



R & Dミーティング

主要開発品の現況と 今後の見通し

2005年8月30日
エーザイ株式会社

将来見通しに関する注意事項

- 本発表において提供される資料ならびに情報は、いわゆる「見通し情報」(forward-looking statements)を含みます。これらの文言は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文言とは異なる現実的な結論、結果を招き得る不確実性に基づくものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、通貨為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関による承認取得、国内外の保健関連改革、マネジドケア、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制など、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- また、承認済み製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を構築する能力を欠く状況、原材料の入手困難、市場の受容が得られない場合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項より、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。



R & Dミーティング

E5564 Phase II 試験の結果

E2007 Phase 開始に向けてのスケジュール

E5555 進行状況

常務執行役 国際臨床研究担当

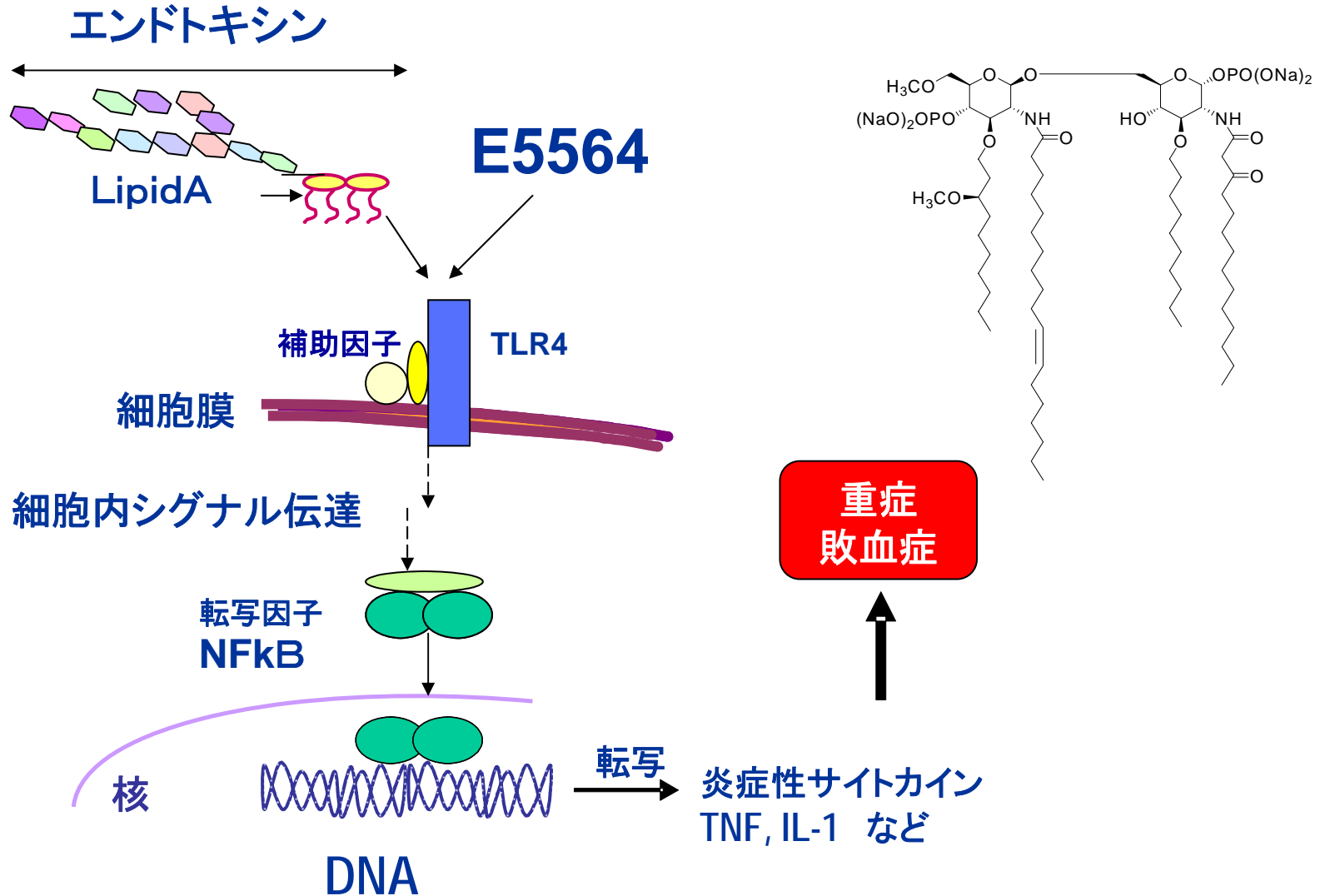
長谷川 二郎



E 5 5 6 4 (eritoran)



TLR4シグナルパスウェイにおけるE5564の作用機序





E 5 5 6 4 (eritoran)

- E 5 5 6 4 は、当社のボストン研究所で合成された Lipid A (エンドトキシンの毒性本体) の構造類似化合物で、TLR4 アンタゴニストとして最初の重症敗血症の治療薬となることが期待される
- 今まで開発が試みられた敗血症治療薬の中で、健康成人におけるエンドトキシン負荷試験で誘発される全ての症状を完全に抑制あるいは明確に軽減した初めての薬剤である



臨床開発の経緯

- IND 申請: 1999年4月
- フェーズ Ⅰ 試験開始: 1999年6月
- FDAによる Fast-track 指定: 1999年7月
- フェーズ Ⅱ 201 試験開始: 2002年1月
- 201 試験治験終了: 2005年4月
- 201 試験 Database Lock: 2005年7月



201 Study の試験計画の概要

治験実施国	米国、カナダ
試験デザイン	Staged Design (逐次増量法) によるプラセボ対象の無作為化二重盲検試験
投与量・投与方法	プラセボ、E5564 低用量 (45 mg / 6 days) あるいは E5564 高用量 (105 mg / 6 days) を1日2回6日間 (計11回) 静脈内投与
対象患者	発症初期の重症敗血症患者で APACHE II PROM* スコアが 20 ~ 80% の患者。診断後12時間以内に投薬を受けることが出来る患者
主評価項目	28日以内の死亡率 事前に設定したPOCクライテリア: 死亡率をプラセボよりも5%以上低下させる (統計的有意差は条件としない)
目標症例数	1群100例 (全300例)

* APACHE II Predicted Risk Of Mortality:患者の背景・症状をスコア化することによって推定した死亡率



主評価項目 ITT患者群*での28日以内の死亡率

	Placebo	E5564 45 mg	E5564 105 mg
被験者数	96	103	93
死亡率	33.3%	32.0%	26.9%
Placeboとの差	--	(- 1.3%)	(- 6.4%)
P 値 (対 placebo)	--	0.846	0.335

* 試験に組み入れられ、1回でも投薬を受けた患者



APACHE II PROM による重症敗血症患者の 重症度別28日以内の死亡率 (ITT)

	Placebo	E5564 45mg	E5564 105mg
Low PROM (20 - 50%)			
被験者数	43	45	42
死亡率	11.6%	24.4%	19.0%
Placeboとの差	--	(+12.8%)	(+7.4%)
P値* (対Placebo)	--	0.12	0.34
High PROM (51 - 80%)			
被験者数	53	58	51
死亡率	50.9%	37.9%	33.3%
Placeboとの差	--	(-13.0%)	(-17.6%)
P値* (対Placebo)	--	0.17	0.07

* P値は探索目的で算出、多重性補正なし



プロトコールで規定した患者群 (EP) § での 28日以内の死亡率

	Placebo	E5564 45 mg	E5564 105 mg
被験者数	78	80	76
死亡率	34.6%	32.5%	22.4%
Placeboとの差	--	(- 2.1%)	(- 12.2%)
P 値* (対 placebo)	--	0.779	0.094

§ 以下の条件を満足する患者 (ITT患者群の約80%)

- 最初の6回の投薬を受けた患者あるいは死亡または副作用で脱落した患者
- 感染症および重症敗血症の症状が認められる患者
- 適正な抗菌剤が用いられた患者

* P値は探索目的で算出、多重性補正なし



APACHE II PROM による敗血症患者の 重症度別28日以内の死亡率 (EP)

	Placebo	E5564 45mg	E5564 105mg
Low PROM (20 - 50%)			
被験者数	38	33	33
死亡率	13.2%	24.2%	12.2%
Placeboとの差	--	(+11.0%)	(-1.0%)
P値* (対Placebo)	--	0.23	0.89
High PROM (51 - 80%)			
被験者数	40	47	43
死亡率	55.0%	38.3%	30.2%
Placeboとの差	--	(-16.7%)	(-24.8%)
P値* (対Placebo)	--	0.12	0.02

* P値は探索目的で算出、多重性補正なし

安全性

- E5564 の投薬を末梢静脈から受けた患者の6.7%に静脈炎が認められたが、時間経過とともに回復傾向を示した
- 一過性の肝酵素の平均値の上昇が高投与量群で認められた
- 忍容性に問題はなかった

結論

有効性

1. ITT患者群

- E5564 105mg群はPlacebo群と比較し、重症敗血症患者の死亡率を6.4%減少させた ($p=0.34$)
- 重症な患者群でより顕著な効果が認められた
105mg群で死亡率が17.6%減少 ($p=0.07^a$)

2. EP患者群

- E5564 105mg群はPlacebo群と比較し、重症敗血症患者の死亡率を12.2%減少させた ($p=0.09^a$)
- 重症な患者群でより顕著な効果が認められた
105mg群で死亡率が24.8%減少 ($p=0.02^a$)

^a: P値は探索目的で算出、多重性補正なし

安全性

- 忍容性に問題はなかった



今後の計画

- F D A に対しエンド・オブ・フェーズ ミーティング を
リクエスト中
- 欧州諸国および E M E A に対してミーティングを計画
- グローバルなフェーズ の2005年度中開始を予定



E 2 0 0 7



E2007

パーキンソン病適応のフェーズ のスケジュール

- 当局対応
 - 2005年10月：フェーズ プランについての質問に対する E M E Aからの回答を受領予定
 - 2005年11月：F D Aとのエンド・オブ・フェーズ ミーティング予定
- フェーズ 開始
 - 2005年度4 Q : 欧米
- N D A / M A A
 - 2007年度2 Q



E2007

他の適応の現状と今後の計画

- 片頭痛予防
 - フェーズ b 進行中
 - 2006年度上期中のPOC確認
- てんかん
 - フェーズ b 進行中
 - 2006年度中のPOC確認
- 多発性硬化症
 - フェーズ b 試験計画中
- 国内開発
 - フェーズ 進行中



E 5 5 5 5



E 5 5 5 5

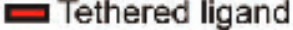

経口の PAR-1 アンタゴニスト


適応症: 急性冠症候群 (ACS)、安定狭心症

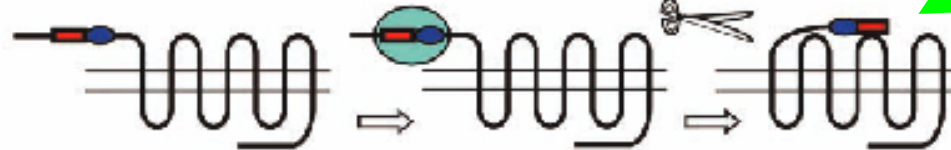
PAR-1: protease-activated receptor - 1

Protease binding to PARs

Thrombin 

 Tethered ligand
 Hirudin-like thrombin binding site

E5555 



PAR₁

Signal transduction

出血

粥状硬化 → 血栓症





E5555の特徴

- ・世界初の経口PAR-1拮抗剤
- ・非臨床 *in vitro* 試験において、トロンビン刺激による血小板凝集、血管平滑筋細胞増殖に対し抑制作用を示した
- ・非臨床 *in vivo* 試験において、出血時間を延長することなしに抗血栓作用を示した
- ・非臨床 *in vivo* 試験において、血管内膜肥厚抑制作用を示した
- ・フェーズⅢ試験において、明確な血小板凝集抑制作用を示し、出血時間の延長を認めなかった



E5555 今後の計画

- ・フェーズ I 薬物相互作用試験 5 試験、食事効果試験が進行中
(2005年度中に終了予定)

- ・2005年度4Qからフェーズ II POC試験開始予定

対象:急性冠症候群、安定狭心症

主要評価項目:

忍容性、安全性、血管内エコー画像や頸動脈エコー画像
による血管内膜の肥厚度、CRP等の炎症性マーカー

副次評価項目:

死亡、発作、心筋梗塞などのイベント予防

- ・2006年度中POC確認予定



R & Dミーティング

国内臨床開発

執行役 臨床研究センター長
田中 尚



E 2 0 2 0 (アリセプト)

- 適応症 高度アルツハイマー型痴呆
- 開発段階 フェーズ
- 申請方針 米国 3 1 5 試験との
ブリッジング
- 申請予定 2 0 0 5 年 1 2 月



E 2 0 1 4 (B型ボツリヌス毒素)

- ・適応症 痙性斜頸
- ・剤形 注射
- ・開発段階 フェーズ (131試験)
- ・申請予定 2006年度



D 2 E 7 (ヒト抗TNF- モノクローナル抗体)

- 適応症 関節リウマチ
 - 剤形 注射(プレフィルドシリンジ)
 - 開発段階 フェーズ /
 - 申請予定 2005年度
-
- 適応症 乾癬
 - 剤形 注射(プレフィルドシリンジ)
 - 開発段階 フェーズ /
 - 申請予定 2007年度



KES524 (シブトラミン)

- 適応症 肥満症治療剤
- 剤形 カプセル
- 開発段階 フェーズ
- 申請予定 2007年度

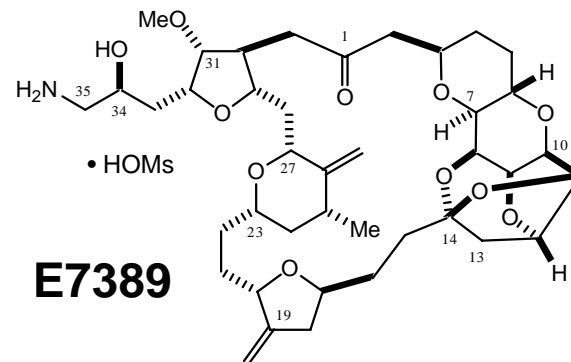
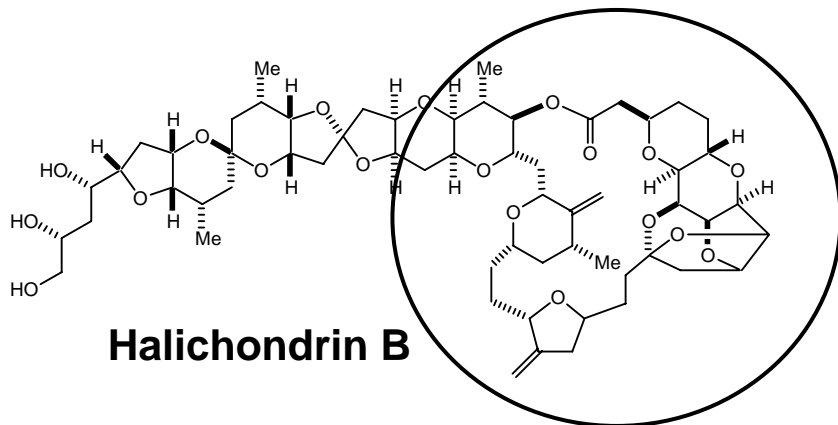


R & Dミーティング

抗がん剤と次世代アルツハイマー薬

常務執行役 創薬研究本部長
吉松 賢太郎

E7389 微小管伸長阻害剤



- 米国NCIは海洋天然物のハリコンドリンBが優れた抗腫瘍効果を有することを報告
- ボストン研究所がファーマコフォア(活性構造)を同定
- E7389は完全合成品
- 他の抗チューブリン薬剤(タキサン、ビンカルカロイドなど)とは異なるユニークなチューブリンへの作用を有する
- 種々のヒトがん移植モデルで優れた腫瘍縮小効果 (H522 肺がん、MDA-MB-435 乳がん、OVCAR-3 卵巣がん、LOX メラノーマ)
- タキサン感受性株に対してタキサンより優れた効果
- タキサン耐性株にも有効



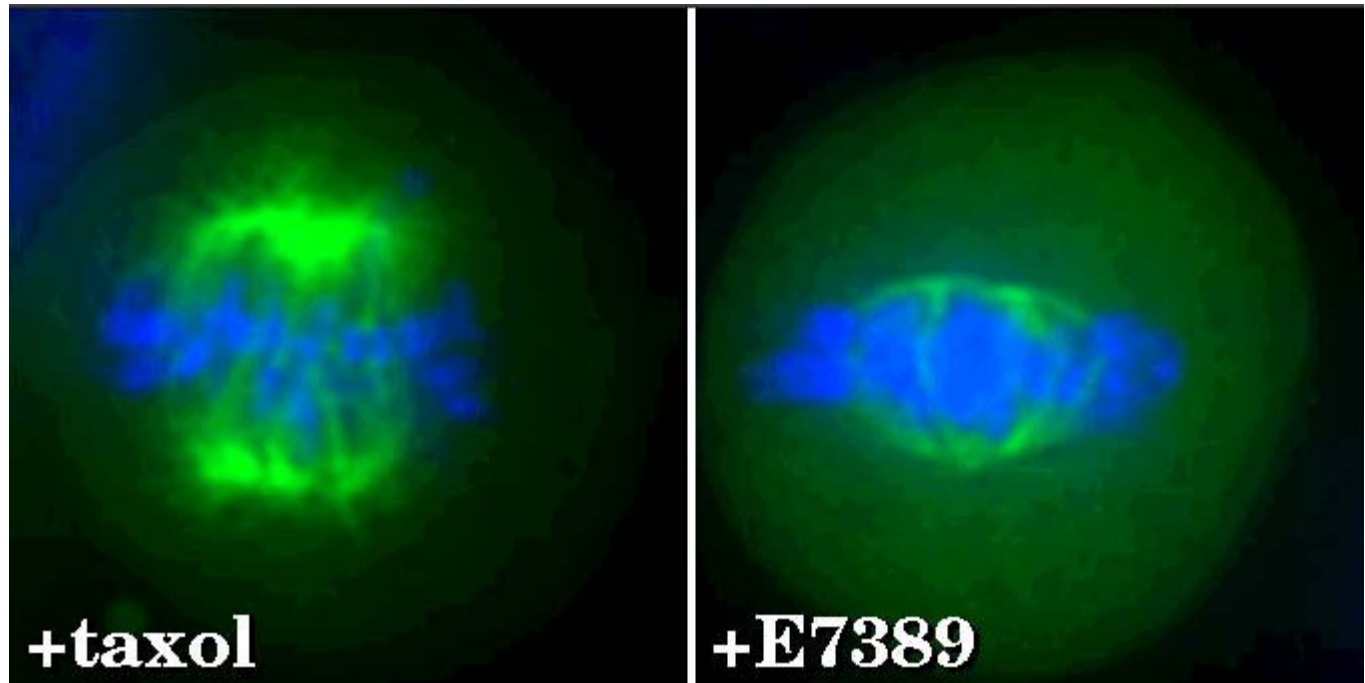
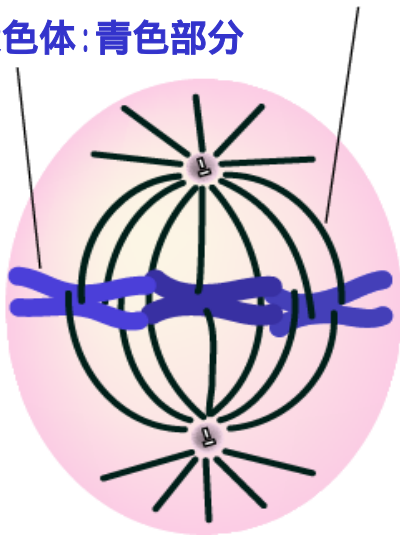
タキソールとE7389の相反する作用機序 紡錘体微小管動態

タキソールは紡錘体の
微小管重合を高める

E7389は紡錘体の
微小管短縮を誘発する

微小管: 緑色部分

染色体: 青色部分





チューブリンが変異した タキサン耐性がん細胞に対する E7389の有効性

チューブリン変異したヒト卵巣がん細胞の成長に対する
E7389とパクリタキセルの阻害作用

化合物	IC ₅₀ (nM) ± SEM ^a			阻害率	
	A2780/1A9	PTX10	PTX22	PTX10 cells	PTX22 cells
E7389	0.76 ± 0.16	0.69 ± 0.15	0.65 ± 0.14	0.90 ± 0.12	0.86 ± 0.11
パクリタキセル	3.54 ± 0.85	55.11 ± 9.64	53.54 ± 9.92	16.89 ± 3.48	15.97 ± 2.38

^a 成長阻害は4日間の連続した薬物暴露の条件下で求めた
示した数値は2回ずつ測定した独立した4試験のIC₅₀値 (nM) の平均。誤差は標準誤差 (SEM)



E7389 乳がん、単剤

フェーズ (201試験) 中間評価結果

症例数

登録症例数：71 症例 (全例タキサン抵抗症例)

評価可能症例数：29 症例

有効性

6 例の PR が Confirm (4 サイクルの投与を終了)

2 例の PR が Confirm 待ち (4 サイクル未満)

安全性

神経毒性の頻度は低く、かつ重篤なものではなかった



E7389 非小細胞肺癌、単剤 フェーズ (202試験) 中間評価結果

症例数

登録症例数：55症例(全例タキサン抵抗症例)

評価可能症例数：43症例

有効性

2例のPRがConfirm(4サイクルの投与を終了)

5例のPRがConfirm待ち(4サイクル未満)

安全性

神経毒性の頻度は低く、かつ重篤なものではなかった



今後の計画

- FDA相談(乳がん)を2005年9月に実施
- 申請用臨床試験(フェーズ b、フェーズ)を2005年度3Qに開始する
- 2006年度のサブパートH申請を目指す
- 欧州、カナダでの臨床試験を開始する
- 前立腺がん(単剤)、肉腫(単剤)、非小細胞肺癌(併用試験)を開始する
- 国内でのフェーズ を開始する



E7070

G1期標的剤

- 細胞周期のG1期に作用するという新規メカニズムにより、既存の抗がん剤と異なる抗腫瘍スペクトルを示す
- 他剤との併用により相乗的な抗腫瘍効果を示す

<併用試験>

1. イリノテカン

- 大腸がん (フェーズ Ⅲ, 欧州) : エンロール中止 (35 症例)
- 小細胞肺癌 : 投与方法の変更を検討中 (フェーズ Ⅲ, 米国)

2. カペシタビン

- 大腸がん (フェーズ Ⅲ / Ⅳ, 欧州) : エンロール中止 (9 症例)
- 乳がん (フェーズ Ⅲ, 欧州) : エンロール中止 (62 症例)

<単剤試験>

- 胃がん (フェーズ Ⅲ / Ⅳ, 日本) : 実施中



E 7 8 2 0

経口血管新生阻害剤

- 血管内皮細胞の管腔形成および増殖を阻害する
- 管腔抑制作用はインテグリン 2 の発現抑制に基づく
- VEGF および FGF で誘導される血管新生をともに阻害する
- ヒト膵がん、乳がん、大腸がん、腎がん移植モデルで増殖抑制効果
- ヒト乳がん移植モデルで転移抑制効果
- 抗 VEGF 抗体、EGFR キナーゼ阻害剤との併用効果

現状: 米国でフェーズ Ⅲ 実施中

血管新生に関わる Biomarker の検討中

今後の計画: フェーズ Ⅳ 併用試験を計画中



E7080

経口血管新生阻害剤

強力な多受容体チロシンキナーゼ阻害剤

	チロシンキナーゼ活性阻害率				IC ₅₀ (nM)
	BAY43-9006	SU11248	PTK787	ZD6474	E7080
VEGFR2	290	64	124	191	4.0
FGFR1	760	1500	>10000	1400	46
EGFR	>10000	>10000	>10000	220	6500
PDGFRb	110	120	410	6750	39

- ・ VEGFR2: KDRのみならず全てのVEGFレセプターファミリー (VEGFR1: Flt-1、VEGFR3: Flt-4) に対しても阻害作用を有する
- ・ VEGFRファミリーに加えて、血管新生に関与する他の分子 (FGFR1、PDGFRb) に対しても阻害作用を有する
- ・ c-Kitに対しても阻害作用を有し、SCF依存性の小細胞肺癌の増殖を抑制

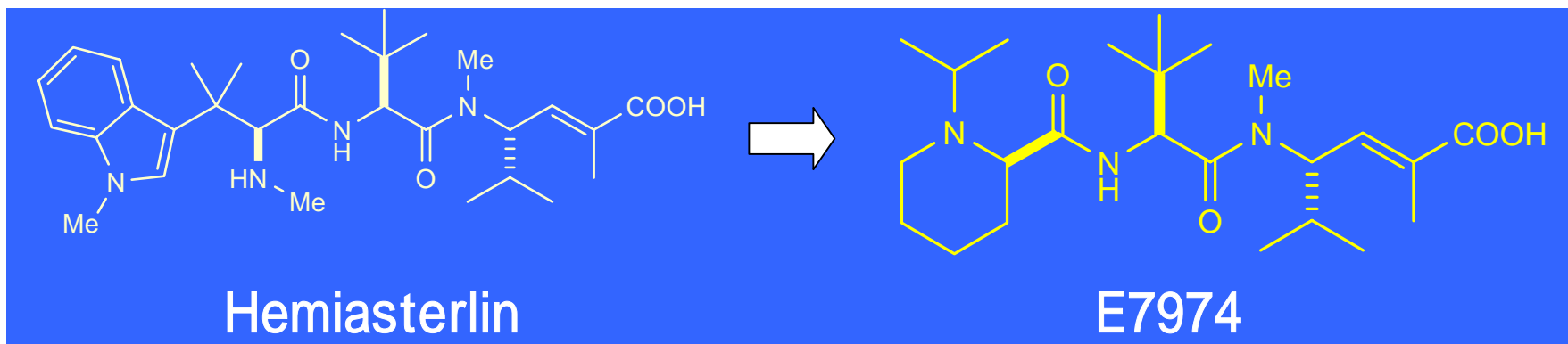


E 7 0 8 0

経口血管新生阻害剤

- ヒト大腸がん、膵がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、小細胞肺がんなどの移植モデルで増殖抑制効果を示し、一部のモデルでは腫瘍縮小効果も見られた
- 現状: フェーズ
米国: 実施中、欧州: 実施中、日本: 開始
血管新生に関わるBiomarkerの検討
- 今後の計画:
フェーズ a 単剤試験、フェーズ b 併用試験を開始予定

ヘミアステリンタイプ チューブリン重合阻害剤



- ・ヘミアステリン(海洋生物由来)の合成誘導体
- ・既存のチューブリン結合阻害剤と異なり、チューブリンの / の両サブユニットに結合する
- ・多剤耐性がんにも有効なチューブリン結合性薬剤



E7974

ヘミアステリンタイプ チューブリン重合阻害剤

E7974は既存の大腸がん治療剤に比べ優れる

Xenograft model	Comparison of E7974 with			
	Oxaliplatin	5-FU	CPT-11	Paclitaxel
DLD-1	+	+	+	+
HCT-15	+	+	-	+
LoVo	+	+	+	+
SW-620	+	+	+	=
HCC-2998	+	+	=	-

+: E7974が優れる、 -: 既存品が優れる、 = : 同等

・現状

米国でフェーズ Ⅲ を実施中

・今後の計画

フェーズ Ⅱ 単剤試験、 フェーズ Ⅲ b 併用試験を計画

抗がん剤領域

多面的アプローチで
がん治療のニーズを充足する

がんの縮小

増殖阻止

延命効果

新規作用
メカニズム

新規
分裂阻害

血管新生
阻害

再発防止

E7070
細胞周期G1期標的
欧米日
フェーズ

E7389
微小管伸張阻害
米
フェーズ

E7820
インテグリン 2発現阻害
米
フェーズ

E0167
ビタミンK2による
肝細胞がん再発抑制
日本
フェーズ

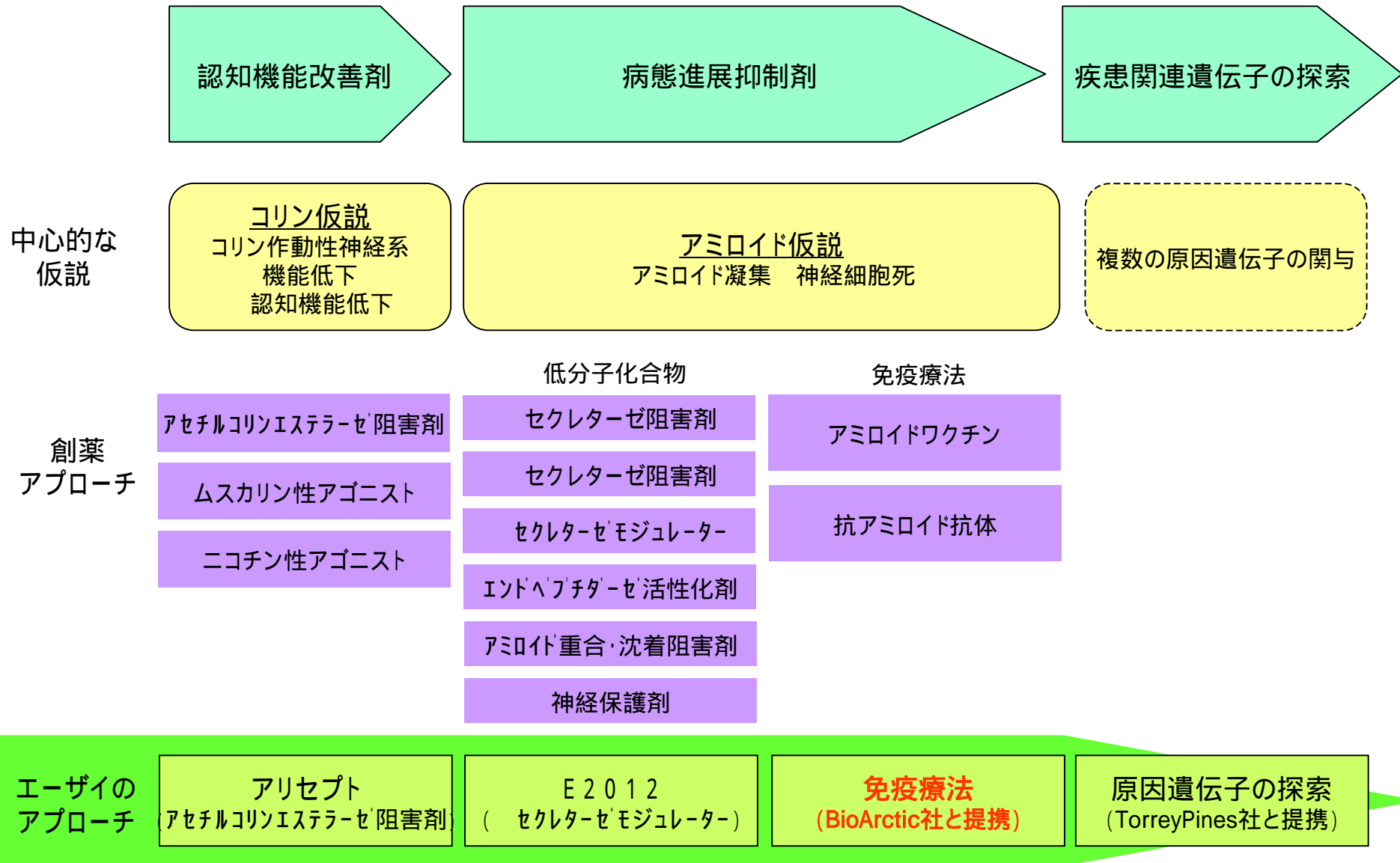
E7107
微生物代謝産物由来
前臨床

E7974
ヘミアステリントイプチュープリン重合阻害
米
フェーズ

E7080
VEGFチロシンキナーゼ阻害
欧米日
フェーズ

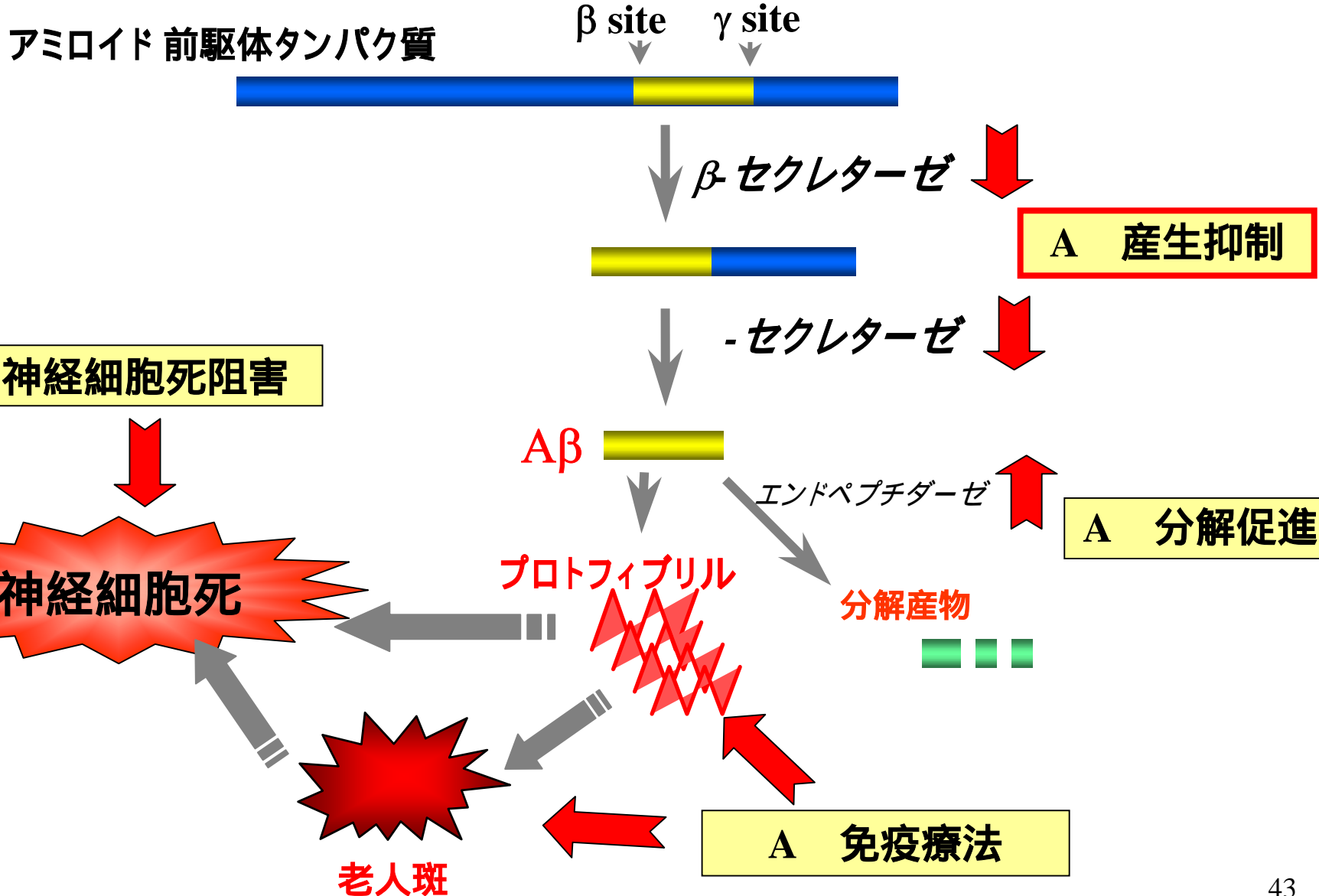


アルツハイマー型痴呆治療薬研究の系譜



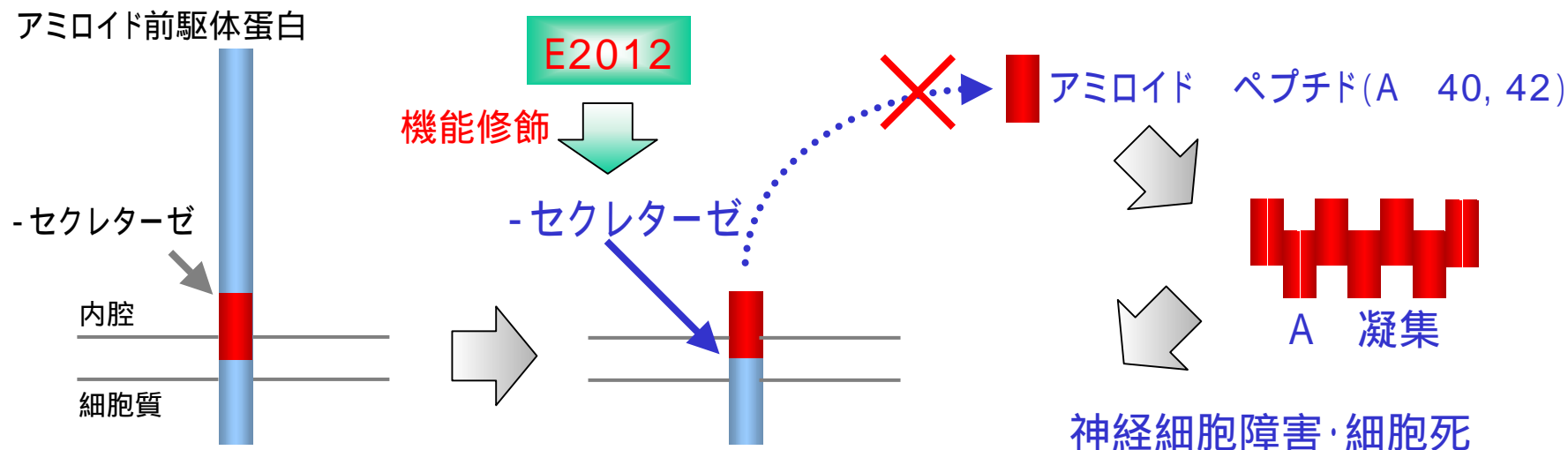


アルツハイマー病の病態改善薬創出を 目指した多面的な取り組み



新規 -セクレターゼモジュレーター

アルツハイマー病の原因とされているA 40とA 42の
 産生に携わる -セクレターゼの機能を修飾する

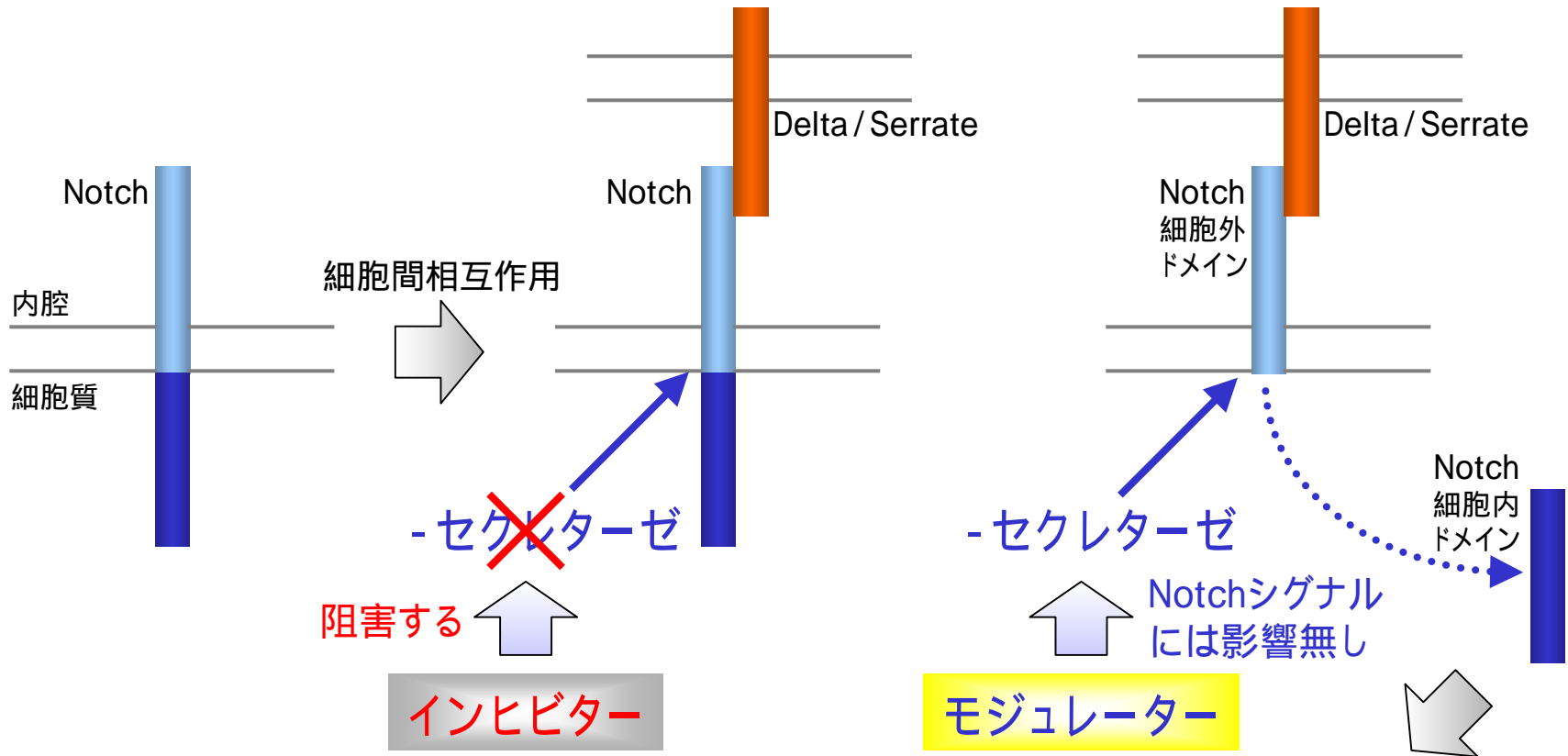


- エーザイのオリジナルリード化合物より創出された
- *in vivo*モデルでA 40とA 42の産生を抑制した

“モジュレーター”と“インヒビター”の相違点

“モジュレーター”は“インヒビター”が課題としている

Notchプロセッシングを抑制せず、正常な細胞の分化に影響を与えない





アルツハイマー病の原因療法薬の開発

臨床候補化合物 (E2012) を決定した

- エーザイのオリジナル化合物ライブラリより、複数のリード化合物を発見
- 各リード化合物の周辺化合物を多次元評価し、リード化合物を絞りこみ最適化、
-セクレターゼモジュレーターE2012を見出した
- 臨床導入に向けた原薬スケールアップ合成と安全性試験の準備中
- 2006年3月に米国での臨床導入(IND)を計画
- イメージング技術を取り入れる等、効率的な臨床開発を進め、ポストアリセプトに育てる

< E2012の特徴 >

- E2012は経口投与で -セクレターゼの機能を修飾(モジュレート)する
 - -セクレターゼは、アルツハイマー病の原因とされているA β 40と42の産生に携わる
- E2012は、*in vivo*モデル動物への経口投与でA β 40と42の産生を抑制した
- E2012は、 -セクレターゼ阻害剤が課題とするNotchプロセッシングは抑制しない



バイオアークティック社と契約締結

アルツハイマー病に対する免疫療法の創薬研究

- バイオアークティック・ニューロサイエンス社(スウェーデン)とアルツハイマー病の免疫療法の創薬研究に関する契約を締結(8月24日)
- アークティック変異 アミロイドによるアルツハイマー病に対する免疫療法に関する基礎研究を行う
- 第一次優先交渉権および拒否権を取得
- アークティック変異 アミロイドとは、スウェーデンのウプサラ大学のランフェルト教授が2001年に発見した、家族性アルツハイマー病を引き起こす アミロイドの変異
- 幅広くアルツハイマー型痴呆への効果を検討できることに期待



トリーパインズ・セラピューティクス社 との共同研究

- **LOAD プログラム**

- **LOAD (Late Onset Alzheimer's Disease: 遅発性アルツハイマー型痴呆) の原因遺伝子発見に焦点を当てた研究を行う有用なターゲットを確立し、神経領域の新製品開発を促進する事を目的としている**

- **契約日**

- **2002年10月1日**

- **TorreyPines Therapeutics社(Neurogenetics社から改称)**

- **2000年4月設立 サンディエゴ**