



ロキソグループ

閉経後骨粗鬆症治療剤 「塩酸ラロキシフェン」について

中外製薬株式会社
学術第三部 遠藤 弘一

2004.12.20

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。



コンテンツ

- 骨粗鬆症の疫学
- 骨粗鬆症とは
- 薬物治療の現状
- 開発の経緯
- 製品特性
- 製品コンセプト
- 売上状況





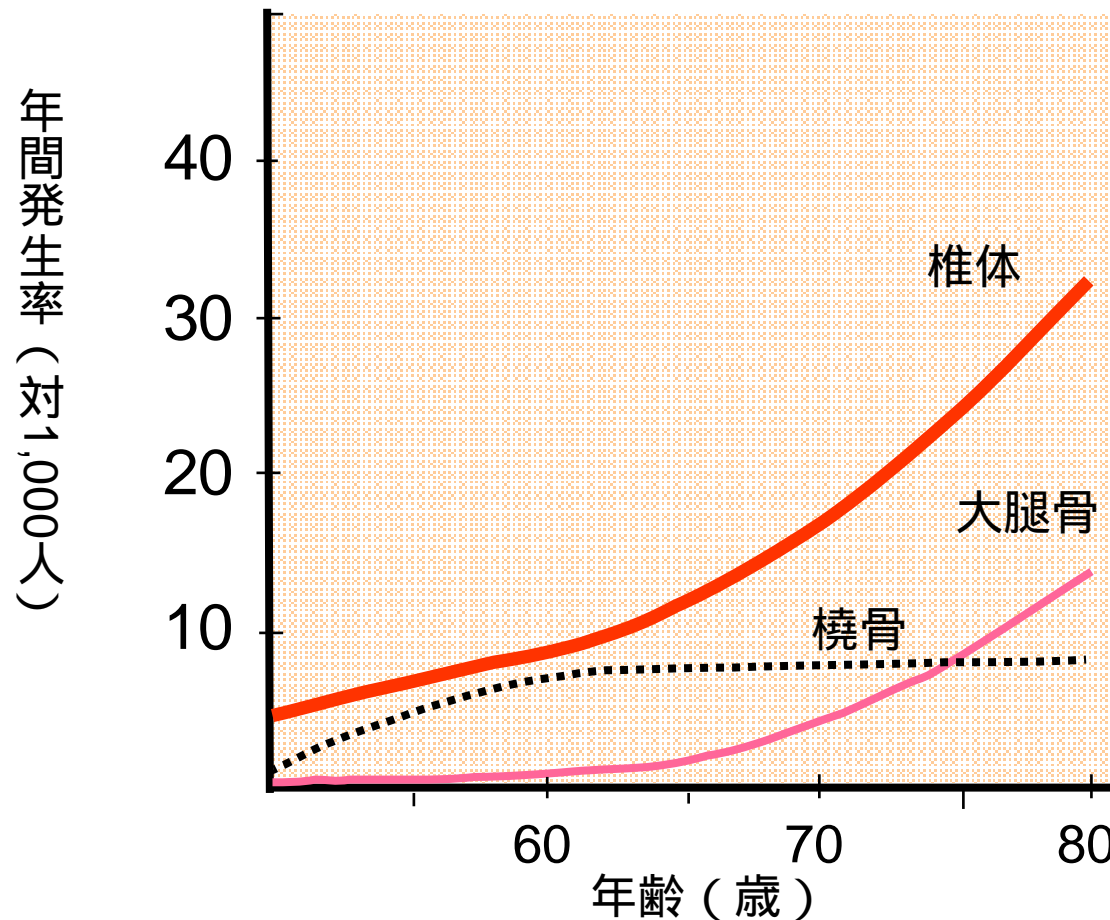
骨粗鬆症の疫学・市場

- 日本の骨粗鬆症患者は約1000万人で、そのうち治療患者は約200万人と推定されている
- 米国では800万人の女性が骨粗鬆症、2,200万人が骨量減少症であると推定されている
- 日本人では50歳の女性が生涯に椎体骨折を起こす確率は37%と推計されている
- 世界中で女性が生涯に骨粗鬆症による骨折を起こす確率は30～40%と推計される
- 日本の市場規模は約1200億円であり、ビスフォスフォネート剤(BP)とビタミンD製剤が大きなシェアを占めている
- 海外ではBP剤が第一選択薬になりつつある



骨粗鬆症に起因する骨折

骨折の発生部位（外国人女性）

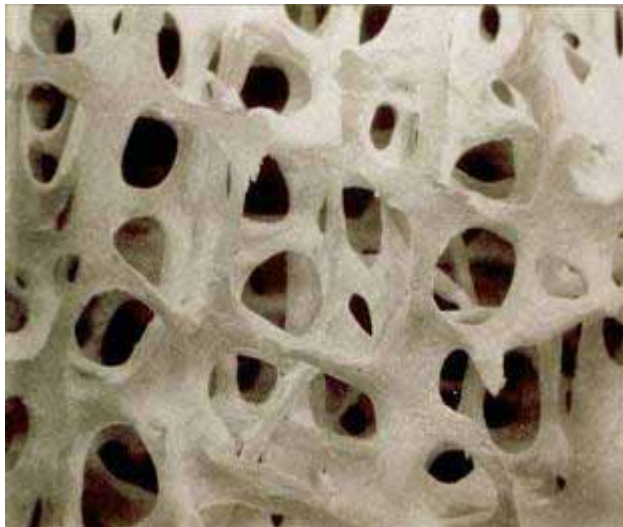




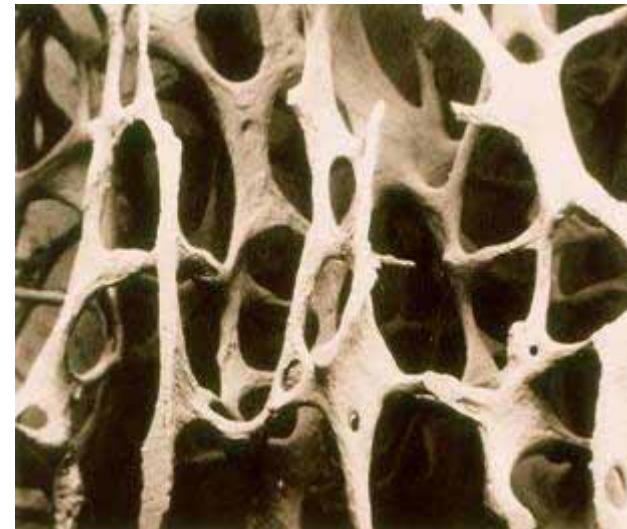
骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は骨強度の低下によって、
骨折のリスクが高くなる骨の障害と定義される。
骨強度は骨密度と骨の質の両方を反映する。

2000年NIHコンセンサス会議



正常な骨梁

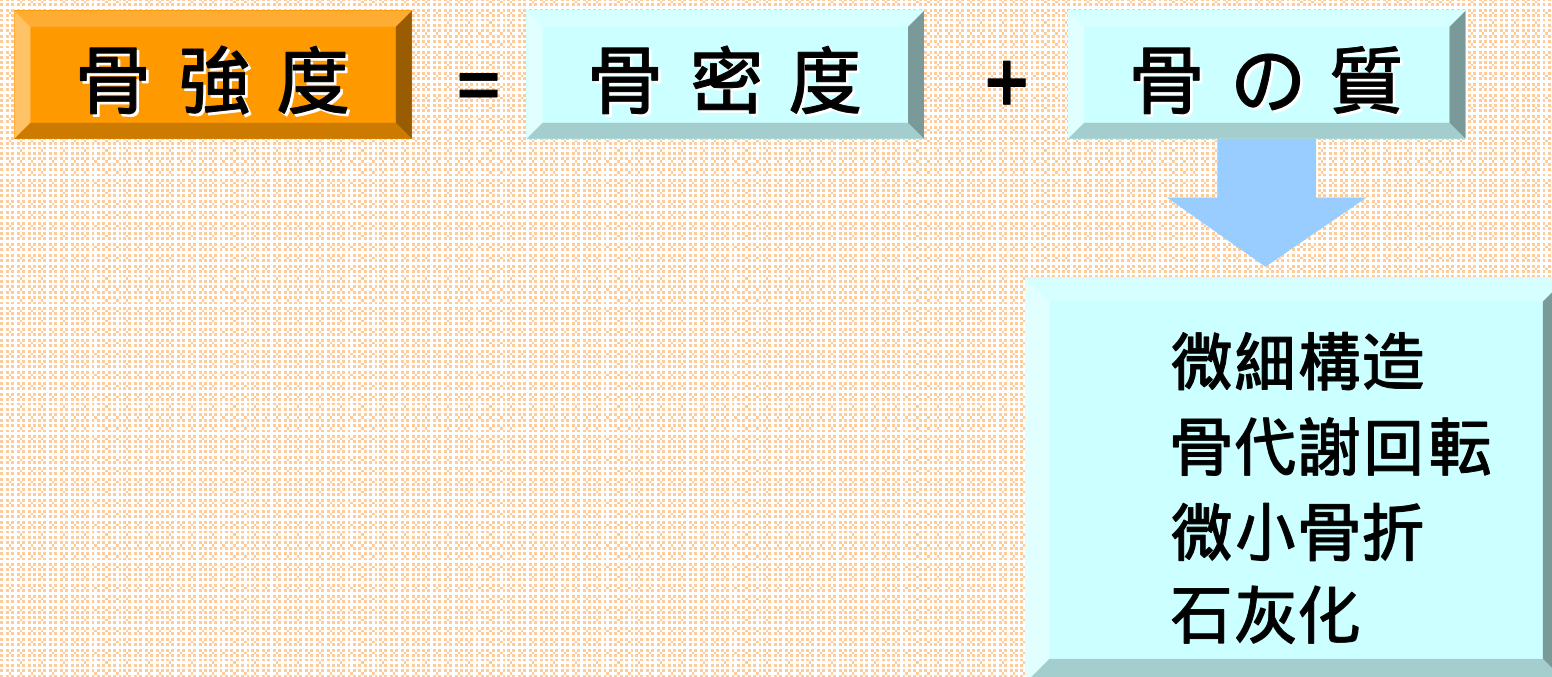


骨粗鬆症



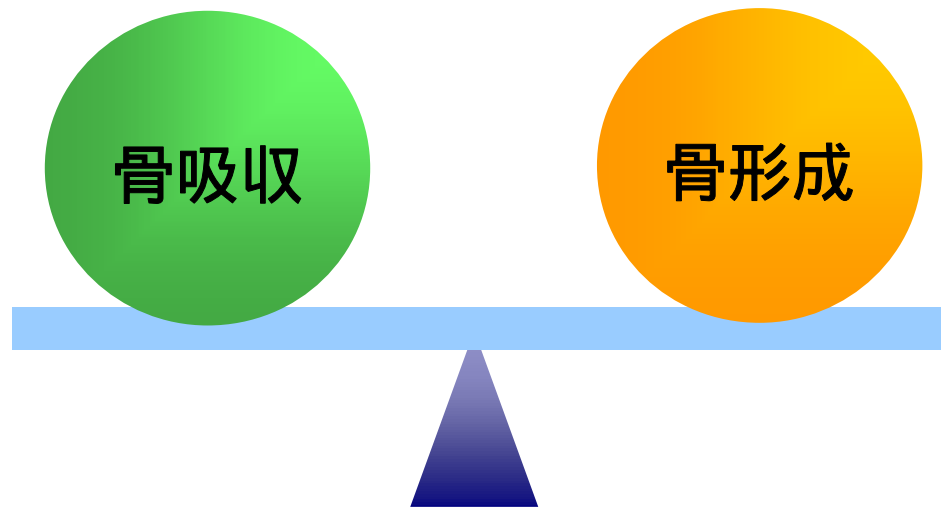
骨強度を表す概念

NIH（米国国立衛生研究所）のコンセンサスステートメント2000





骨の新陳代謝



加齢による骨量変化 改訂3版 骨粗鬆症診療ハンドブックより一部改変

骨はしっかりした組織なので、一度出来上がればそのまま...
と思われがちですが、身体のほかの組織と同じように、常に新陳代謝をくり返しています。これを骨リモデリングと言います。

つまり、骨の「形成」と「破壊（吸収）」がバランスよく行われることによって、常に新しい丈夫な骨が維持されています。





閉経後骨粗鬆症とは



加齢による骨量変化 改訂3版 骨粗鬆症診療ハンドブックより一部改変

「骨の形成」は骨芽（こつが）細胞と呼ばれる細胞が、
「骨の吸収」は破骨（はこつ）細胞と呼ばれる細胞が担当
しています。

この骨形成と骨吸収の微妙なバランスが、女性は閉経にと
もなうエストロゲンの欠乏で少しずつ崩れてきます。エス
トロゲンの低下は骨吸収を促進するため、骨形成と骨吸収
のスピードが速くなり、且つ骨吸収の割合が高くなり、骨
量減少がみられることとなります。



骨粗鬆症治療剤 8 つのカテゴリー

活性型ビタミンD₃

カルシトニン

ビスフォスフォネート

ビタミンK₂

エストロゲン

イプリフラボン

蛋白同化ステロイド

カルシウム

S E R M



ラロキシフェン開発の経緯

- 1993年：日本イーライリリー株式会社（ELJ）が本邦で臨床試験を開始
- 1995年：中外とELJでライセンス契約・開発販売契約が締結、共同開発が開始。
- 1998年：第 相試験終了
- 1999年：医薬品機構治験相談の実施
- 2002年6月6日：申請
- 2004年 1月29日：輸入承認
- 2004年 4月23日：薬価収載
- 2004年 5月12日：発売



閉経後女性の 骨粗鬆症に新しい選択

骨粗鬆症治療剤

指定医薬品・要指示医薬品*



エビスタ[®]錠 60mg

EVISTA[®] 塩酸ラロキシフェン錠

*注意:医師等の処方せん・指示により使用すること



ラロキシフェンの5つの特徴

選択的エストロゲン受容体モジュレーター*という新しいカテゴリーに属する骨粗鬆症治療剤**です

* : WHO (世界保健機構) ATGコード分類

** : [効能・効果] 閉経後骨粗鬆症

新規椎体骨折の発生頻度を低下させます (閉経後骨粗鬆症女性)
〔参考：海外データ〕

骨密度を増加させ、骨の質を維持します* (閉経後骨粗鬆症女性)

* : プラセボ群を含む全症例にカルシウムおよびビタミンDを補給した

1日1回1錠 (60mg)、食事や時間に関係なく服用できます

副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤30～120mg/日を服用した安全性評価対照311例中117例 (37.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、ほてり9例 (2.9%)、乳房緊満9例 (2.9%)、嘔気5例 (1.6%)、多汗5例 (1.6%)、そう痒症5例 (1.6%)、下肢痙攣4例 (1.3%) であった (承認時)。なお、重大な副作用として、静脈血栓塞栓症があらわれることがある

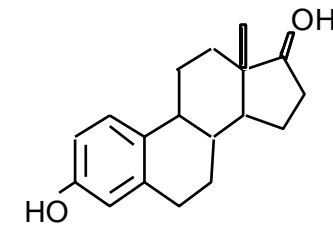


特徴

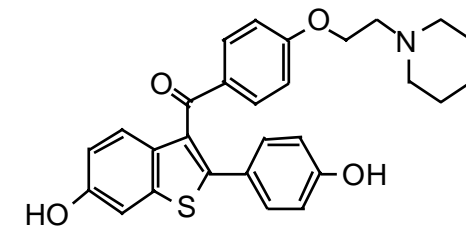
選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM) 新しいカテゴリーに属する骨粗鬆症治療剤

S elective (選択的)
E strogen (エストロゲン)
R eceptor (受容体)
M odulator (モジュレーター)

- エストロゲン受容体に結合して作用を発現する
- 組織選択的に作用の発現が異なる



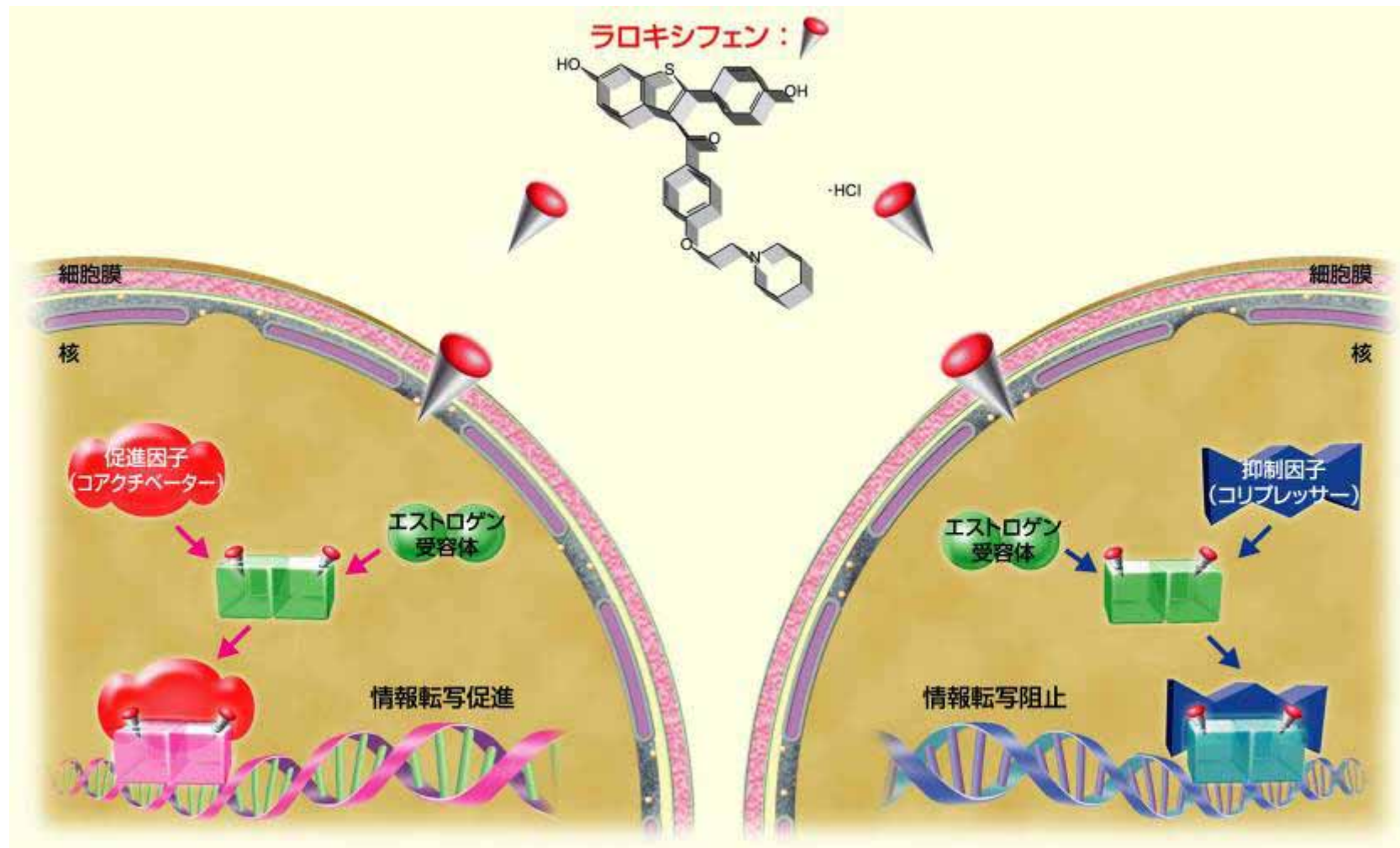
エストラジオール



ラロキシフェン



作用機序

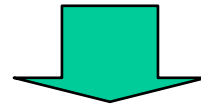


監修：東京大学分子細胞生物学研究所 加藤 茂明先生



ラロキシフェン治療の意義

女性は閉経後のエストロゲン欠乏により骨粗鬆症、
高脂血症などの症状を呈する。



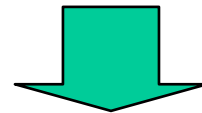
米国ではエストロゲン補充療法が
広く行われていた。

骨量増加作用・コレステロール代謝改善作用

乳房痛・乳癌発生リスクあり

子宮肥厚・不正出血のリスクあり

海外の大規模臨床試験 (HERS, WHI) でリスクとベネフィット
が指摘された(2002.06)。



ラロキシフェン治療

骨量増加作用

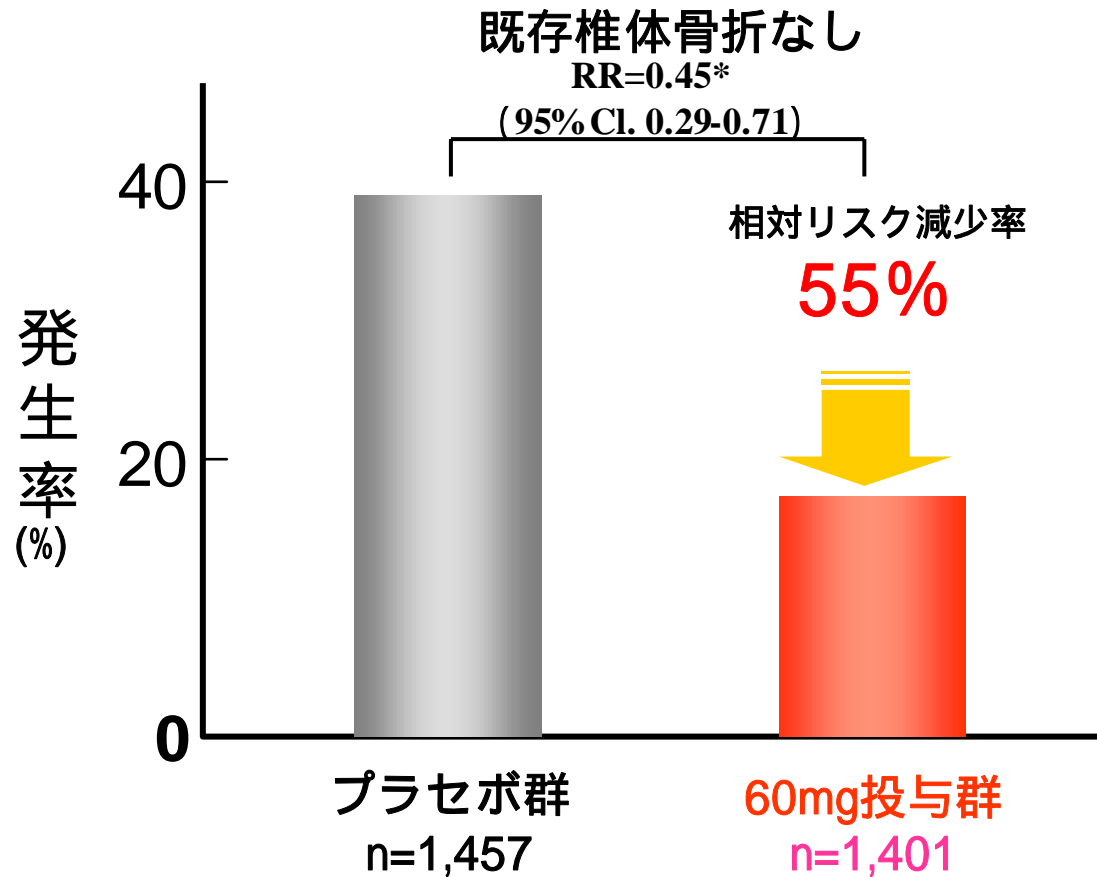
乳房痛なし

子宮肥厚・不正出血ほとんどなし



特徴

新規椎体骨折発生率の抑制

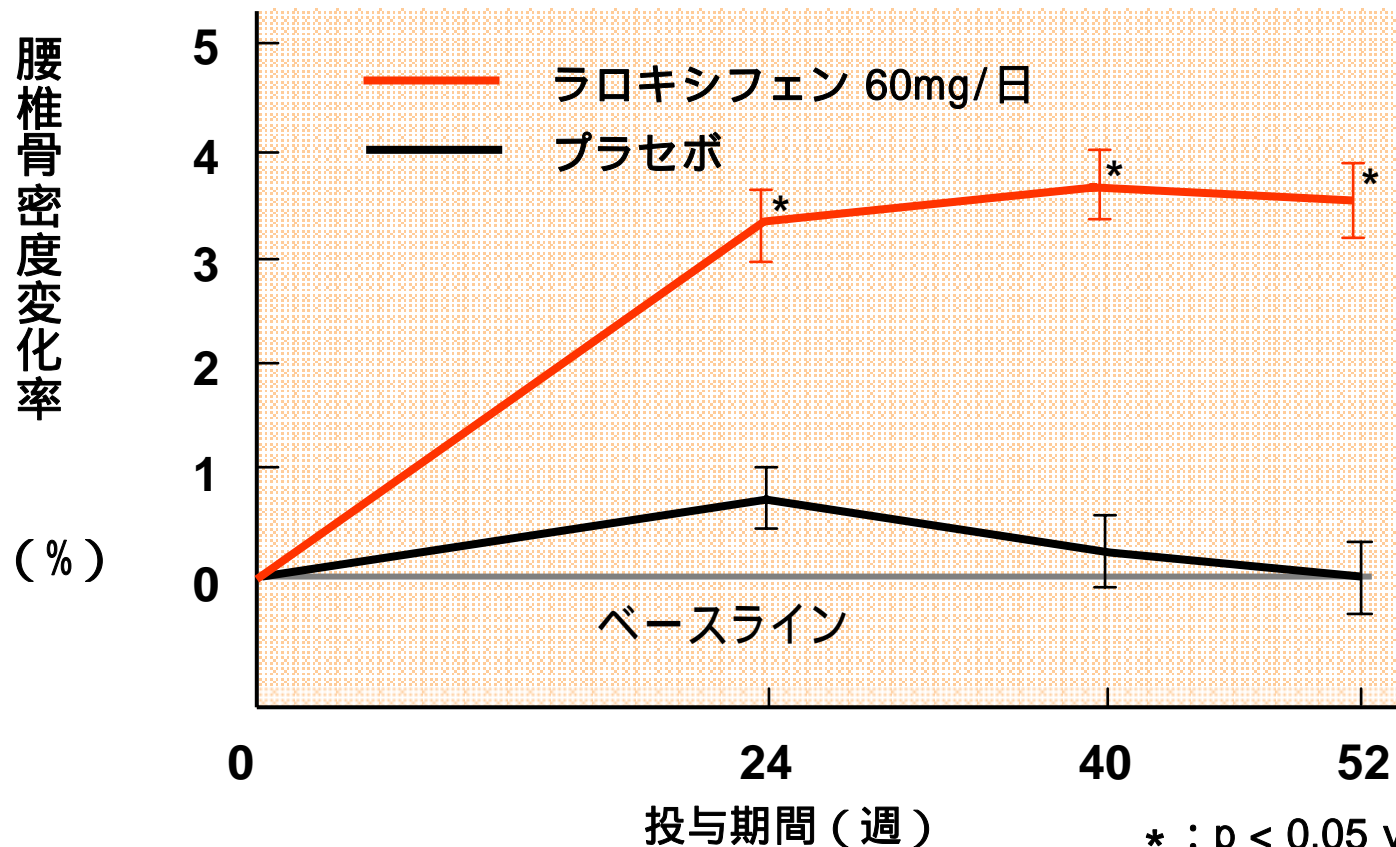




特徴

骨密度を増加させ骨の質を維持

骨密度(L2-L4 BMD)の平均変化率 (対ベースライン)

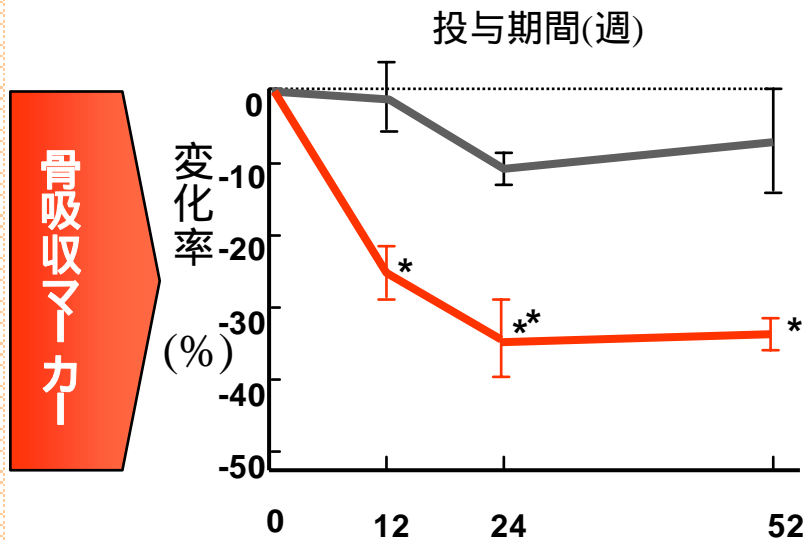




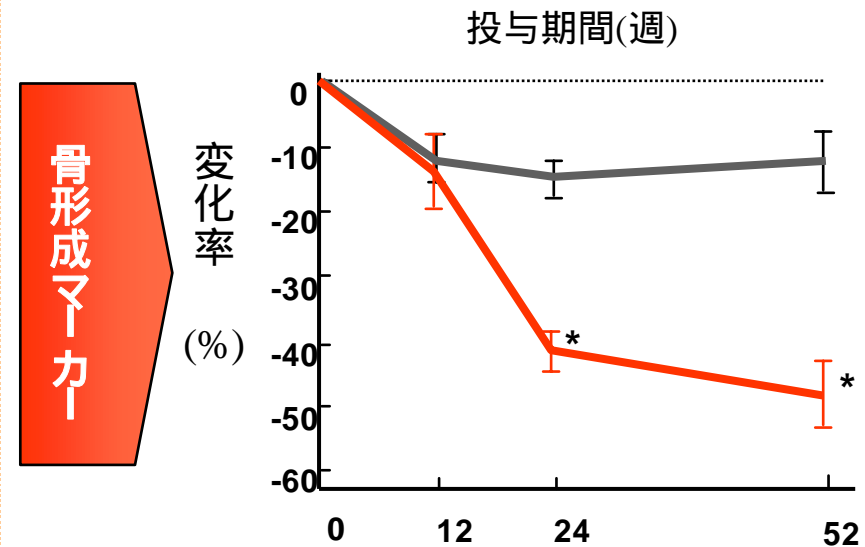
骨代謝回転の是正

閉経後骨粗鬆症により亢進した骨代謝回転を是正

尿中 型コラーゲンN末端テロペプチド/Cr(NTX/Cr)変化率



骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)変化率



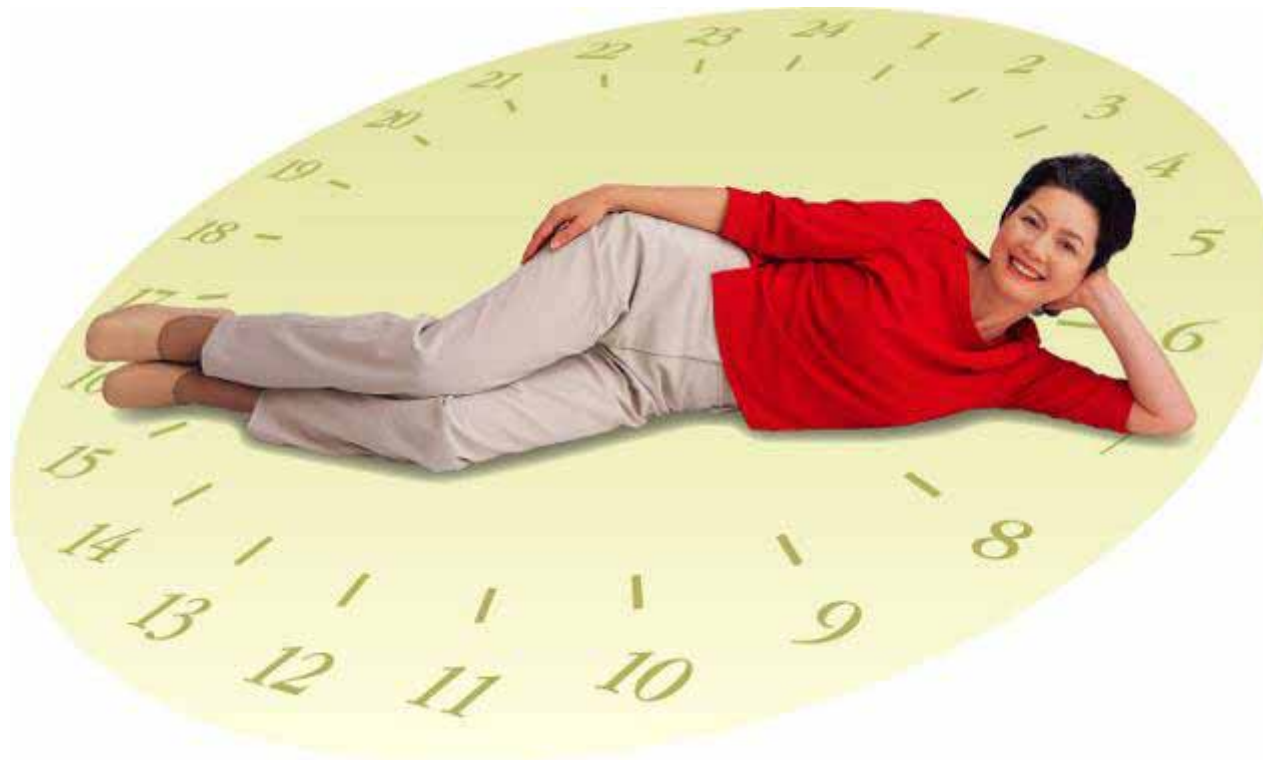
— プラセボ
— ラロキシフェン 60 mg/日

中央値 ± SE
* : p < 0.05 vs プラセボ
順位変換データを用いた
ANOVAによる比較検定



特徴

1日1回1錠（60mg）
食事や時間に関係なく服用可能





特徴

副作用について

主な副作用は、ほてり9例（2.9%）、乳房緊満9例（2.9%）、嘔気5例（1.6%）、多汗5例（1.6%）、そう痒症5例（1.6%）、下肢痙攣4例（1.3%）。
なお、プラセボを服用した160例中49例（30.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（承認時）



重大な副作用

静脈血栓塞栓症（1.0%*）：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。

* 外国での閉経後骨粗鬆症患者7705例を対象とした骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤60mgを3年間投与した際の発現頻度。日本及び東南アジアにおける試験では発生はしていない。



製品コンセプト

SERM ~~≠~~ エストロゲン

SERM ~~≠~~ ビスフォスフォネート

ラロキシフェンはSERM：サーム（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）として、エストロゲン受容体を介して組織選択的に作用し、骨や心血管系（コレステロール代謝）に対してはエストロゲン様作用を発揮する一方、非臨床試験（in vitro、ラット）の結果では、子宮や乳房などの生殖器系に対するエストロゲン様作用は弱いことが示されている新規の骨吸収抑制作用を持つ骨粗鬆症治療剤である。



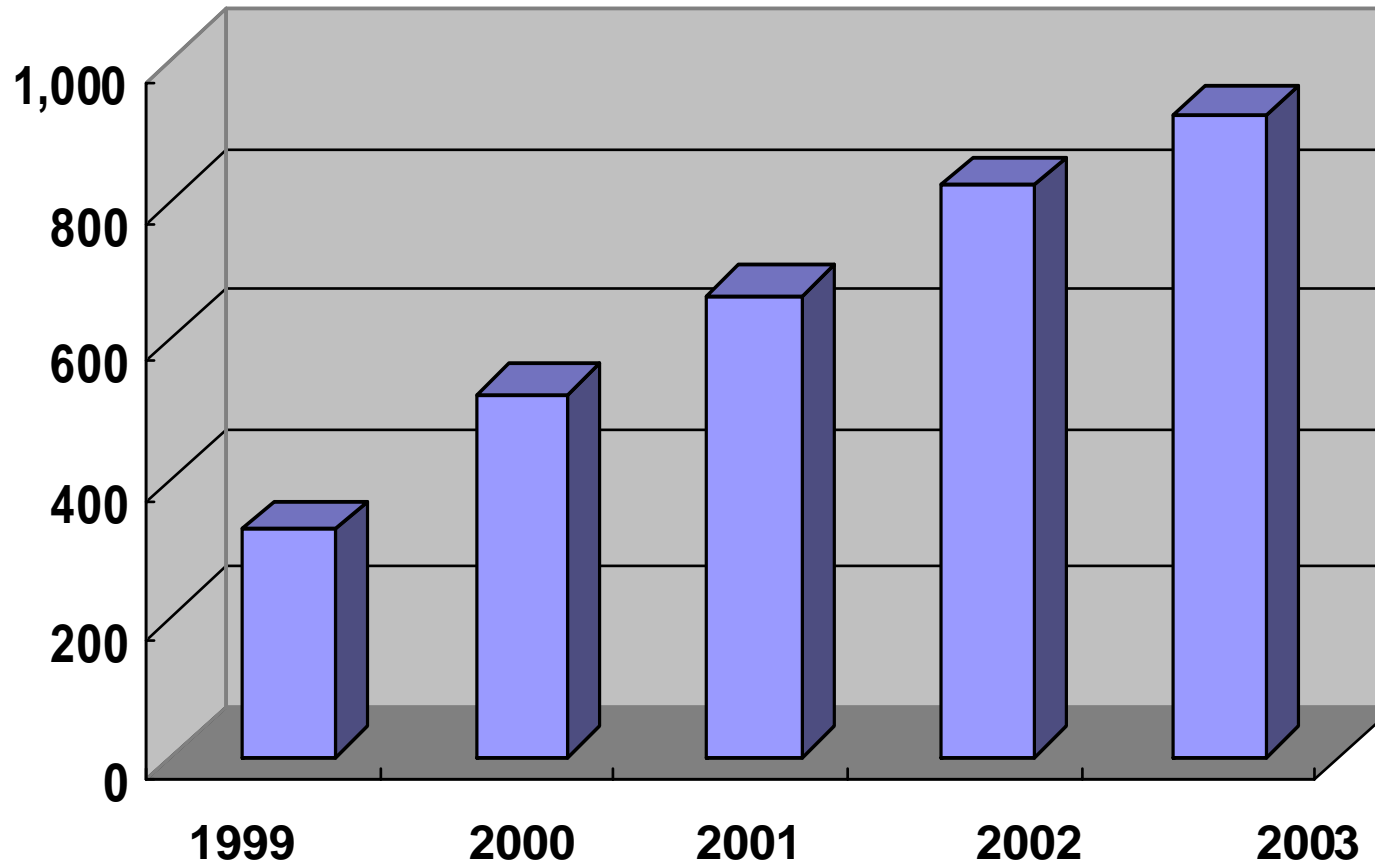
海外の状況

- 世界90カ国以上で承認（2004年1月現在）
- 1997年に米国において世界で初めて承認
- 7705例を対象とした海外大規模臨床試験(MORE試験)を実施
- 全世界における売上高1034億円(2003年度)



世界の販売状況

百万US\$

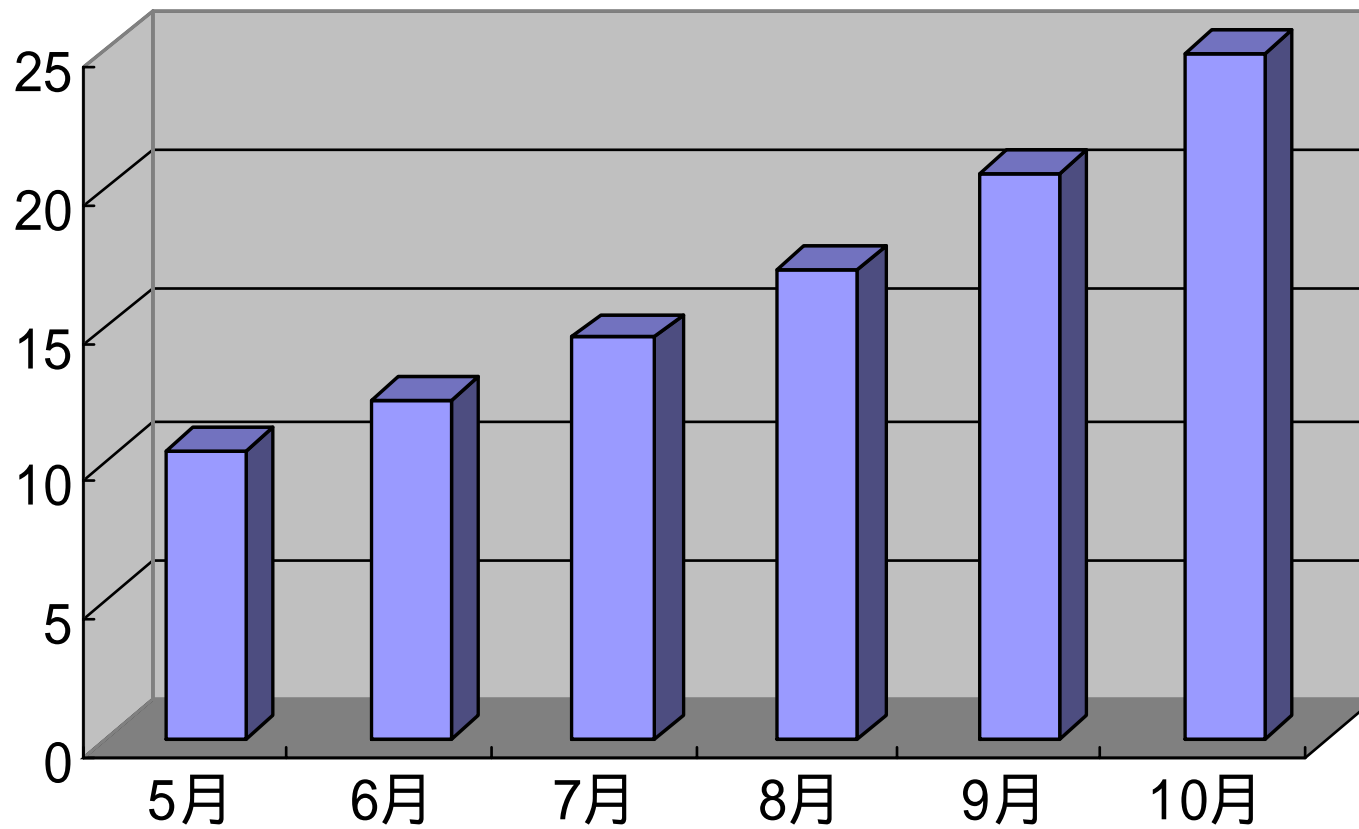


Eli Lilly & Company 年次報告書より



中外の国内累積売上状況 (2004年)

億円





効能・効果 用法・用量

【効能・効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、塩酸ラロキシフェン
として1日1回60mgを経口投
与する。



ラインアップ



お問い合わせ先: 広報・IR部

報道関係者の皆様: 広報グループ

Tel : 03-3273-0881

e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

投資家の皆様: IRグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当: 山下、内田、前田