

R&D説明会 2008



2007年度主要マイルストーン達成状況

■ 主要プロジェクトの開発マイルストーン達成

▶ プラスグレル (CS-747 抗血小板剤)

- 07年11月 AHA 既存標準治療薬に対する優越性を証明
- 07年12月 米国NDA申請 (ACS-PCI) 製品名: Effient™
- 08年2月 欧州NDA申請
- 08年第2Q 第2適応(ACS-MM)取得に向けた治験を開始予定

▶ CS-8663 (高血圧症治療剤 アムロジピンとオルメサルタンの配合剤)

- 07年9月 米国承認取得 製品名: AZOR®
⇒ 10月より販売開始
- 07年9月 欧州28カ国申請 製品名: Sevikar™
⇒ 08年秋頃から欧州各国にて逐次承認取得予定

2007年度主要マイルストーン達成状況

▶ リボグリタゾン (CS-011 糖尿病)

- 07年5月 最初の第三相試験開始
- 07年8月 がん原性試験FDAレビュー完了、クリニカルホールド解除
- 07年12月 第三相試験(2本目)開始

■ 創薬シーズ獲得への戦略的投資

▶ デノスマブ (AMG 162 抗RANKL抗体)

- 07年7月 アムジェンより導入
- がんの骨転移:第三相
- 骨粗鬆症:第三相準備中

優先プロジェクト (08年2月現在)

第二相以降の優先プロジェクト

プロジェクト	領域
プラスグレル (CS-747)	抗血小板剤
DU-176b	血液凝固第Xa因子阻害剤
CS-8635	AZOR & 利尿剤の3剤配合剤 オルメサルタンLCM
リボグリタゾン (CS-011)	糖尿病、グリタゾン系
デノスマブ (AMG 162)	抗RANKL抗体



Prasugrel (CS-747)



現状

- ▶ **2007年12月26日に米国で申請**
 - 通常審査におけるPDUFA上の回答予定日は2008年10月26日
PDUFA: Prescription Drug User Fee Act (処方薬ユーザー・フィー法)
 - 認可された場合、米国での製品名はEffient™
- ▶ **2008年2月8日に欧州で申請**
- ▶ **2008年3月下旬にACC(米国心臓協会) 学術集会にて追加解析結果発表予定**

ACS (STEMI or UA/NSTEMI) & Planned PCI

ASA ↓ **N= 13,600**

Double-blind

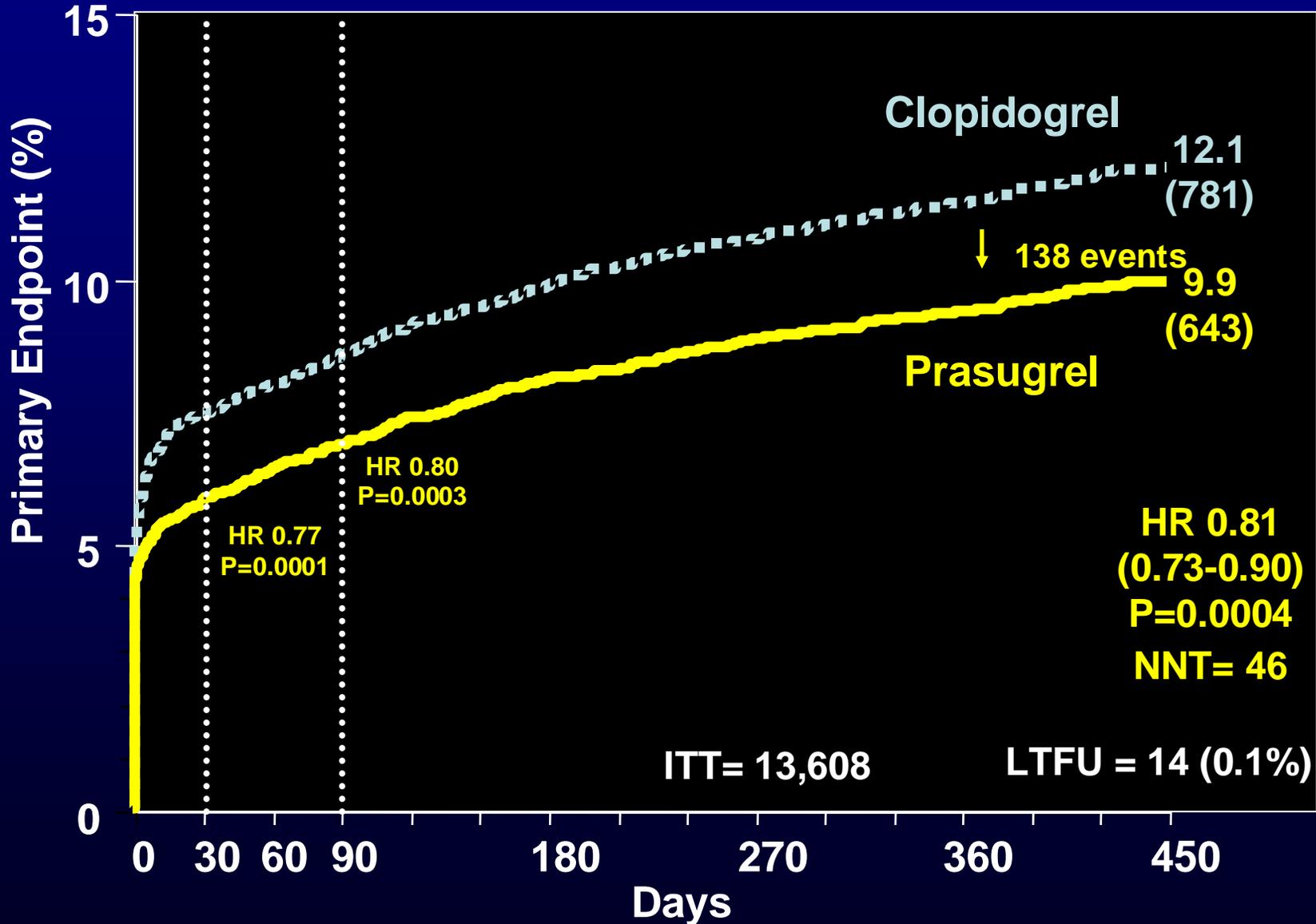
CLOPIDOGREL
300 mg LD/ 75 mg MD

PRASUGREL
60 mg LD/ 10 mg MD

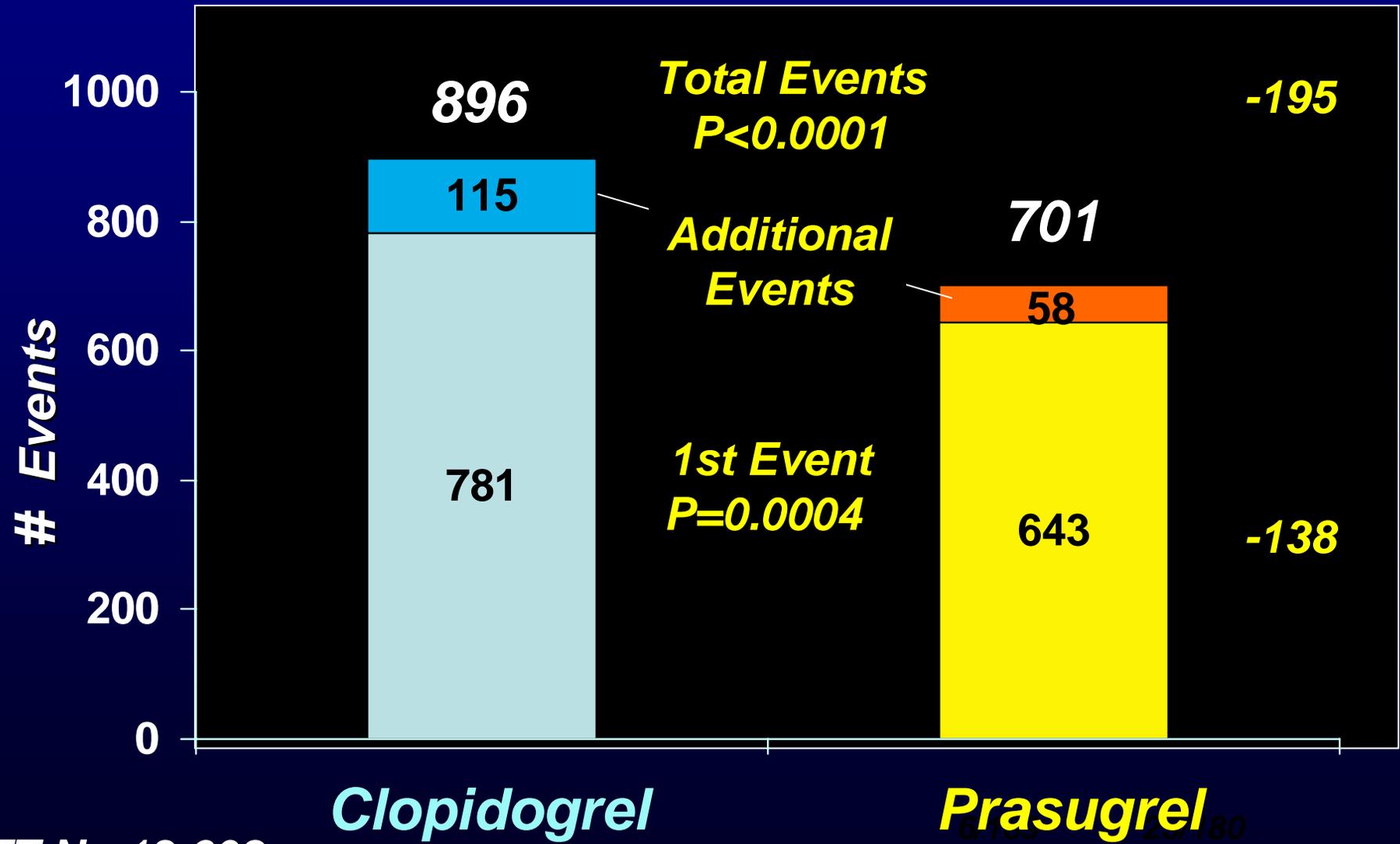
Median duration of therapy - 12 months

1° endpoint: CV death, MI, Stroke
2° endpoints: CV death, MI, Stroke, Rehosp-Rec Isch
CV death, MI, UTVR
Stent Thrombosis
Key Substudies: Pharmacokinetic, Genomic

Primary Endpoint CV Death,MI,Stroke

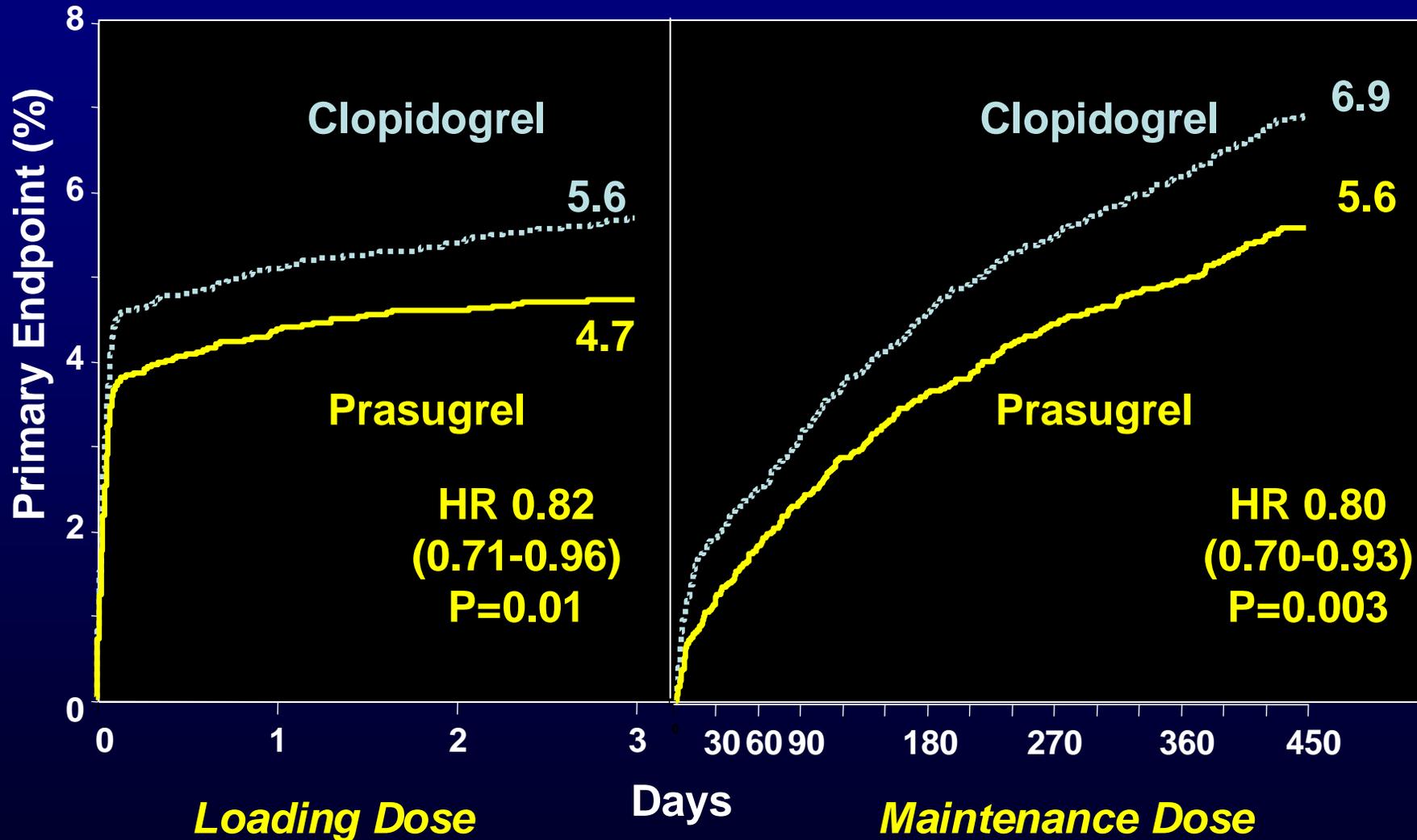


1^o Endpoint Events Prevented Post-hoc Analysis

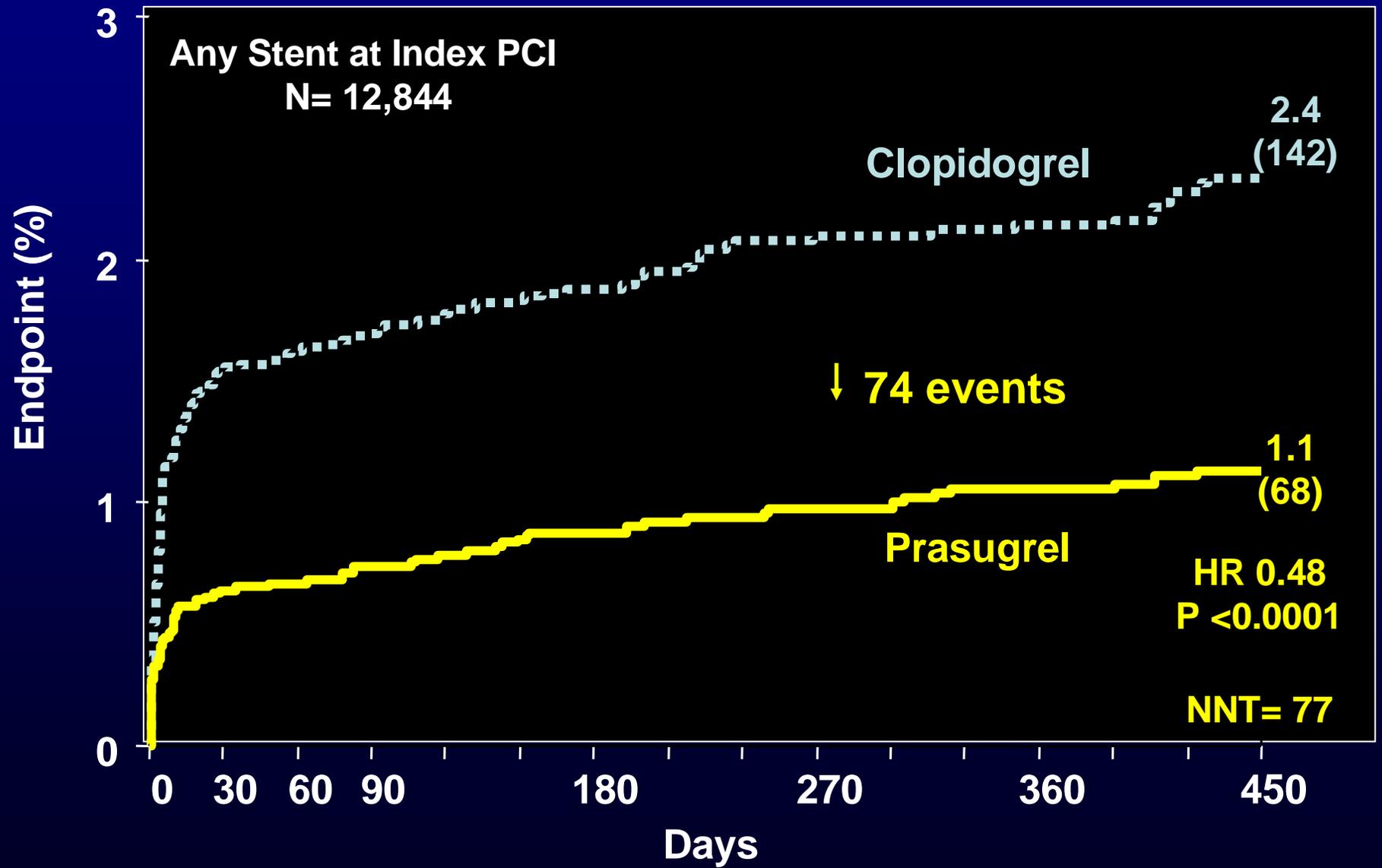


ITT N= 13,608

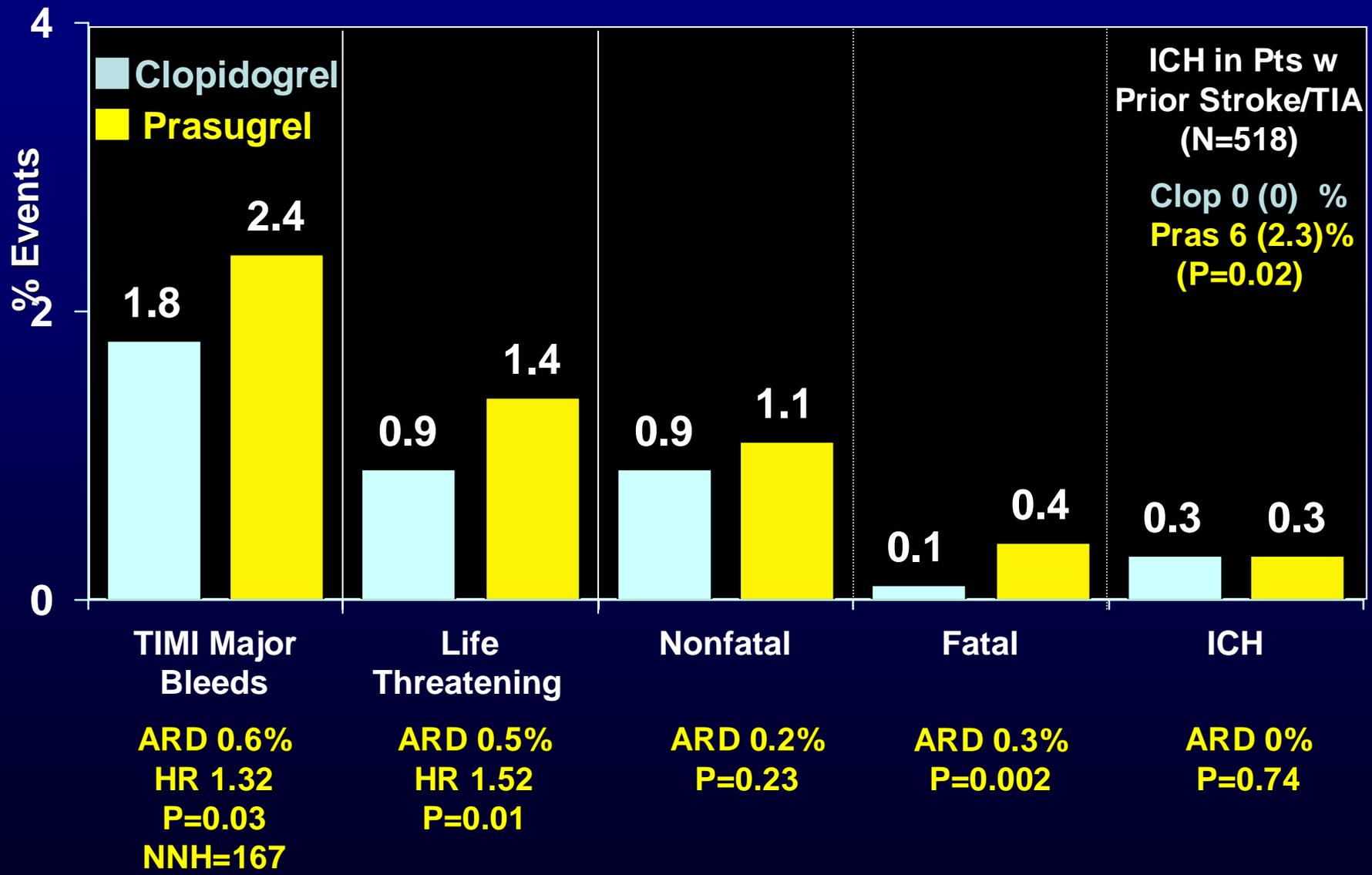
Timing of Benefit (Landmark Analysis)



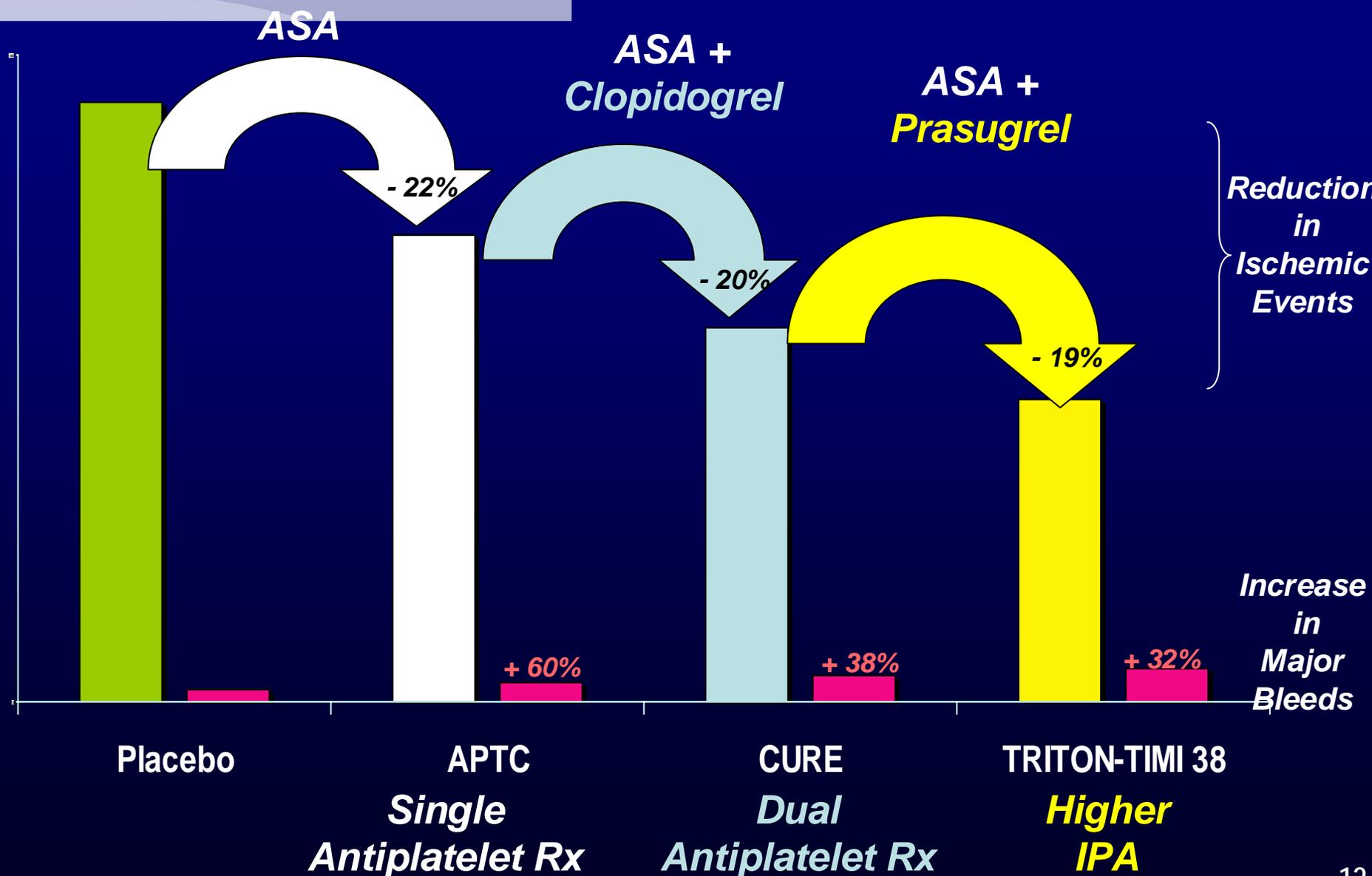
Stent Thrombosis (ARC Definite + Probable)



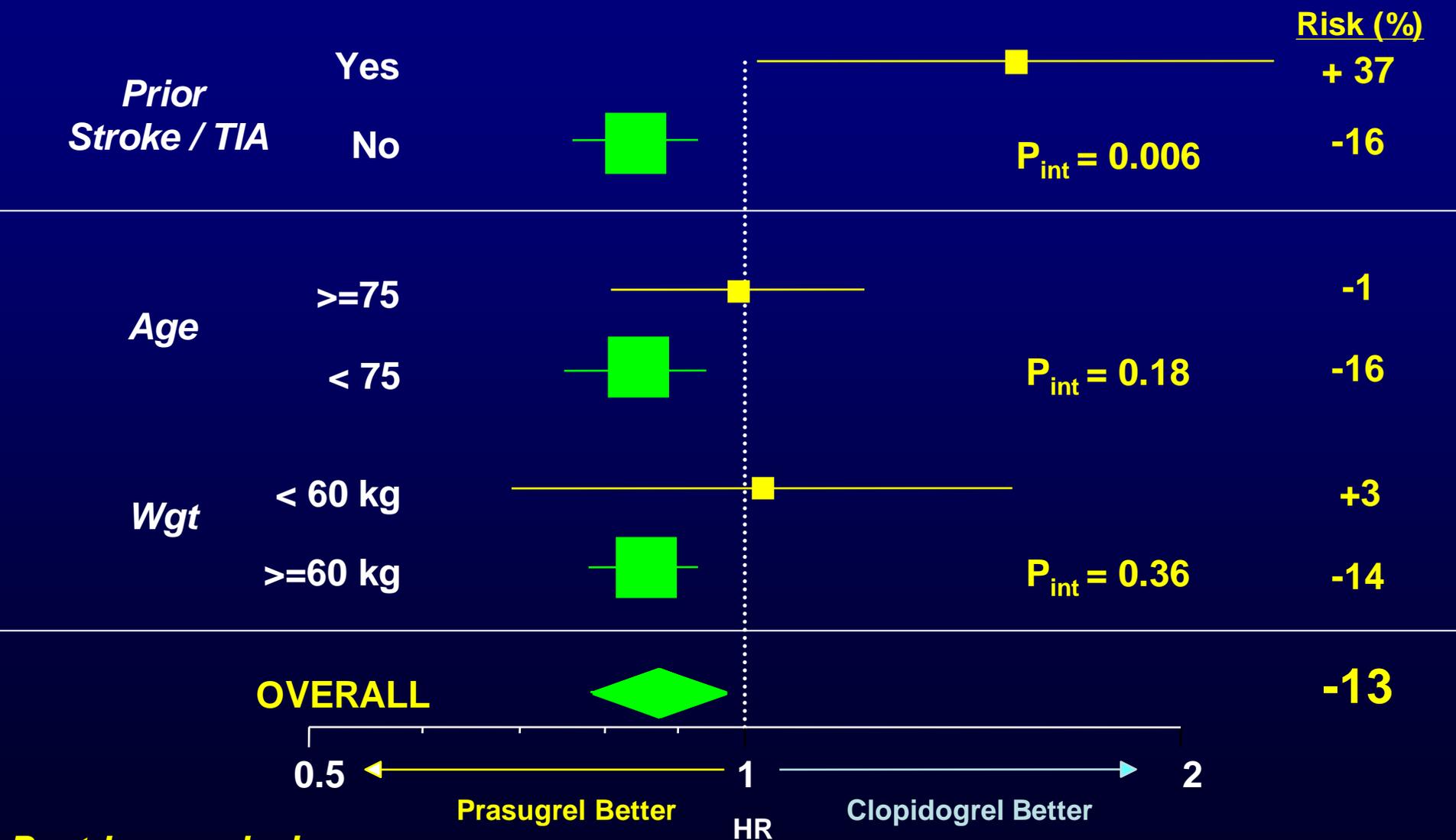
Bleeding Events (N=13,457)



Antiplatelet Therapy in ACS



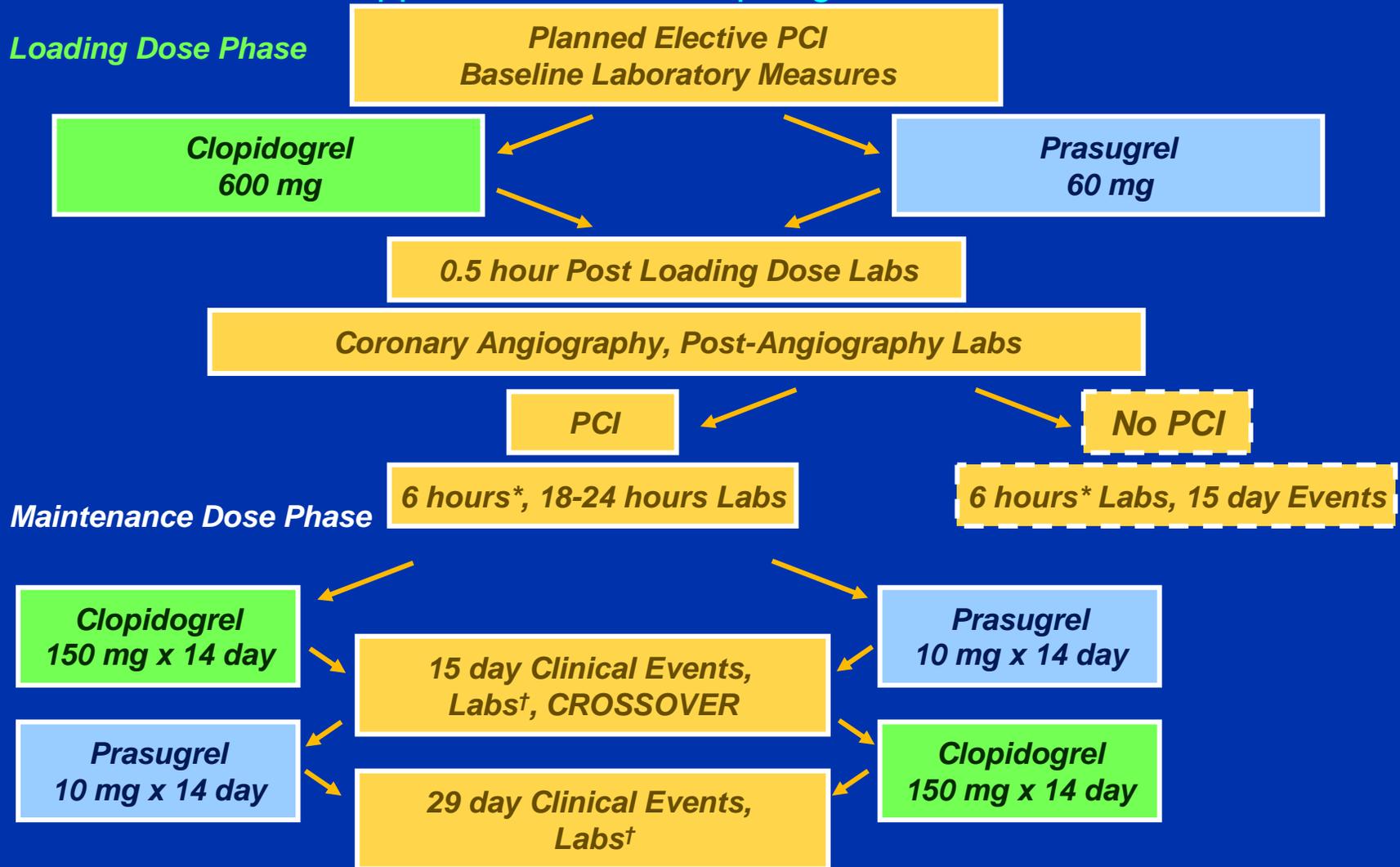
Net Clinical Benefit Bleeding Risk Subgroups



Post-hoc analysis

PRINCIPLE TIMI-44: Study Design

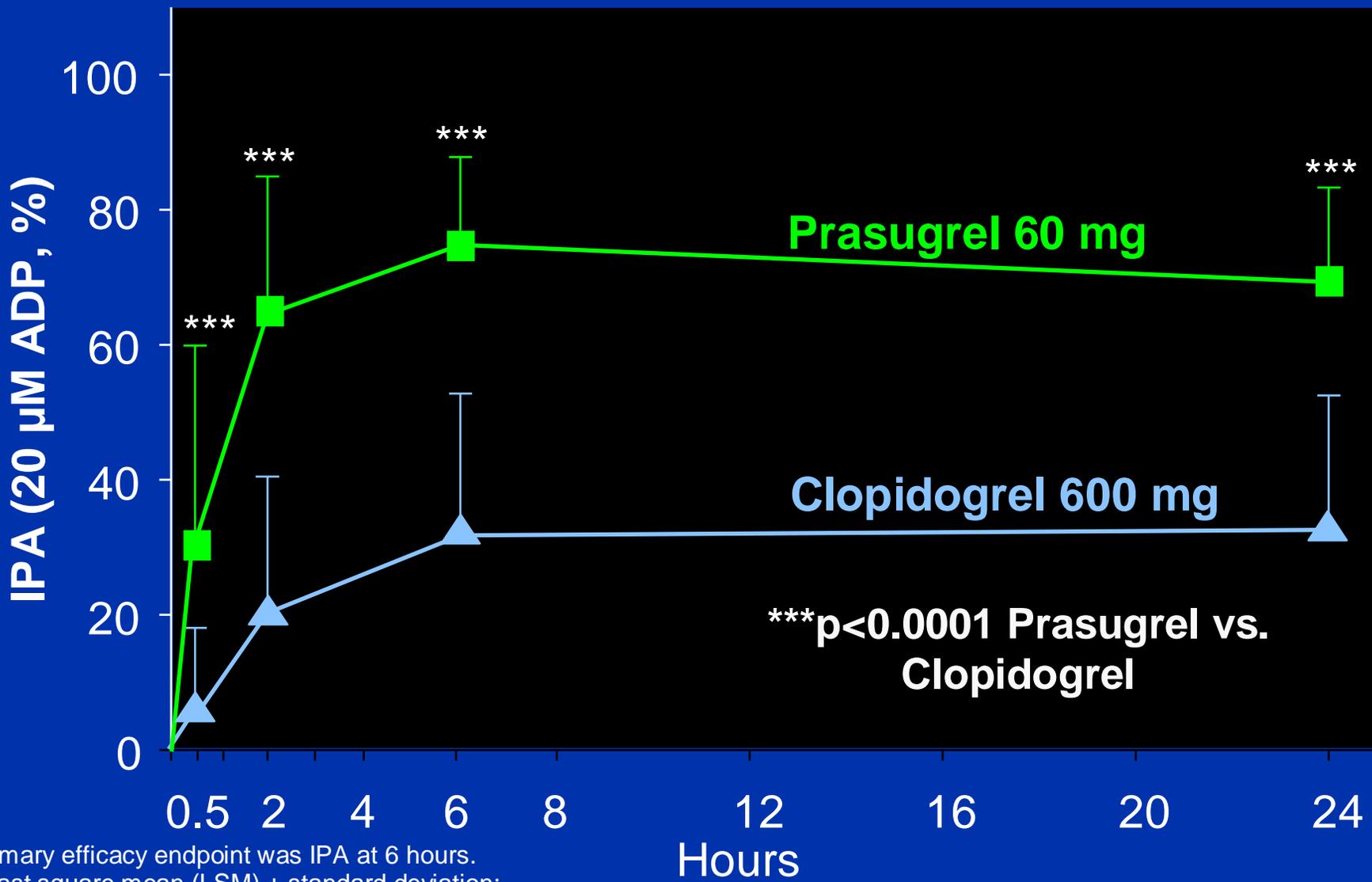
Study Objective: compare the pharmacodynamic response of prasugrel to higher than approved doses of clopidogrel



^{1°} EPs: *Loading = 6h IPA (20 μM ADP) ; [†]Maintenance = 15d or 29d IPA (20 μM ADP)

Primary Endpoint: Loading Dose Phase IPA

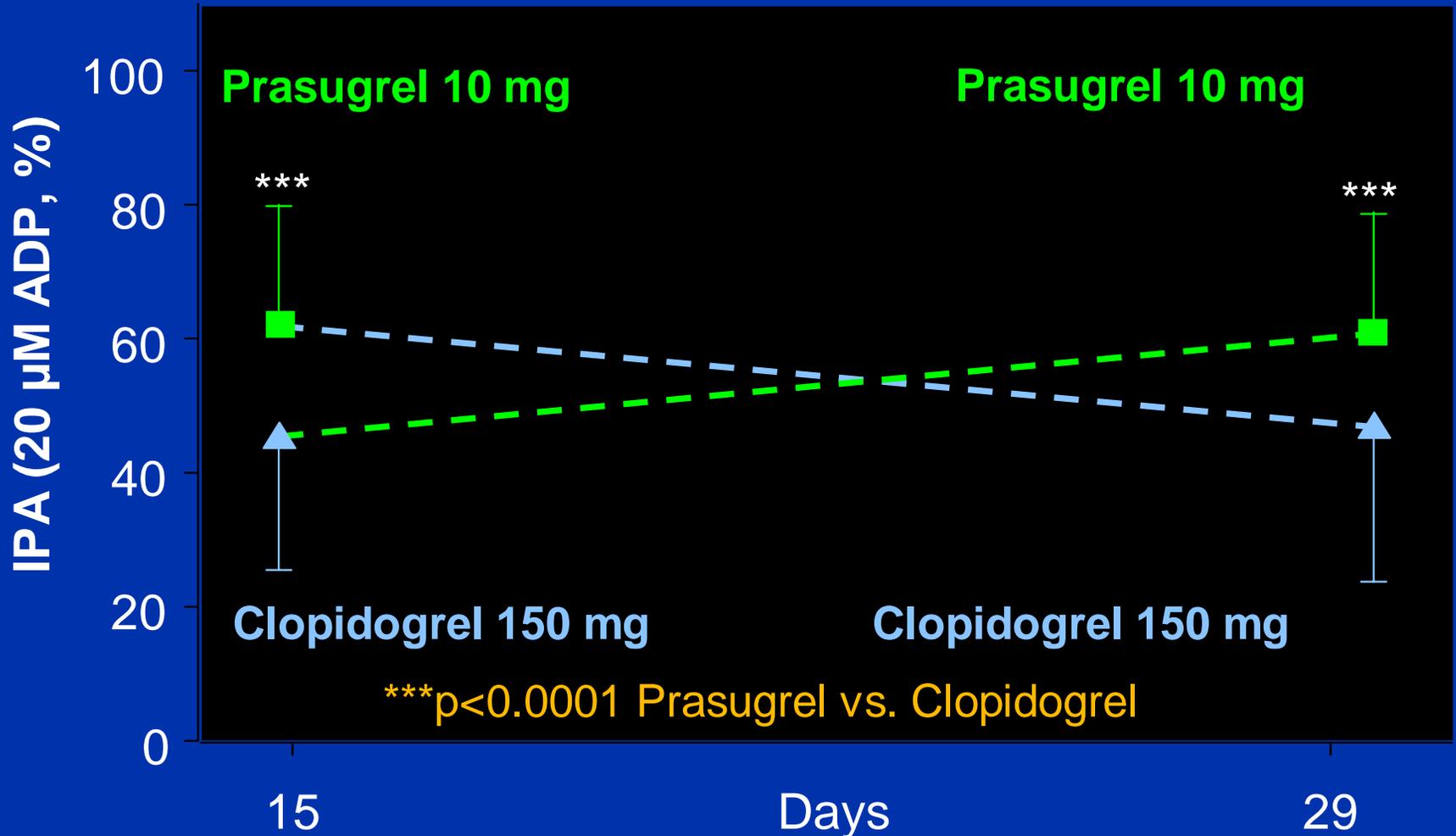
Highly significant differences emerged throughout the LD phase



Primary efficacy endpoint was IPA at 6 hours.
Least square mean (LSM) + standard deviation;
IPA=inhibition of platelet aggregation

Maintenance Dose Phase IPA

Substantially and statistically significantly greater platelet inhibition with prasugrel



Least square mean (LSM) + standard deviation; IPA=inhibition of platelet aggregation

- Well-tolerated and no TIMI major bleeds observed in either treatment arm during the study period.

目的: プラスグレルの適応拡大

- 米国心臓病学会 / 米国心臓協会ならびに欧州心臓病学会のガイドライン¹ は、中高度の不安定狭心症 / 非ST上昇型心筋梗塞の患者に対して、適切な冠動脈造影および血行再建術により早期に侵襲的治療を施すことを推奨している
- しかし、不安定狭心症 / 非ST上昇型心筋梗塞の患者の半数近くが、最初の入院時にカテーテル法および / または血行再建術を行わないという観察研究がある²
- さらに、薬剤治療患者(重篤ではない冠動脈疾患を有する患者を除く)は、早期に血行再建術を行った患者と比べて予後が悪い³

¹ Anderson 2007; Bassand 2007

² Goldberg 2004, Carruthers 2005; Roe 2005; Mandelzweig 2006; Tricoci 2006

³ Fox 2007



TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medicallY managed Acute Coronary Syndromes

- **二重盲検、並行群間、実薬対照試験**
- **血管再建術を予定していない不安定狭心症/非ST上昇型心筋梗塞の薬剤治療患者における、心血管死、心臓発作、または脳卒中のリスク軽減に関して、プラスグレルの安全性と有効性をクロピドグレルとの比較において評価**
- **約10,300人の患者、800施設、35カ国**
- **デューク大学（マグナス オーマン 医学博士）**



対象患者

中高度の不安定狭心症 / 非ST上昇型心筋梗塞 急性冠症候群
発症7日以内に決定

適格

不適格

薬剤治療のみ

N ~ 10,300

経皮的冠動脈形成術
または
冠動脈バイパス術



Rivoglitazone (CS-011)



リボグリタゾンの製品プロファイル

- 強力な選択的PPAR γ アゴニスト
- ピオグリタゾンより優れた有効性
- 早い薬効発現
- 良好な脂質改善効果
 - TG低下およびHDL-C上昇作用は、ピオグリタゾンと同等かそれ以上
 - LDL-Cの有意な上昇なし
- ピオグリタゾンと同程度の安全性プロファイル
 - 血液希釈、体重増加、浮腫
 - がん原性試験での安全性マージンを確保
 - 肝障害の問題は認められていない
- 安全性と有効性に十分留意しつつ、12,000人以上の患者で試験を実施予定

目標製品プロファイル

➤ 2型糖尿病治療薬

- 単独投与
- 他の血糖低下剤との併用投与

➤ ピオグリタゾンより有意に優れた有効性

- 最高用量における血糖低下作用は、ピオグリタゾン45mgと比較して20～30%強い

➤ ピオグリタゾンと同程度の安全性プロファイル

- 浮腫および血液希釈
- 心血管イベント率

➤ 添付文書への良好な脂質改善効果の記載

- TG低下およびHDL-C上昇作用、LDL-Cへの有意な影響なし

開発タイムライン

▶ 欧米

- 第三相試験 2007 – 2010
- 申請 2011

▶ 日本/アジア

- 第二相試験 2007 – 2008
- 第三相試験 2009 – 2011
- 申請 2011

リボグリタゾン 第二相試験結果概要

▶ HbA1c

- 投与開始時点からのHbA1c低下（プラセボ補正）は、リボグリタゾン 2mg、3mg群ともピオグリタゾン45mg群に比較して有意に大きかった

▶ TG and HDL-C

- リボグリタゾン群はピオグリタゾン45mg群に比較してTG低下、HDL-C上昇が大きかった

試験成績を2008年の学術集会にて発表予定



Olmesartan Franchise



オルメサルタン フランチャイズ

- CS-8663 (アムロジピンとの配合剤)
 - 2007年9月 米国承認取得 製品名:AZOR®
 - 2007年9月 欧州28カ国に承認申請 製品名:Sevikar™
⇒ 2008年秋から各国にて逐次承認取得予定
- 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)
 - 米国にて第三相試験計画中
- CS-866AZ (アゼルニジピン*との配合剤)
 - 日本にて第三相試験実施中
* アゼルニジピンは本邦にて製品名カルブロックとして販売中
- CS-866DM (糖尿病性腎症への適応拡大)
 - 日本にて第三相試験実施中
- CS-866CMB (ヒドロクロロチアジドとの配合剤)

CS-8635 開発状況

➤ 開発コンセプト

- 3剤配合剤はオルメサルタン売上高の最大化に寄与し、かつ成長の鍵となる
- ARB/HCTZ あるいは CCB/ARBが処方されている患者で、さらなる降圧効果が望まれる患者が対象

➤ 目標適応：高血圧症

➤ 開発地域：米国

➤ 開発段階：第三相計画中

➤ 承認申請：2009年

CS-866AZ 開発状況

➤ 開発コンセプト

- LCM戦略の一環として、オルメテックおよびカルブブロックの売上を最大化する
- 高血圧症治療において、本邦で最も使用頻度の高いARBとCCBの配合剤

➤ 目標適応: オルメテックまたはカルブブロックで十分な降圧効果が得られない高血圧症患者への2次治療

➤ 開発地域: 日本

➤ 開発段階: 第三相

➤ 承認申請: 2009年

CS-866DM 開発状況

➤ 開発コンセプト

- LCM戦略の一環として糖尿病性腎症への適応拡大
- ORIENT試験において、主要評価項目として
腎複合エンドポイント*を評価

*:血清クレアチニンの2倍化、末期腎不全への移行(Scr \geq 5 mg/dL、透析移行、腎移植)、死亡

➤ 目標適応: 2型糖尿病における糖尿病性腎症

➤ 開発地域: 日本

➤ 開発段階: 第三相

➤ 承認申請: 2009年

ROADMAP 試験

その独創性：糖尿病性腎症のアウトカムスタディー
正常な腎機能を持つ患者を対象とした唯一の試験

正常

微量アルブミン尿

蛋白尿

蛋白尿

透析

Stage 1
Pre

Stage 2
Mild

Stage 3
Moderate

Stage 4
Severe

Stage 5
In dialysis

ROADMAP

IRMA 2

MARVAL

ORIENT

IDNT

RENAAL

第一三共

他社



ROADMAP 試験

- **オルメサルタンが2型糖尿病患者の微量アルブミン尿を予防できるかどうか、そしてそれが血管保護作用につながるかどうかを検証する試験である**
 - **ARBが微量アルブミン尿を予防、またはその進展を抑制できるかを検証する最初の試験である**
- **無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設国際共同試験
オルメサルタン群(40mg/日)とプラセボを比較**
- **少なくとも1つの心血管リスクを持つ、微量アルブミン尿を発症していない2型糖尿病患者4,400例を対象**
- **試験スケジュール**
 - **試験開始:2004年11月**
 - **患者組み入れ完了:2006年6月**
 - **試験終了:2011年**
 - **成績:2012年**

オルメサルタン ライフサイクルマネジメント

<単剤>	第二相	第三相	申請中	販売中
米国				Benicar
欧州				Olmetec
日本		CS-866DM (糖尿病性腎症)		オルメテック
<配合剤>	第二相	第三相	申請中	販売中
米国		CS-8635 (CS-8663 + 利尿剤)		Benicar HCT AZOR
欧州		CS-866CMB (利尿剤配合剤)	Sevikar (CS-8663) (アムロジピン配合剤)	Olmetec Plus
日本	CS-866CMB (利尿剤配合剤)	CS-866AZ (カルブロック配合剤)		



DU-176b



DU-176b の目標製品プロフィール

特徴	DU-176b
用法	1日1回
有効性	VTE/NVAFの予防において ワルファリンに劣らない
安全性および忍容性	
- 出血	ワルファリンに劣ることはない 出血の発生率は低い
- 肝機能異常	肝機能異常は起こさない
適応症	血栓塞栓症の二次予防 非弁膜性心房細動の血栓塞栓症予防
食事の影響	なし
モニタリング	必要なし

➤ 目的

- DU-176bの術後血栓塞栓症の予防効果を、THRを対象とした試験ではダルテパリンと、TKRを対象とした試験ではプラセボと比較した

THR: 股関節置換術 (total hip replacement)

TKR: 膝関節置換術 (total knee replacement)

➤ 対象患者

- THRもしくは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

➤ 投与開始タイミング

- THR;術後6~8時間、TKR;術後6~24時間

➤ 投与期間

- THR;7~10日間、TKR;11~14日間

➤ 対象症例数

- THR;750例、TKR;410例

股関節置換術 (THR 欧米)
膝関節置換術 (TKR 日本)

Ph2b 結果の概要

- **血栓塞栓症(VTE)を用量依存的に抑制**
 - THR 15 mg – 90 mg 1日1回投与、ダルテパリンより優れる (欧米)
 - TKR 5 mg – 60 mg 1日1回投与、プラセボより優れる (日本)
- **血栓塞栓症の抑制効果が高い用量においても、出血の発生率は低い**
- **良好なPK/PDプロファイル**
- **臨床における1日1回投与が可能**

試験成績を2008年の学術集会にて発表予定

心房細動を対象としたPh2b 試験概要

▶ 目的

- DU-176bの安全性をワルファリンを対照として評価する

▶ 対象患者

- 非弁膜性心房細動（NVAF）

▶ デザイン

- 無作為化、二重盲検（ワルファリンは非盲検）、実薬対照試験

▶ 投与期間

- 3ヶ月

▶ 対象症例数

- 1,000例（欧米）、500例（日本）

複数の適応症での開発

適応症	現在の状況
術後血栓塞栓症の予防	後期第二相試験終了
術後血栓塞栓症／血栓塞栓症の予防	第三相試験計画中
NVAF患者の血栓塞栓症予防 欧米	後期第二相試験 患者登録終了
NVAF患者の血栓塞栓症予防 日本	後期第二相試験 患者登録終了
NVAF患者の血栓塞栓症予防	第三相試験計画中

DU-176b ベストインクラスの抗Xa薬

- 
- ▶ トキシコゲノミクスを含む前臨床試験および臨床試験において、肝機能異常を引き起こす可能性が低いことを確認
 - ▶ THRおよびTKRにおける後期第二相試験は完了、AFにおける後期第二相試験をグローバルに実施中
 - これまでの試験結果で有効性と出血の良好なバランスを確認
 - ▶ NVAFにおける第三相試験を2008年3Qに開始予定
 - ▶ 競合は激しいが巨大な市場への参入



Denosumab (AMG 162)



デノスマブとは？

- デノスマブは、骨吸収の鍵となるメディエーターであるRANKリガンドを特異的にターゲットとする完全ヒト型モノクローナル抗体である
- デノスマブは骨粗鬆症、がん化学療法による骨量減少、関節リウマチ、がんの骨転移、多発性骨髄腫などさまざまな疾患および症状の治療・予防を目的として開発が行われている
- 2007年7月11日にアムジェンと第一三共は、日本におけるデノスマブの開発・販売に関して、ライセンス契約を締結したことを発表した

RANK: Receptor activator for nuclear factor kappa B

デノスマブの作用機序

-  RANKL
-  RANK
-  OPG (オステオプロテゲリン)
-  denosumab

成長因子
ホルモン
サイトカイン



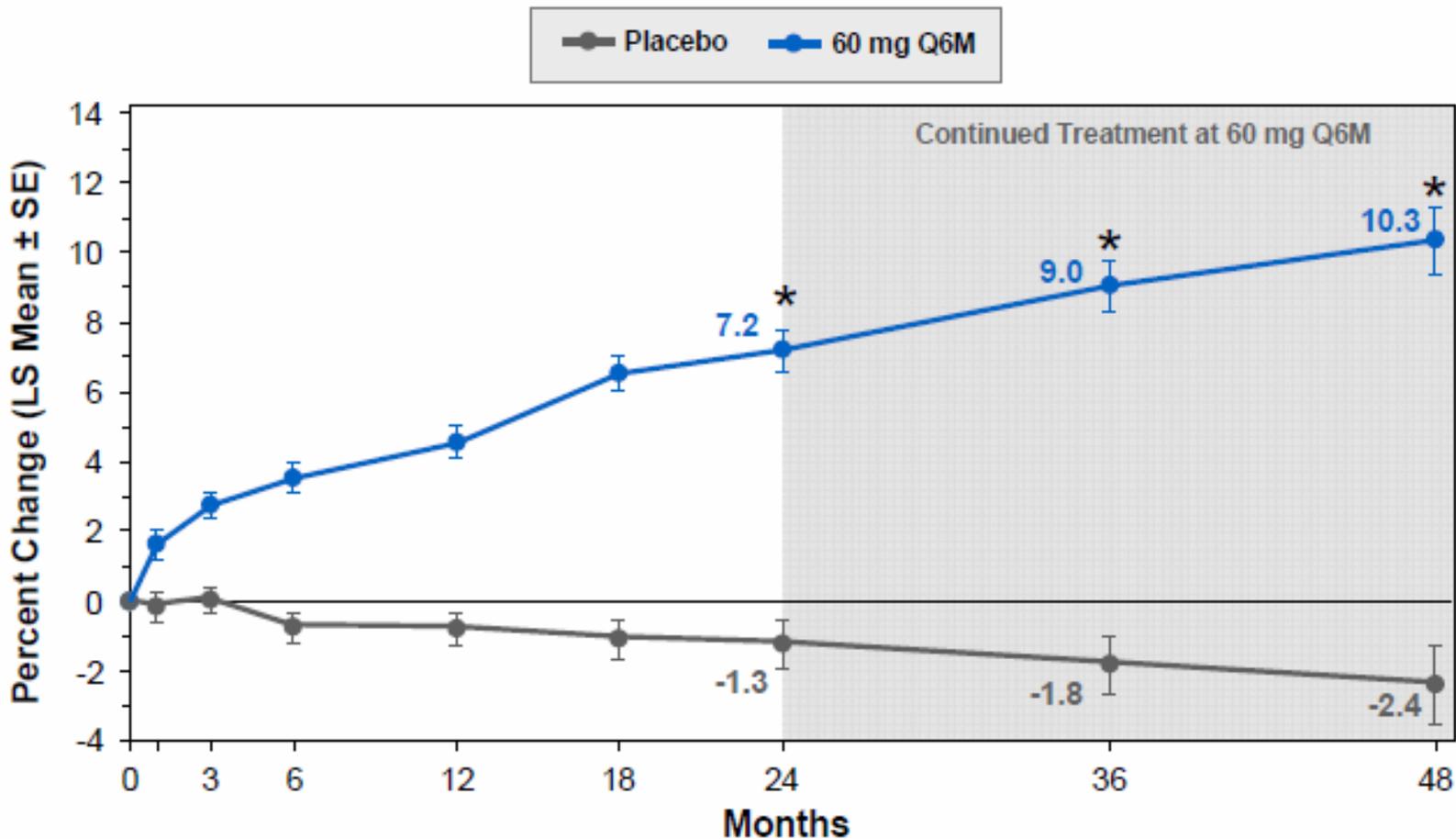
CFU-M = colony-forming unit-macrophage.
 Provided September 27, 2007 as part of an oral presentation and is qualified
 by such, contains forward-looking statements, actual results may vary materially.
 Amgen disclaims any duty to update.

開発計画の概要

適応症	用量	開発ステージ	
		欧米	日本
骨粗鬆症	60mg / 6ヶ月 皮下注射	第三相	第三相 準備中
がん (がんの骨転移)	120mg / 月 皮下注射	第三相	第三相
関節リウマチ	60-180mg / 6ヶ月 皮下注射 (検討中)	第二相	-

- 薬物忍容性は概ね良好であり、デノスマブ、プラセボ、アレンドロネート各群において副作用発現はほぼ同等である
- 中和抗体の発現は認められていない

デノスマブ4年間投与による腰椎骨密度改善効果



最近の結果と今後の予定(海外)

- ▶ アレンドロネート(ビスフォスフォネート)と直接比較を行った第三相試験で、主要評価および全ての副次的評価項目を達成
 - デノスマブ投与群は、アレンドロネート群に比較して骨密度の増加が約40%大きかった
 - 安全性プロファイルは両群同様であった
- ▶ 乳がんを対象とした骨関連事象を評価項目とする第三相試験の被験者組み入れを完了
- ▶ 本年中に得られる予定の臨床試験成績は以下のとおり

試験成績	時期
第三相 HALT前立腺癌	2008年下半期(データ入手)
第三相 閉経後骨折	2008年下半期(データ入手)

HALT: hormone-ablative therapy

国内開発計画 - 骨粗鬆症 -

➤ 第一相試験: 終了

- 閉経後の女性
- PK(薬物動態)/PD(薬力学) 試験

➤ 第二相試験: 終了

- 日本人の閉経後骨粗鬆症患者を対象として、無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験を実施した
- デノスマブは14, 60, 100mgを6ヶ月に1回、計2回皮下注射
- 主要評価項目は
 - ① 腰椎骨密度の変化率
 - ② 安全性プロファイル
- 本試験において主要評価項目および副次的評価項目を達成した

➤ 第三相試験: 準備中

国内開発計画 - 骨転移 -

➤ 第一相試験: 終了

- 骨転移を発症している乳癌患者

➤ 第三相国際共同試験: 実施中

- 進行乳癌患者を対象とした、骨転移の治療に関するデノスマブとゾレドロン酸 (ゾメタ®) との無作為二重盲検多施設共同比較試験



Oncology Franchise



抗癌剤 フランチャイズ

- **AMG 162 デノスマブ (第三相)**
 - RANKリガンド (破骨細胞の形成・活性化に必須) をターゲットとする完全ヒト型モノクローナル抗体
- **CS-1008 (第二相)**
 - 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
- **CS-7017 (第一相)**
 - 抗腫瘍性PPAR γ 作動薬
- **DE-766 ニモツズマブ (第一相)**
 - 上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) に対するヒト化モノクローナル抗体

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

- DR5はほとんど正常細胞では発現していないことから腫瘍細胞選択的に作用することが期待される

➤ 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

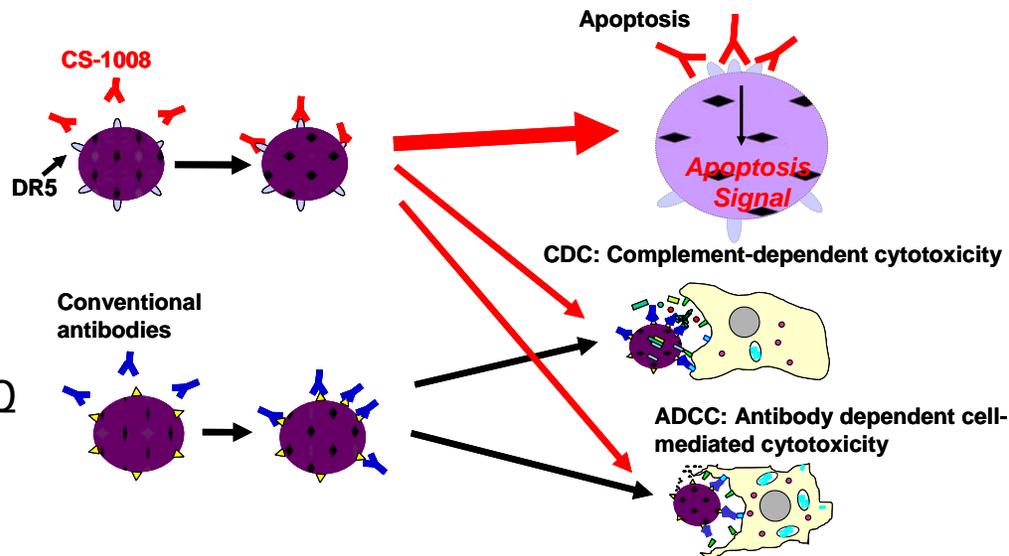
➤ 非臨床試験における抗腫瘍効果の確認

- ヒト癌細胞株 *in vitro*
- 担癌マウス *in vivo*

➤ 非臨床試験における安全性プロファイルは良好

➤ 開発タイムライン

- IND: 2005年12月
- 第二相試験開始: 2007年3Q



CS-7017

➤ 抗腫瘍性 PPAR γ 作動薬

- *In vitro*において、PPAR γ 活性化能と腫瘍細胞の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

➤ *In vitro*において、癌細胞を殺すことなく、その増殖を抑制

- 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

➤ ヒト腫瘍を用いた担癌動物モデルに対して有効

➤ 単剤もしくは化学療法剤との併用を想定

➤ 米国において第一相試験を実施中

ニモツズマブ DE-766

- Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR、**上皮細胞成長因子受容体**)
に対する**ヒト化モノクローナル抗体**
- **目標適応症**：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、大腸癌**など
- **放射線療法、化学療法との併用療法を計画**
- **皮膚毒性に関する優れた安全性と他のEGFR抗体に匹敵する有効性**
 - **ベストインクラスのEGFR抗体**
- **開発タイムライン**
 - **第一相試験(日本)：実施中**
 - **第二相試験：2008年2Q 開始予定**
- **海外の状況**
 - **頭頸部癌**：キューバ、インド、南アメリカ各国等で承認済
 - **鼻咽頭癌**：中国、キューバで承認済
 - **グリオーマ**：キューバ、アルゼンチン、ウクライナで承認済
ドイツで第三相試験実施中



Closing Remarks



第一三共 研究開発の戦略ビジョン・ステートメント

**第一三共の研究開発は
グローバルファーマイノベーターとして
これまで築き上げた高品質かつ
革新的な創薬の蓄積を発展させ
高付加価値のファーストインクラス
ベストインクラス製品を生み出すことで
人々の健康を改善し**

世界標準となる治療法・予防法の確立に貢献する

研究開発の重点疾患領域

血栓症

癌

重点疾患領域

糖尿病

自己免疫疾患
関節リウマチ

フランチャイズ領域

高血圧

高脂血症

感染症

研究開発の重点疾患領域

重点疾患領域

血栓症

癌

糖尿病

自己免疫疾患
関節リウマチ

- 高いアンメットニーズ
- 最先端の科学・技術によって、画期的な治療効果と高い安全性を有する新しい製品の創出を目指す

フランチャイズ領域

高血圧

感染症

高脂血症

- 当社製品（オルメテック / ベニカー、クラビット / レバキン、メバロチン / プラバコール等）を含む優れた治療薬が存在し、相対的に医療満足度が高くなっている疾患領域
- 合剤、剤形追加などを進め、より使いやすく、個々の患者さんのニーズに応えられる製品の創出を目指す



つくれなかったクスリをつくりたい。 治せなかった病を治したい。 ～私たちの挑戦～



第一三共株式会社



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。