



2016年12月8日

各位

会社名 アステラス製薬株式会社
代表者 代表取締役社長 CEO 畑中 好彦
コード番号 4503
(URL <http://www.astellas.com/jp>)
東証 (第 一 部)
決算期 3月
問い合わせ先 広報部長 臼井 政明
Tel: (03)3244-3201

アステラス製薬 R&D ミーティング資料について

アステラス製薬株式会社(本社:東京)は、2016年12月8日(木)13時00分より、証券アナリスト・機関投資家・報道機関の皆様向けにR&Dミーティングを開催します。

同説明会の資料は別紙の通りです。当社の「短期～中期の成長に貢献するプロジェクト」、「中期～長期の成長の源泉となる研究開発の取り組み」、についてまとめています。

以上

はじめに

R&Dミーティング2016



2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
代表取締役社長 CEO
畑中 好彦

持続的な成長を目指して

2

戦略課題－経営計画2015-2017

製品価値の最大化

イノベーションの創出

- 新薬創出力の強化
- 新たな機会への挑戦

Operational Excellenceの
追求

2015年度以降の実績

発売	研究開発の進展	買収	共同研究
	承認*1:6 申請*1:8 第Ⅲ相試験開始:8	 	重点研究領域における 複数の提携

*1 米国、EMEA及び日本の各地域における申請、承認(適応追加、剤形追加を含む)

*2 買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中



重点領域を進化させながらイノベーションを創出

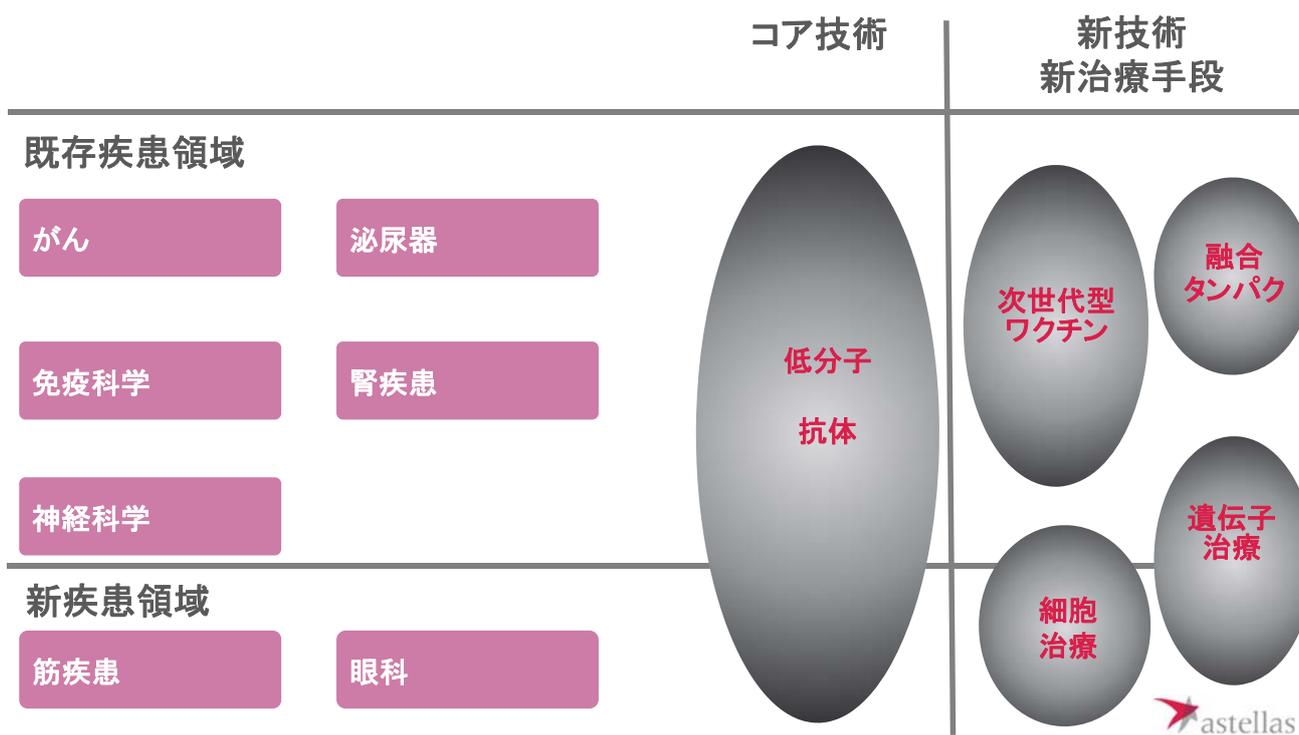
3

変化する医療の最先端に立ち、
科学の進歩を患者さんの価値に変える



現在の重点疾患領域

4



開発 R&Dミーティング2016



2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
メディカル担当役員
Sef Kurstjens, M.D., Ph.D.

開発で目指すこと

2

**製品の潜在的な可能性を引き出し、
科学の進歩を患者さんの価値に変える**

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求



戦略課題：製品価値の最大化

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求

開発の優先課題

- 適応症の拡大、追加適応症の探索、新剤形の評価：エンザルタミド
- 小児適応症の開発に関する規制要件への対応：
ミラベグロン、ソリフェナシン
- 治療満足度の低い患者における併用治療の評価：
ミラベグロン＋ソリフェナシン



アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求

開発の優先課題

- 治療の流れ全体を考慮した評価:ギルテリチニブ
- 競合環境の認識:ASP8273
- 治療抵抗性患者を対象とした開発の検討:enfortumab vedotin (ASG-22ME)
- アンメットニーズの高い領域における新たなアプローチの検討:IMAB362*
- 新規治療薬における柔軟なパートナーリング戦略:ロキサデュスタット、ASP0113
- 日本における強みの活用:アステラス・アムジェンバイオフーマ



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求

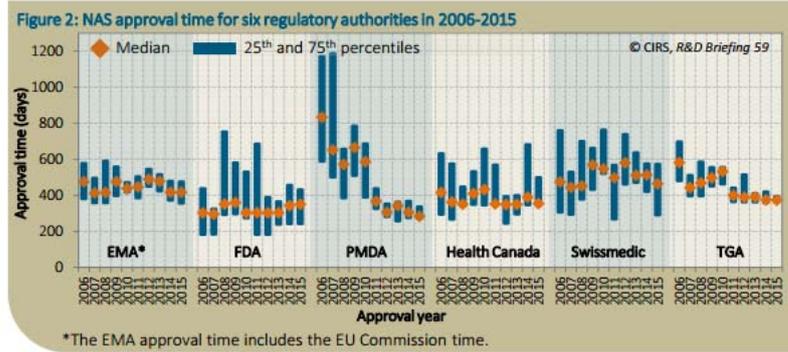
開発の優先課題

- 開発初期段階における過去の中止率を考慮し、迅速かつ効率的にPOCを実施する仕組みを構築
- グローバルな基盤と社内外の能力を活用して後期試験を実施

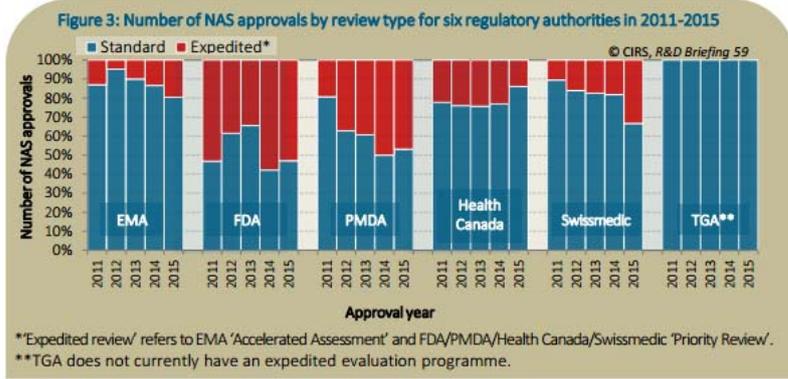


POC: Proof of concept

当局の審査期間は
各国で同程度に



治療満足度の低い領域では
新医薬品に対する迅速審査
制度の活用が進む



出典：Bujar M, McAuslane N, Liberti L. 2016. R&D Briefing 59: The impact of the evolving regulatory environment on the approval of new medicines across six major authorities 2006-2015. Centre for Innovation in Regulatory Science.

第 I 相試験

- enfortumab vedotin (ASG-22ME)
- ASG-15ME
- ASP5878
- AGS67E
- ASP4132
- ギルテリチニブ (NSCLC)
- AGS62P1
- ASP2205
- ASP6282
- YM311/FG-2216 (日)
- ASP7398
- ASP6294
- ASP8302
- ASP5094
- ASP3662
- ASP4345
- ASP4070
- ASP7266
- ASP0892
- ASP1807/CC8464

第 II 相試験

- エンザルタミド (乳がん、肝細胞がん)
- AGS-16C3F (腎細胞がん)
- プリナツモマブ (AMG 103) (急性リンパ性白血病、日)
- YM311/FG-2216 (腎性貧血、欧)
- ASP8232 (糖尿病性腎症)
- bleselumab (ASKP1240) (rFSGS)
- peficitinib (ASP015K) (関節リウマチ、米欧)
- ASP7962 (変形性関節症)
- ASP8062 (線維筋痛症)
- ASP0819 (線維筋痛症)
- ASP1707 (子宮内膜症、関節リウマチ)
- ASP7373 (HSN1インフルエンザ、日)
- CK-2127107 (脊髄性筋萎縮症、COPD)
- RPE細胞プログラム (萎縮型加齢黄斑変性等)

第 III 相試験

- エンザルタミド (M0 CRPC, M0 BCR: 米欧亜、M1 HSPC, TNBC: 米欧日亜)
- デガレリクス (3か月製剤、日)
- ギルテリチニブ (ASP2215) (AML、米欧日亜)
- ASP8273 (NSCLC、米欧日亜)
- ソリフェナシン (小児神経因性膀胱、米欧)
- ソリフェナシン/ミラベグロン (併用療法、米欧亜)
- ミラベグロン (小児神経因性膀胱、欧)
- ロキサデュスタット (ASP1517/FG-4592) (慢性腎臓病に伴う貧血、欧日)
- ASP0113/VCL-CB01 (HCT時CMV感染抑制、米欧日)
- peficitinib (ASP015K) (関節リウマチ、日亜)
- romosozumab (AMG 785) (骨粗しょう症、日)
- フィダキソマイシン (感染性腸炎: 日、小児: 欧)
- イブラグリフロジン/シタグリブチン (配合剤、日)
- イブラグリフロジン (1型糖尿病、日)
- リナクロチド (慢性便秘、日)

申請

- エンザルタミド (錠剤、欧日)
- クエチアピン (BP-D、日)
- ASP7374 (季節性インフルエンザ、日)
- リナクロチド (ASP0456) (便秘型IBS、日)

疾患領域:

- がん
- 泌尿器、腎疾患
- 免疫科学、神経科学
- その他
- 新規分子/細胞成分

プロジェクトの記載は概要を示したものです。詳細はパイプラインリストをご参照ください。



NSCLC: 非小細胞肺癌、CMV: サイトメガロウイルス、rFSGS: 再発性巣状糸球体硬化症、PDPN: 糖尿病性神経障害に伴う疼痛、COPD: 慢性閉塞性肺疾患、RPE: 網膜色素上皮、M0 CRPC: 非転移性去勢抵抗性前立腺がん、M0 BCR: 非転移性生化学的再発前立腺がん、M1 HSPC: 転移性ホルモン感受性前立腺がん、TNBC: トリプルネガティブ乳がん、AML: 急性骨髄性白血病、HCT: 造血細胞移植、BP-D: 双極性障害におけるうつ症状、IBS: 過敏性腸症候群

開発ポートフォリオの ハイライト R&Dミーティング2016



2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
開発機能長
Bernie Zeiher, M.D.

本日の内容

2

I がん領域におけるリーダーシップポジションの確立

II 急性骨髄性白血病におけるギルテリチニブの可能性

III がん領域におけるその他の後期開発品

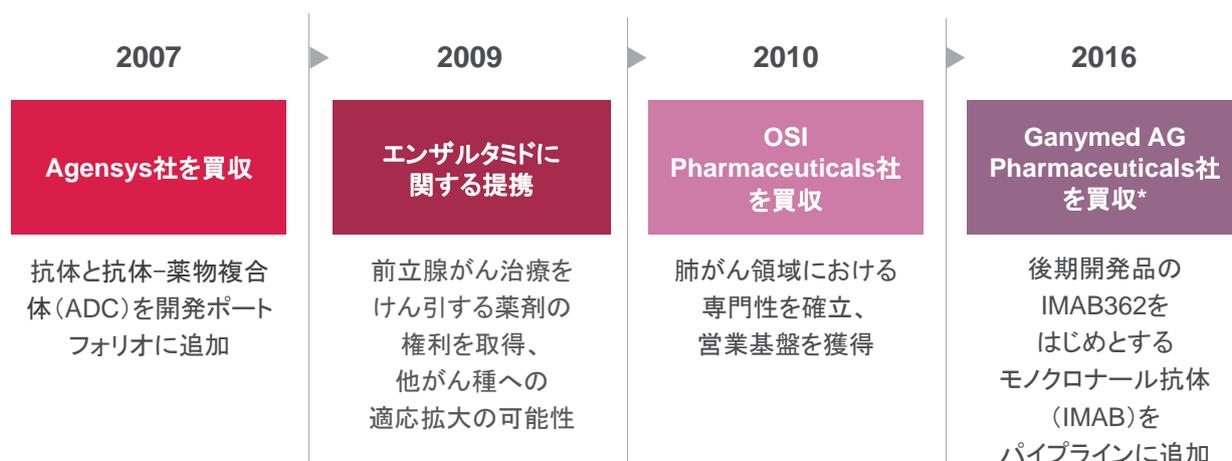
IV 後期開発品の最新情報

がん領域におけるリーダーシップ ポジションの確立



がん領域におけるリーダーシップポジションの確立

4



世界的な研究機関と戦略的提携。(Dana Farber Cancer Institute、MD Anderson Cancer Center等)



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中



治療抵抗性を示す患者層やアンメットニーズが高い領域において、有効性と安全性を証明



該当する場合、疾患の早期ステージあるいは他のがん種へ適応を拡大



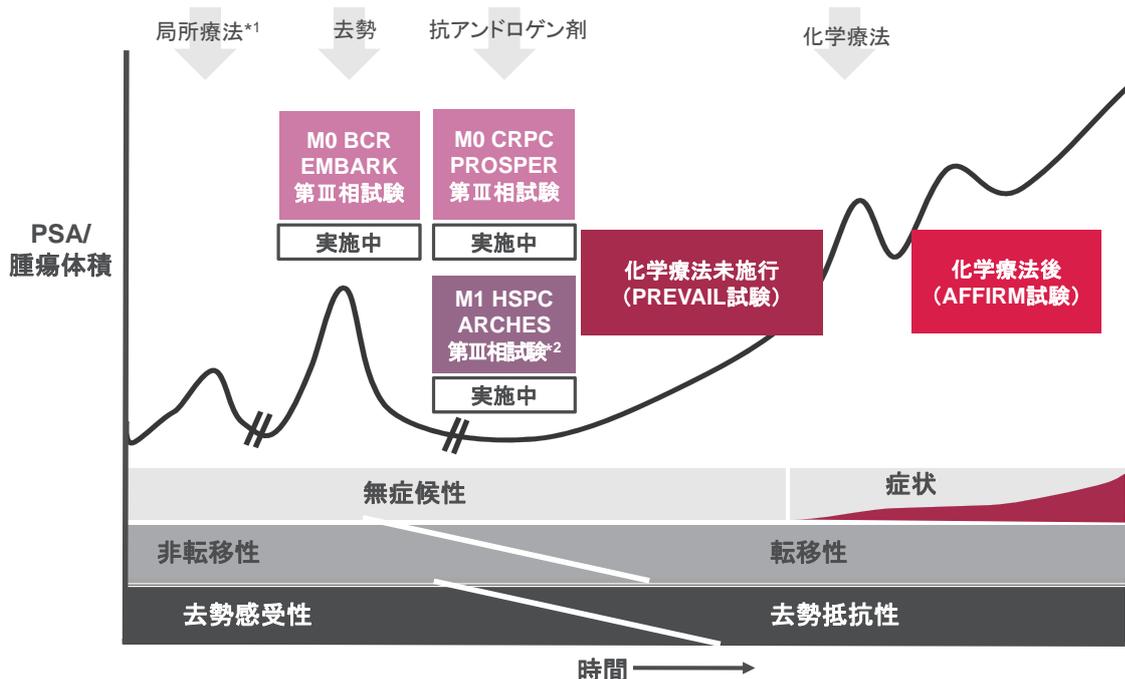
該当する場合、プレジジョンメディシンや患者を特定したアプローチを活用



併用療法またはがん免疫療法のアプローチを検討



前立腺がんにおいてエンザルタミドの様々な可能性を評価



P. Mulders et al. EAU2012, modified by Astellas

*1 手術、放射線療法

*2 診断時に転移性

PSA: 前立腺特異抗原、M0 CRPC: 非転移性去勢抵抗性前立腺がん

M0 BCR: 非転移性生化学的再発前立腺がん、M1 HSPC: 転移性ホルモン感受性前立腺がん

第Ⅲ相試験:トリプルネガティブ乳がん
プレジジョンメディスンアプローチ

第Ⅱ相試験:乳がんの複数のサブタイプ
ER/PR陽性、AR陽性/Her2陽性

第Ⅱ相試験:肝細胞がん



	プロジェクト	がん種	特徴	P1	P2	P3	申請
低分子	エンザルタミド	前立腺がん (非転移性去勢抵抗性、 非転移性生化学的再発、 転移性ホルモン感受性)、 乳がん、肝細胞がん	アンドロゲン受容体阻害剤	前立腺がん、TNBC 乳がん、肝細胞がん			
	デガレリクス	前立腺がん	GnRHアンタゴニスト	3か月製剤:日本			
	ギルテリテニブ	急性骨髄性白血病、 非小細胞肺癌	FLT3/AXL阻害剤	急性骨髄性白血病 非小細胞 肺癌			
	ASP8273	非小細胞肺癌	変異選択的非可逆EGFR阻害剤				
	ASP5878	固形がん	FGFR阻害剤				
	ASP4132	進行がん					
抗体	IMAB362*	胃食道がん	モノクローナル抗体(IMAB)、 (標的:CLDN18.2)				
	AGS-16C3F	腎細胞がん	ADC技術を活用した抗体 (標的:ENPP3)				
	ブリナツモマブ	急性リンパ性白血病	抗CD19 BiTE抗体				
	enfortumab vedotin (ASG-22ME)	尿路上皮がん、固形がん	ADC技術を活用した抗体 (標的:ネクチン-4)				
	ASG-15ME	尿路上皮がん	ADC技術を活用した抗体(標的:SLITRK6)				
	AGS67E	悪性リンパ腫	ADC技術を活用した抗体(標的:CD37)				
	AGS62P1	急性骨髄性白血病	ADC技術を活用した抗体(標的:FLT3)				



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

プロジェクト	がん種	特徴	P1	P2	P3	申請
低分子	エンザルタミド	前立腺がん (非転移性去勢抵抗性、 非転移性生化学的再発、 転移性ホルモン感受性)、 乳がん、肝細胞がん	アンドロゲン受容体阻害剤	前立腺がん、TNBC 乳がん、肝細胞がん		
	デガレリクス	前立腺がん	GnRHアンタゴニスト	3か月製剤:日本		
	ギルテリチニブ	急性骨髄性白血病、 非小細胞肺がん	FLT3/AXL阻害剤	急性骨髄性白血病 非小細胞 肺がん		
	ASP8273	非小細胞肺がん	変異選択的非可逆EGFR阻害剤			
	ASP5878	固形がん	FGFR阻害剤			
	ASP4132	進行がん				
抗体	IMAB362*	胃食道がん	モノクローナル抗体(IMAB)、 (標的:CLDN18.2)			
	AGS-16C3F	腎細胞がん	ADC技術を活用した抗体 (標的:ENPP3)			
	ブリナツモマブ	急性リンパ性白血病	抗CD19 BiTE抗体			
	enfortumab vedotin (ASG-22ME)	尿路上皮がん、固形がん	ADC技術を活用した抗体 (標的:ネクチン-4)			
	ASG-15ME	尿路上皮がん	ADC技術を活用した抗体(標的:SLITRK6)			
	AGS67E	悪性リンパ腫	ADC技術を活用した抗体(標的:CD37)			
AGS62P1	急性骨髄性白血病	ADC技術を活用した抗体(標的:FLT3)				



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

ギルテリチニブの可能性



急性骨髄性白血病とギルテリチニブ



2016年12月8日

Robert H. Lurie総合がんセンター

急性白血病プログラム主任

ノースウェスタン大学フェインバーグ医科大学院

内科学准教授

Jessica K. Altman, M.D.

本日の内容

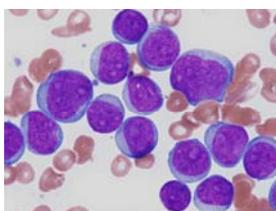
2

I 現行の急性骨髄性白血病の治療の流れと
アンメットメディカルニーズ

II ギルテリチニブの特徴

III 臨床医としてのギルテリチニブへの期待

- 患者のDeb（仮名）は52歳の女性。39.4°Cの発熱が1週間続き、全身の不調を訴えてかかりつけ医を受診
- 持続的症状のため、全血球検査を実施。白血球数196,000/uL、ヘモグロビン5.7 g/dL、血小板数80,000/uL
- 救急治療室(ER)で緊急検査を受けるように指示。ERでの診察による主な所見は点在する内出血および軽度の歯肉増殖のみ
- 骨髄検査を受け、FLT3/ITD変異陽性の正常核型急性骨髄性白血病と診断



急性骨髄性白血病について

- 米国における2016年の推定新患数／死亡者数：19,950／10,430人
- 約25%が5年生存
- 年齢の中央値：67歳
- 遺伝子型、臨床症状、転帰は様々
- 有望な新規標的薬

- 病歴と身体検査（臓器肥大、髄外病変）
- 分化検査を伴う全血球検査、尿酸値を含む血液化学検査パネル
- スミア標本の検査
- PT、PTT、フィブリノゲン（播種性血管内凝固症候群の検査パネル）
- 骨髄穿刺と生検
 - 形態観察とフローサイトメトリー
 - 細胞遺伝学的評価 – 予後、治療、移植の効果
 - 分子生物学的レベルの検査 – 予後、移植の効果、分子標的薬（これまでは治験に限定されていたが、今後は変わる可能性も。）
- リスクアセスメントと移植計画
- 妊娠の希望についての話し合い



PT: プロトロンビン時間、PTT: 部分トロンボプラスチン時間

細胞遺伝学的（および分子学的）リスクグループの再分類について

非常に良好	t(15;17) with any abn
良好	inv(16) lacking c-KIT; t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotype or c-KIT; Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype); Mutated CEBP α + (double mutation) (normal karyotype)
中間	Normal or +8 or +21 or others
不良	-5/del(5q), -7/del(7q), inv(3) or t(3;3), t(v;11)(v;q23), 17p, t(6;9), t(9;22), complex karyotypes with ≥ 3 abn; inv(16) or t(8;21) with c-KIT; normal karyotype with FLT3+; monosomal karyotype

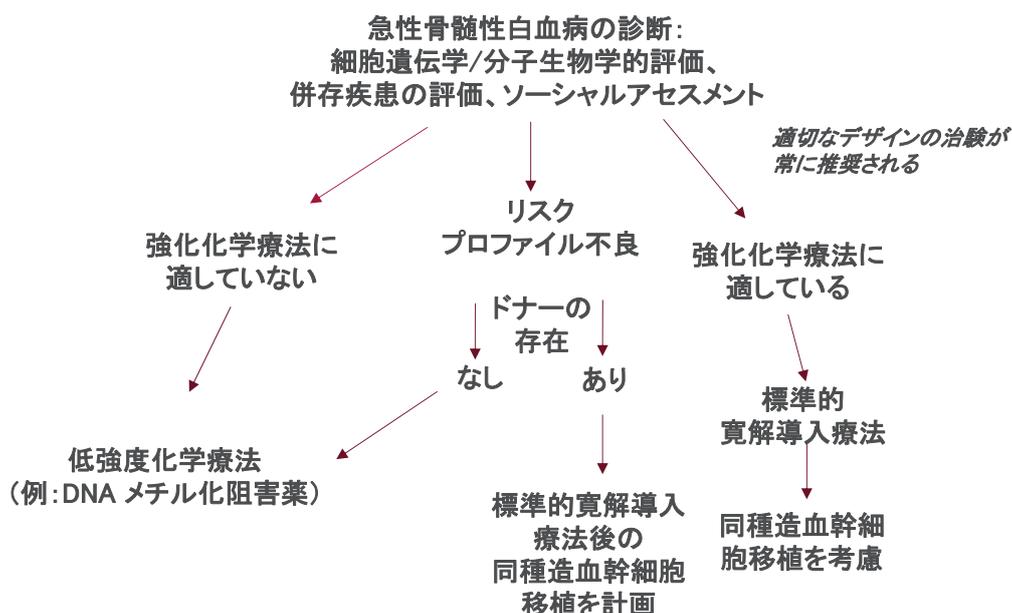
新規予後マーカーが見つかった場合は継続的に改良



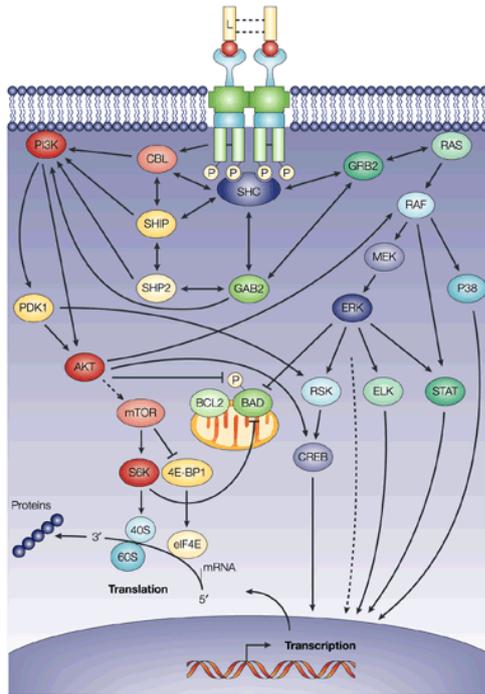
- **寛解導入療法:** ダウノルビシン 90 mg/m²/d を3日間 (又はイダルビシン) + シタラビン100 mg/m²/d を7日間持続静注
- **地固め療法:** 低リスク、NK FLT3-/NPM1+, もしくは biallelic CEBPα+の若年患者には高用量シタラビン化学療法を複数サイクル(3~4)、CBF AMLには3~4サイクル
- 中等度のリスクおよびハイリスクの患者には同種造血幹細胞移植(兄弟姉妹が存在しない場合には代替りのドナーを考慮する); FLT3 ITD +を含む
- 維持療法は実施しない
- 再発: 再寛解導入療法から同種造血幹細胞移植



Paschka et al. J Clin Oncol, 2006; Schlenk et al. N Engl J Med, 2008; Green et al. J Clin Oncol, 2010; Dohner et al. Blood, 2010



Ossenkoppele and Löwenberg Blood 2015 125:767-774 (一部改変)



Stirewalt DL, et al. 2003;3:650-665

- 増殖の促進及び分化の阻害
- 活性化突然変異 (ITDと活性化ループの変異) は、急性骨髄性白血病の約30%に存在
- FLT3/ITD変異を有する患者は、予後不良で再発率が高く、全生存期間は短い
- De-novo急性骨髄性白血病では白血球が増加し、骨髄芽球の割合が高い
- FLT3阻害剤が開発されている (単剤投与と併用投与の試験)



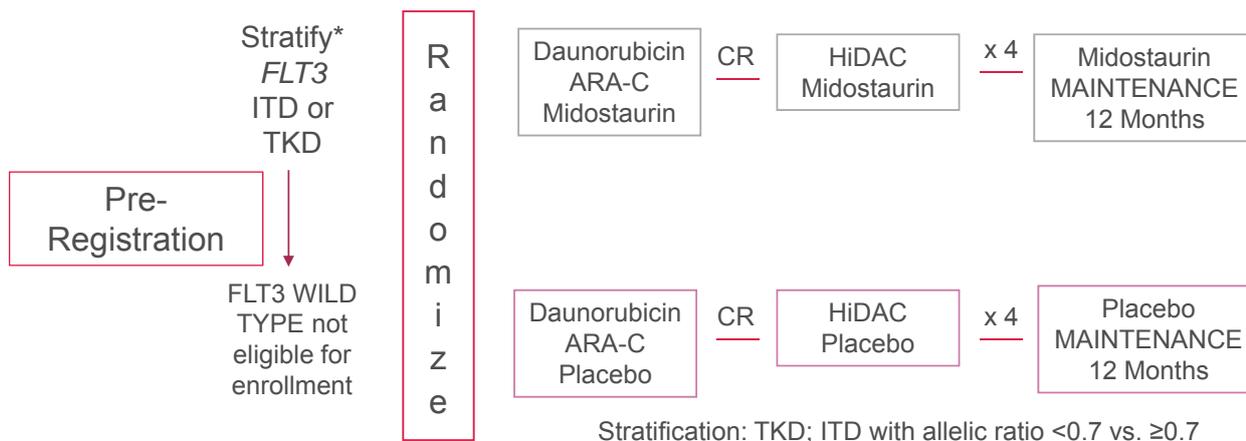
Kottaridis PD, et al. *Blood*. 2001;98(6):1752-1759;
 Frohling S, et al. *Blood*. 2002;100(13):4372-4380.

FLT3阻害剤の開発

Name of the drug	Kinase inhibitory profile	Disease under evaluation	Notes
Sorafenib (Nexavar)	CRAF and BRAF KIT, FLT3, VEGFR-2, VEGFR-3 and PDGFR-β	AML Hepatocellular carcinoma Renal cell carcinoma Thyroid carcinoma	Most of these kinases are involved in angiogenesis.
Quizartinib (AC220)	FLT3/STK1 CSF1R/FMS SCFR/KIT PDGFRs	AML	It is the most potent <i>in vitro</i> FLT3 inhibitor. ¹⁶
Midostaurin (PKC412)	FLT3 KIT, PDGF-Rβ, VEGFR-2 PKC	AML MDS Aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia ⁸¹ AML and MPN ^{82,83}	Inhibits FLT3 at very low doses, generally in the nanomolar range. ⁴⁸
Lestauritinib (CEP701)	FLT3 JAK2 TRK A/TRK B/TRK C	AML	—
Crenolanib (CP868596)	FLT3-ITD FLT3-D835 PDGFR-α PDGFR-β	AML GIST Glioma	—
Gilteritinib (ASP2215)	FLT3 AXL ALK	AML	—

Abbreviations: FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; GIST = gastrointestinal stromal tumor; ITD = internal tandem duplications; MDS = myelodysplastic syndrome; MPN = myeloproliferative neoplasms.





FLT3変異を伴う急性骨髄性白血病と新たに診断された60歳未満の成人を対象として、寛解導入療法と地固め療法にミドスタウリン(PKC412)を併用／非併用した際の前向き第Ⅲ相二重盲検無作為化試験



Stone R, et al. 2015 ASH Annual Meeting and Exposition. Oral Abstract #6

RATIFY試験の結果

- FLT3は集中測定(結果は48時間以内に各施設へ報告)
- 60日目までに完全寛解が達成されたのはミドスタウリン投与群で59%、プラセボ投与群で53%(非有意)
- 全生存期間の中央値:ミドスタウリン投与群で74.7カ月、プラセボ投与群で25.6カ月($p = 0.0074$)
- 18~60歳でITD及びTKD FLT3変異を伴う急性骨髄性白血病と新たに診断された患者において、維持療法を伴う標準的化学療法へミドスタウリンを追加投与した際に全生存期間が延長された



Stone R, et al. 2015 ASH Annual Meeting and Exposition. Oral Abstract #6

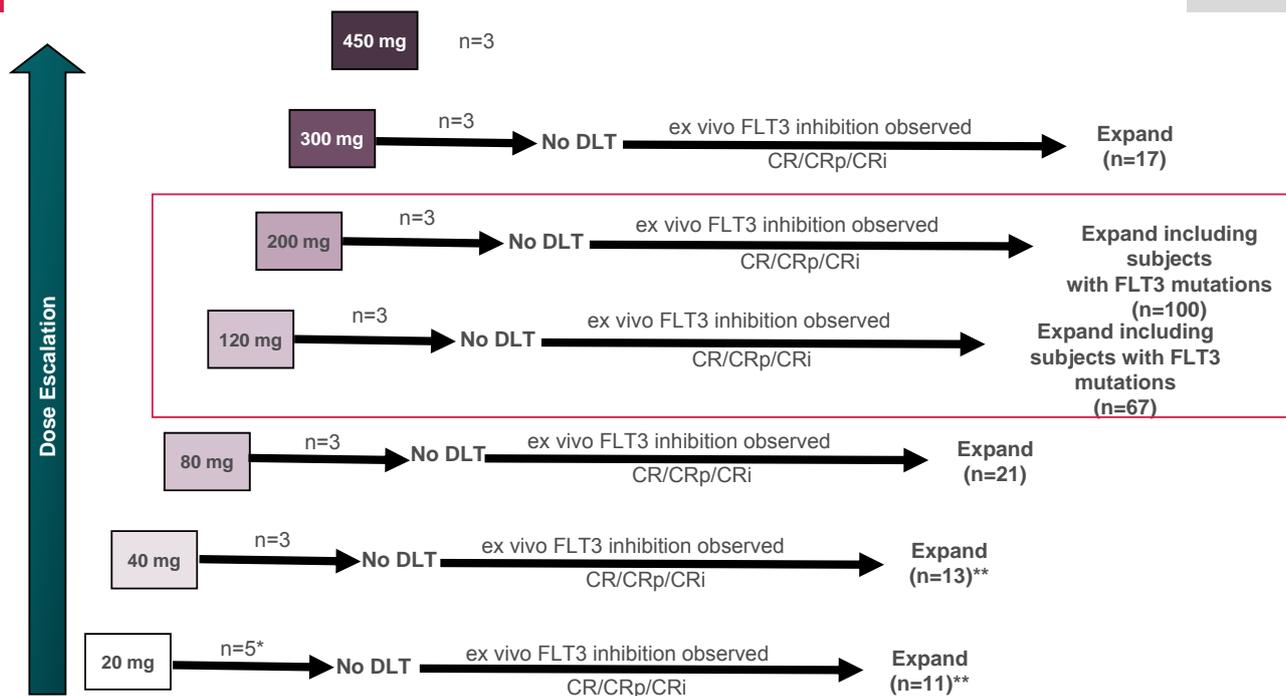
- RATIFY試験に登録: 60歳未満でFLT3変異を伴う急性骨髄性白血病と新たに診断された患者を対象として、寛解導入療法(ダウノルビシン/シタラビン)及び地固め療法(高用量シタラビン)に、ミドスタウリン(PKC412)又はプラセボを併用して評価を行う第Ⅲ相無作為化二重盲検試験
- 14日目に骨髄無形成となり、約28日目に完全寛解状態に到達
- 兄弟姉妹ドナーの型が適合し、同種幹細胞移植を第一寛解期に実施
- (Debの疾患は約100日目に再発し、RATIFY試験での投与を中止、5-アザシチジンとソラフェニブ併用治療に切り替え)



ギルテリチニブ: 選択性の高いFLT3/AXL阻害剤

- **FLT3の活性化変異は急性骨髄性白血病の約30%に発現¹**
 - 膜近傍領域における遺伝子内縦列重複(ITD)の場合、予後不良^{1,2}
 - チロシンキナーゼ領域における点変異(特にD835)はFLT3阻害剤に対する抵抗性を惹起³
- ギルテリチニブ(ASP2215)は、非常に強力で選択的なFLT3/AXL阻害剤であり、in vitroにおいて、FLT3を一貫して持続的に阻害⁴⁻⁶
- **CHRYSALIS試験は、ギルテリチニブの最初の臨床試験。再発/難治性急性骨髄性白血病患者にギルテリチニブを1日1回経口投与する薬学ドリップンのオープンラベル第Ⅰ/Ⅱ相試験(NCT02014558)**
 - 米国と欧州の28施設で治療中の再発/難治性急性骨髄性白血病の成人患者(FLT3の変異状態を問わない)が登録された
 - 主要評価項目は安全性、忍容性、薬物動態プロファイル
 - 主な副次評価項目は抗白血病活性;薬力学作用は探索的評価項目
 - 2016年6月にデータロック





* Three evaluable subjects

CR indicates complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; DLT, dose limiting toxicity; FLT3, fms-like tyrosine kinase 3.

** Enrollment stopped early for low response rate

患者構成

All Enrolled Patients (N=265)

Patients continuing treatment*	31 (12%)
• All patients continuing treatment harbored the FLT3-ITD mutation	
Treatment discontinuations	234 (88%)
Progressive disease	75 (28%)
Lack of response	44 (17%)
Death	29 (11%)
Adverse events	34 (13%)
Subject withdrawal	17 (6%)
Other	25 (9%)
Never received drug	8 (3%)
Lost to follow-up	2 (1%)

37 patients (14%) underwent transplantation

- 13 (5%) resumed treatment after transplant

*As of November 2015



	Safety Population (N=252)
Median age, years (range)	62 (21–90)
Sex, n (%)	
Male	129 (51)
Female	123 (49)
FLT3 Mutation*, n (%)	191 (76)
FLT3-ITD only	162 (64)
FLT3-ITD and FLT3-D835	16 (6)
FLT3-D835 only	13 (5)
Prior AML lines of therapy, n (%)	
1	75 (30)
2	66 (26)
≥3	111 (44)
Prior stem cell transplant, n (%)	
0	179 (71)
1	67 (27)
≥2	6 (2)
Prior TKI therapy†, n (%)	63 (25)

Safety population is defined as any subject who received at least one dose of study drug.

*3 patients had mutations other than only FLT3-ITD, both FLT3-ITD and FLT3-D835, and only FLT3-D835 mutations.

†Sorafenib was the most commonly used prior TKI (n=54).



D835, missense mutation at aspartic acid residue 835; FLT3, fms-like tyrosine kinase 3; ITD, internal tandem duplication; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

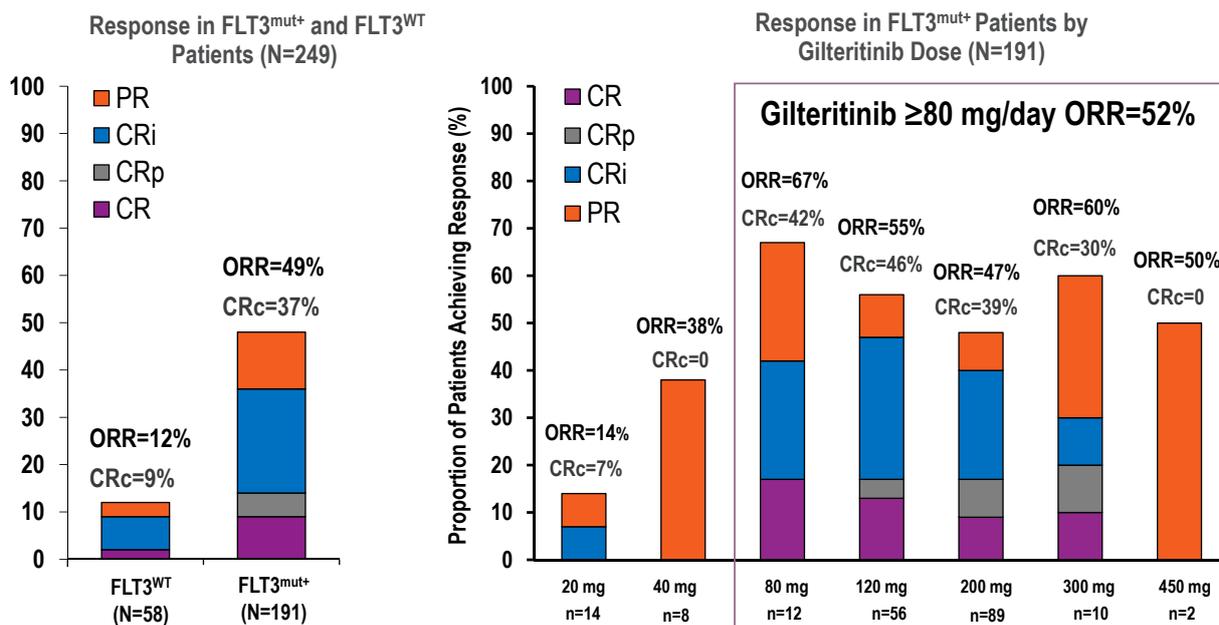
有害事象の発現率 (安全性解析集団N=252)

Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥20% of Patients		
	All Grades, n (%)	Grade ≥3, n (%)
Anemia	86 (34)	62 (25)
Febrile neutropenia	98 (39)	98 (39)
Constipation	57 (23)	0
Diarrhea	92 (37)	13 (5)
Nausea	54 (21)	5 (2)
Fatigue	83 (33)	15 (6)
Peripheral edema	67 (27)	3 (1)
Pyrexia	65 (26)	13 (5)
Elevated AST	66 (26)	15 (6)
Cough	54 (21)	0
Dyspnea	59 (23)	12 (5)

AST, aspartate aminotransferase.

- Maximum tolerated dose of gilteritinib was 300 mg/day; 2 of 3 patients in the 450 mg/day dose escalation cohort experienced dose limiting toxicities (diarrhea and elevated AST)
- Most common treatment-related AEs: diarrhea, fatigue, elevated ALT and AST; most were generally <Grade 3
- Overall, 11 patients (4%) had a maximum post-baseline QTcF interval >500 ms
- Seven deaths were deemed possibly related to treatment (pulmonary embolism, respiratory failure, hemoptysis, intracranial bleed, ventricular fibrillation, septic shock, neutropenia; n=1 each)



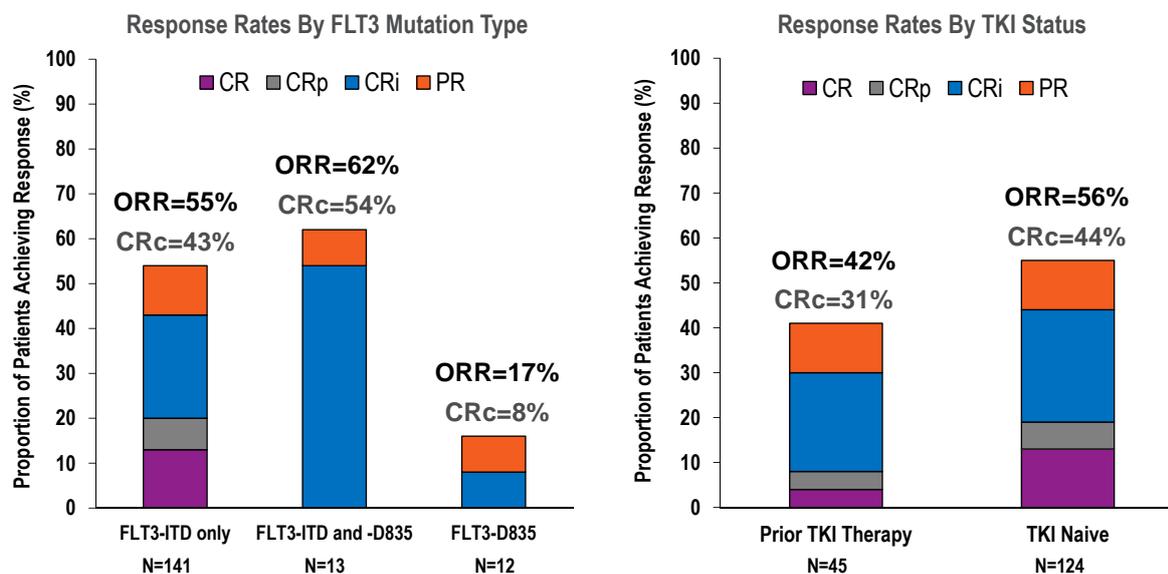


CRc included patients who achieved complete remission, complete remission with incomplete hematologic recovery, and complete remission with incomplete platelet recovery. ORR included patients in CRc plus patients who achieved PR.



CR, complete remission; CRc, composite remission (CRc=CR+CRi+CRp); CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; ORR, overall response rate (ORR=CRc+PR); PR, partial remission.

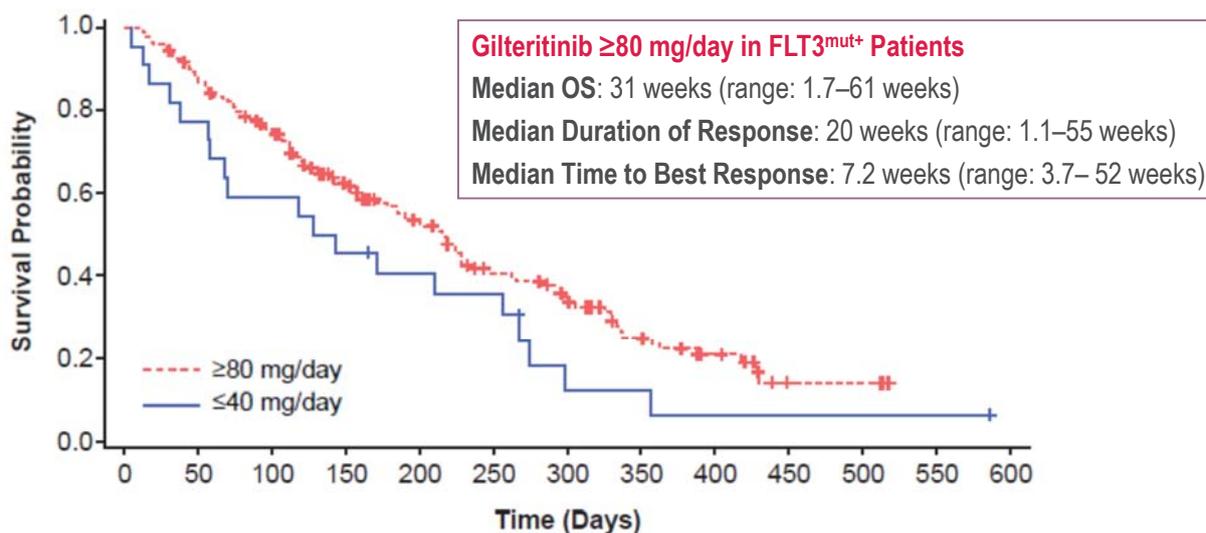
FLT3変異陽性患者にギルテリチニブ80 MG以上を投与した際の抗白血病病活性：遺伝子変異及びチロシンキナーゼ阻害剤使用歴による層別解析



CRc included patients who achieved complete remission, complete remission with incomplete hematologic recovery, and complete remission with incomplete platelet recovery. ORR included patients in CRc plus patients who achieved PR.



CR, complete remission; CRc, composite remission (CRc=CR+CRi+CRp); CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; ORR, overall response rate (ORR=CRc+PR); PR, partial remission.



Subjects at risk

≤40 mg/day	22	17	13	10	8	7	2	2	1	1	1	1
≥80 mg/day	169	147	120	82	64	42	30	18	9	3	3	



OS, overall survival.

結論

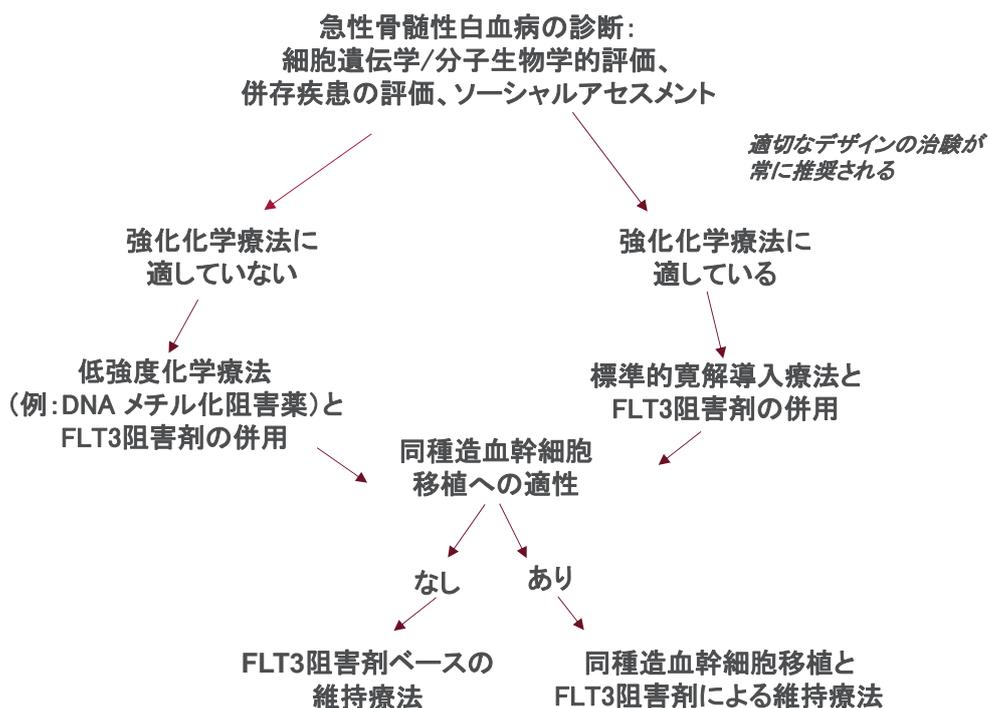
- ギルテリチニブは、広範囲の用量において良好な忍容性を示した。血中半減期は長く、1日1回投与を支持する結果だった。
- FLT3変異陽性でサルベージ治療を繰り返し受けた再発／難治性急性骨髄性白血病の患者において強力な抗白血病活性が認められた。これはチロシンキナーゼ阻害剤の投与歴の有無に関係なく認められた。
- 80 mg/day以上の用量では、それ以下の用量に比してより強力に標的を阻害し、奏効率が上昇し、生存期間が延長していた。
- FLT3-ITDとD835の両方に変異を有する患者とFLT3-ITDのみに変異を有する患者で、ほぼ同一の奏効率が認められた。
- 奏効率は、FLT3野生型(12%)患者よりもFLT3変異陽性(49%)患者において高く、ギルテリチニブがFLT3キナーゼを選択的に阻害していることが示唆された。
- Chrysalis試験では、再発／難治性急性骨髄性白血病において、FLT3が重要な標的であることが確認された。
- ギルテリチニブの安全性と抗白血病活性をさらに検証するため、再発／難治性急性骨髄性白血病に対するギルテリチニブについての第Ⅲ相試験(Admiral試験; NCT02421939)が進行中である。



- 寛解導入療法:ダウノルビシン(またはイダルビシン)を3日間 + シタラビンを7日間持続静注 + FLT3阻害剤 ;
- 寛解後療法:
 - シタラビン大量療法 + FLT3阻害剤
 - 同種造血幹細胞移植
- 移植後又は地固め療法後の維持療法としてFLT3阻害剤を使用
- 再発:FLT3阻害剤の単剤投与又は再寛解導入療法にFLT3阻害剤を併用



遠くない将来に実現可能:急性骨髄性白血病の高齢患者に対するアプローチ



- FLT3変異陽性患者が再発した場合の治療薬の承認を切望
 - 単剤活性
 - 忍容性
- 新たに急性骨髄性白血病と診断されて標準化学療法を受けている患者を対象とする併用試験データへの期待
 - ミドスタウリンと7+3強化化学療法の併用データ
 - 理解するために比較データが必要
 - ファーストラインでは、阻害剤の選択性が問題となるのか？
- DNAメチル化阻害薬を用いた併用試験の結果に期待
 - その他の利用可能な薬剤とは区別される
- 移植後の維持療法
- 効果が確認された場合、臨床医はどの段階でもギルテリチニブを利用したい

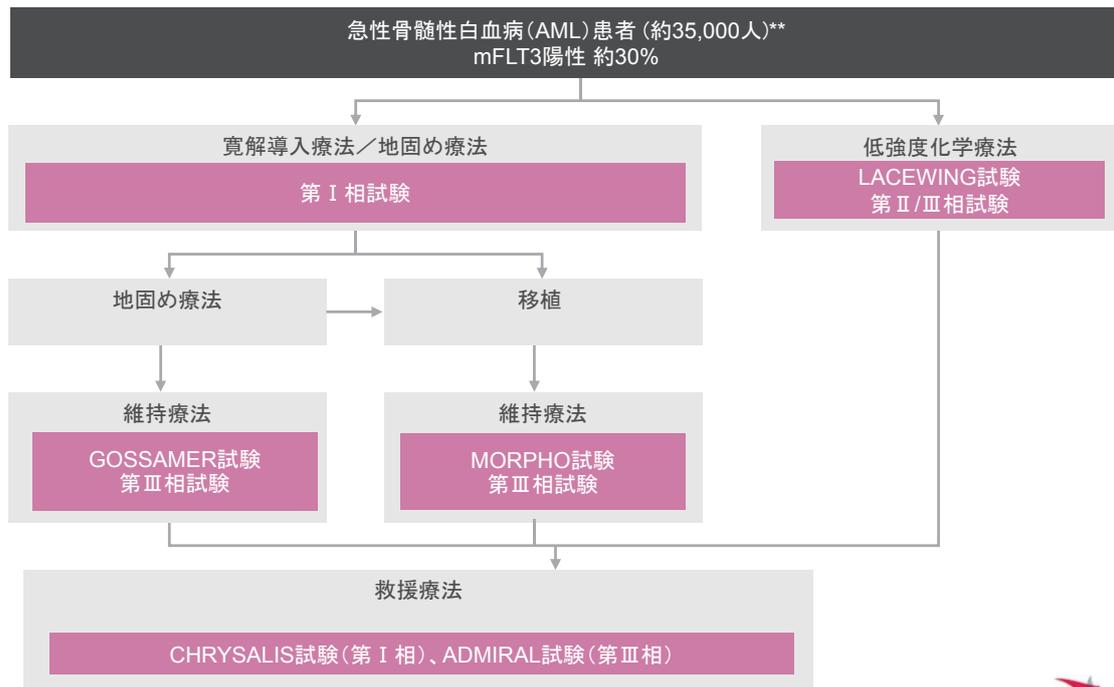


開発ポートフォリオの
ハイライト_続き
R&Dミーティング2016



2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
開発機能長
Bernie Zeiher, M.D.

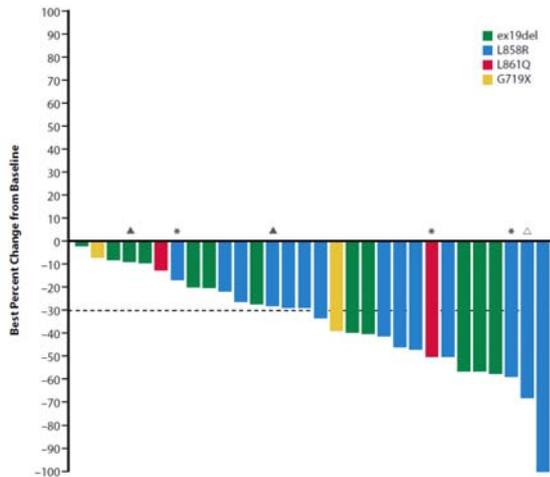
ギルテリチニブの可能性
続き



がん領域における その他の後期開発品の進展



標的病変のベースラインからの最良変化



Waterfall plot shows investigator-assessed tumour response. Thirty subjects had evaluable target lesion data.

*Denotes patients with de novo T790M mutation; Δpatient who experienced progressive disease; ▲patients who discontinued due to progressive disease.

ASP8273を300 mg投与した症例の15%以上で発現した投与期間中の有害事象

ASP8273 300 mg (N=31)					
Treatment-Related Adverse Events, n (%) ^a	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Overall
Diarrhoea	14 (45)	5 (16)	2 (6)	0	21 (68)
Peripheral sensory neuropathy	11 (36)	1 (3)	0	0	12 (39)
Elevated ALT	6 (19)	3 (10)	2 (6)	0	11 (35)
Hyponatraemia ^b	3 (10)	–	6 (19)	1 (3)	10 (32)
Nausea	7 (23)	3 (10)	0	0	10 (32)
Dry mouth	6 (19)	2 (6)	0	0	8 (26)
Elevated AST	5 (16)	2 (6)	1 (3)	0	8 (26)
Decreased appetite	5 (16)	1 (3)	1 (3)	0	7 (23)
Dry skin	5 (16)	2 (6)	0	0	7 (23)
Stomatitis	5 (16)	1 (3)	0	0	6 (19)
Dysgeusia	3 (10)	2 (6)	0	0	5 (16)
Malaise	4 (13)	1 (3)	0	0	5 (16)
Rash	4 (13)	1 (3)	0	0	5 (16)
Vomiting	5 (16)	0	0	0	5 (16)

^aTRAE occurring in ≥15% of subjects;

^bNo classification of Grade 2 hyponatraemia within the NCI-CTCAE.

Date of data cut off: 23 February 2016.



Nishio *et al.*, WCLC2016

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase;

NCI-CTCAE, national cancer institute common terminology criteria for adverse events; TRAE, treatment-related adverse events.

ENFORTUMAB VEDOTIN (ASG-22ME): 標的と作用機序

標的

ネクチン-4は、接着分子のネクチンファミリーに属するI型膜貫通タンパク

正常組織:

- ばらつきはあるが、多くは軽度から中等度。膀胱移行上皮、皮膚(表皮、汗腺、毛包)、唾液腺(唾液管)、食道、乳房、胃において、免疫組織染色により検出。

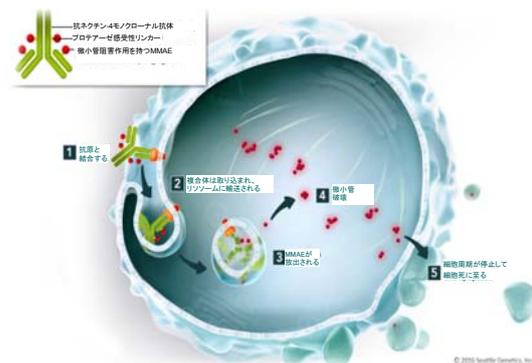
悪性組織:

- 膀胱がんでは高発現。乳がん、膵臓がん、肺癌、卵巣がんの組織マイクロアレイ(TMA)では中等度の発現
- TMAでは膀胱がんの83%(434/524)が陽性であり、60%で強度または中等度の染色が認められた。

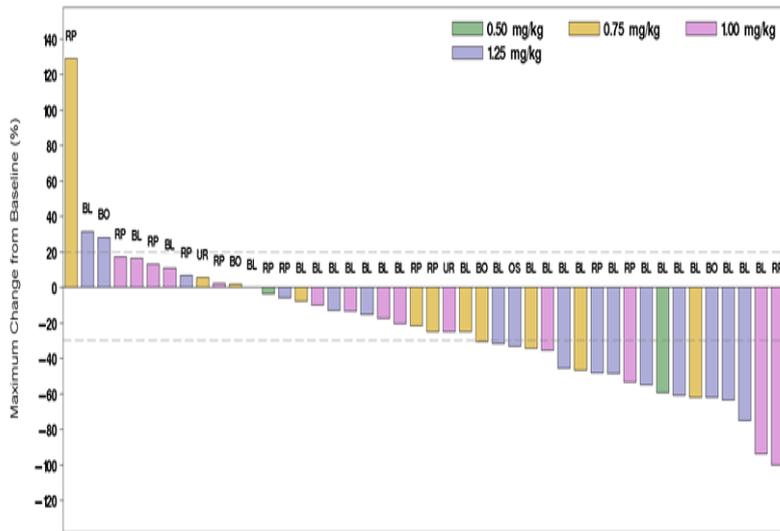
抗体-薬物複合体(ADC)

以下から成る抗体-薬物複合体(ADC)

- ネクチン-4を標的とする完全ヒトモノクローナル抗体IgG1k
- プロテアーゼ感受性リンカー
- 微小管阻害作用を持つモノメチルアウリスタチン-E(MMAE)



転移性尿路上皮がん患者を対象とした第 I 相試験におけるベースラインからの最大変化率のウォーターフォールプロット



*Evaluable Subjects are defined as subjects having at least one post-baseline radiographic assessment; Response assessed per RECIST 1.1 Response rate includes unconfirmed response, study is enrolling.

転移性尿路上皮がんにて評価可能症例*における全奏効

Best Overall Response, N (%)	1.25 mg/kg (n=17)	Total (N=49)
ORR (CR+PR)	10 (59)	18 (37)
95% CI	32.9, 81.6	23.4, 51.7
DCR (CR+PR+SD)	14 (82)	37 (76)
95% CI	56.6, 96.2	61.1, 86.7
ORR Subcategories, N (%)		
Subject with liver metastasis	1/1 (100)	5/12 (42)
Prior taxanes	4/6 (67)	8/20 (40)
Prior CPI	4/7 (57)	6/16 (38)

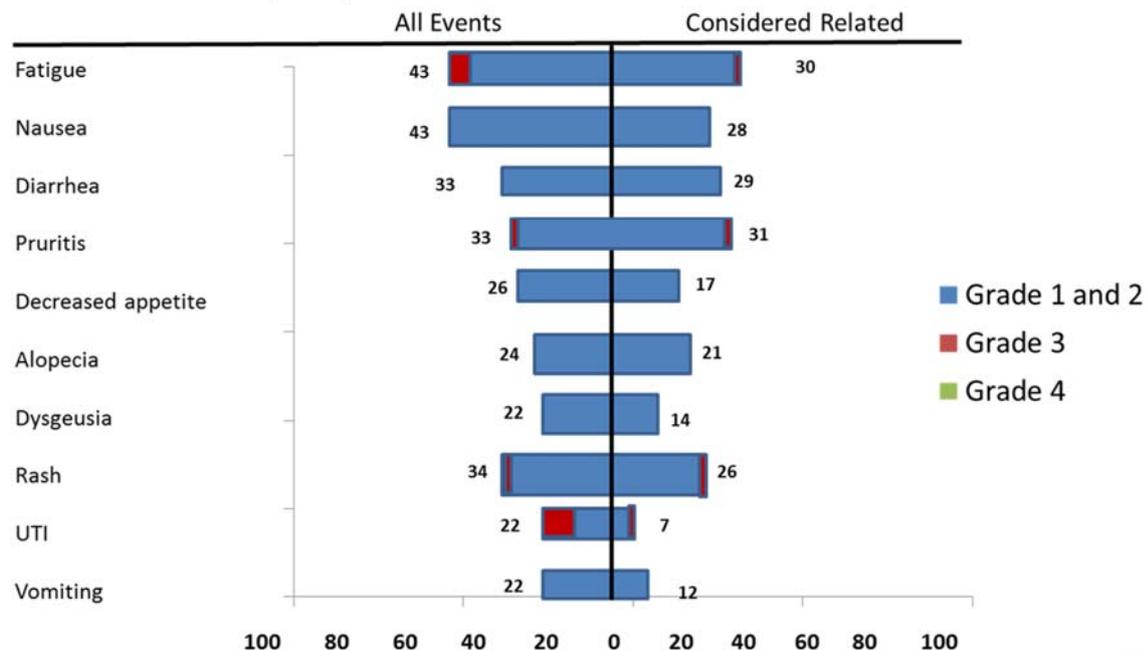
Rosenberg *et al.*, ESMO 2016

mUC: 転移性尿路上皮がん、ORR: 全奏効率、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、CI: 信頼区間、DCR: 病勢コントロール率、SD: 安定



ENFORTUMAB VEDOTIN: 第 I 相試験における安全性

投与期間中の有害事象 (TEAE)* ≥ 20% N=58



*No events were Grade 4 in severity

Rosenberg *et al.*, ESMO 2016





当局との相談を行い、チェックポイント阻害剤による治療歴のある患者を対象として申請可能な開発計画を策定



非小細胞肺癌や卵巣がん等、ネクチン4の発現が認められる他の固形がんにおいて、第 I 相試験の拡大コホートを継続



Ganymed: プラットホームを獲得する買収を最大限活用し、新たながん種を開発対象に追加

戦略的買収*

がんのパイプライン拡大へとつなげる

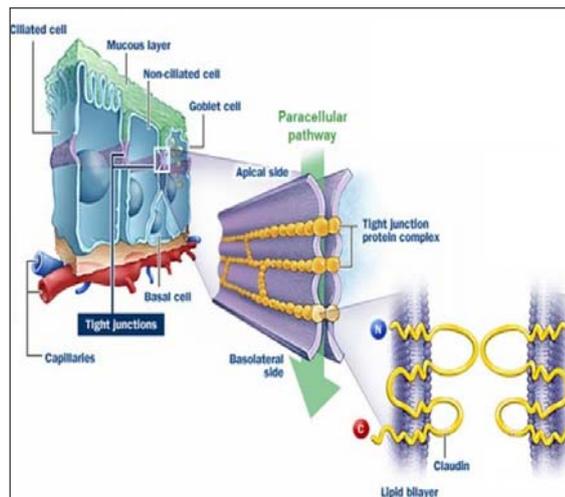
CLDN18.2を対象としたファーストインクラスの抗体で
開発後期段階にあるIMAB362など

胃がん・すい臓がんに対し、
米国・欧州で希少疾患用医薬品に指定

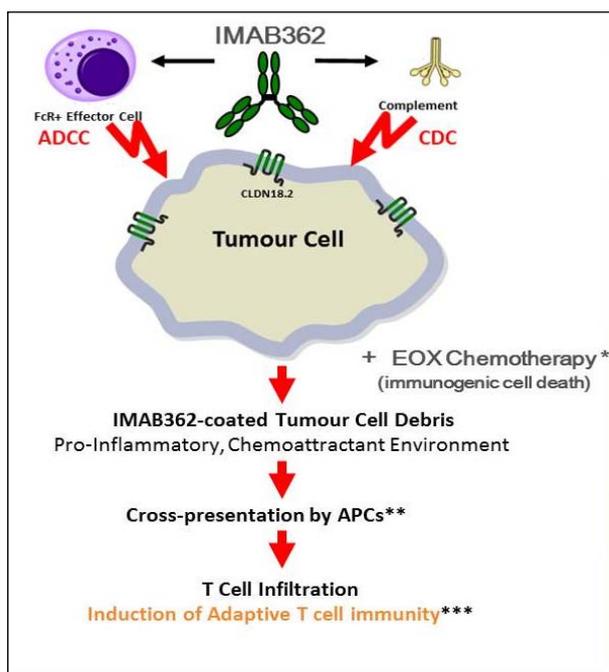


* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

- Claudinファミリーに属する
- タイトジャンクションの主要な構造体
 - 上皮細胞層の細胞間の隙間をふさぐ
- 様々ながん種において広範囲に発現
 - 胆管がん、すい臓がん、胃がん、ムチン性卵巣がんの約70-90%
 - 卵巣がんと非小細胞肺がんの約10%
- 正常細胞では発現していない
(抗体があまり到達しない胃粘膜は除く)



IMAB362 : 作用機序



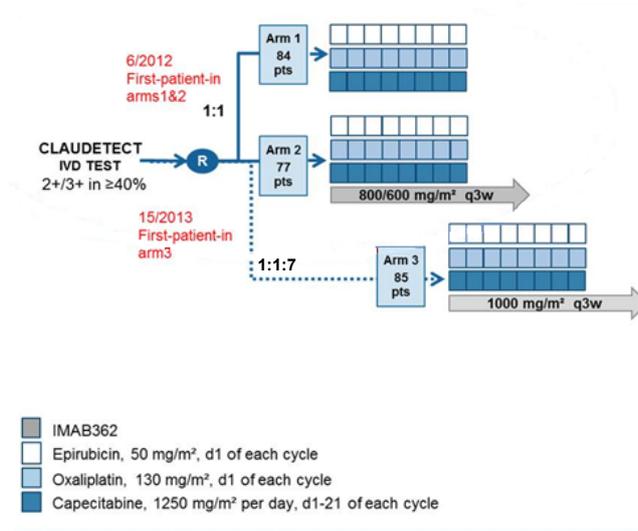
- IgG1キメラ抗体
- Claudin18.2に対する高い選択性
- 作用機序 :
 - 抗体依存性細胞性細胞障害活性 (ADCC)
 - 補体依存性細胞障害活性 (CDC)
 - 化学療法との併用:
 - T細胞の浸潤を促進
 - 炎症性サイトカインを誘導

*Kroemer et al, 2013. EOX: Epirubicine, Oxaliplatin, Capecitabine;

**Rogers, Veeramani and Weiner, 2014;

***Blachini and Gianni, 2014





患者層

- 胃、食道、胃食道接合部の腺がん患者
- CLDN18.2が40%以上の腫瘍細胞で2+/3+の強度で発現（検証済みのCE確認用IVDキットで集中測定）
- 進行性がんに対する化学療法歴のない患者における一次治療
- 局所進行性又は転移性

デザイン

- オープンラベルランダム化第II相試験
- Arm 1とArm 2は1:1でランダム化
- 探索的なArm 3を追加、Arm 1とArm 2で80%の患者が組み入れられた後から追加しているため1:1:7で割り付け
- ランダム化の際に (i) CLDN18.2陽性度、(ii) 病変の計測可否で層別
- 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）、
主な副次評価項目：全生存期間（OS）

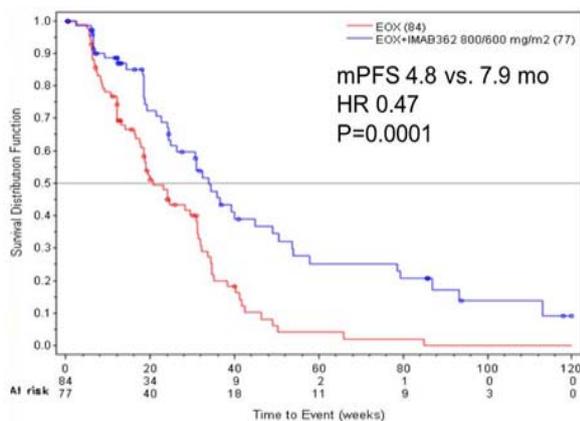


Al-Batran et al., ASCO2016

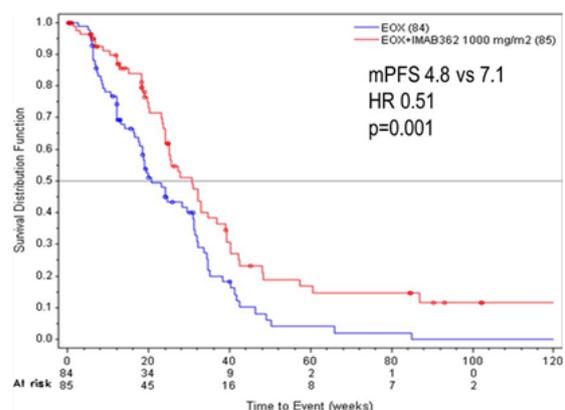
IMAB362: FAST試験におけるPFS

（全患者層：腫瘍細胞の40%以上でCLDN18.2の発現が2+又は3+）

PFS*（主要評価項目）：Arm 2 vs. Arm 1

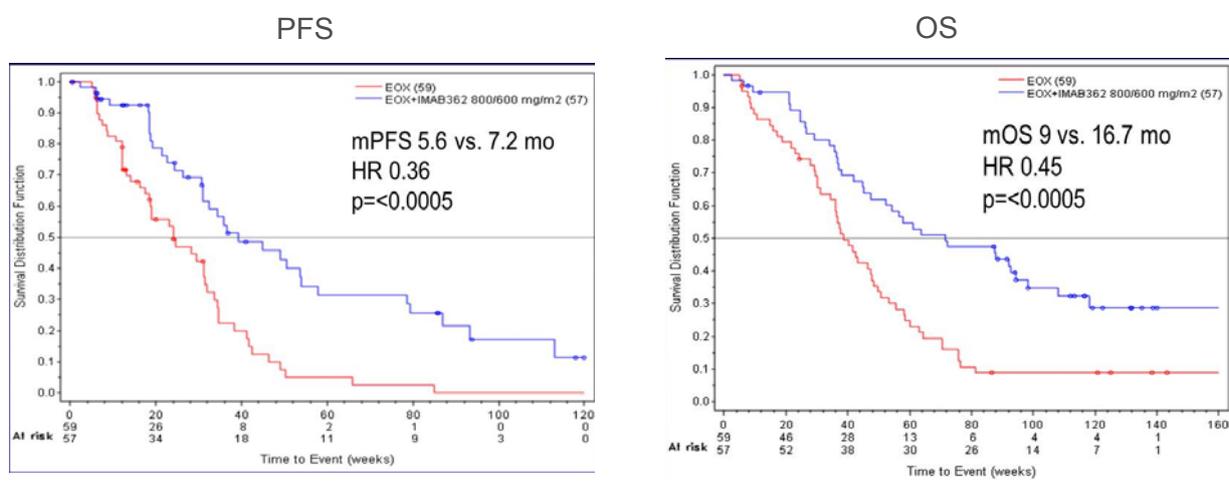


PFS（探索的評価）：Arm 3 vs. Arm 1



*Based on central imaging assessment in patients with 2+/3+ CLDN18.2 staining in ≥40% of tumor cells (total population); Updated data presented By Al-Batran et al at ASCO2016

IMAB362: FAST試験のCLDN18.2高発現患者（腫瘍細胞の70%以上でCLDN18.2の発現が2+又は3+）におけるPFSとOS



Al-Batran et al., ASCO2016

IMAB362: FAST試験における主な有害事象 (NCI-CTC CRITERIAによる)

Adverse Event/ treatment arm	EOX		EOX+IMAB362	
	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4
Anemia	24 (28.6)	6 (7.1)	29 (37.7)	9 (11.7)
Leukopenia	10 (11.9)	5 (6)	8 (10.4)	6 (7.8)
Neutropenia	18 (21.4)	18 (21.4)	18 (23.4)	25 (32.5)
Thrombocytopenia	7 (8.3)	3 (3.6)	12 (15.6)	0
Diarrhea	29 (34.5)	3 (3.6)	12 (15.6)	3 (3.9)
Nausea	52 (61.9)	3 (3.6)	56 (72.7)	5 (6.5)
Vomiting	29 (34.5)	3 (3.6)	43 (55.8)	8 (10.4)
Asthenia	17 (20.2)	2 (2.4)	11 (14.3)	2 (2.6)
Fatigue	14 (16.7)	3 (3.6)	20 (26)	5 (6.5)
Infections	9 (10.7)	2 (2.4)	11 (14.3)	0



Al-Batran et al., ASCO2016

2016年度～2017年度

IMAB362

- Ganymed社の買収完了*

エンザルタミド

- ER/PR陽性の患者を対象とした第Ⅱ相試験の結果判明
- Her2陽性の患者を対象とした第Ⅱ相試験の結果判明

ASP8273

- 第Ⅰ/Ⅱ相試験の最終結果判明

ギルテリチニブ

- GOSSAMER試験とMORPHO試験の患者組み入れ開始

Enfortumab Vedotin

- 当局との相談
- 免疫チェックポイント阻害剤投与歴のある患者を対象とした試験開始

2018年度～2020年度

エンザルタミド

- PROSPER試験の結果判明

ギルテリチニブ

- ADMIRAL試験の結果判明

ASP8273

- 第Ⅲ相試験の結果判明



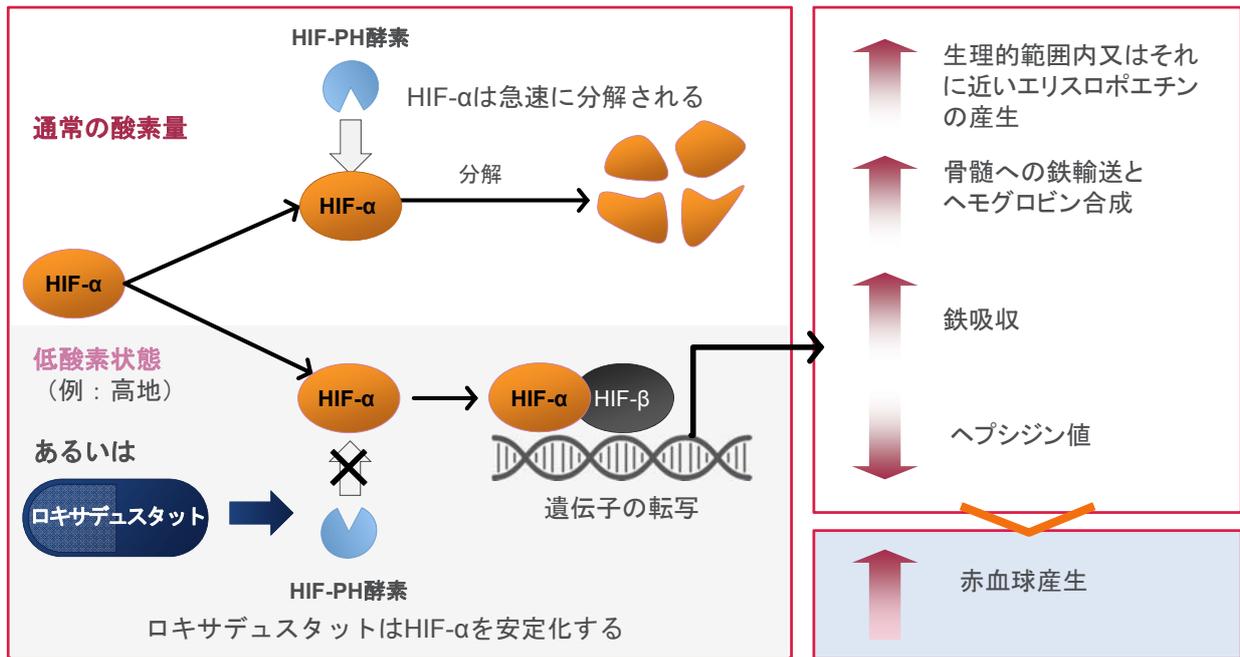
注：時期は現時点での予想。試験の進行、イベントの発現率や中間解析の状況によって変動。

* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

後期開発品の最新情報



ロキサデュスタット： 生理的な反応を活性化して赤血球の産生を増大させる



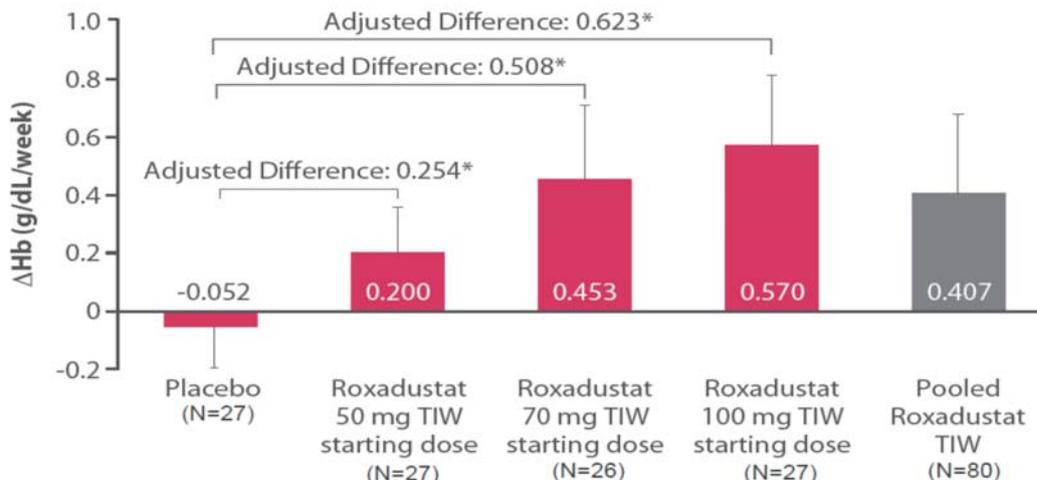
FIBROGEN



HIF-PH - 低酸素誘導因子プロリルヒドロキシラーゼ

ロキサデュスタット：日本における保存期の第Ⅱ相試験の結果

主要評価項目 固定投与量の期間におけるベースラインからのヘモグロビンの平均上昇率



*P<0.001. Rate of rise was calculated as the slope of a linear regression for each patient using all Hb data collected during the fixed-dose period. Error bars represent standard deviation

安全性 ロキサデュスタットの忍容性は良好で、有害事象の発現状況はこれまでの試験と同様であった。



ロキサデュスタット：強固な第Ⅲ相試験プログラムで 欧州と日本における承認・保険償還を支える

31

	透析期	保存期
グローバル	HIMALAYAS試験： 新規透析導入患者、 エポエチンアルファ対照 FIBROGEN	DOLOMITES試験： ダルベポエチン対照 astellas
	SIERRAS試験： 安定期透析患者、 エポエチンアルファ対照 FIBROGEN	ALPS試験： プラセボ対照 患者組み入れ終了 astellas
	PYRENEES試験： 安定期透析患者 エポエチンアルファ又はダルベポエチン 対照 患者組み入れ終了 astellas	ANDES試験： プラセボ対照 FIBROGEN
日本 astellas	血液透析： 切り替え、ダルベポエチン対照	切り替え、ダルベポエチン対照
	血液透析：切り替え、長期試験 患者組み入れ終了	
	血液透析：ESA未治療	ESA未治療
	腹膜透析	

貧血に関する追加の適応症

骨髄異形成症候群（MDS）における第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始予定

✓ 米国においてFDAがMDSにおける貧血に関する治験届を受理



注：会社のロゴは各試験の治験依頼者

ソリフェナシン/ミラベグロン： 第Ⅲ相SYNERGY2試験において結果判明

32

第Ⅲ相試験

BESIDE試験

- ソリフェナシンの単剤療法と比較し、ソリフェナシンにミラベグロンを追加投与した群における優位性を確認し、主要評価項目を達成。

SYNERGY試験

- 主要評価項目の一つを達成しなかった(p=0.052)が、複数の有効性評価項目において併用による改善が示唆された。

SYNERGY 2試験

- 二重盲検、実薬対照（単剤療法と比較）、長期試験(n=1,829)

SYNERGY2試験における 安全性

- すべての投与群において忍容性は良好であった。
- 主要評価項目の一つである有害事象の発現頻度は、併用療法群においてソリフェナシン5 mg投与群、ミラベグロン50 mg投与群より若干高く、安全性プロファイルは想定通りであった。

SYNERGY2試験における 有効性

- ソリフェナシン5 mgとミラベグロン50 mgの併用療法群において、主要評価項目（尿失禁回数の変化量、24時間あたりの排尿回数の変化量）の統計学的に有意な改善が認められた。
- 1年間の投与期間で、すべての主要評価項目と主な副次評価項目における有効性は持続した。

第Ⅲ相試験の結果に基づき、
当局と次のステップを確認する予定。



ASP0113



ASP0113

- 対象: 造血細胞移植時のサイトメガロウイルス(CMV)感染抑制
- T細胞と、CMVに対する抗体免疫反応の両方を誘導するデザイン

進捗状況

- 第Ⅲ相試験への登録完了
- 2017年度に結果判明の見込み

ロモソズマブ



ロモソズマブ

- 対象: 骨粗しょう症
- 骨密度の増加、骨の構造と強度の改善、骨折リスクの低減について試験を実施

進捗状況

- 日本において今月中に申請予定

その他の第Ⅱ相/第Ⅲ相プログラム

免疫

- Peficitinib (ASP015K): 関節リウマチを対象とした第Ⅲ相試験が日本で進行中
- Bleselumab (ASKP1240): 生体腎移植患者における再発性巣状糸球体硬化症を対象とした第Ⅱ相試験を開始

神経科学

- 変形性関節症を対象としたASP7962
- 線維筋痛症を対象としたASP8062及びASP0819



製品の潜在的な可能性を引き出し、
科学の進歩を患者さんの価値に変える



参考資料



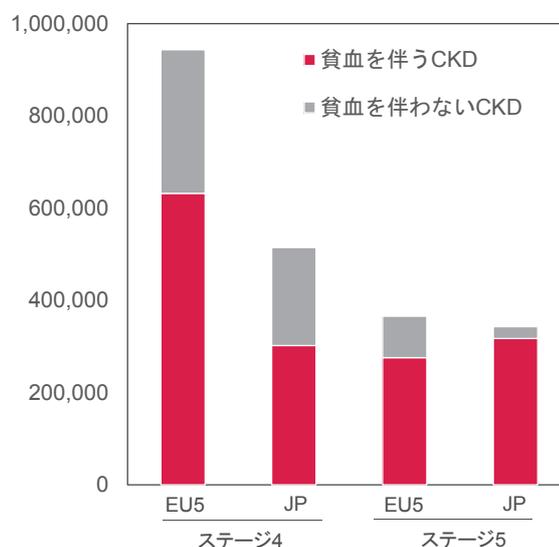
ロキサデュスタット：慢性腎臓病(CKD)における貧血

36

CKDにおける貧血の重要性

- ヘモグロビン減少 ⇒ 酸素を組織に輸送する能力の低下
- 身体機能、動作、健康への悪影響（倦怠感、疲労、集中力の低下、めまい、呼吸困難等）
- ステージ4およびステージ5のCKD患者では、腎臓病の専門医が貧血の改善・管理に関する診療を行うことが多い
- CKDにおける貧血の現行治療では、重症度によって、鉄剤の経口又は静脈内投与、赤血球造血刺激因子製剤(EPO/ESA)の投与(鉄剤を併用する場合と併用しない場合がある)、赤血球の輸血が行われる

患者数*



がん領域における マーケティング戦略 R&Dミーティング2016



2016年12月8日
Peter Sandor M.D., MBA
Vice President
Head of Oncology Therapeutic Area,
Marketing Strategy

本日の内容

2

I がん領域におけるマーケティング戦略

II 優先的に取り組んでいるがん種における潜在患者

使命

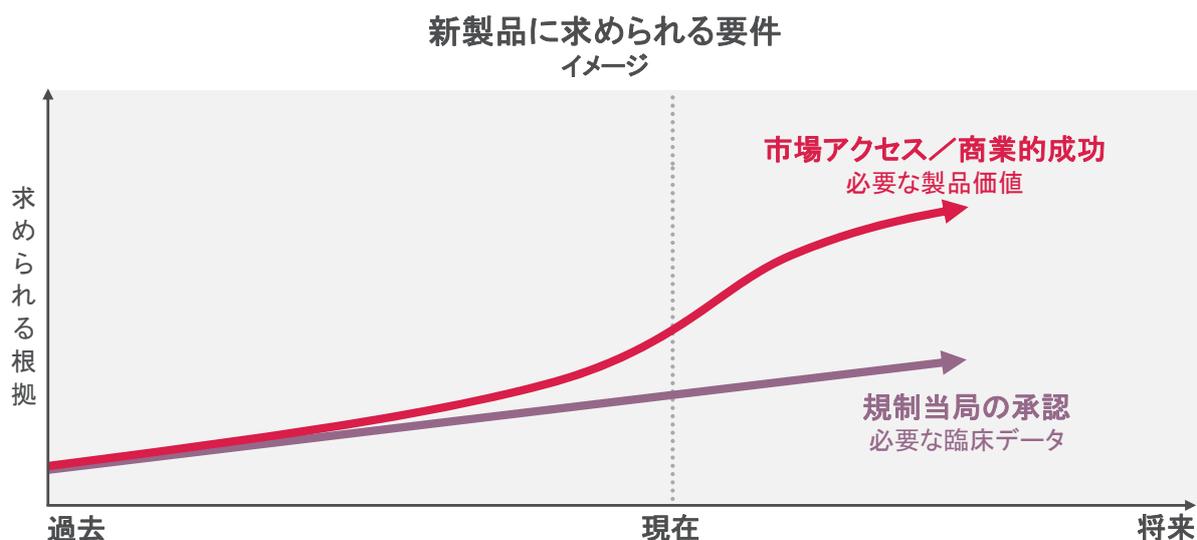
アステラスの強みを結集し、これまでの治療法を変える新たな選択肢を開発し、世界の患者さんに届ける

戦略

- 社内イノベーションを推進するとともに、外部からの事業機会を獲得する
- 顧客ニーズを深く理解する
- 価値に基づく戦略を設定し明確な差別化を図る
- 優れたマーケティング機能をグローバルで構築する
- 製品発売に関わる基盤を強化する



承認取得と商業的成功とのギャップ拡大



市場アクセスと保険償還を得るため、
全ての主要ステークホルダーに対する新製品の価値を証明する必要がある



成長ドライバー

XTANDI /イクスタンジの製品価値最大化

- 転移性去勢抵抗性前立腺がんのより早期段階での使用
- 製品価値の向上
- 前立腺がんにおける新たな適応症

事業開発

- Ganymed社の統合
- パイプラインの継続的な見直し

パイプラインの進展

発売準備

- エンザルタミド[乳がん]
- ギルテリチニブ[再発/治療抵抗性急性骨髄性白血病]
- ASP8273[非小細胞肺癌]
- Enfortumab vedotin[膀胱がん]

特徴あるアセットの選定及び開発推進

- 強固な科学的根拠と製品価値向上
- 洗練されたライフサイクル計画策定

コマーシャル機能の高質化

- グローバル発売プロセスの高質化
- グローバルでの統一メッセージ—マーケティング能力と中核機能の強化
- 早期段階での製品価値・市場アクセスの見極め—グローバル機能確立
- 患者さん視点—患者さんニーズの理解・尊重



主な抗がん剤パイプライン

	プロジェクト	対象患者	開発のフェーズ	患者数
低分子	エンザルタミド	前立腺がん(非転移性去勢抵抗性、非転移性生化学的再発、転移性ホルモン感受性)、乳がん、肝細胞がん	第Ⅲ相 第Ⅱ相	● ● ●
	ギルテリチニブ	急性骨髄性白血病、非小細胞肺癌	第Ⅲ相 第Ⅱ相	● ● ○
	ASP8273	非小細胞肺癌	第Ⅲ相	● ● ●
抗体	IMAB362*	胃食道がん	第Ⅱ相	● ● ●
	Enfortumab vedotin (ASG-22ME)	尿路上皮がん、固形がん	第Ⅰ相	● ● ○
	ASG-15ME	尿路上皮がん	第Ⅰ相	● ● ○

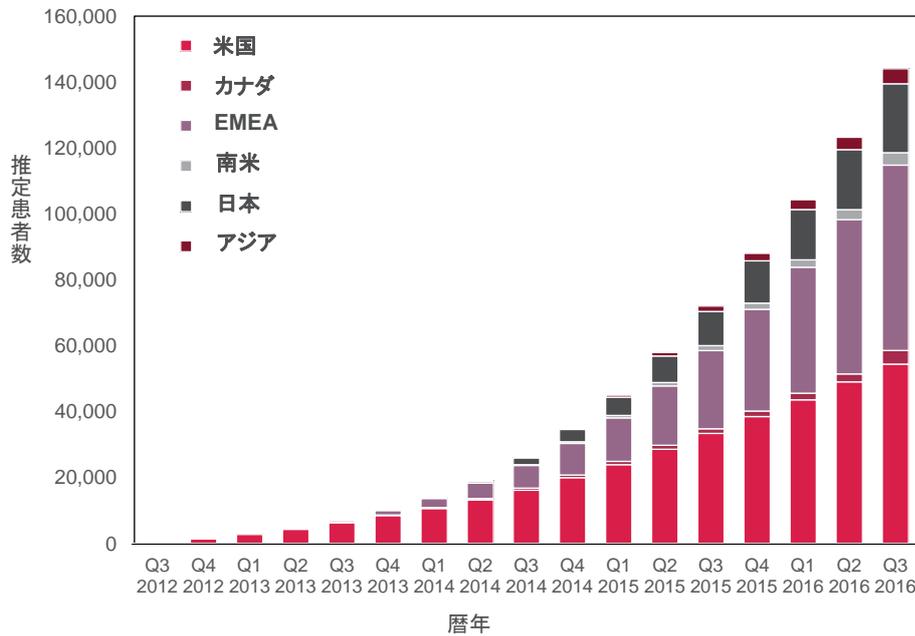
● ● ● 50,000人超 ● ● ○ 20,000~50,000人 ● ○ ○ 20,000人未満



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続きを継続中

XTANDI/イクスタンジ: 2012年9月の発売以来140,000人以上の患者がXTANDI/イクスタンジの 治療を受けている

XTANDI/イクスタンジ: 発売以降治療を受けた累積患者数

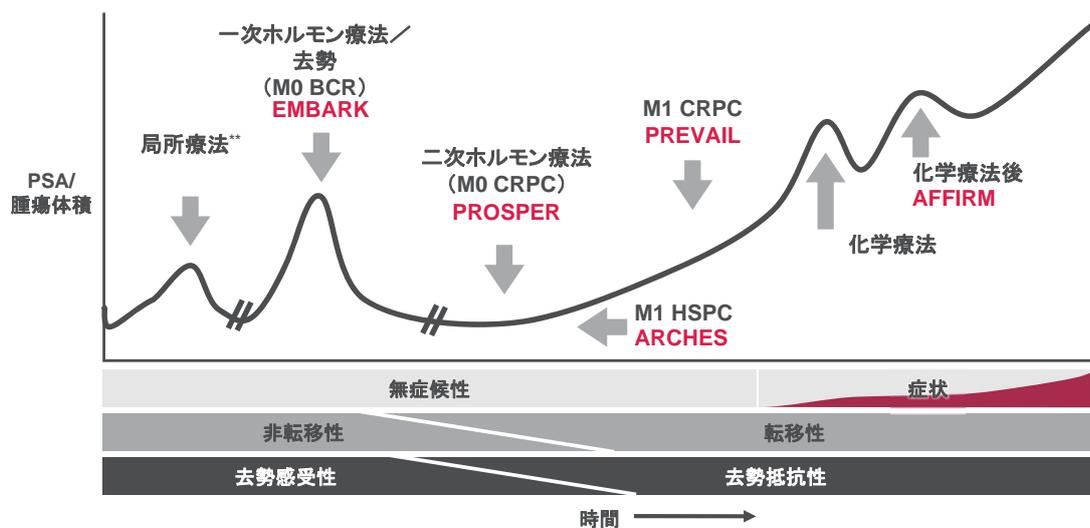


- 65か国で発売
- 年比較で堅調に成長
- 市場における地位の強化
- 泌尿器がん領域で処方数の最も多い新規ホルモン療法薬



治療期間は平均8ヵ月と仮定
出典: 売上高の内部データ

エンザルタミド: G7市場において2015年に前立腺がんと診断された患者は約575,000人 (全ステージ)



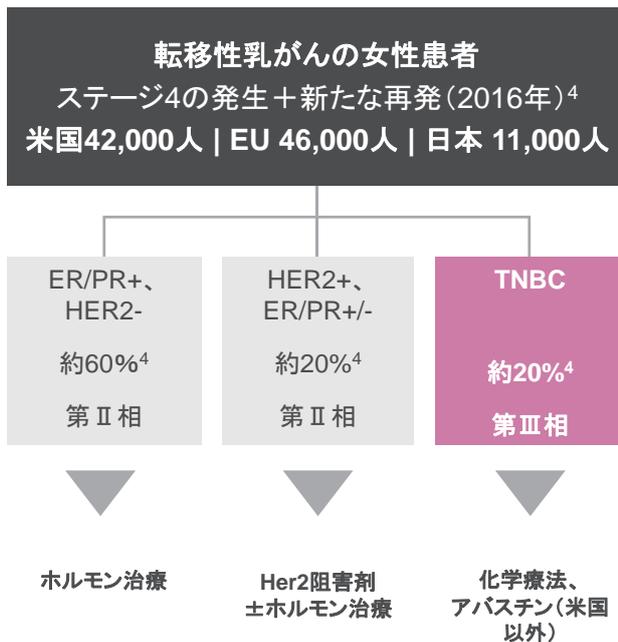
治療する医師



*手術、放射線療法など
出典: Kohli M, Tindall DJ. Mayo Clin Proc. 2010;85:77-86; CancerMPact; Epiphany; CancerImpact 2015
G7: U.S., EU5 and Japan.

エンザルタミド： 3種類のサブタイプの乳がんを対象に開発

9



トリプルネガティブ乳がん

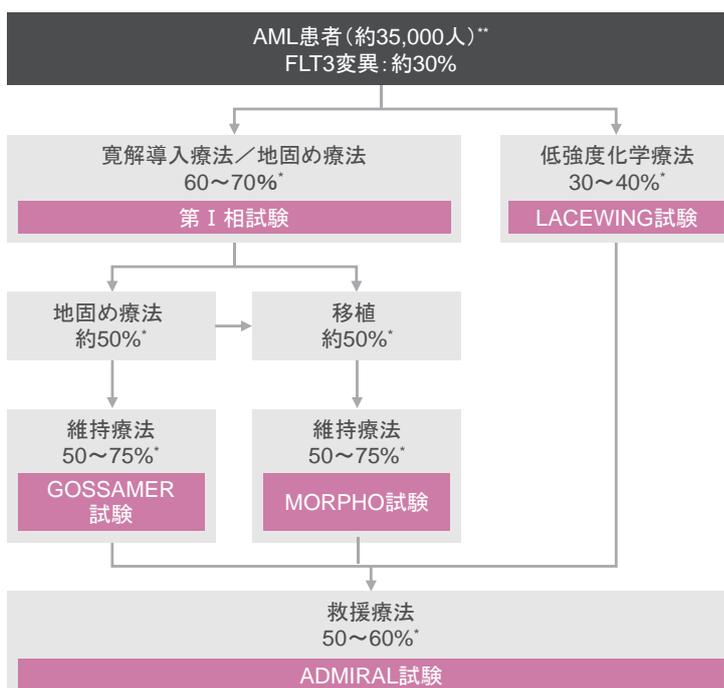
- 乳がんのサブタイプの中で最も予後が悪い²
- トリプルネガティブ乳がんと診断される患者の年齢は若い傾向にある(年齢中央値は55歳対61歳)^{1,3}
- 患者の約50%は診断薬陽性。エンザルタミドへの反応に関連していると考えられる。
- 新薬(PARP及びPD1)が市場に参入しても、有用なのは一部の患者と予測され、引続きアンメットニーズは高い。



1.Ovcaricek et al., Radiol Oncol.2011, 2.Schnitt, Mod.Pathol.2010, 3.Collins et al, Mod.Pathol.2011 4.このサブタイプが乳がん患者集団全体に占める割合を示す。出典: Kantar CancerMPact, 2016
ER: Estrogen receptor, PR: Progesterone receptor, HER2: Human epidermal growth factor receptor 2, TNBC: Triple-negative breast cancer

ギルテリチニブ： 全ての治療段階にわたり、FLT3変異を伴う急性骨髄性白血病(AML) 患者のアンメットニーズに取り組む

10



広範な開発プログラムで重要な アンメットニーズに取り組む

- 再発/難治性AMLで最初に発売を目指す
- より早期の治療へと段階的に適応を拡大
- FLT3変異を伴うAML患者への価値を創出

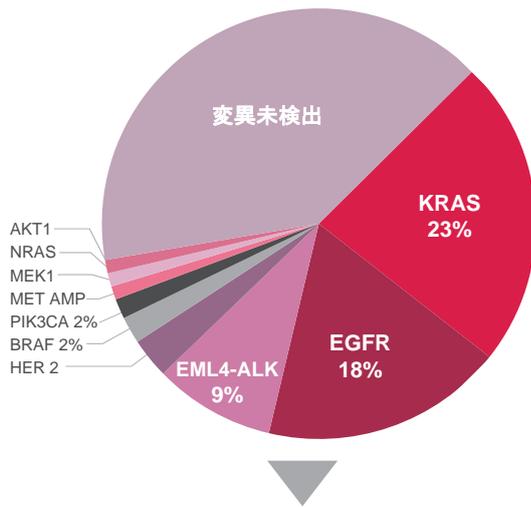


*出典: 2016 ClearView Market Research, 2016 ZS Market Research; **Incidence in U.S., EU5, JP, Cancer Impact 2015
FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3

ASP8273:

非小細胞肺癌では上皮成長因子受容体(EGFR)変異が 高頻度で認められる

11



年間の発現数、EGFR変異 ³	米国	44,400人
	EU5	42,900人
	日本	22,700人

- 世界で最も多く診断されているがん¹
- 世界のがんの13%を占め、肺癌による死亡者は159万人と推定(2012年)¹
- 非小細胞肺癌におけるEGFR変異の頻度は、白人で10~20%、東アジア人で30~40%である²
- T790M変異がEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR TKI)(エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブなど)に対する耐性の主な要因となっており、投与後に進行した患者の50%~60%に認められる²
- EGFR T790M変異はTKIの投与歴がない非小細胞肺癌の約5%で認められる²
- PD1/PDL1発売後もEGFR TKIはT790M変異患者の一次治療及び二次治療として選択されている

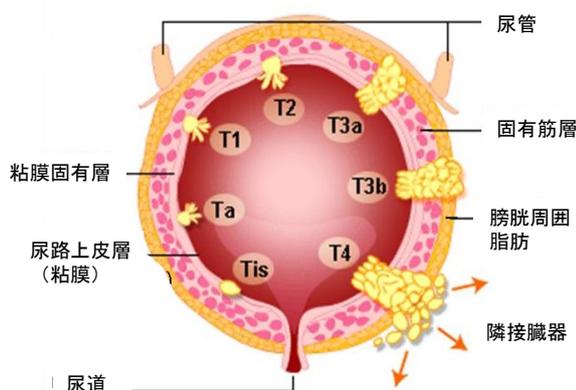


出典: 1.UpToDate, Medscape, Ferlay et al., 2014; Robert Koch Institute, 2014; United Nations Population Division, 2013; 2.Midha A. Am J Cancer Res. 2015;5:2892-911, Cancer Genome Atlas Research Network.Nature.20120;489:519-25, 3.Kantar Cancer Impact 2015

ENFORTUMAB VEDOTIN: 尿路上皮がんは腫瘍の中で5番目に多い

12

膀胱がんの概要



- 低悪性度の病変(Ta、Tis、T1)は尿路上皮に限局され、周囲の筋肉には浸潤していない
- 中悪性度のグレードの病変(T2、T3a)は筋層及び膀胱に浸潤している
- 高悪性度の病変(T3b、T4)は筋層外に浸潤している

- 尿路上皮がんの主なものは膀胱がんであり、尿管がん及び腎盂がんも含まれる¹
- 世界で年間約222,000人の患者が新たに診断される²
- 早期がん患者は根治を目指して治療するが、50%近くが再発する²
- 転移して治療を受けた患者における全生存期間の中央値は約15か月である¹
- 最初に行う標準治療は化学療法である
- 尿路上皮がんにおいて、PDL1及びPD1阻害剤が使われるようになっているが、奏効しない患者が多く、よりよい治療法が求められている
- 現在の営業体制で処方医の多くを既にカバーしている

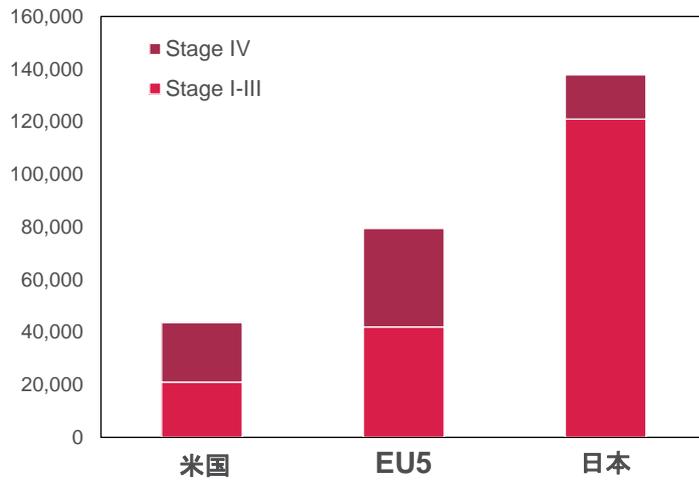


出典: 1.SEER; UpToDate; National Cancer Institute; , 2.Kantar Cancer Impact 2016

IMAB362: 胃食道がんには世界中で大きなアンメットニーズがある

13

患者数¹



- がんによる死亡の主要な原因の1つ¹
- アジアでの発現率が高い¹
- 一次治療は多剤併用化学療法又はハーセプチン(約20%がHER2陽性)^{2,3}
- ステージ4の胃がんにおける全生存期間の中央値は10~14か月^{2,3}
- 依然として大きなアンメットニーズが存在
- 患者の約50%がCLDN18.2陽性⁴

がんにおける
順位¹

16位

12位

1位



出典: 1. Incidence, Kantar Cancer Impact 2016, 2. Cunningham et al, NEJM, 2008; 3. Van Cutsem et al, Lancet, 2010, 4. AI-Batran et al, ASCO 2016
CLDN: Claudin

がん領域で目指すこと

14

**パラダイムシフトを起こす治療法を提供し、
科学の進歩を患者さんの価値に変える**



イノベーションの創出に 向けた戦略

R&Dミーティング2016



2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
上席執行役員 経営戦略担当
安川 健司

創薬研究で目指すこと

2

**アンメットニーズを満たすことで、
科学の進歩を患者さんの価値に変える**

追求すべき機会

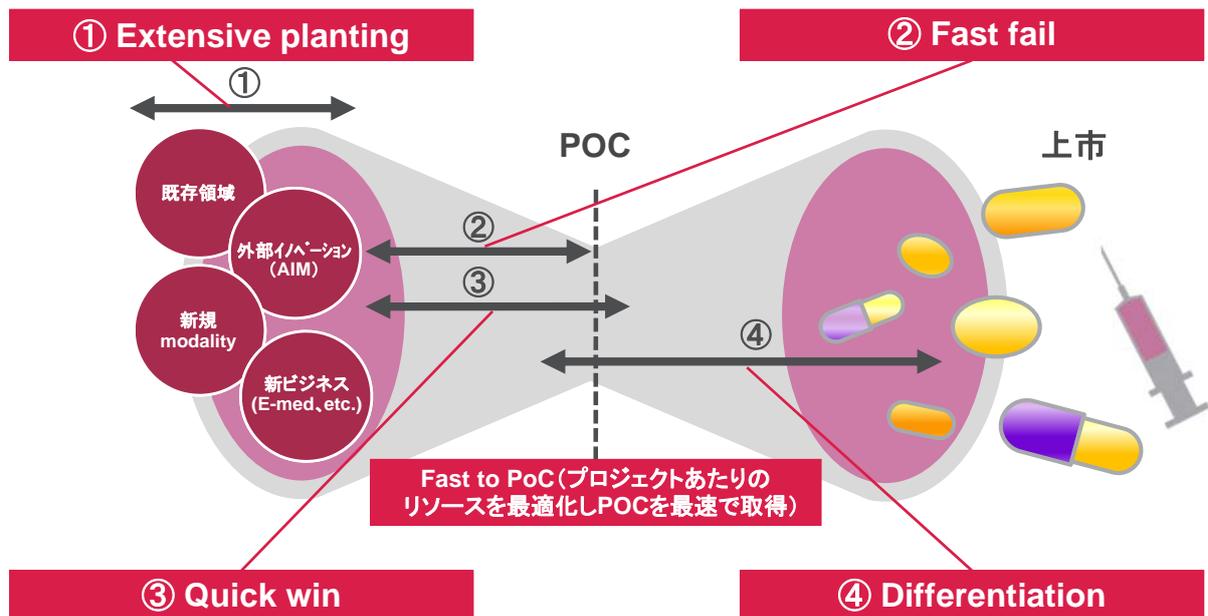
- アンメットニーズの高い疾患における新薬
 - 細胞治療、遺伝子治療等の新たな治療手段
 - 医療に応用可能性のある様々な新技術
- ⇒ 患者さんに革新的な価値を提供する機会が存在する

新たな研究戦略

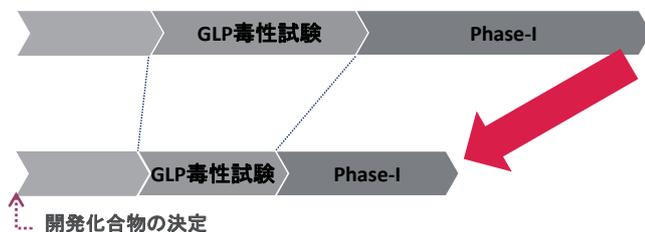
- 既存疾患領域の強みを活かした研究 + 新疾患領域への挑戦
- 新薬+α(新ビジネス)への挑戦: 医療ソリューションの提供
- ネットワーク型研究体制による外部資源の取り込み:
Best Science / Best Place / Best Talent
- 広範囲に及ぶテーマ・インプットの実践
- FASTEN(研究開発プロセスの複線化)



新薬創出力を強化するための四本柱



- テーマ・インプット数の著しい増加
- FASTEN導入後、探索的R&D段階の期間が30%減少



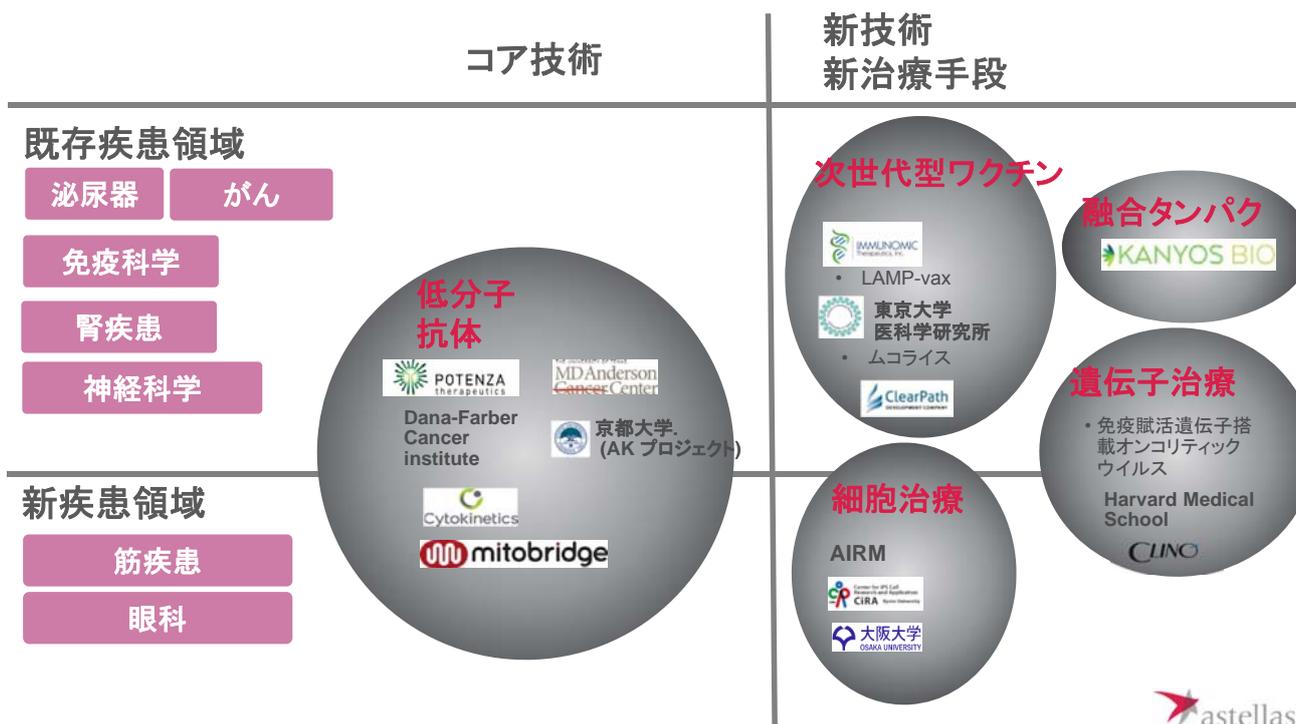
*イメージ図

- 探索的R&D段階における費用の減少傾向も確認



GLP:グッド・ラボラトリー・プラクティス

重点研究プログラム



創薬研究 R&Dミーティング2016



2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
上席執行役員 研究本部長
内田 渡

本日の内容

2

I イノベーションの創出

II 疾患領域トピックス がん領域

III 疾患領域トピックス 筋疾患領域

IV 疾患領域トピックス 免疫・ワクチン領域

変化する医療の最先端に立ち、
科学の進歩を患者さんの価値に変える



- 新薬創出力の強化
- 新たな機会への挑戦

- ✓ ネットワーク型研究体制
3B (Best Science, Best Talent, Best Place)
- ✓ 研究開発プロセス複線化
FASTEN
- ✓ イノベーションを支える人事制度と人材採用
アイパス(aiPaths), DISC

イノベーションを支える人事制度と人材採用

イノベーションの創出を促進するための新人事制度
アイパス (aiPaths: Astellas Research Multi-Career Paths)

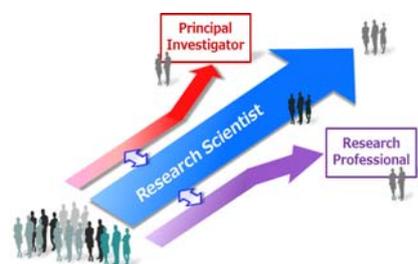
研究者のキャリアパス

プリンシパル インベスティゲーター

既存の枠組みを越えた革新的なアイデアへのチャレンジを促進し、早期の成果獲得を目指す。最先端のサイエンスを取り込むために、必要な経費や人員に関する権限を委譲。

リサーチ プロフェッショナル

豊富な知識や実務経験の蓄積による専門性を活かし、最先端技術やサイエンスを取り込み進化し続けることで研究基盤強化を目指す。



イノベーション創出に必要な多様な人材の確保

DISC (Drug Discovery Innovator Selection Camp) の実施

多種多様な価値観を共有し、常に新しい価値を創造することができ、専門性、経験、知識、情報、人的ネットワークなどのあらゆるリソースを活用して課題を解決できる力を持っている人材を選抜し採用



I イノベーションの創出

II 疾患領域トピックス がん領域

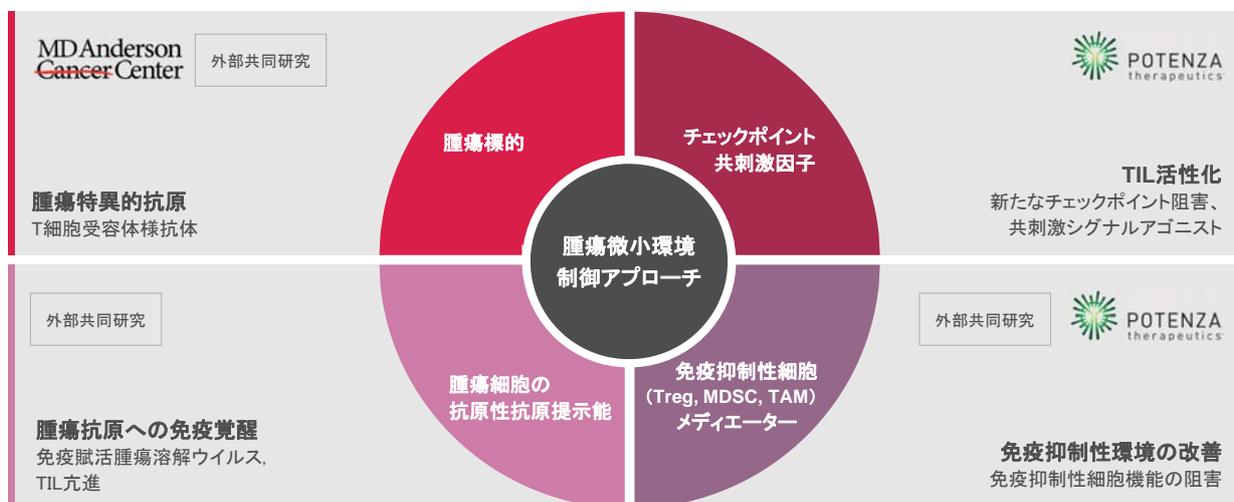
III 疾患領域トピックス 筋疾患領域

IV 疾患領域トピックス 免疫・ワクチン領域



がん領域

抗PD-1/PD-L1が奏功しないがん腫に対して、腫瘍微小環境を制御する
新規のがん免疫療法パイプラインを展開

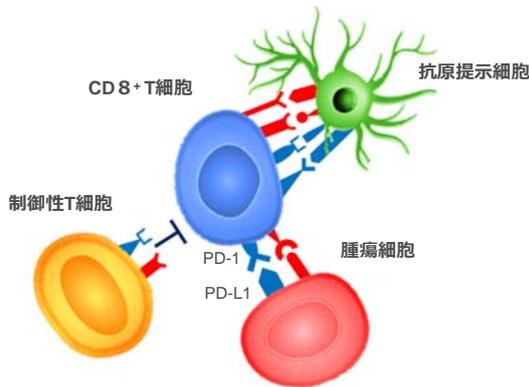


PD-1: Programmed cell Death-1、PD-L1: Programmed cell-Death Ligand 1
TIL: 腫瘍組織浸潤リンパ球、Treg: 制御性T細胞、MDSC: 骨髄由来免疫制御細胞、TAM: 腫瘍関連マクロファージ



抗PD-1/PD-L1が奏功しないがん腫に対して、免疫チェックポイント分子、共刺激因子、および、制御性T細胞などを標的とする新規の作用機序を持つプログラム群から構成されるポートフォリオを構築

がん免疫制御 機序



提携活動の進捗

プログラム	開発の進展	
	前臨床	臨床
チェックポイント阻害剤	▶	2017年 IND予定
制御性T細胞 制御薬	▶	2017年 IND予定
共刺激シグナルアゴニスト	▶	

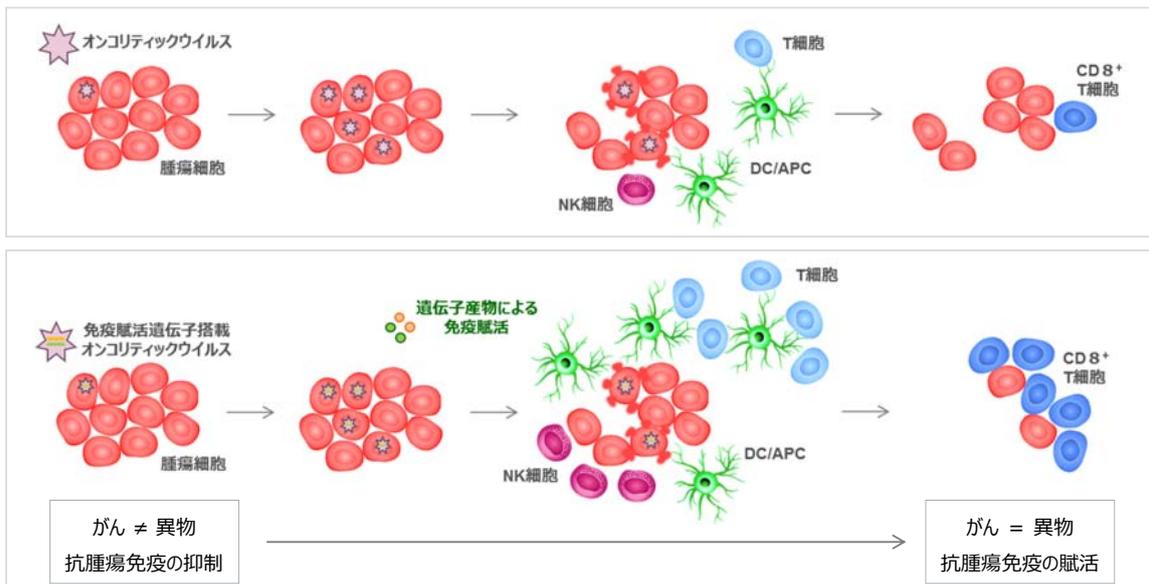


PD-1: Programmed cell Death-1, PD-L1: Programmed cell-Death Ligand 1

がん領域:免疫賦活遺伝子搭載オンコリティックウイルス



複数の免疫賦活遺伝子を搭載したオンコリティックウイルスにより、獲得免疫を賦活するアプローチを展開(共同研究)

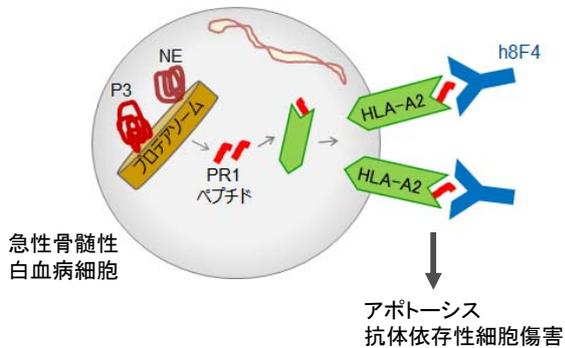


NK細胞: ナチュラルキラー細胞, DC: 樹状細胞, APC: 抗原提示細胞



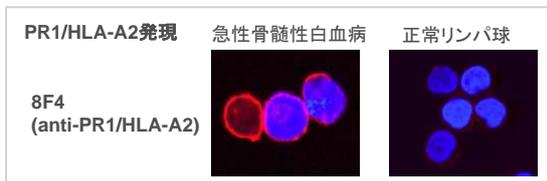
急性骨髄性白血病に対するT細胞受容体様 ヒト化モノクローナル抗体h8F4

h8F4抗体の抗がん作用



提携活動の進捗

プログラム	開発の進展	
	前臨床	臨床
h8F4		2017年 IND予定



P3: プロテイナーゼ3, NE: 好中球エラスターゼ

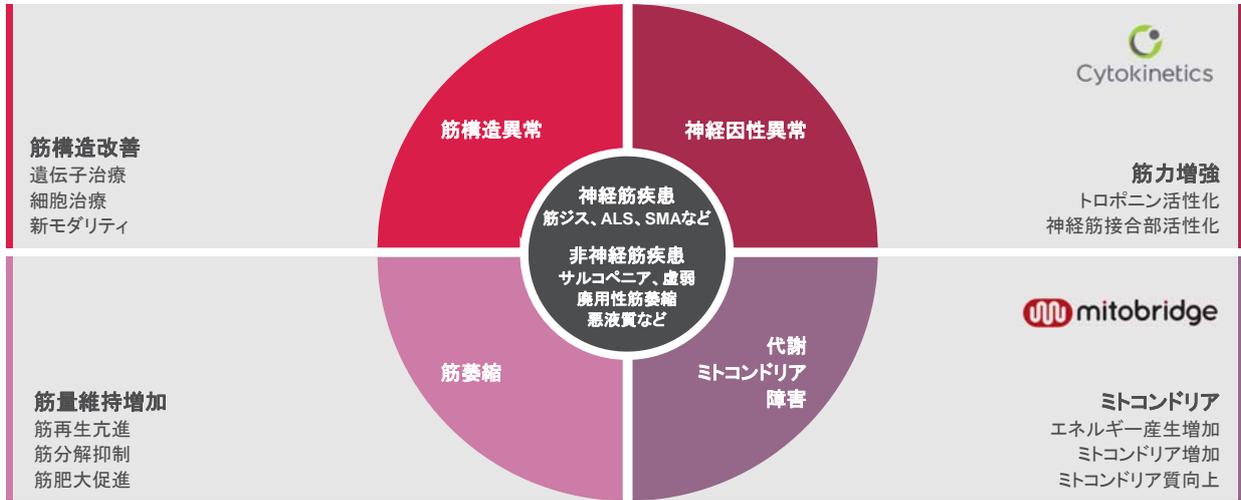


本日の内容

- I イノベーションの創出
- II 疾患領域トピックス がん領域
- III 疾患領域トピックス 筋疾患領域
- IV 疾患領域トピックス 免疫・ワクチン領域



骨格筋機能異常改善アプローチに基づき、共同研究からのイノベーション発掘、
ならびに、社内創薬エンジンの最大活用により、筋疾患治療薬を創製



筋ジス: 筋ジストロフィー, ALS: 筋委縮性側索硬化症, SMA: 脊髄性筋萎縮症

筋疾患領域: サイトキネティクス社との提携活動

サイトキネティクス社独自の革新的アプローチにより、筋疾患治療薬を創製

骨格筋バイオロジーに基づいた研究アプローチ

サイトキネティクスの強み

- 骨格筋バイオロジーの深い理解
- 筋収縮/疲労などの豊富な実験プラットフォーム
- ヒト筋組織での薬効評価が可能な専門家ネットワーク
- ALSなど複数疾患での臨床開発経験

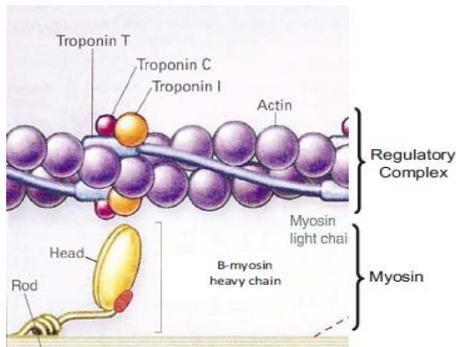
速筋活性化研究の進捗

CK-2127107

- 速筋トロポニン活性化薬

CK-3672889

- 次世代速筋活性化薬



プログラム ・疾患	開発の進展	
	前臨床	臨床
CK-2127107 ・SMA, ・COPD	Ph2	
CK-2127107 ・ALS	Ph2準備中	
CK-3672889		

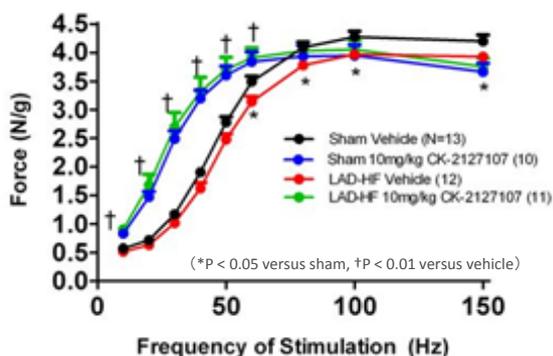


ALS: 筋委縮性側索硬化症, SMA: 脊髄性筋萎縮症, COPD: 慢性閉塞性肺疾患



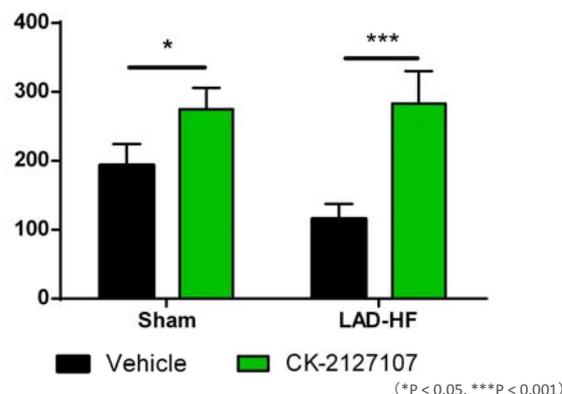
CK-2127107による心不全ラットの筋機能改善作用

等尺性収縮力の周波数特性



CK-2127107(10 mg/kg i.v.)は心不全ラットの電気刺激下肢筋収縮力を増強

ロータロッド歩行時間 (秒)



CK-2127107(10 mg/kg p.o.)は心不全ラットの運動持久力(歩行可能時間)を改善

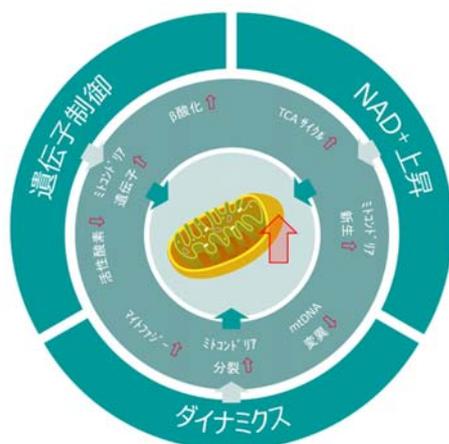


LAD-HF: 左前部下行冠状動脈心不全
J Pharmacol Exp Ther 353:159 (2015)



マイトブリッジ社の強みであるミトコンドリアバイオロジーならびにバイオテック型研究を最大限に活用し、幅広い適応疾患に対する革新的新薬を創製

多様なバイオロジーアプローチによるミトコンドリア機能の活性化



開発候補品である遺伝子発現調節薬 (MTB-1) を見出した

マイトブリッジ社の強み

バイオロジー型創薬研究

- ミトコンドリアバイオロジーに基づいた研究プラットフォーム
- 複数のアプローチによる多様な研究パイプライン

バイオテック型研究体制

- 豊富なネットワークを活用した機敏な研究スタイル
- アステラスの開発力とのハイブリッド型の新しい研究開発スタイル

Scientific Advisory Boardと一流の研究者

- ミトコンドリアバイオロジーの深い理解に基づく豊富な研究経験
- 研究者間の早い連携による最新科学の取り込み



TCA: トリカルボン酸, NAD: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド



開発候補品 (MTB-1) は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを適応症として IND 準備中

TREAT-NMD コンサルテーション

マイトブリッジ社はTREAT-NMDのアドバイザーコミッティーにて、MTB-1のDMD開発に向けたコンサルテーションを実施。

<http://www.treat-nmd.eu/resources/tact/reviews/past/mtb-1/>

MTB-1の筋ミトコンドリア機能活性化作用は筋ミトコンドリア機能の低下が報告されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療に有用と考えられる。

臨床有用性を更に裏付けるデータ追加並びに規制上ガイダンスの早期精査による臨床入り加速の可能性が示唆された。

提携活動の進捗

プログラム・疾患	開発の進展	
	前臨床	臨床
MTB-1・DMD		2017年 IND 予定
その他プログラム		



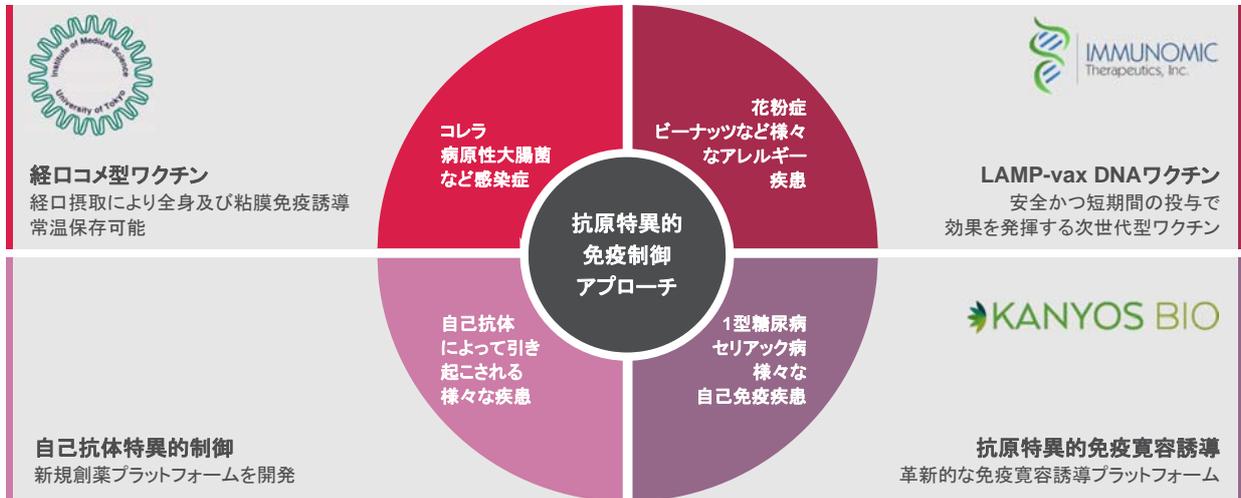
TREAT-NMD: Translational Research in Europe-Assessment and Treatment of NeuroMuscular Diseases, DMD: デュシェンヌ型筋ジストロフィー

本日の内容

- I イノベーションの創出
- II 疾患領域トピックス がん領域
- III 疾患領域トピックス 筋疾患領域
- IV 疾患領域トピックス 免疫・ワクチン領域



抗原特異的免疫制御を可能とする革新的な創薬プラットフォームを開発し、アレルギーや自己免疫疾患、感染症に対する安全で根本的な治療法を創製



LAMP: リソソーム膜タンパク質

免疫・ワクチン領域：
イミュノミック セラピューティクス社との提携活動

LAMP-vax DNAワクチンプラットフォーム

新規メカニズム

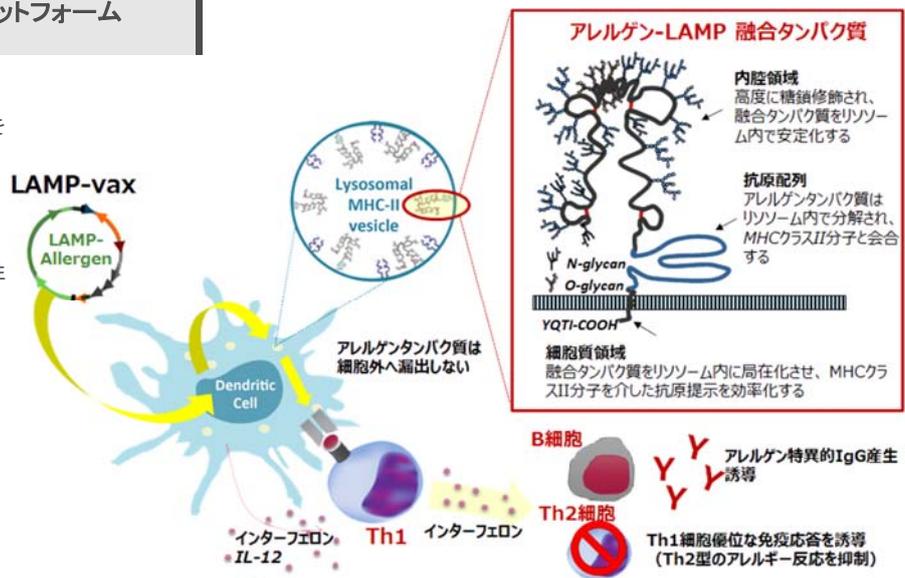
- LAMP技術により、Th1型免疫応答を効率的に誘導

高い安全性および利便性

- アナフィラキシーの懸念が低く、数回の投与で効果が得られる可能性

他疾患への応用可能性

- 挿入する抗原配列を変えることで、様々なアレルギーへ応用が可能



免疫・ワクチン領域： イミュノミック セラピューティクス社との提携活動

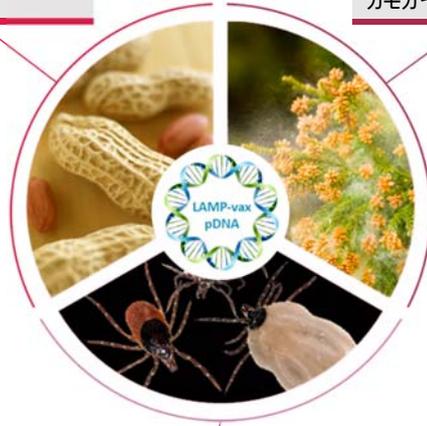


19

プラスミドDNAにコードされるアレルゲンの種類を変えることにより、
幅広いアレルギー疾患に対応できる創薬プラットフォーム

食物アレルギー
ピーナッツ、牛乳、小麦、
卵など

季節性花粉アレルギー
スギ、ヒノキ、ブタクサ、
カモガヤなど



通年性環境アレルギー
ハウスダスト(ダニ)、
ペット、カビなど

プログラム	開発の進展	
	前臨床	臨床
ASP0892 [ピーナッツ]		Ph1
その他の食物アレルギー		
ASP4070 [スギ]		Ph1
その他の季節性アレルギー		
通年性アレルギー		



免疫・ワクチン領域：カンヨス社との提携活動

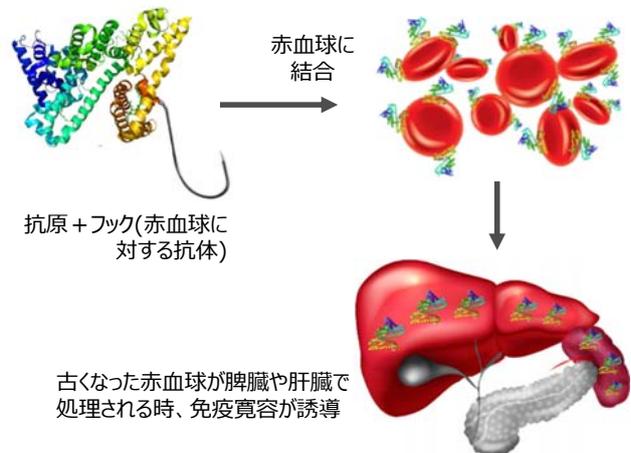


20

抗原特異的な免疫寛容を誘導する 新規プラットフォーム

- 生体内に備わった免疫寛容誘導機構を応用し、特定の抗原に対する免疫応答を選択的に抑制することができる新規プラットフォーム
- 抗赤血球抗体と原因抗原の融合タンパクにより、原因抗原の同定されている様々な免疫関連疾患の治療剤として汎用性が高い
- I型糖尿病、セリアック病をはじめとする様々な自己免疫疾患・免疫関連疾患に応用可能
- 新たな免疫寛容誘導技術の開発も実施中
- 前臨床ステージ

免疫寛容誘導 機序



**ネットワーク型研究体制の成果を
具現化することによって、
科学の進歩を患者さんの価値に変える**

再生医療 R&Dミーティング2016



2016年12月8日

Robert Lanza, M.D.

Head of Astellas Global Regenerative Medicine
and Chief Scientific Officer

Astellas Institute for Regenerative Medicine (AIRM)

本日の内容

2

I はじめに

II 眼科領域プログラム
(網膜色素上皮細胞(RPE)、視細胞前駆細胞、網膜神経節前駆細胞(RGP)、及び角膜内皮細胞)

III 他の疾患領域への応用
(血管芽細胞由来間葉系幹細胞(HMC)、及び血管前駆細胞)

IV 日本のアカデミアとの共同研究

細胞療法の臨床使用における可能性は極めて大きい

情報の多さ:細胞 >>> バイオ医薬品 > 化合物

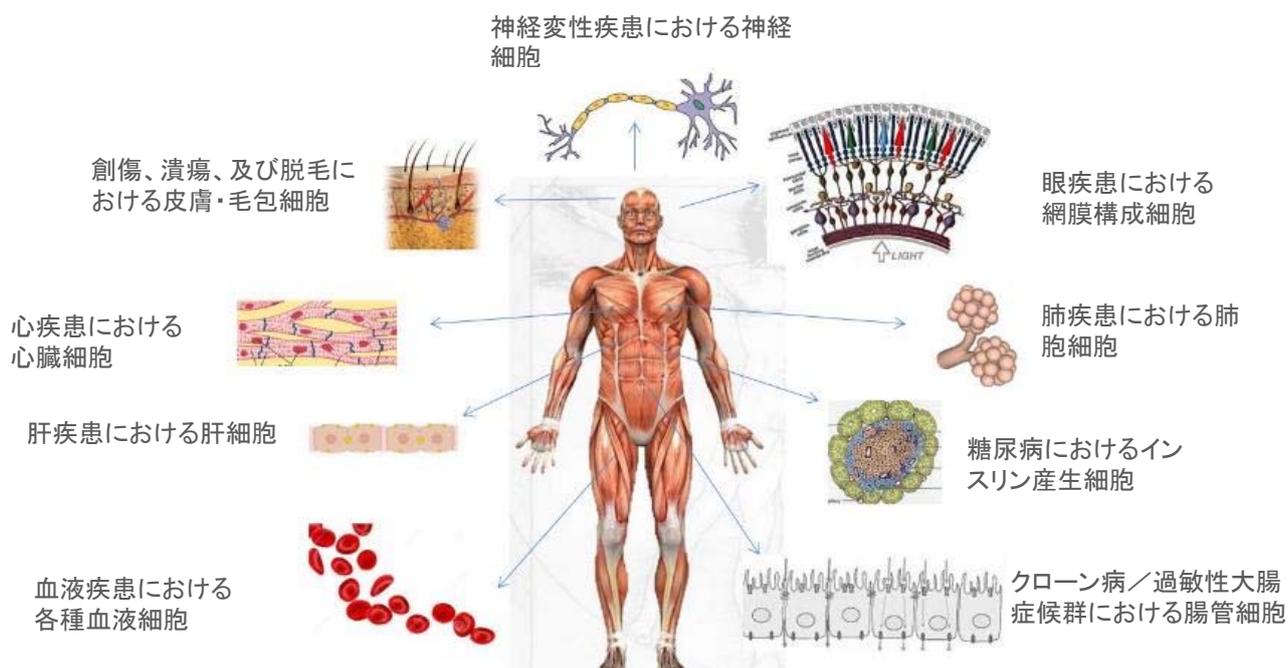
- **安全性**: 細胞はヒト由来の究極的な「天然物」である
- **有効性**: 病態進行を抑制するだけでなく、理論的には失われた機能の完全回復も期待できる
- **反応性**: 細胞のみがその環境を認識し、反応する(例: 糖センサー→β細胞からのインスリン分泌)

再生医療における多能性幹細胞(PSC)由来組織の利点

- 細胞の供給がほぼ無制限である
- GMPに適合した病原体フリーの条件下で生産可能
- ロット間の差を最小にして生産可能
- 特性解析を詳細に行うことができ、最適な治療効果を確実に得られる



多能性幹細胞(PSC) – 体を構成する基となる細胞



I はじめに

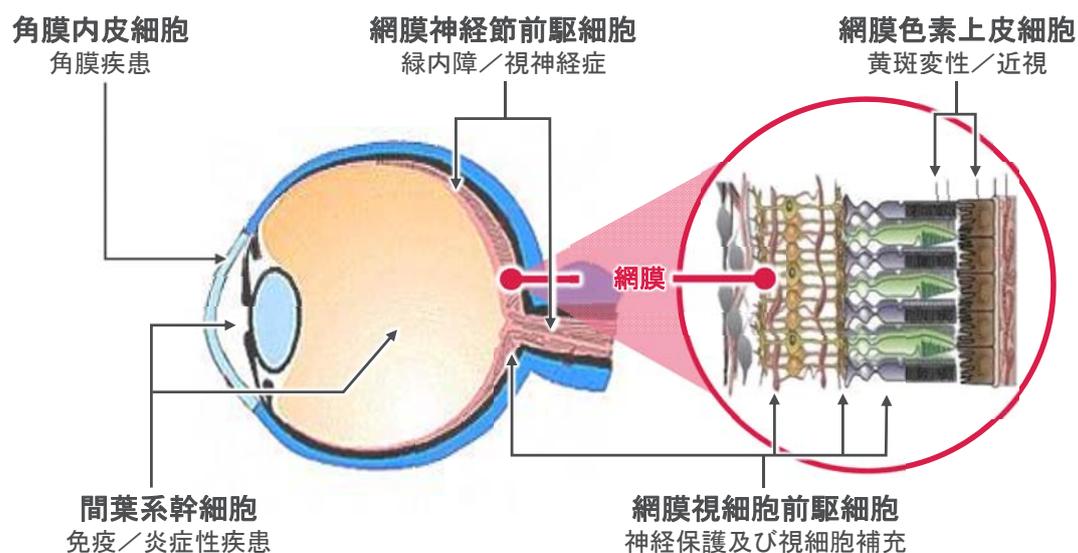
II **眼科領域プログラム**
(網膜色素上皮細胞(RPE)、視細胞前駆細胞、網膜神経節前駆細胞(RGP)、及び角膜内皮細胞)

III 他の疾患領域への応用
(血管芽細胞由来間葉系幹細胞(HMC)、及び血管前駆細胞)

IV 日本のアカデミアとの共同研究



眼科疾患のプログラム



視力低下に伴うコストは世界規模で3兆ドル



網膜色素上皮細胞 (RPE)

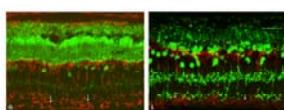


RPEプログラム - 実績

10



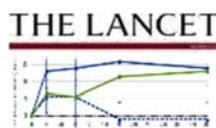
ヒトのRPEプログラムを開始



動物においてhESC-RPEが視力低下を防いだとする初の論文が公表される



SMDを適応症とした治験 NCT01469832 が英国で認可される



hESC-RPEの長期安全性及び潜在的な有効性シグナルについての論文



Ocata Therapeuticsを買収し、名称をAIRMIに変更

2003

2004

2006

2010

2011

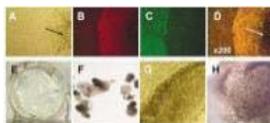
2012

2014

2015

2016

ヒト多能性幹細胞由来RPEについての分化誘導及び特徴を記載した初の論文が公表される



SMDを適応症とした治験 NCT01345006 がFDAにより認可される

萎縮型AMDを適応症とした治験 NCT01344993がFDAより認可される

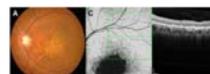


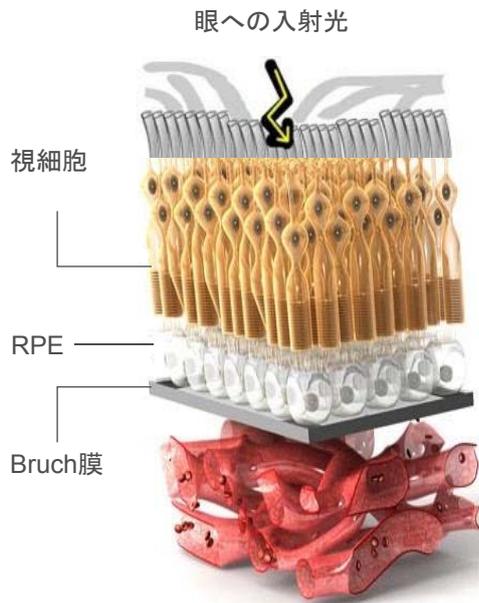
SMD及び萎縮型AMDを適応症とした韓国での治験がKFDAより認可される

多能性幹細胞 (hESC-RPE) について、全ての疾患を通じて初めてヒトでの安全性を確認した報告が公表される



アジア人患者を対象としたhESC-RPEの安全性を検証した研究が公表される





RPE層の機能

- 重要な栄養素、増殖因子、イオン、水分の供給
- 光色素及びビタミンAのリサイクル
- 視細胞外節の貪食作用
- 視細胞層の解毒
- 血管新生の抑制
- Bruch膜の維持
- 眩光緩和及びUV保護



Modified from scienceofamd.org

網膜変性疾患

**AMD及びSMDは
先進国における成人及び若年層での
失明原因の第一位**

- AMDの患者数は世界規模で2040年までに2億8,800万人に増加すると予想される
- SMD及び萎縮型AMD (AMDの症例の80~90%を占める)は未だ治療法が存在しない
- 米国だけでも、視力低下／失明による経済的負担は2050年までに7,170億ドルに達すると予想される



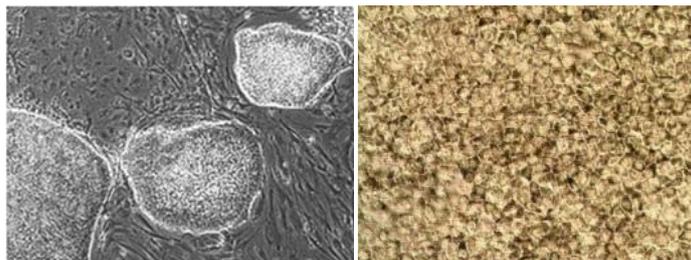
AIRM は、米国において、以下の黄斑変性の治療を目的としたhESC由来RPEの2つの第I/II相試験を完了し、良好な結果を得た：

- 萎縮型AMD
- SMD

欧州では、SMDの治療を目的とした、多能性幹細胞であるhESC由来RPEを用いた唯一の治験が完了した

RPEはES細胞から確実に作製できる

- 多数のhESC細胞株を検討した結果、継代培養、細胞の特性解析および拡大培養が可能なRPE細胞株が再現性を持って作製された
- 広範囲の特許保有



hESC

RPE



AIRMのRPEプログラム：今後の予定

**製品発売に向けた新たな一歩：
萎縮型AMDを対象とした第Ib/II相 用量設定POC試験を、
新たなES細胞株と製剤で、2017年前半に開始する予定**

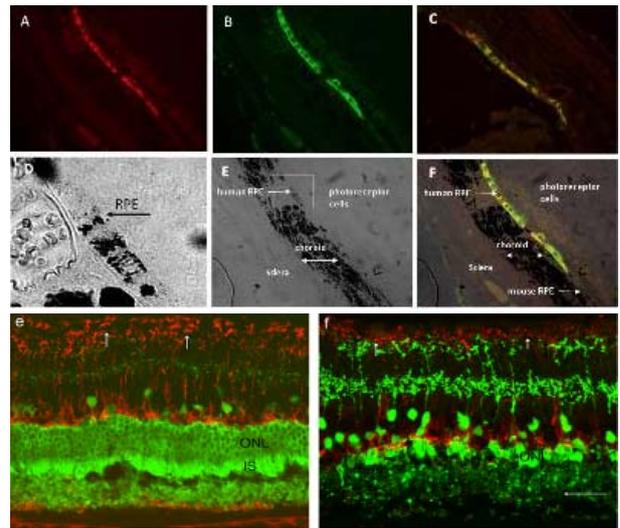
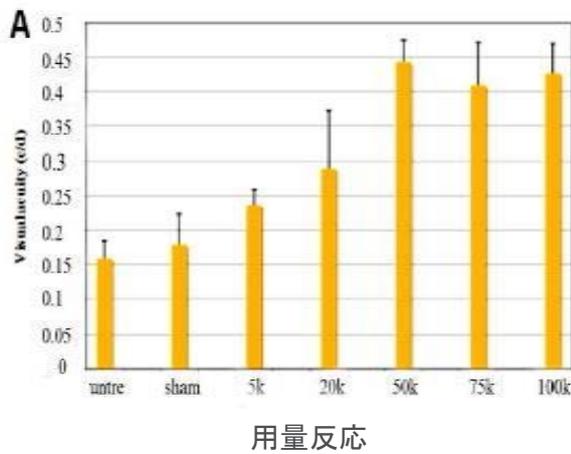
新たな細胞株と製剤の利点

- これまでのES細胞株由来RPE細胞と同等の前臨床データ
- 2005年改定の米国FDAのtissue donor compliance regulationsに完全適合
- 培養時異種成分の混入の恐れがなく患者採血が不要
- 安定供給を確保するより大きな細胞バンク
- 製剤化後の保存可能期間がより長く、製剤調製拠点の集約化が可能
- 注射時の細胞ロスや投与部位での細胞デブリ（破壊片）を減らす細胞保護効果
- 臨床試験に関する高い実現可能性

これまでの細胞株による萎縮型AMDを対象とした第II相PORTRAY試験は、細胞株を変更するため、既に中断



RCSラット (90日目)



RCS: Royal College of Surgeons
Lanza and colleagues, Cloning and Stem Cells 8(3):189-199, 2006

hESC-RPEの臨床試験

38名の患者に移植し、安全性が確認されている



米国での臨床試験

萎縮型AMD

13名の患者に移植
(投与細胞数 50~200 x 10³)

SMD

13名の患者に移植
(投与細胞数 50~200 x 10³ cells)

欧州での臨床試験

SMD

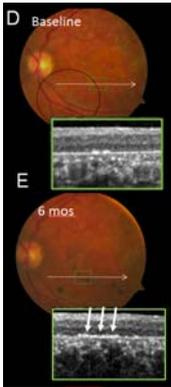
12名の患者に移植
(投与細胞数 50~200 x 10³)



THE LANCET

Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies

Silvestro D. Schvartz, Carl D. Regillo, Byron L. Lam, Dean Elliott, Philip J. Rosenfeld, Nand Z. Granger, Jean Pierre Hubschman, Janet L. Davis, Gail Hellmuth, Marc Spina, Joseph Maguire, Roger Gray, Jane Balaram, Ronaldski H. Ostrick, Debra Monk, Matthew Vincent, Eddy Anglade, Lucian V. Del Priore, Robert Lanza



結果の概要

- 移植細胞に関連した安全性に対する懸念はなかった
- 長期の生着及び生存の明らかなサインが示された



1日目

2ヵ月目

6ヵ月目

1年間の経過観察中、SMD及び萎縮型AMDの両臨床試験では、いずれの試験においても参加した患者にRPE処置眼での視力の有意な改善が認められた

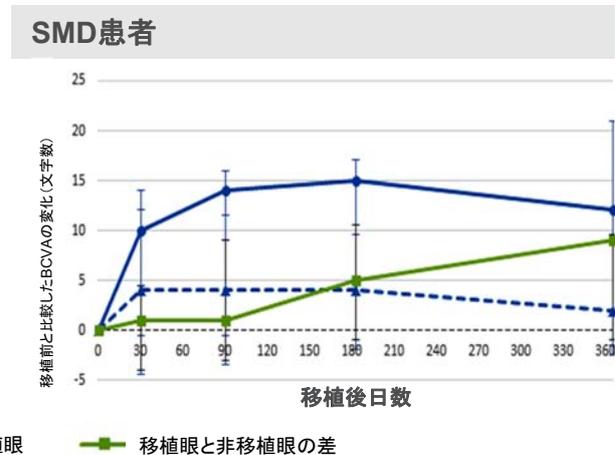
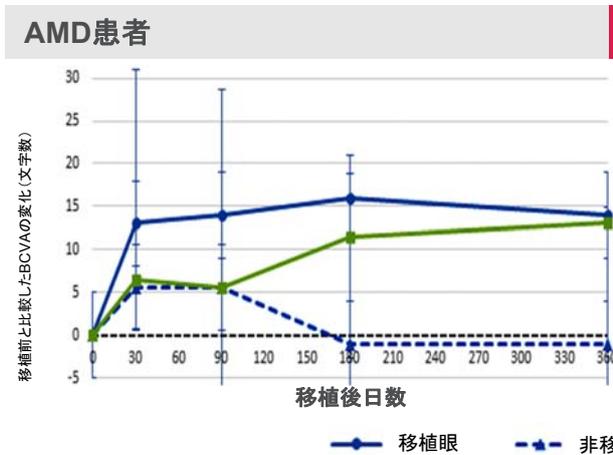
- 18名中8名(44%)に3ラインを上回る改善が認められた
 - 18名中3名(17%)に1~3ラインの改善が認められた
 - 18名中6名(33%)が安定状態を維持した
 - 18名中1名(6%)に1ラインを上回る減少が認められた
- 非移植眼では、同期間中において、同様な視力回復は認められなかった



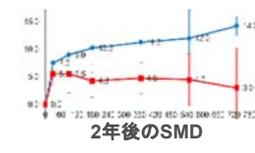
Lanza and colleagues, Lancet 2015; 385: 509-16

第III相試験の結果

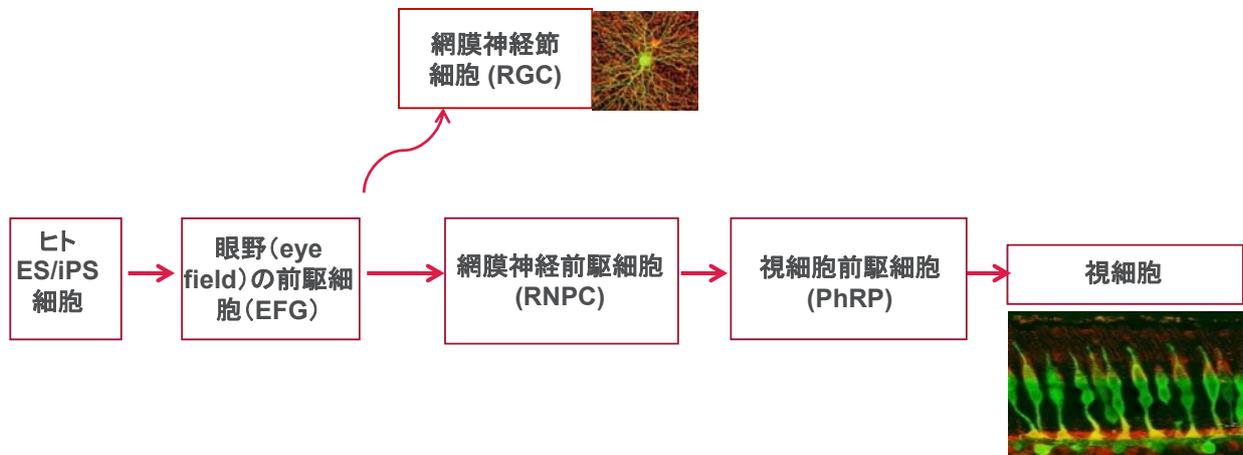
AMD及びSMD患者のBCVAにおいて、ベースラインに比較してポジティブな変化が確認された



アップデート:
AMD及びSMD患者はいずれも、BCVAの改善が移植後2~3年間継続している



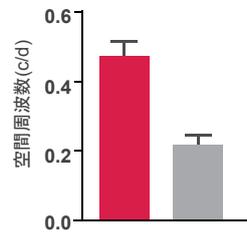
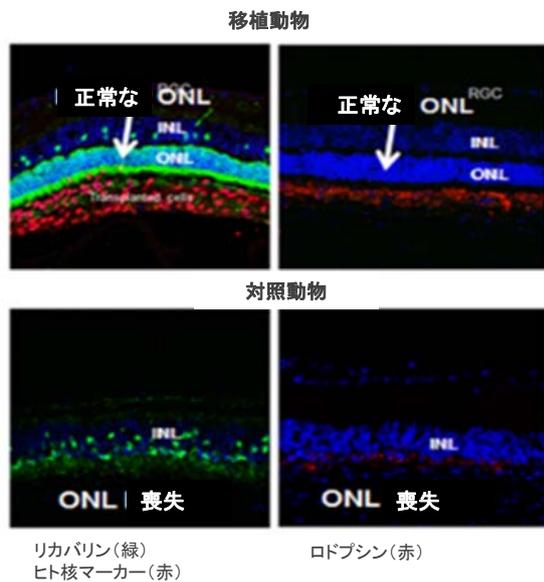
BCVA: 最良矯正視力
Lanza and colleagues, Lancet 2015; 385:509-16



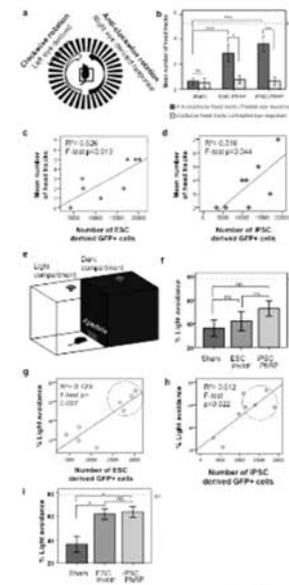
3~4か月間のPSCからの分化プロセスの結果、高純度(約95%)PhRPが得られる
2か月間のPSCからの分化プロセスの結果、高純度(約99%)のRGPが得られる

視細胞前駆細胞

視細胞前駆細胞は完全に視力を喪失した動物の視力を回復させる



移植細胞と宿主組織との結合性
 シナプトフィジンが宿主組織と移植細胞間に局在していることから、移植細胞と宿主網膜の間のシナプス伝達を示される(破線は宿主と移植細胞の境界を表す)

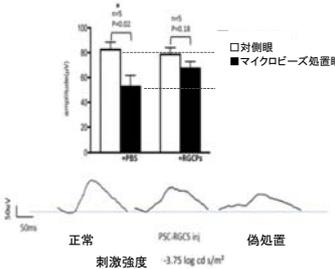
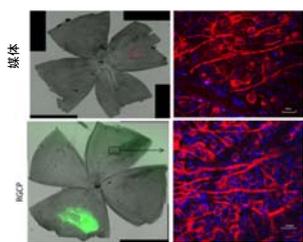
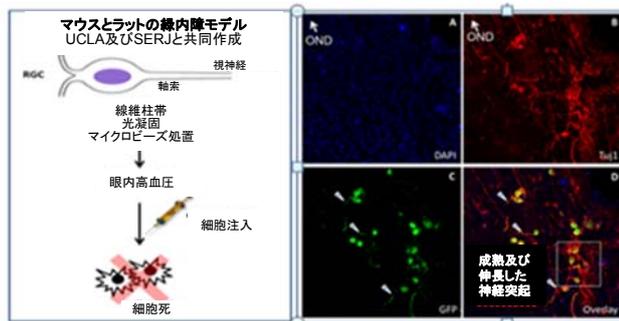


ONL: 網膜外核層
 Lanza and colleagues, Nature Scientific Reports 2016 Jul13;6:29784. doi: 10.1038/srep29784

網膜神経節前駆細胞 (RGP)



マイクロビーズを用いたマウス緑内障モデルにおいてRGPの移植により宿主RGCの生存が改善



緑内障マウスにおいてRGPはpSTR振幅を強化する
pSTRは、マウスにおけるRGC機能の最も感受性の高い指標

RGP: 網膜神経節前駆細胞

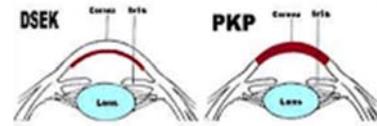


角膜内皮細胞



角膜内皮細胞 (CEC) をhESCから分化させることが可能であり、分化した細胞は成人の正常な角膜内皮細胞に酷似

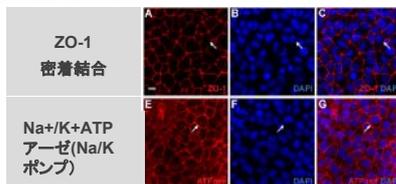
- 角膜に関連した失明 (corneal blindness) は1,000万人
- 角膜は最も多い移植臓器 (1/3は内皮細胞の障害による)
- 治療法: 角膜全体の移植としての「全層角膜移植手術 (Penetrating Keratoplasty)」
角膜内皮の移植とデスメ膜の処置 (DSEK) が普及してきた



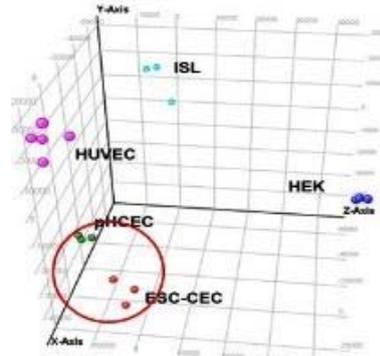
RESEARCH ARTICLE

Efficient Generation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Corneal Endothelial Cells by Directed Differentiation

Kathryn L. McCabe¹, Noelia J. Kunzevitzky^{2,3,4}, Brian P. Chiswell^{1*}, Xin Xia¹, Jeffrey L. Goldberg^{1,5}, Robert Lanza^{1*}



hESC-CECは正常なCECに類似



網羅的遺伝子解析:hESC-CECと成人CECはほぼ一致



Lanza and colleagues, PLoS One 2015 Dec 21;10(12):e0145266. doi: 10.1371/journal.pone.0145266. eCollection 2015. Washingtoneye.com

本日の内容

I はじめに

II 眼科領域プログラム
(網膜色素上皮細胞 (RPE)、視細胞前駆細胞、網膜神経節前駆細胞 (RGP)、及び角膜内皮細胞)

III 他の疾患領域への応用
(血管芽細胞由来間葉系幹細胞 (HMC)、及び血管前駆細胞)

IV 日本のアカデミアとの共同研究



血管芽細胞由来間葉系幹細胞 (HMC)

血管芽細胞由来間葉系幹細胞 (HMC)

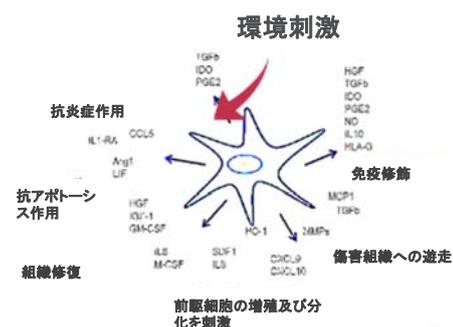
HMCは組織由来のMSCよりも若く(BM-MSCよりも30,000倍拡大培養できる)、強力である。6種の前臨床モデルでproof-of-conceptが実証された。

- HMCの効率的な生産法を開発済み
- HMCは免疫修飾性であり、免疫抑制は不要
- 細胞の存続は一時的であり、発がん性のリスクはきわめて低い
- プラットフォーム技術となる(6適応症で治療の可能性が示された)



HMCは臨床で使用される他のMSCよりも優れている

- BM及びCB MSCに比較して治療効果が大きい
- BM及びCB MSCに比較して遊走性が優れている
- BM及びCB MSCに比較してIL-6の量が低減
- 細胞の供給源に限界がない(かつバラツキがない)





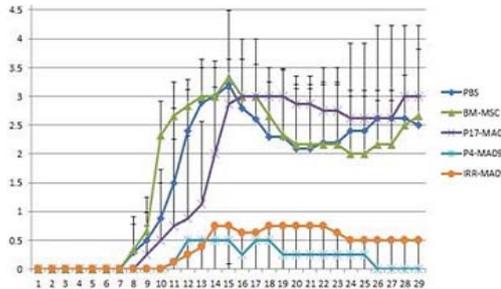
Stem Cell Reports
Article



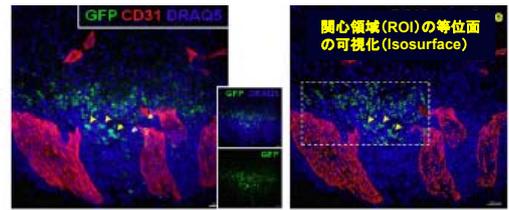
OPEN ACCESS

Human ESC-Derived MSCs Outperform Bone Marrow MSCs in the Treatment of an EAE Model of Multiple Sclerosis

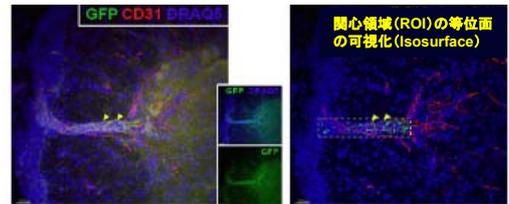
Xiaofang Wang,^{1,2,3} Erin A. Kimbrel,^{2,3} Kumiko Ijichi,⁴ Debayon Paul,⁵ Adam S. Lanza^{1,2,3}, Jianlin Chu,¹ Nicholas A. Kouris,⁶ Gregory J. Yvanian,⁷ Shu-Jiang Liu,³ Joel S. Pachter,⁸ Stephen Crocker,⁹ Robert Lanza,^{1,2,3} and Ren-He Xu^{1,2,3,4}



hES-MS (Envy-GFP+) Day 14



BM-MS#5 (GFP+) Day 14



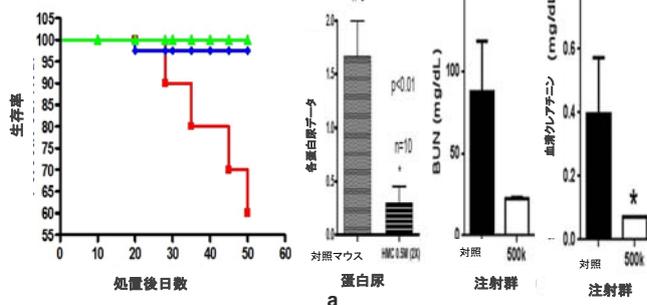
- HMCはEAEの臨床症状を劇的に低減
 - 予防的及び治療的に抑制
- *In vitro*でT細胞機能を抑制
- (HMCとBM-MSの比較における)サイトカイン発現の差異
- (hESC-MSとBM-MSの比較における)傷害組織への遊走能の差異



Lanza and colleagues, Stem Cell Reports 2014 Jun 6;3(1):115-30. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.020. eCollection 2014.



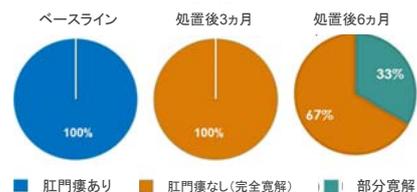
Human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells preserve kidney function and extend lifespan in NZB/W F1 mouse model of lupus nephritis
Austin Thiel, Gregory Yvanian, Maria-Dorothea Nastke, Peter Morales, Nicholas A. Kouris, Erin A. Kimbrel & Robert Lanza



Research Article
For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com



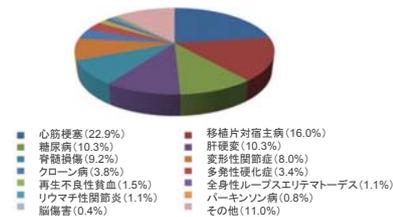
Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived MSCs: a canine model of human fistulizing Crohn's disease



Lanza and colleagues, Nature Scientific Reports 2015 Dec 2;5:17685. doi: 10.1038/srep17685.
Lanza and colleagues, Regenerative Medicine 2016 Jan;11(1):33-43. doi: 10.2217/rme.15.69.

- 100種以上の自己免疫疾患
- 多発性硬化症
- 変形性関節症
- ループス
- 再生不良性貧血
- クローン病／過敏性腸症候群
- 慢性疼痛
- 下肢虚血
- 心不全／心筋梗塞
- 脳卒中
- 移植片対宿主病
- 脊髄損傷
- 肝疾患
- 腎疾患
- 肺気腫／肺疾患
- 損傷治癒（潰瘍／褥瘡／熱傷）
- HSCの移植／放射線療法を受けたがん患者
- 眼疾患（ブドウ膜炎、網膜変性、緑内障）

現在MSCによる治療を行っている疾患の割合



hES/hiPS-MSCは臨床応用に理想的な特性を持つ

- 免疫抑制を必要としない
- 存続が一過性
- 放射線処置が可能

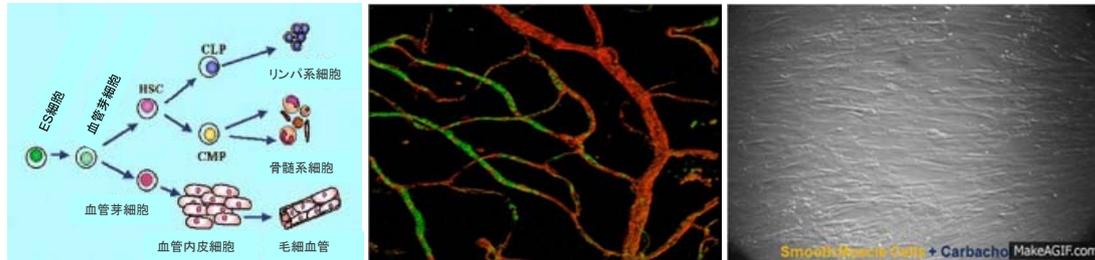
血管前駆細胞

PSCから分化させた血管前駆細胞による血管傷害の修復

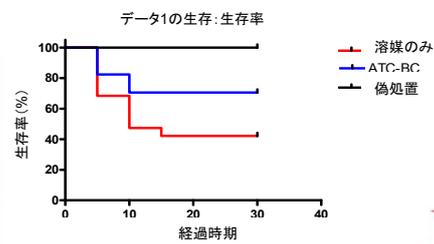
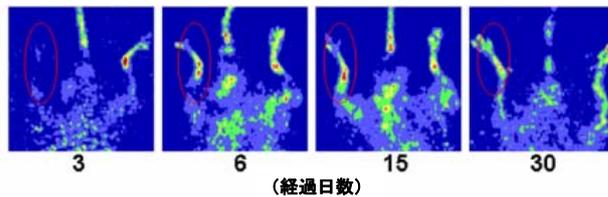
nature **methods**

Generation of functional hemangioblasts from human embryonic stem cells

Shi-Jiang Lu¹, Qiang Feng¹, Sergio Caballero², Yu Chen³, Malcolm A S Moore³, Maria B Grant² & Robert Lanza¹



血管芽細胞は虚血肢への血流を回復させ、重篤な心筋梗塞発症後の死亡率を半減させる



Lanza and colleagues, Nature Methods 2007 Jun;4(6):501-9.

本日の内容

I はじめに

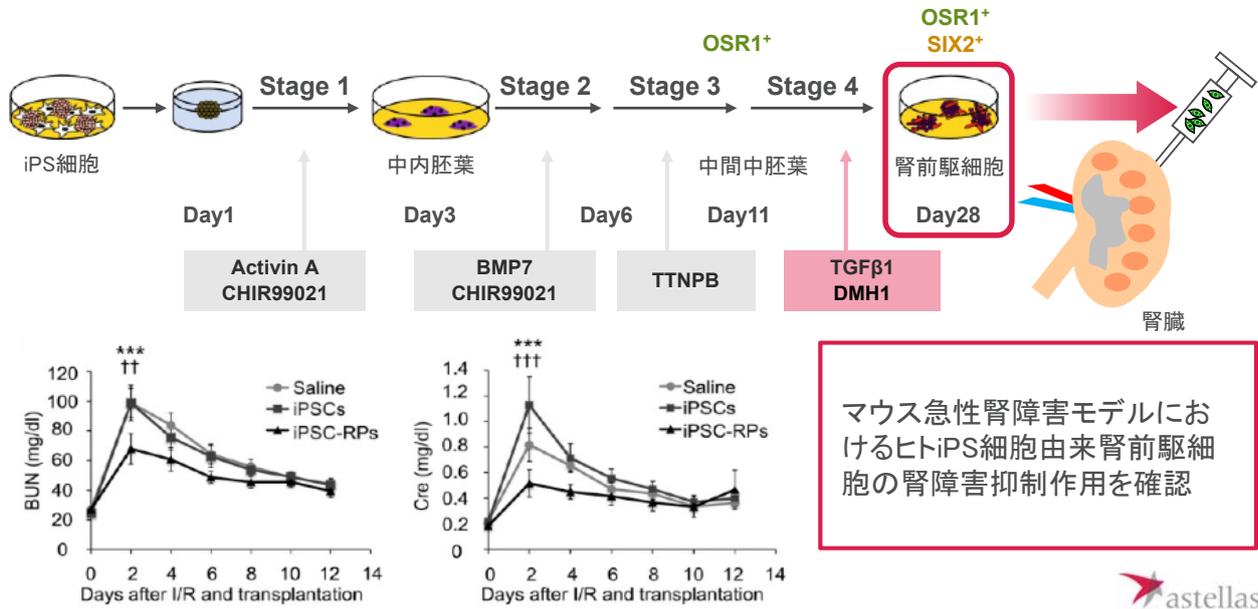
II 眼科領域プログラム
(網膜色素上皮細胞(RPE)、視細胞前駆細胞、網膜神経節前駆細胞(RGP)、及び角膜内皮細胞)

III 他の疾患領域への応用
(血管芽細胞由来間葉系幹細胞(HMC)、及び血管前駆細胞)

IV 日本のアカデミアとの共同研究



腎疾患に対する新たな細胞医療の可能性を探索



T. Toyohara et al, Stem Cells Trans Med 2015; 4:980-992

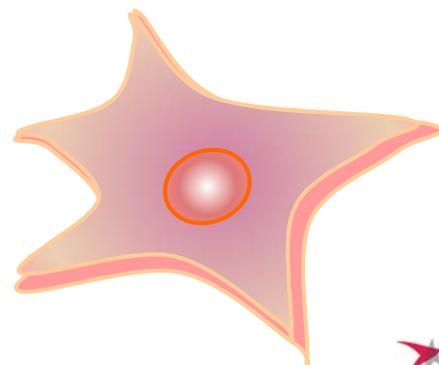


次世代の細胞医療に関わる研究開発で共同研究講座を設置



次世代の医療として期待される細胞医療の実用化を前進させるために必要な新たな技術基盤の開発

- 細胞ソース開発
- 細胞加工技術
- 細胞の高機能化
- 治療効果向上



**再生医療の潜在力を
最大限に引き出すことにより、
科学の進歩を患者さんの価値に変える**

注意事項

この資料に記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述及びその他の過去の事実ではない記述は、アステラスの業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知及び未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。様々な要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化及び関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品及び既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、この資料に含まれている医薬品(開発中のものを含む)に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。