



# 第5回 R&D説明会

2010年12月10日

GEMRAD共同議長  
廣川 和憲  
グレン・ゴームリー

# アジェンダ

- 研究機能再編
- 研究開発プロジェクトの主な出来事(2010年度)
- エドキサバン(経口FXa阻害薬)
- イナビル<sup>®</sup> (ラニナミビル、抗インフルエンザウイルス薬)
- 癌領域プロジェクト
- オルメサルタン ライフサイクルマネジメント

# 研究機能再編



# グローバル研究機能



## 第一三共 /第一三共RDアソシエ

癌・循環代謝・新規領域  
低分子・抗体医薬  
独自リード化合物創出  
リード最適化  
トランスレーショナルリサーチ

## RCI\*

炎症・感染症  
低分子薬  
独自リード化合物創出  
リード最適化

## U3ファーマ

癌  
抗体医薬

## アスピオファーマ

炎症・再生  
低分子、ペプチド医薬  
独自リード化合物創出  
リード最適化

# 研究機能・研究拠点の集中、集約

## ➤ 目的

- 分散している機能・拠点を集約し、一元運営・一元配置
- 限られた資源・時間・機会を有効活用し、競争優位を実現

## ➤ 研究機能の集約

- ランバクシーの新薬探索研究
- アスビオファーマ

## ➤ 拠点集約

- 第一三共の国内研究施設
- アスビオファーマ

## ➤ 新研究所の設立

- 癌、循環代謝、先端医薬研究所

# RCI (DS Life Science Research Centre in India)

RCIを2010年7月 インド・グルガオンに設立

## ➤ RCIのミッション

- **新薬探索研究(グローバル研究機能の一部門)**
  - ・感染症領域、炎症性疾患領域における低分子薬の創出

## ➤ 機能

- **創薬化学**
  - ・化合物ライブラリー
  - ・分析化学
- **薬理学**
  - ・*In vivo*、*in vitro*、微生物学
  - ・分子生物学
- **初期フェーズのスクリーニング**
  - ・安全性・代謝分析



RCI Office

# アスピオファーマ

- **事業: 創薬事業へ再編(2010年4月)**
  - 探索研究から臨床効果確認(POC)までに特化
- **拠点: 国内拠点を神戸に集約(2010年9月)**
  - **神戸医療産業都市へ**
    - 基礎研究から臨床応用まで網羅した医療産業専用のクラスター
      - ・アカデミア  
(理化学研究所、神戸大ほか)
      - ・各種医療関連企業(約185社)
    - 高い発展性
      - ・次世代スパコン
    - インフラ
      - ・交通の利便性
      - ・充実した共用施設



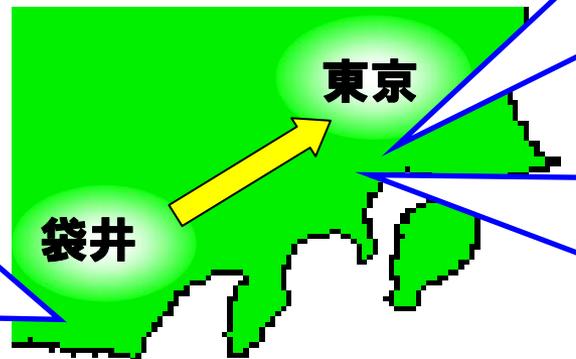
アスピオファーマ

# 国内研究拠点の集約

- 袋井研究センターの機能を東京地区へ移設
  - 集約時期:2013年度下期予定
  - 集約後、袋井研究センターを閉鎖予定
- 集約の目的
  - 研究開発機能の連携緊密化・強化
  - 経費と時間の効率化



袋井:東京から南西約200km



# 研究開発プロジェクトの主な出来事 (2010年度)



# グローバル

- エドキサバンのEngage AF-TIMI 48試験の患者登録完了
- エドキサバンのHokusai VTE Phase III 試験の患者登録が進行中
- ARQ 197の非小細胞肺癌のPhase II 試験で良好な結果が得られ、Phase III 試験への移行を決定
- オルメサルタン/Ca拮抗薬/利尿薬 3剤配合剤の米国での承認・上市

# 日本

- **エドキサバン(下肢整形外科手術患者における静脈血栓塞栓症の予防適応)の製造販売承認申請**
  - 膝関節・股関節全置換術施行患者の予防Phase III 試験において、良好な結果が得られた
- **レザルタス® 配合錠の上市**
  - オルメサルタン/アゼルニジピン: 10 mg/8 mg、20 mg/16 mg
- **ロキソニン®ゲル1%の承認・上市**
- **イナビル® 吸入粉末剤 20 mgの承認・上市**
- **クラビット®の製造販売承認取得**
  - 点滴静注バッグ500 mg/100ml・点滴静注500 mg/20 ml
- **メマンチンが薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会を通過**
- **AMG 162(癌骨転移による骨関連事象)の製造販売承認申請**

# デノスマブ開発計画の概要

適応症	用法・用量	開発ステージ	
		日本	欧米（アムジェン）
骨粗鬆症	60 mg / 6ヶ月 皮下注射	Ph III	<b>上市</b>
癌の骨転移 （骨関連事象）	120 mg / 4週 皮下注射	申請中	<b>承認（米国）</b> / 申請中（欧州）
癌の骨転移 （予防 <sup>1)</sup> ）	120 mg / 4週 皮下注射 <sup>2)</sup>	Ph III（国際共同試験）	
関節リウマチ	未定	Ph II	Ph II

1) 乳癌患者を対象とした術後補助療法

2) 120 mg皮下投与を月に1回6ヵ月間、続いて3ヵ月に1回4.5年間投与

# エドキサバン(DU-176b)



# 経口FXa阻害薬：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	<i>Thromb Haemost 誌に掲載 (2010)</i>	ENGAGE AF-TIMI 48試験を2008年11月に開始 2010年11月に患者登録を完了
	日本	ACC (2009), ISTH (2009) ASH (2009)で発表	
	アジア	APHRsで発表 (2009)	
VTE 術後血栓症の 予防	日本	<i>TKR :J Thromb Haemostに 掲載 (2010)</i>	ICT 2010で発表 (TKR、HFS Ph III) ASH 2010で発表 (THR Ph III) 製造販売承認申請 (2010年3月)
	欧米	<i>THR:Thromb Haemostに 掲載 (2010)</i>	
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2010年1月に開始

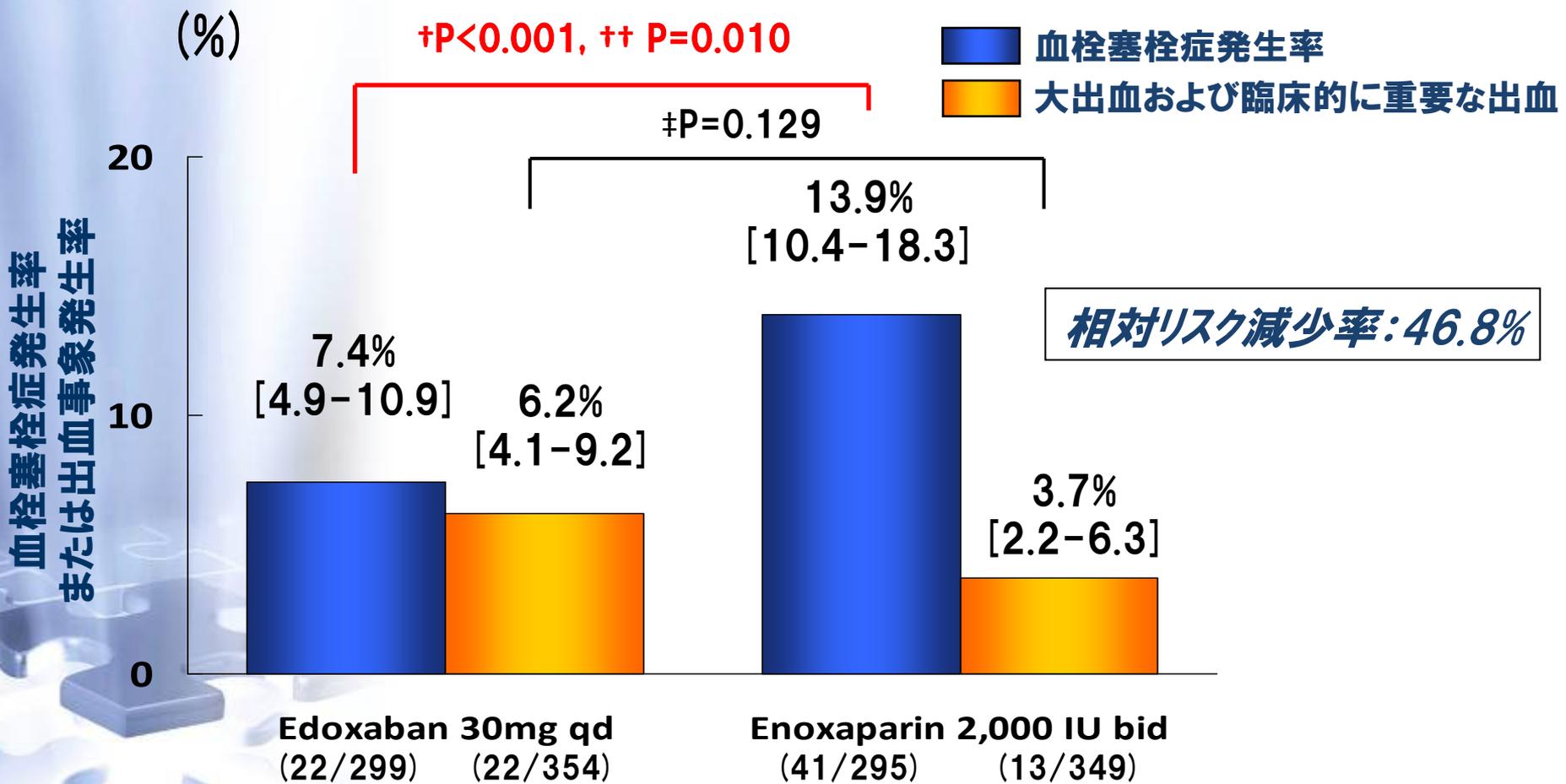
# 膝関節全置換術 (TKR) 股関節全置換術 (THR)

## Phase III 試験概要



\*エドキサバンあるいはエドキサバン プラセボの投与は手術後 6-24 時間以内に開始する  
エノキサパリンあるいはエノキサパリン プラセボの投与は手術後 24-36 時間以内に開始する

# 膝関節全置換術 (TKR) Phase II 試験成績

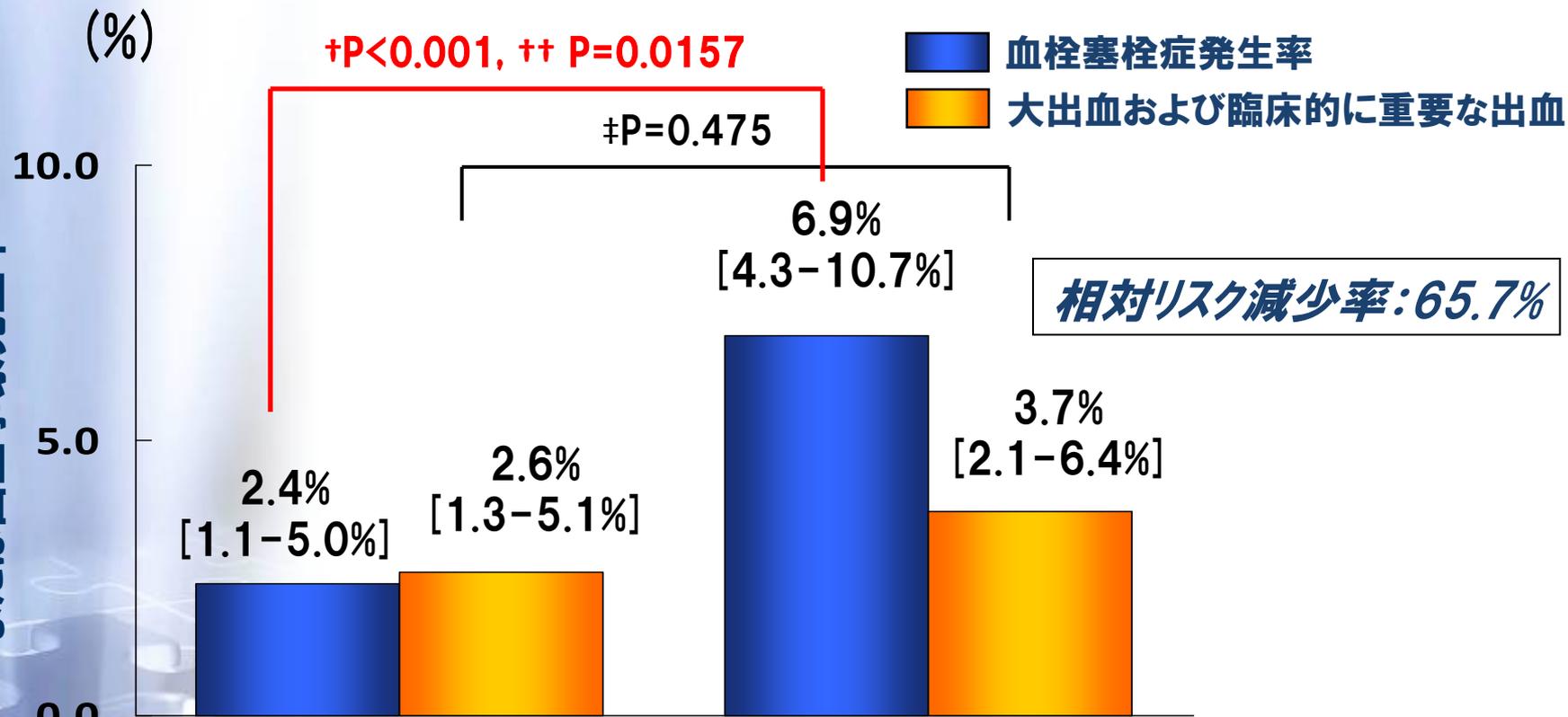


有効性: + 非劣性: Z-test (有意水準: 片側検定 P<0.025)  
 ++ 優越性: x<sup>2</sup> test (有意水準: 両側検定 P<0.05)

安全性: ‡ x<sup>2</sup> test (有意水準: 両側検定 P<0.05)

# 股関節全置換術 (THR) Phase III 試験成績

血栓塞栓症発生率  
または出血象発生率



Edoxaban 30mg qd

(6/255) (8/303)

Enoxaparin 2,000 IU bid

(17/248) (11/301)

有効性: + 非劣性:FM-test (有意水準:片側検定 P<0.025)  
++ 優越性:FM-test (有意水準:両側検定 P<0.05)

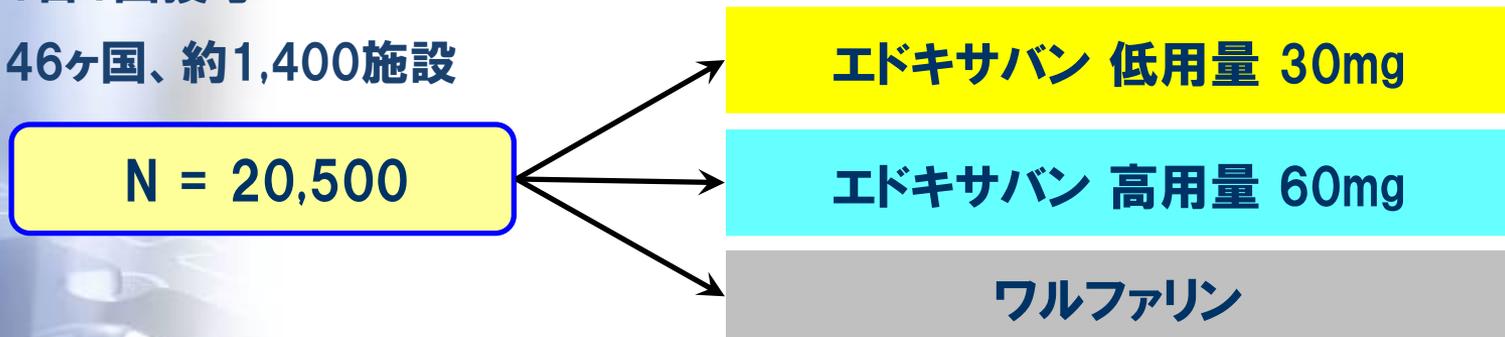
安全性:‡  $\chi^2$  - test (有意水準:両側検定 P<0.05)

# TKR、THRにおける Phase III 試験成績 概要

- 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および優越性を検証した
- 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なかった
- 下肢整形外科手術患者における静脈血栓症の予防適応で国内製造販売承認申請を2010年3月に実施した

## Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (*Am Heart J* 2010)

- 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

患者登録を完了

- 欧米、アジアおよび日本で実施されたPhase II 試験に基づき、2つの至適用量を選択（30 mg、60 mg、1日1回投与）
- イベント率を勘案した十分な症例数を確保
- 試験の品質を上げるため、TTR\*に留意
- 二重盲検、ダブルダミーデザインによりエドキサバンの医療上の有用性をワルファリンとの比較において厳格に評価可能

\*Time in Therapeutic Range:ワルファリンのINRが目標治療域に入っている時間

# エドキサバン 概略

- **薬理学的プロフィール: PK-PDの相関性が良い**
  - 生物学的利用率は60%以上
  - 食事の影響をほとんど受けない
  - 強力なP-glycoprotein 阻害薬を除き、有意な薬物相互作用が無い
  - 2通りの排泄経路: 腎から約1/3が排泄され、残りは胆汁排泄
- **ENGAGE AF-TIMI 48においてエドキサバンの至適投与(30mgおよび60mg 1日1回投与)を選定**
- **日本での整形外科手術後の血栓塞栓症予防において、エノキサパリンナトリウムに優る有効性を確認**



**イナビル<sup>®</sup>**  
**(ラニナミビル、抗インフルエンザウイルス薬)**

# ラニナミビル（抗インフルエンザウイルス薬）の現況報告

- 2010年 9月10日 承認取得
- 2010年10月19日 発売

## 承認内容

商品名	イナビル <sup>®</sup> 吸入粉末剤20 mg
一般名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
適応	A型およびB型インフルエンザ感染症の治療
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"><li>• 成人:<ul style="list-style-type: none"><li>▶ 40 mgを単回吸入</li></ul></li><li>• 小児:<ul style="list-style-type: none"><li>▶ 10歳未満の場合、20 mgを単回吸入</li><li>▶ 10歳以上の場合、40 mgを単回吸入</li></ul></li></ul>

# 臨床開発戦略('08-'09 インフルエンザシーズン)

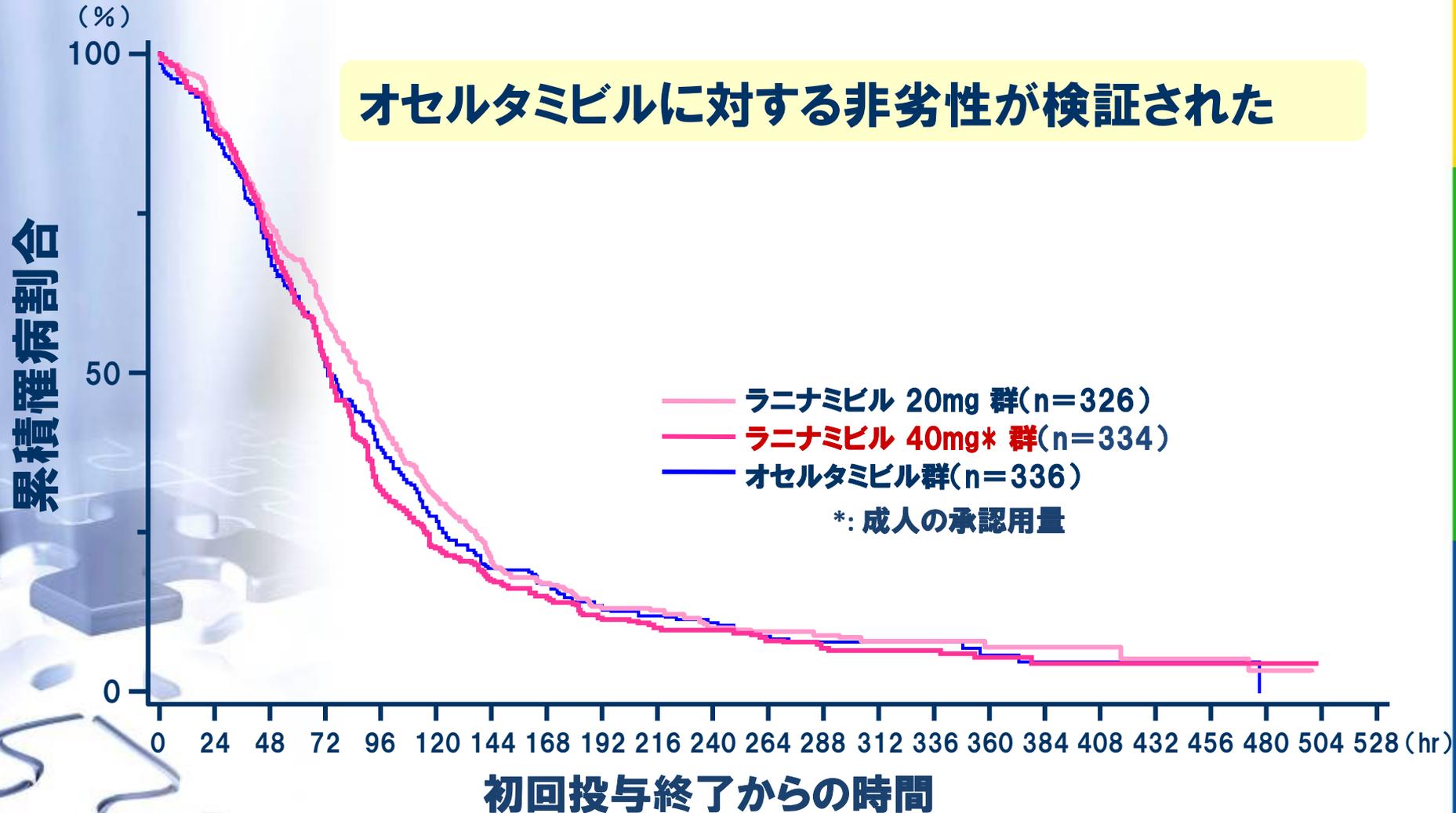
- 小児から成人まで、幅広い年齢層での使用を目指して-



- ▶ すべての試験を無事終了
- ▶ 総勢1,500名の規模の試験となった

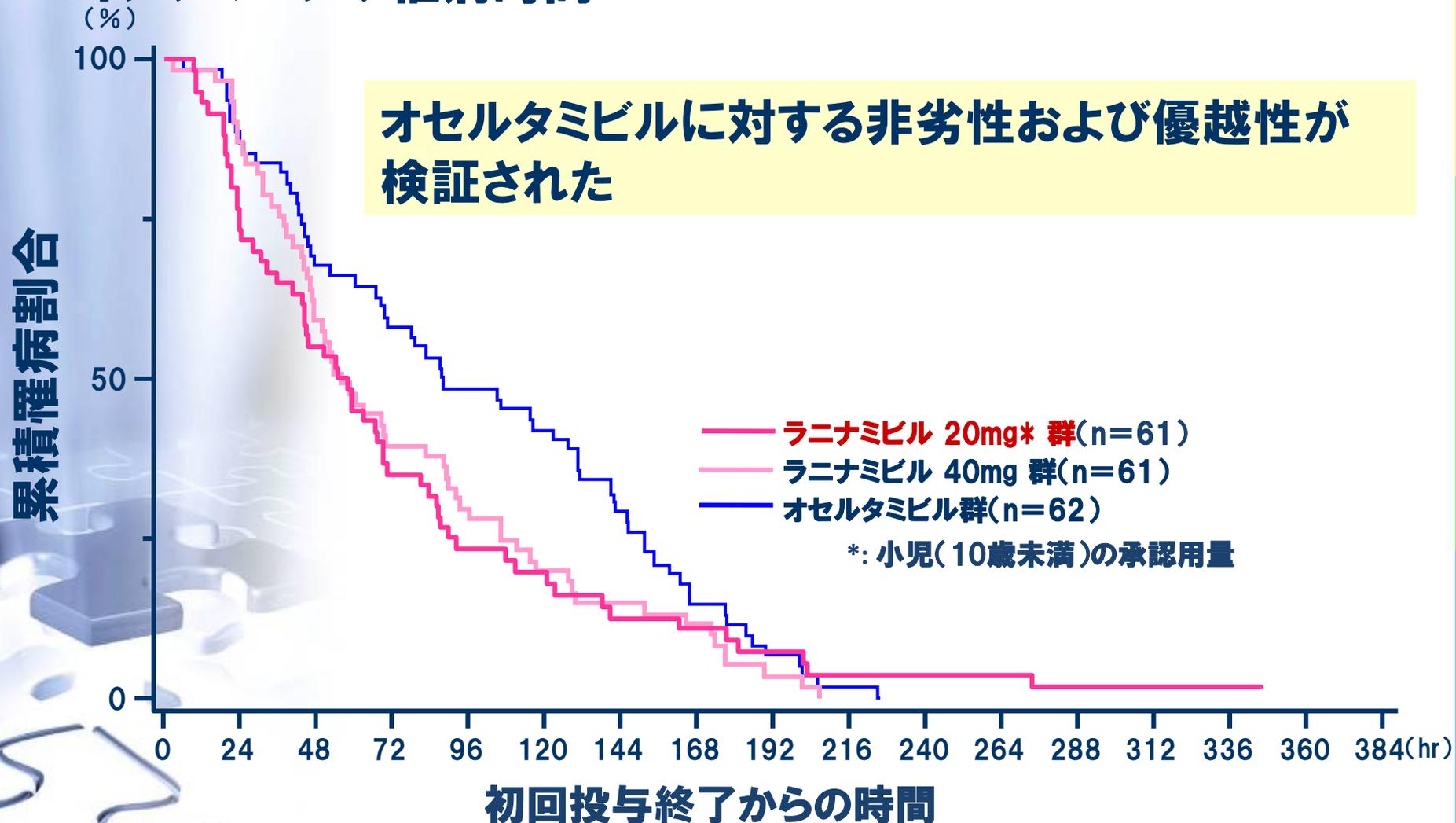
# MARVEL試験

## - インフルエンザ罹病時間



# 小児対象試験(10歳未満)

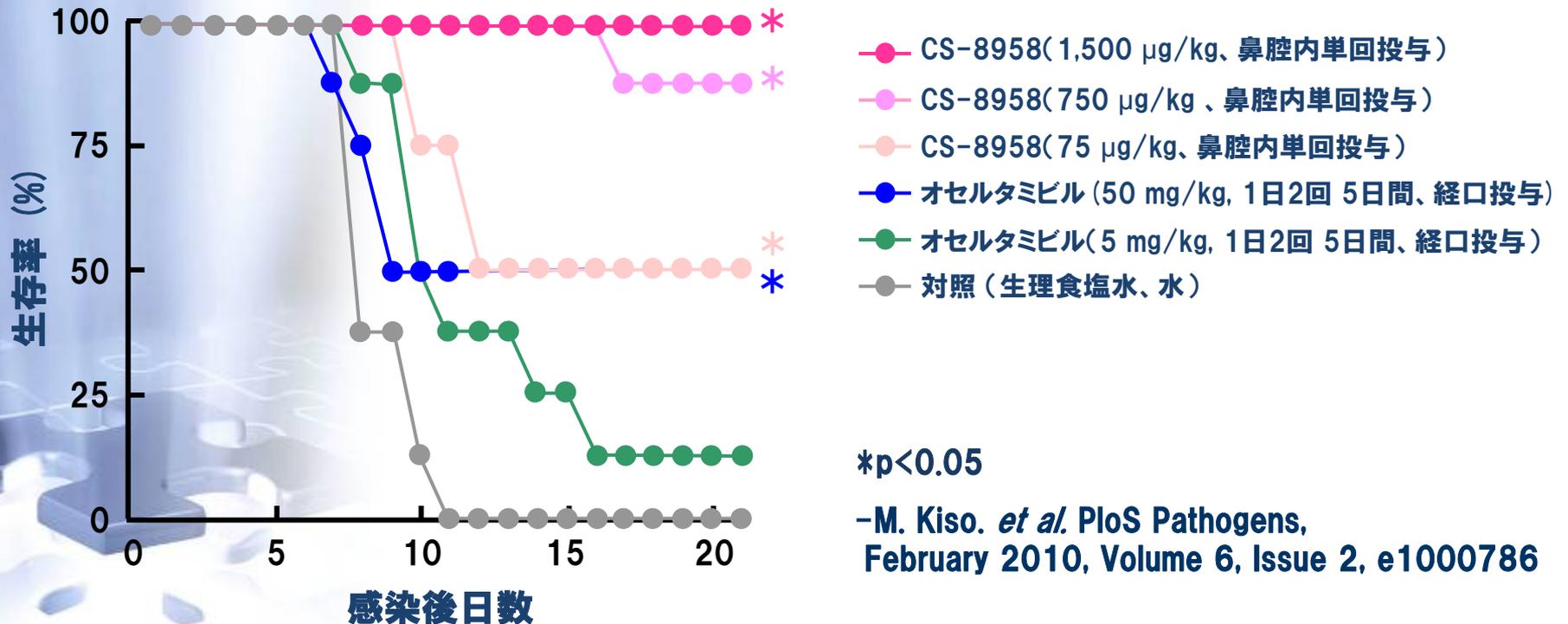
## - インフルエンザ罹病時間



# 高病原性H5N1型鳥インフルエンザウイルスに対する治療効果(マウス) (臨床分離株, オセルタミビル耐性)

## ラニナミビル (CS-8958) 単回投与 vs オセルタミビル反復投与

VN1203-H274Y



\* $p < 0.05$

-M. Kiso. *et al.* PloS Pathogens, February 2010, Volume 6, Issue 2, e1000786

ラニナミビル(CS-8958)単回投与は、高病原性H5N1型鳥インフルエンザウイルスに対して治療効果を示す

# ラニナミビルについての結論

- 成人に対しては、ラニナミビル40mgの単回吸入投与でタミフル®の75 mg X 2回/日 X 5日間の経口投与と同等の治療効果を示す
- 10歳未満の小児に対しては、ラニナミビル20mgの単回吸入投与でタミフル®の1日2回、5日間の経口投与よりも高い治療効果を示す
- ラニナミビルは10歳代の小児に対しても使用することができ、成人同様、40mgの単回吸入投与で治療効果を示す
- 前臨床データから、ラニナミビルは高病原性H5N1型鳥インフルエンザウイルスや2009年パンデミックの新型H1N1インフルエンザウイルスにも効果を示し、その臨床での効果が期待される

# 癌領域プロジェクト



# 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

**UCSF**  
University of California  
San Francisco

 **ARQULE**<sup>®</sup>  
AKIP<sup>™</sup>

Max Planck Institute  
of Biochemistry



**KINAXO**

 **SeattleGenetics**

 **BIOINVENT**

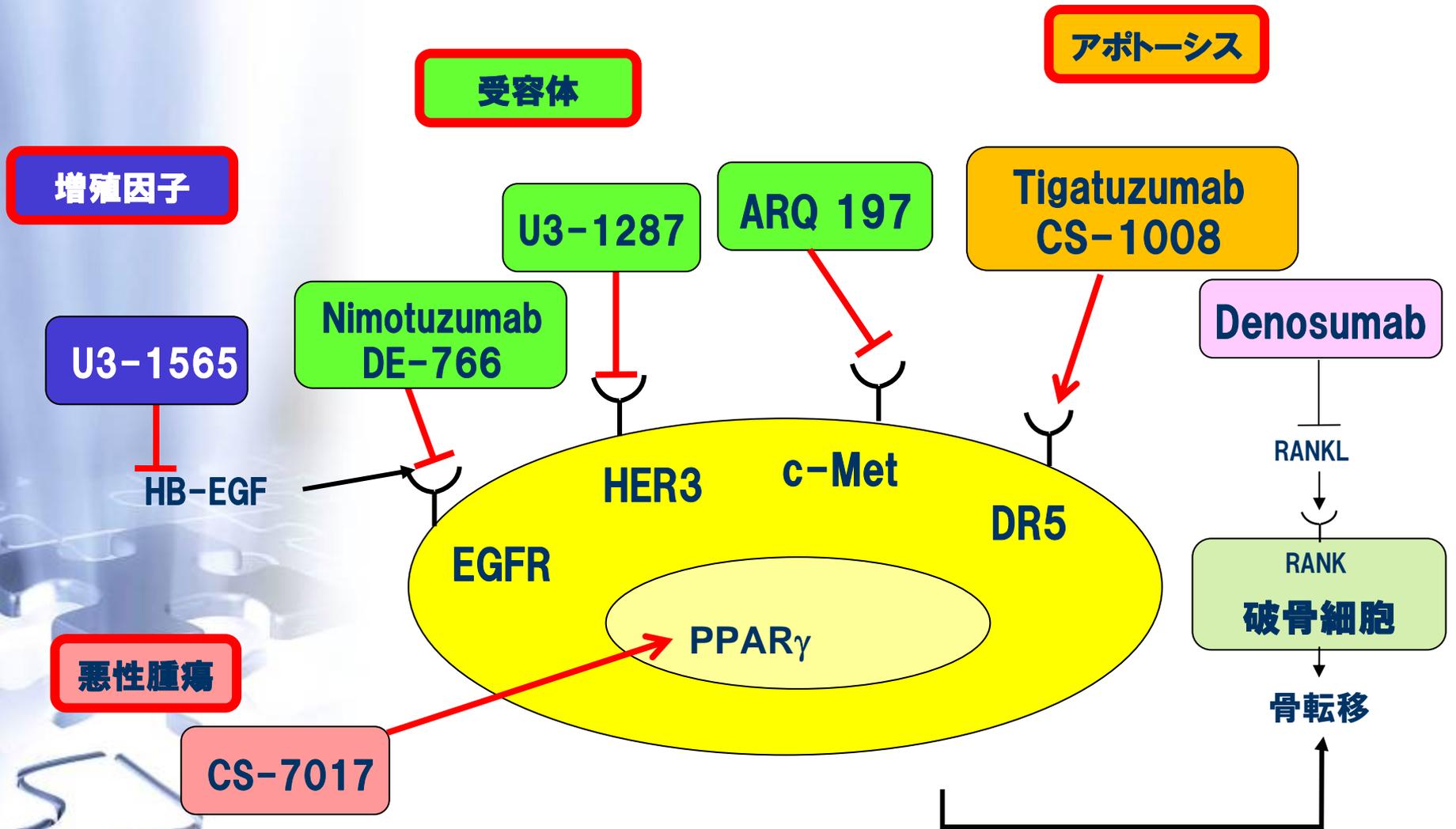
抗体

**morphosys**

**U3**<sup>•••</sup>  
PHARMA

**BioWa**

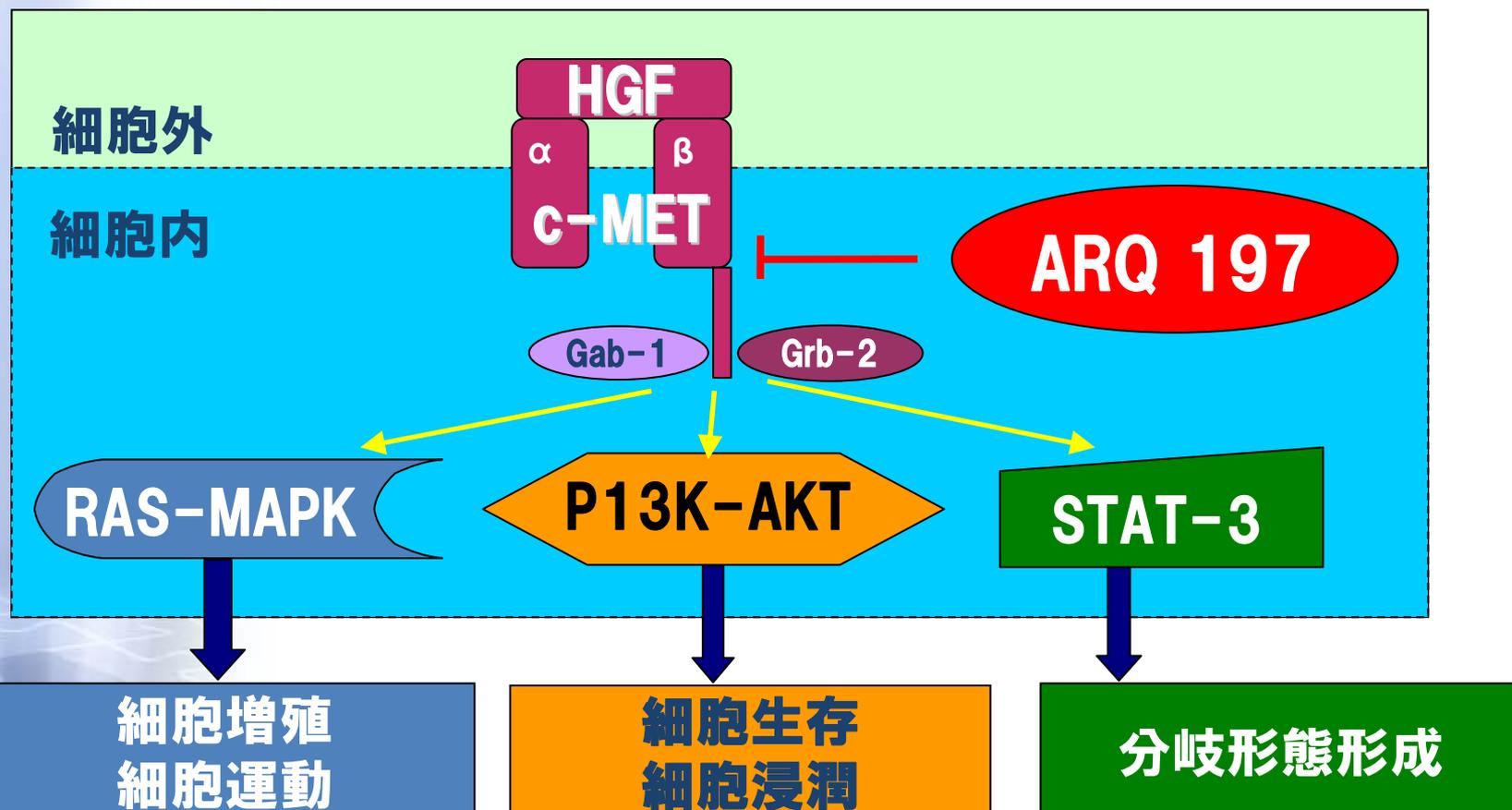
# 癌領域におけるターゲット



# AKIP™ (ArQule Kinase Inhibitor Platform)

- ▶ キナーゼ(カイナーゼ)は、様々な細胞活動を調節する中心的な役割を果たしている。
- ▶ AKIP™ テクノロジーは、キナーゼ酵素上でのATPとの競合とは異なる新規の結合様式に基づくものである。
- ▶ ATP非競合性のキナーゼ阻害剤では、オフ・ターゲットの副作用が少ない可能性がある。
- ▶ ARQ 197は、AKIP™ によって見出された、開発が最も先行している阻害剤である。
- ▶ 共同研究契約は、2008年11月に締結された。今般、更に2年間の延長に合意し、癌領域における3つ目の治療標的を決定、共同研究を継続実施中である。

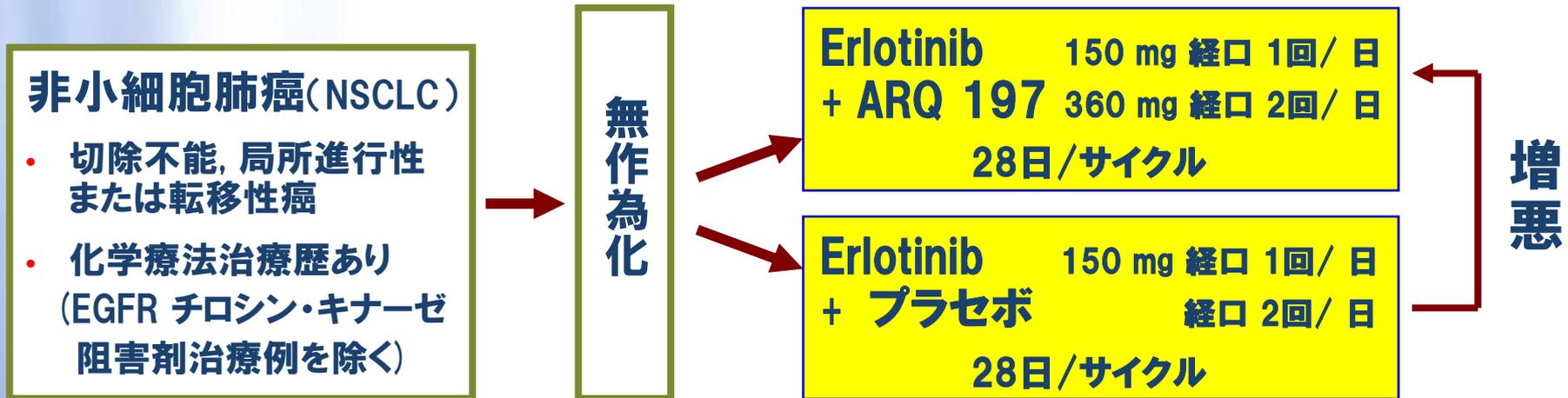
# ARQ 197: ファーストインクラス c-Met 阻害薬



- 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(結腸直腸)癌, 肝臓癌, 乳癌, 膵臓癌等で観察
  - 予後不良に関係

# ARQ 197-209: 非小細胞肺癌対象Ph II 試験計画

## 無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較臨床試験



### 評価項目

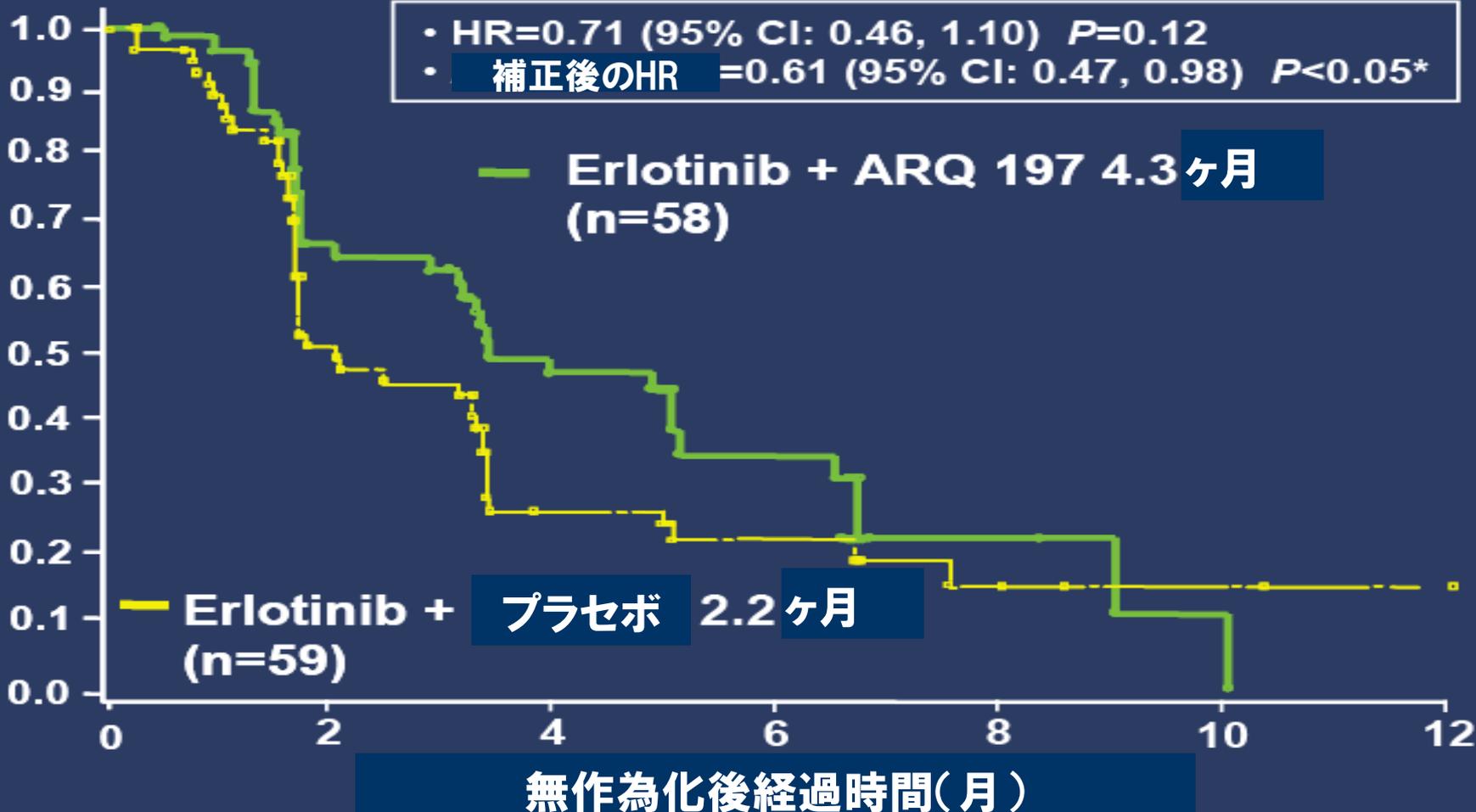
- 一次: 無増悪生存期間 (PFS)
- 二次: 奏効率 (ORR)、全生存期間 (OS)
- サブセット (層別) 解析
- クロスオーバー: 奏効率

- 6カ国、33施設
- 被験者登録期間: 11ヶ月
- 予後因子による層別無作為化: 性別、年齢、喫煙歴、病型、パフォーマンス・ステータス、前治療、ベストレスポンス、地域 (US vs. US外)

# ARQ 197-209: 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者におけるPFS (117例)

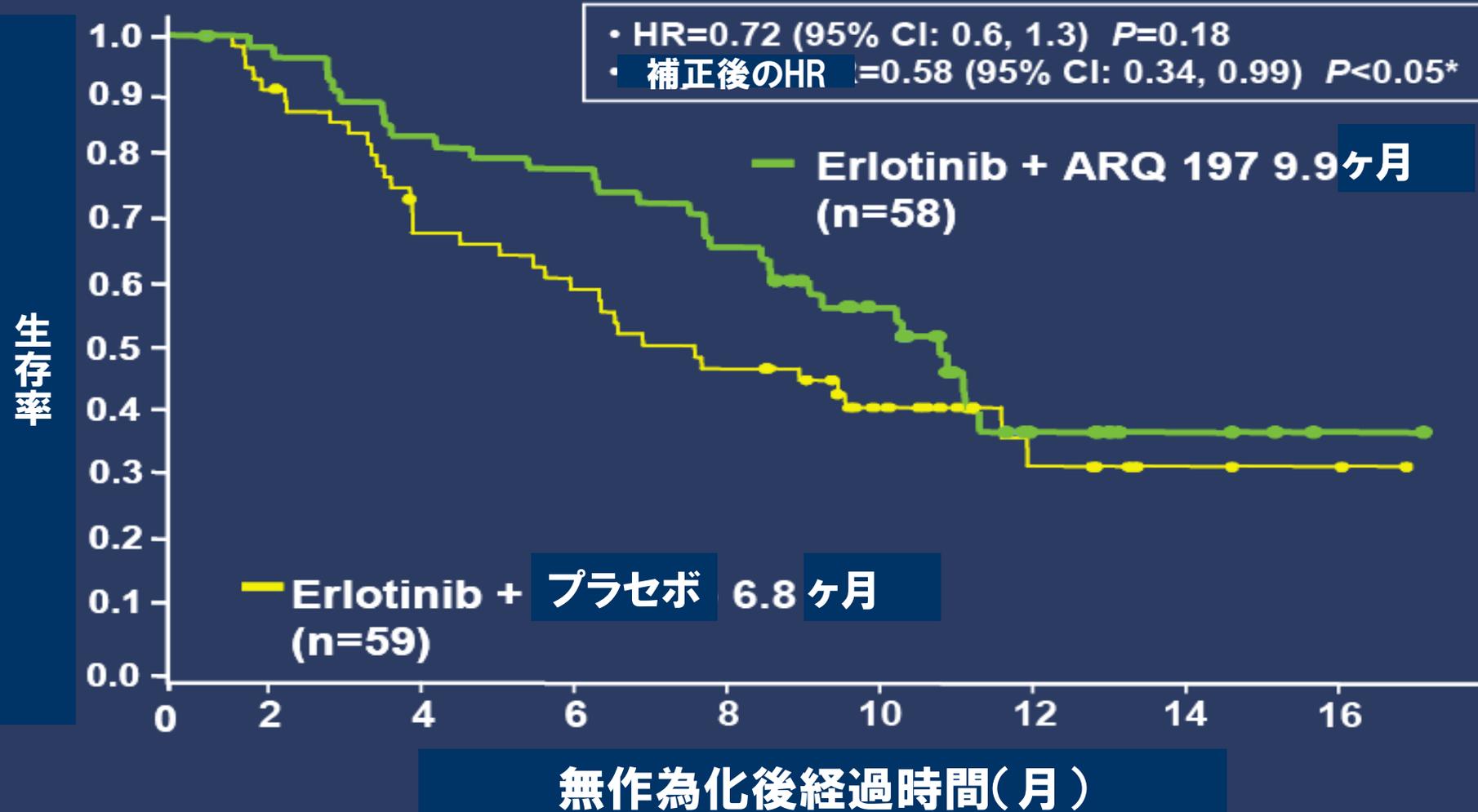
## PFS (治験責任医師による評価)

無増悪症例の生存率



# ARQ 197-209: 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者におけるOS (117例)

## Overall survival



# ARQ 197-209: Phase II 試験成績 結論

- ARQ 197とerlotinib併用時の忍容性が認められた
- プラセボとerlotinib併用治療群に比べ、ARQ 197とerlotinib併用治療群でPFSの延長が認められた
  - 予後因子の不均衡を補正後、コックス分析により、統計的に有意なハザード比を認めた
- PFSと同様、OS（中央値）の延長を認めた
- ARQ 197のベネフィットとなるPFSとOSの延長は、非扁平上皮癌の患者さんで著明であった
- EGFR野生型、KRAS変異型あるいはc-METが高発現している癌患者さんでは、より高いベネフィットが期待できることが示唆され、今後更に検討し明確にしてゆく
- 探索的な解析の結果より、ARQ 197とerlotinibの併用により癌転移までの時間の延長が示唆された

# ARQ 197: 開発状況

## ➤ Phase III

- NSCLC (北米、ラテンアメリカ、EU): 準備中

## ➤ Phase II

- MiT (US): 患者登録完了
- GCT (US、EU): 進行中
- HCC (EU): 進行中
- CRC (US、EU、ロシア): 進行中

NSCLC = 非小細胞肺癌, MiT = 小眼球症関連転写因子関連腫瘍,  
GCT = 胚細胞腫瘍, HCC = 肝細胞癌, CRC = 結腸直腸癌

# ARQ 197: NSCLC Phase III 試験計画

## 非小細胞肺癌(NSCLC)

- 切除不能, 局所進行性  
または転移性癌
- 非扁平上皮癌
- 1-2回の化学療法治療歴  
あり(除くEGFR チロシン・  
キナーゼ阻害剤治療例)
- アジュバント/維持療法歴  
あり可

無  
作  
為  
化

Erlotinib 150 mg 経口 1回/日  
+ ARQ 197 360 mg 経口 2回/日  
28日/サイクル

Erlotinib 150 mg 経口 1回/日  
+ プラセボ 360 mg 経口 2回/日  
28日/サイクル

## 評価項目

- 一次:全生存期間(OS)
- 二次:無増悪生存期間(PFS)  
EGFR野生型癌患者におけるOSおよびPFS  
安全性/毒性

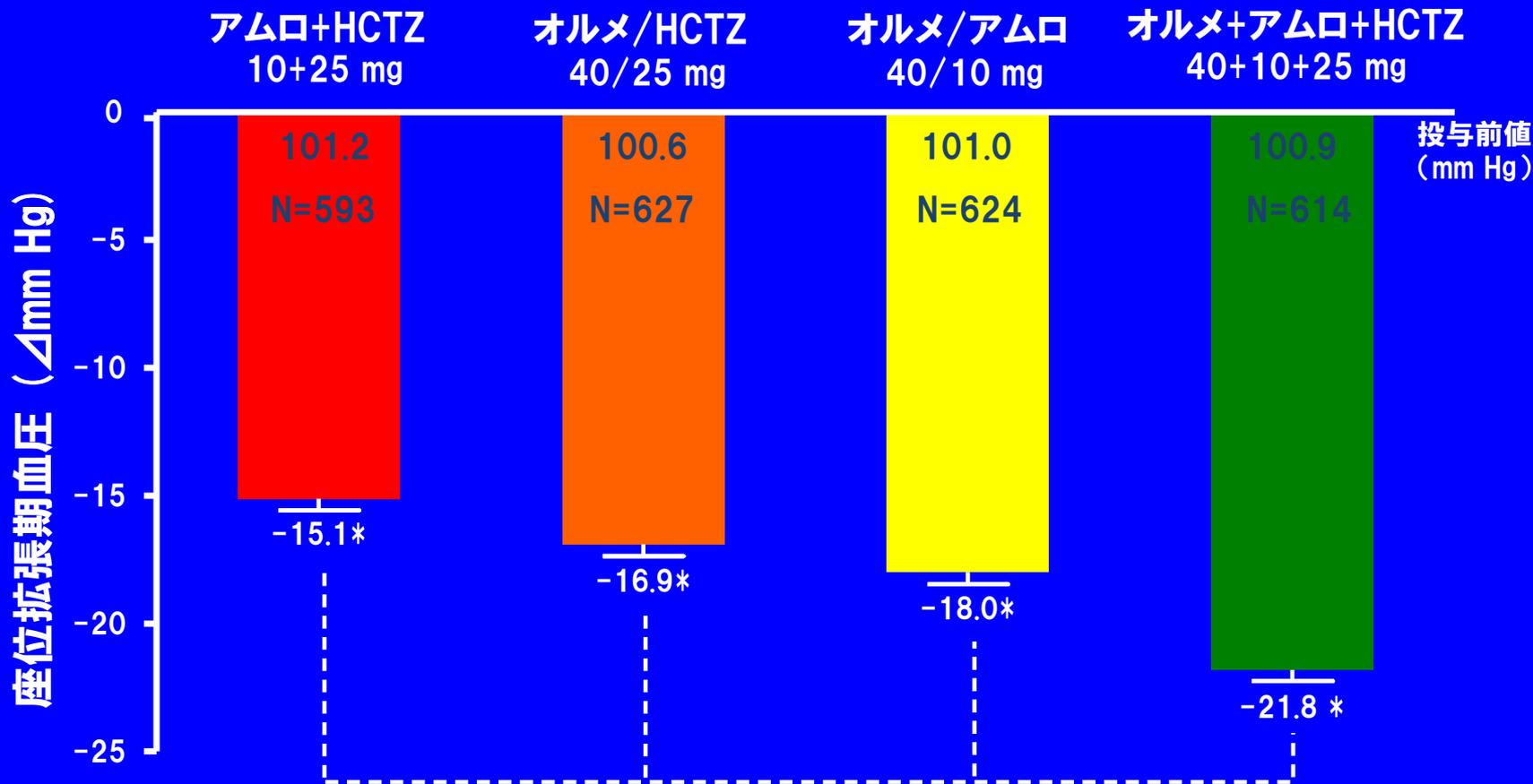
# オルメサルタン ライフサイクルマネジメント



# CS-8635 アムロジピン、HCTZとの3剤配合剤

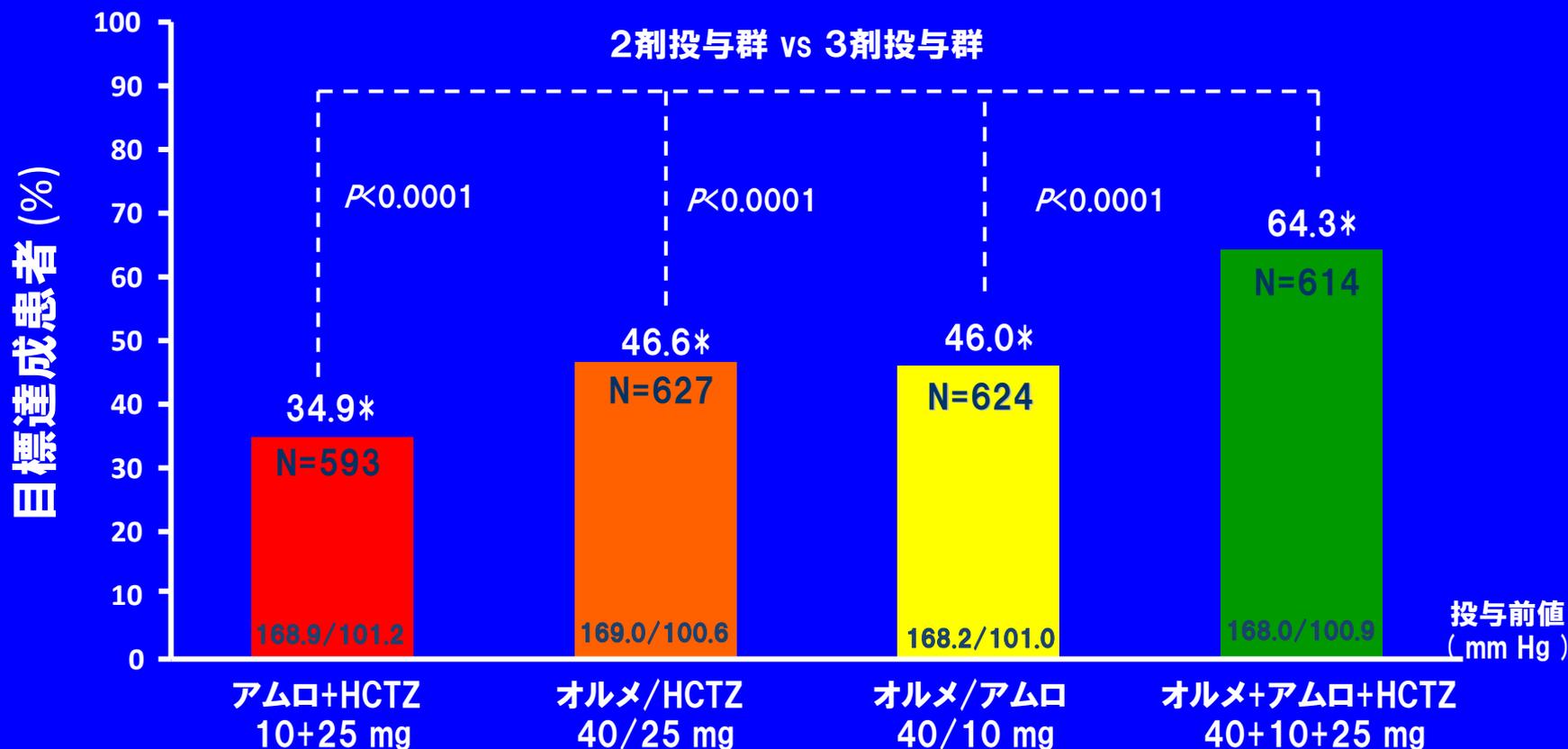
- ▶ **米国：2010年8月発売(商品名 Tribenzor™)**
- ▶ **欧州：2009年12月申請  
間もなく承認される見込み**

# Tribenzor™: 米国Phase III 試験主要評価項目 座位拡張期血圧の平均降圧幅(投与12週目)



\* P<0.0001 投与前値からの変化、全投与群および2剤 vs 3剤の比較

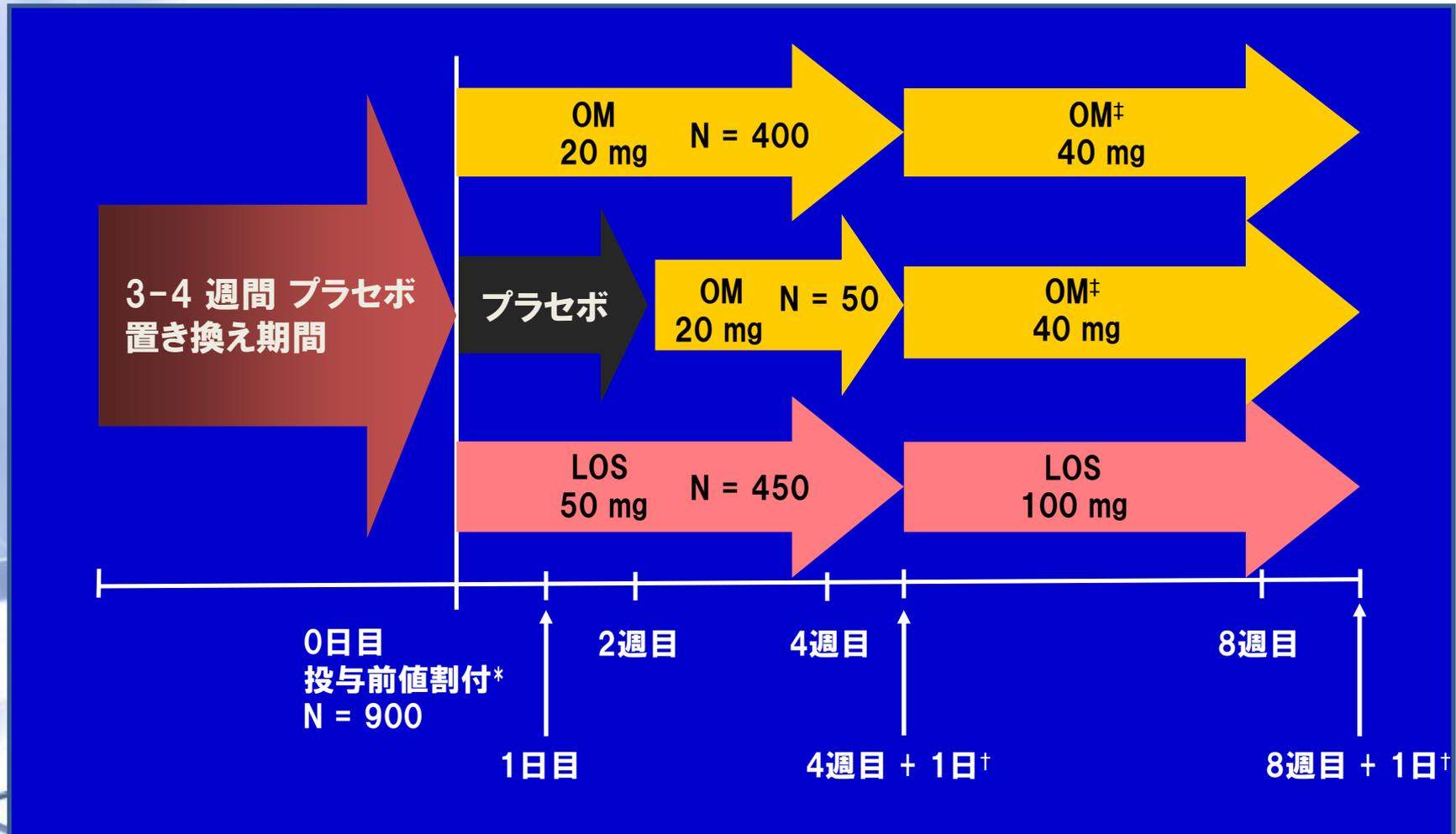
# Tribenzor™:米国Phase III 試験副次評価項目 降圧目標達成率(投与12週目)



降圧目標:<140/90 mm Hg、または <130/80 mm Hg (糖尿病、慢性腎臓疾患、慢性循環器系疾患の合併患者)

\*  $P < 0.0001$  全2剤投与群 vs 3剤投与群

# BeniVICTOR: オルメサルタン (OM) とロサルタン (LOS) の二重盲検、無作為化、強制漸増投与による比較試験



\*適格患者の組み入れ比率はOM:プラセボ後OM:LOSを 8:1:9とした。

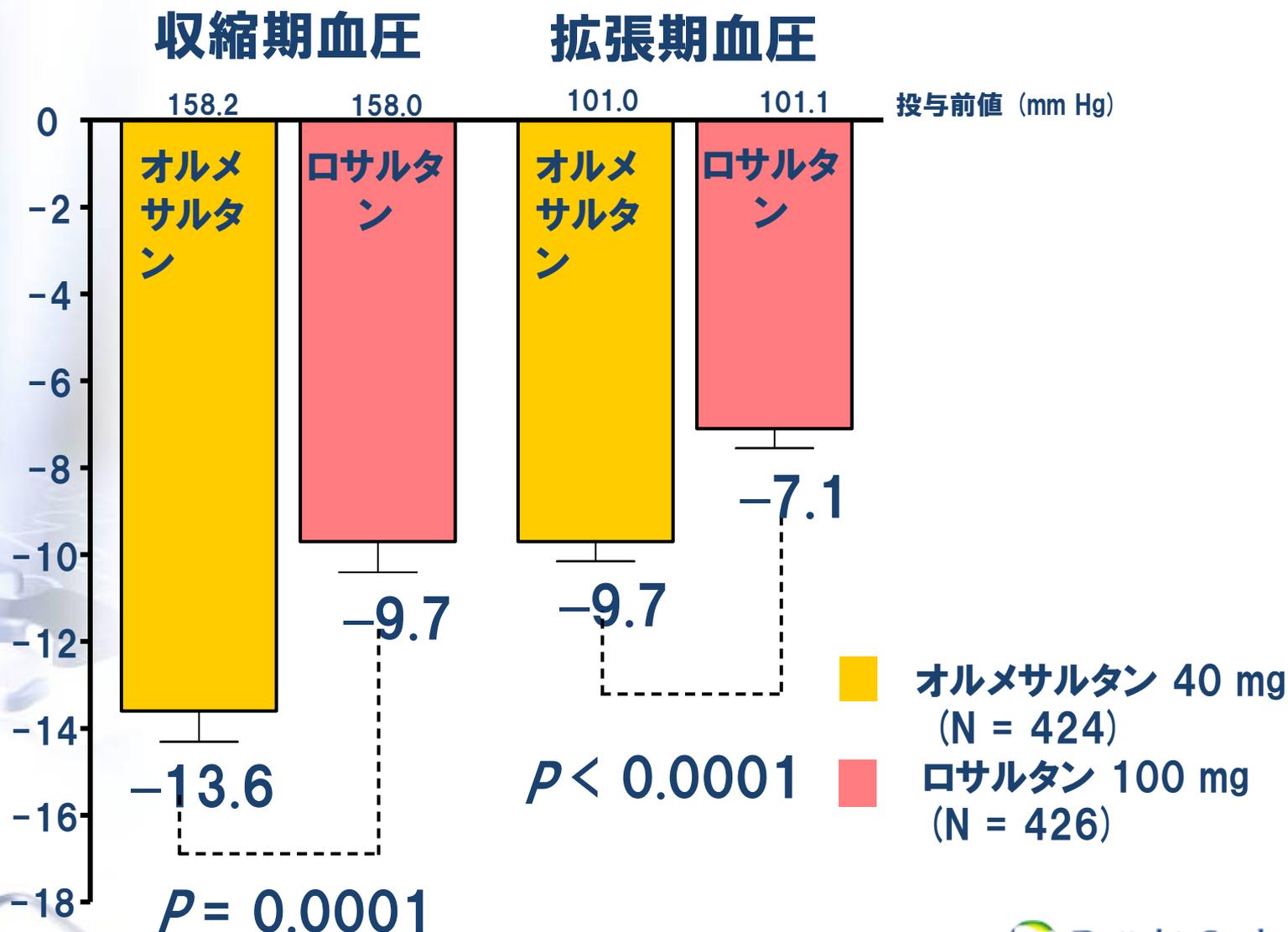
†: 事前に選定された施設でABPMによる血圧測定を受けた患者

‡: このOM患者群は、割り付け時OM群とプラセボ後OM群を併せた患者

# 座位血圧平均値\*の投与前値からの変化(±標準誤差)

8週目の座位拡張期血圧(主要評価項目)、座位収縮期血圧(副次評価項目)

座位血圧平均値\*の投与前値からの変化  
(mm Hg)



\*:最小2乗法による

# BeniVICTOR試験の結論

- ▶ オルメサルタン投与群は、ロサルタン投与群と比べ、座位血圧を統計的に有意に大きく下降させ、より多くの患者で座位血圧目標値を達成した
- ▶ 両薬剤とも忍容性は良好であった

# 2011年の予定

- **メマンチンの日本での承認・上市**
- **エドキサバン(下肢整形外科手術患者における静脈血栓塞栓症の予防適応)の日本での承認・上市**
- **デノスマブ(癌骨転移による骨関連事象)の日本での承認・上市**
- **オルメサルタン(ARB)/Ca拮抗薬/利尿薬 3剤配合剤の欧州での上市**
- **ニモツズマブ(DE-766)の胃癌Phase II 試験結果**

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 (報道関係者の皆様)

03-6225-1125 (株式市場関係者の皆様)

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。