

田辺三菱製薬株式会社



R&D ミーティング

2010年12月1日

於: ホテルメトロポリタンエドモント

執行役員 開発本部長 村上 誠一
開発推進部長 小林 義広

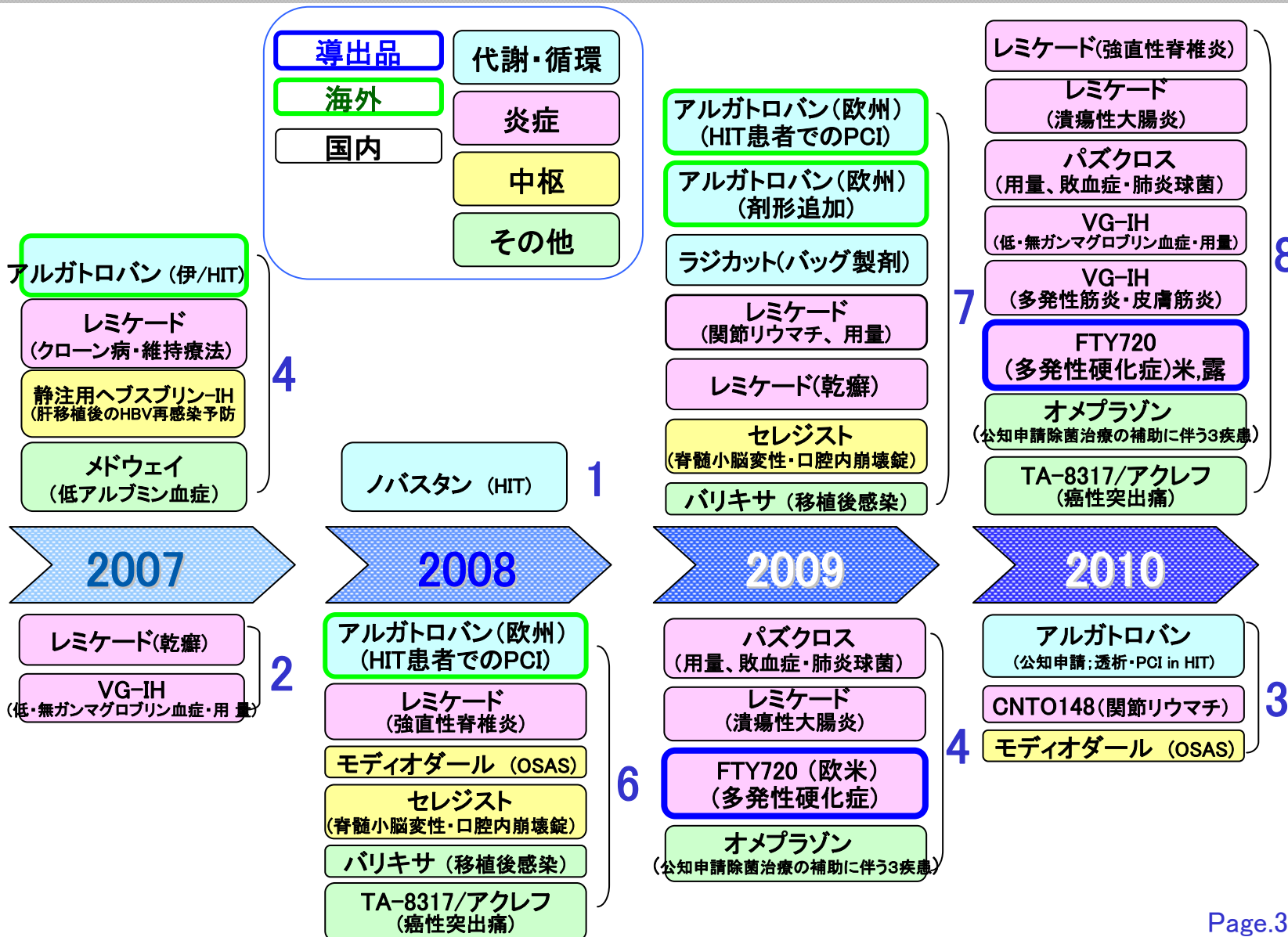
- **開発状況**
 - 開発進捗(承認・申請)
 - 主要な開発プロジェクトの推進
 - 開発拠点
 - 新たな成長ドライバーの開発推進
- **MP-424 (Telaprevir)**
 - C型慢性肝炎治療の現状
 - Telaprevirの臨床成績
 - 適正使用の推進
- **FTY720**
 - 多発性硬化症と作用機序
 - FTY720の臨床成績
 - 開発状況

- 開発進捗（承認・申請）
- 主要な開発プロジェクトの推進
- 開発拠点
- 新たな成長ドライバーの開発推進

開発進捗(承認・申請) (新社発足後から2010年10月29日まで)

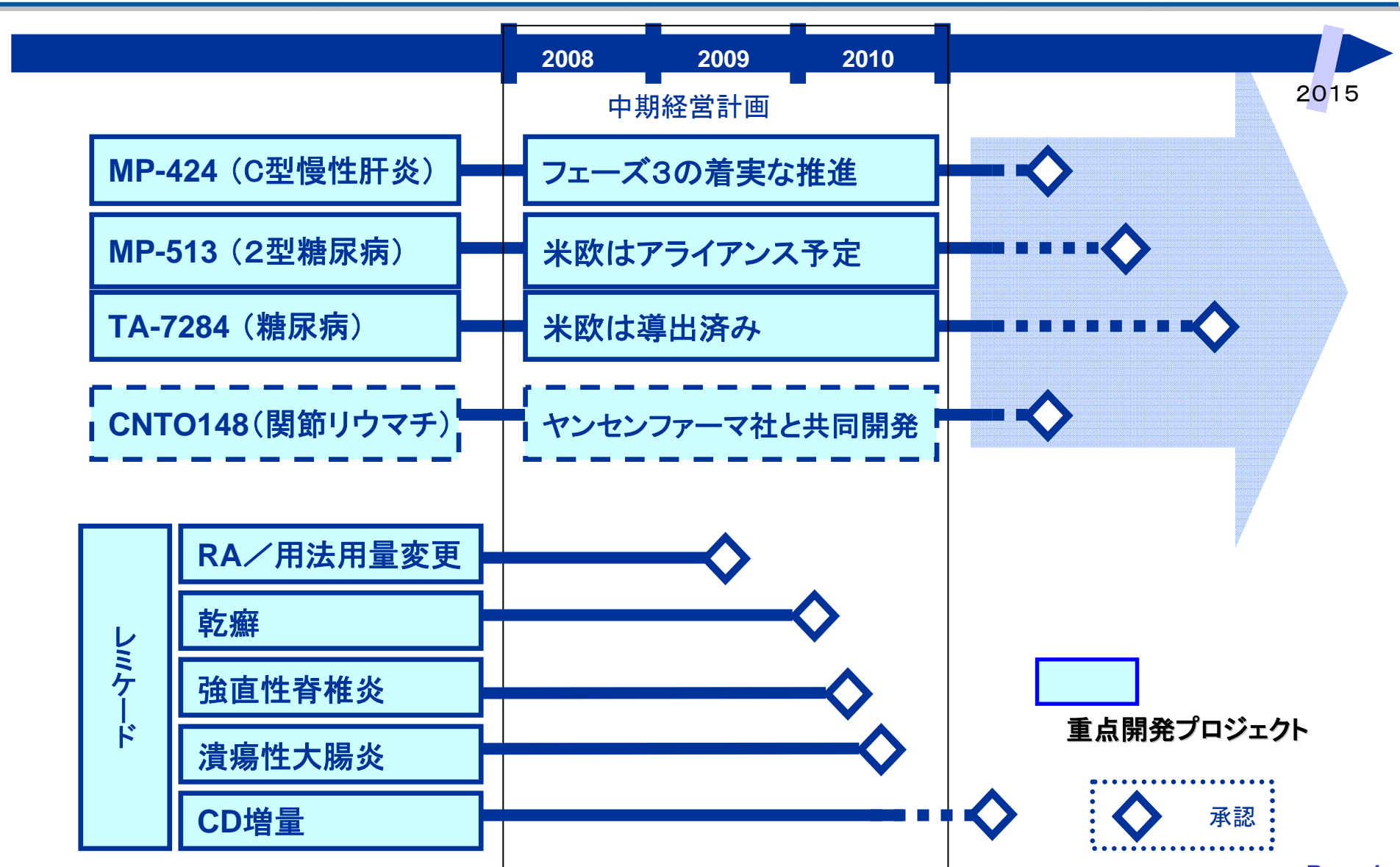


承認

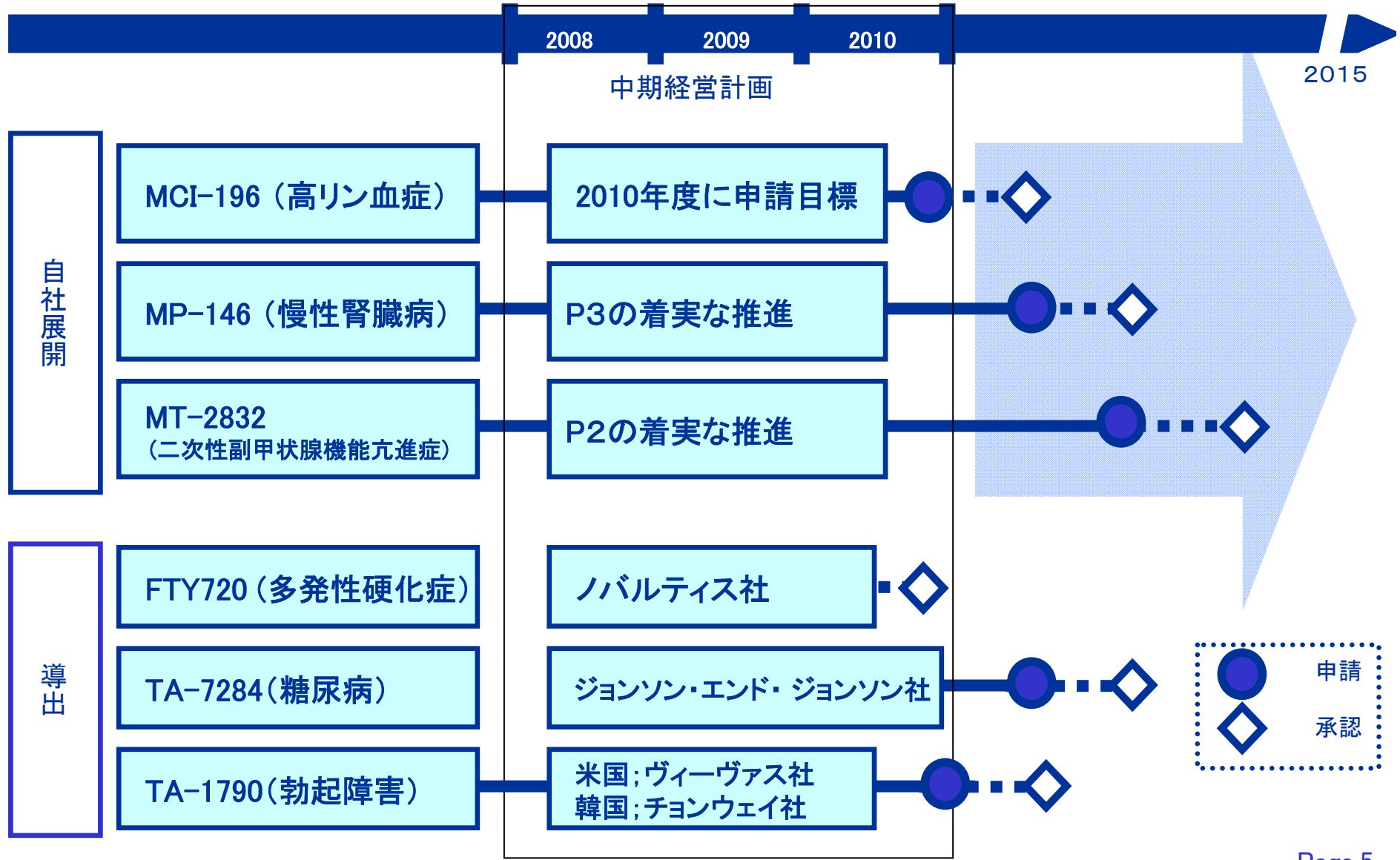


申請

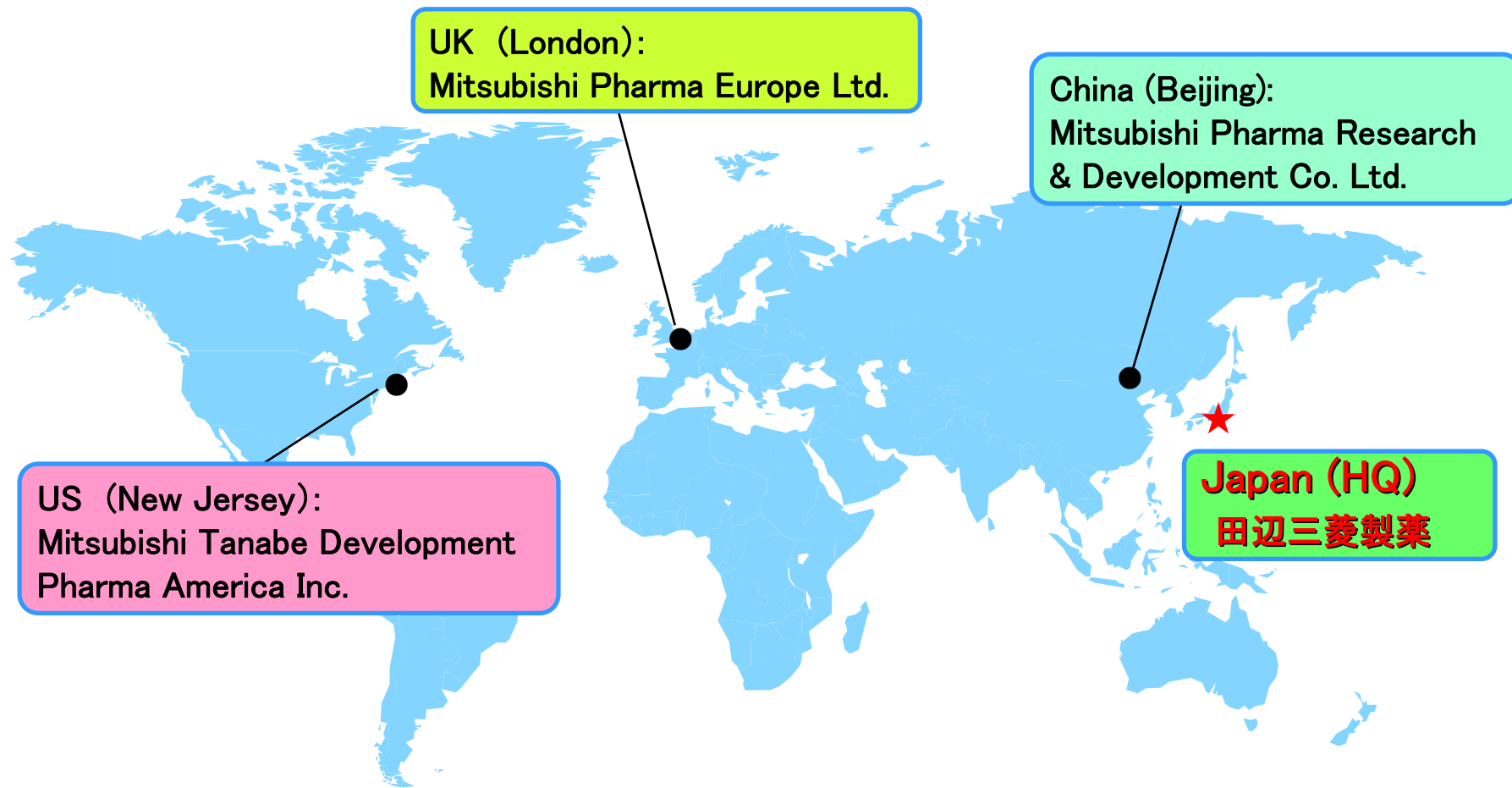
主要な開発プロジェクトの推進(国内)



主要な開発プロジェクトの推進(海外)



開発拠点



新たな成長ドライバーの開発推進



● 実績 ▶ 予定

			P1	P2	P3	申請	承認	
MP-424	C型慢性肝炎	日本	●		▶	2011年	
FTY720	多発性硬化症	日本	●	▶	2010年		
		欧州	●			▶	2011年
MP-513	2型糖尿病	日本	●		▶	2011年	
		欧州	●					
TA-7284	糖尿病	日本	●	▶	2011年		
		米・欧	●		▶	2012年	
MCI-196	高リン血症	米・欧	●		▶	2011年	
MP-146	慢性腎臓病	米・欧	●		▶	2012年	

MP-424 (Telaprevir)

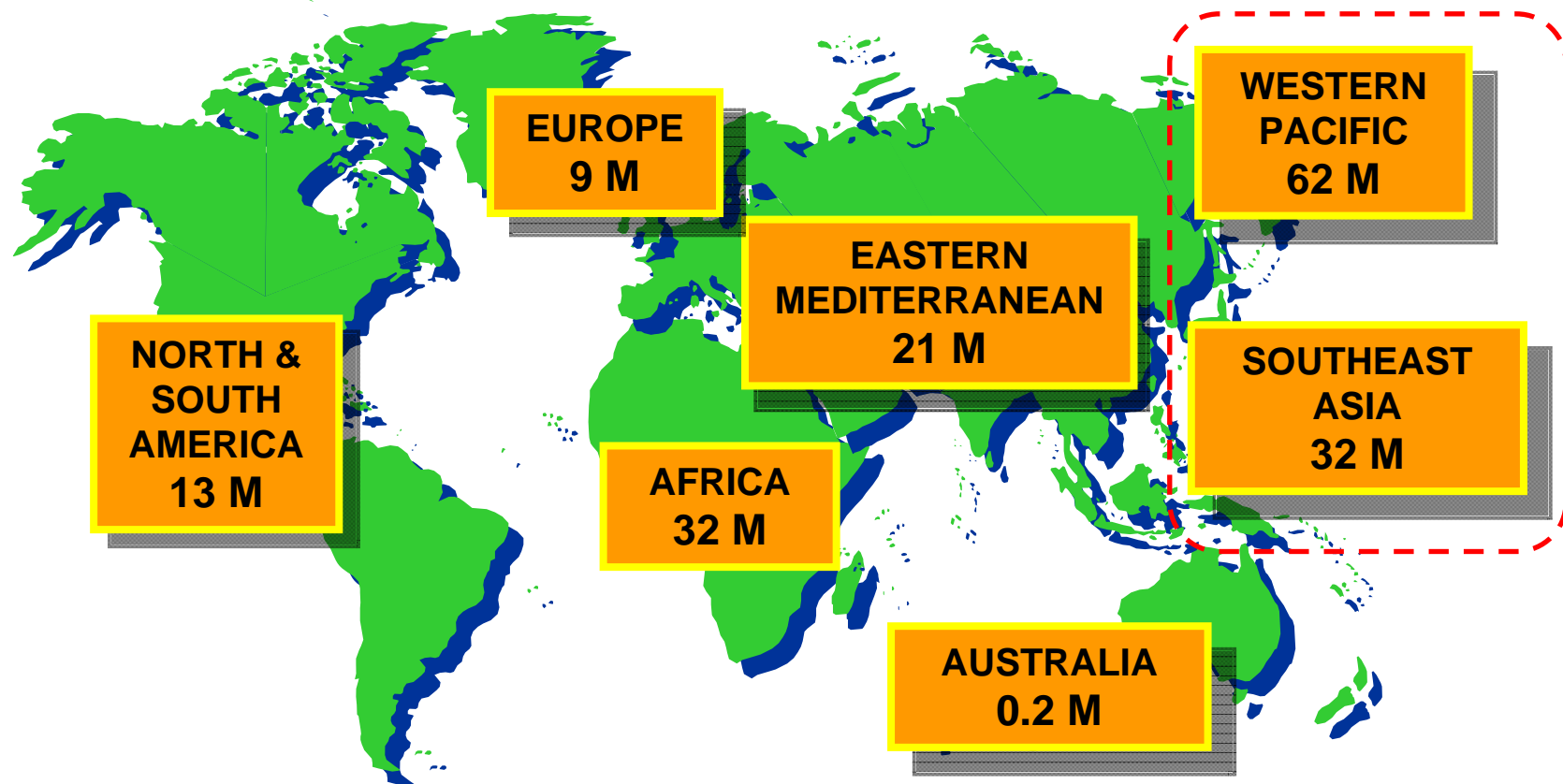


- C型慢性肝炎治療の現状
- Telaprevirの臨床成績
- 適正使用の推進

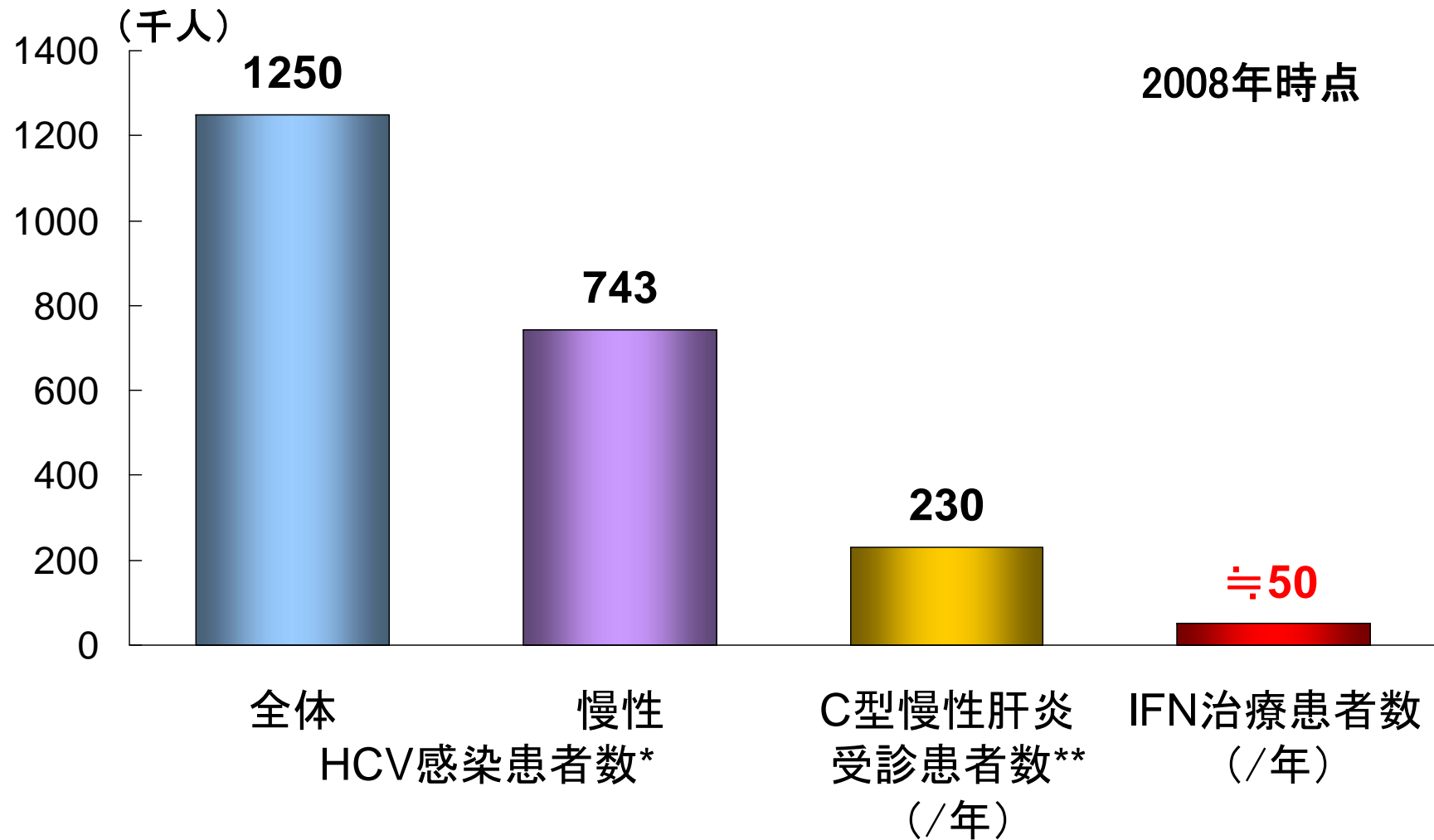
■ C型慢性肝炎治療の現状

世界のHCV感染患者数

- 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



日本におけるC型慢性肝炎の 治療対象患者数



*Epidatabase

**厚生労働省患者調査

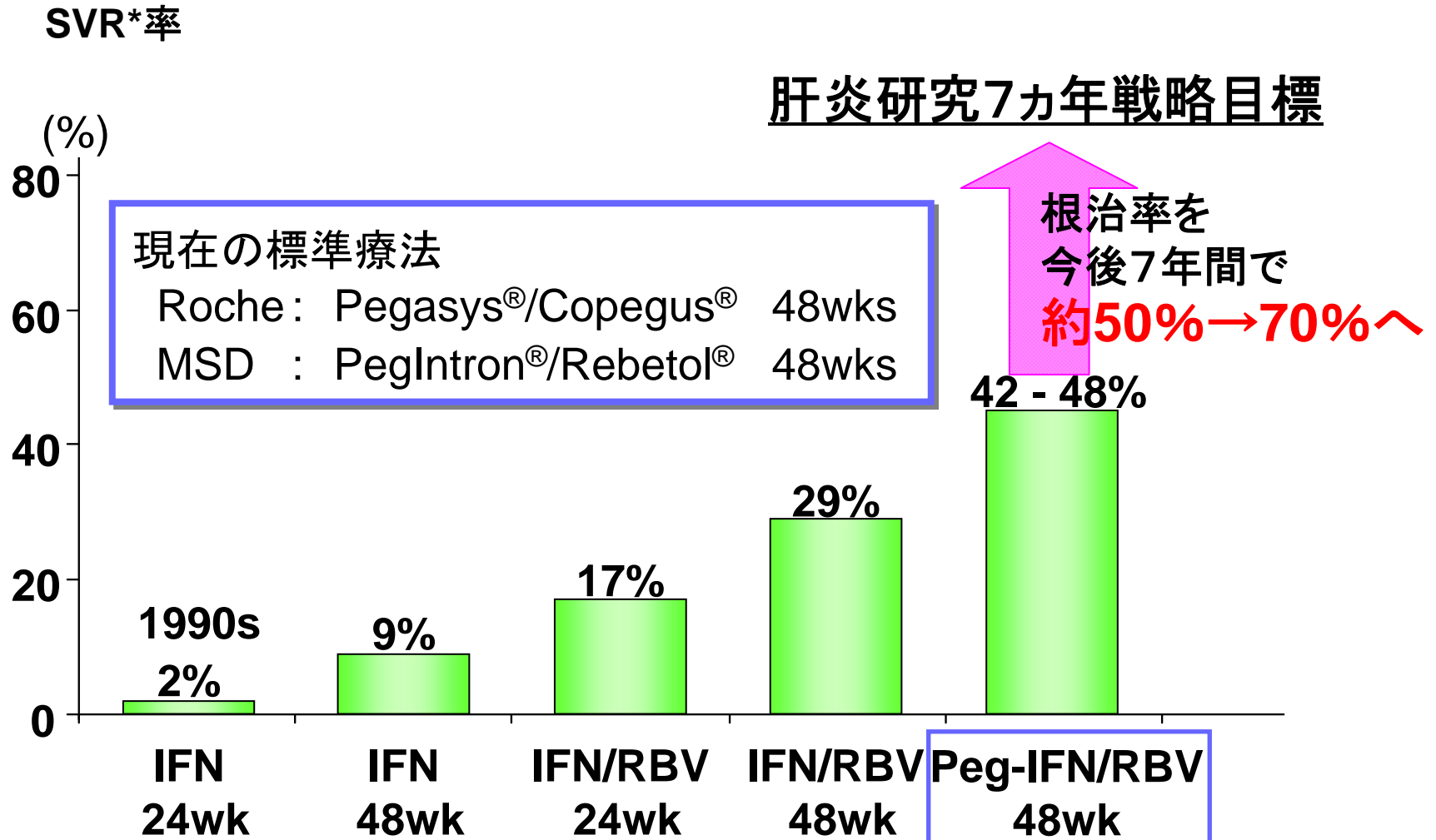
C型慢性肝炎の治療法（初回治療）



■ C型慢性肝炎治療のガイドライン 2010

	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 α -2b : Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (48-72週間) Peg-IFN α -2a : Pegasys + Ribavirin: Copegus (48-72週間) IFN β : Feron + Ribavirin: Rebetol (48-72週間)	Peg-IFN α -2b : Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (24週間) IFN β : 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 α -2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α -2a : Pegasys (24-48週間)

C型慢性肝炎治療の効果



*sustained viral response

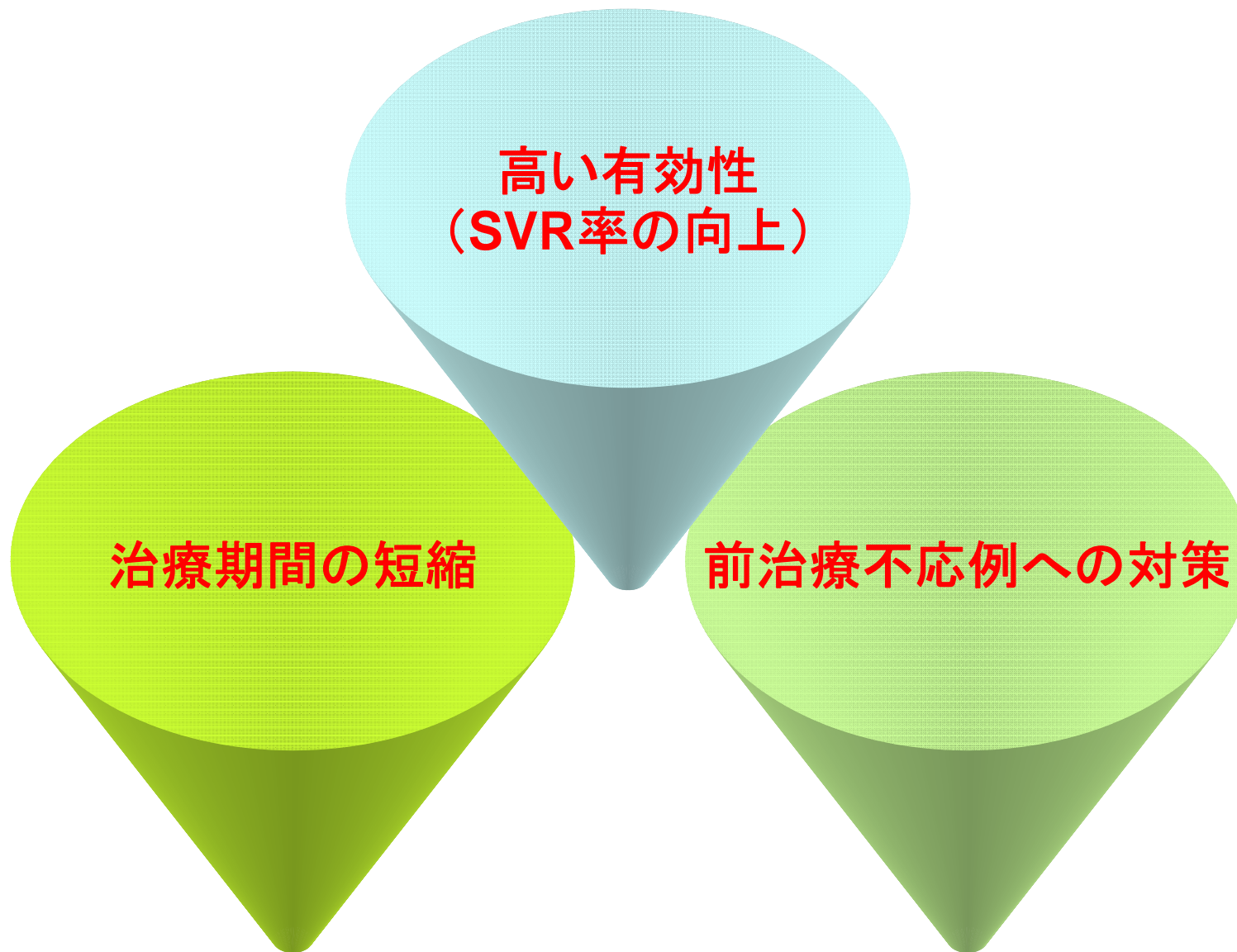
平成20年6月肝炎研究7ヵ年戦略

■ C型慢性肝炎治療のガイドライン 2010

– 治癒目的の再治療

1. 初回1型高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN(α または β) + リバビリン併用療法48週間～72週間投与が治療の基本である
2. 初回1型高ウイルス量症例でIFN + リバビリン併用療法再燃(治療後36週までにHCV RNA陰性化例)への再投与はIFN + リバビリン併用療法72週間投与が望ましい
3. 初回低ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN + リバビリン併用療法が治療の基本である

MP-424 (Telaprevir) 開発コンセプト



■ Telaprevirの臨床成績

MP-424 (Telaprevir) 概要

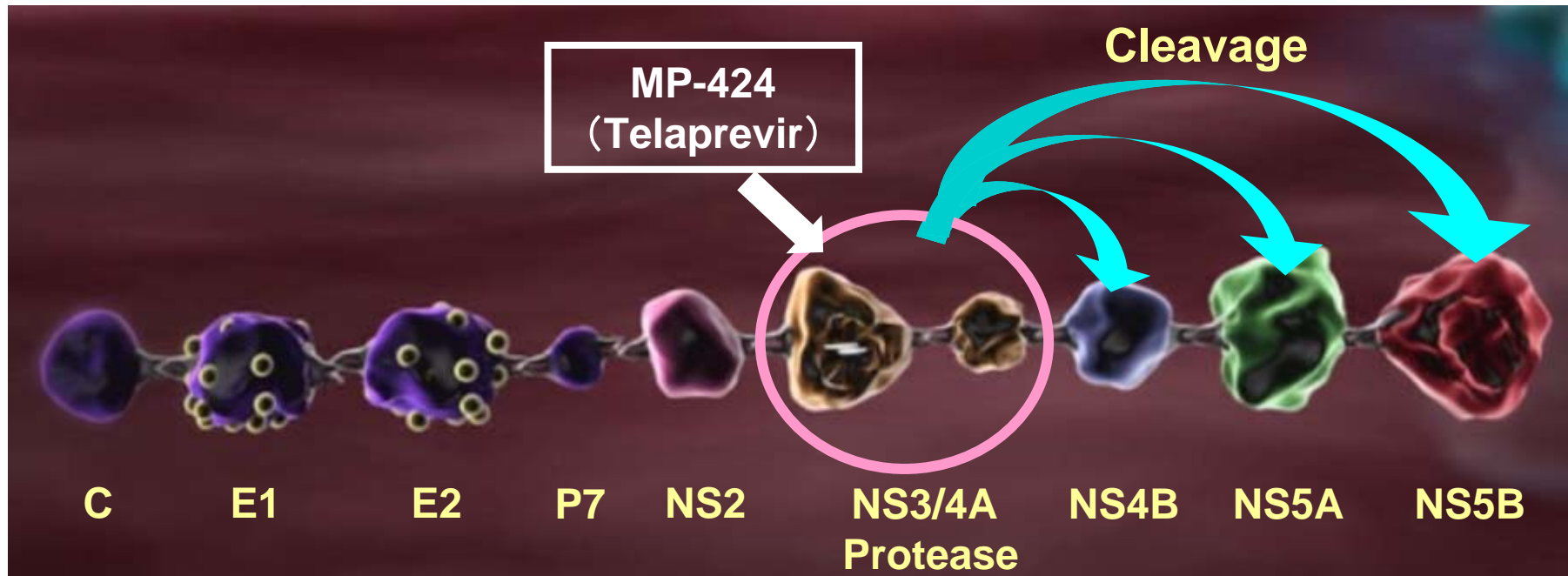


【適応症】 C型慢性肝炎

【作用機序】 NS3/4A プロテアーゼ阻害剤

【開発状況】

国内: 申請準備中、米国: 申請完了 (Vertex社)、
欧州: 申請準備中 (Tibotec社)



世界の抗HCV経口治療剤



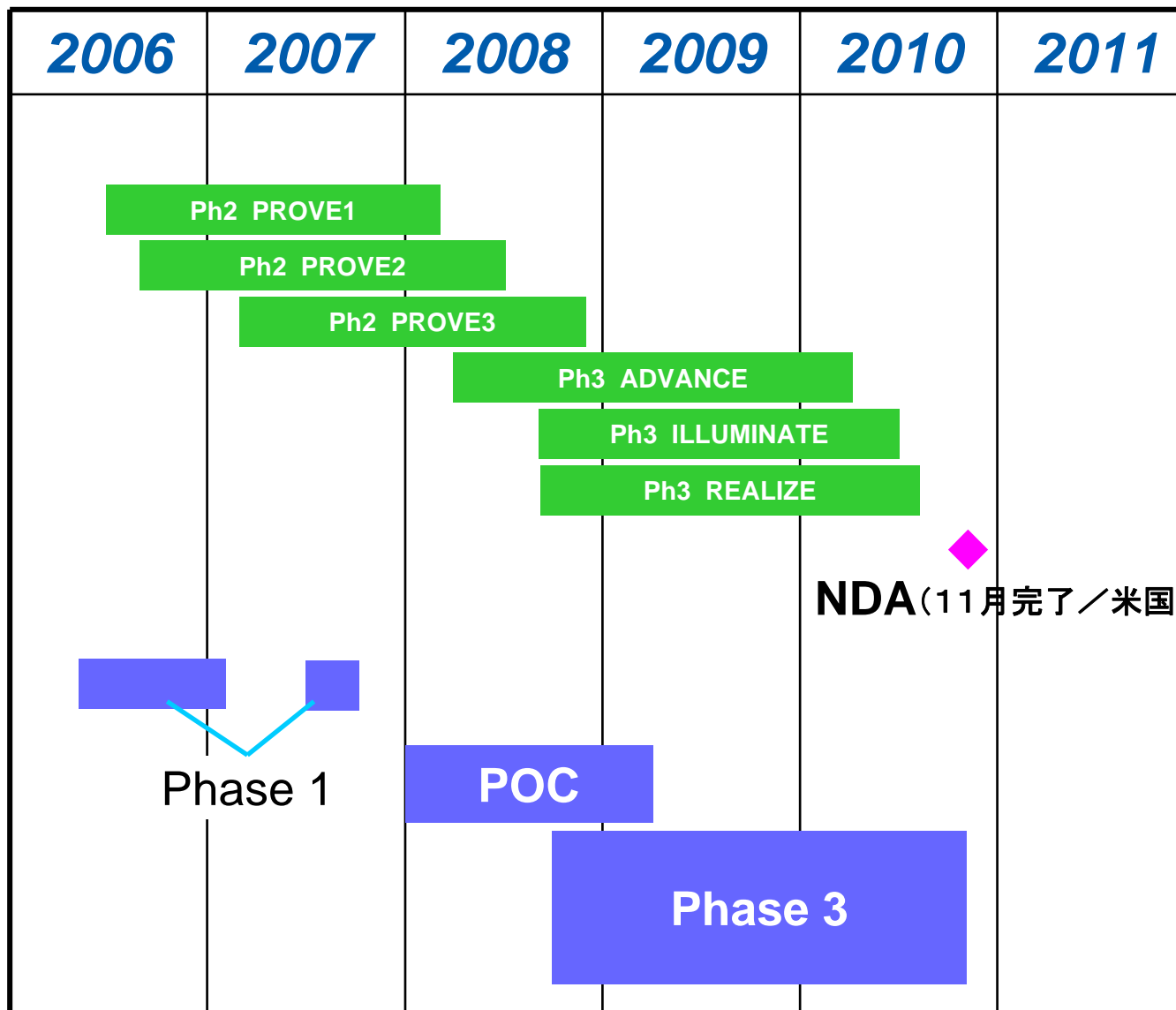
		Phase 2		Phase 3	NDA
NS3/4 Protease inhibitors		BI201335 Boehringer Ingelheim	MK-7009 MSD	Boceprevir MSD	Telaprevir Vertex/JNJ/MTPC
		BMS-650032 Bristol-Myers Squibb	SCH-900518 MSD		
		ITMN-191/R-7227 InterMune/Roche	TMC-435 Tibotec/Medivir/JNJ		
NS5A inhibitors		BMS-790052 Bristol-Myers Squibb			
NS5B polymerase inhibitors	Nucleoside	IDX184 Idenix	PSI-7977 Pharmasset		
		R7128 Pharmasset/Roche	PSI-938 Pharmasset		
	Non-nucleoside	GS-9190 Gilead	Filibuvir Pfizer		

Telaprevirの開発スケジュール

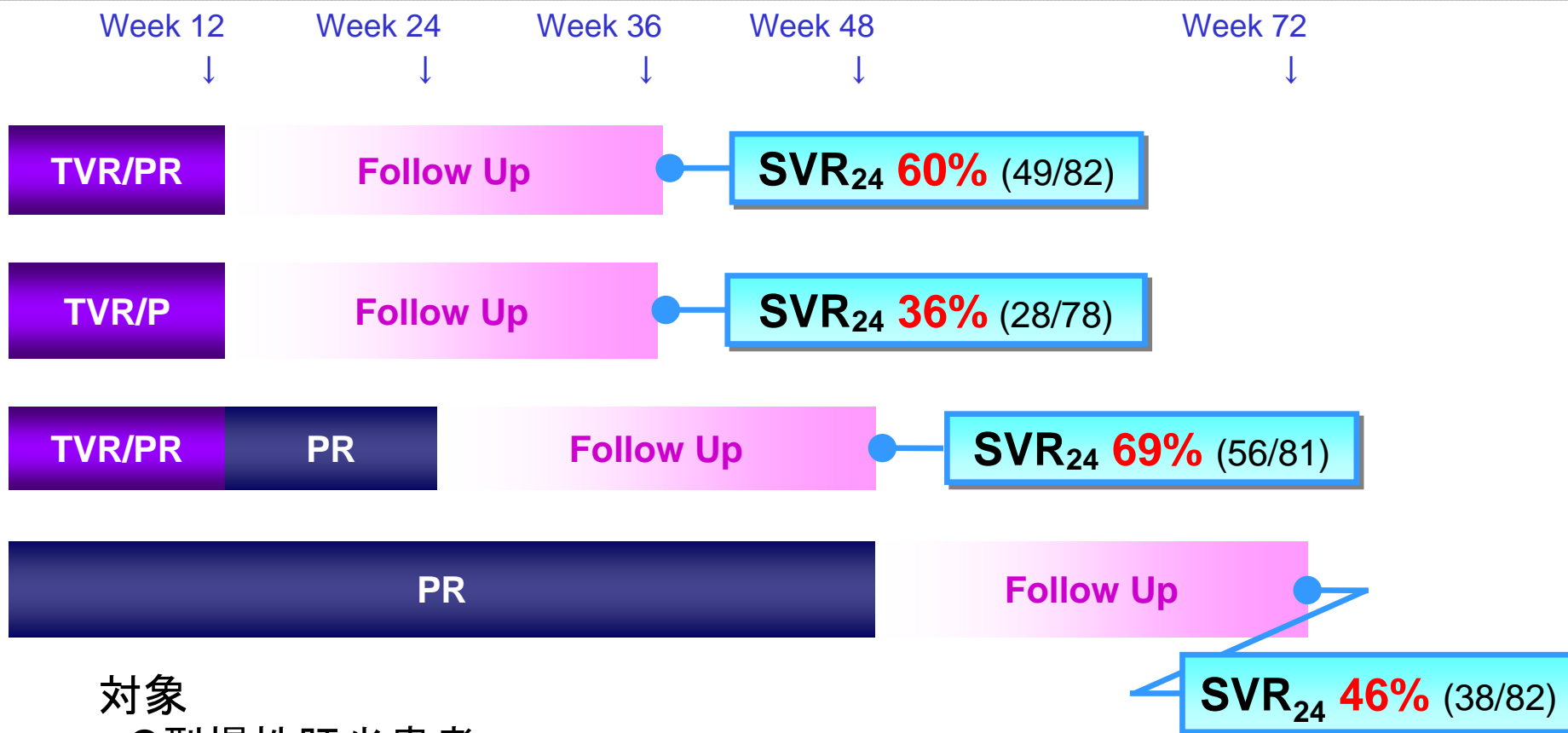


欧米

国内



PROVE 2 Study 成績



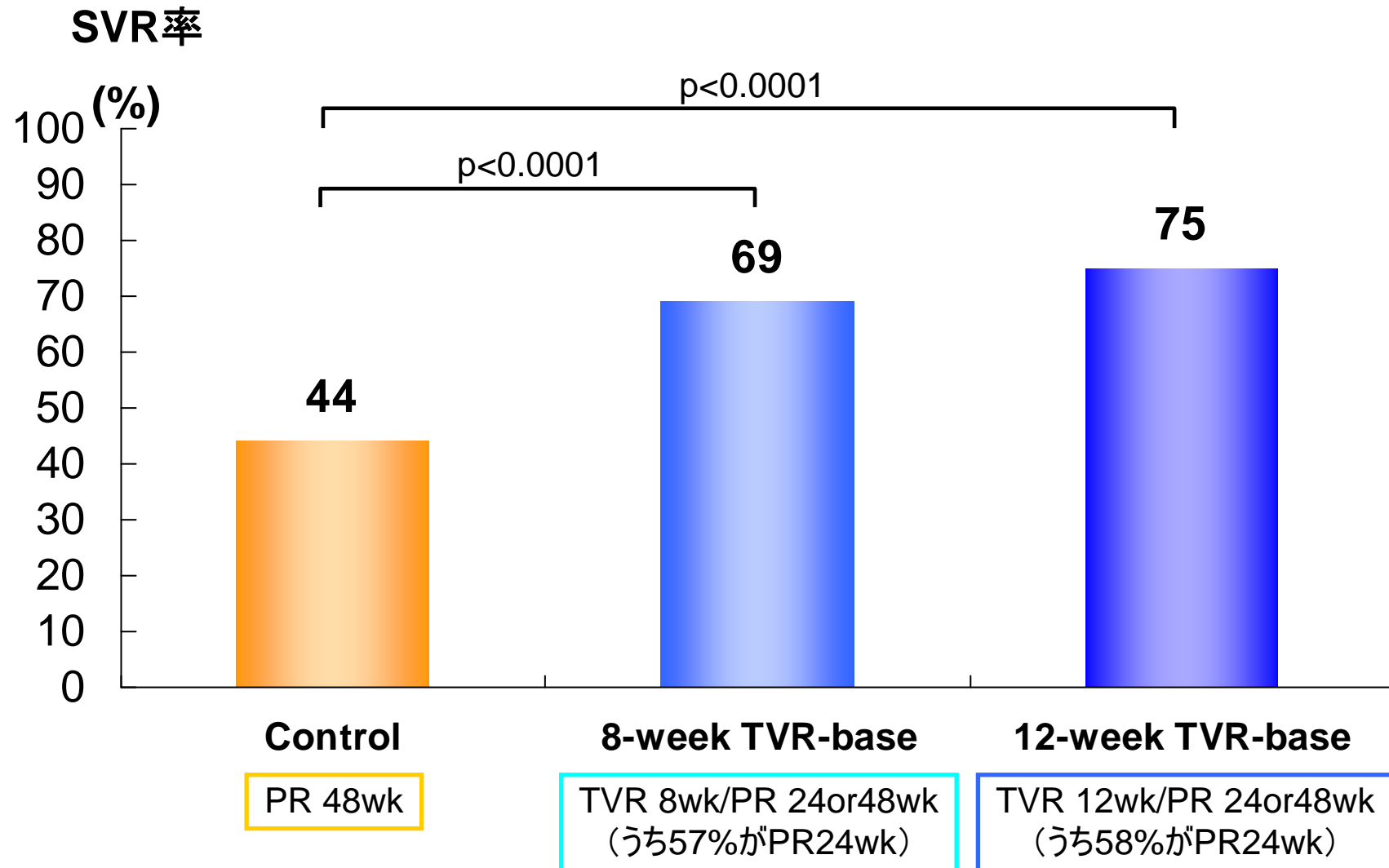
対象
C型慢性肝炎患者
(Genotype 1 , Treatment naive)

TVR : Telaprevir

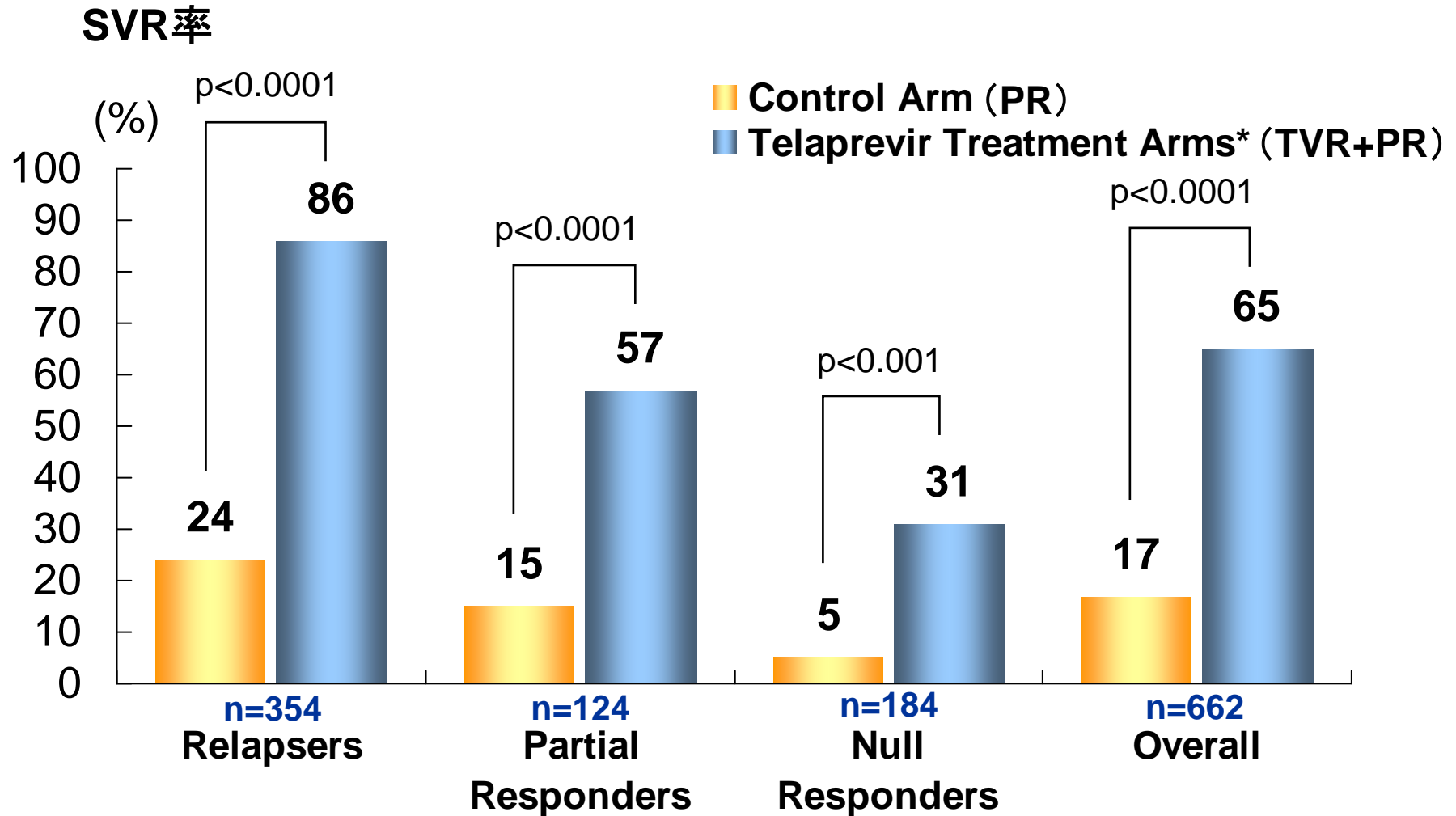
P : Peg-IFN (Pegylated-interferon α) -2a, R : Ribavirin

SVR₂₄ : sustained viral response₂₄, undetectable HCV RNA <10 IU/L at 24wk post-treatment

ADVANCE Study 成績



REALIZE Study 成績

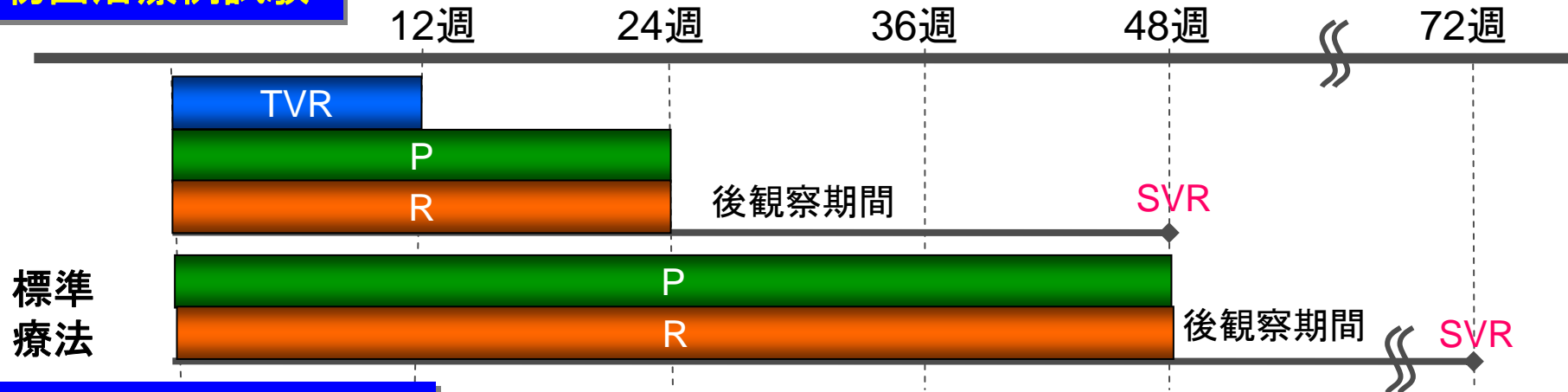


*Telaprevir 投与群 2群の複合解析

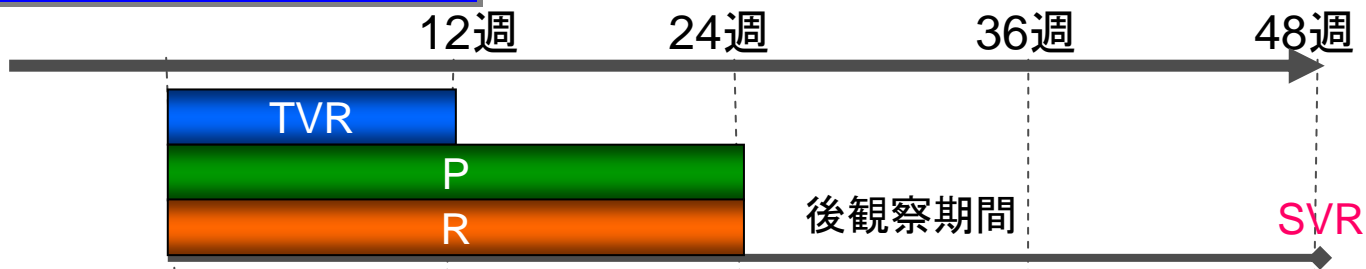
国内 Phase 3 試験デザイン



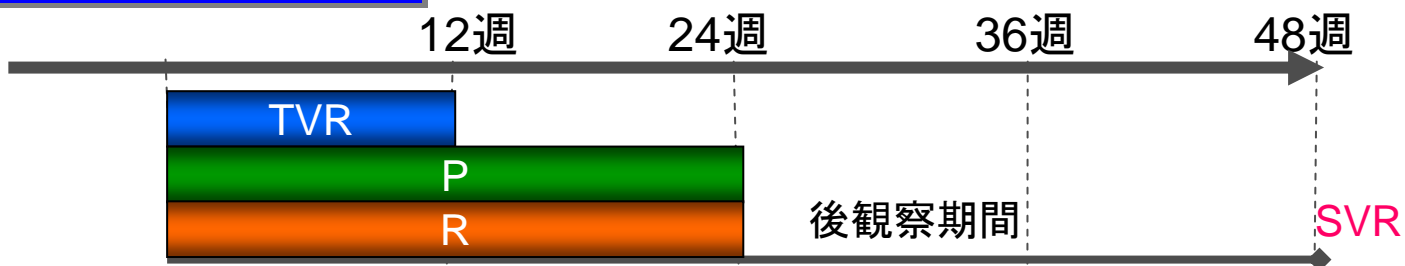
初回治療例試験



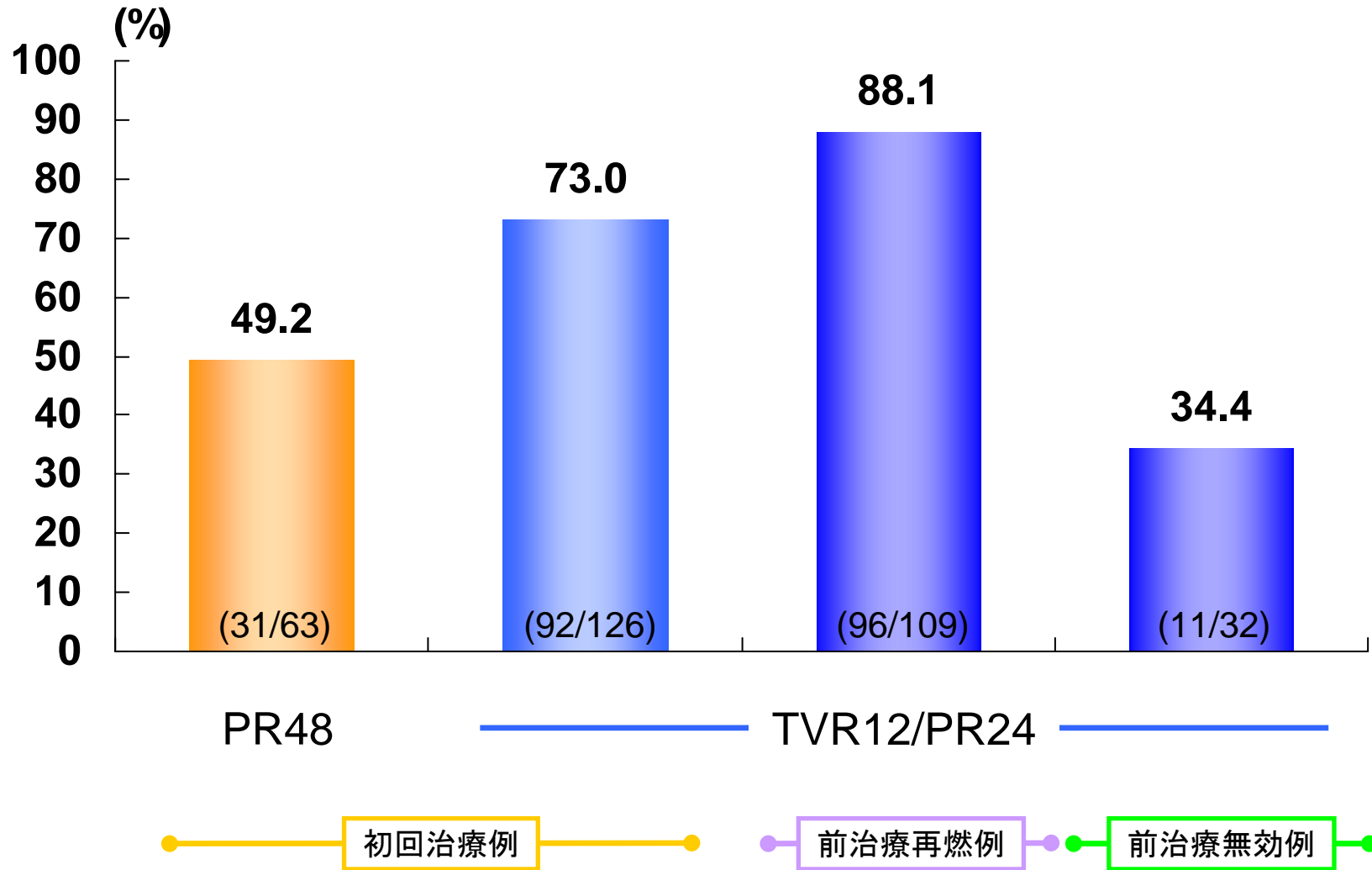
前治療後再燃例試験



前治療無効例試験



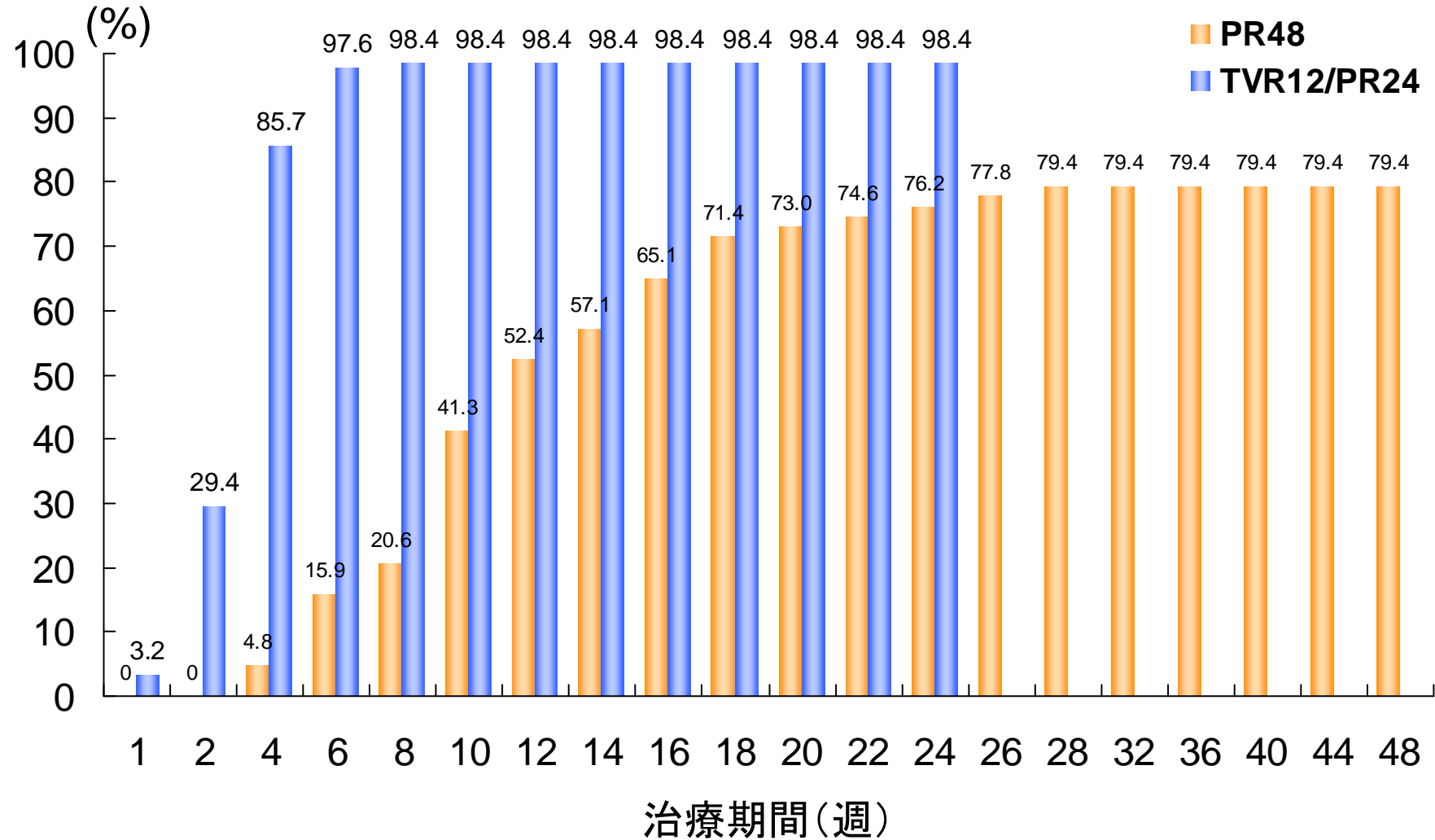
SVR率



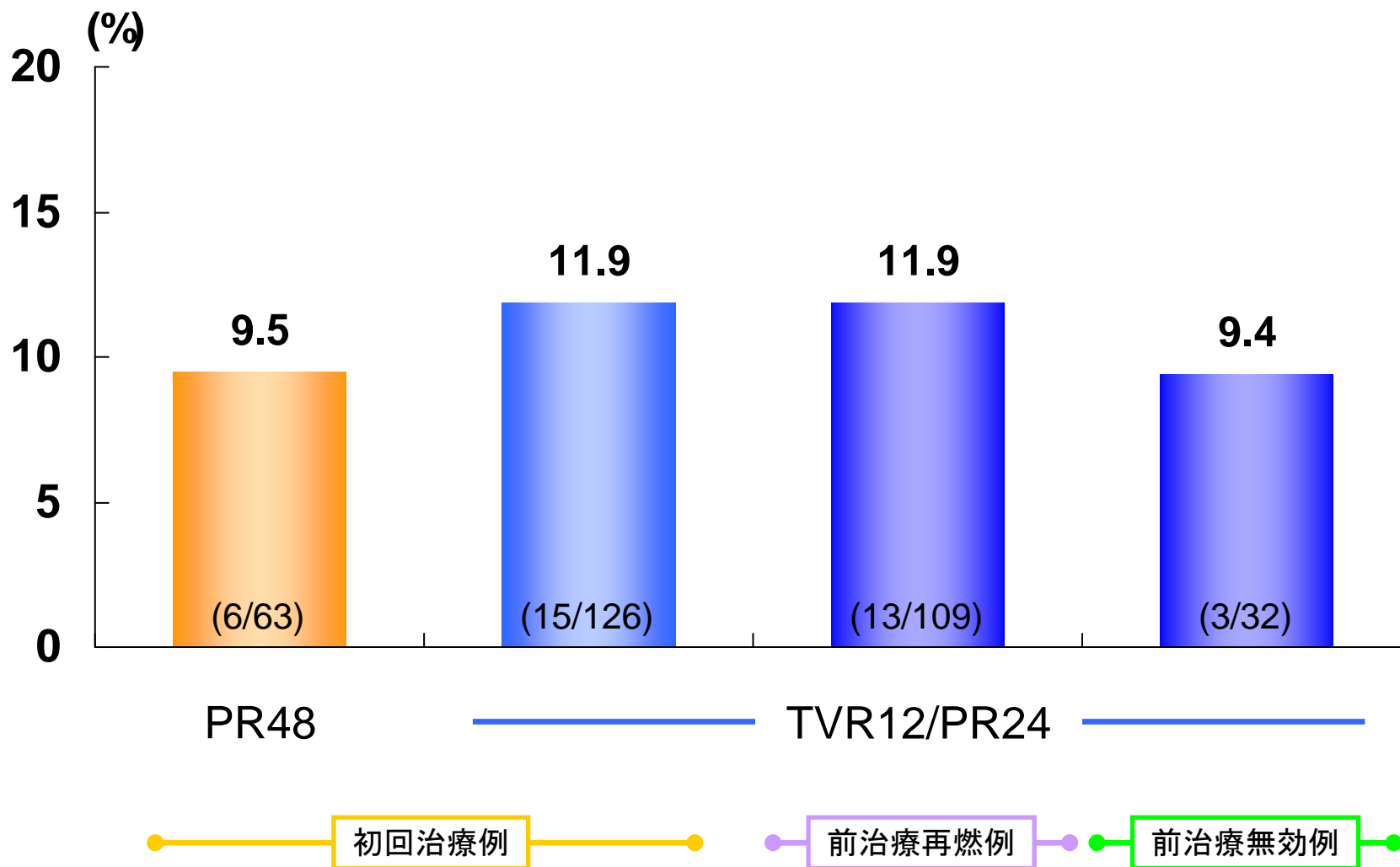
HCV RNA累積陰性化率



初回治療例



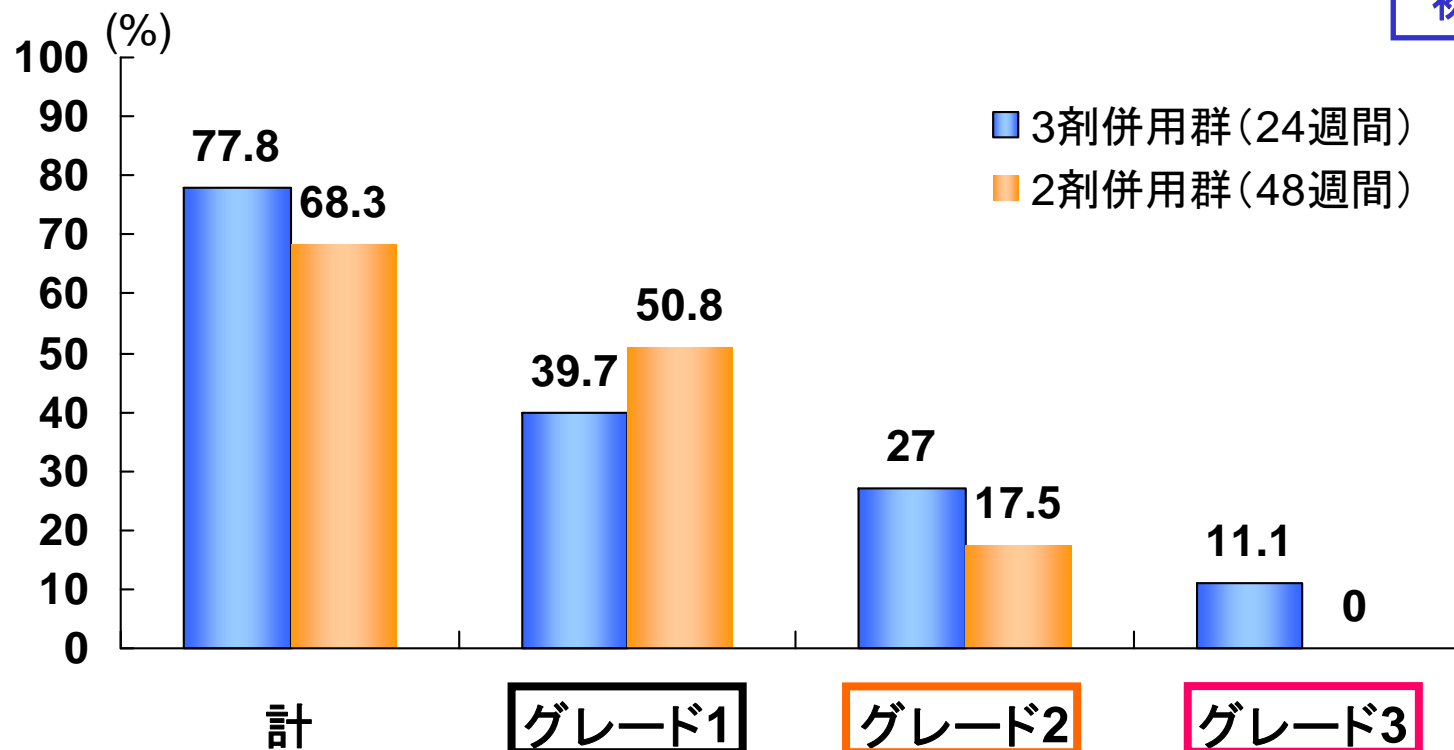
重篤な有害事象の発現率



ヘモグロビン量減少発現率



初回治療例



【グレード分類の主な基準】

グレード1: 9.5以上11未満

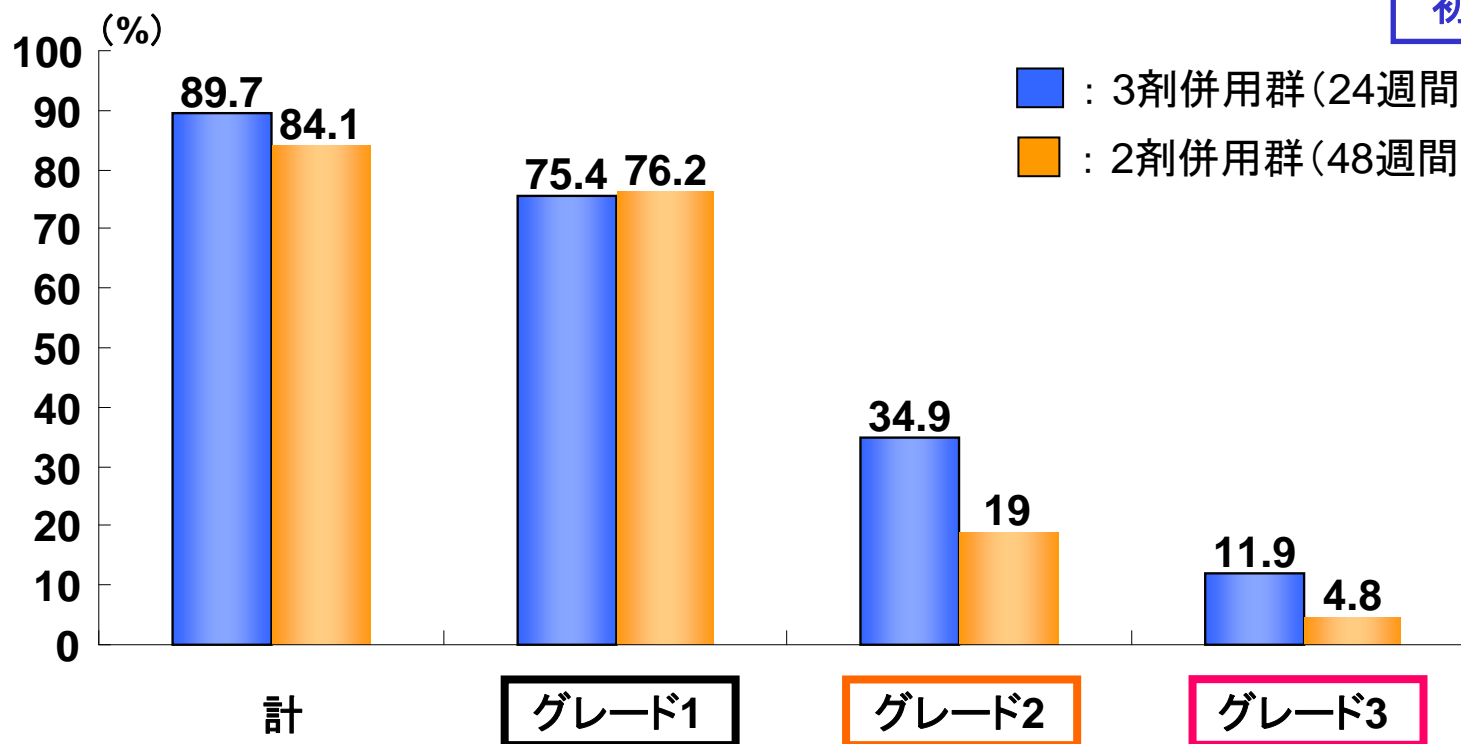
グレード2: 8以上9.5未満

グレード3: 8未満

皮膚症状の発現率



初回治療例



【グレード分類の主な基準】

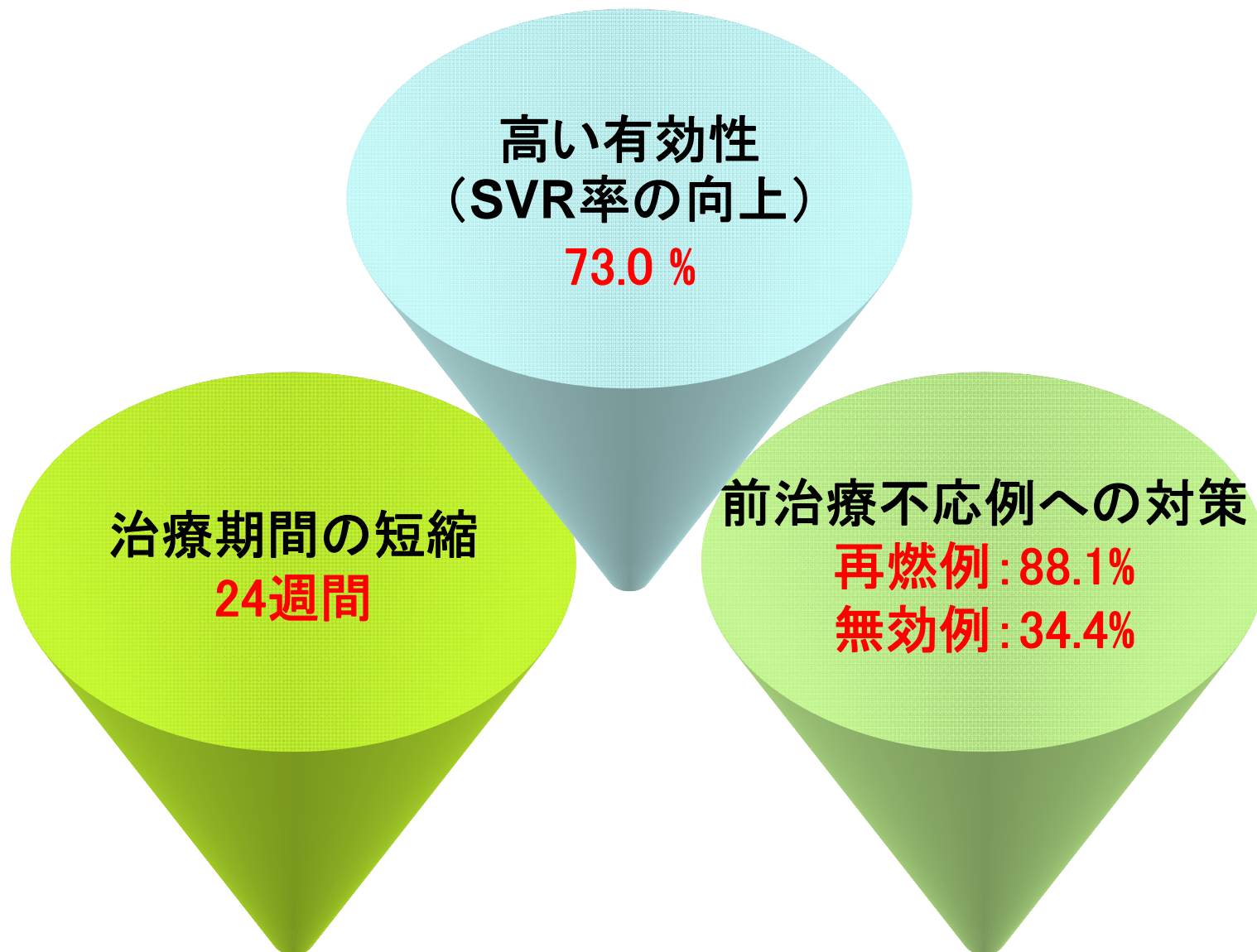
グレード1: 体表面積の50%以下(限局性)

グレード2: 体表面積の50%以下(多発性・びまん性)

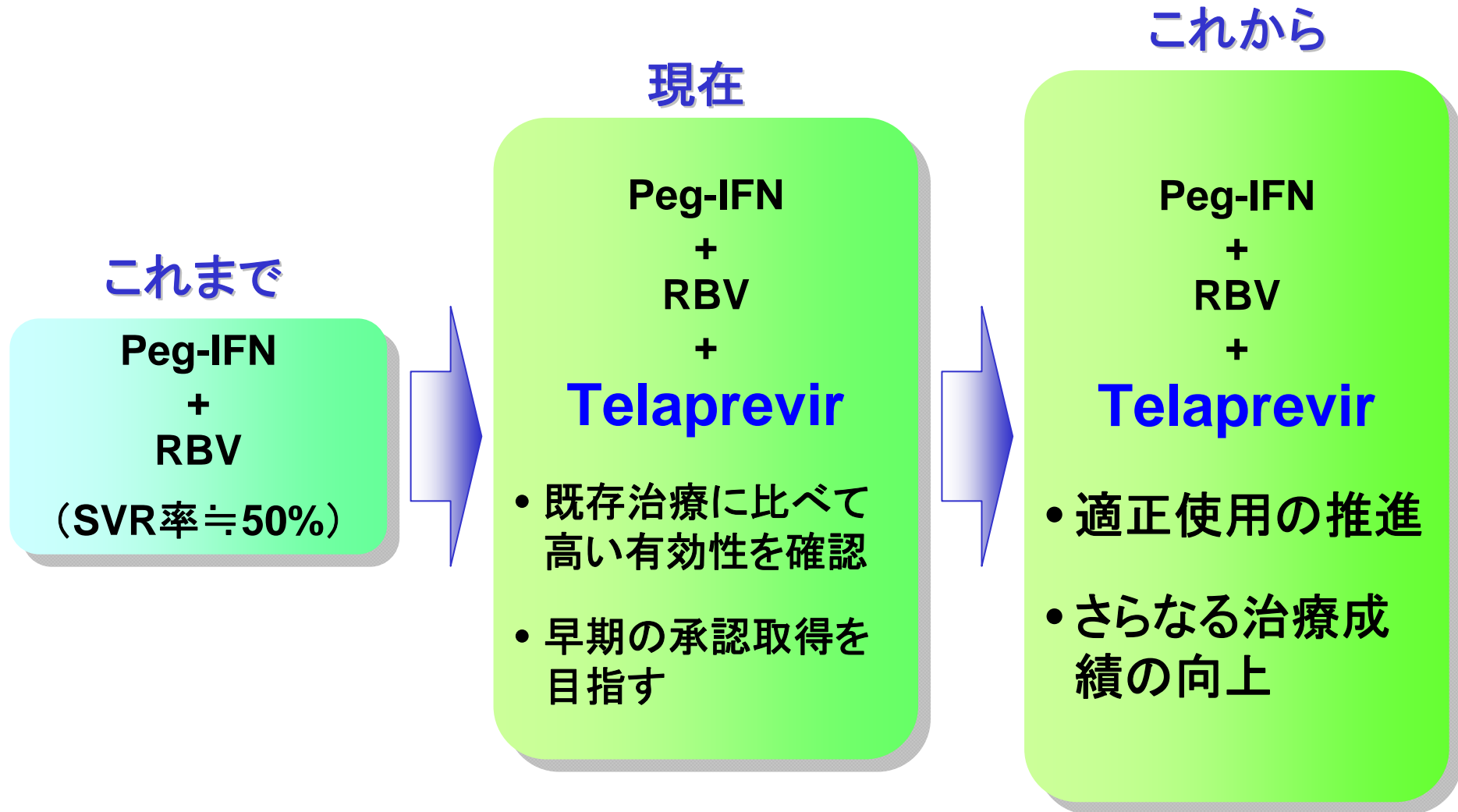
グレード3: 体表面積の50%を超える。粘膜の潰瘍・びらん、表皮剥離、標的病変、水疱、浸潤を伴う紫斑を認める皮膚症状、SJS¹⁾、TEN²⁾、DIHS³⁾、EM⁴⁾はグレード3とする

{ 1) スティーブンス・ジョンソン症候群、2) 中毒性表皮壊死剥離症、3) 薬剤性過敏症症候群、4) 多形紅斑 }

MP-424 (Telaprevir) 開発コンセプト



過去・現在、今後の期待と取り組み

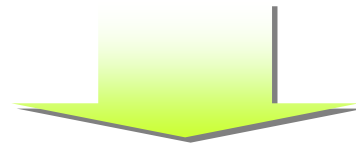


■ 適正使用の推進

適正使用の推進



- POC試験で発現した主な有害事象への対応
⇒Phase 3 試験における有害事象軽減
 - 有害事象対応のマネジメントプログラムを導入



- 市販後において、しっかりとした適正使用の推進を図ることで、より安全に使用できることができる



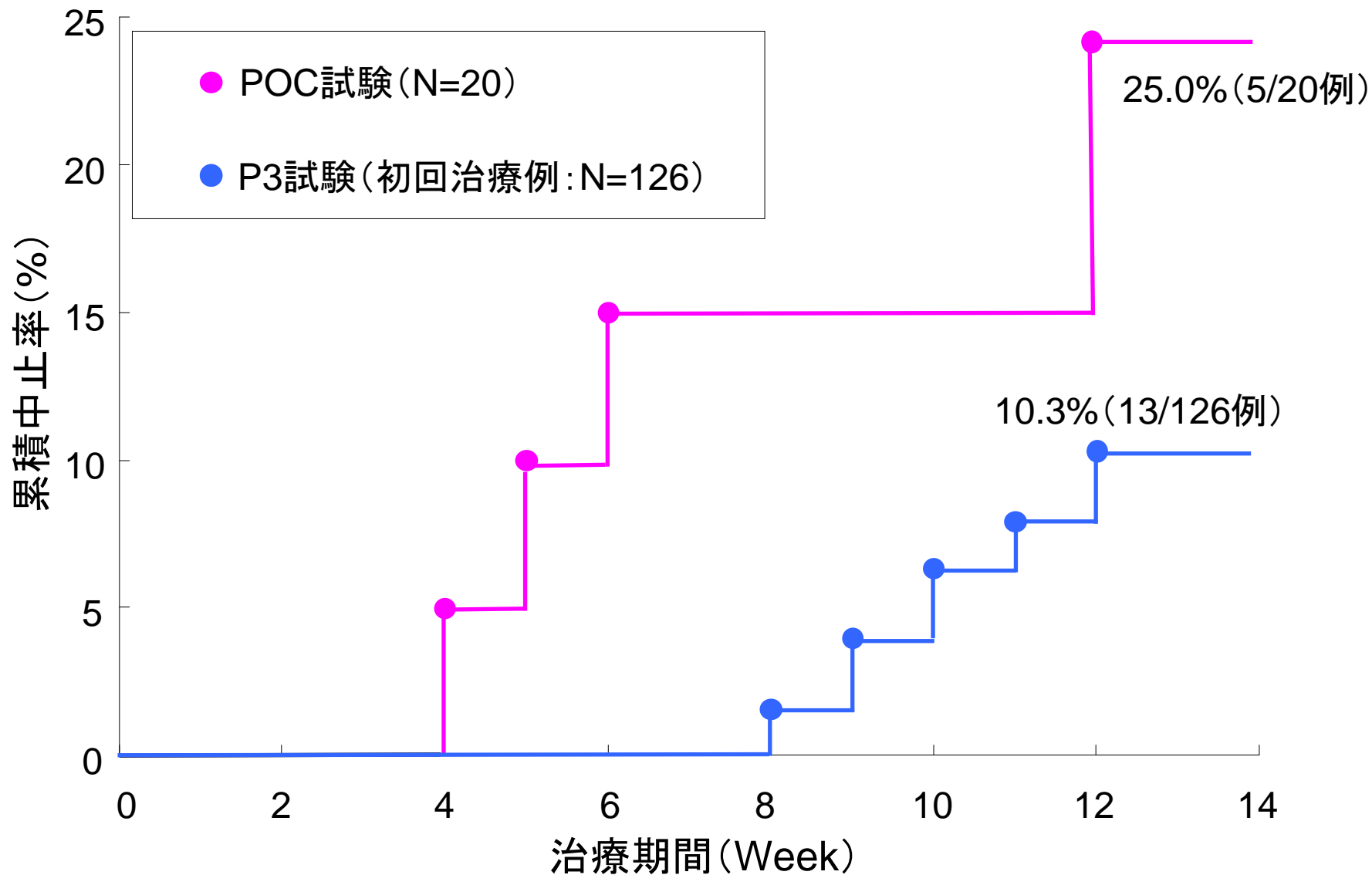
結果的に、治療継続率が上昇し、有効率がより高まる可能性

貧血・ヘモグロビン減少への対応

■ リバビリンの用法・用量コントロール (P3試験・プロトコール)

- 投与前
ヘモグロビン濃度が13g/dL未満の場合は、減量して
投与開始
- 治療中
 1. ヘモグロビン濃度が12g/dL未満に減少した時点
から、RBV減量を開始
 2. ヘモグロビン濃度が1週間以内で1g/dL以上減少
し、13g/dL未満の場合はRBV減量

ヘモグロビン減少によるTelaprevir 投与中止率



皮膚症状への対応

- 皮膚科受診
 - グレード分類を設定し、皮膚科と連携
- 肝臓科と皮膚科の連携
 - 患者のリスク&ベネフィットを考慮し、今後の治療方針を検討する
 - グレード3の皮膚症状が発現した際は、原則Telaprevir投与を中止する
- 重篤な皮膚症状発現時は投与中止
 - SJS, DIHS等の重篤な皮膚症状が発現することがあるため、これらの発現が疑われる症状を認めた場合には、全ての薬剤の投与を直ちに中止する
- 皮膚症状の治療は一般的な治療指針(抗アレルギー薬, ステロイド外用薬など)に従う.
 - 重症の場合には、ステロイドを早期に全身投与する等の処置が必要である

- 治療継続率の改善により有効率が高まる可能性

- 前治療無効例への有効率の改善

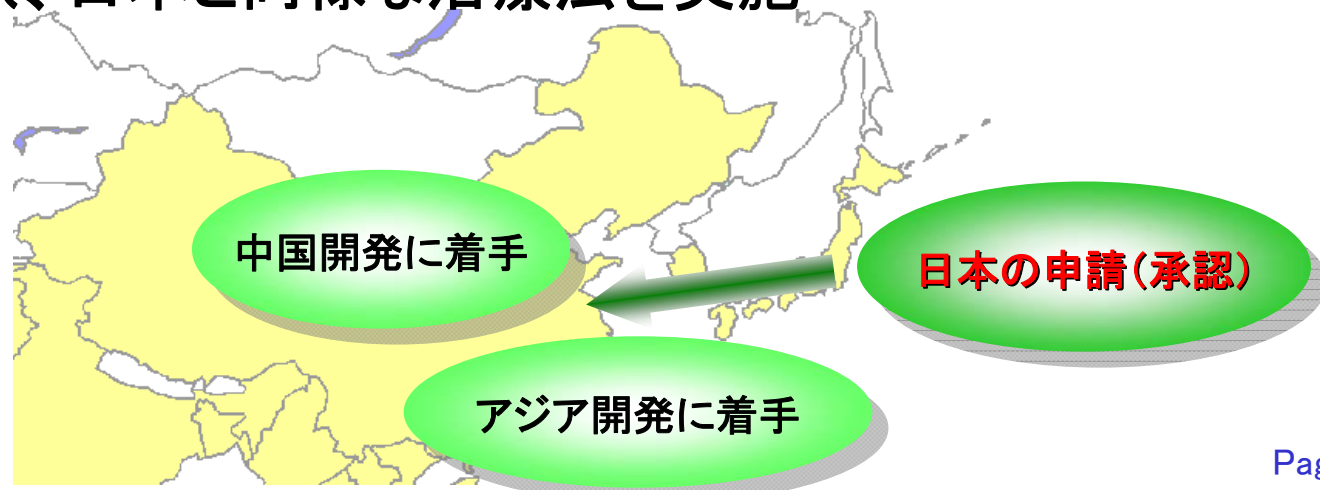
- 前治療無効例 (Vertex社107試験*) では、PR48週間投与で56%の有効性

* : Vertex Press Release 2010/4

開発地域の拡大 中国におけるC型慢性肝炎とその治療

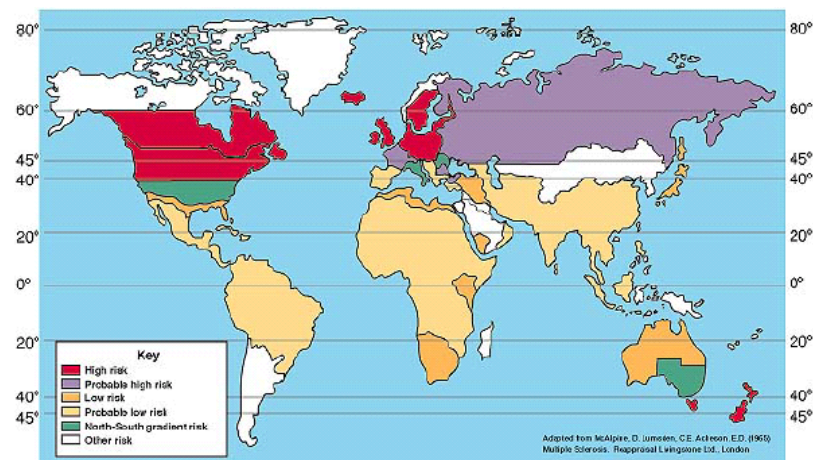
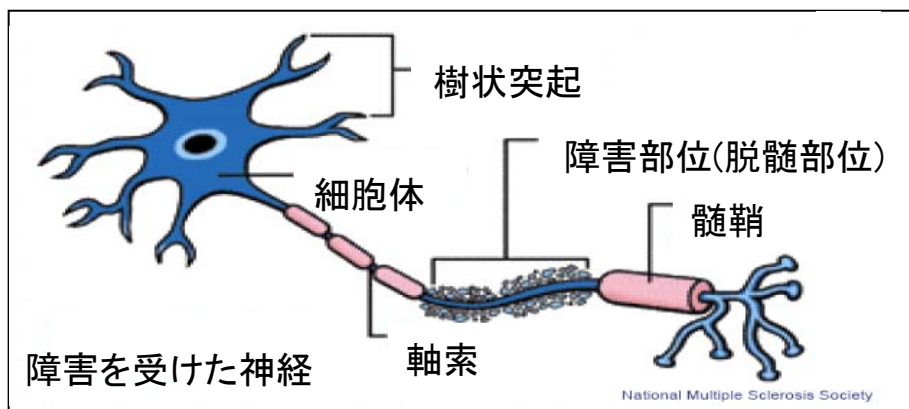


- 中国における患者数推定
 - HCVキャリア推定数≒4300万人
 - Genotype1タイプのHCV感染患者の割合が多い
 - IFN治療患者数≒3～4万人
(年々増加中、その内約1万人がブランド品目使用)
- 中国における標準療法
 - Peg-IFN+RBV併用療法(48週間)
～米欧、日本と同様な治療法を実施



- 多発性硬化症と作用機序
- FTY720の臨床成績
- 開発状況

多発性硬化症 (MS : Multiple Sclerosis)



30代をピークに幅広い年齢層で発症(白人女性に多く、特に北欧・北米に多い)
脳、脊髄、視神経などの様々な部位で**神経細胞の軸索を取り囲む髄鞘がリンパ球などの浸潤により、後天的に障害される**原因不明の中枢神経系慢性炎症性脱髄疾患

【主な臨床症状】: 感覚障害、神経障害、認知障害、排尿障害、心理的障害

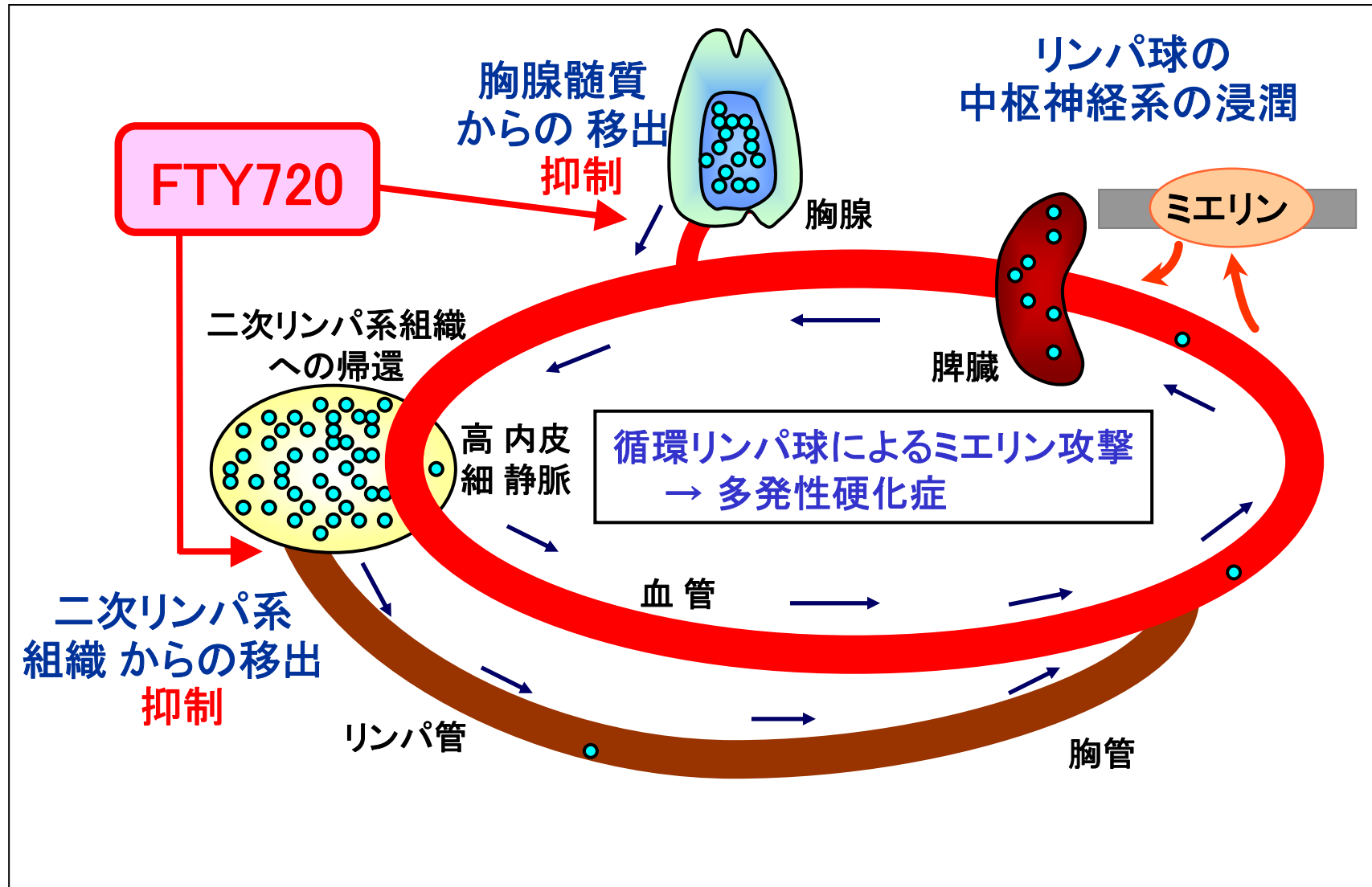
【現行の治療法】: 全て注射剤

発症時対症療法 ステロイドパルス療法

再発予防・進行抑制 IFN製剤、**酢酸グラティラマー**、抗 α 4-インテグリン抗体

国内未承認

FTY720の作用機序



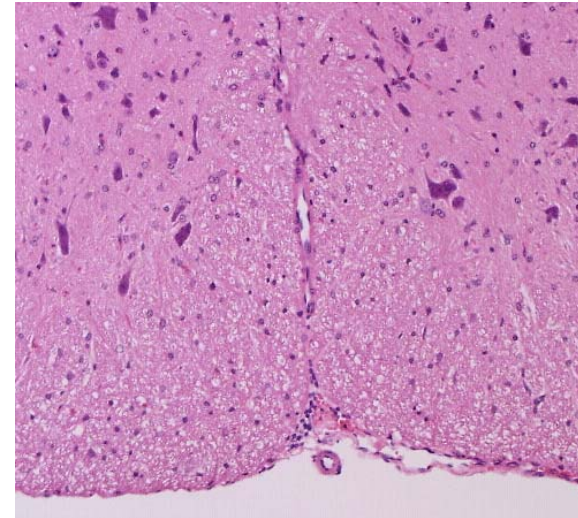
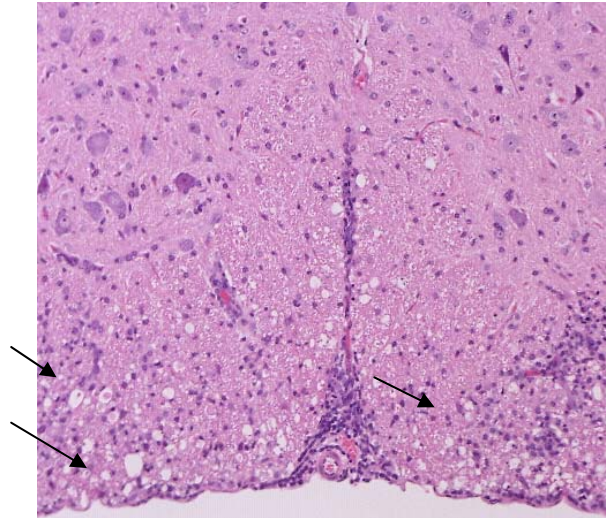
脱髄と自己反応性リンパ球の脊髄中への浸潤に対する効果



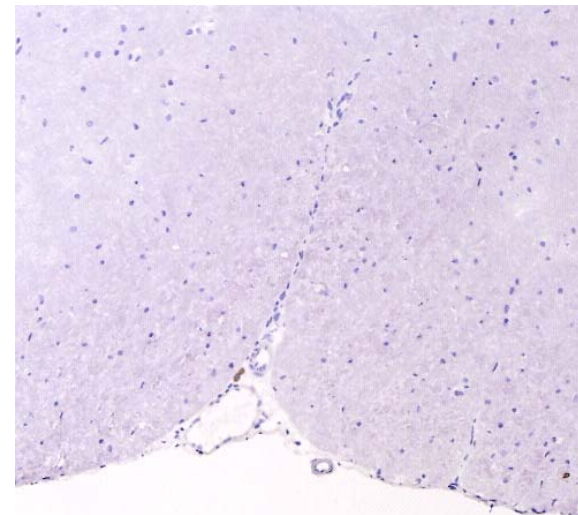
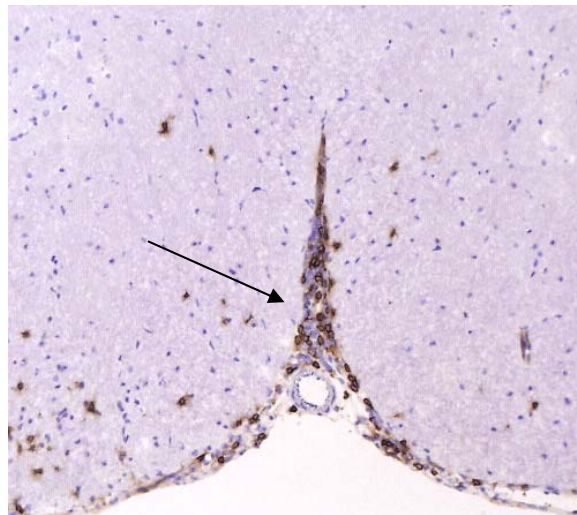
EAE 対照群

FTY720 0.1 mg/kg

脱髄



自己反応性
リンパ球
(ヘルパー
T細胞)

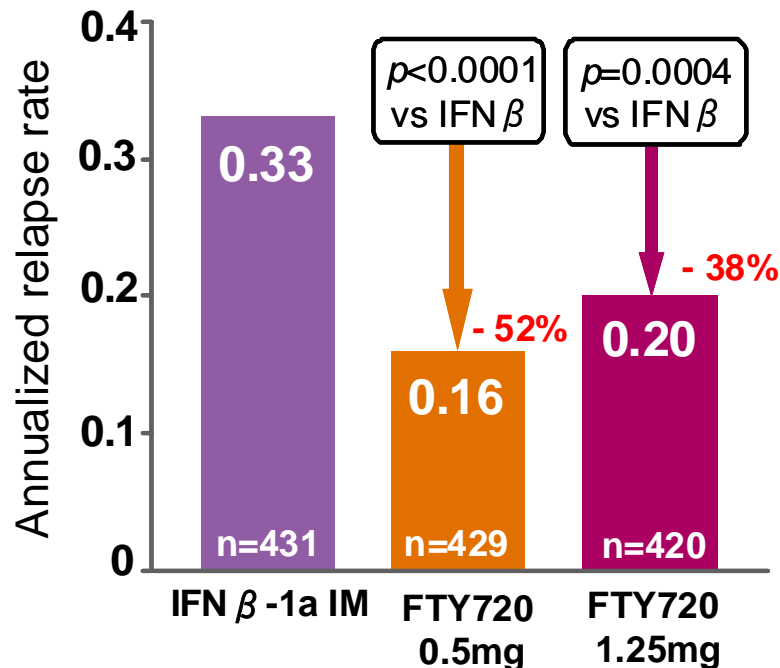


TRANSFORMS 成績

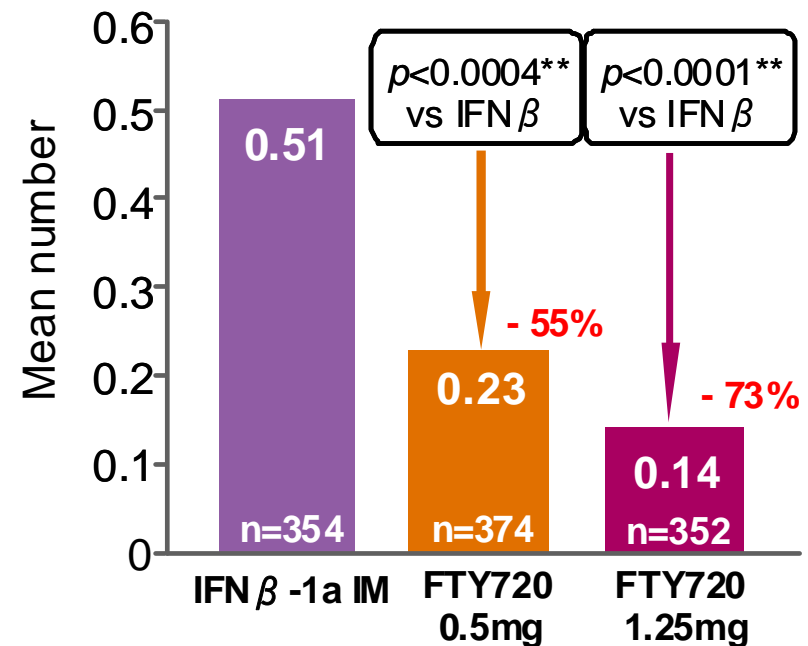


■ IFN β -1aとの比較試験(12M)

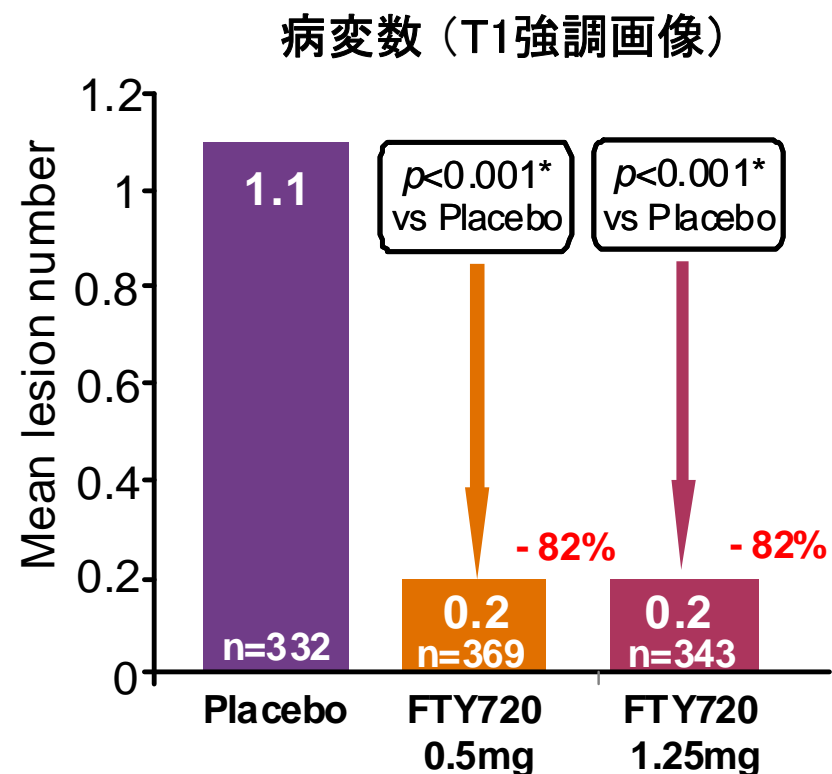
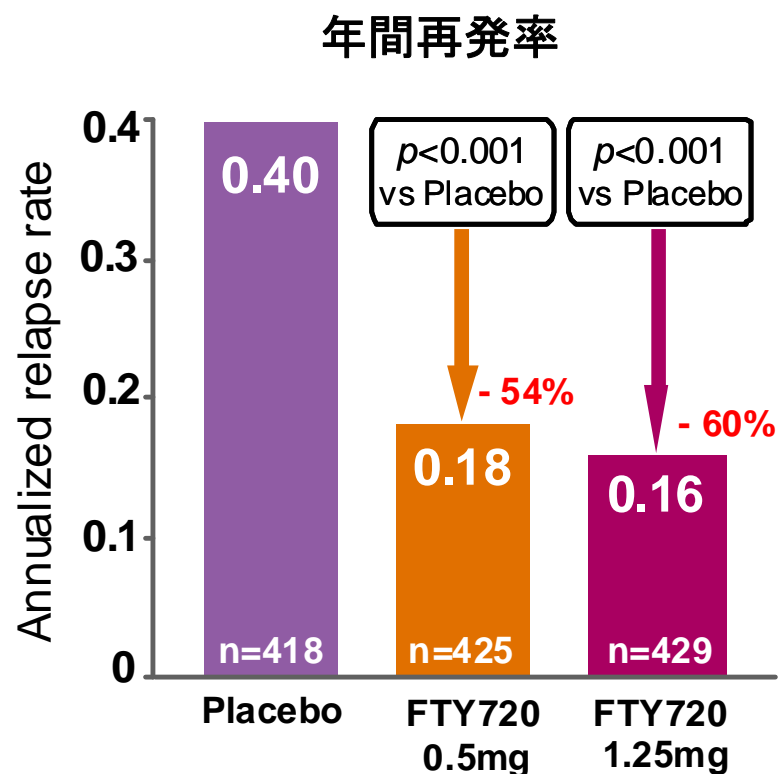
年間再発率



病変数 (T1強調画像)



■ Placeboとの比較試験 (24M)



開発状況：申請承認概況



効能・効果：再発性多発性硬化症患者の再発予防と進行抑制
用法・用量：0.5mg カプセル 1日1回 経口投与

- **海外：導出先 スイス・ノバルティスファーマ**
 - 2010年10月：米国販売開始
 - 2010年4Q：スイス承認予定
 - 2011年1Q：EU承認予定。英国及びドイツ上市予定
- **国内：共同開発先 ノバルティスファーマ株式会社**
 - P2試験が終了、想定通りの結果を取得
 - 2010年12月：申請予定

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。