




本日ご説明するプロジェクト


	開発候補品	フェーズ 1	フェーズ 2	フェーズ 3
循環器	DZ-697b (日)	CS-747 (日) DZ-697b (米/欧)	DU-176b (米/欧/日) CS-9803 (米/欧)	CS-747 (米/欧) CS-8663 (米/欧)
癌	CS-1008 (米/欧)	DJ-927 (日) CS-7017 (米/欧)	DJ-927 (米/欧)	
感染症	DC-159a (米/欧/日) DX-619 (日)	DX-619 (米/欧) CS-8958 (米/欧)	CS-023 (日)	
糖代謝	CS-011 (日)		CS-011 (米/欧) CS-917 (米/欧)	WeiChol DM (米)
免疫・アレルギー	CS-0777 (米/欧)			

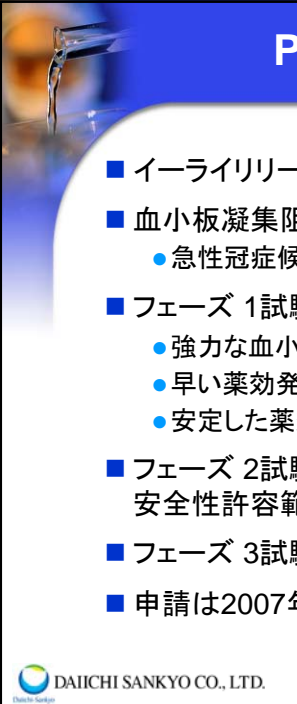
24



# Cardiovascular Diseases


**Prasugrel (CS-747)**  
**CS-8663**  
**DU-176b**  
**DZ-697b**  
**CS-9803**

 DAIICHI SANKYO CO., LTD.  
Daiichi-Sankyo

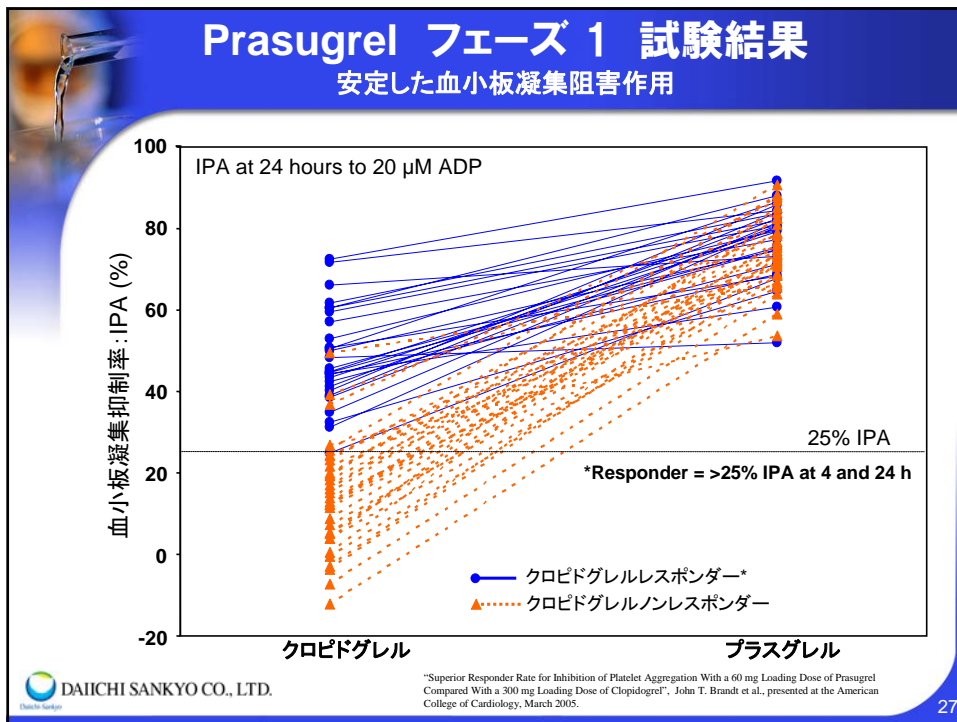
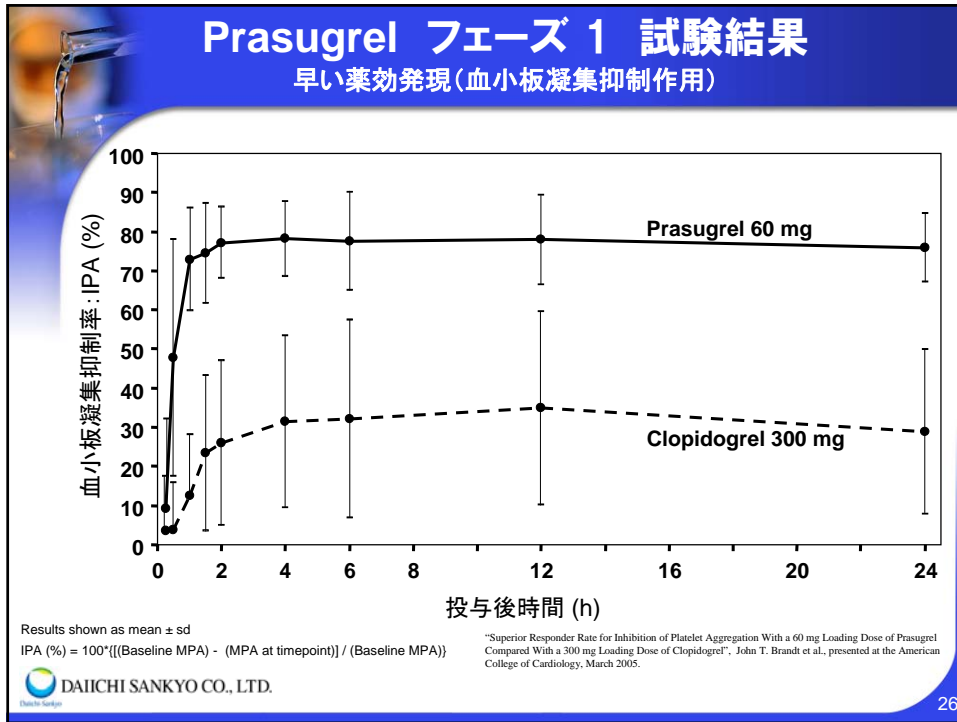


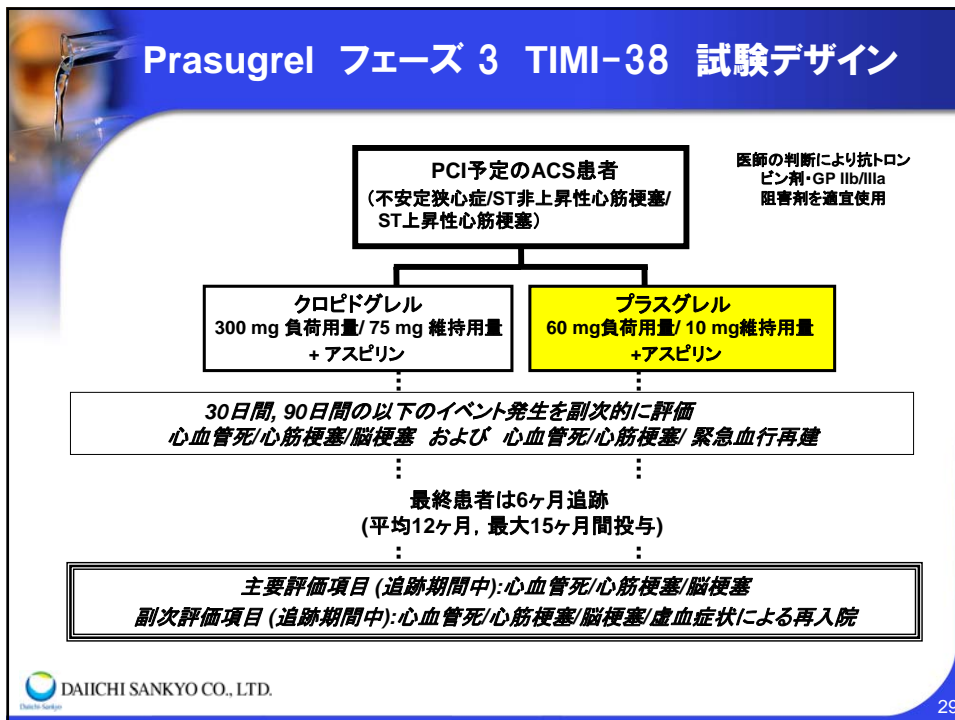
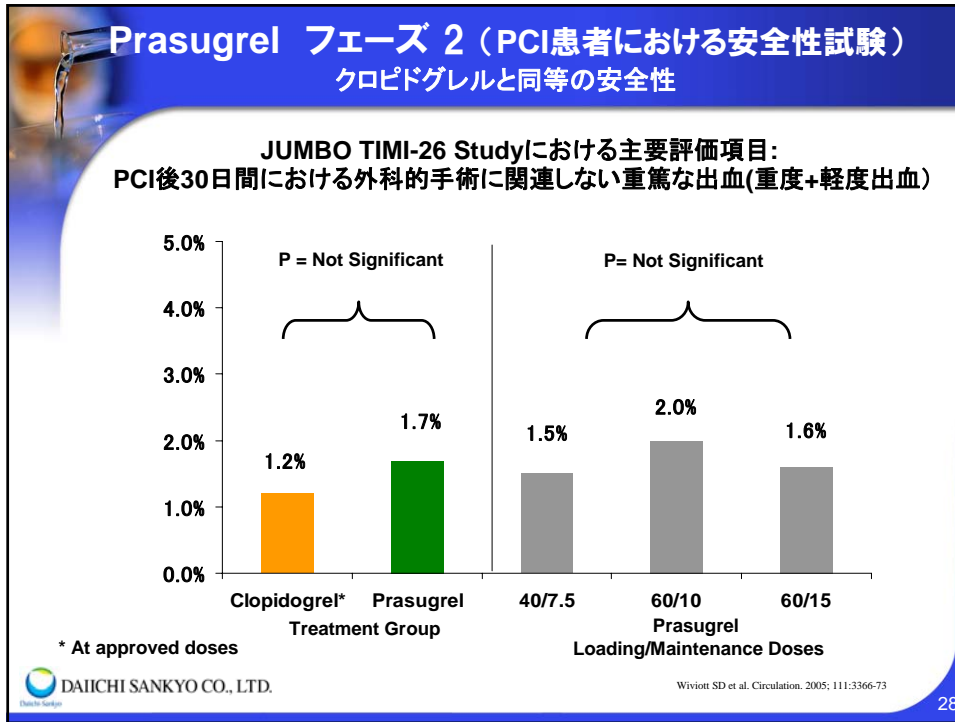
## Prasugrel (CS-747)

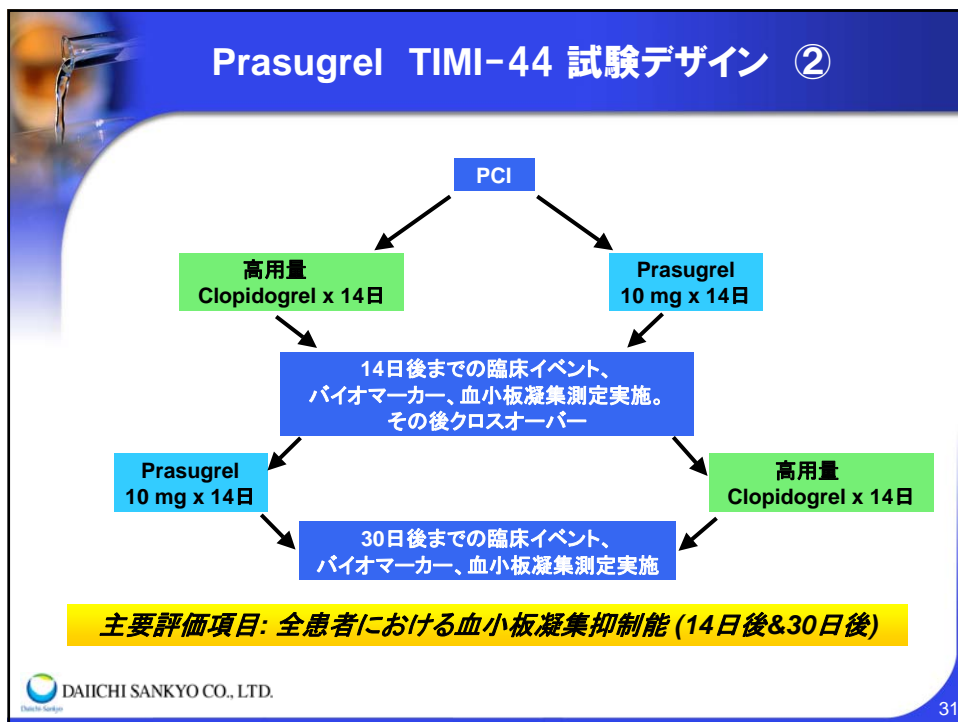
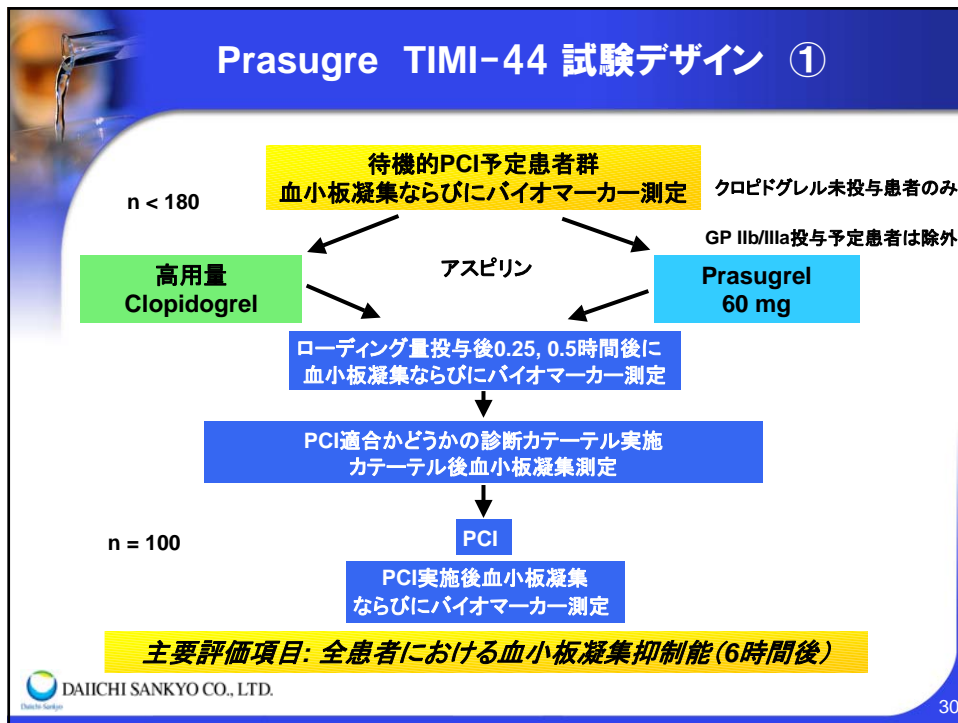
- イーライリリー社と共同開発, 共同販売活動
- 血小板凝集阻害薬
  - 急性冠症候群 (ACS)の適応症にて申請予定
- フェーズ 1試験では優れたプロファイルを示唆
  - 強力な血小板凝集抑制作用
  - 早い薬効発現
  - 安定した薬効
- フェーズ 2試験では, 出血プロファイル(出血事象・頻度)が安全性許容範囲内であることを確認
- フェーズ 3試験は, 現在13,000症例の登録を目標に進行中
- 申請は2007年後半予定

 DAIICHI SANKYO CO., LTD.  
Daiichi Sankyo

25







## Prasugrel 国内開発

### ■進捗状況

- フェーズ 1試験進行中

### ■目標とする適応症

- 以下の適応症について検討中
  - PCI後のACS患者におけるアテローム性血栓イベントの発生抑制
  - 脳血管障害患者における血栓性イベントの発生抑制

## CS-8663

### ■カルシウム拮抗剤(CCB)の中で最も服薬されているアムロジピンと、ARBの中で最速の成長を続けているオルメサルタンとの配合剤

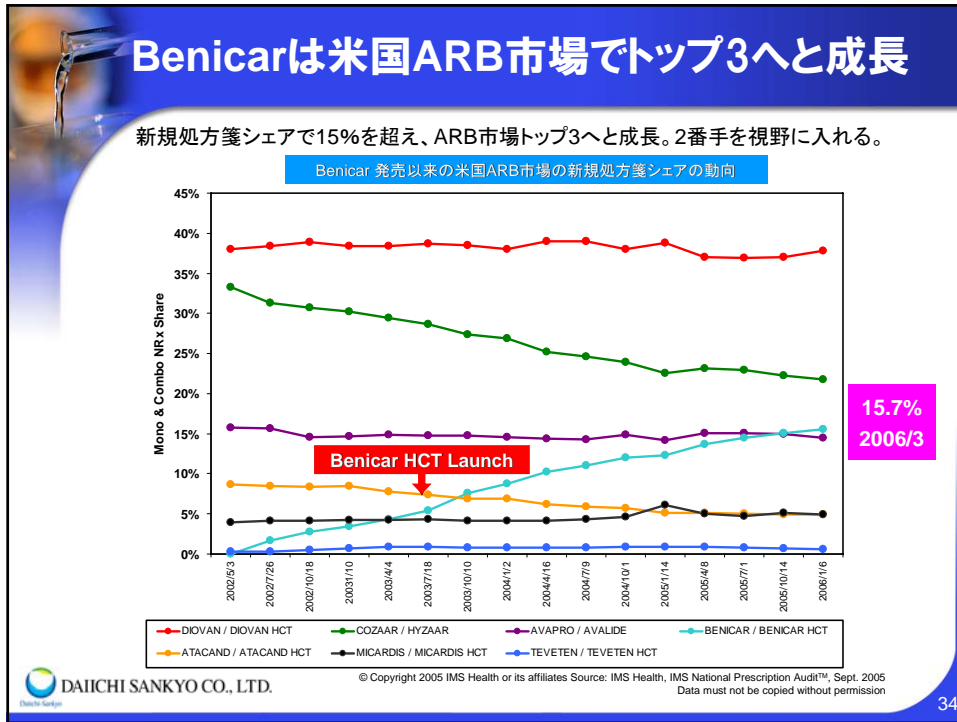
- アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)は降圧剤市場での急成長を継続。
- Benicar®(米) / Olmetec®(欧)の拡大に向けたライフサイクルマネジメント戦略の一環

### ■目標効能: 各単剤で効果不十分な高血圧症患者の二次治療

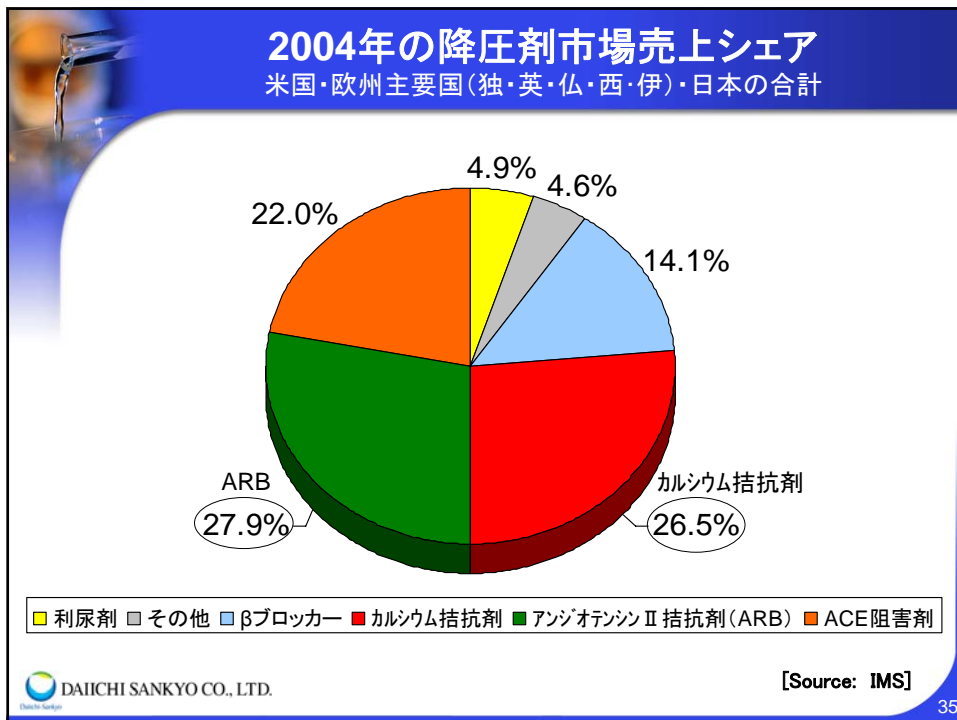
- 欧米での高血圧症患者数は1.2億人とされ、現在も増加中。
- 薬物治療を受けている、高血圧症患者は全体の40-50%のみ。目標血圧値に達しているのはそのうち約半分にすぎない。
- より多くの患者でガイドライン規定の治療目標値を達成させ、未充足の医療ニーズを満たす。

### ■フェーズ 3 試験実施中

- アムロジピン特許切れ後早急な上市が目標。



34

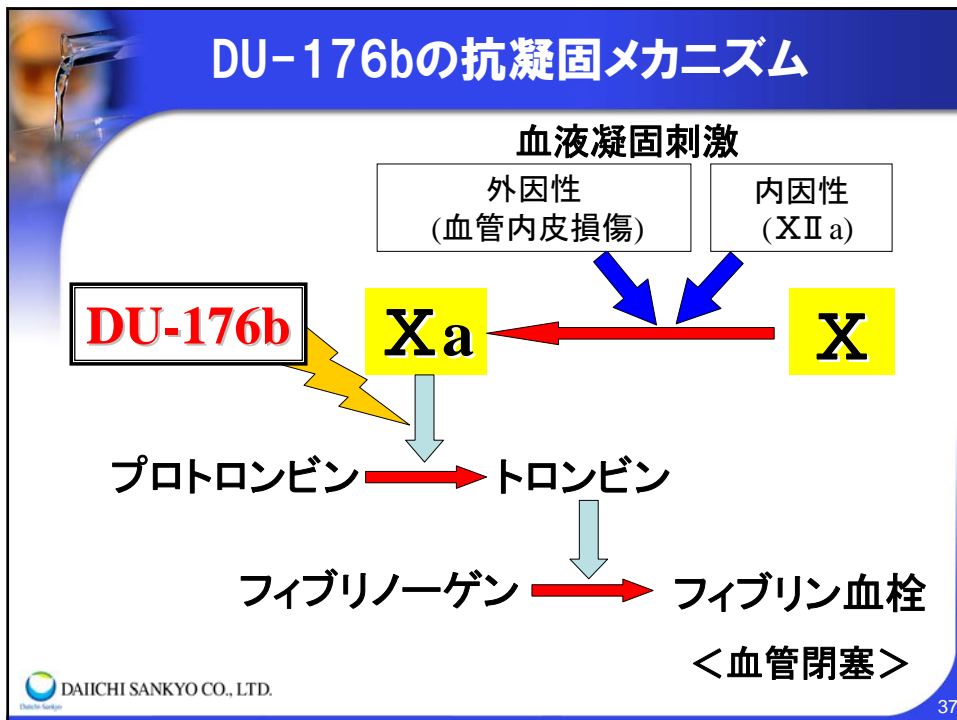


35

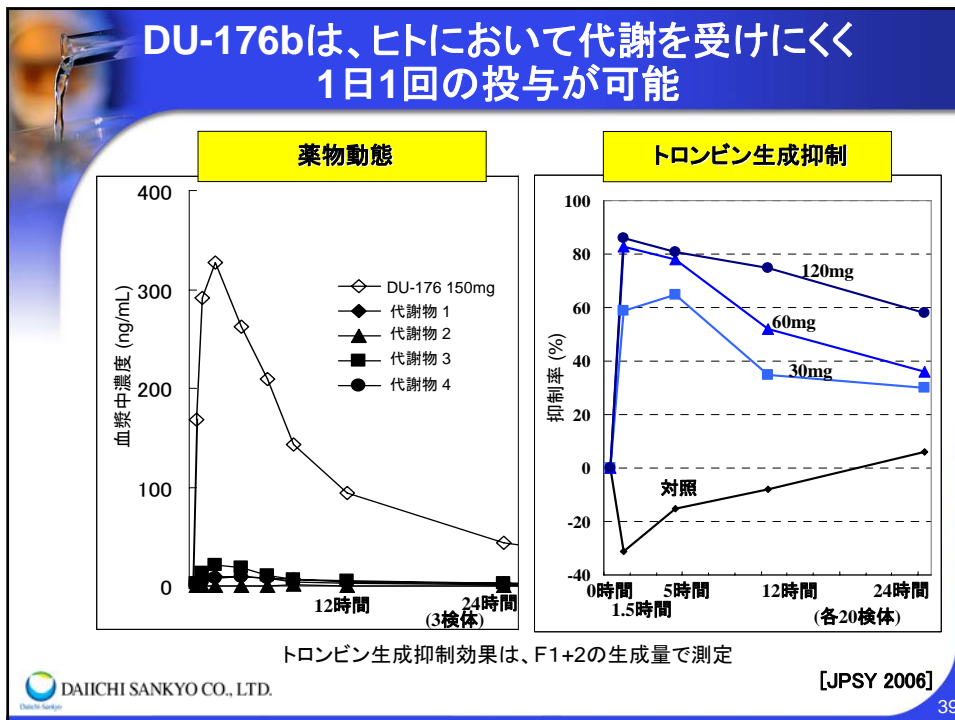
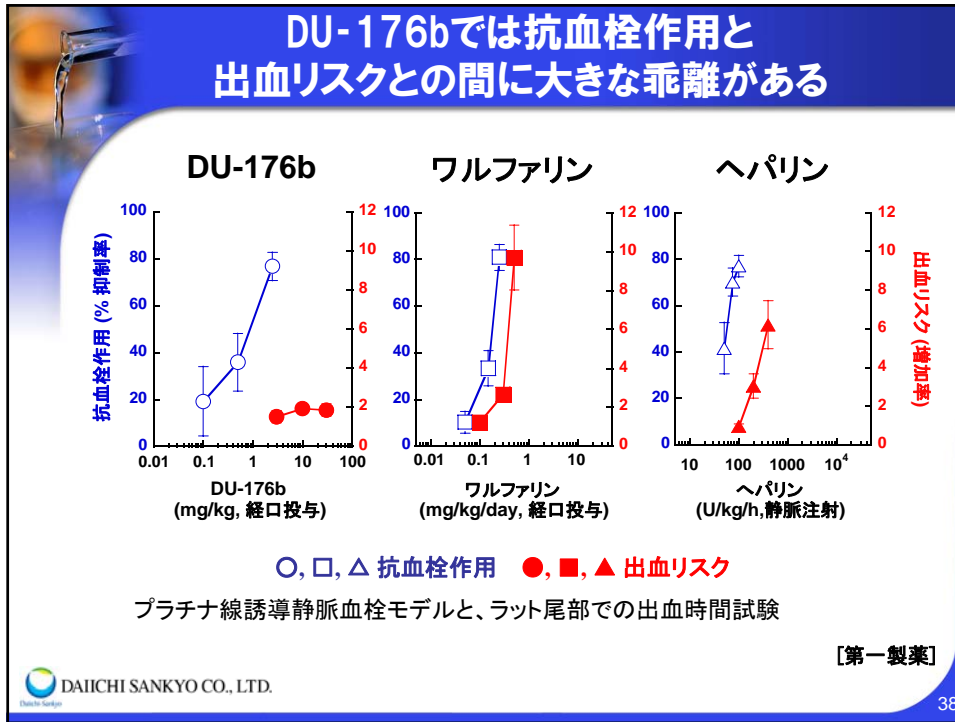
## DU-176b

- 血液凝固第Xa因子阻害剤として卓越した効果をもつ
- ヒト経口投与試験により、トロンビン生成が用量相関的に抑制されることを確認
- 股関節全置換術の術後患者を対象とした、1日1回および2回の経口投与で、出血を引き起こすことなく静脈血栓塞栓症(VTE)の予防効果を確認(605症例)
- 現在、フェーズ2b試験を準備中  
 適応疾患: 心房細動(AF)に伴う心原性脳梗塞の予防  
 静脈血栓塞栓症(VTE)の予防・治療
- トキシコゲノムを含む非臨床試験で確認できた低い肝毒性を、臨床試験でも確認
- 巨大だが競合の多い市場への参入  
 年間 110億ドルの市場  
 年率 9%の拡大

DAIICHI SANKYO CO., LTD. 36







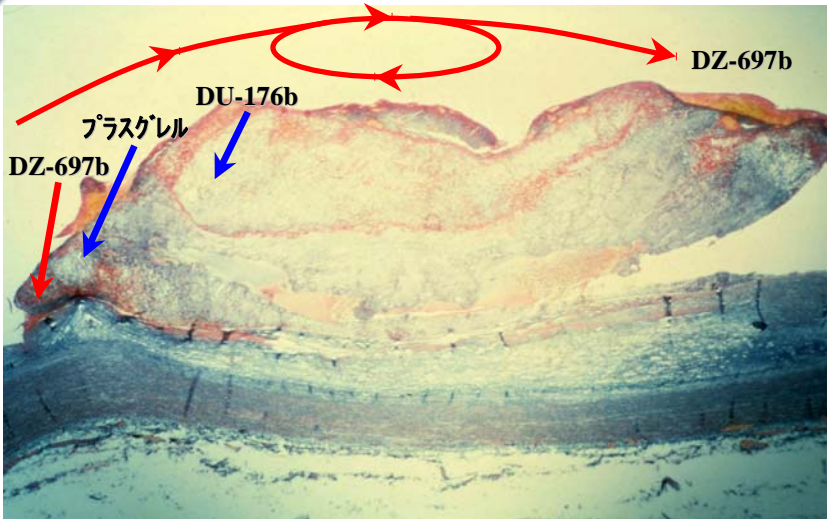
## DZ-697b

- 血小板凝集を新規メカニズムにより阻害する
  - 血管内皮の損傷への血小板の粘着を抑制
  - 高ずり応力による血小板の凝集を抑制
  - 低ずり応力の状態では、血小板凝集抑制は弱く、従って出血リスクが少ない
- フェーズ1試験
  - 早いオンセット、長い抑制効果
  - コラーゲンやリストセチンやずり応力(PFA-100)で引き起こされる血小板凝集を抑制
  - 経口吸収性と薬物血中濃度時間曲線下面積(AUC)は、投与量と良好な相関性を示す
  - 高投与量でも出血時間の増加を伴わない
- フェーズ2a試験
  - 臨床試験について脳梗塞と心血管疾患でFDA合意(プレINDミーティング)
- 主要な適応疾患
  - 脳梗塞
  - 急性冠動脈症候群
  - 微小循環障害

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

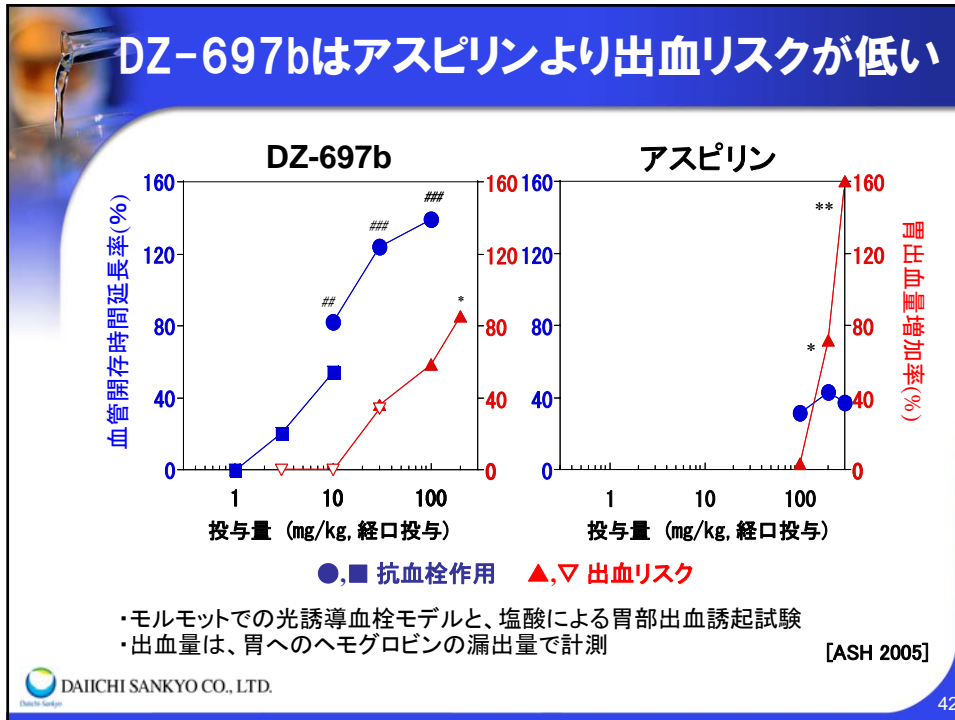
40

## DZ-697b



DAIICHI SANKYO CO., LTD.

41



## CS-9803

- KAI Pharmaceuticals (本社: 米国カリフォルニア州 South San Francisco)と共同開発
- デルタPKC\*阻害剤であり、急性心筋梗塞患者における血管形成術後の再灌流障害を抑制する薬剤としてファーストインクラスとなる可能性を有する  
\*PKC: プロテインキナーゼC
- 欧米においてバルーン血管形成術施行時の急性心筋梗塞患者を対象としたフェーズ 1/2試験(デルタMI試験)を実施中
- 虚血性脳卒中モデル動物による非臨床試験において有望な結果が現れている
- 現在FDAのfast track(優先審査品目)指定

DAIICHI SANKYO CO., LTD. 43

## CS-9803の作用機序

- CS-9803 はペプチド薬剤で、デルタPKCがその細胞内レセプターへの移行するプロセスを阻害する
- 再灌流により活性化されるデルタPKCは、心筋細胞の障害や炎症を誘発し、細胞死を引き起こす
- CS-9803は心筋細胞のアポトーシスおよびネクローシスの両プロセスを抑制する

Activated PKC  
↓  
Physiological responses

No physiological responses

DAIICHI SANKYO CO., LTD. 44

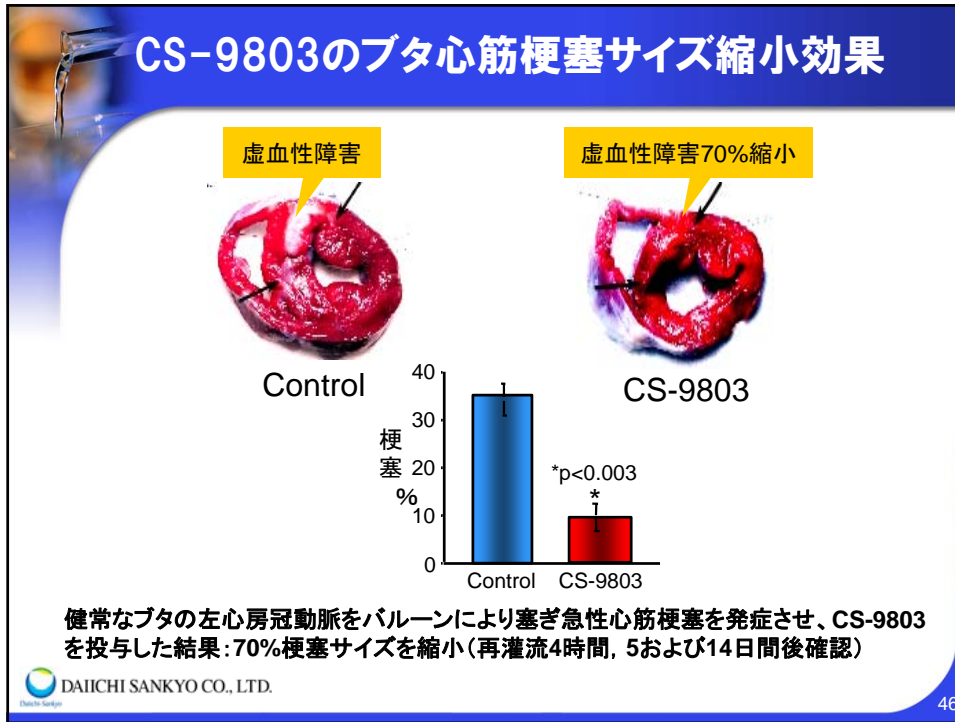
## CS-9803 ブタ急性心筋梗塞モデル

血液の供給阻止

心筋の損傷

バルーンによりブタ冠動脈の左前下枝 (LAD) を塞いだ急性心筋梗塞モデル

DAIICHI SANKYO CO., LTD. 45



# Oncology

DJ-927

CS-7017

CS-1008

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

## DJ-927

### 次世代タキサン系抗癌剤

- 経口投与で優れた抗腫瘍効果
- P-gpで排泄されにくく、大腸癌等の多剤耐性(MDR)株にも有効
- 末梢神経毒性の懸念が少ない

## DJ-927

### 1. フェーズ1試験

- 経口投与での吸収性を確認
- MTD(最大耐用量) : 27-35 mg/m<sup>2</sup>
- DLT(投与量規制毒性) : 好中球数減少
- 有効性の示唆〈乳癌、膀胱癌〉

## DJ-927

### 2. フェーズ 2a 試験

- 大腸癌：オキザリプラチンまたはイリノテカンを含む前治療に不応の大腸癌で奏効 (CR, PR)  
大腸癌でタキサン系初の効果を示した
- 乳癌：アンストラサイクリン系薬剤を含む前治療に不応の乳癌で奏効 (PR)
- 胃癌：5-FUを含む前治療に不応の胃癌で奏効 (PR)
- 主な副作用：好中球数減少、消化器症状 (悪心、嘔吐)

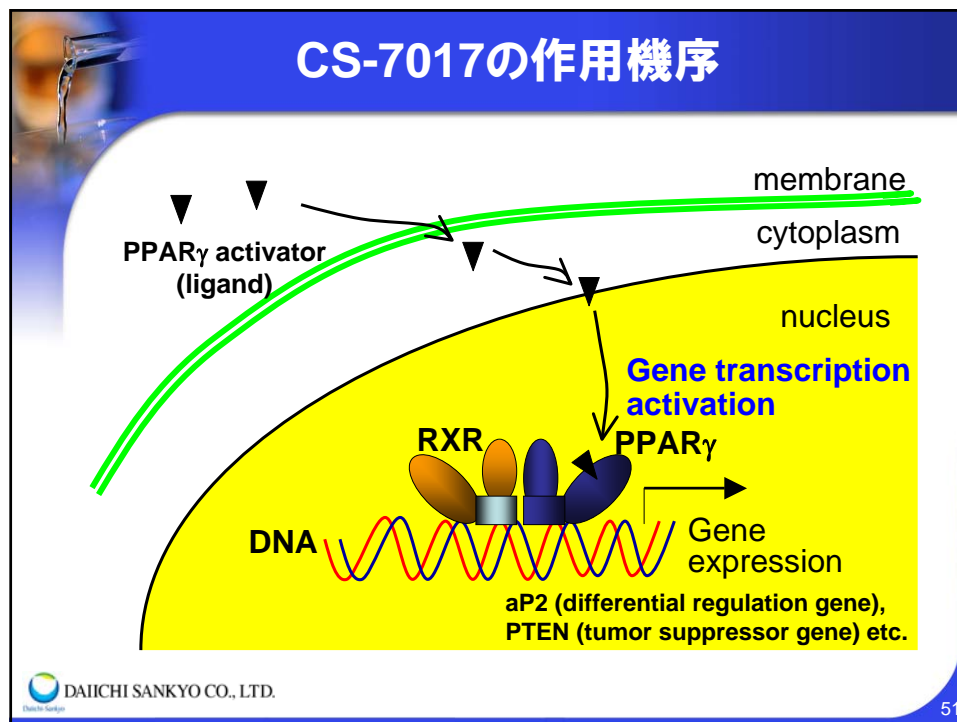
### 3. フェーズ 2b 試験

- FDAミーティング準備中：大腸癌 乳癌

## CS-7017

- 抗腫瘍性 PPAR $\gamma$  作動薬
- PPAR $\gamma$  活性化能と腫瘍細胞に対するコロニー形成抑制能に相関があることが確認されている
- ヒト腫瘍を用いた担癌動物モデルに対して有効
- In vitroにおいて、癌細胞を殺すことなく癌細胞の増殖を抑制
- 従来の化学療法剤と比較し、毒性が低いことが期待される
- 単剤もしくは化学療法剤との併用を想定
- 米国でフェーズ 1試験が進行中





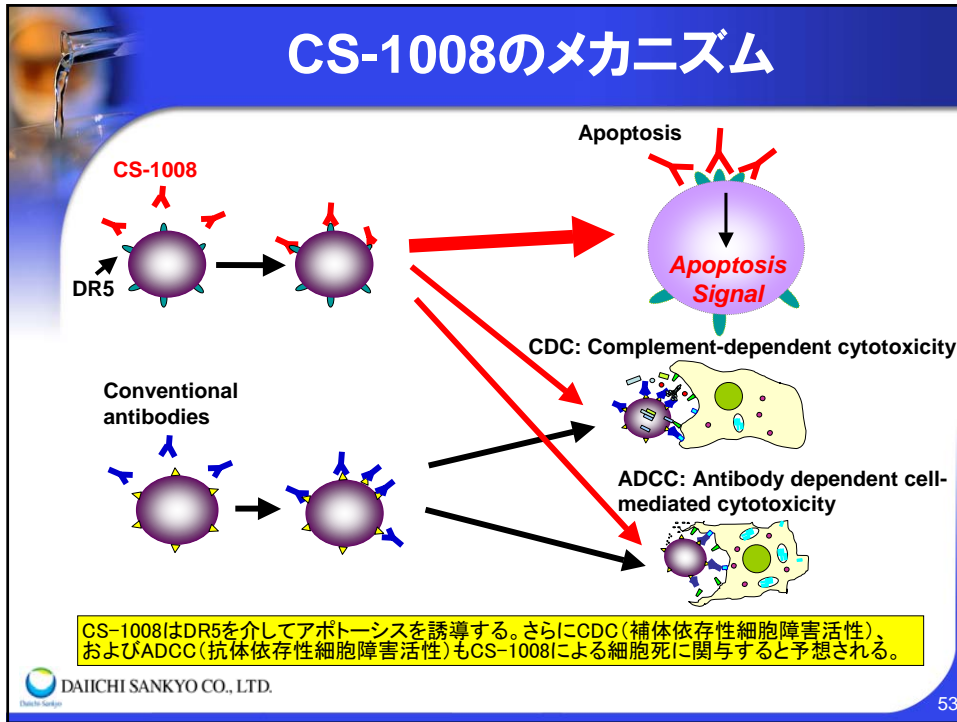
### CS-1008

- ヒト Death Receptor 5 (DR5) に対するアゴニスティックなマウスモノクローナル抗体であるTRA-8のヒト化抗体
- 米国アラバマ大学バーミングサム校 (UAB) との共同研究により見出された
- CS-1008は細胞表面にDR5を発現した癌細胞に対してアポトーシスを誘導する
- 非臨床試験において*in vitro*でのヒト癌細胞株 および *in vivo*での担癌マウス に対する抗腫瘍効果を確認
- 非臨床試験における安全性プロファイルは良好
- DR5 は正常組織ではほとんど発現しておらず、腫瘍細胞選択的に作用することが期待される
- 2005年12月にINDを提出済み  
2006年2Qからフェーズ 1試験を開始予定

DAIICHI SANKYO CO., LTD.


52





# Infection

**DX-619**  
**DC-159a**  
**CS-023**  
**CS-8958**


**DAIICHI SANKYO CO., LTD.**

## DX-619

- 多剤耐性グラム陽性菌に対しても、高い抗菌力を示す注射用キノロン剤
  - MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)
  - VRE(バンコマイシン耐性腸球菌)
  - MRCNS(メチシリン耐性コアグラゼ<sup>®</sup>陰性ブドウ球菌)
  - PRSP(ペニシリン耐性肺炎球菌)
- 耐性獲得性が低い(*in vitro*)
  - 2つの作用によると推測: DNAジャイレース& トポIV
- 強い殺菌力により即効性が期待できる
- フェーズ1試験推進中

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

54

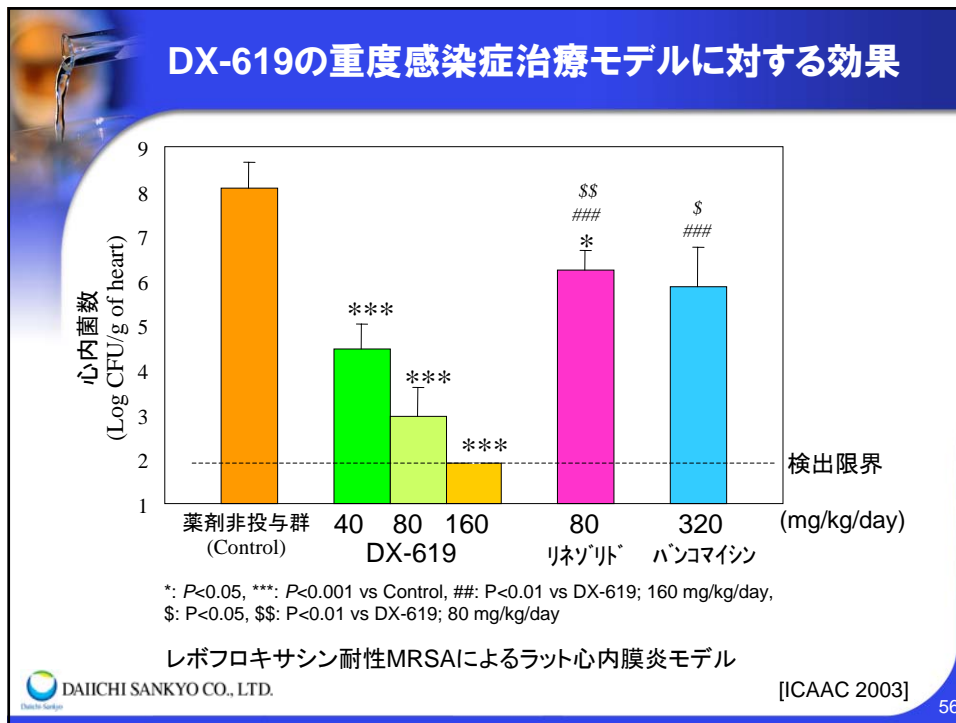
## DX-619、多剤耐性グラム陽性菌に対し最も強力

薬剤	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
<b>DX-619</b>	<b>0.25</b>
シプロフロキサシン	>64
レボフロキサシン	32
ガチフロキサシン	8
モキシフロキサシン	4
バンコマイシン	32
テイコプラニン	4
リネゾリド	1

バンコマイシン耐性MRSA (VRSA)    USA (ハーシーメディカルセンター) 2002

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

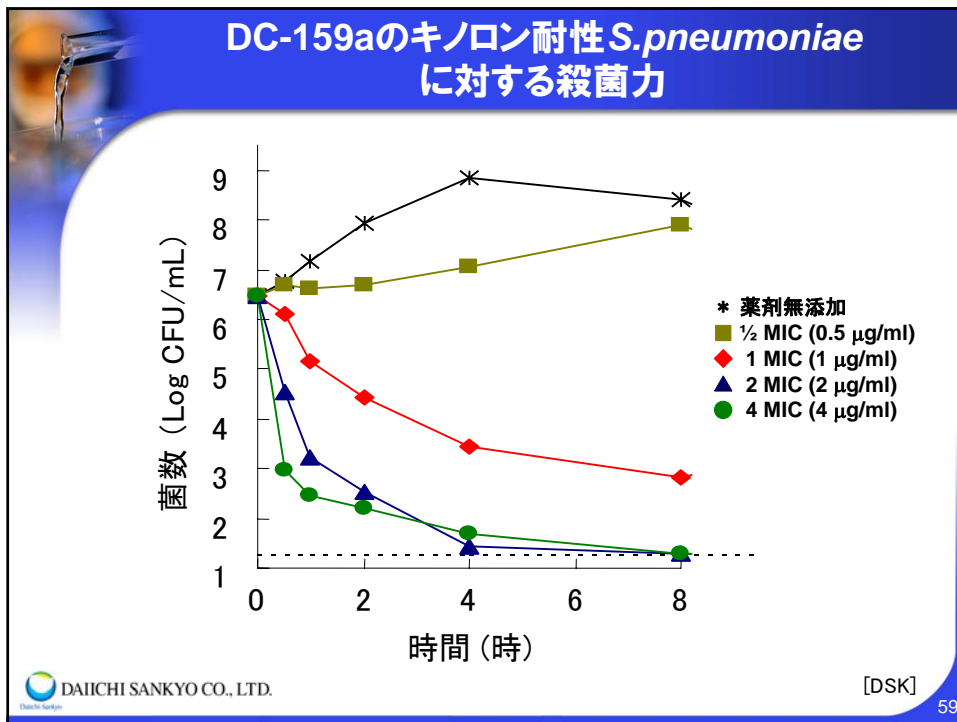
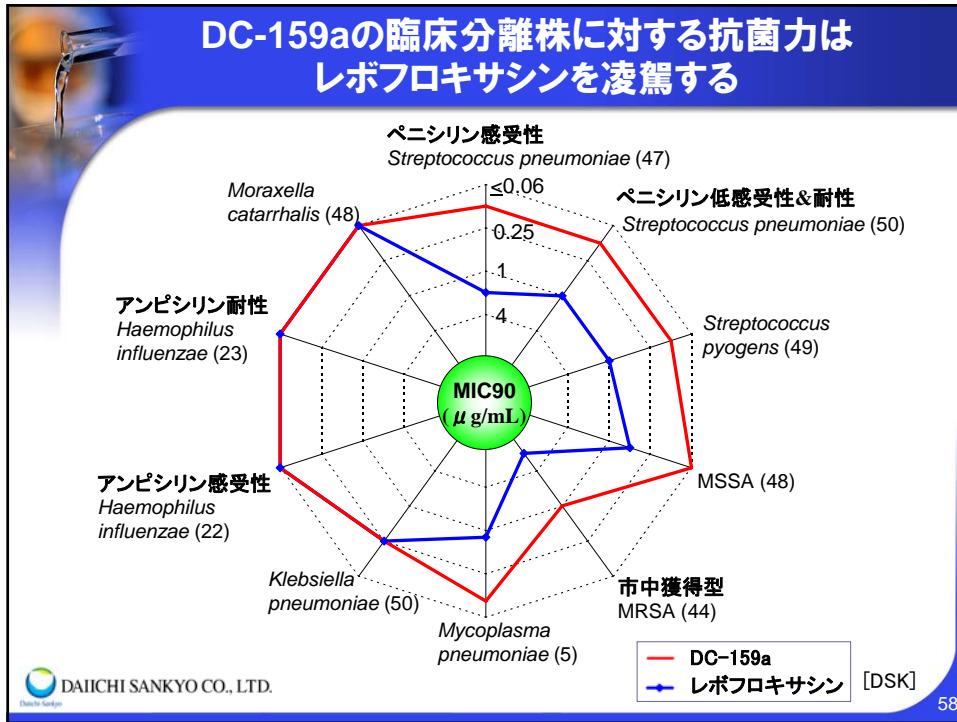
55

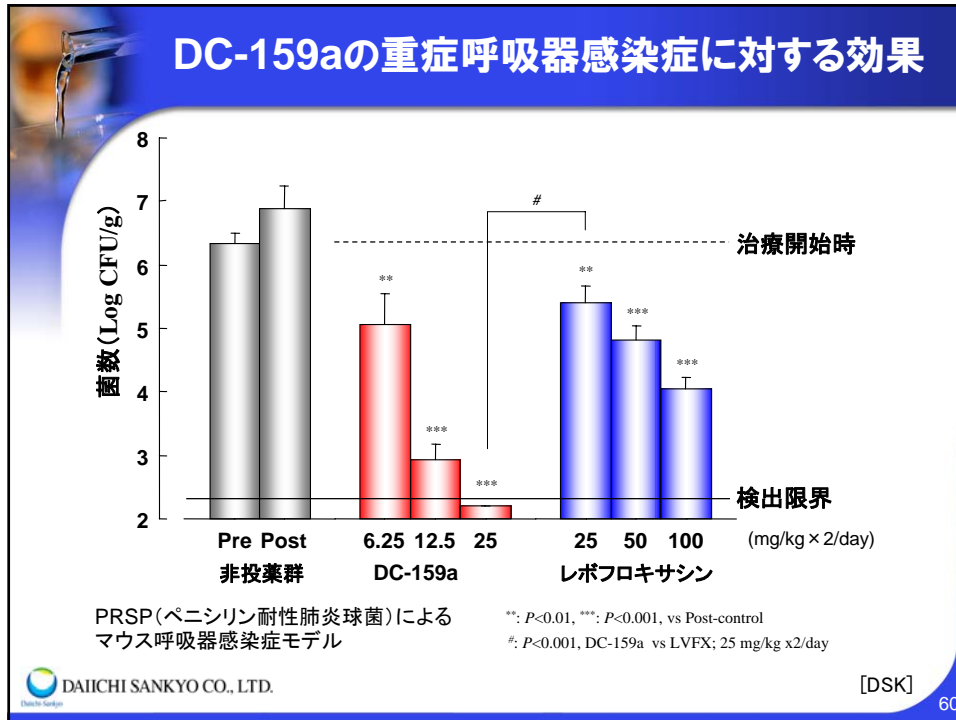


## DC-159a

- 呼吸器感染症におけるエンピリック治療の一次選択薬となる、キノロン系広域感染症治療剤
  - キノロン耐性*S.pneumoniae*
  - 多剤耐性*S.pneumoniae*
  - マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)
  - リファンピシン耐性結核菌 (*M.tuberculosis*)
- 典型的なグラム陽性菌・陰性菌だけでなく、非定型菌に対しても有効
- 殺菌作用により、即効性の治癒が期待できる
- 標的臓器への的確な移行
- フェーズ1試験準備中

DAIICHI SANKYO CO., LTD. 57





### DC-159aのリファンピシン耐性結核菌とMAC (*M. avium* complex) に対する高い効果

	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)		
	<i>M. tuberculosis</i> 野外株 n=21	<i>M. tuberculosis</i> リファンピシン耐性株 n=12	<i>M. avium</i> エイズ併発株 n=33
<b>DC-159a</b>	<b>0.06</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>
<b>MFLX</b>	<b>0.25</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>LVFX</b>	<b>0.5</b>	<b>16</b>	<b>32</b>
<b>RFP</b>	<b>0.13</b>	<b>&gt;128</b>	<b>128</b>

MFLX: モキシフロキサシン  
LVFX: レボフロキサシン  
RFP: リファンピシン

[Res.Inst.Tuberculosis]

DAIICHI SANKYO CO., LTD. 61

## CS-023

- 新規注射用カルバペネム系抗菌薬
- 下記の特長により Best in Class を目指す
  - 幅広い抗菌スペクトラム及び強力な抗菌力
  - 類薬よりも長い消失半減期
  - 高い安全性
- 目標適応症：中等症以上の感染症
  - 院内肺炎
  - 全身感染症
  - 手術部・軟部組織感染症 等
- 他のカルバペネムよりも長い(約2倍)半減期を確認
- 欧米(ロシュ社に導出)：フェーズ 2 試験進行中
- 国内(自社開発)：フェーズ 2 試験進行中

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

62

### CS-023の効果は *in vitro* 抗菌力(=MIC)と血漿中消失半減期の長さに依存する

#### CS-023 PK in human

The graph plots Plasma Conc. (µg/mL) on a logarithmic y-axis (0.1 to 100) against Time (hr) on a linear x-axis (0 to 8). Three data series are shown: CS-023 (500 mg, yellow line with circles), Imipenem (500 mg, cyan line with circles), and Meropenem (500 mg, red line with triangles). Vertical dashed lines indicate the MIC90 for each drug: CS-023 at ~1.5 hr, Imipenem at ~2.5 hr, and Meropenem at ~1.5 hr. CS-023 maintains a concentration above its MIC90 for the longest duration, significantly longer than the other two drugs.

#### MIC<sub>90</sub> for IPM\*-resistant *P. aeruginosa*

Drug	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
CS-023	8
Imipenem	32
Meropenem	16

\* Imipenem MIC: ≥16 µg/mL

Longer time above MIC than competitors

➔

“Stronger Efficacy”

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

63

## CS-8958

- 新規ノイラミニダーゼ阻害による抗インフルエンザ薬
- 吸入製剤(ドライパウダー吸入器およびネブライザー)
- 既存薬に比較し、作用が長時間持続
- 目標適応症: インフルエンザ治療および予防
- 探索的臨床試験の結果から、治療は1回投与、  
予防は1回/週の投与で効果が得られる可能性が示唆された
- 米国/欧州: Biota社と共同で導出活動を実施中
- 国内自社開発: フェーズ 1試験準備中

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

64

### 探索臨床試験でのヒトにおけるPKデータ

- CS-8958はリレンザに比較し、長時間作用が持続する可能性が示唆された -

#### 10mg投与(吸入)時のCS-8958とリレンザの尿中排泄推移

**CS-8958**  
**R-125489**  
Active Metabolite

**RELENZA®**  
(from published data)

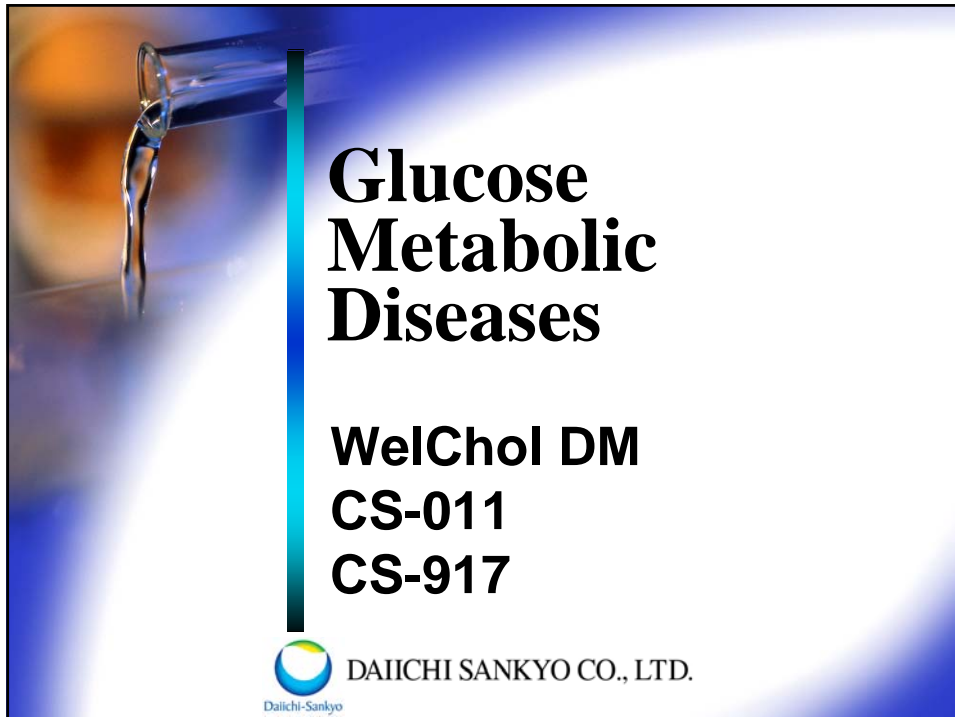
**dosage regimen**

**10 mg/every 6 days or more**

**10 mg/day · 5 days**  
(twice a day, 5 mg/12 hr)


DAIICHI SANKYO CO., LTD.

65

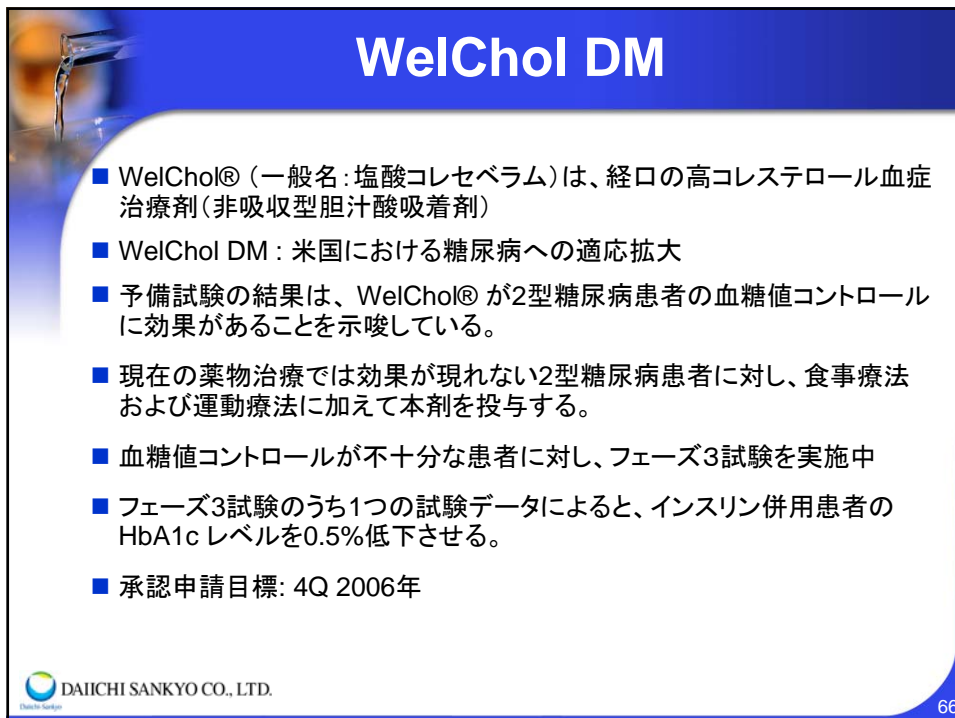


**Glucose  
Metabolic  
Diseases**

**WelChol DM  
CS-011  
CS-917**


 DAIICHI SANKYO CO., LTD.  
Daiichi-Sankyo

The slide features a background image of a glass beaker pouring liquid. A vertical blue-to-white gradient bar is positioned to the left of the text. The text is in a bold, black, sans-serif font.



**WelChol DM**

- WelChol® (一般名: 塩酸コレセベラム)は、経口の高コレステロール血症治療剤(非吸収型胆汁酸吸着剤)
- WelChol DM : 米国における糖尿病への適応拡大
- 予備試験の結果は、WelChol® が2型糖尿病患者の血糖値コントロールに効果があることを示唆している。
- 現在の薬物治療では効果が現れない2型糖尿病患者に対し、食事療法および運動療法に加えて本剤を投与する。
- 血糖値コントロールが不十分な患者に対し、フェーズ3試験を実施中
- フェーズ3試験のうち1つの試験データによると、インスリン併用患者のHbA1c レベルを0.5%低下させる。
- 承認申請目標: 4Q 2006年

 DAIICHI SANKYO CO., LTD.  
Daiichi-Sankyo

66

The slide features a background image of a glass beaker pouring liquid. The title 'WelChol DM' is in a white, bold, sans-serif font on a blue background. The list items are in a blue, bold, sans-serif font. The Daiichi-Sankyo logo and name are at the bottom left, and the number '66' is at the bottom right.



## CS-011/ Rivoglitazone

- 活性の強い選択的PPAR  $\gamma$  アゴニスト糖尿病治療薬
- ピオグリタゾンやロシグリタゾンより優れた、糖代謝及び代謝以外の改善効果を有する。
- ピオグリタゾンよりも優れた血糖コントロールと安全性の確認が目標 (Best in Class)
- フェーズ 2b試験が終了し、ピオグリタゾンを上回る用量依存的な糖・脂質代謝改善が確認された。
- がん原性試験進行中
- 参天製薬とドライアイ治療剤としてのライセンス契約を締結

## CS-917

- フルクトース1-6-ビスホスファターゼ (FBPase) 阻害薬 (First in Class)
- FBPaseは肝臓での糖新生をつかさどる酵素
- 2型糖尿病の大部分の患者に対する治療薬になる可能性 (単独投与または他剤との併用)
- フェーズ 2a 試験が終了 空腹時血糖値を用量依存的に低下させ、POCを確認
- 小規模のパイロット試験でメトホルミンとの併用もしくはCS-917の高用量では乳酸アシドーシスが確認されたため、患者へのリスク回避を考慮して、フェーズ 2b試験を再開
- 今後は低用量での有効性確認と他剤とのコンビネーションを中心に、開発を継続する

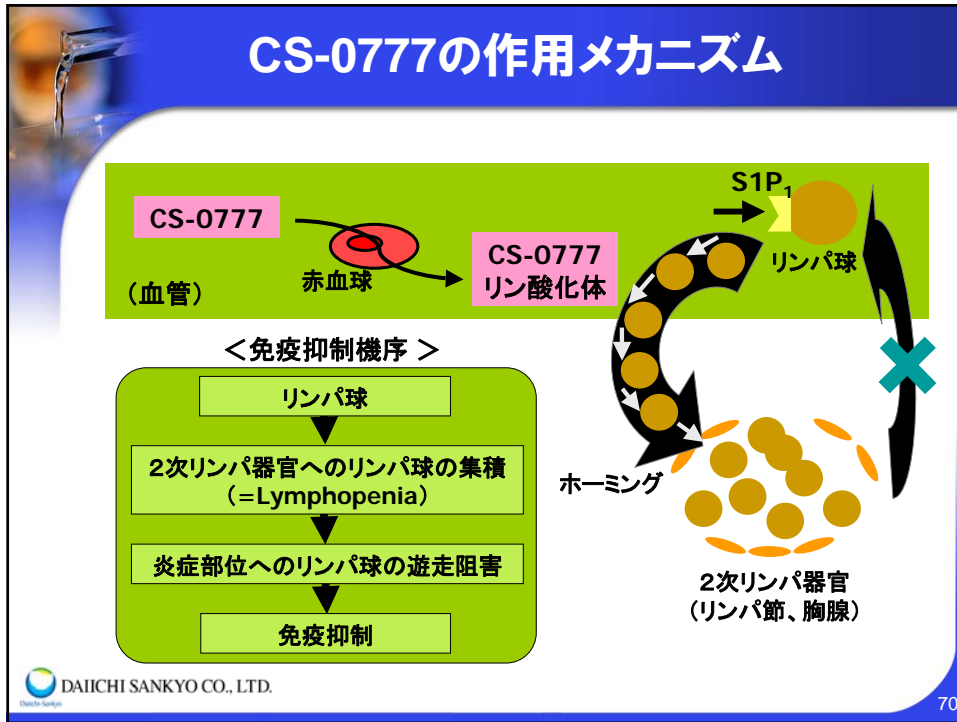


## CS-0777

- 新規免疫調節薬
- ユニークな作用機序:
  - CS-0777は、リン酸化体に変換された後 sphingosine 1-phosphate 受容体の作動薬として作用する。
  - CS-0777はリンパ球を二次リンパ組織へとどめることにより、末梢血中のリンパ球数の減少を引き起こす。
- 目標適応疾患は、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症等の自己免疫疾患や臓器移植拒絶抑制である
- First in classまたはbest in class
- IND申請済(2006年3月)

DAIICHI SANKYO CO., LTD.

69



本資料に関するお問い合わせ先

**第一三共株式会社**  
コーポレートコミュニケーション部

TEL: 03-6225-1126  
FAX: 03-6225-1132

本資料における将来の予想等に関する各数値は、現時点で入手可能な情報に基づく弊社の判断や仮定によるものであり、リスクおよび不確実性が含まれております。したがって実際の業績等は、予想数値とは異なる結果となる可能性があります。

DAIICHI SANKYO CO., LTD.