

ヤクルト本社
医薬品事業説明会
～参考資料～

2006年6月14日

ヤクルト本社 IR室

ヤクルト医薬品事業 沿革

昭和 5 年(1930)	代田稔博士がL. カゼイ・シロタ株の強化・培養に成功。
昭和 10 年(1935)	福岡市において「代田保護菌研究所」のもと製造・販売を開始。
昭和 30 年(1955)	株式会社ヤクルト本社及び研究所設立。 設立時の定款第二項に、生菌入り薬品の製造販売を記載。
昭和 30 年代	研究所において酵素剤の研究。
昭和 40 年代	研究所と近畿ヤクルト製造が共同で医療用医薬品消化酵素剤の開発と製造を行う。
昭和 50 年(1975)	ヤクルト本社製造管理部に医薬品部門を設置し、医薬品事業に本格参入。 乳酸菌製剤「ビオラクチスカプセル」(医療用)を発売。がん免疫療法剤の研究に着手。
昭和 51 年(1976)	医薬品部として独立。
昭和 53 年(1978)	「カンプトテシン誘導體」の合成研究に着手。 乳糖分解酵素「オリザチーム」の発売。
昭和 54 年(1979)	一般用医薬品の乳酸菌製剤「ヤクルト整腸薬」を発売。
昭和 55 年(1980)	「カンプトテシン誘導體」の委託研究(昭和大学宮坂貞教授)。
昭和 56 年(1981)	抗がん剤「LC-9018」プロジェクト発足。
昭和 58 年(1983)	塩酸イリノテカンの合成に成功。
昭和 59 年(1984)	「カンプトテシン」第一製薬と共同研究を開始。
昭和 61 年(1986)	抗がん剤「カンプト注」(商品名)の第Ⅰ相臨床試験開始。
昭和 62 年(1987)	富士裾野医薬品工場が完成。 カンプト注の第Ⅱ相臨床試験開始。
平成 2 年(1990)	免疫療法抗がん剤「LC-9018」(商品名「レモナル注」)の製造承認申請。
平成 3 年(1991)	抗がん剤「カンプト注」の製造承認申請。
平成 6 年(1994)	抗がん剤「カンプト注」の発売(小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸がん、卵巣がん)。アップジョン社(米国)と抗がん剤でライセンス契約。
平成 7 年(1995)	ローヌプーランローラー社とライセンス契約。 フランスで進行・再発の難治性大腸がんの治療薬として「カンプト」を承認。 一般用医薬品(現 医薬部外品)でビフィズス菌・乳酸菌製剤「ヤクルトBL整腸薬」を発売。
平成 8 年(1996)	米国で進行・再発の難治性大腸がんの治療薬として「カンプトサー」を承認。
平成 10 年(1998)	米国がん治療学会でカンプトの難治性大腸がんに対する第Ⅲ相試験結果を発表。 動脈塞栓材「スフェレックス」を発売。
平成 12 年(2000)	更年期障害治療薬「フェミエスト」を発売。
平成 13 年(2001)	スイスのデビオファーム社から導入した白金錯体系抗がん剤「エルプラット」(商品名)大腸がん適用で第Ⅱ相臨床試験を開始。
平成 17 年(2005)	白金錯体系抗がん剤「エルプラット」の輸入承認を3月に受け、4月から発売。
平成 18 年(2006)	医薬部外品でビフィズス菌・乳酸菌製剤「ヤクルトBL整腸薬S錠」を発売。

事業の種類別セグメント情報

2007年3月期予想

(単位:百万円)

	飲料および食品 製造販売事業	医薬品製造 販売事業	その他事業	計	消去又は全社	連 結
売 上 高	241,500	21,000	14,500	277,000	---	277,000
構 成 比	87.2	7.6	5.2	100.0	---	100.0
前 年 比	105.1	86.6	105.2	103.5	---	103.5
営 業 費 用	213,400	15,100	14,300	242,800	11,700	254,500
前 年 比	104.5	90.3	108.0	103.7	99.6	103.5
営 業 利 益	28,100	5,900	200	34,200	11,700	22,500
前 年 比	110.5	78.4	37.4	102.1	99.6	103.4
営 業 利 益 率	11.6	28.1	1.4	---	---	8.1

2006年3月期実績

(単位:百万円)

	飲料および食品 製造販売事業	医薬品製造 販売事業	その他事業	計	消去又は全社	連 結
売 上 高	229,684	24,245	13,776	267,707	---	267,707
構 成 比	85.8	9.1	5.1	100.0	---	100.0
前 年 比	106.5	136.2	97.5	108.2	---	108.2
営 業 費 用	204,252	16,717	13,241	234,211	11,742	245,953
前 年 比	106.9	119.9	98.8	107.2	107.6	107.2
営 業 利 益	25,432	7,528	535	33,496	11,742	21,753
前 年 比	104.0	195.2	73.6	115.3	107.6	120.0
営 業 利 益 率	11.1	31.1	3.9	---	---	8.1

2005年3月期実績

(単位:百万円)

	飲料および食品 製造販売事業	医薬品製造 販売事業	その他事業	計	消去又は全社	連 結
売 上 高	215,585	17,796	14,124	247,506	---	247,506
構 成 比	87.1	7.2	5.7	100.0	---	100.0
前 年 比	104.4	97.9	99.2	103.6	---	103.6
営 業 費 用	191,130	13,939	13,397	218,467	10,913	229,381
前 年 比	103.7	106.9	97.6	103.5	96.3	103.1
営 業 利 益	24,454	3,857	727	29,038	10,913	18,125
前 年 比	110.8	75.1	139.8	104.7	96.3	110.6
営 業 利 益 率	11.3	21.7	5.1	---	---	7.3

2004年3月期実績

(単位:百万円)

	飲料および食品 製造販売事業	医薬品製造 販売事業	その他事業	計	消去又は全社	連 結
売 上 高	206,423	18,181	14,242	238,847	---	238,847
構 成 比	86.4	7.6	6.0	100.0	---	100.0
前 年 比	99.6	86.4	98.7	98.4	---	98.4
営 業 費 用	184,346	13,045	13,722	211,114	11,338	222,452
前 年 比	100.7	99.3	93.5	100.1	111.1	100.6
営 業 利 益	22,076	5,136	520	27,732	11,338	16,394
前 年 比	91.4	65.0	---	87.2	111.1	75.8
営 業 利 益 率	10.7	28.2	3.7	---	---	6.9

2003年3月期実績

(単位:百万円)

	飲料および食品 製造販売事業	医薬品製造 販売事業	その他事業	計	消去又は全社	連 結
売 上 高	207,261	21,045	14,433	242,740	---	242,740
構 成 比	85.4	8.7	5.9	100.0	---	100.0
前 年 比	105.1	120.9	96.3	105.7	---	105.7
営 業 費 用	183,103	13,143	14,673	210,920	10,201	221,121
前 年 比	102.1	107.7	99.2	102.3	99.0	102.1
営 業 利 益	24,158	7,902	240	31,820	10,201	21,618
前 年 比	134.4	151.7	---	136.1	99.0	165.4
営 業 利 益 率	11.7	37.5	---	---	---	8.9

医薬品売上高内訳

年度別売上推移

(単位:百万円)

	2007年3月期予想		2006年3月期		2005年3月期		2004年3月期		2003年3月期	
	予 想	前年比	実 績	前年比	実 績	前年比	実 績	前年比	実 績	前年比
カンプト(国内)	4,000	109.9	3,640	125.8	2,895	112.6	2,571	118.8	2,164	131.5
カンプト(海外)	3,900	38.6	10,098	75.2	13,430	95.8	14,014	80.9	17,325	125.2
北 米	350	---	---	---	2,733	41.8	6,538	69.2	9,447	128.0
欧 州	3,350	33.6	9,970	96.1	10,377	142.5	7,283	94.3	7,724	124.3
そ の 他	200	156.3	128	40.0	320	165.9	192	125.6	153	62.4
カンプト計	7,900	57.5	13,739	84.2	16,325	98.4	16,585	85.1	19,489	125.8
エルプラット	12,000	131.7	9,113	---	---	---	---	---	---	---
その他医薬品	1,100	78.9	1,393	94.7	1,471	92.2	1,596	102.6	1,555	80.8
合 計	21,000	86.6	24,245	136.2	17,796	97.9	18,181	86.4	21,045	120.9

売上速報推計値 (単位:億円)

	2006年4月~5月累計
	実 績
カンプト(国内)	6.8
カンプト(海外)	10.8
北 米	---
欧 州	---
そ の 他	---
カンプト計	17.6
エルプラット	24.8
その他医薬品	---
合 計	---

抗がん剤について

がんに対する薬は、現在約100種類近くあり、その中には飲み薬（経口薬）もあれば注射（注射薬）もあります。また、その投与期間や作用機序もさまざまです。がんに対する薬のタイプを2つに分類してみるとわかりやすいかもしれません。ひとつは、それ自身ががんを殺す能力を持ったもので、「抗がん剤」が担当します。一方、自分自身はがんを殺すことは出来ないけれども、がんを殺すものを助ける機能を持つ薬で、「免疫賦活剤」と呼ばれるものがそれにあたります。

「薬」は、一般に「効果」と「薬物有害反応（副作用）」の2つの作用があります。例えば、風邪薬は、大半の人で非常によく効いて薬物有害反応（副作用）がほとんどありません。効果と薬物有害反応（副作用）のバランスが取れています。しかし、抗がん剤の場合は、効果と薬物有害反応（副作用）が同じくらいという場合もあり、または効果よりも薬物有害反応（副作用）のほうが多い場合もあります。

では、何故、普通に使われる薬と抗がん剤では、そんなに違うのでしょうか。薬は一般的に投与量を増やすと効果がでてきます。もっと投与量を増やすと、今度は薬物有害反応（副作用）がでてきます。一般の薬は、通常量の10倍ぐらい投与しても、それによって命を落とすことはありません。これに対して抗がん剤は、効果が現れる量と、薬物有害反応（副作用）がでる量が、ほぼ同じか、場合によってはこれが逆転している場合さえあります。すなわち投与量が少ないところですでに薬物有害反応（副作用）がでて、さらに投与すればやっと効果が出るといったような場合です。

「この抗がん剤はよく効く」という話は、「これでがんが治る」という話では多くの場合ありません。抗がん剤で治療して、がんが非常に小さくなり、「よく効いた」ように感じたとしても、また大きくなっていくことがあります。例えば、肺がんの効果測定では、CTなどによる画像上で、50%以上の縮小を「効いた」と判断します。勿論、抗がん剤でがんが治ることもあります。通常は、「抗がん剤が効く」という場合、「がんは治らないが寿命が延びる」、あるいは「寿命は延びないけれども、がんが小さくなって苦痛が軽減される」といった効果を表現しているのが現状です。もちろん、それで満足しているわけではなく、がんが完全に治ることを目指しています。

（国立がんセンターホームページの「がん薬物療法」より抜粋）

「カンプト注」とは？

商品名 : カンプト注
一般名 : 塩酸イリノテカン

塩酸イリノテカン（CPT-11）は、中国原産の喜樹などの植物に含有されている抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された新規の水溶性誘導体であり、世界初のカンプトテシン骨格を有する抗悪性腫瘍剤である。

米国、中国、および日本などでカンプトテシン誘導体の合成研究が進められていく中で、株式会社ヤクルト本社中央研究所において、カンプトテシンの活性を高め、かつ毒性を軽減した新規誘導体塩酸イリノテカン（CPT-11）が合成された。

1984年に、株式会社ヤクルト本社は第一製薬株式会社と共同で基礎研究を開始し、1986年12月より臨床試験が行われた。そして、1994年1月に小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸がん、卵巣がんの効能・効果で製造承認を受け、さらに1995年9月に胃がん（手術不能または再発）、結腸・直腸がん（手術不能または再発）、乳がん（手術不能または再発）、有棘細胞がん、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）の効能・効果の承認を受けた。

海外では、1995年にフランスで、1996年にアメリカで承認を取得し、2006年3月末現在、100か国で製造承認を取得、世界のほとんどの主要国を含む88か国で販売されており、大腸がんを中心に幅広く使われている。

とくに、大腸がんの抗癌剤治療においては、5-FU、エルプラットとともに標準的治療薬として認められている。

＜塩酸イリノテカンの作用機序＞

I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。

エルプラットとは？

商品名：エルプラット

一般名：オキサリプラチン

オキサリプラチンは、白金錯体系抗悪性腫瘍剤である。

類薬のシスプラチン（白金錯体系抗悪性腫瘍剤）に耐性となった腫瘍への効果およびシスプラチンに特徴的な腎毒性の軽減を目的として、1976年に喜谷義徳（名古屋市立大学名誉教授）らによって見出された化合物である。国内では臨床試験に入ることなく開発は断念された。その後、スイスのデビオフィアム社（Debiopharm）が開発を手掛け、1996年フランスにおいて結腸・直腸がんに対する治療剤として承認され、米国では2002年に承認された。創製された日本では他社により2度開発が試みられたが成功せず、当社による3度目の開発によって2005年3月に「治療切除不能な進行、再発の結腸、直腸癌」の適応症で承認された。その間、世界の多くの国で承認され、5-FU、カンプト注とともに結腸・直腸がんの治療にはなくてはならない治療薬である。

〈オキサリプラチンの作用機序〉

生体内変換体（ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン（DACH）白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金）を形成し、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内および鎖間の両者に白金 DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製および転写を阻害する。

承認条件

1. 市販後の一定期間は、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を検討できるような使用成績調査を行うこと。調査にあたっては、血液系障害、消化器系障害、神経系障害、腎機能障害、心循環器系障害等の有害事象並びに症例の転帰を把握する適切な措置を講じ、集積された結果については定期的に報告するとともに、公表すること。
2. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験により、本剤^{*1}とレボホリナート^{*2}及びフルオロウラシル^{*3}の静脈内持続投与法との併用療法に関して、日本人での至適用法・用量の更なる検討を行うこと。

*1 エルプラット

*2 アイソボリン

*3 5-FU

抗がん剤 イリノテカン封入リポソーム製剤とは？

開発コード：IHL-305

ポリエチレングリコール修飾リポソーム製剤である。粒子サイズの均一性が高いことなどの製剤的特徴を有したリポソームをポリエチレングリコールで修飾することにより、生体内での異物反応が軽減される。※1

1バイアル10ml中にイリノテカン50mg含有する。本リポソーム製剤内に活性型のラクトン体として存在するイリノテカンが、リポソーム製剤内から徐々に体内に放出されることで、活性代謝物であるSN-38が長時間にわたりがん組織を攻撃し、より高い薬剤効果を示す。

標的がん腫は、固形がんとなる。

※1 リポソームについて

抗がん剤を投与すると、体全体を循環するため患部以外の健常な部位に対しても望まない薬効が生じてしまう。つまり、ターゲットとするがん組織のみに薬効が集中せず、薬剤が分散するために、様々な副作用を引き起こすことにもなる。

そこで、がん組織だけに効率良く薬物を集中させる方法を開発すれば、薬効を高め、副作用を抑えることが出来る。その有効な方法のひとつとして、体内で「必要な量の薬物」を「必要な部位」に「必要な時間」送達するDDS (Drug Delivery System) 技術がある。

リポソームは、DDS技術の一種で、「リポ」は脂質(リピッド)、「ソーム」は袋を意味し、脂質を水の相に分散させた時にできる極めて小さな微粒子である。この脂質微粒子の膜または内部に薬剤を封入することによって特定の部位に薬剤を送ることができるようになる。

がん組織は、正常な細胞よりも急激に増殖するために常に血管の新生が起こっている。このため血管壁組織に数百nmの隙間が開いていることが確認されている。リポソーム製剤は、正常な血管壁からは浸透することはないが、がん組織特有に見られる並びが荒くなった血管壁からは浸透するため、必然的に病変部位に到達しやすくなる。

また、がん組織では排泄機能を持つリンパ管が未発達なため、送り込まれたリポソーム製剤が排泄されず、結果としてがん組織において薬剤効果を持続的に発揮できることになる。

抗がん剤における臨床試験について

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

(平成 17 年 11 月 01 日 薬食審査発第 1101001 号)より抜粋

第 I 相試験 第 I 相試験は非臨床試験成績を基に治験薬を初めてヒトに投与する段階である。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的で、治験薬の投与経路、投与スケジュール、最大耐量 (MTD) 又は最大許容量 (MAD)、用量制限毒性 (DLT)、薬物動態と毒性の関連性、第 II 相試験における推奨用量を求める。

(一般的な薬剤の第 I 相試験は、健常成人男子ボランティアを対象として行うが、) 毒性が強い抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験では、健康な人ではなく、がん患者を対象とすべきである。また、一般的に認められた標準的治療法によって延命や症状緩和が得られる可能性のあるがん患者を対象とすべきではない。

第 II 相試験 第 II 相試験は、特定の癌腫に対する有効性、安全性を評価するために実施される試験で、対象とする癌腫における治験薬の臨床的意義のある治療効果 (通常、腫瘍縮小効果)、及び安全性を評価する。

第 III 相試験 第 III 相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる臨床試験である。第 II 相試験において安全性と腫瘍縮小効果、又は何らかのメリット (症状緩和効果等) が確認された新規抗悪性腫瘍薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である。

患者数が多い癌腫 (非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等) を対象とした抗悪性腫瘍薬では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第 III 相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

カンプト注、エルプラット投与方法について

○ FOLFOX とは？

FOL = Folic acid (葉酸：ビタミンの一種) の略

F = 5-FU の略

OX = Oxaliplatin の略

○ FOLFIRI とは？

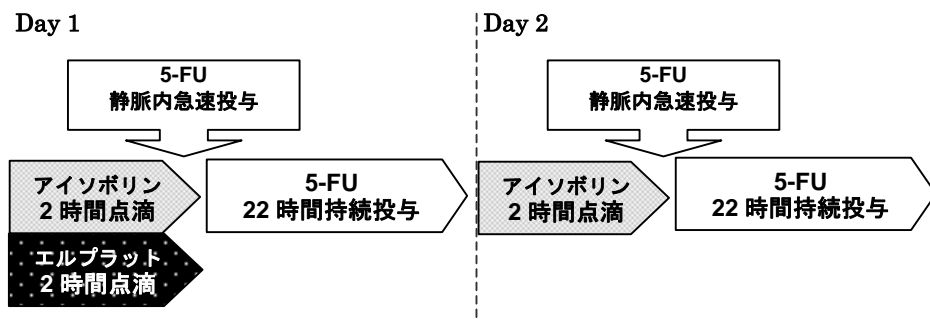
FOL = Folic acid (葉酸：ビタミンの一種) の略

F = 5-FU の略

IRI = Irinotecan の略

○ FOLFOX 4 レジメンとは？

2週間を1サイクルとして、以下の投与を繰り返す。



	エルプラット	アイソボリン	5-FU 静脈内急速投与	5-FU (22時間持続投与)
用量	85 mg/m ²	100 mg/m ²	400 mg/m ²	600 mg/m ²