

エーザイの主要開発品 現況と今後の見通し

2006年9月7日

エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
社長 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。

エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社について

研究開発に関する考え方

主な開発品

AMPA受容体阻害剤 E2007

エンドキシン拮抗剤 E5564

γ -セクレターゼモジュレーター E2012

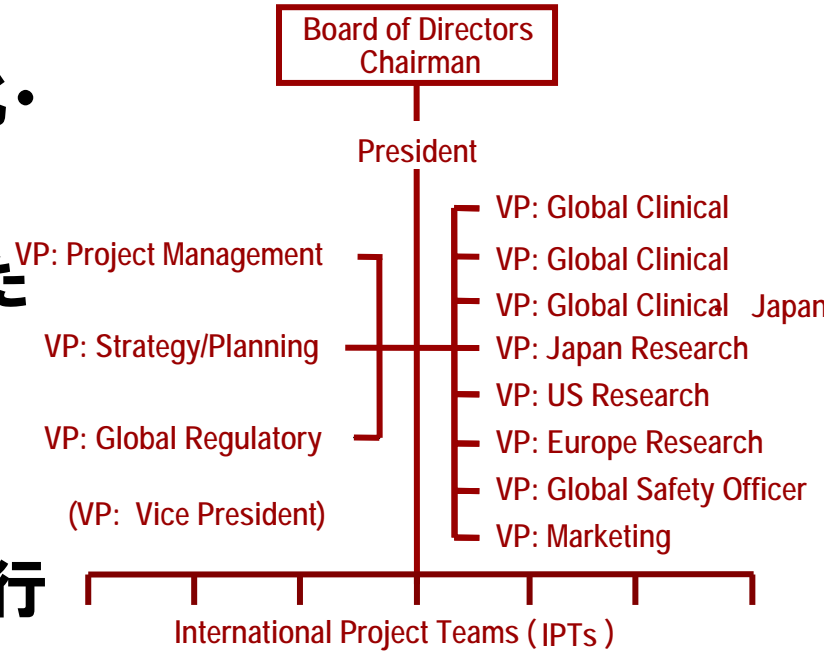
微小管伸張阻害剤 E7389

がん領域のフランチャイズ化に向けて

エーザイ・アール・アンド・ディー・ マネジメント株式会社について

エーザイ・アール・アンド・ディー・ マネジメント株式会社

- 重要な知的資産であるInternational Project Team (テーマごとに編成)の円滑なる進行を目指す個別管理
- 各研究開発ネットワークのマネジメントの独立性を維持しつつ、Eisai R&Dとしての目標、方向性、タイムライン等の統一された意思決定とタイムリーな行動
- 各機能におけるグローバルな一体化・強化ならびにリーダーシップの確立
- 研究開発力向上に向け、統一された意思の下での2,000億円レベルの研究開発資源の配分と-omics、再生医療、バイオインフォマティクスなどの新規技術への積極投資の実行



研究開発戦略

**変革するサイエンス&テクノロジーの進展を先取り、
グローバルに統合された探索研究、開発研究、
臨床研究、申請を実行し、フランチャイズ領域を
中心にファースト イン クラス、ベスト イン クラスを
計画どおりに創出する**

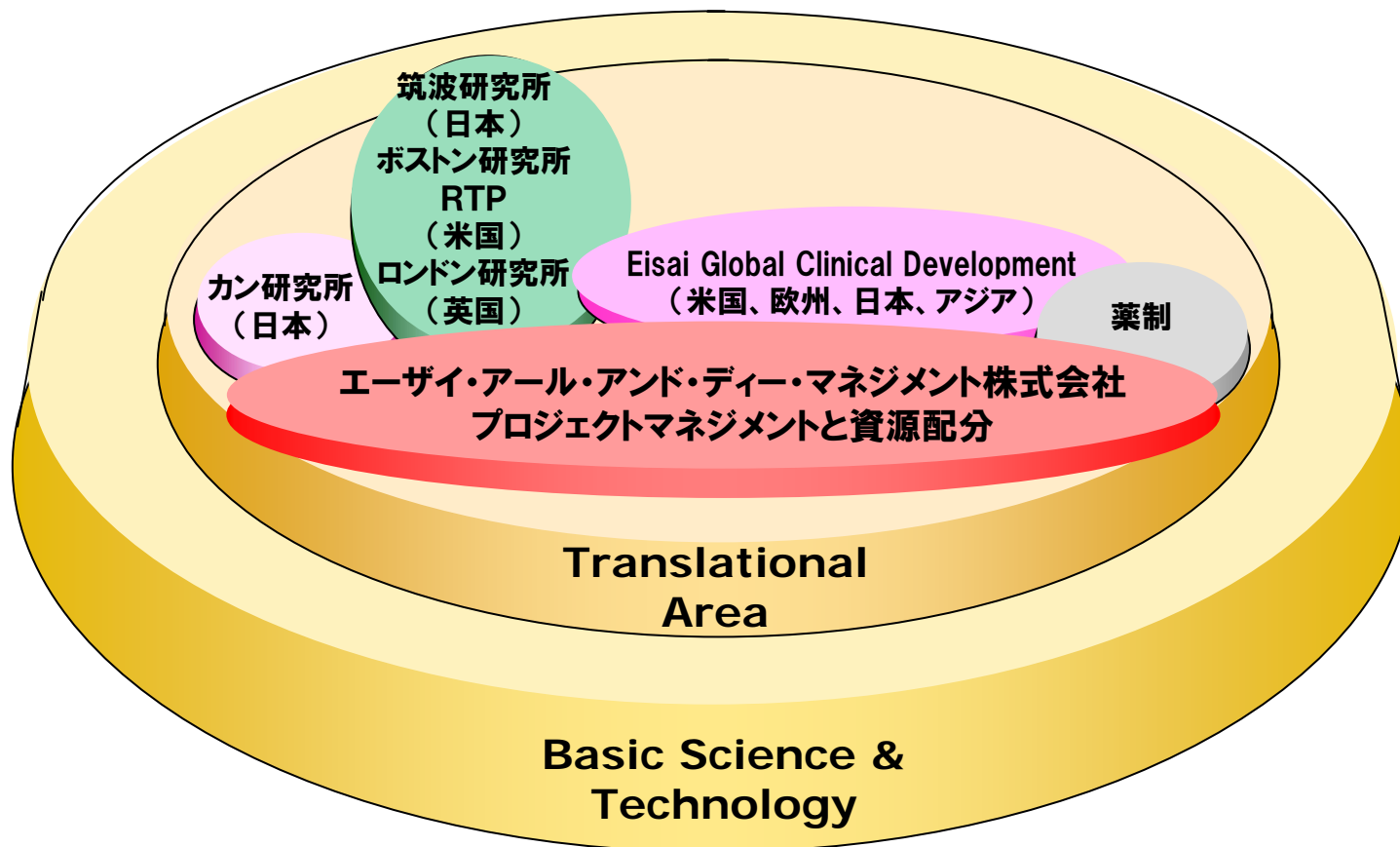
フランチャイズ領域

アンメットメディカルニーズの拡大する
次の2領域とし、75%のR&D資源を投入する

Integrative Neuroscience領域
脳科学、神経内科学、精神医学

Integrative Oncology領域
腫瘍治療学、腫瘍治療支援分野

研究開発全体のグローバル編成

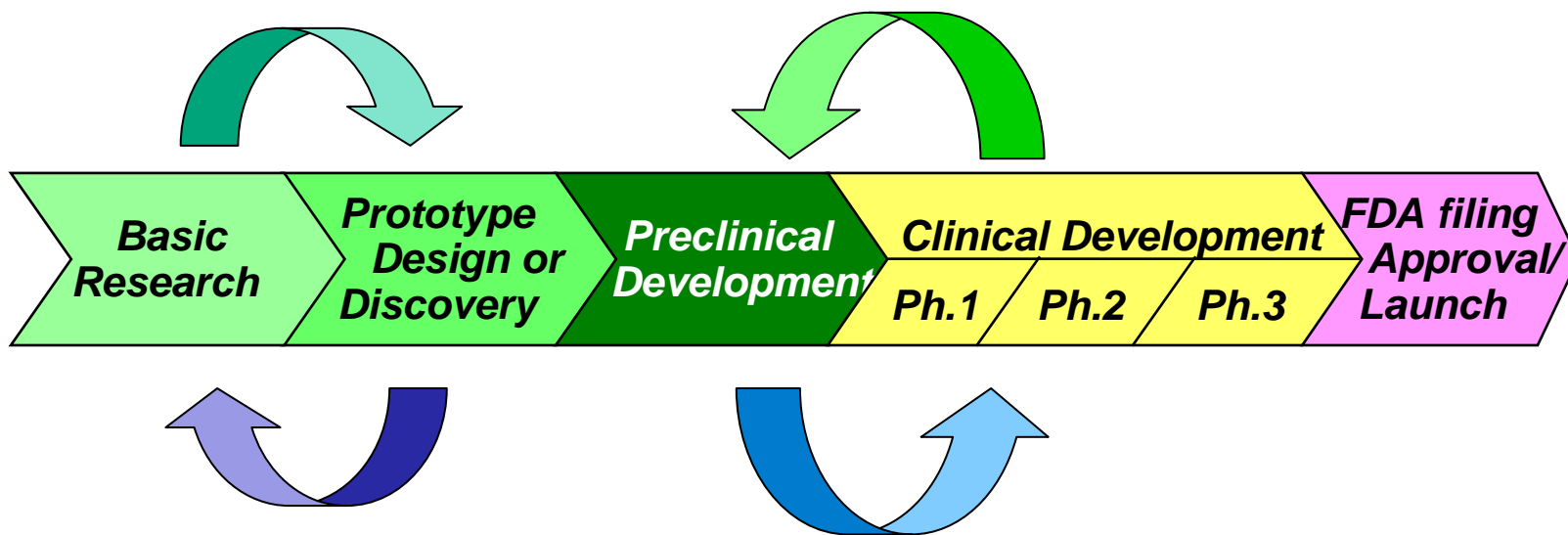


全てのレベルへの -omics技術の適用と
バイオインフォマティクスによる情報の共有化

Translational Researchの重要性

基礎研究成果の創薬研究への translational research

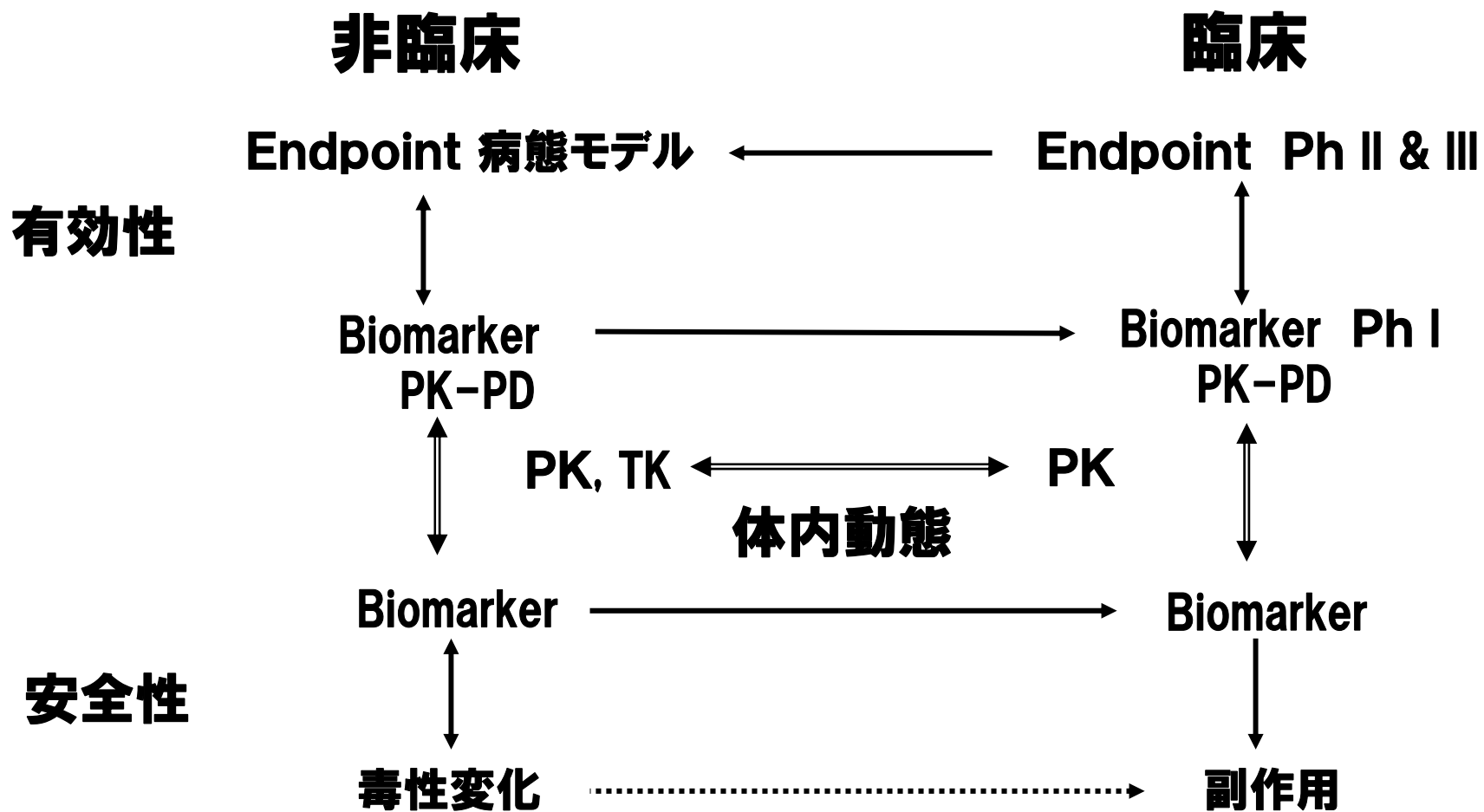
臨床からのフィードバック



創薬研究からのフィードバック

非臨床研究の臨床研究への translational research

効率的で確度の高い研究開発 Translational Research



E2007

AMPA受容体拮抗剤

AMPA受容体: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid受容体
興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸刺激により神経毒性が誘導される。

E2007:AMPA受容体拮抗剤の発見の経緯

AMPA受容体拮抗剤が実験的アレルギー性脳炎に有効

Autoimmune encephalomyelitis ameliorated by AMPA antagonists

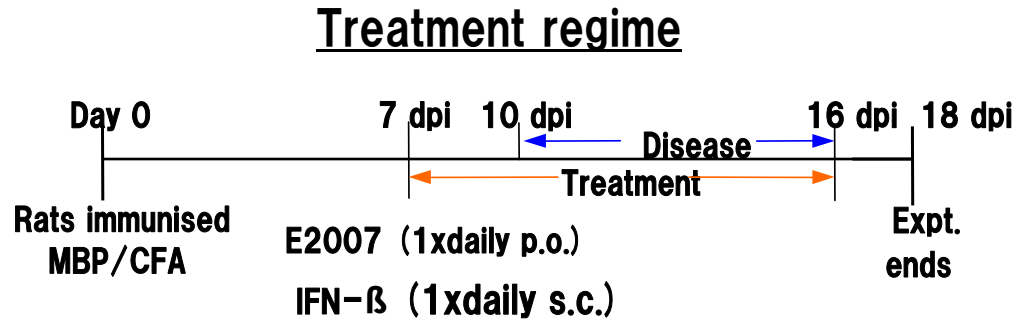
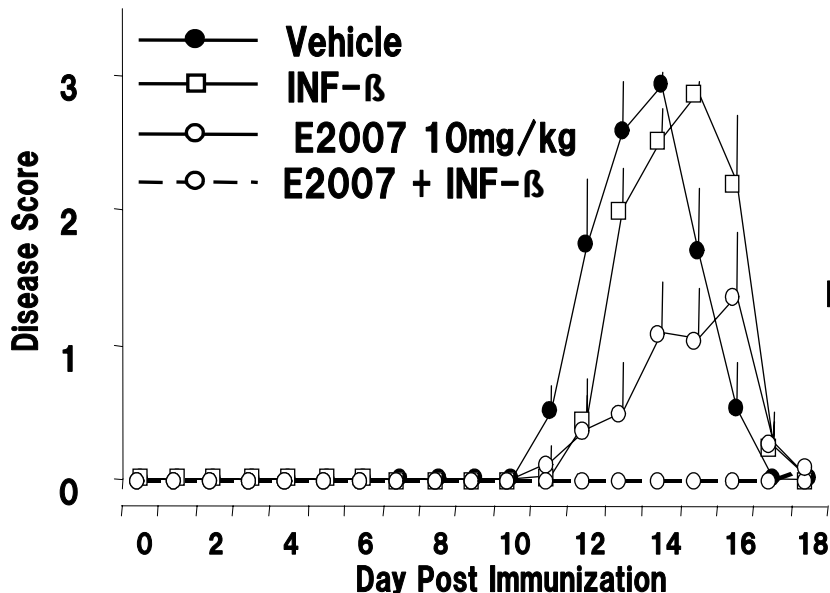
Nature Medicine 6, 62, 2000

TERENCE SMITH, ANTHONY GROOM, BIN ZHU & LECHOSLAW TURSKI

Eisai London Research Laboratories, Bernard Katz Building, University College London,
Gower Street, London WC1E 6BT, UK

Correspondence should be addressed to L.T. or T.S.; email: lechoslaw.turski@solvay.com or terence_smith@eisai.net

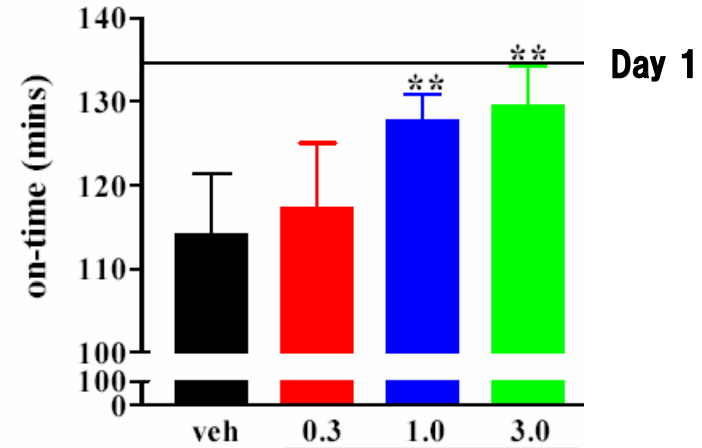
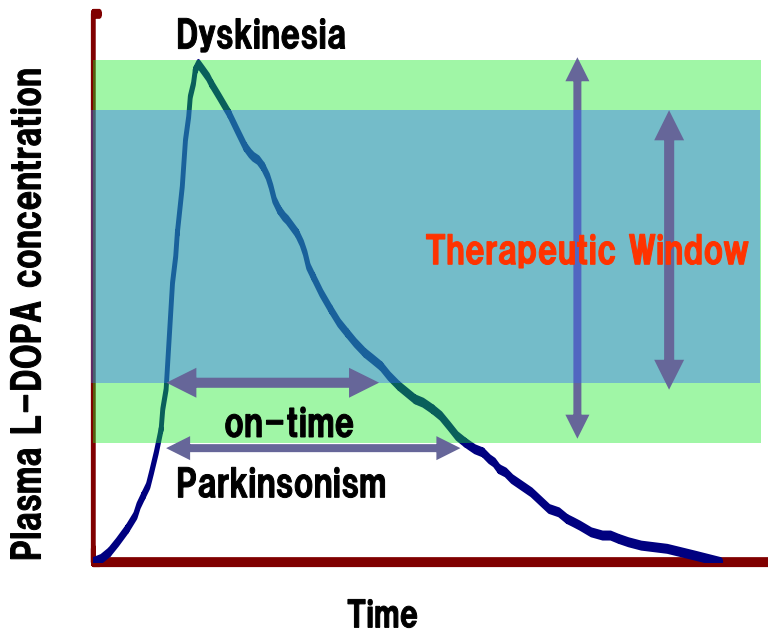
E2007の実験的アレルギー性脳炎に対する効果



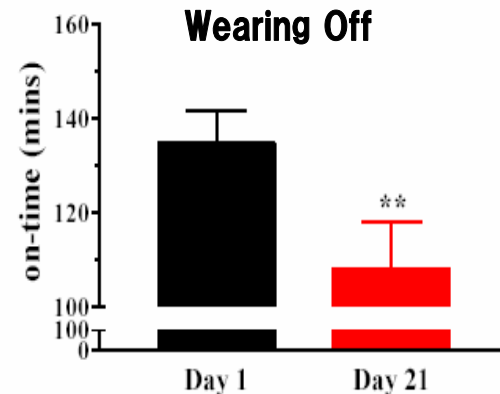
E2007の特徴

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

進行期パーキンソン病



E2007 (mg/kg, p.o.)
L-DOPA (25mg/kg, i.p.)



L-DOPA (25mg/kg, i.p.)

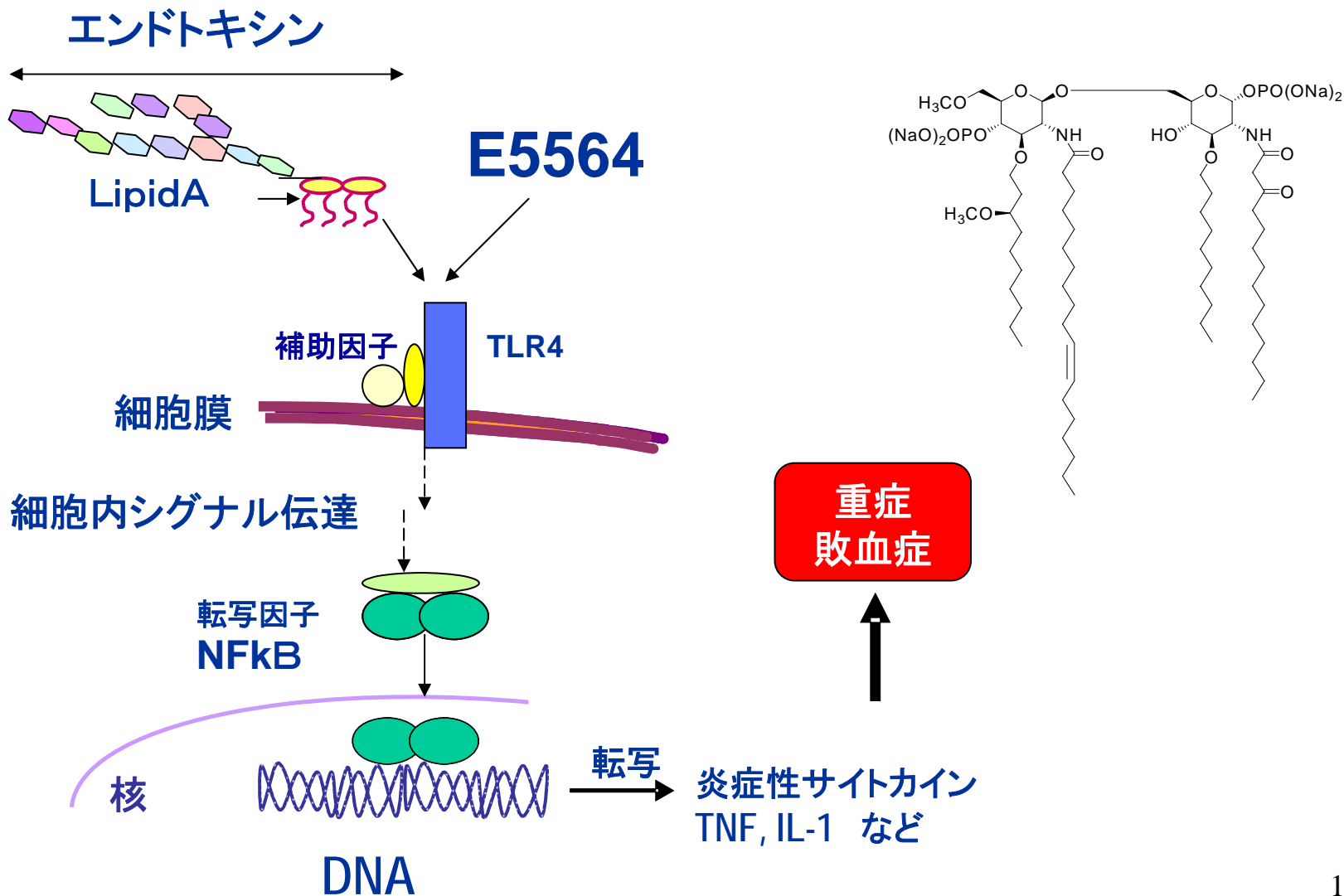
今後の計画

- **パーキンソン病**
 - 2007年度申請予定
 - 欧州フェーズIII試験実施中
FDAとのEnd-of-Phase IIミーティング終了
米国でもフェーズIIIを開始予定
- **片頭痛予防**
 - フェーズIIb進行中
 - 2006年度中のPOC確認予定
- **てんかん**
 - フェーズIIb進行中
 - 2006年度中のPOC確認予定
- **多発性硬化症**
 - フェーズIIb試験計画中
- **国内開発**
 - フェーズI 進行中

E5564

エンドトキシン拮抗剤

TLR4シグナルパスウェイにおけるE5564の作用機序



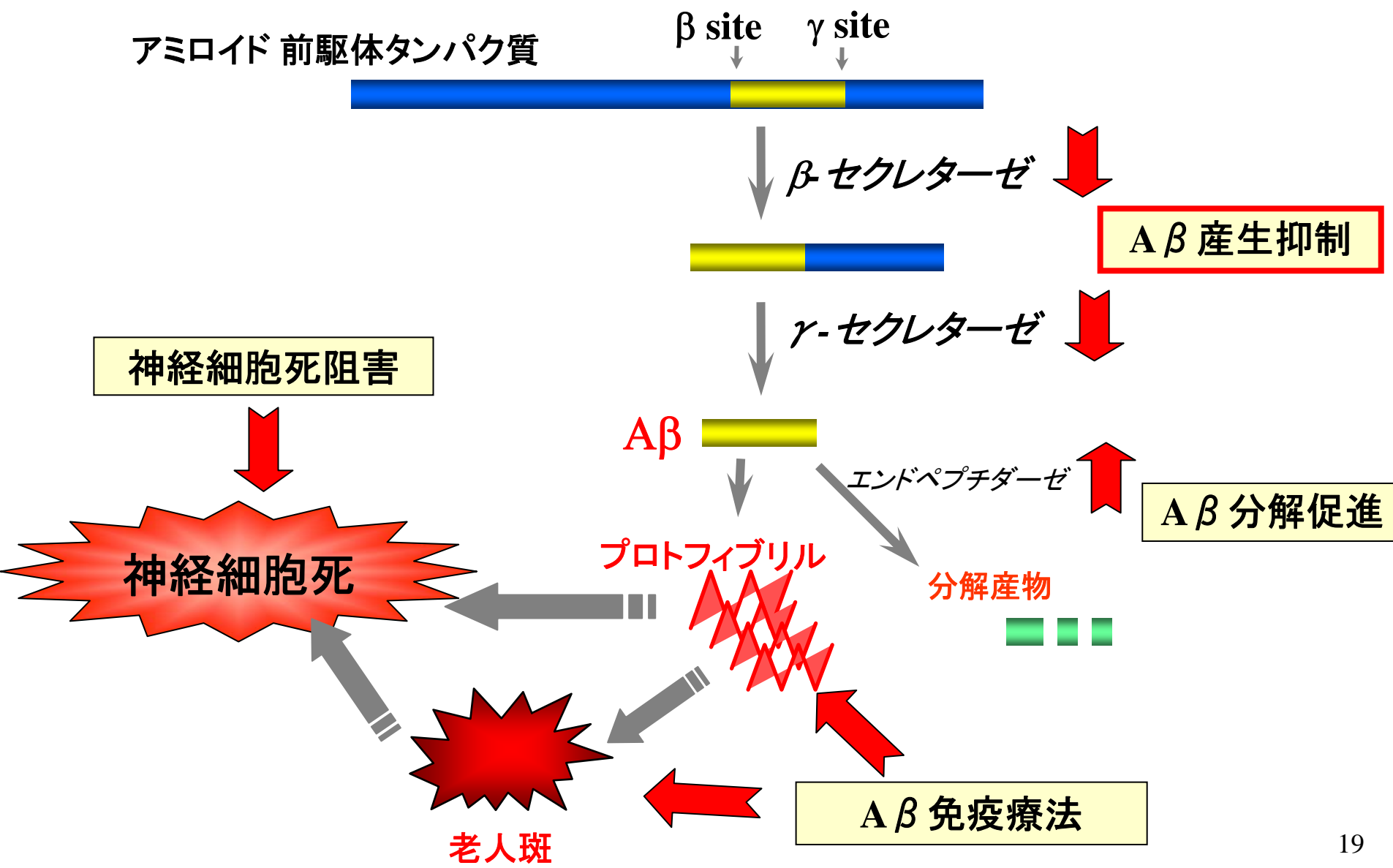
今後の計画

- **E5564:エンドトキシン拮抗剤
(2009年度申請予定)**
 - **重症敗血症を対象とした米国フェーズIII試験の投与開始**
 - **米州、欧州、日本、アジア、オセアニア等、約250施設で
順次開始予定**
 - **日本人を対象とするフェーズI試験を開始予定**
 - **2009年度に、日米欧3極にて同時申請をめざす**

E2012

新規 γ -セクレターゼモジュレーター

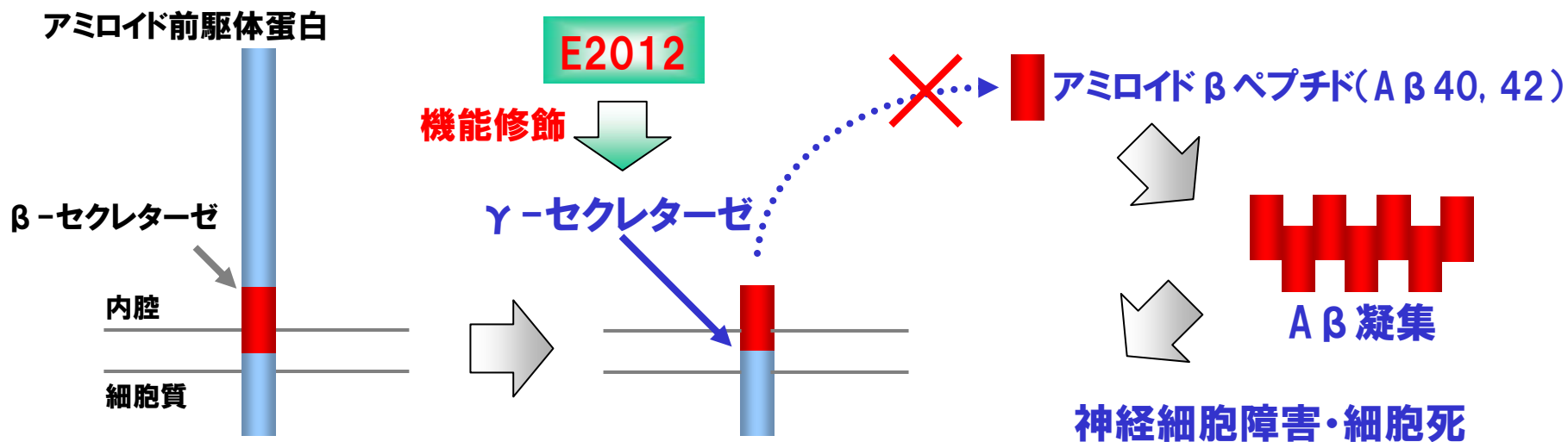
アルツハイマー病の病態改善薬 創出を目指した多面的な取り組み



E2012

新規 γ -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 β 40とA β 42の
産生に携わる γ -セクレターゼの機能を修飾する

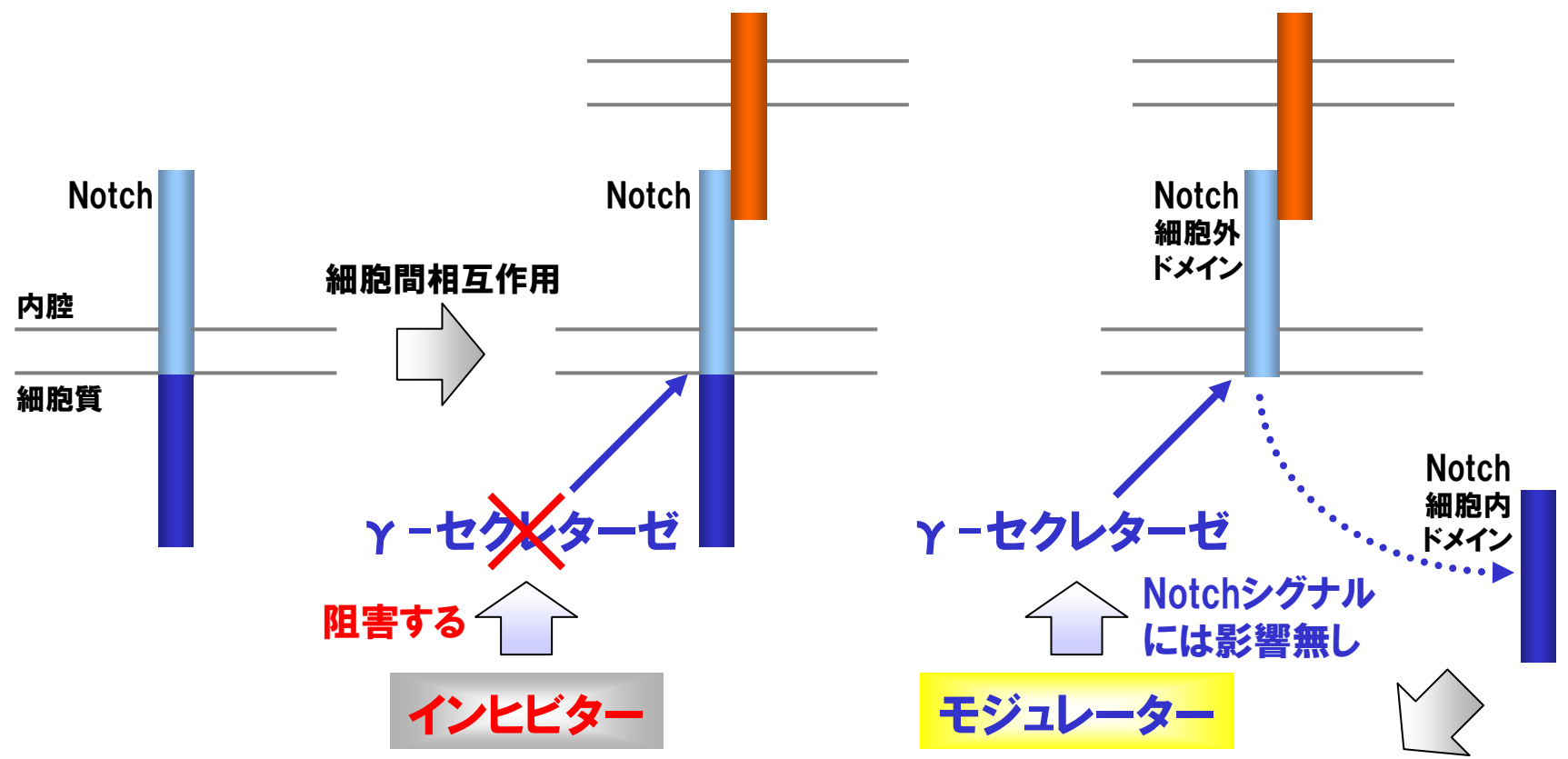


- エーザイのオリジナルリード化合物より創出された
- *in vivo*モデルでA β 40と A β 42の産生を抑制した

“モジュレーター”と“インヒビター”の相違点

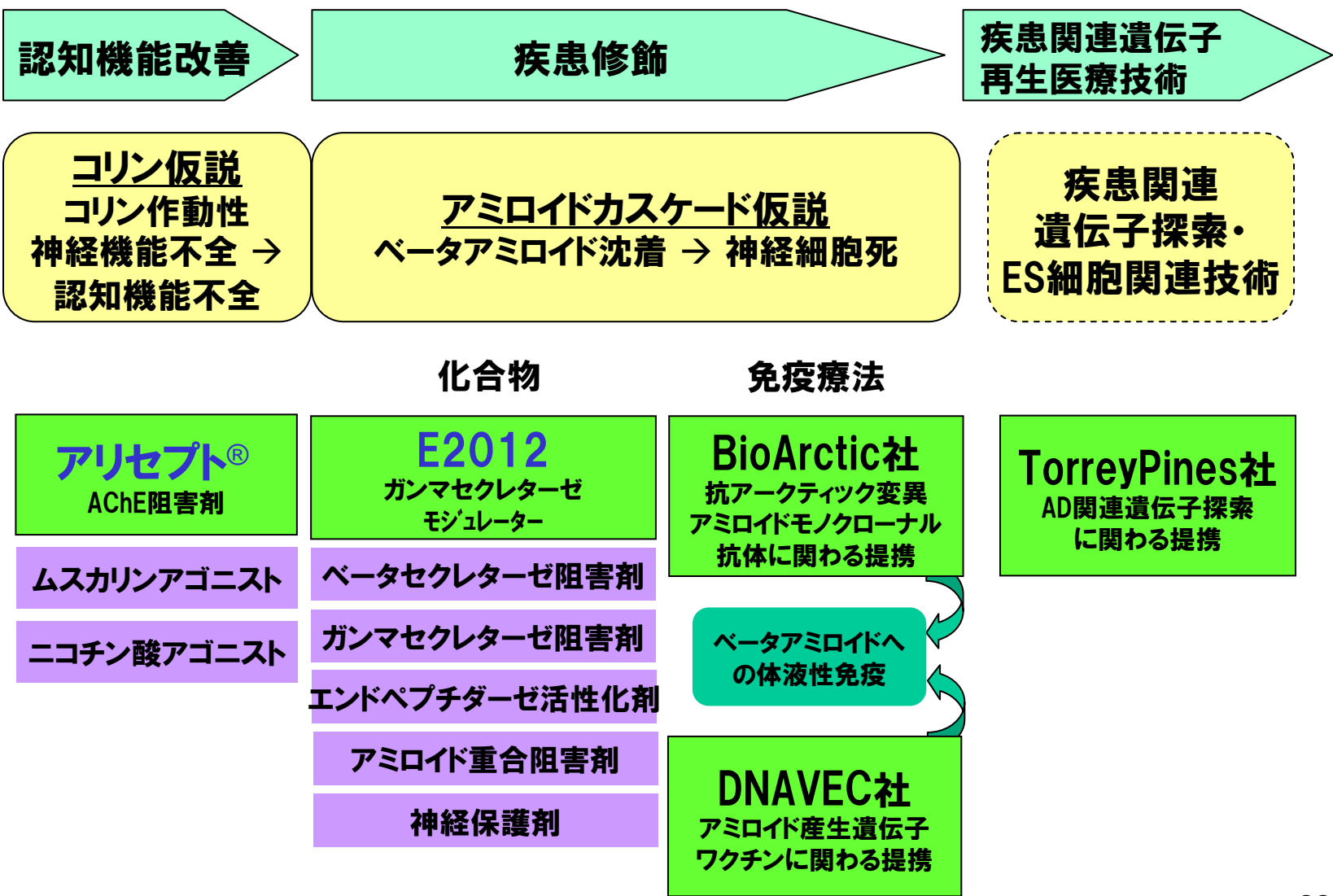
“モジュレーター”は“インヒビター”が課題としている

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



正常な細胞分化シグナル

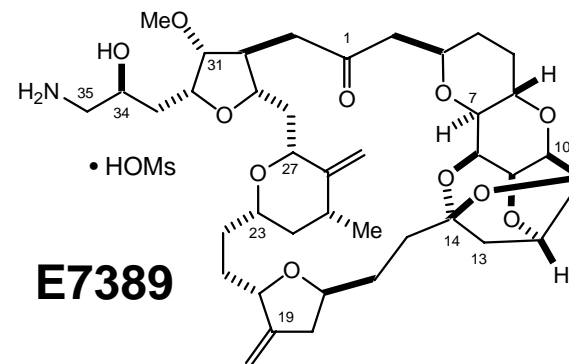
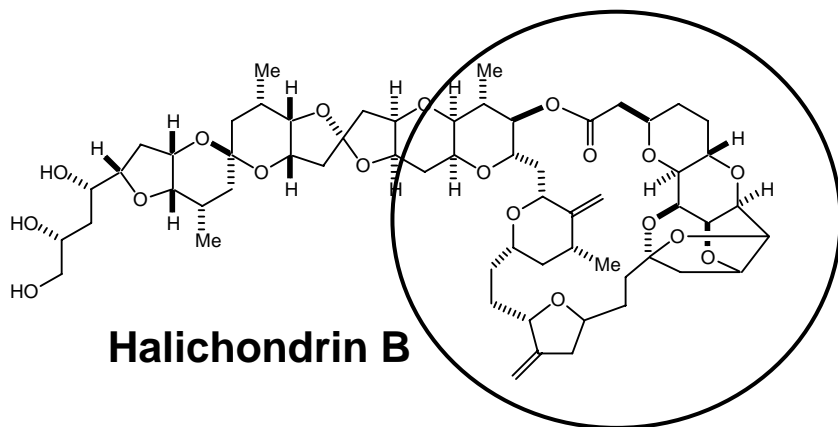
アルツハイマー型認知症へのアプローチ



E7389

微小管伸長阻害剤

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

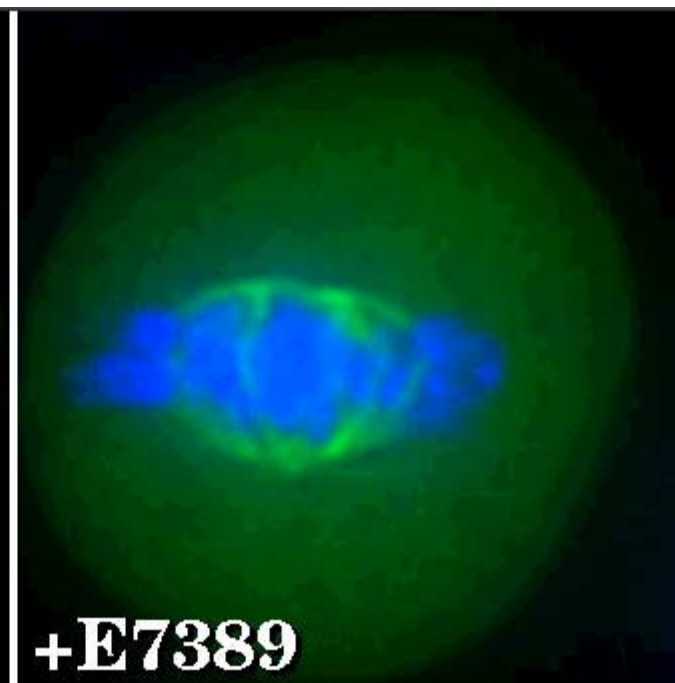
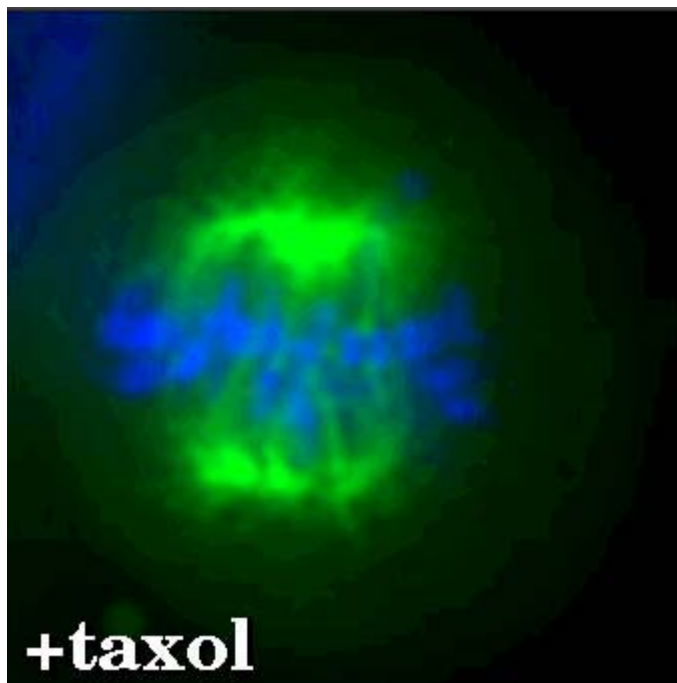
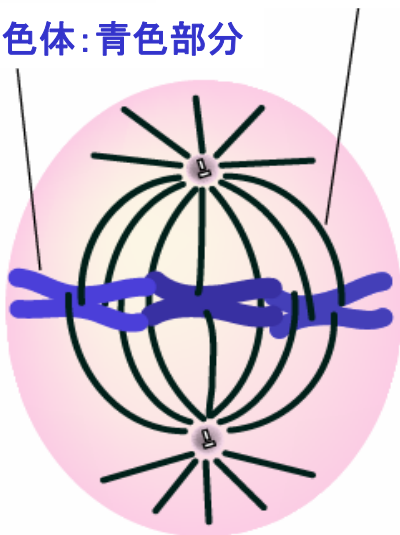
タキソールとE7389の相反する作用機序 紡錘体微小管動態

タキソールは紡錘体の
微小管重合を高める

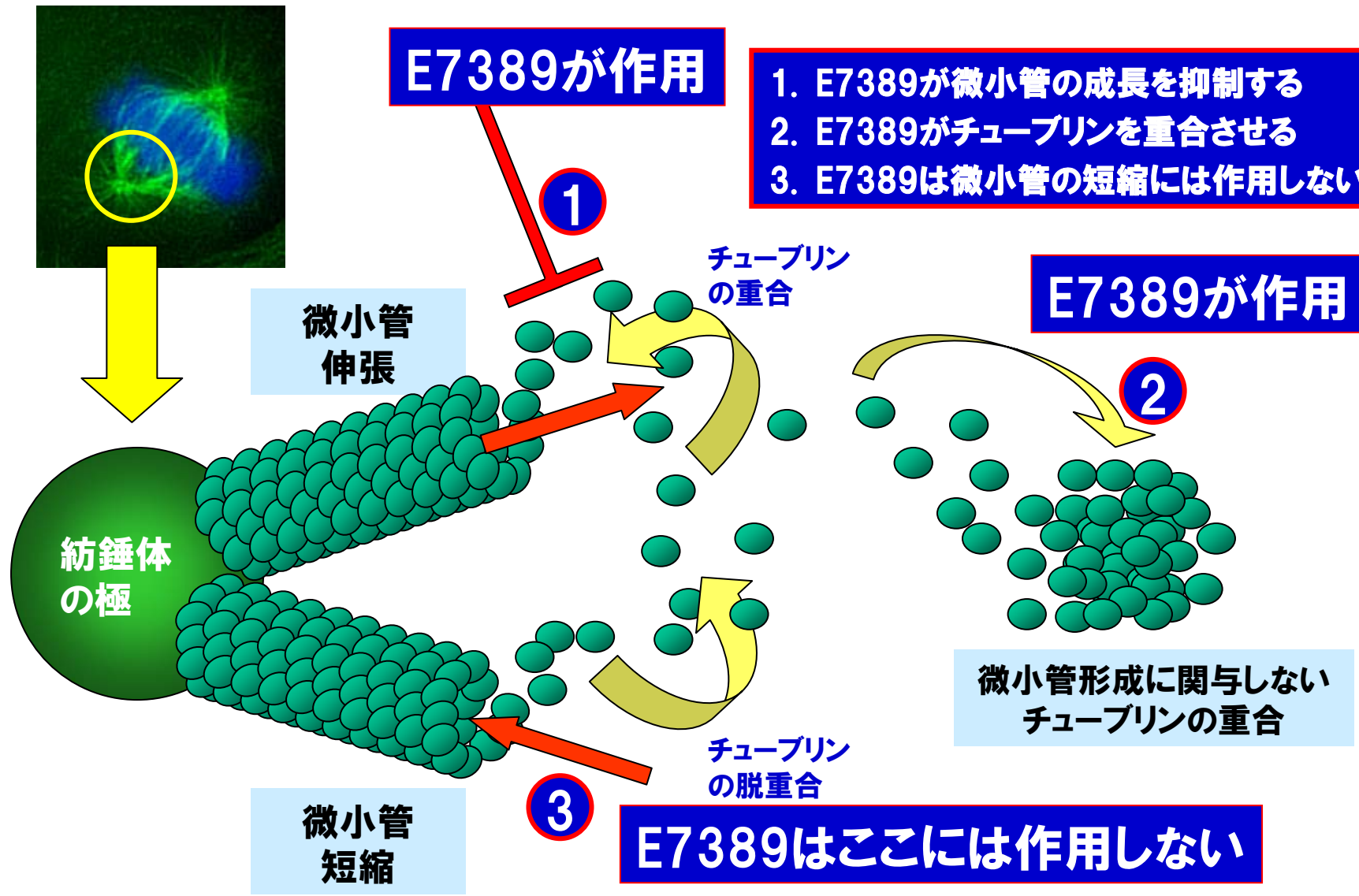
E7389は紡錘体の
微小管短縮を誘発する

微小管: 緑色部分

染色体: 青色部分



有糸分裂時の微小管動態に及ぼすE7389の作用



* Jordan MA et al., (2005) Mol. Cancer Ther. 4:1086-1095

今後の計画

- **E7389:微小管伸張阻害剤
(2006年度サブパートH申請予定)**
 - 乳がん3rdライン、サブパートH用試験進行中
 - 乳がん2ndライン、フェーズIII試験開始
 - 前立腺がんフェーズIIPOC試験進行中
 - 国内フェーズI試験開始

がん領域のフランチャイズ化に向けて

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

抗がん剤パイプライン

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

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。
- イリノテカンとの併用により相乗的な抗腫瘍効果を示す。併用機序として、イリノテカン投与で代償的に上昇するトポイソメラーゼIIの発現上昇をE7070が抑制することによる。

<イリノテカンとの併用試験>

小細胞肺癌、膵がん：投与方法の変更を検討中（フェーズⅠ，米国）

<単剤試験>

胃がん（フェーズⅡ，日本）：実施中

E7820

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 $\alpha 2$ 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。
- 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 Kinase阻害剤との併用効果

現状: 米国でフェーズ I 実施中

長期のStable Disease症例

今後の計画: フェーズ I b 併用試験を計画中

E7080

経口血管新生阻害剤

- 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依存性の小細胞肺がんの増殖を抑制する。
- 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 I
 - 日米欧で 実施中
 - 血管新生に関わるBiomarkersの検討
- ・ 今後の計画:
 - フェーズII単剤試験、フェーズI b 併用試験を開始予定

E7974

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重合阻害剤と異なり、チューブリンの α / β 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

•現状

米国でフェーズ I を実施中

•今後の計画

フェーズ II 単剤試験、フェーズ I b 併用試験を計画

E7107

プラジエノライド誘導体 マルチ遺伝子発現モジュレーター

- 既存抗がん剤と異なる抗腫瘍スペクトル
- ノードマウス移植ヒト癌モデルで最強の腫瘍縮小効果ならびに治癒効果
- 複数の遺伝子発現を抑制するとともに、特定のタンパクのm-RNAのスプライシング異常を引き起こす。

細胞周期関連タンパクと感受性

cell lines	pRB	p16	cyclin E	cyclin D1	T/C%
BSY-1	—	+++	+++	+++	0
MDA-MB468	—	++	+++	++	0
LC-6-JCK	—	+++	+++	+	0
OVCAR3	(+)	+++	+++	++	0
NCI-H146	(±)	+++	+++	±	1
NCI-H69	(++)	+++	±	±	1
NCI-H526	(+)	+++	+	±	1
PC-3	++	—	++	+++	2
FaDu	+	—	±	+++	3
WiDr	+	—	+++	+++	4
HBC4	—*	—	++	++	5
Lu99	+++	—	±	±	8
NCI-H510	(+)	+++	+	±	10
NCI-H596	—	+++	+++	+	18
KPL4	+	—	+	+++	23
SK-OV-3	+++	—	++	+++	27
DU145	—	—	+++	++	28
MDA-MB435	+++	++	++	+++	28
HT-29	+	—	+	±	28
SW620	+++	—	+	++	28
NCI-H460	+++	—	+	±	33
KM12	++	—	+	++	34
NCI-H522	+	—	+++	+++	42
DLD-1	++	—	+	+++	47
Calu1	+	—	++	++	55

最も感受性の高い
5つの腫瘍株を
pRB loss & Cyclin E high
という指標を用いて
他の20株と見分けられる
(P=0.0001)

pRB function are thought to be lost

—* pRB are thought to be functional from the data of in vitro analysis

p16 cyclin E cyclin D1 are highly expressed

がん領域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
- 上市品の製品買収
- 抗体医薬のインライセンス
- 抗体医薬研究のインフラ整備
- オンコロジービジネスユニットの設立