

がん免疫への取り組み

- 科学の進歩を患者さんの価値に変える -

2019年12月10日 R&Dミーティング



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、想定に関する記述およびその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬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、既知およ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およ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) 新製品およ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。

本日の内容

3

I

がん免疫(I/O):がん治療のパラダイムシフト
安川 健司 (代表取締役社長CEO)

II

がん免疫戦略:がん免疫サイクルの可能性を最大限に引き出す
Peter Sandor (Primary Focus Lead, Immuno-oncology)

III

がん免疫ポートフォリオ:臨床エビデンスの構築
Steven Benner (President of Development)

IV

Q&A

A detailed 3D rendering of cancer cells against a dark red background. The cells are shown in various stages of growth and invasion. Some are spherical clusters, while others are more irregular and have root-like structures extending from them, suggesting metastasis. The overall color palette is dominated by shades of red and purple.

がん免疫(I/O)

がん治療のパラダイムシフト

安川 健司
代表取締役社長CEO

FOCUS AREAアプローチ

科学の進歩を患者さんの価値に変えることができる領域に注力

Focus Areaアプローチ

- Focus Area として、「バイオロジー」「モダリティ／テクノロジー」「疾患」の組み合わせを複数特定



Primary Focus

- 下記の基準でFocus AreaからPrimary Focusを選択
 - 科学的根拠
 - リードプログラムの有無
 - 後続プログラムの可能性
- 現時点で、4つのPrimary Focusへ優先的に投資

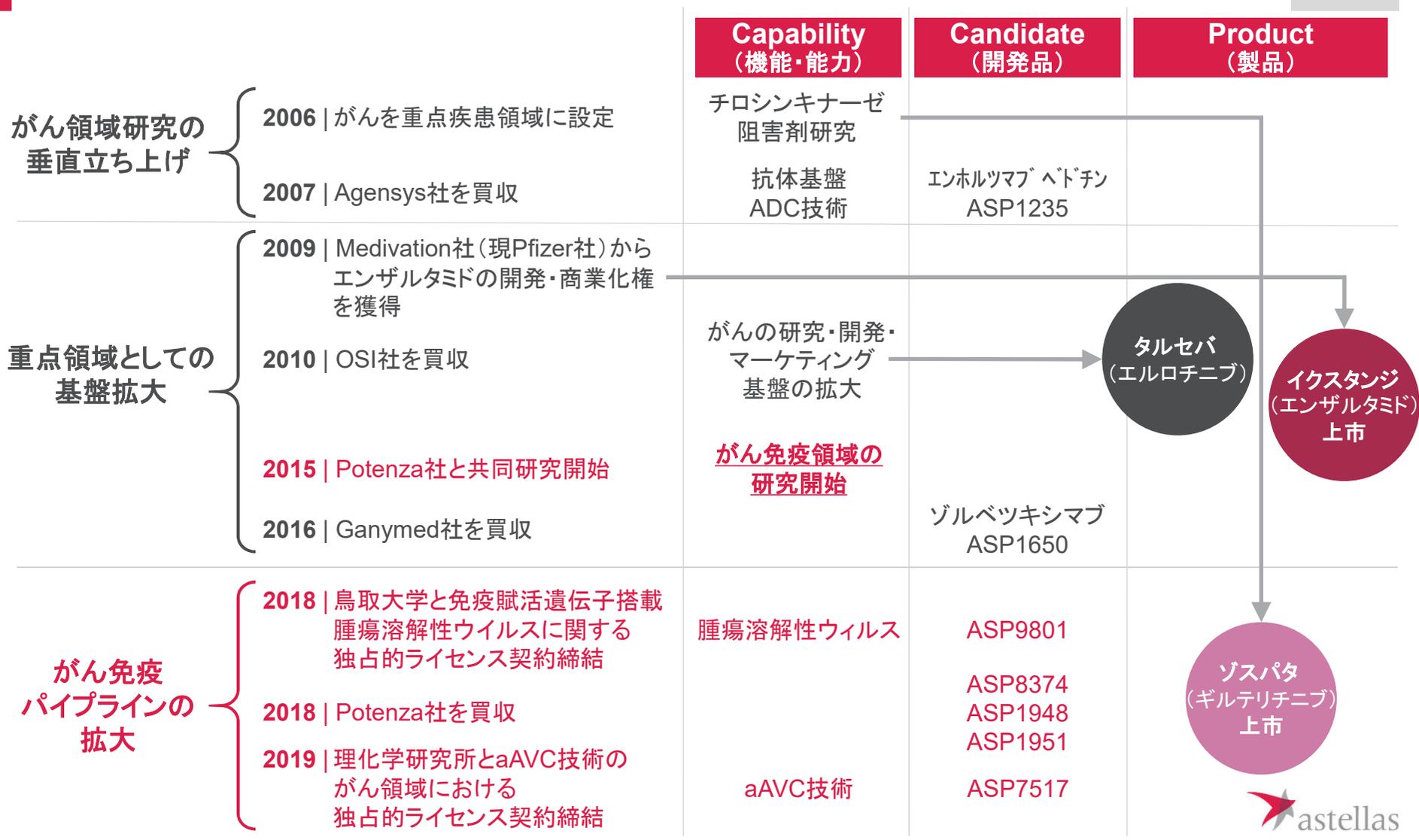
再生と視力の
維持・回復

がん免疫

ASIM
バイオロジー

ミトコンドリア
バイオロジー

がん治療に対するアステラスの取り組み



赤字: がん免疫関連

ADC: 抗体薬物複合体、aAVC: 人工アジュバントベクター細胞

アステラスのがん領域パイプライン

- 後期開発品で培った経験ががん免疫領域の基盤構築に活用



前立腺がん



急性骨髄性白血病



尿路上皮がん



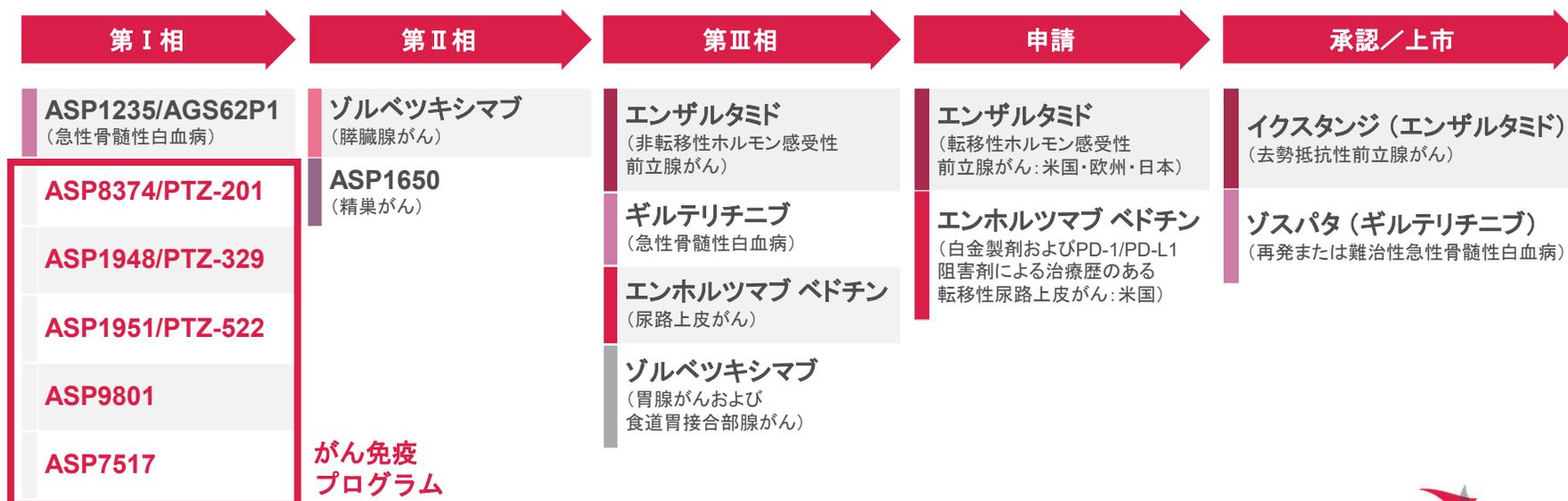
胃腺がんおよび
食道胃接合部腺がん



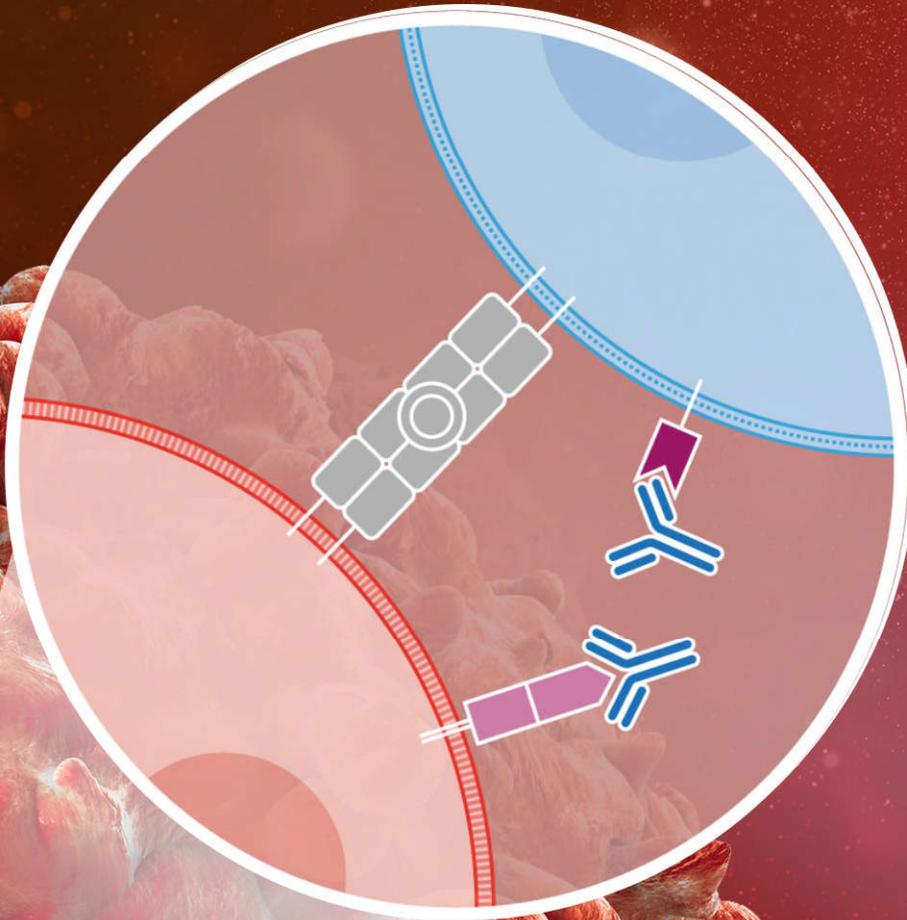
膵臓腺がん



精巣がん



がん免疫療法 - 「免疫チェックポイント阻害剤」の登場により がん治療にパラダイムシフトが発生

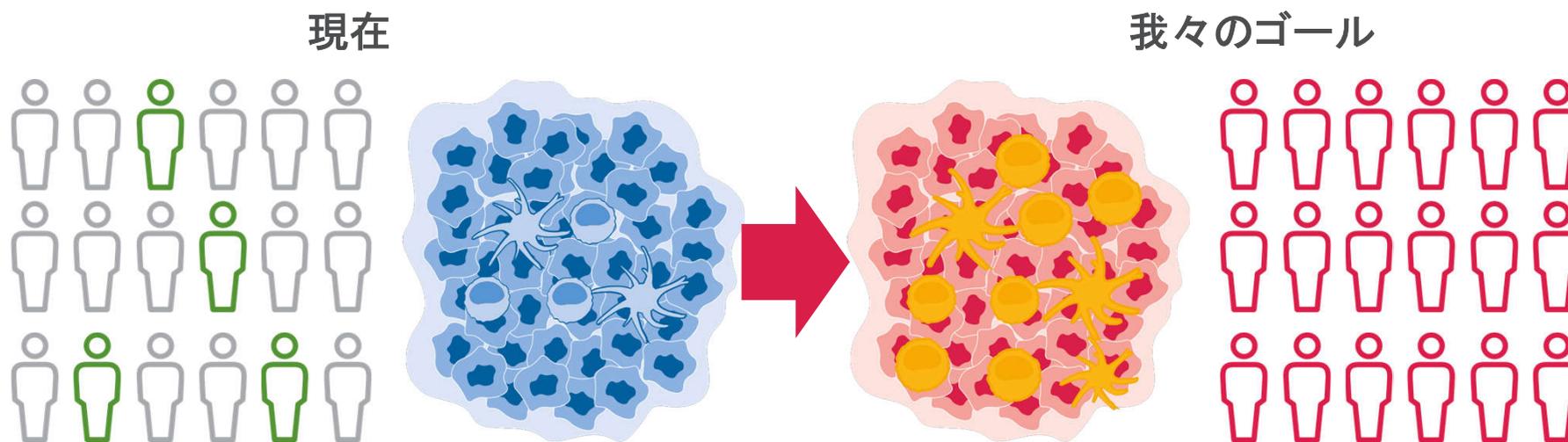


免疫チェックポイント阻害剤の ユニークな特徴

- 長期的な反応性
- 多くのがん種で
臨床での有効性を確認
- 一般的に良好な
安全性プロファイル
- 有効性は
腫瘍浸潤リンパ球の数と
相関あり

アステラスのがん免疫戦略が目指すゴール

既存の免疫チェックポイント阻害剤に反応しない患者さんにも効果がある治療薬を届ける



承認されている免疫チェックポイント阻害剤が
単剤投与で有効性を示すのは
様々ながん種において
わずか **20%** 程度¹

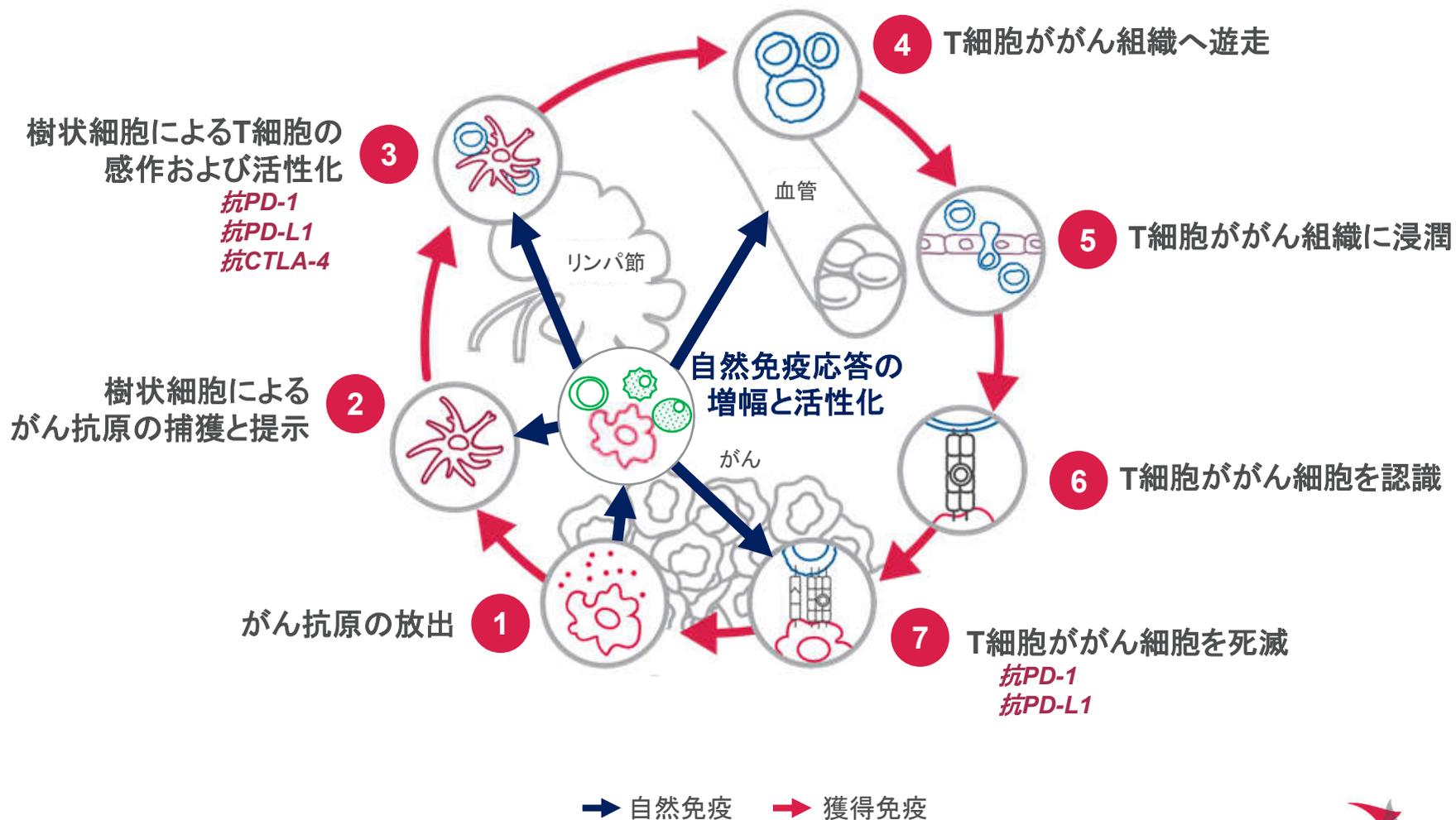
我々が目指すのは

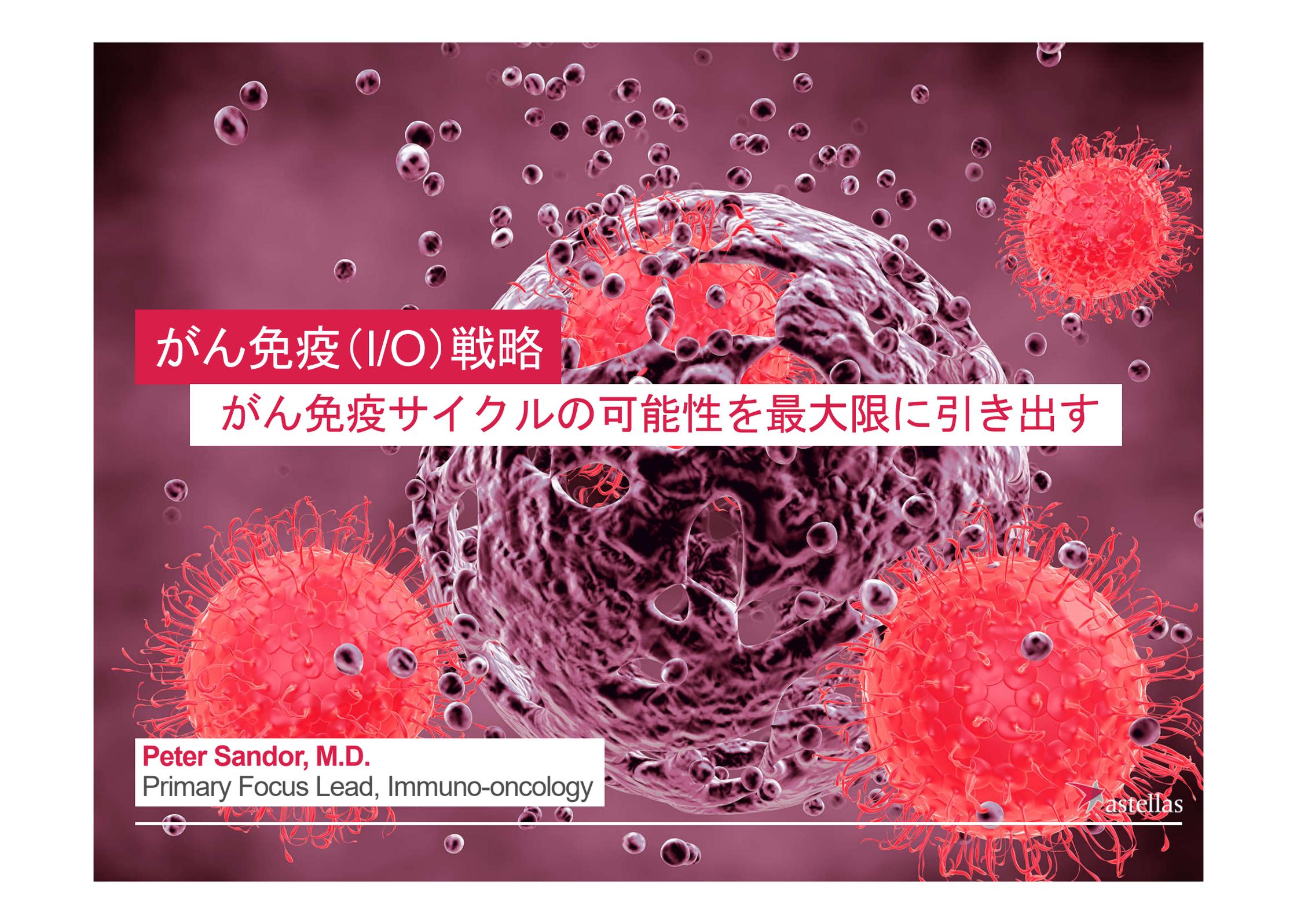
- 既存のがん免疫療法とは作用機序の異なるがん免疫治療薬の創出
- 複数のがん治療薬・治療法を組み合わせることによる有効性の向上



1: Kourie HR and Klastersky Curr Opin Oncol 2016 28 (4) 306-13.

がん免疫サイクルのパワーを引き出す





がん免疫(I/O)戦略

がん免疫サイクルの可能性を最大限に引き出す

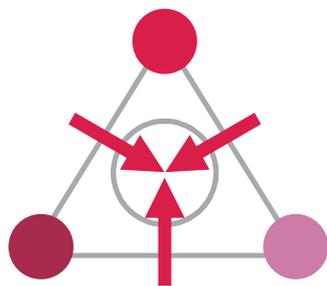
Peter Sandor, M.D.
Primary Focus Lead, Immuno-oncology

アステラスのビジョン： がん患者さんに有効な治療法を提供するために...

- がんは複雑な疾患である。
がん細胞は免疫系から逃れることで、
広範囲に成長していく
- がんを見つけて排除するためには、
がん免疫サイクルにおける複数のステップ
へのアプローチが必要である
- 免疫サイクルを正常に働くよう修復し、
免疫によりがんが排除できるような、
多機能の薬剤から構成される
がん免疫パイプラインを確立することを
目指している
- 単剤、がん免疫薬剤同士の併用あるいは
がん免疫ではない薬剤との併用など、
既存のパイプラインも含めた、
多機能のアプローチに取り組んでいる

差別化できるがん免疫パイプラインを構築するには...

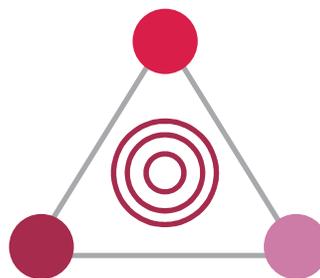
FOCUS 集中



コア機能を確立



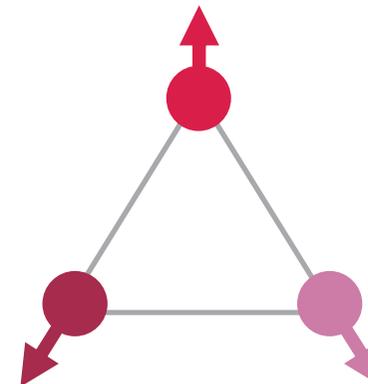
ENRICH 強化



持続可能な
パイプラインフローを構築



EXPAND 拡大



相乗作用がある
新しい領域を追加

自社研究開発能力の構築

14

1

つくば研究センターおよびボストンイノベーションハブ

- ・ イノベーションの獲得(日本および米国のネットワークを利用)
- ・ 経験豊富な専門家による強い創薬能力

2

トランスレーショナルサイエンスハブ@マサチューセッツ州ケンブリッジ

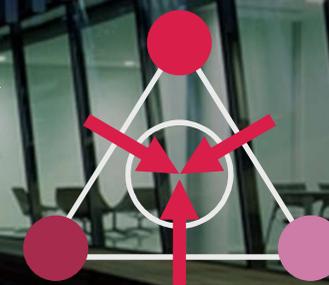
- ・ 研究と臨床開発を橋渡し
- ・ 併用療法や患者層の選択方針を策定

3

ヒトでの最初の臨床試験 (first-in-human study) や合理的な併用療法プログラムを策定・実施することに特化したチーム

4

疾患領域別の開発チームとPrimary Focusリードとの強い協働により、統合的かつ長期的な戦略を策定できる体制



FOCUS
集中



背景写真:つくば研究センター

強固で多機能なプラットフォームの構築



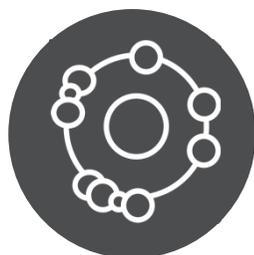
新規メカニズムの
免疫チェックポイント



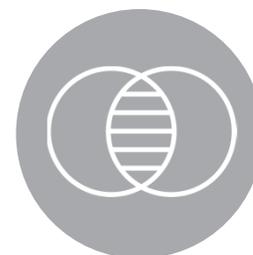
腫瘍溶解性ウイルス



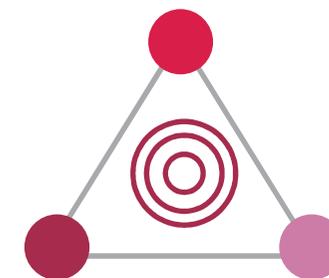
ワクチン



細胞医療



パイプライン同士の
組み合わせ



ENRICH
強化

外部のベストイノベーターとの提携

16



2015年以降、広範囲に多様なアカデミアおよび バイオテクノロジー企業と提携 - 例えば...

- 鳥取大学
- MD Anderson Cancer Center
- 理化学研究所
- Anaeropharma
- Xencor



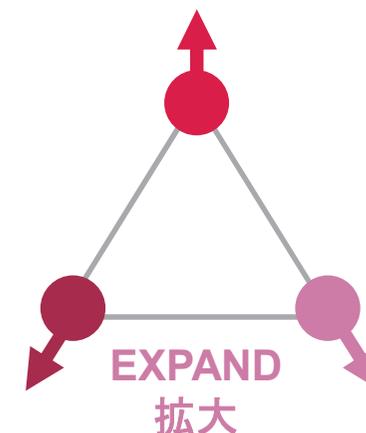
企業買収 - 例えば...

- Potenza Therapeutics社(2018年12月買収):
2015年から共同研究開発を開始
3化合物(ASP8374、ASP1951、ASP1948)が現在臨床第I相段階
- Universal Cells社(2018年2月買収):
世界トップレベルの細胞医療に関するケイパビリティを獲得



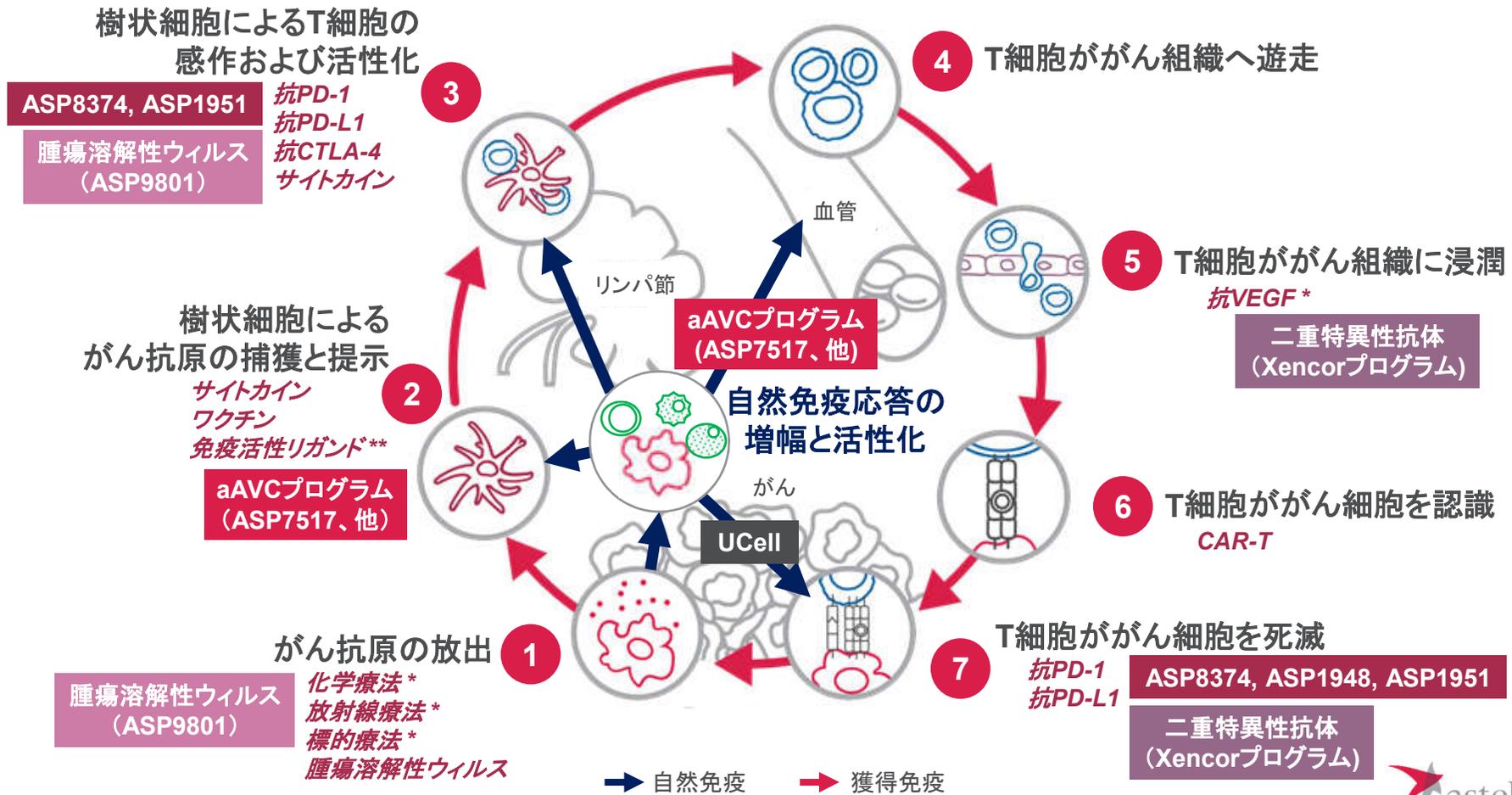
外部イノベーションにより推進するベンチャーチームおよび 事業開発チーム@米国ボストンエリア・ベイエリア

- AIMイノベーションハブの設立(マサチューセッツ州ケンブリッジ)
- LabCentralのインキュベーター(マサチューセッツ州ケンブリッジ)への支援
- AVM(カリフォルニア州ベイエリア)を通じて早期イノベーションへの投資



多機能のモダリティによるがん免疫サイクルのパワーの活用

アステラスの前臨床・臨床パイプラインはがん免疫サイクル全体を標的とする



出典: Chen DS & Mellman I. Immunity. 2013. 39(1);1-10. and Demalia O. et al Nature 2019. 574(7776), 45-56; 「自然免疫」のコンセプトならびに各ステップに作用するアステラスのがん免疫パイプラインを追加、斜字: 各ステップに作用する既存の薬剤・治療 (最新状況をふまえて出典の記載内容を改変)、* がん免疫でない薬剤・治療、** 未発売の薬剤
 Experimental assets. No claims regarding proof of concept or clinical efficacy are asserted or implied. aAVC: 人工アジュバントベクター細胞、UCell: ユニバーサル細胞



がん免疫 (I/O) ポートフォリオ
臨床エビデンスの構築

Steven Benner, M.D., M.H.S.
President of Development



戦略的な外部提携を通じて確立した 強力で競争力のあるがん免疫ポートフォリオ

新規がん免疫プログラムを含む複数のアセットが臨床段階にある

開発品	モダリティ／作用機序	オリジネーター ／パートナー	標的がん種	ステージ	
				前臨床 ／研究	臨床 第 I 相
ASP8374	抗TIGIT抗体	 POTENZA [*] therapeutics	(検討中)		
ASP1948	抗NRP1抗体	 POTENZA [*] therapeutics	(検討中)		
ASP1951	GITRアゴニスト抗体	 POTENZA [*] therapeutics	(検討中)		
ASP9801	腫瘍溶解性ウイルス	 鳥取大学 ^{**} Tottori University	(検討中)		
ASP7517	WT1搭載人工アジュバント ベクター細胞 (aAVC)	 理化学研究所 ^{**}	急性骨髄性白血病、 骨髄異形成症候群 (最初の標的がん種として)		
(非開示)	他のがん抗原搭載aAVC	 理化学研究所 ^{**}	(非開示)		
(非開示)	二重特異性抗体	 xencor ^{**}	(非開示)		

* 2018年に買収(自社プログラムに分類)、** 共同研究により創出

新規作用機序をもつ先進的な免疫調節治療

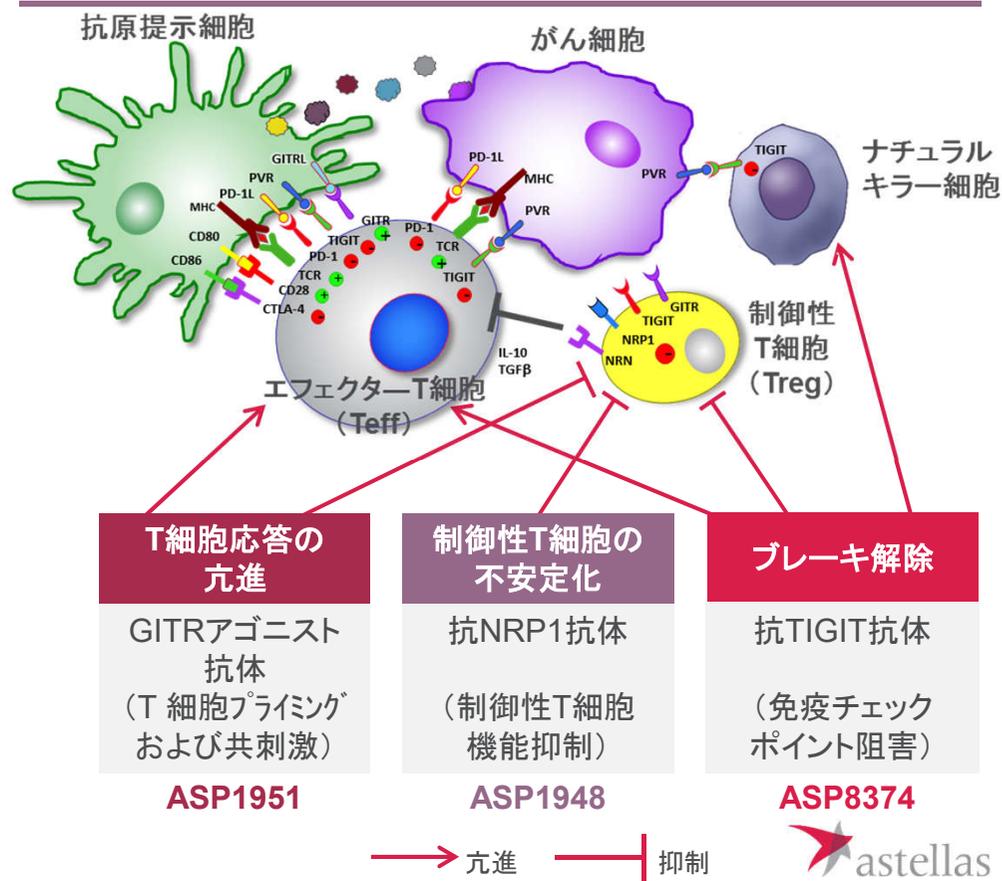
戦略

- 難治性のがんを治療するために免疫サイクルを活性化する

Potenza Therapeutics社の買収

- 2015年に、免疫チェックポイント経路、共刺激シグナルおよび制御性T細胞を標的とする新規の作用機序でのがん免疫療法の共同研究開発をPotenza Therapeutic社と開始
- 2018年12月にPotenza Therapeutics社を買収

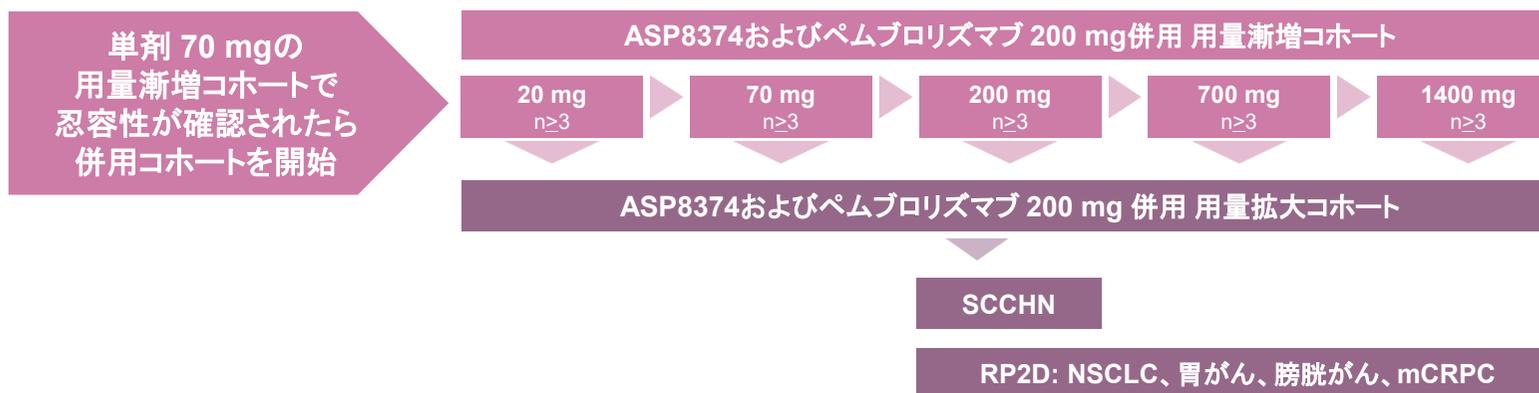
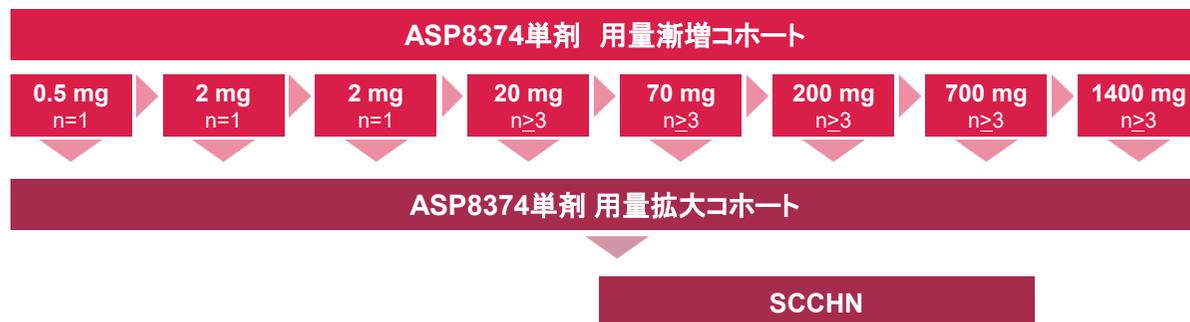
プログラム概要



GITR: Glucocorticoid-induced TNFR-related protein、NRP1: Neuropilin-1、TIGIT: T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains

第 I 相試験デザイン: ASP8374, ASP1948, ASP1951

21

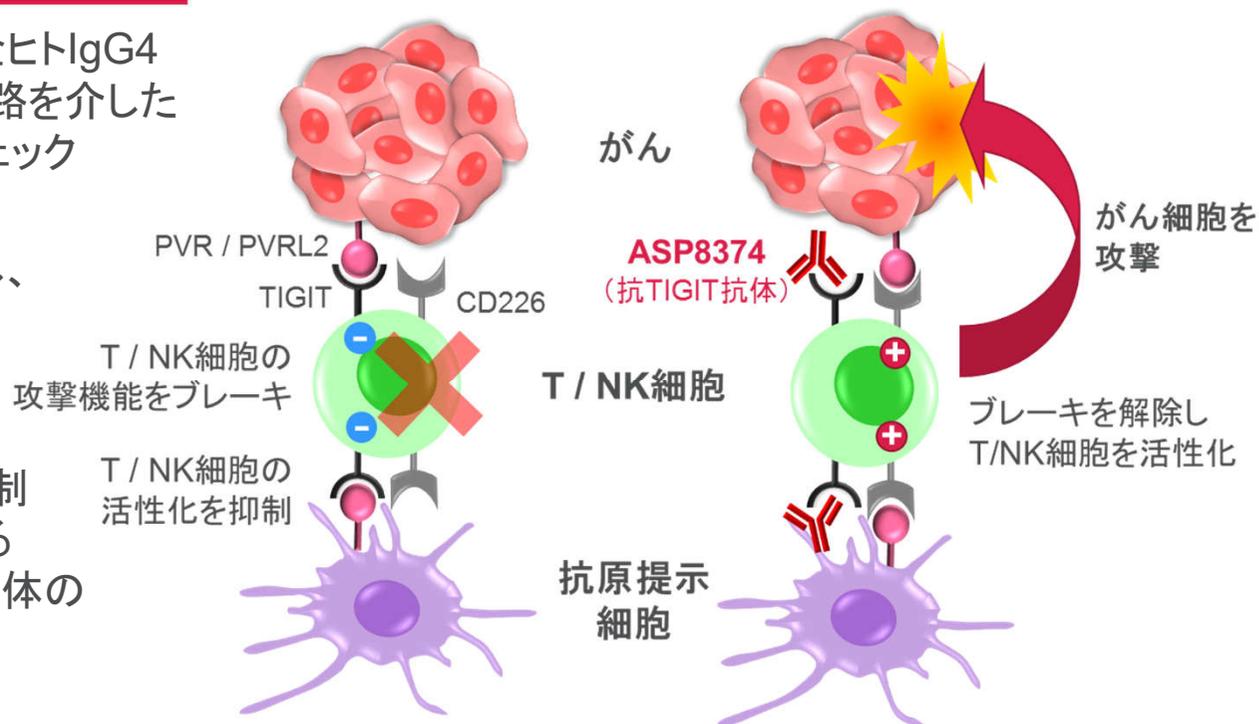


SCCHN: 頭頸部扁平上皮がん、RP2D: 第 II 相試験の推奨用量、NSCLC: 非小細胞肺がん、CRC: 大腸がん、mCRPC: 転移性去勢抵抗性前立腺がん

抗TIGIT抗体:ASP8374

作用機序

- ASP8374は、高親和性の完全ヒトIgG4抗TIGIT抗体であり、TIGIT経路を介した「ブレーキ」を解除する免疫チェックポイント阻害剤である
- TIGITはリンパ球でのみ発現し、T細胞 / NK細胞の活性化を抑制する抗腫瘍免疫応答を亢進する
- TIGITは抗腫瘍免疫応答を抑制する免疫チェックポイントであるため、拮抗的モノクローナル抗体の新しい標的となる

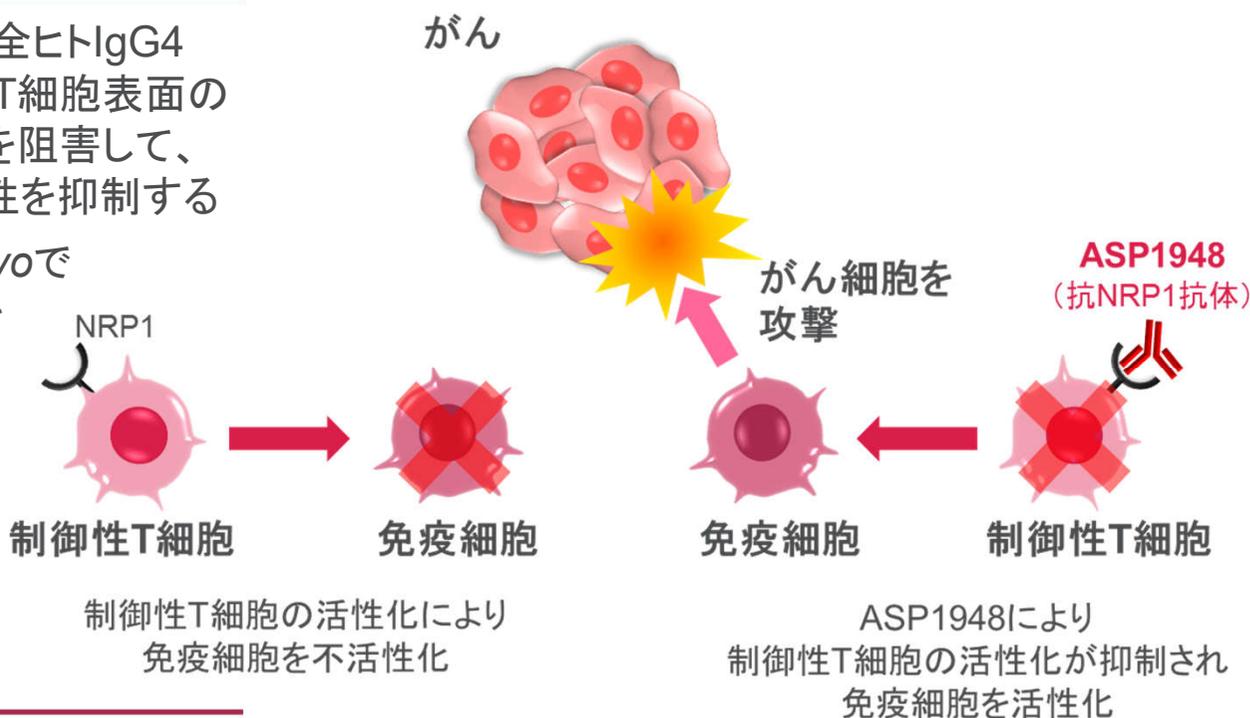


開発状況

- ASP8374単独投与および抗PD-1抗体との併用投与での第 I 相試験が進行中

作用機序

- ASP1948は、高親和性の完全ヒトIgG4抗NRP1抗体であり、制御性T細胞表面のNRP1とリガンドの相互作用を阻害して、制御性T細胞の免疫抑制活性を抑制する
- NRP1は、*in vitro*および*in vivo*で制御性T細胞の生存と機能を促進するために必要である
- NRP1に対する拮抗薬は、制御性T細胞活性を抑制し、抗腫瘍活性を示すことが期待される



開発状況

- ASP1948単独投与および抗PD-1抗体との併用投与での第I相試験が進行中
- NRP1を標的としたがん免疫治療として、ファーストインクラスとなる可能性がある

GITRアゴニスト抗体:ASP1951

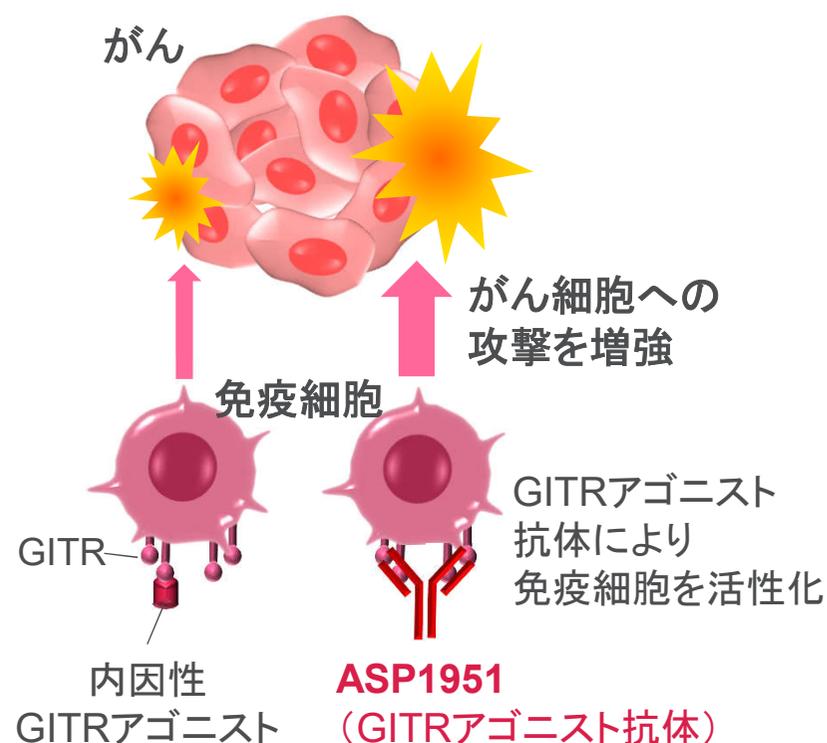
24

作用機序

- ASP1951は、4価の単一抗原結合部位を持つ高親和性の完全ヒトIgG4 GITRアゴニスト抗体であり、GITRシグナル伝達を増強する
- GITRは腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーに属する共刺激分子である
- ASP1951は4価抗体であることから、従来の2価抗体よりも効果的に受容体に結合し、共刺激シグナルを増強することが期待される

開発状況

- ASP1951単独投与および抗PD-1抗体との併用投与での第I相試験が進行中



今後の予定: ASP8374, ASP1948, ASP1951

25

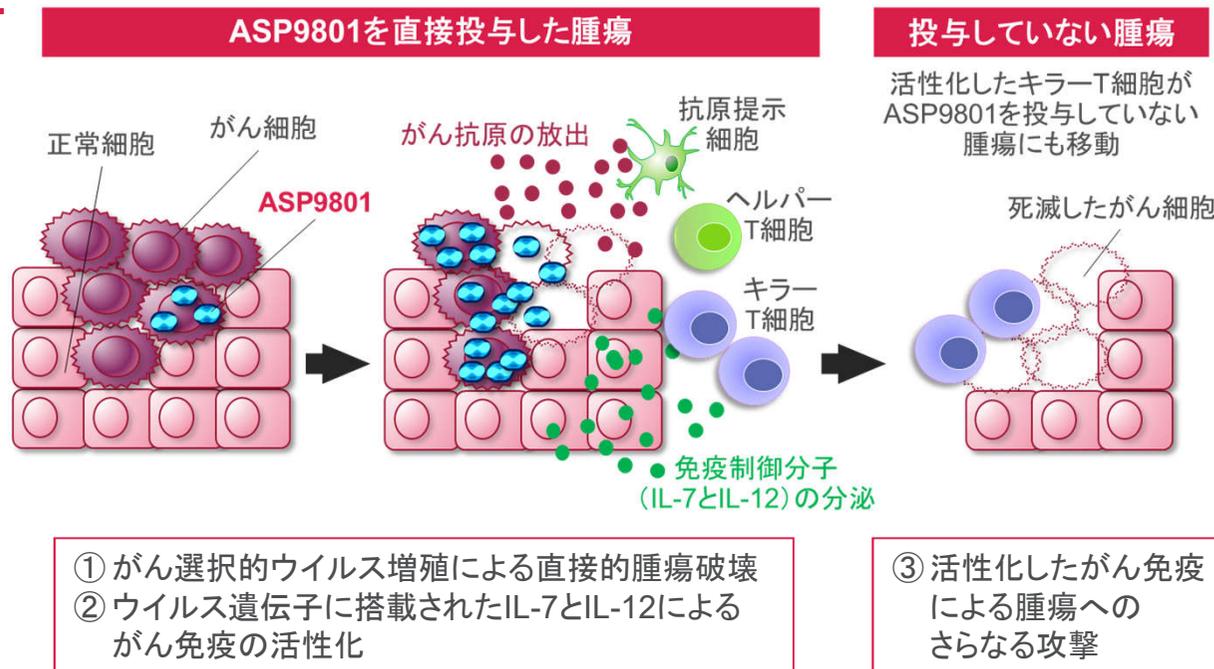
進行中の第 I 相試験において、
次相の臨床試験のための
単剤投与および
抗PD-1抗体併用投与時の
RP2Dを確認する

社内アセットとの併用も含めた
最適な併用療法を検討中

腫瘍溶解性ウイルス:ASP9801

作用機序

- IL-7とIL-12の両方を発現する弱毒化組換え腫瘍溶解性ワクシニアウイルスであり、抗腫瘍免疫応答を誘導する
- 腫瘍内でのヒトIL-7およびヒトIL-12の分泌によるT細胞の増殖、活性化を介し、全身性抗腫瘍免疫応答を誘導する
- ワクシニアウイルスが局所で腫瘍を破壊し、腫瘍抗原提示を亢進する



適応症

- 進行性および転移性固形がん（皮膚・皮下および内臓）

開発状況および今後の予定

米国、日本および中国
での同時開発を予定

米国において
第 I 相試験進行中

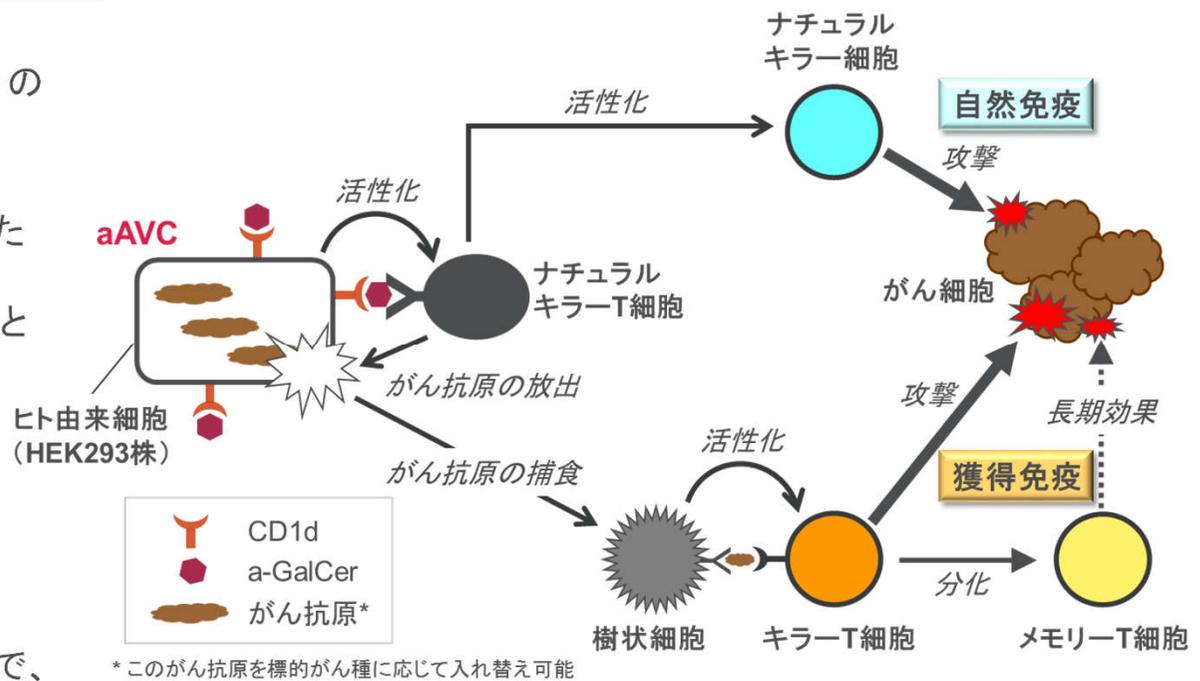
日本および中国における
臨床試験を計画中

aAVCプラットフォーム - 自然免疫と獲得免疫の双方を活性化

新規かつ有望ながん免疫プラットフォームである人工アジュバントベクター細胞(aAVC)技術に関するライセンス契約を理化学研究所と締結

作用機序

- 自然免疫(ナチュラルキラー細胞)と獲得免疫(抗原特異的キラーT細胞)の双方を活性化し、抗腫瘍効果を示すことが期待される
- 抗原特異的キラーT細胞から分化したメモリーT細胞により、長期的な免疫効果が期待される(獲得免疫の一部としての免疫記憶)
- ペプチドワクチンと異なり、がん抗原の全長タンパク質を搭載しているため、白血球抗原の型に関わらず、多くの患者さんが治療の対象となる
- 搭載するがん抗原を入れ替えることで、多くのがん種を標的にできる可能性がある



aAVCのリードプログラム: ASP7517

29

ASP7517のプロファイル

- 急性骨髄性白血病で高発現しているがん抗原WT1を搭載したaAVC
- 急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群を対象とした第 I / II 相試験のFSFTを2019年10月に達成

開発状況および今後の予定

日本において
第 I / II 相試験の
用量漸増コホート進行中

米国および中国において
2020年中にIND提出予定

第 I / II 相試験の
用量拡大パートは
グローバル(日本、米国、
中国およびカナダ)で
実施予定

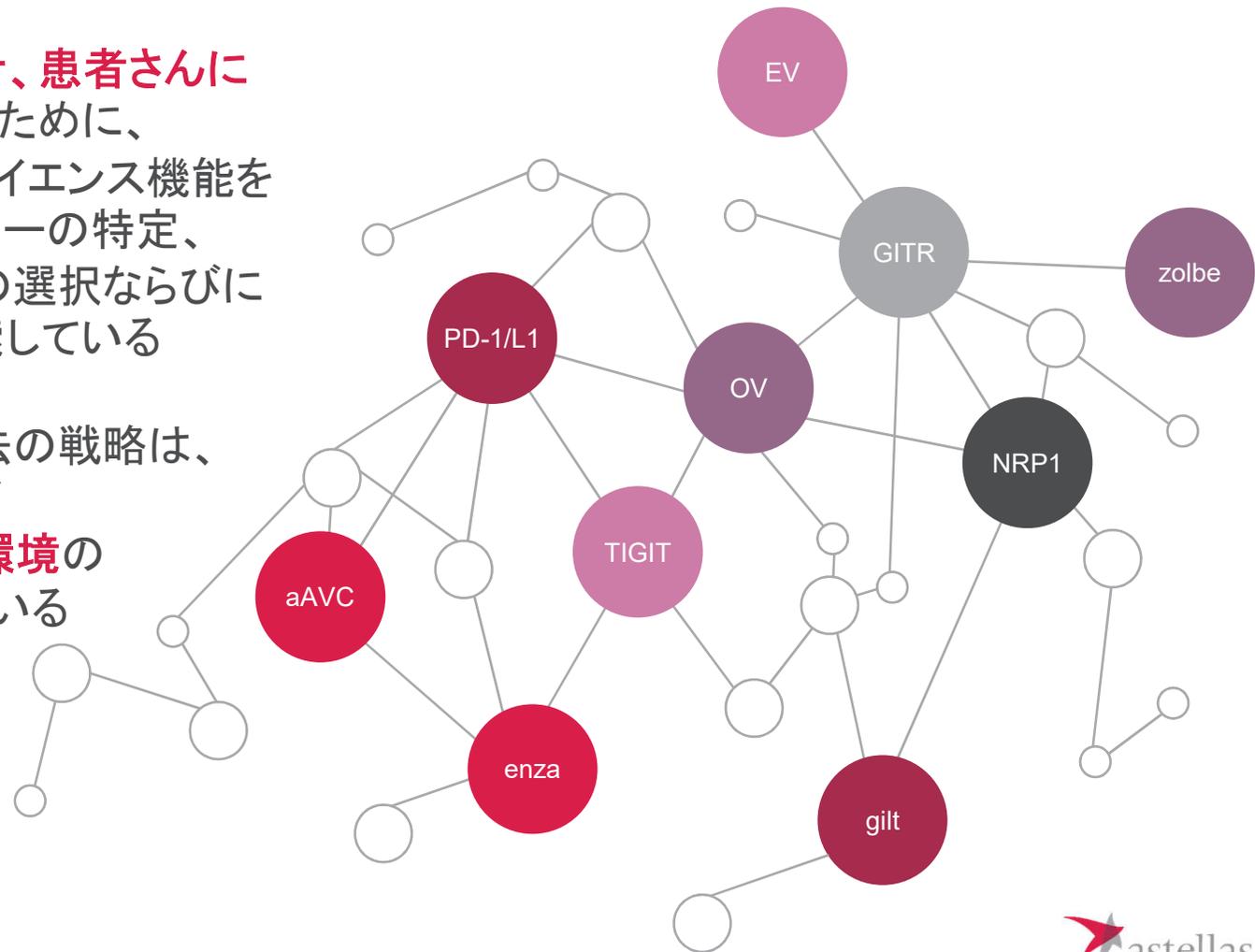
固形がんでの
臨床試験も計画中

社内外アセットとの
併用療法の可能性について
検討中

開発初期段階の多様ながん免疫パイプラインを活用した併用療法戦略の探索

パイプラインを充実させ、患者さんに有効な治療法を届けるために、トランスレーショナルサイエンス機能を構築して、バイオマーカーの特定、標的適応症や患者層の選択ならびに併用療法の戦略を探索している

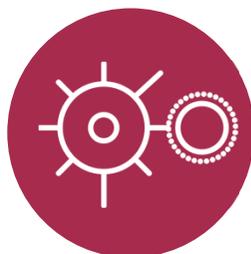
患者層選択や併用療法の戦略は、薬剤の作用機序および**患者の腫瘍免疫微小環境**の関連性を基に策定している





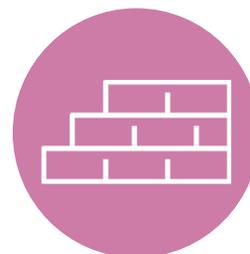
強固ながん免疫 戦略を策定

患者さんの
アンメットニーズに
対処すべく注力



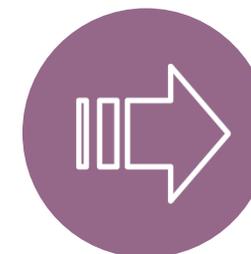
革新的な アプローチを継続

がんのバイオロジー
を深く理解した上で、
多機能のモダリティで
複数の
がん免疫ステップを
活性化できる
がん免疫
パイプラインを構築



強固な基盤を 構築

自社での推進
および
外部提携・買収を
通じて基盤強化



臨床・前臨床 パイプラインの 積極的な推進

世界中の患者さんに
最先端の治療と
価値を届けるという
目標を
社内チームおよび
社外パートナーと
共有



がん免疫の可能性を
最大化することにより
科学の進歩を
患者さんの価値に変える



astellas