

平成 28 年 6 月 29 日

各 位

会 社 名 エーザイ株式会社
代表者名 代表執行役 CEO 内藤 晴夫
(コード番号 4523 東証第1部)

問合せ先
執行役 コーポレートアフェアーズ担当
佐々木 小夜子
(TEL 03-3817-5120)

エーザイ サイエнтиフィック デイ ニューヨークの資料について

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、注力する神経領域とがん領域におけるパイプラインや開発における強み、今後の方向性などについて紹介するエーザイサイエнтиフィック デイを米国ニューヨークにて 6 月 29 日(現地時間)に開催します。プレゼンテーション資料(日本語版)を公開しましたのでお知らせします。なお、本プレゼンテーション資料は英語版がオリジナルであり、日本語版はその翻訳となります。表現や内容につきましては英語版が優先されますことをご留意ください。

以上



2016

エーザイ
サイエンティフィック
デイ

2016年6月29日

hhc
human health care

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、規制機関による審査期間や承認取得、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。
- 本発表資料は、オリジナルである英語版を日本語に訳したものです。日本語版、英語版の資料間での不一致等については、英語版を主とします。



エーザイ サイエнтиフィック デイ オープニング リマークス

内藤 晴夫、KBE
CEO

2025年の企業像

2025

神経領域・がん領域
での予防-治癒-ケア
への貢献

安心・安全を
届ける地域医療
への貢献

アタックキャンプ

キャンプ3

キャンプ2

キャンプ1

ベースキャンプ

2016

Plan 'E-WAY 2025' 中心的概念



Converting *hbc* Knowledge into Business
We Make Medicines, We Make Solutions through Eisai's WAY

hbc 活動共同化

↓ 患者様とともに時間を過ごす 共体験をする

hbc 的ニーズ

↓ 患者様の真のニーズを理解する

イノベーション^{*1}に対する強い動機付け

↓ *hbc* 的ニーズをわれわれのイノベーションで満たす

「立地」^{*2}の発見

↓ そのニーズを満たす上でいまだ人々が成功していない
あるいは着手していないもので、エーザイがフロント
ランナーとなりうる機会、すなわち「立地」を見出す

かかる「立地」においてわれわれが中心的な役割を果たす

われわれがイノベーションをもって「立地」における
主体的な役割(センターライン)を果たす

*1 イノベーション:「科学、技術、ビジネスモデル等従来に比較してより多くのアウトプットを生む可能性のある試み」を指す

*2 出典:『経営戦略の実戦1 高収益事業の創り方』(三品和広、東洋経済新報社、2015年)

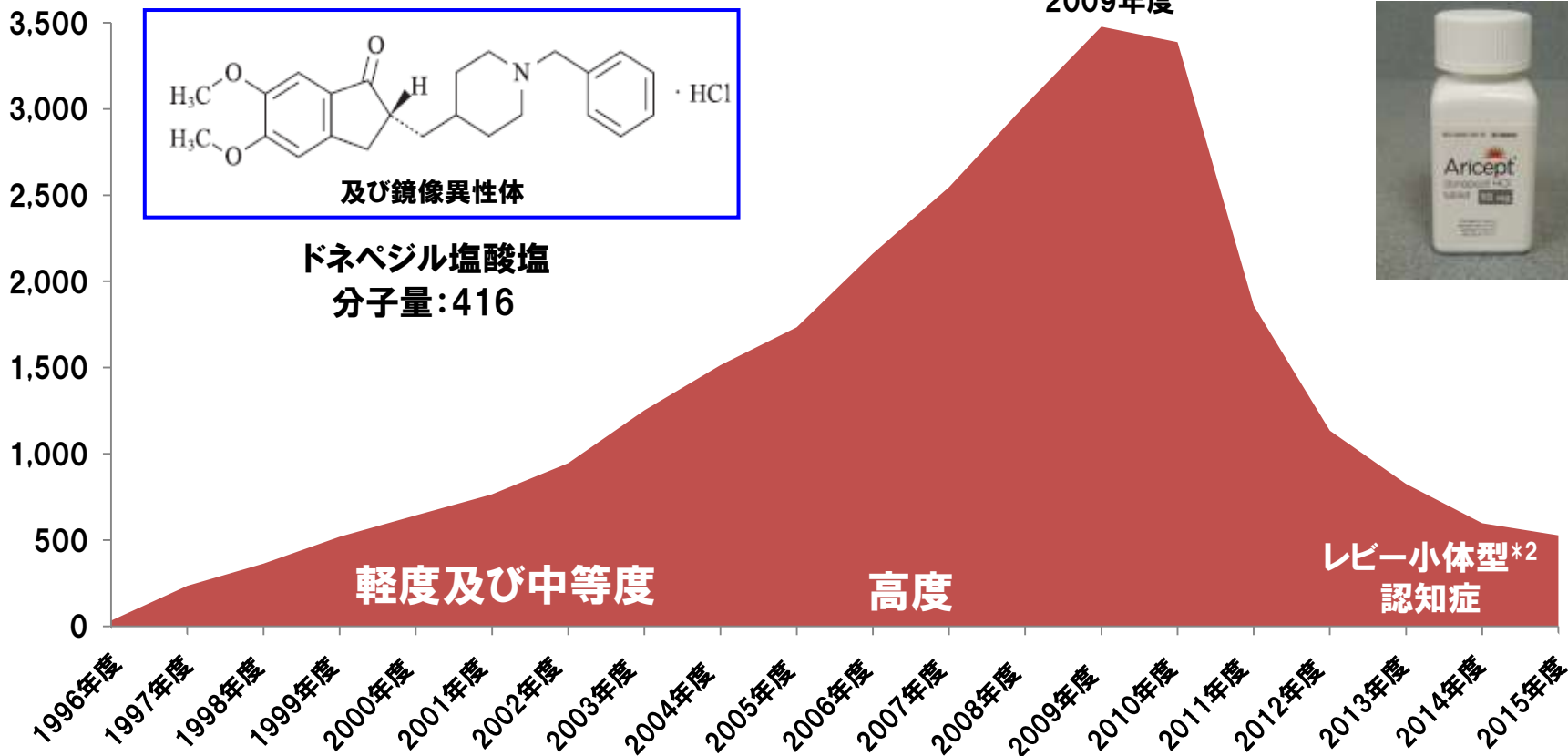
アリセプト

-世界初のアルツハイマー型認知症治療薬-

筑波研究所にて、杉本八郎博士が発見した化合物で、優れた血液脳関門透過性ならびに選択的アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有しており、有効性と安全性が十分に実証された世界初の本格的アルツハイマー型認知症治療薬である。

世界97カ国で承認、85カ国以上で上市

(百万米ドル)



ハラヴェン -現代合成化学の勝利-

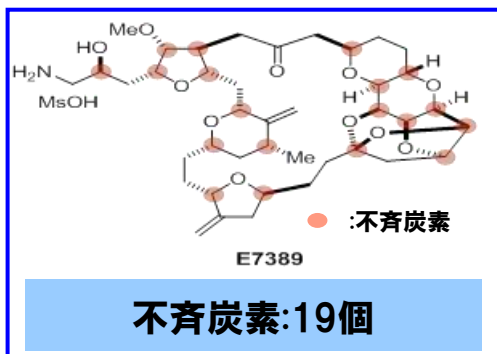
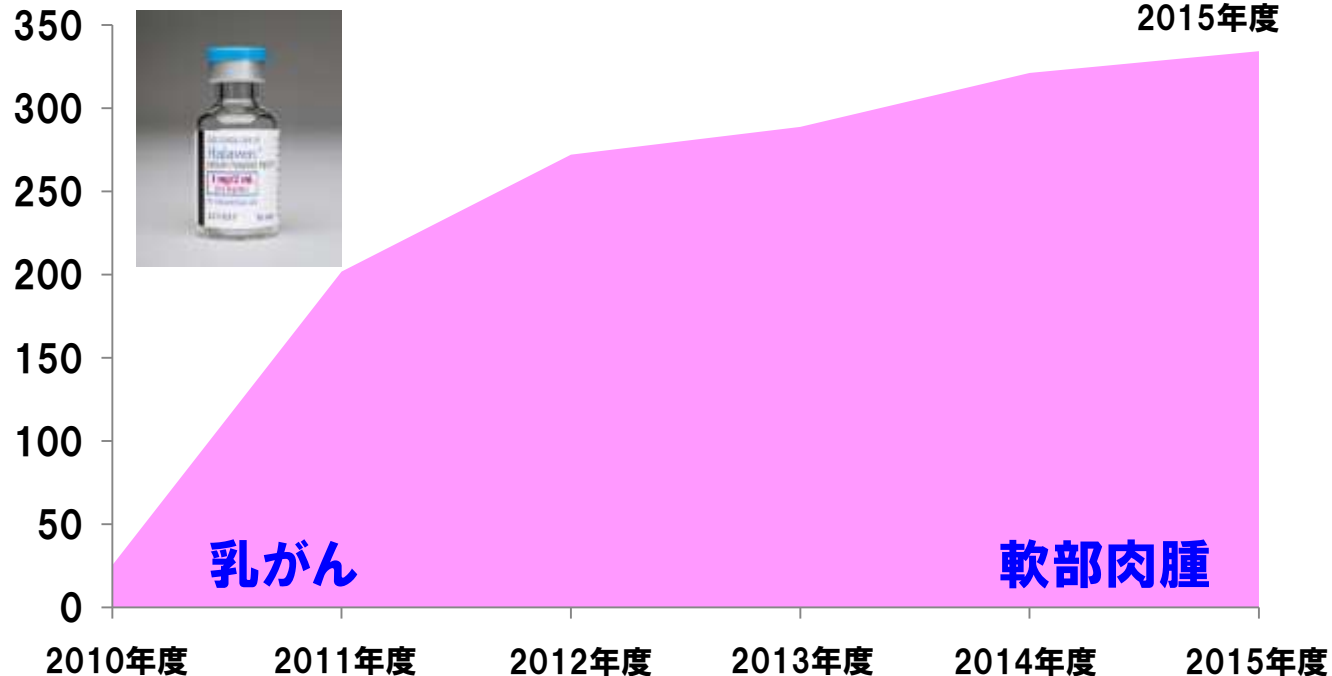
ハラヴェンは神奈川県三浦半島の海洋生物クロイソカイメン (*Halichondria okadai*) から単離された天然物をもとにアンドーバーの研究所で合成された薬剤である。ハラヴェンは19個の不斉炭素を含むため、理論的には立体異性体の数は2の19乗個(524,288個)の可能性があり、きわめて合成の難易度は高い化合物である。また、ハラヴェンは進行再発乳がんの患者様および進行または再発の軟部肉腫*1の患者様において、世界で初めて単剤で全生存期間の優位な延長を示した唯一の薬剤である。

世界60カ国で承認、45カ国以上で上市



海洋生物
クロイソカイメン

(百万米ドル)



エリ布林メシル酸塩
分子量:826

成功のための共通要素

人財

強いオーナーシップ

困難を乗り越えるための日夜の努力

リスクを取る

サイエンス/テクノロジー

ケミストリー

ヒューマン バイオロジー

ICT*



アルツハイマー型認知症および

認知症領域における

“立地”とイノベーション

Ricchi

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 プレジデント
アイヴァン・チャン

「立地」とは、家を建てる上で適した、混んでなく地平がひらけた場所のことである。
エーザイは、自らの“立地”において、イノベーションを最大限に活用し、
予防と根治治療を実現する新薬の創出をめざす。

患者様の真のニーズを理解する： これが我々のhhcミッションである

アルツハイマー型認知症ならびに認知症の患者様の声

- 私が認知症になるはずがない。私は認めたくありません。
- 私は少なくとも自分の身の回りのこと、着衣・入浴・食事ぐらいは自分でしたい。でもそんな事が日々、出来なくなっています。
- 今こうして話していても、結構いっぱいいっばいで、後でひどい脳の疲労がやってきます。体が疲れるのとは違う、脳が腫れ上がるような・・・。
- 私がアルツハイマー型認知症と診断された時はショックでした。人に迷惑をかけたくはありません。死んだほうがましとも考えましたが、とりあえず生きる目標を探しております。
- 妻は私に外に出ると言います。私は一見普通の人に見えるので、妻は人々が私が認知症のふりをしているだけと思うのではないかと心配しているのです。
- 私は自分で医師と面会することを決意しました。これ以上不安を抱え続けることができないからです。私は答えがほしいのです。
- 先生、この病名を告げるときには、希望も同時にお伝えください。
- 私は早期に診断して欲しくて受診しましたが、レビー小体型認知症の診断を受けるまで6年もかかりました。それまでの間、間違った診断により、私の病気は悪化してしまっただけです。
- 祖母が私のことをわからなくなった時、本当にショックでした。しかし、彼女も「知らない人に話しかけられて怖かった。」と言ったそうです。
- 人は弱みを見せたがりません。それは認知症の人も同じです。



神経変性疾患の分野において、患者様の潜在・顕在化するニーズを満たし、
ヒューマンバイオロジーの進化に基づく疾患の根本原因を標的とする
治療薬を創出することで、ヒューマンヘルスケア(hhc)をより進化させる

アルツハイマー型認知症/認知症における「トータルケア」を革新し
最も尊敬される企業をめざす

アルツハイマー型認知症 / 認知症のトータルケア実現をめざした 6つの“立地”におけるプラットフォーム

立地1

低侵襲な早期診断

超解像蛍光顕微鏡(提携)や血中バイオマーカー



立地2

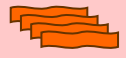
新しい神経伝達経路

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
様々な動物モデルにおける、行動、電気生理、神経化学、PETトレーサーイメージングを統合した包括的な解析手法



立地3

タンパク変性



デュアルトラック プラットフォーム (変性タンパク質の産生 / 凝集の阻害と、毒性分子種のクリアランスの組み合わせ)
認知症のノウハウ(標的となる分子種の選択や、患者様層別化や薬力学的マーカー、高感度の臨床スケールに関する統合的なノウハウ)
ゲノム編集細胞 / 動物モデルにおける、機能と病態生理の相関を用いたヒトへのトランスレーション技術

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
ヒューマンバイオロジーにより強く支持される創薬標的を同定するための、大規模ゲノムシーケンズデータの解析と、それに続く神経炎症にフォーカスした機能ゲノミクス

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
シナプス微小環境においてタンパク質間相互作用による低分子化合物創出、もしくは機能的なバイオロジクスの創薬プラットフォーム

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
グリア細胞(アストロサイト)移植を含む次世代の治療法を企図した、幹細胞やiPS細胞のハンドリング技術

サポーターイブ

先制医療

治療

アルツハイマー型認知症 / 認知症のトータルケアに向けた 業界トップレベルのポートフォリオ



- **E2609**: BACE阻害剤
(フェーズII試験、フェーズIII試験準備中)
- **BAN2401**: 抗Aβプロトフィブリル抗体
(フェーズII試験進行中)
- **Aducanumab**: 抗Aβ抗体
(フェーズIII試験進行中)
(バイオジェン社が開発中、
エーザイがオプション権を保有)
- タウを標的としたプロジェクト
(抗体・凝集抑制剤プロジェクト)
- 免疫-認知症プロジェクト
- シナプス微小環境に関するプロジェクト
- 異なる作用機序の薬剤による併用療法

- シスメックス株式会社との
パートナーシップ
- 血液マーカーを用いた診断薬に関する
パートナーシップを検討中

- **E2027**: 認知症の中核症状と周辺症状の
改善をめざすPDE9阻害剤
(フェーズI試験進行中)
- 新しい神経伝達経路を
標的としたプロジェクト

疾患洞察に
もとづく
病態制御

認知機能の向上

サポーターティブケア

早期で
低侵襲的な診断

アルツハイマー型認知症
レビー小体型認知症
パーキンソン病認知症
前頭側頭葉変性症
など

- **Lemborexant**:
高齢者等を対象とした
不眠症治療剤
(フェーズIII試験進行中)

認知症に伴う睡眠覚醒断片化治療剤
(フェーズII試験準備中)

E2609: Biogen社とのパートナーシップ BAN2401: BioArtic社、Biogen社とのパートナーシップ Lemborexant: Purdue Pharmaとのパートナーシップ

エーザイ ニューロロジービジネスグループ ディスカバリーエンジン 4拠点



筑波研究所（日本, 茨城）

プラットフォームテクノロジー

- ・ CNS創薬における豊富な知識を有するバイオ薬理学とメディシナルケミストリーの統合
- ・ 社内の創薬プロジェクトを通して確立された競合性の高い探索プラットフォーム
- ・ 超解像蛍光顕微鏡（提携）、血中バイオマーカー
- ・ ゲノム編集細胞/動物モデルにおける、ヒトへのトランスレーション技術（脳波、fMRI、アミロイドやタウのPET、CSF測定）
- ・ 様々な動物モデルにおける行動や電気生理、神経化学、PETトレーサーイメージングを統合した解析手法

Andover Innovative Medicines Institute（米国, Andover）

プラットフォームテクノロジー

- ・ 免疫ジェネティクスや免疫エピジェネティクスに基づく創薬標的の探索
- ・ ヒューマンバイオロジーにより強く支持される創薬標的を同定するため、大規模ゲノムシークエンスデータの解析と、それに続く神経炎症にフォーカスした機能ゲノミクス

カン研究所（日本, 神戸）

プラットフォームテクノロジー

- ・ 統合細胞生物学: シナプスバイオロジー、発生生物学、炎症生物学
- ・ 神経、免疫、腫瘍細胞生物学の中で知識/技術を共有することによる病態生理学における新しい視点
- ・ 疾患原因となる新規の細胞や分子の同定
- ・ 機能的なバイオリジクスによるタンパク質間相互作用の調節
- ・ グリア細胞(アストロサイト)移植を含む次世代の治療法を企図した、幹細胞やiPS細胞のハンドリング技術

Hatfield Research Laboratories（英国, Hatfield）

プラットフォームテクノロジー

- ・ 英国・欧州のアカデミアの強力なネットワークに基づくオープンイノベーション
- ・ 患者様サンプルへの容易なアクセス
- ・ Leonard Wolfson Experimental Centreとのバイオマーカー共同研究

低侵襲な早期診断

タンパク変性

シナプス微小環境

新しい神経伝達経路

神経炎症および
免疫ジェネティクス

シナプス微小環境

神経炎症および
免疫ジェネティクス

ニューロン再生

タンパク変性

神経炎症および
免疫ジェネティクス



認知症治療実現のためのプレジジョン・メディスン ヒト遺伝子情報を用いた新しい創薬研究

エーザイ サイエンティフィック デイ

Nadeem Sarwar
President, Eisai AiM Institute
Andover innovative Medicines

AiM Institute *hhc* mission statement

hhc
human health care

Have the courage to innovate without borders and make evidence-based decisions
to deliver solutions that address real patient needs

**ヒト遺伝子変異は、創薬研究に
全く新しいパラダイムをもたらします**

ヒト遺伝子情報と創薬研究の関係:成功確立は向上

創薬研究の新しい枠組み： 古い枠組みの撤廃と新しい取り組みへの挑戦：

今までの研究体制や文化のもとでは、固定概念のために、
ヒト遺伝情報の持つポテンシャルを創薬へ活用できていなかった

探索創薬ユニット

バイオロジー

ケミストリー

薬理

Drug Discovery
Unit

Discovery
Biology

Discovery
Chemistry

Discovery
Pharmacology

“Support”

“Guide”

“Assist”

“Impact”

“Enable”

遺伝子情報
ユニット

バイオマーカー
ユニット

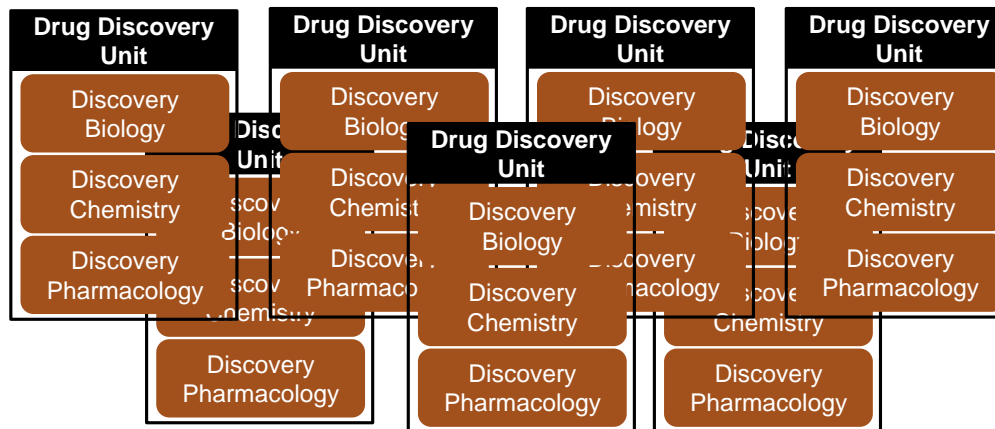
統計解析
ユニット

スクリーニング
ユニット

...

創薬研究の新しい枠組み： 古い枠組みの撤廃と新しい取り組みへの挑戦：

今までの研究体制や文化のもとでは、固定概念のために、
ヒト遺伝情報の持つポテンシャルを創薬へ活用できていなかった



遺伝子情報
ユニット

バイオマーカー
ユニット

統計解析
ユニット

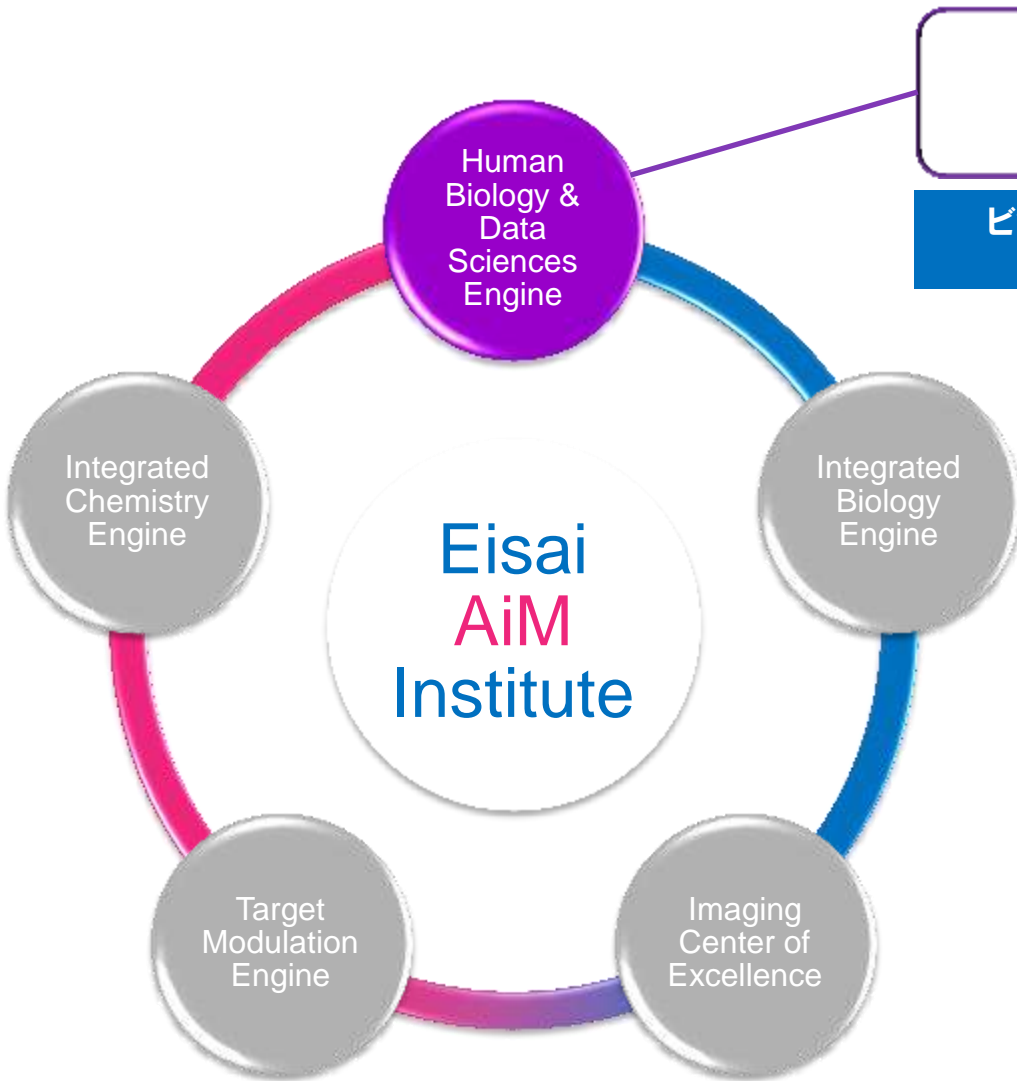
スクリーニング
ユニット

...



- 90名の創薬研究者がボストン近郊に集結
- 同じ研究所に集う科学者がヒト遺伝子情報から創薬を検証
- プレジジョン・メディスンのパイプラインとポートフォリオに集中
- “バイオベンチャー様”の文化と、何十年に及ぶ我々の経験と実績



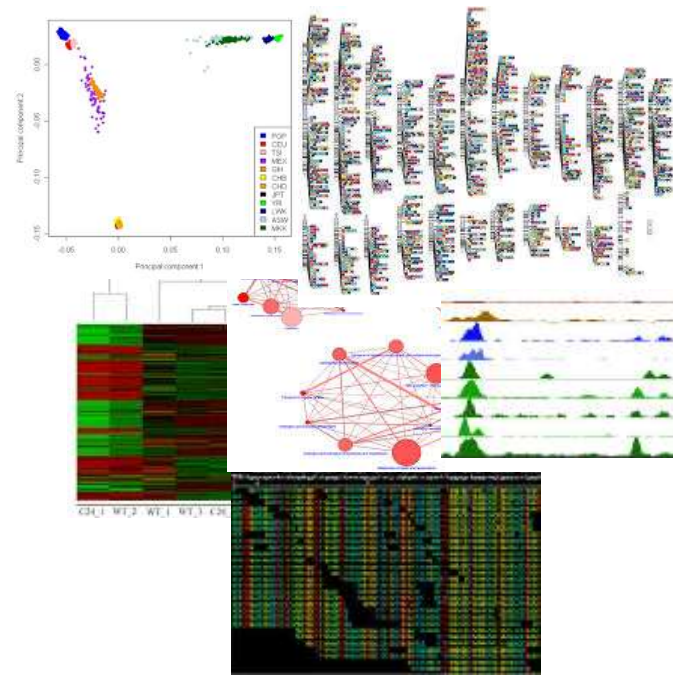


薬剤開発につながるデータ
 ヒューマンバイオロジーから
 創薬標的とバイオマーカーを同定・検証

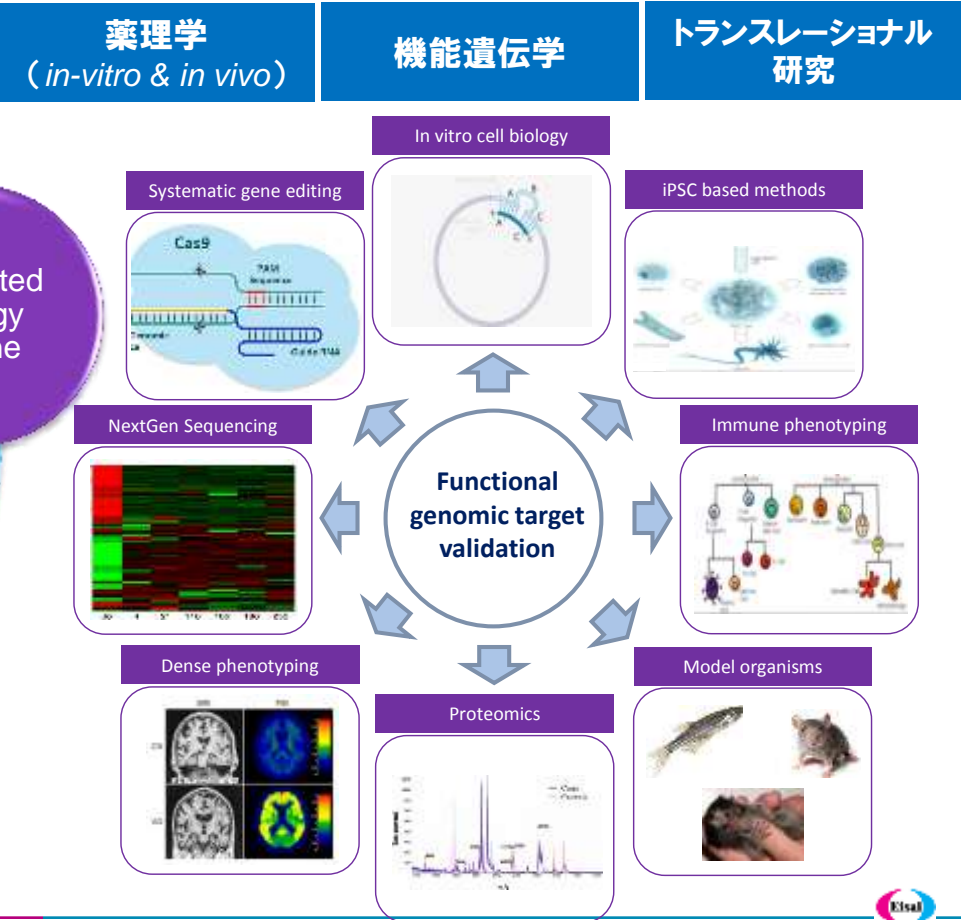
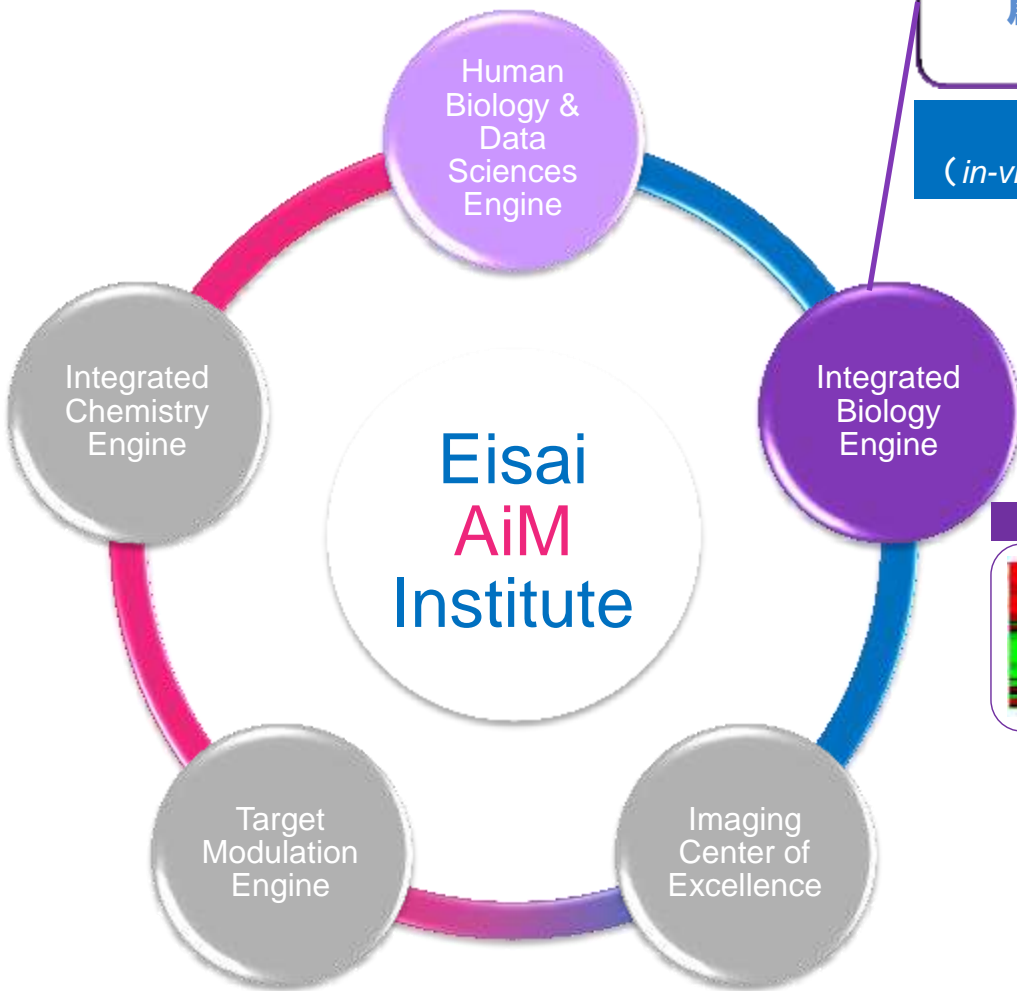
ビックデータ
解析

統合的な
神経遺伝学

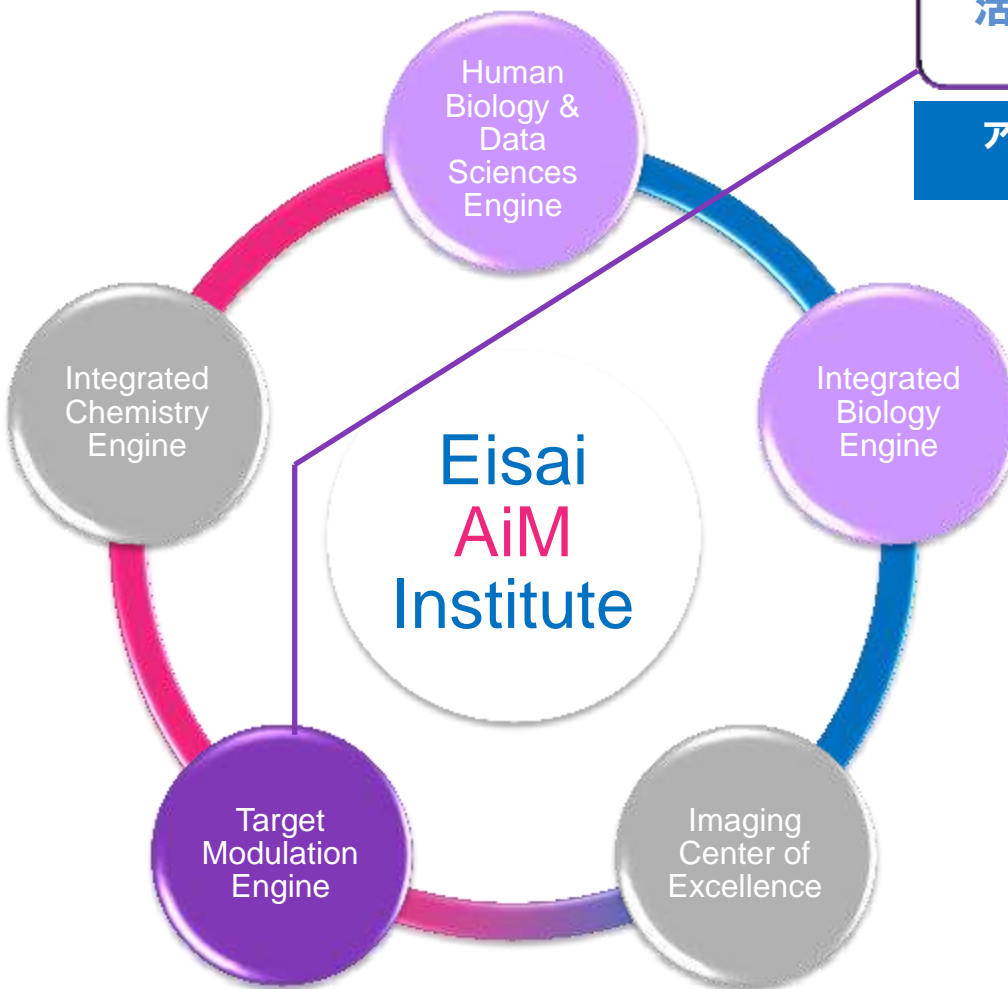
臨床データ
サイエンス



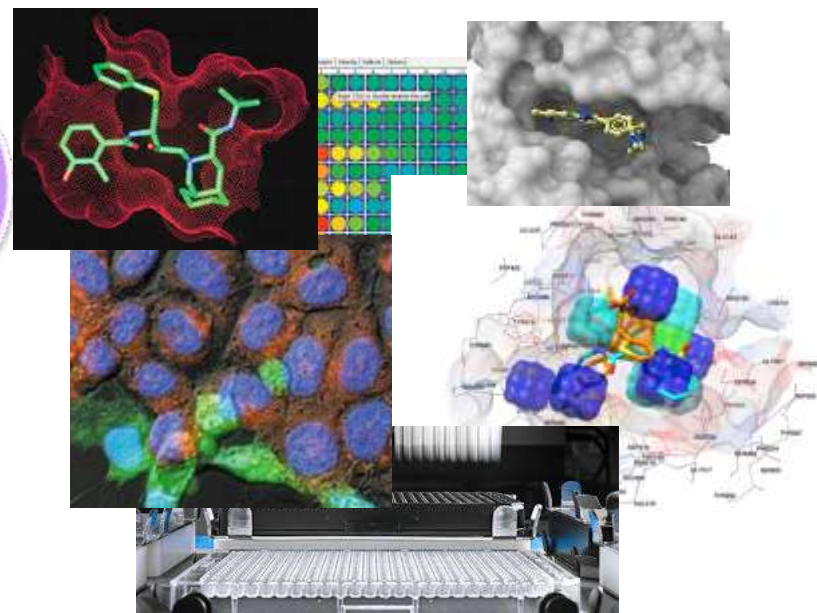
ヒューマンバイオロジーへの洞察が与えるインパクト
創薬標的の検証および個別化医療のための
バイオマーカー研究

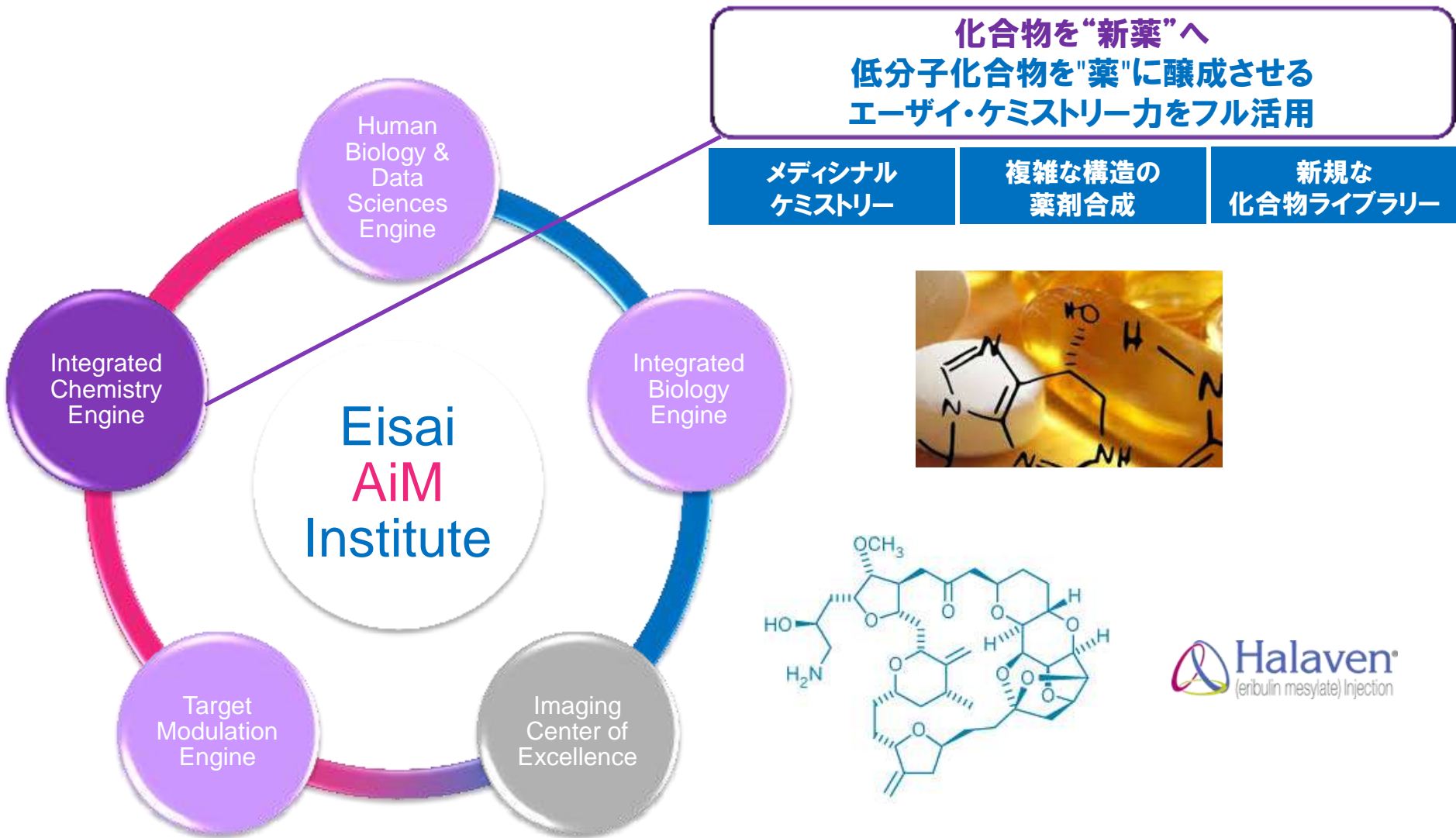


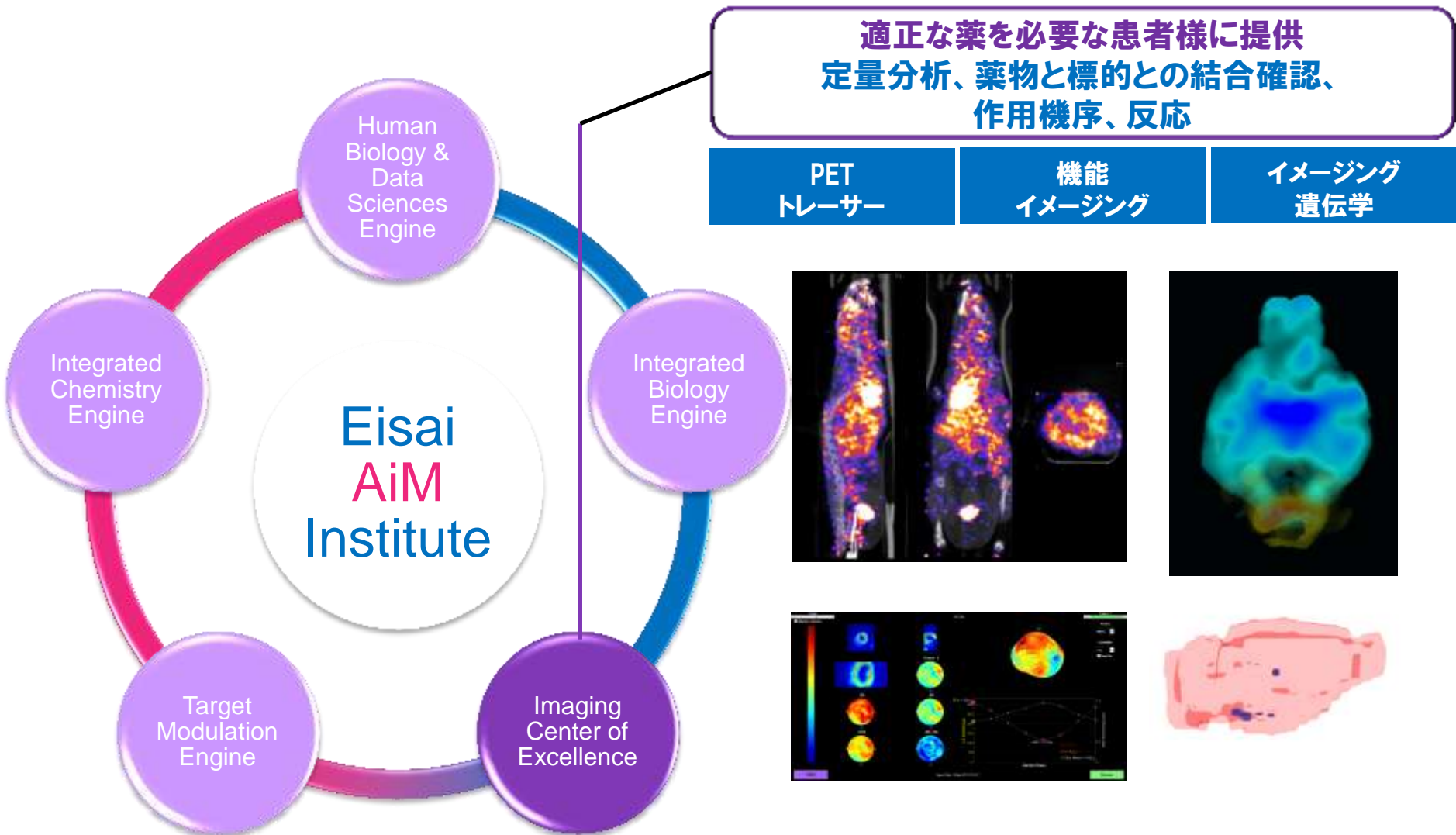
今まで創薬が困難だったターゲットからの薬剤開発
 活性が高くかつ選択的な化合物を見出すための
 革新的なスクリーニングシステムの確立

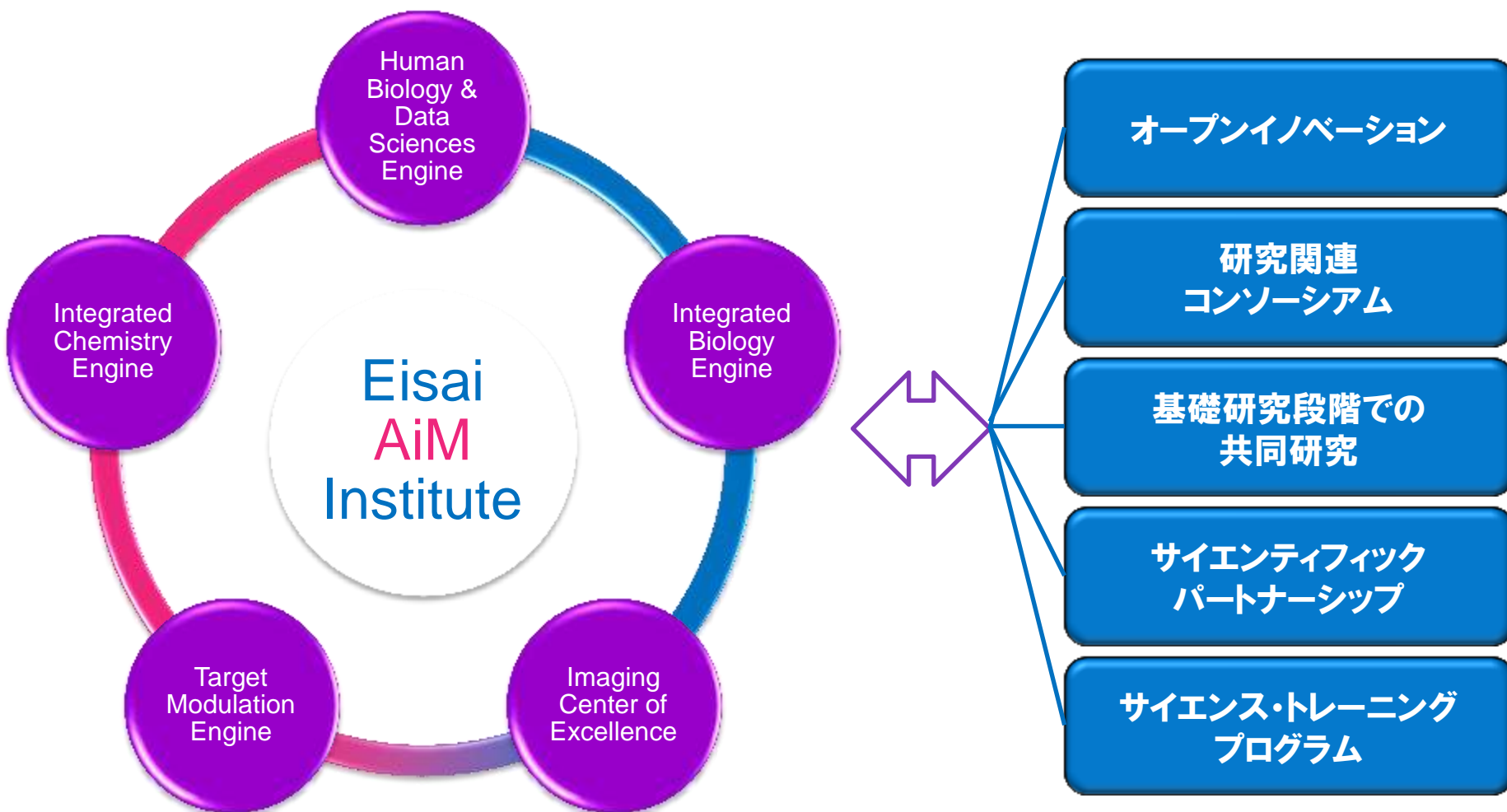


アッセイ法の 確立	構造生物学 & ケミカルバイオロジー	化合物 スクリーニング
--------------	-----------------------	----------------





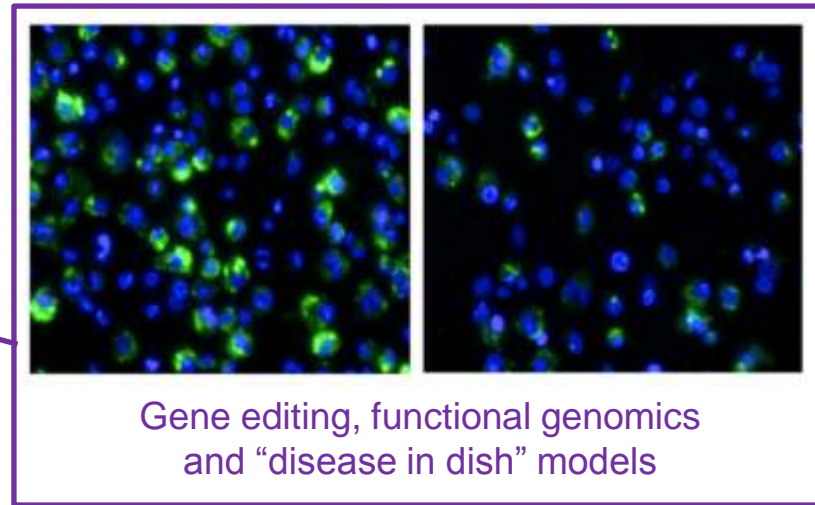




ヒト遺伝学と免疫-認知症: アミロイドとタウ仮説の先にある次世代治療法に着手

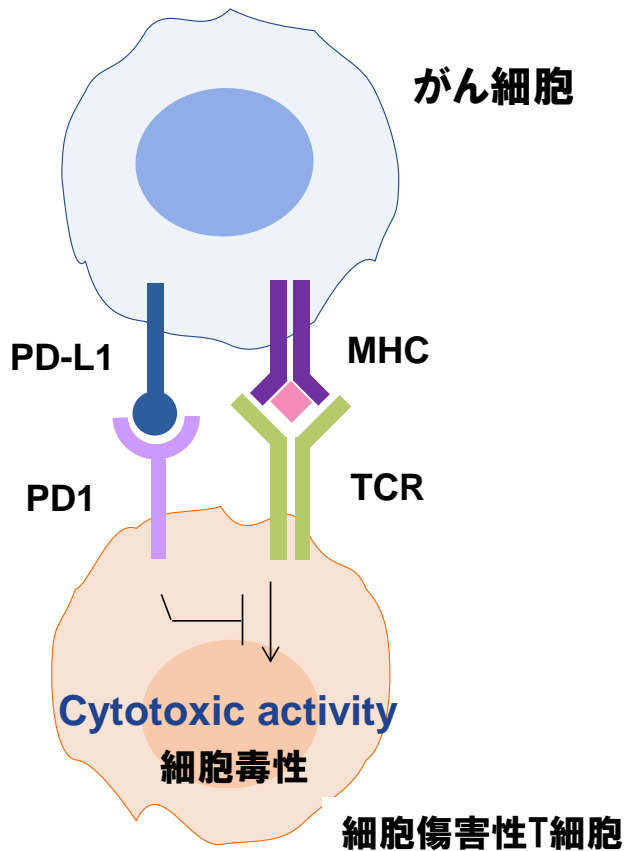
大規模ヒトゲノムデータの解析により認知症における免疫機能不全が注目されている

- 認知症のリスク遺伝子の客観的な遺伝子解析で最も因果関係がありそうな経路
- 幾つかの共通かつまれな遺伝子変異が、認知症リスクと関連する免疫系遺伝子に見つかっている
- 画像などを用いた機能解析システムの利用は分子メカニズムの解明に有用
- 臨床確度の高いバイオマーカーは、患者様の層別化に有用

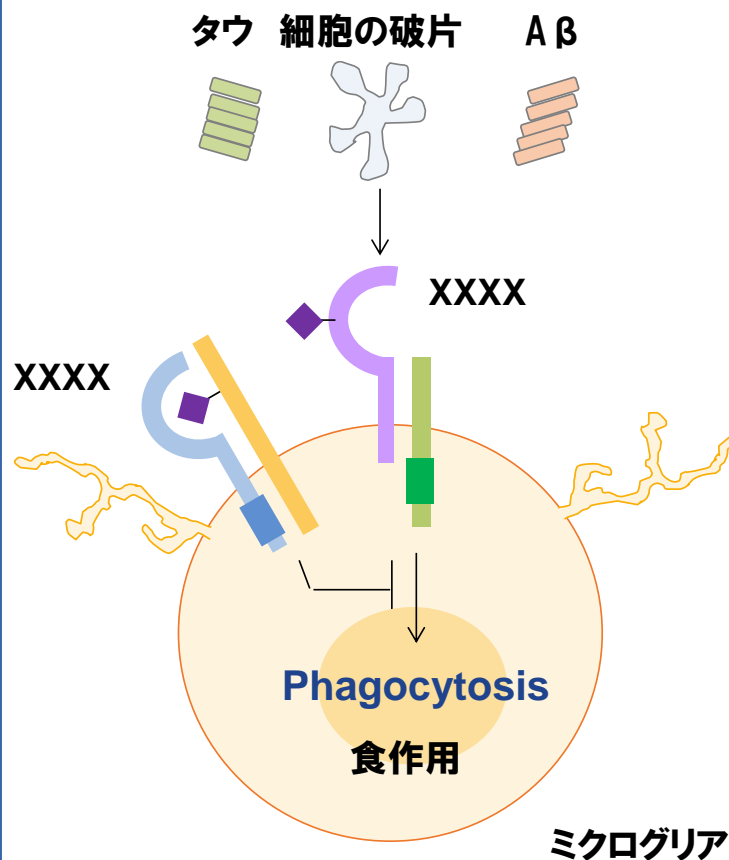


仮説: 免疫食作用仮説 (Immuno-phagocytosis hypothesis)

がん免疫チェックポイント

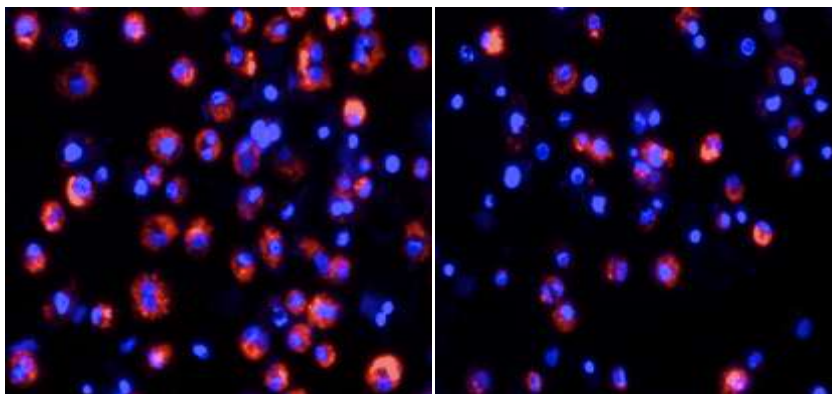


認知症免疫チェックポイント？



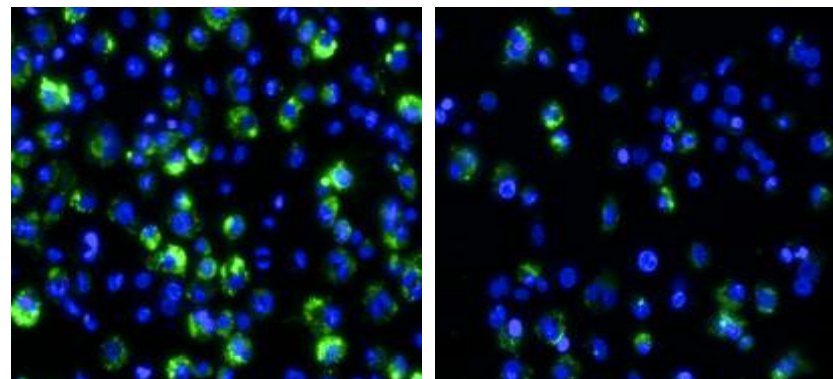
仮説: 免疫食作用仮説 (Immuno-phagocytosis hypothesis)

Bioparticle Phagocytosis



pHrodo-labeled bioparticles

A β Phagocytosis



Aggregated fluor-labeled A β peptide

Eisai AIM Institute neuro-immunology lab

エーザイAiM研究所は、プレジジョン・メディシンの臨床導入候補品を3-5年で創出するために、ヒト遺伝子情報により検証された創薬プログラムを始動



認知症の新薬開発は、一般に、費用がかかり、リスクがあり、長い時間が掛かる

ヒト遺伝子変異は認知症治療薬研究に新しいパラダイムを引き起こす

- (i) 新規な薬剤標的の同定によるより高い薬効への期待
- (ii) 患者様により良いベネフィットをもたらす創薬標的との整合性

エーザイAiM研究所は、ヒト遺伝子情報に基づいた全く新しい創薬研究を行う

我々は、免疫-認知症の患者様に、ヒト遺伝子情報に基づいた創薬研究を通じてより良い新薬の提供をめざす

カン研究所研究戦略

統合細胞生物学による真に新しい創薬ターゲット探索
フラクタルカインプラットフォームとEphA4プラットフォーム

エーザイ サイエンティフィック デイ

株式会社カン研究所 代表取締役社長
兼 チーフサイエンティフィックオフィサー

今井 俊夫



カン研究所

“
*Think about Science in 365
days like a monk*”

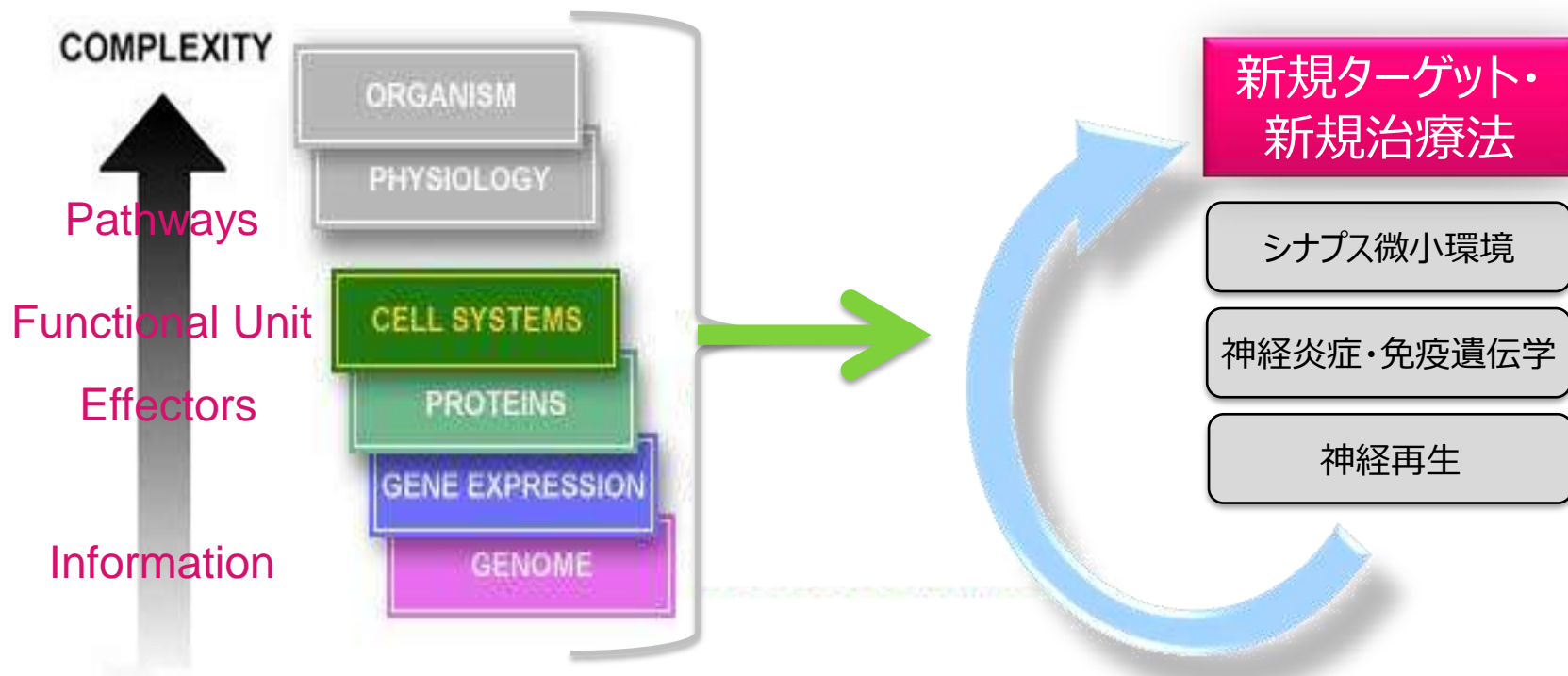
April, 2014
Glenn Naito
CEO, Eisai

- ❖ 多面的学問手法による細胞生物学を強みとし、ワールドクラスの創薬研究による立地創出
- ❖ 真に新しい創薬ターゲットを見出し、統合細胞生物学による病態生理機能の解明
- ❖ 抗体および核酸による医薬品開発に注力し、細胞治療の実現

カン研究所の研究

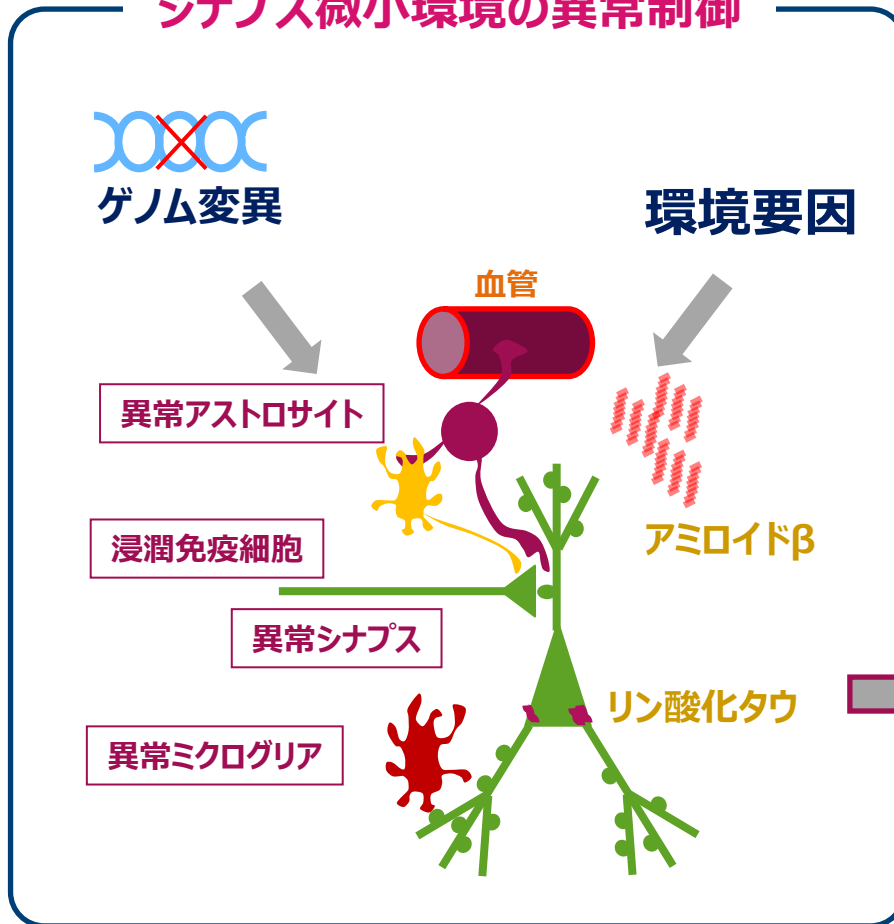
統合細胞生物学による創薬

新規のターゲットと革新的な治療法探索のため、神経生物学、免疫学、腫瘍生物学を用いた統合細胞生物学を強みとする研究の推進



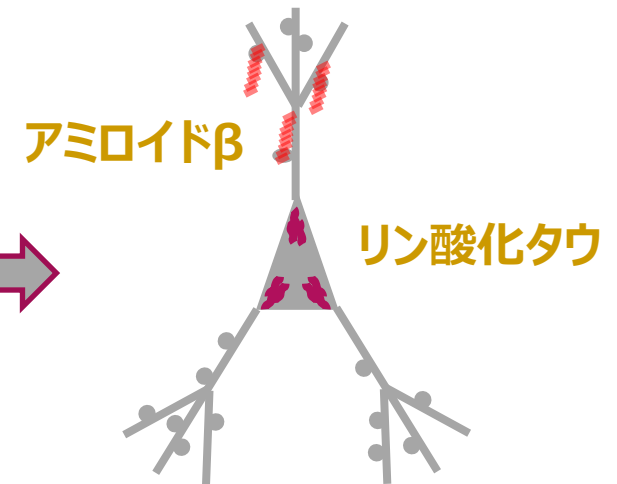
脳の微小環境に着目した統合細胞生物学

シナプス微小環境の異常制御



病気の元となる未確認の細胞および分子の発見（アミロイド、リン酸化タウ）

着目する細胞: シナプス、アストロサイト、ミクログリア、末梢の免疫細胞

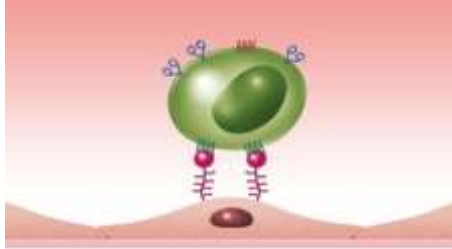


神経細胞脱落の新たな理論: E6011の役割?

フラクタルカインを介した免疫細胞の脳への浸潤

フラクタルカインは血管に発現するケモカイン
その受容体CX3CR1は特殊な免疫細胞の浸潤に関わる

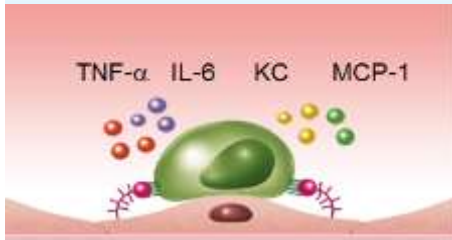
細胞の捕獲と強固な接着



偵察



炎症起点形成



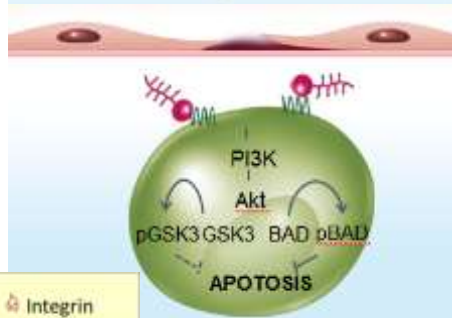
細胞浸潤



浸潤増強

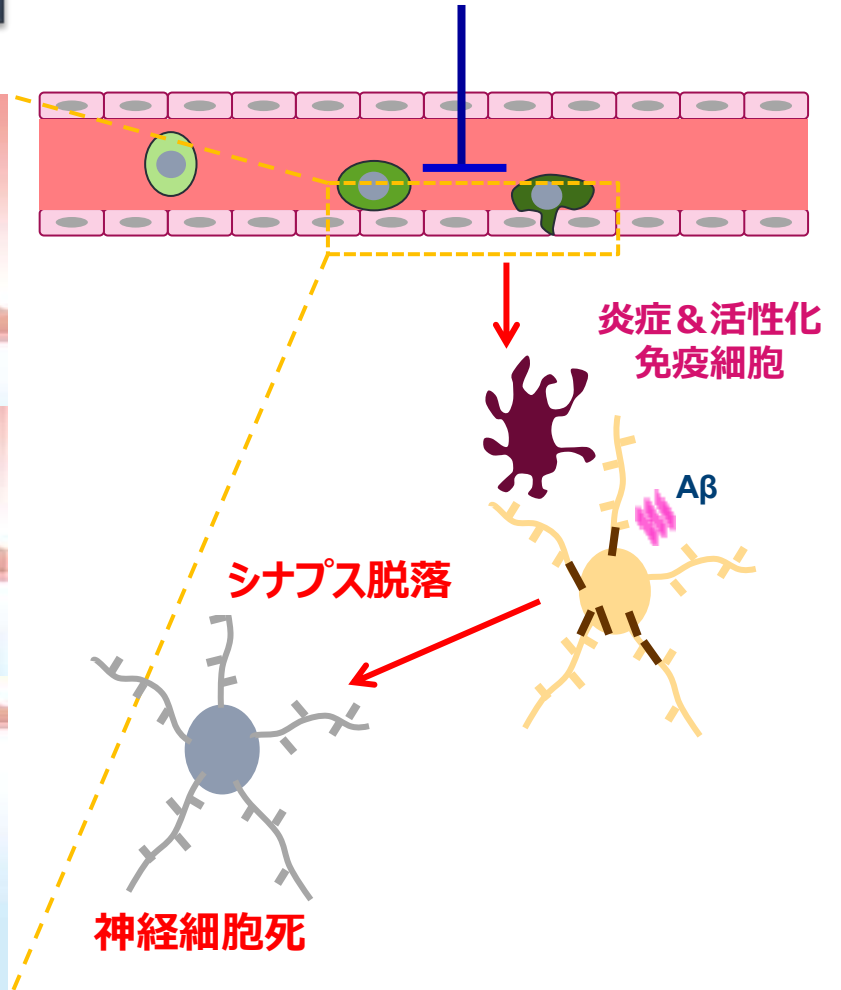


細胞死抑制



Fractalkine CX3CR1 Chemokines Integrin

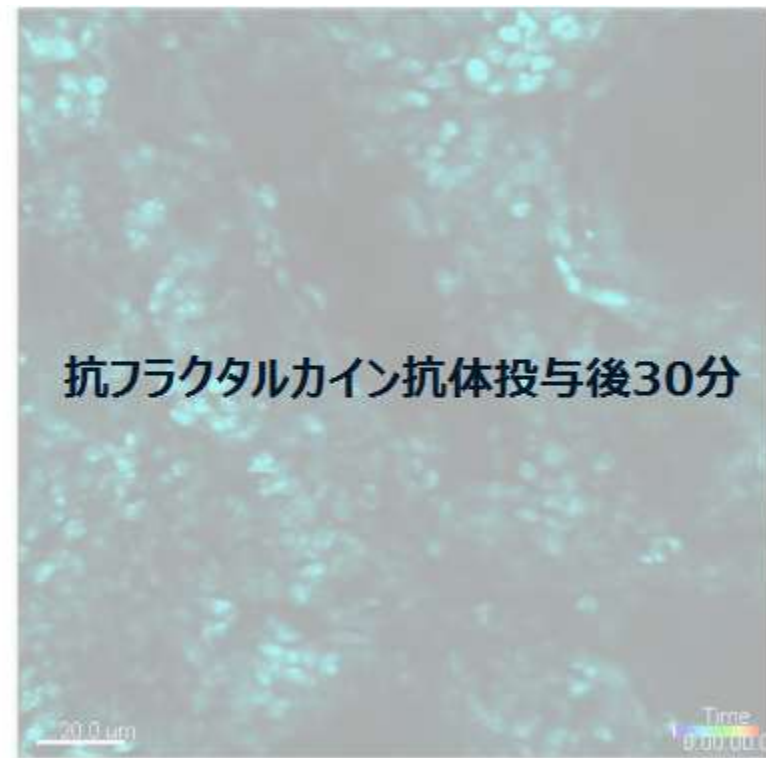
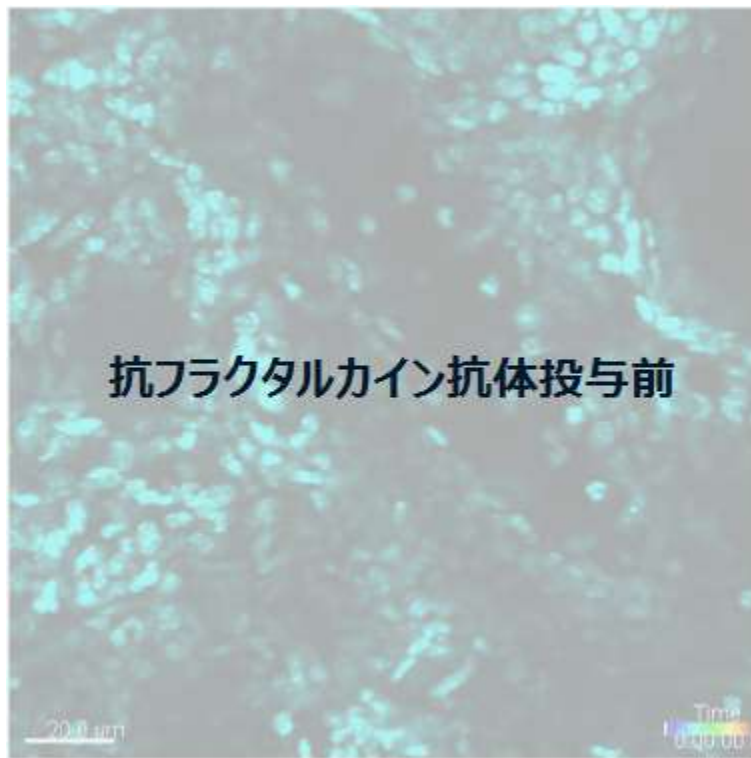
E6011: 抗フラクタルカイン抗体



E6011（抗フラクタルカイン抗体）：作用メカニズム

E6011は血管内皮上に接着した炎症惹起細胞を除去し、免疫細胞の浸潤を抑制

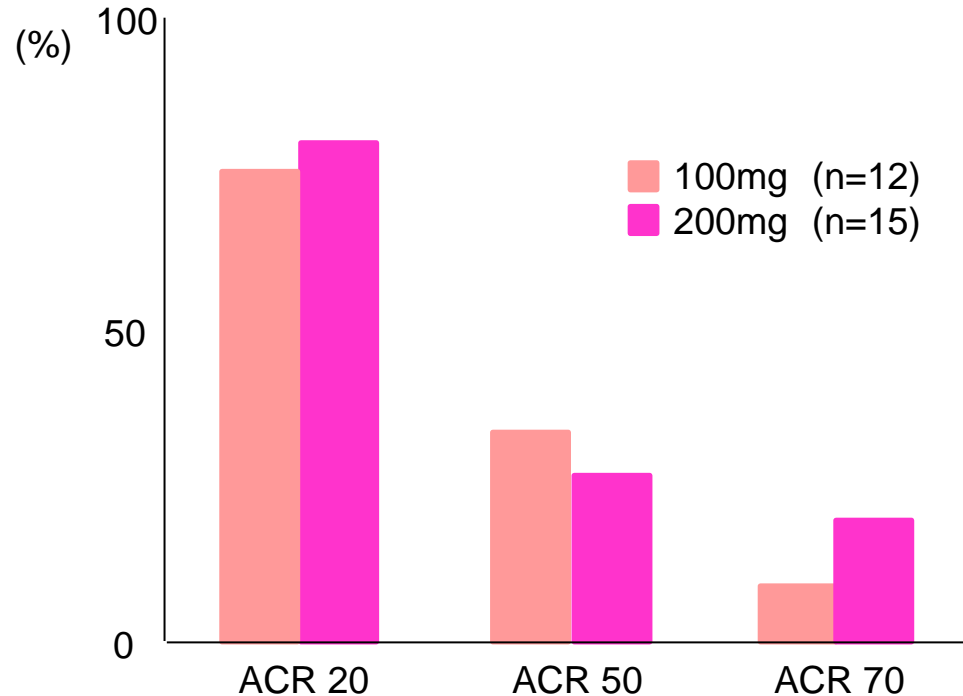
E6011によるオキサゾロン誘導大腸炎モデルにおける血管内皮細胞上の
クローリング/接着マクロファージの剥離



Hoechst

E6011 フェーズIb試験: 関節リウマチに対する臨床活性

投与後12週における奏効率 (ACR*)

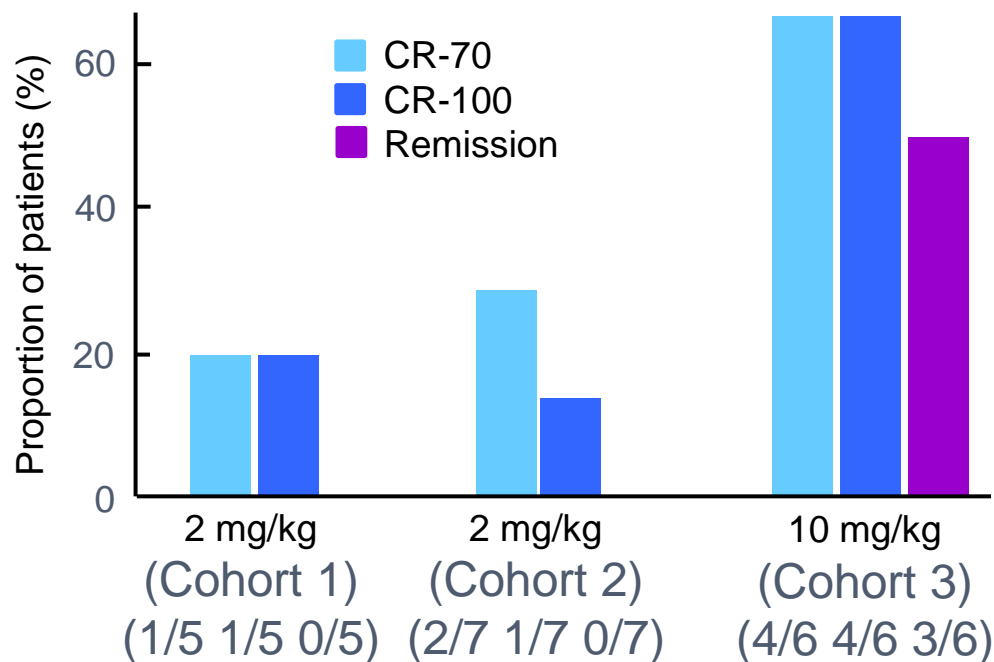


投与後12週、200 mg投与群の20%がACR70を達成
現在、追加用量 (400 mg) を評価中

*ACR: American College of Rheumatology で作成された関節リウマチ臨床症状改善度の基準

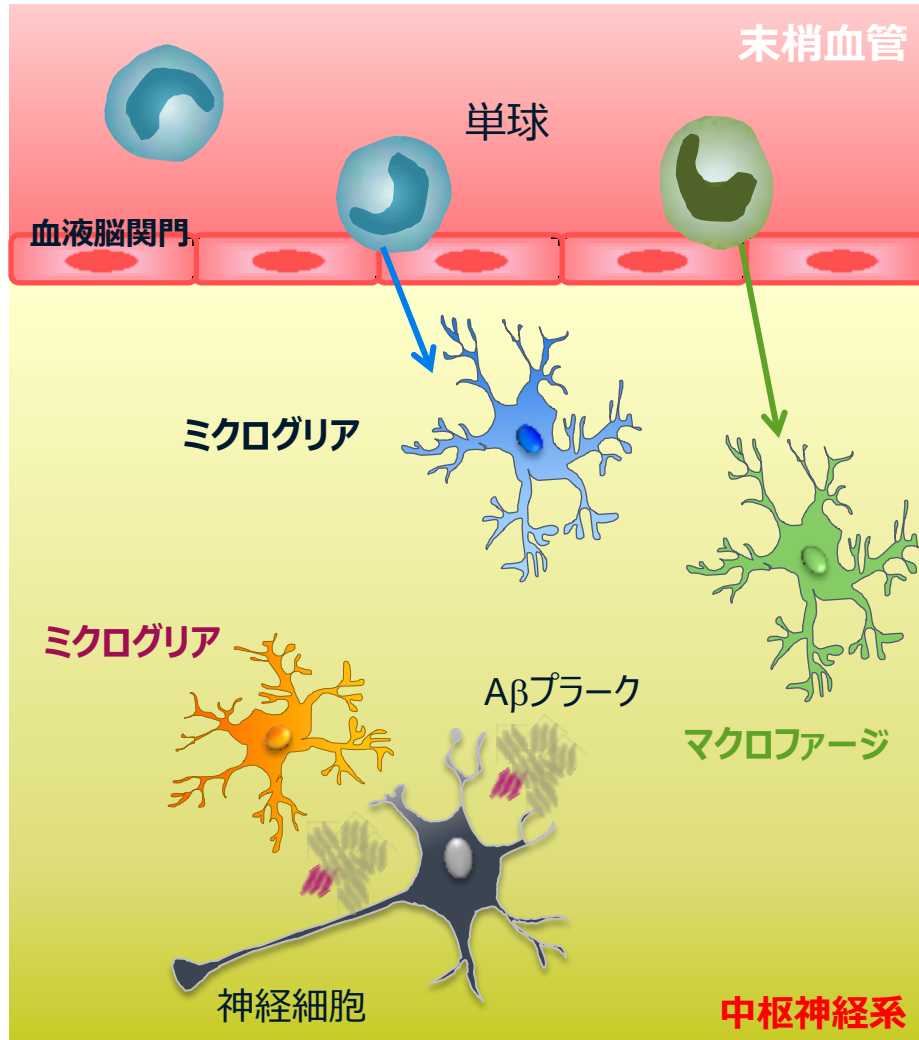
E6011 フェーズIb試験: クローン病に対する臨床活性

投与後12週での臨床反応性と寛解率



10 mg/kg投与で高寛解率を達成
現在、15 mg/kgを評価中

E6011:新たなサイエンスによる アルツハイマー型認知症(AD)への挑戦



仮説

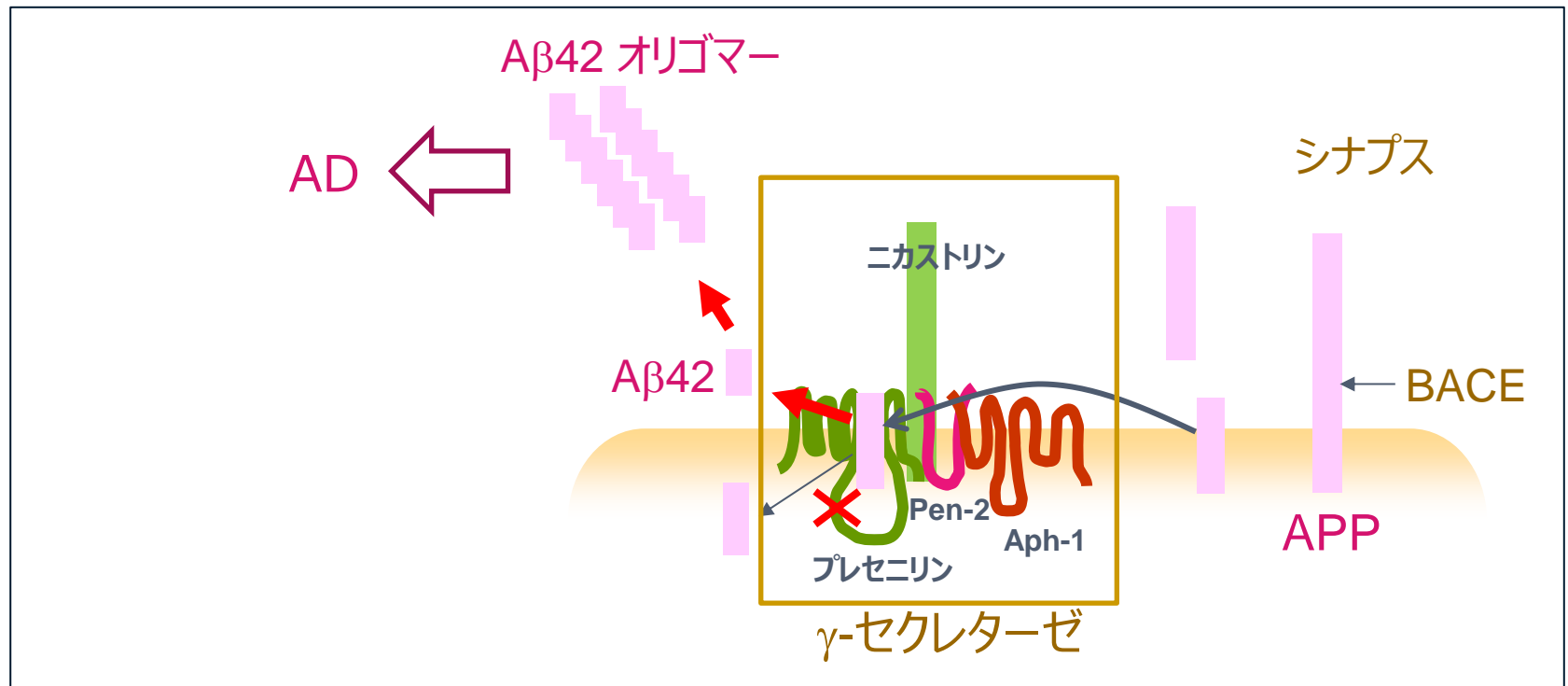
- ミクログリアはADのリスク遺伝子を発現していることがよく知られている
- しかし、ミクログリアの単一集団性は未解明
 - 同様に浸潤した単球がリスク遺伝子を発現している可能性

研究ステップ

- 単球のADへの関与を立証
 - E6011がADの薬剤候補へ
- コンディショナルノックアウトを用いて薬理的な検証を進める

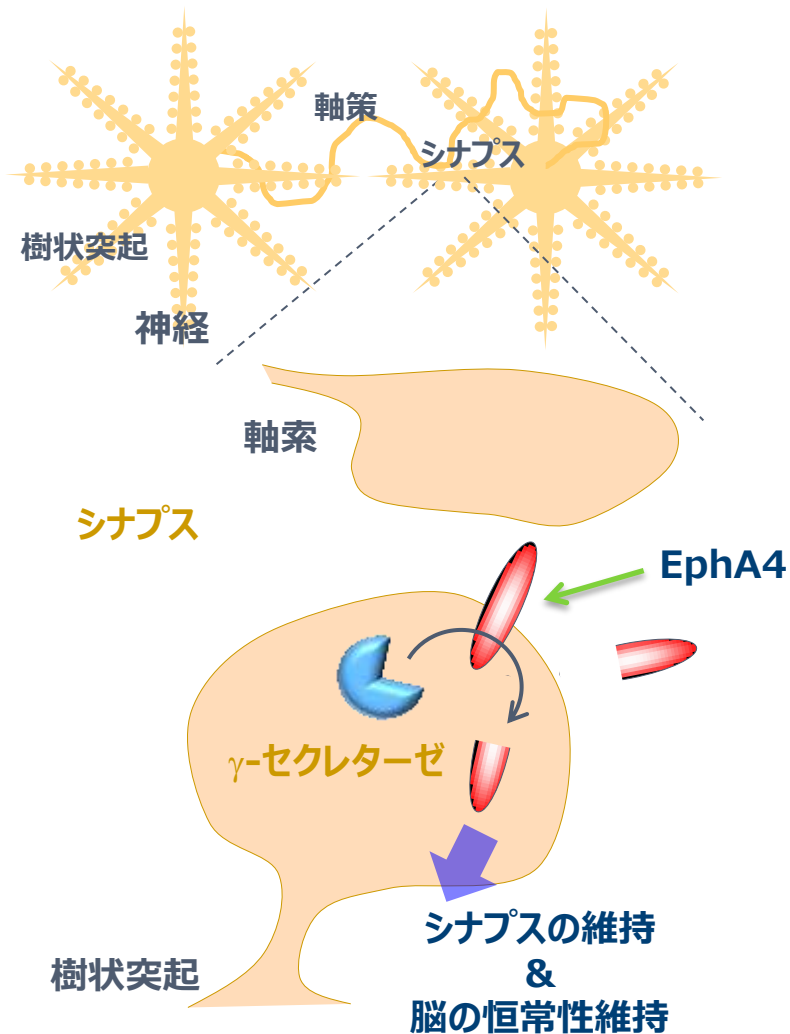
EphA4をターゲットとしたシナプス修飾薬

γ -セクレターゼ阻害-アルツハイマー型認知症(AD)治療の古典的な概念



- γ -セクレターゼ阻害は、アルツハイマー型認知症の治療戦略であった
- 一方で、プレセニリン1/プレセニリン2の両ノックアウトマウスでは、アルツハイマー型認知症様の神経変性が見られる
- γ -セクレターゼ阻害剤投与の臨床試験においてアルツハイマー型認知症患者様の認知機能低下

γ-セクレターゼの新規基質探索: EphA4経路



仮説:

γ-セクレターゼ阻害によるシナプス機能不全

γ-セクレターゼの鍵となる基質: EphA4

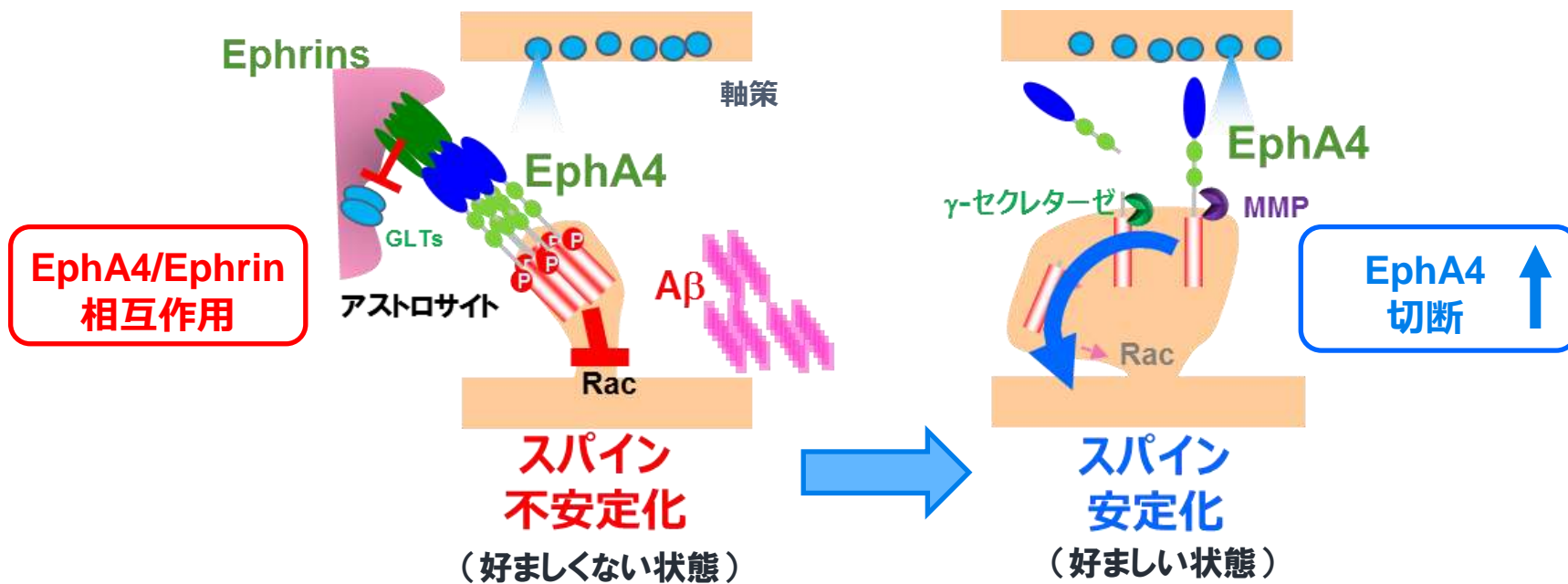
EphA4の切断により、正常な樹状突起棘の機能が調整される。

AD患者様ではEphA4の切断が減少

EphA4切断促進はAD治療薬候補か？

Inoue et al., J. Cell Biol., 2009

EphA4の切断促進因子: アルツハイマー型認知症(AD)の新しい治療

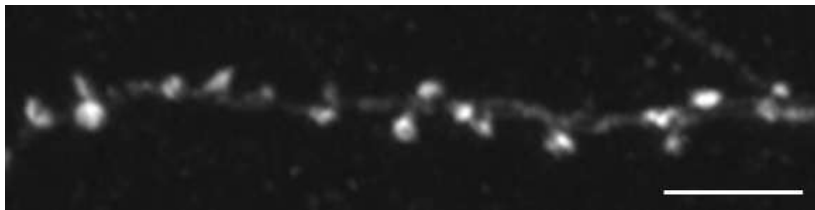


研究開発目的:

EphA4切断の促進によりシナプスの安定化を誘導

非臨床データでは 切断されたEphA4はシナプス密度を増加

コントロール



切断されたEphA4



Bar: 5 μ m

In-vitro データ
(ラットから取得した神経細胞)

総括

- ❖ 統合細胞生物学コンセプトに基づく、真に新しい創薬分子の探索
- ❖ 関節リウマチ、クローン病の治験によりMOAが立証されたフラクタルカインコンセプト（E6011）のアルツハイマー型認知症(AD)治療への展開
- ❖ EphA4切断促進によるA β コンセプトの次を行く新規治療確立の推進
- ❖ 革新的な新薬で患者様の希望を創出