




# シオノギの研究開発

2011年3月10日(木)

 塩野義製薬株式会社

## 将来見通しに関する注意事項

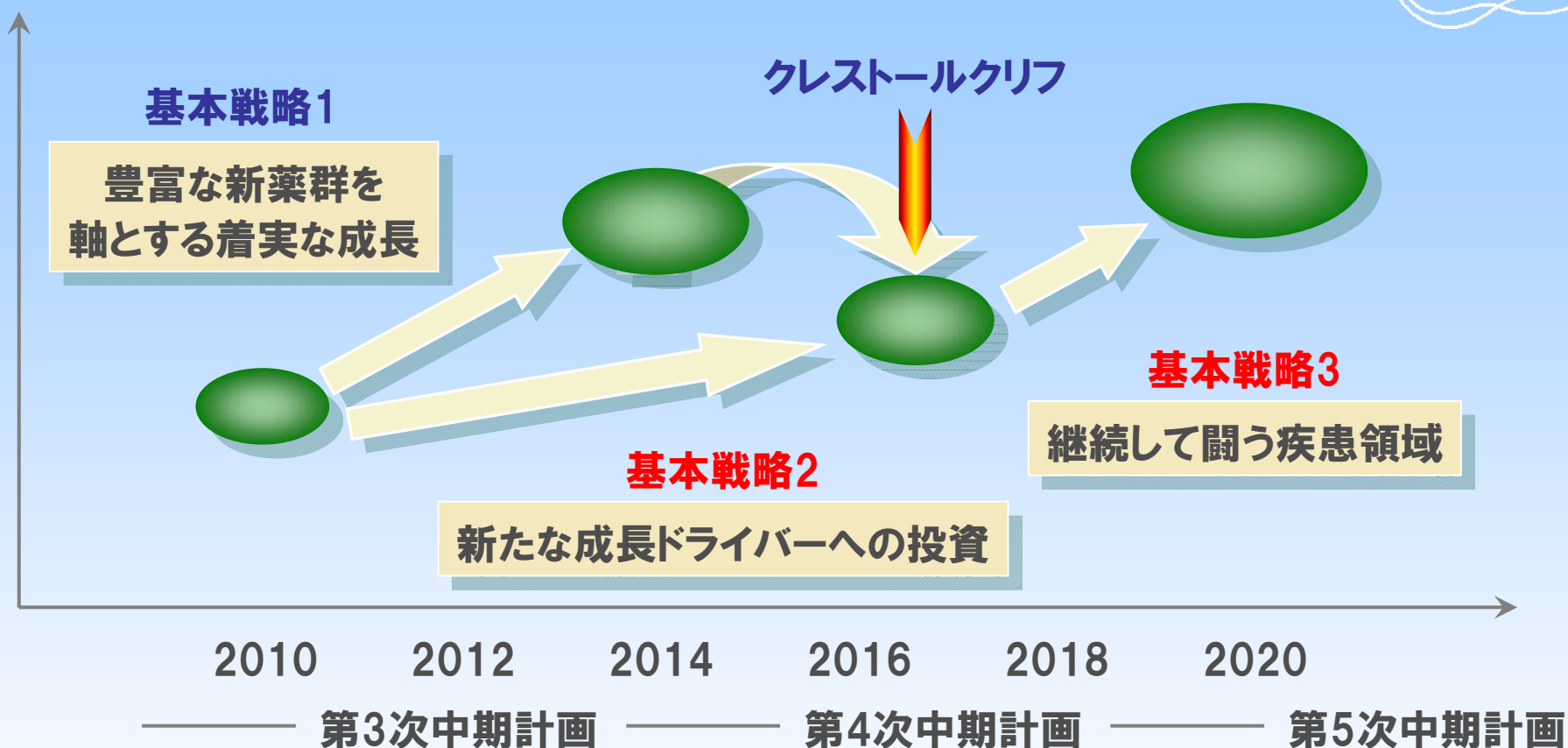
- 本資料において提供される情報は、いわゆる「見通し情報」を含みます。その情報は、現時点において入手可能な情報から予測した見込み、リスクを伴う想定、実質的に異なる結果を招き得る不確実性に基づくものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利や為替レートの変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。  
リスクや不確実性は、特に既存および開発中の製品に関連した見通し情報に存在します。それらには、臨床試験の完了ならびに中止、規制当局からの承認取得、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念の発生、技術の進歩、重大な訴訟における不利な判決、国内外各国の保健関連制度の改革や法規制などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。  
また、既存製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす能力を欠く状況、原材料の入手困難、他社との競合などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項より、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。
- 本資料には、医薬品(開発中の製品を含む)に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。



## アジェンダ

- 1. 研究領域** : **医薬研究本部長** **花崎 浩二**
- 2. 開発領域** : **医薬開発本部長** **澤田 拓子**
- 3. 最後に** : **代表取締役社長** **手代木 功**
- 4. 質疑応答**

# 第3次中期経営計画の基本戦略



クレストールクリフを乗り越え、再成長の時代を迎えるためには、  
研究開発活動のさらなる活性化による基本戦略2, 3の推進が重要

## 【研究】第3次中期計画の目標



### 達成目標：世界トップクラスの研究生産性

- POC獲得率50%以上の開発品創出
- 年間4品目以上の開発候補品創出  
(2015年度には年間5品目以上が可能な体制へ)

前期創薬ポート  
フォリオの充実

臨床予測性  
の向上

機能集約と  
柔軟性強化

### 第3次中期計画における強化項目

第2次中期計画で培ったシオノギ創薬研究の強み  
“高い効率を誇る低分子SARエンジン”

## 【開発】第3次中期計画の目標



### 達成目標:グローバル開発のスピードアップ

「いつ、どこで、誰が、どのような試験を、どの程度の費用で実施するか？」を迅速・的確に決定し実行する

戦略決定  
機能の向上

世界3極の  
拠点整備

#### 第3次中期計画における強化項目

第2次中期計画で培ったシオノギ開発の強み  
“高い成功確率を誇る国内開発”



---

# 研究領域

---

医薬研究本部長 花崎 浩二

# 研究領域



## 医薬研究本部のミッション





## 第3次中期計画の目標

### 達成目標：世界トップクラスの研究生産性

- POC獲得率50%以上の開発品創出
- 年間4品目以上の開発候補品創出  
(2015年度には年間5品目以上が可能な体制へ)

前期創薬ポート  
フォリオの充実

臨床予測性  
の向上

機能集約と  
柔軟性強化

### 第3次中期計画における強化項目

第2次中期計画で培ったシオノギ創薬研究の強み  
“高い効率を誇る低分子SARエンジン”

# 研究領域



## シオノギが闘う研究領域

### 代謝性疾患領域

### 感染症領域

### 疼痛領域

#### 販売力の集中

製品の最大化で  
医療に貢献する

脂質異常症  
高血圧症

市中感染症

がん疼痛

#### 研究開発力の集中

パイプラインの構築と  
迅速な上市を目指す

肥満・糖尿病

重症細菌感染症  
ウイルス感染症

慢性疼痛

#### 将来への投資

次の波を的確に読み  
創薬の種を探索する

動脈硬化  
慢性腎症

次世代の新たな波

## 2010年度の成果

### ●開発化合物の継続的な創製

#### 開発候補化合物2品目を新たに選択

重症感染症治療薬（グラム陽性菌）

重症感染症治療薬（グラム陰性菌）

#### 2品目を最終評価中

#### 前臨床段階化合物

疼痛治療薬 <2011年度Ph1開始予定>

中枢神経治療薬 <2011年度Ph1開始予定>

皮膚疾患治療薬（NF-kBデコイオリゴ）

#### 2品目で新たに臨床試験開始

HIVインテグラーゼ阻害薬：S-265744LAP

食道がんワクチン：S-488410



**細菌感染症における医療アンメットニーズ**

- 薬剤耐性グラム陰性菌のアウトブレイク
- 有効な新規治療薬の必要性高まる

**シオノギの強み**

- 感染症領域の国内トップメーカー
- 抗生物質研究開発の実績と基盤

**多剤耐性グラム陰性菌に有効な  
新規セフェム系抗生物質の創製**

**GSKとのコラボレーション**

- HIV薬 共同研究・開発の実績
- 製品のグローバルな最大化に最適のパートナー

**世界における感染症治療に一層の貢献**

**コラボレーションのメリット**

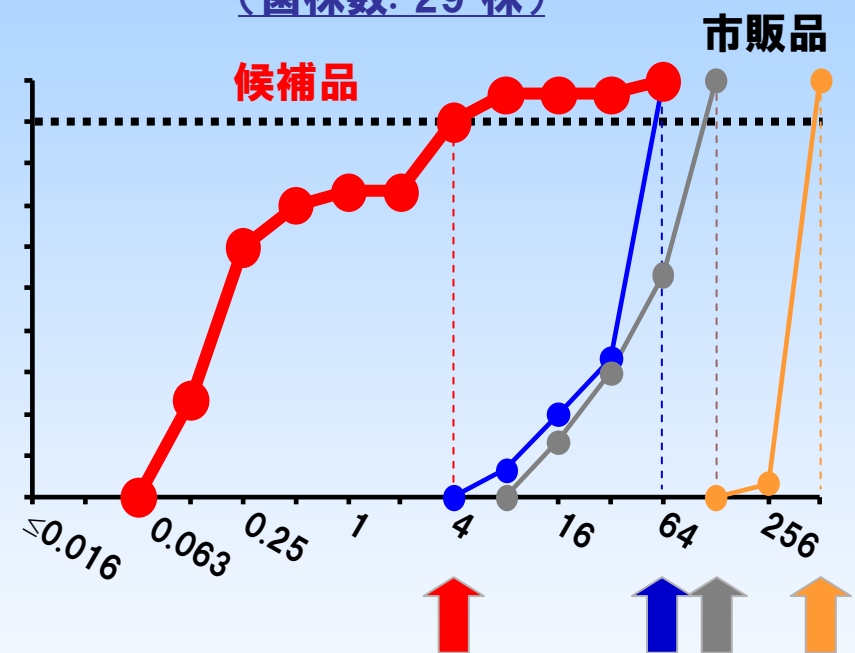
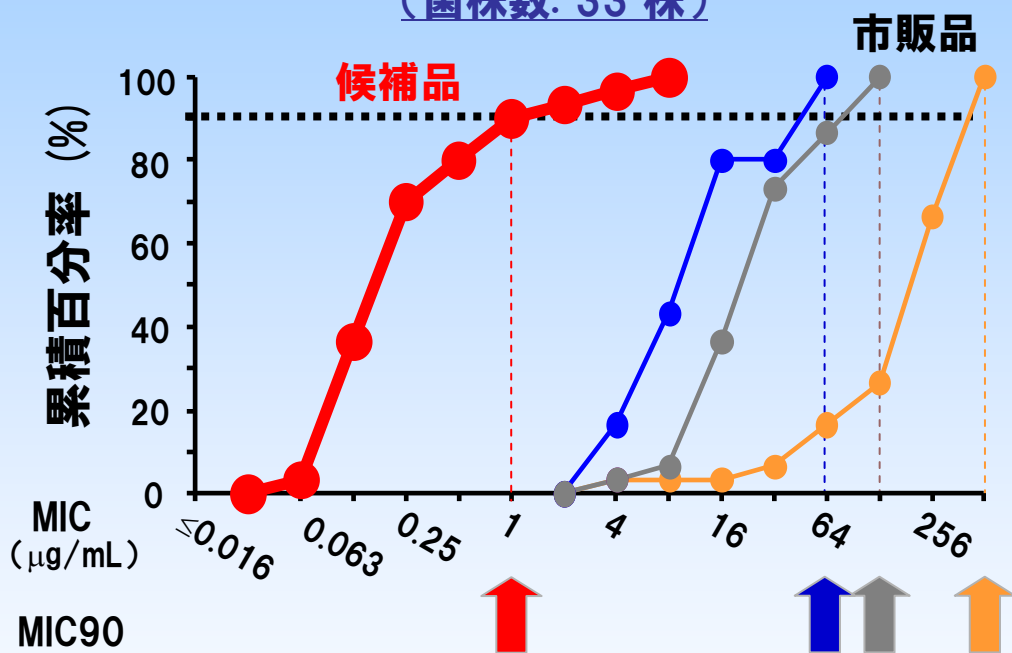
- 重点領域である感染症領域の製品最大化・グローバル展開
- グローバルレベルでの臨床分離耐性株に対する評価の強化

# 研究領域 注射用抗グラム陰性菌セフェム薬 GSK共同研究



**多剤耐性緑膿菌に  
対する抗菌活性**  
(菌株数: 33 株)

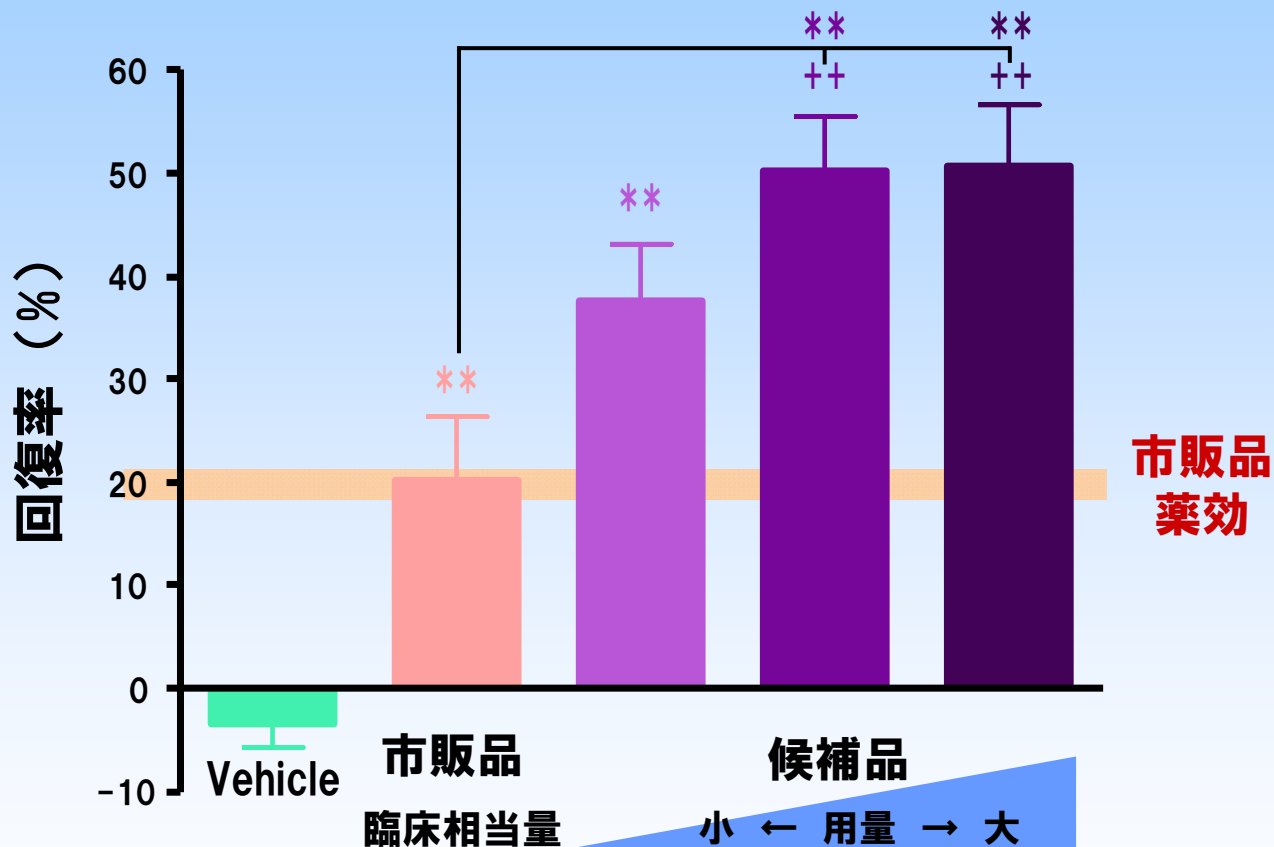
**多剤耐性アシネトバクターに  
対する抗菌活性**  
(菌株数: 29 株)



**臨床現場で問題となっている多剤耐性緑膿菌,  
多剤耐性アシネトバクターに対して強い抗菌活性を示す**



## 神経障害性疼痛モデルにおける 痛覚過敏抑制作用



**市販品の最大薬効を上回る強い鎮痛効果**

# 研究領域



## シオノギが闘う研究領域

### 代謝性疾患領域

### 感染症領域

### 疼痛領域

#### 販売力の集中

製品の最大化で  
医療に貢献する

脂質異常症  
高血圧症

市中感染症

がん疼痛

#### 研究開発力の集中

パイプラインの構築と  
迅速な上市を目指す

肥満・糖尿病

重症細菌感染症  
ウイルス感染症

慢性疼痛

#### 将来への投資

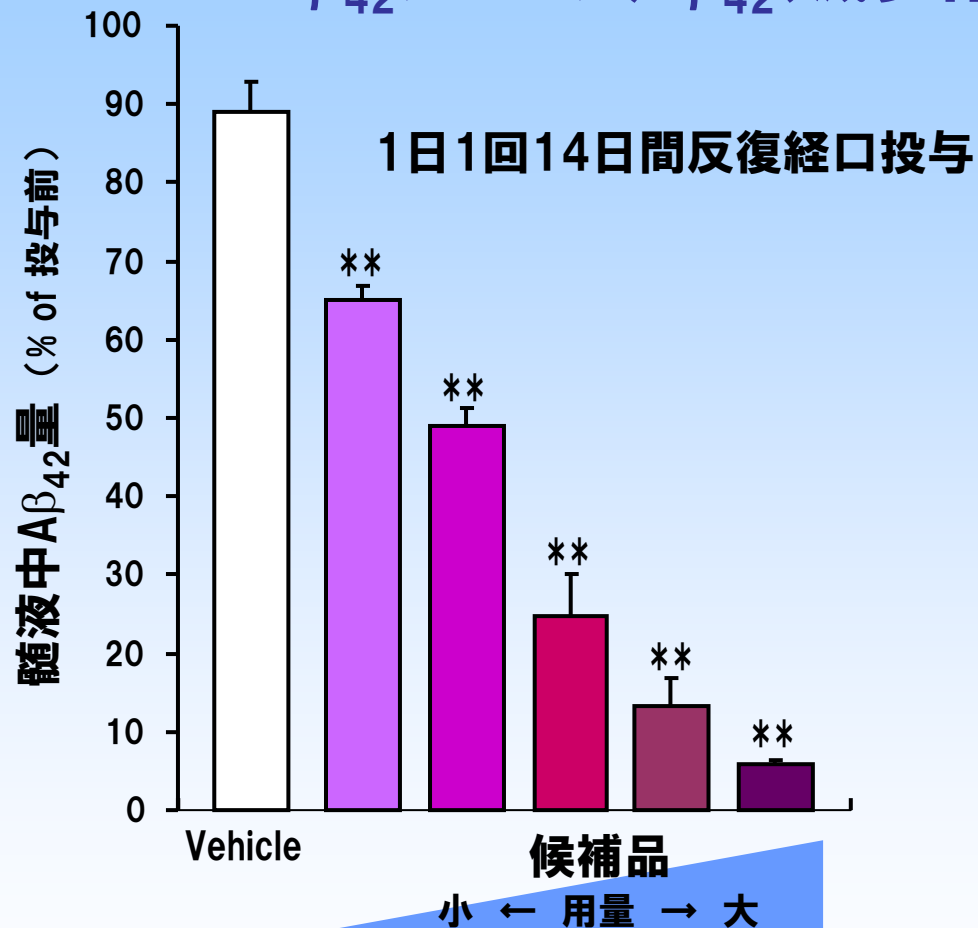
次の波を的確に読み  
創薬の種を探索する

動脈硬化  
慢性腎症

次世代の新たな波



## イヌ髄液中アミロイド-β<sub>42</sub>タンパク(Aβ<sub>42</sub>)減少作用



**低用量で強力なAβ<sub>42</sub>減少作用**





## 【強化項目1】 継続的なアウトプット向上に向けた創薬ポートフォリオ強化と外部コラボレーション推進

### ファーマ・バイオベンチャーとの パートナーリングによる開発品創出

#### 重点領域コラボレーション

GSK セフェム系抗生物質  
Purdue 疼痛治療薬

#### 次世代創薬領域コラボレーション

OncoTherapy Science がんペプチドワクチン  
Stallergenes アレルギー免疫療法  
AnGes MG NF-κBデコイ

大阪大学  
PET分子イメージングセンター

北海道大学  
創薬イノベーションセンター

FINDS・FLASH  
(国内シーズ公募型共同研究)

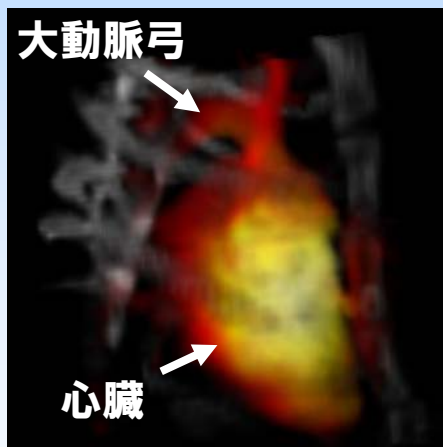
SHIONOGI Science Program  
(UK, スウェーデンなど海外大学連合  
との提携によるシーズ発掘)

自社での新規創薬シーズ探索・  
技術開発とトランスレーショナル研究

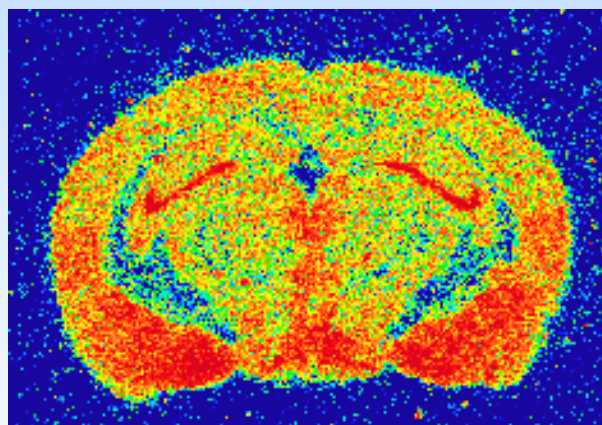
アカデミアとの共同研究  
による創薬シーズ発掘

## 【強化項目2】 臨床予測性の向上

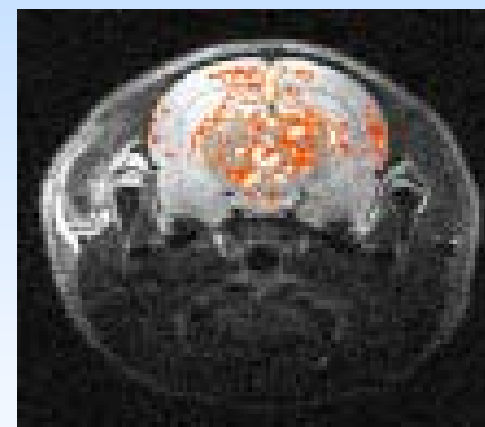
- **大阪大学PET分子イメージングセンター**（2010年5月開所）
  - 最新のサイクロロン，標識合成・イメージング装置を整備
  - ポジロン標識新規イメージングプローブを創製
  - 薬物動態，薬効モデル動物イメージング解析を開始



ウサギ動脈硬化モデル  
 $^{18}\text{F}$ -FDG不安定プラークイメージング



自社オリジナルプローブでの  
マウス脳内分布イメージング



ホルマリン疼痛モデルにおける  
fMRI脳機能変化イメージング

分子イメージング技術を臨床・非臨床で活用し臨床予測性の向上へ

## 2011年度の達成目標と施策

- **年間4化合物以上の開発候補品創出の継続**
  - 重点疾患をコアとする創薬プログラムの推進
  - 外部との研究コラボレーションの拡大
  - 疾患ニーズに応じた高分子医薬の推進
- **臨床POC獲得確率の向上を目指す創薬技術の確立**
  - 臨床・非臨床のギャップを埋める創薬技術
    - 大阪大学PET分子イメージングセンターを核とする分子イメージング技術の臨床・非臨床活用
    - 臨床結果のフィードバックを生かした有効性・安全性評価力の強化
- **研究新棟の竣工による研究機能の集約**
  - 4ヶ所に分散した化学・薬理・ADMETの研究者を1つのサイトに集結
  - 研究者間の交流を活性化するオープンな執務エリア
  - 研究イノベーション力と研究生産性の向上

## 【強化項目3】 機能集約と柔軟性向上による研究生産性向上

### SPRCへの研究機能集約と設備拡充 (2011年8月竣工)



北海道大学  
創薬イノベーション  
センター  
油日ラボ

大阪大学PET分子  
イメージングセンター

アカデミア  
外部研究機関

メガファーマ,  
バイオベンチャー

世界トップクラスの研究生産性実現へ



# 開発領域

医薬開発本部長 澤田 拓子

## アジェンダ

- 第3次中計における開発部門の取り組み
- 2010年度の成果
- 2011年度の目標
- 主要な開発品目

### 第3次中期経営計画・開発部門の目標

#### 早期にグローバル市場に医薬品を提供する

5品目以上の後期開発 (Phase II b以降) をグローバルに展開  
国内創製4品目の海外承認申請及び1品目以上の承認取得



- Global Development Office (GDO) の設立: 2011年4月
  - グローバル開発戦略機能の一元化

- 海外開発拠点の拡大
  - 米国開発機能の一元化: 完了
  - 欧州開発拠点の設置
  - アジアでの開発拡大

# 戦略決定機能の向上: Global Development Officeの機能

## グローバルプロジェクトマネジメント部

- Global Development Plan (GDP) の立案
  - 日米欧3極でのグローバル開発の迅速化と効率化に向けた開発品の戦略立案
- Global Project Leader (GPL) によるグローバル開発品の統括と進捗管理
  - POC取得後にGPLを委嘱
  - GDPに基づくグローバル開発の遂行


## ニュープロダクトプランニング部

- 疾患領域別の市場、競合品動向の調査と製品発売後の競合優位性確立と市場における成功をもたらすための戦略立案

POC: Proof of concept



### 戦略決定機能の向上：意思決定

- **Global Steering Committee (GSC)**  
グローバル開発品の開発戦略と臨床試験計画の承認
  - **Global Product Strategy Meeting (GPSM)**  
グローバル開発品のポートフォリオ評価に基づく優先順位付け
- 
- **開発化合物の選択と集中を図り、同時にパートナーリング・導入も積極的に展開**

### 開発化合物の選択と集中(1):

### S-2367 (欧米・肥満) の開発中止 ⇒ Follow up

#### ● S-2367 (欧米・肥満)

- オルリスタットの消化器系副作用とS-2367の赤血球への影響を考慮し、本試験では併用群がプラセボと比較し、6%以上の体重減少を示すことを目標としていた
- 併用群の薬効は、プラセボ及び各単剤に比較し有意な体重減少を示したが、上記の目標には到達しなかった
- 併用群の忍容性は良好であった。主な有害事象は消化器症状と貧血、赤血球減少等の赤血球系パラメータへの影響であった
- 心血管系、精神神経系に悪影響は認められず、併用による新たな副作用は認められなかった
- 他社品の審査状況や市場性を勘案した結果、欧米におけるS-2367の肥満に対する開発は断念した
- バックアップ化合物として開発中のS-234462は、2週間投与で体重減少効果が認められ、赤血球への副作用も回避できたが、肝機能系への影響が認められたため、現在原因究明にむけて検討中
- 別途、医薬研究本部にてfollow up化合物の開発を加速

# 抗肥満薬の承認審査状況

## 申請中の抗肥満薬3剤は承認に至らず

- Qnexa (Phentermine/Topiramate; Vivus)
  - FDA諮問委員会は販売承認を推奨せず (6対10)
  - FDAは、承認条件としてTopiramateで見られた催奇性に関する追加データ等を要求
- Lorcqess (Lorcaserin; Arena)
  - FDA諮問委員会は販売承認を推奨せず (5対9)
  - FDAは、承認条件として癌原性試験の再評価、糖尿・肥満患者試験の最終報告を要求
- Contrave (Naltrexone/Bupropion; Orexigen)
  - FDA諮問委員会は販売承認を推奨 (13対7)
  - FDAは、承認条件として発売前の長期心血管系リスクの評価を要求

# 開発化合物の選択と集中 (2) : S-888711に関わるITP適応症の中止

- **免疫性血小板減少症 (ITP) の中止理由**
  - 用量設定試験の結果, 設定していた投与量では期待していた有効率を示すことが出来なかった
  - 継続投与試験において有望な結果が得られつつあるが, 開発環境の変化により試験規模の拡大及び開発期間の長期化が避けられない
  - 市場が限定されており, 将来の上市順位を考慮した結果, 事業性は低いものと判断した
  - 事業性が期待出来る肝疾患領域へ集中する

# 2010年度の成果(1)：承認・発売及び ライフサイクルマネジメントの進展

承認・発売	
サインバルタ <sup>®</sup>	2010年4月発売(日本：うつ病・うつ状態)
ラピアクタ <sup>®</sup>	2010年10月小児適応追加(日本：インフルエンザ感染症)
KAPVAY <sup>™</sup>	2011年1月発売(米国：小児の注意欠陥多動性障害)
CUVPOSA <sup>™</sup>	2011年春発売予定(米国：小児の流涎症)
新投与経路製剤の開発	
S-811717 (オキシコドン注射剤)	静脈内投与試験及び皮下投与試験終了：承認申請

## 2010年度の成果(2) : Phase I ~ III

開発状況の進展	
S-349572 (Dolutegravir) *	グローバル Phase II b 終了, Phase III開始
S-474474	日本 Phase III一試験終了、次のPhase III試験開始準備
S-2367	米国 Orlistat との併用 Phase II 終了 ⇒ 欧米中止 日本 Phase II 終了予定
S-297995	米国 Phase II a (POC) 実施中, 日米それぞれ次相準備中
S-707106	米国 Phase I b 終了, Phase II (POC) 開始
S-888711	欧米 Phase II (ITP) 投薬終了 ⇒ 開発中止 日本 Phase II a (慢性肝疾患) 開始
S-265744 LAP*	米国 Phase I 開始
S-488410	日本 Phase I / II 開始

POC: Proof of concept ITP: Immune thrombocytopenia

LAP: Long-acting parenteral formulation

\* Shionogi-ViiV Healthcare LLC での開発品



## 2010年度の成果(3)：開発品の導入

導入品の詳細	
S-524101	ダニ抗原特異的舌下免疫療法薬 (ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎)
NF-κBデコイオリゴ	核酸医薬 (アトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚疾患)
眼科領域治療用 ペプチドワクチン	眼科領域治療用ペプチドワクチン (加齢黄斑変性症をはじめとする網膜疾患)

# 開発領域 開発パイプラインの充実化 (2011年3月現在)



	DCS	Ph I	PhIIa	PhIIb	PhIII	申請
<b>重点3領域</b> <b>感染症</b>	細菌感染症				フィニボックス® (小児細菌感染)	ドリペネム (US RTI)
	細菌感染症	S-265744 LAP (HIV)	S-349572/S-265744/S-247303 (HIV)		フィニボックス® (用法・用量追加)	
<b>疼痛</b>	疼痛	S-297995 (オピオイド副作用緩和薬)			サインバルタ® (DNP)	S-811717 (がん疼痛)
	MS		S-2367 (肥満)	S-474474 (高血圧)	S-3013 (ACS)	
<b>フロントリア領域</b> <b>アレルギー</b>	NF-κB デコイオリゴ	S-234462 (肥満)	S-707106 (2型糖尿病)			
		S-524101 (ダニ抗原による アレルギー性鼻炎) Ph I 準備中	S-555739 (アレルギー性鼻炎)			
<b>その他</b>	アルツハイマー病	S-222611 (悪性腫瘍)	S-888711 (血小板減少症)		PSD502 (早漏)	
		S-288310 (がんワクチン・膀胱がん)	S-0373 (脊髄小脳変性症)		Ospemifene (閉経後膣萎縮症)	
		S-488410 (がんワクチン・食道がん)				
		眼科領域治療用 ペプチドワクチン Ph I 準備中				

LAP: 持続性注射剤, RTI: 呼吸器感染症,  
DNP: 糖尿病性神経因性疼痛, ACS: 急性冠症候群  
DCS: Drug candidate selection

グローバル開発品

自社品
共同開発品
導出品
導入品



## 開発領域



# グローバル開発品の着実なステージアップと 新たな成長ドライバーの創出

**3極における  
成長軌道の  
確保**

S-349572 (Dolutegravir)  
PSD502  
Ospemifene

S-297995  
S-888711  
S-707106  
S-555739

S-265744 LAP  
S-222611  
S-288310  
S-488410  
S-524101  
眼科領域治療用ペプチドワクチン

DCS  
NF-κBデコイオリゴ

**インライセンスを  
組み込んだ  
パイプライン戦略**

LAP: Long-acting parenteral formulation  
DCS: Drug candidate selection



## 2011年度の目標(1)：承認, 申請

承認	
フィニバックス®	成人の重症・難治性細菌感染症 (1g×3回/日投与)
S-811717	各種がんにおける鎮痛
サインバルタ®	糖尿病性神経因性疼痛
申請	
フィニバックス®	小児の細菌感染症への適応拡大
Ospemifene	閉経後膣萎縮症(米国)



## 2011年度の目標 (2) : Phase I ~ III (1/2)

開発の進展	
S-349572 (Dolutegravir) *	グローバル Phase III 登録完了
S-2367 (国内), S-234462	Go/No Go 判断実施
Ospemifene	米国 BE 試験終了, 申請
S-555739	日本 Phase II a 終了, Go/No Go 判断実施
S-297995	米国 Phase II a 終了, Phase II b 開始 日本 Phase II b 開始
S-707106	米国 Phase II a 終了, Go/No Go 判断実施

\* Shionogi-ViiV Healthcare LLC での開発品



## 2011年度の目標 (3) : Phase I ~ III (2/2)

開発の進展	
S-888711 (慢性肝疾患)	日本 Phase II a 終了, Go/No Go 判断実施
S-288310	日本 Phase I / II 実施 (登録完了)
S-488410	日本 Phase I / II 実施 (登録完了)
S-222611	欧州 Phase I b 実施 (登録完了)
S-265744 LAP*	米国 Phase I 終了, Phase II 開始
臨床入り3品目以上	

LAP: Long-acting parenteral formulation

\* Shionogi-ViiV Healthcare LLC での開発品

## 未承認薬・適応外薬の開発

進展状況	
エンドキサン®	2011年2月承認:リウマチ性疾患症状の緩和
エンドキサン®	申請:小児微小変化型ネフローゼ症候群
フラジール®	申請:嫌気性菌感染症, アメーバ赤痢, ランブル鞭毛虫感染症, 細菌性膣症
ロンゲス®	申請:小児高血圧症
イホマイド	申請:小児悪性リンパ腫
バクタ®	申請:ニューモシスティス肺炎
塩酸バンコマイシン	申請準備:グラム陽性菌による血流感染
オキシコンチン®, オキノーム®	試験開始準備:中等度から高度の慢性疼痛
サインバルタ®	試験開始準備:線維筋痛症



## 主要な開発品目

### 感染症領域

## 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



# S-349572 (Dolutegravir:DTG) : 抗HIV市場 (1)

### ● 患者数

- 世界のHIV感染者数:約3,340万人

### ● 市場規模 (2009年)

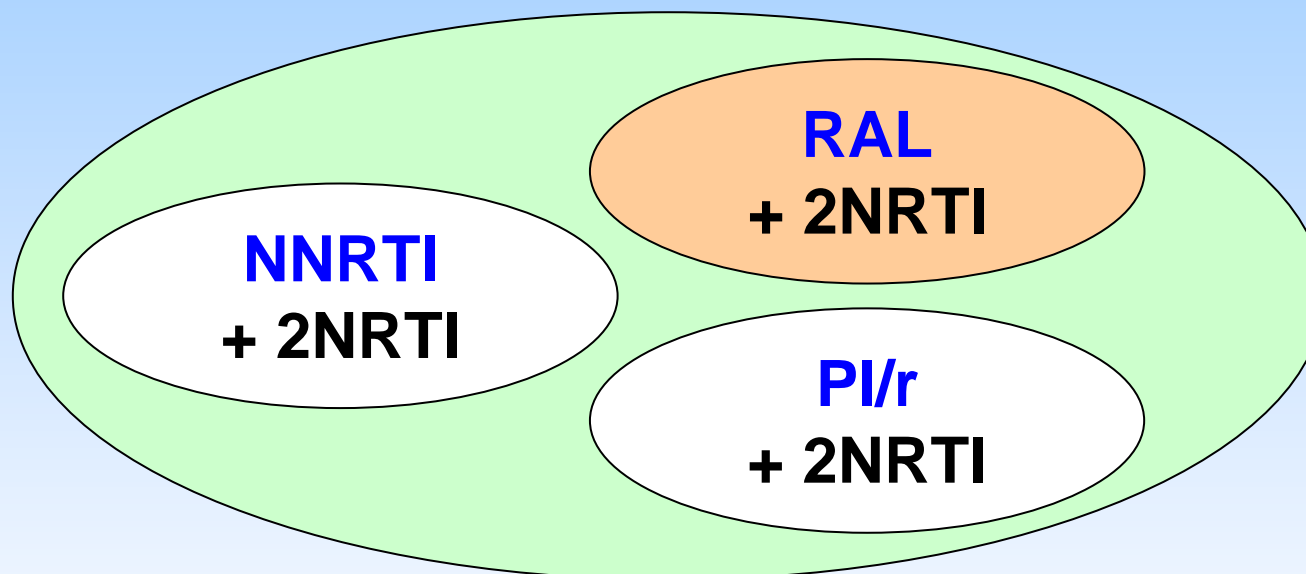
- 全世界の市場規模は約143億ドル
- 米国:約70億ドル (対2008年;13%増), 欧州主要5各国:約40億ドル (対2008年;0.2%減) その他地域:約32億ドル (対2008年;27%増)
- HIV患者の多いアフリカ等での売上が急成長

### ● HIV治療薬売上げ動向

- 既存の核酸逆転写酵素阻害薬 (NRTI) やプロテアーゼ阻害薬 (PI) の売上は横ばい
- 新規メカニズムのインテグラーゼ阻害薬 Isenteress (raltegravir) が2007年末に上市  
2008年の売上は約3.6億ドル, 2009年は7.5億ドル, 2010年1~9月で7.8 億ドルで伸張中

## Dolutegravir: 抗HIV市場 (2)

### 治療未経験患者を対象とした第一選択薬



- RALが、治療未経験患者に対する優先処方薬の一つとなった (2010 HIV治療ガイドライン)
- インテグラーゼ阻害剤は、有効性だけでなく、安全性においても高く評価されており、使用頻度は増している

RAL: ラルテグラビル (インテグラーゼ阻害薬)

NNRTI: 非核酸系逆転写酵素阻害薬

NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬

PI/r: リトナビルを併用したプロテアーゼ阻害薬

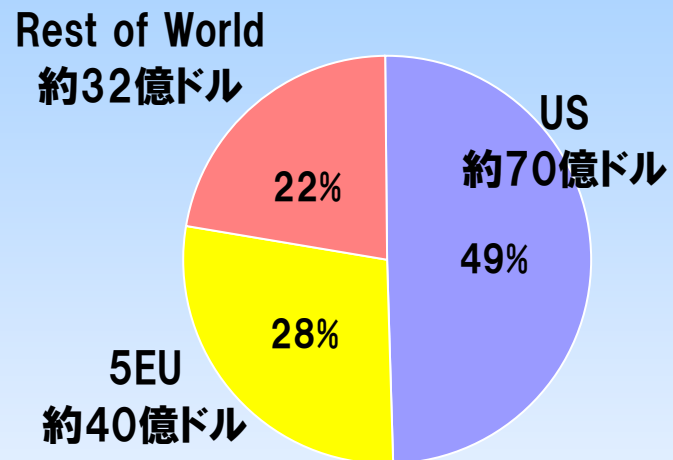


# 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)

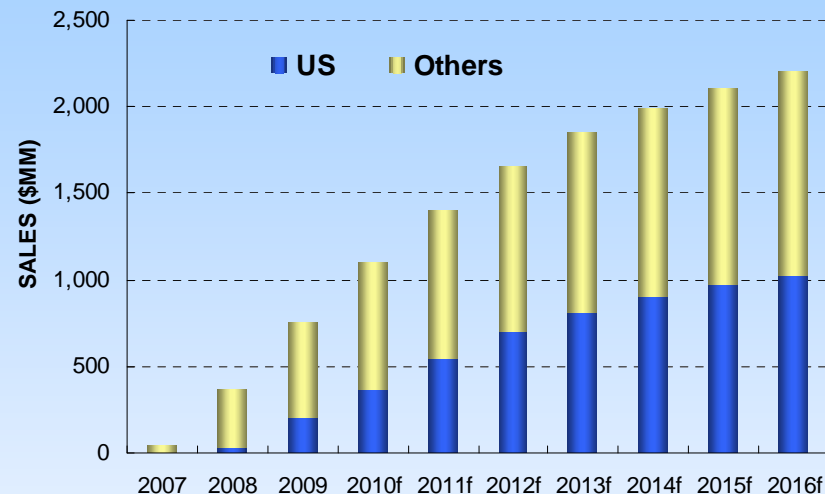


## Dolutegravir: 抗HIV市場 (3)

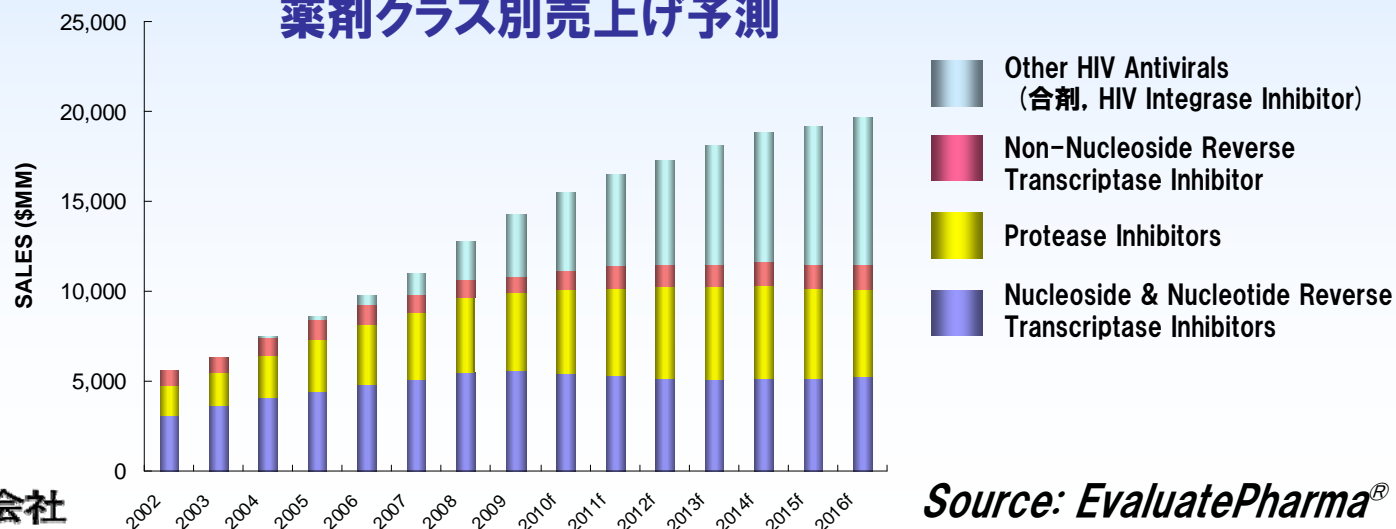
### 2009年の地域別HIV治療薬売上高



### raltegravirの売上予測



### 薬剤クラス別売上げ予測



## 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



### Dolutegravir: 化合物プロファイル

- Shionogi-ViiV Healthcare LLC での開発
- インテグラーゼ阻害薬 (経口)
- Dolutegravirの特徴
  - 臨床での強い活性 (Phase II b, 10mg-50mg1日1回投与24週で $\geq 90\%$ の患者で血中ウイルス量が  $< 50c/mL$ を維持)
  - Phase II b試験の24週以上投与においてDTG耐性は分離されていない (薬剤耐性株が生じにくい)
  - RAL治療失敗患者に有効性を示した (低い交叉耐性)
  - 良好な薬物動態プロファイル (PK/PDの関係が明確)
  - ほとんどの抗HIV薬と用量調整なしで併用可能
- **Dolutegravir**: 米国, 欧州を中心にPhase III試験実施中

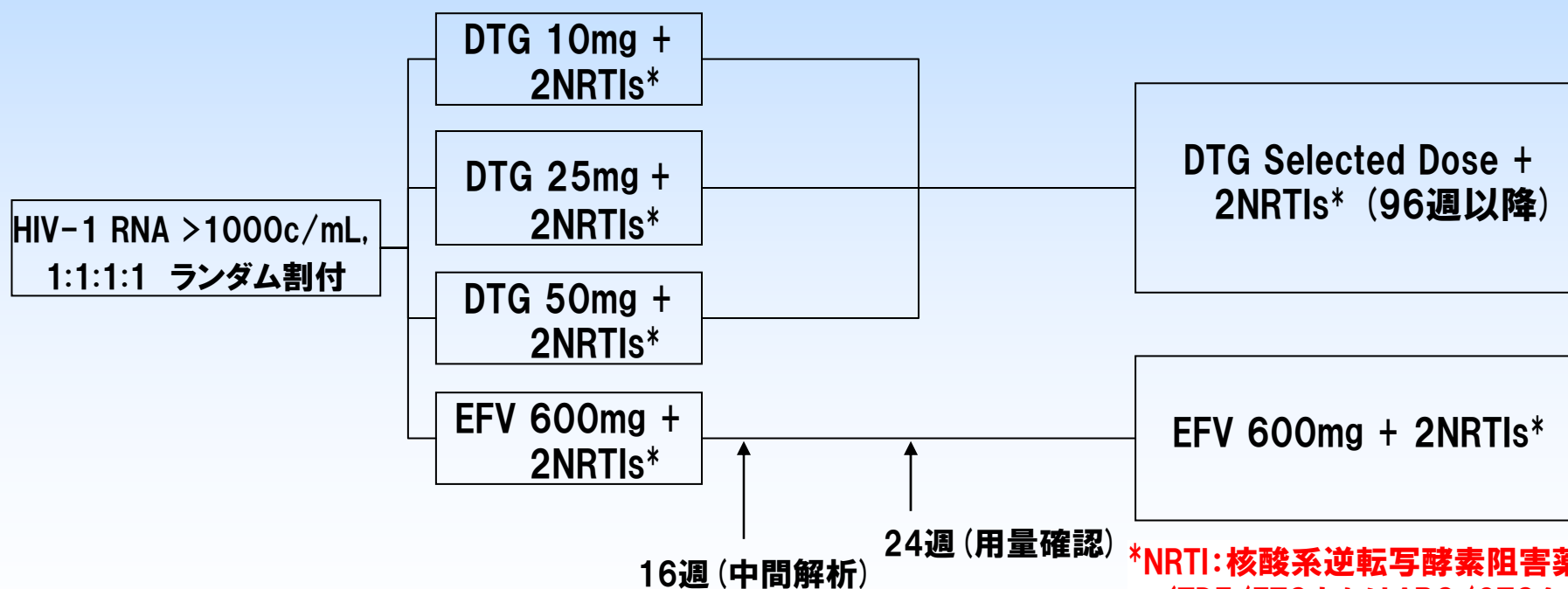
# 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



## Dolutegravir: 治療未経験患者を対象とした Phase IIb 試験



- 用量設定試験
- 目標200例, 208例加入
- 対照薬: エファビレンツ (EFV)



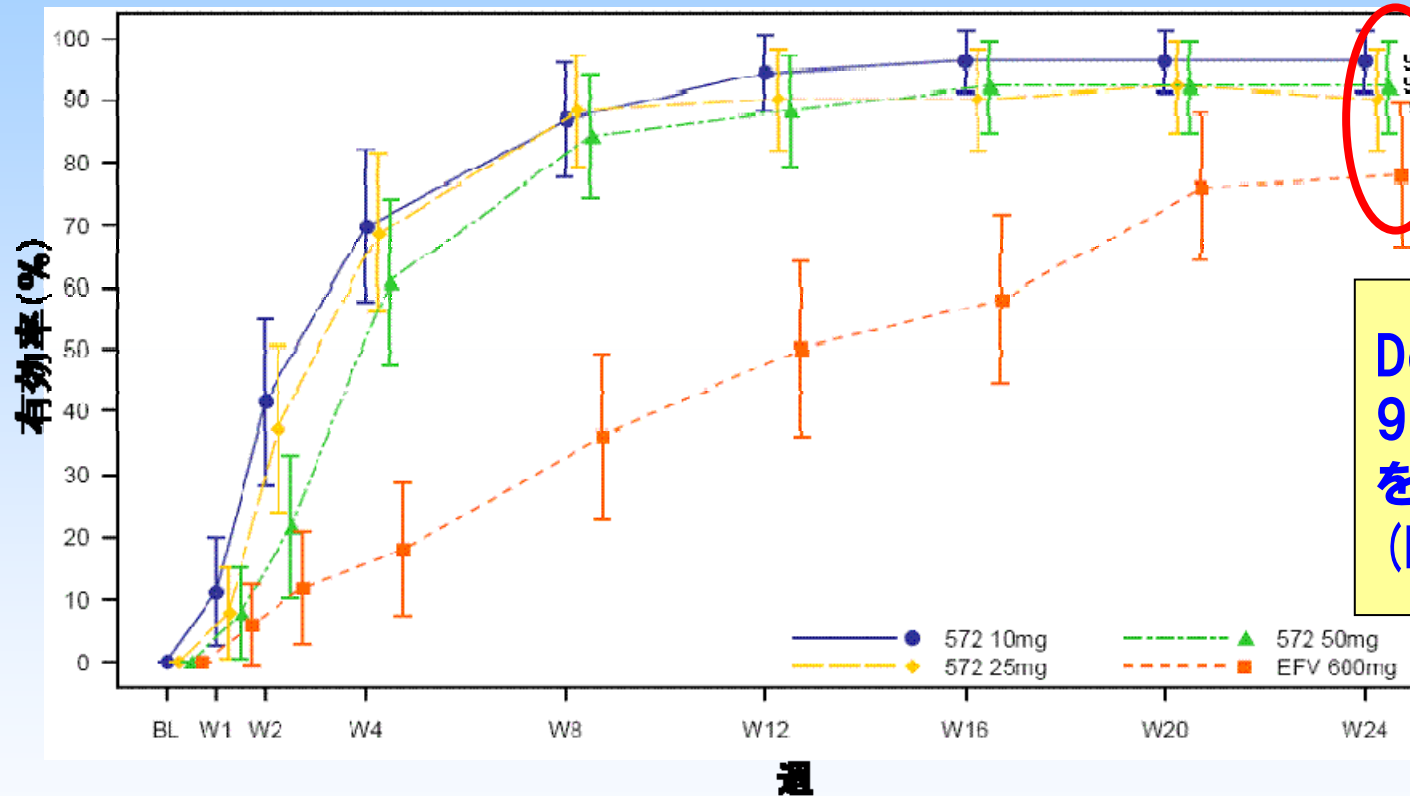
\*NRTI: 核酸系逆転写酵素阻害薬 (TDF/FTCまたはABC/3TCを 治験医が患者の状況に応じて選択)

DTG: Dolutegravir

## 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



# Dolutegravir: 治療未経験患者を対象とした Phase II b試験 (SPRING-1) の結果 (24W)



Dolutegravir群では  
90%以上の有効率  
を維持  
(EFV群 78%)

- ▶ 良好な忍容性・安全性を確認
- ▶ 今までにない強力なウイルス量減少効果を持つ薬剤

# 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



## Dolutegravir: ラルテグラビル (RAL) 治療失敗患者を対象としたPhase IIb 小規模試験

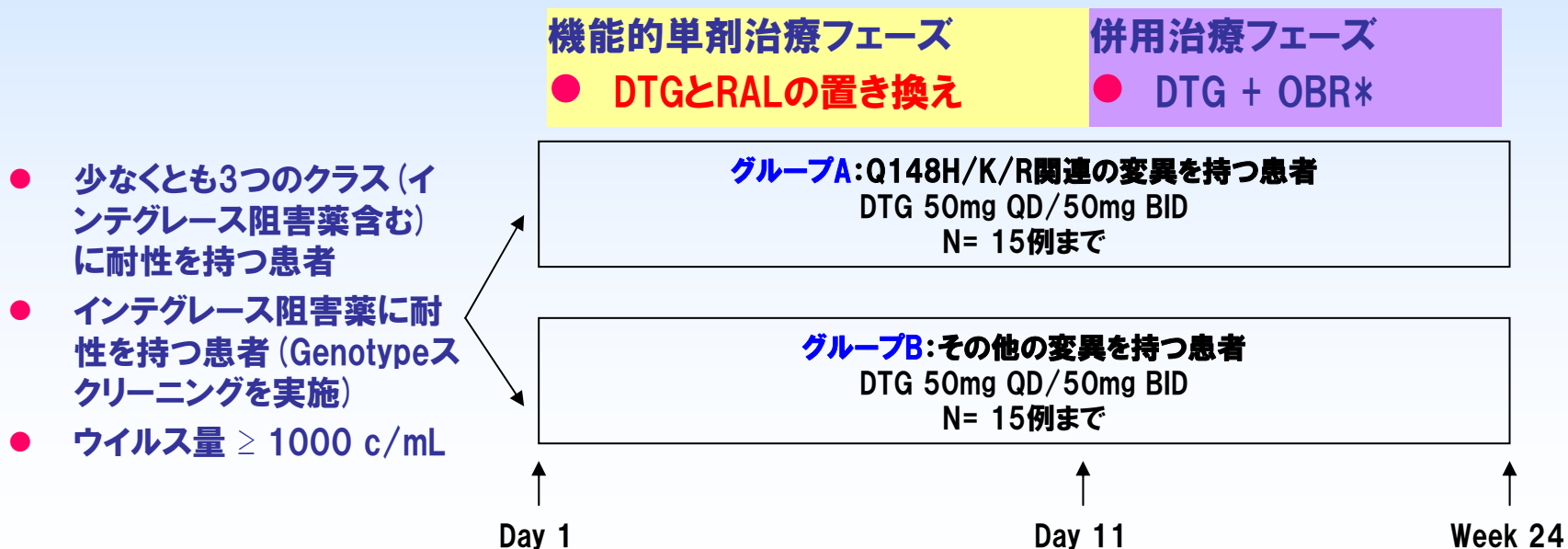


- 試験目的: RAL治療失敗患者に対するDolutegravirの効果を評価し、Phase III試験デザイン決定に用いる

- RAL治療失敗患者

\*OBR: 最適化された併用薬の投与レジメン  
(Optimized background regimen)

Cohort I (50mg QD)  
Cohort II (50mg BID)



## 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



### Dolutegravir: VIKING試験 (ING112961)

#### 11日目の各Cohortにおける有効率 (%)

\*有効症例は、 $<400\text{c/mL}$  及び/または  
 $\geq 0.7\text{log}$ ウイルス量減少を達成した患者

	DTG 50mg QD (N=27)	DTG 50mg BID (N=24)
有効症例/全症例 (%)	21/27 (78%)	23/24 (96%)
有効症例/ Q148 $\geq 1$ の 変異を持つ患者	3/9 (33%)	11/11 (100%)
有効症例/その他の変異を 持つ患者	18/18 (100%)	12/13 (92%)
$<400\text{ c/mL}$ 症例/全症例	11/27 (41%)	13/24 (54%)

- 良好な忍容性・安全性を確認
- インテグラーゼ阻害薬耐性ウイルスを持つ患者にも効果が見られた

## 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



Dolutegravir: VIKING試験 DTG 50mg QDとDTG 50mg BID  
 における11日目でのHIV-1 RNAウイルス量の変化 ( $\log_{10}$  c/mL)



		DTG 50mg QD (N=27)	DTG 50mg BID (N=24)
ベースライン	平均	4.4	4.4
( $\log_{10}$ c/mL)	SD	0.79	0.74
ベースラインからの変化量	平均	-1.5	-1.8
( $\log_{10}$ c/mL)	SD	0.77	0.54
DTG 50mg QDと DTG 50mg BIDとの差	平均 (95%信頼区間)	-0.32 (-0.57, -0.06)	
	p値	0.017	

- 50mg BIDは50mg QDより11日目、より大きなウイルス量の低下 (1.8log copy/mL対1.5log copy/mL)
- インテグラーゼ阻害薬治療失敗患者に対する臨床試験では、50mg BIDを使用予定

## 開発領域 (主要な開発品目: 感染症領域)



# Dolutegravir: 現在実施中のPhase III臨床試験

試験No.	対象患者	試験デザイン	開始
ING113086 	治療未経験患者	788例 (非劣性試験) DTG vs RAL (+ABC/3TC or TDF/FTC)	2010年 10月
ING111762 	治療経験患者 (インテグレース阻害薬治療 経験患者除く)	688例 (非劣性試験) DTG vs RAL (+OBR*)	2010年 10月
ING114467 	治療未経験患者	800例 (非劣性試験) 572 Trii** vs Atripla	2011年 2月

\*最適化されたバックグラウンド治療

\*\*DTG/アバカビル/ラミブジン

DTG:Dolutegravir





## 主要な開発品目

**MS領域**



## S-2367: 化合物プロファイル

- **抗肥満薬**
- **ニューロペプチドY Y5受容体拮抗薬 (経口)**
- **非臨床試験成績**
  - エネルギー消費の亢進
  - 内臓脂肪の蓄積抑制, 血糖値及び血清脂質の改善
  - リバウンドのない持続的な体重増加抑制効果
  - 高い安全性 (心拍数, 血圧への影響なし)
- **臨床試験成績**
  - 米国でのOrlistat との併用POC試験: 欧米におけるS-2367の開発は断念し, follow up化合物の検討を急ぐ
  - 国内でのPhase II 2試験中1試験終了: 国内においては検討を継続



## S-2367: 国内でのPhase II試験

- 目的: 糖尿病/脂質異常症/高血圧症のうち, 少なくとも2疾患を有する肥満症におけるS-2367の体重減少効果を安全性とともに検討する
- 対象:
  - BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
  - 内臓脂肪蓄積  $\geq 100$  cm<sup>2</sup>
- 以下の2試験を実施
  - 糖尿病及び脂質異常症を伴う肥満症対象試験 → 終了
  - 高血圧症及び脂質異常症を伴う肥満症対象試験 → 年度内に終了予定

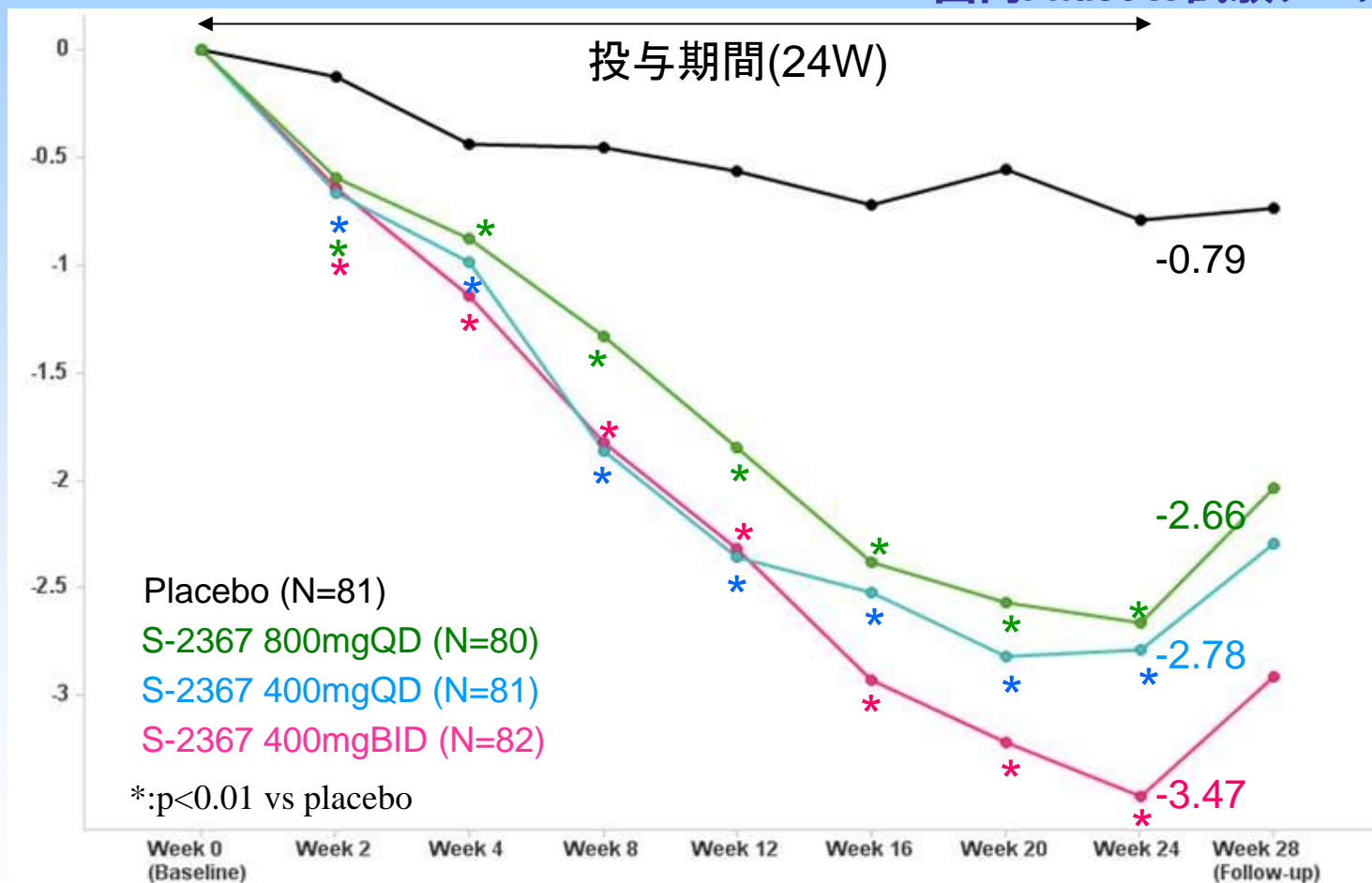
# 開発領域 (主要な開発品目: MS領域)



## S-2367: ベースラインからの体重変化率 (%)

(Repeated Measures Analysis/FAS)

国内Phase II 試験データ



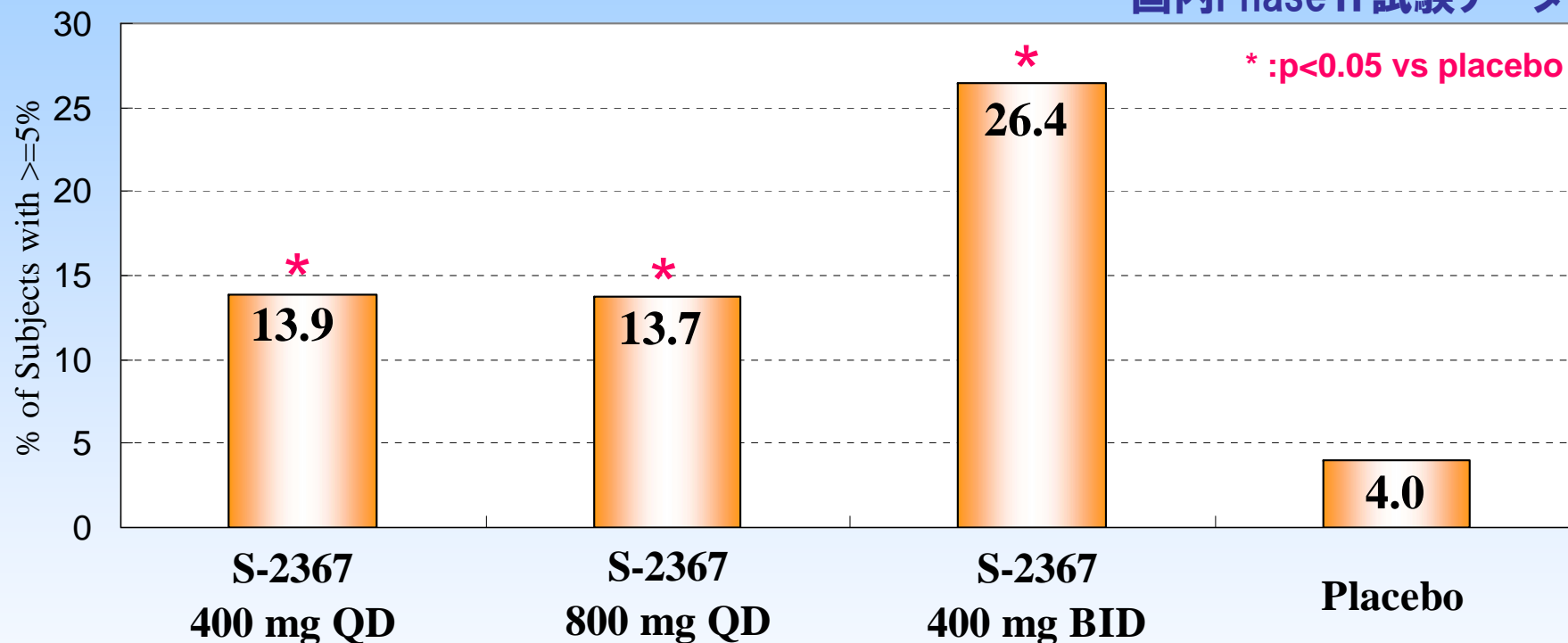
全ての実薬群において、投与期間を通じて有意に体重を減少させた

## 開発領域 (主要な開発品目: MS領域)



# S-2367: 24週目における5%体重減少達成率 (%)

国内Phase II 試験データ



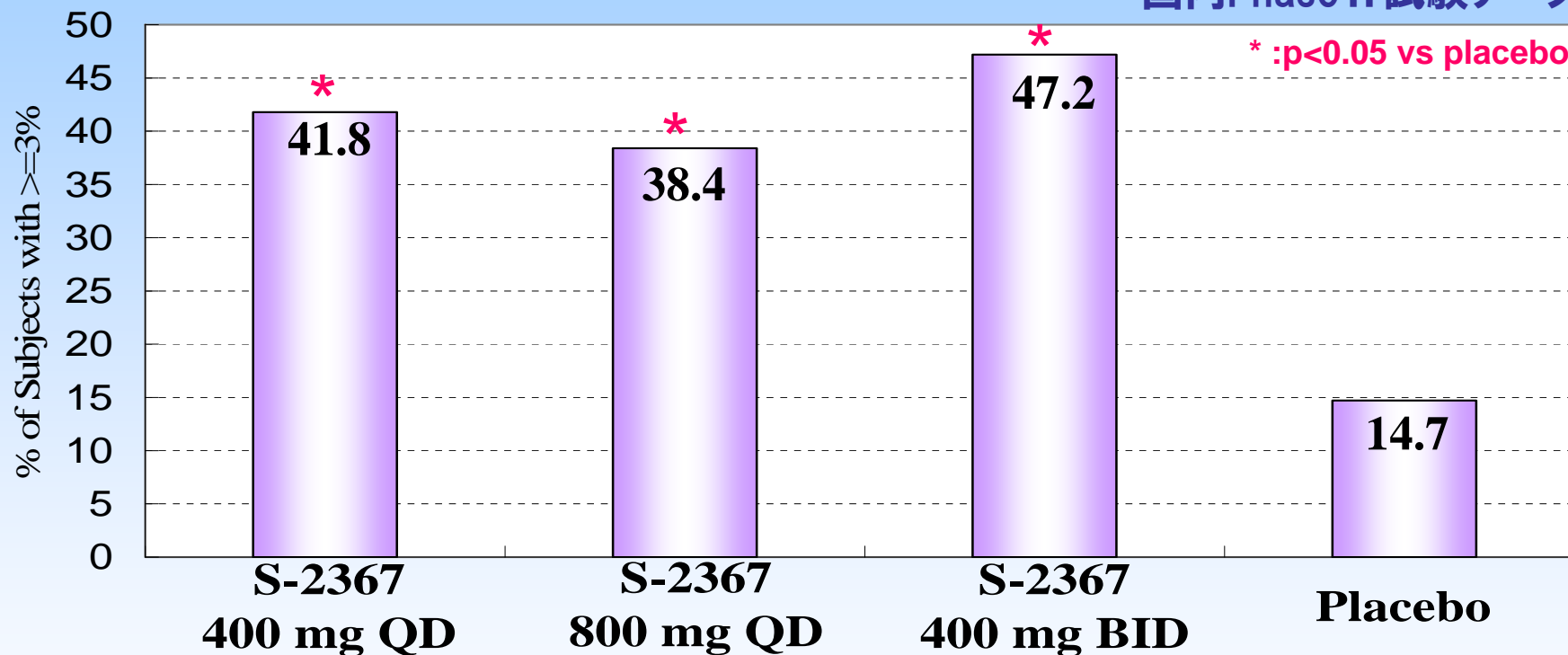
全ての投与群において、治療期24週目で有意な5%体重減少達成率を示した

## 開発領域 (主要な開発品目: MS領域)



# S-2367: 24週目における3%体重減少達成率 (%)

国内Phase II 試験データ

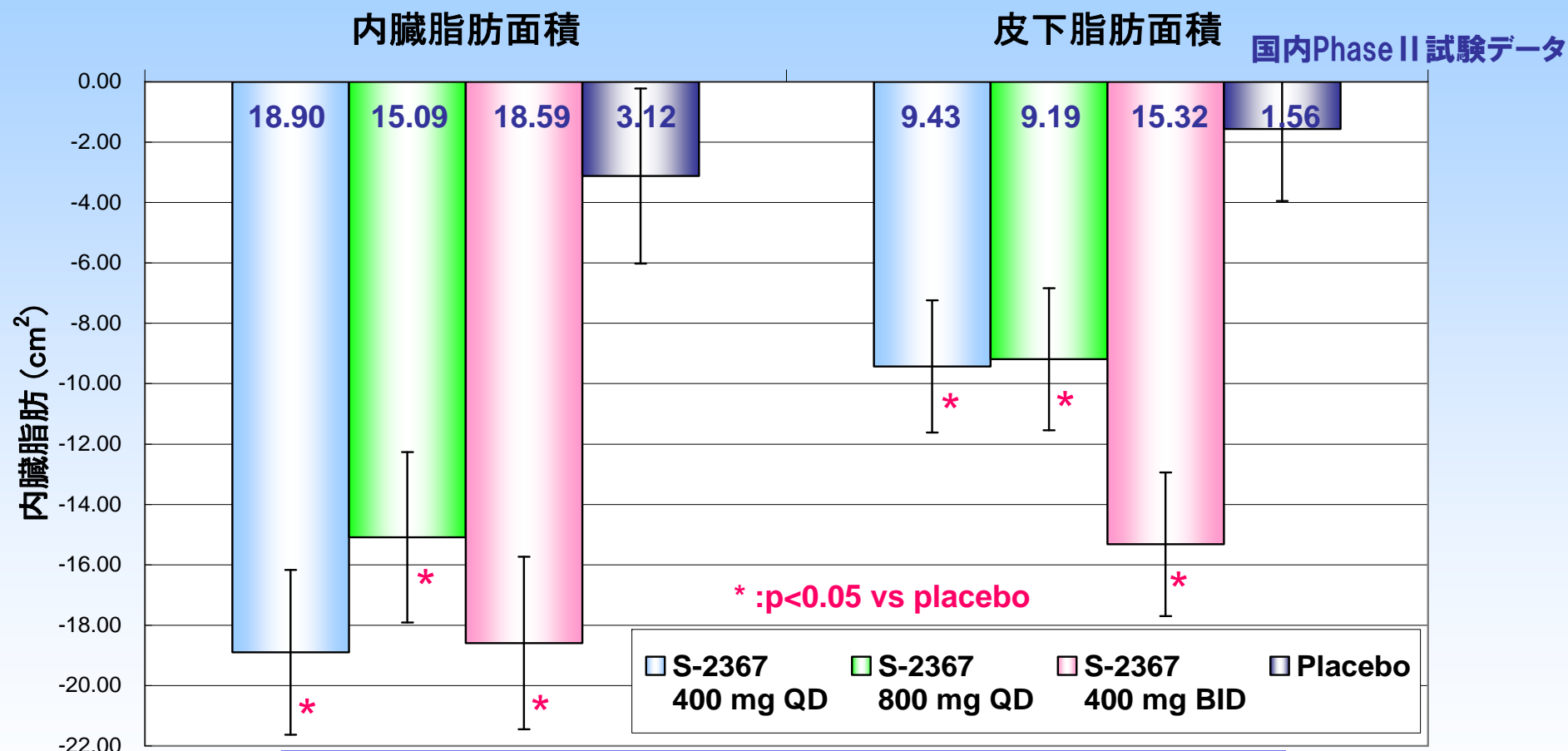


全ての投与群において、治療期24週目で有意な3%体重減少達成率を示した

# 開発領域 (主要な開発品目: MS領域)



## S-2367: 治療期24週目における腹部CTによる 内臓脂肪面積 並びに 皮下脂肪面積の変化量 (cm<sup>2</sup>)



全ての実薬群において、治療期24週目で内臓脂肪面積  
並びに 皮下脂肪面積を有意に改善させた



## S-2367: 国内Phase II試験のまとめ

- 日本人における糖尿病・脂質異常を伴う肥満患者における有意な体重減少効果及び内臓脂肪・皮下脂肪の減少が認められた
- 精神神経系, 心血管系への悪影響は認められなかった
- 貧血, 赤血球減少等の赤血球系パラメーターへの影響は認められたが12週以降は安定しており, 有害事象中止例の比率はプラセボ群と同程度であった





## 主要な開発品目

**疼痛領域**

## 開発領域 (主要な開発品目: 疼痛領域)



### S-297995: 化合物プロファイル

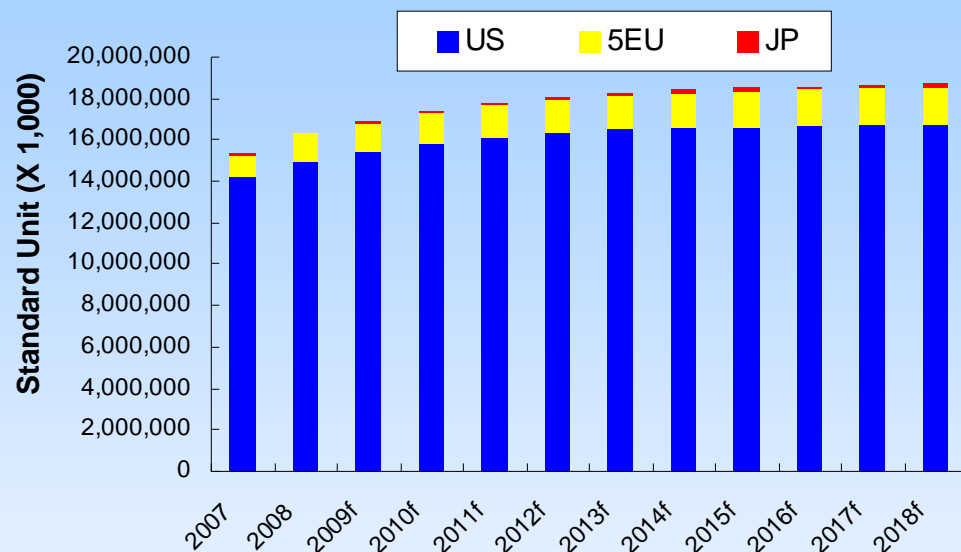
- 適用疾患: オピオイド鎮痛剤による消化管症状 (嘔気・嘔吐, 便秘) の緩和
- ポジショニング: オピオイド誘発性の便秘だけでなく, 有効な治療法のない嘔気・嘔吐にも奏効する
- 作用機序: 末梢作用型オピオイド受容体アンタゴニスト (経口)
- 薬効上の特徴 (非臨床)
  - フェレットにおけるモルヒネ誘発性嘔気・嘔吐を抑制
  - ラットにおけるモルヒネ誘発性小腸運動低下を抑制
  - 制吐作用及び抗便秘作用が同程度の血漿中濃度にて発現
  - 中枢移行性が低く, 薬効用量ではモルヒネの鎮痛作用に影響しない
- 開発ステージ: Phase I 試験 (国内) 終了, Phase II a 試験 (米国) 実施中
- 今後の予定: Phase II b 試験 (日本, 米国) の開始

# 開発領域 (主要な開発品目: 疼痛領域)

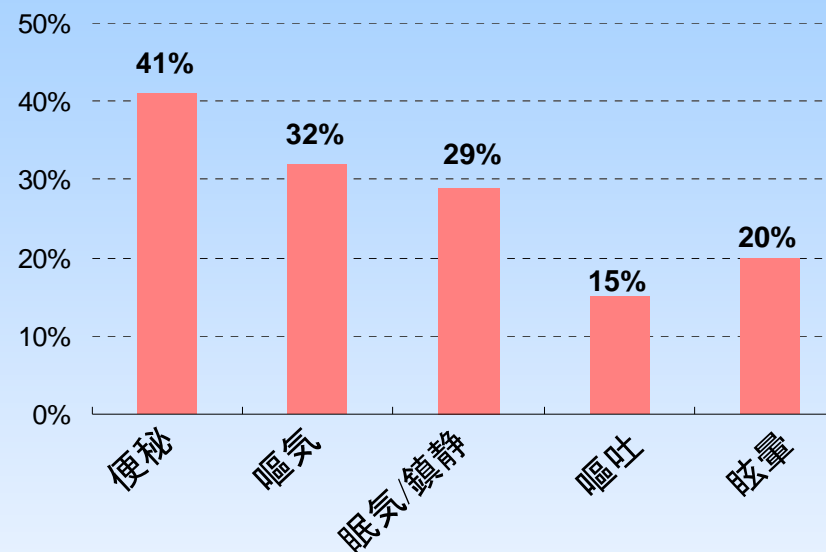


## S-297995: オピオイド市場

### オピオイドの使用量予測

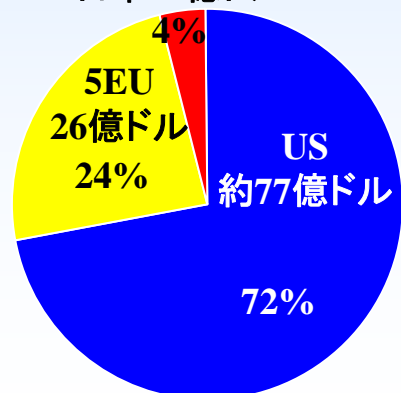


### オピオイドの副作用発現頻度



### オピオイドの売上高 (2010年)

日本: 4億ドル



Source: Pain 112 (2004) 372-380

- オピオイドはがん性疼痛や重度の痛みに使用され、2010年売上は117億ドル。売上、使用量ともに米国が最大で漸増傾向
- オピオイドにより、嘔気嘔吐、便秘などの副作用が40%以上の患者に生じ大きな問題になっている

## 開発領域 (主要な開発品目: 疼痛領域)



# S-297995: 米国Phase II a (POC) 試験の概要

### ● 目的

- オピオイドを高用量・長期使用しオピオイド耐性が形成された患者における安全性、有効性及び薬物動態を検討する

### ● 対象患者

- 非がん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬を高用量 (モルヒネ換算量として1日90mg以上)・長期 (3ヶ月以上) 服用中の患者
- オピオイド誘発性の便秘が発現している患者
- 12例 (実薬 9例, プラセボ 3例) / 組 x 6組 = 72例 (年齢 18 – 65 才)

### ● デザイン

- プラセボ対照, 無作為化, 二重盲検, 用量漸増方式

### ● 評価項目

- 安全性: 有害事象, 中枢への影響 (退薬症候, 瞳孔径, 鎮痛効果)
- 有効性: 抗便秘作用, PKプロファイル

### ● 投与量・方法

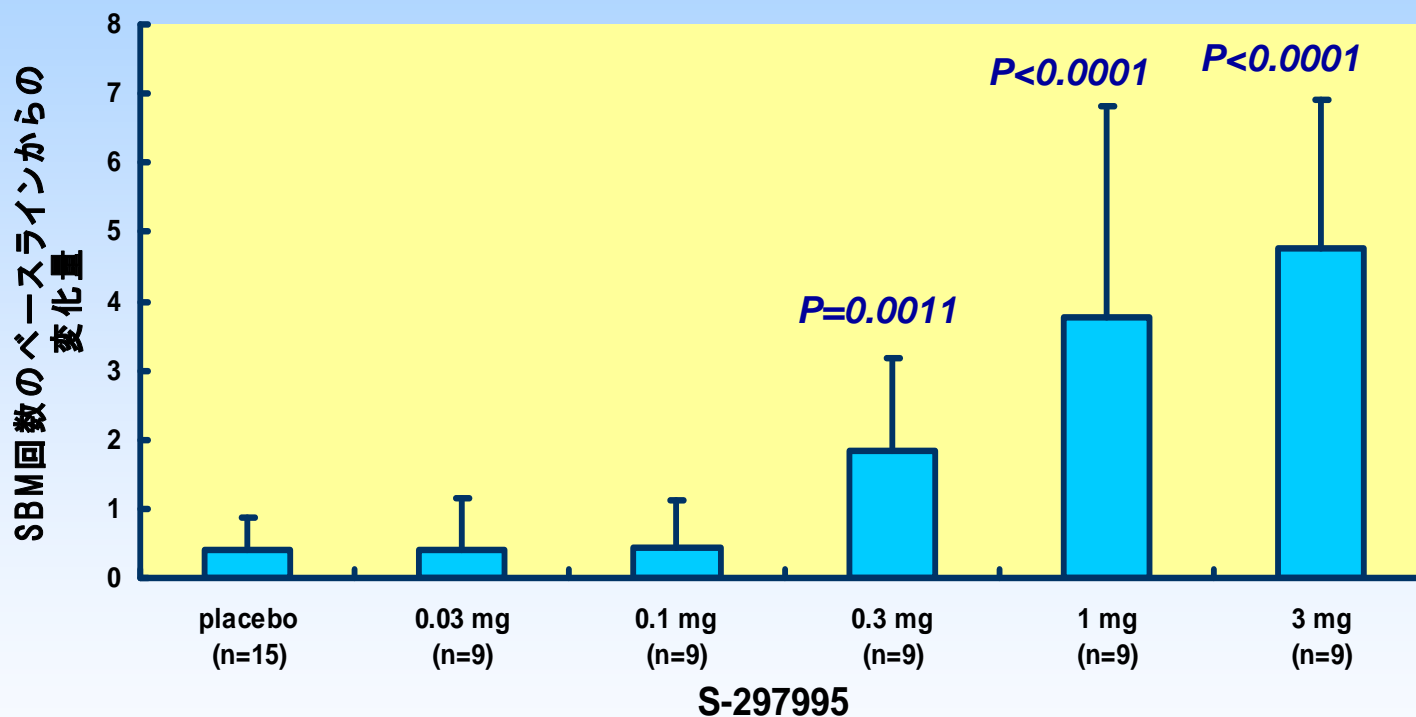
- 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 mg, 1日1回, 単回経口投与

## 開発領域 (主要な開発品目: 疼痛領域)



### S-297995: 米国Phase IIa試験結果概略 (速報)

24時間以内のSBM回数のベースラインからの変化量  
(mean +SD)

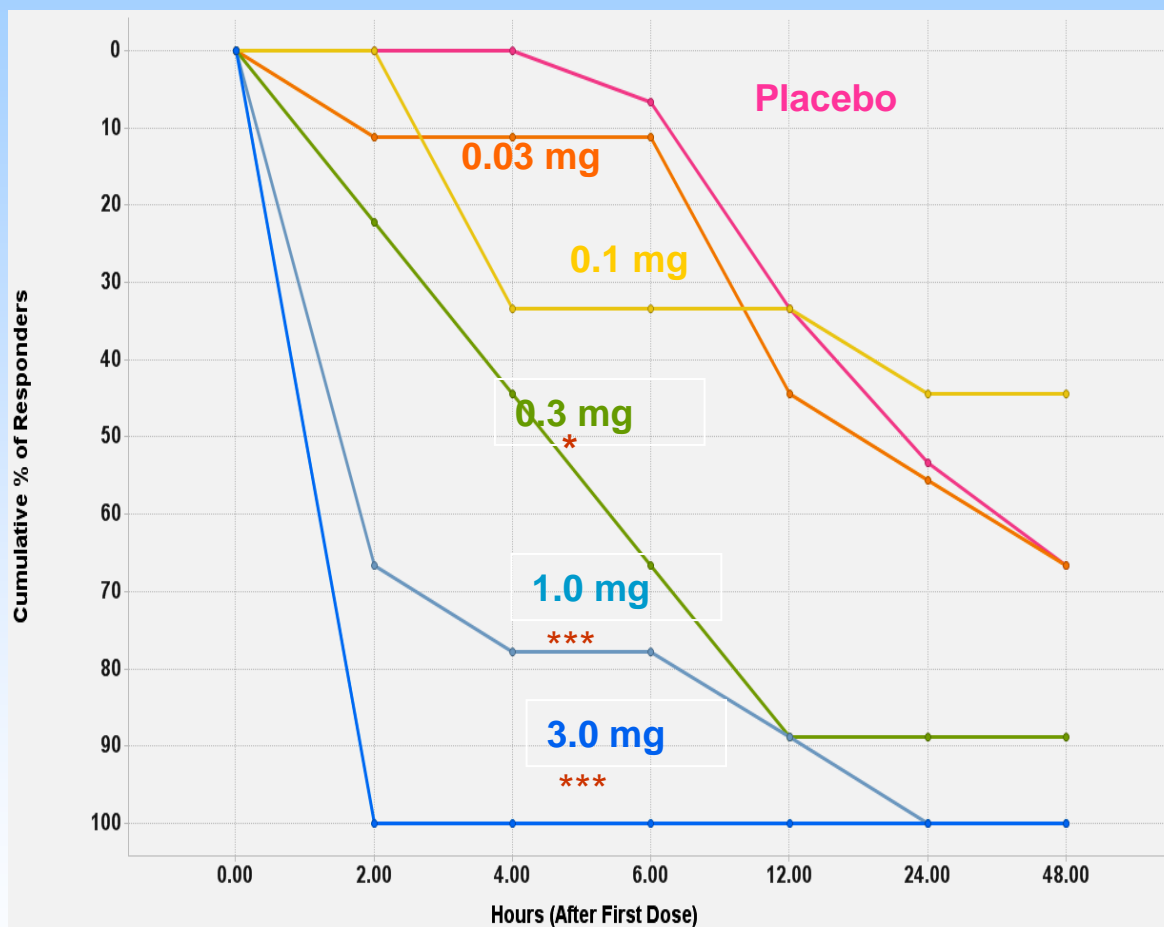


**自発的排便 (SBM) 回数の変化量は0.3mg以上で有意に増加**

# 開発領域 (主要な開発品目: 疼痛領域)



## S-297995: 米国Phase II a試験結果速報 (自発的排便反応の累積)



\*P=0.024 \*\*\*P<0.0001

- Pair-wise p-value vs. placebo
- P-values based on Z test for two proportions

投与後4時間における累積反応率は0.3mg以上で有意に大きい

## 開発領域（主要な開発品目：疼痛領域）



# S-297995：米国Phase II a試験結果のまとめ と今後の予定

## ● オピオイド誘発性便秘を有する非がん疼痛患者を対象としたPhase II a試験の結果

- 重篤な有害事象は見られなかった
- 主たる有害事象は消化器系症状であり、大部分は軽度～中等度であった
- 中枢移行を示唆する変化（オピオイドの鎮痛効果の減弱及び瞳孔径拡大）は見られなかった
- 0.3mg以上の用量で、自発的排便回数の有意な増加が見られた

## ● 今後の予定

- オピオイド誘発性便秘患者におけるPhase II b試験の実施（日米）
- オピオイド誘発性嘔気・嘔吐に対する効果確認Phase I 試験の実施（米）



## 主要な開発品目

**がん，その他領域**

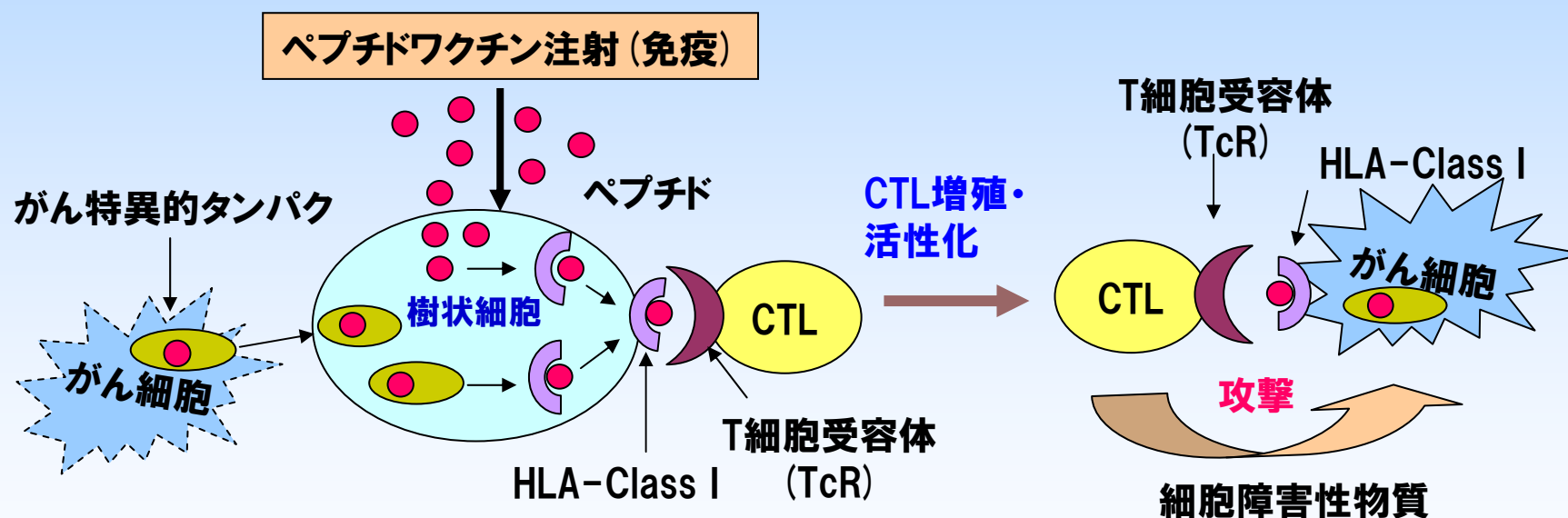


# 開発領域 (主要な開発品目: がん, その他領域)



## ペプチドがんワクチンの作用メカニズム

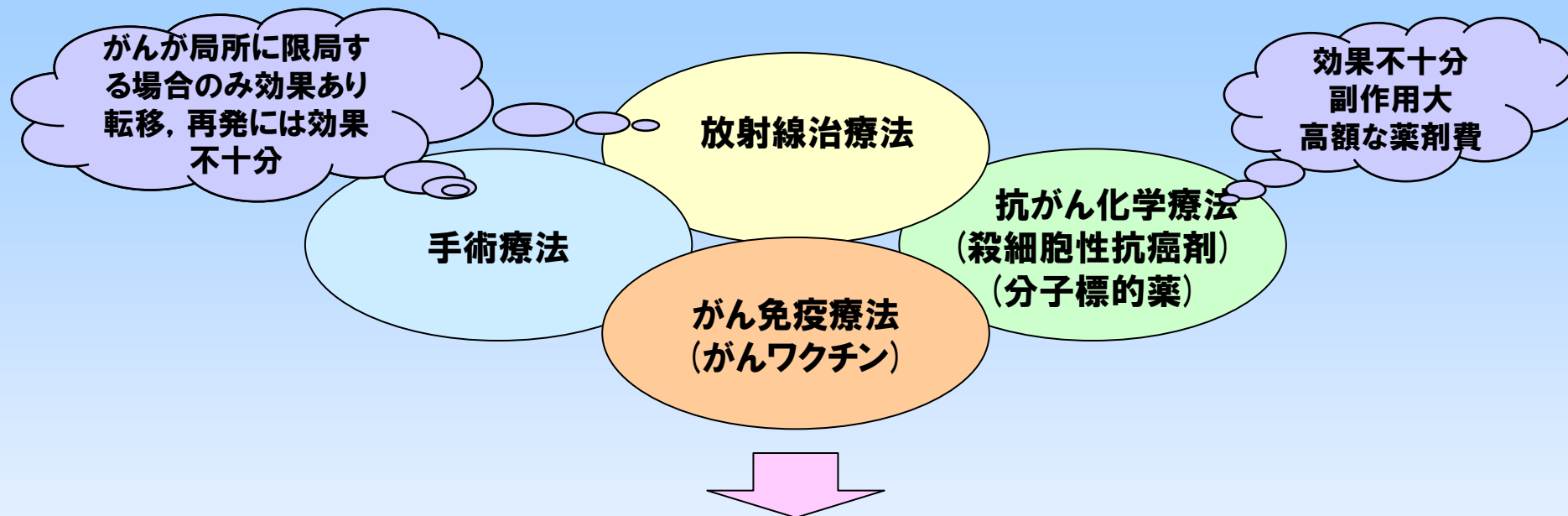
- がんペプチドワクチン療法は、がん細胞に高発現するタンパク由来のペプチドを患者に繰り返し注射 (免疫) することで、癌細胞を特異的に攻撃する細胞障害性T細胞 (CTL) を効率よく誘導し、抗腫瘍効果を発揮する治療法である
- HLA-class I に結合するペプチドを免疫原として使用するため、タンパクやがん細胞を使うよりも効率よくCTLを誘導することができる



	ペプチド		T細胞受容体 (TcR)
	癌タンパク		CTL 細胞障害性T細胞
	HLA-Class I		

HLA-A\*24:02:60% (日本人), 9% (白人)  
HLA-A\*02:01:20% (日本人), 40% (白人)

## がんペプチドワクチン療法



がんワクチン療法は手術, 化学療法, 放射線療法に続く, 第4の治療法として期待されている

- これまでの免疫療法は主に非特異的に免疫力を高める方法であり, 効果が不十分であった
- これに対し, ペプチドワクチンは選択的にがん細胞だけを狙い撃ちできる特定のリンパ球を効率よく誘導し, 抗腫瘍効果を発揮する治療法である
- もともと自己の蛋白質由来のペプチドであるため, 安全性が高く, 化学療法, 放射線療法と併用しても副作用を増強することがないため, QOLを損ねることなく治療が可能である

## 開発領域（主要な開発品目：がん，その他領域）



### 腫瘍ワクチン（S-288310, S-488410）： 化合物プロファイル

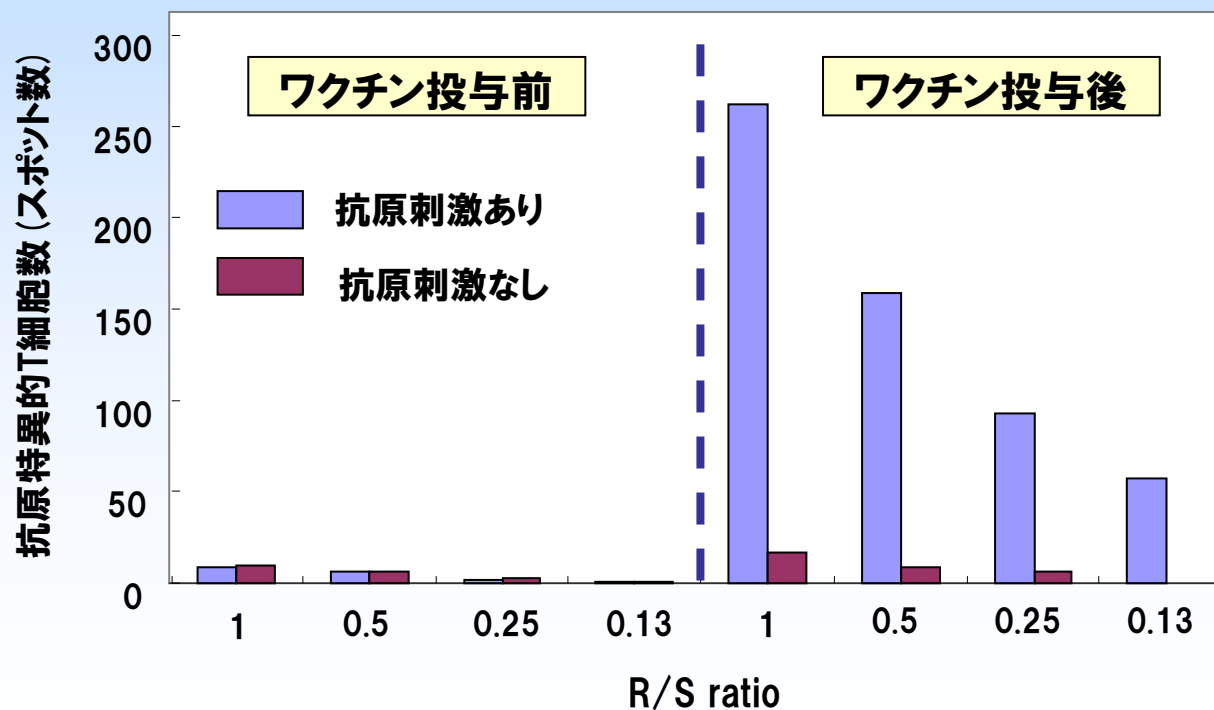
- オンコセラピー・サイエンス社（日本）より導入
- 適応疾患：S-288310（膀胱がん）， S-488410（食道がん, 頭頸部がん等）
- 作用機序：ペプチドがんワクチン（治療用）
- 特徴：
  - HLA-A\*24:02拘束性の2または3種類のペプチドより構成されるワクチン
  - がん細胞選択的に高発現し，がん細胞増殖に関わるタンパク由来のペプチド
  - 膀胱がん患者、食道がん患者を対象にしたトランスレーショナル・リサーチにおいて，細胞障害性T細胞（CTL）の誘導が確認され，腫瘍縮小効果が認められている
  - このペプチドは白血球のHLA型でA\*24:02分子に結合して作用するため，この型のHLAを有する患者が対象となる（日本人の約60%）

# S-288310: Phase I 試験におけるCTL誘導

## 【ELISPOT アッセイ】

- 培養細胞中のCTLの反応性を測定する方法
- 患者6名中5名でCTLの誘導が確認された → Phase IIパートに移行

### CTLが誘導された症例



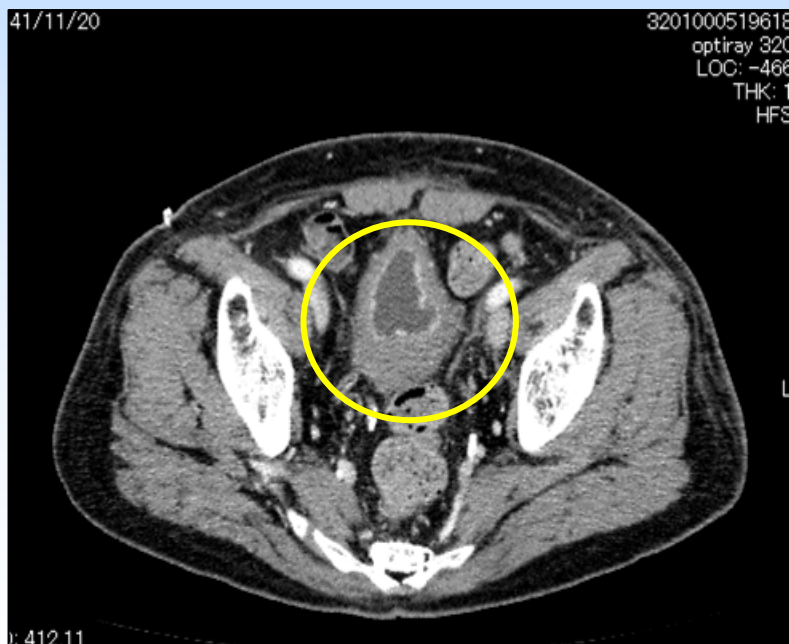
## 開発領域 (主要な開発品目: がん, その他領域)



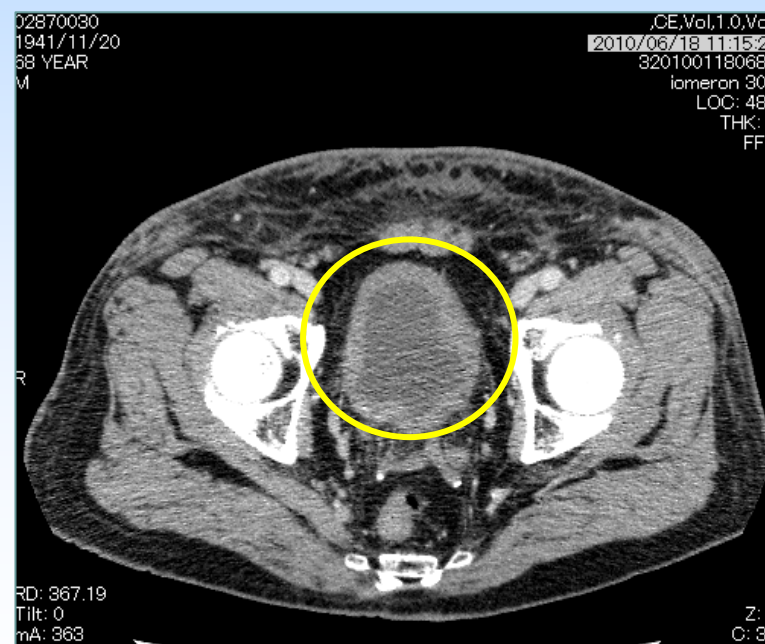
### S-288310: Phase I 試験における抗腫瘍効果

- 原発巣及びリンパ節転移を有する患者
- ワクチン投与12週後, 膀胱壁の肥厚が改善, 左鼠径リンパ節縮小が認められたが, 右鼠径リンパ節増大, 大動脈周囲リンパ節腫大が出現

ワクチン投与前



ワクチン投与12週後



膀胱壁肥厚の改善

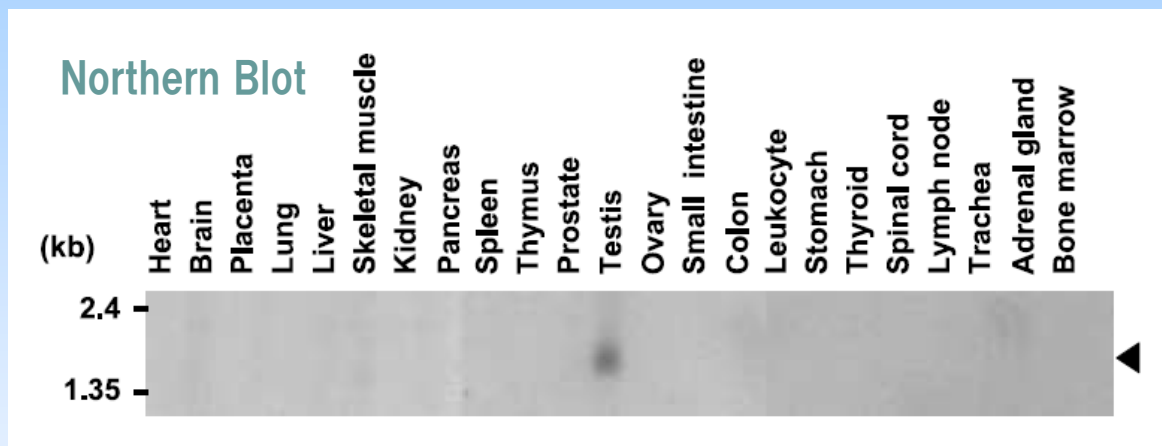
## 開発領域 (主要な開発品目: がん, その他領域)



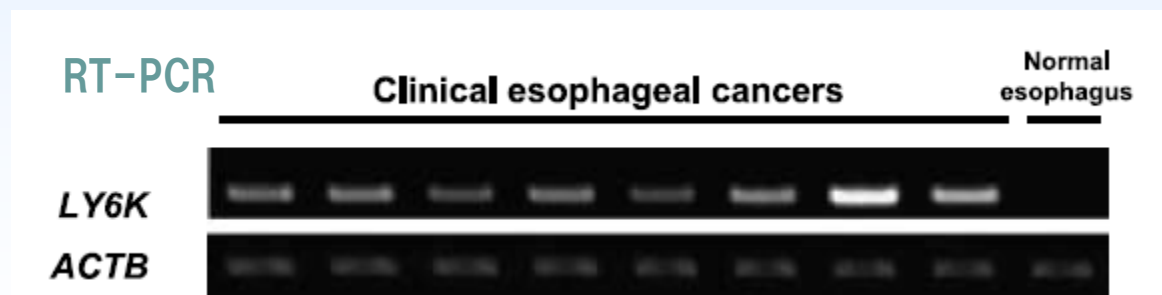
# S-488410: 標的分子の発現プロファイル

### ● 3種類の標的タンパクのうちの一つを示す

#### ① 精巣を除く正常組織には発現していない



#### ② 食道癌患者の癌組織8例中8例で発現を確認

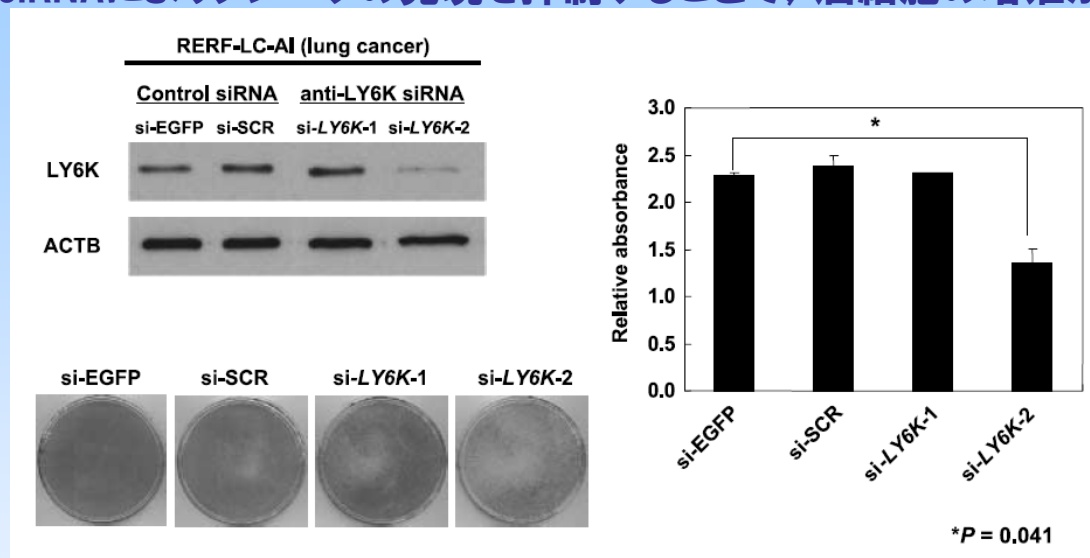


# 開発領域 (主要な開発品目: がん, その他領域)

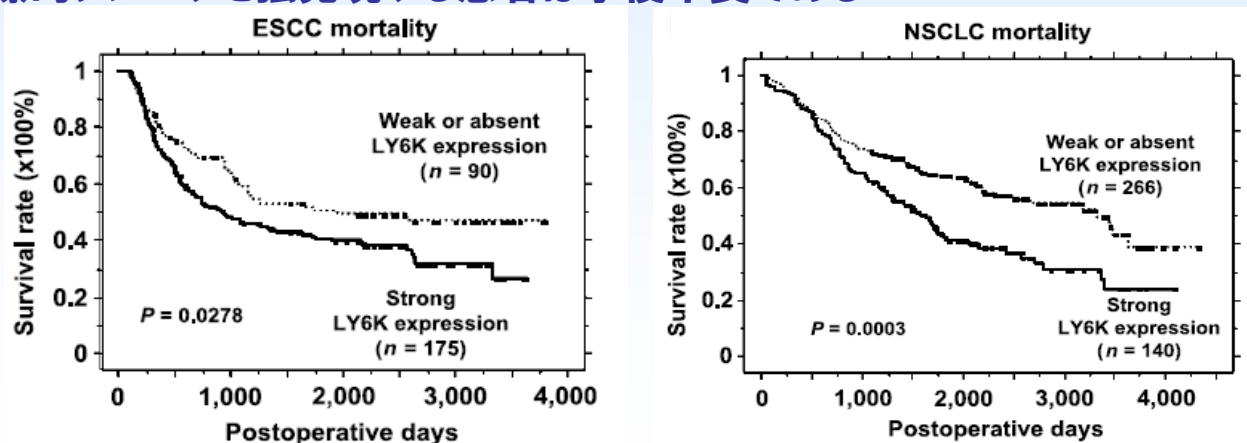


## S-488410: 標的分子は癌細胞の増殖に寄与

③ siRNAによりタンパクの発現を抑制することで, 癌細胞の増殖が抑制される



④ 標的タンパクを強発現する患者は予後不良である





# Ospemifene: 化合物プロファイル

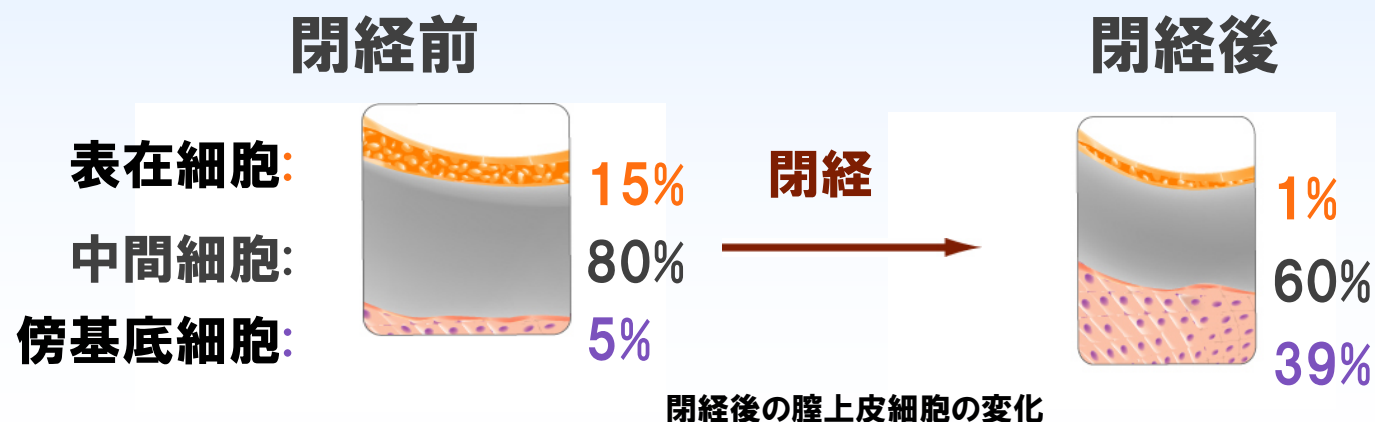
- 適応症: 閉経後膣萎縮症
- 2010年3月にQuatRx社から導入し, 米国で開発中
- 作用機序: Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)
  - 膣粘膜においてエストロゲン受容体刺激作用を示し, 先行SERM (raloxifene, tamoxifene はエストロゲン受容体拮抗作用) とは異なる
  - 乳癌モデル (ラット) で乳癌増殖抑制効果 (4w)
- 特徴
  - 1日1回 (60mg錠) 経口投与の非エストロゲン製剤
  - 従来のエストロゲン製剤に見られる下記副作用がみられない
    - 血栓塞栓症
    - 子宮内膜肥厚, 子宮ポリープ
- 開発状況: Phase IIIを終了し, 現在, 商用製剤との生物学的同等性 (Bioequivalence) を確認中





## Ospemifene: 膣萎縮症

- エストロゲンは泌尿生殖器粘膜の発育・増殖・機能に重要な役割を持ち、上皮層の厚さ, 弾性, 分泌機能に影響
- 閉経後のエストロゲン低下に伴い, 膣・膀胱・尿道組織の萎縮, 膣の乾燥感, 外陰部の痒み, 刺激, 性交痛, 頻尿, 尿意切迫, 過活動膀胱が出現
- 膣内の乳酸桿菌が減少するため膣内pHが上昇し, 細菌叢が変化し, 膣炎・尿路感染症に至る
- 60歳以上の健康女性の約半数に膣萎縮の症状が見られるとの報告 (Suckling JA, et al, The Cochrane collaboration 2008 Issue 4 (1))  
米国で Ospemifene が処方される可能性のある患者数は, 2010年時点で 817,000人と推定



## 開発領域 (主要な開発品目: がん, その他領域)



### Ospemifene: Pivotal Phase III 試験結果 (1) : Placebo 比較試験 15-50310

コプライマリーエンドポイント (ベースラインから12週後の変化)	Ospemifene 60mg N=276 (Placebo比較)
膣スメアの細胞成熟度指数における表在細胞比率	p<0.001
膣スメアの細胞成熟度指数における傍基底細胞比率	p<0.001
膣pH	p<0.001
最も不快な症状	性交時膣痛: p<0.05 乾燥: p<0.05

2本目のPlacebo 比較試験 15-50821においても、膣スメアの細胞成熟度指数における表在細胞比率、傍基底細胞比率、膣pH、性交時膣痛の4つの主要評価項目で Placebo と統計学的に有意な改善

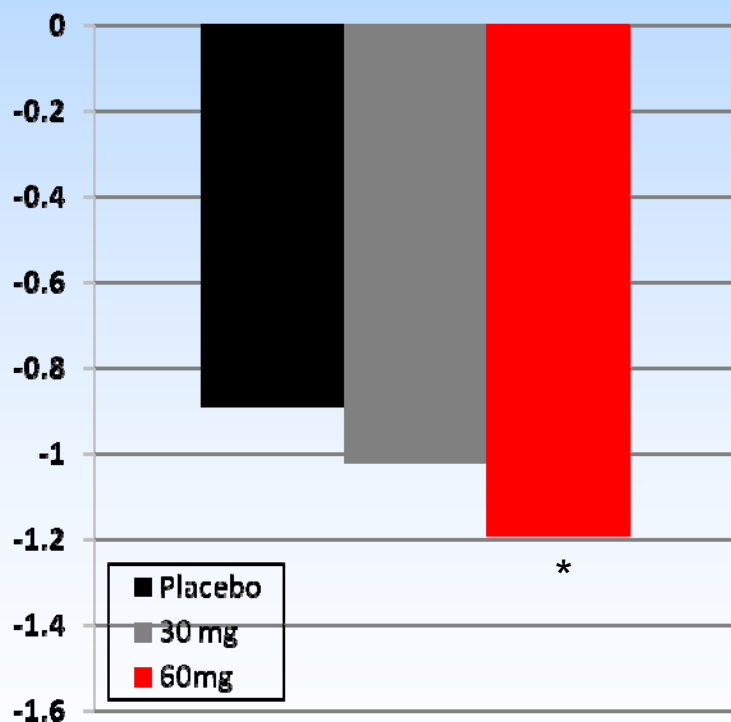
# 開発領域 (主要な開発品目: がん, その他領域)



## Ospemifene: Pivotal Phase III 試験結果 (2) : Placebo 比較試験 15-50310

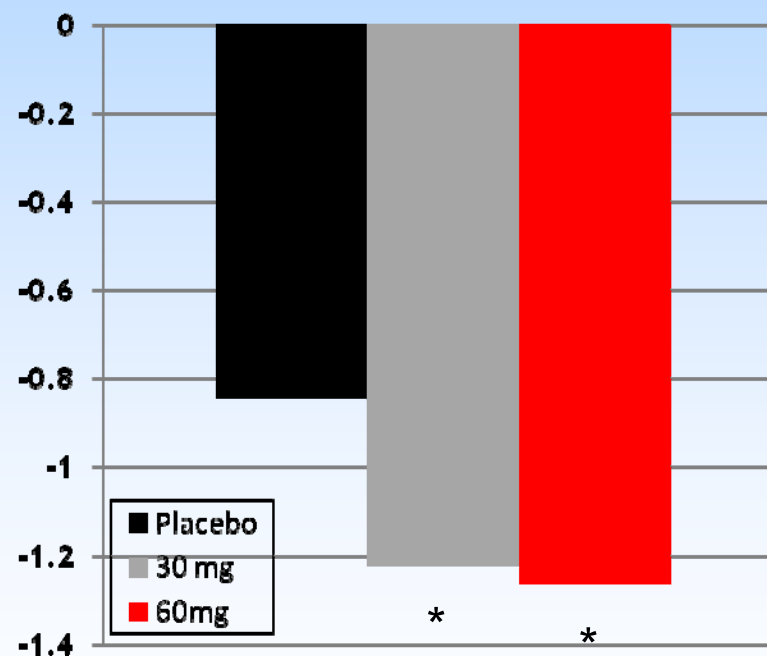
### 最も不快な症状

#### 性交時疼痛



\* p < 0.05

#### 乾燥



\* p < 0.05

# 開発領域 開発パイプラインの充実化 (2011年3月現在)



	DCS	Ph I	PhIIa	PhIIb	PhIII	申請
重点3領域 感染症	細菌感染症				フィニボックス® (小児細菌感染)	ドリペネム (US RTI)
	細菌感染症	S-265744 LAP (HIV)	S-349572/S-265744/S-247303 (HIV)		フィニボックス® (用法・用量追加)	
疼痛	疼痛	S-297995 (オピオイド副作用緩和薬)			サインバルタ® (DNP)	S-811717 (がん疼痛)
	MS		S-2367 (肥満)	S-474474 (高血圧)	S-3013 (ACS)	
フロンティア領域 アレルギー	NF-κB デコイオリゴ	S-234462 (肥満)	S-707106 (2型糖尿病)			
		S-524101 (ダニ抗原による アレルギー性鼻炎) Ph I 準備中	S-555739 (アレルギー性鼻炎)			
その他	アルツハイマー病	S-222611 (悪性腫瘍)	S-888711 (血小板減少症)		PSD502 (早漏)	
		S-288310 (がんワクチン・膀胱がん)	S-0373 (脊髄小脳変性症)		Ospemifene (閉経後膣萎縮症)	
		S-488410 (がんワクチン・食道がん)				
		眼科領域治療用 ペプチドワクチン Ph I 準備中				

LAP: 持続性注射剤, RTI: 呼吸器感染症,  
DNP: 糖尿病性神経因性疼痛, ACS: 急性冠症候群  
DCS: Drug candidate selection

グローバル開発品

自社品
共同開発品
導出品
導入品



# 最後に

代表取締役社長 手代木 功