



大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows

# R&D説明会

---

2020年3月3日

大日本住友製薬株式会社

## 将来予測に関する事項

- 本資料には、当社グループに関する業績その他の予想、見通し、目標、計画その他の将来に関する事項が含まれています。これらの事項は、作成時点において入手可能な情報による当社の仮定、見積り、見通しその他の判断に基づくものであり、既知または未知のリスクおよび不確実性が内在しています。
- したがって、その後のさまざまな要因により、予想・計画・目標等が記載どおりに実現しない可能性や、実際の業績、開発の成否・進捗その他の見通し等が記載内容と大きく異なる結果となる可能性があります。
- 医薬品（開発中のものを含む）に関する情報が含まれていますが、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。

# 本日のアジェンダ

1	はじめに	代表取締役社長	野村 博	P.3~14
2	精神神経領域	取締役 常務執行役員	木村 徹	P.15~29
3	再生・細胞医薬分野	取締役 常務執行役員	木村 徹	P.30~47
4	がん領域	常務執行役員 Global Head of Oncology	越谷 和雄	P.48~61
5	開発品：SEP-363856	Sunovion Pharmaceuticals Inc. Chief Scientific Officer	Kenneth S. Koblan	P.62~75
6	質疑応答			

# 新薬をCHANTO届けるために

代表取締役社長  
野村 博

ちゃんとやりきる力 (CHANTO)

世の中の変化を捉えて自らを柔軟に変化させながら、イノベーションを継続的に創出し、その成果を人々に確実に届ける力



**人々の健康で豊かな生活のために、**

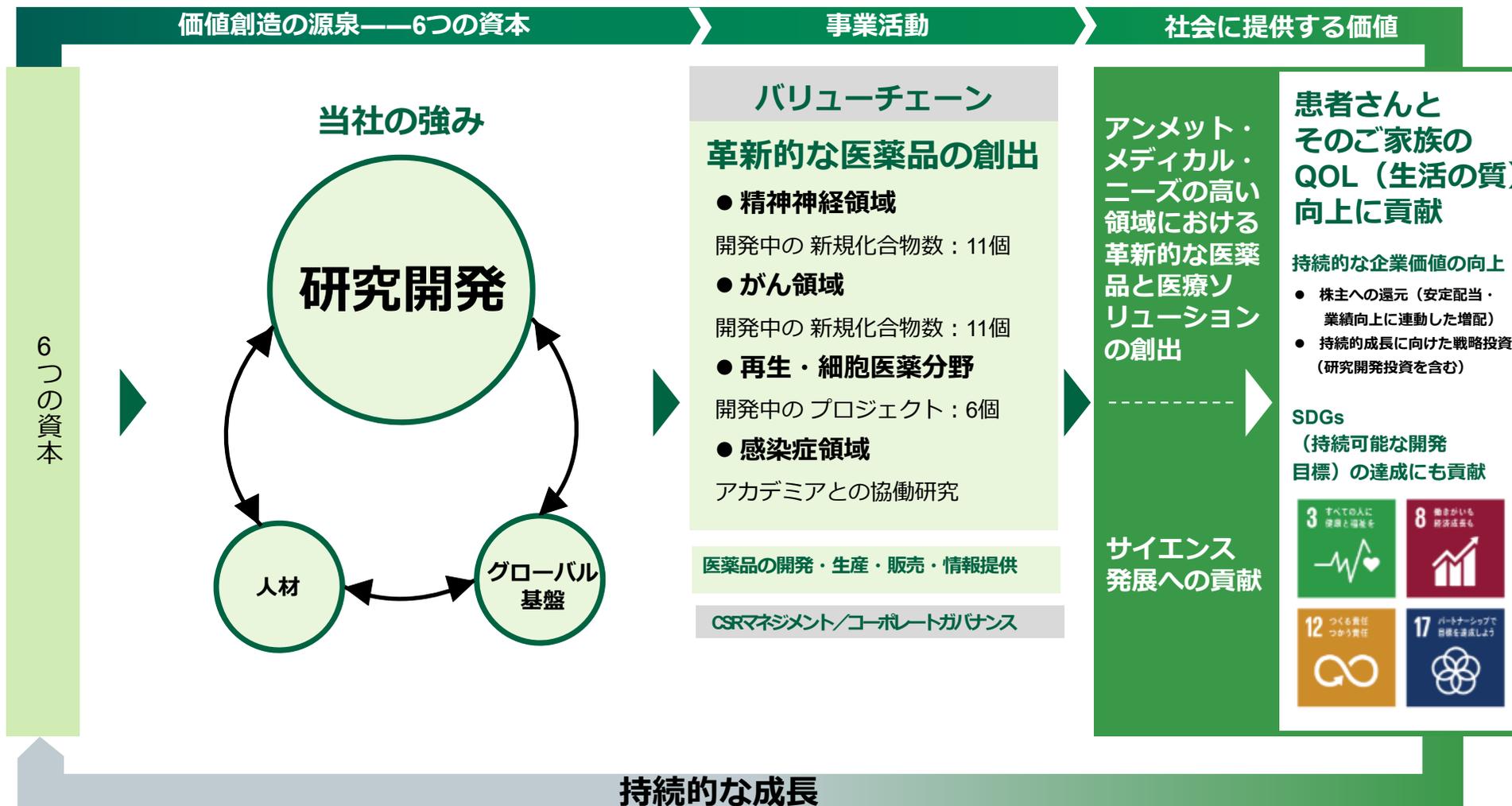
**研究開発を基盤とした新たな価値の創造により、**

**広く社会に貢献する**



はじめに

# 価値創造プロセス（研究開発）



はじめに

# 中長期的に目指す企業像

ヘルスケア領域での社会課題を解決する「グローバル・スペシャライズド・プレーヤー」の地位確立を目指す

## ビジョンと2033年の目指す姿

ビジョン

もっと、ずっと、健やかに。最先端の技術と英知で、未来を切り拓く企業

2033年の  
目指す姿

グローバル・スペシャライズド・プレーヤー

医薬品+ソリューション

医薬・細胞  
ソリューション



ヘルスケアソリューション  
(フロンティア事業)

3領域でグローバルリーダー

研究重点3領域

精神神経領域

がん領域

再生細胞

価値にフォーカス  
したベストイン  
クラス

はじめに

## 中期経営計画 2022の基本方針：事業基盤の再構築

「変革の時」への対応とともに、ポスト・ラツータ（米国でのラツータの独占販売期間終了後）を見据え、「成長エンジンの確立」と「柔軟で効率的な組織基盤づくり」により、事業基盤の再構築に取り組む

### I. 成長エンジンの確立

- 1 新たな創薬アプローチによるイノベーション基盤強化
- 2 確実に成果を創出する開発力の強化
- 3 戦略的投資によるパイプラインの拡充
- 4 日本・北米・中国を柱とした地域戦略
- 5 フロンティア事業の立ち上げ

本日、各領域についての進捗を15ページ以降でご説明

### II. 柔軟で効率的な組織基盤づくり

「ちゃんとやりきる力」

柔軟で効率的な組織・オペレーション

デジタル革新

変革を加速する企業文化・人材

はじめに



## 開発品の2019年度の主な進捗状況

承認取得：1品目（ロナセンテープ）

申請中：3品目（dasotraline<米国BED>、アポモルヒネ<米国>、ルラシドン<日本>）

臨床入りした新規化合物：DSP-1181（予定適応症：強迫性障害）

開発品目	進捗	国	上市目標
ルラシドン	統合失調症および双極性障害うつへの申請（2019年7月）	日本	2020年度
Dasotraline	過食性障害（BED）の申請（審査終了目標2020年5月14日）	米国	2020年度
アポモルヒネ	パーキンソン病に伴うオフ症状の再申請 （審査終了目標2020年5月21日）	米国	2020年度
SEP-363856	統合失調症のフェーズ3試験開始	米国	2023年度
ナパブカシン	結腸直腸がん（併用）：国際共同フェーズ3試験実施中 膵がん（併用）：国際共同フェーズ3試験中止	米国 日本	2021年度（結腸直腸がん：米国） 2022年度（結腸直腸がん：日本）
イメグリミン	2型糖尿病のフェーズ3試験終了、申請準備中	日本	2021年度

Roivant社との戦略的提携に伴い10品目獲得

（下記の品目以外：RVT-801、RVT-802、Rodatristat ethyl、MVT-602、URO-902、SPIRO-2101、SPIRO-2102、ALTA-2530）

開発品目	進捗	国	申請目標
ビベグロン	過活動膀胱の申請 前立腺肥大を伴う過活動膀胱のフェーズ3試験実施中 過敏性腸症候群関連疼痛：フェーズ2a試験実施中	米国	過活動膀胱：2019年12月申請済
レルゴリクス	子宮筋腫のフェーズ3試験終了、申請準備中 前立腺がんのフェーズ3試験終了、申請準備中 子宮内膜症のフェーズ3試験実施中	米国	子宮筋腫：2020年4月 前立腺がん：2020年度1Q

はじめに

# 主な開発品目一覧 (2020年3月3日現在)



: 精神神経領域
  : がん領域
  : 再生・細胞医薬分野
  : その他の領域

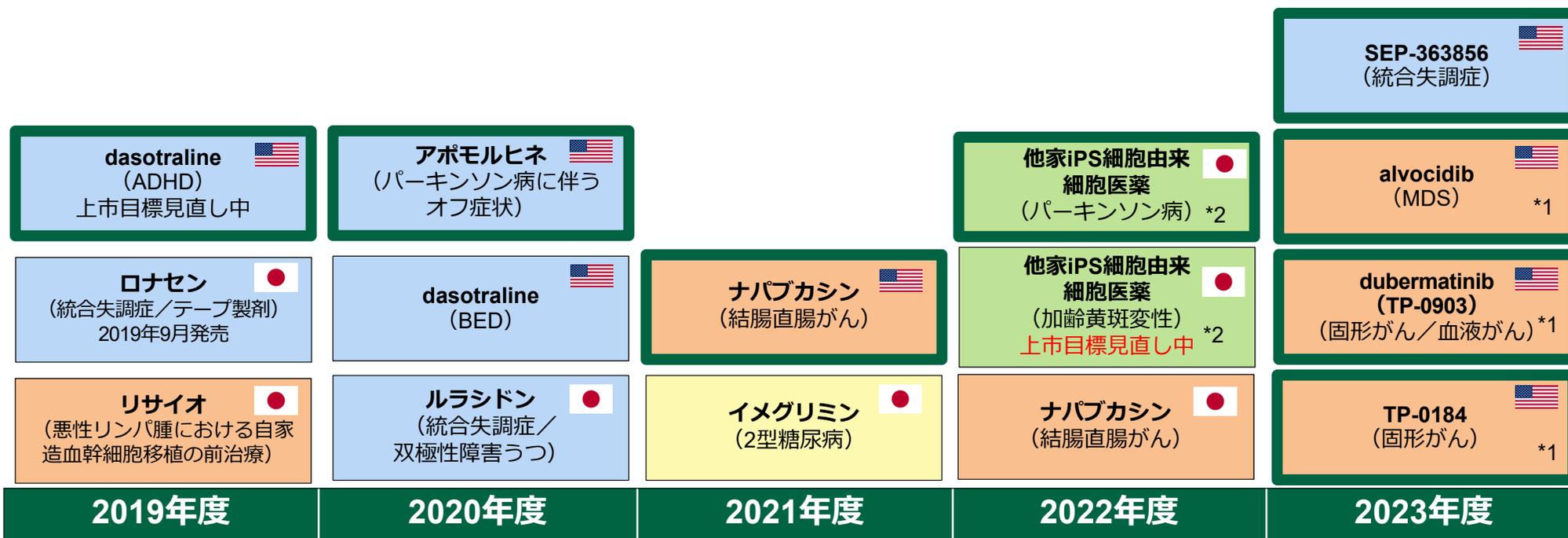
\* 2020年1月以降の変更部分は赤字で示しています

地域	フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3	申請
日本	dasotraline (ADHD)	alvocidib (血液がん)	SEP-4199 (双極 I 型障害うつ)	ルラシドン (統合失調症/双極性障害うつ)
	SEP-363856 (統合失調症)	dubermatinib (TP-0903) (固形がん)	DSP-7888 (固形がん/血液がん)	リサイオ (悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療)
	EPI-589 (筋萎縮性側索硬化症)		他家iPS細胞由来細胞医薬 (パーキンソン病) 医師主導治験	
	DSP-1181 (強迫性障害)			
米国	DSP-6745 (パーキンソン病に伴う精神病症状)	alvocidib (MDS)	EPI-589 (パーキンソン病/ALS)	dasotraline (BED)
	SEP-378608 (双極性障害)	dubermatinib (TP-0903) (固形がん/血液がん)	SEP-363856 (パーキンソン病に伴う精神病症状)	dasotraline (ADHD) 開発方針見直し中
	DSP-3905 (神経障害性疼痛)	DSP-0509 (固形がん)	SEP-4199 (双極 I 型障害うつ)	アポモルヒネ (パーキンソン病に伴うオフ症状) 2019年11月再申請
	SEP-378614 (治療抵抗性うつ)	TP-0184 (固形がん/血液がん)	alvocidib (AML)	RVT-802 (小児先天性無胸腺症) 審査結果通知を受領
	SEP-380135 (アルツハイマー病に伴う行動障害)	DSP-0337 (固形がん)	DSP-7888 (固形がん)	ビベグロン (過活動膀胱)
		TP-1287 (固形がん)	ビベグロン (過敏性腸症候群関連疼痛)	
		TP-3654 (固形がん/血液がん)	rodatristat ethyl (肺動脈性肺高血圧症)	
		URO-902 (過活動膀胱)		

はじめに

# 製品上市目標 (2020年3月3日現在)

\* 2020年1月以降の変更部分は赤字で示しています



: 精神神経領域
  : がん領域
  : 再生・細胞医薬分野
  : その他の領域
  ピーク時：グローバル売上が500億円規模またはそれ以上を期待する品目（最初の上市に記載）

\*1 迅速承認制度活用を前提（今後、FDAと協議予定）  
 \*2 連携先との合意ではない当社の目標

\* 2019～2023年度中に、RVT-802、ビベクロン、レルゴリクスを上市予定（上市目標は非開示）

- RVT-802 (小児先天性無胸腺症) 2019年4月米国申請、12月CRLを受領
- ビベクロン (過活動膀胱) 2019年12月米国申請
- レルゴリクス (子宮筋腫) 2020年4月申請予定
- (前立腺がん) 2020年度1Q申請予定

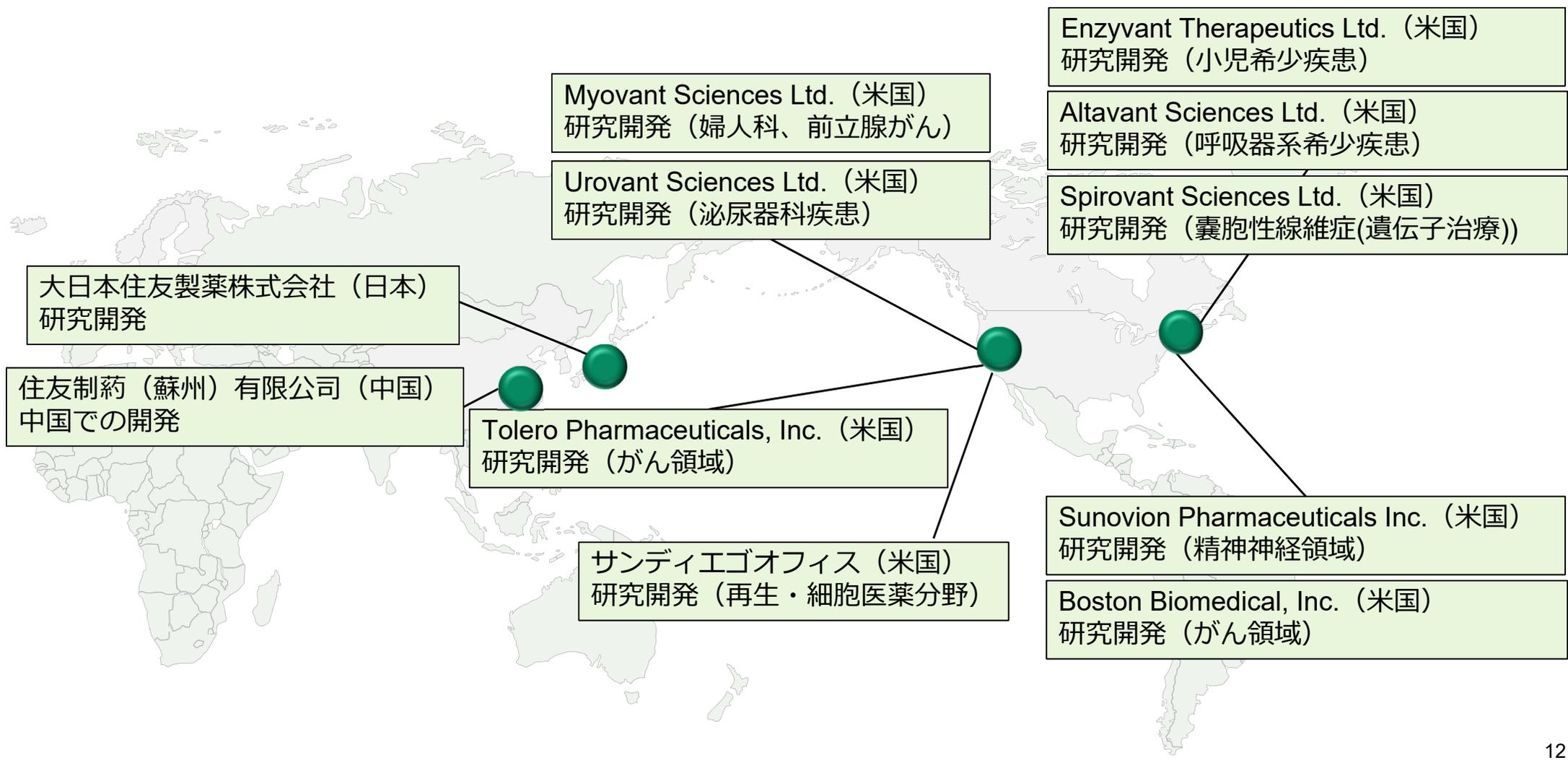
## 各領域の研究開発戦略

**基本方針：研究重点3領域に重点投資し、オープンイノベーションを取り込み、優先順位を付けて研究開発費の投資配分を行う**

研究重点領域	精神神経領域	がん領域	再生・細胞医薬分野
アプローチ	治療満足度の低い精神疾患をターゲットとし、神経変性疾患に対する周辺症状治療薬に加え、疾患修飾薬創製を目指す	がん微小環境（細胞間相互作用）などを中心とした研究により、多様でイノベティブな開発パイプラインの構築を目指す	高度な生産技術と最先端サイエンスを追求し、世界のリーダーを目指す
	感染症領域	フロンティア事業	価値にフォーカスしたベストインクラス
アプローチ	アカデミアとの協働による研究開発を推進し、グローバルヘルスへの貢献を目指す	医薬品事業領域を中心に独自性のある技術・プラットフォームを構築する	各Vantがそれぞれの特徴を生かして研究開発を推進する

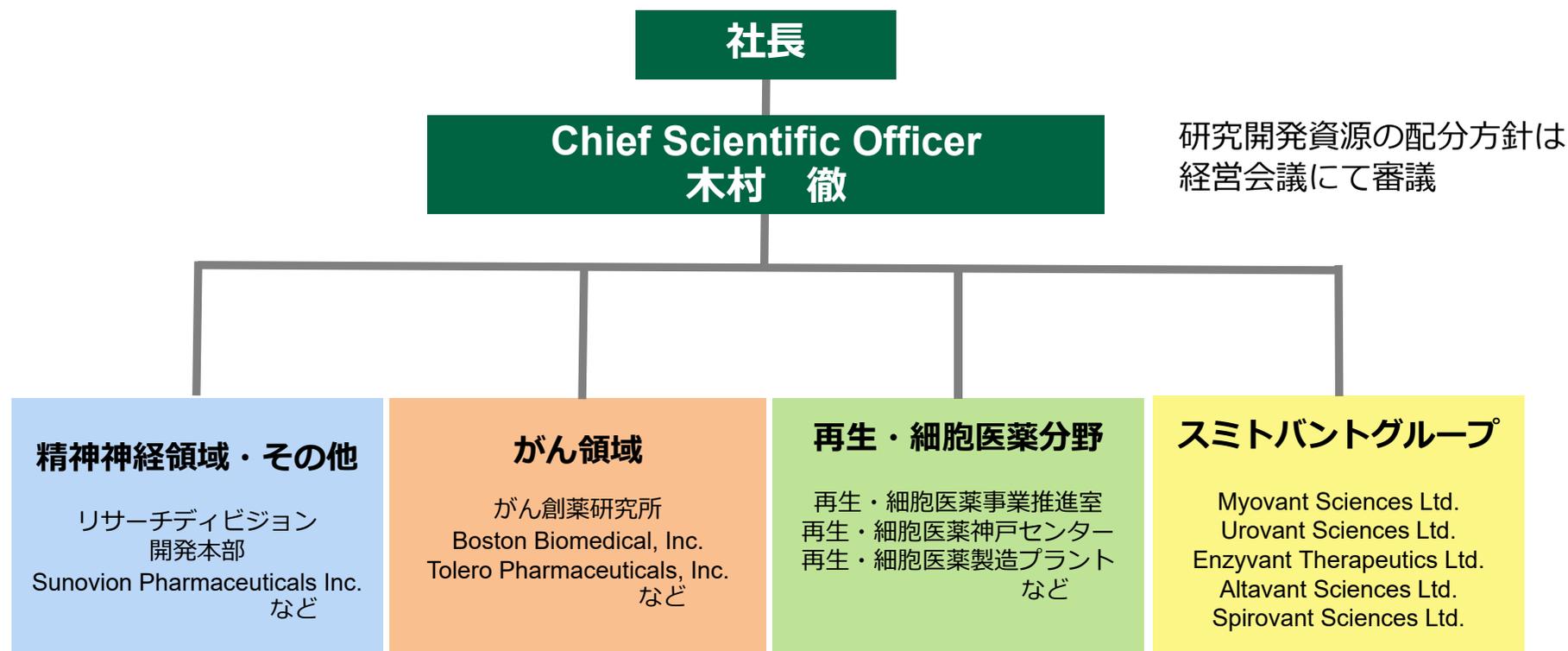
はじめに

# 研究開発拠点



## Chief Scientific Officerを設置

- 全領域の研究開発を統括する
- 研究開発の資源配分を一元管理し、最適な研究開発ポートフォリオマネジメントを実現する



はじめに

## 持続的な成長に向けて

**イノベーションを継続的に創出し、  
人々に確実に届ける  
世の中の変化を捉えて自ら変化させ、  
事業を継続的に成長させ続ける**

## 精神神経領域

取締役 常務執行役員  
木村 徹

- 疾患病理に基づく、論理的かつ合理的な創薬によるPrecision Medicineの実現
- 医薬品とデジタル技術を融合したトータルヘルスケアへの貢献
- 神経疾患に対しては疾患を克服、さらには予防医薬時代を目指す

## 方向性

- 精神疾患：「遺伝子や神経回路の変調」と捉え、統合失調症、うつ、神経疾患周辺症状、発達障害の創薬研究開発に注力
- 神経疾患：根本原因に迫る創薬手法へと変革期を迎えており、認知症、パーキンソン病、希少疾患等に対する疾患修飾薬に注力

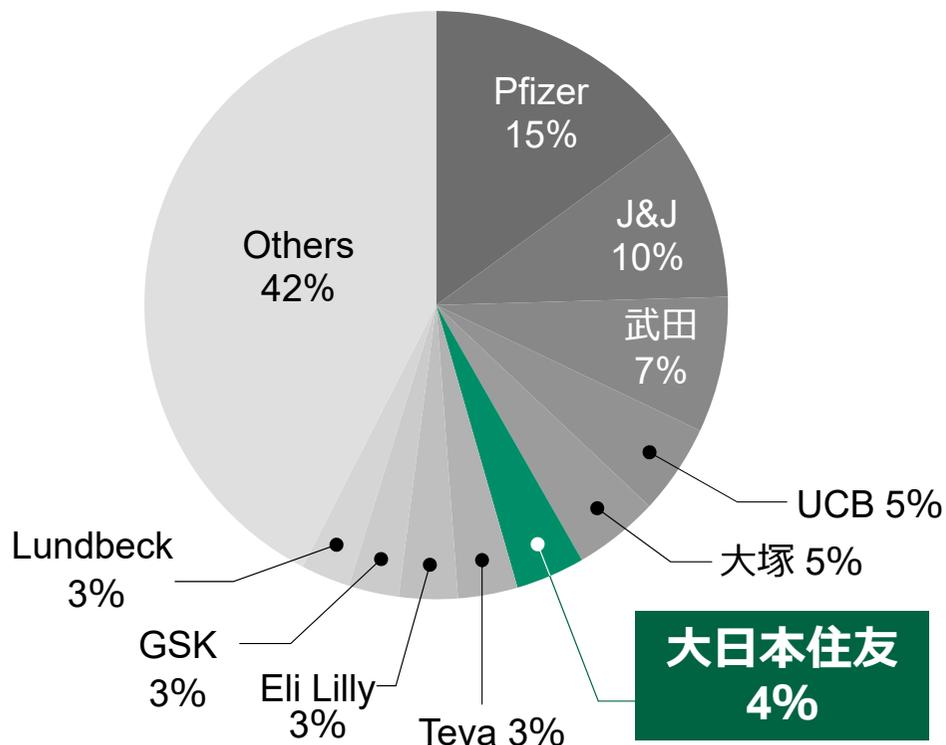
## 施策

- モノアミン創薬等、強みと実績の最大活用
- 独自に築いたiPS細胞技術、インシリコ創薬基盤、イオンチャネル創薬基盤を駆使
- 遺伝子解析や神経回路研究を深化させ、疾患病理に基づく確からしい創薬推進
- 産官学共同でのビッグデータ活用、良質なバイオマーカーの探索
- デジタルデバイスによる当事者支援・診断・治療の推進
- オープンイノベーションの推進

# 精神神経系疾患治療薬市場における当社の位置づけ

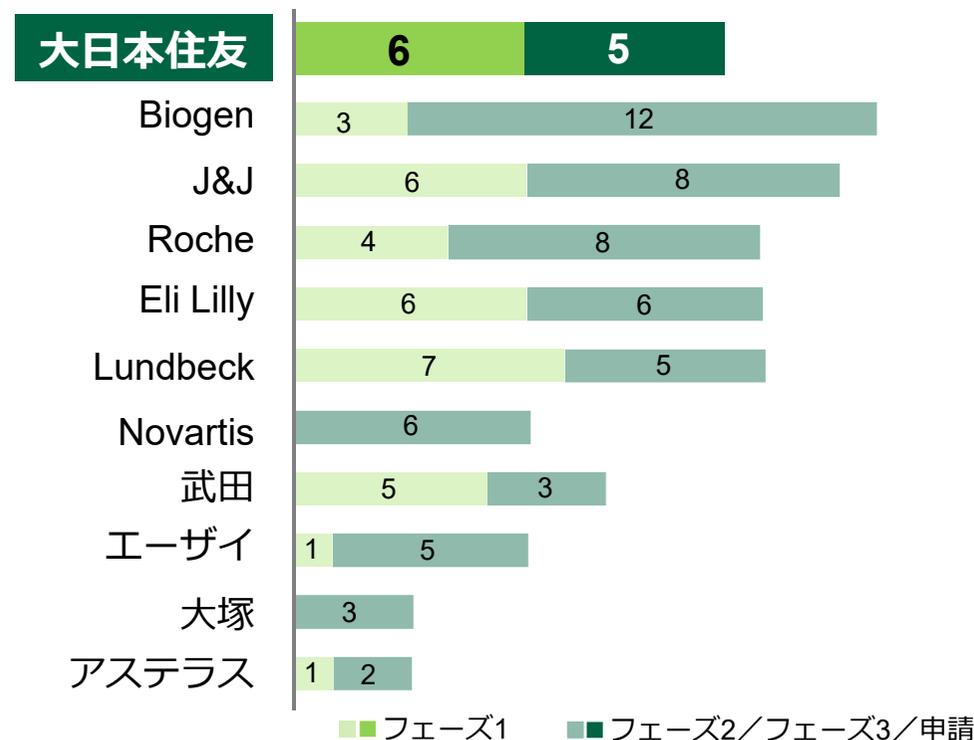
## 精神神経系市場・開発パイプラインにおいて世界トップクラス

●精神神経系領域治療薬：市場規模各社比較（2018年）  
（世界市場規模：55.6B-US\$）



出典：EvaluatePharma® 14 February 2020, © Evaluate Ltd  
多発性硬化症は除く

●精神神経系パイプライン各社比較  
（新有効成分のみ、上市品効能追加・剤形変更除く）



出典：Cortellis Competitive Intelligence, 12 Feb 2020, © Clarivate Analytics  
多発性硬化症は除く

## ■ 精神神経系疾患は大きな社会的損失をもたらす

- 病気や障害、早世で失った時間の合計（障害調整生命年；DALY）で、精神神経疾患は損失が大きく、今後も増加傾向
- 全世界での経済損失は、2010年で**2.5兆**ドル、2030年は**6兆**ドルと予測されている

（出典：The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases 2011.9）

## □ 統合失調症やうつ病の治療抵抗性、社会復帰の問題

- ✓ 治療抵抗性患者が約3割
- ✓ 統合失調症の陰性症状・認知障害には有効な治療薬なし、社会復帰が困難（日本の入院患者15万人）

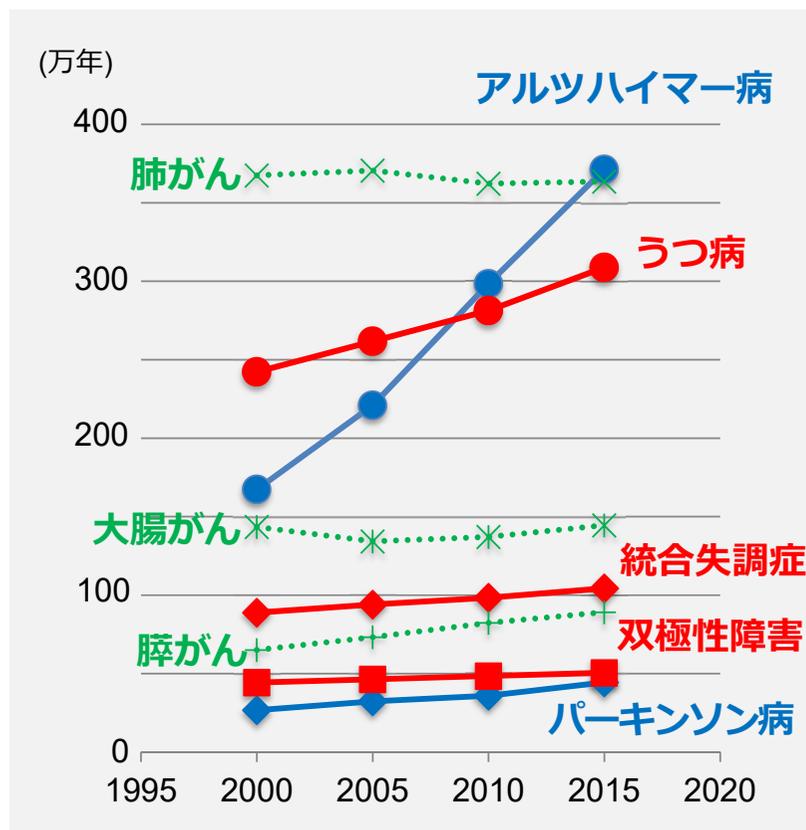
（出典：厚生労働省 平成29年 患者調査）

## □ 認知症の周辺症状の問題

- ✓ 日本でも急増、2025年までに700万人超  
（出典：第78回 社会保障審議会 介護保険部会 参考資料 2-1）
- ✓ 認知症施策推進大綱で周辺症状の予防・対応の重要性  
（周辺症状：不安・焦燥・攻撃性・うつ・妄想幻覚など）

## 米国の障害調整生命年（DALY）

（米国が1年に失う健康な生活の時間）



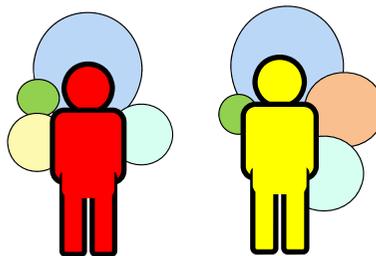
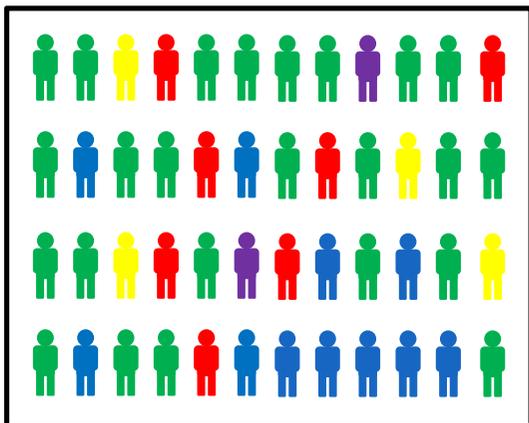
出典：WHO Global Health Estimates 2016

# 様々なタイプの患者がいる精神・神経疾患

## 精神疾患

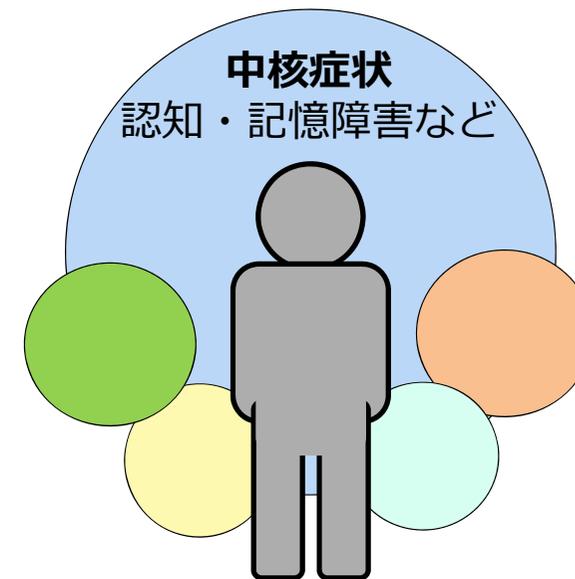


既存薬が  
有効な患者



既存薬が無効な患者  
難治症状が残存する患者

## 神経疾患



既存薬では治療効果不十分な患者も

# 強みを発揮した精神疾患と神経疾患への取り組み

## バイオロジー

### 新たな病態モデル

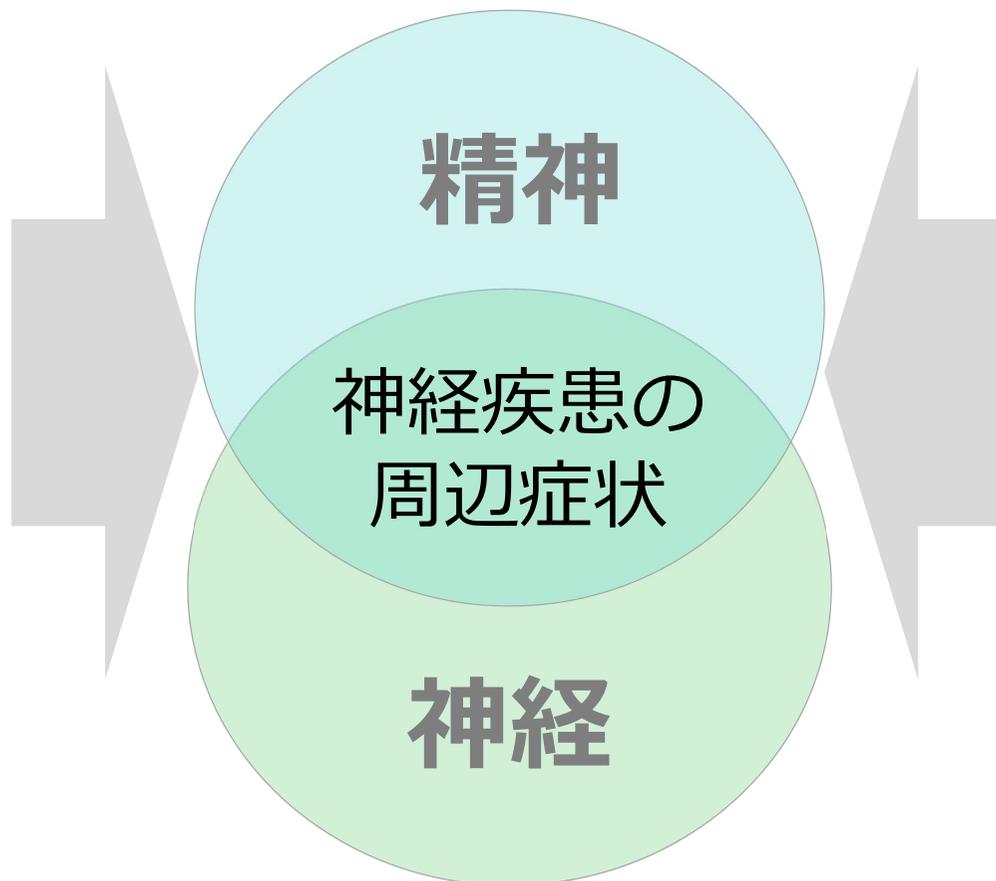
- ◆ 遺伝子改変
- ◆ 光遺伝学

### 疾患iPS細胞

- ◆ ヒト病態モデル系

### その他先進技術

- ◆ 行動解析・治療効果予測 (AI)
- ◆ イメージング
- ◆ 脳波
- ◆ GWAS



## ケミストリー 情報科学

### 精神神経領域の創薬化学

- ◆ 豊富な経験
- ◆ データベース

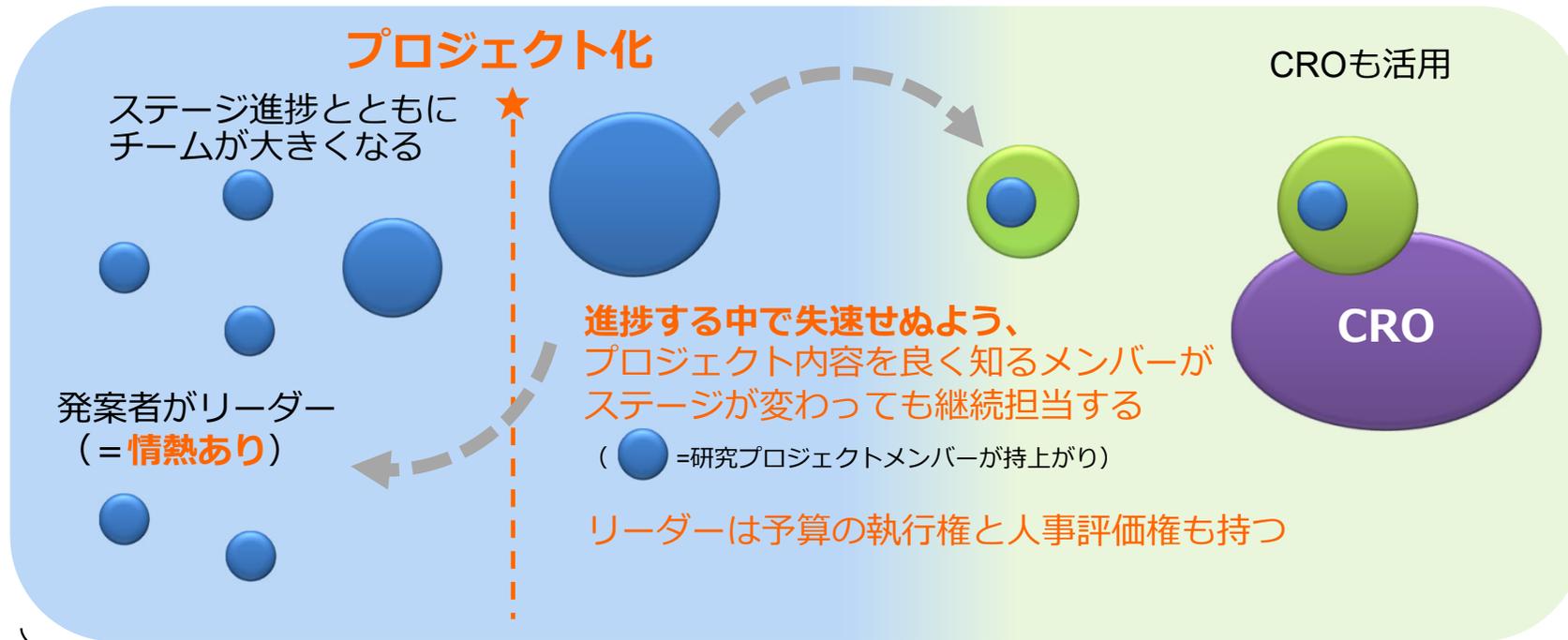
### インシリコ技術

- ◆ 化合物構造予測
- ◆ 物性・活性予測
- ◆ 毒性・動態予測

## 臨床サイエンス

- ◆ 豊富な臨床経験と治験データ

# 組織の活性化：研究プロジェクト制（2017年10月より）

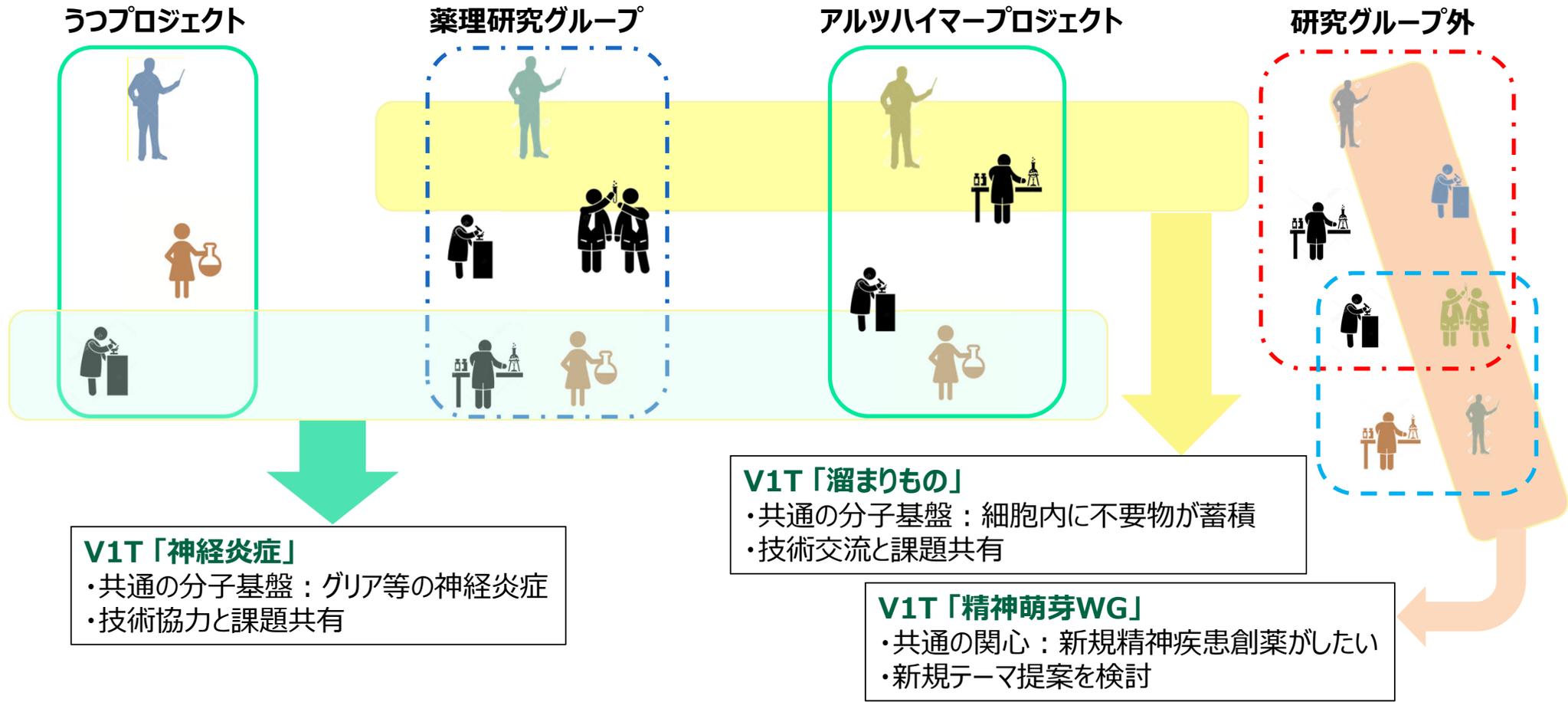


Nom: Nomination（開発候補化合物の選定）  
TR：Translational Research

## 関係部門が全面的にサポート

# 組織の活性化：バーチャルワンチーム（V1T）活動

縦（所属組織）、横（所属プロジェクト）の枠を超えて、自由闊達な研究活動を推奨



活性化に繋がり、新規テーマ提案等の成果に結びついている

# 先端技術の創薬への実装が成果につながる

## 先端技術の社内プラットフォーム

疾患iPS創薬

インシリコ創薬

新規モダリティ

神経回路

高次脳機能解析

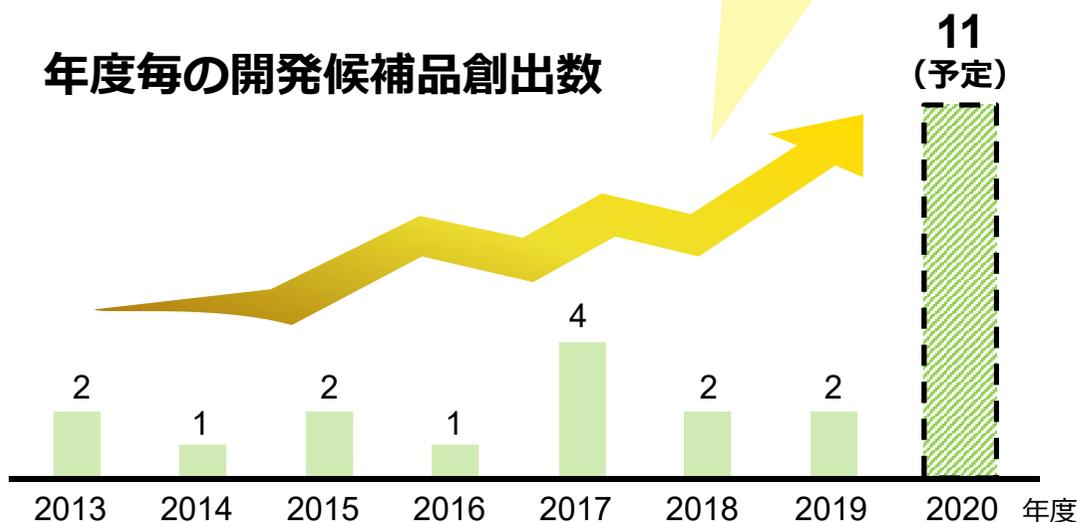
チャンネル創薬

オプトジェネティクス

モノアミン創薬

遺伝子改変モデル

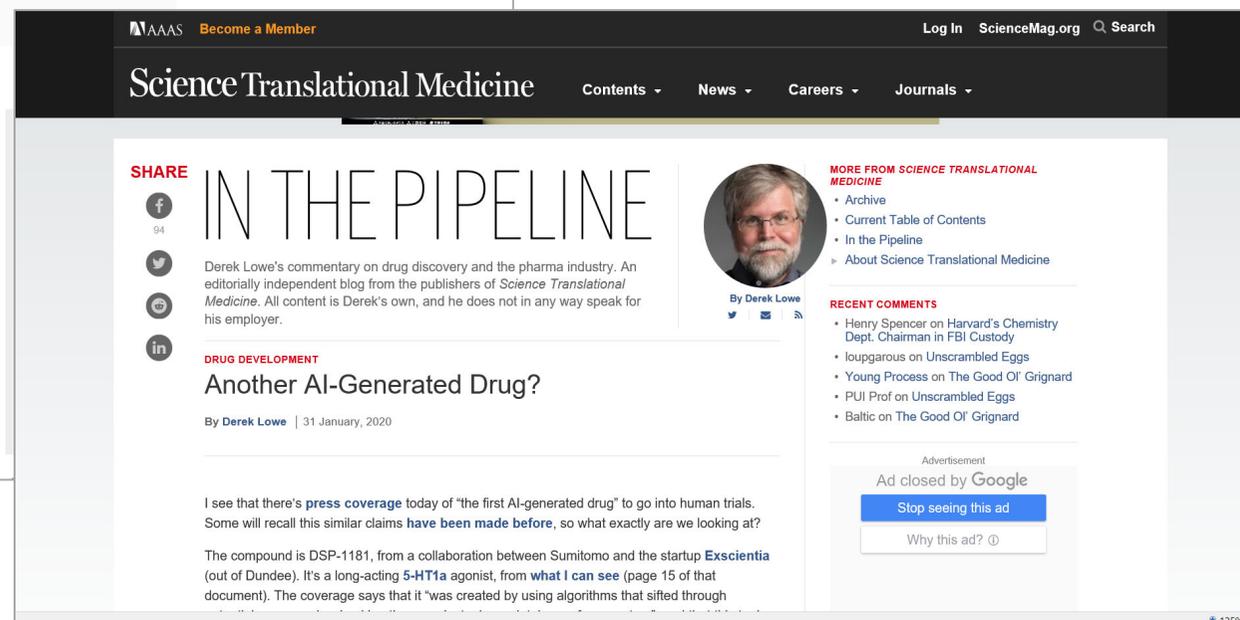
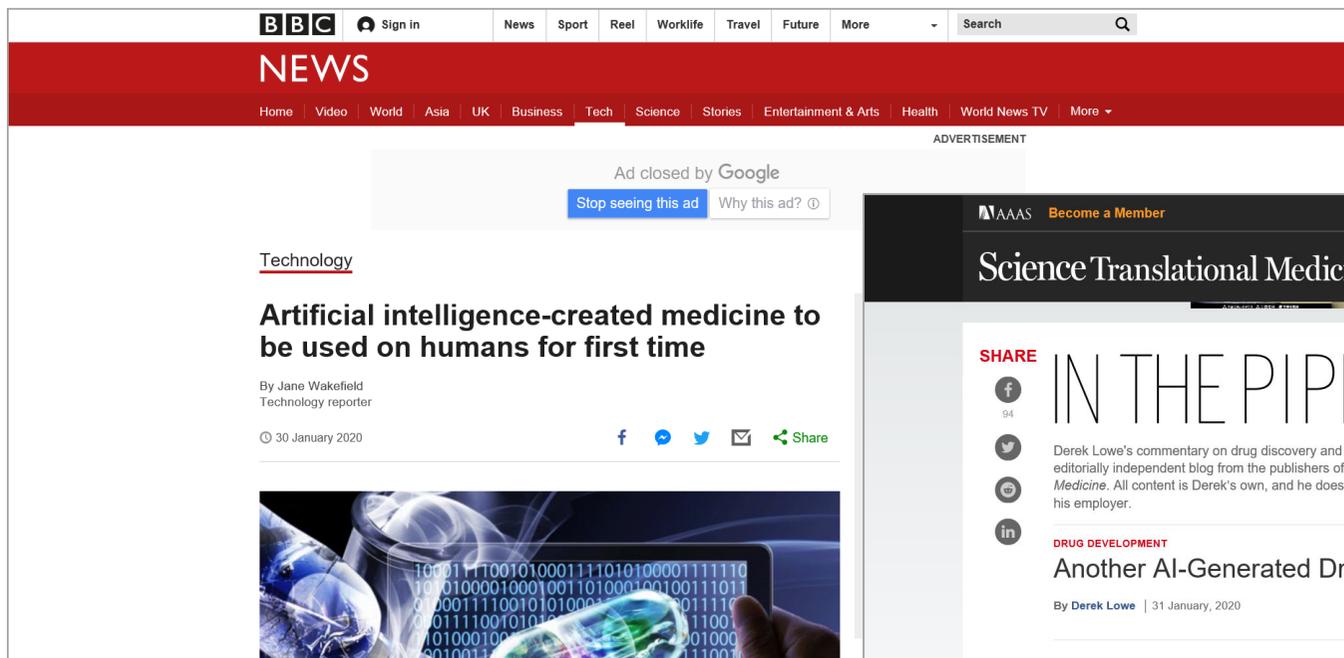
## 年度毎の開発候補品創出数



これまで磨いてきた先端技術は  
創薬研究プロセスに組み込まれ  
積極的な活用が始まっている



研究プロジェクト進捗に貢献

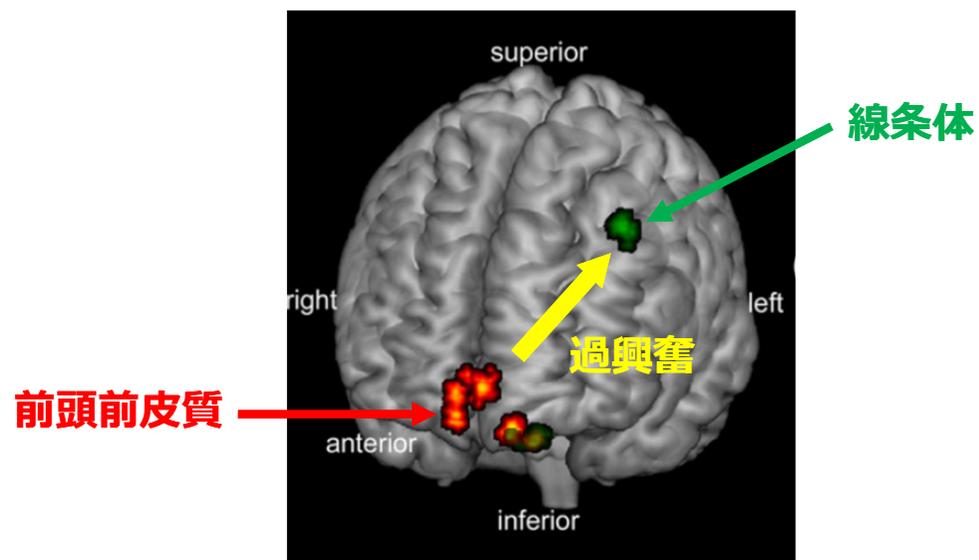


BBC newsとScience Translational Medicineで報じられた

# 強迫性障害の神経回路と病態生理

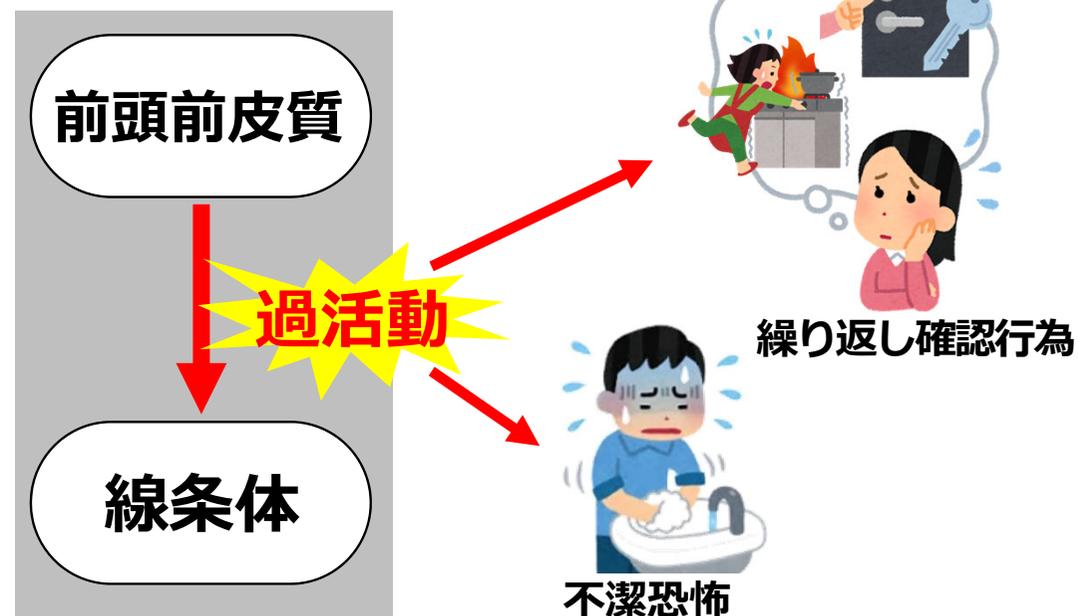
強迫性障害患者では前頭前皮質-線条体の神経が過剰に興奮している

## ● 神経回路の異常



Eur Psychiatry. 2011 Oct;26(7):463-9.

## ● 病態仮説

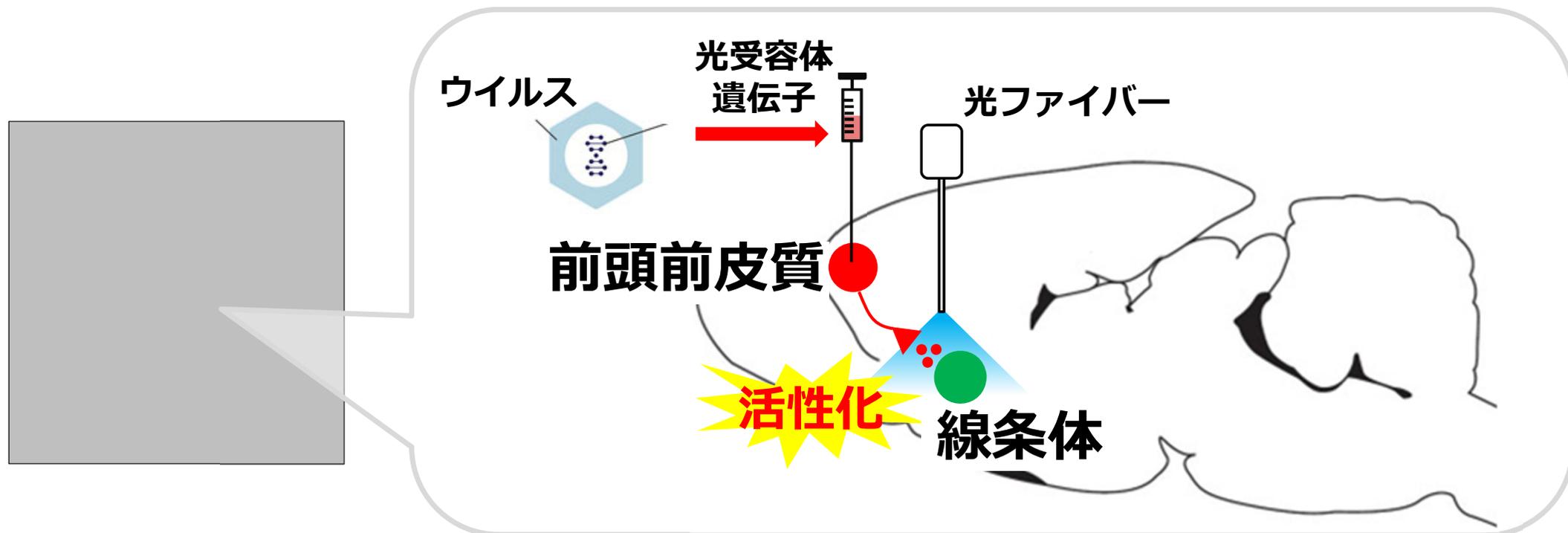


従来の創薬のハードル：  
精神疾患を模した病態モデルがない

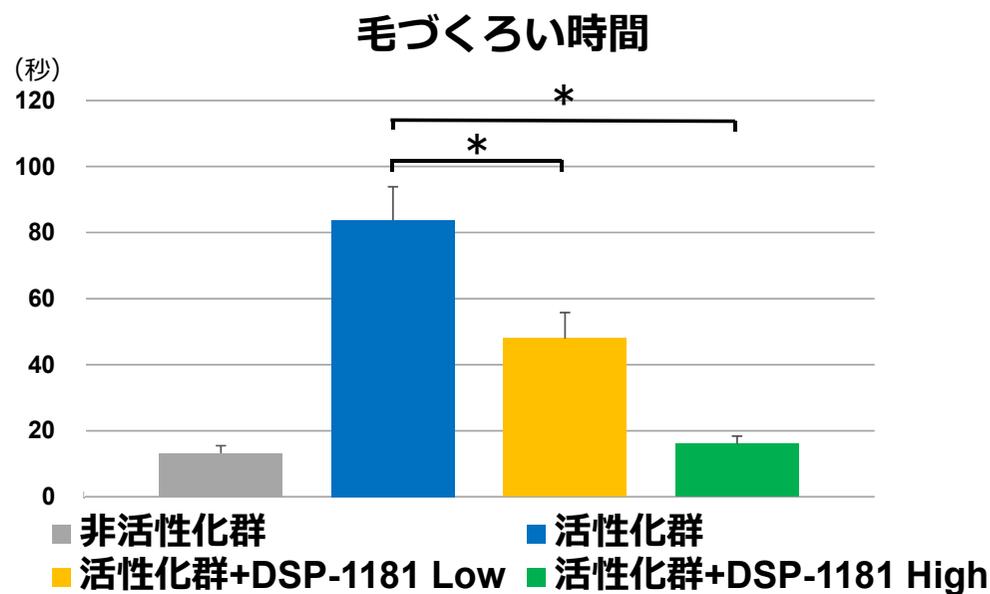
オプトジェネティクス技術により  
脳の病態を反映したモデルを作製

## オプトジェネティクス技術による強迫性障害モデル

オプトジェネティクス（光遺伝学）とは…  
脳内への光刺激によって特定の神経細胞の活動を制御する技術



オプトジェネティクス技術によりヒト病態を動物の脳内で再現し  
DSP-1181の有効性を評価した



n=7-9 Mean±SEM

\*p<0.01 (Parametric Dunnett's test)

新たな価値創造

精神神経領域で  
長年培った  
経験・ノウハウ

先端技術の  
積極的な  
獲得・活用

前例にとらわ  
れない柔軟な  
組織運営

強みを活かした研究開発活動

アンメット・メディカル・ニーズに応える画期的新薬の創製

# 社会貢献も視野に入れた感染症への取り組み

## 感染症領域の研究開発

### 「グローバルヘルスに貢献」

- 自社とアカデミアの一体化運営で創薬研究を加速
- 次期中計期間以降での実用化、グローバルヘルスおよび収益への貢献を目指す

### 大日本住友製薬

- 長年の研究開発経験 (メロペン、TLR7作動薬等)

### アカデミアなど

- 専門分野での深いサイエンス力
- 世界的なネットワーク

## 薬剤耐性 (AMR<sup>\*1</sup>) 菌治療薬の創薬

AMEDのCiCLE<sup>\*2</sup>に採択された北里研究所との共同プロジェクト



\*1 AMR : Antimicrobial resistance (薬剤耐性)

\*2 CiCLE : Cyclic Innovation for Clinical Empowerment (医療研究開発革新基盤創成事業)

## アジュバント添加ワクチンの創製

自社アジュバント (TLR7作動薬) と外部有望抗原との組合せ

- AMEDのCiCLE採択 (万能インフルエンザワクチン)
- GHIT Fund<sup>\*3</sup>採択 (赤血球期マラリアワクチン)



(AMED課題事業で共同研究)

\*3 GHIT Fund : Global Health Innovative Technology Fund (グローバルヘルス技術振興基金) 29

## 再生・細胞医薬分野

取締役 常務執行役員  
木村 徹

## 領域

中枢神経領域（眼科含む）から末梢組織へ

## モダリティ

シングルセル（単一細胞）から組織、臓器へ

iPS細胞、間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cell; MSC）

## 地域

日本から米国へ

## オープンイノベーション

アカデミア、バイオベンチャー、異業種企業、政府機関

予定適応症等	連携先	予定地域	細胞種	実施状況
小児先天性無胸腺症 (RVT-802)	デューク大学	Global	培養胸腺組織	2019年4月米国申請 再申請に向けて検討中
加齢黄斑変性	ヘリオス 理化学研究所	Global	他家 iPS細胞由来 網膜色素上皮	臨床研究実施中 企業治験開始に向けて準備中 (日本)
パーキンソン病 (先駆け審査指定制度対象)	京都大学iPS 細胞研究所 (CiRA)	Global	他家 iPS細胞由来 ドパミン神経 前駆細胞	医師主導治験実施中 (フェーズ1/2試験) (日本)
網膜色素変性	理化学研究所	Global	他家 iPS細胞由来 網膜シート (立体組織)	臨床研究実施中
脊髄損傷	慶應義塾大学 大阪医療センター	Global	他家 iPS細胞由来 神経前駆細胞	臨床研究実施中
腎不全	東京慈恵会医科大学 バイオス ポル・メド・テック	日本 北米	自家/他家 iPS細胞由来 ネフロン前駆細胞 (立体臓器)	非臨床試験実施中

2020年度治験  
開始目標  
(上市目標は  
検討中)

2022年度  
上市目標\*

\* 上市目標は連携先との合意ではない当社の目標

## Roivant社との戦略提携により再生・細胞医薬事業を拡大

### 再生医療 酵素補充療法

#### Enzyvant Therapeutics Ltd.

所在地：ケンブリッジ、マサチューセッツ州  
人員数：26名（2019年12月31日現在）  
代表者：Rachelle Jacques, CEO  
注力領域：小児希少疾患  
開発品目：RVT-802、RVT-801  
非上場、持株比率100%

### 遺伝子治療

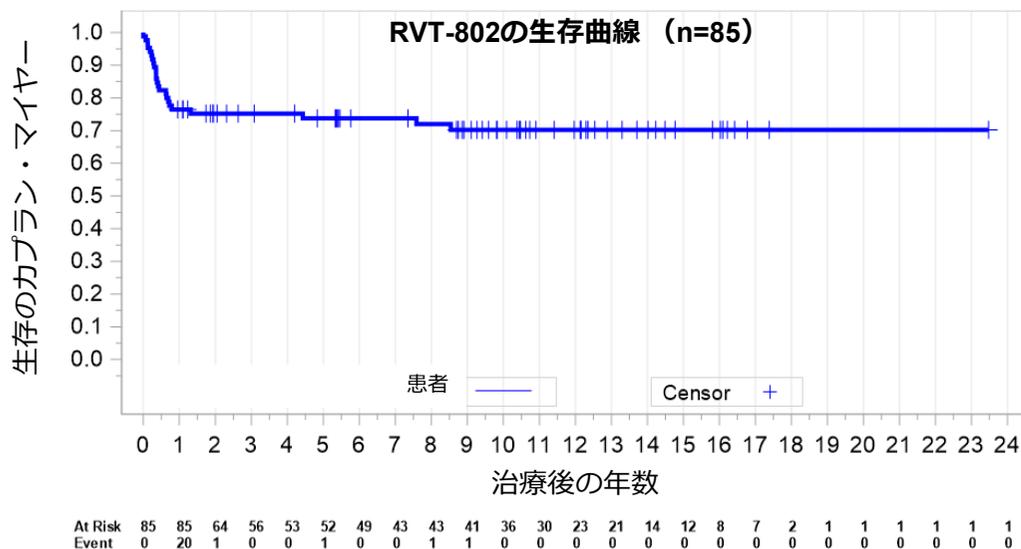
#### Spirovent Sciences Ltd.

所在地：フィラデルフィア、ペンシルバニア州  
人員数：11名（2019年12月31日現在）  
代表者：Joan Lau, PhD, CEO  
注力領域：嚢胞性線維症（遺伝子治療）  
開発品目：SPIRO-2101、SPIRO-2102、SPIRO-2110  
非上場、持株比率100%

**米国での早期市場参入  
遺伝子治療領域への事業拡大**

## RVT-802の概要

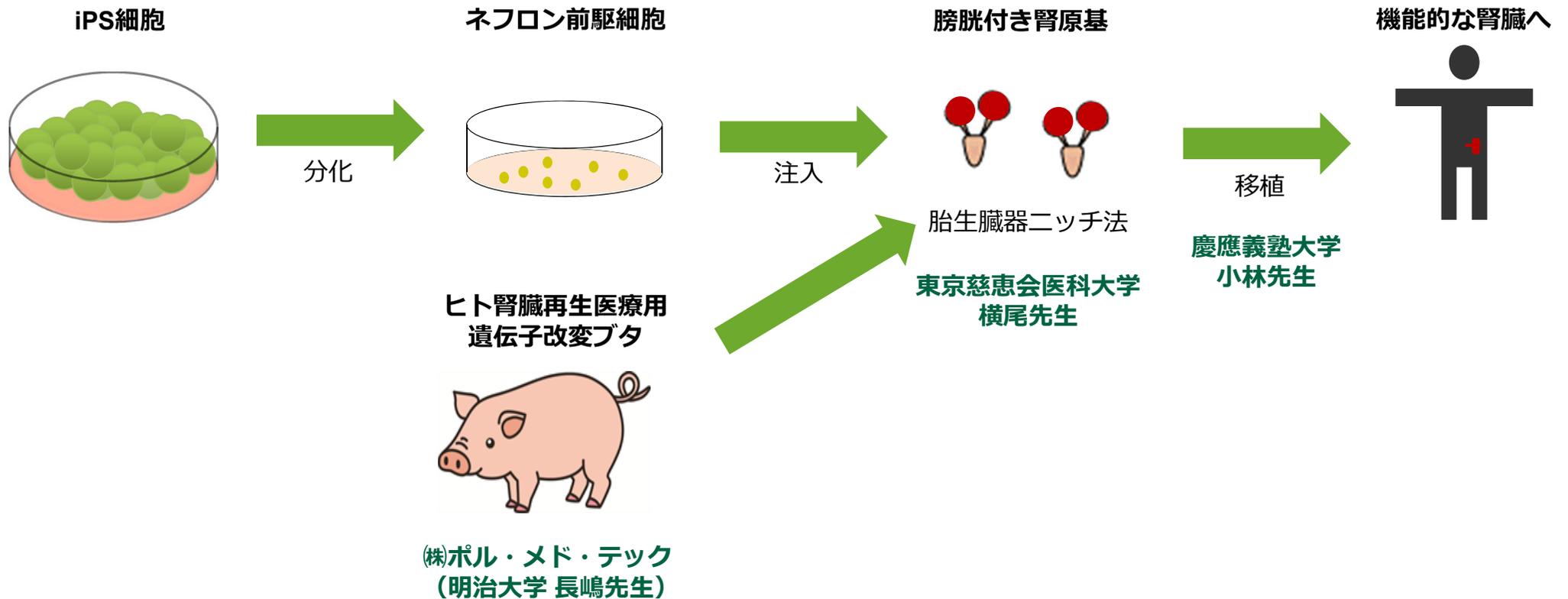
- **起源**：デューク大学
- **開発段階**：2019年4月米国申請、2019年12月審査結果通知（CRL）を受領
- **特徴**：
  - 先天性無胸腺症の小児患者に移植されて免疫応答機能を発揮する生涯に1回きりの再生医療治療しない場合、2歳までに致命的な状態となる
  - 心臓病の小児の心臓手術中に除去されたヒト胸腺組織から生成
  - FDAよりブレイクスルーセラピー、再生医療先端治療（RMAT）、希少小児疾患治療薬、希少疾患治療薬指定



- 先天性無胸腺症の85人のRVT-802治療患者において、生存曲線は1年目と2年目の生存率をそれぞれ76%と75%を示した
- 治療後12ヶ月生存した患者では、治療後10年生存する確率は93%であった

# iPS細胞を用いた腎臓再生プロジェクトの立ち上げ

腎臓の再生医療実現に向けた共同研究・開発などの取り組みを開始



日本で2027年度までの上市を目指す

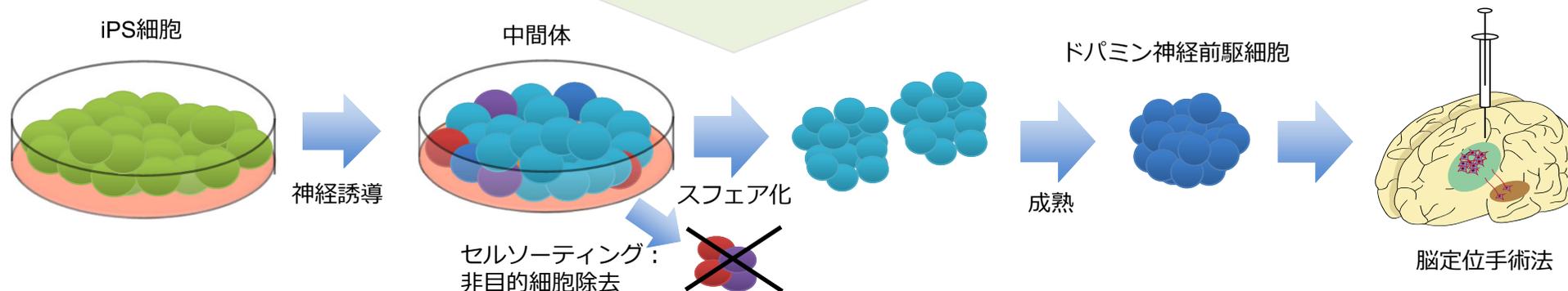
# iPS細胞を用いたパーキンソン病の細胞移植治療

提携先：京大CiRA（高橋淳先生）

- 運動障害をきたす神経変性疾患で最多
- 患者数 米国150万人/日本16.3万人、要介護5 7.3%（5位）
- 中核症状は運動機能障害、**黒質/線条体ドパミン神経の変性**に伴って出現
- **胎児由来のドパミン神経細胞移植による有効性は確認済み**

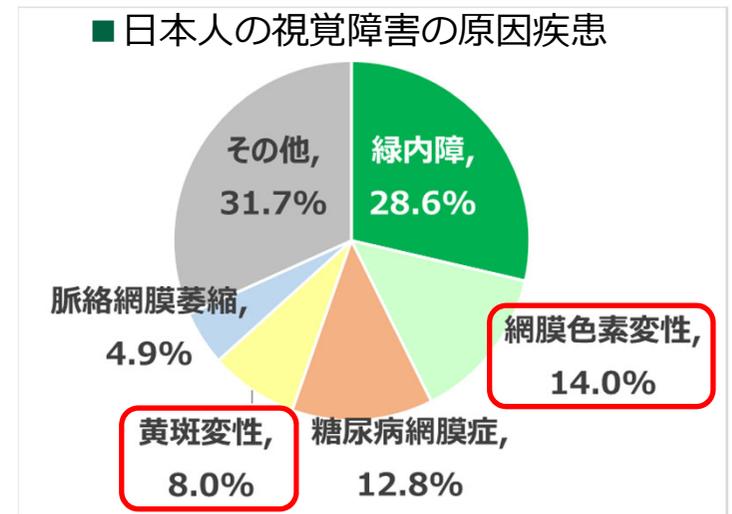
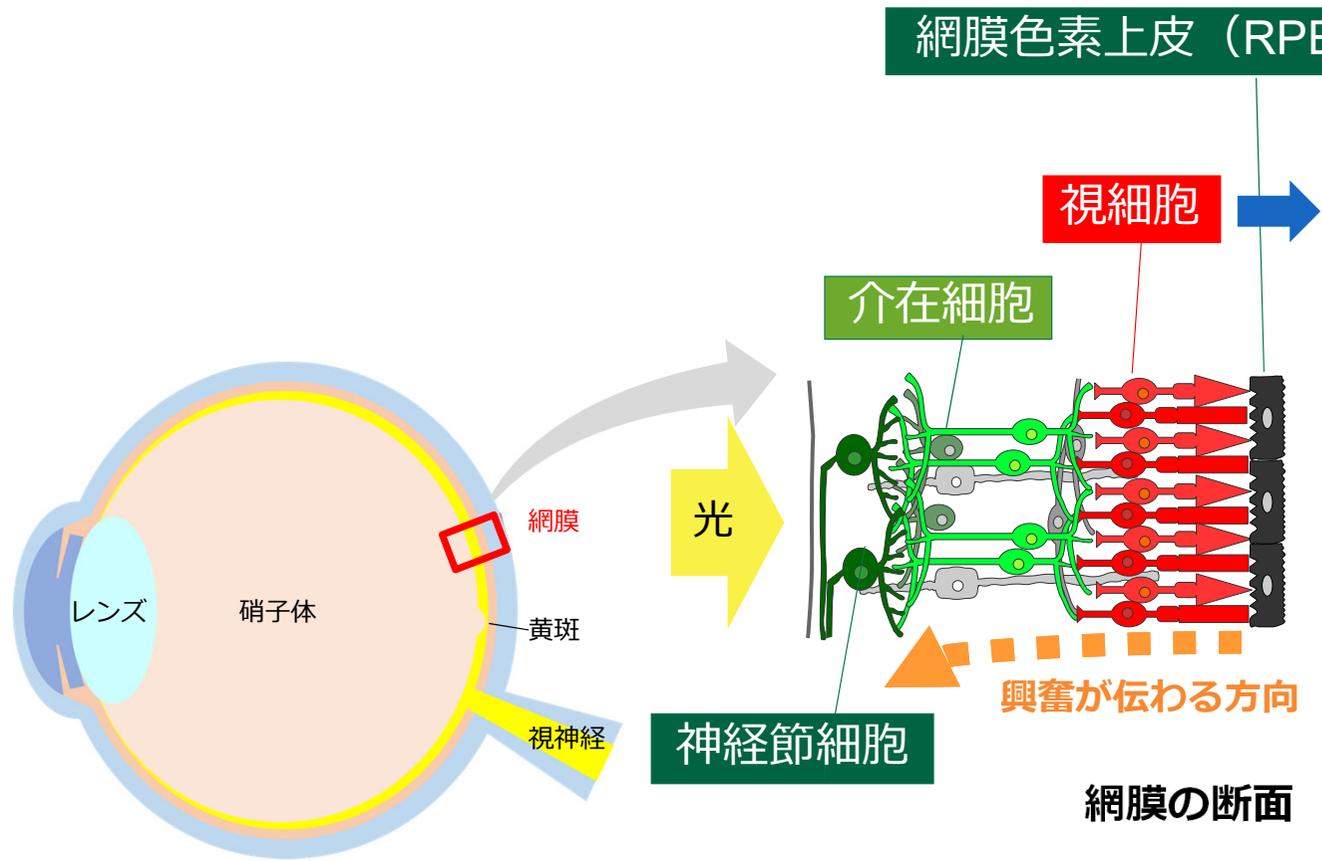
## 安全性、倫理面の課題

iPS細胞からのドパミン神経前駆細胞の作製方法が確立され、治療法としての実用化の可能性が拓かれた



- **京都大学による医師主導治験実施中**
  - ・ 2019年に7例中3例の移植完了、2020年度に残り4例の移植予定
- **当社は医師主導治験の結果を基に事業化を進める予定**
  - ・ 先駆け審査指定品目

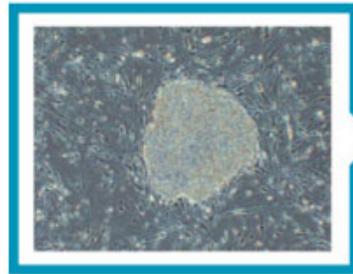
# 網膜の構造と疾患



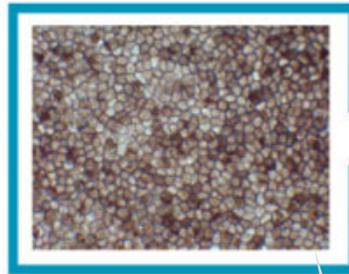
Morizane Y et al. *Jpn J Ophthalmol.* 2019; **63**: 26-33.を基に当社作成

# iPS細胞を用いた加齢黄斑変性の細胞移植治療

提携先：理化学研究所／ヘリオス



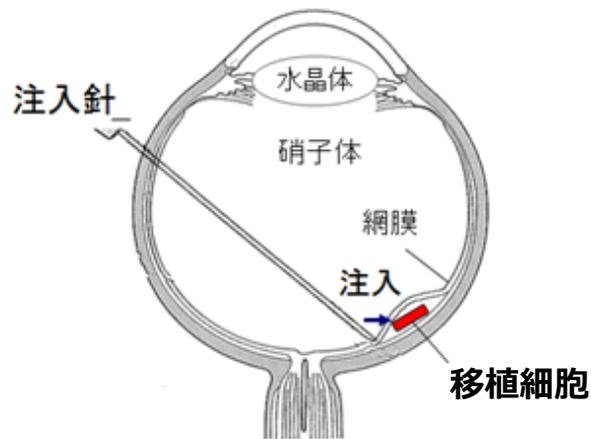
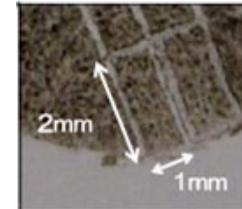
iPS細胞



網膜色素上皮細胞  
(RPE細胞)を作製



移植用RPEシート



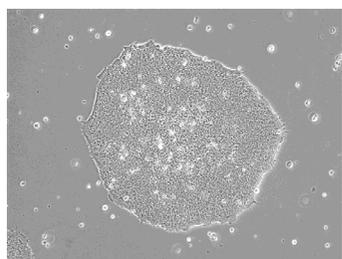
RPE懸濁液

- **理化学研究所（高橋政代先生）による臨床研究実施**
  - ・自家RPEシート（1例）→世界初
  - ・他家RPE懸濁液（5例）

# iPS細胞を用いた網膜色素変性の細胞移植治療

提携先：理化学研究所（万代先生）

大日本住友製薬

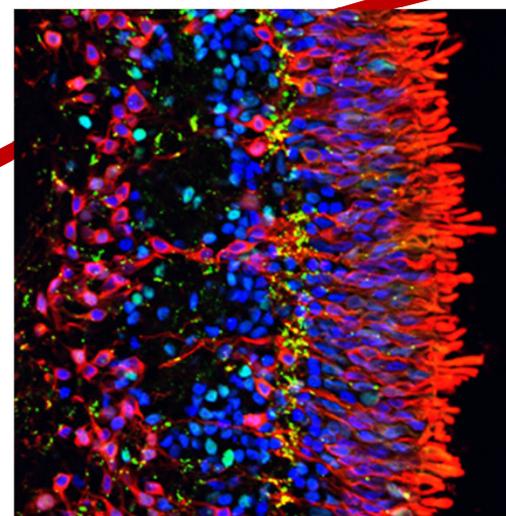


他家ヒトiPS細胞

自己組織化培養

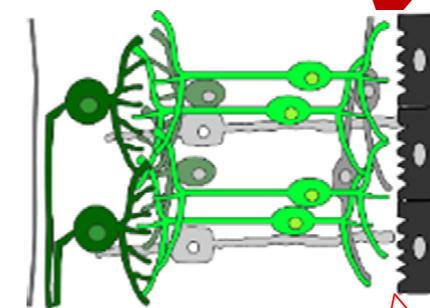


立体網膜  
(視細胞を含む)

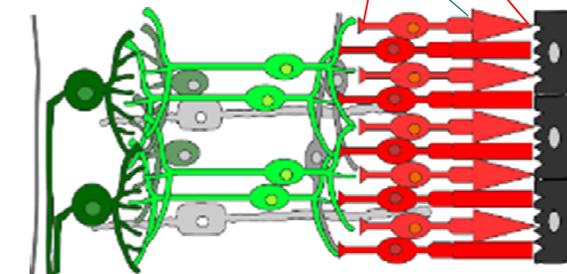


移植細胞

網膜色素変性



健全な網膜



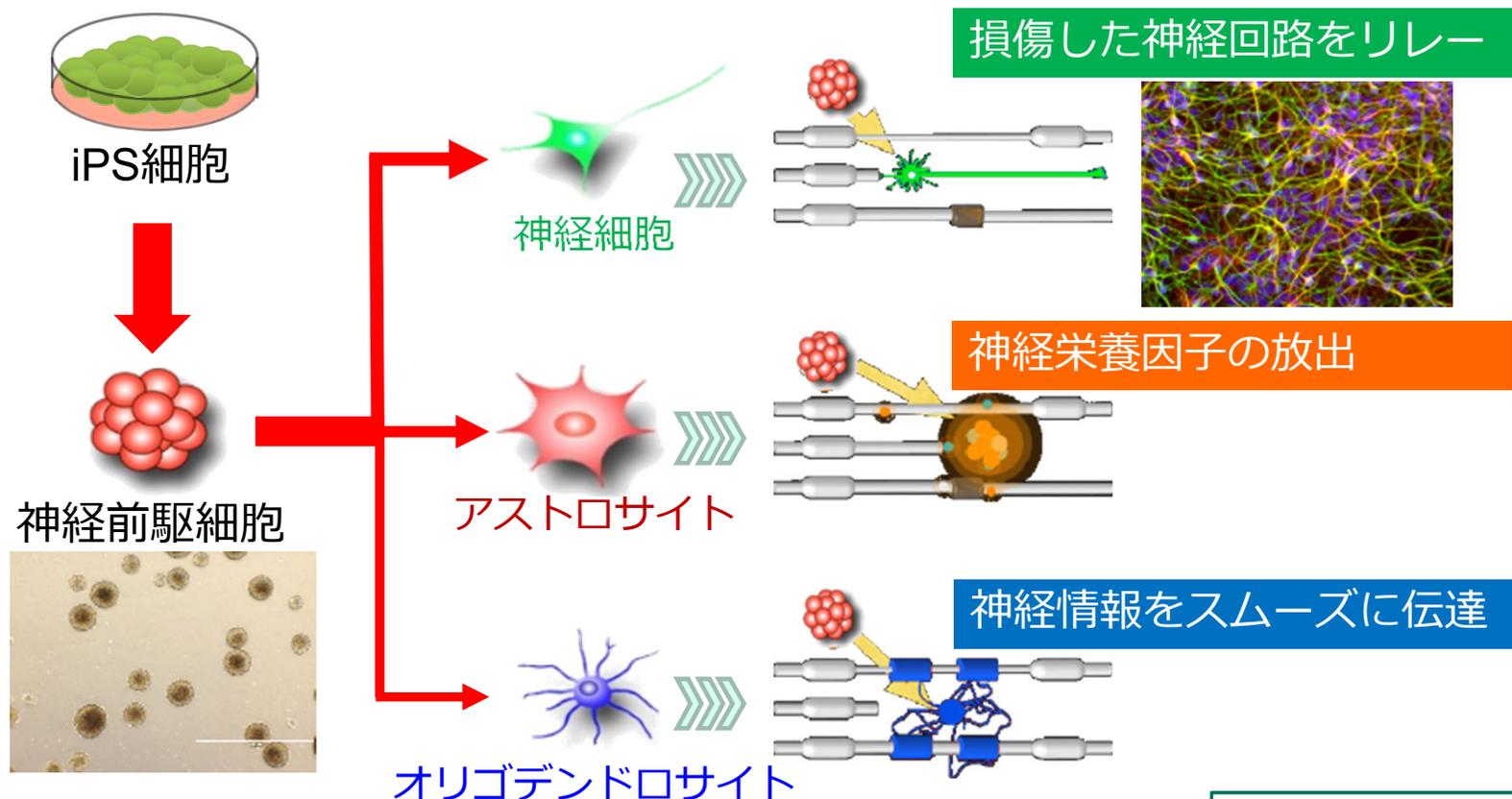
視細胞

- 神戸アイセンター病院が臨床研究を申請中
- 当社は細胞製造を担当

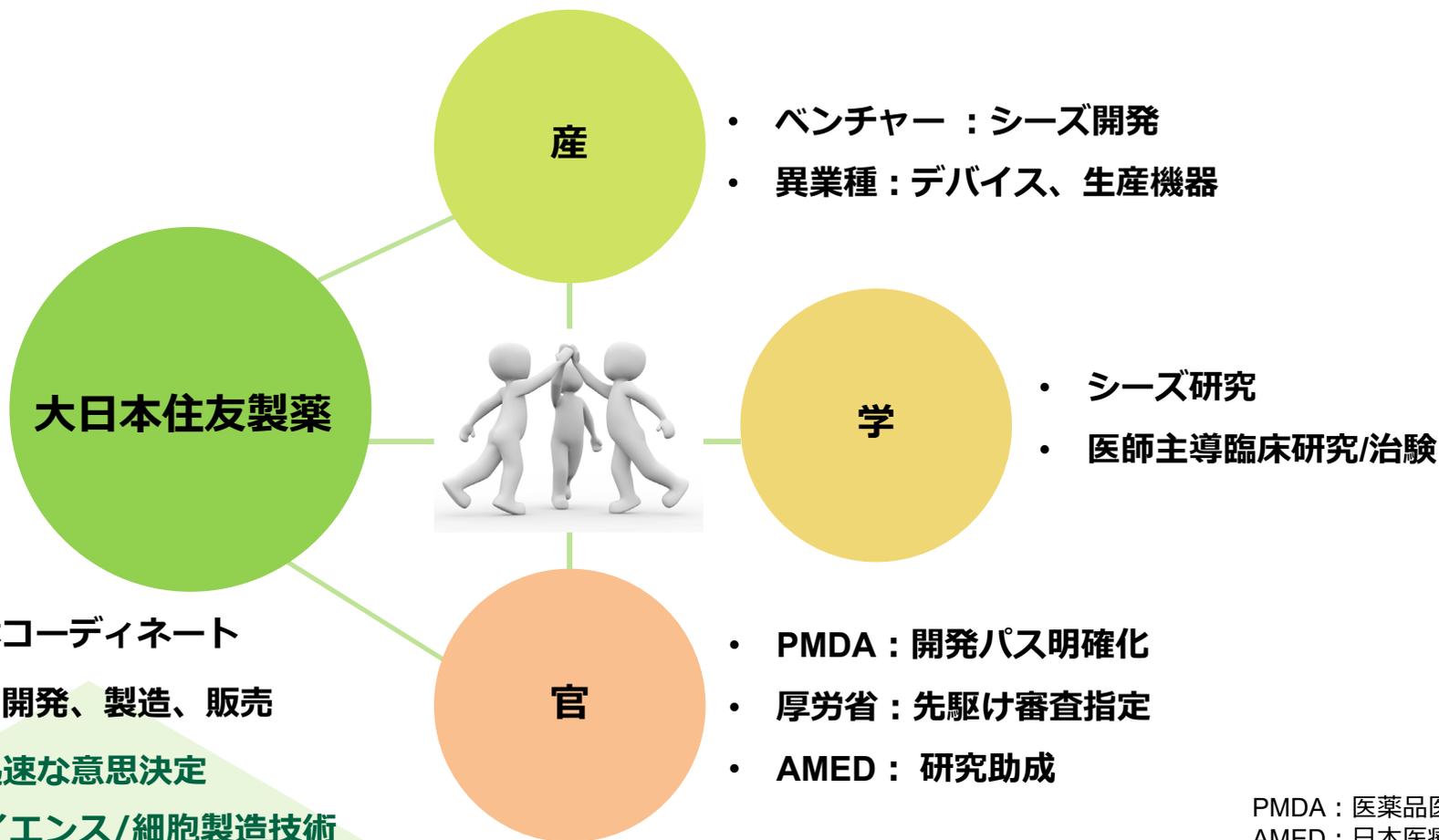
# iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷治療

提携先：慶應義塾大学（岡野先生）／大阪医療センター

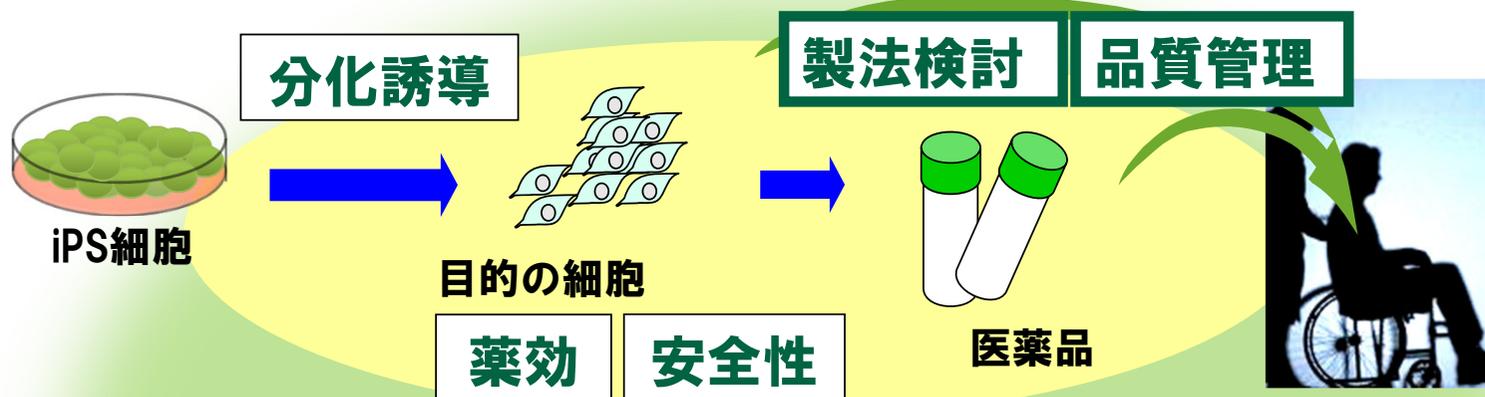
## 脊髄損傷（SCI）移植治療の概要



● 慶應義塾大学が臨床研究実施中



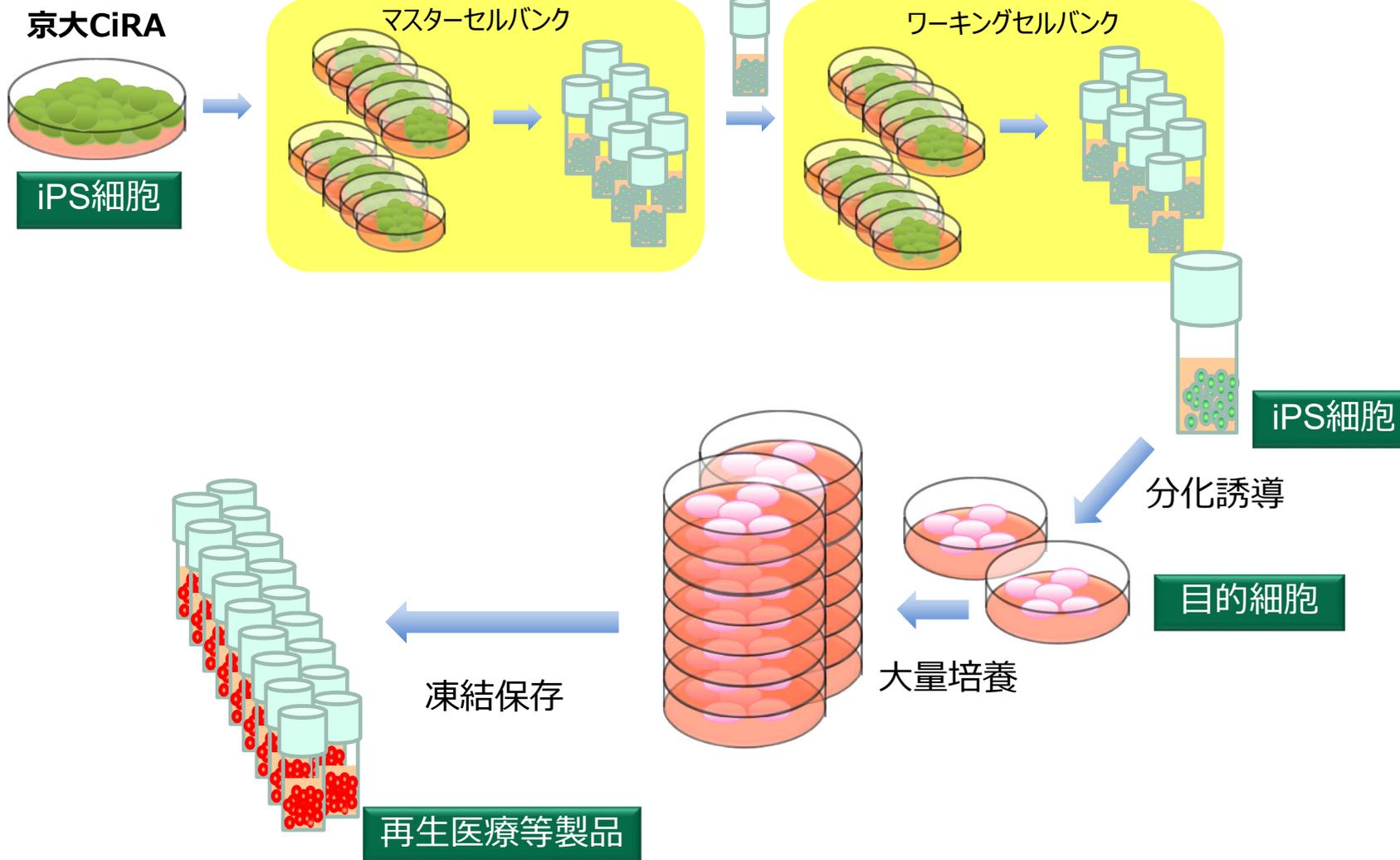
オープンイノベーションを活用した事業推進



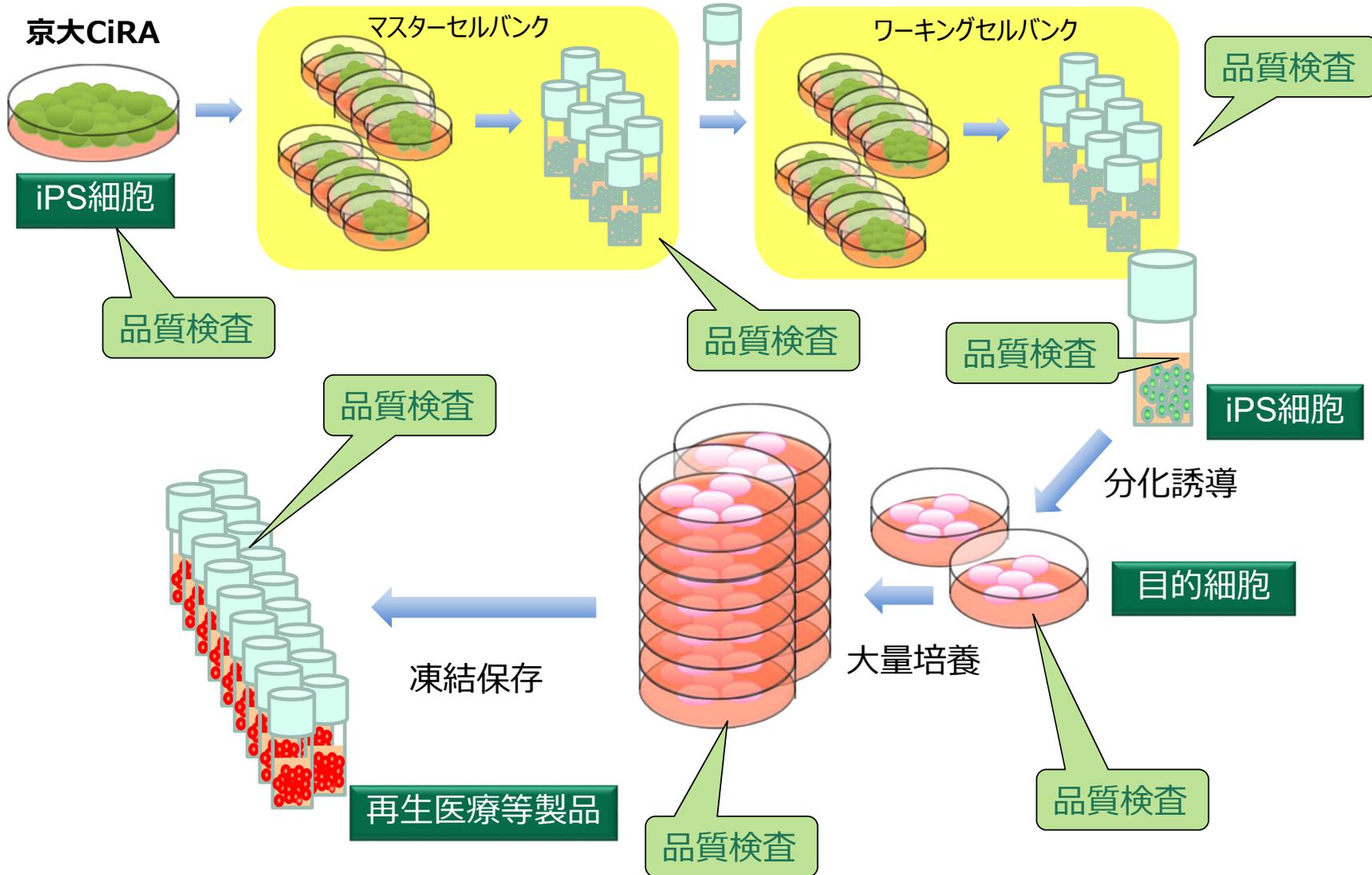
## 医薬品化

・・・同じ規格の細胞を安定供給できること

- ・長期間、無菌、大量培養
- ・品質規格設定
- ・安全性の担保
- ・低コスト化



# 再生医療等製品の製造に向けて



## 作業環境の整備



『無菌室』 + 安全キャビネット



アイソレーター

## 生産プロセスの自動化による安定性確保とコスト削減



高速セルソーター

非目的細胞の排除  
目的細胞のみ採取

iPS細胞の拡大培養  
大量な細胞の分化誘導



閉鎖型自動培養装置

## 再生・細胞医薬製造プラント - SMaRTの概要

SMaRT: *S*umitomo *D*ainippon *M*anufacturing Plant for *R*egenerative *M*edicine & *C*ell *T*herapy

確固たる生産技術に基づいた再生・細胞医薬事業を



- 建築面積：1,997㎡、延べ面積：2,915㎡、建築物高さ：12m、鉄骨造2階建て
- 建設費：約36億円
- 目的：網膜色素上皮細胞（加齢黄斑変性）、ドパミン神経前駆細胞（パーキンソン病）、立体神経網膜（網膜色素変性）、神経系前駆細胞（脊髄損傷）等の治験製品および初期商用製品の生産
- 2016年度着工、2018年3月竣工・稼働

オープンイノベーションを基軸に、高度な工業化・生産技術（SMaRT）と最先端サイエンスを追求する当社独自の成長モデルにより早期事業化を図る

次世代再生医療実現（末梢臓器へも）

● 次世代シーズ・次世代技術の導入

iPS細胞由来立体臓器（腎臓など）  
自家iPS細胞由来細胞・組織  
遺伝子導入・改変  
高機能体性幹細胞

● 早期事業化への寄与/  
パイプライン拡充

MSC／体性幹細胞

周辺サービス  
(診断・リハビリなど)

自家細胞治療

ゲノム編集

臓器再生

遺伝子治療

● 他家iPS細胞由来立体組織  
立体網膜

● 他家iPS細胞由来分化細胞

ドパミン神経前駆細胞  
網膜色素上皮細胞  
神経前駆細胞

● 間葉系幹細胞（MSC）  
アニマルヘルス

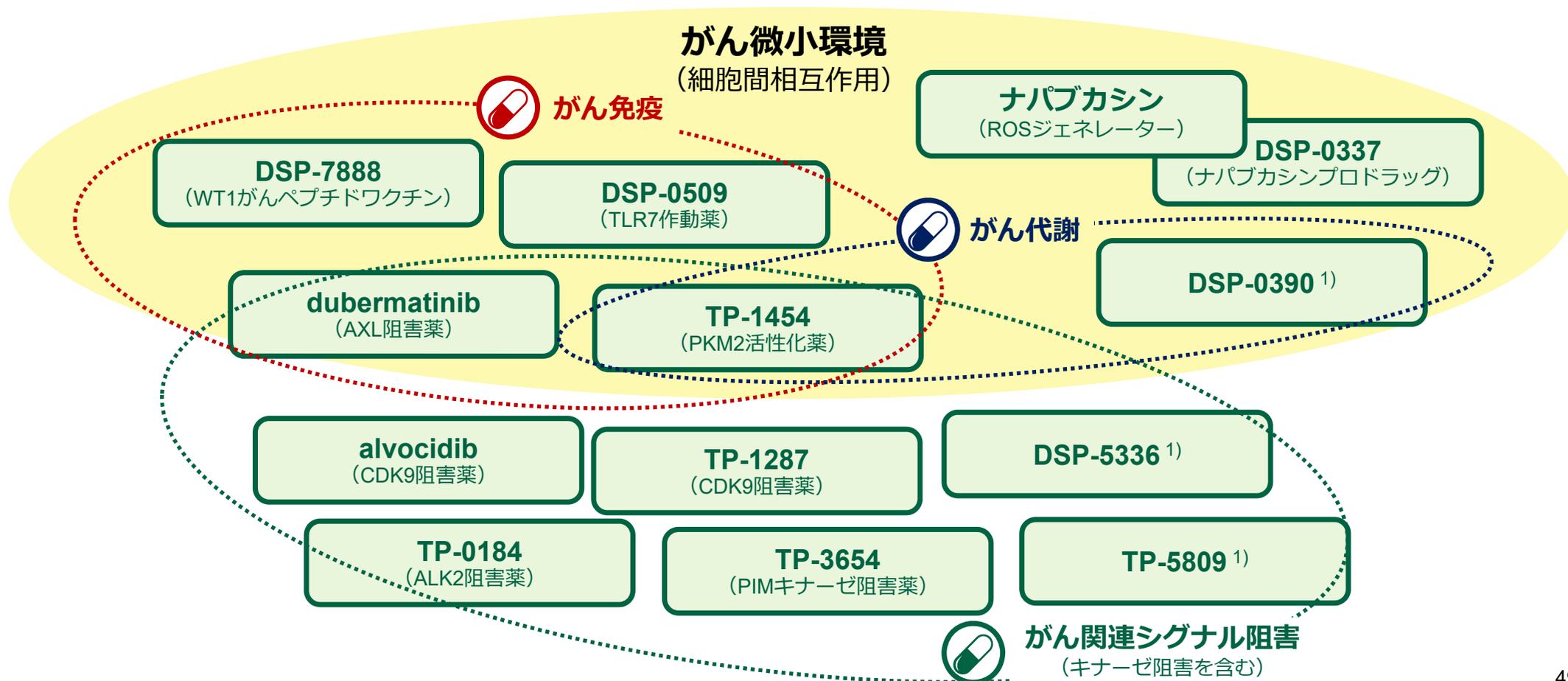
現行プロジェクト推進（神経・眼科中心）

日米中心に次期中計期間（2023～2027年度）からの収益貢献を目指す

# がん領域

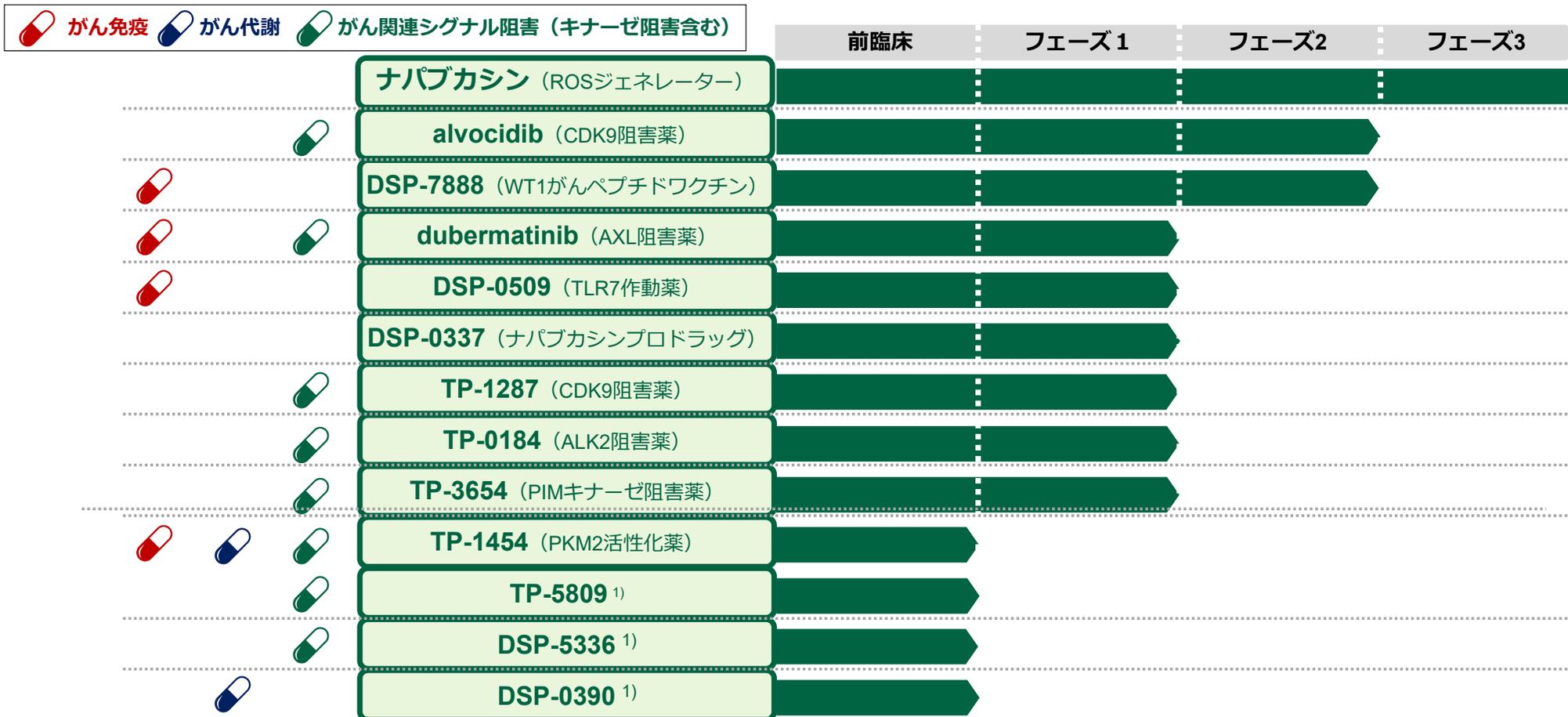
常務執行役員  
Global Head of Oncology  
越谷 和雄

がん微小環境（細胞間相互作用）などを中心とした研究により、“多様”で“イノベーティブ”なパイプラインを構築することを目指しています



1) 前臨床段階のため作用機序非開示

# がん領域 開発パイプライン



1) 前臨床段階のため作用機序非開示

● “WT1特異的なCTLを誘導するペプチド”と“ヘルパーT細胞を誘導するペプチド”のカクテルワクチン

- WT1ペプチドワクチンのトップランナーの一つ
- DSP-7888投与により、WT1に対する免疫反応が陽性の患者は陰性の患者より全生存期間（OS）が延長（図2）

図1: DSP-7888の作用メカニズム

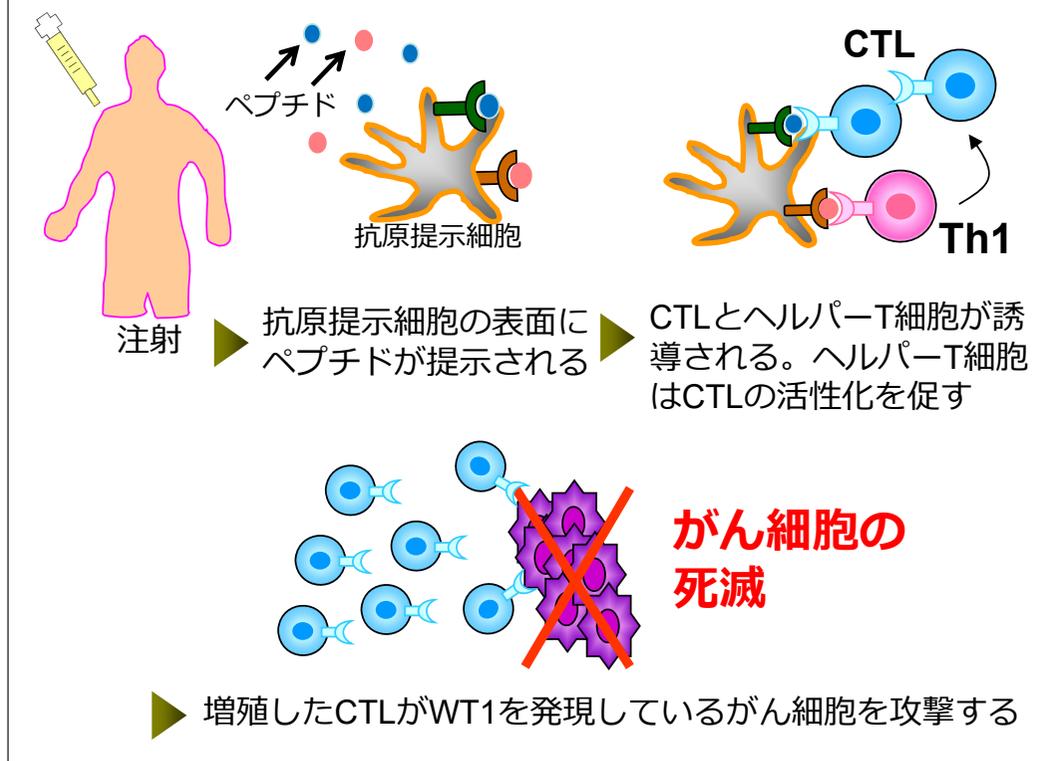
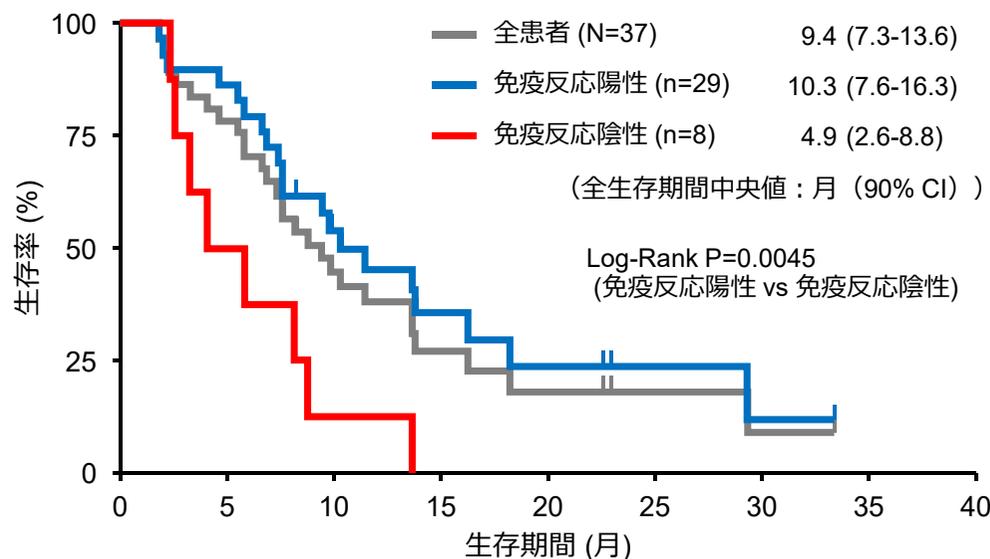
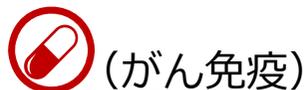


図2: 全生存期間およびWT1免疫反応

骨髄異形成症候群フェーズ1/2試験 (NCT02436252)

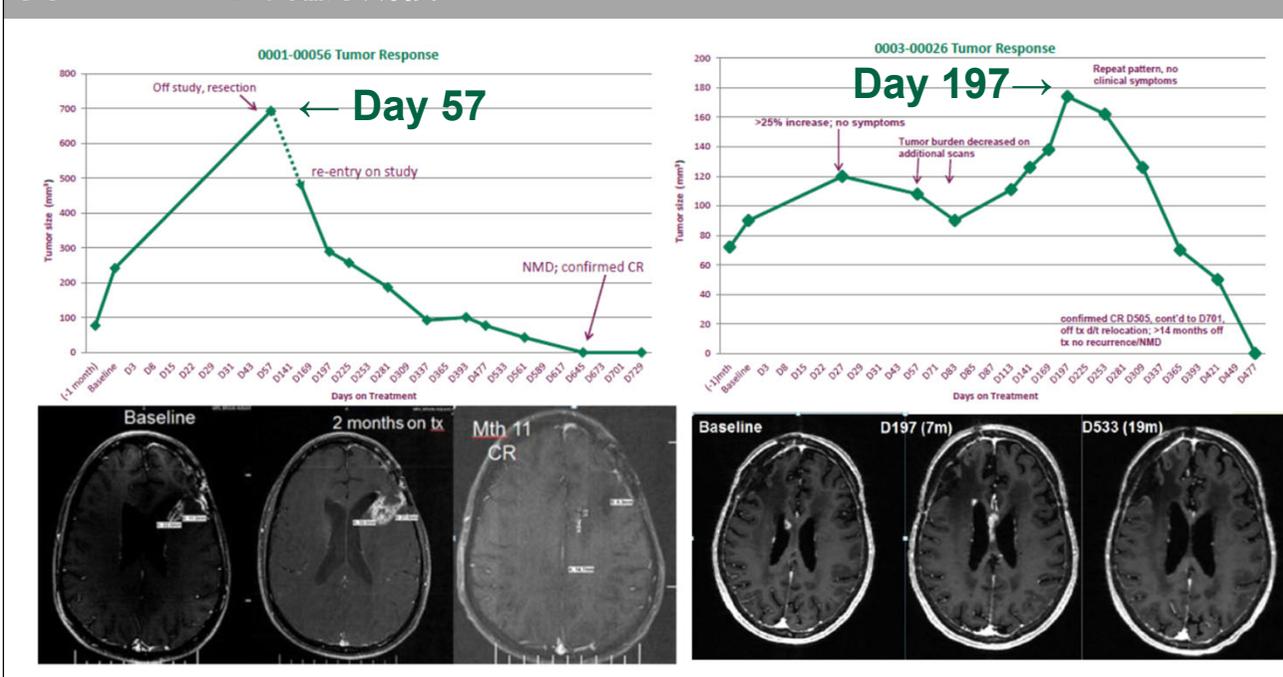


EHA 2019 (#1344)



- WT1がんペプチドワクチン (WT2725) のフェーズ1試験において、2名の膠芽腫 (GBM) 患者で完全奏効 (CR) を確認

図: WT2725の臨床成績

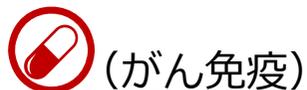


(縦軸) 腫瘍体積 (mm<sup>3</sup>)  
(横軸) 投与後の日数 (日)

ASCO 2017 (#2066)

- WT2725の次世代品であるDSP-7888にて、膠芽腫 (GBM) を対象としたグローバルフェーズ2試験を実施中 (WIZARD-201G試験 : NCT03149003)
  - 症例登録を完了し、全生存期間 (OS) をフォローアップ中

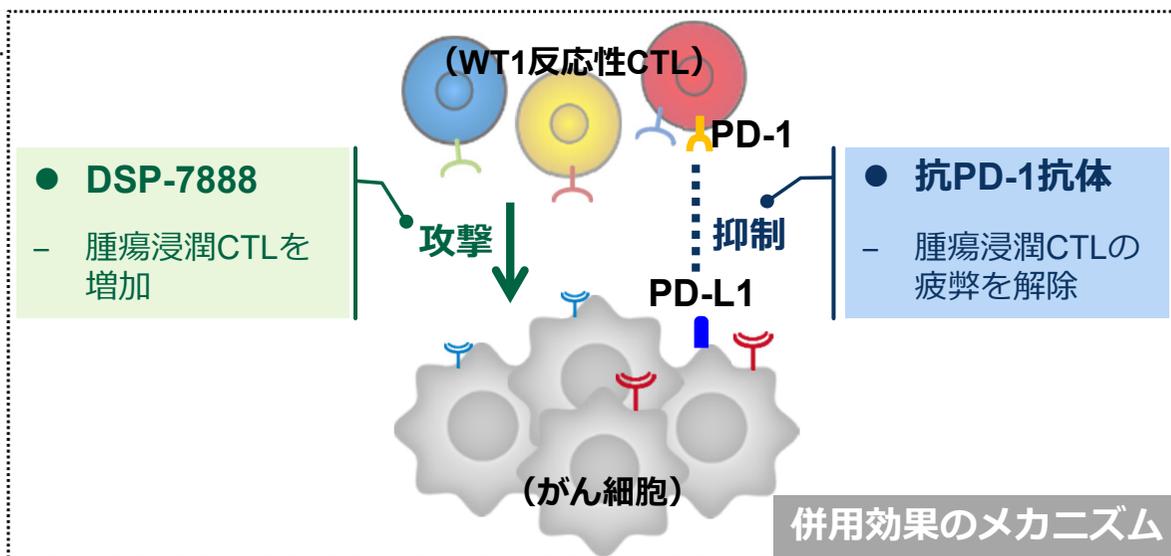
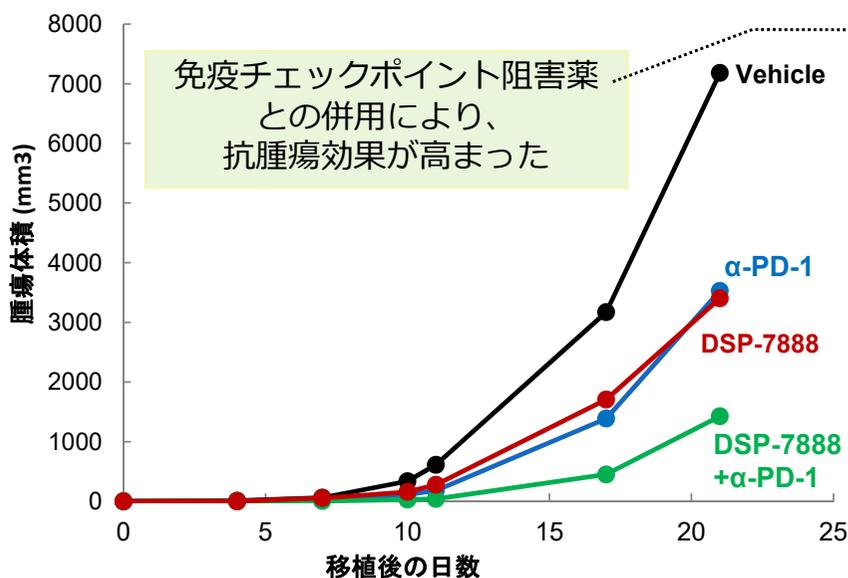
# DSP-7888



## ● 免疫チェックポイント阻害薬との併用フェーズ1/2試験を実施中

- マウスにて、免疫チェックポイント阻害薬との併用による相乗効果を確認 (図)
- ヒトで忍容性を確認、推奨用量を決定
- 免疫チェックポイント阻害薬が単剤では効きにくいプラチナ抵抗性卵巣がん患者を対象としたフェーズ2段階に移行した

図: 免疫チェックポイント阻害薬抵抗性マウスでの非臨床成績



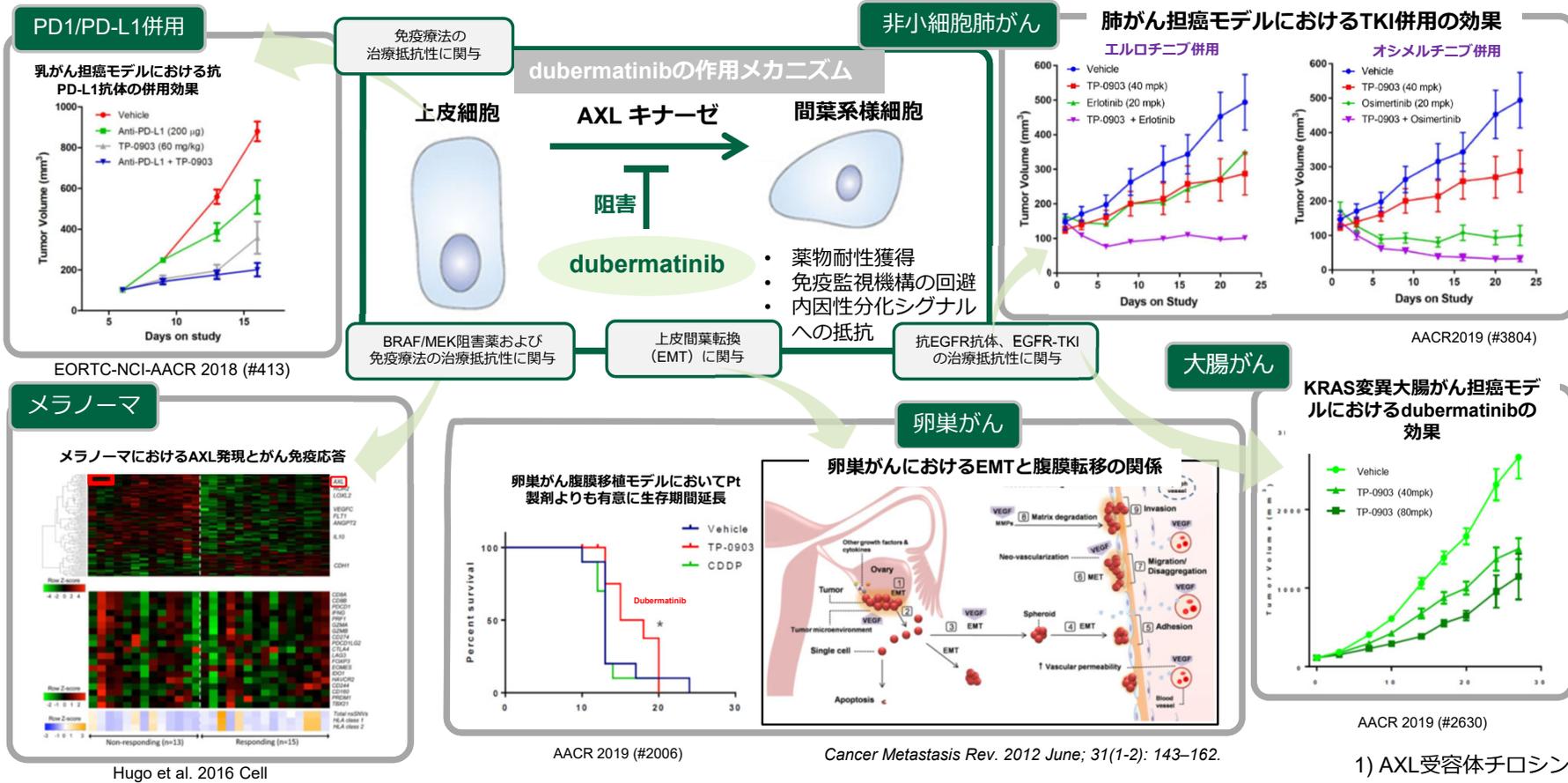
ASH 2016 (#4715)



● AXL<sup>1)</sup>を主とするマルチキナーゼ阻害薬として、様々な適応への展開に期待

- がんの増殖や浸潤転移、治療抵抗性獲得に関わる上皮間葉転換を標的としたフェノタイプスクリーニングにより見出されたAXL阻害薬
- がん治療標的となるAXLを含む複数のキナーゼに対して強い阻害活性を示す
- 適応探索を目的としたバスケット試験（フェーズ1b試験）を実施中

● : バスケット試験で探索中のがん種



1) AXL受容体チロシンキナーゼ

# DSP-0509 (がん免疫)

## ● 樹状細胞を介したサイトカイン誘導やCTL活性化により抗腫瘍作用を示す、全身投与可能なTLR7作動薬

- 体内からの消失を早めることで安全性と薬効の両立を実現し、静脈内投与が可能に (図1)
- 免疫記憶を司るメモリーT細胞誘導による長期抗腫瘍免疫作用を期待 (図2)
- CTL活性化を介した抗腫瘍作用を示す (図3)
- マウスにて、免疫チェックポイント阻害薬との併用による相乗効果を確認 (図4)
- 単剤、併用ともにフェーズ1試験 (用量漸増試験) を実施中

図1: PKプロファイル (ラット)

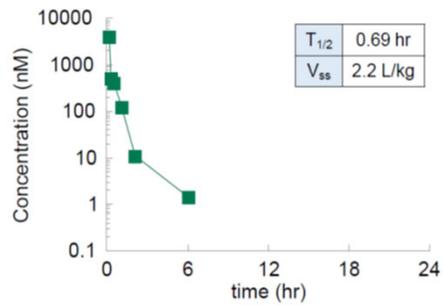


図2: 免疫チェックポイント阻害薬併用によるメモリーT細胞誘導効果

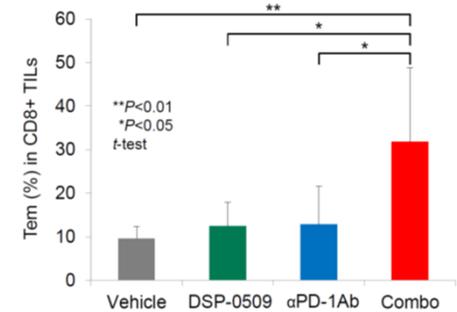


図3: 免疫修飾を介したCTL活性化

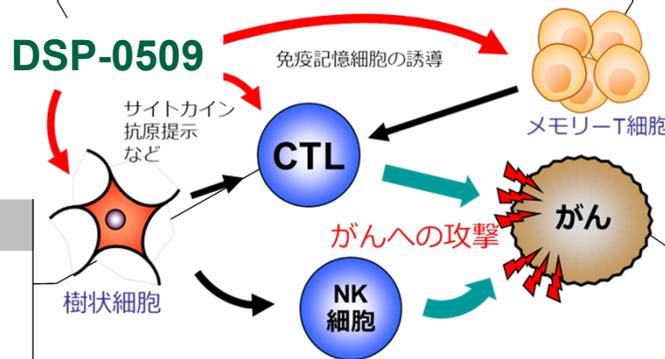
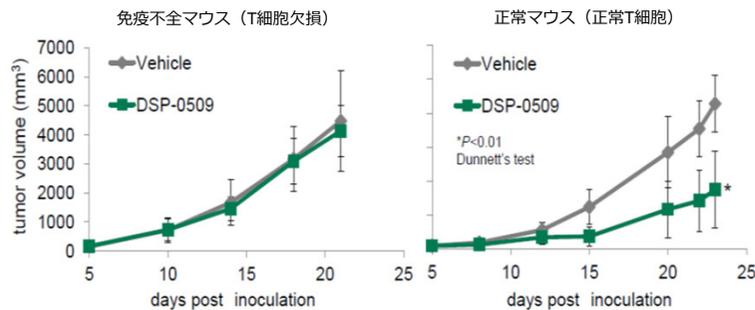
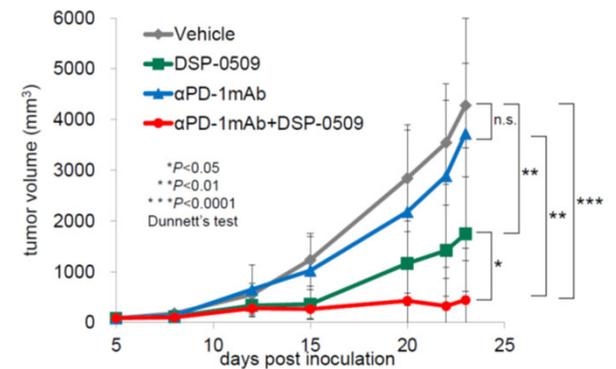


図4: 免疫チェックポイント阻害薬との併用効果 (マウス)



AACR 2018 (#4726)



● アンメット・メディカル・ニーズの高い骨髄線維症への効果を期待

- PIMキナーゼはJAK/STATシグナル経路の主要なエフェクター分子であり、細胞増殖や腫瘍化に関与 (図1)
- 骨髄線維症患者、動物モデルの造血細胞においてPIMキナーゼ発現が亢進 (図2)
- 単剤あるいはruxolitinib<sup>1)</sup>併用にて骨髄線維症モデルに有効性を示し、脾臓および骨髄の線維化を抑制 (図3)
- 骨髄線維症患者を対象としたフェーズ1試験を実施中

図1: TP-3654の作用メカニズム

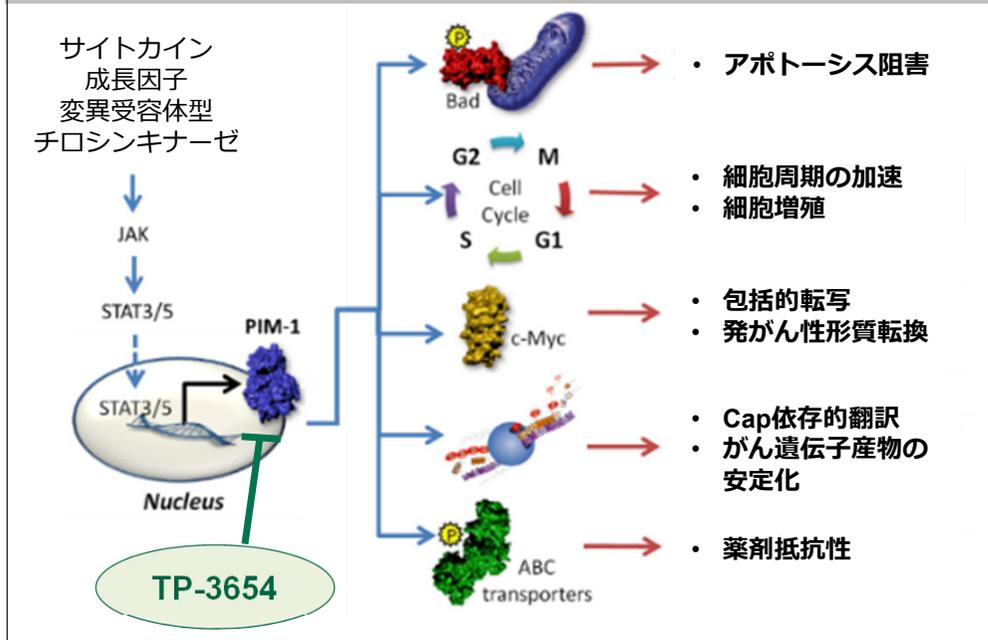
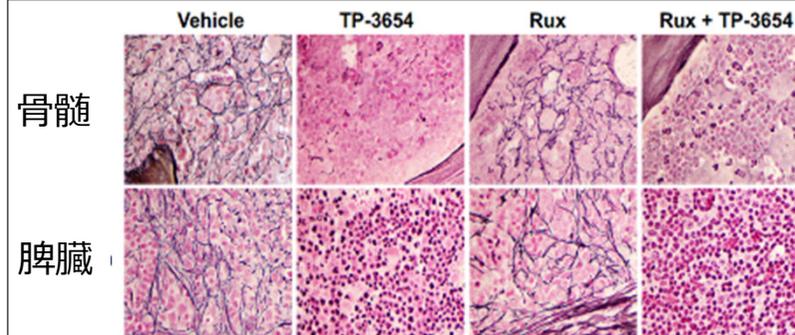


図2: PIMキナーゼの発現亢進



図3: Jak2変異マウスにおける線維化抑制作用



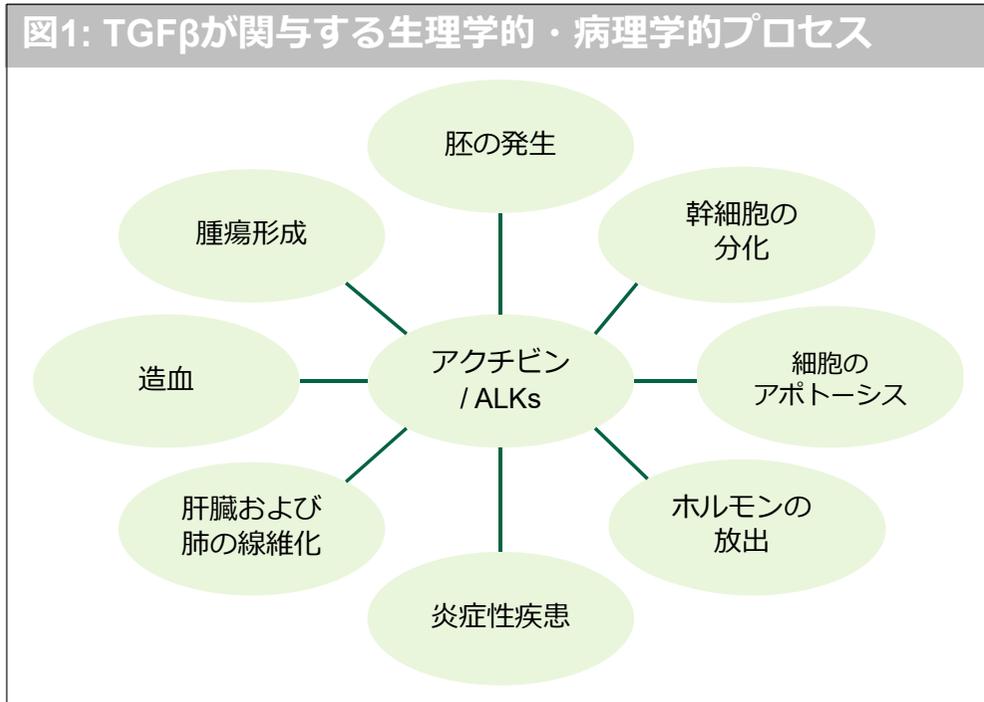
1) JAK阻害薬



● TGF-β受容体スーパーファミリーに属するALK2、5などのキナーゼ阻害による抗腫瘍効果で様々ながん種への展開を期待

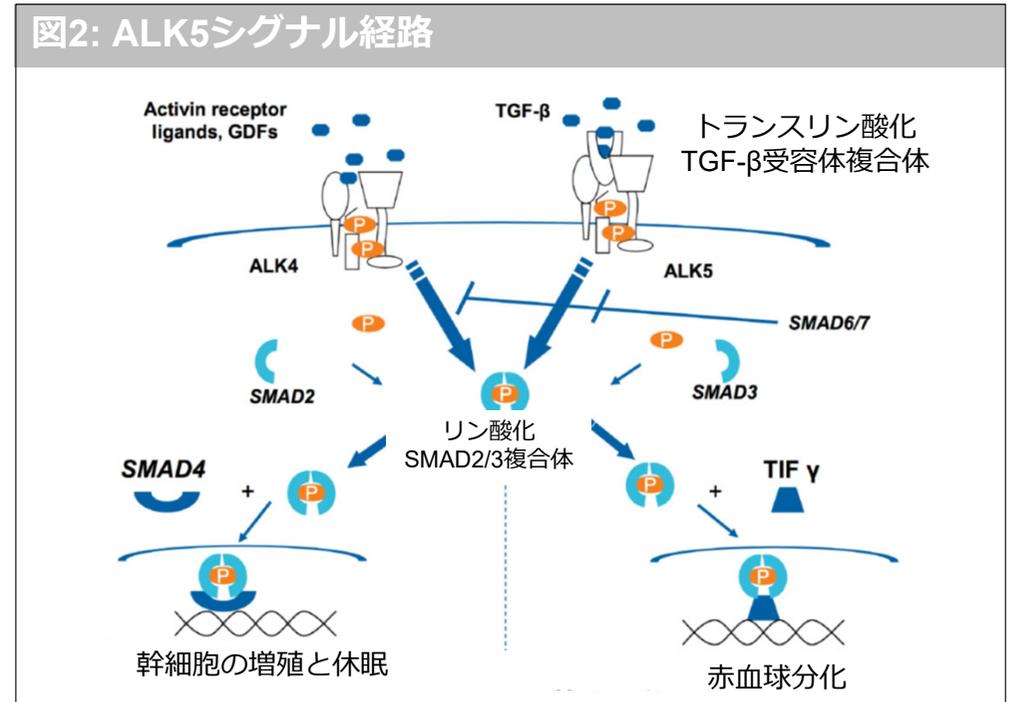
- TGF-βは細胞の分化・増殖から細胞死までを調節する役割を担い、がんを含む様々な生理学的・病理学的プロセスに関与 (図1)
- ALK2は、子宮体がん、メラノーマ、大腸がん、膀胱がん、乳がん等の種々のがん種で遺伝子異常が認められ、活性が亢進
- 骨髄異形成症候群ではALK5経路が活性化し、下流のSMAD2/3のリン酸化が亢進、赤血球分化の異常を引き起こす (図2)
- 固形がんフェーズ1試験、血液がんフェーズ1試験を実施中

図1: TGFβが関与する生理学的・病理学的プロセス



Xueling C. et.al Molecular Medicine Report 19, 2019

図2: ALK5シグナル経路



Zhou L. et.al Blood 112, 2008

1) ALK: アクチビン様受容体キナーゼ



● がん細胞の糖代謝に作用し免疫環境を改善する新しいメカニズムで、免疫チェックポイント阻害薬との併用効果を期待

- がん細胞で優位な2量体PKM2の4量体化（高活性型）を促進
- PKM2が活性化されることで、がん細胞が好む嫌気的條件を好氣的條件へ転換（図1）
- マウスにて、免疫チェックポイント阻害薬との併用による相乗効果を確認（図2）
- 2020年度1Qにフェーズ1試験を開始予定

図1: TP-1454の主な作用メカニズム

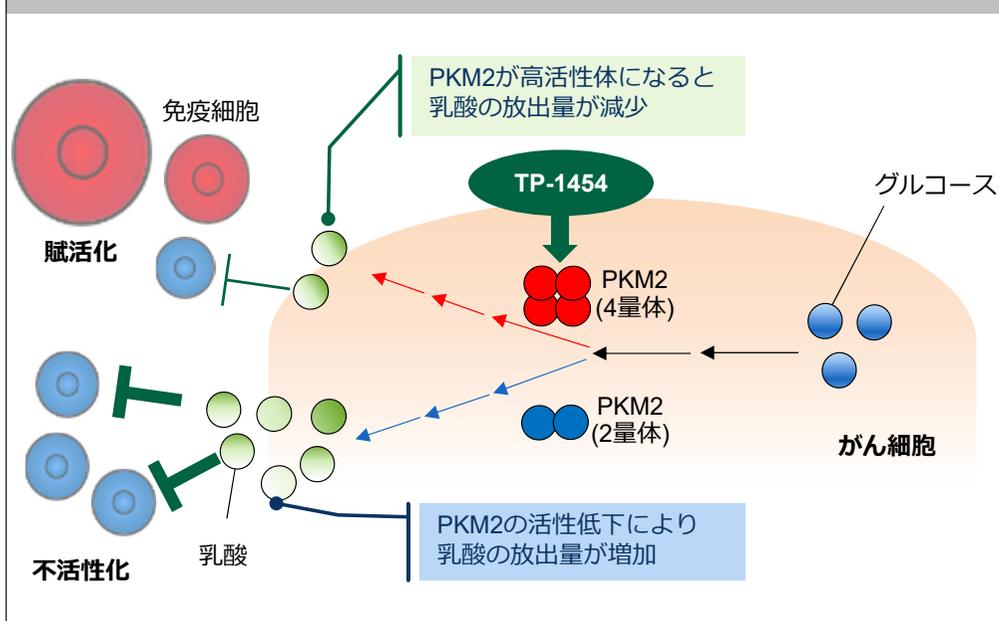
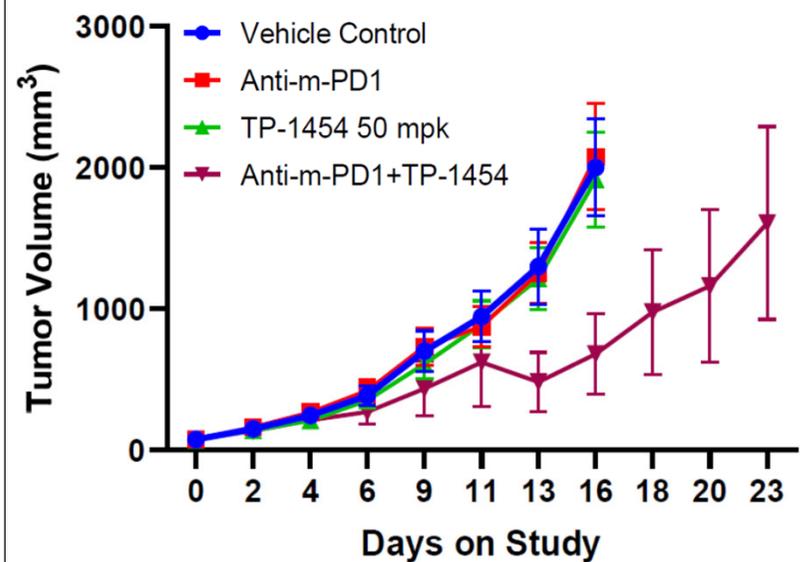
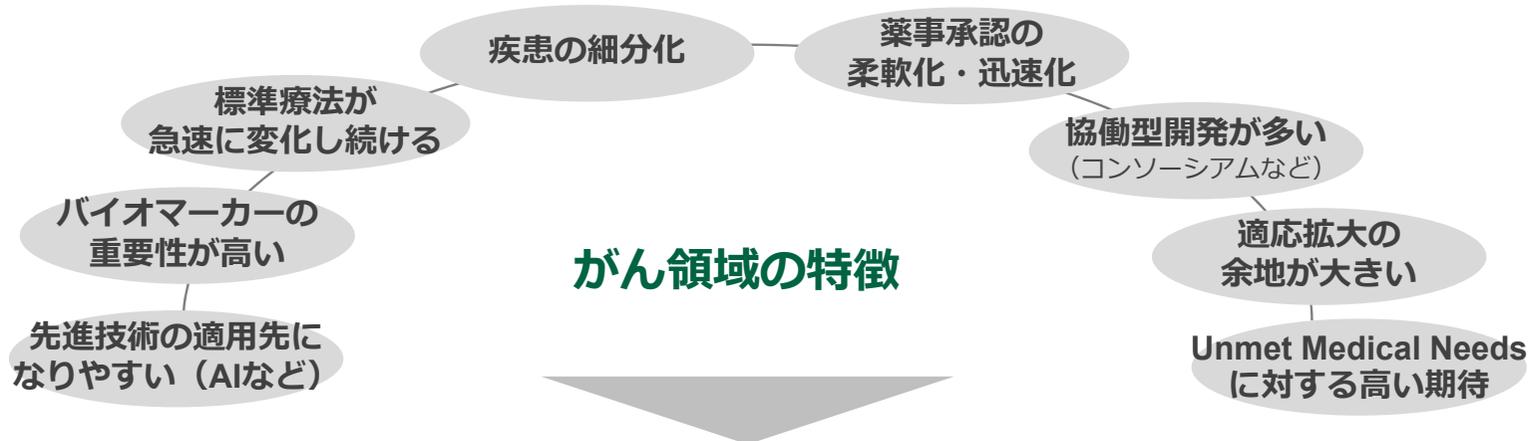


図2: 免疫チェックポイント阻害薬との併用効果（マウス）

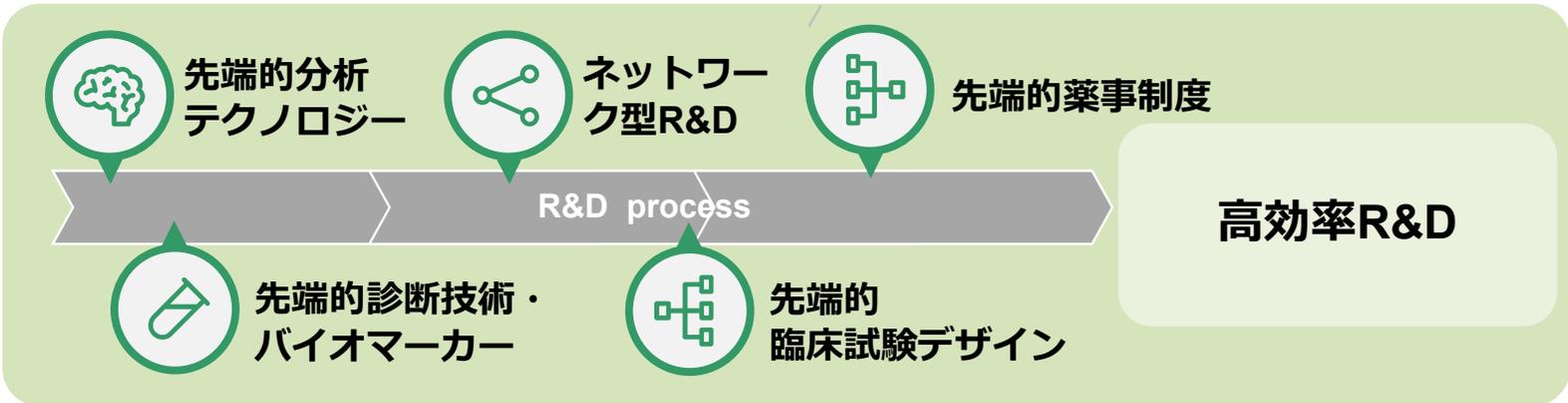


AACR-NCI-EORTC 2019, #B080

1) PKM2: ピルピル酸キナーゼM2

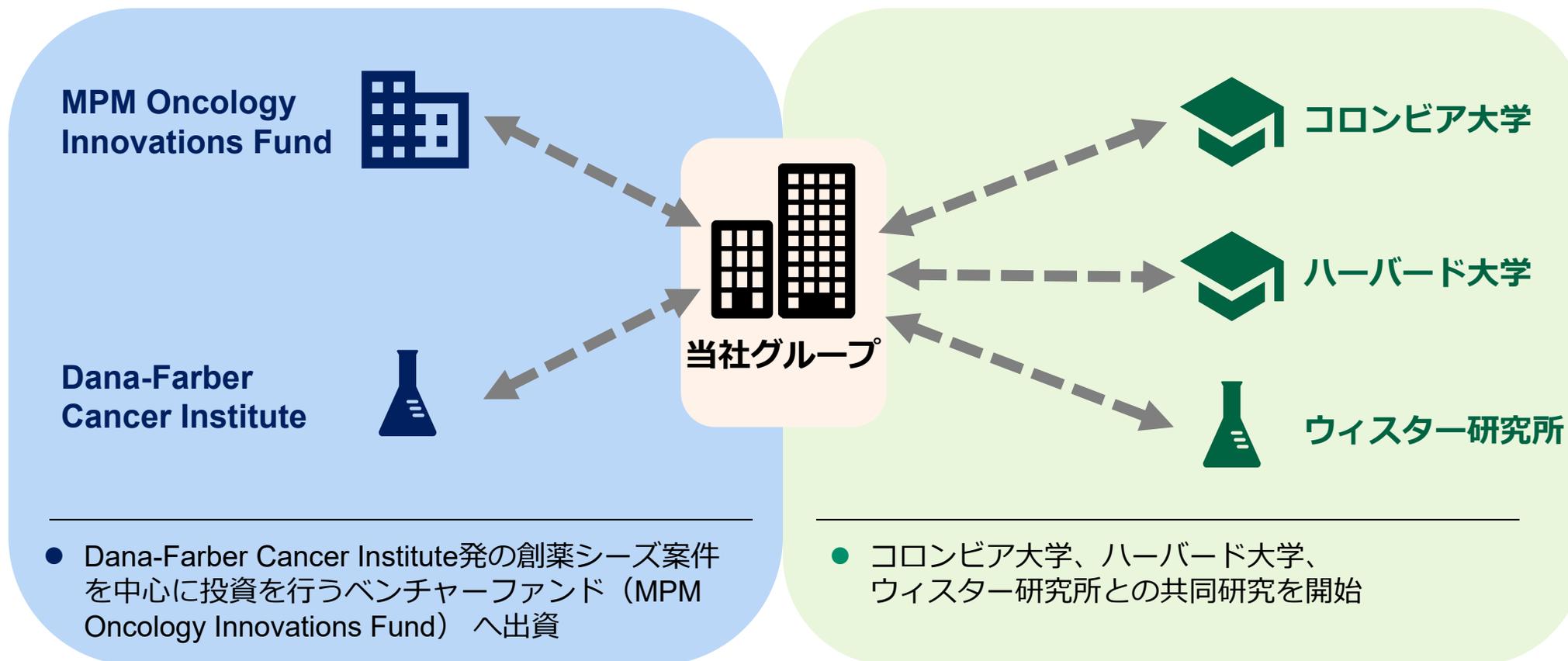


がん領域に特徴的な先端的分析テクノロジーや薬事・開発手法を駆使し、従来より格段にコンパクトで、速く、かつ高成功確度の研究開発を追求する



## 将来に向けて：外部イノベーションの取り込み

先端技術や開発候補品などの外部イノベーションの取り込みを目的として、京都大学とのDSKプロジェクトに加え、オンコロジーに特化したベンチャーキャピタルへの投資、アカデミアとの協業をボストン・バイオメディカル社を拠点に開始



がん領域  
中期戦略

着実・スピーディーに開発を進め、オンコロジーフランチャイズを早期に確立する

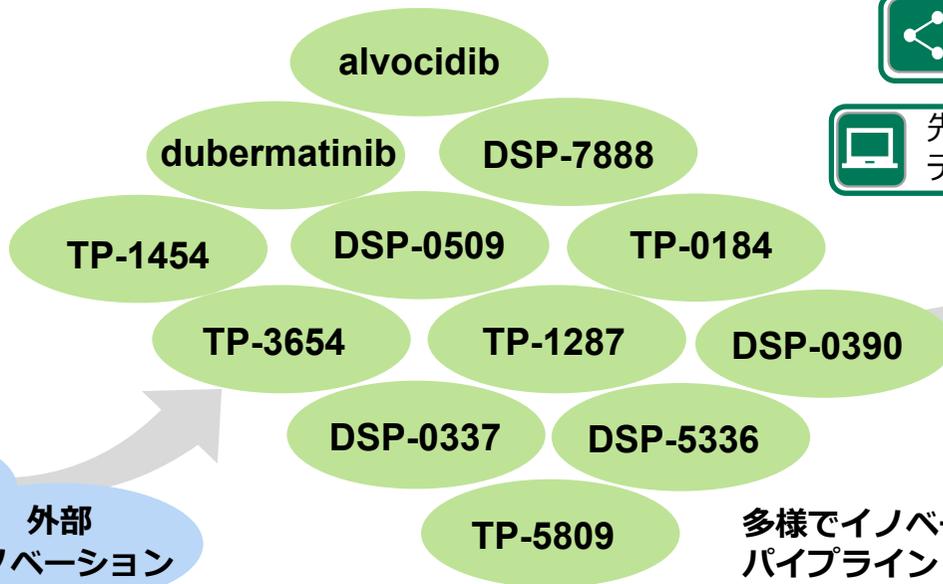
後期開発品目

ナパブカシン

オンコロジー  
フランチャイズの  
早期確立

中期・初期開発品目

先端的テクノロジー・手法を活用した高効率R&D



ネットワーク型R&D

先端的分析  
テクノロジー

先端的薬事制度

高効率R&D

先端的臨床試験  
デザイン

先端的診断技術・  
バイオマーカー

多様でイノベーティブな  
パイプライン

**開発品：SEP-363856**

**患者さんへの貢献 — 精神神経疾患における治療の進歩**

**Sunovion Pharmaceuticals Inc.  
Chief Scientific Officer  
Kenneth S. Koblan**

## 多大なニーズのある精神神経疾患の課題

SEP-363856は、認知機能障害を含む統合失調症の陽性・陰性症状およびパーキンソン病に伴う幻覚・妄想を治療できる可能性がある

### 統合失調症

- 全世界で2,300万人が罹患<sup>1</sup>
- 米国で診断された患者数は、約240万人<sup>2</sup>
- 限られた治療選択肢しかなく、現在利用可能な製品は、
  - ✓ 服薬遵守に影響をおよぼす可能性がある重大な副作用を有する
  - ✓ 60年以上の間、新規作用機序を有する承認された薬剤がない  
(ドパミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受容体またはセロトニン5HT<sub>2A</sub>のいずれかに作用する)
- 重大な認知機能障害を伴う事が一般的であり、患者さんの最大75%に影響<sup>5</sup>を及ぼしており、認知機能障害に対して現在承認されている治療法はない

### パーキンソン病に伴う精神病症状 (PDP)

- パーキンソン病は、米国で2番目に多い神経変性疾患であり、今後10年間で米国で120万人、全世界で約1,000万人に影響をおよぼすと予測されている
- パーキンソン病患者さんの最大60%に影響<sup>3</sup>
- 幻覚・妄想を呈する
- 介護施設への入所や死亡率を上昇させる要因である<sup>4</sup>
- 治療選択肢は限られている

<sup>1</sup> World Health Organization. Mental Disorders. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Accessed September 2018.

<sup>2</sup> Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Mandercheid RW, Locke B2, Goodwin, FK. The de Facto US Mental and Addictive Disorders Service System. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:85-94. Calculated by extrapolating from the 2008 United States Census Bureau population estimates.

<sup>3</sup> Parkinson's Disease Foundation Website: <https://www.parkinson.org/about-us/Press-Room/Press-Releases/New-Study-Shows-Over-1-Million-People-in-the-United-States-Estimated-to-be-Living-with-Parkinsons-Disease-by-2030>. Accessed December 2019.

<sup>4</sup> Aarsland 2000 Journal of American Geriatric Society, v48, pg 938, conclusion

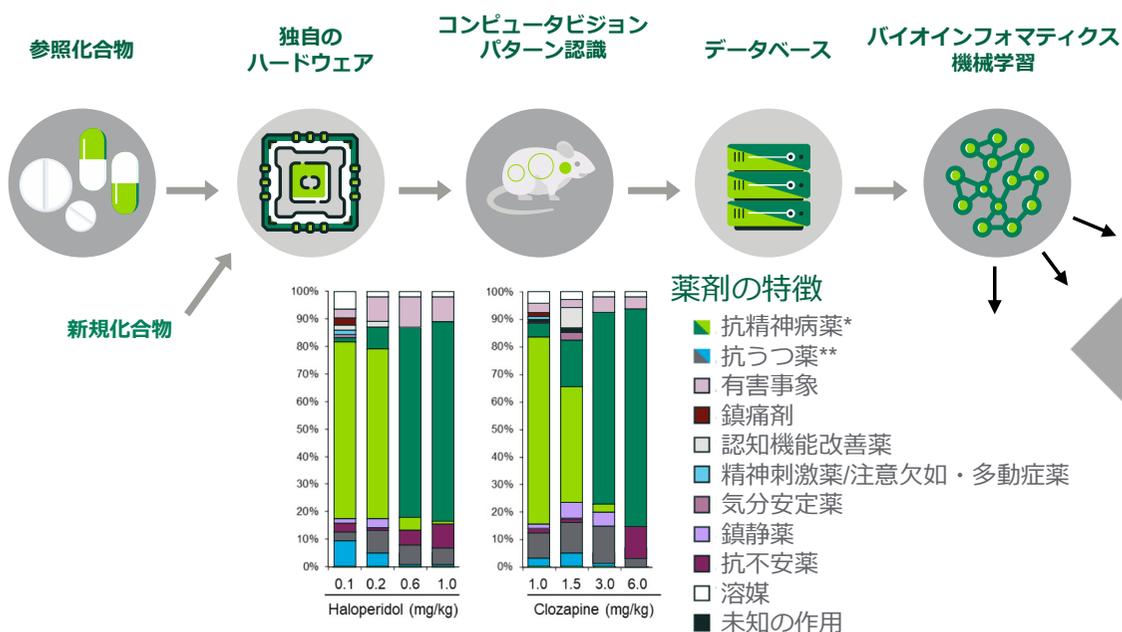
<sup>5</sup> Talreja 2013 Industrial Psychiatry Journal v22(1), pg 47-53, conclusion

# 開発品 : SEP-363856

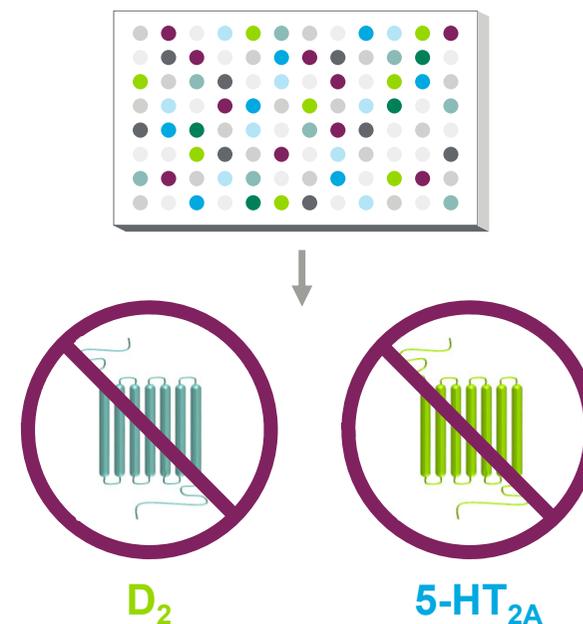
フェノタイプ創薬プラットフォームにより、精神神経領域において多くの化合物の創製が可能に

サノビオン社のフェノタイプ創薬アプローチは、ターゲットにとらわれず、in vitro抗ターゲットスクリーニングとin vivoスクリーニングから始まり、精神神経領域における深い専門知識に基づき医薬品を創製する

## In vivo フェノタイプスクリーニング (SmartCube®)



## 特定のターゲットに作用しないことを確認する in vitro抗ターゲットスクリーニング



<sup>6</sup> Dedic N, Jones P, Hopkins S, Lew R, Shao L, Campbell J, Spear K, Large T, Campbell U, Hanania T, Leahy E and Koblan K, SEP-363856, A Novel Psychotropic Agent with a Unique, Non-D2 Receptor Mechanism of Action *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2019; 371: 1-14.

サノビオン社は、in vivoのフェノタイププラットフォーム (SmartCube®) と、AIのメカニズムに基づいて、PsychoGenicsと共同でSEP-363856を創製した

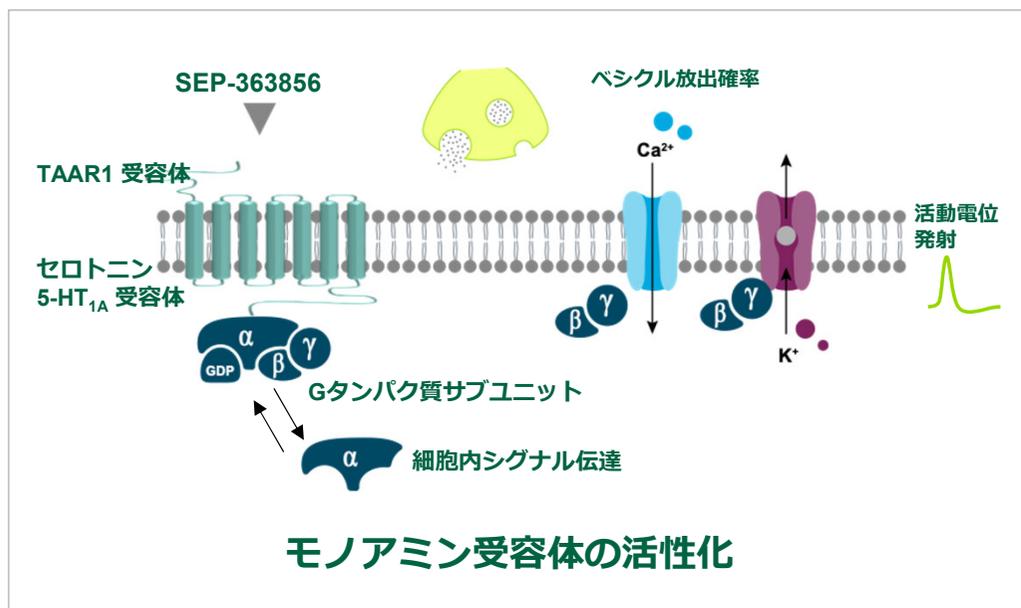
開発品 : SEP-363856

# TAAR1 アゴニスト

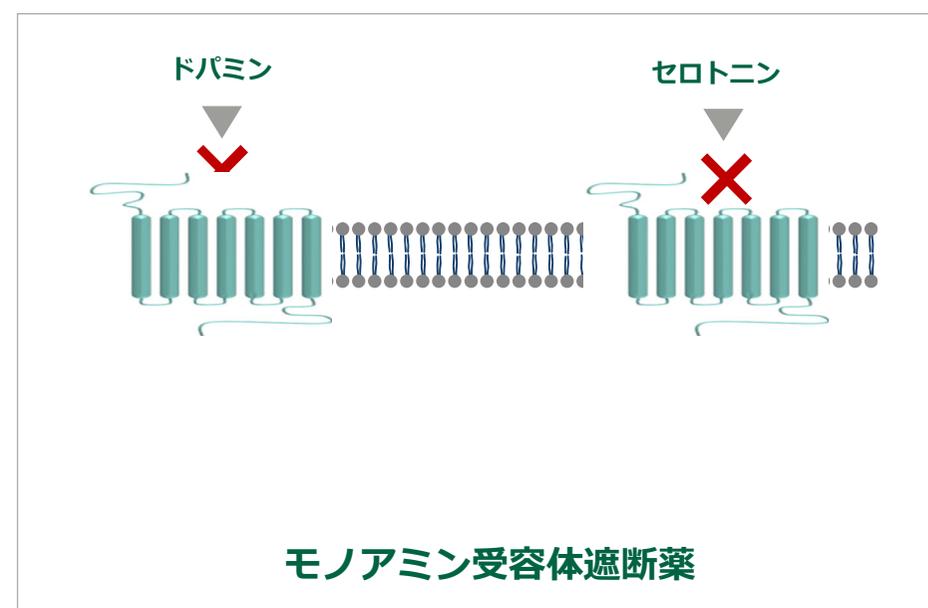
SEP-363856は、

- 既存の抗精神病薬の作用機序であるドパミンD<sub>2</sub>またはセロトニン受容体（5-HT<sub>1A</sub>を除く）には結合しない
- 統合失調症の治療薬として開発中のTAAR1（微量アミン関連受容体1）アゴニストである

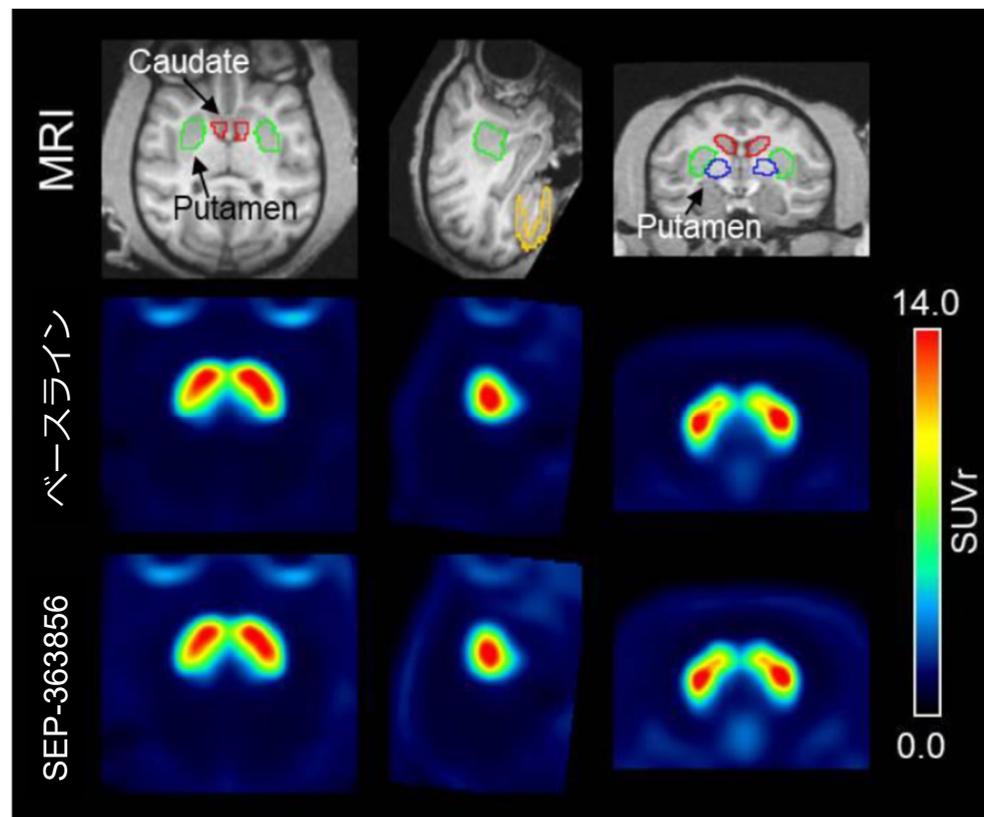
新しいクラス: SEP-363856



既存の抗精神病クラス : ドパミンD<sub>2</sub> / セロトニン5-HT<sub>2A</sub>



# 試験されたすべての動物種でドパミンD<sub>2</sub>受容体の遮断が欠如

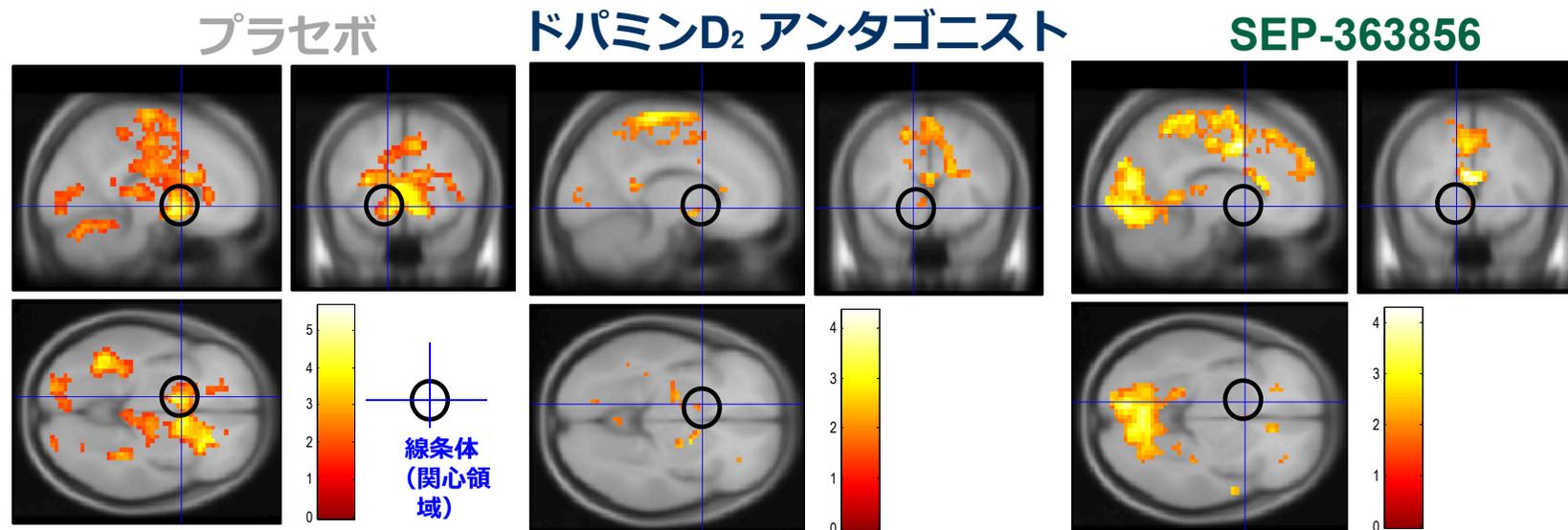


臨床有効血中濃度の20倍のSEP-363856を投与した際の  
アカゲザル脳内ドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する[18F]-fallyprideの結合（生体内PET画像）

PET：陽電子放出断層画像法  
(Positron Emission Tomography)

# ドーパミン神経回路に対する作用機序

fMRIにより腹側線条体、島皮質および内側眼窩前頭皮質 (mOFC)といったドーパミン報酬系に関わる中心的な神経回路を可視化することができる



## SEP-363856を評価するためのグローバルな試験デザイン

スクリーニング/  
ウォッシュアウト  
(14日以内)

**201試験**  
二重盲検治療  
(4週間-入院)  
245名

**202試験**  
オープンラベル、継続試験  
(6ヶ月間-外来)  
157名



### 201試験 主要評価項目:

- 投与4週間後における陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 合計スコアのベースラインからの変化量をプラセボと比較

### 201試験 副次評価項目:

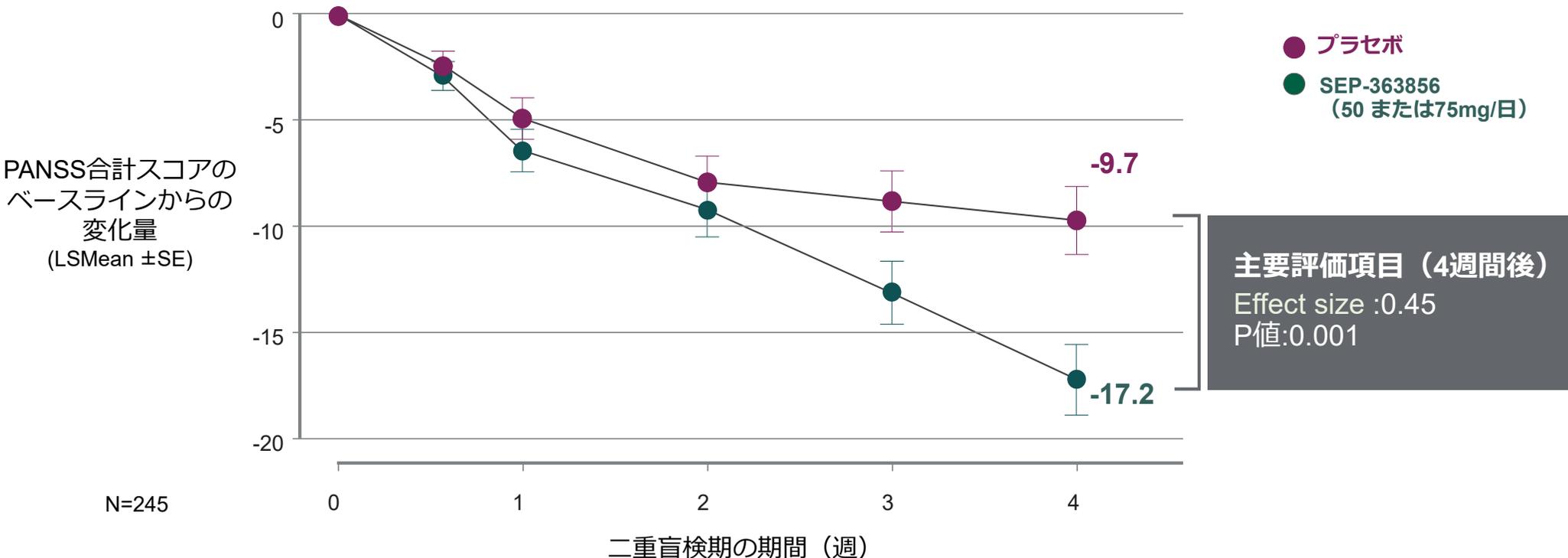
- 臨床全般印象評価尺度 - 重症度 (CGI-S) スコア
- PANSSサブスケールスコア
- 簡易陰性症状尺度 (BNSS) 合計スコア
- Montgomery Asbergうつ病評価尺度 (MADRS)合計スコア
- PANSSレスポナー (PANSS 合計スコアが20%以上減少) の割合

### 安全性/忍容性評価:

- 有害事象、重篤な有害事象、試験中止につながる有害事象の発現数

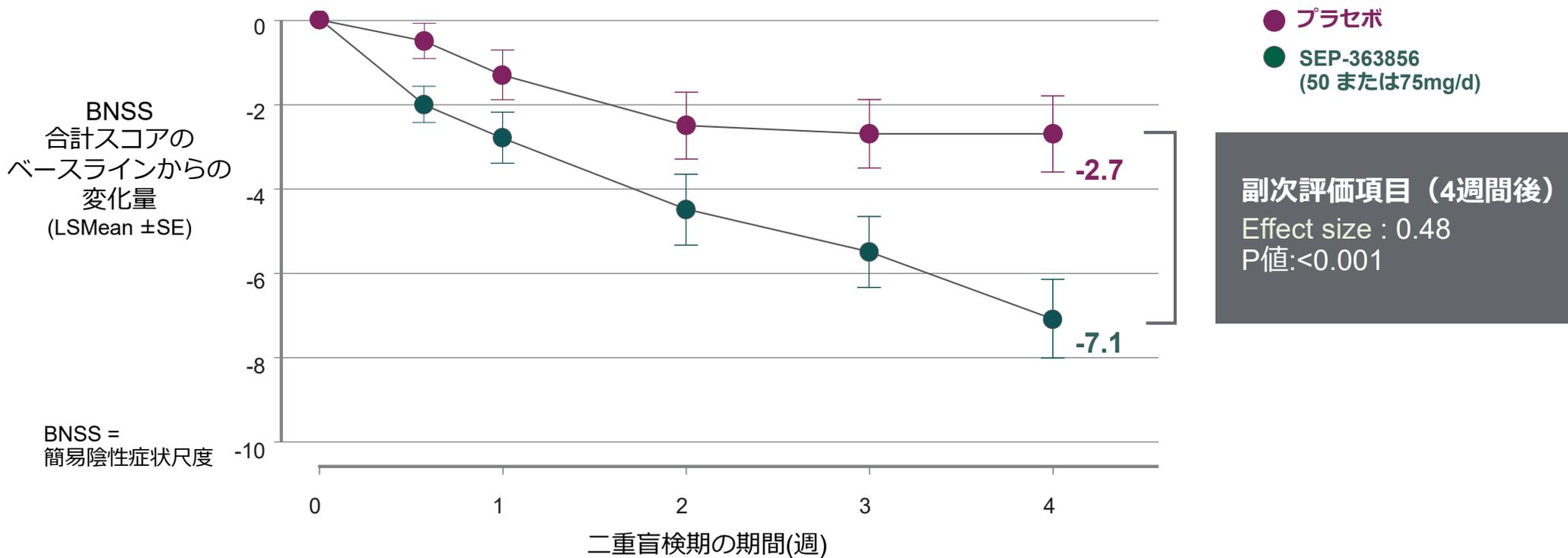
# 主要評価項目の達成、有意かつ臨床的に意義のある改善

投与4週間後のPANSS合計スコアにおいて、プラセボと比較して有意で、臨床的に意義のある改善を示した (-17.2 vs. -9.7; p=0.001)



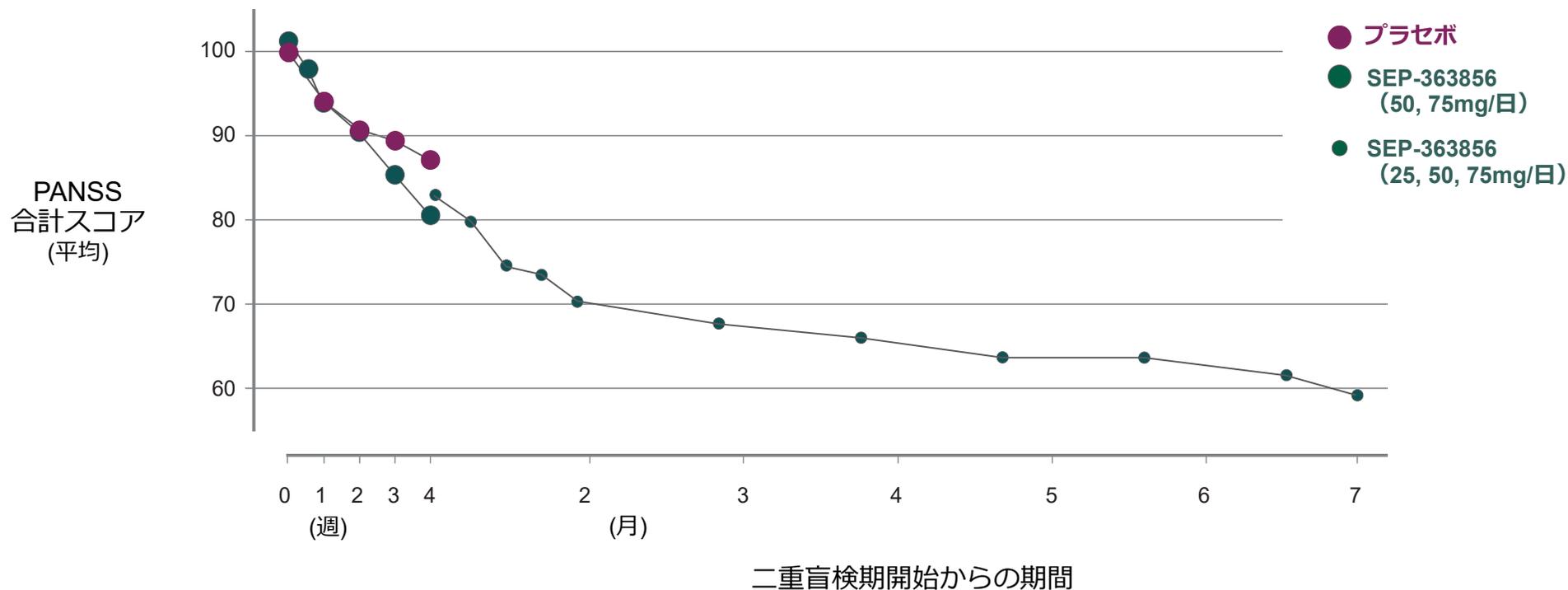
# 簡易陰性症状尺度 (BNSS) スコアを4週間にわたって有意に改善

簡易陰性症状尺度 (BNSS) 合計スコア ( $p < 0.001$ ) および  
全てのPANSS サブスケール (陽性・陰性症状・総合精神病理、 $p < 0.02$ ) を改善した



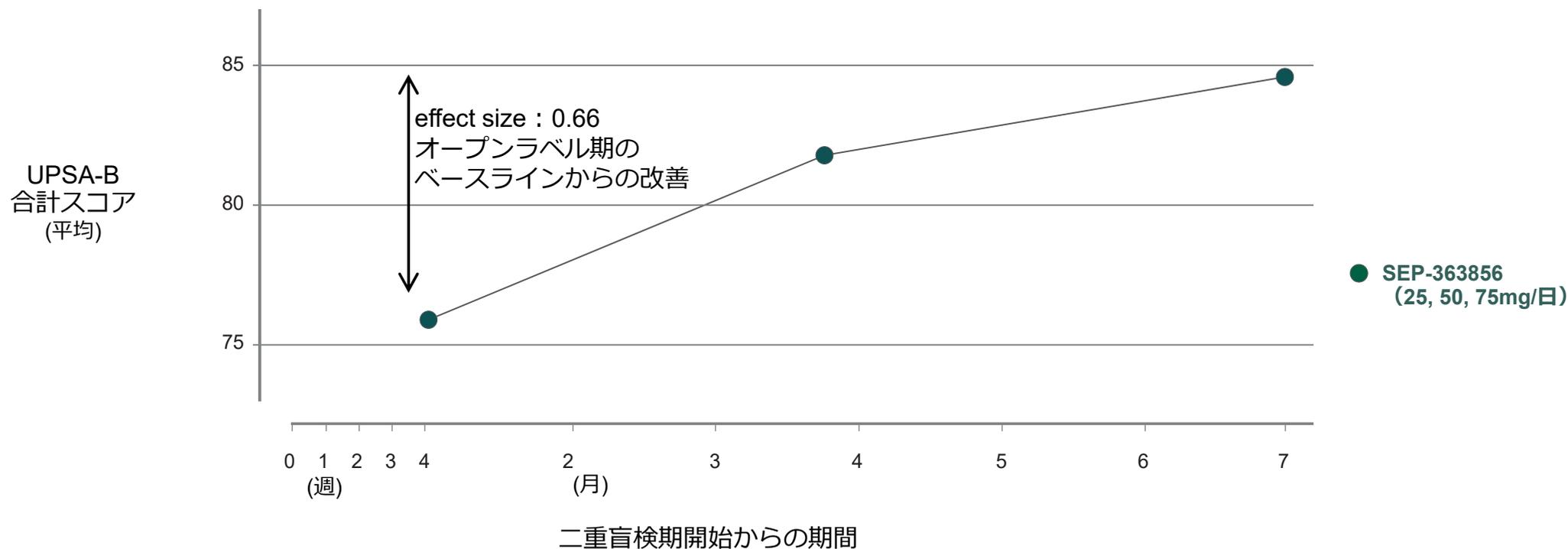
# 6ヶ月間以上持続する有効性

PANSS合計スコアにおいて、臨床的に意義のある継続的な改善を示した



# 生活機能 (UPSA-Bによる評価) を大幅に改善

6ヶ月にわたって生活機能を改善した (UPSA-Bによる評価)



# プラセボ並みの安全性と忍容性

6ヶ月間のオープンラベル期間中に、安全性または忍容性の新たな懸念は認められなかった

## 4週間の二重盲検期に発現した有害事象

有害事象	プラセボ (N = 125)	SEP-363856 (N = 120)
	n (%)	n (%)
傾眠	6 (4.8%)	8 (6.7%)
興奮	6 (4.8%)	6 (5.0%)
悪心	4 (3.2%)	6 (5.0%)
不眠	13 (10.4%)	4 (3.3%)
下痢	1 (0.8%)	3 (2.5%)
消化不良	0	3 (2.5%)
不安	9 (7.2%)	2 (1.7%)
錐体外路症状のある患者	4 (3.2%)	4 (3.3%)
<b>継続率</b>	<b>79.2%</b>	<b>78.3%</b>

## 安全性および忍容性

抗精神病薬で頻発する有害事象が認められない良好な安全性プロファイル

錐体外路症状、体重、脂質、グルコース、プロラクチン、および心電図パラメーターへの影響は、プラセボと有意な差が認められない

低い中止率

開発品 : SEP-363856

## フェーズ3試験の「DIAMOND」プログラムを実施中

- 米国食品医薬品局（FDA）とのEnd of Phase 2 meetingを実施済み
- DIAMONDプログラムが成功すれば、申請できることを確認済み
  - ✓ SEP856-201試験はピボタル試験の一つ
- グローバル多施設プログラムには、SEP-363856の安全性、有効性、忍容性を評価するためにデザインされた4つの試験が含まれる

### DIAMOND 1

急性期の成人および青年期（13～17歳）の統合失調症を対象に、本剤の有効性・安全性を評価する6週間のランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、固定用量の多施設共同試験 [Clinical Trilas.gov: NCT04072354]

### DIAMOND 2

急性期の成人の統合失調症を対象に、本剤の有効性・安全性を評価する6週間のランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、固定用量の多施設共同試験 [Clinical Trilas.gov: NCT04092686]

### DIAMOND 3

DIAMOND 1またはDIAMOND 2試験を終了した成人および青年期の統合失調症を対象に、本剤の長期の安全性・忍容性を評価する52週間、通院、多施設共同、可変用量、オープンラベル、継続試験 [Clinical Trilas.gov: NCT04109950]

### DIAMOND 4

成人の統合失調症を対象に、本剤の長期の安全性・忍容性を評価する、52週間、ランダム化、二重盲検、実薬対照試験 [Clinical Trilas.gov: NCT014115319]

## SEP-363856のサマリーと今後の展望 本剤の患者さんへの提供に向けて

### SEP-363856

- 既存の抗精神病薬とは一線を画し、ドパミンD<sub>2</sub>受容体作用以外のメカニズムを持つ新規候補化合物である
- 4週間の多施設国際共同試験および6ヶ月の継続試験で有効性、安全性、忍容性を有することが示された
- 現時点で運動障害の症状・体重増加・代謝障害は、観察されていない

#### 画期的な薬剤プロファイル

- ドパミンD<sub>2</sub>受容体に作用しない
- 陽性症状に加え陰性症状にも高い効果を示す可能性
- 既存の抗精神病薬の安全性・忍容性上の課題を解決する可能性



#### 統合失調症

- ブレイクスルーセラピー指定を受領 (2019年5月)
- フェーズ3試験 (DIAMOND) 実施中
  - 試験結果判明は、2021年度からの予定
  - 青年期、成人両方が対象

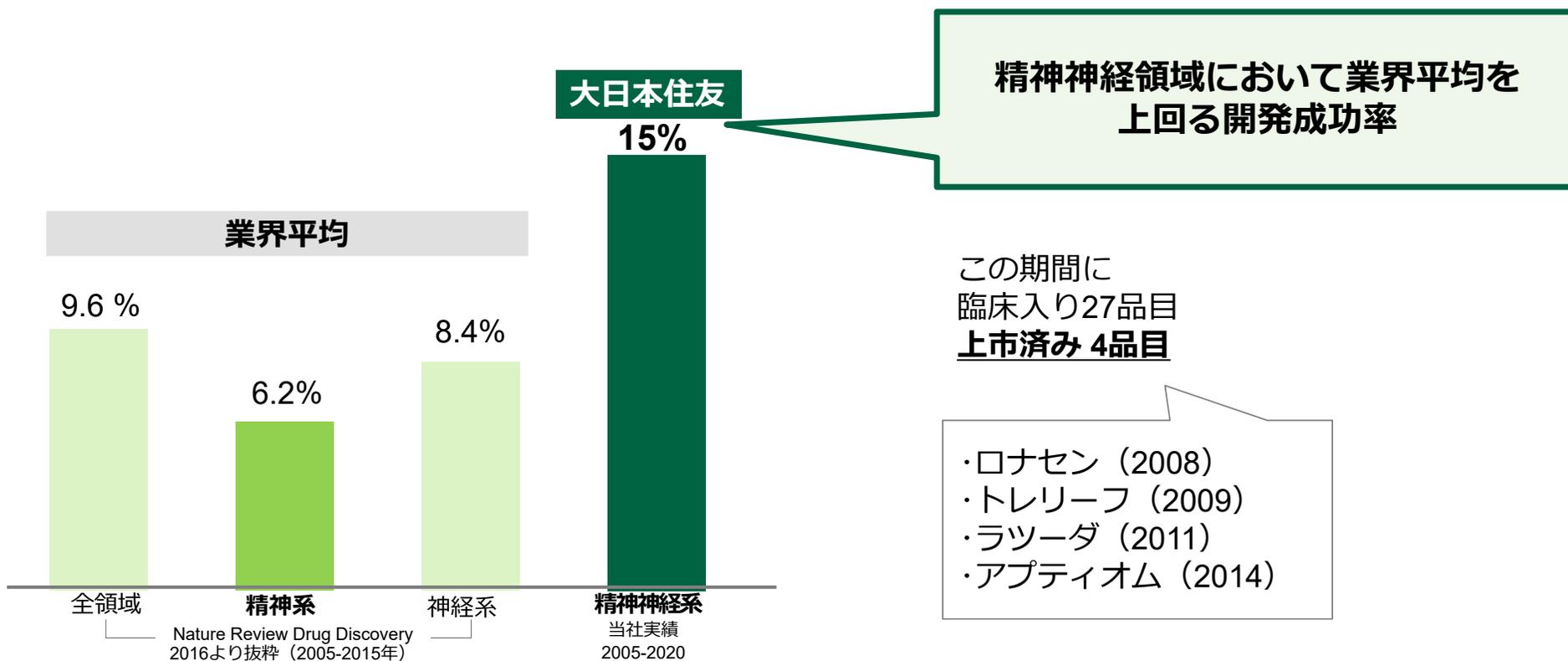
#### 追加の適応症

- パーキンソン病に伴う精神病症状 (PDP) を対象としたフェーズ2試験結果公表は2020年前半の予定
- 気分障害を追加の適応症として検討中

## 参考資料

# 精神神経領域における新薬創出力

## ● 臨床成功確度（フェーズ1入りした化合物の承認される確率）



精神神経疾患治療薬の臨床成功確度は低いが、当社は業界平均を上回る成功確率

# 当社におけるインシリコ First-in Class創薬の実用

計算科学を駆使して、計算機の中で薬を産み出す！

**1. シード探索  
(足掛かりを得る)**

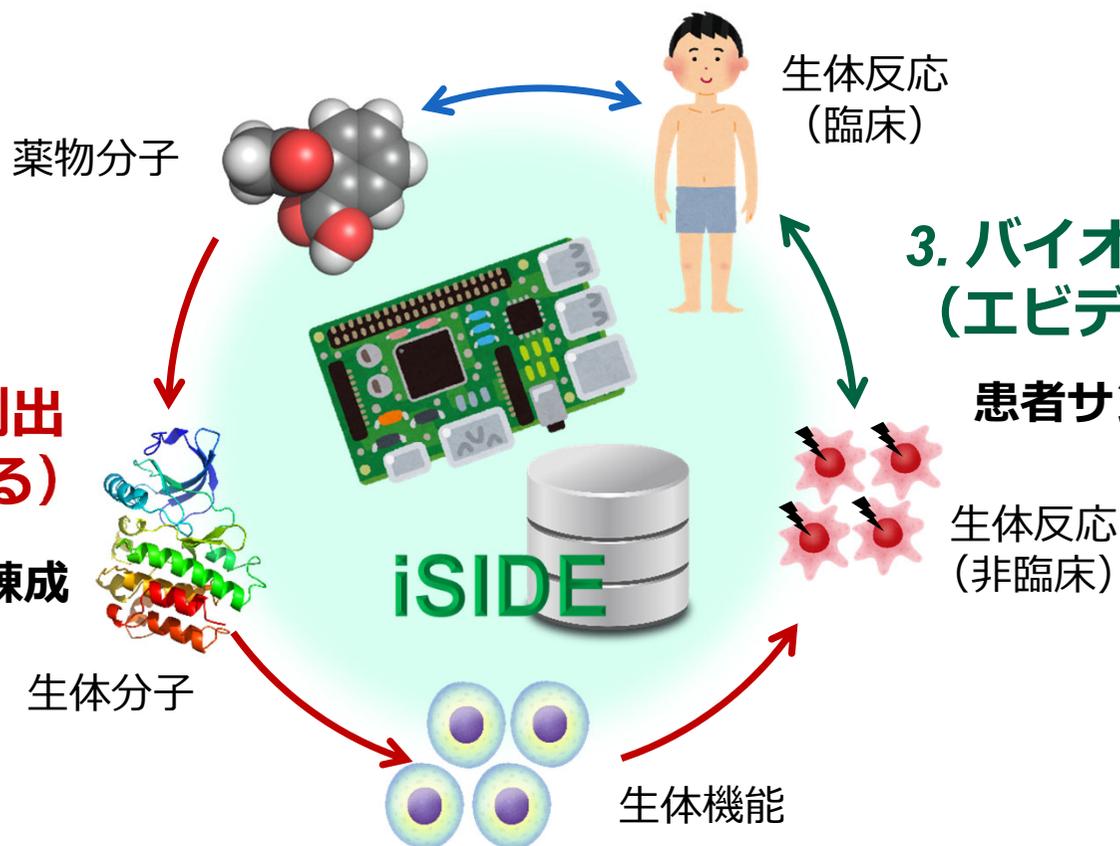
膨大な科学情報の統合解析  
リアルワールドデータからのエビデンス取得

**2. リード創出  
(モノを得る)**

AIとシミュレーションの錬成

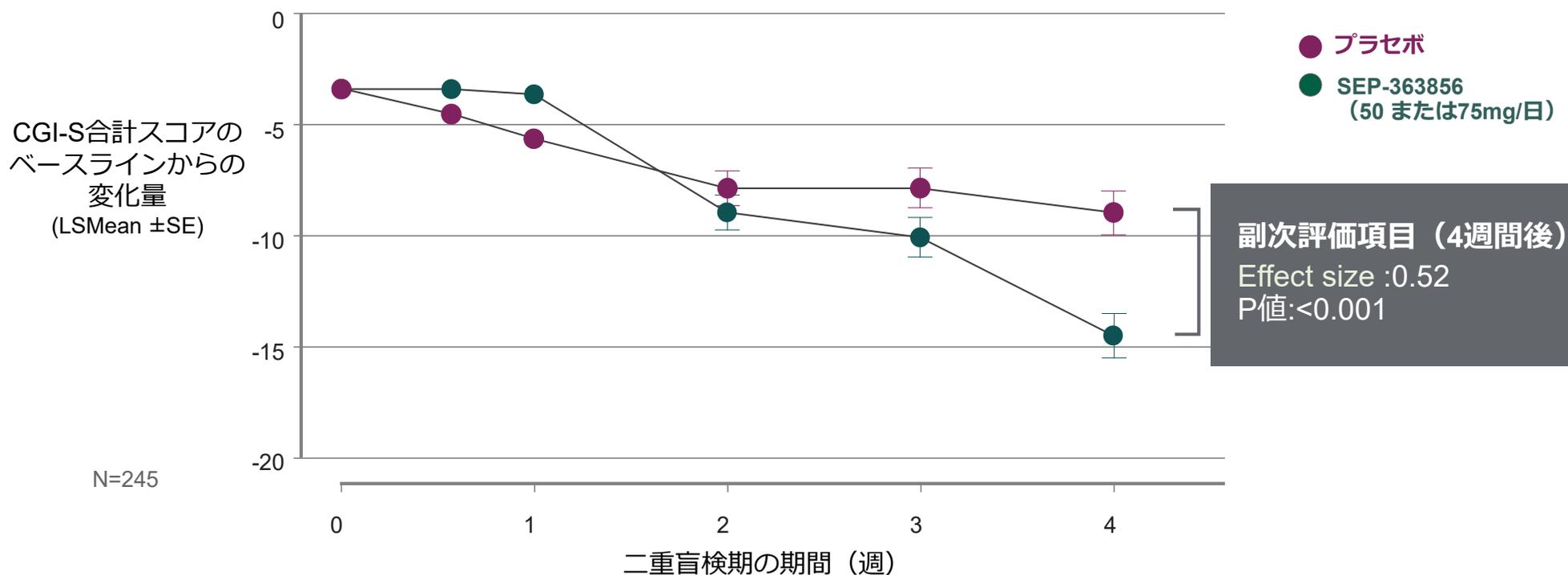
**3. バイオマーカー同定  
(エビデンスを得る)**

患者サンプルの多因子同時測定



# CGIスケールを4週間にわたって有意に改善

SEP-363856は、臨床全般印象評価尺度－重症度(CGI-S)で示されたように、疾患の全体的な重症度を改善した(p<0.001)





# データ駆動型の製薬企業へ

R&Dの効率化を図るため、データデザイン室がスミトバント社と連携し、DrugOmeおよびDigital Innovationの当社グループ内活用を検討中

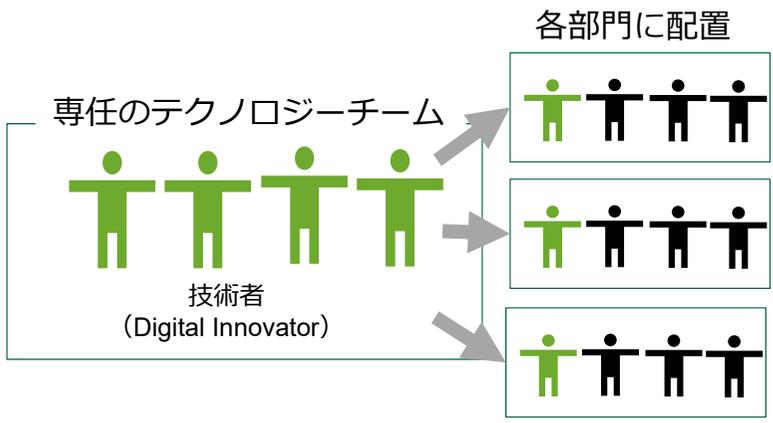
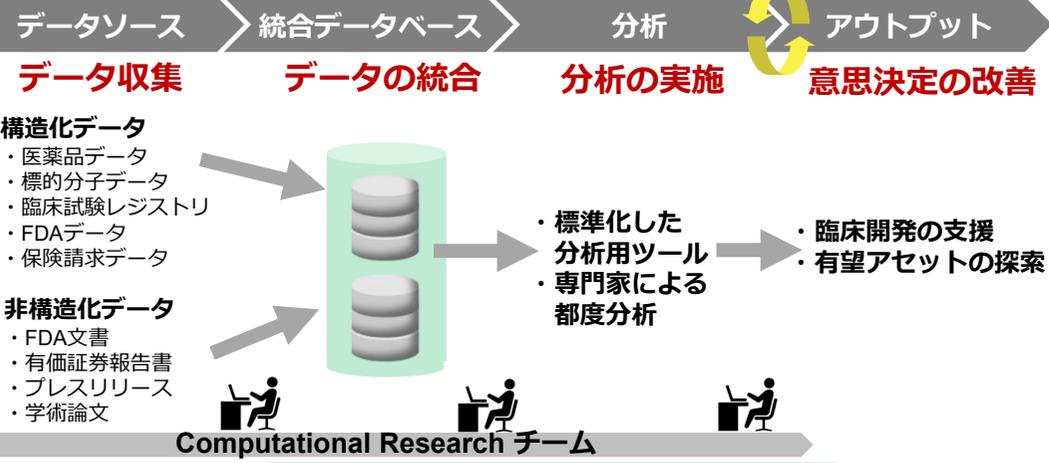
## DrugOme

- ✓ データサイエンスの高い専門知識をもったComputational Research チームを中心としたComputational Ecosystem
- ✓ 多種多様なデータを活用し、ビジネス上の様々な課題に対し迅速に質の高いソリューションを提供

## Digital Innovation

- ✓ 専任の技術者（Digital Innovator）を各ビジネス部門に配置し、デジタル技術を駆使してビジネス部門の業務課題解決や業務効率化を図る
- ✓ 成功した施策を同様の課題を抱える他の部門にも横展開

Computational Ecosystem



### デジタル・ソリューションの例

新規アセットのアイデア創造	アセットランドスケープのインタラクティブマップ	詳細な市場評価
開発戦略の策定	毒性のリスク評価	臨床試験のエンロールメント促進

### デジタル・ソリューションの例

希少疾病患者の掘り起こし	臨床試験のリスクモニタリング	セールスフォースの最適化
臨床試験オーバーサイトの自動化	有効性データのサブグループ解析の自動化	



Innovation today, healthier tomorrows