




# シオノギの研究開発

2012年3月22日 (木)

 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

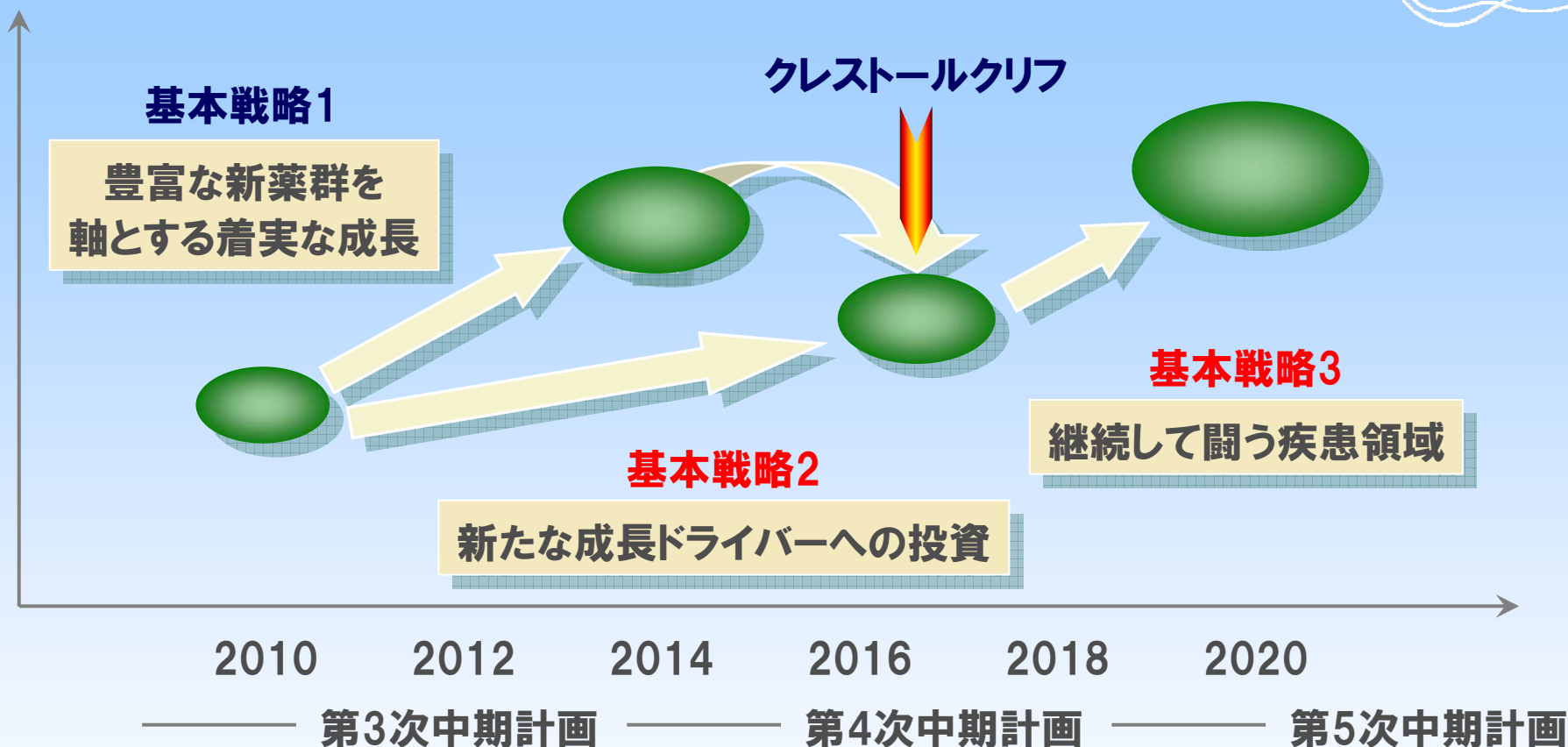
Global Development 統括 澤田 拓子

### 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



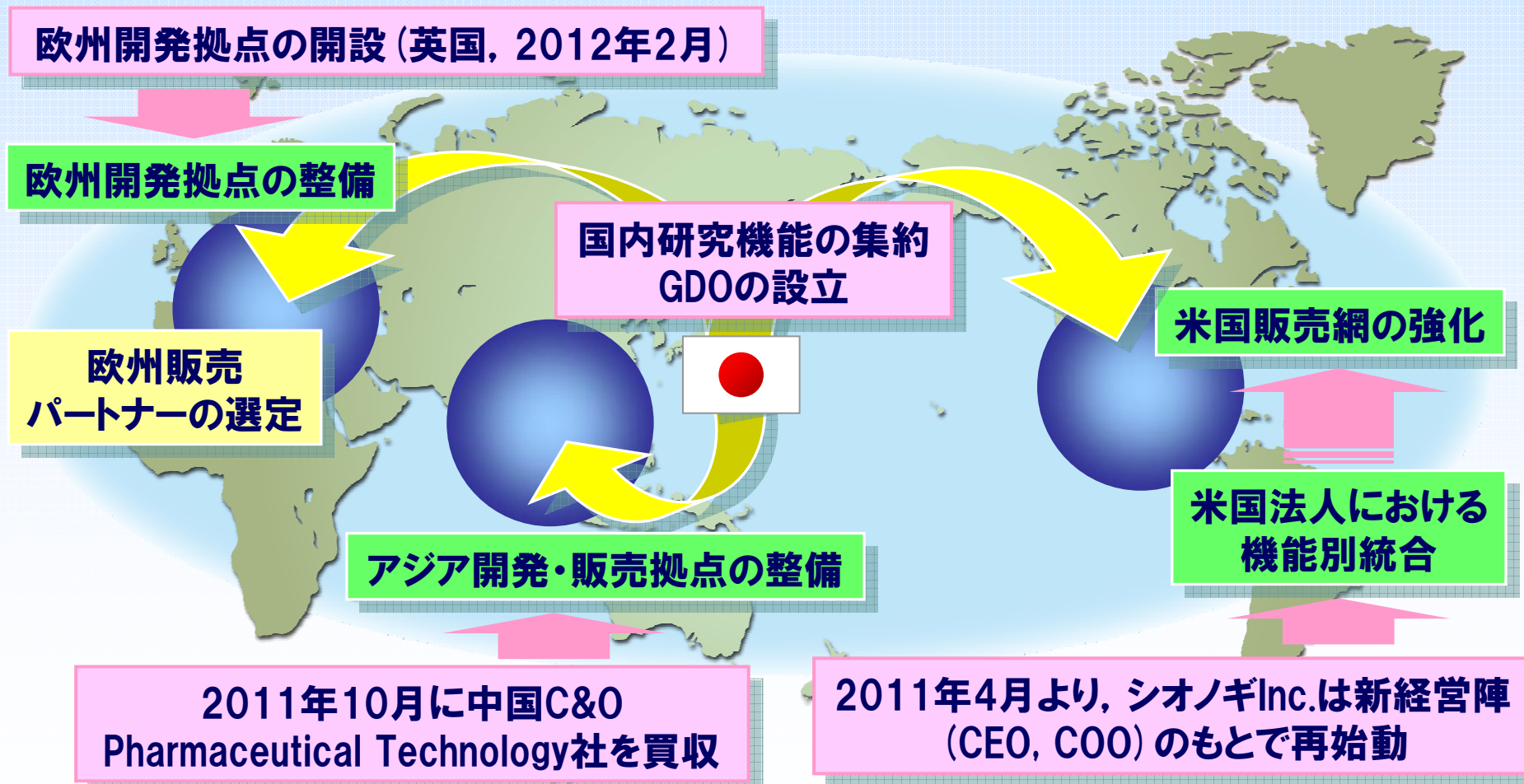
クレストールクリフを乗り越え、再成長の時代を迎えるためには、  
研究開発活動のさらなる活性化による基本戦略2, 3の推進が重要

# 中長期の成長に向けたグローバル戦略



**2020年目標：連結売上高6,000億円，海外売上比率50%以上**

- 新薬開発のグローバル化を目指し，欧米亜における拠点整備を進める





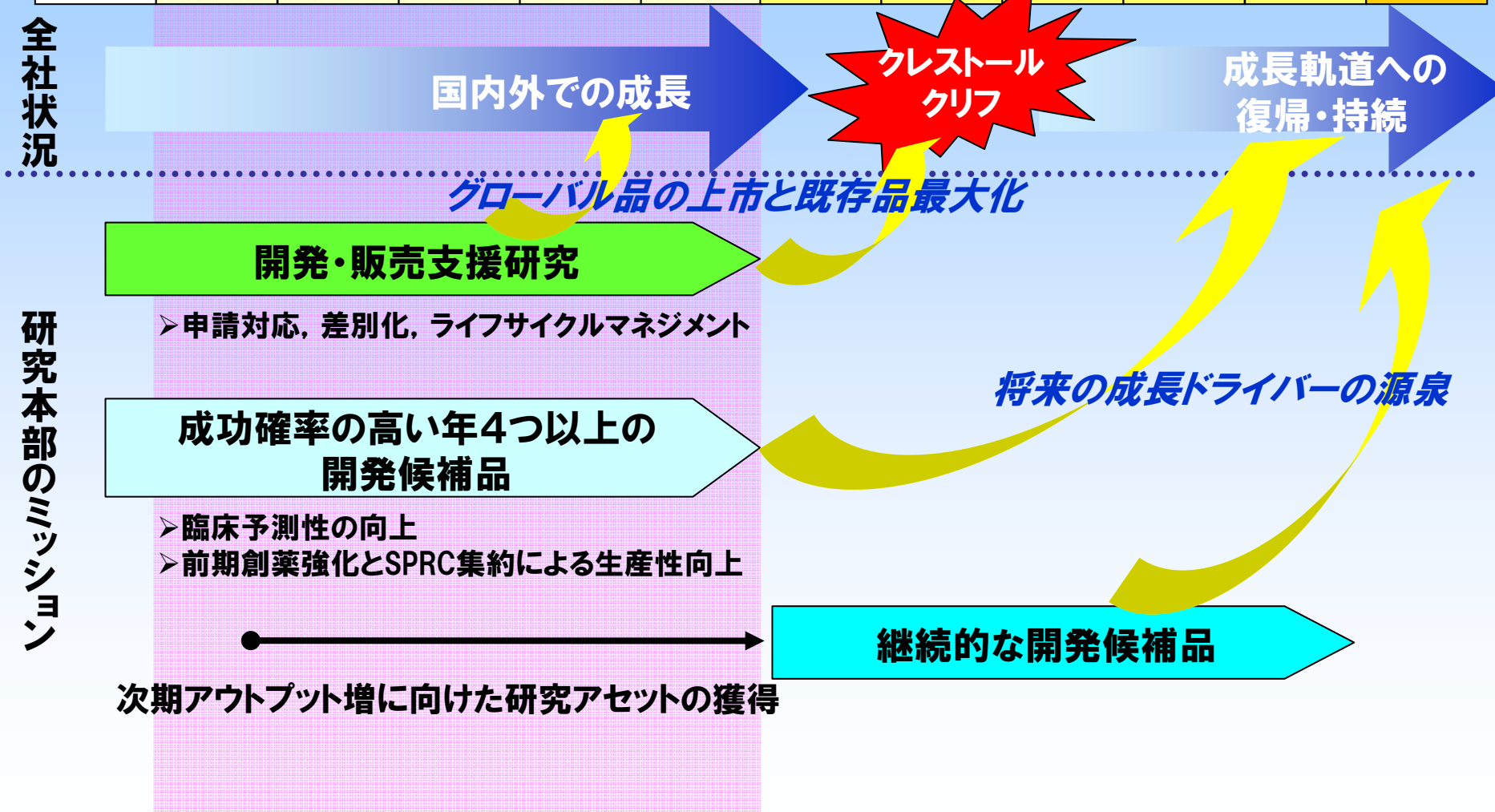
## 研究領域

---

医薬研究本部長 花崎 浩二

## 医薬研究本部のミッション

|      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|



## 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”

# 医薬研究センターへの研究機能集約と設備拡充

(SPRC: Shionogi Pharmaceutical Research Center, 2011年7月新棟竣工)

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

SPRC2 薬理研究

SPRC4  
探索研究・化学合成  
薬理研究・製剤研究

SPRC1 安全性研究  
SPRC3 薬物動態研究

迅速・緊密なサイクル

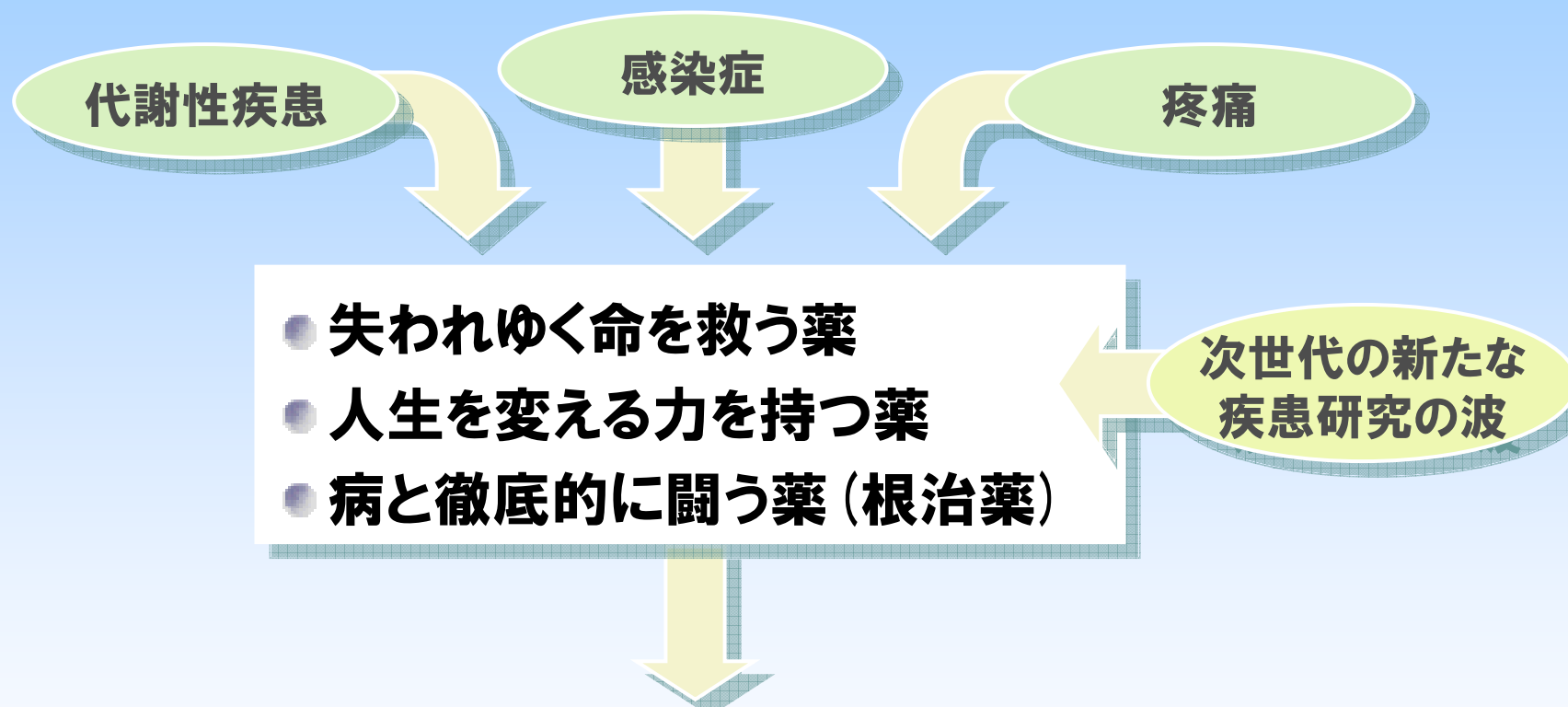
大阪大学PET分子  
イメージングセンター

メガファーマ,  
バイオベンチャー

世界トップクラスの研究生産性実現へ



## 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」**

## 2011年度の成果： 開発化合物の継続的な創製

### 開発候補化合物4品目を新たに選択

アレルギー疾患治療薬

NF- $\kappa$ Bデコイオリゴ (皮膚疾患治療薬)

疼痛治療薬

肥満治療薬を選抜に向けて最終評価中

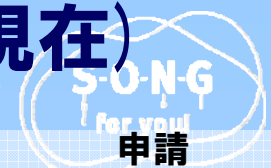
### 3品目で新たに開発化合物創出

神経障害性疼痛治療薬： S-117957

がんペプチドワクチン： S-488210

グラム陰性菌抗菌薬： S-649266

# 研究領域 開発パイプラインの充実化 (2012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>      |                           | S-649266 (細菌感染症) 準備中<br>S-265744 LAP (HIV)                                     |                                                                                                       |                                                   | S-349572 (HIV)                      | フィニバックス® (小児細菌感染) |
| <b>MS</b>       |                           | S-234462 (肥満)                                                                  | S-707106 (2型糖尿病)                                                                                      | S-2367 (肥満)                                       | S-474474 (高血圧)                      |                   |
| <b>疼痛</b>       | 炎症性疼痛<br>神経障害性疼痛          | S-117957 (神経障害性疼痛)                                                             |                                                                                                       | S-297995 (オピオイド副作用緩和薬)<br>オキノーム®/オキシコンチン® (非がん疼痛) | サインバルタ® (線維筋痛症)                     |                   |
| <b>フロンティア領域</b> |                           |                                                                                |                                                                                                       |                                                   |                                     |                   |
| <b>アレルギー</b>    | NF-κBデコイオリゴ<br>アレルギー疾患治療薬 |                                                                                | S-524101 (ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎)                                                                            | 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)<br>S-488210 (頭頸部がん*)<br>S-877503 (ADHD) 準備中<br>S-877489 (ADHD) | S-888711 (血小板減少症)<br>S-288310 (膀胱がん*)<br>S-488410 (食道がん*)<br>イムノマックス®-γ (菌状息肉症)<br>S-646240 (加齢黄斑変性症) |                                                   | PSD502 (早漏)<br>Ospemifene (閉経後膣萎縮症) |                   |
| <b>導出品</b>      |                           |                                                                                | S-0373 (脊髄小脳変性症)                                                                                      |                                                   |                                     | ドリペネム (US RTI)    |

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

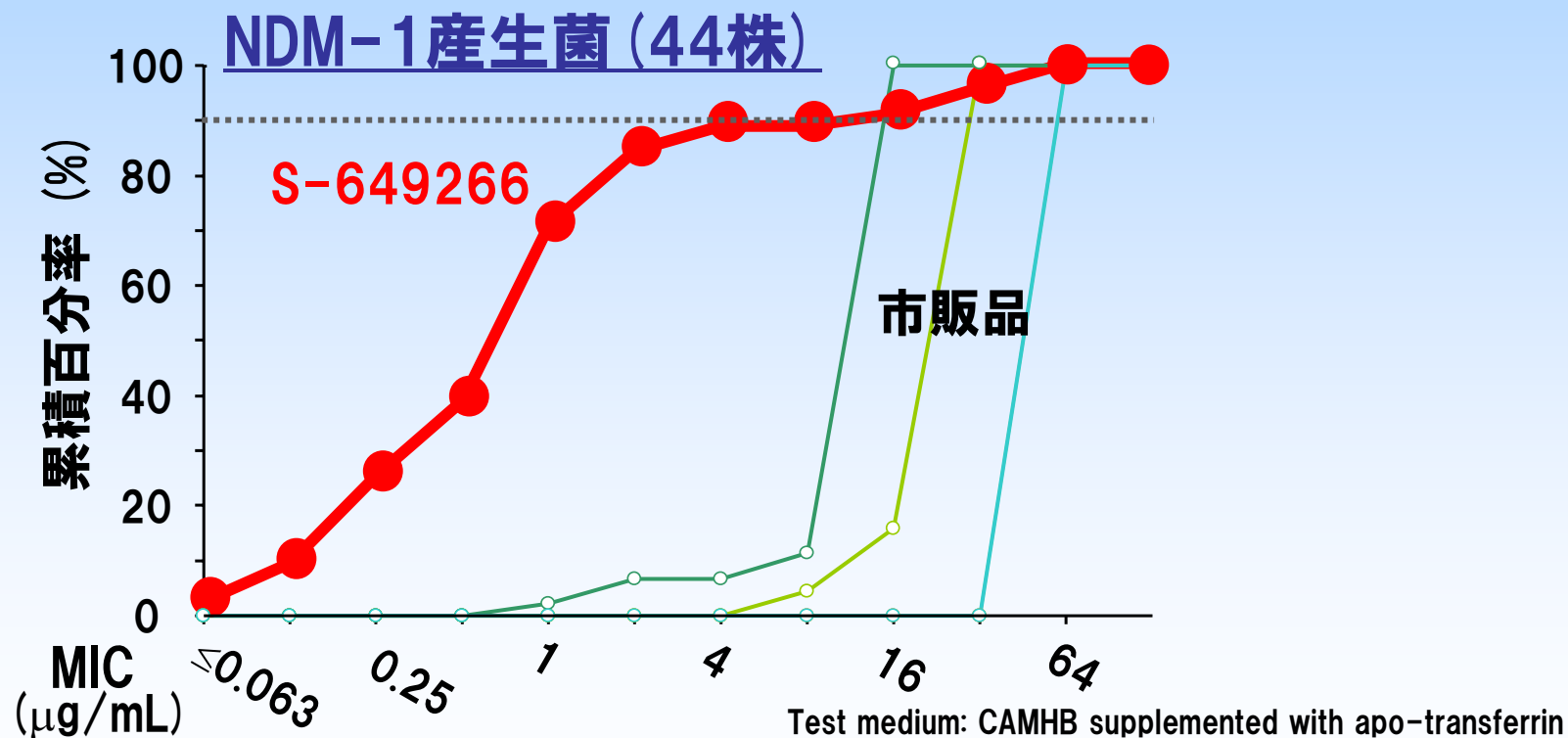
グローバル開発品

自社品
共同開発品
導出品
導入品
10

# 「失われゆく命を救う薬」

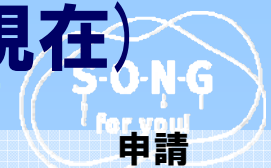
## ● グラム陰性菌抗菌薬 S-649266 (GSK共同開発・国内Phase I 準備中)

- カルバペネム・セフェムを含む多くの抗菌薬に高度耐性を示すニューデリー・メタロβラクタマーゼ1 (NDM-1) 産生菌にも、高い有効性を示す最強の抗菌プロファイル



**多剤耐性菌感染症に苦しむ患者の命を救う薬を提供する**

# 研究領域 開発パイプラインの充実化 (2012年3月現在)



|                   | DCS                           | Ph I                       | PhIIa                             | PhIIb                      | PhIII                   | 申請                   |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|
| 重点3領域<br>感染症      |                               | S-649266<br>(細菌感染症)<br>準備中 |                                   |                            | S-349572<br>(HIV)       | フィニバックス®<br>(小児細菌感染) |
|                   |                               | S-265744 LAP<br>(HIV)      |                                   |                            |                         |                      |
| MS                |                               | S-234462<br>(肥満)           | S-707106<br>(2型糖尿病)               | S-2367<br>(肥満)             | S-474474<br>(高血圧)       |                      |
| 疼痛                |                               | 炎症性疼痛                      | S-117957<br>(神経障害性疼痛)             | S-297995<br>(オピオイド副作用緩和薬)  | サインバルタ®<br>(線維筋痛症)      |                      |
|                   |                               | 神経障害性疼痛                    |                                   | オキノーム®/オキシコンチン®<br>(非がん疼痛) |                         |                      |
| フロンティア領域<br>アレルギー | NF-κBデコイオリゴ<br>アレルギー疾患<br>治療薬 |                            | S-524101<br>(ダニ抗原による<br>アレルギー性鼻炎) | S-555739<br>(アレルギー性鼻炎)     |                         |                      |
| その他               |                               | S-222611<br>(悪性腫瘍)         | S-888711<br>(血小板減少症)              |                            | PSD502<br>(早漏)          |                      |
|                   | アルツハイマー病                      | S-488210<br>(頭頸部がん*)       | S-288310<br>(膀胱がん*)               |                            | Ospemifene<br>(閉経後膣萎縮症) |                      |
|                   |                               | S-877503<br>(ADHD)<br>準備中  | S-488410<br>(食道がん*)               |                            |                         |                      |
|                   |                               | S-877489<br>(ADHD)         | イムノマックス®-γ<br>(菌状息肉症)             |                            |                         |                      |
|                   |                               |                            | S-646240<br>(加齢黄斑変性症)             |                            |                         |                      |
| 導出品               |                               |                            | S-0373<br>(脊髄小脳変性症)               |                            | ドリペネム<br>(US RTI)       |                      |

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

グローバル開発品

自社品

共同開発品

導出品

導入品

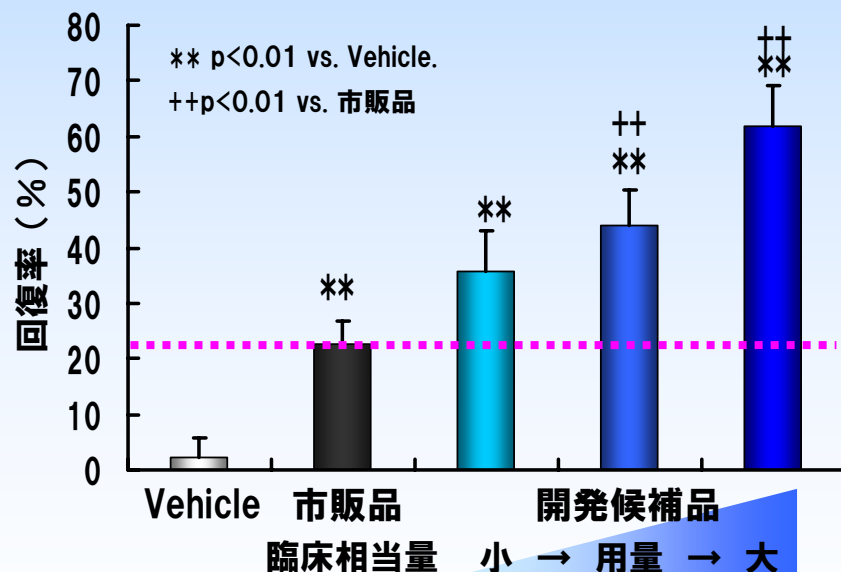
## 「人生を変える力を持つ薬」

### ● 疼痛領域での開発パイプライン創出

- メカニズムが異なる（神経障害性疼痛および炎症性疼痛に対する）2つの慢性疼痛治療薬の開発候補品創出

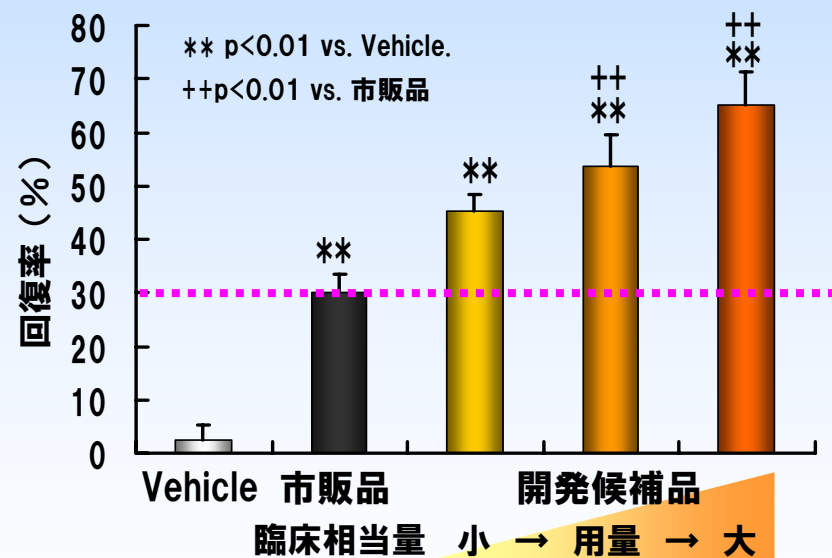
#### 神経障害性疼痛治療薬 開発候補品

神経障害性疼痛モデルにおける痛覚過敏抑制作用



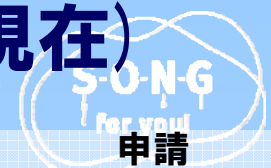
#### 炎症性疼痛治療薬 開発候補品

変形性関節症疼痛モデルにおける鎮痛作用



世界の患者さんの「Pain Free」実現へ

# 研究領域 開発パイプラインの充実化 (2012年3月現在)



|                   | DCS         | Ph I                       | PhIIa                         | PhIIb                      | PhIII                   | 申請                   |
|-------------------|-------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|
| 重点3領域<br>感染症      |             | S-649266<br>(細菌感染症)<br>準備中 |                               |                            | S-349572<br>(HIV)       | フィニバックス®<br>(小児細菌感染) |
|                   |             | S-265744 LAP<br>(HIV)      |                               |                            |                         |                      |
| MS                |             | S-234462<br>(肥満)           | S-707106<br>(2型糖尿病)           | S-2367<br>(肥満)             | S-474474<br>(高血圧)       |                      |
| 疼痛                | 炎症性疼痛       |                            |                               | S-297995<br>(オピオイド副作用緩和薬)  | サインバルタ®<br>(線維筋痛症)      |                      |
|                   | 神経障害性疼痛     | S-117957<br>(神経障害性疼痛)      |                               | オキノーム®/オキシコンチン®<br>(非がん疼痛) |                         |                      |
| フロンティア領域<br>アレルギー | NF-κBデコイオリゴ |                            | S-524101<br>(ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎) | S-555739<br>(アレルギー性鼻炎)     |                         |                      |
|                   | アレルギー疾患治療薬  |                            |                               |                            |                         |                      |
| その他               |             | S-222611<br>(悪性腫瘍)         | S-888711<br>(血小板減少症)          |                            | PSD502<br>(早漏)          |                      |
|                   | アルツハイマー病    | S-488210<br>(頭頸部がん*)       | S-288310<br>(膀胱がん*)           |                            | Ospemifene<br>(閉経後膣萎縮症) |                      |
|                   |             | S-877503<br>(ADHD)<br>準備中  | S-488410<br>(食道がん*)           |                            |                         |                      |
|                   |             | S-877489<br>(ADHD)         | イムノマックス®-γ<br>(菌状息肉症)         |                            |                         |                      |
|                   |             |                            | S-646240<br>(加齢黄斑変性症)         |                            |                         |                      |
| 導出品               |             |                            | S-0373<br>(脊髄小脳変性症)           |                            | ドリペネム<br>(US RTI)       |                      |

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

グローバル開発品

自社品

共同開発品

導出品

導入品

# 「病と徹底的に闘う薬（根治薬）」

## ● アレルギー疾患 抗原特異的舌下免疫療法

### ➤ 抗原特異的免疫療法とは

- ◆ 原因となる抗原を繰り返し投与することで、生体の応答性を弱める治療法
- ◆ 長期の寛解が期待され、根治につながる療法
- ◆ 従来 of 注射法の免疫療法
  - ✓ 治療期間は3年程度、2～4週間ごとの通院が必要
  - ✓ 稀ではあるがアナフィラキシーショックなどの重篤な副作用あり
- ◆ 舌下免疫療法
  - ✓ 全身性の副作用を著しく軽減
  - ✓ 自宅での服用が可能

### ➤ Stallergenes社との共同研究開発契約

- ◆ 抗原特異的免疫療法に特化したリーディングカンパニーの一つ
- ◆ 様々な抗原抽出・製剤化・開発・販売の実績とノウハウを保持
- ◆ ダニ抗原の国内共同開発およびスギ抗原の共同研究開発契約を締結

**アレルギー疾患治療に根治というパラダイムシフトをもたらす**



## 研究領域



### 【強化項目】 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

#### シオノギ創薬イノベーションコンペ

(FINDS: PHarma-Innovation Discovery competition Shionogi)

- 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産学連携のオープンイノベーション
- 2007年度から開始し、140－250件/年の応募から通算19件を共同研究へ
- 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>

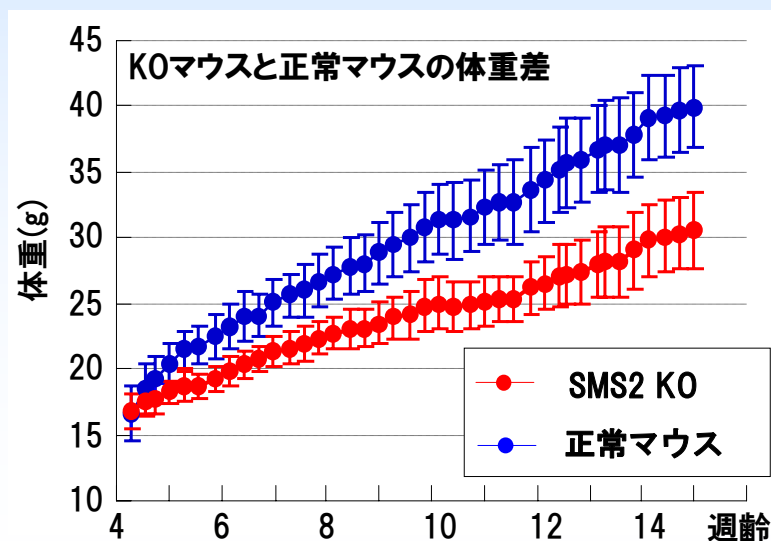
- 英国アカデミアを対象に、海外展開を開始: **SHIONOGI Science Program**



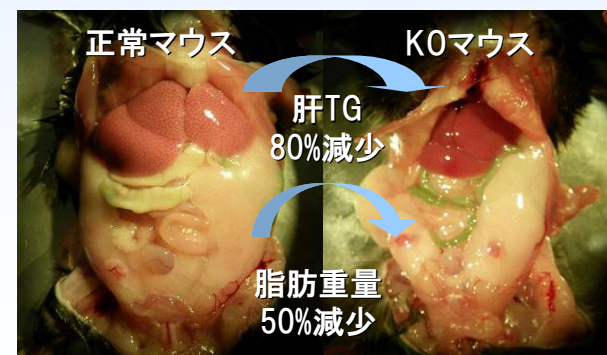
産学協同により独創的な創薬シーズを継続的に発掘

## 【強化項目】 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

- シオノギ創薬イノベーションセンター
  - 北海道大学構内に2008年5月に設立した産学連携研究拠点
  - 「未来創薬・医療イノベーション拠点」事業参画（2006-2016）
  - 北大創薬シーズ育成と高い独創性をもつ研究人材の育成
- 独自に見出した作用点を介する新規抗菌薬プログラムの開始
- 肥満に関与する新規創薬ターゲット Sphingomyelin Synthase 2 (SMS2) の発見
  - 北大と共同で国際特許出願・論文発表 [J. Biol. Chem. 286, 28544-28555 \(2011\)](#)



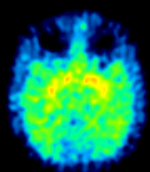
高脂肪食摂食下でのSMS2 KOマウスと正常マウスの差



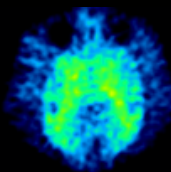
## 【強化項目】 臨床予測性の向上

- 開発化合物評価のための新規PETイメージングプローブを創製
  - ターゲット受容体に対する新規プローブ候補化合物を開発
  - 阪大PETセンターでPETプローブ標識合成法を確立
  - げっ歯類にてPETイメージングを実施し、薬効モデルの受容体占有率と薬効の相関性を確認
  - サルPETイメージングを実施し、ターゲット受容体への特異結合を確認

サルPETにおける受容体占有率



プローブのみ



プローブ  
+  
拮抗薬  
(低用量)



プローブ  
+  
拮抗薬  
(高用量)

阪大病院にて新規PETプローブを用いるマイクロドーズ臨床試験を目指した体制を構築

## 2012年度の達成目標と施策

- **製品・開発品の価値最大化研究の推進**
  - 製品のライフサイクルマネジメント支援
  - 開発品の承認申請推進, 差別化研究
- **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を活用し, 早期探索的臨床試験の実施体制を構築
    - ◆ 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



## 開発領域

---

Global Development 統括 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
- 2011年度の成果
- 2012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

- 戦略決定機能の向上
- 世界3極の拠点整備



### 第3次中期経営計画・開発部門の取り組み

#### ● 海外展開に向けた取り組み

- 米国法人の機能統合, 開発機能の一元化:完了
- Global Development Office (GDO) の設立:完了
- 欧州開発拠点の設置:完了(英国)
- 中国開発拠点の整備:C&O社買収

#### ● 海外展開フロントランナー

- 2012年度承認申請予定  
S-349572, Ospemifene
- 2012年度後期開発品目  
S-297995, S-555739, S-888711, がんペプチドワクチン





### 開発部門の今後の課題・目標

- **GDOの機能拡充と戦略品目の価値最大化**
  - グローバル人材の育成と現地人材の積極的な登用
  - 疫学, マーケットアクセス機能等の拡充
  - グローバルポートフォリオマネジメント
- **EU開発拠点の事業展開**
  - 英国に設置済み(2012年2月)
  - ステージに応じた臨床試験実施地域の選定による, 効率的かつ迅速な開発
- **アジア展開の拡大**
  - 日本の特徴を活かした開発の拡大
  - グローバル品目を含む中国R&D事業の展開



### 戦略品の製品価値の最大化

- **インテグレース阻害薬のライフサイクルマネジメント**
  - 経口単剤と併行して配合剤を開発
  - 持続性注射製剤の開発
- **サインバルタ®のライフサイクルマネジメント**
  - 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の効能を取得
  - 線維筋痛症への適応拡大治験開始
- **イルベタン®のライフサイクルマネジメント**
  - イルベサルタン200mg製剤（大日本住友製薬との共同開発）  
⇒ 2012年度1Q申請予定
  - フリトラン®との配合剤開発 ⇒ 2012年度2Q申請予定
- **ドリペネムのライフサイクルマネジメント**
  - 高用量（1g 1日3回投与）の承認追加
  - 小児効能承認申請中
- **オキシコドンのパイプライン補強**
  - オキシコンチン®, オキノーム®, オキファスト®のラインアップならびに非がん疼痛への適応拡大開発着手



## 2011年度の成果：承認・申請

| 承認         |                                    |
|------------|------------------------------------|
| フィニバックス®   | 2011年4月 用法用量追加<br>(日本:高用量,細菌感染症)   |
| オキファスト®    | 2012年1月 承認<br>(日本:各種がんにおける疼痛)      |
| サインバルタ®    | 2012年2月 適応追加<br>(日本:糖尿病性神経障害に伴う疼痛) |
| 申請         |                                    |
| フィニバックス®   | 2011年8月 小児の細菌感染症への適応拡大<br>(日本)     |
| Ospemifene | BE成立, 閉経後膣萎縮症(米国) 申請に向けて準備中        |



## 2011年度の成果：Phase I ~ III (1/2)

| 開発状況の進展                      |                |                                  |
|------------------------------|----------------|----------------------------------|
| S-349572<br>(Dolutegravir) * | HIV感染症         | グローバル Phase III, 申請に必要な登録完了      |
| S-474474                     | 高血圧症           | 日本 Phase III投薬完了, 開鍵             |
| S-555739                     | アレルギー性鼻炎       | 日本 Phase II b開始<br>米国 Phase I 開始 |
| S-2367                       | 肥満症            | 日本 Phase II b開始                  |
| S-297995                     | オピオイド副作用<br>緩和 | 日米 Phase II b開始                  |
| S-707106                     | 2型糖尿病          | 米国 Phase II a投薬完了, 開鍵            |



## 2011年度の成果：Phase I ～III (2/2)

| 開発状況の進展  |                 |                       |
|----------|-----------------|-----------------------|
| S-288310 | 膀胱がん            | アジア Phase I / II 登録完了 |
| S-488410 | 食道がん            | 日本 Phase I / II 登録完了  |
| S-488210 | 頭頸部がん           | 欧州 Phase I / II 開始    |
| S-646240 | 加齢黄斑変性症         | 日本 Phase II a 開始      |
| S-524101 | ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎 | 日本 Phase I 開始, 終了     |
| S-117957 | 神経障害性疼痛         | 米国 Phase I 開始         |
| S-649266 | 細菌感染症           | 日本 Phase I 準備中        |



## 2011年度の成果：開発品の導入

### Shire社との共同開発・商業化

| 国内導入品の詳細               |                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------|
| S-877489<br>【Vyvanse®】 | 中枢神経刺激薬，経口<br>注意欠陥・多動性障害 (ADHD)<br>Phase I 開始 |
| S-877503<br>【Intuniv®】 | 非中枢神経刺激薬，経口<br>注意欠陥・多動性障害 (ADHD)              |

Vyvanse®, Intuniv®は米国における製品名

## S-707106: Phase II a試験

● 目的:

- 2型糖尿病あるいはメトホルミン単独投与で血糖コントロール不良な患者を対象に、メトホルミンとの併用下でS-707106 3用量の安全性と薬効を評価する
- 2型糖尿病患者におけるS-707106の薬物動態を評価する

● 試験デザイン:



- 速報: Go Criteriaである [HbA1c 0.8%以上減少] に到達しなかったため、追加解析実施中

## 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)  
Ospemifene

S-297995  
S-555739  
S-888711

S-265744 LAP  
S-288310  
S-488410  
S-488210  
S-222611  
S-117957  
S-649266  
S-707106  
S-646240

インライセンスを  
組み込んだ  
パイプライン戦略

NF-KBデコイオリゴ  
DCS

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





## 2012年度の目標：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)       |
| 申請                           |                           |
| Ospemifene                   | 閉経後膣萎縮症 (米国)              |
| S-349572<br>(Dolutegravir) * | HIV感染症 (Global)           |
| イルベタン®<br>(イルベサルタン)          | 高血圧症 / 200mg 製剤の剤形追加 (日本) |
| S-474474                     | 高血圧症 / ARB・利尿剤の配合剤 (日本)   |



## 2012年度の目標：Phase I ~ III (1/2)

| 開発の進展    |                  |                                              |
|----------|------------------|----------------------------------------------|
| S-297995 | オピオイド投与による副作用の緩和 | 日米 Phase II b 投薬完了, 開鍵各極規制当局との協議 実施          |
| S-555739 | アレルギー性鼻炎         | 日本 Phase II b 投薬完了, 開鍵<br>米国 Phase II a 投薬開始 |
| S-888711 | 血小板減少症           | 日本 Phase II b 開始                             |
| S-707106 | 2型糖尿病            | 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 開始                               |
| S-2367   | 肥満症              | 日本 Phase II b 登録完了                           |
| S-288310 | 膀胱がん             | 日本 Phase I / II 試験結果により,<br>Go/No Go 判断      |
| S-488410 | 食道がん             | 日本 Phase I / II 試験結果により,<br>Go/No Go 判断      |



## 2012年度の目標: Phase I ~ III (2/2)

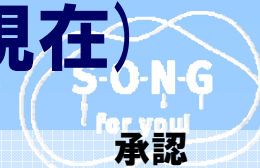
| 開発の進展         |            |                                |
|---------------|------------|--------------------------------|
| S-488210      | 頭頸部がん      | 欧州 Phase I / II 投薬開始           |
| S-646240      | 加齢黄斑変性症    | 日本 Phase II a 投薬開始             |
| S-222611      | 悪性腫瘍       | 欧州 Phase I b 投薬終了              |
| S-265744 LAP* | HIV感染症     | 米国 Phase I 終了, Phase II 開始     |
| S-117957      | 神経障害性疼痛    | 米国 Phase I 終了                  |
| S-877489      | 注意欠陥・多動性障害 | 米国 Phase I 終了                  |
| S-877503      | 注意欠陥・多動性障害 | 日本 Phase I 開始                  |
| S-649266      | 細菌感染症      | 日本 Phase I 終了<br>米国 Phase I 開始 |
| 臨床入り3品目以上     |            |                                |



## 未承認薬・適応外薬及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                            |                                 |
|----------------------------------------------|---------------------------------|
| エンドキサン <sup>®</sup>                          | 承認：ネフローゼ症候群（2011年9月）            |
| フラジール <sup>®</sup>                           | 承認：細菌性膣症（2012年3月）               |
| イホマイド                                        | 承認：悪性リンパ腫（2012年3月）              |
| ロンゲス <sup>®</sup>                            | 申請中：小児高血圧症                      |
| フラジール <sup>®</sup>                           | 申請中：嫌気性菌感染症，アメーバ赤痢，ランブル鞭毛虫感染症   |
| バクタ <sup>®</sup>                             | 申請中：ニューモシスティス肺炎                 |
| オキシコンチン <sup>®</sup> ，<br>オキノーム <sup>®</sup> | 治験準備中：中等度から高度の慢性疼痛（非がん疼痛）       |
| サインバルタ <sup>®</sup>                          | Phase III：線維筋痛症                 |
| 塩酸バンコマイシン                                    | 検討中：グラム陽性菌による血流感染               |
| 学会からの要請による開発：進展状況                            |                                 |
| イムノマックス <sup>®</sup> -γ                      | Phase II 開始：菌状息肉症/セザリー症候群への適応拡大 |

# 開発領域 開発パイプラインの充実化 (2012年3月現在)



|                     | Ph I                       | PhIIa                         | PhIIb                      | PhIII                   | 申請                   | 承認                    |
|---------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>重点3領域</b><br>感染症 | S-649266<br>(細菌感染症)<br>準備中 |                               |                            | S-349572<br>(HIV)       | フィニバックス®<br>(小児細菌感染) | フィニバックス®<br>(用法・用量追加) |
|                     | S-265744 LAP<br>(HIV)      |                               |                            |                         |                      |                       |
| MS                  | S-234462<br>(肥満)           | S-707106<br>(2型糖尿病)           | S-2367<br>(肥満)             | S-474474<br>(高血圧)       |                      |                       |
| 疼痛                  | S-117957<br>(神経障害性疼痛)      |                               | S-297995<br>(オピオイド副作用緩和薬)  | サインバルタ®<br>(線維筋痛症)      |                      | サインバルタ®<br>(DNP)      |
|                     |                            |                               | オキノーム®/オキシコンチン®<br>(非がん疼痛) |                         |                      | オキファスト®<br>(がん疼痛)     |
| フロンティア領域<br>アレルギー   |                            | S-524101<br>(ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎) | S-555739<br>(アレルギー性鼻炎)     |                         |                      |                       |
| その他                 | S-22611<br>(悪性腫瘍)          | S-888711<br>(血小板減少症)          |                            | PSD502<br>(早漏)          |                      |                       |
|                     | S-488210<br>(頭頸部がん*)       | S-288310<br>(膀胱がん*)           |                            | Ospemifene<br>(閉経後膣萎縮症) |                      |                       |
|                     | S-877503<br>(ADHD)<br>準備中  | S-488410<br>(食道がん*)           |                            |                         |                      |                       |
|                     | S-877489<br>(ADHD)         | イムノマックス®-γ<br>(菌状息肉症)         |                            |                         |                      |                       |
|                     |                            | S-646240<br>(加齢黄斑変性症)         |                            |                         |                      |                       |
|                     |                            | S-0373<br>(脊髄小脳変性症)           |                            |                         |                      |                       |
| 導出品                 |                            |                               |                            |                         | ドリベネム<br>(US RTI)    |                       |

LAP: 持続性注射剤, ADHD: 注意欠陥・多動性障害,  
RTI: 呼吸器感染症, DNP: 糖尿病性神経障害に伴う疼痛,  
\*: がんペプチドワクチン

グローバル開発品

自社品
共同開発品
導出品
導入品
36



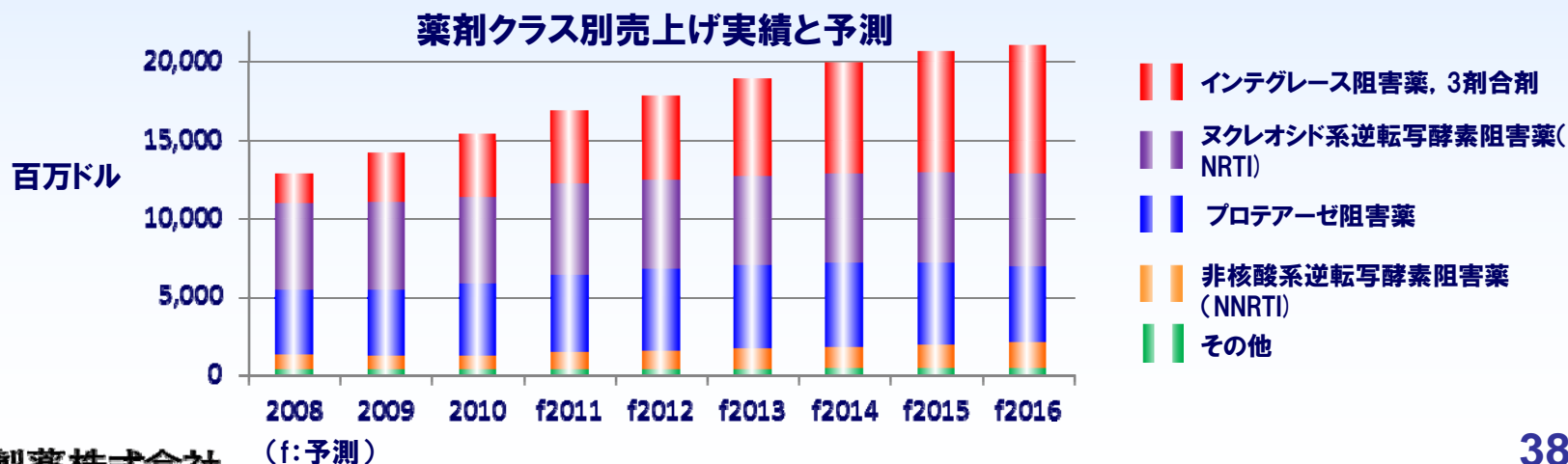
## **主要なグローバル開発品目**

**(Dolutegravir, S-649266, S-888711)**



## Dolutegravir: 抗HIV薬市場

- 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153億ドル (2010, 対前年 9%増, 地域による割合は米国約48%, 欧州約28%, その他約23%)
  - インテグレース阻害薬と3剤合剤が市場成長を牽引
  - インテグレース阻害薬 は2007年, 3剤合剤は2006年に最初の製品が上市され, 2011年は各々約14億ドル (対前年 25%増), 約33億ドル (対前年 11%増) と成長中





### 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96週, 臨床用量で88%の患者が血中ウイルス量 <50c/mLを維持)
  - Phase II b 試験の96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
- 米国, 欧州を中心にPhase III試験実施中



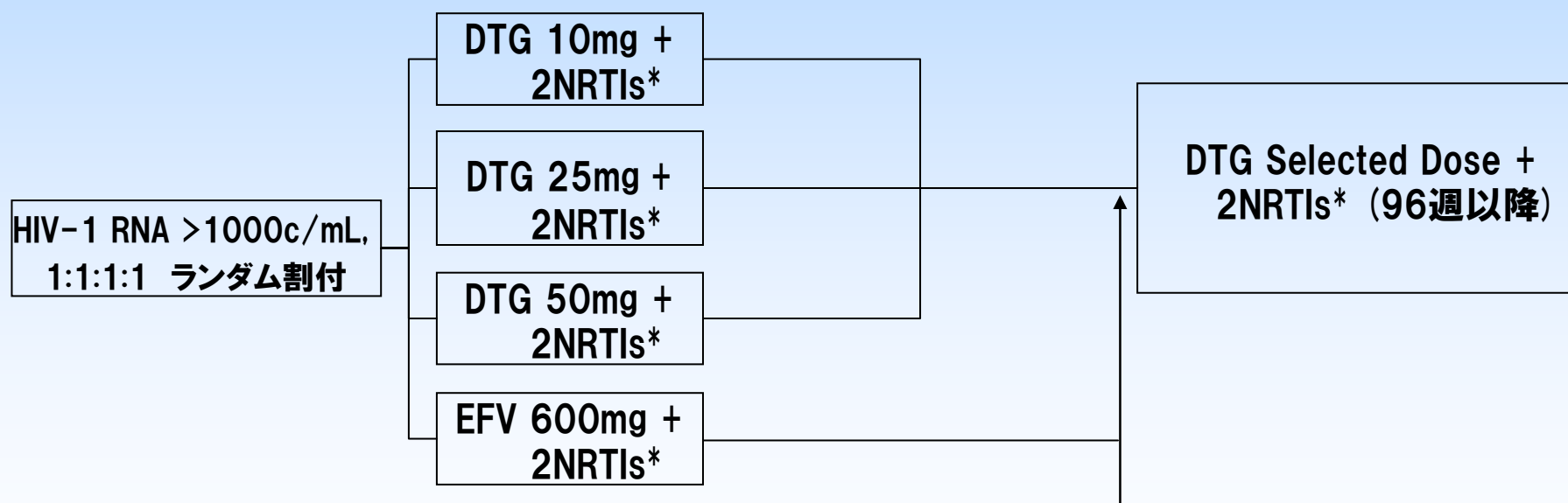
## 開発領域 (主要なグローバル開発品目)



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



- 用量設定試験
- 目標200例, 208例登録
- 対照薬: Efavirenz (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)

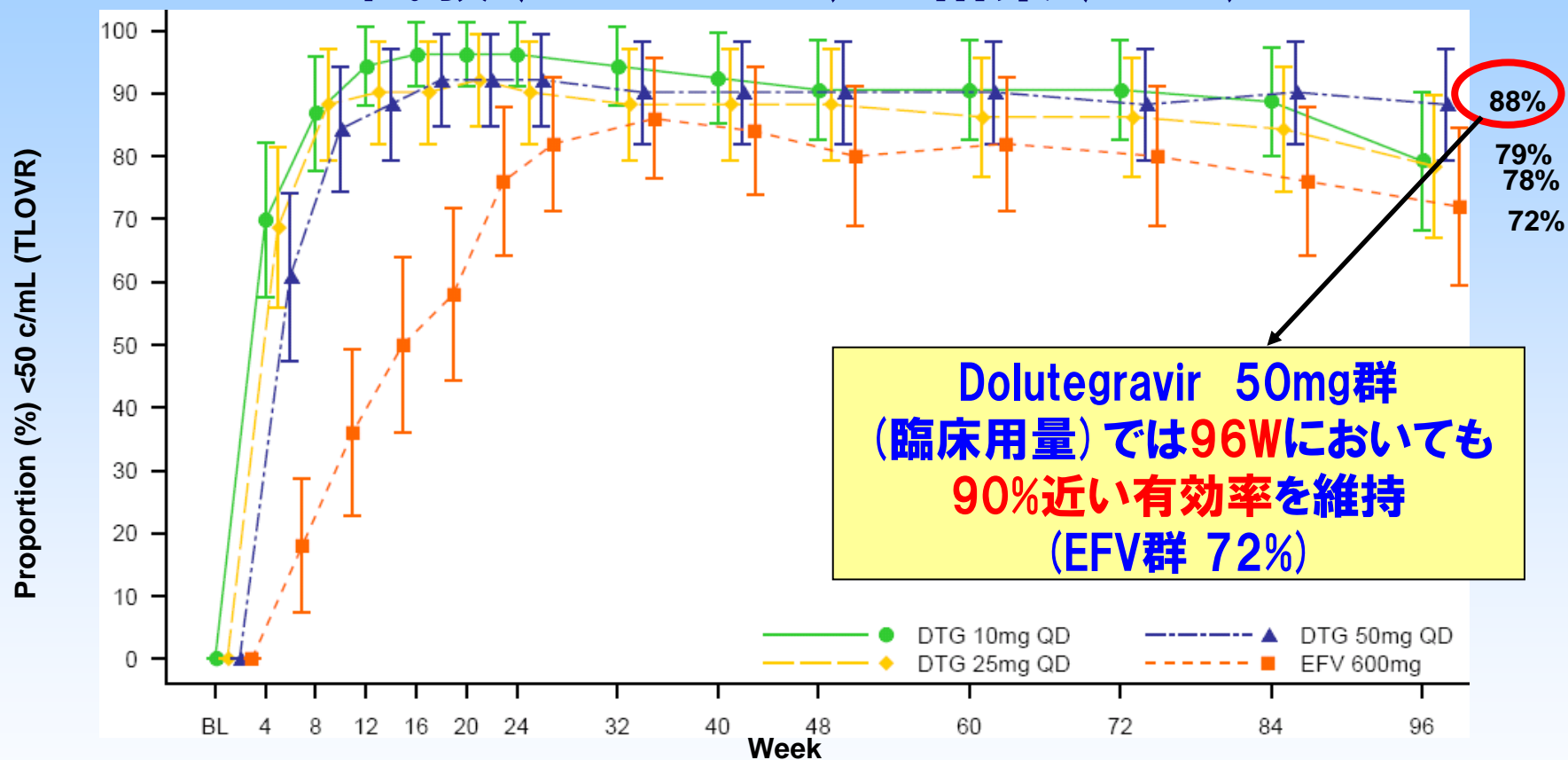
96週 (中間解析)

DTG: Dolutegravir  
EFV: Efavirenz

# 開発領域 (主要なグローバル開発品目)



## Dolutegravir: 治療未経験患者を対象とした Phase II b 試験 (SPRING-1) の結果 (96W)



**Dolutegravir 50mg群**  
**(臨床用量) では96Wにおいても**  
**90%近い有効率を維持**  
**(EFV群 72%)**

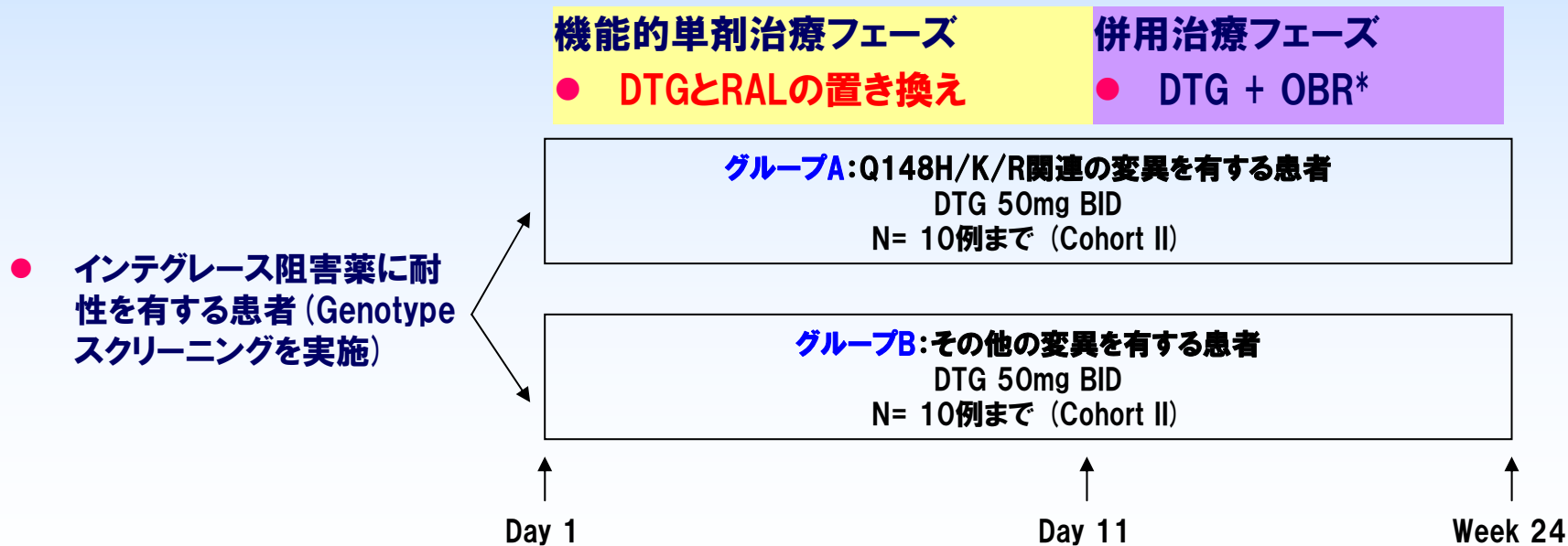
- 良好な忍容性・安全性を確認
- 96Wにおいても、インテグラーゼ阻害薬耐性ウイルスは観察されていない
- 今までにない強力なウイルス量減少効果を持つ薬剤

## 開発領域 (主要なグローバル開発品目)

# Dolutegravir: Raltegravir (RAL) 治療失敗患者を対象としたPhase II b 小規模試験



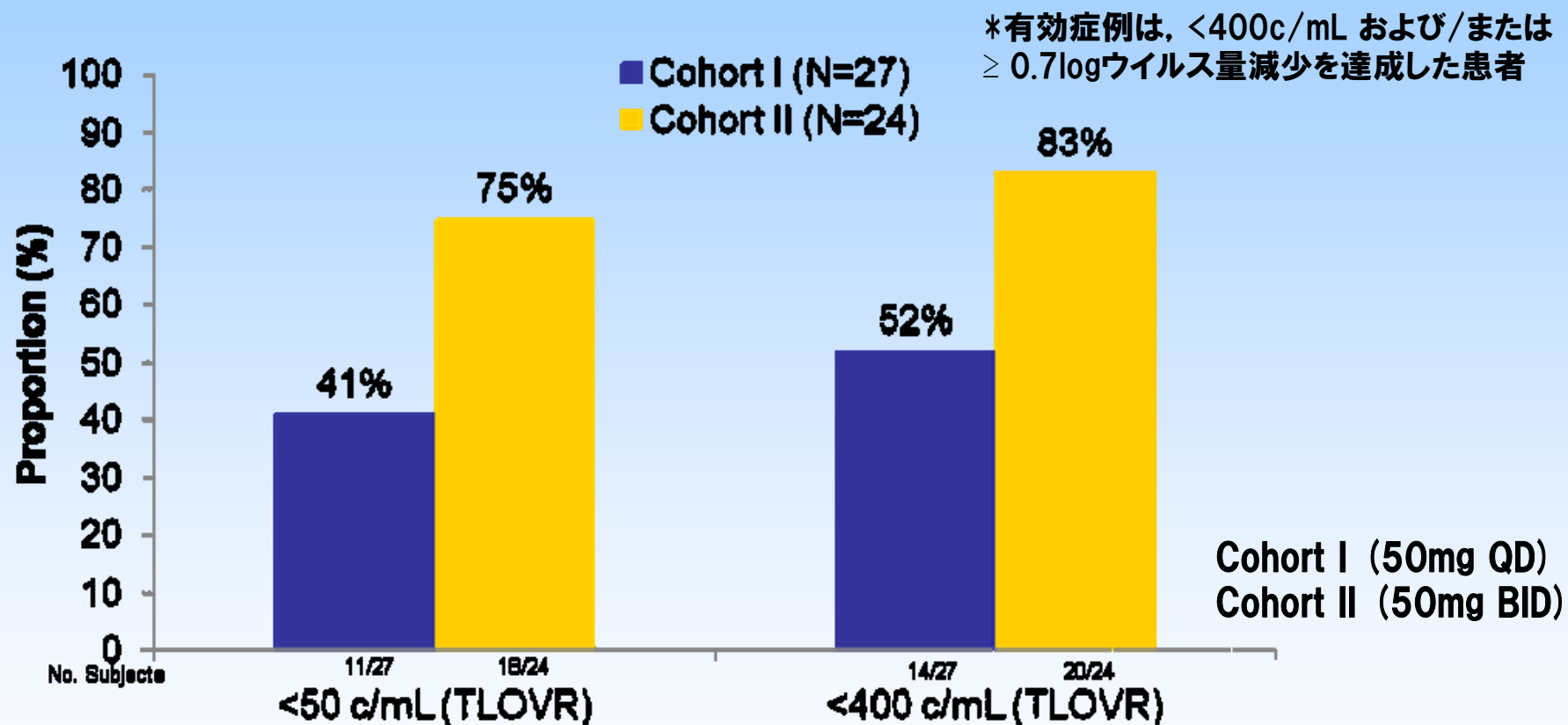
- 試験目的: RAL治療失敗患者に対するDolutegravirの効果を評価し、Phase III試験デザイン決定に用いる
  - 少なくとも3つのクラス (インテグレース阻害薬含む) に耐性を有する患者
  - DTG 50mg QD (Cohort I) またはDTG 50mg BID (Cohort II)



## 開発領域 (主要なグローバル開発品目)







# Dolutegravir: VIKING試験 (ING112961) 24週目の各Cohortにおける有効率 (%)



- 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有する患者にも高い効果が認められた



## 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                                              | 現状          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| ING113086<br>   | 治療未経験患者                            | 788例 (非劣性試験)<br>DTG vs RAL<br>(+ABC/3TC or TDF/FTC) | 進行中<br>登録完了 |
| ING114467<br>   |                                    | 788例 (非劣性試験)<br>DTG/ABC/3TC vs Atripla              | 進行中<br>登録完了 |
| ING111762<br> | 治療経験患者<br>(インテグレース阻害薬<br>治療経験患者除く) | 688例 (非劣性試験)<br>DTG vs RAL<br>(+OBR)                | 進行中<br>登録完了 |
| ING112574<br> | インテグレース阻害薬<br>治療失敗患者               | 合計: 100-200例<br>DTG + OBR                           | 進行中         |

OBR: 最適化された併用薬の投与レジメン (Optimized Background Regimen)  
 DTG: Dolutegravir, RAL: Raltegravir, Atripla: EFV/TDF/FTC合剤



## Dolutegravir: ポジショニング

### 治療未経験患者に対する第一選択薬

- 1) 96Wにおいても、インテグレース阻害薬耐性ウイルスは観察されていない
- 2) 96Wにおいても、90%近い高い有効率を示している
- 3) 1日1回投与、1錠での治療が可能な合剤も開発中

### 治療経験患者 (インテグレース阻害薬未使用患者) にも使用可能

- 1) VIKINGおよびSPRING-1の結果から、高い有効率が期待できる
- 2) 他の併用薬との使用制限が少ない

### インテグレース阻害薬治療失敗患者にも適用

耐性患者を対象とした試験としては、今までにない高い有効率を示す (75%)

### 小児HIV患者も対象に含む (臨床試験実施中)

全てのHIV患者を対象として、2012年度中に欧米同時申請予定



### S-649266: 化合物プロファイル

- GSKとの共同開発品目
- 開発コンセプト: 多剤耐性菌を含むグラム陰性菌全般に対して、強い抗菌活性を示す注射用セフェム系抗菌薬。多くのカルバペネムあるいはセフェム系抗菌薬に耐性を示すNDM-1等のメタロβラクタマーゼ (MBL) 産生菌および多剤耐性緑膿菌 (MDRP) に対しても有効性を示し、*A. Baumannii*, *S. maltophilia*, *B. cepacia* などに対する抗菌活性も強い。
- 適応疾患: 多剤耐性菌を含むグラム陰性菌による感染症
  - 呼吸器感染症
  - 複雑性尿路感染症
  - その他
- 作用メカニズム: 細胞壁合成阻害によるグラム陰性菌の増殖抑制
- 開発ステージ: Phase I 準備中



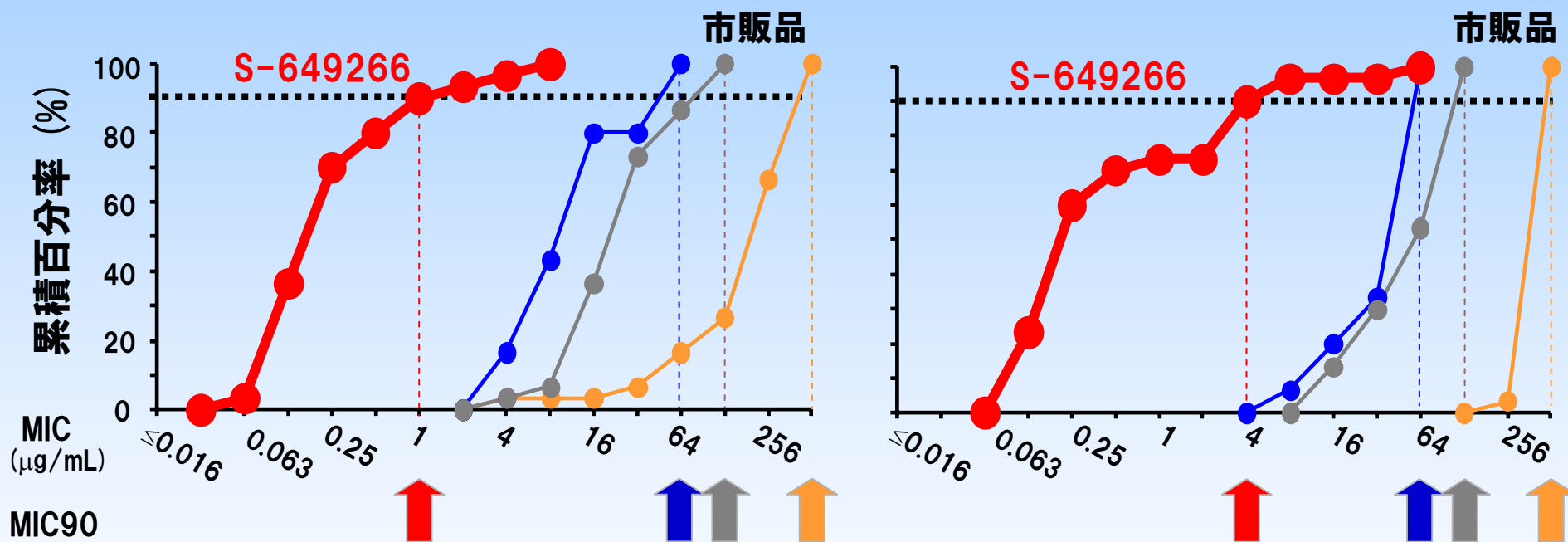
# S-649266: 多剤耐性菌に対する抗菌活性

## 多剤耐性緑膿菌

(菌株数: 33 株)

## 多剤耐性アシネトバクター

(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

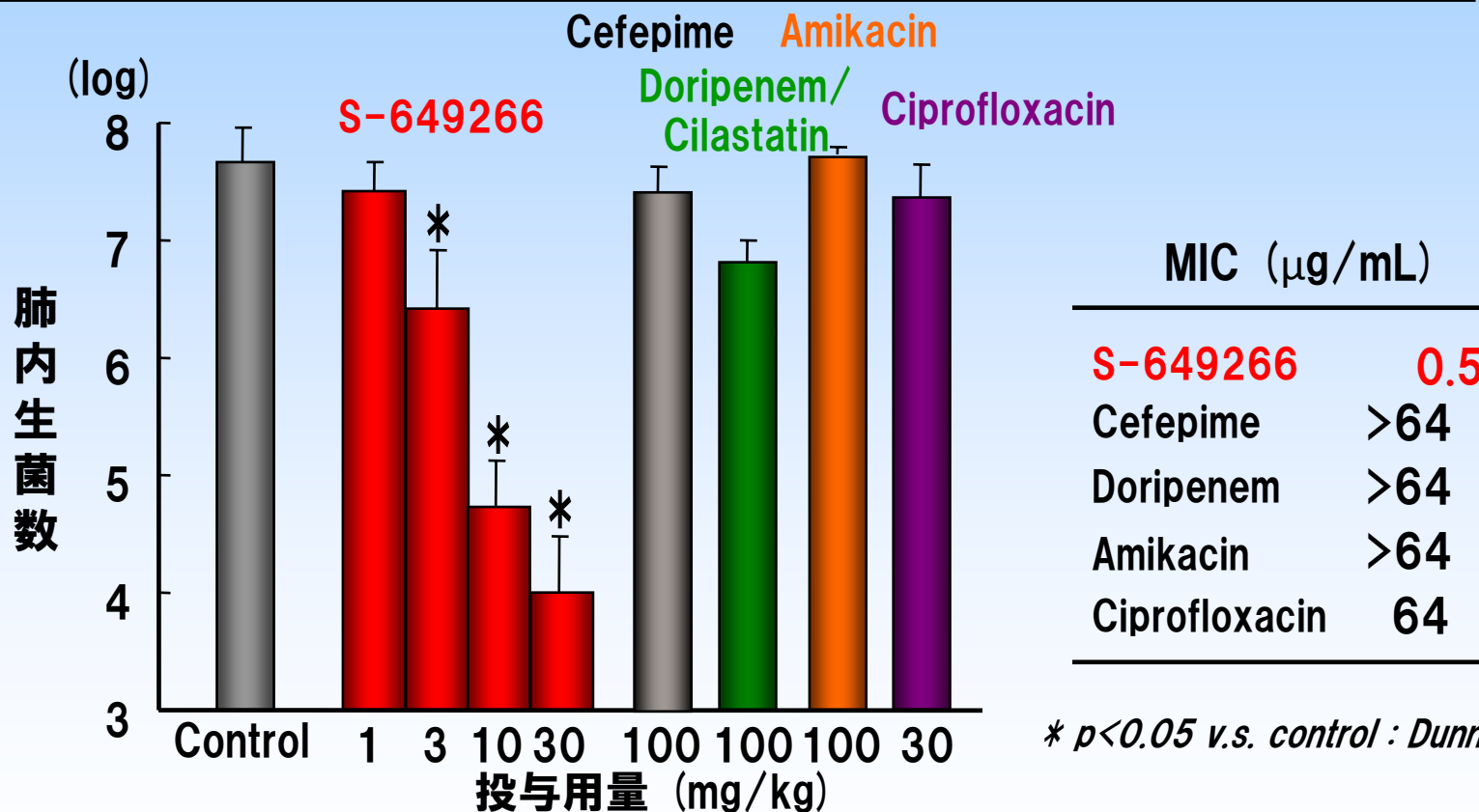


# 開発領域 (主要なグローバル開発品目)



## S-649266: マウス肺感染モデルにおける治療効果

- 動物: ICR雄マウス, 各群n=3~4
- 感染: 経鼻的に *P. aeruginosa* SR24888 (多剤耐性菌, メタロβラクタマーゼ産生株) を接種
- 投与: 感染2,5,8時間後に皮下投与



S-649266は多剤耐性緑膿菌による肺感染モデルにおいて他剤よりも優れた除菌効果を示した (その他全身, 尿路, 皮下の各感染モデルにおいても同様の結果が得られている)



# S-888711: 化合物プロファイル

- 適応疾患: 血小板減少症を伴う各種疾患
- トロンボポエチン (TPO) 受容体アゴニスト (経口)
- 開発ステージ
  - 国内: Phase II a
    - ① 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした用量探索試験 (終了: POC獲得)
    - ② 上記患者を対象とした高用量探索試験 (実施中)
  - 海外: Phase II
    - cITP患者を対象とした用量設定試験/継続投与試験 (終了)
- 臨床試験結果より得られた薬効上の特徴
  - 良好な薬物動態プロファイル
    - ◆ 用量依存的に血中濃度が上昇
    - ◆ 食事の影響を受けない
    - ◆ 人種差がない (日本人と白人の比較)
    - ◆ 薬物相互作用のリスクが低い (CYP3A4基質)
    - ◆ 肝障害の影響が小さい
  - 1日1回の経口投与で速やかな血小板数増加
  - 高い安全性・忍容性



# S-888711: 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした用量探索試験

### ● 試験概要

- 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、本剤を7日間反復経口投与した時の有効性、安全性および薬物動態を確認し、至適用量を探索する
- 投与量
  - ◆ 1日1回 0.25 mg~2.0 mg
- 評価項目
  - ◆ 血小板数および血小板輸血に関する評価
  - ◆ 有害事象および副作用の有無

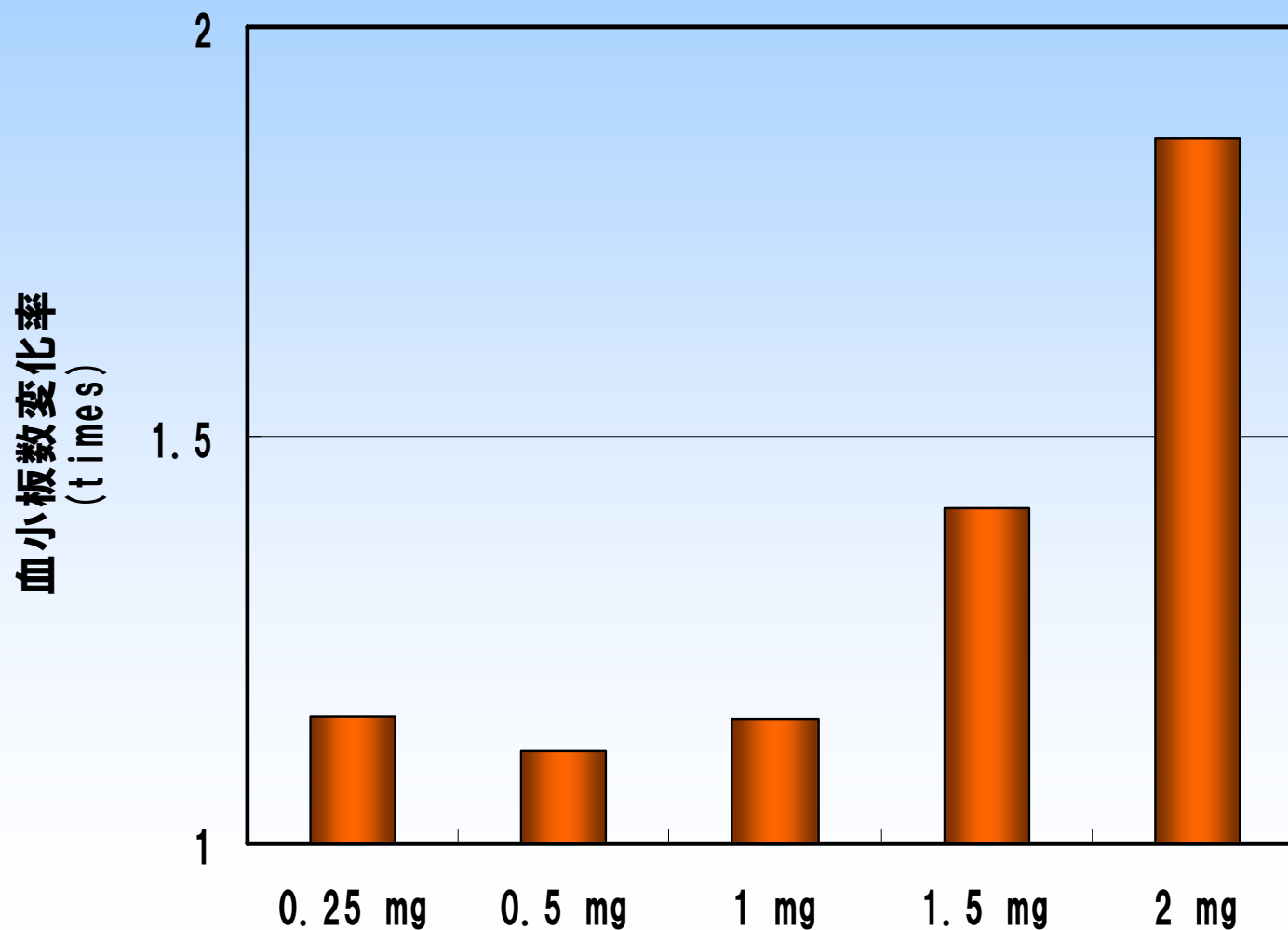
### ● 結果概要

- 1.5 mg/日以上以上の投与量で血小板数の増加がみられ、血小板輸血が必要となった症例が減少した
- 用量依存的な血中濃度の増加が認められた
- 血栓性イベントを含む安全性に関する問題は認められなかった

### ● 今後の予定

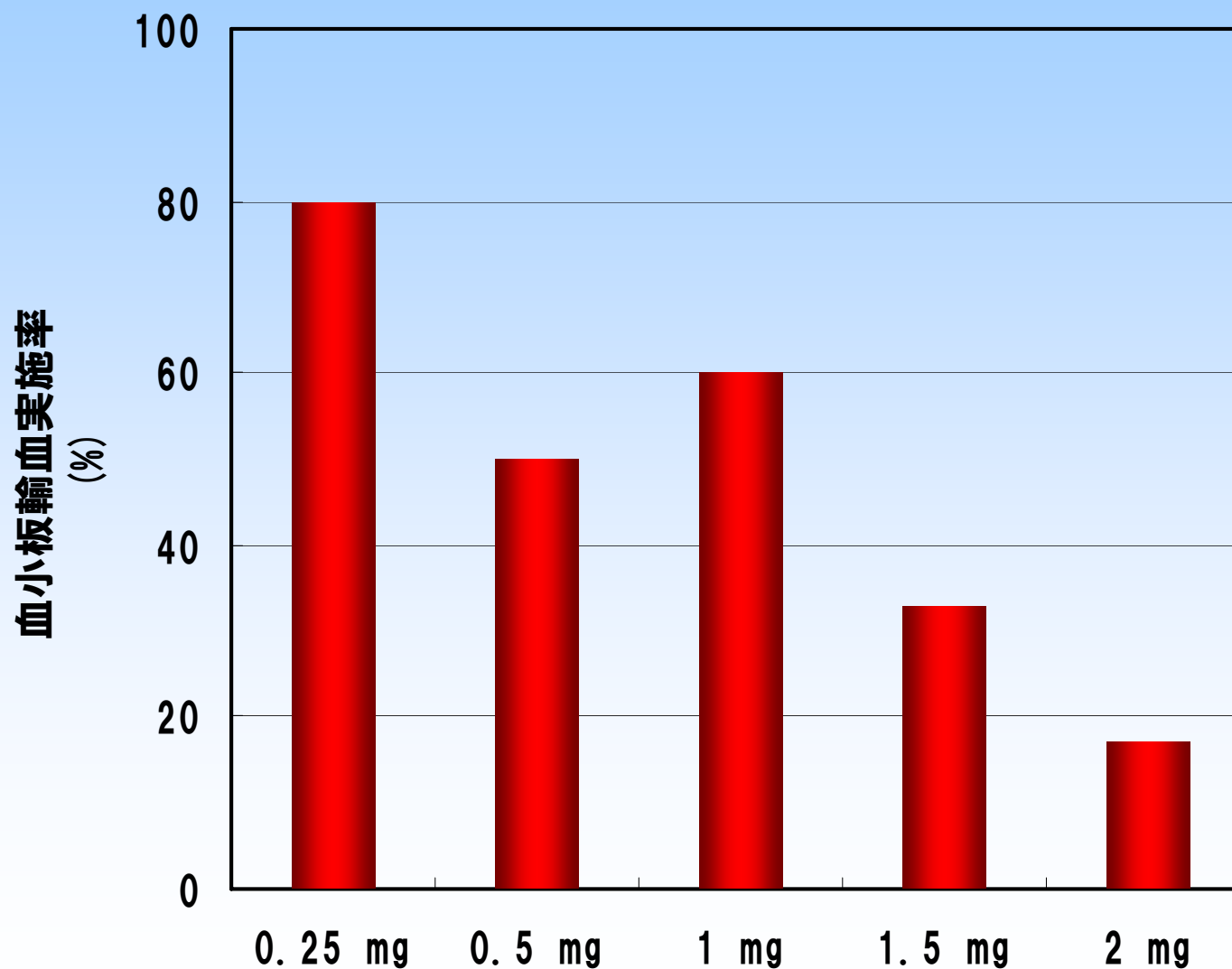
- 高用量探索試験を経た後、2012年度中にPhase II b用量設定試験開始

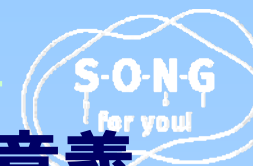
## S-888711: 血小板数変化率の最大値 (血小板輸血後の推移を除く)





## S-888711: 血小板輸血実施率





# S-888711: 慢性肝疾患領域における臨床的意義

- 待機的観血処置前の血小板輸血の代替法となり得る
  - 血小板輸血に係わる感染症リスクを回避できる
  - 血小板輸血不応症を惹起しない
    - ◆ 血小板輸血を医療上緊急性の高い処置時の用途に限定できる
    - ◆ 既に不応状態にある患者でも効果が期待できる
  - 血小板輸血の準備に係わる医療資源の節約に貢献
    - ◆ 輸血手配, 輸血前準備など

**慢性肝疾患に起因する血小板減少患者への、血小板輸血に代わる第一選択薬として期待される**



## **主要な国内開発品目**

**(S-474474, S-877489, S-877503)**



### S-474474: 化合物プロファイル

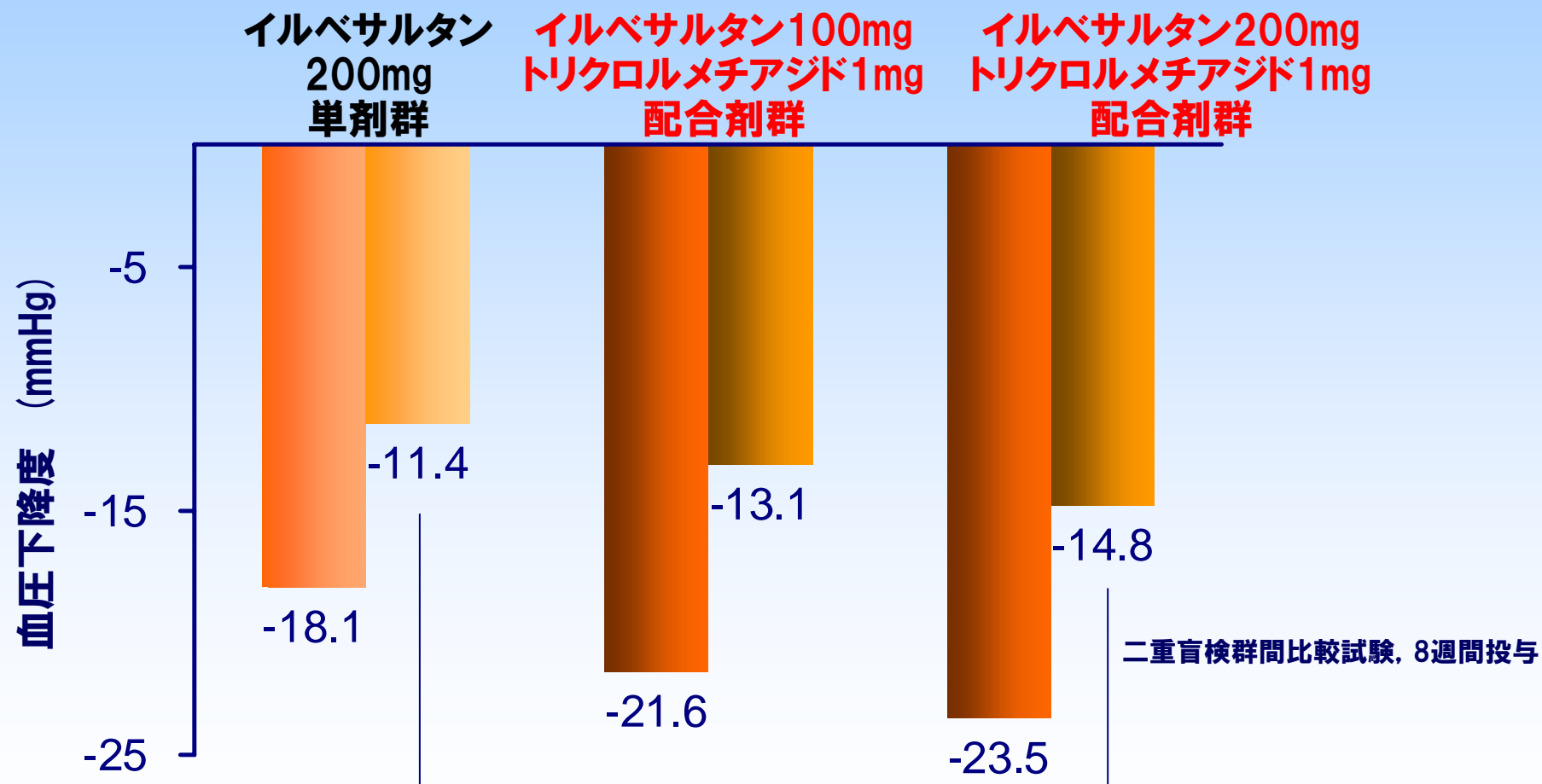
- 適応疾患: 高血圧症
- 作用メカニズム: イルベタン<sup>®</sup>とフルイトラン<sup>®</sup>の配合剤
- 薬効上の特徴: アンジオテンシン受容体拮抗薬とチアジド系利尿薬の組合せで降圧効果の相乗効果および副作用の軽減が期待できる
- 今後の予定: 2012年度2Q承認申請





# S-474474: 200mg優越性検証試験結果

ベースラインからの血圧下降度 (収縮期血圧/拡張期血圧)



p=0.0018

主要目的を達成



# 注意欠陥・多動性障害 (ADHD) とは

- **症状:**

年齢や発達に不釣りあいな不注意さや多動性, 衝動性が持続的に現れる神経行動学的障害

- **原因:** 不明であるが以下の可能性が考えられている

- 前頭前皮質における注意や動作をつかさどる経路の機能不全
- 脳の神経伝達物質 (ドパミンやノルアドレナリン) の働きが不足

- **有病率 (日本):**

- 学童期の子供: 1-7%

- **競合状況 (日本):**

- コンサータ® (中枢神経刺激薬), ストラテラ® (非中枢神経刺激薬) が上市済
- ストラテラ®の水剤以外は臨床段階の開発品は存在しない

- **現行療法に対するアンメットニーズ**

- 低応答患者層における有効性の改善
- 不眠・食欲不振などの副作用軽減

# 開発領域 (主要な国内開発品目)



## ADHD治療薬 - 市場性 -

コンサータ®およびストラテラ®上市後、日本のADHD治療薬市場は急速に拡大

日本のADHD治療薬市場



Copyright 2012 IMSジャパン(株)

出典:IMS-JPMをもとに作成 無断転載禁止

### 日本における競合薬

#### コンサータ® (メチルフェニデート塩酸塩) [シナプスにおける DA, NE再取り込阻害]

- ADHDの薬物療法における世界的標準治療薬の一つである塩酸メチルフェニデートを有効成分とする
- 放出制御型の徐放錠 (1日1回服用)

#### ストラテラ® (アトモキセチン塩酸塩) [シナプスにおける NE再取り込阻害]

- 世界初の非中枢神経刺激薬 (1日2回服用)
- 依存・乱用のリスクが低いとされる。メチルフェニデート塩酸塩と併用注意



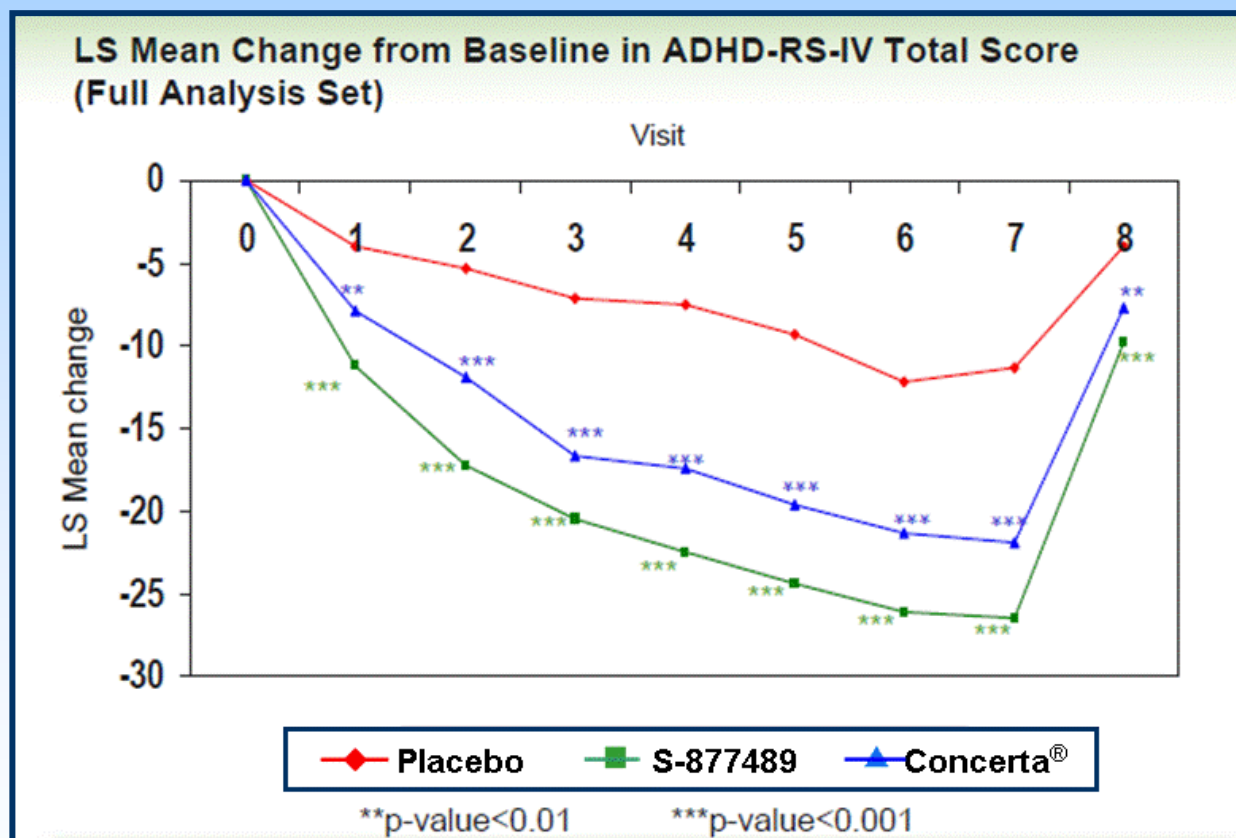
# S-877489【Vyvanse<sup>®</sup>】: 化合物プロファイル

- **開発コンセプト:**
  - 中枢刺激薬に分類される薬剤で, ADHD治療の適応で承認されている
- **作用メカニズム:**
  - DA/NE遊離促進・取り込み阻害
- **開発ステージ:**
  - 日本: 日本のためのPhase I 試験を米国にて実施
  - 米国, カナダ, ブラジル: 上市済 (米: 2007年)
  - 欧州: 承認審査中
- **今後の予定:**
  - Phase I 試験開始 (米国): 2012年4月

DA: Dopamine  
NE: Norepinephrine (noradrenaline)

## S-877489【Vyvanse<sup>®</sup>】: 有効性

S-877489 投与群では、すべての評価時点において  
プラセボ群に対して有意なADHD症状スコアの改善を示した



対象患者: 6~17歳のADHD患者

注: S-877489とCocerta<sup>®</sup>の比較は計画されていなかった

試験デザイン: 多施設共同, 二重盲検無作為化, 並行群間プラセボ/実薬比較による  
至適用量における Lisdexamphetamin (S-877489) の有効性, 安全性検討試験



# S-877503 【Intuniv<sup>®</sup>】: 化合物プロファイル

### ● 開発コンセプト:

- 注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 治療薬
- 米国では単独療法および中枢刺激薬との併用療法の適応が承認されている
- 乱用の懸念がない非中枢刺激性

### ● 作用メカニズム:

- 選択的  $\alpha_{2A}$  レセプターアゴニスト

### ● 開発ステージ:

- 日本: Phase I 準備中
- 米国: 上市済 (2009年)

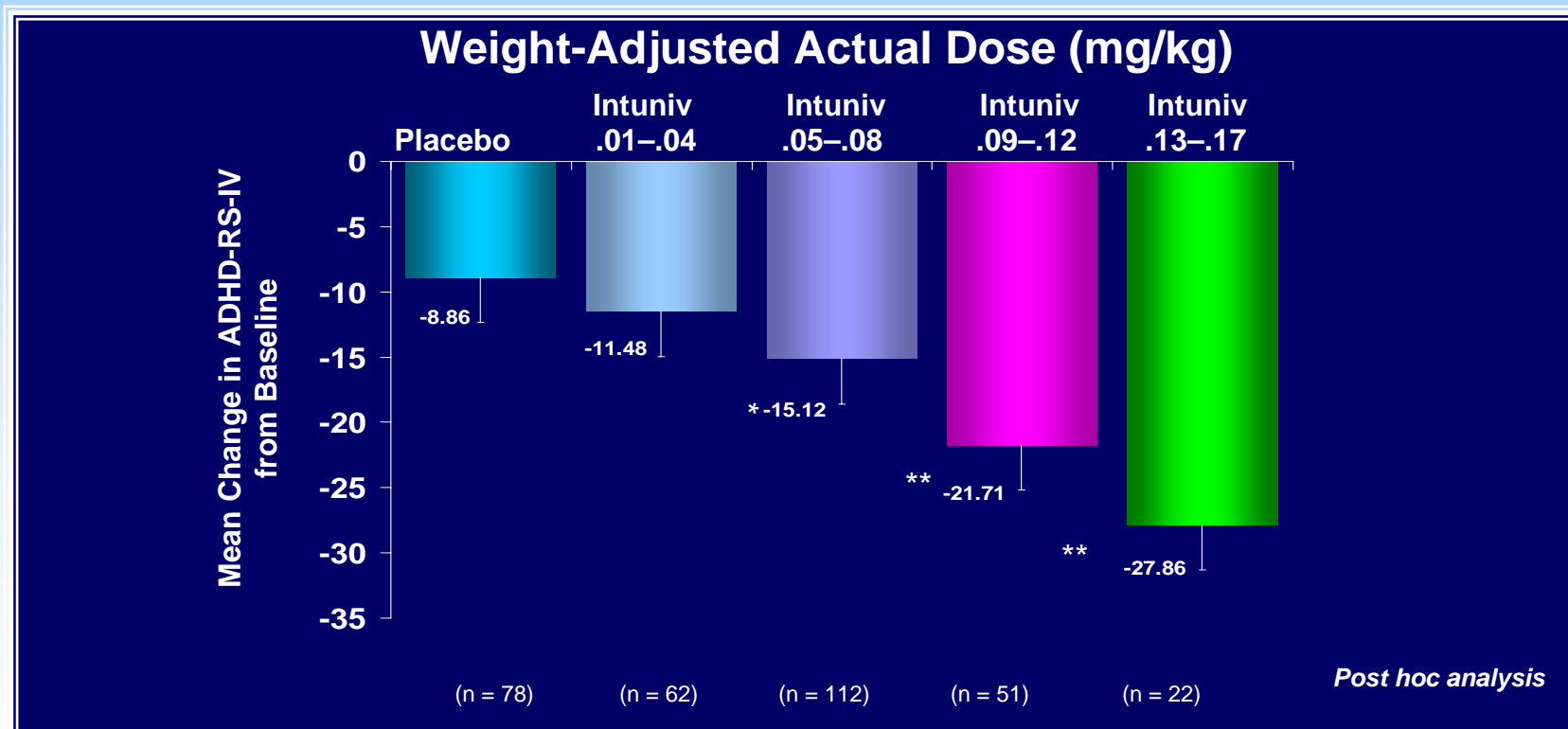
### ● 今後の予定:

- Phase I 試験開始: 2012年5月



## S-877503 [Intuniv<sup>®</sup>]: 単独療法

体重補正後の実投与量によるADHD-RS-IV評点のベースラインからの平均変化量 (ITT Population)

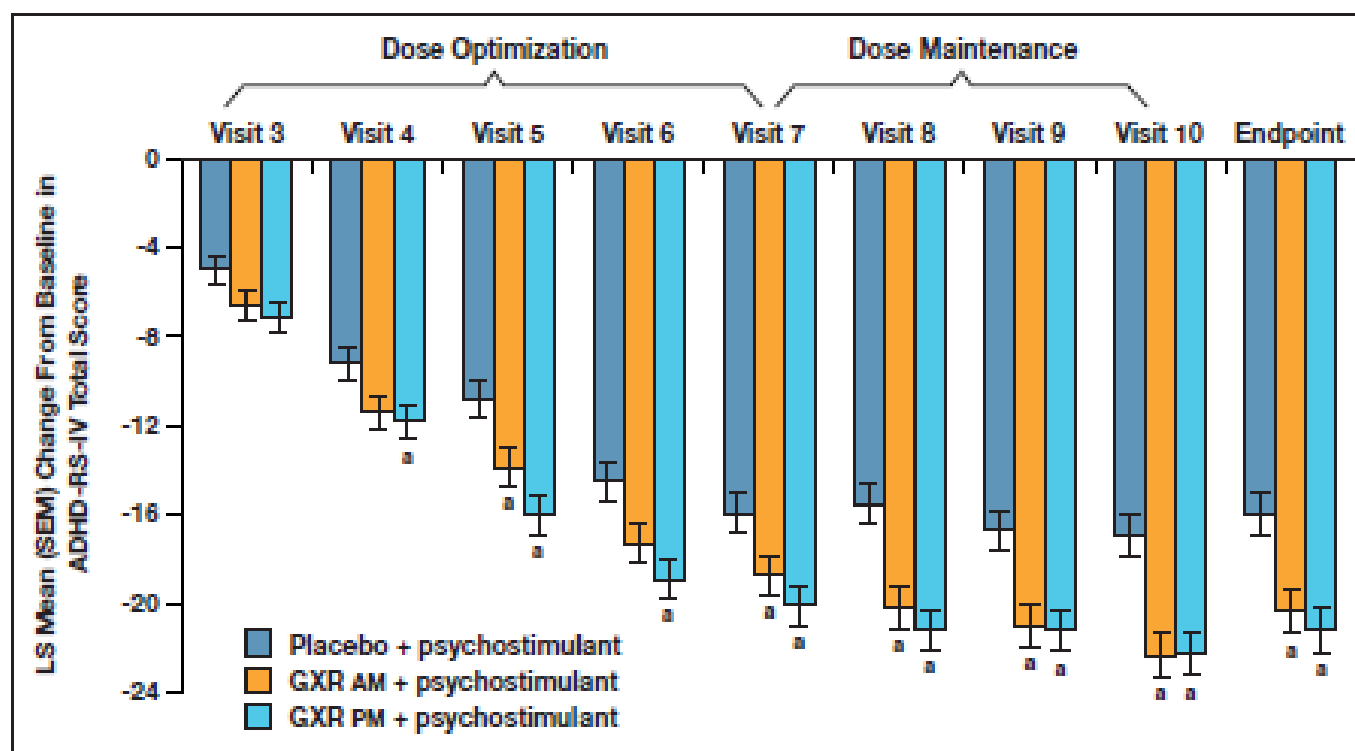


\* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.0001$

Endpoint is the last valid measurement after randomization (last observation carried forward) prior to dose tapering.

Data on File, Clinical Study Report SPD503-301 (75), Shire US Inc.

## S-877503 【Intuniv<sup>®</sup>】: 上乘せ療法



a:  $p < 0.05$  vs. Placebo

GXR = guanfacine extended release (S-877503)

Reference: Timothy EW, Oscar B, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry 2012; 51 (1): 74-85

- GXR+中枢刺激薬群は Placebo+中枢刺激薬群に比べて有意な症状改善作用を示した



# 開発領域 開発パイプラインの充実化 (2012年3月現在)



|                   | Ph I                       | PhIIa                         | PhIIb                      | PhIII                   | 申請                   | 承認                    |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| 重点3領域<br>感染症      | S-649266<br>(細菌感染症)<br>準備中 |                               |                            | S-349572<br>(HIV)       | フィニバックス®<br>(小児細菌感染) | フィニバックス®<br>(用法・用量追加) |
|                   | S-265744 LAP<br>(HIV)      |                               |                            |                         |                      |                       |
| MS                | S-234462<br>(肥満)           | S-707106<br>(2型糖尿病)           | S-2367<br>(肥満)             | S-474474<br>(高血圧)       |                      |                       |
| 疼痛                | S-117957<br>(神経障害性疼痛)      |                               | S-297995<br>(オピオイド副作用緩和薬)  | サインバルタ®<br>(線維筋痛症)      |                      | サインバルタ®<br>(DNP)      |
|                   |                            |                               | オキノーム®/オキシコンチン®<br>(非がん疼痛) |                         |                      | オキファスト®<br>(がん疼痛)     |
| フロンティア領域<br>アレルギー |                            | S-524101<br>(タニ抗原によるアレルギー性鼻炎) | S-555739<br>(アレルギー性鼻炎)     |                         |                      |                       |
| その他               | S-22611<br>(悪性腫瘍)          | S-888711<br>(血小板減少症)          |                            | PSD502<br>(早漏)          |                      |                       |
|                   | S-488210<br>(頭頸部がん*)       | S-288310<br>(膀胱がん*)           |                            | Ospemifene<br>(閉経後膣萎縮症) |                      |                       |
|                   | S-877503<br>(ADHD)<br>準備中  | S-488410<br>(食道がん*)           |                            |                         |                      |                       |
|                   | S-877489<br>(ADHD)         | イムノマックス®-γ<br>(菌状息肉症)         |                            |                         |                      |                       |
|                   |                            | S-646240<br>(加齢黄斑変性症)         |                            |                         |                      |                       |
| 導出品               |                            | S-0373<br>(脊髄小脳変性症)           |                            |                         | ドリベネム<br>(US RTI)    |                       |

LAP: 持続性注射剤, ADHD: 注意欠陥・多動性障害,  
RTI: 呼吸器感染症, DNP: 糖尿病性神経障害に伴う疼痛,  
\*: がんペプチドワクチン

グローバル開発品

自社品
共同開発品
導出品
導入品

## 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。