



筑波研究所:

**アルツハイマー型認知症 / 認知症患者様の
トータルケア実現に向けた、神経栄養因子、タンパク変性、
新しい神経伝達経路プラットフォームにおける強み**

エーザイ サイエнтиフィック デイ

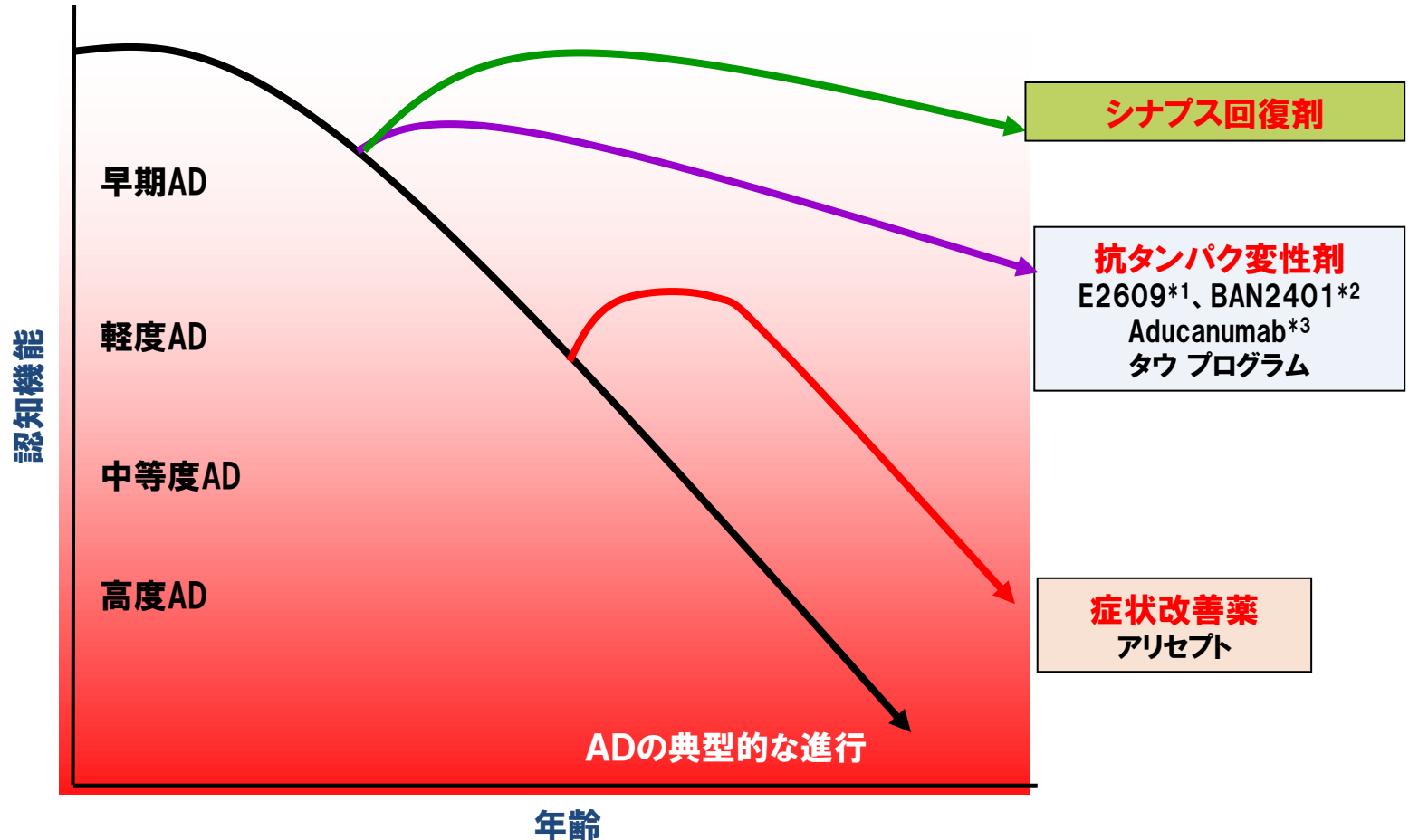
ニューロロジービジネスグループ

チーフディスカバリーオフィサー

木村 禎治 Ph.D.



アミロイド、タウの先にある、次なるアプローチ



✓ シナプス回復剤はシナプス機能を復活させるだけでなく、病態の進行を遅延させる可能性

AD:アルツハイマー型認知症

*1 Biogen社との共同開発

*2 Biogen社、BioArctic社との共同開発

*3 Biogen社が開発中(エーザイはオプション権を保有)

✓ 神経成長因子(NGF)遺伝子治療によりAD患者様を対象としたフェーズI試験でMMSEとADAS-cogスコアが改善

- M. H. Tuszynski, *et. al.*, Nature Medicine, 2005, 11, 551.
- H. Malkki, Nature Reviews Neurology, 2015, 11, 548.
- D. Ferreira, *et. al.*, J Alzheimers Dis. 2015, 43, 1059.
- A. Karami, *et. al.*, Alzheimer's & Dementia, 2015, 11

✓ AD11動物モデル(NGF慢性枯渇)でAD様の病理が示された

1. コリン作動性ニューロンの欠損
2. A β と神経原線維変化の蓄積

NGFの脳室内投与によってこれらの症状が減弱

どのようにして神経栄養因子増強剤が効果を示すか？

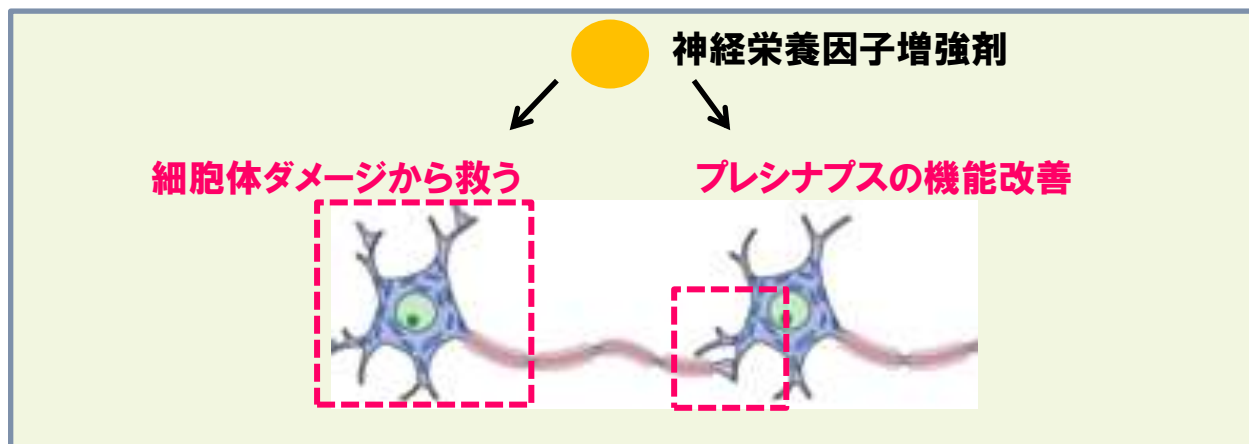


タウのトランスジェニック動物モデル(P301S)で下記のことが示されている

- ・ コリン作動性ニューロンの欠損
- ・ コリン作動性プレシナプスの減少

神経栄養因子増強剤の効果

- ・ 中隔内に ChAT(コリンアセチルトランスフェラーゼ)陽性細胞が出現
- ・ 海馬中にVACht(小胞アセチルコリントランスポーター)が出現



- ✓ 神経栄養因子増強剤はニューロン細胞死を防ぐと同時にシナプス機能改善を示した

- シナプス回復剤はシナプス機能を復活させるだけでなく、病態の進行を遅延させることが可能
- ある低分子化合物はタウトランスジェニック動物モデルで細胞死を防止するとともにシナプス機能改善効果を示した
- 神経栄養因子増強剤はADの疾患修飾として新たな治療パラダイムを開拓する可能性を有する

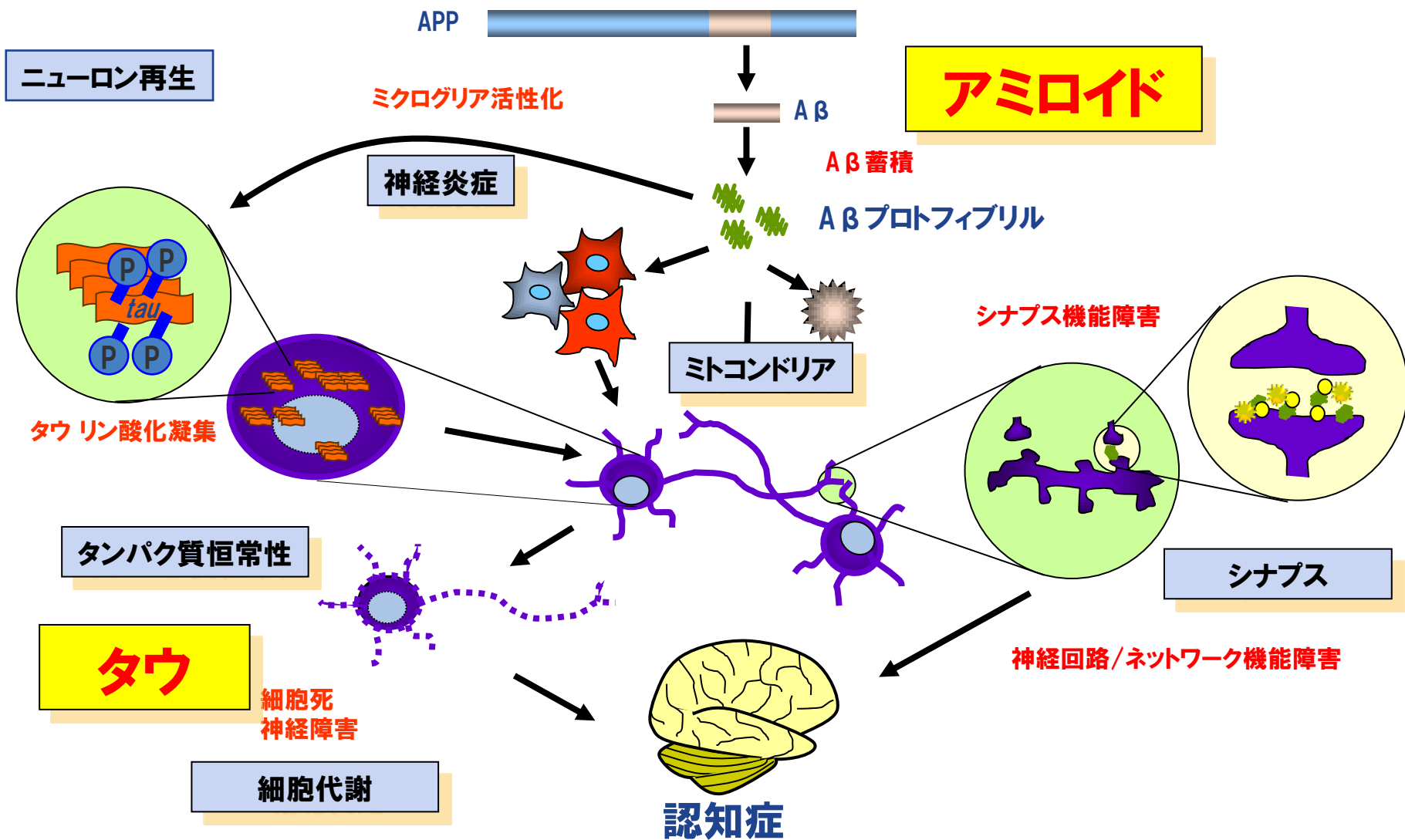
立地 5: シナプス微小環境

神経栄養因子プラットフォーム
タンパク質間相互作用制御プラットフォーム

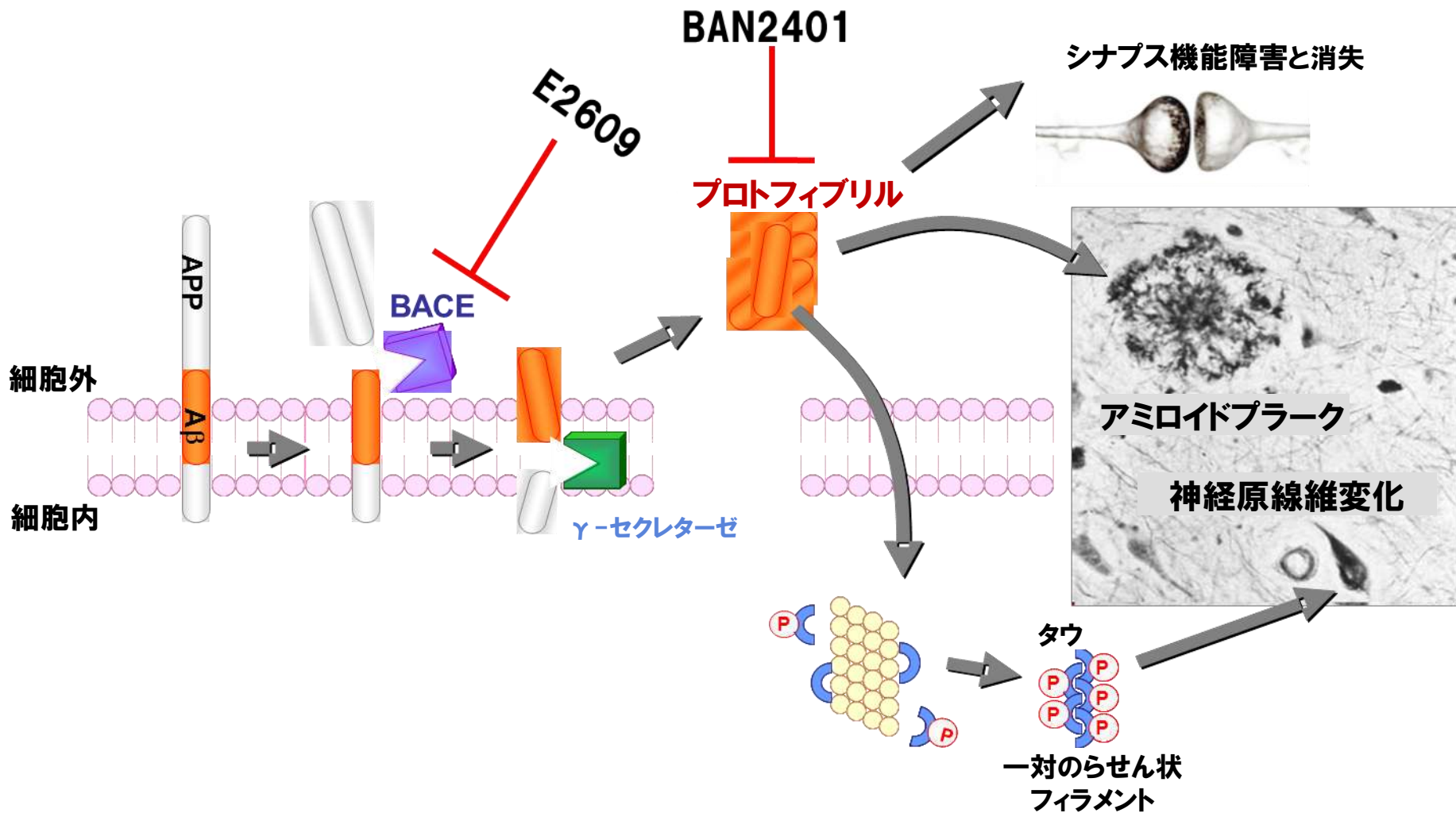


神経栄養因子賦活剤、EphA4プロセッシング増強剤、その他のプロジェクト

疾患修飾剤の開発への挑戦



アミロイド仮説へのアプローチ: E2609^{*1}とBAN2401^{*2}



BACE1によるAPP切断のヒト遺伝的検証

遺伝的BACE阻害は、アミロイドを減少させ、その結果アルツハイマー型認知症を予防し、認知機能低下を遅延させる可能性がある

APP遺伝子の希少遺伝子機能変形がアイスランドで発見された

BACE1によるAPP切断が
約40%減少*1

ADの進行リスクが約75%減少*1

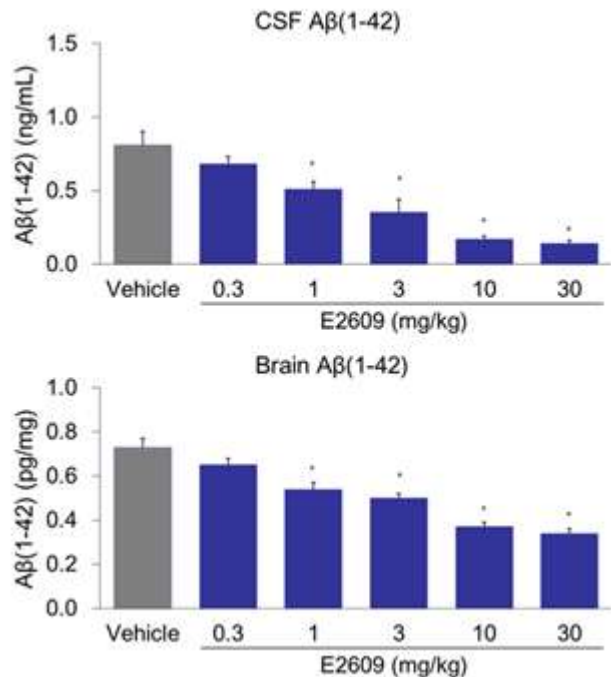
✓ 適切なタイミングでの適切な患者様におけるBACEの薬理的阻害は、アミロイドを減少させ、その結果アルツハイマー型認知症を予防し、認知機能低下を遅延させる可能性がある

*1: T. Jonsson, et. al., Nature. 2012 Aug 2;488 (7409):96-9.

E2609*: 動物からヒトへのトランスレーション

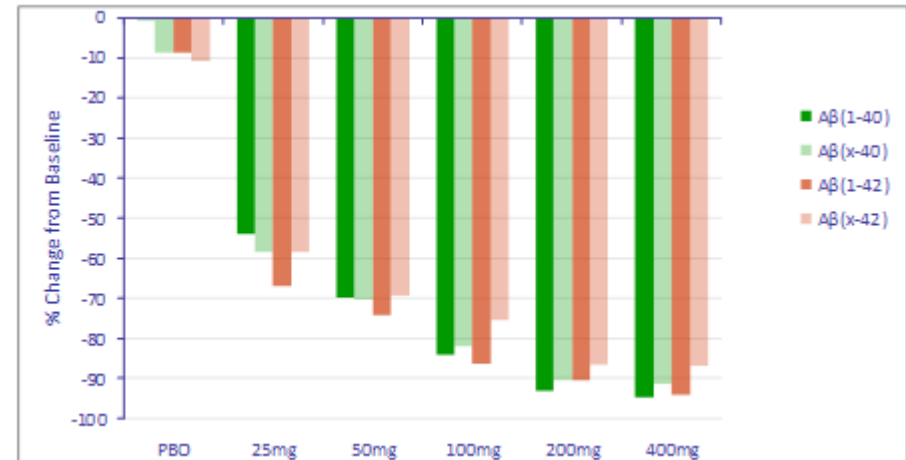


E2609による Aβ減少の用量反応(動物実験)



フェーズI連投試験(MAD試験)における CSF中のAβ量の変化(用量反応)

CSF
Aβs



社内データ

* p<0.05 vs vehicle-treated control group (Dunnett multiple comparison test)

✓ 脳内Aβ量の減少は、CSF中Aβ量の減少と相関関係がある

✓ 臨床試験における14日間のE2609投与においてベースラインと比較してCSF中のAβ量は用量依存的に減少

BAN2401*：特性

アミロイドプロトフィブリルの定義：

- 80-500 KDa
 - 18-114 mers
 - 長さ：1.8-3.0 nm
 - 直径：25-40 nm
- PLoS ONE, 2012, 7, e32014

各アミロイドとの親和性

- プロトフィブリル：IC₅₀ 1.1 nM
- モノマー：IC₅₀ 40000 nM

毒性

- *in vitro*試験では、プロトフィブリルは細胞毒性を誘発
- プロトフィブリルは、同齢の対象群と比較すると、AD患者様で統計学的有意差をもって高水準で発生

抗アミロイド抗体の比較

	BAN2401	Aducanumab	Solanezumab	Bapineuzumab	Crenezumab	Gantenerumab
エピトープ	構造的	N末端	MIDドメイン	N末端	MIDドメイン	N末端
オリジン	ヒト型	ヒト	ヒト型	ヒト型	ヒト型	ヒト
アイソタイプ	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG4	IgG1
ターゲット	プロトフィブリル	繊維状オリゴマー	溶解性Aβ	単量体繊維状オリゴマー	単量体繊維状オリゴマー	繊維状オリゴマー
MOA	ミクログリア媒介クリアランス	ミクログリア媒介クリアランス	シンク効果	ミクログリア媒介クリアランス	ミクログリア媒介クリアランス	ミクログリア媒介クリアランス

BiogenのAD/PDプレゼンテーション資料(2015)を改編

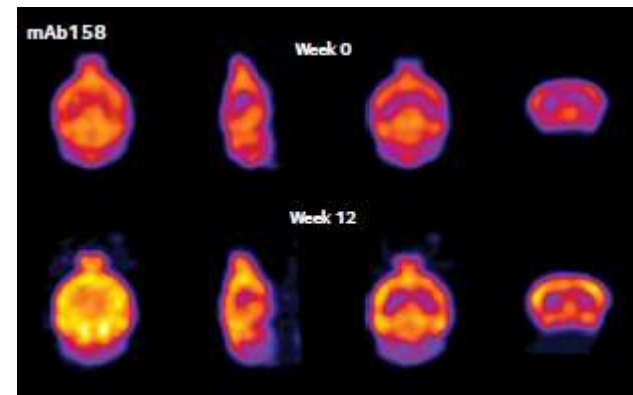
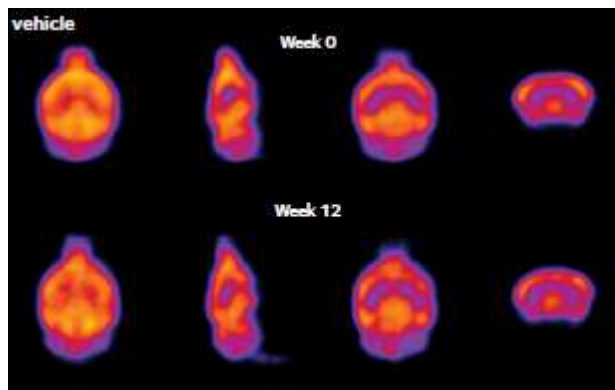
* Biogen社、BioArctic社との共同開発

BAN2401*: 作用機序



✓ ミクログリアを介してアミロイドが除去されていることが示唆される

Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013で発表
June Kaplow et al, Bradford Navia et al

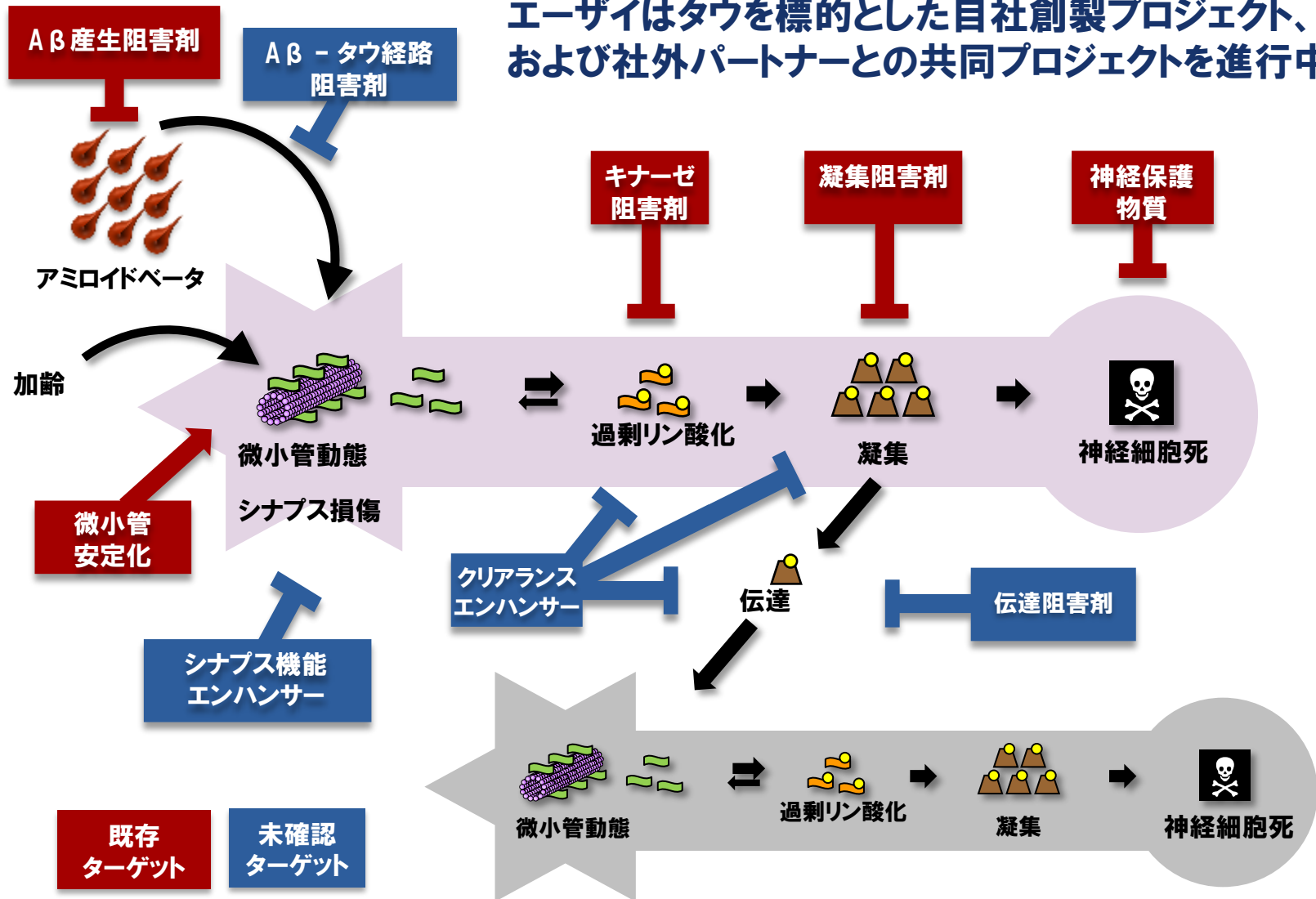


社内データ

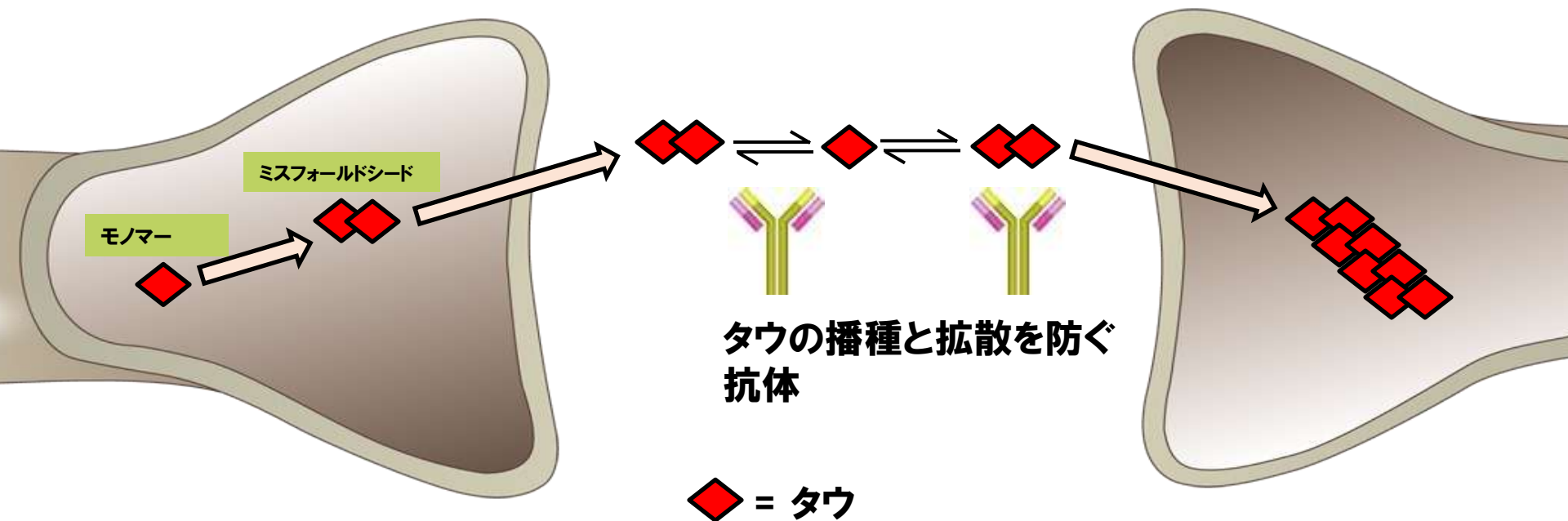
✓ SPECTイメージング分析では、12週間のmAb158投与により脳領域、特に海馬と皮質の神経の健康状態を示すマーカーに大きな改善が見られた

タウ仮説に基づくアプローチ

エーザイはタウを標的とした自社創製プロジェクト、および社外パートナーとの共同プロジェクトを進行中

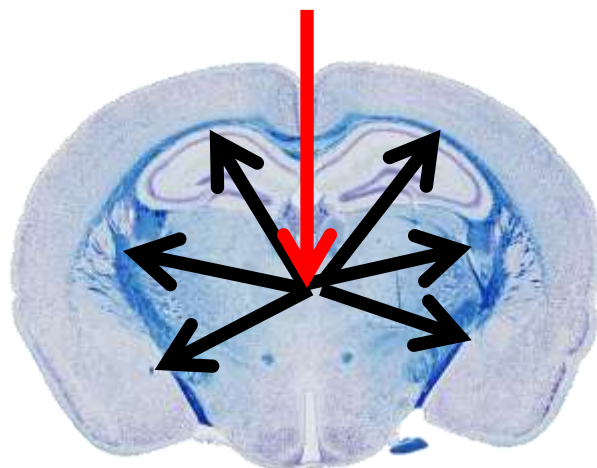


抗タウ抗体のコンセプト



- ✓ ミスフォールドしたタウの細胞間伝達が、病変の拡散を引き起こす
 - ✓ タウを標的とする治療抗体が、多数のタウオパチーにおいて病変的タウ播種と拡散を抑制
- 例：アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺 など

タウシードを注入



プライマリーシーディングに対する阻害:

抗体とP301Sタウシード混合剤を
トランスジェニックモデル動物に
脳内投与すると海馬内の不溶性タウが
減少

セカンダリーシーディングに対する阻害:

P301Sタウシードの脳内投与前/後に
抗体を腹腔内投与すると
大脳皮質内の不溶性タウが減少

タウシードが脳全体に
分散しタウ凝集を
誘発

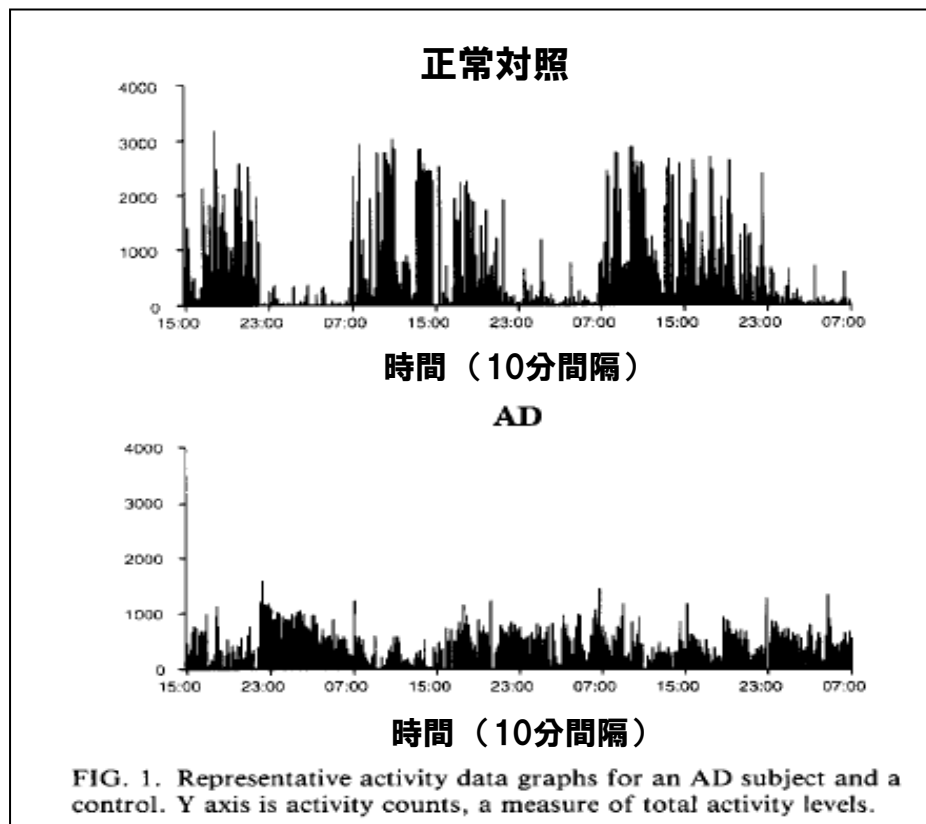
- ✓ タウシードが、不溶性タウ凝集を誘発する
- ✓ 抗体がタウシードを捕らえ、タウシードの細胞間の拡散を阻害する
- ✓ 抗体によりニューロン内の不溶性タウ凝集が減少

- 遺伝学研究がAD治療のBACEコンセプトの裏付けとなる
- E2609^{*1}の作用機序が前臨床モデルから臨床試験に橋渡された
- 前臨床試験において、BAN2401^{*2}における作用機序と機能効果が実証された
- 抗タウ抗体により、タウの細胞間播種・拡散仮説は立証された

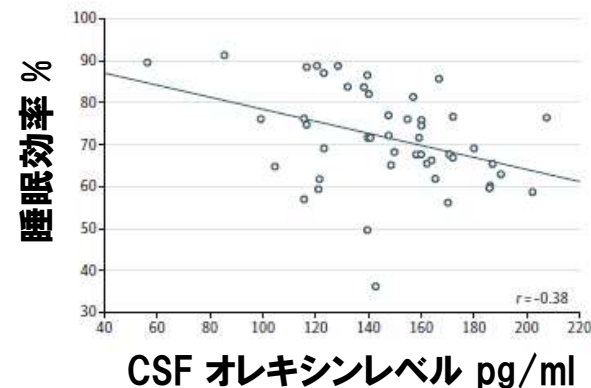
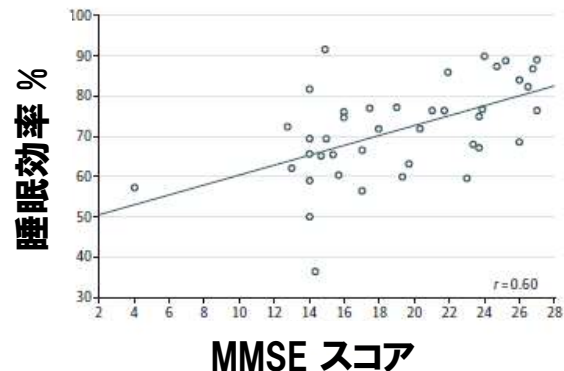
立地 3: タンパク変性

トランスレーショナルスタディは、ゲノム編集細胞/動物モデルにおける機能(行動、脳波、fMRI)と病理生物学(アミロイドやタウのPET)にリンクする

E2609, BAN2401, タウプロジェクト, アルファシヌクレインとTDP-43プロジェクト



A. Satlin et al., *Neurobiol. Aging*, 1995, 16, 765



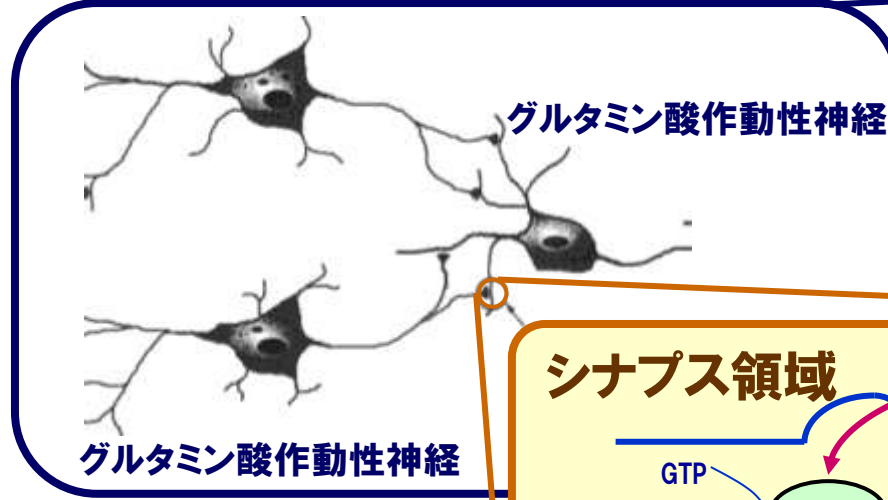
Liguori et al., *JAMA Neurol.* 2014;71 (12):1498-1505.

- ✓ ADの患者様は、睡眠覚醒断片化症状がある
- ✓ 睡眠効率は、認知機能と正の相関関係にある
- ✓ 睡眠効率は、脳髄液のオレキシンレベルと負の相関関係にある

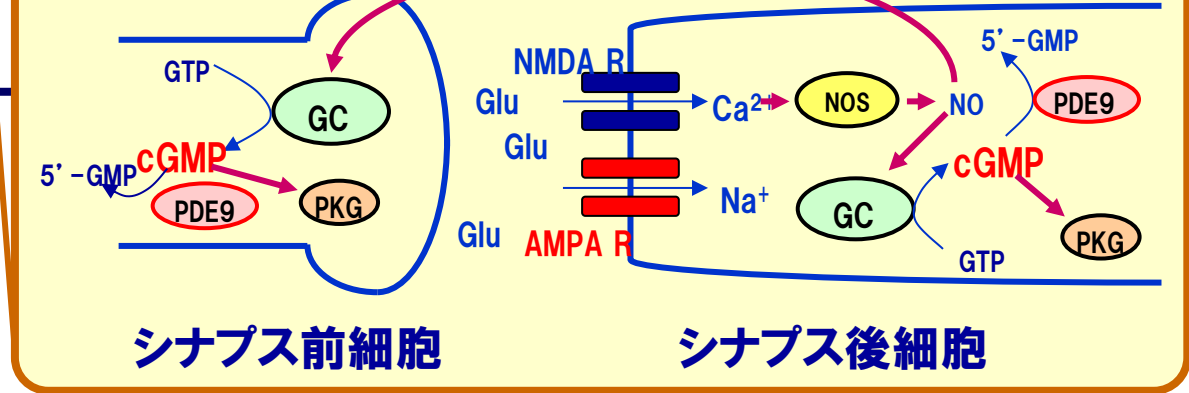
LemborexantにはAD患者様の睡眠覚醒断片化の改善効果が見込まれる

E2027: PDE9阻害剤

グルタミン酸作動性神経ネットワーク



シナプス領域



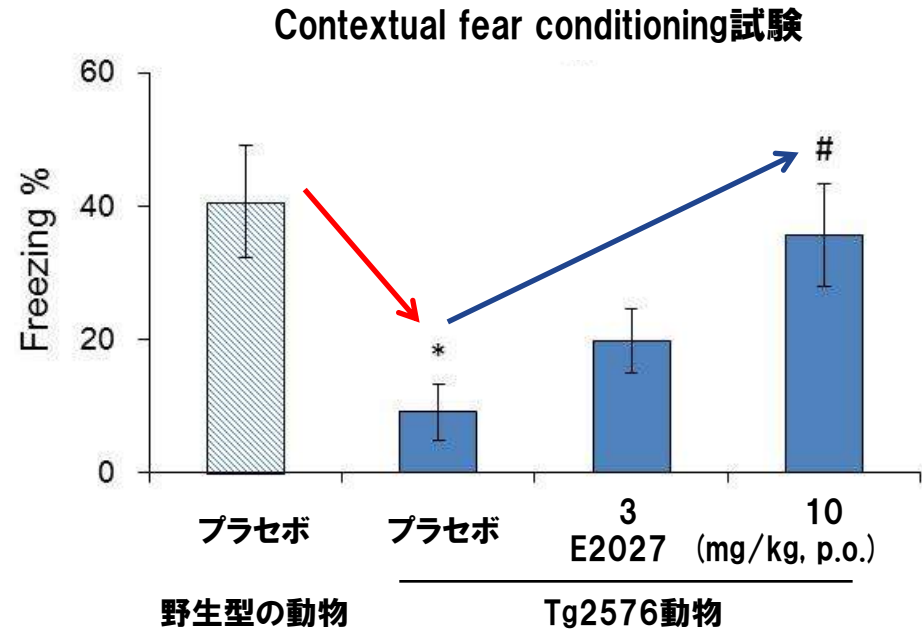
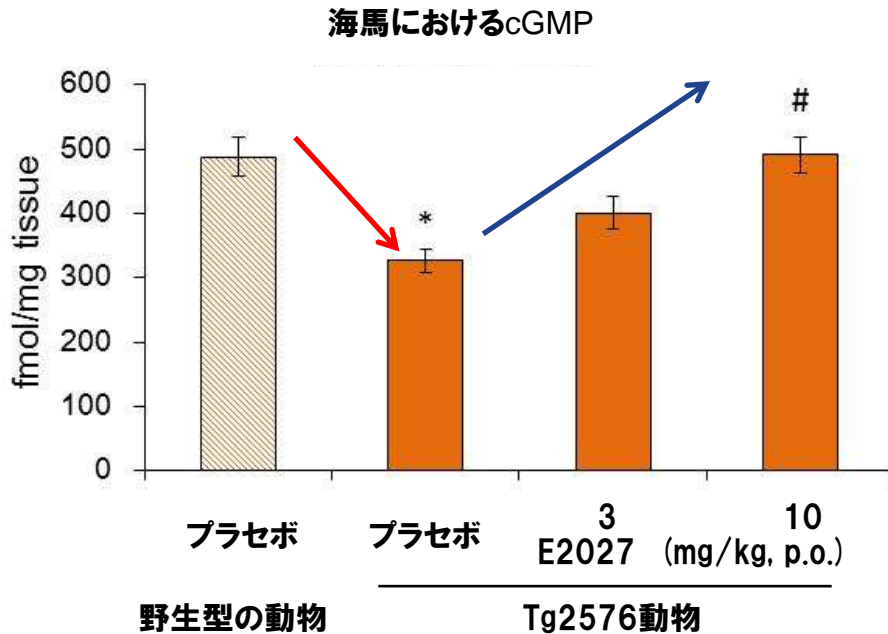
cGMP: サイクリック環状グアノシンーリン酸
 GC: グアニリルシクラーゼ
 NO: 一酸化窒素
 PKG: プロテインキナーゼG

- ✓ PDE9は、複数の神経伝達物質系の下流にあるcGMPシグナルを制御する
- ✓ E2027は、認知障害や精神神経系症状における治療ベネフィットをもたらすことが期待されている

E2027: 薬理学的な特徴

強力かつ高い選択性を持つ PDE9阻害剤

PDE9 IC₅₀: 0.0035 μM; 他のPDEと比較して1000倍超の選択性



*: p<0.05 compared
#: p<0.05 compared

- ✓Tg2576マウスで、海馬におけるcGMPの減少が認められた
- ✓E2027は海馬におけるcGMPの減少を改善した
- ✓E2027はTg2576マウスでContextual fear conditioning試験における記憶障害を改善した
- ✓認知機能の改善はCSF中のcGMPレベルとの関連性がある

- **オレキシン経路は、睡眠-覚醒サイクルを司る鍵となる経路である**
- **Lemborexantは、認知症患者様の睡眠覚醒断片化の改善の可能性を持つ**
- **PDE9阻害剤 E2027は、複数の神経伝達物質によるシグナルを調整することによって認知機能と精神神経系の症状改善の可能性を持つ**

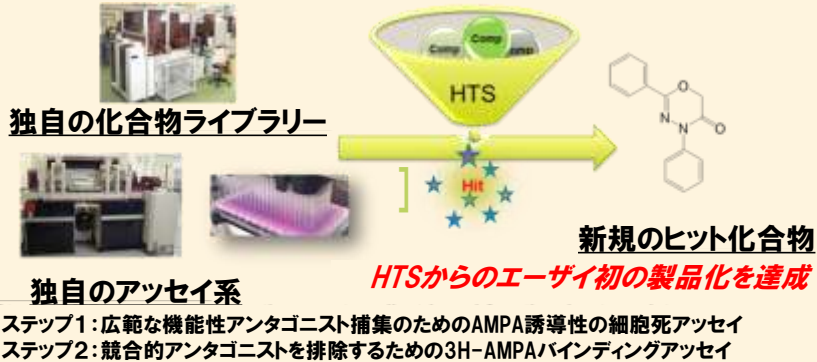
立地2: 新しい神経伝達経路

AMPA プラットフォーム、オレキシン プラットフォーム、PDE プラットフォーム



筑波研究所の低分子化合物ディスカバリーカ

細胞ベースのハイスループットスクリーニング(HTS)



フラグメント分子ベースの薬剤設計(FBDD)

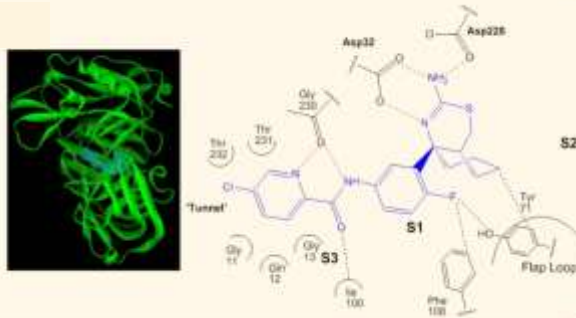
FBDDアプローチによるヒット化合物の検出



タンパク質立体構造情報ベースの薬剤設計(SBDD)

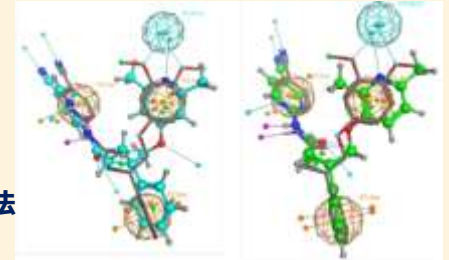
SBDDアプローチの統合

- X線構造解析をシード化合物の構造学的開発に効率良く役立たせる



コンピューター支援型薬剤設計

- ✓ Gタンパク質共役受容体(GPCR)ライブラリーとパネルアッセイを併せた独自の方法



✓ タンパク質間相互作用等従来の創薬方法論では困難と考えられてきた創薬標的に対して、上記種々のアプローチで低分子化合物を見つけ出すエーザイのケミストリーカ



臨床ステージにある アルツハイマー型認知症と認知症領域の パイプラインにおける進展

エーザイ サイエнтиフィック デイ

ニューロロジービジネスグループ

チーフクリニカルオフィサー兼チーフメディカルオフィサー

リン・クレイマー MD、FAAN

アルツハイマー型認知症と認知症の「トータルケア」をめざす強力なパイプライン

前臨床

フェーズ I

POC/フェーズII

ピボタル/フェーズIII

上市

立地 2: 新しい神経伝達経路

AMPA
プラットフォーム

オレキシン
プラットフォーム

PDE
プラットフォーム

E2027
認知症
PDE9阻害剤

BAN2401
早期AD
抗Aβプロトフィブリル
モノクローナル抗体

アリセプト
AD/DLB
AChE阻害剤

• 2016年度3QまでにLPI予定(800例)

立地 3: タンパク変性

タウ
プラットフォーム

α-シヌクレイン
プラットフォーム

TDP-43
プラットフォーム

E2609
早期AD
BACE阻害剤

• 2016年7月にFDAとEnd of Ph II ミーティング予定
• フェーズIII試験の開始に向けて準備中

立地 4: 神経炎症および免疫ジェネティクス

免疫-認知症
プラットフォーム

機能ゲノミクス
およびゲノム編集
プラットフォーム

フラクタルカイン
プラットフォーム

E6011
関節リウマチ/クローン病
抗フラクタルカイン
モノクローナル抗体

• AD/認知症への適応拡大の可能性

Aducanumab
早期AD
抗Aβ抗体

• Biogen社が開発中:
エーザイは共同開発・共同販促のオプション権を保有

立地 5: シナプス微小環境

神経栄養因子
エンハンサー
プラットフォーム

EphA4
切断エンハンサー
プラットフォーム

立地 6: ニューロン再生

遺伝子改変グリア細胞移植プラットフォーム

Lemborexant
AD/認知症に伴う
睡眠覚醒断片化
オレキシン受容体拮抗剤

• FDAとプレINDミーティングを2016年7月に予定
• 2016年度3QにフェーズII試験開始予定

各種診断法を段階的に適応することにより 早期アルツハイマー型認知症治療につなげる

疾患修飾療法の対象となる「早期アルツハイマー型認知症」患者様をどう特定するのか？

潜在的な患者様

ステージ 1: より早期のステージの患者様を見つけるための在宅スクリーニング法
(例: 一般的な兆候)

ウェブテスト、
ウェアラブルデバイス、
スマートフォンによる測定など

ステージ 2: かかりつけ医による認知症のスクリーニング法(例: 簡易スクリーニング)

院内でのコンピューターを用いたテストや
簡易アンケート

ステージ 3: AD専門医によるガイドラインに則した特定診断法(例: 確定検査)

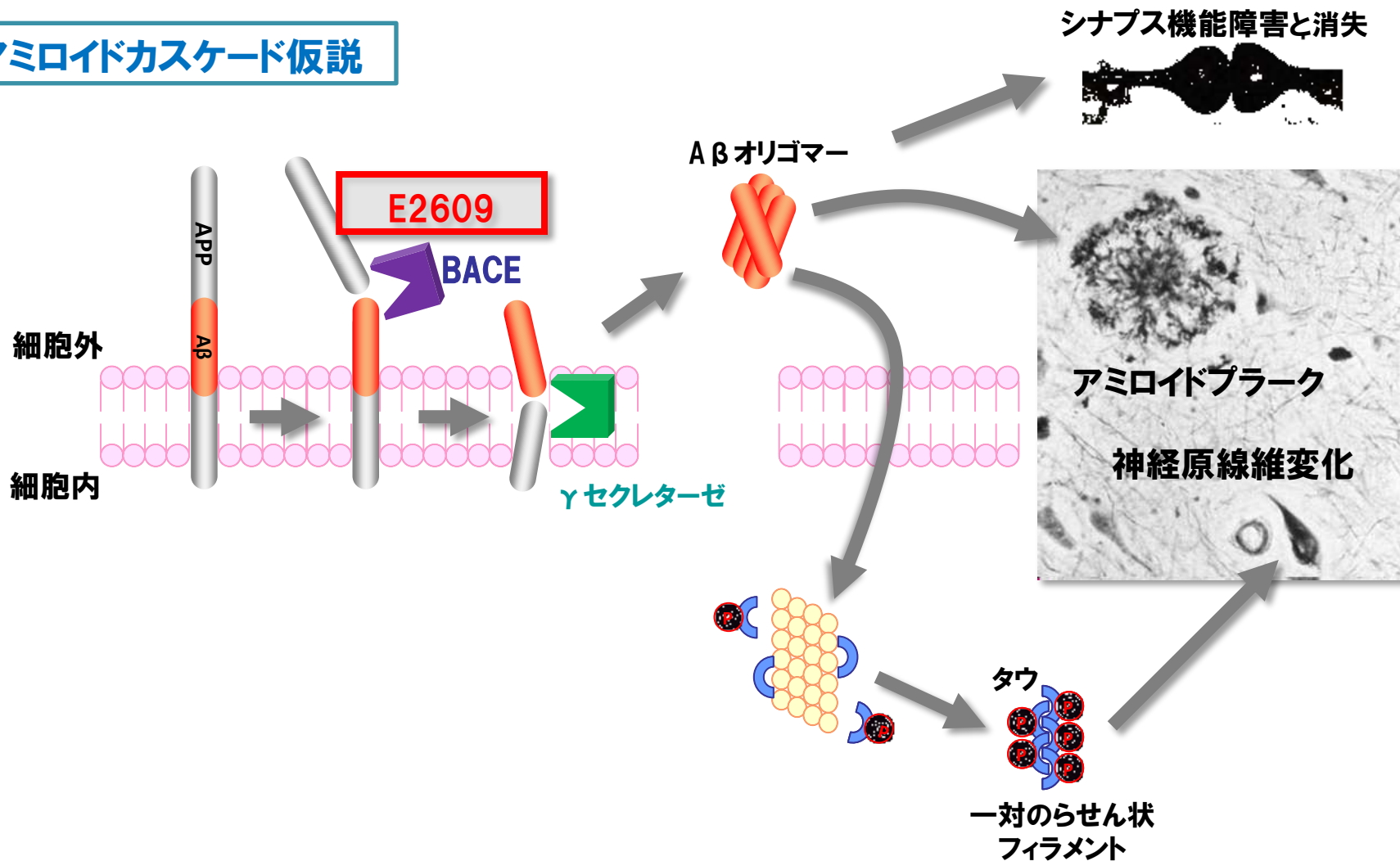
アミロイドPETイメージング
段階的にCSFを用いた体外診断に
置き換わる可能性はあるが、
診断の簡便性や侵襲性の改善が望まれる

早期AD

「疾患修飾」による治療

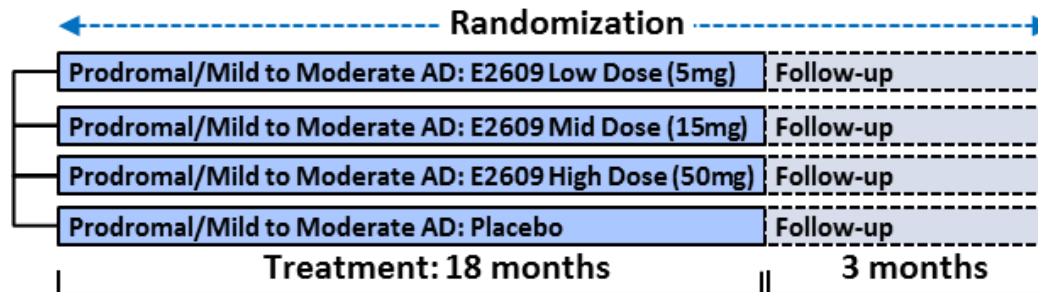
E2609* 作用機序のコンセプト アミロイドカスケード仮説

アミロイドカスケード仮説



E2609* フェーズII試験の進展

- 202試験（外来患者様対象試験）
 - 多施設共同、外来患者様対象試験
 - フェーズII試験では、25%、50%、75%のBACE阻害を達成するため、PK/PDモデルに基づき、投与量は 5mg, 15mg, 50mgを選択



- 202試験の結果
 - すべての用量で予備的な安全性を確認
 - CSFおよび血漿のPK/PDデータにより、これまでのフェーズI試験とフェーズII試験から導かれたモデルを確認
 - CSFと血漿において期待されたレベルのアミロイドベータの阻害が認められた
 - フェーズI試験およびフェーズII試験の安全性、PK/PDデータの解析により、最適用量を見出した

E2609* フェーズIII試験開始に向けて準備中



- **試験デザインについて**

- **当局とEnd-of-phase II ミーティングにて試験デザインを協議予定**

- ◆ **FDA（米国） 2016年7月**

- ◆ **EMA（欧州） 2016年度3Q**

- ◆ **PMDA（日本） 2016年度3Q**

- **デザインコンセプトの候補**

- **グローバル、多施設共同、外来患者様対象試験**

- **プラセボ対照**

- **24カ月投与**

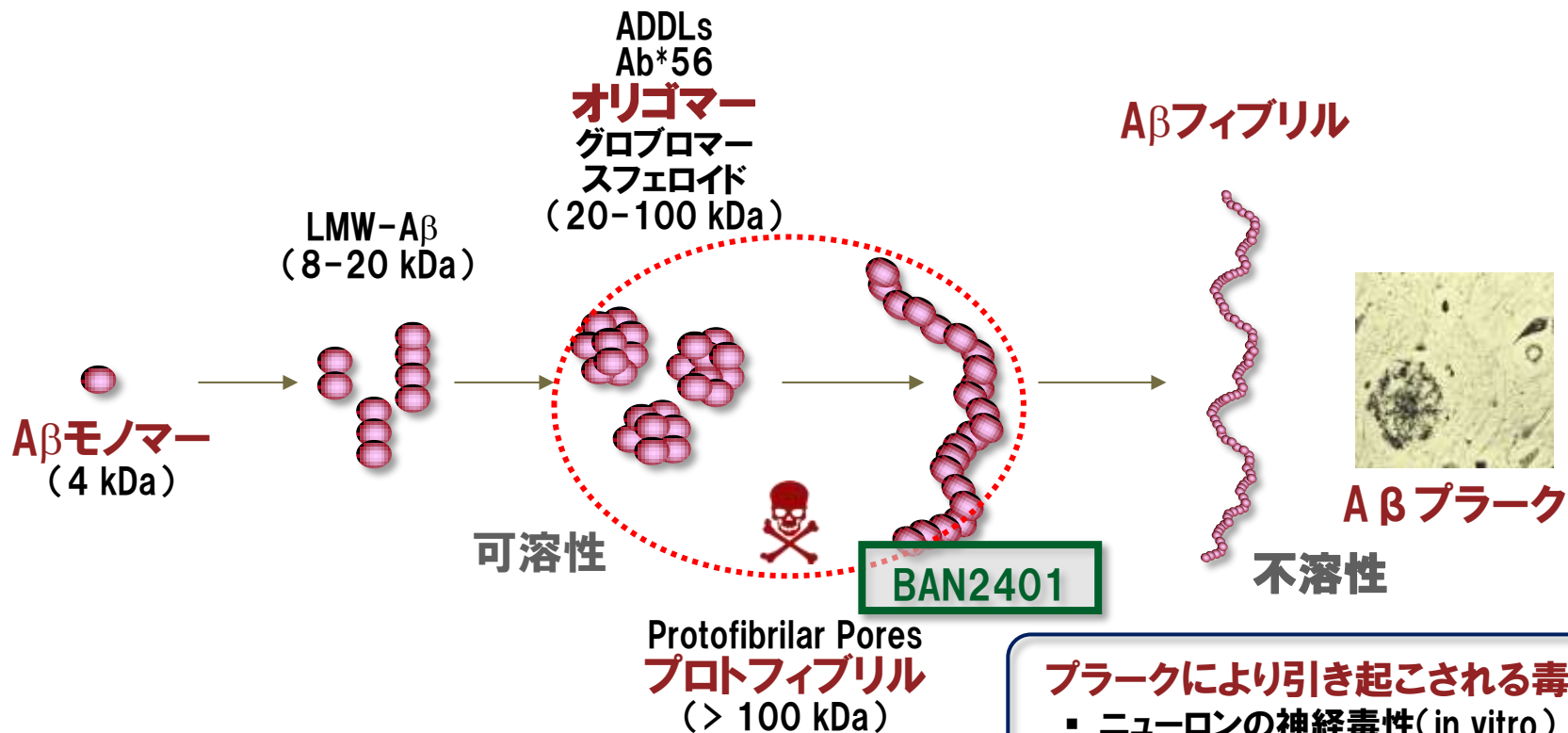
- **主要評価項目：CDR-SB**

- **規制当局と協議して効率化された開発シナリオを検討中**

BAN2401* 作用機序のコンセプト

抗A β プロトフィブリル抗体

アルツハイマー型認知症の免疫療法のために作られた A β プロトフィブリルに対する抗体



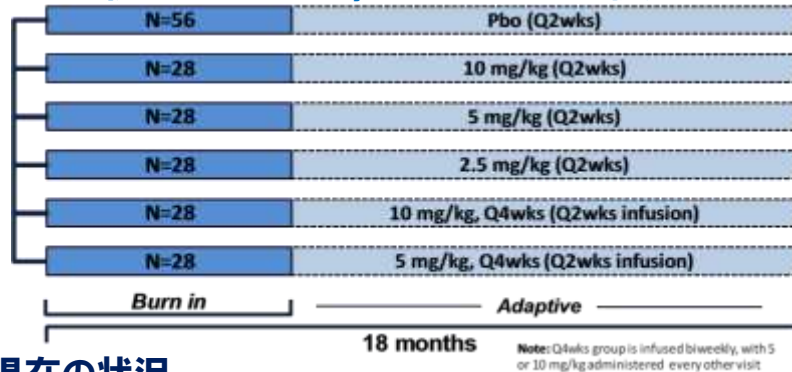
プラークにより引き起こされる毒性:

- ニューロンの神経毒性(in vitro)
- LTPの阻害(in vitro/in vivo)
- 記憶障害(in vivo)

Prof. Lars Lannfelt

BAN2401*1 フェーズII試験デザインと現在の状況

- フェーズII試験 (201試験):
有効性と用量/投与スケジュール設定試験
 - 固定されたバーニン期間: 最初の196例の患者様登録は固定割り付け
 - レスポンス アダプティブ ランダム化
 - ◆ 196例の患者様登録にて開始 [1回目の中間解析 (IA)]
 - ◆ 250例で次のIAを実施し、その後も目標症例数まで50例ごとにIAを実施
 - 目標症例数の登録
 - ◆ すべての患者様が12カ月間の投与が終了するまで目標症例数の登録完了後も3カ月ごとにIAを実施
 - IA実施ごとに無益性を判断
 - 350例でのIAから、Early successの判断を開始



- 現在の状況
 - 2016年6月に11回目のIA(700例)実施
 - 2016年度3QまでにLPI(800例)予定
 - フェーズII試験結果がポジティブな場合、将来のピボタル試験にどのように活用するかについて、当局と引き続き協議中

● ベイジアンアダプティブデザイン

□ ADに関する新しい取組み

- ◆ レスポンスアダプティブランダム化は、IA結果に基づき、患者様をより適切な用量群に割り付けることで、治験担当医や治験審査委員会(IRB)、患者様にとってより受容性が高い効率的な試験につながる
 - ✓ Andrew Satlin *et al*, Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, Volume 2, Issue 1, January 2016, Pages 1-12

□ よりロバストな結果をもって試験が完了すればレギュラトリー上の試験の有用性が増す

IAにおけるSuccessの判断のために必要な最低限のパーセンテージ減少

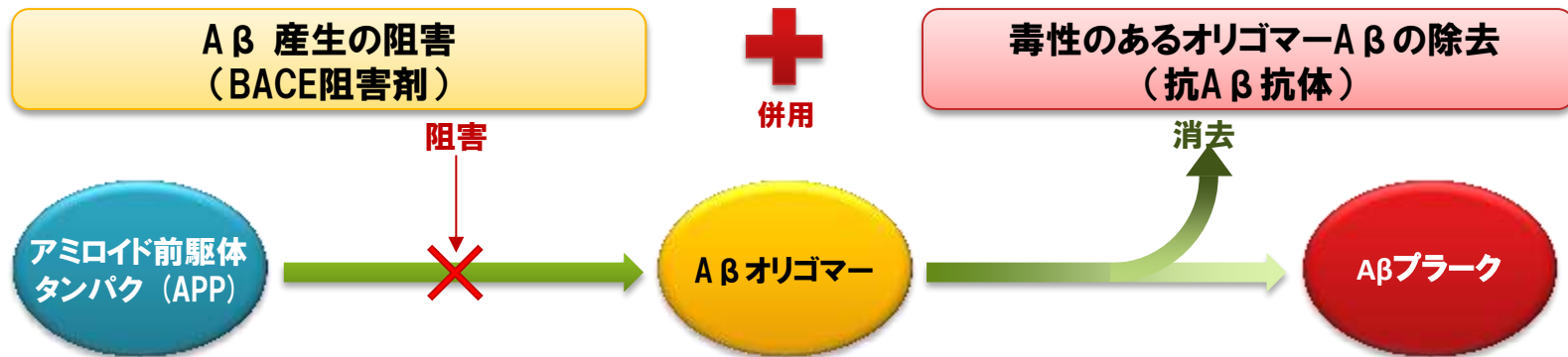
中間解析(IA)におけるn数	ベイジアンアプローチ 95%閾値推定	既存のアプローチ*2 共分散分析
650	63 %	
700	62 %	
750	61 %	
800	59 %	
800 + 3カ月	57 %	
800 + 6カ月	54 %	
800 + 9カ月	52 %	
800 + 12カ月	38 %	54 %

*1 Biogen社、BioArctic社との共同開発

*2 フェーズIII試験では25~30%の範囲の差異が期待されている

アルツハイマー型認知症/認知症における併用療法の可能性を追究

将来可能性がある併用の事例



将来可能性がある併用の他の事例

- BACE阻害剤 + 抗タウ抗体、BACE阻害剤 + タウ凝集阻害剤、抗Aβ抗体 + 抗タウ抗体
- タンパク変性をターゲットとした疾患修飾剤と神経炎症/免疫ジェネティクス、もしくはシナプス微小環境をターゲットとした薬剤の併用
- 疾患修飾剤 + 症状改善剤

■ 併用療法で治療が向上する可能性

- 単剤療法よりも治療効果向上の可能性や同等の効果で安全性向上の可能性(投与量の調節が有害事象を低減)

■ 多くの組み合わせによる併用療法が患者様ニーズに合った個別化医療の提供拡大に貢献する可能性

■ 併用療法が開発の加速と開発プログラムにおけるコスト低減に貢献する可能性

- 2X2 (1トライアル)-要因分析法が単剤、併用のどちらにも貢献する可能性
- 併用療法がラベル拡大に貢献する可能性
- 併用療法につづく単剤療法(治療効果もしくは用量調節におけるライフサイクルマネジメント単剤療法のプログラムによる)

■ 最終目標:この複雑な疾患における予防/治癒に向けた治療法の確立をめざす

認知症における睡眠覚醒断片化と一般的な不眠症を同時に開発

認知症における 睡眠覚醒断片化

認知症における睡眠断片化の
適応を取得した最初の製品をめざす

睡眠覚醒断片化は不眠症ではない
診断上も不眠症とは区別されている

一般的な不眠症

高齢者を対象として
ユニークにポジショニングされた
ベストインクラスの
不眠症治療剤をめざす

既存の治療薬では満たされていないアンメットニーズ

- ・ 認知症に伴う睡眠覚醒断片化の新たな治療薬となる可能性
- ・ 睡眠覚醒断片化は、施設入居の契機となる行動障害と関連性があると考えられている
- ・ 承認された薬がないため、認知症患者様が抗精神病薬を含む薬の適応外使用によるリスクにさらされている
- ・ 不眠症の臨床開発プログラムをレバレッジとして速やかに上市へ
- ・ フェーズII試験デザイン(予定): 睡眠効率と覚醒効率を主要評価項目とした多施設共同プラセボ対象二重盲検試験

睡眠覚醒断片化に関するFDAとのプレINDミーティング	2016年7月
IND提出	2016年度2Q
フェーズII試験開始	2016年度3Q
フェーズIII試験開始予定	2017年度
承認見込み	2020年度以前

差別化の可能性

- ・ ゾルピデムとの直接比較試験における安全性プロファイルの優越性
- ・ ゾルピデムとの直接比較試験における睡眠効率の優越性(睡眠維持と潜在入眠)
- ・ 翌朝の運転への影響がないこと

ピボタル試験の開始	2016年度5月
承認見込み	2020年度以前

E2027はPDE9を阻害し脳内cGMPを増加

- cGMPは学習と記憶において重要な役割を担う二次メッセンジャー
- ホスホジエステラーゼ9(PDE9)はcGMPを特異的に分解し、脳内のcGMPシグナリングを制御
- PDE9は脳内の認知経路で豊富に発現
- 認知障害の患者様の脳内及びCSF内でcGMPが減少
- PDE9阻害剤が認知経路内のシグナリングを強化

E2027 PDE9阻害剤

- フェーズI試験にて予備的なproof-of-mechanismが認められた
- 認知症患者様の認知機能と認知症の周辺症状(BPSD)の改善を企図した追加の臨床試験について試験デザインを計画中

上市目標:
2020年度以降

アルツハイマー型認知症 / 認知症関連領域 5つのアセットの概要



疾患洞察にもとづく病態制御

E2609

Biogen社と共同開発
BACE阻害剤

- フェーズ I・II 試験の安全性、PK/PDデータの解析により、最適用量を見出した。全ての用量において、予備的な安全性と、CSFと血漿において期待されたレベルのアミロイドベータの阻害が認められた。
- 2016年度7月にFDAとのEnd of Phase II ミーティングにて、フェーズ III 試験のプロトコル概要の協議を予定
- フェーズ III 試験開始に向けた準備に着手した

BAN2401

Biogen社と共同開発
抗Aβプロトフィブリル抗体

- 2016年6月に11回目(700例)の中間解析を実施
- 2016年度3Q LPI予定(800例)
- フェーズ II 試験結果がポジティブな場合、将来のピボタル試験にどのように活用するかについて、当局と引き続き協議している

Aducanumab

(BIIB037, Biogen社)
抗Aβ抗体

- 早期AD患者様を対象とした2本のフェーズ III 試験が進行中(18カ月での主要エンドポイントの評価)
- エーザイが共同開発と共同販売のオプション権を保有

Lemborexant

Purdue Pharmaと共同開発
オレキシン受容体拮抗剤

- 2016年度5月に不眠症に関するフェーズ III 試験を開始
登録患者様には高齢の患者様を含む
- 認知症患者様の半数以上は睡眠障害を発症しており、睡眠と認知症の関係が示唆されている*
- 2016年7月に睡眠覚醒断片化に関するFDAとのプレINDミーティングを予定、2016年度3Qにフェーズ II 試験開始予定

E2027

PDE9阻害剤

- フェーズ I 試験で予備的なproof-of-mechanismが認められた
- 認知症患者様の認知機能と認知症の周辺症状(BPSD)の改善をターゲットとした追加の臨床試験デザインを策定中

上市目標
2020年度以降
の早い時期

上市目標
2020年度以前

上市目標:
2020年度以降

サポーターケアと
認知機能改善



オンコロジー領域における 立地とイノベーション

エーザイ サイエнтиフィック デイ

オンコロジービジネスグループ プレジデント
井池 輝繁

hvc
human health care

エーザイ オンコロジービジネスグループ PainからGainへ - 充足すべきhhcニーズ -



治癒への望み

・私の究極的な願いは、このがんを治癒させることですが、しかしそれは現実的ではないでしょう。私が望むものは、できるだけ長い時間です。ハラヴェンは、私に時間をもたらしてくれました。それについて、本当に感謝しています。私に家族と過ごすかけがえのない数ヶ月を与えてくれました。もともと、それも長くは続かないことは分かっています。

通常の社会生活／日常生活の継続

・生きることは重要です。生きて何をするかということもまた、重要なのです。
・できるだけ長く、フルタイムの仕事をして、私の人生を生きる、これが私の目標です。私の目標は、全身性化学療法から解放されることです。

Gain

がんを治癒可能、
管理可能な疾患に

購入しやすい
価格設定

hhc needs

副作用

・抗がん剤治療の副作用は地獄でした。もし、がんが再発したならば、私はもう抗がん剤治療は受けたくありません。むしろ喜んでホスピスに行きましょう。
・お医者さんに、もし副作用として痺れが出たならばどうなるのですか、と尋ねました。しかしお医者さんの回答は「副作用に対応する方法はありません」というものでした。

Pain

患者様の日常
生活の維持に
役立つ解決策

日常／社会生活の維持

・抗がん剤治療の副作用や、社会からの偏見で、仕事を続けられないのではないかと不安でした。
・もし私が病気で働けなくなったり、ここに居られなくなったら、誰が私の家族の面倒を見てくれるのでしょうか。

経済的圧迫

・私と夫は、私の白血病への法外な治療薬と検査費用(月7千USドル)のため、破産宣告を受けなければならませんでした。私が生き続けるために必要な薬にかかる理不尽な費用は、私たちから全てのものを奪っていきました。
・患者たちは、薬を飲むのを一日おきにしたり、一月飲まなかったりしています。これらは全て、経済的な理由によるものです。

心理的／精神的な苦痛

・患者を比べないで欲しい。患者は一人ひとりが違います。
・手術や抗がん剤よりも、心理的な痛みが辛かった。
・医者は「あなたのがんは一般的には予後が良いのですよ」と言うかも知れません。しかし、がんはがん。病気に対する考えは、医者と患者では全く違います。
・がんが再発するかもしれない…。すごく不安です。

包括的な疾病管理:
心理的／精神的ケア、
テーラーメイド治療、
先進的なケア計画

オンコロジー領域の立地とイノベーション



がん患者様に治癒をもたらすための「センターライン」プラットフォーム

立地1. がん微小環境

1-1. 間葉系細胞、腫瘍間質
(細胞分化、がん幹細胞性等)

プラットフォームテクノロジー

- ・エリ布林 プラットフォーム
- ・モルフォテック抗体 プラットフォーム
- ・がん幹細胞 プラットフォーム



プロジェクト

- ・エリ布林+ペムブロリズマブ、エリ布林+PEGPH20、ハリコンドリン研究、その他新規プロジェクト

1-3: 血管内皮細胞
(異常腫瘍血管)

プラットフォームテクノロジー

- ・レンバチニブ/キナーゼ阻害剤 プラットフォーム



プロジェクト

- ・レンバチニブ+ペムブロリズマブ、レンバチニブ+エベロリムス、その他新規プロジェクト

1-2: 骨髄系細胞
(骨髄由来免疫抑制細胞)

プラットフォームテクノロジー

- ・プロスタグランジン/Toll様受容体 プラットフォーム
(骨髄系細胞を標的としたがん免疫 プラットフォーム)



プロジェクト

- ・E7046 (EP4阻害剤)、その他新規プロジェクト

立地2: がん遺伝子依存性と
スプライシング異常

プラットフォームテクノロジー

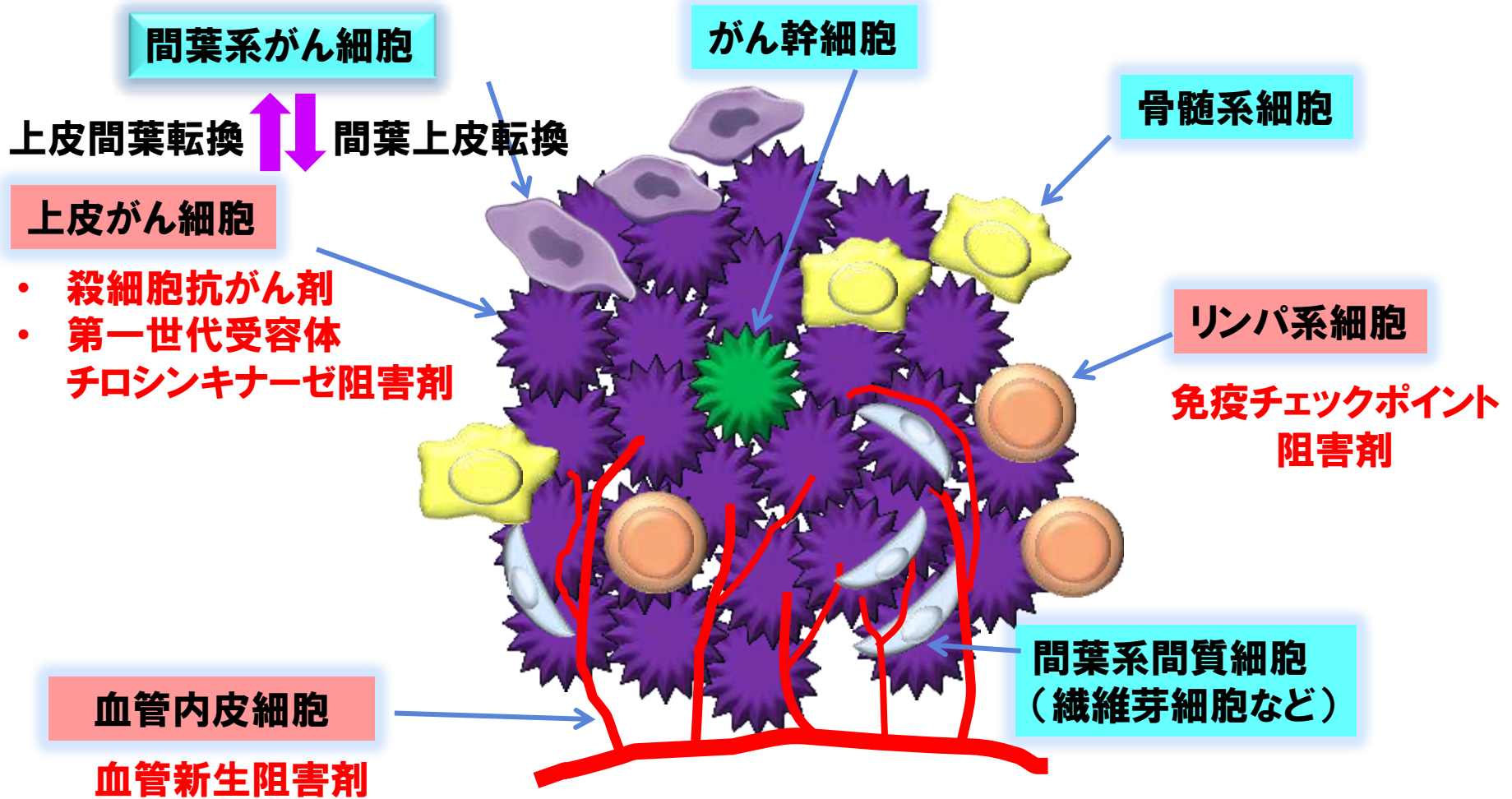
- ・がんゲノミクスプラットフォーム
- ・スプライシングプラットフォーム



プロジェクト

- ・FGFR4阻害剤、SF3B1モジュレーター、その他新規プロジェクト

がん微小環境へのフォーカス



オンコロジー ディスカバリーエンジン 4サイト



H3 Biomedicine (米国 Cambridge)

がんゲノム プラットフォーム

- ・がんのドライバー遺伝子や異常な遺伝子発現などのがん遺伝子依存性を同定、検証するための最先端のゲノミクス、バイオインフォマティクスツール

スプライシング プラットフォーム

- ・スプライスバリエーション特異的な新たなスプライシングモジュレーターを同定するための化合物ライブラリー、ユニークなハイスループットスクリーニングシステム

- ・がん遺伝子依存性
- ・スプライシング異常



筑波研究所

レンバチニブ/キナーゼ阻害剤 プラットフォーム

- ・キナーゼを標的とする多様な低分子ライブラリー
- ・新たな細胞内標的分子を同定するための、レンビマの開発を通じて蓄積した臨床サンプルやトランスレーショナル研究ツール

がん幹細胞 プラットフォーム

- ・細胞分化、エピジェネティックな制御、腫瘍代謝を評価するための、機能的な細胞ベースのフェノティピックスクリーニングシステム
- ・がんの不均一性に対応する単一細胞ベースの分析技術

エリブリン プラットフォーム

- ・非常に複雑な化合物を合成するための天然物合成化学と、ハリコンドリンをベースにした化合物ライブラリー、ハラヴェンの開発を通じて蓄積したトランスレーショナル研究ツール

- ・異常腫瘍血管

- ・免疫抑制性骨髄系細胞

- ・細胞分化
- ・がん幹細胞性



モルフォテック (米国 Exton)

モルフォテック抗体 プラットフォーム

- ・抗葉酸受容体α抗体、抗メソセリン抗体、抗TEM1抗体等
- ・モルフォテック独自の部位特異的コンジュゲーション技術

- ・細胞分化
- ・がん幹細胞性



Eisai Andover Innovative Medicines Institute (米国 Andover)

プロスタグランジン/Toll様受容体 プラットフォーム

(骨髄系細胞を標的としたがん免疫プラットフォーム)

- ・EP2やEP4、Toll様受容体のアンタゴニストに関する独自の化合物ライブラリー
- ・骨髄系細胞を介したがん免疫を評価するための無細胞系、細胞系のアッセイシステム

- ・免疫抑制性骨髄系細胞

エーザイ サイエнтиフィック デイ

Markus Warmuth, MD

President and CEO, H3 Biomedicine

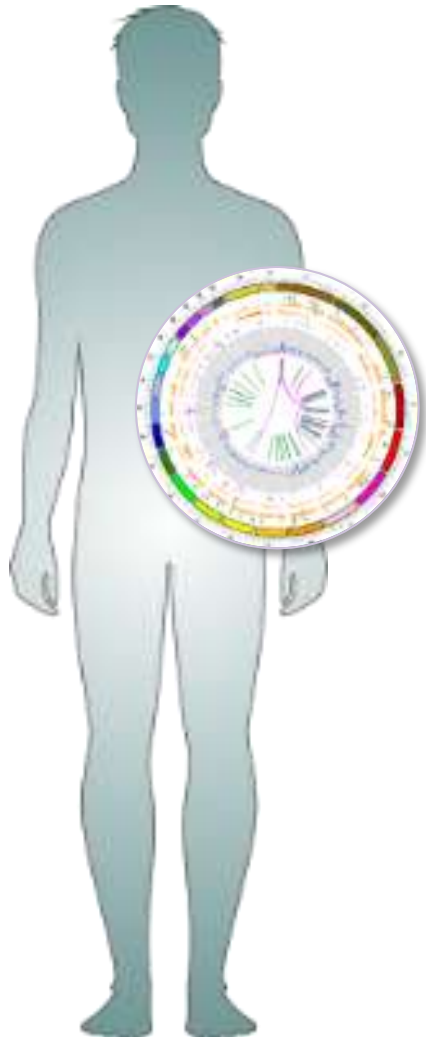


H3

Biomedicine

Human. Health. Hope.





がん患者様のデータを 強力な個別化治療へ導く

ビッグデータ
サイエンス



精密合成
化学



新たな
治療

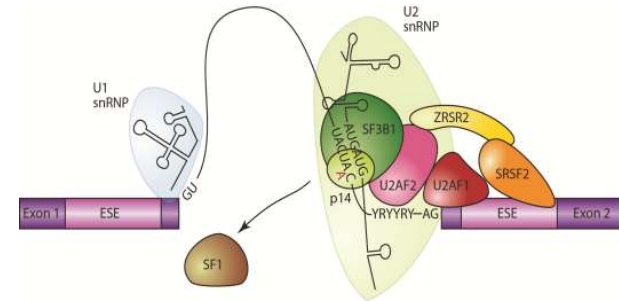
H3 のナレッジベース



Pharma VOICE
THE FORUM FOR THE INDUSTRY EXECUTIVE

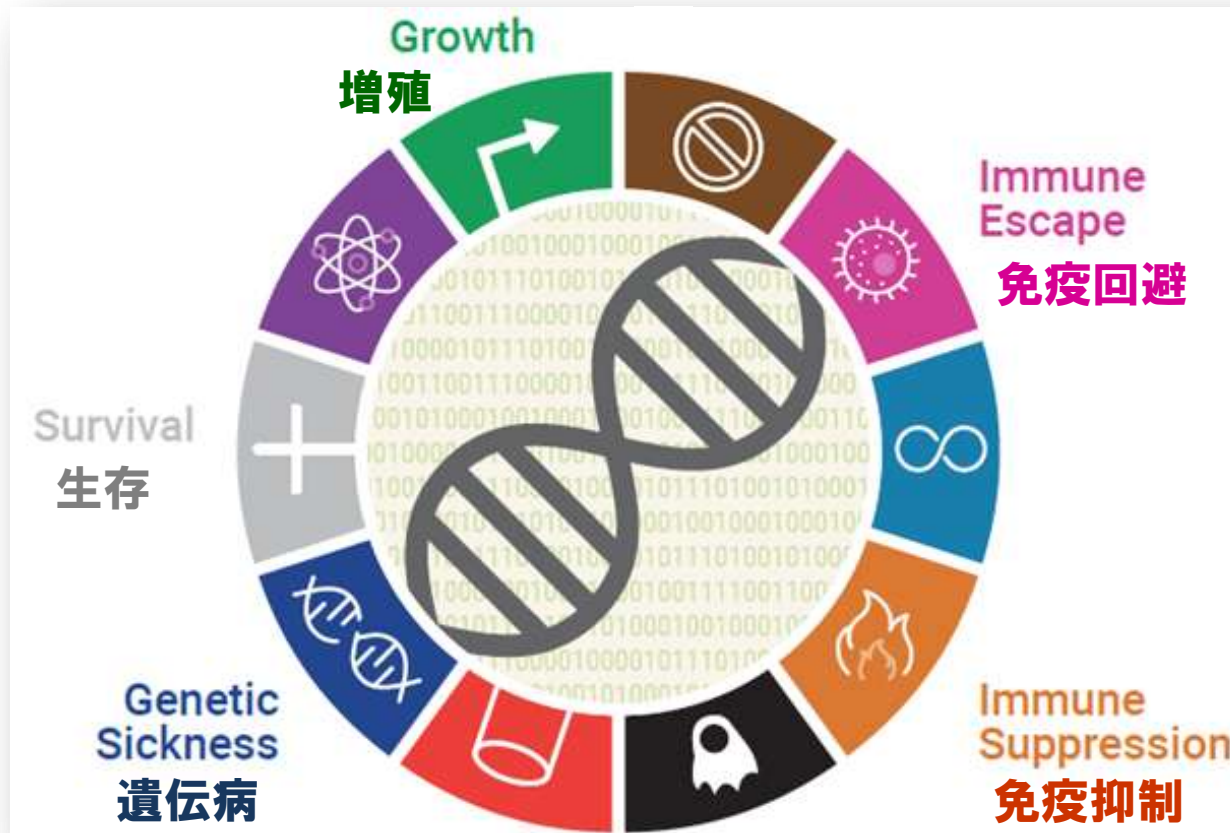
100
of the Most
Inspiring People

DR. LIHUA YU
Computing
Biology



治療仮説

H3のポートフォリオプロジェクトは がんの重要な特徴に影響を及ぼす

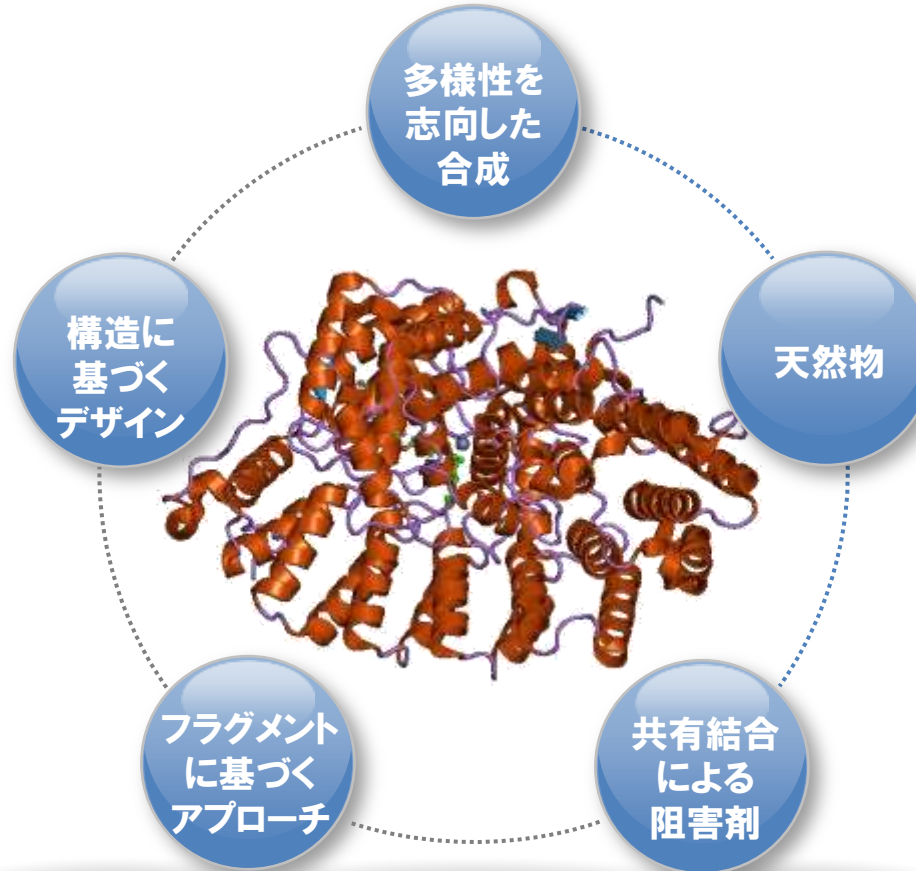


Modified from Cell, Volume 144, Issue 5, Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, p646–674, Copyright 2011, with permission from Elsevier.

H3の化学合成のアプローチ



創薬が困難ながん遺伝子に取り組むため
H3は複数の異なるアプローチを組み合わせる



H3 パイプライン



ターゲット	適応症	ターゲット バリデーション	ヒット化合物から リード化合物へ	リード化合物の 最適化	非臨床開発	IND / フェーズ I 臨床	
SF3B1 (H3B-8800)	進行性血液がん	▶					
FGFR4 (H3B-6527)	FGF19高発現 肝細胞がん, 胆管がん, 大腸がん	▶					
ESR1	ER陽性乳がん	▶					2017
SF3B1 / MCL1	MCL1増幅 がん	▶					
Target A	MYD88変異びまん性 大細胞型B細胞リンパ腫	▶					
SF3B1 (変異選択的)	進行性血液がん	▶					
SRSF2 (変異選択的)	進行性血液がん	▶					
Target E	膀胱がん	▶					
各種探索プログラム	遺伝学的に定義された 様々ながん	▶					

FGFR4: 肝細胞がんにおける魅力的なターゲット

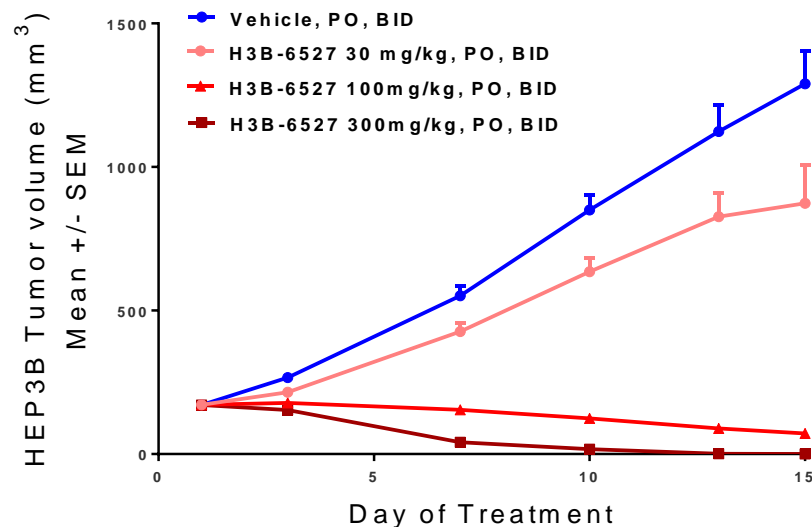
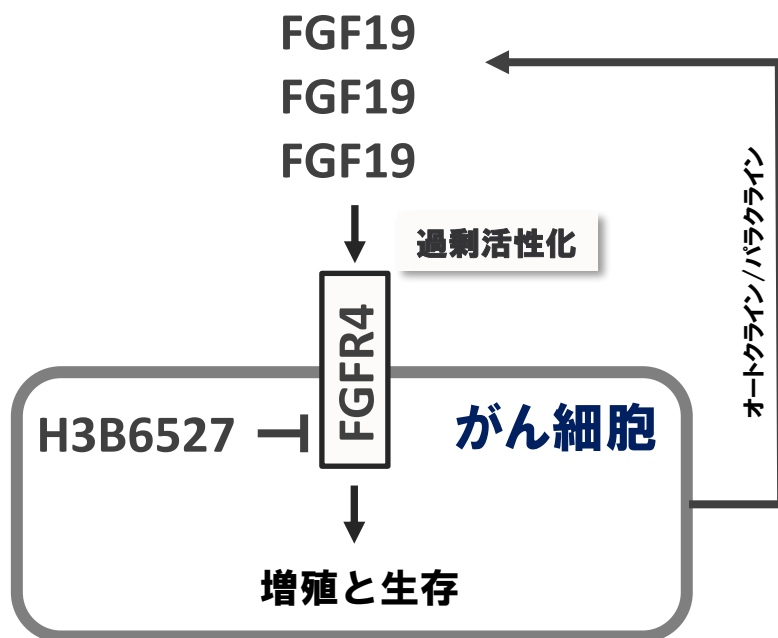


- 高度に保存されたチロシンキナーゼ受容体ファミリーの1つ
- 胆汁酸合成および他の代謝プロセスの制御に関与
- そのシグナル伝達には、補助受容体であるKlotho-b (KLB) が必要
- リガンド (FGF19) の結合により、MAPK、AKTおよびSTAT-3等の下流シグナル経路を誘導

H3B-6527:FGF19/FGFR4 シグナルが 活性化された肝細胞がんにおいて有効性を示す



FGF19依存性の細胞および動物モデルにおいて
H3B-6527はFGFR4を選択的に阻害することにより
増殖阻害および細胞死を導く

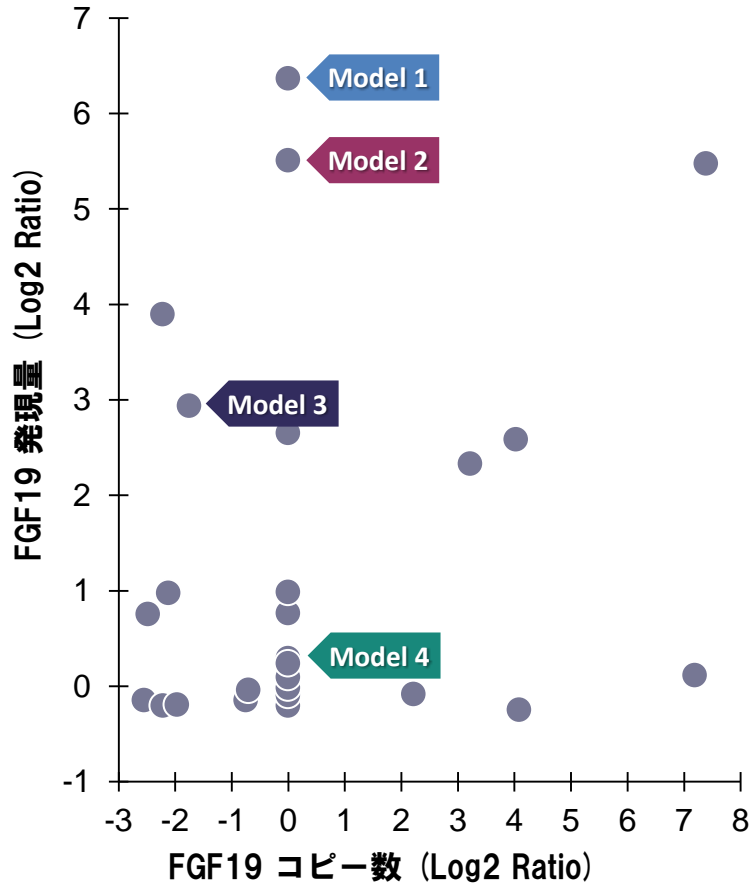


(内部データ)

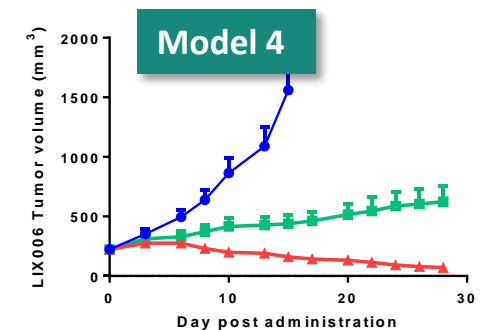
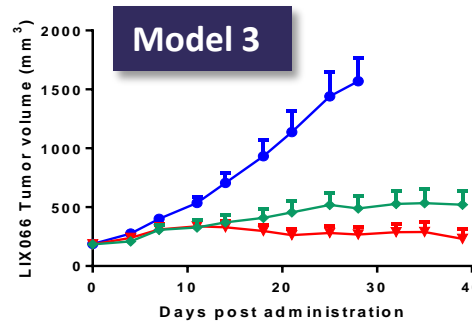
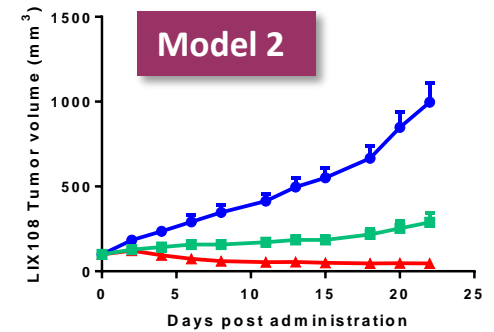
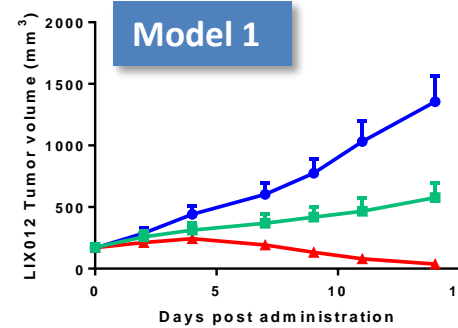
H3B-6527: 肝細胞がんモデルにおいて ソラフェニブよりも優れた有効性を示す



HCC腫瘍におけるFGF19の発現
およびFGF19のコピー数
患者様の腫瘍サンプル



■ Vehicle, PO, BID
■ Sorafenib 40mg/kg, PO, QD
■ H3B-6527 500mg/kg, PO, BID



(内部データ)

H3B-6527: プロファイル概要



- **FGFR4を強力かつ高い選択性で阻害する低分子化合物**
- **共有結合による非可逆的なFGFR4阻害**
- **FGF19発現細胞株において選択的な増殖阻害(*in vitro*)**
- **細胞株および腫瘍移植モデルにおいてFGFR4シグナルを阻害**
- **FGF19発現腫瘍移植モデルにおいて腫瘍縮小(*in vivo*)**
- **経口投与可能な非臨床薬物動態プロファイル**
- **報告された毒性はすべてコントロール可能かつ可逆的で、許容可能な非臨床安全性プロファイル**

H3B-6527: 臨床開発



- 2016年4月 提出したINDで臨床試験開始の了解を取得
2016年7月 最初の症例の組み入れを予定
- フェーズⅠ試験は、進行性切除不能肝細胞がん(硬変あり、および硬変なし)および肝内胆管細胞がんで実施
- グローバル臨床試験(北米、欧州、アジア)
- FGF19高発現患者における臨床でのコンセプト証明
- 肝細胞がん2ndラインでの迅速承認をめざす
- その他の可能性:
 - 単剤または併用による肝細胞がん1stライン

スプライソソーム変異:新しいクラスのがん遺伝子

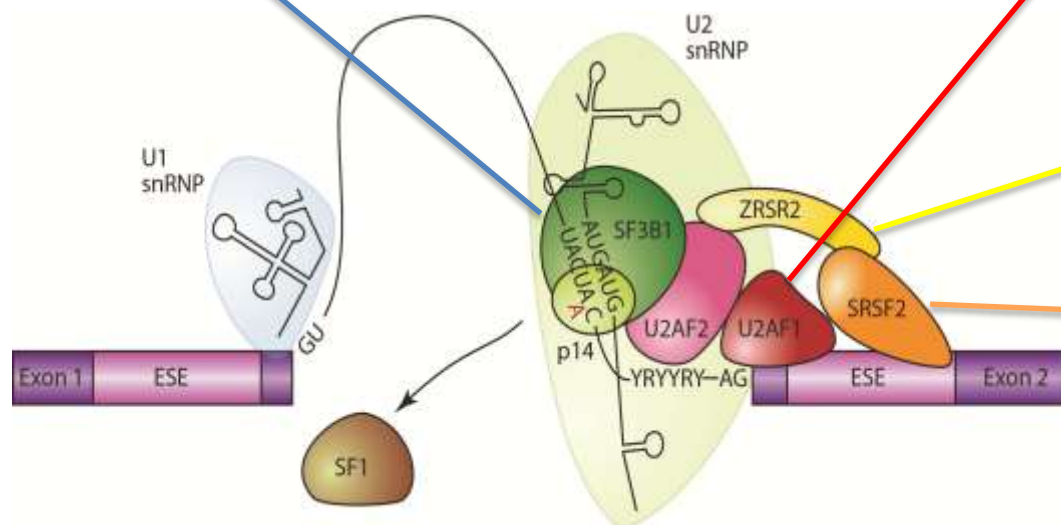


SF3B1 (several across HEAT domain 4-8)

骨髄異形成症候群(MDS) (25%), 慢性リンパ性白血病(CLL) (10%), 慢性骨髄単球性白血病(CMML) (5%), 急性骨髄性白血病(AML) (5%), 乳がん (2%), ブドウ膜黒色腫 (20%)

U2AF1 (S34 or Q157)

MDS (6%), AML (5%), CMML (8%), 肺がん (3%), 子宮がんおよび膵がん (~1%)



ZRSR2

CMML (8%), MDS (6%), AML (1%)

SRSF2 (P95 or P95-R102 indel)

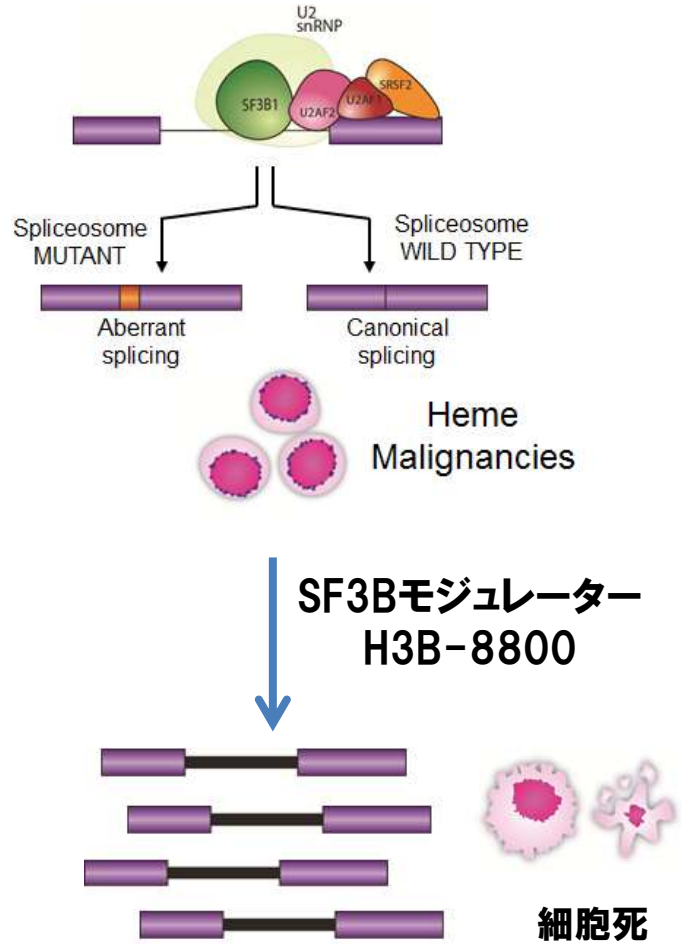
CMML (47%), MDS (15%), 原発性骨髄繊維症 (17%), AML/二次性AML (19%)

- mRNAスプライシング機構における体細胞変異により、スプライシング異常を誘導
- スプライシング異常は、分化抑制、免疫機構回避等のがんの重要な特徴を誘導

治療アプローチとしてスプライソソーム異常を活用



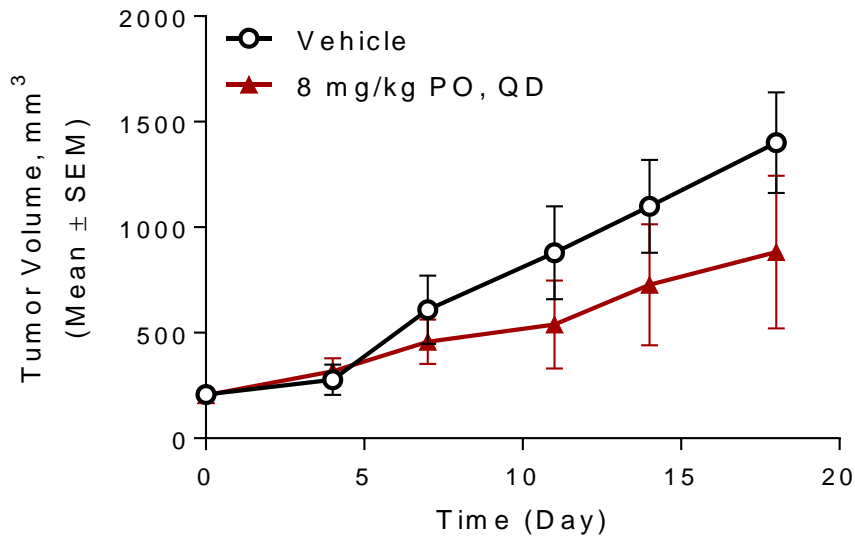
SF3B1/SRSF2/U2AF1



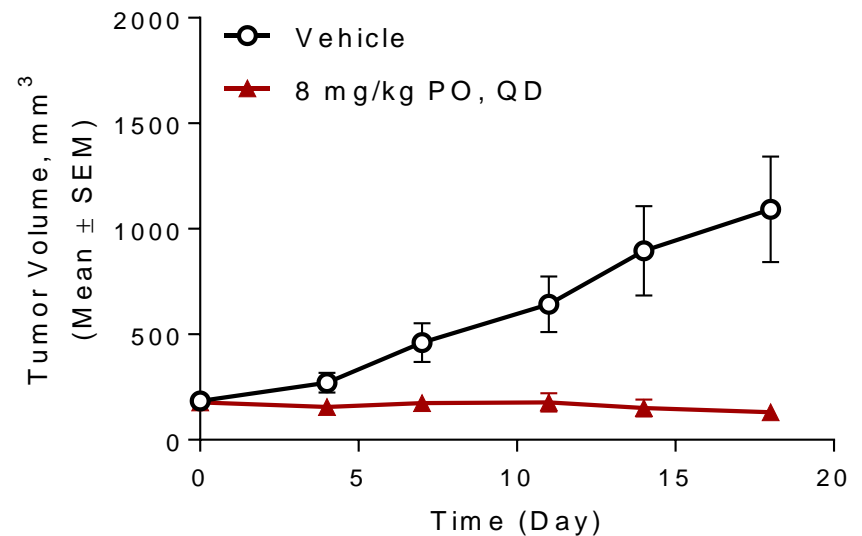
H3B-8800 : スプライソソーム変異を伴う悪性腫瘍モデルにおいて異なる活性を示す



K562 SF3B1^{K700K} 腫瘍体積



K562 SF3B1^{K700E} 腫瘍体積



- SF3B1変異モデルにおいてのみ、腫瘍増殖阻害
- 他のいくつかの腫瘍移植モデルにおいて活性を確認済み

(内部データ)

H3B-8800: プロファイル概要



- **強力かつ選択的なSF3Bモジュレーター**
- **SF3B1変異細胞および腫瘍移植モデルにおいて、用量依存的なRNAスプライシング制御、選択的アポトーシス誘導、および抗腫瘍活性を有する**
- **SRSF2変異白血病の腫瘍移植モデルおよびPDXモデルにおいて活性を確認**
- **耐性用量での薬力学的活性を確認**
- **GLP毒性試験から良好な治療指数が期待される**
- **ヒトで予測される半減期から1日1回投与が期待される**

H3B-8800: 臨床開発



- 2016年4月 提出したIND で臨床試験開始の了解を取得
2016年7月 最初の症例の組み入れを予定
- フェーズ I 試験は、進行性血液がんで実施し、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、急性骨髄性白血病(AML)の特定の患者における活性を精査する投与群も設定
- グローバル臨床試験(北米, 欧州)
- フェーズ II 試験は、スプライシング因子に変異のあるMDS(有効性シグナルが強く、安全性が高いことを想定)で申請対応試験としての実施を検討中
 - 血液学的改善を評価指標として使用
- CMMLでも迅速承認の可能性
- 二次性AML、慢性リンパ性白血病(CLL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、ブドウ膜黒色腫(Uveal Melanoma)等での開発可能性あり



▶ バイオインフォマティクス

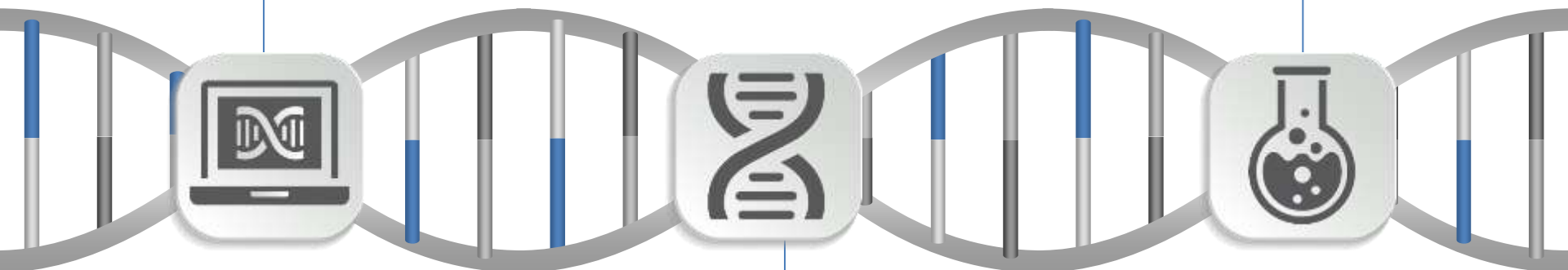
- 新規RNAseqパイプライン
- スプライシング異常

▶ スプライシングケミストリー

- スプライシング制御低分子化合物
- 多様性指向合成(DOS)と天然物合成技術

▶ スプライシングバイオロジー

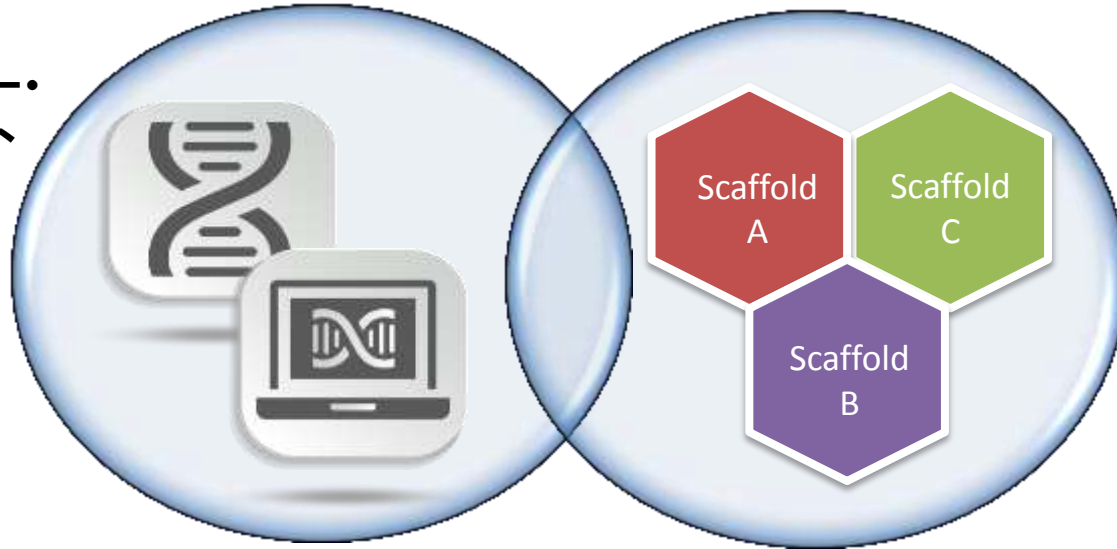
- ハイスループット *In vitro* ミニ遺伝子およびスプライシングアッセイ
- U2-snRNP 複合体結晶構造解析



がんにおけるスプライス制御への 複合的なアプローチ



“オミクス”による
特徴付けとドライバー・
スプライス・イベント



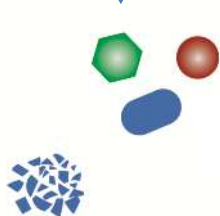
スプライシング
モジュレーター



スプライス制御は 腫瘍の特異的な免疫を誘導可能



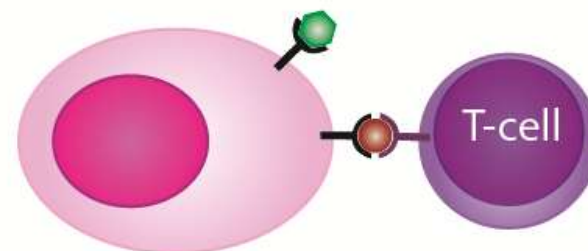
スプライス
モジュレーター



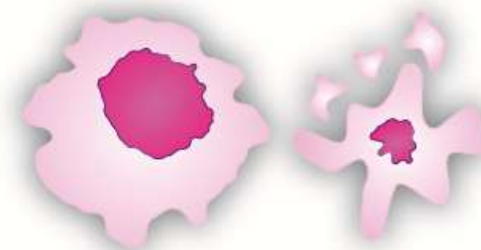
新規抗原



高親和性
抗体



がん細胞



細胞死



- **H3は、研究活動を開始してわずか4年半の間に、膨大な分子データと個別化薬剤の架け橋となる、業界をリードする研究開発エンジンを構築した**
- **がんゲノミクスやスプライシング異常について、重要ながんの特徴との関連性を明らかにすることに注力している**
- **2つのIND (H3B-6527, H3B-8800) を申請し、受理された。7月に FPI を見込む。**
- **更なるプロジェクトが非臨床開発、INDのステージに向けて進行中**
- **最初の承認取得の目標: 2020年**