



田辺三菱製薬

田辺三菱製薬株式会社

# 開発パイプラインの推移と 今後の展開

取締役 執行役員  
製品戦略担当  
三津家 正之

ドイツ証券 日本医薬品カンファレンス2011

2011年9月22日

於:コンラッド東京

- 国内開発/米欧開発の製品峻別  
国内はスペシャリティー＋プライマリー  
米欧はスペシャリティー
- 自社品/導出入品のバランス維持  
アライアンスを活用した堅牢パイプラインの構築
- 重点領域の明示  
現重点領域は“代謝・循環”

⇒新中期経営計画(2011-2015)の策定  
(本年10月発表予定)

# 中期計画(08~10年)の振り返り(国内)

## 国内開発

### フェーズ

治験コード／製品名 (一般名)	薬剤分類	適応症	Ph1	Ph2	Ph3	申請	承認	
レミケード (インフリキシマブ [遺伝子組換え])	抗ヒTNF $\alpha$ モノクローナル 抗体製剤	関節リウマチ:用法用量の変更	—————					◇
		乾癬	—————					◇
		強直性脊椎炎	—————					◇
		潰瘍性大腸炎	—————					◇
		クローン病:用法用量の変更	—————				—————	11/08承認
シンポニー (ゴリムマブ)	抗ヒTNF $\alpha$ モノクローナル 抗体製剤	関節リウマチ	—————				—————	11/07承認
		潰瘍性大腸炎	—————					◇
テラビック (テラプレビル)	NS3-4Aプロテアーゼ 阻害剤	C型慢性肝炎	—————				—————	11/01申請
イムセラ (フィンゴリモド)	スフィンゴシン1リン酸 受容体調節剤	多発性硬化症	—————				—————	10/12申請
MP-513 (テネリグリプチン)	DPP4阻害剤	2型糖尿病	—————				—————	11/08申請
TA-7284 (カナグリフロジン)	SGLT2阻害剤	2型糖尿病	—————				—————	

## 国内導入品

### フェーズ

治験コード／製品名 (一般名)	薬剤分類	適応症	Ph1	Ph2	Ph3	申請	承認	
レクサプロ (エスタロプラム)	選択的セロトニン 再取り込み阻害剤	うつ病・うつ状態	—————				—————	11/04承認

# 中期計画(08~10年)の振り返り(海外)

## 海外開発 米国:欧州 (自社)

フェーズ

治験コード/製品名 (一般名)	薬剤分類	適応症	Ph1	Ph2	Ph3	申請	承認	
MCI-196 (コレステラン)	リン吸収阻害剤	高リン血症	◆					
MP-146	尿毒症毒素吸着剤	慢性腎臓病	◆					

## 海外開発 米国:欧州 (導出品)

フェーズ

治験コード/製品名 (一般名)	薬剤分類	適応症	Ph1	Ph2	Ph3	申請	承認	
FTY720/ジレニア (フィンゴリモド)	スフィンゴシン1リン酸 受容体調節剤	多発性硬化症	◆			10/09承認(米国)、11/03承認(欧州)		ノバルティスファーマ に導出
TA-1790 (アバナフィル)	PDE5阻害剤	勃起不全	◆			韓国11/01申請、米国11/06申請		JWファーマ(韓国)、 ヴィーヴァス(米国)
TA-7284 (カナグリフロジン)	SGLT2阻害剤	2型糖尿病	◆					ジョンソン・エンド・ ジョンソンに導出

# 免疫・炎症領域

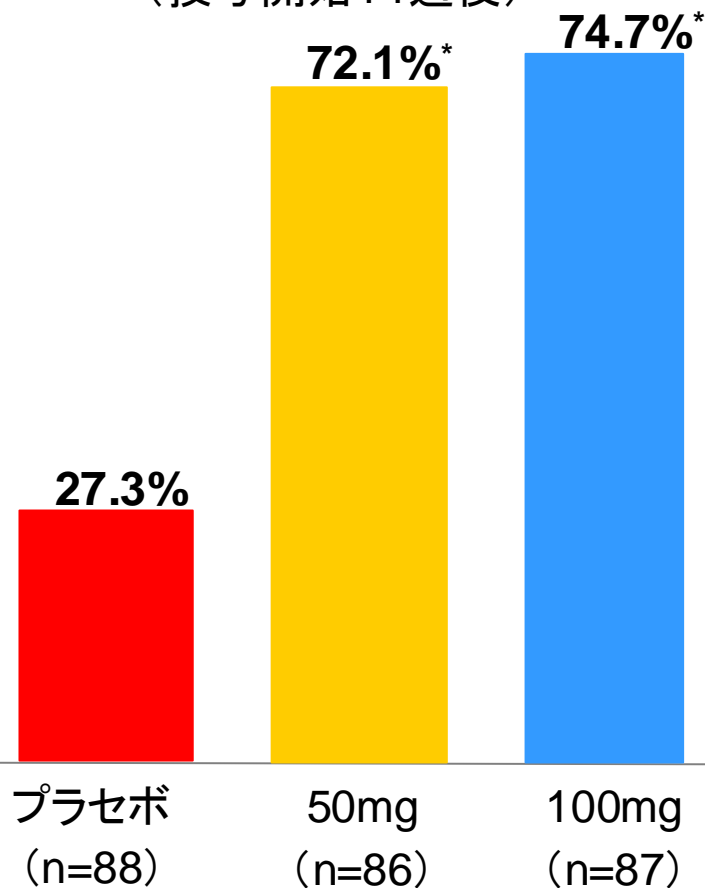
シンポニー(関節リウマチ)  
テラビック(C型慢性肝炎)  
イムセラ(多発性硬化症)

プロジェクト	内容			
シンポニー (ゴリムマブ)	作用機序	抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤		
	開発状況	国内	関節リウマチ	2011年7月承認 (ヤンセンファーマ)
			潰瘍性大腸炎	Ph3実施中*
	特長	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 炎症性サイトカインであるTNF <math>\alpha</math> をターゲットとしたモノクローナル抗体.</li> <li>● 4週間に1回の皮下注投与で効果が持続(国内RA治療薬の皮下注製剤では投与間隔が最も長い).</li> <li>● TNF阻害薬の皮下注製剤で唯一「関節の構造的損傷の防止」の効能を取得.</li> <li>● 長期間(52週)にわたり3つの臨床効果(疾患活動性の低下, 関節破壊の進展防止, 身体機能の改善)を示す.</li> </ul>		
ヤンセンファーマと共同開発・共同販売				

\* : ヤンセンファーマが潰瘍性大腸炎のPh3試験を実施中.

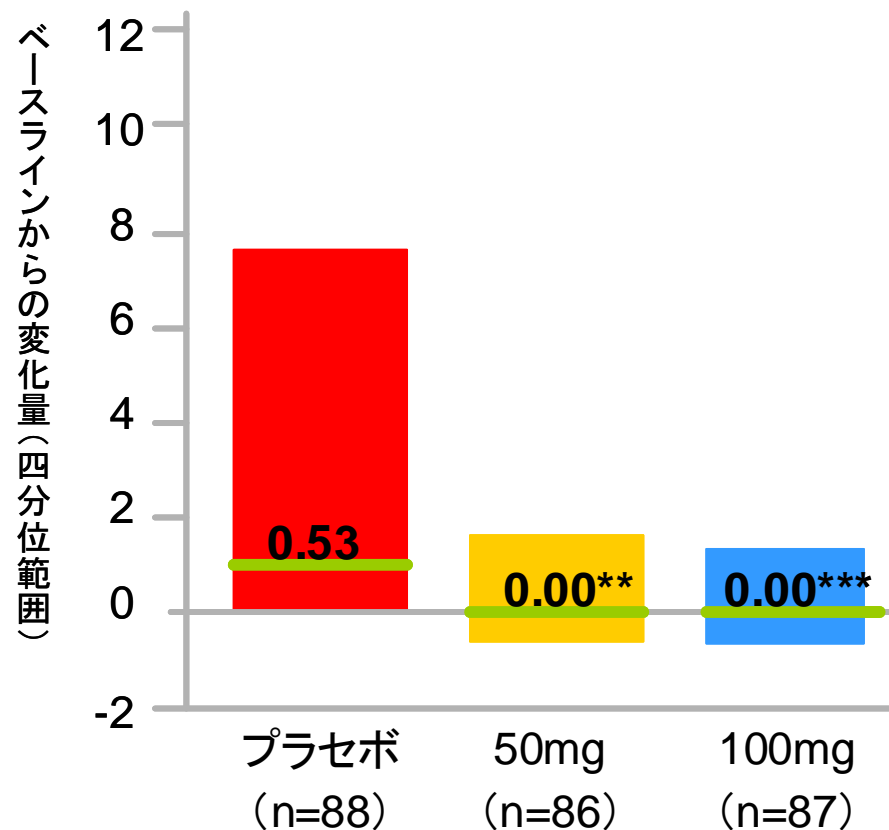
# 国内臨床試験成績/MTX併用

ACR20%改善率  
(投与開始14週後)



\*  $p < 0.0001$

関節破壊の進展抑制効果  
(投与開始52週後)



\*\*  $p = 0.0101$ , \*\*\*  $p < 0.0001$

出典:  
2010年 ACR Annual Scientific Meeting 発表資料より(改変)

出典:  
2011年 日本リウマチ学会総会 発表資料より(改変)

# レミケード・シンポニーの製品力



薬剤分類	TNF阻害薬					抗IL-6受容体抗体	CTLA4-Ig
商品名	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	シンポニー	シムジア	アクテムラ	オレンシア
RA承認	2003	2005	2008	2011	開発中	2008	2010
販社	田辺三菱	武田/ ファイザー	アボット/ エーザイ	ヤンセン/ 田辺三菱	UCB/ 大塚	中外	BMS
適応症	RA*、CD BD、Ps AS、UC	RA JIA	RA、Ps CD、AS JIA (UC)	RA* (UC)	(RA)	キャッスルマン 病 RA*、JIA	RA
投与方法	点滴静注	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	点滴静注	点滴静注
投与間隔	8週毎	週1~2回	2週毎	4週毎	4週毎	4週毎	4週毎

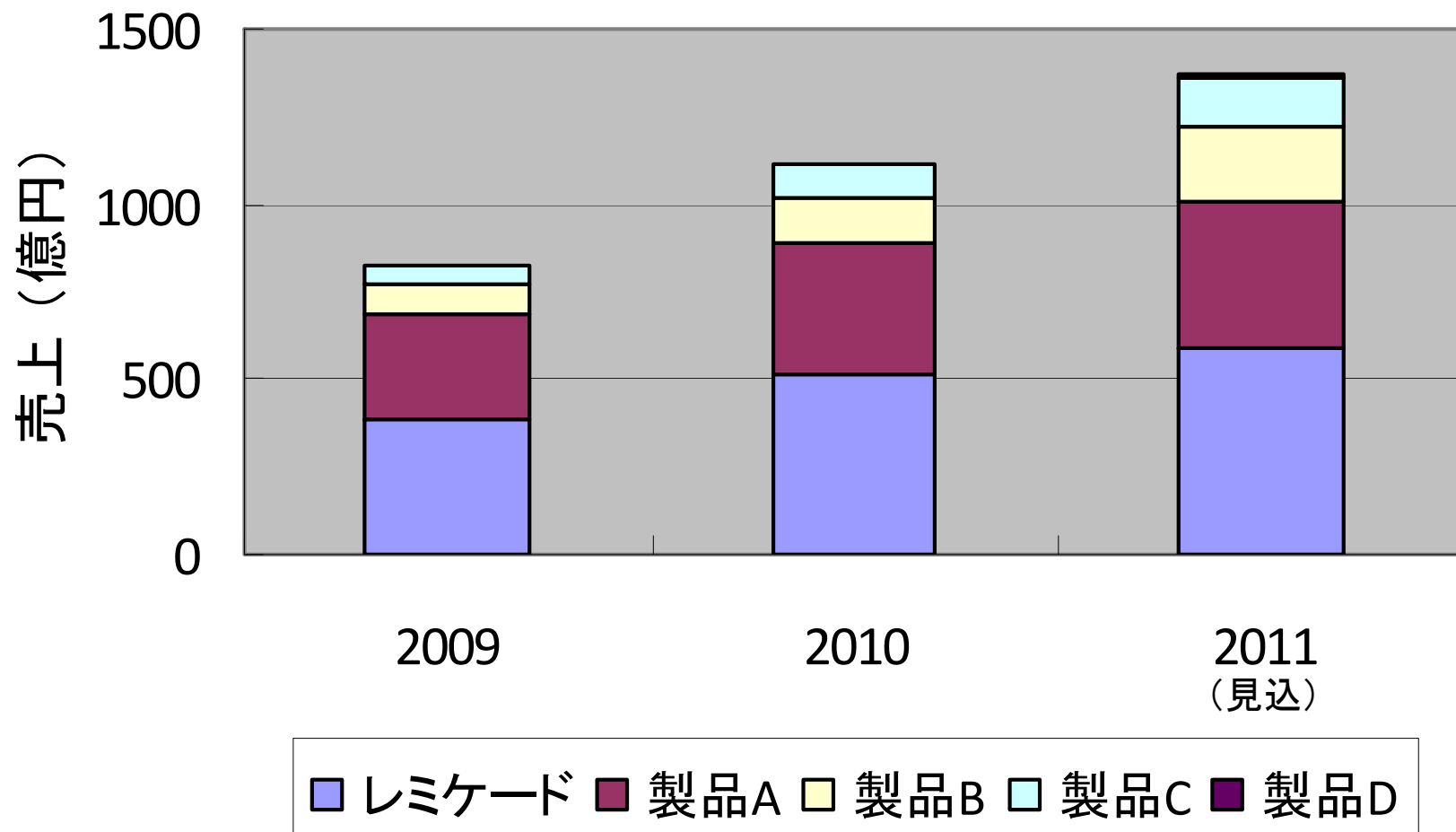
RA: 関節リウマチ      AS: 強直性脊椎炎  
 CD: クローン病      UC: 潰瘍性大腸炎  
 BD: ベーチェット病      JIA: 若年性特発性関節炎  
 Ps: 乾癬

( ): 開発中

\*: 「関節の構造的損傷の防止」の効能有り



# 生物学的製剤の売上推移



# レミケード・シンポニーの国内市場性

適応	レミケード	シンポニー	患者数(推計)	その他の主な 生物学的製剤
関節リウマチ	◎	○	700,000人 (MTX20万人)	発売中 エンブレル ヒュミラ アクテムラ オレンシア 開発中 シムジア
潰瘍性大腸炎	○	△	100,000人	開発中 シンポニー ヒュミラ
乾癬	○	—	90,000人	発売中 ヒュミラ ステラーラ
クローン病	◎	—	30,000人	発売中 ヒュミラ
ベーチェット病 (眼)	○	—	10,000人	—
強直性脊椎炎	○	—	2,000人	発売中 ヒュミラ

◎:増量可(RAは期間短縮も可) ○:適応あり △:開発中 —:適応なし

## ■ レミケード・シンポニーで国内のトップシェアを維持・拡大

### レミケードの経験の活用(専門MR)

#### レミケード／静注

##### RA

1. 静脈注射による即効性
2. 関節破壊の進展防止効果
3. 患者に合わせた多様な用法  
(4~8週, 3~10mg/kg)
4. バイオフリー・ドラッグフリー  
(RRR試験)

#### 多様な効能

CD, UC, Ps, BD, AS

#### シンポニー／皮下注

##### RA

1. 4週間に1回投与の皮下注
2. 関節破壊の進展防止効果
3. 長期に渡る有効性

#### TNF阻害薬

(皮下注)

エンブレル

ヒュミラ

国内・海外での豊富なエビデンス

プロジェクト	内容			
テラビック (テラプレビル)	Vertex社(米国)から導入			
	作用機序	HCV NS3-4Aセリンプロテアーゼ阻害		
	開発状況	C型 慢性肝炎	国内(田辺三菱)	申請中 (2011年1月)
			海外 (Vertex社) (Tibotec社)	米国:承認 (2011年5月) 欧州:申請中 (2010年12月)
	田辺三菱の テリトリー	日本・中国を含む15カ国		
特長	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 既存療法に比し、極めて高い有効性</li> <li>● 経口投与可能</li> </ul>			

## ■ 推定患者数

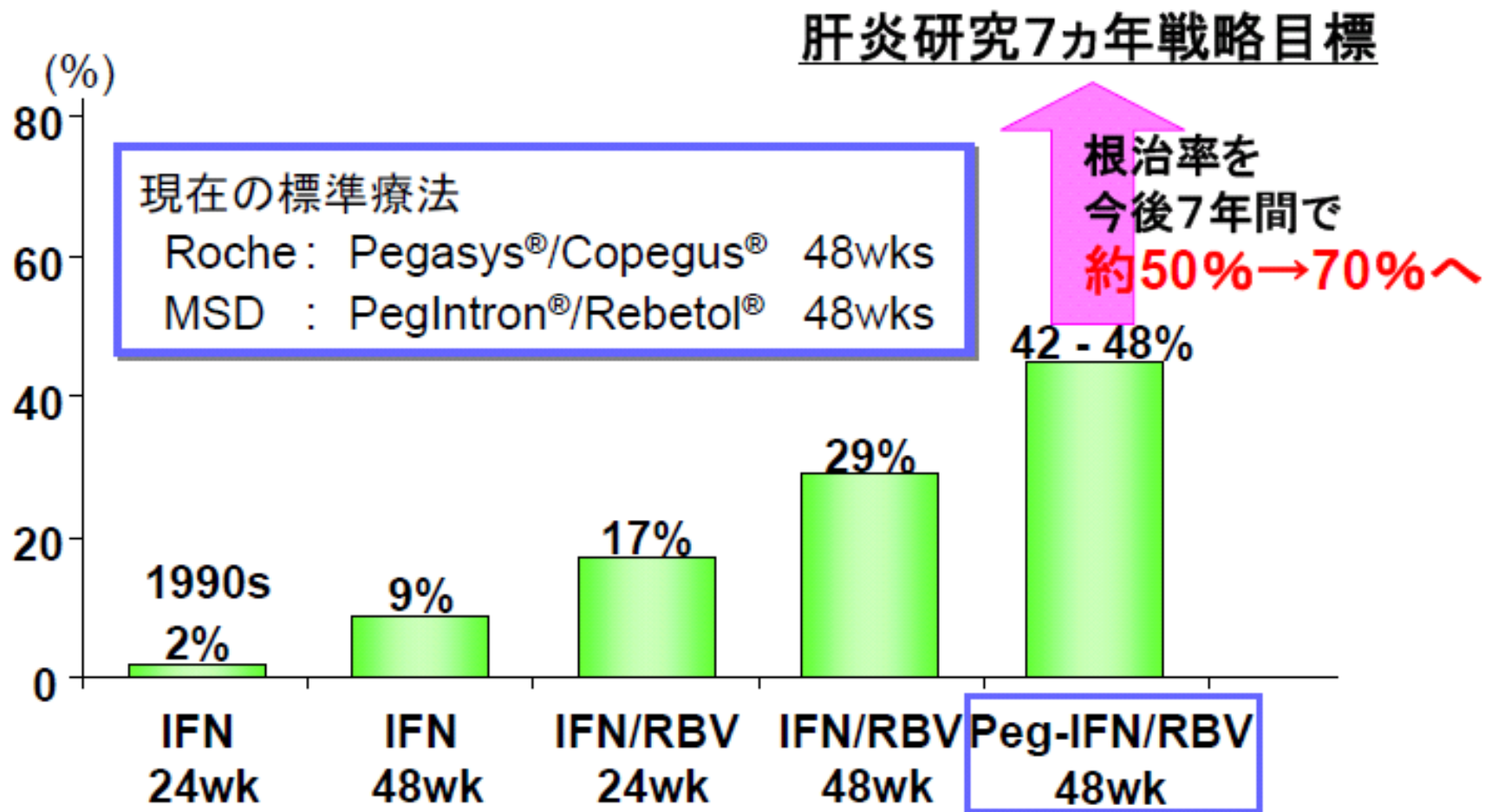
- HCV無症候性キャリア: 150～200万人
- 受診患者数: 40～50万人/年
- IFN投与患者数: 3～5万人/年

## ■ 治療方法

- 現標準療法(抗ウイルス療法)
  - pegインターフェロン・リバビリン併用療法(48週)
  - 1クール薬価 約210万円
- テラプレビル併用療法
  - テラプレビル・pegインターフェロン・リバビリン(24週)
  - テラプレビルの投与期間は12週

# C型慢性肝炎治療の進化

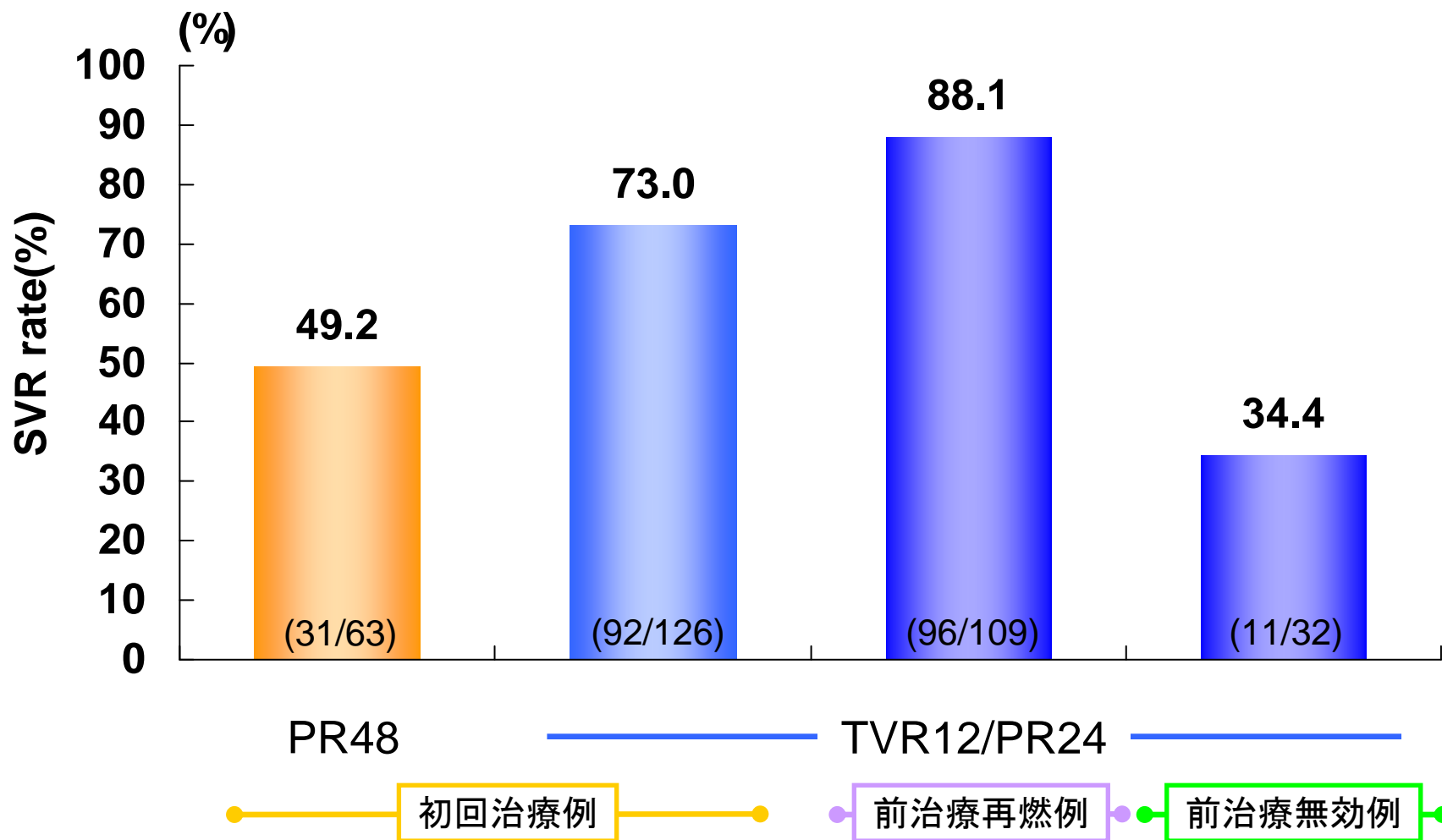
SVR\*率



平成20年6月肝炎研究7ヵ年戦略

SVR: sustained viral response(持続性ウイルス陰性化)

# 国内 Phase 3 試験結果



TVR : Telaprevir

P : Peg-IFN (Pegylated-interferon  $\alpha$ ) -2b, R : Ribavirin

# C型慢性肝炎の治療ガイドライン

厚生労働省研究班によるウイルス性肝疾患の治療ガイドライン(2011.3改訂)

表1. 平成23年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (48-72週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a:Pegasys + Ribavirin:Copegus (48-72週間) IFN $\beta$ :Feron + Ribavirin:Rebetol (48-72週間)	Peg-IFN $\alpha$ 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN $\beta$ :Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a:Pegasys (24-48週間)

平成23年のC型慢性肝炎  
に対する初回治療  
ガイドライン Genotype 1

プロテアーゼ阻害剤使用  
可能後のガイドライン

## 高ウイルス量

5.0 Log IU/mL  
300 fmol/L  
1 Meq/mL  
以上

Peg-IFN  $\alpha$  2b: **Peg-Intron**  
+ Ribavirin: **Rebetol**  
+ **Telaprevir**  
(**24週間**)



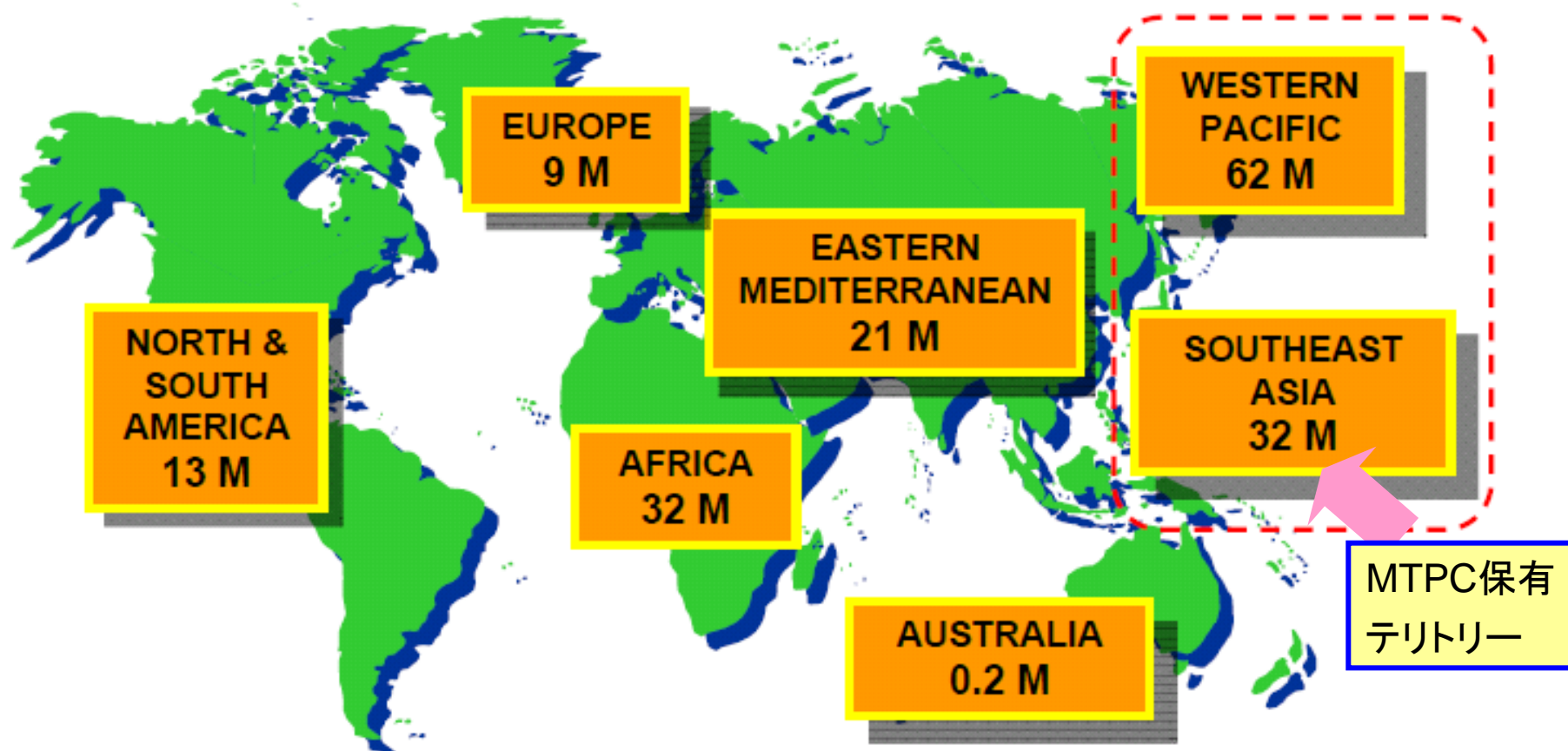
# 開発中の主なHCV治療薬(国内)

		NS3/4A プロテアーゼ阻害剤				NS5A 阻害剤
		Telaprevir (田辺三菱)	Boceprevir (MSD)	TMC435 (ヤンセンファーマ)	BMS-650032 (ブリストル・マイヤーズ)	BMS-790052 (ブリストル・マイヤーズ)
用法		1日3回	1日3回	1日1回	1日2回	1日1回
開発 ステージ	日本	承認申請 (2011/1)	—	フェーズ3	フェーズ2	フェーズ2

日本承認取得後、中国・アジア展開

# 世界のHCV感染患者

- 約1.7億人のHCV感染患者（HCVキャリア）が存在
- アジア地域にHCVキャリアが多い傾向あり



## 中国におけるC型慢性肝炎とその治療

### ■ 中国における患者数推定

- HCVキャリア推定数≒4300万人
- Genotype1タイプのHCV感染患者の割合が多い
- IFN治療患者数≒3~4万人  
(年々増加中、その内約1万人がブランド品目使用)

### ■ 中国における標準療法

- Peg-IFN+RBV併用療法(48週間)  
~米欧、日本と同様な治療法を実施



プロジェクト	内容			
イムセラ (FTY720/ フィンゴリモド)	作用機序	スフィンゴシン1リン酸 (S1P) 受容体機能的アンタゴニスト		
	開発状況	多発性硬化症	国内	申請中 (2010年12月)
			海外 (ノバルティスへ導出)	米国: 2010年9月承認  欧州: 2011年3月承認
	特長	世界初の経口薬としてインターフェロンに優る高い有効性		

## ■開発状況

- 国内：2010年12月に申請、近日中に承認を期待
- 海外：ノバルティスへ導出  
2010年9月、ノバルティスが米国にて承認取得  
欧州は2011年3月に承認取得
- 作用機序：リンパ球のホーミング促進

## ■競合品情報

- Cladribine：ロシアおよびオーストラリアでMS承認取得するも、  
2011年6月にMS市場から撤退

# DMT経験のある患者に対する 活動性抑制効果

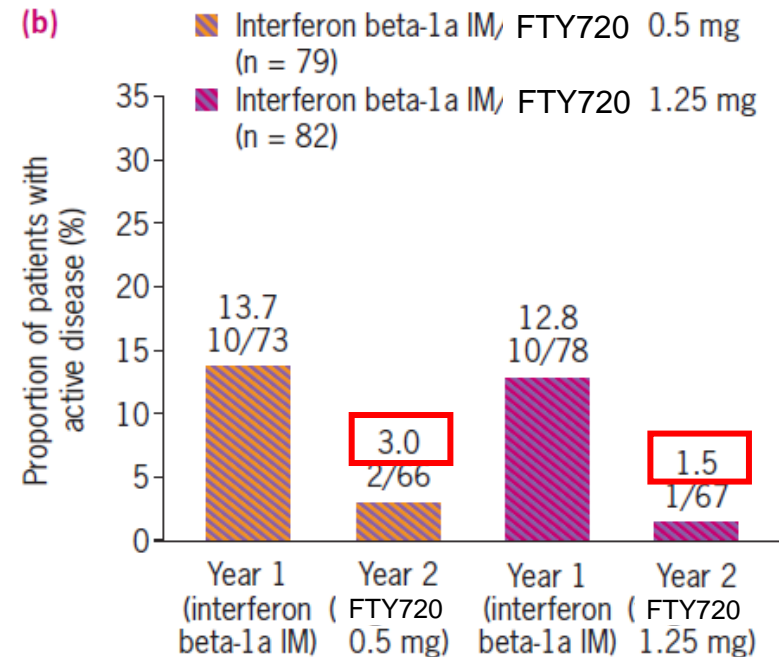
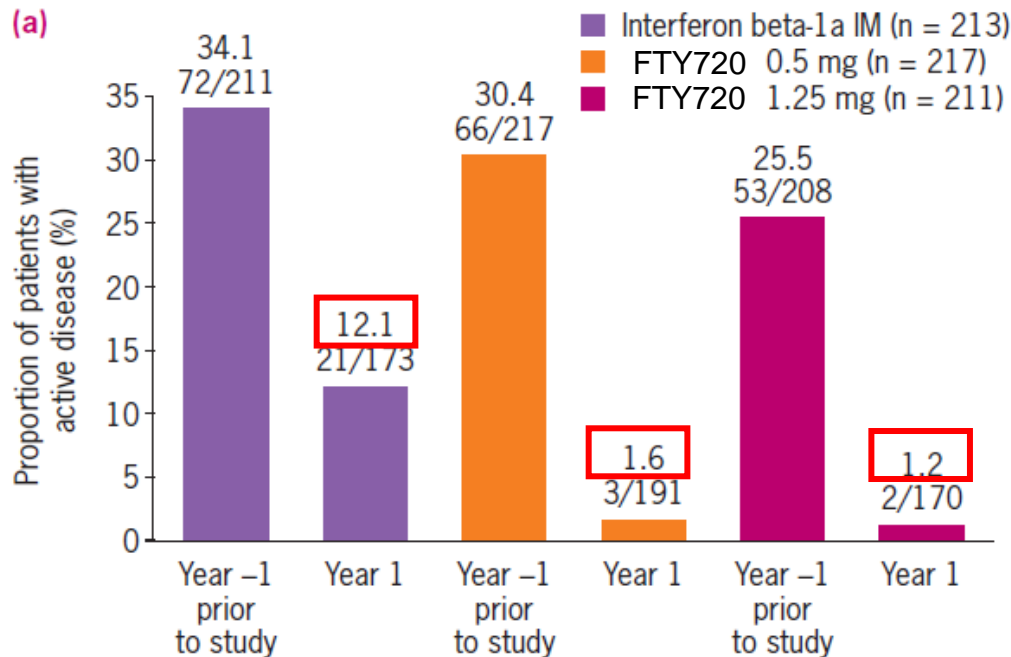
## \* 活動性の患者割合(%)

D2302試験

(1年以内に1度以上の再発 & 1個以上のGd陽性病巣あり)

治験参加前にDMTを受けていた患者

継続試験でIFNからFTYに切替えた患者



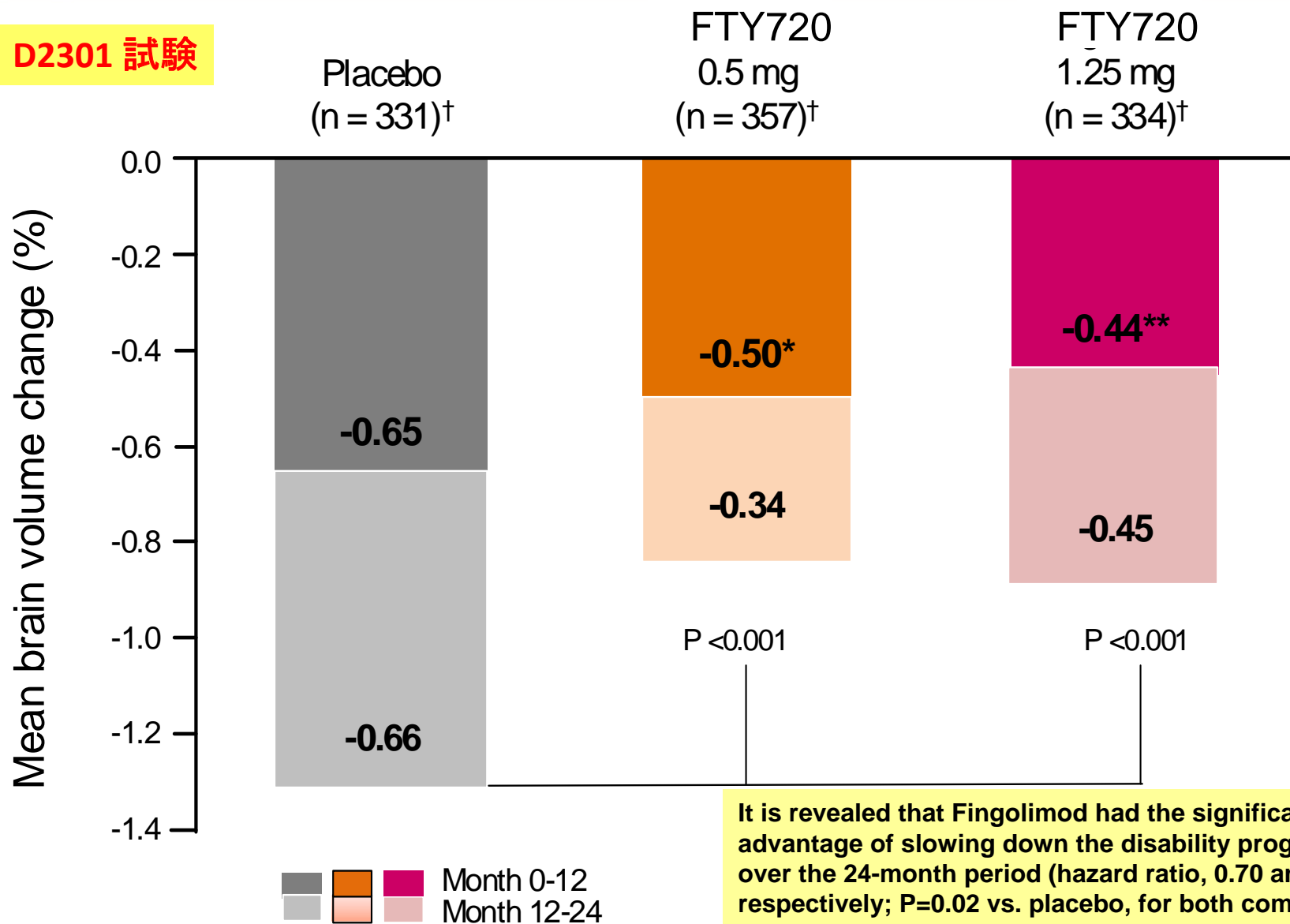
治験前にDMT経験のある患者で、FTY720は活動性の患者の割合を1年間でAvonex投与群よりも大きく減少させ、継続試験でAvonexからFTY720に変更された患者で、更に活動性の患者の割合を大きく減少させた

\*DMT : Disease modifying therapy (IFN- $\beta$ 、Copaxone、Tysabri)

\*Cohen, JA. et al. AAN (2011)

# 脳萎縮に対する有意な抑制作用

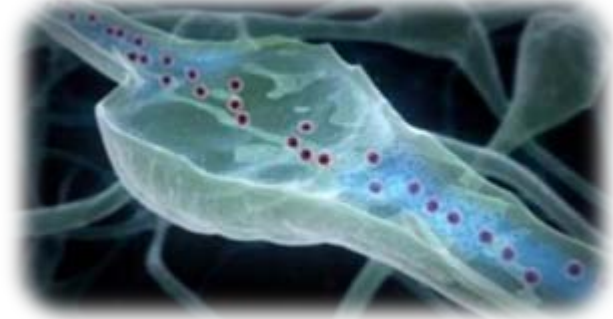
## D2301 試験



It is revealed that Fingolimod had the significant advantage of slowing down the disability progression over the 24-month period (hazard ratio, 0.70 and 0.68, respectively;  $P=0.02$  vs. placebo, for both comparisons).  
. Kappos, L. et al. *ENS* (2011)

# FTY720 modulates S1P receptors on both lymphocytes and neural cells

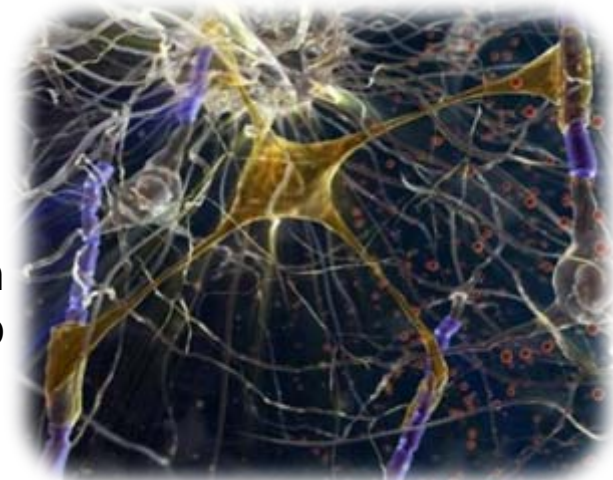
- Main effect in the immune system:
  - reversible and selective retention of circulating lymphocytes in the lymph nodes
  - recovery to normal range within 6 weeks of stopping therapy as lymphocytes are not destroyed



- Potential for direct CNS effect:

**FTY720** can enter the CNS

glial cells and neurons express S1P receptors known to modulate neuro pathological processes relevant to MS



*Kappos, L. et al. ENS (2011)*



# 精神・中枢疾患領域

## レクサプロ（うつ病・うつ状態）

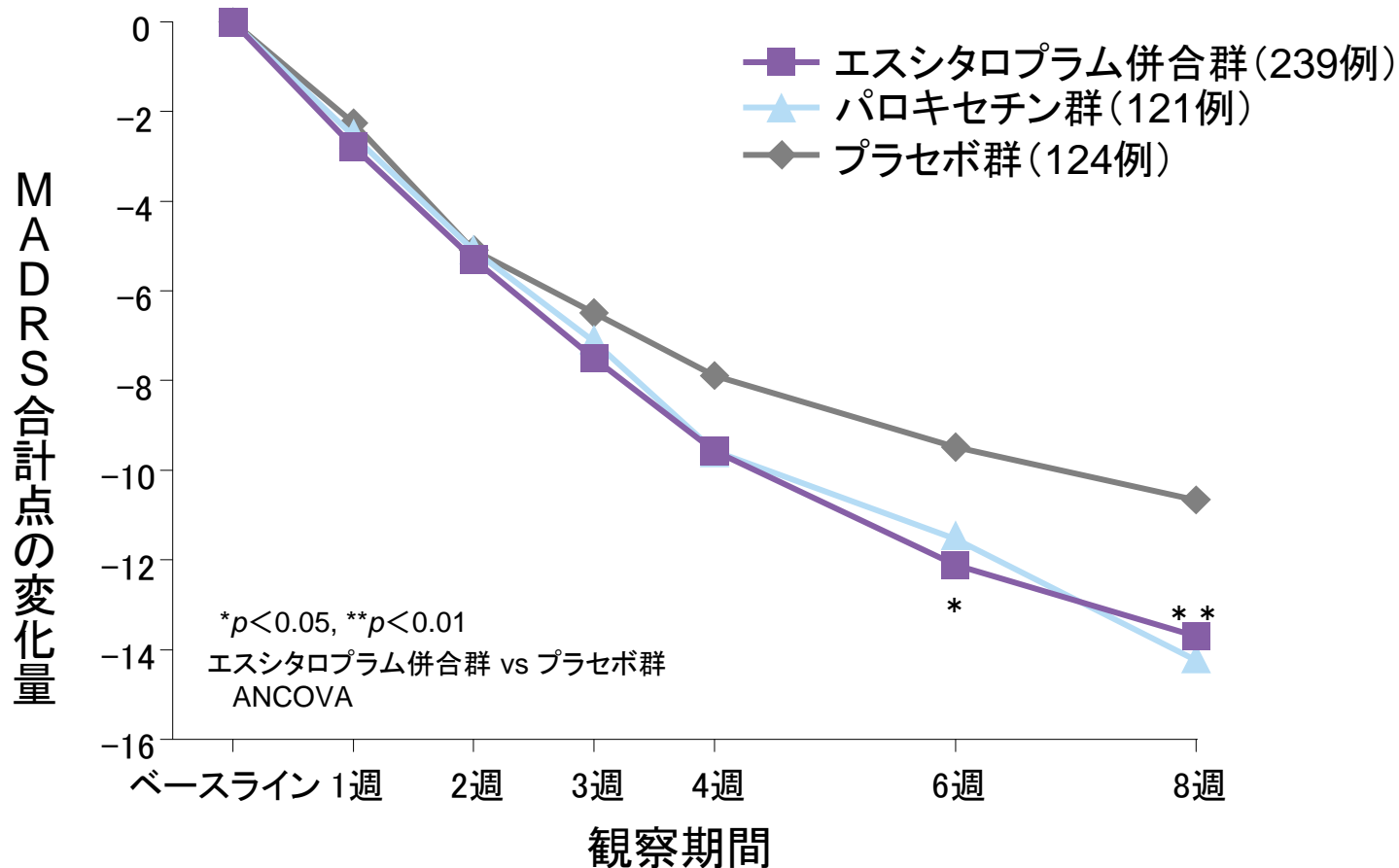
プロジェクト	内容			
レクサプロ (エスタロプラム)	作用機序	選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)		
	開発状況	うつ病 うつ状態	国内 (持田製薬)	2011年4月承認 (持田製薬) ※持田製薬と共同販売*
	特長	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 最も選択性の高いSSRI</li> <li>● 効果と忍容性でバランスが取れたナンバー1評価の抗うつ薬</li> <li>● 薬物相互作用少なく、処方しやすい</li> <li>● W/W 売上高3,845M\$**</li> </ul>		

\*精神科においては吉富薬品がコ・プロモーションを行う

\*\*Uto Brain 2009/07

# 国内プラセボ・パロキセチン対照 二重盲検比較試験の結果

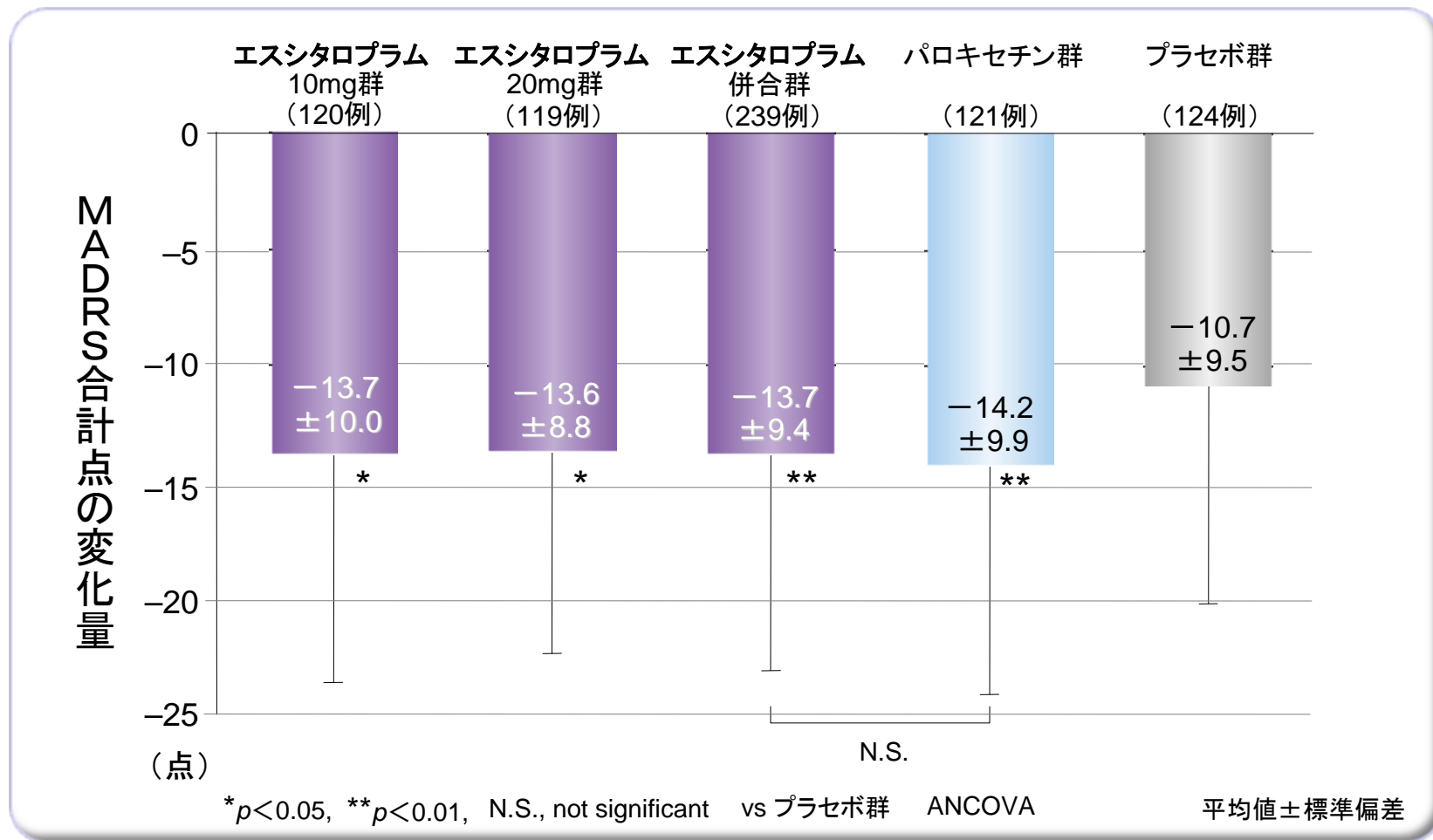
## ■MADRS合計点の変化量の推移(LOCF)



\*LOCF (Last observation carried forward) :  
欠測値にそれ以前の最終測定値を代入して解析する方法

# 国内プラセボ・パロキセチン対照 二重盲検比較試験の結果

## ■MADRS合計点の変化量(8週時、LOCF)・・・主要評価項目

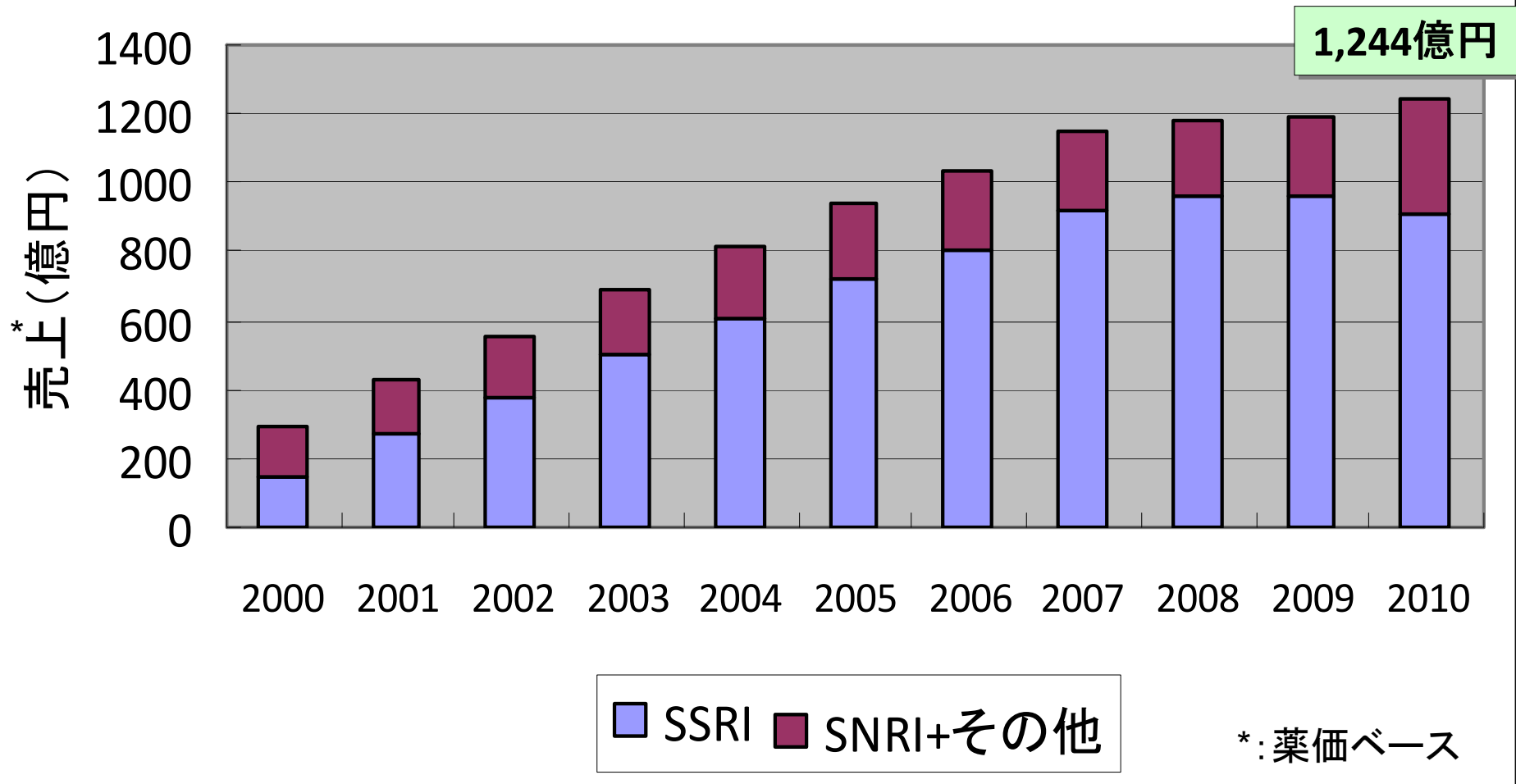


\*LOCF (Last observation carried forward) :  
 欠測値にそれ以前の最終測定値を代入して解析する方法

総合製品情報概要

持田製薬 実施

# 抗うつ薬の売上推移



# その他 申請・承認 一覧(1)

## 新規化合物

フェーズ

治験コード／一般名	薬剤分類	適応症	Ph1	Ph2	Ph3	申請	承認	
TA-8317/アクレフ (フェンタニルクエン酸塩)	麻薬鎮痛剤	癌性突出痛・ 口腔粘膜吸収剤	◆				10/10承認	
BK-4SP	ワクチン	百日ぜき・ジフテリア・破傷風 及び急性灰白髄炎の予防	◆			共同開発 (一般財団法人阪大微生物病研究会)		

# その他 申請・承認 一覧(2)

## 効能追加

## フェーズ

治験コード／一般名	薬剤分類	適応症	Ph1	Ph2	Ph3	申請	承認	
献血ヴェノグロブリン-IH (ポリエチレングリコール 処理人免疫グロブリン)	ヒト 免疫グロブリンG	多発性筋炎・皮膚筋炎					10/10承認	
		免疫グロブリンG2欠乏症					97/12申請	
		重症筋無力症					10/12申請	(希少疾病用 医薬品指定)
		全身性強皮症						
モディオダール (モダフィニル)	精神神経用剤	閉塞性睡眠時無呼吸 症候群					10/5申請	

## 注意事項

本資料に記載した一切の記述内容は、現時点での入手可能な情報に基づき、当社が一部主観的前提をおいて合理的に判断したものであり、将来の結果はさまざまな要素により大きく異なる可能性がありますので、ご了承ください。