

開発

R&Dミーティング2016



2016年12月8日

アステラス製薬株式会社

メディカル担当役員

Sef Kurstjens, M.D., Ph.D.

製品の潜在的な可能性を引き出し、
科学の進歩を患者さんの価値に変える

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求

開発の優先課題

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

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

Operational
Excellenceの追求

開発の優先課題

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

アステラスの戦略

製品価値の最大化

イノベーションの創出

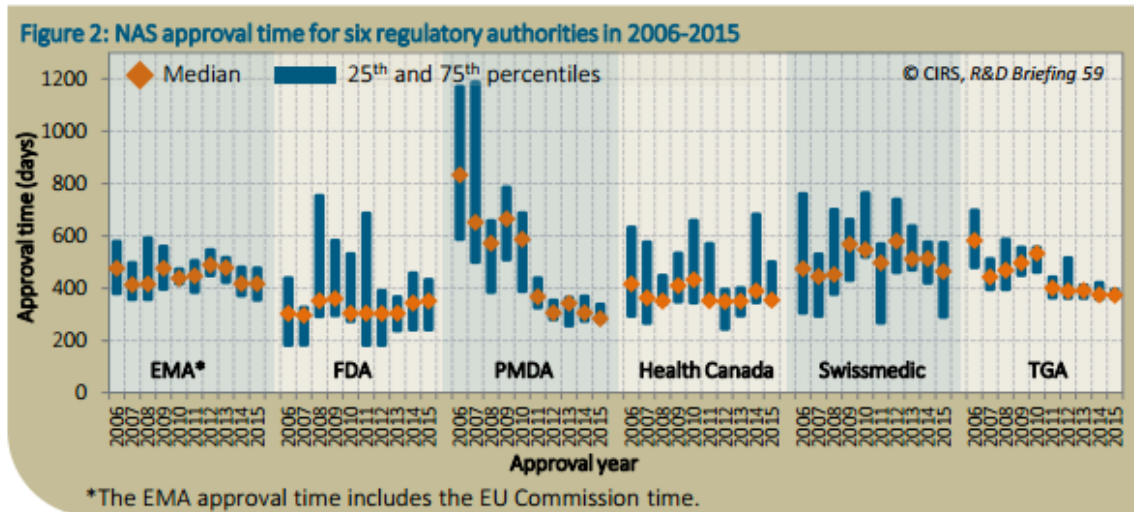
**Operational
Excellenceの追求**

開発の優先課題

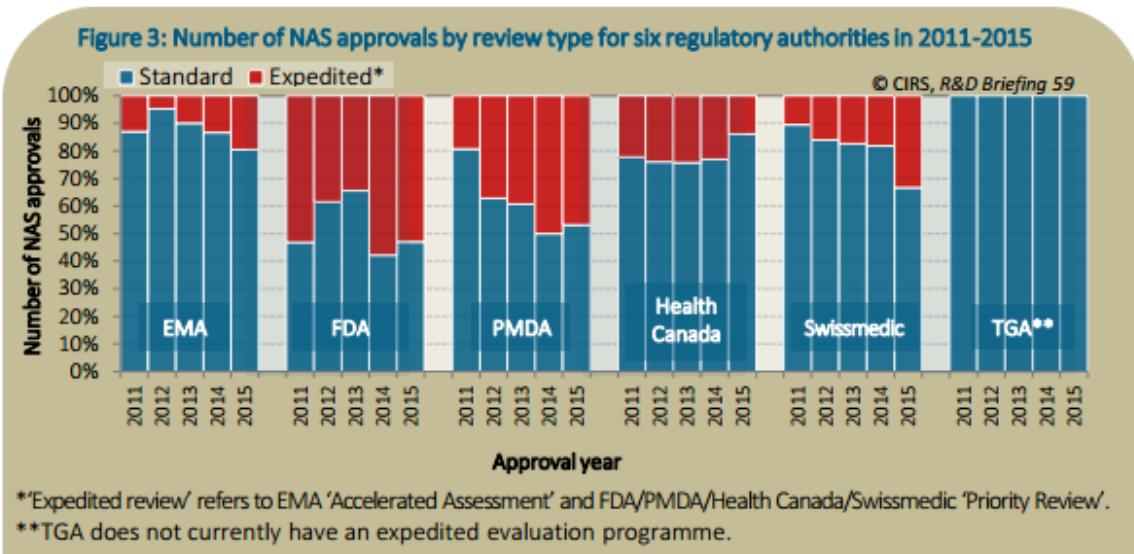
- 開発初期段階における過去の中止率を考慮し、迅速かつ効率的にPOCを実施する仕組みを構築
- グローバルな基盤と社内外の能力を活用して後期試験を実施

審査環境の変化をアステラスの戦略に反映

当局の審査期間は
各国で同程度に



治療満足度の低い領域では
新医薬品に対する迅速審査
制度の活用が進む



重点領域の設定により、開発を効果的かつ効率的に進める

第 I 相試験

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

第 II 相試験

- エンザルタミド (乳がん、肝細胞がん)
- AGS-16C3F (腎細胞がん)
- ブリナツモマブ (AMG 103) (急性リンパ性白血病、日)
- YM311/FG-2216 (腎性貧血、欧)
- ASP8232 (糖尿病性腎症)
- bleselumab (ASKP1240) (rFSGS)
- peficitinib (ASP015K) (関節リウマチ、米欧)
- ASP7962 (変形性関節症)
- ASP8062 (線維筋痛症)
- ASP0819 (線維筋痛症)
- ASP1707 (子宮内膜症、関節リウマチ)
- ASP7373 (H5N1 インフルエンザ、日)
- CK-2127107 (脊髄性筋萎縮症、COPD)
- RPE細胞プログラム (萎縮型加齢黄斑変性等)

第 III 相試験

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

申請

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

疾患領域:

- がん
- 泌尿器、腎疾患
- 免疫科学、神経科学
- その他

- 新規分子/細胞成分

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



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

開発ポートフォリオの ハイライト

R&Dミーティング2016



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

本日の内容

I がん領域におけるリーダーシップポジションの確立

II 急性骨髄性白血病におけるギルテリチニブの可能性

III がん領域におけるその他の後期開発品

IV 後期開発品の最新情報

がん領域におけるリーダーシップ ポジションの確立

がん領域におけるリーダーシップポジションの確立

2007

Agensys社を買収

抗体と抗体-薬物複合体(ADC)を開発ポートフォリオに追加

2009

エンザルタミドに関する提携

前立腺がん治療をけん引する薬剤の権利を取得、他がん種への適応拡大の可能性

2010

OSI Pharmaceuticals社を買収

肺がん領域における専門性を確立、営業基盤を獲得

2016

Ganymed AG Pharmaceuticals社を買収*

後期開発品のIMAB362をはじめとするモノクローナル抗体(IMAB)をパイプラインに追加

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



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



該当する場合、疾患の早期ステージあるいは他のがん種へ適応を拡大

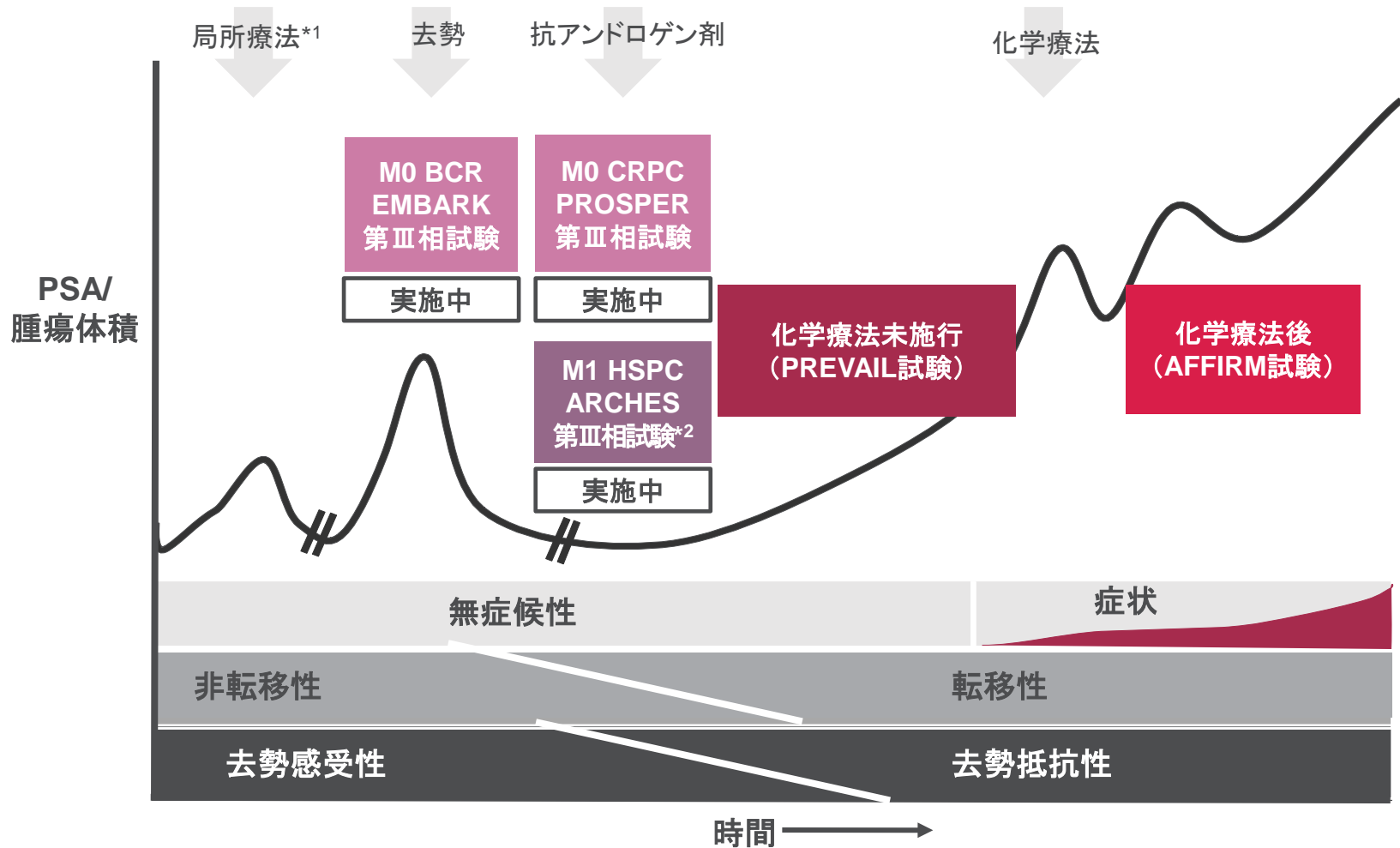


該当する場合、プレジジョンメディシンや患者を特定したアプローチを活用



併用療法またはがん免疫療法のアプローチを検討

前立腺がんにおいてエンザルタミドの様々な可能性を評価



P. Mulders *et al.* EAU2012, modified by Astellas

*1 手術、放射線療法

*2 診断時に転移性

PSA: 前立腺特異抗原、M0 CRPC: 非転移性去勢抵抗性前立腺がん

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

その他の固形がんにおけるエンザルタミドの評価

第Ⅲ相試験:トリプルネガティブ乳がん
プレシジョンメディスンアプローチ

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

第Ⅱ相試験:肝細胞がん

抗がん剤パイプライン

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

* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

抗がん剤パイプライン

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



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

ギルテリチニブの可能性

急性骨髄性白血病とギルテリチニブ



2016年12月8日

Robert H. Lurie総合がんセンター

急性白血病プログラム主任

ノースウェスタン大学フェインバーグ医科大学院

内科学准教授

Jessica K. Altman, M.D.

本日の内容

I

現行の急性骨髄性白血病の治療の流れと
アンメットメディカルニーズ

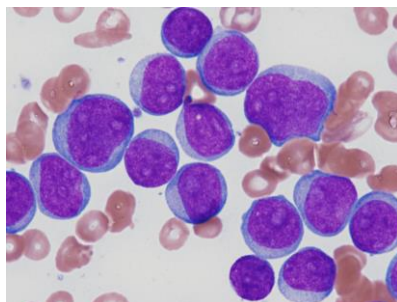
II

ギルテリチニブの特徴

III

臨床医としてのギルテリチニブへの期待

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



急性骨髄性白血病について

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

新規診断患者に対するアプローチ

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

細胞遺伝学的(および分子学的)リスクグループの再分類について

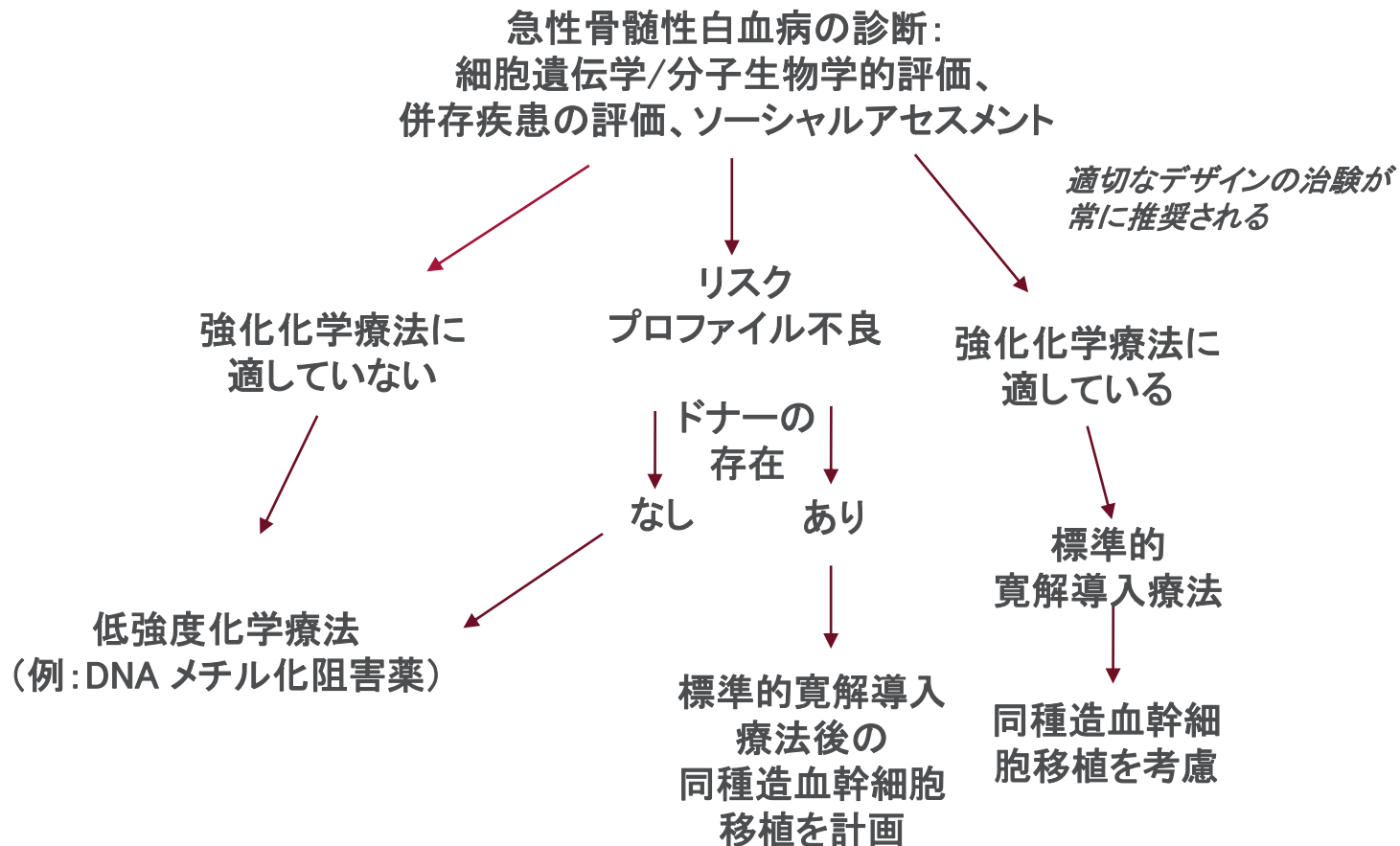
非常に良好	t(15;17) with any abn
良好	inv(16) lacking c-KIT; t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotype or c-KIT; Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype); Mutated CEBP α + (double mutation) (normal karyotype)
中間	Normal or +8 or +21 or others
不良	-5/del(5q), -7/del(7q), inv(3) or t(3;3), t(v;11)(v;q23),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

新規予後マーカが見つかった場合は継続的に改良

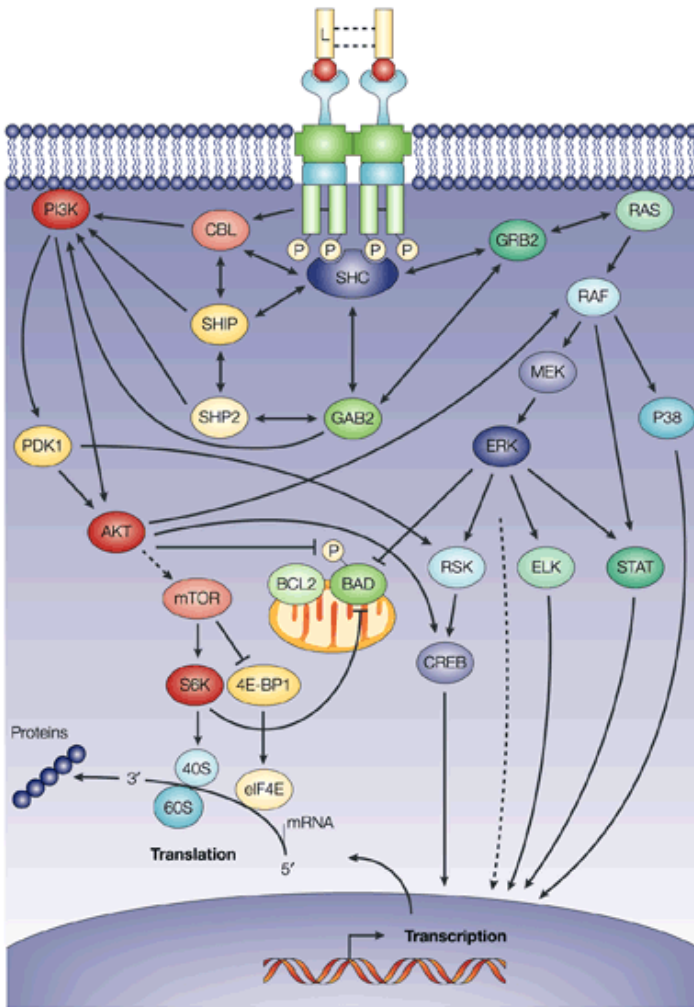
若年成人患者における急性骨髄性白血病の治療

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

急性骨髄性白血病の高齢患者に対する一般的なアプローチ



急性骨髄性白血病における標的としてのFLT3



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

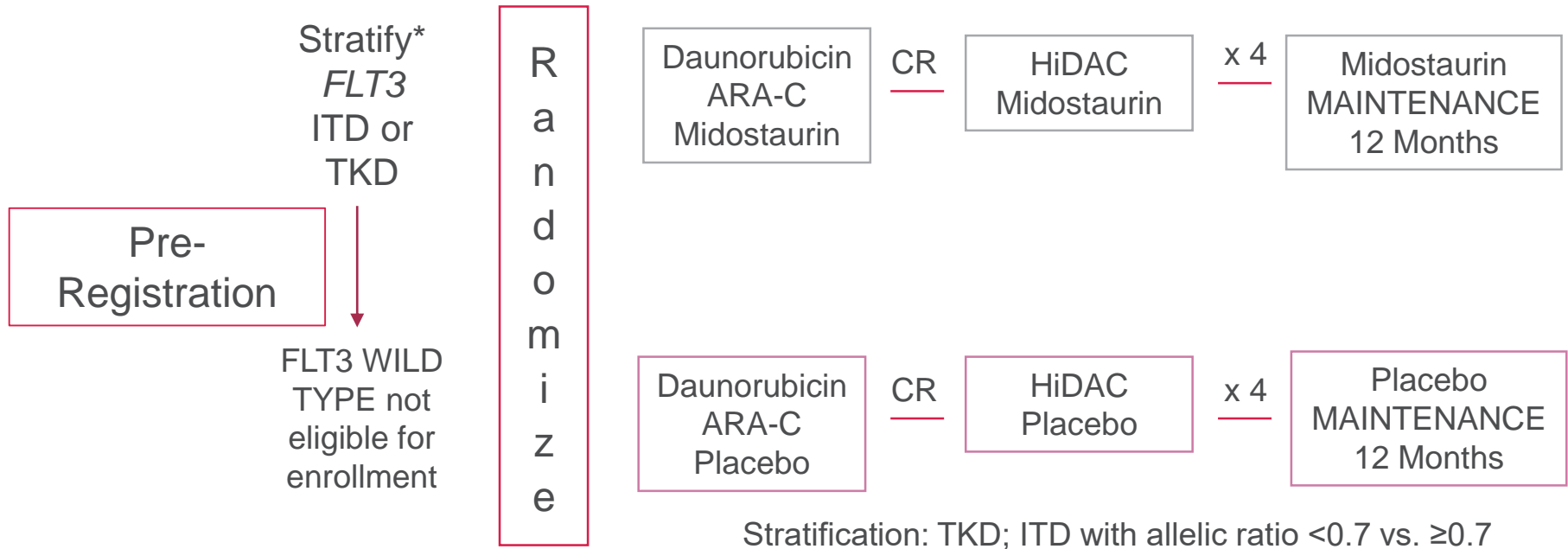
- 増殖の促進及び分化の阻害
- 活性化突然変異 (ITDと活性化ループの変異) は、急性骨髄性白血病の約30%に存在
- FLT3/ITD変異を有する患者は、予後不良で再発率が高く、全生存期間は短い
- De-novo急性骨髄性白血病では白血球が増加し、骨髄芽球の割合が高い
- FLT3阻害剤が開発されている (単剤投与と併用投与の試験)

Table 1. Most frequently used FLT3 inhibitors

Name of the drug	Kinase inhibitory profile	Disease under evaluation	Notes
Sorafenib (Nexavar)	CRAF and BRAF KIT, FLT3, VEGFR-2, VEGFR-3 and PDGFR-β RAF/MEK/ERK pathway ^{A7}	AML Hepatocellular carcinoma Renal cell carcinoma Thyroid carcinoma	Most of these kinases are involved in angiogenesis.
Quizartinib (AC220)	FLT3/STK1 CSF1R/FMS SCFR/KIT PDGFRs	AML	It is the most potent <i>in vitro</i> FLT3 inhibitor. ¹⁶
Midostaurin (PKC412)	FLT3 KIT, PDGF-Rβ, VEGFR-2 PKC	AML MDS Aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia ^{B1}	Inhibits FLT3 at very low doses, generally in the nanomolar range. ^{4B}
Lestaurtinib (CEP701)	FLT3 JAK2 TRK A/TRK B/TRK C	AML and MPN ^{B2, B3}	—
Crenolanib (CP868596)	FLT3-ITD FLT3-D835 PDGFR-α PDGFR-β	AML GIST Glioma	—
Gilteritinib (ASP2215)	FLT3 AXL ALK	AML	—

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

RATIFY試験のデザイン



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



RATIFY試験の結果

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

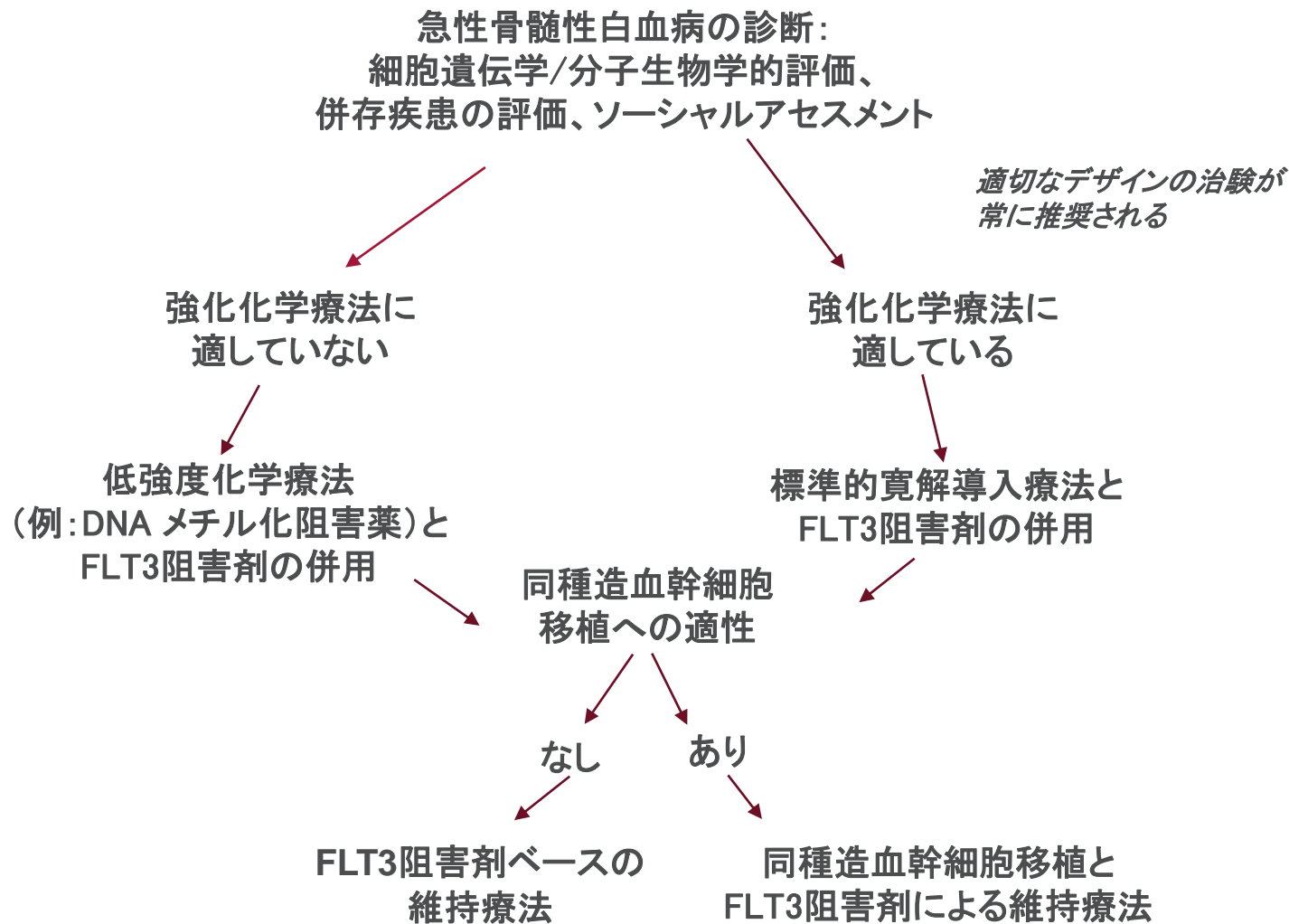
- RATIFY試験に登録:60歳未満でFLT3変異を伴う急性骨髄性白血病と新たに診断された患者を対象として、寛解導入療法(ダウノルビシン/シタラビン)及び地固め療法(高用量シタラビン)に、ミドスタウリン(PKC412)又はプラセボを併用して評価を行う第Ⅲ相無作為化二重盲検試験
- 14日目に骨髄無形成となり、約28日目に完全寛解状態に到達
- 兄弟姉妹ドナーの型が適合し、同種幹細胞移植を第一寛解期に実施
- (Debの疾患は約100日目に再発し、RATIFY試験での投与を中止、5-アザシチジンとソラフェニブ併用治療に切り替え)

ギルテリチニブ: 選択性の高いFLT3/AXL阻害剤

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

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

遠くない将来に実現可能:急性骨髄性白血病の高齢患者に対するアプローチ



ギルテリチニブの今後と現在残されている課題

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

開発ポートフォリオの ハイライト_続き R&Dミーティング2016

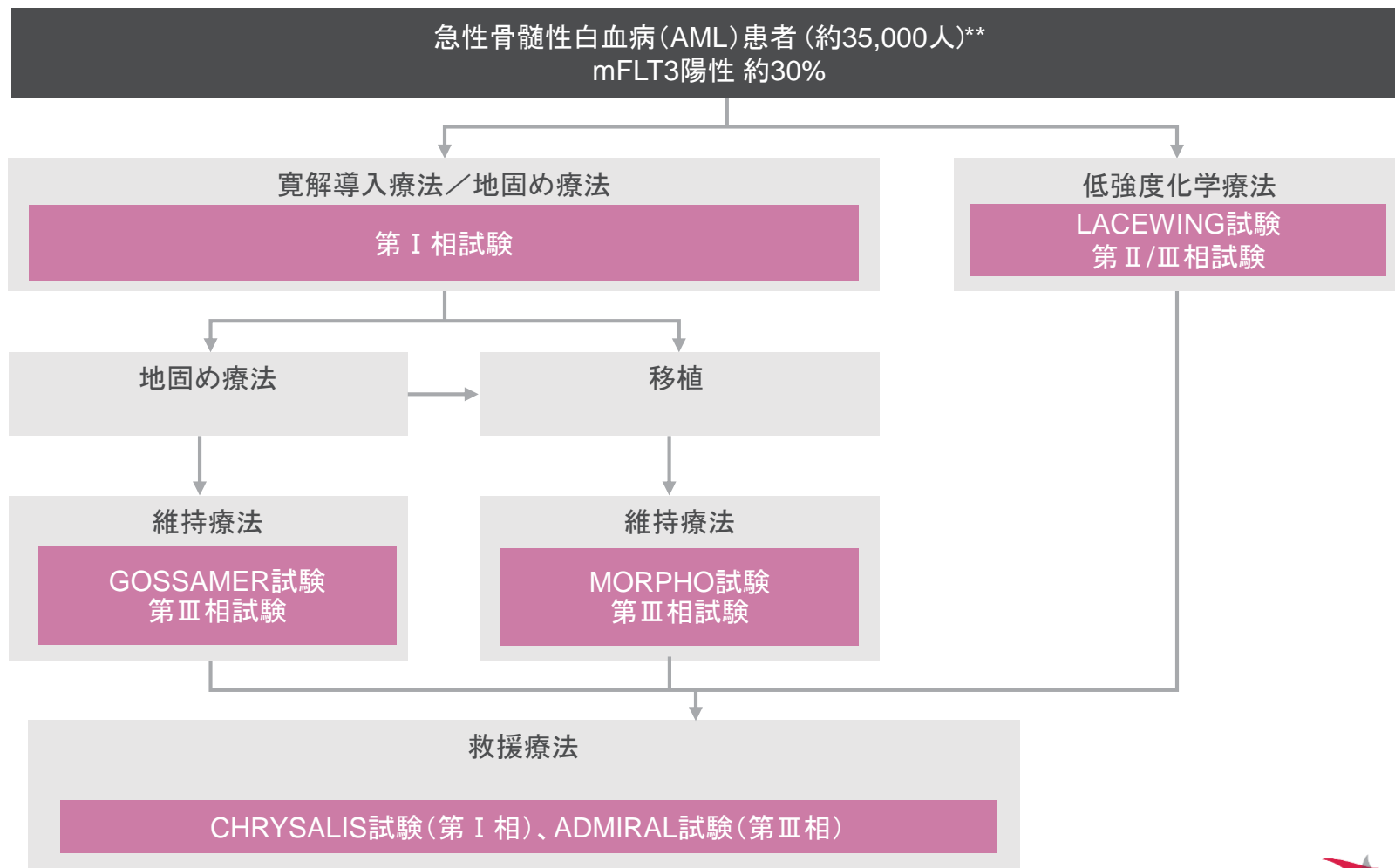


2016年12月8日
アステラス製薬株式会社
開発機能長
Bernie Zeiher, M.D.

ギルテリチニブの可能性

続き

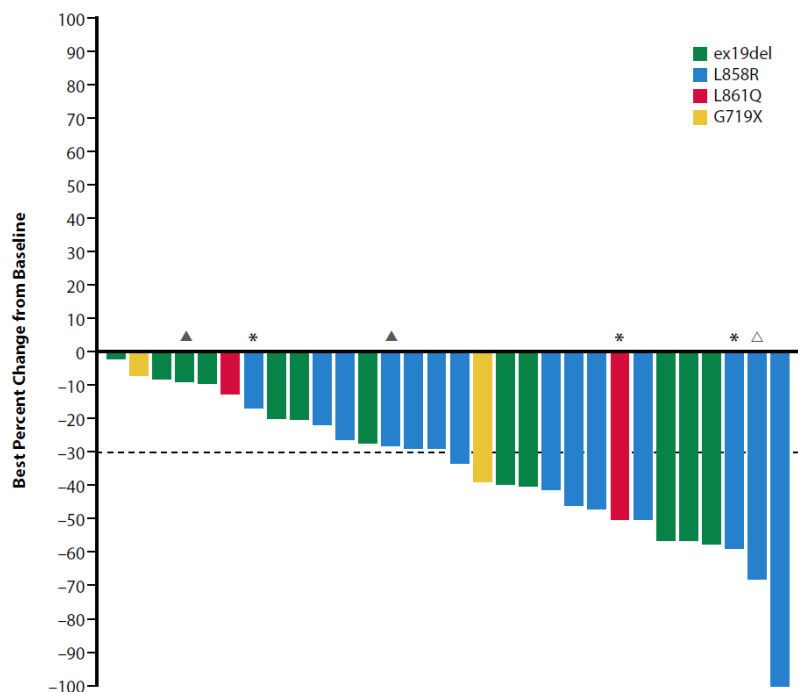
ギルテリチニブ：治療の流れと開発戦略



がん領域における その他の後期開発品の進展

ASP8273: 非小細胞肺癌一次療法における日本の第II相試験のデータを第17回世界肺癌学会 (WCLC) で発表

標的病変のベースラインからの最良変化



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

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

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

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

^aTRAE occurring in ≥15% of subjects;

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

Date of data cut off: 23 February 2016.



標的

ネクチン-4は、接着分子のネクチンファミリーに属するI型膜貫通タンパク

正常組織:

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

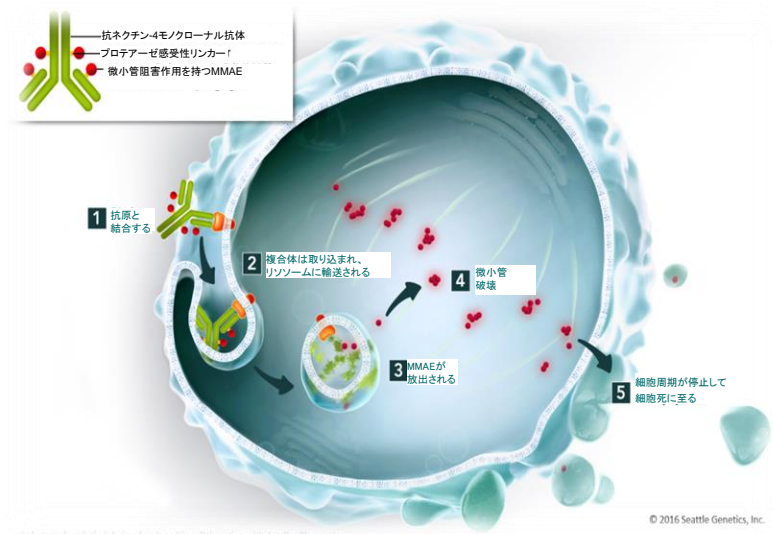
悪性組織:

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

抗体-薬物複合体(ADC)

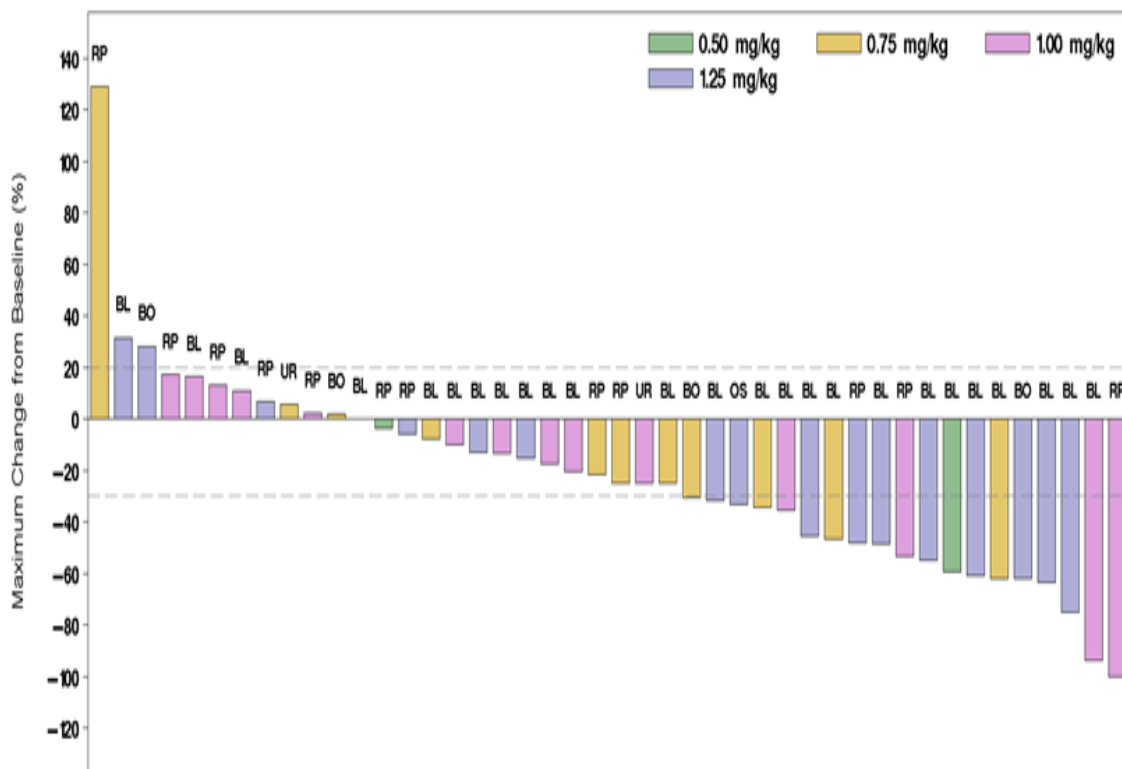
以下から成る抗体-薬物複合体(ADC)

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



ENFORTUMAB VEDOTIN:転移性尿路上皮がんにおける第 I 相試験

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



転移性尿路上皮がんでは評価可能症例*における全奏効

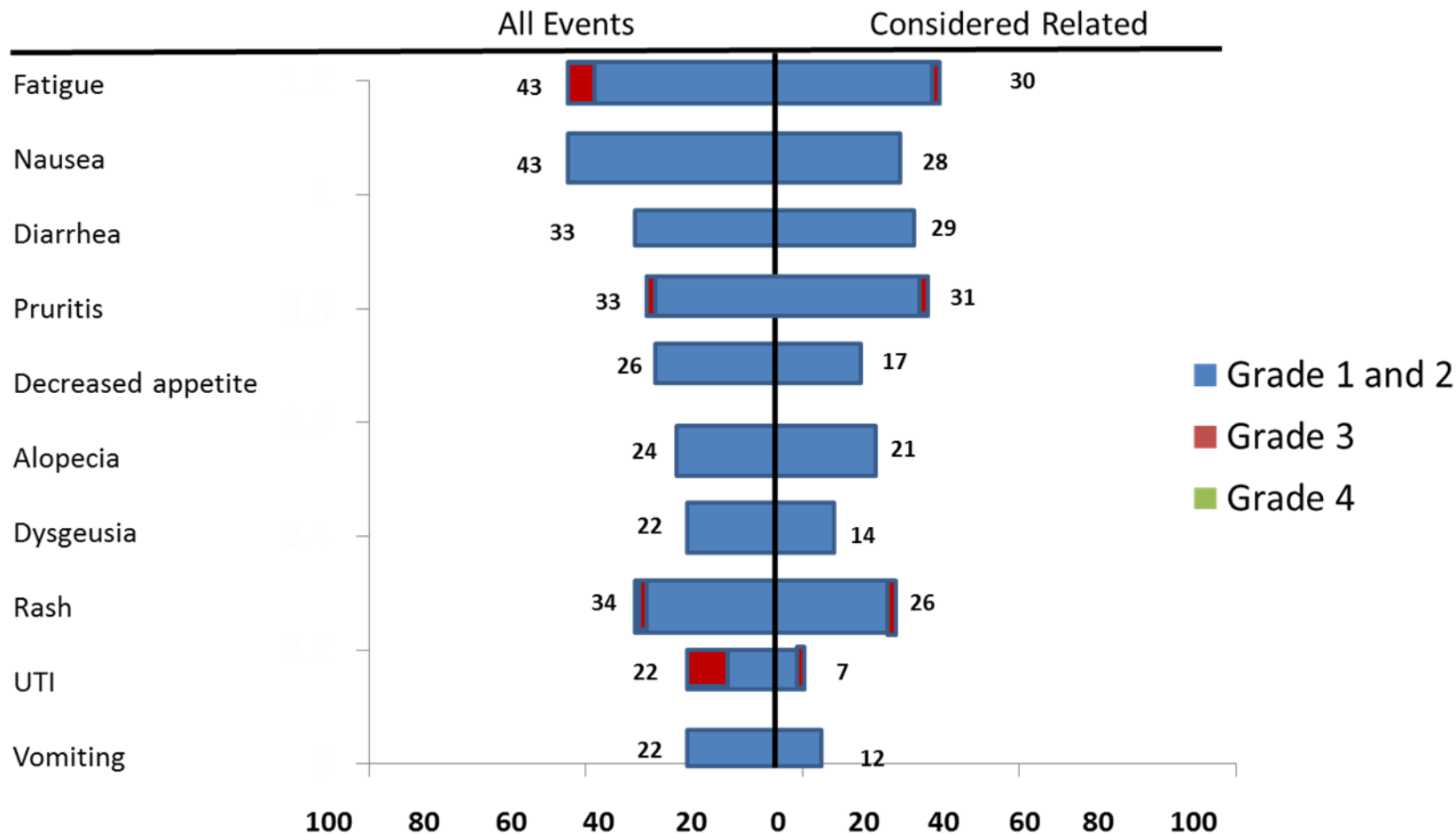
Best Overall Response, N (%)	1.25 mg/kg (n=17)	Total (N=49)
ORR (CR+PR)	10 (59)	18 (37)
95% CI	32.9, 81.6	23.4, 51.7
DCR (CR+PR+SD)	14 (82)	37 (76)
95% CI	56.6, 96.2	61.1, 86.7
ORR Subcategories, N (%)		
Subject with liver metastasis	1/1 (100)	5/12 (42)
Prior taxanes	4/6 (67)	8/20 (40)
Prior CPI	4/7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

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



ENFORTUMAB VEDOTIN: 第 I 相試験における安全性

投与期間中の有害事象(TEAE)* $\geq 20\%$ N=58

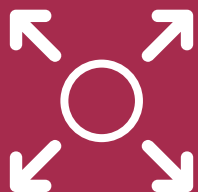


*No events were Grade 4 in severity





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



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

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

20

戦略的買収*

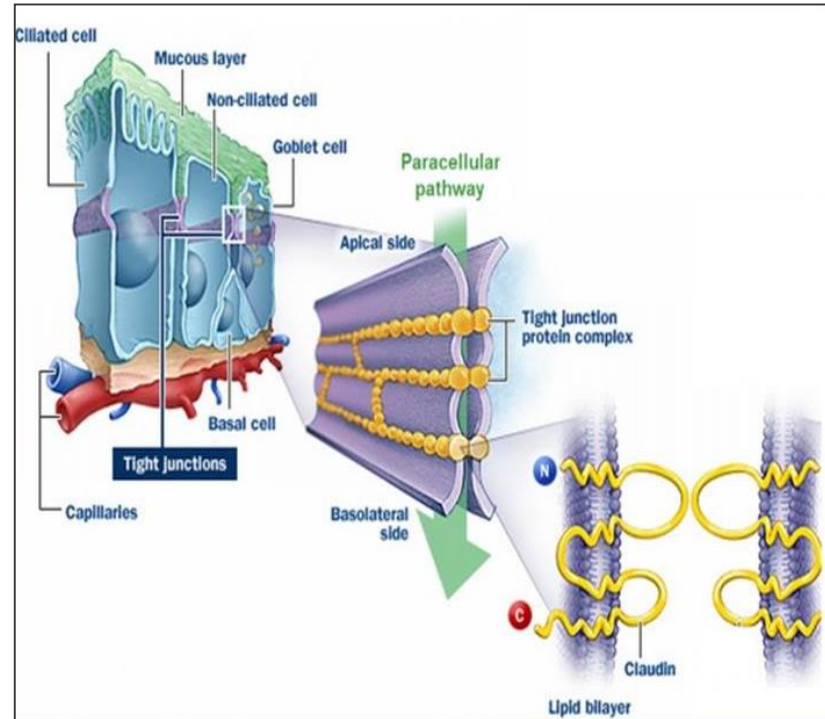
がんのパイプライン拡大へとつなげる

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

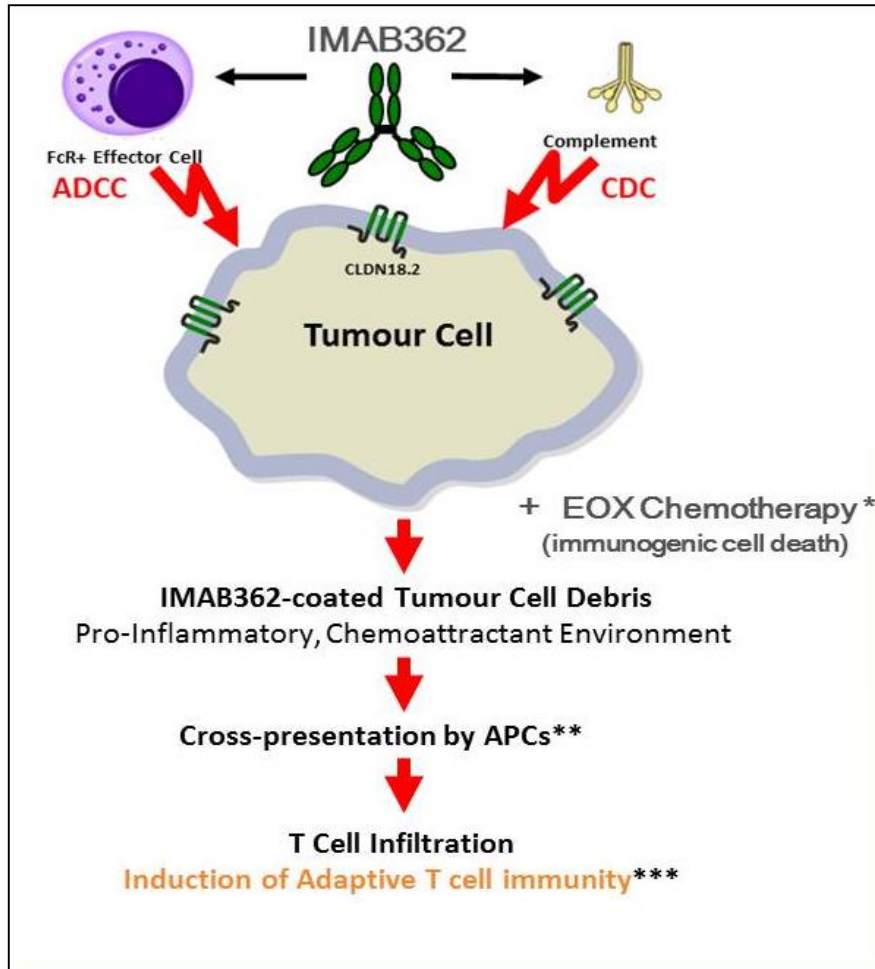
胃がん・すい臓がんに対し、
米国・欧州で希少疾患用医薬品に指定

IMAB362: CLAUDIN18.2の標的

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



IMAB362 : 作用機序



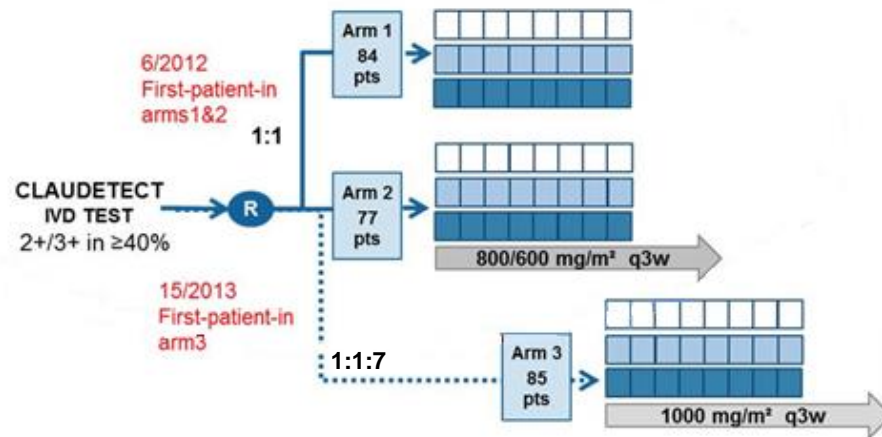
- IgG1キメラ抗体
- Claudin18.2に対する高い選択性
- 作用機序：
 - 抗体依存性細胞性細胞障害活性 (ADCC)
 - 補体依存性細胞障害活性 (CDC)
 - 化学療法との併用:
 - T細胞の浸潤を促進
 - 炎症性サイトカインを誘導

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

**Rogers, Veeramani and Weiner, 2014;

***Biachini and Gianni, 2014

IMAB362: 第Ⅱ相FAST試験のデザイン



- IMAB362
- Epirubicin, 50 mg/m², d1 of each cycle
- Oxaliplatin, 130 mg/m², d1 of each cycle
- Capecitabine, 1250 mg/m² per day, d1-21 of each cycle

患者層

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

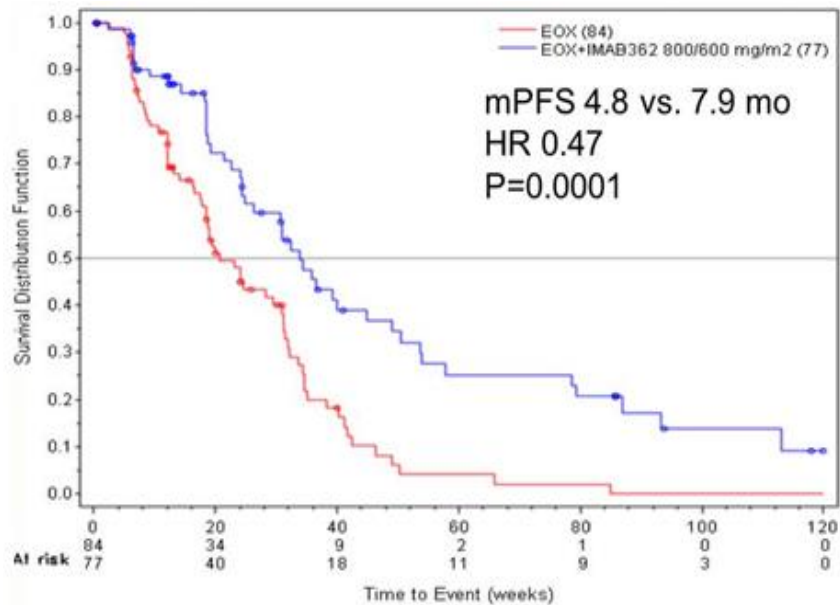
デザイン

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

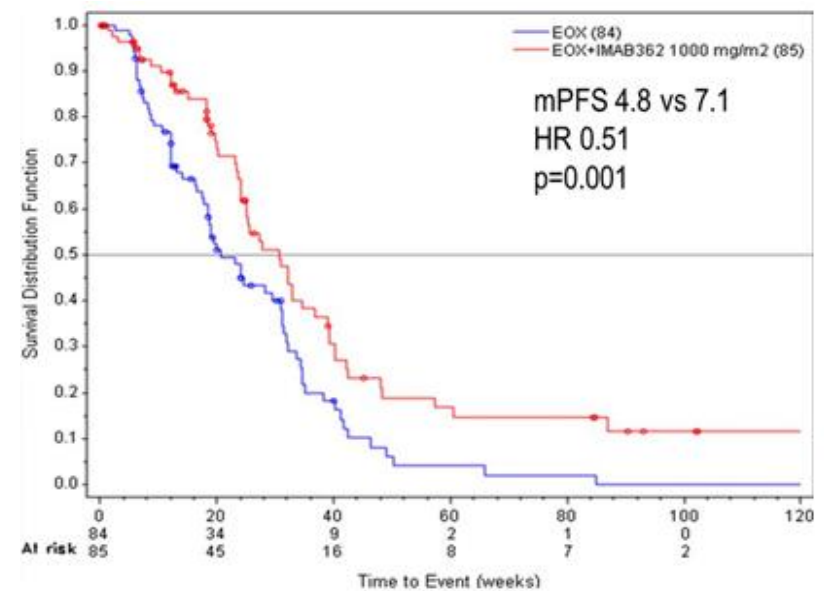


IMAB362: FAST試験におけるPFS (全患者層：腫瘍細胞の40%以上でCLDN18.2の発現が2+又は3+)

PFS* (主要評価項目) : Arm 2 vs. Arm 1

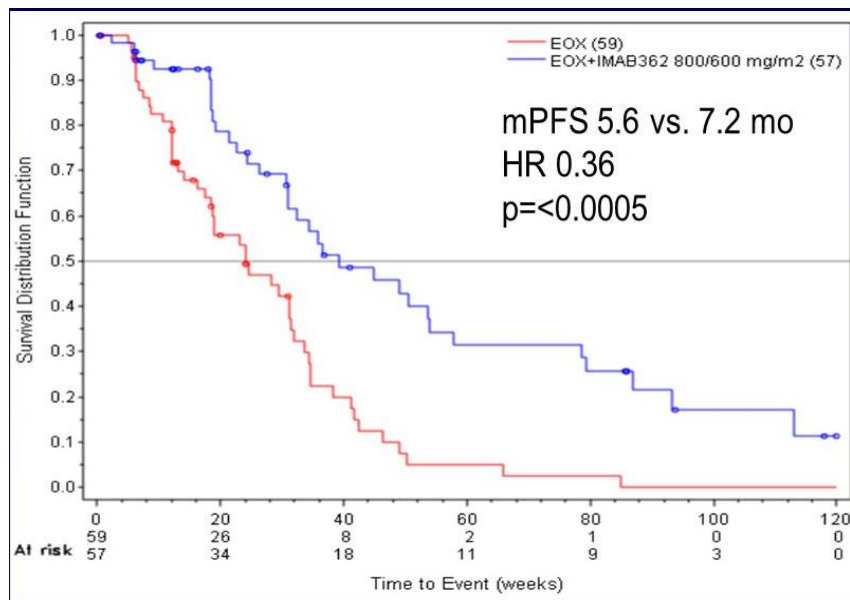


PFS (探索的評価) : Arm 3 vs. Arm 1

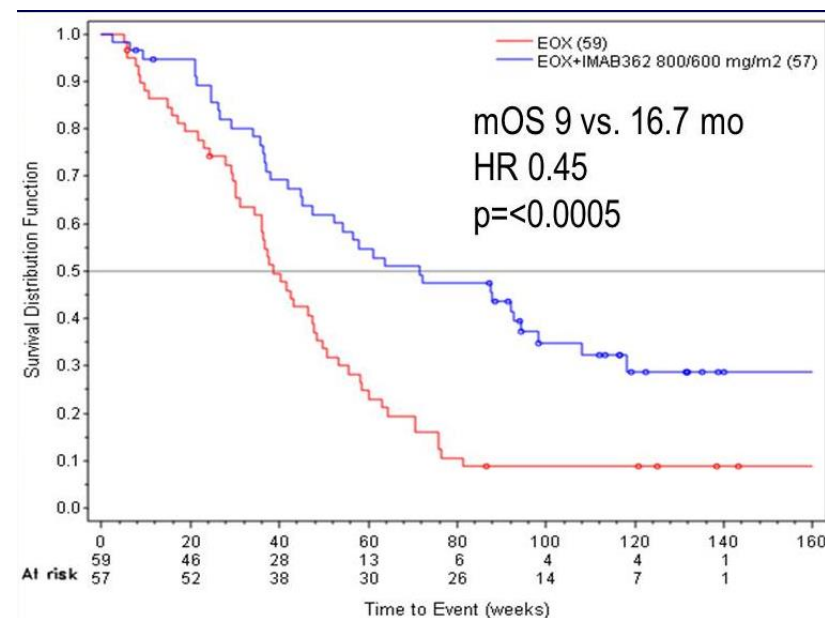


IMAB362: FAST試験のCLDN18.2高発現患者（腫瘍細胞の70%以上でCLDN18.2の発現が2+又は3+）におけるPFSとOS

PFS



OS



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

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

2016年度～2017年度

IMAB362

- Ganymed社の買収完了*

エンザルタミド

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

ASP8273

- 第Ⅰ/Ⅱ相試験の最終結果判明

ギルテリチニブ

- GOSSAMER試験とMORPHO試験の患者組み入れ開始

Enfortumab Vedotin

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

2018年度～2020年度

エンザルタミド

- PROSPER試験の結果判明

ギルテリチニブ

- ADMIRAL試験の結果判明

ASP8273

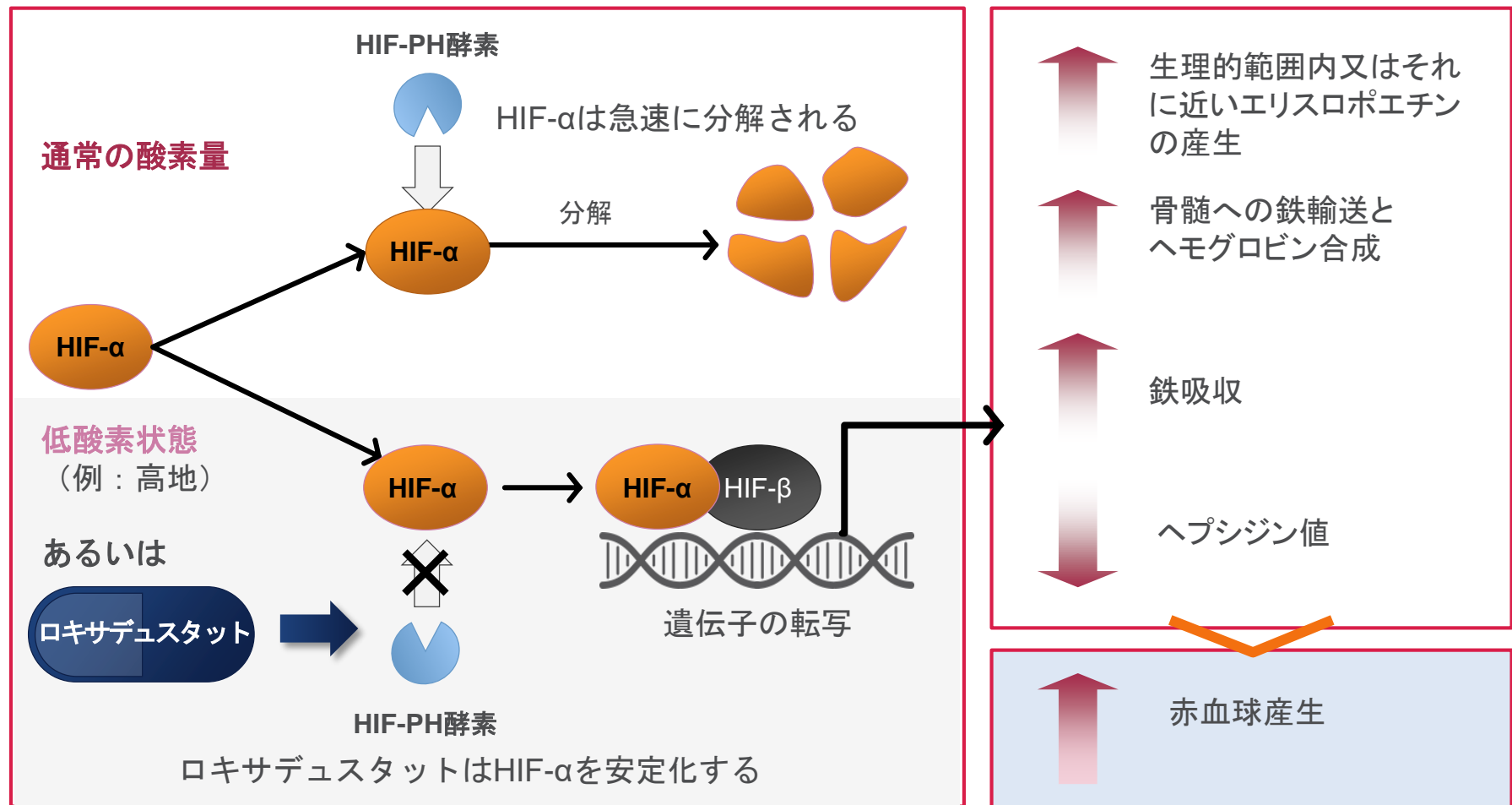
- 第Ⅲ相試験の結果判明

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

* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続き継続中

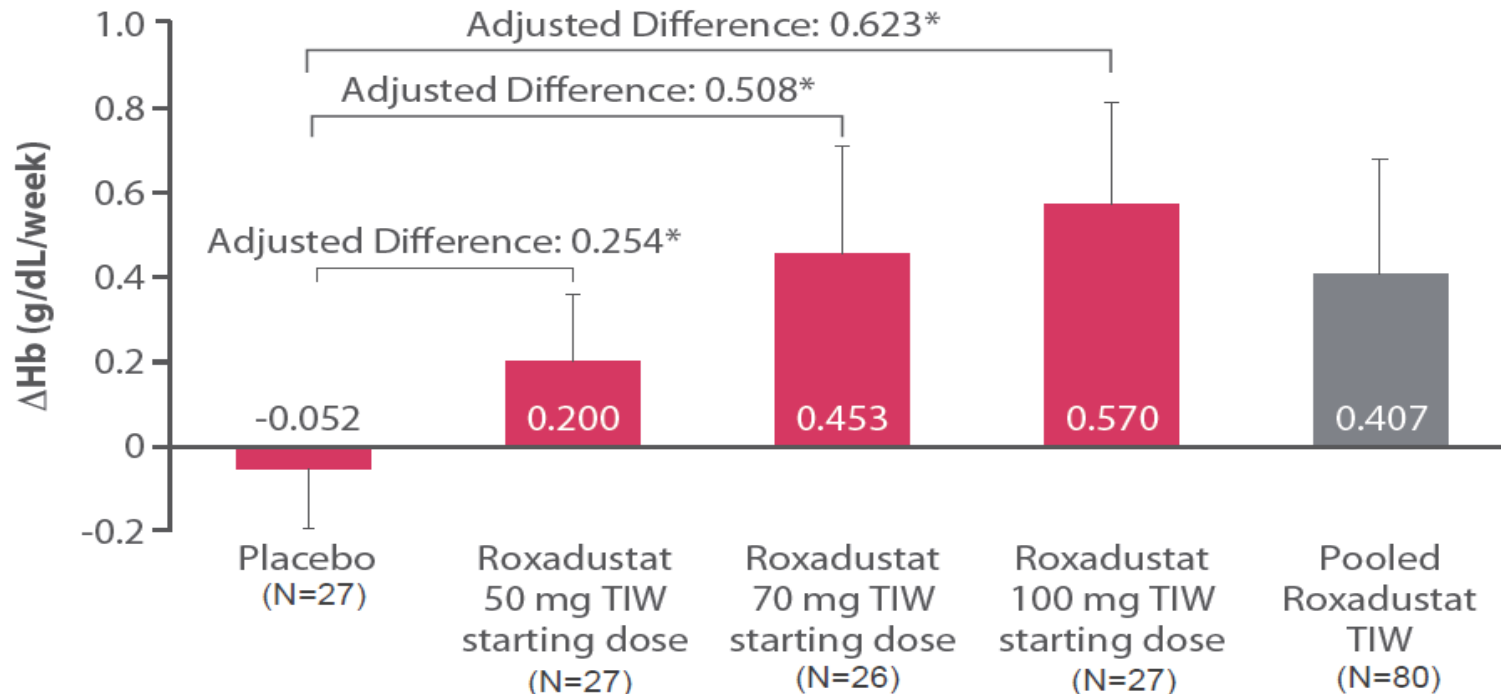
後期開発品の最新情報

ロキサデュスタット： 生理的な反応を活性化して赤血球の産生を増大させる



ロキサデュスタット：日本における保存期の第Ⅱ相試験の結果

主要評価項目 投与量固定期におけるベースラインからのヘモグロビンの平均変化量



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

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



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

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

貧血に関する追加の適応症

骨髄異形成症候群（MDS）における第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始予定

✓ 米国においてFDAがMDSにおける貧血に関する治験届を受理

ソリフェナシン/ミラベグロン： 第Ⅲ相SYNERGY2試験において結果判明

第Ⅲ相試験

BESIDE試験

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

SYNERGY試験

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

SYNERGY 2試験

- 二重盲検、実薬対照(単剤療法と比較)、長期試験($n=1,829$)

SYNERGY2試験における 安全性

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

SYNERGY2試験における 有効性

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

第Ⅲ相試験の結果に基づき、
当局と次のステップを確認する予定。

ASP0113

Vical

ASP0113

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

進捗状況

- 第Ⅲ相試験への登録完了
- 2017年度に結果判明の見込み

ロモズマブ



ロモズマブ

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

進捗状況

- 日本において今月中に申請予定

その他の第Ⅱ相／第Ⅲ相プログラム

免疫

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

神経科学

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

製品の潜在的な可能性を引き出し、
科学の進歩を患者さんの価値に変える

がん領域における マーケティング戦略

R&Dミーティング2016



2016年12月8日

Peter Sandor M.D., MBA

Vice President

Head of Oncology Therapeutic Area,

Marketing Strategy

本日の内容

I がん領域におけるマーケティング戦略

II 優先的に取り組んでいるがん種における潜在患者

使命

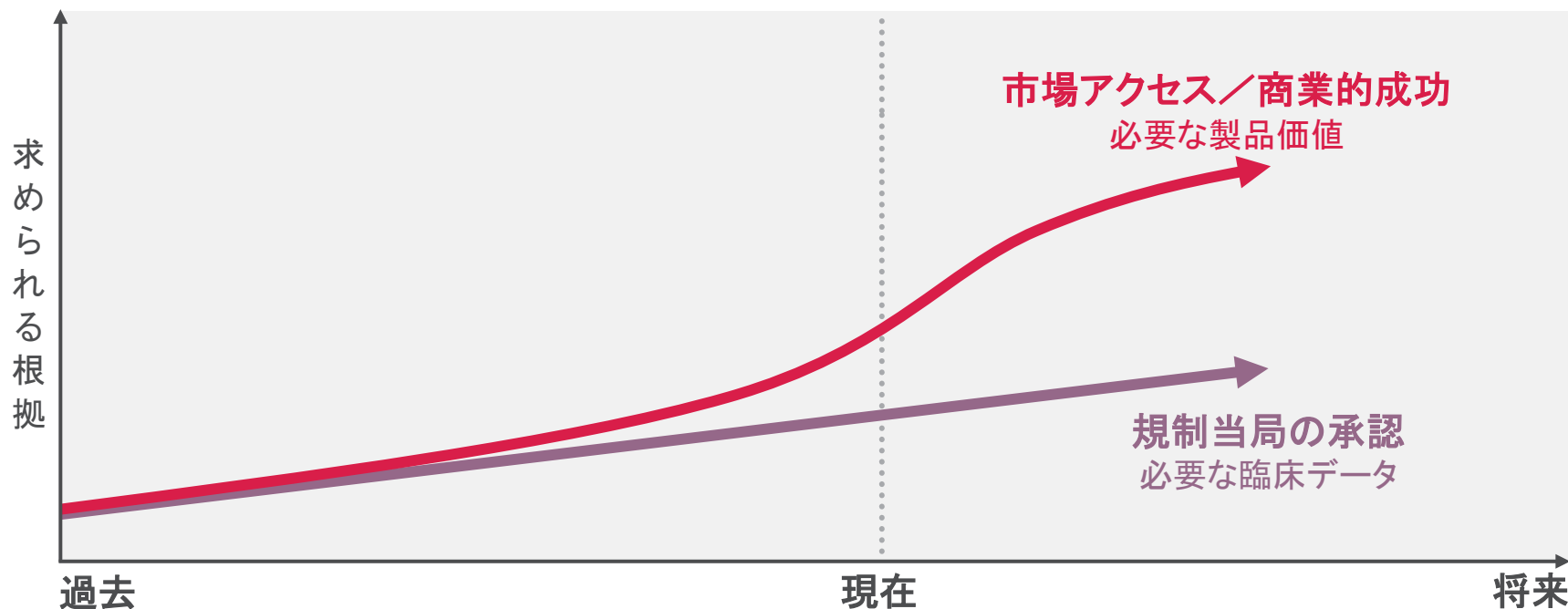
アステラスの強みを結集し、これまでの治療法を変える新たな選択肢を開発し、世界の患者さんに届ける

戦略

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

承認取得と商業的成功とのギャップ拡大

新製品に求められる要件 イメージ



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

成長ドライバー

XTANDI /イクスタンジの製品 価値最大化

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

事業開発

- Ganymed社の統合
- パイプラインの継続的な見直し

パイプラインの進展

発売準備

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

特徴あるアセットの選定及び開発推進

- 強固な科学的根拠と製品価値向上
- 洗練されたライフサイクル計画策定

コマーシャル機能の高質化

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

主な抗がん剤パイプライン

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

● ● ● 50,000人超

● ● ○ 20,000~50,000人

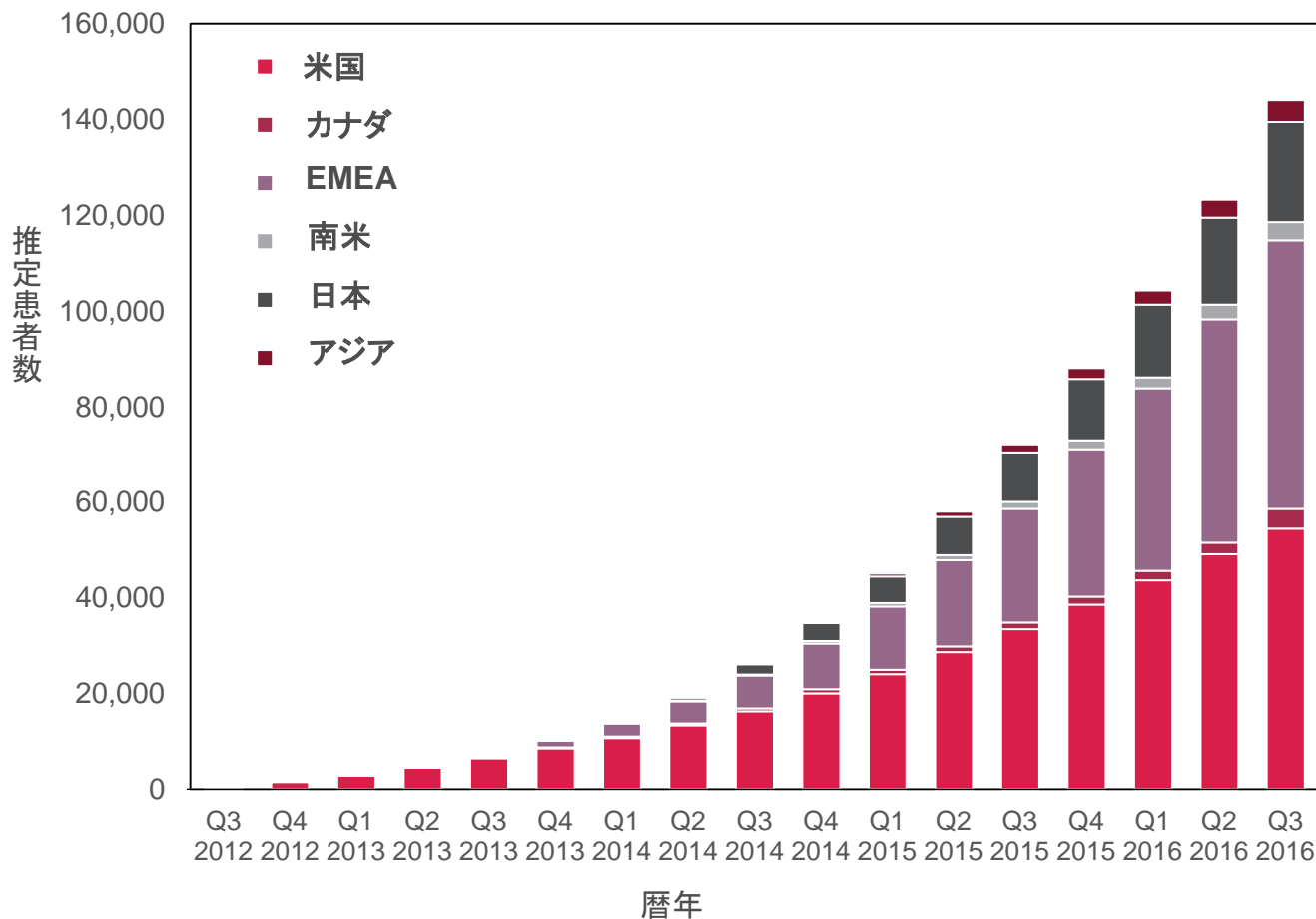
● ○ ○ 20,000人未満



* Ganymed社の買収に関する契約締結を発表したが、買収手続きを継続中

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

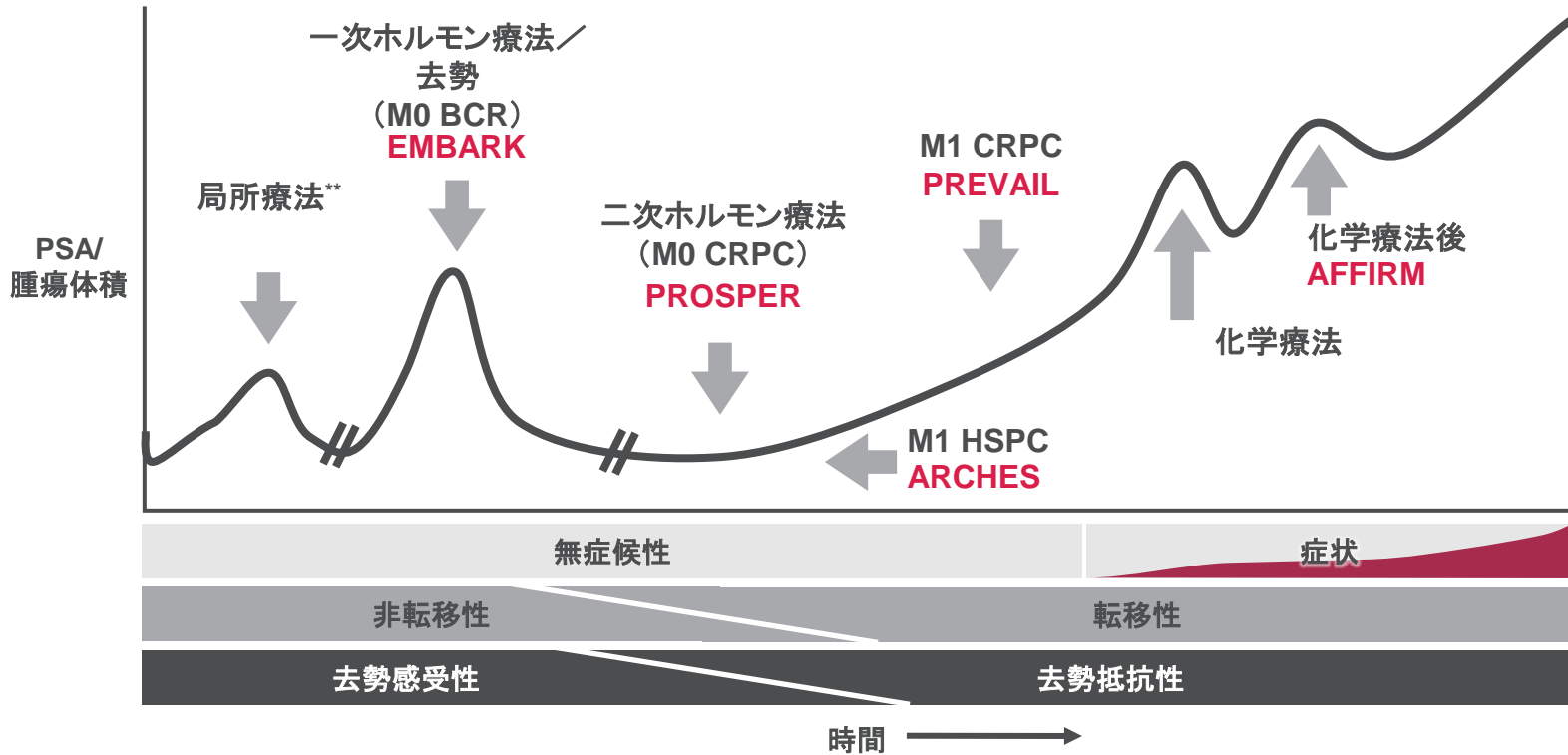
XTANDI/イクスタンジ: 発売以降治療を受けた累積患者数



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

エンザルタミド:

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



治療する医師



*手術、放射線療法など

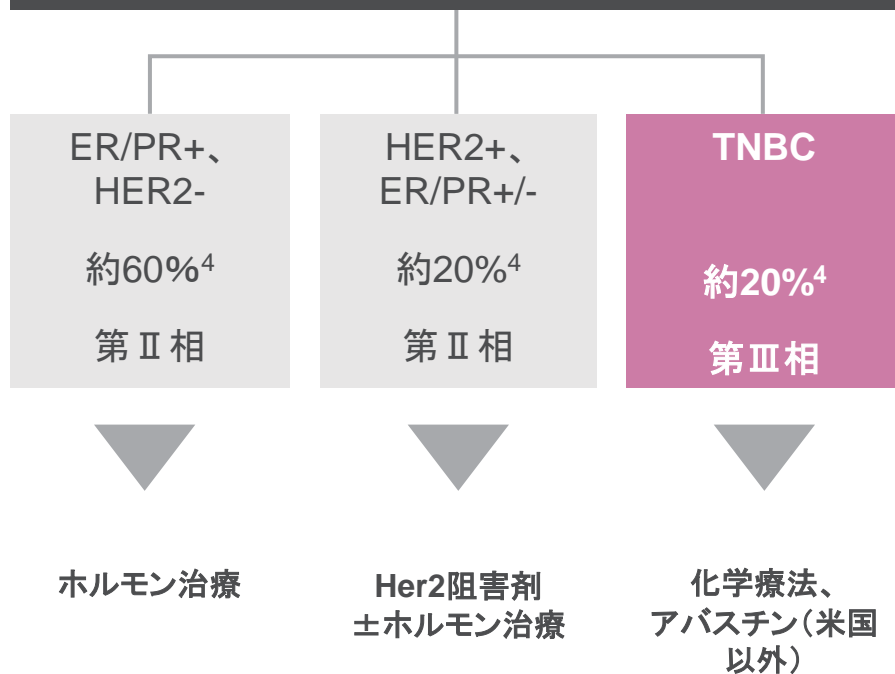
出典: Kohli M, Tindall DJ. Mayo Clin Proc. 2010;85:77-86; CancerMPact; Epiphany; CancerImpact 2015

G7: U.S., EU5 and Japan.

エンザルタミド： 3種類のサブタイプの乳がんを対象に開発

転移性乳がんの女性患者

ステージ4の発生+新たな再発(2016年)⁴
米国42,000人 | EU 46,000人 | 日本 11,000人

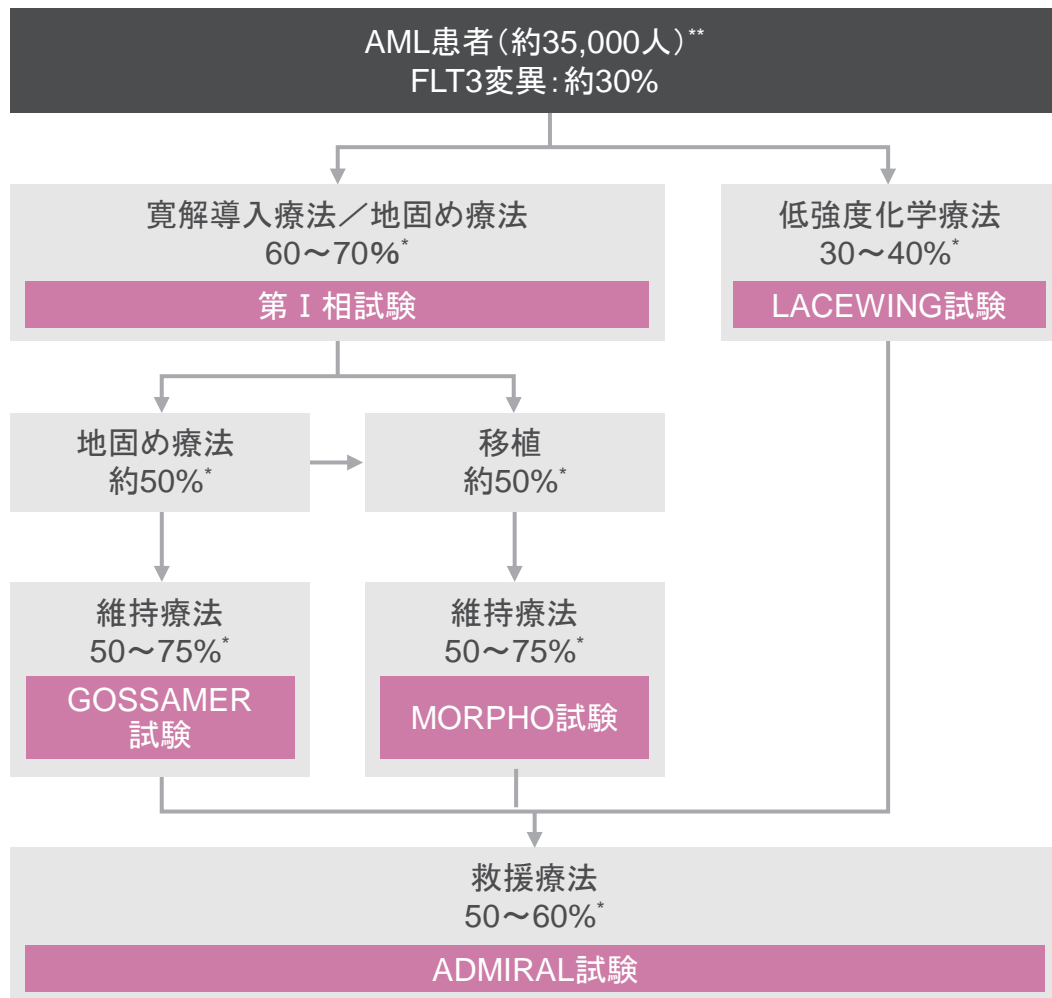


トリプルネガティブ乳がん

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

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

10



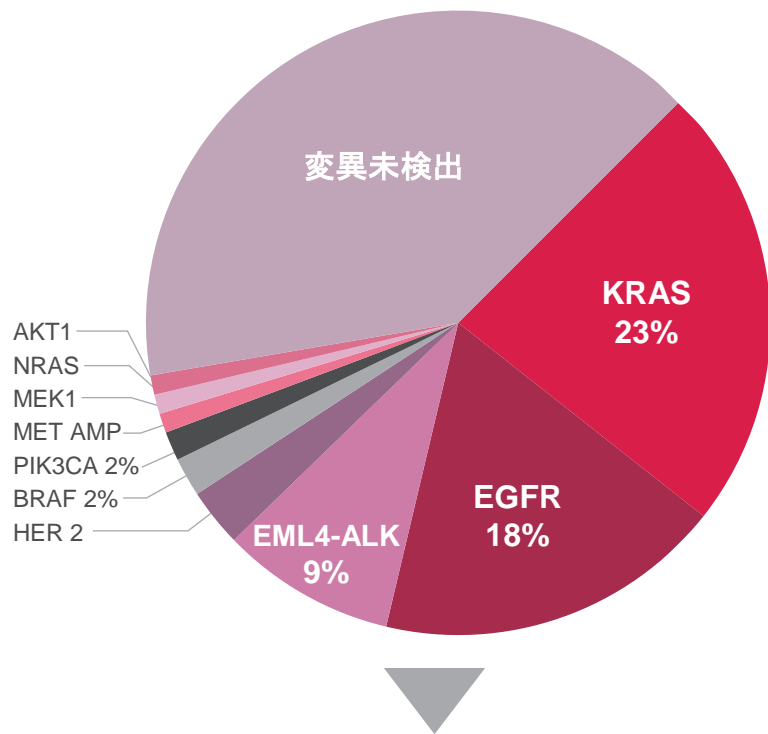
広範な開発プログラムで重要な
アンメットニーズに取り組む

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



ASP8273:

非小細胞肺がんでは上皮成長因子受容体(EGFR)変異が 高頻度で認められる

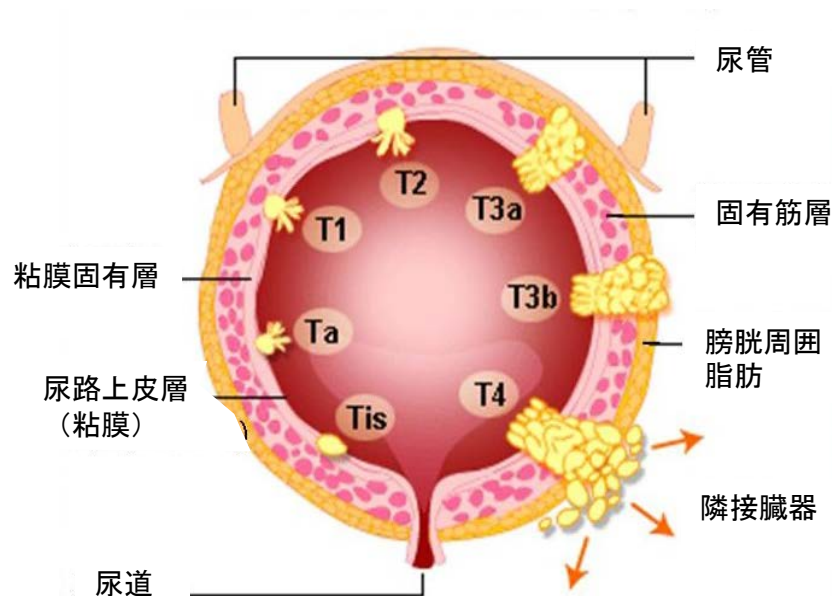


年間の発現数、EGFR変異 ³	米国	EU5	日本
	44,400人	42,900人	22,700人

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

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

膀胱がんの概要



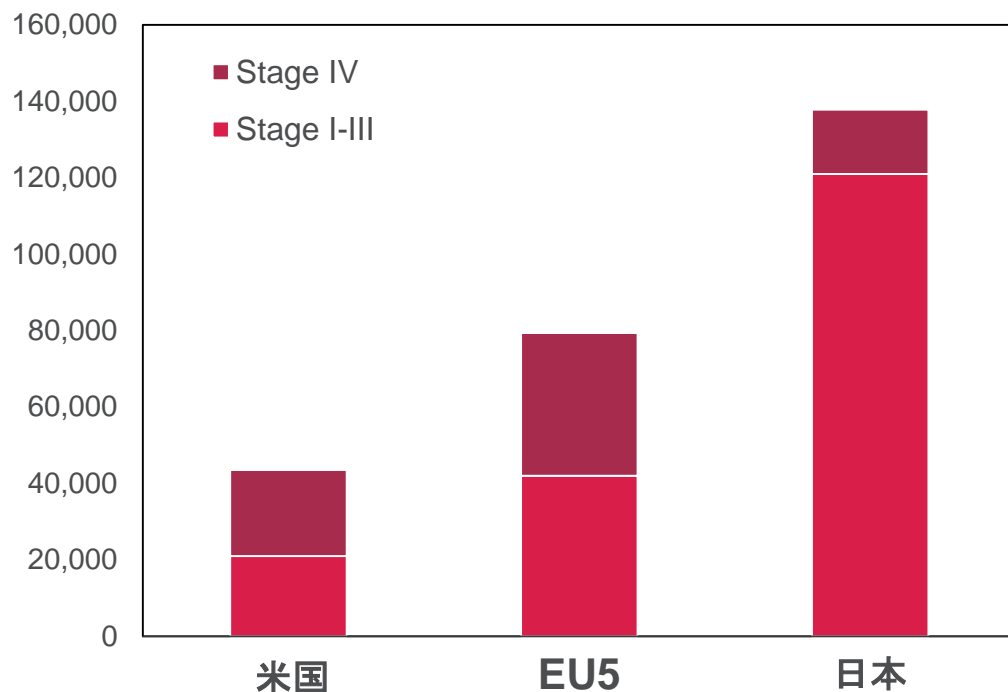
- 低悪性度の病変 (Ta、Tis、T1) は尿路上皮に局限され、周囲の筋肉には浸潤していない
- 中悪性度のグレードの病変 (T2、T3a) は筋層及び膀胱に浸潤している
- 高悪性度の病変 (T3b、T4) は筋層外に浸潤している

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

IMAB362:

胃食道がんには世界中で大きなアンメットニーズがある

患者数¹



がんにおける
順位¹

16位

12位

1位

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

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

注意事項

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