

R&D Day 2

これからの参天製薬の グローバル研究開発活動



参天製薬株式会社 研究開発本部
2019年9月6日

アジェンダ

 R&D Day2

 DE-128 (MicroShunt) のQ&Aセッション

今回は、参天製薬の強みの一つである研究開発活動につきまして、皆さまのご理解をより深めていただきたく、2回にわたって説明の場を設けさせていただきました。7月に開催いたしました1回目につきまして、本日2回目では「これからの参天製薬のグローバル研究開発活動」と題しまして、今後、参天製薬がどのような方針で研究開発活動を推進していくか、そして、どのように眼科に貢献していくかについてお話しいたします。

また、去る8月30日に「DE-128 MicroShunt」に関するプレスリリースを行いました。本日はセッションを二つに分け、「R&D Day2」セッションのQ&Aの後に、二つ目の「DE-128 MicroShuntのプレスリリースに関するQ&A」の時間を設けさせていただきます。

オープニング

谷内 樹生

代表取締役社長兼COO



Santen

2

皆さま方、こんにちは。谷内でございます。本日は電話での参加ということで、大変失礼いたしておりますが、大変多くの方にお集まりいただきまして、誠にありがとうございます。

中国の蘇州で開かれている中華眼科学会という年に1回の大きな学会がございまして、前に写真で映っているかと思いますが、今回、私は、1万4000~5000人ぐらいの方が来ている会場に来て、非常に盛り上がっている学会で、参天のアジアの中国での成長に向けての活動を目の当たりにしている段階です。力強い熱気に満ちた会場で騒々しい状況の中で盛り上がってやっているという状況です。

本日はR&Dの活動ということで、ナヴィード以下、前に座っております参天のメンバーからご説明をさせていただけたらと思っております。今日、この後また個別で説明がそれぞれございますが、皆さま方にぜひ今回できればご理解いただきたいポイントは、参天製薬がいかにユニークな独自の考えで研究開発活動をしているかということになるかと思っております。

弊社は「天機に参与する」という理念に基づいて、人々の健康増進のためにいかに貢献するかということに患者さん視点で130年間取り組んできている会社でございます。今、そのために、やはり市場のニーズを理解し、患者さんのニーズを理解し、それを解決するための技術を自社あるいは協働を通じて世の中に実現する。これを繰り返し、繰り返しやってきて成長してきている会社でございます。それをするために、われわれの眼科専門企業としての強みやユニークな在り方といったところが本日研究開発メンバーからお話しただけだと思いますので、ぜひ弊社のご理解を深めていただければ幸いです。

また、先週にプレスリリースを出しましたDE-128 PRESERFLO MicroShuntにつきましても、本日も説明のお時間を頂けたらと思っております。やはり緑内障というのは非常に重篤な疾患であり、またニーズも非常に大きい疾患でございまして、こういった中で私どもが今回、PRESERFLO MicroShuntについて臨床試験でデータが確認できたことを大変うれしく思っております。とはいえ、これは試験のデザインであったり、そもそも対象としている手術、トラベクトミーという手術についてこういったものなのかについての説明がこれまでなかなか十分にできていなかったということもございまして、いろいろとご不満もあろうかと思っております。本日はナヴィードの方からそのあたりについても後ほど具体的な説明もさせていただいて、また、この製品の将来性、価値についてのご理解も深めていただけたら大変うれしいです。

では、私の方からは以上でございますので、マイクをナヴィードに渡したいと思っております。本日、ぜひ一日、参天製薬のご理解を深めていただけたらと思っております。ありがとうございました。

見える喜びを深化する

ナヴィード シャムズ, MD, Ph.D.

常務執行役員
チーフ・サイエンティフィック・オフィサー
研究開発本部長



Santen

3

ありがとうございます。皆さま、参天を代表いたしましてお礼を申し上げたいと思います。社長、CEO 黒川氏、そして経営陣がこちらに座っておりますけれども、今日にご参加いただきまして本当にありがとうございます。お忙しい中であるということは承知しております。今日はこの後 1 時間ほどお時間を頂きまして、R&D がどのようにビジネスをサポートしているのかご説明させていただければと思います。そして、皆さまにぜひ DE-128 の理解を深めていただくお手伝いをさせていただければと思っております。

皆さま、ご存じかもしれませんが、ナヴィード・シャムズと申します。常務執行役員、チーフ・サイエンティフィック・オフィサー、そして研究開発本部長でございます。つまり、私には三つの仕事があるということになります。しかし、今日の私の第一の仕事は、私たちの研究開発が世界中の患者さんにどのように役立つかということをお伝えすることであると考えております。

私たちの今後の方針について、具体的にご説明させていただきたいと思っております。全地域の未充足のニーズを解決すること、患者さんにとって処方薬以上のものを提供すること、成功へと導く能力とパートナーシップを備えた疾患領域戦略を構築すること、そして私たちの全ての活動の背後には、患者さん志向という指針があるということをお説明させていただきます。このような考えをご理解いただくためにビデオを準備いたしました。ぜひご覧ください。

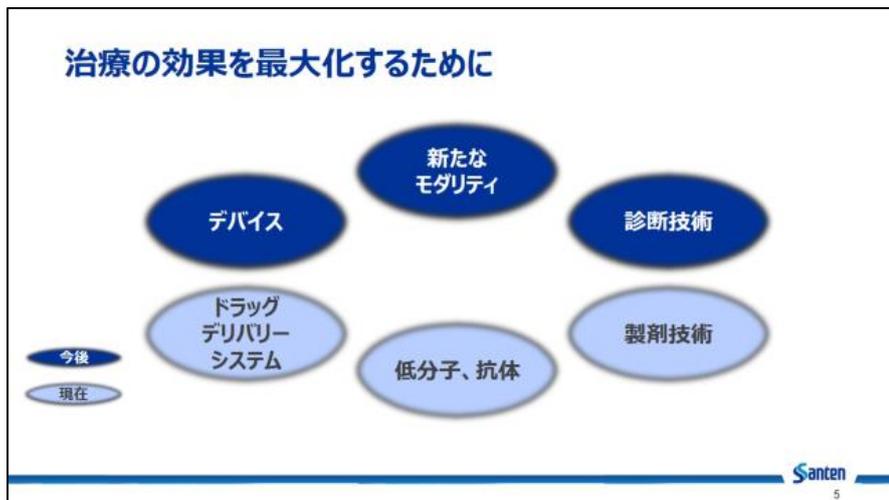
VIDEO : 患者さんの声

Santen

4

参天の R&D、そして参天全体が、われわれの仕事によって、このようなインパクトを患者さんに与え続けていきたいと思っております。腫瘍学だけが痛みを伴うものだと思っていらっしゃる方、目を患っている患者さんも痛みを苦しんでいます。われわれはそれを治療するために成長しています。参天製薬では、私たちの患者さんは、祖父や祖母であったり、自分の愛する人の顔や日の出の光景やわくわくするようなサッカーの試合を見たいと望むような人々だと考えています。世界中の未充足のニーズを満たすことで、眼科疾患に苦しむ人々に喜びを取り

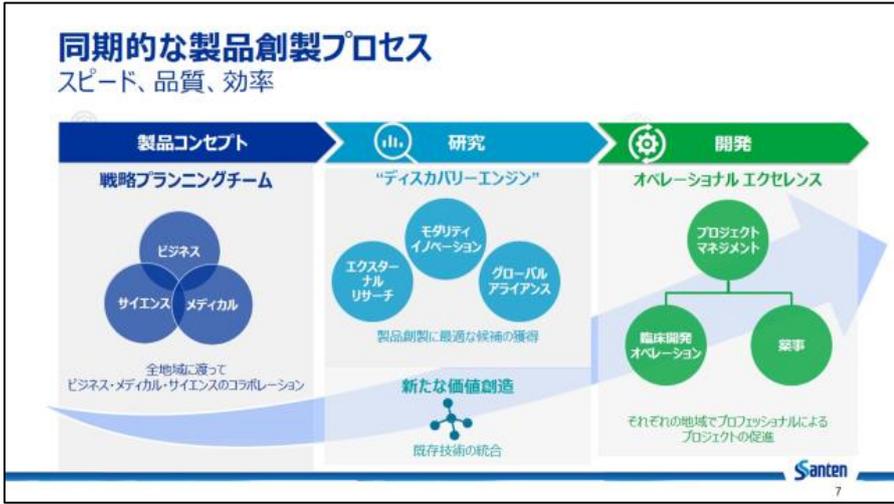
戻していただくことができると考えます。これを一貫して達成するためには、どこよりも生産性の高い研究開発体制を整えておく必要があると考えます。



われわれがこの使命に取り組む方法は、効果改善のためのデバイス、診断法の開発、疾患の治療に重点を置くことです。

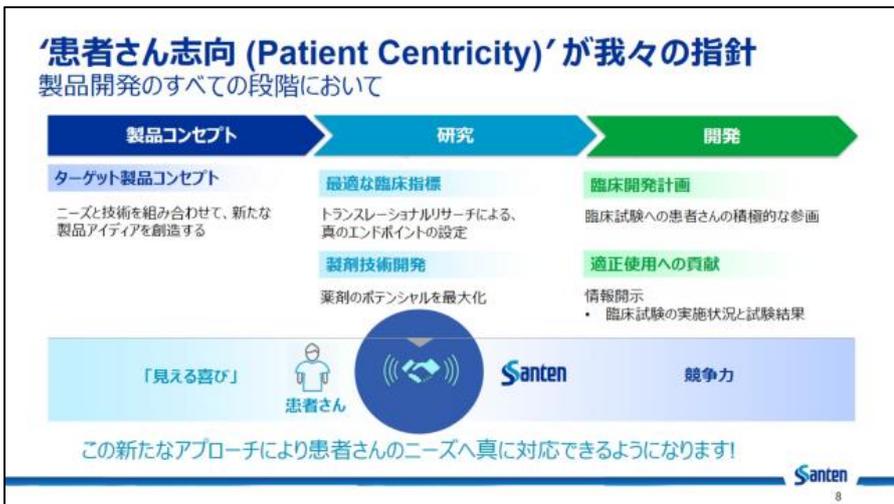


どうやってやるのかと思っているかもしれませんが。全ての秘密をお伝えすることはできませんが、社内の生産能力を高め、主要なステークホルダーと連携していきます。自分たちだけではできないかもしれません。患者、医療従事者、アカデミア、当局、業界の同僚との連携です。



三つの主要な研究開発の機能が同期して機能しなければいけません。そうでなければ、グローバルかつタイムリーに患者さんに製品をお届けすることができないのです。

戦略プランニングチームは、ディスカバリー・開発チームと連携して、疾患領域戦略に沿った達成可能な計画を立てていきます。ディスカバリーエンジンは、治療に有効なターゲットを供給し、介入を考えます。最後に開発チームは、迅速かつ効率的に製品の薬事申請を行います。そして開発期間の大幅な短縮を見込む、これがゴールです。



新たな焦点が今後 5~10 年で患者さんに当てられることとなります。何を意味するのでしょうか。今もフォーカスしています。しかし、患者さんにアドバイス、カウンセリングを求めて、戦略や製品開発のプログラムを作っています。私自身のコミットメント、社長のコミットメントでもあります。患者さんからのインプットがないプロジェクトへの資金提供はいたしません。

R&D リーダーシップチーム



ナヴィード シヤムズ

常務執行役員
チーフサイエンティフィック・オフィサー
研究開発本部長



レザ ハック

シニア・バイス・プレジデント
研究開発戦略統括部長



森島 健司

執行役員
製品研究統括部長 兼
アジア研究開発代表



ピーター サルスティグ

シニア・バイス・プレジデント
製品開発統括部長 兼
米国研究開発代表



松木 雄

研究開発ストラテジック
オペレーションズ
グループ長

Santen

9

これらの積極的な目標と達成するため、昨年新たなリーダーシップの下に研究開発体制を再構築しました。そしてリーダーシップチームメンバーの一人であるレザ・ハックを紹介します。彼の研究開発戦略統括部は未充足ニーズの解決を助ける戦略を開発するチームです。

疾患領域戦略

レザ ハック, MD, Ph.D.

シニア・バイス・プレジデント
研究開発戦略統括部長



Santen

10

こんにちは、私はレザ・ハックです。シニア・バイス・プレジデント、研究開発戦略統括部長です。参天製薬はグローバルな眼科プレーヤーであることから、アイケアの背景にある科学を理解しています。このことにより、世界のあらゆる地域でニーズを満たす総合的な疾患領域戦略を展開することが可能となります。

私たちには疾患戦略の策定、非臨床、臨床開発を進めることができる眼科領域での十分な知識、そして経験があります。また、戦略的投資をいつ行うべきかを知っています。私たちのゴールは、未充足ニーズに取り組むために、患者さんと医療従事者にとって最適な治療オプションへと導くベストな戦略を提供することです。

本日は、次の点についてアップデートいたします。角結膜疾患、緑内障、網膜、近視です。

様々な眼科疾患で苦しむ患者さんのQOLを向上



変化し続ける世界のニーズに対応する

アジア	発展途上国	先進国	遺伝性疾患
近視患者の増加 近視の進行 病的近視	患者さんの眼科医療へのアクセス増加 感染症	高齢化社会 加齢性疾患 (AMD, 緑内障 等) 慢性疾患 (ドライアイ, DR/DME 等)	治療技術向上 希少疾患

Santen

11

患者さんの生活の質を高めることが参天製薬の究極のゴールです。治療は可能な限り控えめな方法で効果がなければいけません。しかし、患者さんのニーズを満たすということは、急速に変化するターゲットを追うことでもあります。

患者さんのニーズは 10 年前、あるいは 15 年前と同じではありません。例えば 2003 年に白内障の患者さんに手術後に何を期待するかと尋ねたところ、典型的な答えとしては、新聞を読んで自由に歩き回りたいというものでした。しかし、現在では、ゴルフやピアノの演奏から運転まであらゆることをしたいと答えられます。これらの期待値は先進国から発展途上国までほぼ同じ内容です。

また、われわれは世界各地で異なる病気に取り組んでいます。アジアでは近視が非常に増えています。親としては子どもの近視の進行度合いについてとても懸念します。

発展途上国では、細菌と真菌、両方の感染症にさらに注意を払う必要があります。一方、先進国では加齢黄斑変性、緑内障、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑浮腫など高齢化が原因になる疾患が問題となっています。さらに、希少遺伝性疾患を診断するより良い診断ツールの開発にも取り組む必要があります。

未充足ニーズに対する今後の取り組み

疾患領域	戦略
緑内障	<ul style="list-style-type: none"> DDS製剤の展開 点眼薬における組織移行性の向上 継続的な眼圧モニタリング機器、進行の早期発見 サロゲートバイオマーカー 視神経保護薬
網膜脈絡膜疾患	<ul style="list-style-type: none"> 抗VEGF剤 (補助療法, 長期持続, 低コスト) 希少疾患の治療 細胞治療 遺伝子治療 幹細胞治療
近視	<ul style="list-style-type: none"> 進行抑制 (より有効性の高い治療) 病的近視の治療
その他疾患	<ul style="list-style-type: none"> 新たな作用機序 新たな分子

Santen

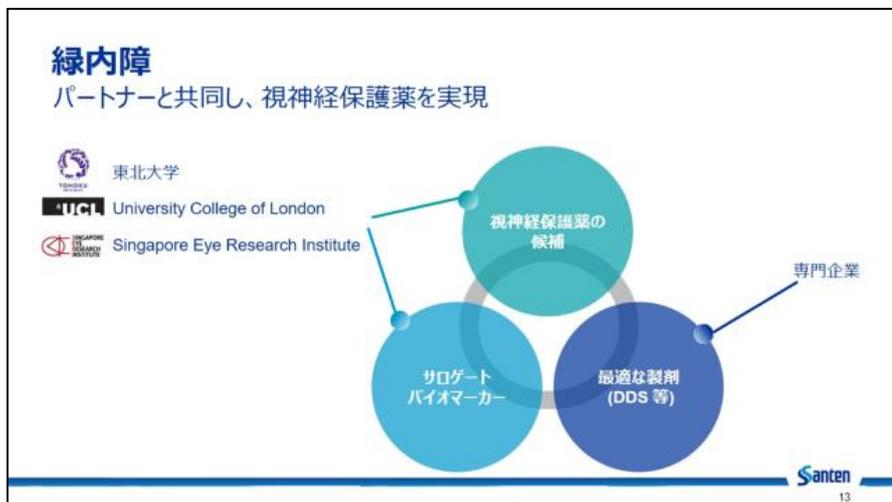
12

今後の戦略としての私たちの取り組みをお伝えします。緑内障では、眼圧下降薬にフォーカスはしていません。眼圧下降薬の持続性製剤の開発、点眼行為の改善やコンプライアンスのモニタリングのための機器の開発、継続的な眼圧モニタリング機器と進行の早期発見を可能にするサロゲートバイオマーカーの開発、緑内障の進行経路を変える視神経保護治療の開発などに取り組んでいます。

網膜に関してですが、第 5、第 6 の抗 VEGF 剤の市場への投入を望んでいません。それに代わって、抗 VEGF 治療の負担軽減や効果の出にくくなってきた患者さんへの対処法に焦点を当てています。新しいドライアイ製品

に関して、参天はドライアイ治療におけるさまざまな未充足ニーズに対応するためにさまざまな作用機序に取り組んでいます。

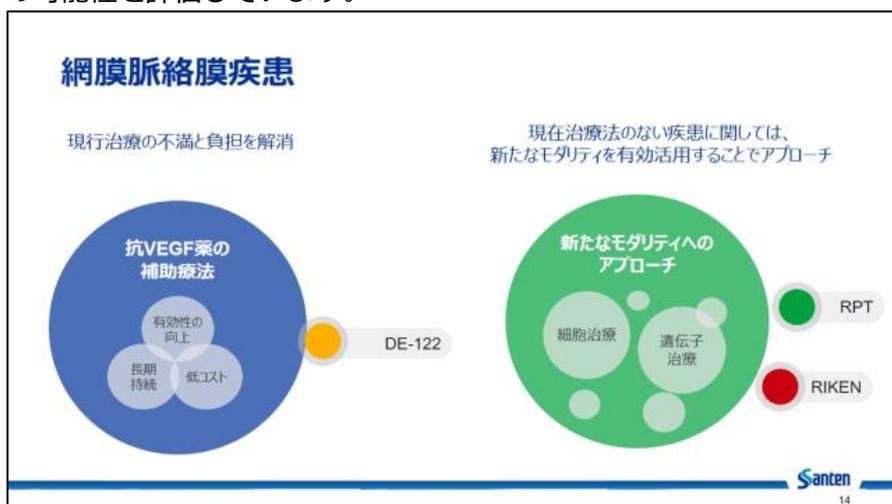
感染症製品に関して、参天はアカデミアと協力をして、アジアの細菌性および真菌性の角膜炎などの感染症の両方の未充足ニーズに対応する新しい分子を研究しています。



緑内障は世界人口の高齢化に伴ってますます大きな失明の原因になってきています。WHO の新しい統計によると、現在、緑内障は世界的に白内障に次ぐ第 2 の失明の原因となっています。緑内障は、しかしながら、白内障よりも公衆衛生上さらに大きな課題をはらんでいます。それは緑内障が原因の失明は不可逆的ということです。2020 年には緑内障が原因で失明する人が 1120 万人にのぼると推定されています。

緑内障における視神経保護は、眼圧下降による RGC（網膜神経節細胞）や軸索の消失の予防や進行抑制を行う治療とは異なるアプローチです。ご存じのように、研究機関、大学や公的機関との強固なパートナーシップなしでは大きな課題に取り組むことはできません。一部の緑内障患者には、眼圧が下降したにもかかわらず、RGC の消失が続くという方がいらっしゃるということが知られています。

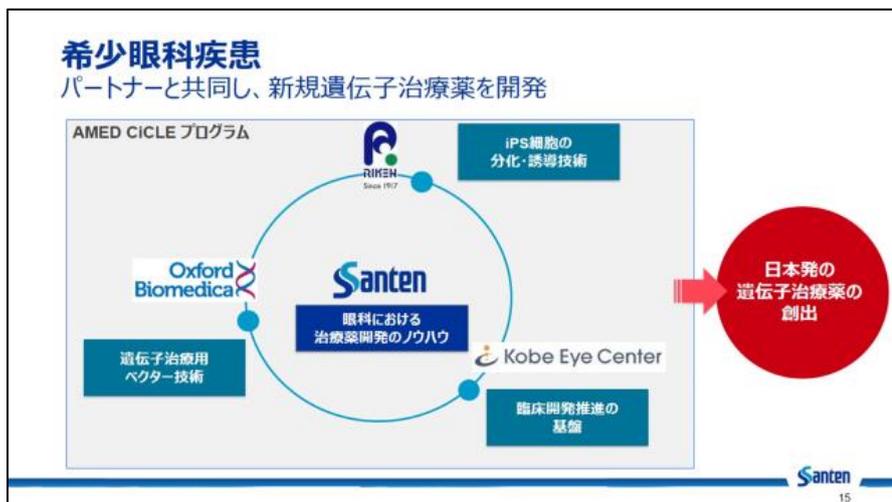
視神経保護治療を達成するために、われわれは東北大学、University College of London、Singapore Eye Research Institute という世界中のベストな研究機関と協力し、研究を進めています。パートナーと協力して参天は次のようなことを行っています。より良い臨床開発プログラムのデザインを可能にするためにサロゲートバイオマーカーを研究、また、さまざまな薬物送達プラットフォームの適合性ととも、多数の視神経保護薬候補の可能性を評価しています。



次は、網膜疾患についてです。二つの主要な戦略があります。効果の改善、効果の持続、低コスト、治療負担の

軽減により、現行治療の未充足ニーズを解決、また、治療法のない疾患には新しいモダリティを用いて新しい治療法を創出します。

10年以上前に導入された抗 VEGF 療法は、wetAMD や糖尿病性黄斑浮腫などの網膜疾患の治療に根本的な変化をもたらしました。しかし、この治療法は月 1 回の注射を必要とする負担を伴い、また治療の効果が出にくくなる患者さんの割合も増加してきているため、この領域には未充足なニーズが存在します。参天製薬は、これまで治療できなかった網膜疾患（遺伝疾患や dryAMD など）に対処するために、細胞治療や遺伝子治療などの次世代モダリティに特化した企業や研究機関へ投資し、パートナーとして協力し続けています。



FDA が初めて遺伝子治療を承認したのが 2017 年、そして参天製薬は、かつては治療できなかった疾患を治療するこのモダリティの重要性を認識しました。参天製薬は 2019 年 3 月に初めての遺伝性眼科疾患の遺伝子治療プログラムの開始したことを誇りに思っています。このプログラムは、参天、Oxford BioMedica、理化学研究所、神戸アイセンターの協力によるもので、これは AMED の助成を受けています。われわれは遺伝子治療の達成に向けて最良のパートナーと協力して取り組んでまいります。



先に述べましたように、近視はアジアで非常に増えています。これは、遺伝的、環境的要因によるものです。参天では、近視を非常に深刻に受け止めており、二つの方法で取り組んでいきます。一つは、軽度、中度の近視の進行抑制、重度の病的近視の治療という二つの柱です。近視の治療薬であるアトロピンをアジアで最も早く上市することを目標にしています。アジアをターゲットに子どもたちがより使いやすい製品の開発を進めてまいります。参天は、低用量アトロピンよりも優れた効果が得られる第二世代の抗近視薬に取り組んでまいります。また、病的近視の治療法を見つけるために、広範囲な取り組みを行っております。

角結膜疾患

各疾患のグローバル/リージョナルな未充足ニーズを
新しい技術を駆使して丁寧に解決



われわれはまた、これまでの資産を活用してビジネスを成長させていきます。予防可能な失明の第三の原因である角膜失明、これは複雑な問題です。世界で 1200 万人以上の方が苦しんでおり、そのうち 98%は中低所得国に住んでいます。私たちはこの問題の対処に熱心に取り組んでいます。

以上、ご清聴ありがとうございました。次は製品研究統括部の森島健司です。

製剤研究・開発

森島 健司

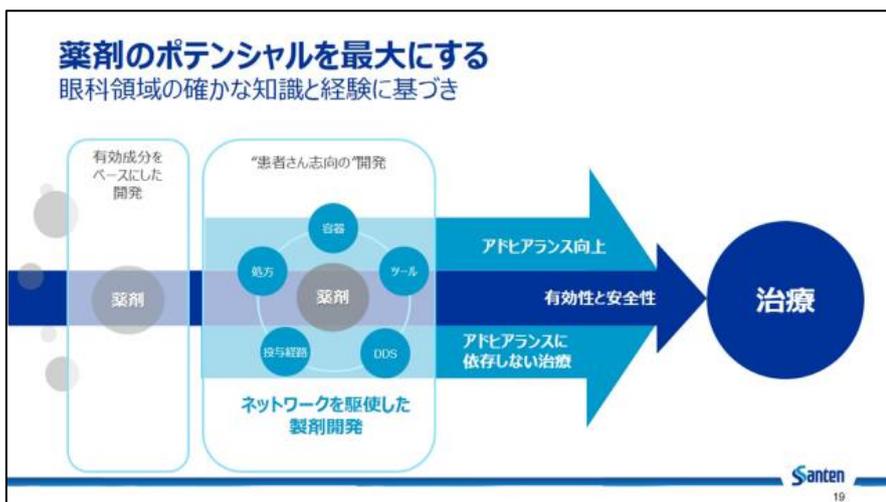
執行役員
製品研究統括部長 兼 アジア研究開発代表



Santen

18

執行役員、製品研究統括部長兼アジア研究開発代表の森島です。よろしくお願いいたします。本日、私からは参天製薬の製品開発、製剤開発において、われわれがどのようにして薬品のポテンシャルを最大化しているか、また、どうやって「眼科領域のトータルソリューションプロバイダー」になるか、そういうことをお話したいと思います。

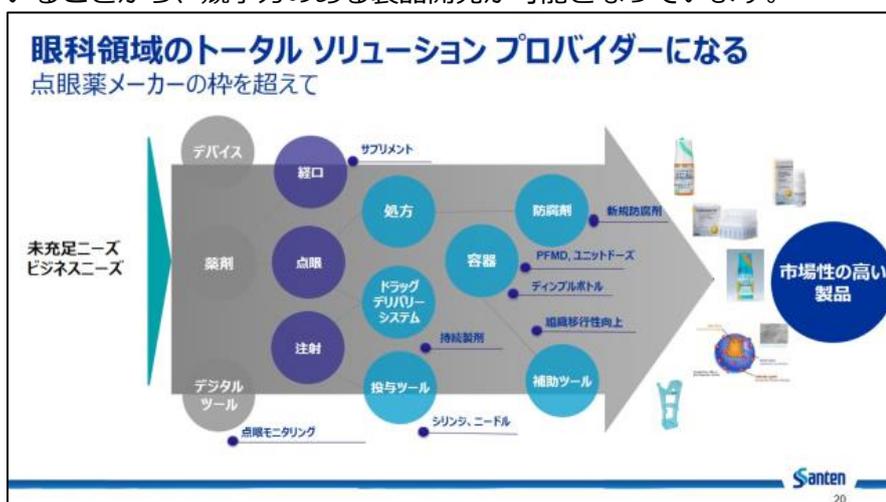


先日の R&D Day でも、これまでの参天製薬の製品開発の事例を紹介しましたが、これからも薬品のポテンシャルを最大にすることがわれわれのミッションです。医薬品の開発において、薬物自体の持つ薬理効果・副作用が最も重要な因子です。しかし、患者さんと治療を結び付ける、つまり、実際の臨床の場で「治療できる」形にするためには、製剤技術が必要であり、われわれが得意としているところです。

点眼剤の製品開発は、他の剤形、例えば経口剤とは大きく異なります。経口剤の場合は食物の栄養を取り込むのと同じメカニズムで薬物を吸収しますが、点眼剤の場合は本来体が持つ防衛機能である目に異物が侵入することを防ぐことに真っ向から挑むこととなります。そのために、目の構造、機能を十分に理解し、生体の防衛機能の隙間を狙って薬物がターゲット組織に移行できる処方に仕上げることが必要です。

そこで、100年を超える歴史の中で数多くの薬物を取り扱ってきた専門メーカーの経験と実績が生かされてきます。私個人の経験でも、ある添加剤を加えただけで角膜透過量が劇的に増加したり、また pH をほんの 0.1、0.2 変動させただけで急に刺激が出てきた経験があります。また、素晴らしい処方を開発しても、実際に点眼できなければ薬物の効果を期待できるはずもなく、使いやすい容器は治療効果を高めるための必須の治療道具です。前回の R&D Day で紹介させていただいたディンプルボトルは、患者さんから指名され、実際にジェネリック製品への切り替えを防いでいると自負しております。さらに、患者さんのアドヒアランスの改善のために点眼補助具なども提供し、患者さんが点眼できるような支援をしています。

今後についてですが、今後は DDS 等の開発で、患者さんのアドヒアランスそのものに依存しない治療法を実現することを目指していきたいと思っております。これにより、さらに治療の質を高めることができると考えております。このように参天製薬は眼科領域全体の豊富な知識と経験を持ち、患者さんの潜在的なニーズも把握していることから、競争力のある製品開発が可能となっています。



前のスライドで説明しましたように、種々の製剤技術を選択することによって、われわれは化合物を製品へと進

化させます。これまでは点眼剤が眼科治療の中心でしたが、われわれは眼科治療を可能にするならば、あらゆる選択肢を検討していこうと思っております。参天といえば eye drop company という印象が強いかもしれませんが、実際に点眼剤以外に DE-109 のように硝子体注射薬も開発しておりますし、また、経口剤ではサプリメントも販売しております。アンメット・メディカル・ニーズ、ビジネスニーズ、さらには科学的な可能性を基にして適切な投与経路を選択していきます。

既にレザが説明したとおり、これまでのように小分子だけではなく、新しいモダリティにより抗体のような高分子、細胞治療、遺伝子治療が登場してきますので、それらに適した製剤技術が必要になると想定しております。ただ、参天製薬そのものは技術開発を自前主義にこだわっておりませんので、社内外の最先端技術を活用して製品化を達成しようと考えております。また、薬剤だけではなく、薬剤に代わる治療デバイスや診断薬、デジタルツールを活用した機器も必要になってくると考えております。もちろん、点眼剤においても、各地域のニーズを的確に捉え、防腐剤フリーの点眼容器や処方を改良していきたいと考えております。

このように参天製薬はこれまでの点眼剤に加え、新しいモダリティや治療技術を取り込むことで、眼科領域のトータルソリューションプロバイダーを目指します。

新たな価値を提供することで、患者さんに更なる喜びを
眼科に特化した我々だからできることがある

「お客様の声」

Santen

われわれは常に患者さんのアンメット・メディカル・ニーズを把握し、研究開発活動を行ってきております。しかし、それだけではなく、患者さんの気付いていないような潜在ニーズも掘り下げ、より喜ばれる製品を創出したいと考えております。それが眼科に特化したわれわれだからこそできることであろう、われわれのミッションだと思っております。そのような取り組み、活動をしているからこそ、ここに示したような患者さんからの喜びの声は非常にうれしいものです。また次の活動の原動力となります。

これらは患者さんからのお声です。弊社のカリーユニをお使いの患者さんから、「画期的な容器改良である」との言葉を頂いております。また、「ボトルの工夫が見事で、点眼が極めて容易になった」「他の容器も変えてほしい」というお言葉も頂いております。特に、ディンプルボトルについてはこのようなお褒めの言葉をたくさん頂いております。われわれの製品を提供するだけではなく、治療の質を高めるアプローチが本当に患者さんのためになっていると実感することができました。

このように、参天製薬のファンの方々に、ジェネリック使用促進の環境下にあっても、参天製品の使用を指名いただけることで、市場で競争力を付けて維持できていると考えておりますし、事業的にも貢献できていると思っております。まだまだわれわれがやるべきことはたくさんあり、それを効率良く実現していくことが必要です。今後もわれわれは新たな価値を創造することで、患者さんに見える喜びを提供し続けていきたいと考えております。次のプレゼンターは、製品開発部門を率いるピーターです。それでは、ピーターよろしくお願いたします。

製品開発

ピーター・サルスティグ, MD, MBA

シニア・バイス・プレジデント
製品開発統括部長兼米国研究開発代表



Santen

22

製品開発の新たなアプローチ



正確なサイエンスと
エビデンスに基づいた
試験デザイン、計画、予算
による予測精度の向上



迅速な始動、
タイムリーな患者登録と
臨床試験の完了による
タイムラインの短縮



臨床開発とデータ収集の
最適化

Santen

23

こんにちは、シニア・バイス・プレジデント、製品開発統括部長兼米国研究開発代表のピーター・サルスティグです。会社のビジョンを達成するため、組織を変革する必要があることが認識され、実際に変革が進んでおります。われわれは転換期にいると考えています。これまでのプレゼンテーションをお聞きいただき、参天製薬に対して、これまでとは違った視点を持っているということだけでなく、違ったアクションを起こしているという印象を持っていただけましたら幸いです。実際私たちは製品開発に全く新しいアプローチを採用しました。この新しいアプローチの根拠として、私たちが現在どのようにプログラムを実施しているのかをご紹介します。

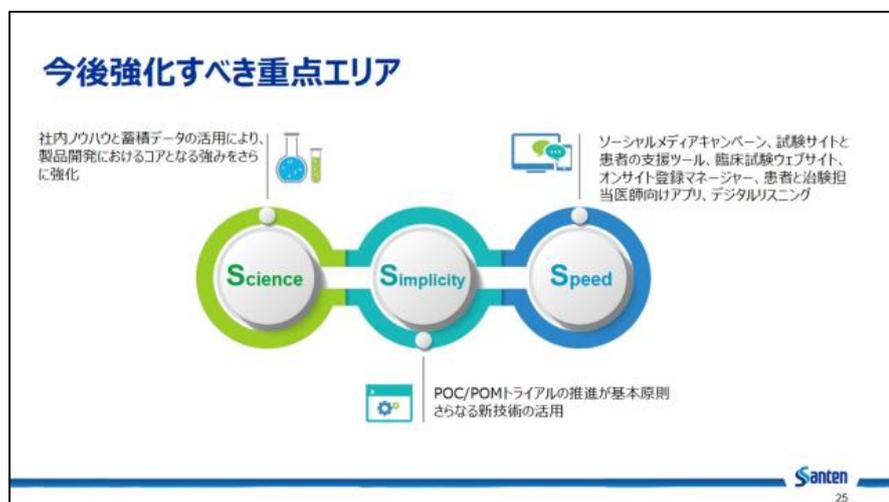
患者、医師および保険者のニーズを満たすため、試験デザインに必要なエビデンスを統合することで、サイエンスをより深く理解し、より強く焦点を当てています。プルーフ・オブ・コンセプトを通して、十分に検討された臨床開発計画により、患者さんに対して早期に利益を生み出すことができます。予算はそのままに、新しい技術を導入してスピードと効率を大幅に高めると同時に品質を高めていきます。眼科領域における患者さんと医師とのわれわれの長い歴史を通して、患者さんのニーズとそれらへの対応方法を理解していきます。メディカルアフェアーズチームはさらに多くの患者さんに治療を提供することに情熱を注いでいます。チームのメンバーの多くは実際に家族の視力が悪化したことによる影響を受けており、視力の大切さを知っています。われわれは毎年5%以上の患者さんにリーチすることを目標にしています。また、外部との新たなコラボレーションを通じてソリューションを提供していきます。

われわれは現在、早期の試験立ち上げと迅速な患者登録により、治験の完了を早めることで開発タイムラインの短縮を可能とするような強固な R&D 組織を構築しています。これをどのように行うのか。われわれ独自の患者さん志向が基礎にあります。長く眼科に特化した歴史を通じて、患者さんと医師を最も深く理解することで、臨床データ収集の最前線につながると信じています。実際、今後3年間で研究期間を10%短縮することを目標に

しています。加えて、われわれが医療現場のエビデンスと臨床試験の両方から収集したデータは、将来の患者さんに有益な新しい試験をデザインするためにループバックされます。われわれ最適な製品開発の構築に力を注ぎます。その目的は、患者さんの視力を維持することによって、人生の可能性に満たされるよう、早急に支援することです。



製品開発は、正直申し上げて、当社がこれまでに困難と直面してきた分野の一つです。私たちはそれを認識しています。われわれは現在進行中の変革を通じて早期発売と高付加価値化を実現し、競争優位性を獲得することができると考えています。全ての地域からの見識を取り入れ、まず患者ニーズを理解し、次に患者ニーズを満たす真のグローバルなアプローチを確実なものにしていきます。私たちが構築するチームは、この変革を促進するためにそれぞれの地域で適切な人材を適切な人数配置します。患者さんとの約束をお届けするために、参天製薬の従業員一人一人の行動原則である「変革を迅速に」をもって行動していきます。



アンメットニーズへのより早い対応、それはわれわれの製品開発のあらゆるステップの最前線となります。コミットしている変化実現のために、次のような分野に取り組んでまいります。Science、simplicity (簡潔さ)、speedです。実際に何を意味するか。それはわれわれの130年の知識をさらに活用する、それによってアンメットニーズをより良く理解するということで、社内の古い慣習にとらわれず、全ての段階でスピード感を持ってまいります。

日本で築き上げた実績に基づいた患者さんと医師のためのスマートな臨床試験のロジスティクスをさらに活用していきます。これらの活用によって、コンプライアンス、効率が強化されます。それに他にもあるでしょう。そして、臨床試験の開始、さらに重要なことに完了がさらにスピードアップします。また、大きな投資を、アウ

トリーチということで、若い患者さんや遠隔地に住んでいる患者さんにもアプローチしようとしています。これは患者さんの「見る」可能性を探究するためです。

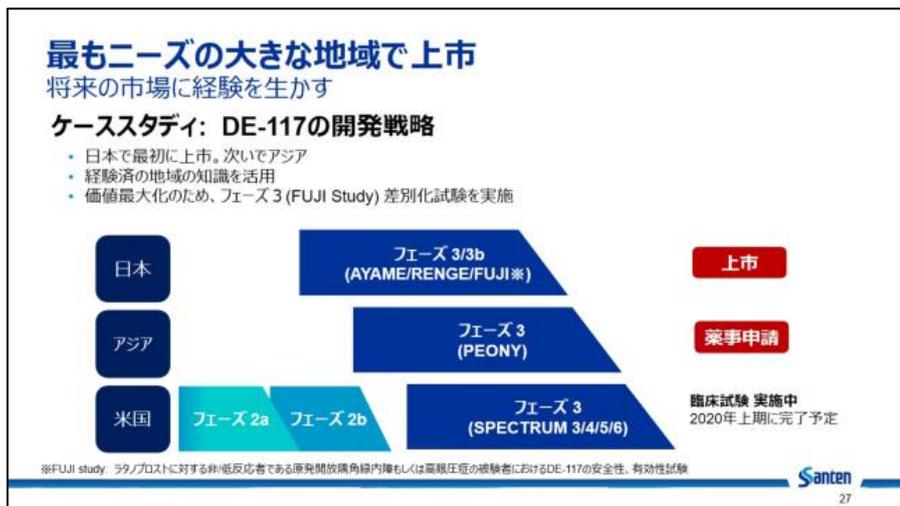
眼科治療の変化に対応

疾患領域	開発パイプライン	
緑内障	眼圧下降	DE-126
	▶ 新しい薬剤	DE-128
	▶ コンプライアンス（低侵襲緑内障手術） ▶ 地域展開	DE-117
網膜脈絡膜疾患	抗VEGF剤（補助療法） 希少疾患の治療	DE-122 DE-109
近視	進行抑制	DE-127
角結膜疾患	利便性の向上（ラインエクステンション） 地域展開	DE-114A シカス クレスト

 26

これまではプロセスについての話でした。今度は製品について目を向けましょう。革新的な製品の開発に力を注いでいます。患者さんの治療に役立つもの、そして今日だけでなく明日の治療にも役立つものを考えています。緑内障・神経保護領域では参天製薬は患者さんに対する新しいデバイス、MicroShunt に取り組んでいます。PRESERFLO は既に一部の市場で承認済みです。アメリカでは PMA を段階的に申請中です。参天製薬は新しい緑内障製剤を投入します。DE-117 エイベリスは日本で既に承認されています。アジアでは展開予定となっていますし申請中で、アメリカでは第Ⅲ相試験中です。DE-126 は第Ⅱ相試験が完了し、次の段階に向けて評価中です。

網膜・脈絡膜領域については、DE-122 carotuximab、DE-109 シロリムスの硝子体内注射、LUMINA スタディを行っています。近視の領域では、DE-127 が近視の進行抑制をターゲットとして今年後半に臨床試験が開始です。そして、地域拡大強化に向けて、その他の開発アセットのポテンシャルも最適化しています。



二つの事例を挙げます。製品上市の戦略についてです。DE-117 エイベリスについて、まず説明します。エイベリスの上市についてはニーズが最も大きな地域ということで考えました。患者さん、医師、保健機関、当局と話をし、この新しい作用機序を有する新薬の投入が大きな未充足ニーズに応えるところで上市を考えました。また、議論で得られた承認へのサポートというのは、その次の市場で患者さんにより良い製品を提供するための知識として生かされていきます。

DE-117 エイベリスが日本で最初に開発されたのは、日本がこれらの基準、ニーズを満たしていたためです。DE-117 エイベリスは現在アジアに展開中で、引き続いてアメリカにも展開していきます。知識、経験をそれぞれのリージョンで得て、次のリージョンへと生かしていきます。



次のケース、DE-128 PRESERFLO です。こちらについては、CE マークをヨーロッパで最初に取得しました。これによって事業化から学ぶことができました。経験を積み重ねることができました。そしてこの経験を最大の市場であるアメリカで活用する計画となっています。アメリカでの上市の後、さらにその知識やデータを日本、アジア、中国、その他の申請、展開へと進めてまいります。



これまで見てきたように、参天製薬の研究開発は世界中の全ての患者さんの視覚と QOL を守ることを目的としています。参天が卓越しているところが次のとおりです。最初に、参天だけが眼科に 100%焦点を当てた唯一の大手製薬会社であること、2 番目に参天は眼科のあらゆる疾患領域を網羅しています。3 番目に参天は基本的な診断から革新的な外科的治療に至るまであらゆる治療オプションをカバーしています。さまざまな技術・革新を生かしているのです。

眼科への専心、130 年間にわたる歴史の中で、世界中の患者さんと密接な関係を築いてきました。患者さんの健康に的を絞る、製品開発やグローバル化を進めていくことが当社独自の競争優位性を高めることにつながります。私たちは眼科への貢献について、他の誰にも負けないことをお約束いたします。参天はまた患者さん一人一人が夢を実現する充実した人生を「見ること」ができるように努めてまいります。ありがとうございました。

Q&A

Q1 :

一つ目が基本的なポリシーのところ、2017年と先ほどおっしゃったような気がするのですが、ニューテクノロジーとか、そういうものを追う方向に変えたというような印象だったのですが、元々は応用開発が多かったと思うのですが、そういう理解でよろしいかどうか。それがその全体のリオーガナイズーションにつながっているのかどうかというのが一つ目です。

二つ目は、近視のプロジェクト、近視のプロジェクトで、普段おっしゃってない高効能の薬剤と新しいデバイスというご紹介があったのですが、これについて追加情報があれば教えてください。

三つ目が、遺伝子治療のところ、Oxfordとかいろいろなやつが入っているやつがあったんですが、このタイムフレームですね、臨床試験にいつごろ入るのかとか、そういう時間軸のことがございましたら教えていただきたいという三つです。

A1 :

(ナヴィード)

ナヴィードでございます。三つの質問ありがとうございます。まず、ハイレベルなお答えをしたいと思います。最初ですが、われわれが戦略的な調整をしたという話ですが、実際には2018年でした。2018年にレビューを行い、4年前に実際にこのようなミーティングをして、さまざまな測定基準についてお話をさせていただきました。そんな中でわれわれがどう成績を収めているのかということを確認しなければいけませんでした。それに基づいて変化をもたらしました。ここにいるリーダーシップはその評価の結果ということになります。2018年にその評価を行った結果です。

全体的に申し上げまして、R&Dの戦略、疾患領域の戦略、全体的には大きく変わっているわけではありませんが、しかしながら、われわれはデリバリーの方にフォーカスしなければいけない。遂行というところにフォーカスしなければいけない。実際に製品を提供していかねばいけない。それもオンタイムで、予算どおりに、そして信頼のある形で提供することが必要になるということで、先ほどピーターから話がありました。そちらにフォーカスをしているということです。

近視に関してですが、レザさんがいらっしゃいますので、近視プログラムの今後について、遺伝子治療の今後については説明してもらいたと思いますが、私が言えるのは、DE-127は既にリクルート、患者さんの取り入れを始めています。そして、まだ公開していませんがプログラムが進んでおりまして、こちらは順調に走っています。この研究パイプラインにあるプログラムです。目標としては、実際に研究パイプラインにある製品、これは二つあるわけですが、これを製品化することです。一つは、アトロピンのsuccessorになる製品になると考えています。また一方で、デバイスの方です。デバイスは必要になると思っています。重篤な近視、これが病的になる場合もあるということで、それに対応するデバイス、複雑なデバイスが必要となってきておりますので、現在そのデバイスの評価をしております。こういった合併症などを管理したり、治療するデバイスとなります。レザさんの方からありますか。

(レザ)

ナヴィードの方で言いたいことは全部言ってくれたと思いますが、実際に一つプログラムが走ってしまっていて、もう一つはまだ公開できないプログラムなのですが、アジアでのメインフォーカス、これは日本、中国、そしてアジア諸国ですが、こういったところに焦点を当てて進めているということだと思います。以上です。

(森島)

森島でございます。ジーンセラピーの今の状況は、まだ開発が始まったばかりでして、Oxford BioMedicaといういろいろなタイプのベクターを作っている段階です。これから遺伝子が発現してたん白が産生し、それが機能するというのを、理研でやっていますので、iPS細胞を使って、ヒトの細胞を使って患者さんから頂いた細胞と健常の方から頂いた細胞で、発現が確認できるというアプローチを取っていますので、そこもできるだけ短縮できるだろうと思っています。

後の臨床試験が始まってからのプロセスですが、これは国と相談していかねばならないのですが、できれば、これは私どもの希望ですが、条件付き、期限付きの承認を取れるような準備をして、できるだけ日本で早期に申請できるような形、体制を取っていきたく。当然これも行政相手ですので、確証はありませんが、それに値するようなバリューのある治療ではないかと。遺伝子そのものはもう特定していますので、患者さんも、神戸アイセンターにたくさんいらっしゃる、プールしていただいている状況ですので、そのあたりを加速させていながら開発を進めていきたくと思っています。まだ、今日の段階ですので、上市の時期はなかなか明言でき

ないのですけれども、できるだけ早くということは約束させていただきたいと思っています。

Q2 :

2点です。一つ目がグローバル開発の考え方で、今までは地域特性などを考えながら、どちらかの地域で先行させて、それをいろいろな地域にグローバルに展開するという形でやってこられたと思うのですが、スピード感とかを考えたときに、グローバル同時開発のような形を今後は検討される可能性があるのかということ、それから、中国の位置付けです。かなり環境も変わってきていると思いますので、今まではどちらかということと中国は最後の方にやっていたかと思うのですが、このあたりの優先順位が変わってくるのかというのが、一つ目の質問です。

二つ目の質問が、今回眼科薬以外のところ、医療機器とか遺伝子治療とかのご紹介を頂きましたけれど、この中で御社の眼科領域、今までの眼科での目薬を中心とした開発の強みがどのように生かされているのかというのを、もう少し具体的な例があれば教えていただきたければと思います。例えば、今回、医療機器とかも開発されているので、MicroShunt を例えば開発するときに実際に御社の強みが生かされて何かうまくいったことがあるのかどうか、そのあたりを教えていただけますでしょうか。以上でございます。

A2 :

(ピーター)

ピーターです。われわれが気付いたのは、もっとグローバルなアプローチが最初から必要だということです。おっしゃった例もありますけれども、プロセスそして開発というのが過去におっしゃったような形で進んできました。迅速化するために、われわれとしてはなるべくグローバル化を進めていきたいということがあります。しかし、患者中心ということで考えると、疾患によっては非常に一部の地域に特化されている、そこが非常に大きいということもありまして、その場合にはそのリージョンのフォーカスを最初にやって、それを必要に応じて他に広げるということになるでしょう。

グローバル化の一部として、やろうとしていることの一つ、中国というのは非常に重要です。中国というのは、グローバル化の努力の一環となります。これは最前線に出ることになります。将来プログラムを開発するときには、中国はいつでも最初に考える国となります。

(ナヴィード)

中国のヘッドがいますけれども、おっしゃったように、中国をグローバルから離して考えることはできません。そうすると遅くなってしまいます。今、中国で最初に上市をしようということを考えています。それほど違ってきています。中国の最初のローンチというの今は可能です。特に、近視向けの治療薬は、明らかにアジアこそがこういう製品クラスの市場だと思えます。戦略として会社全体でアジア、中国というのが非常に重要です。それが参天にとって大きな今後に対する変化となります。

もう一つ、デバイスについて質問がありましたね。これについても申し上げますと、CEO, COO、そして役員も参天が真のエンド・ツー・エンドの眼科ケアの会社になりたいと考えています。患者さんの QOL にフォーカスを置いている。これは再度新たなフォーカスとなっています。診断薬、デバイス、あるいは薬剤であろうと、そういう可能性を探究してまいります。関心を持っています。ただし、これはビジネスということですので、価値を皆さまに提供できる、株主、患者さんに価値を提供することが必要です。ですから、アップ、ダウンはいろいろあるでしょう。しかし、それはミッションです。R&D としてこのビジネスをサポートするという使命があります。

ですので、デバイスも考えています。既に MicroShunt の話はいたしました。MicroShunt ということで、非常にスマートな優秀な人たちがこういうものを開発しているわけです。少なくともそのうちの一人がここにいます。ドクター・レイモンド、彼の方で DE-128 について質問に答えてくださるでしょう。ですので、ここについてはデバイスについても自信を深めています。

診断は、適切な製品のポジション取りをするために必要であり、また、技術的な成功度を高めるためにもそれは必要です。ご存じのように、私としては生産性を上げるということを申しました。生産性を上げるためには、診断についての動きも必要です。中村が後ろの方にいますけれども、このチームで彼はあと 1 年で一つの診断薬を参天にちゃんと出さなければいけないという使命がありますので、ここは真剣に考えています。そういうことをお伝えしたかったわけです。中村さんはやってくれると信じています。

中国についていかがでしょうか。

(鈴木)

中国に関しては、われわれがグローバルでいろいろやろうとしているプライオリティとか戦略的な意味合いにフ

フィットする疾患であったりニーズと、そうでない中国独特のものというがあるので、そこは先ほどピーターも説明しましたように、例えばマイオピア（近視）は国を挙げてやはり学童強度近視というのをどうやって治していくかと必死になっている。そこはフィットするでしょう。

一方で、中国の中で緑内障は、まだまだ優先順位が低くて、われわれはグローバルアセットを持っているけれども、今中国の当局とか、患者さんとかご家族も含めてどれだけそこにアージェンシーを持っているかという、もうちょっと違うという認識を持っています。ですので、そこら辺は簡単に言ってしまうとハイブリッドのアプローチになると思っています。それと、森島さん、デバイスについて非常にアダプティブだということをお話された方がいかもしれません。

（森島）

参天製薬が両方やっているという強みがあると思っています。MicroShunt のケースもそうなのですが、MicroShunt の能力を最大限に活用するのは追加の薬剤ですとか、これから出てくる、今日はなかなか説明できないですが、デバイスと薬剤を組み合わせることで初めて薬効を発揮するような治療方法もこれから出したいと思っています。両方同じ組織の中でやっていると強みというのが、近い将来そういう能力が発揮できると信じています。研究のアーリーステージの中ではそういうものも狙って研究していきたいと思っていますので、本当に MicroShunt も含めて、そのデバイスの能力を最も発揮するようなトータルソリューションという形で開発を進めていきたいと思っています。

Q3 :

二つお願いします。一つ目が 13 ページでご紹介いただいた緑内障の視神経保護薬についてです。これがどの程度コンセプトが固まってきて、今どういった開発段階にあるのか。今後のタイムラインについて、もしご紹介していただけるのであればお願いします。このパートナーとして挙げているところは、結構パートナーリングを御社が結ばれてからもう時間がたっているところもあると思いますので、進捗をお聞かせいただければと思います。

二つ目が、4 年前の説明会では、DDS について結構時間を割いて森島さんにプレゼンテーションしていただいたと思います。具体的な考え方などもご紹介いただいたと思うのですが、今日は特にご説明がなかったのですが、位置付けが少し変わってきているのか、何らかの進捗があったのか、なかったのかということをお聞かせいただけませんか。

A3 :

（ナヴィード）

まず、視神経保護の現状についてお話をさせていただければと思います。レザ・ハックの方からお願いできますか。

（レザ）

はい、レザ・ハックでございます。視神経保護に関してですが、これは長期的な療法となります。ここで重要なのは、サロゲートのエンドポイントを視神経保護について設けることです。6~7 年の試験をすることはできないということで、他の機関と一緒にサロゲートのエンドポイントを見つけるための努力をしています。また、どのように薬物を送達するのか、そのプラットフォームを見つけなければなりません。この二つが特定できれば、前に進めることができます。今、実際に幾つかの化合物で作業をしております。

（ナヴィード）

加えさせていただきます。とても重要な質問を頂いたと思います。4 年前のセッションにも参加していただいたということですが、このパートナーシップがどうなったのかというお話ですが、実際に、近視のプログラム、視神経保護のプログラム、これはパートナーシップの直接的な結果です。Singapore Eye Research Institute、参天とのこのパートナーシップの結果です。次世代の近視のプログラム、これは Singapore Eye Research Institute と共同ということになります。シンガポールとのこのパートナーシップは本当に高い生産性を見せております。初期のパイプラインから開発に動かすことができているということです。

神経保護に関しては、一つのターゲットは既にパートナーシップによって特定されております。これもシンガポールの Singapore Eye Research Institute とのパートナーシップの結果です。この分子もしくは薬剤で十分にターゲットを管理できるもの、その段階まで来ています。レザが先ほど言いましたように、他にも試験を短くする、かなりコストもかかりますし、時間もかかるので、短縮化という方向に進んでおまして、徐々にではありますけれども、進捗が見られております。

また、他にも機会というものを模索しています。ヒントを差し上げるならば、アルツハイマーの領域を追って

いらっしやれば、アルツハイマーの領域でモダリティとしてあるものがもしかしたら緑内障にも適用できるかもしれない。これはヒントとして申し上げております。ですので、慎重に探しております。徐々にではありますけれども、進捗はしております。

(森島)

DDS については、ご存じのように、われわれの競合会社がアメリカで申請しております。われわれが目指すべきものはやはりベスト・イン・クラスの DDS であると考えています。ですから、今社内の技術だけではなくて、社外の数社とコンタクトしながら、その幾つかの会社は既に臨床に入っているような技術もありますので、ベストなものを今選択している最中でございます。もう少しお時間はかかるとは思いますが、参天の目指すべき DDS はベスト・イン・クラスの、コンペティターが出た後、それに打ち勝てるような製品を出していくことを目標にしていますので、今しばらく時間はかかるのですけれども、ベスト・イン・クラスをグローバルに目指していきたいと思っています。



(ナヴィード) 皆さま、MicroShunt PRESERFLO のディスカッションをお待ちになっていたかと思えます。この後質問を受け付けたいと思えます。私は質問を受け付けるために参りましたので、幾つでも質問していただければと思えます。もし、ここでお答えできない場合も必ず回答を提供させていただきたいと思えます。

レイモンド・アンジェラス医師です。MicroShunt が嫌いであれば私のせいだとしてください。しかし、MicroShunt の成功は彼のおかげです。彼のチームのおかげなのです。素晴らしい外科医でありまして、参天のために働いてきてくださいます。ライセンスを取ったときからこちらにありまして、MicroShunt に精通しております。ですので、必要であれば私がお答えするのを助けてくれることになっておりますので、よろしく願いいたします。

このミーティングの準備をする中で、プレスリリースも出ささせていただきました。どのようにしてこのテーマをミーティングで取り上げるべきか考えておりました。まず、最初に MicroShunt の価値提案、これを明確にしなければと思いました。どうして参天が MicroShunt に対してこんなにもわくわくしているのか、どうしてインベスティゲーター、KOL、ヨーロッパ、アメリカの皆さまがここまで期待してるのか、どうして承認を待っているのかについてまず説明をしなければいけないと思えます。もちろん FDA が実際に承認するかどうか、その保証はありませんけれども、われわれは最大の努力をしてスケジュールどおりに、タイムリーに、これを来年市場に上市させていただきたいと思っております。全て今計画どおりに進んでおります。なるべく早く申請して、来年の上市を目指してまいりたいと思えます。

まず、価値提案です。どうしてわれわれここまで興奮しているのかを説明させていただければと思えます。今日、この機会を頂きまして、データをご紹介させていただければと思えます。そして、皆さまに二つのビデオをご覧いただいて判断していただければと思えます。1 本目がアニメ化されています MicroShunt の施術です。2 本目は治験に参加した患者さんのお一人のビデオです。この 2 本のプロセス、施術を比較していただいて、その後、

質問にお答えさせていただければと思います。レイモンドの方も助けてくれます。

質問に答えさせていただきますので、よろしくお願いいたします。3分ずつのビデオとなります。こういったことが伴うのかを理解していただければと思います。途中で、お邪魔にならないようにコメントさせていただきます。



(ビデオナレーション) MicroShunt の入ったパッケージに損傷がないか、まず確認してください。無菌状態が保たれていない場合は破棄してください。MicroShunt を生理食塩水で濡らします。一般的な眼科手術のプロトコルに従って患者さんと手術を施す眼の準備を行います。鼻上または側頭上部、四円分、90~120度以上、角膜の少なくとも8~10 mm 後方で、結膜下とテノン嚢下を切開します。執刀医の判断で両極性の焼灼を用いても結構です。0.2~0.4 mg/mL のマイトマイシン C を2~3分処置します。時間とマイトマイシン C の濃度は執刀医の判断によります。マイトマイシン C のスポンジを取り除き、生理食塩水ですすぎます。強膜マーカーを使って処置する箇所に印を付けます。

(ナヴィード) 失礼。ここでコメントさせてください。実際に MicroShunt を挿入する前に切開するのはここだけです。これがとても重要な点です。これが価値提案の一部です。

(ビデオナレーション) そして強膜に付けた印の遠い側にダブルステップナイフで前眼房に浅めのポケットを作ります。

(ナヴィード) そして実際にデバイス挿入する前に 25 ゲージの tract を入れます。大変小さなものです。こども覚えておいていただければと思います。

(ビデオナレーション) ピンセットで MicroShunt の端をつかみ、優しく経強膜路に挿入します。ねじれを防ぐために 1mm ずつ MicroShunt の端が前眼房に入るまでゆっくり挿入します。MicroShunt を前眼房に挿入後、ピンを強膜ポケットに入れ込みます。MicroShunt が虹彩および角膜の後部に触れないようにします。

MicroShunt の端から眼房水が一定に排出されることを確認し、軽く角膜に圧をかけることで排出を促します。必要に応じて穿刺術または 23 ゲージのカニューレを使って MicroShunt の端から溶液が排出します。排出が確保できれば MicroShunt の遠位端をテノン嚢の下に入れ込みます。真っすぐになっていること、組織に当たっていないことを確認し、テノン嚢を元に戻し縫合します。フルオレセインストリップを使って処置した部分、または結膜部分から房水が漏れていないことを確認、再度 MicroShunt の端が前眼房内にあり、チューブが真っすぐであることを確認してください。

(ナヴィード) 執刀医によって、そしてこの施術を何回やっているかにもよりますが、もちろんトレーニングは必要です。レイモンド、実際に独立してできるまで 10 回ぐらいの施術が必要でしょうか。まあ 10 回ぐらい練習が必要だと思います。そして、その後は好きにできることができます。それ以降はわれわれの方でコントロールしないということですけども、新しいデバイス、新しいシステム、新しいテクニックですので、慣れるまでには時間がかかるということです。これは外科手術的な問題です。目薬をするのとは違います。トレーニングが必

要になるということは申し上げたいと思います。

次は、実際の手術のビデオです。最初に警告します。実際の眼科手術のシーンですので、血液が出てきます。もし見られないということであれば、申し訳ありません。しかしながらわれわれの価値提案をはっきりとさせるためにも、ぜひ見ていただくことがとても重要であると考え、準備させていただきました。ご覧いただけない方は目を閉じていただいたり、もしくは後ろを向いてください。ストレスに対応していただければと思います。後で説明させていただきます。では、お願いいたします。



(ナヴィード) ビデオは3分です。短縮版です。手術全体を見ていただくわけではありません。

-Video-

(ナヴィード) ここで止めていただけますか。この部分ですが、ここで MicroShunt の価値というものを見取ることができます。ここが差別化のポイントです。線維柱帯切除術というのはとても効果的で、眼内の圧を下げることができます。50年かけて外科医が開発してきました。今でも外科医は実際にスクエアフラップ、トライアングルフラップなど、フラップの形を変えて対応しているという、そういった切除術です。実際に眼の中に穴を空ける、その部分を見ていただきたいと思います。

-Video-

(ナヴィード) 今見ていただいているのがフラップです。フラップが作られました。複雑な施術であることが分かります。次は眼の中に実際に穴を作ります。

-Video-

(ナヴィード) 穴が空いたのがお分かりいただけますでしょうか。次に、眼の中から虹彩を取り出します。虹彩切除術といいます。虹彩というのは、そうしなければ外に出てきてしまうわけです。圧力が出てきてしまうのですね。そうすれば問題が起こるので、このような処置をします。全て切除しまして準備ができました。その後もさまざまなことを行いますので、大きな問題につながる可能性があるわけです。

その後縫合します。3回、5回、まあ6回と施術者によって縫合の数は違います。この糸は取り除くことができます。この糸ですけれども、IOPをコントロールすることができます。合併症として、IOPが低くなり過ぎるというものもあるわけですので、それを管理するためにこのように縫合していくわけです。これでコントロールするので、眼内の圧を下げるのにとっても難しい方法なのです。この施術で最も大きな問題は、あまりにもIOPが低くなり過ぎてしまうことです。誰が、圧力が高くなるのか低くなるのか予測がつかえません。術後3カ月、それを模索する時間になるわけです。

(ナヴィード) どうしてこの製品のライセンス化に踏み切ったのか説明したいと思います。われわれの製品の方が、予想がつくということ、合併症が少ないということ、ここから、われわれはこの製品の開発に着手しました。プレスリリースでもデータを紹介しておりますけれども、この複雑な施術よりも MicroShunt をなぜ使うべきかという説明になることを期待したいと思います。もちろんこれを使うオプションはあります。しかし、実際にこの線維柱帯切除術をする前に新たなオプションが生まれたという、その価値を理解していただければと思います。

我々が提案する価値と目標

米国食品医薬品局（FDA）に承認される初めての単独の低侵襲手術デバイス

軽度・中程度・重度の原発開放隅角緑内障の眼圧を
15 mmHg 以下に下降しそれを維持しながら、
多くの患者さんで点眼剤による治療介入が全くない

このデバイスを獲得したときの目的、目標はスライドに書いてあるとおりです。参天は、FDA に承認される初めての単独の低侵襲手術デバイスを手にしたかったのです。白内障と組み合わせてということではなく、単独のデバイスです。軽度、中度、重度の原発開放隅角緑内障の眼圧の治療で、眼圧を 15mmHg 以下に下降させて、それを維持できるものです。なぜ 15mmHg であって、12mmHg ではどうして駄目なのかと思うかもしれませんが、

15.5mmHg、16mmHg では駄目なのかと思うかもしれません。

しかし、これがゴールでした。そして多くの患者さんで点眼剤による治療介入が全く不要になることを目指したわけです。この目標は全く変えていません。4 年前にこのライセンスを得たときの目標から今も全く変わっていません。明らかに、われわれのトップラインデータから見て、この目標というものを実現しています。

承認されたら、もちろん保証はありませんけれども、承認されたら、実際に 15mmHg 以下に下降させ維持できると考えています。12 カ月では 14mmHg ということで非常に良い数字でした。70%以上の患者さんが、治療介入が必要ではありませんでした。

あまり詳細はここでは話しませんが、MicroShunt の術式をやると、いろいろ操作しなければいけない縫合糸はありません。それによって高過ぎたら低くするとか、そういうことはしません。しかし、線維柱帯切除術の場合は、縫合糸を切離したりすることによって眼圧をさらに下げたりということを行います。ですので、IOP を 12mmHg などにも下げることができます。線維柱帯切除術の場合には、12mmHg でしたっけ。平均でそのぐらいでした。もちろん、スタディによってばらつきはあるでしょう。プラスマイナスいろいろあります。そのような状況です。

我々が提案する価値: 未充足ニーズへの取り組み 軽度・中程度・重度の原発開放隅角緑内障患者さんへ

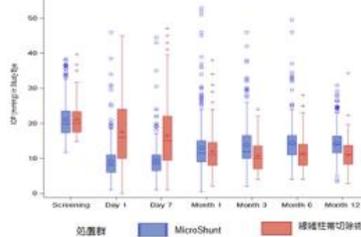
線維柱帯切除術:

治療における大きな負担は、患者さん、医療従事者および医師のQOLの低下につながる:

- 手術後短期間において効果や安全性が予測不可能であることは、繰り返し病院に通い、いくつもの治療を行うことにつながる
- 治療経過中に起こる低眼圧や水晶体混濁の進行など、手術に関連する有害事象が生じる
- 治療にお金がかかる

MicroShuntを用いた顕微手術:

被験眼の各測定時点における眼圧(mmHg)、処置群別



治験でどうなったか。全く説明したとおりのことがデータのプロットで示されています。右側の方は、こちらが眼圧です。こちらはボックス、このひげのようなものがプロット、横軸が時間軸となります。ここに注目してほしいと思います。Day1、術後1日目、7日目、術後1カ月、平均してこのひげの長さはMicroShuntの2倍の幅となっています。このひげの重要性はということでしょうか。これはIOPのばらつきを示しています。患者さんで1日後の眼圧が非常に高い方がいた。あるいは非常に低い眼圧の方もいたということです。

これはこの術が複雑である、穴の大きさ、縫合、それによって変わってくるということです。患者さん、医師、両方とも非常に忙しいです。眠ることはできません。きちんとIOPをマネージしないと合併症になってしまいます。それがアンメットニーズなのです。そこがアンメットニーズであり、われわれはそれに対応しようとしています。IOPを下げるのができた。MicroShuntならばそのような患者さんと医師の負担を低下し、ケアの質が低下せずに済みます。

ここにありますように、1カ月から3カ月かかってようやくこのひげの線の部分、それがMicroShuntと同じぐらいになった。ばらつきがやっと落ち着いたということです。これについては恐らくは1年、2年と、長期続くと考えます。われわれは少なくともこのスタディにおいては、そういうIOPのそういう操作をすることはないので、薬については。あるいはうまくいかない場合には他の術式ということも可能です。ですので、プロトコルの制限内でここはやったわけですが、これについてはアップルとオレンジの比較と言ってもいいでしょう。

IOPの眼圧低下については有効性が示されています。水銀の高さで6~7mmHgということです。既に少なくとも三つの薬剤を点眼されていた。それでもMicroShuntによってさらに眼圧を7mmHg下げることができています。

ここで実現したとわれわれは考えている、当局を説得できると思っています。予測が難しい状況を取り除くことができている。睡眠もよく取れるし、すぐに病院に戻る必要はありません。最初の3カ月、毎日あるいは2日置きに通うといった思いはせずに済みます。どうなるかということは予測ができます。ですから、縫合糸の切離や眼をこすったりいろいろなIOP眼圧のための操作をやる必要はありません。われわれがそれができているので、有害事象が減ります。低眼圧過ぎるとか、水晶体混濁が進行する、あるいは白内障についてもきちんとコントロールされています。

眼圧が低過ぎると、ご想像できると思いますけれども、視力が術後に戻るのに時間がかかります。そこが問題です。線維柱帯切除術をやった場合は、1カ月間あまりうまく見えないということもあります。MicroShuntデバイスを使うことによって、視力の回復が時間的にはより早く進むと思っています。もちろん、その質については保証はできませんけれども、より早い回復が期待できます。

加えて、複雑ですので、これを全て管理していくのには、患者さんにとっても、臨床の医療従事者にとっても時間がかかります。従って、IOPをきちんと下げるコストが相対的に高くなります。クリニックへの来院の頻度が減ることによって負担が減ります。厚労省というか、医療の支払いについても軽減されるということです。なるべくゆっくり分かりやすく私としては説明いたしましたので、質問を受けたいと思います。

Q&A

Q1-1:

一つだけなのですけれども、おっしゃっていることは理解できたと思っています。お伺いしたいのは、この試験のFDAと事前に握っているプライマリーエンドポイントは、ClinicalTrials.govだと20%以上のIOP reductionと書いてあるのですけれども、それはこの試験の結果でミートしたのかどうかということと、あと、トラベクレクトミーとの間の違いも必要とされているのかどうかというのが、プレスリリースでは分からなかったのですけれども、そこはいかがでしょうか。

A1-1 :

(ナヴィード)

とてもシンプルなお答えになりますけれども、20%の低下、これはベースラインから、スクリーニングからなのですけれども、これは満たしました。この機能は、半分以上の患者さんがその基準を満たさなければいけないとなっております。FDAのガイダンスに沿って基準を満たしたことになります。患者さんの54%が実際に20%以上の低下を見たこととなります。しかし、線維柱帯切除術のアームでは、患者さんの約70%が20%の低下でした。ですから、18%の差があるということになるわけです。しかしながら、これは予想どおりでした。サブライズではありませんでした。FDAのガイダンスどおりでした。

Q1-2:

ということは、その二つを比べる必要はなくて、MicroShuntが54%、requireが50%だったから、そういう意味ではメットしたということで、結果として申請できるということによろしいですね

A1-2 :

(ナヴィード)

そのとおりであります。質問にはありませんでしたが、答えます。皆さんに、最も最近の今月リリースされたものだと思いますけれども、FDAのガイダンス、ベネフィット/リスク、デバイスについての記事がありますので、それをぜひ読んでください^{*}。Googleで検索できます。FDAがどのようにベネフィット/リスクをデバイスについて評価するかということで、薬とはとても違っていますので、それも参考になるとと思います。全体のプログラムをより良く理解できると思います。

※<https://www.fda.gov/media/115672/download>

Q2 :

一つだけ簡単にお聞きします。今の質問とちょっと関連しているのですけれども、要は、このMicroShuntと線維柱帯切除術の試験は、非劣勢を見にいっているはずなのですよ。これは統計上出ていないということですから、ある意味、この辺、FDAがどういうふうに、つまり試験の結果自体を問うてくると、FDAが何らかの形でのエクササイズなりアサインメントを課すのではないかというのが、この試験の結果を見たときの多分私たちの反応だったと思うのですけれども、今日のお話を聞くと、value propositionがこの欠点を凌駕していくだろうというのがシャムズさんのお考えだと、そういう理解でよろしいのですか。

A-2 :

(ナヴィード)

全くそのとおりです。最終的には、ベネフィット、そしてリスクということですよ。ベネフィットは低めかもしれない。リスクはずっと低いということも考慮して、ベネフィット/リスクということを考えるということで、このデバイスはそういうことでの評価が必要だと思います。

もう一つ、時間があれば、FDAのガイダンスを読むことをお勧めします。二つの段階となっています。メインのアウトカムについては20%ベースラインからの変化ということですが、その後どうするか。どういう比較をその後するのかということは、コントロール群にどういうものを使ったか、プラセボか、標準治療か、それによって違ってきます。プラセボでしたら、有意性、優越性を示さなければなりません。標準治療ならば非劣勢ということになります。そういう考え方です。二つの段階がありますので、でも、おっしゃるとおりです。理解についてはそのとおりです

Q3 :

続きのような質問なのですけれども、ではなぜ、最初、非劣勢をプライマリーエンドポイントとした試験を計画されたのでしょうか。トラベクレクトミーに対しての非劣勢を示すために、大変規模の大きな試験になったと思います。最初から目標がもう少し低ければ、もっと小さい試験で早く承認が取れたのではないかと思います。そ

れから、われわれが売り上げポテンシャルを考える上で重要なのは、トラベクレクトミーとの比較ではなくて、既に浸透しているデバイス、他のデバイスとの比較ではないかと思います。それについて、今日はコメントがなかったので、それもいただけますでしょうか。

最後に、36 ページのこのばらつきについてなのですが、確かに最初のうちはばらつきが小さいと思いますが、時間がたてばたつほど、このばらつきの大きさが逆転しつつあるように見えるのです。緑内障の患者さんは長期でこの病気と付き合っていないといけないと思います。もっと長く見た場合の治療効果というのに少し不安を感じるのです。つまり MicroShunt が定着性があまり良くないのではないかなと思ってしまいますけれども、これについてはどのようにお考えでしょうか。

A3 :

(ナヴィード)

最初の質問、なぜ最初に線維柱帯切除術との head-to-head の試験にしたのか。ライセンス化したときもそのことを感じました。実際に既に試験が走っている中でのことでした。その状況で、われわれはこちらを買収し、既に承認されていた計画どおりに進めることを決めました。そうでなければ、最初からやり直すことになれば、かなりの時間、コストがかかってしまうということになりました。そして、リスク/ベネフィットという計算を常にしていました。例えば、線維柱帯切除術よりも 10%、20%良くなることを示そうとしたわけではありませんでした。そうなれば、さらに大規模な試験になって、非現実的だと思ったので、計画どおりに進めて、まずこの試験をなるべく早く終わらせることを重視しました。

二つ目ですが、これは保険償還の問題です。われわれはこれを線維柱帯切除術の代替法として位置付けることが目的だったのです。ですから、それを進めることによってデータをもっと集めることができると思いました。そして実際に素晴らしいデータを集めることができました。コストを削減するためには、このばらつきをなくし、そして予想がつかないようなそういった術をなくすべきだと、それがコストを削減することになる。患者さんにとっても、医師にとっても、支払い者にとっても良いことであるというふうに考えました。

ばらつきに関しては、はっきりとご覧いただけるかは分かりませんが、12 カ月以降のデータはありません。しかしながら、24 カ月のデータがもう間もなく手に入ります。24 カ月目のデータがこの製品のレビューの間に入手できることになっています。それが承認の鍵となると思っています。これは、MIGS のような補助療法ではないということです。ですので、既に上市しているような他のデバイスとの比較に関しては正しいことであるとは思いません。そういった製品というのは、上流にあるわけですね。緑内障がまだ発症していない患者さんが対象なのです。

ということで、視野のロスですが、これは 0.5dB 以下ということになるわけです。われわれはそれを対象としていません。われわれは 3dB 以上でなければいけないという対象になっています。それが違いますから、比較することが可能ではないわけです。しかし、安全性、そして有効性は、われわれが対象としている患者さんのセグメントではとても良いということで、他の製品はわれわれのスペースで競合できないということになります。そういった差別化があり、われわれはわれわれのセグメントのコントロールが可能ということになるわけです。

そして、このばらつきに関して、これは 12 カ月です。この線維柱帯切除術のばらつきもどんどん良くなってきています。しかしながら、MicroShunt のばらつきにはインパクトがありません。最初から 12 カ月目まで全く変わらないわけです。ですから、IOP を 14mmHg に下げることができれば、12 カ月までそれを維持することができることを約束できるかと思っています。24 カ月目のデータが出れば、さらにそれにお答えすることができるわけですね。ここで主張したくはないわけですが、しかしながら、われわれがデータを見る限りでは安定した IOP というものを達成できます。

全てのデータ、トプラインのデータも、アメリカアカデミーもしくは他の学会で発表できる予定です。もう間もなく皆さまと共有できることとなります。これ以上のデータがあります。プレスリリース以上のデータが今後出てくるということになります。そうでなければ、問題ですね。今ここでお話をすれば、それを発表することができなくなりますので、ここではお話しできませんけれども、今後発表することになります。お答えになりましたでしょうか。

Q4 :

先ほど話された 24 カ月時点のデータが間もなく得られて、それがそのまま申請承認のディスカッションの中で使われるということで、具体的に 24 カ月時点のどのようなデータが得られてきたら、申請承認に向けてポジティブになり得るのか。逆に、どのようなダウンサイドリスクがあるのか整理いただけますでしょうか。

A4 :

(ナヴィード)

アウトカムがどうか分かりませんが、私たちが示すべきことは安定性ということです。不安定性が反応にあってはいけなく考えています。少なくとも、私を信頼していただければ、レイモンドを信頼していただければ、それは問題にはならないと思います。非常に安定していると思います。アメリカ以外のデータはあります。長期のデータがあります。それは明確に IOP の安定化が何年も続くことを示しています。1、2、3 とかではなく、4、5 というレベルです。小さいデータセット、そして今あるデータに基づけば、経時的に非常に安定していることが示されています。正直なところ、大きなアップダウンなどは想定していません。重要なポイントは手術ですので、この全て、早期に起こります。後期ではなく、晩期ではなく。私は、ですから問題はないだろうと考えています。大丈夫だと思います。

Q5-1 :

白内障の手術を済ませた患者さんは、この製品を使えるのでしょうか。もう一つが、線維柱帯切除術ですが、電気メスをお使いになるフィジシャンとレーザーを選択されるフィジシャンとおられるかと思いますが、切除する以外、切除することは眼圧を下げ過ぎてしまうリスクが常に伴うのかということ、すなわちレーザーの手術のアウトカムが電気メスよりもベターではないということを確認したいです。

A5-1 :

(ナヴィード)

二つ目の質問は難しいですね。最初の質問ですが、白内障の手術、他の手術を受けた患者さん、そういった患者さんはどうなのかという質問だったと思うのですが、もちろん MicroShunt を使うことはできます。必要であれば。必要なときに。レイモンド、正しいでしょうか。

(レイモンド)

今の FDA に対する PMA の試験は白内障の患者さんは対象にしていませんが、しかしながら、このデバイスで白内障手術を受けた患者さんを対象に施術したヨーロッパの施設が実際にはありました。

(ナヴィード)

要するに答えとしては、この患者さんは MicroShunt をすることができます。そして、白内障の手術を受けた方でも補助療法として受けることができるということです。

Q5-2 :

患者さんの中には、IOL の手術を受けて、そして 5~6 年後に緑内障の診断を受ける患者さんもいらっしゃるかと思います。この製品はそういった患者さんにもソリューションとなるのでしょうか。

A5-2 :

(レイモンド)

はい。白内障のスタンダード・オブ・ケアですけれども、きれいな角膜となります。昔は組織に切除、切開をすると。実際にここで切除している部分に切開を入れるというやり方をしていましたけれども、答えとしてはイエスです。患者さんが白内障の手術を受けたとしても、MicroShunt を数年後にインプラントすることはできるといことになります。

(ナヴィード)

もう一つ質問がありましたね。レーザーに関する質問でしたね。どちらが良いかということですよね、とても難しい質問だと思います。これは患者さんのコンディション次第だと思います。どこでやるのかということではない。どういった緑内障なのか、そういったこともあるわけですが、これは先生次第ということだと思います。先生の判断だと思います。しかしながら、レーザーのトラベキュロプラスティの患者さんが MicroShunt を受けられないという理由はないと思います。以上にとどめたいと思います。外科医が使いたいのか、患者さんが使いたいのか次第だと思うのですが、技術的に言えば、この製品の有効性・安全性を考えると、患者さんにとっては合理的な選択肢になるのではないかと思います。最終的に決めるのは患者さんですけれども、参天としてはお薦めできません。

Q5-3 :

ヨーロッパで、既に 10 回以上手技を終えられた方は何名いらっしゃいますか。

A5-3 :

(ナヴィード)

われわれの要件としては、デバイスを出荷する前に、コマーシャルで使う前にきちんとトレーニングが必要だということにしています。そのトレーニングは 10 のセッションということです。スーパービジョンの下でということです。手術をする、コーチングをする、トレーニングをする、そして 10 例の後、独立してやることができます。そこについては重要だと思っています。会社としても、オフラベルの使用をプロモーションすることはもちろんできませんし、手術医というのは習慣的に全てオフラベル、適応外でやります。最初の 10 例の後、われわれがそのオフラベルの使用に参加したくはないので、その後は先生方の方でやりますけれども、そういう形でアウトカムが必要な 10 例についてはやっていただくということになっています。

以上