



Innovation today, healthier tomorrows

# R&D説明会

---

2017年2月28日

大日本住友製薬株式会社

# 本日のアジェンダ

## 1. はじめに

代表取締役社長 多田 正世

## 2. 持続的な成長に向けて

代表取締役 副社長執行役員 CSO 野口 浩

## 3. 精神神経領域、呼吸器領域：持続的成長を牽引するパイプライン

執行役員 Head of Global Clinical Development Antony Loebel  
(サノビオン社 Executive Vice President and CMO)

## 4. がん領域における新たな挑戦：意義ある薬の創製

トレコ社 CEO David J. Bearss

## 5. 質疑応答

# はじめに

代表取締役社長  
多田 正世

# 持続的な成長に向けて

代表取締役 副社長執行役員  
Chief Scientific Officer  
野口 浩

- ◆ グローバルレベルで戦える  
研究開発型企业となる
- ◆ 最先端の技術で医療に貢献する

# R&D基本戦略

## ラツードクリフからの早期回復：後期臨床開発への注力

- 後期開発パイプラインの確実かつスピーディな承認獲得

## 将来の成長に向けて：創薬研究の更なる活性化

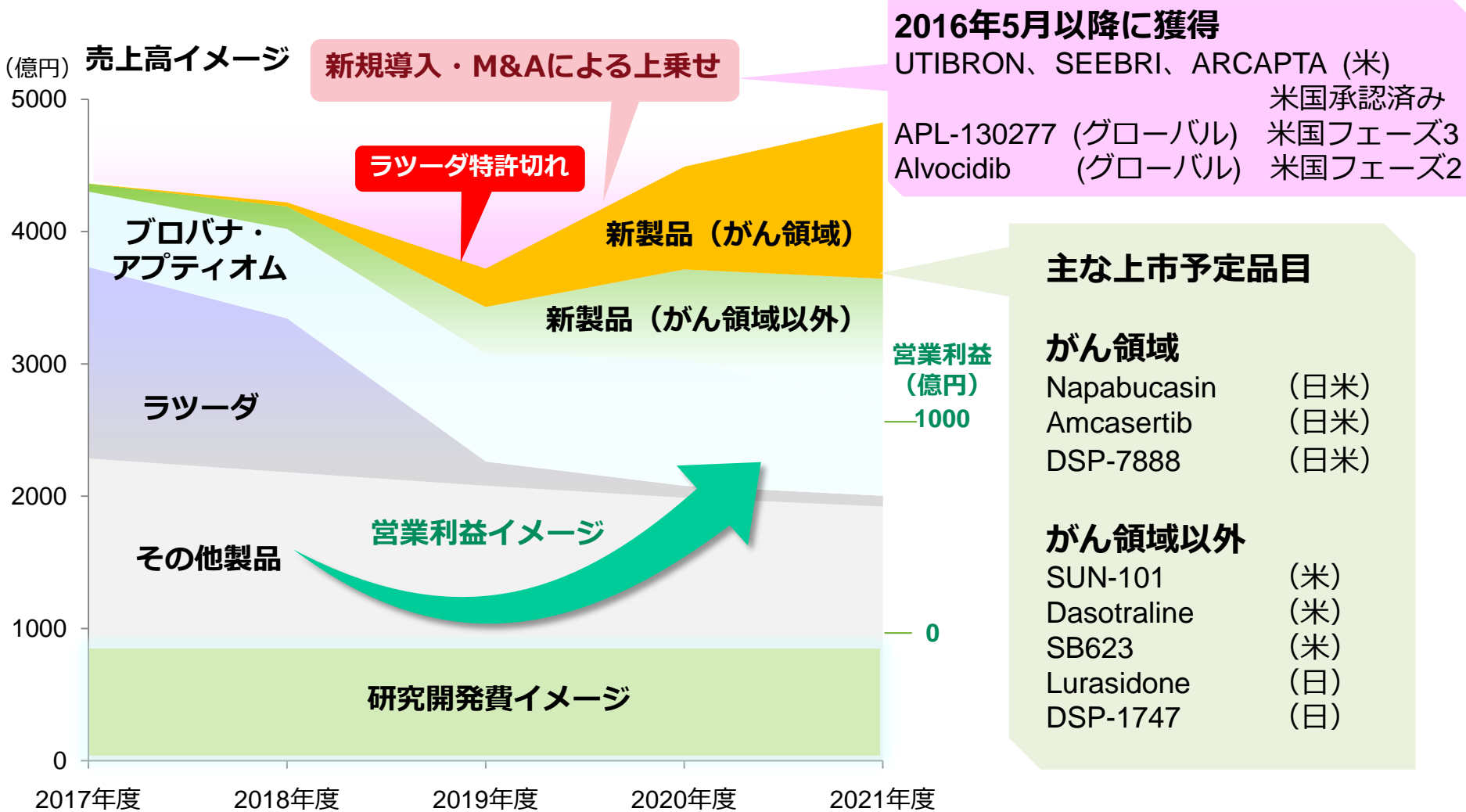
- **ファースト・イン・クラスまたは特徴ある新薬の創出**
  - 重点領域 (精神神経およびがん) への選択と集中、事業ユニット制の採用
  - 当社の「強み」を生かした創薬
  - POC Firstの徹底、トランスレーショナルリサーチの強化
  - 先端技術の取り込み
  - 「外部」活用の強化

## R&D体制・人事制度

- **開発ステージに応じたマネジメント**
  - 初期：ベンチャー型・個力の発揮、 後期：組織力・連携重視
- **新人事制度（プロフェッショナル職）**
  - 個人の専門性を重視、成果創出・・・PC1/PC2職

# 第三期中期経営計画以降 業績見通し

北米のラツーダ特許切れにより、2019年度は落ち込むが、後期開発品の上市・成長により、2020年度以降の早期回復をめざす



(2016年5月作成)

# 主な後期開発品等：2016年度進捗状況

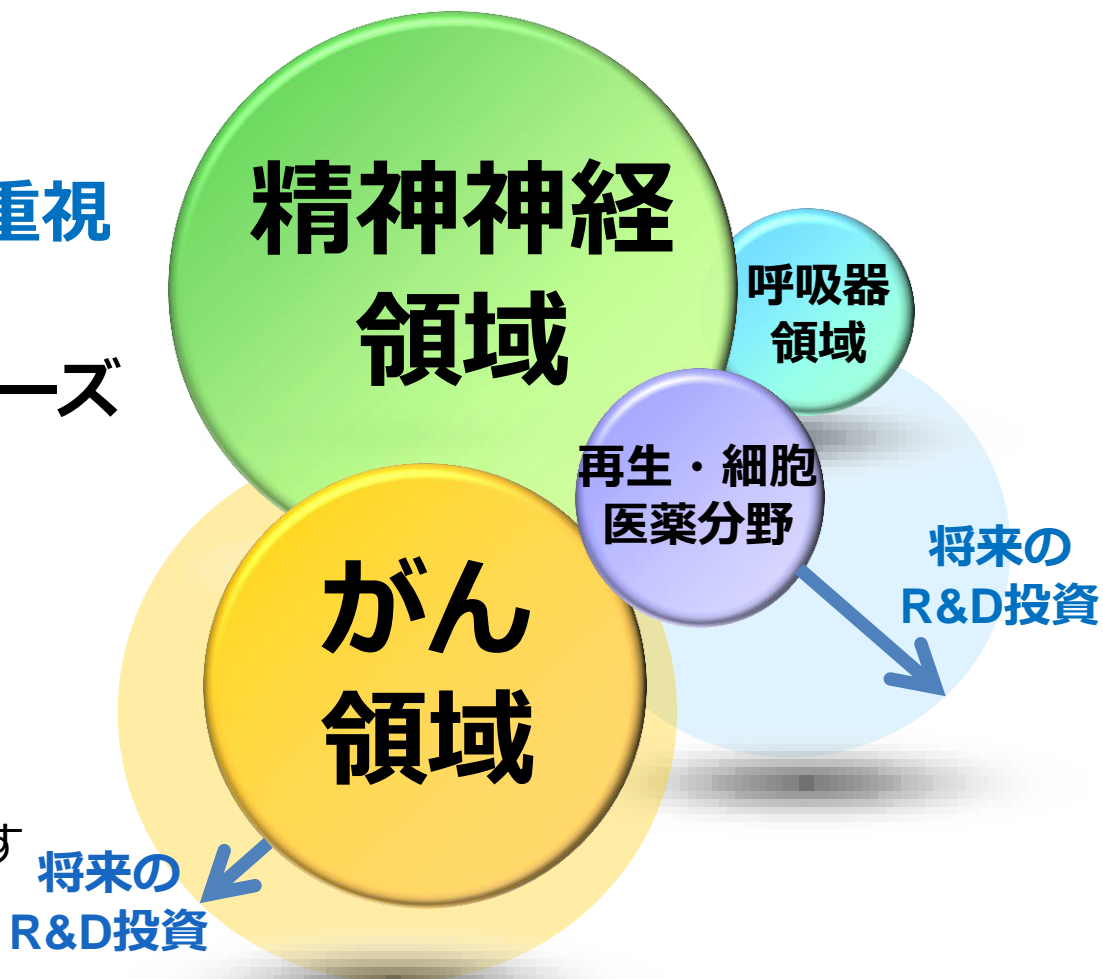
品目	進捗	申請予定
<b>Napabucasin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃/食道胃接合部腺がん（併用）：フェーズ3試験患者登録完了</li> <li>結腸直腸がん・膵がん（併用）：フェーズ3試験患者登録開始</li> <li>CCTGがCO.23試験（結腸直腸がん/単剤）の結果を発表。napabucasin群のOSは、全体ではプラセボ群と有意差がなかったが、p-STAT3高発現患者においては有意に延長。</li> </ul>	2018年度 （胃/食道胃接合部腺がん）
<b>Alvocidib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2017年1月 トレロ社買収により獲得。</li> <li>再発・難治性 急性骨髄性白血病（併用/バイオマーカー使用）：フェーズ2試験実施中。</li> </ul>	2018年度 （最速のケース）
<b>Dasotraline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADHD（小児・成人）：小児フェーズ2/3試験で主要評価項目において有意な改善を示した。成人フェーズ3試験では主要評価項目において有意な改善示さず。</li> <li>BED：フェーズ2/3試験にて主要評価項目において有意な改善</li> </ul>	2017年度 （小児・成人 ADHD）
<b>Apomorphine 舌下フィルム (APL-130277)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2016年10月シナプサス社買収により獲得。</li> <li>パーキンソン病におけるオフ症状：フェーズ3試験実施中。</li> </ul>	2017年度
<b>Glycopyrronium bromide (SUN-101)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2016年10月 COPDを適応とした新薬承認申請をFDA受理。（審査終了目標2017年5月29日）</li> </ul>	申請済
<b>UTIBRON、SEEBRI、 ARCAPTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2016年12月 ノバルティス社 COPD 3 製品につき、米国独占的販売権 獲得。</li> </ul>	（承認済）



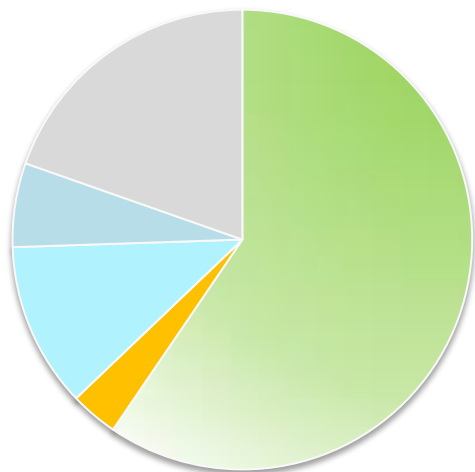
# 現在の注力領域および今後のR&D投資戦略

革新性、競争優位性  
市場性、成長性 の重視

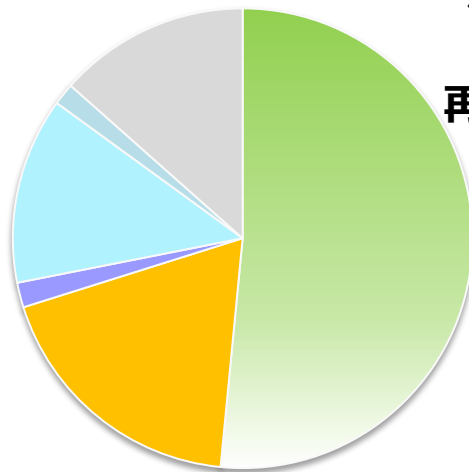
- ・ **アンメットメディカルニーズへの挑戦**  
点から面への展開
- ・ **時間軸**  
時代のニーズ  
科学技術の急速な進歩
- ・ **自社の強み**  
過去の実績と経験を活かす
- ・ **将来に向けて**  
成長分野



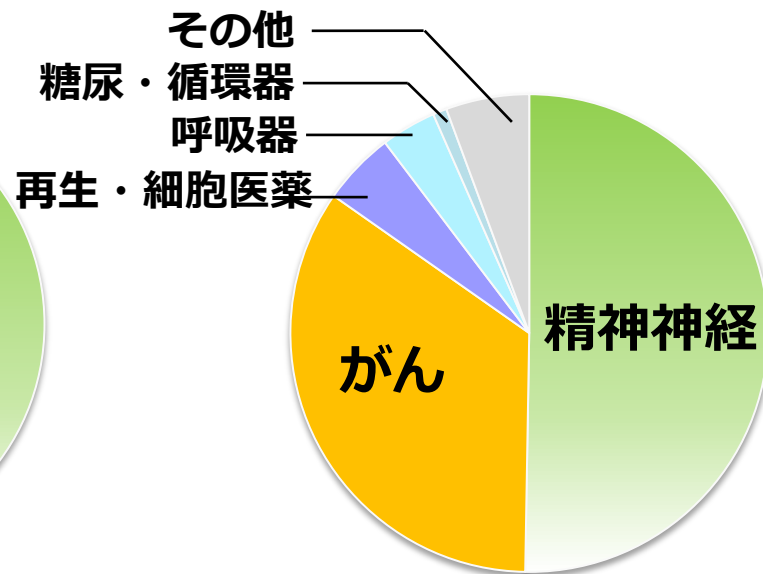
# 研究開発費用（直接費）の推移・領域配分



<2012年度>  
326億円



<2015年度>  
482億円



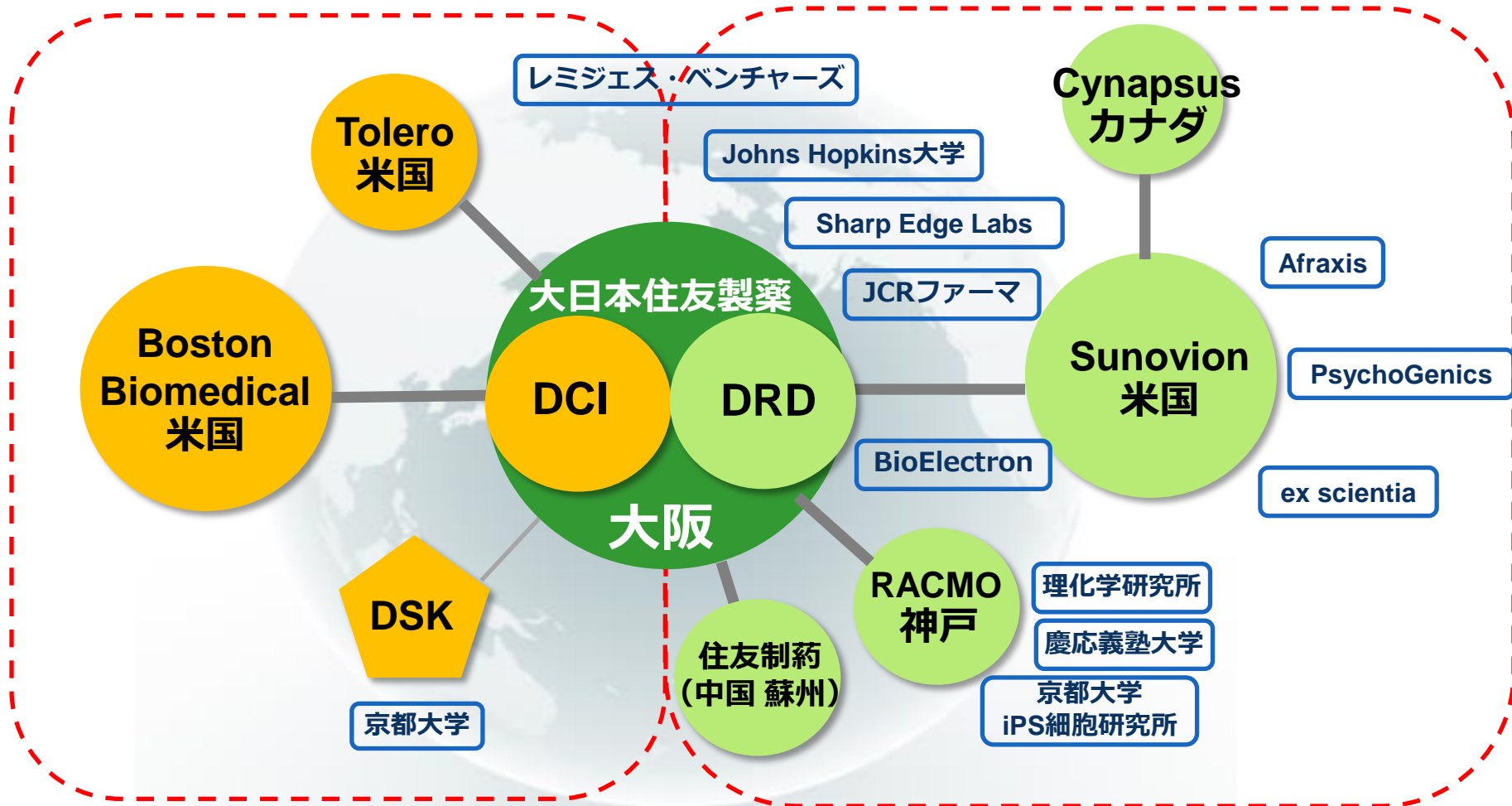
<2016年度（予算）>  
507億円

今後は、精神神経領域（再生・細胞医薬分野含む）およびがん領域へ集中投資

# Hub & Spoke、Central & Satellite 方式

## がん

## 精神神経



DCI: DSP Cancer Institute (がん創薬研究所)  
DSK: 京都大学 大日本住友製薬 連携プロジェクト

DRD: Drug Research Division (研究本部)  
RACMO: Regenerative & Cellular Medicine Office  
(再生・細胞医薬事業推進室)

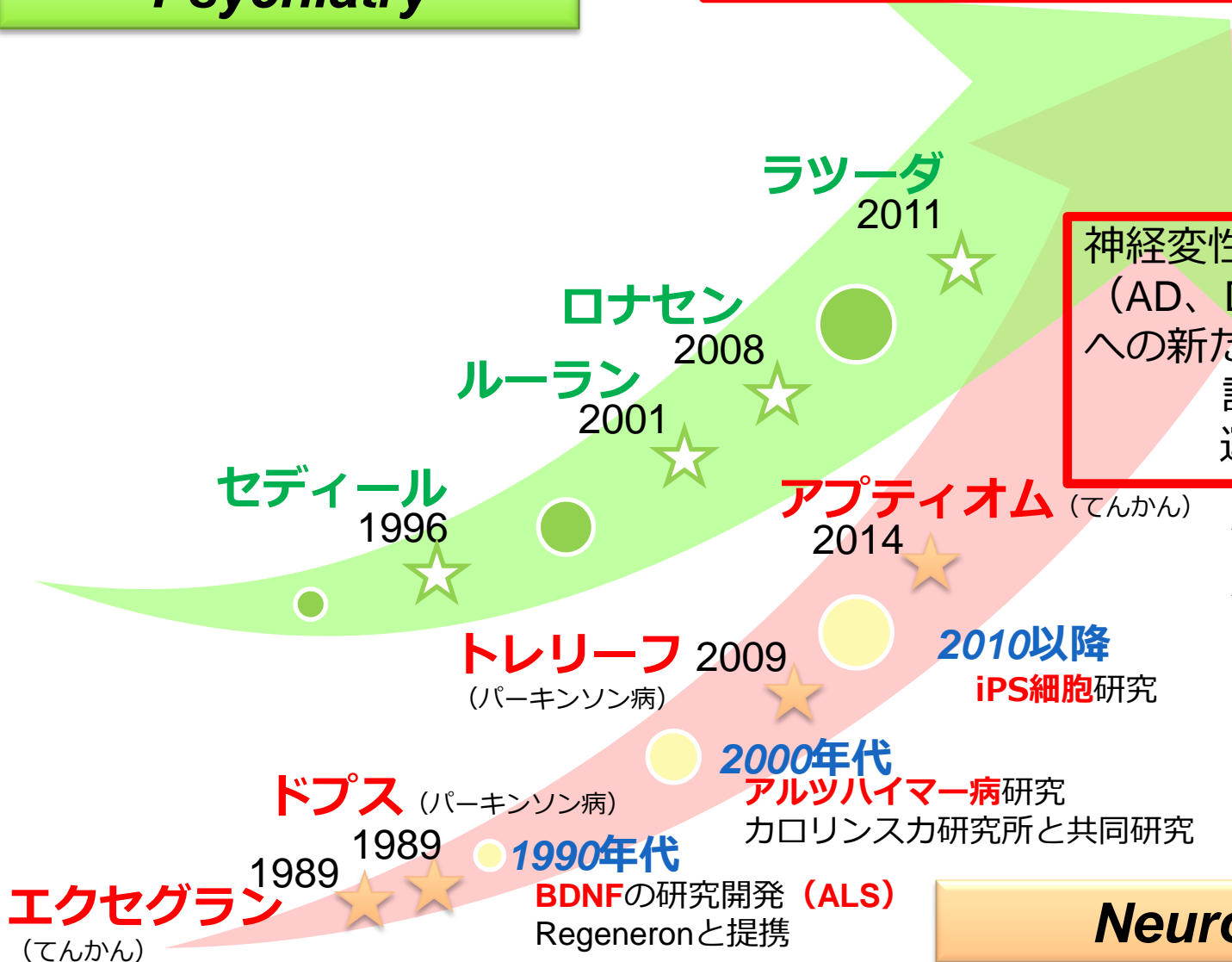
# PsychiatryからNeurologyへの展開

Psychiatry

治療抵抗性精神疾患への挑戦

神経変性疾患  
(AD、DLB、ALS、PD)  
への新たな挑戦  
認知機能改善  
運動機能改善

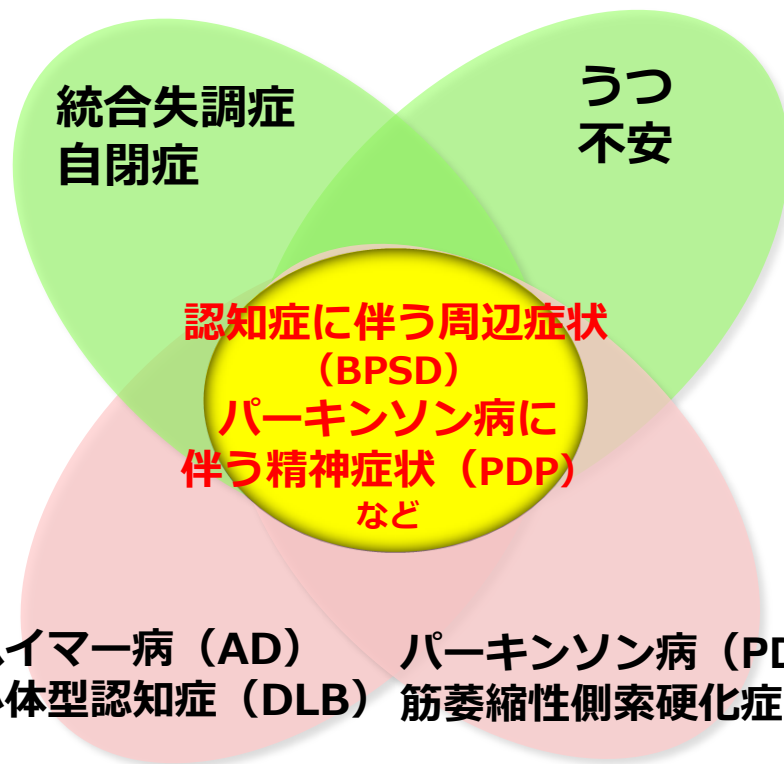
AD : アルツハイマー病  
DLB : レビー小体型認知症  
ALS : 筋萎縮性側索硬化症  
PD : パーキンソン病



Neurology

# R&D戦略：PsychiatryとNeurologyの融合

## 精神疾患



## 神経変性疾患

### ◆ 精神疾患薬の新しい適用

神経変性疾患における随伴・  
周辺精神症状への展開  
BPSD  
PDP

### ◆ 特定の疾患から適応拡大

OrphanからCommon (segmented)  
diseaseへ

### ◆ ユニークなアプローチ

フェノタイプ創薬 (個体・細胞)  
バイオマーカー (EEG、fMRI、PET)  
霊長類評価系

EEG: 脳波検査  
fMRI: 機能的核磁気共鳴画像法  
PET: 陽電子放射断層撮影

# 継続的な研究開発パイプライン

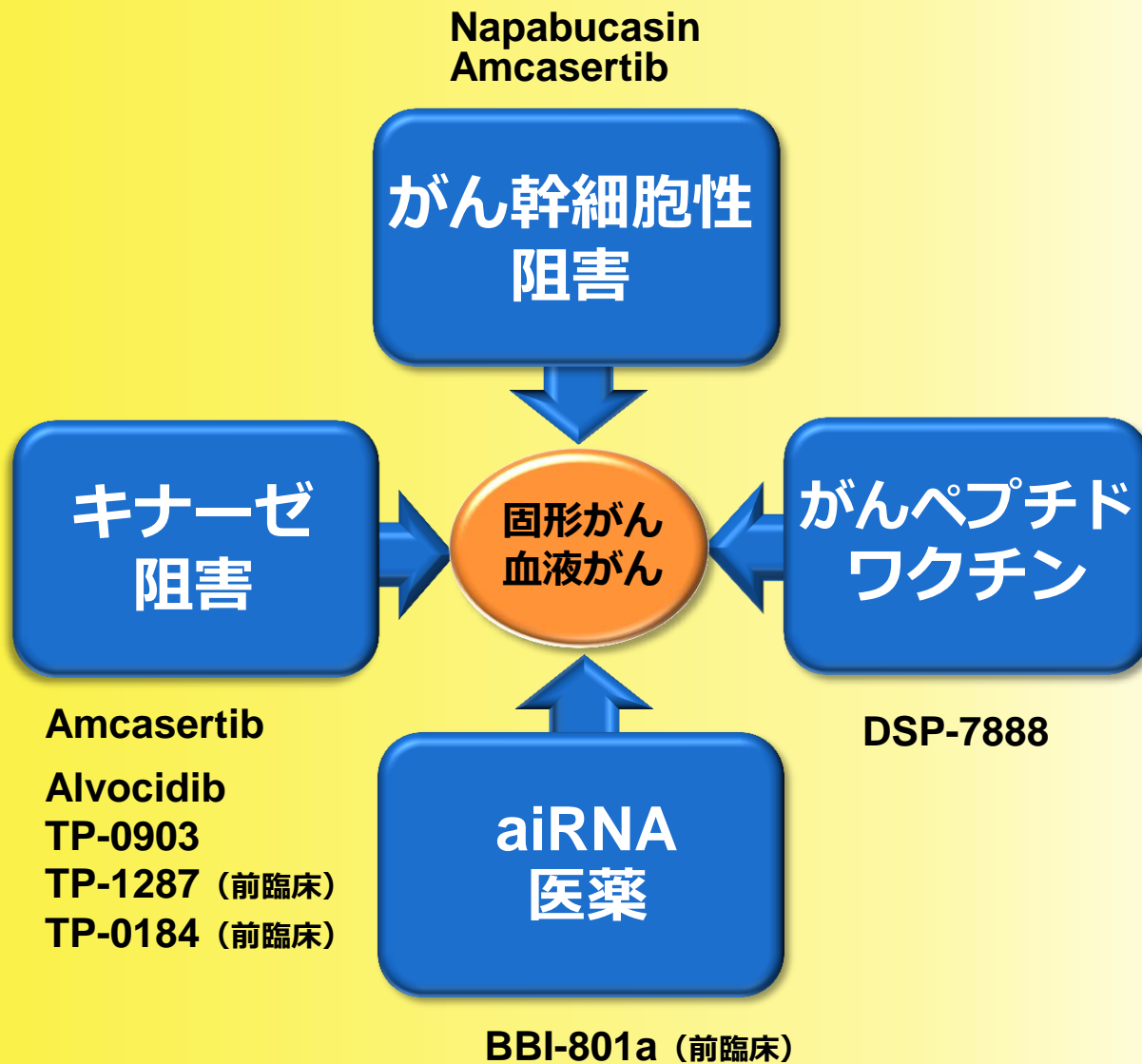
領域	Discovery/PC	フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3
精神領域	初期プログラム (神経伝達物質・ モノアミン系)	DSP-1200 治療抵抗性うつ	SEP-363856 PDに伴う精神病症状 統合失調症	dasotraline ADHD、BED
		DSP-3748 CIAS		
		DSP-6745 PDに伴う精神症状		
神経領域	初期プログラム (中核・周辺症状 神経変性進行抑制)	DSP-2230 神経障害性疼痛	EPI-589 PD、ALS	トレリーフ DLBに伴う パーキンソニズム
				APL-130277 PDにおけるオフ症状
(再生・細胞)	初期プログラム (iPSC-RPE、 iPSC-ドパミン神経等)		SB623 慢性期脳梗塞	

CIAS: 統合失調症に伴う認知障害  
RPE: 網膜色素上皮

PD: パーキンソン病  
ALS: 筋萎縮性側索硬化症

ADHD: 注意欠如・多動症  
BED: 過食性障害  
DLB: レビー小体型認知症

# R&D戦略：オンコロジー領域



- ◆ 時代の要請に応える
- ◆ 革新的コンセプト・技術への挑戦
- ◆ 外なる知識・技術・文化との融合  
(Boston Biomedical、Tolero、アカデミア)

# 継続的な承認・上市を目指して

2012

2016

2019

上市

胃・食道胃接合部腺がん（併用）

再発・難治性急性骨髄性白血病  
（併用）

フェーズ  
2/3

胃・食道胃接合部腺がん（併用）

結腸直腸がん  
（単剤）

結腸直腸がん（併用）

膵がん（併用）

再発・難治性急性骨髄性  
白血病（併用）

初発急性骨髄性白血病  
（併用）

骨髄異形成症候群（単剤）

多形性膠芽腫（併用）

Napabucasin

Alvocidib

DSP-7888



# Napabucasin 臨床開発の現況

## ● がん幹細胞性阻害剤 napabucasinの主な後期臨床試験

- ✓ 胃または食道胃接合部腺がん（併用）：フェーズ3試験実施中。LPI終了。2018年度申請目標
- ✓ 結腸直腸がん（併用）：フェーズ3試験実施中
- ✓ 膵がん（併用）：フェーズ3試験実施中

## ● 結腸直腸がん患者におけるFOLFIRIまたはFOLFIRIおよびbevacizumab併用（オープンラベル）フェーズ1b/2試験（BBI608-246）結果

### ➤ 試験結果概要：

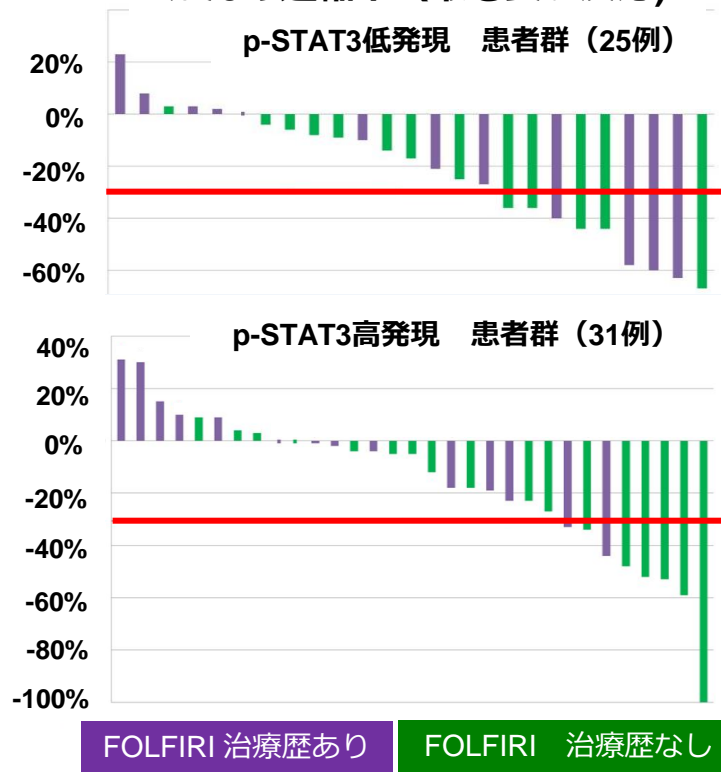
- ✓ Napabucasinは、FOLFIRI治療歴の有無およびp-STAT3の発現量に関わらず、抗腫瘍活性の兆候を示した

（評価可能な患者56例）

患者群	病勢コントロール率 (DCR)	奏効率 (ORR)
評価可能な患者 全例	88% (49/56例)	29% (16/56例) (完全奏効1例含む)
FOLFIRI治療歴 なし	93% (28/30例)	33% (10/30例)
FOLFIRI治療歴 あり	81% (21/26例)	23% (6/26例)
p-STAT3低発現	92% (23/25例)	32% (8/25例)
p-STAT3高発現	84% (26/31例)	26% (8/31例)

- LPI：Last Patient-in（最終の症例組入れ）
- FOLFIRI（フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカンの併用）

がんの退縮率（最も良い反応）



# がんペプチドワクチン (DSP-7888)

- **特徴**：WT1特異的なCTLを誘導するペプチド+ヘルパーT細胞を誘導するペプチド
- 対象疾患**：固形がん（小児脳腫瘍）、血液がん（骨髄異形成症候群（MDS））

WT1：Wilms' Tumor gene 1（ウィルムス腫瘍遺伝子1）

CTL：Cytotoxic T Lymphocyte（細胞傷害性Tリンパ球）

- **DSP-7888を用いたMDSを対象としたフェーズ1試験結果**

- **試験結果概要**：
- ✓ 評価可能な患者12例において、病勢コントロール率は66.7%であった

## アザシチジン不応の高リスク

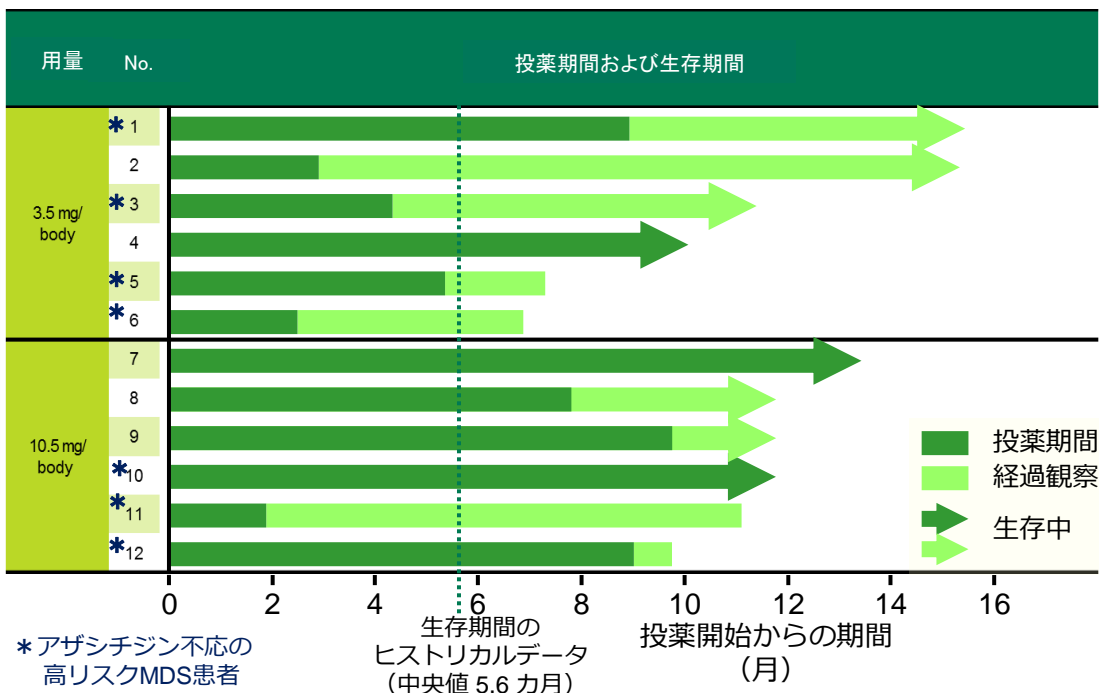
## MDS患者の全生存期間

**DSP-7888（7例）：6.8～15.5カ月<sup>1)</sup>**

ヒストリカルデータ（435例）：  
中央値 5.6カ月<sup>2)</sup>

- **今後の予定**：
- ✓ 2017年度フェーズ2/3試験開始

患者個別の臨床反応および生存期間



1) Miyakoshi S et. al. ASH 2016(Abstract 4335)

2) Prebet T et. al. J Clin Oncol 2011;29:3322-7

# トレロ社の開発品および創薬力

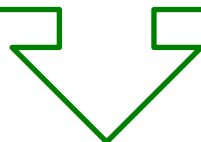
## ➤ トレロ社の開発品

開発コード名	一般名	作用機序	予定適応症	国/地域	開発段階
-	alvocidib	CDK9 阻害剤	急性骨髄性白血病	米国	フェーズ2終了
			急性骨髄性白血病（バイオマーカー）	米国	フェーズ2
			骨髄異形成症候群	米国	前臨床
TP-0903	未定	AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤	固形がん、血液がん	米国	フェーズ1
TP-1287	未定	CDK9 阻害剤	未定	米国	前臨床
TP-0184	未定	ALK2/BMPRシグナル伝達阻害剤	未定	米国	前臨床

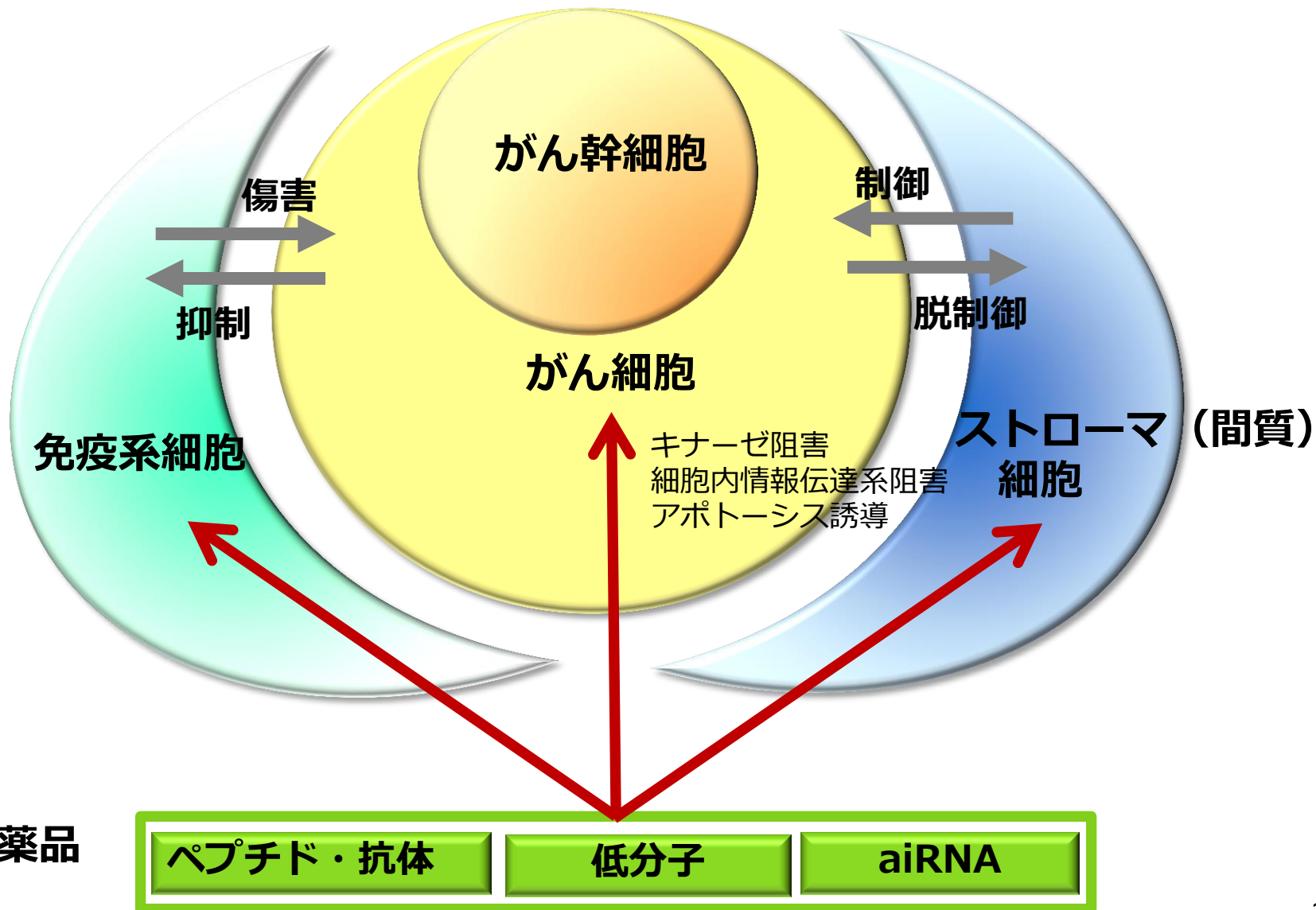
※上記の他、前臨床段階に2化合物あり

## ➤ トレロ社の創薬力

- キナーゼに対する創薬研究と臨床開発に10年以上かかっている経験豊富なメンバーが集まっている
- 疾患関連性を考慮した評価系およびin silico創薬プラットフォームを有し、疾患との関連性の高いキナーゼに対する創薬を行っている



**標的キナーゼごとに、血液疾患などの最適な適応疾患を選択**



# 未来へ向けて

- **限られたR&D資源での成果創出**
  - ✓ 選択と集中
  - ✓ R&D体制の更なる進化、初期ステージテーマへの投資確保
- **当社独自の科学技術プラットフォーム（強み）育成・強化の継続**
  - ✓ インシリコ創薬、疾患iPS、脳内DDS
  - ✓ フェノタイプ評価系、霊長類評価系
- **外部活用の加速**
  - ✓ オープンイノベーションによる創薬の“種”の確保
  - ✓ 初期アセット導出
  - ✓ 共同研究・共同開発によるR&Dコストシェア

**最先端科学技術をベースに、グローバルレベルで戦える研究開発型企业に。**

**新たな価値創造を通じて持続的な成長を目指す。**

# トピックス

## 精神神経領域、呼吸器領域：持続的成長を牽引するパイプライン

Dasotraline

Apomorphine  
舌下フィルム  
(APL-130277)

Glycopyrronium  
bromide (SUN-101)



**Antony Loebel, M.D.**

執行役員 Head of Global Clinical Development  
サノビオン社 Executive Vice President and  
CMO

## がん領域における新たな挑戦：意義ある薬の創製

Alvocidib



**David J. Bearss, Ph.D.**

トレロ社 CEO

# 精神神経領域、呼吸器領域: 持続的成長を牽引するパイプライン

執行役員 Head of Global Clinical Development  
(サノビオン社 Executive Vice President and CMO)

Antony Loebel, M.D.



GCDの概要



精神領域フランチャイズ

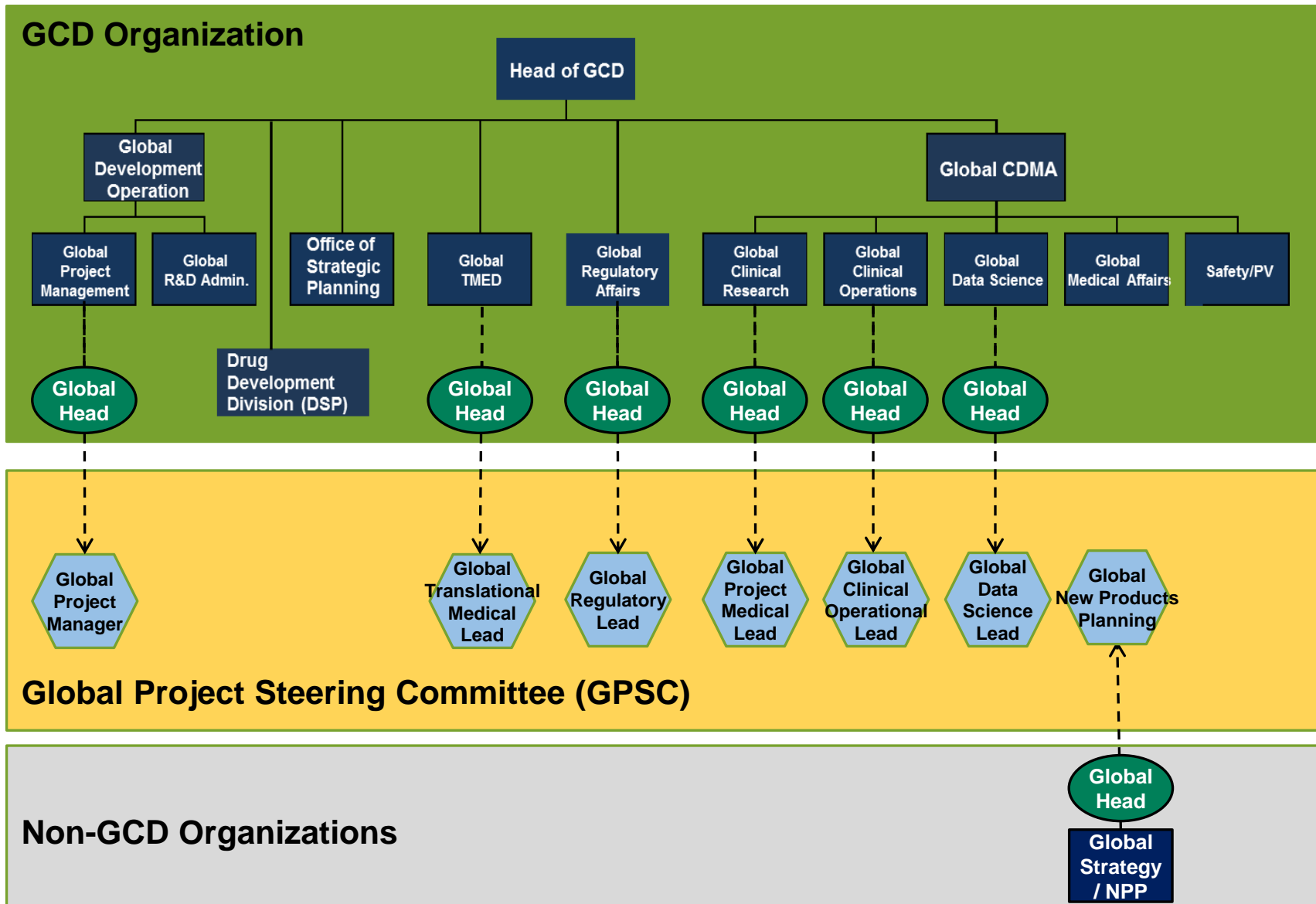


神経領域フランチャイズ

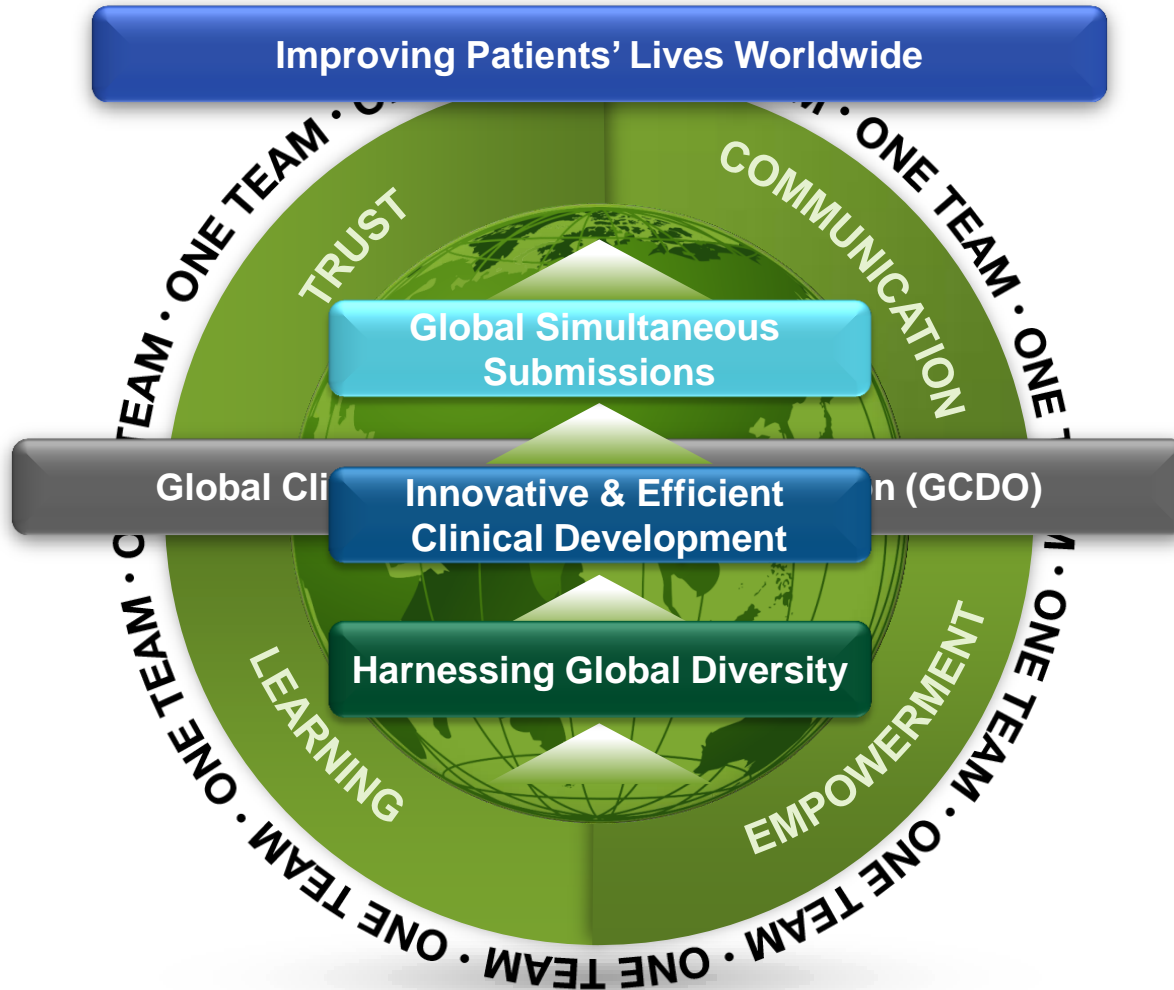


呼吸器領域フランチャイズ





# One Team、Values、Goalsの重視





## ● トピックス

製品/コード名	一般名	予定適応症等	国/地域	フェーズ 1	フェーズ 2	フェーズ 3	申請中
ラツダ	ルラシドン塩酸塩	統合失調症	中国				
		統合失調症	日本				
		双極 I 型障害うつ・双極性障害メンテナンス	日本				
		(新効能) 小児双極 I 型障害うつ	米国				
SEP-225289	dasotraline	成人注意欠如・多動症 (ADHD)	米国				
		小児注意欠如・多動症 (ADHD)	米国				※ Ph 2/3
		過食性障害 (BED)	米国				※ Ph 2/3
SEP-363856	未定	統合失調症、パーキンソン病に伴う精神病症状	米国				
		統合失調症	日本				
アプティオム	eslicarbazepine acetate	(新効能) 小児部分てんかん (単剤/併用)	米国				
APL-130277	アポモルヒネ塩酸塩 舌下	パーキンソン病におけるオフ症状	米国				
SB623	未定	慢性期脳梗塞	米国				
SUN-101/eFlow®	グリコピロニウム臭化物	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	米国				

## ● その他のパイプライン

ロナセン	ブロンサンセリン	統合失調症 (申請中/中国)、(小児用量) 統合失調症 (フェーズ3/日本)、(新剤形: 経皮吸収型製剤) 統合失調症 (フェーズ3/日本)
トレリーフ	ゾニサミド	(新効能) レビー小体型認知症 (DLB) に伴うパーキンソニズム (フェーズ3/日本)
EPI-743	バチキノン	リー脳症 (フェーズ2/3終了/日本)
EPI-589	未定	パーキンソン病 (フェーズ2/米国)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (フェーズ2/米国)
DSP-1747	オベチコール酸	非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) (フェーズ2/日本)
DSP-6952	未定	便秘型IBS、慢性便秘 (フェーズ2/日本)
DSP-2230	未定	神経障害性疼痛 (フェーズ1)
DSP-3748	未定	統合失調症に伴う認知機能障害 (フェーズ1)
DSP-1200	未定	治療抵抗性うつ (フェーズ1)
DSP-6745	未定	パーキンソン病に伴う精神病症状 (フェーズ1)

精神領域フランチャイズ  
アンメット・ニーズに対応する  
特徴のある治療薬



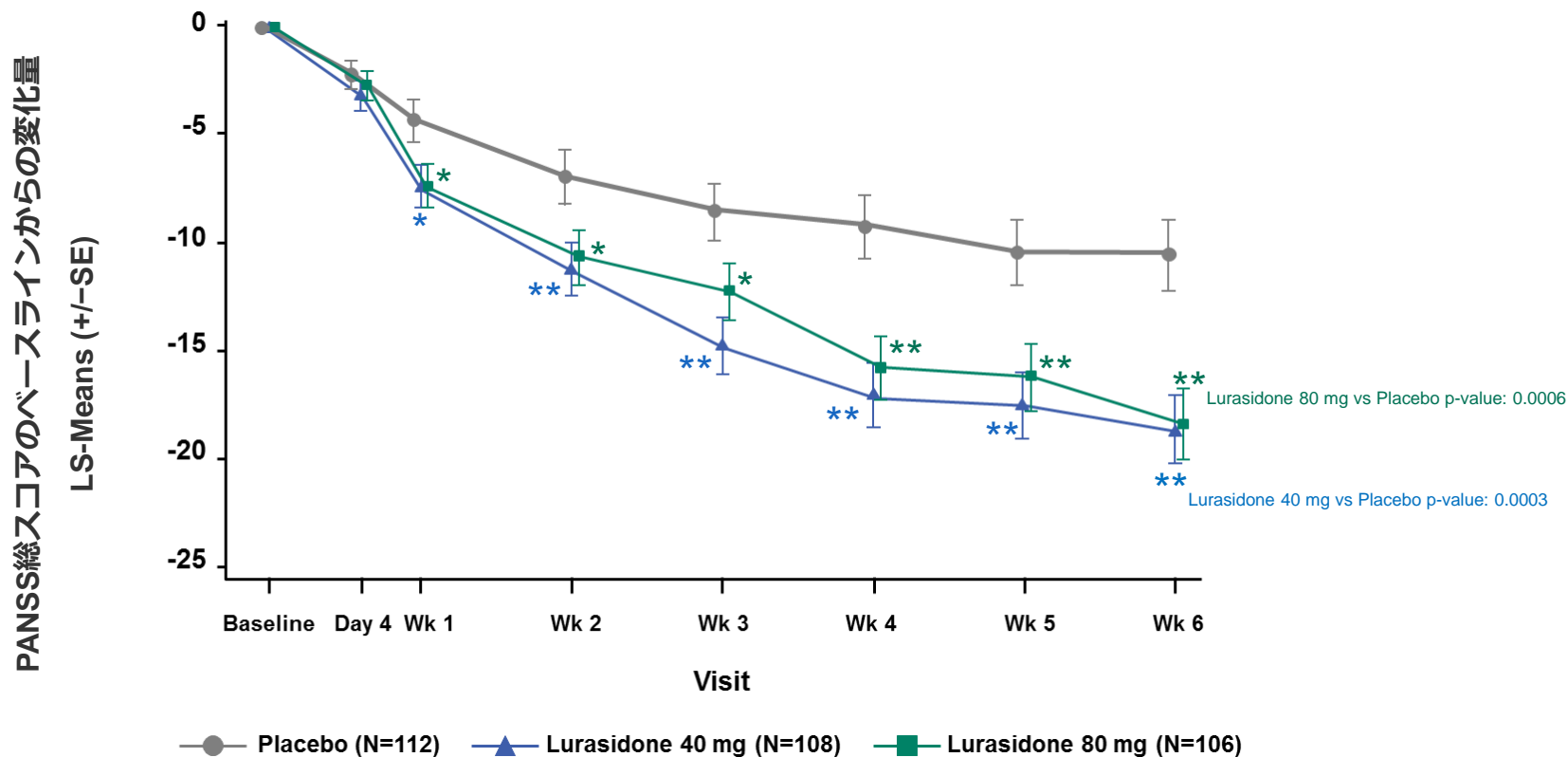


# ラツーダ 小児統合失調症

## 試験デザイン (301試験)

- 6週間のランダム化、プラセボ対照二重盲検比較試験 (ラツーダ 1日40mgまたは80mg投与)
- 統合失調症の13歳~17歳の小児を対象

ラツーダは小児統合失調症を対象としてFDAから承認を取得している



	Placebo (N=112)	Lurasidone 40 mg (N=108)	Lurasidone 80 mg (N=106)
BL Mean	92.8	94.5	94.0
Effect Size at Week 6 LOCF (vs. Placebo)		0.51	0.48

\*P<0.05; \*\*P<0.01





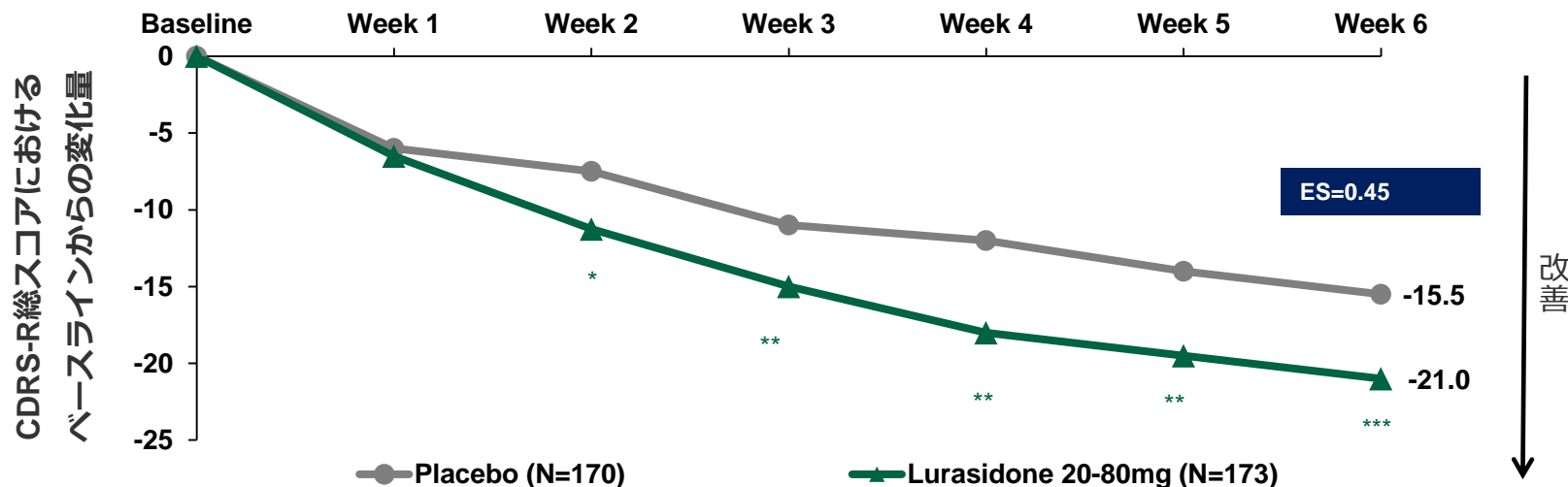
## 試験デザイン (326試験)

- 6週間のランダム化、プラセボ対照二重盲検比較試験  
漸増漸減投与 (ラツーダ 1日20-80mg)
- 双極 I 型障害うつの10歳~17歳の小児を対象

## 結果

- 主要評価項目および副次的評価項目においてプラセボに対し統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。
- ラツーダは総じて良好な忍容性を示し、体重および代謝パラメータへの影響は限定的であった。

主要評価項目 : CDRS-R [改訂CDRS (Children Depression Rating Scale)] の総スコア



\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.0001$ . ES=Effect Size



## Dasotraline (SEP-225289)



注意欠如・多動症 (ADHD)  
過食性障害 (BED)



# 注意欠如・多動症（ADHD）

ADHDは、不注意、多動性・衝動性が持続する機能発達障害である<sup>1</sup>

## 小児

ADHDに罹患した小児は、罹患していない小児よりも、**交友関係**に困難を抱えており、**傷病**の頻度や重症度も高いと言われている<sup>2</sup>

## 成人

**社会的および職業上の機能**を低下させ、高い失業率、職場での障害、生産性の低下を引き起こす<sup>4, 5, 6</sup>



<sup>1</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

<sup>2</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Data and Statistics.

<sup>3</sup> Innov Clin Neurosci. Our Current Understanding of Adult ADHD.

<sup>4</sup> Prim Care Companion J Clin Psychiatry. Assessing Adults With ADHD and Comorbidities.

<sup>5</sup> International Archives of Occupational and Environmental Health. The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents.

<sup>6</sup> WebMD. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD in Adults.





# Dasotralineについて

**Dasotralineは、長時間作用性のDNRI（ドパミン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤）：**

- 効果が長時間持続（ $t_{max}$  10～12時間;  $t_{1/2}$  47～77時間）
- 2週間以内に定常状態に到達
- Wearing off現象がなく、効果発現がスムーズ
- 1日1回投与
- 乱用／流用のリスクが低い

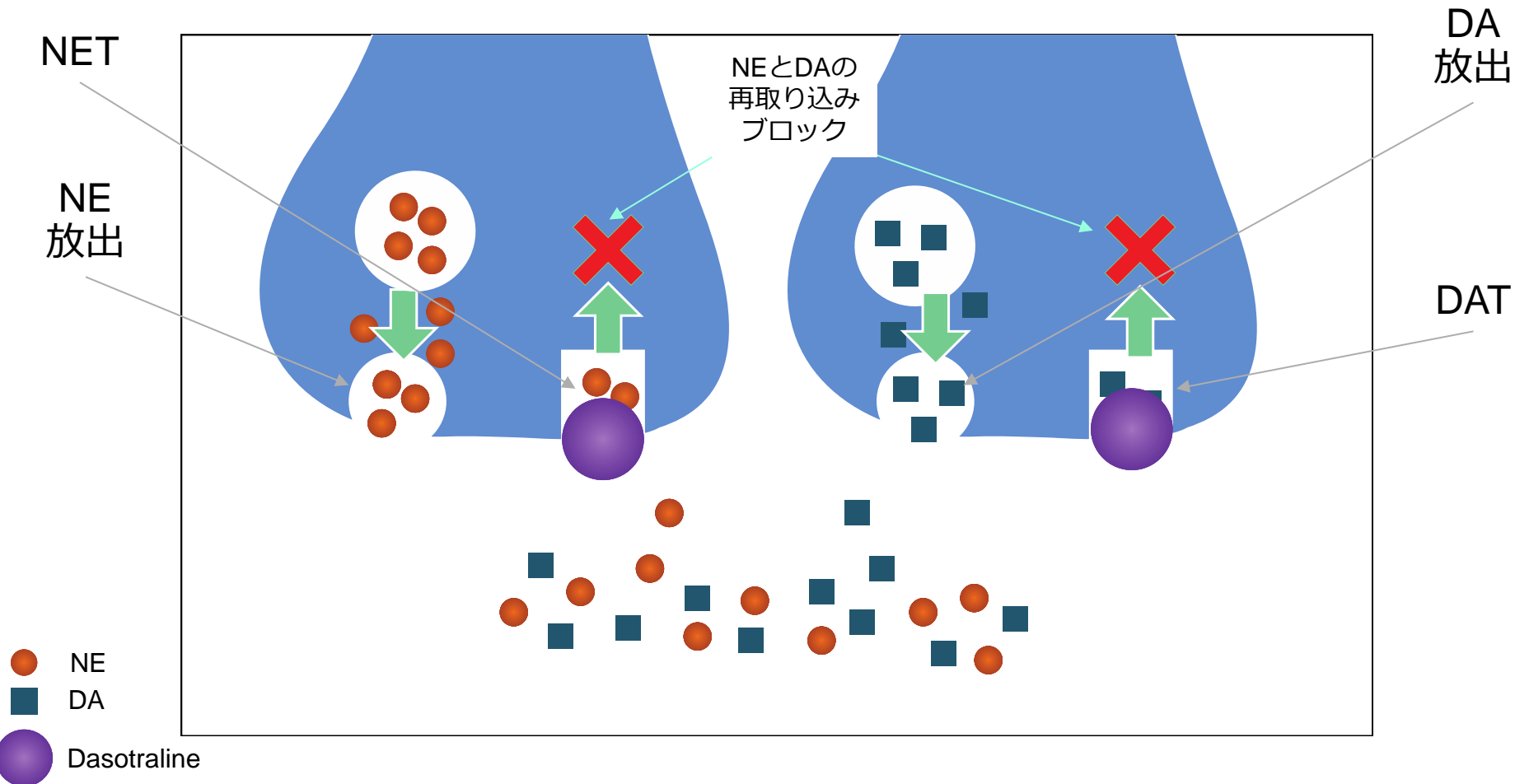
## 以下の適応症で開発中

- 注意欠如・多動症（ADHD）
- 過食性障害（BED）

**Dasotralineは、ADHDおよびBEDの新たな治療選択肢となる可能性がある**

- Stimulants（中枢刺激薬）
  - ADHDに対して最も一般的に処方される治療薬である
  - 有効性は高いが、乱用の問題が増加している
  - ADHDの症状に対して24時間持続する効果を示さない
- Non-stimulants（非中枢刺激薬）
  - 乱用の可能性を伴わない
  - 有効性は低いと考えられている

# Dasotralineの作用機序



NE = Norepinephrine (ノルエピネフリン)

DA = Dopamine (ドパミン)

NET = NE Transporter (ノルエピネフリントランスポーター)

DAT = DA Transporter (ドパミントランスポーター)



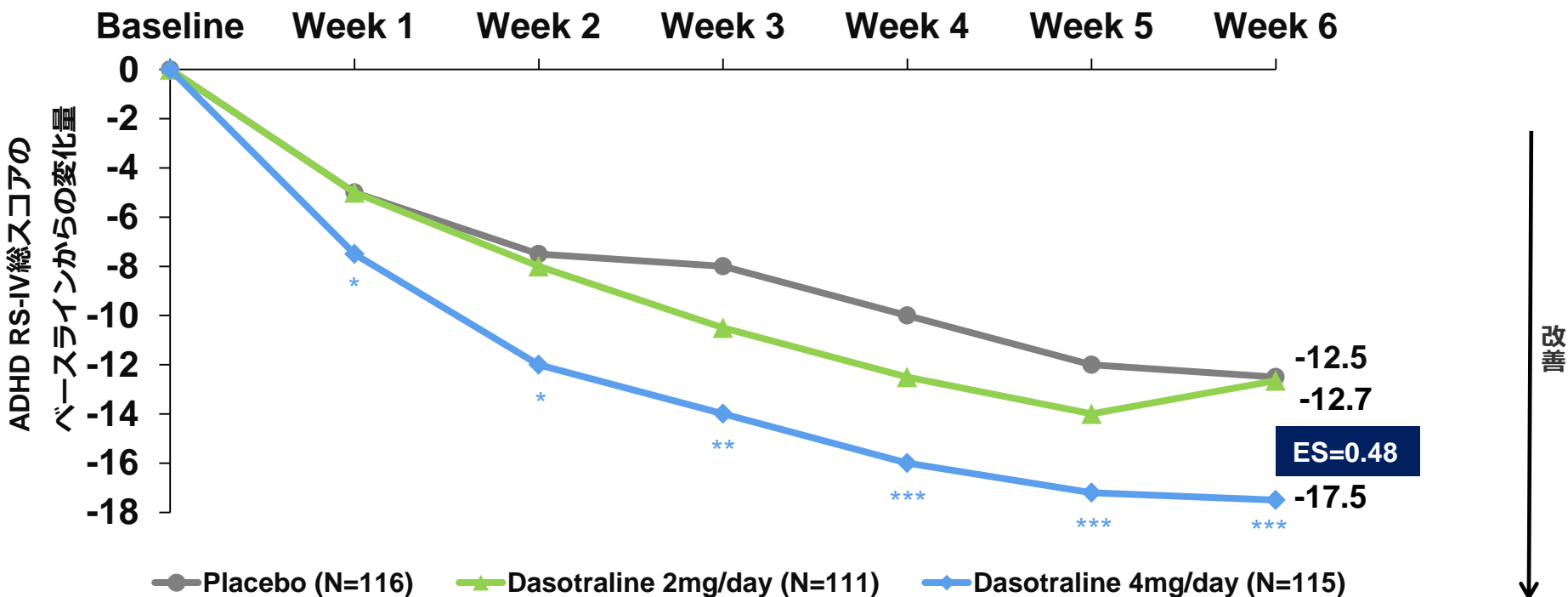
## 小児ADHDにおけるdasotralineの有効性

## 試験デザイン (SEP360-202)

- 6歳から12歳の小児を対象とした6週間の多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験

## 結果

- 4mg投与群は、プラセボ投与群に対し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した (2mg投与群は統計学的に有意な改善を示さず)
- Dasotralineは、総じて良好な忍容性を示した





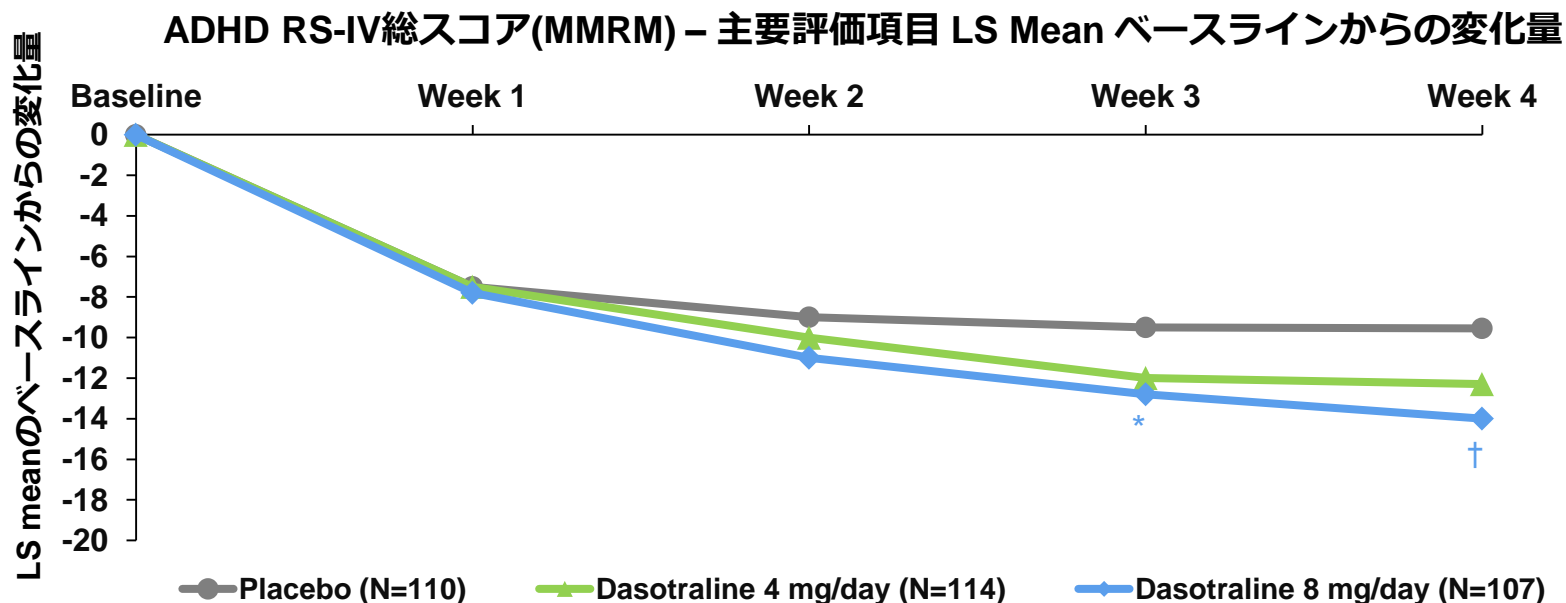
## 成人ADHDにおけるdasotralineの有効性

## 試験デザイン (SEP360-201)

- 成人を対象とした4週間の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検比較試験

## 結果

- 8mg投与群は、主要評価項目においてプラセボ投与群に対し統計学的に優位な改善を示した。
- 4mg投与群および8mg投与群は、副次的評価項目において、プラセボ投与群に対し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した
- Dasotralineは、総じて良好な忍容性を示した



BL mean:	36.7	36.8	36.6

\*p&lt;0.05

†p&lt;0.025

ADHD RS-IV, ADHD Rating Scale Version IV; BL, baseline; ITT, intent-to-treat; LS, least squares; MMRM, mixed-effects model for repeated measures

Koblan KS, et al; Neuropsychopharmacology 2015 40(12):2745-52.



BEDは、3カ月間にわたって少なくとも週に1回は生じる、反復する過食エピソードを特徴としており、多くの精神的および身体的な問題を引き起こす。過食は、**比較的短時間**（例えば2時間以内）に**大量の食物を摂取すること**、**食べている間はコントロールができないという感覚を持つこと**（例えば食べることを止めることができないと感じる）の2つの大きな特徴がある<sup>1,2</sup>

米国における  
成人の  
生涯有病率  
女性**3.6%**  
男性**2.1%**<sup>3,4</sup>

医療施設の  
利用、罹患率  
および死亡率  
の増加に関係  
する<sup>6</sup>

通常、患者は  
肥満で、平均  
BMIは27超で  
ある

<sup>1</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

<sup>2</sup> Mayo Clinic. Binge-Eating Disorder.

<sup>3</sup> Biological Psychiatry. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication.

<sup>4</sup> Current Psychiatry Reports. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates.

<sup>5</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

<sup>6</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.



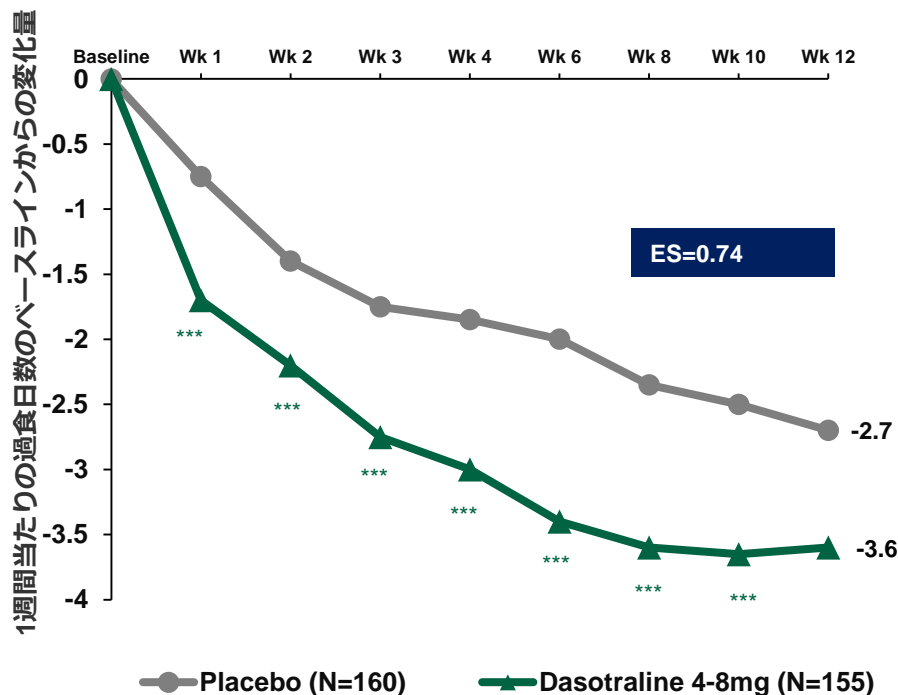
# BEDにおけるdasotralineの有効性

## 試験デザイン (SEP360-221)

- 中等症から重症の成人BED患者を対象とした12週間の多施設共同、ランダム化、漸増漸減投与、プラセボ対照二重盲検比較試験

### 主要評価項目

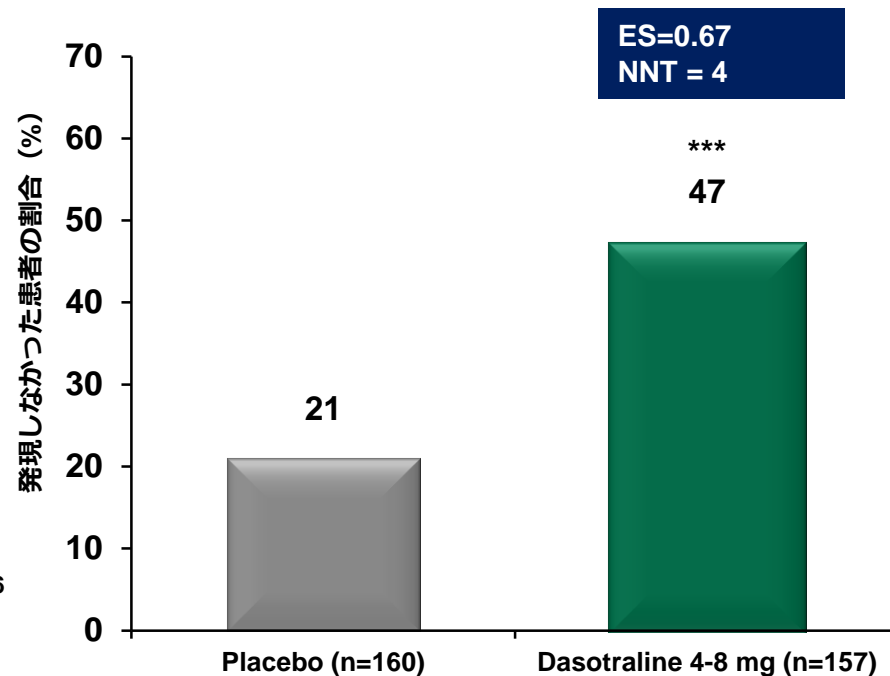
1週間当たりの過食日数



\*\*\* p値<0.0001 ES=Effect Size

### 重要な副次的評価項目

12週後に過食が28日間発現しなかった患者の割合



\*\*\* p値<0.0001

注: 割合は、来院した患者数を分母として計算

サノビオン社内データ



## Dasotralineの開発プログラムの進展

試験名	時期	結果
成人ADHD - 1つの良好な試験結果が要求される		
201	2013年12月	<b>ADHDにおいて良好な結果</b>
301	2016年10月	有意差なし-サポーティングエビデンスを提供
小児ADHD - 2つの良好な試験結果が要求される		
202	2016年8月	<b>小児ADHDにおいて良好な結果</b>
305	2017年3月（予定）	試験実施中-2017年3月に結果判明予定 ADHD申請パッケージの完成
BED		
221	2016年11月	<b>BEDにおいて良好な結果</b>
321	2017年3月開始予定	221試験と同様の試験

- 2017年度第2四半期にADHD（成人・小児）を対象とした新薬承認申請（NDA）予定
- 2018年度にBEDを対象とした適応追加申請予定



SEP-363856



統合失調症  
パーキンソン病に伴う精神病症状





## 概要

- 非ドパミン-D<sub>2</sub>系の作用機序である抗精神病薬
- PsychoGenics社との連携によりin vivoにおいて生物学創薬プラットフォームであるSmartCube<sup>®</sup> システムを利用し、サノビオン社の研究者によって独自に見出された

## 予定適応症

- 統合失調症およびパーキンソン病に伴う精神病症状

## 2016年12月にグローバルフェーズ2試験を開始

- SEP361-201: 4週間、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、多施設
  - 統合失調症に伴う急性の精神病症状を示す成人患者に対してSEP-363856の有効性および安全性を評価する（グローバル） [NCT02969382]
- SEP361-202: 26週間、オープンラベル試験
  - 統合失調症の成人患者に対してSEP-363856の安全性および忍容性試験（グローバル） [NCT02970929]
- SEP361-203:ランダム化、多施設共同試験
  - パーキンソン病に伴う精神病症状に対して、SEP-363856の有効性、安全性および忍容性を評価（米国のみ） [NCT02969369]

神経領域フランチャイズ  
てんかん、パーキンソン病、  
脳梗塞





## APTIOM (eslicarbazepine acetate) :

- 電位依存性のナトリウムチャンネル阻害薬
- 抗てんかん剤のクラス分類であるジベンゾアゼピン カルボキサミド群の医薬品

## APTIOMは成人の部分てんかん発作に対する治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) によって承認されている

- 単剤療法 (2015年8月27日)
- 併用療法 (2013年11月8日)

## 主な特性:

- 1日1回投与 (持続放出性ではない)
- 粉砕性に優れる
- controlled substance (規制薬物) には指定されていない



# APTIOM 小児の部分てんかん発作に対する適応症

## 4歳以上の部分てんかん発作に対する 単剤・併用療法の適応症の取得推進

- データの外挿 (extrapolation)を認めると  
いう最近のFDAガイダンスに基づく申請
- 申請には以下も含まれる
  - 提携先のBIAL社が欧州で行った小児  
を対象とした3本の試験
  - 薬物動態の分析によって小児（4～  
17歳）のための投与レジメンをサ  
ポートする

アンメットニーズへの  
対応とAPTIOMの好機  
を示す

適応症追加  
2016年度4Q  
申請予定



# アポモルヒネ 舌下投与 (APL-130277)



パーキンソン病におけるオフ症状



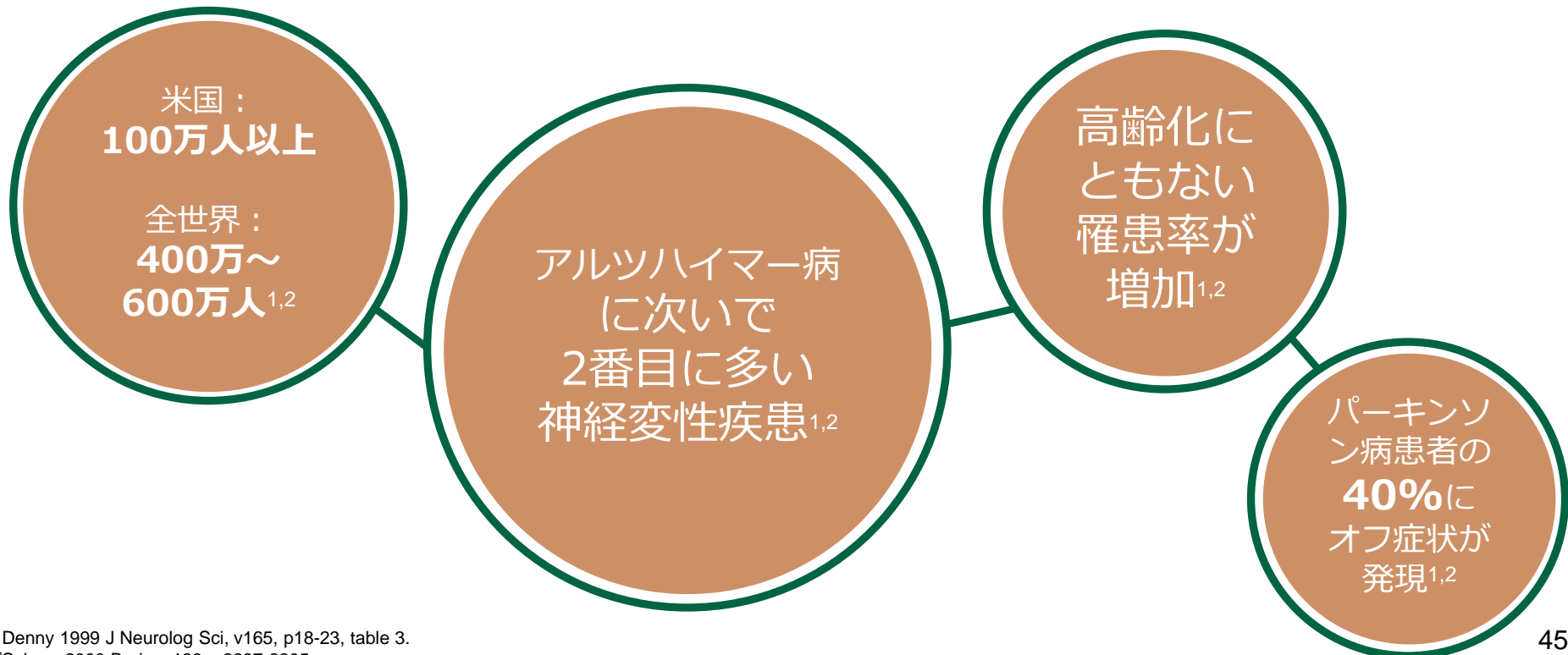


# パーキンソン病とオフ症状について

パーキンソン病は、筋強硬、動作障害といった運動症状や認知機能障害、気分障害といった非運動症状を特徴とする慢性の進行性神経変性疾患である。オフ症状は 1日に1回～6回、運動・非運動機能を一時的に喪失し、日常生活における動作や生活といった能力に支障をきたす<sup>1, 2</sup>

## オフ症状の種類

- 早朝のオフ症状：患者がオフ状態のまま起床する
- 遅延型オン症状：レボドパ含有製剤による効果発現に通常より時間がかかる
- 薬剤の効果切れ（ウェアリングオフ）：次の薬剤服用を待たずにレボドパ含有製剤の効果が消失する
- 不規則、予測できないオフ症状：薬剤の服用タイミングに関連しないオフ症状



<sup>1</sup>Denny 1999 J Neurolog Sci, v165, p18-23, table 3.

<sup>2</sup>Schrag 2000 Brain v 123, p2297-2305



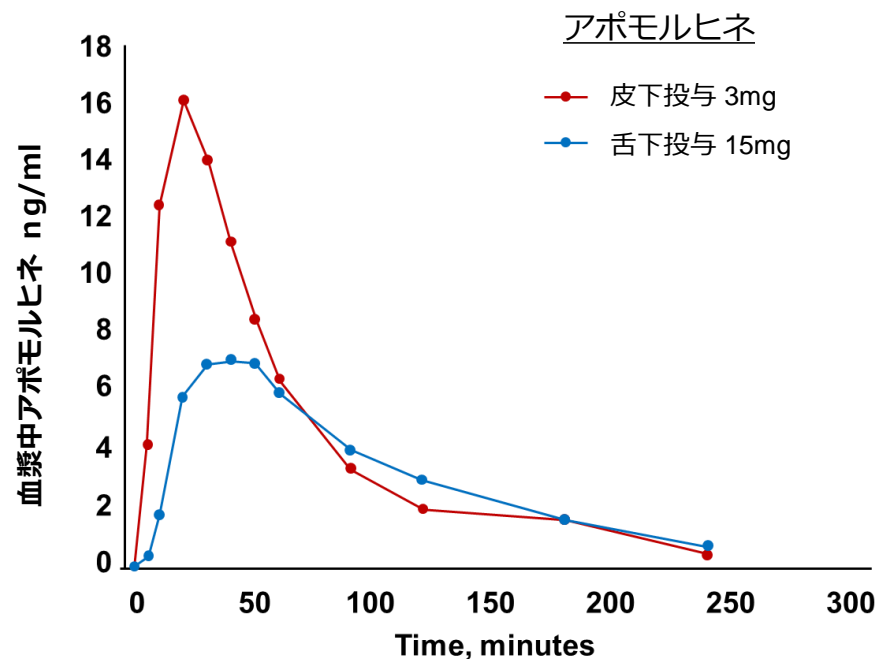
# APL-130277(舌下製剤)について

## パーキンソン病におけるオフ症状を改善する、効果発現の早い、必要時に投与できる薄いフィルム製剤

- アポモルヒネを有効成分とする新規製剤
- 幅広く調整できる投与量（治験用量：10 mg ～ 35 mg）
- 朝のオフ症状も含めた、すべてのオフ症状を対象とした治験を実施

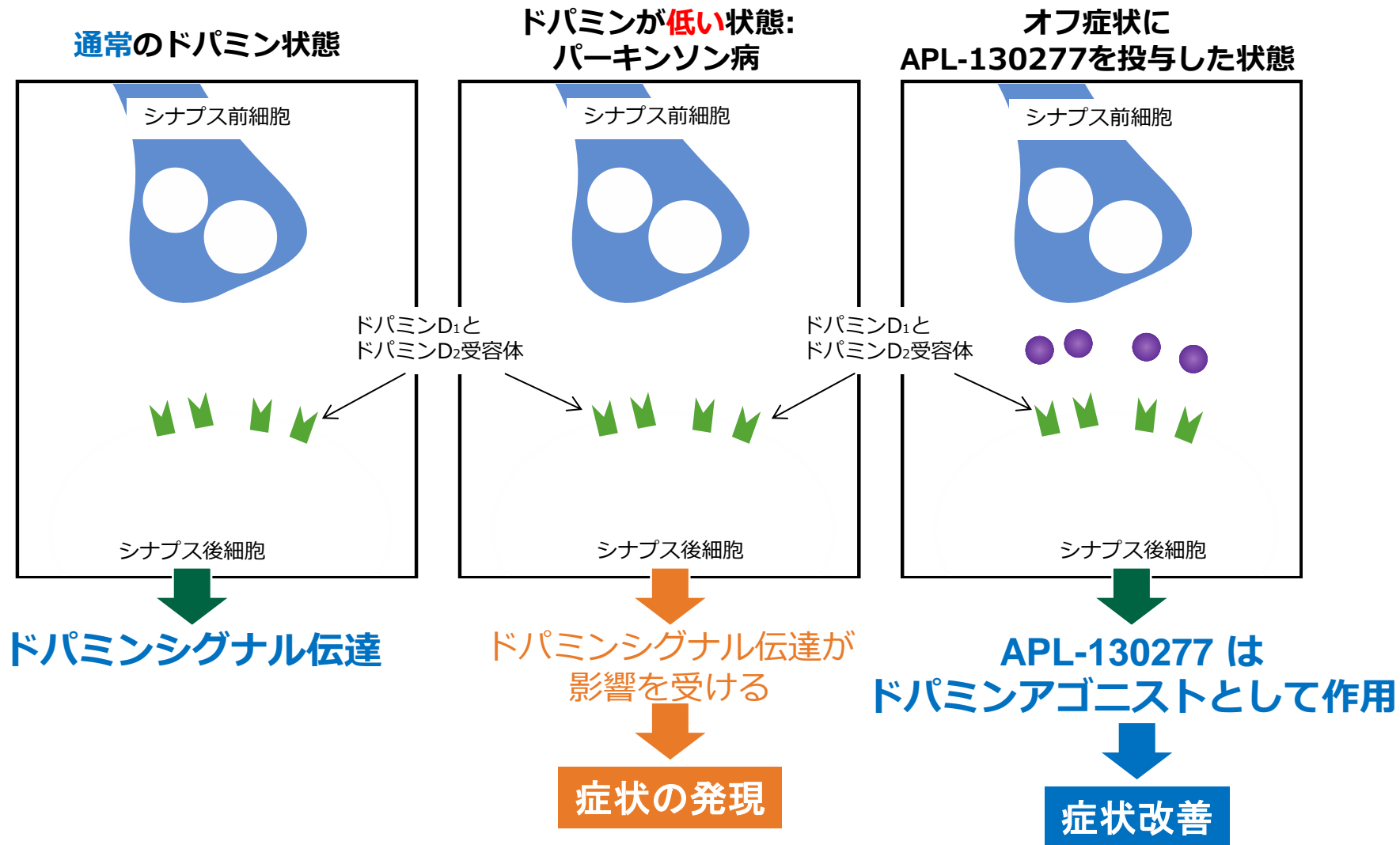
## 薬物動態（単回投与）

- 忍容性：血中濃度のピークがなだらかであるため、吐き気、嘔吐、低血圧などの副作用の少なさや、QT延長のリスクの低減に関連していると考えられる
- 有効性：血中濃度がピーク値から緩やかに低下することにより、持続性のある効果を示すと考えられる
  - フェーズ2試験において、登録患者の約50%がオン状態を90分間保持した





# APL-130277 : 作用機序



ドパミン ドパミン受容体 (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>)

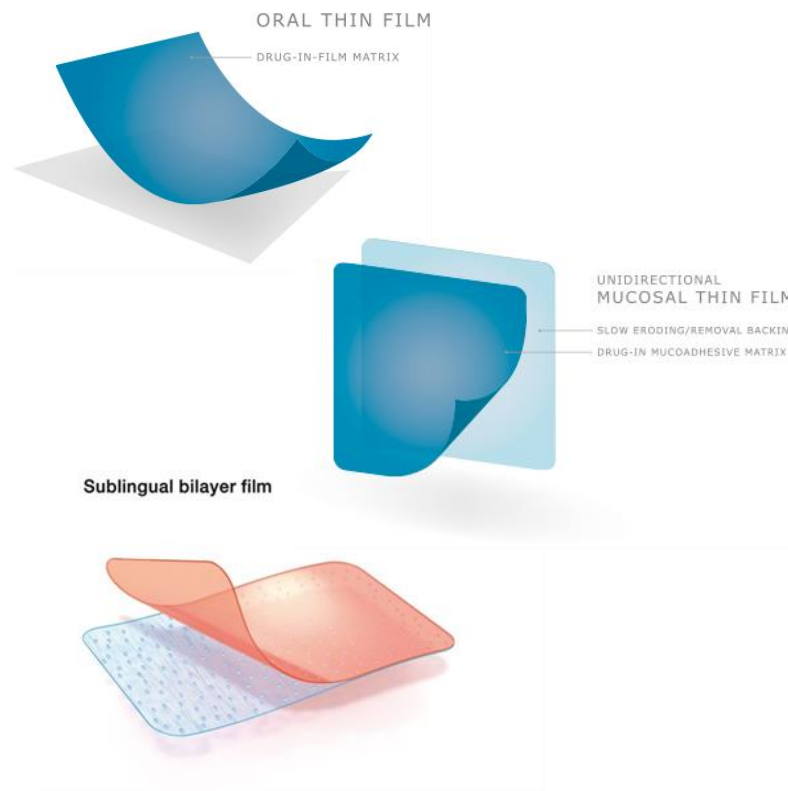
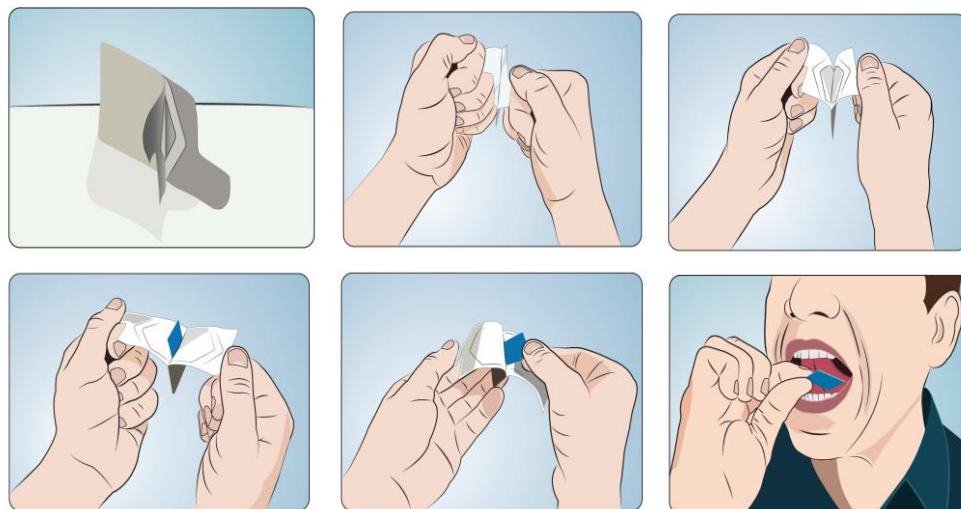
APL-130277





## アポモルヒネを有効成分とする舌下投与製剤

- 簡便で、良好な忍容性を有する、安全かつ有効な治療選択肢として設計
- アポモルヒネの皮下注射による課題を解決できる可能性を持つ



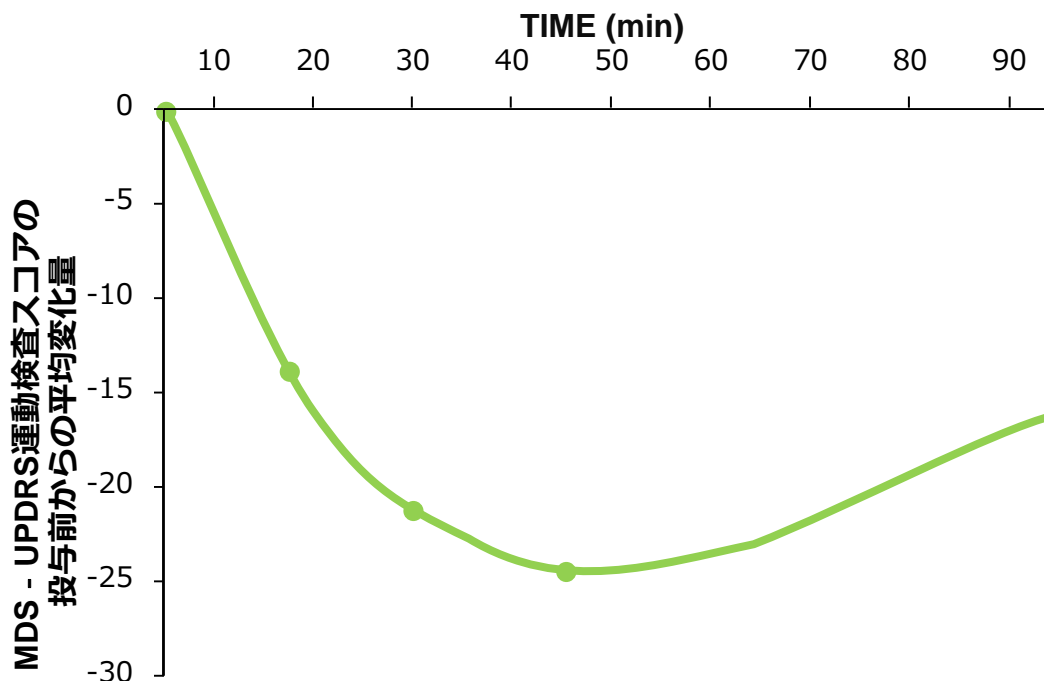


# CTH-300試験 タイトレーション結果の速報

## オープンラベルのタイトレーション試験の結果

- 試験実施者により報告された完全オン状態までの平均時間は22分であった
- APL-130277 (10、15、20、25、30 mg) の5用量は全て、患者の最適用量に設定後はオフ状態から完全なオン状態へと移行させた。半数以上の患者が最も低用量の10mgか15mgを、80%の患者は20mg以下の用量を投与された
- オン状態への移行に必要な平均投与量は18.4mgであった

オン状態に移行できた患者のMDS-UPDRS運動検査スコア (N=76)





## CTH-300

- 米国における有効性・安全性を検証する二重盲検フェーズ3試験
- 試験の完了は2017年度上半期の予定

## CTH-302

- 欧州での治験の患者登録を開始
- オープンラベル、実薬（アポモルヒネの皮下注射剤）比較試験
- 4週間のオープンラベル、クロスオーバー試験で80例までランダム化
- 主要評価項目は患者による選択とQOL
- 治験期間中の制吐剤の使用は制限される



SB623



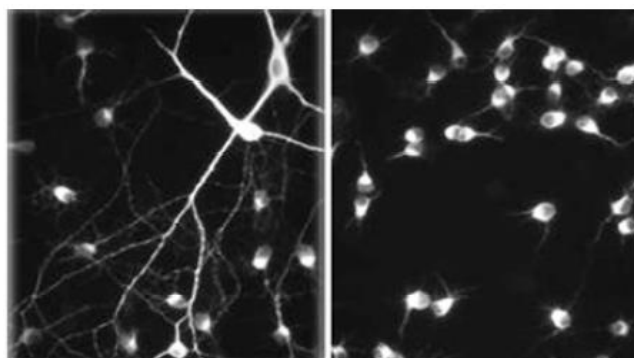
慢性期脳梗塞



## 慢性期脳梗塞に対する開発中の治療法

### 神経成長因子を分泌するように 改変された幹細胞

組織培養：25日目



SB623

コントロール群：  
ポリリジン

### 幹細胞の脳への定位置植



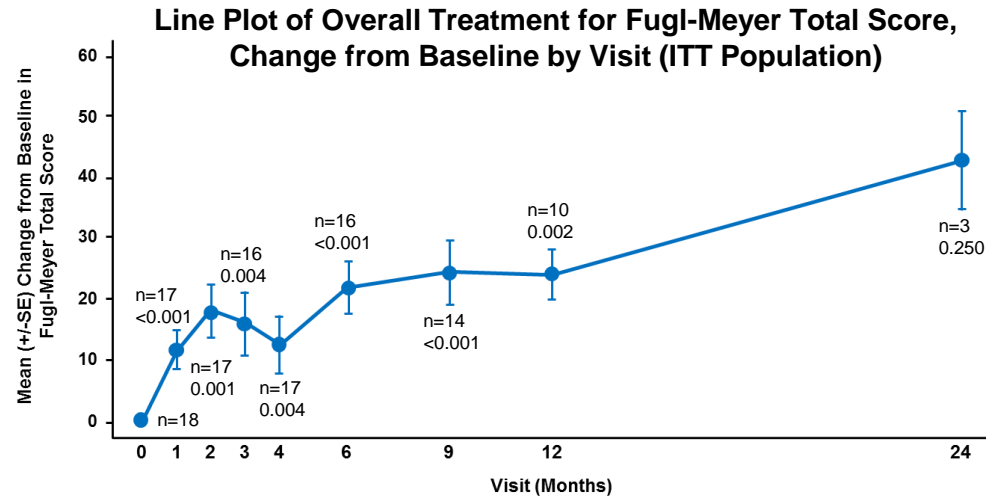


## Strokeに掲載された重要なフェーズ1/2a試験結果

### Original Contribution

#### Clinical Outcomes of Transplanted Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stroke: A Phase 1/2a Study

Gary K. Steinberg, MD, PhD; Douglas Kondziolka, MD; Lawrence R. Wechsler, MD;  
 L. Dade Lunsford, MD; Maria L. Coburn, BA; Julia B. Billigen, RN, BS;  
 Anthony S. Kim, MD, MAS; Jeremiah N. Johnson, MD; Damien Bates, MD, PhD;  
 Bill King, MS; Casey Case, PhD; Michael McGrogan, PhD; Ernest W. Yankee, PhD;  
 Neil E. Schwartz, MD, PhD

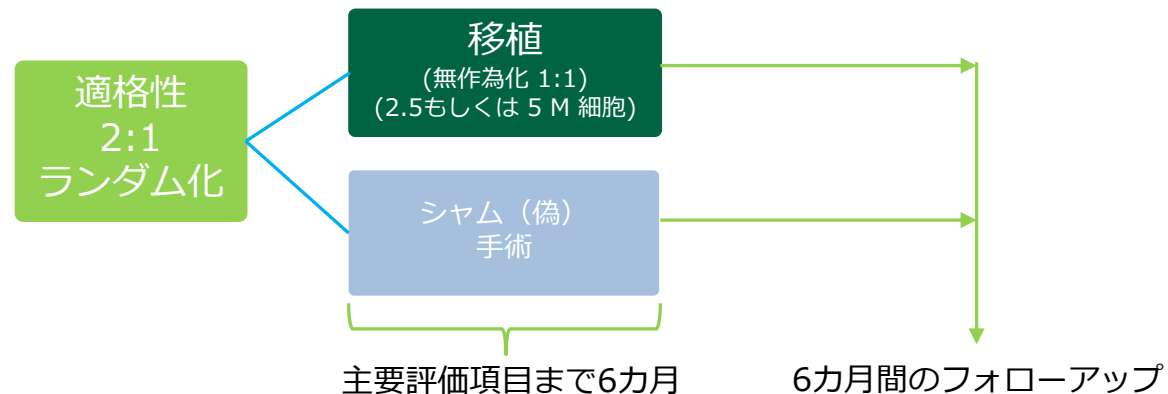


Source: Post-text figure 14.2.4.5

Abbreviations: ITT=intent-to-treat; SE=standard error

Note: p-values were based upon the Wilcoxon Signed Rank test.

## 実施中のフェーズ2b試験のデザイン



# 呼吸器領域フランチャイズ 慢性閉塞性肺疾患（COPD）



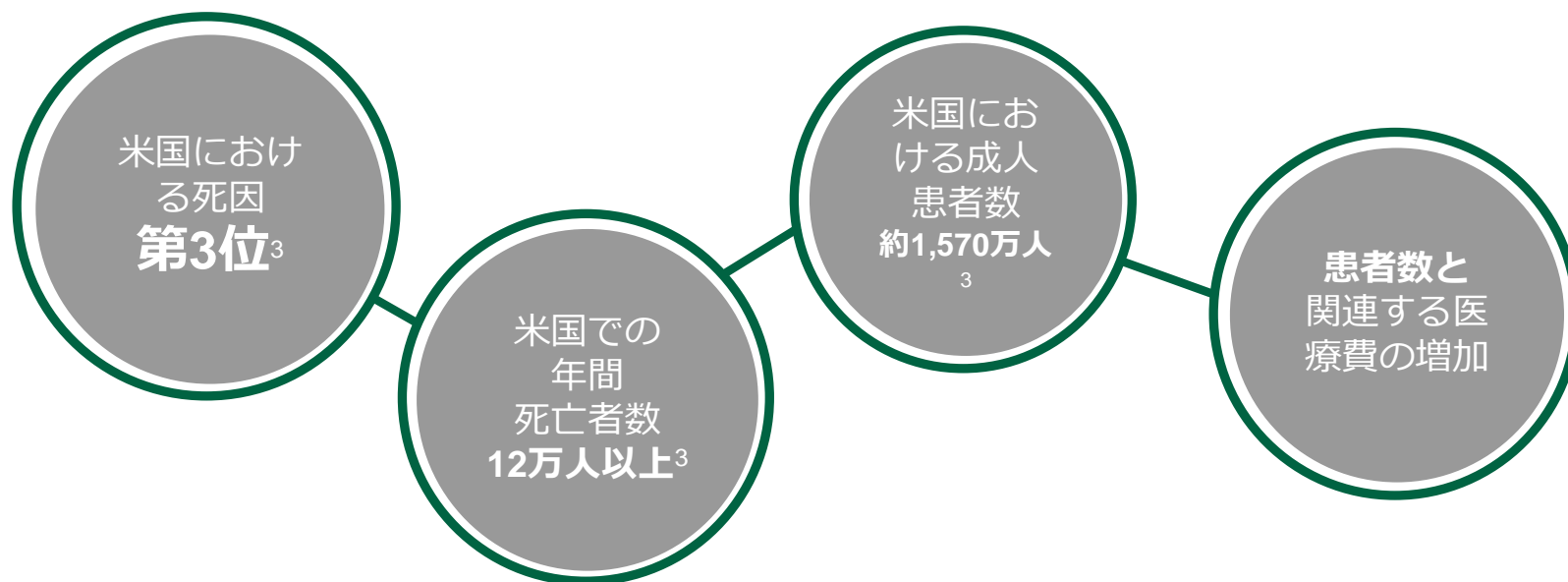
- サノビオン社は米国において幅広いCOPD治療薬のポートフォリオを有する
- COPDのすべてのステージに対応する治療選択肢
- 定量式吸入器、ネブライザー投与を柔軟に選択可能







慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、徐々に肺の**気道の閉塞**を悪化させ<sup>1</sup>、**日常生活**に支障をきたす可能性のある深刻で**進行性の呼吸器疾患**である。<sup>2</sup> COPDの症状には、咳、喘鳴、息切れ、肺での過剰な粘液の生産、深呼吸ができない、**息苦しさ**がある。<sup>3</sup>



<sup>1</sup>National Heart, Lung and Blood Institute. What is COPD?

<sup>2</sup>FDA. Glaxo Appendices.

<sup>3</sup>MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report. Employment and Activity Limitations Among Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.








病態の重症度



Full trade names are: Seebri™ Neohaler®, Utibron™ Neohaler® and Arcapta® Neohaler®

ARCAPTA and  are registered trademarks of Novartis AG, used under license

SEEBRI and  are trademarks of Novartis AG, used under license

UTIBRON and  are trademarks of Novartis AG, used under license

eFlow® device technology licensed from PARI Pharma GmbH



# SUN-101/eFlow<sup>®</sup> (グリコピロニウム臭化物)



慢性閉塞性肺疾患 (COPD)



## SUN-101/eFlow<sup>®</sup>:

- SUN-101（グリコピロニウム臭化物）は、開発中のネブライザー型長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）である
- eFlow<sup>®</sup>は、PARI社が開発した画期的なネブライザーシステムであり、SUN-101用にカスタマイズされている

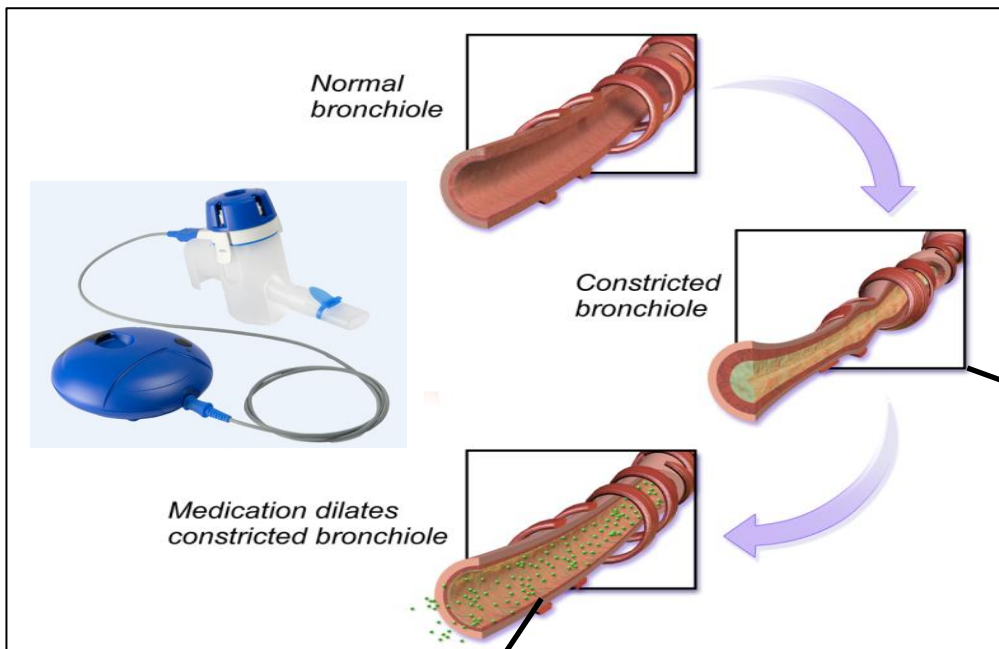
## SUN-101/eFlow<sup>®</sup>は、COPDの長期維持療法を対象として、米国食品医薬品局（FDA）の審査を受けている

- 承認されれば、COPD患者さんを対象とした米国初のネブライザーを用いて投与するLAMAとなる
- FDAの審査終了目標日は、2017年5月29日

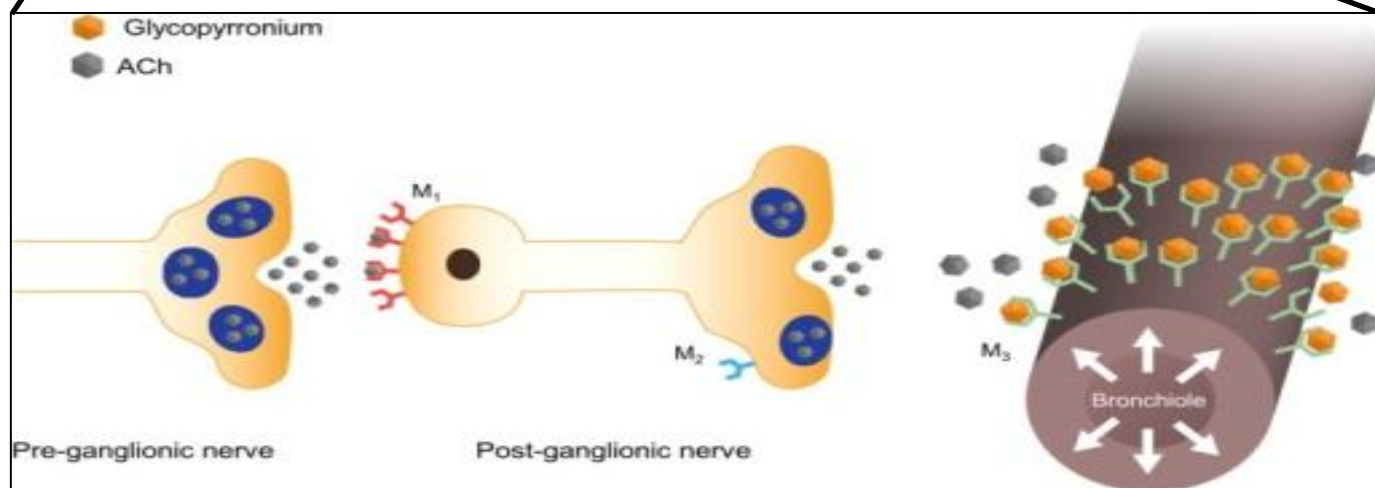
## 主な特性：

- 投与時間が2～3分（通常のネブライザーは10分かかる）
- 携帯型の電子ネブライザーシステム
- 正常に呼吸ができるようになる

# 呼吸器領域フランチャイズ LAMAの作用機序



長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）は、気管支を拡張する平滑筋にあるムスカリン3受容体をブロックする







## GOLDEN-3試験、GOLDEN-4試験の結果

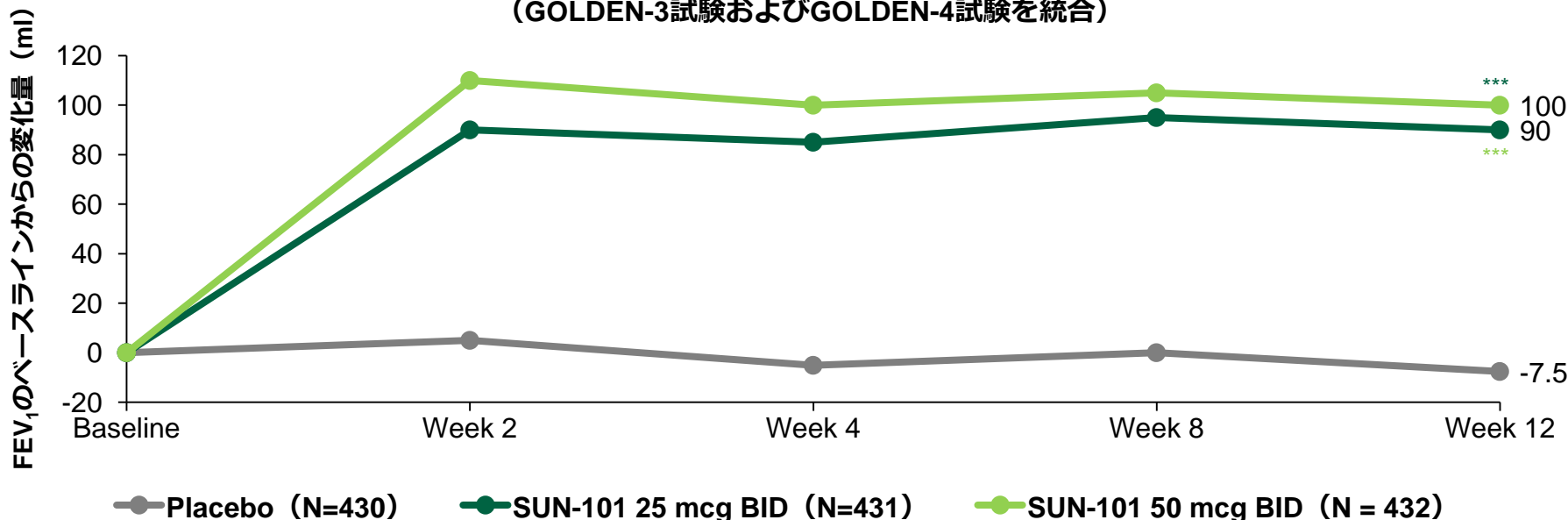
## 試験デザイン(SUN101-301試験 および SUN101-302試験)

- 概要: 12週間の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検比較フェーズ3試験
- 目的: 中等症から重症の成人のCOPD患者を対象にSUN-101の1日2回投与による有効性および安全性を評価
- 登録患者数: 40歳以上の1,294例 (GOLDEN-3試験およびGOLDEN-4試験の合計)。LABAの治療歴のある患者 (30%)、および心血管リスクのある患者 (65%) を含む
- 主要評価項目: 12週間後の努力呼気1秒量 (FEV<sub>1</sub>) のトラフ値のベースラインからの変化量

## 試験結果

- 有効性: 1日2回、25μg投与群および50μg投与群は、統計学的に有意な改善および臨床的に意義のある改善を示した
- 安全性: SUN-101は、安全であり、総じて良好な忍容性を示した

FEV<sub>1</sub> (L) のトラフ値のベースラインからの平均変化量 LS Mean SE (95%信頼区間)  
(GOLDEN-3試験およびGOLDEN-4試験を統合)



\*\*\*P値<0.0001.

サノビオン社内データ

## パイプラインの進捗

FY2016

FY2017

FY2018



### 精神領域のフランチャイズ

LATUDA 小児双極性障害うつ 申請予定		✓	
LATUDA 小児双極性障害うつ PDUFA (審査終了目標) 予定		✓	
Dasotraline ADHD 申請予定		✓	
Dasotraline ADHD PDUFA (審査終了目標) 予定			✓
Dasotraline ADHD 上市予定			✓
Dasotraline BED 申請予定			✓



### 神経領域のフランチャイズ

APTIOM® 小児 申請	✓		
APTIOM® 小児 審査終了目標予定		✓	
APL-130277 フェーズ3データ		✓	
APL-130277 申請予定		✓	
APL-130277 PDUFA (審査終了目標) 予定			✓
APL-130277 上市予定			✓
トレリーフ レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム申請予定 (日本)		✓	



### 呼吸領域のフランチャイズ

UTIBRON 上市		✓	
SEEBRI 上市		✓	
ARCAPTA プロモーション		✓	
SUN-101/eFlow® PDUFA (審査終了目標)		✓	
SUN-101/eFlow® 上市予定		✓	

# がん領域における新たな挑戦： 意義ある薬の創製

トレロ社 CEO  
David J. Bearss, Ph.D.





トレロ社は、重篤な疾患を持つ患者さんにとって、生活を改善し、生存期間を延ばすことが可能な“意義ある薬”を開発することにコミットしています

# 経験豊富なマネジメントチーム

氏名/役職	経歴
David Bearss, PhD Chief Executive Officer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Founder, Chief Scientific Officer at Montigen Pharmaceuticals</li> <li>▪ Chief Scientific Officer at Supergen (Nasdaq: SUPG)</li> <li>▪ Co-director of the Center for Investigational Therapeutics at the Huntsman Cancer Institute</li> </ul>
Dallin Anderson, MBA President	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Founder, Chairman, Chief Executive Officer and President at Montigen Pharmaceuticals</li> <li>▪ Senior Vice President of Business Development at Supergen (Nasdaq: SUPG)</li> <li>▪ MBA, Harvard</li> </ul>
David Sampson, CPA Chief Financial Officer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vice President of Finance and Principle Accounting Officer, Fusion-io, Inc.</li> <li>▪ Vice President of Finance, Ancestry.com, Inc.</li> <li>▪ Audit Senior Manager, Ernst &amp; Young</li> </ul>
Steve Weitman, MD, PhD Chief Medical Officer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Physician and Director of the Institute for Drug Development, UTHSC-San Antonio</li> <li>▪ Chief Medical Officer and SVP at Ilex Oncology</li> <li>▪ Led team for FDA approval of Clofarabine</li> </ul>
Michael McCullar, PhD, MBA Chief Operating Officer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SVP of Business Development, Astex Pharmaceuticals (Acq. by Otsuka Pharmaceuticals)</li> <li>▪ Vice President of Strategy and Development, SuperGen, led approval of Dacogen in US, acquisitions of Montigen Pharmaceuticals and Astex Therapeutics, LLC</li> </ul>
Katsumi Tanaka, MBA Chief Strategy Officer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Senior Officer, Business Development, Sumitomo Dainippon Pharma</li> <li>▪ Led licensing collaborations with Intercept Pharmaceuticals, SanBio Inc. and Edison Pharmaceuticals at Sumitomo Dainippon Pharma</li> </ul>
Steve Warner, PhD Vice President, Discovery & Development	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Translational Genomics Research Institute</li> <li>▪ Manager, Discovery Biology at Supergen (Nasdaq: SUPG)</li> <li>▪ Senior Manager, Drug Discovery at the Huntsman Cancer Institute</li> </ul>
Michael Bernstein, MPH Vice President, Regulatory Affairs	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11 years at the FDA as Project Manager, Administrative Assistant to the Division Director and Executive Secretary to the PCNS and PDAC</li> <li>▪ Senior Director of Regulatory Affairs at Ilex Oncology</li> <li>▪ Career to date includes over 20 INDs/CTXs and 9 NDAs/BLAs/MAAs submissions</li> </ul>

# トレロ社の開発パイプライン

- リードプログラムであるalvocidibは、血液がんを対象とする、新規バイオマーカーを用いた後期開発段階のCDK9阻害剤である
  - CDK9は、がんに関連するタンパク質（MCL1等）の転写を制御
  - 400人以上の患者における多くの臨床経験
  - AML患者の転帰を劇的に改善する可能性
  - MDSおよび固形がんへの適応拡大の機会

化合物名	作用機序	予定適応症	前臨床	フェーズ 1	フェーズ 2	フェーズ 3
Alvocidib	CDK9阻害剤	バイオマーカー使用 R/R AML				
		バイオマーカー使用 MDS				
		未治療 AML（7+3との併用）				
TP-0903	AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤	未定				
TP-1287	経口 CDK9阻害剤	未定				
TP-0184	ALK2/BMPRシグナル伝達阻害剤	未定				

CDK9: Cyclin-dependent kinase 9（サイクリン依存性キナーゼ9）

MCL1: Myeloid Cell Leukemia 1

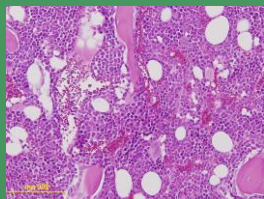
R/R: Relapsed or refractory（再発・難治性）

AML: Acute myeloid leukemia（急性骨髄性白血病）

MDS: Myelodysplastic syndromes（骨髄異形成症候群）

# トレロ社の“意義ある薬”のアプローチ

## AML



- 急速に進行する疾患
- 複数の異なる遺伝子変異を有する不均一な腫瘍
- 大多数の患者において、単一の疾患原因遺伝子変異は同定されていない
- 患者は高齢（60歳超が多い）で、重篤度が高いため、毒性の強い治療の使用が制限される



## “意義ある薬”



Alvocidib

+

NOXA  
Biomarker

R

ACM

CM

R : ランダム化  
ACM : alvocidib +シタラビン+ミトキサントロン  
CM : シタラビンミトキサントロン

# AMLはアンメット・メディカル・ニーズが高い

## ● 現在の標準治療

- 初回治療（未治療）AML： 7+3療法
- 再発・難治性AML： 標準治療はない

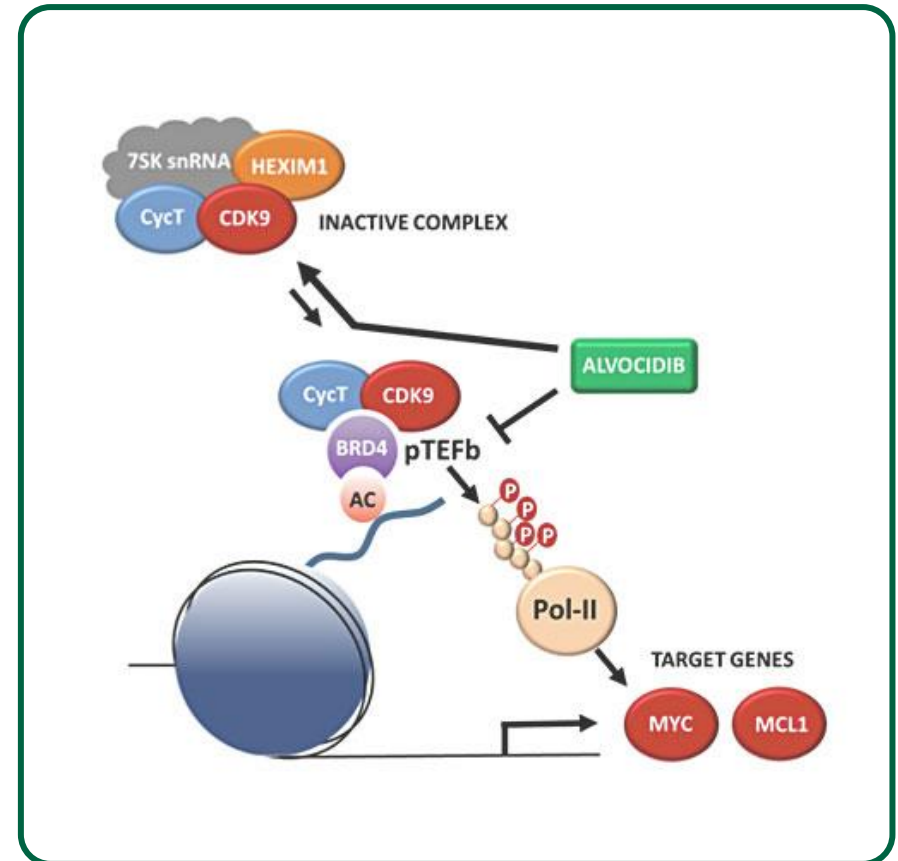
	非高齢者	高齢者																								
未治療 AML	<p>米国における患者数 約7,000例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>全身療法（導入療法）</th> <th>利用率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7+3（シタラビン、ダウノルビシン）</td> <td>36.9%</td> </tr> <tr> <td>7+3（シタラビン、イダルビシン）</td> <td>29.2%</td> </tr> <tr> <td>5+2（シタラビン、イダルビシン）</td> <td>6.5%</td> </tr> <tr> <td>アザシチジン</td> <td>6.0%</td> </tr> <tr> <td>5+2（シタラビン、ダウノルビシン）</td> <td>3.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR率:54.7%</p>	全身療法（導入療法）	利用率	7+3（シタラビン、ダウノルビシン）	36.9%	7+3（シタラビン、イダルビシン）	29.2%	5+2（シタラビン、イダルビシン）	6.5%	アザシチジン	6.0%	5+2（シタラビン、ダウノルビシン）	3.5%	<p>米国における患者数 約1万例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>全身療法（導入療法）</th> <th>利用率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アザシチジン</td> <td>31.1%</td> </tr> <tr> <td>デシタビン</td> <td>14.3%</td> </tr> <tr> <td>7+3（シタラビン、ダウノルビシン）</td> <td>13.6%</td> </tr> <tr> <td>7+3（シタラビン、イダルビシン）</td> <td>9.4%</td> </tr> <tr> <td>低用量シタラビン</td> <td>7.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR率:30.3%</p>	全身療法（導入療法）	利用率	アザシチジン	31.1%	デシタビン	14.3%	7+3（シタラビン、ダウノルビシン）	13.6%	7+3（シタラビン、イダルビシン）	9.4%	低用量シタラビン	7.4%
	全身療法（導入療法）	利用率																								
7+3（シタラビン、ダウノルビシン）	36.9%																									
7+3（シタラビン、イダルビシン）	29.2%																									
5+2（シタラビン、イダルビシン）	6.5%																									
アザシチジン	6.0%																									
5+2（シタラビン、ダウノルビシン）	3.5%																									
全身療法（導入療法）	利用率																									
アザシチジン	31.1%																									
デシタビン	14.3%																									
7+3（シタラビン、ダウノルビシン）	13.6%																									
7+3（シタラビン、イダルビシン）	9.4%																									
低用量シタラビン	7.4%																									
再発・ 難治性 AML	<p>米国における患者数 約4,000例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>全身療法（初回再発）</th> <th>利用率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FLAG-ida（フルダラビン、シタラビン、イダルビシン、G-CSF）</td> <td>19.5%</td> </tr> <tr> <td>高用量シタラビン</td> <td>13.6%</td> </tr> <tr> <td>7+3（シタラビン、ダウノルビシン）</td> <td>12.8%</td> </tr> <tr> <td>アザシチジン</td> <td>10.1%</td> </tr> <tr> <td>MEC（ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン）</td> <td>9.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR率:31.7%（初回再発）</p>	全身療法（初回再発）	利用率	FLAG-ida（フルダラビン、シタラビン、イダルビシン、G-CSF）	19.5%	高用量シタラビン	13.6%	7+3（シタラビン、ダウノルビシン）	12.8%	アザシチジン	10.1%	MEC（ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン）	9.0%	<p>米国における患者数 約5,000例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>全身療法（初回再発）</th> <th>利用率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アザシチジン</td> <td>25.8%</td> </tr> <tr> <td>治験薬</td> <td>16.2%</td> </tr> <tr> <td>デシタビン</td> <td>10.9%</td> </tr> <tr> <td>低用量シタラビン</td> <td>8.2%</td> </tr> <tr> <td>7+3+7（シタラビン、ダウノルビシン、エトポシド）</td> <td>5.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>CR率21.1%（初回再発）</p>	全身療法（初回再発）	利用率	アザシチジン	25.8%	治験薬	16.2%	デシタビン	10.9%	低用量シタラビン	8.2%	7+3+7（シタラビン、ダウノルビシン、エトポシド）	5.9%
	全身療法（初回再発）	利用率																								
FLAG-ida（フルダラビン、シタラビン、イダルビシン、G-CSF）	19.5%																									
高用量シタラビン	13.6%																									
7+3（シタラビン、ダウノルビシン）	12.8%																									
アザシチジン	10.1%																									
MEC（ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン）	9.0%																									
全身療法（初回再発）	利用率																									
アザシチジン	25.8%																									
治験薬	16.2%																									
デシタビン	10.9%																									
低用量シタラビン	8.2%																									
7+3+7（シタラビン、ダウノルビシン、エトポシド）	5.9%																									

# Alvocidib は“意義ある薬”になりうる

- AML患者の完全寛解（CR）を改善する可能性
  - 初回治療（未治療）および再発・難治性AMLの両方における一貫した有望な効果
  - 400人以上のAML患者における多くの臨床経験
- バイオマーカーによりalvocidibの効果が見込める患者の同定が可能
- がんに関連する多くの重要なタンパク質（MCL1等）の転写を制御するCDK9の強力な阻害剤

# AlvocidibはCDK9阻害を介してスーパーエンハンサーを抑制

- Alvocidib は、CDK9の強力な阻害剤である
- Alvocidibは、スーパーエンハンサーにより発現が制御される遺伝子（c-MycやMCL1など）の転写を抑制する
- MCL1は、AMLを含む多くのがん種において重要な生存因子である



- 複雑な性質を持つAMLは、単剤療法よりも併用療法がより効果的であると  
考えられる
- NCI（米国国立がん研究所）の研究者らは、alvocidibがAMLに対する併用  
療法の有望な薬剤になると考えた
  - Alvocidibは細胞傷害性の薬剤とは異なり、AMLにおける重要な経路を標的とする
  - 逐次治療で使用される場合、相乗効果がもたらされる
- Alvocidibを組み合わせた治療レジメンは、AMLを対象とした複数の試験に  
おいて、一貫して有望な抗腫瘍効果を示している

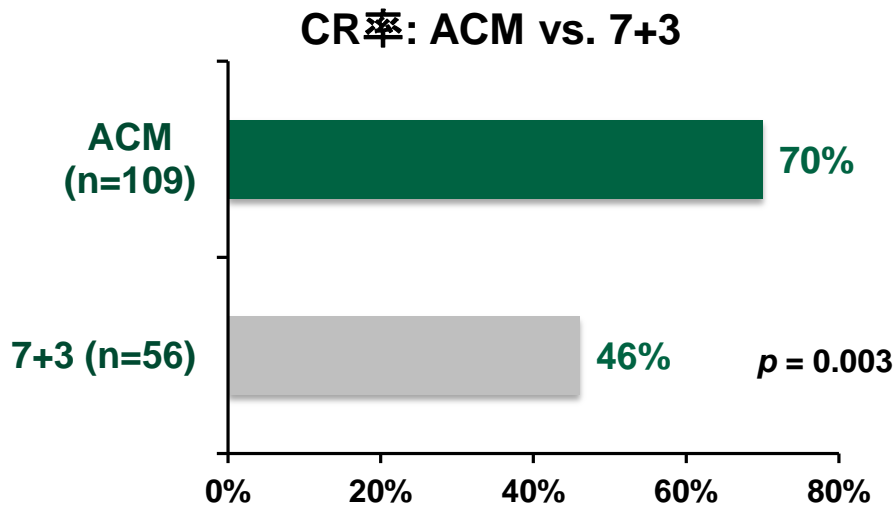
ACM： alvocidib、シタラビン、ミトキサントロン



## フェーズ2試験結果（有効性）（NCIが実施）

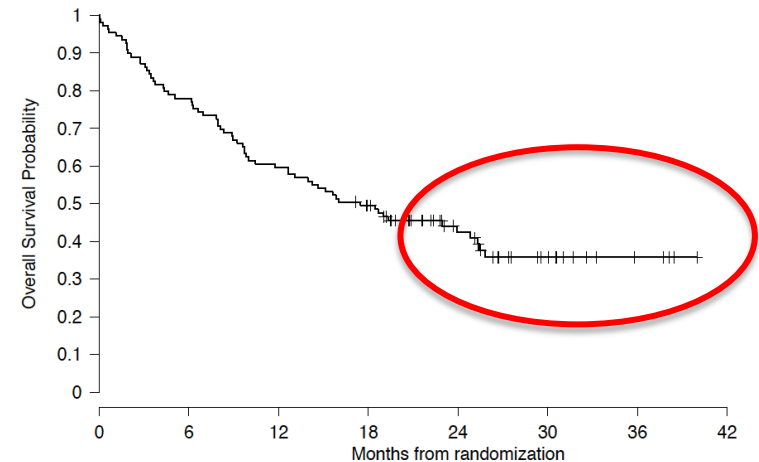
### 予後不良因子を持つ未治療のAML患者対象のランダム化フェーズ2試験で良好な結果

- 大部分の患者は二次性AMLまたは他の予後不良因子を有していた
- ACMは7+3（標準治療）とのCR率の比較において、統計的に有意な改善を示した
- ACMを受けた患者の高い生存率



ACMは、細胞遺伝学的な予後不良因子を持つサブグループ、FLT3変異を持つサブグループ、二次性AMLなどのサブグループにおいて効果が優れていた

### ACMを受けた患者の生存率



## フェーズ2試験結果（安全性）（NCIが実施）

- ACMは対照療法と同様の忍容性を示した

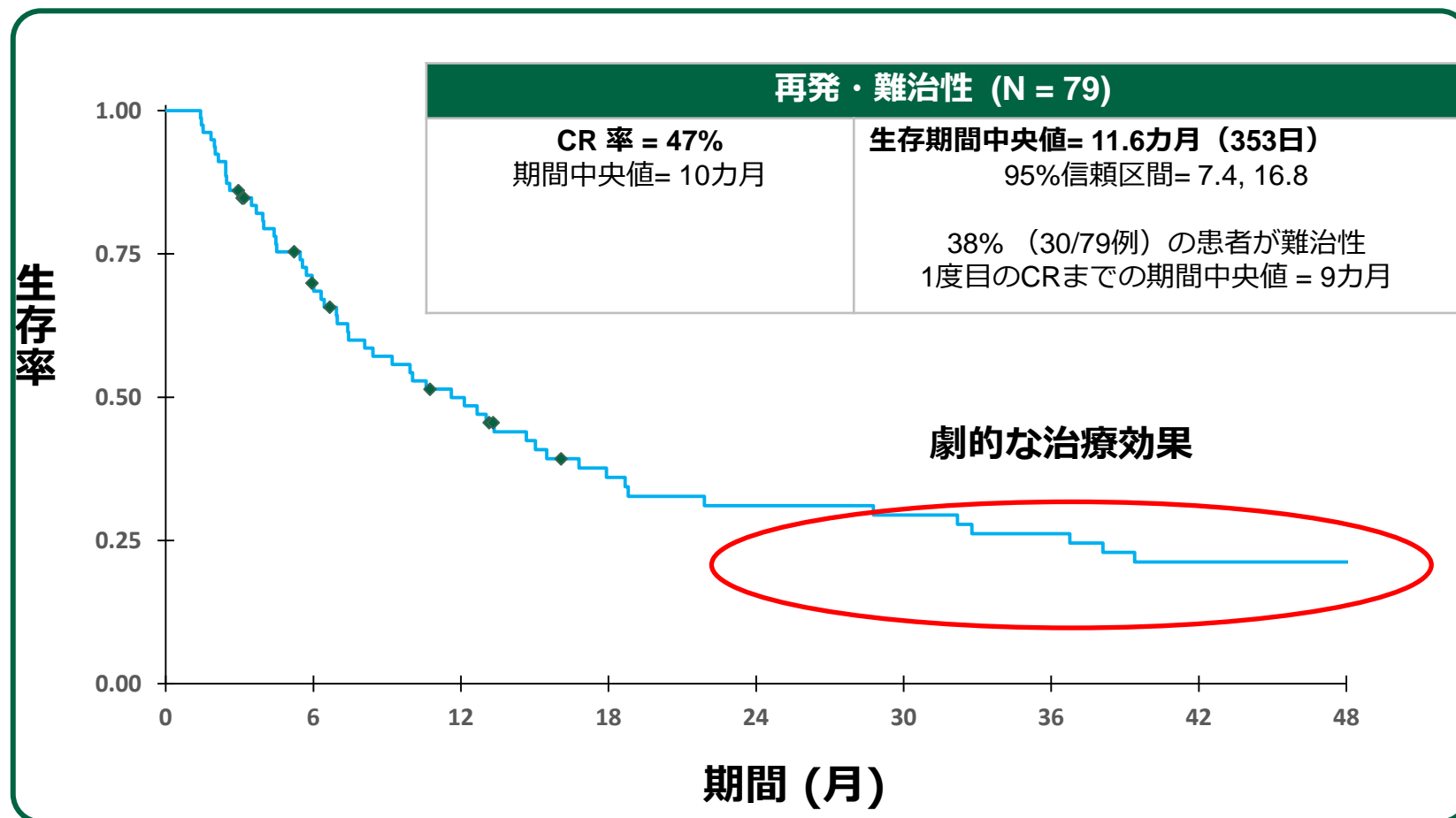
- 予後不良因子を持つ未治療のAML患者

グレード3以上の副作用	ACM (n=109)	7+3 (n=56)	p値
腫瘍崩壊症候群	9 (8%)	4 (7%)	>0.99
心筋機能不全	8 (7%)	3 (5%)	0.75
消化管毒性	12 (11%)	5 (9%)	0.79
肝機能障害	23 (21%)	13 (23%)	0.84
感染	38 (35%)	21 (38%)	0.74
肺毒性	8 (7%)	4 (7%)	>0.99
腎毒性	3 (3%)	1 (2%)	>0.99
血栓塞栓系イベント	3 (3%)	1 (2%)	>0.99
発熱性好中球減少症	52 (48%)	25 (45%)	0.74

Joshua F. Zeidner, et al. *haematologica* 2015; 100: 1172.

## フェーズ1および2試験結果（プール解析）

## 再発・難治性AML対象のフェーズ1および2試験での全生存期間-プール解析

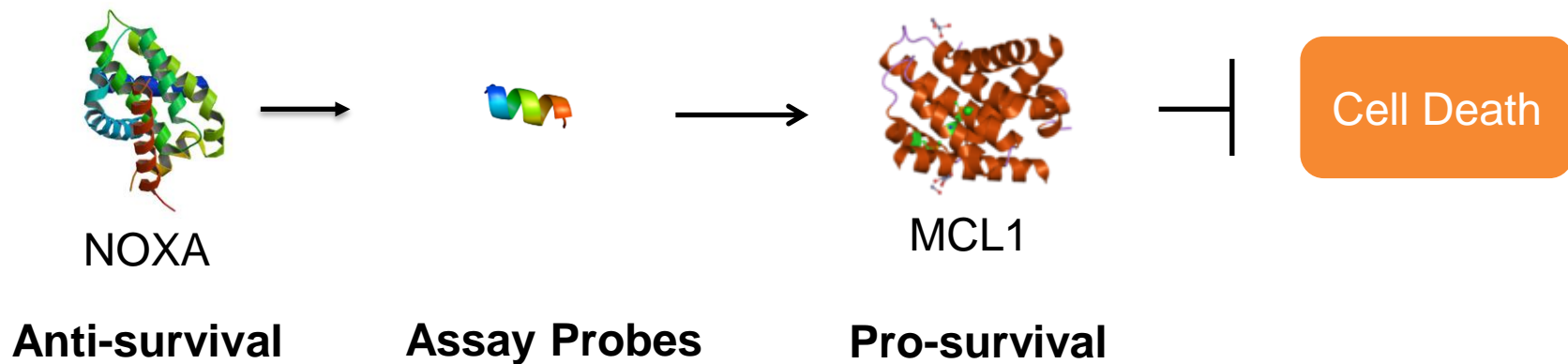


# MCL1依存性の悪性腫瘍におけるalvocidib

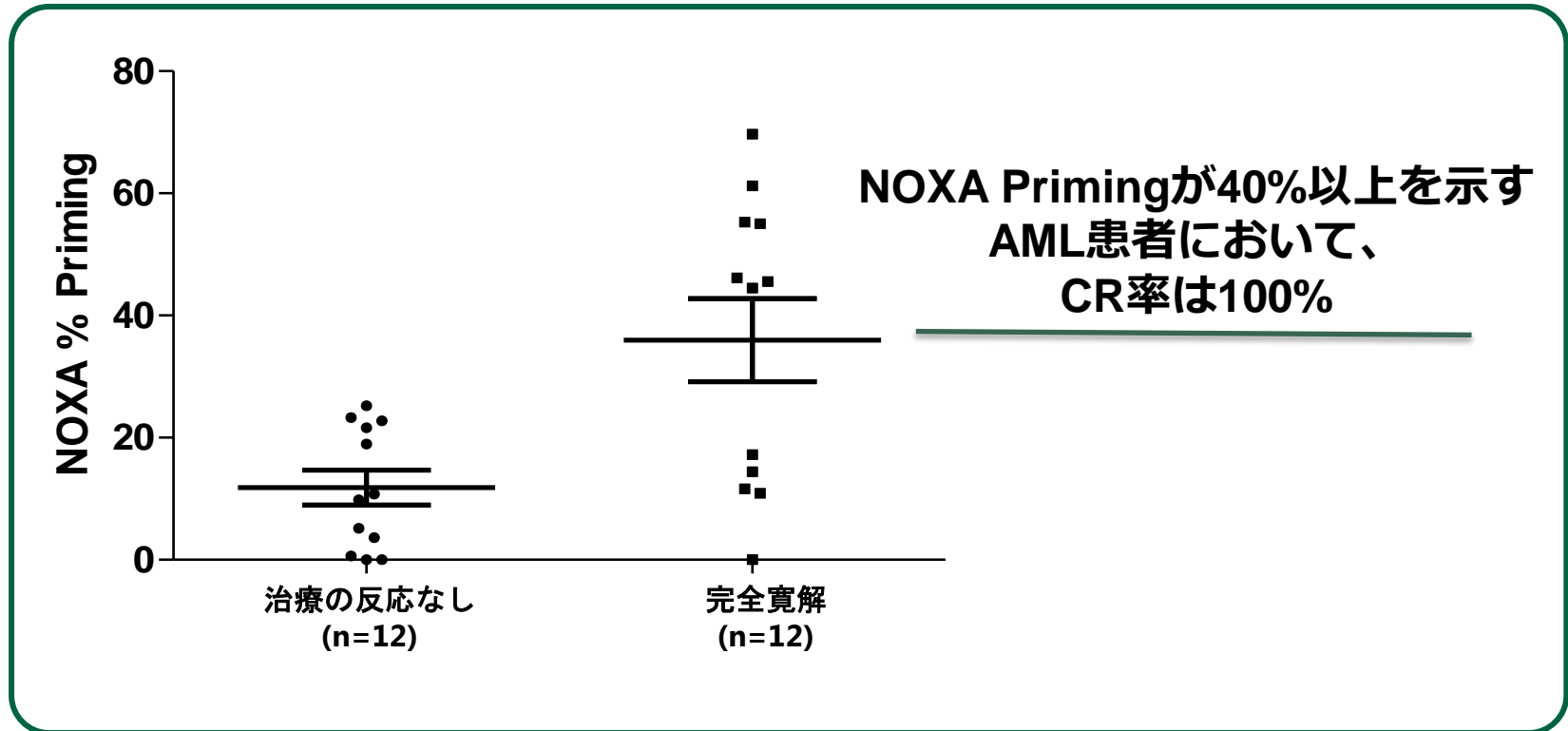
- Alvocidibの主な薬理作用はCDK 9 阻害に関連する
- CDK9はスーパーエンハンサーの複合体における主要な伝達タンパク質である
- Alvocidib はCDK9阻害によってスーパーエンハンサーによるMCL1の発現を抑制できる
- AlvocidibによるMCL1の発現抑制効果は、MCL1依存性の悪性腫瘍に対する新規のアプローチとなり得る

# MCL1依存性を決定する機能的アプローチ

- Alvocidibはその作用機序により、感受性のある患者を識別するアッセイプラットフォームの活用が可能である
- MCL1はAMLにおいて十分に立証されている重要な生存シグナルである
- NOXAはMCL1を阻害する抗生存タンパク質である
- NOXA primingはAMLにおけるMCL1依存性の機能的な測定法である



NOXA primingの値の高さは、AML患者におけるalvocidibの感受性を予測する

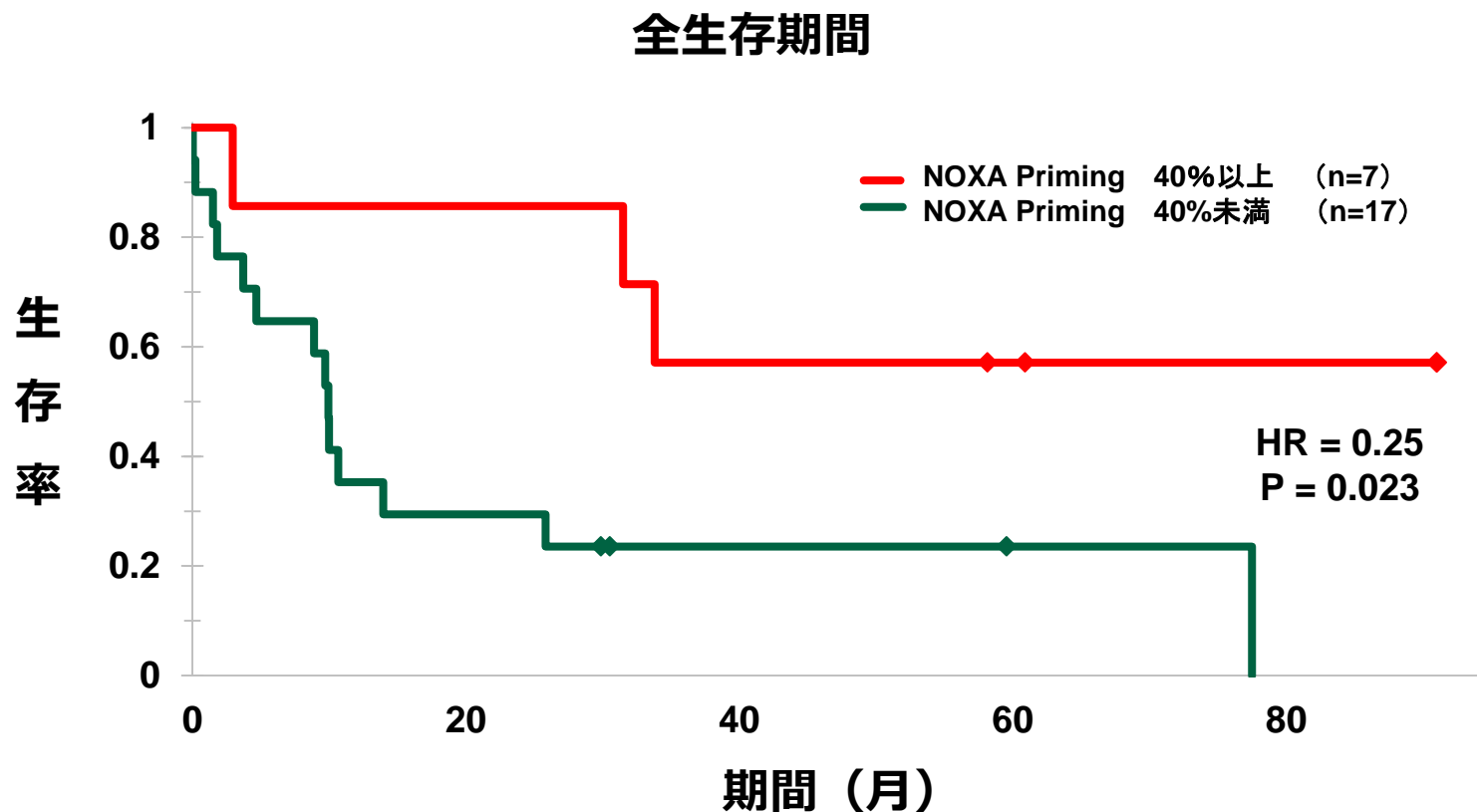


完全寛解の群と治療の反応がない群を比較した、前処置骨髄サンプルにおけるNOXA priming

NOXA primingでは7+3療法の治療反応性を予測できなかった

AML患者の25%がバイオマーカー陽性である

ACM治療を受けたAML患者のうち、NOXA primingが40%以上を示す患者は、より生存期間が長かった



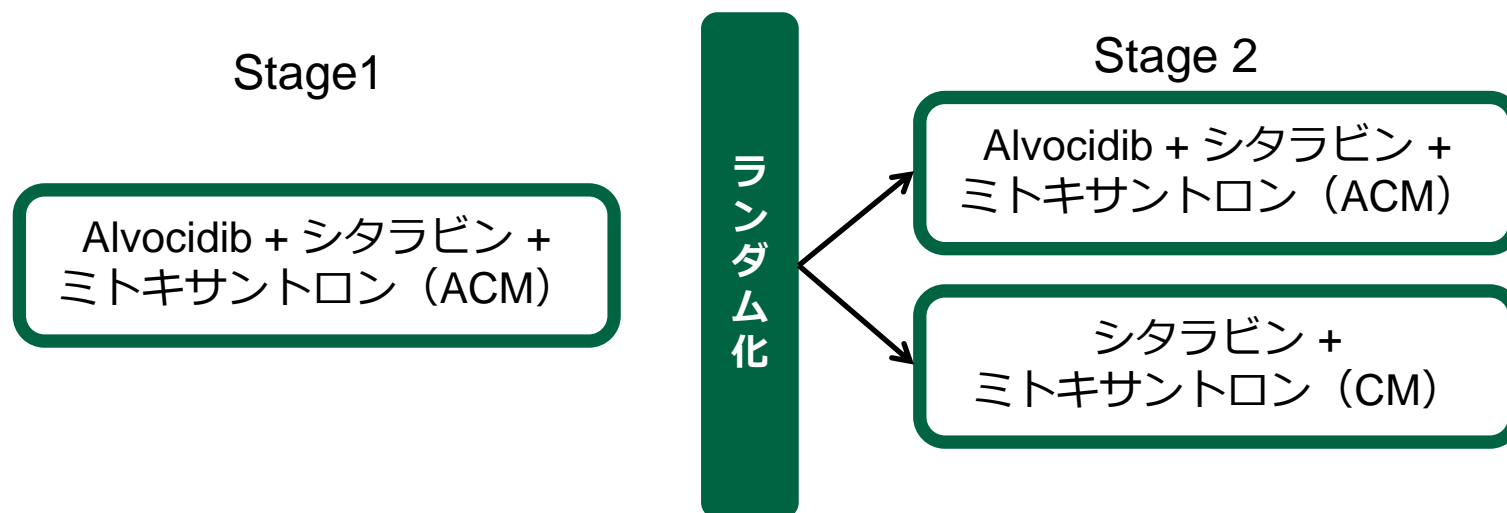
# フェーズ2試験デザイン (バイオマーカー)

## ● バイオマーカー陽性患者を対象としたフェーズ2試験

- 2段階フェーズ2試験：MCL1高発現患者\*の再発・難治性AML(18歳以上65歳以下)を対象として、ACMの有効性をCMと比較するオープンラベル、ランダム化試験

\*MCL1高発現患者：バイオマーカー（NOXA priming）を使用して測定する

- 主要評価項目：完全寛解率
- 副次的評価項目：全生存率など
- 試験開始：2015年12月





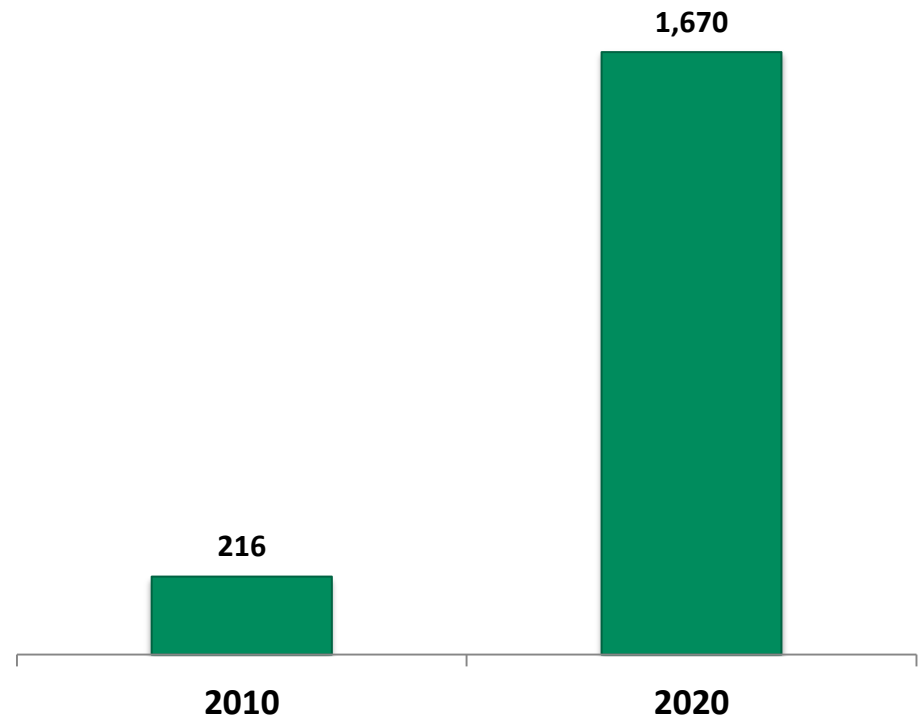
# FDA面談を踏まえた方針

- FDAは、再発・難治性 AML患者を対象とした試験で、完全寛解（CR）率を主要評価項目とした単一のランダム化試験での申請を支持
  - CR率に統計学的有意差があれば迅速承認制度の活用が期待される
  - トレロ社はバイオマーカー陽性患者を対象としたフェーズ2試験のデータによる2018年度の申請を期待している
    - トレロ社はフェーズ2試験のステージ1の結果を基に上記開発方針についてFDAと協議予定
- トレロ社は全生存期間（OS）を主要評価項目とした検証的試験を行う
  - 検証的試験は初回治療のAMLなど、異なる患者集団において実施される見込み
  - トレロ社は検証的試験を2018年に開始する予定
- OSの解析には幹細胞移植を受けた患者を含み、同患者群が最終解析時に生存している場合のみ打ち切りデータとして扱う
  - OSの主要評価は、移植した患者も含める。移植した患者を打ち切り例として扱い、感度分析をする。この手法は、高いCR率を示す治療に有利である

# 急速な成長が見込まれるAMLの市場

- AML治療は何十年も変わっていない
- 他の血液がんで見られたように新規作用機序を有する治療法が急速に普及すると考えられる
- 主要な市場において、初回治療および再発・難治性のAML患者数は75,000人

**AML市場は急速に伸長する**  
(G8加盟国における売上、単位：百万ドル)



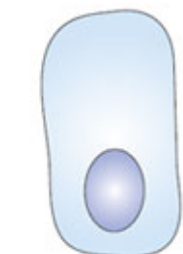
Source: *thepharmaletter*, 20-12-2011

化合物名	作用機序	予定適応症	前臨床	フェーズ 1	フェーズ 2	フェーズ 3
Alvocidib	CDK9阻害剤	バイオマーカー使用 R/R AML				
		バイオマーカー使用 MDS				
		未治療 AML (7+3との併用)				
TP-0903	AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤	未定				
TP-1287	経口 CDK9阻害剤	未定				
TP-0184	ALK2/BMPRシグナル伝達阻害剤	未定				

# TP-0903 : AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤

TP-0903はがん細胞における間葉系細胞様の性質を阻害する

上皮性の性質を持つがん細胞は低侵襲性で、分子標的薬や化学療法剤への感受性が高く、転移する能力が低い

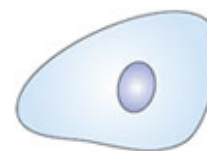


上皮細胞様の性質

Axlキナーゼ



TP-0903



間葉系細胞様の性質

間葉系細胞様の性質へ移行するがん細胞は、分子標的薬や化学療法剤への耐性が高く、遠隔へ転移する

## 間葉系細胞様の特徴

薬剤耐性

免疫監視の回避

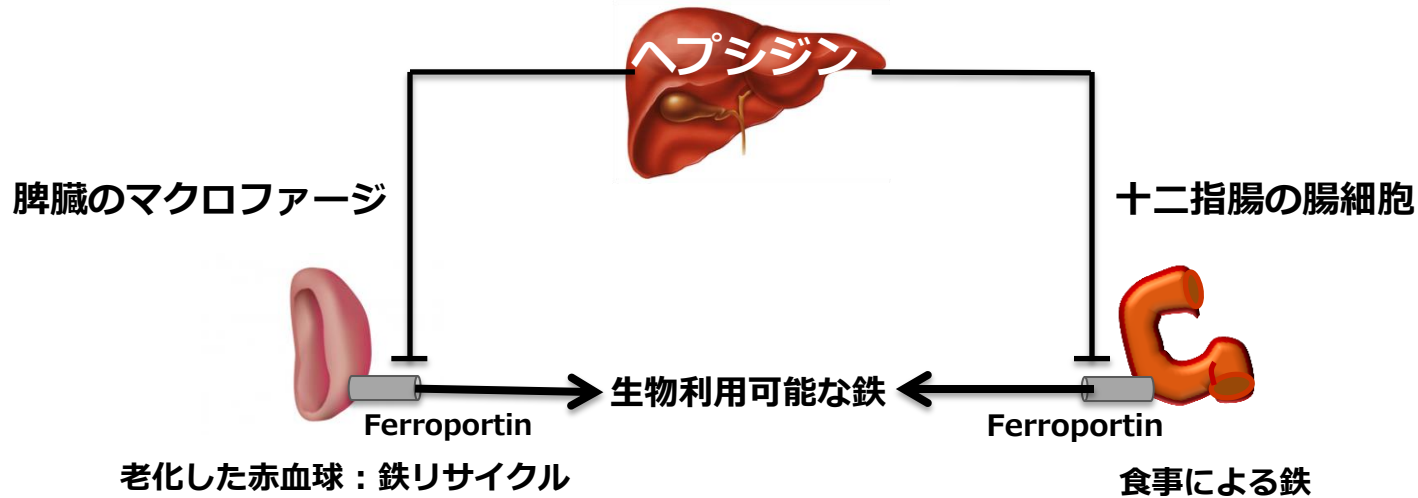
内因性分化シグナルに対する抵抗性

# TP-0903 : 臨床試験計画の概要

- フェーズ1試験の患者登録中
- TP-0903はファーストインクラスのAXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤
- AXL受容体チロシンキナーゼの阻害は、間葉系細胞様の性質の阻害を介して、がんに関わる複数の重要な経路に効果が及ぶ
  - 標的療法に対する感受性を回復させる
  - PD-L1阻害剤との相乗効果
- 良好な薬学的特性とプロファイル
- 複数のがん種への適応症を探索

化合物名	作用機序	予定適応症	前臨床	フェーズ 1	フェーズ 2	フェーズ 3
Alvocidib	CDK9阻害剤	バイオマーカー使用 R/R AML				
		バイオマーカー使用 MDS				
		未治療 AML (7+3との併用)				
TP-0903	AXL受容体チロシンキナーゼ阻害剤	未定				
TP-1287	経口 CDK9阻害剤	未定				
TP-0184	ALK2/BMPRシグナル伝達阻害剤	未定				

# ヘプシジン - 血中の鉄濃度を調整する主要制御因子



- ヘプシジンは、肝臓で産生されるペプチドホルモンであり、鉄を放出するFerroportinに結合して利用可能な鉄量を抑制し、赤血球の生成を抑制する
- 炎症によりヘプシジンは増加し、機能的な鉄欠乏状態となる
- ヘプシジンを低下させる薬剤は、慢性疾患に伴う貧血治療の新規なアプローチとなる

# TP-0184: ALK2/BMPRIIシグナル伝達阻害剤

- TP-0184は生体内において抗貧血作用を示す
  - ヘプシジンの循環量を低下させる
  - 炎症モデルにおいて血清中の鉄を増加させる
  - 貧血モデルにおいてヘモグロビン量を改善する
  - 作用部位である肝臓に分布する
- 複数の開発経路
  - がん - 支持療法
  - 慢性疾患、炎症に伴う貧血
- 期待される特長:  
ALK2/BMPRIIシグナル伝達阻害作用により低分子の経口製剤として抗貧血効果を示す
- 臨床試験に移行する候補化合物として選定
- 良好な薬剤特性と幅広い治療濃度域



# 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。



大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows