



# R&D説明会

**大日本住友製薬株式会社**  
**2015年12月9日**

# 本日のアジェンダ

## ◆ イノベーションへの新たな挑戦

代表取締役 副社長執行役員 野口 浩

## ◆ 臨床開発品トピックス

執行役員 開発本部副本部長 原 信行

- ✓ Obeticholic acid (DSP-1747) : 非アルコール性脂肪肝炎  
国内第Ⅱ相試験結果
- ✓ ラニレスタット (AS-3201) : 糖尿病性神経障害 国内第Ⅲ相試験結果
- ✓ ルラシドン塩酸塩 : 統合失調症 国内新規第Ⅲ相試験計画

## ◆ オンコロジー

大日本住友製薬株式会社 執行役員

Head of Global Oncology for Sumitomo Dainippon Pharma Group

ボストン・バイオメディカル・インク President and CEO/CMO

Chiang J. Li MD FACP

# イノベーションへの新たな挑戦

代表取締役 副社長執行役員

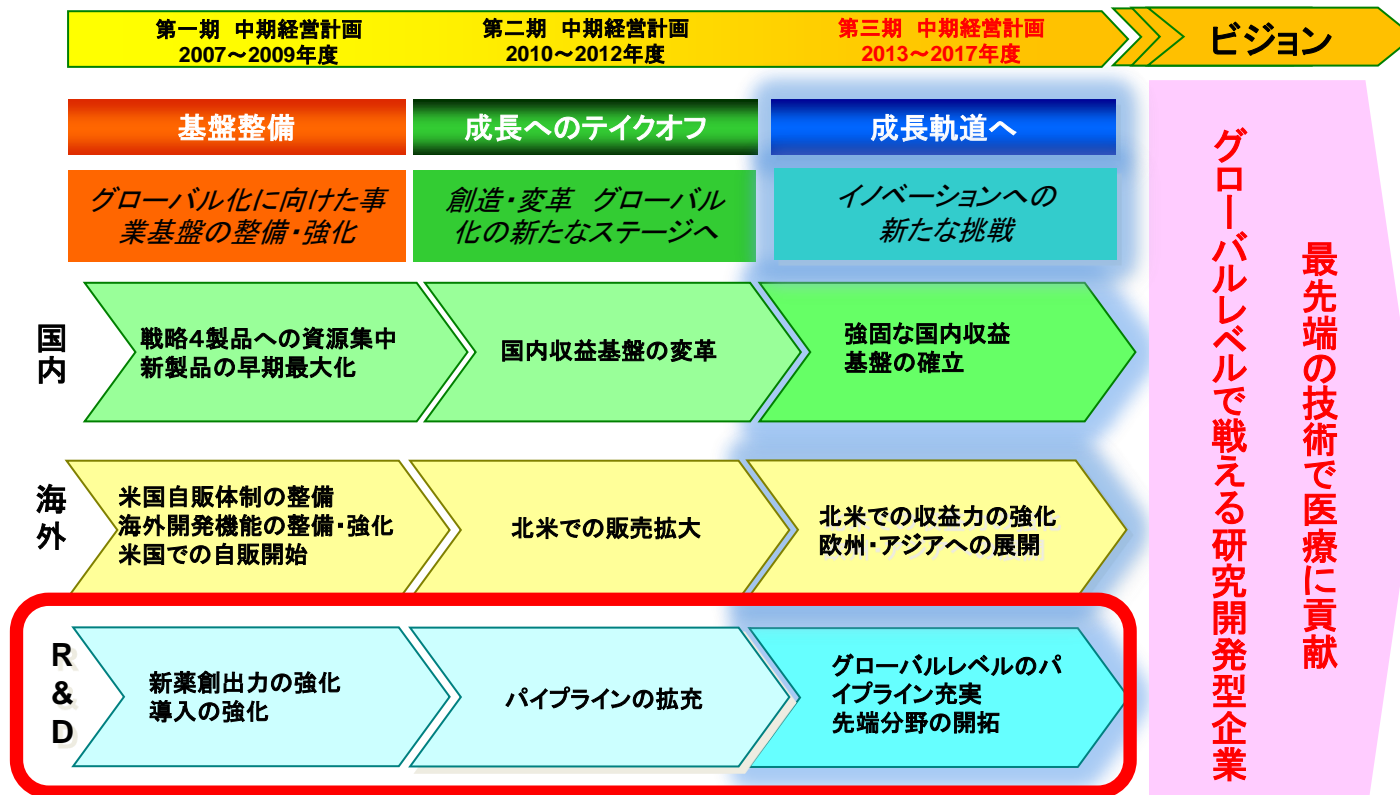
Chief Scientific Officer

研究本部長 兼 グローバルR&D管理、  
オンコロジー事業推進担当

野口 浩

# Vision

- グローバル研究開発型企业となる
- 最先端の科学技術にチャレンジする



# R&D:過去10年を振り返って

## ●ラツータで米国自社展開

セプラコール買収(09年)とラツータ承認(10年)

臨床開発力とレギュラトリー・サイエンス力の強化

## ●米国市場を視野に入れたR&D戦略:がん領域参入

BBI608導入(11年)とボストン・バイオメディカル買収(12年)

## ●イノベーションへの取り組み強化

社内R&D体制とマネジメントの再構築

導入体制の整備

# R&D戦略(1):基本戦略

## ファースト・イン・クラスまたは特徴ある新薬の創出

先端創薬研究所の新設

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(稀少疾患から効能拡大へ)  
新カルチャーの浸透・醸成と新人事制度の採用へ

- **早期POCの取得および後期開発品の早期申請**

Killer Experiments(研究開発ステージの移行に必要な最低限の実験・試験)の徹底  
後期臨床開発の成功確度UP

- **重点領域への集中と新規分野へのチャレンジ**

事業ユニット制の採用(がん領域および再生・細胞医薬分野)

- **開発ステージに応じた戦略**

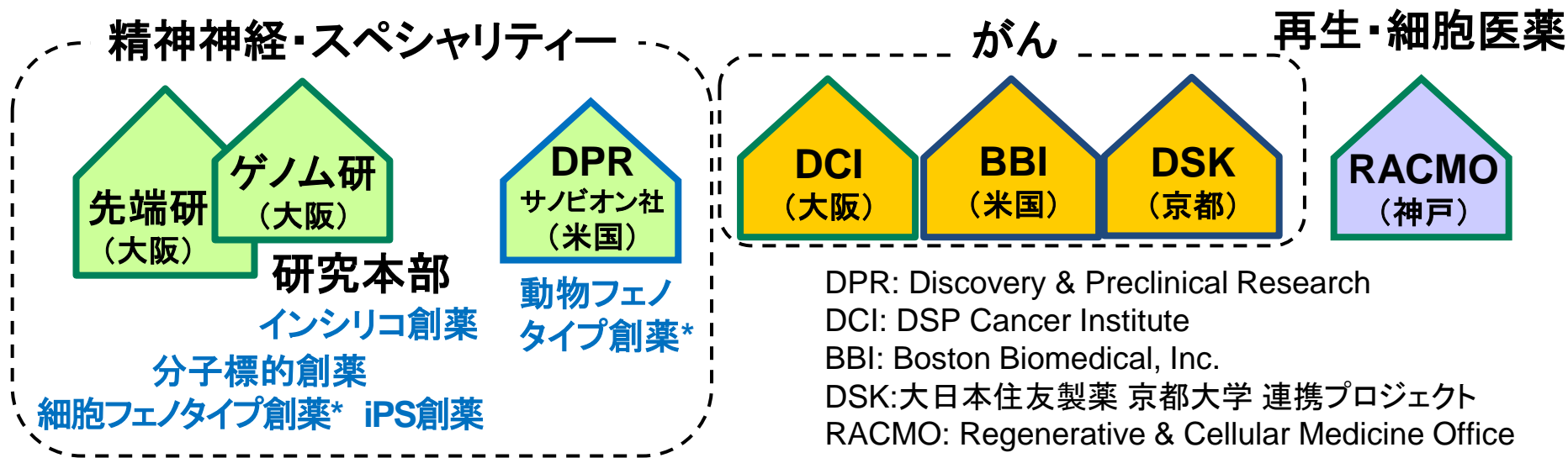
初期: イノベーション重視、個力の発揮、外から内へ

後期: 組織力、連携

# R&D戦略(2): 初期創薬研究

## ● 自律性(Autonomy)を持った組織体制の構築

- ✓ 先端創薬研究所: 「0から1を生む」ことに注力
- ✓ 複数の矢: 複数の組織が独自性を発揮して競争する
- ✓ ベンチャー型マネジメントの採用
- ✓ Hub(大阪) & Spoke(国内・海外の各地)方式



## ● 独自性を追求する(独自技術を活用する)

- ✓ インシリコ創薬、iPS創薬、核酸医薬(aiRNA)
- ✓ 最先端科学技術の導入(ミトコンドリア創薬、脳内DDS等)

# R&D戦略(3): 後期創薬研究・臨床開発

## ● 連携による組織力の発揮、スピードと質の追求

- ✓ 創薬研究・臨床開発・CMCおよび各本部の連携
- ✓ サノビオン、ボストン・バイオメディカルとの連携、開発一体組織GCD\*の設立
- ✓ 効率的でスピーディーな製品開発の実践
- ✓ ポートフォリオ・マネジメントによるテーマの質の向上

## ● トランスレーショナルリサーチ(TR)の強化・実践

- ✓ Non-human primate (NHP) の活用
- ✓ EEG(脳波)、PETなど非侵襲性手法を用いたトランスレーショナルな研究
- ✓ 臨床サンプルを用いたバイオマーカー研究の推進

## ● 新規技術の活用

- ✓ fMRI(functional MRI)(非臨床・臨床)による薬理学・薬力学的シグナル取得
- ✓ 薬物動態・薬力学的モデリング&シミュレーションによる開発成功確度向上

## ● リ・ポジショニング & PLCM



# 研究開発組織

## 国内

社長

取締役会

グローバルR&D管理部

研究本部(オープンイノベーション開発室含む)

開発本部\*

技術研究本部

再生・細胞医薬事業推進室(RACMO)

経営企画部

ビジネスディベロップメント部

・  
・  
・

オンコロジー事業推進室(GOO)  
がん創薬研究所(DCI)

\*GCD: Global Clinical Development

- ✓ 研究、開発、技術研究の3本部制
- ✓ 臨床開発ではGCD\*設立
- ✓ オンコロジー、再生・細胞医薬に関しては、3本部から独立して運営
- ✓ 米国・中国 子会社にR&D拠点
- ✓ 研究開発人員は約1,360名(連結)

## 海外

サノビオン(研究・臨床開発\*・CMC)

住友制薬(蘇州)(臨床開発)

ボストン・バイオメディカル  
(がん領域の研究・臨床開発・CMC)

# 領域戦略および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

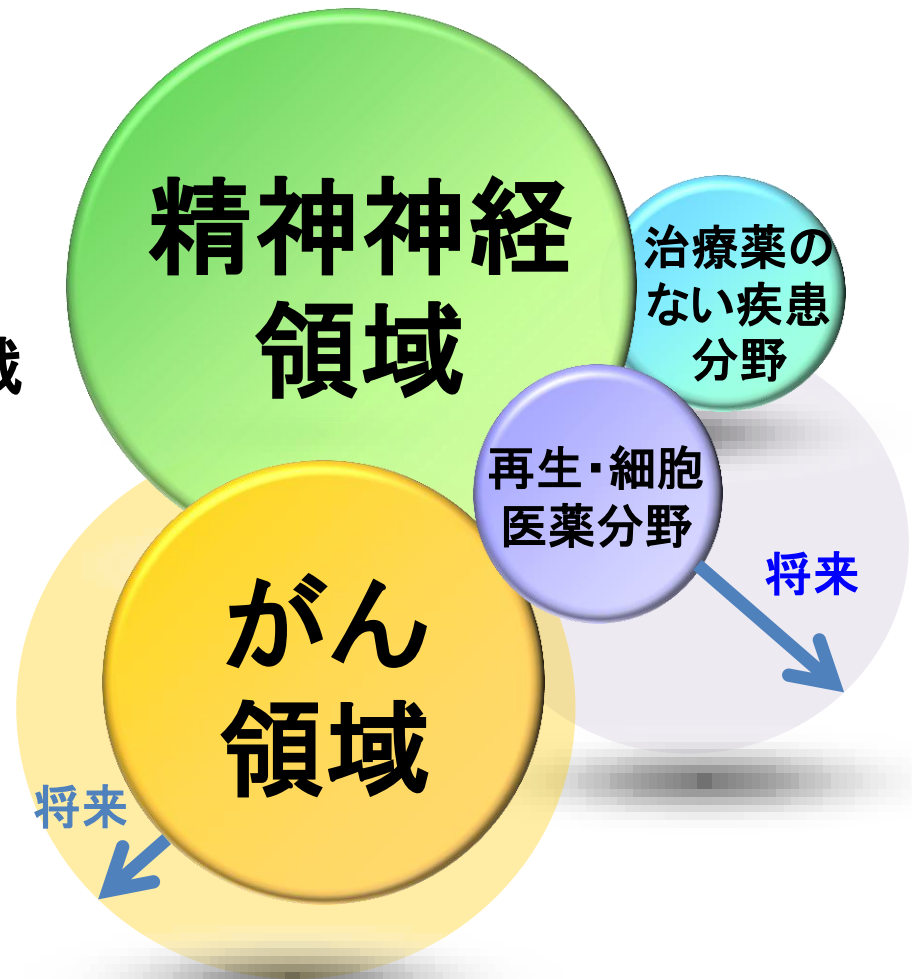
時代のニーズ  
科学技術の急速な進歩

・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



研究開発投資規模のイメージ

# 自社の強みを活かした創薬

精神神経領域

エクセグラン/トレリーフ  
ドプス、セディール、  
ルーラン、ロナセン

がん領域

スミフェロン  
カルセド  
ミリプラ

治療薬のない  
疾患分野

ジェトロピン/グロウジェク  
リプレガル

再生・細胞  
医薬分野

神経再生の研究  
網膜の分化誘導研究  
細胞培養技術・QC/QA

## 大日本住友製薬の誕生(2005年)

旧セプラコール社(現サノ  
ビオン社)買収(2009年)

ラツータ

ポストラツータ候補  
(自社品)

**SEP-225289** (Ph3)  
ADHD\*1、過食性障害  
**SEP-363856** (Ph1)  
統合失調症  
**DSP-2230** (Ph1)  
神経障害性疼痛  
**DSP-3748** (Ph1)  
CIAS\*2

ポストン・バイオメ  
ディカル・インク買収  
(2012年)

ポストラツータ候補  
(自社品)

**BBI608** (Ph3)  
胃・食道胃接合部腺がん  
結腸直腸がん  
**BBI503** (Ph2)  
固形がん  
**DSP-7888** (Ph1)  
固形がん、血液がん

ベンチャーからの  
導入・共同研究

開発品  
**EPI-743/EPI-589**  
神経変性疾患  
**DSP-1747**  
非アルコール性脂肪肝炎

アカデミアやベンチャー  
(サンバイオ社やヘリオス社)と  
の提携

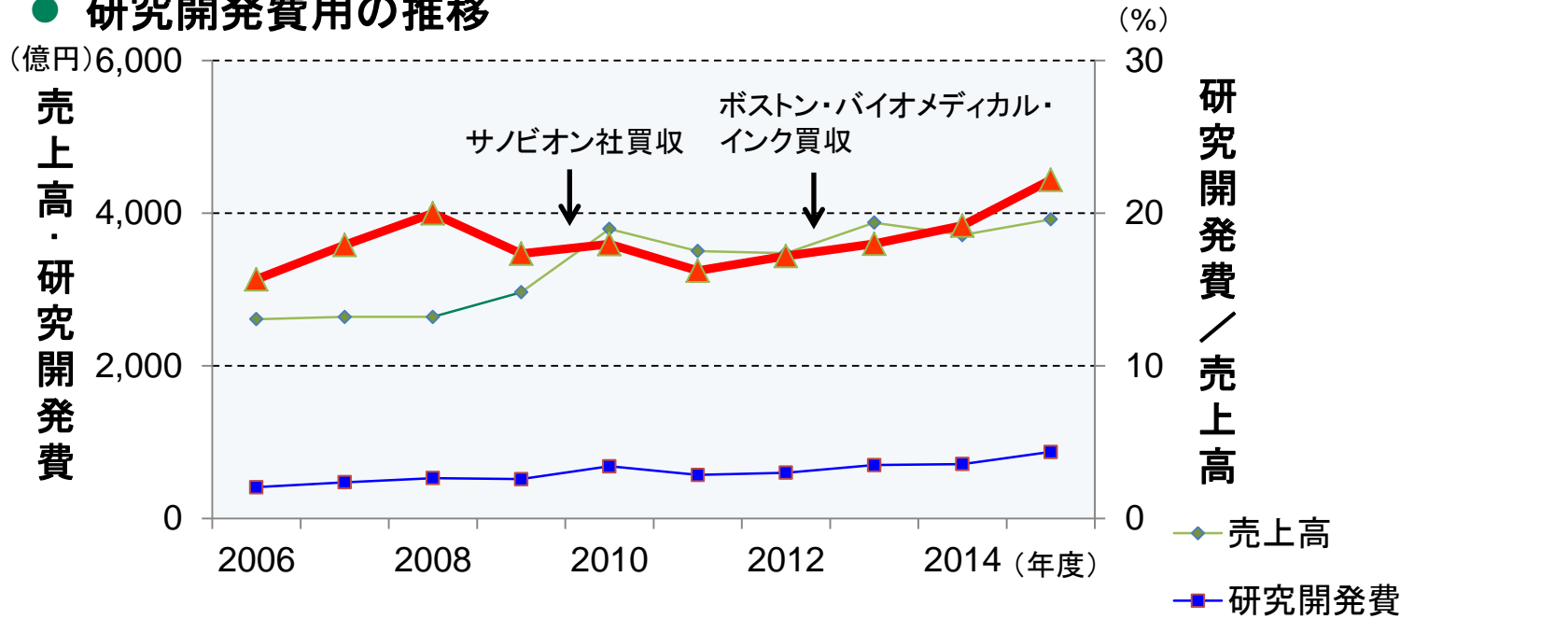
開発品  
**iPS細胞由来RPE細胞**  
加齢黄斑変性  
**SB623** (Ph2b)  
慢性期脳梗塞

\*1 ADHD: 注意欠陥・多動症

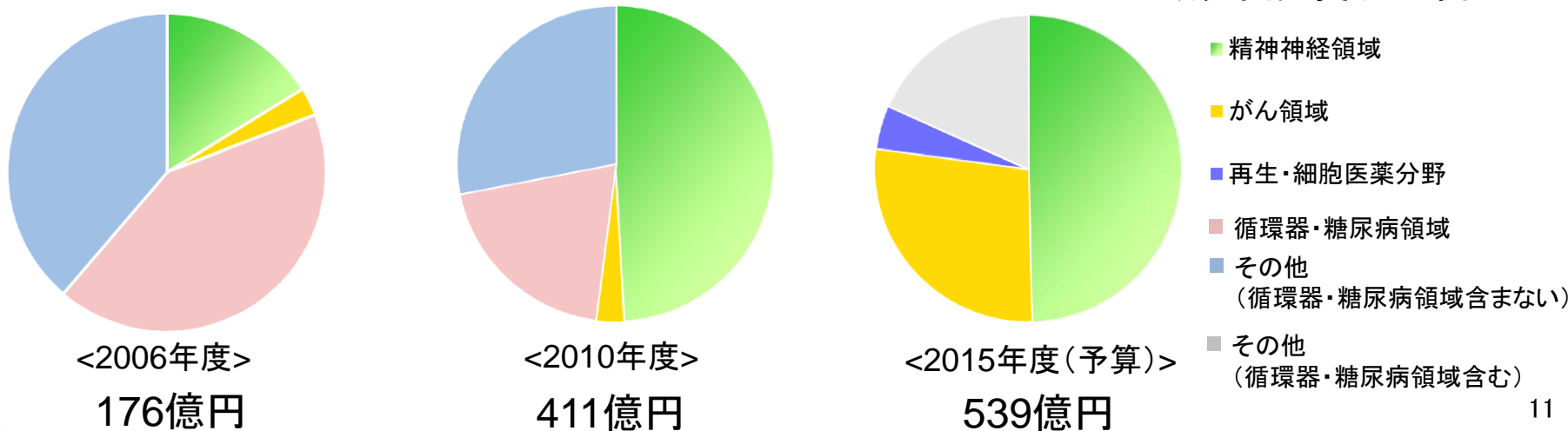
\*2 CIAS: 統合失調症に伴う認知障害

# 研究開発費用の推移・領域配分

## ● 研究開発費用の推移



## ● 研究・開発領域配分(直接費)



# 精神神経領域・治療薬のない疾患分野の取り組み

- 精神神経領域：当社の強みを活かす、先端科学技術を採用込む
  - ✓ モノアミン創薬、疾患iPS創薬、インシリコ創薬、フェノタイプ創薬
  - ✓ チャネル技術、オミックス技術
  - ✓ Non-human primate (NHP)
- よりアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患に比重を移す
- 他社との研究提携を推進
- 初期開発品の早期POC取得、後期開発品の早期申請を目指す

## 精神疾患

治療抵抗性セグメント  
(統合失調症、うつ病)  
自閉症スペクトラム、発達障害

## 神経疾患

アルツハイマー病  
パーキンソン病、ALS  
難治てんかん、疼痛

治療薬のない  
疾患分野

ミトコンドリア関連疾患

# 精神神経領域・治療薬のない疾患分野 開発状況

## ● 後期開発品に重点的に資源配分し最速での承認取得を目指す

- ✓ Dasotraline (SEP-225289): ADHD (Ph3)・BED (第Ⅱ / Ⅲ相) / 米国
- ✓ トレリーフ: レビー小体型認知症 (DLB) に伴うパーキンソニズム (第Ⅲ相) / 日本
- ✓ Obeticholic acid (DSP-1747): NASH / 日本 (第Ⅱ相)

## ● 初期開発品の早期POC取得を目指す

- ✓ EPI-589: パーキンソン病・ALS
- ✓ DSP-2230: 神経障害性疼痛
- ✓ SEP-363856: 統合失調症
- ✓ DSP-3748: 統合失調症に伴う認知機能障害

＜開発方針検討中の品目＞

- ✓ ラニレスタット: 糖尿病合併症 / 日本  
⇒ 第Ⅲ相試験結果の追加解析検討後に方針決定予定
- ✓ ルラシドン: 統合失調症 / 日本  
⇒ 第Ⅲ相試験を再度実施する予定
- ✓ バチキノン (EPI-743): リー脳症 / 日本  
⇒ 開発方針について検討中

# がん領域：本格的な参入の経緯と課題

## 経営理念・経営戦略との適合性

- ✓ がん治療薬への挑戦は研究開発型製薬企業の使命
- ✓ 企業規模に依存せず、中規模企業でも成功可能
  - ・ 競争激しい領域だが、「Product-driven」の領域でもある
- ✓ 典型的なスペシャリティ領域
  - ・ 大規模なSales forceは不要

## 外的な要因：外部機会、市場魅力度

- ✓ 高いアンメットメディカルニーズ、革新的コンセプトの薬剤が必要
- ✓ 本領域における科学の急速な進歩、時代の要請：「不治の病から治る時代」へ
- ✓ 中長期的に成長が見込める市場
- 苛烈な競争（800以上の化合物が開発中、患者リクルートの競争）、スピードが命
- 複雑な適応症戦略（がん種 × ライン × 併用薬）、前例のない開発戦略・創発的な戦略が必要

## 内的な要因：経営環境の変化

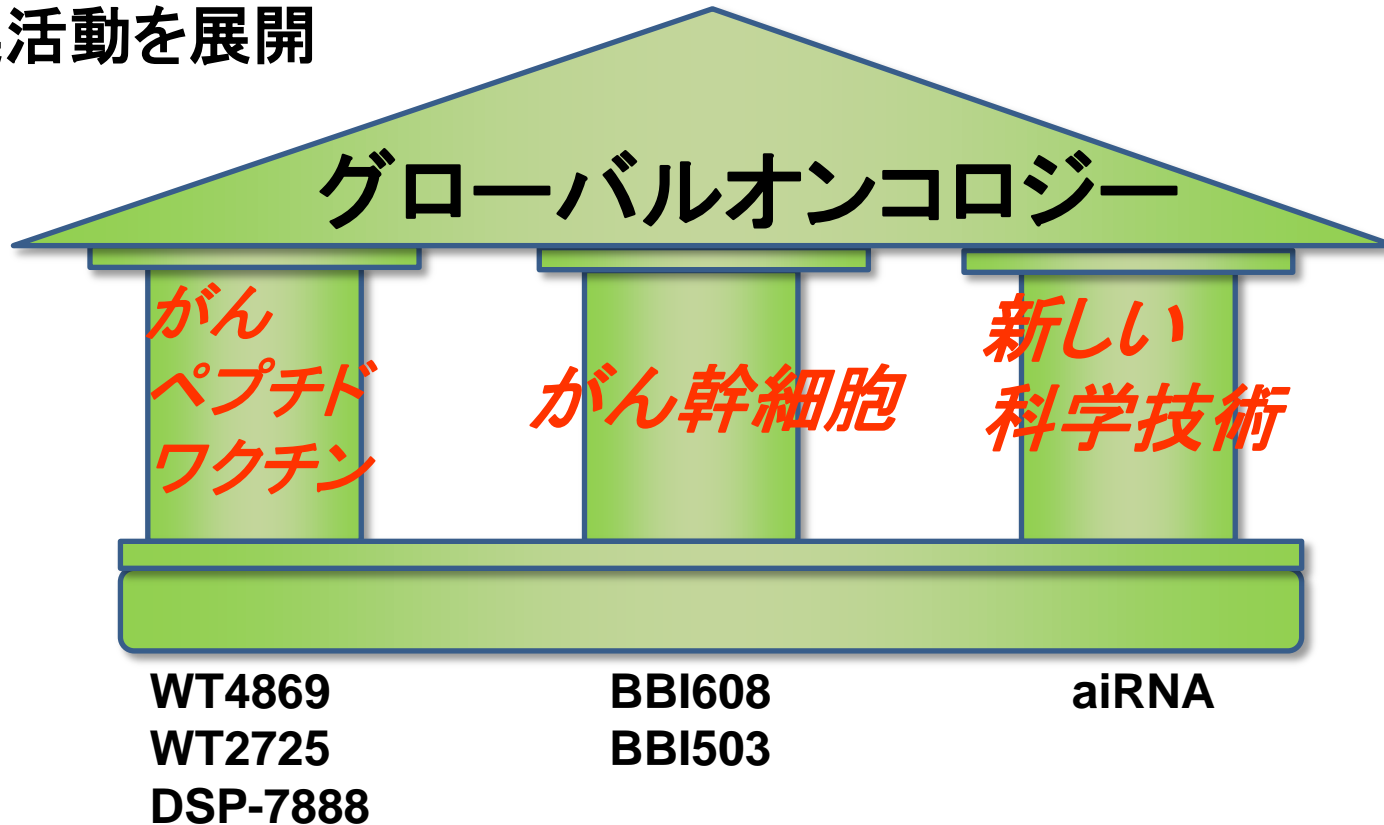
- ✓ 米国市場にアクセス可能となった（2009年）
- ✓ ラツータ上市（2011年）の次の一手、ポストラツータ、パイプライン補完
- 長期的に大日本住友製薬グループの柱
- 限られた経営資源

# がん領域の研究開発方針

- 当社の強み(先端技術)を活かす

- ✓ がん幹細胞
- ✓ がんペプチドワクチン
- ✓ 核酸(aiRNA)などの新技術

- ボストン・バイオメディカルとがん創薬研究所が協働・競争しながら創薬活動を展開



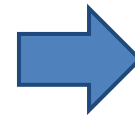


# がん領域 開発状況

## ● Napabucasin (BBI608)

### 第Ⅲ相試験段階:

- ✓ 結腸直腸がん (単剤) (CO.23試験)
- ✓ 胃または食道胃接合部腺がん (併用) (BRIGHTER試験)



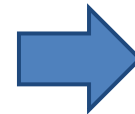
2017年度  
申請予定

### 新規ピボタル試験開始候補:

- ✓ 結腸直腸がん (併用) (246試験由来)
- ✓ 固形がん (非小細胞肺癌、膵がん、卵巣がん、乳がん) (併用) (201試験由来)
- ✓ 膵がん (併用) (118試験由来)

## ● BBI503

- ✓ 2016年度にピボタル試験を開始予定



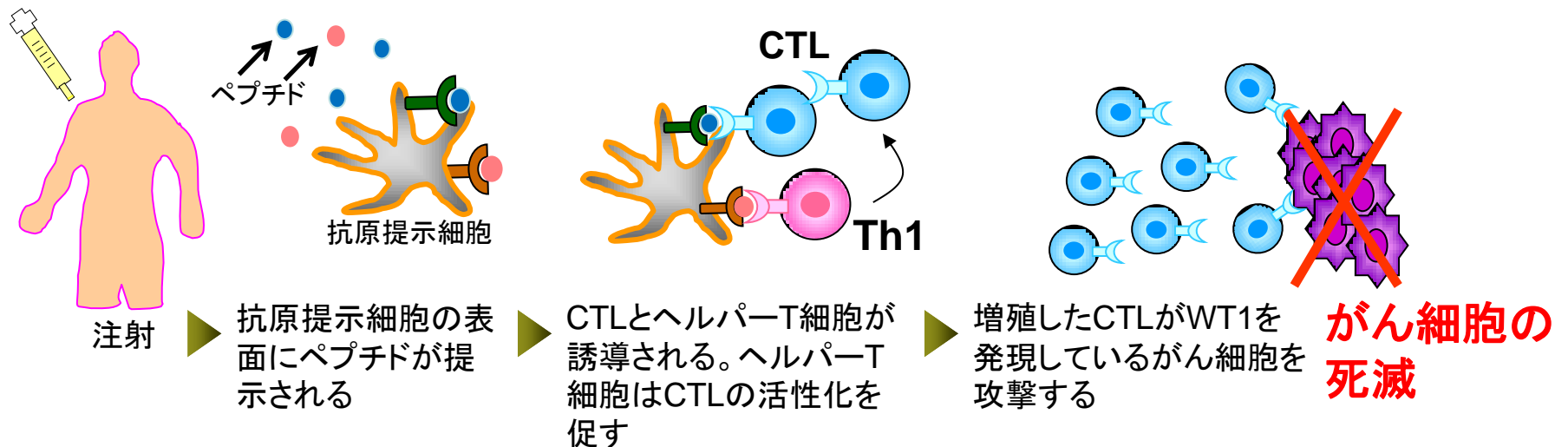
2018年度  
申請予定

# がんペプチドワクチン(DSP-7888)

開発コード	特徴	対象疾患
DSP-7888	WT1 特異的なCTLを誘導するペプチドおよびヘルパーT細胞を誘導するペプチドを含む新規ペプチドワクチン	骨髄異形成症候群(MDS)、固形がん、血液がん

## ● DSP-7888の成分と作用機序

DSP-7888 = 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



# がんペプチドワクチン(WT4869/WT2725)

開発コード	特徴	対象疾患
WT4869	WT1特異的なCTLを誘導するペプチド製剤	骨髄異形成症候群(MDS)、固形がん
WT2725	WT1特異的なCTLを誘導するペプチド製剤	固形がん、血液がん

## ● WT4869を用いた骨髄異形成症候群(MDS)を対象とした第 I / II 相試験結果

### 臨床効果(評価可能 22例)

奏効率*	18.2% (4/22例)
病勢進行	59.1% (13/22例)

\* 血液学的改善効果を認めた症例を含む

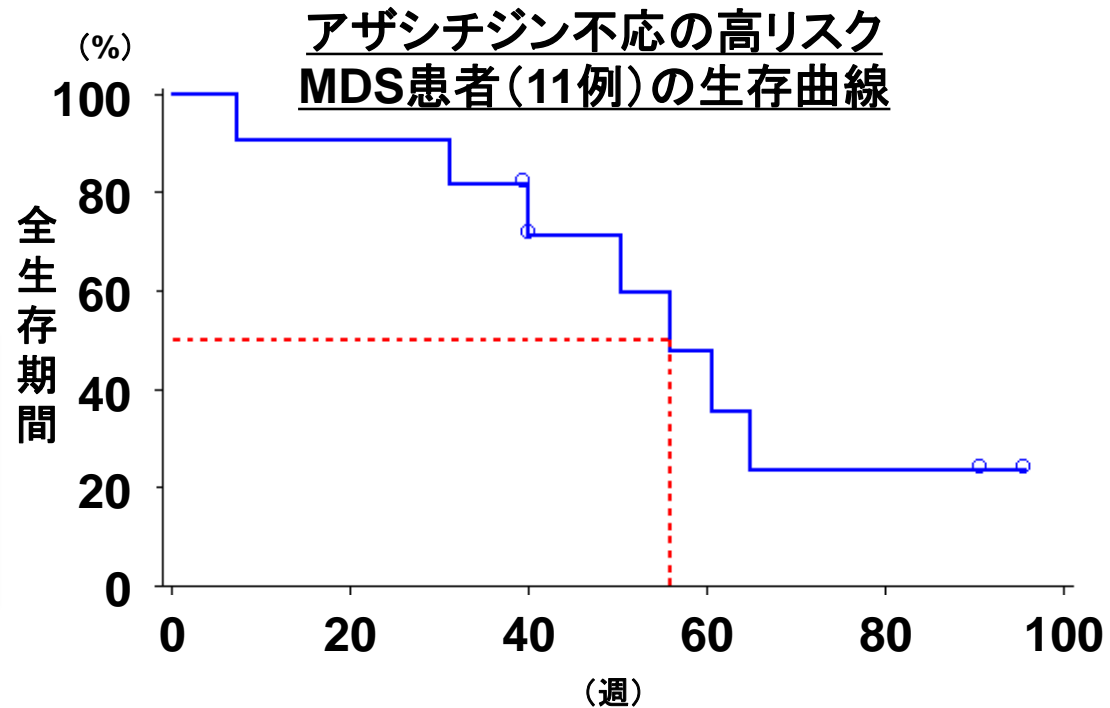
### アザシチジン不応の高リスク MDS患者の全生存期間 中央値

WT4869 (11例): 55.71週(約13ヶ月)<sup>1)</sup>

Historical data (435例): 5.6ヶ月<sup>2)</sup>

1) ASH 2015 (Abstract 2868) Suzuki T et. al.

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



# 再生・細胞医薬分野 研究開発方針

- アンメット・メディカル・ニーズ対応、難病に苦しむ患者さんの救済
- 今後、大きな市場性が見込まれる分野
- 長年の研究蓄積と当社グループの総合力を生かせる分野  
⇒ 国、アカデミアやベンチャーと連携強化、事業化を推進
- この1年の環境変化・進展
  - ✓ 法規制の整備
  - ✓ SB623(慢性期脳梗塞): 北米での第Ⅱb相試験を開始[156例(3群2重盲検)]
  - ✓ 加齢黄斑変性: 剤形を懸濁液に決定
  - ✓ パーキンソン病: 自動培養の評価方法の検討開始(AMED事業として採択)
  - ✓ iPS細胞: 臨床用iPS細胞マスターセルバンクの製造開始
  - ✓ 細胞生産設備(CPC)を神戸に整備中(投資予定金額22億円)

# 再生・細胞医薬分野 事業化計画 (2015年12月更新)

	連携先	予定地域	細胞種	実用化に向けたスケジュール					
				2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
慢性期 脳梗塞	サンバイオ	北米	他家 MSC	第Ⅱ2b相試験			第Ⅲ相試験		承認目標
加齢黄斑 変性	ヘリオス 理化学研究所	国内	他家 iPS細胞	臨床研究			医師主導治験		承認目標
パーキン ソン病	京都大学iPS 細胞研究所 (CiRA)	global	他家 iPS細胞	臨床研究 または 治験					
網膜色素 変性	理化学研究所	global	他家 iPS細胞					医師主導治験	
脊髄損傷	慶應義塾大学 大阪医療センター	global	他家 iPS細胞					臨床研究(他家)	

# 製品上市計画 (2015年12月更新)

地域	2015年度 (上市済)	2016年度	2017年度	2018年度	2019～2021年度	
国内	レミッチ (そう痒症(慢性肝疾患)) (プロモーション提携) トルリシテ (GLP-1受容体作動薬) (販売提携)	※ EPI-743 (リー脳症)	ラニレスタット (糖尿病合併症) napabucasin (胃または 食道胃接合部腺がん)	ロナセン (統合失調症/ 経皮吸収製剤) 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)	ルラシドン (統合失調症/ 双極I型障害うつ/ 双極性障害メンテナンス) napabucasin (結腸直腸がん等) BBI503 (固形がん) DSP-7888 (固形がん、 血液がん)	DSP-1747 (NASH) DSP-6952 (便秘型IBS/ 慢性便秘) iPS細胞由来 RPE細胞 (加齢黄斑変性)
	アプティオム (てんかん/単剤)		napabucasin (胃または 食道胃接合部腺がん) SUN-101 (COPD)	dasotraline (ADHD)	SB623 (慢性期脳梗塞) DSP-2230 (神経障害性疼痛) SEP-363856 (統合失調症) dasotraline (BED)	napabucasin (結腸直腸がん等) BBI503 (固形がん) DSP-7888 (固形がん、 血液がん)
中国		ロナセン (統合失調症) カルセド (小細胞肺癌)		ルラシドン (統合失調症)		

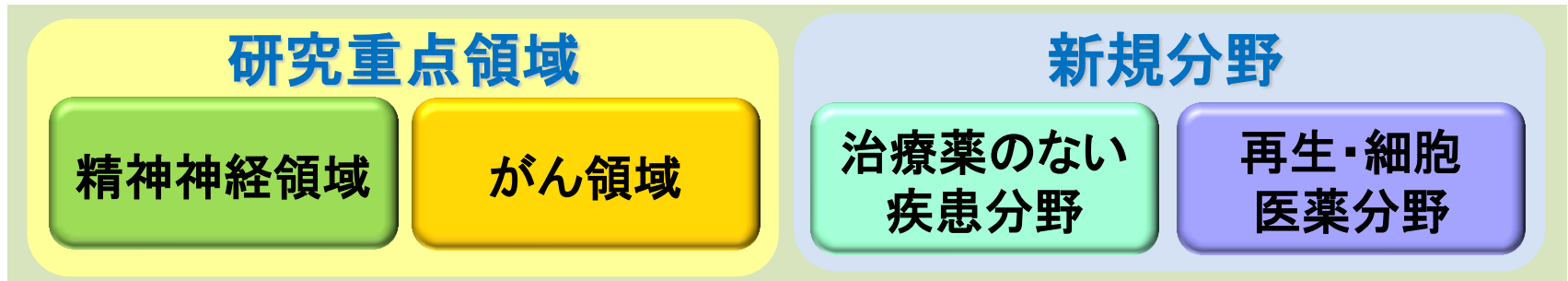
: 精神神経領域
  : がん領域
  : 肝臓/消化器領域
  : 呼吸器領域  
 新有効成分
  適応症等追加
 ※ 開発方針を検討中

# まとめ

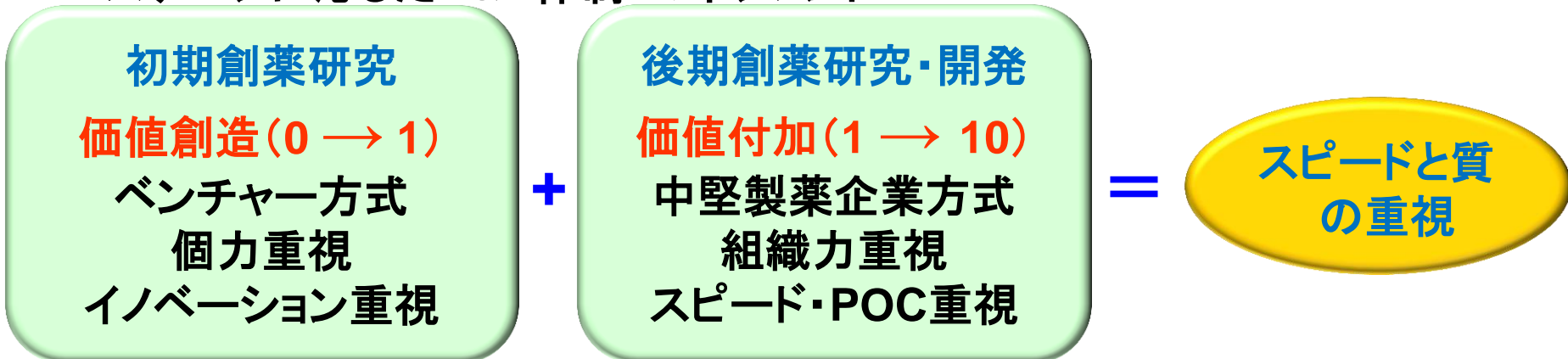
最先端の技術で医療に貢献、グローバルレベルで戦える研究開発型企业へ

- ターゲット疾患および研究領域を絞る

アンメットメディカルニーズを満たすターゲット選定



- ステージに応じたR&D体制・マネジメント



✓ 科学技術の進歩を先取りし事業化へ具現化、医療に貢献

✓ ファースト・イン・クラス創薬にチャレンジ

✓ オープンイノベーション & 提携(共同研究・導入)を更に推進

# 未来へ向けて 先端科学技術を用いて新規事業へチャレンジ

- 核酸医薬および細胞医薬の時代は来る
- 低分子医薬創薬は進化する
  
- がんは、近未来に不治の病から脱却する
- 高齢化やストレス化による精神疾患の増加およびアルツハイマー病などの神経疾患が大きな社会問題となる
  
- 稀少疾患やセグメント化された疾患への治療が進む
- 複合化技術による診断・予防・治療が進む



# 臨床開発品トピックス

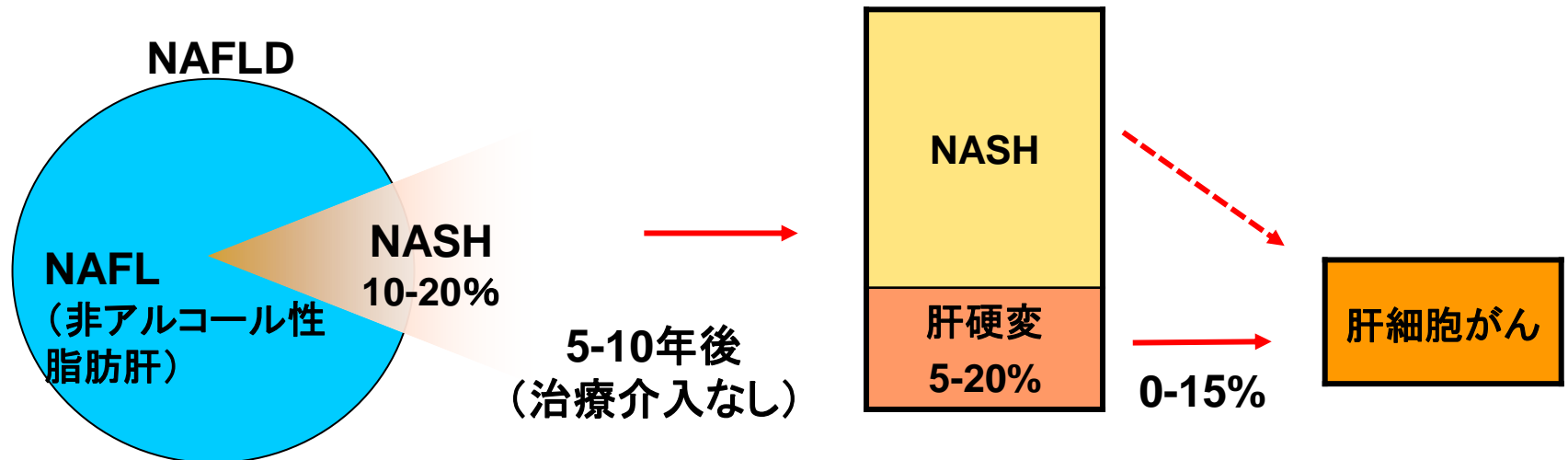
執行役員 開発本部副本部長  
原 信行

# Obeticholic acid (DSP-1747)の概要と NASH

## ● DSP-1747の作用機序: FXR作動薬

- ✓ 脂肪蓄積改善作用、抗炎症作用、線維化抑制作用によりNASH(非アルコール性脂肪肝炎)への効果が期待される

## ● NASH/NAFLDの予後<sup>1)</sup>



### NASH(非アルコール性脂肪肝炎)

- 患者数: 約200~300万人(成人の2~3%と推定)<sup>1)</sup>
- NASHは5~10年で5~20%が肝硬変になる
- 肝硬変になると5年生存率ではC型肝炎に匹敵するほど予後が悪い<sup>2)</sup>

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NAFL: Non-Non-Alcoholic Fatty Liver

NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis

1) 日本肝臓学会編: NASH・NAFLDの診療ガイド 2015

2) 日本医師会雑誌2010; 139(9); 1880-1

# DSP-1747 国内第Ⅱ相試験

## ● 試験デザイン

- ✓ NASH患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
- ✓ 投与症例数: 200(各群50例)
- ✓ 投与群: DSP-1747 10mg/日群、20mg/日群、40mg/日群、プラセボ群
- ✓ 主要評価項目: 72週時の病理所見の改善の有無:  
NAFLD Active Score (NAS)が2ポイント以上改善し、  
かつ線維化の悪化がない場合、病理所見の改善ありと判定
  - NAS: 脂肪化(0-3点)、炎症細胞浸潤(0-3点)、肝細胞の風船様変性(ballooning)(0-2点)の3項目の合計スコア(最大8点)
  - 肝線維化の評価には、Kleinerの線維化分類を使用(stage 0-4)  
なお、線維化stage 4は肝硬変のため、本試験では除外基準として設定

# DSP-1747 国内第Ⅱ相試験:結果

- **有効性:** 主要評価項目の72週間後の病理所見の改善割合は、投与量に依存して増加した。  
[層別Cochran Armitage検定で、 $p=0.053$ ]

## <主要評価項目>

投与群 (ITT)	プラセボ群 (N=50)	10mg群 (N=50)	20mg群 (N=50)	40mg群 (N=50)
改善あり*1	10 (20%)	11 (22%) $p=0.807^{*2}$	14 (28%) $p=0.338^{*2}$	19 (38%) $p=0.0496^{*2}$
NASが2ポイント 以上改善	12	13	17	20
線維化の悪化なし	31	30	29	28
改善なし ( )内は中止脱落例数	40 (5)	39 (6)	36 (6)	31 (13)



<参考:72週間後の肝生検実施例のみで解析した場合>

投与群	プラセボ群	10mg群	20mg群	40mg群
改善あり	10/45 (22.2%)	11/44 (25.0%) $P=0.764^{*2}$	14/44 (31.8%) $P=0.291^{*2}$	19/37 (51.4%) $P=0.006^{*2}$

\*1 有害事象等で脱落したため投与後の肝生検結果が得られなかった被験者を「改善なし」として解析

\*2 プラセボ群との対比較、線維化のステージで調整したCMH検定(多重性調整なし)

# DSP-1747 第Ⅱ相：有効性（肝線維化に対する効果）

投与群 (ITT)	プラセボ群	10mg群	20mg群	40mg群
肝線維化の悪化なし	31/50 (62%)	30/50 (60%)	29/50 (58%)	28/50 (56%)
肝線維化の1 stage 以上の改善*1	12/50 (24.0%)	12/44 (27.3%)	15/49 (30.6%)	10/49 (20.4%)

<参考：72週間後の肝生検実施例のみで解析した場合\*2>

投与群	プラセボ群	10mg群	20mg群	40mg群
肝線維化の悪化なし	31 / 45 (68.9%)	30 / 44 (68.2%)	29 / 44 (65.9%)	28 / 37 (75.7%)
肝線維化の1 stage 以上の改善*3	12 / 45 (26.7%)	12 / 38 (31.6%)	15 / 43 (34.9%)	10 / 36 (27.8%)

\*1 改善割合は、ITT集団のうち、投与前値における Kleiner の線維化分類が stage 0であった被験者を除いた各群の被験者数に対して肝線維化が1 stage 以上改善した被験者の割合

\*2 追加解析として実施

\*3 改善割合は、72週間後の肝生検実施例のうち、投与前値における Kleiner の線維化分類が stage 0であった被験者を除いた各群の被験者数に対して肝線維化が1 stage 以上改善した被験者の割合

# DSP-1747 第Ⅱ相：有効性(NASHの消失、ITT集団)

投与群 (ITT)	プラセボ群 (N=50)	10mg群 (N=50)	20mg群 (N=50)	40mg群 (N=50)
Matteoni 分類*1 でNon-NASH へ改善  p値 (vs プラセボ群)*2	0 (0%)	1 (2%)  p=0.317	3 (6%)  p=0.075	3 (6%)  p=0.079
風船様変性(Ballooning)の消失(0点) かつ炎症細胞浸潤スコアが0-1点*3  p値 (vsプラセボ群)*2	2 (4%)	2 (4%)  p=1.000	4 (8%)  p=0.379	7 (14%)  p=0.082
風船様変性(Ballooning)の消失(0点)  p値 (vsプラセボ群)*2	3 (6%)	4 (8%)  p=0.694	7 (14%)  p=0.163	9 (18%)  p=0.064*4

\*1 NASH診断に用いられる評価

NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)患者はType 1-4に分類され、Type 3とType4はNASHと診断される

\*2 プラセボ群との対比較：線維化のステージで調整したCMH検定(多重性調整なし)

\*3 Genfit社が予定しているNASH対象Pivotal Phase 3試験の surrogate histological primary endpoint の一部であるNASH resolution の定義は、「ballooning = 0, inflammation = 0-1」(2015年11月16日 Genfit 社リリース)

\*4 (参考)追加解析として72週間後の肝生検実施例のみで解析した結果：プラセボ群3/45例(6.7%)に対して、40mg群9/37例(24.3%)、p=0.030(プラセボ群との対比較、線維化のステージで調整したCMH検定、多重性調整なし)

# DSP-1747 第Ⅱ相:安全性

いずれかの実薬群で10%以上の発現割合であった有害事象

有害事象名 (PT)	プラセボ群 N=50 n (%)	10 mg群 N=50 n (%)	20 mg群 N=50 n (%)	40 mg群 N=50 n (%)
便秘	3 (6%)	3 (6%)	5 (10%)	2 (4%)
齲歯	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (10%)
鼻咽頭炎	27 (54%)	21 (42%)	23 (46%)	21 (42%)
インフルエンザ	4 (8%)	2 (4%)	8 (16%)	4 (8%)
糖尿病	2 (4%)	3 (6%)	6 (12%)	3 (6%)
不眠症	2 (4%)	0	5 (10%)	0
そう痒症	4 (8%)	10 (20%)	12 (24%)	25 (50%)

# NASH診断マーカーの取り組み: 探索研究

- 2015年9月HepatologyにNASHおよびNASH線維化診断マーカーの探索結果が掲載された

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28226/abstract;jsessionid=42FA284E0BD5D00BE38F2B50947DB3BC.f01t03>

- ✓ 当社ゲノム科学研究所と大阪府済生会吹田病院の共同研究
- ✓ 研究目的: NASHおよび線維化を伴うNASHを診断する新規非侵襲マーカーの同定
- ✓ 日本人NAFLD患者132例を対象に血液を採取し、血中に含まれる261種の生体分子を定量した
- ✓ 定量した261種の生体分子の中から、NASHの診断並びに線維化を伴うNASHの診断を良好に行える可能性のある少数の分子の組み合わせを見出した
- ✓ 線維化を伴うNASHの診断について、独立した62例での施設内検証を行い再現性を確認した
- ✓ 実用的な診断法となることが期待されるが、単一施設、限られた例数の研究  
⇒ 多施設共同での検証研究実施の必要性

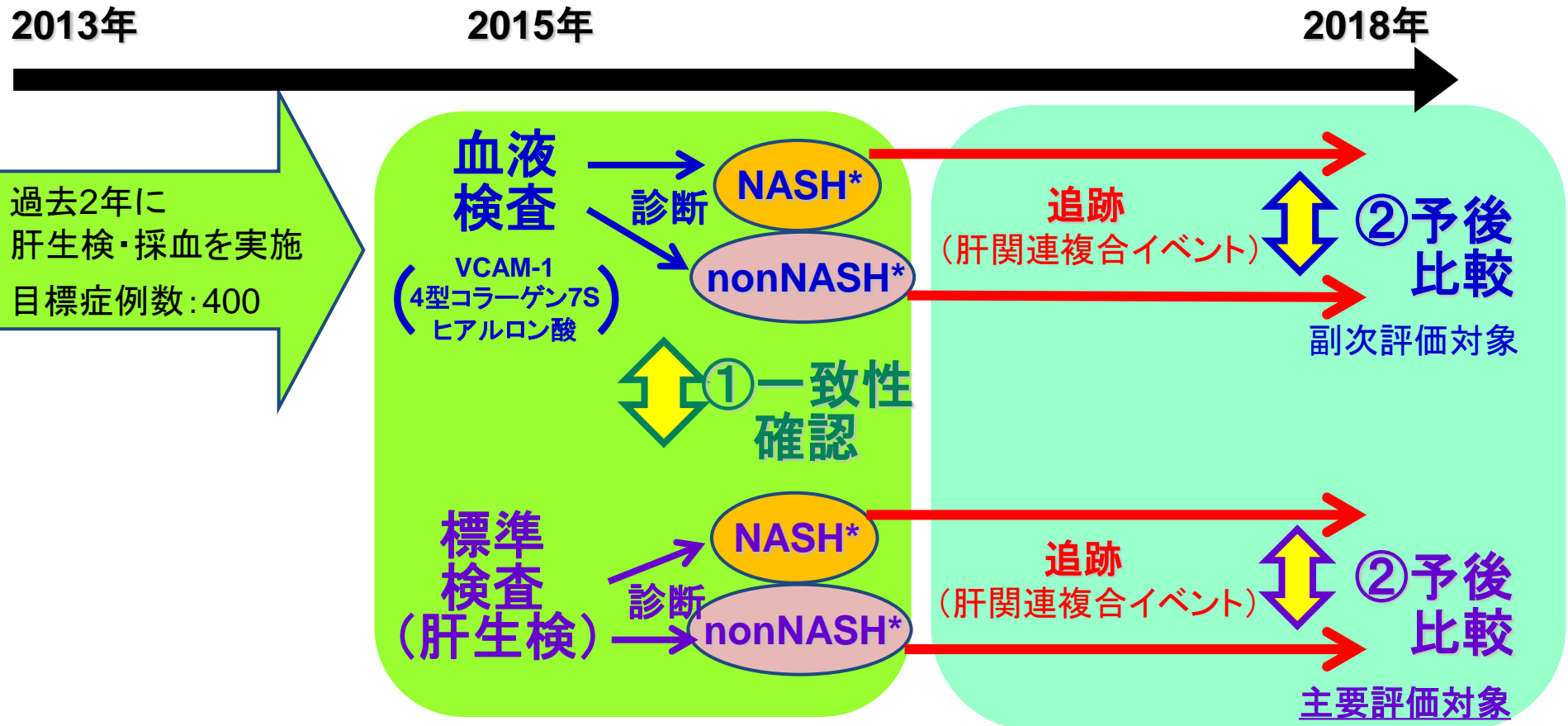
診断法	組合せ	探索試験 AUROC	施設内検証試験 AUROC
NASHの診断法 候補	VCAM1、IV型コラーゲン7S	<b>0.896</b>	<b>0.852</b>
	VCAM1、ヒアルロン酸	<b>0.867</b>	<b>0.878</b>
	ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S	<b>0.917</b>	<b>0.892</b>
FIB4 Index(既存診断法)	年齢、AST、ALT、血小板	<b>0.809</b>	<b>0.831</b>

AUROC (Area Under of Receiver Operator Characteristic curve):  
診断マーカーの評価基準、1に近いほど性能が高い



# NASH診断マーカーの取り組み:臨床検証研究

- ① 血液マーカーを用いた線維化NASHの診断方法の多施設共同・外的妥当性検証研究
- ② NASH/NAFLD患者の予後調査研究



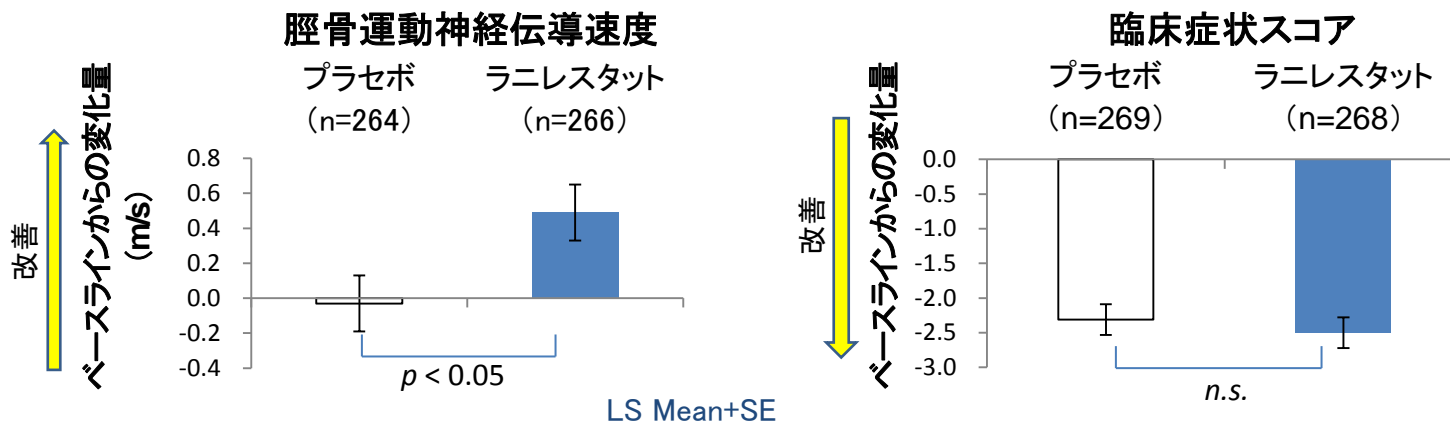
# ラニレスタット (AS-3201) 国内第Ⅲ相試験結果

## ● 試験デザイン

- ✓ 糖尿病性神経障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
- ✓ 投与群 (投与症例数): ラニレスタット 40mg/日群 (277例)、プラセボ群 (278例)
- ✓ 投与期間: 1年間投与
- ✓ 主要評価項目: 脛骨運動神経伝導速度、臨床症状スコアのco-primary

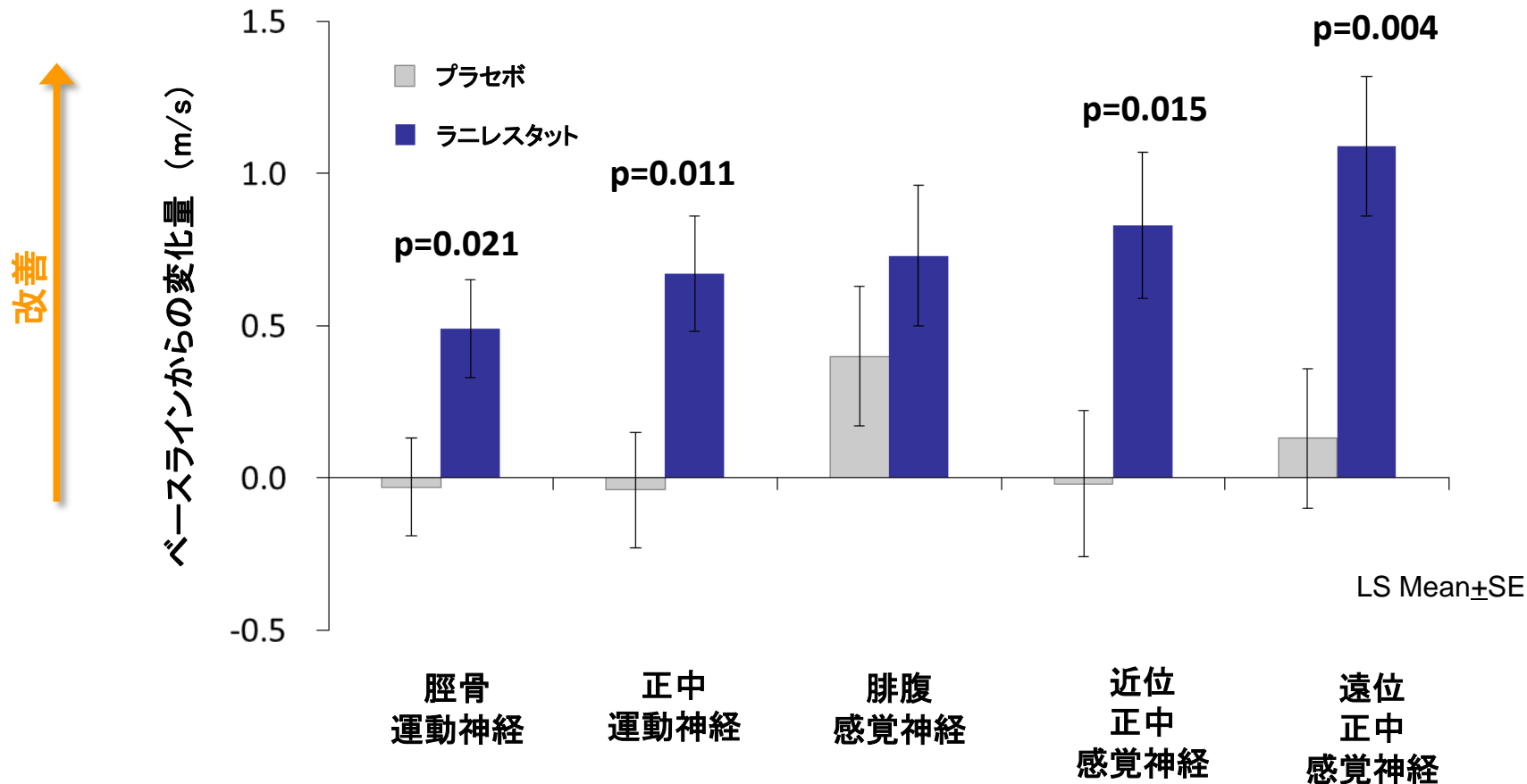
## ● 試験結果概要

- ✓ 有効性: 神経伝導速度: プラセボ群と比較して有意な改善が認められた  
臨床症状スコア: プラセボ群と比較して有意な改善を示さなかった



- ✓ 安全性: 有害事象と副作用の発現割合は プラセボ群と同程度であった

# ラニレスタット (AS-3201) 国内第Ⅲ相試験結果



- 脛骨運動神経以外の運動・感覚神経伝導速度もプラセボ群と比較して有意な改善が認められた
- さらなる追加解析を実施して今後の方針を決定する

# ルラシドン 塩酸塩：統合失調症 国内新規第Ⅲ相試験計画

基本デザイン	統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (二重盲検期6週間)
実施国	日本を含む国際共同治験
主要評価項目	投与6週後におけるPANSS total scoreのベースラインからの変化値
予定症例数	約450～550例
予定試験期間	治験届提出(2015年度)～ データベース固定(2018年度)・約2年半

- 40mg、80mgの効能取得を目指す
- 統合失調症と双極性障害の同時申請を予定  
(双極性障害効能の先行取得による適応外使用を避けるため)
- GCD体制で初めてサノビオン社と共同で実施する試験
- これまでの経験から、早い症例進捗と高い品質の両条件を満たす国で実施し、早期申請を行う

# 臨床開発品トピックス：まとめ

## ● DSP-1747

- ✓ NASH患者を対象とした第Ⅱ相試験結果：
  - 有効性：40mg群では病理所見の改善が認められた
  - 安全性：そう痒以外の有害事象は、プラセボと同程度であった
- ✓ 第Ⅲ相試験においては、そう痒に対する忍容性の改善が課題と考えられる

## ● ラニレスタット

- ✓ 糖尿病性神経障害患者を対象とした第Ⅲ相試験において、神経伝導速度はプラセボ群と比較して有意な改善が認められたが、臨床症状スコアはプラセボ群と比較して有意な改善を示さなかった
- ✓ 今後の方針は引き続き検討中

## ● ルラシドン塩酸塩

- ✓ 統合失調症患者を対象として新規第Ⅲ相試験を2015年度中に開始する

# オンコロジー

大日本住友製薬株式会社 執行役員  
Head of Global Oncology  
for Sumitomo Dainippon Pharma Group  
ボストン・バイオメディカル・インク  
President and CEO/CMO

Chiang J. Li MD FACP

# グローバルオンコロジー

**A LEADER IN MEDICAL INNOVATION FOR TARGETING CANCER STEM CELLS**

**OUR TEAM, SCIENCE, AND STRATEGY**

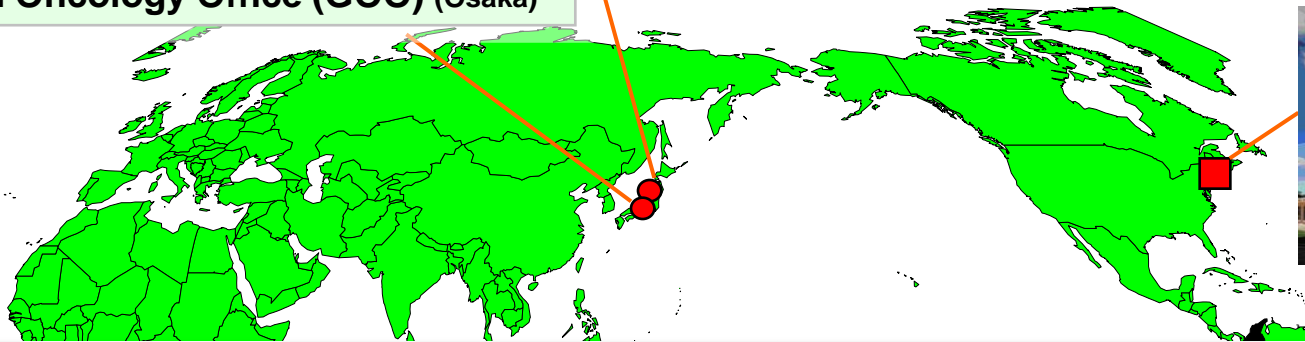
# グローバルオンコロジーの拠点・体制

- Oncology Clinical Development Unit (OCU)
- Oncology Marketing Unit (OMU)
- Global Oncology Office (GOO) (Tokyo)

- DSP Cancer Institute (DCI)
- Global Oncology Office (GOO) (Osaka)



- Boston Biomedical, Inc. (BBI)
- Boston Biomedical Pharma, Inc. (BBP)
- Global Oncology Office (GOO)



## Japan

## USA

Planning

- GOO: Tokyo, Osaka

- GOO: Cambridge

R&D

- DCI: Osaka
- OCU: Tokyo

- BBI: Cambridge

MA & Commercial

- OMU: Tokyo

- BBP: Cambridge



# がん治療における挑戦

- 化学療法と放射線療法

50年以上にわたり主流となっており、現在も・・・

毒性と、極めて限られた効果

- 標的療法(1998年～)

効果は主要ながん種と患者に限られている

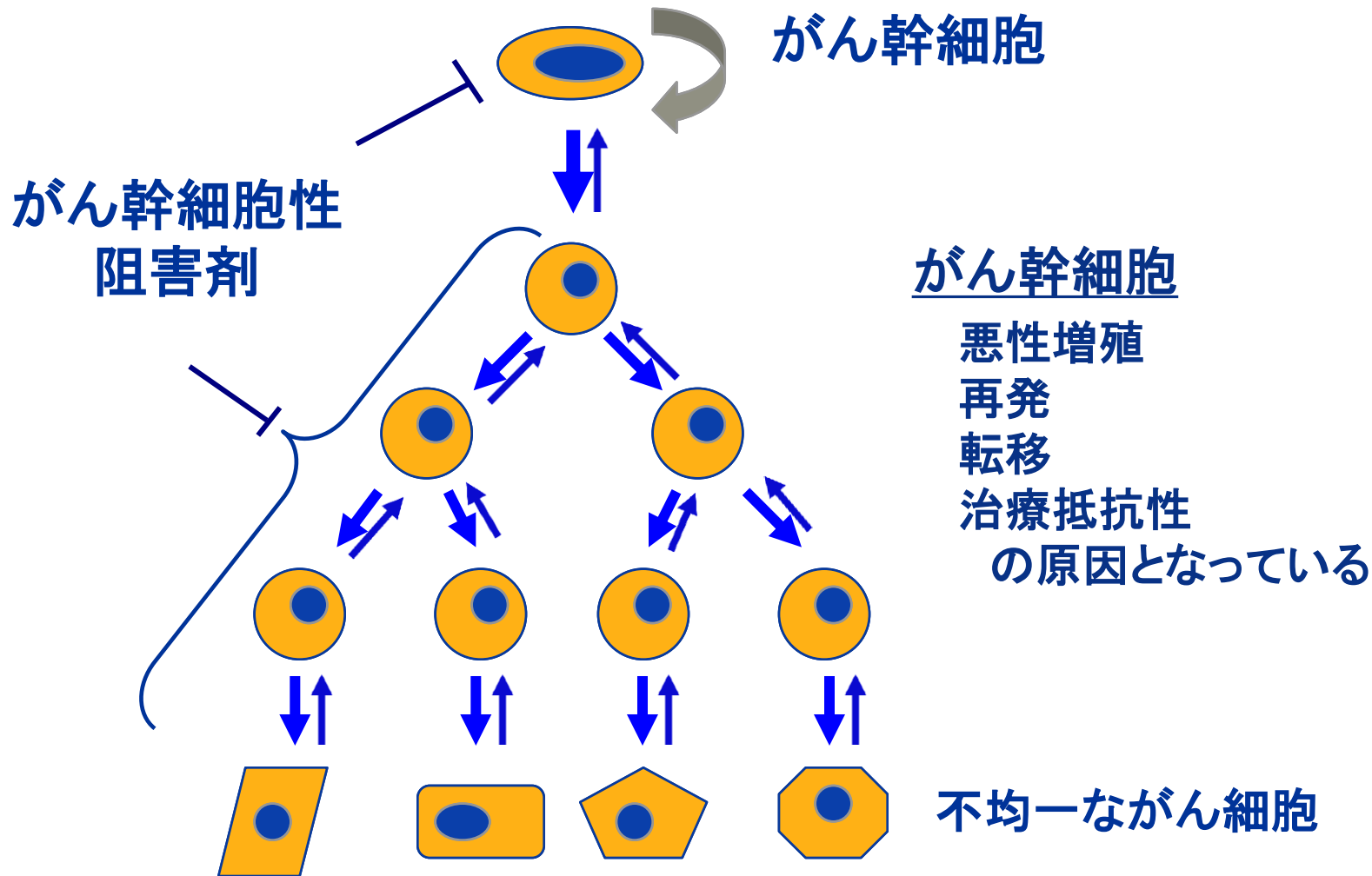
- がん免疫療法(2015年～)

適応する腫瘍タイプの約20～30%の患者において、かつてない長期の病状コントロール



**再発と治療抵抗性は依然として大きな課題**

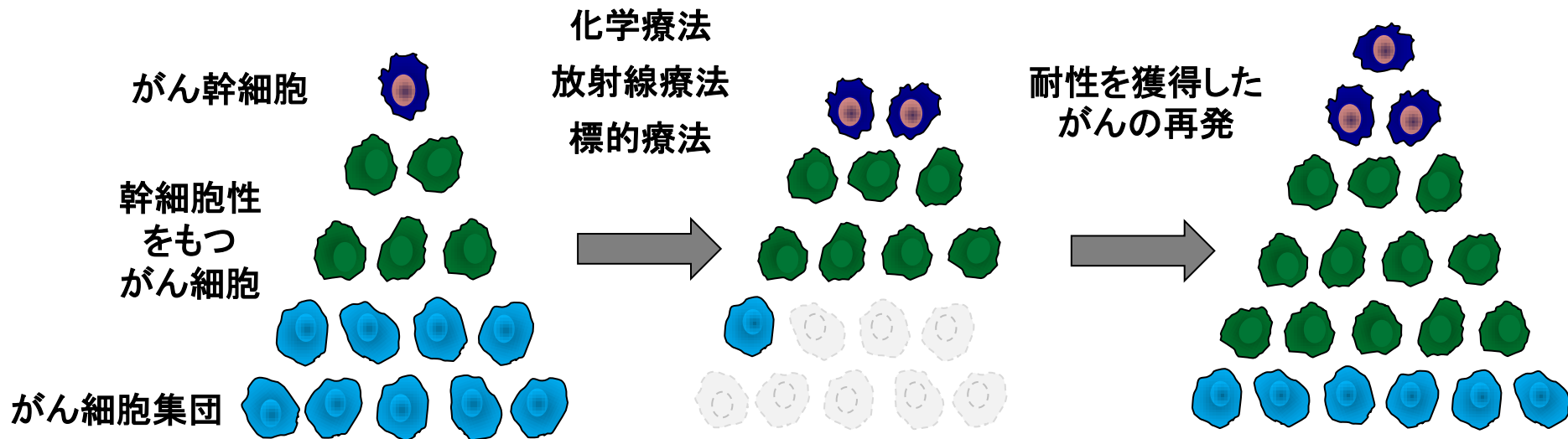
# CSC Science Update I: がん幹細胞性をターゲット



# CSC Science Update II:

## がん幹細胞性が治療抵抗性を引き起こす

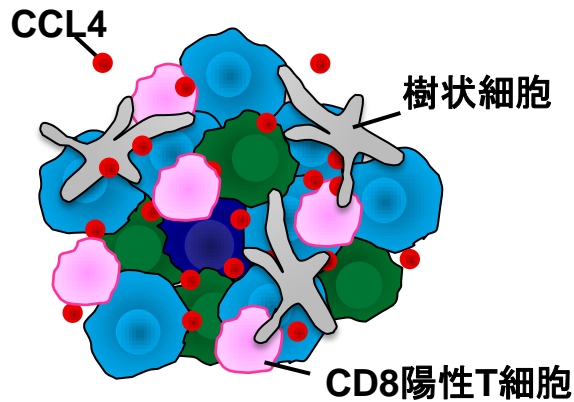
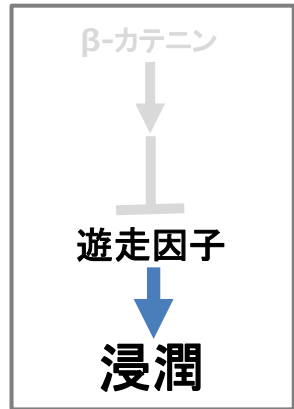
- がん幹細胞や幹細胞を示すがん幹細胞は既存治療に抵抗性を示す
- 従来の治療により、がん幹細胞を獲得しうる
- 既存治療奏効後に再発したがんは、幹細胞性を示す



# CSC Science Update III

がん幹細胞性遺伝子が免疫チェックポイント阻害剤に対する抵抗性に関与

がん



β-カテニンシグナル(非活性型)

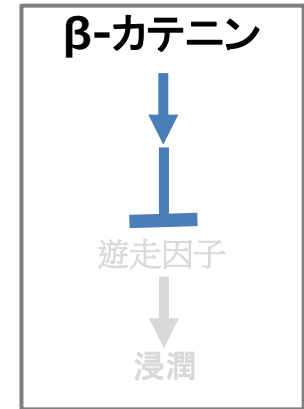
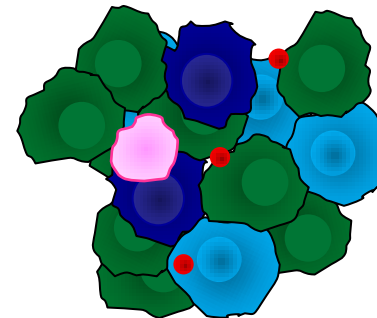
+++

遊走因子  
(CCL4)

+++

T細胞 / 樹状細胞の侵入

T細胞浸潤 あり  
免疫チェックポイント阻害剤に感受性



β-カテニンシグナル(活性型)

+/-

+/-

T細胞浸潤 なし  
免疫チェックポイント阻害剤に耐性

# がん幹細胞性阻害剤の臨床開発戦略

## クオリティー、タイムライン、コスト

- ◆ 斬新で効率的な臨床試験デザインとその実施
  - ◆ 順応性がある、複数の群を設定している第 I / II 相試験
    - ◆ 適応症を絞り込むための効率的かつ経済的な方法
    - ◆ データに基づく適応症の選択と優先順位づけ
  - ◆ 複数のピボタル第 II / III 相試験の並行実施
    - ◆ クオリティー、スピード、コストへの柔軟な対応
    - ◆ がん幹細胞性阻害剤の幅広い可能性を捉える

# パイプラインの成長



発売

- 2nd line 胃・食道胃接合部腺がん、併用
- Late line 結腸直腸がん、単剤
- 2nd line 結腸直腸がん、併用(準備中)

第Ⅲ相/登録

第 I / II 相

- 固形がん、単剤
- 固形がん、併用
- 結腸直腸がん、併用
- 固形がん、単剤

- 固形がん、単剤
- 固形がん、併用
- 結腸直腸がん、併用
- 中皮腫、併用
- 消化器がん、標準治療併用
- 膵がん、併用
- 肝細胞がん、併用
- 膠芽腫、併用
- 血液がん、併用
- 固形がん、併用 BBI503

- 固形がん、併用  
免疫チェックポイント阻害剤
- 固形がん、単剤
- 胆管がん、単剤
- 消化管間質腫瘍、単剤
- 尿路上皮がん、単剤
- 卵巣がん、単剤
- 肝細胞がん、併用
- 固形がん、併用
- 固形がん、併用 napabucasin
- がんワクチン: MDS、血液がん

napabucasin

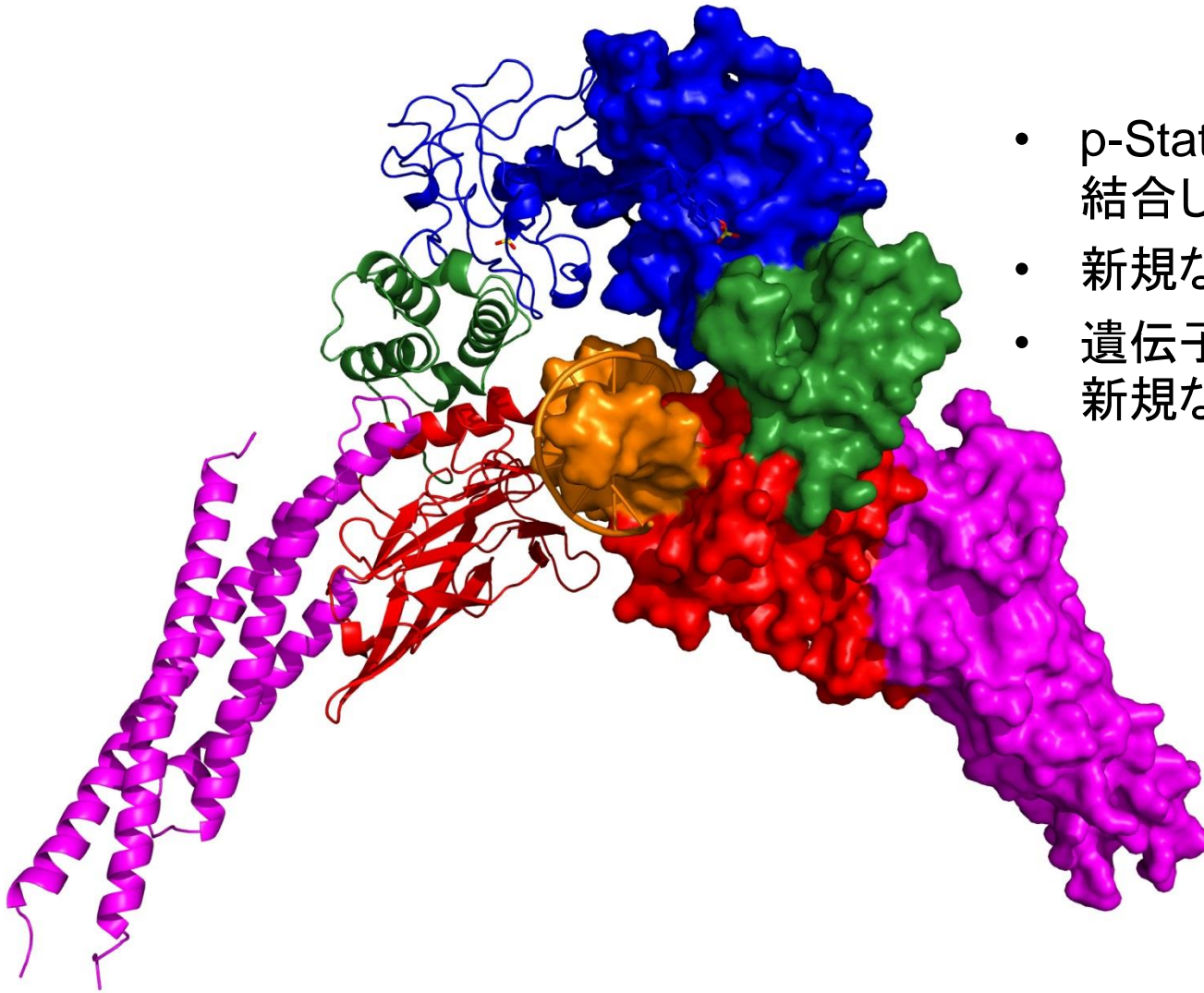
BBI503

他のプログラム

# Napabucasin

ファースト・イン・クラスのがん幹細胞性阻害剤

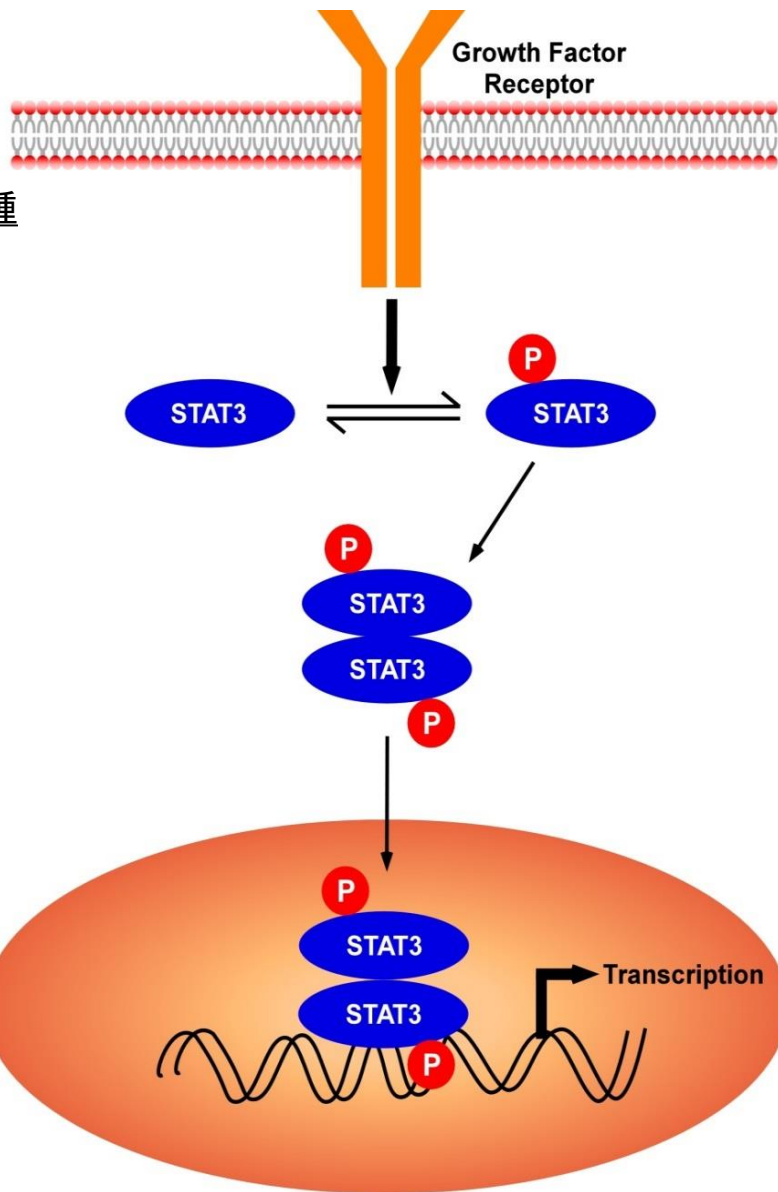
# NapabucasinはStat3を阻害



- p-Stat3にnapabucasinが結合した構造を解明
- 新規な結合部分を特定
- 遺伝子の転写因子を阻害する新規なメカニズムを発見



# Stat3はがん幹細胞性を制御する重要な因子



Stat3が活性化しているがん種

- 乳がん
- 頭頸部がん
- 卵巣がん
- 肺がん
- 結腸直腸がん
- 前立腺がん
- 腎細胞がん
- メラノーマ
- 肝細胞がん
- 子宮頸がん
- 肉腫
- 脳腫瘍
- 胃がん
- 多発性骨髄腫
- 白血病
- リンパ腫

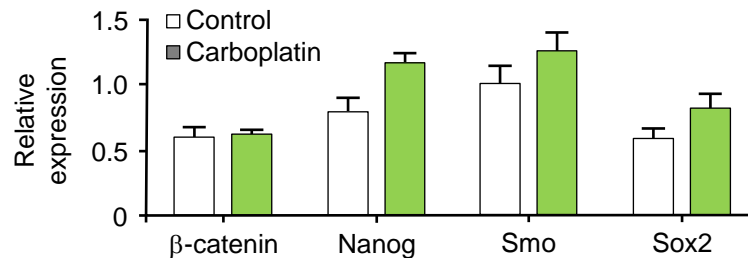
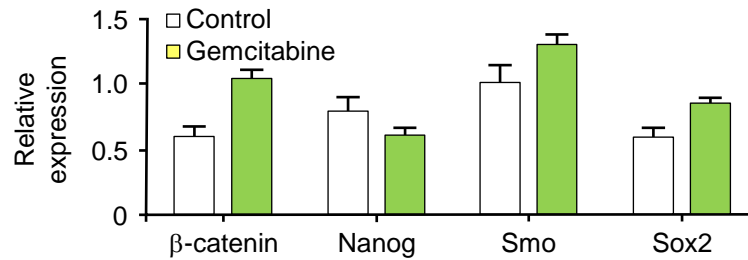
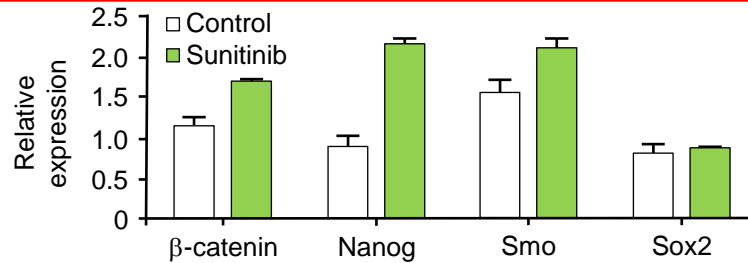
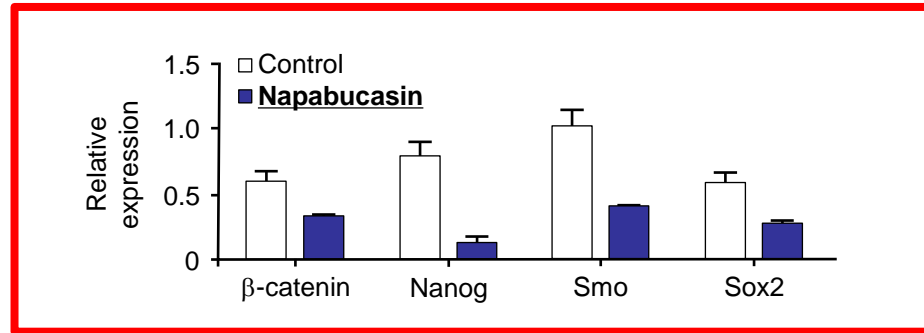
## がん幹細胞性

- Nanog
- Sox2
- c-Myc
- CD133
- β-カテニン
- Twist
- Zeb1

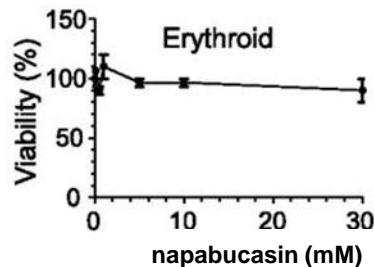
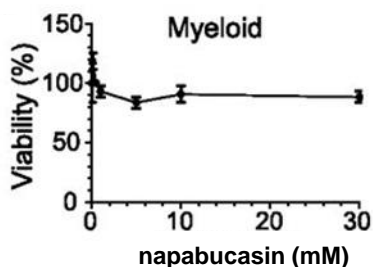
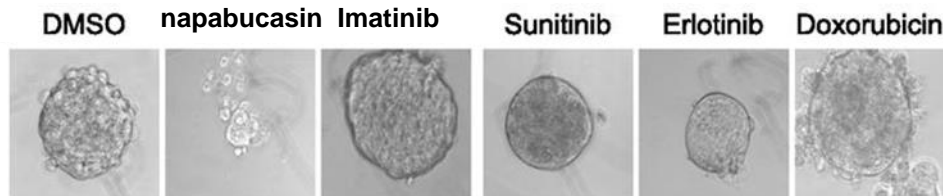
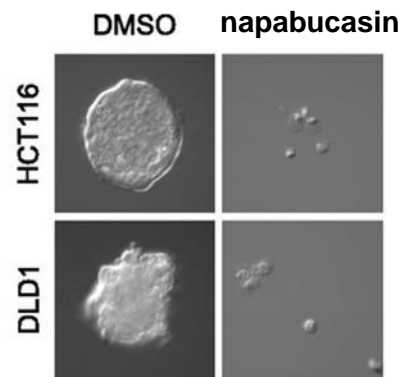
## 免疫チェックポイント

- IDO1
- PD-L1
- MHC class II
- IL-10 (Th1 response)
- Effector T cell infiltrate

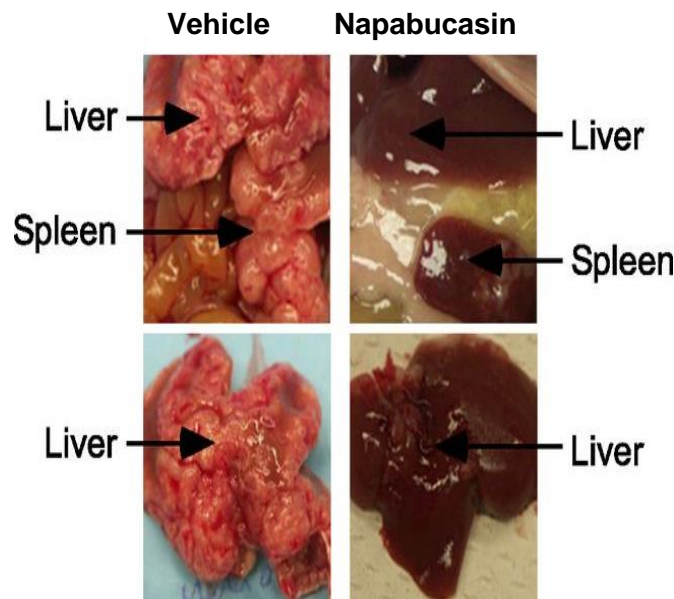
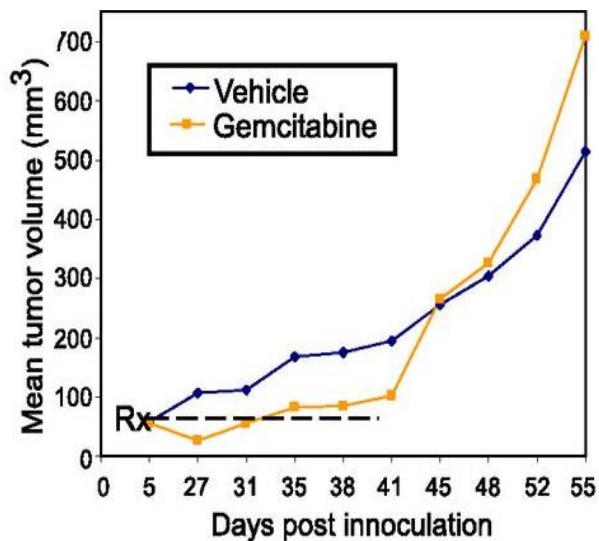
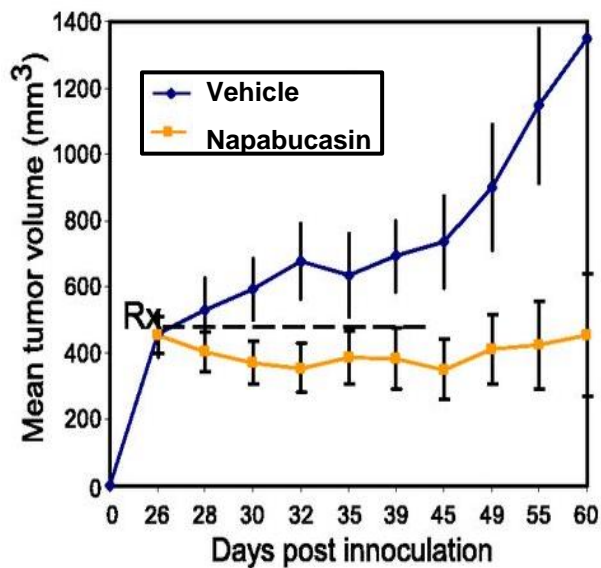
# Napabucasinは現在の治療法と異なり、 がん幹細胞に関わる遺伝子発現を抑制する



# Napabucasin はがん幹細胞をターゲットとし、 正常な幹細胞には影響しない

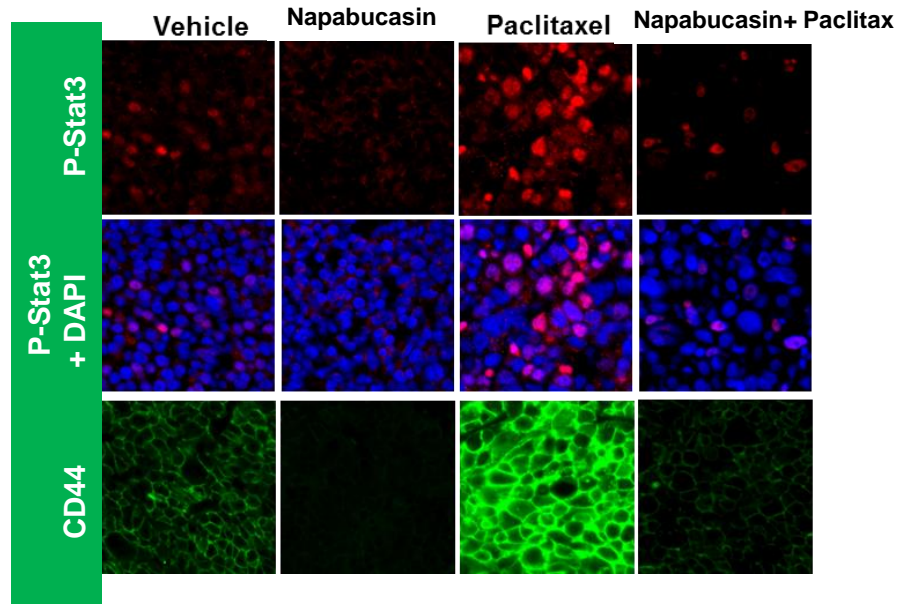


# Napabucasinは、がんの再発と転移を抑制する

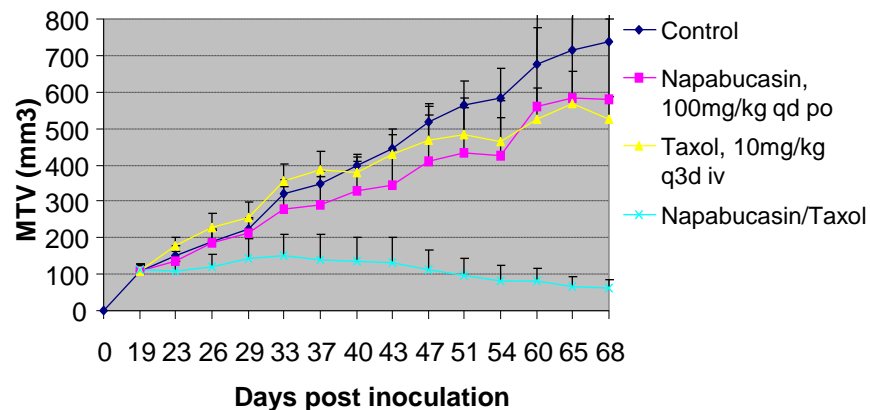


# Napabucasinは既存治療剤の作用を増強する (パクリタキセルとの併用例)

In-Vivo Biomarker Response in Xenograft Tumo



Human lung cancer xenograft, A549



Hitron M, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32(5 suppl).  
ASCO 2014 (Abstract 2530)

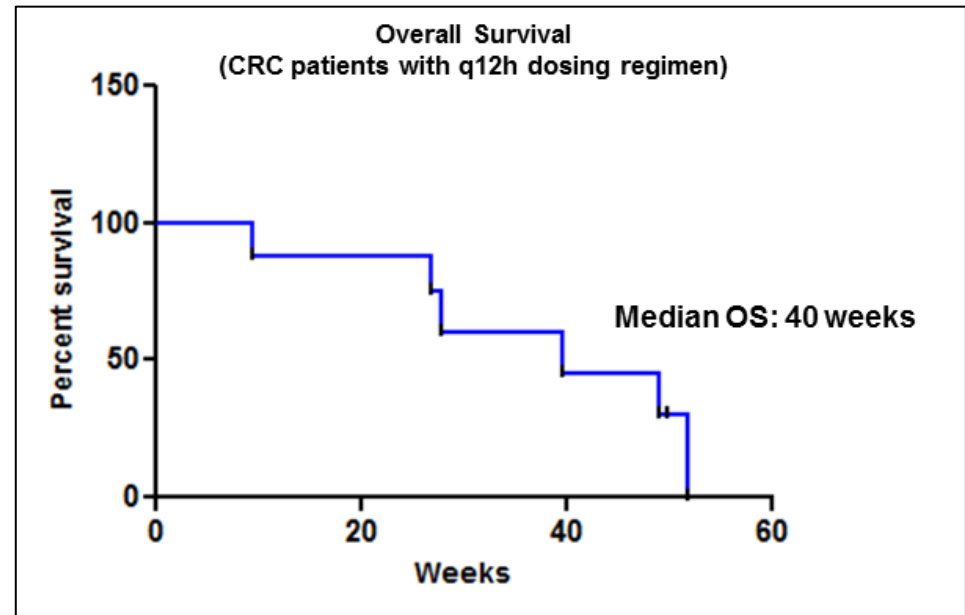
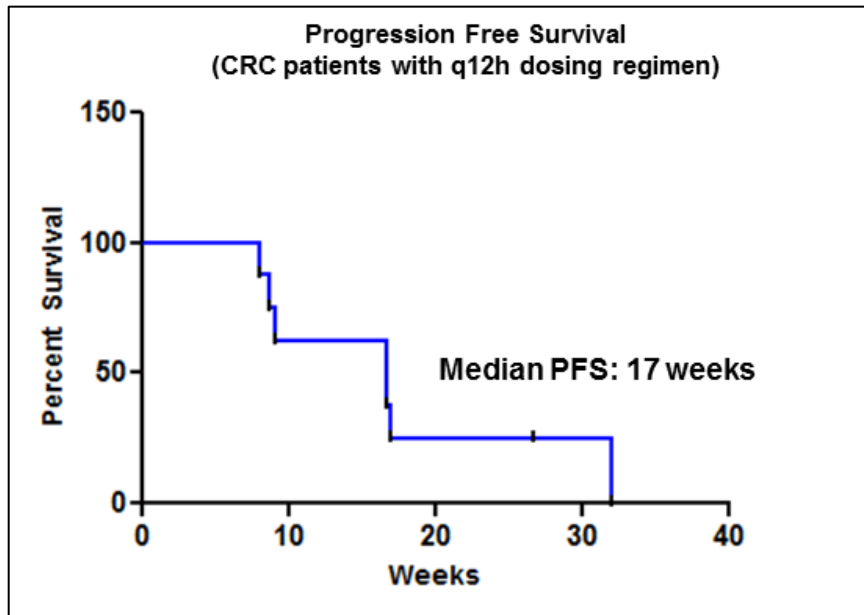
# Napabucasin

ファースト・イン・クラスのがん幹細胞性阻害剤

— 結腸直腸がん —

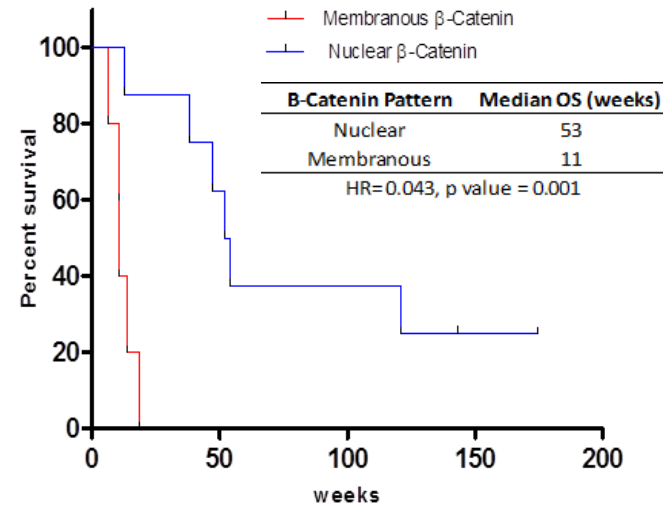
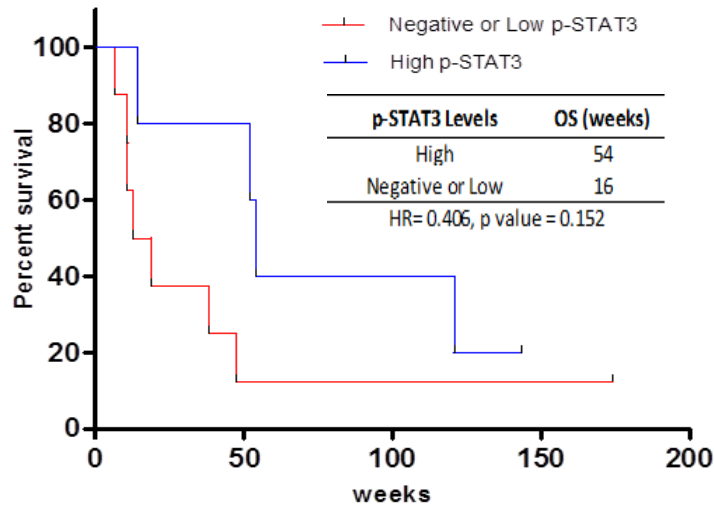
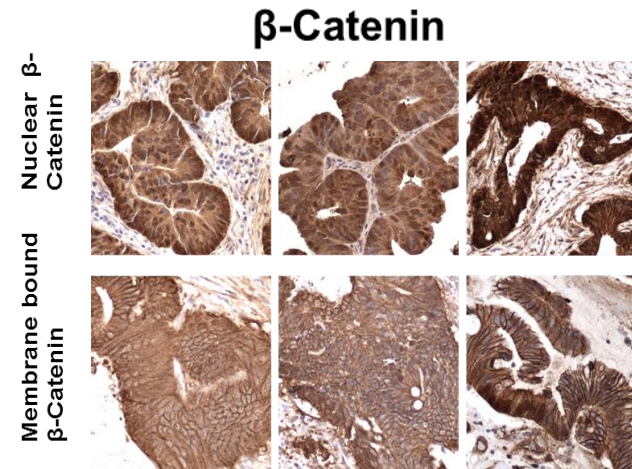
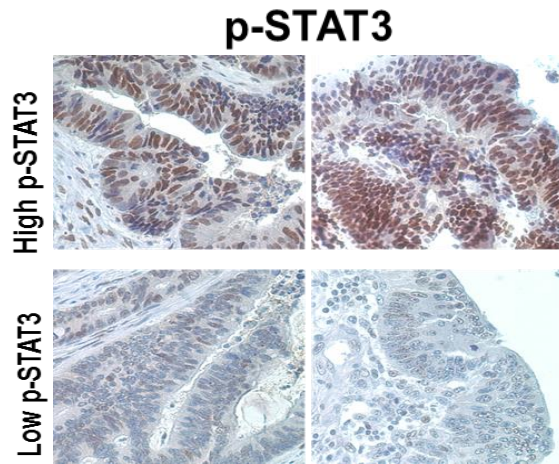
# 結腸直腸がん：Napabucasinの単剤治療

## 結腸直腸がん患者に対する抗腫瘍活性





# 患者選択のバイオマーカー候補





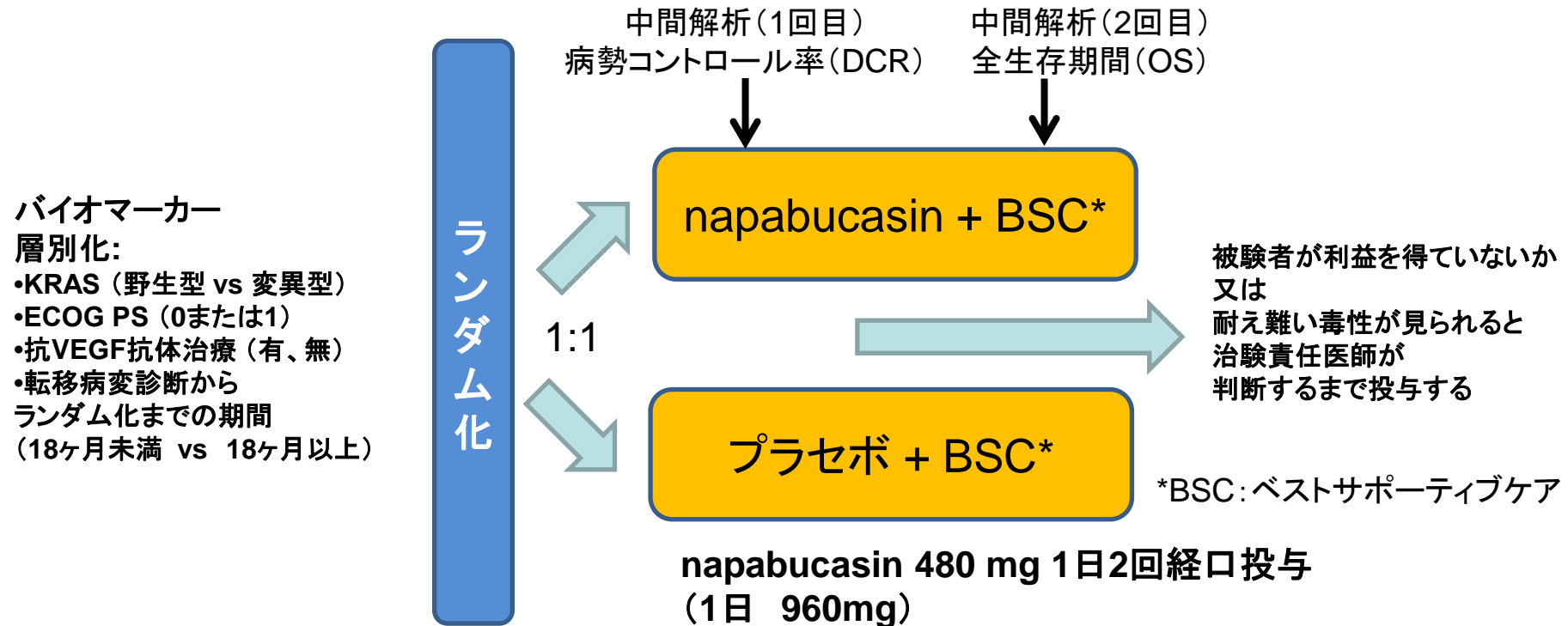
# 結腸直腸がん:Napabucasinの単剤治療 CO.23試験

OSおよびバイオマーカーを含めたCO.23試験結果は未入手

スポンサー: National Cancer Institute of Canada - Clinical Trial Group (NCIC-CTG)

対象: 全ての推奨療法が無効またはそれに耐えられなかった患者

(フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを用いた標準的化学療法レジメンが無効の患者  
もしKRASが野生型の場合は抗EGFR抗体の治療歴のある患者)



バイオマーカー

層別化:

- KRAS (野生型 vs 変異型)
- ECOG PS (0または1)
- 抗VEGF抗体治療 (有、無)
- 転移病変診断から  
ランダム化までの期間  
(18ヶ月未満 vs 18ヶ月以上)

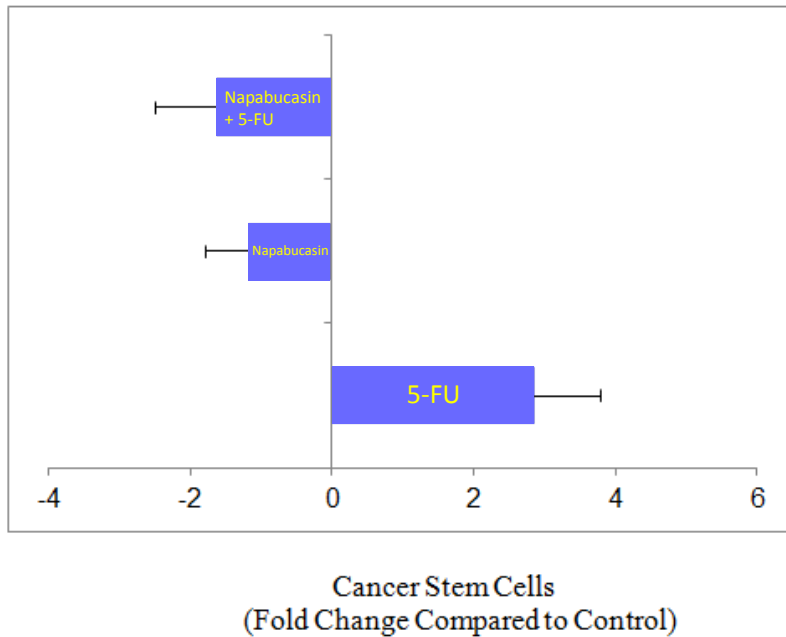
- 主要評価項目: 全生存期間 (有意水準:5%、検出力:90%、ハザード比=0.75)
- 副次評価項目: 無増悪生存期間、病勢コントロール率、安全性、生活の質、  
医療経済、薬物動態、相関バイオマーカー

注: 2014年5月に新規患者登録を中止

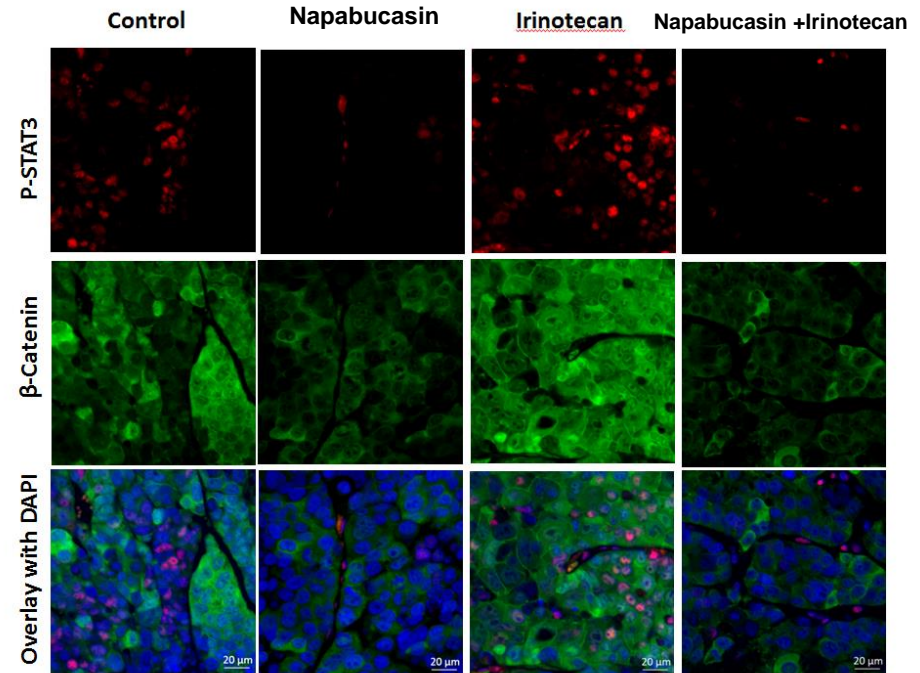
# 結腸直腸がん：Napabucasin併用のラショナル(非臨床)

- Napabucasinと化学療法剤の併用は、in vitroおよびin vivoにおいて強いシナジー効果を示した

がん幹細胞における効果



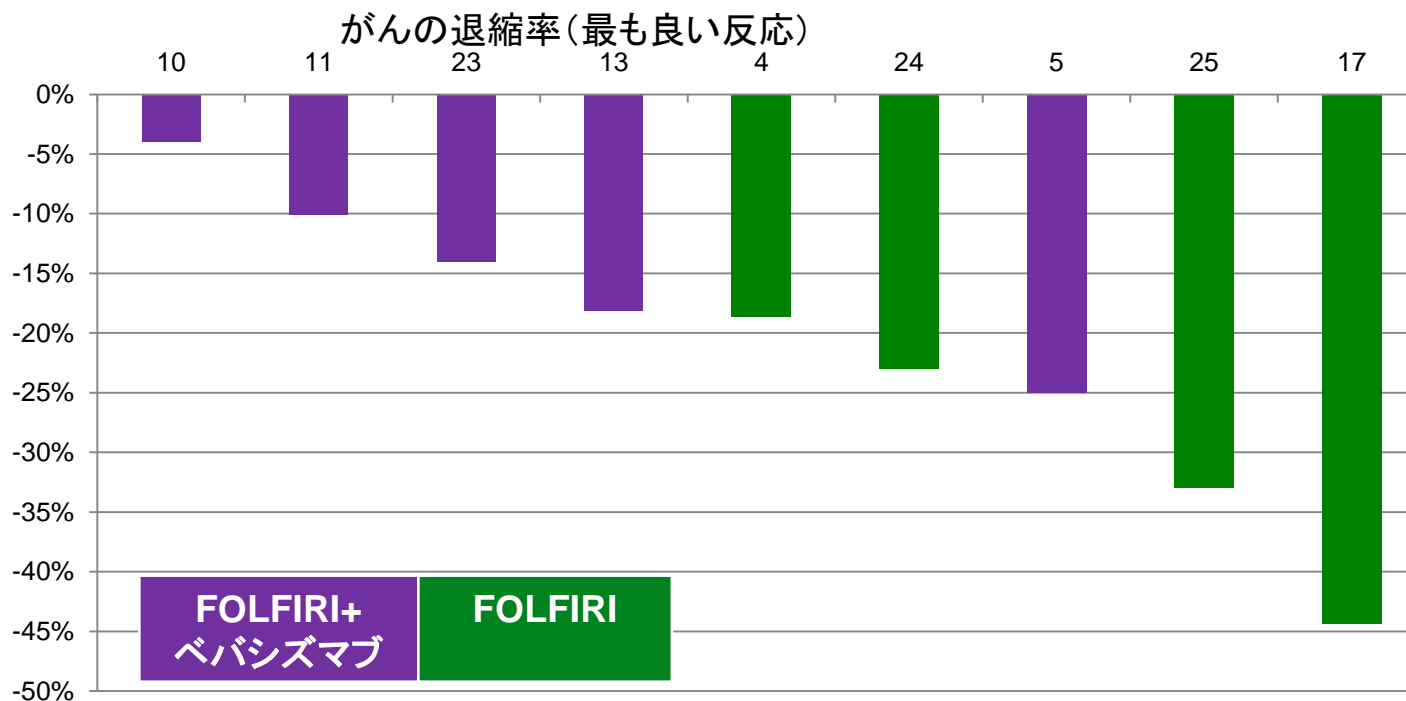
担がんモデルマウスの腫瘍組織におけるがん幹細胞性バイオマーカーへの効果



# 結腸直腸がん：NapabucasinとFOLFIRI併用の抗腫瘍活性

FOLFIRI未治療の患者における結腸直腸がんの2nd line治療として、FOLFIRI +/- ベバシズマブのDCRは50~68%、ORRは~5%である。結腸直腸がん患者9例(うち6例はFOLFIRI無効)を対象にnapabucasinとFOLFIRIを併用した第 I b相試験を実施した

- 9例中9例(100%)においてがんの退縮が観察された
- 9例中9例(100%)が部分奏効(PR)または安定(SD)であった
- 9例中5例(55.6%)が6か月以上のSDであった



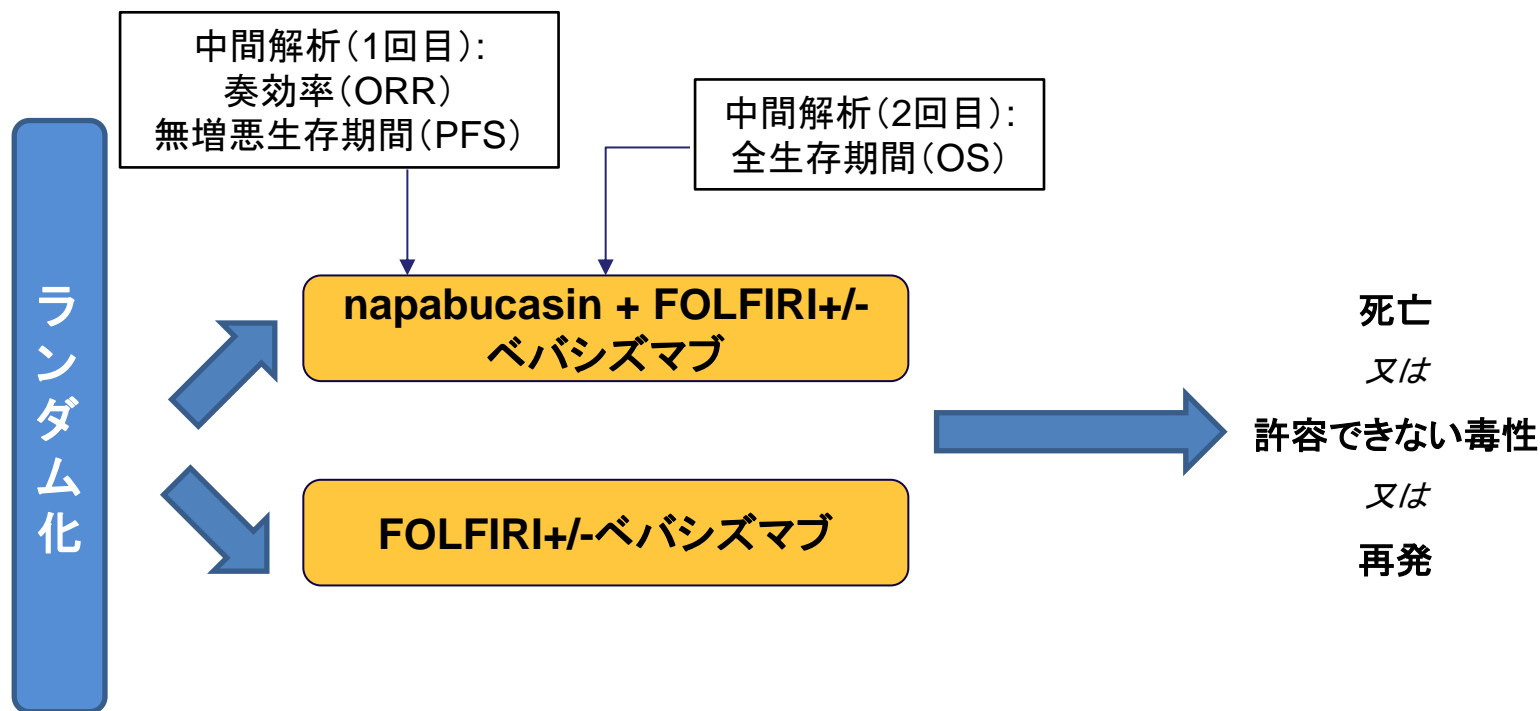
Hubbard JM, et al. *J Clin Oncol* 33, 2015,  
ASCO 2015 (Abstract 3616)、BBI608-246試験のデータ

追加データをASCO 2016で発表する予定 (Abstract 569) 第一著者: Joleen Hubbard

# 結腸直腸がん：進行性の結腸直腸がん対象の BBI608-303CRC試験

BBI608の第Ⅲ相試験

(FOLFIRI±ベバシズマブ 併用/2nd line治療における進行性の結腸直腸がん患者)



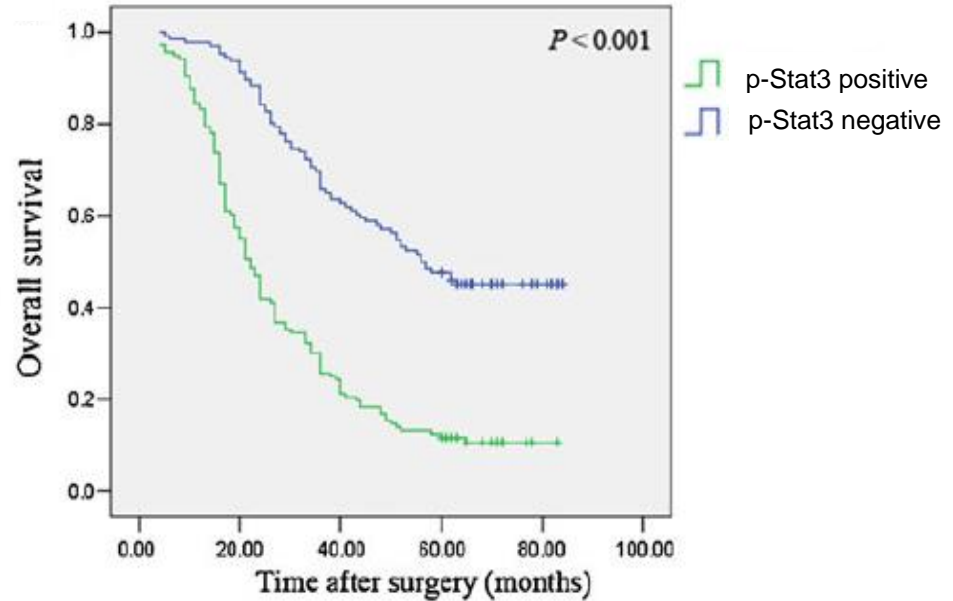
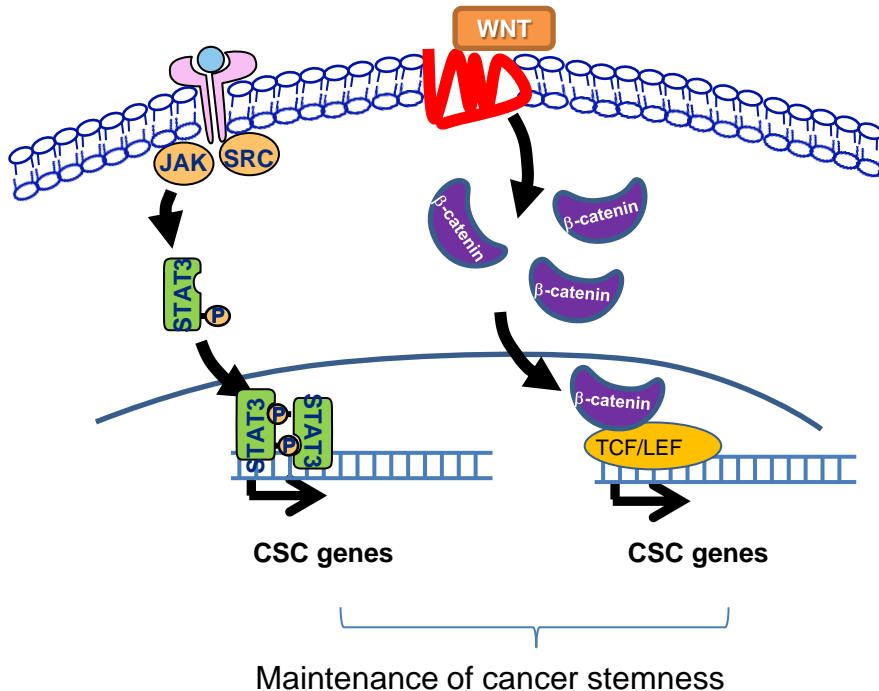
主要評価項目: 全生存期間(OS)

# Napabucasin

ファースト・イン・クラスのがん幹細胞性阻害剤

— 胃／食道胃接合部腺がん —

# 胃/食道胃接合部腺がん: ラショナル(非臨床)



Shah MA, et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS4139).  
Xiong H, et al. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(9):1037-46.

## 胃がんにおけるStat3およびβ-カテニン

- 病状の進行に伴いp-Stat3 およびβ-カテニンの発現が上昇
- p-Stat3が発現している胃がん患者の全生存期間はより悪い

Shah MA, et al. *J Clin Oncol* 33, 2015  
ASCO 2015 (Abstract TPS4139)  
Xiong H, et al. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(9):1037-46.

# 胃/食道胃接合部腺がん: Napabucasinの抗腫瘍活性

BBI608-201試験: 進行性のがん患者を対象にしたパクリタキセル併用の第 I b/ II 相試験

Patient Summary				
Total Daily Dose (mg)	Diagnosis	Weeks on Study	Best Response (RECIST 1.1)	Comment
400	Small Cell Lung Cancer	8	PD	Lesion growth
<b>400</b>	<b>Gastric adenocarcinoma</b>	<b>25</b>	<b>SD</b>	<b>24% regression, 90% CEA decrease</b>
400	Non-small cell lung cancer	7	SD	Minimal change in target lesions
1000	Bladder cancer	17	SD	Minimal change in target lesions, PFS 16 weeks
1000	Ovarian cancer	20	PR	40% regression, 40% CA-125 decrease
1000	Melanoma	4	SD	11% regression, elected to receive vemurafenib
1000	Melanoma	8	PD	Brain metastases not previously imaged
1000	Ovarian cancer	5	PD	Pathologic fractures
1000	Melanoma	25	SD	0% lesion change, prolonged stable disease
1000	GEJ adenocarcinoma	9	PR	44% regression
1000	GEJ adenocarcinoma	21	PR	48% regression
1000	GEJ adenocarcinoma	21	SD	0% lesion change, prolonged stable disease
1000	Bladder cancer	8	PD	Lesion growth
1000	Bladder cancer	8	PD	Lesion growth
1000	GEJ adenocarcinoma	23	SD	60% CEA decrease, prolonged stable disease

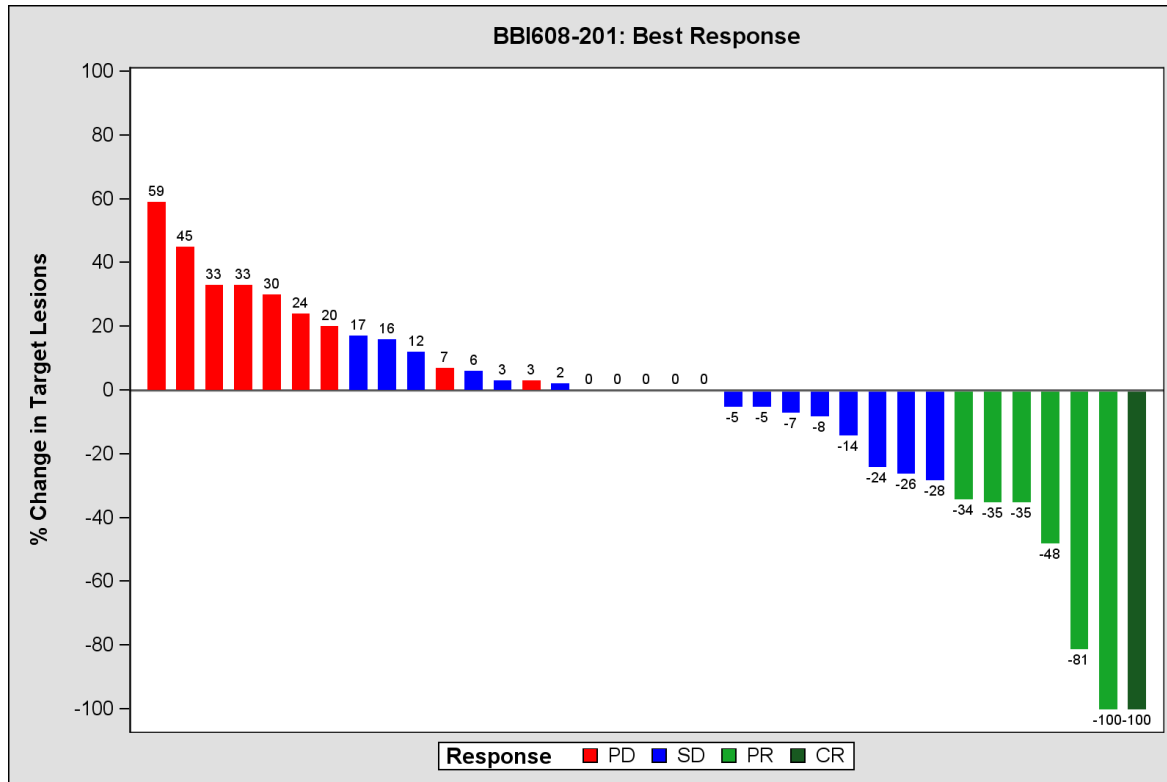
- 5例の胃または食道胃接合部腺がん患者を登録

## 5例全て治療に反応

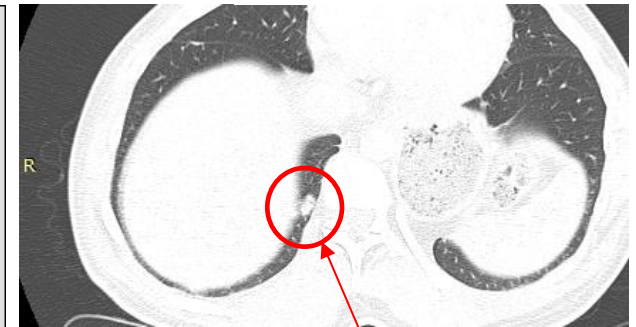
- 3例にがんの退縮 (44%、48%、24%)
- 2例(タキサン治療無効例)に5ヶ月以上のSD(安定)が観察された

# 胃/食道胃接合部腺がん: 抗腫瘍活性

胃または食道胃接合部腺がん患者における抗腫瘍活性の兆候が、複数回の治療を受けた胃または食道胃接合部腺がん患者の拡大コホートにおいて観察された



ベースライン



2.2 cm RLL metastasis

8週間後



Resolved



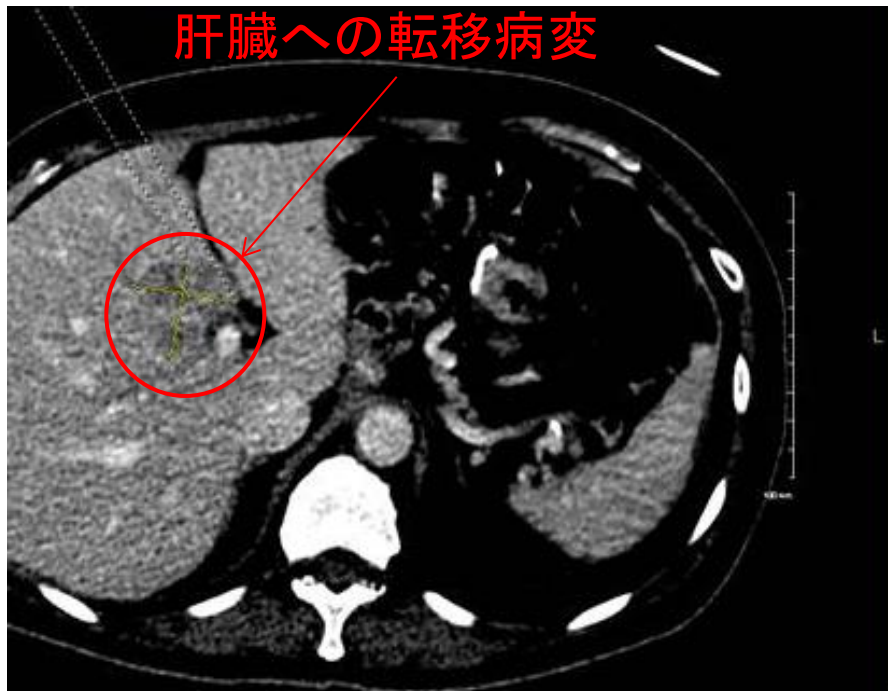
# BBI608-201試験(胃/食道胃接合部腺がん)患者

- ・ 胃がんの肝臓への転移
- ・ エピルビシン・シスプラチン・5-FUの3剤併用療法による前治療無効

肝臓病変の100%退縮  
RECIST評価で完全奏効

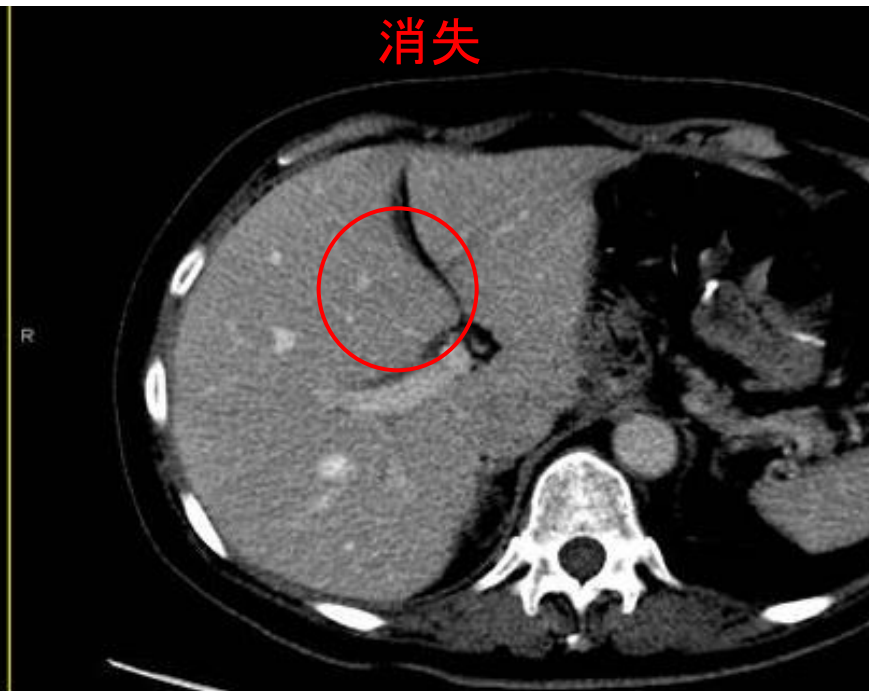
ベースライン

肝臓への転移病変



8週間後

消失



# 胃/食道胃接合部腺がん: 抗腫瘍活性

## 効果の概要 (BBI608-201試験)

グループ	患者数	前治療歴 (平均)	ORR (%)	DCR (%)	PFS 中央値 (週)	OS 中央値 (週)
全患者	46	2.4	15%	54%	13.0	31.6
プロトコール通りに治療された患者	35	2.4	20%	71%	14.6	34.0
タキサン前治療歴のある患者	19	2.6	11%	68%	12.6	33.1
タキサン前治療歴のない患者	16	2.1	31%	75%	20.6	39.3

Becerra C, et al. *J Clin Oncol* 33, 2015, ASCO2015 (suppl; abstr 4069)

- タキサンの前治療歴がなく、1回の前治療歴のある患者のうち、評価可能な6例におけるORRは50%であった
- 1st line治療 (白金製剤治療) で効果がなかった胃または胃食道接合部腺がん患者を対象として、napabucasinとパクリタキセルの併用投与での第Ⅲ相国際共同治験 (BRIGHTER試験) が進行中

# 胃/食道胃接合部腺がん: BRIGHTER試験

1st line治療で効果のなかった成人の胃または食道胃接合部腺がん患者

ランダム化

1:1

napabucasin 1日2回経口投与  
+  
パクリタキセル80mg/m<sup>2</sup>静脈注射(3週投薬、  
1週休薬)

プラセボ 1日2回経口投与  
+  
パクリタキセル80mg/m<sup>2</sup>静脈注射(3週投薬、  
1週休薬)

中間解析(OS): 380イベントで優越性の検証

RECIST評価に基づく病状の進行または受け入れられない毒性

死亡

目標症例数: 700  
(napabucasin群、  
プラセボ群、各350例)

## 主要評価項目

- 全生存期間(OS)

## 副次評価項目

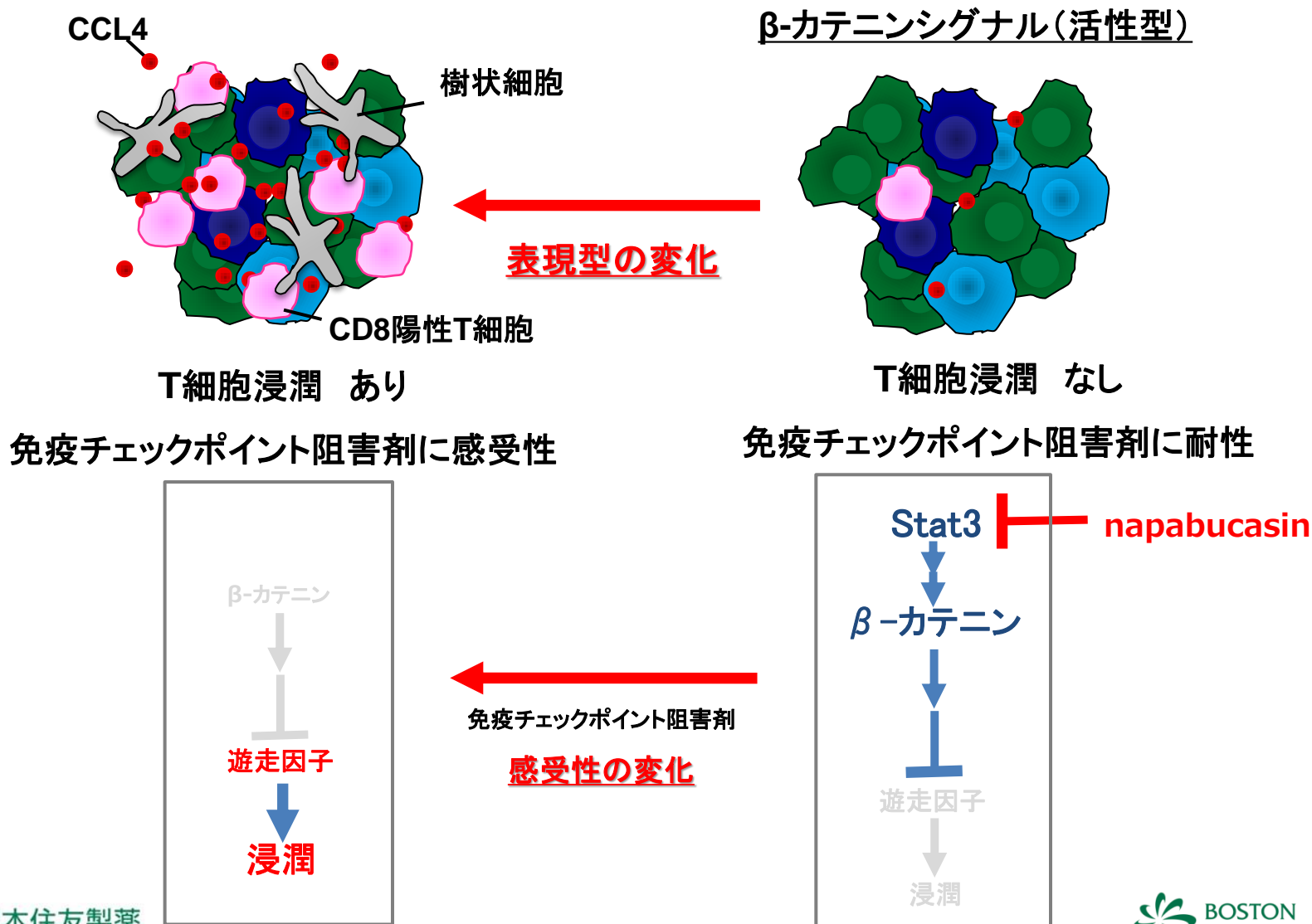
- 事前に規定したバイオマーカー陽性部分集団におけるOS
- 無増悪生存期間(PFS)
- 事前に規定したバイオマーカー陽性部分集団におけるPFS
- 奏効率(ORR)
- 病勢コントロール率(DCR)
- 安全性プロファイル

# Napabucasin

ファースト・イン・クラスのがん幹細胞性阻害剤

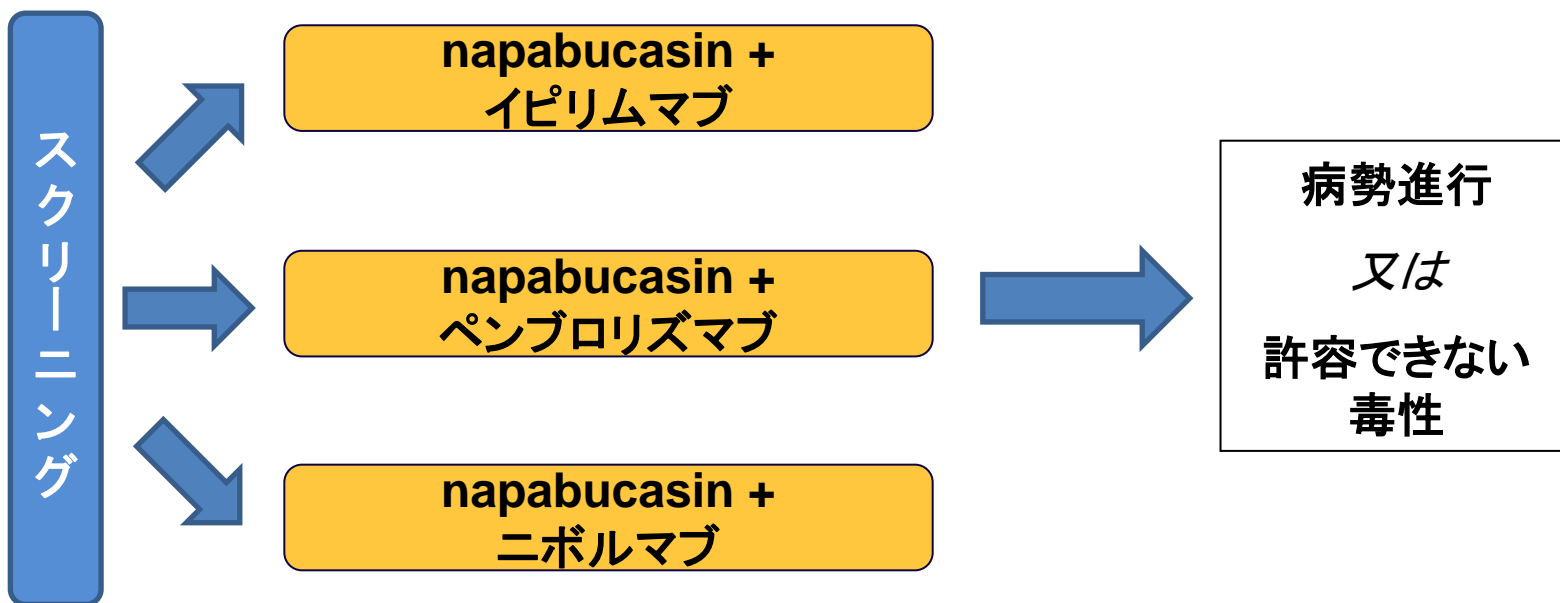
— 免疫チェックポイント阻害剤との併用 —

# Napabucasinはがんの免疫回避を阻害する



# がん幹細胞性を標的とすることは 免疫チェックポイント阻害剤の作用を高める

BBI608-201CIT試験：進行がん患者を対象にした免疫チェックポイント阻害剤との併用の第 I b/ II 相試験



主要評価項目： 安全性、忍容性、次相推奨用量  
副次評価項目： 薬物動態、予備的な抗腫瘍活性

# がん幹細胞性阻害剤の臨床開発戦略

## 第 I / II 相試験

(1試験で複数のがん種、レジメンを対象に実施)

**BBI608-101**

単剤で有効ながん種を探索

**BBI608-224 (3群)**

結腸直腸がんにおける最適な併用療法を探索

**BBI608-246 (6群)**

消化器がんにおける最適な併用療法を探索

**BBI608-201**

パクリタキセルとの併用で有効ながん種を探索

**BBI608-201CIT**

免疫チェックポイント阻害剤との併用で  
有効ながん種を探索

+  
+  
+

ASCO-GI 2016にて 膵がんのデータを発表予定

## 第 II / III 相試験

(複数のピボタル試験を並行実施)

**CO.23**

大腸がん、単剤

**BBI608-336 (BRIGHTER)**

胃・食道胃接合部腺がん、パクリタキセル併用

**BBI608-303CRC**

FOLFIRI +/- ベバシズマブ併用

非小細胞肺がん

乳がん

卵巣がん

膵がん

+  
+  
+



選択

# Napabucasinの臨床試験

Napabucasin は、Stat3をターゲットとし、がん幹細胞に関わる経路を阻害するように設計された経口剤である

予定適応症	開発地域	第 I 相	第 II 相	第 III 相
結腸直腸がん (単剤)	米国・カナダ・日本等	完了	完了	完了
胃または食道胃接合部腺がん (併用)	米国・カナダ・日本等	完了	完了	完了
結腸直腸がん (併用)	米国・カナダ	完了	完了	
固形がん (非小細胞肺癌、卵巣がん、乳がん、メラノーマ) (併用)	米国・カナダ	完了	完了	
悪性胸膜中皮腫 (併用)	日本	完了	完了	
消化器がん (併用)	米国・カナダ	完了		
膵がん (併用)	米国	完了		
肝細胞がん (併用)	米国	完了		
膠芽腫 (併用)	カナダ	完了		
血液がん (多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、急性・慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群) (単剤・併用)	米国	完了		
固形がん (BBI503併用)	米国	完了		
固形がん (免疫チェックポイント阻害剤併用)	米国	完了		
肝細胞がん (併用)	日本	完了		



# 今後の学会発表予定

## 消化器癌シンポジウム(ASCO-GI)

2016年1月21日-23日 於: 米国カリフォルニア州サンフランシスコ  
(膵がん)

### Poster Session B: Cancers of the Pancreas, Small Bowel, and Hepatobiliary Tract

2016年1月22日(金) 12:30 PM-2:00 PM、5:30 PM-7:00 PM(米国太平洋時間)

膵がん(ゲムシタビン+ナブパクリタキセルとの併用)の第 I 相試験(BBI608-118試験)の結果

演題: A phase Ib study of cancer stem cell (CSC) pathway inhibitor BBI-608 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel (nab-PTX) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC).

(抄録番号: 284) 第一著者: Safi Shahda

固形がん(パクリタキセルとの併用)の第 II 相試験(BBI608-201試験)の結果(膵がん)

演題: A phase Ib/II study of BBI608 combined with weekly paclitaxel in advanced pancreatic cancer.

(抄録番号: 196) 第一著者: Tanios Bekaii-Saab

### (結腸直腸がん)

### Poster Session C: Cancers of the Colon, Rectum, and Anus

2016年1月23日(土) 7:00 AM-7:55 AM、12:30 PM-2:00 PM(米国太平洋時間)

消化器がん(FOLFIRI±ベバシズマブの併用)の第 I 相試験(BBI608-246試験)の結果

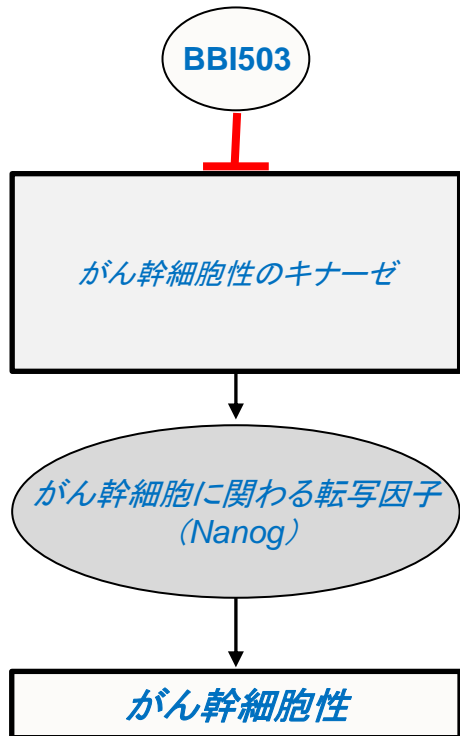
演題: Phase Ib study of cancer stem cell (CSC) pathway inhibitor BBI-608 administered in combination with FOLFIRI with and without bevacizumab (Bev) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC).

(抄録番号: 569) 第一著者: Joleen Hubbard

# BBI503

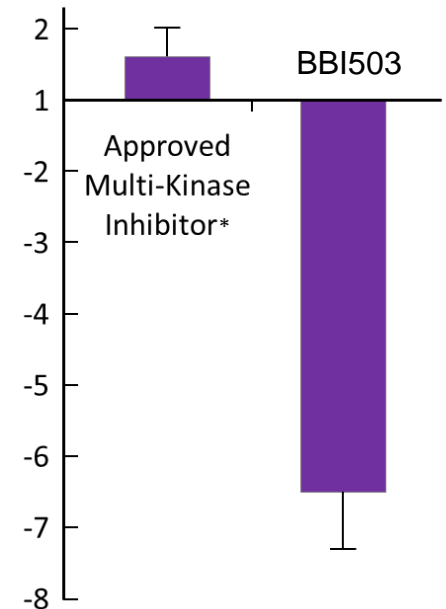
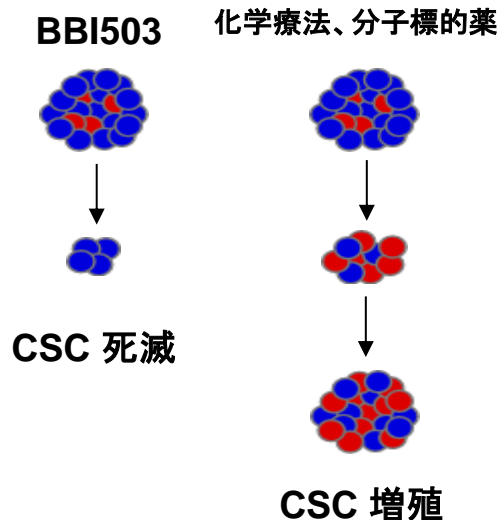
ファースト・イン・クラスのがん幹細胞性キナーゼ阻害剤

# BBI503:ファースト・イン・クラスの がん幹細胞性キナーゼ阻害剤



## がん幹細胞

- 高い造腫瘍性
- 悪性腫瘍増殖の持続要因
- 転移のイニシエーター
- 化学療法に耐性



\*Similar data obtained with other chemotherapeutics

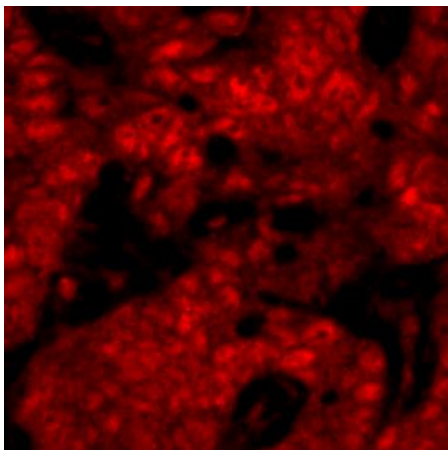
## BBI503

- がん幹細胞性に関わる複数のキナーゼを阻害する
- がん幹細胞を用いた評価系で阻害活性を示した
- 非臨床試験において抗腫瘍活性を示した

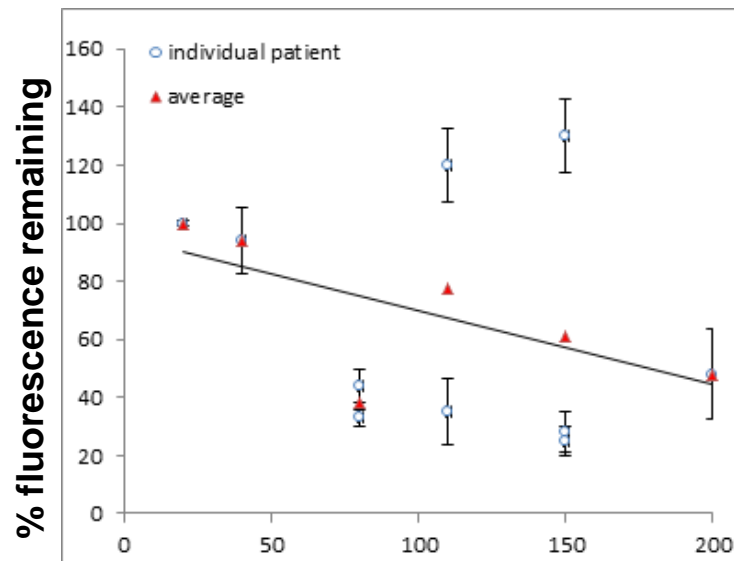
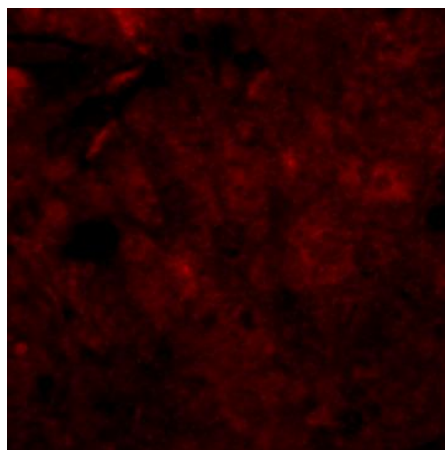
# BBI503は患者のがん幹細胞性経路を阻害する

## がん組織におけるNanogの発現比較像

投与前



投与中

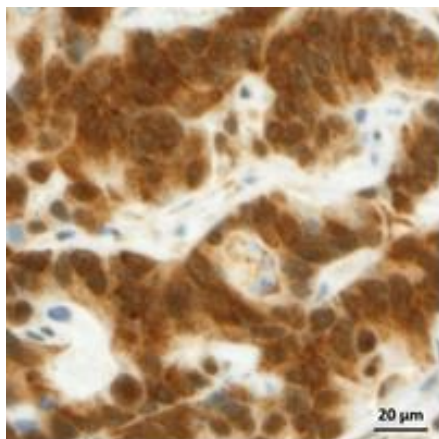


蛍光残度(%)と1日用量のプロット

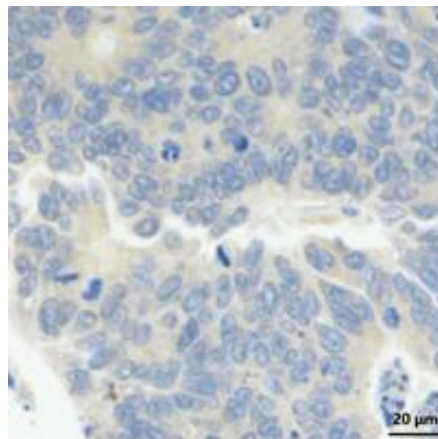
# BBI503の患者選択マーカーとして がん幹細胞性遺伝子 Nanog

## アーカイブ組織におけるNanogの染色

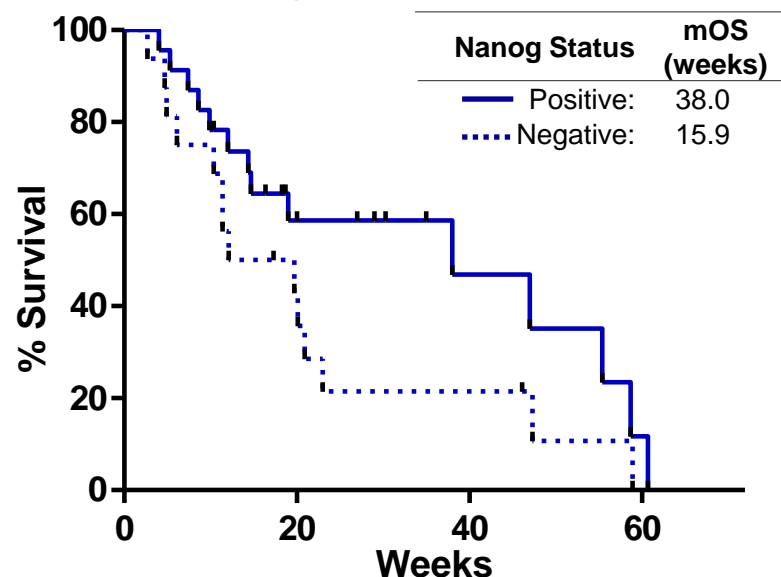
陽性



陰性



Nanogの染色状態と全生存率



腫瘍細胞20%以上がNanogの染色強度2+、または腫瘍細胞の5%以上がNanogの染色強度3+の場合、染色を陽性としている

# BBI503の臨床試験

BBI503はキナーゼをターゲットとし、Nanog等のがん幹細胞に関わる経路を阻害するように設計された経口剤である

予定適応症	開発地域	第 I 相	第 II 相	第 III 相
固形がん(単剤)	米国・カナダ	■	■	
肝細胞がん、胆管がん(単剤)	カナダ	■	■	
消化管間質腫瘍(単剤)	カナダ	■	■	
腎細胞がん、尿路上皮がん(単剤)	カナダ	■	■	
卵巣がん(単剤)	米国	■	■	
肝細胞がん(併用)	米国	■		
固形がん (napabucasin 併用)	米国	■		
固形がん (併用)	米国・カナダ	■		
固形がん (単剤)、肝細胞がん(併用)	日本	■		

# 新たな治療法の開発

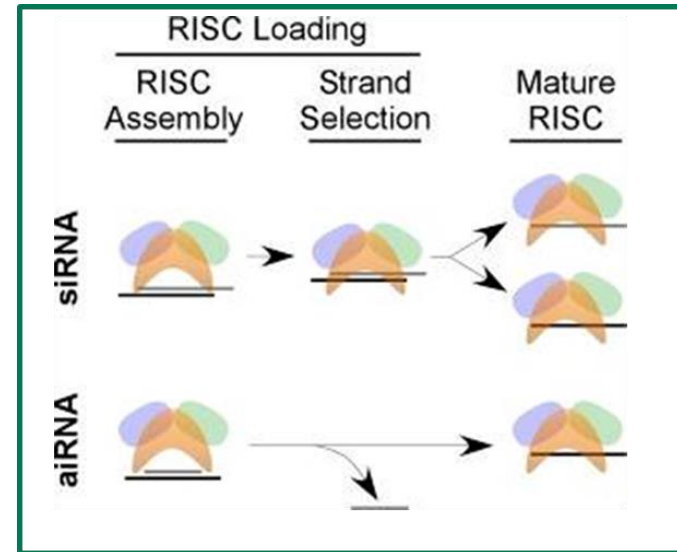
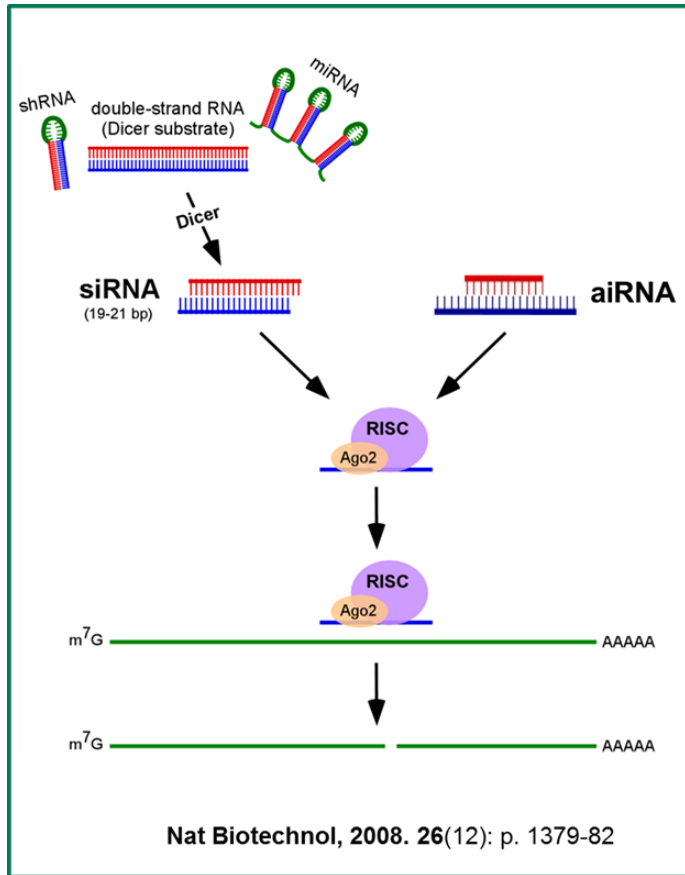
# 主な製品プラットフォーム技術

- 低分子(1950年代～1980年代)
  - 1000 製品
- 抗体/タンパク製剤(1980年代～2000年代)
  - 200 製品
- **RNA阻害 <遺伝子を標的としたプラットフォーム>**
  - 21世紀の主な製品プラットフォーム
  - 1988年にRNA阻害が発見される
  - “non-druggable” なターゲットを含む疾病遺伝子を標的にできる
  - 20以上の臨床試験が実施されている

	<b>RNAi</b>	低分子
特異性	高、遺伝子配列に依存	低～中、構造に依存
有効性	一般的にpM ~ nM	低～高濃度
利用可能な標的の数	1,000以上	500～1,000
候補物質発見までの時間	4～8週	2～4年
製造方法	一般的、迅速、拡大可能	多様、複雑

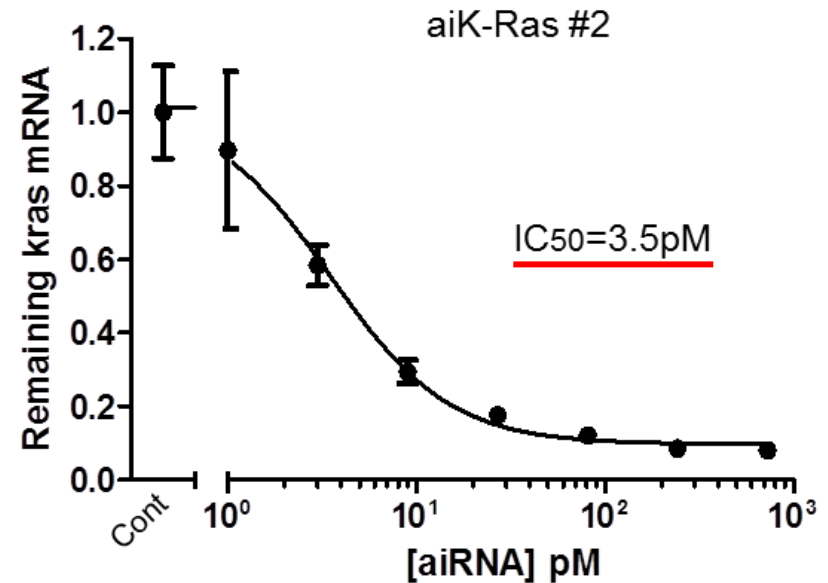
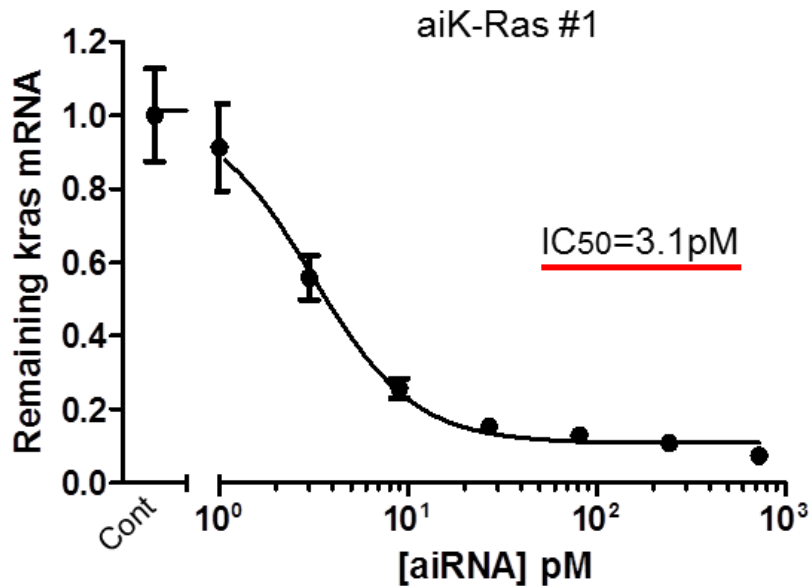


# aiRNA – 次世代の遺伝子サイレンシング技術



aiRNAの効果的なRNA誘導型サイレンシング複合体(RISC)の組み込み siRNAからのセンス鎖およびアンチセンス鎖はRISCに取り込まれ、センス鎖由来のオフターゲットのサイレンシングが誘導される。一方、aiRNAからのアンチセンス鎖のみが特異的な標的遺伝子サイレンシングを増加させるRISCに取り込まれる。

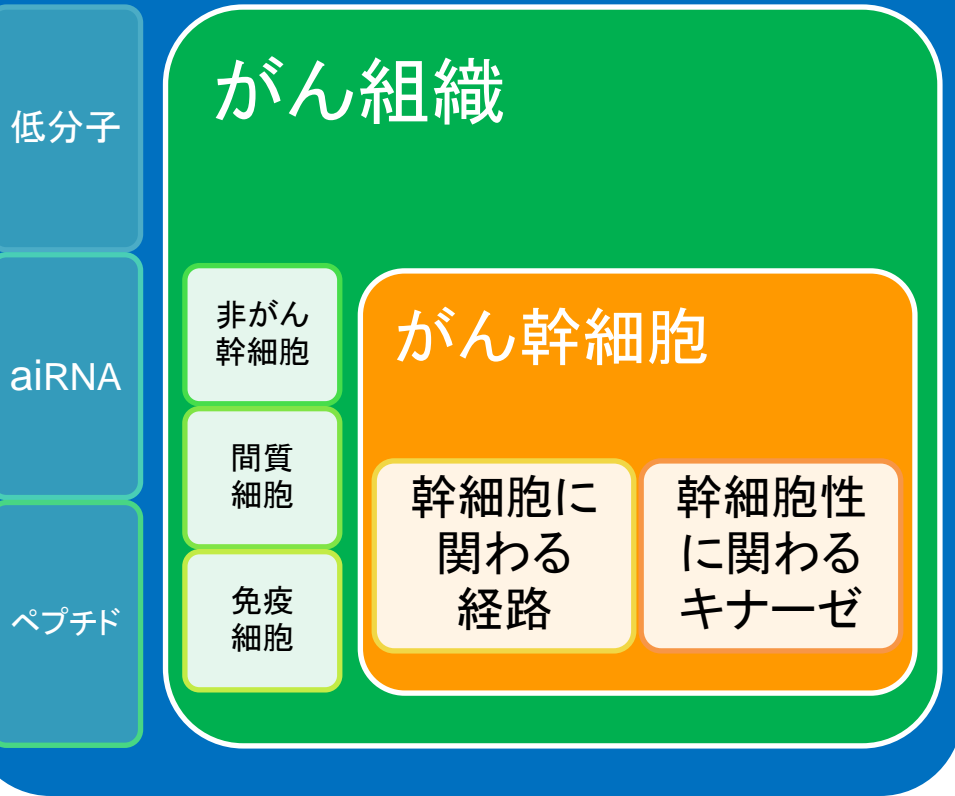
# aiRNAは優れた遺伝子抑制作用を示す



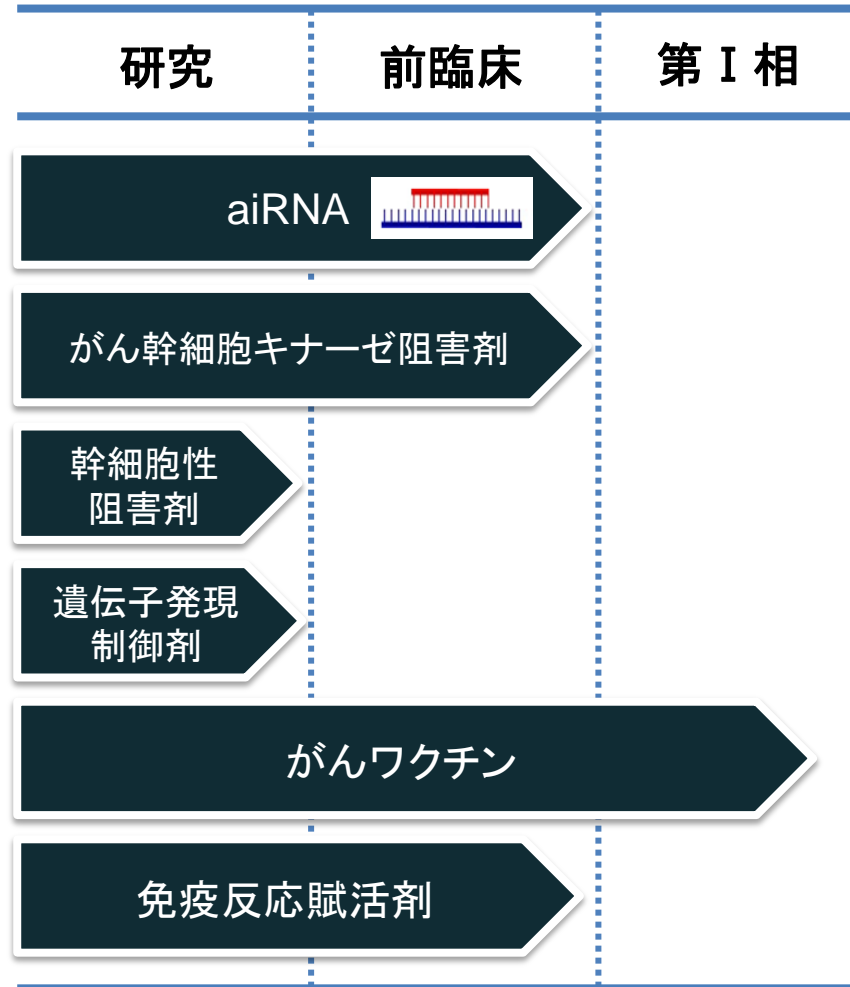
- ❑ Super aiRNAは、**pM(ピコモル)**での活性を示す
- ❑ 最近の臨床試験で使用されたsiK-Rasの**20倍**の活性である  
(*siG12D RODER trial, NCT01188785*)

# グローバルオンコロジー 創薬研究の展望

様々なアプローチを用いたがん幹細胞をターゲットとした創薬研究



## パイプライン



# グローバルオンコロジー 臨床開発の展望

2012

2015

2018

発売

胃・食道胃接合部腺がん、併用

第Ⅲ相/登録

胃・食道胃接合部腺がん、併用

結腸直腸がん、併用

非小細胞肺がん、併用

膵がん、併用

結腸直腸がん、単剤

+

+

+

結腸直腸がん、併用  
(準備中)

+

+

+

+

+

+

第Ⅰ/Ⅱ相

固形がん、単剤

固形がん、単剤

固形がん、腫瘍免疫併用

固形がん、単剤

DSP-7888 がんペプチドワクチン

固形がん、併用

固形がん、併用

固形がん、単剤

中皮腫、併用

aiRNA がん幹細胞経路標的

結腸直腸がん、併用

結腸直腸がん、併用

胆管がん、単剤

消化器がん、標準治療併用

免疫反応改善剤

固形がん、単剤

中皮腫、併用

消化管間質腫瘍、単剤

膵がん、併用

がん幹細胞経路阻害剤

消化器がん、標準治療併用

尿路上皮がん、単剤

肝細胞がん、併用

がん幹細胞ワクチン

膵がん、併用

卵巣がん、単剤

膠芽腫、併用

がん幹細胞性キナーゼ阻害剤

肝細胞がん、併用

肝細胞がん、併用

血液がん、併用

+

膠芽腫、併用

固形がん、併用

固形がん、併用 BBI503

+

血液がん、併用

固形がん、併用 napabucasin

固形がん、腫瘍免疫 併用

+

固形がん、併用 BBI503

がんワクチン: MDS、血液がん

固形がん、併用

+

尿路上皮がん、単剤

+

napabucasin

BBI503

他のプログラム

## 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