

R & Dミーティング

大日本住友製薬株式会社

2007年3月28日

研究の概況

大日本住友製薬株式会社
研究本部長 横山 雄一

2007年3月28日

1. 中期経営計画における研究本部方針
2. 研究の進捗状況

2007-2009年度 中期経営計画 基本方針

グローバル化に向けた事業基盤の整備・強化

1. 国内収益基盤の強化
2. 新薬継続創出に向けた体制の強化
3. 海外事業展開に向けた体制の整備
4. 戦略的提携の強化
5. 継続的な経営効率の追求
6. DSPマネジメントの確立

中期経営計画 研究本部 基本戦略

<3カ年基本方針>

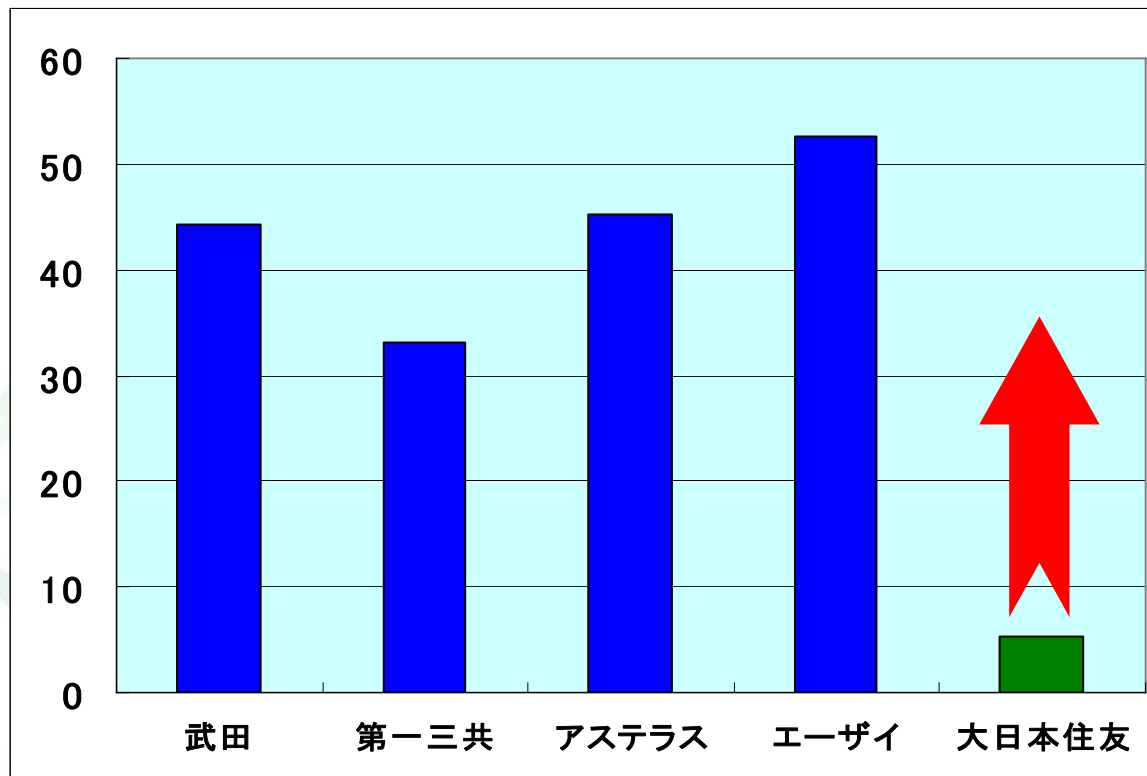
グローバル製品を継続的に創出できる
研究体制を構築する



「海外売上高比率」の向上に貢献でき、 グローバルに通用する新薬の創出が急務

国内上位メーカーとの比較

海外売上高
比率
(%)



新薬創出力の強化(研究本部)

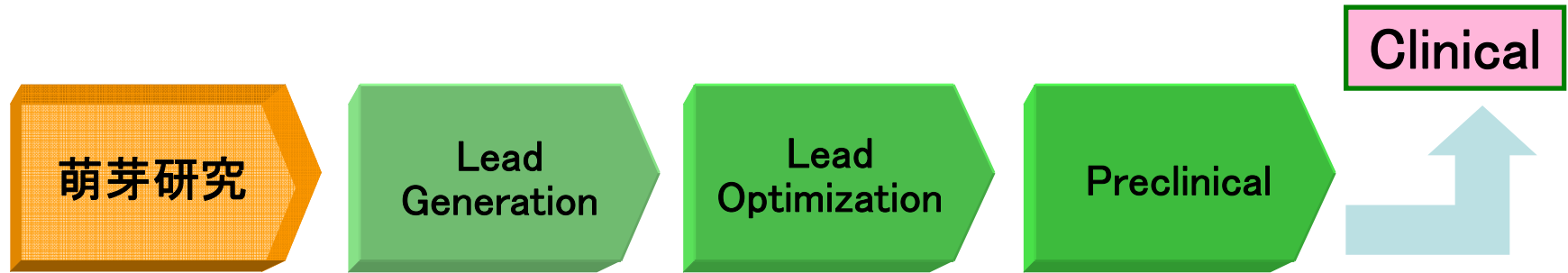
◆ 3つの研究指向領域

●糖尿病・循環器 ●精神神経 ●炎症・アレルギー

◆ 3つの強化策

1. 初期段階の研究テーマ数を充実
2. 創薬基盤技術の整備・強化
(研究開発効率の向上を実現する)
3. 製品創出に貢献できる人材の育成

新薬創出力の強化(研究本部)



初期研究テーマの充実

① 質の高い研究テーマ数の充実

② 創薬基盤技術の整備・強化

③ 製品創出に貢献できる人材の育成

1. 初期段階の研究テーマを充実

◆ 良質なテーマ発案と萌芽研究を積極的に進める

- 研究者の質の良い研究アイデアを吸い上げる
- 提案テーマの実現可能性(フィージビリティ)を適正に判断

◆ 外部からの導入・提携を積極的に推進する

- 現在、精神神経領域で実施中

KASPAC: カリンスカ研究所 + DSP

アルツハイマー病治療薬の創薬シーズ探索



(KASPAC)

- 今後、国内外のバイオベンチャーやアカデミアと、研究初期段階からの共同研究や技術導入の提携を検討していく。
- 精神神経領域で検討を開始し、また、炎症・アレルギーや糖尿病・循環器領域でも具体化していく計画。

2. 創薬基盤技術の整備・強化

◆有望なターゲット・シーズの探索

- ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、HTSなど

◆効率的なリード・オプティマイゼーション(LO)

- X線結晶構造解析

タンパクー低分子リガンド複合体の構造解析

- ヒトにおける薬物動態のシミュレーションなど

◆ヒトにおける有効性予測と成功確率の向上

- ヒト型標的分子やヒト由来細胞を用いた評価など

X線結晶構造解析の応用例

タンパクー低分子リガンド複合体の
構造解析により、
有望化合物のデザインが可能となる

—Structure-Based Drug Designの推進—

X線結晶構造解析法（3つの要素技術）



I. 蛋白質の大量発現・精製

- cDNAから精製タンパク質へ

II. 蛋白質-薬剤 複合体の結晶化

- 精製蛋白質から単結晶へ

III. X線回折実験・立体構造解析

- 単結晶から立体構造モデルへ

- 創薬研究に応用可能なスピード、レベルへの技術力向上
- Structure-Based Drug Designへ応用展開するために、**各要素技術の迅速化・効率化**が必須である。

X線結晶構造解析の手順



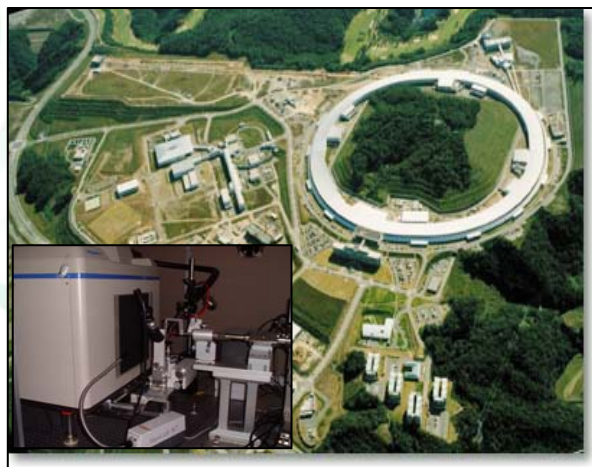
蛋白質発現



蛋白質精製



複合体の結晶化



SPring-8
©JASRI

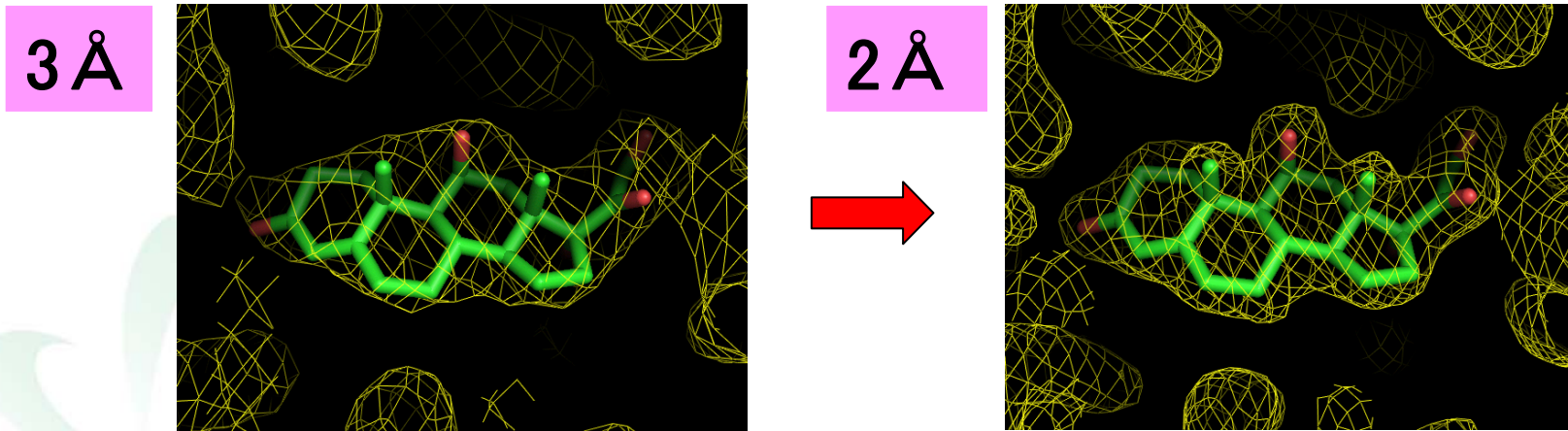
X線回折強度データ測定



立体構造解析

X線回折データの活用

	実験室装置	大型放射光施設
結晶の大きさ	0.2mm角	50 μ m角
1イメージの露光時間	30分	1秒
データセット測定時間	90時間	3分
分解能	3 Å	2 Å



微小結晶から、短時間で、高精度のデータ測定が可能

現在実施中の創薬研究テーマにおいて、自社リガンドとレセプター・タンパクとの複合体結晶構造を取得済。これにより、選択性等の構造活性相関の情報が得られ、有望な化合物が見いだされている。

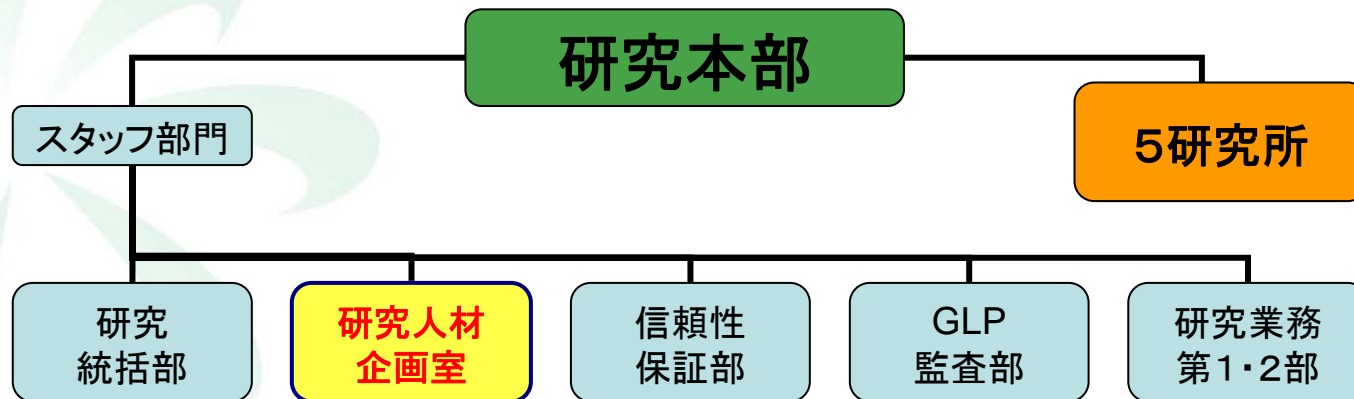
3. 製品創出に貢献できる人材の育成

◆研究組織の活性化や人材育成を強化するために、「**研究人材企画室**」を研究本部に新設した。

◆ミッション:

研究本部方針を実現するために、人材戦略の視点から必要な施策を提案し具体化 → **研究競争力の強化**

- ①人材配置・ローテーション計画の策定、②人材教育プログラム策定、
- ③研究者評価のための人事制度提案、④研究者の採用・育成など



1. 中期経営計画における研究本部方針
2. 研究の進捗状況

糖尿病・循環器領域

領域・薬効分類		製品	開発品	研究段階	
メタボリック・シンジンドローム	インスリン分泌促進薬	スルホニル尿素剤	グリミクロン		
		速効性インスリン分泌促進剤		SMP-508 (レパグリニド)	◎
	インスリン抵抗性改善薬		メルビン	SMP-862 (メホルミン)	◎
	糖吸収抑制薬		セイブル		◎
	合併症治療薬			AS-3201 (ラニレスタット)	○
	抗肥満薬				○
	循環器	高血圧		アムロジン セタプリル アルマール	イルベサルタン
高脂血症		リポクリン		○	

経口糖尿病薬：多面的な創薬研究

合併症治療薬

神経でのソルビトール蓄積阻害

●AS-3201 (開発中)

神経

インスリン抵抗性改善薬

筋肉組織への糖取り込み増加
脂肪組織への糖取り込み増加

筋肉

肝臓

膵臓

脂肪

腸

糖新生抑制薬

肝臓での糖新生抑制

●メホルミン (メルビン)
(SMP-862: 開発中)

DNAチップ解析による
作用メカニズム解析

新規創薬ターゲット
の探索

インスリン分泌促進薬

●グリクラジド (グリミクロン)
●SMP-508 (レパグリニド) (開発中)

糖吸収抑制薬

腸管からの糖吸収阻害
●ミグリトール (セイブル)

遺伝子発現データ

GeneLogic DB
(ヒト・データ)

疾患モデル動物
DNAチップ解析

組織特異的発現遺伝子

疾患特異的発現変動遺伝子

創薬ターゲット候補

精神神経領域

領域・薬効分類		製品	開発品	研究段階
機 能 性	統合失調症	ルーラン セレネース ハロマンس	AD-5423 (ブロナンセリン) SM-13496 (ルラシドン)	○
	うつ	ノリレン アビリット		
	不安	セディール エリスパン		
器 質 性	認知症		AC-3933	○
	パーキンソン病	ドプス アキネトン	AD-810N (ゾニサミド)	
	てんかん	エクセグラン マイスタン		
疼痛		モルヒネ		○

外部シーズの探索(アライアンス)にも積極的に取り組む

KASPACプロジェクト (2000.8~)

KASPAC: カロリンスカ研究所 (KI) + 大日本住友製薬 (DSP)
Karolinska Institute Sumitomo Pharmaceuticals Alzheimer Center

アルツハイマー病治療薬の創薬シーズ探索



KI



高い基礎研究力
 豊富な臨床経験
 高品質ヒトサンプル

KASPAC



DSP

創薬技術
 ゲノム科学技術

炎症・アレルギー領域

領域・薬効分類	製品	開発品	研究段階
炎症 (RA)	—	SMP-114	○
アレルギー疾患 (呼吸器疾患等)	キュバール エバステル	SMP-028	◎

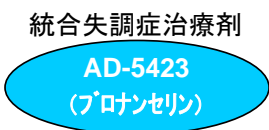

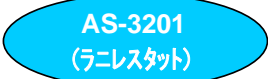






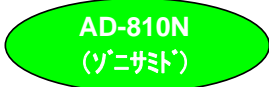
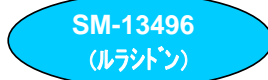










◎：前臨床段階に上がったもの




開発の概況

大日本住友製薬株式会社
開発本部長 小野 圭一

2007年3月28日

臨床開発の現況

申請中	第Ⅲ相試験	第Ⅱ相試験		第Ⅰ相試験
統合失調症治療剤  AD-5423 (プロナセリン)	発熱性好中球減少症  メロペン	糖尿病合併症治療剤  AS-3201 (ラニレストット)	糖尿病治療剤  SMP-508 (レバグリニド)	気管支喘息治療剤 (米国)  SMP-028
高血圧症治療剤  イルベサルタン	糖尿病合併症治療剤 (米国・カナダ)  AS-3201 (ラニレストット)	肝細胞癌治療剤  SM-11355 (ミプラチン)	糖尿病治療剤  SMP-862 (メホルミン)	
パーキンソン病  AD-810N (ゾニサミド)		統合失調症治療剤  SM-13496 (ルラシドン)	認知症治療剤  AC-3933	
C型代償性肝硬変  スミフェロン		関節リウマチ治療剤  SMP-114	頸椎症  プロレナール	
静脈内投与  エフェドリン 「ナガキ」		統合失調症治療剤(米国)  SM-13496 (ルラシドン)	統合失調症治療剤(欧州・米国)  AD-5423 (プロナセリン)	
		認知症治療剤(欧州・米国)  AC-3933	過活動膀胱治療剤(欧州・米国)  SMP-986	
		関節リウマチ治療剤(欧州)  SMP-114		

 国内開発(新有効成分)
  国内開発(適応症追加等)
  海外自社開発

申請中品目

開発コード/市販名	一般名	対象疾患	剤形
AD-5423	ブロナンセリン	統合失調症	錠剤 散剤
	イルベサルタン	高血圧症	錠剤
AD-810N	ゾニサミド	パーキンソン病 (適応症追加)	錠剤
スミフェロン	インターフェロンアルファ	C型代償性肝硬変 (適応症追加)	注射剤
エフェドリン「ナガキ」	塩酸エフェドリン	麻酔管理時の血圧降下 (投与経路追加)	注射剤

ルラシドンの概要

対象疾患	統合失調症
薬理的機序	ドーパミンD ₂ 、セロトニン5-HT ₂ 、5-HT ₇ 5-HT _{1A} 受容体等に高い親和性を示す。
製剤	錠剤
自社・導入	自社品
開発段階	後期第Ⅱ相試験(国内) 第Ⅲ相試験検討中(海外)

ルラシドンの臨床試験

1. 国内P2a試験
2. 海外PET試験
3. 海外P2試験
4. 国内P2b試験
5. 海外QTc試験
6. 海外ジプラシドンとの比較試験
7. まとめ

国内P2a 試験

■対象

統合失調症患者

■デザイン

無対照、非盲検、漸増漸減法

■用法・用量

1日1回朝食後、8週間投与

20mg/日より開始 20～80mg/日の範囲で適宜増減

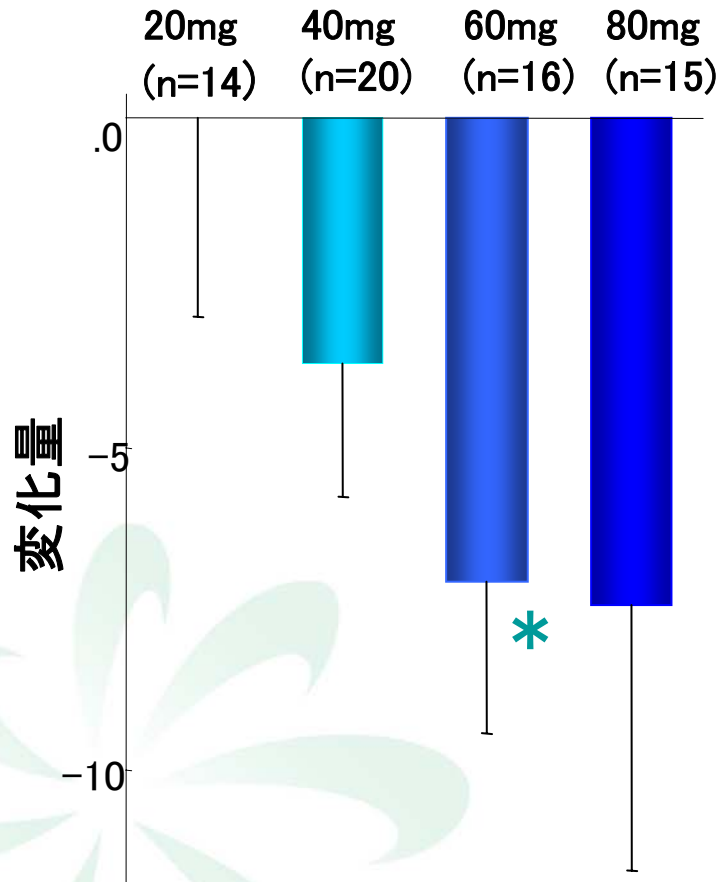
■目標症例数 60症例

■評価項目

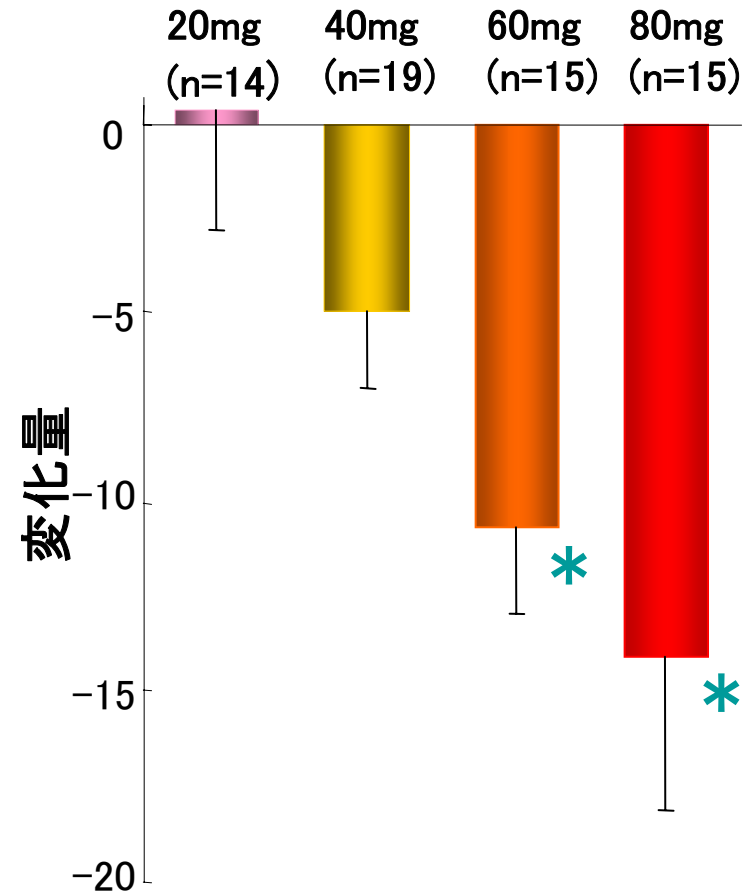
BPRS、PANSS、全般改善度、DIEPSS(錐体外路症状評価尺度)、有害事象など

有効性

BPRS



PANSS



* : P<0.05 投与前との比較

最頻投与量別の解析

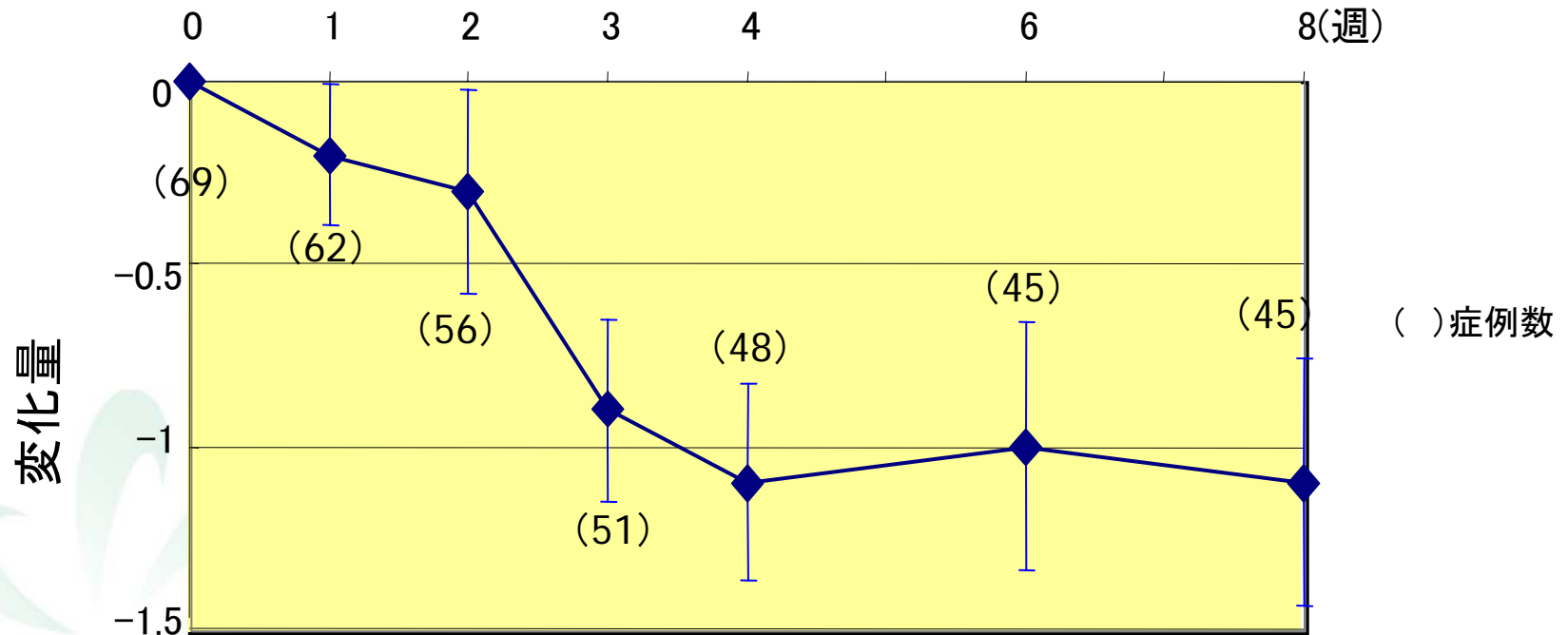
平均値±SEM

BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale,

PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale

安全性

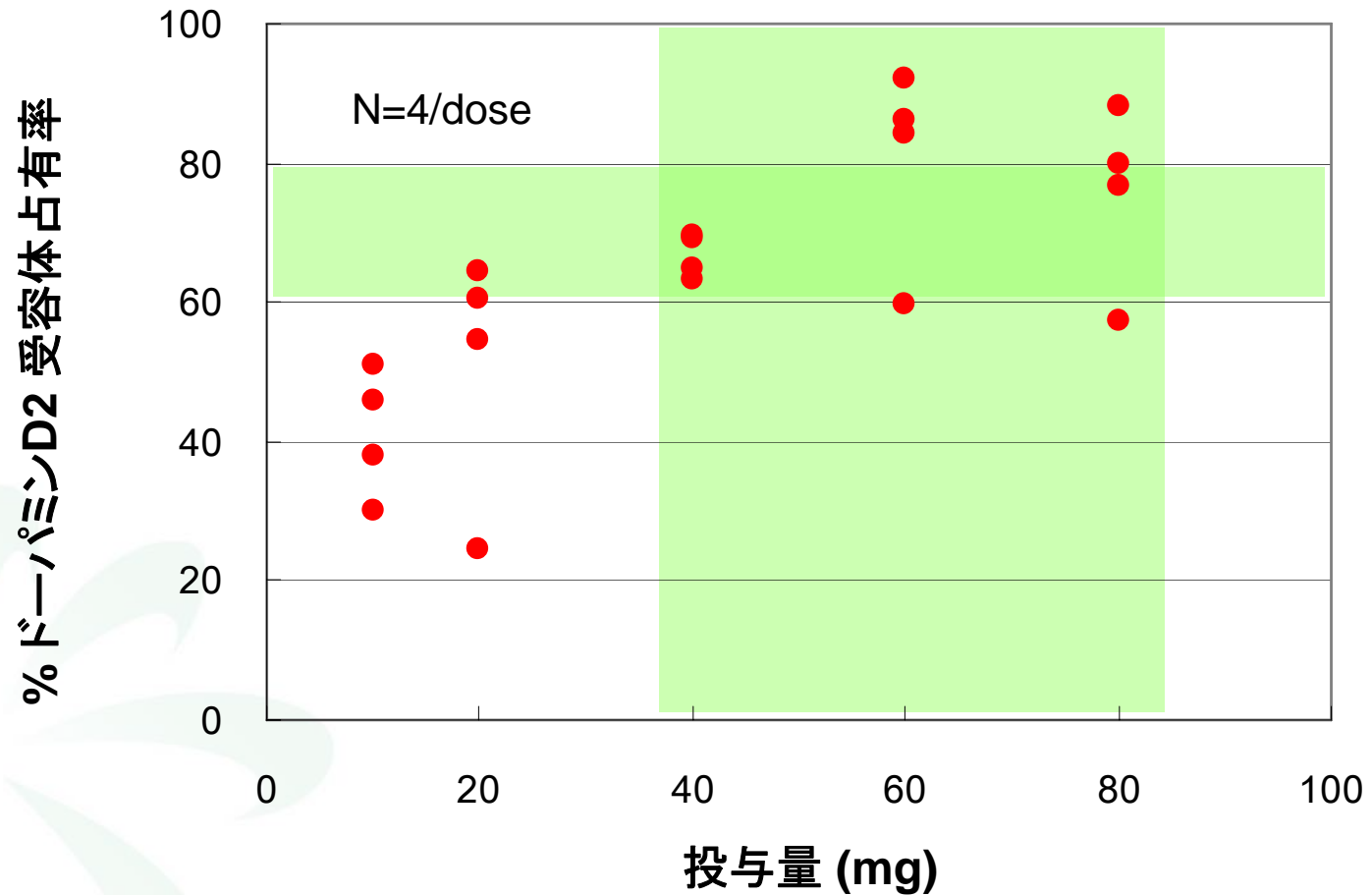
錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS*) の変化



* Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale

海外PET試験

ヒト線条体でのドーパミンD₂受容体占有率 (Ligand: C¹¹-Raclopride)



海外P2試験

■対象

統合失調症患者

■デザイン

無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

■用法・用量

1日1回朝食後、6週間投与

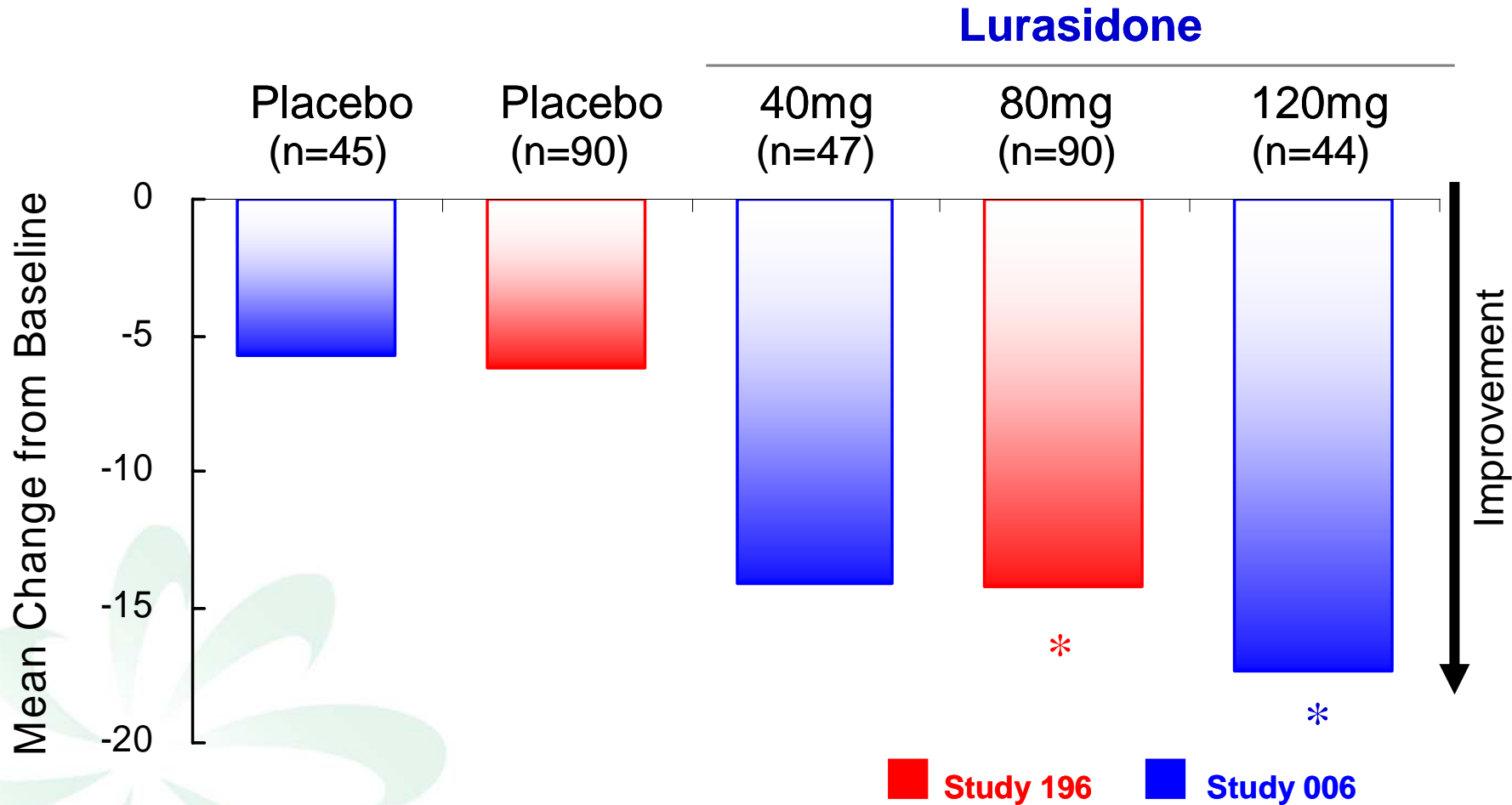
Study 006: 40mg、120mg/日、Study 196: 80mg/日

■目標症例数 Study 006: 50例/群、Study 196: 80例/群

■評価項目

BPRS、PANSS、MADRS、錐体外路症状、有害事象など

有効性(1)

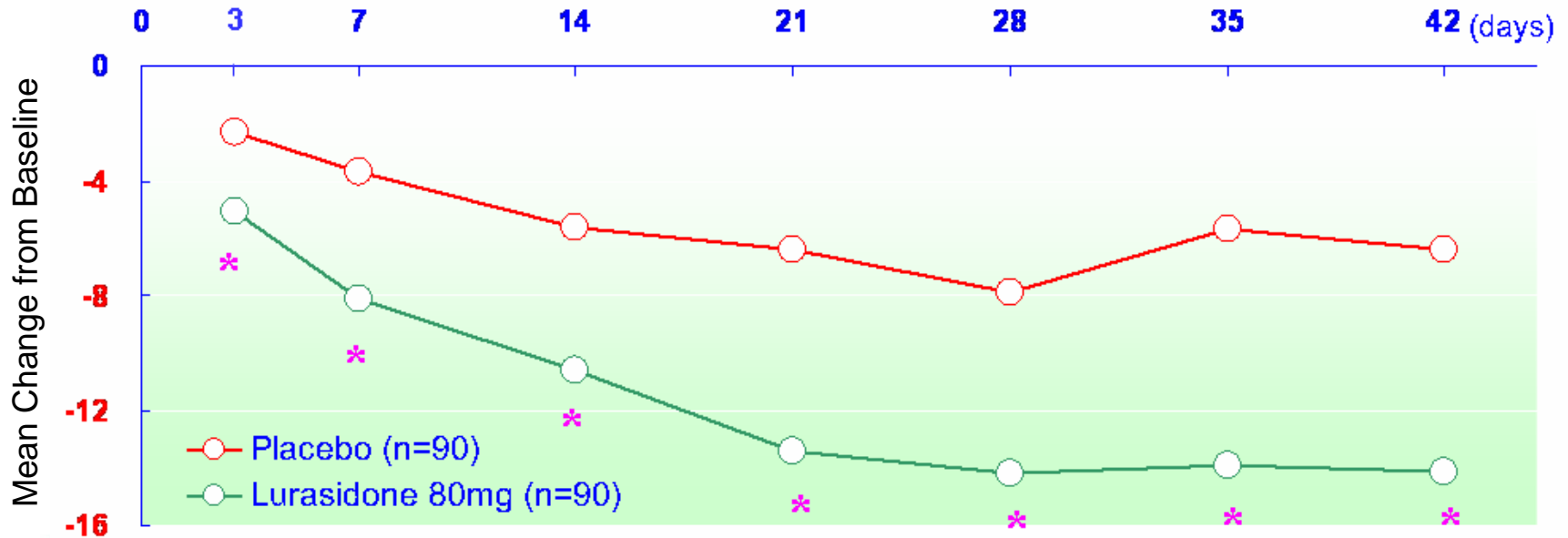


Mean change from baseline at end point (LOCF analysis)

*: p<0.05 vs corresponding placebo group

有効性(2)

PANSS Total Score



Study 196

Baseline: Placebo 96.0, Lurasidone 94.4

LOCF analysis

*: statistically different ($p < 0.05$) from placebo at each time point using ANCOVA.

Presented at 2007 ICOSR, Colorado, USA.

国内P2b 試験

■対象

統合失調症患者

■デザイン

無作為割付、二重盲検、3用量並行群間比較

■用法・用量

1日1回朝食後、8週間投与
20mg、40mg、80mg/日

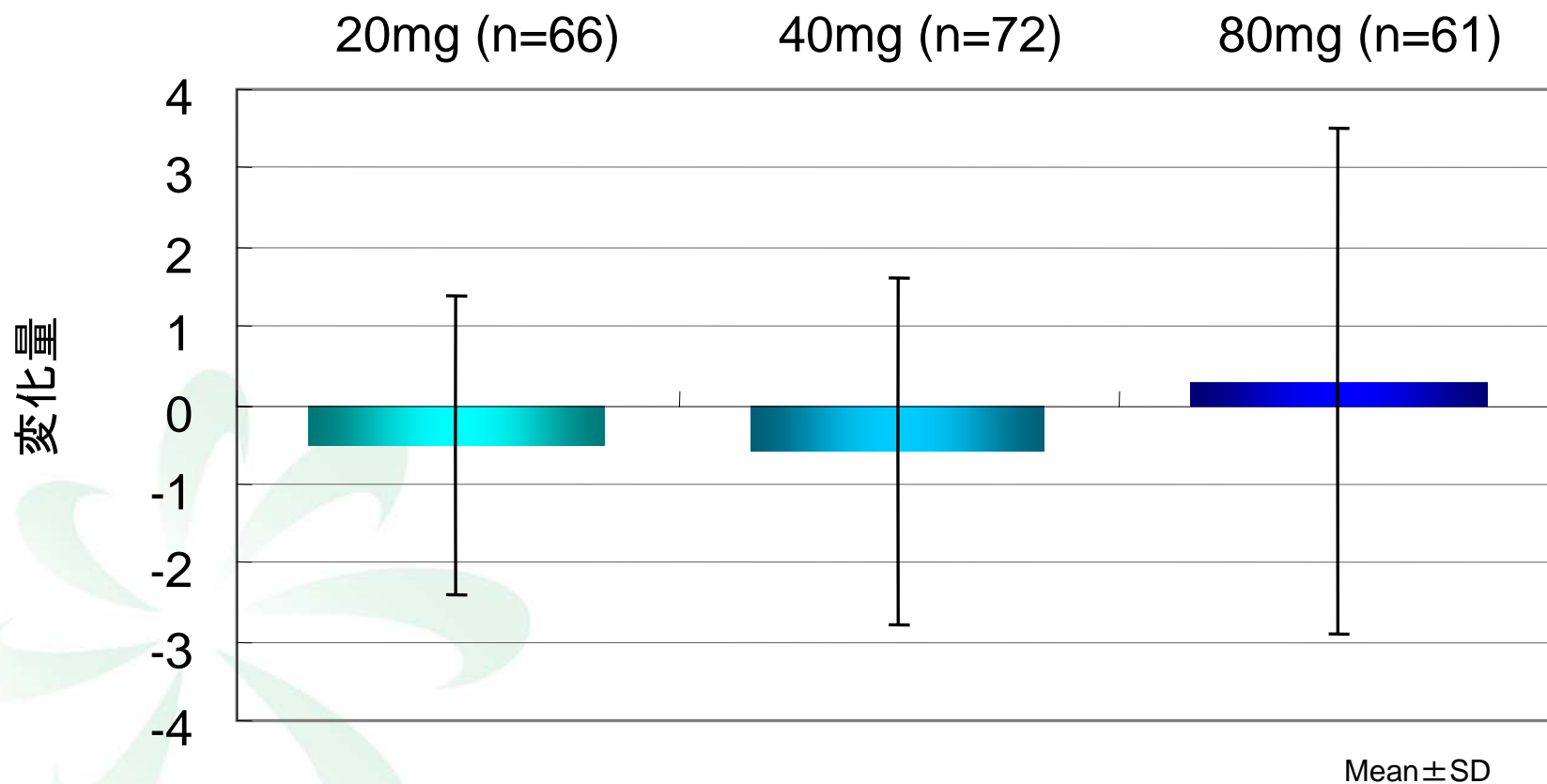
■目標症例数 65例/群

■評価項目

BPRS、PANSS、全般改善度、DIEPSS、有害事象など

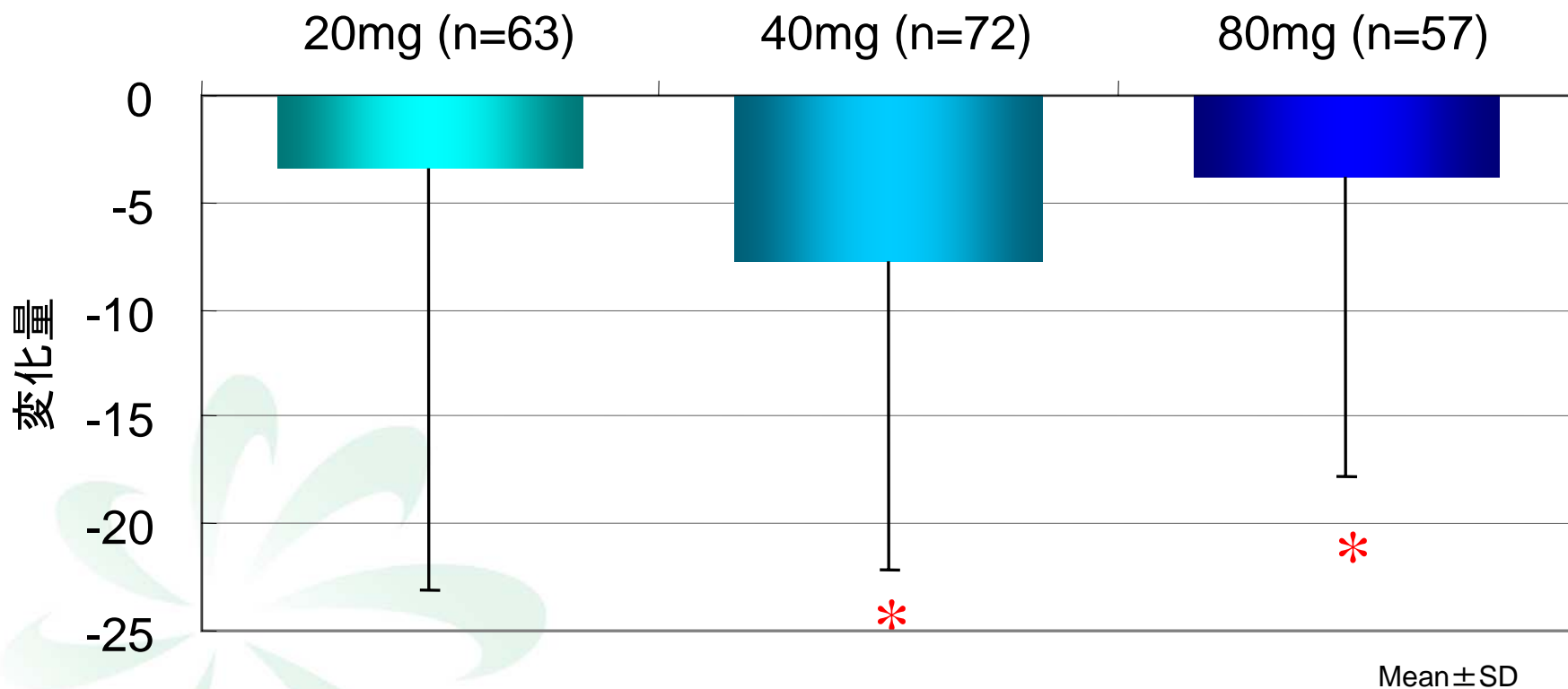
安全性

DIEPSS



有効性(1)

PANSS

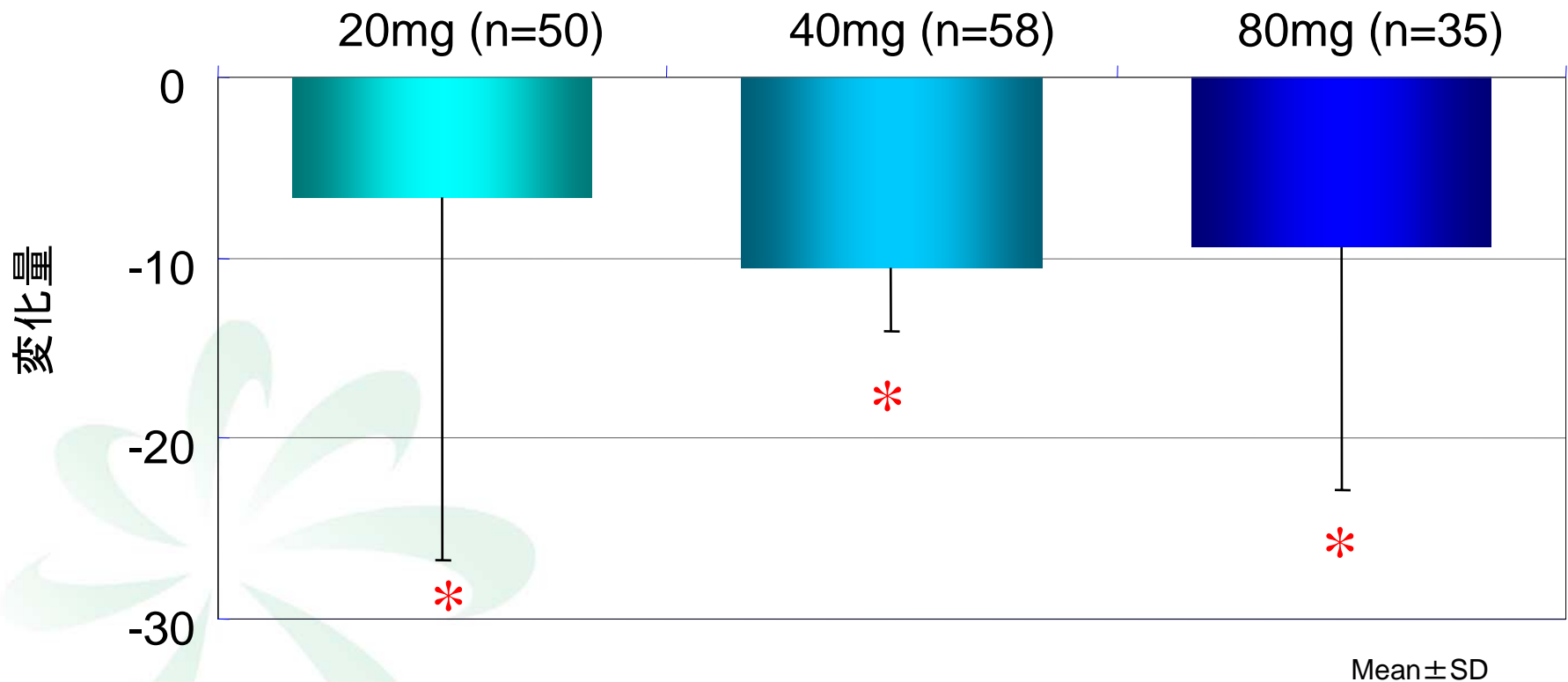


* : p<0.05 vs Baseline

有効性(2)

PANSS

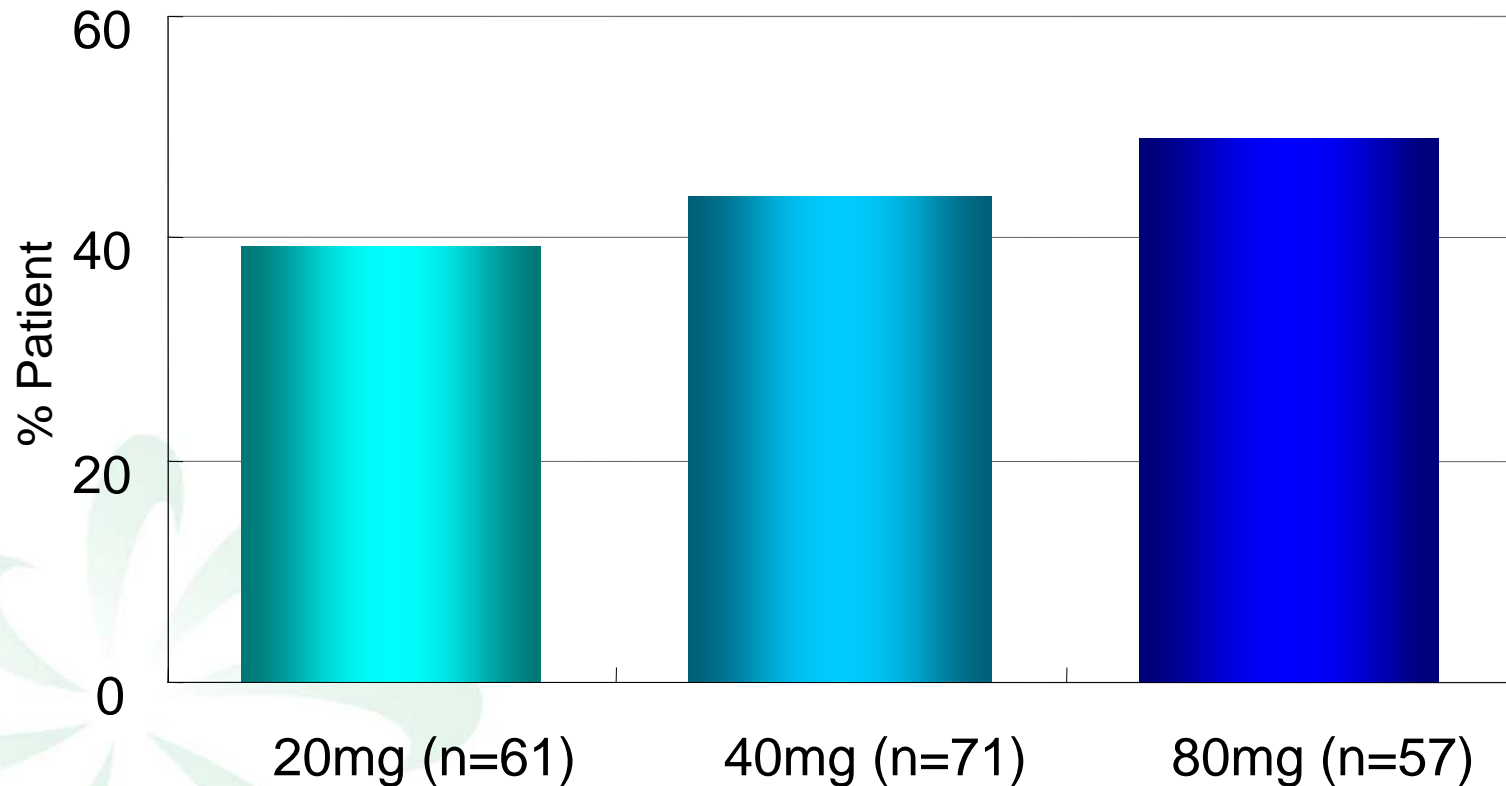
29日以上の投薬症例による解析



* : p < 0.05 vs Baseline

有効性(3)

最終全般改善度*



* 中等度改善以上の割合

海外QTc試験

■対象

統合失調症患者

■デザイン

無作為割付、二重盲検、3群並行群間比較

■用法・用量

投与: ルラシドン1日1回、ジプラシドン1日2回、11日間投与

- 1) ルラシドン 120mg/日
- 2) ルラシドン 600mg/日(漸増投与)
- 3) ジプラシドン 160mg/日

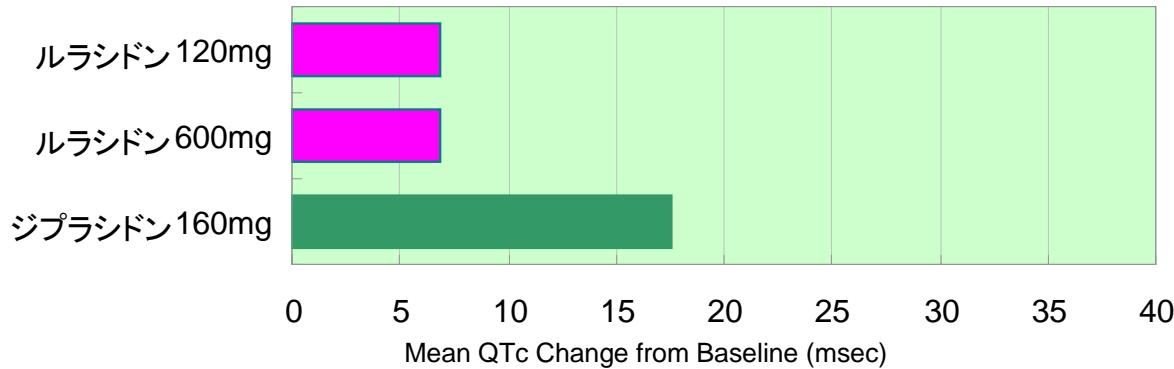
■症例数 25例/群

■評価項目

Day0及びDay11における心電図評価(Tmax時点)

QTc 結果

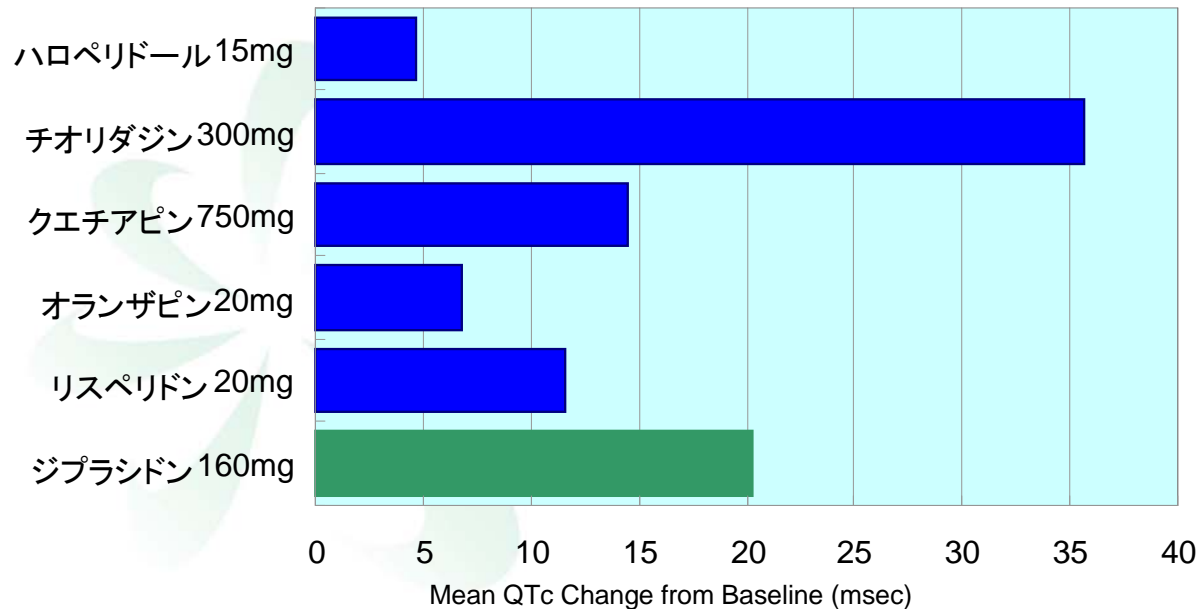
QTc間隔延長 – Tmax値での各群の平均値(ジプラシドンは投与後4時間値)



個別データの解析

	ルラシドン		ジプラシドン
	120mg	600mg	160mg
n	23	22	26
QTc延長: >60 msec	0	0	1
n	25	22	26
QTc: >500 msec	0	0	0

QTc間隔延長の他剤との比較*



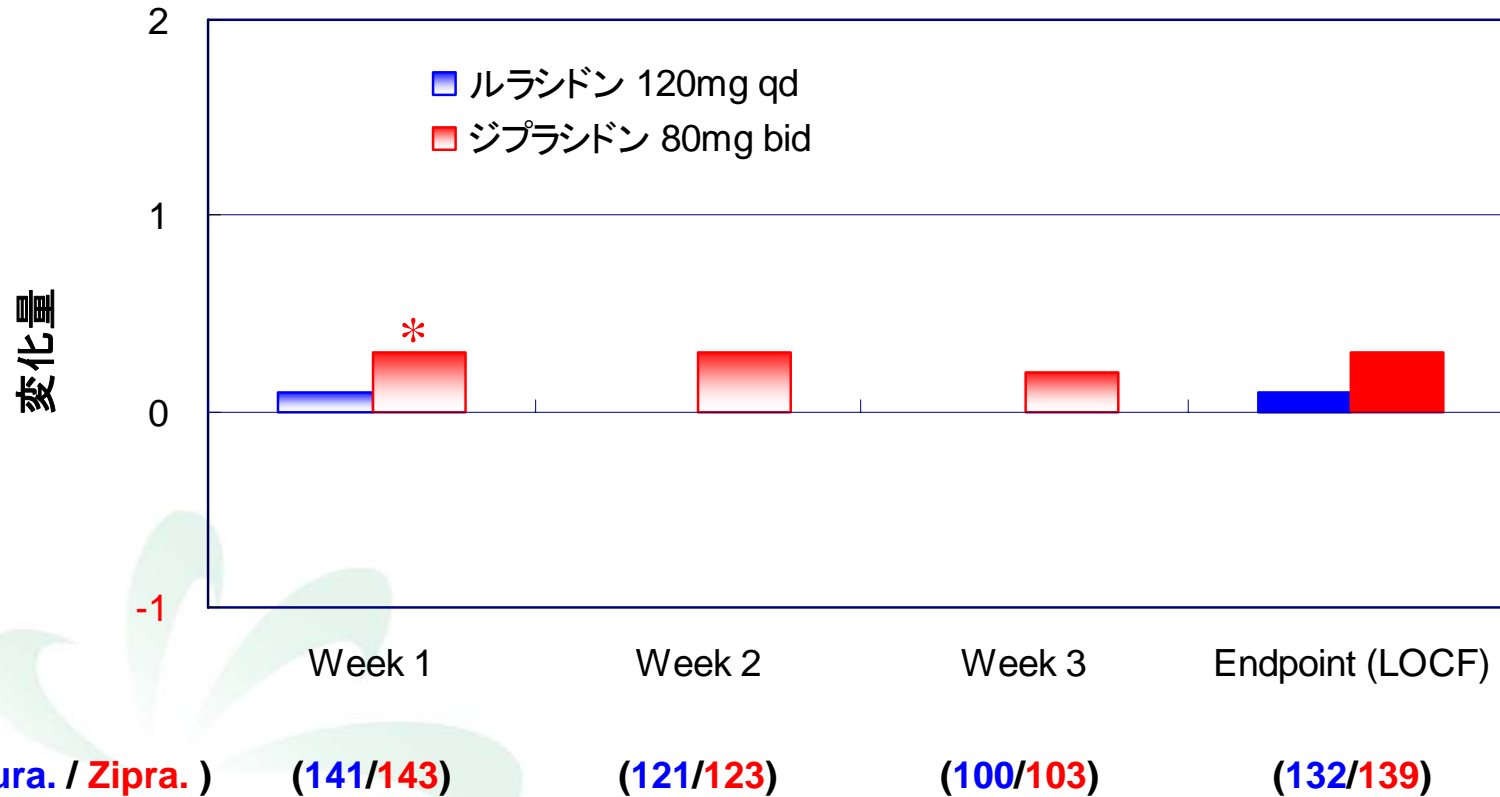
*Ziprasidone Study 054:
 FDA Psychopharmacological Drugs
 Advisory Committee, 19 July 2000

海外ジプラシドンとの比較試験

- 対象
統合失調症患者
- デザイン
無作為割付、二重盲検、並行群間比較
- 用法・用量
ルラシドン 120mg/日、ジプラシドン 80mg X 2/日 (160mg/日)
3週間投与
- 目標症例数 160例/群
- 評価項目
PANSS、EPS評価スケール(BAS, AIMS, SAS)、有害事象など

安全性(1)

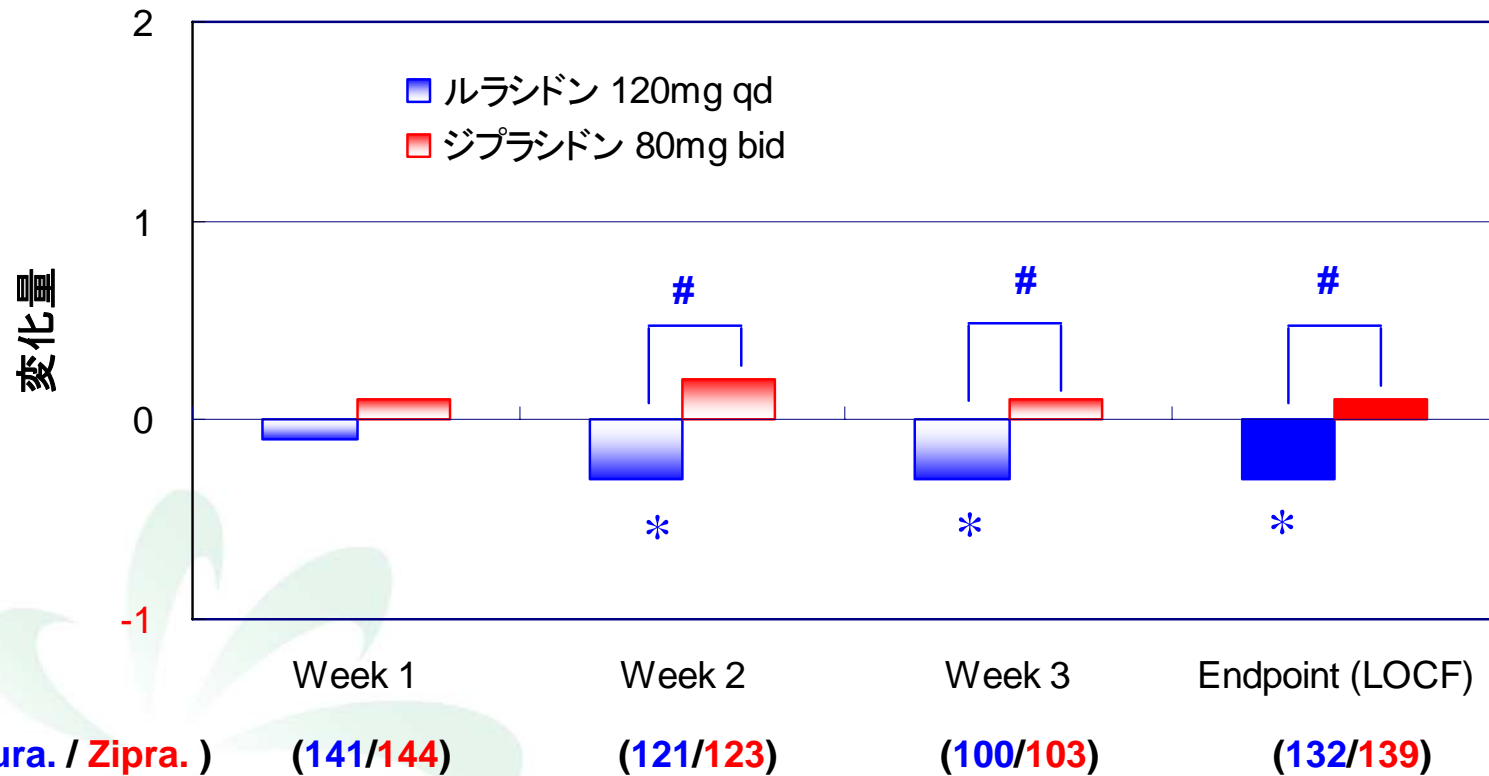
アカシジア評価スケール (BAS)



* Significant change (95% CI) from baseline

安全性(2)

ジスキネジア評価スケール (AIMS)

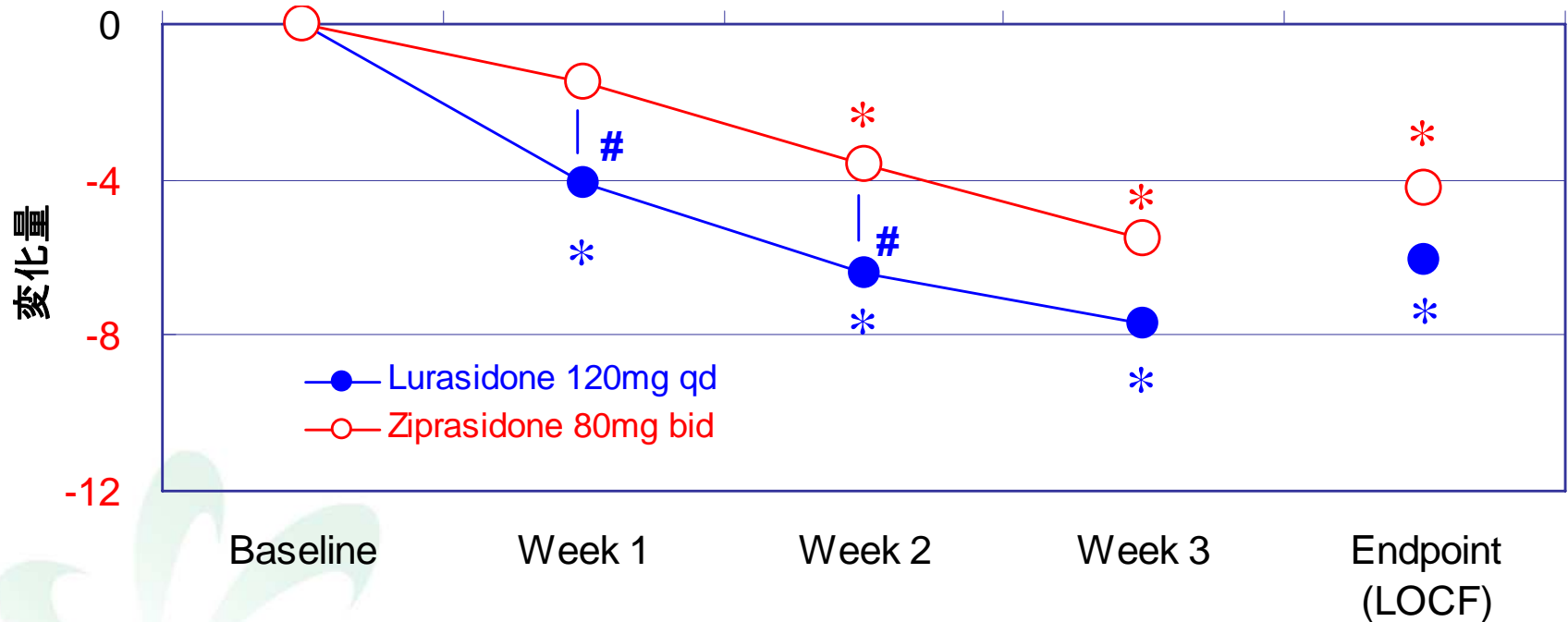


* Significant change (95% CI) from baseline

Significant difference (95% CI) between the groups

有効性

PANSS Total Score



n= (Lura. / Zipra.) (149/150) (140/142) (121/125) (101/103) (131/138)

* * Significant change (95% CI) from baseline

Significant difference (95% CI) between the groups

ルラシドンPhase 2: 有効性

●国内P2a試験:

- 20から80mgの用量範囲で統合失調症に有効であった。

●海外試験:

- PET試験で、40から80mgの用量範囲での薬効が示唆された。
- P2試験で、40から120mgの用量範囲で統合失調症に有効であった。
- 80mg投与3日目より、PANSS合計スコアの有意なスコア低下が認められた。

●国内P2b試験:

- 40mg及び80mg投与群でPANSS合計スコアが有意に低下した。しかし、用量反応性は認められなかった。
- 最終全般改善度では、中等度改善以上の症例数が用量に応じて増加した(20mg~80mg)。

●ジプラシドンとの比較試験:

- ジプラシドン(承認薬)と同等の有効性を確認した。

ルラシドンPhase 2: 安全性

●海外QTc試験:

- 臨床高用量およびその5倍投与量でガイドラインの基準(5msec)を超えるQTc間隔延長が認められた。
- QTc間隔延長が >60msecまたはQTc間隔が >500msecの被験者は認められなかった。

●海外ジプラシドンとの比較試験:

- ルラシドン120mgのアカシジアスコアがジプラシドンよりも低いことを確認した。
- ルラシドン投与によりジスキネジアスコアが有意に減少した。

●国内および海外P2試験:

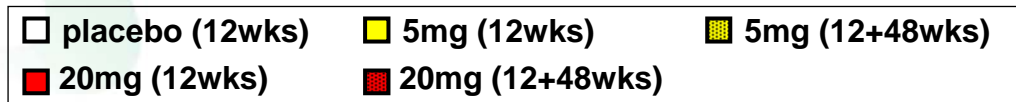
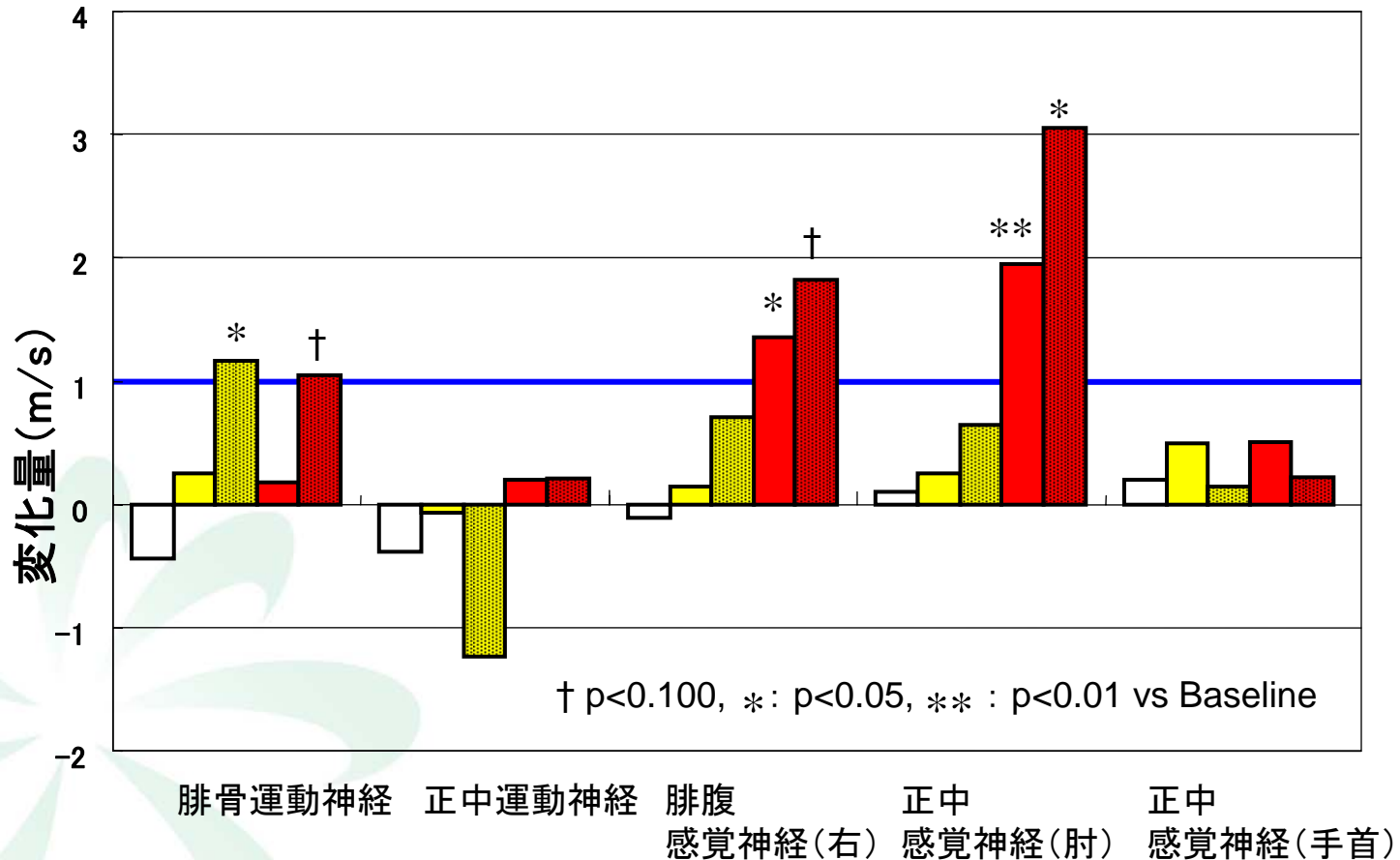
- 錐体外路系副作用が弱いことが示唆された。
- 代謝系パラメーター(血糖値、脂質マーカーなど)を含む、その他の安全性に特に問題となる点は認められなかった。

ラニレスタットの概要

対象疾患	糖尿病性神経障害
薬理学的機序	アルドース還元酵素阻害作用に基づき糖尿病性神経障害を予防、改善する。
製剤	錠剤
自社・導入	自社品(海外:エーザイへ導出)
開発段階	前期第Ⅱ相試験 (国内:キョーリン製薬と共同開発) 第Ⅲ相試験(海外)

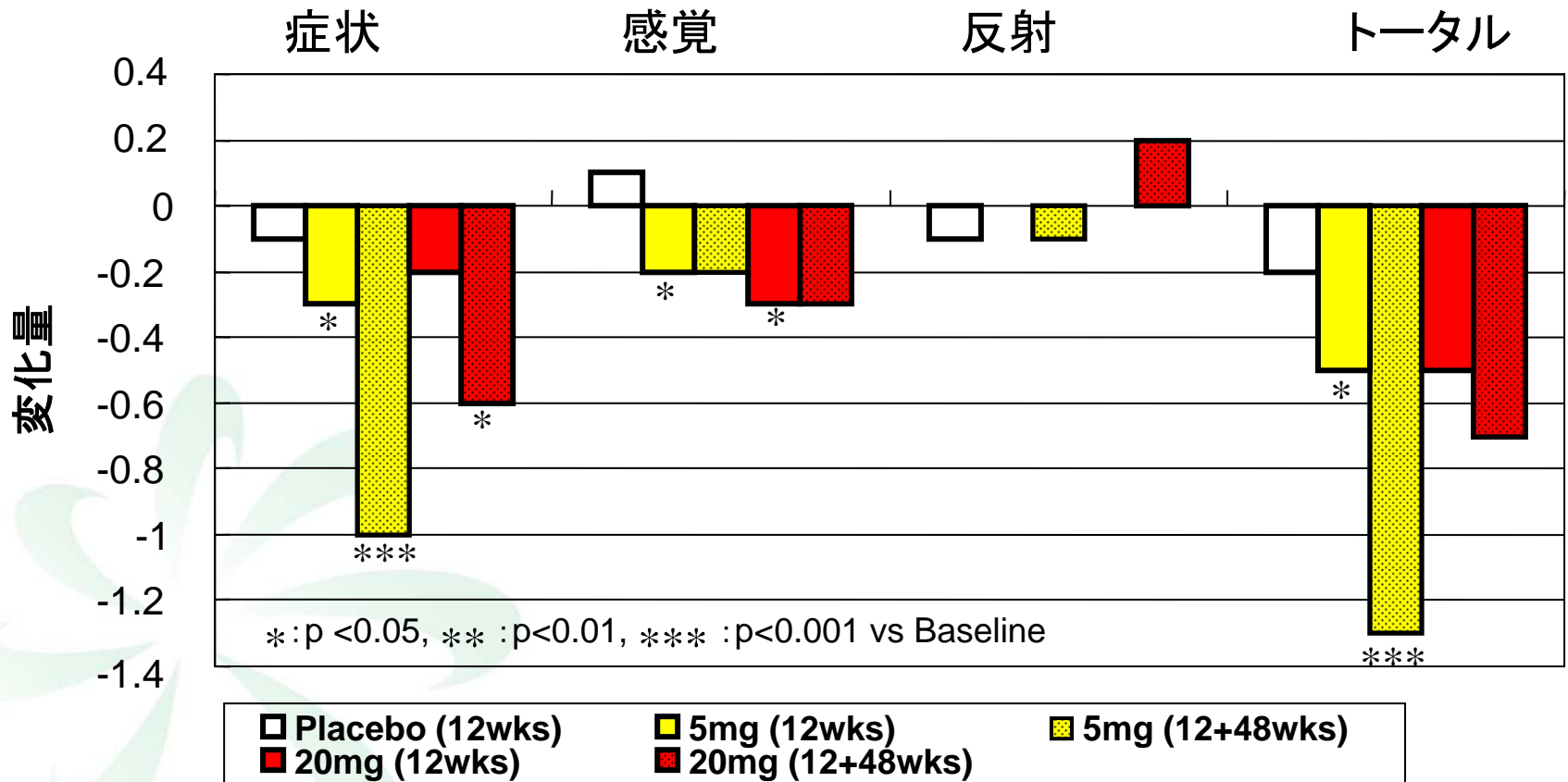
海外P2a/継続長期試験

神経伝導速度改善作用-投与前からの変化量



海外P2a/継続長期試験

トロント神経障害スコア変化量



ラニレスタットの臨床試験

1. 国内P2a試験
2. 海外P3試験



国内P2a試験

■対象

神経障害を有する糖尿病患者

■デザイン

プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

■用法・用量

1日1回20mgまたはプラセボを26週間投与

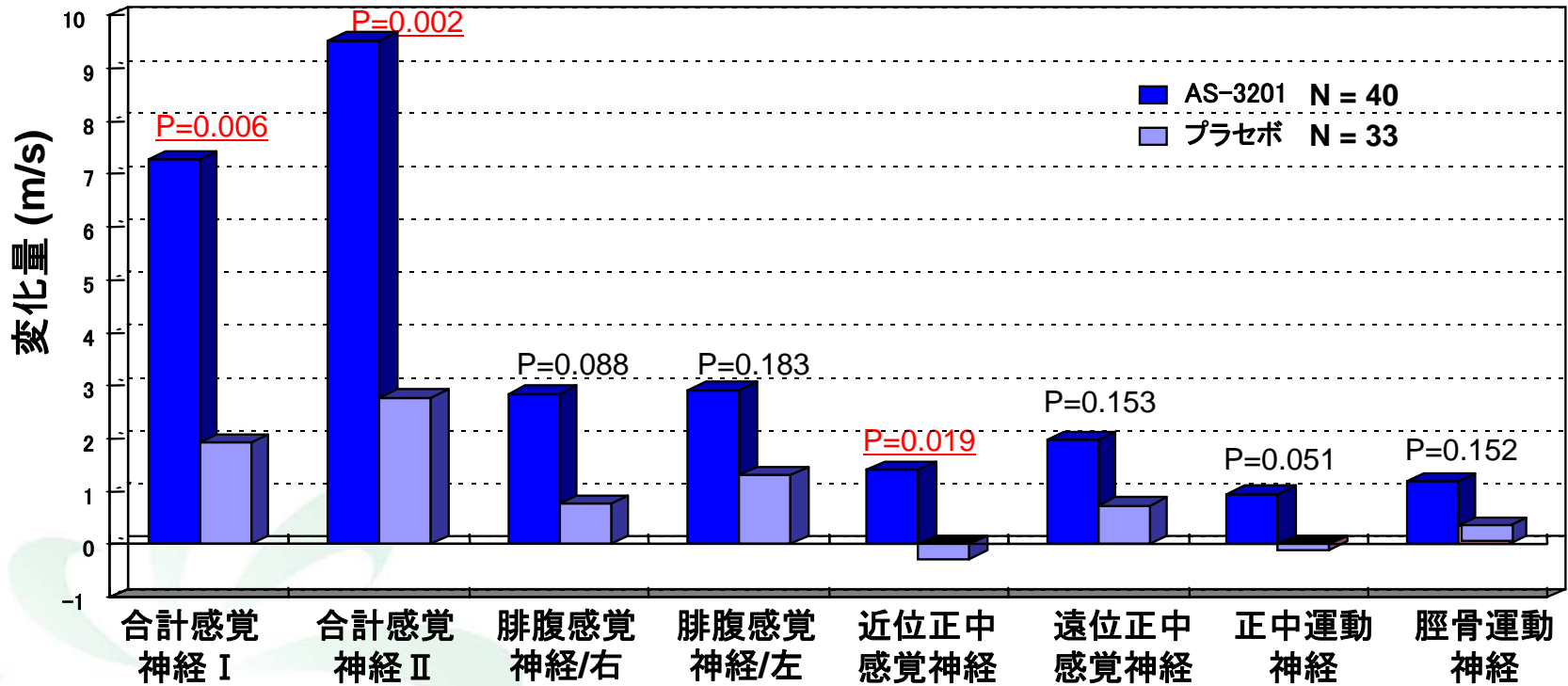
■目標症例数 30症例/群

■評価項目

感覚神経伝導速度の変化量の和、改訂トロント神経障害スコア(mTCNS)など

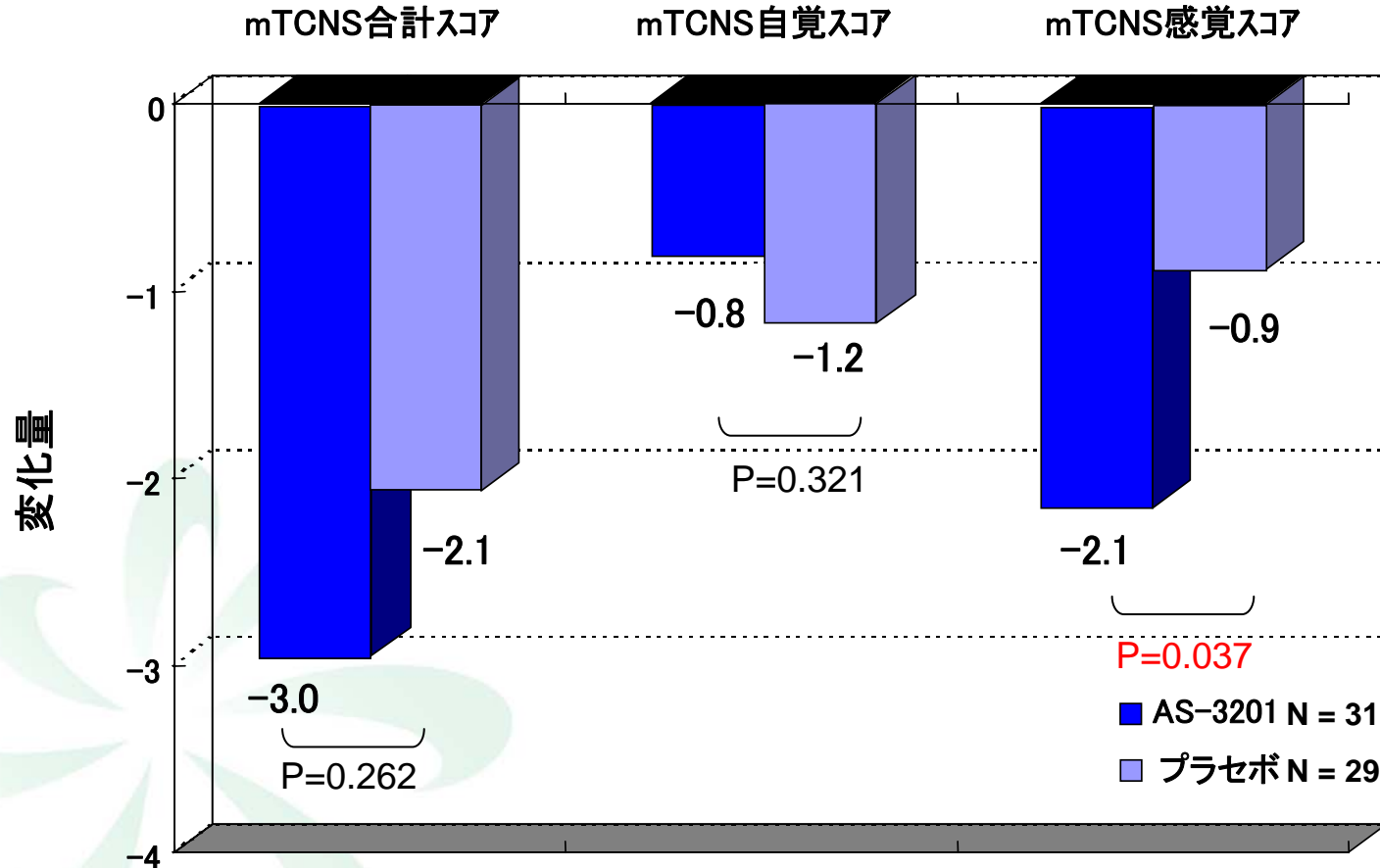
有効性(1)

神経伝導速度



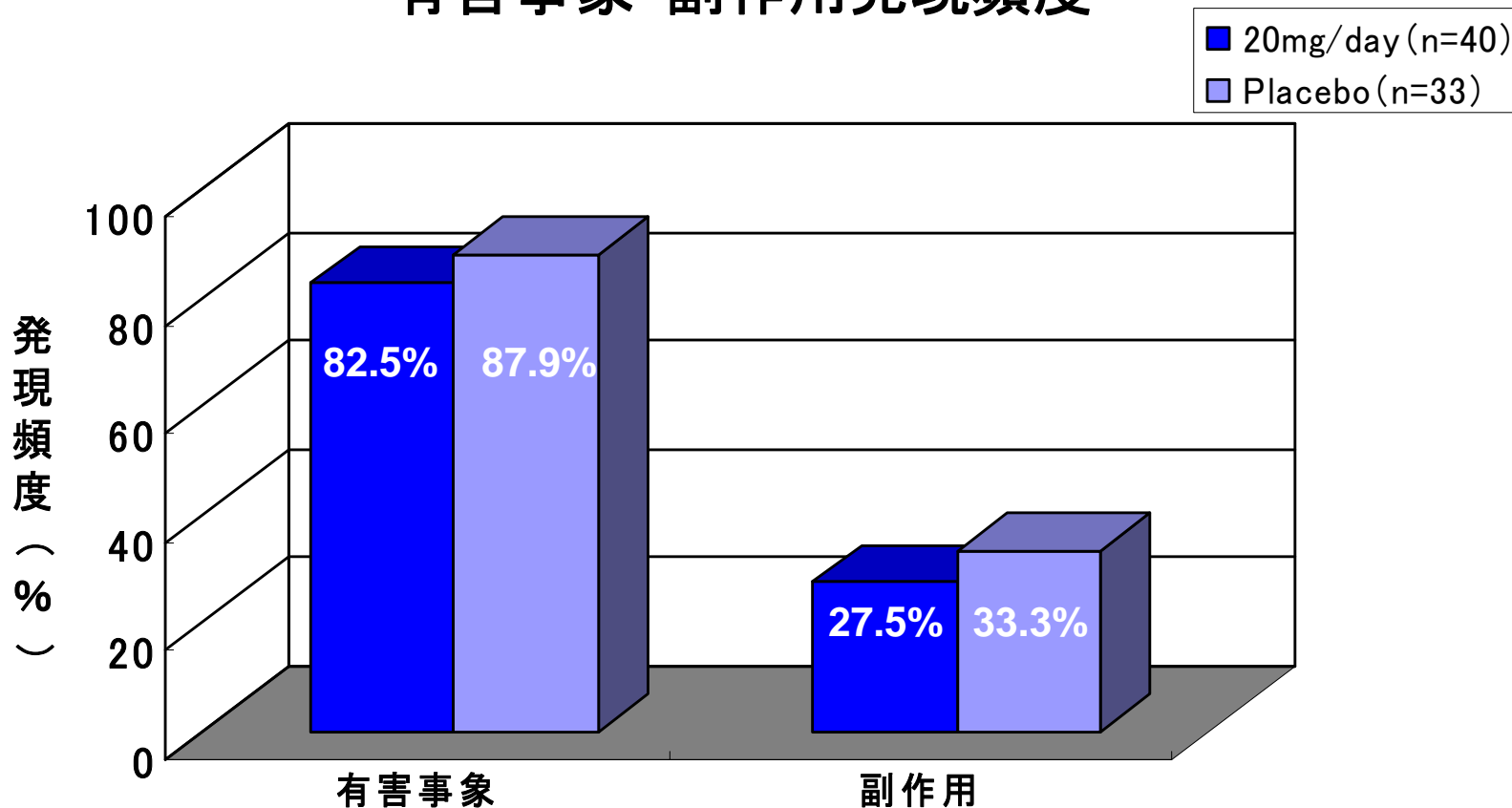
有効性(2)

臨床症状:mTCNSの変化量 (TCNS重症度分類「No Neuropathy」を除いた場合)



安全性

有害事象・副作用発現頻度



国内P2a試験のまとめ

- 感覚神経伝導速度変化量において、ラニスタット 20mg/日投与群はプラセボ群に比べて有意な改善効果を示した。
- ラニスタットは、トロント糖尿病性神経障害スコア軽度以上の被験者において、改訂トロント感覚検査スコアをプラセボ群に比し有意な改善を示した。
- 安全性に特に問題は認められなかった。

海外P3試験

■対象

神経障害を有する糖尿病患者

■デザイン

プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

■用法・用量

1日1回10, 20, 40mgまたはプラセボを1年間投与

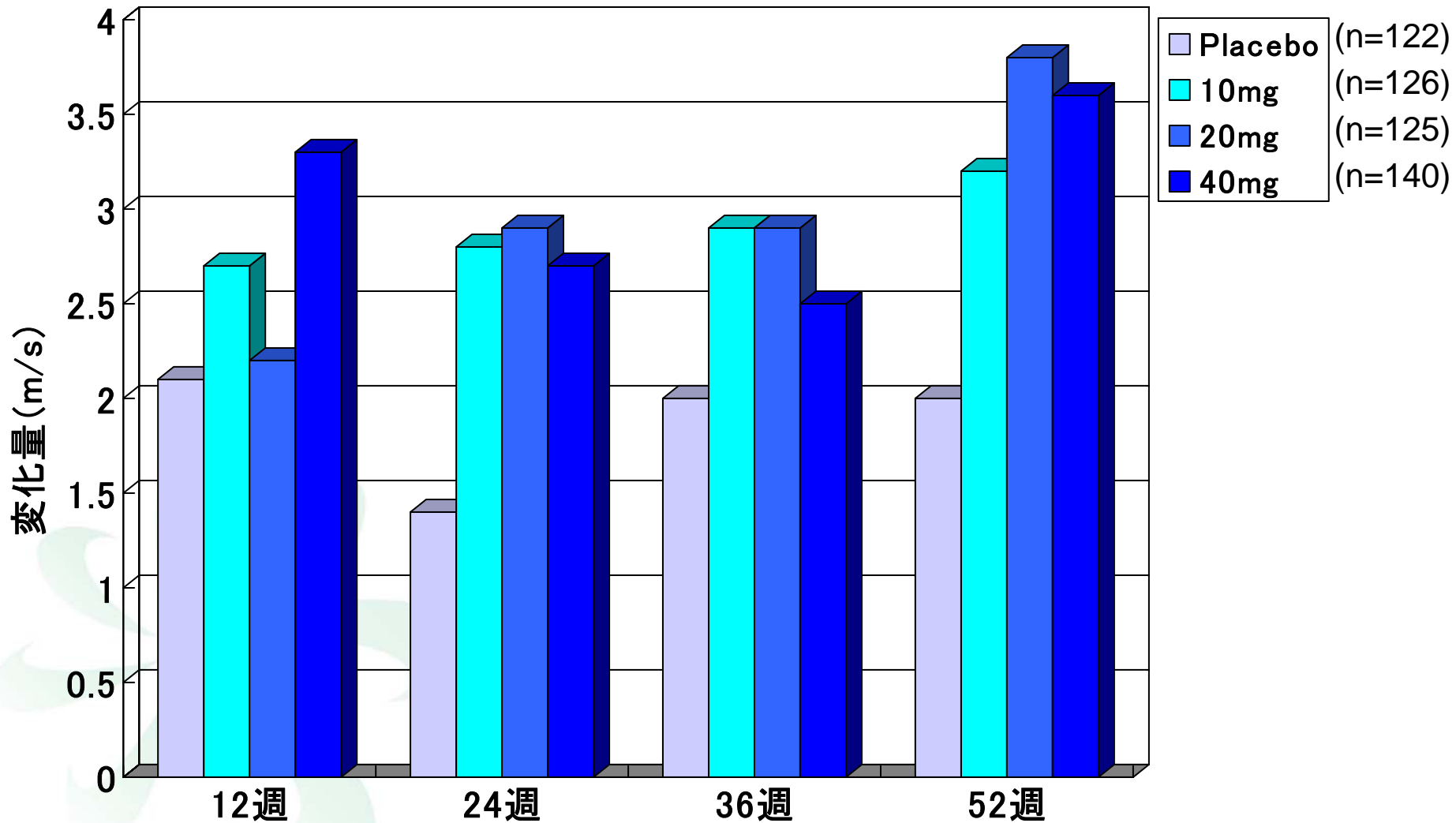
■目標症例数 120例/群

■評価項目

感覚神経伝導速度の変化量の和、改訂トロント神経障害スコア(mTCNS)など

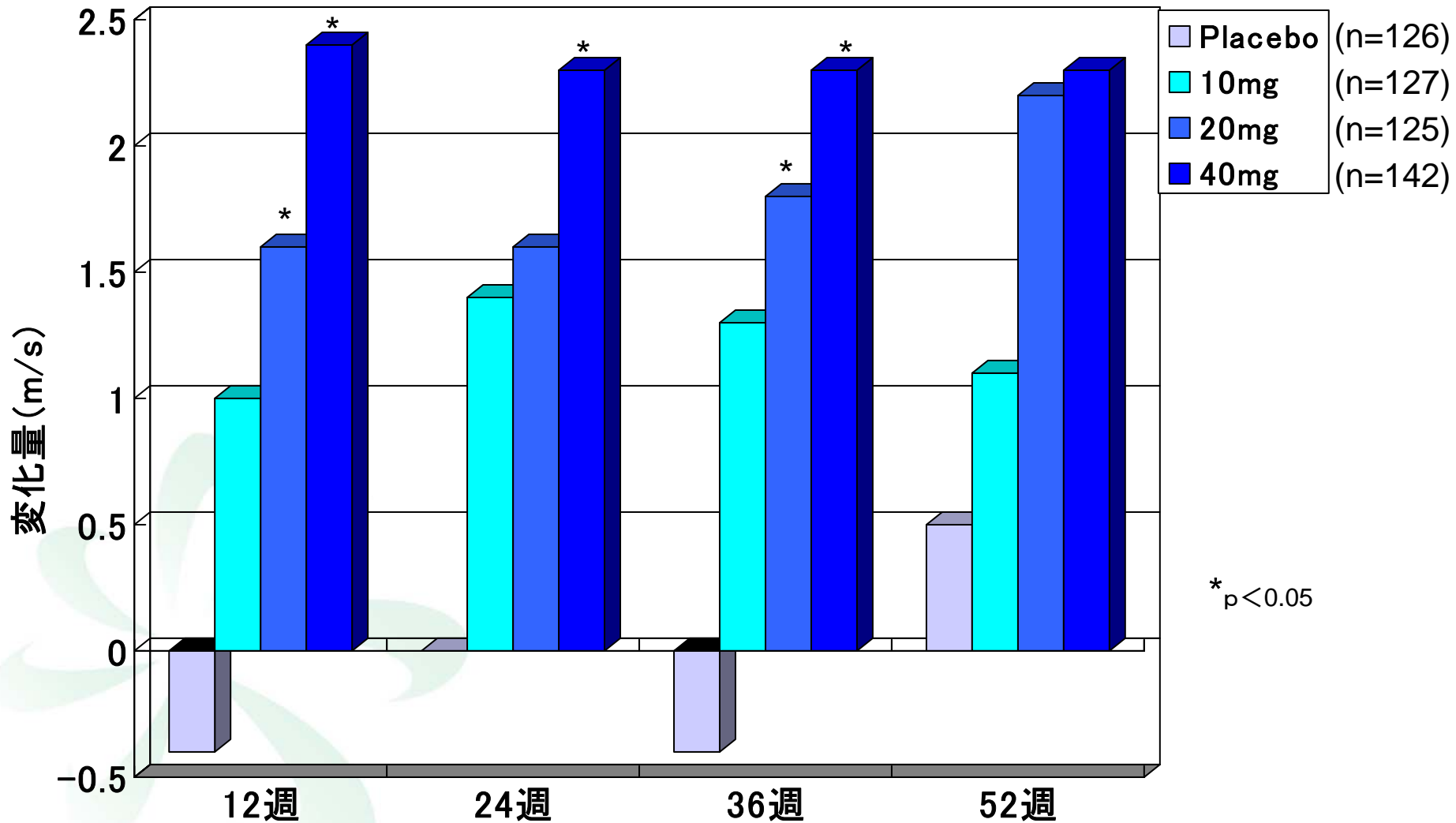
有効性(1)

感覚神経伝導速度の変化量の和



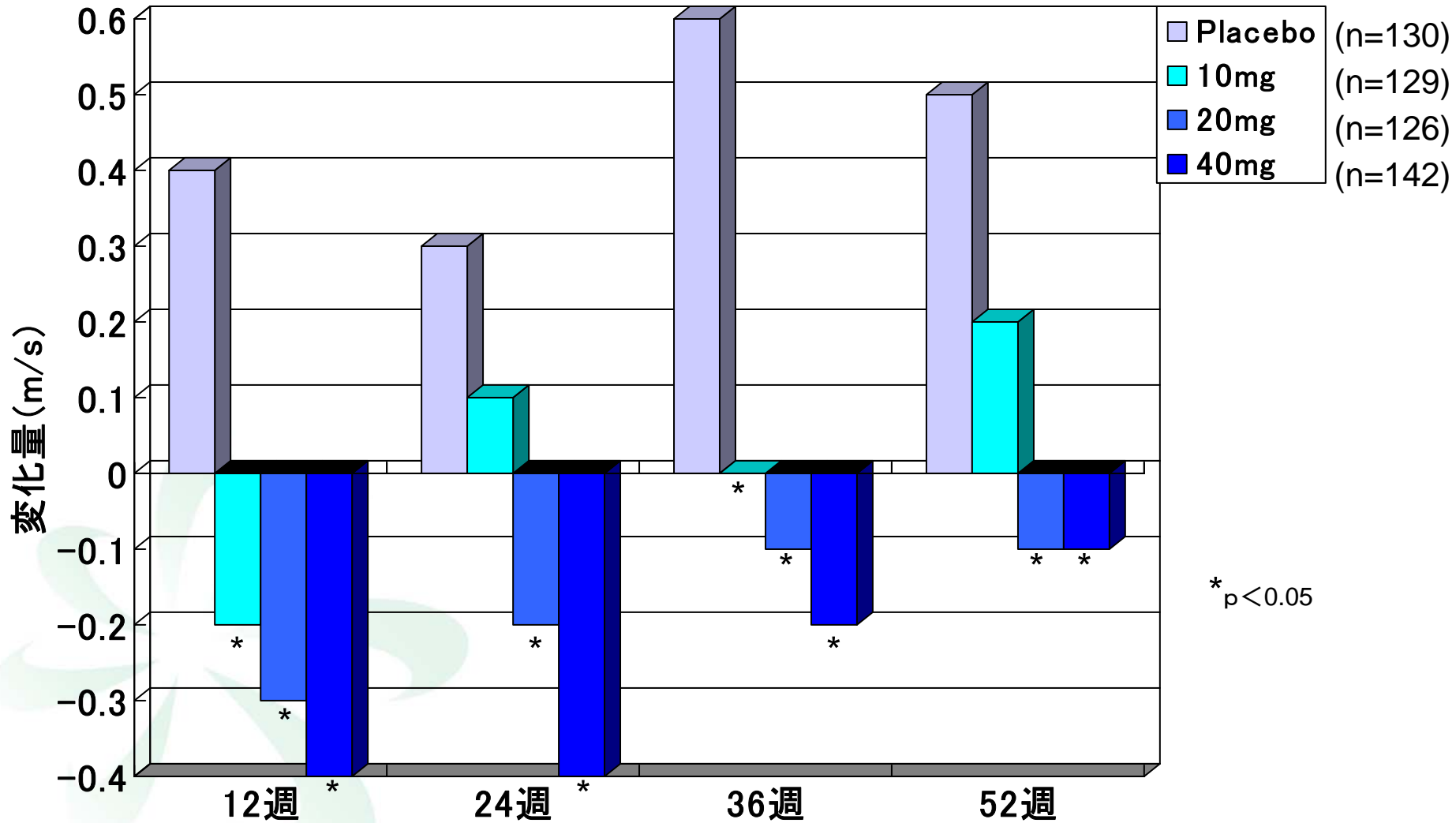
有効性(2)

運動神経伝導速度の変化量の和



有効性(3)

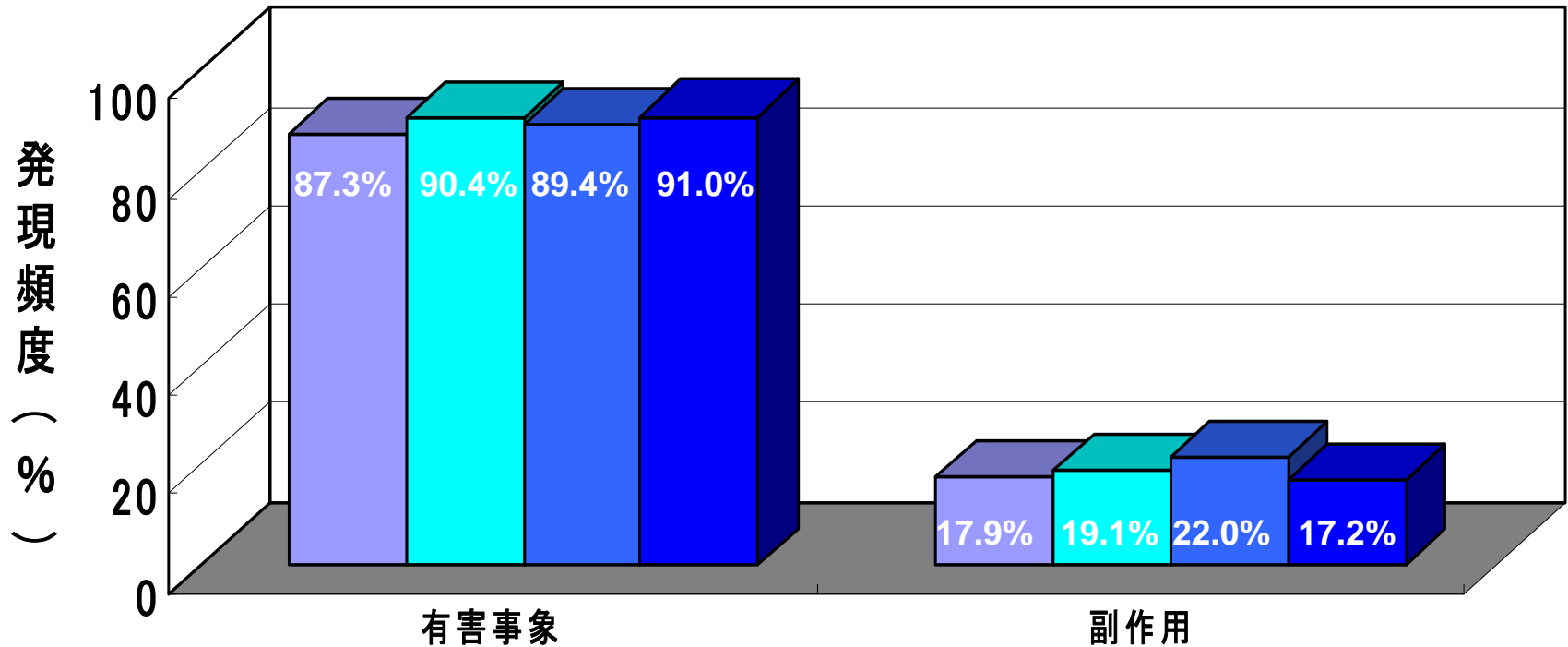
正中神経F波最小潜時変化量



安全性

有害事象・副作用発現頻度

- Placebo (n=134)
- 10mg/day (n=136)
- 20mg/day (n=132)
- 40mg/day (n=145)



海外P3試験まとめ

- 感覚神経伝導速度変化量においてラニレスタット群とプラセボ群の間に有意な差が認められなかった。その原因のひとつは当初の予想を大きく上回るプラセボ群の変化量であると考えられた。
- 運動神経伝導速度変化量及びF波最小潜時変化量においてラニレスタットの改善効果が示唆された。
- 臨床パラメーターであるmTCNSの変化量においてラニレスタット群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかったが、本試験においては予想外の高いプラセボ効果によってラニレスタットの臨床効果がマスクされたものと考えられた。
- 安全性に関しては特に問題はなかった。

SMP-862(メトホルミン)の概要

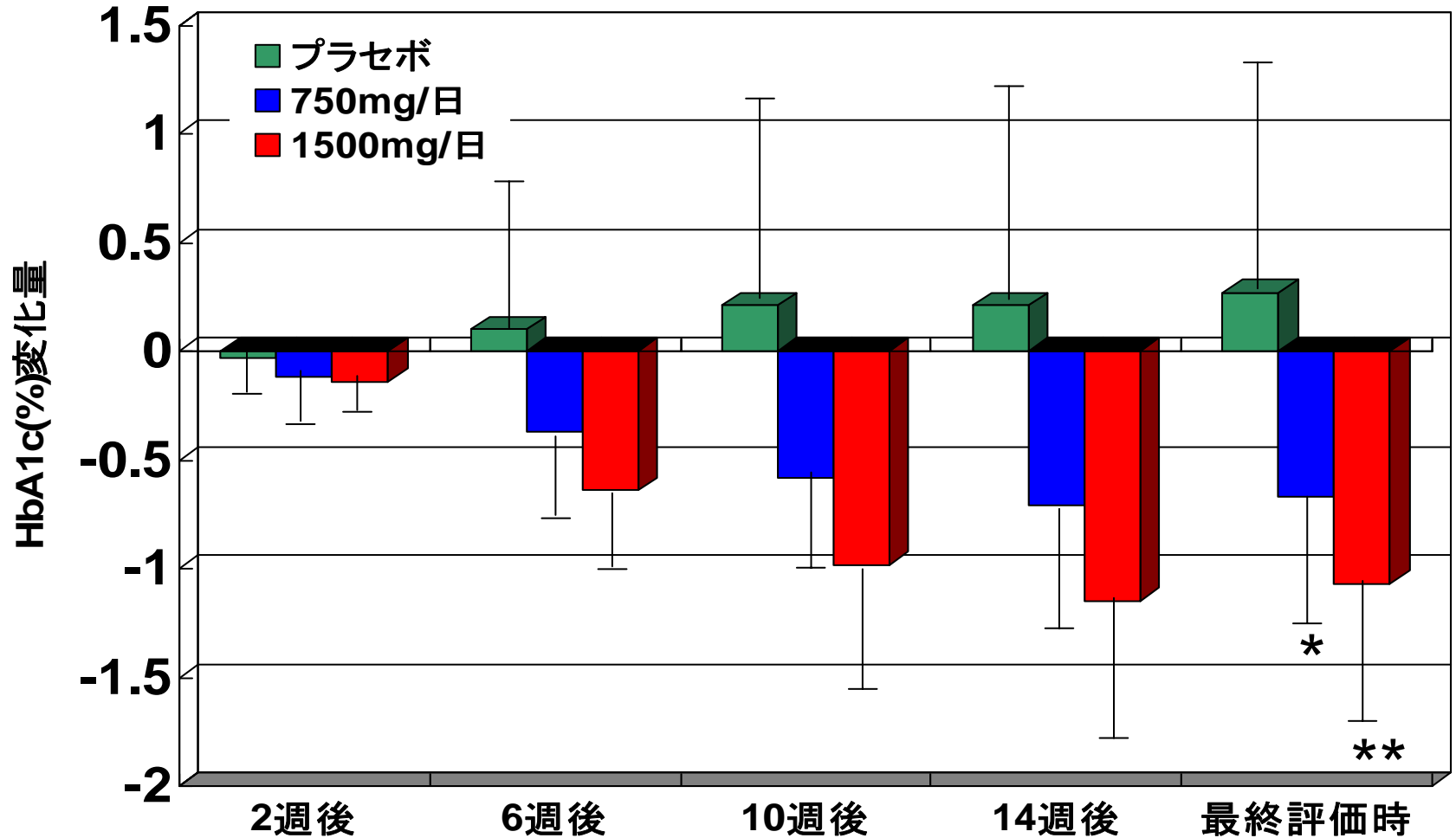
対象疾患	2型糖尿病
薬理学的機序	肝臓での糖新生を抑制。骨格筋、肝臓等でのインスリン感受性を亢進し、インスリン抵抗性を改善する。
製剤	錠剤
自社・導入	導入品(Merck Sante社)
開発段階	後期第Ⅱ相試験

単剤P2b試験

- 対象
2型糖尿病患者
- デザイン
プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較法(動的割付)
- 用法・用量
750mg/日および1500mg/日
- 目標症例数 100症例/群 (プラセボ50症例/群)
- 評価項目
HbA_{1c}の投与前からの変化量

有効性

HbA_{1c}の変化量

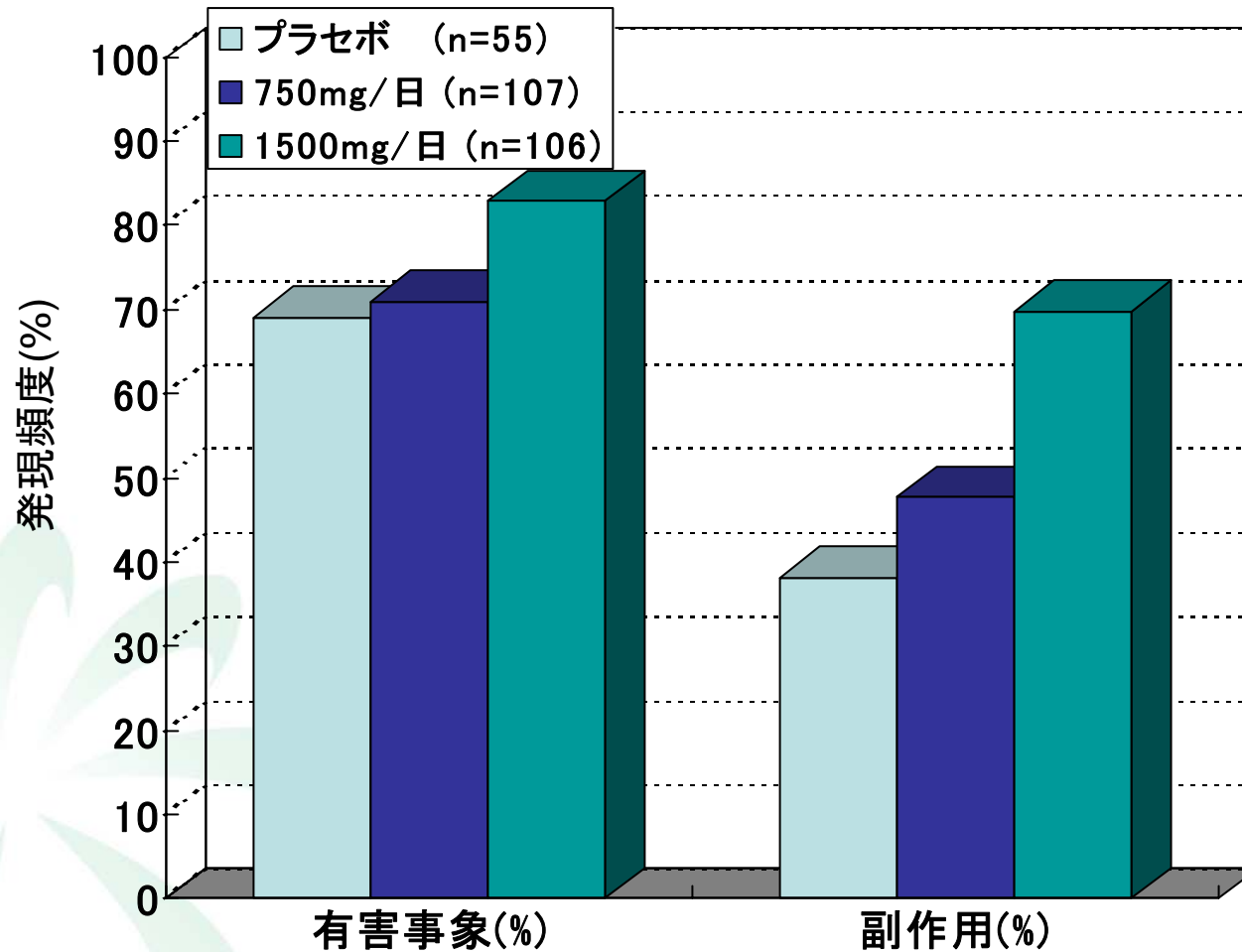


*: プラセボ群と比較してP<0.001

** : プラセボ群、750mg群と比較して共にP<0.001

安全性

有害事象・副作用発現頻度



単剤P2b試験のまとめ

- プラセボ、SMP-862単剤750mg/日、1500mg/日の14週投与でHbA_{1c}が用量依存的に減少した。
- メトホルミン塩酸塩の既承認用量(750mg/日群)に比して1500mg/日群は有意なHbA_{1c}値の改善を示した。
- 乳酸値に変化はなく、その他問題となる副作用もなかった。

レパグリニドの概要

対象疾患

2型糖尿病

薬理学的機序

速やかな吸収と代謝を特徴とし、速効性のインスリン分泌促進作用を有する。

製剤

錠剤

自社・導入

導入品(Novo Nordisk社)

開発段階

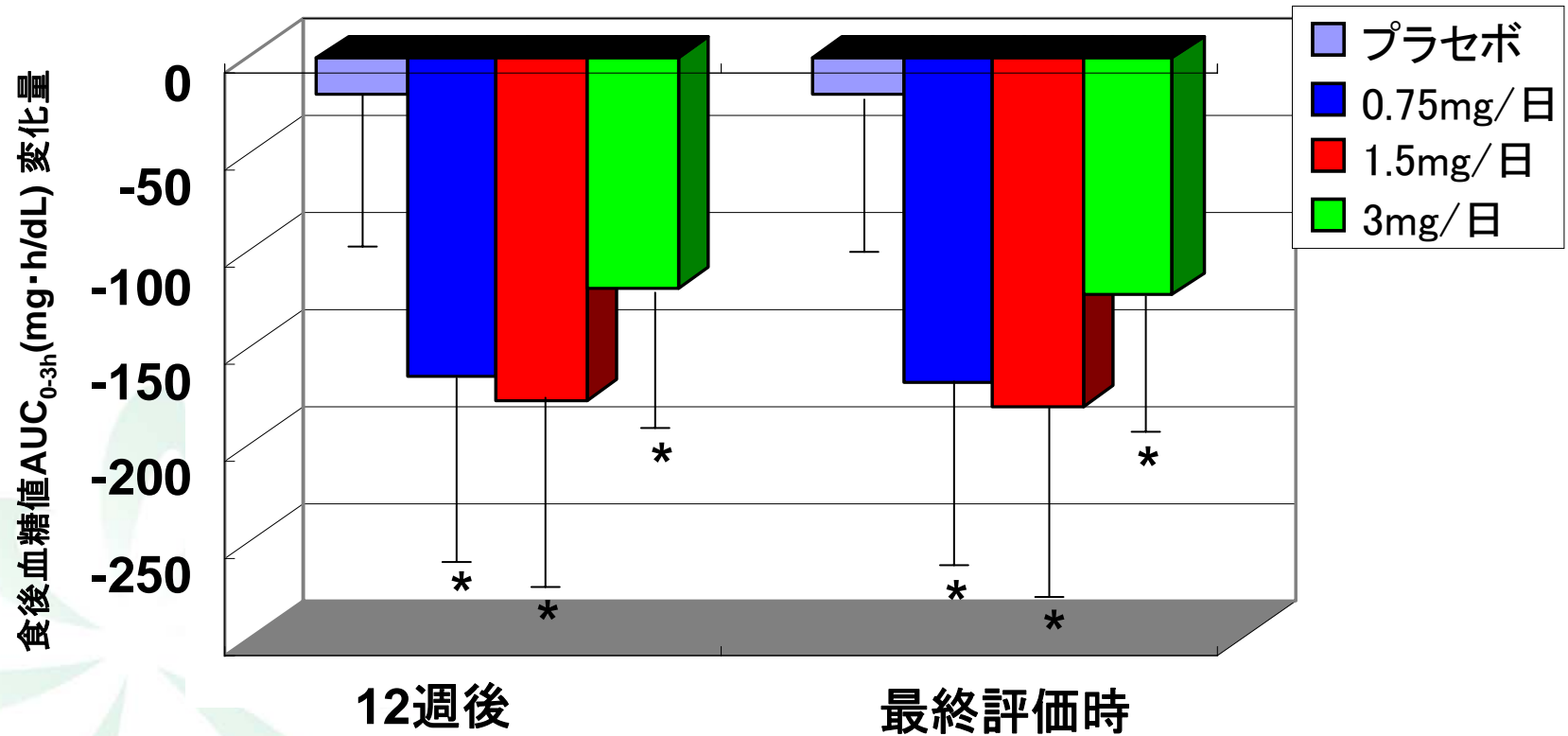
後期第Ⅱ相試験

単剤P2b試験

- 対象
2型糖尿病患者
- 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
- 用法・用量
プラセボ、レパグリニド 0.75, 1.5, 3mg/日
- 目標症例数 30症例/群
- 主要評価項目
食後血糖値 AUC_{0-3h} の投与前からの変化量

単剤P2b試験

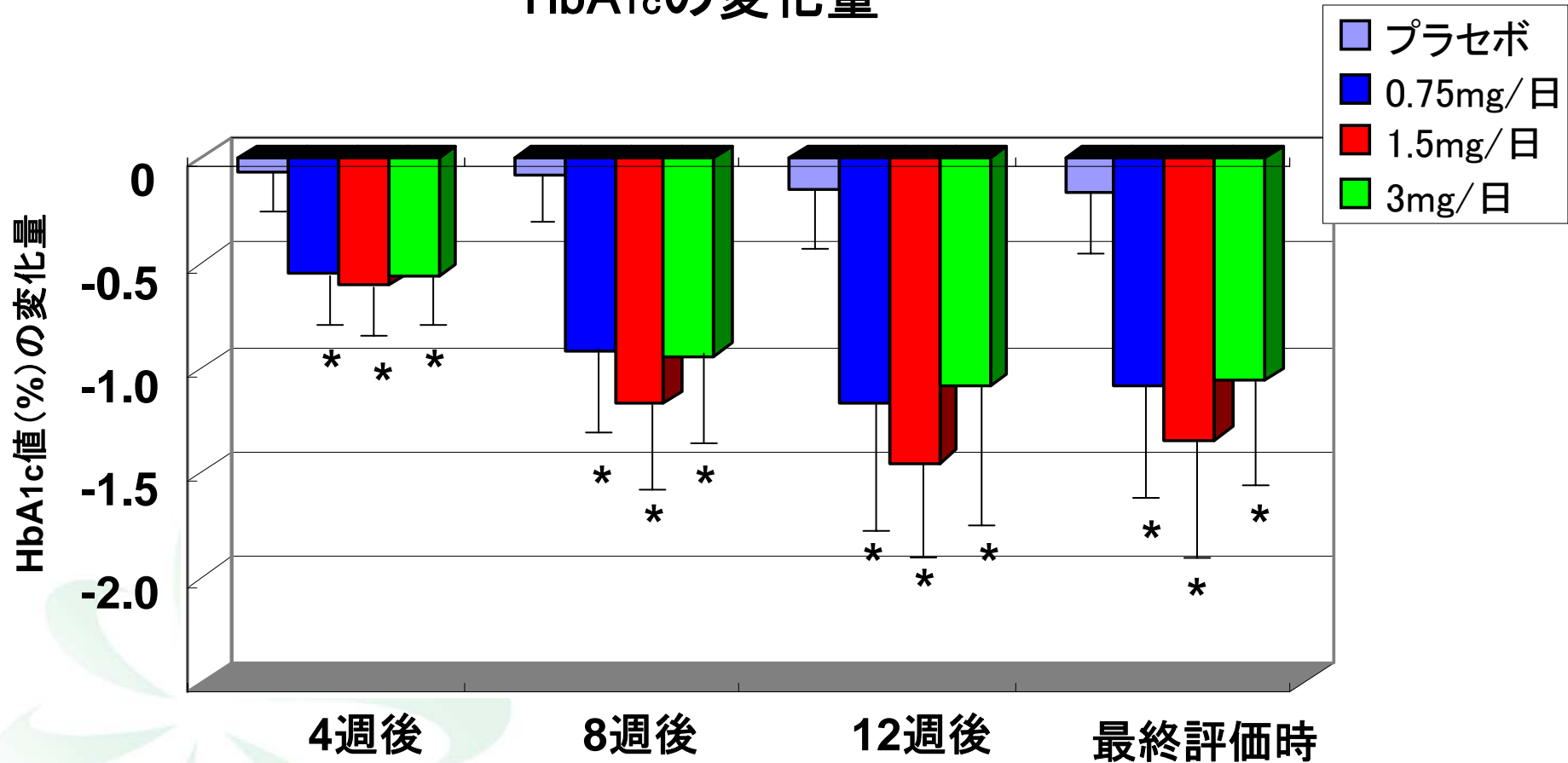
食後血糖値AUC_{0-3h}変化量



*プラセボ群と比較してp<0.001

単剤P2b試験

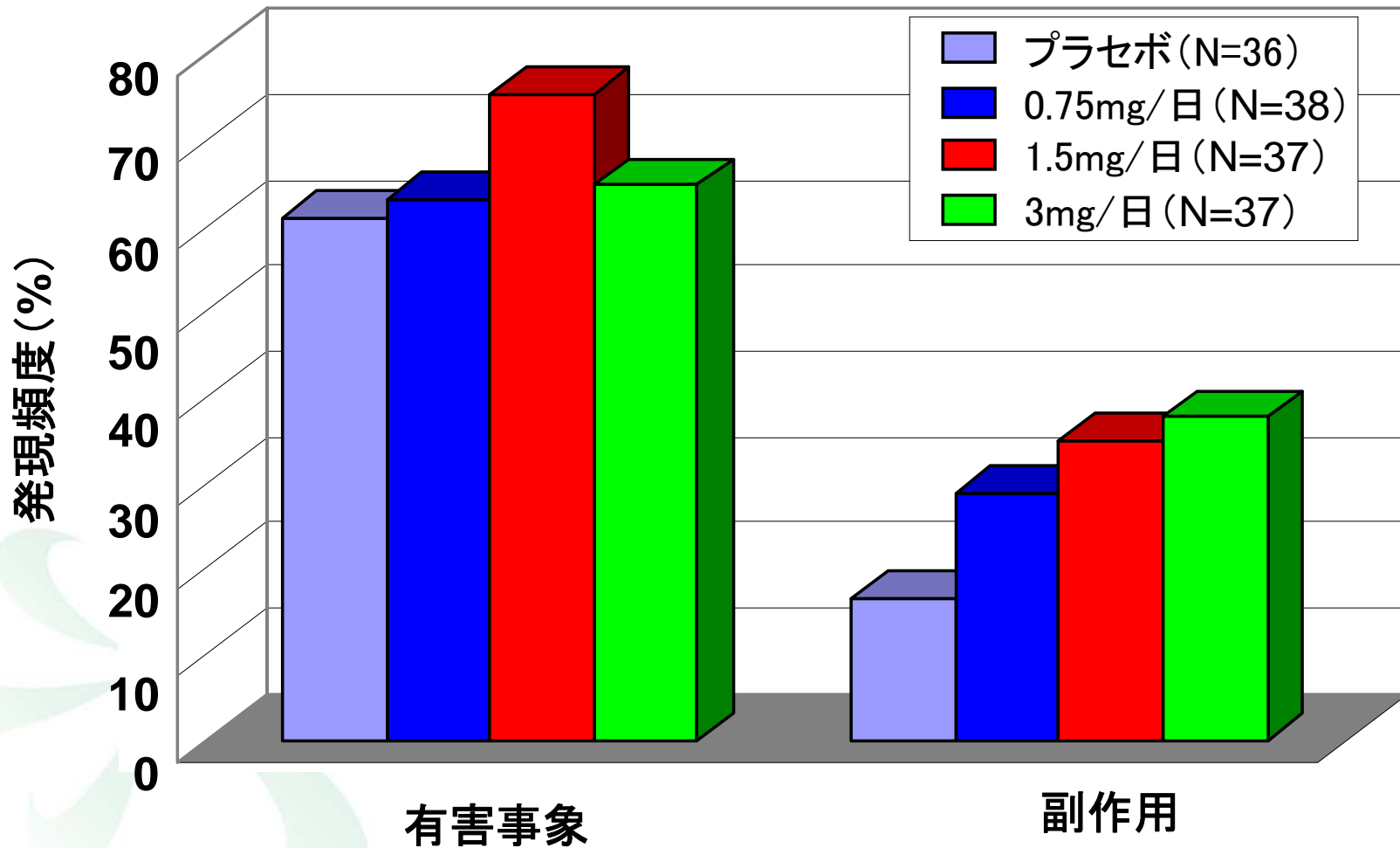
HbA1cの変化量



*プラセボ群と比較してp<0.001

安全性

有害事象・副作用発現頻度



単剤P2b試験のまとめ

- レパグリニド0.75mg/日～3mg/日投与群はプラセボ群に対し、食後血糖値、HbA_{1c}を有意に低下させた。
- 1.5mg/日投与群が最も良好な血糖コントロールの改善作用を示した。
- 安全性上特に問題となる副作用はなかった。

将来予測に関する注意事項

この資料に含まれる将来の予測に関する事項は、発表日現在において入手可能な情報による当社の仮定および判断に基づくものであり、既知または未知のリスクおよび不確実性が内在しております。

したがって、実際の業績、開発見通し等は今後さまざまな要因によって大きく異なる結果となる可能性があることをご承知おき願います。

医薬品(開発中のものを含む)に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。