



トップ製薬企業を目指して

中外製薬の開発ポートフォリオ

中外製薬株式会社
取締役専務執行役員
プロジェクト・ライフサイクル マネジメント部長
田中 裕

2014.12.16

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。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

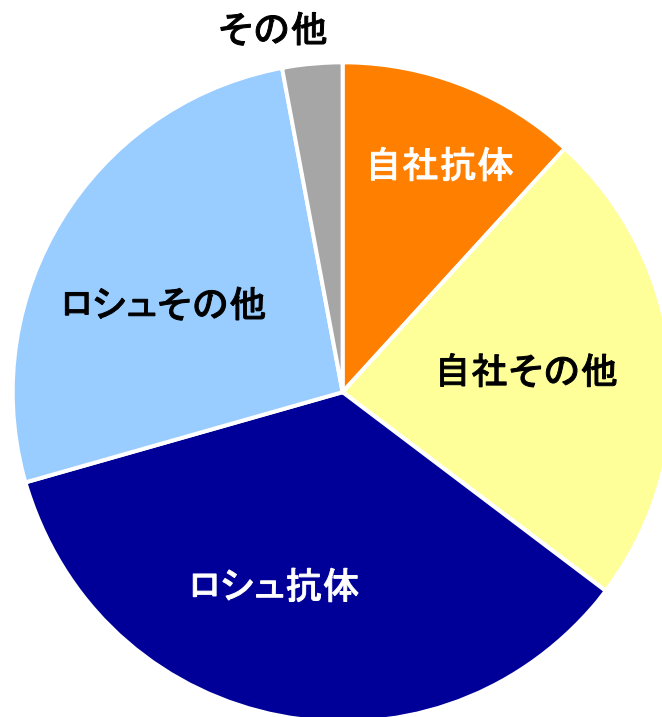
中外製薬の製品/開発品ポートフォリオ



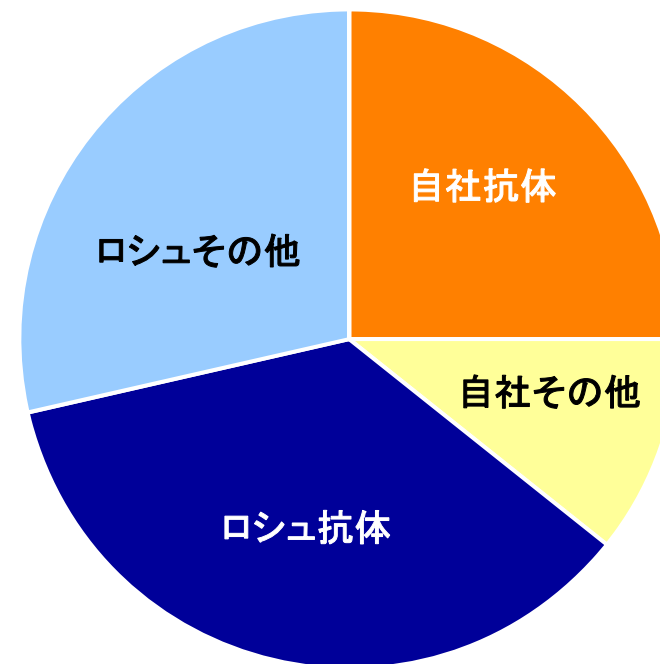
	P1,P2	P3, 申請中	上市済み
がん	XEL GC33 CKI27 PI3K PI3K CD79b	BRAF ALC PER KAD GA101 PD-L1	AVA RIT TAR HER PER KAD XEL NEU ALC
骨・関節		BON	ACT EDR SVE ALF BON
腎			MIR EPO OXA
移植・免疫・感染症			CEL PEG COPE TAM
自己免疫	ACT	ACT SA237	
中枢神経	mGluR5 MAO-B GABA	Aβ	
その他	ACE910 CIM331 URC102	aL-13	SIG

黄色：自社プロジェクト

開発品における抗体プロジェクト比率



2009



2014

プロジェクト数ベース(適応拡大は適応症毎にカウント)

抗がん剤ポートフォリオ



		細胞傷害	分子標的治療		
			腫瘍細胞標的	血管新生阻害	免疫療法
大腸		ゼローダ		アバスチン	
乳	HER2+	ゼローダ	ハーセプチン, パージェタ, カドサイラ		
	HER2-			アバスチン	
肺	EGFR+		タルセバ		RG7446* (PD-L1)
	ALK+		アレセンサ	アバスチン	
	その他				
胃	HER2+	ゼローダ	ハーセプチン, パージェタ*, カドサイラ*		
	HER2-				
血液			リツキサン, GA101* polatuzumab vedotin*		
その他			タルセバ, GC33* CKI27*, vemurafenib* pictilisib*, taselesib*	アバスチン	

* 開発中

分子標的治療薬の治療への貢献

腫瘍細胞標的

赤字：無増悪生存期間（月）

HER2(+)
乳がん

+ ハーセプチン
化学療法

化学療法

4.6

7.4

Slamon DJ, et al. NEJM 2001; 344:783-792

EGFR mut(+)
非小細胞肺癌

タルセバ

化学療法

5.1

10.4

Clin Cancer Res 2014, 20, 2001-10

血管新生阻害

+ アバスチン
化学療法

化学療法

5.8

11.3

非小細胞肺癌

Gray R et al. JCO 2009;
27(30):4966-72

がん免疫療法への期待

がん免疫療法の進展

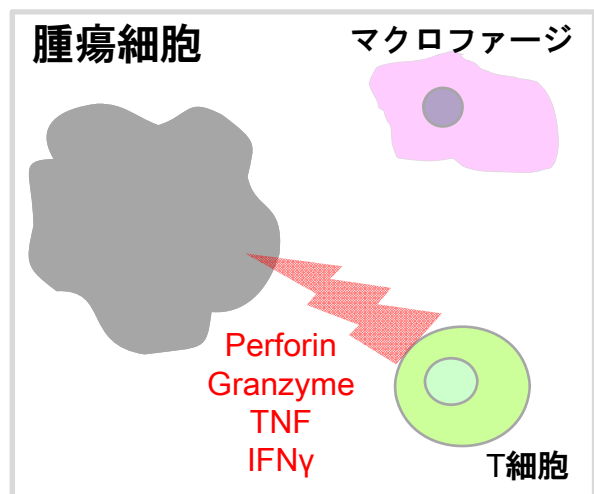
免疫賦活剤

がんワクチン

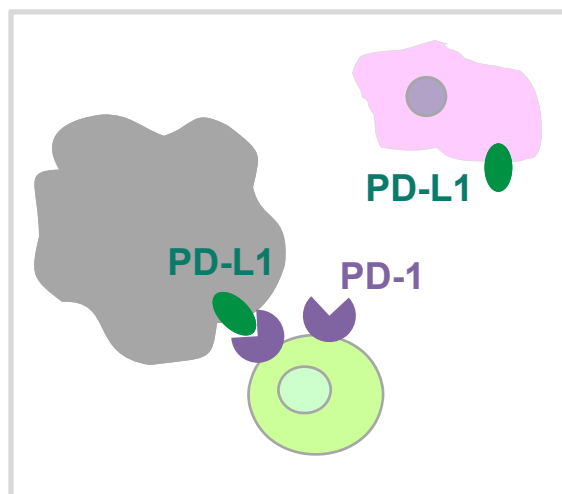
免疫チェックポイント阻害
T細胞療法

免疫チェックポイント阻害剤：
がん細胞に対する免疫寛容を解除する治療法

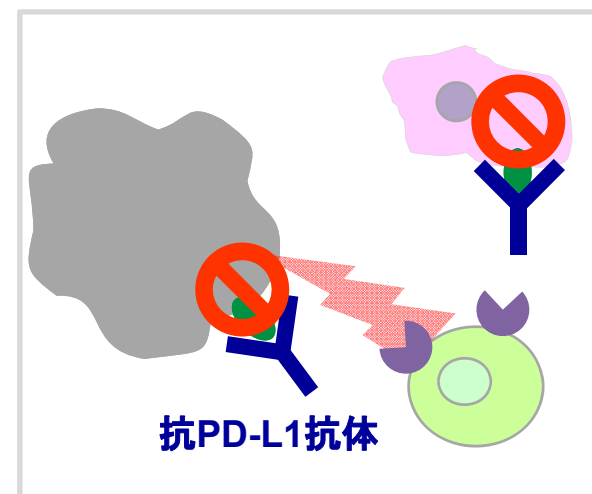
【イメージ図】



免疫細胞は、腫瘍細胞を非自己と認識して活性化（免疫応答）し、PerforinやIFN γ 等で攻撃



腫瘍細胞やマクロファージは、PD-L1を発現し、T細胞の活性化を抑制（免疫寛容）



抗PD-L1抗体は、PD-1/PD-L1経路（免疫チェックポイント）を阻害し、抗腫瘍効果を持続的に発揮

バイスペシフィック抗体 ACE910



抗FIXa抗体



>200 clones

重鎖可変領域
遺伝子

軽鎖可変領域
遺伝子

抗FX抗体



>200 clones

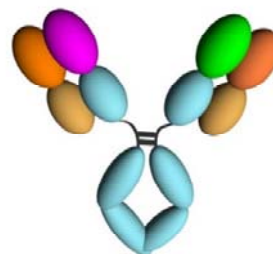
重鎖可変領域
遺伝子

軽鎖可変領域
遺伝子

バイスペシフィック IgG (40,000 通り以上の組み合わせ)

抗体構造の最適化

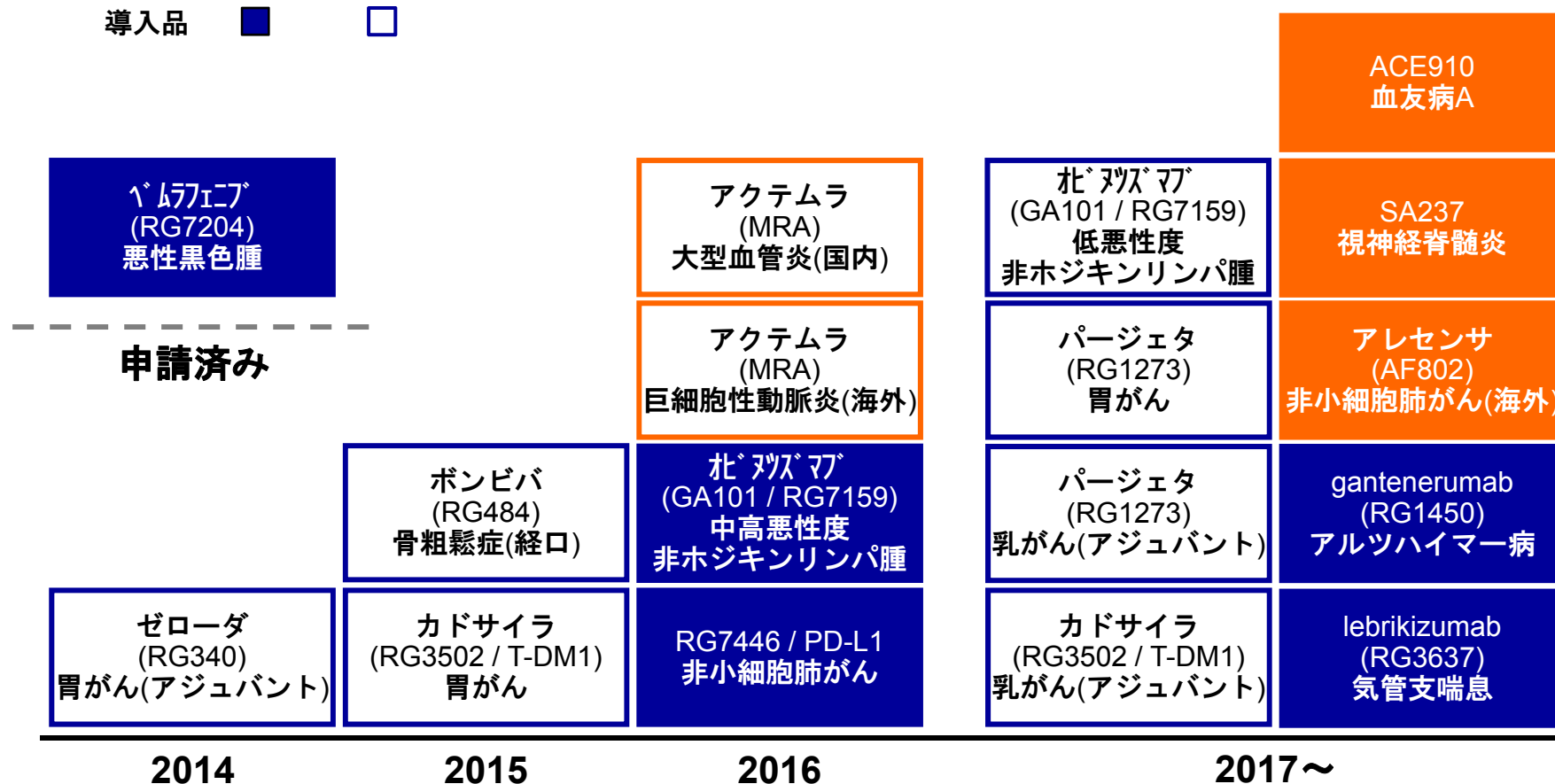
ACE910



- FVIII代替活性向上
- 薬物動態プロファイル改善
- 免疫原性低減
- 物理化学的安定性改善
- 工業生産に向けた生産性向上

今後の申請予定

新規 適応拡大
 自社品 導入品



HER2フランチャイズの概要

中外製薬株式会社
オンコロジーライフサイクルマネジメント部
高須賀 剛

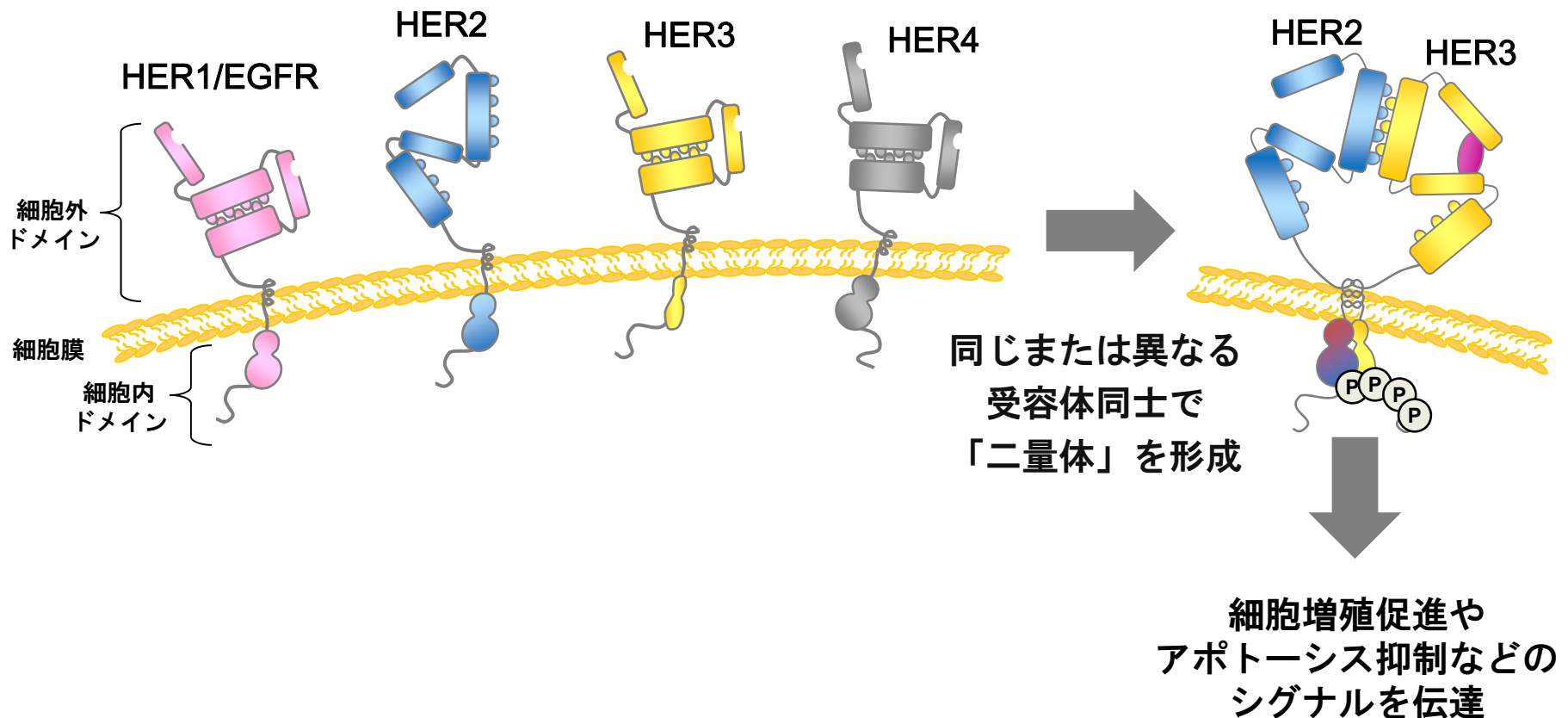
2014.12.16

HERファミリーと腫瘍増殖との関わり



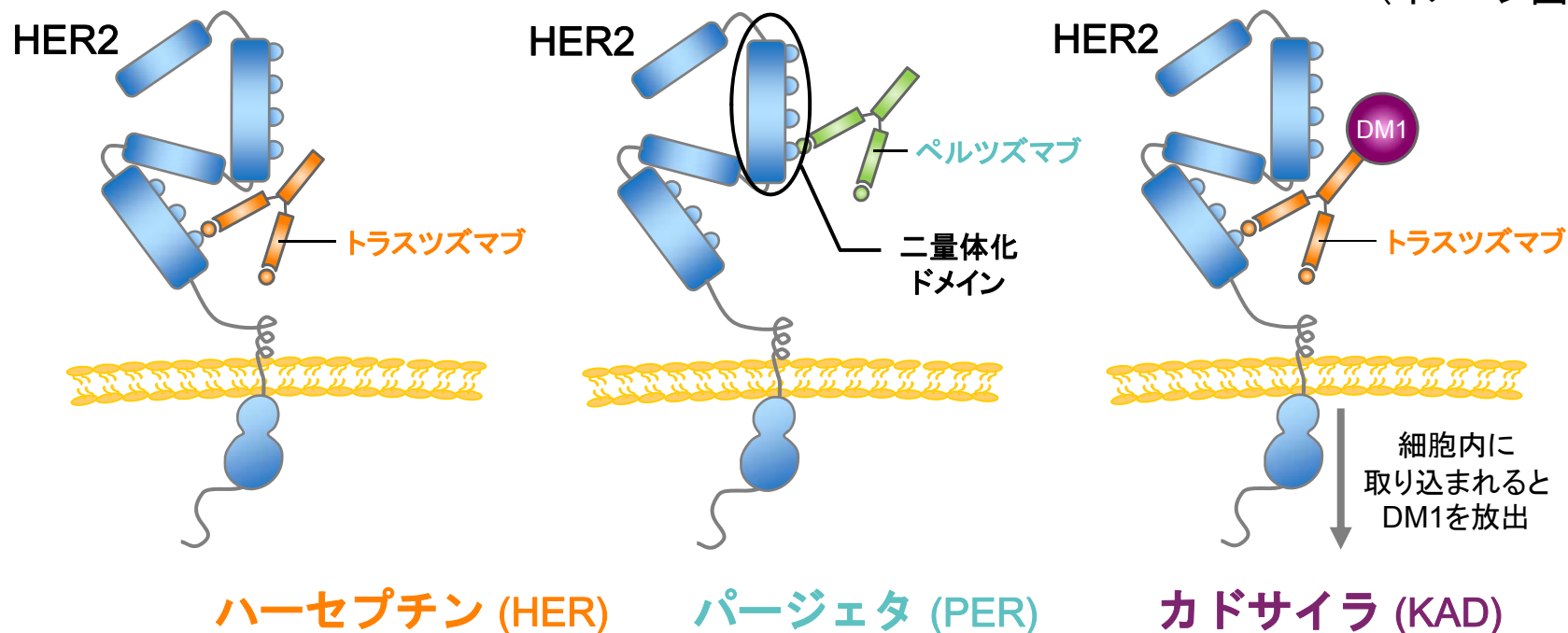
■ HER = Human Epidermal Growth Factor Receptor (ヒト上皮増殖因子受容体)

(イメージ図)



抗HER2抗体の作用機序

(イメージ図)



一般名	ハーセプチン (HER)	パージェタ (PER)	カドサイラ (KAD)
主な作用機序	トラストズマブ ・ HER2シグナル伝達阻害 ・ ADCC活性 ¹⁾	ペルツズマブ ・ HER2二量体形成阻害 ・ ADCC活性 ¹⁾	トラストズマブ エムタンシン ・ HER2シグナル伝達阻害 ・ ADCC活性 ¹⁾ ・ DM1によるアポトーシス誘導
国内発売時期	2001年6月	2013年9月	2014年4月

1) ADCC: 抗体依存性細胞障害作用

乳がん・胃がんの国内年間罹患患者数（社内推計） およびHER2フランチाइズの位置づけ



HER2陽性乳がん：11,000人（乳がん新規罹患患者数：60,000人、HER2陽性率：約18%）

早期（手術可能）：10,000人

【早期（手術可能）】

手術および補助療法（術前・術後）により
がんの治癒を目指す

ハーセプチン（1年）

化学療法

一部が再発

再発：2,000人

転移性：1,000人

1次治療

ハーセプチン

パージェタ

化学療法

2次治療

カドサイラ

3次治療

ハーセプチン

化学療法

【再発又は転移性】

薬物療法主体の治療により長期延命を目指す

HER2陽性胃がん：16,000人（胃がん罹患患者数：110,000人、HER2陽性率：約15%）

早期（手術可能）：14,000人

【早期（手術可能）】

手術および補助療法（術前・術後）により
がんの治癒を目指す

化学療法

一部が再発

再発：3,000人

進行：2,000人

うち化学療法対象：約4,000人

1次治療

ハーセプチン

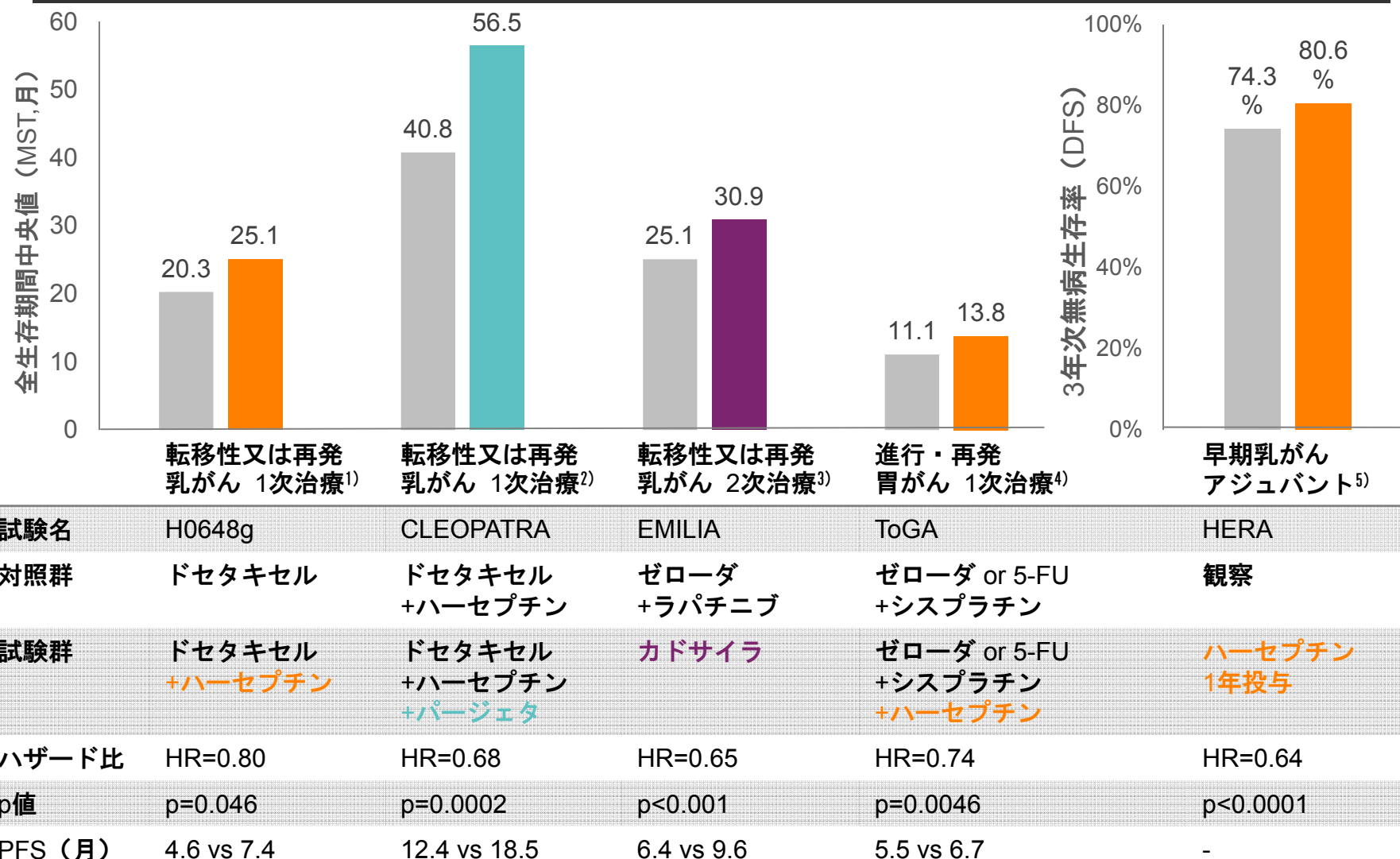
化学療法

2次治療

化学療法

【進行・再発】薬物療法主体の治療により長期延命を目指す

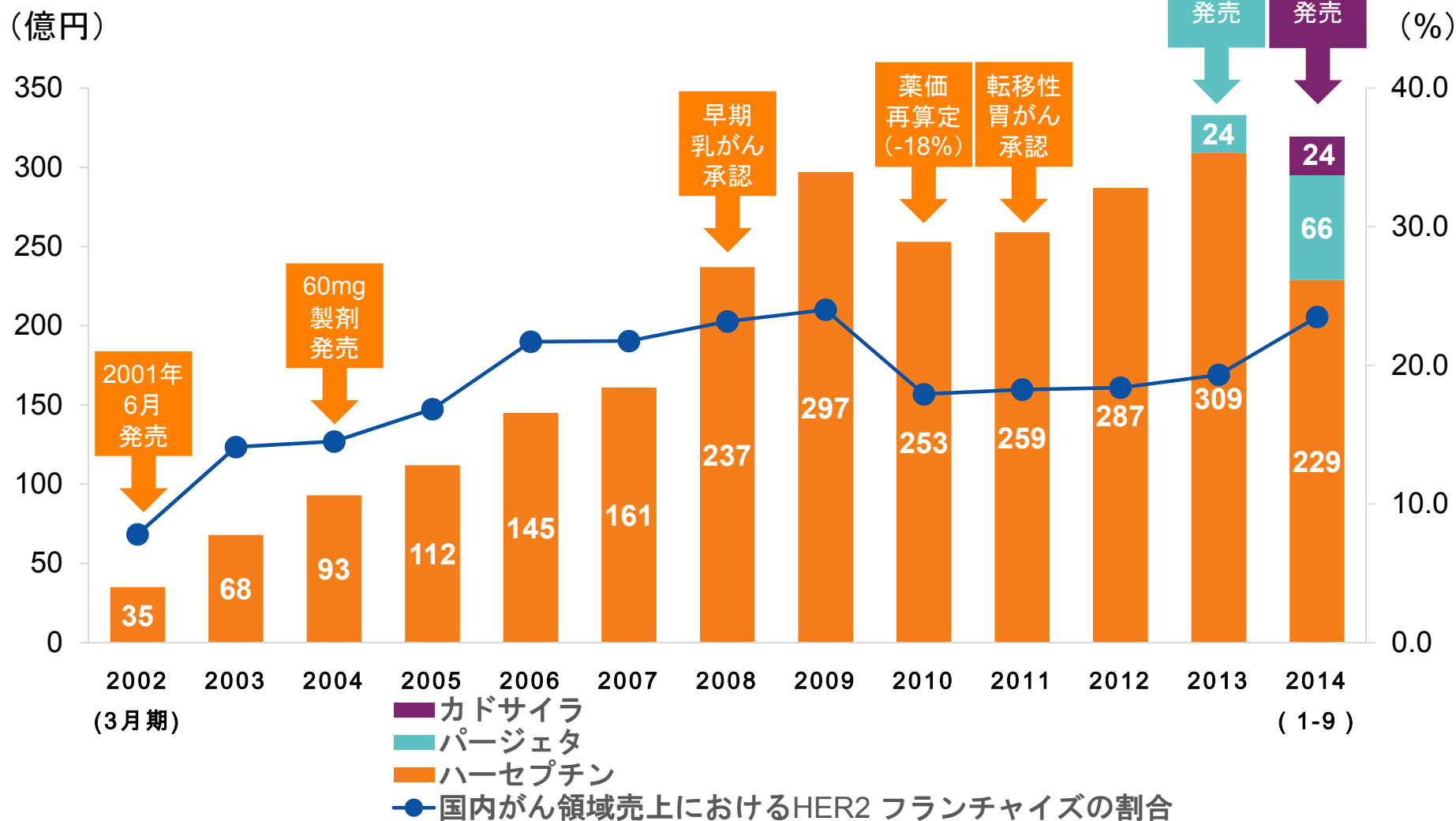
HER2フランチाइズの充実により生存への寄与拡大



1) Slamon DJ, et al. NEJM 2001; 344:783-792 2) ロシュ社資料 3) Verma S, et al. NEJM 2012; 367:1783-1791

4) Bang YJ, et al. Lancet 2010; 376:687-697 5) Smith I, et al. Lancet 2007; 369:29-36

国内売上推移



今後の開発計画

HER2陽性乳がん：11,000人（乳がん新規罹患患者数：60,000人、HER2陽性率：約18%）

早期（手術可能）：10,000人

【早期（手術可能）】

手術および補助療法（術前・術後）により
がんの治癒を目指す

ハーセプチン（1年）

化学療法

APHINITY 試験：HER+PER+化学療法

KAITLIN 試験：KAD+PER

一部が再発

再発：2,000人

転移性：1,000人

1次治療

ハーセプチン

パージェタ

化学療法

2次治療

カドサイラ

3次治療

ハーセプチン

化学療法

MARIANNE試験：KAD+PER

【再発又は転移性】

薬物療法主体の治療により
長期延命を目指す

HER2陽性胃がん：16,000人（胃がん罹患患者数：110,000人、HER2陽性率：約15%）

早期（手術可能）：14,000人

【早期（手術可能）】

手術および補助療法（術前・術後）により
がんの治癒を目指す

化学療法

一部が再発

再発：3,000人

進行：2,000人

うち化学療法対象：約4,000人

1次治療

ハーセプチン

化学療法

2次治療

化学療法

GATSBY 試験：KAD

JACOB 試験：HER+PER+化学療法

【進行・再発】薬物療法主体の治療により長期延命を目指す

近い将来臨床利用が期待されるレジメン



転移性又は再発 乳がん 1次治療

試験名	MARIANNE試験
ステージ	第Ⅲ相国際共同治験
患者数	1,092
対照群	ハーセプチン +タキサン
試験群	カドサイラ +ハーセプチン
主要評価項目	無増悪生存期間（PFS）
データ公表時期	2015年



早期乳がん アジュバント

試験名	APHINITY試験
ステージ	第Ⅲ相国際共同治験
患者数	4,803
対照群	化学療法 +ハーセプチン +プラセボ
試験群	化学療法 +ハーセプチン +ハーセプチン +ハーセプチン
主要評価項目	無病生存期間（DFS）
データ公表時期	2016年



トップ製薬企業を目指して

抗PD-L1抗体RG7446（MPDL3280A）の 概要

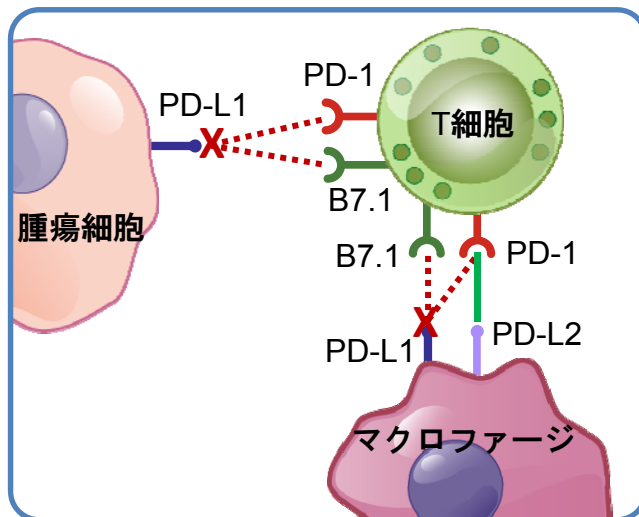
中外製薬株式会社
オンコロジー・ライフサイクルマネジメント部
酒井 三木夫

2014.12.16

抗PD-L1抗体と抗PD-1抗体の作用機序

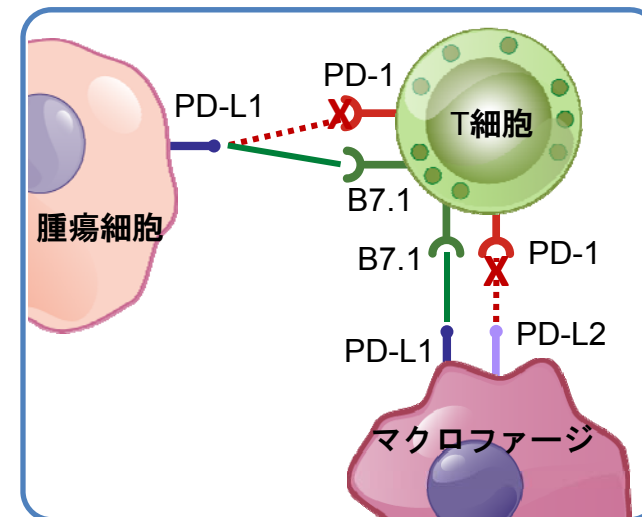
抗PD-L1抗体

- ・腫瘍に発現しているPD-L1とT細胞に発現しているPD-1およびB7.1との結合を阻害
- ・二つの経路からT細胞への抑制性シグナル伝達を阻害^{1, 2, 3)}
- ・抗PD-L1抗体は、PD-L2とPD-1の結合を阻害しないため免疫系の恒常性への影響が小さく、自己免疫反応を惹起し難いと考えられる¹⁾



抗PD-1抗体

- ・腫瘍に発現しているPD-L1とT細胞に発現しているPD-1の結合を阻害
- ・T細胞への抑制性シグナルの伝達を阻害するが、PD-L1とB7.1の結合による他の抑制性シグナル伝達は阻害しない^{1, 2, 3)}
- ・抗PD-1抗体は、PD-L2とPD-1の結合を阻害することにより免疫系の恒常性に影響を与え、自己免疫反応を惹起し易いと考えられる^{1, 4)}



1. Chen DS, et al. Clin Cancer Res 2012; 18: 6580-6587; 2. Paterson AM, et al. J Immunol 2011; 187: 1097-1105
3. Yang J, et al. J Immunol 2011; 187: 1113-1119; 4. Brahmer JR, et al. N Engl J Med 2012; 366: 2455-2465

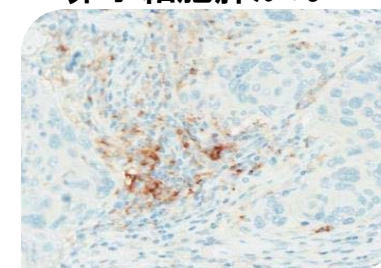
様々ながん種でのPD-L1の発現状況

PD-L1は腫瘍細胞や腫瘍に浸潤している免疫細胞に広く発現

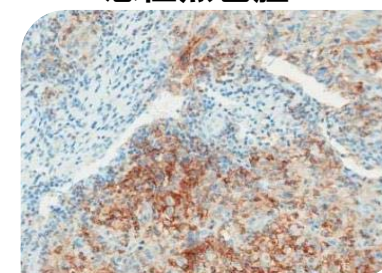
PD-L1の発現率^{1, 2, 3)}

がん種	患者数 日本、2010 ⁵⁾	Non-trial study ^{1, 2, *, ‡)} 免疫細胞 ^{§)} (≈%)	第 I 相臨床試験 ³⁾	
			免疫細胞 [*]	腫瘍細胞 ^{‡)}
非小細胞肺癌	107,241	45%	26%	24%
腎細胞がん	21,130	20%	25%	10%
悪性黒色腫	NA	40%	36%	5%
膀胱がん ⁴⁾	19,219	N/A	27%	11%
頭頸部扁平上皮がん	15,560 ⁵⁾	33%	28%	19%
胃がん	125,730	N/A	18%	5%
大腸がん	118,979	45%	35%	1%
膵臓がん	32,330	N/A	12%	4%

PD-L1陽性免疫細胞
非小細胞肺癌¹⁾



PD-L1陽性腫瘍細胞
悪性黒色腫¹⁾



* PD-L1 positive defined as patients with ≥5% tumour infiltrating immune cells positive for PD-L1;

‡ Surgical tumour specimens; § PD-L1 positive defined as patients with ≥5% tumour cells positive for PD-1;

1. Kohrt H, et al. SITC 2013; 2. ロシュ社/ジェネンテック社資料; 3. Herbst R, et al. Nature 2014; 515: 563-567; 4. Powles T, et al.

Nature 2014; 515: 558-562; 5. がんの統計2013 (国立がん研究センターがん対策情報センター)

国内開発中の抗PD-L1抗体/抗PD-1抗体



		適応症	P1	P2	P3	申請	承認
抗PD-L1抗体	RG7446	非小細胞肺癌					
	MEDI4736	非小細胞肺癌					
	MSB0010718C	メルケル細胞がん					
		胃がん					
		非小細胞肺癌					
抗PD-1抗体	Nivolumab	悪性黒色腫					
		腎細胞がん					
		非小細胞肺癌					
		頭頸部がん					
		胃がん					
		食道がん					
		非小細胞肺癌					
	Pembrolizumab	悪性黒色腫					

複数の臨床試験が実施されている場合は、最も開発ステージが進んでいるものを記載 20

PD-L1とコンパニオン診断薬



各社が異なるコンパニオン診断薬を開発しカットオフ値も異なる

	Nivolumab (aPD-1)	Pembrolizumab (aPD-1)	RG7446 (aPD-L1)	MEDI4736 (aPD-L1)
コンパニオン 診断薬 (抗体)	Dako/IHC (28-8)	Dako/IHC (22C3)	Ventana/IHC (SP142)	Ventana/IHC (SP263)
使用細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞	腫瘍浸潤免疫細胞 (または腫瘍細胞)	—
カットオフ値 PD-L1の発現	5% PD-L1 (cut-off)	1% PD-L1 (cut-off)	$\geq 10\%$ (IHC: 3) $\geq 5\%$ (IHC: 2/3) $\geq 1\%$ (IHC: 1/2/3)	—

(中外製薬資料)



RG7446のグローバル開発状況

適応症	P1	P2	P3
非小細胞肺がん（単独療法／併用療法）	✓	✓	✓
膀胱がん	✓	✓	✓
腎細胞がん（単独療法／併用療法）	✓	✓	
悪性黒色腫	✓		
固形がん（単独療法／併用療法）	✓		
大腸がん	✓		
血液がん（併用療法）	✓		

✓ 臨床試験実施中

✓ 臨床試験計画中
(ロシュ社資料)

非小細胞肺がんにおける PD-L1の発現状況に応じたRG7446の奏効率



腫瘍に浸潤した免疫細胞のPD-L1が高発現のサブグループで最も高い奏効率^{1, 2)}

PD-L1の発現状況 (免疫細胞)	奏効率 (%)	病勢進行 (%)
IHC 3	83 (5/6)	17 (1/6)
IHC 2/3	46 (6/13)	23 (3/13)
IHC 1-3	31 (8/26)	38 (10/26)
全対象患者 ^{§)}	23 (12/53)	40 (21/53)

§ PD-L1発現状況不明の7例を含む

1. Soria JC, et al. ESMO 2013 (Abstract 3408)

2. Herbst R, et al. Nature 2014; 515: 563-567

局所進行・転移性非小細胞肺癌に対する RG7446の臨床試験



FIR（第Ⅱ相）：PD-L1陽性局所進行・転移性非小細胞肺癌（主要評価項目：奏効率）



PD-L1陽性非小細胞肺癌
(n=130)

RG7446
1,200mg静注、3週毎

BIRCH（第Ⅱ相）：PD-L1陽性局所進行・転移性非小細胞肺癌（主要評価項目：奏効率）



PD-L1陽性非小細胞肺癌
(n=635)

RG7446
1,200mg静注、3週毎

POPLAR（第Ⅱ相）：局所進行・転移性非小細胞肺癌：二次／三次治療（主要評価項目：全生存期間）



非小細胞肺癌（二次／三次治療）
(n=287)

ドセタキセル
75mg/m²静注、3週毎

RG7446
1,200mg静注、3週毎

OAK（第Ⅲ相）：局所進行・転移性非小細胞肺癌：二次治療（主要評価項目：全生存期間）



非小細胞肺癌（二次治療）
(n=850)

ドセタキセル
75mg/m²静注、3週毎

RG7446
1,200mg静注、3週毎

一次治療および補助化学療法での第Ⅲ相臨床試験は準備中

(ClinicalTrials.gov)

膀胱がんにおける PD-L1の発現状況に応じた奏効率（主治医評価）



PD-L1の発現状況 (免疫細胞)	奏効率 (%) (95% CI)	PD-L1陽性群とPD-L1 陰性群の奏効率 (%) (95% CI)
IHC 3 (n=10)	60 (27, 85)	52 (34, 69)
IHC 2 (n=23)	48 (27, 68)	
IHC 1 (n=24)	17 (6, 37)	14 (6, 28)
IHC 0 (n=12)	8 (0, 35)	

IHCのステータス不明の1例を含まない

- IHC 2/3の被験者（ほとんどがプラチナ製剤治療歴有）における奏効率は52%
- IHC 0/1の被験者における奏効率は14%
- 速やかな腫瘍縮小効果を観察
- 奏効した22例中19例のデータカットオフ時点で腫瘍縮小効果が持続中
- 無増悪生存期間中央値はIHC 2/3で24週間、IHC 0/1で8週間

Bellmunt J, et al. ESMO 2014 (Abstract 6984)

局所進行・転移性膀胱がんに対する RG7446の臨床試験



膀胱がんに対してFDAよりBreakthrough Therapy指定

第Ⅰ相臨床試験

- PD-L1陽性患者さんにおいて高い奏効率を示した
- 第Ⅰ相臨床試験の成績は主要臨床試験への移行の根拠

第Ⅱ相臨床試験（主要評価項目：奏効率）

局所進行・転移性膀胱がん
(n=330)



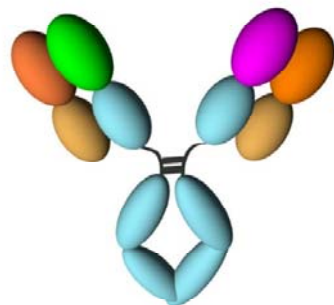
RG7446
1,200mg静注、3週毎

第Ⅲ相臨床試験

- 2014年中に開始予定
- 日本からも参加を決定

ACE910の概要

Antibody mimicking Coagulation factor Eight, by connecting factor 9 & 10



中外製薬株式会社
プライマリライフサイクルマネジメント部
茂木 洋

2014.12.16

血友病Aとは



■ 血友病Aの定義

- 血液凝固第VIII因子（FVIII）の先天的欠損または機能異常に起因する止血機能異常疾患（出血性疾患）

■ 原因

- X染色体上のFVIII遺伝子の異常による伴性劣性遺伝（頻度：男子出生1万人当たり1人）

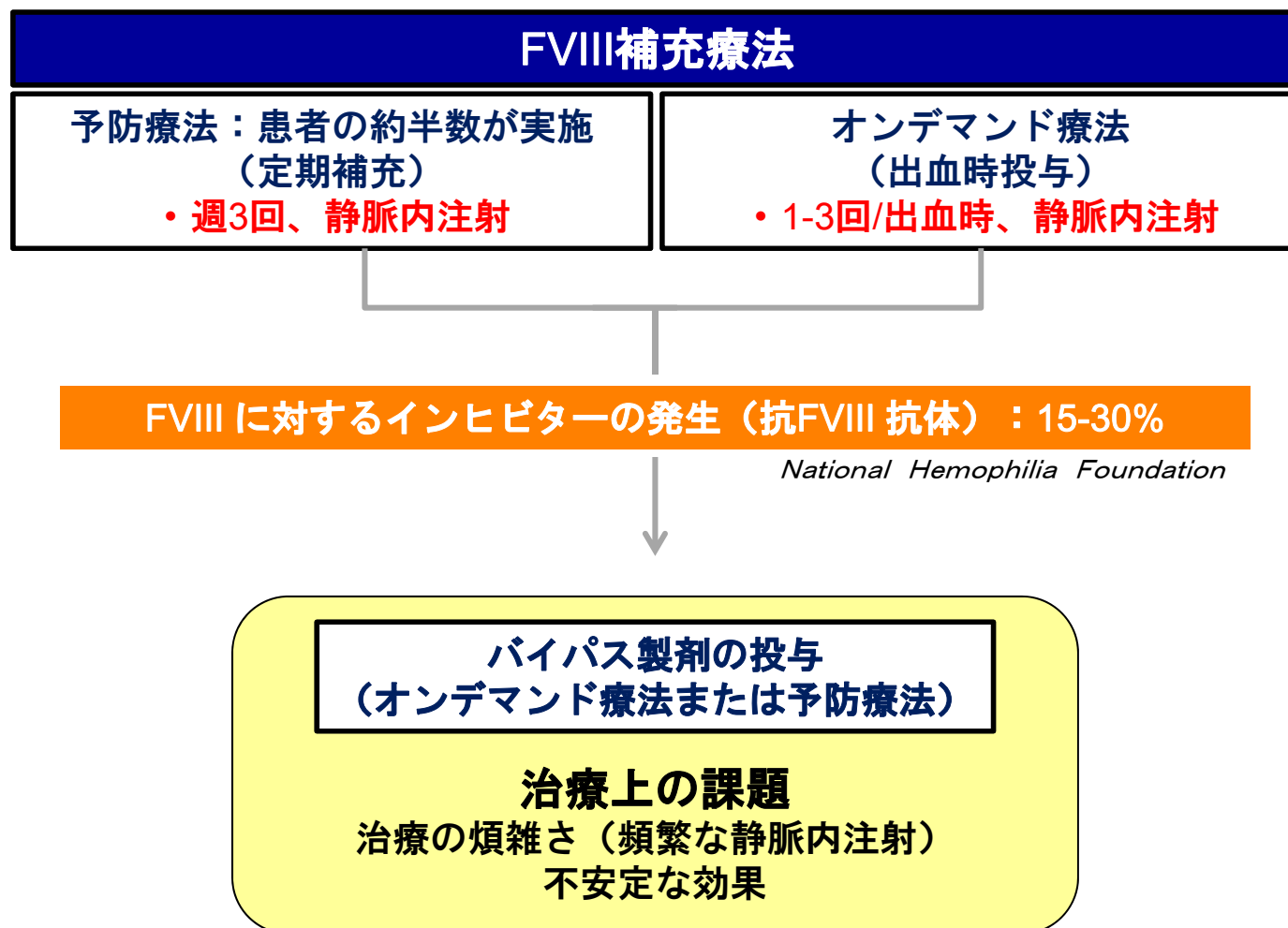
■ 症状

- 打撲や関節への負担などが原因で生じた出血が止血困難なため大きな血腫となったり、外傷や手術・抜歯時の止血が困難となる
- 血友病患者さんのQOLを低下させる重要な要因が、合併症としての関節症

	重症	中等症	軽症
FVIII活性（正常を100%）	<1%	1～5%	5～40%
患者数の割合	60%	15%	25%
出血イベントの頻度	年に30回程度	数ヶ月に1回	年に1～2回

National Hemophilia Foundation
Hemophilia A GeneReviews

血友病Aにおけるアンメットメディカルニーズ



ACE910のコンセプト

FVIII代替バイスペシフィック抗体



作用メカニズム

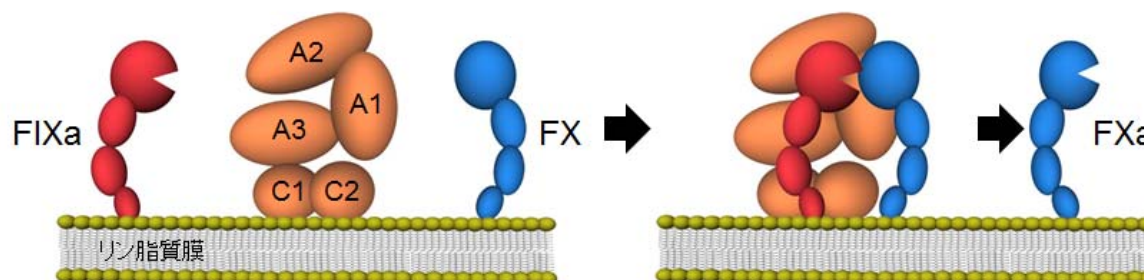
FIXaとFXの
相互作用を補助

FXの活性化を促進

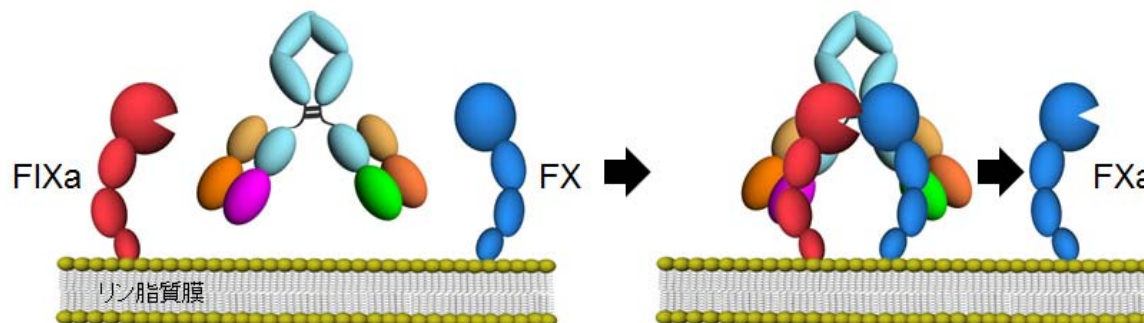
血液凝固反応の加速

FVIIIa

【イメージ図】



バイスペシフィック抗体 ACE910



ACE910に期待される特長

- 皮下注射、長い半減期、長い投与間隔
- FVIIIインヒビターの有無にかかわらない効果
- FVIIIインヒビターを誘導しない

Kitazawa, et al. *Nature Medicine* 2012;18(10):1570

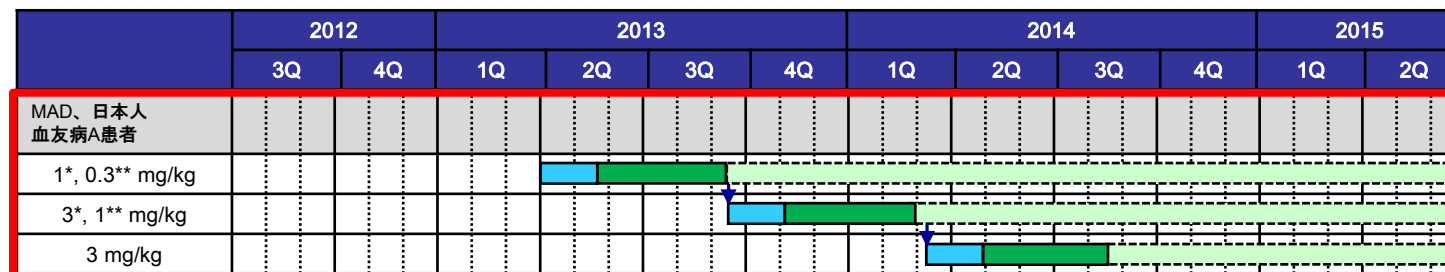
Sampei, et al. *PLoS One* 2013;8(2):e57479

Muto, et al. *J Thromb Haemost* 2014;12:206

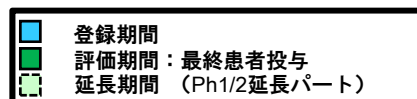
第I相臨床試験



	対象者	内容
Part A	健常人：日本人 n=40 (placebo n=10)	0.001 ~ 1 mg/kg (5用量) 、 単回投与による個体間用量漸増
Part B	健常人：白人 n=24 (placebo n=6)	0.1 ~ 1 mg/kg (3用量) 、 単回投与による個体間用量漸増
Part C	血友病A患者：日本人 n=18	0.3 ~ 3 mg/kg (3用量) 、 反復投与による個体間用量漸増

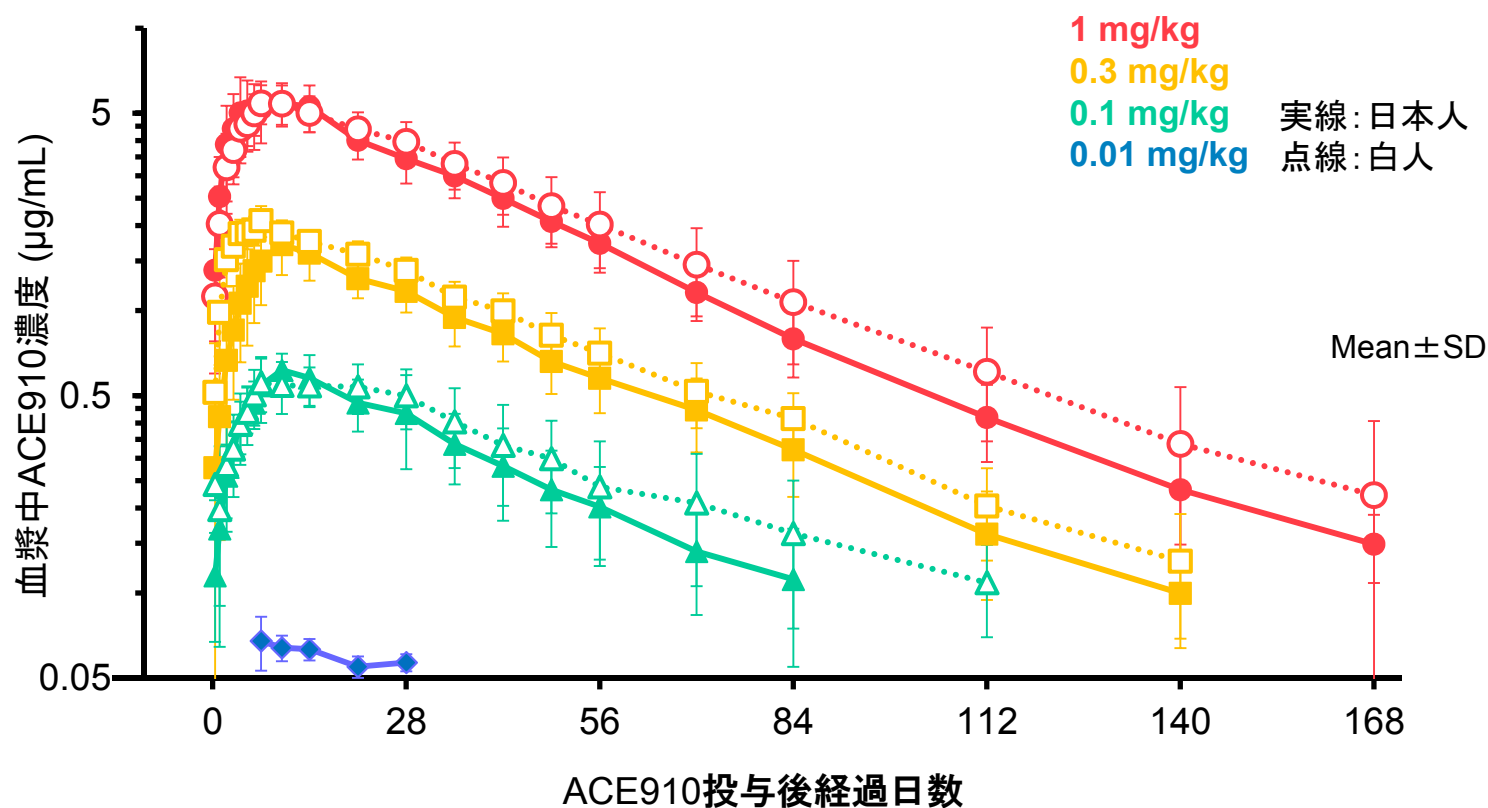


*初回投与量
**維持投与量



「ACE910の健康成人及び血友病A患者を対象とした第I相臨床試験」および
「ACE910の血友病A患者を対象とした第I相臨床試験からの継続投与試験」要綱より引用して作成

健常人パート：血漿中ACE910濃度の推移



- C_{max} とAUCが用量比例的に増加
- 消失半減期の平均値は28.3～34.4日
- 日本人と白人の薬物動態は類似

患者パート：



Safety and Prophylactic Efficacy Profiles of ACE910, a Humanized Bispecific Antibody Mimicking the FVIII Cofactor Function, in Japanese Hemophilia A Patients Both without and with FVIII inhibitors: First-in-Patient Phase 1 Study

Midori Shima¹, Hideji Hanabusa², Masashi Taki³, Tadashi Matsushita⁴, Tetsuji Sato⁵, Katsuyuki Fukutake⁶, Naoki Fukazawa⁷, Shingo Maisawa⁷, Koichiro Yoneyama⁷, Keiji Nogami¹

¹ Nara Medical University, ² Ogikubo Hospital,

³ St. Marianna University School of Medicine Hospital,

⁴ Nagoya University Hospital,

⁵ University of Occupational and Environmental Health Hospital,

⁶ Tokyo Medical University Hospital, ⁷ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

患者背景とベースライン



- C-1コホートの試験登録前6カ月間の年間出血頻度が、他のコホート（C-2及びC-3）に比べて高かったことを除いて、コホート間で患者背景に大きな違いは認めなかった

	C-1コホート n=6	C-2コホート n=6	C-3コホート n=6
年齢 中央値, 歳 (最小 - 最大)	32 (17 - 51)	30 (12 - 58)	33 (12 - 58)
18歳未満の患者例数 (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
体重 中央値, kg (最小 - 最大)	60.4 (40.8 - 81.2)	56.1 (48.1 - 81.7)	66.0 (48.8 - 78.2)
非インヒビター患者例数 (%)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)
インヒビター患者例数 (%)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
試験登録前6カ月間 の年間出血頻度	平均値 (SD) 37.9 (25.2) 中央値 32.5 (最小 - 最大) (8.1 - 77.1)	19.6 (9.8) 18.3 (10.1 - 38.6)	15.9 (11.9) 15.2 (0 - 32.5)
標的関節*保有例数 (%)	6 (100)	6 (100)	3 (50.0)

* 試験登録前6カ月間に3回以上の自然出血を発現した関節

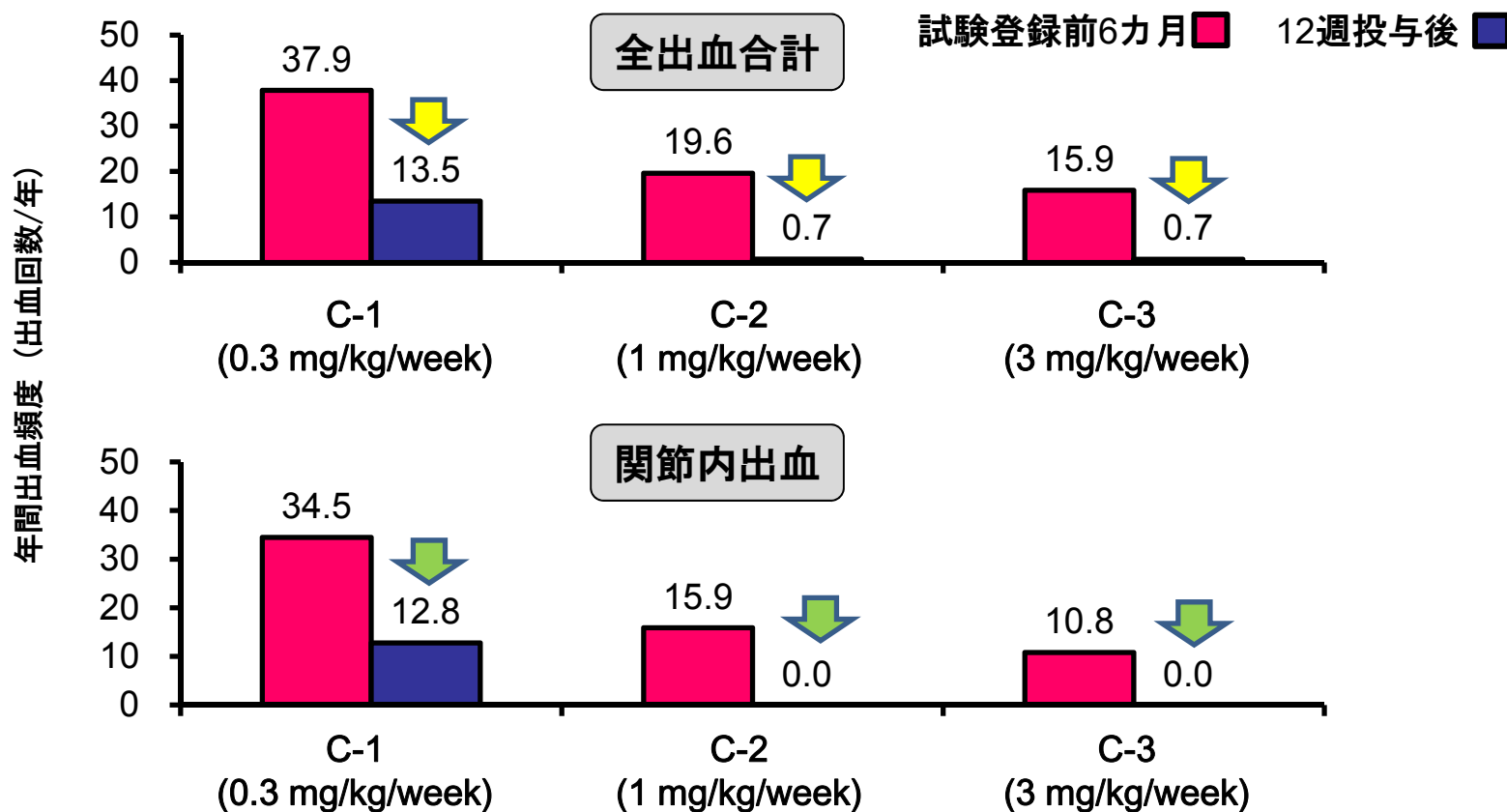
安全性成績



- 報告された有害事象は中等度2例を除きすべて軽度
 - 中等度例：上気道感染（C-2）、頭痛（C-3）
いずれもACE910との因果関係なし
- C-2コホートの1例が軽度な投与部位の紅斑により投与中止
- 過凝固に関連する有害事象及び凝固に関連する検査値（D-dimer、FDP、TAT、PT-INR）の異常変動なし
- 出血時オンデマンド治療におけるFVIII製剤またはバイパス製剤との併用時においても血栓塞栓症の発現なし
- 12週投与で抗ACE910抗体の発現なし

12週投与時点での安全性プロファイルは良好

臨床成績：12週投与後の年間出血頻度（平均）



- 年間出血頻度は全コホートで顕著に減少
- C-2、C-3コホートにおける関節内出血を完全にコントロール

第I相臨床試験患者パート：まとめ



安全性	- 週一回、3 mg/kg投与までの忍容性は良好 12週の投与期間中における抗ACE910抗体の発現なし
薬物動態/ 薬力学的 反応	- 血漿中トラフ濃度は用量依存的に増加 - ACE910の投与開始以降、APTTの短縮とトロンビン生成の促進が確認された
効果	- ACE910の週一回皮下投与は、FVIIIインヒビターの有無に関わらず、重症血友病Aにおいて有望な出血予防効果を示した 1 mg/kgおよび3 mg/kg投与群では、12週の投与期間中に関節内出血の報告なし

ACE910は、静脈確保が困難な患者や
FVIIIインヒビター患者を含めた全血友病A患者に対し、
効果的で利便性の高い予防療法の選択肢となることが期待される

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係の皆様：

メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

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

担当：原田、荒木、吉村、三義

投資家の皆様：

インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

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

担当：笹井、櫻井、清水、時田、熊谷