む健康 成人対象試験 完了	日本：開始			
S-637880 (神経障害性疼痛)	日本： 反復投与試験開始	グローバル： 開始			
Naldemedine (POI*)		グローバル： 開始			
S-055000 (インフルエンザウイルス感染症)	日本：開始				
新規メカニズム抗HIV薬 (HIV感染症治療薬)	米国：開始				
SDT-001 (ADHD)		日本：開始			

# 2017年度～2020年度までの開発目標



2020年のあるべき姿

達成目標

開発期中の導出品目、現販売品目を含め

**10品目以上の製品**をグローバル市場に提供している

## 3極グローバル開発体制の確立

- **One Global SHIONOGI**
  - ✓ 基本方針・目的の共有/意思の統一
  - ✓ 役割と責任の統一/手順の統一

## 迅速かつ的確な意思決定

- 戦略に基づく優先順位づけ
- ROI\*に基づく効率的投資
- 科学に基づくGo/No Go

## 開発の効率化

- 開発コスト低減への挑戦
- 開発期間の短縮



# 2020年度までの開発目標に対する現状



## 達成目標

開発期中の導出品目、現販売品を含め  
**10品目以上の製品**をグローバル市場に提供している

## 既承認

[SGS2020(2014年度)以前]

- ・ オスフィーナ<sup>®</sup>/センシオ\*

### 1. テビケイ<sup>®</sup>

[SGS2020(2014年度)以降]

### 2. トリーメク<sup>®</sup>

### 3. スインプロイク<sup>®</sup>

### 4. ジャルカ<sup>®</sup> 配合錠

### 5. ムルプレタ<sup>®</sup>

### 6. ゴフルーザ<sup>®</sup>

### 7. オスフィーナ<sup>®</sup> (膣乾燥感)

## 開発中

### 8. セフィデロコル

- ・ 2018年度米国申請済/欧州申請予定
- ・ 2019年度上市予定

### 9. DTG/3TC(HIV：新規患者対象にした初の2剤配合剤)

- ・ 2018年度欧州/米国申請済
- ・ 2019年度上市予定

### 10. CAB+RPV(HIV：初の持続性注射剤)

- ・ 2019年前半：米国/欧州申請予定
- ・ 2019年度米国上市予定

DTG: dolutegravir、RPV: rilpivirine、3TC: lamivudine、CAB: cabotegravir

**2020年度までに10品目の目標達成予定**

# 本日の総括

代表取締役社長 手代木 功

## 成長ドライバーを創出し続けるために ～2018年度の成果～

- **優先8プロジェクト\***を中心に研究開発が順調に進展
- **新規プラットフォーム候補の導入**
  - 10件の戦略的な提携を行い、創薬機会を創出
    - ✓ Hsiri社、Nemesis社、SAGE社、ロート製薬、Vast社、宇部興産、Tetra社、ペプチドリーム社、長崎大、Akili社
- **既存プラットフォームの着実な進展**
  - DTG、CAB を基盤としたHIV治療/予防の強化



## 自社創薬および共同研究をさらに強化・拡大・加速





# DTG、CAB を基盤としたHIV治療/予防のプラットフォーム

SONG  
for you!

**Tivicay<sup>®</sup>, Triumeq<sup>®</sup> 上市：2013年～**

- 3剤療法のキードラッグ

**Juluca<sup>®</sup> (DTG/RPV) 上市：2017年～**

- 初の2剤配合剤
- 2017年11月-2018年6月：米国、欧州、カナダ、豪州で承認
- 2018年12月：国内発売（製品名：ジャルカ<sup>®</sup>）

**DTG/3TC 上市予定：2019年～**

- 新規患者を対象にした初の2剤配合剤
- 2018年9月：欧州申請済、10月：米国申請済（新規患者）
  - 米国では6ヶ月以内に承認予定（priority review voucher）  
⇒2019年4月までに承認予定

**CAB+RPV 上市予定：2019年～**

- 初の持続性注射剤（1ヵ月または2ヵ月に1回投与）
- 2018年8月 ATLAS試験成功、2018年10月 FLAIR試験成功
- 2019年3月7日 CROIにてATLAS, FLAIRの良好な48週結果を発表
- 2019年：米国・欧州申請（1ヵ月1回投与）  
：ATLAS2M試験（1回/2ヵ月1回投与）結果予定

**CAB予防適応 上市予定：2021年以降**

- 初の持続性注射剤による予防適応（2ヵ月に1回投与）

## 価値最大化に向けた取り組みが着実に進展

# CAB+RPV 良好な48週試験結果

## (ATLAS試験：Switch、FLAIR試験：Naive)



### • ウイルス抑制効果

- 対照群\*と同様の効果が確認され、両試験とも**主要評価項目を達成**
  - > ATLAS：CAB+RPV 92.5%、既存の1日1回3剤経口レジメン 95.5%
  - > FLAIR：CAB+RPV 93.6%、Triumeq<sup>®</sup> 93.3%

### • 患者治療満足度

- CAB+RPVは、切替前の経口治療\*\*と比較して**満足度が有意に改善**
- CAB+RPV群に割り付けられた**大部分の患者は、切替前の経口治療\*\*よりもCAB+RPVを好んだ**
  - > ATLAS：CAB+RPV 86.4%、既存の1日1回3剤経口レジメン 2.3%
  - > FLAIR：CAB+RPV 90.8%、Triumeq<sup>®</sup> 0.7%

### • 安全性、忍容性

- CAB+RPVによる治療は、忍容性が高く、Phase IIb 試験と同様

### • ウイルス学的失敗

- 基準に該当する患者はほとんど認められず（約1%）、対照群およびPhase IIb 試験での発現率と同様
  - > ATLAS：CAB+RPV 3名（約1%）、既存の1日1回3剤経口レジメン 4名
  - > FLAIR：CAB+RPV 3名（約1%）、Triumeq<sup>®</sup> 3名

\* ATLAS試験：既存の1日1回の3剤経口レジメン、FLAIR試験：Triumeq<sup>®</sup>

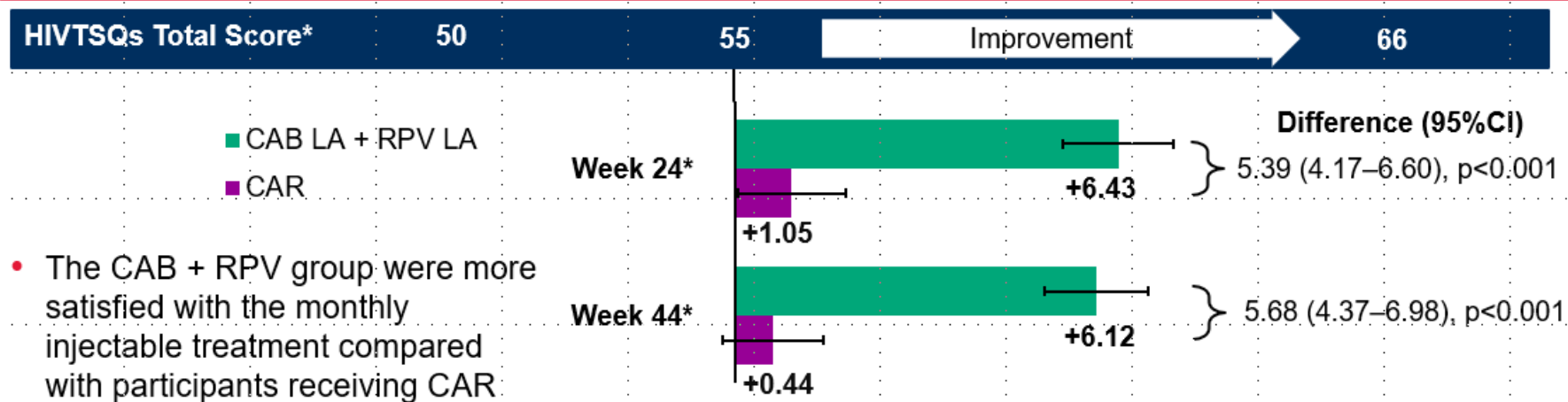
\*\* FLAIR試験では、20週間のTriumeq<sup>®</sup>治療後、CAB+RPV群かTriumeq<sup>®</sup>群に割り付け

# ATLAS試験: 患者満足度調査



2019/3/7 Viiv社CROIでのプレゼンテーション資料抜粋

## ATLAS: High Participant Satisfaction (HIVTSQs) and Preference for Injectable Therapy



- The CAB + RPV group were more satisfied with the monthly injectable treatment compared with participants receiving CAR.

### Patient Preference Survey (LA Arm)

Single-item question on participants' preference at Week 48

- ITT-E population: 86% (266/308) preferred LA; 2% (7/308) preferred daily oral therapy
  - Responding participants: 97% (266/273) preferred the LA regimen over previous oral therapy

CAB, cabotegravir; CAR, current antiretroviral; HIVTSQs, HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (Status); ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; RPV, rilpivirine.

\*Adjusted mean change from baseline; adjusted for baseline score, sex, age, race, and baseline third agent class. Error bars show 95% confidence interval. n=300 for CAB + RPV at Week 24 and n=300 at Week 48; n=288 for CAR at Week 24 and n=294 at Week 48.

Swindells S, et al. CROI 2019; Seattle, WA. Abstract 1475.

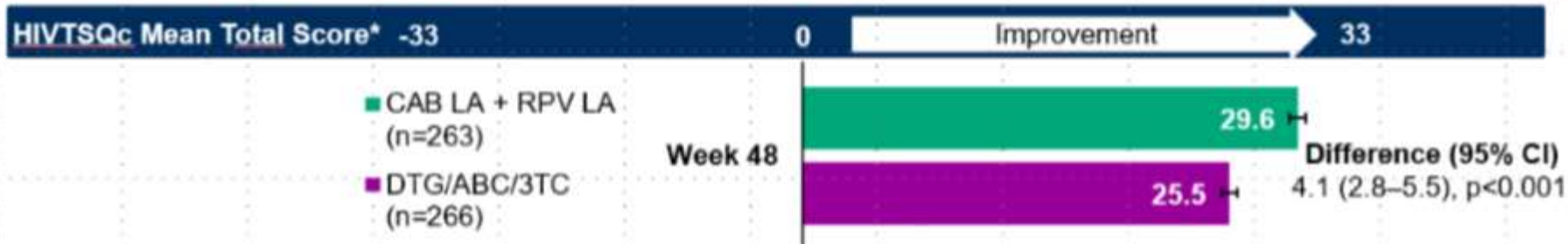
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 4–7, 2019; Seattle, WA

# FLAIR試験: 患者満足度調査



2019/3/7 ViiV社CROIでのプレゼンテーション資料抜粋

## FLAIR: High Participant Satisfaction (HIVTSQc) and Preference for Injectable Therapy



- Change in satisfaction with current treatment vs induction phase treatment was significantly higher for LA vs DTG/ABC/3TC
  - HIVTSQs exhibited a ceiling effect, with very high baseline satisfaction scores in both groups (data not shown)<sup>†</sup>

### Patient Preference Survey

Single-item question on participants' preference at Week 48:

- ITT-E population: 91% (257/283) preferred LA; 1% (2/283) preferred daily oral therapy
  - Responding participants: 99% (257/259) preferred the LA regimen over previous oral therapy

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; CAB, cabotegravir; CI, confidence interval; DTG, dolutegravir; HIVTSQc, HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (change version); HIVTSQs, HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (status version); ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; RPV, rilpivirine; SE, standard error.

\*Adjusted for baseline HIV-1 RNA (< vs  $\geq 100,000$  c/mL), sex, age, and race,  $\pm$  SE. Based on observed dataset of participants who completed the questionnaire at Week 48 or early withdrawal; <sup>†</sup>Maintenance (Day 1) HIVTSQs baseline mean score comparable between both arms with the same mean value of 59 out of 66 points.

Orkin C, et al. CROI 2019, Seattle, WA. Abstract 3947.

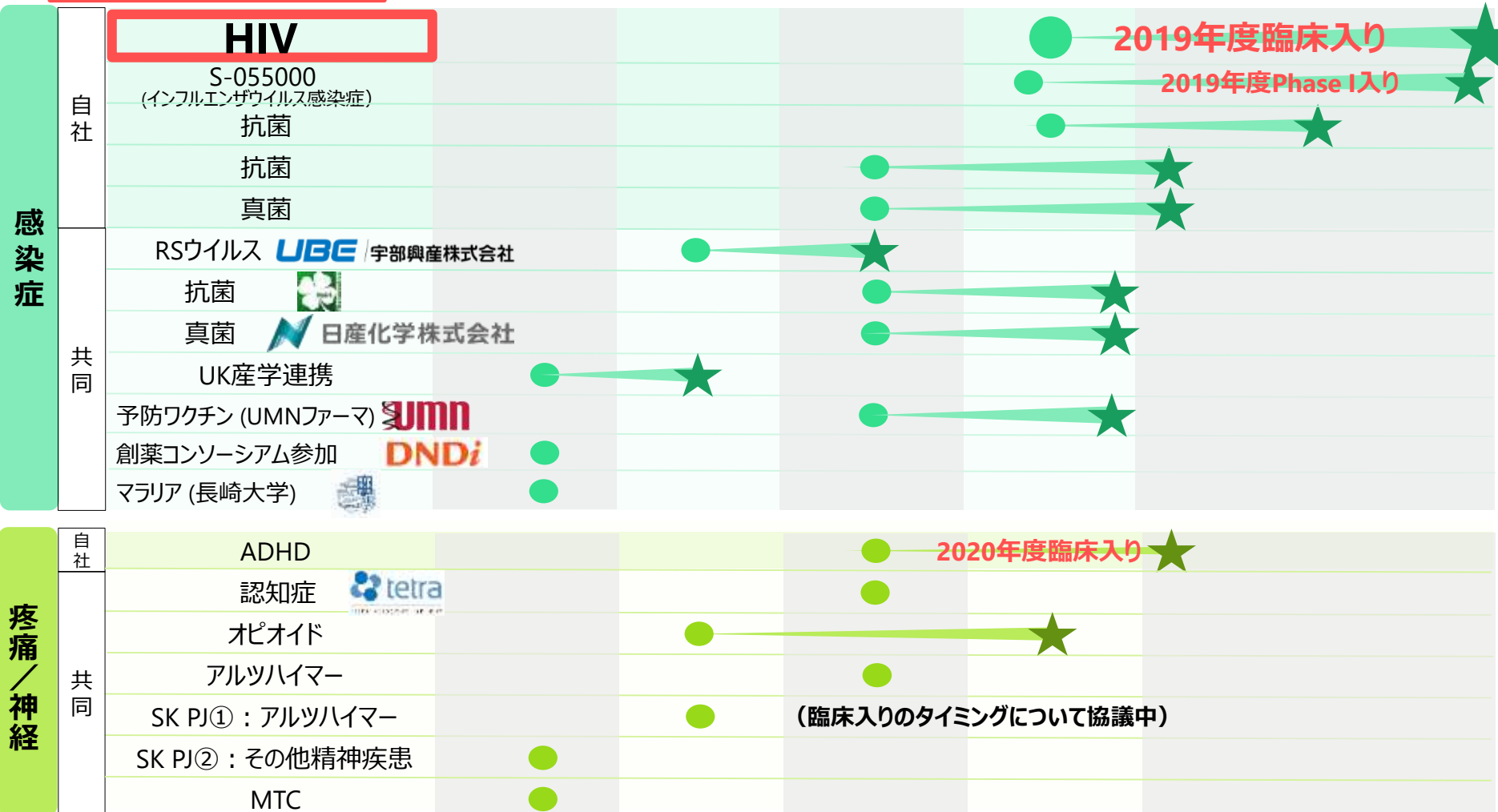
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4-7, 2019, Seattle, WA

# さらなる成長ドライバーの創出に向けた取り組み

## ① Phase I品目ラインナップの拡充（感染症、疼痛/神経）



2019年度は、赤枠の8品目に集中する

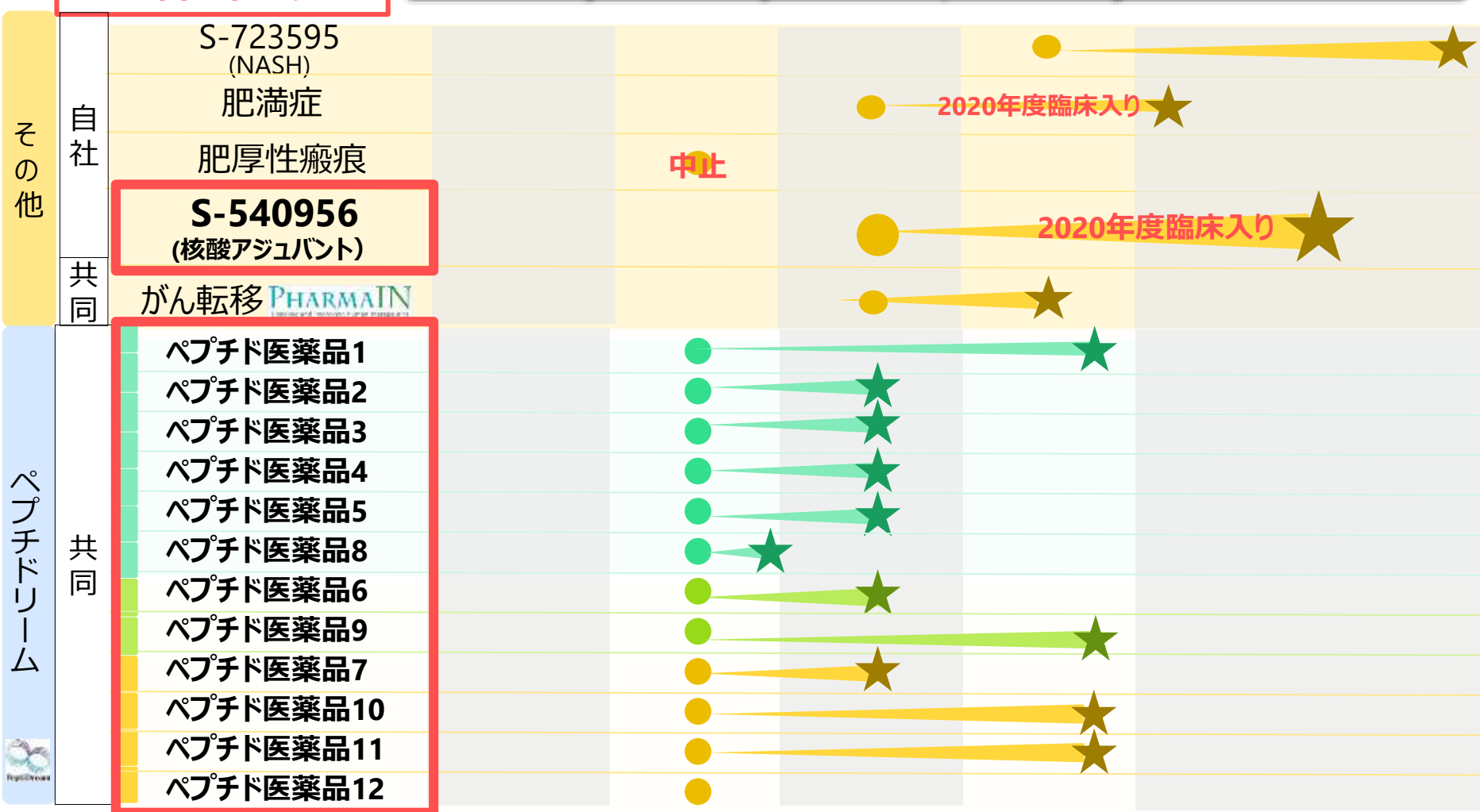


# さらなる成長ドライバーの創出に向けた取り組み



## ① Phase I 品目ラインナップの拡充（その他）

2019年度は、赤枠の  
8品目に集中する

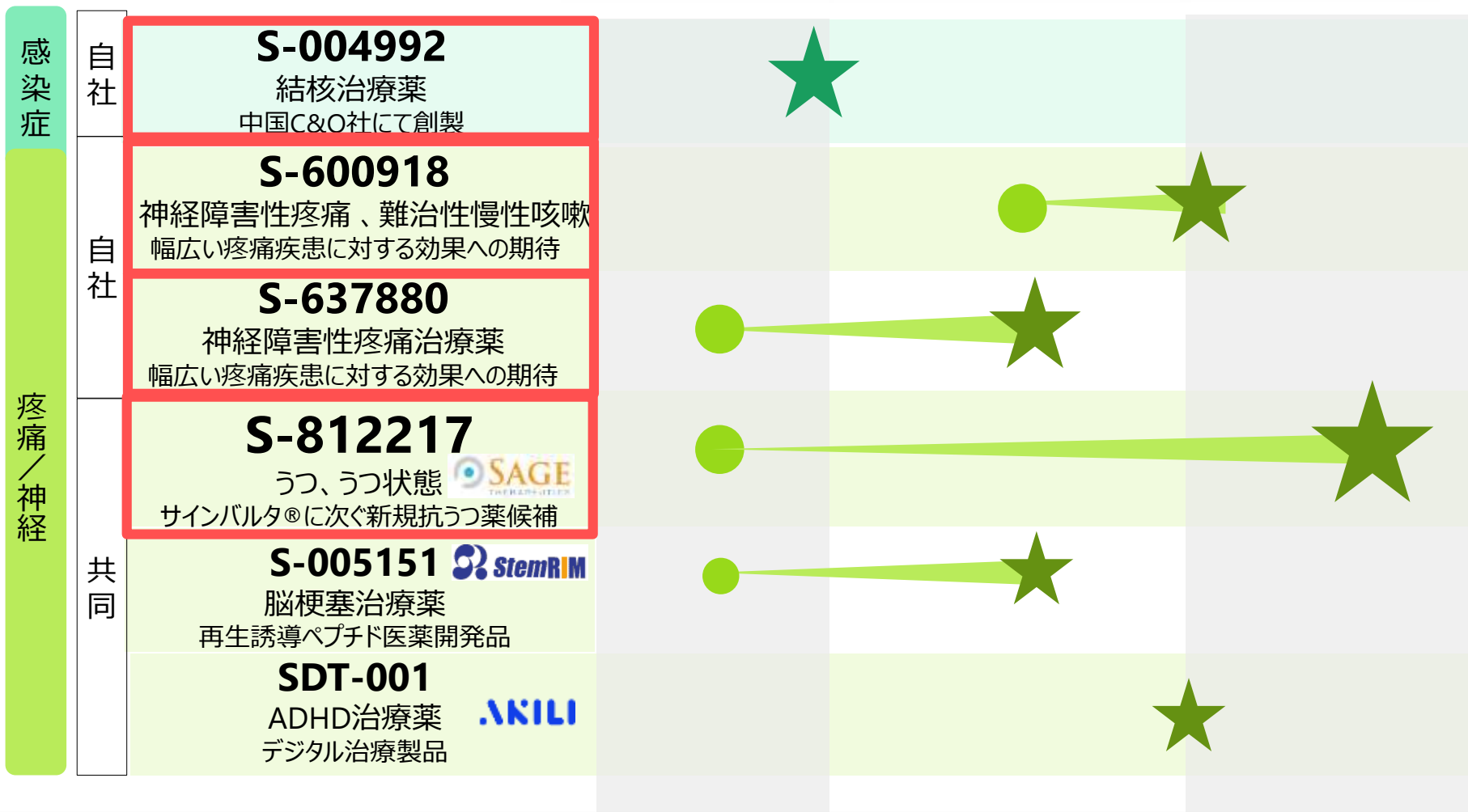


# さらなる成長ドライバーの創出に向けた取り組み

## ② Phase IIおよびPhase III品目の拡充



2019年度は、赤枠の  
8品目に集中する

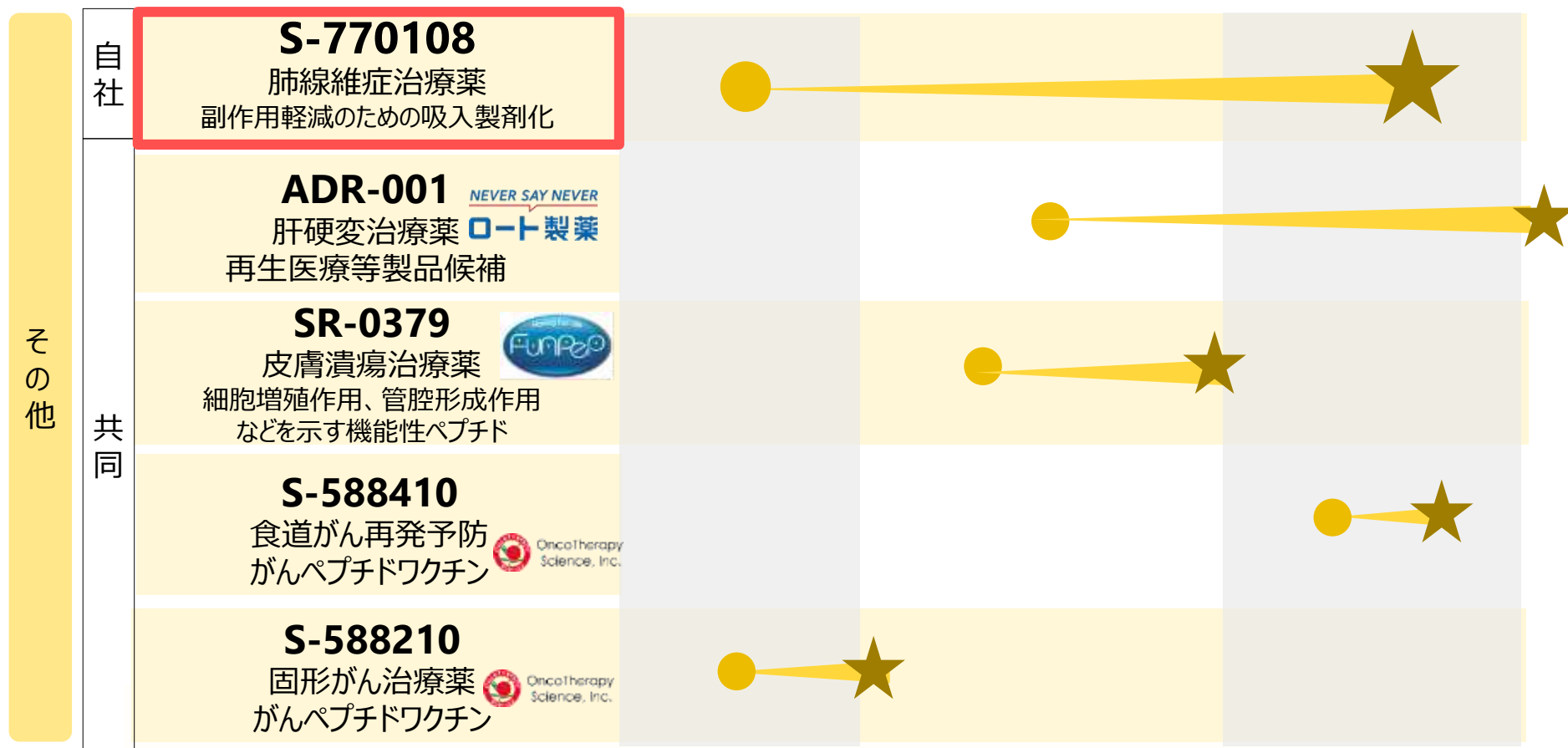


# さらなる成長ドライバーの創出に向けた取り組み

## ② Phase IIおよびPhase III品目の拡充



2019年度は、赤枠の  
8品目に集中する





# パイプラインの状況 (2019年3月14日現在)



非臨床 (対象疾患) *	Phase I	Phase II	Phase III	申請	
S-055000 インフルエンザウイルス感染症	海外開発品				
HMウイルス感染症		S-004992** 結核	S-120083 炎症性疼痛	Cefiderocol 多剤耐性グラム陰性菌感染症	Cefiderocol (米国) 多剤耐性グラム陰性菌感染症
RSウイルス感染症		S-117957 不眠症	S-707106 2型糖尿病		Baloxavir Marboxil (台湾) インフルエンザウイルス感染症
抗菌		S-237648 肥満症	S-488210 頭頸部がん		
抗酸菌感染症	S-588210 固形がん	epertinib 悪性腫瘍			
真菌感染症		S-588410 膀胱がん			
予防ワクチン					
ペプチド医薬品					
ADHD	国内開発品				
オピオイド		S-812217 うつ病・うつ状態	セフィデロコル 多剤耐性グラム陰性菌感染症	セフィデロコル 多剤耐性グラム陰性菌感染症	オキシコドン 慢性疼痛における鎮痛
アルツハイマー病		S-600918 神経障害性疼痛	S-600918 難治性原因不明慢性疼痛	ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症 (予防投与)	リスデキサメフェタミン 小児ADHD
認知機能改善		S-637880 神経障害性疼痛	S-237648 肥満症	ゾフルーザ® インフルエンザウイルス感染症 (小児新用量)	インチュニブ® 成人ADHD
脳卒中後上肢・下肢痙縮		S-010887 神経障害性疼痛	S-525606 スギ抗原によるアレルギー性鼻炎	サインバルタ® うつ病・うつ状態(小児)	
ペプチド医薬品		S-005151 脳梗塞	S-588410 膀胱がん	オキシコドン 慢性疼痛における鎮痛	
肥満症		S-770108 特発性肺線維症	SR-0379 皮膚潰瘍	S-588410 食道がん	
S-723595 NASH			ADR-001*** 非代償性肝硬変		
がん転移					
S-540956 ワクチン用核酸アジュバント					
ペプチド医薬品					

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

赤枠は2019年2月1日～2019年3月14日の変更

\*\* Phase I 準備中  
\*\*\* Phase I/II 実施中

# パイプラインの状況 -アウトライゼンス (2019年3月14日現在)



非臨床 (対象疾患)	Phase I	Phase II	Phase III	申請
	<p><b>GSK3342830</b> 多剤耐性グラム陰性菌感染症</p>		<p><b>DTG/3TC</b> HIV感染症 TANGO試験 (維持療法)</p> <p><b>CAB</b> 持続性注射製剤 HIV感染予防</p> <p><b>CAB+RPV</b> 持続性注射製剤 HIV感染症</p> <p><b>Xofluza™</b> インフルエンザウイルス感染症 (重症)</p>	<p><b>DTG/3TC (欧米)</b> HIV感染症</p> <p><b>Xofluza™</b> インフルエンザウイルス感染症 (ハイリスク患者)</p>
				<p>感染症</p> <p>疼痛・神経</p> <p>その他</p>

<p>ステージ変更 (2019年1月31日 からの変更点)</p>	<p>Cefiderocol : Phase II→申請 (米国) Xofluza™ : Phase III (ハイリスク患者) →追加申請 (米国) Naldemedine (Rizmoic®) : 申請→承認 (欧州) Lustrombopag : 申請→承認 (欧州)</p>
<p>開発中止 (2018年3月15日 からの変更点)</p>	<p>Janssen/シオノギβセクレターゼ阻害薬 (Phase III) 糖尿病 (非臨床) : 対象疾患のNASHへの変更のため 肥厚性癩痕 (非臨床)</p>

## 成長ドライバーを創出し続けるために

2018年度の成果

### 自社創薬および共同研究をさらに強化・拡大・加速

- 優先8プロジェクトを中心にプログラム、パイプラインが順調に進展
- 新規プラットフォーム：戦略的な提携を行い、創薬機会を創出

2019年度の取り組み

### 既存の研究開発の推進と、新たな創薬プラットフォームの創出

- 優先8プロジェクトに引き続きリソースを集中
- 戦略的に提携した取り組みの価値最大化

2020年度のあるべき姿

## 2020年度の豊富なPhase I～Phase IIの 品目ラインナップを実現

# 2019年度の目標（まとめ）



	17年度成果	18年度成果	<b>19年度目標</b>	2017年度～ 2020年度の目標
研究	開発候補品：2品目	開発候補品：2品目	<b>3品目</b>	開発品 10品目創出
	開発品：4品目	開発品：0品目	<b>3品目</b>	
CMC	創薬前臨床開始： 0品目	創薬前臨床開始： 2品目	<b>1品目</b>	4品目以上
	新技術獲得：2件	新技術獲得：1件	<b>1件</b>	3件以上
	LCM前臨床開始： 1品目	LCM前臨床開始： 1品目	<b>1品目</b>	2品目以上
開発	申請：4品目・6適応	申請：3品目・5適応	<b>2品目・3適応</b>	10品目以上の グローバル上市*
	承認：4品目	承認：3品目	<b>4品目</b>	

# 質疑応答



# Appendix

医薬研究本部

## AMR\*対策に繋がる新規モダリティSymbioticsについての知見を獲得

### Symbiotics

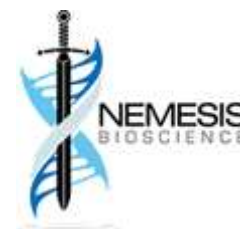
Symbiotic® seeks, finds and inactivates antibiotic resistance genes and restores antibiotic sensitivity

① 薬剤耐性遺伝子に特異的な遺伝子編集機能を有するプラスミド（DNA分子）をファージ（細菌に感染するウイルス）に組み込み

② 耐性菌にファージを感染させ、プラスミドを細菌内に導入

③ プラスミドの遺伝子編集機能により、細菌の薬剤耐性遺伝子を切断  
⇒ 薬剤耐性遺伝子の不活化

Nemesis社websiteより引用、一部改編



## 感染症領域のリーディングカンパニーとして、 AMRに対する治療選択肢の拡充

# Vast社: NOを利用した新規化合物



肺局所においてNO (一酸化窒素) を利用し幅広い抗菌作用を発揮

## NOが持つ抗菌メカニズム:

細胞内外における複数の作用により

**幅広い抗菌スペクトル**の抗菌作用を発揮

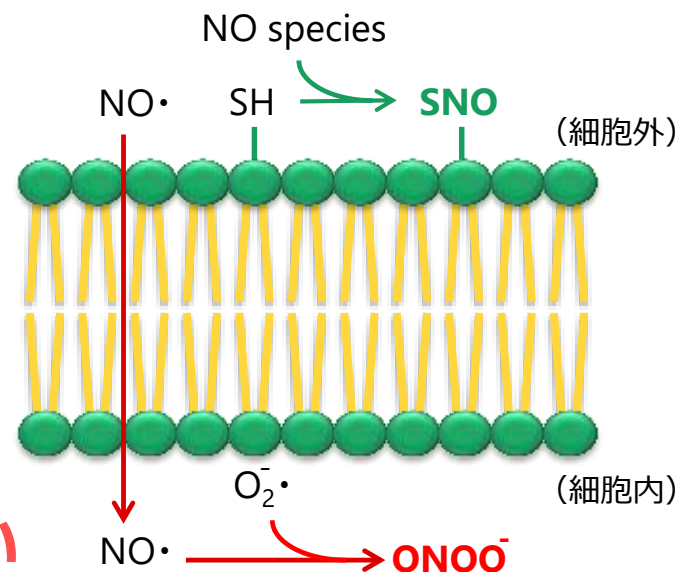
一方で、NOのポテンシャルを最大限生かすためには  
局所的かつ安定的に暴露可能な製剤が必要

## Vast社化合物の特徴:

**肺局所**での持続的なNO放出が可能

通常の抗菌薬とは異なり**耐性のリスクが小さい**

## NOの抗菌メカニズム



薬剤耐性菌に対しても抗菌作用を発揮する  
新たなモダリティとしての活用を期待



# Hsiri社：新規結核/NTM症治療薬



結核菌およびNTMの両方に対して強い抗菌作用を発揮する  
化合物群ならびに評価アセットを活かした共同研究を実施



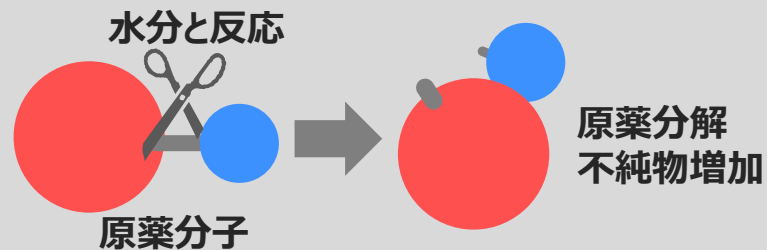
Hsiri社との共同研究で目指す薬剤の姿

結核菌およびNTMに共通する標的を阻害することで  
両疾患に対してアンメットニーズを満たす新規薬剤を創製

# Appendix

CMC研究本部

## 通常製剤 (安定化剤なし)

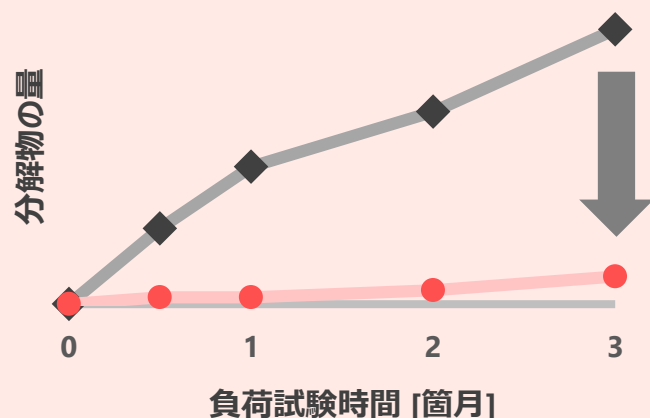


不純物量に関する規制が近年厳しくなり、  
原薬の安定化技術の向上が必要

## 安定化製剤 (安定化剤あり)



## 安定化製剤と原薬分解性

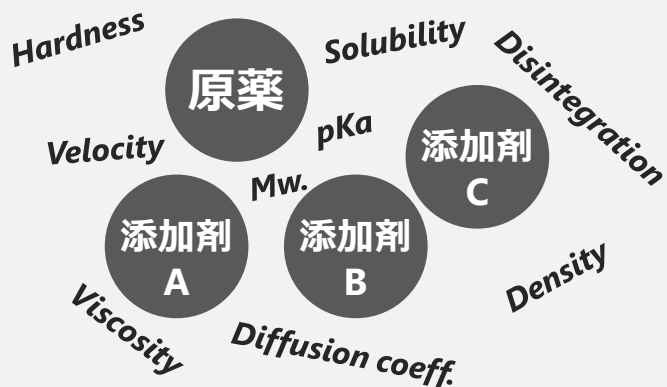


複数の開発品に安定化製剤を適用  
分解物の量を最大 **1/10** に低減

本技術適用によって品質に由来する  
**製品開発断念を回避**

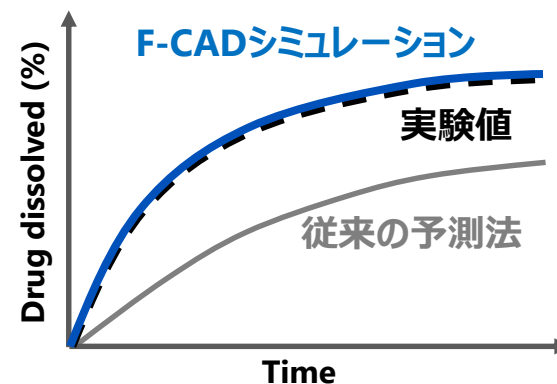
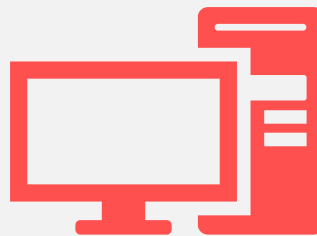
## 従来の溶出予測技術

多くの入力因子を特定する必要があり、予測に時間を要する



## F-CAD溶出予測技術

主要な入力因子を組み込んだ迅速予測  
製剤の崩壊挙動を考慮した高い予測精度



## *In silico*による迅速で堅牢な製剤設計

- 目的の溶出挙動を得られる最適な製剤処方  
の探索
- 製造パラメーターの変動に対して堅牢な  
処方選定
- 製剤変更時の溶出性予測とリスク評価

製剤設計時のトライ&エラーによる  
**時間の浪費を回避**  
製剤開発の**スピードアップ**と  
**成功確度の向上**

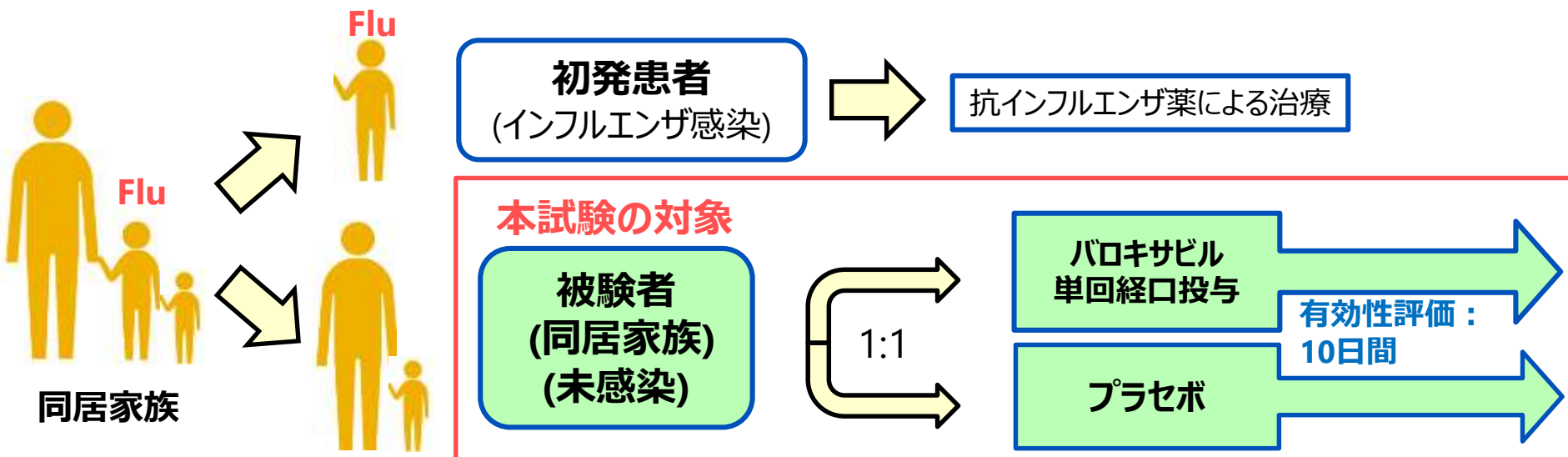
# Appendix

医薬開発本部

# ゾフルーザ®: 予防試験デザイン



目的	プラセボと比較したバロキサビル マルボキシル単回経口投与時のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検証する
対象被験者	インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者
治験デザイン	無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間、プラセボ対照試験
用法・用量	単回経口投与
目標症例数／実施国	750例／日本



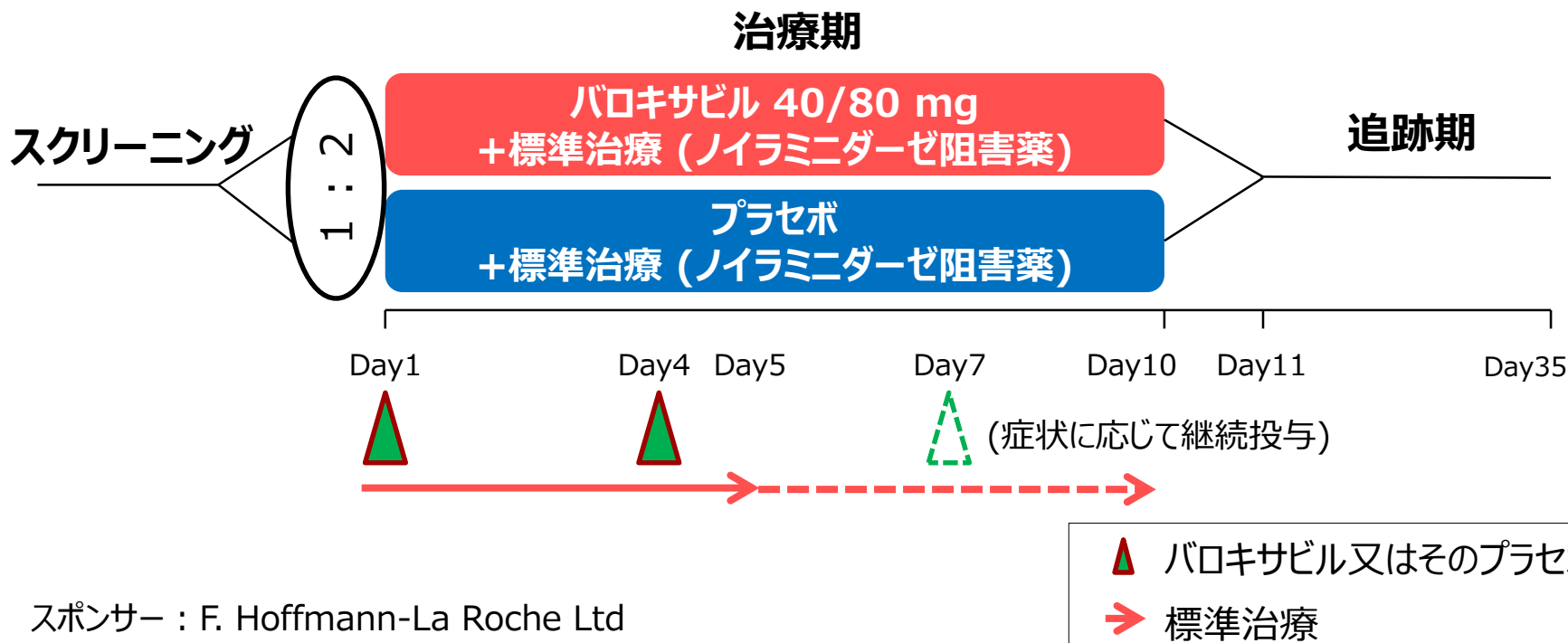
目標症例数750例の集積は完了

主要評価項目：インフルエンザ発症患者の割合

# ゾフルーザ™: 重症入院患者対象試験デザイン



対象	12歳以上かつ体重40kg以上の入院を要する重症のインフルエンザ患者
デザイン	無作為化、二重盲検、国際共同、並行群間比較試験
主要評価項目	臨床的改善（定義：以下のいずれか早い方）までの期間 ①退院 ②NEWS2*≤2 を24時間維持
治験期間	35日間（治療期10日間、追跡期25日間）

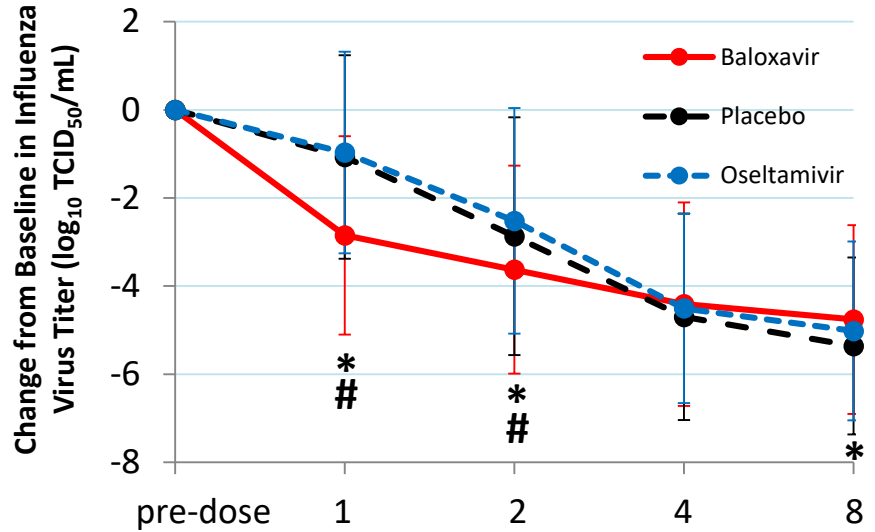


スポンサー : F. Hoffmann-La Roche Ltd

# ゾフルーザ™: ハイリスク患者におけるウイルスカ価と体温の推移 (B型集団)



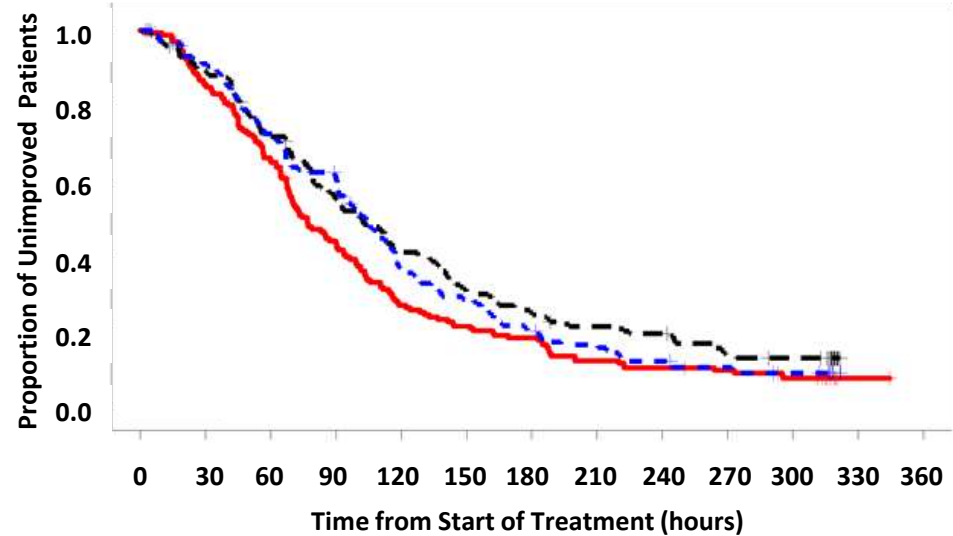
## ウイルスカ価の推移



	pre-dose	1	2	4	8
Baloxavir (n)	153	150	148	145	145
Placebo (n)	159	154	150	145	145
Oseltamivir (n)	139	133	131	126	123

\*p<0.05 vs placebo, #p<0.05 vs Oseltamivir  
 Test: van Elteren test;  
 Stratification factors:  
 region, composite symptom scores at baseline and  
 preexisting and worsened symptom.

## インフルエンザ罹病期間



	Baloxavir	Placebo	Oseltamivir
n	166	167	148
<b>Median</b>	<b>74.6*#</b>	<b>100.6</b>	<b>101.6</b>

Unit of Median: hours,  
 \*p<0.05 vs placebo, #p<0.05 vs Oseltamivir

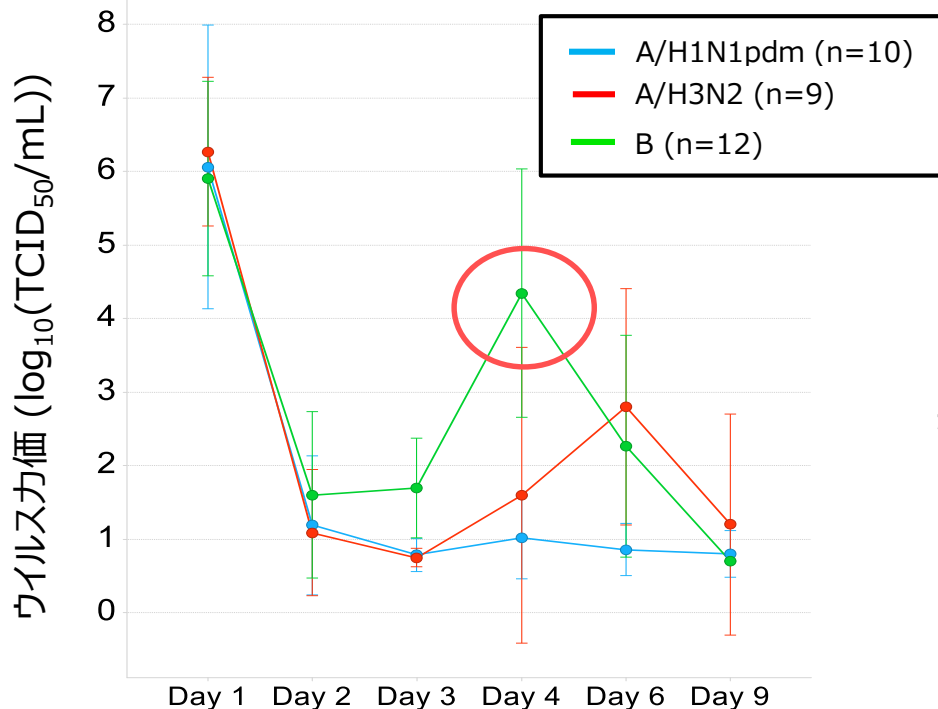
**B型集団において、オセルタミビル群に比べ有意にインフルエンザ罹病期間を短縮**



# ゾフルーザ™: 体重20kg未満対象試験におけるウイルスカ価と体温の推移

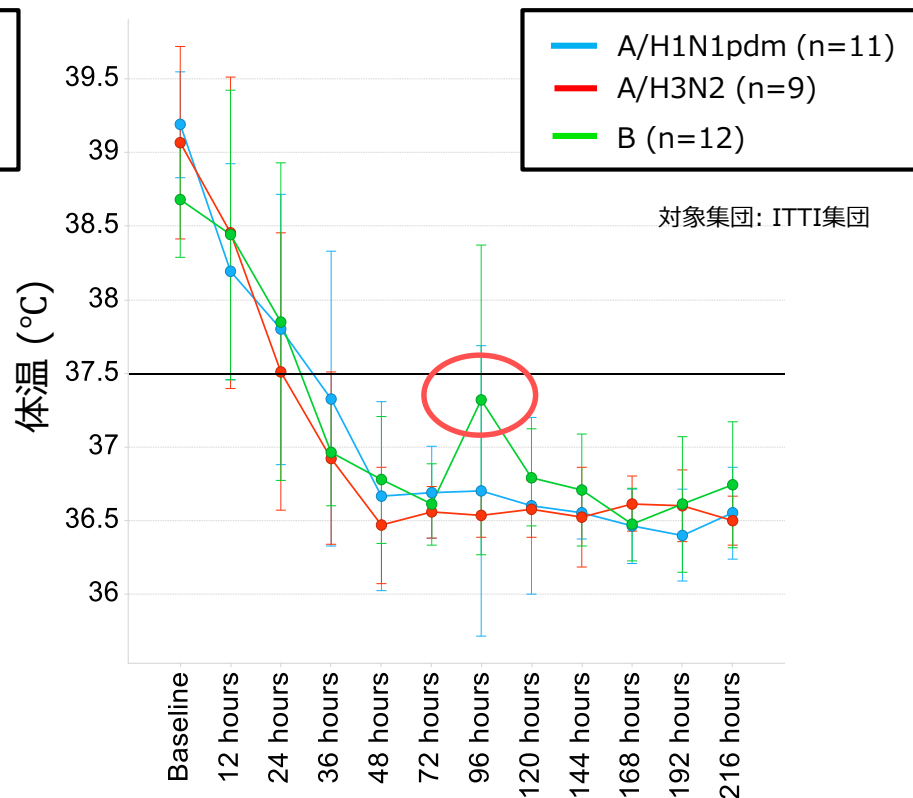


型/亜型別 ウイルスカ価の推移 (平均値)



対象集団: ITTIかつベースラインのウイルスカ価陽性患者

型/亜型別 体温の推移 (平均値)



対象集団: ITTI集団

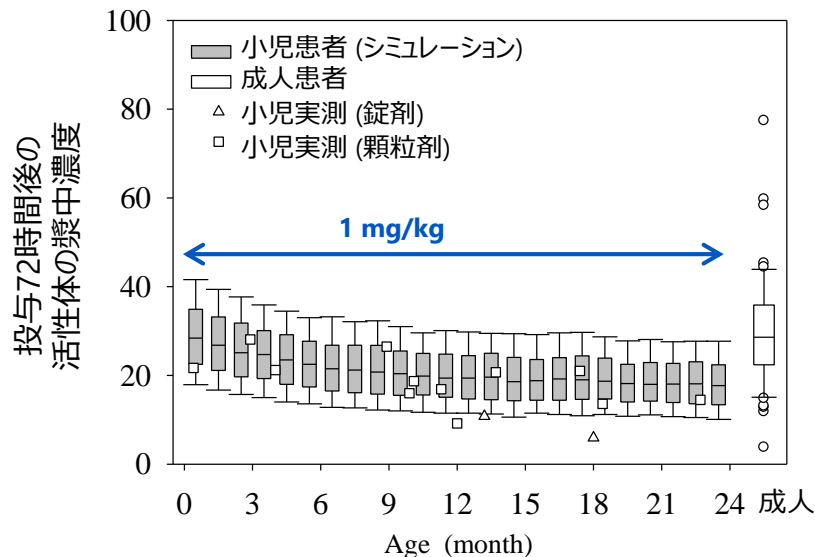
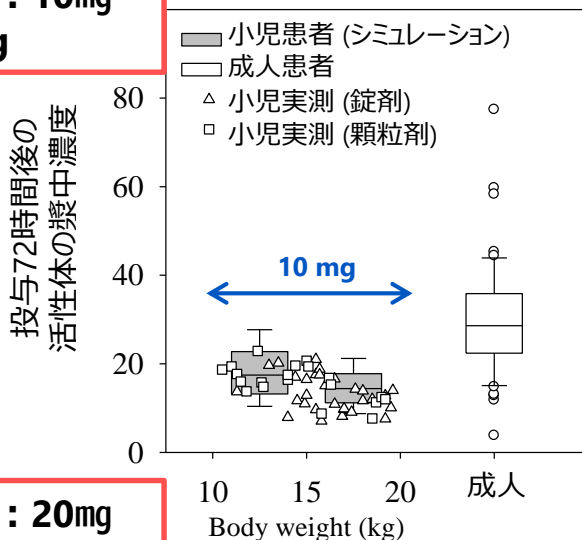
**B型感染の低年齢小児において頻発する二峰性発熱が観察された**

**ゾフルーザ™であれば増量により抑制できる可能性があるため、高用量試験を実施**

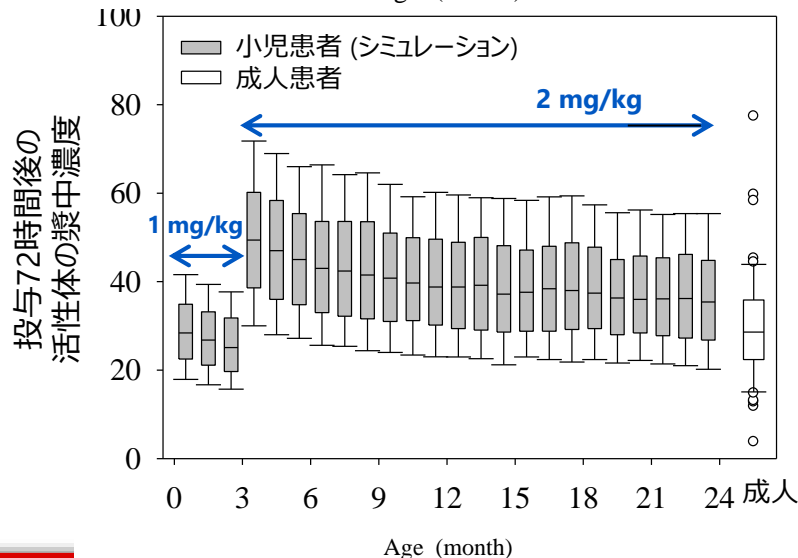
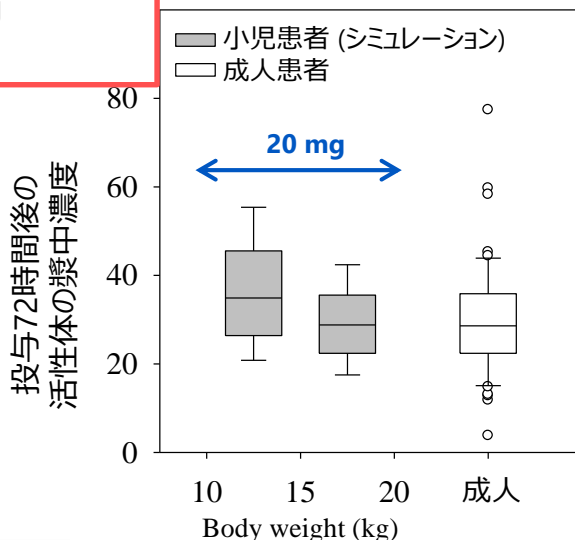
# ゾフルーザ™: 体重20kg未満の小児患者に対する投与量と血漿中濃度 (投与72時間後)



体重10kg以上20kg未満 : 10mg  
 体重10kg未満 : 1mg/kg



体重10kg以上20kg未満 : 20mg  
 体重10kg未満 : 2mg/kg  
 (3カ月齢未満 : 1mg/kg)



90パーセンタイル  
 75パーセンタイル  
 中央値  
 25パーセンタイル  
 10パーセンタイル



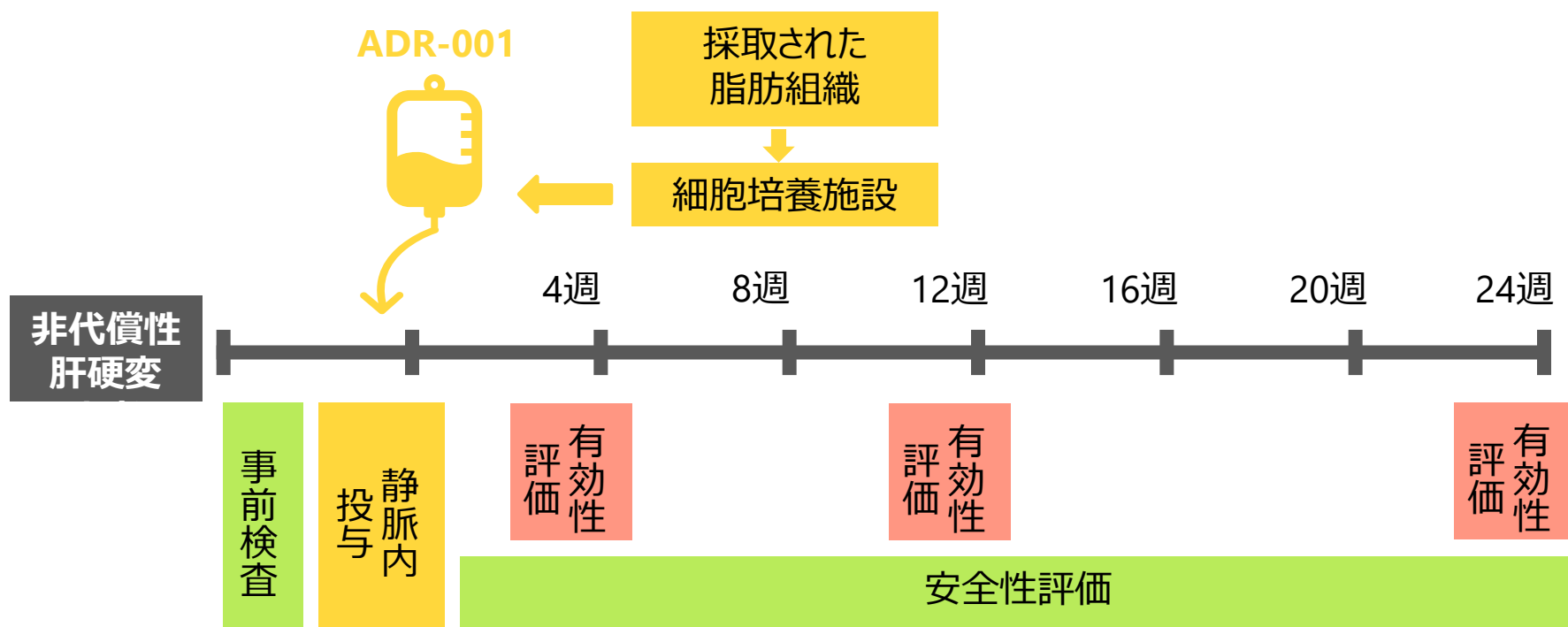
SHIONOGI

高用量投与により投与72時間後の血漿中濃度も成人と同程度を維持

# ADR-001: 非代償性肝硬変患者を対象としたPhase I / II試験



目的	ADR-001の安全性の評価および有効性の探索的な評価を行う
対象疾患	非代償性肝硬変
試験デザイン	3用量の用量漸増試験：無対照群、オープンラベル
目標症例数／実施国	15例 / 日本
治験依頼者	ロート製薬



# S-812217: 産後うつ病 米国第3相臨床試験

SAGE社で実施



2016年12月～2018年12月

## 有効性

- 主要有効性評価 (Day15のHAM-Dスコア変化量) を達成
- 初回観察日(Day3)から投与終了後4週まで通して、プラセボに対して有意なうつ症状の改善効果を示した

有効性		治療期 (2週間)		後観察 (4週間)
		Day3	投与終了時	後観察終了時
HAM-Dスコア ベースラインからの変化量	プラセボ	-9.8	-13.6	-15.1
	SAGE-217	-12.5 (p=0.0255)	-17.8 (p=0.0029)	-19.2 (p=0.0027)
寛解率 <sup>2)</sup> (%)	プラセボ	-	23%	30%
	SAGE-217	-	45% (p=0.0122)	53% (p=0.0102)

- 安全性：忍容性は良好。主な有害事象<sup>2)</sup>は、傾眠、頭痛、めまい、上気道感染、下痢、悪心、鎮静、嘔吐、異常夢、多汗であった

**結果は良好であり、大うつ病性障害対象第2相試験の結果を再現するものであった**

## TOVAの概略

### T.O.V.A.<sup>®</sup> (Test of Variables of Attention)

- 客観的指標
- ランダムに発生するシグナルに対して反応速度やエラーを測定
- 不注意、衝動性を定量化
- FDAから診断補助機器として承認

**Target**    **Non-Target**



ターゲットが出た時のみ反応する



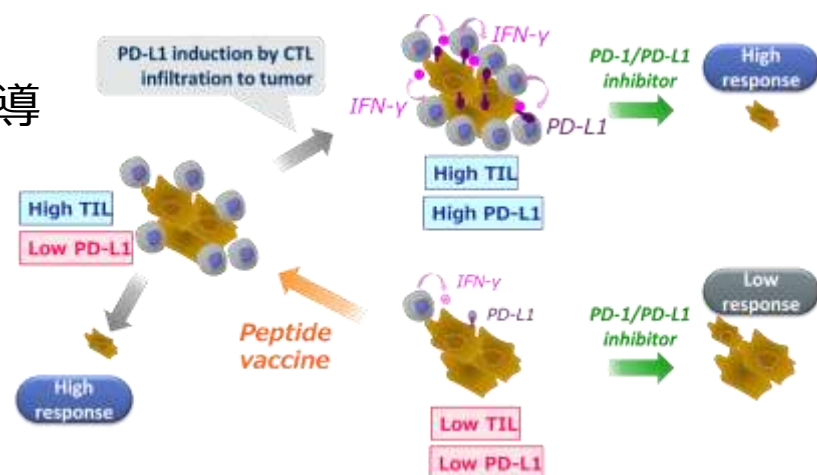
TOVA は、FDAが2017年に承認した3つの客観的な持続処理テスト(CPT)のうちの一つであり、不注意や衝動性を測定するものである。

- ESMO2018発表データ
  - 全例で腫瘍組織浸潤CD8陽性T細胞（TIL）の増加を確認
  - 8例中7例ではPD-L1の発現亢進も確認



- 抗PD-(L)1抗体 併用戦略
  - がんペプチドワクチンで、がん特異的TILを誘導
  - 抗PD-(L)1抗体で、免疫抑制機構を解除

➡ 各々単剤療法では効果が得られない患者においても、併用療法で高い効果を期待



# Appendix

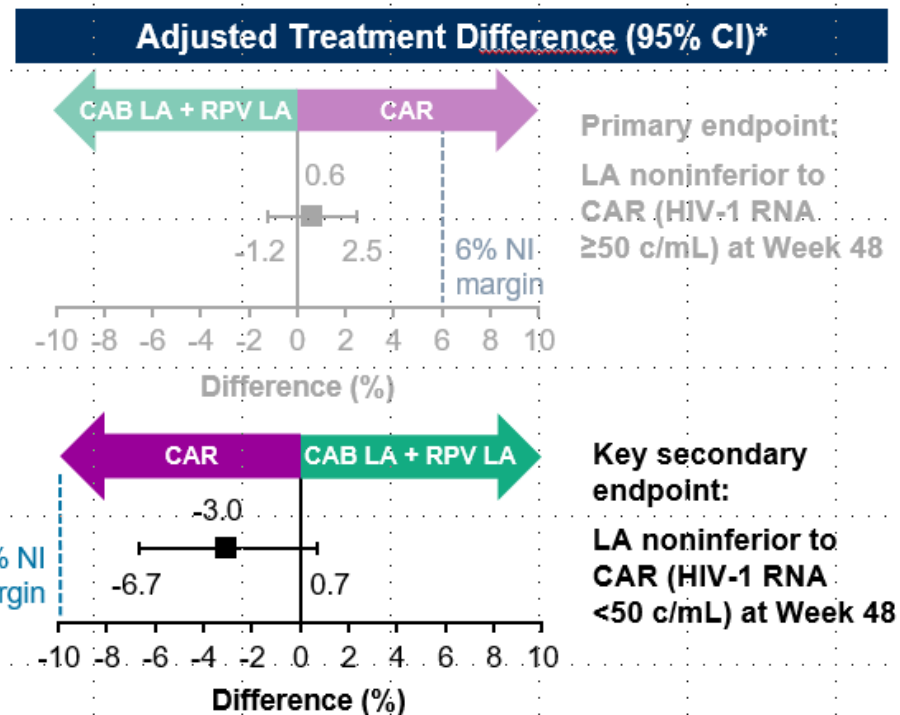
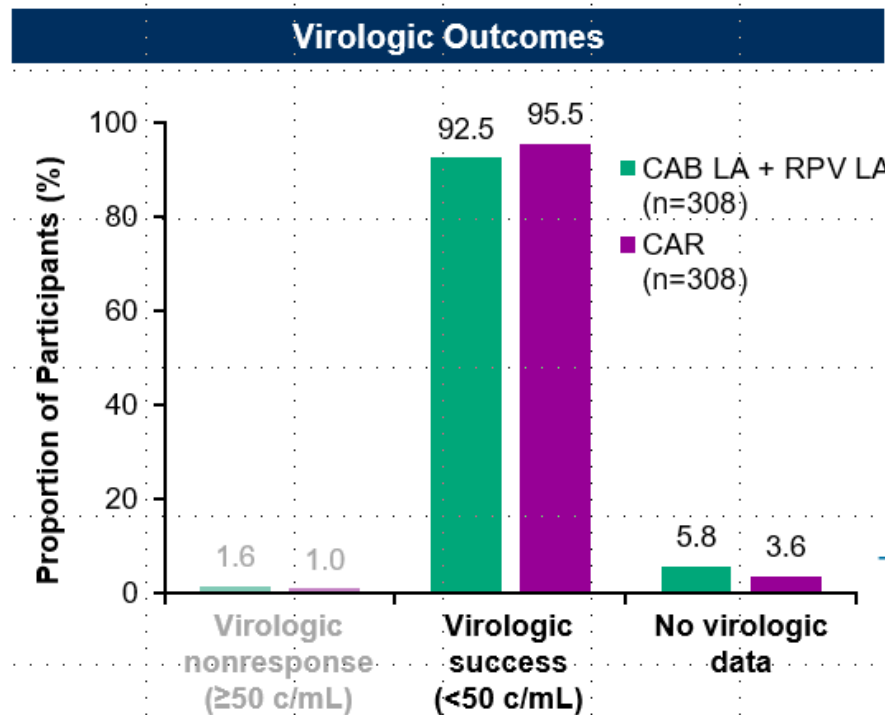
その他

# ATLAS試験: ウイルス抑制効果



2019/3/7 ViiV社CROIでのプレゼンテーション資料抜粋

## ATLAS Virologic Snapshot Outcomes at Week 48 for ITT-E: Noninferiority Achieved for Primary and Secondary Endpoints



CAB, cabotegravir; CAR, current antiretroviral; CI, confidence interval; ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; NI, noninferiority; RPV, rilpivirine.  
\*Adjusted for sex and baseline third agent class.

Swindells S, et al. CROI 2019; Seattle, WA. Abstract 1475.

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 4–7, 2019; Seattle, WA

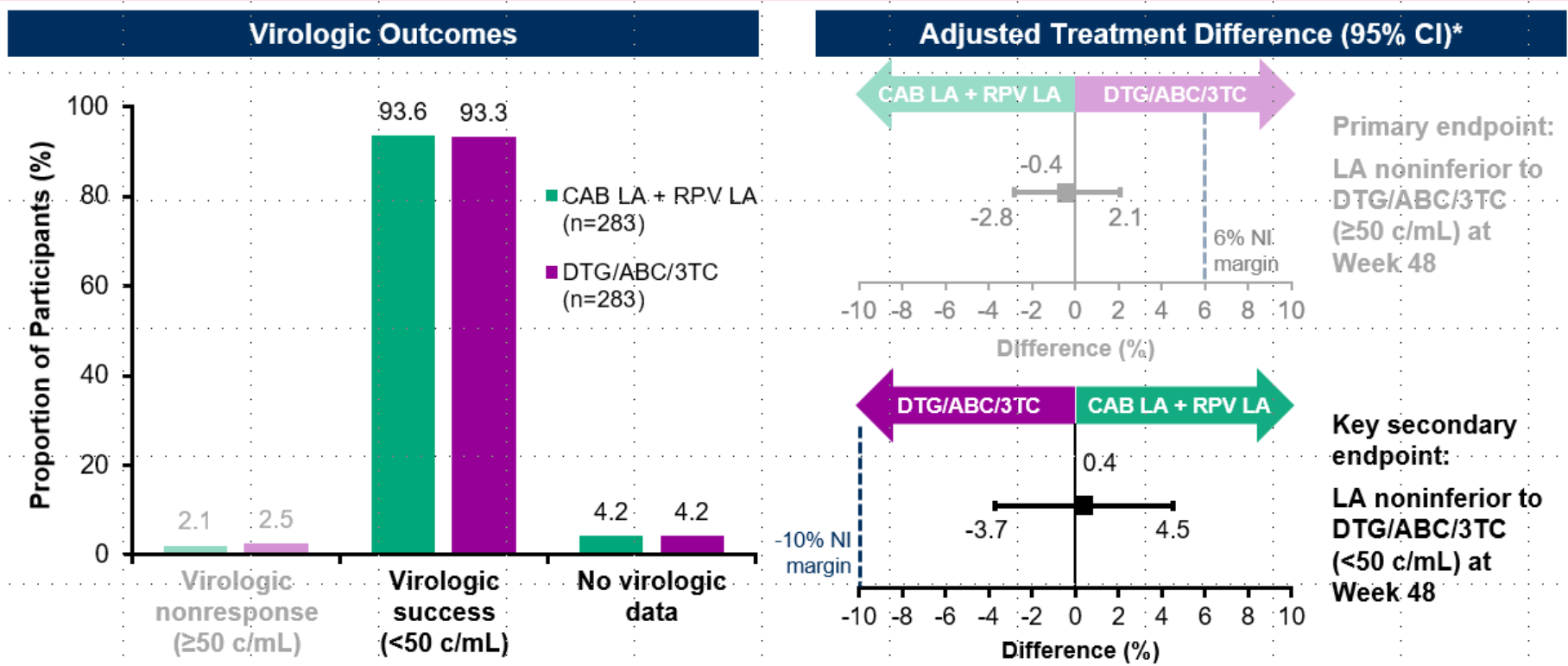


# FLAIR試験: ウイルス抑制効果



2019/3/7 ViiV社CROIでのプレゼンテーション資料抜粋

## FLAIR Virologic Snapshot Outcomes at Week 48 for ITT-E: Noninferiority Achieved for Primary and Secondary Endpoints



3TC, lamivudine; ABC, abacavir; CAB, cabotegravir; CI, confidence interval; DTG, dolutegravir; ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; NI, noninferiority; RPV, rilpivirine.

\*Adjusted for sex and baseline HIV-1 RNA ( $<$  vs  $\geq 100,000$  c/mL).

Orkin C, et al. CROI 2019; Seattle, WA. Abstract 3947.

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 4–7, 2019; Seattle, WA

# 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。