




シオノギの研究開発

2013年3月19日(火)

 塩野義製薬株式会社

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

Global Development 統括 澤田 拓子

3. 最後に

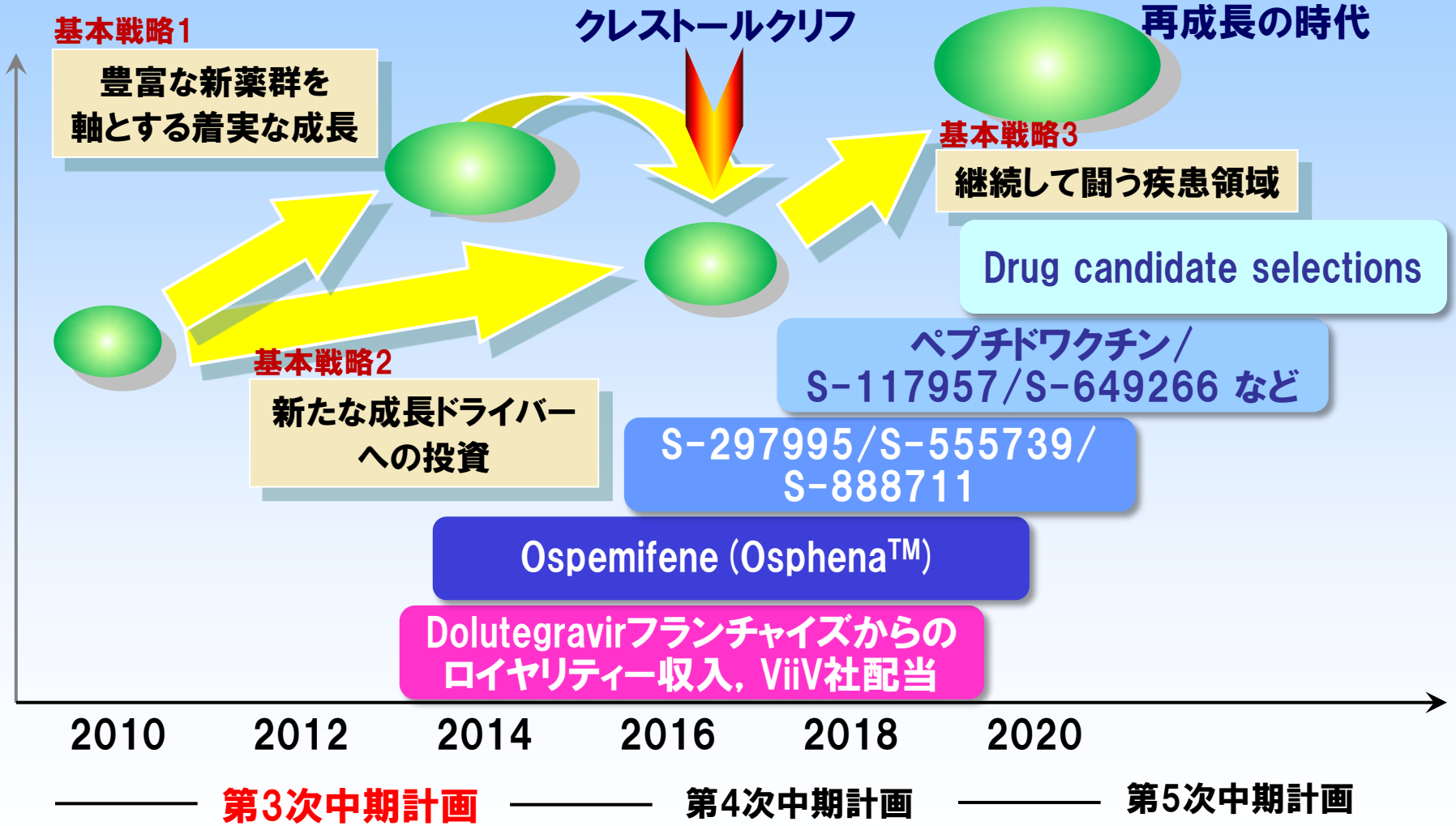
代表取締役社長 手代木 功

4. 質疑応答

第3次中期経営計画とさらなる成長戦略



● 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





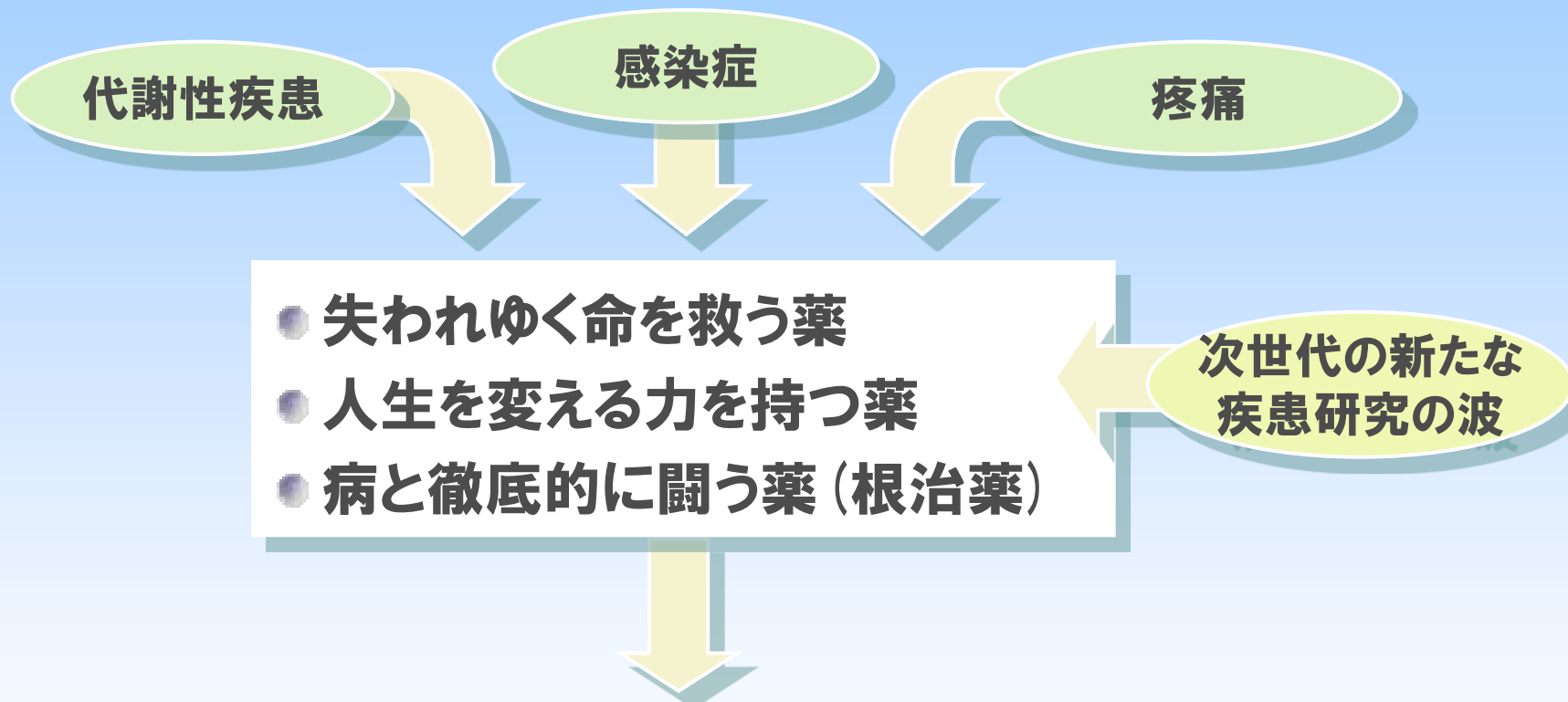
研究領域

医薬研究本部長 花崎 浩二

医薬研究本部のミッション



シオノギが目指す創薬研究



シオノギの基本方針

「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」

2012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

抗緑膿菌抗体

がんペプチドワクチン

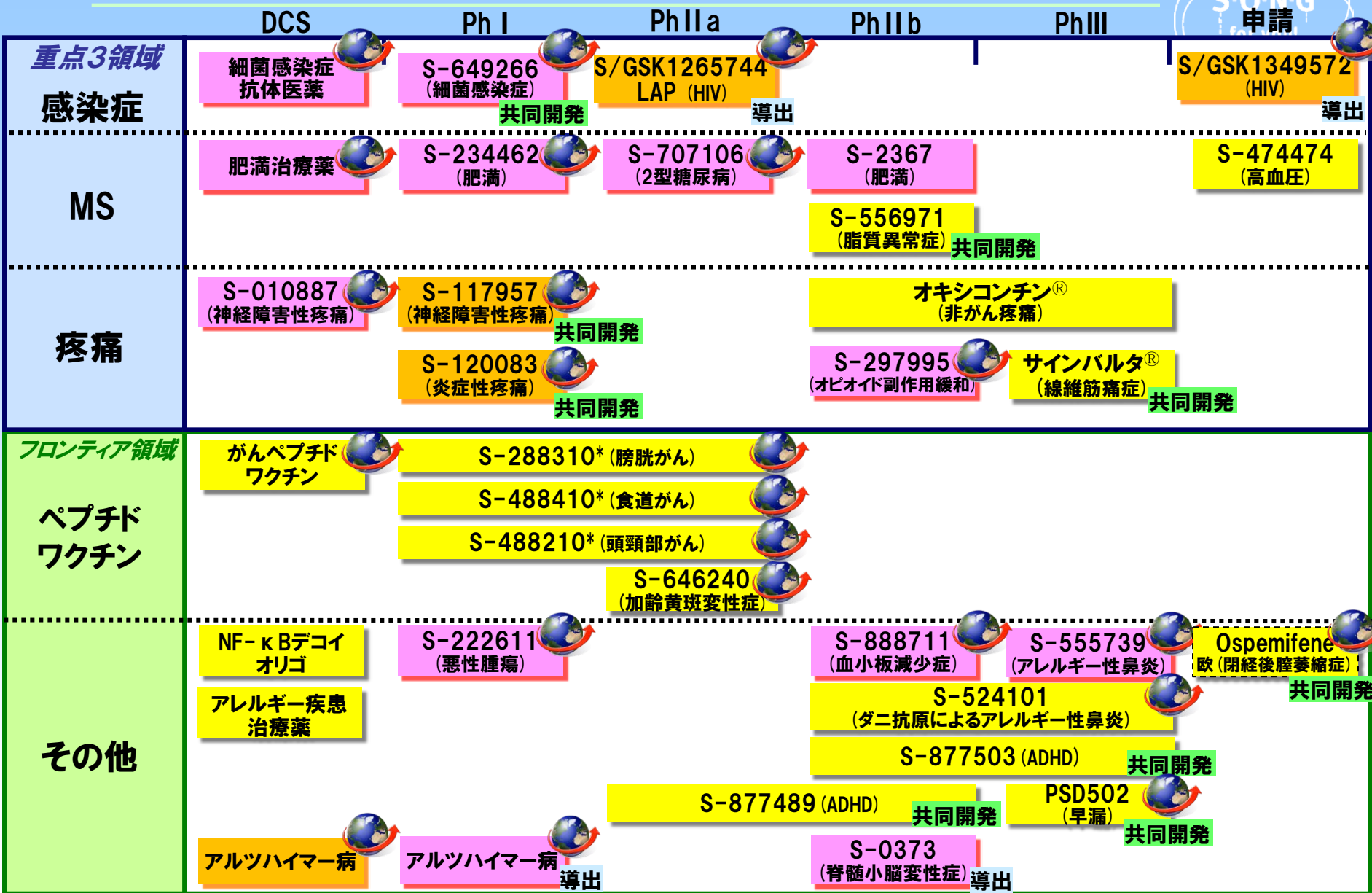
アルツハイマー病治療薬：開発候補品を
Janssen Pharmaceuticals社に導出し臨床入りへ

2品目で新たに開発化合物創出

炎症性疼痛治療薬： S-120083

神経障害性疼痛治療薬： S-010887

研究領域 開発パイプラインの充実化 (2013年3月現在)



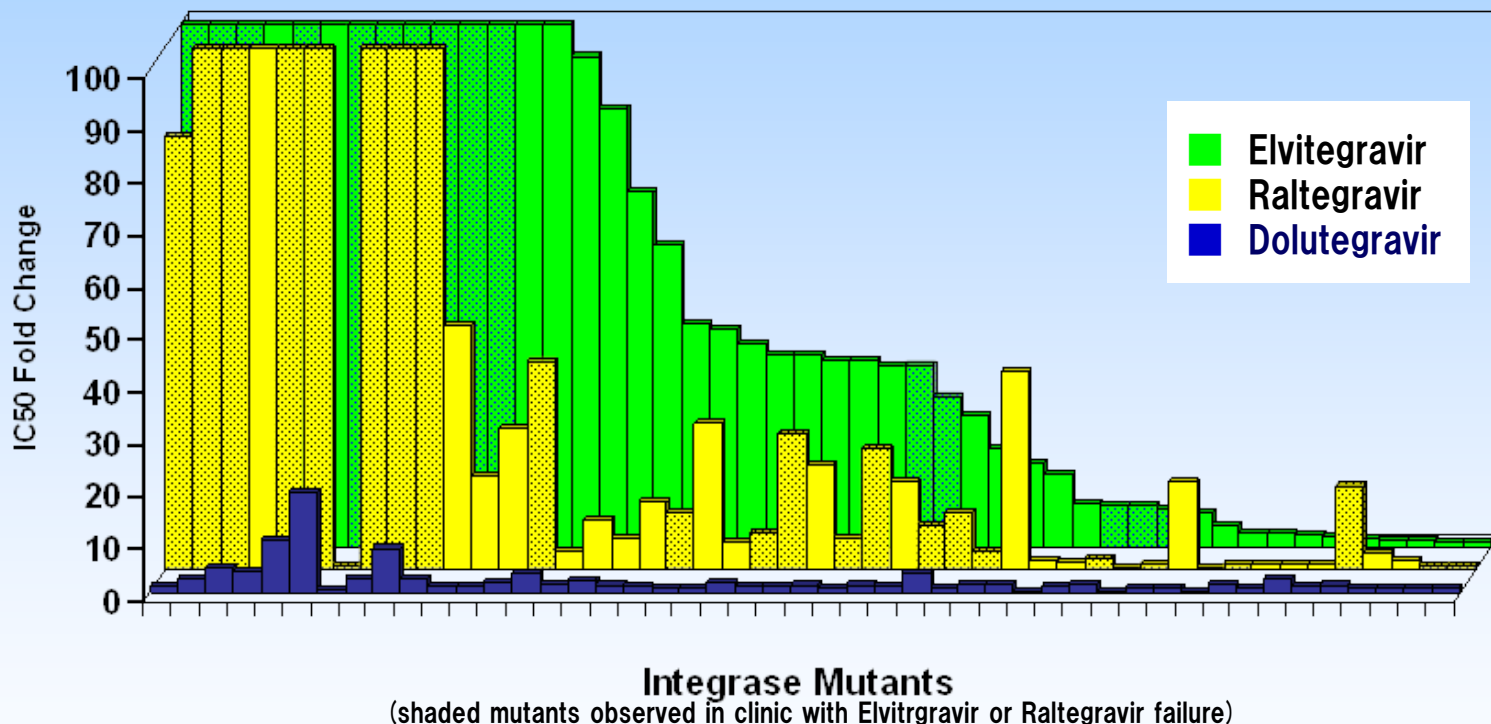
DCS: Drug candidate selection, LAP: 持続性注射剤, ADHD: 注意欠陥・多動性障害
*: がんペプチドワクチン



Dolutegravirの創製

- 優れた化合物デザインによる最適化により高いジェネティックバリアを達成

CROI 2010. The Discovery of S/GSK1349572

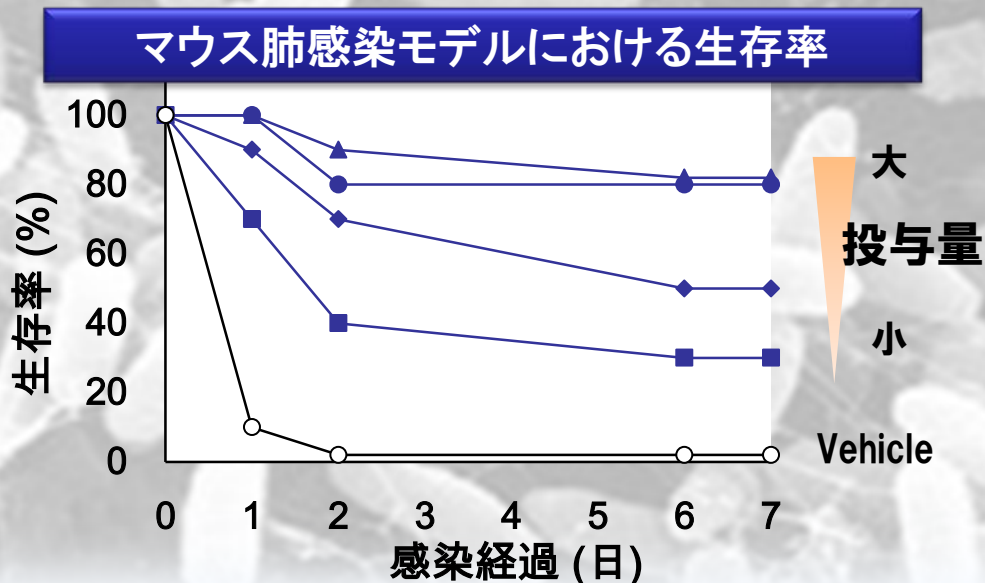


Best in classのインテグラーゼ阻害薬の創製
化合物のデザイン・発想力を次の抗ウイルス薬に展開

グラム陰性菌への新たな挑戦

● 抗緑膿菌ヒト化モノクローナル抗体

- S-649266 (抗グラム陰性菌セフェム薬) に続く緑膿菌感染症治療薬
- 多剤耐性菌を含む緑膿菌感染症に対して有効性が期待できるメカニズムの抗菌薬



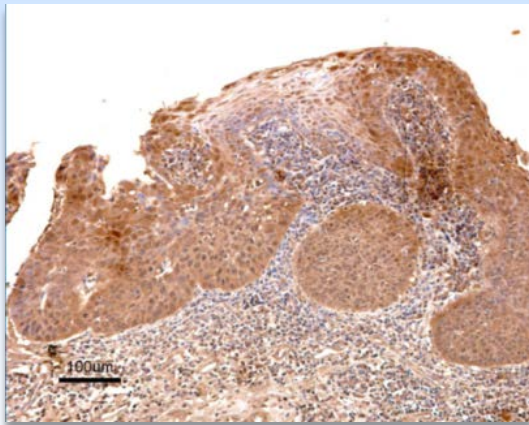
重症細菌感染症と徹底的に闘う
抗体医薬研究への進展



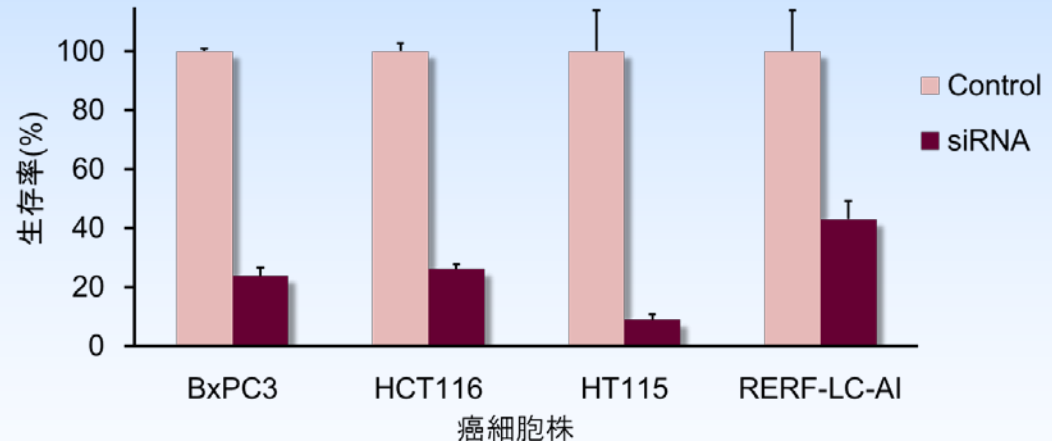
がんペプチドワクチンの創製

- がん由来ペプチド抗原を用いたワクチンは、選択的にがん細胞だけを狙い撃ちできるリンパ球を効率よく誘導し、抗腫瘍効果を発揮
- 新たに開発候補品を創製。HLA-A*02:01 (日本人の約20%, 白人の約40-50%) 拘束性ワクチンのラインナップを拡充することで、グローバル展開を加速
- オンコセラピー・サイエンス社との新規契約 (2012年3月) で、ペプチドワクチン群と対象疾患がさらに拡大

免疫染色によるがん抗原の検出 (茶褐色)



標的遺伝子の抑制によるがん細胞の増殖抑制

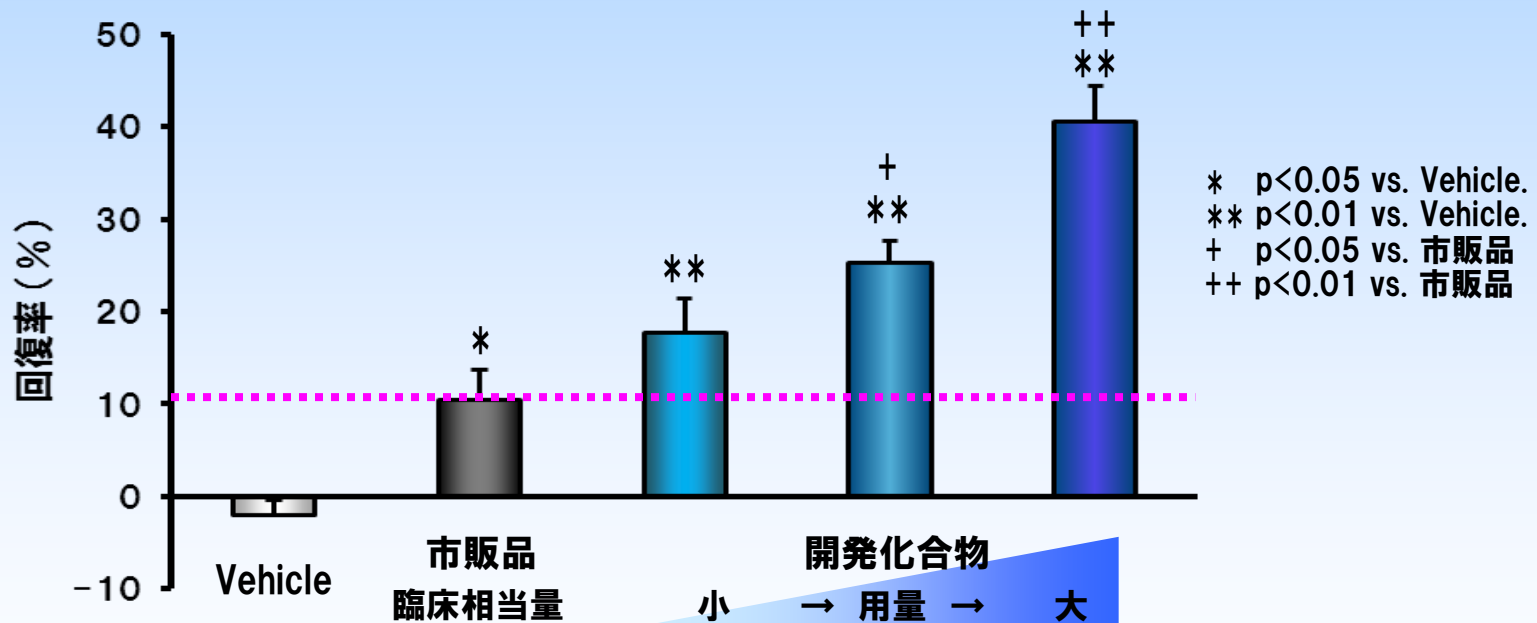


**がん克服の新たな機会を創出する
がんペプチドワクチンのパイプラインを充実**

慢性疼痛に対する開発化合物を創出

- 神経障害性疼痛に対して高い有効性が期待できる開発候補品が安全性試験をクリア, 現在臨床入り準備中

糖尿病性神経障害性疼痛モデルにおける痛覚過敏抑制作用

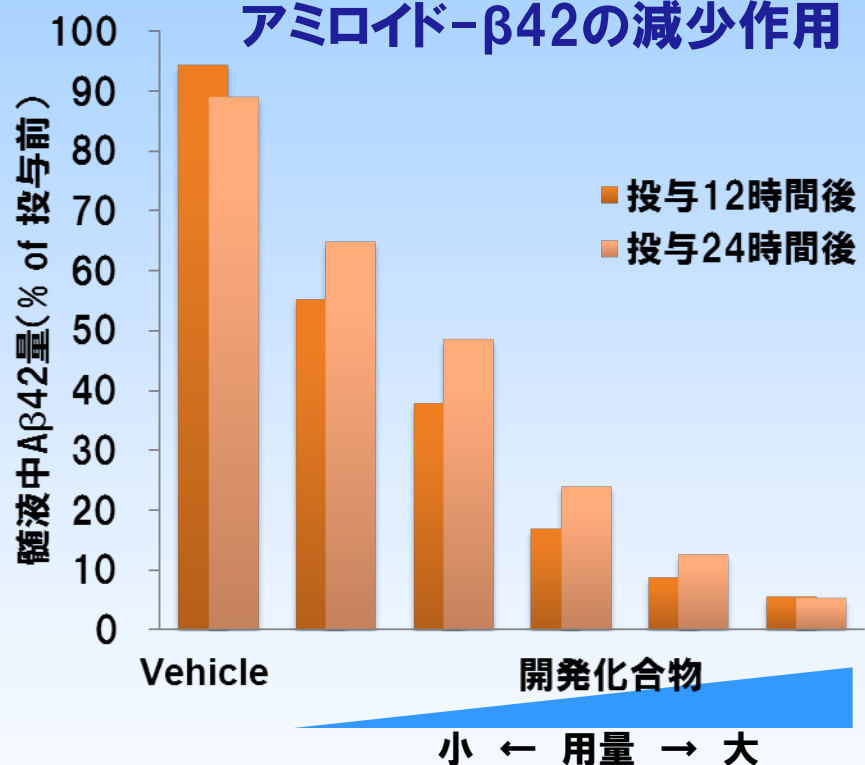


世界の患者さんの「Pain Free」実現へ

アルツハイマー病 (BACE阻害剤) に関する共同研究 Janssen Pharmaceuticals社

- シオノギ創製の開発候補品をJanssen社へ導出
- 後続開発候補品を選出 (前臨床段階)
- 更なる候補化合物探索のための共同研究を開始

導出した開発品のイヌ脊髄液中
アミロイド-β42の減少作用



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

京都大学メディカルイノベーションセンター

- 「シナプス・神経機能再生に基づく創薬・医学研究プロジェクト」
 - 京都大学とシオノギは共同で5年間、脳機能に重要なシナプス・神経機能を再生させる観点から、医療アンメットニーズの高いアルツハイマー病および他の中枢神経系疾患の病態解明を探究することを通じて、新規創薬ターゲットを見出し、画期的な新薬の創製を目指す
 - 研究体制に関しては、京都大学およびシオノギの共同運営委員会を設立し、京都大学の研究拠点を中心にプロジェクトを実施する
 - 基礎医学と臨床医学の両分野で力を合わせ、産・学における医学・創薬研究の人材育成を推進する

脳移行性が期待できる低分子薬の強みを生かし、BACE阻害薬研究を礎に中枢神経薬研究への展開を目指す

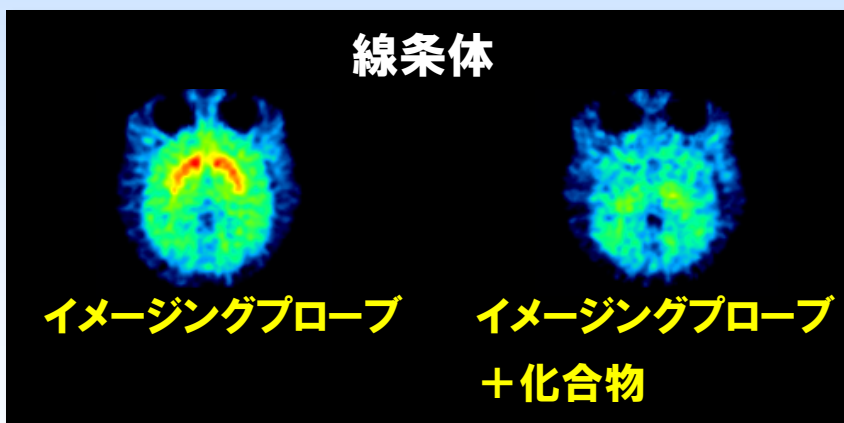


イメージング技術の研究・臨床試験への利用

阪大PETイメージングセンター

- 新規イメージングプローブを創製し、中枢系開発化合物の非臨床での有用性を確認
⇒マイクロドーズ臨床試験に向けて準備中
- PET製剤GMP製造体制を構築中

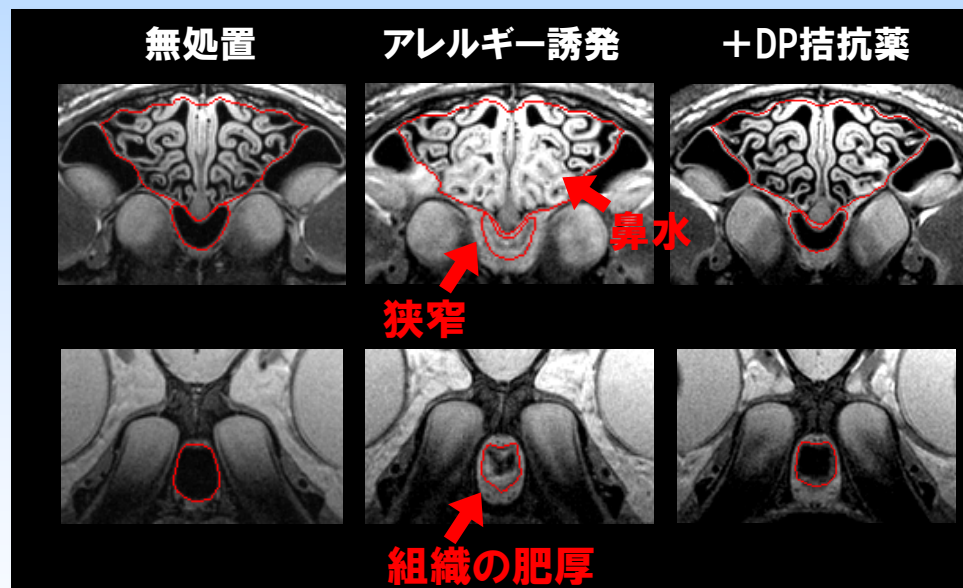
PETによる脳内受容体占有率評価 (サル)



SPRC内実験動物用MRI設備

- モルモット鼻炎モデルに対する抗アレルギー薬の薬効を評価

MRIによる鼻炎に対する薬効評価 (モルモット)



**非臨床から臨床へのトランスレーショナル研究に
分子イメージング技術を応用できる環境を構築**

iPS細胞の創薬研究への活用

【北海道大学との共同研究】

- ヒトiPS細胞の未分化性および分化指向性マーカー探索の開始
- 創薬応用を確実にを行うための基盤研究を推進

【中枢神経領域の研究にiPS細胞を活用】

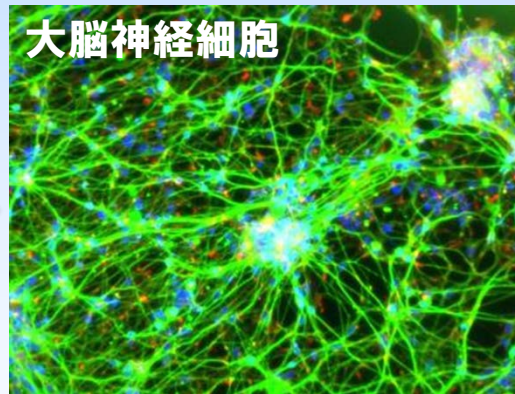
- ヒトiPS細胞から各種神経細胞への分化誘導法の確立
- 大脳神経の誘導に成功し、薬効評価系を構築

ヒトiPS細胞

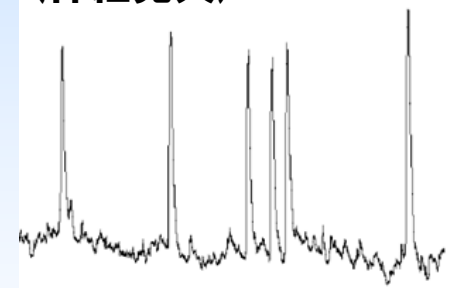


分化
誘導

大脳神経細胞



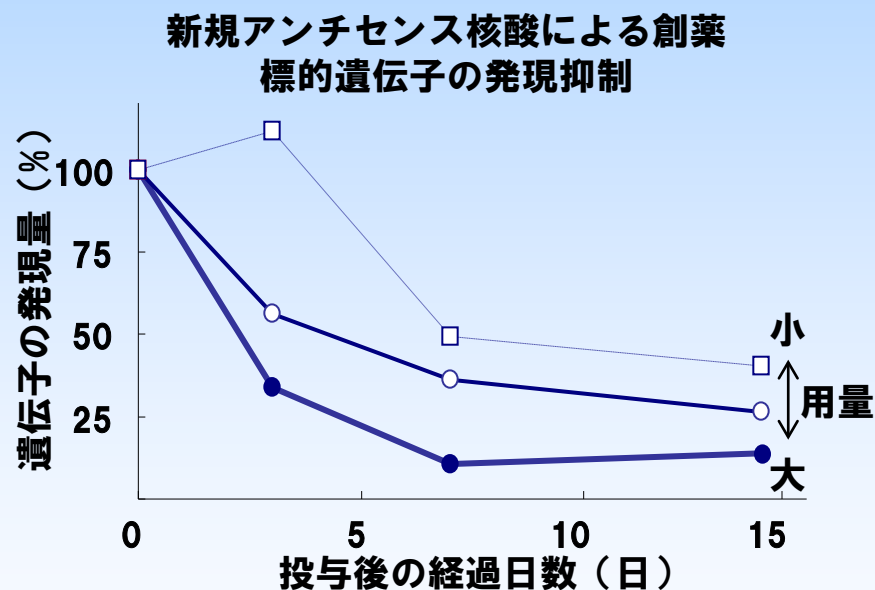
電気生理学的機能
(神経発火)



臨床予測性向上に向け、ヒトiPS細胞を創薬研究に活用

核酸医薬

- アンチセンスやデコイ核酸など、核酸医薬の研究開発を推進
⇒ 新規の核酸医薬創出に向けた創薬基盤の構築
- 低分子創薬で培った化学力を基盤とした独創性の高い核酸医薬の創製
- アカデミアとの共同研究の推進
 - 新規修飾核酸の合成やDDS技術の開発に向け鋭意研究中



継続的なアウトプット向上に向けた
創薬プラットフォーム強化と外部コラボレーション推進

創薬ポートフォリオ強化と外部コラボレーション推進

SHIONOGI Science Program

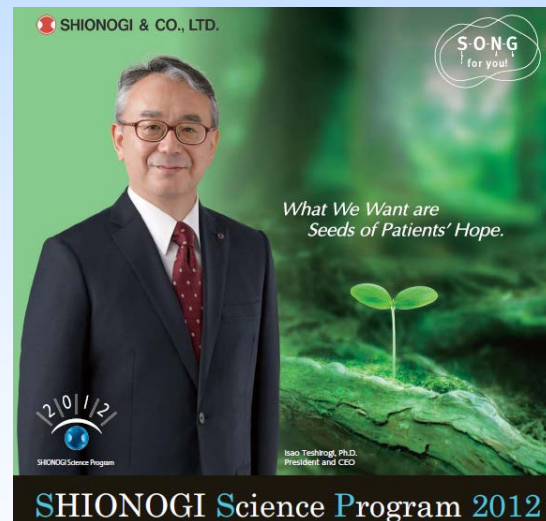
- シオノギが提示した創薬ニーズに対して、アカデミア研究者がシーズ・アイデアを応募し、共に実用化に取り組むグローバル産学連携のオープンイノベーション
- 2011年度から英国アカデミアを対象に、海外展開を開始 (2件を採択)
- 2012年度は英国に加え、オーストラリア、ベルギー、デンマーク、ルクセンブルク、オランダへ展開 (3件を採択)

シオノギ創薬イノベーションコンペ

(FINDS: PHarma-Innovation Discovery competition Shionogi)

- 国内産学連携のオープンイノベーション
- 2007年度から開始、2012年度は150件以上の応募の中から8件を採択 (通算31件を採択)
- 複数の創薬プログラムを生み出した実績

<http://www.shionogi.co.jp/finds/index.html>



グローバルな産学協同により
独創的な創薬シーズを継続的に発掘

研究領域 (SPRCをハブとする研究ネットワーク形成)



迅速・緊密なサイクル



北海道大学
創薬イノベーション
センター

アカデミア
外部研究機関

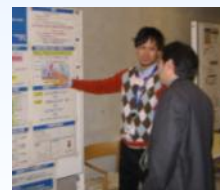
大阪大学PET分子
イメージングセンター

メガファーマ,
バイオベンチャー

最新の研究設備
コミュニケーションの場

自由闊達な議論
独創的なアイデア

社内研究発表会を
自主開催



独創的研究プログラムの
創出

世界トップクラスの研究生産性実現へ

2013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拡大による独創的創薬プログラムの充実
 - 将来の核となる新たな疾患研究の育成と高分子医薬の推進
- **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
 - ✓ 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
 - アカデミアとの強い連携によるシーズ発掘
- **製品・開発品の価値最大化研究の推進**
 - 製品のLCM支援
 - 開発品の承認申請推進, 差別化・メカニズム研究



開発領域

Global Development 統括 澤田 拓子

アジェンダ

- 第3次中期経営計画・開発部門の目標と現状
- 2012年度の成果と2013年度の目標
- 主要な開発品目

第3次中期経営計画・開発部門の目標と現状

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

● 戦略決定機能の向上

- Global Development Office (GDO) の設立
- ポートフォリオマネジメント

● 世界3極の拠点整備:完了

- 米国開発機能の一元化
- 欧州開発拠点の設置
- 中国開発拠点の整備




戦略決定機能の向上ならびに開発効率化に向けて

- **GDO内に横串機能を確立**
 - Global Project Management (2011年度)
 - New Product Planning (2011年度)
 - Global Regulatory (2012年度)
 - Portfolio Management (2011年度)
 - Market Access (2012年度)
- **グローバル開発品に関する意志決定**
 - Global Development Committee / Global Commercial Committee / Global Portfolio Management Committee
- **日欧米をつなぐ各種システム稼働による情報の共有化と課題の透明化によるタイムリーな対応 (2011～2013年度)**
- **疫学と解析チームの協働による適切な患者集団の選定と予測の精緻化 (2012年度～)**
- **産学連携を考慮したコンパニオン診断薬の開発検討 (2012年度～)**

本格的な海外展開に向けて2品目が最終段階へ

- **Ospemifene: 閉経後膣萎縮症治療薬**
 - 承認申請: 2012年4月 (米国) ⇒ **2013年2月26日 承認取得**
 - シオノギとして初めて米国で承認を取得した新有効成分含有医薬品
 - EUで申請中, アジア展開検討中
- **S/GSK1349572 (Dolutegravir) : HIV感染症治療薬**
 - Dolutegravirに関する権利をViiV社*へ移転: 2012年10月
 - ✓ Dolutegravirおよび関連製品の販売高に応じたロイヤリティー収入を確保:
平均10%台後半の高いロイヤリティー料率, 配合剤に関しても原則減額なし
 - ✓ ViiV 社の10%株式を取得:
ViiV社の所有する他のHIV薬のアセットからも10%株式に応じた配当を受領
 - ✓ 取締役1名の指名権を保有:
経営参画により製品価値の最大化に貢献
 - ✓ HIV関連の研究開発費・販売管理費を, シオノギ独自のプロジェクトに優先的に投下可能
 - 承認申請: 2012年12月 (グローバル) ⇒ **FDAより優先審査の通知**

開発品目の選択と投資の集中

- 来年度の特徴：国内外ともに開発後期ステージに移行する品目が多く、多大な開発経費が必要
- 
- グローバル後期開発フェーズにある2品目、次いで国内戦略上優先される品目に投資を集中
 - S-297995 (オピオイド副作用緩和薬)
 - ✓ FDAとの間でEnd of Phase II meetingを実施
 - ✓ グローバルでのPhase III試験開始に向けて準備中
 - S-555739 (アレルギー性鼻炎治療薬)
 - ✓ 国内で季節性アレルギー性鼻炎を対象としてPhase III試験を先行実施
 - ✓ 別途海外にて用量設定試験開始予定
 - 一部のプロジェクトはパーキングとし、定期的に予算配分を見直し

国内戦略品の製品価値最大化施策を継続

- サインバルタ®のライフサイクルマネジメント
 - 線維筋痛症への適応拡大試験継続
 - 慢性腰痛症への適応拡大試験開始予定
- イルベタン®のライフサイクルマネジメント
 - フルイトラン®との配合剤開発：2012年7月申請
 - イルベサルタンとアムロジピンベシル酸塩の配合剤の並行販売契約を大日本住友製薬と締結：2012年6月（2012年12月発売）
 - イルベタン®200mg製剤：2012年4月申請
- フィニバックス®のライフサイクルマネジメント
 - 小児効能追加：2012年5月承認
- オキシコドンのパイプライン補強
 - オキシコンチン® の非がん疼痛への適応拡大試験開始

2012年度の成果：承認・申請

承認		
フィニバックス®	小児の細菌感染症への適応拡大	日本：2012年5月
Ospemifene (Osphena™)	閉経後膣萎縮症	米国：2013年2月
申請		
イルベタン® 200mg製剤	高血圧症	日本：2012年4月
S-474474	高血圧症	日本：2012年7月
メトレプチン	脂肪萎縮症	日本：2012年7月
S/GSK1349572* (Dolutegravir)	HIV感染症	グローバル：2012年12月
Ospemifene	閉経後膣萎縮症	欧州：2013年3月

2012年度の成果：Phase I ～ III (1/2)

開発状況の進展 (3月末見込み)		
S-555739	アレルギー性鼻炎	日本:Phase III開始 米国:Phase II a投薬完了
S-297995	オピオイド投与による副作用の緩和	日米:Phase II b 完了 グローバル:Phase III準備中
S-2367	肥満症	日本:Phase II b登録完了
S-556971	脂質異常症	日本:Phase II b開始・登録完了
S-524101	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎	日本:Phase II / III開始・登録完了
S-888711	血小板減少症	日本:Phase II b開始・登録完了
S-877489	ADHD*	日本:Phase II 開始
S-877503	ADHD*	日本:Phase II / III開始

2012年度の成果：Phase I ～III (2/2)

開発状況の進展 (3月末見込み)		
S-288310	膀胱がん	アジア:Phase I / II 投薬中
S-488410	食道がん	日本:Phase I / II 投薬中
S-488210	頭頸部がん	欧州:Phase I / II 投薬中
S-646240	加齢黄斑変性症	日本:Phase II a 投薬中
S-222611	悪性腫瘍	欧州:Phase I b 投薬中
S-649266	各種細菌感染症	日本:Phase I 単回/反復投与試験終了
S-120083	炎症性疼痛	日本:Phase I 開始

未承認薬・適応外薬および学会からの開発要請品目

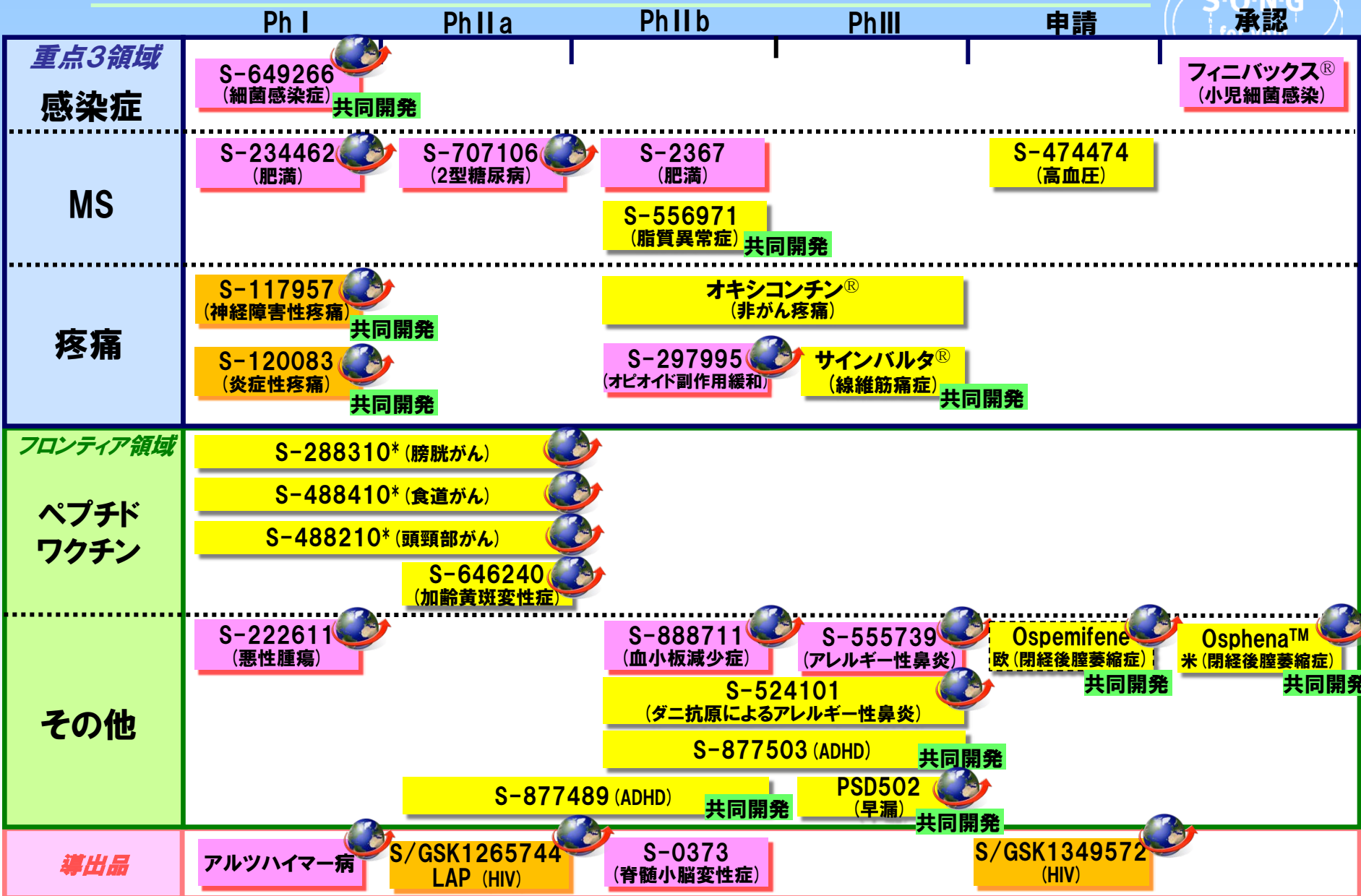
未承認薬・適応外薬の開発：進展状況

サインバルタ®	線維筋痛症	Phase III
オキシコンチン®	中等度から高度の慢性疼痛（非がん疼痛）	Phase II / III 開始
ロンゲス®	小児高血圧症	承認（2012年6月）
フラジール®	嫌気性菌感染症，アメーバ赤痢，ランブル鞭毛虫感染症	承認（2012年8月）
バクタ®	ニューモシスティス肺炎	承認（2012年8月）
エンドキサン®	褐色細胞腫	公知申請
プレドニン®	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	公知申請
塩酸バンコマイシン	グラム陽性菌による血流感染	検討中

学会等からの要請による開発：進展状況

メトレプレチン	脂肪萎縮症	申請中（2013年3月8日部会通過）
イムノマックス®-γ	菌状息肉症/セザリー症候群への適応拡大	Phase II
フラジール®	ヘリコバクター・ピロリ感染，胃炎	承認（2013年2月）
プレドニン®	川崎病（急性期）	公知申請

開発領域 開発パイプラインの充実化 (2013年3月現在)



LAP: 持続性注射剤, ADHD: 注意欠陥・多動性障害
*: がんペプチドワクチン

2013年度の目標：承認・申請

承認		
S/GSK1349572* (Dolutegravir)	HIV感染症	グローバル (米国:PDUFA 2013年8月)
S-474474	高血圧症	日本
メトレプレチン	脂肪萎縮症	日本
申請		
イムノマックス®-γ	菌状息肉症/セザリ-症候群	日本

2013年度の目標：Phase I ~ III (1/2)

開発の進展		
サインバルタ®	慢性腰痛症	日本:Phase III開始
S-297995	オピオイド投与による副作用の緩和	グローバル:Phase III開始
S-555739	アレルギー性鼻炎	日本:SAR* Phase III開鍵 欧米:Phase II終了
S-888711	血小板減少症	日本:Phase II b開鍵, Go/No Go判断
S-2367	肥満症	日本:Phase II b開鍵, Go/No Go判断
S-556971	脂質異常症	日本:Phase II b開鍵, Go/No Go判断
S-524101	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎	日本:Phase II / III開鍵
S-646240	加齢黄斑変性症	日本:Phase II a開鍵, Go/No Go判断

2013年度の目標：Phase I ~ III (2/2)

開発の進展		
S-588410*	膀胱がん	日欧:POC**開始
S-222611	悪性腫瘍	欧州:Phase II 開始
S-649266	細菌感染症	米国:Phase II 開始
S-120083	炎症性疼痛	日米:Phase II 開始
S-117957	神経障害性疼痛	米国:POM***開始
臨床入り3品目以上		

*:5種ペプチドカクテルワクチン
 **POC:Proof of concept
 ***POM:Proof of mechanism



主要な開発品目



S / GSK1349572 (Dolutegravir) :
HIV感染症

Dolutegravir: 抗HIV市場

- **HIV感染者数: 約34百万人**
(WHO, UNICEF, UNAIDS, Progressive report 2011)
- **抗HIV薬市場***
 - **世界市場: 約168億ドル (2011: 対前年 10%増, 地域による割合は米国約47%, その他約53%)**
 - **インテグラーゼ阻害薬および3剤合剤が市場成長を牽引**
 - **Raltegravirの2012年 年間売上実績: \$1,515M**

Dolutegravir: 下記適応をめざし米国, 欧州, カナダでViiV社より 新薬承認申請 (2012年12月17日) FDAでは優先審査適用

治療未経験患者に対する第一選択薬 50mg1日1回投与

- 1) DTGの1日1回投与は, 有効率でRAL1日2回投与に対し非劣性 (忍容性も同等)
- 2) DTG群で薬剤耐性ウイルスは確認されないのに対して, RAL群では5例出現
- 3) DTG+ABC/3TC (合剤と同じ組み合わせ) は, Atriplaに対し優越性* (優れた忍容性)

*: Atripla群で有害事象により試験から脱落した患者の割合が高かったことに起因

治療経験患者 (インテグレース阻害薬未使用患者) の適応 50mg1日1回投与

- 1) 治療経験患者対象試験でRALに対し優越性, 薬剤耐性ウイルスが生じた治療失敗患者はDTG群で有意に少ない (DTG群 2例 vs. RAL群 10例, $p=0.016$)
- 2) 薬物相互作用が少なく, 併用療法の制限が少ない

インテグレース阻害薬治療失敗患者にも適応 50mg1日2回投与





治療法が非常に限られた患者にも高い有効性

- 24週でウイルス量 $<50c/mL$ を達成した患者は63%

小児HIV患者12歳~18歳への適応 (試験続行中)

50mg1日1回で成人と同等の血中濃度, 安全性および効果

Dolutegravir: 現在実施中のPhase III試験

試験番号	対象患者	試験デザイン	成績
ING113086 	治療未経験患者	788例 (非劣性試験) DTG vs. RAL (+ABC/3TC or TDF/FTC)	48週 非劣性
ING114467 		788例 (非劣性試験) DTG/ABC/3TC vs. Atripla	48週 優越性
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 (+Background regimen)	24週時点 で優越性
ING112574 	インテグレース阻害薬 治療失敗患者	100-200例 DTG + OBR*	24週で63% の患者で ウィルス量 <50c/mL

*:最適化されたバックグラウンド治療

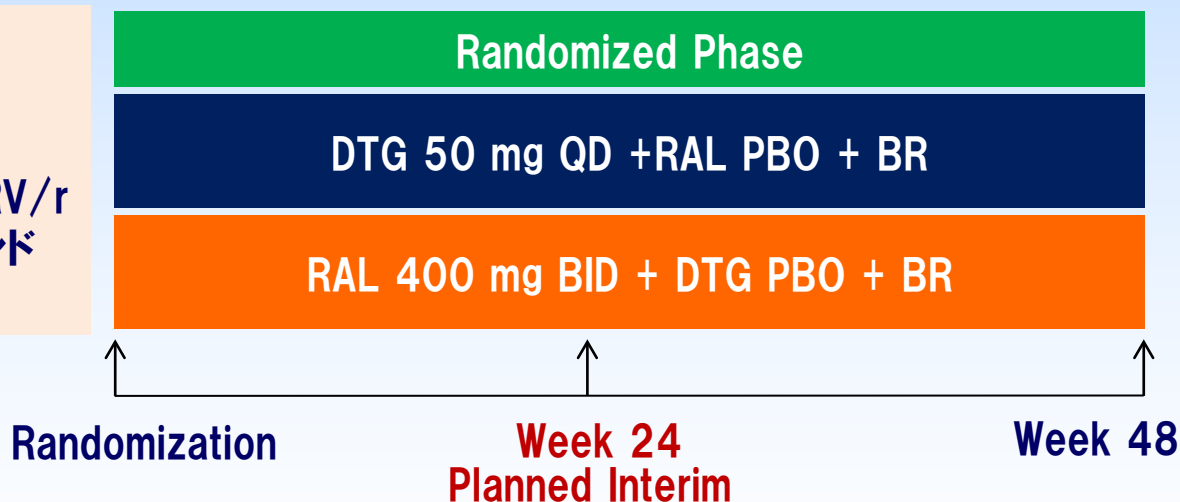
DTG:dolutegravir, RAL:raltegravir, Atripla:EFV/TDF/FTC合剤

治療経験患者 (INI未治療) を対象とした Phase III 試験 (SAILING)



- 二重盲検群間比較試験
- 評価対象症例: 719例
- 対照薬: RAL
- 評価項目: 24週/48週における, ウイルス量50 c/mL未満の患者の割合
- 1日1回投与

HIV治療経験者 (INI未治療)
HIV-1 RNA >400 c/mL^{a)}
1:1 無作為割り付け
HIV-1 RNA (≤ or >50,000), DRV/r
併用と完全に有効なバックグラウンド
薬剤数で層別化

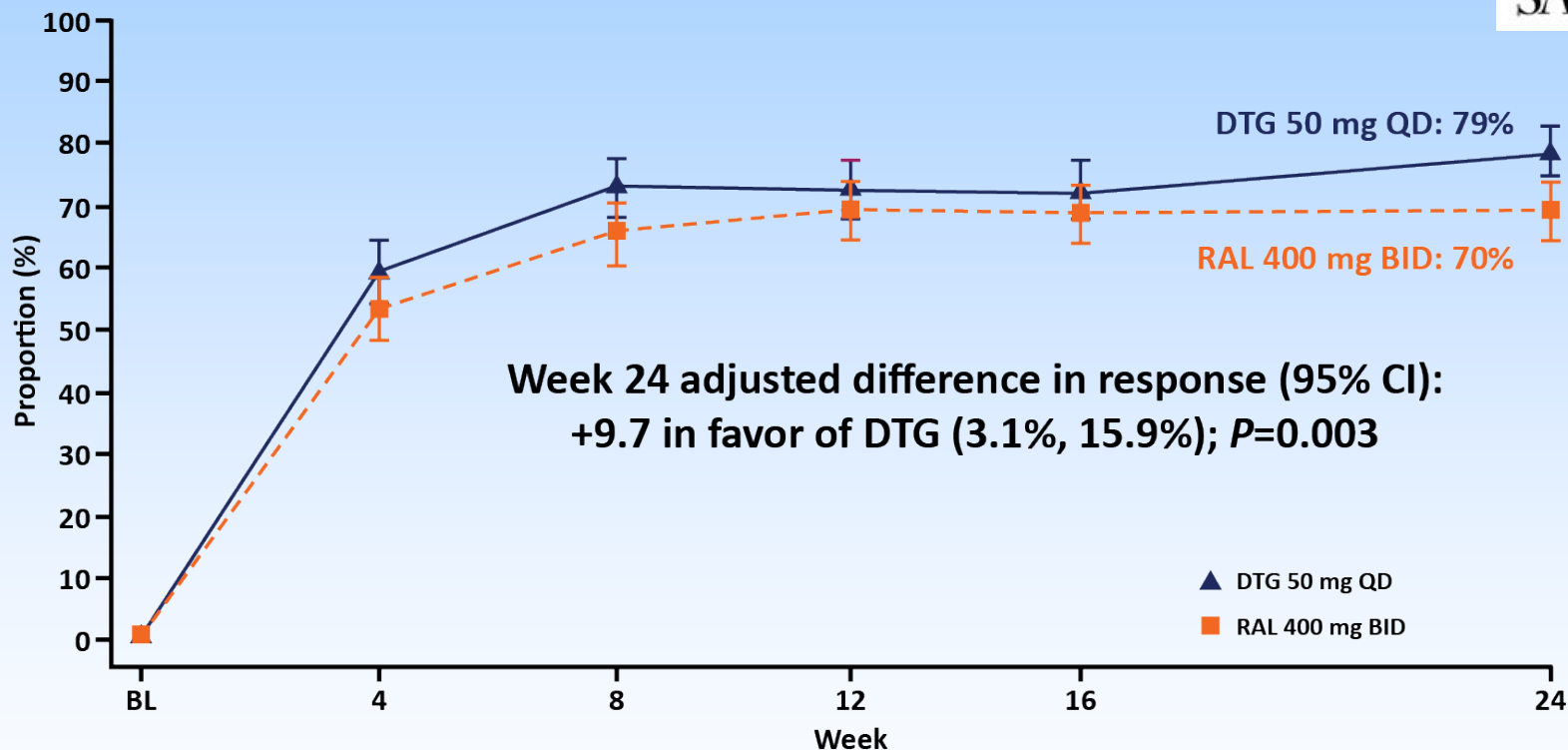


a) スクリーニング時とその前4か月以内にHIV-1 RNA量が>400 c/mLであること (もしもスクリーニング時RNA量が >1000 c/mLであればそれだけで可)

PBO: placebo, BR: background regimen, DRV/r: darunavir/ritonavir



SAILING: DTG 50mg 1日1回投与はRAL 400mg 1日2回投与と比較して優越性を示した (snapshot, <50 c/mL at Week 24)

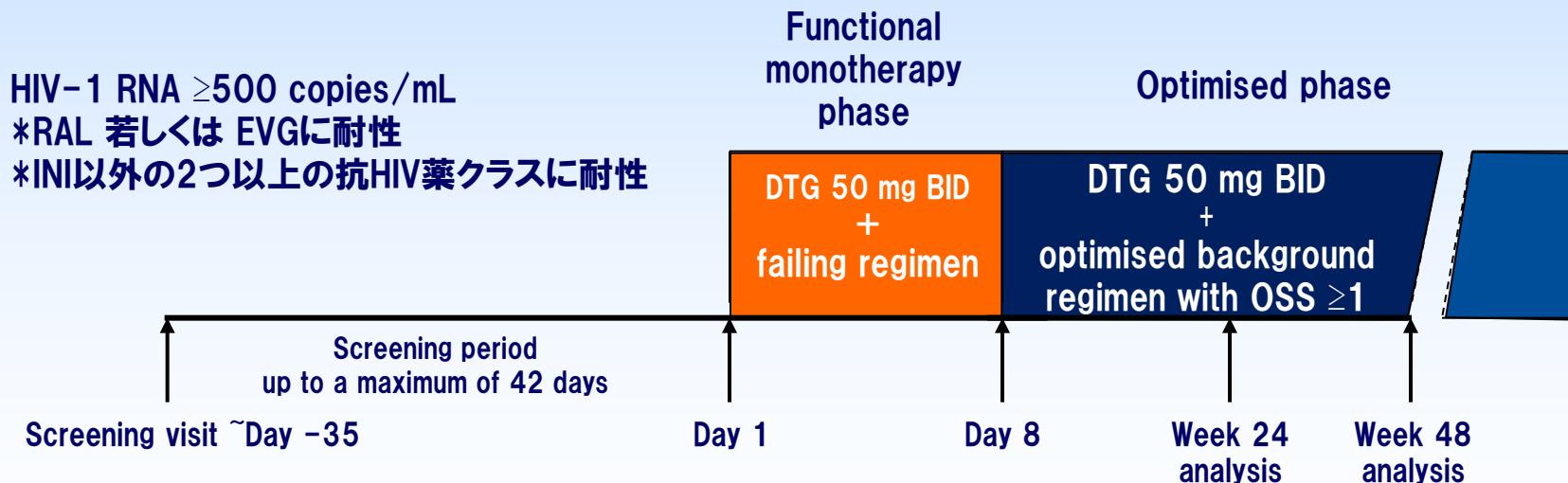


CD4+ 細胞数のベースラインからの増加の中央値 (interquartile range [IQR]) は両群でほぼ同じ:
DTG: +99 cells/mm³ (n=325; IQR: 34, 184), RAL: +93 cells/mm³ (n=326; IQR: 46, 166)

インテグラーゼ阻害薬 (INI) 治療失敗患者を対象としたPhase III 試験 (VIKING-3)



- 試験目的: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) 治療失敗患者に対するdolutegravirの効果を検証
- 8日目の評価対象症例: 183例 24週目の評価対象症例: 114例
- 少なくともINIを含む3つのクラスに耐性を有する患者
- DTG 50mg 1日2回投与 (BID)



*スクリーニング時若しくは歴史的に耐性を生じたことが文書で証明できること

OSS (overall susceptibility score) モノグラムバイオサイエンス社の正味の活性薬剤数

VIKING-3試験の結果

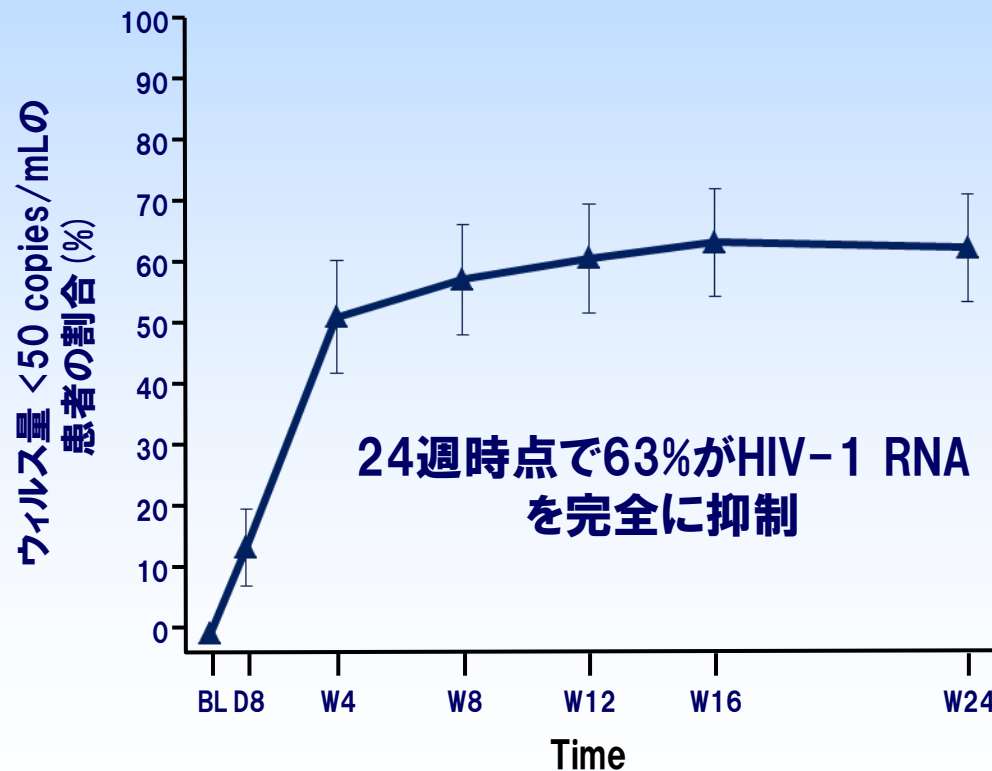


● 有効性

- 8日で有意なウィルス量減少が認められた (183例)
 - ✓ $-1.43 \log_{10}$ copies/mL HIV-1 RNA
- 24週における, ウィルス量 < 50 copies/mL HIV-1 RNAの患者の割合
 - ✓ 72/114 (63%)

● 安全性

- 50mgBIDでも良好な忍容性, 安全性





S-288310, S-488410:
がんペプチドワクチン

がんペプチドワクチン：化合物プロファイル

- オンコセラピー・サイエンス社 (OTS社) より導入
- シオノギは全世界の開発, 販売権を持つ
- 作用機序:
 - がん細胞に選択的に高発現するがん抗原由来のペプチドを免疫することにより, がん細胞に特異的なCTL (細胞障害性T細胞) 活性を誘導することで, 抗腫瘍効果を発揮することが期待されている
- 適応疾患:
 - 現在, 試験を実施している膀胱がん, 食道がん, 頭頸部がんの他, 昨年3月のOTS社との契約締結により, 全疾患へ適応拡大できる権利を保有
- 特徴
 - S-288310およびS-488410:
 - ✓ HLA-A*24:02 (日本人の約60%, 白人の約15-20%) 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
 - S-488210:
 - ✓ HLA-A*02:01 (日本人の約20%, 白人の約40-50%) 拘束性の3種類のペプチドより構成されるワクチン

S-288310 (膀胱がん) : 進捗状況

● Phase I / II 試験 (日本)

➤ 対象

- ✓ 進行・転移性膀胱がん

➤ 目的

- ✓ 安全性および免疫学的評価

➤ 進捗

- ✓ 有効性・安全性に関する中間報告を完了
- ✓ 継続投与実施中

● Phase I 試験 (アジア)

➤ 対象

- ✓ 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 後の非浸潤性膀胱がん

➤ 目的

- ✓ 安全性および免疫学的評価

➤ 進捗

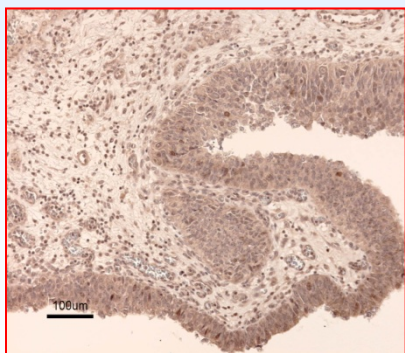
- ✓ 投与実施中

S-288310: Phase I/II 試験

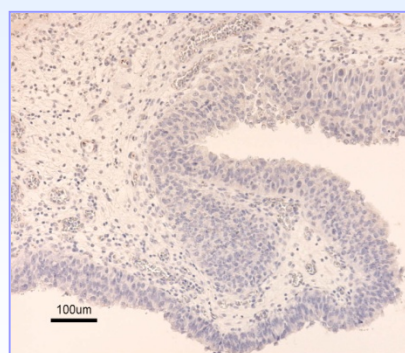
- がん抗原A/Bは膀胱がん組織に高頻度に発現
- S-288310は高いCTL誘導能を示した

がん抗原の発現率		S-288310のCTL 誘導率	
がん抗原A	36/38 (95%)	がん抗原A由来ペプチド	22/33 (67%)
がん抗原B	35/38 (92%)	がん抗原B由来ペプチド	24/33 (73%)
A/Bいずれかの抗原	37/38 (97%)	A/Bいずれかのペプチド	29/33 (88%)

免疫組織染色: 抗原A

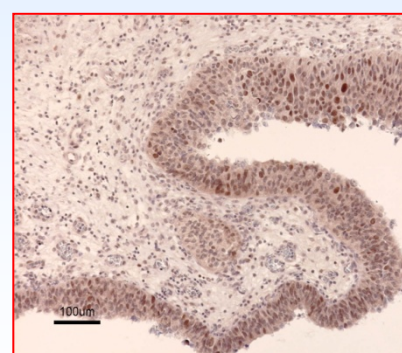


抗原特異的抗体

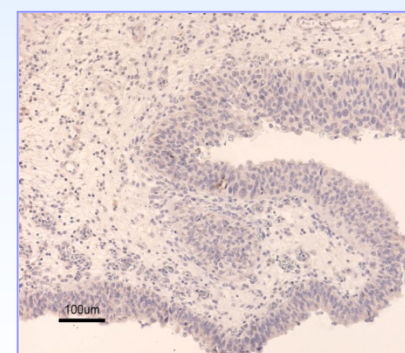


コントロール抗体

免疫組織染色: 抗原B



抗原特異的抗体



コントロール抗体

S-288310: Phase I/II 試験

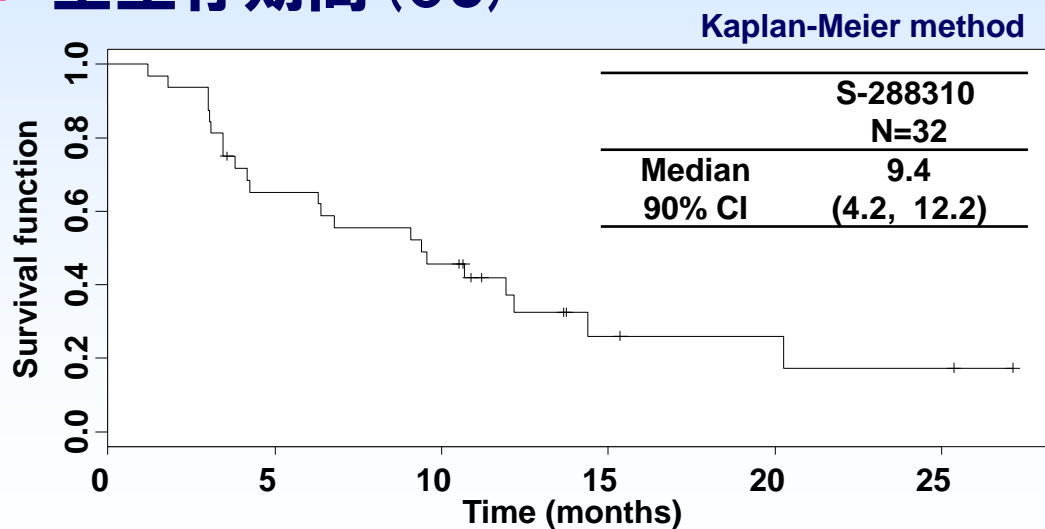
● 抗腫瘍効果 (irRC評価基準*)

奏効率 (irCR+irPR)	2/32 (6.3%)
病勢コントロール率 (irCR+irPR+irSD)	18/32 (56.3%)

*: immune-related response criteria
固形腫瘍で免疫療法の抗腫瘍効果を評価する基準

irCR	： 完全奏功 4週間以上空けた2回の測定において、全ての病変が消失
irPR	： 部分奏功 4週間以上空けた2回の測定において、ベースラインに比べ腫瘍量が50%以上縮小
irSD	： 安定 ベースラインに比べ腫瘍量が50%縮小に到達していない、または、最低値に比べ25%増加していない

● 全生存期間 (OS)



S-488410 (食道がん) : 進捗状況

● Phase I / II 試験 (日本)

➤ 対象

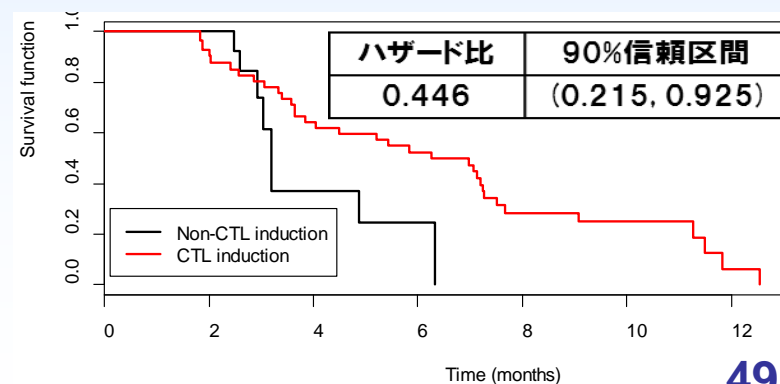
- ✓ 治癒切除不能な進行・再発の食道扁平上皮がん

➤ 目的

- ✓ 安全性, 忍容性および有効性 (CTL誘導能等) の評価

➤ 進捗

- ✓ 予定通りに2012年3月エントリーを完了
- ✓ HLA-A*24保有者でのCTL誘導率は82%
いずれの用量においても高いCTL誘導能を確認
- ✓ HLA-A*24:02保有者において,
CTLが誘導された患者は, 誘導
されなかった患者と比べてOSが
有意に延長



国内Phase I / II 試験 (膀胱がん, 食道がん) のまとめ

- **安全性**
 - 注射部位反応が高頻度に発現したが、良好な安全性、忍容性を確認
- **がん抗原発現**
 - がん組織においていずれの抗原も高頻度に発現
- **CTL誘導**
 - いずれのペプチドでも高頻度に誘導
 - ✓ 膀胱がん 88%, 食道がん82% (HLA適合症例)
- **腫瘍縮小**
 - 膀胱がんでは2例がPR判定されたが、食道がんではPR以上の症例は認められなかった
- **全生存期間**
 - CTLが誘導された被験者でOSが延長する傾向

5種ペプチドカクテルワクチンの開発

- 5種のがん抗原が高い頻度で膀胱がん、食道がん組織に発現
(免疫組織化学染色)

がん抗原	抗原A	抗原B	抗原C	抗原D	抗原E
膀胱がん (n=20)	100%	100%	80%	100%	90%
食道がん (n=20)	100%	100%	90%	90%	100%

- 同一患者のがん組織でも、抗原発現の分布と強度は不均一
- 患者間でも抗原の発現強度は多様
- 複数ペプチドに対するCTL誘導によりOSが延長する可能性
 - S-288310およびS-488410の両Phase I / II試験において、複数のペプチドに対するCTLが誘導された患者で生存期間が延長する傾向が認められた

5種ペプチドカクテルワクチンの開発意義

● 有効性の向上

各ペプチドに対する CTL誘導能の 個人差 に対応
同一患者における がん抗原発現の 不均一性 に対応
患者間における がん抗原発現の 多様性 に対応



CTL 誘導率 の向上
患者個人における 効果増強
治療対象集団における 有効率増大

● 適応拡大, 価値最大化

- 1製剤で複数のがん種に幅広く適応

● 開発方針

- 5種ペプチドワクチンに関しては膀胱がんを優先し, 進行・転移性がん患者を対象としたPOC試験を日欧において開始する
- POC試験と併行してグローバルPhase III試験の準備検討を行う

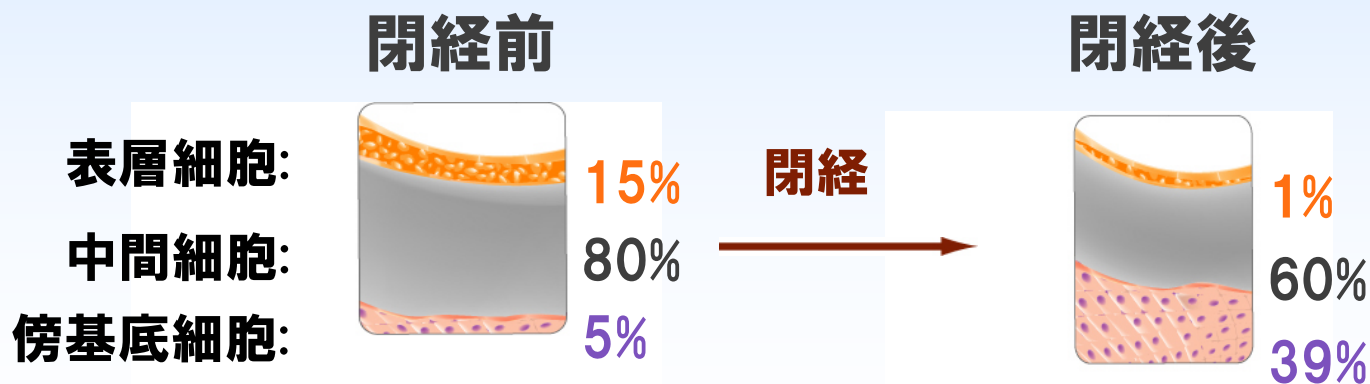


Ospemifene:

閉経後膾萎縮症

閉経後膣萎縮症および性交痛について

- 性交痛は、閉経後膣萎縮症において、もっとも高頻度に認められる慢性かつ進行性の症状
- 閉経に伴うエストロゲンレベルの低下により、膣粘膜内層は薄くなり、弾力性を失う、いわゆる萎縮状態になる
- 閉経により膣内pHが上昇
- これらの生理学的変化が性交痛の原因となる
- 米国では約3,200万人の閉経後膣萎縮症患者のうち、93%が処方薬による治療を受けることができていない



閉経後の膣上皮細胞の変化

Osphena™ (Ospemifene) : 米国FDAより、閉経後膣萎縮症に伴う中等度から重度 の性交痛を効能・効果として承認を取得

● 化合物プロファイル

- 閉経後膣萎縮症治療において、既存の外用エストロゲン製剤に替わる選択的エストロゲン刺激/拮抗作用を有する初めての経口用治療薬
- エストロゲン受容体に結合することにより、組織選択的にエストロゲン刺激または拮抗作用を示す
- 3つのPhase III試験において、有効性と安全性が示された (プラセボ群と比較して有意な性交痛の改善効果、表層細胞比率の増加、傍基底細胞比率の減少および膣内pHの低下)

● 今後の方針

- EU: 2013年3月申請
- アジア展開について検討中

性交痛における12週時点での効果 (ベースラインにおいて女性が自覚する最も不快な症状)

Mean Change in Severity at Week 12 with Last Observation Carried Forward (LOCF), Modified Intent-to-Treat Population

1つ目のPhase III 試験		
最も不快な症状	OSPHEA™ 60 mg (N=110)	プラセボ (N=113)
性交痛		
Baseline Mean (SD)	2.7 (0.44)	2.7 (0.45)
LS Mean Change from Baseline (SE)	-1.39 (0.11)	-0.89 (0.11)
p値 vs. プラセボ	0.0012	---
2つ目のPhase III 試験		
ベースラインでの最も不快な症状	OSPHEA™ 60 mg (N=301)	プラセボ (N=297)
性交痛		
Baseline Mean (SD)	2.7 (0.47)	2.7 (0.47)
LS Mean Change from Baseline (SE)	-1.55 (0.06)	-1.29 (0.07)
p値 vs. プラセボ	<0.0001	---

LOCF: 投与終了時の値が得られていない症例について、最終観察時点での測定値で代用する方法

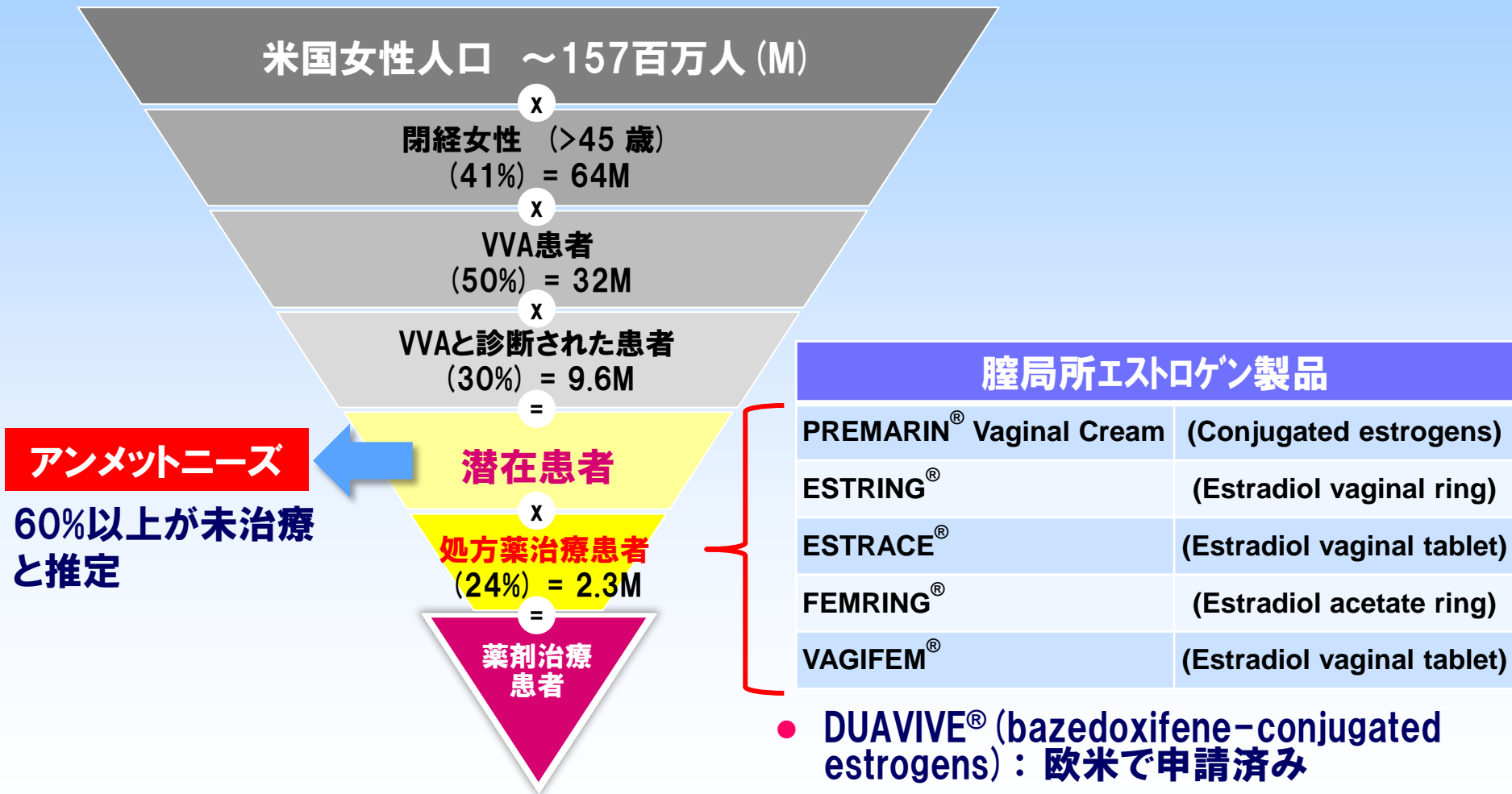
LS (Least squares): 最小二乗法, SD (Standard deviation): 標準偏差, SE (Standard error): 標準誤差

ベースラインから12週までの生理学的変化 (表層細胞, 傍基底細胞および腔内pH)

- 2つの有効性確認試験 (Phase III 試験) において, 統計的に有意な改善結果
 - 表層細胞比率の増加 ($p < 0.0001$)
 - 傍基底細胞比率の低下 ($p < 0.0001$)
 - 腔内pHの低下 ($p < 0.0001$)

Osphena™ : 米国の市場性

● 閉経後膣萎縮症 (VVA) の市場 (2012年)



- DUAVIVE® (bazedoxifene-conjugated estrogens) : 欧米で申請済み
- 局所処方薬の新規承認予定はなし

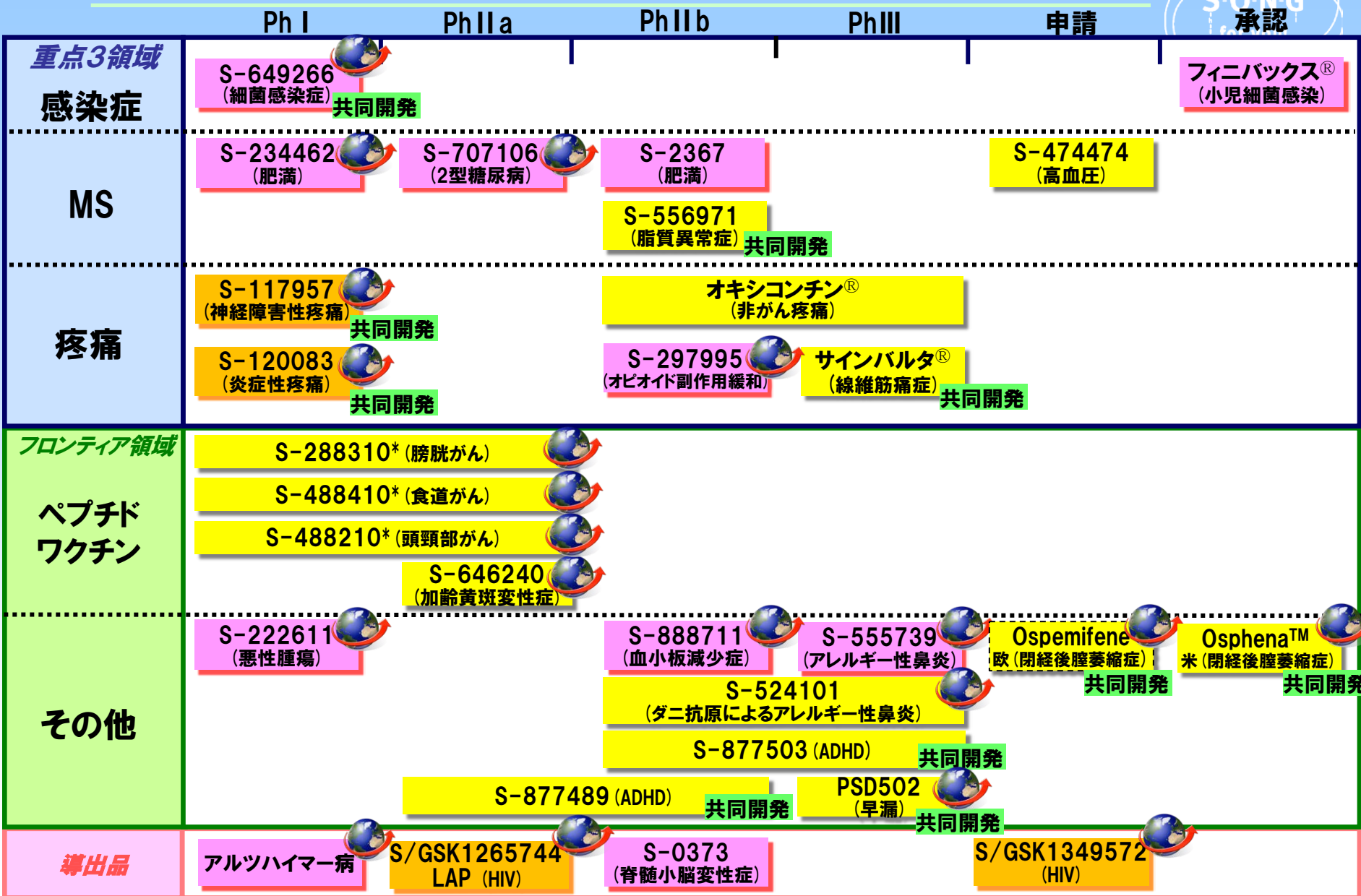
Osphena™ : 米国発売に向けた準備

- Shionogi Inc. として初めての**新有効成分含有医薬品の発売**
 - 商品名: “Osphena™”
 - FDA承認: 2013年2月26日
 - 適応症: 閉経後膣萎縮症に伴う中等度から重度の性交痛
 - 発売予定: 2013年6月
- Osphena™は、閉経後の性交痛でお困りの女性の皆さまに、**新たな治療の選択肢を提供**
 - 60mg錠, 1日1回(経口)



Osphena™
(ospemifene)
Oral Tablets 60mg

開発領域 開発パイプラインの充実化 (2013年3月現在)



LAP:持続性注射剤, ADHD:注意欠陥・多動性障害
*:がんペプチドワクチン



最後に

代表取締役社長 手代木 功

質疑応答

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。

End of File