

# Focus Areaアプローチの進捗

2020年12月10日 R&Dミーティング



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

1

## はじめに

安川 健司（代表取締役社長CEO）

2

## Primary Focus (PF) およびPF候補

- PF - 遺伝子治療
- PF - 再生と視力の維持・回復
- PF - がん免疫
- PF候補 - がん原遺伝子変異
- PF - ミトコンドリアバイオロジー
- PF候補 - 免疫ホメオスタシス

(Primary Focus Lead)

Ulf Tollemar

鈴木 丈太郎

Peter Sandor

Peter Sandor

長瀬 逸郎

古川 重忠

3

## Focus Areaアプローチを支える革新的な創薬技術基盤

安川 健司

# Primary Focus および Primary Focus候補



# Primary Focus: 遺伝子治療

遺伝性疾患を治癒する遺伝子治療薬により  
患者さんの人生を変える

**Ulf Tollemar**

Primary Focus Lead - 遺伝子治療



# 重篤で致命的な遺伝性疾患に対する治療効果を大幅に改善する

＜ミッション＞ 遺伝性疾患に対して革新的な遺伝子治療法を特定・開発し患者さんに届ける

 ~7,000 diseases

約7,000種類にも及ぶ遺伝子疾患は、  
遺伝コードの突然変異または  
欠損により起こり、  
多くの場合は出生時から発症し  
幼児が罹患している<sup>1</sup>

- 1回の投与により、欠損遺伝子を置換あるいは異常遺伝子を調節し、重篤で致命的な疾患に対する治療効果を大幅に改善する
- 遺伝子治療領域のリーダーとなるべく、世界的に著名なパートナーらと共に、競合優位なケイパビリティを有するCenter of Excellenceを構築していく
- 治療の選択肢が全くまたはほとんどない疾患において、患者さんの人生を変えるような薬剤の開発を目指す

# Audentes Therapeutics

2020年1月にアステラスのグループ会社に加わった Audentes Therapeutic社は、遺伝性疾患に苦しむ患者さんの病態を劇的に改善し得る遺伝子治療薬の開発を進めている

Audentes社の有する革新的な科学的アプローチおよび業界をリードする製造能力と経験に基づき、同社はアステラスの遺伝子治療に関する Center of Excellence の役割を担う

Audentes社では、遺伝子補充、エクソスキッピングまたは RNAノックダウンなどの遺伝子制御を実現するために、アデノ随伴ウイルス(AAV)を基盤とした複数の遺伝子治療技術の研究開発を進めており、アステラスの傘下で研究開発対象領域および対象地域を広げることも計画している



# 戦略的アプローチ

- 多様な専門性のあるフランチャイズを新たに構築する

アステラスは遺伝子治療分野のグローバルリーダーとなる  
- Audentesを「遺伝子治療のCenter of Excellence (CoE)」とする -

## AAV製造

AAV製造について  
業界のグローバルリーダーで  
あり続ける

## 総合的な 研究開発パイプライン

革新的な治療のパイプライン  
- 希少疾患から着手し、さら  
により一般的な疾患にも拡大する -

## 堅牢な 研究ケイパビリティ

次世代の遺伝子調節技術に  
フォーカスする

持続的成長のための強固な CoE 基盤



# CoEにおけるAAV製造のケイパビリティ

9

## 米国カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ



- 自社AAV製造のケイパビリティにより、研究から商業化まで自社で供給可能
- 将来のAAV製造ならびにサプライチェーンのニーズに対応可能なケイパビリティ

### AAV原薬の製造

- 1,000 L (2x500 L) スケールの浮遊バイリアクターを装備
- AT132の商業生産用に加えて、GMPグレードの臨床用AAV原薬を製造可能
- 4年を超える製造実績あり(1,000 Lの製造を60回以上)
- 臨床試験や前臨床試験用の原薬製造、新規・革新的技術開発にも対応するため、新たなパイロットプラントを追加予定(2021年)



### AAV製剤の製造

- 全てのAAV製剤を自社で供給可能(外注不要)
- 最新自動充填ラインを導入予定(2021年)
- 将来的には全ての遺伝子治療プログラムをサポート



### プラスミドの製造

- 研究からGMPグレードまでのプラスミドを自社で製造供給
- 重要な原料であるプラスミドの自社供給を通じ、AAVサプライチェーン全体の管理を高質化



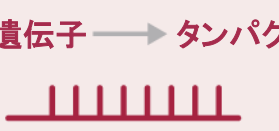

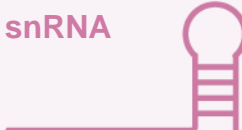

## ノースカロライナ州 サンフォード



- 現在プラント建設中。  
2022年半ばにGMP稼働開始予定
- 一次フェーズでは4,000 Lのバイリアクターを装備予定
- さらに2段階のフェーズにより全体で20,000 Lに拡張予定
- 将来的にはこのプラントで、全ての遺伝子治療プログラムの臨床試験から商業用までの原薬を供給予定
- 将来的な追加需要に応じて、建物および敷地を拡張可能

# CoEにおける遺伝子治療研究のケイパビリティ

革新的な技術の活用により、希少神経筋疾患治療を劇的に変える可能性がある

発現する作用物質	送達	作用機序	標的疾患
<p>遺伝子 → タンパク</p> 	 <p>AAVを用いた遺伝子治療</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 安全で効率的な遺伝子発現</li><li>• 意図に沿った生体分布により、特異的かつ長期的な発現</li></ul>	<p><b>遺伝子置換</b></p> <p>新たな機能遺伝子コピーを導入し 欠損遺伝子を補充する</p>	<p><b>X連鎖性ミオチューブラーミオパチー ポンペ病</b></p>
<p>snRNA</p> 		<p><b>遺伝子調節(エクソスキッピング)</b></p> <p>標的細胞内で産生されるsnRNAによってエクソスキッピングを起こし、本来の機能を有するタンパクを翻訳できるよう修復する</p>	<p><b>デュシェンヌ型筋ジストロフィー 筋強直性ジストロフィー</b></p>
<p>miRNA</p> 		<p><b>遺伝子調節(RNAノックダウン)</b></p> <p>標的細胞内で産生されるmiRNAによって、異常なRNAやタンパクを除去する</p>	<p><b>筋強直性ジストロフィー</b></p>

革新的な技術の獲得により、希少疾患のみならず一般的な疾患の治療も大きく変える可能性を持つ



# 筋疾患のパイプライン

化合物名	作用機序	適応症	現在のステージ	オリジネーター ／パートナー
AT132	MTM1遺伝子置換	X連鎖性 ミオチューブラーミオパチー	第Ⅱ相 - ピボタル (重篤な有害事象が認められた ため臨床試験を差し止め)	AUDENTES  *
AT845	GAA遺伝子置換	ポンペ病	第Ⅰ相 (症例組み入れ中)	AUDENTES  *
AT753	ジストロフィンの エクソン53 スキッピング	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	前臨床 (2021年度に臨床入り予定)	AUDENTES  *
AT702	ジストロフィンの エクソン2, 1-5 スキッピング	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	研究	AUDENTES  *
AT751	ジストロフィンの エクソン51 スキッピング	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	研究	AUDENTES  *
AT466	DMPKのエクソンスキッピング ／RNAノックダウン	筋強直性ミオパチー	研究	AUDENTES  *
GT0001X	ADAR2 遺伝子発現	孤発性筋萎縮性 側索硬化症	前臨床	 **
MDL-201	(非開示)	筋疾患	前臨床	MODALIS
MDL-202	(非開示)	筋疾患	前臨床	MODALIS

\* 買収(自社プログラムに分類)、\*\* オプション契約締結

MTM: ミオチューブラリン、GAA: 酸性アルファグルコシダーゼ、DMPK: ミオトニンプロテインキナーゼ、RNA: リボ核酸、ADAR2: Adenosine Deaminase Acting on RNA2 (RNA編集酵素)

# AT845:

## 遺伝子置換療法によりポンペ病の原因となる酵素を修復する

### 疾患

- ポンペ病では、GAA酵素の欠損によりグリコーゲンが蓄積し、主に骨格筋、心筋および神経系で組織や臓器の損傷が引き起こされる
- 乳児期に発症したポンペ病は重篤で致死率が高いが、遅発型のポンペ病は、乳児期発症に比べて症状は軽く進行も遅い
- 現在の治療法は酵素補充療法のみだが、免疫原性ならびに標的組織への送達効率の低さにより、有効性は限定的である

### モダリティ

- AAVは、機能性遺伝子を標的細胞の核に送達するように設計された非病原性ウイルスである

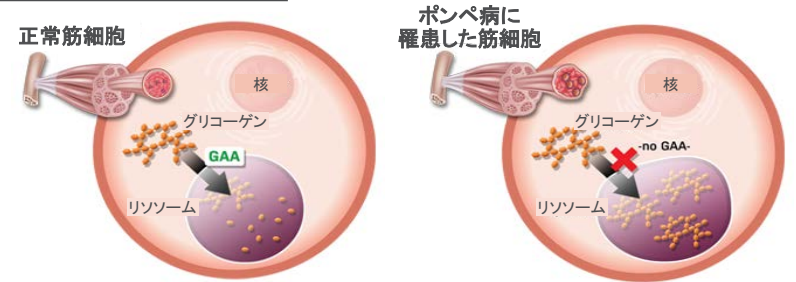
### バイオロジー

- 遺伝子置換により、AAVが機能的なGAA遺伝子を補充し、リソソーム内でグリコーゲンをグルコースに分解するGAA酵素を産生することが可能となる
- AT845は、筋肉内でGAAを直接産生することで、損傷を受けた臓器の機能を回復したり、慢性的な酵素補充療法の必要性を減らすことが期待される

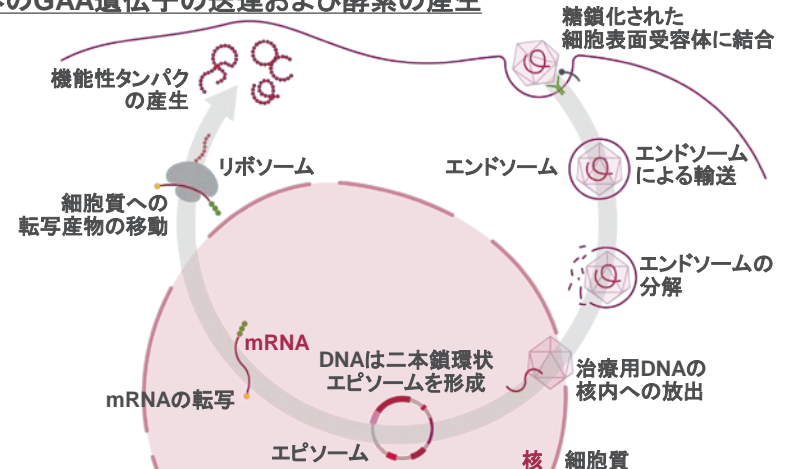
### 現況と今後の予定

- 遅発型ポンペ病患者対象の非盲検第 I / II 相用量漸増試験「FORTIS」において症例組み入れ進行中

#### リソソームにおけるグリコーゲンのグルコースへの分解はポンペ病により影響を受ける



#### 筋へのGAA遺伝子の送達および酵素の産生



# DMDフランチイズ(AT702、AT751、AT753):

ベクターを用いたエクソスキッピングにより機能的なジストロフィンを生成しDMDを治療する

13

## 疾患

- ジストロフィンヒトにおける最大のタンパクの1つで、79のエクソンから構成され、筋力において重要な役割を担う
- DMDでは、様々なジストロフィン遺伝子の変異により機能的ジストロフィン産生が妨げられ、骨格筋細胞や心筋細胞の異常や細胞死が引き起こされる
- 時間経過とともに、DMDは筋力低下と心疾患を引き起こし、身体障害や早期死亡に至る
- 理学療法以外の治療法は限られている。複数の遺伝子治療が臨床開発中であるが、ほとんどは短縮されたジストロフィンの送達を作用機序とする

## モダリティ

- AAVは、アンチセンス配列を持つsnRNAを標的細胞の核に送達するように設計された非病原性ウイルスである

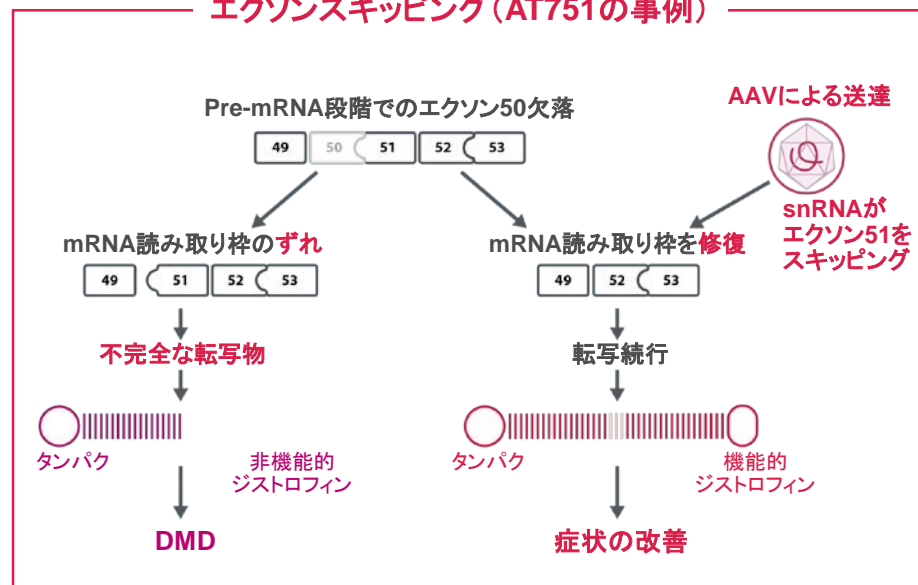
## バイオロジー

- snRNAは、エクソスキッピングを介して遺伝子発現を調節し、ジストロフィン遺伝子の欠損をバイパスすることで、細胞が機能的なジストロフィンタンパクを産生できるようにする
- 機能性ジストロフィンを増加することで、骨格筋細胞と心筋細胞の異常を抑え、筋力と心機能を回復させることが期待される
- 3つのプログラムで、DMD患者全体のおよそ25%に適応し得る

## 現況と今後の予定

- 米国NCHとの共同試験実施中
- AT753の臨床試験を2021年度に開始予定
- 効率的な「アンブレラ(umbrella)」タイプの臨床試験を計画中

### エクソスキッピング(AT751の事例)



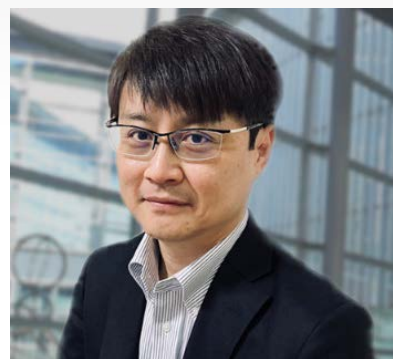


# Primary Focus: 再生と視力の維持・回復

視力を取り戻すための革新的な治療法を創出し  
患者さんを失明の不安から解放する

鈴木 丈太郎

Primary Focus Lead - 再生と視力の維持・回復



# 失明リスクの高い後眼部疾患を有する患者さんに対して 視力の維持や回復をもたらす新たな治療選択肢を提供する

＜ミッション＞ 網膜疾患の患者さんの視力を取り戻すため、  
次世代の治療法を発見・開発し、患者さんに届ける

 **160+** million  
worldwide

全世界で1億6千万人以上が  
後眼部の疾患により失明状態にあり<sup>1,2</sup>、  
患者さんのQoLは  
長期的に深刻な影響を受けている

- 失明を引き起こす疾患の多くに対して、効果的な治療法が少ない、もしくは存在しない
- 自社で有する眼科領域の専門性および急速に強化している再生医療のケイパビリティを活用し、深刻な眼科疾患の治療を変革する
- 革新的な細胞医療や遺伝子治療によって、視力を司る重要な眼の細胞を修復・維持することを目指す



革新的なモダリティである細胞や遺伝子を、網膜疾患のバイオロジーに関する専門知識と組み合わせ、再生医療の強固なプラットフォームを確立する

## FOCUS 集中

- 網膜疾患を有する患者さんに新しい治療法を届ける

## ENRICH 強化

- 眼科領域に関する自社の研究開発および製造のケイパビリティを活用し、網膜疾患の病理生理で重要な細胞を標的とする細胞および遺伝子治療薬を産みだす
- 革新的治療薬候補で構成される充実したパイプラインを構築する

## EXPAND 拡大

- 革新的技術を持つパートナーとの協働により、次世代の細胞・遺伝子治療および全く新しいモダリティを継続的に探索し、さらに多くの患者さんに価値を届けていく

## 差別化可能なプラットフォーム技術:



開発、製造、供給を含むバリューチェーンのあらゆる面における多能性幹細胞由来の細胞医療に関する強固な基盤



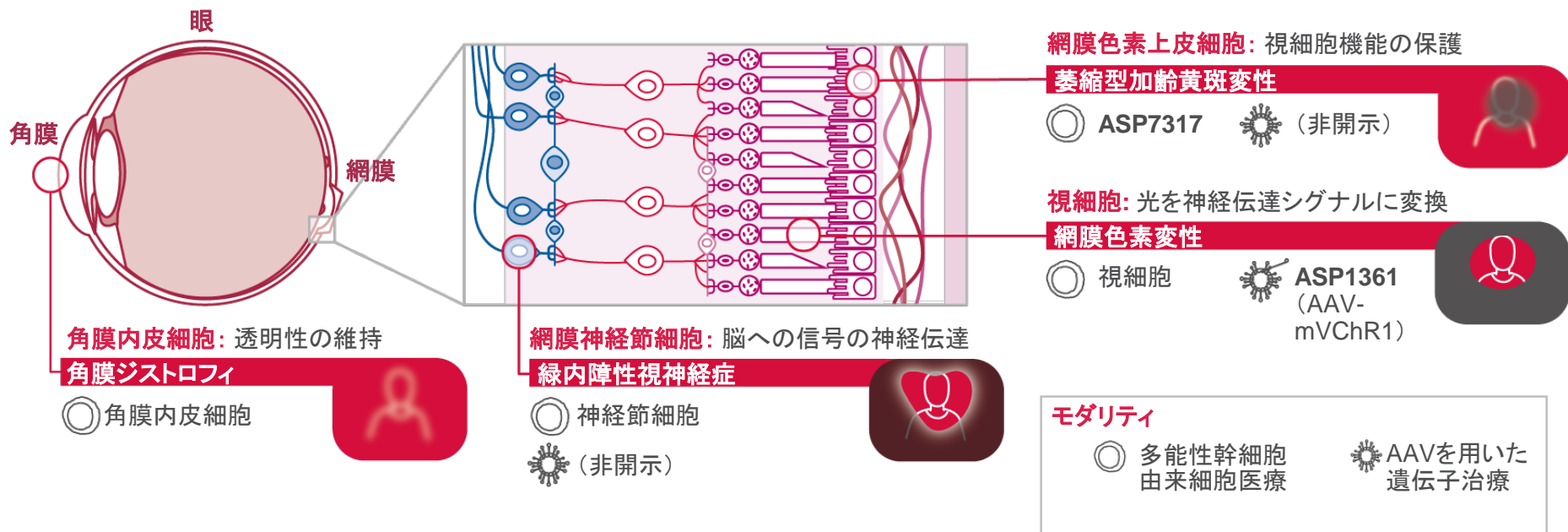
アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子送達技術の専門性



様々なモダリティに適用できる眼科領域の研究開発ケイパビリティ

# パイプライン(1/2)

失われつつある視覚にとって重要な細胞を、保護および修復するための革新的治療手段を探索する



# パイプライン(2/2)

化合物名	モダリティ/作用機序	適応症	現在のステージ	オリジネーター /パートナー
ASP7317	網膜色素上皮細胞	萎縮型加齢黄斑変性、 その他の黄斑変性	第 I b/II 相 (PoCパートを別試験として 切り離すべくプロトコル改訂中)	 OCATA <sup>*</sup> THERAPEUTICS <sup>™</sup> (現AIRM)
ASP1361	遺伝子治療 (AAV-mVChR1)	網膜色素変性	前臨床 (2021年にIND予定)	 CLINO CO.
(非開示)	遺伝子治療(AAV)	緑内障	前臨床 (2023年にIND予定)	 Quethera <sup>*</sup>
(非開示)	視細胞	網膜色素変性	研究	 OCATA <sup>*</sup> THERAPEUTICS <sup>™</sup> (現AIRM)
(非開示)	網膜神経節細胞	緑内障、視神経症	研究	 OCATA <sup>*</sup> THERAPEUTICS <sup>™</sup> (現AIRM)
(非開示)	角膜内皮細胞	角膜ジストロフィ	研究	 OCATA <sup>*</sup> THERAPEUTICS <sup>™</sup> (現AIRM)
(非開示)	ユニバーサルドナー細胞技術を用いた網膜色素上皮細胞	萎縮型加齢黄斑変性、 その他の黄斑変性	研究	 Universal <sup>*</sup> Cells
(非開示)	遺伝子治療(AAV)	萎縮型加齢黄斑変性、 その他の黄斑変性	研究	ピッツバーグ大学

\* 買収(自社プログラムに分類)

PoC: コンセプト検証、AIRM: Astellas Institute for Regenerative Medicine、AAV: アデノ随伴ウイルス、mVChR1: 改変型ボルボックス由来チャネルロドプシン1遺伝子、IND: 治験許可申請

# ASP1361: 網膜色素変性症

## 眼科領域における遺伝子治療のリードプログラム

### 疾患

- 網膜色素変性症は、多種類の遺伝子変異により網膜の視細胞が変性して起こる眼科疾患であり、重度かつ永続的な視力障害を引き起こす
- 標準治療がないため、アンメットニーズは高く、網膜色素変性により著しく視力が低下した患者さんに対しての効果的な治療法が望まれている

### モダリティ

- AAVは、標的細胞に機能的遺伝子を送達することができる非病原性ウイルスである
- 遺伝子の変異の種類によらず治療可能な魅力的なアプローチである

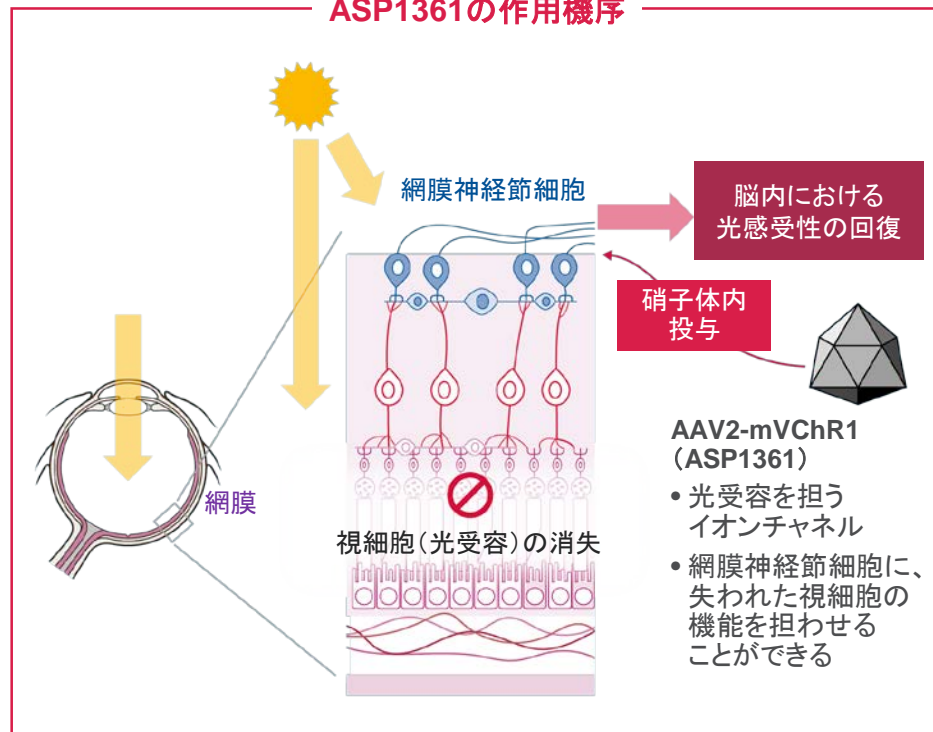
### バイオロジー

- AAV2-mVChR1は、mVChR1を、遺伝子変異により損傷を受けた視細胞ではなく、網膜神経節細胞に導入することができる
- この結果、網膜神経節細胞に光感受性イオンチャンネルが発現し、光感受性と視機能が回復する

### 現況および今後の予定

- 患者対象の臨床試験を開始すべく、2021年にIND予定

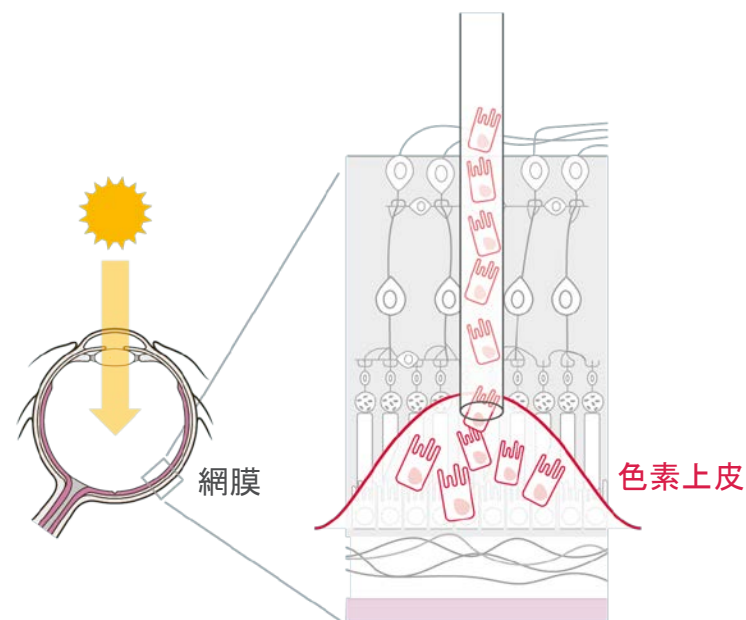
### ASP1361の作用機序



# ASP7317: 萎縮型加齢黄斑変性

## 眼科領域における細胞医療のリードプログラム

- 第 I b/II 相試験において、最初のコホートの投与が完了
- 開発プログラム全体の最適化のため、第 I b/II 相試験プロトコル改定案を FDAへ提出済(2020年度第2四半期決算にて説明)
- PMDAと新しい原薬の臨床試験での使用について合意
- PoC試験用の細胞原薬のGMP製造を完了
- 初期商用生産をカバーできる細胞製造プロセスを確立
- PoC試験後にBLAを予定



# アステラスの細胞医療ケイパビリティの充実

21

## 多能性幹細胞ラインの充実と細胞分化プロトコルの進化

- 安全性と品質を担保した複数の臨床グレード多機能性幹細胞ラインを確保
- 分化させる細胞に適した細胞ラインの選択が可能。2021年から5年間で複数のプログラムのINDを予定
- 網膜色素上皮細胞では数百倍の製造収率改善を実現

## 拒絶反応を回避した細胞医療の実現

- 複数のユニバーサルドナー多機能性幹細胞ラインを樹立し、マスターセルバンク化
- 網膜色素上皮細胞を先頭に、複数のプログラムを準備
- Immune-cloaking technologyに関するpanCELLa社との共同研究を推進

## GMP生産のための技術およびインフラの整備

- GMP生産機能を持つ新施設(米国)の完成(後述)
- 3極での開発を前提とした原材料等の選定
- ASP7317では次臨床試験用のGMP原薬製造が完了

## 効率的なロジスティクスシステムの構築

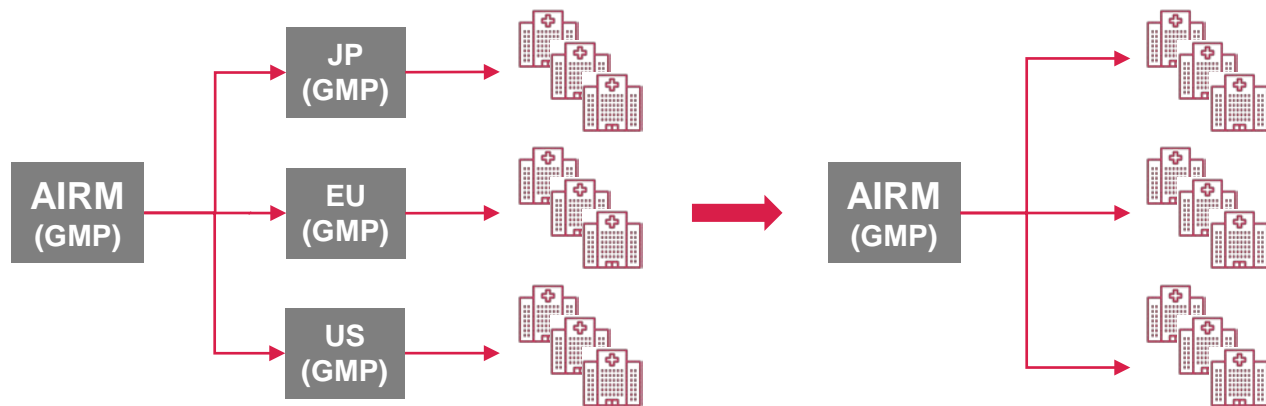
- 独自の新製剤の開発が大きく進捗
- パイプラインによって最適化を実施

2018年のR&Dミーティング以降  
ケイパビリティの構築が順調に進捗



# 効率的なロジスティクスシステムの構築

	現在の製剤	新しい製剤
特徴	原薬を凍結保存。投与するために、原薬をGMP施設で最終製剤化する	最終製剤を凍結保存。病院にて用時調製し投与
最終製剤化サイトの必要性	各地域・国に最終製剤化のためのGMP施設（あるいはCMO）を確保する必要がある	柔軟な対応が可能
製剤有効期限	数時間～数日	数年
最終製剤出荷のタイミング・サイズ	手術日程・オペ数に合わせ、直前（当日または数日前）に必要な数を製造し出荷する必要あり。輸送トラブルのリスクあり	手術日程によらず柔軟に決定。例えば、数ヵ月分の見込み分をまとめて送付することが可能
最終製剤の品質試験	各製剤化サイトにて対応。個別製剤単位で実施	AIRMにて一元的に対応。バッチ単位で実施





# アステラス細胞医療の製造拠点 Astellas Institute for Regenerative Medicine (AIRM)

23

## 新施設の概要

- ウェストボロ(米国マサチューセッツ州)。2020年4月稼働
- 細胞医療の推進に最適化された施設。  
研究、CMC・製造、臨床開発が同居する複合施設
- 床面積は約24,000m<sup>2</sup>。CMC研究・GMP製造が約半分
- MCB・治験薬・初期商用製品の製造において、中心的役割を担う
- 7つのGMPクリーンルームは、3極の規制に準拠。  
将来の拡張用スペースも確保
- 独立した空調管理で、異なる細胞種を並行して製造
- 研究とCMC機能の統合による速やかなGMP製造



## 細胞原薬製造のケイパビリティ

- PSC由来細胞医療(e.g. RPE細胞)のパイオニアとして培ってきた、10年近いGMP製造の経験
- 規制当局(e.g. FDA、PMDA、EMA)との対話を通じて蓄積してきた規制対応ノウハウ
- 現在は、細胞種毎に最適化されたプロトコルでのGMP製造を推進
- 非眼科細胞ではバイオリクターを用いた大量培養法を確立

## 細胞製剤製造のケイパビリティ

- 米国および英国への治験薬供給経験(延べ40人以上への投与経験)
- 将来のサプライチェーン起点(製品出荷)としての機能を拡充予定



# アステラスの細胞医療の研究・開発・製造拠点

日米の4拠点が社内外と共同で  
様々な細胞医療に取り組む

- 2016年 Ocata社 買収
- CSO: Dr. R. Lanza
- 再生・細胞医療の中核拠点
- 幹細胞および分化細胞作製技術
- GMP細胞生産
- 眼科臨床開発

## Universal Cells

- 2018年 Universal Cells社 買収
- CSO: Dr. D. Russell
- アステラスの遺伝子編集の研究拠点
- ユニバーサルドナー細胞(UDC)技術
- 再生医療業界団体活動(ARM)

## AIRM

## Xyphos Biosciences

- 2019年 Xyphos社 買収
- CSO: Dr. D. Martin
- 次世代CAR-細胞医療の中核拠点
- 独自のACCEL™技術

## AIRMサテライトオフィス

- 創薬関連各機能との連携
- 日本のアカデミアとの提携
- 再生医療業界団体活動(FIRM)

## つくばバイオ研究センター

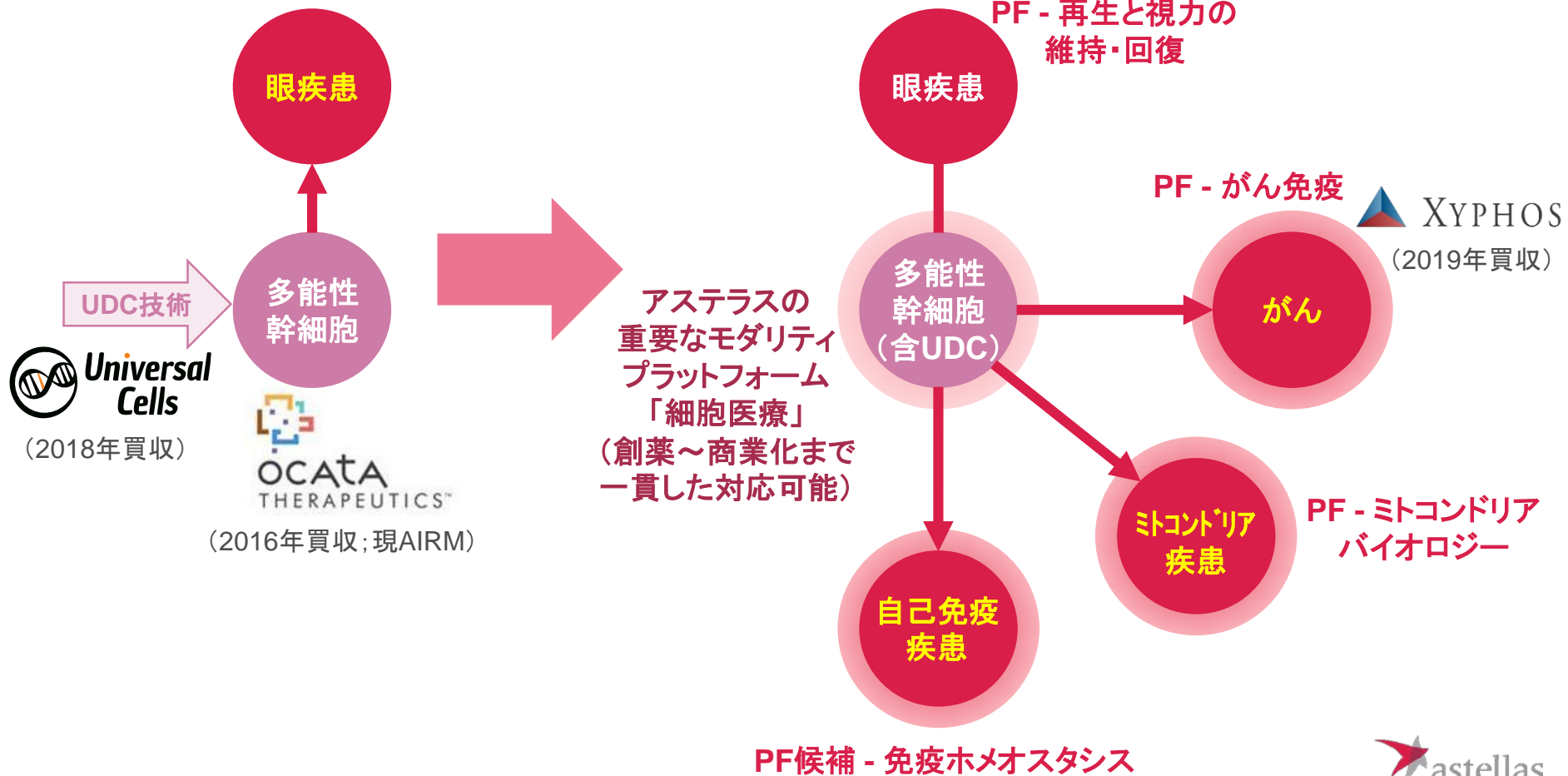
- 臨床初期治験薬の製造



# Primary Focus戦略実現に向けた 細胞医療プラットフォームの有機的活用(1/2)

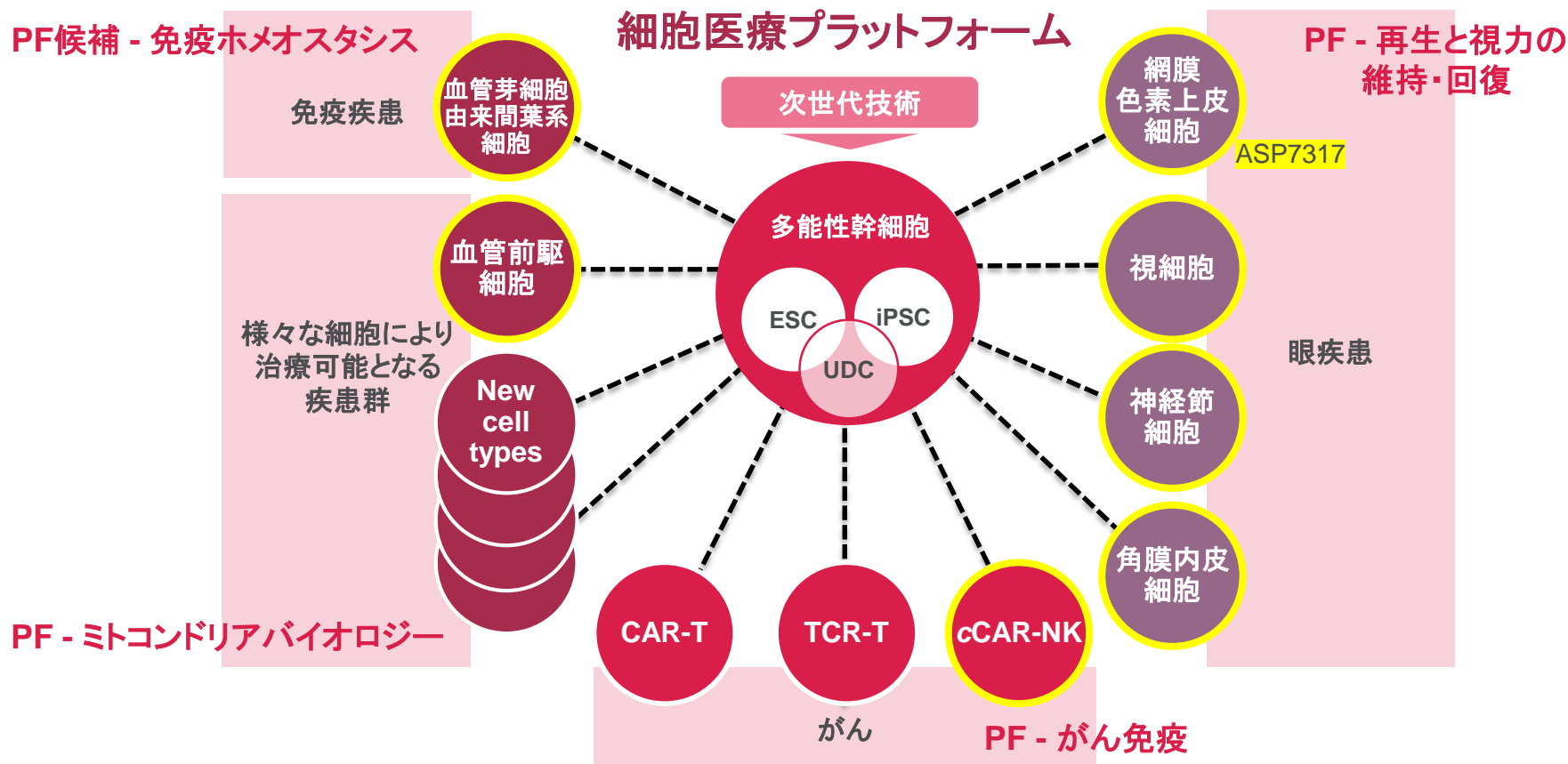
2年前(2018年12月)

現在(2020年12月)



# Primary Focus戦略実現に向けた 細胞医療プラットフォームの有機的活用(2/2)

複数のプロジェクトで細胞分化プロトコルを確立



黄色ハイライト: 細胞分化プロトコルを確立済



# Primary Focus: がん免疫

強みを結集し、がんの治療を目指した  
新たな治療法を創出する

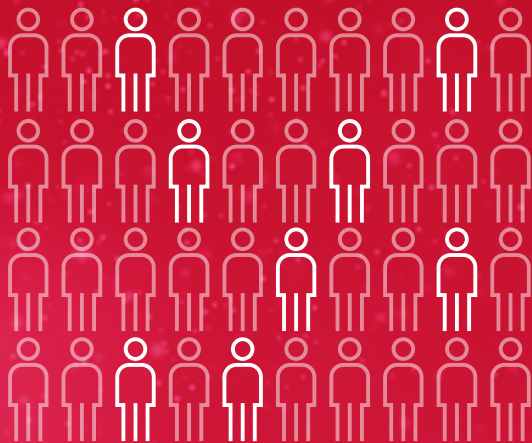
**Peter Sandor, M.D.**

Primary Focus Lead - がん免疫





# がんを治癒できる治療法を患者さんに提供する



現在のがん免疫治療法に反応するがんは  
わずか20%程度である<sup>1</sup>

**20%** から **100%** に

変えるべく、がん治療薬の開発に注力していく

がんのバイオロジーおよびがん治療薬の  
開発に関する専門性ならびに経験

新たなモダリティプラットフォームを  
開発および改良するための高度な技術

がんを治療する新しい方法を創出するため、  
がん免疫分野において優れた研究機関や  
企業との提携

がん免疫システムの能力を再活性化し  
より多くのがんを治癒する  
革新的なパイプラインを構築する



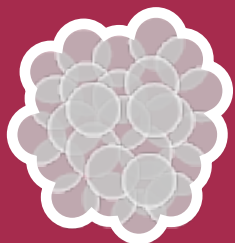
# 戦略的アプローチ



29

がんのバイオロジーの理解の上、多機能モダリティプラットフォームを確立し、新規の幅広いパイプラインを構築するために、継続的に投資していく

## バイオロジー



免疫により排除不能ながんのバイオロジーを深く理解する

## 多機能モダリティプラットフォーム



二重特異性免疫細胞誘導



腫瘍溶解性ウイルス

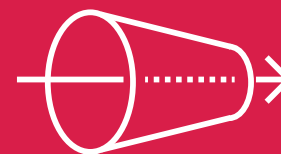


人工アジュバントベクター細胞 (aAVC)



他家細胞医療

## 疾患

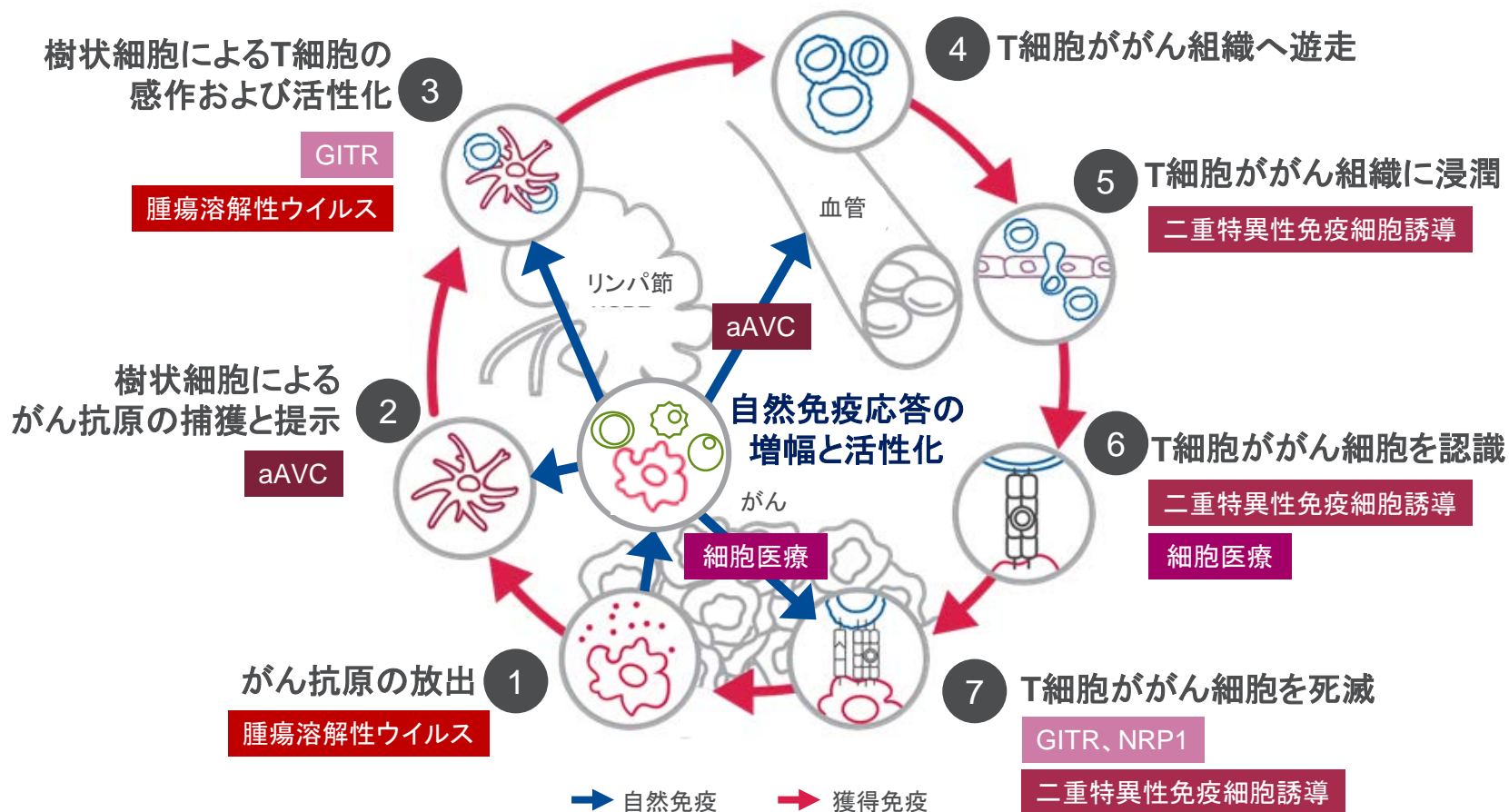


アンメットニーズが高い複数のがん種に対し、新規メカニズムで差別化可能ながん治療薬候補のパイプラインを継続的に構築する



# バイオロジーを生かしたモダリティを選択する

早期ステージにあるパイプラインは、同時に複数の免疫機能を刺激することによりがんに対する免疫応答を引き起こす



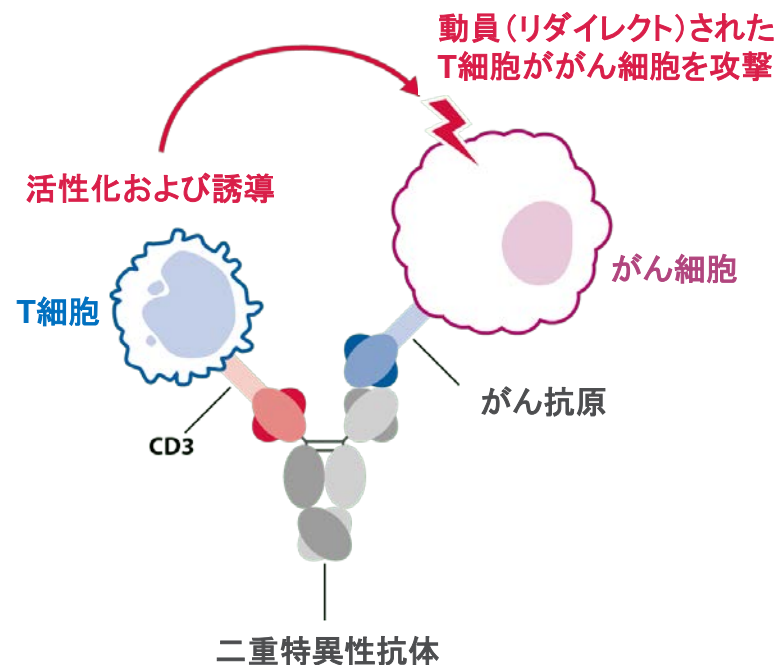
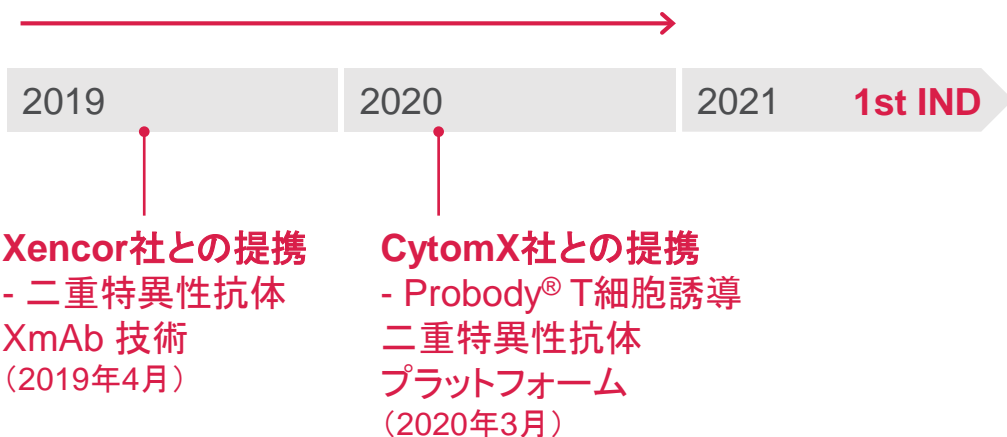
# がん免疫パイプライン

モダリティ	化合物名	作用機序	研究	前臨床	臨床第 I 相	パートナー
チェックポイント	ASP1948	抗NRP1抗体				
	ASP1951	GITRアゴニスト抗体				
腫瘍溶解性ウイルス (OV)	ASP9801	IL-7およびIL-12 を搭載したOV				鳥取大学 Tottori University
	VET2-L2	Leptin-IL-2融合体を搭載した全身投与型OV				KALIVIR IMMUNOTHERAPEUTICS
aAVC	ASP7517	WT1 搭載aAVC				理化学研究所 RIKEN
	ASP0739	NY-ESO-1 搭載aAVC				
二重特異性免疫細胞誘導	(非開示)	二重特異性抗体				xencor
	(非開示)	Probody® T細胞誘導				CYTOMX
	(非開示)	二重特異性免疫細胞誘導				
細胞医療	(非開示)	CD20標的convertibleCAR-T				
	(非開示)	Mesothelin HiT TCR-T				Adaptimmune
	(非開示)	convertibleCAR-NK				

# 免疫細胞誘導： 免疫細胞を動員(リダイレクト)してがん細胞を死滅する

固形がんを適応とした差別化可能な  
二重特異性免疫細胞誘導プログラムのパイプラインを構築

自社プラットフォームおよびパイプラインの構築



# Universal cells社技術とXyphos社技術の 組み合わせによるシナジー

Universal Cells社の  
人工多能性幹細胞プラットフォーム

拡張性のある細胞供給

適合する患者さんの管理

Xyphos社の  
convertibleCAR プラットフォーム

## 患者さんへのアクセス

全ての適格患者さんを治療できる可能性  
いつでも使用可能な製品



## 経済性

効率的で拡張性のある製造  
より安価なコストのプロセス



## 柔軟性

追加の変更を必要とせず、ダイナミックに  
細胞を調節  
不均一性を持つがんを直接攻撃できる

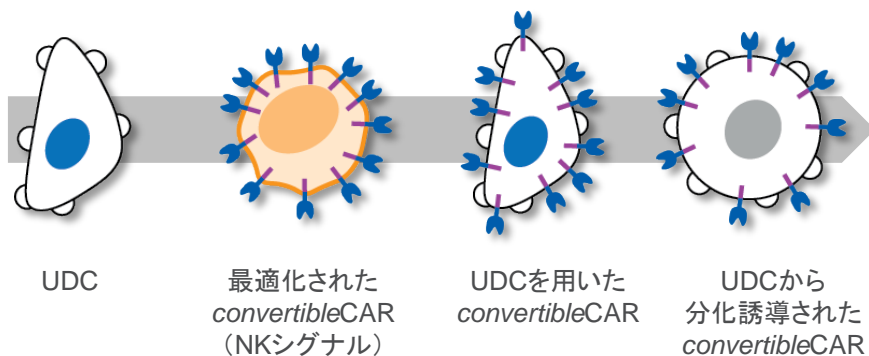


## 信頼性

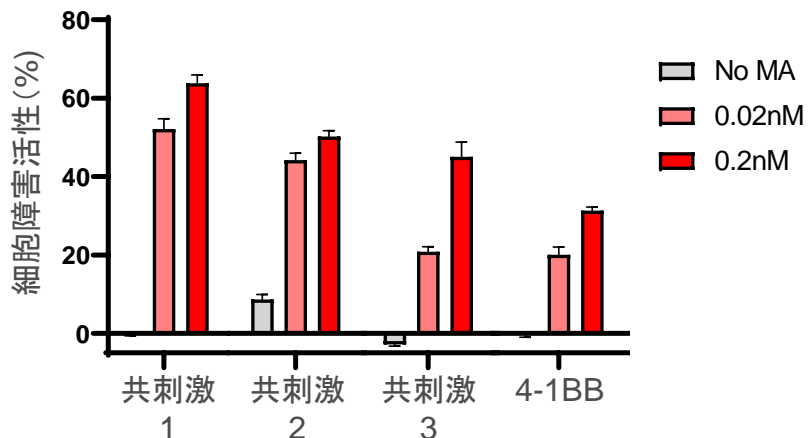
均一な標準製品  
単一の細胞由来



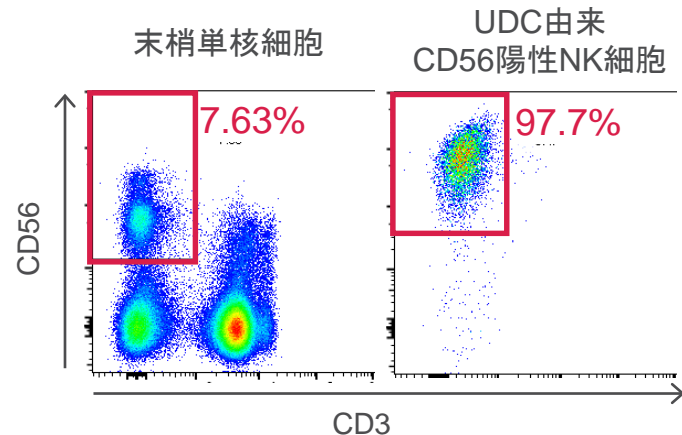
# ユニバーサルドナー細胞(UDC)から 機能的ナチュラルキラー(NK)細胞の作製 およびNK細胞用のconvertibleCAR細胞への最適化



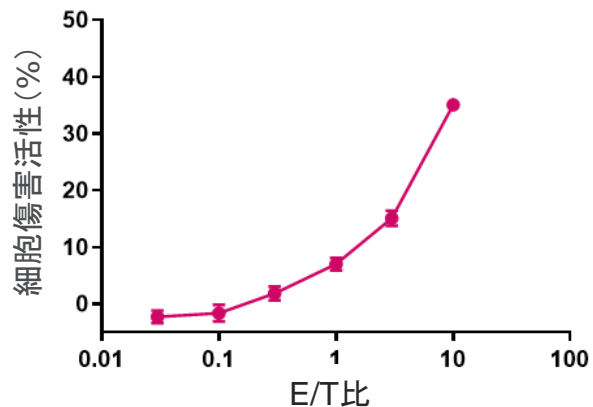
## CAR共刺激ドメインの最適化による NK細胞の細胞傷害活性の増強



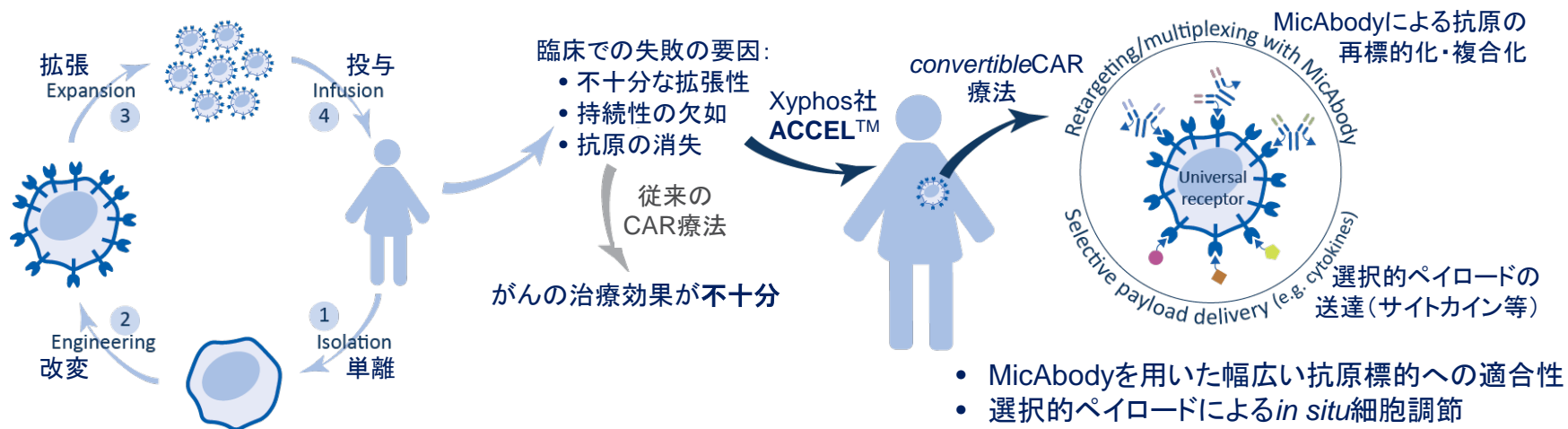
## UDCから機能的CD56+ NK細胞の作製



## 細胞傷害活性(K562細胞)

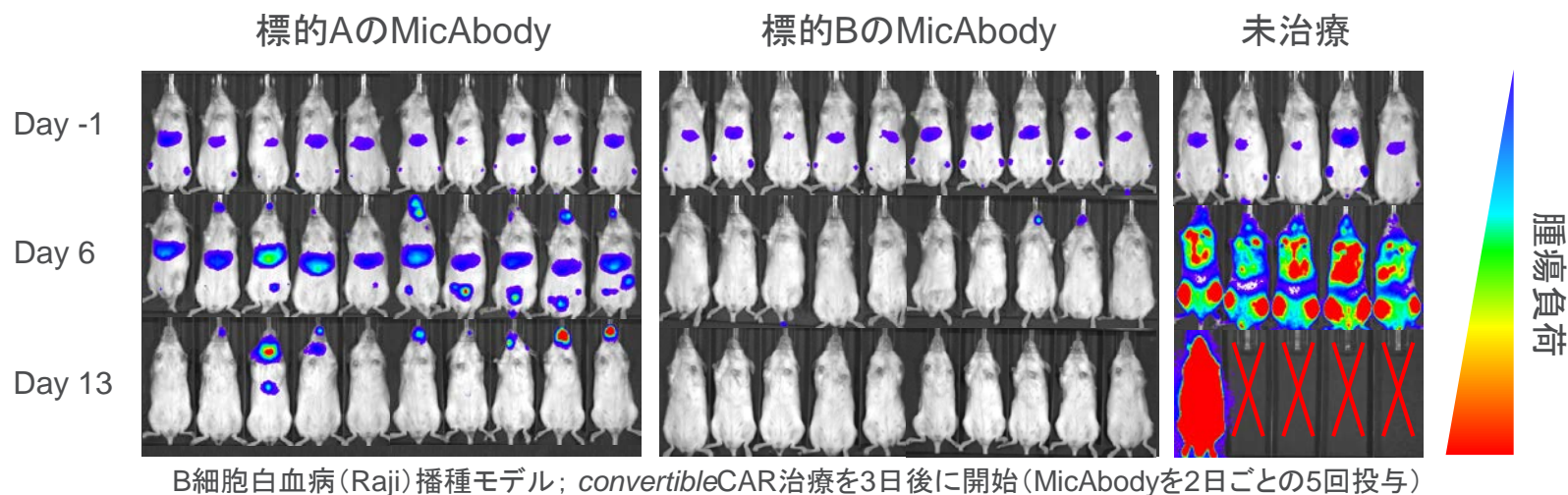


# convertibleCAR細胞によりがんへの攻撃力を強化



- 不均一性を持つがんを直接攻撃できる
- 追加の改変を行うことなく、拡張性、持続性、がんへの攻撃能力をダイナミックに細胞を調節できる

# 同一のconvertibleCAR細胞により異なる抗原を標的とできる



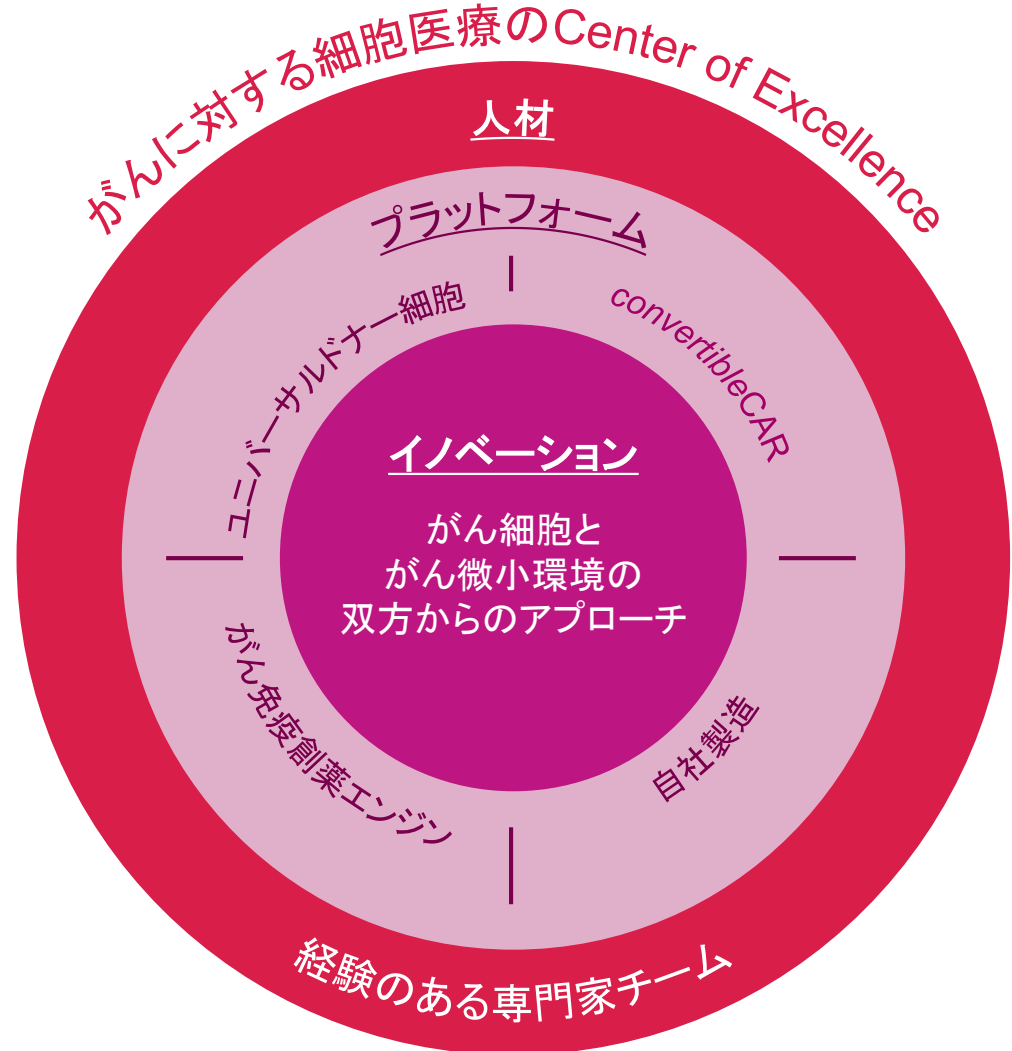
同一のconvertibleCAR-T細胞を用いて、異なる抗原を標的とし非ホジキンリンパ腫を治療することができる

- 抗原消失による再発リスクを減らすために、複合的な標的を設定可能



# がんに対する細胞医療： 新たなCenter of Excellenceにおける注目モダリティ

Center of Excellenceにおいて  
新たな他家細胞医療を  
創出するための  
包括的アプローチを推進する

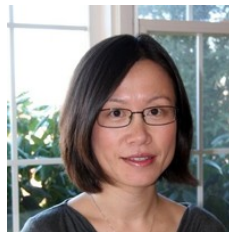


# がん免疫細胞医療の 研究開発および製造を推進する**専門家チーム**

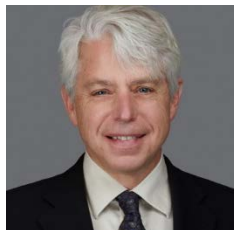
38



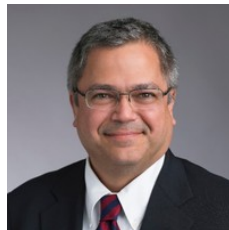
DAVID MARTIN MD  
CSO of Cell Therapy CoE  
(経歴) UCSF-HHMI, Genentech,  
Du-Pont Merck, Chiron, Xyphos



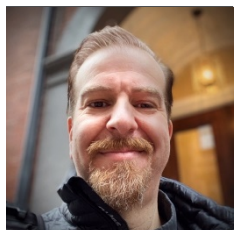
QUNLI XU PhD  
Head Translational Science  
(経歴) Roche, Eisai, Verastem, Takeda,  
Forma



DAVID RUSSEL MD PhD  
CSO Universal Cell  
(経歴) University of Washington



ANDREW KRIVOSHIK MD PhD  
SVP Head of Oncology TA  
(経歴) Mayo Clinic, Duke Univ, AbbVie



KEITH BAHJAT PhD  
Lead Scientist CoE  
(経歴) Providence Cancer Center,  
Medarex, BMS, Pfizer



CARLOS YURASZECK  
Executive Director, GMP Operations,  
Astellas Institute of Regenerative Medicine  
(経歴) Celgene, Pfizer, Pharmacia, Merck



TAKU YOSHIDA PhD  
Head of IO Research  
(経歴) Eisai, Dana Farber Cancer Institute



ALISON HAYLES  
VP Regulatory Affairs, Oncology  
(経歴) Abbott Laboratories, Takeda



# Primary Focus候補：がん原遺伝子変異

# がん原遺伝子変異研究への拡大

ゲノム変異を標的とした新たなパイプラインを構築し、標準療法に抵抗性を示すがんを克服するために、Primary Focus候補として設定



治療に対して  
抵抗性あり

- がん微小環境
- 遺伝子変異量 (TMB)
- ネオ抗原

遺伝的  
ドライバー



# 2021年度に期待されるマイルストーンおよびイベント



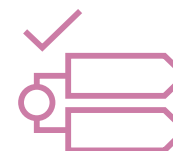
## パイプライン

主要な  
モダリティプラットフォーム  
およびパイプラインの進捗



## データアップデート

進行中の  
第 I 相試験データ



## 臨床試験開始

### 第 I 相試験開始

- ASP7517およびASP0739  
- 進行性固形がん対象



# Primary Focus: ミトコンドリア バイオロジー

ミトコンドリア機能を標的とした  
アンメットメディカルニーズの高い疾患の  
革新的な治療法を創出する

長瀬 逸郎

Primary Focus Lead - ミトコンドリア バイオロジー





# アンメットメディカルニーズの高い疾患で ミトコンドリア機能を標的とした革新的な治療法を創出する

43

＜ミッション＞ ミトコンドリアバイオロジーに基づく医薬品の研究・開発・上市で  
グローバルリーダーになり、患者さんや医療関係者および  
医療システムに対して明確な価値を提供していく



ミトコンドリアは  
独自の母性遺伝DNA (mtDNA)を  
持つ細胞内の特別な小器官である

- ミトコンドリアはほぼ全ての種類のヒト細胞に存在し、エネルギー産生ならびに代謝や細胞シグナルなどのプロセスにおいて重要な役割をもつ
- ミトコンドリアの機能不全は腎臓、肝臓、筋肉、中枢神経系、目および耳などの疾患と関連している<sup>1</sup>
- これらの疾患の多くは治療の選択肢がほとんどなく、アンメットメディカルニーズが高い

## ミトコンドリアバイオロジーに基づく治療法の開発に対し継続的に投資していく

### FOCUS 集中

- アステラス独自の専門性を有するミトコンドリアバイオロジーに基づき、ミトコンドリアの機能不全によって引き起こされる疾患のための治療薬を創出する

### ENRICH 強化

- ミトコンドリアバイオロジーと疾患の病態生理を深く理解した上で標的疾患を特定する
- 表現型 (phenotypic) スクリーニングプラットフォームを用いて、新たなリードおよび革新的な標的分子を特定する
- PoC/PoP検証のための適応症を選択し、標的分子の可能性を早期に理解する

### EXPAND 拡大

- PoCを確認後、商業的に展開できる適応症に拡大する
- ミトコンドリアの細胞医療をモダリティのアプローチに追加する

### 早期ステージの開発候補品の標的:



#### ミトコンドリアのストレス応答

ストレスに応答し、ミトコンドリアから産生される活性酸素やmtDNAは、細胞損傷や炎症の主な要因となる



**NAD<sup>+</sup>増強とミトコンドリアの膜電位の上昇**  
ミトコンドリア関連疾患の臨床症状の多くは細胞エネルギー産生の中心的な役割であるミトコンドリアのATP産生に由来する



#### 遺伝子調節とミトコンドリア生合成

遺伝子調節因子はミトコンドリアの生合成および機能に必須であり、細胞のエネルギー代謝において重要な役割を果たす

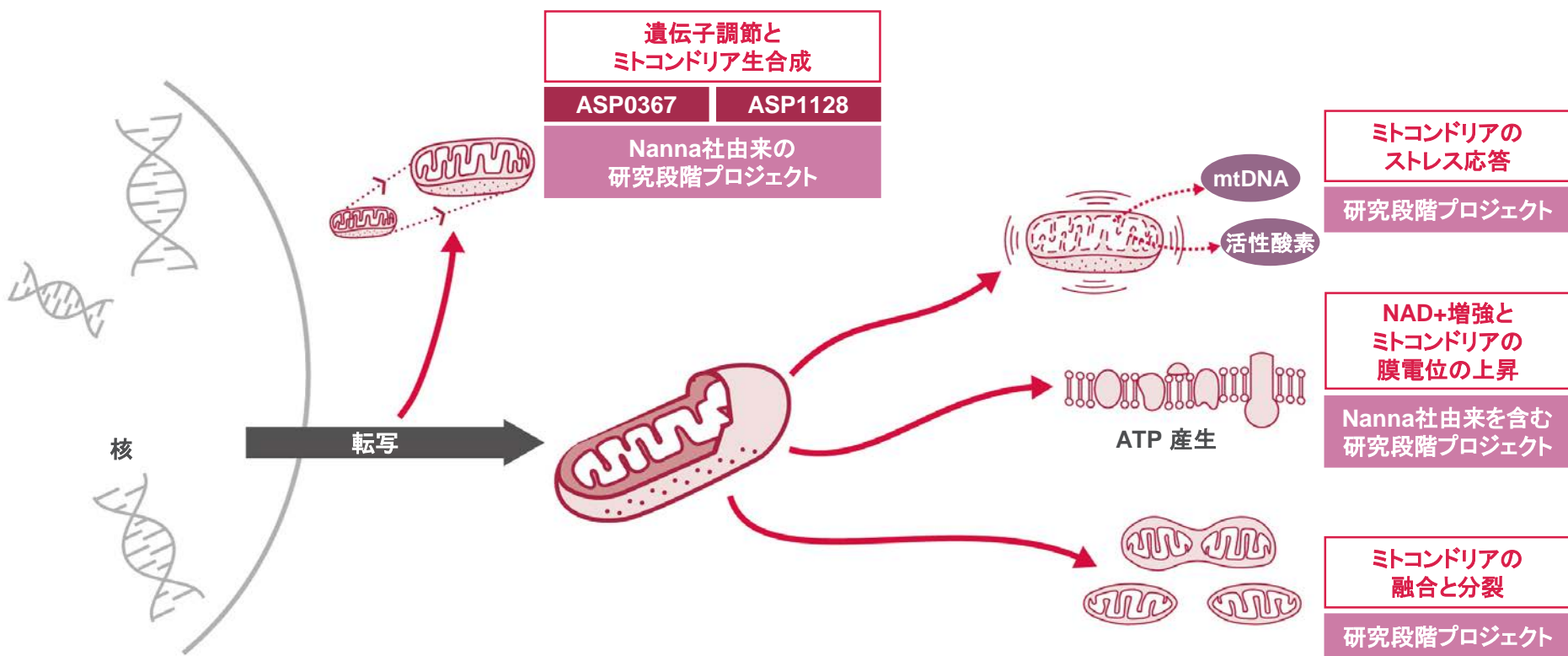


#### ミトコンドリアの融合と分裂

ミトコンドリアの融合と分裂による形態変化は、細胞機能制御に密接に関連している

# パイプライン(1/2)

様々なミトコンドリア機能に対し、多面的な科学的アプローチで構成される  
Primary Focus - ミトコンドリア バイオロジーの低分子化合物ポートフォリオ



# パイプライン(2/2)

PPAR $\delta$  プログラムは、PoC取得・後期臨床試験開始に向けて着実に進捗

化合物名	モダリティ	作用機序	適応症	現在のステージ	オリジネーター
ASP1128	低分子 (静注)	PPAR $\delta$ 調節剤	心臓手術後の 急性腎障害	第II相 (第IIa相 PoC試験の FSFTを2019年11月に達成)	 mitobridge*
ASP0367	低分子 (経口)	PPAR $\delta$ 調節剤	原発性ミトコンドリア ミオパチー	第II相 (第II/III相試験を 2021年1-3月に開始予定)	 mitobridge*
			デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	第I相 (患者対象の第Ib相試験を 2021年初頭に開始予定)	
(非開示)	低分子	(非開示)	(非開示)	研究	 mitobridge*
(非開示)	低分子	(非開示)	(非開示)	研究	 NANNA THERAPEUTICS*

\* 買収(自社プログラムに分類)

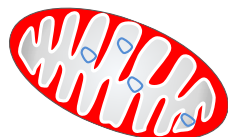
PPAR $\delta$ : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デルタ、PoC: コンセプト検証、FSFT: 最初の症例への投与

## ミトコンドリアの機能不全に直接関連する 革新的なターゲット分子やリード化合物を見出すための新しいアプローチ



### 英国ケンブリッジ拠点のチーム 欧州バイオテックの中心

- ミトコンドリア機能改善にフォーカスした独自の創薬化学
- 疾患に関連した「表現型 (phenotypic)」スクリーニング (患者由来サンプルを使用)
- 世界をリードするミトコンドリア領域の科学者と薬剤ハンター
- 幅広い世界クラスの研究および臨床ネットワーク
- 主要なミトコンドリア疾患の患者支援グループとのネットワーク



アクセス

全ての  
原発性ミトコンドリアミオパチー

小児  
成人

二次的ミトコンドリア疾患

脊髄性筋萎縮症  
デュシェンヌ型筋ジストロフィー  
シャルコー・マリー・トゥース病  
筋萎縮性側索硬化症  
フリードライヒ運動失調症

その他の希少疾患

生命を脅かすウイルス感染  
がん治療時の併用

主要な疾患領域

パーキンソン病  
がん

# ミトコンドリア細胞医療のアプローチ

アステラス固有のケイパビリティを融合させ、  
それを革新的なミトコンドリア細胞医療の創製に応用していく

「ミトコンドリアトランスファー」にフォーカスした  
新規の細胞医療へのアプローチ

細胞医療プラットフォーム  
@AIRM

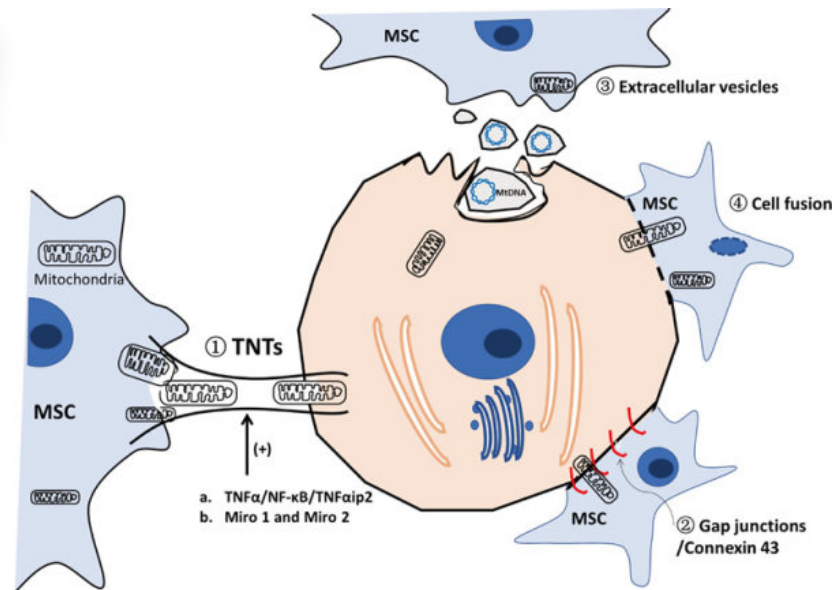
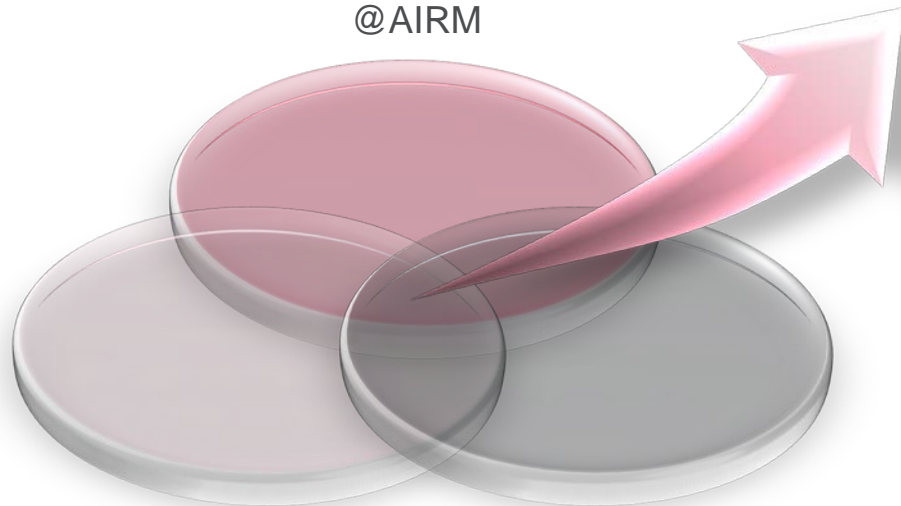


Figure 2 Different patterns of mitochondria transfer from MSCs to somatic or tumor cells.

Bioscience Reports (2019) 39 BSR20182417



ユニバーサルドナー細胞技術



ミトコンドリアバイオロジーに  
関する科学的知識





# Primary Focus候補： 免疫ホメオスタシス

免疫関連疾患の患者さんのために  
治癒につながる治療法を創出する

古川 重忠

Primary Focus Lead - 免疫ホメオスタシス

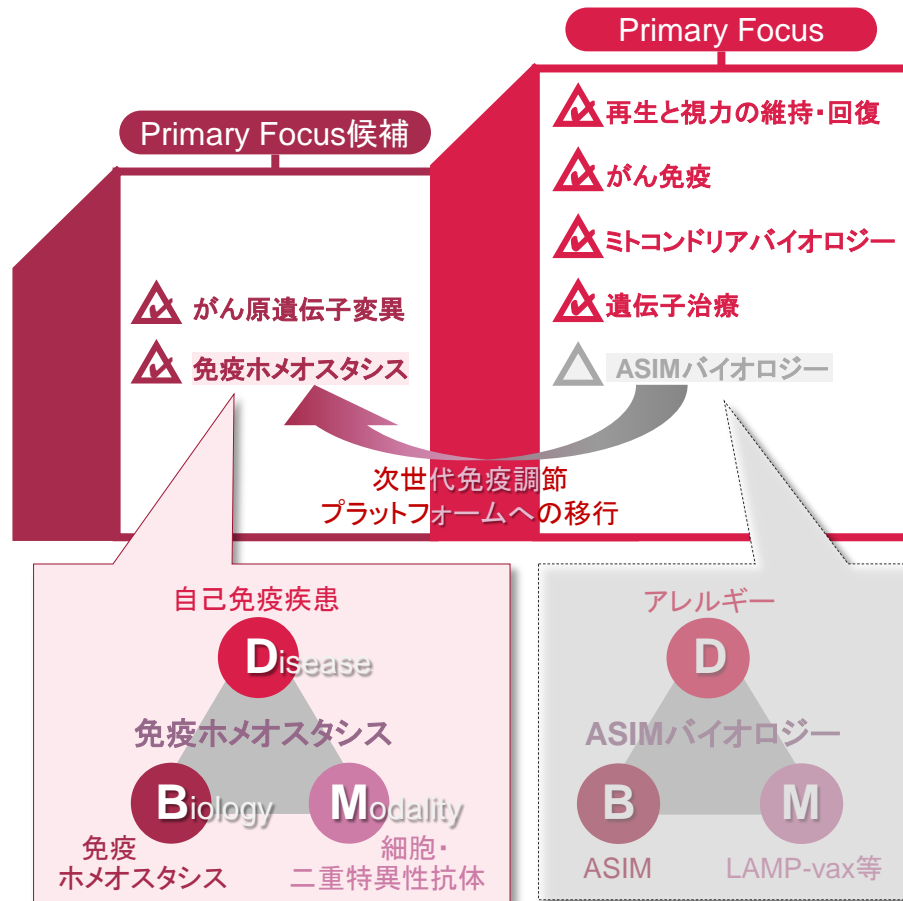


# Primary Focus「ASIMバイオロジー」を完了し 次世代研究に移行する

- ASIMバイオロジーの中心である LAMP-vax技術は創薬研究を完了し、臨床試験における検証段階に到達
  - ✓ ASP0892(ピーナツアレルギー適応): 第 I 相
  - ✓ ASP2390(ハウスダスト誘発アレルギー性鼻炎適応): 第 I 相
- 次世代免疫調節技術を探索し、ASIMとは作用機序やモダリティが異なるプラットフォーム群を特定
- 革新的治療の提供を目指し、社内研究(細胞医療)や研究提携(Pandion Therapeutics社)を開始



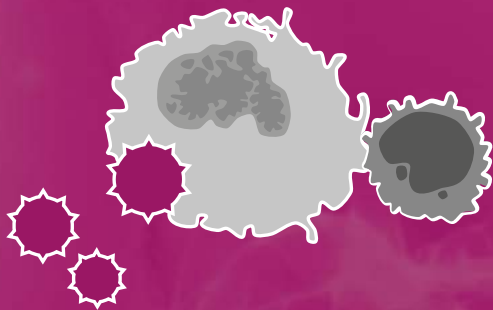
次世代研究を  
PF候補「**免疫ホメオスタシス**」  
として指定



# 全身の免疫系に影響を与えることなく 疾患に関連した免疫応答のみを特異的に抑制する

51

＜ミッション＞ 免疫関連疾患に苦しむ患者さんのために、安全で治療につながる治療薬を届ける



自己免疫疾患に対する治療法として  
現在主に免疫抑制剤が  
使用されているが、  
これは自己反応性免疫細胞のみを  
標的としたものではない

- 免疫抑制剤による免疫系全体の抑制は身体を衰弱させ、ときには生命を脅かす有害事象を引き起こしたり、感染症にもかかりやすくなる
- 免疫ホメオスタシスは、病原体に対する免疫原性と自己に対する免疫寛容のバランスを維持する調節メカニズムである
- 自己免疫疾患の原因である免疫バランスの異常を回復する、革新的な治療法の開発を目指す

# 戦略的アプローチ

免疫領域における研究開発の経験および細胞医療のケイパビリティを活用し、免疫ホメオスタシスを回復できる競合優位で革新的なモダリティを確立する

## FOCUS 集中

炎症部位に集まり自己反応性炎症カスケードを停止するヒト血管芽細胞由来の間葉系幹細胞を開発する

## ENRICH 強化

AIRMおよびUniversal Cell社の再生医療や遺伝子編集の専門性を活用し新規の免疫調節細胞医療を開発する

## EXPAND 拡大

外部のサイエンスコミュニティと継続的に連携し、提携、共同研究および買収によってパイプラインを拡充する（例：Pandion社との提携）

## 汎用性の高いプラットフォーム技術：



自己免疫疾患のための多能性幹細胞由来の免疫調節細胞医療



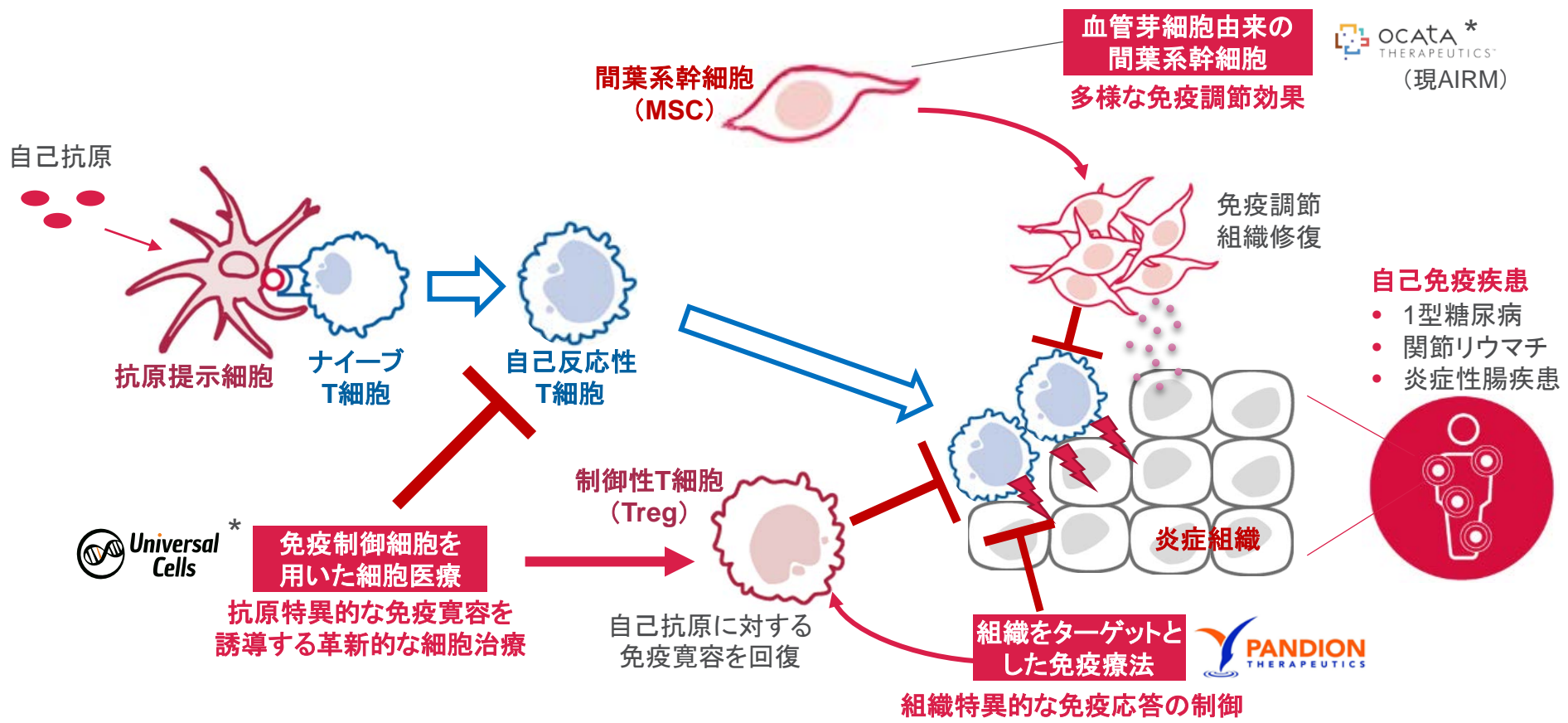
免疫調節活性を増強し疾患特異性を高める遺伝子編集技術



免疫調節細胞を体内で誘導する革新的な技術（例：標的免疫療法による組織特異的免疫制御）

# 現在検討中のモダリティとその作用機序

疾患特異的免疫応答を抑制し、免疫寛容を誘導できる革新的な技術とモダリティを探索する



\* 買収(自社プログラムに分類)  
AIRM: Astellas Institute for Regenerative Medicine

# Focus Areaアプローチを支える 革新的な創薬技術基盤



安川 健司  
代表取締役社長CEO



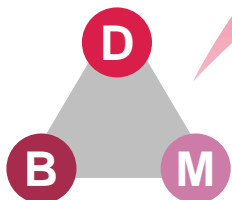
# 新手法・新技術を掛け合わせ 創薬のブレークスルーを起こす

## AI / ビッグデータ・ロボティクス

候補を見つける

より高い  
VALUEの  
化合物を  
生み出す

- PoC試験の成功確率を高める
- より効果を期待できる対象患者層を見極める
- より適切な用法・用量、投与方法を選択する



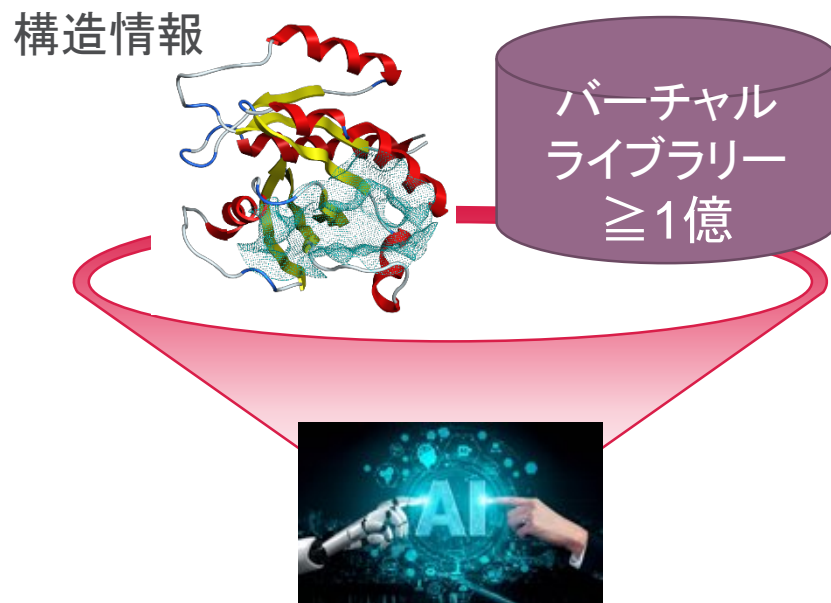
コンセプトを検証する

ヒト生体模倣

適切な患者層や用法・用量を予測する

可視化・シミュレーション 

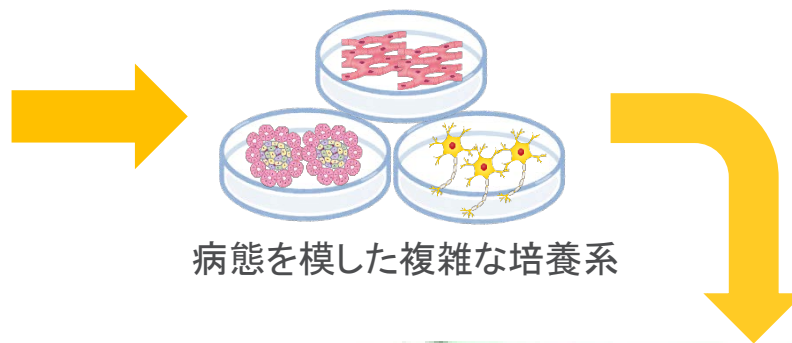
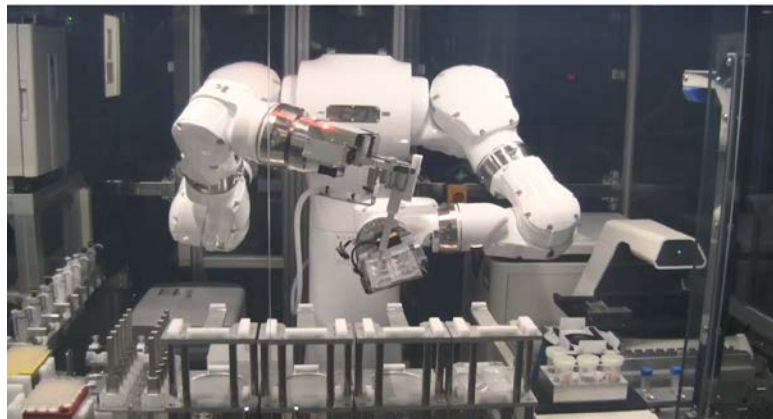
# AIと機械学習を活用した イン シリコ スクリーニング



膨大なバーチャルライブラリーから Hit化合物を見出す

従来法: 数十万の化合物からHTSでHit化合物を見出す  
ケミカルスペースが限られる

# ロボティクスを活用し、 より複雑な生体生理を反映した評価系によるスクリーニング

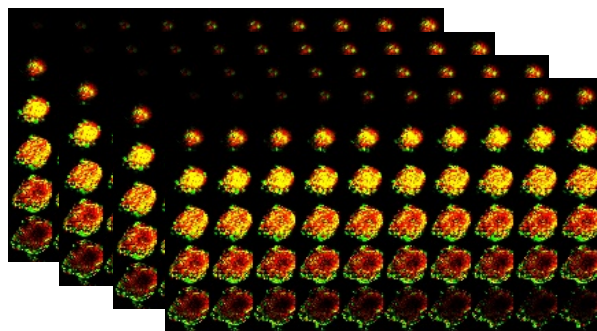


## まほろ

複雑で長期に渡る工程を毎回正確に繰り返す



**スクリーニングステーション:**  
多検体から多量の画像を取得できる



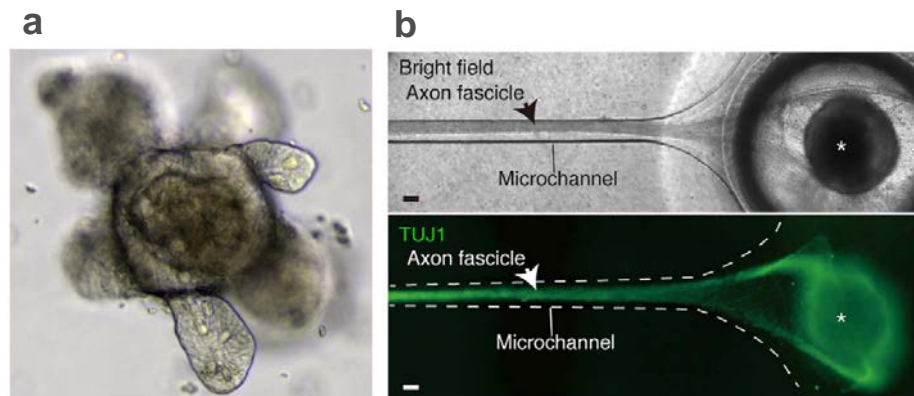
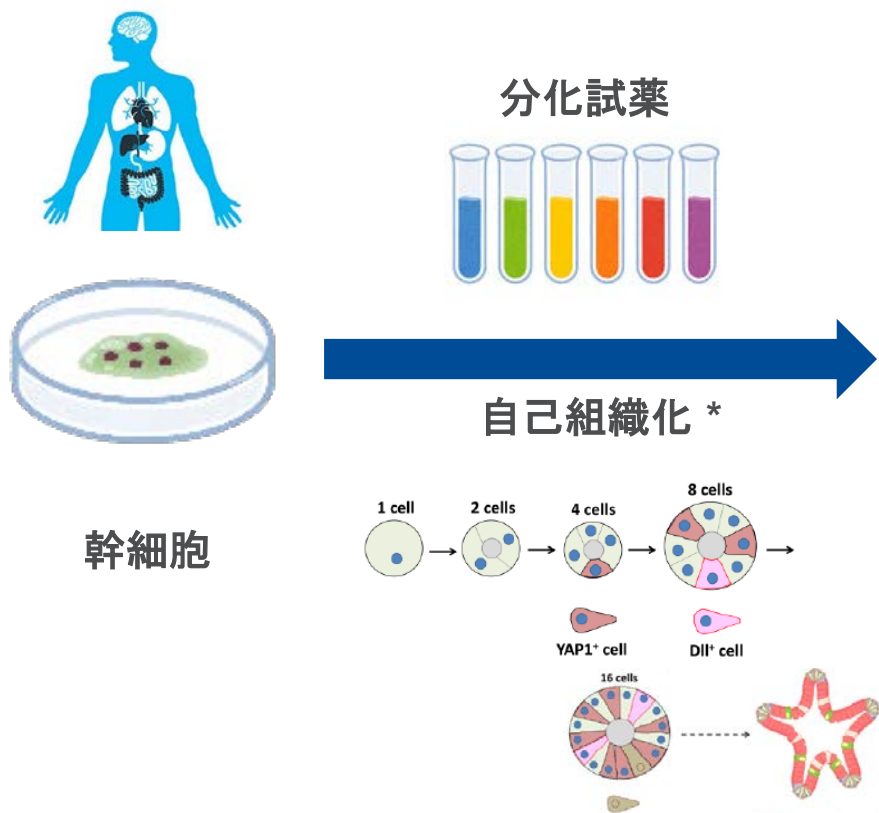
多時間軸、多指標の画像データ

従来法: 単純な系の1指標を用いてHit化合物を取得  
複雑に絡み合う因子の変化は追えない

**生体内の複雑な変化を捉え Hit化合物を見出す**

# オルガノイドを用いた 薬剤の有効性、安全性および薬物動態の評価

iPS細胞などの幹細胞を分化させ、  
三次元培養により自己組織化させた臓器様の構造体  
(例：消化管の陰窩・絨毛構造、神経軸索構造など)

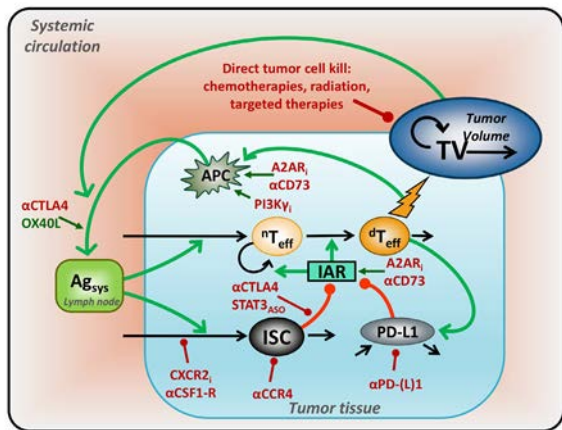


消化管や神経など

# QSPモデルを用いた 様々な臨床アウトカムの数学的な予測

**QSP**  
(システムズ薬理学  
モデリング)

生体システムと薬物との  
相互作用を数理モデル化する



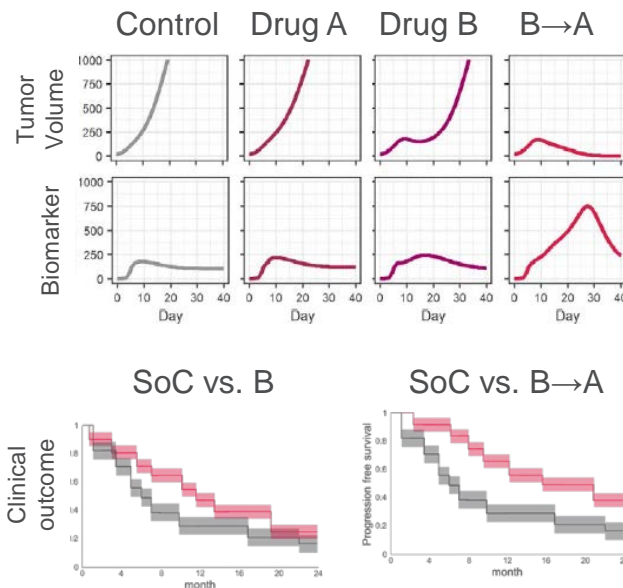
CPT Pharmacometrics Syst.  
Pharmacol. (2019) 8, 380–395

**仮想臨床試験**  
(コンピューター  
シミュレーション)

様々な背景因子を持つ仮想  
患者をモデル上で発生させる



**薬物介入による生体反応や  
臨床アウトカムの予測**



- 異なる作用機序を組み込める
- 生体システムの各構成要素における  
個体間、正常・病態間の差異を記述できる

種々異なる用法・用量、  
薬剤の組み合わせで  
シミュレーション

患者毎での薬効予測、異なる作用機序を  
持つ複数薬剤の併用効果を予測できる



# 新手法・新技術を掛け合わせ 創薬のブレークスルーを起こす







astellas