

第4回 R&D 説明会

2009年12月11日

GEMRAD 共同議長
廣川 和憲
グレン・ゴームリー



第一三共株式会社



研究開発の主な出来事 (2009年度)

- ▶ エフィエント[®]が米国で承認・上市
- ▶ クラビット[®]錠500mg・錠250mg・細粒10% が日本で承認・上市
- ▶ Edoxabanの術後血栓症(VTE)のPh III試験で良好な結果が得られた
- ▶ EdoxabanのDVT/PE患者を対象としたVTE試験を開始準備完了
- ▶ Laninamivirのインフルエンザに対する良好な治療結果が得られた。また、インフルエンザの予防に対する新たな臨床試験を開始
- ▶ CS-866AZが薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会を通過

U3 Pharma 移転 (2009/09/05)



Edoxaban (DU-176b)

新規抗凝固薬：薬剤プロファイルのまとめ

薬剤名	リバロキサバン	アピキサバン	ダビガトラン	エドキサバン
Tmax	2-4 時間	1-4 時間	1.25-3 時間	1-2 時間
生物学的利用率	57-86 % (animals)	49 % (human)	6.5 % (human)	50 % (monkey)
薬物相互作用の可能性	CYP3A4/ P-gp 阻害薬	CYP3A/ P-gp 阻害薬	P-gp 阻害薬	NR
タンパク結合率	92-95 %	87 %	35 %	40-59 %
半減期	9-13 時間	8-15 時間	12-14 時間	9-11 時間
腎排泄	66%	25%	80%	35%

NR: not reported

Clin Pharmacokinet, 2009, 48, 1-22 (一部改編)
Drug Metab Dispos, 2009, 37, 74-81
Am Coll Clin Pharmacol, Sep 2009
Am Assoc Pharm Sci, Nov 2009



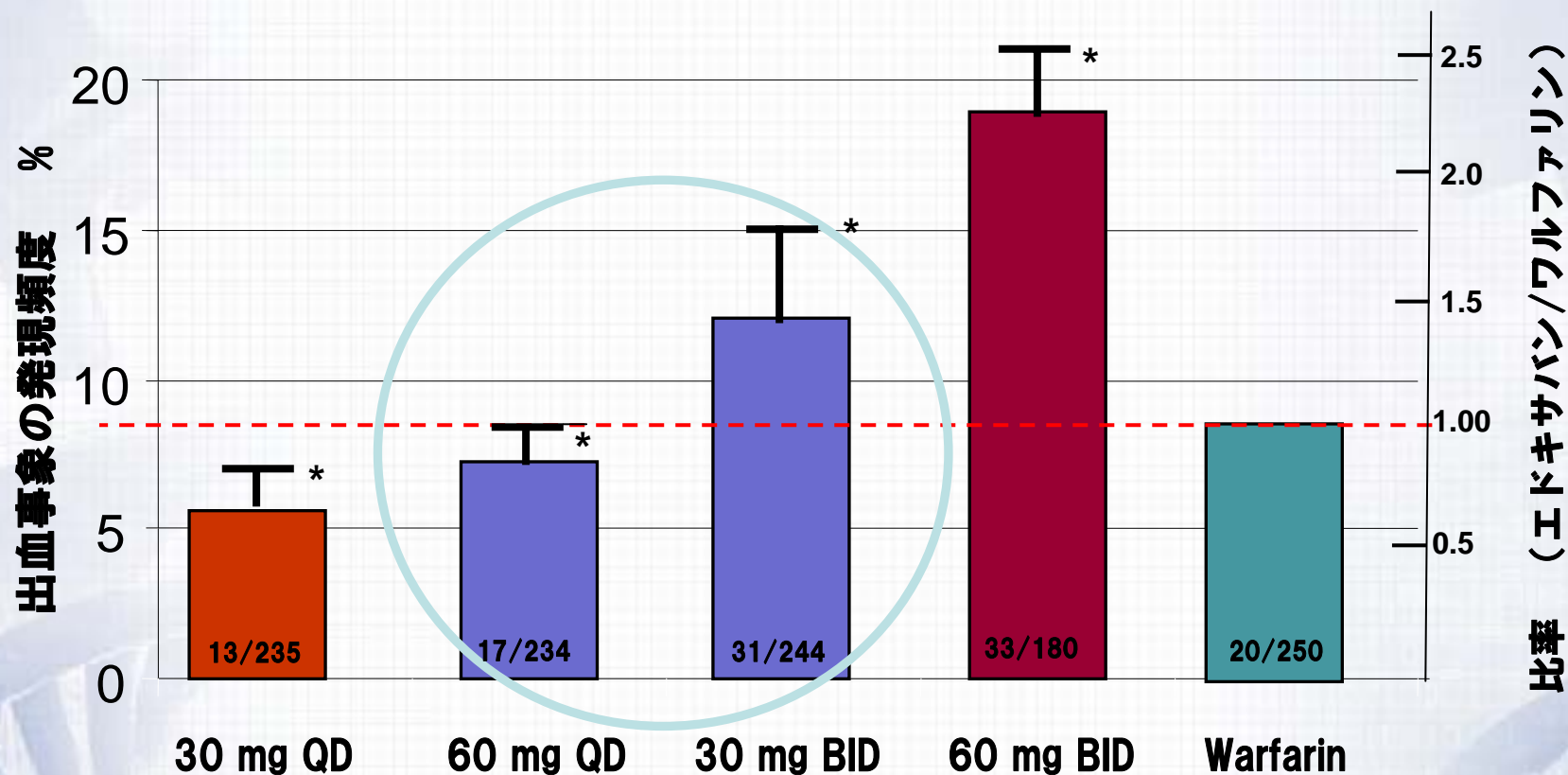
新規抗Xa剤：エドキサバン

Phase IIb 試験および Phase III 試験

適応症	Phase IIb		Phase III
AF 心房細動の 血栓塞栓症予防	欧米	ISTHで発表(2009年7月)	ENGAGE AF-TIMI 48 試験を2008年11月 に開始
	日本	ACC(2009年3月)、ISTH(2009年7月)、ASH(2009年12月)で発表	
	アジア	APHRsで発表(2009年10月)	
VTE 術後血栓症の予防	日本	ASHでTKR Ph IIb(2008年12月)、THR Ph IIb(2009年12月)を発表	TKR Ph IIIを2009年 4Qに終了
	欧米	ESCでTHR Ph IIbを発表(2009年9月)	
VTE DVT/PE患者の 血栓塞栓症予防	欧米 日本 アジア		HOKUSAI-VTE試験を 2009年12月に開始 予定

心房細動を対象とした欧米Ph IIb試験

ENGAGE AF-TIMI 48試験における投与量・投与方法の設定 -エドキサバン群とワルファリン群の出血事象の頻度-

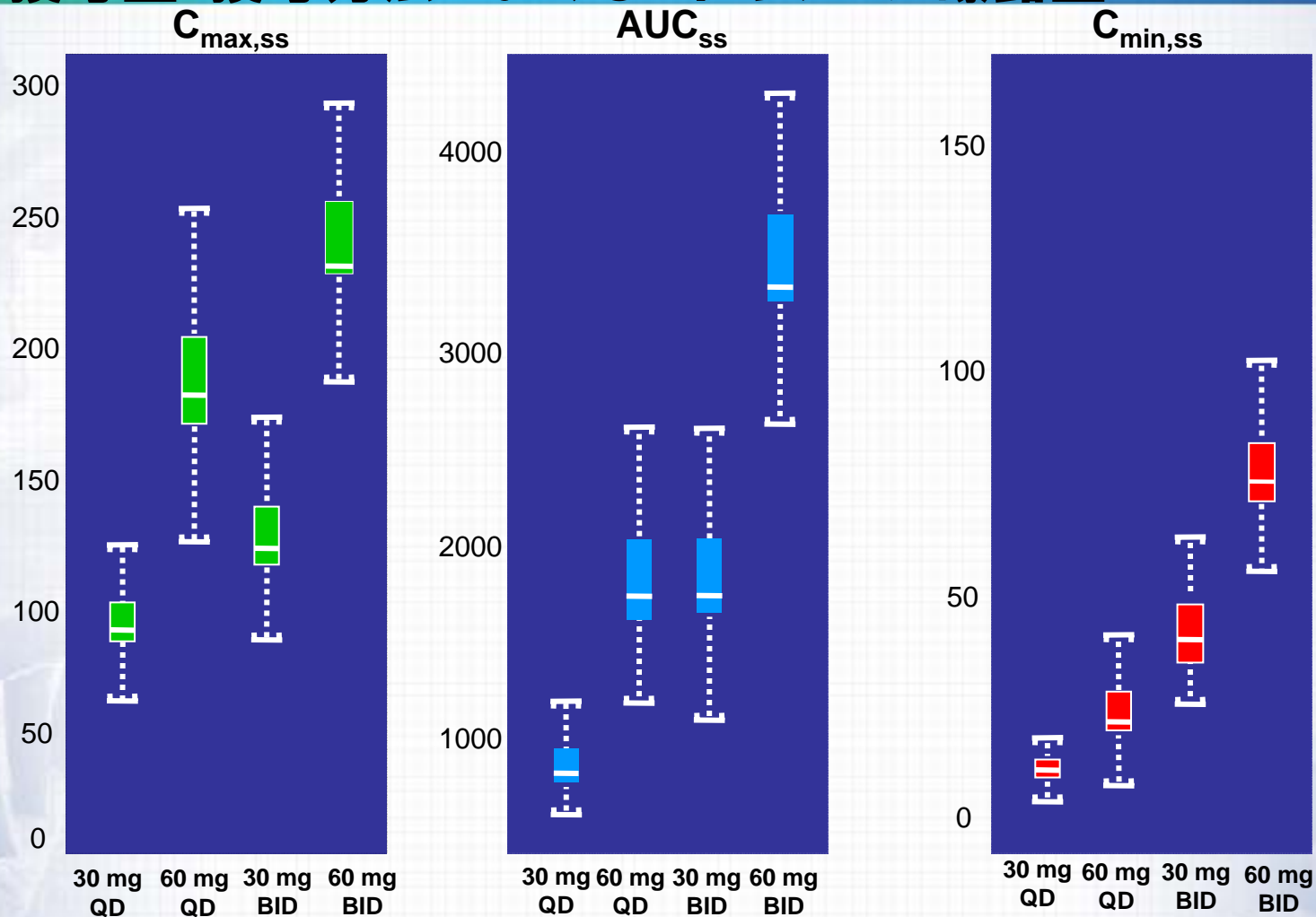


1日投与量として60mgで比較した場合、30mg1日2回投与群で出血事象の増加が観察された

- 出血事象の比率の67%信頼区間の上限 (エドキサバン/ワルファリン: 0.80, 1.04, 1.79 and 2.58)
- QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与

心房細動を対象とした欧米Ph IIb試験

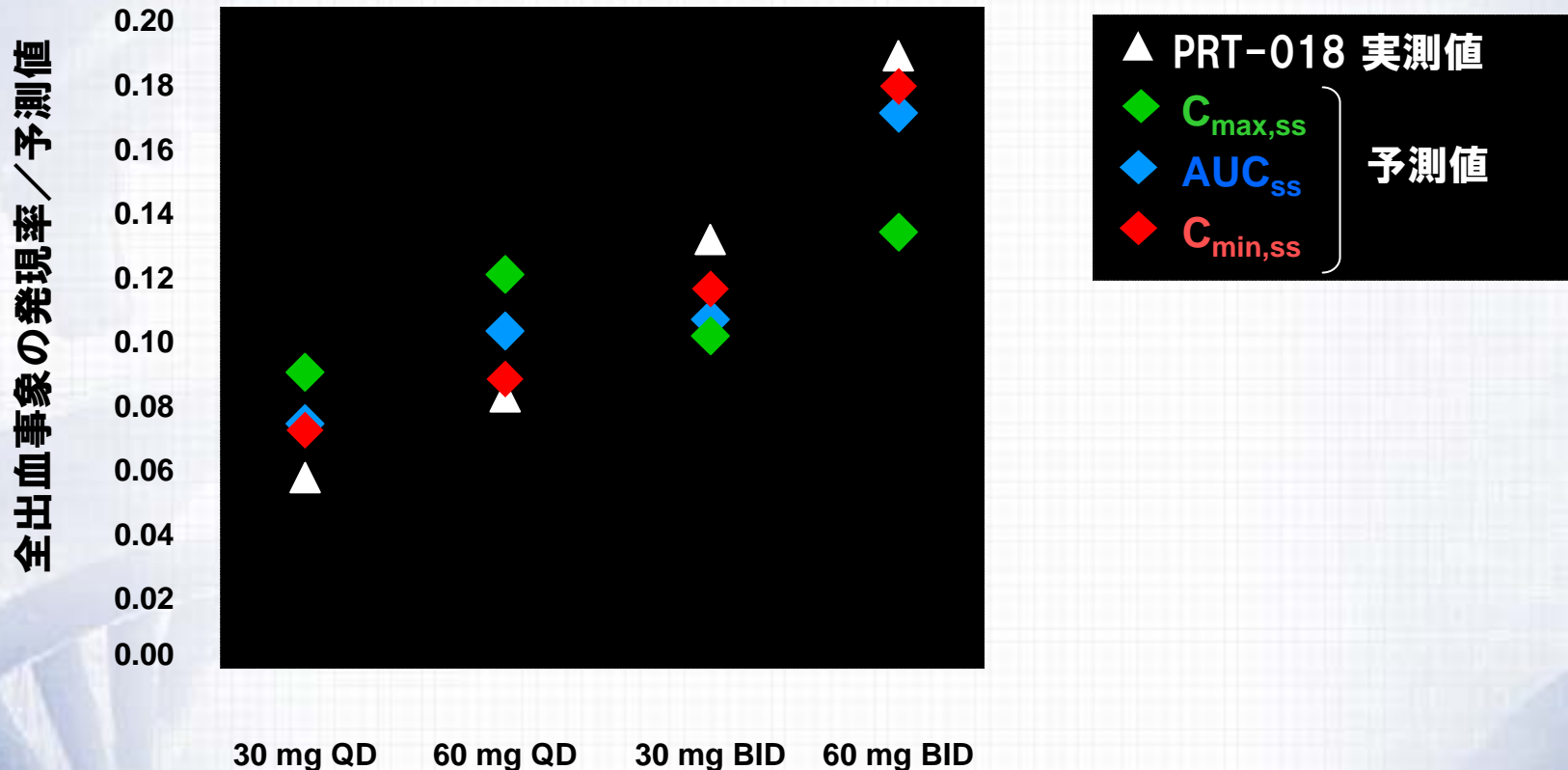
ENGAGE AF-TIMI 48試験における投与量・投与方法の設定 -各投与量・投与方法におけるエドキサバン曝露量-



出血事象と同様の用量依存関係が $C_{min,ss}$ において観察された

心房細動を対象とした欧米Ph IIb試験

ENGAGE AF-TIMI 48試験における投与量・投与方法の設定 - 定常状態における最低血中濃度が出血事象の予測因子 -



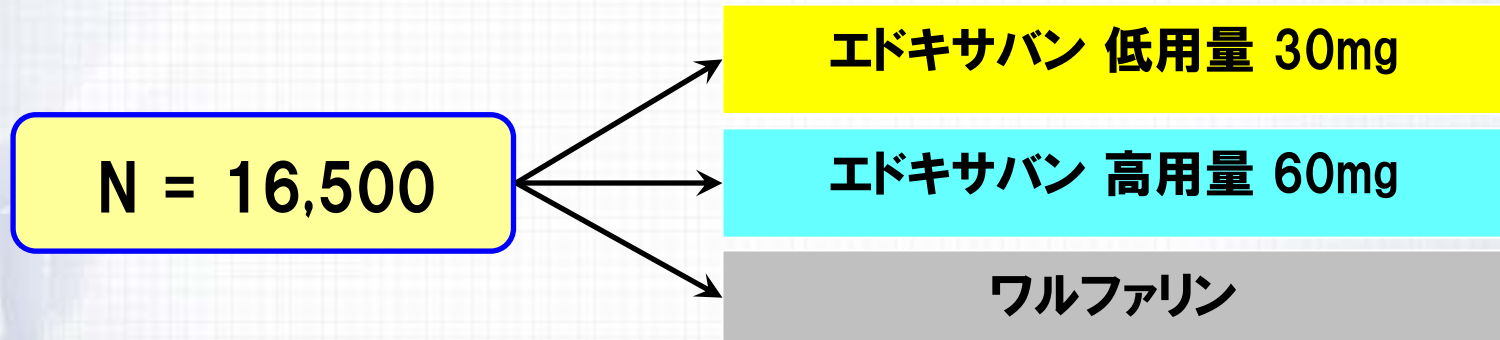
$C_{min,ss}$ による出血事象の予測が実際の出血事象と良く一致していた

エドキサバンの至適投与量・投与方法の選定

- エドキサバンの 60mg および 30mg 1日1回投与による出血事象の頻度は、ワルファリンと同等あるいはそれ以下
- エドキサバンを1日1回投与したグループの出血頻度は、1日2回に分けて投与したグループに比べ低い
- エドキサバンの定常状態における最低血中濃度が出血事象の予測因子
- 今回得られた知見は、ENGAGE AF-TIMI 48試験の用法用量設定を支持

Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation

- 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、国際共同、多施設
- 心房細動の患者を対象とした試験において、エドキサバンの有効性と安全性をワルファリンとの比較において評価
- 1日1回投与
- 46ヶ国、約1,400施設



主要評価項目 = 脳卒中、全身性塞栓症
副次評価項目 = 脳卒中、全身性塞栓症、すべての死亡
安全性評価項目 = 大出血、臨床的に重要な出血

整形外科手術患者における Ph III 試験概要 (日本/台湾)

➤ 目的

- エドキサバンの術後血栓塞栓症の予防効果を、TKR(膝関節置換術)を対象としてエノキサパリンナトリウムと比較する

➤ 対象患者

- TKRを予定している患者

➤ デザイン

- 無作為化、二重盲検比較試験

➤ 投与量・投与期間・投与開始タイミング

- 30mg、1日1回、11～14日間、術後6～24時間後

➤ 対象症例数

- 716例

TKR Ph III 試験成績 概要（日本/台湾）

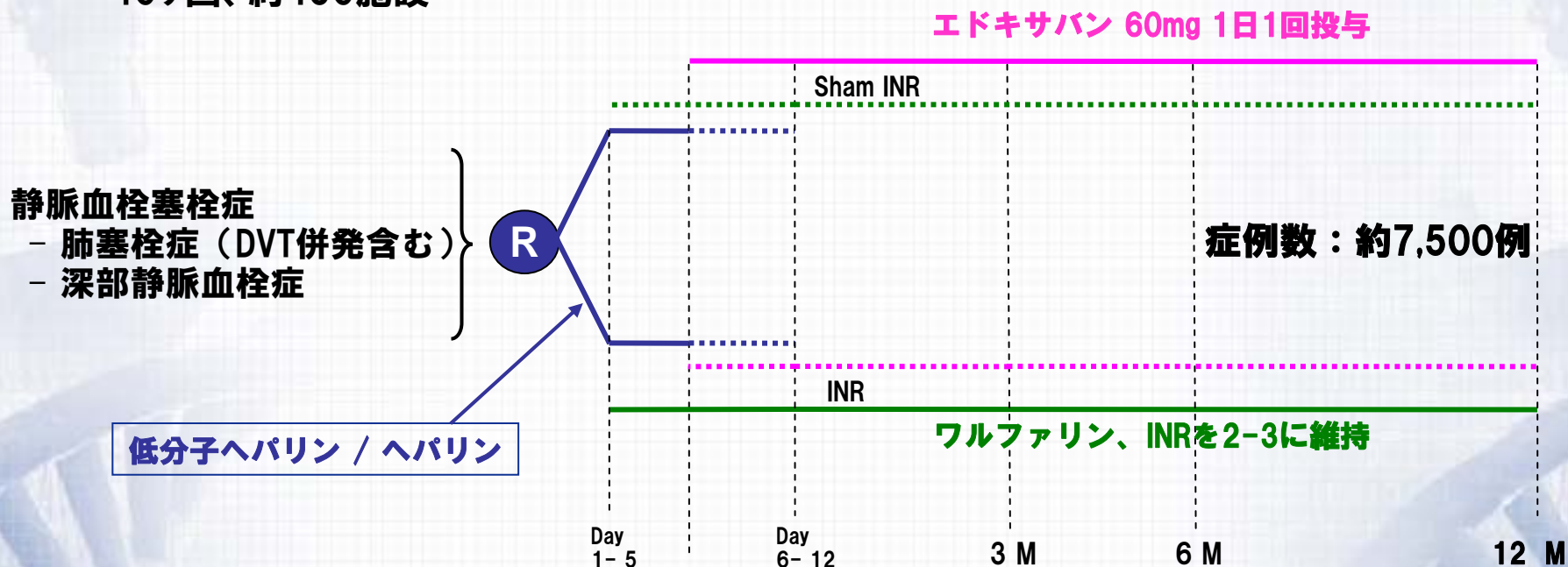
- ▶ **有効性の評価項目である静脈血栓塞栓症の予防効果について、エノキサパリンナトリウム投与群に対するエドキサバン投与群の非劣性を検証**
- ▶ **安全性の評価項目である重大な出血および臨床的に重要な出血の発現率について、両群間に有意差は認められず**

Hokusai VTE HOKUSAI-VTE (エドキサバン VTE Ph III)



Hokusai VTE HOKUSAI-VTE (エドキサバン VTE Ph III)

- 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、国際共同、多施設
- 症候性深部静脈血栓症 (DVT)・肺塞栓症 (PE) 患者を対象とした試験において、エドキサバンの有効性と安全性をワルファリンとの比較において評価
- 40ヶ国、約450施設



主要評価項目 = 症候性静脈血栓塞栓症の再発
副次評価項目 = 症候性静脈血栓塞栓症の再発、すべての死亡
安全性評価項目 = 大出血、臨床的に重要な出血

Laninamivir octanoate (CS-8958)



抗インフルエンザ薬 Laninamivir octanoateの開発コンセプト

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害薬
(Long Acting Neuraminidase Inhibitor)

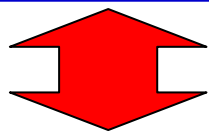
LANI



長時間作用型インフルエンザ治療薬

既承認のノイラミニダーゼ阻害剤

リレンザ(吸入)	}	治療:1日2回 x 5日間	投与
タミフル(経口)		予防:1日1回 x 7-10日間	投与



Laninamivir	治療:1回
octanoate (吸入)	予防:週に1回を期待

全年齢層への適応取得を目標とした試験

- 小児から成人まで、幅広い年齢層での使用を目指して-

9歳未満

10-19歳
(タミフル使用制限)

20歳以上

2008年度

第II/III相比較試験
タミフル対照
有効性・安全性評価

非対照試験
安全性・有効性評価

第III相国際共同試験
(MARVEL Study)

小児臨床薬理試験
(15歳以下)

第II相反復投与試験

第III相新デバイス試験

2009年度

予防適用を指向した第III相臨床試験

ハイリスク患者を対象とした第III相治療試験

臨床試験の結果

- 成人対象の第III相(MARVEL)試験において、Laninamivir octanoate はタミフルとの非劣性を確認した。
- Laninamivir octanoate の20mg及び40mg 単回投与群はタミフル投与群(75mg, 1日2回、5日間投与)と同等な治療効果を示した。
- また、小児対象試験において、Laninamivir octanoate の20mg, 40 mg 単回投与群はタミフル投与群よりも良い治療効果を示した。
- 広域の抗ウイルス効果と小児における早い時間でのインフルエンザ罹病回復の効果を最大限に活かすために、**40 mg 単回吸入投与が成人、小児共に至適用法用量と判断される。**

前臨床データアップデート

- ▶ **Laninamivir はオセルタミビル耐性臨床株にも阻害活性を維持**

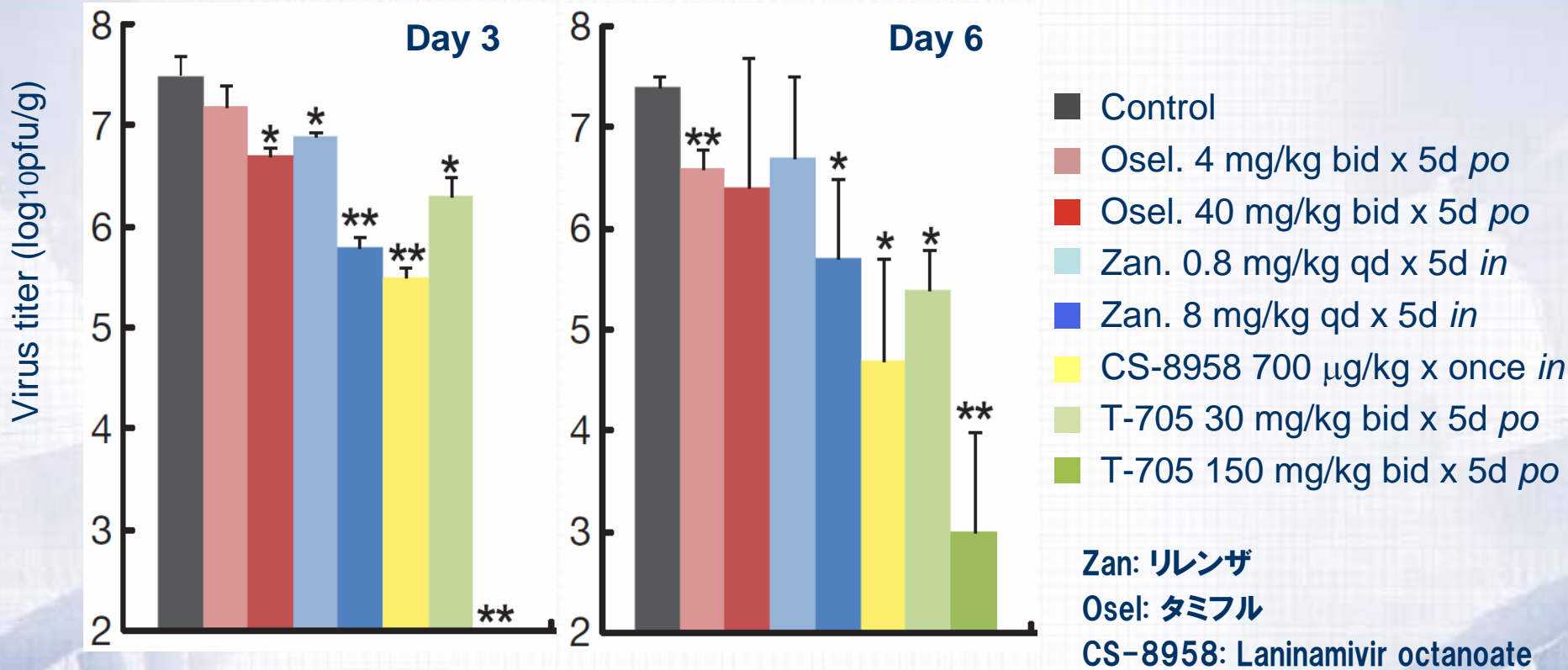
(Antimicrobial Agent Chmotherapy 53: 186-192 (2009))

- ▶ **Laninamivir は新型インフルエンザウイルス (H1N1) に対しても良い効果を示す**

- ▶ **Laninamivir octanoate はマウス感染モデルにおいて、
新型インフルエンザウイルス(H1N1) に対してよい効果を示す**

(Nature 460 Number 7258: 1021 (2009))

抗インフルエンザ薬の新型インフルエンザウイルス (H1N1) のマウス感染モデル系における薬効評価



感染 : 10,000 PFUのA/California/04/09 (H1N1)

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ 対control群

Ito Y. *et al.* Nature 460 Number 7258:1021 (2009)

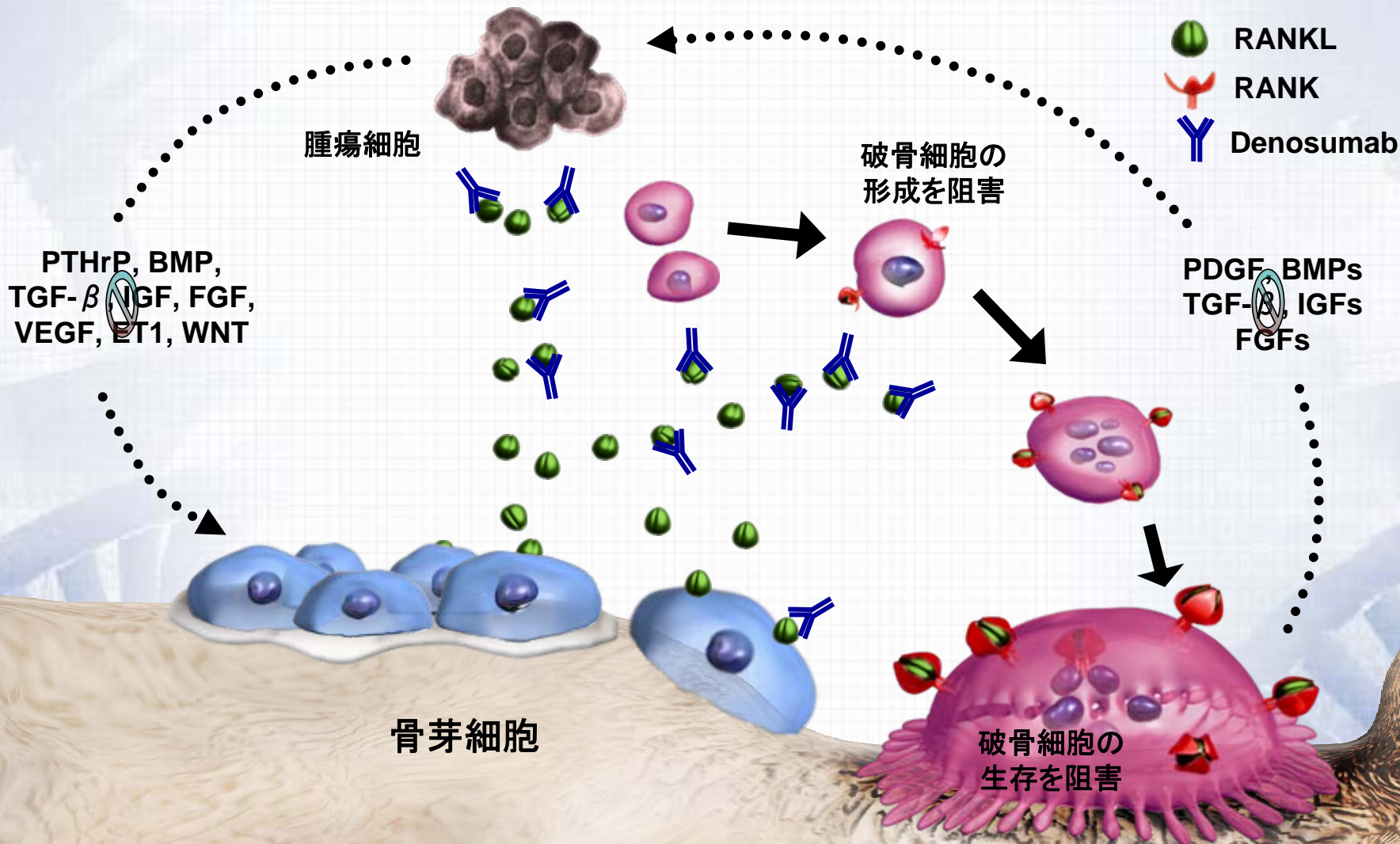
Laninamivir octanoate はマウス感染モデルにおいて、新型インフルエンザウイルス (H1N1) に対してよい効果を示す。

Denosumab (AMG 162)

開発計画の概要

適応症	用法・用量	開発ステージ	
		日本	欧米
癌の骨転移	120 mg / 4週 皮下注射	Ph III	Ph III
骨粗鬆症	60 mg / 6ヶ月 皮下注射	Ph III	申請中
ホルモン抑制療法に伴う骨量減少	60 mg / 6ヶ月 皮下注射	-	申請中
関節リウマチ	未定	未定	Ph II

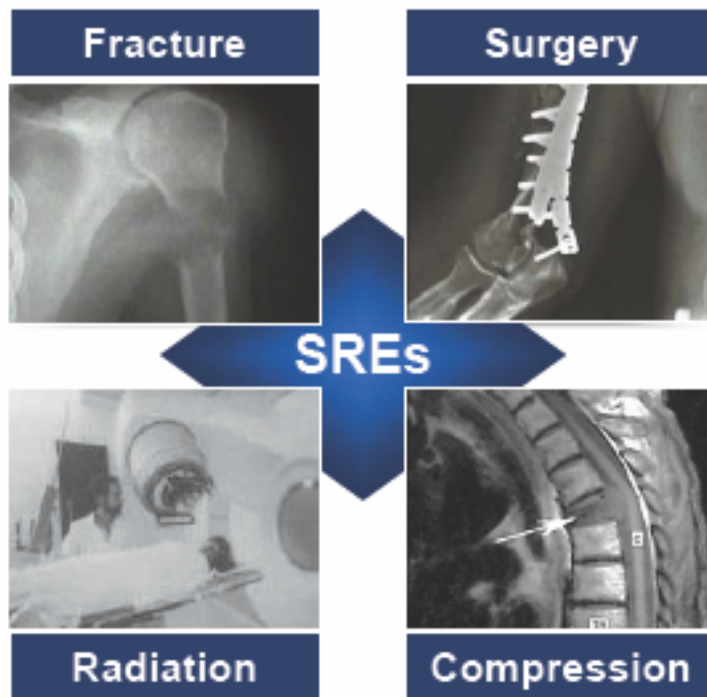
Denosumabは腫瘍細胞が引き起こす骨破壊の悪循環を阻害する



骨関連事象 (SRE) は癌骨転移の重大な合併症

➤ 骨転移試験

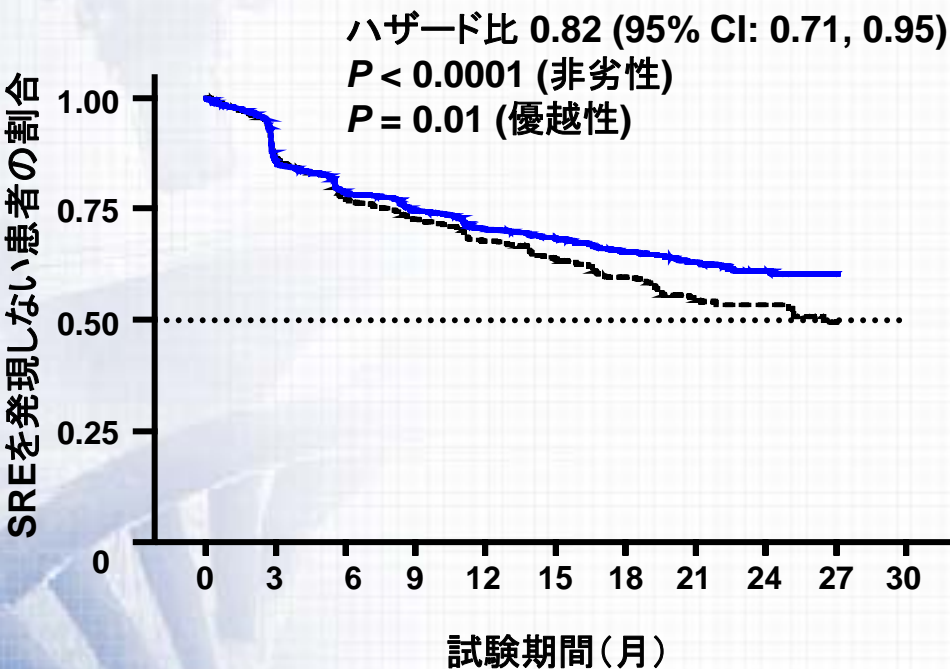
- 目的: 骨転移に伴う合併症の治療
- 対象: 骨転移のある患者



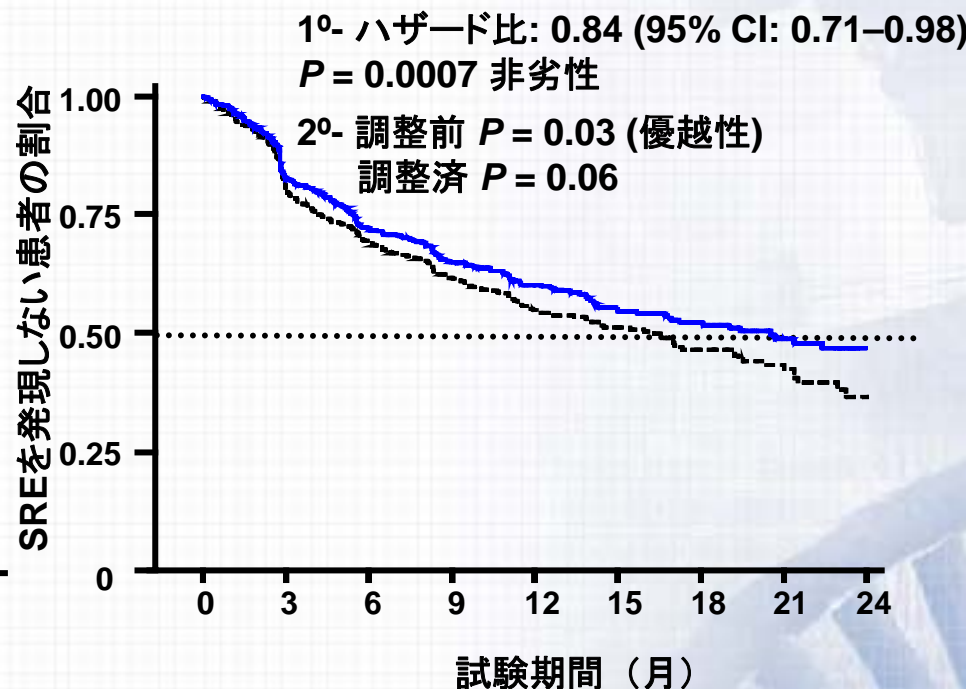
骨転移試験

主要評価項目: 初回SRE発現までの期間

乳癌



固形癌および多発性骨髄腫



— denosumab: 120mg / 4週, 皮下注射
---- Zometa®: 4mg / 4週, 静注

海外（アムジェン社）での開発状況：骨転移

➤ Phase III 国際共同治験:

- 3つの骨転移試験により、異なった癌腫に対して、denosumabの効果を検討
- Denosumabは癌骨転移患者のSRE発現を減少させた
 - 進行性乳癌患者におけるSREの発現リスク減少に関して、denosumabはZometa[®]に対し優越性を示した（**日本人患者を含む**）
 - 国内スポンサー(治験依頼者): 第一三共
 - 固形癌および多発性骨髄腫患者におけるSREの発現リスク減少に関して、denosumabはZometa[®]に対し非劣性を示した
 - 上記2試験の結果は2009年ECCO/ESMOにて発表済。前立腺癌患者の骨転移試験データは2010年1Qに入手予定

国内開発状況: 骨粗鬆症

➤ Phase III試験 (DIRECT*): **エンロールメント完了**

- 日本人の骨粗鬆症患者を対象として、denosumabの有効性および安全性を評価するために、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施中
- 主要評価項目
 - 脆弱性椎体骨折の発生率

*DIRECT: **D**enosumab fracture **I**ntervention **R**andomized **e**d Placebo **C**ontrolled **T**rial in Japanese patients with osteoporosis

海外（アムジェン社）での開発状況：骨粗鬆症関連

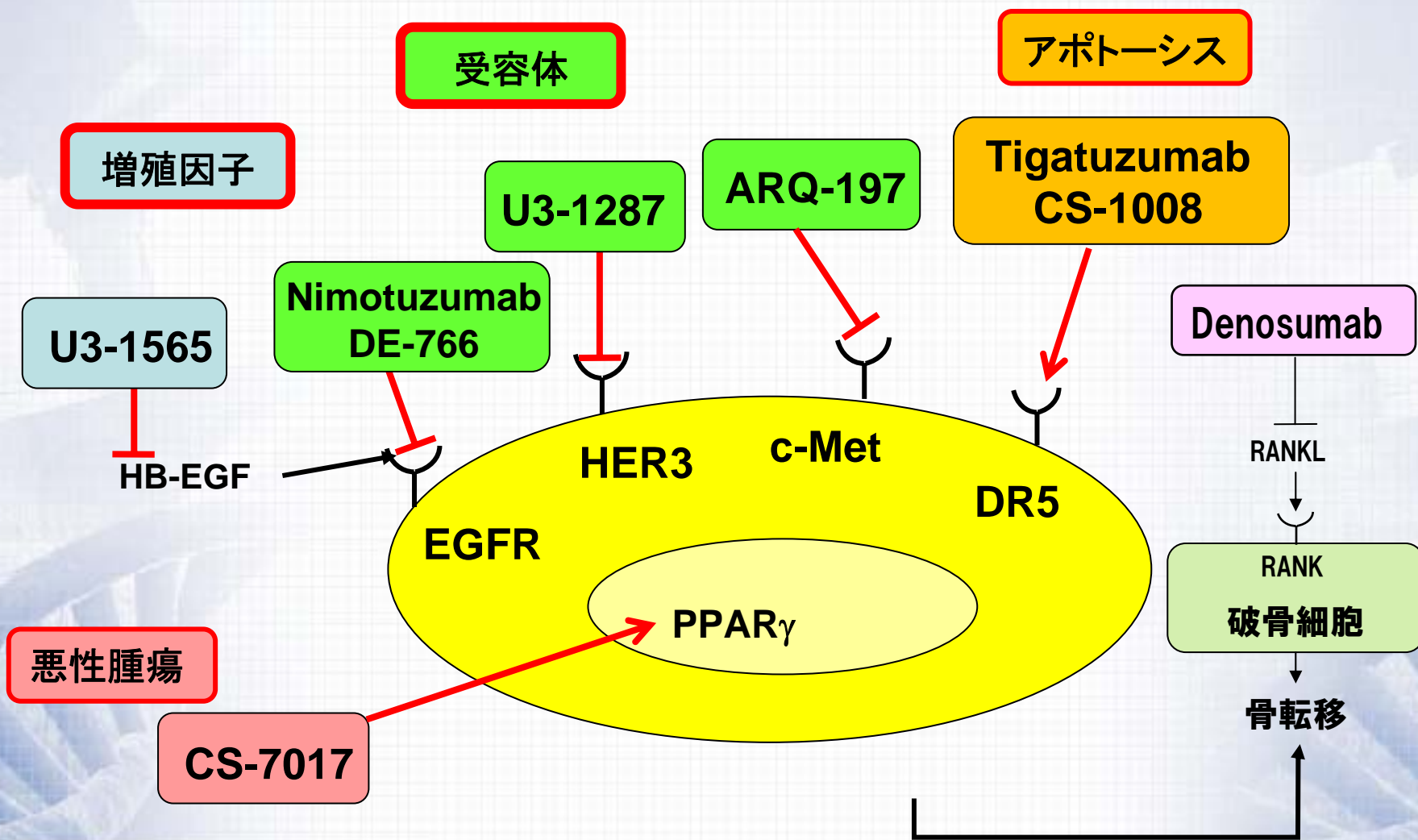
- ▶ **閉経後骨粗鬆症およびホルモン抑制療法に伴う骨量減少**
 - **グローバル(欧米)での申請：2008年12月 – 2009年1月**
 - **FDA諮問委員会による審議：8月13日**
 - 「閉経後骨粗鬆症の治療」、「前立腺癌患者におけるホルモン抑制療法に伴う骨量減少の治療」適応に対し、諮問委員会は承認を勧告
 - **Complete Response Letterを受領：2009年10月**

Oncology Franchise

- 研究ターゲット
- 共同研究開発
- ARQ 197
- Tigatuzumab, CS-1008
- CS-7017
- Nimotuzumab, DE-766
- U3-1287



癌領域におけるターゲット



癌領域パイプラインに関する共同研究開発

探索研究

前臨床段階

Phase I

Phase II

Phase III

低分子



ARQ 197
c-MET 阻害薬

CS-7017
PPAR γ

Max Planck Institute
of Biochemistry



抗体



抗体関連の技術提携



U3-1565
HB-EGF Ab

U3-1287
HER3 Ab



革新的な抗体医薬

Nimotuzumab
EGFR Ab

Denosumab
RANKL Ab

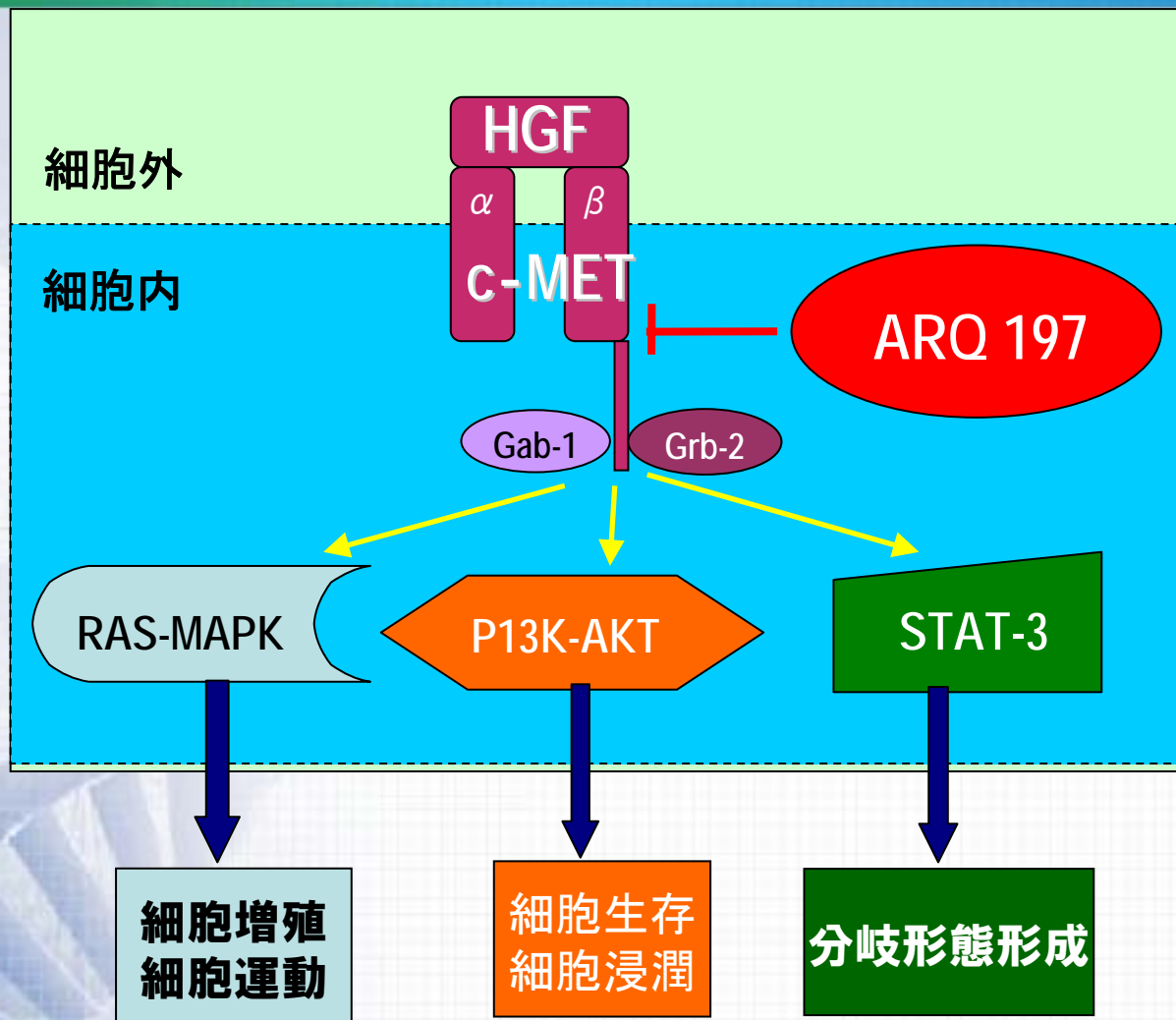
Tigatuzumab
DR 5 Ab

U3 ファーマの現況



- **U3 ファーマの研究ポートフォリオに新たに複数のプロジェクトが追加**
 - **Prof. Ullrich (MPI*)との共同研究による成果**
*マックス・プランク研究所(独)
- **研究施設と要員の拡張**
 - 有能な研究者を新規に採用
 - 新研究施設を倍に拡張し、移転を完了
- **第一三共グループ内での確かなシナジーの創出**
 - 第一三共グループのオンコロジーポートフォリオに複数の開発候補品、探索研究課題を提供することによりグローバルな コラボレーションを実現

c-Met 阻害薬: ARQ 197



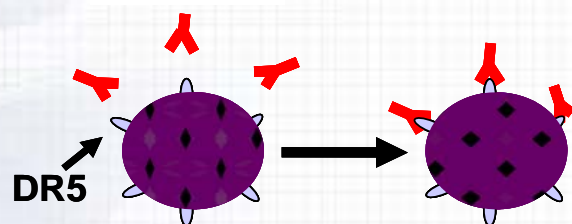
- c-Met:肝細胞増殖因子 (HGF) の受容体チロシン・キナーゼ
 - 様々な細胞内シグナル伝達に関与
- c-Metの発現亢進
 - 大腸癌, 肝細胞癌, 乳癌, 膵臓癌 等
- 開発状況
 - 欧米:Phase II 試験
 - ◆ 非小細胞肺癌:登録終了
 - ◆ c-Met関連肉腫, 肝細胞癌:実施中
 - 米国/英国 Phase I 試験実施中

Tigatuzumab CS-1008 (1)

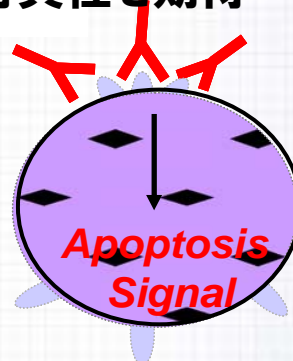
▶ ヒト デスレセプター 5 (DR5) に対するアゴニスティックなモノクローナル抗体

- DR5発現腫瘍において、アポトーシス、補体依存性細胞障害作用(CDC)、抗体依存性細胞障害作用(ADCC)を誘導
- DR5発現は正常組織では稀であり、癌細胞への高い特異性を期待

CS-1008

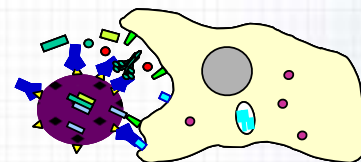


アポトーシス



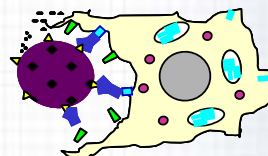
CDC: Complement-dependent cytotoxicity

CDC: 補体依存性細胞障害作用

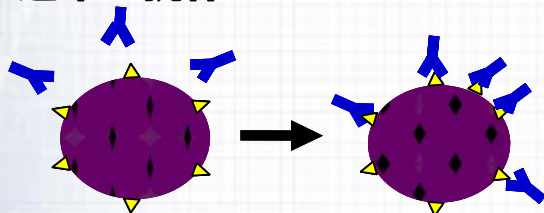


ADCC: Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity

ADCC: 抗体依存性細胞障害作用



通常の抗体

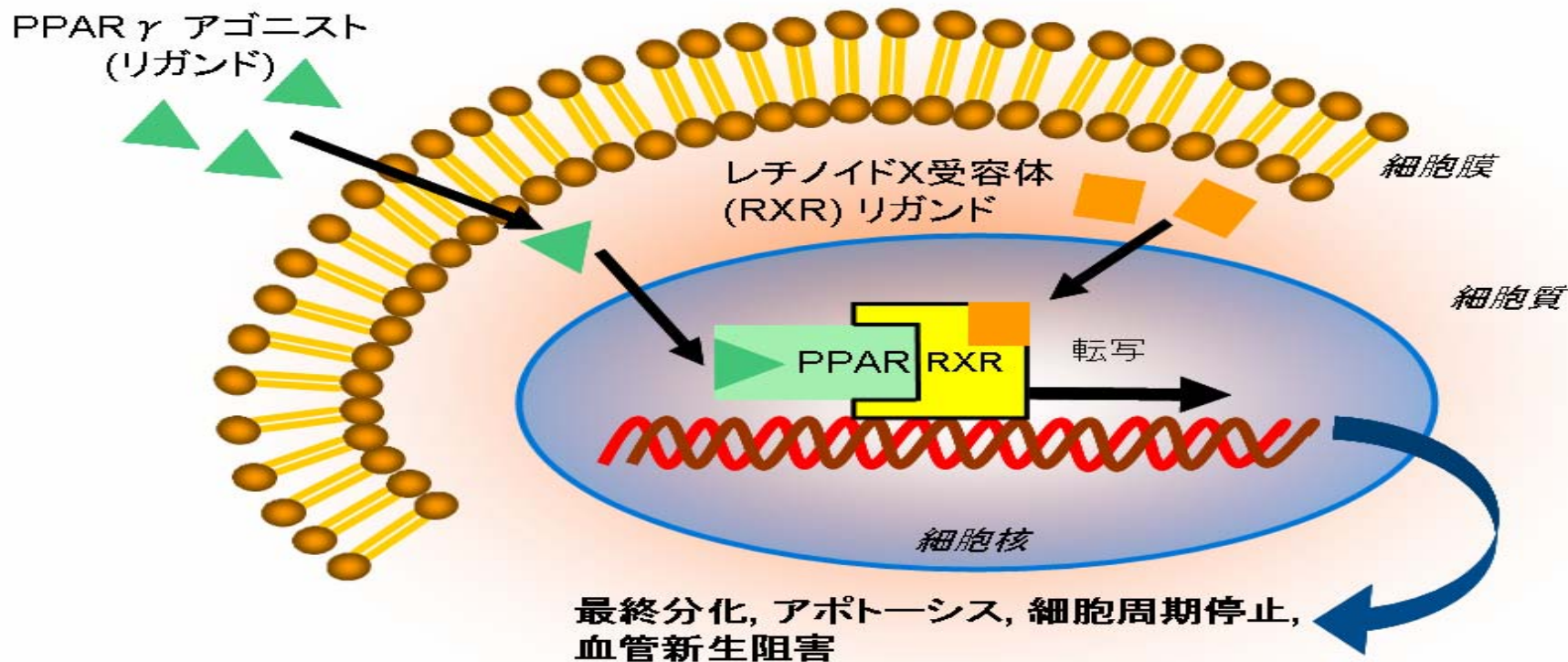


Tigatuzumab CS-1008 (2)

> 開発現況

- 日本 Phase I 試験: 進行中
- 米国 膵臓癌 Phase II
 - ▶ Gemzar(一般名ゲムシタビン)との併用時の高い安全性と忍容性を確認
- その他のPhase II 試験
 - ▶ 非小細胞肺癌、大腸癌: 欧州において試験進行中
 - ▶ 卵巣癌: 10月に米国で投薬開始
 - ▶ その他の癌種: 試験実施について評価検討中

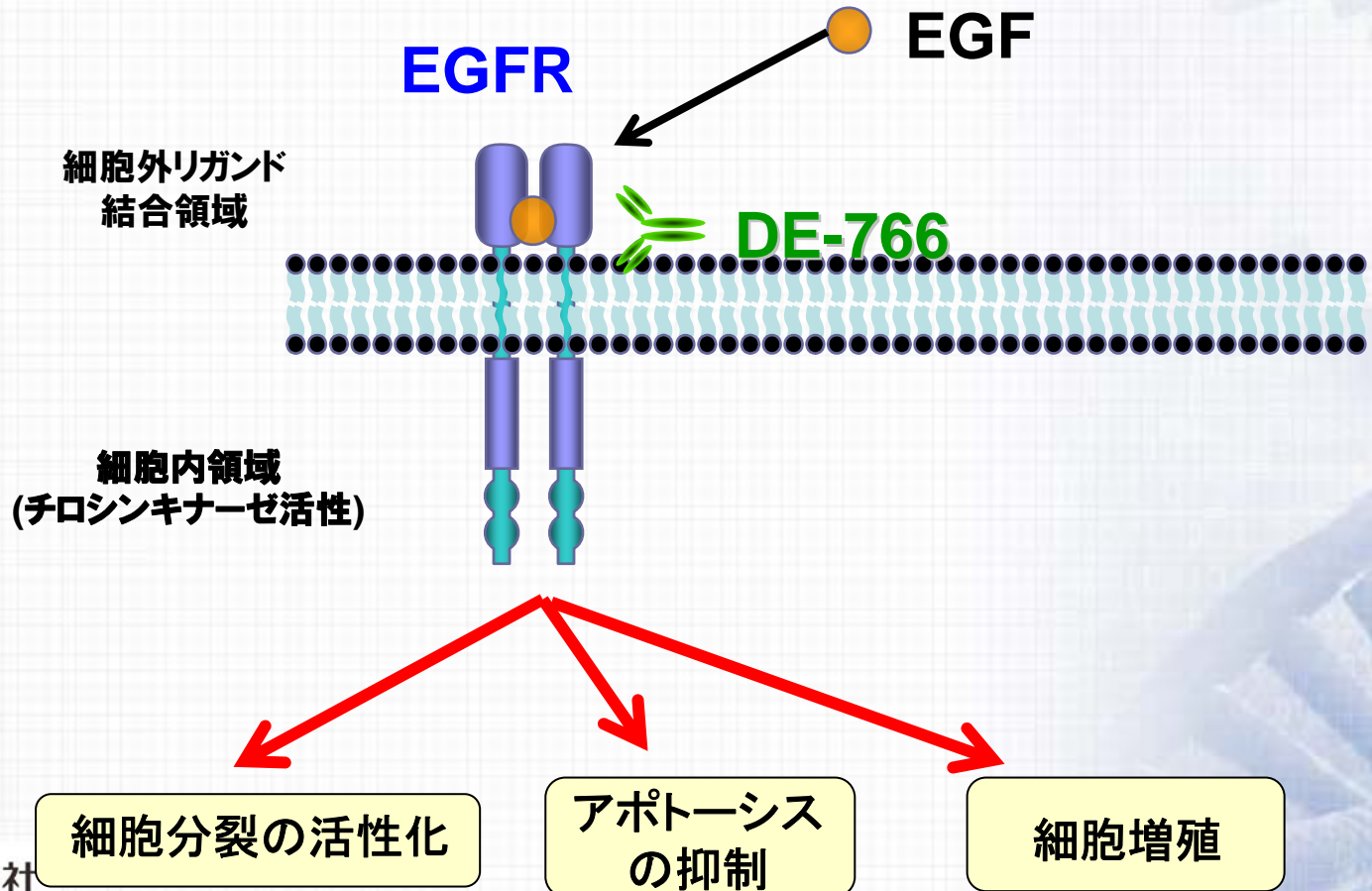
CS-7017 : PPAR γ 活性化剤



- *In vitro* において、癌細胞を殺さずその増殖を抑制
- 担癌動物モデルにてヒト腫瘍に対して有効
- 開発現況
 - 米国 Phase II試験 進行中 (未分化型甲状腺癌, 非小細胞肺癌, 結腸直腸癌)
 - 日本 第I相試験 準備中

Nimotuzumab DE-766 (1)

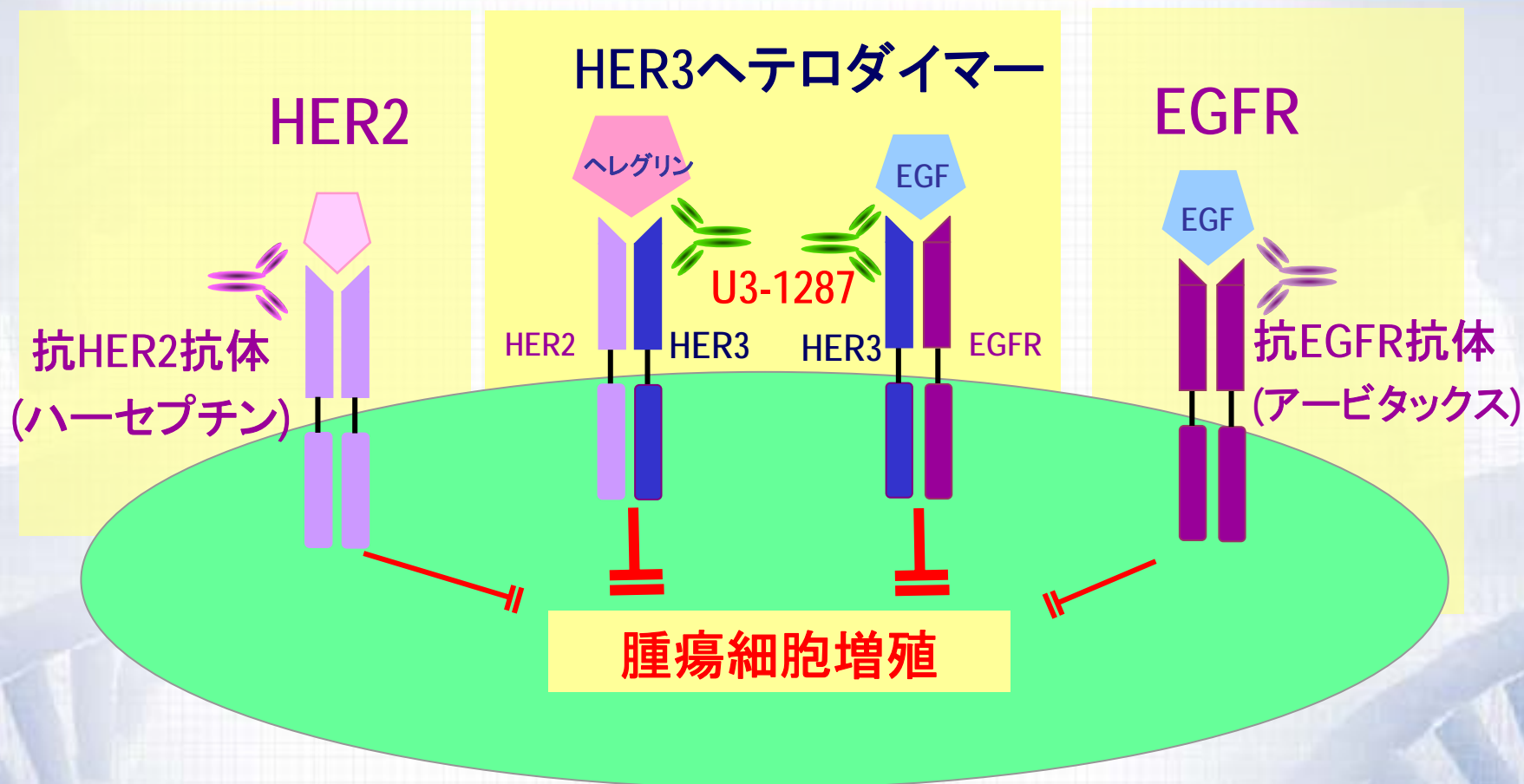
- Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)の細胞外リガンド結合領域に対するヒト化モノクローナル抗体
- 細胞内チロシンキナーゼ活性領域を阻害する



Nimotuzumab DE-766 (2)

- **標的適応症：EGFRを発現している癌腫**
 - **グリオーマ，非小細胞肺癌，食道癌，胃癌 等**
- **開発状況(日本)**
 - **Phase I 試験：終了**
 - **Phase II 試験(胃癌)：日本と韓国で実施中**
 - **Phase II 試験(非小細胞肺癌)：2009年2Qに開始**
- **他のEGFR抗体と比較し、安全性面(皮膚毒性)で優れ、有効性は同程度である**
- **海外の状況**
 - **頭頸部癌：キューバ，インド，南米諸国で承認**
 - **グリオーマ：キューバ，インドネシア，フィリピン，ブラジルで承認**
 - **鼻咽頭癌：中国で承認**

U3-1287: 抗HER3抗体



HER3: EGFRファミリー受容体のひとつ

HER3は多くの癌細胞で高発現しており、予後不良因子である（乳癌, 肺癌, 結腸直腸癌, 等）

HER3ヘテロダイマーは、HER2ホモダイマーやEGFRホモダイマーより高い細胞増殖能を有する

Prasugrel / Eflent[®] / Effient[®]

2009年の主要マイルストーン

- 2月3日 – FDA心血管・腎臓薬諮問委員会において満場一致で承認勧告
- 2月25日 – EUにおける Efient® の承認取得
- 3月27日 – グローバルにおける初上市（英国）
- 7月10日 – 米国におけるEffient®承認取得
- 8月3日 – 米国上市

Effientの米国添付文書

▶ 効能: 急性冠症候群(ACS)

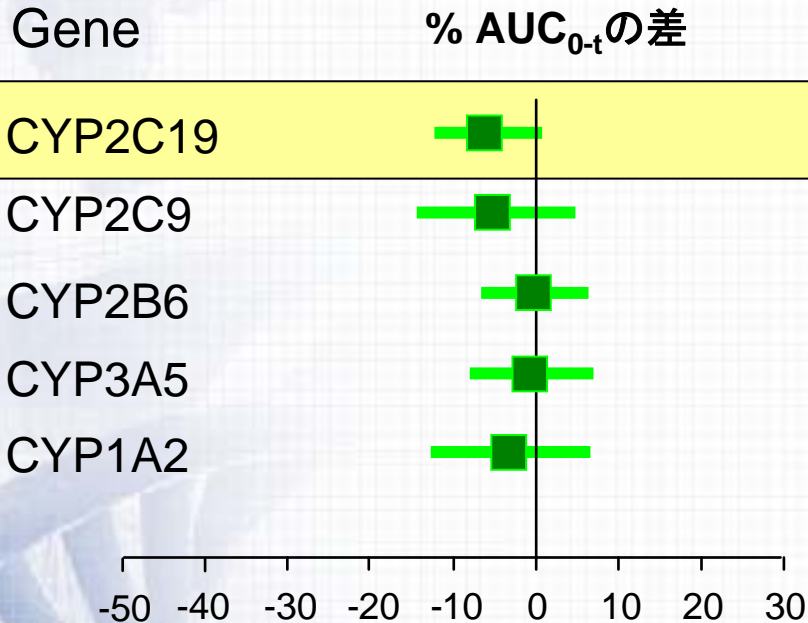
– 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行するACS患者における、血栓性心血管系イベント(ステント血栓症を含む)の発現率の低下

– Effientはクロピトグレルと比較して心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合エンドポイントの発現を低下させた

- 発現率の差は、主に心筋梗塞の低下によるものであり、脳卒中では差が無く、心血管死で若干の差が認められた

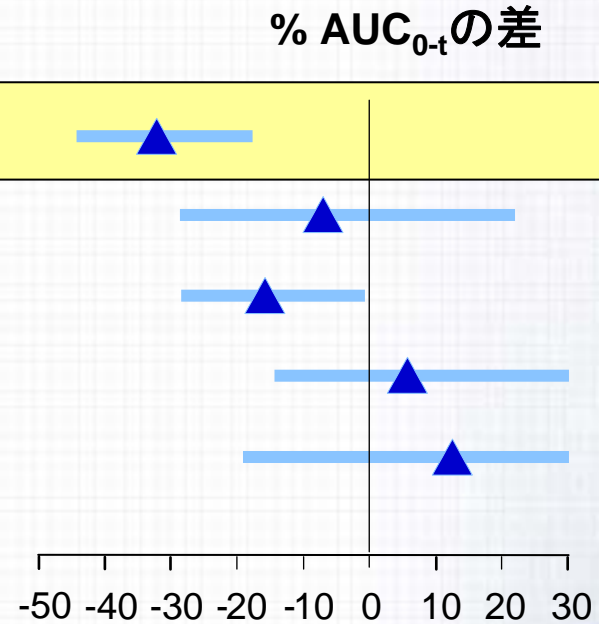
薬物動態への遺伝子変異の影響

Prasugrel



暴露低下が認められる代謝機能が
弱化した人

Clopidogrel



暴露低下が認められる代謝機能が
弱化した人

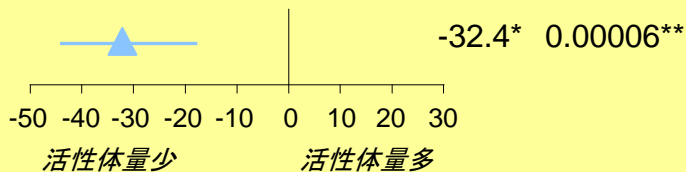
薬物動態、薬力学、および臨床イベントへのCYP2C19 遺伝子変異の影響

Clopidogrel

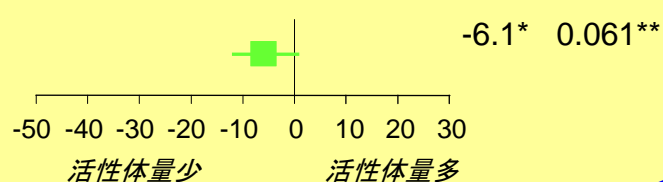
Prasugrel

薬物動態
(健康被験者)

CYP2C19遺伝子変異保持者と非保持者の AUC_{0-t} 差



CYP2C19遺伝子変異保持者と非保持者の AUC_{0-t} 差

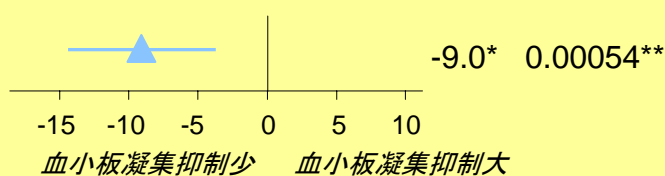


Interaction
p-value

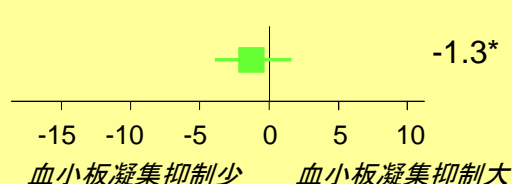
<0.0001

薬力学
(健康被験者)

CYP2C19遺伝子変異保持者と非保持者の MPA 差



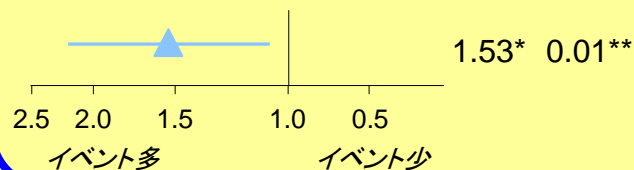
CYP2C19遺伝子変異保持者と非保持者の MPA 差



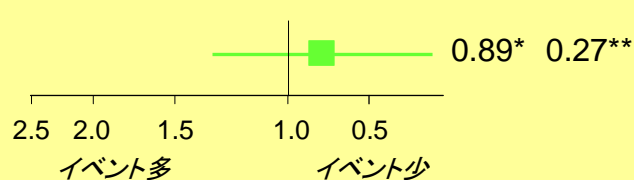
0.015

臨床イベント
(患者)

CYP2C19遺伝子変異保持者と非保持者の
心血管死、心筋梗塞、脳卒中発現率のハザード比



CYP2C19遺伝子変異保持者と非保持者の
心血管死、心筋梗塞、脳卒中発現率のハザード比



0.046

クロピドグレルの添付文書変更（2009年秋 改訂）

➤ 警告 項に新規記載追加

- 遺伝子変異既知またはCYP2C19 活性を阻害する薬剤の使用によりCYP2C19機能に欠陥をもつ患者は、PLAVIX の使用を避けること。
- 遺伝的にCYP2C19機能低下を有する患者は、正常なCYP2C19機能をもつ患者よりも、抗血小板作用が減弱するとともに一般的に心筋梗塞発症後の心血管系イベント率が高まる。

➤ 使用上の注意 項改訂

➤ 患者への情報

- 患者は医師に、処方またはOTCのオメプラゾールを含む使用中の併用薬について伝えなければならない。

➤ 薬物相互作用

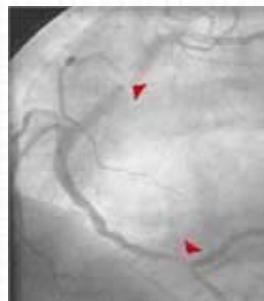
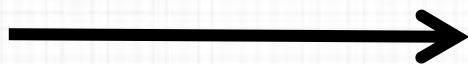
- CYP2C19を阻害する薬剤との併用を避けること。オメプラゾール、エソメプラゾール、シメチジン、フルコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール、エトラピリン、フェルバメート、フルオキシセチン、フルボキサミン、チクロピジン（警告項参照）。

ACSの治療オプション

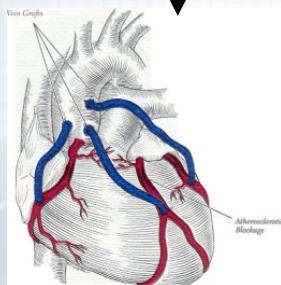
救急搬送



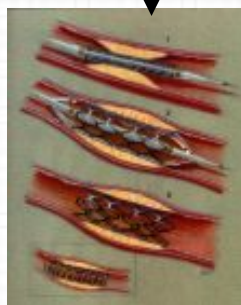
集中治療室



診断カテーテル実施



CABG
($<10\%$)



PCI
(40-50%)



薬剤治療
(40-50%)

CRUSADE Registry
(Ezra A et al. presented at ACC, 2007)

 第一三共株式会社

 **TRITON TIMI-38**

TRILOGY
ACS

効能追加 (ACS患者の薬剤治療)

> TRILOGY

- 目的: 薬剤治療を受けるACS患者におけるEffientの効能拡大
- 医療上のアンメットニーズ:
 - 米国ではACS患者の40-50% が入院中に再灌流療法を受けていない¹
 - 薬剤治療を受けるACS患者はPCIまたはCABG患者と比較し予後不良のリスクが高い²

¹ACTION Registry-GWTG DATA: July 1, 2007 – June 30, 2008 (n = 32,377)

²Chan M, JACC Cardiovasc Int 2008

効能追加（ACS患者の薬剤治療）

➤ TRILOGY

- 薬剤治療を受けるACS患者における効能
- 2008年6月試験開始
- 10,000症例、800施設、40力国
- 5 mg用量を試験に含む

DAPT 試験 (HCRIプレスリリース)

Harvard Clinical Research Instituteは、薬剤溶出性ステント後の抗血小板剤2剤併用療法について理解を深めるためのDAPT試験に最初の患者を組み入れました。

医療業界、FDA、アカデミアの協力体制で実施する初の公衆衛生学的試験、実施期間は4年

BOSTON- October 2, 2009- HCRIは本日、DAPT試験に最初の患者が組み入れられたと報告しました。DAPT試験は、薬剤溶出性ステント留置後の抗血小板剤2剤併用療法(アスピリンとチエノピリジン/抗血小板剤の併用により血栓を抑制する)を実施する期間を検討するための4年間の臨床試験です。

Oltmesartan Franchise



第一三共株式会社

オルメサルタン 配合剤

米国・欧州

- CS-8663: アムロジピンとの配合剤
 - 米国・欧州・その他地域で発売
 - 販売名: AZOR[®] (米国)、Sevikar[®] (欧州)
- CS-8635: アムロジピン、ヒドロクロロチアジドとの3剤配合剤
 - 米国にて申請済み(2009年9月)
 - 欧州で第III相試験進行中

日本

- CS-866AZ: アゼルニジピン*との配合剤
 - 2008年12月申請

* アゼルニジピンは販売名カルブロック[®]として日本で発売中



オルメサルタン ライフサイクルマネジメント

	<Mono>	Phase III	NDA filed	Marketing
米国			小児効追	Benicar [®]
欧州				Olmotec [®]
日本			40mg錠 (承認取得済み)	Olmotec [®]
	<Combo>	Phase III	NDA filed	Marketing
米国			CS-8635 (3剤配合剤)	Benicar HCT [®] AZOR [®]
欧州		CS-8635 (3剤配合剤)		Olmotec Plus [®] Sevikar [®]
日本			CS-866AZ (カルブロックとの配合剤)	

第一三共の研究開発はイノベーションを追求し続けます

▶ 循環器領域のグローバルリーダーシップの維持向上

- 米国での Effient の承認取得と、ACS 薬物治療患者を対象とした TRILOGY を推進
- Edoxaban の AF を対象とした第III相試験 ENGAGE AF を推進
- Edoxaban の術後静脈血栓塞栓症を対象とした第III相試験の有望な結果
- Edoxaban の静脈血栓塞栓症を対象とした第III相試験 HOKUSAI 試験の開始準備完了
- Olmesartan の合剤の適応症拡大による製品価値の増大

▶ Laninamivir は、インフルエンザの治療試験で良好な成績が得られ、インフルエンザ予防の第III相試験を開始

▶ 癌領域パイプラインの充実化

- 進行性乳癌患者における SRE の発現リスク減少に関して、denosumab は Zometa[®] に対して優越性を示した
- Denosumab の骨粗鬆症を対象とした日本での第III相試験 DIRECT は、患者エンロールメントを完了
- 4つの化合物について、第二相試験を推進
 - ARQ 197, CS-1008, DE-766, CS-7017



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。
- 本資料には、医薬品(開発中の製品を含む)に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。