



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。

アジェンダ

1. 2030年Visionの実現に向けて

代表取締役会長兼社長CEO 手代木 功

2. SHIONOGIのR&D

- R&D strategy
- 注力領域における取り組み
 - 感染症領域
 - 社会的影響度の高いQOL疾患

R&D管掌 John Keller
医薬開発本部長 上原 健城

3. 本日の総括

代表取締役会長兼社長CEO 手代木 功

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。

先ほど申し上げましたように、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。

SHIONOGI Group Heritage



SHIONOGI Group Heritage

**SHIONOGIは、
常に人々の健康を守るために、
必要な最もよい薬を提供する。**

基本方針（SHIONOGI Group Heritage）の冒頭に記されているこの言葉は、SHIONOGI*のあるべき姿や社会的な存在価値を示すゆるぎないPurposeです。取り巻く環境の変化を受けて、

私たちは“薬”の解釈をヘルスケアソリューションへと広げていきます。

*SHIONOGI：SHIONOGIグループとしての総称

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のお声をたくさんいただきました。

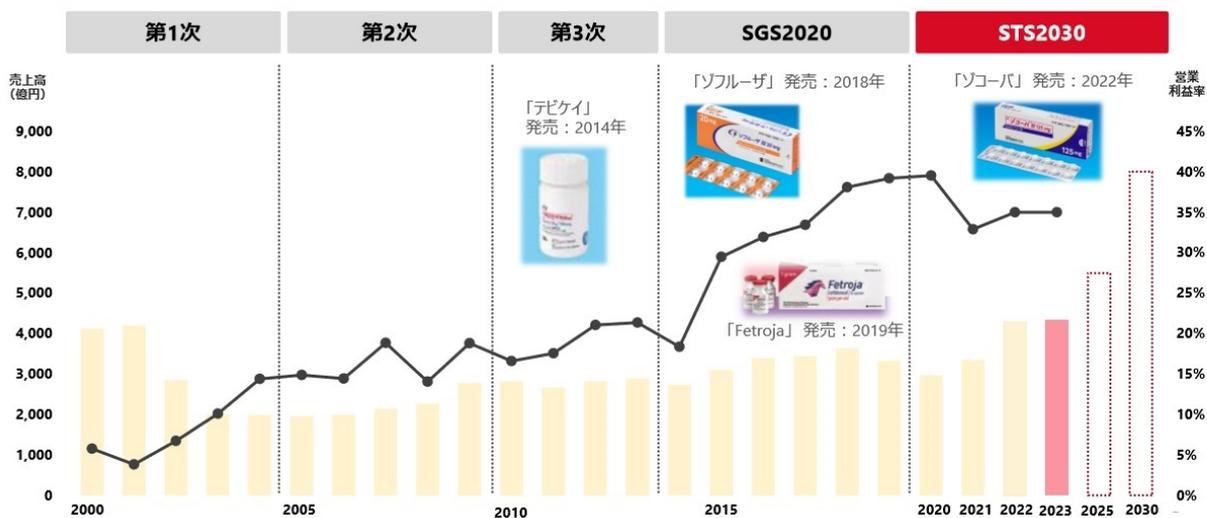
私ども、ビジネスとしては当然、特に短期的な収益という点では HIV ビジネスをどう安定化させるか、あるいは感染症ビジネスとしての急性感染症、セフィデロコル等の AMR プロダクトを含めてですけれども、これをどのように安定化させるかという辺りをきちんとお伝えした上で、将来のパイプラインとして面白いものがあって、それに対してどう会社が見ているのかをきちんと伝えることについて、まだまだ SHIONOGI は十分にやり切れていないと。特にかなり大きな株をお持ちの株主様からは、お叱りに近いお話を頂戴しました。

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。

SHIONOGIの成長は自社創製品とともに



極めてサプライズの少ない経営成績



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。

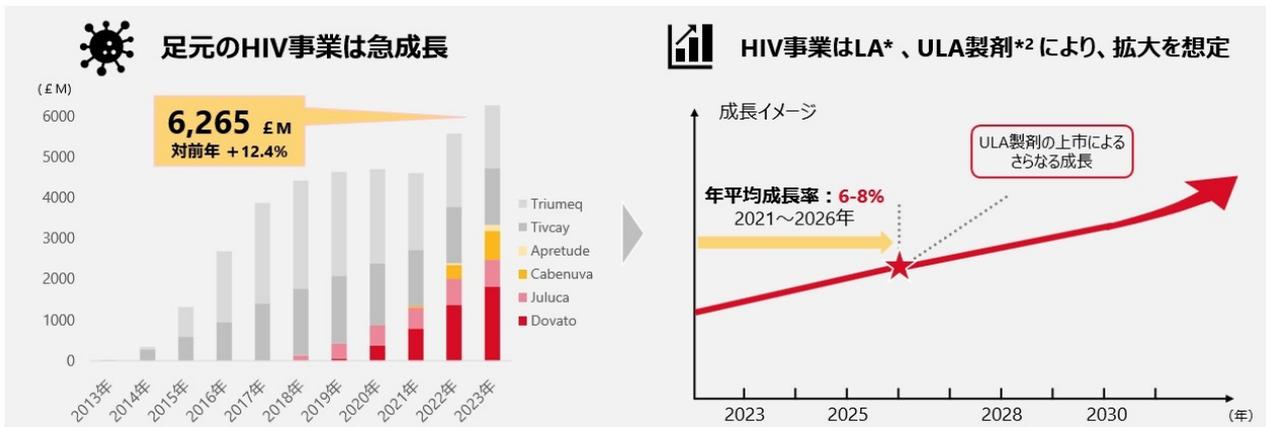
営業利益率については、もちろんクレストール、ViiV 社の HIV フィールドのロイヤリティにうまく支えられているとはいえ、業界の中でもそれなりに高い営業利益率をコンスタントに出しながら、今度は売上を伸ばすフェーズだということで、少しギアを変えています。

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。

成長要因①：HIV事業

SHIONOGIの根幹となるHIV事業は、今後も力強く着実に成長



6

* Long acting : 長時間作用型製剤 *2 Ultra long acting : 超長時間作用型製剤



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すので、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

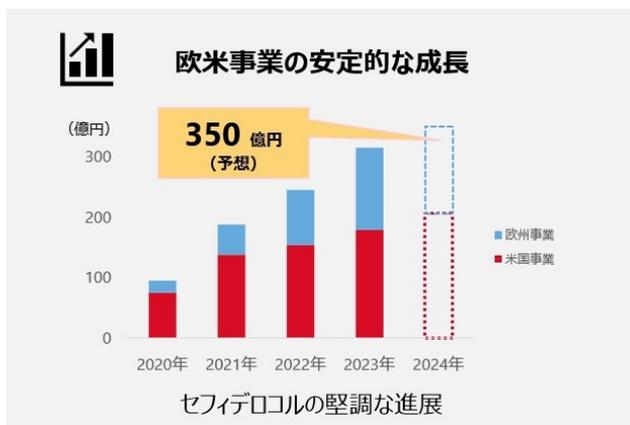
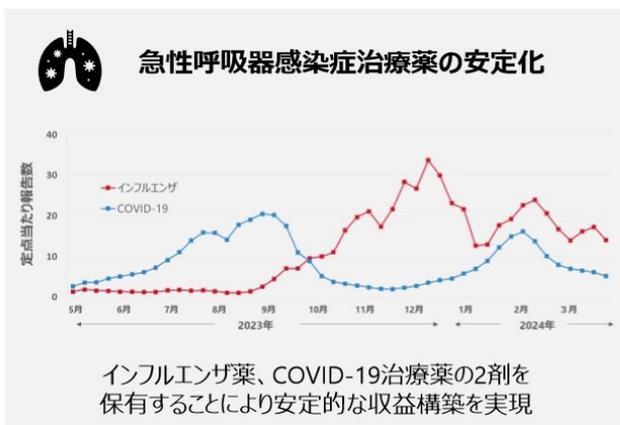
ントだと。これを我々が支えさせていただいていることから、もちろん注射剤のマーケットをこれからどのように発展、成長させていくのか。やはり大事なテーマでございます。

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。

成長要因②：ビジネスモデルの進化への挑戦

国内の急性呼吸器感染症事業および海外事業が堅調に成長



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はご理解いただければと思いますし、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けれども、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と思います。

感染症事業の“安定”からさらなる“成長”

ゾコーバの国内浸透とグローバル展開の成功が最重要

国内での価値向上



- 体内のウイルス量を早期に下げることの重要性についての認知



- Test to treatの重要性を徹底的に訴求

グローバル展開

共通の課題は、診断率の上昇とそれに伴う治療率の向上

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。

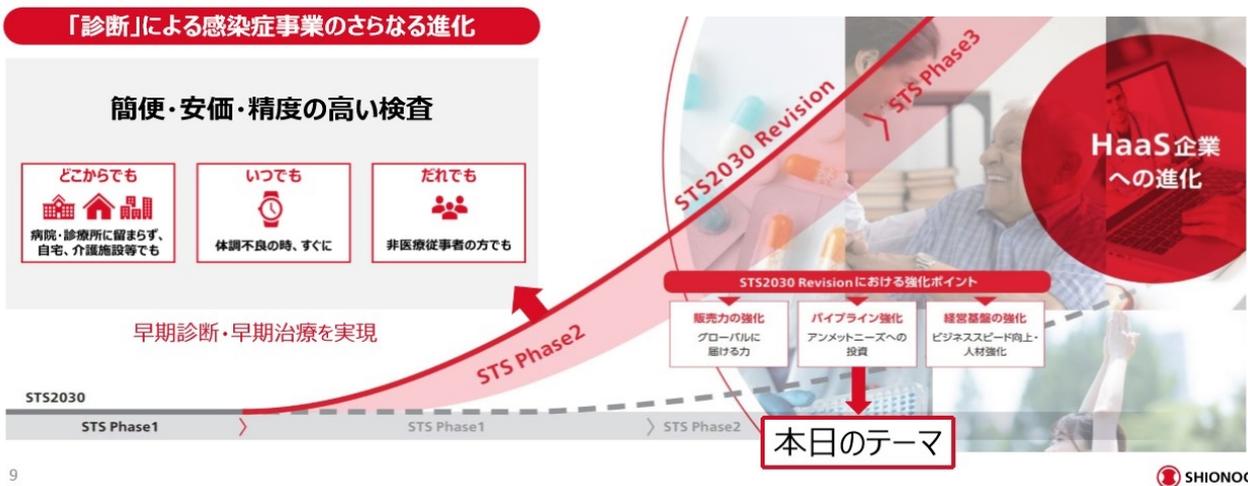
この間 CDC が、COVID-19 で FLiRT が少しドミナントになっているのではないかと、なんとなくいやなおいがるというニュースを出したときの下のコメントとして、そうはいけれどもアメリカでみんな検査してくれないので、実態がつかみ切れていないと。本当にどうなっているのかをつかめないのは、私どもにとって大きな不安であると CDC もいっています。

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。

SHIONOGIはグローバルで早期診断・早期治療の実現に取り組む

「診断と治療」パラダイムを実現し、STS2030の実現へ



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 to 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、今日はよろしくお願ひ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。お願ひします。

2030年Visionと中期経営計画 STS2030 Revision

2030年Vision

新たなプラットフォームでヘルスケアの未来を創り出す

目指す方向性は変更せず、
2030年Vision実現への道筋をより明確にした新たな戦略 **STS2030 Revision**を策定

STS2030 Revisionにおける強化ポイント



販売力の強化
グローバルに届ける力



パイプライン強化
アンメットニーズへの投資



経営基盤の強化
ビジネススピード向上・
人材強化

ケラー：ケラーでございます。よろしくお願ひいたします。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

R&D VisionおよびR&D Strategy

R&D Vision

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

R&D Strategy

重要なアンメットニーズを特定し、全社のケイパビリティを活用して対処する

SHIONOGIが 考えるアンメットニーズ	将来も解決されず、増加すると予測されるヘルスケアの困りごと・疾患 自社の強み+外部ネットワークで、最もよいソリューションが実現できる可能性のある困りごと・疾患
ソリューションの探索	取り組むニーズは経営が判断し、R&Dの高い実行力で実現 SHIONOGIの研究開発力の強化と世界中のシーズ・技術を探索・ネットワーク
迅速なリソース配分	COVID-19で学んだ大胆なリソースアロケーションの実行

12



つまりアンメットニーズということでありますけれども、疾患におけるアンメットニーズだけではなく、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ティーと協力して、ニーズに対応する能力を加速させま

す。

R&D疾患戦略：注力領域

アンメットニーズが存在し、SHIONOGIの強みを最大化できる領域に注力



13

SHIONOGI

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あります。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。

低分子創薬によるアンメットニーズの充足

「感染症」および「QOL疾患」は、低分子の強みが最大限に活かされる領域

低分子医薬品の強み

 <p>優れた有効性と高い安全性 細胞内に入り込み 特定の酵素や受容体を直接阻害することで、 疾患の原因を標的化</p>	 <p>経口投与が可能 自身で簡便に服薬可能であり、 利便性が高い</p>	 <p>アフォーダブルな価格 化学合成により製造が容易であり、 経済的な負担を軽減</p>
--	---	---

14

SHIONOGI

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。

SHIONOGIが取り組むモダリティ

多様なアンメットニーズに応える創薬に向け、新たな強みとしてモダリティを強化・拡大

低分子では対応が困難なターゲットに対する創薬の実現を目指す

(例) ワクチン：特定の免疫応答を構築、抗体・ペプチド：1つの分子を多機能化、核酸：機能の喪失を回復

 <p>ワクチン (組み換えタンパク) COVID-19等</p>	 <p>抗体 S-531011等</p>	 <p>ペプチド S-005151等</p>	 <p>核酸 S-540956等</p>
---	--	---	--

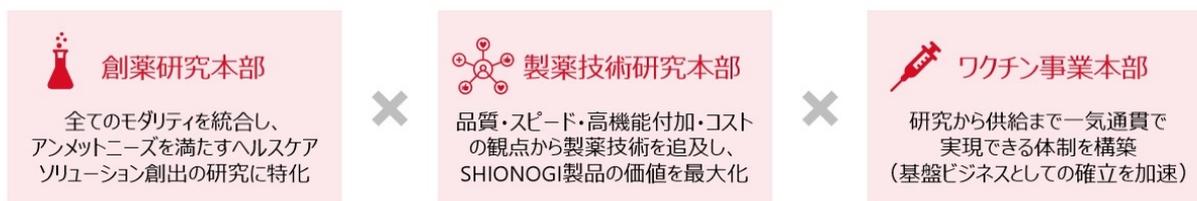
15

SHIONOGI

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。

R&D Strategyの実現に向けた取り組み：新組織の強み



16

SHIONOGI

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。

R&D Strategyの実現に向けた取り組み：現状と今後の強化ポイント

自社の強みの最大化および外部連携の強化により、R&Dの質とスピードをさらに向上

R&Dの現状

自社創製の成長ドライバーの創出により利益率の高い収益構造を実現した一方で、**多くの反省と学びを蓄積**

- ・ 「臨床での患者ニーズ」の理解の必要性
⇒化合物としてベストインクラスでありながら、患者にとって最善のソリューションには至らない品目
- ・ COVID-19禍でのグローバルメガファームとの競争を通じたR&Dプロセスおよび意識改革
- ・ グローバル（特に米国）の規制や競争環境の変化への迅速な対応

今後の強化ポイント

徹底したアンメットニーズの追求

グローバル競争を勝ち抜くスピード

17

SHIONOGI

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してけれども、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います。

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。

R&D Strategyの実現に向けた取り組み：外部連携の強化



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いきます。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呼び、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

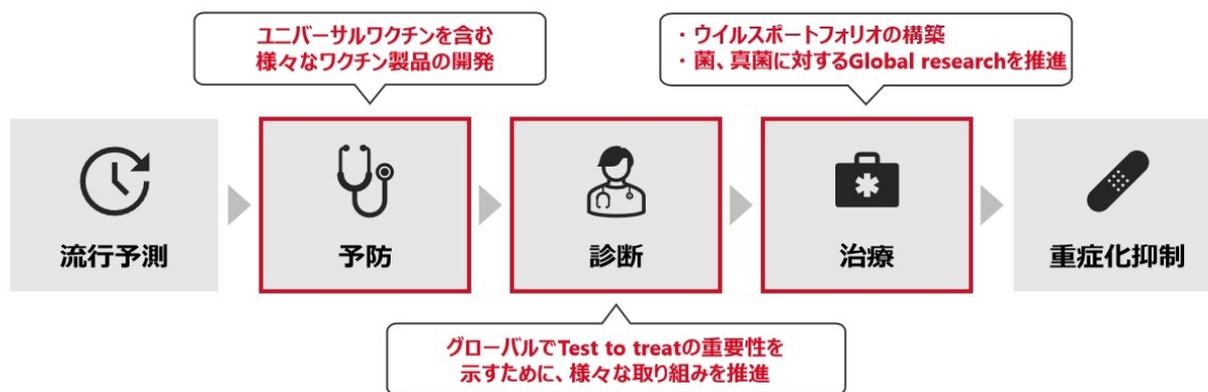
動向や新しいアイデアをテストするために連携しています。例えば、LSP と認知症ファンドとの関係により、ヨーロッパおよび米国の CNS 専門家とリアルタイムで連携し、パイプラインの適応症、バイオマーカー、臨床試験の設計について迅速に意見を交換できます。

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。

感染症トータルケアに向けた取り組み

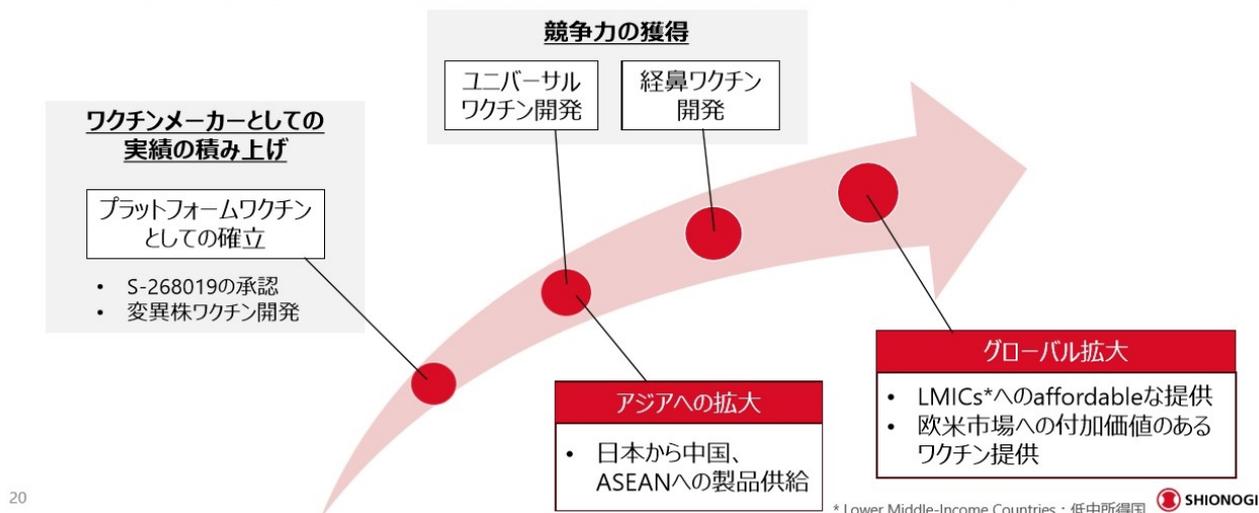
トータルケア全体の重要度を精査し、**予防・診断・治療**に対して人員を集中、取り組みを加速



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。

予防：ワクチンVision/Strategy

呼吸器感染症に対する持続的なワクチン研究・開発を進め、ワクチン供給をグローバルへ拡大



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。

診断：SHIONOGIが目指すTest to Treatのビジョン

どこにいても、必要なときに迅速に診断・治療ができる環境をグローバルに実現



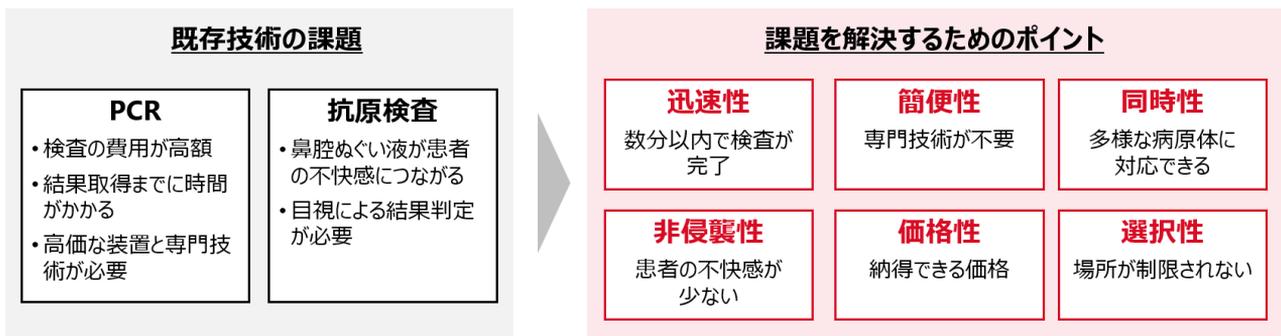
次世代に必要なワクチンの一つはユニバーサルワクチンではないかと思います。そして COVID-19 だけではなくて、新しい経鼻ワクチン開発も含めてスピードが大事です。このようなことにより、グローバルなビジネスのポテンシャルが開けます。グローバルステージでわれわれを差別化することができるワクチンのビジネスは、将来にわたってさらにわれわれの長期的な成長につながります。

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読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。

診断：ビジョン実現に向けた課題

Test to Treatを実現するためには、診断において解決すべき課題が複数ある



画像診断や唾液検査など、新たな技術の獲得に向けた取り組みを実施中
アセットの獲得や共同研究を含めて、診断に対するR&Dを加速

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あります。

治療：注力する感染症

感染症創薬の強みを磨きつつ、外部連携を活用しグローバルなアンメットメディカルニーズを充足する

	 急性感染症 <ul style="list-style-type: none"> ウイルス感染症 パンデミック 	 薬剤耐性 (AMR) <ul style="list-style-type: none"> 耐性細菌 耐性真菌 	 治療に長期間を要する感染症 <ul style="list-style-type: none"> HIV マラリア
研究対象の病原体例	インフルエンザ 新型コロナ RSウイルス デング熱 ラッサ熱 (アレナ) 他、流行性ウイルス全般	耐性グラム陰性菌 (緑膿菌、アシネバクター、腸内細菌、他) 耐性真菌 非結核性抗酸菌 (<i>M. avium</i> , <i>M. abscessus</i>) 結核	HIV マラリア
上市・開発品 (ウチノ除く)	ゾフルーザ・ラピアクタ ゾコーバ・S-892216 S-337395	セフィデロコル S-649228 S-743229 Olorofim	Dolutegravir Cabotegravir S-365598

23

 SHIONOGI

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。

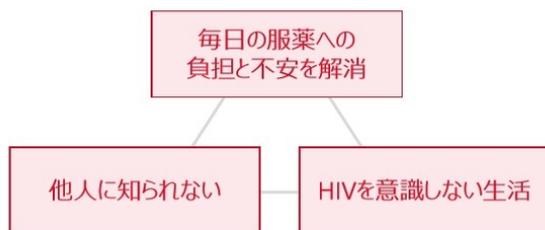
そして長期治療を要する感染症である HIV、そしてマラリア。これは今後も継続して重要な領域です。

ViiV社およびSHIONOGIによるHIVビジネス：ULAによるHIV市場のけん引

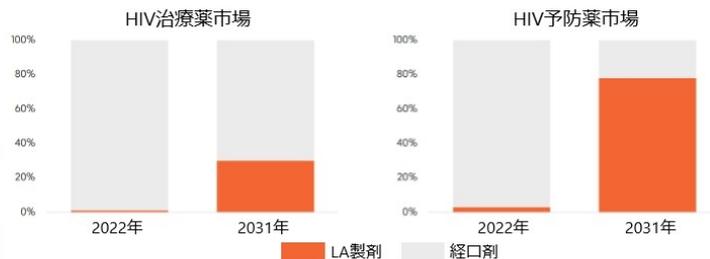
ULA製剤の浸透によりHIV治療および予防のパラダイムシフトはさらに加速

ViiV社の取り組みと併行し、SHIONOGIは新規ULA製剤の研究にコミットメント

経口剤で満たせないアンメットニーズ



ViiV社によるLA（ULA含む）製剤の市場予想*



24

* ViiV Healthcare Meet the Management (2023年9月) SHIONOGI

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。

ViiV社およびSHIONOGIによるHIVビジネス：“Last-in-Class” ULA治療の創出

残されたアンメットニーズを満たすため、ULAの研究開発競争が本格化

主要な製薬企業の抗HIV薬R&Dトレンド

1日1回の経口製剤⇒LA製剤（経口および注射）にシフト

- ViiV社およびSHIONOGIがけん引する市場に競合他社も参入

既存メカニズムのLA製剤化に注力

- 長期間の有効性や安全性が確立されたインテグラーゼ阻害剤やNRTTI* など

主要な製薬会社のパイプラインに占めるLA製剤の割合*2



25

* ViiV社、Gilead社、Merck社、J&J社のパイプラインに基づき計算（各社2024年1Q決算資料より） *2 ノクレオド系逆転写酵素トランスロケーション阻害剤 

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。

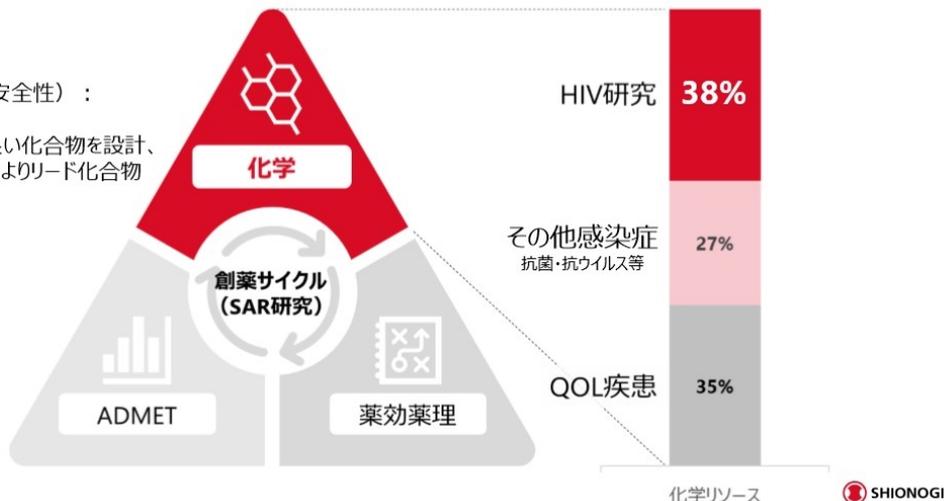
7年間、何もしなかったわけではなく、我々はその治療法の理解推進に努め、市場を形成してきました。非常にベストなレジメンを模索していく中で、例えばギリアド社も自社の化合物を持ってその領域に参入してきました。そして現在、LA 製剤が製薬会社のパイプラインの80%を占めるようにまでなったということでもあります。

研究所における人的資源の配置

適切なリソース配分：モノづくりの起点となる化学リソースの38%をHIV研究に投入

創薬（SAR研究）

- 化学：分子を設計、合成
 - 薬効薬理、ADMET（薬物動態・安全性）：化合物のプロファイリング評価
- これらの情報をもとに化学がさらに良い化合物を設計、合成、このサイクルを複数回することによりリード化合物を薬に仕上げる



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信を持っており、この市場を失うつもりはありません。

細菌感染症（抗菌薬）に対する研究・開発の方針

グローバルでの細菌感染症に対する研究・開発をQpex US Lab.にて開始



新たな創薬拠点であるQpex US Lab.の開設

- Qpex US Lab.の強みを活かした活動
 - Biotechの中心地であるSan Diegoを拠点とし、アカデミア&ベンチャーとの連携の活性化
 - AMRに対するさらなる研究開発への促進

NIH・BARDAなどの公的機関とも連携し、
将来の脅威に備え、難しい細菌感染症に対する研究開発に積極的に取り組む

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が、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。

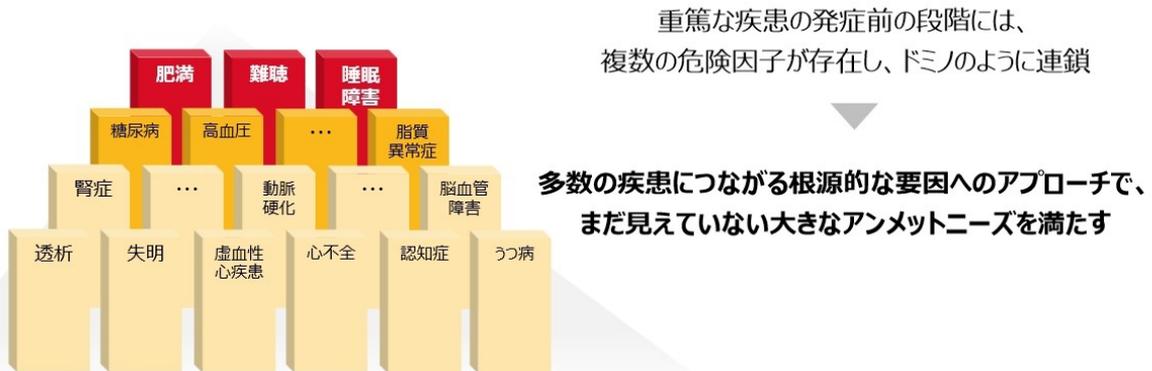
AMR に対するさらなる研究開発の促進というのは、ただ単に AMR のリサーチを進めるだけではありません。QPEX 社はアメリカ政府やアメリカの研究所とのネットワークを持っています。例えばアメリカでパンデミックリサーチを行う上では、彼らの土壌を活用しないといけません。そういう観点で、われわれは米国での抗菌薬開発の活動推進能力を手にしたと思います。

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。

社会的影響度の高いQOL疾患に取り組む意義

様々な疾患につながる根源的な要因を特定し、市場が顕在化する前に最優先でアプローチ

疾患の継時的な連鎖（イメージ図）



28

SHIONOGI

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。

イノベーションの創出による市場の急拡大

抗肥満薬市場の場合、GLP-1製剤の登場により市場が飛躍的に拡大

米国の抗肥満薬市場



29

Copyright © 2023 IQVIA. IQVIAデータ(IQVIA Analytics Link 2018 H2-2023 H1)をもとに作成 (市場定義は弊社による) 無断転載禁止



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。

SHIONOGIが新たに取り組む社会的影響度の高いQOL疾患

潜在的なニーズのある領域に画期的な新薬を投入し、マーケットの拡大を牽引

睡眠時無呼吸症候群

推定有病者数*

約 **9** 億人

寿命への影響*2

健康人と比較した
8年後の生存率 約 **63** %

難聴

イヤホン難聴が問題化*3

潜在的なリスクに
晒されている患者 約 **11** 億人

対症療法が一般的

難聴への
有効的な治療薬 **0** 個

免疫・アレルギー（花粉症）

日本の国民病*4

有病率 **42.5** %

既存治療の患者満足度*5

35 %

ポンペ病

既存のマーケット*6

約 **2,000** 億円

新たな選択肢を望む患者*7

既存治療を
受けている患者の 約 **72** %

* [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30198-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30198-5/abstract)

*2 Am Rev Respir Dis (1988) 138(2):337-40, Pharmacoeconomics (2021) 39:653-665, J Abnorm Child Psychol (2019)47(8):1327-1338, Eur Respir J (2016) 47(4):1162-1169, Chest (1988) 94(1):9-14

*3 World Health Organization, 2015. Available: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2015/03/03/default-calendar/world-hearing-day-2015-make-listening-safe>

*4 花粉症に関する関係閣僚会議「花粉症対策」（厚生労働省）。*5 「免疫アレルギー—疾患研究10か年戦略」について。*6 Global Pompe Disease Therapeutics Market - 2023-2030 *7 Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset Type II Glycogenosis?

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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - 睡眠時無呼吸症候群 -

SAS* 患者の複雑な病態・要因に向き合い、様々な選択肢を提供

SASのグローバルマーケット*2



アンメットニーズ

- デバイス・外科的治療以外の有効性・安全性の高い治療薬
- 経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）不応・不耐の患者に対する治療選択肢
- SAS病態は主に以下の4要因が複雑に絡み合って形成するため治療が困難（肥満症を伴うSAS患者は40%のみ）



31 * SAS (Sleep Apnea Syndrome) : 睡眠時無呼吸症候群

*2 Sleep Apnea Devices Market by Type, Therapeutic (PAP Facial Interfaces, Oral Appliances, Accessories), Diagnostic, End User & Region - Global Forecast to 2028

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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - 睡眠時無呼吸症候群 -

Shionogi-Apimed Sleep Science, LLC の設立を通じて、新規治療薬候補の開発を推進中

Apimed

OSA領域におけるエキスパート

- 臨床現場での強力な研究開発ネットワーク
- 高い専門知識を持ち、経験豊富な臨床開発チーム
- 新しいコンビネーションアプローチの創出
 - 病態生理に基づく新薬候補（アセット）を複数保有



SHIONOGI

低分子創薬に強みを持つ製薬企業

- 高いイノベーション創出力
 - 高効率な低分子創薬エンジン
 - Best-in-classの化合物創出力



2024年度3QにPhase 2試験を開始予定

32

S-600918 [Sivopixant] + 併用薬X (詳細はP.93-95)

SHIONOGI

Apimed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术界の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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - 難聴 -

拡大する難聴市場において、アンメットニーズを解決する治療薬の早期投入を目指す

難聴のグローバルマーケット*

2024-2030年の
年平均成長率

5.3 %

2030年の市場予測

約 1.8 兆円

アンメットニーズ

- 有効な治療薬がなく、**対症療法が一般的**
- 徐々に聴力が低下するため自覚しにくく、**診断率が低い**
- 例：糖尿病患者は難聴の潜在患者が多いが診断率は10%程度
- 難聴は他者とのコミュニケーションが最大の困りごとであり、仕事やプライベートに悪影響を及ぼす

33 * Hearing Loss Disease Treatment Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Devices, Drugs), By Disease Type (Conductive, Sensorineural), By End-user (Hospitals, Otolaryngology Clinics), By Region, And Segment Forecasts, 2024 - 2030



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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - 難聴 -

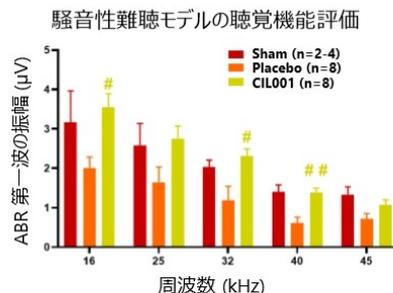
Cilcare社から有望な低分子化合物のオプション権を取得

難聴治療薬候補のオプション権を獲得

- CIL001、CIL003の全世界における開発・製造・商業科の独占的なライセンス
- CIL001は非臨床試験で聴覚神経保護作用を確認
 - シナプス回復に必要な遺伝子発現の亢進
 - シナプス数の増加を確認
 - 難聴と相関のあるABR第一波*を改善



CIL001の効果（マウス騒音外傷モデルでの非臨床試験）



▶ 幅広い周波数範囲にわたってABR 第一波の振幅が改善

2025年度にPhase 2a試験を開始予定*2

34 * 聴性脳幹反応 (ABR: auditory brainstem response) 第1波：蝸牛神経細胞が音刺激を受けて最初に発生する電気信号であり、内耳蝸牛シナプスの機能を反映していると考えられている
*2 Cilcare社が実施



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が、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が、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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - 免疫・アレルギー -

日本では「国民病」と言われ、グローバルでも社会課題である花粉症に対する、新規ソリューション提供を目指す

アレルギー性鼻炎のグローバルマーケット*

2024-2030年の
年平均成長率 | **4.8%**

2030年の市場予測 | 約 **1.0** 兆円

アレルギー性鼻炎の国内マーケット

2019年度の市場 | **1,700** 億円以上*2

アンメットニーズ

- スギ花粉症における、抗ヒスタミン薬に対する**患者満足度は35%**にすぎない
 - 効果や眠気に対して不満が残る

35 * Allergic Rhinitis Drugs Market by Route of Administration (Intranasal, Intraocular, Oral), Class of Drugs (Antihistamines, Immunotherapies, Intranasal Corticosteroids), Application - Global Forecast 2024-2030

*2 花粉症に関する関係閣僚会議 花粉症対策（厚生労働省）より SHIONOGI

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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - 免疫・アレルギー -

ファンペップ社から花粉症に対する、有望なワクチン候補（FPP004X）のオプション権を取得

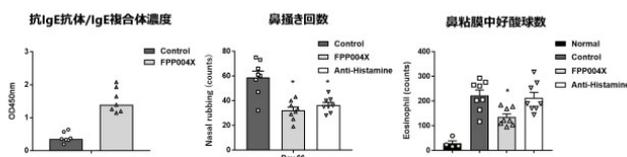
抗IgE抗体誘導ワクチンのオプション権を獲得

- FPP004Xの独占的研究開発及び商業化権を取得するためのライセンス
- アレルギーに対する持続的な効果を期待
 - 免疫細胞に抗IgE抗体を一定期間産生
 - IgE低下による、抗アレルギー効果には他社も注目



FPP004Xの効果（アレルギー性鼻炎モデルでの非臨床試験*）

- FPP004X投与による効率的な抗IgE抗体の誘導を確認
- アレルギー反応の抑制を確認
 - 鼻掻き回数や好酸球の減少



2024年度4QにPhase 1試験を開始予定*2

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 抗体をノ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 抗体をノ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。

社会的影響度の高いQOL疾患：新たな注力領域の開拓 - ポンペ病-

アンメットニーズが高いポンペ病市場において、現状を打開する治療薬の早期投入を目指す

ポンペ病のグローバルマーケット*

S-606001の上市により、さらに市場は拡大する見込み

2024-2030年の
年平均成長率

4.3 %

2030年の市場予測

約 3,000 億円

アンメットニーズ

- 既存療法は点滴の酵素補充療法（ERT）のみ
 - 治療中の患者の**72%以上**がさらに病気の進行を抑制させたい
 - 82%以上**が通院負担の軽減や注射の回避を望む

S-606001の特徴

- ERTとの併用により更なる改善効果を発揮
- 臨床開発段階にある唯一の低分子化合物

2024年度にPhase 2試験を開始予定

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。

R&D strategy : 本日のハイライト

自社の強みと外部連携を活用し、アンメットニーズに応える革新的なソリューションを提供する



38

SHIONOGI

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。

社会を脅かす影響度の高い感染症

- 急性感染症 ----- P.41～53
- 薬剤耐性 (AMR) ----- P.54～59
- 治療に長期間を要する感染症 --- P.60～64
- ワクチンをはじめとするトータルケア -- P.65～69

40

SHIONOGI

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。

急性ウイルス感染症（呼吸器）の脅威

感染症のリーディングカンパニーとして、診断技術および治療薬を生み出し、社会課題を解決する

新たなウイルス感染症によるパンデミック 変わりゆく変異ウイルスへの対応

- エンシトレルビル：COVID-19治療薬の開発・承認取得
- S-892216：次世代のCOVID-19治療薬の開発
- S-337395：RSウイルス治療薬の開発
- パンデミック創薬：広域性を持つ抗ウイルス薬を創製

ボーダレス化による急速な感染拡大

- エンシトレルビル：予防適応取得のための臨床試験
- バロキサビル：伝播抑制効果を確認する検証試験

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。

エンシトレルビル

適応疾患：SARS-CoV-2感染症治療・曝露後予防

アンメットニーズ：

【治療】

- 幅広い患者に簡便に使用できる経口治療薬

【予防】

- 簡便に使用できる経口の予防薬

製品特性：

- オミクロン株感染患者に対して、重症化リスク因子の有無にかかわらず、臨床症状の改善効果を示した初めての経口治療薬
- ブースターを要さない単独で強い抗ウイルス効果
- 優れた忍容性

作用機序：

- SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ阻害

現況と今後の予定：

【12歳以上の治療適応】

- 日本：**通常承認取得（2024年3月5日）**
- グローバル：**申請準備中**
 - 米国：**当局相談において申請パッケージを協議中**
 - 欧州、アジアにおいても申請相談を進める

【6歳～11歳の治療適応】

- 2024年度上期：Phase 3試験（日本）登録完了予定

【曝露後予防適応】

- 2024年度上期：Global Phase 3試験 登録完了予定

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が、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、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。

エンシトレルビル：SCORPIO-HR試験

SCORPIO-HR試験の結果を入手し、米国や世界での承認申請の準備を進める

主要 評価項目	症状改善効果	<ul style="list-style-type: none"> プラセボ投与群と比較して、COVID-19の15症状の消失までの時間短縮を認めたものの、統計学的な有意差は認められなかった <p style="text-align: center;">➡ アジアで実施したSCORPIO-SR試験と同様の、事前規定した副次評価項目に対する別の解析方法を用いた検定では、有意な短縮（$p < 0.05$）を確認</p>
	Long COVIDに対する効果	<ul style="list-style-type: none"> 投与後3ヵ月時点において、全体として差は認められなかったが、「罹患前の健康状態に戻った」および「倦怠感はない」と報告した患者の割合が高い傾向にあった <p style="text-align: center;">➡ 投与後6ヵ月時点の調査も含め、今後追加で詳細な解析を予定</p>
副次 評価項目	抗ウイルス効果	<ul style="list-style-type: none"> エンシトレルビル投与により、ウイルスのRNA量および感染性を有するウイルス（ウイルス力価）のいずれにおいても、副次解析で有意な抗ウイルス効果（$p < 0.05$）が確認された SCORPIO-SR試験と同様に、症状再燃を伴うウイルスのリバウンドは観察されなかった
	入院/死亡抑制効果	<ul style="list-style-type: none"> オミクロン株が主感染原因と考えられる本試験では、両群でCOVID-19に関連する死亡例はなく、入院は数例のみであった
安全性		<ul style="list-style-type: none"> プラセボ投与群との比較で有害事象の発現頻度に差はなく、高い安全性ならびに忍容性を確認 味覚異常（薬剤関連の異常な味覚）は報告されなかった

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ヵ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。

エンシトレルビル：開発状況

COVID-19の残る課題を解決するために、様々な臨床試験を並行して実施

ハイリスク 外来	SCORPIO-HR試験	重症化リスク因子を持つ患者を含む 外来患者での有効性の検証	申請準備中 <ul style="list-style-type: none"> 米国 Pre NDA相談 欧州、中国を含むアジアにおいても承認申請を進める
小児	日本小児 Ph3試験	小児を対象とした安全性・薬物動態の検証	24年度上期 登録完了予定
予防	SCORPIO- PEP試験	濃厚接触者における症候性 COVID-19の発症予防効果の検証	24年度上期 登録完了予定
ハイリスク 入院	STRIVE試験	入院患者での死亡抑制効果を含む 有効性の検証（NIH実施）	25年度上期 登録完了予定
コロナ 後遺症	<ul style="list-style-type: none"> 複数の医師主導試験 臨床研究：罹患後症状に対する有効性および安全性の検証（大阪大学との共同研究） 		

45

HR：NCT05305547、小児JRCT2031230140、予防：NCT05897541、STRIVE：NCT05605093、医師主導：NCT06161688、阪大臨床研究：CRB518000Z、



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るべく、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。

S-892216

適応疾患：SARS-CoV-2による感染症治療 -利便性を高めた次世代COVID-19 抗ウイルス薬-

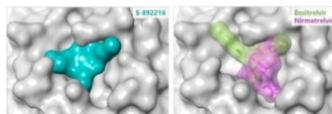
2024年度上期にGlobal Phase 2試験を開始、2025年度上期のGlobal Phase 3試験の実施を目指す

🔍 作用機序：

- SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ阻害

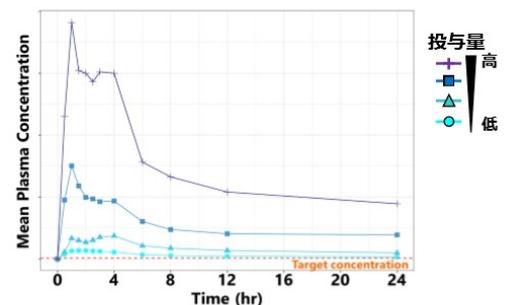
🧪 製品特性：

- 薬物相互作用が少ない
- 強い抗ウイルス効果
- 妊婦に禁忌の規程がない
(非臨床で催奇形性を疑う所見は確認されていない)
- 他の3CLプロテアーゼ阻害剤とは結合モードが異なるため、既存薬とは異なる薬剤耐性プロファイルを有する



📊 Phase1 試験結果

- 良好な薬物動態、安全性および忍容性
- CYP3A阻害リスクなし



46 本研究開発は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development: AMED）の課題番号22fk0108522の支援を受けております。📌 SHIONOGI

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いますが、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か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。

RSウイルス感染症

予防ワクチンの普及後も、新たなソリューションとして治療薬が必要

市場：

- 小児*（5歳未満、グローバル）：約3,310万人
- 高齢者²（60歳以上、先進国）：約520万人



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。

S-337395

適応疾患：RSウイルス感染症

🔍 作用機序：

- ウイルス複製に必須である**Lタンパク質のRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を阻害**することで、ウイルスゲノムの複製、転写を阻害し、ウイルス増殖を抑制

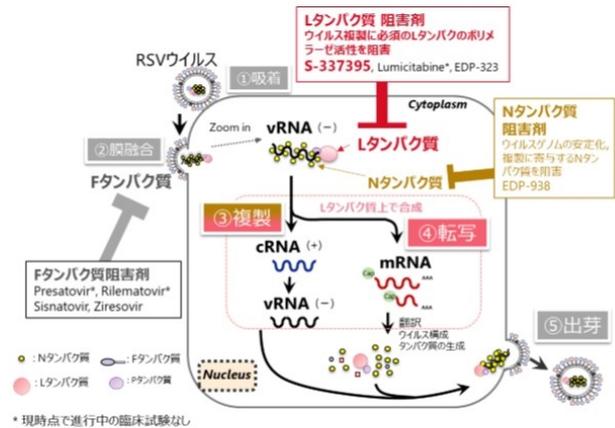
🏭 製品特性：

- 新規作用機序（Lタンパク質阻害）を有する抗ウイルス薬
 - UBE株式会社との共同研究により見出された化合物
- 簡便に使用できる経口薬
- 優れた抗ウイルス効果

🕒 現況と今後の予定：

- RSウイルスヒトチャレンジ試験（英国）実施中
- 2025年度：患者対象試験開始

🏆 競合品（低分子治療薬） 各阻害剤作用点



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。

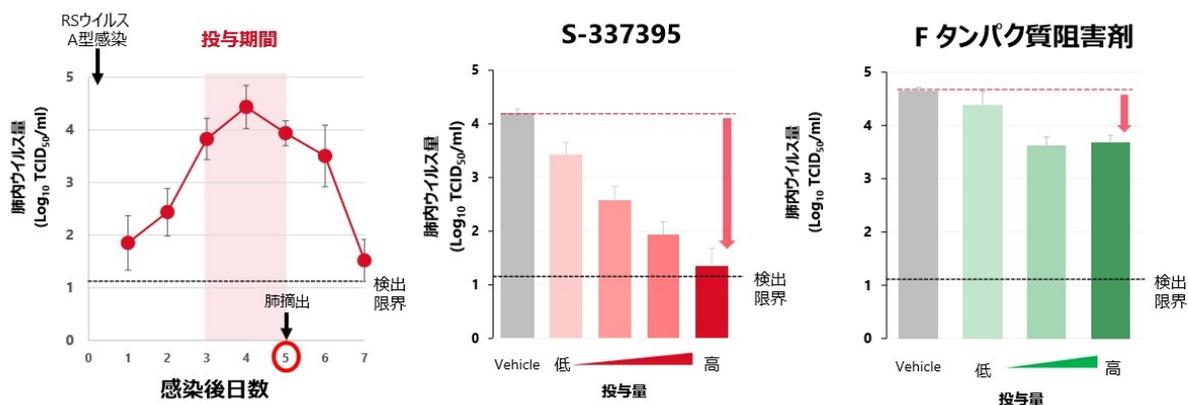
弊社は中で増えるところを止めたい。いろんな作用機序、どこを攻めるかはウイルスそれぞれで違いますけれども、このウイルスであれば、ここが一番良いだろうとしてねらっているポイントが、このピンク色で書かせていただいたLタンパクでございます。

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。

S-337395：非臨床データ

Fタンパク質阻害剤と比較して、ウイルス増殖ピーク付近からの処置でも明確なウイルス減少作用を示す

RSウイルス感染マウス治療投与モデル



49

SHIONOGI

まだ動物レベルのデータですが、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。そういう条件ですが、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、お分かりいただけたと思います。

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、今、開発を進めている状況でございます。

S-337395：臨床開発計画

RSウイルス ヒトチャレンジ試験にて薬剤ポテンシャルを確認し、グローバルに開発を加速

ヒトチャレンジ試験（英国、実施中）

- 健康成人にウイルスを接種し、ウイルス感染を確認した後に、S-337395あるいはプラセボを投与
 - RSウイルスに対する効果を確認
- 現時点で、問題となる有害事象の発生なし



成人開発

- ヒトチャレンジ試験における用量設定
- 25年度に検証試験開始

小児開発

- 観察研究（日本、米国）：
 - 小児における病態把握（ウイルス、症状推移）
- 観察研究で得た知見をもとに試験計画を立案し、25年度に患者対象試験を実施

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で、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。

ゾフルーザ

適応疾患：A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療およびその予防

高い抗ウイルス効果により成人・小児における治療・予防・伝播抑制を1剤で実現

製品特性：

- 高い抗ウイルス効果、1回の服用で治療・予防効果を発揮
- 世界75か国以上で承認取得
- サーベイランスで薬剤耐性ウイルスの明らかな増加を認めていない

治療・予防

継続的なエビデンスの蓄積を通じ、国内において成人および12歳以上の患者に対する推奨を獲得^{*1,2}

ロシュ社と連携しグローバルでのプレゼンスの向上を目指す

小児適応

グローバルで小児適応の拡大が進展

米国：22年8月 欧州：23年1月
中国：23年3月 台湾：24年4月

更なるエビデンスの集積と、国内での
顆粒製剤の早期供給を目指す

伝播抑制



- 伝播試験（Centerstone study^{*3}）の症例登録が完了
- **24年度上半期に速報入手**

試験結果をもとに、ウイルス薬治療による
伝播抑制効果と公衆衛生上の有用性を訴求

51 ^{*1} マヤブ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルマルボキシル（ゾフルーザ）の使用についての新たな提言（日本感染症学会） ^{*2} MV40618 - CENTERSTONE - Baloxavir marboxil in influenza transmission ^{*3} 2023/24シーズンのインフルエンザ治療・予防指針（日本小児科学会）



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。

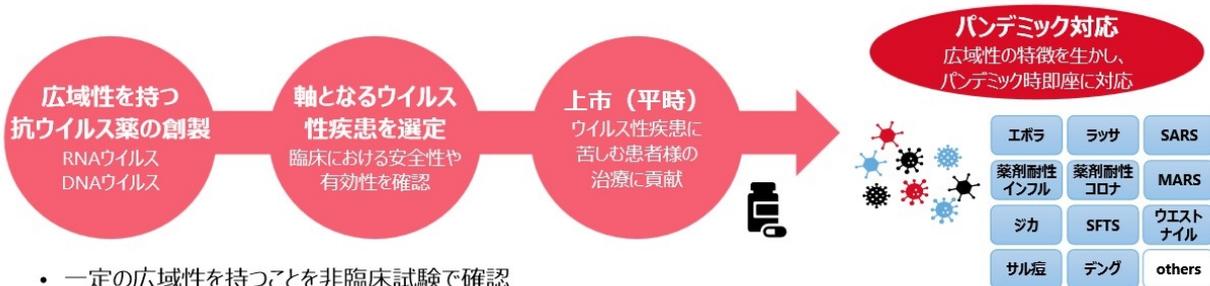
特に今回のアップデートいたしましては、伝播抑制という、少し冒頭でもお話しさせていただきました、飲んでご自身の薬剤の治療効果で症状が良くなるだけではなくて、周りにまき散らすようなウイルスを下げることができるのではないかと。それによってご家族、周辺にウイルスが伝播することを抑えられるのではないかと。科学的には期待されます。

実験環境においてはそうしたコンセプトチュアルなデータ、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。

パンデミックに対するSHIONOGIの創薬戦略

広域性を持つ抗ウイルス薬を創製し、パンデミック時に求められるスピードに対応



- 一定の広域性を持つことを非臨床試験で確認
- 軸となるウイルス性疾患の上市、あるいは臨床試験を先行させることで、ヒトにおける一定の有効性や安全性を確認
- パンデミック発生時には迅速に抗ウイルス活性や有効性を確認し、抗ウイルス薬の早期提供を目指す

広域ウイルス剤の出口戦略として、バイオディフェンス、国防の観点の議論を関係機関と開始

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。

広域性を示す抗ウイルス薬の創製を目指した創薬研究

有事の際のリポジショニングを見据え、広範な抗ウイルス効果を示す創薬研究を推進

		RNA ウィルス**														
化合物	インフルエンザ A (H5N1)*	SARS-CoV-2	エンテロウイルス (A71)	デングウイルス2型*	ジカウイルス*	黄熱ウイルス*	日本脳炎ウイルス	CHIK ウィルス*	ラクロスウイルス	リフトバレー熱ウイルス*	SFTS ウィルス	TMP ウィルス	Tula ウィルス	RS ウィルス	狂犬病ウイルス	
化合物 X	弱	中	中	強	強	強	強	強	強	強	強	強	強	強	NT	弱
Remdesivir	弱	強	強	中	中	弱	強	弱	弱	弱	弱	NT	NT	強	弱	
Ribavirin	弱	弱	弱	弱	弱	弱	中	弱	強	中	中	NT	NT	中	中	
Favipiravir	弱	弱	NT	弱	弱	弱	弱	弱	中	強	中	NT	NT	NT	弱	

		DNA ウィルス						In vitro 抗ウイルス活性： 強 中 弱 NT = Not tested			
化合物	単純ヘルペス ウィルス2型	水痘・帯状疱疹 ウィルス	ヒトサイトメガロ ウィルス	ヒトヘルペス ウィルス6	エプスタイン・バー ル・ウィルス	アデノウィルス 3型					
化合物 Y	強	強	強	強	強	強					
化合物 Z	強	強	強	強	強	強					

*Designated high pandemic potential viruses ([Economic Incentives and Strategies for Pandemic Preparedness from U.S. Government Accountability Office](#))

**北海道大学との共同研究

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 ウィルス、下段が DNA ウィルスになります。

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。

薬剤耐性（AMR：Antimicrobial Resistance）に向けた取り組み

AMRによる細菌感染症は確実に拡大し続けており、
気づかないうちに忍び寄る「サイレントパンデミック」として人類の脅威となっている

セフィデロコル

グラム陰性菌によるAMR感染症に対する新たな選択肢

- 日米欧等で発売
- 世界135か国（世界の約70%）へのアクセス拡大に向けGARDP、CHAIと提携

S-649228（セフィデロコル+Xeruborbactam）

更なる高度薬剤耐性菌への“備え”

将来出現する可能性がある高度薬剤耐性菌に対する治療選択肢を準備

S-743229（セフチブテン+Xeruborbactam）

“経口剤”という新たなAMR治療オプションの提供

患者さまのQOLの向上、医療従事者の負担軽減を実現

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。

セフィデロコル：グローバル展開の状況

世界35か国以上の地域で承認を取得、オーストラリア・中国など更なる展開を進める

APEKS*-cUTI*²試験 (複雑性尿路感染症)	米国：2019年11月複雑性尿路感染症での承認取得 欧州：2020年4月承認取得
CREDIBLE-CR*³試験 (カルバペナム耐性菌感染症)	米国：2020年9月院内肺炎での承認取得
APEKS*-NP*⁴試験 (院内肺炎)	日本：2023年11月承認取得 中国国際医療観光先行区：2024年1月使用承認取得 マカオ：2024年1月承認取得 台湾：2024年2月承認取得 オーストラリア：2024年度上期に申請予定
中国cUTI*²試験 (複雑性尿路感染症)	APEKS-cUTI試験とのブリッジング試験 (複合エンドポイント* ⁵ の両群の差の点推定値が-15%以上となることを目標に実施) ⇒ 主要評価項目を達成、2024年6月申請に向け準備中

56

* Acinetobacter, Pseudomonas, E. coli, Klebsiella, Stenotrophomonas, ²Complicated Urinary Tract Infections, ³Carbapenem Resistant, ⁴Nosocomial Pneumonia, ⁵臨床効果と細菌学的効果による複合評価



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。

S-649228 (セフィデロコル+Xeruborbactam 注射剤) 適応疾患：グラム陰性菌感染症

🏪 市場：

- 薬剤耐性グラム陰性菌市場規模 (2023年) * : 819百万ドル

🔍 アンメットニーズ：

- 拡大するカルバペナム耐性グラム陰性菌に対する新たな治療薬
- 将来、更なる耐性菌の出現に対する治療選択肢

📄 製品特性：

- 多剤耐性グラム陰性細菌によって引き起こされる各種感染症の治療に有用な注射剤

🕒 現況と今後の予定：

- 2024年度2QにPhase 1試験を開始

🔍 作用機序：

- 細胞壁合成阻害
- 新規βラクタマーゼ阻害薬Xeruborbactamとの併用により、セフィデロコルの安定性が向上

セフィデロコル低感受性株のみを集めた特殊な菌株集団に対しても良好な抗菌活性を確認*2

		セフィデロコル		セフィデロコル + XER (4 µg/ml)
Enterobacterales	セフィデロコル MIC>2 (N=52)	MIC ₅₀	4	0.25
		MIC ₉₀	64	1
Acinetobacter spp.	セフィデロコル MIC>1 (N=124)	MIC ₅₀	>64	0.25
		MIC ₉₀	>64	1
Pseudomonas aeruginosa	セフィデロコル MIC>1 (N=31)	MIC ₅₀	2	2
		MIC ₉₀	8	4

XER: xeruborbactam
MICの単位はいずれもµg/mL

57 * 主要7カ国 (米国、英国、イタリア、ドイツ、スペイン、フランス、日本) における以下の製品の売上金額合計 : CEFIDEROCOL, AVIBACTAM-CEFTAZIDIME, CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM, CILASTATIN-IMIPENEM-RELEBACTAM, COLISTIN, DURLOBACTAM-SULBACTAM, ERAVACYCLINE, MEROPENEM-VABORBACTAM, POLYMYXIN B, TIGECYCLINE
Copyright ©2024 IQVIA. All rights reserved. IQVIA MIDAS 2023年を元に当社作成 無断転載禁止
*2 Reference: Olga Lomovskaya, IDWeek2023



そのセフィデロコルですけども、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、各種当局とさまざま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。

S-743229 (セフチブテン+Xeruborbactam 経口剤)

適応疾患：複雑性尿路感染症

市場：

- 複雑性尿路感染症 年間症例数：280万人* (米国)
 - 複雑性尿路感染症の原因菌の多くは、腸内細菌科細菌 *2
 - 年間医療費総額：60億ドル以上* (米国)

アンメットニーズ：

- 既存の経口抗菌薬では効果が得られない、複雑性尿路感染症に対する新たな経口治療薬

製品特性：

- 耐性菌による複雑性尿路感染症の治療に使用できる経口抗菌薬

現況と今後の予定：

- Phase 1試験を実施中
- 2026年度にPhase 3試験の開始を予定

作用機序：

- セファロスポリン系抗菌薬のセフチブテンによる細胞壁合成阻害
- 新規β-ラクタマーゼ阻害薬Xeruborbactamとの併用により、セフチブテンの安定性を向上

各種β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌に対する良好な活性を確認*3

Phenotype	Number of isolates	セフチブテン + XER (4 µg/mL)	
		セフチブテン MIC ₅₀	セフチブテン + XER MIC ₅₀
ESBL (N=154)		MIC ₅₀	8
		MIC ₉₀	>64
KPC (N=76)		MIC ₅₀	16
		MIC ₉₀	64
OXA-48-like (N=91)		MIC ₅₀	32
		MIC ₉₀	>64
Metallo (N=79)		MIC ₅₀	>64
		MIC ₉₀	>64

XER: xeruborbactam, ESBL: 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ, KPC: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase, OXA: OXA β-ラクタマーゼ, Metallo: メタロβ-ラクタマーゼ
MICの単位はいずれもµg/mL

58 * Carreno, Joseph J., et al. Open Forum Infectious Diseases. Vol. 6. No. 11. US: Oxford University Press, 2019.

*2 Nicolle LE. Urinary tract infection. Crit Care Clin. 29:699-715, 2013. *3 Reference: Olga Lomovskaya, ESCMID Global (2024)



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、入院費を抑制するのですとか、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。

抗菌薬の開発と並行した抗菌薬感受性測定（AST*）に対する取り組み

適切な治療を受けていただくために、診断の体制を整備する



抗菌薬の上市までに診断デバイスの提供が可能となるよう、世界各国の各ASTデバイスメーカーとの協業を推進

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。

HIV創薬：Last-in-ClassのULA製剤の創製を目指して

化学リソースを大幅に投入し、新規INSTI*および異なる作用機序の併用薬の創出に注力

Last-in-ClassのULA製剤に求められるプロファイル



超長時間（6カ月に1回）



低用量・低ボリューム



良好な耐性プロファイル、バリア

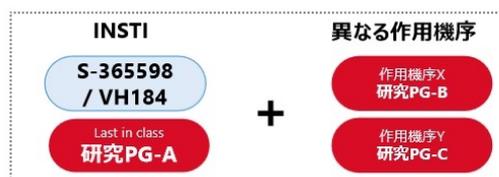
ULA創薬（INSTI）-研究PG-A-

S-365598のプロファイルを超える新規INSTI

▶ 早期の臨床入りを目指して研究を推進

ULA創薬（INSTIと異なる作用機序*2）-研究PG-B, C-

INSTIと併用可能なULA製剤を目指し、2本のプログラムを推進中



* インテグラーゼ阻害剤 *2 非核酸系逆転写酵素阻害剤など



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阻害剤ということ、S-365598をViiV社に導出させていただいています。

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カ月に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、こちらでも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カ月に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。

HIV創薬：ULA製剤創製に向けた併用候補薬の研究

超長時間の持続性が期待できるリードシリーズを同定し、構造最適化研究を実施中

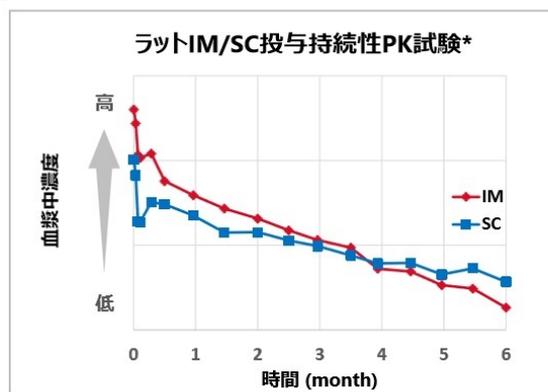
INSTIの併用薬候補探索



- INSTIとの併用ULA薬創製を目指し、複数の作用機序の探索研究プログラムを展開
- トップランナープログラムにおいて、IM/SC投与によりラットで6カ月の持続ポテンシャルを有するリード化合物を取得
- 有望リードシリーズを同定し、前臨床入りに向けた高次選抜評価を実施中

62

リード化合物による持続性ポテンシャル評価



* QA未実施の探索試験 (QC実施済み)、SC: Subcutaneous, IM: Intramuscular SHIONOGI

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ので、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。

SHIONOGIのマラリア予防に向けた創薬戦略

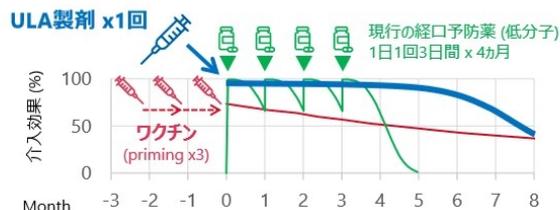
マラリア予防のアンメットニーズ

- 有効性が確認されているワクチンはマラリア原虫が肝臓に入る前にのみ有効で、ブレイクスルー感染や重症化リスクがある
- 公的な予防プログラムで採用される経口予防薬は有効性は高いが、月1回3日間の服薬が必要で、持続性や薬剤耐性などに課題



創薬コンセプト

- 優れた予防効果に加え、感染を媒介する不顕性感染者の治療効果、蚊期の増殖を抑制する伝播阻止効果を併せ持つ
- 1回の投与で流行シーズンをカバーする持続性と利便性
- アフリカで使われている薬剤と異なる作用機序で、交叉耐性を示さない



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。

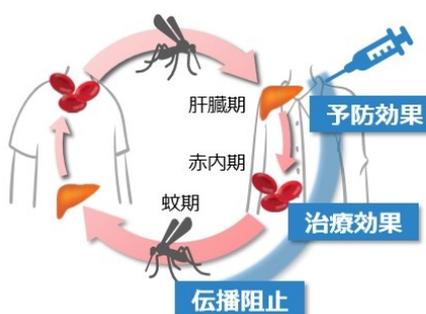
マラリア、蚊を媒介して、アフリカ等で決してなくなる感染症でございます。実際に赤血球の中にマラリアの原虫が入り込んで、蚊を媒介して、血を媒介して回っていくプロセスなんですけれども、ワクチンはあるんですけれども、全ての方に行き届かない状況でございます。

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うところで、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、きっちりと予防を完結する、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。

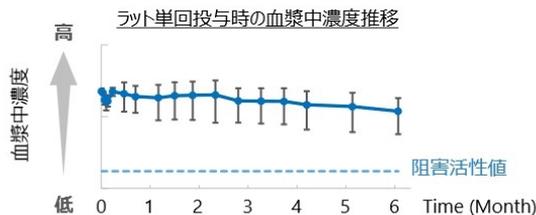
マラリア原虫のマルチステージに有効なULA薬剤創製に向けた研究

優れた予防・治療・伝播阻止効果を併せ持つ、ULA薬剤の創製に向けた創薬研究を長崎大学と推進中



ステージ	EC ₅₀ (nM)
肝臓期	1.5
赤内期	8.3
蚊期	6.3

リード化合物Aは各ステージに同等な阻害活性を示す*



リード化合物Bは、ラットにおいて超長時間の持続性を示す*

両立が期待できる化合物群を同定し、構造最適化研究を実施中



64

本研究は2024年4月よりGHIT Fundの支援を受けています

* QA未実施の探索試験 (QC実施済み)



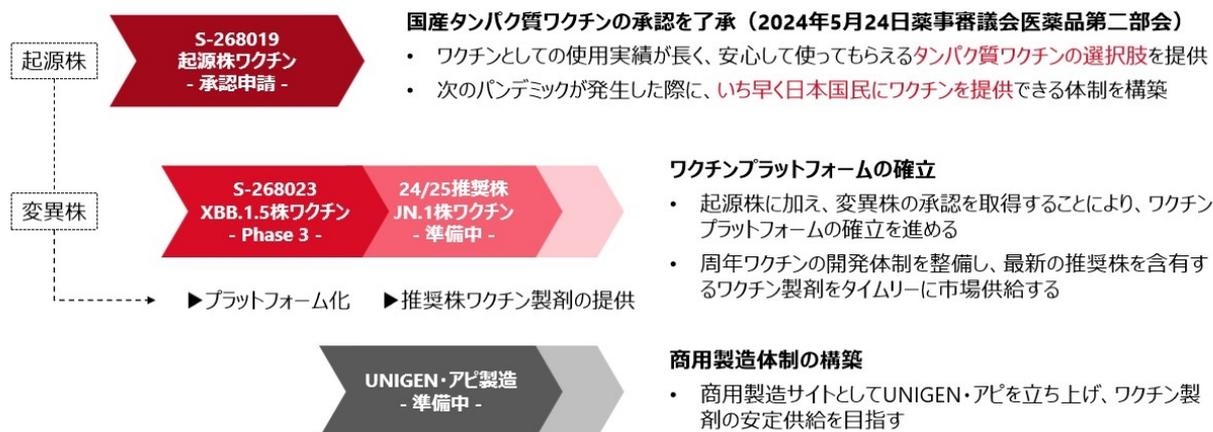
この予防効果、これまたユニークなんですけれども。

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。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。

COVID-19ワクチンプラットフォーム

ワクチンプラットフォームを確立し、推奨株を含有するワクチン製剤のタイムリーな市場供給を目指す



66

SHIONOGI

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います。

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承認をいただきました。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。その承認の承認をいただけ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、ワクチンを使っていた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。

S-567123 : ユニバーサルワクチン

ユニバーサルワクチンで目指す世界

- パンデミック初期に接種することで、多くの人類を救命
 - 今回のコロナパンデミックにおいて成し遂げることができなかった、初期の救命が可能となるようなワクチンを創製
- 平時から季節性ワクチンとして接種することによる強い免疫誘導を惹起し、重症化予防に貢献
 - 新たなパンデミックも阻止

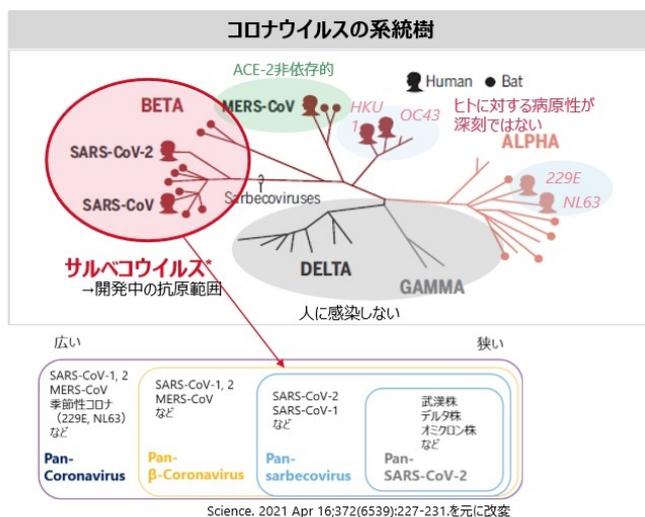
目指すワクチン像

- SARS-CoV-2予防ワクチンとして平時に使用可能
- SARS-CoV-1や他のサルベコウイルス感染症による有事にも使用可能
- 既存のワクチンよりもより安全性が高い



67

本研究は、AMEDの課題番号JP233fa827002の支援を受けた



* コロナウイルス科ベータコロナウイルス属に属するウイルスの一群
新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) やSARSコロナウイルスは、サルベコウイルス亜属に属している



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。

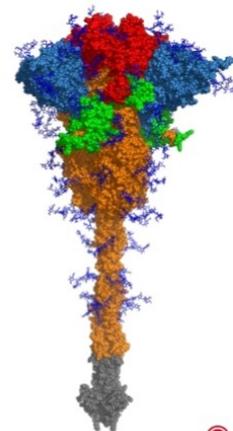
S-567123 : S-567123の強み

他社ワクチンにはないサルベコウイルス亜属の保存領域に対する抗体誘導

抗原デザイン・抗原の特徴

- 変異が入りやすい領域ではなく、保存された領域に抗体を誘導する抗原デザイン技術を構築
- 抗原デザイン技術をKOTAI株式会社と協業し、構築
 - 抗原デザイン技術概要
 - 糖鎖制御による保存領域への抗体産生誘導
 - ウイルス間、株間で保存されたエピトープの導入
 - タンパク構造や動態の制御による免疫原性の底上げ

スパイクタンパク模式図



サルベコウイルス亜属全般に対して交叉性のある抗体を
選択的に誘導するユニバーサル抗原を創製

68

本研究は、AMEDの課題番号JP233fa827002の支援を受けた



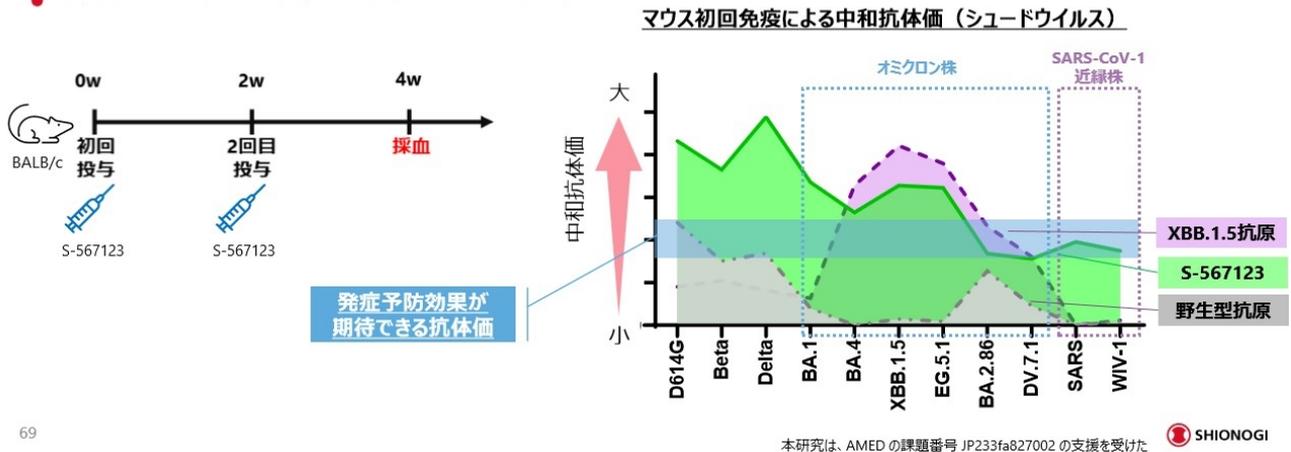
右側にスパイクタンパクの模式図をお示ししておりますけれども、この中でもよく変わる部分と変わらない部分がございます。ですので、変わらない部分に当たるタンパクを設計しまして、そうしたものをハイブリッドでつくることで、組み換えタンパクを設計させていただきました。

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。

S-567123：進捗・データ

開発抗原の選抜が完了し、2024年度内の臨床入りに向けた準備が順調に進捗

マウスプライミングモデルにおける免疫原性データ



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、このグレーの部分で武漢株、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。

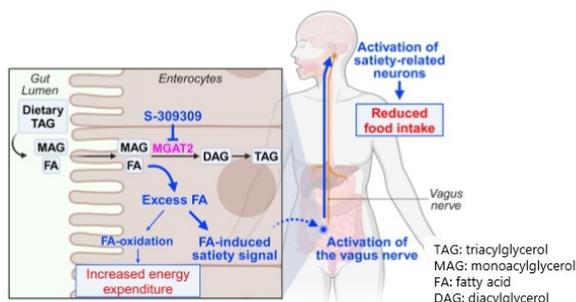
S-309309

適応疾患：肥満症

Phase 1*試験において、ヒトでの作用機序発動の裏付けが確認

🔍 モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2 (MGAT2) 阻害剤

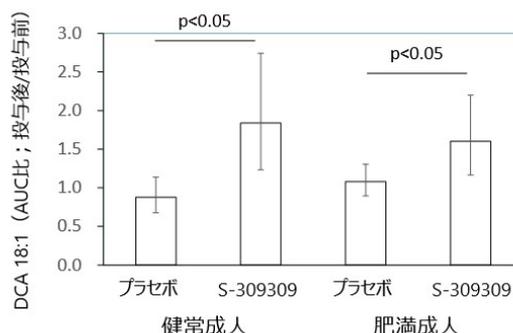
- 中性脂肪への再合成を阻害、小腸からの中性脂肪 (TAG) の吸収過程を阻害、**小腸上皮に食事性脂肪酸が蓄積**
- 迷走神経を介した摂食抑制が起こる



72

📊 血漿中DCA 18:1 測定結果

- DCA18:1 (オレイン酸酸化物)：小腸上皮等に蓄積した食事性脂肪酸の酸化によって生成



* 米国での実施：NCT05247970 SHIONOGI

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。

S-309309 : Phase 2試験速報

良好な安全性プロファイルを確認、肥満治療における新たなオプションの可能性を示唆

試験概要*

実施国	米国
対象	BMI 30以上の成人
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、用量設定、プラセボ対照
食事制限	一日の摂取カロリーを、年齢と性別から算出される総エネルギー消費量から、-500 kcalしたもの（抗肥満薬開発ガイダンスに準拠）
用法・用量 症例数	• 1日1回経口、24週間 • 漸増投与なし、服薬時の食事制限なし • S-309309 : 3用量、プラセボ、各群80例（計 320例）
主要評価項目	ベースラインからの体重変化率（投与24週目）

73

結果速報（解析中）

- 良好な忍容性を確認、GLP-1^{*}製剤で知られる消化器症状の発現率は、プラセボ群と同程度で、忍容性の懸念なし
- 単剤開発の可否判断の基準として設定していた、ベースラインからの体重減少率（群平均）は5%を超えなかった
- 本作用機序におけるヒトでの体重減少傾向を確認

S-309309単剤での開発戦略から、「既存治療のアンメットニーズ」をふまえた新たな開発戦略を検討する

* [ClinicalTrials.gov: NCT05925114](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05925114) *2 glucagon-like peptide-1



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。

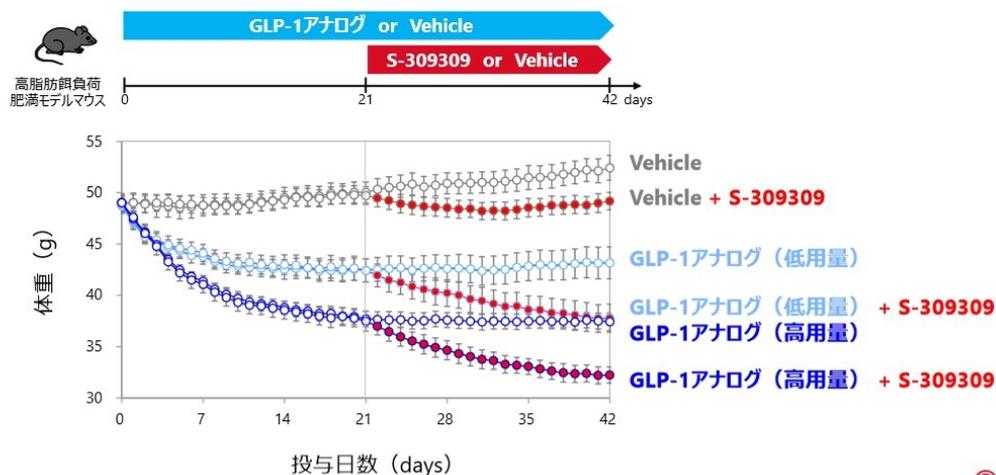
2行目に書かせていただいております、もう皆さんよくご存じ、見ていただいていると思いますけれども、体重については、これは弊社の内部の基準でございます。できることなら8ですとか10ですとか、GLP-1のデータを見る限りは、単剤で戦うためには、少なくとも5%はないと、というかたちのクライテリアをひいておりました。残念ながら、そのクライテリアは未達でございます。

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たと。

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。

S-309309：非臨床試験結果 Add-on効果

GLP-1アナログの体重低下作用に対して、S-309309のadd-onにより、相加以上の上乗せ効果を発揮



74

SHIONOGI

これは新しいデータ、既に取りらせていただいていた非臨床のデータです。

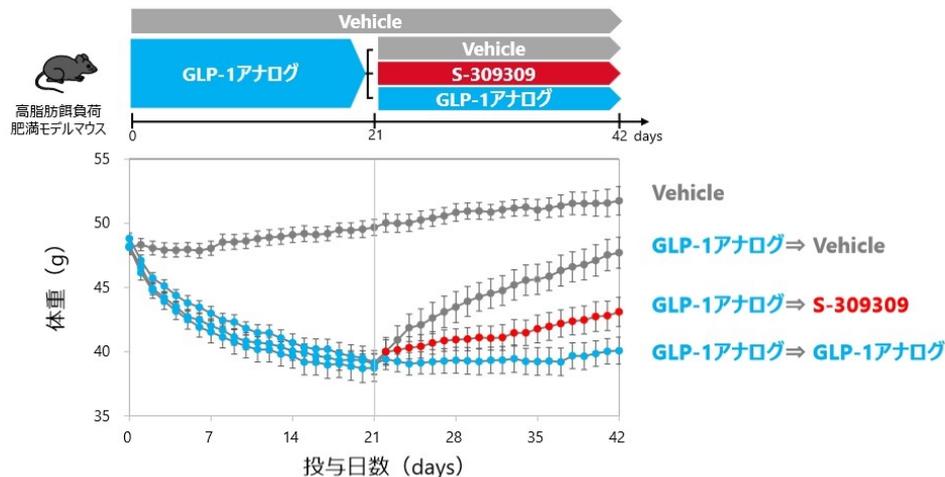
GLP-1 で使用いただいて、体重減少が起こるんですけども、ご承知のとおりでございます、患者さんによっては、タイトレーションの途中でドーズをエスカレーションすることが大変になるような方ですとか、あとは非常に薬価も高いところがございます。

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。

S-309309：非臨床試験結果 薬効維持効果

GLP-1アナログ処置後、S-309309へ切り替えることにより、Vehicle群と比較して体重のリバウンドが低減



75

SHIONOGI

こちらはまた違った使い方。GLP-1 を使って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思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した。

SHIONOGIの考える抗肥満薬市場アンメットニーズとS-309309の開発戦略

顕在化したアンメットニーズの解消に向けて、S-309309のポテンシャルを活かすためのライセンス活動の再開

GLP-1作動薬発売後のアンメットニーズ



長期に安心して服薬
(価格、副作用)



リバウンドしない



筋肉量を落とさない

今後の開発戦略 (検討中)

GLP-1製剤とS-309309の併用や切り替えによりアンメットニーズ解消の可能性

- 併用による、GLP-1製剤の投与量の低減化
 - GLP-1製剤による減量後の体重管理、メンテナンス
- 
- GLP-1製剤の副作用軽減による治療の継続
 - Affordableな自己負担費用

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ただけで、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する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います。

S-531011

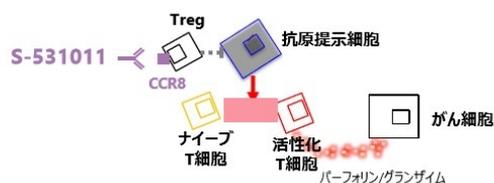
適応疾患：固形がん

製品特性：

- 抗CCR8*ヒト化モノクローナル抗体
- 安全性に優れ、腫瘍免疫を賦活化することで強い薬効を期待
- 様々な癌種が適応となる可能性
 - ▶ CCR8は、様々な癌種、ステージの腫瘍浸潤Tregに発現

作用機序：

1. 腫瘍内の制御性T細胞（Treg）に選択的に高発現しているCCR8に結合し、細胞ごと除去することで免疫抑制を解除
2. 腫瘍免疫が回復し、抗腫瘍効果を発揮



78



日本発の新たな癌の治療薬をGlobalにお届けする

* CCR8: Chemokine (C-C motif) receptor 8

^{*2} 大阪大学最先端医療イノベーションセンター (CoMIT)、臨床・基礎腫瘍免疫学講座 SHIONOGI

さて、がんについても少しお話しさせていただきます。

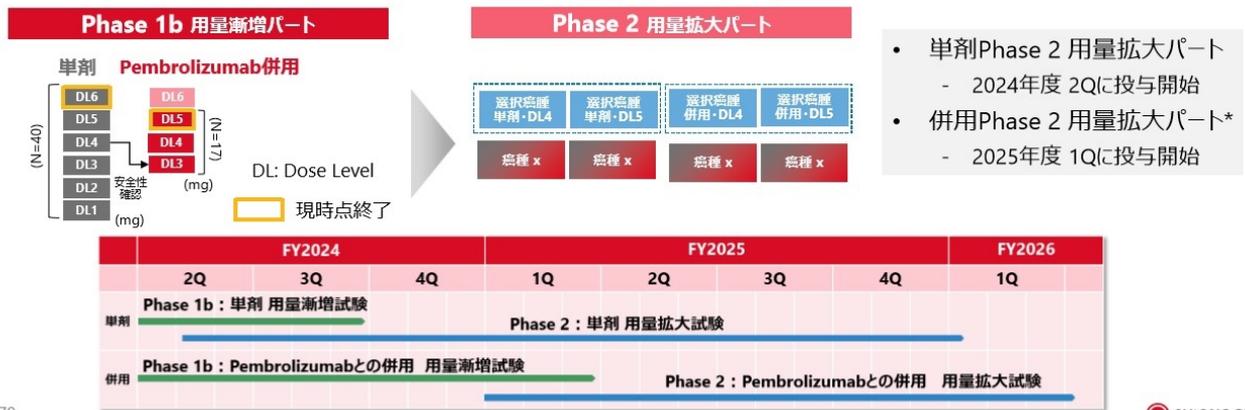
CCR8 の Treg に対する抗体ですけれども、これは弊社、全世界で特許を取っております。いろいろな会社さんが取り組まれていますけれども、これは弊社が大阪大学とともに見つけた分子であります。CCR8 を抑えることで活性化するリンパ球のブレーキ信号を止める役割です。実際に活性化したリンパ球が、がん細胞を攻撃してというところを加速させる抗体でございます。

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。

S-531011 : 日・米Phase 1b/2試験の進捗

現時点で、単剤投与も併用投与も安全性に懸念なし

開発計画



79

* This study is in collaboration with Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.



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。

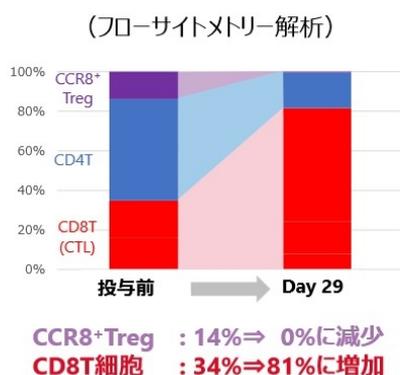
単剤で良好な安全性を確認できております。これは実際のがん患者さんで投与させていただいております。ドーズエスカレーションしても、忍容である。そしてさらにはメルク社のペムブロリズマブとの併用投与も、途中まで進んでいて、こちらも忍容性を確認できている状況でございます。

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。

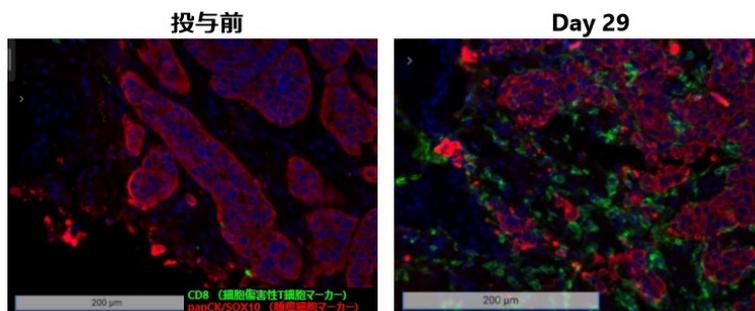
S-531011：薬力学的解析（単剤用量漸増パート）

CCR8を介して抑制性Tregの減少および腫瘍内CD8T細胞の増加を確認

腫瘍組織内のCCR8+Tregおよび増加したCD8T細胞（T細胞中の割合）



腫瘍組織内のCD8T細胞（多重免疫組織化学染色）



S-531011の投与によりCD8T細胞が増加

80

SHIONOGI

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います。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った。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。

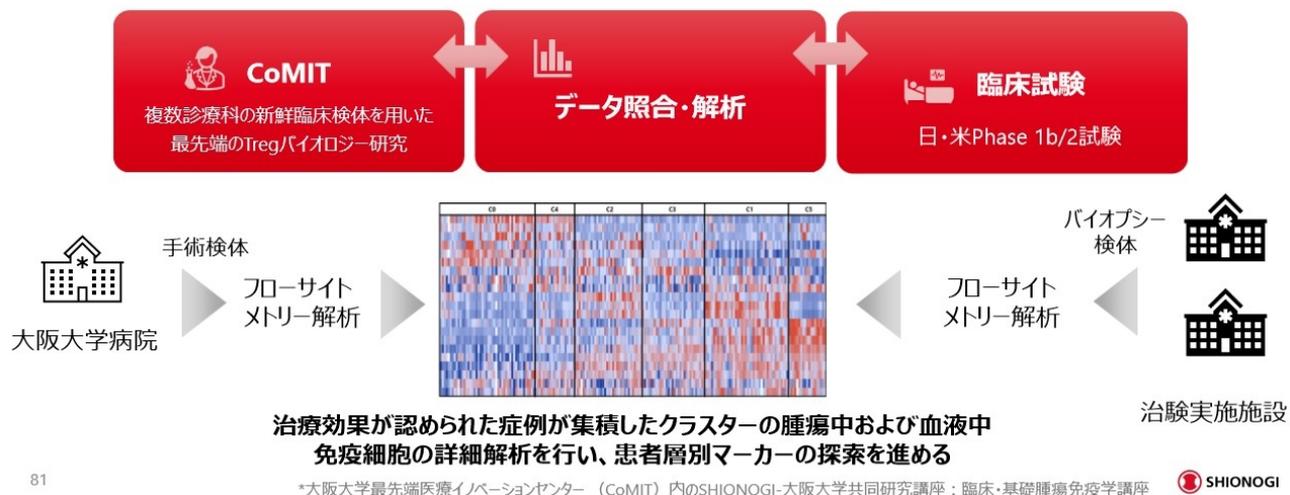
なぜそんなことが起こるのかというところですけども、皆様から見て、左側の図、このフローサイト、同じサンプルで投与前と投与後を見たところ、この赤色のものがリンパ球です。ですので、攻撃するリンパ球、きっちり増えています、フローサイトメーターでカウントしても。

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さ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。

S-531011：大阪大学CoMIT*との連携

S-531011有効患者の腫瘍内免疫プロファイリングを行い、より優れた効果が期待できる免疫状態の患者を特定



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、やはりがん種ですとか条件ですとか特性、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。

S-531011：高い安全性だから取れる戦略

負担の少ない治療、小児がん適応の可能性

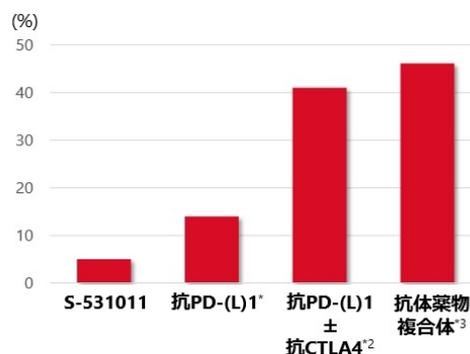
副作用から解放された抗がん剤という選択肢

- 安心して使用できる
 - 日常生活への影響を最小限に
- 誰でも使える
 - 体力が落ちている方でも

高い安全性だから取れる様々な展開

- 様々な抗がん剤との併用療法
- 小児がん治療薬
- 皮下投与製剤

治験薬と因果関係のある有害事象 (グレード3以上)



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。

ポンペ病の治療薬候補S-606001 [MZE001] の導入

新規作用機序の経口治療薬により、ポンペ病治療のパラダイムシフトを目指す

ポンペ病とは

- α-グルコシダーゼの活性低下あるいは欠損を特徴とする遺伝性疾患
- 運動機能障害、呼吸障害、心機能障害などの症状を呈する
- 現在の治療法は点滴の酵素補充療法（ERT）のみ
- 多くの患者でERT下でも病状進行（人工呼吸、車椅子へ移行）

S-606001について

- 2024年5月 Maze Therapeutics社から導入
 - 新規作用機序の経口GYS1*阻害剤
- 細胞への蓄積の原因となるグリコーゲンの合成を阻害
- 臨床開発段階にある唯一の低分子化合物



84

* Glycogen synthase1 *2 Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset Type II Glycogenosis? *3 Questionnaire survey on home enzyme replace therapy for lysosomal storage disease patients (N = 23, 2020)



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、非常に予後といいましょうか、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が、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と。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。

S-606001

適応疾患：ポンペ病

市場：

- 有症者数：約50,000人（グローバル、推定）
- 市場規模：13億ドル

アンメットニーズ：

- 注射による身体への負担、通院負担を減らすことができる経口治療薬（ERTは、1回/2週間の静注が必要）
- 病状進行を止めることができる薬剤の開発

製品特性：

- 簡便に使用できる経口薬
- ERTと異なる作用機序であるため、併用による効果増強が期待できる

現況と今後の予定：

- 2024年度2Q：国内追加Phase 1試験（新製剤のBA/FE試験）
- 2024年度中：Phase 2試験開始

作用機序：

- ポンペ病は筋ライソゾーム中のグリコーゲン分解酵素（GAA）の変異（活性低下）により、筋ライソゾーム中にグリコーゲンが異常に蓄積し、筋組織が破壊される疾患
- S-606001は筋特異的なグリコーゲン合成酵素（GYS1）を阻害することにより、筋ライソゾームに蓄積するグリコーゲンを低減し、筋の破壊を抑制

S-606001による治療イメージ



SHIONOGI

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。

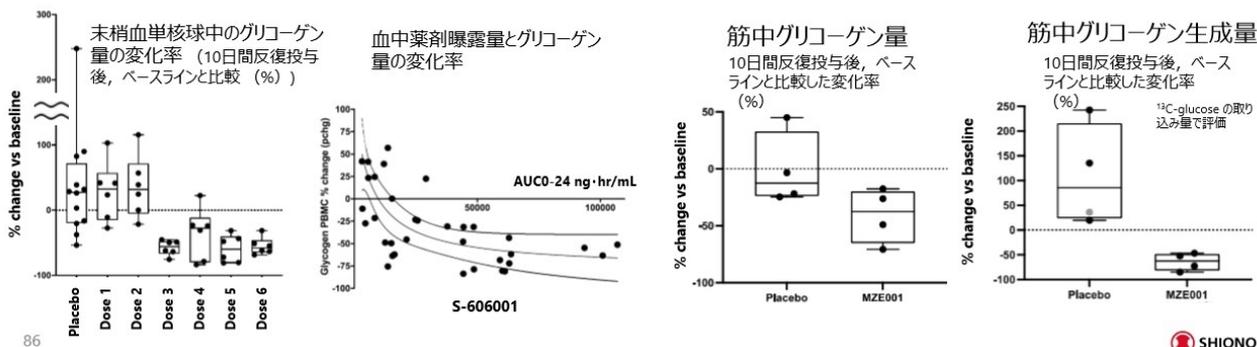
それによって筋細胞が破壊されるということですが、それであればこの S-606001、上の水道を止めてやろうと。流れないのであれば、上から足す必要はないよねと。ですので、対症療法というよりは根治療法といいたいでしょうか、根源にかかわるところを低分子で止めることで、間違いなく福音があるだろうということで、実施させていただいております。既に Phase 1 のデータが出ております。

S-606001 : 臨床データ

良好な安全性とProof of Mechanismを確認

健常人Phase 1試験 米国

- 安全性、忍容性は良好
- 曝露量依存的に末梢血単核球のグリコーゲン量を抑制
- 筋中のグリコーゲン量、グリコーゲン生成量を有意に抑制 (筋バイオプシーサンプル中)



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けれども、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れども、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いますが、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。

Zatolmilast [BPN14770]

適応疾患：脆弱X症候群（Fragile X Syndrome：FXS）

脆弱X症候群（FXS）とは：

- X染色体FMR1遺伝子の3塩基（CGG）配列延長による希少疾患
- 主症状：発達遅滞・知的障害を特徴、行動異常（自閉、ADHD）、身体的異常

市場：

- 有症者数：1万人に1人程度
- 市場規模：200億円以上（米国、18歳以上の男性対象）

アンメットニーズ：

- FXSを適応とする薬剤がない
- 日常生活：患者と介護者間のコミュニケーション向上につながる「言語機能の改善」

オーファン指定/Fast track指定：

FDA

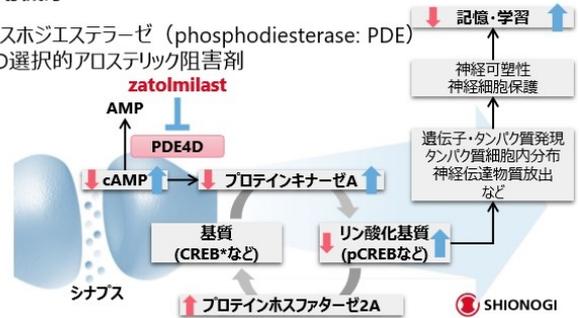
オーファン指定（2018年4月）
希少小児疾患指定（2023年9月）
Fast track指定（2024年3月）

EMA

オーファン指定（2024年3月）

作用機序

- ホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase: PDE）4D選択的アロステリック阻害剤



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、こちら也非常にお子さんの希少疾患ですけれども、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けれども、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きっちりと固着させるのが、この薬剤の作用機序でございます。

Zatolmilast : 脆弱X症候群を適応とした開発の進展

FXS支援団体*の協力のもと米国臨床試験を実施中、2025年度3Qまでの承認申請を目指す

米国 Proof of Concept試験*2

- FRAXA*の支援のもとPh2試験を実施
- 言語機能、日常生活機能に対して有意な改善効果



米国後期臨床試験

- 青年男性（9～17歳）対象Ph2/3試験
- 成人男性（18～45歳）対象Ph2/3試験
- オープンラベル継続投与試験

欧州を含めたグローバル開発、小児男性（9歳未満）、女性への適応拡大を検討中

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で、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。

S-898270 : 認知症の症状改善を目指した創薬

創薬コンセプト

神経細胞内のPDE4D*を選択的に阻害する化合物

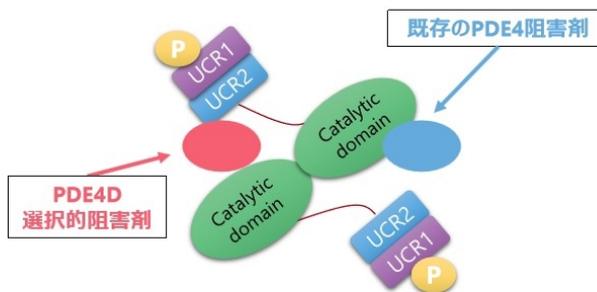
- cAMP-CREB経路^{*2}の増強・維持を介して神経機能関連遺伝子発現を調節
- 神経・シナプス機能を亢進、学習記憶を始めとする認知機能を向上



低用量で長期にわたって、PDE4D阻害のアロステリック効果による活性をより選択的に、かつ適切に、ADをはじめ加齢に伴う幅広い認知症の症状改善の表現型に合わせて調節することにより、効果的で使いやすいPDE4D阻害剤を創製する。

メカニズム

- 既存PDE4阻害剤とは異なり、UCR2サイト^{*3}が結合に関与。
- UCR2サイトが結合に関与することで、PDE4Dを選択的に阻害することが可能となる。
- その結果、嘔吐等の副作用を回避し、学習記憶を始めとする認知機能を向上させることが期待される。



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、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、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。

S-898270：非臨床データ

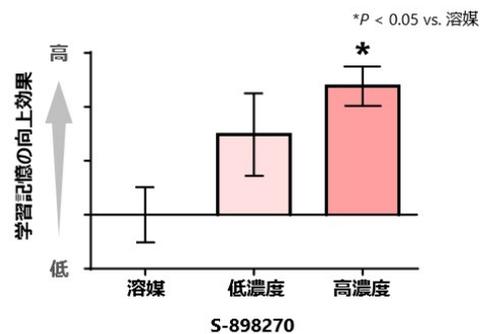
記憶を始めとする認知機能の低下に困っている幅広い患者さまのために、
2025年度上期中のPhase 1試験入りを目指す

In vivo薬効* (学習記憶の向上)

マウスに試験環境と一定の刺激の関連性を学習させる

一定時間後に刺激のない試験環境を提示する

試験環境と刺激の関連性を記憶しているかを検証する

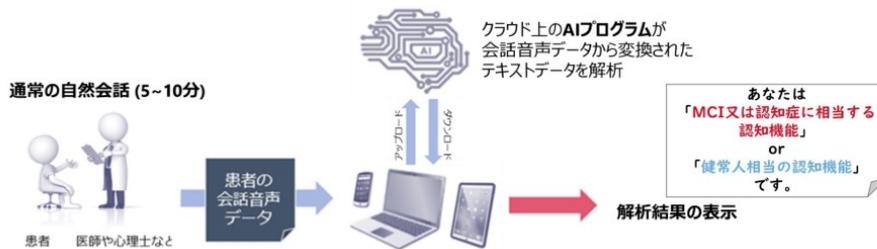


S-898270の投与により、学習記憶が向上

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。

SDS-881（診断支援SaMD） 会話型 認知症診断支援AIプログラム（FRONTEO社との連携）

2024年度3Qまでの開始を目指し、国内検証試験の準備中



- 患者と医療従事者の5~10分程度の自然会話から診断
- 既存の神経心理学的検査（MMSE等）との違い
 - 専門的な知識や経験を必要としない
 - 患者、検査者の時間的・心理的な負担を軽減
 - 検査への慣れがなく、繰り返し（定期）検査が可能

非専門医から専門医への紹介・連携を
促進し、早期治療を実現

91

- MMSE (Mini-Mental State Examination) : 見当識・記憶力・計算力・言語能力・図形的能力を含めた認知機能をテスト形式で30満点で評価 [全11問]
- 長谷川式評価 : 見当識や記憶、計算など認知機能を30満点で評価 [全9問]

[FRONTEOと塩野義製薬、認知症・うつ病の診断支援 AIプログラム事業に関する戦略的業務提携契約を締結 | 塩野義製薬 \(shionogi.com\)](#)

SHIONOGI

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てというところで、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。

睡眠障害に卓越した専門性を持つApnimed社とのJoint Venture*を設立

複数のメカニズムにアプローチすることにより、睡眠障害に対する複数のプログラムが進行中

Apnimed社の強み

- 睡眠時無呼吸症候群及びその他睡眠障害に対する高いサイエンス力と開発実績、臨床研究グローバルネットワークを保有
- 睡眠時無呼吸症候群に対する複数のパイプラインを保有

臨床エビデンスを起点とした仮説・創薬標的設定による創薬



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。

睡眠時無呼吸症候群の市場とアンメットニーズ

🏠 市場：

- 全世界の推定有病者数 9億人
上記のうち、不安定な呼吸が増大している患者層がターゲット



🏥 アンメットニーズ：

- デバイス・外科的治療以外の有効性・安全性の高い治療薬
- 経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）不応・不耐の患者に対する治療選択肢

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が、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。

S-600918 [Sivopixant] + 併用薬X 適応疾患：睡眠時無呼吸症候群

作用機序：

- S-600918による呼吸制御：
頸動脈小体（血中O₂センサー）のP2X₃受容体を阻害することにより、過剰な低酸素応答を抑制し、呼吸のリズムを安定化する
- S-600918に加え、メカニズムの異なる薬剤を併用することで、睡眠時の無呼吸・低呼吸に対し臨床的に意義のある治療効果をもたらす可能性

製品特性：

- 1日1回就寝前に経口で服用

現況と今後の予定：

- SHIONOGIが実施したS-600918のPhase 2試験
 - 不安定な呼吸を有する患者からなる部分集団（12例）において、プラセボ群と比較し有効性を示唆する**無呼吸・低呼吸回数の改善効果を確認**（p=0.0161）
- S-600918及び併用薬Xを用いたProof of Concept試験
 - 2024年度3Qに開始
 - 2025年度3Qまでに結果速報を入手予定

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ないんですけれども、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 の受容体はございますので。

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たと思います。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。

Zuranolone (GABA_A 受容体 positive allosteric modulator)
適応疾患：大うつ病性障害（うつ病）

「うつ病における急性期治療*の主要な薬剤」を目指す

強み：即効性（うつ病治療の重要なアンメットニーズ）

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

使いやすさ：加療必要時のみ2週間投与で利便性にも寄与

- ・ 用量調節不要、2週間で効果判定、高いアドヒアランスが期待

治療コンセプト：治療介入が必要なうつ病患者さんに対し、短期間でうつ症状を改善に導く

- ・ 本剤の即効性によりうつ病のつらい時期を短縮
- ・ うつ病治療・社会復帰に向けた取り組みへスムーズに導く

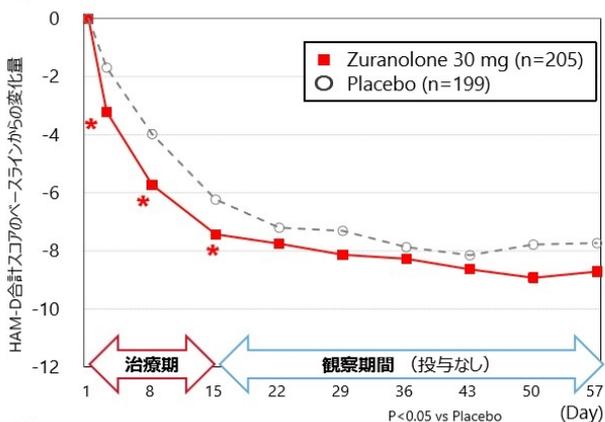
さて、日本において新たな治療選択肢を提供するために、Phase 3を進めておりましたプロジェクトが複数ございますのでそれらについてもご紹介をさせていただきます。ここも新しいデータで、重要なデータでございます。

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。

Zuranolone : 国内Phase 3試験 結果

「即効性」が検証され、2024年度1Qに承認申請予定

HAM-D*合計スコアのベースラインからの変化量



有効性

- **国内Phase 3検証試験：主要評価項目を達成**
 - HAM-D合計スコア*のベースラインからの変化量において、Day3～Day15まで30mg群のプラセボに対する有意な改善
 - Day15以降Day57の観察期間において、治療効果の持続傾向を確認
- **Phase 3Add-on試験**
 - 他の抗うつ薬へのzuranolone上乗せ効果は確認できず（被験者数が少ないことが影響した可能性あり）

安全性

- 有害事象はいずれも軽度、中等度であり、新たな懸念は無し
- 本剤への依存性を示した被験者は認められなかった

* HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale (ハミルトンうつ病評価尺度)



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。

SDT-001

適応疾患：小児期における注意欠如多動症（ADHD）

🏠 市場：

- 確定診断された小児ADHD患者 約26万人（国内）

📱 アンメットニーズ：

- 薬以外の簡便な治療選択肢
（心理社会的治療は医療機関の人的リソース不足などにより、対応可能な医療機関は少ない）

🔬 製品特性：

- デジタル治療用アプリ
- 毎日約25分 アプリによるトレーニングを実施

🕒 現況と今後の予定：

- 承認申請中（国内、2024年2月）
- 承認取得、保険適用（2025年内）

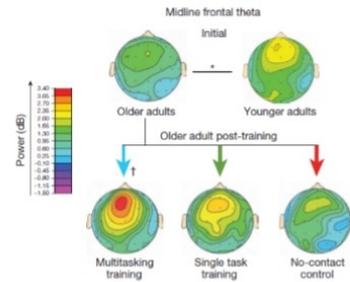
🔍 作用機序：

- 患者毎に難易度調整された二重課題の実行により、ADHD患者で低下した大脳皮質機能（前頭前野）を活性化し、不注意および多動/衝動性症状を改善



二重課題の実行
(ステアリング・タッピング)

難易度調節した二重課題による脳機能の活性化*



二重課題 > 単一課題 > コントロール
トレーニングにより脳波（シータ波）が増加



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。

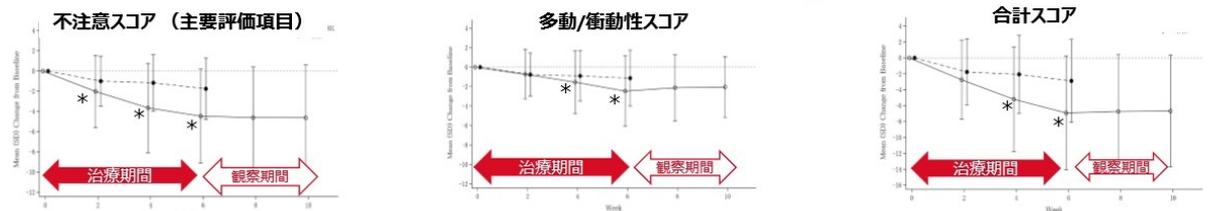
SDT-001 : 小児ADHD患者に対するPhase 3試験

主要評価項目および主要な副次評価項目を達成

対象	小児 ADHD患者 (ADHD-RSの不注意スコア15点以上)
主要評価項目	ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目	SDT-001を繰り返し使用時の有効性・安全性・忍容性



試験結果 (比較パート) ADHD-RS-IV (医師評価) スコア ベースラインからの変化



- 比較パート ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコア、多動/衝動性及び合計スコアで通常治療群に対して有意に改善
- 繰り返しパート SDT-001を2サイクル使用時にもADHD-RS-IVスコアが減少。使用終了後、少なくとも12週間は改善したADHD-RS-IV スコアを維持

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の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。

注力領域における取り組み：本日のハイライト

- SHIONOGI R&Dの基盤力と外部連携によるシナジーにより、新たなパイプラインの充実
- フレキシブルなリソースアロケーションにより、次世代成長ドライバーのアジャイル開発を実現

 エンシトレビルのグローバル展開と予防適応の開発	 ユニバーサルワクチンの創製、24年度内の臨床入りに向けた順調な準備	 Test to Treatの実現に向けた取り組み (抗菌薬感受性測定、認知症診断支援)
 HIV 超長時間作用型の創薬研究 (新規INSTI、パートナードラッグ)	 早期ステージの開発パイプラインの進展と拡充 (S-892217、337395、649228、743229、531011、606001)	 新たな注力領域の開拓、臨床試験準備 (Shionogi-Apnimed-Sleep Science, LLC社、S-600918 + 併用薬X) 睡眠時無呼吸症候群

101

SHIONOGI

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ただけではないかと思えます。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。よろしくお願ひします。

主要な開発プロジェクトのマイルストーン - 感染症 -

※棒線の始点はFPI、終点はCSR、速報は入手時期を示しており開示時期は別途検討

疾患領域	プロジェクト	対象疾患	現開発ステージ	2024年度	2025年度
COVID-19 ファミリー	S-268019	COVID-19 (起源株ワクチン)	承認了承*		
	エンシトレルビル	COVID-19	申請・Phase 3 Phase 3 (小児)	Phase 3 速報 (FY24 4Q)	
	エンシトレルビル	COVID-19 予防	Phase 3	Phase 3 速報 (FY24 3Q)	
	S-268023	COVID-19 (XBB1.5ワクチン)	Phase 3 + データ解析中		
	S-892216	COVID-19	Phase 1	Phase 2 開始 (FY24 2Q) 速報 (FY24 4Q)	
	S-567123	COVID-19 (ユニバーサルワクチン)	非臨床	Phase 1/2 開始 (FY24 4Q) 速報 (FY25 2Q)	
感染症	Olorofim	侵襲性アスペルギルス症	Phase 3		
	S-337395	RSウイルス感染症	Phase 2		
	S-743229	AMR (複雑尿路感染症)	Phase 1	併用Phase 1速報 (FY24 3Q)	
	S-649228	AMR (グラム陰性菌感染症)	非臨床	併用Phase 1開始 (FY24 2Q) 速報 (FY24 3Q)	

103

* 2024年5月24日開催の医薬品第二部会にて承認を了承



主要な開発プロジェクトのマイルストーン - 社会的影響度の高いQOL疾患 -

※棒線の始点はFPI、終点はCSR、速報は入手時期を示しており開示時期は別途検討

疾患領域	プロジェクト	対象疾患	現開発ステージ	2024年度	2025年度
社会的 影響度の高い QOL疾患	SDT-001	ADHD	申請	承認 (FY24 4Q)	
	ズラロン	大うつ病性障害	申請準備中	申請 (FY24 1Q) 承認 (FY25 1Q)	
	Resiniferatoxin	変形性膝関節症	Phase 3		申請 (FY25 3Q)
	Zatolmilast	脆弱X症候群	Phase 2/3	Phase 2/3 速報 (FY25 1Q) 申請 (FY25 3Q)	
	レダセムチド	急性期脳梗塞	Phase 2b		
		栄養障害型表皮水疱症	Phase 2		
	S-309309	肥満症	Phase 2	Phase 2速報 (FY24 1Q) 今後の開発戦略について検討	
	S-531011	固形がん	Phase 1b/2	Phase 2 /パート開始 (FY24 2Q)	
	S-600918 + 併用薬X	睡眠時無呼吸症候群	Phase 2	Phase 2 開始 (FY24 3Q) Phase 2 速報 (FY25 3Q)	
	S-606001	ポンペ病	Phase 1	Phase 2 開始 (FY25 1Q)	
S-151128	慢性疼痛	Phase 1	Phase 1b 速報 (FY24 2Q)		

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ら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すので、本
日ご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、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いっ
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、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けということで、
結構多くの方のアプリケーションをいただいております。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
関も含めて、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、どちらかというところと日本薬事、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ところ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で。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っております。

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 であつたり、次のインテグレース阻害剤であつたり、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分からないのは、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もあります。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、そちらに行くのが、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には、いやでも、最後はキュアだよねという話はしてきて。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んでしょうか。

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りまして、実際にごん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。

次にディンジョンポイントは、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の、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、実臨床の中ですの

です。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、いったとおりの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ます。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マデルにするのかは、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おっしゃっていたんですけれども、米国のIRAのところ、メディケア、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、多分血液がんにも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、やって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のであれば、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には、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すか。

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のひとりおりの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ちょっと大風呂敷になるんですけども、一応、きっちりと筋肉量と脂質量、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らうな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でしょうか、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、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]