

糖尿病領域の概要

中外製薬株式会社
プロジェクト推進部長
高梨 契典

2009.12.07

将来見通し

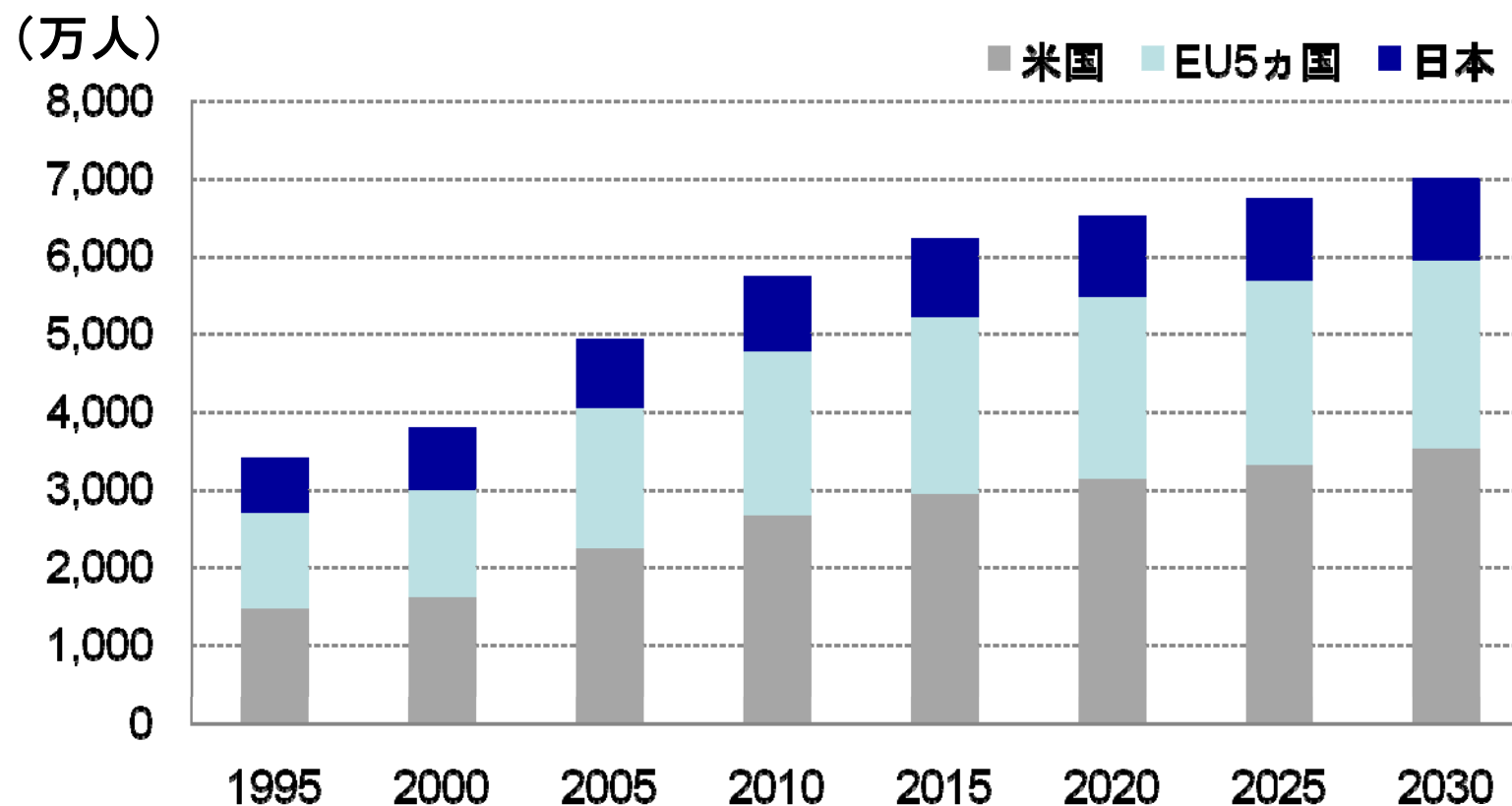
本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。

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。

本日の内容

1. 国内の糖尿病薬市場の概要
2. 既存薬の状況
3. 中外製薬の取り組み

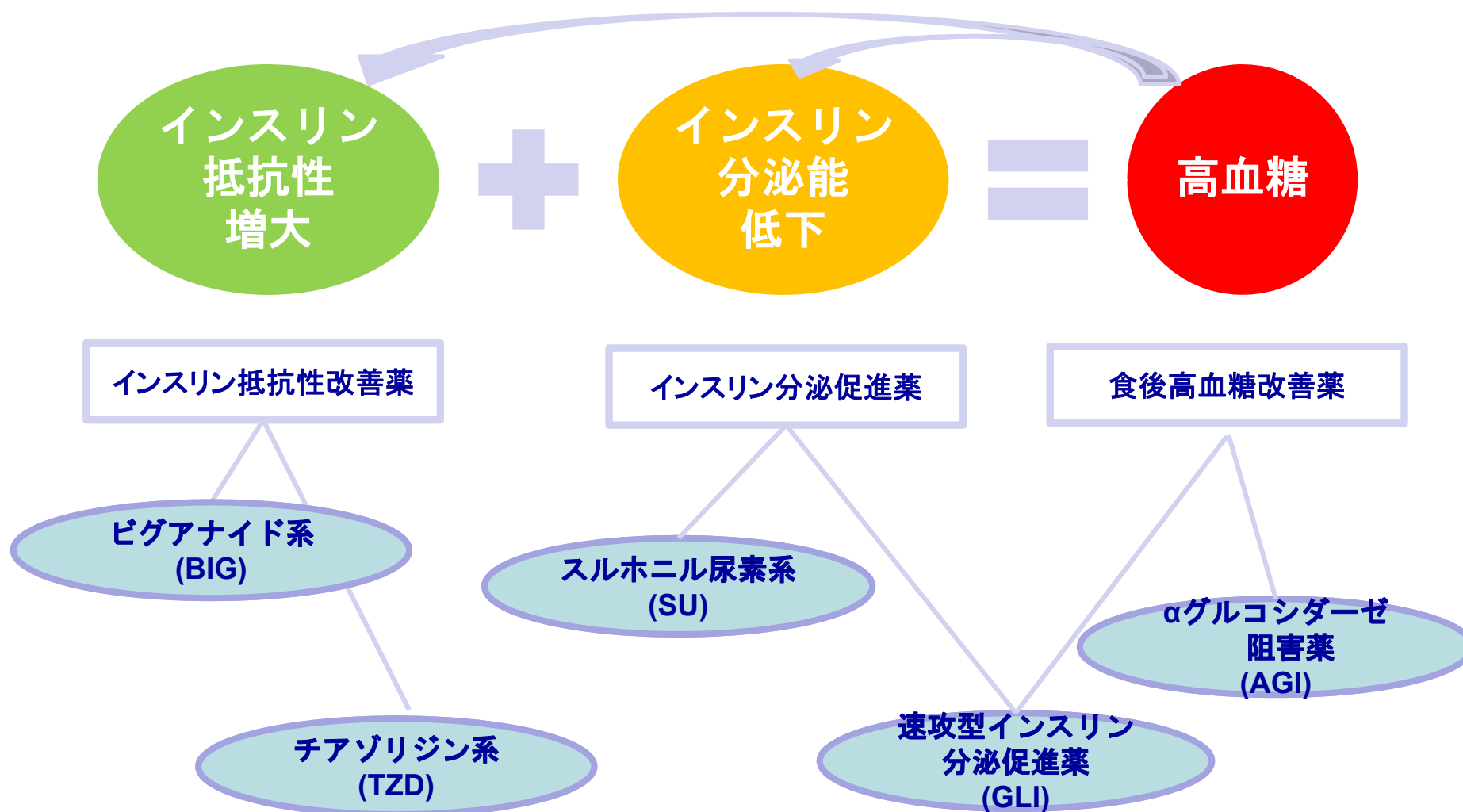
日米欧における 2 型糖尿病患者数の推移



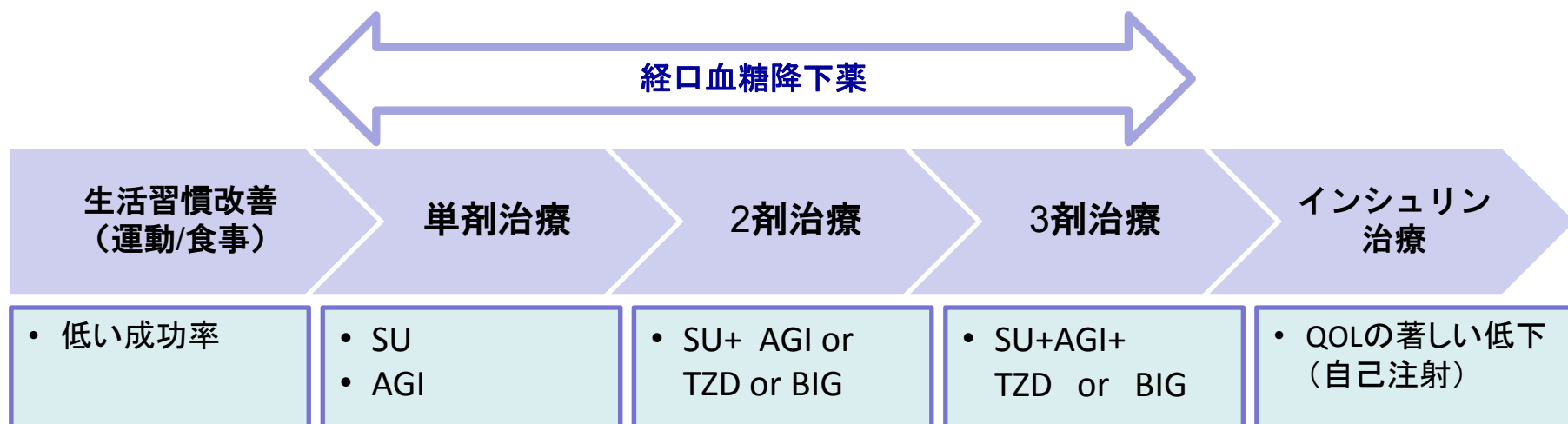
EU5カ国: イギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインの合計

出典: Epi Database (MattsonJack/サイニクス株式会社)

日本における現在の治療薬：経口血糖降下薬



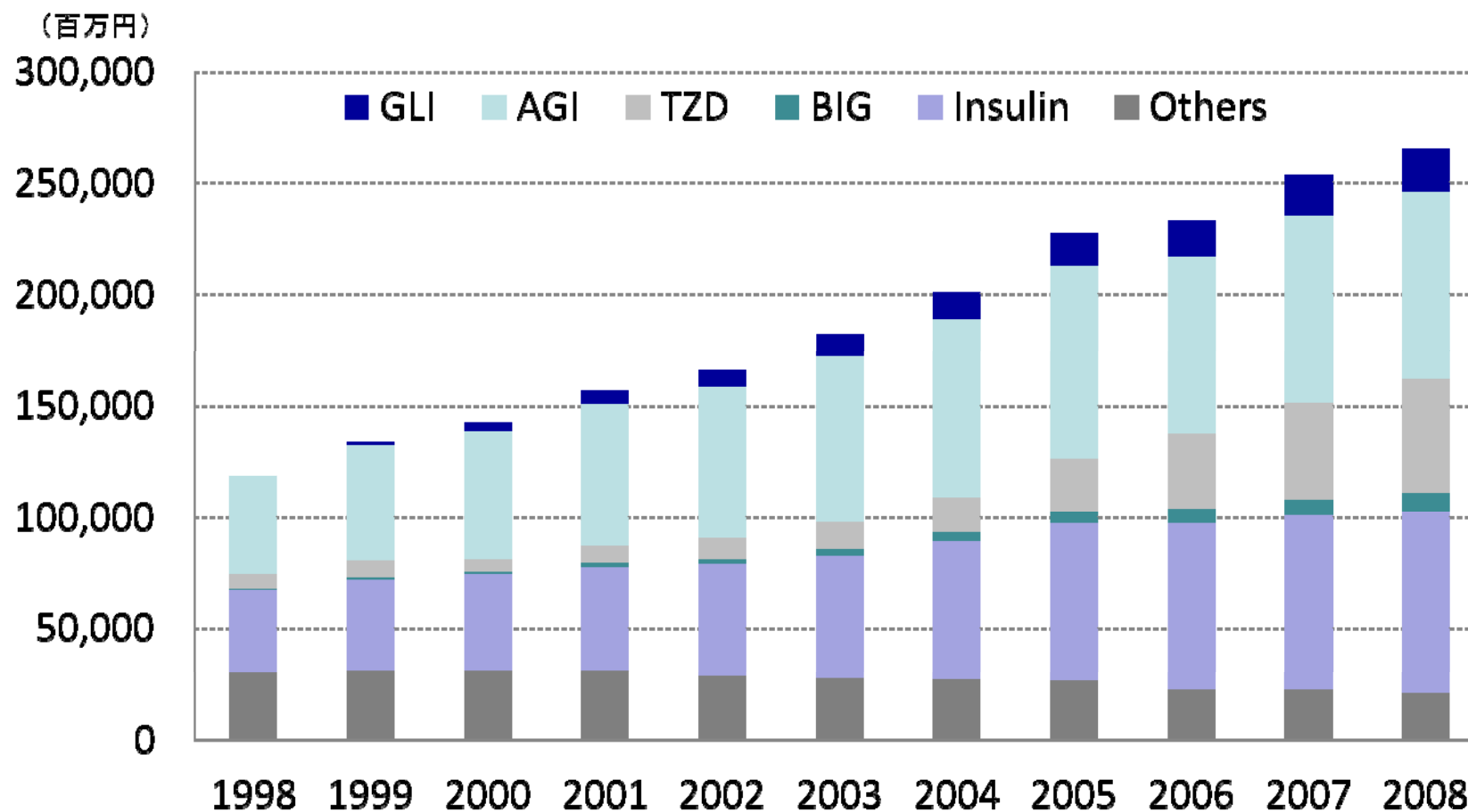
日本における現在の治療体系



日本糖尿病学会経口薬療法指針（抜粋）：

- ・ 食事/運動療法の実施後、代謝コントロールがなお不十分な場合に経口薬療法を開始。
- ・ 薬剤選択時は患者の病態、合併症、薬剤の作用特性などを考慮する。
- ・ 薬剤投与は少量から開始し、患者の状態を観察しつつ増量する。特にSU薬では、患者に低血糖時の対応を十分に指導する。
- ・ 3ヵ月間の継続投与後も目標に達しない場合、他剤併用を含めた他の治療法を考慮する。

国内糖尿病市場推移（薬価ベース）



※市場の範囲は当社定義による。

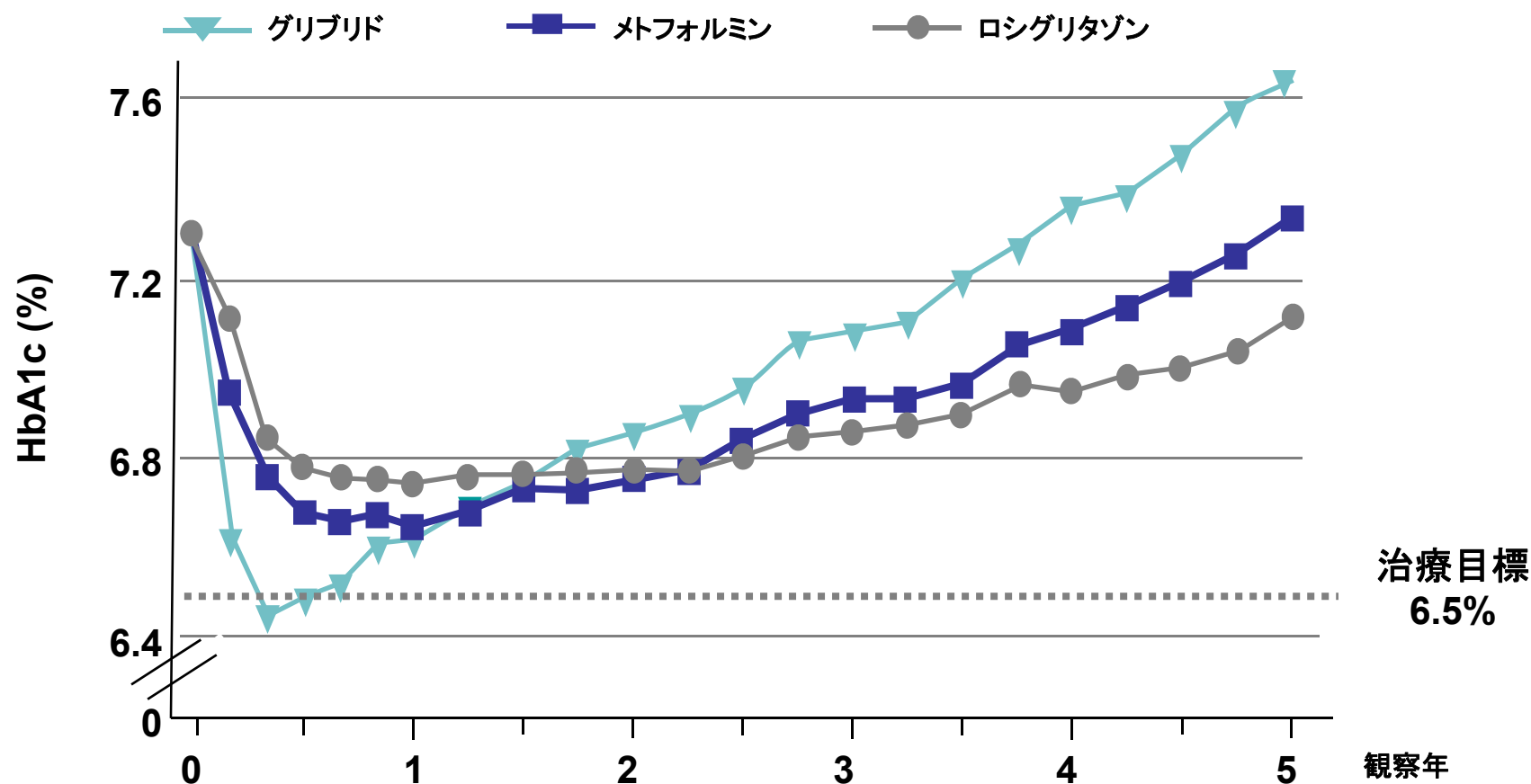
© 2009 IMS ジャパン(株) IMS医薬品市場統計1998-2008年12月MAT 無断複製・複写禁止

本日の内容

1. 糖尿病薬市場の概要
2. 既存薬の状況
3. 中外製薬の取り組み

経口糖尿病薬の効果持続性 (ADOPT)

糖尿病薬未治療例



既存薬治療では病態の進行を止めることが困難

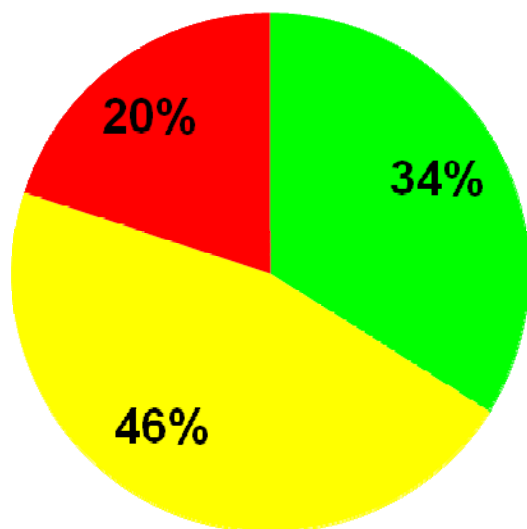
血糖コントロールの現状とHbA1c/細小血管合併症罹患率

血糖コントロールの現状

評価「良 HbA1c<6.5%」を満たすのは僅か34%

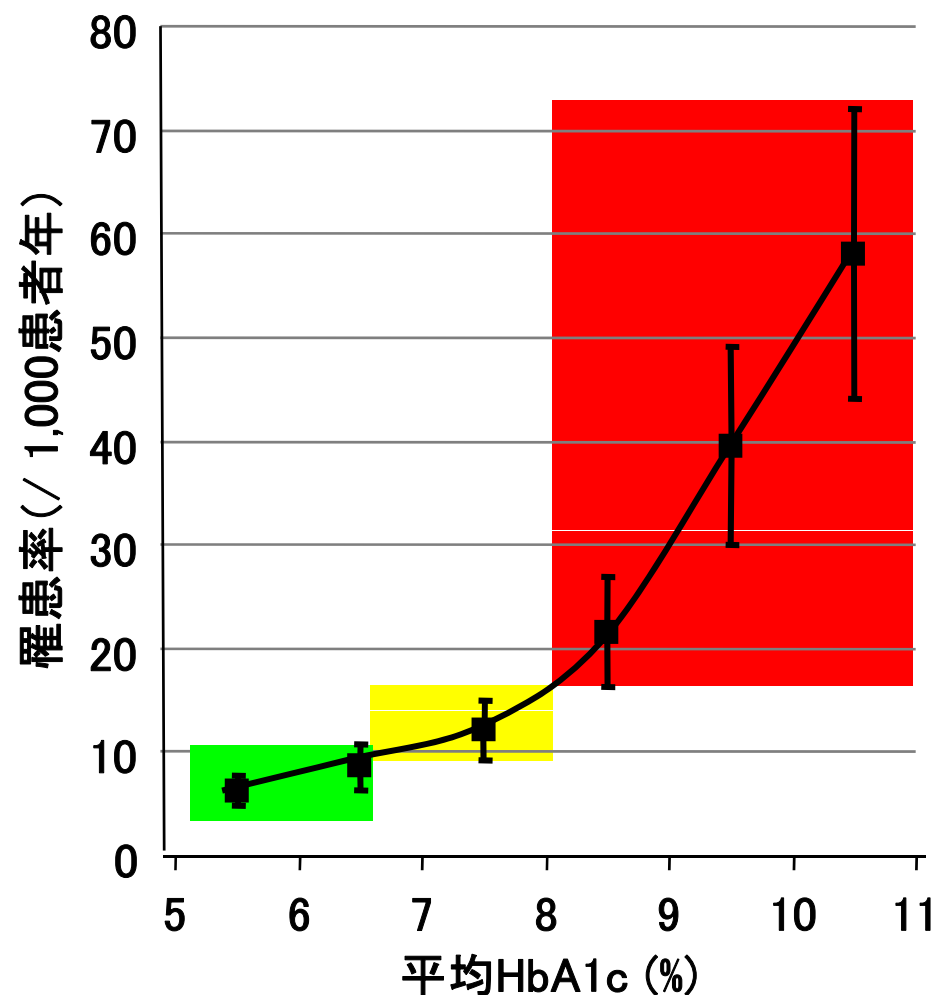
HbA1c (%)

■ < 6.5 ■ $6.5 \leq < 8.0$ ■ $8.0 \leq$



(1型:793名、2型:16,141名)

HbA1cと細小血管合併症罹患率



既存治療薬の状況

治療の満足度

	インスリン 分泌促進薬		インスリン 抵抗性改善薬		その他
	SU	GLI	BIG	TZD	AGI
HbA1c 低下作用	+++	+	++	+++	+
血糖コントロールの持続性	-	-	±	±	±
体重への影響	↑	↑	~	↑	~
低血糖	++	+	-	-	-
浮腫	-	-	-	++	-
消化器障害	-	-	+	-	+
禁忌	-	-	+	+	-
服薬簡便性	QD	TID	TID	QD	TID

QD=一日一回投与、TID=一日三回投与

不満 ← → 満足





本日の内容

1. 糖尿病薬市場の概要
2. 既存薬の状況
3. 中外製薬の取り組み

糖尿病領域参入の理由

■ 高いアンメット・メディカル・ニーズ

- 増大する患者数
- 既存治療薬の限界（長期間の血糖コントロールが困難）

■ ロシュとのアライアンスによる研究開発のポテンシャル強化

- 各種研究プラットフォームの共有化
- ロシュ・グループとして国際共同開発が可能
- ロシュ診断薬事業とシナジー

■ ビジネス戦略との一致

- エポジンをはじめとする腎領域フランチャイズと糖尿病性腎症の増加
- 開業医市場におけるプレゼンスの強化
- オイグルコンの販売

期待される新規糖尿病薬の標的臓器

膵臓:

血糖依存性インスリン分泌 ↑
血糖依存性グルカゴン分泌 ↓
膵β細胞の再生促進

■ GLP-1アゴニスト

■ DPP-4阻害薬

■ その他分泌促進剤

■ グルカゴン受容体阻害薬

肝:

糖新生 ↓ 糖取り込み ↑

■ Glucokinase activator

腎:

糖再吸収 ↓

■ SGLT2阻害薬

中枢神経系:

摂食 ↓

■ CB1拮抗薬

脂肪:

糖取り込み ↑

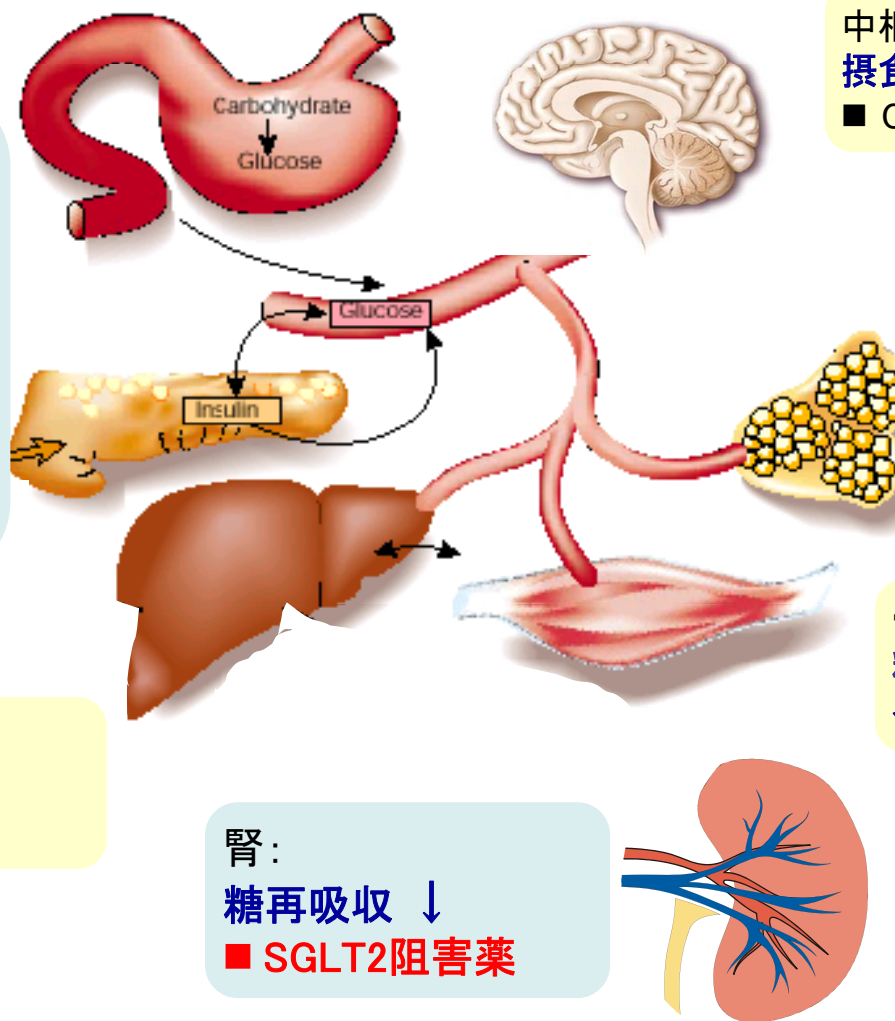
インスリン感受性 ↑

■ 11β-HSD

骨格筋:

糖取り込み ↑

インスリン感受性 ↑



新規治療薬の特性

治療の満足度

	インスリン分泌促進薬				インスリン抵抗性改善薬		その他	
	SU	GLI	DPP-4	GLP-1	BIG	TZD	AGI	SGLT2
HbA1c 低下作用	+++	+	++	++++	++	+++	+	+++?
血糖コントロールの持続性	-	-	?	?	±	±	±	?
体重への影響	↑	↑	~	↓	~	↑	~	↓
低血糖	++	+	-	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	-	-	-	++	-	-
消化器障害	-	-	-	++	+	-	+	-
禁忌	-	-	-	-	+	+	-	±
服薬簡便性	QD	TID	QD	注射	TID	QD	TID	QD

QD=一日一回投与、TID=一日三回投与

不満 ← → 満足


中外製薬の取り組み

既存治療薬の課題

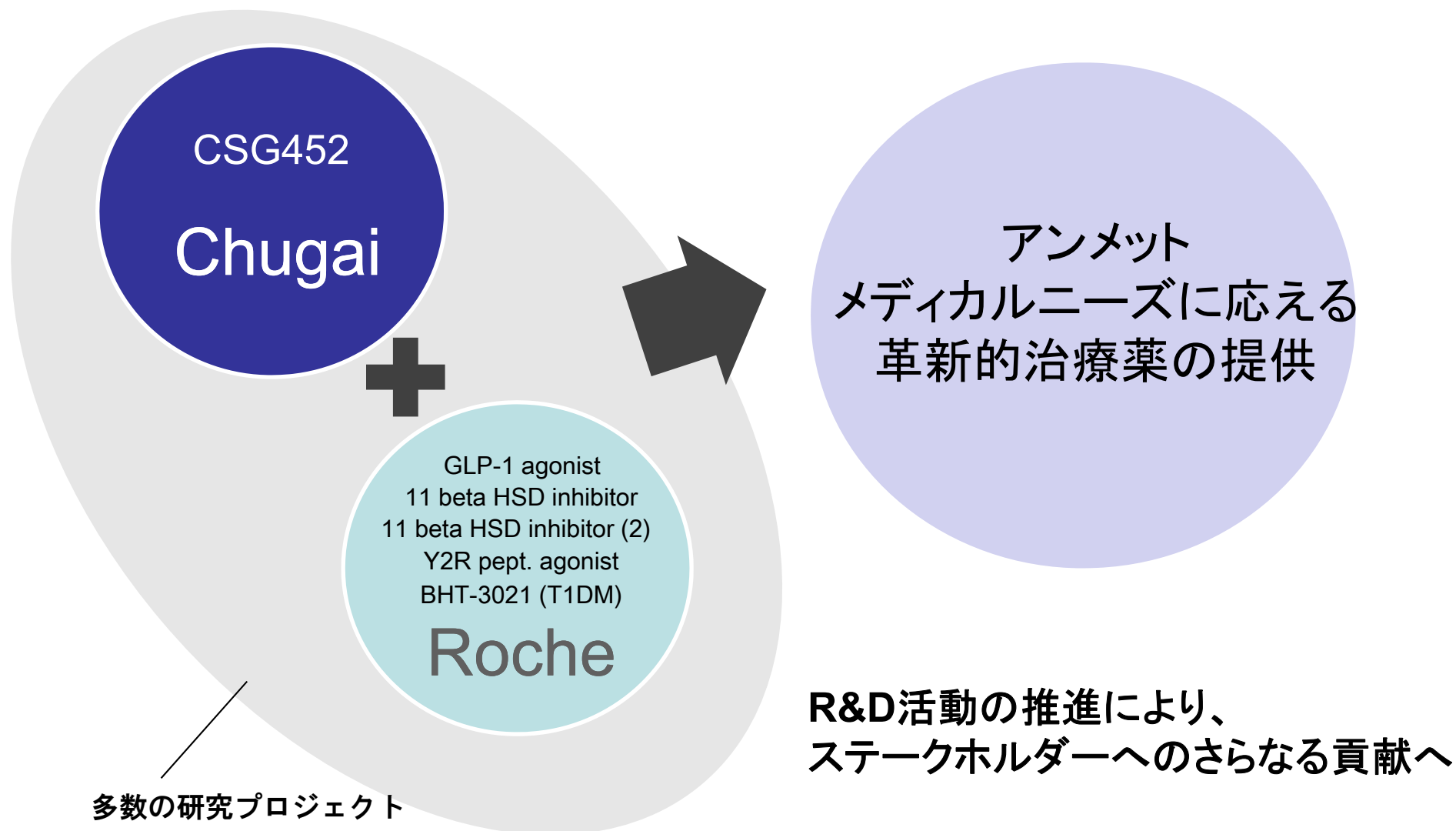
- 血糖コントロール効果の持続性が低い
- 副作用（低血糖、体重増加、浮腫、消化器症状）のため充分量投与できない

新規治療薬への期待

- 十分な血糖コントロールが長期間持続
- 低血糖リスクが生じない
- 体重が増加しない/減少
- 病態改善の可能性（ β 細胞保護作用）

アンメットメディカルニーズに応えるべく、治療オプションの少ないインスリン抵抗性改善薬や、病態の根本的治療にフォーカスし、first in class, best in classの治療薬の開発を目指す

治療選択肢の拡大のために



Taspoglutideの概要

中外製薬株式会社
プロジェクト推進部
古賀 隆樹

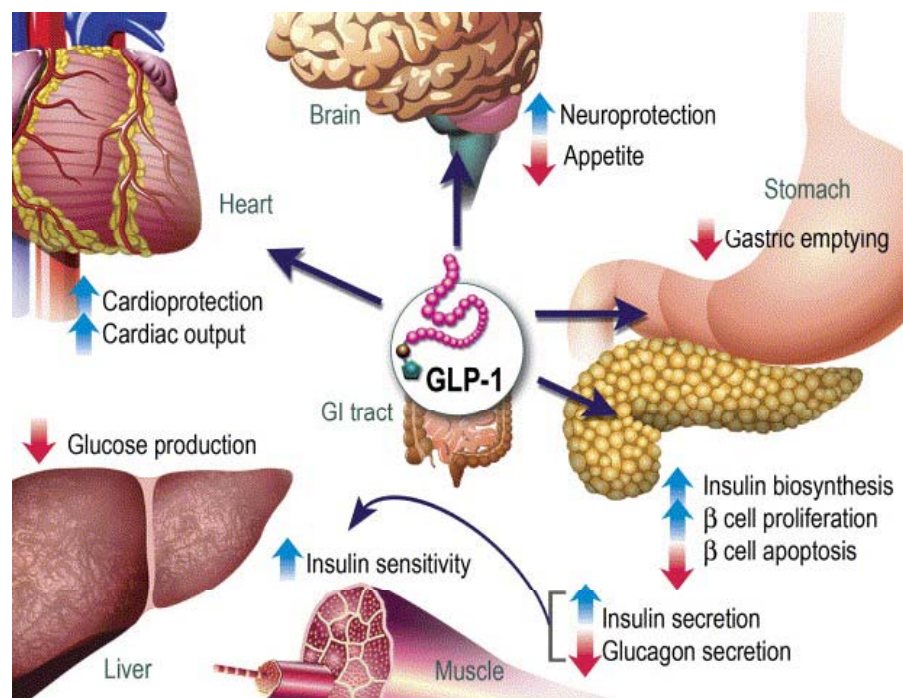
2009.12.07

本日の内容

1. GLP-1の作用と開発中のGLP-1アゴニスト
2. Taspoglutideの特徴と開発状況

GLP-1の作用と創薬への応用

グルコース濃度に依存したインスリン分泌促進作用（インクレチン作用）
による血糖降下作用



Drucker, Cell Metabolism 2006;3:153-165

- グルコース濃度依存的
 - インスリン分泌促進
 - グルカゴン分泌抑制
- 胃排出遅延
- 食欲低下
- 体重減少作用
- 膵 β 細胞機能回復、再生

欠点：短い半減期

$T_{1/2} = 2 \text{ min.}$

長時間作用型アナログ

- Exenatide
- Liraglutide
- Taspoglutide

分解酵素（DPP-4）阻害

- Sitagliptin
- Vildagliptin
- Alogliptin

GLP-1アゴニストとDPP-4阻害剤の比較

GLP-1アゴニストは強い血糖コントロールと体重減少作用が特徴

	GLP-1 アゴニスト	DPP-4阻害剤
作用機序	外因性のGLP-1濃度上昇	インクレチン分解阻害による内因性インクレチン濃度上昇
投与経路	注射	経口
血糖コントロール	HbA1c減少>1%	HbA1c減少 <1%
体重	減少	影響なし
副作用	吐き気、嘔吐	高い忍容性
低血糖	SU薬との併用時注意 (軽度)	ない

日本で開発中のGLP-1 アゴニスト

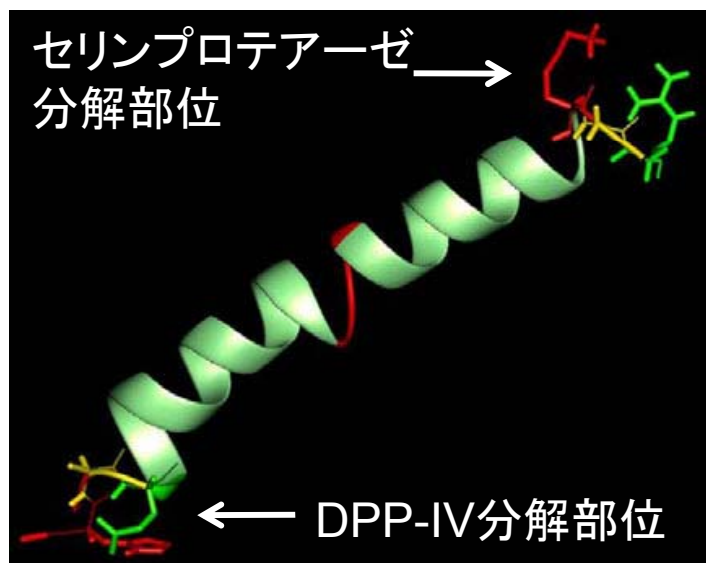
	開発元	概要	投与間隔	開発状況
Exenatide	Amylin/Lilly	Exendin-4 / solution	2回／日	申請中
Liraglutide	Novo Nordisk	GLP-1 analogue	1回／日	申請中
Lixenatide	Sanofi-Aventis	GLP-1 and Exendin-4 analogue	1回／日	P3
Exenatide LAR	Amylin / Lilly/ Alkermes	Exendin-4 / polymer-based microspheres	1回／週	P3
Taspoglutide /ITM-077	Roche/Ipsen/ Chugai/Teijin	GLP-1 analogue / low pH solution containing Zn	1回／週	P2
Albigultide	GSK	GLP-1-albumin fusion	1回／週	P1/2
LY2189265	Lilly	Fc-fusion protein GLP-1 analog	1回／週	P2

本日の内容

1. GLP-1の作用と開発中のGLP-1アゴニスト
2. Taspoglutideの特徴と開発状況

天然型GLP-1からTaspoglutideへ

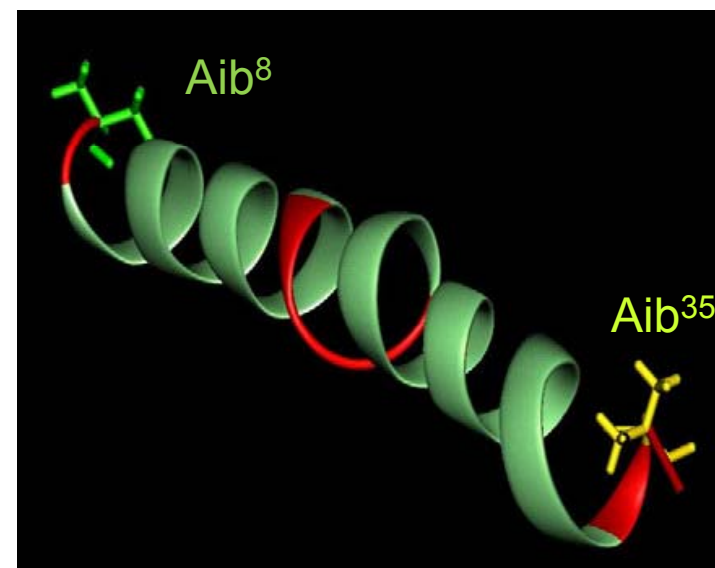
天然型GLP-1



Aib^{8,35}
置換



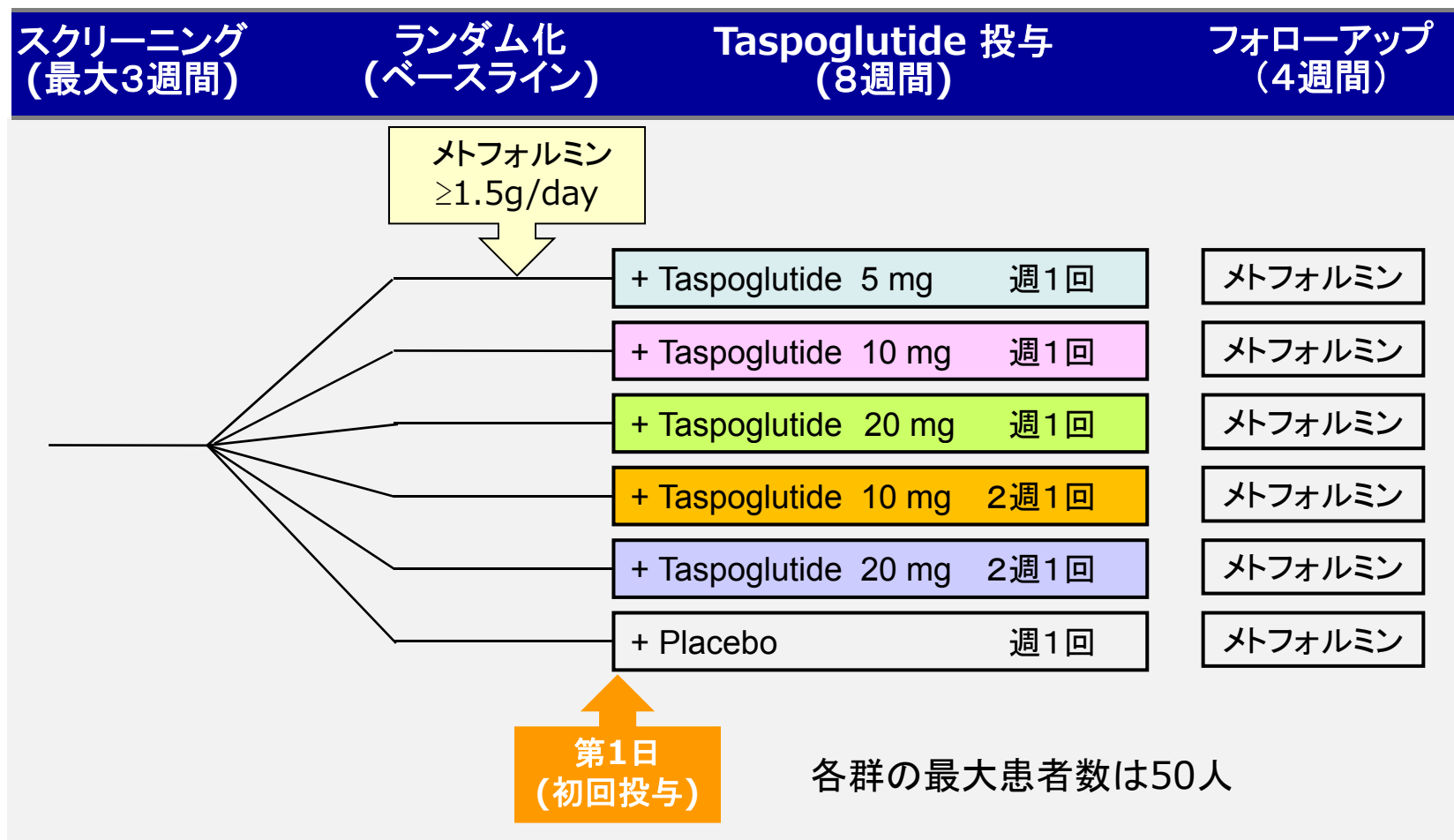
Taspoglutide



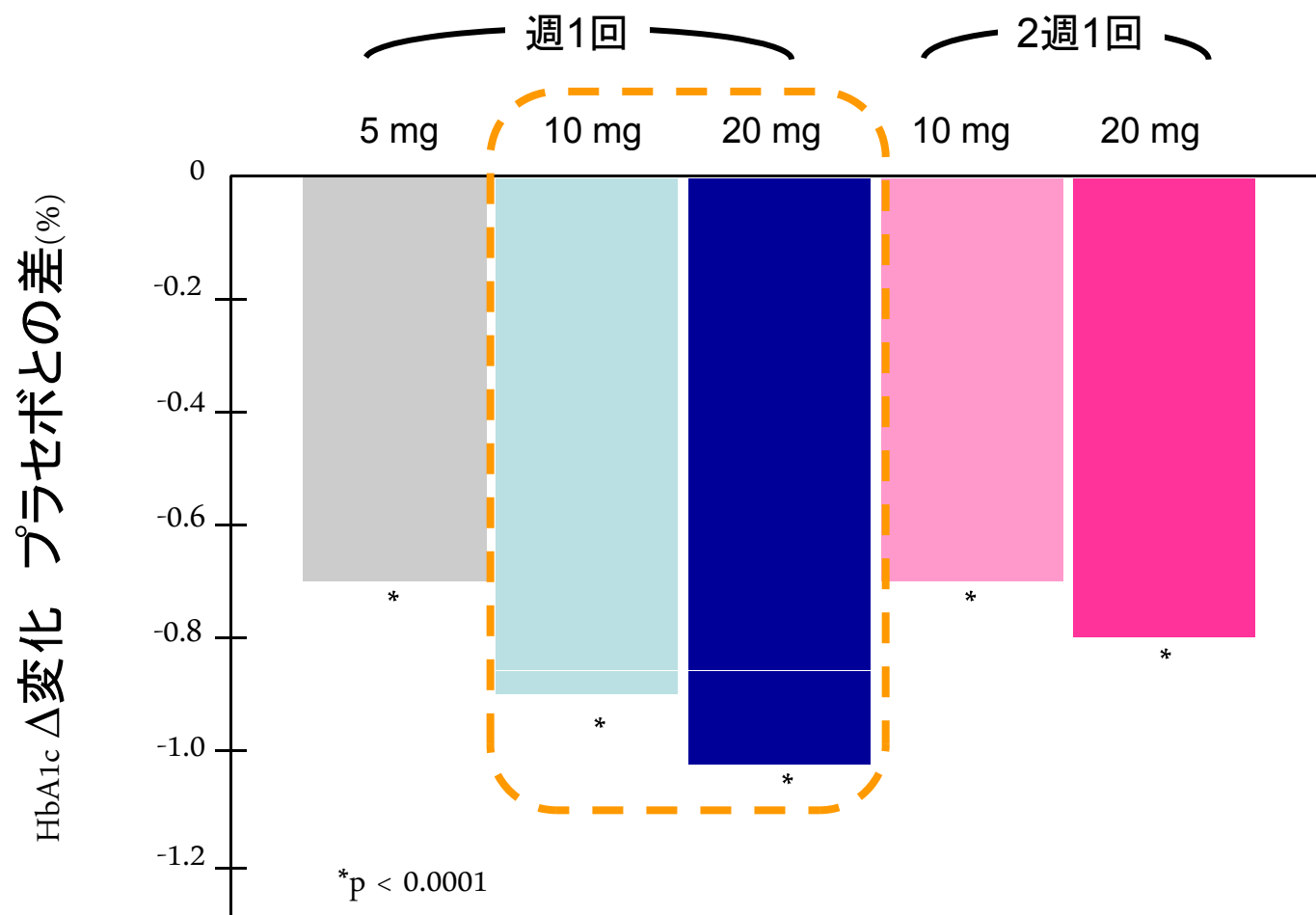
- 活性型天然GLP-1はペプチダーゼにより速やかに不活性化を受ける。
- 2箇所のアミノ酸をアミノイソ酪酸（Aib）に改変し分解耐性を付与した。
- アゴニスト活性は天然型と同程度
- 亜鉛を加えた製剤とすることにより、週1回の投与を可能とした。

海外第II相試験

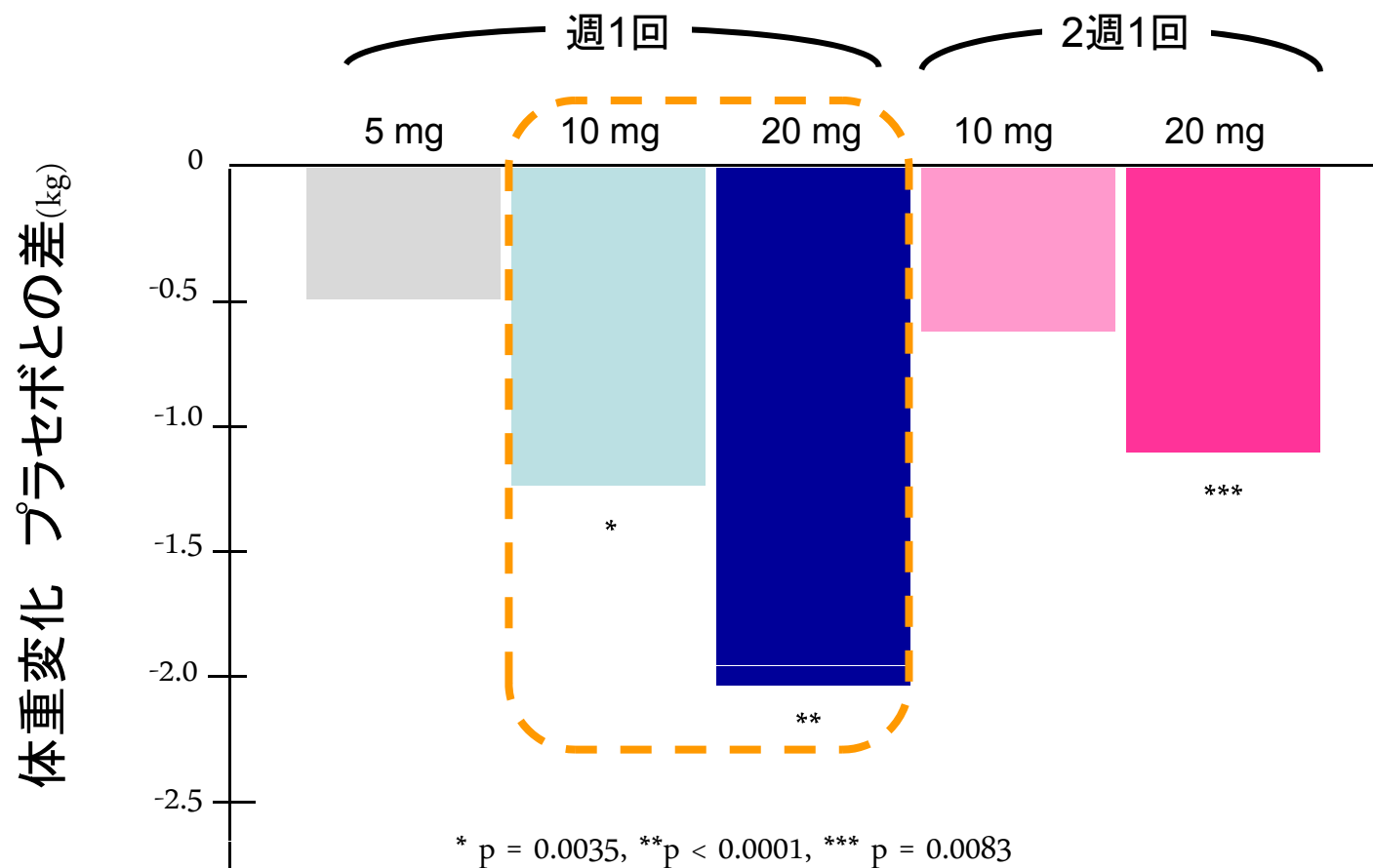
— 週1回または2週1回8週間投与（メトホルミン併用） —



HbA1cの変化：8週間で顕著な減少



体重の変化：8週間で顕著な減少



有害事象

	週 1 回				2 週 1 回	
	プラセボ n=49	5mg n=50	10mg n=49	20mg n=50	10mg n=50	20mg n=49
悪心, n (%)	3 (6)	11 (22)	12 (24)	26 (52)	16 (32)	20 (41)
下痢, n (%)	4 (8)	4 (8)	5 (10)	5 (10)	8 (16)	9 (18)
嘔吐, n (%)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	11 (22)	6 (12)	12 (24)
頭痛, n (%)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	6 (12)	7 (14)	6 (12)
食欲減退, n (%)	-	-	5 (10)	3 (6)	4 (8)	3 (6)
消化不良, n (%)	-	-	4 (8)	6 (12)	3 (6)	2 (4)
腹部膨満, n (%)	-	-	2 (4)	2 (4)	3 (6)	6 (12)

主な有害事象は消化器系 → 第Ⅲ相では漸増投与により軽減を図る

Rocheが実施中の海外PIII試験

試験名	併用療法	対照薬	患者数	結果
T-emerge 1	Diet & exercise	Placebo	330	Placeboを上回るHbA1低下作用が示された
T-emerge 2	Metformin, TZD, Metformin + TZD	Exenatide	990	24週間の評価期間後、exenatideを上回るHbA1低下作用が示された
T-emerge 3	Pioglitazone + metformin	Placebo	330	
T-emerge 4	Metformin	Sitagliptin	630	Sitagliptinを上回るHbA1低下作用が示された
T-emerge 5	Metformin + SU	Insulin glargin	990	
T-emerge 6	SU ± metformin	Pioglitazone	650	
T-emerge 7	Metformin (high BMI)	Placebo	260	
T-emerge 8	History of cardiovascular event	Placebo	2000	

競合薬に対するTaspoglutideの優位性

	Taspoglutide	Exenatide	Liraglutide	Exenatide LAR
活性本体	天然型	トカゲ由来	天然型	トカゲ由来
投与間隔	週1回	1日2回	1日1回	週1回
薬効 (HbA1c)	>exenatide (T-emerge 2)		>exenatide (LEAD6)	>exenatide (DURATION1)
デバイス	オートイン ジェクター (予定)	ペン	ペン	バイアル 用時溶解、調製

日本での開発

開発コード： ITM-077/RG1583
 起 源： Ipsen/Roche
 国内開発： 帝人ファーマと中外製薬の共同開発
 構造式： ヒトグルカゴン様ペプチドー 1（GLP-1）誘導体
 剤 型： 注射剤（塩化亜鉛を含む溶液に溶解した徐放製剤）

＜実施中のP2臨床試験＞

試験名称	ITM-077 / RG1583の2型糖尿病患者を対象とした第2相臨床試験
実施者	帝人ファーマ株式会社・中外製薬株式会社
概要	2型糖尿病患者にITM-077 / RG1583を12週間投与した際の有効性と安全性をプラセボと比較し、用量反応性を検討する。
投与	週1回 腹部皮下投与
デザイン	多施設共同・無作為割付・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較
主要な評価項目	有効性（HbA1c）、安全性

CSG452の概要

中外製薬株式会社
プロジェクト推進部
池田 幸弥

2009.12.07

本日の内容

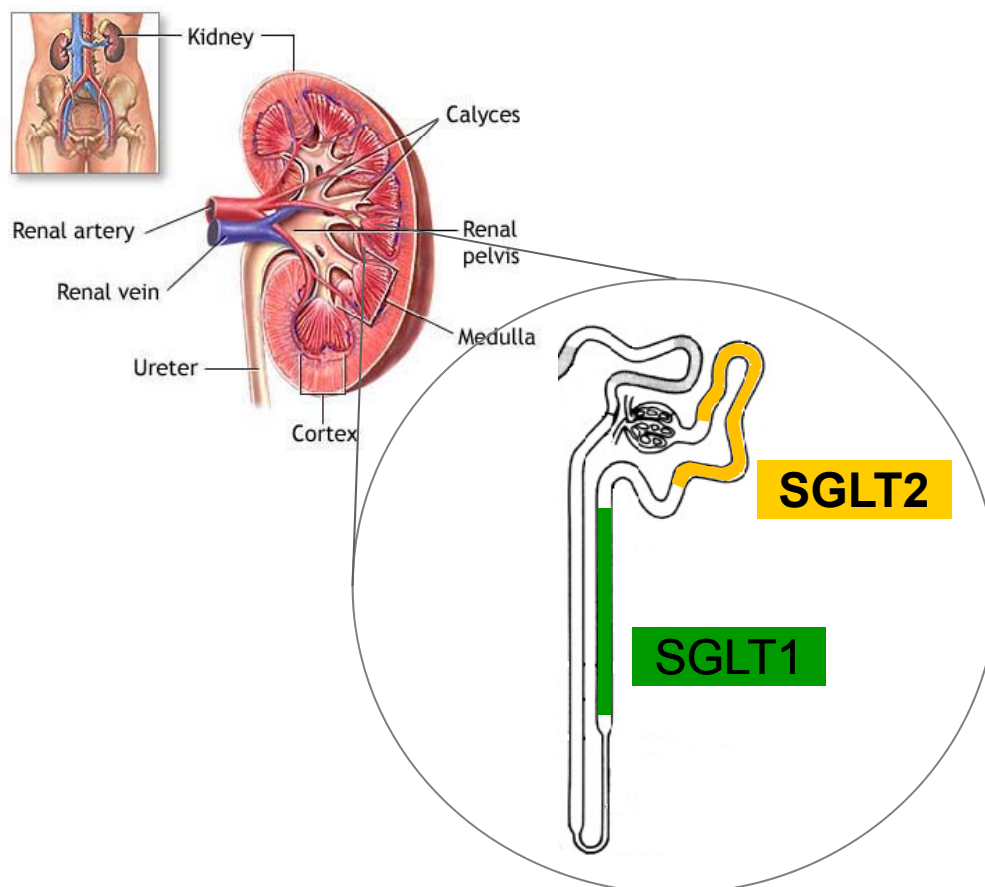
1. CSG452の概要
2. SGLT2阻害剤の特徴と開発状況
3. CSG452の開発状況

CSG452/ RG7201について

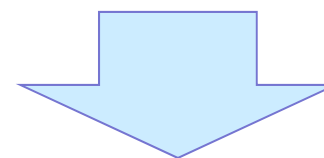
- 御殿場研究所にて創薬された選択的SGLT2阻害剤
(C-glycoside化合物)
- 2007年ロシュへ導出、共同開発を開始
- 現在、日本からも参加するPhase 2国際共同治験が
進行中
- 2010年中にPhase 3への移行を決定する予定

CSG452の作用機序

■ 糖の尿への直接排出による血糖コントロール



- 糸球体でろ過された血液中のグルコースは、ナトリウム依存性グルコース輸送担体 (Sodium glucose co-transporter: SGLT)により尿細管で再吸収される
- CSG452は、腎臓に存在する2種類のSGLTのうち、より輸送能力の大きなSGLT2の働きを選択的に妨げることでグルコースの再吸収を抑える。グルコースは尿として体外に排出されるため、血糖が低下する。



インスリンに依存しないメカニズムでの血糖コントロールが可能

本日の内容

1. CSG452の概要
2. SGLT2阻害剤の特徴と開発状況
3. CSG452の開発状況

SGLT2阻害剤の特徴

■ 適応症

- 2型糖尿病（1型糖尿病及びpre-diabetesの可能性もあり）

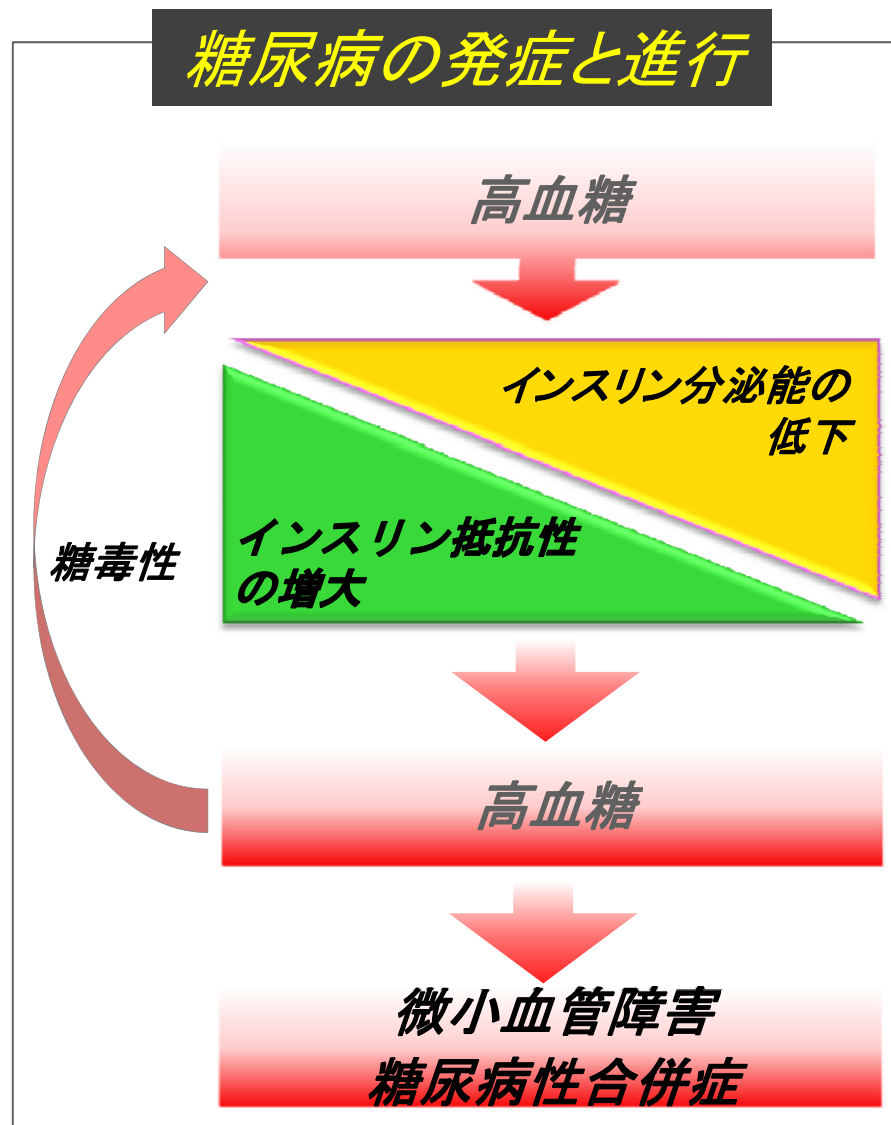
既存薬との違い・差別化

- 患者背景に関わりなく、持続的な血糖コントロールが可能
- 体重減少作用、血圧降下作用
- 糖毒性の解除による抗糖尿病作用
- 低い低血糖リスク
- 高い安全性と忍容性
（消化器症状・浮腫等がない）
- 理論的にはあらゆる既存の治療薬と併用可能

長期試験で評価すべきポイント

- 尿路感染症・性器感染症の発症頻度
- 水分バランス異常
（多尿・夜間頻尿・脱水症状・血液量減少・高ヘマトクリット値）
- 腎機能障害

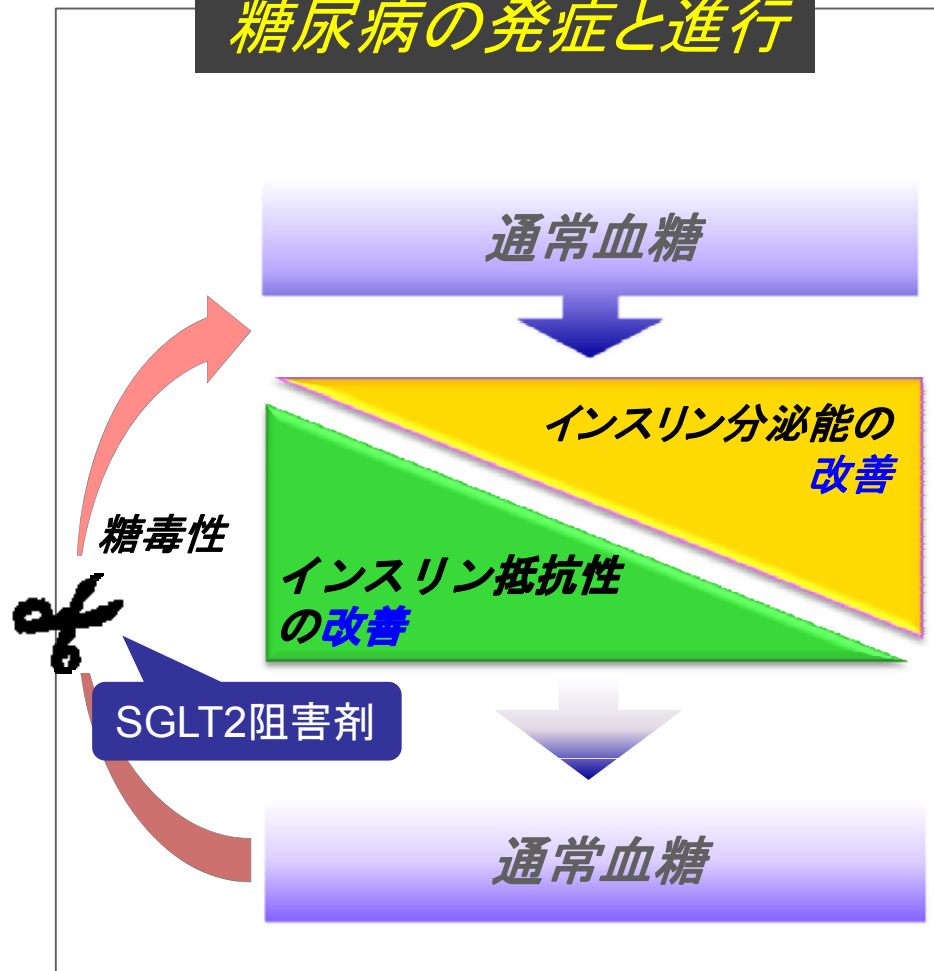
SGLT2阻害剤が明らかにする糖毒性の重要性



- 高血糖状態がある程度継続すると、インスリン分泌低下及びインスリンシグナルが正常に伝わらなくなる（抵抗性発現）。このため更に血糖が上昇し易くなり、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性が増大し、やがて糖尿病を発症する。
- この高血糖がもたらす悪循環を糖毒性と呼び、糖尿病の発症と進行の原因と考えられる

SGLT2阻害剤が明らかにする糖毒性の重要性

糖尿病の発症と進行



- 高血糖状態がある程度継続すると、インスリン分泌低下及びインスリンシグナルが正常に伝わらなくなる（抵抗性発現）。このため更に血糖が上昇し易くなり、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性が増大し、やがて糖尿病を発症する。
- この高血糖がもたらす悪循環を糖毒性と呼び、糖尿病の発症と進行の原因と考えられる

選択的SGLT2阻害剤の開発状況（2009年11月現在）

薬剤	開発会社	開発状況	
		海外	国内
Dapagliflozin	BMS／AZ	P3	P2
Canagliflozin (TA-7284)	J&J／田辺三菱製薬	P3	P1
CSG452 (RG7201)	中外製薬／Roche	P2	P2
BI 10773	Boehringer Ingelheim	P2	P2
ASP-1941	アステラス製薬	P2	P3
LX4211	Lexicon	P2	NA
ISIS 388626	Isis	P1	NA

本日の内容

1. CSG452の概要
2. SGLT2阻害剤の特徴と開発状況
3. CSG452の開発状況

現在実施している臨床試験

＜P2国際共同治験＞

試験名称	2型糖尿病患者において5用量のCSG452 / RG7201の有効性血糖パラメータ、安全性／忍容性及び薬物動態を検討する第2相国際共同治験
実施者	中外製薬株式会社
概要	2型糖尿病患者において、プラセボを対象としてCSG452/RG7201の5用量の有効性、安全性、薬物動態を評価する12週間投与試験
投与	1日1回 経口投与
デザイン	プラセボ対照・無作為割付・二重盲検・並行群間比較・多施設共同6群試験（2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, プラセボ）
適格基準	少なくとも3カ月以上メトホルミンを安定用量で服用している患者、あるいは食事・運動療法のみを受けている患者
主要な評価項目	HbA1cの変化量

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

担当：山田、広瀬、荒木

投資家の皆様：IRグループ

Tel : 03-3273-0554

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

担当：内田、前田、清水、時田