



エーザイ ニューロロジー アップデート

3) カン研究所 EphA4 Project

シナプスの繋がりを保つことで
記憶情報の損失を防ぐ

エーザイ株式会社

将来見通しに関する注意事項

- 本資料中の目標数値はあくまで中期的戦略、めざす方向性、ビジョン等を示すものであり正式な業績予想ではありません。正式な業績予想は東京証券取引所規則に基づく年次決算短信での開示をご参照ください。
- 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。
- 当社の連結財務諸表は国際会計基準 (IFRS) にて開示しています。



株式会社カン研究所

統合細胞生物学に立脚したバイオリジクス創薬



- ▶ “**統合細胞生物学**”による自社発／新たな創薬コンセプト
- ▶ 独自性の高い“**抗体／核酸創薬技術**”の開発
- ▶ **知的クラスターである神戸医療産業都市に位置し、**
小組織ならではのフットワークを生かした積極的な“**社外連携**”

Fractalkineコンセプト **独自**

- ▶ 特定の免疫細胞の組織移行に必須
- ▶ 中和抗体E6011の開発

フェーズII試験(RA)、非臨床試験(神経)

Tanaka Y et.al.
Mod Rheumatol
2018 他

EphA4コンセプト **独自**

- ▶ EphA4の機能調節が脳内シナプスの賦活化に重要

非臨床試験(神経)

Inoue E et.al.
JCB 2009他

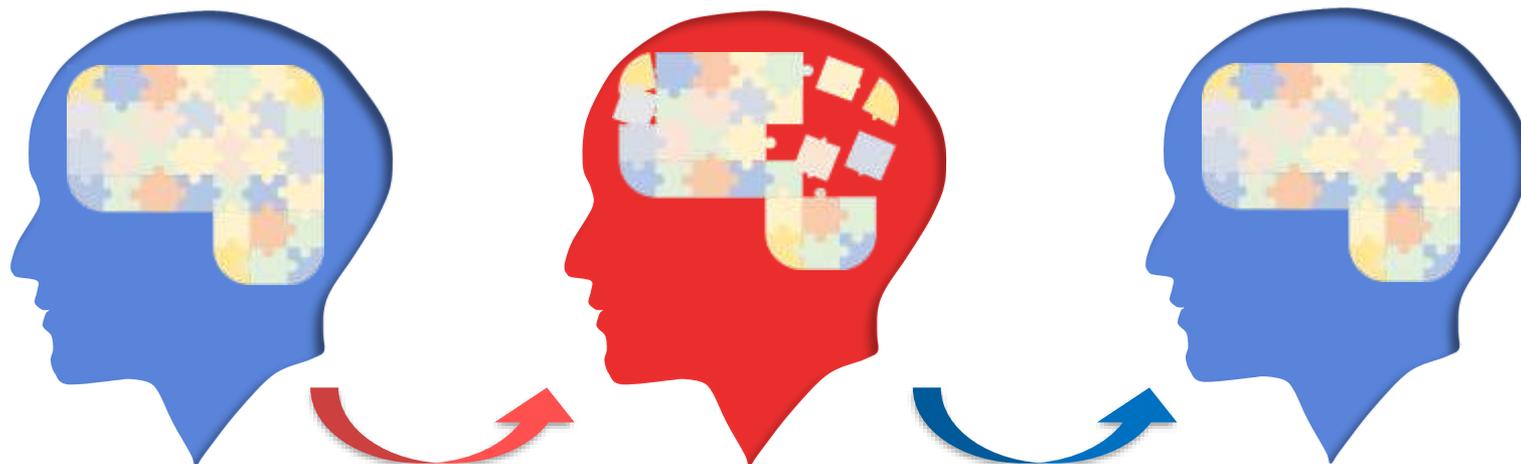
社外連携(AMED^{*1}-CiCLE^{*2}) **代表**

- ▶ 新規の核酸合成とデリバリー技術を用いた核酸創薬研究
- ▶ AMEDの支援を受け、大阪大学薬学部、国立がんセンター、東京女子医科大学、新潟大学医学部などと共同開発
- ▶ 日本発核酸医薬の臨床導入に向け進行中

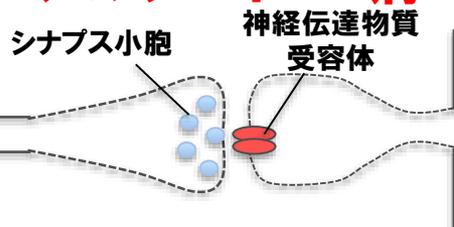
近い将来にフェーズI試験を開始予定



シナプス結合の安定性と記憶の関係

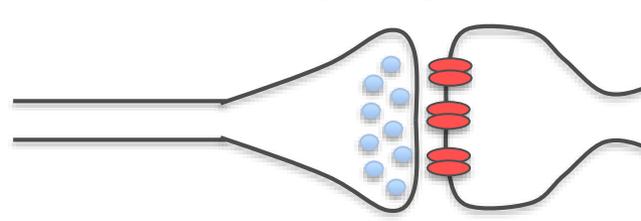


アルツハイマー病



不安定化
シナプス

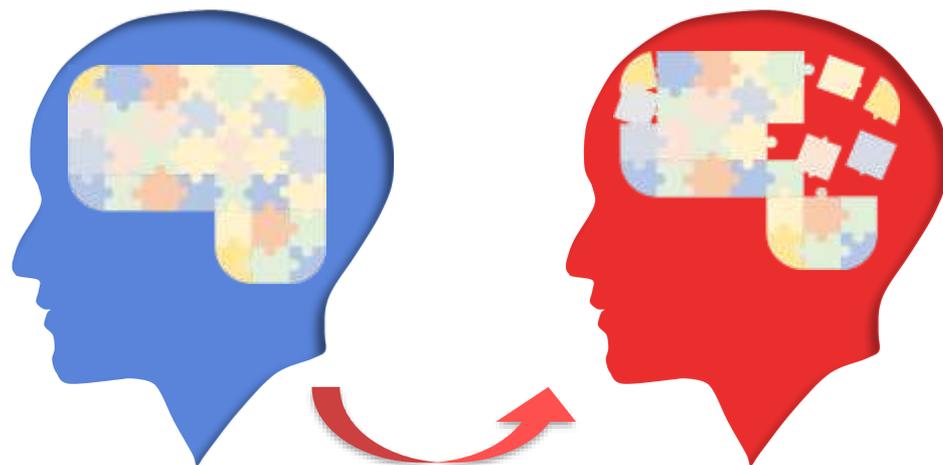
シナプス安定化



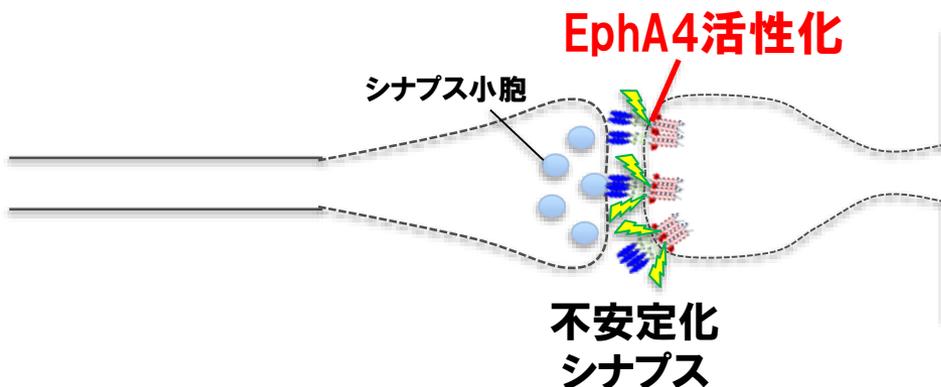
安定化
シナプス

シナプス結合の低下(不安定化)が認知機能障害の程度と強く相関する*

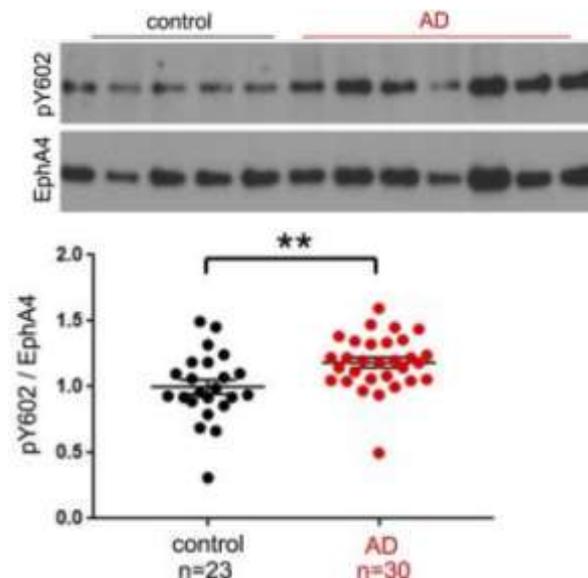
アルツハイマー病におけるEphA4の変化



アルツハイマー病



- 海馬に豊富に存在する受容体型チロシンキナーゼ EphA4は、神経発生期に機能するシナプス消失誘導タンパク質である
- アルツハイマー病脳において、活性化されたリン酸化EphA4が増加する

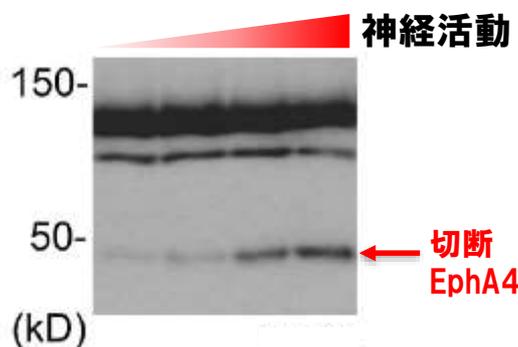


Huang et al., JEM, 2017

EphA4 プロジェクト

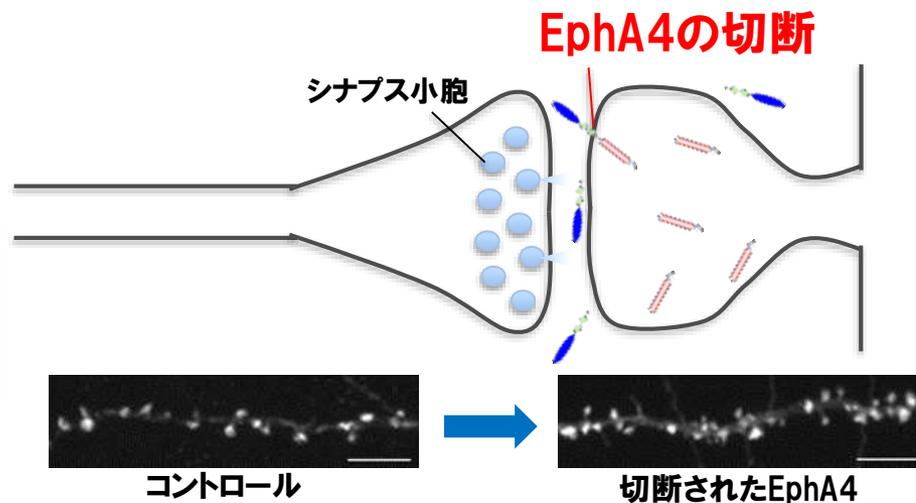
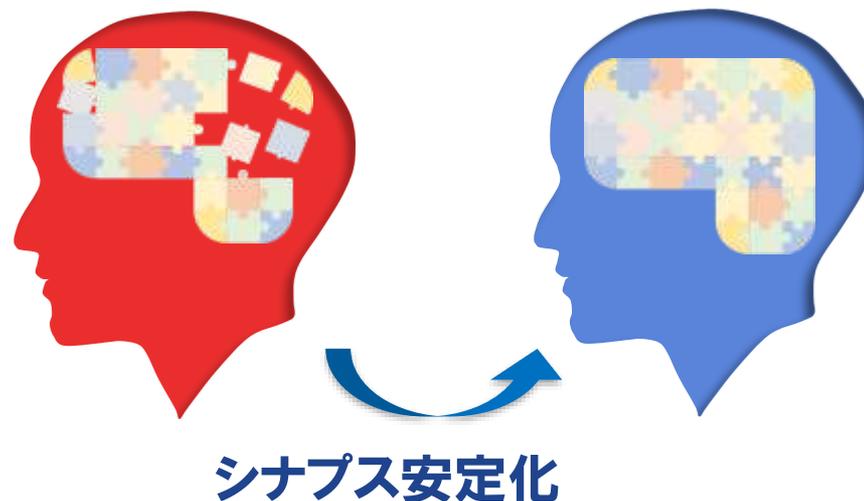
シナプスの安定化による記憶回路の維持

- シナプスの安定化に関わる新しい EphA4 の制御メカニズムを発見
 - EphA4 は神経活動依存的に切断される



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

**EphA4モジュレーター
(プロセッシング増強剤)は、
アルツハイマー病患者様の
残存シナプス機能を賦活化させ、
維持する新しい治療パラダイムを
生み出すポテンシャルを有する
2020年度 臨床導入予定**





エーザイ ニューロロジー アップデート

4) EKID*

リバーストランスレーショナルに 基づく脳防御機構研究

エーザイ株式会社

* Eisai-Keio Innovation Lab for Dementia: エーザイ・慶應義塾大学 認知症イノベーションラボ

hke
human health care

EKIDとは、AMED*による医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)に基づき、慶應義塾大学信濃町キャンパス内に設立した**産医連携拠点**であり、基礎から臨床までの横断的共同研究と緊密な技術・人材交流から生まれるメリットを最大限に活かし、**認知症治療の創薬標的創出**を目標としている

EKIDの研究の着眼点と研究の進め方

脳内の恒常性維持機構に着目し、臨床試料を起点としたリバーストランスレーショナル研究からトランスレーショナル研究という双方向トランスレーション研究を推進する

詳細な臨床情報が付加した**臨床試料**を取得、分析し、AIを駆使して各種**オミクスデータ**や**臨床データ**を多次元相関解析することで**新たな創薬仮説**を構築する

仮説から抽出された**創薬標的の資質**を認知症**モデル細胞・動物**にて検証し、見出された知見をさらに**臨床試料**で確認することで**創薬仮説・標的の信頼性**を高め、成功確度の高い**創薬研究**へと繋げる

- ・サンプル採取、保存プロトコルの標準化による高質なサンプル取得
- ・慶應バイオバンクとの連携

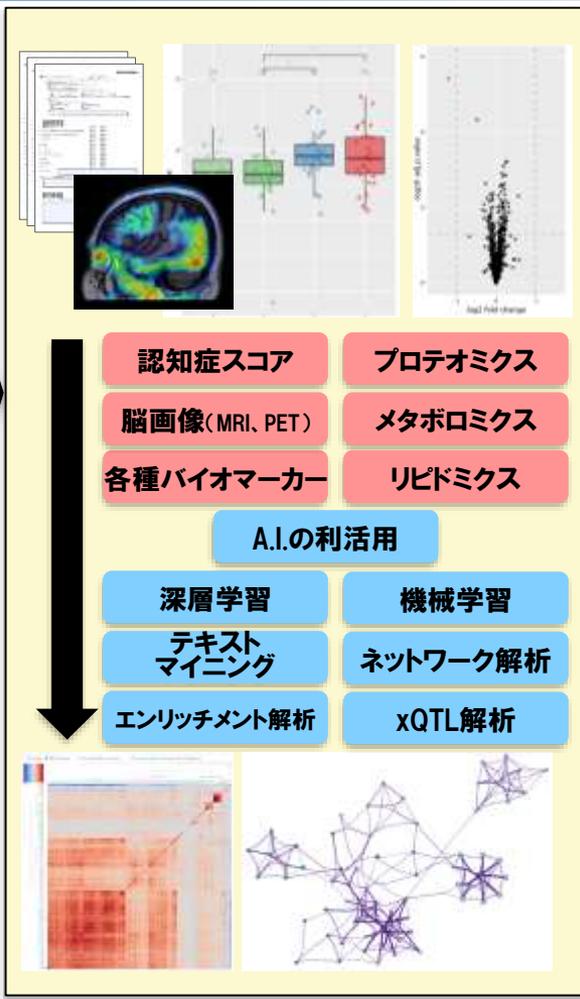
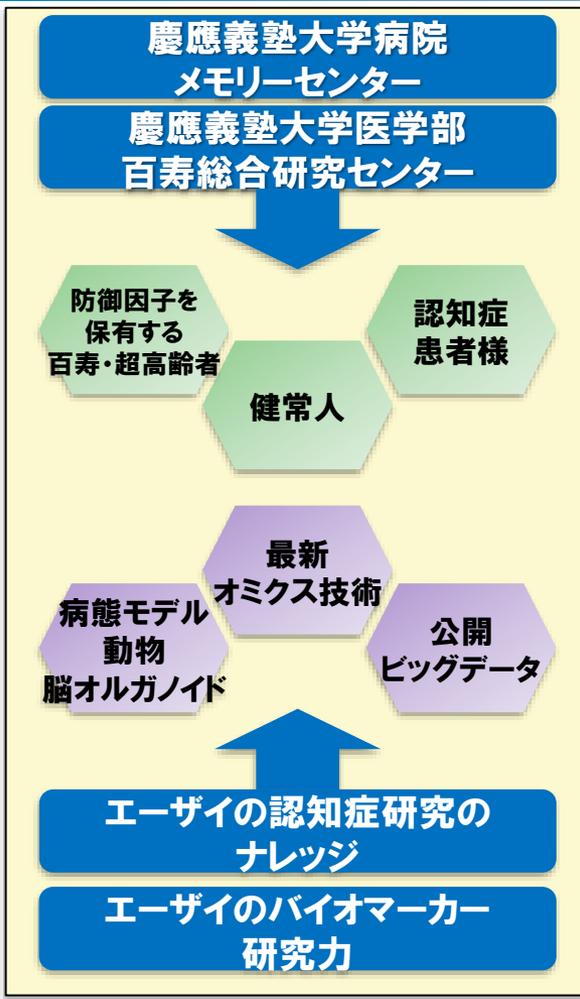
- ・最新質量分析系による試料の測定
- ・マルチオミクス(タンパク質、脂質、代謝物、mRNA、ゲノム)
- ・グローバル/フォーカス/ファンクショナルオミクス技術



- ・標的・仮説候補の検証のための病態モデル動物の確立
- ・病態モデルでの介入実験による標的・仮説候補の検証

- ・マルチオミクスデータ、臨床データ(画像、神経心理など)を統合したマルチモーダル解析
- ・深層学習やテキストマイニングを用いたAIによる解析

リバーストランスレーションによる仮説生成と 認知症創薬ターゲットの創出

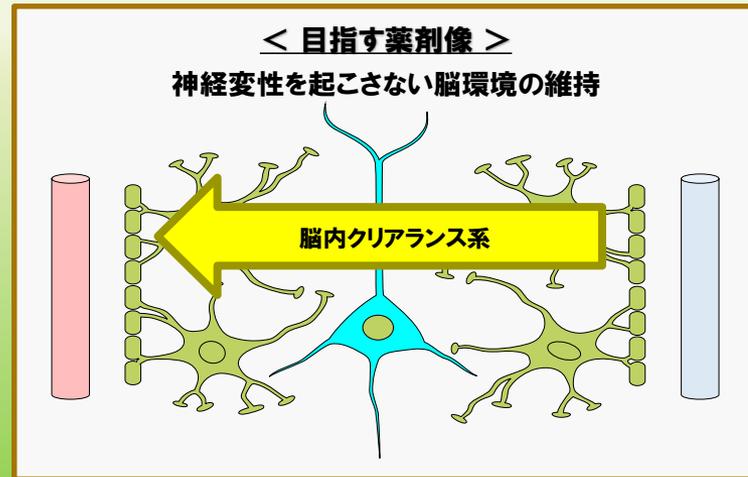
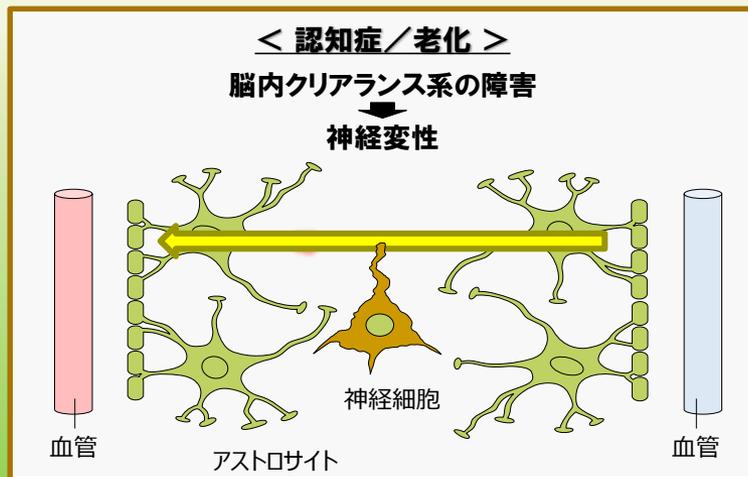


臨床サンプルから個々人の高質かつ多様なビッグデータを生み出す

次元の異なるデータを統合的に解析してバイオマーカーシグニチャーを同定し、認知症発症プロセスの解明と創薬ターゲット候補を創出する

介入実験によりターゲット候補の資質・ポテンシャルを検証し、創薬ターゲットを創出する

脳内クリアランス系促進による防御機構の強化



< 短期 >

既存データ解析と臨床エビデンスの融合による創薬ターゲット候補の選定

①

防御機構強化による
脳内クリアランス
促進薬

< 中期 >

高質なデータ統合とAI活用による
バイオマーカーシグニチャーと
創薬ターゲットの発見

②

アストロサイトを
ターゲットとした
脳内恒常性改善薬

< 長期 >

得られたナレッジと新技術を
組み合わせた
創薬ターゲットの発見

③

神経ネットワーク賦活剤

短期・中期・長期に成果目標を設定し、3つ以上の創薬ターゲットの選定をめざす



エーザイ ニューロロジー アップデート

5) G2D2

(Eisai Center for Genetics Guided Dementia Discovery)

Genetic Guided Immuno-Dementia Discovery

エーザイ株式会社

Eisai Center for Genetics Guided Dementia Discovery



EISAI CENTER FOR GENETICS GUIDED
DEMENTIA DISCOVERY



サイエンスとイノベーションに重点を置くバイオベンチャー気風

- ・ バイオテクノロジーのハブである米国マサチューセッツ州ケンブリッジに創設された50,000フィートの敷地を有する最先端の研究所
- ・ 学際領域での企業家精神に富む共同研究モデルを通して創薬研究を加速

ヒューマンジェネティクスとデータサイエンスによる成功確率の向上

- ・ データを駆使し、創薬ターゲットの同定やバリデーションのみならず、そのターゲットに対して新たなアプローチの導入と適切な患者様への適合を目指す

テイラーメイドの最先端の医薬品をお届けする

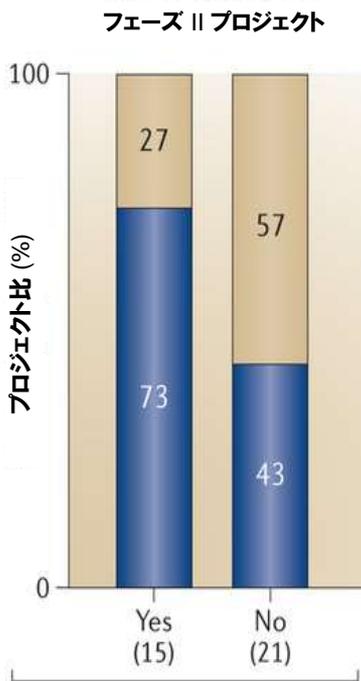
- ・ ヒューマンジェネティクスに裏打ちされたターゲットに対し、プレジジョンケミストリーを戦略的に推進し、テイラーメイドの低分子化合物やアンチセンスオリゴヌクレオチドによる分子標的治療薬を創出する

ヒューマンジェネティクス、データサイエンス、プレジジョンケミストリーの力で
ヒューマンヘルスケアを実現する革新的な医薬品をお届けする

Genetics Guided Target Selection



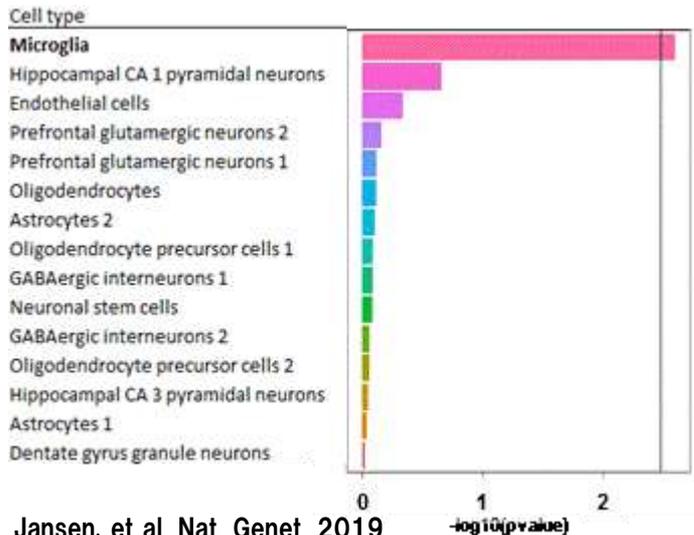
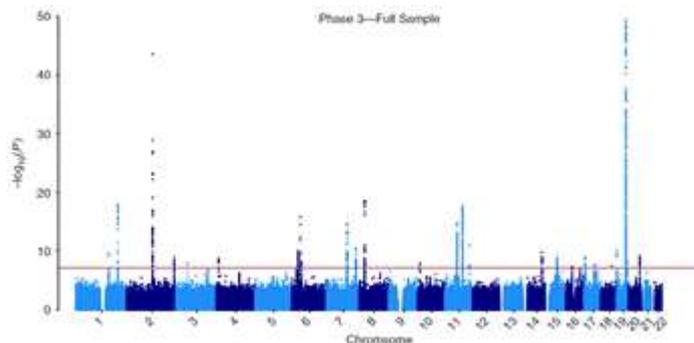
遺伝学的エビデンスは成功確率を2倍に



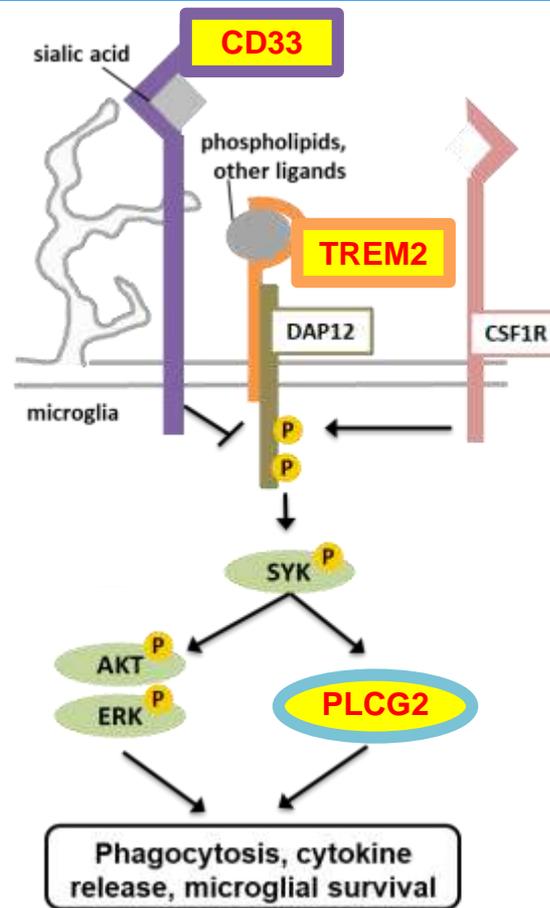
創薬ターゲットと対象疾患における遺伝学的関連性の有無

■ 終結 ■ 実施中もしくは成功

アルツハイマー病の大規模遺伝学研究からミクログリア関連遺伝子を同定



ミクログリアの免疫機能調整に関わるパスウェイをターゲットに

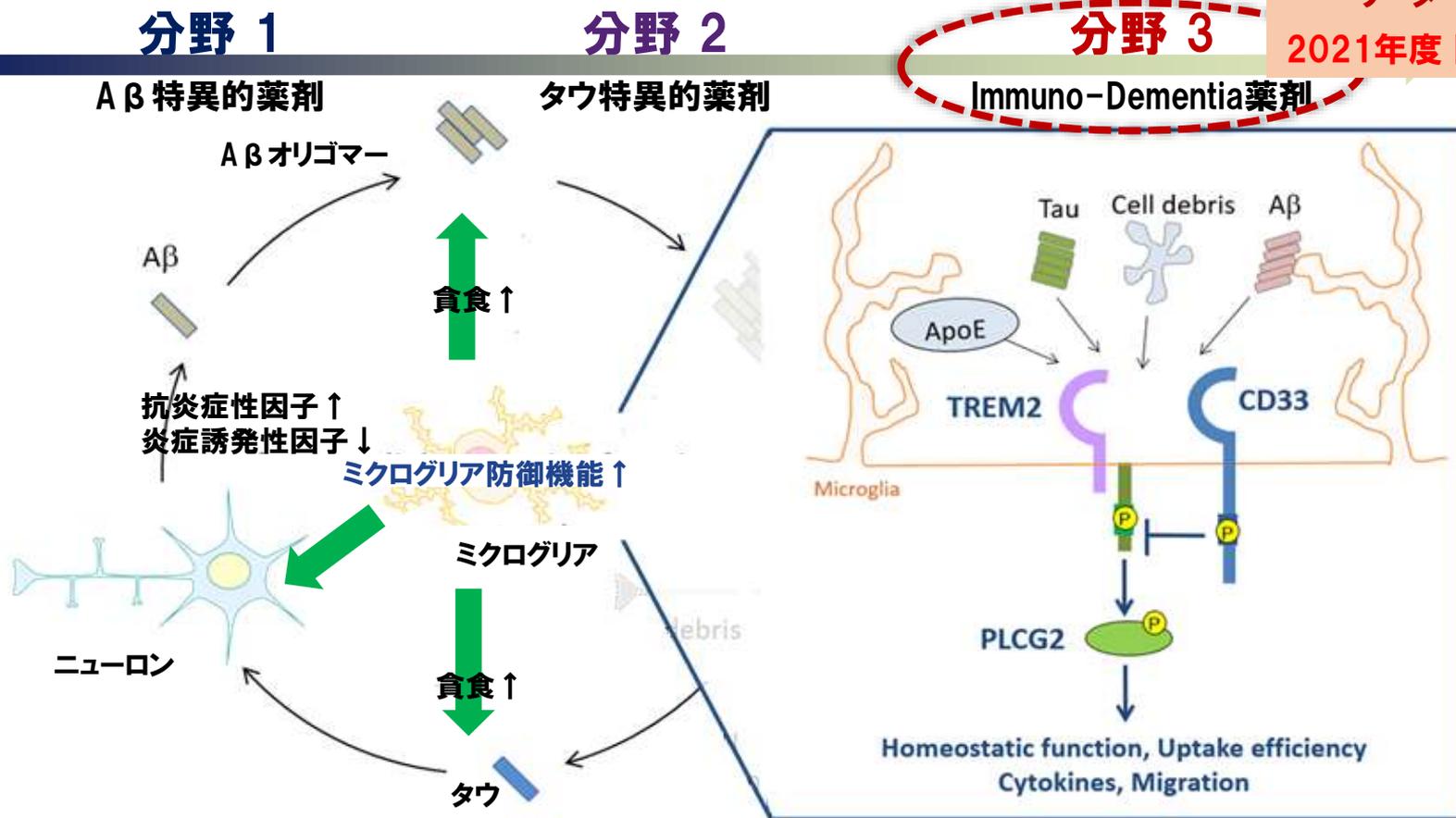


アルツハイマー病遺伝学から、ミクログリアの免疫機能変調(CD33, TREM2, PLCG2など)がアルツハイマー病の高いリスクファクターであることが強く示唆される

Immuno-Dementia*1 プロジェクト



Immuno-Dementia分野の
リーダーをめざす
2021年度 臨床導入予定



大規模なAD GWAS*2 および後続の研究により、リスク遺伝子TREM2、CD33、PLCG2が、ミクログリア機能調整に関わる同一パスウェイ上に存在することが見出された。これらの遺伝子を標的としてパスウェイを変調することにより、Aβ及びタウ抗体をターゲットとする薬剤の効果を高め、またAβ及びタウ抗体とは関連しないメカニズムの効果の可能性という2つの相互的なベネフィットが期待されている。

**遺伝子学から示されたミクログリア防御機能の変調が
アルツハイマー病の広い病勢に治療機会をもたらす可能性を追求**



エーザイ オンコロジー アップデート

エーザイ株式会社

Oncology 本日説明するパイプライン一覧



レンビマ 免疫モジュレーション活性を有するマルチキナーゼ阻害剤	キイトルーダ [®] との併用療法 腎細胞がん、子宮内膜がん、肝細胞がん、非小細胞肺がん、メラノーマ、膀胱がん、頭頸部がん、バスケット型試験 (トリプルネガティブ乳がん、胃がん、卵巣がん、大腸がん、膠芽腫、胆道がん)	フェーズII/III試験進行中
E7090 FGFR1,2,3阻害剤	FGFR2融合遺伝子を有する胆道がん FGFR2遺伝子増幅を有する胃がんなど	フェーズI試験進行中
E7386^{*1} CBP/ β -カテニン阻害剤	Wntパスウェイががん化や治療抵抗性に 関与している固形がん(大腸がん、肝細胞がんなど)	フェーズI試験進行中
E7389-LF エリ布林リポソーム製剤	固形がん	フェーズI試験進行中
E7130^{*2} 次世代がん微小環境改善薬	固形がん	フェーズI試験進行中
MORAb-202 ファルレッズマブ-エリ布林 抗体薬物複合体(ADC)	葉酸受容体 α (FRA)陽性の固形がん (卵巣がん、トリプルネガティブ乳がん、 子宮内膜がん、非小細胞肺がんなど)	フェーズI試験進行中
H3B-6545 ER α 阻害剤	ER陽性乳がん	フェーズI/II試験進行中
H3B-6527 FGFR4阻害剤	FGF19高発現の肝細胞がんなど	フェーズI試験進行中
H3B-8800 SF3B1モジュレーター	血液がん	フェーズI試験進行中
E7766 STING作動薬	固形がん	フェーズI試験準備中

キイトルーダ[®]は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標。キイトルーダ[®]との併用療法: Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす。*1 PRISM BioLabとの共同開発品 *2 ハーバード大学との共同創出品



エーザイ オンコロジー アップデート

1) Oncology Research Overview

エーザイ株式会社

Immuno Oncology の進化

Immuno Modulation

Next Generation Immuno Treatment

オンコロジー領域の創薬戦略の進化



- Immuno modulation 活性を持つがん微小環境改善にフォーカス -

レンビマ、ハラヴェンのトランスレーショナル研究から、がん細胞と微小環境、並びにその変化の理解を深めている
その知をもとに最適な創薬ターゲットとモダリティを選択し、がんの治癒をもたらす革新的な治療法を創出する

がん微小環境

① 間葉系間質細胞

がん関連線維芽細胞
周皮細胞

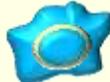


ハラヴェン
E7389-LF
MORAb-202
E7130
E7090
E7386

がん微小環境

② 骨髄系細胞/リンパ系細胞

腫瘍関連マクロファージ



レンビマ

抗原提示細胞(樹状細胞)



E7766

細胞傷害性T細胞



レンビマ+
キイトルーダ®

がん微小環境

③ 血管内皮細胞

腫瘍血管新生



レンビマ

がんゲノミクス

がん細胞



ドライバー遺伝子異常
スプライシング異常

E7090
E7386
H3B-6527
H3B-6545
H3B-8800
スプライシングモジュレーター

既存の分子標的治療薬やIO*療法とは異なる標的や作用機序を有する新薬候補群の充足と進展

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標、キイトルーダ®との併用療法:Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J.,

19 U.S.A.の子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす * Immuno-Oncology

Immuno-Oncologyを進化させる 次世代IO^{*1}療法の確立



免疫不活性化に重要な役割を果たす
シグナルパスウェイの阻害

網羅的な画期的創薬を推進する
低分子化合物ライブラリー

FGF^{*2}

E7090: FGFR1,2,3阻害剤
H3B-6527: FGFR4阻害剤

Wnt^{*3}

E7386:
CBP/β-カテニン阻害剤

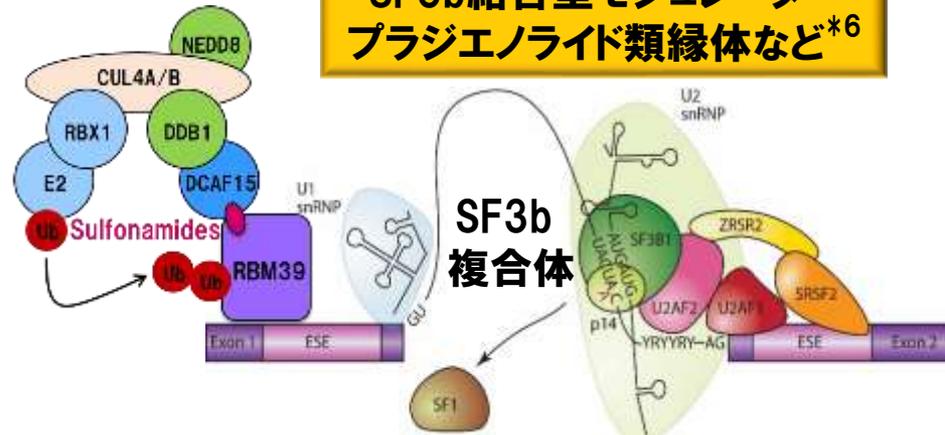
TGF-β^{*4}

E7130:
次世代がん微小環境改善薬

STING^{*5}

E7766:
STING作動薬

E3 ユビキチン
リガーゼ複合体



新規IO療法開発に向けて様々な角度からアプローチ

*1 Immuno-Oncology *2 American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2019 抄録番号2242 *3 AACR annual meeting 2017 抄録番号5172

*4 Goto W. et al. Anticancer Res. 2018: 2929-2938 *5 STING作動薬

*6 Kotake Y. et al. Nat. Chem. Biol. 2007: 570-575 *6 Uehara T. et al. Nat. Chem. Biol. 2017: 675-680

レンビマ

(免疫モジュレーション活性を有するマルチキナーゼ阻害剤)

キイトルーダ®との併用療法の開発を加速

進行中の新規適応試験(IND*申請を達成し、近日中に開始予定の試験を含む)

腎細胞がん 1L

2016年10月試験開始
(フェーズIII 307試験)

子宮内膜がん 2L

2018年6月試験開始
(フェーズIII 309試験)

子宮内膜がん 1L

2019年4月試験開始
(フェーズIII LEAP-001試験)

複数のがん種を
対象とした

バスケット型試験

(トリプルネガティブ乳がん、
胃がん、卵巣がん、
大腸がん、膠芽腫、
胆道がん)

2019年2月試験開始
(フェーズII LEAP-005試験)

肝細胞がん 1L

2018年12月試験開始
(フェーズIII LEAP-002試験)

メラノーマ 1L

2019年3月試験開始
(フェーズIII LEAP-003試験)

メラノーマ 2L

2019年1月試験開始
(フェーズII LEAP-004試験)

非小細胞肺がん 1L

非扁平上皮がん
化学療法との併用
2019年3月試験開始
(フェーズIII LEAP-006試験)

非小細胞肺がん 1L

PD-L1陽性
2019年3月試験開始
(フェーズIII LEAP-007試験)

非小細胞肺がん 2L

2018年12月IND申請達成
(フェーズIII LEAP-008試験)

膀胱がん 1L

2019年5月試験開始予定
(フェーズIII LEAP-011試験)

2019年度上期中に開始予定の試験

頭頸部がん 1L

頭頸部がん 2L

● 米国FDAよりブレイクスルーセラピー指定受領

2019年度上期中に全ての新規適応試験を開始予定

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標

キイトルーダ®との併用療法: Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす

1L:ファーストライン、2L:セカンドライン * Investigational New Drug

レンビマによるIO^{*1}療法の増強を期待した キイトルーダ[®]との併用療法の実施状況

試験名	対象がん種	検証薬	比較薬 (標準療法)	主要評価項目	予定患者数	試験開始時期
307/MK-581	腎細胞がん1L	レンビマ+キイトルーダ [®] /レンビマ+エベロリムス	スニチニブ	PFS ^{*3} OS ^{*4}	1050	2016年10月
309/MK-775	子宮内膜がん 2L	レンビマ+ キイトルーダ [®]	TPC ^{*2}	PFS OS	780	2018年6月
LEAP-001	子宮内膜がん 1L		パクリタキセル+ カルボプラチン	PFS OS	720	2019年4月
LEAP-002	肝細胞がん 1L		レンビマ	PFS OS	750	2018年12月
LEAP-003	メラノーマ 1L		キイトルーダ [®]	PFS OS	660	2019年3月
LEAP-004	メラノーマ 2L 抗PD-1/L1抗体治療歴あり		なし	ORR ^{*5}	100	2019年1月
LEAP-005	トリプルネガティブ乳がん、 胃がん、卵巣がん、膠芽腫、 大腸がん、胆道がん 全身化学療法歴あり		なし	ORR AE ^{*6}	180	2019年2月
LEAP-006	非小細胞肺がん 1L 非扁平上皮がん	レンビマ+ペムトレキセド+ 白金製剤+キイトルーダ [®]	ペムトレキセド+ 白金製剤+ キイトルーダ [®]	Part 1:DLT ^{*7} /AE Part 2:PFS OS	726	2019年3月
LEAP-007	非小細胞肺がん 1L PD-L1 \geq 1%	レンビマ+ キイトルーダ [®]	キイトルーダ [®]	PFS OS	620	2019年3月
LEAP-011	膀胱がん 1L 白金製剤不適格		キイトルーダ [®]	PFS OS	694	2019年5月 (予定)

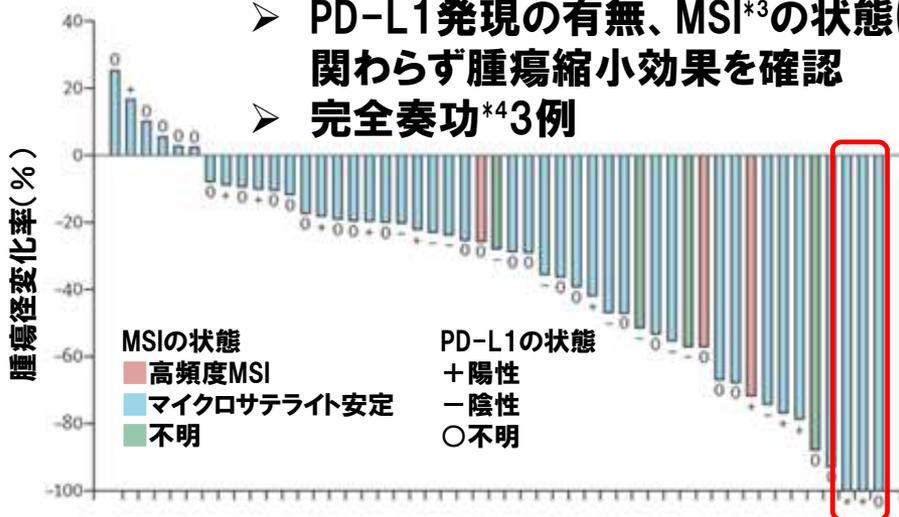
一部計画前倒して順次試験を開始

キイトルーダ[®]は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標
 キイトルーダ[®]との併用療法: Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす
 1L:ファーストライン、2L:セカンドライン、<https://clinicaltrials.gov/>から情報を抜粋 *1 Immuno-Oncology がん免疫療法 *2 Treatment of Physician's Choice *3 Progression-free survival 無増悪生存期間 *4 Overall survival 全生存期間 *5 Objective response rate 奏効率 *6 Adverse event 有害事象 *7 Dose limiting toxicity 用量制限毒性

キイトルーダ®との併用療法の開発の加速(1) 子宮内膜がんでのIO*1療法の増強

子宮内膜がん患者様53名を対象とした
フェーズ I b/II 試験中間解析(111試験)をLancet Oncology誌に発表*2

- PD-L1発現の有無、MSI*3の状態に関わらず腫瘍縮小効果を確認
- 完全奏功*4 3例



irRECIST基準*5	ORR*6	PFS*7 (中央値)
主治医判定	39.6%	7.4カ月
独立画像判定	47.2%	-

参考 RECIST v1.1*8	ORR	PFS (中央値)
レンビマ単剤療法 133名 主治医判定*9	21.8%	5.4カ月
キイトルーダ®単剤療法 24名 主治医判定*10	13.0%	1.8カ月

レンビマ+キイトルーダ投与後の臨床血清バイオマーカー



臨床サンプルにおいても
前臨床試験と同様に
免疫モジュレーションに関係する
バイオマーカーの変化を確認*11

初期値からの変化(%、中央値)

初期53症例の中間解析ではirRECISTの
判定基準でORRとPFSともに各単剤療法の
場合を上回る値を確認

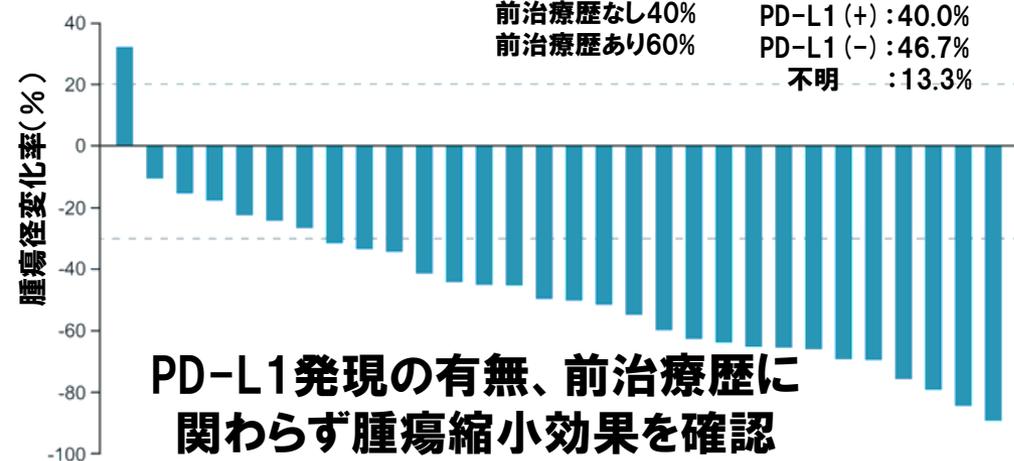
FDAに認められたブレイクスルーセラピー指定
にもとづき2019年度中の申請をめざす

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標、キイトルーダ®との併用療法:Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす *1 Immuno-Oncology がん免疫療法 *2 Makker V. et al. Lancet Oncol 2019: online *3 Microsatellite instability: マイクロサテライト不安定性 *4 独立画像判定による *5 immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors: がん免疫療法による固形がんの治療効果判定ガイドライン *6 Objective Response Rate: 奏効率 *7 Progression-Free Survival: 無増悪生存期間 *8 固形がんの治療効果判定ガイドライン *9 ASCO 2013 抄録番号 5520 *10 Ott P. et al. J. Clin Oncol 2017: 2535-2541 *11 ASCO 2018 Annual Meeting 抄録番号5597

キイトルーダ®との併用療法の開発の加速(2) 腎細胞がんでのIO*1療法の増強

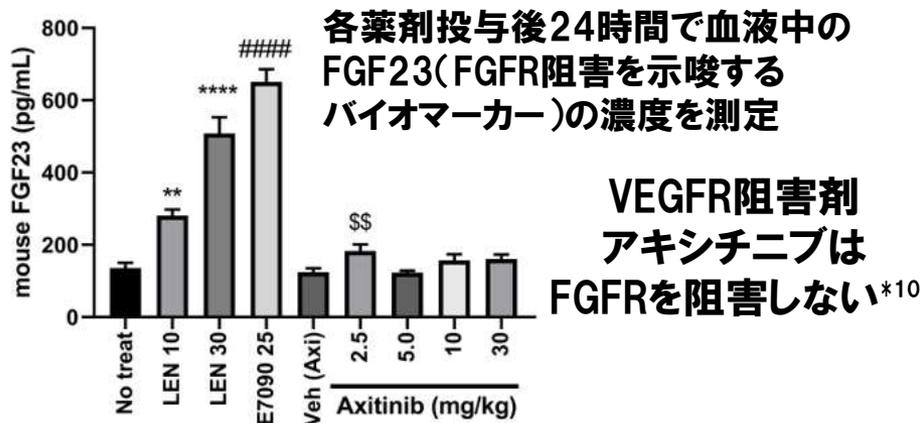
腎細胞がん患者様30名を対象としたフェーズ I b/ II 試験中間解析(111試験)*2

前治療歴なし40% PD-L1 (+) : 40.0%
前治療歴あり60% PD-L1 (-) : 46.7%
不明 : 13.3%



irRECIST基準*3	ORR*4	PFS*5 (中央値)
主治医判定	70.0%	-
独立画像判定	66.7%	18.0カ月

(参考) RECIST v1.1*6基準による独立画像判定	ORR	PFS (中央値)
ニボルマブ/イピリムマブ*7	42.0%	11.6カ月
キイトルーダ®/アキシチニブ*8	59.3%	15.1カ月
アベルマブ/アキシチニブ*9	51.4%	13.8カ月



初期30症例の中間解析では約70%という高いORRの値(irRECIST基準)を示した

FDAからブレイクスルーセラピー指定を受領

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標、キイトルーダ®との併用療法:Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす *1 Immuno-Oncology がん免疫療法 *2 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2018 抄録番号 4560 *3 immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors: がん免疫療法による固形がんの治療効果判定ガイドライン *4 Objective Response Rate: 奏効率 *5 Progression-Free Survival: 無増悪生存期間 *6 固形がんの治療効果判定ガイドライン *7 Motzer R.J. et al. N Engl. J. Med. 2018; 1277-1290 *8 Rini B.I. et al. N Engl. J. Med. 2019; 1116-1127 *9 Motzer R.J. et al. N Engl. J. Med. 2019; 1103-1115 *10 American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2019 抄録番号2242

キイトルーダ®との併用療法の開発の加速(3) 肝細胞がんでのIO*1療法の増強

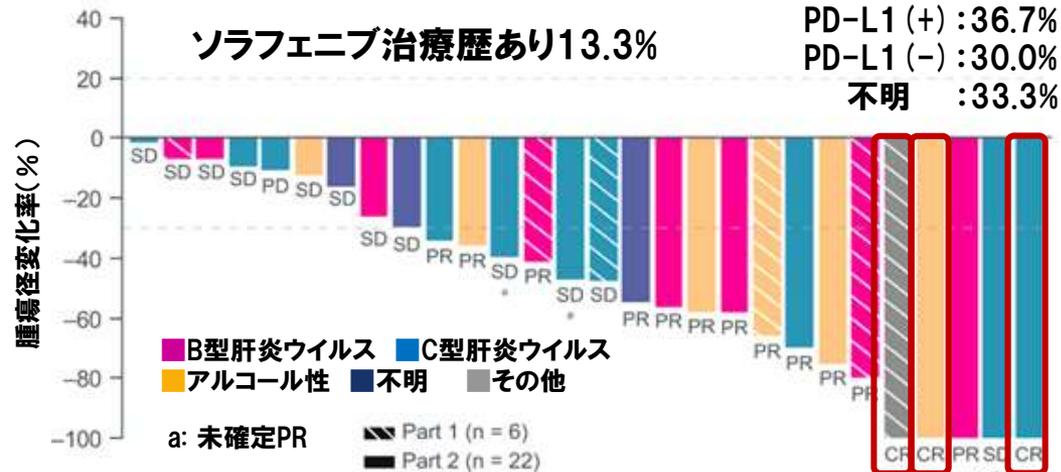
切除不能な肝細胞がん患者様30名を対象とした
フェーズ I b試験中間解析(116試験)をAACR2019で発表*2

ソラフェニブ治療歴あり13.3%

PD-L1 (+) : 36.7%

PD-L1 (-) : 30.0%

不明 : 33.3%



- PD-L1発現の有無、発がんの原因に関わらず腫瘍縮小効果を確認
- 完全奏功3例

mRECIST基準*3	ORR*4	PFS*5 (中央値)
主治医判定	36.7%(確定) 43.3%(未確定PRを含む)	9.7カ月
独立画像判定	50.0%(確定) 60.0%(未確定PRを含む)	9.7カ月
(参考) mRECIST 独立画像判定	ORR	PFS (中央値)
レンビマ単剤療法 1stライン*6	40.6%	7.4カ月
キイトルーダ®単剤療法 2ndライン*7	15.4%	3.2カ月
ソラフェニブ単剤療法 1stライン*6	12.4%	3.6カ月

初期30症例の中間解析では
mRECIST基準の独立画像
判定でORRとPFSともに
各単剤療法の場合を
上回る値を確認

100例まで症例数を増やし
ブレイクスルーセラピー指定
の取得をめざす

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標、キイトルーダ®との併用療法: Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の子会社である MSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす *1 Immuno-Oncology *2 American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2019 抄録番号18
*3 腫瘍壊死による血流低下を判定基準に加えた肝細胞がんの治療効果判定ガイドライン *4 Objective Response Rate: 奏効率 *5 Progression-Free Survival: 無増悪生存期間 *6 Kudo M. et al. Lancet 2018; 1163-1173 *7 Zhu A. et al. Lancet Oncol 2018; 940-952

がんゲノミクスと次世代IO療法を中心とするパイプラインの進展

フェーズ I

フェーズ II

フェーズ III

免疫モジュレーション活性を有する
マルチキナーゼ阻害剤

レンビマ

FGFR1,2,3阻害剤
E7090

CBP/βカテニン阻害剤
E7386*1

エリブリンリボソーム製剤
E7389-LF
次世代がん微小環境改善薬
E7130*2

ファルレッズマブ-エリブリン
抗体複合体(ADC)
MORAb-202

ERα阻害剤
H3B-6545

FGFR4阻害剤
H3B-6527

SF3B1モジュレーター
H3B-8800

STING作動薬
E7766

キイトルーダ®との併用療法

●腎細胞がん、●子宮内膜がん、●肝細胞がん、●非小細胞肺がん、●メラノーマ、●膀胱がん、●頭頸部がん*3

バスケット型試験

(トリプルネガティブ乳がん、胃がん、卵巣がん、大腸がん、膠芽腫、胆道がん)

●FGFR2融合遺伝子を有する胆道がん
●FGFR2遺伝子増幅を有する胃がんなど

WNTパスウェイががん化や治療抵抗性に
関与している固形がん(大腸がん、肝細胞がんなど)

固形がん

固形がん

葉酸受容体α(FRA)陽性の固形がん
(卵巣がん、トリプルネガティブ乳がん、
子宮内膜がん、非小細胞肺がんなど)

ER陽性乳がん

FGF19高発現の肝細胞がんなど

血液がん

固形がん

- 米国FDAよりブレイクスルーセラピー指定受領
- 厚生労働省より先駆け審査指定制度対象品目の指定受領

- 免疫モジュレーター
- がんドライバー遺伝子
- エリブリンプラットフォーム
- スプライシングプラットフォーム
- 免疫エンハンサー

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USAの子会社であるMerck Sharp & Dohme Corpの登録商標

キイトルーダ®との併用療法: Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の子会社であるMSD ONCOLOGY HOLDINGS LTDとの提携による臨床試験に基づき適応取得をめざす

*1 PRISM BioLabとの共同開発品 *2 ハーバード大学との共同創出品 *3 2019年度上期中に開始予定



エーザイ オンコロジー アップデート

2) 次世代がん微小環境改善薬 (進化する低分子科学)

エーザイ株式会社

E7090

(FGFR1,2,3阻害剤)

E7090 FGFR^{*1}1,2,3阻害剤



厚生労働省の「先駆け審査指定制度^{*2}」において対象品目に指定
FGFR2融合遺伝子を有する切除不能な胆道がんに対する治療を対象

様々ながん種におけるFGFRのドライバー遺伝子異常

がん種	遺伝子異常	頻度
肺がん	FGFR1遺伝子増幅	21 - 22%
		扁平上皮がんの34%
	FGFR2遺伝子増幅	扁平上皮がんの23%
胆道がん	FGFR2遺伝子融合	肝内胆管がんの14%
子宮内膜がん	FGFR2遺伝子変異	10 - 16%
食道がん	FGFR1遺伝子増幅	10%
胃がん	FGFR2遺伝子増幅	4%
		びまん型の16%
膀胱がん	FGFR3遺伝子融合	5%
	FGFR3遺伝子変異	非浸潤型の50-60%
膠芽腫	FGFR1あるいはFGFR3遺伝子融合	3%
乳がん	FGFR1遺伝子増幅	HER2陰性の9%
		ER陽性の12%
多発性骨髄腫	FGFR2遺伝子増幅	トリプルネガティブの4%
	FGFR3遺伝子融合	21%
肉腫	FGFR3遺伝子融合および 遺伝子変異	染色体転座型の5%
		FGFR4遺伝子変異

- 胆道がんは、胆管がん(肝内および肝外)、胆嚢がん、乳頭部がんに分類される
- 胆道がんの15~30%が肝内胆管がん、その内の14%にFGFR2遺伝子融合が認められる
- 胆道がんの5年相対生存率は20%^{*3}と報告されており、膵がんに次いで予後が悪い
- 胆道がんに対して確立されている標準治療はゲムシタピン+シスプラチン併用療法のみで、その治療効果は限定的である(奏効率20~26%、全生存期間の中央値は1年未満)

**胆道がんは現在のところ、既承認の分子標的薬は存在せず、
アンメットメディカルニーズが極めて高いがん種である**

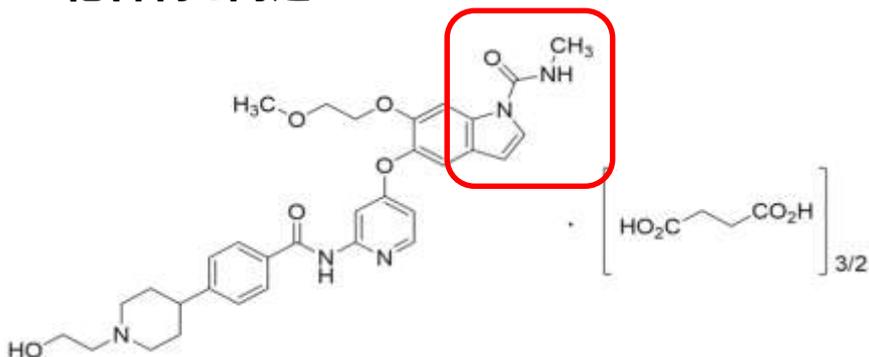
*1 繊維芽細胞増殖因子受容体 *2 原則として既承認薬と異なる作用機序により、極めて高い有効性が期待される医薬品が指定される。薬事承認に係る相談・審査で優先的な取り扱いを受けることができる *3 最新がん統計, 国立がん研究センター がん登録・統計

E7090 FGFR*1,2,3阻害剤



レンビマ創薬の経験知を活かした独創的な自社創製品

- レンビマの創薬経験知（FGFR阻害の重要性、ならびに標的チロシンキナーゼに対するタイプ V 結合様式）に基づき、斬新な化合物を同定

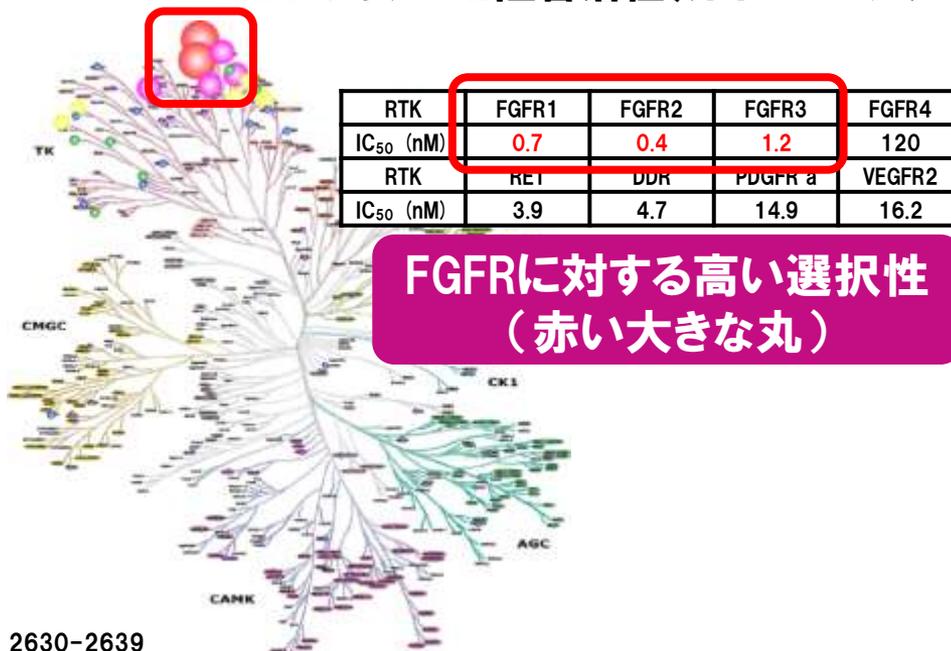


E7090の速度論的解析*2

	IC ₅₀ (nmol/L)	K _d (nmol/L)	K _{on} (s ⁻¹ × M ⁻¹)	K _{off} (s ⁻¹)	Residence time (min)
E7090 コハク酸塩	5.00 ± 0.15	2.50 ± 0.08	34.3 × 10 ⁴ ± 4.78 × 10 ⁴	8.57 × 10 ⁻⁴ ± 1.45 × 10 ⁻⁴	19 ± 3
AZD4547 Type I inhibitor	6.02 ± 0.22	3.01 ± 0.11	75.1 × 10 ⁴ ± 1.19 × 10 ⁵	22.6 × 10 ⁻⁴ ± 4.43 × 10 ⁻⁴	7 ± 1
Ponatinib Type II inhibitor	22.4 ± 1.30	11.2 ± 0.65	2.62 × 10 ⁴ ± 1.11 × 10 ³	2.93 × 10 ⁻⁴ ± 2.93 × 10 ⁻⁵	57 ± 6

素早い結合と遅い乖離による強力な結合

E7090のキナーゼ阻害活性(カイノームツリー)



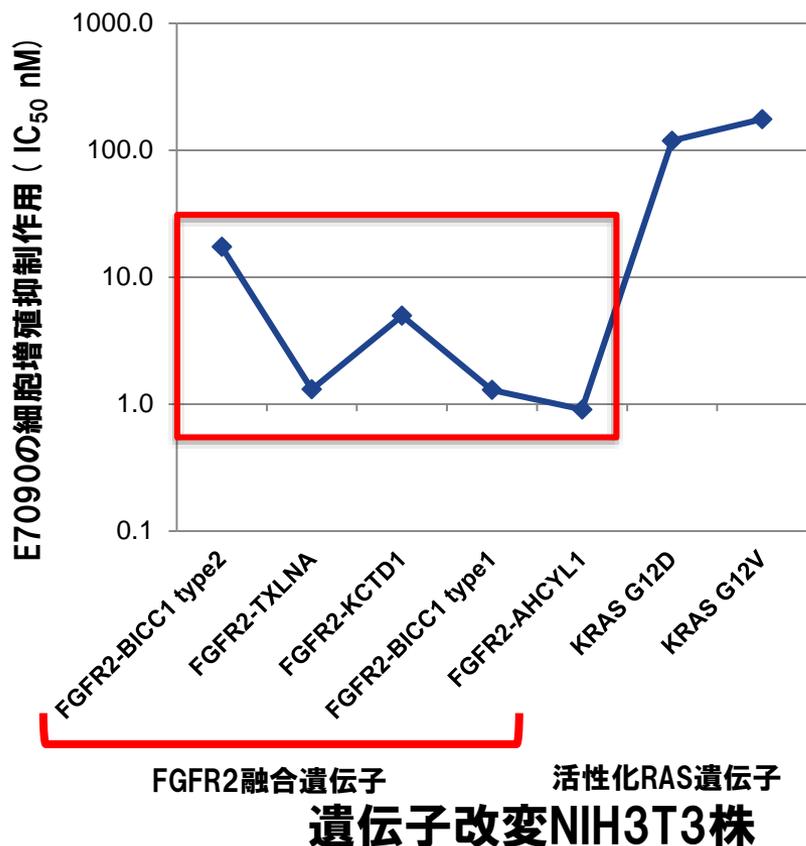
FGFRに対する高い選択性 (赤い大きな丸)

- 他のFGFR阻害剤と異なり、ジメトキシフェニル基を持たない基本構造を有し、速度論的解析実験からFGFRに素早く、強力に結合し、かつ高い選択性を示すユニークな結合様式(タイプV)に基づくキナーゼ阻害作用により抗腫瘍効果を発揮することが推察されている*2

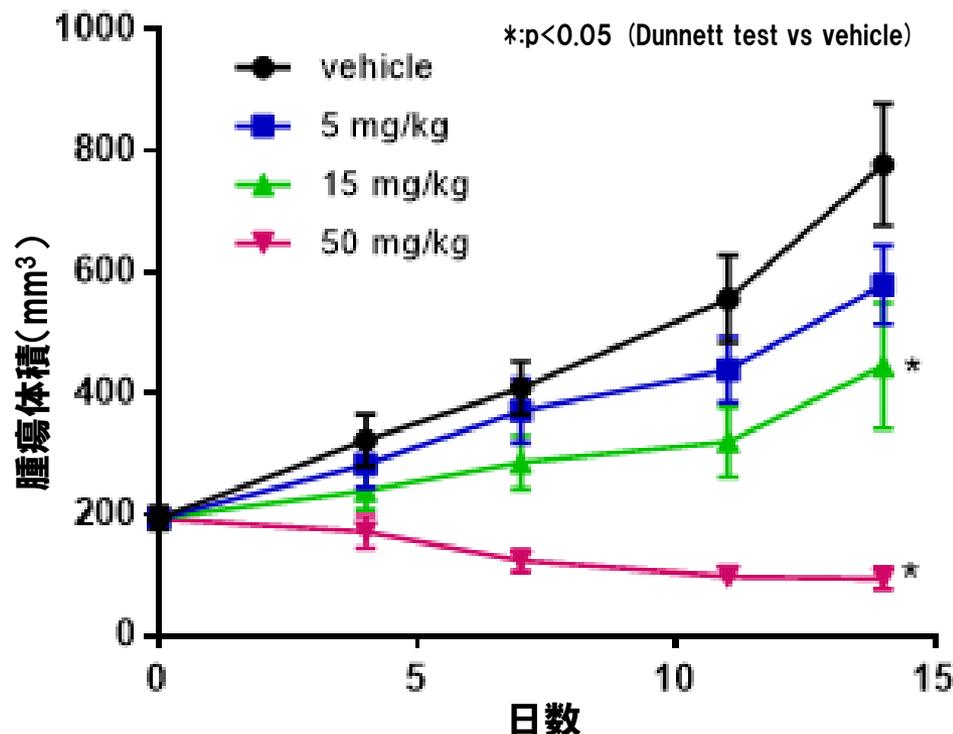
E7090 FGFR*1,2,3阻害剤

前臨床試験におけるFGFR2融合遺伝子依存性評価モデルでの明確な阻害効果*2

人工的に合成したFGFR2融合遺伝子を導入したマウス線維芽細胞株NIH3T3の足場非依存的細胞増殖に対する阻害作用(in vitro)



FGFR2融合遺伝子陽性の患者様由来胆管がん皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果(in vivo) (FGFR2-BICC1融合遺伝子)



患者様由来のFGFR2融合遺伝子陽性腫瘍に対して明確な抗腫瘍効果を発揮

胆管がんで実際に認められるFGFR2融合遺伝子による細胞増殖に対する選択的かつ強い細胞増殖の抑制

E7090 FGFR*1,2,3阻害剤

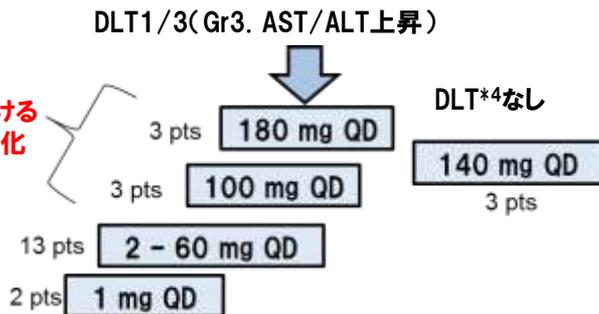


戦略的フェーズI試験デザインによって確固たるClinical PoC*2を達成*3

日本で実施のFirst in human フェーズI試験

用量漸増パート
(固形がん)

100-180 mg における
PD biomarker の変化



腫瘍縮小効果を確認*5

- E7090 180 mg 1日1回投与
- びまん性低分化型胃がん
- 傍大動脈ならびに骨への転移
- 前治療として化学療法三レジメン
- FGFR2遺伝子増幅(コピー数51)

拡張パート
(FGFR遺伝子変異の固形がん)

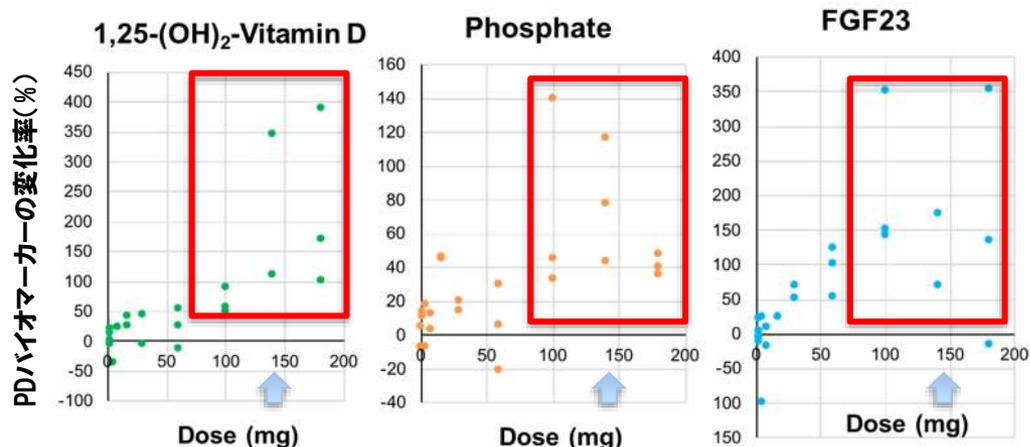
140 mg QD*6

Prelude試験や
SCRUM-JPの
枠組みを活用

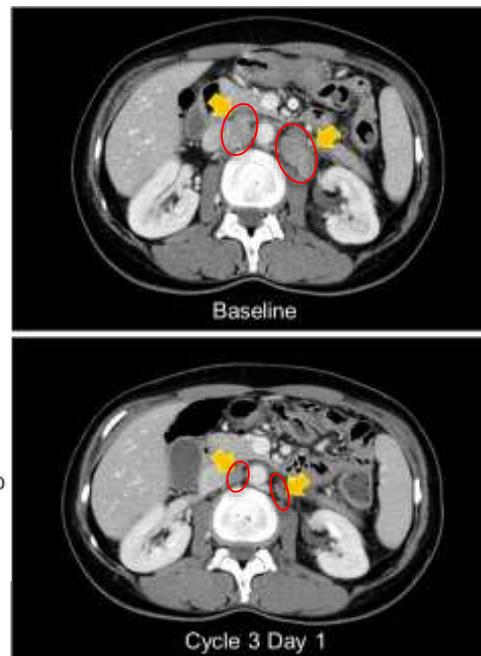
胃がん
FGFR2遺伝子増幅
(n=10)

胆管がん
FGFR2融合遺伝子
(n=5-10)

FGFR阻害のPDバイオマーカーによる推奨用量の設定



140 mgでPDバイオマーカーの変化を確認



- パート1 180mgコホートにおいて1例のDLT(Gr. 3 AST/ALT上昇)が認められた
- PK/PD及び安全性データを加味し、140mg QDを拡張パートの推奨用量に定めた

*1 繊維芽細胞増殖因子受容体 *2 POC(Proof of concept) 創薬概念の検証 *3 EORTC-NCI-AACR (ENA) annual meeting 2017 抄録番号39

*4 Dose limiting toxicity 用量制限毒性 *5 本スライドにおける画像については医療機関より許諾を得ています *6: 1日1回

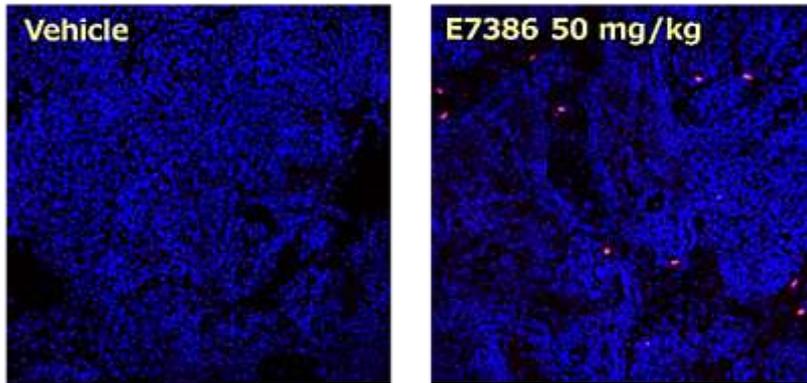
E7386*

(CBP/ β -カテニン阻害剤)

E7386*¹ CBP/ β -カテニン阻害剤 抗PD-1抗体との併用によりがんの治癒を目指す

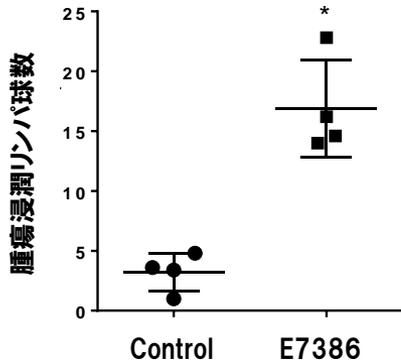
抗PD-1抗体抵抗性腫瘍モデル：Wnt1マウス腫瘍モデル(Wnt1高発現乳がん)

E7386投与による腫瘍浸潤リンパ球の誘導

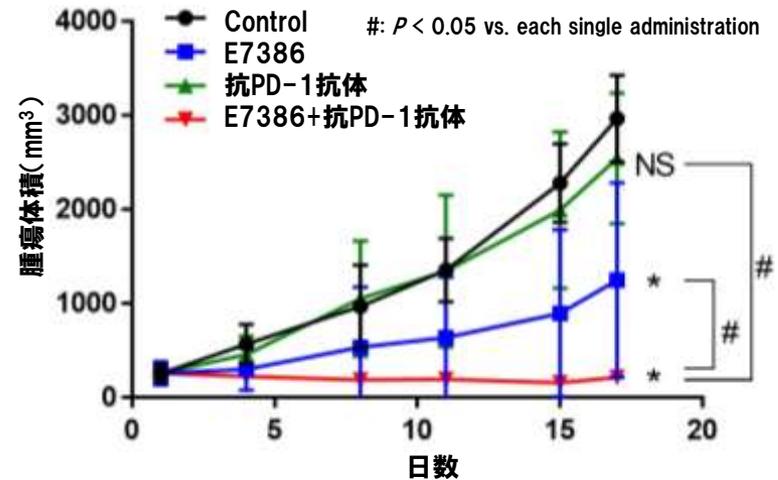


赤い点: CD8陽性T細胞

*: $p < 0.05$
(Student's t-Tests vs Vehicle)



Wnt1マウス腫瘍モデルにおける 抗PD-1抗体との併用抗腫瘍効果*²



抗PD-1抗体抵抗性腫瘍モデルにおいて

➤ E7386は腫瘍浸潤
リンパ球を誘導する

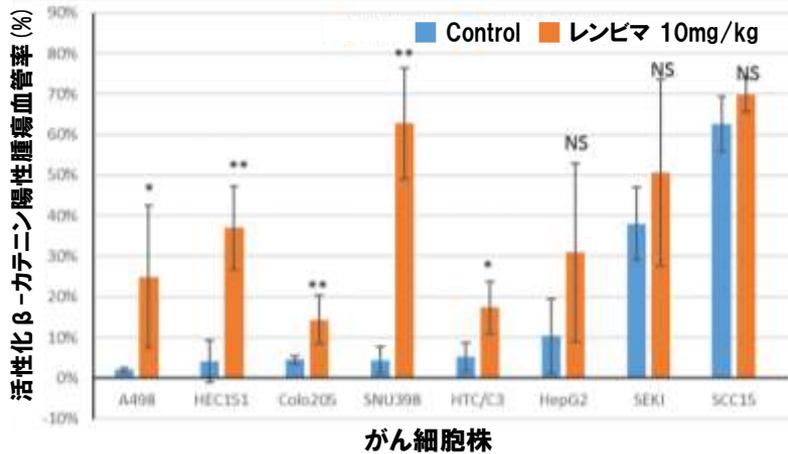
➤ E7386は抗PD-1抗体と高い
併用抗腫瘍効果を発揮する

抗PD-1抗体に応答性の低い患者様に対して
新たな治療選択肢を提供する可能性

E7386*¹ CBP/ β -カテニン阻害剤 レンビマとの併用によりがんの治療を目指す



レンビマ投与後の腫瘍血管における
Wnt/ β -カテニンシグナル経路の活性化
(ヒトがん細胞株移植モデル)

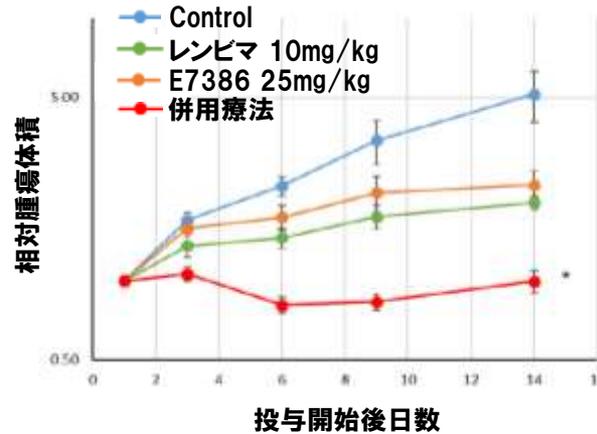


FGFおよびWNTシグナル経路依存性マウス腫瘍モデル:
4T1マウス腫瘍モデル(マウスFGF1/WNT7a高発現乳がん)

レンビマとE7386の併用効果*²

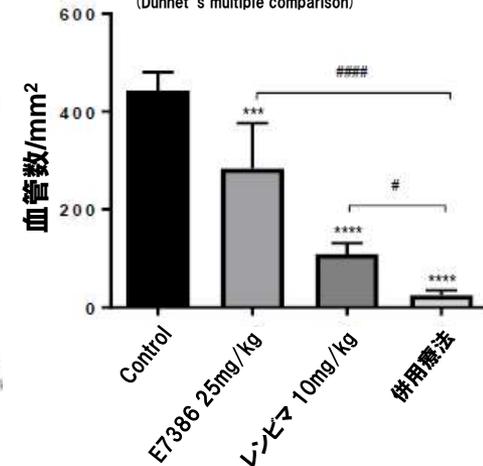
抗腫瘍効果

*: p < 0.05 vs E7386 or lenvatinib alone
(Repeated measures ANOVA followed by Dunnet's multiple comparison)



血管密度

***: p < 0.001, ***: p < 0.0001 vs Control
#: p < 0.05, ####: p < 0.0001 vs combination
(Dunnet's multiple comparison)



➢ レンビマとの併用で高い
抗腫瘍効果を発揮する

➢ レンビマの血管新生
阻害作用を増強する

フェーズ I 試験が進行中

- 2017年7月フェーズ I 開始(グローバル): 進行性腫瘍
- 2019年3月フェーズ I 開始(日本): 大腸がんを含む固形がん*³

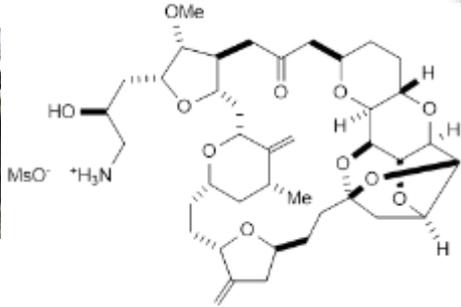
レンビマ抵抗性の腫瘍血管が生じた患者様に対して
新たな治療選択肢を提供する可能性

エリブリンプラットフォーム

ハラヴェンのヒューマンバイオロジーを活かした 次世代がん微小環境改善剤の創出



Halichondria okadai
クロイソカイメン

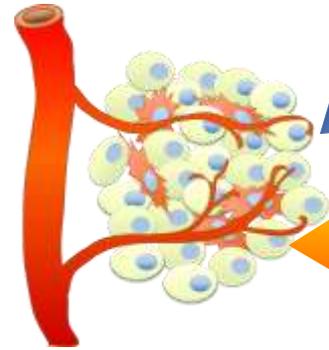


ハラヴェン(エリブリンメシル酸塩)

効能・効果

手術不能又は再発乳がん

悪性軟部腫瘍



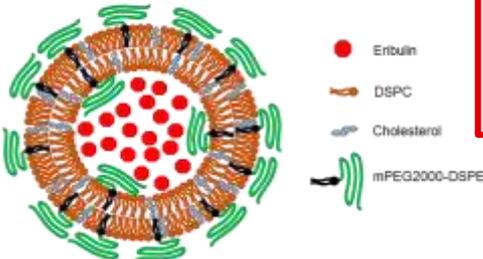
腫瘍への直接作用

- ・微小管に結合し伸長を阻害
- ・細胞分裂を止め腫瘍細胞死を誘導

エリブリン

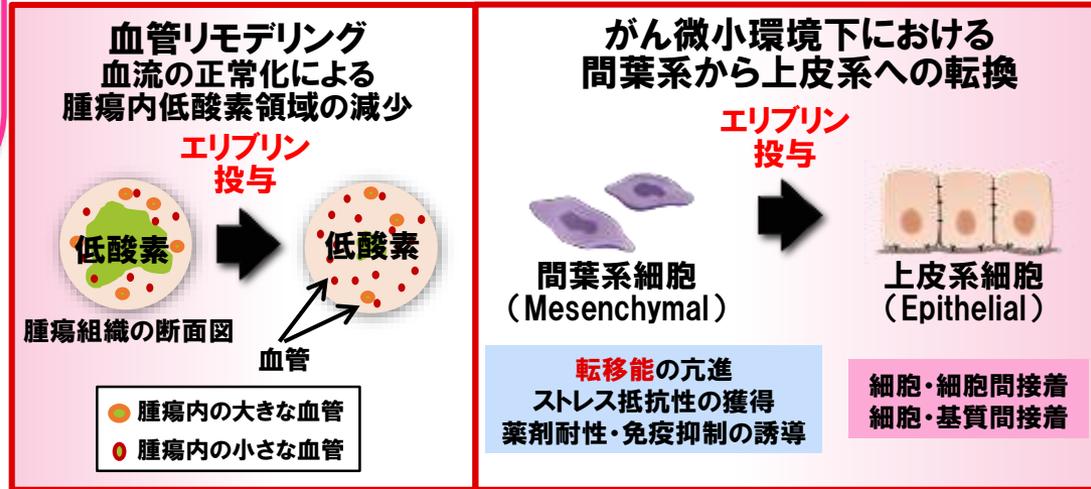
がん微小環境改善作用

E7389-LF
エリブリンリポソーム製剤



海外フェーズⅠ試験終了(乳がんなど)
国内フェーズⅠ試験進行中

複数の患者様で腫瘍縮小効果を確認*



E7130*2
次世代がん微小環境改善薬

MORAb-202
ファルレッズマブーエリブリン
抗体薬物複合体(ADC)

E7130*

(次世代がん微小環境改善薬)

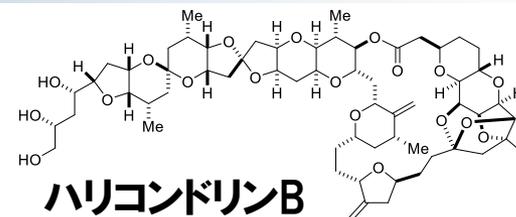
E7130 次世代がん微小環境改善薬

エーザイの有機合成力によるハラヴェンを超える 新規ハリコンドリン全合成由来の化合物

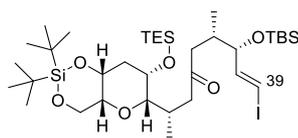


四半世紀を越える天然物創薬の結晶

- **ハリコンドリン全合成由来の化合物**
- 分子量1000を超える**中分子薬**
- ハーバード大学との共同研究による**精密有機合成**の粋を尽くした大量合成経路を確立

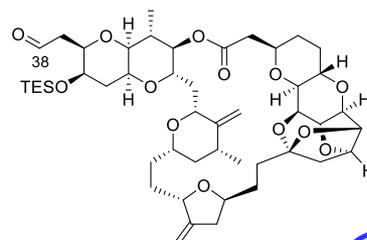
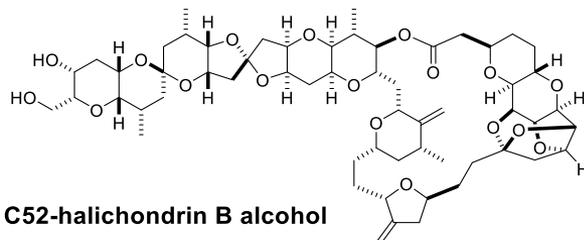


E7130: 次世代ハラヴェンの合成経路



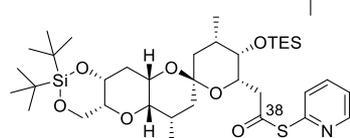
**C38-C39 bond formation
(Previous synthesis)**

4 steps

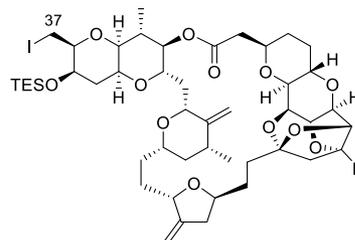


**C37-C38 bond formation
(New synthesis)**

3 steps



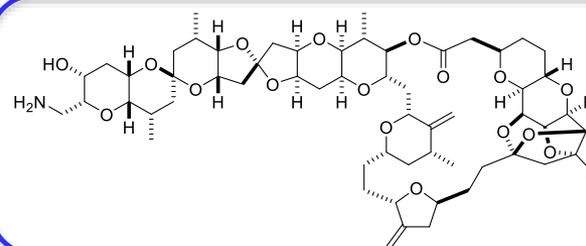
Advanced tricyclic left half



- 31の不斉炭素を厳密に制御
- 純度99.7%以上の原薬を安定供給

47 steps from D-galactal
(longest linear sequence)

- 1) TsCl, Bu₂SnO
- 2) (Bu₄N)N₃
- 3) PPh₃, H₂O



E7130: 次世代ハラヴェン

25 steps from D-galactal
(longest linear sequence)

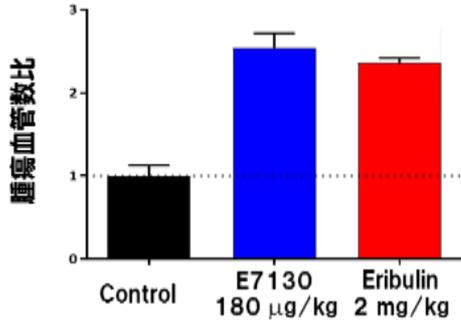
E7130 次世代がん微小環境改善薬

単なる化学療法薬にはないがん微小環境改善作用



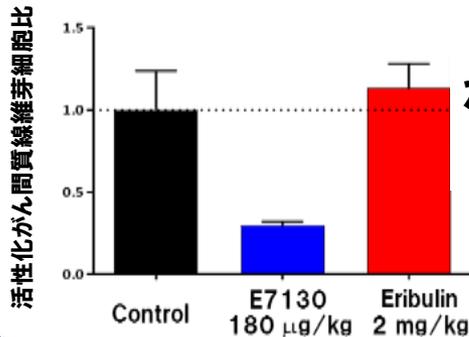
E7130のユニークながん微小環境改善作用

血管リモデリング効果



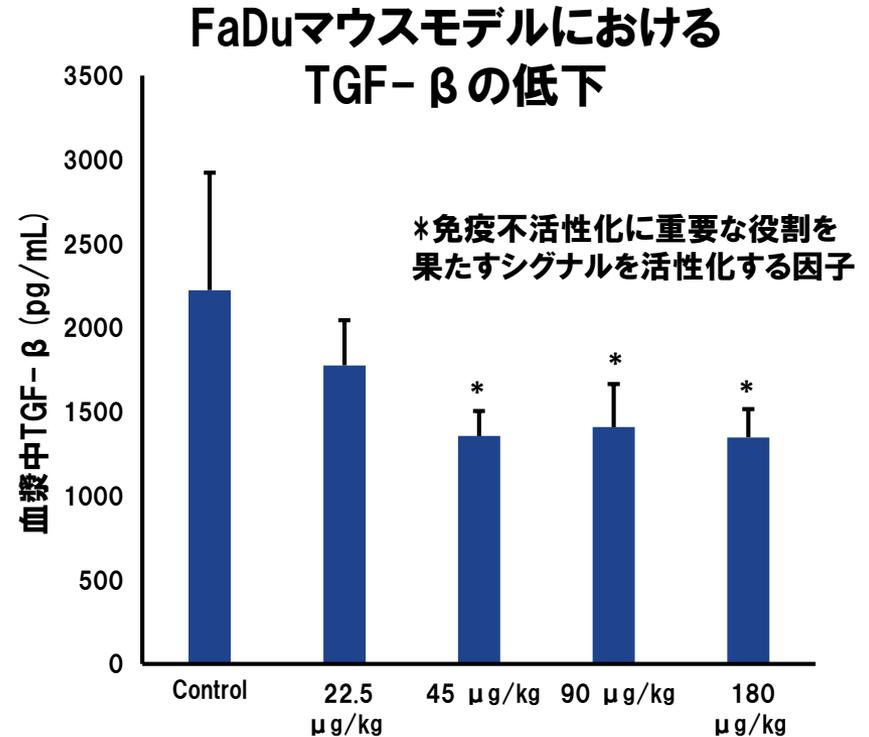
微小血管密度
上昇により
低酸素状態を解除

がん間質線維芽細胞の抑制



がん細胞の悪性化と
関連する
がん間質細胞の
活性化を抑制

TGF-β*の発現抑制: 免疫活性化効果の可能性



低酸素状態の解除、がん間質細胞に対する抑制作用および
TGF-βの発現抑制による免疫活性化効果の可能性

ユニークながん微小環境改善作用による画期的な抗がん剤として開発を推進