



COVID-19 pandemic対応 ～製薬企業の立場から～

2022年2月16日

塩野義製薬株式会社

取締役副社長 ヘルスケア戦略本部長

澤田 拓子

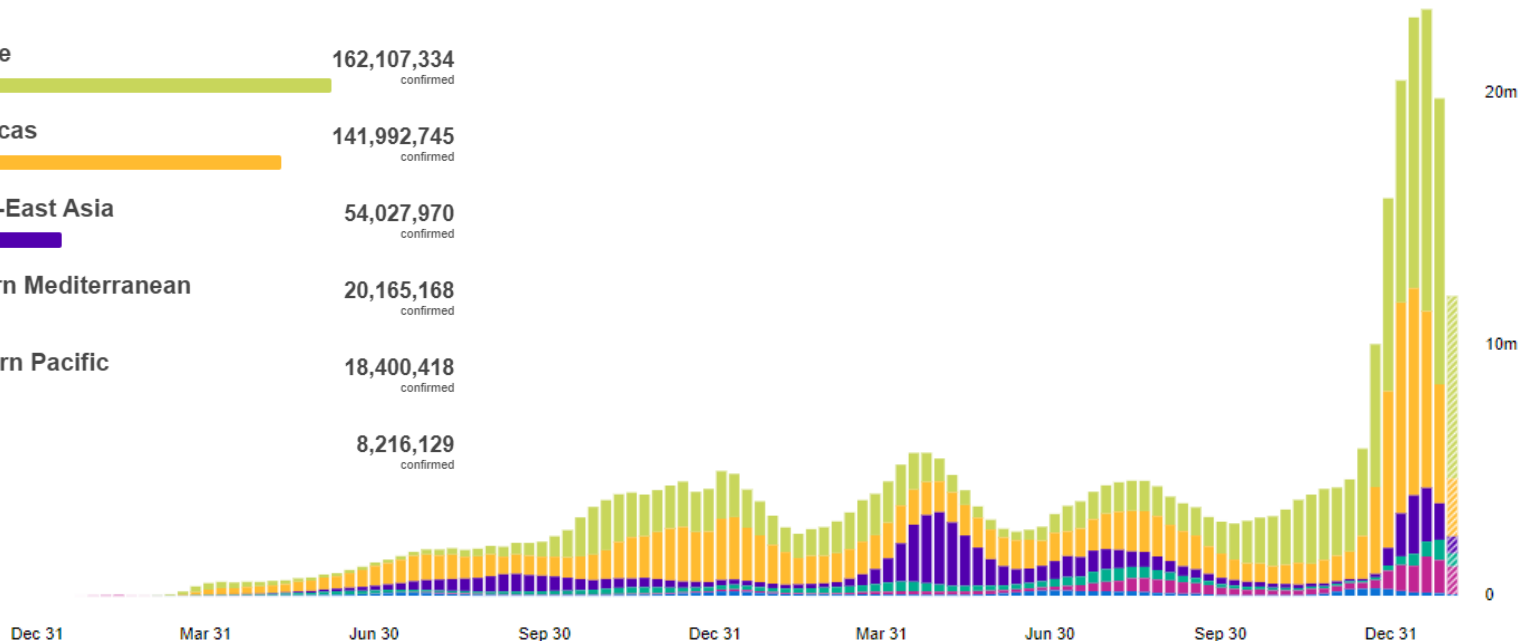


新型コロナウイルス感染症の世界的なパンデミックにより、個人の生活や医療体制、さらには社会経済活動全般が大きな影響を受けた。この状況下、米国では本感染症に対するワクチンが臨床開始から1年未満で緊急使用許可 (EUA) される等、驚異的なスピードでの開発が進んだ。国内製薬企業として、国産ワクチンさらには治療薬の開発にとり組んでいるが、これら開発の現状と課題、海外との薬事制度や仕組みの違いにおける課題について紹介したい。また、将来の感染症の脅威に対して、産官学がいかに連携していくべきかについて、考察したい。

COVID-19の感染状況 (2022年2月)



Europe	162,107,334 <small>confirmed</small>
Americas	141,992,745 <small>confirmed</small>
South-East Asia	54,027,970 <small>confirmed</small>
Eastern Mediterranean	20,165,168 <small>confirmed</small>
Western Pacific	18,400,418 <small>confirmed</small>
Africa	8,216,129 <small>confirmed</small>



世界

累計感染者数

404,910,528

累計死亡者数

5,783,776

日本

累計感染者数

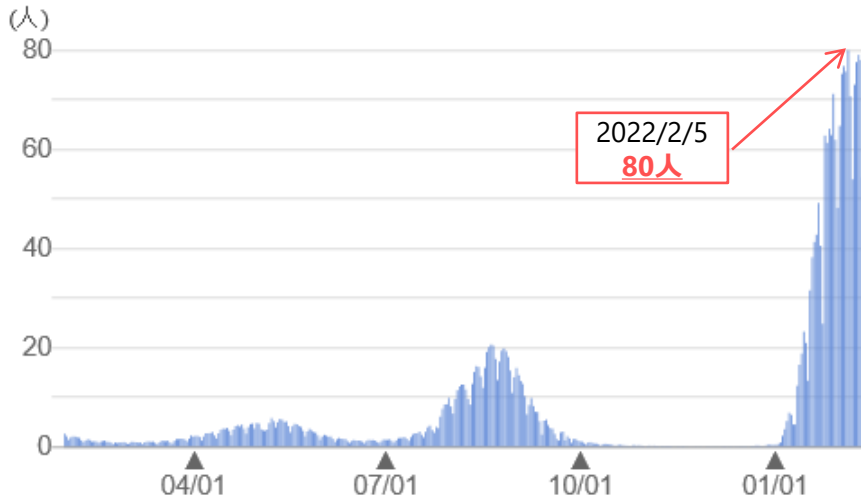
3,666,285

累計死亡者数

19,917

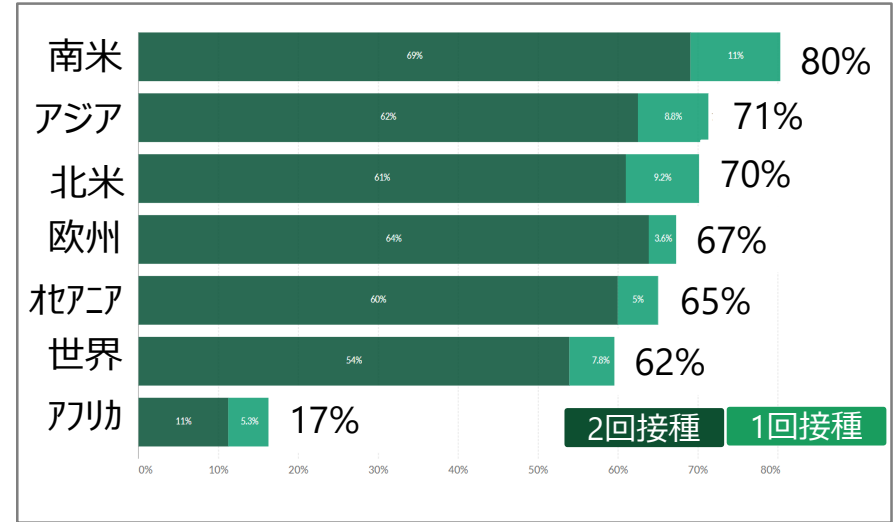
COVID-19感染状況の激変

① 劇的な国内感染者数の減少



日本のSARS – COV-2陽性例 (対10万人)

② 先進国を中心としたワクチン接種率の向上



地域別ワクチン接種率 (2022年2月12日)

③ 治療薬ラインナップの増加

①②③を受け

国内承認取得医薬品	薬効分類
レムデシビル	抗ウイルス薬
デキサメタゾン	ステロイド
パリチニブ	JAK阻害薬
カシリマブ/イムデビマブ	中和抗体
ソトロマブ	中和抗体
モルヌピラビル	抗ウイルス薬
トシリズマブ	抗IL-6R抗体
ニルマトレキマブ/アビシビル	抗ウイルス薬

ワクチンや治療薬の開発の難易度が著しく向上

- 治療薬
→ SARS-COV-2陽性患者の激減による登録例数減
- ワクチン
→ プラセボ対照試験受け入れ国減

新型コロナウイルスの変異株



1. 懸念される変異株 (Variant of Concern : VOC)

PANGO系統 (WHOラベル)	最初の検出	主な変異	感染性 (従来株比)	重篤度 (従来株比)	再感染やワクチン効果 (従来株比)
B.1.351系統の変異株 (ベータ株)	2020年5月 南アフリカ	N501Y E484K	5割程度高い可能性	入院時死亡リスクが高い可能性	ワクチンや抗体医薬の効果を抑える可能性
P.1系統の変異株 (ガンマ株)	2020年11月 ブラジル	N501Y E484K	1.4-2.2倍高い可能性	入院リスクが高い可能性	ワクチンや抗体医薬の効果を抑える可能性 従来株感染者の再感染事例の報告あり
B.1.617.2系統の変異株 (デルタ株)	2020年10月 インド	L452R	高い可能性 (アルファ株の1.5倍高い可能性)	入院リスクが高い可能性	ワクチンの効果を抑える可能性
B.1.1.529系統の変異株 (オミクロン株)	2021年11月 南アフリカ等	N501Y E484A	高い可能性	十分な疫学情報が無く不明	再感染リスク増加の可能性 ワクチンの効果を抑える可能性

2. 注目すべき変異株 (Variant of Interest : VOI)

主に感染性や重篤度・ワクチン効果などに影響を与える可能性が示唆されるかつ国内侵入・増加するリスク等がある株

- ・ 現在該当なし。

※感染性・重篤度は、国立感染症研究所等による日本国内症例の疫学的分析結果に基づくもの。ただし、重篤度について、本結果のみから変異株の重症度について結論づけることは困難。
※PANGO系統(PANGO Lineage)は、新型コロナウイルスに関して用いられる国際的な系統分類命名法であり、変異株の呼称として広く用いられている。括弧内の変異株名は、WHOラベルである。

(出典)国立感染症研究所、WHO

- はじめに
- **COVID-19のワクチン開発 ～日本と欧米の比較～**
- **有事対応力の強化に向けて**



はじめに

What's SHIONOGI



シオノギは、大阪市に本社を置く創業140年を超えた製薬会社です
医療用医薬品を中心に研究開発・製造・販売を行っています

商号 塩野義製薬株式会社 SHIONOGI & CO., LTD.

代表者 代表取締役社長 手代木 功

創業 1878年3月17日 「創業144年目」

会社設立 1919年6月5日

本社所在地 大阪市中央区道修町

従業員数 連結 5,485名

業種 医薬品製造販売業

事業内容 医薬品、臨床検査薬・機器などの製造・販売

連結売上高 2,972億円（医療用医薬品 96% 一般用医薬品 4%）*

営業利益額 1,174億円（営業利益率 39.5%）*



シオノギの感染症領域の歩み ～主な感染症薬～



1878

大阪・道修町にて薬種問屋「塩野義三郎商店」を創業

1936

台湾で当時マラリアの特効薬であったキニーネの原料となるキナの栽培開始 学術映画「マラリア」製作

1958

サルファ剤「シノミン®」

1976

合成抗菌薬「バクタ®配合錠」

1982

オキサセフェム系抗生物質「シオマリン®」

1988

オキサセフェム系抗生物質「フルマリン®」

1997

セフェム系抗生物質「フロモックス®」

2005

カルバペネム系抗生物質「フィニバックス®」

2010

抗インフルエンザウイルス薬「ラピアクタ®」

2014

HIV感染症治療薬「デビケイ®」

2018

抗インフルエンザウイルス薬「ゾフルーザ®」

2020

注射用シデロフォアセファロスポリン抗菌薬「セフィデロコル」 ※国内未承認

感染症を注力領域として、
60年以上にわたり感染症薬の研究・開発に取り組んでいる

COVID-19のトータルケアに向けたアクション



流行予測



- ウイルスの侵入と発生の傾向を早期に検出する下水疫学調査サービス
 - 複数自治体と契約を締結し、サービスを拡大
 - 島津製作所と双方の強みを活かした業務提携を協議中

予防



- 遺伝子組換えタンパクワクチン (S-268019) の開発
 - Phase 2/3治験を開始 (10月20日)
 - グローバルPhase 3試験を計画中
 - ブースター試験を計画中 (国内外)

診断



- 鑑別診断：抗原検査kit
- 重症化予測：Th2ケモカイン TARC kit
- SATIC* 法のシオノギでの製品化に向けた取り組みは中止
 - 基礎研究はアカデミアにて継続
 - SATIC法に関する実施許諾権はシオノギが継続保有

治療



- 新規抗ウイルス薬 (S-217622) の開発
 - Phase 2/3試験実施中
 - グローバルPhase 3試験実施に向け、FDAおよびEMAと協議開始
- 開発候補ペプチドの創製

重症化抑制



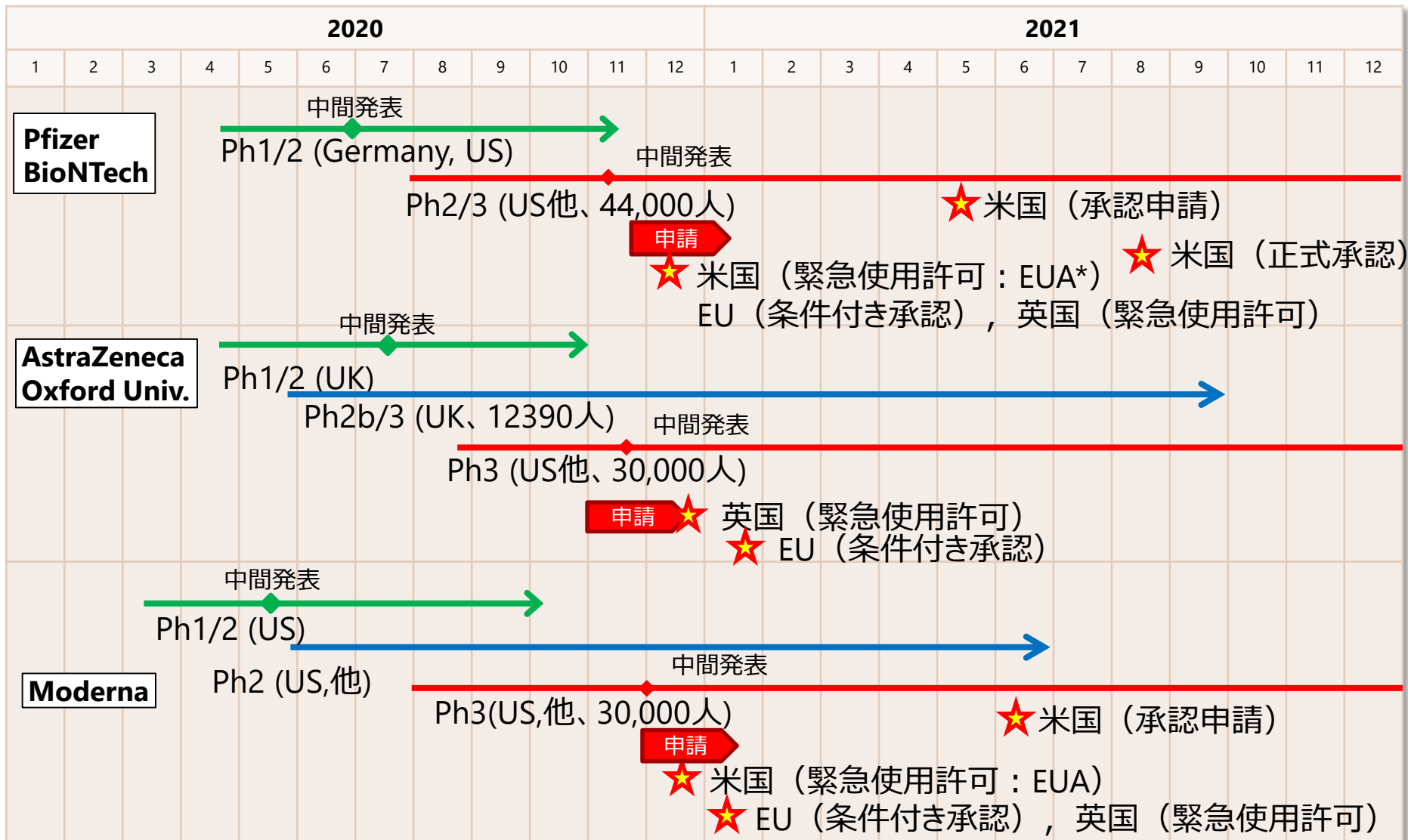
- 重症化抑制薬asapiprantに関する外部連携開発
 - グローバルPhase 2試験実施中

喫緊の課題である医療体制逼迫へのソリューションを提供

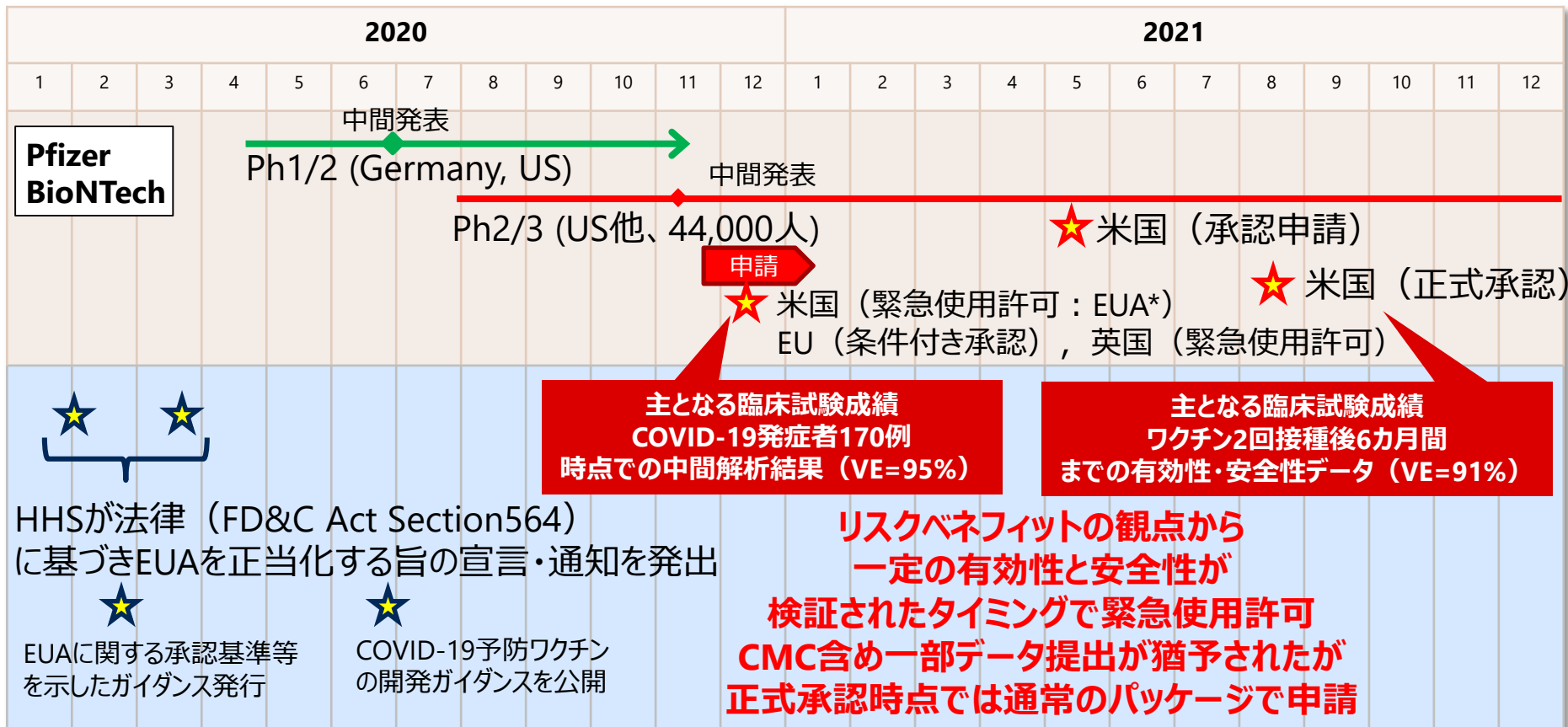
* SATIC : Signal Amplification by Ternary Initiation Complexes

COVID-19のワクチン開発 ～日本と欧米との比較～

海外先行ワクチンの開発状況



レギュラトリーサイエンスの観点から見た米国開発



早期にEUAの法的枠組みと承認基準を国として整備
 企業と一体となり開発計画の立案・推進に寄与

主な海外ワクチンの開発支援状況 (2021.8.30 現在)



	BARDA/ ワープスピード作戦	公表 時期	その他支援機関	米国への合意供給量 (回) 確保済/オプション込	進捗 (8/30時点)
ファイザー ビオンテック	19.5億ドル	7月	ドイツ政府 3.75億ユーロ	5億 / 9億	英・米・EU・日 本: EUA等
アストラゼネカ社 オックスフォード大	12億ドル	5月	CEPI 3.84億ドル 英国政府 6550万ポンド	3億 / 3億	英・EU・日本: EUA 等
モデルナ	約25億ドル	4、7、8月	CEPI 100万ドル	5億 / 8億	英・米・EU・日本: EUA等
ジョンソン&ジョンソン (ヤンセン)	約15億ドル	3、8月	—	1億 / 3億	米・EU: EUA等
サノフィ グラクソスミスクライン	約20億ドル	7月	—	1億 / 6億	第3相
ノババックス	約16億ドル	7月	CEPI 3.84億ドル	1億 / 6.6億	第3相
メルク IAVI	約3800万ドル	5月	CEPI 490万ドル	—	開発中止

※**BARDA (Biomedical Advanced Research and Development; 米生物医学先端研究開発局)** : 米国保健福祉省内の部署で、公衆衛生上の危機が生じることが予見される際に、必要なワクチン、医薬品、治療法などの開発、購入するための支援を行う機関

※**ワープスピード作戦** : 米国政府がワクチン・治療薬・診断薬の開発を加速させるため、有望な候補に対して投資するもの。ワクチンは3億回分のワクチンを2021年1月までに届けることを目標とする。保健福祉省と国防総省のパートナーシップの元、BARDA等が参画

※**CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; 感染症流行対策イノベーション連合)** : 世界連携でワクチン開発を促進するため、2017年1月ダボス会議において発足した官民連携パートナーシップ

※**合意供給量** : 確保済は購入を決定した量、オプション込は米国が追加購入の権利を有する分を含めた量 (購入可能最大量)

米国におけるCOVID-19ワクチン早期開発の背景

① 米国で実施されたワープスピード作戦

- ・ **ワクチン・治療薬・診断薬の開発加速を目的に、有望な候補に対して積極的な投資**
 - > ワクチンでの目標：3億回分を2021年1月までに届ける
 - > 産官学の協力体制構築：ヒト、カネの投入

② 平時よりパンデミック等緊急事態に対する国家体制整備に注力（米国）

- ・ **公衆衛生に加えバイオテロの脅威等国家安全保障上の問題とした認識**
- ・ **2つの組織が研究開発促進や危機管理体制構築を推進**
 - > DARPA（国防高等研究計画局）：
米国防総省の内部部局、軍事目的の新技术開発実施、分野横断的科学技术に投資
 - > BARPA（生物医学先端研究開発局）：
米保健福祉省内の部局署、公衆衛生上の危機に必要なワクチン等の開発、購入、備蓄支援

**政府・アカデミア・規制当局・製薬業界といった、
すべてのステークホルダーによる垣根を超えた連携が、
早期開発・提供を可能にしている**

日本における純国産ワクチンの開発状況



	基本情報	取り組み状況	目標 <small>(開発者から聞き取り)</small>	生産体制の見通し	研究費
①塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質(抗原)を遺伝子組換え技術で作成し人に投与	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2020年12月) アジュバントを変更した製剤による第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021年8月) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2021年10月)	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向。	2021年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で223億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED (R1年度) 100百万円 感染研 AMED (R2年度一次公募) 1,309百万円 塩野義 AMED (R2年度二次公募)
②第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021年3月) 第Ⅱ相試験を開始予定(2021年11月) ブースター用試験を開始予定(2022年1月)	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.3億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED (R1年度) 150百万円 東大医科研 AMED (R2年度二次公募)
③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	2020年6月、9月に第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始し、その後、2020年12月に第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始したが、期待する効果を得られず。 高用量製剤での臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相試験相当)を開始(2021年8月)	高用量製剤の開発に注力。	タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> 厚生科研 (R1年度) 10百万円 大阪大 AMED (R2年度一次公募) 2,000百万円 アンジェス AMED (R2年度二次公募)
④KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与(従来型のワクチン)	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021年3月) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2021年10月)	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.9億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED (R2年度一次公募) 1,061百万円 KMバイオロジクス AMED (R2年度二次公募)
⑤VLP セラビューティクス ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第Ⅰ相試験を開始(2021年10月)	第Ⅱ/Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で143.4億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED (R2年度二次公募)

※生産体制等緊急整備事業で採択された企業(2021/11/5時点)

年内に最終段階の臨床試験開始の意向を持つ企業が複数あるものの、未だ実用化された純国産ワクチンは存在しない

今回のパンデミックで明らかとなった課題

- **パンデミック等の非常事態を想定した平時からの備えの違い**
 - 国家安全保障の観点から、技術開発に対する継続的な支援
- **有事を想定した制度や仕組みの有無**
 - 米国における緊急使用許可（EUA）のような有事における制度の存在

従来から残る日本の課題

- **審査担当官および企業が負う大きなリスク**
 - 訴訟リスク
 - 対象感染症収束による事業機会の消失
- **ワクチン接種に対する国民への啓発不足とマスコミ報道**

- ワクチン開発・生産体制強化戦略(令和3年6月1日閣議決定)
 - ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な政策
 - (4) 薬事承認プロセスの迅速化と基準整備
 - ・新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の枠組みに関する手順を作成
 - ・緊急事態における特別に使用を認めるための制度の在り方の検討

後続の新型コロナワクチンの臨床試験について（令和3年7月30日閣僚会議）

- ICMRAで代替試験に関する調整開始
- WHOとも連携し、夏から秋にかけての結論を目指す
- 議論と並行して製薬業界、アカデミアへの説明、個別企業への指導を実施

具体的な形で早期に実現することが重要

新たな新型コロナウイルスワクチンの評価に関する考え方

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺3）
免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方

令和3年10月22日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ワクチン等審査部

1. 背景

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの接種は各国で飛躍的に進み、今後も各国の公的接種プログラムの取組みにより続伸することが予想される。「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」（令和2年9月2日独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）で示した、プラセボを対照として発症予防効果を評価するデザインの実験は、信頼性の高いエビデンスを得ることができる評価方法であるが、公的接種プログラムが積極的に実施される地域では地域住民への SARS-CoV-2 ワクチン接種が計画されていることから、新たに SARS-CoV-2 ワクチンのプラセボ対照臨床試験を実施することが困難となりつつある。そのため、今後新規の SARS-CoV-2 ワクチンを開発する上では、検証的臨床試験において、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを対照とした、新たなリスク・ベネフィット評価のあり方を考案して評価を行う必要がある。

2. 検証的臨床試験のデザイン

(1) 試験デザイン

すでに実用化されている SARS-CoV-2 ワクチンを実対照薬として使用する、ランダム化実薬対照非劣性試験又は優越性試験とする。

2021年10月22日（金）PMDA ワクチン等審査部 新型コロナウイルスワクチンの評価に関する考え方(補遺3) 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の 考え方を発出

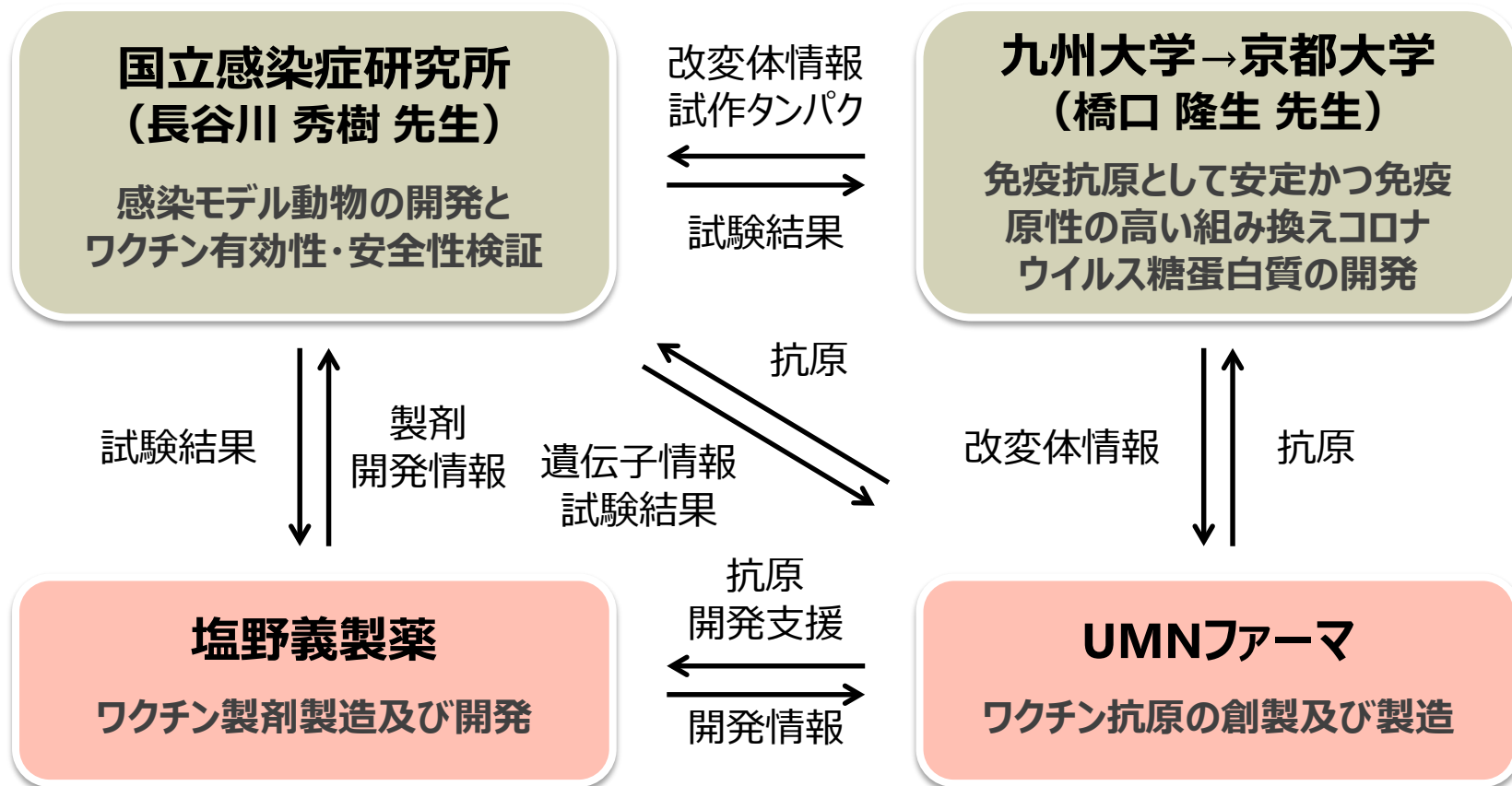
従来のプラセボ投与群を対照とした形式ではなく、情勢に即した新しい評価方法として、既承認のワクチンとの有効性に係わる指標を比較した形での検証試験が認められた



S-268019

COVID-19 vaccine

AMED支援のもと産学連携による開発



AMEDの支援を得て、国立感染症研究所、九州大学、塩野義製薬、UMNファーマの連携にて開発を推進中

遺伝子組換えタンパクワクチン (S-268019) の開発

新製剤によるPhase 1/2試験速報：詳細結果は、日本ワクチン学会（2021年12月4日）にて開示

全被験者60例のDay50の観察完了

- **忍容性・安全性**

- 本ワクチンの忍容性を確認するとともに、安全性の大きな問題は見られず

- **免疫原性**

- 回復期患者血清と同程度の中和抗体価の上昇を確認

Phase2/3試験：症例集積ならびに投薬完了し、前相試験と同様の忍容性が確認された。

追加免疫臨床試験：症例集積ならびに投薬完了

発症予防検証試験：12/25ベトナムにて開始

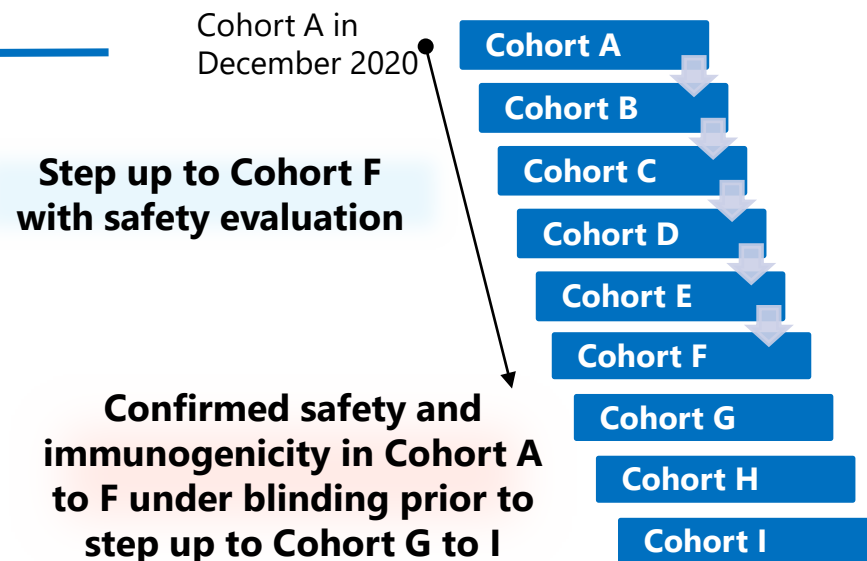
中和抗体価比較試験：1月開始

S-268019: Efforts for Commercialization of Domestic Vaccine



2020年12月に国内で第1/2相試験を開始

Design	Randomized, double-blind
Subject	Japanese healthy adult men and women (20-64 years old)
Main Purpose	Safety and tolerability at the time of 2 doses
Primary Endpoints	Adverse Events/Vaccine Reactions/Serious Adverse Events/Frequency of Specific Adverse Events, Vital Signs, Laboratory Tests, Electrocardiogram
Secondary Endpoints	Neutralizing antibody titer Anti-S protein IgG antibody titer
Number of Subjects	10 subjects in each cohort (Active drugs: 8 subjects, Placebo: 2 subjects)



- Considering the importance of Th1 > Th2 type balance from research results on SARS* and MERS*², we selected an adjuvant that is less likely to cause VDE*³/ADE*⁴ and has a clinical record of administration
- Although clinical trials were conducted at a wide range of doses and confirmed high safety and constant induction of cell-mediated immunity, the neutralizing antibody titer was not sufficiently high.

* SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome

*² MERS : Middle East Respiratory Syndrome *³ VDE : Vaccine induced Disease Enhancement

*⁴ ADE : Antibody-Dependent Enhancement

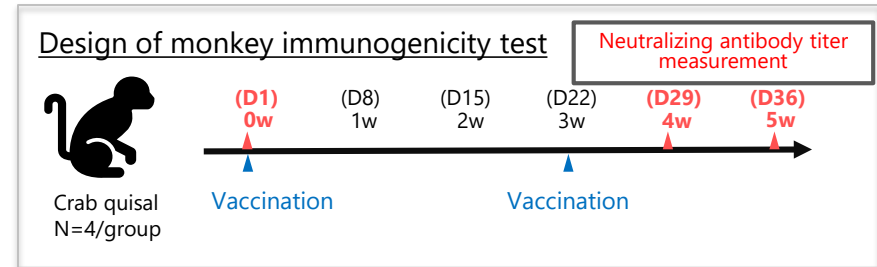
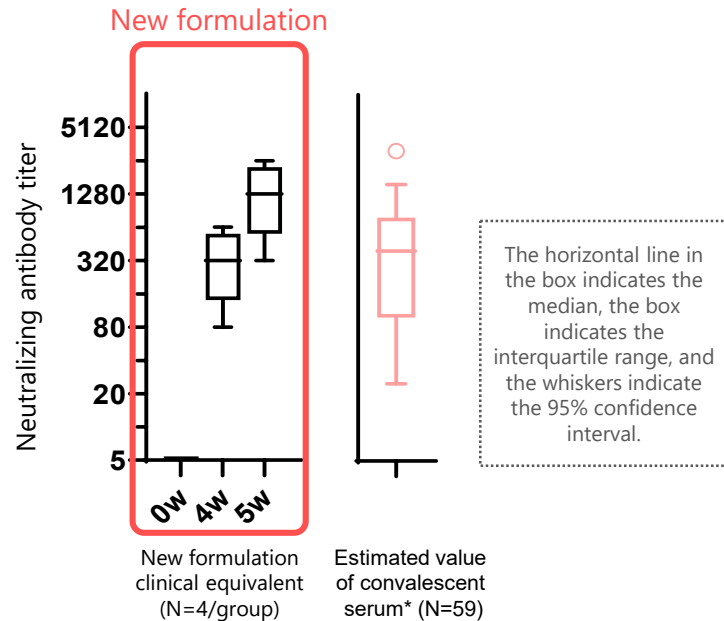
This research is supported by AMED under Grant Number JP21nf0101626

S-268019: Change to New Adjuvant



アジュバントを変更し、中和抗体の獲得を計画

Monkey immunogenicity test:
Neutralizing antibody titer Day29 / 36



- Confirmed similar neutralizing antibody titer compared to convalescent serum by combination of new adjuvant
- **Phase 1/2 trial dosing with new adjuvant initiated in August**
- In Phase 3, verification by comparison of neutralizing activity is under discussion with the regulatory agency.

This research is supported by AMED under Grant Number JP21nf0101626

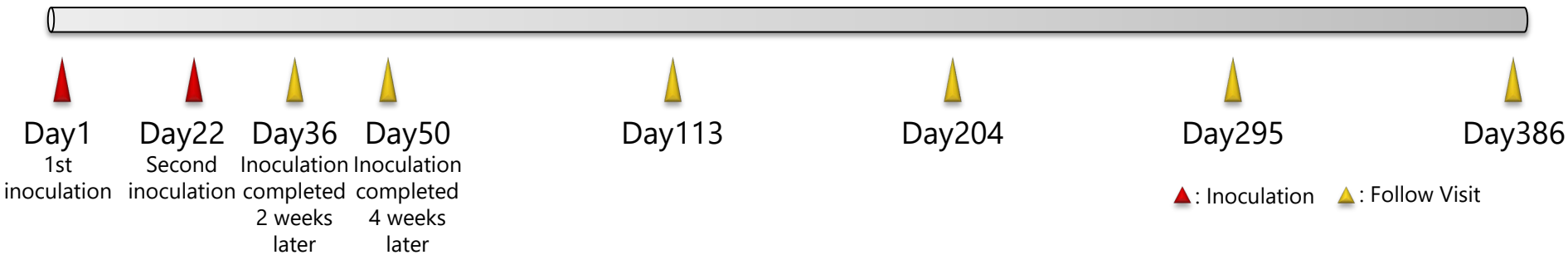


Initiated Phase 1/2 Study with New Adjuvant in August 2021

Design	Randomized, double-blind
Subject	Japanese healthy adult men and women (20-64 years old)
Main Purpose	Safety, tolerability
Secondary Purpose	Immunogenicity (neutralizing antibody titer, IgG antibody titer, cell-mediated immunity)
Primary Endpoints	Adverse Events/Vaccine Reactions/Serious Adverse Events/Frequency of Specific Adverse Events, Vital Signs, Laboratory test, Electrocardiogram results
Target Number of Subjects	60 subjects in 3 groups (Active drug: 24 subjects x 2 groups, Placebo: 12 subjects)
Dosing Regimen	Intramuscular injection, 2 inoculations (Day 1 and Day 22)
Dose	Antigen 5 µg, Antigen 10 µg, Placebo
Study Period	August 2021-September 2022

This research is supported by AMED under Grant Number JP21nf0101626

S-268019: 新規アジュバントを用いた第1/2相試験



Completion of Day 50 observation of all 60 subjects

- **Tolerability, Safety**

- Confirmed tolerability and absence of major safety issues

- **Immunogenicity**

- Confirmed increase in neutralizing antibody titer equal to or higher than that of convalescent serum

Based on the above results, domestic phase 2/3 trial initiated on October 20

⇒ Recruitment of clinical trial participants has proceeded very well
(Schedule to complete recruitment in early November 2021)

This research is supported by AMED under Grant Number 21nf0101626

臨床的有効性の検証

- **プラセボ対照発症予防試験**
 - 真のエンドポイントである発症予防効果を評価指標にアジアを中心に実施予定
- **Phase 2/3試験**
 - 国内で未接種の被験者を集積
 - > 2021年10月20日より開始し、3,000例以上集積（高齢者、ワクチン接種者、既感染者各々約100例を含む）
 - 安全性と免疫原性を評価
- **実薬対照中和抗体比較試験代替試験**
 - ICMRA*での合意に基づいた中和抗体値を評価指標とした既承認ワクチンとの比較
- **追加免疫臨床試験**
 - 実地臨床において必要とされる情報入手

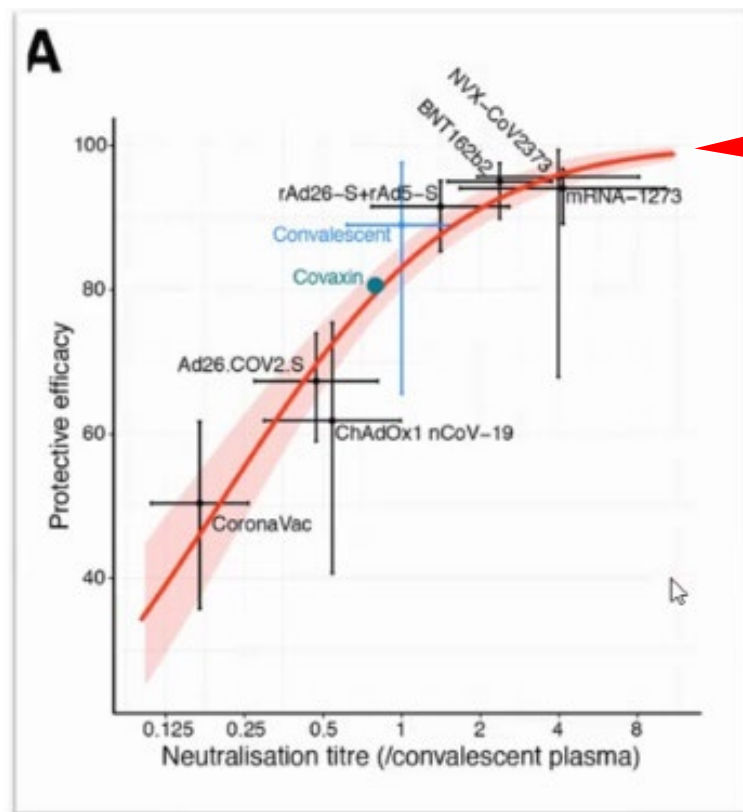
今後の検討課題

- **日本人での安全性評価**
 - 市販後にアプリを用いた長期安全監視の実施
 - 追加接種時の安全性情報の評価
 - > 日本人を対象とした探索的追加接種試験におけるmRNAワクチンとの安全性評価の比較
- **100 DAYS MISSIONの実現**
 - COVID対応を超えた様々なパンデミックへの対応
 - > 国としての組織的能力を整備することの重要性

中和抗体価と発症予防効果の関係

(第三相試験) 検証的臨床試験結果

発症予防効果 (%)



予想される関係
(ロジスティック回帰曲線)



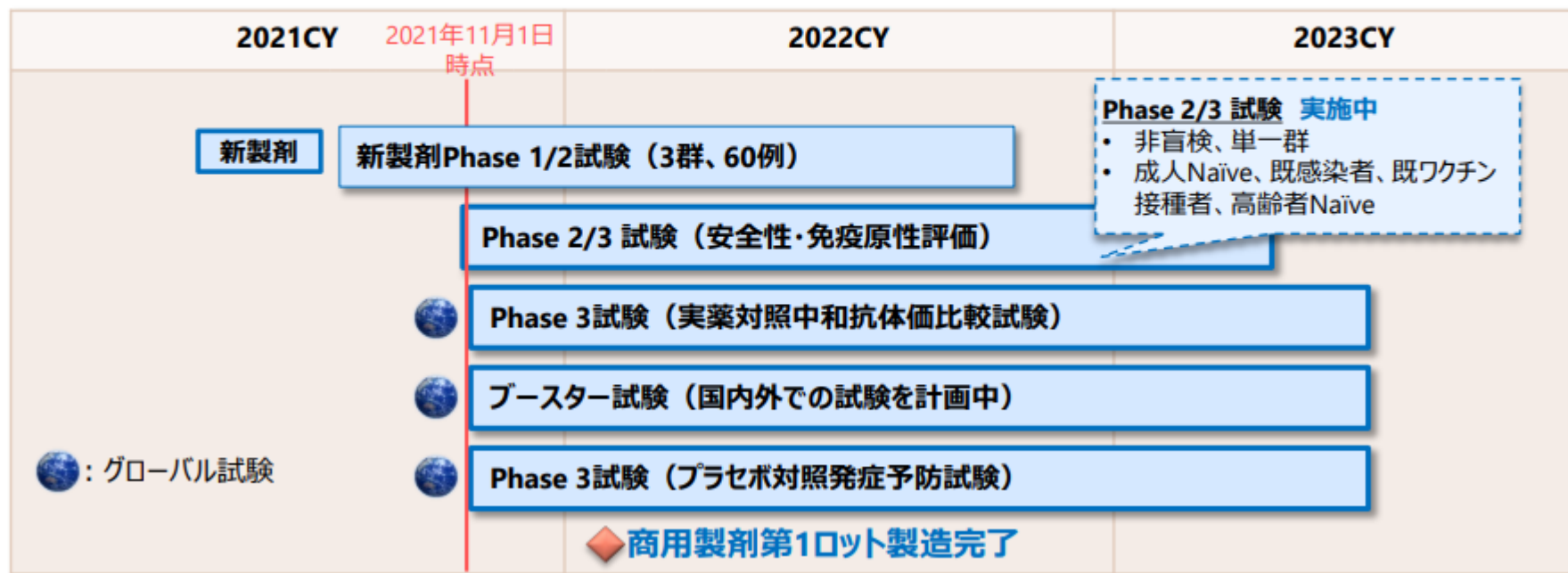
中和抗体価から
発症予防効果を
ある程度予想
することが可能

中和抗体価比
(ワクチン接種者/回復期患者)

探索的臨床試験 (第1/2相試験) 結果

遺伝子組換えタンパクワクチン (S-268019) の開発

年内の最終段階試験開始と年度内供給を目指す



旧製剤・新製剤Phase1/2試験は、AMED の課題番号JP21nf0101626の支援を受けています。

本年G7 Health Ministers' and life sciences meeting において、100 DAYS MISSIONが採択

(本文より)



- ・ **国際的に懸念される公衆衛生上の非常事態（PHEIC）が宣言されてから100日以内に安全で有効なワクチン、診断及び治療を利用可能にするという目的を持って、イノベーションに投資するべく協働する。**
- ・ 我々は、議長国英国により召集されたパンデミックへの備えに関するパートナーシップに関与している英国の首席科学顧問及びG7諸国のカウンターパート、国際機関、産業界の代表並びに専門家に感謝し、彼らの実践的な提案に留意する。
- ・ 我々は、100日目標を歓迎し、これには、官民の継続的で調和的な協働と、危機において例外だった事項を将来的には日常的なものとするため、国際的な保健機関のリーダーシップが必要であることを認識する。
- ・ 我々は、G7の首席科学顧問又は相応の立場の者に対し、本年末までにこの進捗を評価し、各国首脳に報告するよう招請する。

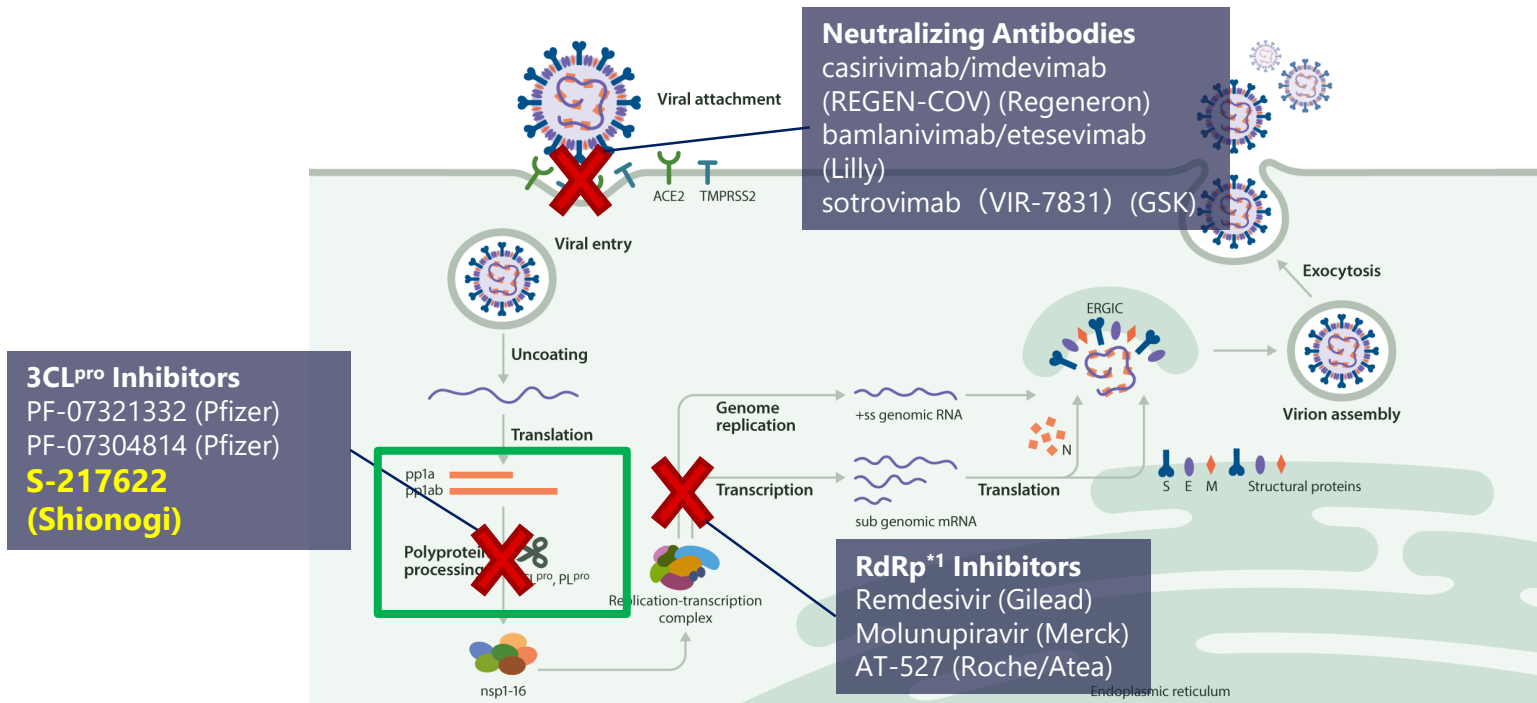


S-217622

経口 3CL Protease Inhibitor

COVID-19 vaccine

Life cycle of the SARS-CoV-2 virus



3CL^{pro} is a key enzyme in the viral replication cycle
 It cleaves polyproteins pp1a and pp1ab at 11 cleavage sites

1 RNA dependent RNA Polymerase

各種コロナウイルスのX線構造の重ね合わせ*



SARS-CoV (2BX4)
SARS-CoV-2 (6Y2E)
MERS-CoV (5C3N)

SARS-CoV-2のアミノ酸配列に対する相同性

- SARS-CoV: >95%
- MERS-CoV: >60%

3CL-protease選定の理由

- コロナウイルス属に高く保存されている
- 活性中心のアミノ酸はヒトプロテアーゼとの相同性が低く、安全性懸念が少ない
- X線複合体構造がすでに明らかとなっており*、構造情報を活用した迅速な創薬展開が可能
- 多様なウイルスプロテアーゼ標的での創薬経験
- スパイクタンパク(Sタンパク質)と比較して、薬剤による変異ではない自然変異が入りにくい

新たな変異ウイルスや次のコロナパンデミックにも対応できる創薬標的

* Protein Data Bank

S-217622のSARS-COVに対する抗ウイルス効果

ウイルス株	EC ₅₀ (μM)	主要変異部位	
		Sタンパク質	3CL-protease
武漢株	0.37	-	-
α株 (QHN001/QHN002/QK002)	0.31/0.46/0.33	N501Y, D614G	-
β株 (TY8-612)	0.40	K417N, E484K, N501Y, D614G	K90R*
γ株 (TY7-501/TY7-503)	0.50/0.43	K417T, E484K, N501Y, D614G	-
δ株 (TY11-927-P1)	0.41	L452R, T478K, D614G	-
ο株 (TY38-873)	0.29	K417N, K440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y, Y505H	P132H

VeroE6T細胞用いたin vitro評価

社会的に問題となっているオミクロン株を含め、幅広い株に対して活性を示す

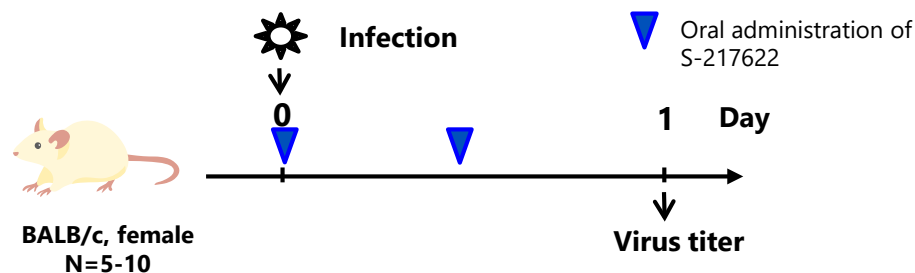
Cell: VeroE6/TMPRSS2 1.5×10⁴ cells/well

* K90R変異酵素を用いた阻害評価によって薬効への影響がないことを確認

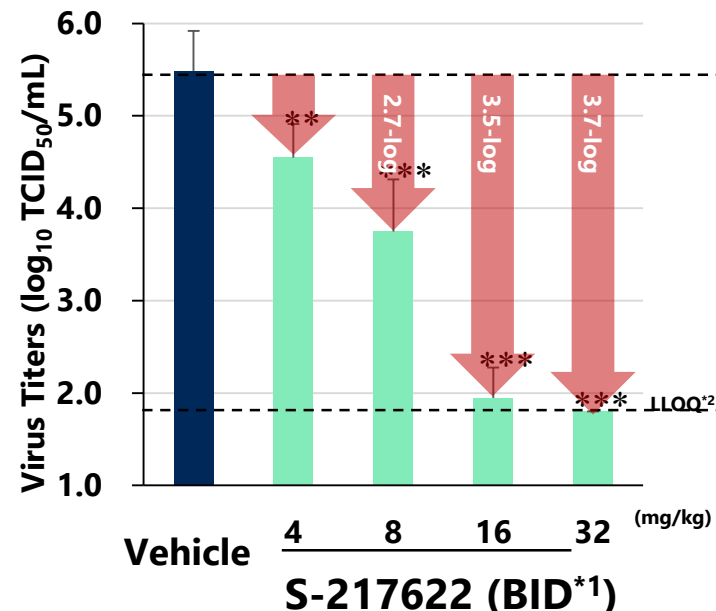
S-217622 : マウスでの薬効評価 (1)



Inhibitory effect on virus replication in the lung of mice



- **Animal:** Mice (female, BALB/c, 5 weeks old)
- **Virus:** SARS-CoV-2 TY7-501; γ strain (1×10^4 TCID₅₀/mouse)
- **Dosing:** BID*¹ (immediately and 12 hours after virus infection)
- **Virus titer in the lung:** 24 hours after virus infection

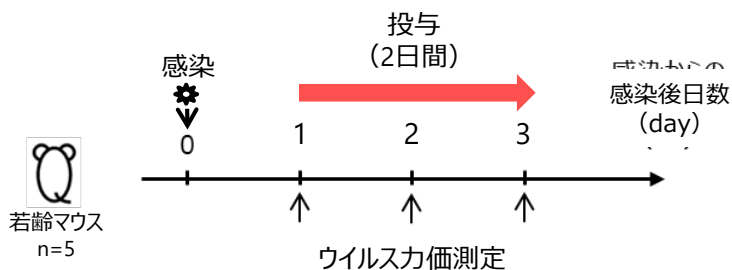


Each bar represents the mean \pm SD of 5 or 10 mice
** $P < 0.001$ *** $P < 0.0001$ vs vehicle (Dunnett's method)

S-217622 demonstrated dose-dependent antiviral efficacy *in vivo*

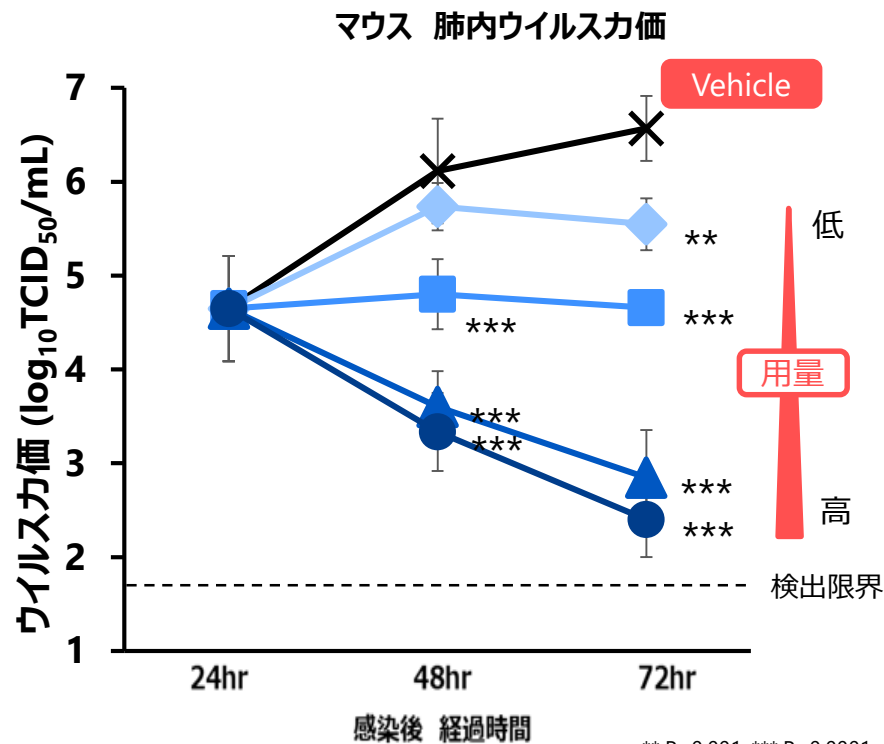
*¹ Twice daily
*² Lower limit of quantification

S-217622 : マウスでの薬効評価 (2)



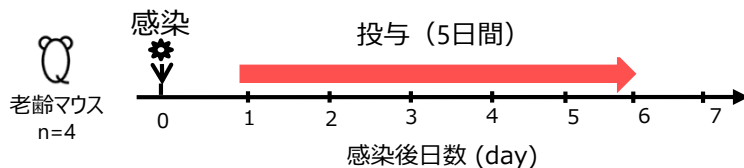
治療条件：感染24時間後から治療を開始
投与経路：経口投与

体内でウイルスが増殖している感染48~72時間において、S-217622の用量依存的なウイルス減少効果を確認

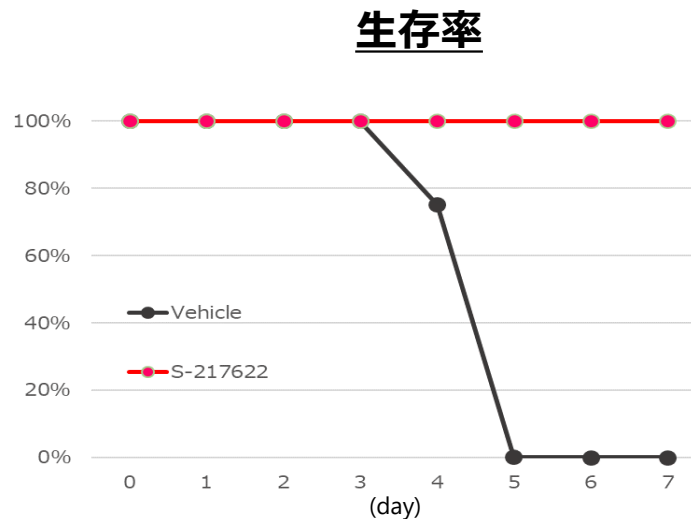
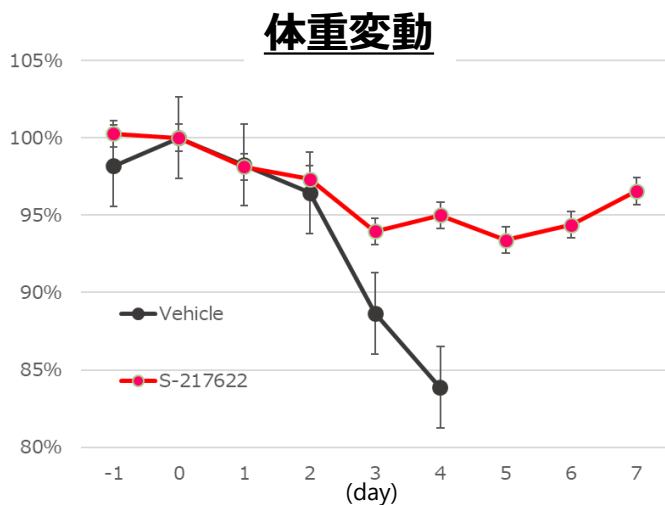


** P<0.001, *** P<0.0001 vs vehicle (Dunnett's method)

S-217622 : マウスでの薬効評価 (3)



治療条件：感染24時間後から治療を開始
投与経路：経口投与



S-217622を投与することで重症化を抑制する効果が期待される

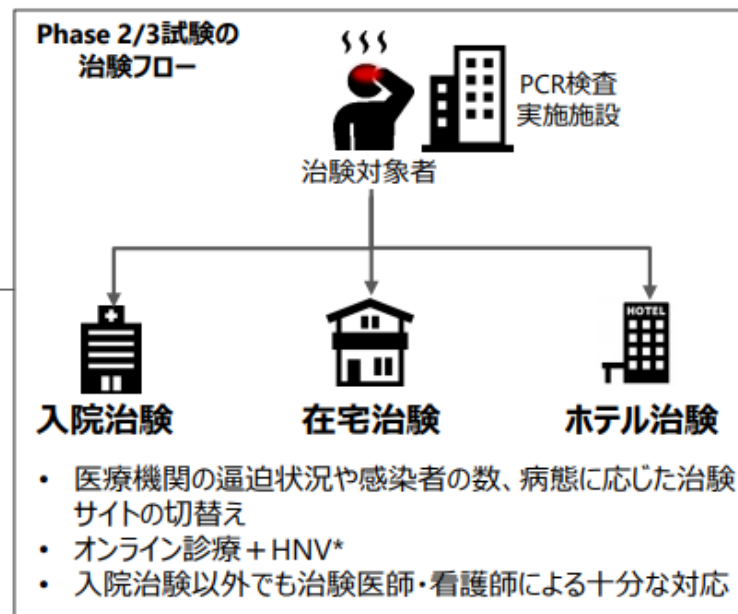
経口治療薬 (S-217622) の開発

国内Phase 1試験結果

- 良好な安全性、忍容性を確認
- 1日1回5日間の経口投与で、非臨床試験から予測されたウイルス減少効果に必要な目標血中濃度を確認

Phase 2/3試験

- Phase 2a（主として抗ウイルス評価）パート実施中
 - > 各自治体と連携し、ホテル治験を中心に実施中
 - > 外部環境の変化に応じた柔軟な治験の実施
- **登録加速に向けた海外施設の立ち上げを推進**
 - > 韓国、シンガポール、ベトナム、イギリス等で調整中



* Home Nursing Visit (HNV) : 訪問看護サービス
(訪問看護ステーション或いは在宅医療機関の在宅医師・訪問看護師が被験者宅にてVisit対応を実施)

Phase 2a part (Phase 2/3試験) 試験概要

対象患者	軽症/中等症および無症候/軽度症状のみのSARS-CoV-2感染者
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
評価項目	有効性、安全性
対象年齢	12歳以上70歳未満
目標症例数	69
用法・用量	経口投与、1日1回を5日間
群構成	低用量群、高用量群、プラセボ群

軽症/中等症および無症候/軽度症状のみのSARS-CoV-2感染者

<共通の基準>

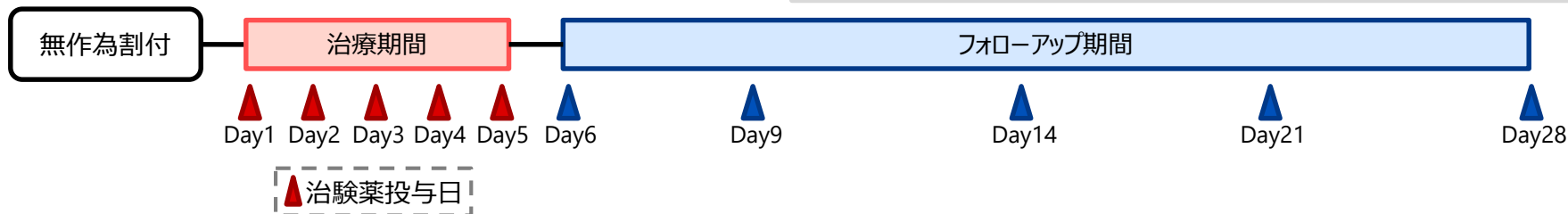
- 同意取得時の年齢が12歳以上70歳未満
- 登録前120時間以内にSARS-CoV-2陽性と診断された

<軽症/中等症患者の基準>

- COVID-19症状発症から登録までの時間が120時間以内
- 「味覚/嗅覚異常」を除くCOVID-19症状のうち、中等度*以上の症状を1項目以上有している

<無症候/軽度症状のみの患者の基準>

- 登録前2週間以内に、COVID-19症状が認められていない、あるいは、軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者



* 日常生活にやや支障が出る程度

登録症例の背景情報



ITT集団における背景情報

		低用量 N=16	高用量群 N=14	プラセボ群 N=17
性別	男性	8例	8例	13例
	女性	8例	6例	4例
年齢の範囲	最小	22歳	23歳	16歳
	最大	59歳	63歳	61歳
重症度	軽症/中等症	14例	12例	14例
	無症候/軽度のみ	2例	2例	3例
ワクチン接種	有	14例 (87.5%)	12例 (85.7%)	12例 (70.6%)
	無	2例	2例	5例

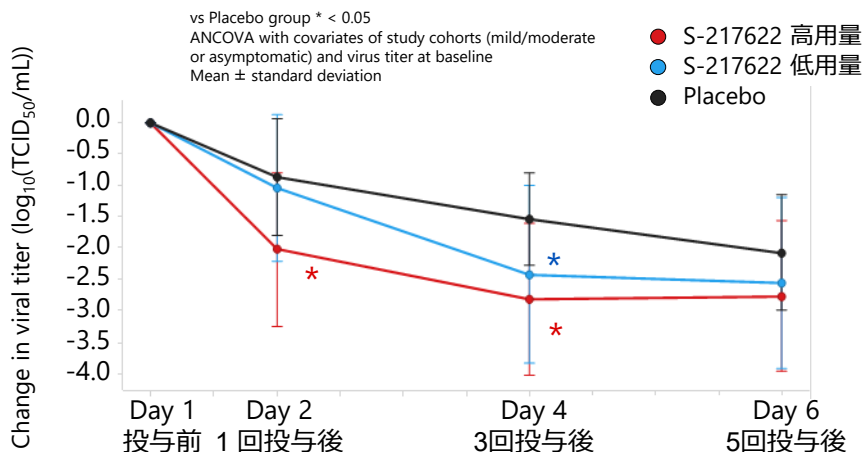
ITT集団：治験薬に無作為に割付けられ、かつSARS-CoV-2の感染が確認された全被験者登録症例69例から、ベースラインでPCR陰性の症例22例を除く47例

有効性指標

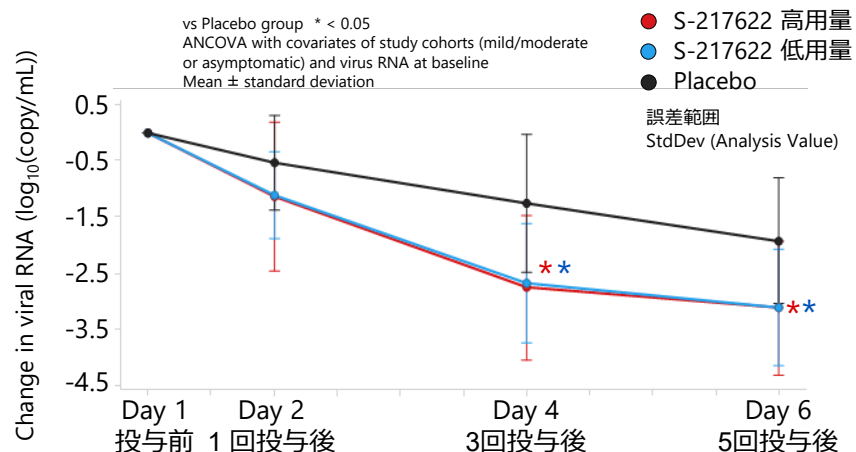
- 抗ウイルス効果（ウイルスカ価、ウイルスRNA）
- 症状改善効果
- 重症化抑制効果

抗ウイルス効果：ウイルスカ価、ウイルスRNA量の変化量

ウイルスカ価のベースラインからの変化量



ウイルスRNA量のベースラインからの変化量

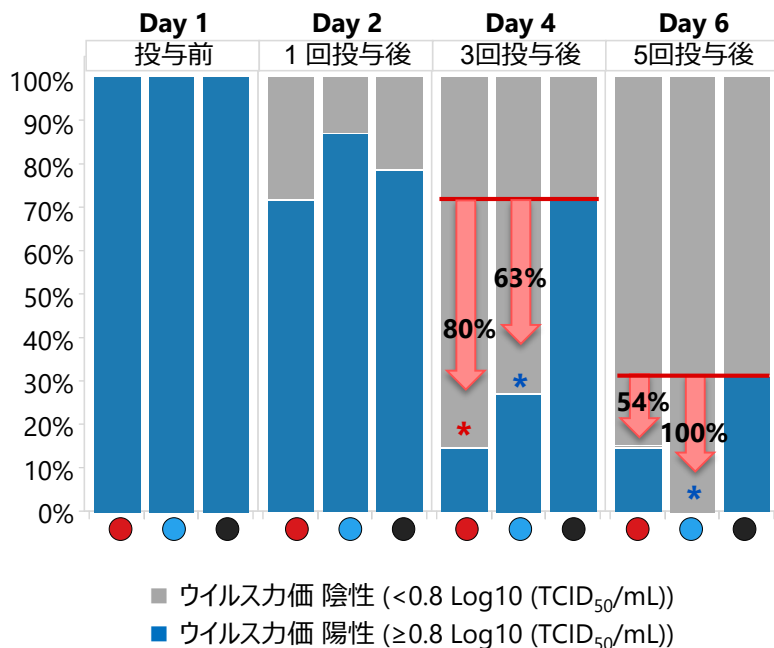


プラセボ群に対して速やかなウイルスカ価およびウイルスRNA量の減少を確認

抗ウイルス効果：ウイルスカ価の陽性患者の割合



ウイルスカ価の陽性患者の割合



vs Placebo group * < 0.05
Mantel-Haenszel test stratified by study cohorts (mild/moderate or asymptomatic)

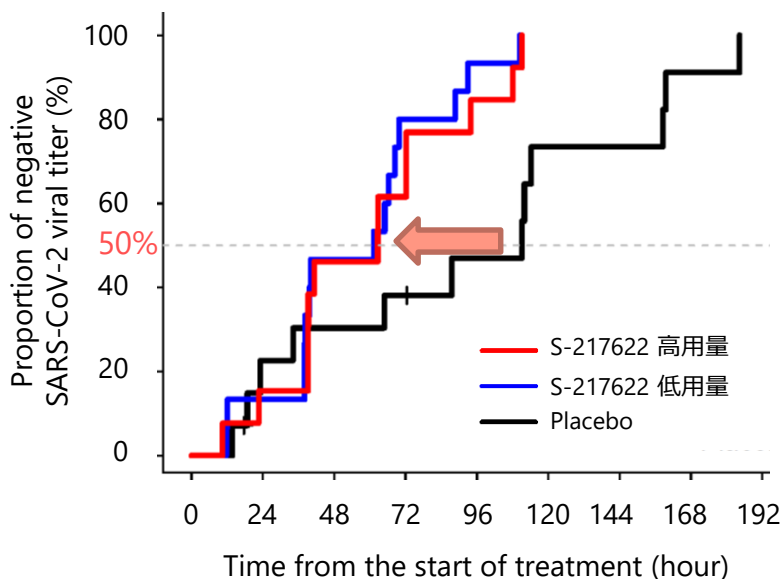
- S-217622 高用量
- S-217622 低用量
- Placebo

- 4日目（3回投与後）にはウイルスカ価陽性患者の割合をプラセボ群と比較して約60～80%減少

本治療薬を服薬後、感染性を有するウイルスを排出する患者が速やかに減少

抗ウイルス効果：ウイルスカ価陰性が最初に確認されるまでの時間

SARS-CoV-2のウイルスカ価陰性が最初に確認されるまでの時間



Median (hours)
[95% CI*]

Difference
[95% CI*]

Stratified
log-rank test**

S-217622: 低用量 N = 15	S-217622: 高用量 N = 13	Placebo N = 14
61.3 [38.0, 68.4]	62.7 [39.2, 72.3]	111.1 [23.2, 158.5]
-49.8 [-96.7, 30.9]	-48.4 [-95.9, 28.5]	---
P = 0.0159	P = 0.0205	---

* CI= Conference Interval

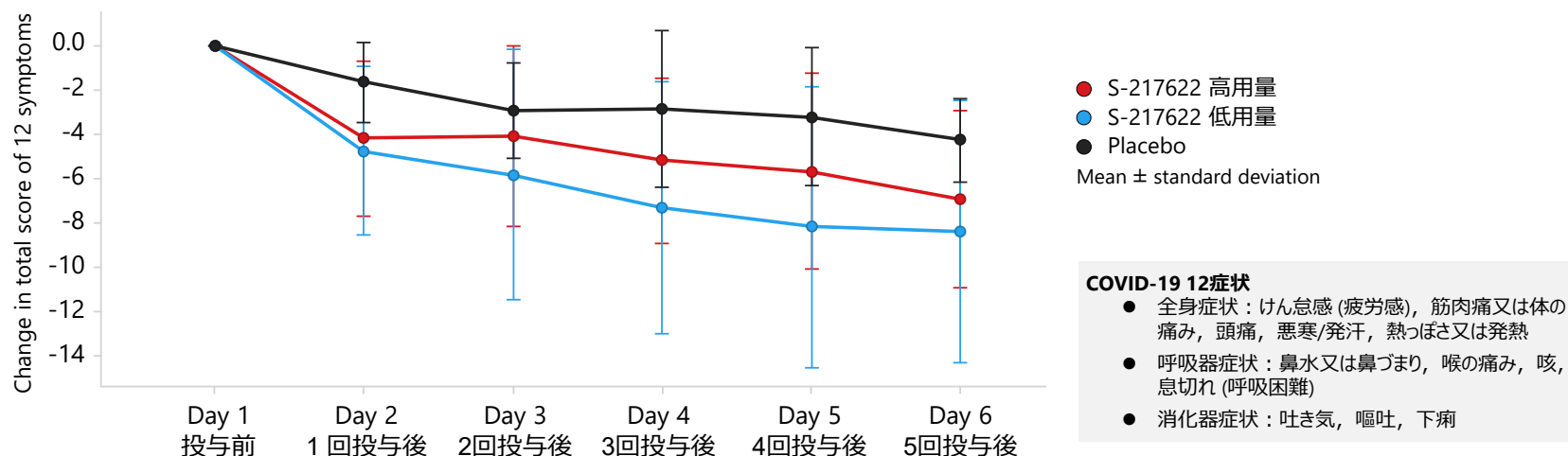
** Log-rank test stratified by study cohorts (mild/moderate or asymptomatic/only mild symptoms)

ウイルスカ価が陰性になるまでの時間の中央値を、プラセボに対して2日短縮

COVID-19症状スコアのベースラインからの変化量



COVID-19症状スコア（12症状トータル）のベースラインからの変化量



- COVID-19に特徴的な臨床症状の改善傾向を確認
- 今後症例を増やしてさらなる検討を実施



安全性指標

有害事象

	S-217622 : 低用量 N = 21	S-217622 : 高用量 N = 23	Placebo N = 24
発現例数	11例	16例	9例
発現率	52.4%	69.6%	37.5%

副作用

	S-217622 : 低用量 N = 21	S-217622 : 高用量 N = 23	Placebo N = 24
発現例数	5例	10例	0例
発現率	23.8%	43.5%	0.0%

高度、重篤、ならびに治験中止の原因となる有害事象、副作用は見られなかった

治験薬未投与例の1例は安全性評価の集計から除外

有害事象一覧（発現率5%以上）



有害事象一覧（5%以上）

	S-217622：低用量 N = 21	S-217622：高用量 N = 23	Placebo N = 24
発現例数（発現率）	11例（52.4%）	16例（69.6%）	9例（37.5%）
上咽頭炎	2例（9.5%）	0	0
頭痛	1例（4.8%）	3例（13.0%）	0
鼻痛	2例（9.5%）	0	0
高比重リポ蛋白（HDL）減少	3例（14.3%）	12例（52.2%）	2例（8.3%）
血中トリグリセリド（TG）増加	0	3例（13.0%）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	1例（4.8%）	1例（4.3%）	2例（8.3%）
血中ビリルビン増加	0	2例（8.7%）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	1例（4.8%）	0	2例（8.3%）

副作用一覧（発現率5%以上）



副作用一覧（5%以上）

	S-217622：低用量 N = 21	S-217622：高用量 N = 23	Placebo N = 24
発現例数（発現率）	5例（23.8%）	10例（43.5%）	0例
高比重リポ蛋白（HDL）減少	3例（14.3%）	8例（34.8%）	0
血中トリグリセリド（TG）増加	0	2例（8.7%）	0

- ほぼ全ての有害事象は軽度であり、副作用も全て軽度であった
- HDL減少およびTG増加は、Phase 1試験でも確認されており、2,000 mgまでの安全性、回復性は確認済

• 抗ウイルス効果

- S-217622投与により、プラセボと比較して有意に優れた抗ウイルス効果を示した
 - > 速やかにウイルスカ価およびウイルスRNA量を減少
 - > 4日目（3回投与後）にはウイルスカ価陽性患者割合をプラセボ群と比較して約60～80%減少
 - > ウイルスカ価が陰性になるまでの時間の中央値を、プラセボに対して2日短縮

• 臨床症状に及ぼす影響

- S-217622投与により、COVID-19に特徴的な臨床症状の改善傾向を確認した
 - > プラセボ群における重症化症例は2例存在したが、S-217622投与群ではいずれの群においても認められなかった

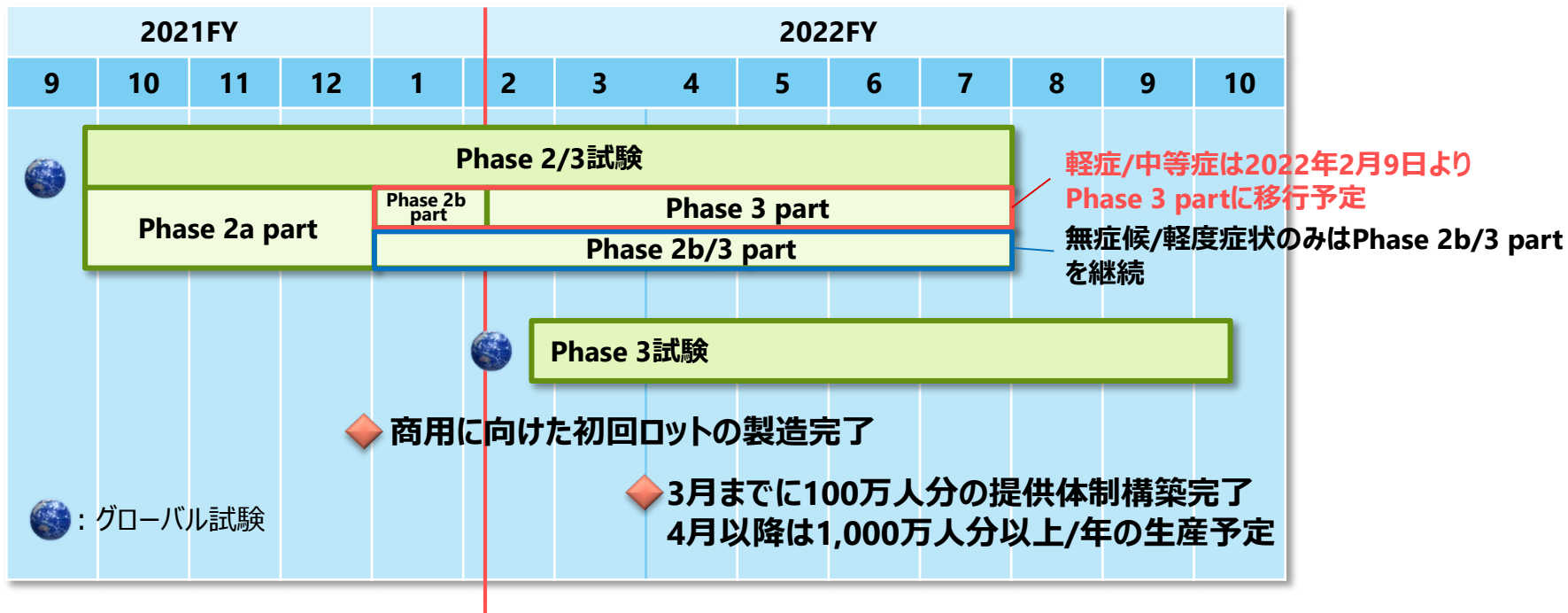
• 安全性

- 高度、重篤ならびに治験中止の原因となる有害事象は見られなかった
- ほぼ全ての有害事象は軽度であり、副作用も全て軽度であった

S-217622 : 現状と今後の予定



2022年2月7日時点



良好な試験結果を基に、引き続き最速の国内提供を目指す

有事対応力の強化に向けて

<純国産ワクチンの必要性>

- 安定供給
- 変異株への迅速な対応
 - 日本特有の変異株の出現を想定した備えの必要性
- 国際貢献

<感染症への備えの必要性>

- 国民の健康を守るために、平時からの備えが必要
 - いつ・どこで・何がパンデミックを引き起こすのかわからない

**目下の課題であるCOVID-19への対応と、
今後起こり得る感染症パンデミックを見据えた準備が必要**

COVID-19だけでなく、 世界には多くの警戒すべき感染症が存在している

- 三大感染症
 - 低・中所得国を中心に蔓延し、毎年250万人以上もの命を奪っているHIV/エイズ、マラリア、結核
- 顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases, NTDs）
 - 主に熱帯地域で蔓延しており治療薬の開発が進んでいないデング熱、狂犬病、シャーガス病など20種類の疾患
- 薬剤耐性（Antimicrobial Resistance）
 - 病原菌が変異することで既存の抗菌薬が効きにくくなる、または効かなくなる

適正使用の推進と収益性の間にあるジレンマ

- 莫大な研究・開発費が必要
- 販売開始後の使用機会が限定される

安定供給と感染流行規模の間にあるジレンマ

- 在庫管理の徹底、生産設備の維持
- 当該感染症の流行がなかったとき、企業としての収益は無し

産業・市場が育たない

- 研究者の減少
- がん、希少疾患など患者数の予測が立てやすい疾患へのシフト

魅力的な市場がない

- 市場規模が予測困難であり、ビジネスとして安定しない

感染症ビジネスにおける負のスパイラル

研究・開発投資の減少

- 適正使用の観点から、積極的な販売拡大が出来ない

AMR アクション ファンドの設立

薬剤耐性（AMR）に対処するための製薬業界主導の基金



• 目的

- 投資のみならず、業界が有するリソースや**専門的な知識・技術の提供**により、新規抗菌薬の研究開発を強化、加速し、**早期に製品化（10年後までに2～4剤）**
- 抗菌薬の研究開発が持続的に行われるよう、**必要な政策（プル型インセンティブ等）の実現を含む持続可能なエコシステムを構築**

• 概要

- IFPMAの有志製薬企業による新たな抗菌薬候補への投資、並びに開発支援を行う、グローバルイニシアティブ
- 我が国からは、エーザイ、塩野義製薬、第一三共、武田薬品工業、中外製薬の5社が参加するほか、20社以上が参画
- その他、世界保健機関（WHO）、欧州投資銀行（EIB）、ウェルカム・トラストが参画
- **資金総額は、参画製薬企業からの資金として約10億ドル**

• 投資、支援の対象

- WHOやCDCが開発の必要性を強く訴える耐性菌に有効な「新規」の抗菌薬の開発に取り組むバイオベンチャー
- 複数の世界的な専門家で構成される独立科学諮問委員会の評価に基づき選定



新たなパンデミックへの備えを強化

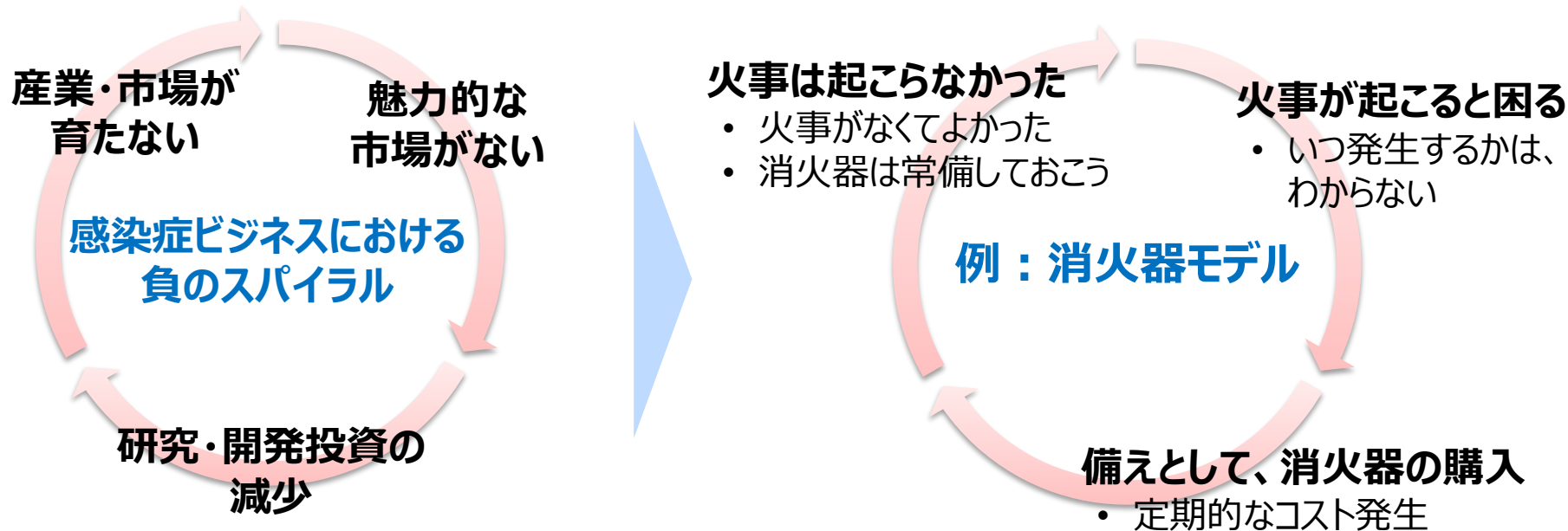
- 感染症の正確な流行予測は困難（COVID-19、インフルエンザなど）
- COVID-19の拡大により、感染症に対する世の中の意識が確実に向上した一方、新たな感染症の流行に対する危機管理体制の整備は未だ不十分

感染症対策は国の安全保障に密接に関わる重要課題

- 産官学が連携し、平時より備えを強化することで有事に貢献できる
- 感染症に対して、有事に備える枠組みが必要
 - 研究開発の継続、安定的な生産・供給を可能とするインセンティブ
 - 有事に対して迅速に対応できる治験体制の構築
 - 有事/平時、柔軟に切り替えて対応できる法整備、代替評価指標の整備

感染症対策に社会全体で継続して取り組むことが必要

新たなビジネスモデルの構築



平時からの備え：国家備蓄、サブスクリプションモデルなどPull型インセンティブの整備

平時には社会から支えていただき、
有事には最大限の貢献を果たすというモデルの構築

日本でイノベーションが本当に起こせるのか？

世界に先駆け、日本でmRNAワクチンの開発ができるでしょうか？

- 従来のワクチンより高い副反応
Ph1終了時に“翌日起きれないほどの倦怠感”があると判明したワクチンを**数万人の健常人**を対象としたPh3試験に進めると判断できますか？
社内、医療機関のIRBや専門家、規制当局、マスコミ
- 日本が許容するかマイナス75度で保存するワクチンのロジスティクス
企業、医療機関、流通業者が投資してまで対応するでしょうか？

制度、コストだけでなく、**日本の倫理感、歴史、社会通念**も含め、日本でできるイノベーションを考えなければ絵に描いた餅になる。
「イノベただ乗り論」も厭わず議論すべき

ご清聴ありがとうございました



薬ができることの、その先へ。



抗原の違いによるワクチン種の整理



ワクチンの種類	説明	主な特徴	COVID-19ワクチン 開発会社
従来型ワクチン	病原体そのものを抗原に用いるワクチン。弱毒化した病原体を用いる「生ワクチン」、病原性を完全に失わせたものを「不活化ワクチン」と呼ぶ。	<ul style="list-style-type: none"> ● ワクチン種ごとに生産方法が異なり、専用の生産ラインが必要。 ● 生産量・品質の管理が難しい。 	KMバイオロジクス、シノバック、シノファーム、
遺伝子組み換えワクチン	病原体を用いず、遺伝子組み換えによる生産技術により「免疫」を誘導に必要なたんぱく質を人工的に作成し、抗原に用いるワクチン。	<ul style="list-style-type: none"> ● 一つの生産ラインで多様なワクチンの生産が可能。 ● 生産量・品質が安定。 ● 冷蔵の保存・流通が可能。 	塩野義製薬/UMNファーマ、ノババックス
DNAワクチン	抗原となるたんぱく質を体内で作成させるワクチン。通常、体内ではDNA(遺伝子)がRNAに変換され、RNAの配列を基にタンパク質が作成される。この仕組みを利用し、DNAを投与することで体内で抗原を作成させるワクチン。	<ul style="list-style-type: none"> ● 一つの生産ラインで多様なワクチンの生産が可能。 ● 生産量・品質が安定。 ● 低コスト生産が可能。 ● 保存安定性が低く、超低温(-20~30℃)での保存・流通が必要。 	アンジェス/大阪大
mRNAワクチン	DNAワクチンと同様の仕組みであるが、DNAのかわりにタンパク質との中間物質であるRNAを用いている。	<ul style="list-style-type: none"> ● DNAワクチンと同様だが、DNAワクチン以上に安定性が低く、さらに超低温(-70℃)での保存・流通が必要。 	第一三共、ファイザー/ビオンテック、モデルナ
ウイルスベクターワクチン	人に対して無毒性または弱毒性のウイルスベクターに目的の抗原タンパク質をコードする遺伝子を組み込んだ組換えウイルスを使用しており、ヒト体内で複製可能なものと不可能なものがある。	<ul style="list-style-type: none"> ● DNAワクチンと同様だが、冷蔵庫(2-8℃)での保存・流通が可能。 	アストラゼネカ/オックスフォード大、J&J、露ガマレヤ研究所

抗原とは・・・

ワクチンに含まれる「免疫」を誘導するための物質であり、ワクチンの有効成分の主体。安全に「免疫」を誘導できるよう、弱毒化・不活化などを処理をした病原体やその一部分などが用いられる。

遺伝子組換えワクチンと核酸ワクチンの特徴

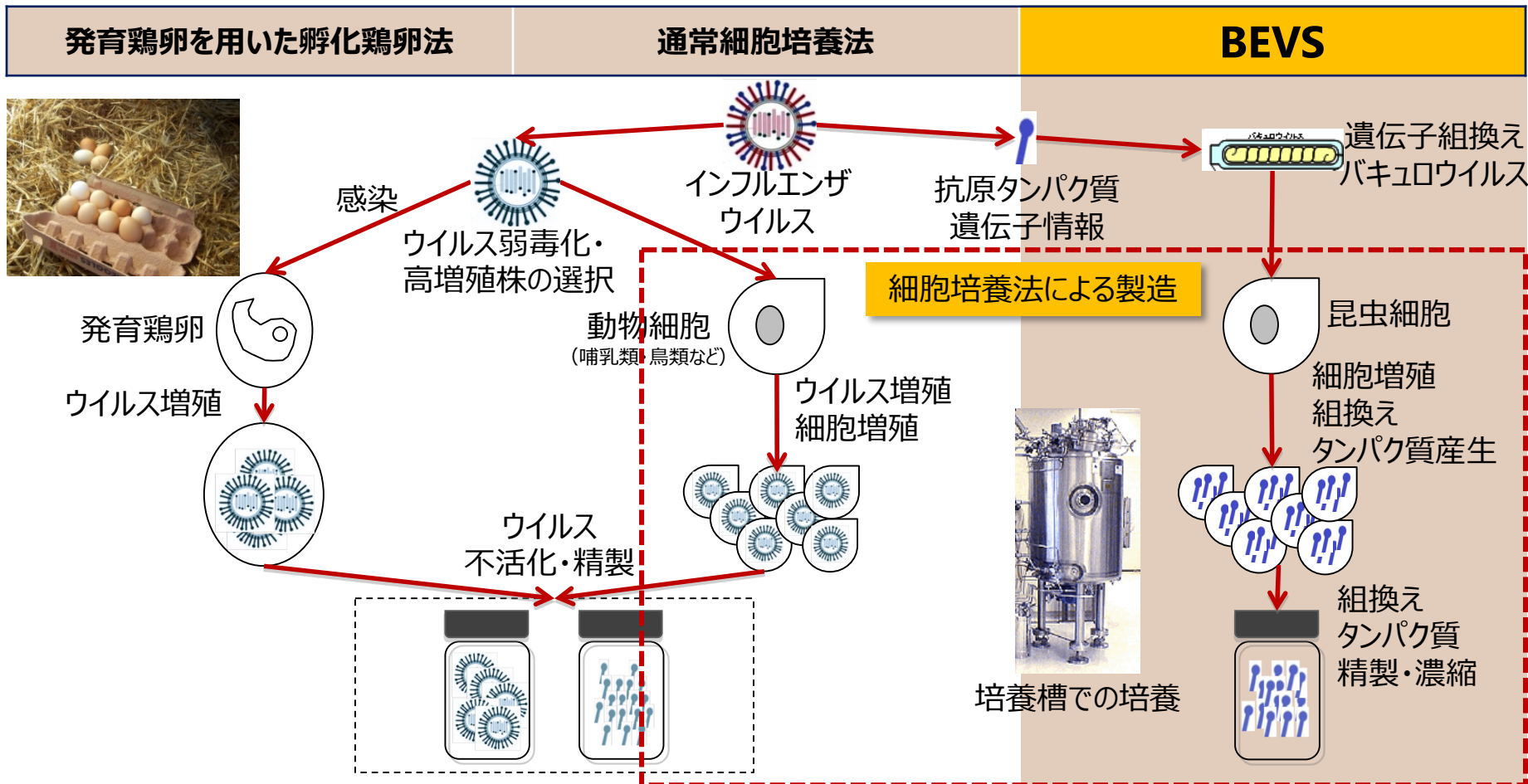


	BEVS技術を用いた 遺伝子組換え蛋白ワクチン	DNA/RNAワクチン
主な長所	<ul style="list-style-type: none">高純度の蛋白抗原の大量生産が容易確実な抗原接種⇒強い抗体誘導 (品質が確認された抗原を規定量投与できる)組換え蛋白の中では製法確立が最速 (安定発現細胞株の作製不要)	<ul style="list-style-type: none">短期間での構築、製造が可能 (蛋白発現、精製が不要)大量生産が容易保管、輸送が容易 (DNAは熱に安定)
主な短所	<ul style="list-style-type: none">糖鎖修飾がヒトとは少し異なる (酵母菌よりはヒトに近い。大腸菌は糖鎖修飾ができない。)	<ul style="list-style-type: none">抗原発現量の制御が難しい (体内で産生される抗原の確認ができない)免疫原性が比較的低い
共通事項	<ul style="list-style-type: none">変異なく目的とする抗原蛋白の生産が可能ウイルス/細菌の株変更に対して新規構築の対応が容易	

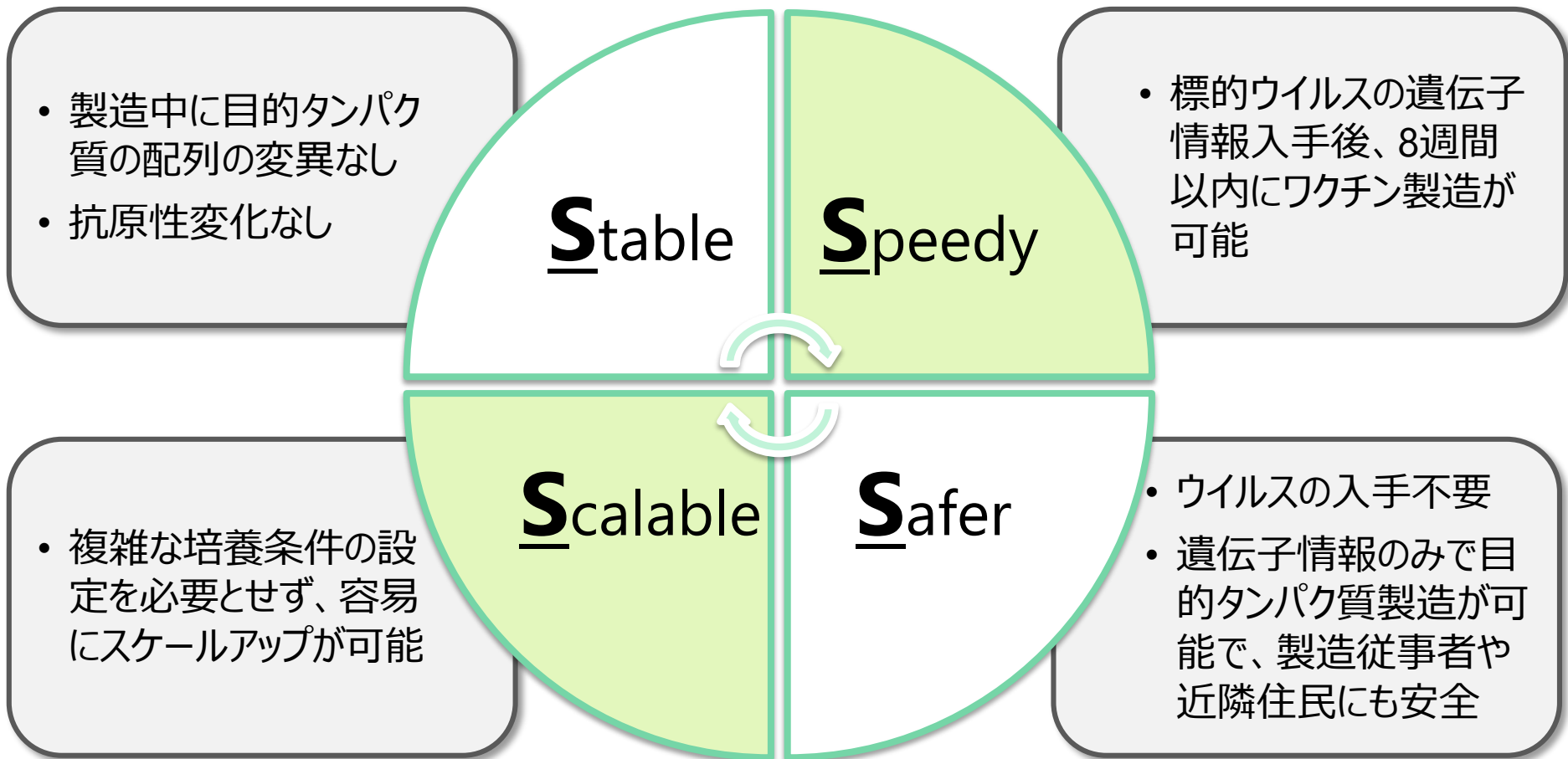
BEVSによる抗原製造 | インフルエンザワクチンの例



- インフルエンザウイルスを増殖させて製造する従来型ワクチンに対し、BEVSでは組換えDNA技術を用いてインフルエンザウイルスの成分タンパク質を製造し、ワクチン抗原とする



BEVSの特徴 4つの“S”



迅速・低コスト・大量生産に適している

BEVSを用いた組換えタンパク質ワクチンの実績

Cervarix®

- 2007年にGSKが欧州、2009年に米国・日本で承認取得
- ヒトパピローマウイルス (HPV) のL1タンパク質 (VLP) を抗原に使用



Flublok®

- 2013年1月にProtein Sciences Corporation (PSC) が米国FDAから承認を取得 (PSC社は2017年8月にSanofiの子会社となっている)
- インフルエンザウイルスのヘムアグルチニンタンパク質を抗原に使用

