

細胞医療への挑戦

—科学の進歩を患者さんの価値に変える—

2018年12月13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、想定に関する記述及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、既知及び未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。様々な要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化及び関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品及び既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、この資料に含まれている医薬品(開発中のものを含む)に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

プログラム

I

細胞医療

～新たな治療戦略～

II

細胞医療の最先端で

～多能性幹細胞による細胞医療の取り組み～

III

ASP7317

～視力の回復を目指して～

細胞医療

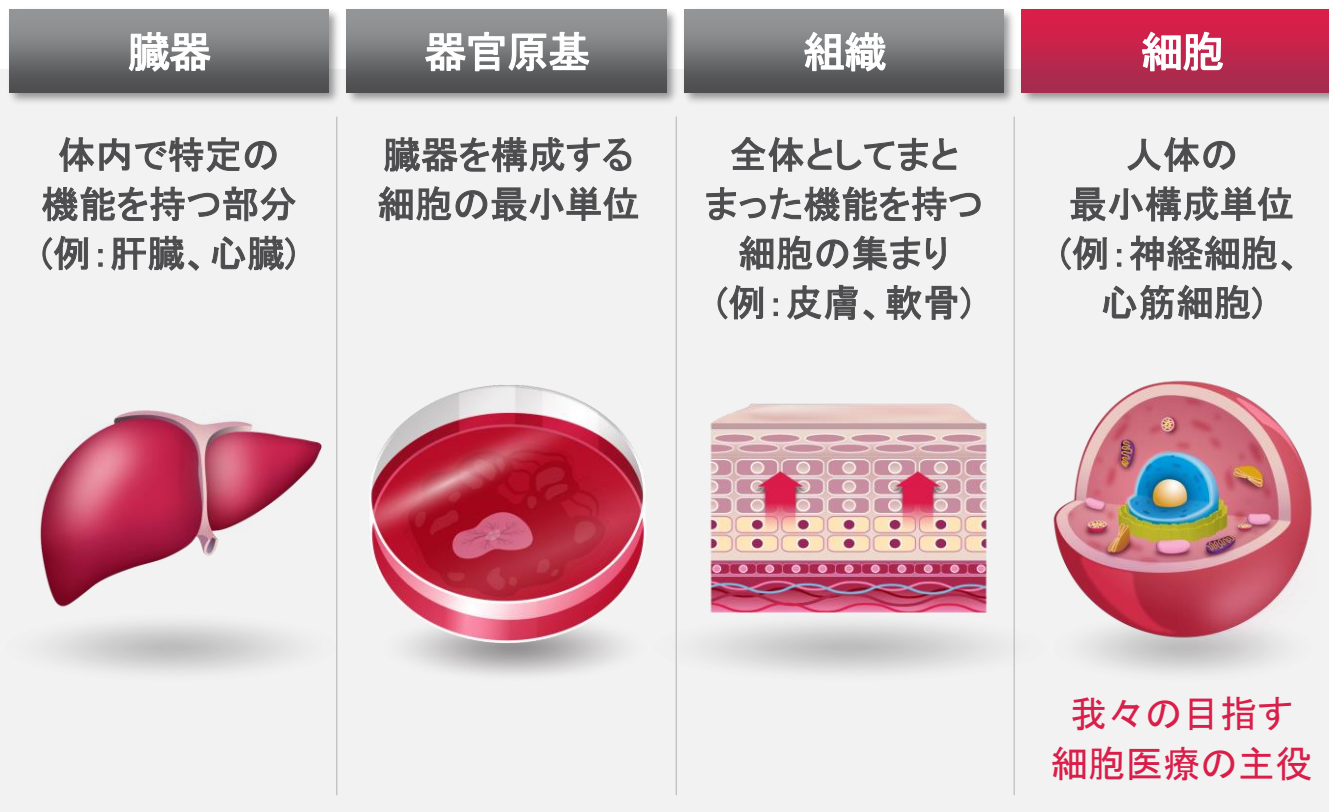
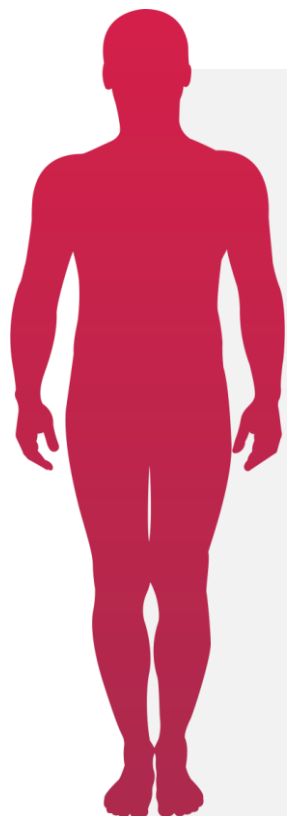


新たな治療戦略

代表取締役社長CEO
安川 健司

細胞医療とは

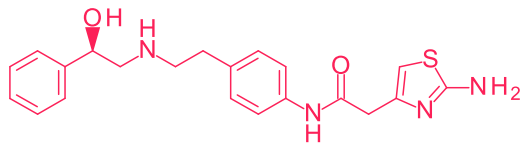
細胞医療とは、生きた細胞を利用して病気やけがで障害された組織や臓器の機能を再生させる医療



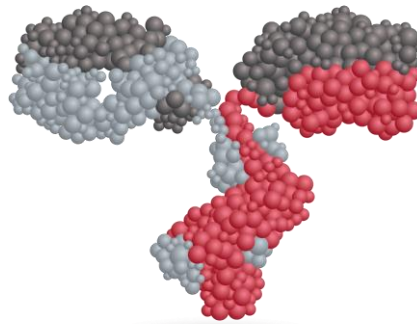
細胞医療の利点

細胞の多機能な特性を活かし、既存の薬物療法では達成困難な高い治療効果を実現

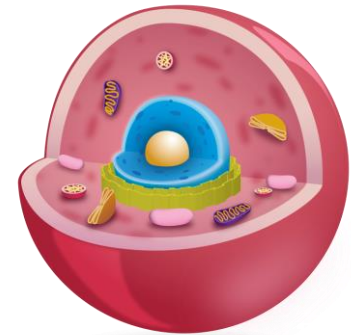
低分子化合物



バイオ医薬品



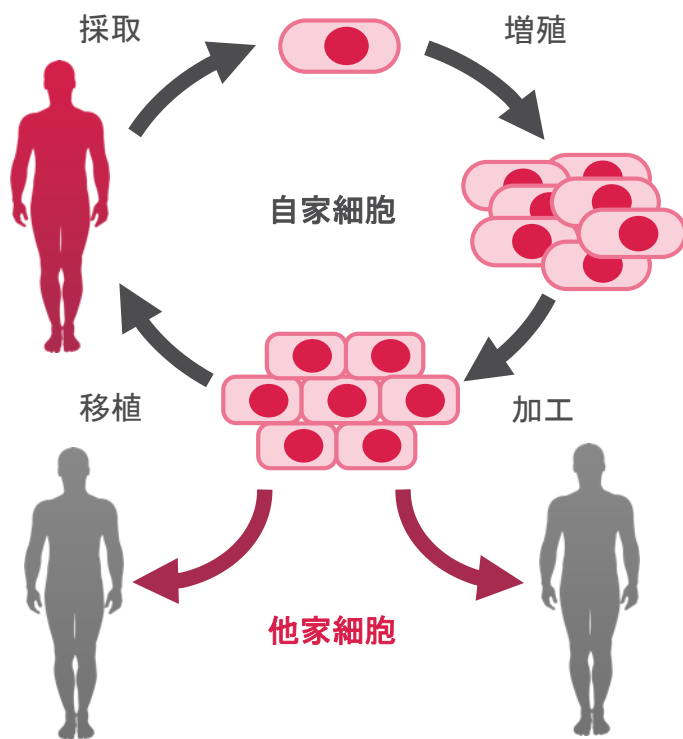
細胞



分子量	<500	1万～15万（数ナノメートル） （～ 低分子の3,000倍）	-（10-30マイクロメートル） （～ バイオ医薬品の10,000倍）
機能	単機能 例：阻害剤、作動薬	単機能 例：阻害剤、作動薬、 抗体依存性細胞傷害など。	多機能 例：環境認知、貪食、分泌、 抗原提示、神経伝達、代謝

治療に使う細胞の種類

他家細胞が細胞医療の可能性を広げると期待



自家細胞

- 個別化医療向き
 - 免疫拒絶の懸念がない
 - コストが高い
 - 採取から移植までの期間が長い

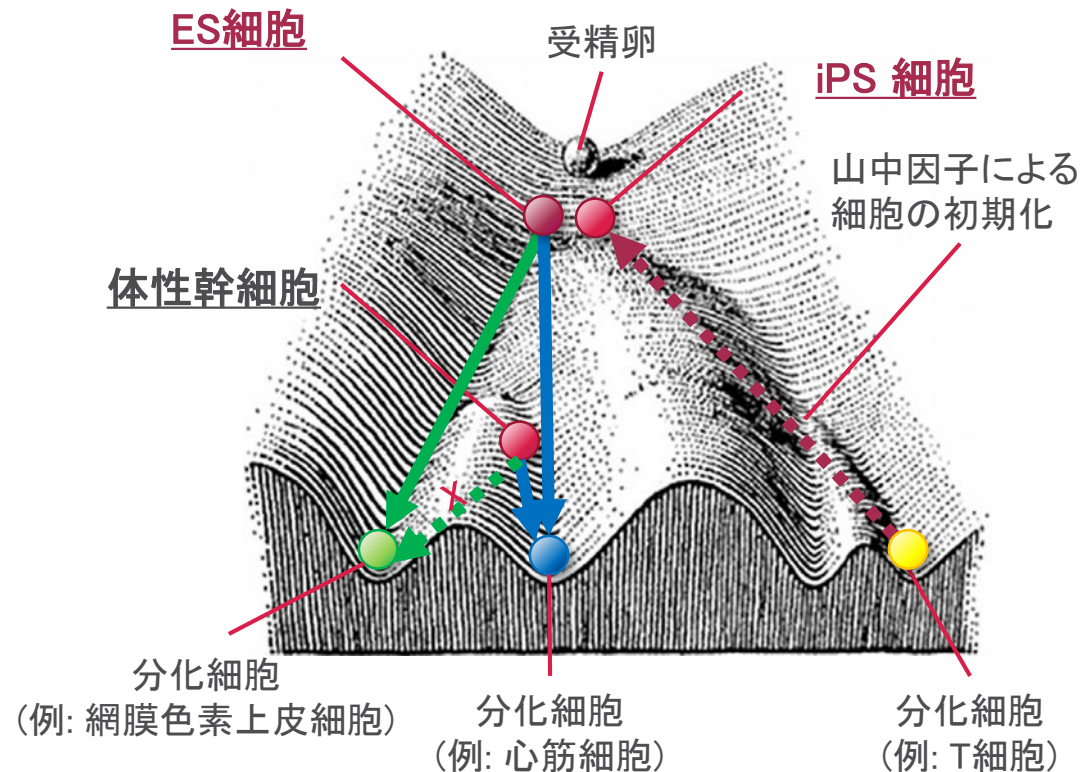
他家細胞

- 商業化向き
 - 大量生産可能
 - 免疫拒絶の懸念
 - 細胞入手ルートの確立が必要

幹細胞の種類

アステラスは多能性幹細胞を使って幅広い細胞製品の商業化を目指す
目的の細胞に分化させる方法の確立が鍵

コンラッド・ワディントンの
エピジェネティック・ランドスケープ



幹細胞の種類

多能性幹細胞

- 胚性幹細胞(ES細胞)
- 人工多能性幹細胞(iPS細胞)
 - 受精卵から採取したり、細胞を初期化して獲得
 - 生体を構成するほぼ全ての細胞に分化

体性幹細胞

- 体性幹細胞
 - 生体内に見られる幹細胞
 - 限定された組織にのみ分化

アステラスの細胞医療

他家由来の多能性幹細胞を使ったビジネスモデルを追求

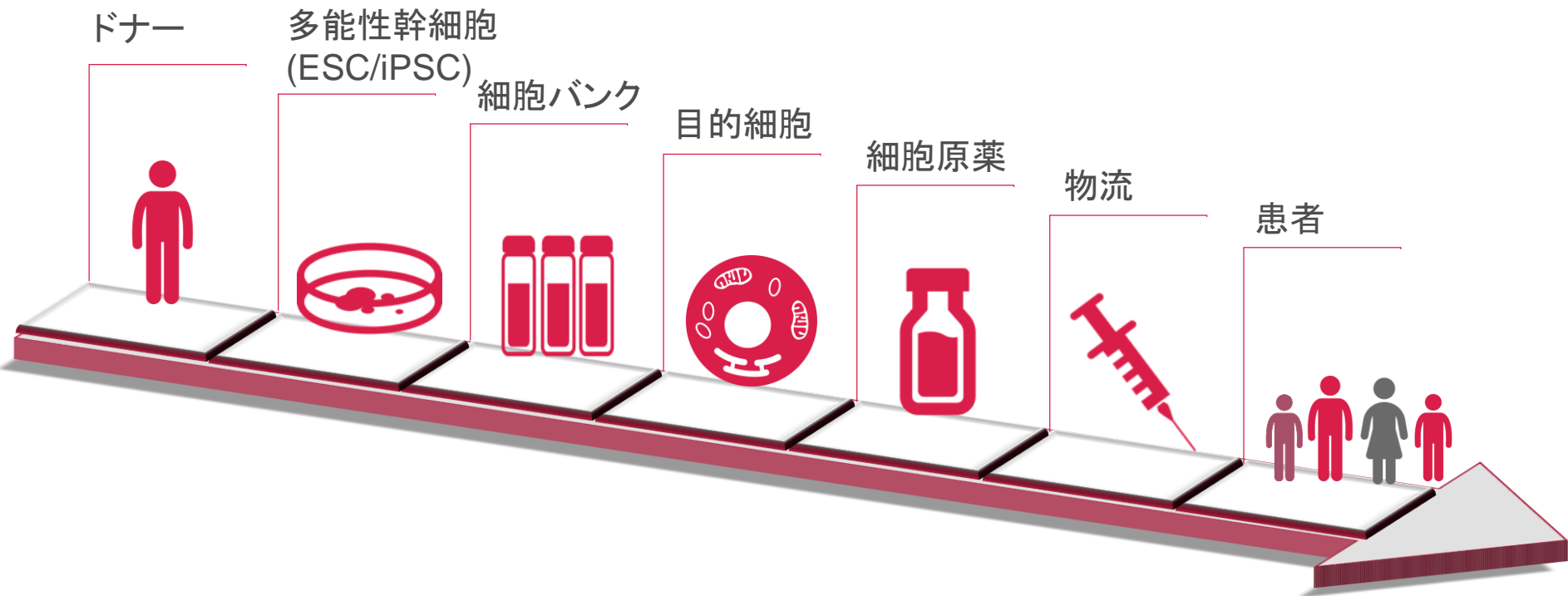
	自家細胞	他家細胞	
		体性幹細胞	多能性幹細胞
免疫拒絶	なし	あり	あり
適用可能な組織	少ない*1	少ない	多い
ドナー間差	–	あり	なし
大量製造	–	可能だが限定的	可能
製剤に必要な期間	長期間*2	比較的短期間	比較的短期間
一人当たりの製造コスト	高い	中程度	中程度

*1: 自家由来のiPS細胞を作製することを想定した場合、緊急性を要する適用は限られる

*2: 自家由来のiPS細胞を作製する時間を含む

細胞医療製品が患者に届くまで

生きた細胞を扱う細胞医療製品では、従来の医薬品と異なる取り扱いが必要



細胞医療の将来

細胞医療の対象疾患が広がり、多くの患者が細胞医療の恩恵を受けていると期待

2030年ごろの予測

他家由来の多能性幹細胞から製造された製品が普及

遺伝子編集技術などと組み合わせた次世代細胞製品の開発が進み、販売開始

製造コストの低減、物流の改善、病院の施設拡充等、細胞医療を商業化するための基盤整備が完了

細胞医療における持続可能なビジネスモデルが確立

市場予測

再生医療の市場は2050年に全世界で38兆円に成長すると予測されている

上市されているヒト幹細胞を利用した 再生医療・細胞医療製品 (22品目、2017年6月末)

黒字: 自家細胞由来, 赤字: 他家細胞由来

日本

Temcell(急性移植片対宿主病)、Heart sheet (心不全)

米国

Osteocel Plus(骨修復)、Grafix (創傷治癒)
Trinity Evolution (361HCT/P、筋骨格欠損)
Trinity ELITE (361HCT/P、筋骨格欠損)
BIO4 (361HCT/P、骨修復)

欧州

Holoclar (角膜上皮幹細胞疲弊症)
Strimvelis (アデノシンデアミナーゼ欠損による重症免疫不全)

韓国

CARTISTEM (外傷性、または変性性の変形性関節症)
Cupistem injection (クローン病による痔瘻)
Queencell (皮下脂肪組織の修復)
NEURONATA-R inj (筋萎縮性側索硬化症)
Autostem (皮下脂肪欠損領域の治療)
Cellgram-AMI (急性心筋梗塞)、Ossron (骨修復)

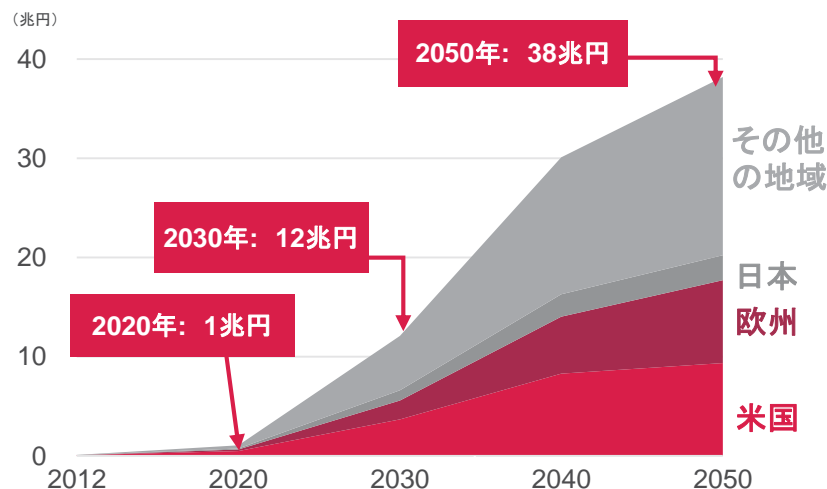
インド

Stempeucel (バージャー病による重篤肢部虚血)、Ossron (骨修復)
ReilNethra (角膜上皮幹細胞疲弊症)
ReilNethra C (損傷/障害結膜表面の修復)
CardioRel (心筋梗塞)

その他

Prochymal (NZ&CA,急性移植片対宿主病)

市場予測



経済産業省: 再生医療の実用化・産業化に関する報告書(平成25年2月)より転載

特許庁: 平成29年度特許出願技術動向調査報告書より転載



規制動向と環境

規制当局は細胞医療製品に特化した審査方法を確立

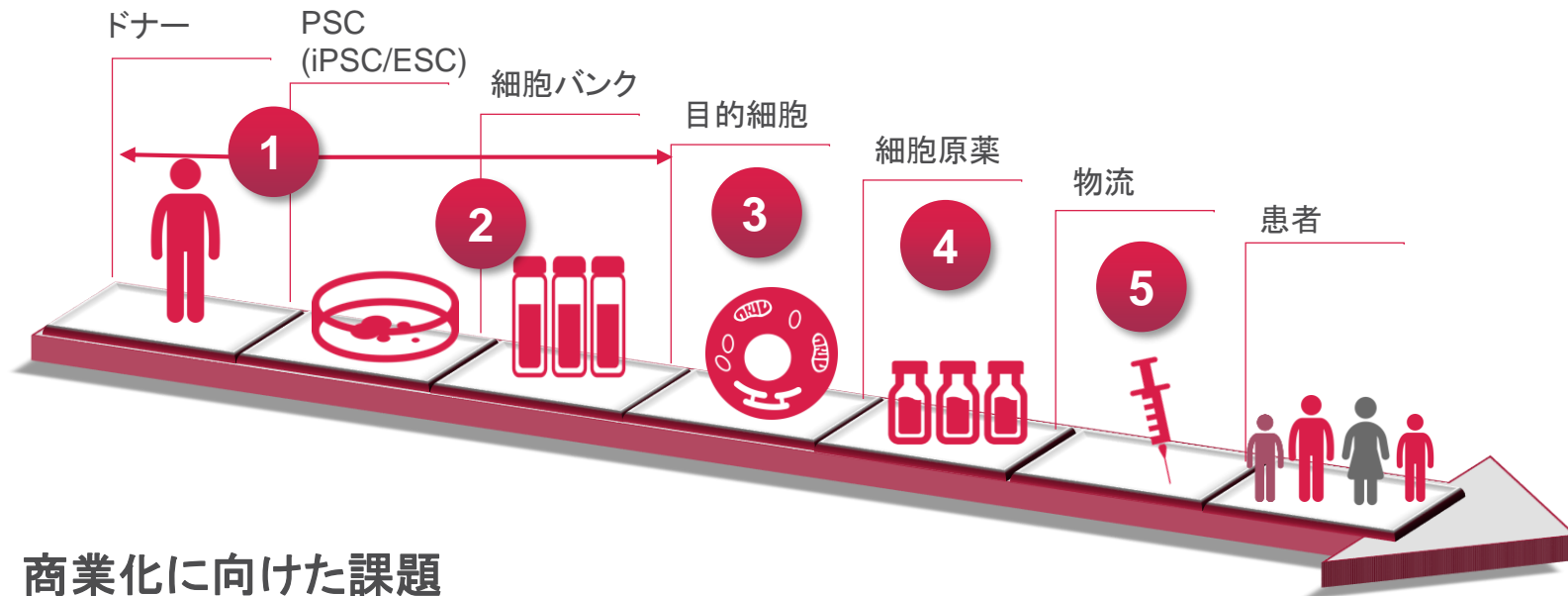
要点

- 細胞医療製品に特化したガイドラインを発行
- 品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスの発行
- より迅速な審査

	製品カテゴリー	製品	規制	加速化制度
	再生医療等製品	再生医療等製品	<ul style="list-style-type: none">➢ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律➢ 再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス	再生医療等製品の条件及び期限付承認制度
	Biologics or Medical Device	351HCT/Ps*	21 st Century Cures Act Part 1271	Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation
	Pharmaceutical	Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)	Regulation (EC) No 1394/2007	

アステラスの細胞医療への挑戦

細胞医療での成功に向け、必要な技術・ケイパビリティを直近の数年で獲得



商業化に向けた課題

- ① 多分化能を保持した安全な多能性幹細胞の確保
- ② 免疫拒絶反応の回避
- ③ 目的細胞への効率的な分化方法の確立
- ④ 各地域の規制に準拠したGMP環境下での細胞製造
- ⑤ 効率的な物流システムの構築

細胞医療の最先端で

多能性幹細胞による細胞医療の取り組み

Astellas Institute for Regenerative Medicine

社長
志鷹 義嗣

本日の内容

16

1 アステラス細胞医療の概要

4 課題への取り組みと達成度

2 アステラスの細胞医療戦略

5 今後の課題・展望

3 多能性幹細胞(PSC)由来
他家細胞製品の課題

1. アステラス細胞医療の概要

～イノベーションを起こす研究拠点～

3施設において、約180人が細胞医療に従事
社内外のパートナーとも協働しプログラムを推進中※



Universal Cells Inc. (UCells社)

- 2018年UCells社 買収
- 最高科学責任者: Dr. D. Russell
- アステラスの遺伝子編集の研究拠点
- AAV 技術、ユニバーサルドナー細胞 (UDC) 等
- 自社プログラム
- 提携プログラム
- 再生医療業界団体活動 (ARM)

AIRM

- 2016年Ocata社 買収
- 最高科学責任者: Dr. R. Lanza
- アステラスの細胞医療の中心地
- 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
- 自社プログラム
- アcademiaおよびバイオテックとの連携

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)



※成立済みの特許／出願中の特許: 米国 (30/22)、米国以外 (61/144)

AAV: アデノ随伴ウイルス、ARM: Alliance for Regenerative Medicine、AIRM: Astellas Institute for Regenerative Medicine、GMP: 医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準、FIRM: 再生医療イノベーションフォーラム

2. アステラスの細胞医療戦略：戦略目標

1st ウェーブ

眼科領域で確固たる足場を築き、細胞医療バリューチェーンの基盤を確立する

取り組み:

- Ocata社買収によるASP7317および幹細胞基盤技術(製造含む)の獲得
- AIRM への機能集約によるR&Dの効率化

2nd ウェーブ

UDC技術を活用し、眼科以外の疾患領域も含めた細胞医療パイプラインを拡充する

取り組み:

- UCells社買収による遺伝子編集技術(UDC含む)の獲得
- 日米欧のネットワークを活かした共同研究

3rd ウェーブ

幹細胞技術と遺伝子編集技術を組み合わせた次世代高機能細胞を創製し、“フォーカスエリア”を進化させる

取り組み:

- UCells社の機能増強
- AIRM - UCells社のシナジー追求と技術価値の最大化

戦略
目標

なぜ眼科から細胞医療に参入するのか？

1st ウェーブ：眼科を細胞医療の橋頭保とする

細胞医療における一般的な課題

細胞の大量生産は
難しい



免疫拒絶の問題



侵襲性の高い
手術が必要

眼科のメリット

眼は小さな臓器で
必要な細胞量が
少ない



眼は免疫特権部位



眼はアクセスしやすい
臓器

なぜユニバーサルドナー細胞(UDC)が必要なのか？ (1/2)

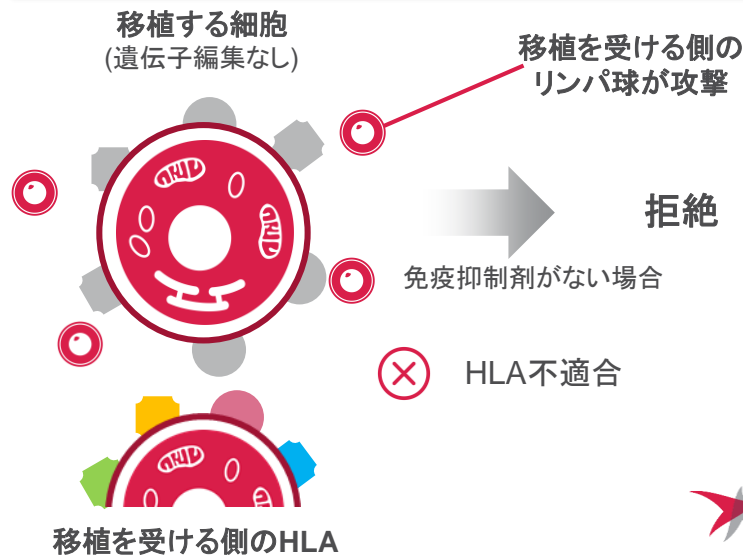
免疫拒絶のメカニズムについて

- 臓器移植でよく知られる自己と非自己を見分け排除する仕組みは、細胞レベルでも備わっている
- 白血球の一種であるT細胞は、細胞膜上に発現するヒト白血球型抗原(HLA)と呼ばれる分子を目印にして、非自己の細胞を見分け排除する(免疫拒絶)
- この仕組みは細菌やウイルス、がん細胞の排除など生体防御には不可欠だが、他家細胞移植の際には移植された細胞がリンパ球による免疫拒絶を受け大きな障壁となる

自家細胞移植



他家細胞移植



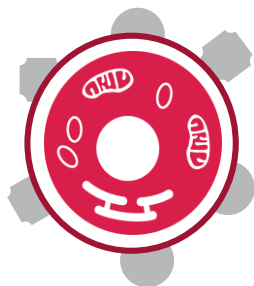
□△◇♡◇ : ヒト白血球型抗原 (HLA)

なぜUDCが必要なのか？ (2/2)

2nd ウェーブ: UDC技術を導入し非眼科疾患へ拡大する

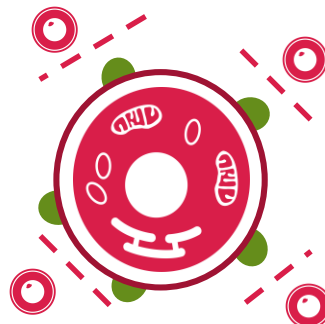
- 移植する細胞に遺伝子編集を行い、免疫拒絶反応を惹起するHLAを細胞から除く
- HLAを免疫抑制性のHLA-Eに単一化

移植する細胞
(遺伝子編集なし)



HLAの発現

HLA遺伝子編集



移植を受ける側のリンパ球

免疫抑制剤不要

末梢疾患への適応が可能

e.g.
骨髄疾患
心血管系疾患
肝臓疾患
腎臓疾患

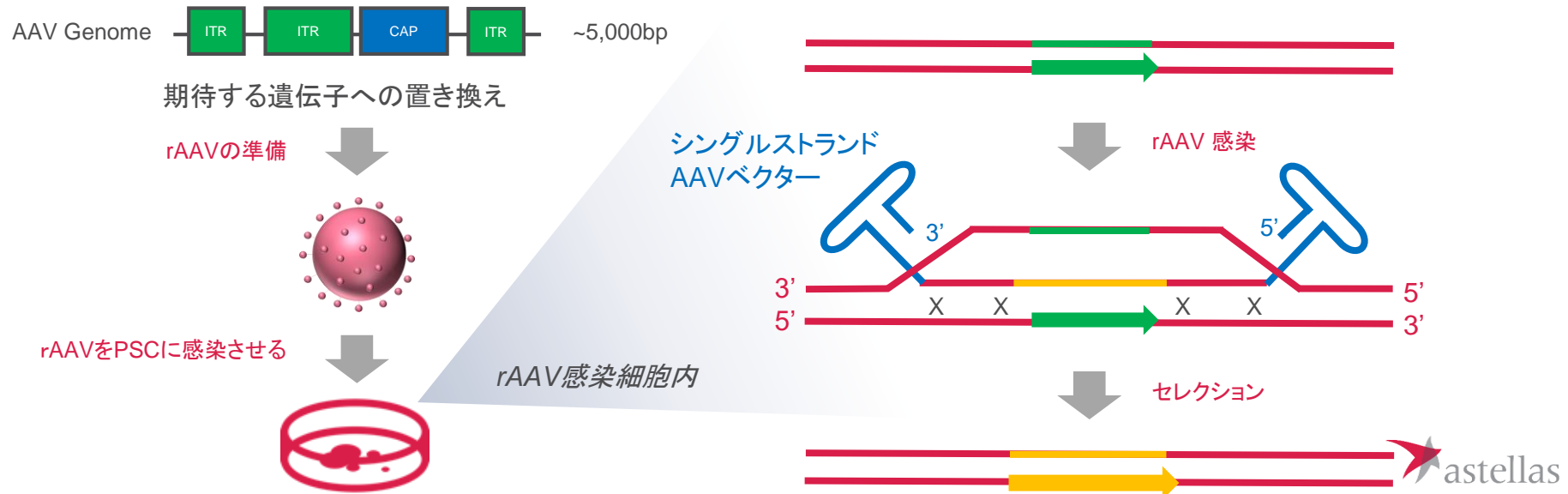


移植を受ける側のHLA

次世代高機能細胞 (1/2)

AAVを用いた遺伝子編集のアドバンテージ

- 相同組み換えにより、遺伝子編集を正確に行うことができる
- オフターゲットリスクが少ない
- 野生型ウイルスに病原性がない
- ノックイン、ノックアウトどちらも可能→UDC以外への広い応用が可能
- 染色体への組込みが低頻度



次世代高機能細胞 (2/2)

3rd ウェーブ: 多能性幹細胞技術と遺伝子編集技術を合わせ
次世代高機能細胞を創製
遺伝子編集技術の応用例

AIRM

多能性幹細胞
技術



UCells社

遺伝子
編集技術

免疫拒絶反応の責任分子を
修飾

治療に役立つ分子をより多く
分泌するような遺伝子編集

分化期間が短縮するような
遺伝子編集

患部への遊走・集積を促進
するような分子の導入

異常増殖リスクに対する安全
装置を導入

次世代高機能細胞



免疫拒絶の回避
(=UDC)



薬効の増強



コストの削減



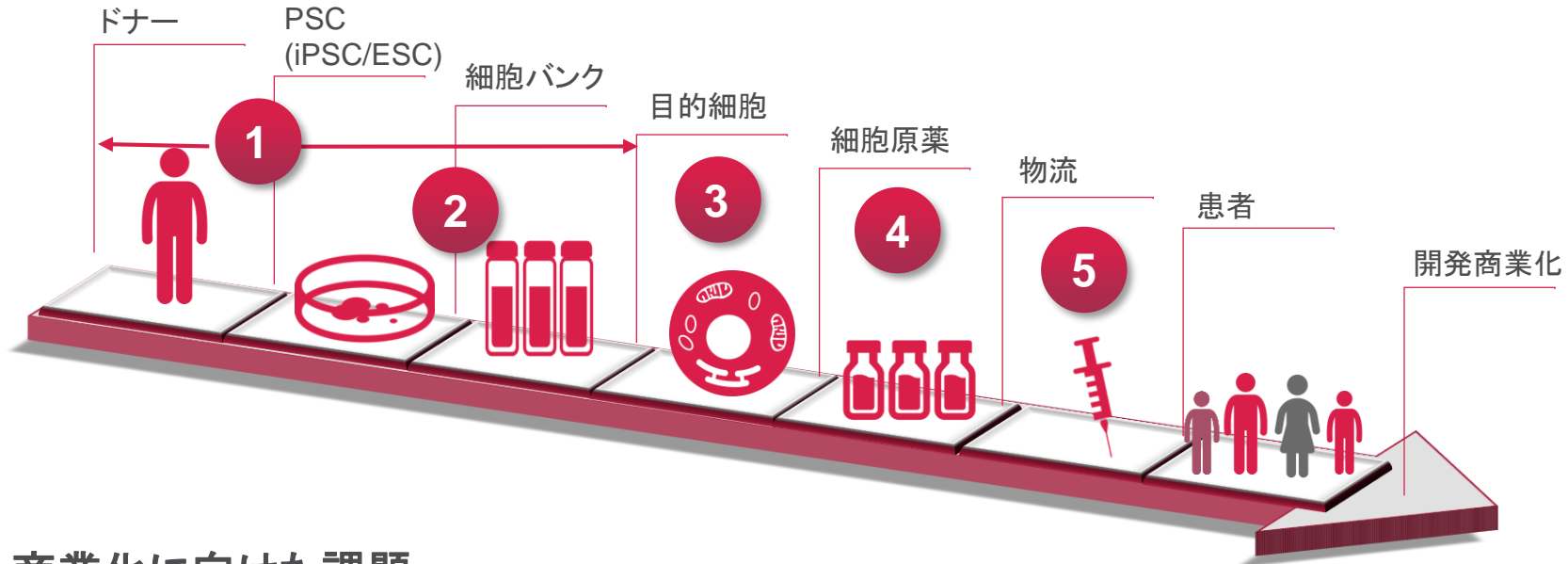
細胞数の減少



更なる安全性の確保

3. 多能性幹細胞 (PSC) 由来他家細胞製品の課題

PSC由来他家細胞は大きな可能性を秘めているが、商業化に向けた課題がある



商業化に向けた課題

- ① 多分化能を保持した安全なPSCの確保
- ② 免疫拒絶反応の回避
- ③ 目的細胞への効率的な分化方法の確立
- ④ 各地域の規制に準拠したGMP環境下での細胞製造
- ⑤ 効率的な物流システムの構築

4. 課題への取り組みと達成度～多分化能を保持した安全なPSCの確保(1/2)～



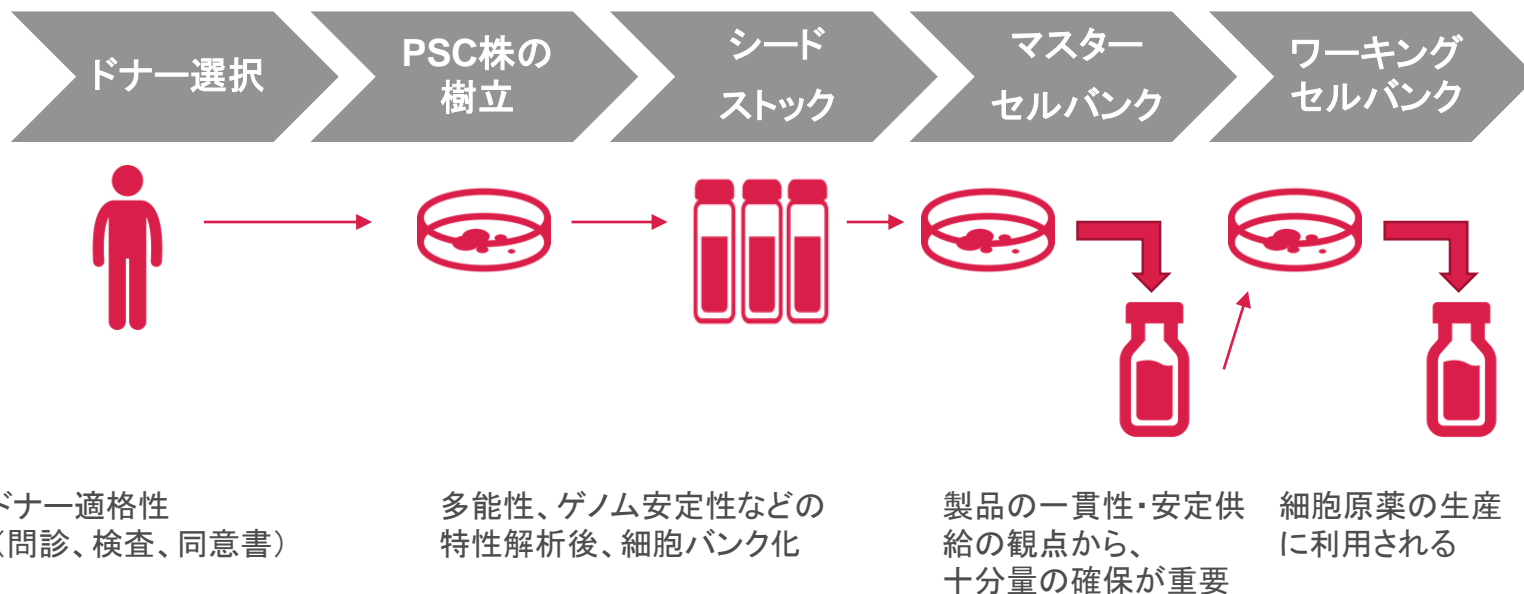
1

課題

具体例

多分化能を保持した安全なPSCの確保

- 各地域ごとに異なるドナー適格性(ウイルス検査等)への対応
- 多分化能・ゲノム安定性を維持・確保した拡大培養
- 重要な製品原材料(細胞株が変われば別製品)として、商用まで見据えた適切な管理



ドナー適格性
(問診、検査、同意書)

多能性、ゲノム安定性などの
特性解析後、細胞バンク化

製品の一貫性・安定供給の観点から、
十分量の確保が重要

細胞原薬の生産
に利用される



多分化能を保持した安全なPSCの確保(2/2)

3地域の規制に適合した自社臨床・商用グレードのPSC株を複数樹立済み
将来の安定供給を可能にする高品質かつ十分な量のシードストック・商用MCBを確保

アステラスのケイパビリティ・達成度

- ドナー選択から細胞バンキングまで、自社で、臨床・商用グレードのPSC株を樹立する能力を有している。3地域の規制に適合したPSC株を複数樹立済み
- ES細胞における15年以上の経験・ノウハウをiPS細胞にも応用。多能性が維持され、ゲノム安定性が確保された高質なシードストックを所有
- 自社PSC株から細胞種ごとの商用MCBを作製し管理。将来の安定供給を担保
- 新しいPSC株を継続的に樹立中(バックアップ、次世代細胞用など)

免疫拒絶反応の回避 (1/2)



2 課題

具体例

免疫拒絶反応の回避

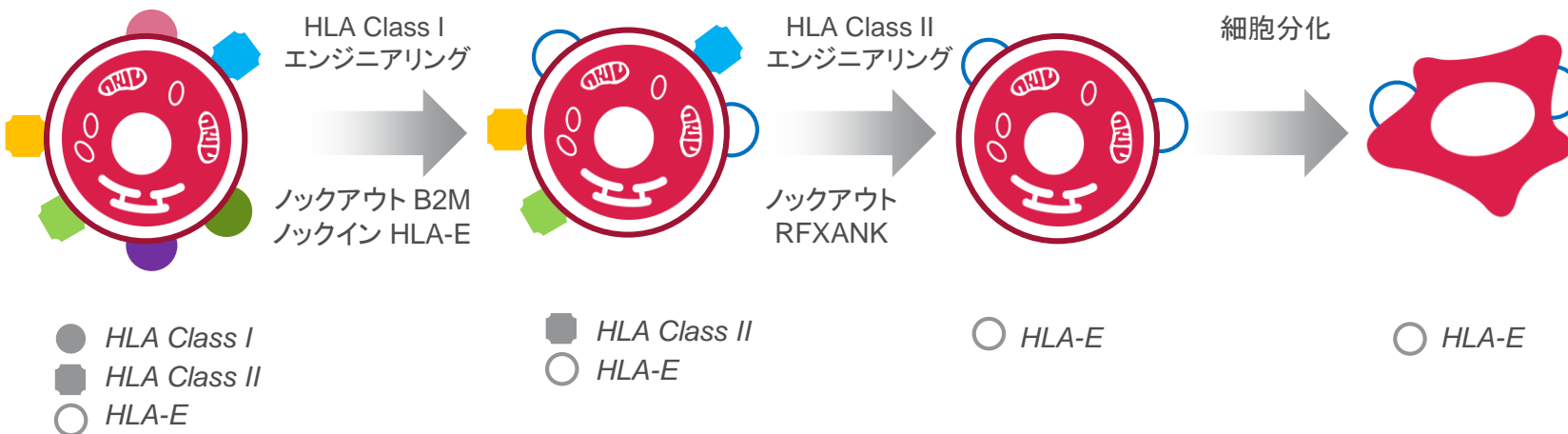
- 末梢組織で長期の生着を狙う場合、免疫拒絶反応の回避が必要
- 移植細胞の免疫原性により複数回投与が困難なケースへの対応
- HLA適合細胞株を使用する場合、多数の細胞株の確保・管理が必要

UDCの作製フロー

遺伝子編集なしのPSC

多能性UDC

UDC由来の細胞



免疫拒絶反応の回避（2/2）



免疫拒絶反応を回避するUDC技術を獲得。薬効の増強やコスト削減も期待できる

アステラスのケイパビリティ・達成度

- 免疫拒絶反応を回避するため、UDC技術を獲得
- HLA適合性の制限を受けずに万人に投与可能。期待効果（下表）
- より広いプログラムに適用すべく、買収後UCells社の人員を増強

表. UDC化で期待される効果

	末梢組織への生着	免疫抑制剤の使用	反復投与
UDC化された他家細胞	可能	必要ない/低用量	可能
UDC化されていない他家細胞	困難	必要	困難

目的細胞への効率的な分化方法の確立 (1/4)



3 課題

具体例

目的細胞への効率的な分化方法の確立

- 細胞種ごとに異なるプロセスの最適化・堅牢化、知財の確保
- 数週間～数カ月にわたる工程の制御(目的細胞の機能、残存PSC、規格外細胞)
- 細胞種一適応症によっては、多くの細胞が必要(RPE-AMD: ~10⁵オーダーの細胞数/患者*1 vs. 全身投与される細胞種～適応症: ~10⁸オーダー以上の細胞数/患者*2)

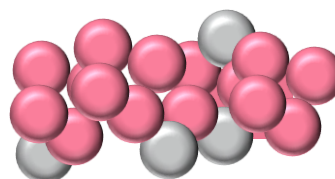
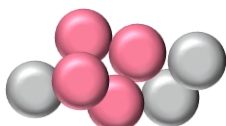
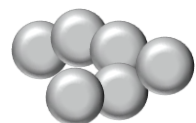
ワーキングセルバンクから目的の分化細胞までのフロー(一般化したもの)

ワーキングセルバンク (PSC)

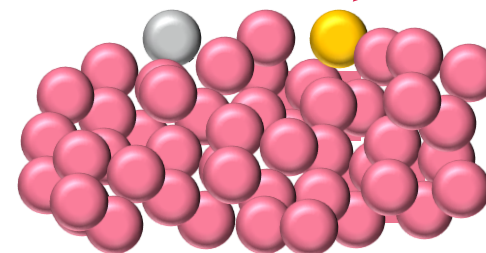
中間段階1

中間段階2

目的細胞



残存PSC除去



規格外細胞のコントロール

← 数週間～数カ月 →



*1: 自社治験、*2: 他社治験

PSC: 多能性幹細胞、RPE-AMD: 網膜色素上皮細胞一加齢黄斑変性

目的細胞への効率的な分化方法の確立（2/4）



社内の科学基盤を活用して、ASP7317において、堅牢な分化方法を確立済み
後続プログラムは商用化を見据えた分化方法の最適化が進行中
共同研究では末梢の細胞種も拡充中

アステラスのケイパビリティ・達成度

- 幹細胞科学・発生生物学に強い専門性を有する研究者をAIRMおよびUCells社に集約。自社で分化プロセスを構築・最適化
- ASP7317において、堅牢な分化方法を確立。数カ月にもわたる複雑な工程を制御し、規格（薬効機能、純度等）に適合した細胞を再現性良く製造することに成功
- 後続プログラムは、商用化を見据えた分化方法の最適化が進行中
- アカデミア、バイオテックとのネットワークを活用し、末梢細胞種に関する共同研究を拡充
- バイオイメージング、バイオリアクター等を用いた自動化・大量生産の技術開発も進行中

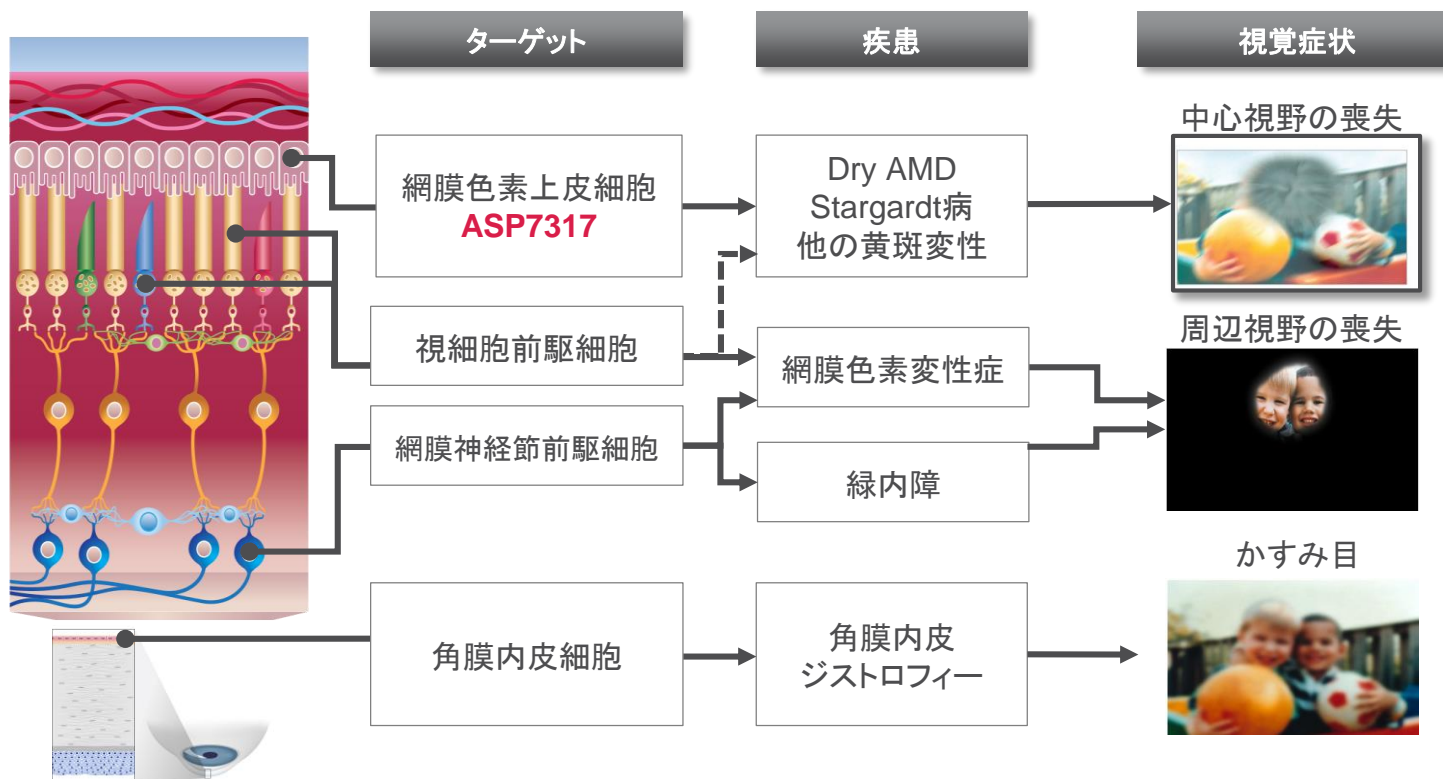
目的細胞への効率的な分化方法の確立 (3/4)



眼科プログラム

ASP7317は臨床試験が進行中

3プログラムは前臨床段階であり、いずれも自社でプロセスを最適化中
 これら4プログラムで眼科における多くのアンメットニーズに対応



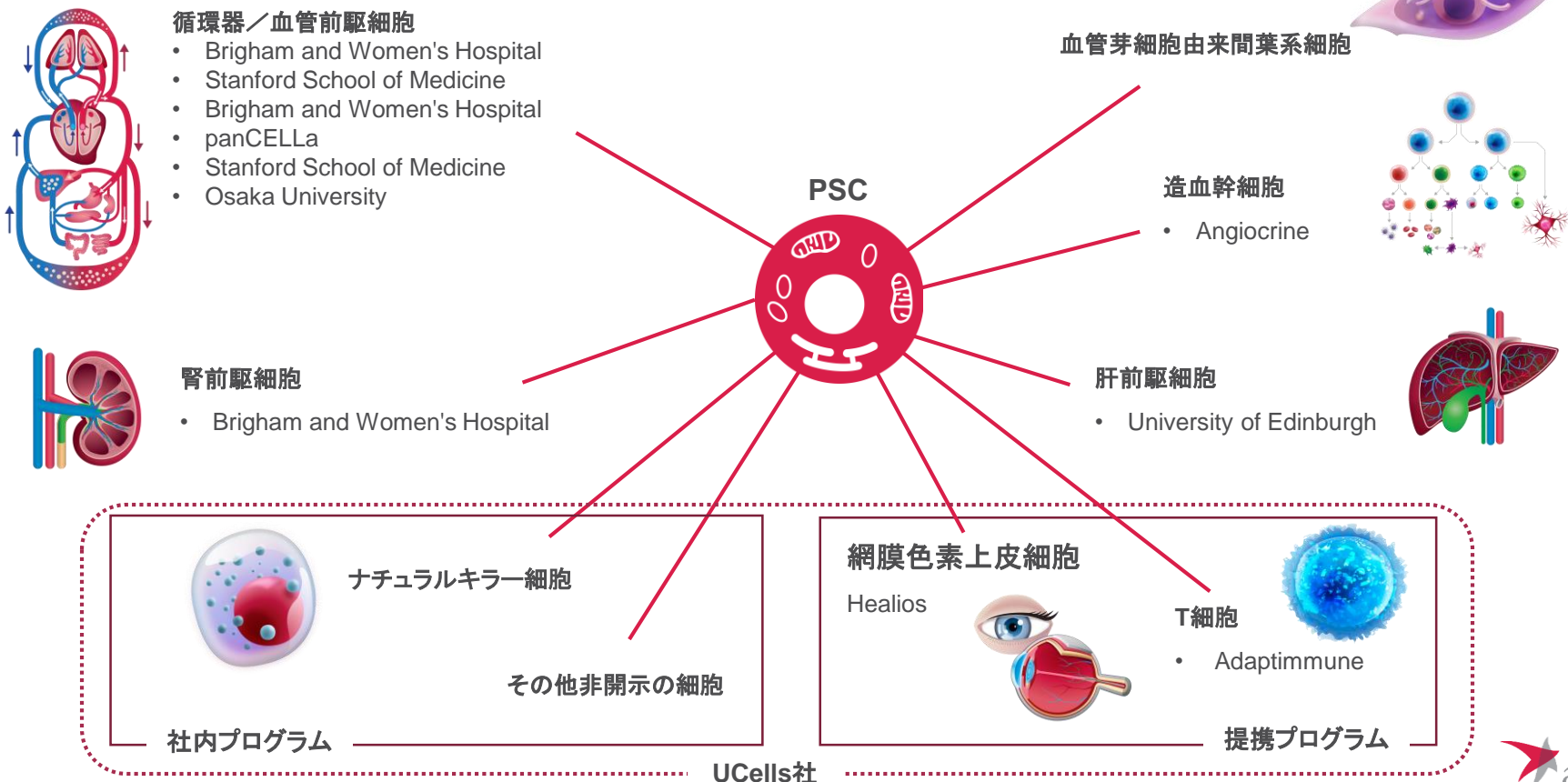
目的細胞への効率的な分化方法の確立 (4/4)



眼科以外およびUCells社のプログラム

外部共同研究も活用し末梢細胞種を拡充中

UCells社の社内プログラムも拡充中



各地域の規制に準拠したGMP細胞製造（1/3）



4

課題

具体例

各地域の規制に準拠したGMP環境下での細胞製造

- 細胞に特化したGMP製造システムの構築（品質保証体制、規格・品質試験等）
- 各地域ごとに異なる基準（原材料、製造施設）への対応
- 外注した場合の懸念：技術移管に時間、社内にノウハウが蓄積できない等

GMP細胞製造に必要となるケイパビリティ

- 作業者の訓練・認定システム
- 品質保証体制
- 品質管理体制
- 原材料管理
- 無菌保証体制
- サプライチェーンの管理

各地域の規制に準拠したGMP細胞製造（2/3）



グローバルな細胞供給を可能にする各地域の規制に適合したGMP細胞製造体制を構築済み。ASP7317については、治験用細胞を確保済み

アステラスのケイパビリティ・達成度

- ASP7317を通じて、GMP細胞製造体制を確立済み(表1)
- 既に、米国および英国へ、治験用細胞を供給した実績あり。PMDAとは協議中
- ASP7317の臨床試験に必要な治験用細胞は、複数ロットで十分量を確保済み
- 新施設の取得により、GMP製造機能を更に強化(次頁)

表1. GMP細胞製造体制の確立状況

項目	確立
作業者の訓練・認定システム	確立済み
品質保証体制	確立済み
品質管理体制	確立済み
原材料管理	確立済み
無菌保証体制	確立済み
サプライチェーンの管理	確立済み

各地域の規制に準拠したGMP細胞製造（3/3）



新施設によりGMP製造機能を増強し、POCまで加速
初期商用生産まで対応可能

AIRM R&D- CMC complex(仮称)の目的

- より円滑で安定した治験用細胞の供給
- 同居するAIRM R&Dや、UCells社および将来の提携先との早期連携により、前臨床後期から初期臨床用のCMCワークの加速化を図る
- 初期商業用生産への対応



場所:	米国マサチューセッツ州(ボストン郊外)
延床面積:	約24,000 m ² (地上2階建て)
仕様(GMP部分):	各種細胞製造に対応可能な空調が独立した7つのクリーンルーム。拡張スペースも確保
総工費:	約140億円
予定:	2018年9月着工、2020年1月完成予定

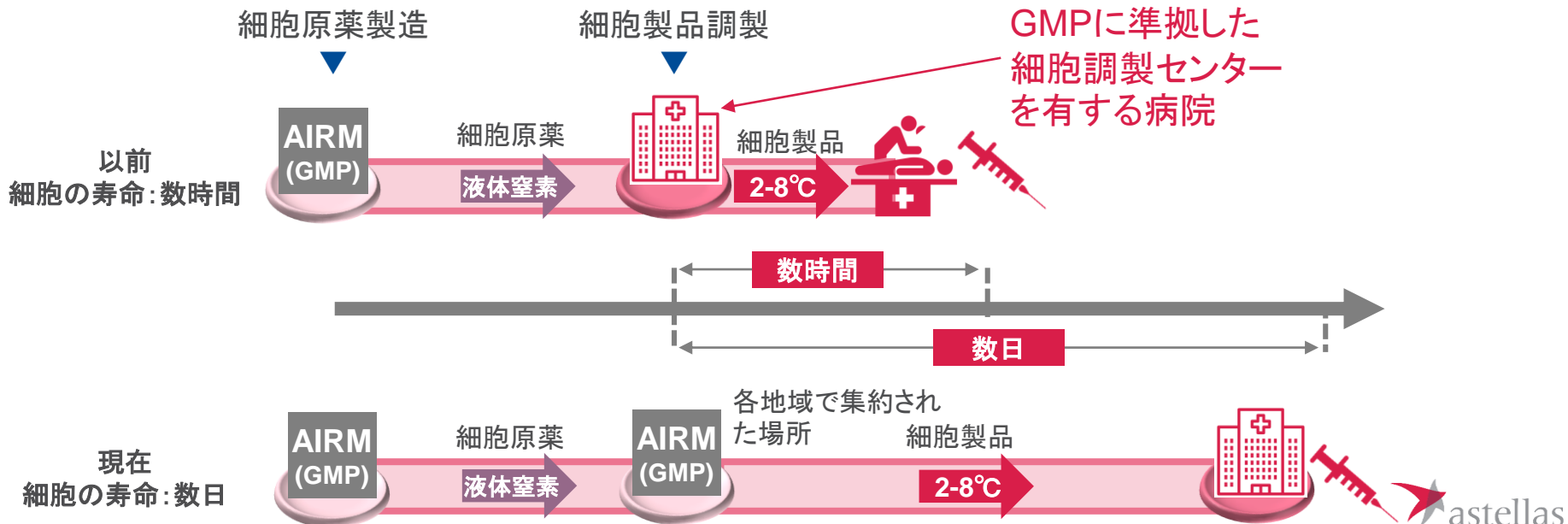


効率的な物流システムの構築 (1/2)

5 課題 具体例

- 効率的な物流システムの構築
- 細胞種の性状に合わせた輸送条件の決定、それを遵守した搬送(質の保証)
 - 細胞種一適応症によっては、短い品質保持期間への対応
 - コスト低減、物流増を実現する効率的な物流システムの構築

細胞原薬調製から病院への搬送・注射器への充填まで(自社における効率化の事例)



効率的な物流システムの構築（2/2）



細胞製品の新規組成では、品質保持期間が数日に延長し物流が効率化
質の保証、コスト削減、物流の増加を期待

アステラスのケイパビリティ・達成度

- ASP7317については、Ocata社買収後、細胞製品の組成を変更。品質保持期間が数時間から数日となり、物流上の複数の課題が解決（例：調製サイト集約化による質の保証、病院側負担の軽減等）
- 梱包方法・容器、移送過程での温度変化、振動、気圧等の検証試験完了。
治験サイトでの受け取り訓練完了
- 病院側負担の軽減による将来の物流増を期待

達成度のまとめ



細胞医療基盤としての達成度

	研究			製造			サプライチェーン	開発		販売				
	①	②	②	③	④	④	④	⑤						
	PSC 調達	UDC	遺伝子編集	細胞分化	標準化	品質保証	設備	凍結融解技術	製剤	オペレーション	薬事申請	免疫抑制剤の投与計画	商用化エコシステム	ビジネスモデル
Ocata社買収後	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UCells社買収後		●	●											
AIRMの現在	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

●: 確立済み, ●: 検討中, ●: 未確立/検討予定
 PSC: 多能性幹細胞、UDC: ユニバーサルドナー細胞

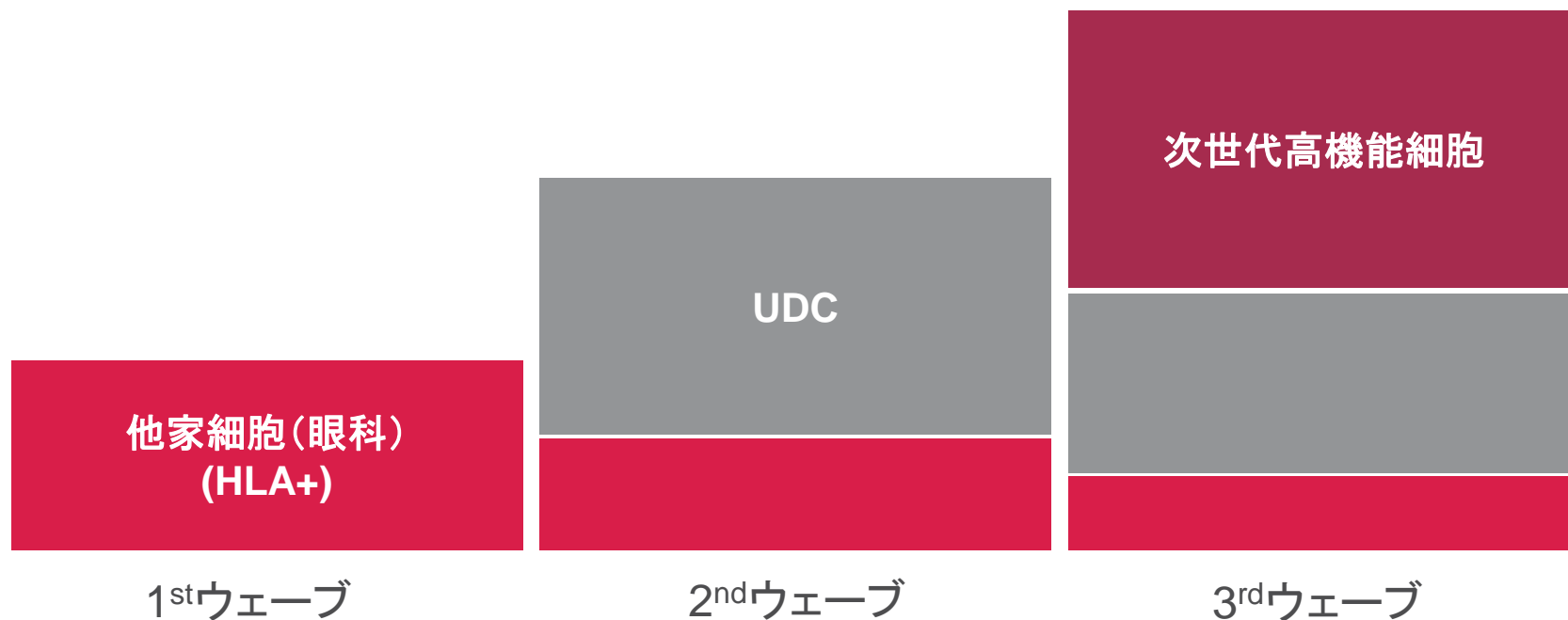


5. 今後の課題・展望

- 各地域の規制メカニズム(例:RMAT指定)を活用したASP7317の加速化
- これまで構築してきたケイパビリティを活かした後続プログラムの推進、新たな提携の探索
- 現有技術の価値最大化、更なる補強
- 更に効率化された物流モデルの構築
- より川下での商用化エコシステムの構築
- 持続可能なビジネスモデルの構築

将来のパイプライン構成(イメージ図)

他家細胞(眼科)やUDC化された末梢細胞で市場を開拓
将来的には次世代高機能細胞で市場を拡大し持続可能なビジネスを築く



- 日米の3拠点が社内外と共同で細胞医療に取り組む体制。
リードプログラムは眼科領域のASP7317(P1b/2)。後続プログラムも拡充
- アステラスの細胞医療戦略：
眼科領域で確固たる足場を築き、細胞医療バリューチェーンの基盤を確立する
↓
UDC技術を活用し、眼科以外の疾患領域も含めた細胞医療パイプラインを拡充する
↓
幹細胞技術と遺伝子編集技術を組み合わせた次世代高機能細胞へ進化させる
- 買収を効果的に活用し、商業化に向けた多くの技術的課題を克服してきた
- 今後の課題は、現行戦略の確行、川下での商用化エコシステムの構築、持続可能なビジネスモデルの構築



ASP7317

視力の回復を目指して

**Ophthalmology Therapeutic Area Head,
Development
Eddy Anglade, MD**

眼科領域においては失明の危険がある疾患に注力

失明の不安から患者を解放し、視力を取り戻す希望の光となる



加齢黄斑変性 (AMD)

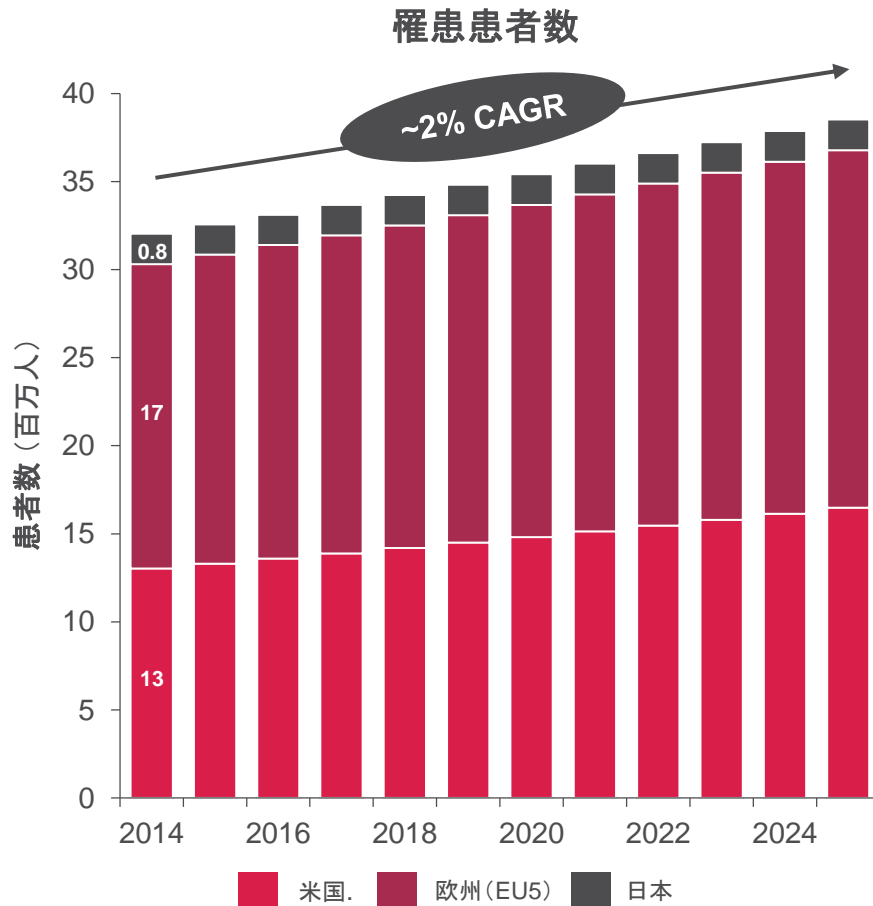
先進国において、55歳以上の視覚障害の最も多い原因はAMD



- AMDは網膜の中心部分(例:網膜黄斑の網膜色素上皮細胞や視細胞)に障害を起こす進行性的変性疾患であり、中心視力が失われる。
- AMDの症状:
 - まっすぐな線が歪んで見え始める。または、視野の中心部分が歪んで見える。
 - 劇場や薄暗い照明のレストラン等、暗いところに順応し難くなる。
 - 片目または両目の中心視力が低下する。
 - 色が薄く又は暗く見えるようになる。

萎縮型 加齢黄斑変性 (DRY AMD) の患者数

先進国でのDry AMD患者数は約 3,700万人。高齢化に伴い患者数も増加



- 加齢はDry AMDのリスク因子であり、人口の高齢化に伴いDry AMD患者も増加する。
- 後期Dry AMD の有病率は40-49歳で約0.05%、80歳以上では 約12%と変化する。

高いアンメットメディカルニーズ:

- 病状の進行により、網膜の視細胞が不可逆的な損傷を受ける。
- 視力回復は、患者の生活の質 (QoL) に大きく影響する。
- 病状の進行を止めたり遅らせたりする安全かつ有効な治療法はない。

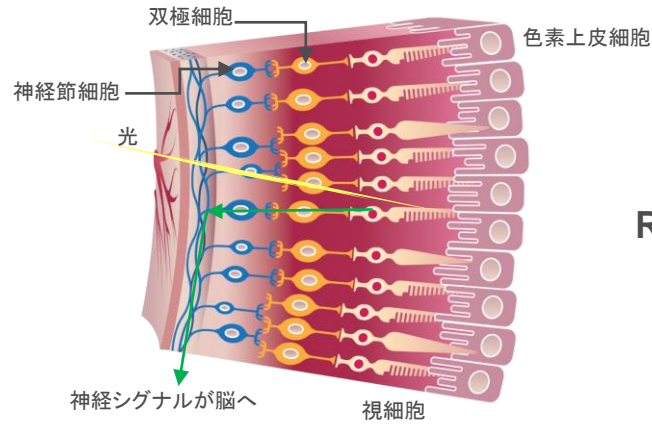
網膜色素上皮(RPE)細胞移植による細胞医療のアプローチ

RPE細胞を補充することで視力機能の回復を期待

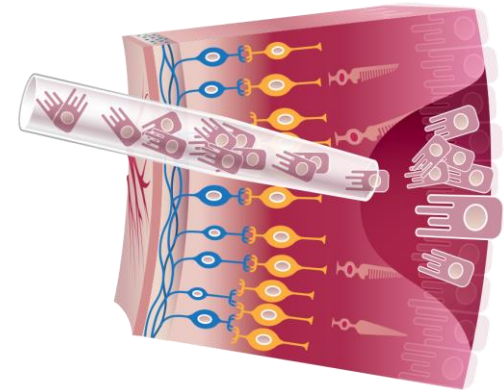
DRY AMDの病因

細胞医療によるRPE細胞の機能回復

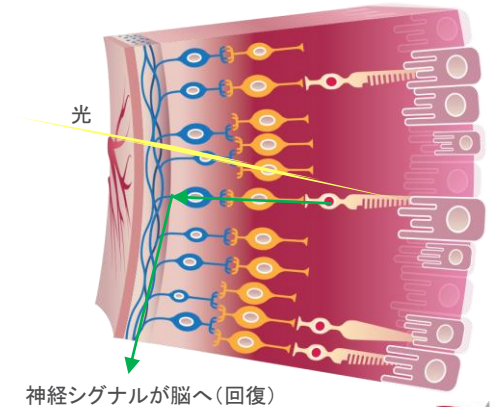
正常な状態



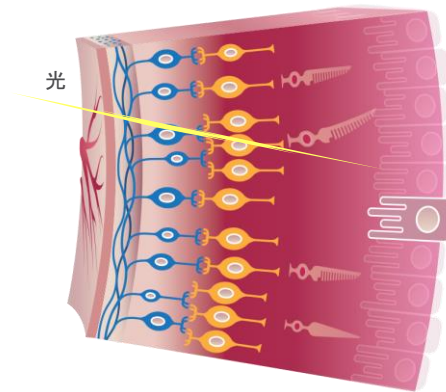
RPE細胞を移植



神経シグナル伝達が回復する



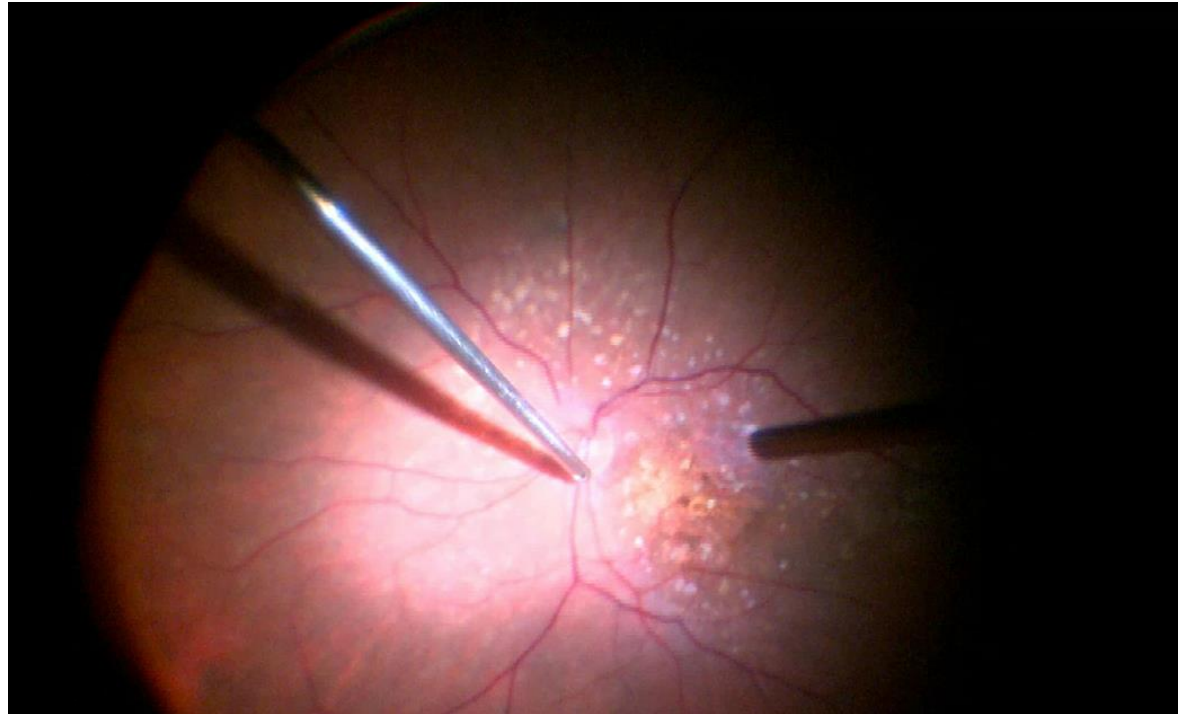
黄斑変性



RPE細胞移植：網膜下への細胞注入

後眼部の手術において一般的な手技で移植が可能

1. 絨毛様体扁平部
硝子体切除
(23-27ゲージ針)
2. 後部硝子体剥離
3. ヒトES細胞由来
RPE細胞の
網膜下注入
4. ブレブ形成の確認
5. 液-空気置換
(オプション)



RPE細胞プログラムの概要

ヒトES細胞由来のRPE細胞を38例に投与した実績があり、新たな細胞株で臨床試験を実施中

以前の細胞株: MA09-hRPE

- ◆ Dry AMD患者およびStargardt病 (STGD) 患者を対象とした3つの第 I / II 相試験
 - 米国: 13 症例に投与 (Dry AMD)
13 症例に投与 (STGD)
 - 英国: 12 症例に投与 (STGD)

THE LANCET

- hESC-RPE細胞の人での安全性データを初めて報告¹
- 移植後12カ月フォローアップのデータ²



視覚と眼科学研究協会会議

- 移植後36カ月フォローアップのデータ³

新しく樹立した細胞株: ASP7317

- ◆ 新しい細胞株および製剤を用いてのDry AMD患者を対象とした第 I b/ II 相試験 (用量、POC) を実施中



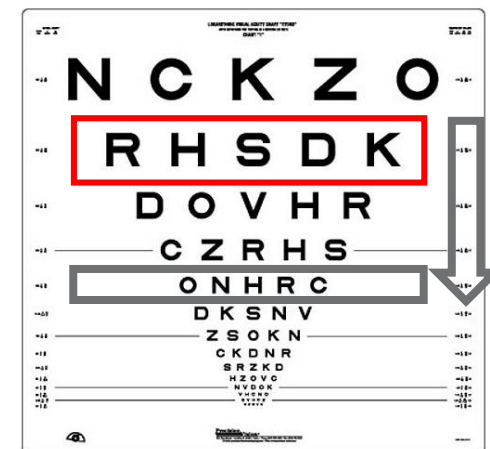
第 I / II 相試験 (MA09-hRPE) : 試験デザイン

36ヵ月までの有効性および安全性を検証済み



第 I / II 相試験	
試験デザイン	オープンラベル、段階的用量漸増試験
患者対象	視力が低いグループ： ETDRSによる最高矯正視力 (BCVA) が 20/400 以下 4 群 (細胞数 5 万、10 万、15 万、20 万個) 視力がより良いグループ： ETDRSによる最高矯正視力 (BCVA) が 20/100 以下 1 群 (細胞数 10 万個)
症例数	13 症例 (AMD)、13 症例 (STGD)
主要評価項目	安全性 <ul style="list-style-type: none"> グレード2以上のTEAEの発現 生着不全または移植片拒絶、および生着した事象
副次評価項目	探索的有効性 <ul style="list-style-type: none"> BCVA 自家蛍光およびカラー眼底写真による萎縮範囲 視覚に関連した健康関連QoL 質問票 (NEI-VFQ-25) 読書速度 (AMD 患者対象の試験のみ)

最高矯正視力 (BCVA)



- 最高視力を評価するために、矯正レンズを使用し、視覚による識別能力を評価する。
- FDAは、BCVAでの3行以上の改善を臨床的意義があると見なす。

* 規制に従い、安全性観察試験を実施 (米国で試験に組み入れられた症例は、移植日より15年間のフォローアップを実施)



第 I / II 相試験 (MA09-hRPE) : 安全性

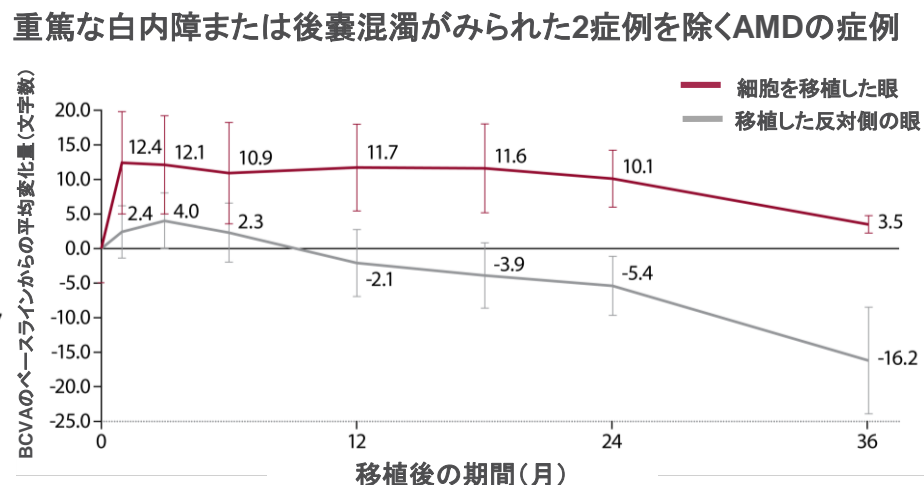
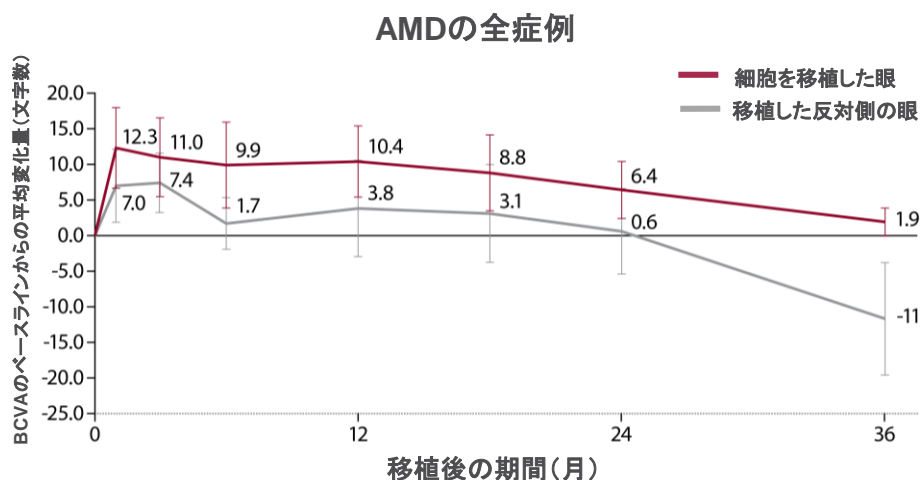
ヒトES細胞由来RPE細胞を網膜下に移植後、全用量で3年までの良好な忍容性が確認された

- 治療した眼におけるTEAEの発現率は、フォローアップ期間を通じてAMD群(36.4%)とSTGD群(38.5%)で同程度であった。
- 生着不全または移植片拒絶の報告はない。
- 重篤な感染症に関するTEAEが2件(虫垂炎および尿路感染症)、重篤な神経系TEAEが1件(失神)、扁平上皮がんが2件、基底細胞がんが1件認められた。
- 様々なサイズの過度な色素沈着は、26症例中21症例(81%)で報告された。この過度な色素沈着の面積の拡大や明らかな色素沈着の増加は、移植後6-12ヵ月の間に見られ、移植後3年まで継続した。
 - 過度な色素沈着の面積と投与細胞数および視力の間に関係は認められなかった。
 - 光干渉断層撮影(Optical coherence tomography)により、過度な色素沈着はRPE細胞層で見られることが確認された。

第 I / II 相試験 (MA09-hRPE): Dry AMDでの有効性

後期AMD患者において、視力は移植後に回復し、その後徐々に低下

視力が低いグループにおける移植後36ヵ月までのETDRS BCVAのベースラインからの平均変化量 (AMD)



注釈: 1-24ヵ月時 (n=9)、36ヵ月時 (n=7)。AMDの病状が進行していた10症例中の1症例は、長期フォローアップ試験には入っていない。

注釈: 1-24ヵ月時 (n=7)、36ヵ月時 (n=6)

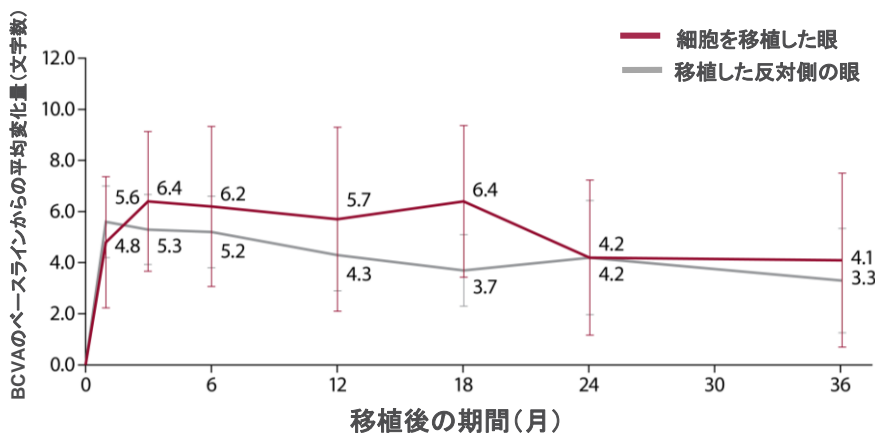


第 I / II 相試験 (MA09-hRPE) : Stargardt病 (STGD) での有効性

後期STGD患者において、視力は移植後に回復し、その後徐々に低下

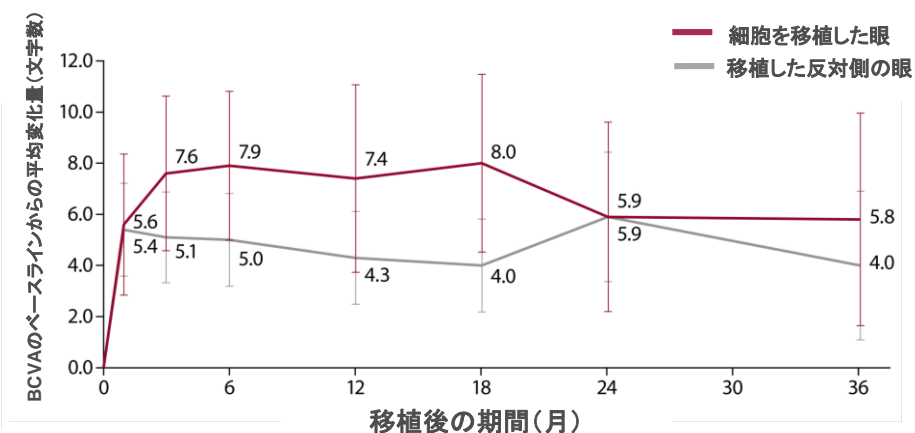
視力が低いグループでの移植後 36 ヶ月までのETDRS BCVAのベースラインからの平均変化量 (STGD)

STGDの全症例



注釈: 1-24ヵ月時 (n=9)、36ヵ月時 (n=7)。STGDの病状が進行していた10症例中の1症例は、試験開始後9ヵ月間のETDRS BCVA データが取られていなかった

重篤な白内障または後囊混濁がみられた2症例を除くSTGDの症例



注釈: 1-24ヵ月時 (n=7)、36ヵ月時 (n=5)

新しい細胞株

ASP7317

ASP7317: 今後の開発・商業化に向けた細胞株と製剤の変更

新しい細胞株 (ASP7317) と製剤による質の高い細胞で商業化の成功を目指す

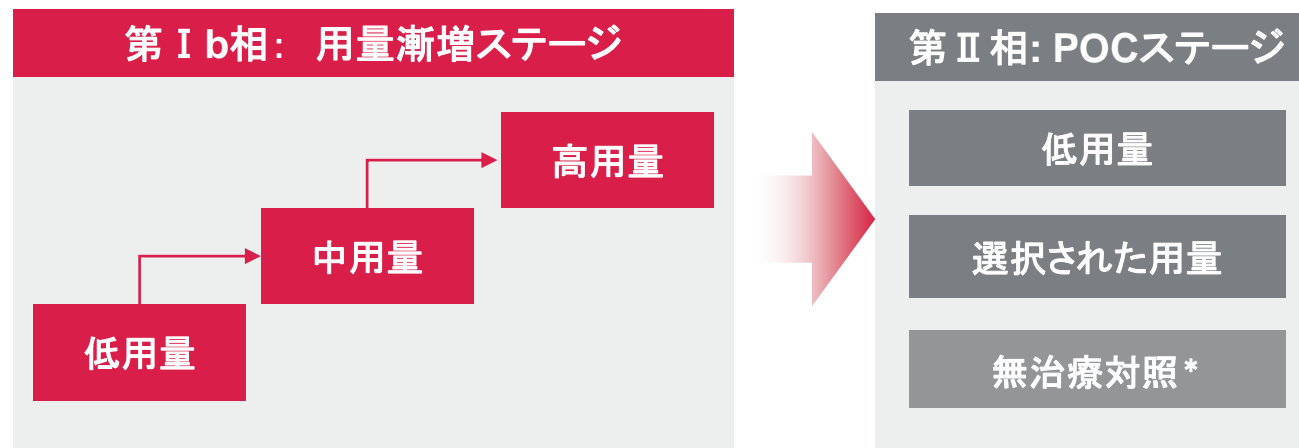
新しい細胞株および製剤の強み

- 各国の規制・ガイドラインに準拠
(例: 米国FDAのtissue donor compliance regulations)
- より大規模なセルバンクにより、臨床試験や商業生産における安定供給を確保する
- 保存期間の延長
 - 治験薬や製品を集約された拠点で調整することが可能
 - 臨床試験の実施施設で、より余裕のある時間調整が可能
- 培養時異種成分の混入の恐れがなく患者採血が不要
- 注射時の細胞ロスや投与部位での細胞デブリ(破壊片)を減らす細胞保護効果

新しい細胞株での有効性と安全性を評価するため、新たな第 I b/II 相試験を開始

ASP7317: 第 I b/II 相試験デザイン

Dry AMD 患者を対象とした臨床試験を2018年7月より開始



* POCが取得できた場合、POCステージで無治療対照群に割り当てられた症例は、第 I b/II 相試験の継続ステージに組み入れ可能

	用量漸増	POC
対象疾患	地図状萎縮が認められる重症Dry AMD	
症例数	9 (3 症例/群)	141 (47 症例/群)
試験期間	<ul style="list-style-type: none"> ASP7317投与前の2カ月のスクリーニング期間 26 週 (移植から主要評価項目の評価までの試験期間) 最長移植後60 ヶ月までの安全性および生着不全/移植片拒絶の評価 (ASP7317が投与された症例のみ) 	
評価項目	安全性	主要評価: 26週におけるベースラインからのBCVAの変化量
		副次評価: 複数の有効性および安全性の評価項目



ASP7317: 開発戦略

57

薬事制度の活用の可能性を探求し、ASP7317の開発を加速

第 I b/II 相試験

承認申請戦略

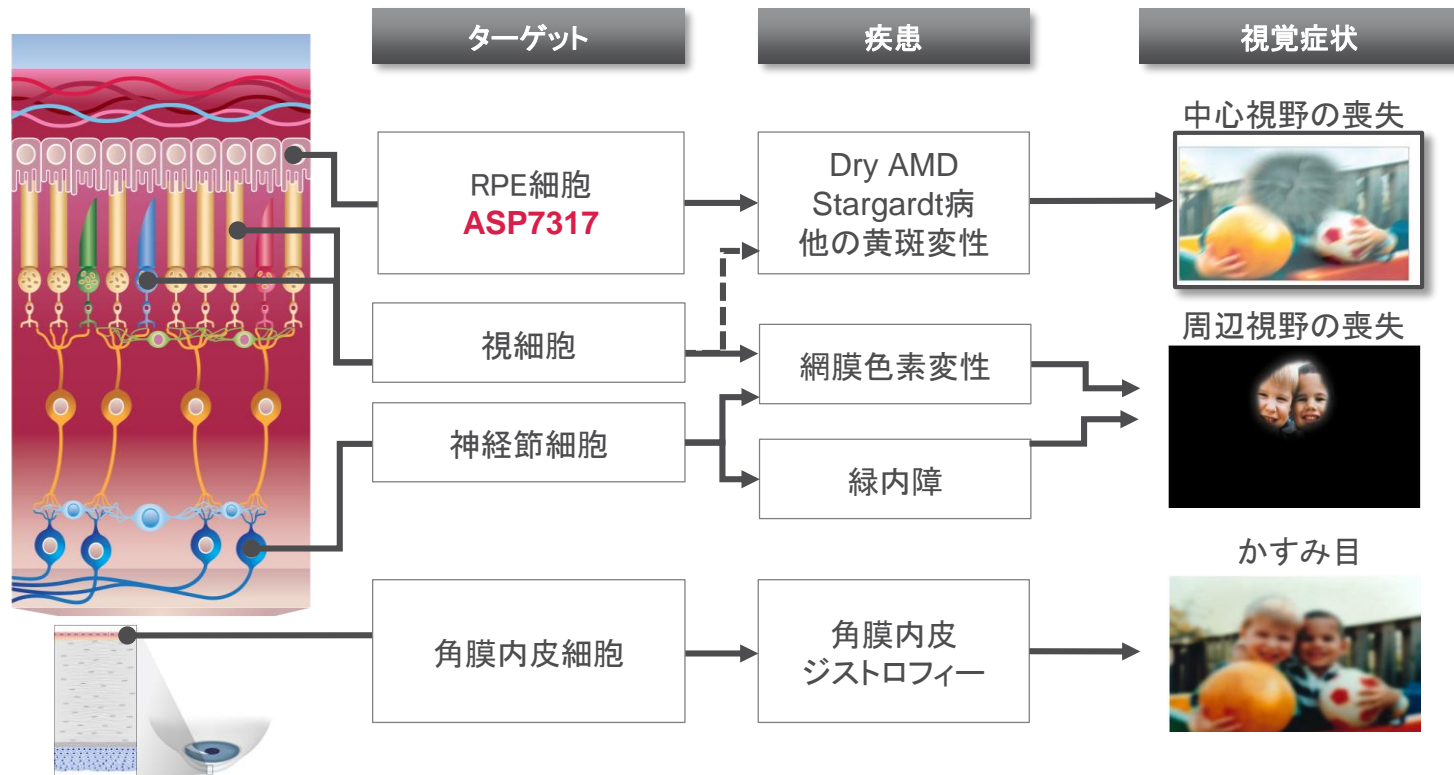
黄斑変性を伴う 他の疾患への拡大

- 第 I b相 用量漸増ステージでは、安全な用量の特定に加え、早期段階での有効性シグナルが確認できることを期待
- POC ステージで有効性・安全性を確認
- 第 I b/II 相試験で良好な結果が得られた場合、ASP7317を患者に早期に届けられるよう、迅速承認・条件付承認を可能とする再生医療での各地域薬事制度(RMAT指定等)を活用する可能性を検討
- より軽症なDry AMDおよび黄斑変性を伴う他の疾患(例: Stargardt病)に開発を拡大していく



ASP7317に続く取り組み

ASP7317で得られたノウハウを、細胞医療における今後の研究開発に生かす



- 革新的な科学技術基盤の構築
- 細胞医療の分野に対する理解を深めるとともに、臨床試験の実施方法をさらに改善し、開発スピードを促進
- 眼科領域における強固な細胞医療フランチャイズを確立

視力障害の患者に価値を提供するための 継続的な取り組み

ASP7317を皮切りに、眼科領域の細胞医療でアンメットニーズへの対応を目指す

ASP7317

BEYOND ASP7317

より軽症なAMDや黄斑変性を伴う他の疾患に開発プログラムを拡大

重症Dry AMDでPOC取得

Dry AMD患者を対象とした第 I b/ II 相試験を開始

前の細胞株での長期安全性データは引き続き有望



細胞医療の可能性を最大化し
科学の進歩を患者さんの価値に変える