

エーザイ 抗がん剤の研究開発



2008年9月16日
エーザイ株式会社
常務執行役 研究開発担当
吉松賢太郎

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。

本日の内容

1. *hhc* 企業: エーザイ
2. がん領域における研究開発状況
3. エーザイにおける抗がん剤研究の歴史
4. がん領域のフランチャイズ化

1. *hhc* 企業: エーザイ

hhc企業:エーザイ

我々の使命はヒューマン・ヘルス・ケア(*hhc*)、

患者様と生活者の皆様の喜怒哀楽を考え

そのベネフィット向上を第一義とし

世界のヘルスケアの多様なニーズを充足する

- ◆ いかなる医療システム下においても存在意義がある
- ◆ 一人ひとりが法令と倫理を遵守したビジネス活動を徹底する
- ◆ いかなる医療システム下においても存在意義のあるヒューマン・ヘルスケア企業

がん患者様の思い

■ 患者の願い

- 健康になりたい、治りたい; 効果のある治療
- 現状を維持したい; 元気な日を一日でも長く
- 普通の生活を送りたい; 苦しめない

■ 自分も主治医になる

- 自分のがんを良く知り、状況を理解する
- 治療について理解し、決定に責任を持つ

■ エビデンスをつくる努力

- 治験に参加する
- 客観的に評価する努力

◆患者やとその家族の思いに寄り添える医療であって欲しい

2.がん領域における 研究開発状況

がん領域における研究開発の特徴

- ◆ 多種多様な研究アプローチ
- ◆ 成功確率の低さ
- ◆ 薬効評価
- ◆ 治験薬製造
- ◆ 臨床試験、臨床開発戦略

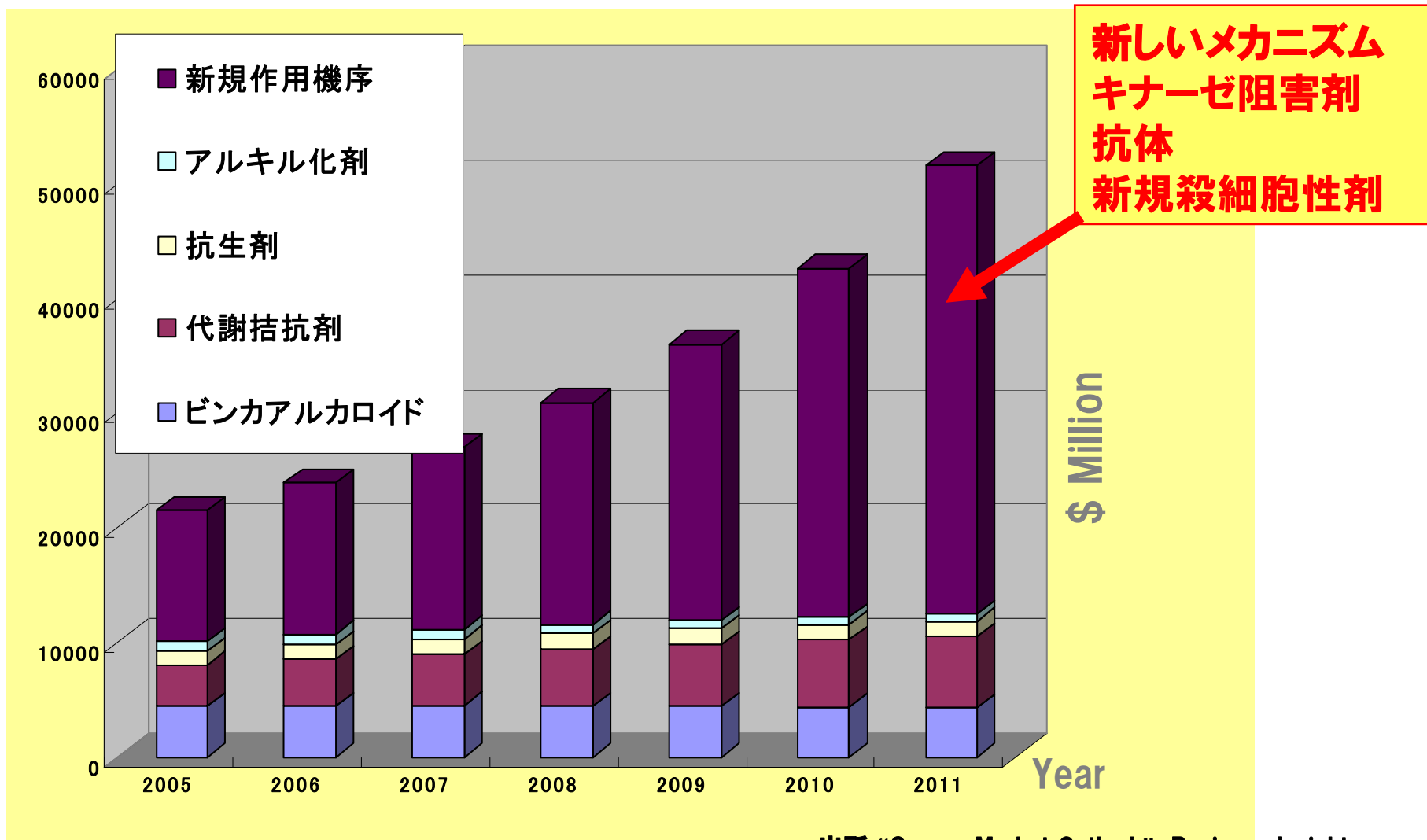
多くの異なる研究アプローチ

- 新規殺細胞性作用
- ホルモン療法
- チロシンキナーゼ阻害
- 血管新生阻害
- シグナル伝達阻害
- モノクローナル抗体
- サイトカイン
- 遺伝子治療
- がんワクチン
- その他

研究プロジェクトは「研究アプローチ」に基づいて創出されますが、臨床開発や適応はがんの種類に基づきます。

今後の抗がん剤市場

(ホルモン、免疫、支持療法を除く)



新しいメカニズム
キナーゼ阻害剤
抗体
新規殺細胞性剤

成功確率の低さ

◆ 臨床試験開始からNDA/MAA申請までの成功確率

- がん: 5%
- 心脈管系: 20%
- 感染症: 16%
- 代謝性疾患: 11%
- 泌尿器系: 9%
- 中枢神経系: 8%

薬効評価

- ◆ 薬効評価モデルの多様性
- ◆ 作用機序の違いによる薬効モデルでの効果の差異
殺細胞性 vs 細胞増殖抑制（静細胞性）
- ◆ 宿主（マウス）と移植腫瘍（ヒト）における感受性差
- ◆ 薬効用量と毒性用量の差が小さい
- ◆ 動物モデルと臨床におけるエンドポイントの違い
- ◆ 薬理作用と抗腫瘍効果の関連

臨床試験、臨床開発戦略

- ◆ 複数の投与スケジュール
- ◆ 単剤療法、併用療法での最適な用量設定
- ◆ 複数の対象がん腫の選定
- ◆ 対象集団の選定 (1st line, 2nd line, 3rd line)
- ◆ 加速承認 vs フル承認
- ◆ がん腫毎、治療ラインに基づく適応
- ◆ ファーマコゲノミクスとバイオマーカーの活用

3. エーザイにおける 抗がん剤研究の歴史

抗がん剤領域参入にあたって

- プロジェクトでの検討(1986年)
- 研究グループ発足後に方針の再検討(1987年)
⇒以下の3点を目標として化合物の創出を行う。
 - 新規作用機序
 - 新規骨格
 - *in vivo*での優れた抗腫瘍効果

エーザイでの抗がん剤創薬研究方針

1. 先行他社のノウハウが蓄積している既存のクラスのアナログ研究は行わない
2. 自社研究の優位性を確保できるものを狙う
3. 生存率・生存期間の向上が最終目標であることを研究着手時から念頭においたテーマ設定
4. テーマの特徴・狙い目に対応した動物モデルでのエンドポイントおよび効果基準の設定
5. 戦略およびプロジェクトの状況に基づいた日本での迅速な臨床試験の開始

筑波研究所、ボストン研究所での 抗がん剤研究の歴史

1. E7010 スルホンアミド系チューブリン重合阻害剤 (1987) : 筑波
2. トポイソメラーゼII阻害剤 (1991) : 筑波
3. がん遺伝子産物rasのfarnesyl化阻害剤 (1991) : 共同
4. E7070 G1期を標的とするスルホンアミド系抗がん剤 (1992) : 筑波
5. E7820 血管新生阻害剤 (1992) : 筑波
6. E7389 ハリコンドリンタイプ微小管伸長阻害剤 (1992) : **ボストン**
7. E6020 ワクチンアジュバント (1997) : **ボストン**
8. E7974 ヘミアステリンタイプ微小管重合阻害剤 (1998) : **ボストン**
9. E7080 Multi-kinase阻害血管新生阻害剤 (1999) : 筑波
10. E7107 発酵産物プラジエノライド誘導体 (2000) : 筑波
11. E6201 MEK-1、MEKK-1キナーゼ阻害剤 (2002) : **ボストン**
12. E7050 c-met、VEGF受容体キナーゼ阻害剤 (2003) : 筑波

4. がん領域の フランチャイズ化

がん領域のフランチャイズ化に向けての取り組み

- 自社品の臨床開発の着実な推進；優先順位づけ
- 上市品の製品買収；リンパ腫関連製品
- 抗体研究のインフラ確立；モルフォテック社買収
- がん領域フランチャイズ；MGIファーマ買収

がん領域製品・パイプライン

前臨床研究	初期臨床研究	後期臨床研究	現製品
-------	--------	--------	-----

新規殺細胞性
抗がん剤

GPI21016
がん治療時の作用増強

E7070
細胞周期G1期標的剤

E7389
微小管伸長阻害剤

Dacogen®
DNAメチル化阻害剤
骨髄異形成症候群

ONTAK®
CD25陽性皮膚浸潤性
T細胞リンパ腫治療剤

E7974
ヘミアステリンタイプチューブリン阻害剤

Irofulven
Illudin S毒素半合成誘導体

Gliadel® Wafer
神経膠腫

Targretin® cap&gel
再発性皮膚浸潤性
T細胞リンパ腫治療剤

E7107
RNAスプライシング制御

Hexalen®
卵巣がん

Panretin® gel
AIDSに伴う
表在性カポジ肉腫治療剤

抗血管新生・
分子標的薬

E7050
c-met/VEGFR-2阻害剤

E7820
アルファ2インテグリン発現阻害

E7080
VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤

E6201
天然物由来 新規MEK-1/
MEKK-1キナーゼ阻害剤

エーザイ	モルフォテック
MGI	ライグンド

モノクローナル
抗体

MORAb-004
抗体

MORAb-009
抗メソセリン抗体

MORAb-003
抗葉酸受容体アルファ抗体

MORAb-028
抗体

ワクチン

E6020
ワクチンアジュバント

ZYC300
がん治療用DNAワクチン

amolimogene
子宮頸部異形成 DNAワクチン

がん支持療法

GCPII阻害剤
化学療法による神経障害

AKR-501
血小板減少症

fospropofol
簡便な診断・治療時の鎮静

Fragmin®
血液凝固阻止剤

Aloxi® PONV
術後の悪心・嘔吐 (注射)

Saforis™
口腔粘膜炎

Aloxi® CINV
がん化学療法に伴う悪心・嘔吐
(注射、経口)

Salagen®
頭頸部がん患者での
放射線療法によるドライマウス

: バイオロジクス

タキソールとE7389の相反する作用機序

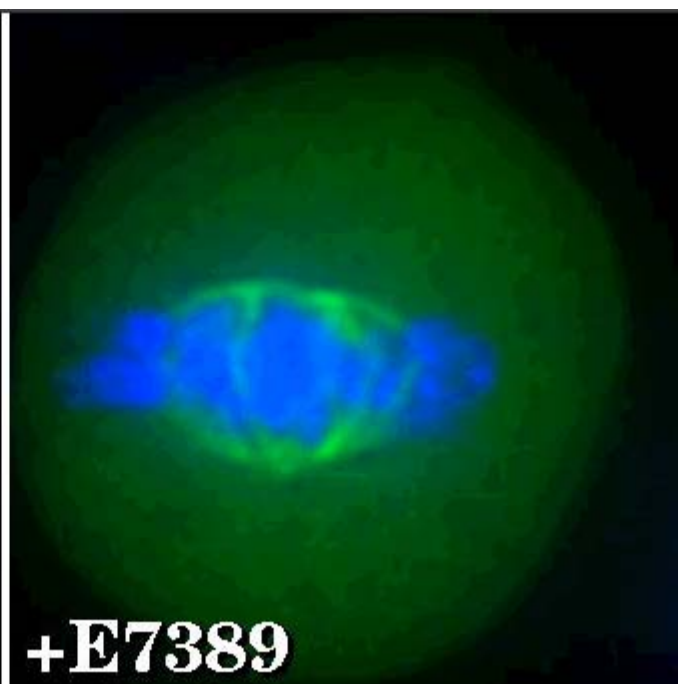
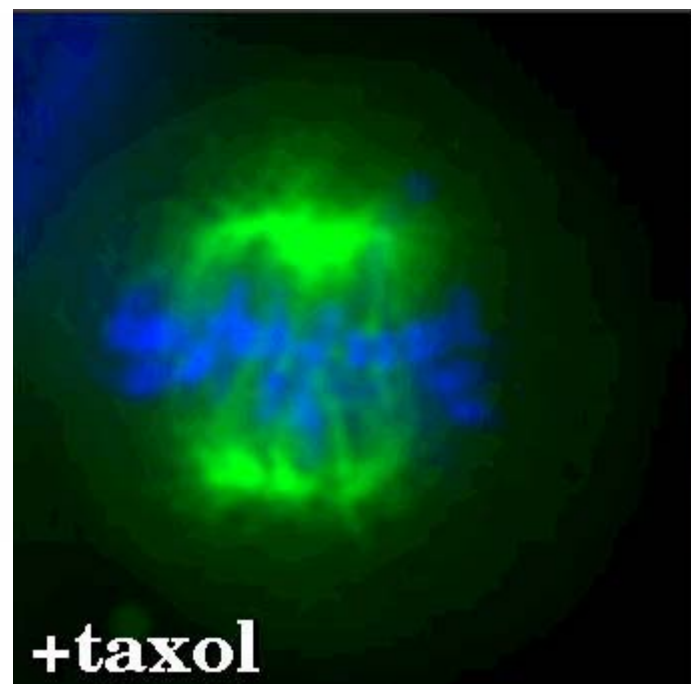
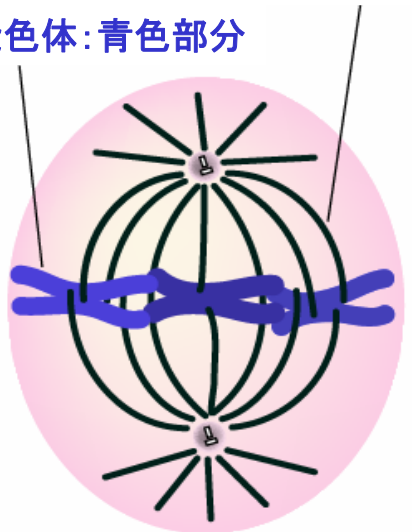
紡錘体微小管動態

タキソールは紡錘体の
微小管重合を高める

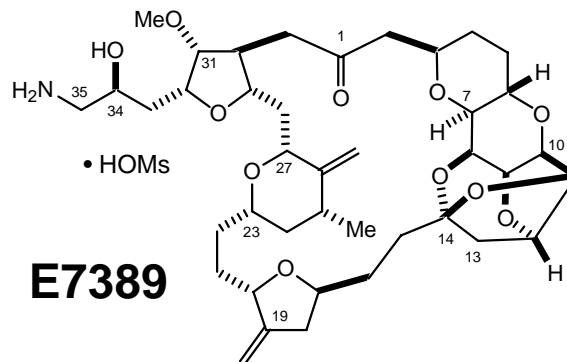
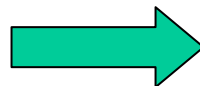
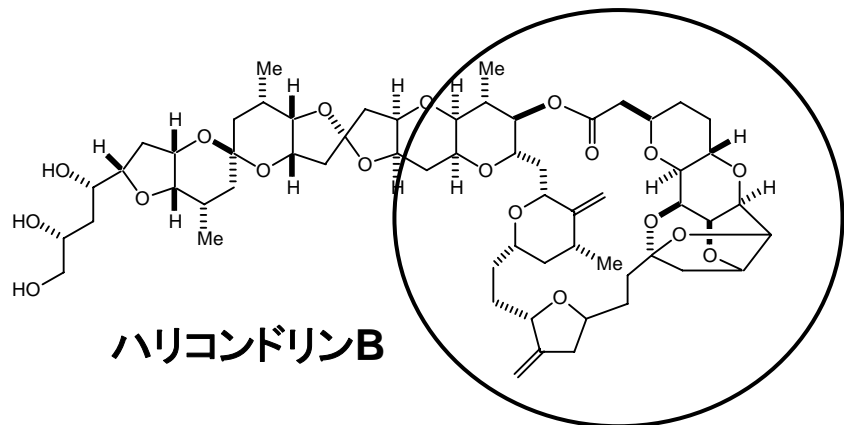
E7389は紡錘体の
微小管短縮を誘発する

微小管: 緑色部分

染色体: 青色部分



E7389 微小管伸長阻害剤



- カイメンから単離されたハリコンドリンBの全合成誘導体
- 新規な化学構造
- 微小管動態に及ぼすユニークな効果*
 - 微小管の重合(伸長)を阻止する
 - 微小管の脱重合(短縮)に作用しない
 - チューブリンを凝集させることで微小管形成に関与できなくする

* Jordan et al. *Mol Cancer Ther* 2005;4:1086-1095.

E7389: 微小管伸長阻害剤

- 乳がんおよび非小細胞肺癌 (NSCLC) を対象としたフェーズII試験で有望な有効性と安全性プロファイルを示した
 - アントラサイクリン、タキサン、カペシタビンによる前治療歴のある乳がんに対する抗腫瘍効果を確認 (第三者評価による奏功率は9.3%, 担当医評価での奏功率は14.1%)
 - 末梢神経障害に関する安全性プロファイルに優る可能性
 - タキサン前治療のある非小細胞肺癌に対する作用 (奏功率9.7%)
- アントラサイクリン、タキサン、カペシタビン前治療歴のある乳がん
 - 乳がん305試験を用いた米国申請についてFDAと合意
 - 2009年度中に日米欧同時申請を予定
- 前立腺がん
 - フェーズII POC試験が最終段階に
- 肉腫
 - 4種の肉腫および2つのステージデザインに向けたフェーズII POC試験が進行中
 - 平滑筋腫のファースト・ステージにおける作用を確認し、セカンド・ステージへの進行を決定
- 非小細胞肺癌
 - カルボプラチンとの併用試験 (フェーズIb/II) 進行中

<抗葉酸受容体αモノクローナル抗体> 進捗状況

MORAb-003
卵巣がんフェーズ2

プラチナ系抗がん
剤が奏効した卵巣
がんの再発

がんマーカー
(CA125)
のみ上昇

臨床症状あり

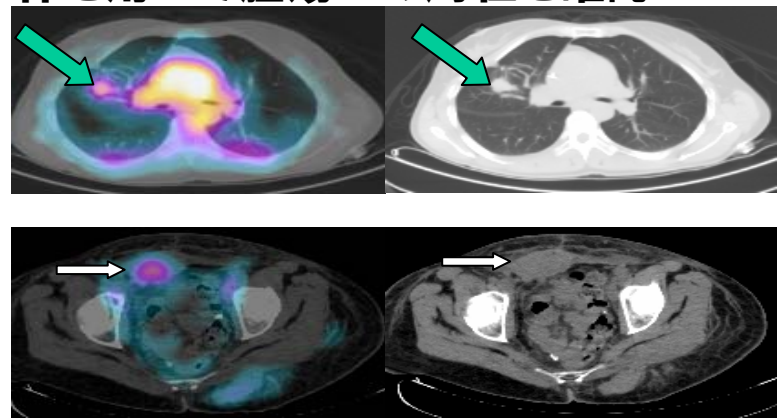
MORAb-003
単剤

がんが進行

カルボプラチン
+タキサン
+MORAb-
003

✓ フェーズ I 試験結果

- 400 mg/m² (10mg/kg/週) までの十分な忍容性
- ラベル体を用いて腫瘍への局在を確認



✓ 卵巣がんでのフェーズII試験進行中

- モノクローナル抗体の最適な使用法を検討するための新しい臨床試験デザイン
- 初回再発後のプラチナ系抗がん剤感受性卵巣がん
- 単剤 およびカルボプラチン + タキサンとの併用
- 現時点で、12例中6例がカルボプラチン + タキサンとの併用による初回寛解期間よりも長い寛解期を認めた
- カルボプラチン + タキサンのみの症例では1%未満

(Oral presentation "Exploratory Phase II efficacy study of MORAb-003, a monoclonal antibody against folate receptor alpha, in platinum sensitive ovarian cancer in first relapse" in ASCO annual meeting, Chicago, USA, May 30 – June 3, 2018)

＜抗葉酸受容体 α モノクローナル抗体＞ 今後の計画

➤ フェーズIII試験: プラチナ系抗がん剤感受性の再発卵巣がん

✓ 現状の当局との状況

- FDAとの エンドオブフェーズIIミーティングを2008年1月に実施
 - フル承認に向けたSPAを提出することに合意
 - FDAとのCMC(原薬, 製剤の化学, 製造およびその分析法)レビューミーティングを 4月17日に実施
- SPA パッケージを 2008年7月に提出
 - EMEAからのサイエンティフィック・アドバイス

✓ 2008年度第3四半期にプロトコルを最終確定予定

- FDAのレビュー、フィードバック次第

✓ BLA申請目標 2012年度

➤ フェーズII試験: プラチナ系抗がん剤耐性の再発卵巣がん

✓ 週1回パクリタキセル +/- MORAb-003

MORAb-009

<抗メソセリンモノクローナル抗体>

- フェーズ I 試験は終了
- すい臓がん (1st line) フェーズ II 試験
 - MORAb-009+ゲムシタビン 対 プラセボ+ゲムシタビン
 - 目標症例数: 152 症例 (76 症例/群)
 - 主要評価項目: 生存期間
 - FPIを2007年12月に達成、順調なエンロールメント
- 中皮腫を対象としたフェーズ II 試験準備中

MORAb-028

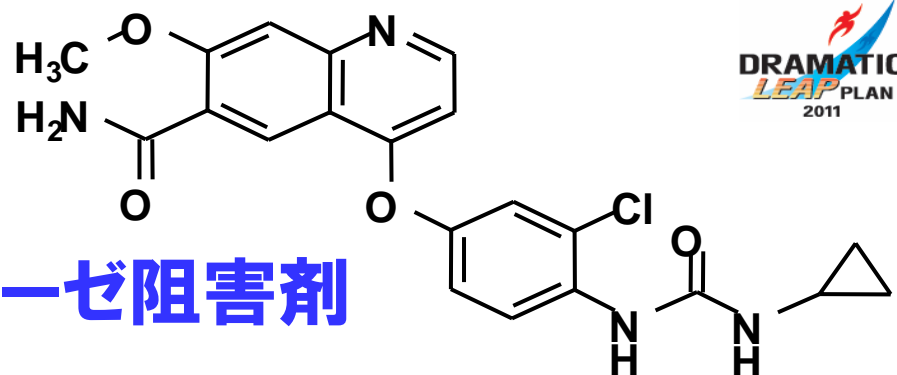
<抗GD2モノクローナル抗体>

- 細胞表面抗原「GD2(ガングリオシド2)」に対するヒトIgM抗体
- メラノーマ、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍
- 抗原「GD2」はトランスフォーメーションに関与する
- 抗体単独で腫瘍増殖を抑えることをマウス移植モデルで確認
- 作用機序は補体依存性殺細胞作用
- L72(ヒト抗GD2IgM)抗体は、臨床において8症例で抗腫瘍活性を示した
- MORAb-028はモルフドーマ技術によりL72産生ハイブリドーマより樹立

E7080

ベスト・イン・クラス

経口VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤



- すべてのVEGF受容体ファミリー (VEGFR1:Flt-1, VEGFR2:KDR, VEGFR3:Flt-4) の阻害、VEGF受容体ファミリーに加えて、FGFR1、PDGFRbなど血管新生に関連する他の分子に対しても阻害作用を有する
- 3つのフェーズ I 試験がほぼ完了
 - 日米欧で同時並行して実施
 - C_{max} とAUC は用量に応じて増加
 - バイオマーカーを使ったPK-PD解析により、 C_{trough} 値が薬理活性を示す濃度を超えることが示された
 - E7080はc-kit (+) CEP および c-kit (+) CECを減少させた
 - 腎がん、肉腫、黒色腫、甲状腺がん、大腸がんで、多くのPRおよび長期(6カ月以上)のSD 症例が観察された

E7080

試験目的

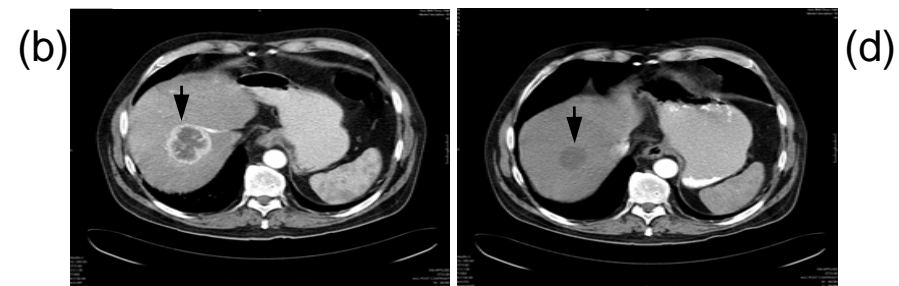
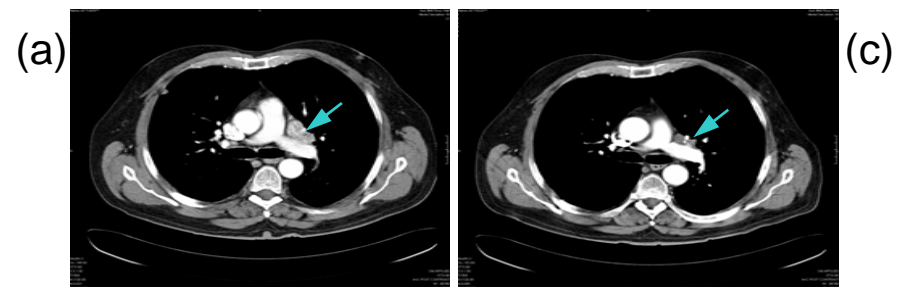
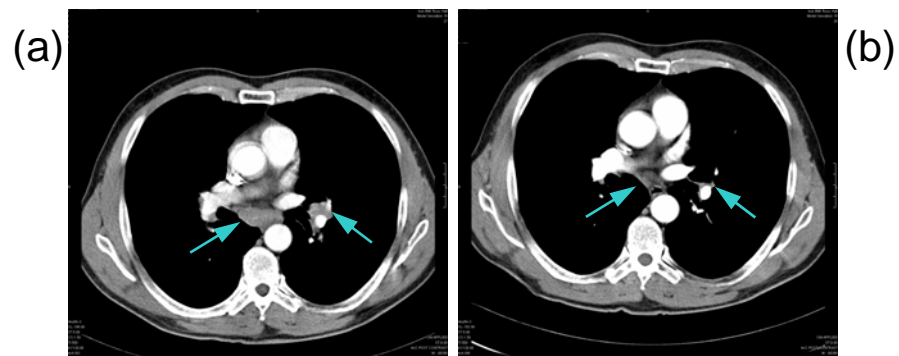
主要目的

- 一日一回継続投与における最大耐量 (MTD) の決定

副次目的

- 用量制限毒性 (DLTs)
- E7080の安全性と忍容性
- 薬物動態プロファイル
- 抗腫瘍効果
- 薬理バイオマーカーの特定、バリデートと生物学的効果

ベスト レスポンス	症例数
PR	5
SD	25
病状進行	9



E7080

腫瘍タイプ	開始用量 (mg)	ベストレスポンス	治療効果持続期間 (週)
メラノーマ	0.8	NA	<8
	12.5	NA	NA
	16	PD	8
	20	PD	8
	25	SD	32
	32	SD	40
	32	PR	44+
	32	PR	49+
	25	SD	36+
腎がん	3.2	SD	76
	20	PR	68+
	25	PR	36+
肉腫	3.2	PD	8
	6.4	NA	7
	12.5	SD	44
	12.5	PR	24
	16	SD	56
	16	SD	24
	25	SD	36
	32	SD	12

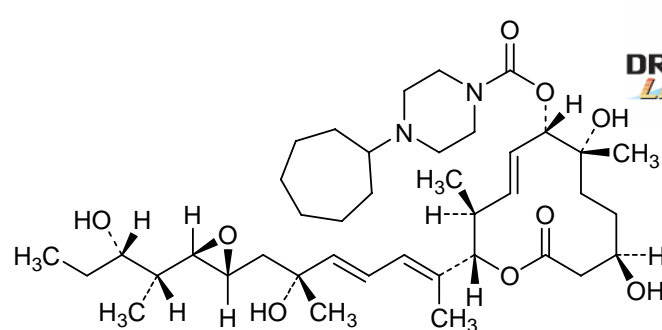
結論

- E7080は線形の薬物動態プロファイルを示し、一日あたり25mgまでの用量では、安全かつ十分な忍容性が認められた
- 今後の開発に期待を持てる有望な抗腫瘍効果が、特にメラノーマ、腎細胞がん、肉腫症例において、観察された

E7107

(プラジエノライド誘導体)

RNA スプライシング モジュレーター



- 新しい分子ターゲット: スプライシング・ファクター SF3b
- プラジエノライドは放線菌Mer-11107の発酵培養液から発見された
- 現存の抗がん剤とは異なる抗腫瘍スペクトラムを示す
- 最も強い腫瘍縮小効果をヌードマウス移植モデル(ヒトがん細胞)において示す
- 複数の遺伝子の発現抑制、特定のたんぱく質のmRNAのスプライシング異常をもたらす

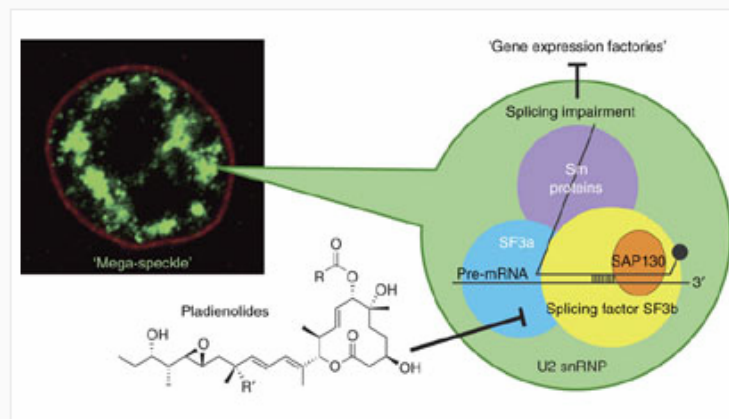
Letter

Nature Chemical Biology

Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide

Yoshihiko Kotake, Koji Sagane, Takashi Owa, Yuko Mimori-Kiyosue, Hajime Shimizu, Mai Uesugi, Yasushi Ishihama, Masao Iwata & Yoshiharu Mizui

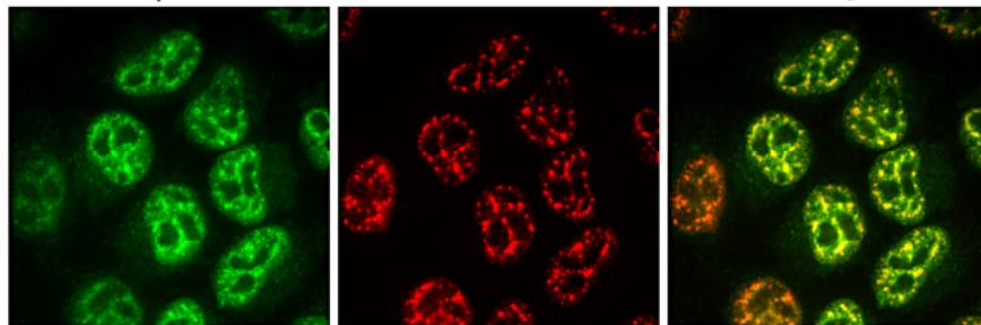
Published online: 22 July 2007 | doi:10.1038/nchembio.2007.16



BODIPY-pladienolide

SC-35

merge



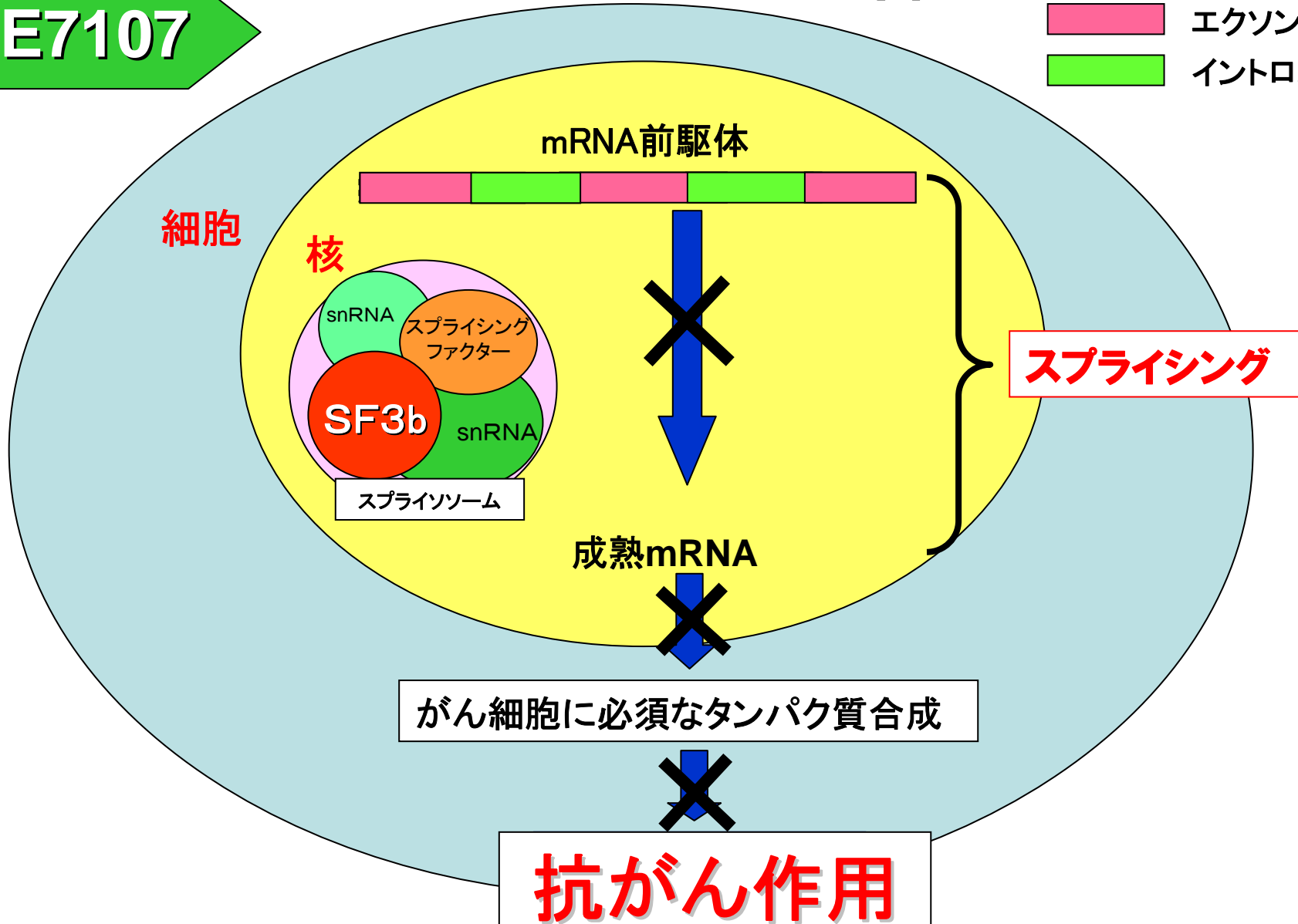
- 現況:
 - 欧米で2つのフェーズ I 試験 進行中
 - 作用機序に基づくバイオマーカー試験

新規抗がんメカニズム

“スプライシング制御”

E7107

エクソン
イントロン

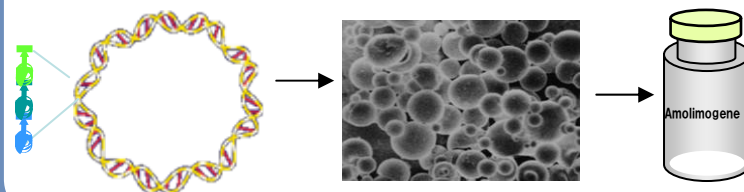


Amolimogene: HPV感染病変に対する治療用DNAワクチン

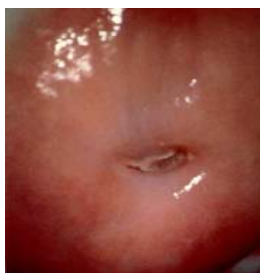
- ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染は前がん病変の主な原因とされる
- 正常部位へダメージを与えない非侵襲的治療法
- 世界初の治療用DNAワクチンをめざす

Amolimogene:

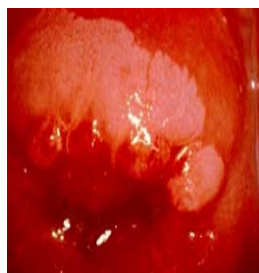
- 非複製かつ染色体に組み込まれないDNA
- HPV ポリ蛋白 (主にE6、E7蛋白) の発現により免疫反応を惹起
- プラスミド含有のマイクロ粒子
- 凍結乾燥製剤



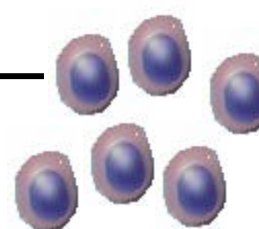
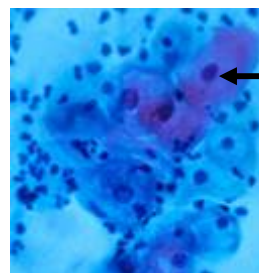
正常組織



HPV 感染部位



免疫細胞

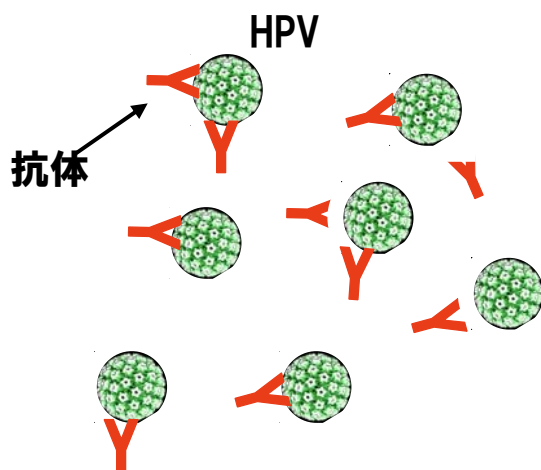


Amolimogene: 子宮頸部異形成

予防用ワクチンと治療用ワクチンとの違い

予防用ワクチン

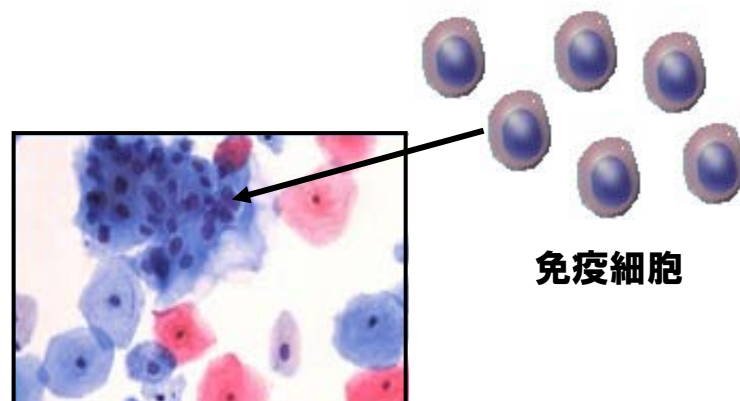
- ・ 目的: 抗原抗体反応の誘導
- ・ 抗体結合、ウイルス不活性化
- ・ 感染予防



感染の予防

治療用ワクチン

- ・ 目的: 免疫応答の誘導
- ・ 免疫細胞が子宮頸部に移動 → がん前駆細胞への結合
- ・ 病的細胞の除去 → 病変の寛解



発症した女性の治療

Amolimogeneの臨床開発 子宮頸部異形成

- **フェーズ I 試験**
 - 薬理活性を臨床で確認
 - 臨床的レスポンス: 100% (25歳以下)
- **フェーズ II 試験 (医師主導)**
 - 良好な忍容性: 67% 臨床的レスポンス (全症例)、
100% 臨床的レスポンス (25歳未満)
- **フェーズ II 試験**
 - 症例数: 161 例、無作為割付試験
 - 良好な安全性、忍容性
 - CIN2/3 患者 (全症例)の寛解: 43% vs. 27%(プラセボ)
 - CIN2/3 患者 (25歳未満)の寛解: 70% vs 23%(プラセボ)
($p=0.0001$)
- **ピボタル試験: 進行中**
 - 2本のピボタル試験
 - 最初の試験 (n=250) : 登録完了

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍)



オンコロジーパイプラインまとめ

E7389: 乳がん305スタディによる米国申請をFDAと合意、日米欧同時申請、順調な症例エントリー、申請予定2009年度

MORAb-003: フェーズI、フェーズIIデータのASCO発表;優れた卵巣がんへの効果確認、フェーズIII開始へ、申請予定2012年度

MORAb-009: すい臓がんのフェーズII試験(1st line) 進行中。中皮腫のフェーズII試験準備中。

MORAb-028: フェーズI 試験準備中

E7080: 複数のがん種における有効性確認、ベスト イン クラスを目指す、申請予定2012年度

E7107: 欧米におけるフェーズI の2試験が進行中。作用機序に基づくバイオマーカーも研究中。

amolimogene: 25歳未満の女性を対象とした、子宮頸部上皮内腫瘍のフェーズII / III試験において最終症例の臨床フェーズが終了