



## タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法 & がん免疫療法における新たな領域



クリス・アレント, PhD  
オンコロジードラッグディスカバリーユニット、ヘッド  
武田薬品工業株式会社  
東京  
2019年11月21日

Better Health, Brighter Future

## 根治を目的としたがん免疫療法のパイプラインが具体化



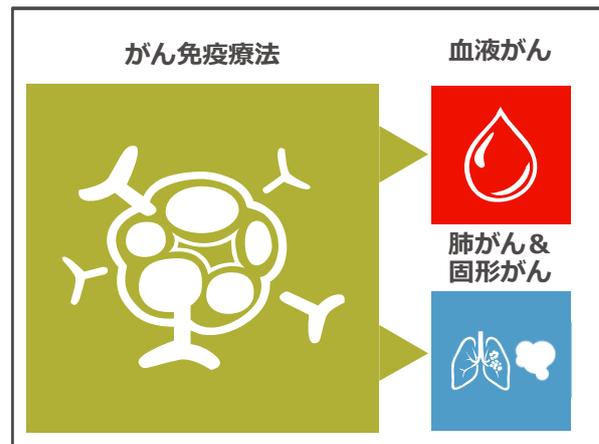
### ウェーブ 1

タケダのグローバルブランドを補完する新規候補物質

血液がん	<b>TAK-924</b> 2021年度承認予定
	<b>TAK-007</b> 2023年度承認予定
肺がん & 固形がん	<b>TAK-788</b> 2021年度承認予定
	

### ウェーブ 2

がん免疫療法および細胞療法における主要なプラットフォーム



# パートナーシップが 当社の差別化された早期臨床パイプラインを推進



## 独自の パートナー シップ・ モデル



- 革新的な破壊力のあるプラットフォーム
- 「オープンラボ」モデルでの機敏性

## 差別化された ポート フォリオ

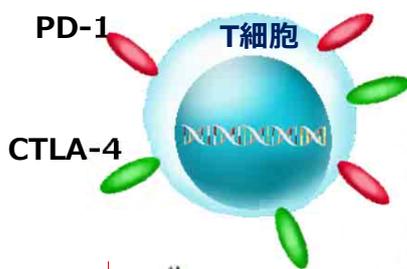


- 先天性免疫の活用
- 固形がんに着目

# がん免疫療法における最初のブレイクスルーはT細胞を標的



## T細胞チェックポイント阻害剤

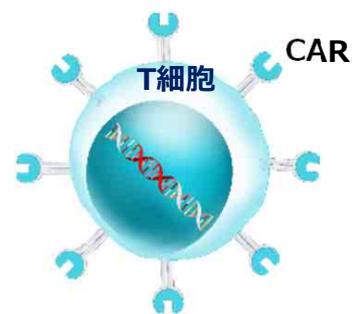
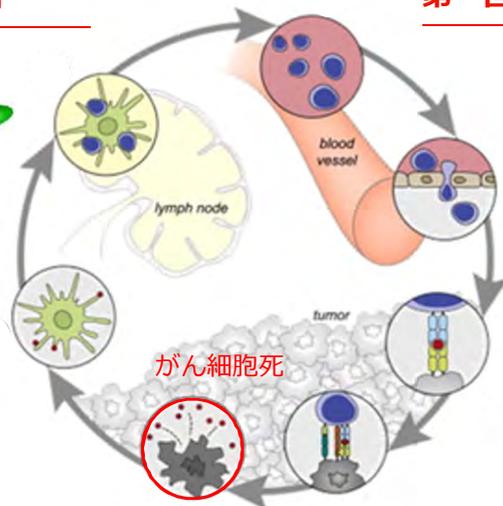


KEYTRUDA

OPDIVO  
(nivolumab)

YERVOY  
(ipilimumab)

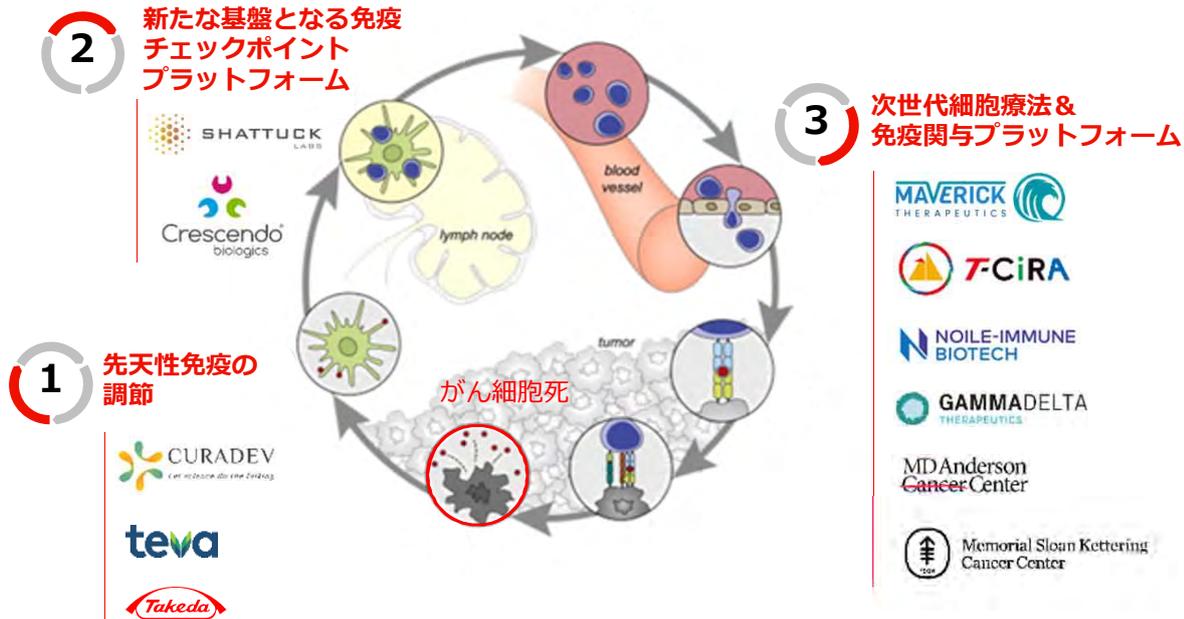
## 第一世代のCAR-T細胞療法



YESCARTA<sup>®</sup>  
(tisagenlecleucel) Takeda

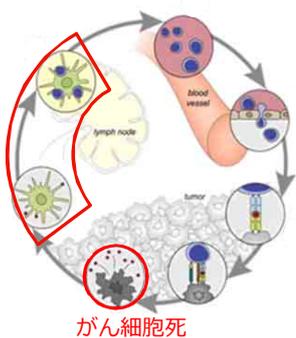
KYMRIAH<sup>™</sup>  
(tisagenlecleucel) Takeda

# がん免疫サイクルの新規機序に着目



出典：Chen & Mellman, *Immunity* 2013

## ① 先天性免疫調節を標的とした取り組みから現れた新たな強み



**高い  
アンメット  
ニーズ**

現在の免疫療法に対して難治性/  
奏功が認められない患者さん

**当社の  
差別化された  
アプローチ**

先天性免疫を利用した全身療法が、  
治療の対象となるがん腫を増やし、  
効果と持続性を増強する

プラットフォーム	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
STING アゴニスト 	・ 先天性免疫を介した 適応免疫の活性化	TAK-676 (STINGアゴニスト) 標的化したSTINGアゴニスト	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████
SUMOylation	・ 先天性免疫エンハンサー	TAK-981 TAK-981 (ADCC併用)	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████
Attenukine™ 	・ 標的化した減弱IFN-α	TAK-573 (CD38-Attenukine) 次世代Attenukine	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████

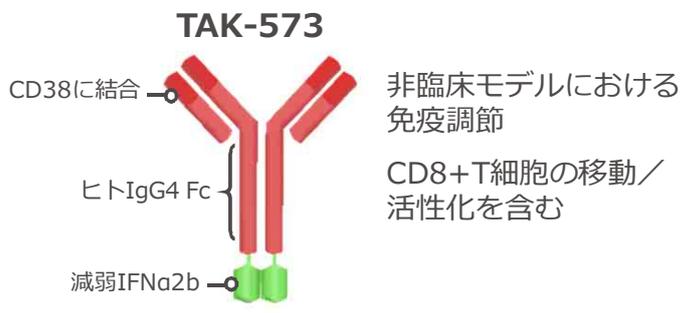
ADCC = 抗体依存性細胞傷害

☒ = ファーストインクラス | 51

# 1 ATTENUKINETMプラットフォームは直接的腫瘍細胞傷害と免疫調節の両方を誘発する

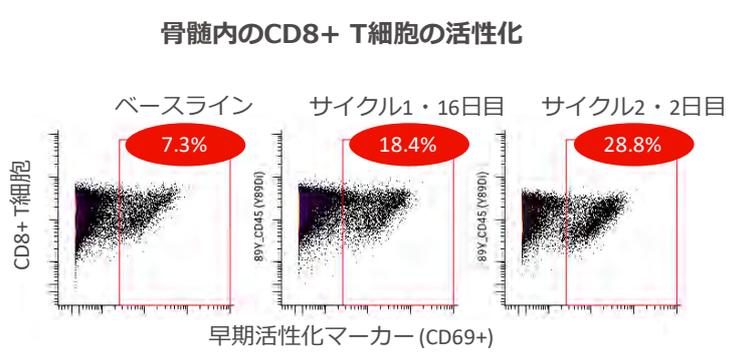


## 標的化した減弱I型インターフェロン（ペイロード）

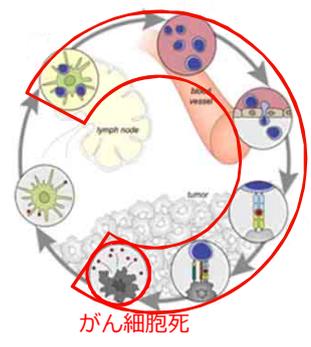


FPI = 最初の被験者の登録 R/R MM = 再発/難治性多発性骨髄腫  
POM = 作用機序の検証

## R/R MMを対象とした実施中の臨床第1相試験におけるPOM



# 2 新たな基盤となる次世代の免疫チェックポイント調節療法



**高いアンメットニーズ**

現在のチェックポイント調節因子は大多数の患者で全生存期間を改善できず

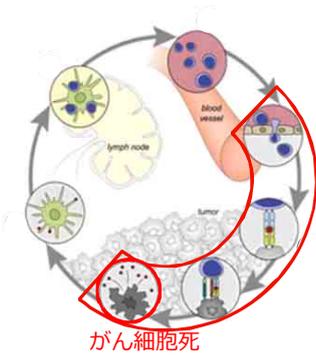
**当社の差別化されたアプローチ**

治療の対象となるがん腫を増やし、効果を増強するようにデザインされた新規クラスのチェックポイント阻害剤

プラットフォーム	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
Humabody Vh 	・ 独自の薬理作用	Concept 1 Concept 2		
アゴニスト指向性チェックポイント 	・ 共阻害 & 共刺激	TAK-252/SL-279352 TAK-254/SL-115154		

Vh = 重鎖可変ドメイン

## 2020年度末までに 新規の5種類の細胞療法プラットフォームを臨床入りへ



### 高い アンメット ニーズ

現在のCAR-T細胞療法には大きな課題があり、また、固形がんに必要な効果がない

### 当社の 差別化された アプローチ

新規の細胞プラットフォーム&エンジニアリングを活用して血液&固形がんにおける欠点に対応する

### 先天性免疫プラットフォーム

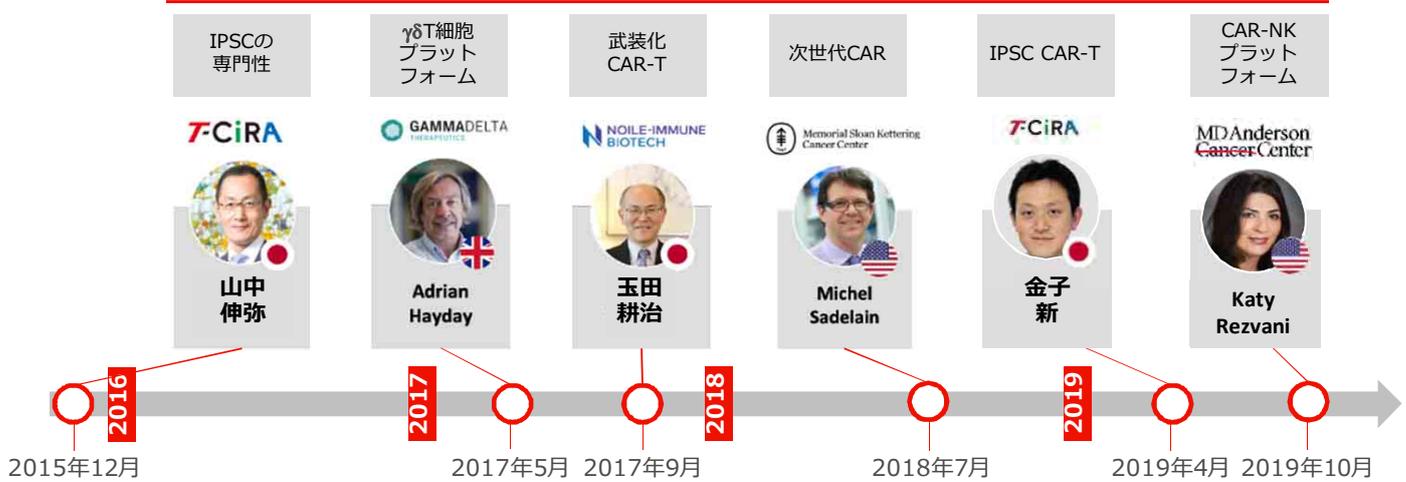
- 腫瘍細胞傷害の複数の機序
- 「既製品」(‘Off-the-shelf’)
- 固形がんでの使用



NK = ナチュラルキラー

## 優秀な革新者たちのネットワークが タケダのCell Therapy Engineをさらに加速

### 最先端のエンジニアリング&細胞プラットフォーム



IPSC = 人工多能性幹細胞    NK = ナチュラルキラー

サデレイン博士は次世代CARに関連する特許、MSKからタケダがライセンス導入した知的財産の共同発明者。これらのライセンス協定の結果、サデレイン博士およびMSKはこれらの研究活動に経済的利害関係を有する。

★  
タケダの細胞療法  
トランスレーショナル・エンジン

★  
初の臨床開発段階  
パートナーシップ

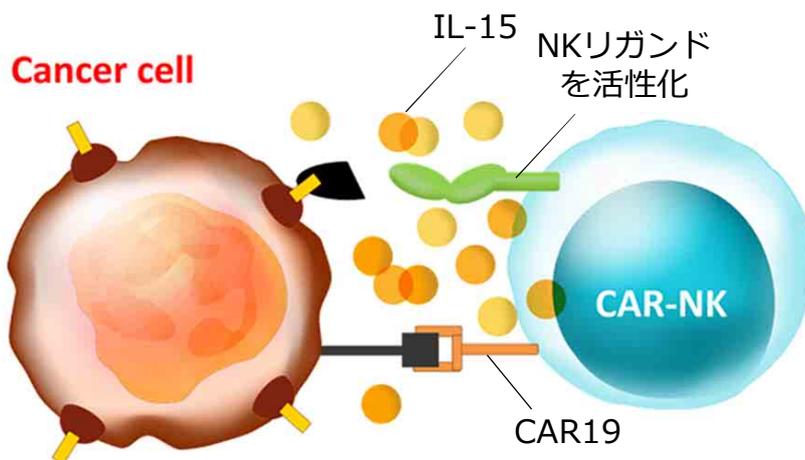
3 タケダは大きな変革をもたらす可能性のあるCAR-NKのパートナーシップに着手、2021年にピボタル試験開始の可能性



**NK CAR  
プラットフォーム  
フォーム**

複数の  
腫瘍細胞傷害機序

先天性免疫と  
適応免疫の増強作用



3 既製化された ("OFF-THE-SHELF") 4種の新規CAR-NK療法を開発中



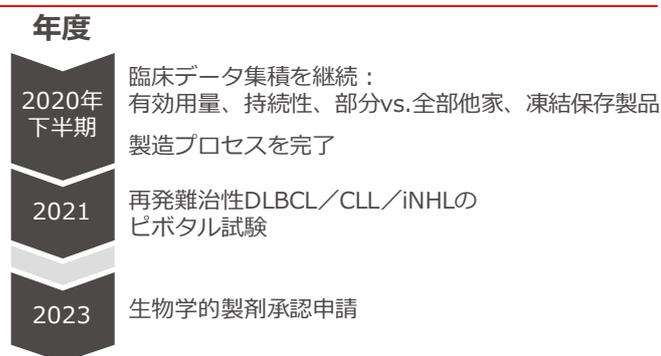
**患者さんの価値への提案**

すぐに投与でき、強い効果を安全に得られる、既製化されたCAR-NK療法は、外来およびコミュニティでの治療を可能にする

G7における初期の可能性 (CD19) *	
3L+ DLBCL	~8,000
3L+ CLL	~5,000
3L+ iNHL	~6,000

より早期の治療ラインへ移行できる可能性

**プラットフォーム価値の変曲点**



プラットフォーム	パートナー	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
CAR-NK (同種臍帯血)	MDAnderson Cancer Center Dr. Katy Rezvani	・ 非自家NK細胞療法	TAK-007 (CD19 CAR-NK) BCMA CAR-NK プラットフォームの拡大	████████████████████	████████████████████

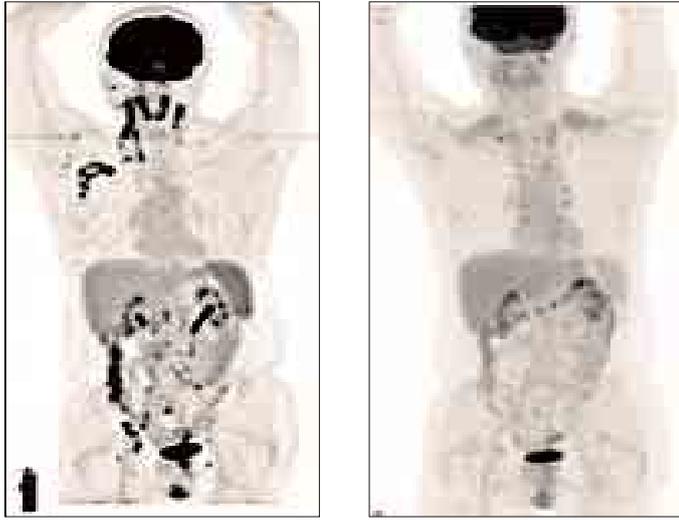
🚩 = ファーストインクラス

CLL = 慢性リンパ球性白血病 DLBCL = びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 iNHL = 低悪性度非ホジキンリンパ腫  
\*規制当局による承認の結果、G7市場において初期に治療可能と想定する推定患者数

### ③ 最初の投与を受けた患者さんで劇的に完全奏効を示した

47歳の再発の形質転換DOUBLE-HIT  
(C-MYC / BCL-2) DLBCL男性患者

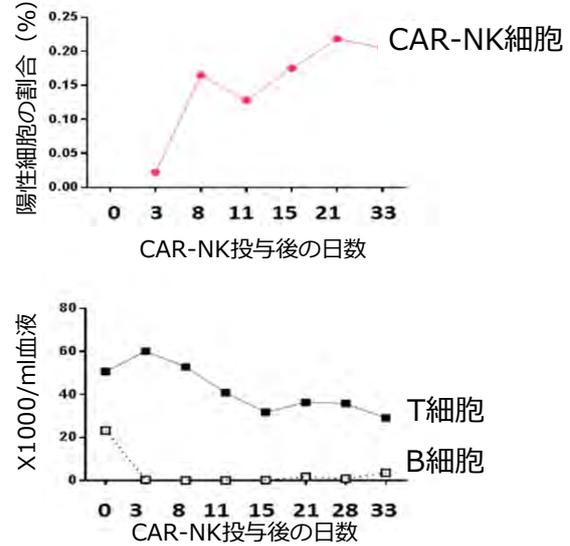
末梢血におけるCAR-NKと内在性T細胞  
およびB細胞の動態比較



ベースラインの画像

CAR19-NK投与30日後

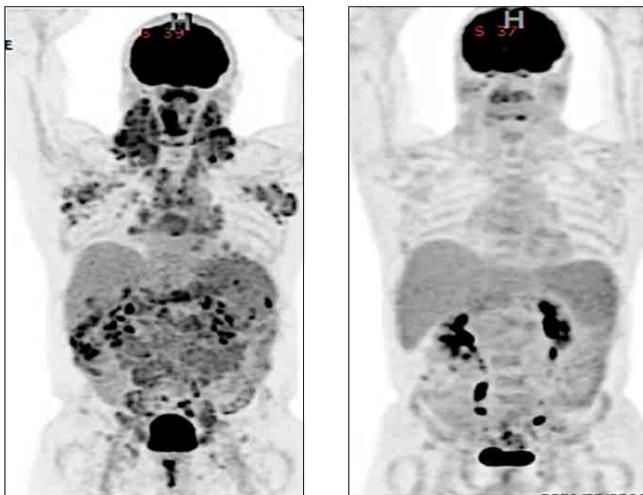
ケイティ・レスヴァニ博士 (MD Anderson Cancer Center) によるデータ



### ③ 治療歴の多い患者における目覚しい奏効

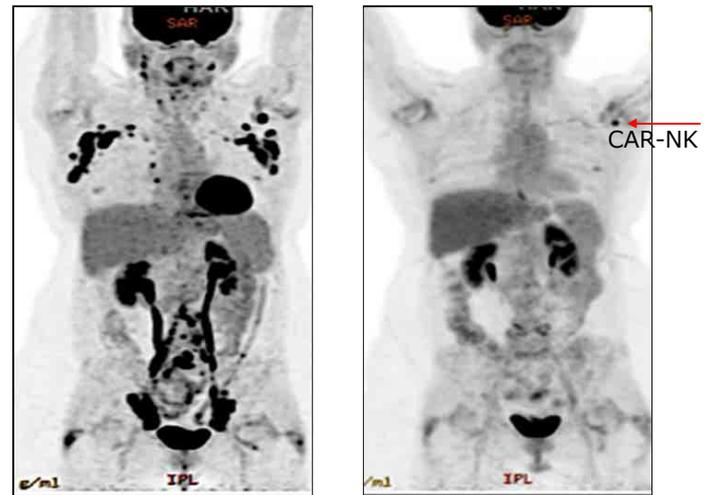
61歳CLL/リヒターの形質転換男性患者  
(5ラインの治療歴)

60歳CLL/リヒターの形質転換女性患者  
(5ラインの治療歴)



ベースラインの画像

CAR19-NK投与30日後



ベースラインの画像

CAR19-NK投与30日後

リヒターの形質転換でCR、CLLでSD

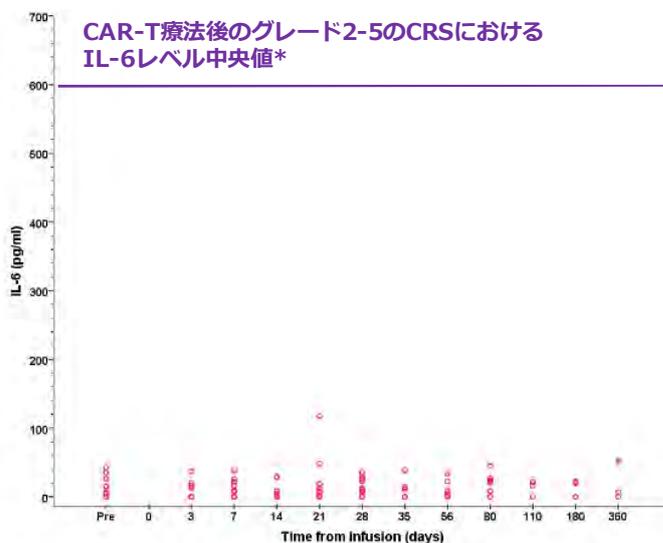
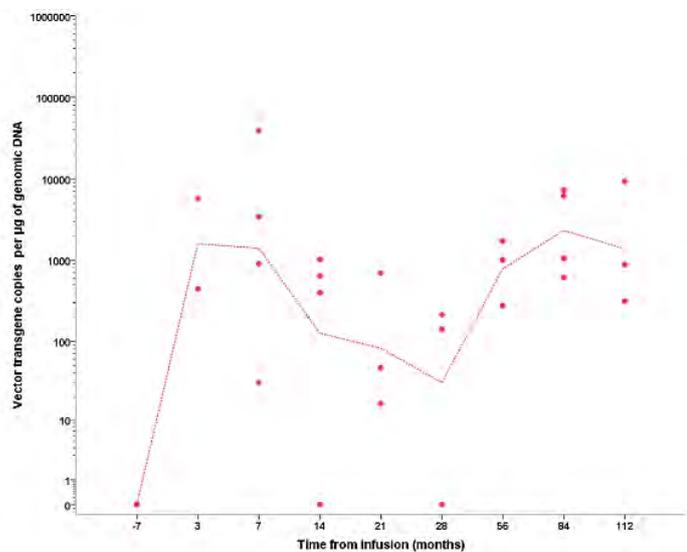
CLL = 慢性リンパ球性白血病 CR = 完全寛解 SD = 病勢安定  
ケイティ・レスヴァニ博士 (MD Anderson Cancer Center) によるデータ

### 3 CAR-NK細胞は患者の体内に残り、サイトカイン放出症候群（CRS）を引き起こさず



CAR-NK細胞は投与後4カ月間体内に残る

CAR-NK投与後のIL-6レベルから、CRSは示唆されず



\*Turtle et al. 2017  
ケイティ・レスヴァニ博士（MD Anderson Cancer Center）によるデータ

### 3 複数患者におけるCAR-NKの有効性&毒性



	診断	治療ライン	HLA適合	CRS/ 神経毒性	完全奏功
用量 レベル1	DLBCL - 再発形質転換double-hit	3 ASCTを含む	部分一致	無し	✓
	DLBCL - 難治性	7	部分一致	無し	PD
	CLL	4 イブルチニブおよび ベネトクラクスを含む	部分一致	無し	✓
用量 レベル2	CLL	4 イブルチニブを含む	部分一致	無し	PD
	CLL/リヒターの形質転換	5 イブルチニブを含む	部分一致	無し	✓* リヒター
	CLL/移行期CLL	5 イブルチニブおよび ベネトクラクスを含む	部分一致	無し	✓
	CLL	4 イブルチニブを含む	部分一致	無し	✓
用量 レベル3	DLBCL - 難治性	11 ASCTを含む	部分一致	無し	✓
	DLBCL - 再発形質転換double-hit	4 ASCTを含む	部分一致	無し	✓
	濾胞性リンパ腫 - 再発	4 ASCTを含む	不適合	無し	PD
	濾胞性リンパ腫 - 再発	4	不適合	無し	✓

CLL = 慢性リンパ球性白血病  
CRS = サイトカイン放出症候群  
DLBCL = びまん性大細胞型  
B細胞リンパ腫  
ASCT = 自家幹細胞移植  
HLA = ヒト白血球抗原  
PD = 病勢進行

\*リヒターにおける完全奏効

ケイティ・レスヴァニ博士（MD Anderson Cancer Center）によるデータ

### 3 速やかな臨床開発開始によってCell Therapy Engineが複数の「破壊的な」プラットフォームに関する知見を最大化



2020年度末までに5件以上の臨床段階のプログラム

2019年度	2020年度
<p>✓ TAK-007</p> <p>MDAnderson Cancer Center</p> <p>既製品 (Off-the-shelf) CAR-NK</p> 	<p>TAK-102</p> <p>NOILE-IMMUNE BIOTECH</p> <p>サイトカイン+ケモカイン武装化CAR-T</p> 
	<p>CD19 1XX-CAR-T</p> <p>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p> <p>次世代CART シグナル伝達ドメイン</p> 
	<p>GDX012</p> <p>GAMMADELTA THERAPEUTICS</p> <p>ガンマ-デルタT細胞</p> 
	<p>GCC CAR-T</p> <p>Takeda</p> <p>結腸直腸がん</p> 

 血液がん

 固形がん

2021年度以降：  
その他の細胞療法候補

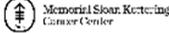
### 3 変革をもたらす可能性のある豊富な早期臨床オンコロジーパイプライン



プラットフォーム	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
STINGアゴニスト	CURADEV ・先天性免疫を介した適応免疫の活性化	TAK-676 (STING アゴニスト) 標的化したSTINGアゴニスト	██████████	██████████
SUMOylation	・先天性免疫エンハンサー	TAK-981 TAK-981 (ADCC併用)	██████████	██████████
Attenukine™	teva ・標的化した減弱IFN-α	TAK-573 (CD38-Attenukine)	██████████	██████████
アゴニスト指向性チェックポイント	SHATTUCK ・共阻害&共刺激	TAK-252 / SL-279353 TAK-254 / SL-115154	██████████	██████████
志賀様毒素A	tem ・新規細胞毒性ペイロード	TAK-169 (CD38-SLTA)	██████████	██████████
IGN 毒素	immun-gen ・固形がんを標的とする抗体薬物複合体 (ADC)	TAK-164 (GCC-ADC)	██████████	██████████
Conditional T細胞engagers	MAVERICK THERAPEUTICS ・新規の固形がんプラットフォーム	MVC-101 (EGFR COBRATM)	██████████	██████████
細胞療法プラットフォーム	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NOILE-IMMUNE BIOTECH, MDAnderson Cancer Center, GAMMADELTA ・既製品 ('Off-the-shelf') 細胞療法	TAK-007 (CD19 CAR-NK) <b>2020年度末までに5種類の細胞療法を臨床入り!</b>	██████████	██████████

**標的未公表**









血液がん  

████ = ファーストインクラス

# 2019年度に達成した新規候補物質マイルストーンと、 2020年度までの重要なマイルストーン<sup>1</sup>



## ピボタル試験開始、承認

2019年度上半期	2019年度下半期	2020年度上半期	2020年度下半期
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAK-611 異染性白質シストロフィー 臨床第3相試験開始<sup>2</sup></li> <li>✓ TAK-755 cTTP 臨床第3相試験開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PEVONEDISTAT TAK-924 急性骨髄性白血病 臨床第3相試験開始</li> <li>TAK-788 1L非小細胞肺癌 臨床第3相試験開始</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-721 好酸球性食道炎 承認</li> <li>mHTT ASO ハンチントン病 ピボタル試験開始</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAK-925 ナルコレプシー POCデータ</li> <li>✓ TAK-721 好酸球性食道炎 臨床第2相試験データ(治癒)</li> <li>✓ TAK-101 セリアック病 POCデータ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PEVONEDISTAT TAK-924 高リスク骨髄異形成症候群 臨床第2相試験全生存データ</li> <li>✓ TAK-007 血液がん POCデータ</li> <li>TAK-609 ハンター症候群 (IT) 臨床第3相試験2年データ</li> <li>mHTT ASO ハンチントン病 POCデータ</li> <li>TAK-721 好酸球性食道炎 臨床第3相試験データ(維持)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-788 2L非小細胞肺癌 臨床第2相ピボタル試験データ</li> <li>TAK-573 R/R MM、固形がん POCデータ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-620 R/R CMV SOT &amp; HSCT 臨床第3相試験データ</li> <li>TAK-755 iTTP POCデータ</li> <li>TAK-935 希少小児てんかん POCデータ</li> <li>TAK-906 胃不全麻痺 POCデータ</li> <li>TAK-951 悪心、嘔吐 POCデータ</li> </ul>

- ✖ オンコロジー
- 🔥 希少疾患
- 🧠 ニューロサイエンス
- 🍷 消化器系疾患

✓ は既に達成したマイルストーンを示す

## 重要なデータ読み出し

1. 2019年11月14日時点の重要なマイルストーン日候補。マイルストーン日は現在のデータに基づく推定で、変更の可能性がある  
2. 承認申請試験となる可能性

## サマリー



# 1

非臨床 & 早期臨床  
パイプラインの  
完全なる変換

# 2

先天性免疫 &  
細胞療法を利用した  
がん免疫療法に  
おける差別化された  
ビジネスチャンス

# 3

近い将来において、  
複数プログラムによる  
相乗的な効果により  
固形がんにおける  
R&Dを加速

時刻	アジェンダ
11:00 – 11:05	<b>Welcome &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
11:05 – 11:45	<b>血漿分画製剤の可能性を実現する</b> ジュリー・キム, プラズマ デイライブド セラピーズ ビジネスユニット プレジデント
11:45 – 12:15	<b>血漿分画製剤における革新的かつ持続可能なソリューションに特化した新たな焦点</b> クリストファー・モラビト, プラズマ デイライブド セラピーズ R&Dヘッド
12:15 – 12:45	<b>Q&amp;Aセッション</b>
12:45 – 13:25	<b>昼食</b>
13:25 – 13:35	<b>Welcome back &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
13:35 – 13:45	<b>競争力を有し経営の基本精神に基づいた、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニー</b> クリストフ・ウェバー, 代表取締役社長CEO
13:45 – 14:15	<b>サイエンスから人生を変えるような高度に革新的な医薬品への変換</b> アンディ・ブランブ, R&Dプレジデント
14:15 – 14:40	<b>タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法&amp;腫瘍免疫における新たな領域</b> クリス・アレント, オンコロジードラッグディスカバリーユニット ヘッド
14:40 – 15:00	<b>注目に値するオンコロジーの機会</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TAK-788: EGFR EXON20挿入変異を有する非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行</b> レイチェル・ブレイク グローバルプログラムリード</li> <li>• <b>PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性</b> フィル・ローランズ, オンコロジー領域ユニット ヘッド</li> </ul>
15:00 – 15:20	<b>休憩</b>
15:20 – 15:45	<b>希少疾患および遺伝子治療</b> ダン・カラン, 希少疾患領域ユニットヘッド
15:45 – 16:00	<b>ナルコレプシータイプ1治療におけるオレキシン2受容体作動薬</b> デボラ・ハートマン, ニューロサイエンス治療領域部門, グローバルプロジェクトリーダー
16:00 – 16:20	<b>セリアック病に注目した消化器における治療領域のフォーカス</b> アシット・パルク, 消化器系疾患治療領域ユニット ヘッド
16:20 – 17:00	<b>Q&amp;Aセッション</b>
17:00	<b>レセプション</b>

## TAK-788 : EGFR EXON20挿入変異を有する 非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行



レイチェル・ブレイク, PhD  
 グローバルプログラムリード、オンコロジー  
 武田薬品工業株式会社  
 東京  
 2019年11月21日

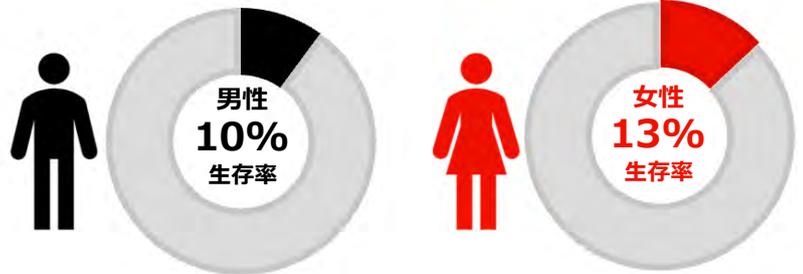
# 肺がんの罹患率は大きな脅威となっている



**228,000<sup>1</sup>**  
肺がん新規症例/年

肺がんの生存率は  
すべてのがんの中で最も低い

**143,000<sup>1</sup>**  
肺がんによる年間死亡者は、  
乳がん、結腸がん、前立腺がんの  
合計よりも多い



2007年～2011年の間に肺がんと診断された  
成人の5年生存率<sup>2</sup>

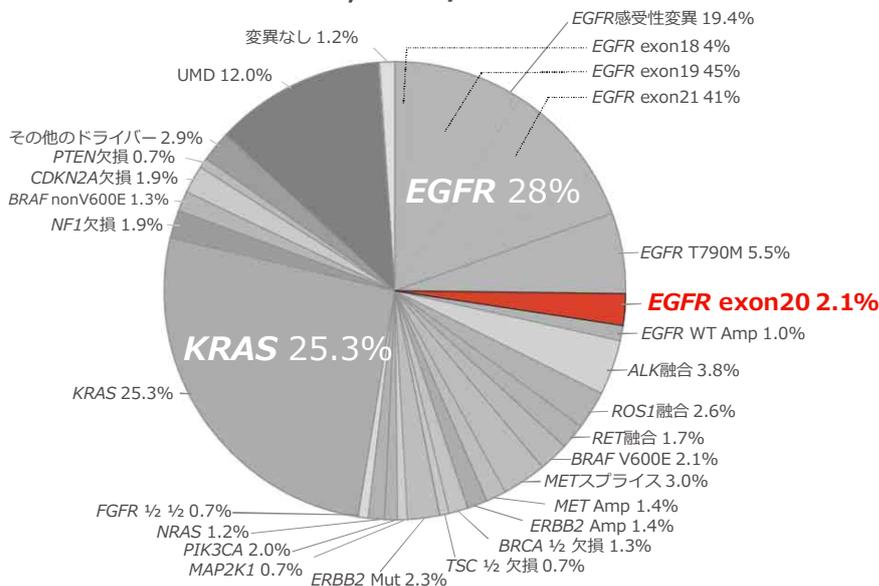
1. American Cancer Society; Cancer facts and figures 2014-2019  
2. Office for National Statistics UK (www.ons.gov.uk)

# EXON20挿入変異は EGFR変異非小細胞肺がんの中の希少なサブグループ<sup>o</sup>



非扁平上皮非小細胞肺がん  
200,000例/年<sup>1</sup>

EXON20挿入変異  
2,000例/年<sup>2</sup>



## 挿入変異

1. V769\_D770insASV (≈20%)
2. D770\_N771insSVD (≈19%)
3. H773\_V774insH (≈8%)
4. A763\_Y764insFQEA (≈7%)
5. H773\_V774insPH (≈5%)
6. H773\_V774insNPH (≈4%)
7. N771\_P772insN (≈3%)
8. H773\_V774insAH (≈3%)
9. Other (≈31%)

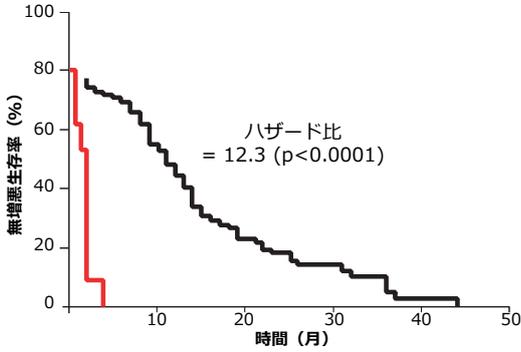
1. 米国における非扁平上皮NSCLCの罹患患者数の推定  
2. 米国におけるaddressable patient populationの罹患患者数

# EGFR EXON20挿入変異を有する患者には有効な治療法がない



## 既存のTKIによる治療効果は限定的<sup>1</sup>

EGFR exon20挿入変異には第1世代及び第2世代EGFR TKIによるPFSの有意なベネフィットが示されていない

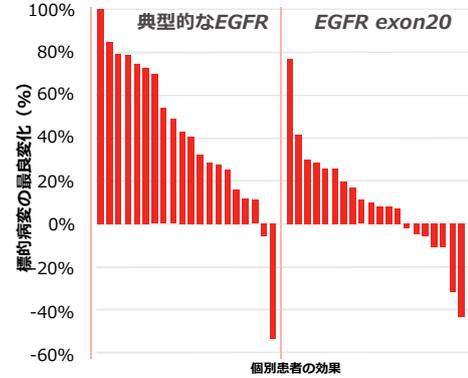


群	PFS中央値 (月)
EGFR exon20挿入変異 (n=9)	2.0
典型的なEGFR変異 (n=129)	12.0



## 抗PD-1/PDL-1療法による治療効果は限定的<sup>2</sup>

EGFR exon20挿入変異を有する患者では、抗PD-1療法によるベネフィットは限定的である



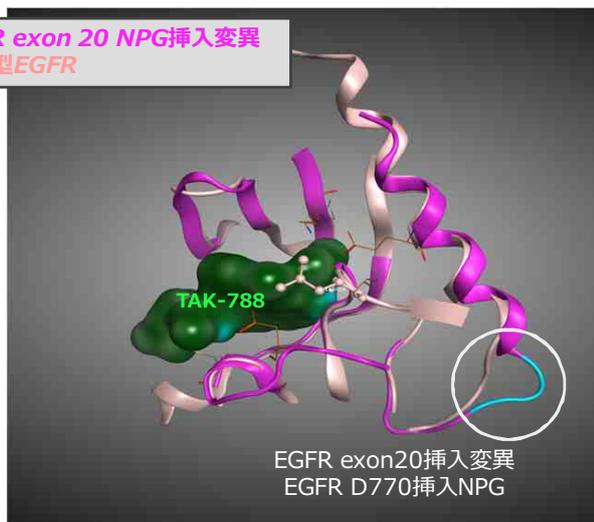
群	PFS中央値 (月)	PDL-1発現 ≥ 1%
EGFR exon20挿入変異 (n=20)	2.7 (1.7-3.8)	40%
典型的なEGFR変異 (n=22)	1.8 (1.2-2.4)	25%

1. Robichaux et al WCLC 2016  
2. Adapted from Negrao et al., WCLC 2019

# EXON20挿入変異における医薬品開発の課題を克服する

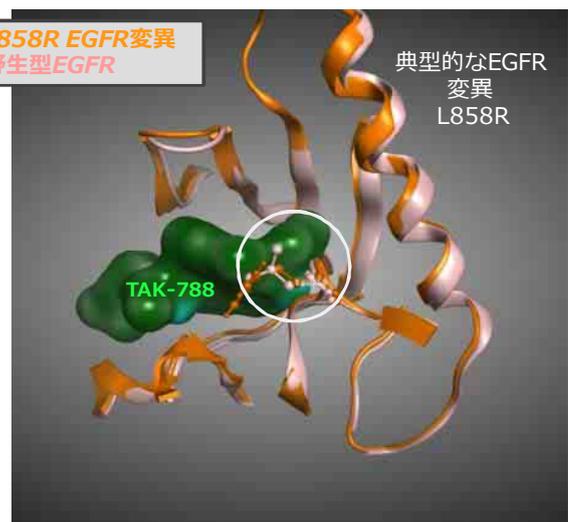


EGFR exon 20 NPG挿入変異  
野生型EGFR



EGFR exon20挿入変異は野生型EGFRと同様の構造及び同様のATP親和性を有する

L858R EGFR変異  
野生型EGFR



典型的なEGFR変異は野生型EGFRと比較して、構造及びATP親和性を著しく変化させる



# 下痢に対して十分対応=有効性が高まる



**有効性を高めるために、消化管有害事象マネジメントのアプローチを修正**

出典：TAK-788 治験データベース（記録データ）

# 2021年： EGFR EXON20挿入変異を対象とした初めての承認が期待



出典：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02716116>, <https://www.exclaimstudy.com/>

## 新規開始：新規診断患者に関する治験



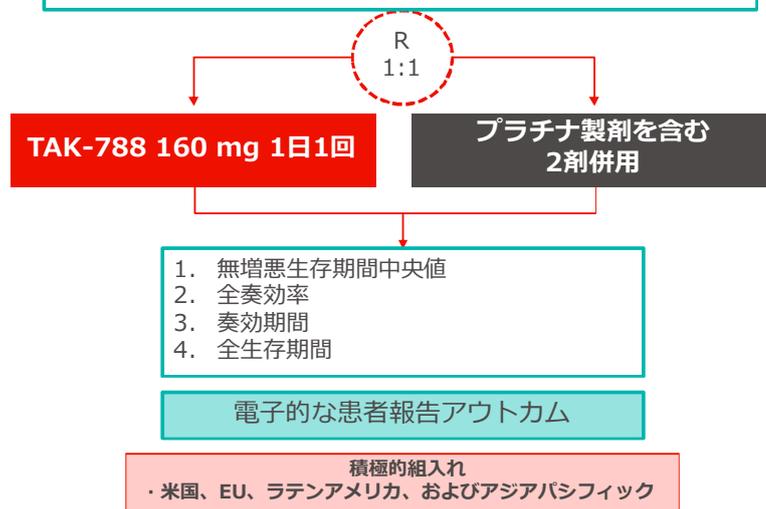
 **Exclaim-2**

**2年間組入れ  
2023年に承認予定**

出典： <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129502>

**ランダム化比較臨床第3相試験  
未治療のEGFR Exon20挿入変異を有する患者**

- 進行又は転移性
- EGFR Exon20挿入変異の非小細胞肺癌と診断された未治療の患者



76

## サマリー



# 1

EGFR exon20挿入変異の非小細胞肺癌は、既存の治療薬による効果は限定的である

# 2

TAK-788は意図的にデザインされた初めての阻害剤であり、proof-of-concept臨床試験では有効性が示されている

# 3

難治性患者を対象としたEXCAIM試験により、2021年までにTAK-788が初めて承認される可能性がある

77

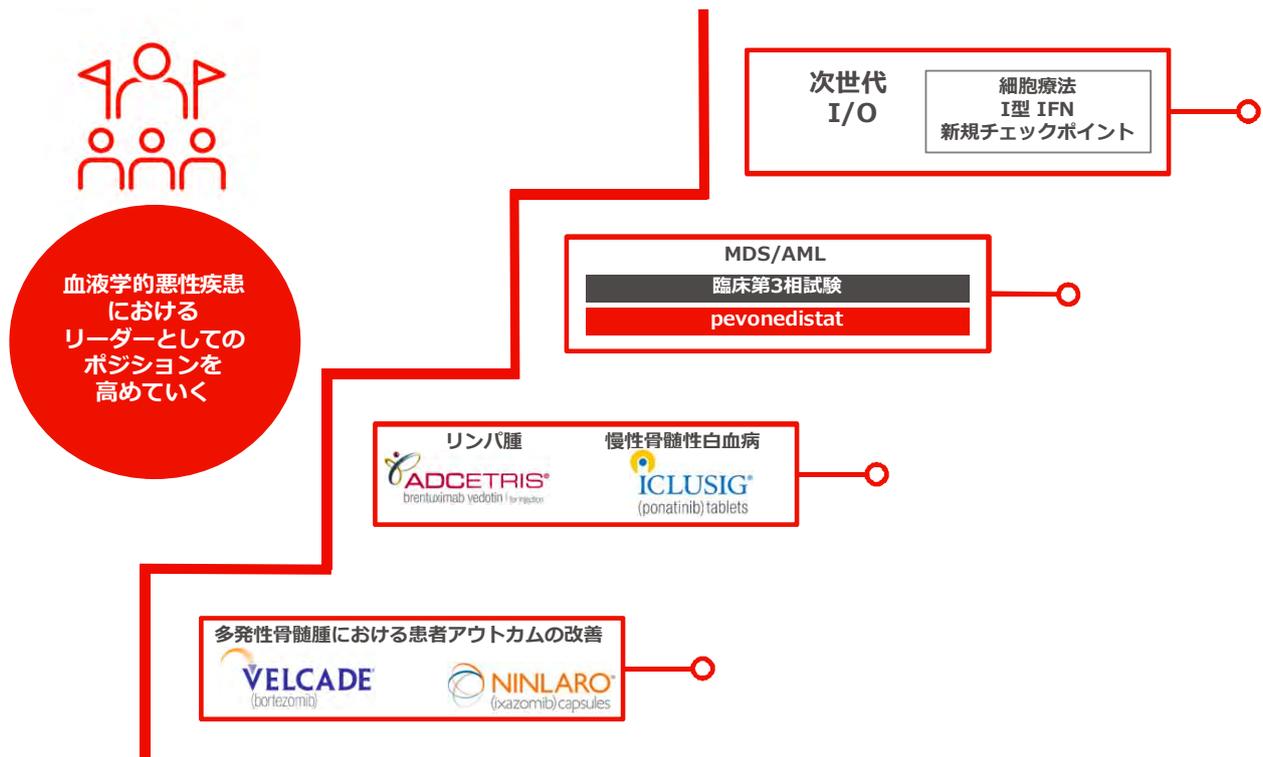


## PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群 および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性



フィル・ローランズ, PhD  
 オンコロジー領域ユニットヘッド  
 武田薬品工業株式会社  
 東京  
 2019年11月21日

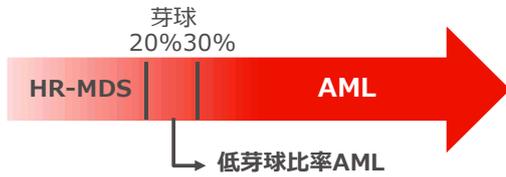
## 血液学的悪性疾患におけるタケダオンコロジーの基盤を強化



# 高リスク骨髄異形成症候群（高リスクMDS）および急性骨髄性白血病（AML）の限られた治療オプション



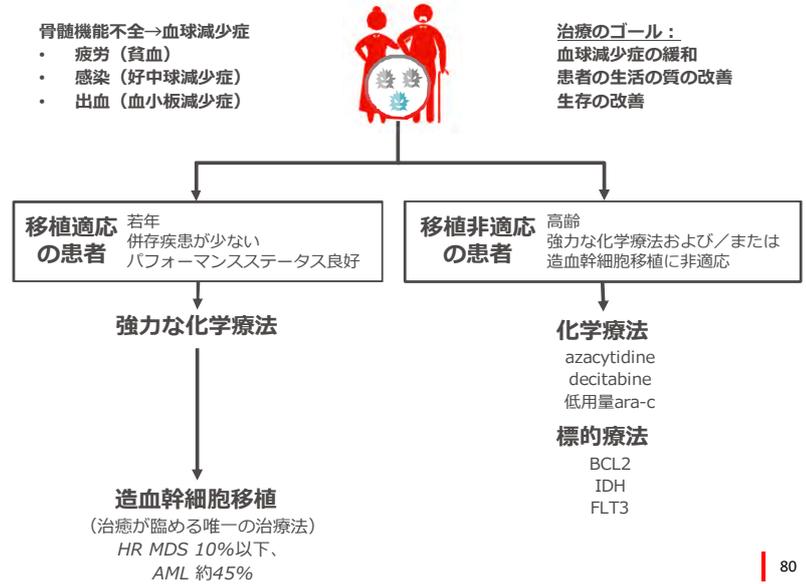
## HR-MDS及びAMLの連続した疾患特性



- HR-MDSおよびAMLは、共通する生物学的基盤、臨床的特徴、および遺伝子変異を持った、希少な骨髄関連がんである\*
- 高齢者（70歳超）での発現率が最も高い
- 全生存期間は、リスク分類に応じて、数カ月～数年

\* : HR-MDS患者の30%がAMLに移行する

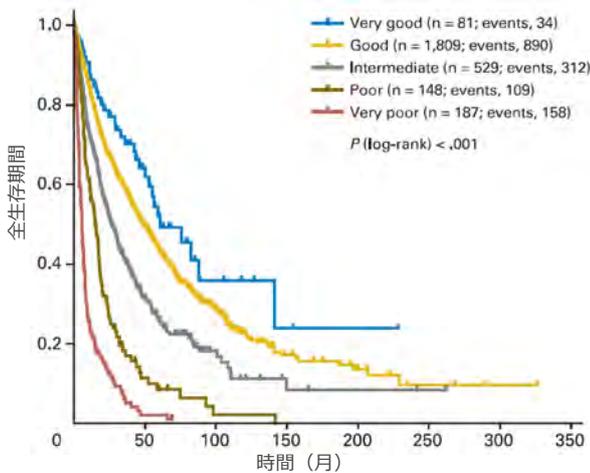
## 治療



# 高リスクMDSに対して現在の標準治療による効果は十分ではない



## MDSの予後リスク分類別生存期間



Schanz et al., J Clin Oncol. 2012, 30:820-829

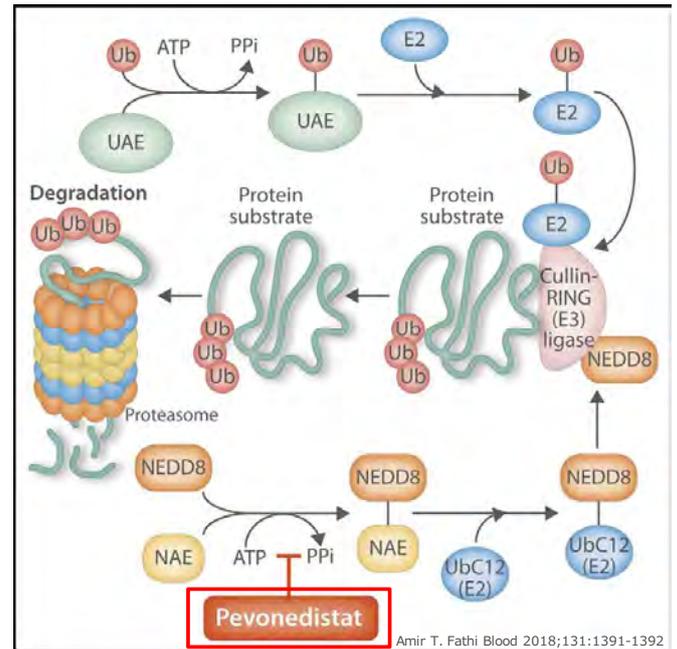
全生存期間中央値 約6カ月～5年

- MDSに対する新規治療は、この10年間承認されていない
- 一次治療後の移植非適格患者において、全生存期間の中央値は15カ月、2年生存率 35%
- 患者にとって入院治療が一般的であり、多くが輸血依存の状態にあるため、経済的負担が大きい

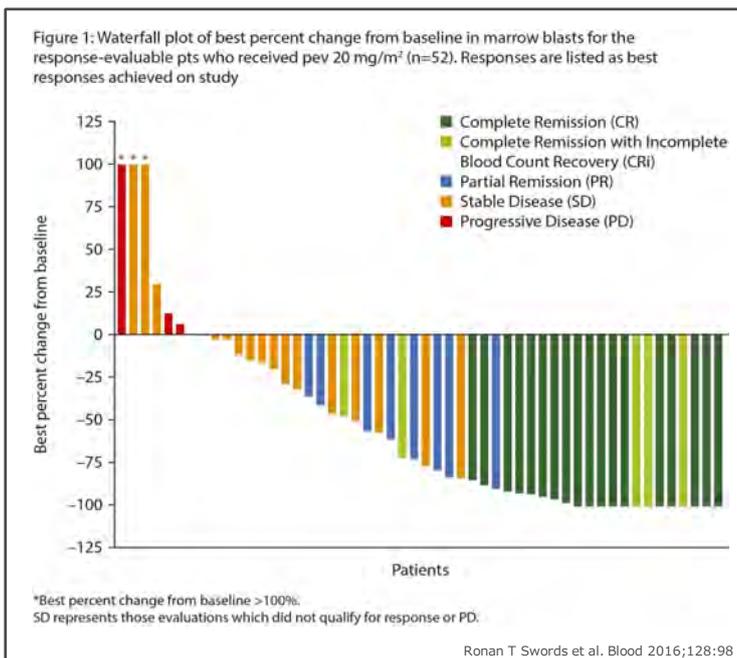
# PEVONEDISTAT : ユニークなFIRST-IN-CLASS NAE阻害剤



- Pevonedistatは、NAE（NEDD-8活性化酵素）に対する低分子阻害剤であり、このNAEはユビキチンプロテアソーム系に参与する蛋白質である
- NAEはプロテアソームの上流で作用し、NEDD化経路の初期段階を触媒する



## PEOVNEDISTAT + アザシチジン投与におけるAMLに対する有望な奏効率



全奏効率60%で、二次性AMLにおいても生存の改善傾向あり

AMLの遺伝学的リスクや腫瘍量に影響を受けない奏効率

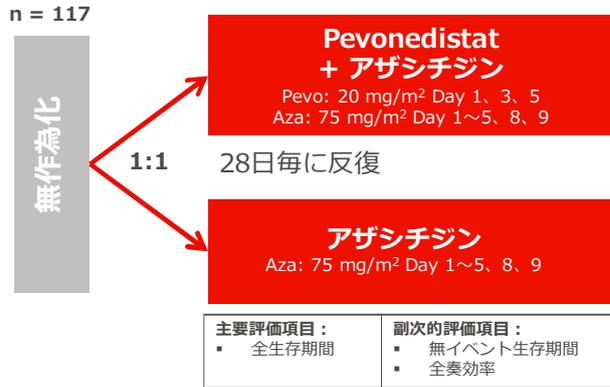


開発初期データが以降の症例登録を促進

## 開発を加速するため、 リスクを踏まえて臨床第3相試験（PANTHER）を開始



高リスクMDS、CMML、又は低芽球比率AML患者を対象として  
Pevonedistat+アザシチジンとアザシチジン単剤を比較する  
ランダム化、非盲検、グローバル、多施設共同、臨床第2相試験



- 全生存期間（OS）データは11月に入手予定
- 学術会議でデータを発表予定
- 2021年度承認予定\*

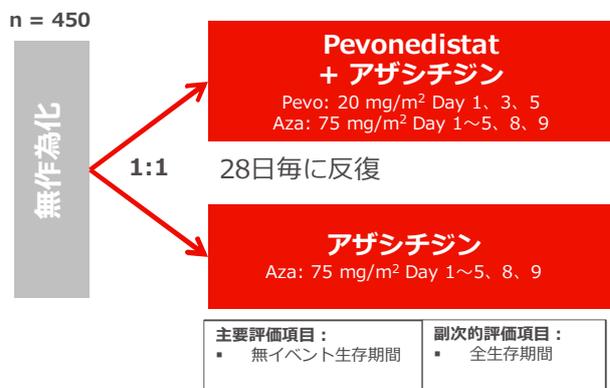
\*臨床第2相試験で申請した場合の承認予定

84

## AMLにおいて認められたベネフィット-リスクプロファイルを MDSにおいて検証する臨床第2相試験



高リスクMDS/CMML、又は低芽球比率AML患者に対する一次治療としてのPevonedistat+アザシチジンとアザシチジン単剤を比較するランダム化比較臨床第3相試験



- グローバルでの組入れを、当初予定より10カ月早く完了\*
- 新規革新的治療の需要を示唆

\*グローバルでの組入れを終了、中国での延長組入れは実施中

85

連続する疾患特性

## 高リスクMDS

臨床第2相試験  
(P2001)

臨床第3相試験  
(P3001)

2021年度承認予定\*



## 移植非適応のAMLを対象とした新規試験

臨床第3相試験  
PEVOLAM

*pevo + aza vs. aza*  
患者組入れ中

効果的な開発のために  
パートナーシップ  
(PETHEMA) を活用

併用の臨床第2相試験  
(P2002)

*pevo + venetoclax + aza*  
*vs. venetoclax + aza*  
2020年度に開始予定

併用を裏付ける  
ユニークな作用機序  
および生物学的仮説

\*臨床第2相試験のデータで申請した場合の承認時期の想定

86

## サマリー

# 1

高リスクMDS及びAMLの  
治療オプションは少なく、  
アンメットニーズは  
依然として高い

# 2

Pevonedistatは  
first-in-classの選択的  
NAE阻害剤であり、  
高リスクMDSに対して  
この10年で初めての  
新たな治療となる可能性  
がある

# 3

高リスクMDS対象の  
臨床第2相試験は  
まもなく全生存期間 (OS)  
の結果が判明  
  
臨床第3相試 (PANTHER)  
はグローバルの組入れが  
完了

87

時刻	アジェンダ
11:00 – 11:05	<b>Welcome &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
11:05 – 11:45	<b>血漿分画製剤の可能性を実現する</b> ジュリー・キム, プラズマ デイライブド セラピーズ ビジネスユニット プレジデント
11:45 – 12:15	<b>血漿分画製剤における革新的かつ持続可能なソリューションに特化した新たな焦点</b> クリストファー・モラビト, プラズマ デイライブド セラピーズ R&Dヘッド
12:15 – 12:45	<b>Q&amp;Aセッション</b>
12:45 – 13:25	<b>昼食</b>
13:25 – 13:35	<b>Welcome back &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
13:35 – 13:45	<b>競争力を有し経営の基本精神に基づいた、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニー</b> クリストフ・ウェバー, 代表取締役社長CEO
13:45 – 14:15	<b>サイエンスから人生を変えるような高度に革新的な医薬品への変換</b> アンディ・ブランブ, R&Dプレジデント
14:15 – 14:40	<b>タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法&amp;腫瘍免疫における新たな領域</b> クリス・アレント, オンコロジードラッグディスカバリーユニット ヘッド
14:40 – 15:00	<b>注目に値するオンコロジーの機会</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TAK-788: EGFR EXON20挿入変異を有する非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行</b> レイチェル・ブレイク グローバルプログラムリード</li> <li>• <b>PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性</b> フィル・ローランズ, オンコロジー領域ユニット ヘッド</li> </ul>
15:00 – 15:20	<b>休憩</b>
15:20 – 15:45	<b>希少疾患および遺伝子治療</b> ダン・カラン, 希少疾患領域ユニットヘッド
15:45 – 16:00	<b>ナルコレプシータイプ1治療におけるオレキシン2受容体作動薬</b> デボラ・ハートマン, ニューロサイエンス治療領域部門, グローバルプロジェクトリーダー
16:00 – 16:20	<b>セリアック病に注目した消化器における治療領域のフォーカス</b> アシット・パルク, 消化器系疾患治療領域ユニット ヘッド
16:20 – 17:00	<b>Q&amp;Aセッション</b>
17:00	<b>レセプション</b>



## 希少疾患および遺伝子治療



ダン・カラン, MD

希少疾患領域ユニット長

武田薬品工業株式会社

東京

2019年11月21日

# 希少疾患：治療に変革をもたらす機会



## 高いアンメットニーズ

## サイエンスおよび規制の進歩

7,000  知られている希少疾患数<sup>1</sup>

80%  遺伝子に起因する疾患

3億5,000万人  世界における患者数

画期的な治療法  タンパク質および核酸の遺伝子組換えおよび輸送技術

95%  FDAに承認された治療法がない疾患

 ~90%<sup>2</sup>  承認審査の加速化を享受した希少疾患治療薬  
 100%<sup>3</sup>

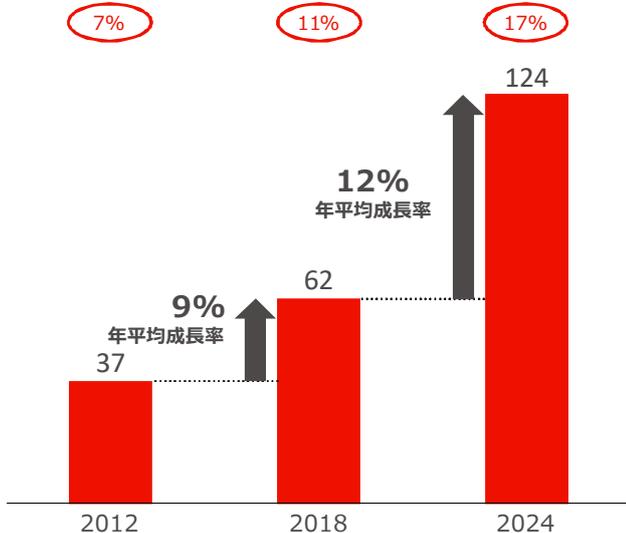
1. 希少疾患は各国規制当局が定めた有病者数により定義される (米国：1万人中7人未満、欧州：1万人中5人未満、日本：1万人中4人未満)、Global Genes、米国国立衛生研究所 (NIH) ヒトゲノム研究所による；2. 米国では4つの審査制度からなる：迅速承認、Breakthrough Therapy指定、ファストトラック指定、優先審査指定；3. 日本では3つの審査制度からなる：優先審査、先駆け審査指定制度および条件付承認、CIRS R&D Briefing 70, New drug approvals in six major authorities 2009-2018

# 希少疾患の市場規模は今後は2倍になると期待



## 全世界のオーファンドラッグ<sup>1</sup>の売上 (オンコロジー除く)<sup>2</sup> [10億米ドル]

(%) グローバルでのブランド品処方薬売上に占めるシェア



- オーファンドラッグは2024年までにグローバルでのブランド品処方薬売上の約17%を占める見込み
- 新規モダリティの発展および新規適応症が成長を牽引
- オーフアン向けの細胞療法および遺伝子治療は、2018年の約20億米ドルから、2024年までに約200億米ドルへと増加する見込み

1. オーファンドラッグは統一された定義がないため一般に希少疾患の同義語として使用される。それには希少ではないが治療法のない顧みられない疾患 (例：熱帯感染症) も含まれる；2. EvaluatePharma (2019年6月3日)

# タケダは希少疾患におけるリーダー



## 患者さんへのインパクト



- 希少疾患において30年を超えるリーダーシップの歴史がもたらす基盤
- 優れた希少疾患ポートフォリオ：14のグローバルブランドのうち11製品を占め、治療領域としては、血液、代謝、消化器および免疫にわたる

## サイエンスとイノベーション



- 疾患領域横断的に画期的治療薬を生み出す複数の機会
- インパクトの大きいパイプラインを推進するための新たな最先端の基盤技術
- 診断を加速化させる技術への投資

## 能力およびスケール



- エコシステム内での主要なステークホルダー（例：患者団体、規制当局）へのエンゲージメント
- 先駆的な承認制度への対応
- グローバルな拠点

# 希少疾患に変革と治癒をもたらす戦略



希少疾患におけるグローバルリーダーとして、患者さんに画期的 (Transformative) 治療法および治癒をもたらす (Curative) 治療法を提供することを目指す

## 画期的治療法

現在、治療選択肢が限定的もしくは存在しない深刻な疾患に変革をもたらす可能性のあるプログラム

## 治癒をもたらす治療法

単一遺伝子による希少疾患の治療パラダイムを再定義するアデノ随伴ウイルス遺伝子治療の新たな早期パイプライン

# 当社は短期および持続的成長を実現できるポジションにある



## ウェーブ1<sup>1</sup>

臨床段階新規候補

承認目標 → 2020年度 2021年度 2022年度 2023年度 2024年度

承認目標	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度
オンコロジー		TAK-788 <sup>3</sup> 2L NSCLC		TAK-007 Hematologic malignancies	TAK-924 AML
希少疾患		TAK-924 <sup>3</sup> HR-MDS		TAK-788 IL NSCLC	
免疫血液代替		TAK-620 CMV infect. in transplant		TAK-611 MLD (IT)	TAK-607 Complications of prematurity <sup>5</sup>
ニューロサイエンス		TAK-609 Hunter CNS (IT)		TAK-755 cTTP	
消化器系疾患		TAK-721 EoE		TAK-935 DEE	Orexin2R-ag (TAK-925/994) Narcolepsy T1
ワクチン		TAK-003 Dengue Vaccine			

TAK-620  
CMV infect. in transplant

TAK-607  
Complications of prematurity<sup>5</sup>

TAK-755  
cTTP

Orexin2R-ag  
(TAK-925/994)  
Narcolepsy T1

TAK-721  
EoE

1. データの読み出しにより予測される承認取得のタイミング；一部のウェーブ1品目は承認の加速を想定；2. 一部のウェーブ2品目は画期的なデータがもたらされた場合にはウェーブ1に加速される可能性あり；3. Ph2データでの申請を想定した承認見込み時期；4. TAK-079は希少疾患の重症筋無力症および免疫性血小板減少性紫斑病で開発の予定（患者投与開始は2019年度下期の見込み）；5. 現在、非ヒボタルのPh2試験実施中；中間解析の結果、ヒボタル試験に進む場合には2024年までの承認を目指す

少なくとも一つの効能が希少疾患を含む可能性あり

2019年11月14日時点での見込み

# 画期的治療薬として承認される可能性



## ウェーブ1

臨床第3相	臨床第3相	臨床第3相	臨床第2相	臨床第2相	臨床第1/2相	臨床第2b相
TAK-721 好酸球性食道炎	TAK-620 移植後のサイトメガロウイルス感染症	TAK-755 先天性血栓性血小板減少性紫斑病	TAK-611 異染性白質ジストロフィー	TAK-935 発達性およびてんかん性脳症	オレキシシン ナルコレプシータイプ1	TAK-607 早産児における合併症 <sup>2</sup>
2020年度	2021年度	2023年度	承認取得目標 <sup>1</sup> 2023年度	2023年度	2024年度	ウェーブ1として承認を取得する可能性 <sup>2</sup>
約15万 / 評価中	約0.7-1.5万 / 約2.5-4.5万	約500 / 2-6千	米国 / 全世界における治療可能な患者人口 <sup>3,4</sup>		約7-14万 / 約30-120万	約2.5万 / 約8-9万

1. データの読み出しにより予測される承認取得のタイミング；一部のウェーブ1品目は迅速承認を想定  
2. 現在、非ヒボタルのPh-2試験実施中；本プログラムをヒボタル試験に進めることを可能とする中間ステージトを計画  
3. 規制当局からの承認取得を前提に、製品上市が想定される市場における治療対象患者数の予測推定値  
4. TAK-620およびTAK-607については、年間発症数を対象とみなしている

**TAK-620**

移植手術を受けた患者さんにおけるサイトメガロウイルス感染症に対する十数年ぶりの新規治療薬となる可能性。プロテインキナーゼUL97阻害薬

**TAK-755**

血栓性血小板減少性紫斑病に対するベストインクラスの治療薬となる可能性。遺伝子組換 ADAMTS13

**TAK-607**

早産児における合併症の予防に対して二十数年ぶりの新規薬物療法となる可能性。遺伝子組換 インスリン様成長因子-1

## TAK-620 : 移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対するベストインクラスの治療薬となる可能性



### 移植患者におけるCMV感染症の負担

CMV感染症は最も多く見られる移植後ウィルス感染症<sup>1</sup>

**移植患者の25%超に発症**

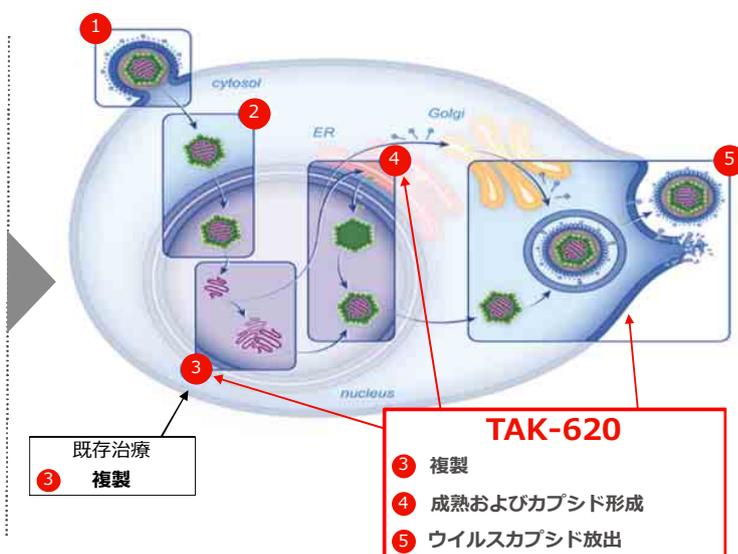
CMV感染症は死をもたらす場合がある<sup>2,3</sup>

**移植失敗は2.3倍、  
死亡率は2.6倍に高まる**

既存治療には重大な毒性と耐性がある<sup>4,5,6,7</sup>

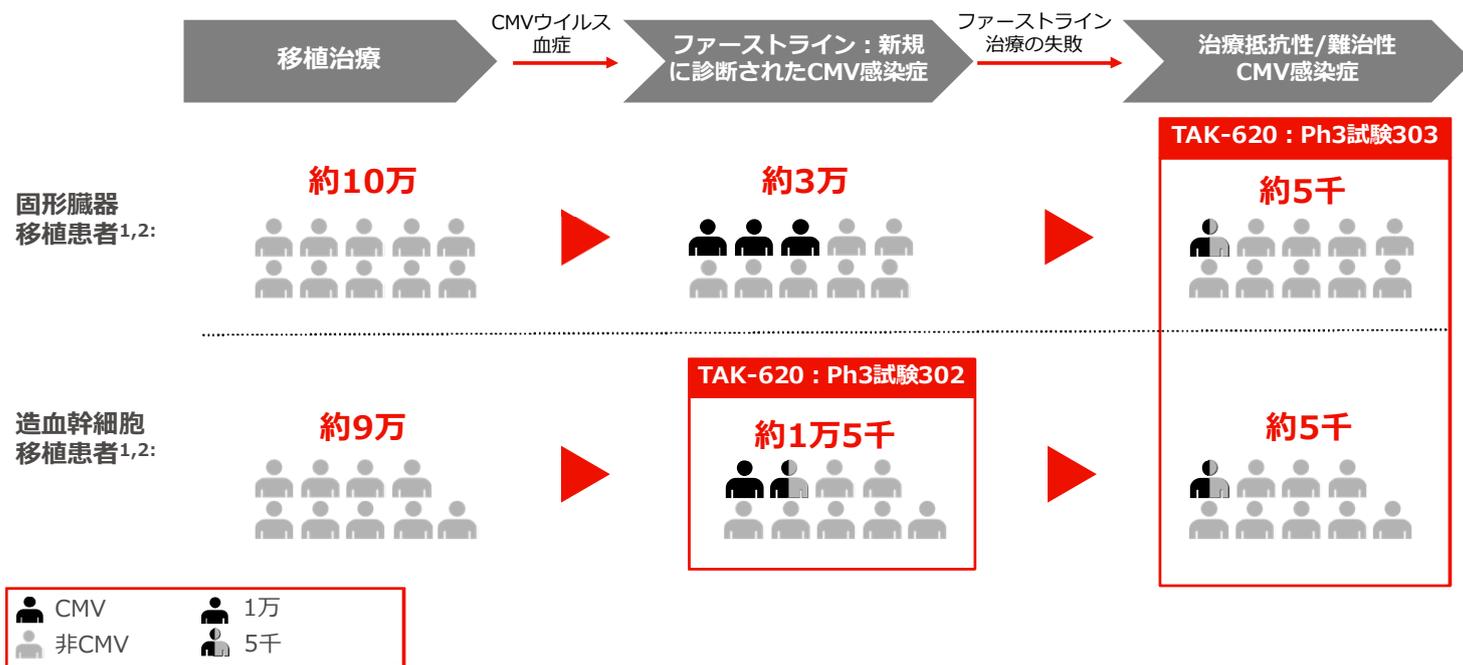
**20%超で好中球減少症が、  
50%超で腎毒性が発症**

### TAK-620 : プロテインキナーゼUL97を標的とする新規作用機序



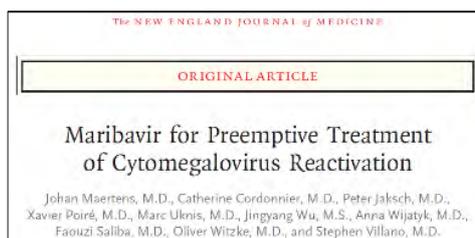
1. Minerva Med. 2009 Dec; 100(6): 479-501; 2. Blood. 2016 May 19;127(20):2427-38; 3. Infect Chemother. 2013 Sep; 45(3): 260-271; 4. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jan; 58(1): 128-135; 5. Transplantation. 2016 Oct;100(10):e74-80; 6. Clin Microbiol Infect. 2015 Dec;21(12):1121.e9-15; 7. Clin Transplant 2009; 23: 295-304

# TAK-620 : ファーストラインおよび治療抵抗性/難治性の両方のアンメットニーズへ対応



1. グローバル主要市場（米国、欧州、カナダ、日本、中国、オーストラリアおよび韓国）における固形臓器および同種造血幹細胞移植。  
 2. UNOSデータ2018 ; CIBMTR2017IRODaT レジストリ2017、EBMT活動調査2019、Shire CMV疫学研究2018年2月

# TAK-620 : ファーストライン患者を対象とした臨床第2相試験において標準治療と同等の有効性およびより良い安全性を示した



全用量でバルガンシクロビル (VGV) と同等の抗ウイルス活性を示した<sup>1</sup>

好中球の減少に対して、VGV群(15%)の方がTAK-620群(7%)よりも多くの患者が成長因子による治療を受けた<sup>2</sup>

	TAK-620 : 400、800または1200 mg (1日2回) <sup>2</sup> 全用量 (N=119)	VGV (N=40)
6週間以内に血漿中にCMV DNAが検出されなくなった割合	79%	67%

	TAK-620 : 400、800または1200 mg (1日2回) 全用量 (N=119)	VGV (N=40)
12週投与中に好中球減少症が発症または悪化した割合	5%	18%

1. 血漿中CMV DNAが検出されなかった定義としては、投与中に少なくとも5日間の間隔で2回連続して測定したCMV DNAポリメラーゼ連鎖反応検査値が定量限界未満（すなわち、中央検査機関での測定結果が200コピー/mL未満）であること。3週間および6週間以内のCMV DNA検出不能を確認する主要解析では、3名の患者でデータが欠測していた：400-mg TAK-620群、1200-mg TAK-620群およびバルガンシクロビル群の各1名。  
 2. N Engl J Med 2019; 381:1136-47. 参照群であるバルガンシクロビルに対する全体的なリスク比 (95% CI) は1.20 (0.95~1.51) であった。

# TAK-620 : 治療抵抗性または難治性CMV感染症においてFDAからBreakthrough Therapyの指定



## 1 アウトカム不良の兆候である複数の危険因子を有する固形臓器移植・造血幹細胞移植患者の重度の治療抵抗性/難治性CMV感染症における有効性

TAK-620用量 : 400 mg、800 mg、1200 mg (1日2回) <sup>1</sup>	
主要有効性評価項目	全用量 (合計N=120)
ITT <sup>2</sup> 集団において6週間以内に血漿中CMV DNAが検出されなかった患者の割合	80 (66.7%)



ヒストリカル(後ろ向き)アウトカム : 高い無効率/再発率 (約50%)<sup>3,4,5</sup>

標準治療 (Foscarnet、Cidovir) の主な中止理由 ; 腎毒性 > 50%<sup>6</sup>

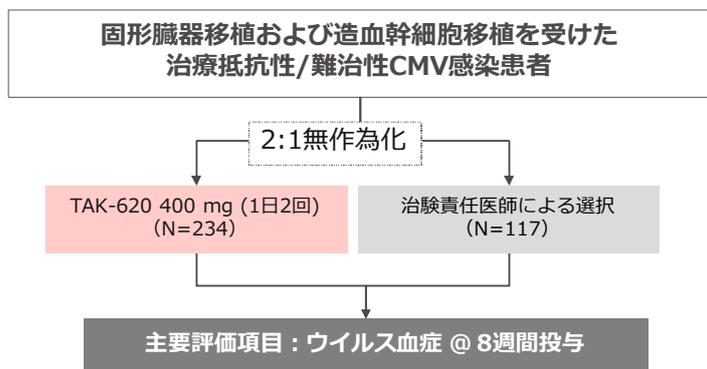
## 2 優れた腎安全性プロファイル (投与中止は生じず)

1. Clin Infect Dis. 2019 Apr 8;68(8):1255-1264; 2. ITT - Intent to treat; 3. Antimicrob Agents Chemother, 58, 128-35; 4. Mehta et al, 2016 American Transplant Congress, Meeting abstract C279; 5. J Heart Lung Transplant. 2019 Sep 10; 6. Transplantation.2016 Oct; 100(10): e74-e80.

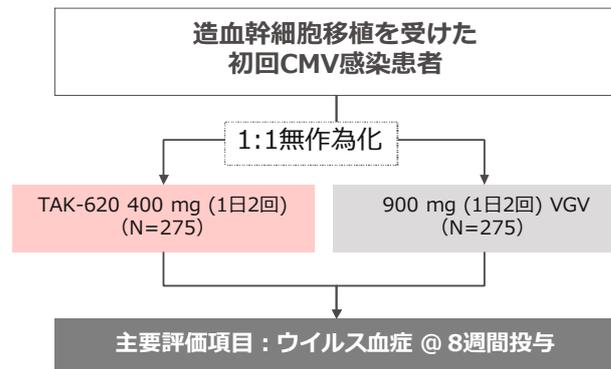
# TAK-620 : 2つのピボタル試験が進行中 ; 最初の効能として治療抵抗性または難治性CMV感染症での承認取得を2021年に予定



## TAK-620臨床第3相試験303



## TAK-620臨床第3相試験302



**TAK-620**

移植手術を受けた患者さんにおけるサイトメガロウイルス感染症に対する十数年ぶりの新規治療薬となる可能性。プロテインキナーゼUL97阻害薬

**TAK-755**

血栓性血小板減少性紫斑病に対するベストインクラスの治療薬となる可能性。遺伝子組換 ADAMTS13

**TAK-607**

早産児における合併症の予防に対して二十数年ぶりの新規薬物療法となる可能性。遺伝子組換 インスリン様成長因子-1

## 先天性および免疫性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の標準治療は効果が不十分で、死亡率が高く病態負荷が重い



### 先天性血栓性血小板減少性紫斑病 (cTTP)

- 治療必要量に達しない血漿の注入
- 脳、腎臓および心臓の虚血性傷害を依然として発症
- 長期予後は不良



### 免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (iTTP)

- 血漿交換 (PEX) 後の再発率は約30%
- 新規に上市された治療薬は再発率を低下させる一方、重大な限界を有する<sup>3,4</sup>
  - 出血リスクの増加：
    - 歯肉出血 18% vs. プラセボ1%
    - 鼻血 32% vs. プラセボ3%

#### 治療対象患者数 (全世界)<sup>1,2</sup>

cTTP	2,000 - 6,000
iTTP	5,000 - 18,000

1. グローバル主要市場：米国、欧州、カナダ、日本 および新興市場

2. Haematologica September 2010 95: 1444-1447; 3. N Engl J Med 2019;380:335-46.; 4. N Engl J Med 2016; 374:511-522

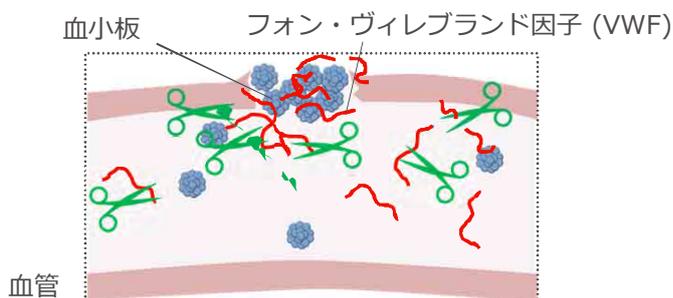
# TAK-755はTTPの根本原因に直接作用



## ADAMTS13の欠乏はTTPを引き起こす、TAK-755はその欠乏を補充する

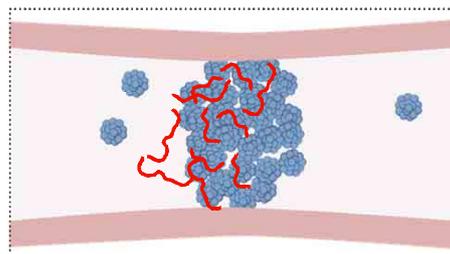
正常な  
血液凝固  
カスケード

**ADAMTS13 :**  
(別名:フォン・ヴィレブランド因子切断酵素)  
血小板凝集と血液凝固を促す  
VWF重合体を切断



TTP

**ADAMTS13の欠乏 :**  
大きなVWF重合体の蓄積により  
微小血栓が形成される



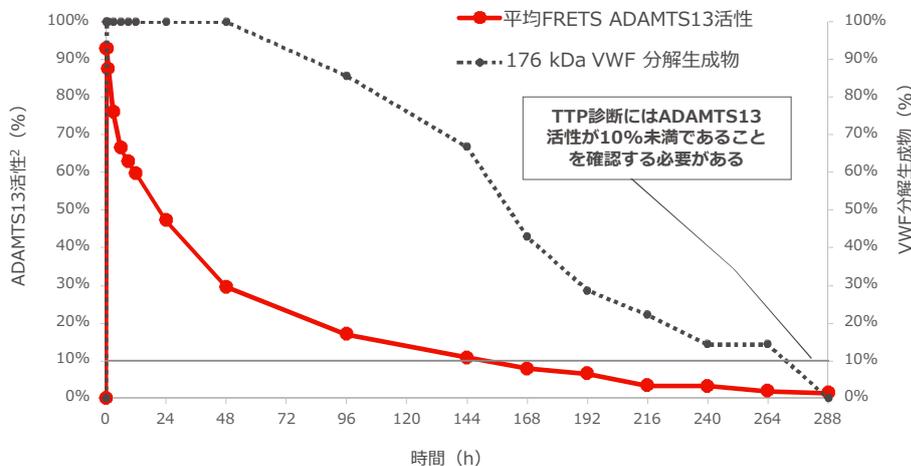
# TAK-755 : TTPに対する画期的治療薬となる可能性



cTTPにおけるTAK-755の  
非盲検、用量漸増、臨床第1相試験<sup>1</sup>

TAK-755 40 IU/KG の  
薬物動態プロファイルおよびVWF分解作用の薬力学

- cTTP患者15名に単回投与
- TAK-755は忍容性良好
- 抗ADAMTS13抗体は検出されず

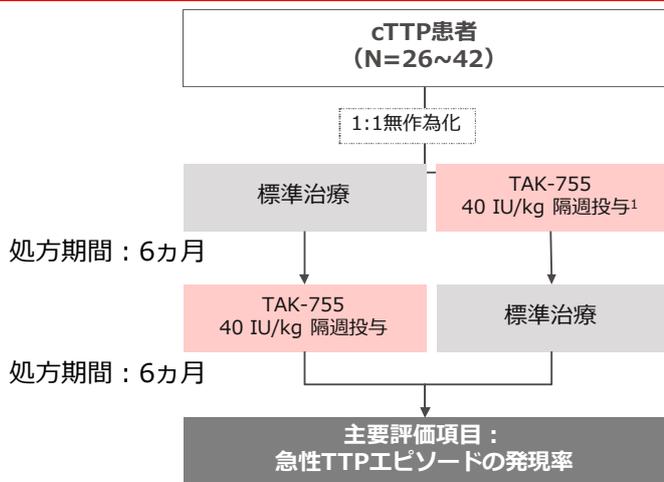


1. Blood 2017; vol. 130, number 19, 2055-63; 2. FRETs (蛍光共鳴エネルギー移動) を使用して測定

# TAK-755 : 実施中の cTTP 臨床第3相試験



## TAK-755の予防投与を評価する臨床第3相臨床試験

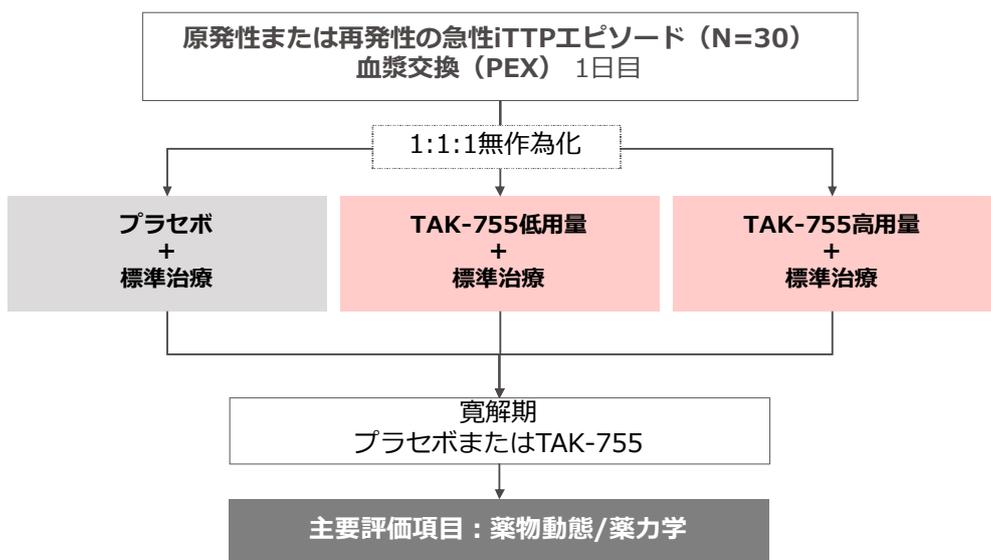


- 全ての患者は6カ月間のTAK-755継続投与ロールオーバー試験に参加する
- Ph3試験にはTAK-755を投与された急性cTTP患者のコホートが含まれている。患者は急性期治療終了後、予防試験に参加することができる



1. 臨床アウトカムに基づき、週1回単回投与への調整が要求される場合がある; 2. 欧州の初回申請時において小児データ要件の延期を求めることを計画しており、認められた場合には2023年に欧州での承認を見込む。

# TAK-755 : iTTP 臨床第2相試験



**TAK-620**

移植手術を受けた患者さんにおけるサイトメガロウイルス感染症に対する十数年ぶりの新規治療薬となる可能性。プロテインキナーゼUL97阻害薬

**TAK-755**

血栓性血小板減少性紫斑病に対するベストインクラスの治療薬となる可能性。遺伝子組換 ADAMTS13

**TAK-607**

早産児における合併症の予防に対して二十数年ぶりの新規薬物療法となる可能性。遺伝子組換 インスリン様成長因子-1

## 超早産児は多くの病態を伴う



全世界で  
**約8~9万人の超早産児**  
(妊娠28週未満) が誕生<sup>2,3</sup>



早産児合併症  
予防のための  
**治療薬なし**

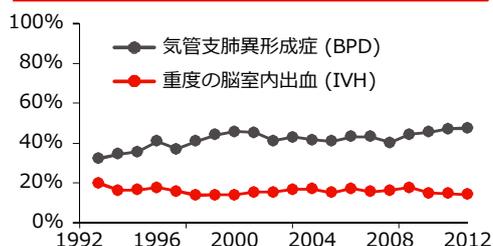


**約40%に肺の合併症**  
脳および眼の病態に加え、  
発達および学習にも悪影響  
を及ぼす



乳児一人あたり  
**入院費用は  
約20万ドル<sup>4</sup>**

出生年別病態発症率 (%), 米国データ<sup>1</sup>



1.Stoll B, JAMA, 2015;314(10): 1039-1051 ; 2.CDC ; 3.UNデータおよび公表情報 ; 4.Mowitz M et al. Co-occurrence and Burden of Complications of Prematurity Among Extremely Preterm Infants in the US AAP 2017 Poster 76 | 109

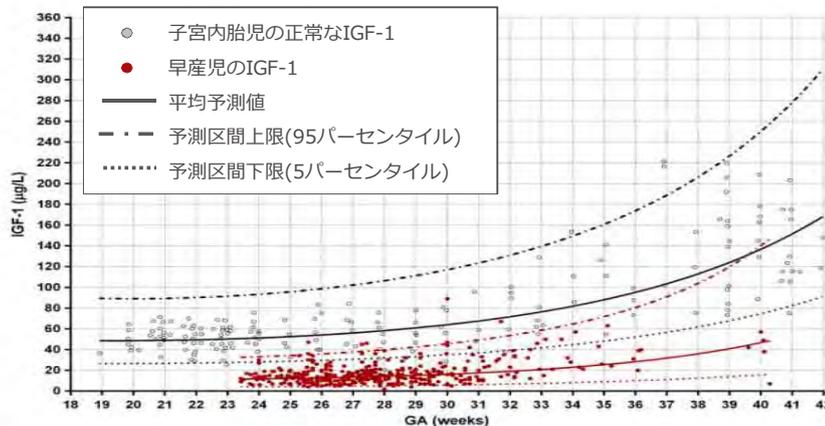
# TAK-607 : 早産児に不足する胎児の成長因子IGF-1を補充



## TAK-607 : IGF-1 / IGFBP-3<sup>1</sup>複合体

- IGF-1は複数の臓器の発達に関与する、母親から供給される重要な胎児の成長因子
- 妊娠28週前に誕生した早産児では、IGF-1は低値もしくは欠失<sup>2</sup>
- TAK-607は非臨床モデルで肺の発達および脳血管系に有効であることを実証<sup>3,4</sup>

## IGF-1は早産児で低値<sup>2</sup>



1.組換えインスリン様増殖因子1 (rIGF-1)、IGFBP-3-IGF結合タンパク質-3; 2.Hellstrom et al., Acta Paediatrica 2016 105, pp. 576-586; 3.Seedorf G et al. EAPS.Geneva 2016 (投稿準備中); 4.Ley D et al. jENS 2019

110

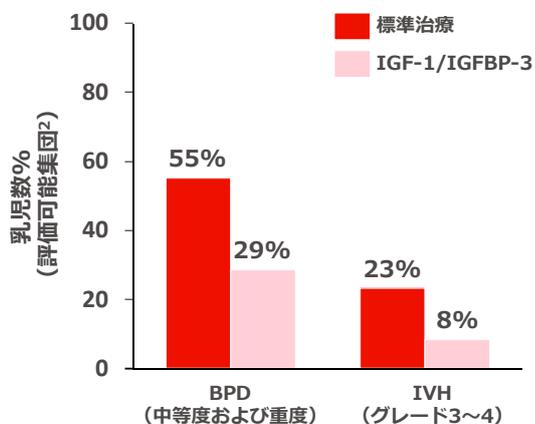
# TAK-607 : 臨床第2相試験 用量の設定と評価項目の選定



## ROP-2008-01: TAK-607の無作為化比較対照、臨床第2相試験

- 妊娠28週未満の早産児 (N=120)
- ITTおよび「評価可能」(IGF-1値の目標暴露量に達した40%の患者)の両集団でアウトカムを評価<sup>1</sup>
  - 主要評価項目: 未熟児網膜症 (ROP) -達成せず
  - 事前に設定した副次的評価項目: 気管支肺異形成症 (BPD) の低減および脳室内出血 (IVH) でポジティブな傾向
- FDAよりファストトラック指定

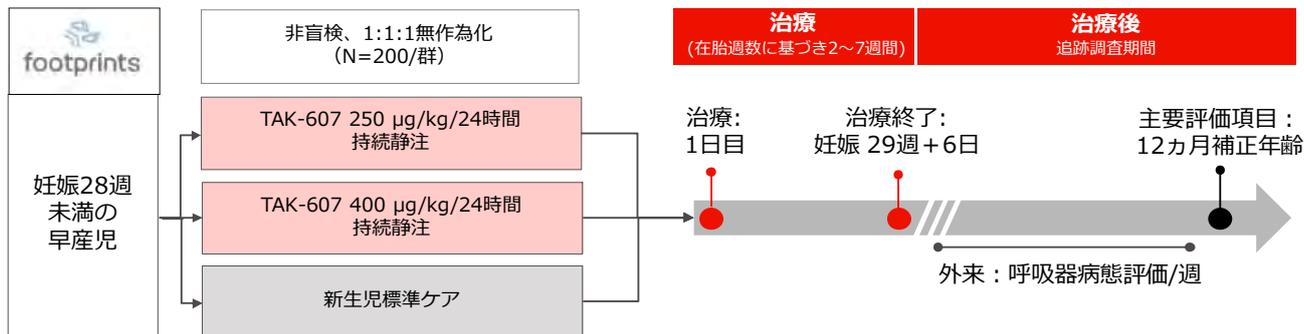
## TAK-607はBPDおよびIVHに作用<sup>2</sup>



1. 評価可能集団: IGF-1測定値がターゲットとした子宮内の値の範囲 (28~109 µg/L) の70%以上で、かつ、それが企図した治療期間の70%以上で見られた集団  
2. Ley D, J Pediatrics, 2018

111

# TAK-607 : 早産児における合併症の発症低減の検証を目的としてデザインされたFOOTPRINTS試験



1. 酸素補給は次のいずれか一つの処置と定義: a) 21%超濃度の酸素吸入、b) 鼻インターフェイスによる非侵襲的呼吸補助 (例: 持続的気道陽圧法、鼻カニューレなど)、c) 気管内チューブまたは気管切開を介した侵襲的呼吸補助 (機械的換気)

## 2019年度に達成した新規候補物質マイルストーンと、2020年度までの重要なマイルストーン<sup>1</sup>



### ピボタル試験開始、承認

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAK-611 異染色性白質ジストロフィー 臨床第3相試験開始<sup>2</sup></li> <li>✓ TAK-755 cTTP 臨床第3相試験開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PEVONEDISTAT TAK-924 急性骨髄性白血病 臨床第3相試験開始</li> <li>TAK-788 1L非小細胞肺癌 臨床第3相試験開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-721 好酸球性食道炎 承認</li> <li>mHTT ASO ハンチントン病 ピボタル試験開始</li> </ul>	
2019年度上半期	2019年度下半期	2020年度上半期	2020年度下半期
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAK-925 ナルコレプシー POCデータ</li> <li>✓ TAK-721 好酸球性食道炎 臨床第3相試験データ(治療)</li> <li>✓ TAK-101 セリアック病 POCデータ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PEVONEDISTAT TAK-924 高リスク骨髄異形成症候群 臨床第2相試験全生存データ</li> <li>✓ TAK-007 血液がん POCデータ</li> <li>TAK-609 ハンター症候群 (IT) 臨床第3相試験2年データ</li> <li>mHTT ASO ハンチントン病 POCデータ</li> <li>TAK-721 好酸球性食道炎 臨床第3相試験データ(維持)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-788 2L非小細胞肺癌 臨床第2相ピボタル試験データ</li> <li>TAK-573 R/R MMR、固形がん POCデータ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-620 R/R CMV SOT &amp; HSCT 臨床第3相試験データ</li> <li>TAK-755 iTTP POCデータ</li> <li>TAK-935 希少小児てんかん POCデータ</li> <li>TAK-906 胃不全麻痺 POCデータ</li> <li>TAK-951 悪心、嘔吐 POCデータ</li> </ul>

- ✖ オンコロジー
- ✖ 希少疾患
- ✖ ニューロサイエンス
- ✖ 消化器系疾患

✓ は既に達成したマイルストーンを示す

### 重要なデータ読み出し

1. 2019年11月14日時点の重要なマイルストーン日候補。マイルストーン日は現在のデータに基づく推定で、変更の可能性がある  
2. 承認申請試験となる可能性



希少疾患におけるグローバルリーダーとして、患者さんに画期的 (Transformative) 治療法および治癒をもたらす (Curative) 治療法を提供することを目指す

## 画期的治療法

現在、治療選択肢が限定的もしくは存在しない深刻な疾患に変革をもたらす可能性のあるプログラム

## 治癒をもたらす治療法

単一遺伝子による希少疾患の治療パラダイムを再定義するアデノ随伴ウイルス遺伝子治療の新たな早期パイプライン

# ワールドクラスの遺伝子治療「エンジン」の構築

トップクラスの  
GMP製造

遺伝子治療  
AAV<sup>1</sup>基盤技術

遺伝子治療  
パイプライン



- ・肝臓での発現に関する高い能力
- ・中枢神経系での発現に関する新たな能力

## タケダの疾患領域

非臨床開発

臨床開発



### 肝臓での発現

3つ以上の研究候補

次世代候補  
血友病A

TAK-748  
血友病B

TAK-754  
血友病A



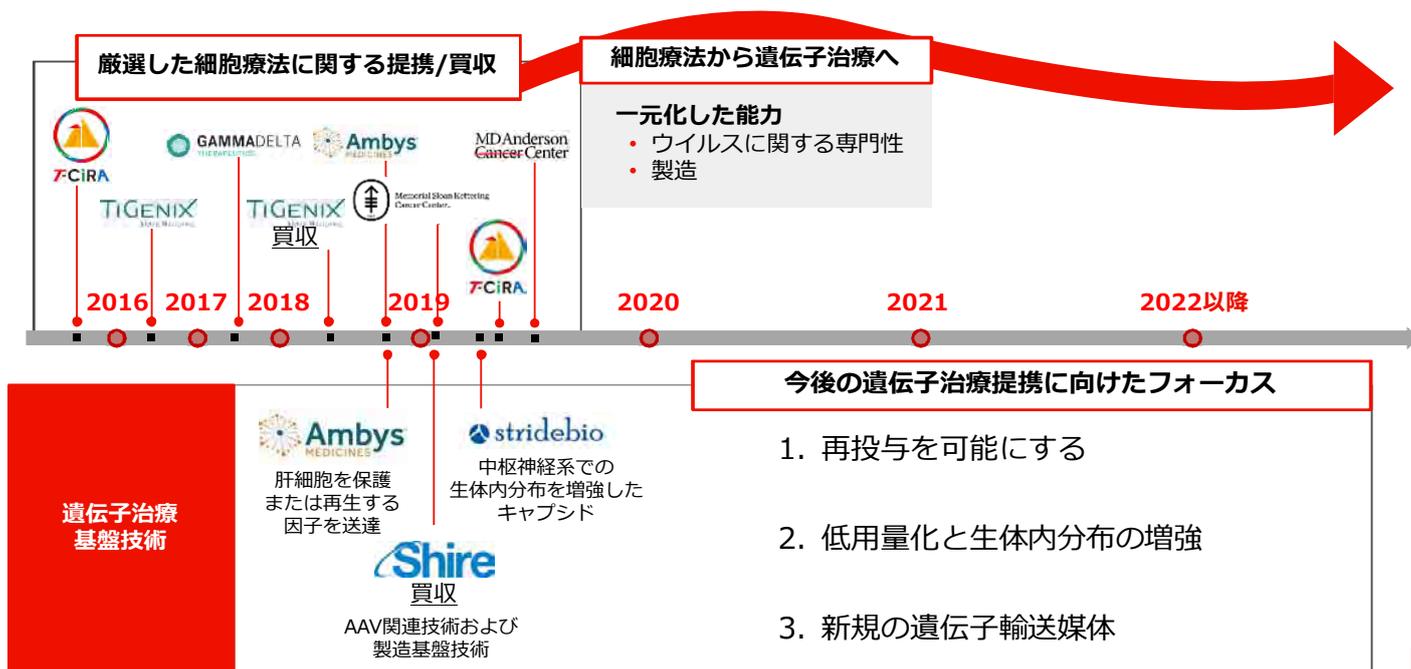
### 中枢神経系での発現

StrideBio  
研究候補

StrideBio  
フリードライヒ  
運動失調症

TAK-686  
ハンチントン病

# 細胞療法に関する戦略を適用し、 遺伝子治療パイプラインを構築すべく能力を一元化



## サマリー



### 1

希少疾患治療における主導的役割をさらに広げる能力、スケール、および革新的な基盤技術

### 2

十分な治療を受けていない患者さんに対して、標準治療を確立または再定義する、画期的なプログラムからなる開発後期ポートフォリオ

### 3

単一遺伝子による希少疾患の「治療」を目指し、遺伝子治療の最先端の能力を構築中

時刻	アジェンダ
11:00 – 11:05	<b>Welcome &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
11:05 – 11:45	<b>血漿分画製剤の可能性を実現する</b> ジュリー・キム, プラズマ デイライブド セラピーズ ビジネスユニット プレジデント
11:45 – 12:15	<b>血漿分画製剤における革新的かつ持続可能なソリューションに特化した新たな焦点</b> クリストファー・モラビト, プラズマ デイライブド セラピーズ R&Dヘッド
12:15 – 12:45	<b>Q&amp;Aセッション</b>
12:45 – 13:25	<b>昼食</b>
13:25 – 13:35	<b>Welcome back &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
13:35 – 13:45	<b>競争力を有し経営の基本精神に基づいた、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニー</b> クリストフ・ウェバー, 代表取締役社長CEO
13:45 – 14:15	<b>サイエンスから人生を変えるような高度に革新的な医薬品への変換</b> アンディ・ブランブ, R&Dプレジデント
14:15 – 14:40	<b>タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法&amp;腫瘍免疫における新たな領域</b> クリス・アレント, オンコロジードラッグディスカバリーユニット ヘッド
14:40 – 15:00	<b>注目に値するオンコロジーの機会</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TAK-788: EGFR EXON20挿入変異を有する非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行</b> レイチェル・ブレイク グローバルプログラムリード</li> <li>• <b>PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性</b> フィル・ローランズ, オンコロジー領域ユニット ヘッド</li> </ul>
15:00 – 15:20	<b>休憩</b>
15:20 – 15:45	<b>希少疾患および遺伝子治療</b> ダン・カラン, 希少疾患領域ユニットヘッド
15:45 – 16:00	<b>ナルコレプシータイプ1治療におけるオレキシン2受容体作動薬</b> デボラ・ハートマン, ニューロサイエンス治療領域部門, グローバルプロジェクトリーダー
16:00 – 16:20	<b>セリアック病に注目した消化器における治療領域のフォーカス</b> アシット・パリク, 消化器系疾患治療領域ユニット ヘッド
16:20 – 17:00	<b>Q&amp;Aセッション</b>
17:00	<b>レセプション</b>

## ナルコレプシータイプ1治療における オレキシン2受容体作動薬



デボラ・ハートマン, PhD

ニューロサイエンス領域、グローバルプログラムリーダー

武田薬品工業株式会社

東京

2019年11月21日

# ナルコレプシータイプ1 (NT1) は希少・後天性の慢性神経疾患



全世界のNT1に罹患した推定患者数<sup>1</sup>



米国、欧州、日本でのNT1の推定診断率<sup>2</sup>



診断遅延期間の平均<sup>3</sup>

- 心理面・社会生活に深刻な影響
- 現在の治療は部分的にのみ有効である
- 多剤併用が一般的である

1. Narcolepsy Network. Narcolepsy Fast Facts. <https://narcolepsynetwork.org/about-narcolepsy/narcolepsy-fast-facts/>で参照可能。最終更新2015年6月。最終アクセス2019年9月。  
2. Thorpy et al. Sleep Med. 2014 May;15(5):502-7  
3. Frauscher B, J Clin Sleep Med 2013;9(8):805-12.



“目覚めている時は、常に眠気が襲ってきます。眠っている時は、何度も目が覚めてしまいます。どんなにナルコレプシーをうまく制御しても常に疲れているため、いらいらします。疲れ切ってしまうです。”

—チャーリー、NT1を持つアドバイザー

# ナルコレプシータイプ1は脱力発作 (カタプレキシー) の存在 およびオレキシン低値により鑑別



“睡眠についてだけでなく、覚醒の質が影響されます…家族、配偶者との関係、子どもの世話にも関係します…子どもと遊ぶ力も制限されます。”

—サラ、NT1を持つアドバイザー

ナルコレプシータイプ1

オレキシンの欠乏：  
脳脊髄液中のレベルが110pg/mL以下



ナルコレプシータイプ2

オレキシンのレベルが標準あるいはやや低下

## その他の過眠症疾患

- 特発性過眠症
- 閉塞性睡眠時無呼吸<sup>1</sup>における日中に残存する過度な眠気

ナルコレプシータイプ2はナルコレプシータイプ1に診断が変わることがある

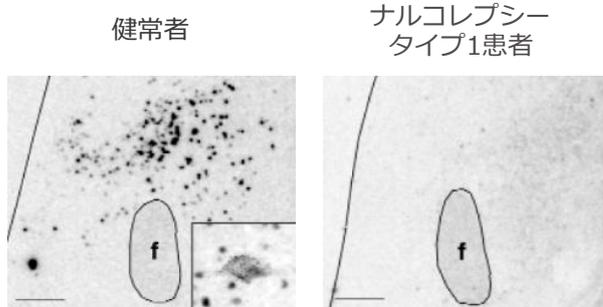
CSF：脳脊髄液；オレキシンはヒポクレチンともいう

1. 夜間、持続陽圧呼吸療法を使用している、閉塞性睡眠時無呼吸患者

# ナルコレプシータイプ1は オレキシン産生ニューロンの顕著な消失に起因



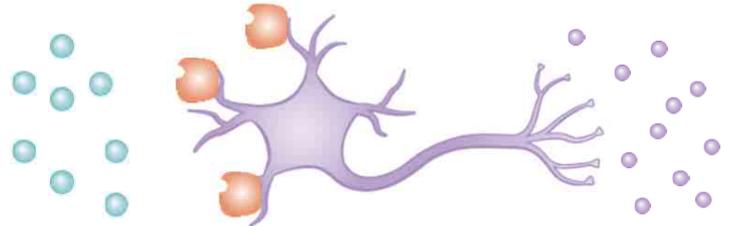
## 死後脳での視床下部切片のオレキシン mRNAラベリング



- NT1では視床下部のオレキシンニューロンが対照と比較して>85%減少<sup>1, 2</sup>

## オレキシン2受容体 (OX2R) の活性化は 目覚めにつながり、覚醒状態を促進する<sup>3</sup>

オレキシン神経ペプチドAおよびB      オレキシン2受容体を有するシナプス後ニューロン      覚醒を促進する下流シグナル伝達



**ナルコレプシータイプ1におけるオレキシン仮説**  
オレキシン2受容体アゴニストは欠如している内因性オレキシンペプチドに代わり、ナルコレプシータイプ1の原因であるオレキシン欠乏を補い、疾患特異的な症状を低減する

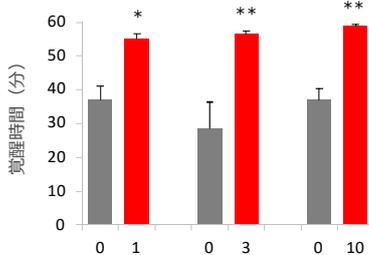
f: 脳弓  
1 以下の許可を得て転載: Springer Nature. Peyron C, et al. Nat Med. 2000;6:991-997.  
2 Thannickal TC, et al. Neuron. 2000;27:469-474  
3. Tsujino N, et al. Pharmacol. Rev. 2009;61(2):162-176

# 選択的OX2受容体作動薬TAK-925は オレキシン欠乏モデルマウスでナルコレプシー様症状を低減



## TAK-925による 覚醒状態の完全な回復

NT1モデルマウスにおける1時間のうちの覚醒時間

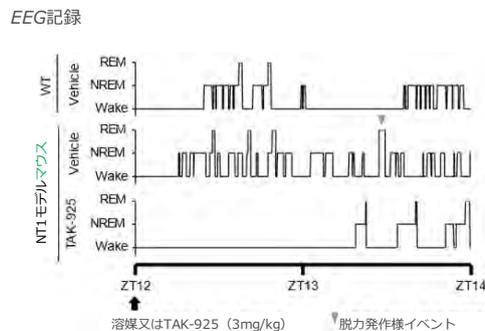


TAK-925 (mg/kg, s.c.)

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs プラセボ

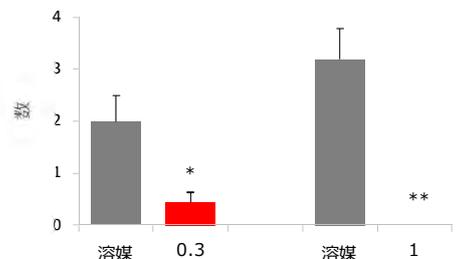
## TAK-925による睡眠/覚醒 移行の消失

NT1モデルマウスの睡眠/覚醒移行の睡眠経過図 (ヒプノグラム)



## TAK-925による脱力発作様 エピソードの消失

NT1モデルマウスにおけるチョコレート投与後3時間の脱力発作様エピソード数



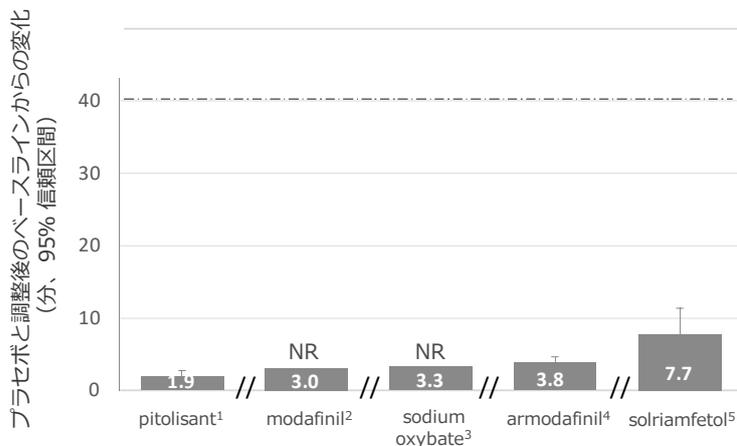
TAK-925 (mg/kg, s.c.)

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs プラセボ

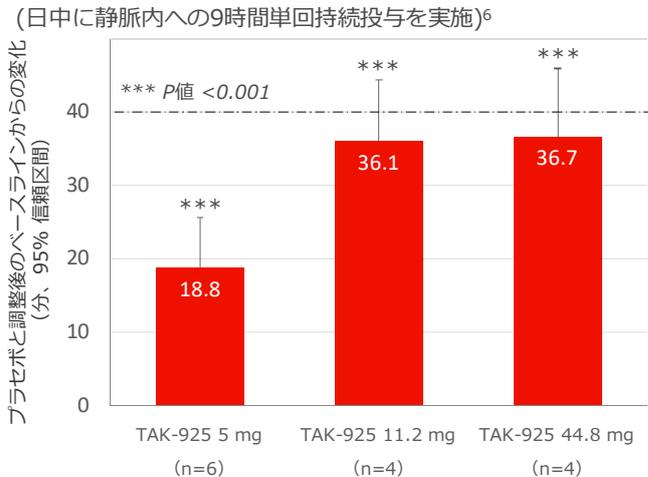
# TAK-925はNT1患者における初期段階のコンセプト実証試験において有望な覚醒延長効果を示した



## 覚醒維持検査 (MWT) における睡眠潜時：現在の薬剤治療



## 覚醒維持検査 (MWT) における睡眠潜時：TAK-925



- TAK-925の忍容性は良好；ほとんどの有害事象は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった
- TAK-925-1001試験では、各投与期に4回の40分間のMWTを実施した
- TAK-925とその他の治療については、試験デザインが異なり、直接試験間の比較を実施することはできない

NR : 95%信頼区間の記載なし

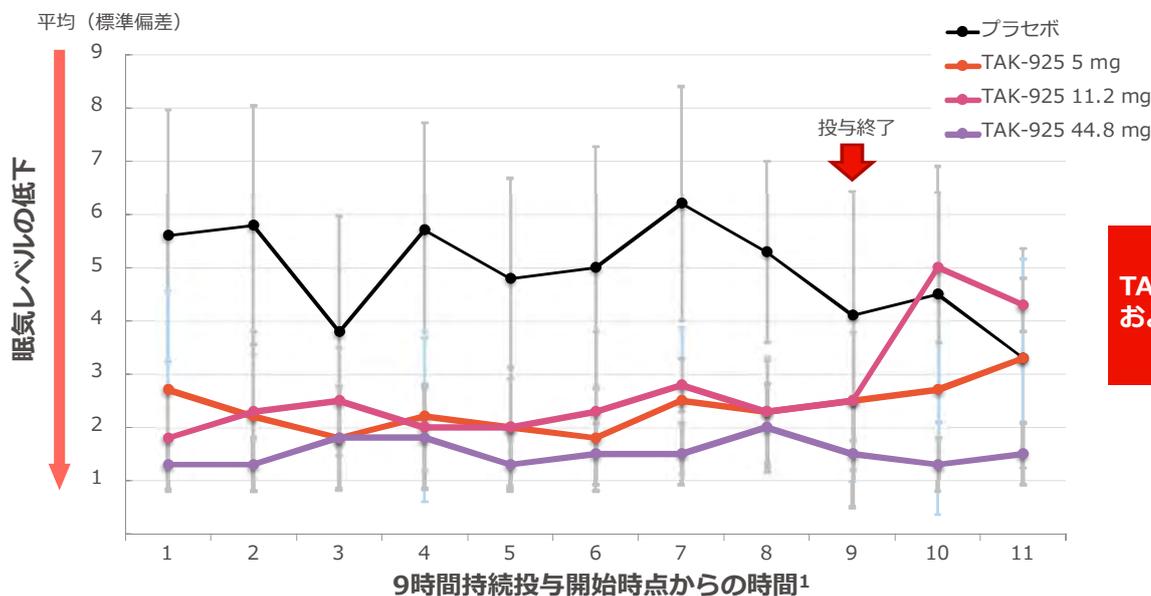
1 Lancet Neurol. 2017 Mar;16(3):200-207; 2 FDA statistical Review: Page 5, 200 mg; 3 Sleep. 2006 Jul;29(7):939-46; 4 Clinicaltrials.gov (NCT00078377); 5 FDA Statistical Review, Study 14-002  
6 Evans R, Tanaka S, Tanaka S, et al. 2019. A phase 1 single ascending dose study of a novel orexin 2 receptor agonist, TAK-925, in healthy volunteers (HV) and subjects with narcolepsy type 1 (NT1) to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic outcomes. Abstract presented at World Sleep 2019, Vancouver, Canada. <http://www.professionalabstracts.com/ws2019/iPlanner/#/presentation/1832>

# TAK-925はNT1患者における初期段階のコンセプト実証試験において主観的眠気を低減



## TAK-925投与中および投与後のカロリンスカ眠気尺度値

(日中における、単回、9時間持続静脈投与)



TAK-925は覚醒の主観的および客観的指標を改善

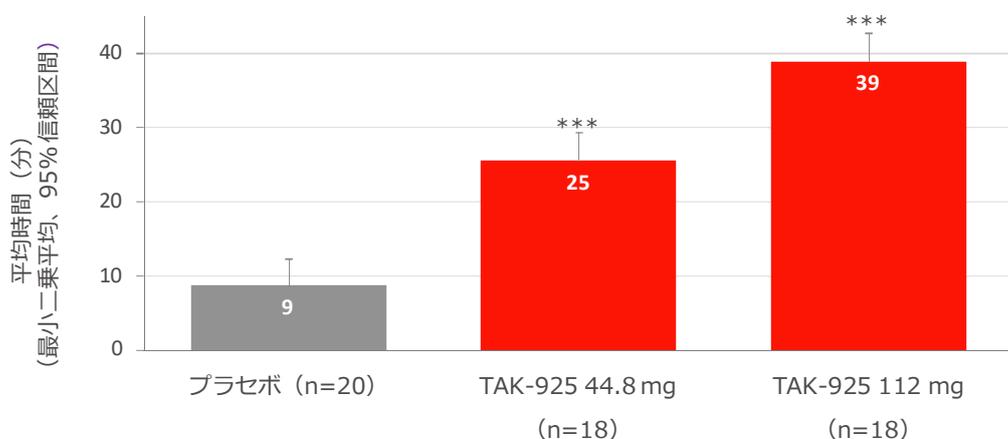
1. TAK-925の有効血中半減期 < 2時間

Evans R, Tanaka S, Tanaka S, et al. 2019. A phase 1 single ascending dose study of a novel orexin 2 receptor agonist, TAK-925, in healthy volunteers (HV) and subjects with narcolepsy type 1 (NT1) to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic outcomes. Abstract presented at World Sleep 2019, Vancouver, Canada. <http://www.professionalabstracts.com/ws2019/iPlanner/#/presentation/1832>

# TAK-925は2本目の臨床第1相試験で 断眠した健康成人で覚醒を維持



## 断眠した健康成人における覚醒維持検査（MWT）での睡眠潜時<sup>1</sup>



本成績は、TAK-925が  
オレキシンの欠乏を伴わない  
その他の過眠症疾患治療にも  
有効であることを示唆

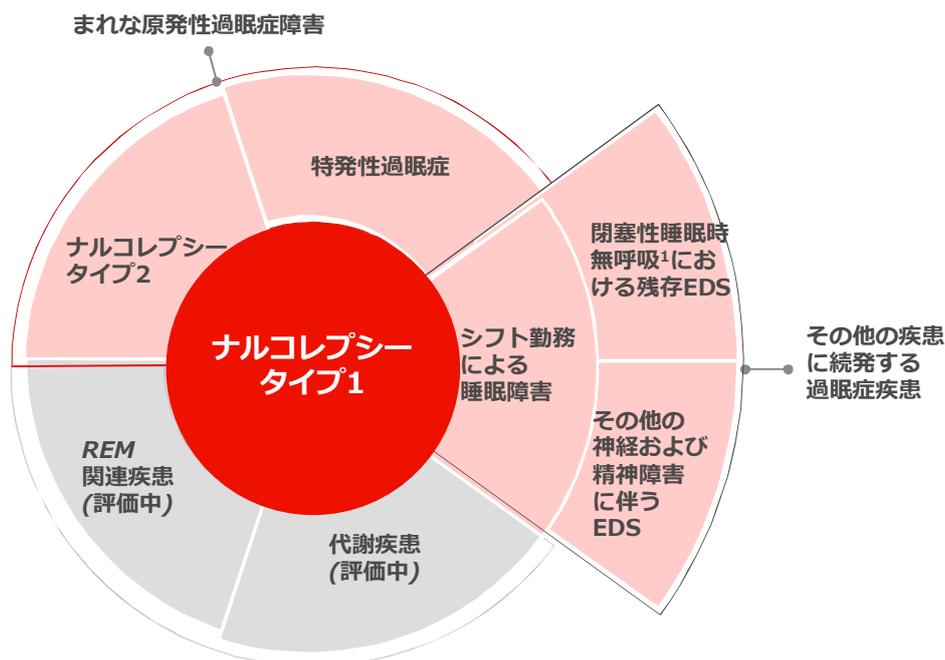
TAK-925の忍容性は良好；ほとんどの有害事象は軽度で、重篤な有害事象は認められなかった

1. Evans R, Hazel J, Faessel H, et al. 2019. Results of a phase 1b, 4-period crossover, placebo-controlled, randomized, single dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of TAK-925, a novel orexin 2 agonist, in sleep-deprived healthy adults, utilizing modafinil as an active comparator. Abstract presented at World Sleep 2019, Vancouver, Canada. <http://www.professionalabstracts.com/ws2019/iPlanner/#/presentation/2821>

2. Int J Neurosci. 1990 May;52(1-2):29-37.

\*\*\* : プラセボに対してのp値 <0.001

# 当社はオレキシンバイオロジーにおけるイノベーションをリードし OX2受容体作動薬の治療適応の拡大にコミット



- 最優先
  - その他の過眠性障害
  - さらなる拡大の機会
- ナルコレプシータイプ2を対象とした**TAK-925-1003**試験 (NCT03748979)
  - 閉塞性睡眠時無呼吸を対象とした残存EDSに関する**SPARKLE 2001**試験 (NCT04091425)
  - 特発性過眠症を対象とした**SPARKLE 2002**試験 (NCT04091438)

REM : 急速眼球運動、EDS : 日中の過度の眠気  
1. 夜間、持続陽圧呼吸療法を使用している、閉塞性睡眠時無呼吸患者

# ナルコレプシータイプ1を対象に 臨床試験を開始予定の経口OX2受容体作動薬TAK-994



## TAK-994-1501 ナルコレプシータイプ1におけるコンセプト実証試験



**SPARKLE**  
OREXIN INNOVATION

- 北米および日本における多施設共同、プラセボ対照比較試験
- 登録目標：成人72名
- 投与期間：28日間
- 探索的評価項目は覚醒維持検査 (MWT)、エプワース眠気尺度 (ESS)、および週当たりのカタプレキシー発生率 (WCR)

ブルーフ・オブ・コンセプト試験：ClinicalTrials.gov identifier：NCT04096560

128

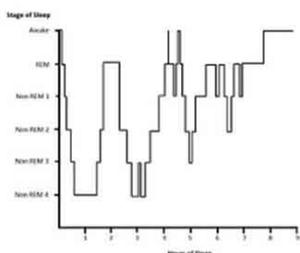
# デジタル技術により 睡眠障害に対するOX2受容体作動薬の開発強化



従来の臨床検査機器は睡眠障害の症状を完全に測定するわけではない

デジタル測定で睡眠構造の特性のさらなる評価を行い臨床試験評価をサポート

ヒトの手によるスコアリング  
が必要なPSG<sup>1</sup>

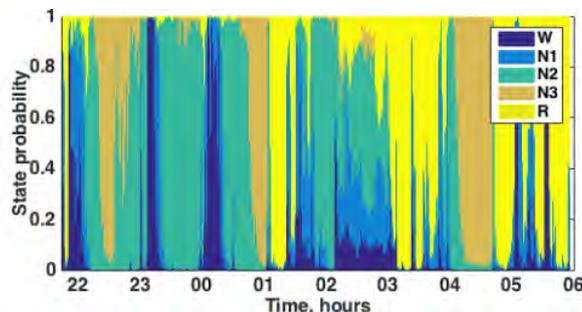


PATIENT ACTIVITY DIARY  
for Holter Electrocardiogram

Patient name	Recorder #
Hook-up date	Age
Start time AM/PM	Sex
End time AM/PM	
Patient ID	Phone #
Physician	
Facility	
Indications	
Medications	
Pacemaker	Type
Hook-up Technician	



NT1 nPSGの自動解析<sup>2</sup>



- 疾患負担および治療効果を理解するためのリアルタイムデータ収集
- 治療を最適化するための非侵襲的測定
- デジタルフィンガープリントを使用した患者層別化

nPSG - 夜間睡眠ポリグラフ検査

1. Danker-Hopfeら、J Sleep Res (2009) およびYounes & Hanly, J Clin Sleep Med (2016) に基づく評定者間一致は約80% ; 2. 記載の解析はStephansenら、Nature Comm (2018) に基づく

129

# 当社は変革をもたらす治療オプションとして、ナルコレプシータイプ1の患者さんにOX2受容体作動薬を提供することを目指す



## TAK-925

- NT1に関する早期コンセプト実証を達成
- Breakthrough Therapy指定を取得
- 先駆け審査指定を取得
- 製剤開発活動を開始

## TAK-994



これらのOX2受容体作動薬の早期臨床試験に参加していただいた全ての参加者様に感謝いたします

## サマリー



### 1

TAK-925は、ナルコレプシータイプ1におけるOX2受容体作動薬の早期コンセプト実証を達成

### 2

TAK-925は、他の睡眠関連障害の治療としてのOX2受容体作動薬のポテンシャルを実証

### 3

TAK-994は経口OX2受容体作動薬であり、ナルコレプシータイプ1を対象とした臨床試験を開始予定

時刻	アジェンダ
11:00 – 11:05	<b>Welcome &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
11:05 – 11:45	<b>血漿分画製剤の可能性を実現する</b> ジュリー・キム, プラズマ デイライブド セラピーズ ビジネスユニット プレジデント
11:45 – 12:15	<b>血漿分画製剤における革新的かつ持続可能なソリューションに特化した新たな焦点</b> クリストファー・モラビト, プラズマ デイライブド セラピーズ R&Dヘッド
12:15 – 12:45	<b>Q&amp;Aセッション</b>
12:45 – 13:25	<b>昼食</b>
13:25 – 13:35	<b>Welcome back &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
13:35 – 13:45	<b>競争力を有し経営の基本精神に基づいた、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニー</b> クリストフ・ウェバー, 代表取締役社長CEO
13:45 – 14:15	<b>サイエンスから人生を変えるような高度に革新的な医薬品への変換</b> アンディ・ブランブ, R&Dプレジデント
14:15 – 14:40	<b>タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法&amp;腫瘍免疫における新たな領域</b> クリス・アレント, オンコロジードラッグディスカバリーユニット ヘッド
14:40 – 15:00	<b>注目に値するオンコロジーの機会</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAK-788: EGFR EXON20挿入変異を有する非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行 レイチェル・ブレイク グローバルプログラムリード</li> <li>• PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性 フィル・ローランズ, オンコロジー領域ユニット ヘッド</li> </ul>
15:00 – 15:20	<b>休憩</b>
15:20 – 15:45	<b>希少疾患および遺伝子治療</b> ダン・カラン, 希少疾患領域ユニットヘッド
15:45 – 16:00	<b>ナルコレプシータイプ1治療におけるオレキシン2受容体作動薬</b> デボラ・ハートマン, ニューロサイエンス治療領域部門, グローバルプロジェクトリーダー
16:00 – 16:20	<b>セリアック病に注目した消化器における治療領域のフォーカス</b> アシット・パリク, 消化器系疾患治療領域ユニット ヘッド
16:20 – 17:00	<b>Q&amp;Aセッション</b>
17:00	<b>レセプション</b>

## セリアック病に注目した 消化器における治療領域のフォーカス



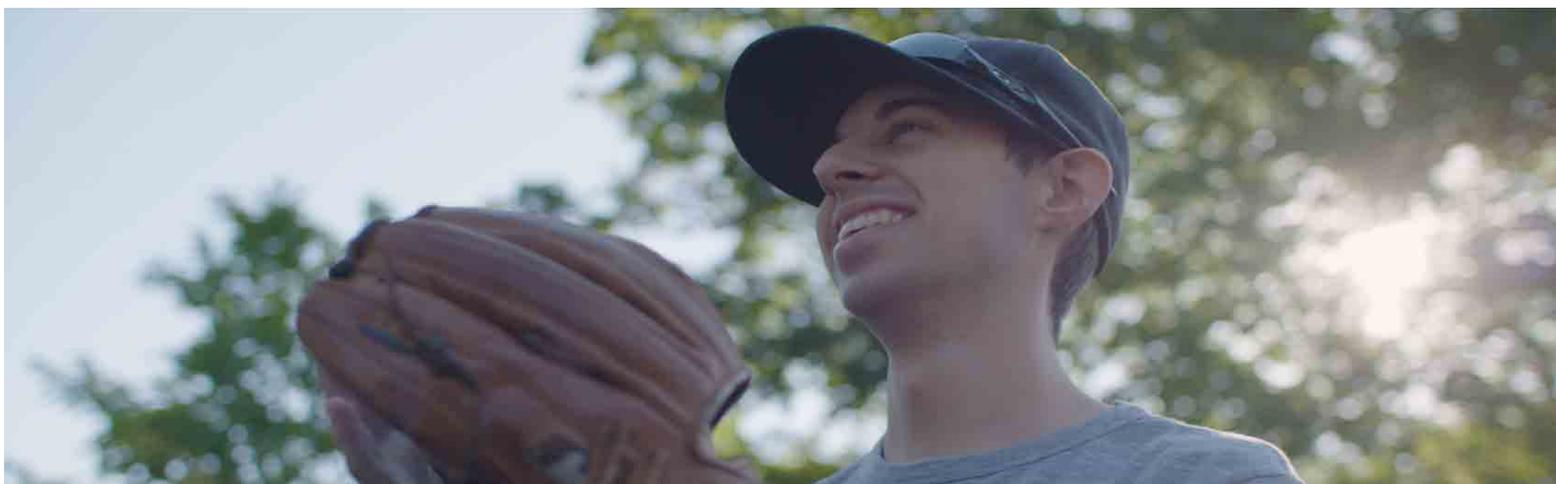
アシット・パリク, MD, PhD

消化器系疾患領域ユニット ヘッド

武田薬品工業株式会社

東京

2019年11月21日



# 自社の強みと一致するアンメットニーズをターゲットとする



## フォーカスする領域



高いアンメット  
メディカルニーズ



革新的サイエンスにより  
標準治療を発展させる可能性  
(ファーストインクラス  
もしくはベストインクラス)



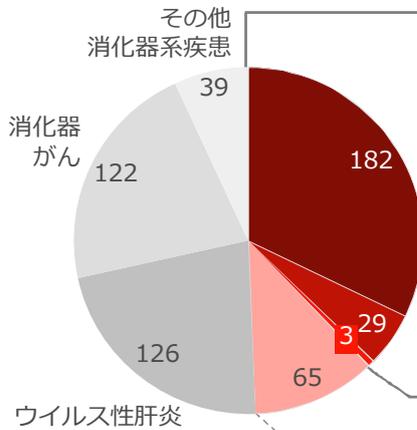
自社の強みに一致する



商業化を実現可能にする  
道筋を創り上げる能力

## 2018年全世界消化器系疾患 処方薬売上 (億米ドル)

合計 = 570億米ドル



## タケダの消化器系疾患領域



出典: Evaluate Pharma 適応別売上、データアクセス2019年5月29日。その他の消化器系疾患には膵機能不全、肝性脳症、下痢、腸管クリアランス、胆石、痔核を含む

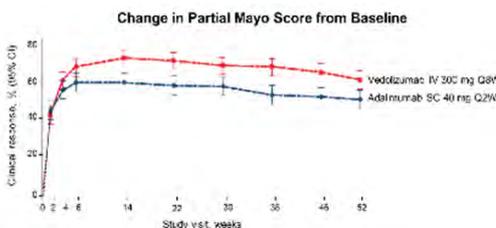
# 患者さんへの価値を継続的に向上させることにより Entyvioを強化



## 競争的ポジショニング

### VARISITY: 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎) における初の直接比較試験

- バドリズム Mab は主要評価項目である 52 週において、アダリム Mab よりも有意に高い臨床的寛解率を示した
- 抗 TNF 製剤と同様に迅速な作用発現



## 対象患者群の拡大

### Entyvio皮下投与と製剤の開発

- ポジティブなVISIBLE (潰瘍性大腸炎およびクローン病) 試験結果
- デジタルのニードルフリージェットインジェクターを2022年度までに独占販売する計画は予定通り進行中 (承認取得を前提として)



### 消化管における移植片対宿主病の予防

- 同種幹細胞移植を受けたがん患者さんへの標準治療法に変革をもたらす可能性

## 地域の拡大

### Entyvio静脈内投与製剤

- 68カ国で承認
- 日本で販売開始 (潰瘍性大腸炎: 2018年11月、クローン病: 2019年5月)



出典: Sands et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019; 381:1215-1226  
TNF = 腫瘍壊死因子  
臨床的寛解: 完全Mayoスコアが2ポイント以下、かつ、いずれのサブスコアも1ポイントを超えない

# 当社は短期および持続的成長を実現できるポジションにある



承認目標	ウェブ1 <sup>1</sup>					ウェブ2 <sup>2</sup>				基盤技術		
	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度	2025年度以降						
オンコロジー	TAK-788 <sup>3</sup> 2L NSCLC	TAK-788 <sup>3</sup> HR-MDS	TAK-007 Hematologic malignancies	TAK-924 AML	TAK-164 GI malignancies	TAK-252 Solid tumors	TAK-573 R/R MM	TAK-981 Multiple cancers		細胞療法 および 免疫誘導	標的化 先天性 免疫調節	次世代 チェック ポイント モジュレータ
希少疾患 免疫 血液 代謝	TAK-620 CMV infect. in transplant	TAK-609 Hunter CNS (IT)	TAK-611 MLD (IT)	TAK-607 Complications of prematurity	TAK-079 <sup>4</sup> MG, ITP	TAK-754 HemA	TAK-755 iTTP, SCD			遺伝子治療		
ニューロサイエンス			TAK-935 DEE	Orexin2R-ag (TAK-925/994) Narcolepsy T1	TAK-341 Parkinson's Disease	Orexin2R-ag Sleep Disorders	TAK-041 CIAS NS			遺伝子治療	その他の 基盤技術 RNA調節 抗体輸送媒体	
消化器系疾患	TAK-721 EoE				TAK-418 Kabuki Syndrome	TAK-653 TRD	TAK-831 CIAS NS					
ワクチン	TAK-003 Dengue Vaccine				WVE-120101 Huntington's Disease	WVE-120102 Huntington's Disease						
					Kuma062 Celiac Disease	TAK-101 Celiac Disease	TAK-018 Crohn's Disease (post-op and ileitis)	TAK-671 Acute Pancreatitis		遺伝子治療	マイクロ バイオーム	細胞療法
					TAK-954 POGD	TAK-906 Gastroparesis	TAK-951 Nausea & vomiting					
					TAK-214 Norovirus Vaccine	TAK-426 Zika Vaccine	TAK-021 EV71 vaccine					

- データの読み出しにより予測される承認取得のタイミング；一部のウェブ1品目は承認の加速を想定
- 一部のウェブ2品目は画期的なデータがもたらされた場合にはウェブ1に加速される可能性あり
- Ph2データでの申請を想定した承認見込み時期
- TAK-079は希少疾患の重症筋無力症および免疫性血小板減少性紫斑病で開発の予定（患者投与開始は2019年度下期の見込み）

**※** 少なくとも一つの効能が希少疾患を含む可能性あり  
2019年11月14日時点での見込み

## TAK-721：好酸球性食道炎に対する初のFDA承認治療薬となるべく予定どおりに進捗中



### 重大なアンメットニーズに対応

- 嚥下障害に至る食道の慢性アレルギー性炎症の病態
- 診断患者数が大きく増加することが予想される



米国では承認された薬剤なし  
標準治療は食物除去、オフラベル使用<sup>1</sup>



TAK-721は2016年にFDAから  
Breakthrough Therapyに指定された

予定される マイルストーン (年度)	2019	2020	2021
	Q4：維持療法 試験結果判明	Q2：申請 Q4：承認	Q1：発売

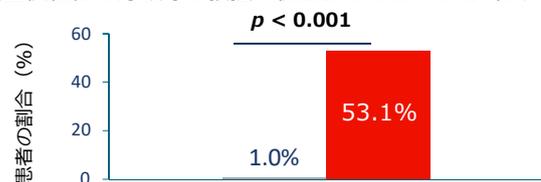
1. 喘息用のグルココルチコイドを飲み込んで服用（自家製もしくはは調合された濃厚化プロテソニド溶液もしくはフルチカソンエアゾールを嚥下）

### 導入療法データは有意な組織学的反応および症状反応を示す

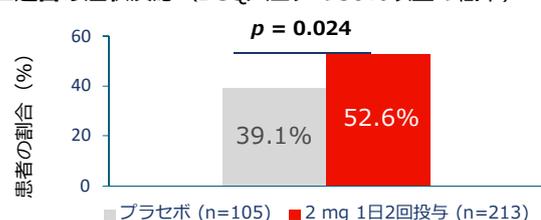
試験結果を米国消化器病学会Presidential Plenaryにて発表  
(テキサス、2019年10月)

#### 12週目の組織学的反応

(生検組織の好酸球が強拡大視野あたりピークで6個以下)

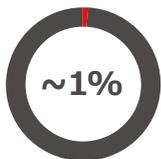


#### 12週目の症状反応 (DSQスコアの30%以上の低下)



DSQスコア：嚥下障害症状質問票患者回答アウトカムスコア  
(Dysphagia Symptom Questionnaire patient reported outcome score)

# セリアック病は治療法がなく アンメットニーズが高い治療領域の典型



全世界の  
セリアック病  
罹患者<sup>1</sup>



グルテンフリー食でも  
依然として症状が  
発現する患者



全世界の  
治療対象患者数  
推定値<sup>2</sup>

- 疾患が見過ごされ、有病率が増加
- 慢性症状
- 特定のがんのリスクが高い
- 治療負担が大きく、家族全体に影響
- 現時点で薬物療法はない

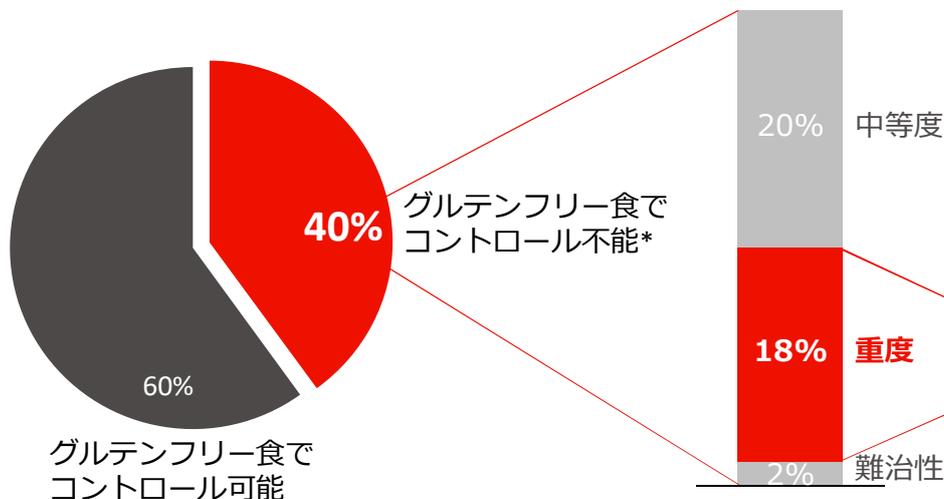


“非常にグルテンに敏感な人もいて、ひとかけらのパンで極度に具合が悪くなる人もいます。私もそのような1人で、実際にどうすることもできません。”

- デルシー、セリアック病患者

1. 複数の文献値をプールした全世界の有病率；Clin Gastroenterol Hepatol.2018 Jun;16(6):823-836  
2. 規制当局からの承認取得を前提に、製品上市が想定される市場における治療対象患者数の予測推定値

# アンメットニーズが高い、最も狭い範囲の患者群にフォーカス



## 我々のフォーカス：

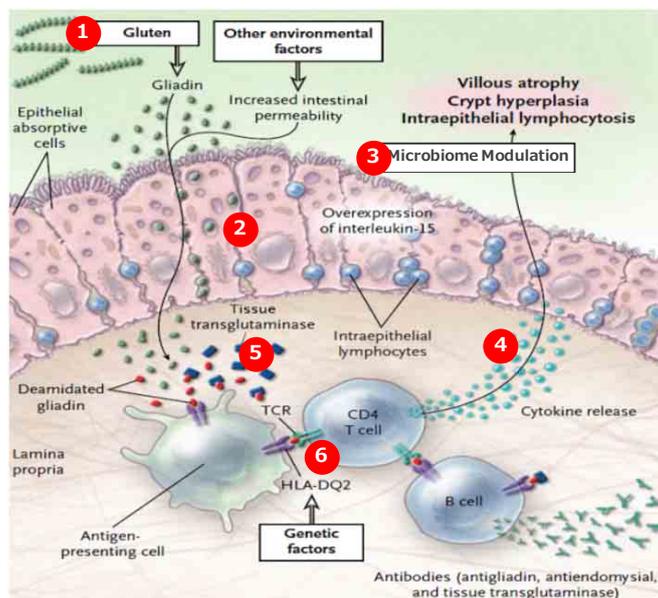
- アンメットニーズが最も高いニッチな患者群
- 絨毛萎縮を伴う重度の症状
- グルテンフリー食でも症状が続き、治療を受ける可能性が非常に高い

\*コントロール不能：絨毛萎縮を伴う中等度から重度の進行性慢性症状と定義

# セリアック病治療に対する我々のアプローチ



## セリアック病の治療機会



- ① グルテンの酵素的消化
- ② 腸透過性の低減
- ③ マイクロバイオーム調整
- ④ サイトカイン阻害
- ⑤ トランスグルタミナーゼ阻害
- ⑥ 免疫寛容の促進

PVP BIOLOGICS

KUMA062は、先行品よりも酵素効率が大幅に高まることおよび製剤の改良が期待される

COUR

TAK-101(TIMP-GLIA)は、セリアック病に対するファーストインクラスの免疫寛容療法薬となり得るポテンシャルを有する

出典：Green and Cellier, 2007

# KUMA062：セリアック病の標準治療を変え得る非常に活性の強い経口グルテン分解酵素

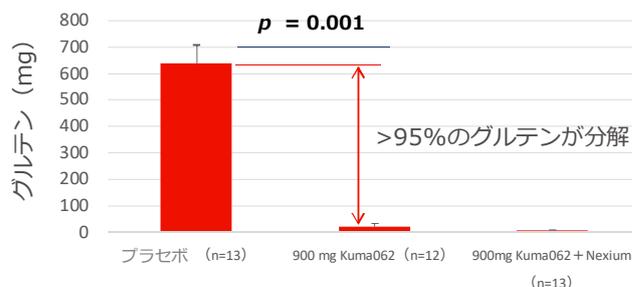


## KUMA062について

- Kuma062はコンピューターで設計された、経口の"スーパー"グルテン分解酵素
- 他のグルテン分解酵素と比べ触媒活性が増強されている

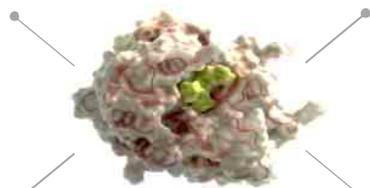
臨床データは、KUMA062は摂取したグルテンの>95%を分解できることを示す

グルテン3g 含有食摂取から30分後に吸引した胃内容物からのグルテン回収量



食後の胃内pHの範囲で最適な活性を発現

一般的な消化酵素に対して耐性を有する



グリアジンの免疫原となる部分のペプチドに対して特異性を有する

生体外での試験で3種全ての主要グリアジンファミリーに対するT細胞の反応を完全に抑制

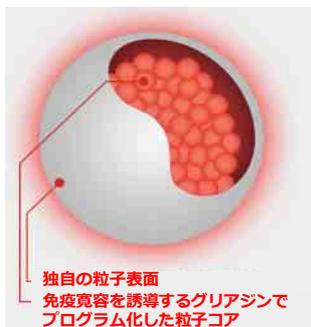
- Kumaは忍容性が高く、特定された安全性の懸念なし
- PVP Biologics社の買収を2019年度第3四半期に判断する予定

# TAK-101 : T細胞反応を修飾するようデザインされたセリアック病に対するベストインクラスの可能性を有する静脈内投与治療薬



## TAK-101について\*

- 抗原を封入する生体分解性のポリマー
- グリアジンに対するT細胞の反応を抑制し、グルテンへの免疫寛容を誘導するようデザインされている

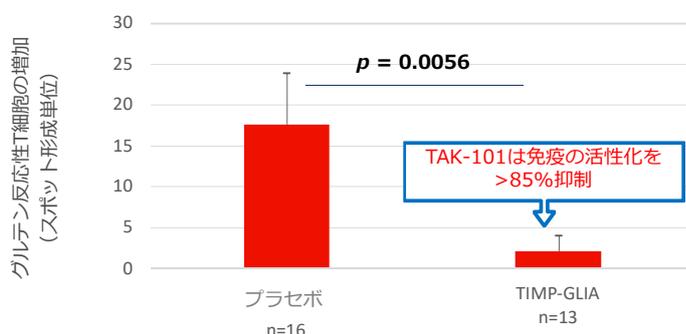


- 免疫原のグリアジンペプチドに対するT細胞反応を持続的に(3カ月以上)下方制御することが期待される

\*以前の呼称はTIMP-GLIA  
出典: <https://www.courpharma.com/our-technology/>

## TAK-101はグルテン曝露後の免疫の活性化を抑制する

インターフェロン $\gamma$  ELISPOTによるグルテン反応性T細胞の測定



## タケダはTAK-101の独占的グローバルライセンスを獲得



# 新規の人工知能を用いたツールおよび経口摂取可能なデバイスによりセリアック病におけるサイエンスをリード



## 臨床医学の境界を開拓

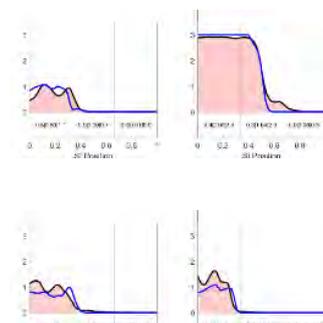
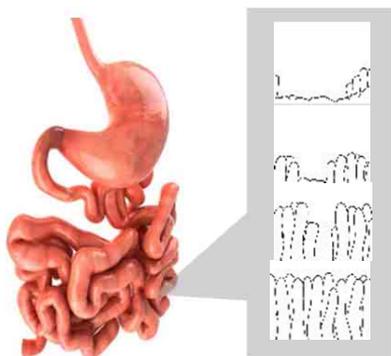
- 消化器系疾患の総負荷を測定する、革新的で非侵襲的な特許取得済み手法

## 革新的なテクノロジーを使用

- 経口摂取可能な高解像度カメラのピル
- 最新の機械学習 / 人工知能を用いた画像処理

## 人工知能を用いた正確な測定

- 先駆的な自動画像解析が疾患負荷を定量化



# タケダは、セリアック病の患者さんに治療薬をお届けする最高のパートナー



60億米ドルを超える売上収益を裏付ける、65カ国超にわたり世界規模で完全に結びついている消化器領域のコマーシャル組織



- 広範な消化器領域における臨床の拠点
- 科学的卓越性に対する確固たる評判
- 計算されたリスクテイクに対する消化器領域コミュニティーからの高い評価
- ガイドラインや治療法の再定義に関する経験

## 2019年度に達成した新規候補物質マイルストーンと、2020年度までの重要なマイルストーン<sup>1</sup>



### ピボタル試験開始、承認

2019年度上半期	2019年度下半期	2020年度上半期	2020年度下半期
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAK-611 異染性白質シストロフィー 臨床第3相試験開始<sup>2</sup></li> <li>✓ TAK-755 cITP 臨床第3相試験開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PEVONEDISTAT TAK-924 急性骨髄性白血病 臨床第3相試験開始</li> <li>TAK-788 1L非小細胞肺癌 臨床第3相試験開始</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-721 好酸球性食道炎 承認</li> <li>mHTT ASO ハンチントン病 ピボタル試験開始</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TAK-925 ナルコレプシー POCデータ</li> <li>✓ TAK-721 好酸球性食道炎 臨床第3相試験データ(治癒)</li> <li>✓ TAK-101 セリアック病 POCデータ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ PEVONEDISTAT TAK-924 高リスク骨髄異形成症候群 臨床第2相試験全生存データ</li> <li>✓ TAK-007 血液がん POCデータ</li> <li>TAK-609 ハンター症候群 (IT) 臨床第3相試験2年データ</li> <li>mHTT ASO ハンチントン病 POCデータ</li> <li>TAK-721 好酸球性食道炎 臨床第3相試験データ(維持)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-788 2L非小細胞肺癌 臨床第2相ピボタル試験データ</li> <li>TAK-573 R/R MM、固形がん POCデータ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAK-620 R/R CMV SOT &amp; HSCT 臨床第3相試験データ</li> <li>TAK-755 ITTP POCデータ</li> <li>TAK-935 希少小児てんかん POCデータ</li> <li>TAK-906 胃不全麻痺 POCデータ</li> <li>TAK-951 悪心、嘔吐 POCデータ</li> </ul>

- ✖ オンコロジー
- ✖ 希少疾患
- ✖ ニューロサイエンス
- ✖ 消化器系疾患

✓ は既に達成したマイルストーンを示す

### 重要なデータ読み出し

1. 2019年11月14日時点の重要なマイルストーン日候補。マイルストーン日は現在のデータに基づく推定で、変更の可能性がある  
2. 承認申請試験となる可能性

## 1

比類なき科学的卓越性と全世界における傑出した営業の強みに根差した業界をリードするポートフォリオを構築

## 2

セリアック病の標準治療を変えうる初めての治療法を創出できる可能性を持つポジションにある

## 3

今後2年間に、患者さんにとって大きな変革をもたらす重要な承認予定を含む複数の開発マイルストーンを有する

# R&D DAYプログラム – 2019年11月21日（東京）

時刻	アジェンダ
11:00 – 11:05	<b>Welcome &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
11:05 – 11:45	<b>血漿分画製剤の可能性を実現する</b> ジュリー・キム, プラズマ デイライブド セラピーズ ビジネスユニット プレジデント
11:45 – 12:15	<b>血漿分画製剤における革新的かつ持続可能なソリューションに特化した新たな焦点</b> クリストファー・モラビト, プラズマ デイライブド セラピーズ R&Dヘッド
12:15 – 12:45	<b>Q&amp;Aセッション</b>
12:45 – 13:25	<b>昼食</b>
13:25 – 13:35	<b>Welcome back &amp; 演者紹介</b> 岩室 文子, グローバルファイナンス, インベスターリレーションズ
13:35 – 13:45	<b>競争力を有し経営の基本精神に基づいた、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニー</b> クリストフ・ウェバー, 代表取締役社長CEO
13:45 – 14:15	<b>サイエンスから人生を変えるような高度に革新的な医薬品への変換</b> アンディ・ブランブ, R&Dプレジデント
14:15 – 14:40	<b>タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法&amp;腫瘍免疫における新たな領域</b> クリス・アレント, オンコロジードラッグディスカバリーユニット ヘッド
14:40 – 15:00	<b>注目に値するオンコロジーの機会</b> • TAK-788: EGFR EXON20挿入変異を有する非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行 レイチェル・ブレイク グローバルプログラムリード • PEVONEDISTAT (TAK-924): 高リスク骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病に対する新規治療の可能性 フィル・ローランズ, オンコロジー領域ユニット ヘッド
15:00 – 15:20	<b>休憩</b>
15:20 – 15:45	<b>希少疾患および遺伝子治療</b> ダン・カラン, 希少疾患領域ユニットヘッド
15:45 – 16:00	<b>ナルコレプシータイプ1治療におけるオレキシン2受容体作動薬</b> デボラ・ハートマン, ニューロサイエンス治療領域部門, グローバルプロジェクトリーダー
16:00 – 16:20	<b>セリアック病に注目した消化器における治療領域のフォーカス</b> アシット・パリク, 消化器系疾患治療領域ユニット ヘッド
16:20 – 17:00	<b>Q&amp;Aセッション</b>
17:00	<b>レセプション</b>

# Q&Aセッション



© 2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved