

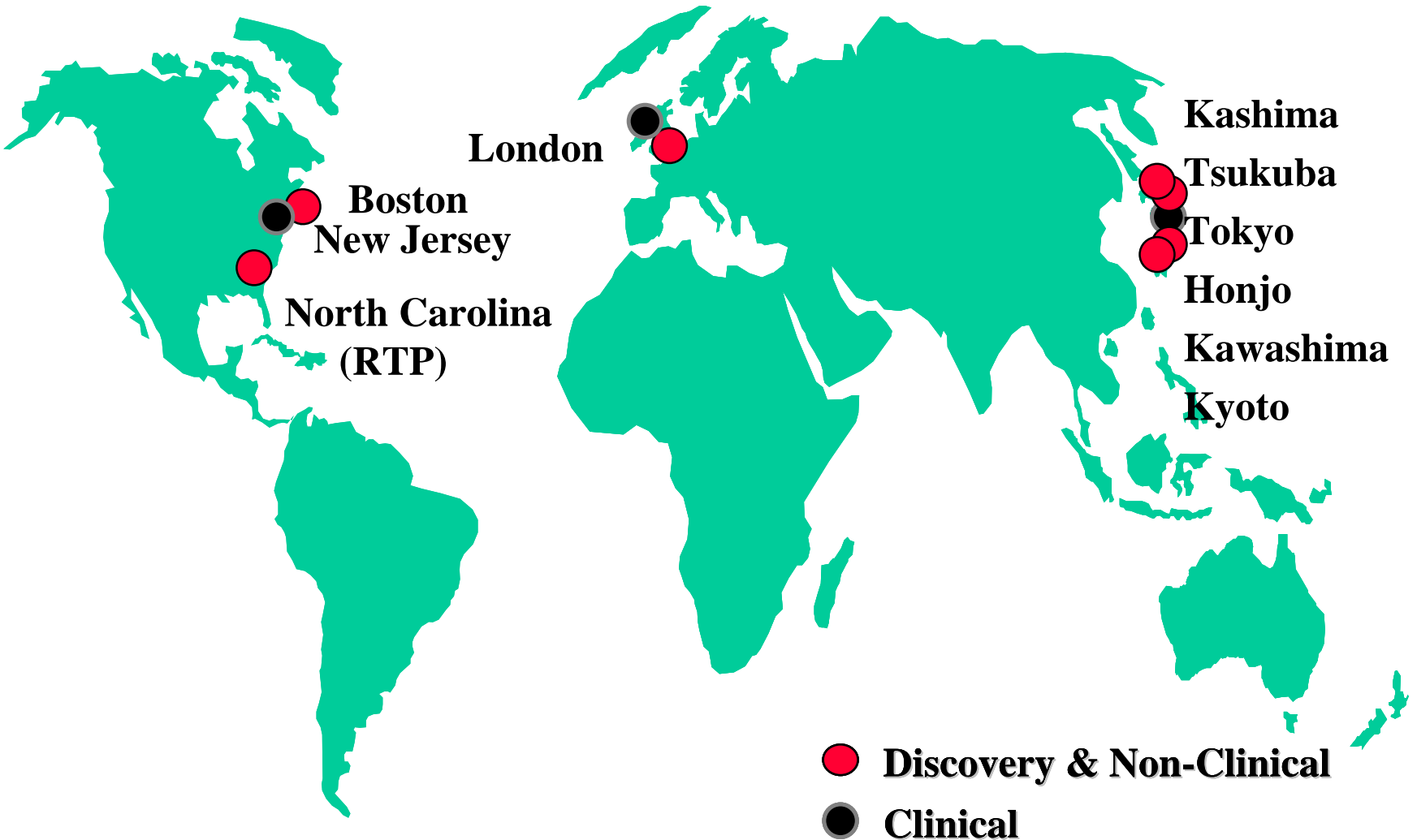


# エーザイ R & D の現況

R&D ミーティング  
2004年9月1日

執行役 創薬研究本部長  
吉松 賢太郎  
エーザイ株式会社

# エーザイ研究開発のグローバルネットワーク





# 機能配備

探索研究	開発研究*	臨床研究
Tsukuba Kyoto	Tsukuba Kashima Kawashima Honjyo	Tokyo
London		London
Boston	Boston North Carolina(RTP)	New Jersey

\*プロセスケミストリー研究、分析研究、製剤研究、安全性研究(非臨床研究)など



# 3極の探索研究ネットワーク

**Boston**



**Tsukuba**



**London**



**Kyoto**



**Therapeutic  
Approach**

神経領域

消化器領域

がん領域

フロンティア領域

**Technological  
Platform**

New Targets

New Targets

Medicinal Genetics  
Gene Hunting

Gene Function Analysis  
Gene Hunting

CombiChem, SBDD,  
HTS, Compound Library

Natural Organic  
Compound Synthesis

Medicinal Chemistry



# Eisai Global Clinical development (EGC)の創設(2004年5月)

欧米の臨床開発機能を統合  
欧米の責任体制を一本化



迅速で効率的な意思決定  
欧米の緊密な連携

## 具体的には

- ◆ 欧州臨床開発責任者はEGC長にレポート
- ◆ グローバル領域責任者の任命
  - ニューロロジー、消化器、がん、感染
- ◆ グローバル機能責任者の任命
  - 臨床薬理、データマネジメント、生物統計、プロジェクトマネジメント

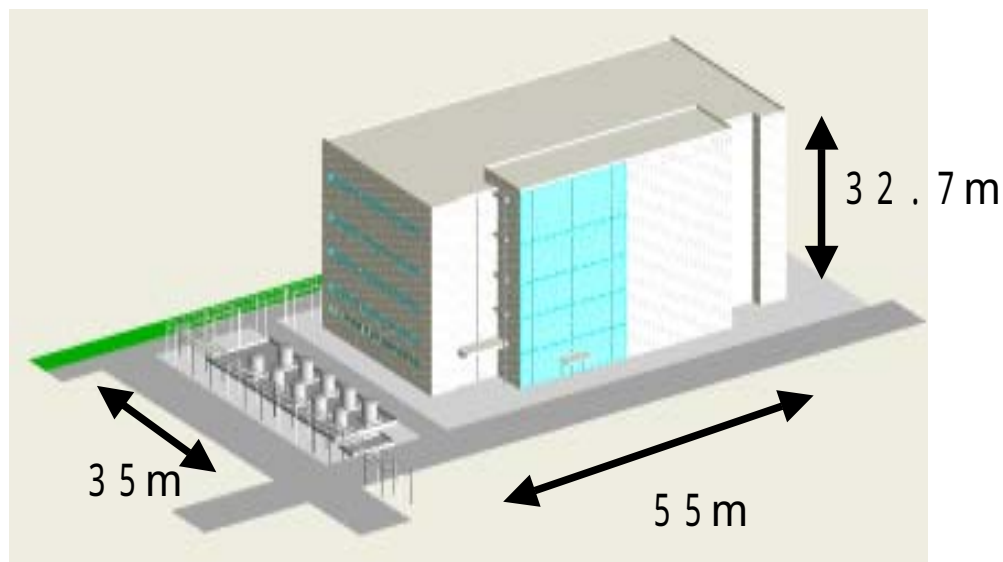
# ボストン研究所の拡張

- レンタル・ラボに分散している研究機能を集約し、さらなる機能強化を行う
- 2004年8月23日 起工式
- 2006年10月稼動予定
- 総床面積：約200,000 ft<sup>2</sup> (18,580 m<sup>2</sup>)
- 250名の研究員 (現在の40%増) に対応する研究施設



## P F 棟施設概要

- ・Pilot部分とFactory部分が併合された原薬製造プラント
- ・建築延べ床面積: 9,905m<sup>2</sup>
- ・総工費: 90億円
- ・構造: 5階建て



### 目的

- 1) 最新GMP適合プラントの保有による高質原薬のタイムリーな供給
- 2) ART, PRT/ACXの生産能力拡大と原薬原価の大幅な低減
- 3) ケミカルハザード設備による作業員への健康被害と環境汚染防止
- 4) 研究部門と生産部門のシームレス化の進展



# 創薬研究の現況





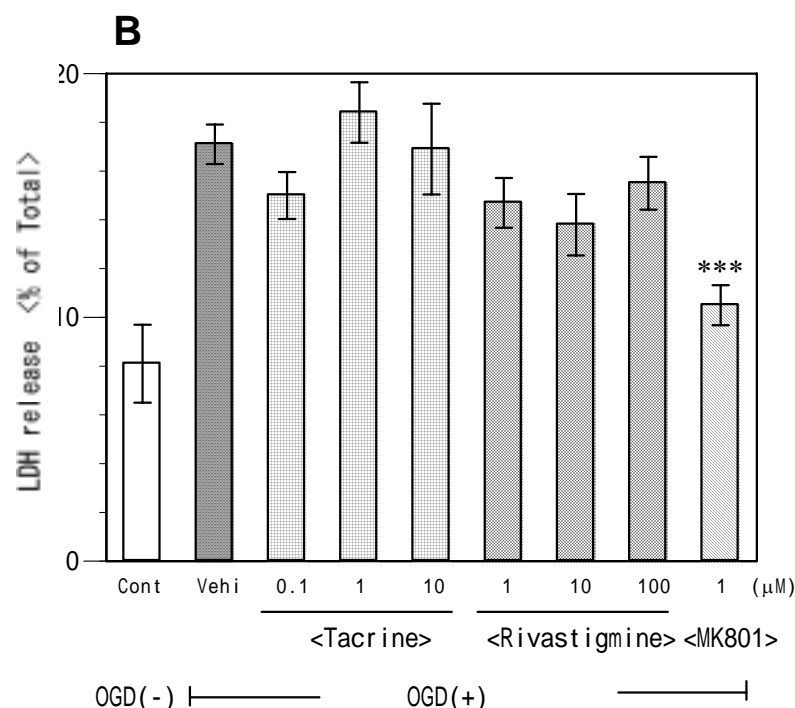
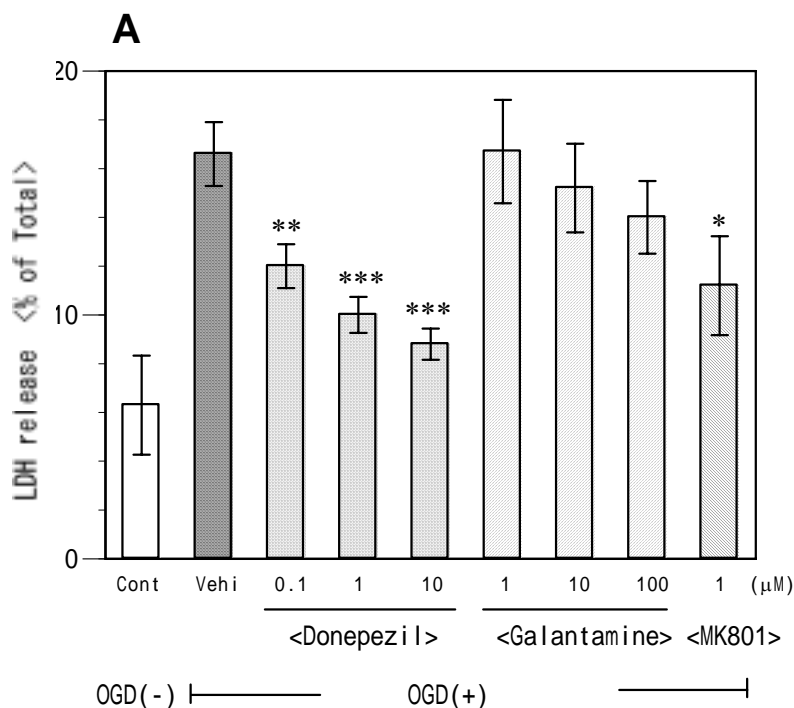
# 研究開発パイプライン

Category	Clinical			Submission
	Phase I	Phase II	Phase III	
Neuro	E2051 (Acute ischemic stroke) E2070 (Analgesics)	E2007 (MS, PD, EP) E2020 (US) (Migraine) E2020 (Severe AD) E2020 (Vascular dementia) TVP1012 (AD) E2014 (Cervical dystonia)	E2020 (Severe AD) E2020 (Dementia associated PD)	E2020 (US) (Vascular dementia) E2020 (US, EU) (Liquid formulation) E2020 (US, EU) (Rapid disintegrating tablet)
GI	E3309 (Hp eradication)	E3810 (US) (Intermittent therapy) E3620 (Prokinetics)	E3810 (Hp eradication) E3810 (sGERD)	
Immunology/ Allergy	E6040 (Autoimmune disease)	E5564 (Sepsis, CABG) D2E7 (Rheumatoid arthritis)		T614 (Rheumatoid arthritis)
Anti-cancer	E7389 (Cancer) E7820 (Cancer) E7070 (Cancer)	E7070 (Cancer) E0167 (Cancer)		
CV Metabolic	E5555 (Acute Coronary syndrome) E3030, E3030 (Diabetes)	E0735 (paf/PAF)	KES524 (Anti-obesity)	E6010 (Pulmonary embolism)
Contrast Media		E7210 (Contrast agent for ultra sound)		

赤字: 国内開発ステージ  
下線: 準備中

# アリセプトの神経保護作用

塩酸ドネペジルは低酸素・低グルコースで誘導されるラット大脳皮質神経細胞の細胞死に対して保護作用を有する。

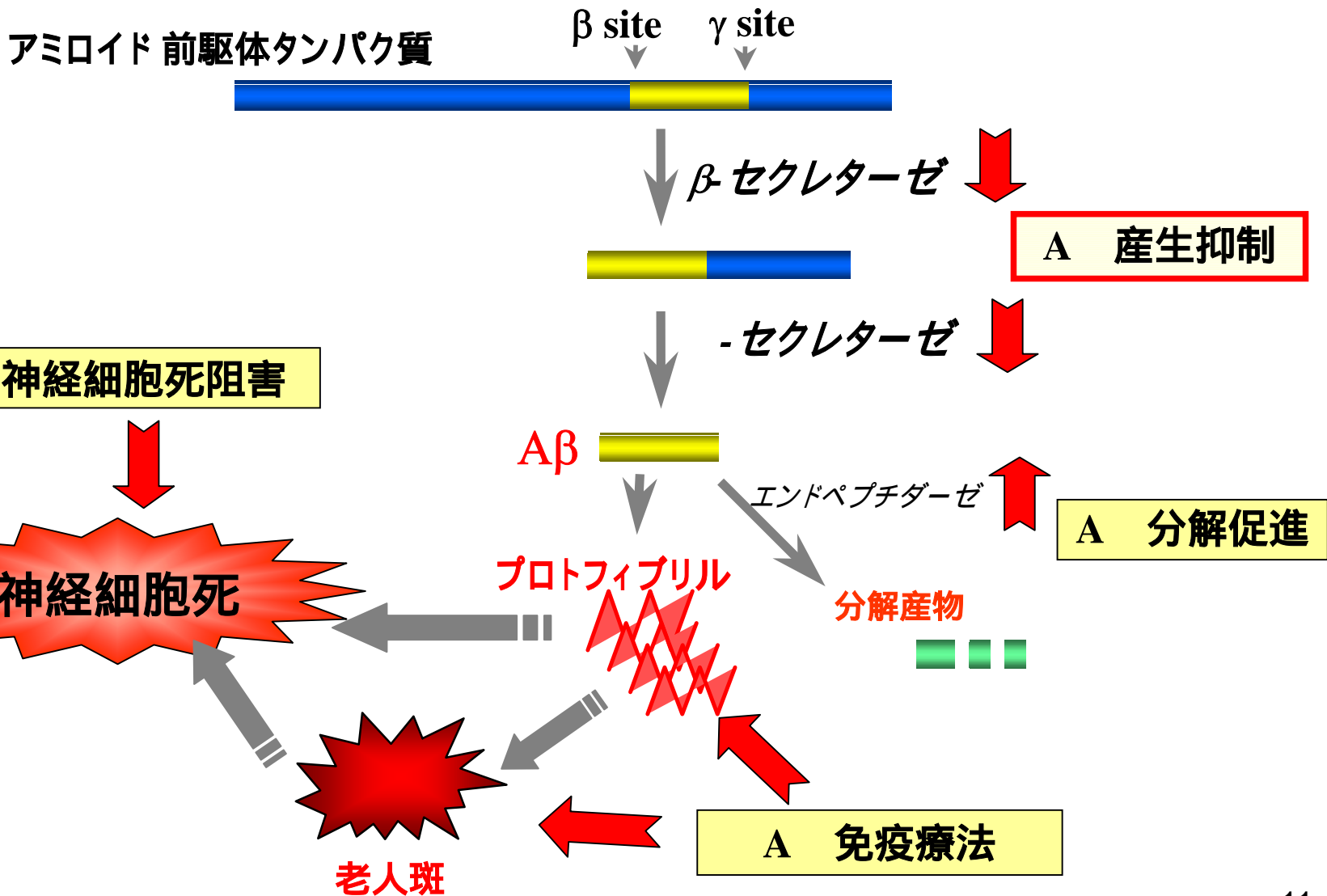


Primary culture of rat cerebral cortical neurons

OGD: oxygen-glucose deprivation  
ur. J. Pharmacol., 2003; 472: 57-63)



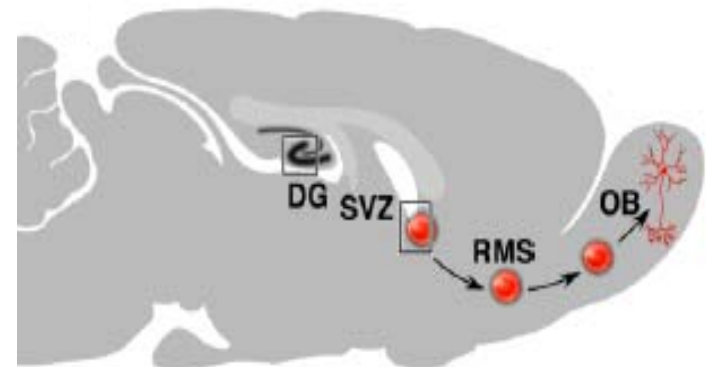
# アルツハイマー病の病態改善薬創出 Neurology を目指した多面的な取り組み



# 神経幹細胞を用いた神経変性疾患の 治療戦略

## 1. 内在性神経幹細胞の活性化

内在性神経幹細胞を活性化する因子の同定  
低分子化合物の開発



# Neurogenetics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
- **Neurogenetics社**
  - 2000年4月設立 サンディエゴ

# 消化器領域探索研究概要

## 標的疾患と治療目標

消化管不定愁訴

上部消化管不定愁訴

過敏性腸症候群

消化管運動機能異常による  
胃部および腹部の  
不定愁訴の改善

酸関連疾患

逆流性食道炎

消化性潰瘍

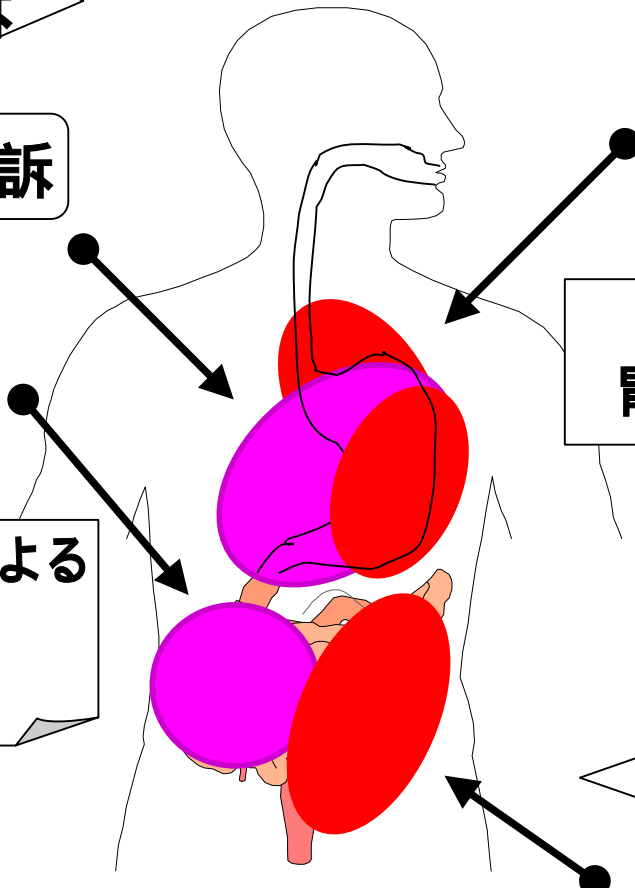
胃酸による  
胃・食道障害の改善

炎症性腸疾患

クローン病

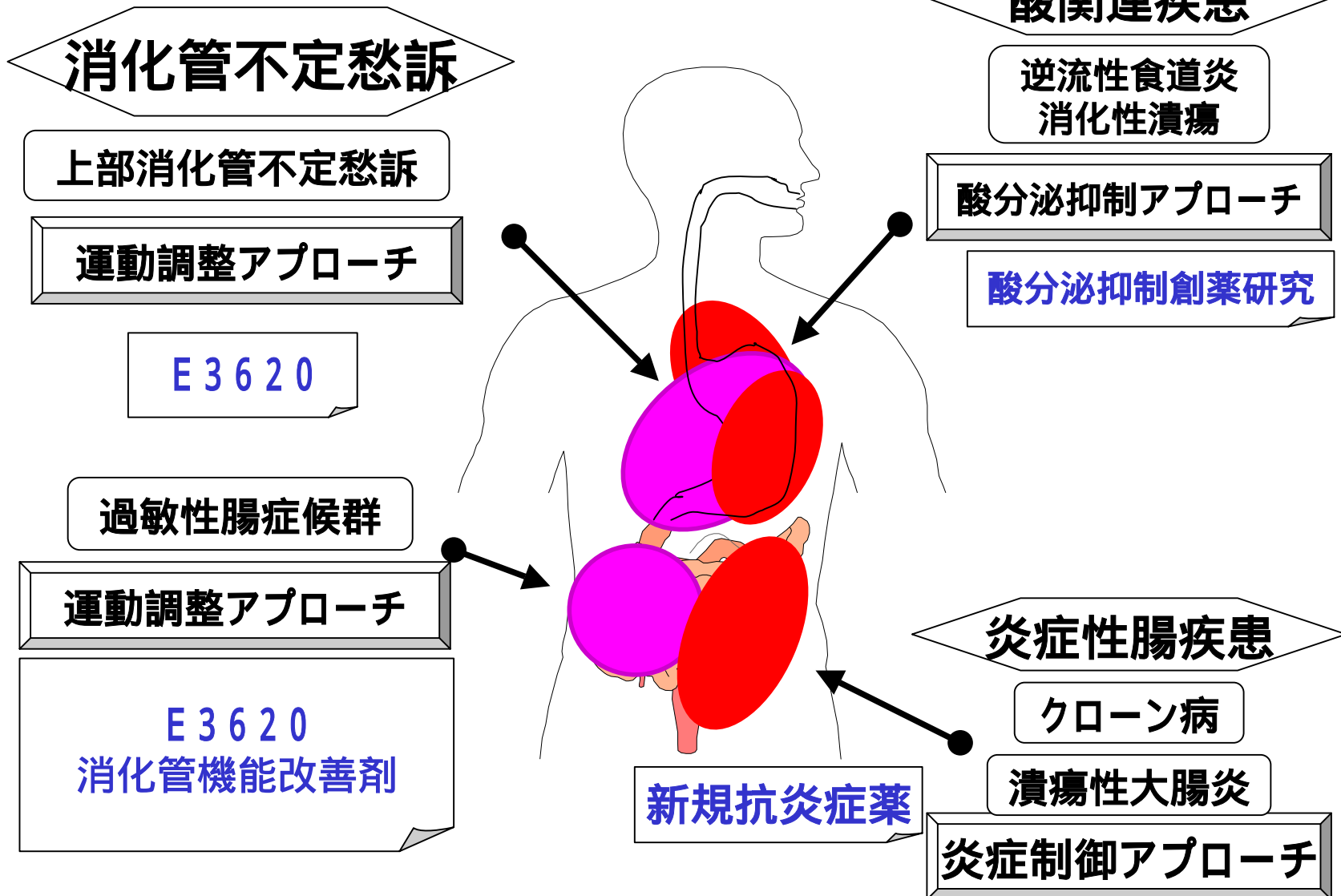
潰瘍性大腸炎

難治性消化管炎症の治療



# 消化器領域探索研究概要

## 標的疾患と創薬アプローチ



# 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  
チューブリン重合阻害  
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  
チューブリン重合阻害  
前臨床

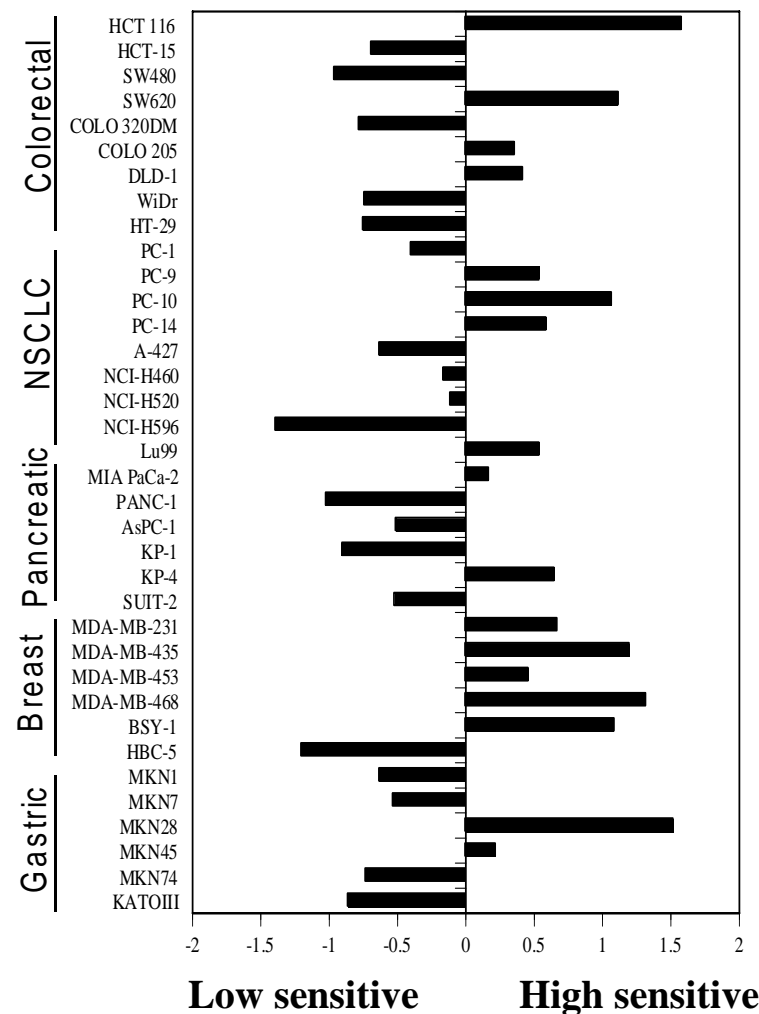
E7080  
VEGF受容体  
チロシンキナーゼ阻害  
前臨床



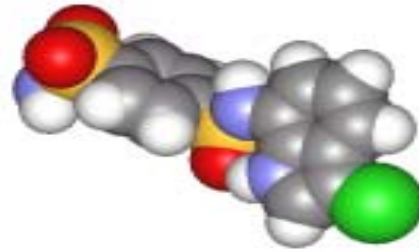
# E7070 (indisulam)

## 細胞周期 G 1 期を標的とする抗がん剤: Ph. II

- ・大腸がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん株に対して腫瘍縮小効果
- ・イリノテカンと併用で相乗効果  
-トポイソメラーゼIIの発現抑制
- ・プラチナ系および5-FU系抗がん剤と優れた併用効果  
-グルタチオン合成酵素の発現抑制  
-チミジル酸合成酵素の発現抑制



# E7070作用メカニズム解明の検討(進行中)



## プロテオーム

### E7070 結合蛋白

**More than 10 proteins**  
**For example: cMDH**  
(Cytosolic malate dehydrogenase)

E7070 binds cMDH  
competitively with NADH

## 遺伝子発現解析

### E7070 バイオマーカー

**A set of response  
marker genes**

Reduction of Topo II $\alpha$  etc.  
In response to  
E7070 treatment

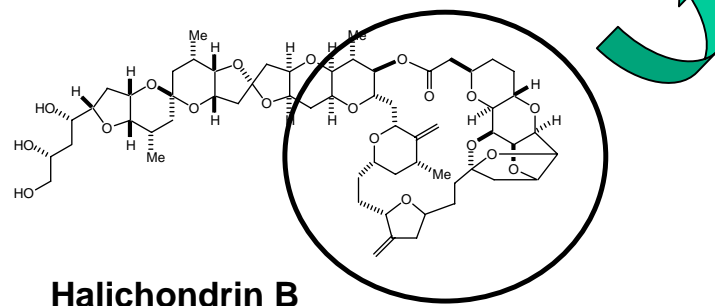
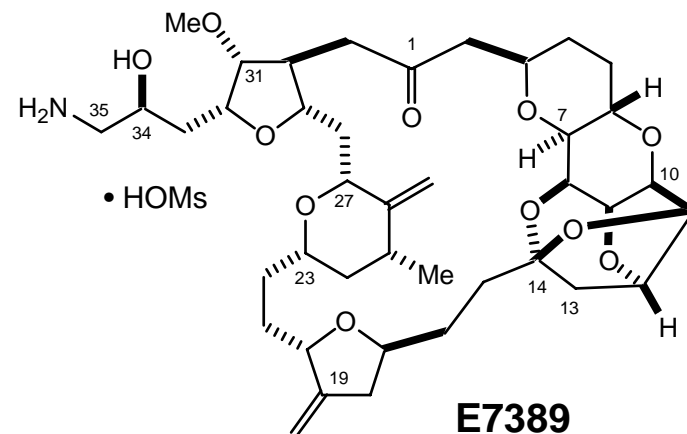
## 薬理学的手法

### E7070 作用様式

**G1 cell cycle arrest  
by Induction of  
CDK inhibitor p21**  
P21 inhibits G1/S  
Cell cycle transition

## チューブリン重合阻害剤: Ph. I

- 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。
- 天然ハリコンドリンBの供給が限られており抗がん剤としての開発が行えない状況。
- 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。



## チューブリン重合阻害剤: Ph. I

- 種々のヒトがん移植モデルで優れた効果

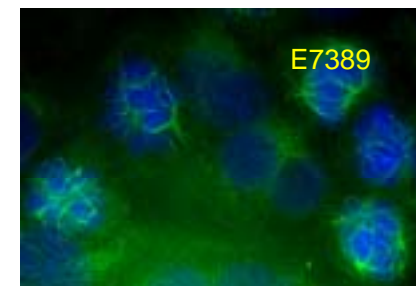
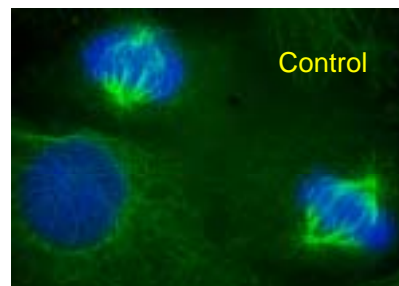
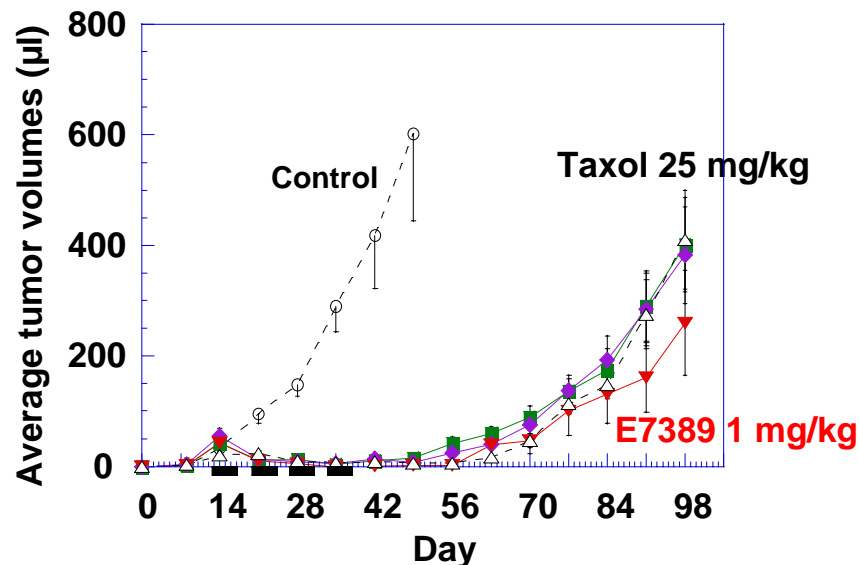
- MDA-MB-435 乳がん
- COLO 205 大腸がん
- LOX メラノーマ
- OVCAR-3 卵巣がん
- H522 肺がん

- タキソール感受性株に対して  
タキソールより優れた効果

- タキソール耐性株にも有効

- 他の抗チューブリン薬剤(タキソール、  
ピンカアルカロイドなど)とは異なる  
チューブリンへの作用を有する。

ヒト乳がんMDA-MB-435 移植モデル



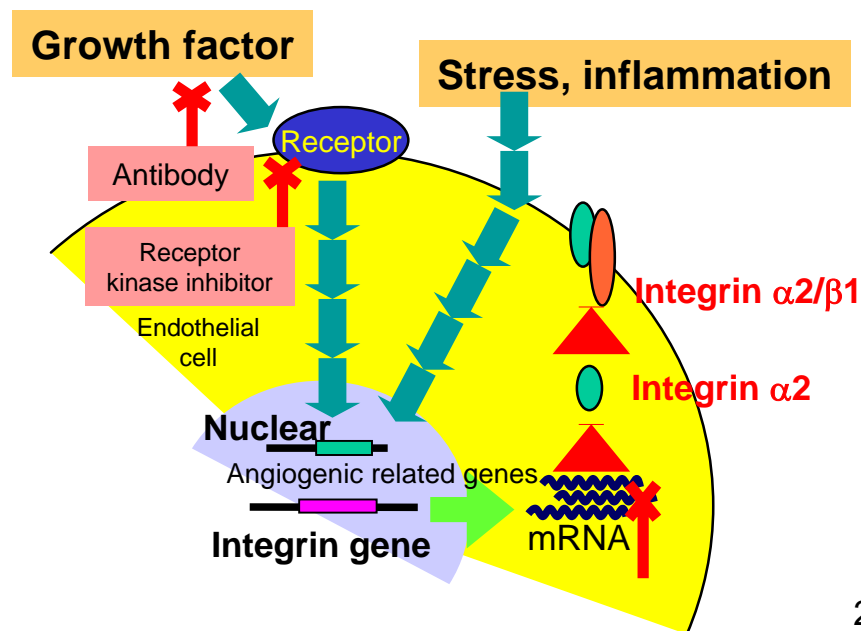
# E7820

## 経口血管新生阻害剤: Ph. I

- ・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 $\alpha 2$ 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。

### In vitro血管新生阻害活性

Compounds	Angiogenic factor	IC50 (range) (mg/mL)
E7820	bFGF	0.20 (0.18 - 0.22)
	VEGF	0.24 (0.21-0.38)
TNP-470	bFGF	>5
	VEGF	>5
Marimastat	bFGF	>5
	VEGF	>5
SU5416	bFGF	>5
	VEGF	0.19 (0.18-0.19)

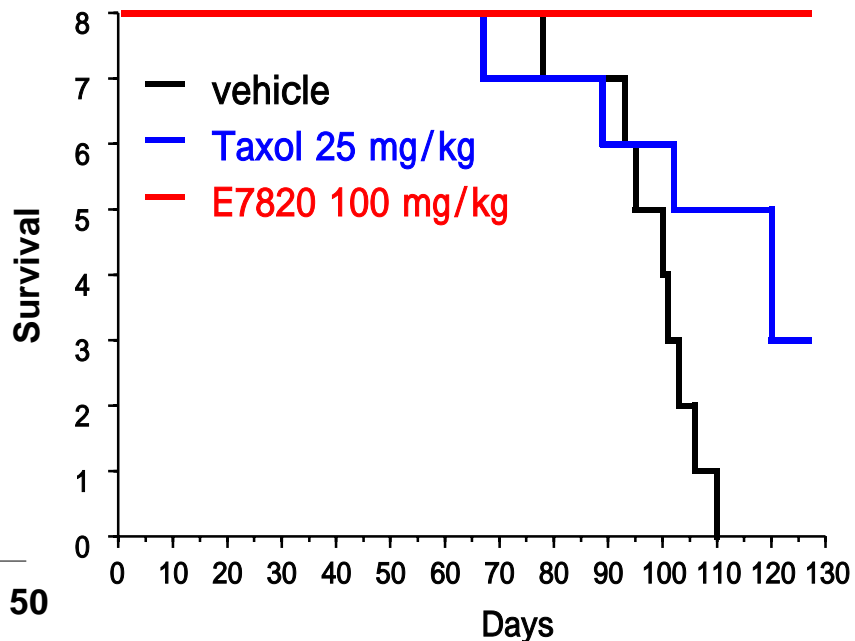
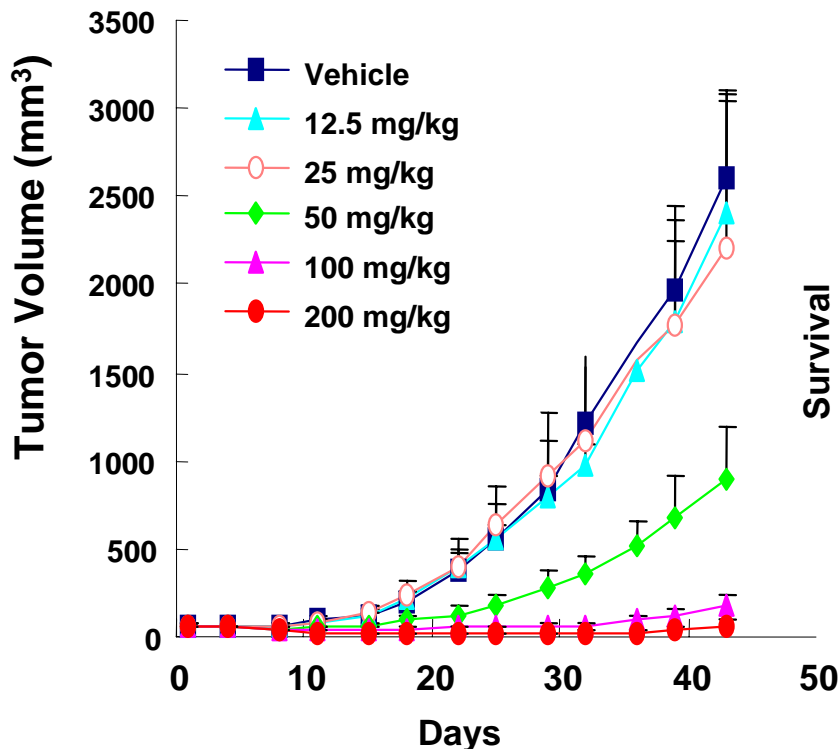


# E7820

## 経口血管新生阻害剤: Ph. I

- 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生存期間の延長効果  
ヒト膵がんKP-1移植モデル

ヒト乳がん MDA-MB-435 移植モデルでの生存曲線



# E7080

## 経口血管新生阻害剤: Ph. I 準備中

- ・強力なVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤  
VEGF; 血管内皮細胞増殖因子
- ・抗VEGF抗体 (Avastin) が臨床有用性を示している。

キナーゼ阻害活性					IC50 (nM)
	SU11248	PTK787	ZD6474	CP-547,632	E7080
VEGFR	64	124	191	178	3.6
FGFR1	1,500	>10,000	1,400	160	25
EGFR	>10,000	>10,000	220	>10,000	>10,000
PDGFRb	120	410	6,750	2,000	50

# E7107

新規抗がん剤, プラジエノライド誘導体,  
発酵産物由来 : 前臨床

・ 強力な腫瘍縮小効果; 複数の移植モデルで腫瘍の完全消失

・ ‘*pRB loss and high cyclin E*’  
がE7107に高感受性を示すがん細胞に共通に認められる;  
感受性予測因子の可能性

\* メルシャンと共同で発見

cell lines	pRB 欠失	Cyclin E	T/C%
BSY-1	Yes	+++	0
MDA-MB468	Yes	+++	0
LC-6-JCK	Yes	+++	0
OVCAR3	Yes	+++	0
NCI-H146	Yes(mt)	+++	1
NCI-H69	Yes(mt)	±	1
NCI-H526	Yes	+	1
PC-3		++	2
FaDu		±	3
WiDr		±	4
HBC4		+ +	5
Lu99		±	8
NCI-H510	Yes	+	10
NCI-H596	Yes	+++	18
KPL-4		+	23
SK-OV-3		++	27
DU145	Yes(mt)	+++	28
MDA-MB435		++	28
HT-29		+	28
SW620		+	28
NCI-H460		+	33
KM12		+	34
NCI-H522		+++	42
DLD-1		+	47
Calu-1		++	55



# リンクジェノミクス社との提携

Genome-wide analysis of genetic aberrations in cancer



**Genome-wide HR DNA chip**

DNA analysis of tumor tissues  
Clinical samples  
Relation of stage, response and prognosis

Genomic aberration-Cancer stage Data base

Specificities of Tumors and Tissues, Drug response

新規標的遺伝子の同定

抗がん剤開発  
(エーザイ)

# E5555

## 経口 PAR-1拮抗剤: Ph. I

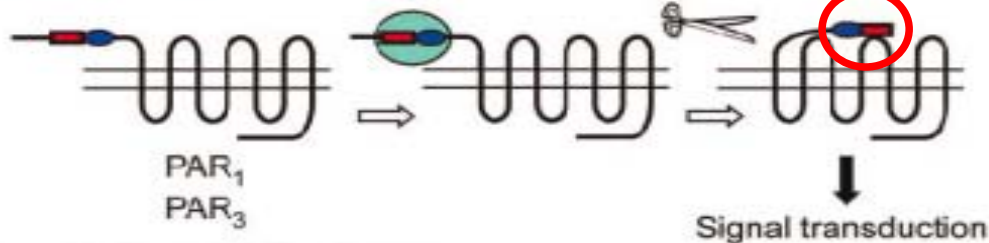
適応症: 急性冠症候群 (ACS)

*PAR-1: protease-activated receptor- 1*

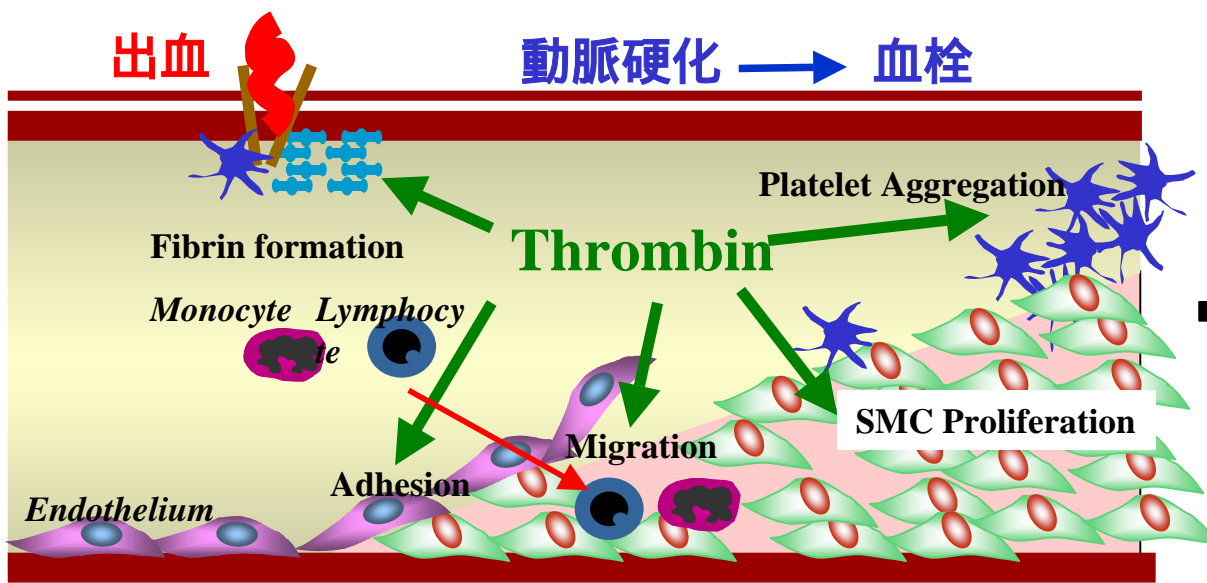
A Protease binding to PARs

Thrombin

Tethered ligand  
 Hirudin-like thrombin binding site



E5555



急性冠症候群  
(不安定狭心症  
心筋梗塞)

## 経口 PAR-1拮抗剤: Ph. I 適応症: 急性冠症候群 (ACS)

### 薬理活性

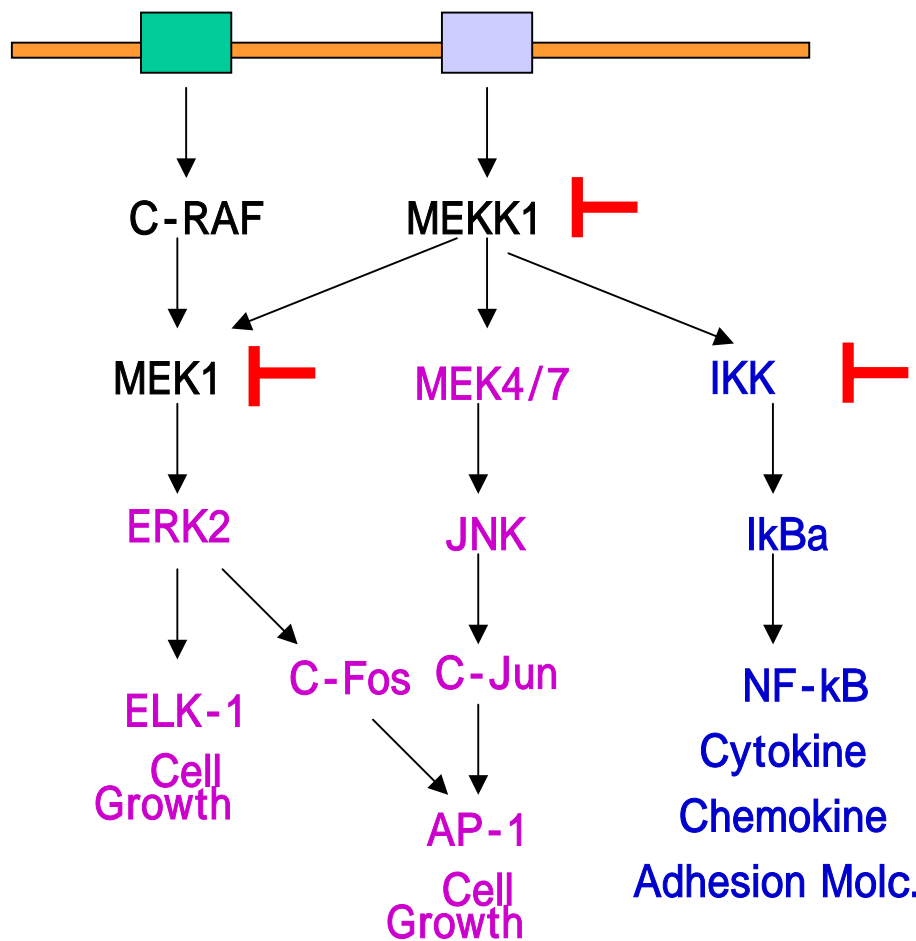
Test	Human	Monkey	Guinea pig	Rat
<i>In vitro</i>				
PAR-1結合 (IC50)	19 nM	N.T.	N.T.	N.T.
血小板凝集 (IC50)	64 nM	12 nM	N.T.	N.T.
平滑筋増殖 (IC50)	28 nM	N.T.	N.T.	160 nM
<i>In vivo</i>				
血栓症モデル (30mg/kg)			Effective plasma conc.: 56 nM	
内膜肥厚モデル (30mg/kg)				Effective
出血時間 (1,000mg/kg)			No prolongation plasma conc.: 281 nM	

N.T.: Not Tested

# フロンティア領域での探索研究

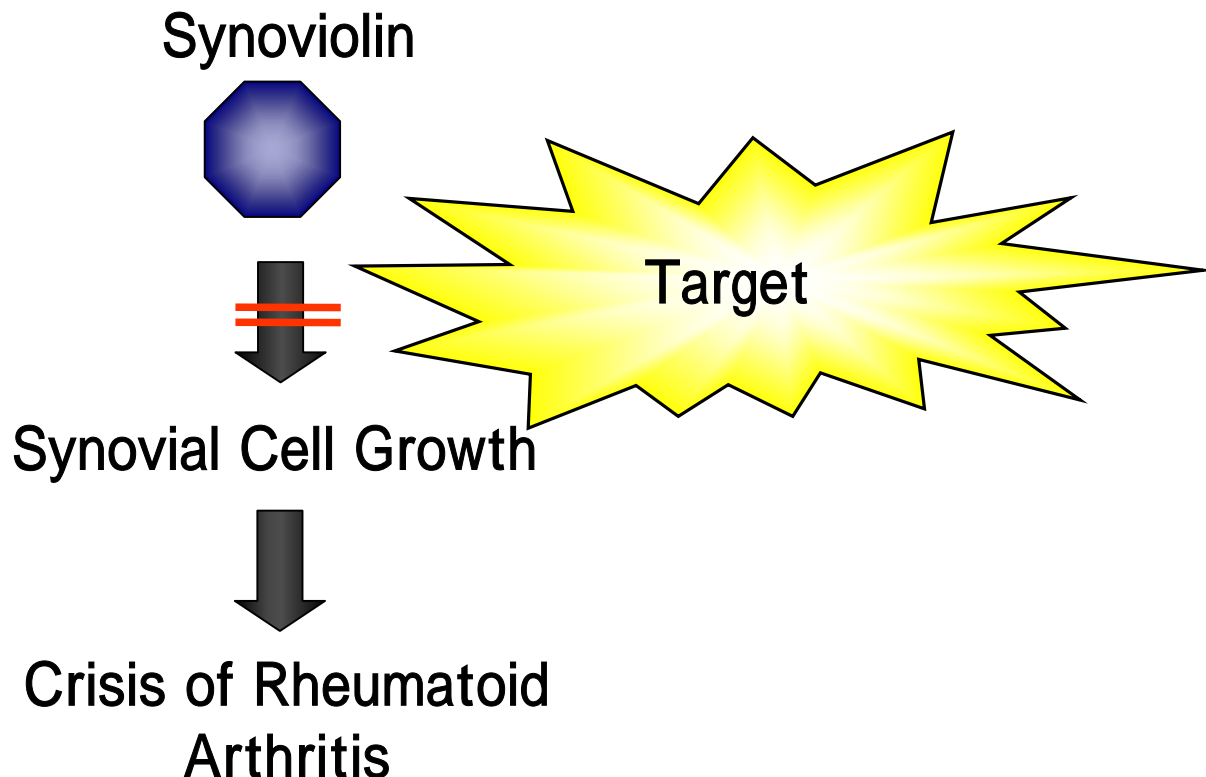
ターゲット: MEKK1, MEK1 and IKK  $\beta$

EGF, KGF, .... IL-1, TNF, LPS,...



Inflammation pathways  
Proliferation pathways

# ロコモジェン社との共同研究 滑膜増殖抑制による慢性関節リウマチ治療薬の開発



## ロコモジェン社

加齢性疾患に関連する新規遺伝子・タンパク質の発見を新薬開発に結実するための研究開発型バイオベンチャーとして、「バイオテック・ヘルスケア1号投資事業有限責任組合」の出資を受けて設立された



# 国際臨床研究

長谷川 二郎

執行役 国際臨床研究担当

エーザイ株式会社

2004年9月1日



# 2004年度 臨床研究重点目標 (1)

## 1. 新グローバル品の開発成功率を高める

- グローバル4品の創薬概念の検証を完了 -

- E2007 パーキンソン病 フェーズIIb (欧州)
- E5564 敗血症 フェーズII(米国)  
冠動脈バイパス形成術後の予後改善 フェーズII (米国)  
冠動脈バイパス形成術後の予後改善 フェーズIIb (欧州)
- E7070 乳がん 単独療法 フェーズIIb (米国)  
大腸がん イリノテカンとの併用療法 フェーズII (欧州)
- E7389 乳がん フェーズII (米国)



# 2004年度 臨床研究重点目標 (2)

## 2. アリセプトおよびパリエット/アシフェックスの ライフサイクル・マネジメント強化

### アリセプト

- フェーズ 治験登録の2004年度中の完了
  - 脳血管性痴呆 (米国/欧州)
  - 高度アルツハイマー病 (米国/欧州/日本)
  - パーキンソン病に伴う痴呆 (欧州)
- } 2005年度申請
- 口腔内崩壊錠、液剤の承認取得 (米国/欧州)

### パリエット/アシフェックス

- 間歇療法 フェーズ の進展 (米国)
- 非びらん性GERD、H.ピロリ菌除去 フェーズ の進展 (日本)





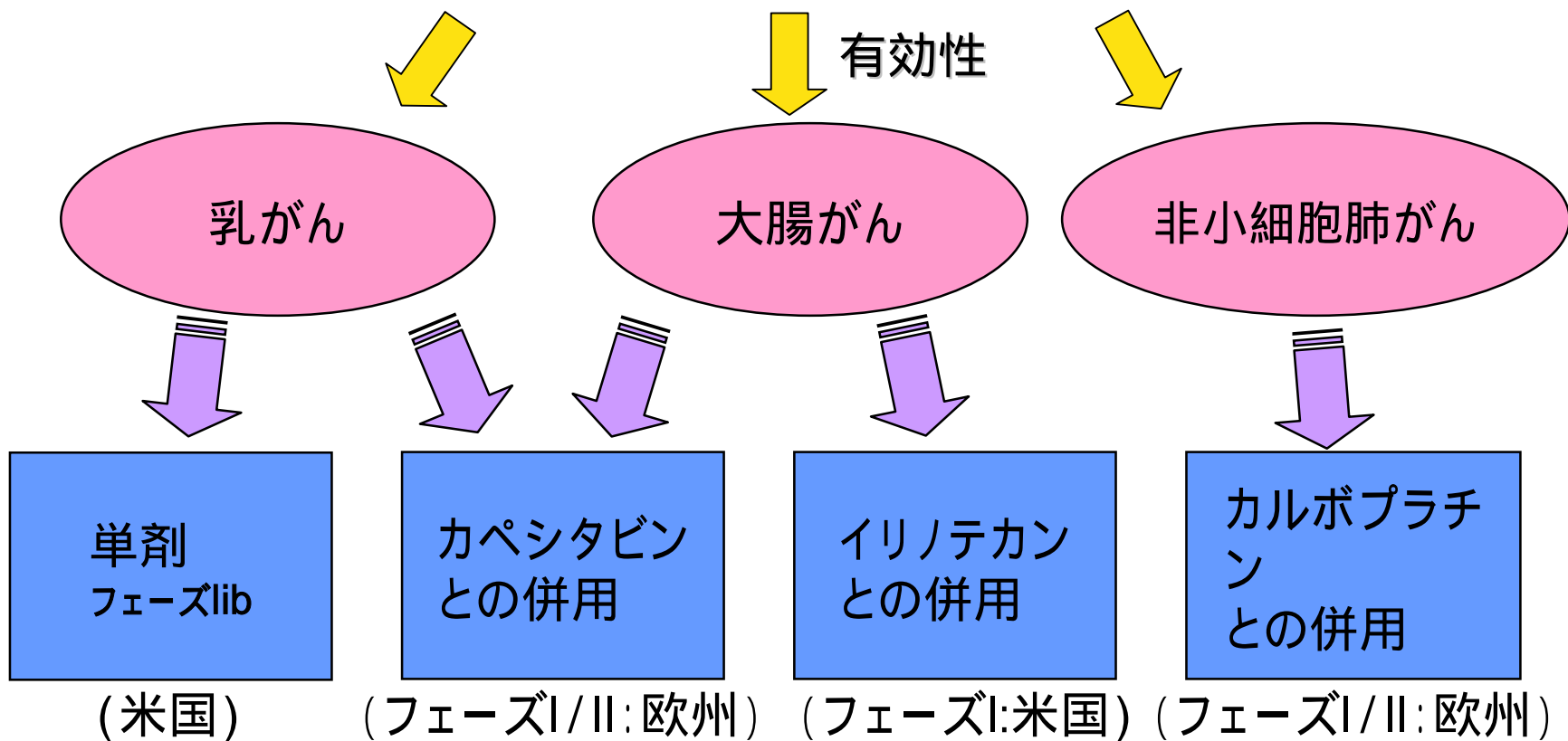
# E7070 (indisulam)

細胞周期 G 1 期を標的とする抗がん剤

# E7070 臨床試験

## 単剤療法 フェーズIIa

完了： 大腸がん(欧州)、非小細胞肺がん(欧州)、頭部、頸部がん(米国)  
乳がん(欧州)、メラノーマ(欧州)、腎がん(米国/欧州)  
準備中：胃がん(日本)





## 204試験結果(乳がん、欧州)および カペシタビンとの比較

薬剤名	E7070	カペシタビン	カペシタビン
開発段階			
症例数	20	162	71
PR	15%	20%	17%
SD	40%	40%	38%

PR:Partial Response

SD:Stable Disease



# E7070臨床試験の進展状況

## 単剤療法

- 2004年1月、**乳がんのフェーズ b試験**開始（米国）
- 2006年度の新薬承認申請を目指す

## 併用療法

### ◆イリノテカンとの併用

- フェーズ Ⅱ で至適用量を確認（米国）
- 大腸がん患者でレスポンス確認
- 2004年7月、**大腸がんのフェーズ Ⅲ試験**開始（欧州）
- 2006年度の新薬承認申請を目指す

### ◆カペシタビンとの併用

- フェーズⅠで至適用量を確認（欧州）
- 大腸がんのフェーズⅡ試験準備中（欧州）
- 乳がんのフェーズⅡ試験準備中（欧州）

### ◆カルボプラチンとの併用

- フェーズⅠで至適用量を確認（欧州）
- 非小細胞肺がんのフェーズⅡ試験 開始（欧州）



E7389

チューブリン重合阻害剤

■抗がん剤



# E7389 – フェーズ I

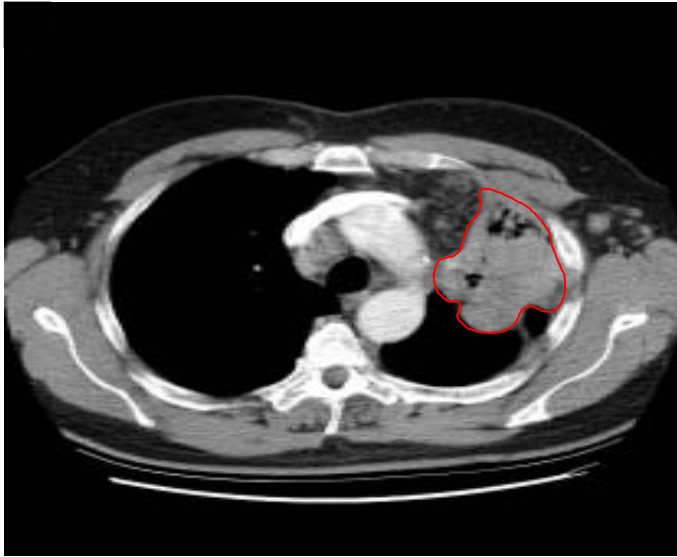
- 米国立がん研究所による治験
  - NC5730 (1クールDay1, 8, 15投与の28日間、静注投与)
    - 最大耐用量に到達
    - 非小細胞肺癌患者でレスポンス確認  
(タキサンには効果なし)
- エーザイによる治験
  - 101試験 (1クールDay1, 8, 15投与の28日間、1時間点滴静注)
    - 状況:実施中
  - 102 試験 (1クールDay1投与の21日間、1時間点滴静注)
    - 状況:実施中

# 非小細胞肺癌患者

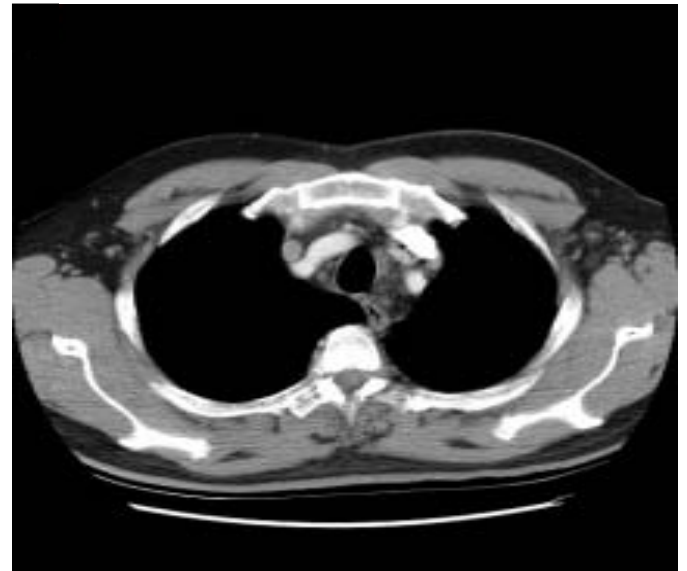
04/2/24

04/4/15

先端部



中心部





# E7389 – フェーズ I、

## フェーズ

- 米国立がん研究所による治験
  - NC5730 (1クールDay1, 8, 15投与の28日間、静注投与)
    - 最大耐用量に到達
    - 非小細胞肺癌患者でレスポンス確認  
(タキサンには効果なし)
- エーザイによる治験
  - 101試験 (1クールDay1, 8, 15投与の28日間、1時間点滴静注)
    - 状況:実施中
  - 102 試験 (1クールDay1投与の21日間、1時間点滴静注)
    - 状況:実施中

## フェーズ

- 単剤療法
  - [201 試験 \(乳がん\)](#)
  - 202 試験 (非小細胞肺癌)





# E2007

## AMPA 受容体拮抗剤

- パーキンソン病
- てんかん
- 多発性硬化症



# E2007 臨床試験

## 2003年度実績

- パーキンソン病、てんかん、多発性硬化症のフェーズIIa 試験完了 (欧州)

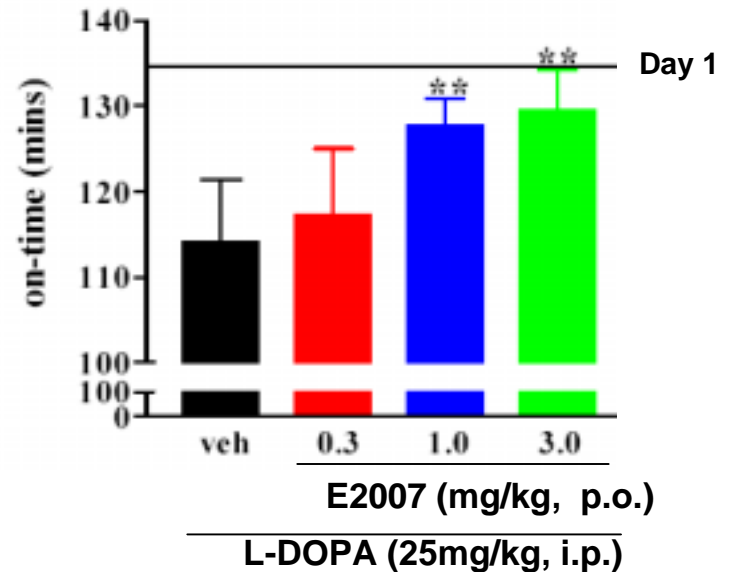
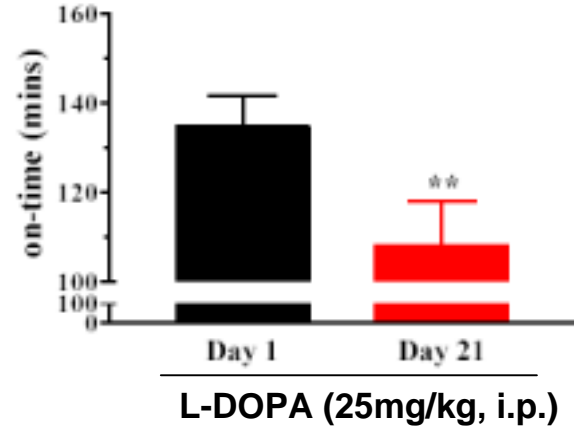
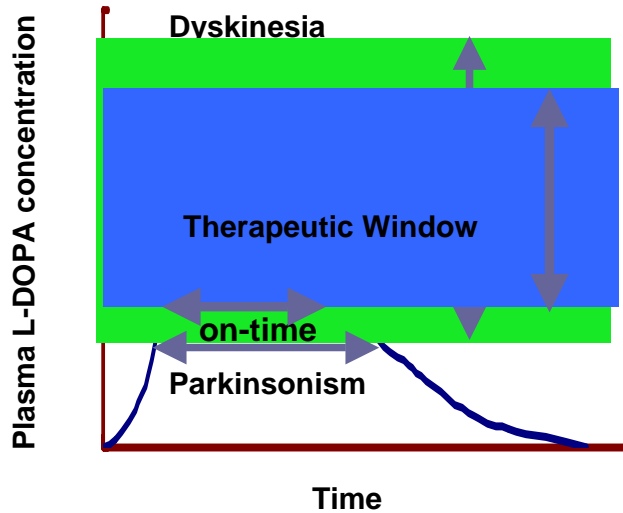
## 現在の状況

- パーキンソン病のフェーズIIb 試験実施中 (欧州)
- てんかんのフェーズIIb 試験準備中 (米国)



# パーキンソン病モデルラットにおけるE2007の Wearing Off 現象改善効果

E2007投与中の  
進行期パーキンソン病





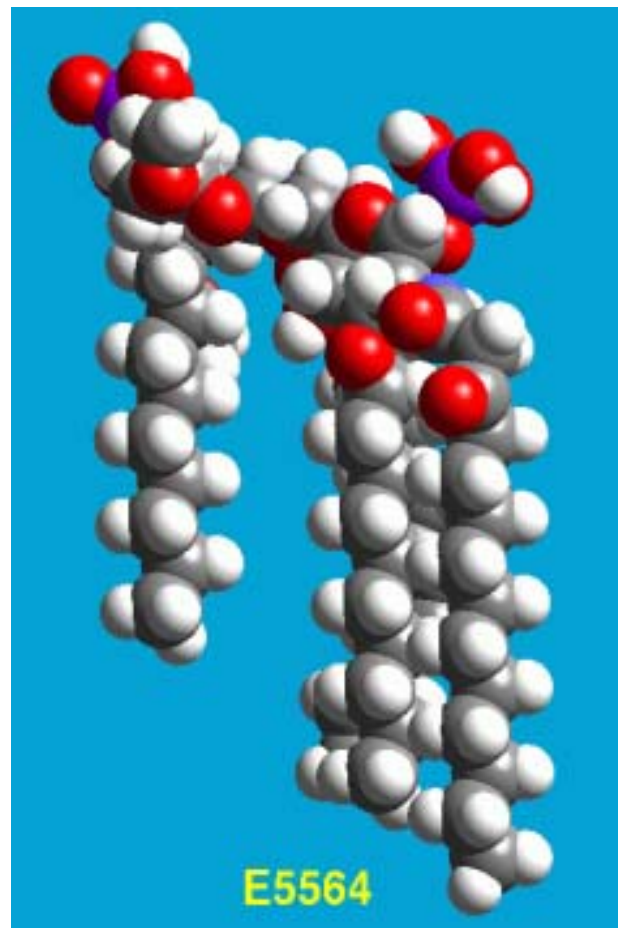
# E5564 (eritoran)

## エンドトキシン拮抗剤

- 敗血症
- 冠動脈バイパス形成術後の  
予後改善

# E5564 (エンドトキシン拮抗剤)

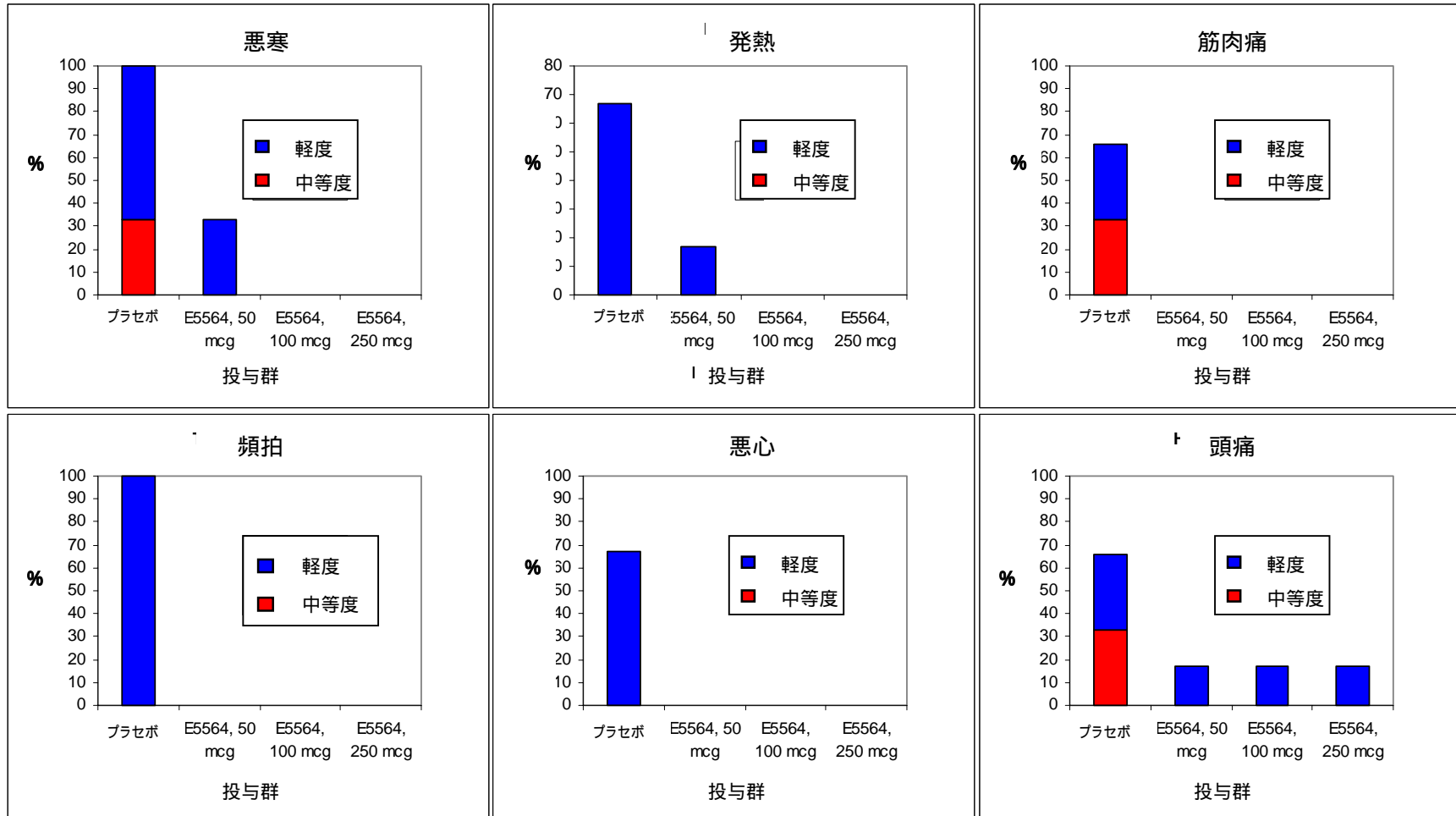
- 適応：
  - 敗血症
  - 冠動脈バイパス形成術後の予後 (CABG)
    - Prophylactic use of endotoxemia after Coronary artery bypass graft surgery
- 開発段階
  - 敗血症 フェーズII: 3期 実施中(米国)
  - CABGフェーズIIa : 3期 完了(米国)
  - CABGフェーズIIb : 実施中(欧州, カナダ)
- 新薬承認申請
  - 2007年度 (CABG), 2008年度 (敗血症)





# E5564によるLPS誘導諸症状の抑制

## - フェーズ 試験成績 -

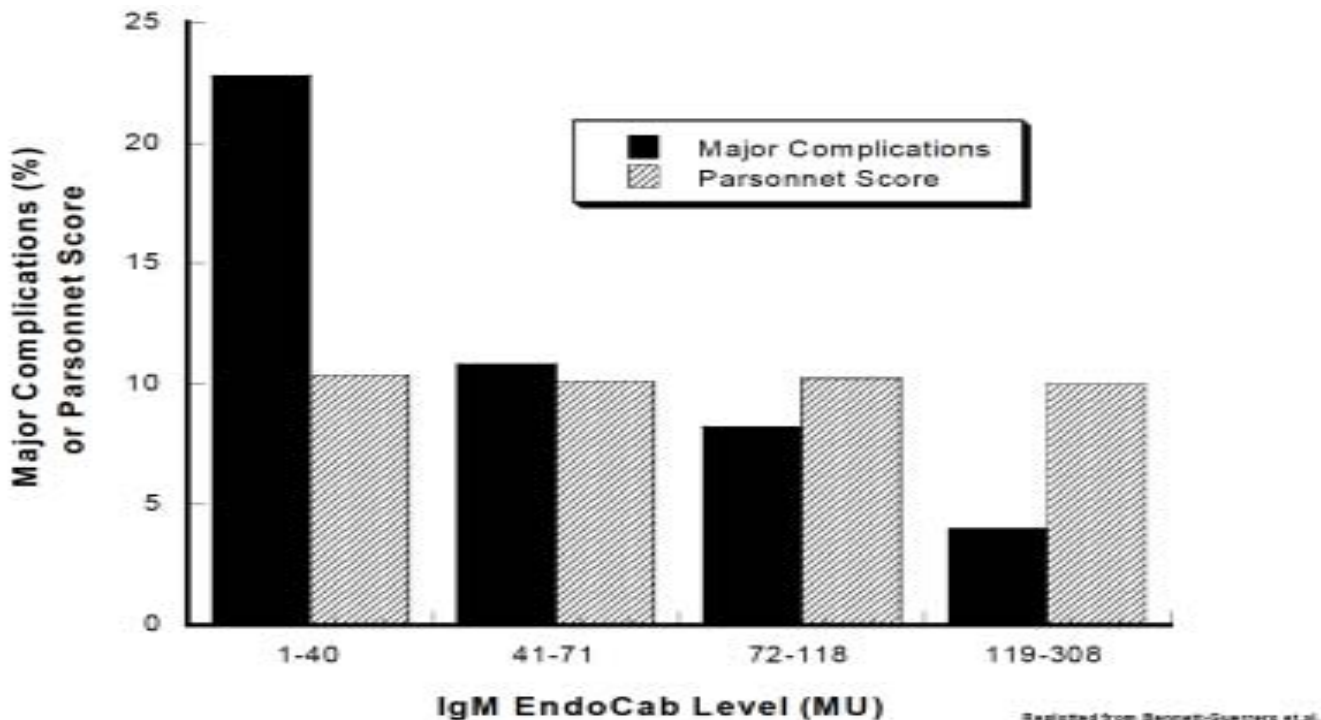


E5564 は、ヒトのエンドトキシン血症におけるLPS誘導症状の完全抑制に成功した唯一の薬剤



# C A B G 適応で有効性が期待される根拠

- 抗エンドトキシン IgM 抗体価による主な合併症の発生率 -



Patients (N=301) were evaluated for EndoCAb IgM value and CABG surgical outcome. Major complications were defined by hospital length of stay > 10 days and plotted vs. quartile rank of pre-surgical plasma EndoCAb IgM value. For details see Bennet-Guerrero et al. (1997).



# R & Dのグローバル品パイプライン

Category	Clinical			Submission
	Phase I	Phase II	Phase III	
Neuro	E2051 (Acute ischemic stroke) E2070 (Analgesics)	E2007 (MS, PD, EP) E2020 (US) (Migraine) <u>E2020</u> (Severe AD) <u>E2020</u> (Vascular dementia) TVP1012 (AD) <u>E2014</u> (Cervical dystonia)	E2020 (Severe AD) E2020 (Dementia associated PD)	E2020 (US) (Vascular dementia) E2020 (US, EU) (Liquid formulation) E2020 (US, EU) (Rapid disintegrating tablet)
GI	E3309 (Hp eradication)	<u>E3810 (US)</u> (Intermittent therapy) <u>E3620</u> (Prokinetics)	<u>E3810</u> (Hp eradication) <u>E3810</u> (sGERD)	
Immunology/ Allergy	<u>E6040</u> (Autoimmune disease)	E5564 (Sepsis, CABG) <u>D2E7</u> (Rheumatoid arthritis)		<u>T614</u> (Rheumatoid arthritis)
Anti-cancer	E7389 (Cancer) E7820 (Cancer) <u>E7070</u> (Cancer)	E7070 (Cancer) <u>E0167</u> (Cancer)		
CV Metabolic	E5555 (Acute Coronary syndrome) E3030, <u>E3030</u> (Diabetes)	<u>E0735</u> (paf/PAF)	<u>KES524</u> (Anti-obesity)	<u>E6010</u> (Pulmonary embolism)
Contrast Media		<u>E7210</u> (Contrast agent for ultra sound)		

赤字: 国内開発ステージ  
下線: 準備中





# パリエット/アシフェックス アリセプト のアップデート



# 最近の承認申請関連実績

- パリエットのオン・デマンド療法承認取得
  - [2004年4月](#) (欧州)
- パリエットのゾリンジャー・エリソン症候群適応承認取得
  - [2004年6月](#) (欧州)
- アリセプトの口腔内崩壊錠承認取得
  - [2004年3月](#) (日本)
- アリセプトの口腔内崩壊錠承認申請
  - [2003年12月](#) (欧州、米国)
- アリセプトの液剤承認申請
  - [2003年12月](#) (米国)
  - [2004年5月](#) (欧州)



パリエット / アシフェックス

**AcipHex**<sup>®</sup>  
*rabeprazole sodium*



# パリエット / アシフェックス ライフサイクル・マネジメント

製品 / 適応	フェーズ	フェーズ	フェーズ	申請	発売
アシフェックス / パリエット (H. pylori除菌) 米欧					
アシフェックス / パリエット (症候性ERD / GORD) 米欧					
パリエット (逆流性食道炎維持療法) 日					
パリエット (GORDのオンデマンド療法) 欧					
パリエット (Zollinger - Ellison症候群) 欧					
パリエット (H. pylori除菌) 日					
パリエット (非びらん性胃食道逆流症) 日本					
アシフェックス (非症候性GERDの間歇療法) 米					



# アリセプト

ONCE-A-DAY  
**ARICEPT**<sup>®</sup>  
(donepezil HCl)  
5-MG AND 10-MG TABLETS



# アリセプト

## ライフサイクル・マネジメント

製品/適応	フェーズ	フェーズ	フェーズ	申請	発売
アリセプト (脳血管性痴呆) 米					
アリセプト (高度AD) 米欧日					
アリセプト (パーキンソン病に伴なう痴呆) 欧					
アリセプト (片頭痛予防) 米欧					
アリセプト (口腔内崩壊錠) 日					
アリセプト (速崩錠) 米欧					
アリセプト (液剤) 米欧					



# 脳血管性痴呆

## 高度アルツハイマー型痴呆 (効能追加)

- 脳血管性痴呆
  - US
    - NDA 申請: Sep 02
    - 非承認通知: Jul 03
  - EU
    - MAA 申請: Oct 02
    - 申請取り下げ: Apr 04
  - 今後の戦略
    - 3本目の pivotal 試験完了 (E2020-A001-319)
      - US: 話し合いの継続と補強データの提出 (FY05: 予定)
      - EU: 試験結果と併せMAA 再提出 (FY05: 予定)
- 高度アルツハイマー型痴呆
  - DON-NY-324 (予備試験)
    - 中等度 ~ 高度 AD
  - E2020-A001-315 (pivotal 試験)
    - 高度 AD

# DON-NY-324 (MSAD 試験)

## 目的

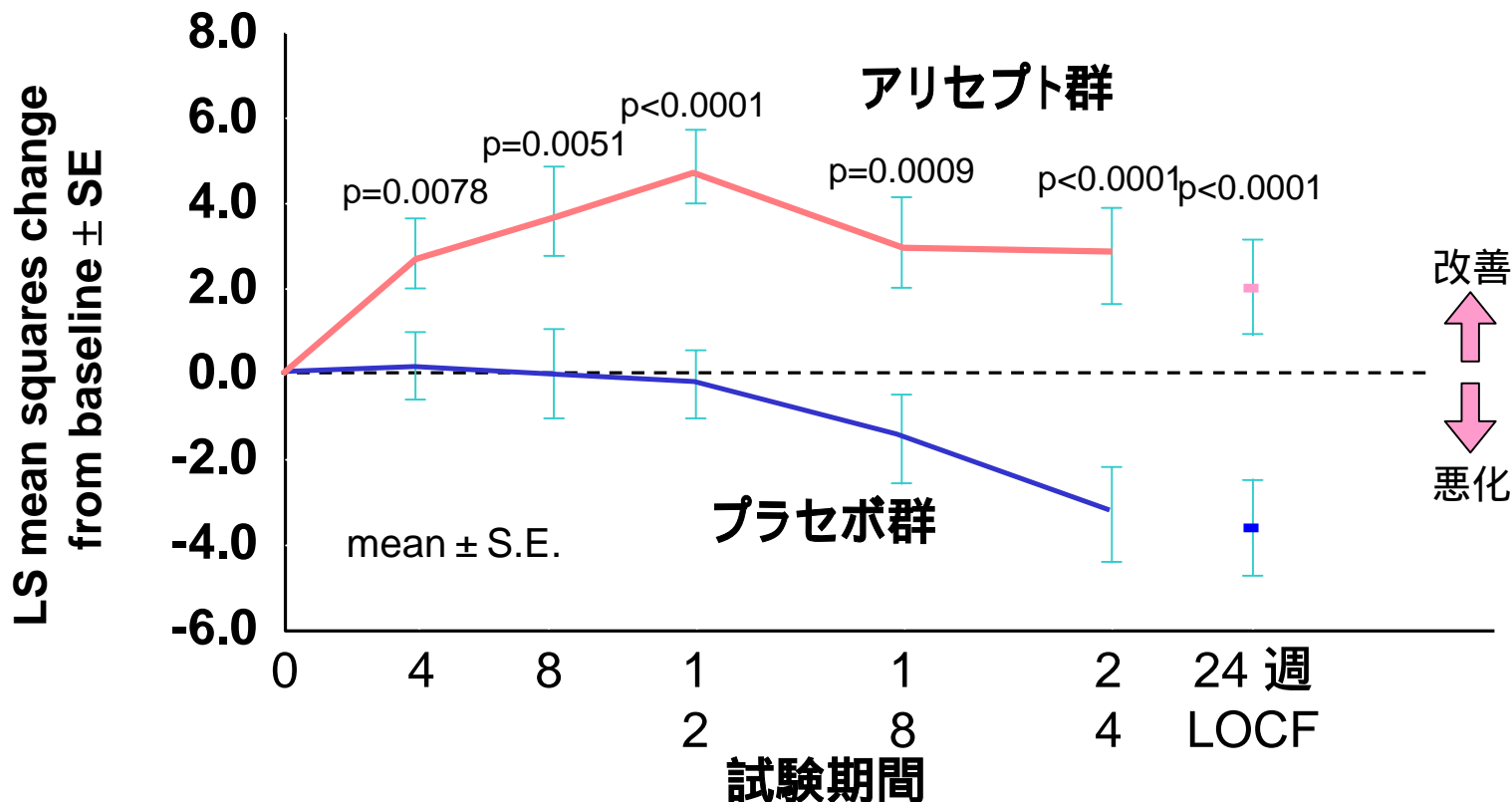
- 中度～高度AD患者へのアリセプトの安全性・有効性を評価する  
(MMSE = 5 -17)

## 試験デザイン

- 24週 of 多施設、多国籍、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
- 291名 of 中度～中重度AD患者を対象
- 無作為割付 1:1 (アリセプト群:プラセボ群)
  - アリセプト1日 5 mg を28 日間投与後、医師の判断により1日10 mg に増量
  - 全参加者中 82% が1日10mg を服用



# ベースライン値からの変化 SIB(Severe Impairment Battery)



アリセプト群	139	130	115	123	119	120	(139)
プラセボ群	145	139	119	128	128	126	(145)



## 高度AD適応のNDA / MAA

- E2020-A001-315 試験:
  - 実施中 (終了予定: 05年度 中頃)
- NDA / MAA: 05年度 (予定)



# パーキンソン病に伴なう痴呆 (追加適応)

E2020-E044-316 (PD 試験)

## 目的

- 痴呆症状のあるパーキンソン病患者へのアリセプトの有効性、忍容性、安全性を評価する
  
- E2020-E044-316
  - 実施中
    - 2005年度中に完了(予定)
  
- EU MAA:2005年度中

# 軽度認知障害 -MCI

## MCIの判定基準

- 本人からの記憶力減退の訴えと他人による指摘 (例:年齢、教育レベルと不相応に物事を思い出すまでに時間がかかる  $>1.5$  SD)
- 全般的認知能力は正常 (Mini-Mental State Examination [MMSE]  $\geq 24$ )
- 日常的動作(ADL)機能は正常
- 痴呆症状がない (Clinical Dementia Rating [CDR] 0.5)
- MCI はアルツハイマー病の初期または前駆的症状と考えられる
- MCI 症状のある人は、アルツハイマー病の発症率が正常な高齢者(年1% ~ 2%)と比べ高い(年10% ~ 15%)



## アリセプトおよびビタミンEのMCI試験

- MCI症状のある参加者を募集
- 投与薬剤
  - ビタミンE – 2,000 IU/day
  - アリセプト – 10 mg/day
  - プラセボ
  - ADへの移行後はオープンラベルにてアリセプトを服用
- 試験目的
  - アルツハイマー病の発症予防効果の検討
  - 認知機能評価スコアの低下抑制の検討
- 試験期間：3年
- 参加者：790名
- 実施施設：69ヶ所

# ADへの平均移行期間

移行期間  
(平均日数 ± SD)

アリセプト群 (n=63)

661±270\*

ビタミンE群 (n=76)

540±257

プラセボ群 (n=73)

484±272

177日

\* P=0.0003



# アリセプト長期投与試験での有効性



# 52週間投与二重盲検プラセボ比較試験 (The Nordic Study)

## ■目的

軽度～中等度 ADにおけるアリセプトの長期的有効性  
および安全性の評価

## ■試験デザイン

52週間投与の多施設無作為化二重盲検プラセボ比較試験：

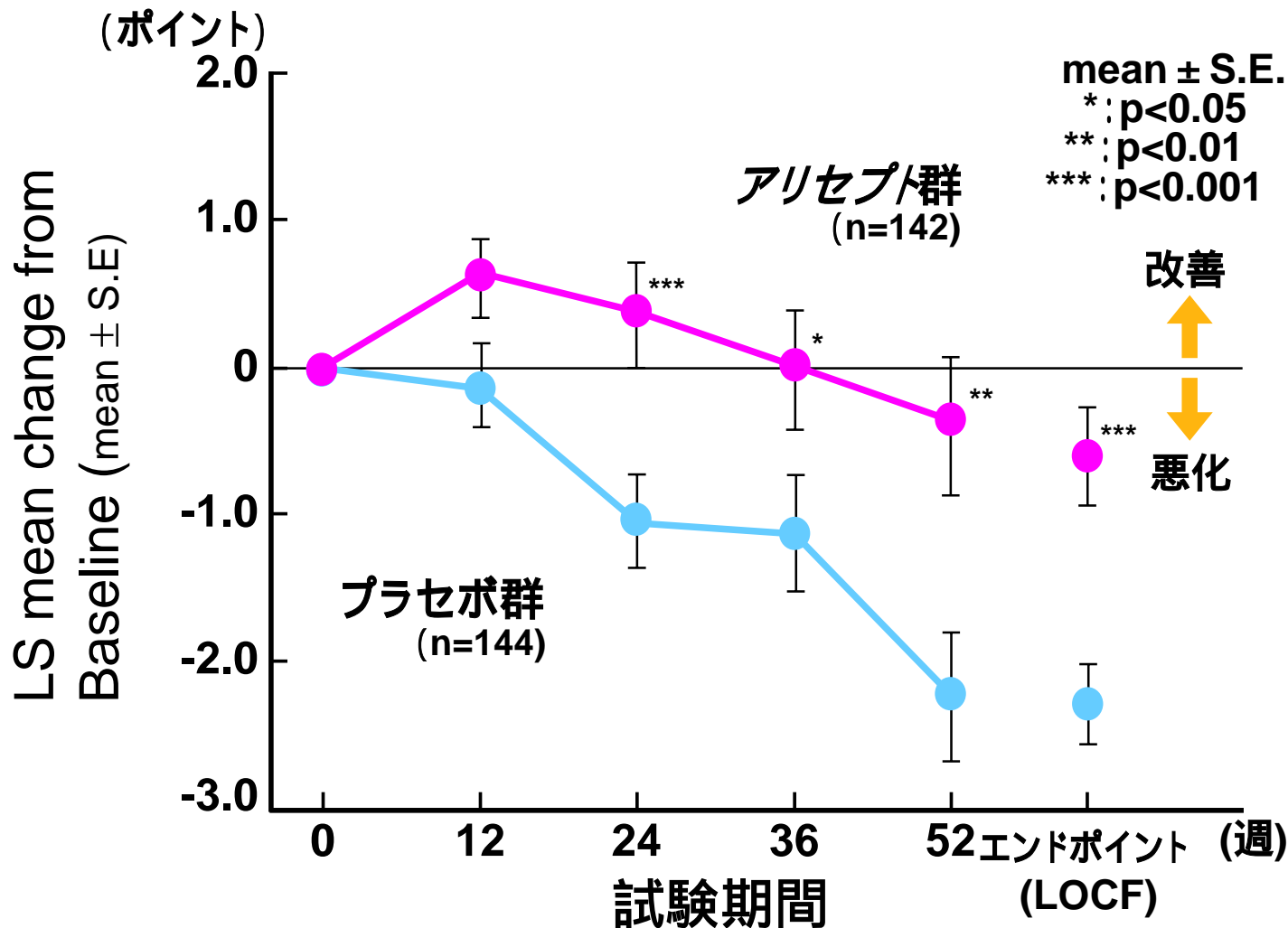
n = 286、MMSE = 10～26

アリセプト10mg 群 (n=142、1日5 mgを28日間投与後、  
医師の判断により1日10 mgに増量)およびプラセボ群 (n=144)





# MMSEの経時変化



アリセプト群	135	127	121	104	91	135	(n)
プラセボ群	137	128	120	105	98	137	

# AD患者の機能維持に関する1年のプラセボ 対照比較試験 (Attrition試験)

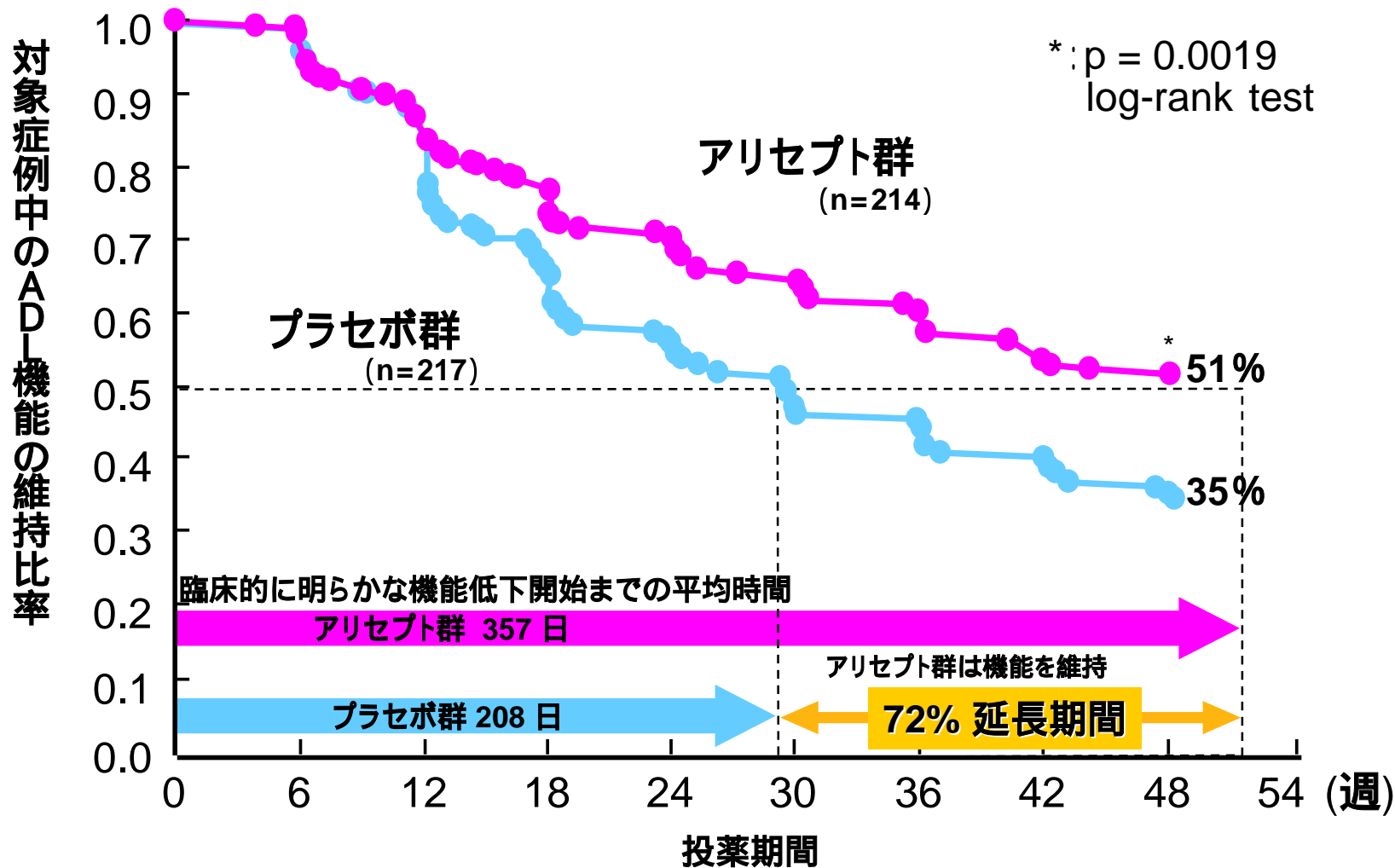
## ■ 目的

AD患者の機能維持に関するアリセプトの効果をプラセボ群と比較

## ■ 試験デザイン

- ◆ 1年のプラセボ対照二重盲検比較試験
- ◆ AD患者 (n = 431, MMSE=12 ~ 20) を無作為割付
  - ◆ アリセプト群 (n = 214, 5 mg/日を28日間投与後、10 mg/日に増量)
  - ◆ プラセボ群 (n = 217)
- ◆ 臨床研究で一般的に用いられるADLスケールにより評価
- ◆ 主要評価項目は、臨床上明確な機能低下が始まるまでの日数

# 日常生活動作 (ADL) 機能低下の抑制



# ナーシングホーム・スタディー

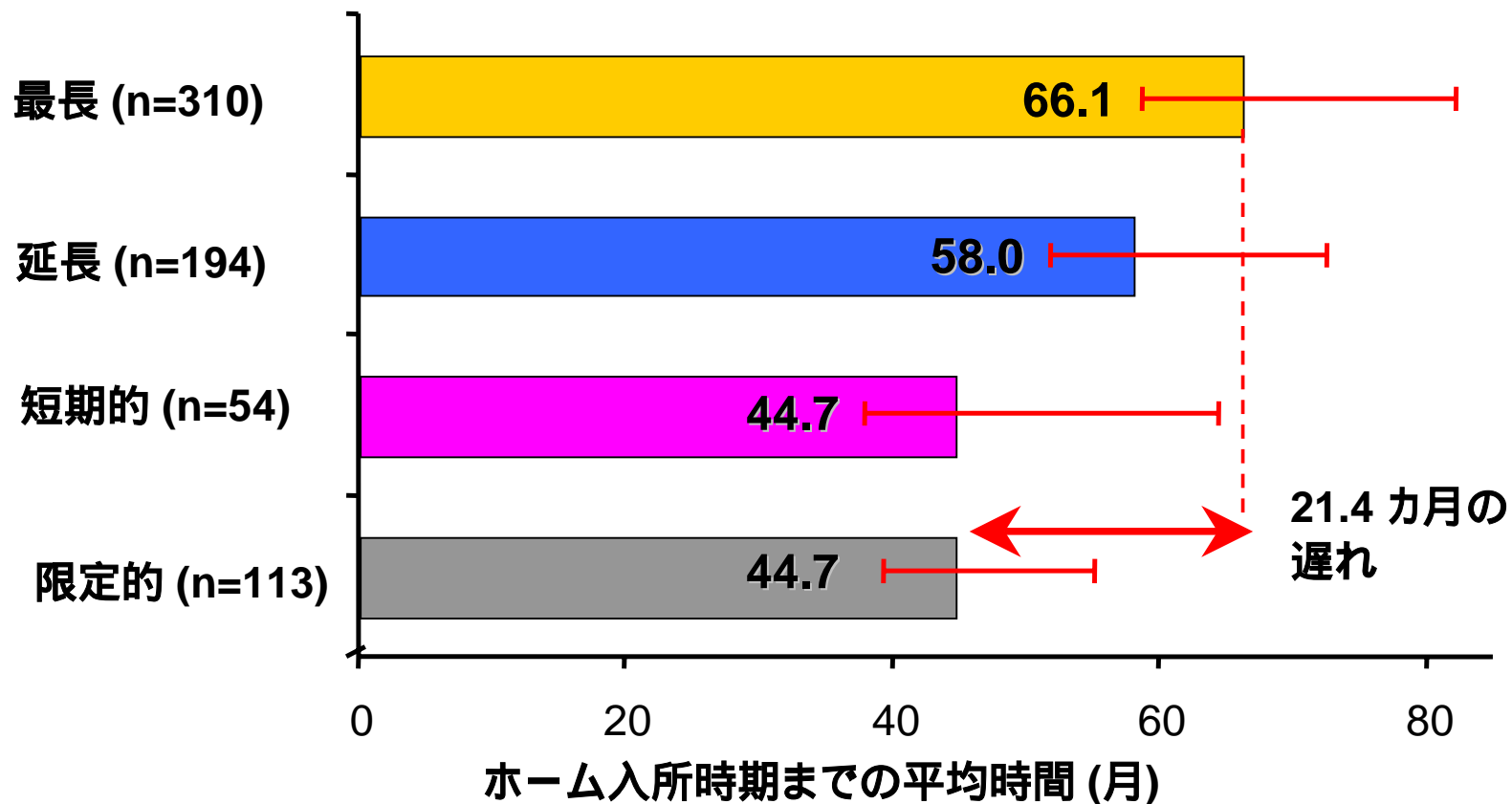
## 目的

- アリセプト治療とナーシングホーム入所時期の関連性を評価する

## 試験デザイン

- 3つのプラセボ対照試験のいずれかとオープンラベルの延長試験に参加した患者に対し介護者の聞き取り調査によるフォロー
- ナーシングホームへの入所時期、理由および治療コンプライアンスに関するデータを入手
- 有効データ提出症例数:671
- オープンラベル試験では最長240 週までの継続治療データを入手

# アリセプトの服用期間とホーム入所までの時間



Error bars represent 95% CIs of median values.

D. S. Geldmacher, et al., J. Am. Ger. Assoc., 51(7), 937, 2003

# AD2000 試験

- 目的

- ナーシング・ホームへの入所時期などの観点からアリセプトの効果を評価

- 試験デザイン

- 長期のプラセボ対照二重盲検試験
- 登録基準: 不確定性原理に則った、アルツハイマー型痴呆の診断基準DSM-による選定 (日常生活を送る軽度 ~ 中等度AD患者)
- 登録者数: 565 名
- 12 週間: プラセボ群 vs. アリセプト群(5 mg/日)    48週間: プラセボ群 vs. アリセプト群に無作為割付(5 or 10 mg/日)    6週間のウォッシュアウト
- 48週間: プラセボ群 vs. アリセプト群    4週間のウォッシュアウト    (48週間: プラセボ群 vs. アリセプト群    4週間のウォッシュアウト)    (繰り返し)

- 主要エンドポイント

- 介護施設への入所および障害の進行 (BADLS)



# AD2000試験に関するエーザイの ステートメント (1)

- 参加者の選択方法
  - 不適格: アリセプトの効果の有無が明確に推定される患者  
Non Eligible: a definite indication for or against donepezil treatment
  - 適格: アリセプトの効果の有無が不確実な患者  
Eligible: substantially uncertain whether or not a particular patient would derive worthwhile benefit from donepezil
    - 研究者により試験結果にバイアス
- 症例数
  - 3000名(計画当初)      実際は566名のみ
    - 不十分な例数
- 脱落率
  - 試験開始後1年以内に 48% の参加者が脱落
  - 2年目の終わりまでに残っていた参加者は20% (n=111)
  - 以上のような少ない症例数では、以前に発表された他の試験結果を否定するには統計的に不十分

## AD2000試験に関するエーザイの ステートメント(2)

- 無作為抽出の方法
  - 限られた地域での試験であることにより参加者の選択および医師の治療パターンに制限
    - 一般化をさらに難しくしている
- 数回のウォッシュアウト期間
  - アリセプトはウォッシュアウトにより治療効果の減少につながるということが以前の試験データで示されていた
    - 以上の試験デザインでは、認知機能への効果が薄らぐことはあらかじめ予想できた。また施設への入所に関する重要な要因へも影響した可能性がある





# 国内開発品状況

田中 尚

執行役 臨床研究センター長

エーザイ株式会社

2004年9月1日



# 研究開発パイプライン プロジェクト

Category	Clinical			Submission
	Phase I	Phase II	Phase III	
Neuro	E2051 (Acute ischemic stroke) E2070 (Analgesics)	E2007 (MS, PD, EP) E2020 (US) (Migraine) E2020 (Severe AD) E2020 (Vascular dementia) TVP1012 (AD) E2014 (Cervical dystonia)	E2020 (Severe AD) E2020 (Dementia associated PD)	E2020 (US) (Vascular dementia) E2020 (US, EU) (Liquid formulation) E2020 (US, EU) (Rapid disintegrating tablet)
GI	E3309 (Hp eradication)	E3810 (US) (Intermittent therapy) E3620 (Prokinetics)	E3810 (Hp eradication) E3810 (sGERD)	
Immunology/ Allergy	E6040 (Autoimmune disease)	E5564 (Sepsis, CABG) D2E7 (Rheumatoid arthritis)		T614 (Rheumatoid arthritis)
Anti-cancer	E7389 (Cancer) E7820 (Cancer) E7070 (Cancer)	E7070 (Cancer) E0167 (Cancer)		
CV Metabolic	E5555 (Acute Coronary syndrome) E3030, E3030 (Diabetes)	E0735 (paf/PAF)	KES524 (Anti-obesity)	E6010 (Pulmonary embolism)
Contrast Media		E7210 (Contrast agent for ultra sound)		

赤字: 国内開発テーマ  
下線: 準備中

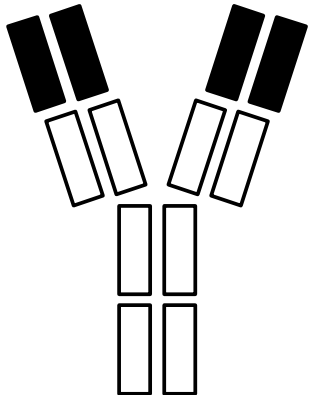
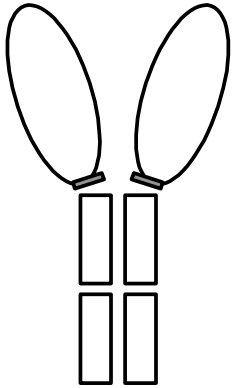
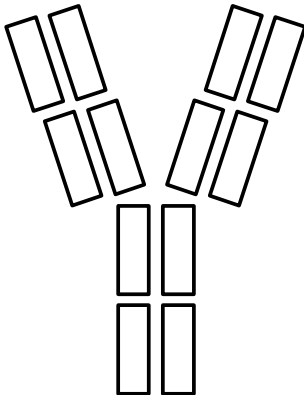


# D2E7の概要

## ヒト抗TNF- モノクローナル抗体注射剤

テーマ	アダリムマブ(D2E7)	特記	アボットジャパンとの 国内共同開発 (欧米では発売済)
適応	関節リウマチ (中等症～重症)	剤形	プレフィルドシリンジ
開発相	第相	申請 予定	2005年度
特長	既存のDMARDに比べて臨床効果の発現が早く確実である。 単剤の隔週投与で効果を発揮し、MTX(メトトレキサート)併用投与の 必要がない。 皮下投与に適した水性注射剤で調製の手間がない。		

# 競合品との比較

一般名	infliximab	etanercept	adalimumab
開発企業	Centocore / 田辺製薬	Immunex / ワイス	Abbott / エーザイ
構造			
<p>図の黒色部分がマウス遺伝子に由来する領域を示す。</p>			
種類	ヒト/マウス・キメラ 抗 TNF 抗体製剤	可溶性 TNF 受容体・ Fc 融合タンパク製剤	ヒト抗 TNF 抗体製剤
国内開発相	発売済	申請中	第 相
効能効果	関節リウマチ（既存治療で効果不十分の場合に限る）		

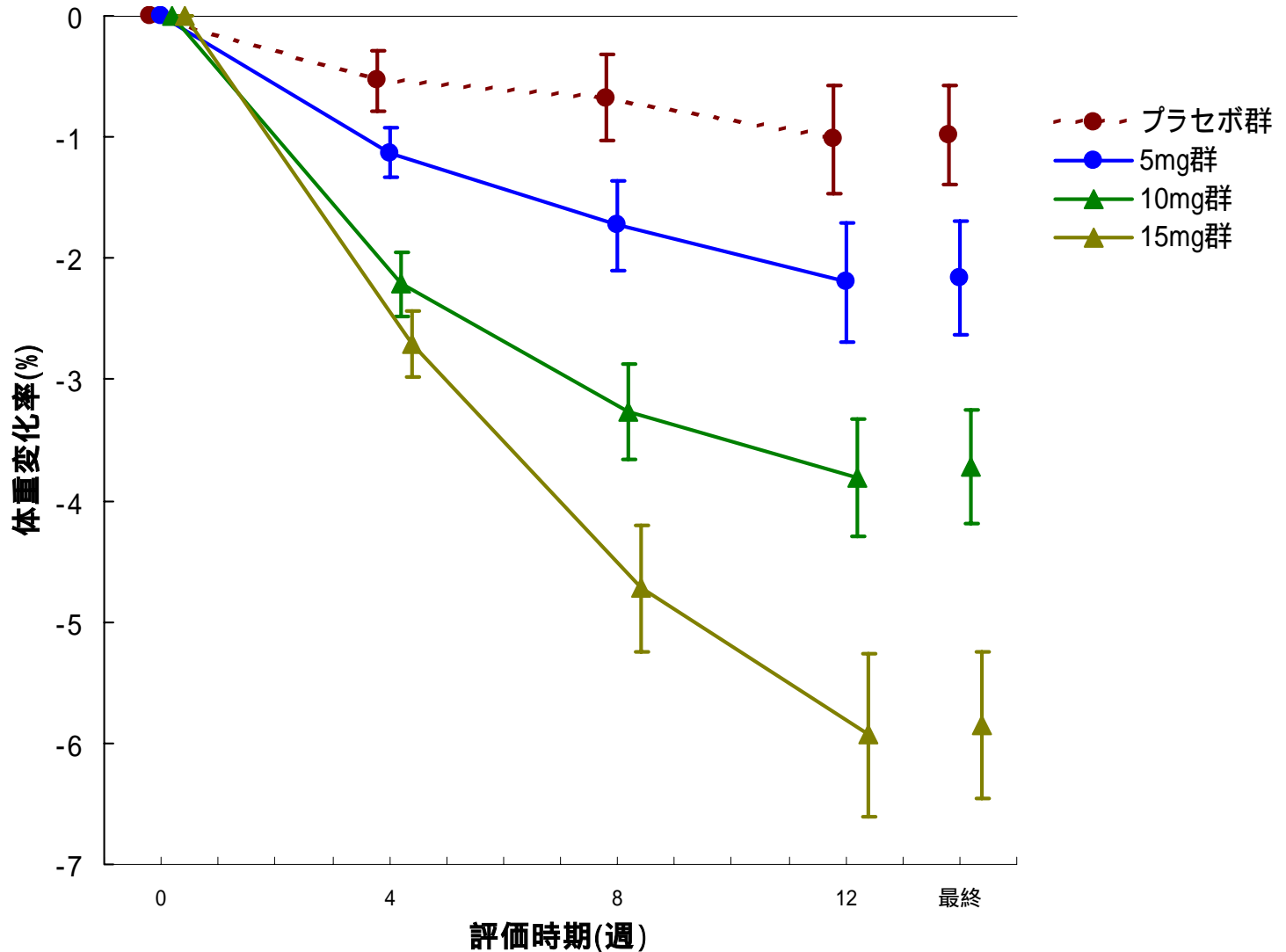


# KES524の概要

## 肥満症治療剤/脳内セロトニンと ノルアドレナリンの再取り込み阻害

テーマ	シブトラミン (KES524)	特 記	エーザイの国内単独開発 (欧米では発売済)
適 応	肥満症	剤 形	カプセル
開発相	第 相	申 請 予 定	2007年度
特 長	肥満患者の満腹感を亢進させ食物摂取を減少させるとともに、エネルギー消費を促進することにより、体重を減少させる。長期にわたる体重減少及び減少体重の維持が期待できる。肥満の改善により、肥満に伴う合併症の改善が期待できる。		

# 国内第 相試験結果における体重変化率





# T-614の概要

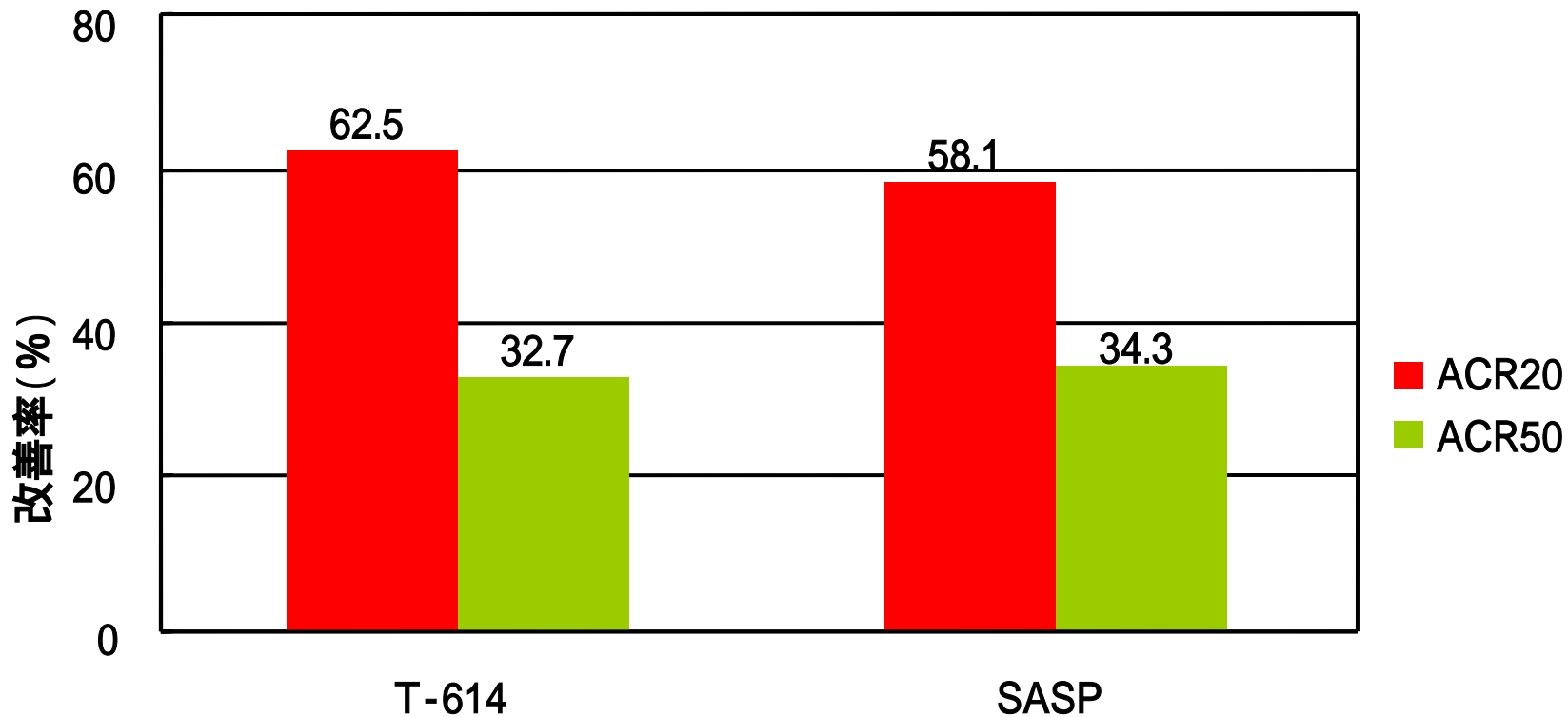
## 抗リウマチ剤

テーマ	イグラチモド(T-614)	特記	富山化学との 国内共同開発
適応	関節リウマチ	剤形	錠
開発相	申請中	申請	2003年9月
特長	リンパ球の増殖を抑制することなく、B細胞の抗体産生を抑制する。 サイトカインの産生を抑制する。		

# 改善率

アメリカリウマチ学会 (ACR) による診断基準に基づく

ACR20 & ACR50 (非劣性試験)



EULAR June-2004





# エーザイR&Dの目指すもの

執行役創薬研究本部長

吉松 賢太郎

エーザイ株式会社

2004年9月1日



# エーザイR&Dの目指すもの

- フランチャイズエリアでのグローバルリーダーシップの発揮
  - 神経変性疾患の最先端研究による治療薬の創出
  - がん領域パイプラインの充実
- アリセプトとパリエット/アシフェックスの優位性向上
  - アリセプト： 痴呆治療の“第一選択薬”を目指す
  - パリエット・アシフェックス：  
エビデンスに基づく強固なブランドの確立
- 年1品のNME申請の実現

# パイプラインの充実

	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III
神経	神経変性疾患 ・ A $\beta$ 蓄積抑制 ・ 神経細胞死阻害 ・ 神経幹細胞活性化	E2051 (急性期脳梗塞) E2070 (神経性疼痛)	E2007 (多発性硬化症、てんかん、パーキンソン病) TVP1012 (アルツハイマー病) E2014 (痙性斜頸)	E2020 (高度AD) E2020 (パーキンソン病にともなう痴呆) E2020 (脳血管性痴呆)
消化器	酸関連疾患 過敏性腸症候群 炎症性腸疾患	E3309 (H. ピロリ除菌)	E3620 (消化管機能改善)	E3810 (ピロリ除菌) E3810 (非びらん性GERD)
がん	E7080 (血管新生阻害) E7107 (プラジエノライド誘導体) E7974 (チューブリン重合阻害)	E7389 (チューブリン重合阻害) E7820 (血管新生阻害)	E7070 (細胞周期G1期標的)	
フロンティア	免疫・アレルギー性疾患 血管病変	E5555 (急性冠症候群) E6040 (自己免疫疾患)	E5564 (敗血症, CABG) D2E7 (関節リウマチ)	
その他	糖尿病	E3030 (糖尿病)	E7210 (造影剤)	KES524 (肥満症)



# New Molecular Entity(NME) 年一品申請の実現

