

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™

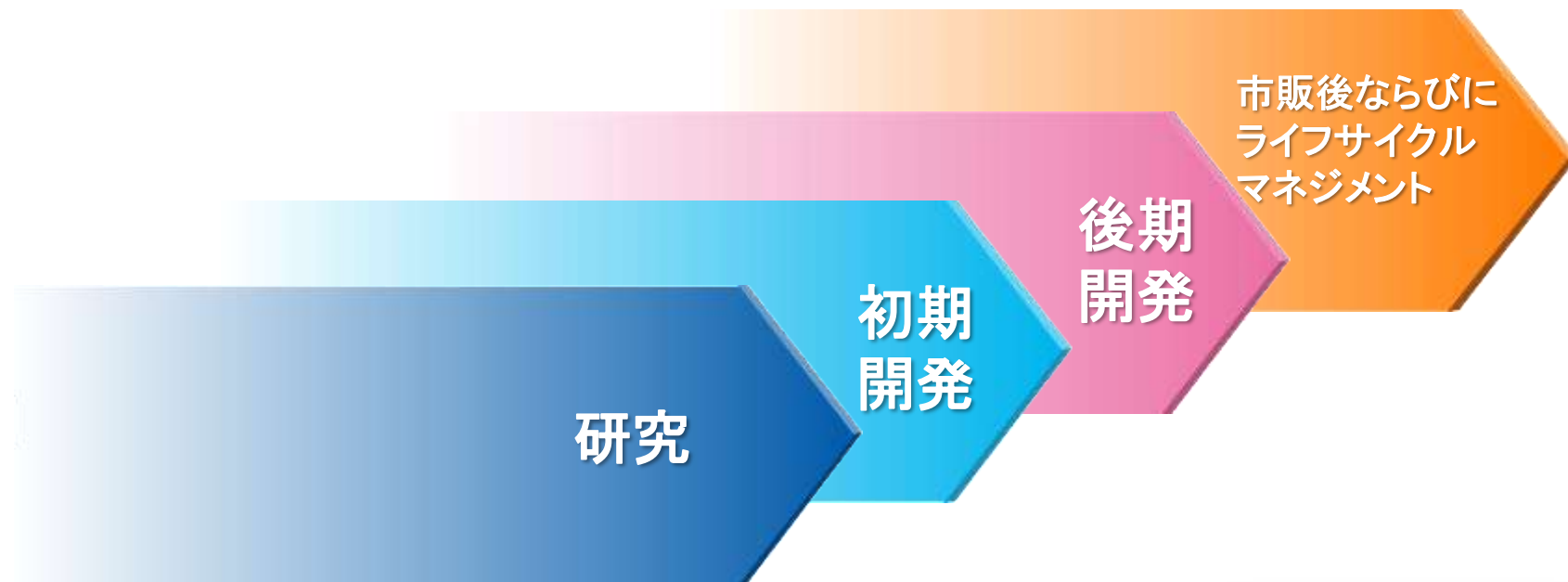


2015年12月14日

第一三共の研究開発 グレンゴームリー

専務執行役員 グローバルR&Dヘッド
第一三共株式会社

- **パイプライン概要**
- **パイプラインアップデート: 血栓症、糖尿病、疼痛**
- **癌領域**



ディスカバリー*の重点領域

- 癌
- 循環代謝
- 疼痛

癌
循環代謝
疼痛

血栓
高血圧
疼痛

主要研究開発パイプライン

(2015年10月現在)

領域

フェーズ 1

フェーズ 2

フェーズ 3

申請中

循環代謝

- **DS-1040**
(急性期虚性脳血管障害/TAFIa阻害剤)
- **DS-8312**
(高TG血症)
- **DS-2330**
(高リン酸血症)
- **DS-9231/TS23**
(血栓症/抗 α 2-PI抗体)

- **CS-3150 (日)**
(高血圧症・糖尿病性腎症/
MR拮抗薬)
- **DS-8500 (日)**
(糖尿病/GPR119作動薬)

- **プラスゲレル (日)**
(CS-747/虚性脳血管障害/
抗血小板剤)
- **プラスゲレル (米)**
(CS-747/鎌状赤血球/抗血小板剤)

- **エドキサバン (ASCA 他)**
(DU-176b/AF/経口FXa阻害剤)
- **エドキサバン (ASCA 他)**
(DU-176b/VTE/経口FXa阻害剤)

癌

- **DS-3032 (米日)**
(MDM2阻害剤)
- **PLX7486 (米)**
(FMS/TRK阻害剤)
- **PLX8394 (米)**
(BRAF阻害剤)
- **DS-6051 (米)**
(NTRK/ROS1阻害剤)
- **PLX9486 (米)**
(KIT阻害剤)
- **U3-1565 (米日)**
(抗HB-EGF抗体)
- **DS-8895 (日)**
(抗EPhA2抗体)
- **DS-8273 (米)**
(抗DR5抗体)
- **DS-5573 (日)**
(抗B7-H3抗体)
- **DS-8201 (日)**
(抗HER2 ADC)

- **Patritumab (米欧)**
(U3-1287/抗HER3抗体)
- **Pexidartinib (米)**
(PLX3397/
FMS/KIT/FLT3-ITD阻害剤)

- **Tivantinib (米欧)**
(ARQ 197/肝細胞癌/MET阻害剤)
- **デノスマブ (日)**
(AMG 162/乳癌補助療法/
抗RANKL抗体)
- **ニモツズマブ (日)**
(DE-766/胃癌/抗EGFR抗体)
- **ベムラフェニブ (米欧)**
(PLX4032/メラノーマ術後補助療法/
BRAF阻害剤)
- **Quizartinib (米欧)**
(AC220/急性骨髄性白血病/
FLT3-ITD阻害剤)
- **Pexidartinib (米欧)**
(PLX3397/腱滑膜巨細胞腫/
FMS/KIT/FLT3-ITD阻害剤)

その他

- **DS-1093**
(腎性貧血/HIF-PH阻害剤)
- **DS-3801**
(慢性便秘/GPR38アゴニスト)
- **DS-1971**
(慢性疼痛)
- **DS-1501**
(骨粗鬆症/抗Siglec-15抗体)
- **DS-7080**
(加齢黄斑変性症/血管新生抑制剤)
- **VN-0102/JVC-001 (日)**
(MMRワクチン)

- **SUN13837 (米欧)**
(脊髄損傷/
bFGF様細胞分化誘導剤)
- **ラニナミビル (米欧)**
(CS-8958/抗インフルエンザ
/ヒオタと導出活動中)

- **Mirogabalin (米欧)**
(DS-5565/線維筋痛症/ α 2 δ リガンド)
- **Mirogabalin (日亜)**
(DS-5565/DPNP/ α 2 δ リガンド)
- **Mirogabalin (日亜)**
(DS-5565/PHN/ α 2 δ リガンド)
- **デノスマブ (日)**
(AMG 162/関節リウマチ/
抗RANKL抗体)
- **ヒドロモルフォン (日)**
(DS-7113/癌性疼痛/
 μ オピオイド受容体作動薬)
- **CHS-0214 (日)**
(エタネルセプトバイオ後続/関節リウマチ/
TNF α 阻害剤)
- **CL-108 (米)**
(急性疼痛/ μ オピオイド受容体作動薬)
- **VN-0105 (日)**
(DPT-IPV/Hib /5種混合ワクチン)
- **VN-0107/MEDI3250 (日)**
(鼻腔噴霧4価インフルエンザワクチン)

- **皮内用インフルエンザHAワクチン (日)**
(VN-100 / インフルエンザ感染症)
- **VN-101 (日)**
(新型インフルエンザ感染症/
細胞培養インフルエンザ(H5N1)ワクチン)

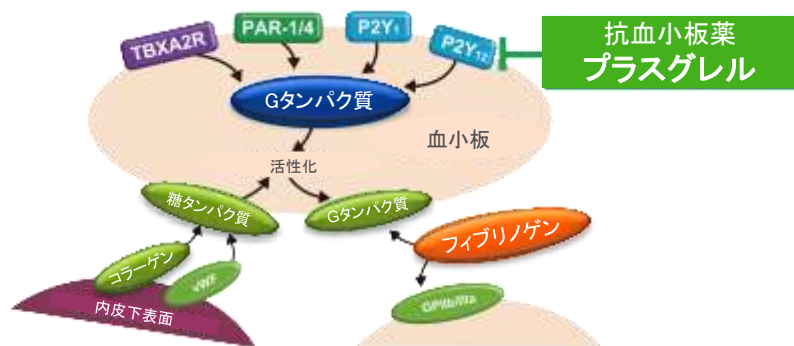
承認・上市のターゲット

	FY2015	FY2016	FY2017	FY2018	≥ FY2019
日本	クラビット® 注射薬 クラビット® 結核 アーチスト® 慢性心房細動	ヒドロモルフォン 癌疼痛 ラコサミド てんかん	プラリア® 関節リウマチ エフィエント® CVA (脳)	ミロガバリン DPNP及びPHN	癌 ニモツズマブ パトリツマブ ペキシダルチニブ キザルチニブ (日本) ゼルボラフ® (LCM) ランマーク® (BC adj)
米国		CL108 急性疼痛 & OINV エフィエント® 鎌状赤血球		チバンチニブ HCC キザルチニブ AML	循環代謝 CS-3150 (MRA) DS-8500 (GPR119) エフィエント® (LCM) リクシアナ® (LCM)
西欧	リクシアナ® AF リクシアナ® VTE			チバンチニブ HCC キザルチニブ AML	疼痛 ミロガバリン
その他の地域	リクシアナ® AF及びVTE (中国・LTAM等)				その他

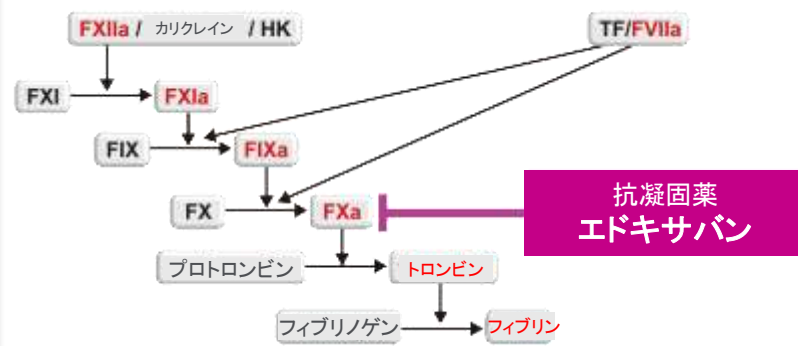
- パイプライン概要
- パイプラインアップデート: 血栓症、糖尿病、疼痛
- 癌領域

血栓のトータルケア

血小板凝集

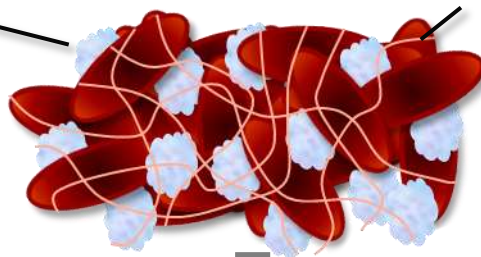


血液凝固



血小板凝集

フィブリン



血栓

TAFIa 阻害薬
(DS-1040)
線溶促進薬

TAFIa

プラスミン

α2-PI

α2-PI 阻害薬
(DS-9231)
線溶促進薬



線溶

TAFIa: 活性型トロンビン活性化線溶阻害因子
α2-PI: α2プラスミン阻害因子

急性期虚血性脳血管障害治療におけるtPAの使用方法

脳卒中の発症

0時間

3時間

8時間

t-PA

CT検査で頭蓋内出血を
認めない場合

非推奨

禁忌：頭蓋内出血を認める場合

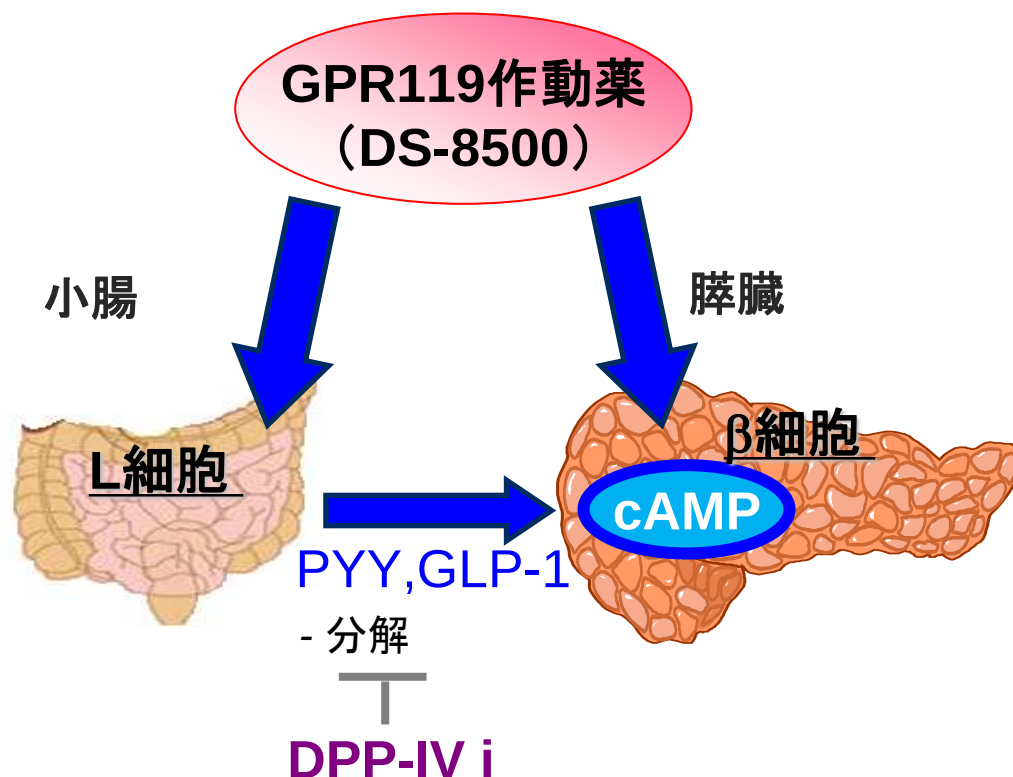
非推奨：軽度の神経障害／症状の改善がみられる場合

禁忌

- ・ 重度の脳卒中または頭蓋内出血
- ・ 脳卒中または頭部外傷の既往歴
- ・ ワルファリンまたはヘパリンによる治療

高リスク／低利益

世界でのalteplase売上高：2014年は約11億ドル（出典：EvaluatePharma）



◆ 作用機序

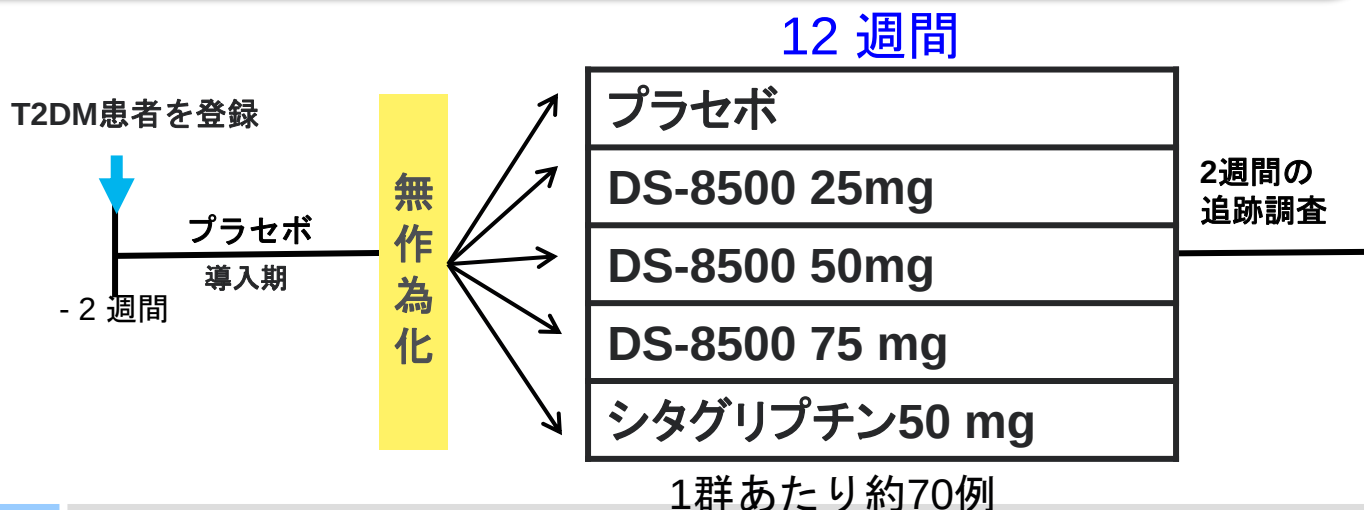
- グルコース応答性
インスリン分泌を増強
- β細胞機能を改善
- GLP分泌刺激

DPP-IVi : ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤
GLP-1 : グルカゴン様ペプチド-1
PYY : ペプチドYY

フェーズ 2a試験結果は 2016年前半に公表予定

DS-8500: GPR119 作動薬

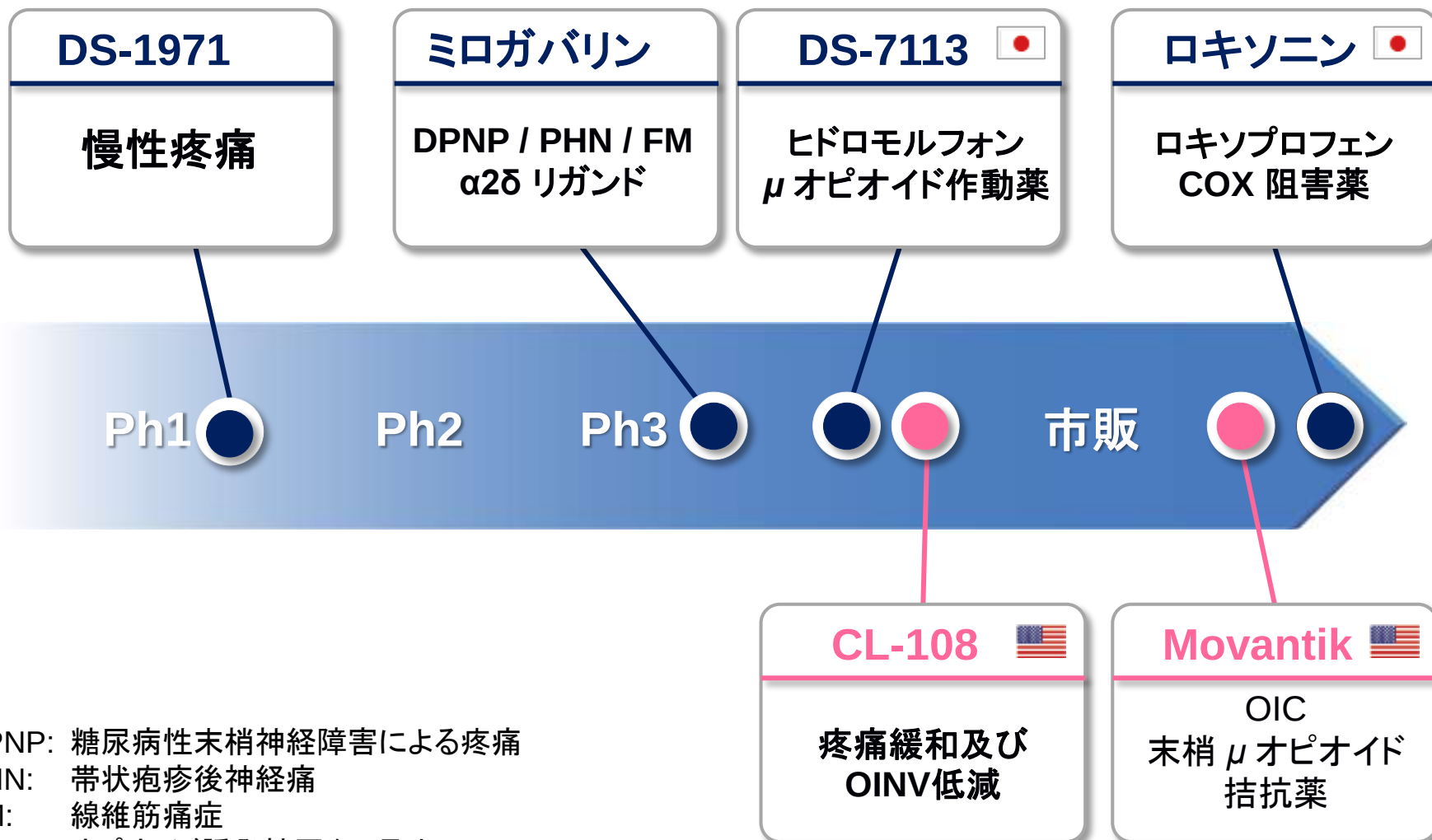
12週間単剤投与のフェーズ2b試験を開始



被験者	2 型糖尿病（T2DM）患者
試験実施国	日本
試験の 評価項目	主要評価項目: HbA1c 安全性：有害事象、低血糖
試験 実施期間	2015年11月（FPI）～ 2016年度第4四半期（TLR予定）

FPI: First Patient In (最初の患者登録)
TLR: Top Line Results (試験結果判明)

疼痛領域のパイプライン



DPNP: 糖尿病性末梢神経障害による疼痛
PHN: 帯状疱疹後神経痛
FM: 線維筋痛症
OINV: オピオイド誘発性悪心・嘔吐
OIC: オピオイド誘発性便秘

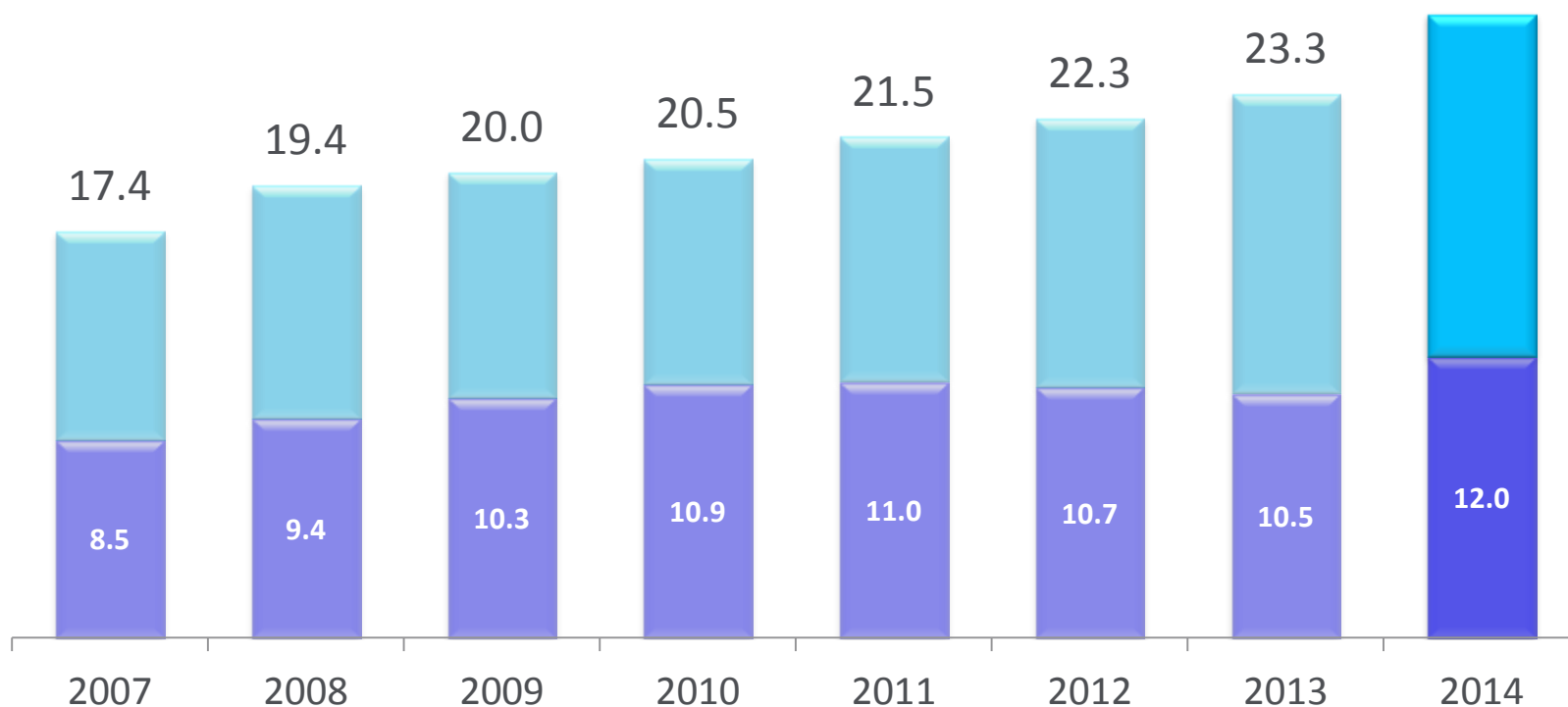
巨大な成長市場

米国における疼痛市場の規模

2014年: **270億ドル**

■ その他 ■ オピオイド

\$ 26.7Bn



3本目のフェーズ3試験が完了：

- ◆ 二重盲検、プラセボ対照、実薬対照試験
- ◆ 被験者：550例の腱膜瘤（外反母趾）手術後疼痛患者
- ◆ 結果：2つの主要評価項目で所期の目的を達成
 - ◆ 疼痛緩和とOINV*の予防または低減効果（いずれも $p < 0.001$ ）
- ◆ 試験結果は2016年前半に公表予定

OINV: オピオイド誘発性悪心・嘔吐

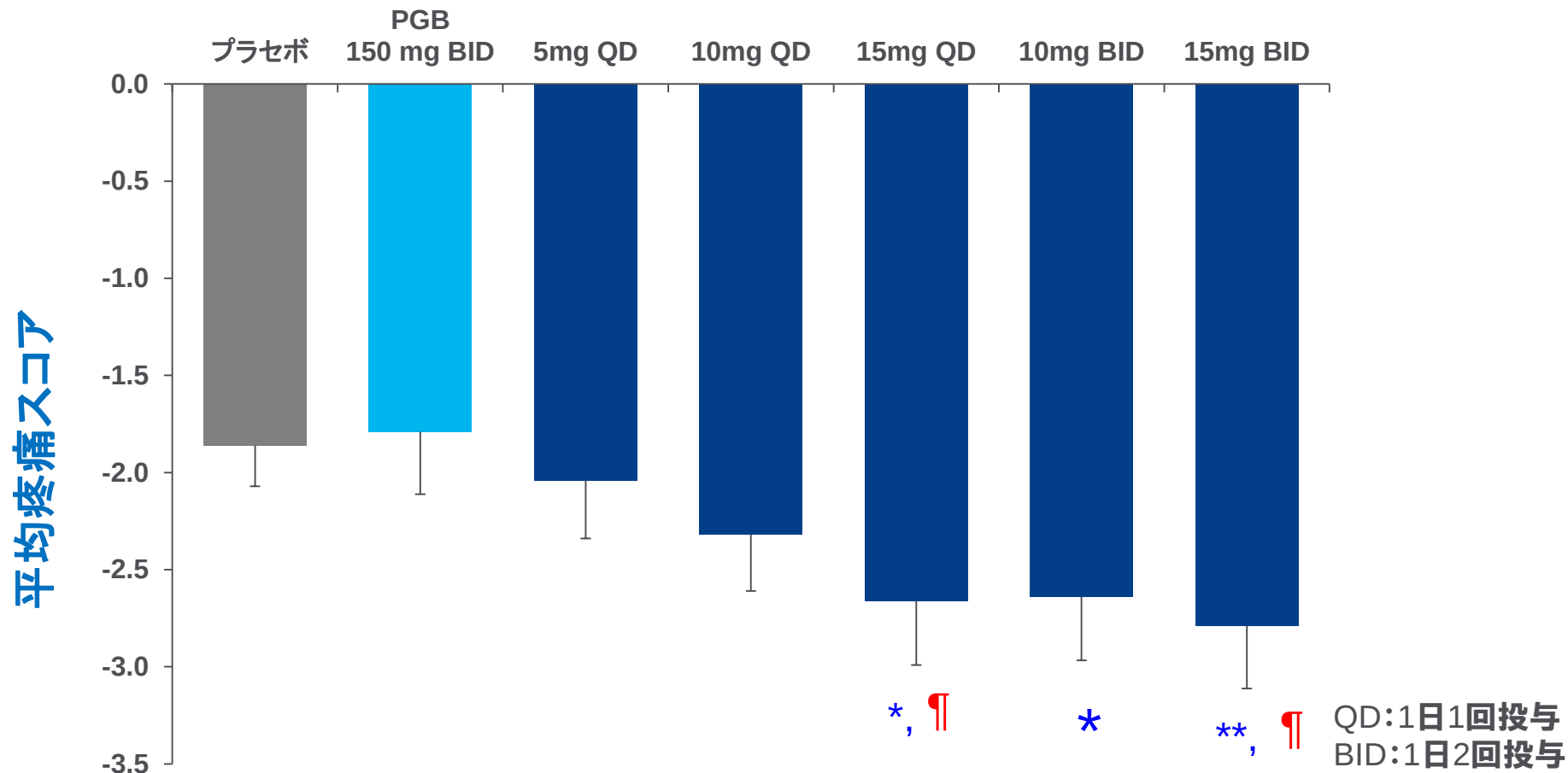
2015年度第4四半期に承認申請予定

ミロガバリン: DPNPを対象としたフェーズ2試験

5週後における主要評価項目の変化量

DPNP: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛

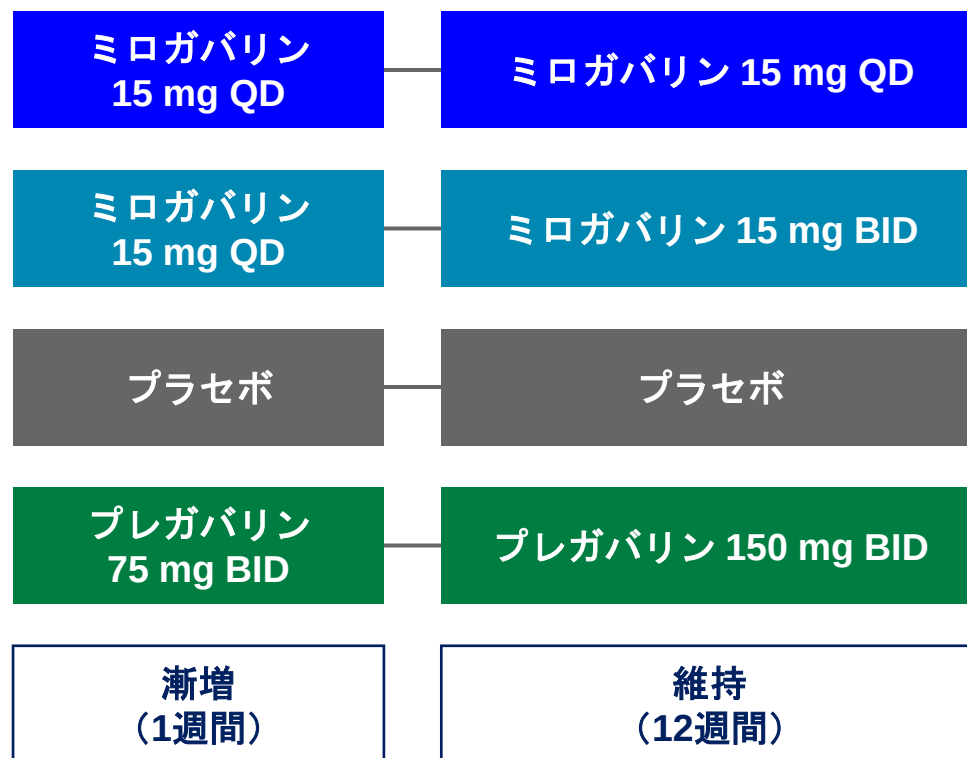
PGB: プレガバリン



- プラセボに対し3用量で統計学的有意差あり * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$
- プレガバリンとの比較で2用量で統計学的有意差あり ¶ : $p < 0.05$

ミロガバリン：線維筋痛症を対象としたフェーズ3試験（West）

二重盲検投与（1群あたり300例）

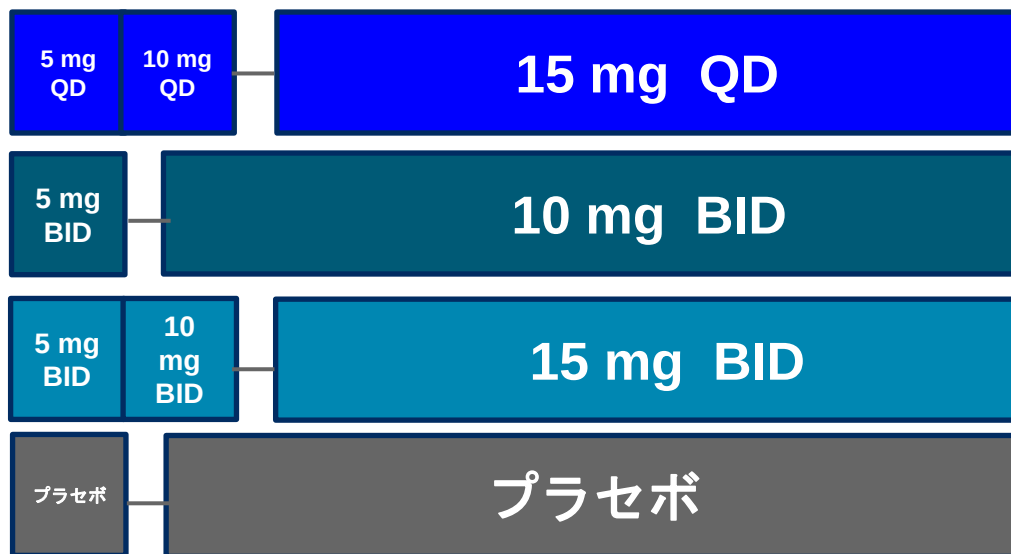


- 主要評価項目：13週後におけるADPS（平均疼痛スコア）のベースラインからの変化量

TLRは2017年前半の見込み

ミロガバリン：PNPを対象としたフェーズ3試験（アジア）

二重盲検投与（ミロガバリン群各150例、プラセボ群300例）



- 主要評価項目：14週後におけるADPS（平均疼痛スコア）のベースラインからの変化量

PNP：末梢神経障害性疼痛
(DPNP+PHN)

DPNP：糖尿病性末梢神経障害性疼痛

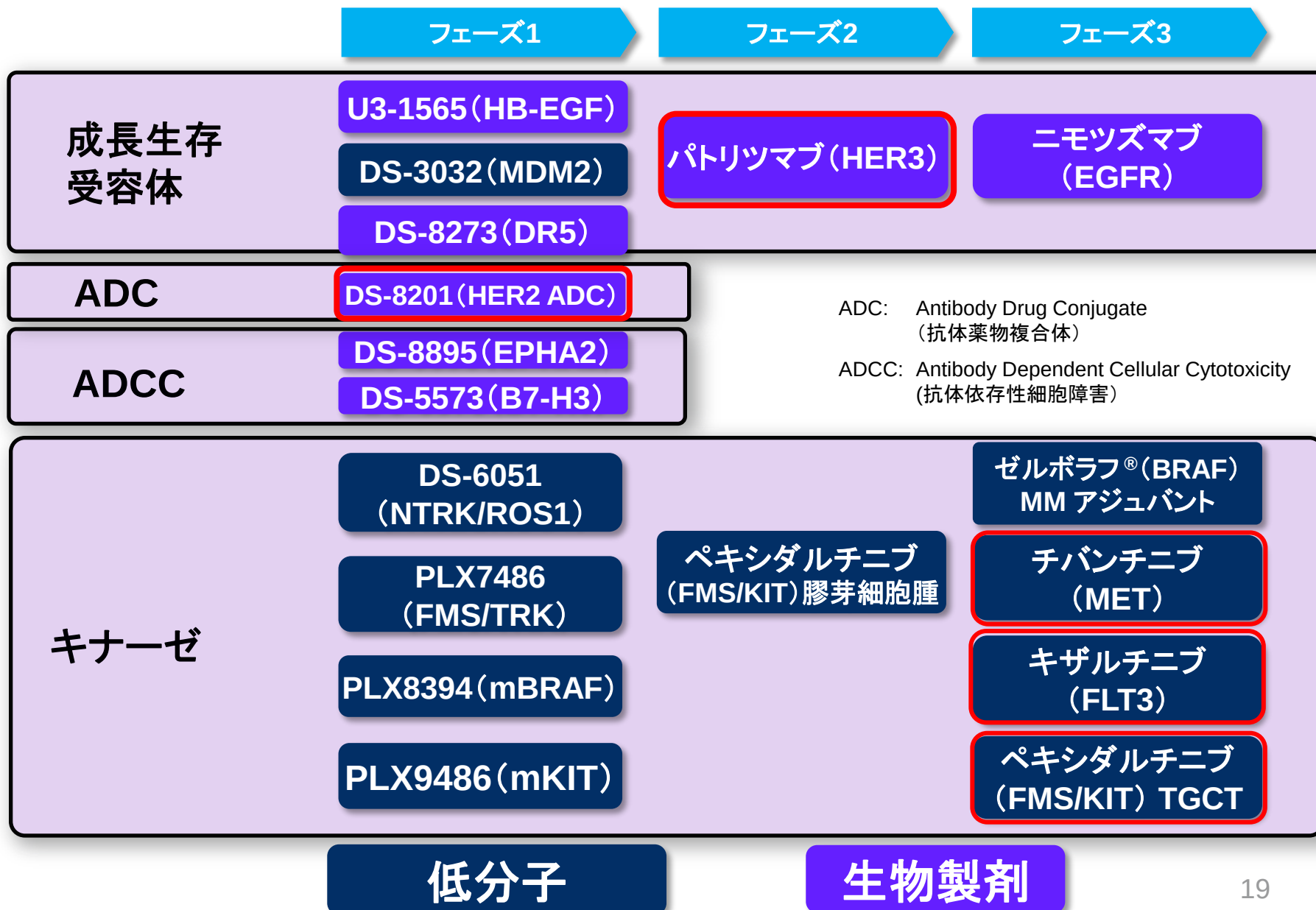
PHN：帯状疱疹後神経痛

TLRは2017年前半の見込み

- パイプライン概要
- パイプラインアップデート: 血栓症、糖尿病、疼痛
- 癌領域

- FIC（ファーストインクラス）に集中
- 個別化医療に向けた薬剤開発
- アカデミアとの強力な連携体制
 - 国立がん研究センター
 - カリフォルニア大学サンフランシスコ校
 - マックス・プランク研究所
- 革新的なバイオテックカンパニーとの連携
 - アーキュール社
- 戦略的買収
 - プレキシコン社
 - アンビット社

癌領域の臨床パイプライン



画期的な抗HER2抗体薬物複合体(ADC)

● DS-8201とT-DM1との比較



	DS-8201	T-DM1
抗体	HER2抗体	トラストズマブ
複合毒性	トポイソメラーゼ 阻害剤	チューブリン 阻害剤
DAR*	7~8	3.5

*DAR: 薬物抗体比

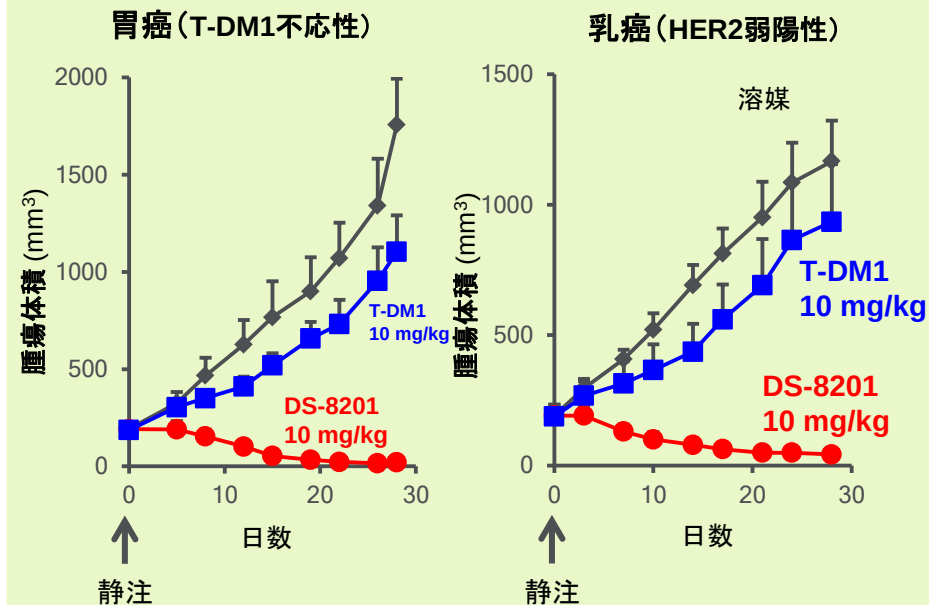
● DS-8201の差異化点

- 異なる毒素積載物
- 独自のADC技術
- 高い薬物抗体比

● 作用機序

- 抗体は細胞受容体に結合し取り込まれる
- 積載された毒素は細胞内で放出される
- 毒素が標的細胞死を引き起こす

● 患者由来の腫瘍異種移植モデル



DS-8201はT-DM1不応性モデルおよびHER2 弱陽性モデルに対する強力な抗腫瘍効果を示した

がん免疫

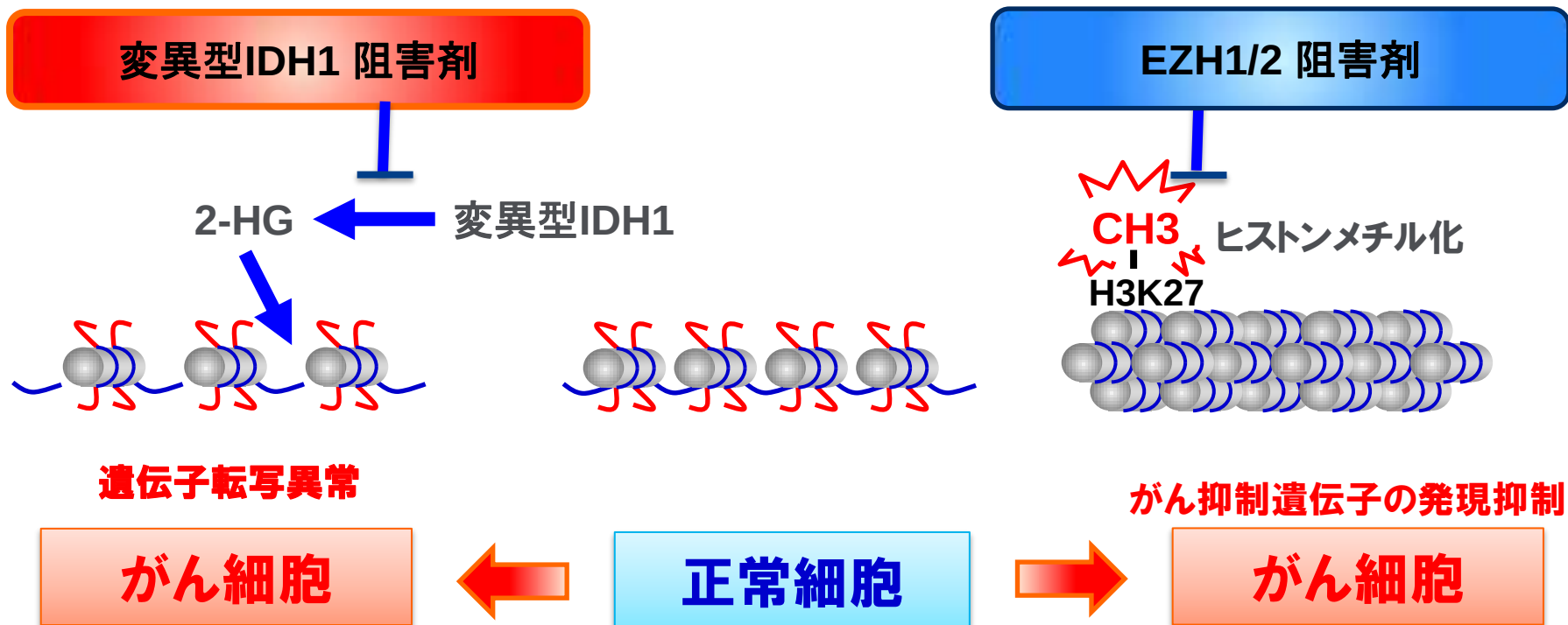
- 免疫チェックポイント阻害剤
- 細胞療法

エピジェネティクス

- 変異型IDH1阻害剤
- EZH 1/2 阻害剤

変異型IDH1阻害剤と EZH1/2 阻害剤

- 変異型IDH1阻害剤は、2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) を減少させ、転写異常を改善する
- EZH 1/2 阻害剤は、ヒストンメチル化を減少させ、がん抑制遺伝子の発現を増加させる
- 両阻害剤の臨床試験を2016年中に開始予定





ユニークなシグナル伝達経路を標的とする
4つの新規化合物で後期開発試験推進中

キザルチニブ(Ph3)

急性骨髄性白血病(AML)

ペキシダルチニブ(Ph3)

腱滑膜巨細胞腫(TGCT)

チバンチニブ(Ph3)

肝細胞癌(HCC)
アーキュール社と提携

パトリツマブ(Ph2/3)

非小細胞肺癌(NSCLC)

キザルチニブ

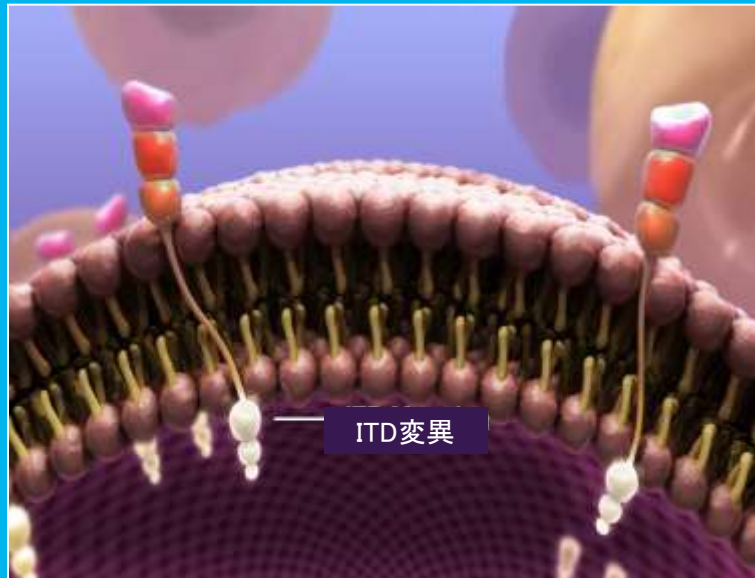
FLT3阻害薬

急性骨髄性白血病（AML）

FDA及びEMAより希少疾病用医薬品に指定

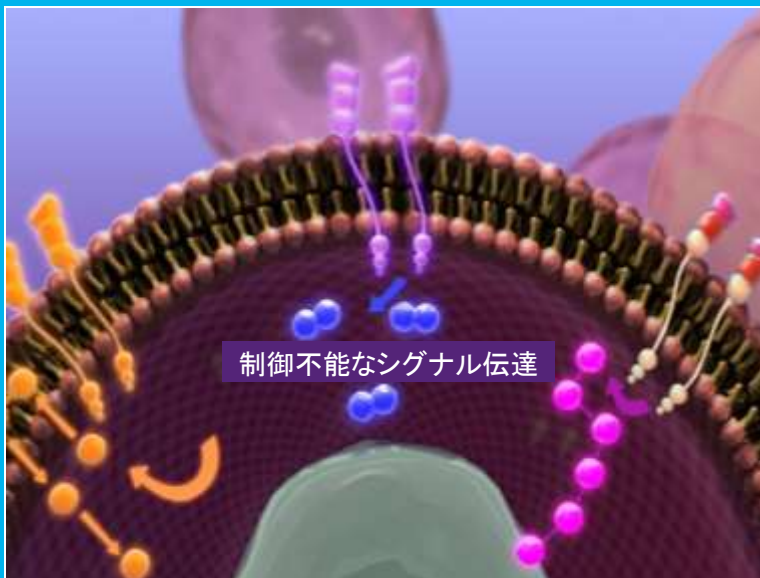
FDAより優先承認審査制度の対象に指定

キザルチニブ: ITD変異があるFLT3受容体の選択的阻害薬

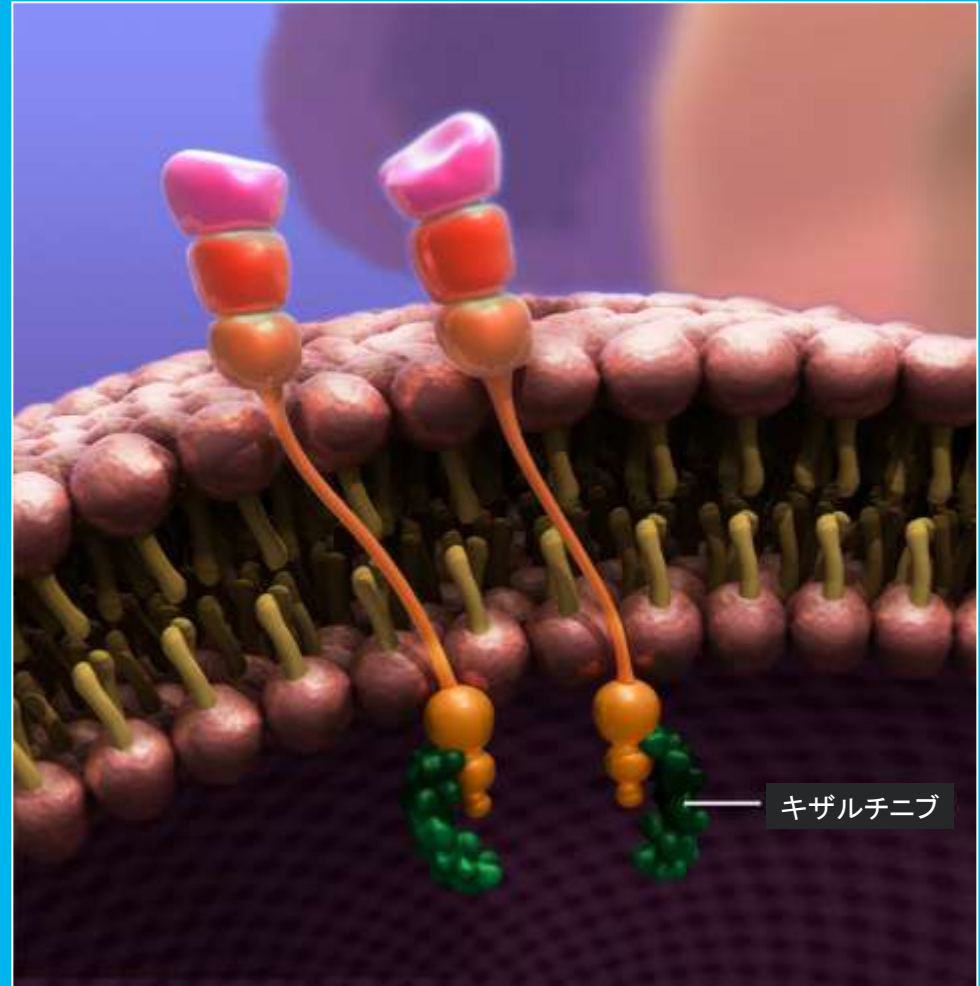


ITD変異

参考文献:
Levis M, et al. Leukemia. 2003;17:1738-52.



制御不能なシグナル伝達



キザルチニブ

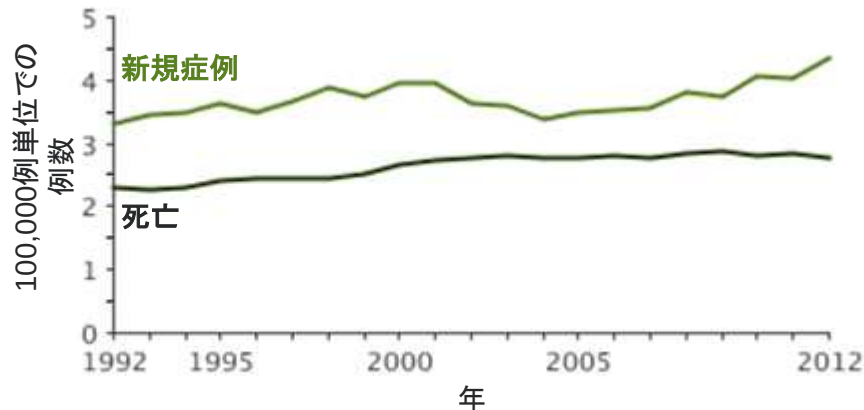
参考文献: Zarrinkar PP, et al. Blood. 2009;114(14):2984-92.
Sexauer A, et al. Blood. 2012;120(20):4205-14.

参考文献:
Levis M, et al. Leukemia. 2003;17:1738-52.

急性骨髄性白血病（AML）

◆ 米国における疫学

2015年の推定 新規症例数	20,830例
新規全癌症例に 対する割合	1.3%
2015年の推定 死亡数	10,460例
全癌死亡例に 対する割合	1.8%

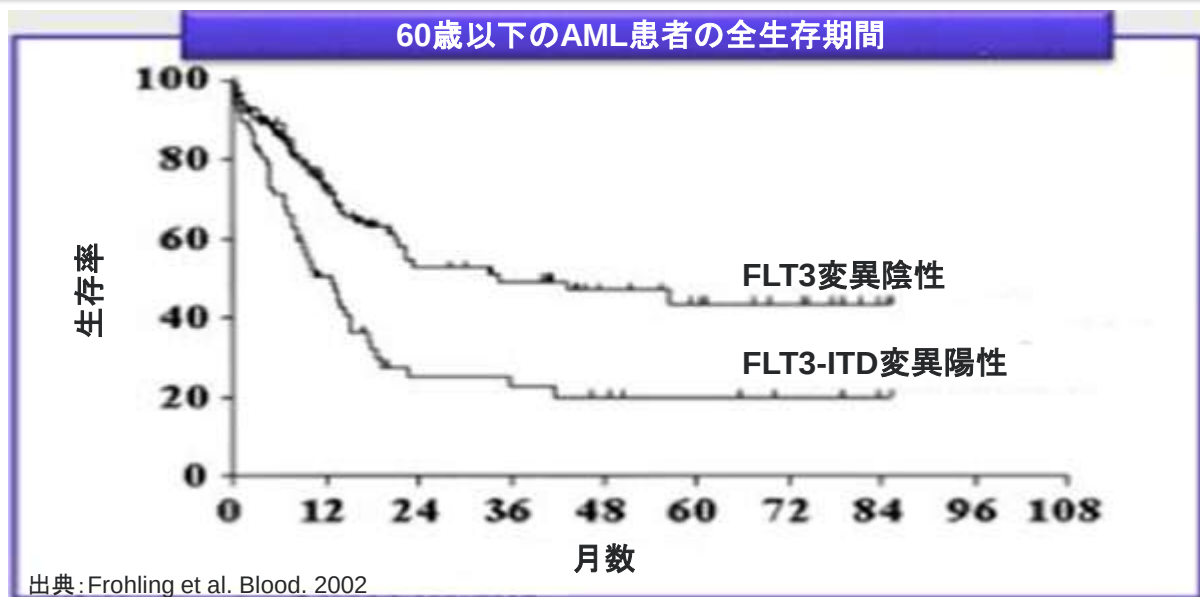


5年生存率

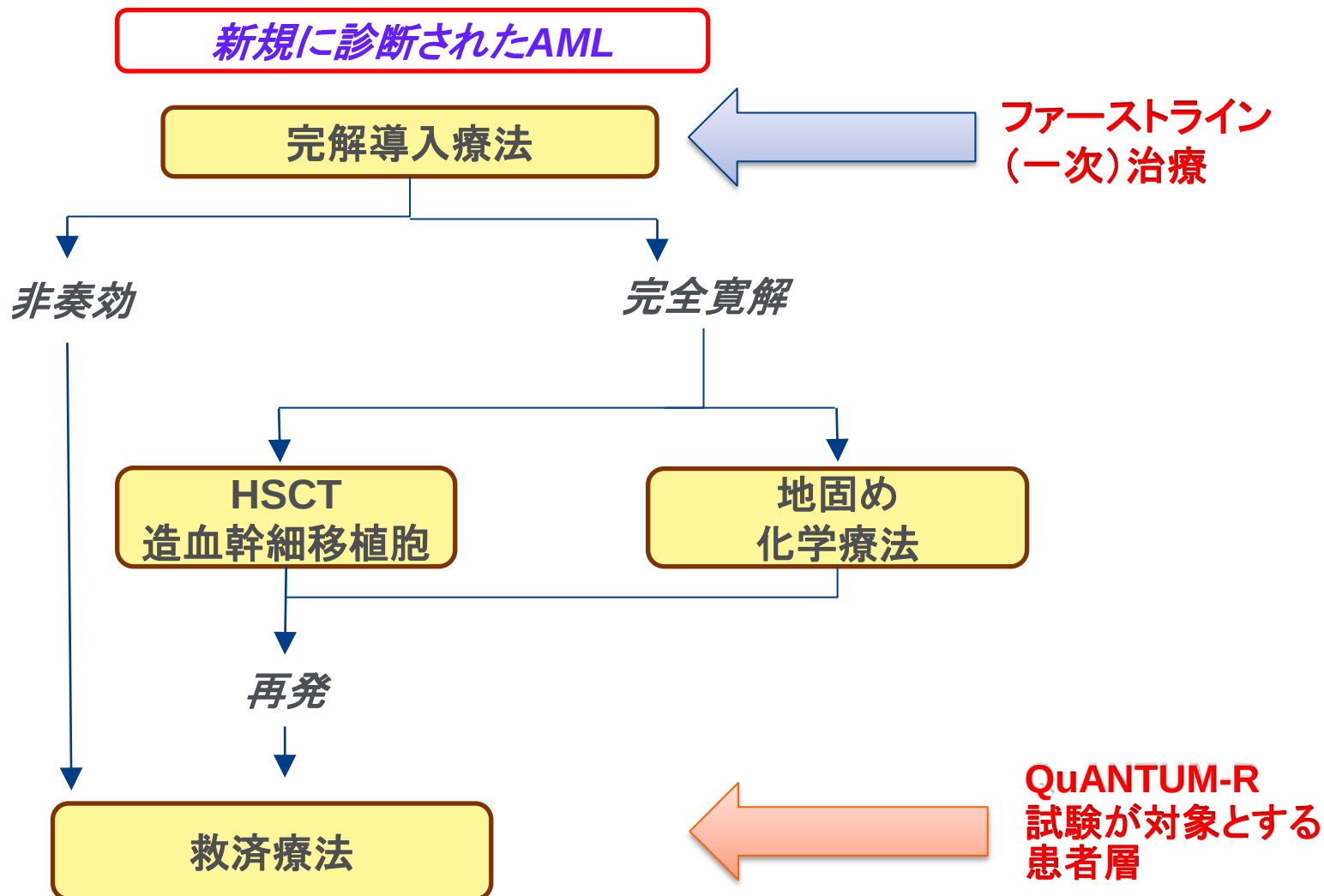
25.9%

2005～2011年

FLT3-ITD変異陽性： AMLの23%
FLT3-ITD変異陰性患者よりも低い生存率



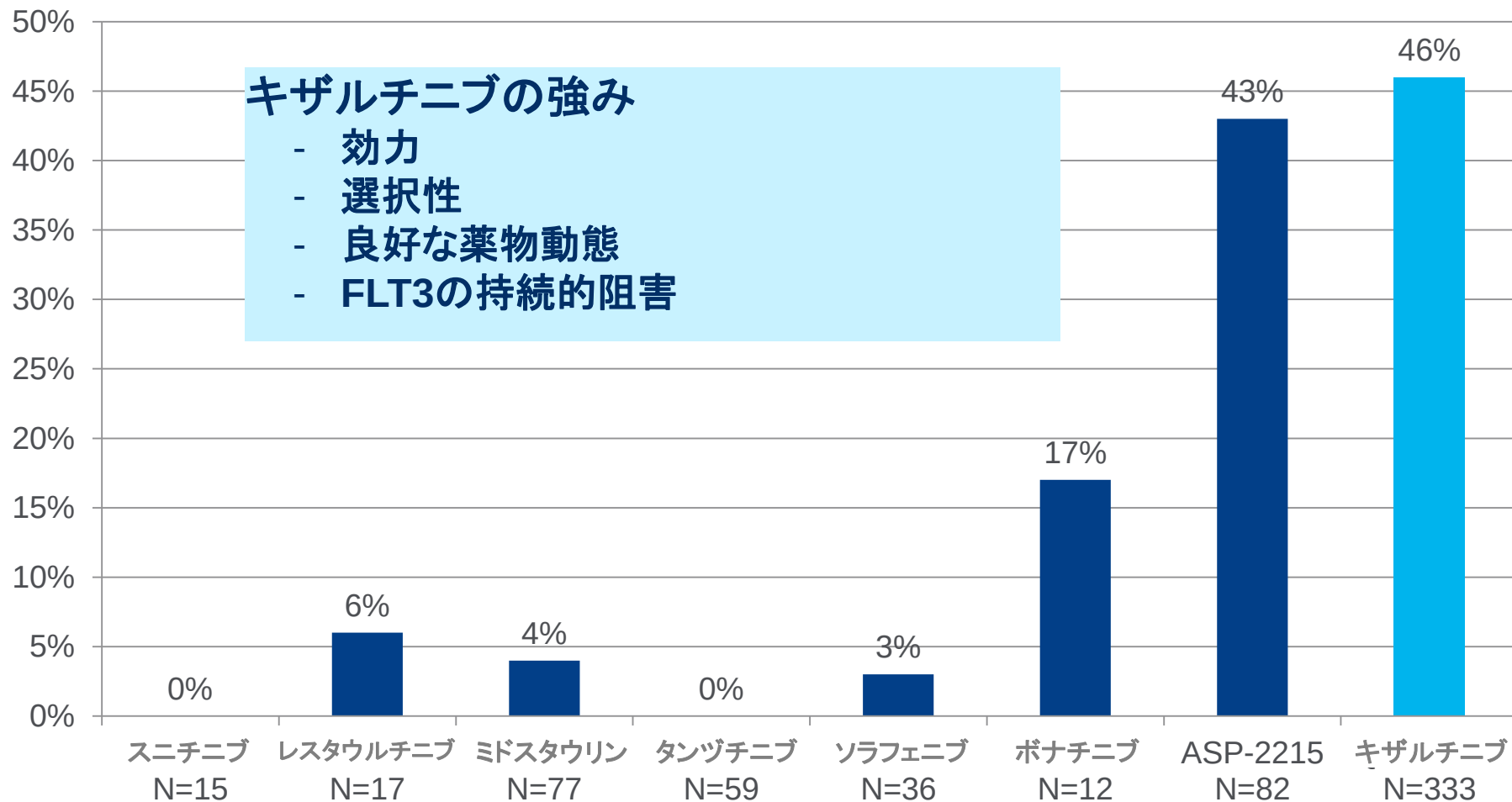
AML治療の流れ



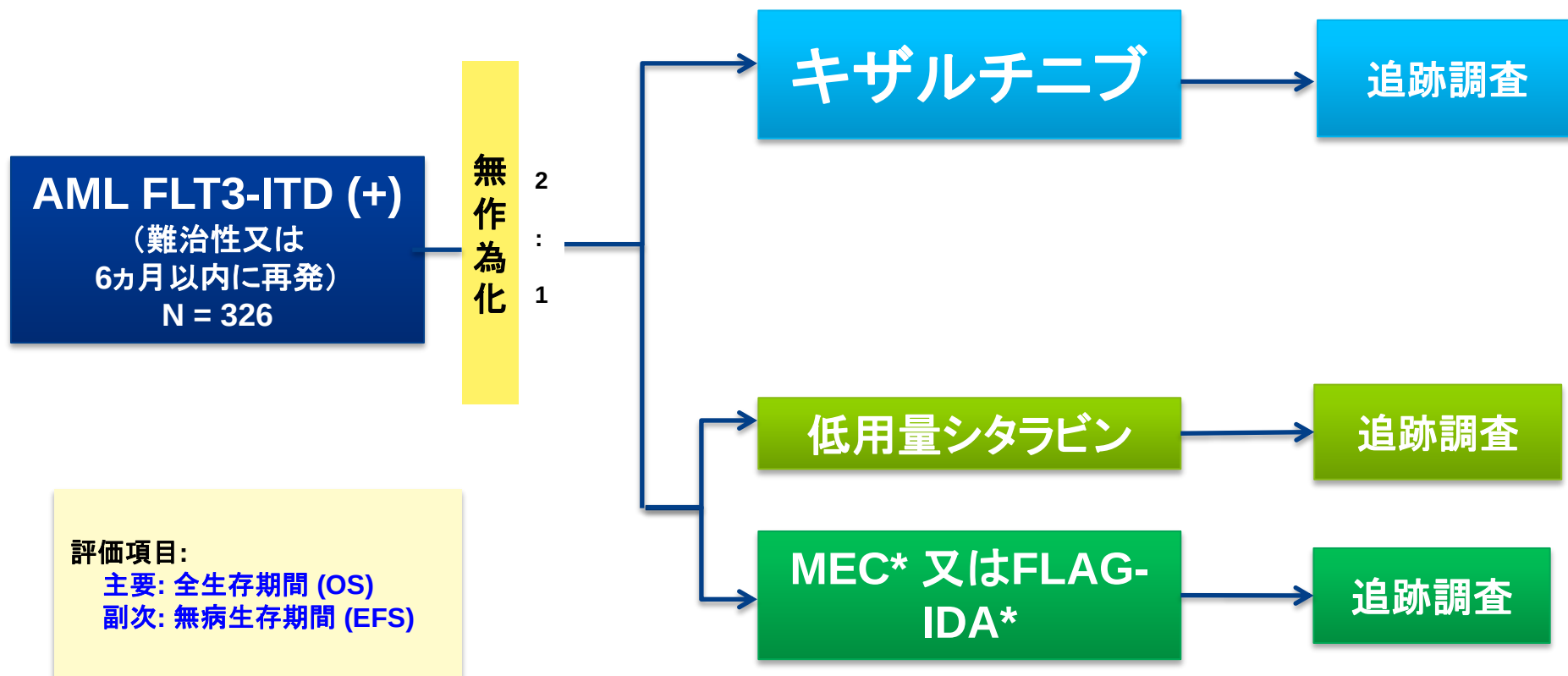
キザルチニブ： FLT3-ITD(+) AMLにおける効果

FLT3-ITD(+) AMLに対して、選択的及び非選択的FLT3阻害薬を
単剤投与した際の奏効率

CRC(完全寛解)を達成した患者の割合 (%)



キザルチニブ： QuANTUM-R フェーズ3試験



TLRは2017年前半の見込み

MEC: ミトキサントロン、エトポシド及び中用量シタラビン

FLAG-IDA: フルダラビン、シタラビン及び顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 並びにイダルビシン

キザルチニブの価値最大化のための計画

実施中プログラム

QuANTUM-R (米国、EU、アジア)

申請(NDA) 承認

計画フェーズ

日本における試験

一次治療

2014年度

2015年度

2016年度

2017年度

2018年度

2019年度

2020年度以降

再発性・難治性急性骨髄性白血病に対し特異的な治療法

- ITD変異FLT3受容体に対する標的療法
- 1日1回経口投与
- 外来治療を可能とする高い忍容性
- フェーズ2試験における全生存期間: 6ヵ月

ペキシダルチニブ: PLX3397

CSF-1R阻害薬

腱滑膜巨細胞腫 (TGCT)

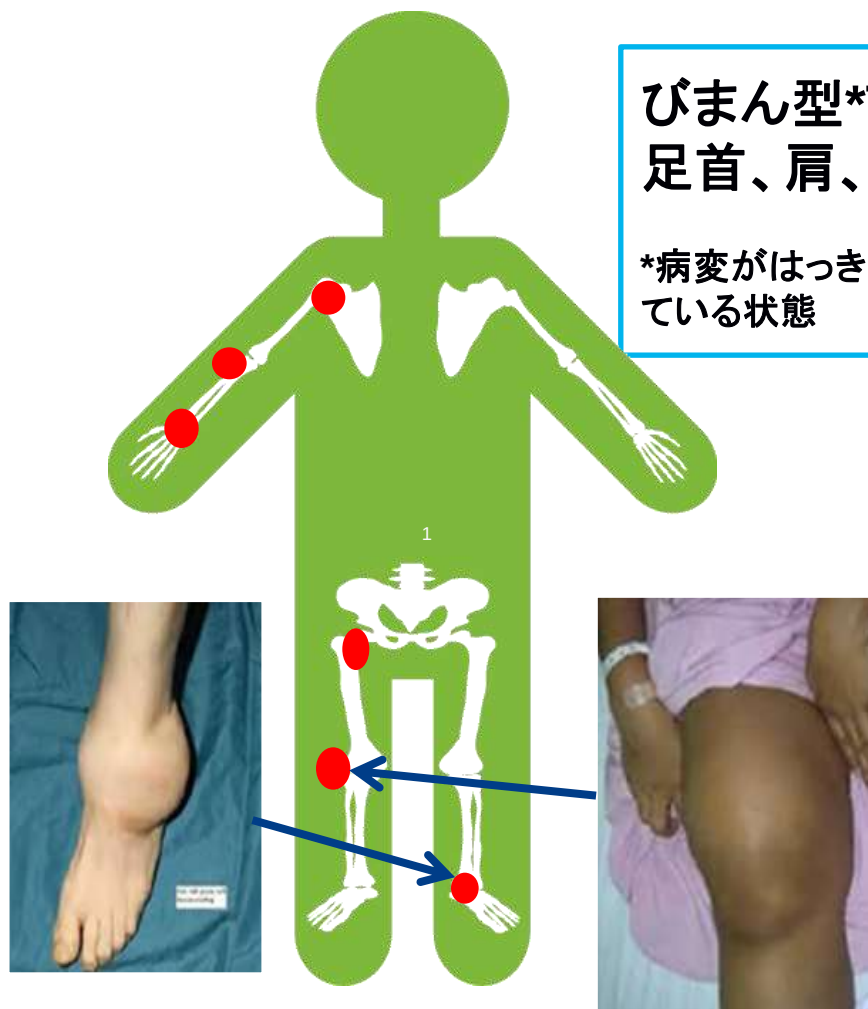
FDA及びEMAより希少疾病用医薬品に指定

FDAより画期的治療薬に指定

承認されたTGCTの治療薬は未だない

びまん型*TGCT: 希少疾患であり、膝、臀部、足首、肩、肘などの大関節に影響を及ぼす¹

*病変がはっきりと限定できずに、全身や臓器全体など広範囲に広がっている状態



びまん型TGCTの75%が膝に発症する

再発性、びまん性TGCTは
複数回の手術を要し、手足の切断が必要な場合もある

TGCT臨床試験の初期成績の一例



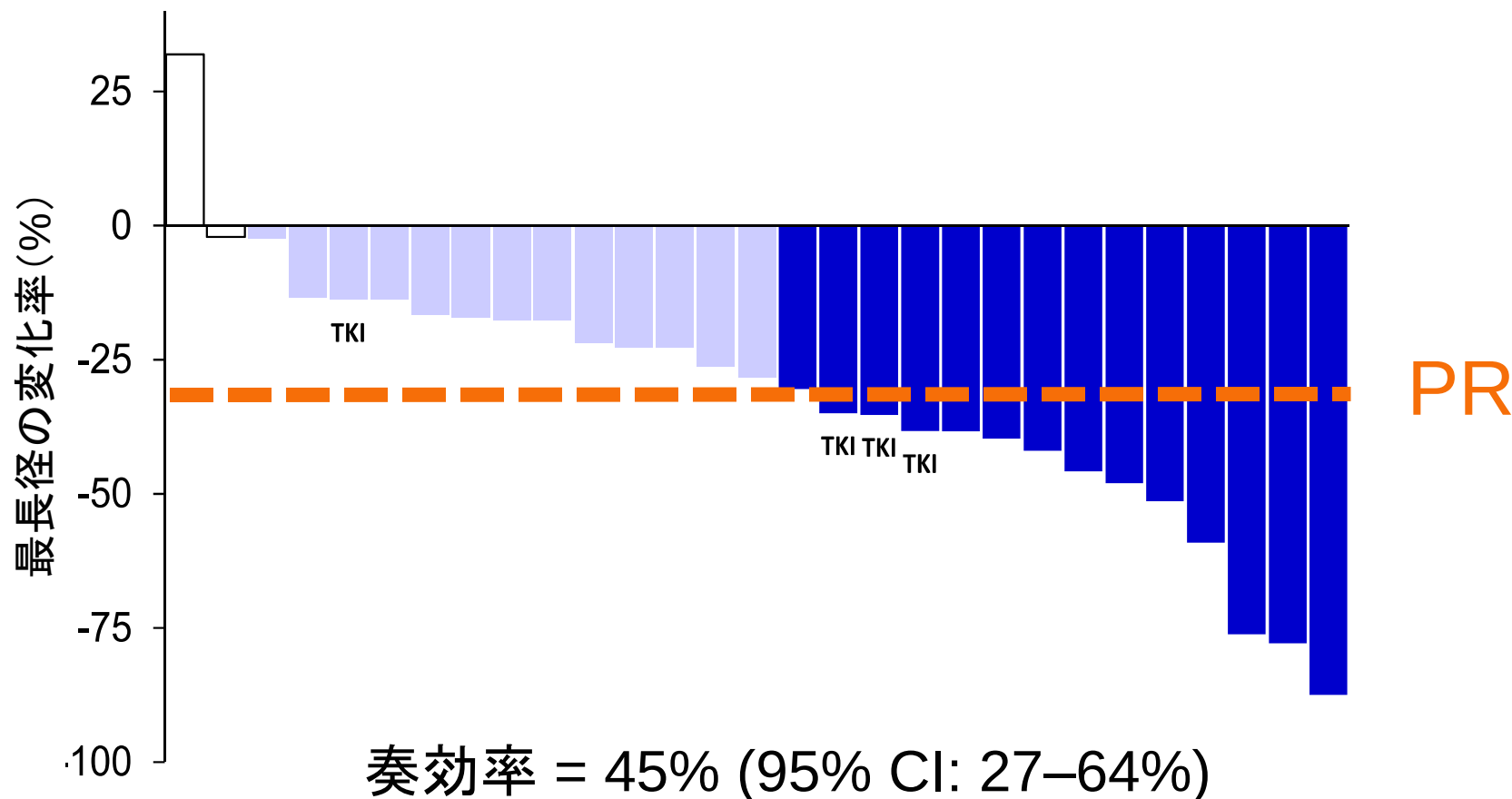
ペキシダルチニブを
4か月間投与



歩行に杖が必要
膝をまっすぐ伸ばすことができない
痛みのため麻酔薬を要する
仕事ができない
切断も考慮

補助なしで歩ける
可動域が改善された
麻酔薬が不要となる
仕事に復帰した

RECIST 1.1の指標による腫瘍縮小評価

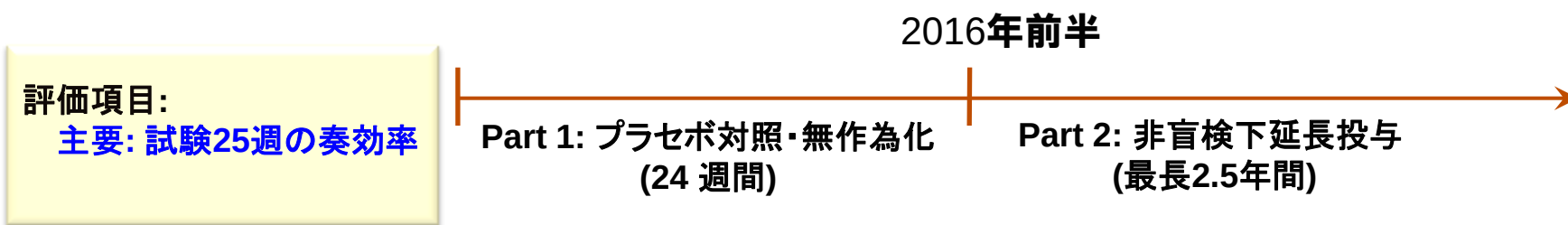
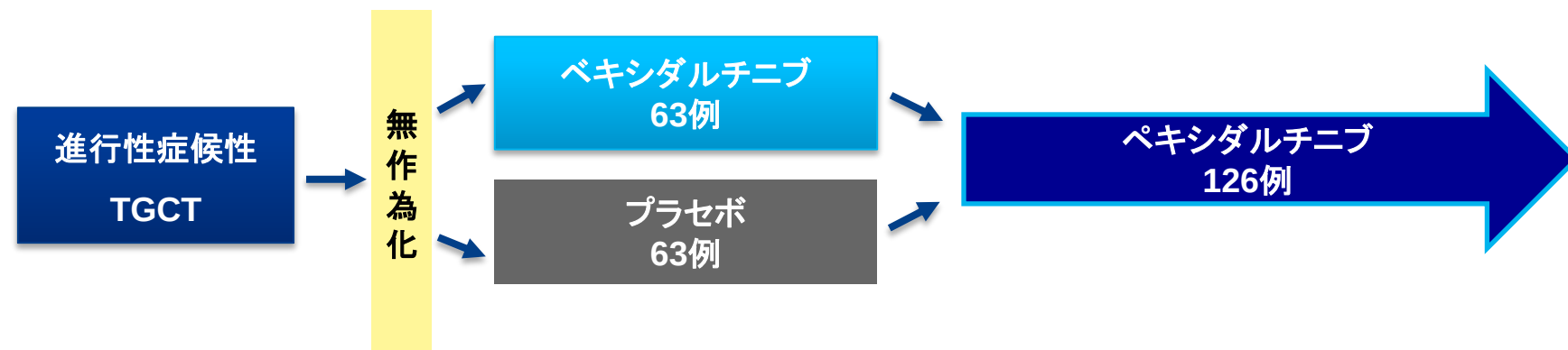


PR: Partial Response (部分奏功)

RECIST 1.1ではベースライン径和に比して、
標的病変の径和が30%以上減少する場合をPartial Responseとしている

Tap et al, NEJM 2015

ペキシダルチニブ：フェーズ3試験デザイン



TLRは2018年前半の見込み

- 日米欧で治療可能な患者は約3万8千人と見込まれる
 - ・ TGCTと診断されることが少ない
 - ・ 患者の寿命は健常人と同程度
- 高いアンメットニーズ
 - ・ 進行性・難治性が高い
 - ・ 治療薬は未だ承認されていない



メルク社とのコラボレーション:

進行性黒色腫及びその他複数の固型腫瘍を対象
としたペキシダルチニブと抗PD-1薬の併用投与



可能性のあるその他の適応症:

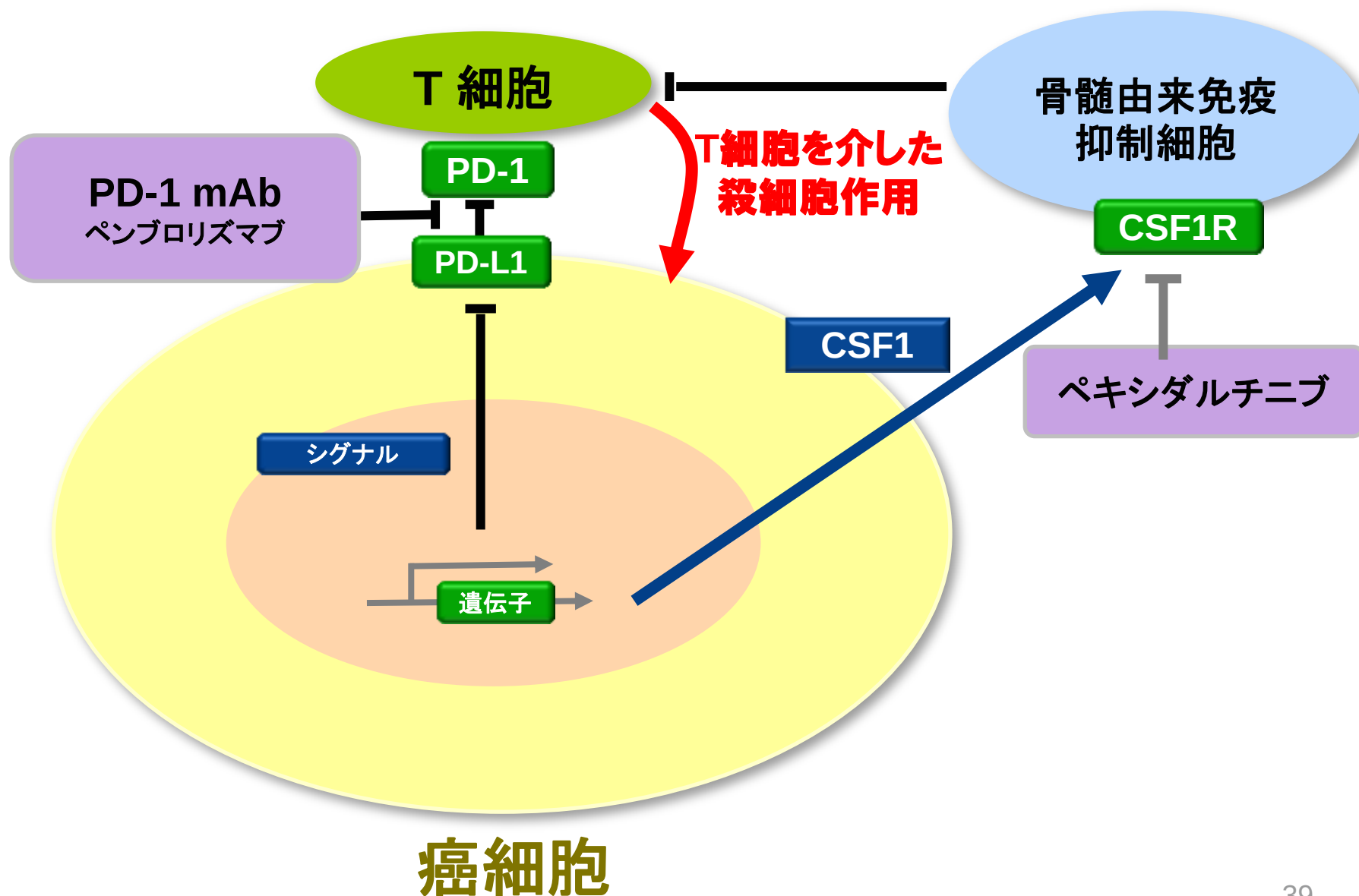
膠芽腫

卵巣癌

乳癌

肉腫

ペキシダルチニブと抗 PD-1治療の進行性固形癌に対する併用



ペキシダルチニブとペンブロリズマブの併用療法

フェーズ1/2a試験 概要

	パート1: 用量漸増試験	パート2: 延長拡大試験
用量	ペキシダルチニブ: 用量漸増 + ペンブロリズマブ: 3週間に1回 200 mg	ペキシダルチニブ: フェーズ2試験推奨用量 + ペンブロリズマブ: 3週間に1回 200 mg
対象患者	進行性固形癌 N=24	進行性悪性黒色腫 (+ その他の固形癌) N=376
結果判定法	主要評価項目: 1年間の安全性 副次評価項目: 奏効率 奏効率は、過去のお患者症例と比較した完全奏効率と部分奏効率の合計によって判断する	

Part2のTLRは2019年後半の見込み

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452424>

チバンチニブ

MET阻害薬

肝細胞癌（HCC）



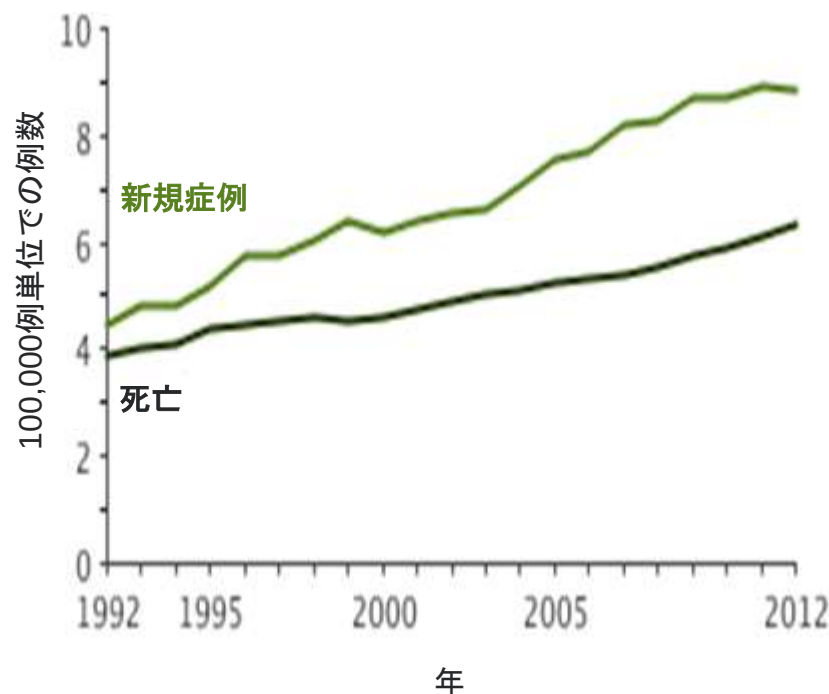
Daiichi-Sankyo



FDA及びEMAより希少疾病用医薬品に指定

◆ 米国における疫学¹⁾

2015年の推定 新規症例数	35,660例
新規全癌症例 に対する割合	2.2%
2015年の 推定死亡数	24,550例
全癌死亡例に 対する割合	4.2%



5年生存率

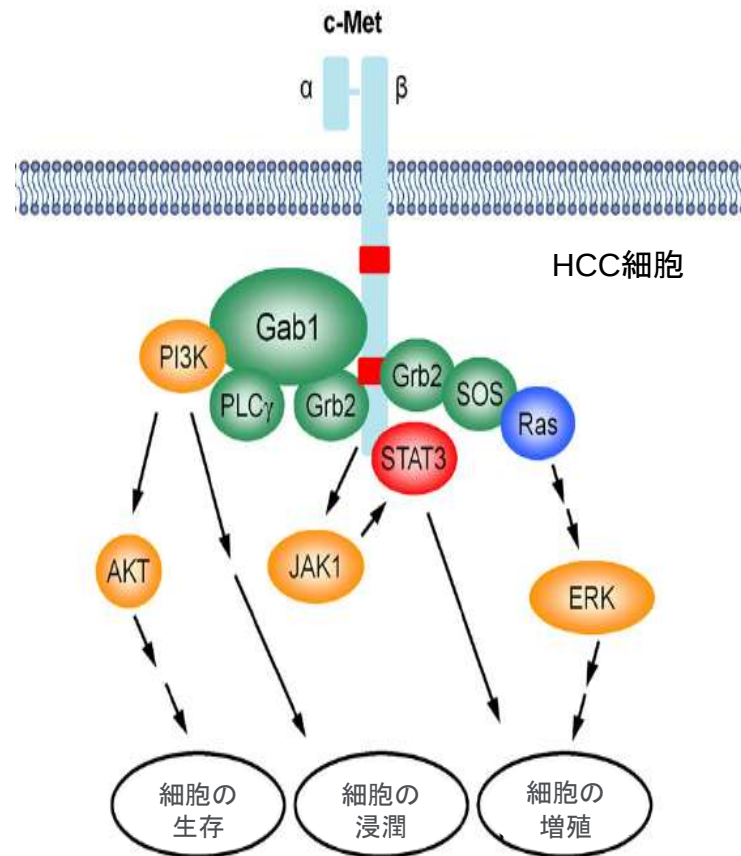
17.2%

2005～2011年

1) <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html> アクセス日：2015年11月17日

HCCにおけるMETの役割

- METは、唯一知られている肝細胞増殖因子（HGF）の受容体で、
 - 細胞の生存
 - 細胞の浸潤
 - 細胞の増殖などに関与する
- HCC患者においてMET発現は予後不良と相関している



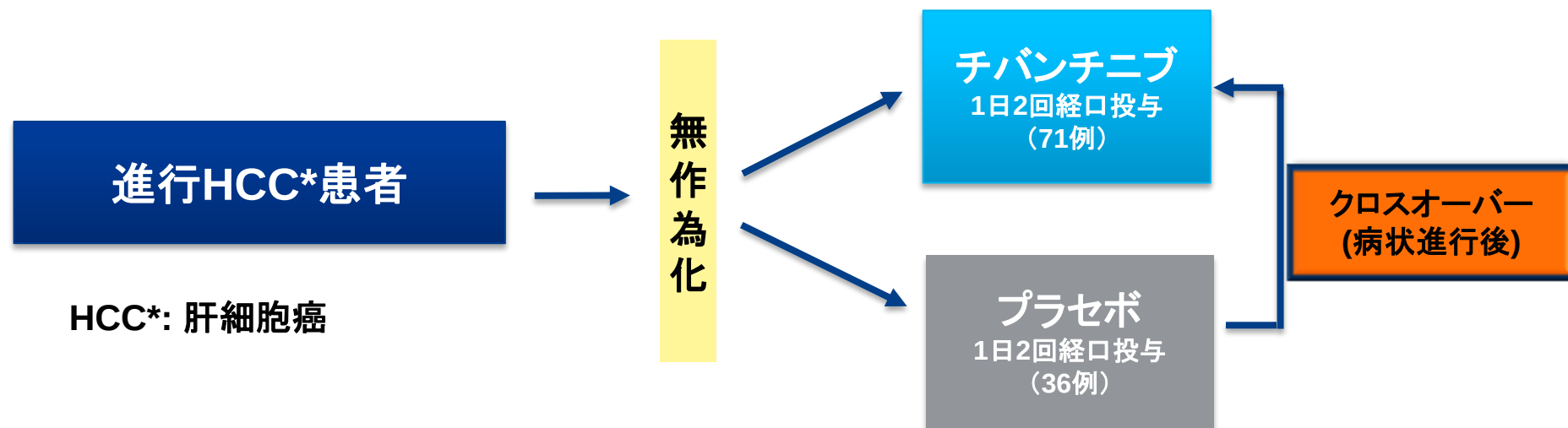
シグナル伝達分子

- 酵素等の因子
- キナーゼ
- 転写因子
- GTPase

c-Metの活性化パターン:

- HGF依存性の活性化
- HGF非依存性の活性化
- デス- γ -カルボキシプロトロンビン
- 細胞接着
- 活性化の変異
- EGRF及びPAR2とのクロストーク

HCC（二次治療）を対象としたフェーズ2試験



評価項目:

主要: 無増悪期間 (TTP)

副次: 無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間(OS)、客観的奏効率 (ORR)

探索的: MET発現状況(高発現又は低発現)によるサブグループにおける
TTP, PFS, OS

フェーズ2試験における良好な結果

◆ チバンチニブ投与により、無増悪期間を56%改善し、主要評価項目を達成した

● 無増悪期間: HR=0.64 P=0.04

◆ MET高発現サブグループの患者において顕著なベネフィットが認められた

● 無増悪期間: HR = 0.43 P=0.03

● 全生存期間: HR = 0.38 P=0.01

◆ これらは、MET阻害薬が全生存期間を延長することを示し、分子標的療法が奏効するサブグループを特定した、HCCにおける初めての無作為化試験データである

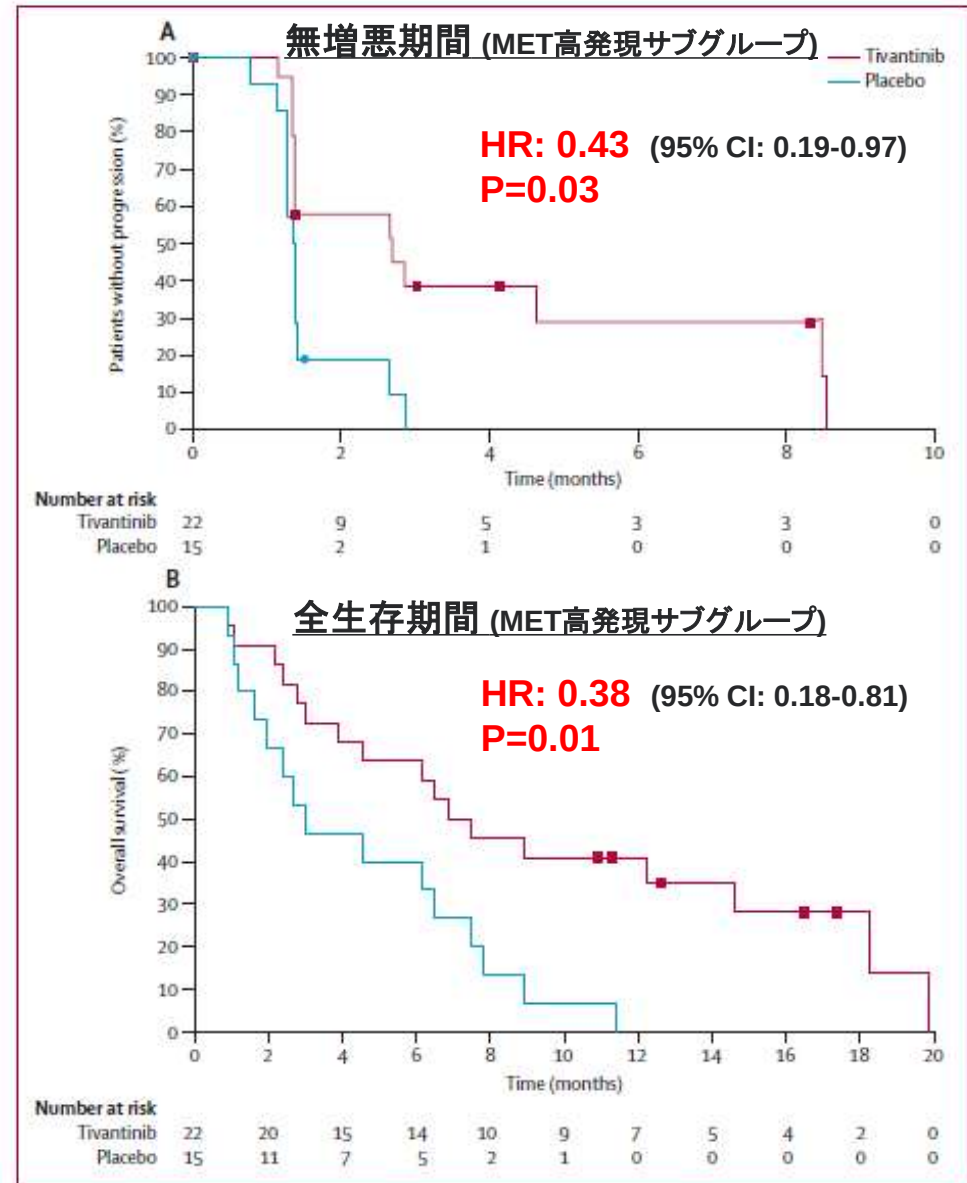
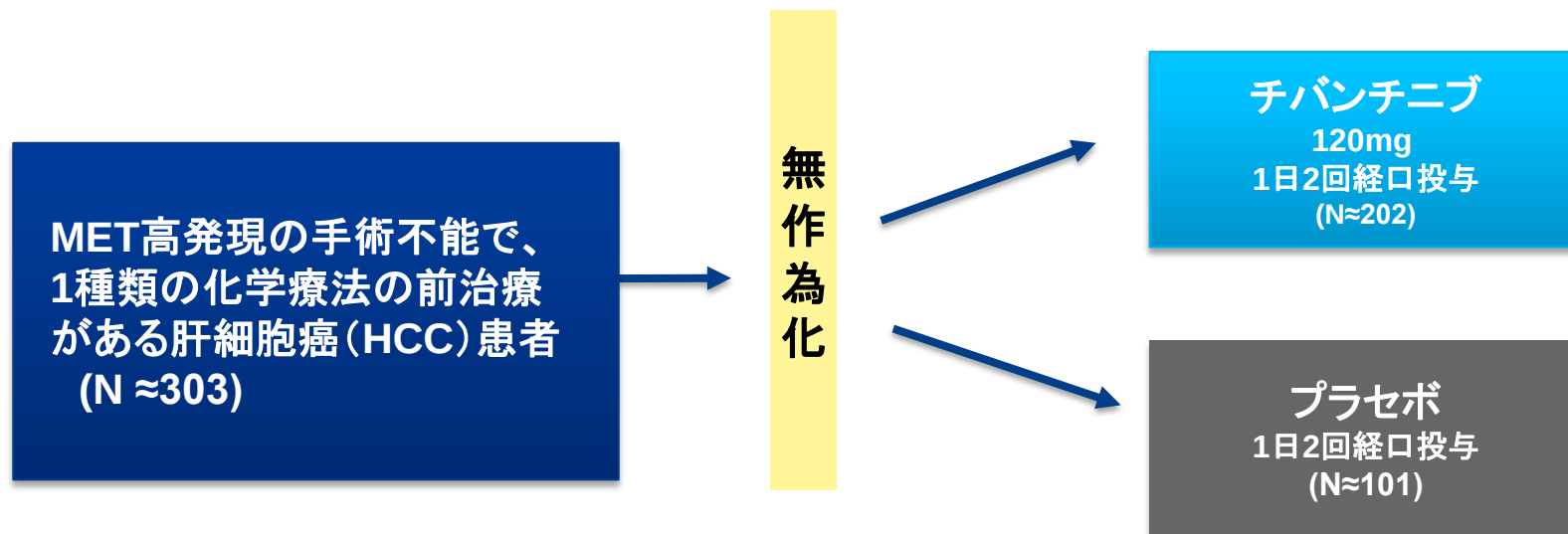


Figure 4: Kaplan-Meier estimate of time to progression (A) and overall survival (B) in the MET-high subgroup. Squares and circles represent censoring of data.

チバンチニブ: METIV・HCC フェーズ3試験のデザイン



評価項目:

主要: OS

副次: PFS、安全性

TLRは2017年前半の見込み

パトリツマブ

抗HER3モノクローナル抗体

非小細胞肺癌（NSCLC）

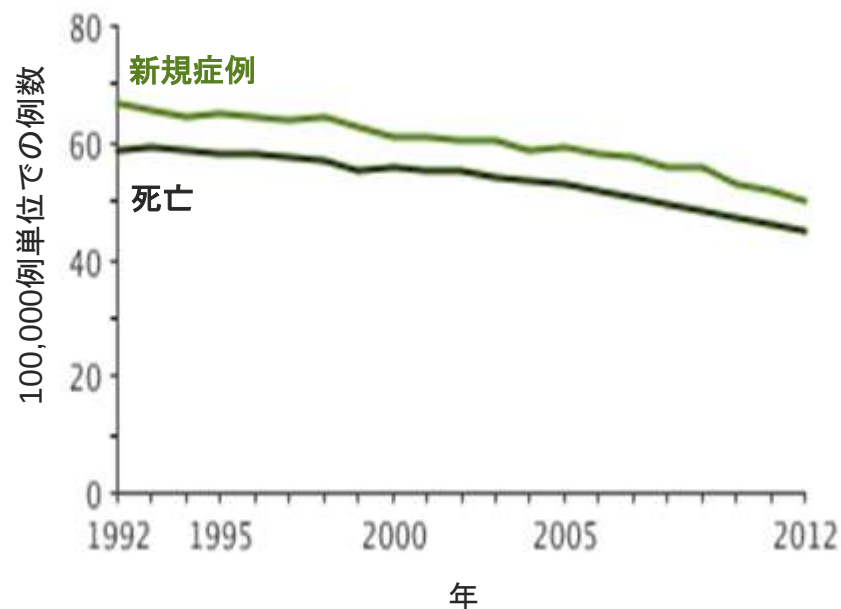
頭頸部癌（H&N）



Daiichi-Sankyo

◆ 米国における疫学¹⁾

2015年の推定 新規症例数	221,200例
新規全癌症例 に対する割合	13.3%
2015年の 推定死亡数	158,040例
全癌死亡例に 対する割合	26.8%



5年生存率

17.4%

2005～2011年

1) <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html> アクセス日：2015年11月17日

HERファミリー

(ヒト上皮成長因子受容体)

アービタックス®
(抗HER1抗体)

ハーセプチン®
(抗HER2抗体)

パトリツマブ
(抗HER3抗体)



HER3のユニークな特徴:

現在使用されている増殖因子阻害剤を回避して癌を増殖させる

HER3はHER1やHER2受容体との二量化により活性化される

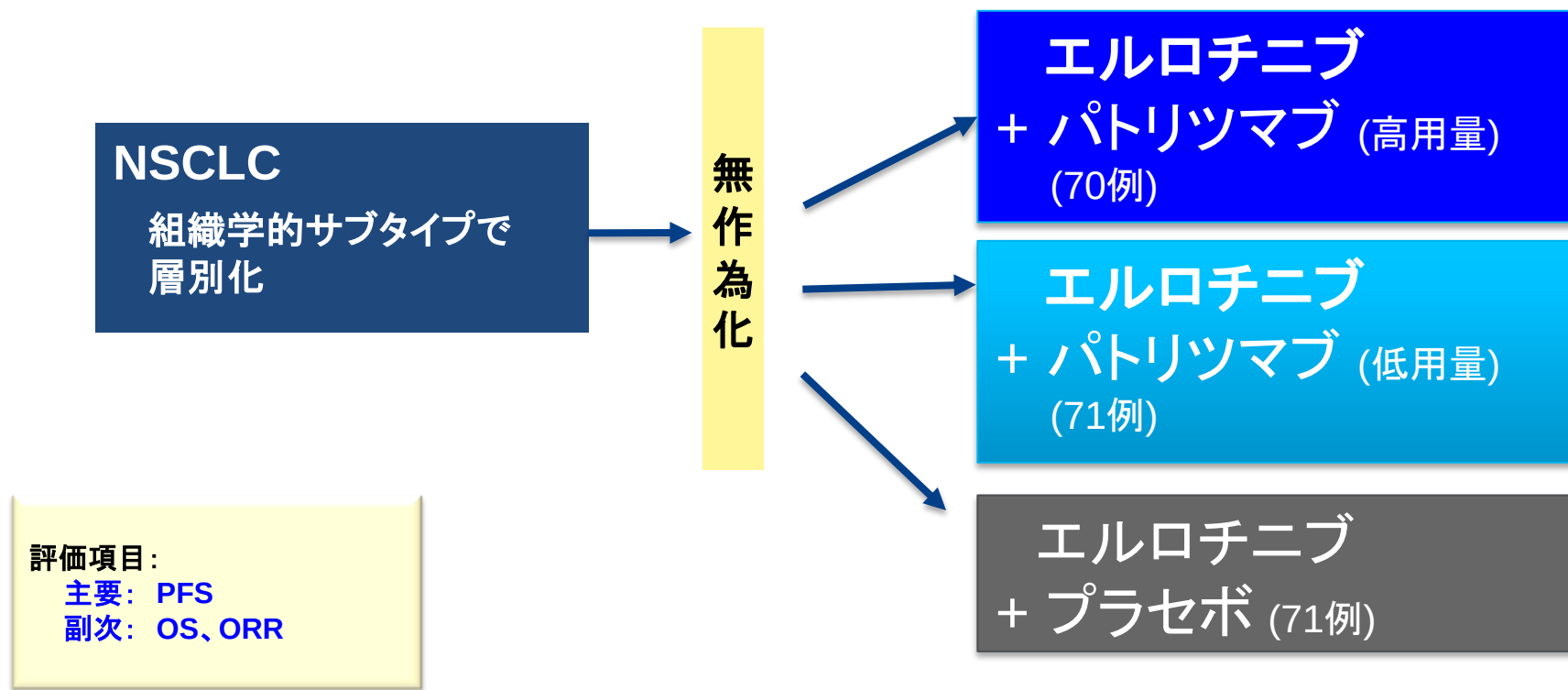


ヘレグリンはHER3に結合し腫瘍の増殖を促進する



少なくとも1種類の化学療法後、進行がみられた進行性NSCLCの被験者

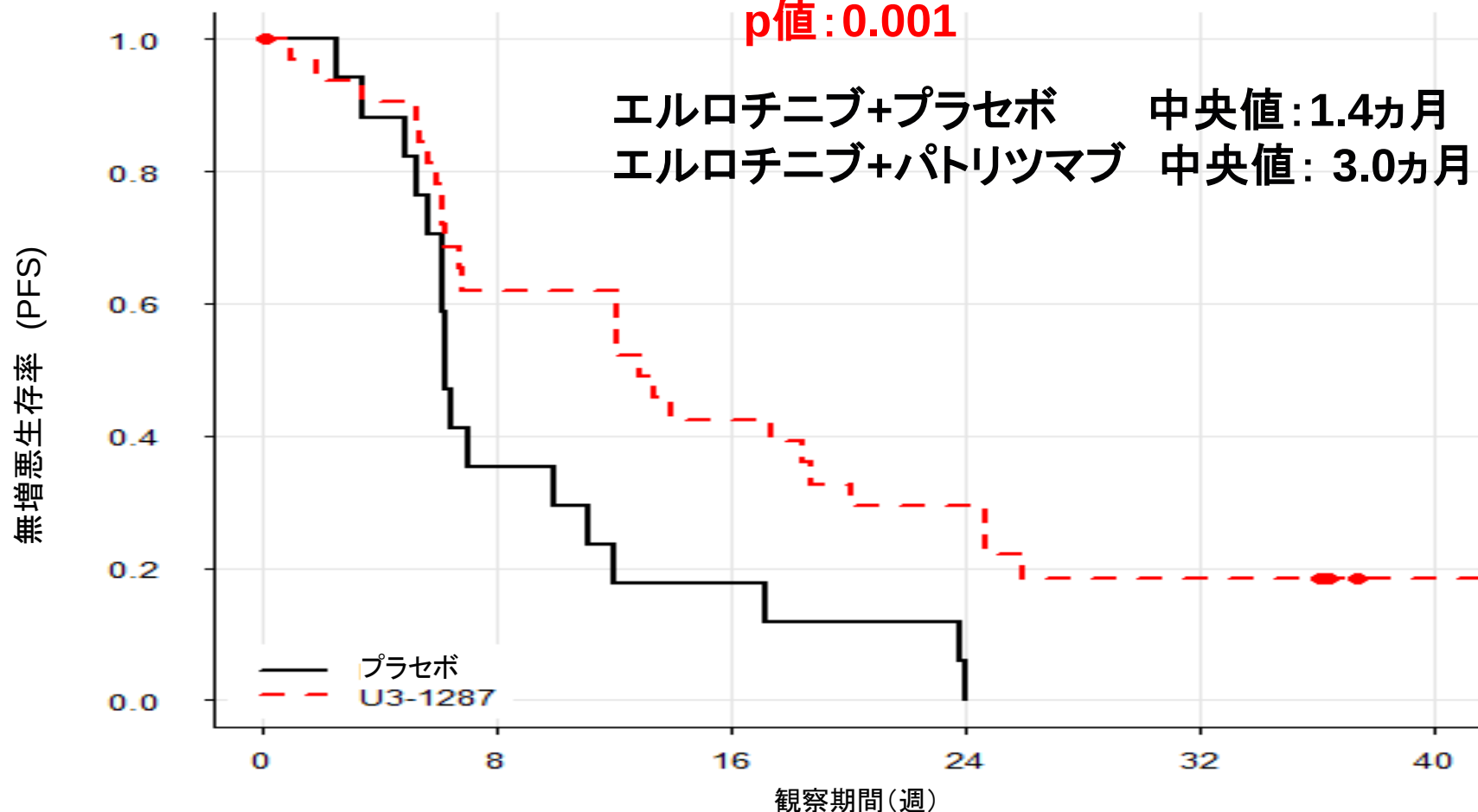
- ・ バイオマーカー仮説: HER3リガンドであるヘレグリンの発現が高い患者でパトリツマブのベネフィットが高い



ヘレグリンレベルが高い患者における無増悪生存率

パトリツマブ対プラセボのHR: **0.32** (95%CI: 0.16, 0.67)

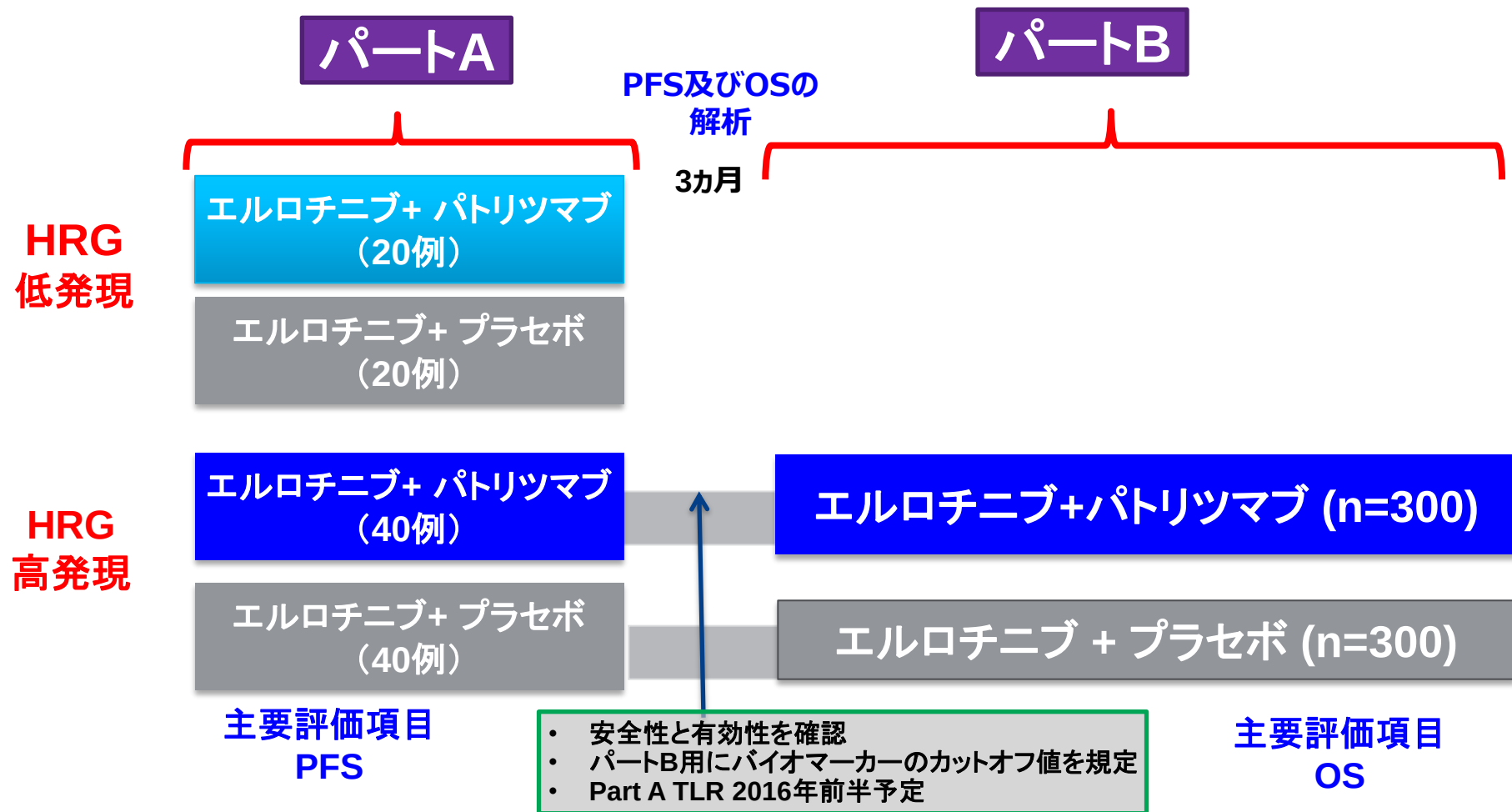
p値: 0.001



バイオマーカー陽性群でPFSが有意に延長

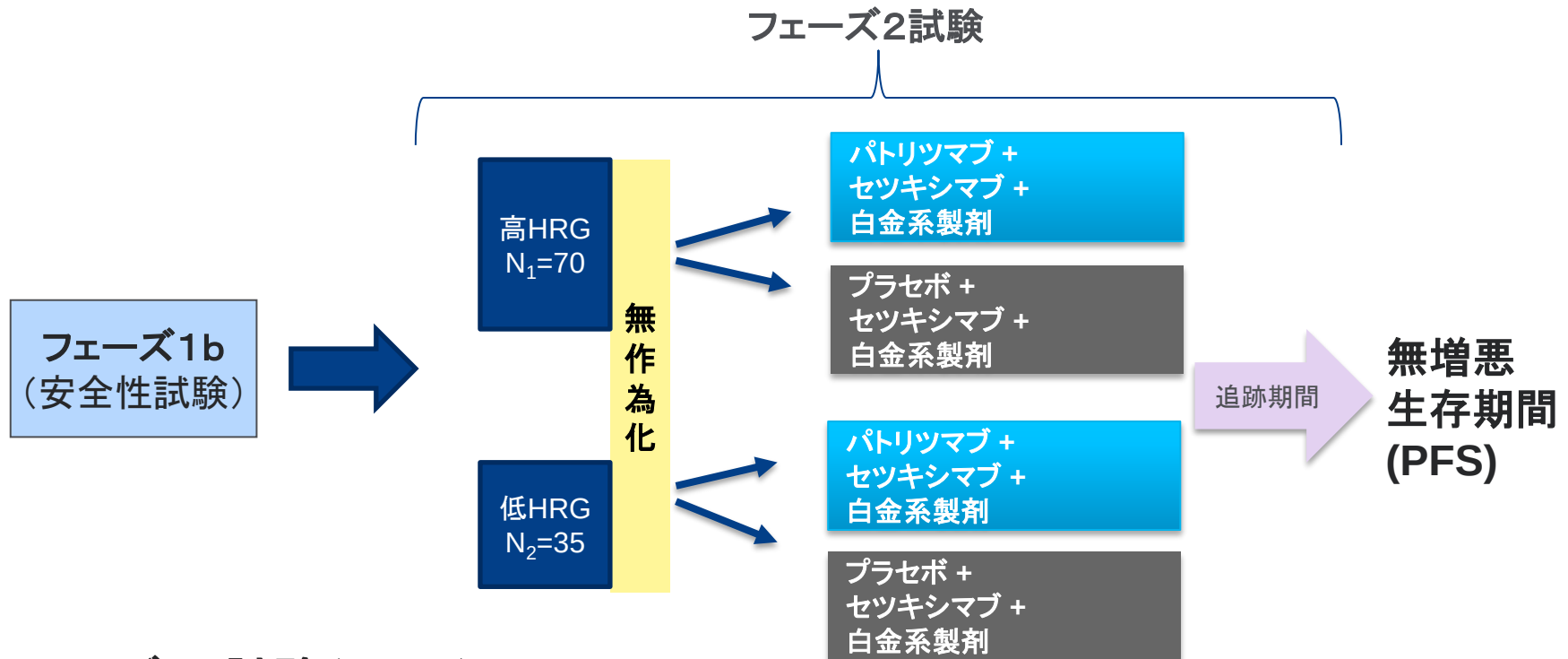
パトリツマブ: HER3-Lung 試験

2パート フェーズ2b/3試験



TLR (Part B) は2018年後半の見込み

パトリツマブ： 頭頸部癌の適応



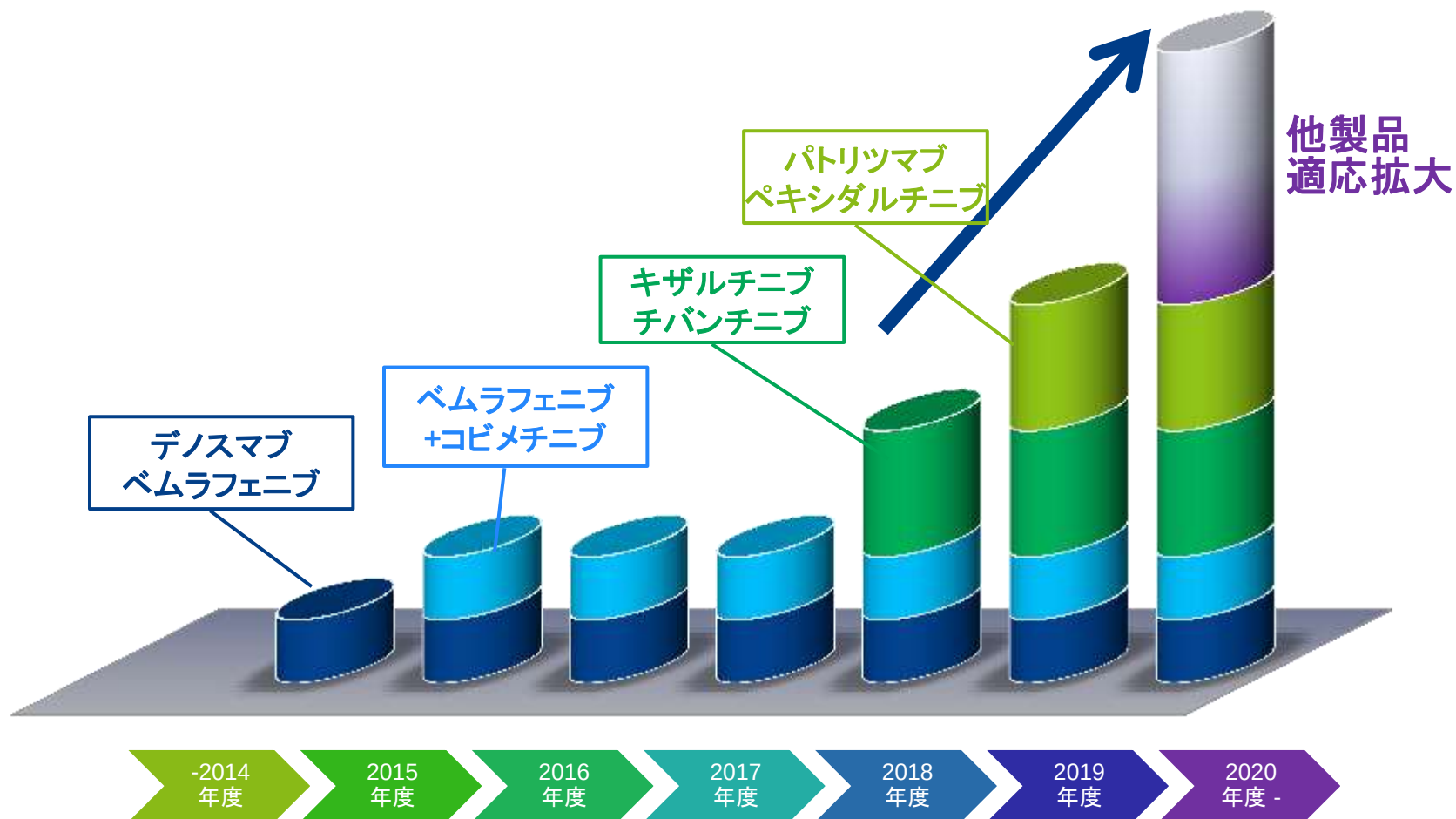
フェーズ1b試験(n=15):

- 対象患者: 再発／転移性頭頸部癌のファーストライン治療
- セツキシマブ + 白金系製剤による化学療法+ パトリツマブ
- 登録完了
- 結果は2016年前半の学会にて発表予定

フェーズ2試験(n=105):

- 2015年12月から登録開始予定
- HRG高発現: HRG低発現 = 2:1に無作為化

癌領域パイプラインは今後の成長のキードライバー



ありがとうございました

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）

当社が開示する業績予想、将来予測に関する情報、また研究開発に関する情報等につきましては、将来を見込んだ見解として、開示時点で入手可能な情報に基いた当社の想定を示しております。従いまして、開示した情報は、一定のリスクや不確実性を含んでいること、実際の業績は、当社の見解と異なる可能性があることを、ご留意願います。