

Current R&D Status of Daiichi Sankyo

ドイツ証券株式会社
日本医薬品カンファレンス2008

2008年9月29日

荻田 健
常務執行役員
プロジェクト推進部長



主要開発品目一覧表

	フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3	承認申請中
循環器	<ul style="list-style-type: none"> CS-8080 DB-772d 	<ul style="list-style-type: none"> DU-176b オルメテック/ 利尿剤合剤 (#) 	<ul style="list-style-type: none"> CS-8635 オルメテック効能追加 (#) ＜糖尿病性腎症＞ オルメテック/カルブ'ロック合剤 (#) 	<ul style="list-style-type: none"> フ'ラスク'レル セビ'カー (欧)
糖代謝		<ul style="list-style-type: none"> AJD101 	<ul style="list-style-type: none"> リホ'ク'リタゾ'ン 	
感染症		<ul style="list-style-type: none"> CS-8958 	<ul style="list-style-type: none"> レホ'フロキサシ'ン注 (#) 	<ul style="list-style-type: none"> レホ'フロキサシ'ン 高用量 (#)
がん	<ul style="list-style-type: none"> CS-7017 ニモツ'マフ' (#) U3-1287 	<ul style="list-style-type: none"> CS-1008 		
免疫・アレルギー	<ul style="list-style-type: none"> CS-0777 SUN13834 			
骨・関節			<ul style="list-style-type: none"> テ'ノスマフ' (#) ロキシニケ'ル (#) 	
その他		<ul style="list-style-type: none"> ヒトク'レリン 	<ul style="list-style-type: none"> メマンチン塩酸塩 (#) シロト'シ'ン 	<ul style="list-style-type: none"> フェロン/リハ'ビ'リン 併用療法 (#)
合計	7	6	9	4

#: 日本でのみの開発

- グローバル(日本以外)で開発している課題に関しては、最も進んだステージのみ記載
- [アンダーライン\(青字\)](#)は現在の優先プロジェクト

主要開発プロジェクトの状況

- **エフィエント** (プラスグレル、CS-747：抗血小板剤)
 - 2008 第1適応症 (ACS-PCI) ・米国：FDA 審査期限 (2008年9月26日)
・欧州：EMA 申請 (2008年2月)
 - 2008. 6月 第2適応症 (ACS-MM) 取得に向けた臨床試験 (TRILOGY)
- **DU-176b** (経口抗Xa剤)
 - 2008. 9月 欧州心臓病学会 (ESC) 及びアジア太平洋血栓止血学会 (APSTH) にて術後血栓塞栓症に関するP2b試験の結果を発表
 - 2008. 2H 非弁膜性心房細動 (NVAF) におけるP3試験を開始予定
- **デノスマブ** (AMG 162：抗RANKL抗体)
 - 2008. 6月 骨粗鬆症を対象とするP3 (日本)
 - 進行乳癌患者を対象とするP3国際共同治験を実施中
- **CS-8635** (オルメサルタン+アムロジピン+ヒドロクロロチアジド：高血圧症治療剤)
 - 2008. 5月 米国においてP3
 - 2009年 承認申請予定

エフィエント（プラスグレル、CS-747）

■ 血小板凝集阻害薬

- 強力な血小板凝集抑制作用
- 早い薬効発現
- 安定した薬効

■ 07年11月 米国心臓協会（AHA）にて、既存薬との比較において統計学的有意性を証明

■ 07年12月 米国承認申請（ACS-PCI）

ACS: 急性冠症候群

PCI: 経皮的冠動脈形成術

■ 08年2月 欧州承認申請（ACS-PCI）

■ 08年6月 第2適応症（ACS-MM）取得に向けた新たな第三相試験 TRILOGY ACS

■ 08年9月26日 第1適応症（ACS-PCI）のFDA審査期限

FDAがプラスグレルの審査を継続

日本時間 9月27日発表

「今回の申請は、大規模で複雑なものですので審査の延期も驚くことではありません。審査はかなり進んでおり、依然として楽観視しております。」

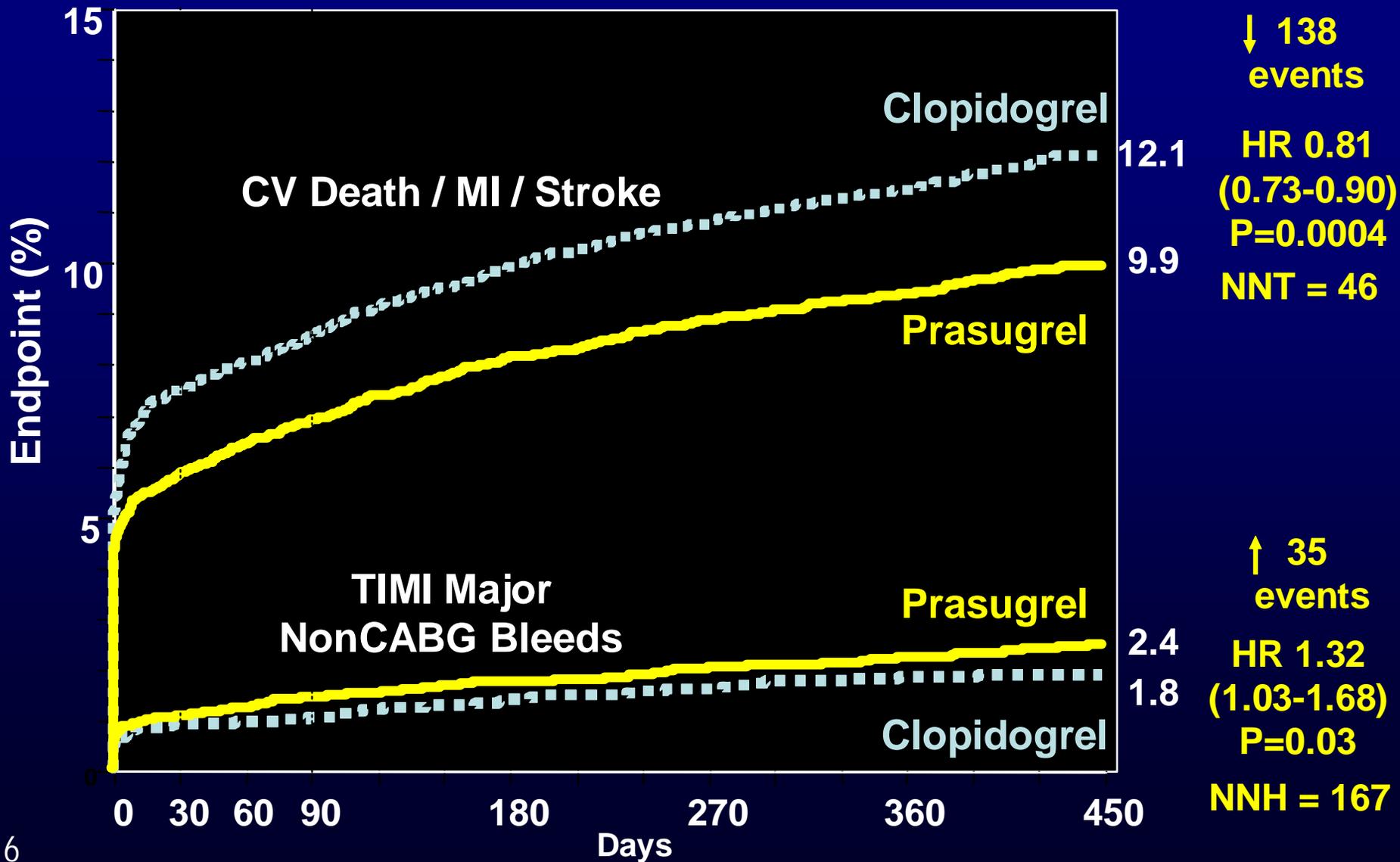
「我々はプラスグレルの申請書類の内容に自信をもっています。経皮的冠動脈形成術を受けている急性冠症候群の患者にこの治療薬をお届けすることに期待を持っています。」

エフィエントのベネフィット

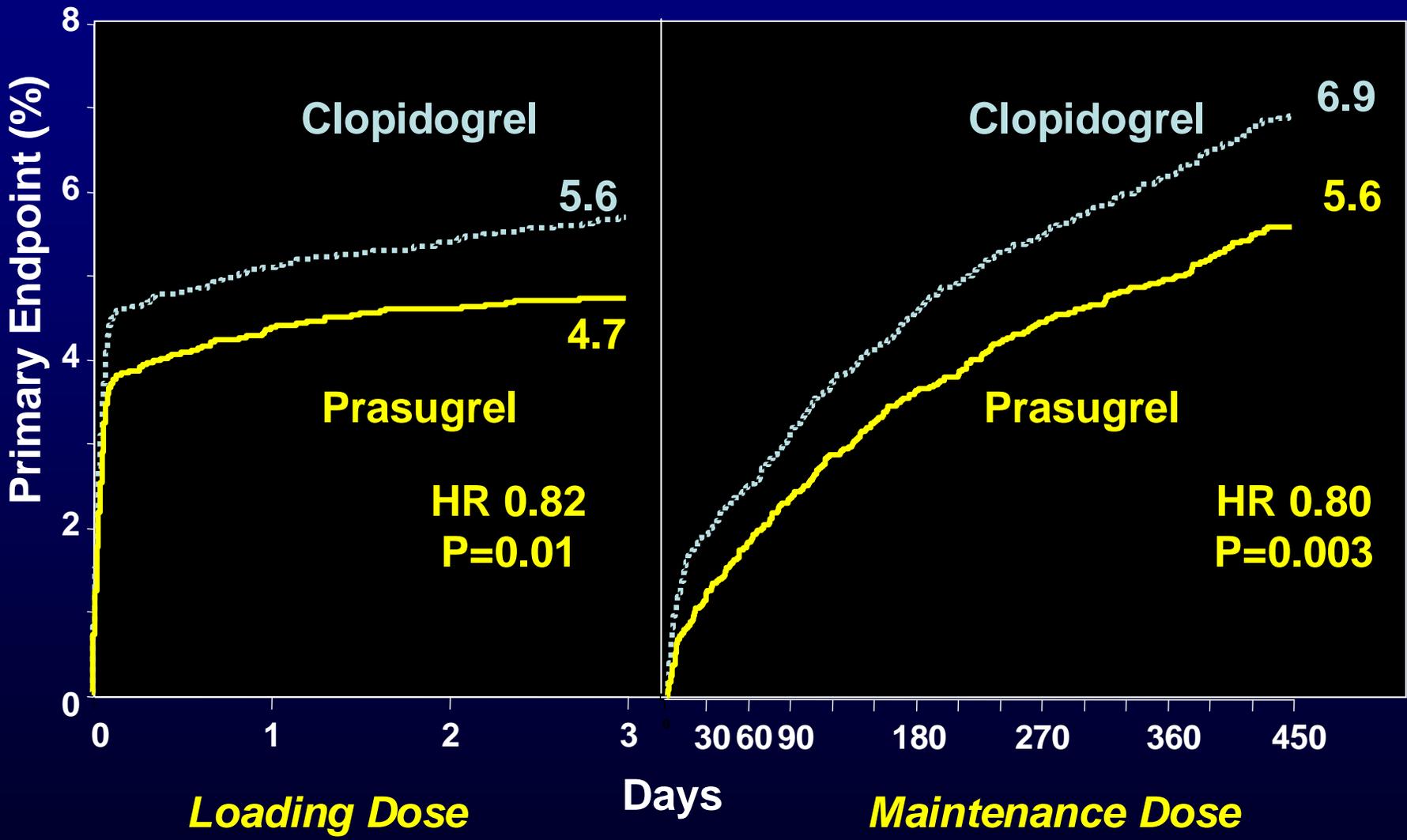
クロピドグレルとの比較において、PCIを受けたACS患者の・・・

- 心血管死、非致死性心臓発作、非致死性脳卒中の複合評価の相対リスクを19%減少させた
- リスク、ベネフィットを勘案した分析においても複合イベント発生率を13%減少させた
- スtent血栓症の相対リスクを52%減少させた
- 糖尿病患者群では相対リスクを30%減少させた
- 心血管イベント再発の相対リスクを35%減少させた

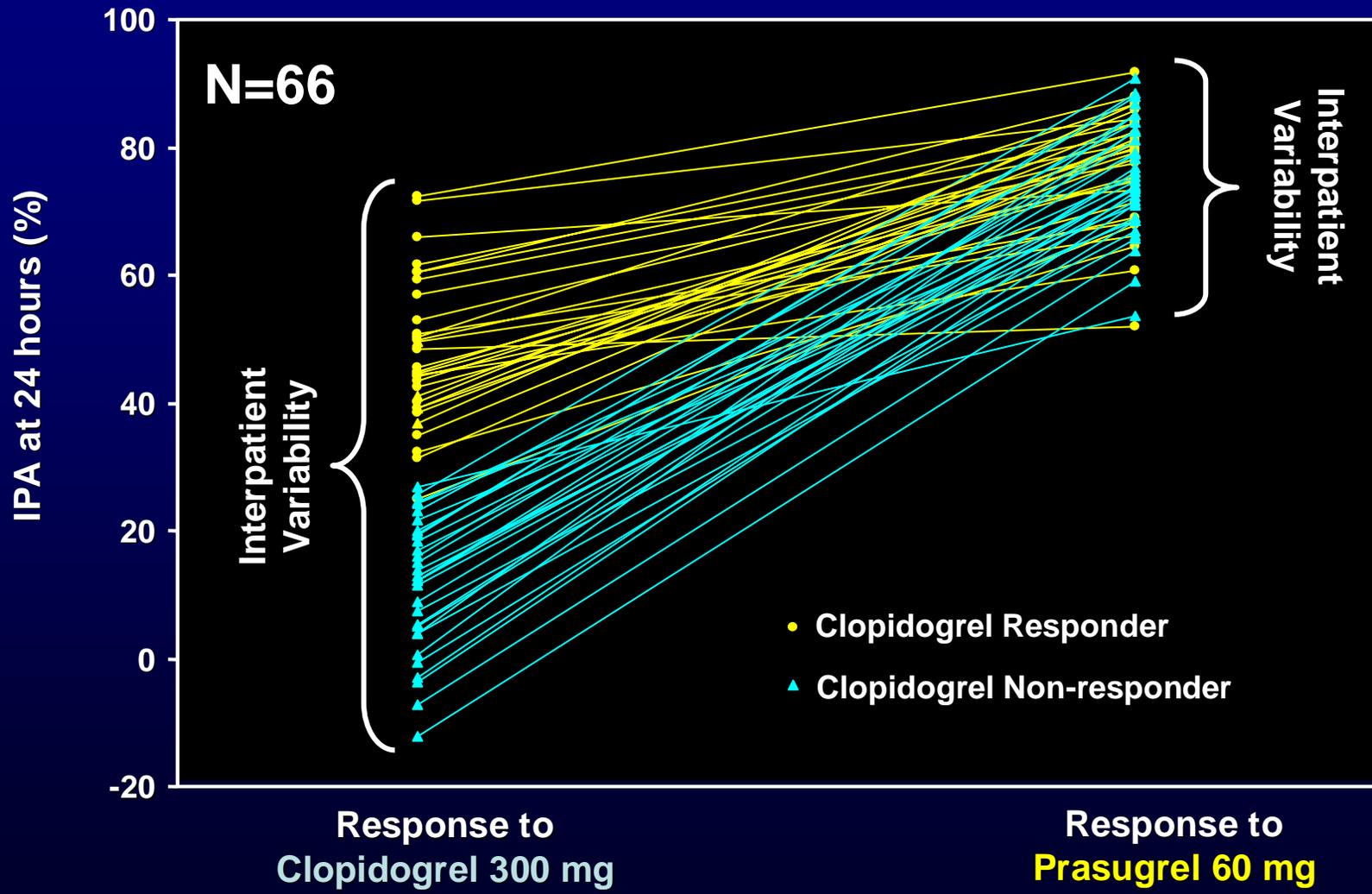
Balance of Efficacy and Safety



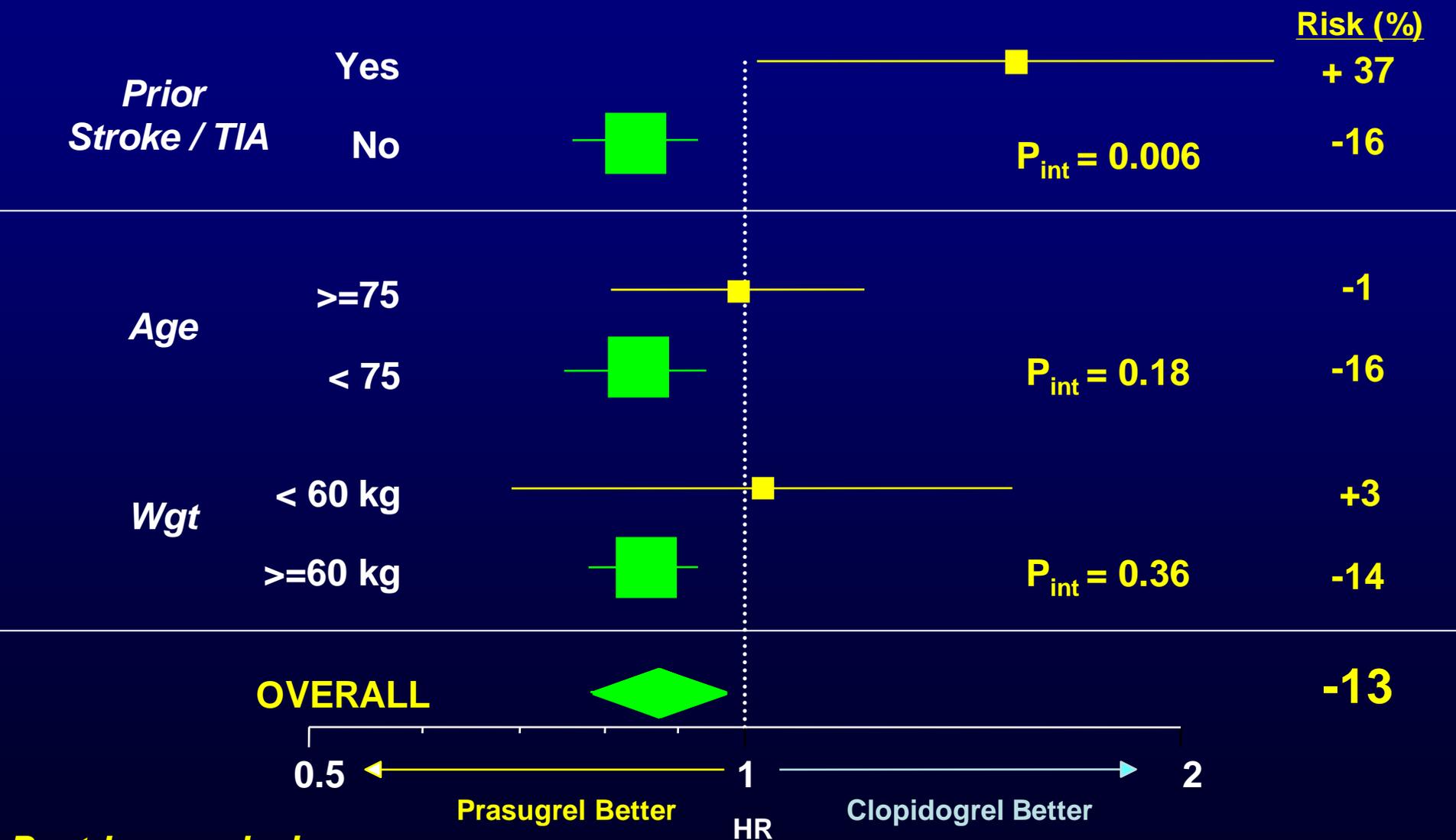
Timing of Benefit (Landmark Analysis)



Healthy Volunteer Crossover Study

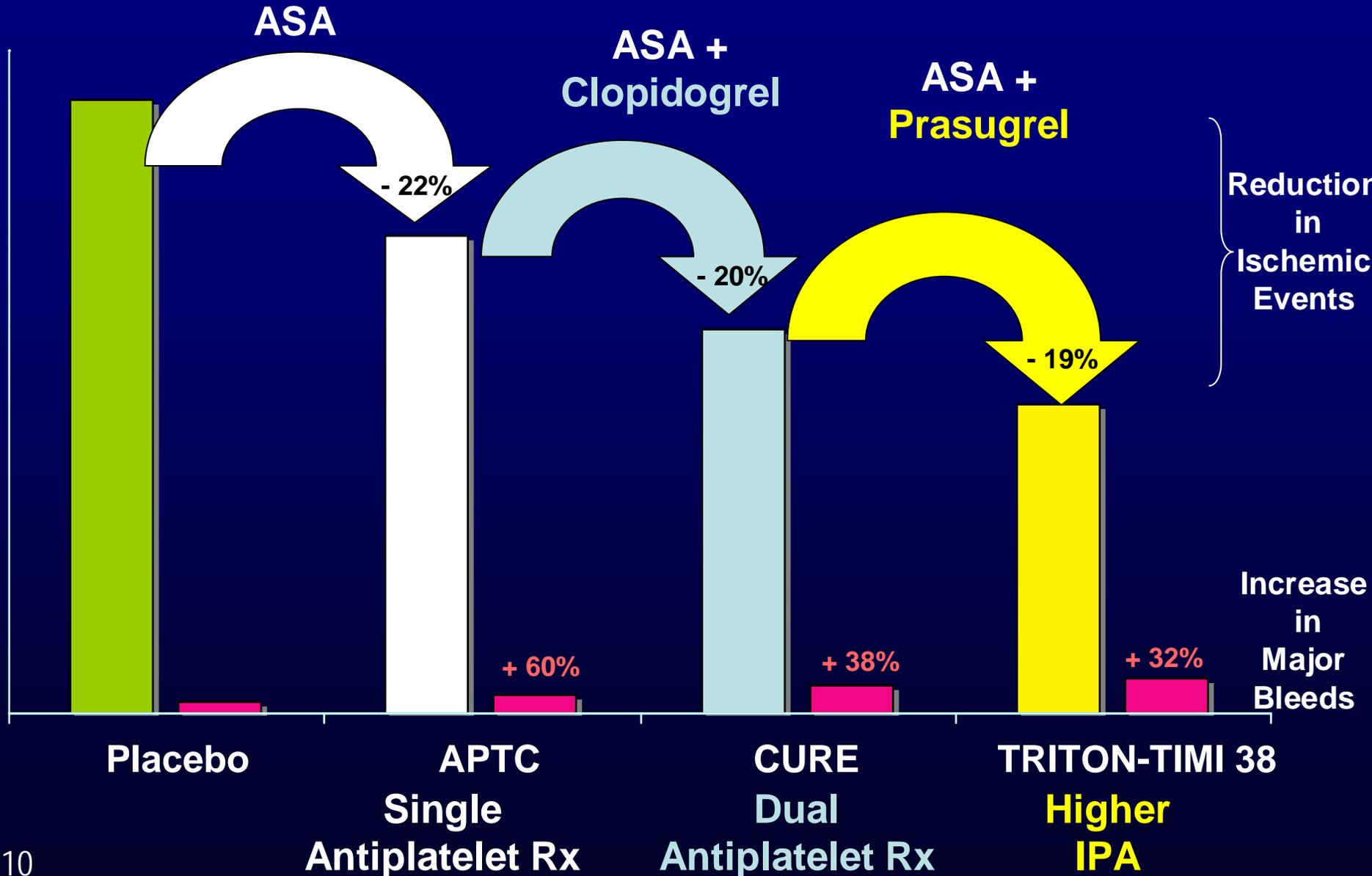


Net Clinical Benefit *Bleeding Risk Subgroups*



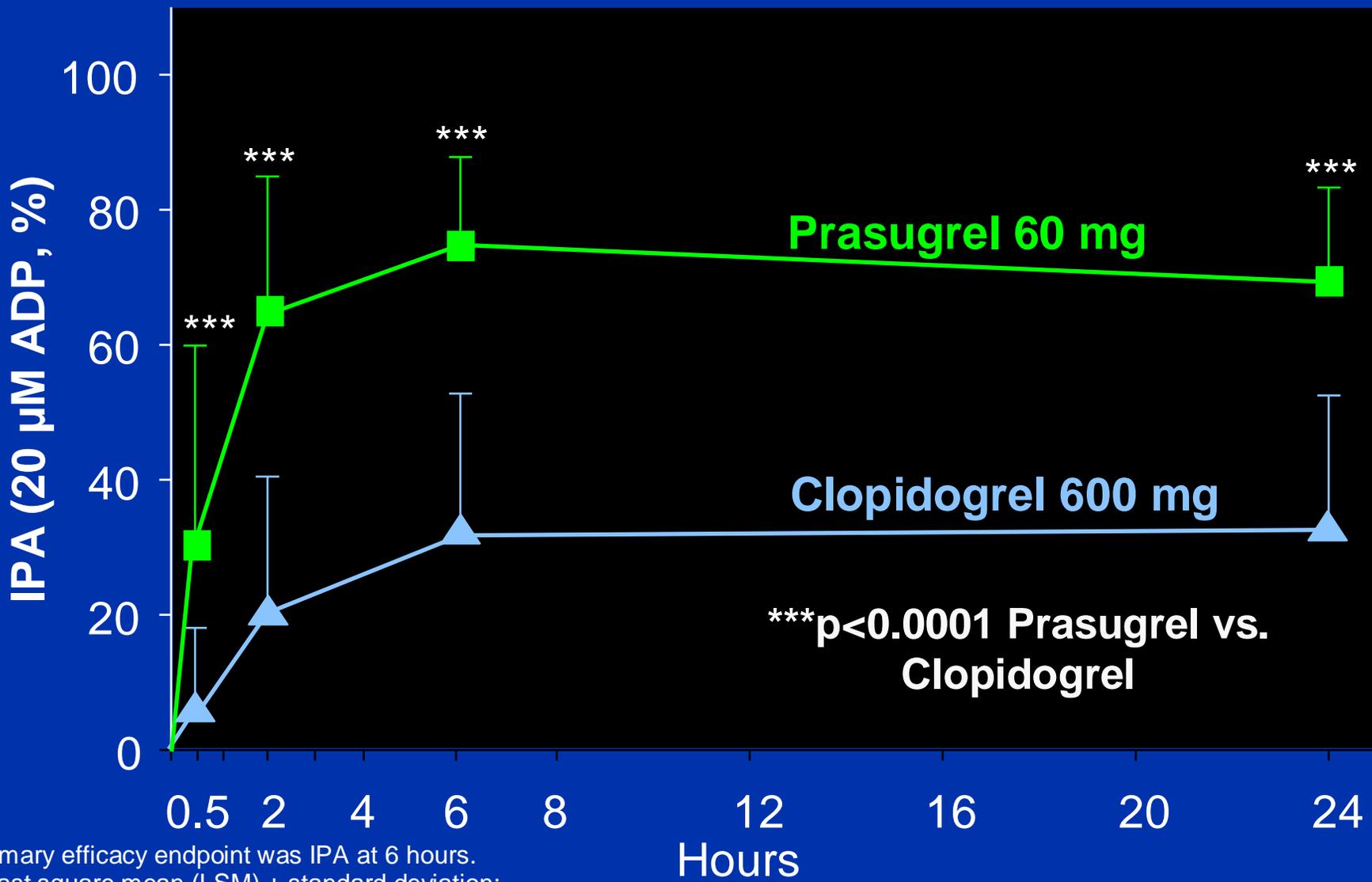
Post-hoc analysis

Antiplatelet Therapy in ACS



Primary Endpoint: Loading Dose Phase IPA

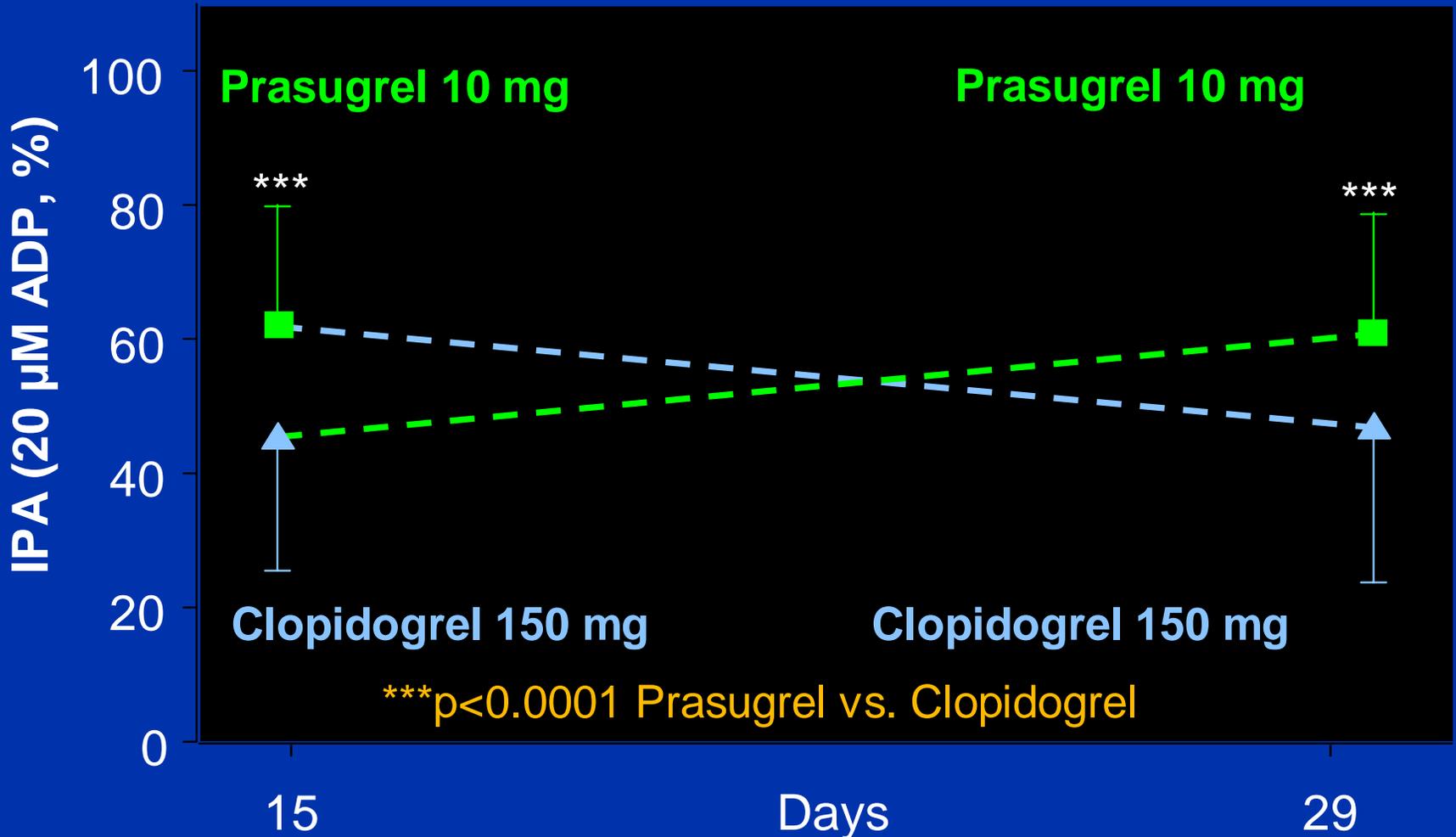
Highly significant differences emerged throughout the LD phase



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.



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以上の施設、35カ国
- デューク大学（マグナス オーマン 医学博士）

TRILOGY ACS

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

薬剤治療のみ

N ~ 10,300
二重盲検

ASA

クロピドグレル

300 mg LD / 75mg MD

不適格

経皮的冠動脈形成術
または
冠動脈バイパス術
脳卒中 / TIA 既往歴

TIA: 一過性脳虚血発作

プラスグレル

30 mg LD / 5mg or 10 mg MD
(体重および年齢に応じて)

DU-176b ベストインクラスの抗Xa薬

➤ ワルファリンに劣らない有効性

- 高い経口吸収性と速やかな作用発現
- ヒトにおいて代謝を受けにくく、1日1回の投与が可能

➤ 抗血栓効果と出血を助長する用量の乖離幅が大きい (広い治療域と低い出血性を示唆)

- 出血リスクはワルファリンに劣ることはない
- 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
- 食事の影響を受けず、モニタリングの必要もなし

➤ 目標適応症：血栓塞栓症*の治療および予防

* 術後血栓塞栓症 (VTE)、非弁膜性心房細動 (NVAf) に伴う血栓塞栓症

➤ 競合は激しいが巨大な市場への参入

複数の適応症での開発

非弁膜性心房細動 (NVAf) に伴う血栓塞栓症

後期第二相試験

終了、2008年の学術集会にて試験成績を
発表予定

第三相試験

2008年後半に開始予定

術後血栓塞栓症 (VTE)

股関節全置換術における
後期第二相試験 (欧米)

終了、9月に欧州心臓病学会 (ESC) にて
試験成績を発表

膝関節全置換術における
後期第二相試験 (日本)

終了、9月にアジア太平洋血栓止血学会
(APSTH) にて試験成績を発表

第三相試験

計画中

▶ 試験デザインおよび目的

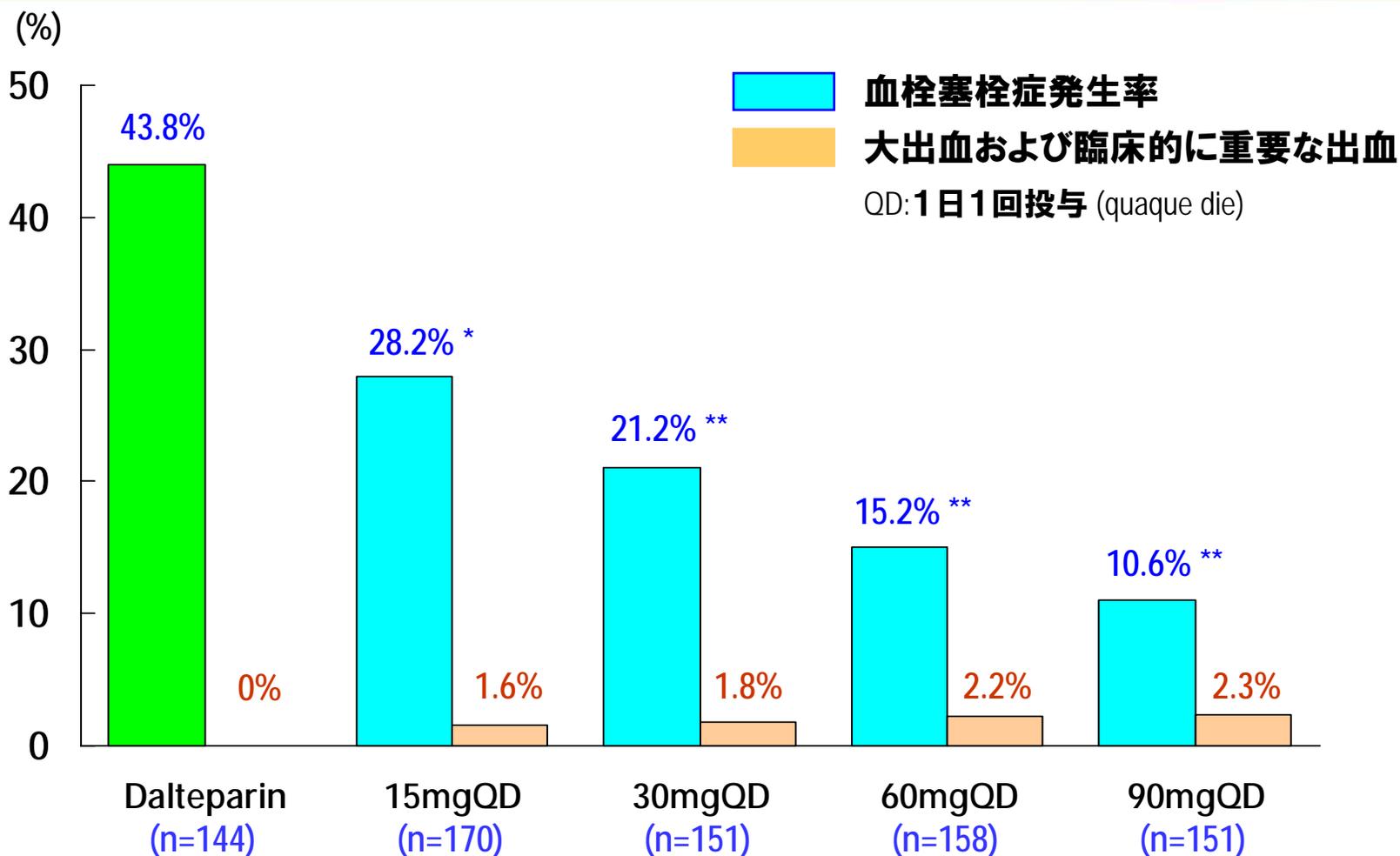
DU-176bの術後血栓塞栓症の予防効果を、無作為、二重盲検比較試験にて対象薬と比較

対象薬	ダルテパリン (THR)	プラセボ (TKR)
投与期間	7~10日間	11~14日間
対象症例数	750例	410例
用量	15~90mg 1日1回投与	5~60mg 1日1回投与

▶ 結果の概要

- 血栓塞栓症を用量依存的に抑制
- 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
- 1日1回投与が可能

THR における有効性および安全性：欧米

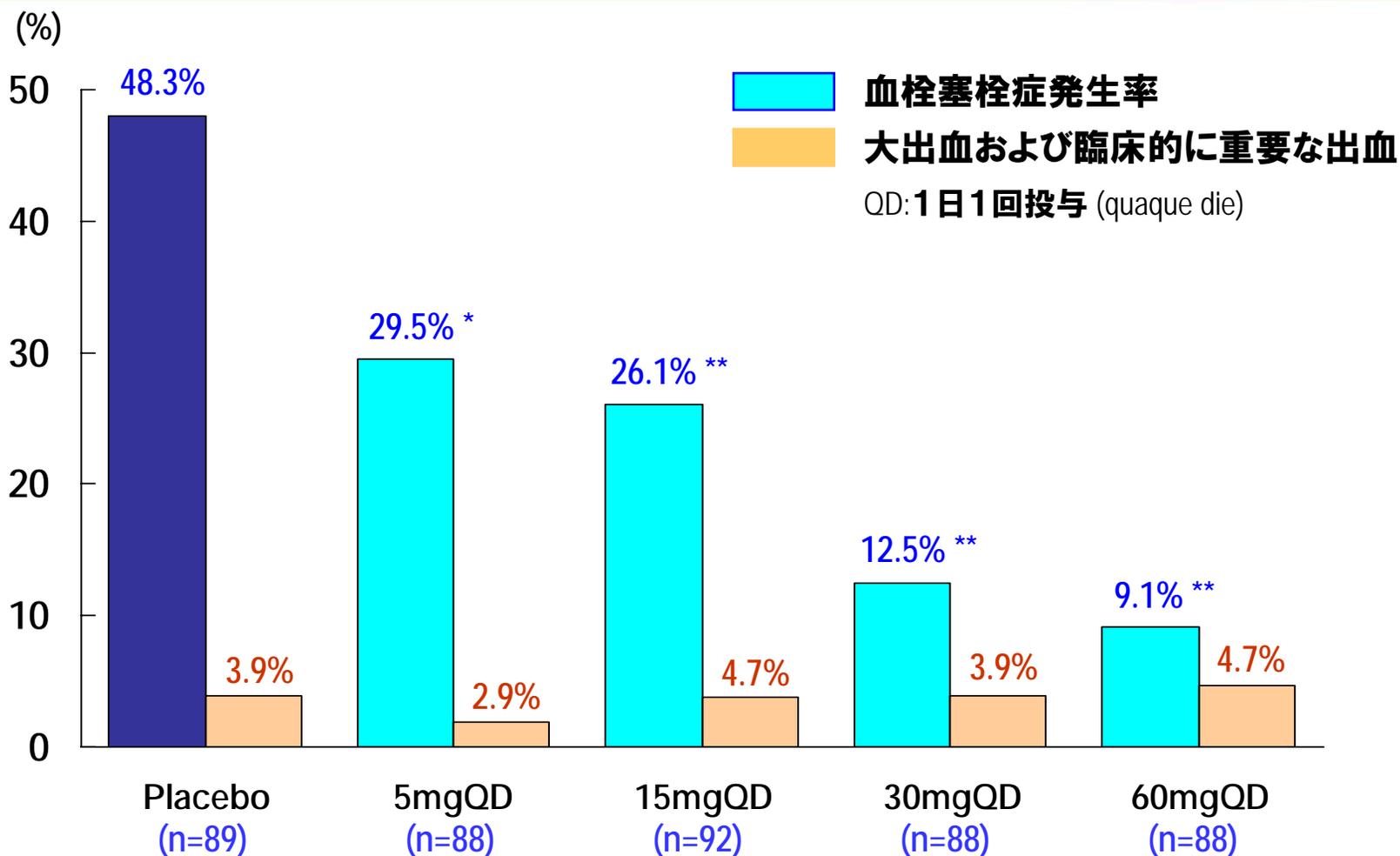


* p=0.005 (vs ダルテパリン) ** p<0.001 (vs ダルテパリン)

血栓塞栓症抑制効果の用量依存性; P<0.001 (Cochran-Armitage)

大出血および臨床的に重要な出血の用量依存的な増加はない

TKR における有効性および安全性：日本



* p=0.005 (vs プラセボ) ** p<0.001(vs プラセボ)

血栓塞栓症抑制効果の用量依存性; P<0.001 (Cochran-Armitage)

大出血および臨床的に重要な出血の用量依存的な増加はない

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

➤ 承認申請：2009年

抗癌剤 フランチャイズ

■デノスマブ、AMG162（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
- アムジェン社より日本での権利を導入
- 癌骨転移：第三相、骨粗鬆症：第三相

■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
- 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および良好な安全性プロファイル

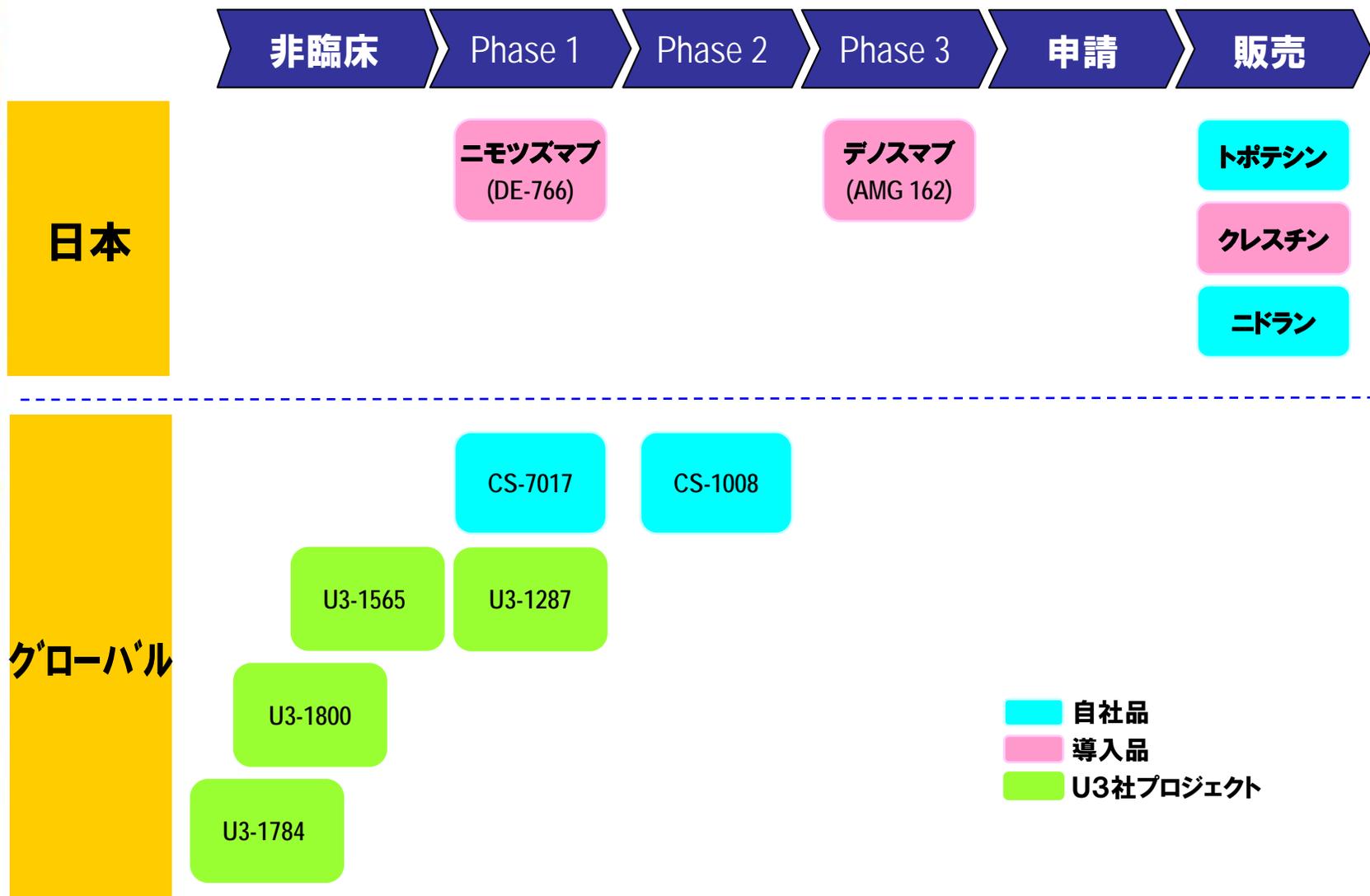
■CS-7017（第一相）

- 抗腫瘍性PPAR γ 作動薬
- *in vitro* において癌細胞を殺すことなく、その増殖を抑制

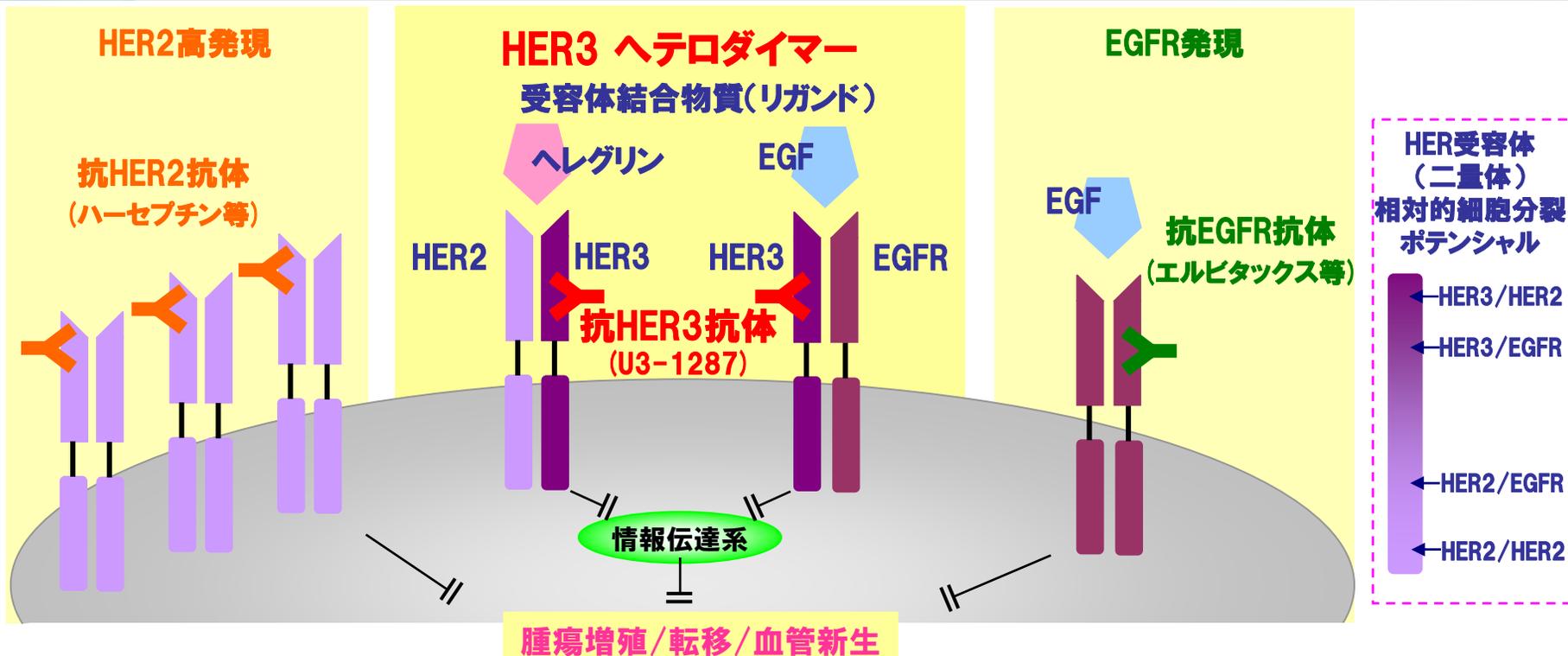
■ニモツズマブ、DE-766（第一相）

- 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
- ベストインクラスのEGFR抗体

癌領域パイプライン（含：U3社プロジェクト）



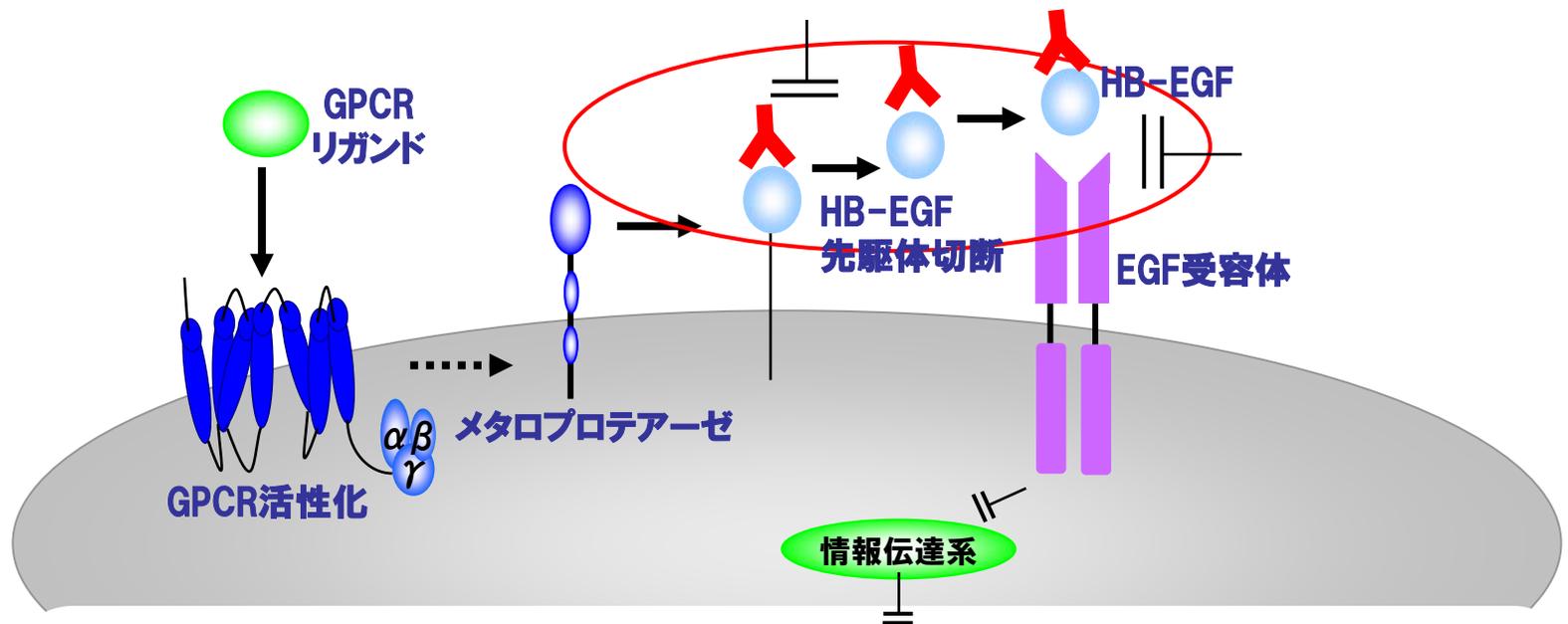
U3-1287 (抗HER-3 抗体)



HER3 : 第3のEGFRファミリー

- 多くの癌細胞で高発現
 - 乳癌、消化管腫瘍、肺癌、膵癌、前立腺癌、皮膚癌等
- リガンドによるHER2活性化のゲートキーパー
- EGFRヘテロダイマー形成の重要な相手
- HER3ヘテロダイマーの中で、相対的に最も細胞分裂能が高い

U3-1565 (抗HB-EGF 抗体)



腫瘍増殖/転移/血管新生

HB-EGF: 膜結合の受容体チロシンキナーゼリガンド

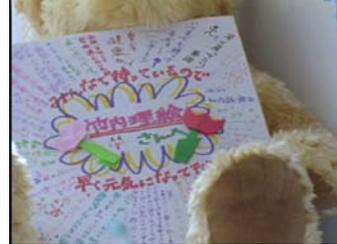
- 自己シグナルによる癌の増殖の情報伝達物質
- 血管新生において重要な機能をもつ
- 様々な癌、及び疾患に関連

GPCR: Gタンパク結合型受容体、HB-EGF: ヘパリン結合性EGF様増殖因子、メタロプロテアーゼ: 増殖因子結合タンパク

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



つくれなかつたクスリをつくりたい。 治せなかつた病を治したい。 ～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

This presentation contains future financial projections. While such projections were prepared in good faith by our management, no assurance can be made regarding future events. Therefore, such projections cannot be considered a reliable predictor of future operating results, and this information should not be relied on as such. In the view of our management, the information was prepared on a reasonable basis, reflects the best currently available estimates and judgments, and presents, to the best of our management's knowledge and belief, the expected course of action and our expected future financial performance. However, this information is not fact and should not be relied upon as being necessarily indicative of future results, and you are cautioned not to place undue reliance on this information.

The estimates and assumptions underlying the projections involve judgments with respect to, among other things, future economic, competitive, regulatory and financial market conditions and future business decisions that may not be realized and are inherently subject to significant business, economic, competitive and regulatory uncertainties, all of which are difficult to predict and many of which are beyond our control. Accordingly, there can be no assurance that the projected results would be realized or that actual results would not differ materially from those presented in the financial information.

We do not intend to update or otherwise revise the prospective financial information to reflect circumstances existing since its preparation or to reflect the occurrence of unanticipated events, even in the event that any or all of the underlying assumptions are shown to be in error. Furthermore, we do not intend to update or revise the prospective financial information to reflect changes in general economic or industry conditions.