

標的タンパク質分解誘導

2022年12月9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。開発中の化合物に関する情報は、その化合物の確立された安全性や有効性を示唆するものではなく、開発中の化合物が承認を受けたり、開発中の用途で上市されることを保証するものでもありません。

I イン트로ダクション

安川 健司
代表取締役社長CEO

II 標的タンパク質分解誘導におけるリーディングポジションの確立

早川 昌彦
プロテインデグレター部門長

III クロージング

志鷹 義嗣
研究担当 (Chief Scientific Officer)

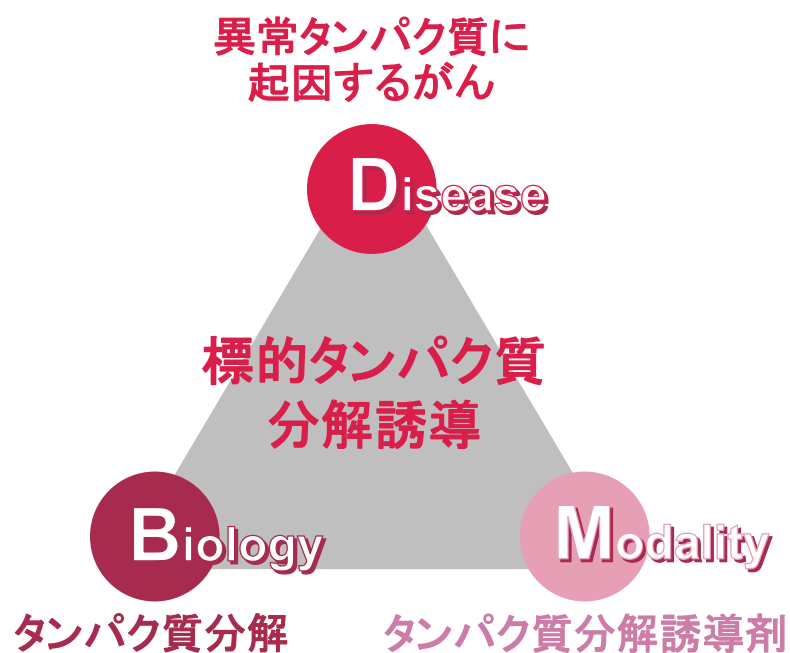
イントロダクション



安川 健司
代表取締役社長CEO

新規Primary Focus「標的タンパク質分解誘導」

確立した競争力のある技術プラットフォームから継続的にプログラムを創出するために、積極的に経営資源を投入



Primary Focus「標的タンパク質分解誘導」

以下の基準を満たし、新たにPrimary Focusに選定

- 科学的妥当性：

新しいモダリティである**タンパク質分解誘導剤**の技術プラットフォームを確立
- 実行可能性：

長年培ってきた**低分子化合物の合成・製造ケイパビリティ**、および**がん領域での開発ケイパビリティ**を活用
- リードプログラムの同定と後続プログラムの可能性：

ASP3082に加え、**複数の後続プログラム**を創出

標的タンパク質分解誘導におけるリーディングポジションの確立



Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



ASP3082
の製品ポテンシャル



Primary Focusの
応用展開性



早川 昌彦
プロテインデグレーダ部門長

標的タンパク質分解誘導における リーディングポジションの確立



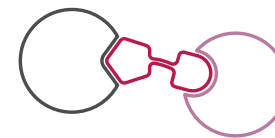
早川 昌彦
プロテインデグレーダー部門長



Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



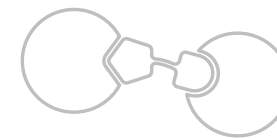
ASP3082
の製品ポテンシャル



Primary Focusの
応用展開性



Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



ASP3082
の製品ポテンシャル

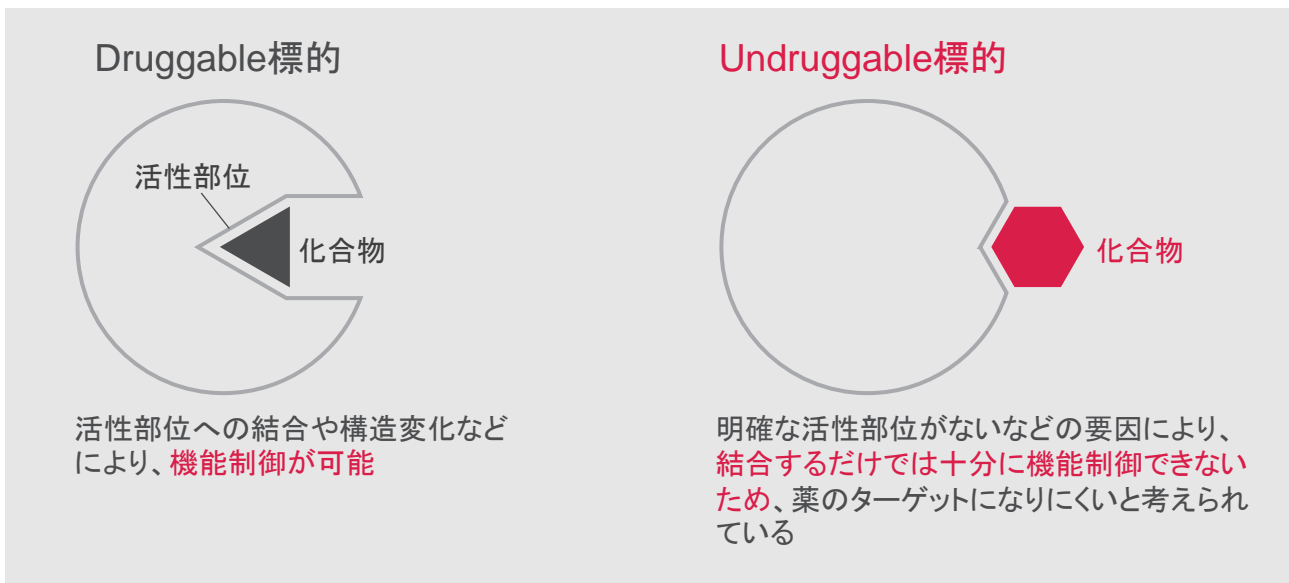


新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



Primary Focusの
応用展開性

‘Undruggable’標的



低分子化合物による阻害に適した活性結合部位(深いポケット)を有しているのは、疾患関連タンパク質の約20%である¹

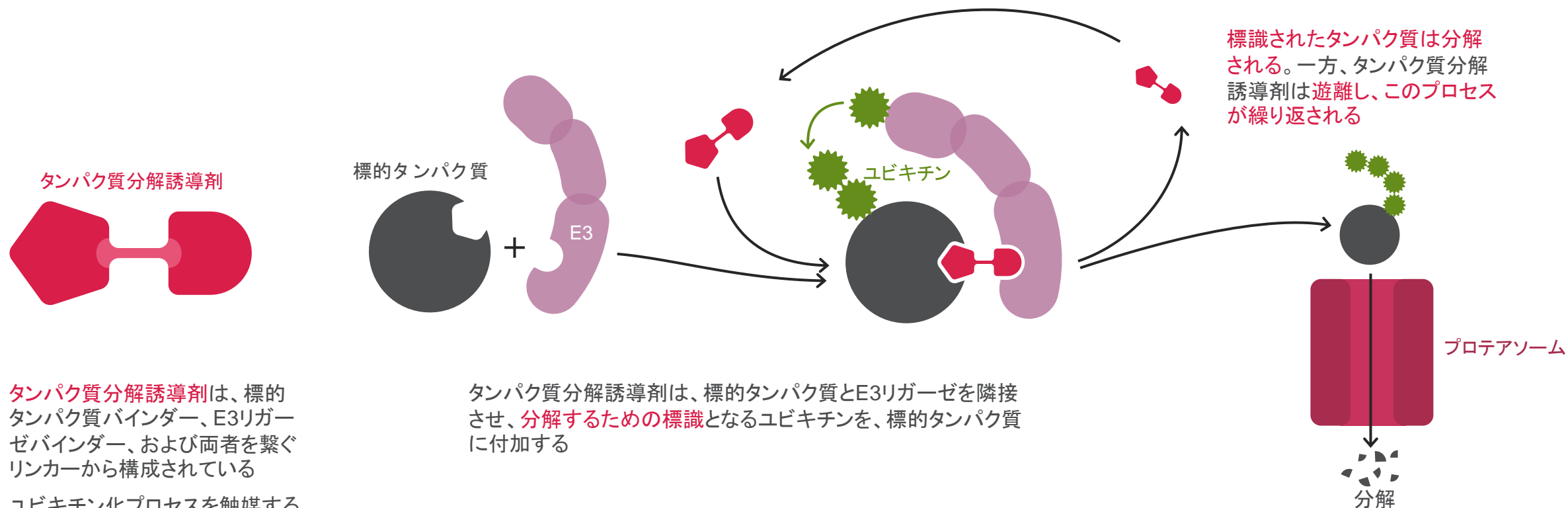
残りの約80%は、結合ポケットが浅く、undruggableとされている¹

Undruggable標的の例



タンパク質分解誘導剤は細胞内Undruggable標的へのアクセスを可能とする重要なモダリティである

タンパク質分解誘導剤は、生体内のタンパク質分解プロセスであるユビキチン・プロテアソーム系を利用する



タンパク質分解誘導剤は、標的タンパク質バインダー、E3リガーゼバインダー、および両者を繋ぐリンカーから構成されている

ユビキチン化プロセスを触媒するため、標的タンパク質への強力な結合親和性を必要としない

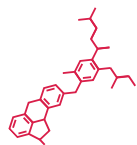
タンパク質分解誘導剤は、標的タンパク質とE3リガーゼを隣接させ、分解するための標識となるユビキチンを、標的タンパク質に付加する

他のモダリティに対するタンパク質分解誘導剤の利点

分子量

細胞内標的

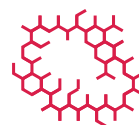
細胞外標的



共有結合型薬物
(例: 不可逆的結合型
低分子化合物)



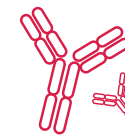
タンパク質分解誘導剤



中分子
(例: 環状ペプチド)



核酸医薬
(例: siRNA)



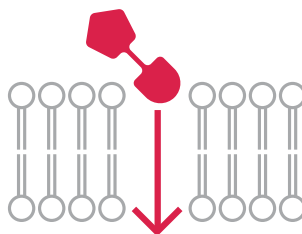
タンパク質医薬
(例: 抗体)

タンパク質分解誘導剤の利点



Undruggable標的へのアクセス

深いポケットを必要としないため、最大80%のタンパク質がタンパク質分解誘導剤の標的になり得る (vs. 従来の低分子化合物)



生体バリア透過性

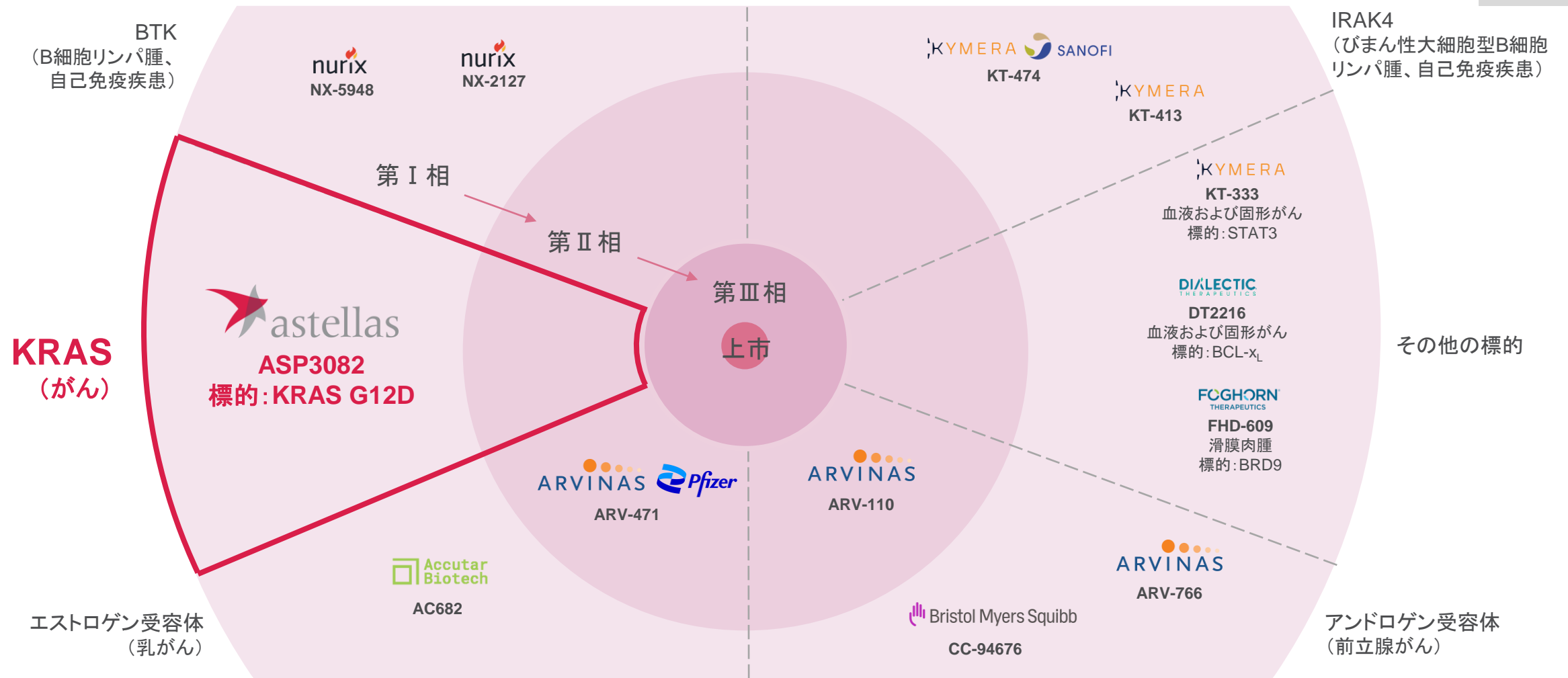
細胞膜や血液脳関門を通過することができ、分子量の大きいモダリティよりも固形がんにおける浸透性が優れていると考えられる (vs. 抗体)



特異性

三者複合体を形成することにより、特定の標的を選択的に分解できる多機能性分子である (vs. 従来の低分子化合物)。疾患/組織特異的なE3リガーゼを活用することで、特定の臓器で選択的に作用させることができる (vs. 環状ペプチド)

タンパク質分解誘導剤の開発状況



参照: Békés M., Langley D.R., Crews C.M. *Nat Rev Drug Discov* 21:181-200 (2022)

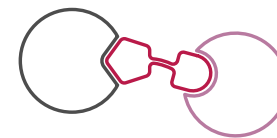
BTK: Bruton's tyrosine kinase, KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, IRAK4: interleukin-1 receptor-associated kinase 4, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3, BCL-x_L: B cell lymphoma-extra large, BRD9: bromodomain-containing protein 9



Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



ASP3082
の製品ポテンシャル



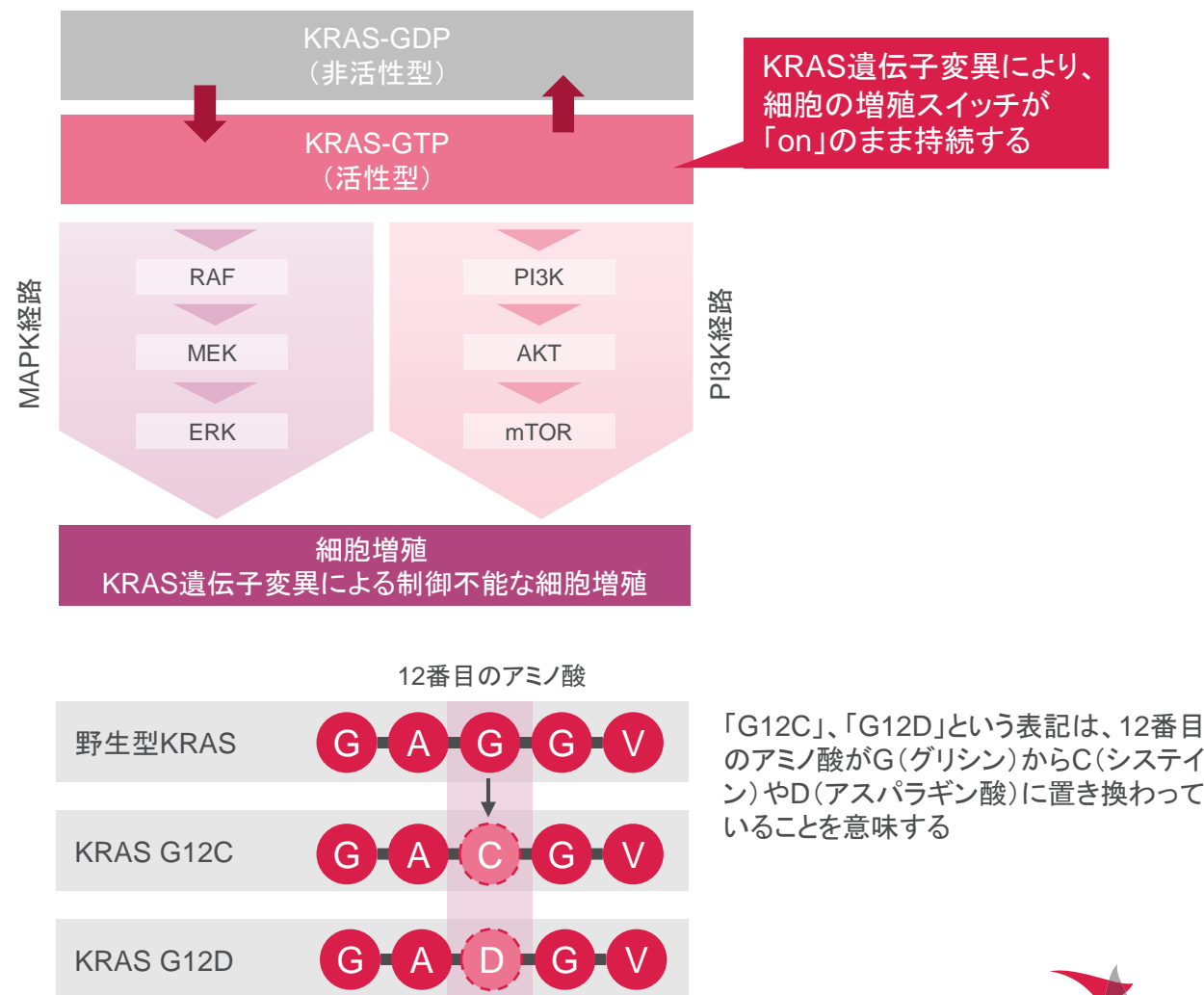
Primary Focusの
応用展開性

RAS遺伝子変異：主要ながん発症要因

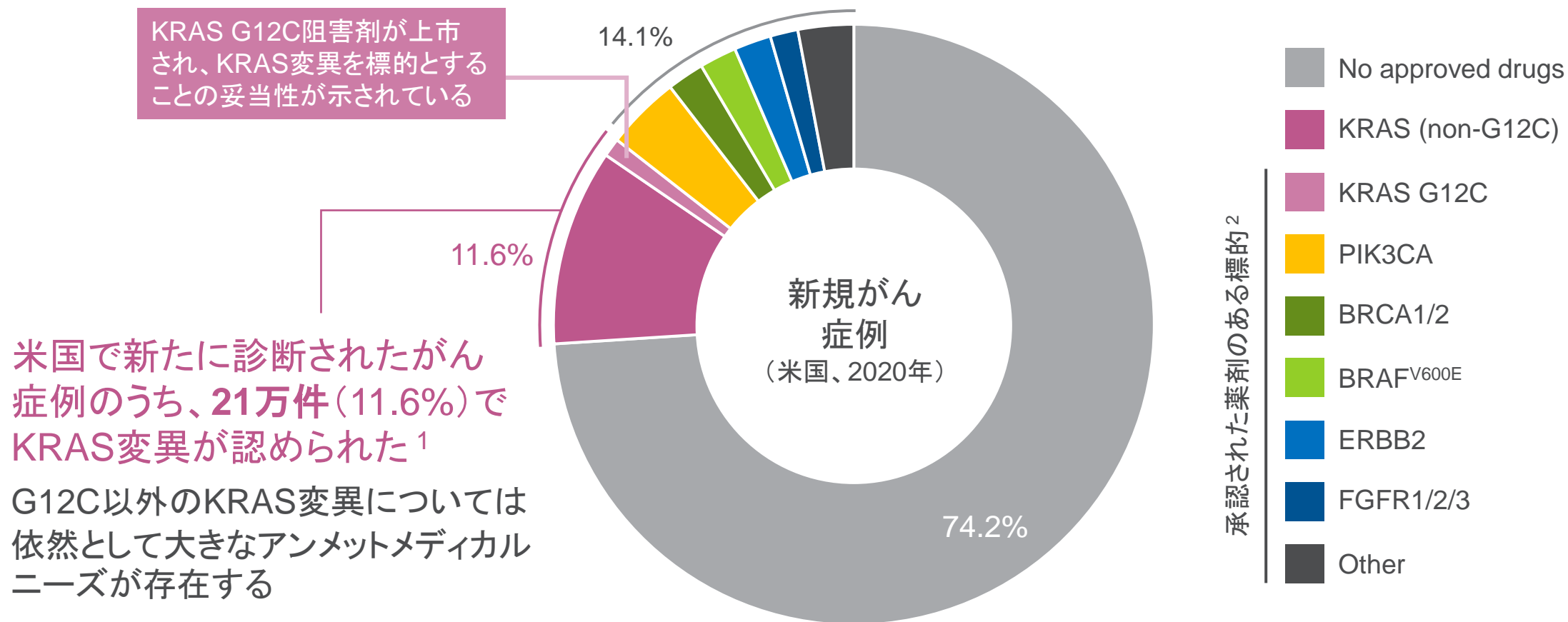
RASタンパク質はシグナル伝達経路やその他の相互作用を制御するGTPaseである

RAS遺伝子変異は主要ながん発症要因の一つであり、KRAS、NRAS、HRASが主に関与する

KRAS変異には複数の種類が存在する



KRAS変異は、がんのアンメットメディカルニーズの充足を目指す上で取り組むべき重要な標的である



年間の新規がん患者: **180万人 (米国)**³

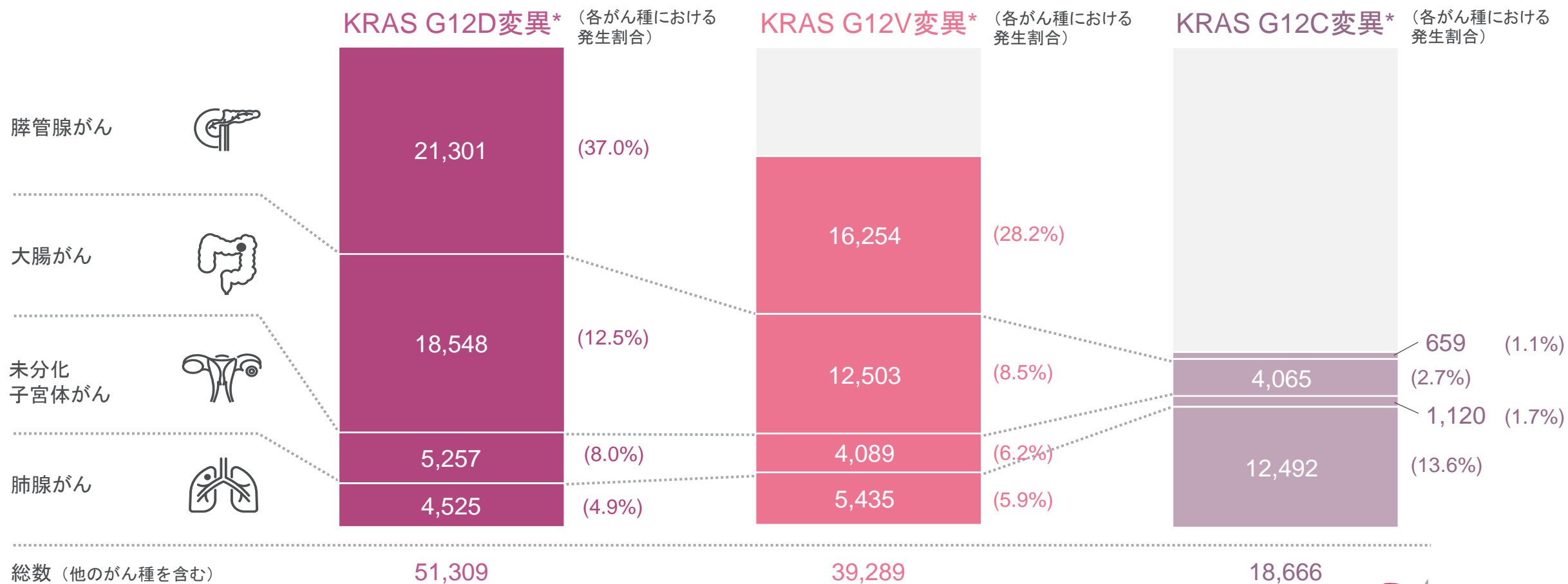


1. Hofmann M.H. *Cancer Discov* 12:924-37 (2022). 2. 薬剤: FDA (米国食品医薬品局) 承認済みの分子標的薬. 3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* (2020).

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, BRCA: breast cancer gene, BRAF: v-rat murine sarcoma viral oncogene homolog B1, ERBB2: Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, FGFR: fibroblast growth factor receptor

主要なKRAS変異のアンメットメディカルニーズ: 標的としての重要性

最も頻度の高いKRAS変異はG12D、G12V、G12C



*米国における年間新規症例数



KRAS G12Dは最も重要かつアプローチの困難な変異の一つである

KRASは、阻害剤が結合するポケットが浅いために機能を阻害することが難しく、新しい治療アプローチが求められている

KRAS G12Cと比較して、KRAS G12Dを阻害することはより困難である

- 最近上市されたKRAS G12C阻害剤は、システイン残基を利用して不可逆的な共有結合を可能にしている
- G12Dを含む他のKRAS変異体にはシステイン残基がなく、結合しても簡単に遊離する

ASP3082はKRAS G12DとE3リガーゼに結合して隣接させ、ユビキチン・プロテアソーム系を介した分解を触媒する

KRAS G12C変異

12番目の
アミノ酸



システインへの変異：
化合物を共有結合させることが可能

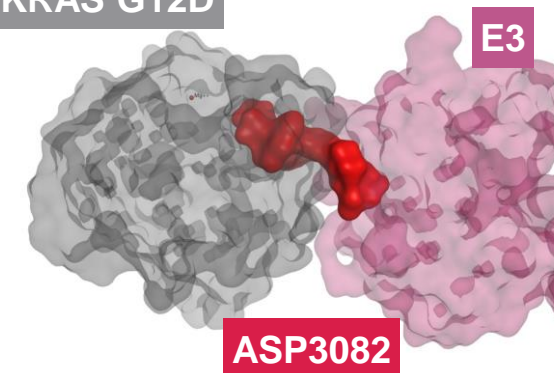
KRAS G12D変異

12番目の
アミノ酸



アスパラギン酸への変異：
強固な結合は困難

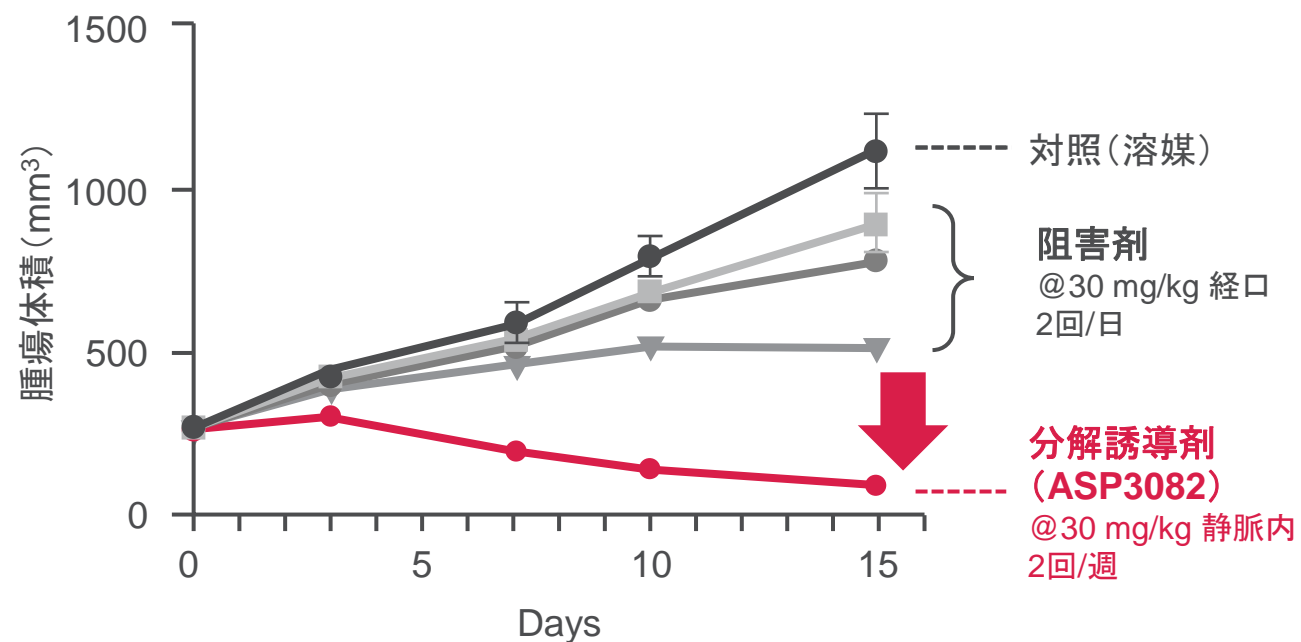
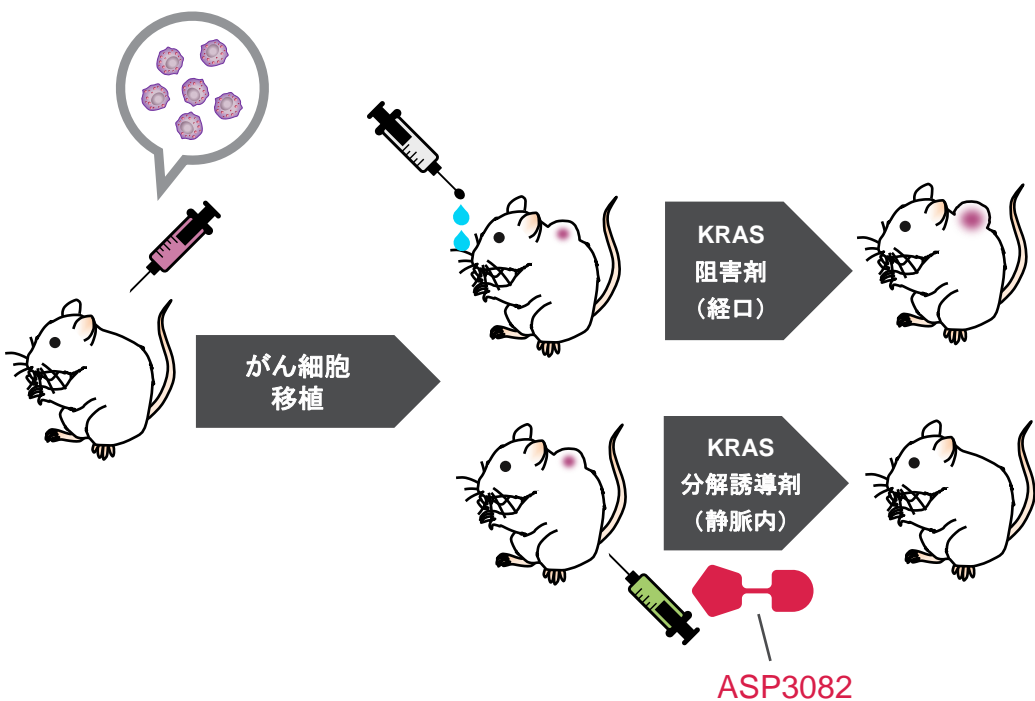
KRAS G12D



ASP3082は阻害剤と比較して優れた抗腫瘍効果を示す(前臨床試験データ)

KRAS G12D変異を有するヒト膵臓がん細胞異種移植マウスモデル

PK-59細胞
(KRAS G12D変異陽性)

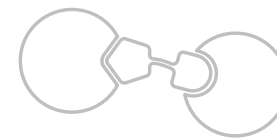




Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



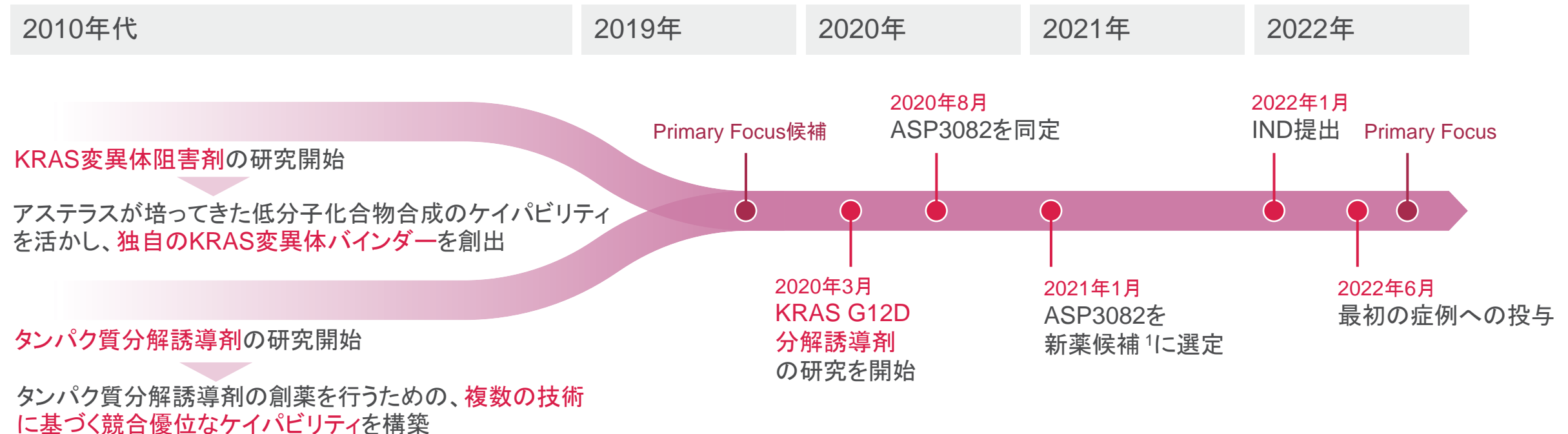
ASP3082
の製品ポテンシャル



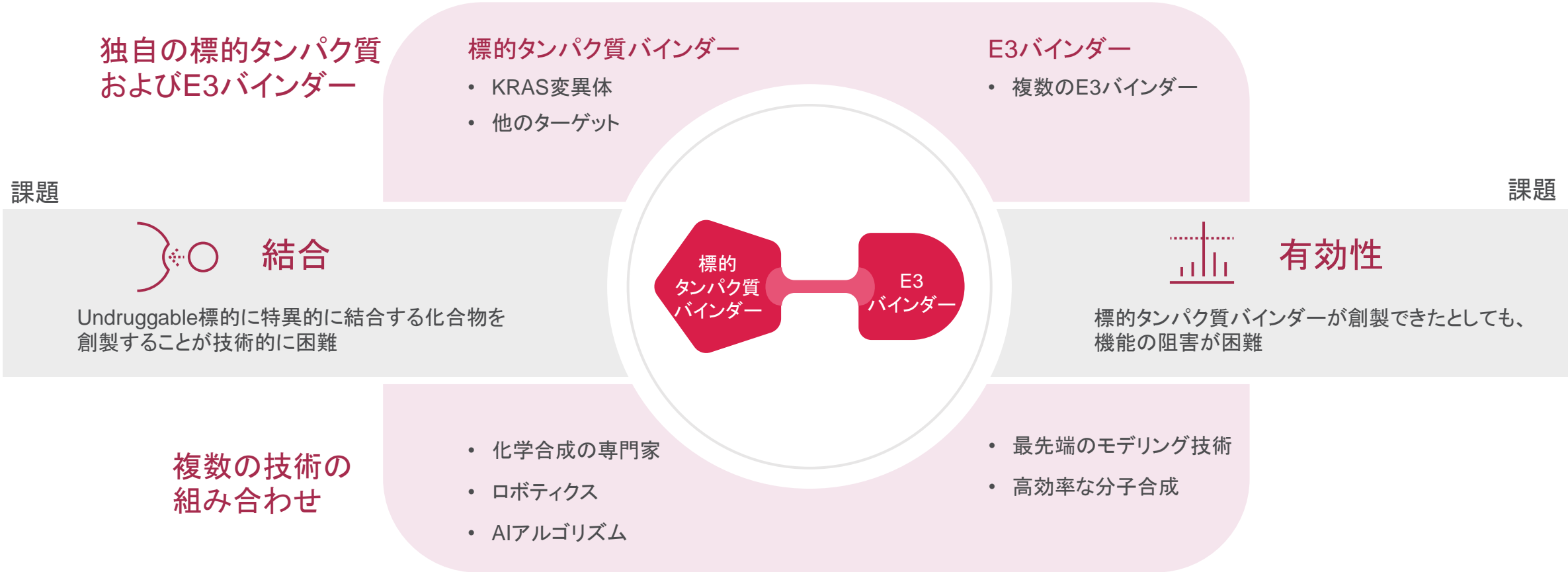
Primary Focusの
応用展開性

アステラスにおけるKRAS G12Dを標的とするタンパク質分解誘導剤の研究の経緯

積み上げてきた独自のバインダーのアセットとケイパビリティを有効活用し、ファーストインクラスを目指すタンパク質分解誘導剤の創出を加速

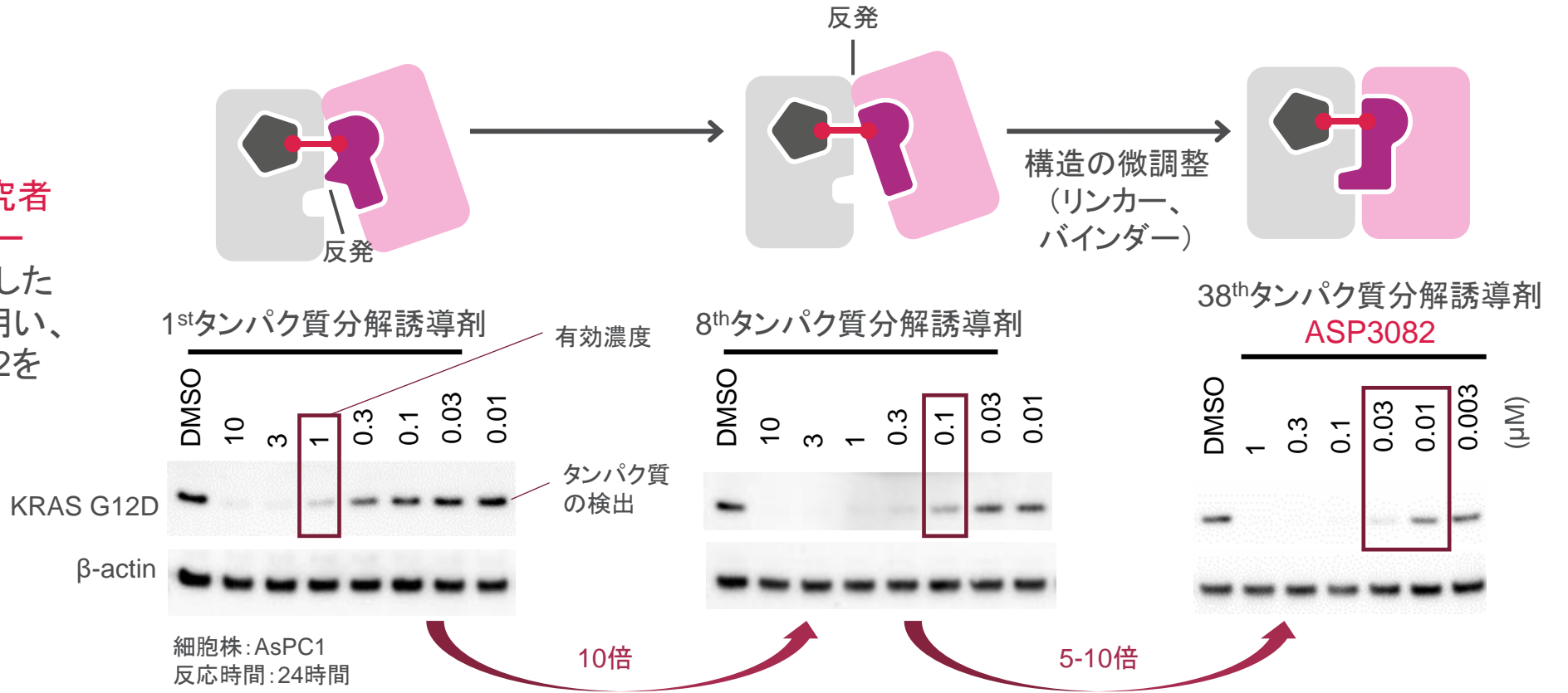


独自のバインダーと複数の技術を組み合わせることで競合優位性を確立し、Undruggable標的を制御可能なタンパク質分解誘導剤の創薬を推進



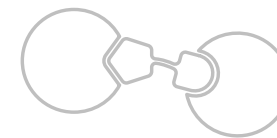
短期間でタンパク質分解活性を向上させ、新薬候補を創出した効率的な最適化プロセス

化合物最適化には、研究者の専門性とコンピューターによるモデリングを統合した効果の高いシステムを用い、わずか5ヶ月でASP3082を創出した





Undruggable標的への
アクセスを可能とする
技術プラットフォーム



ASP3082
の製品ポテンシャル



新規プログラムを
継続的に創出する
ケイパビリティ



Primary Focusの
応用展開性

タンパク質分解誘導剤の様々な疾患における可能性



応用展開

標的タンパク質バインダーを他の標的にアクセスできるように変換することで、複数の適応症や疾患領域への展開が可能になる



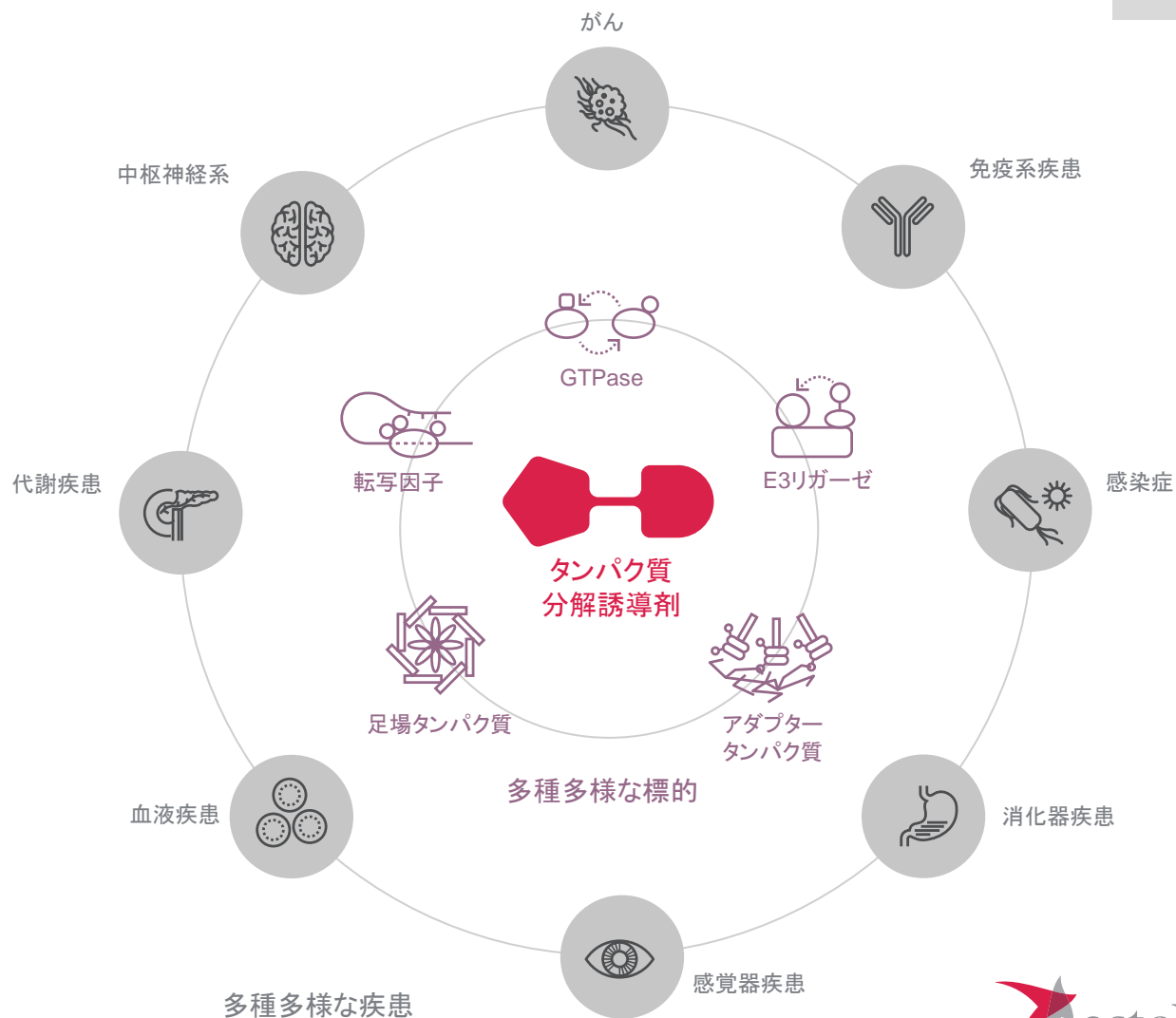
機能強化

E3バインダーを他のE3リガーゼにアクセスできるように変換することで、タンパク質分解誘導剤の特徴を最大限に発揮することができる

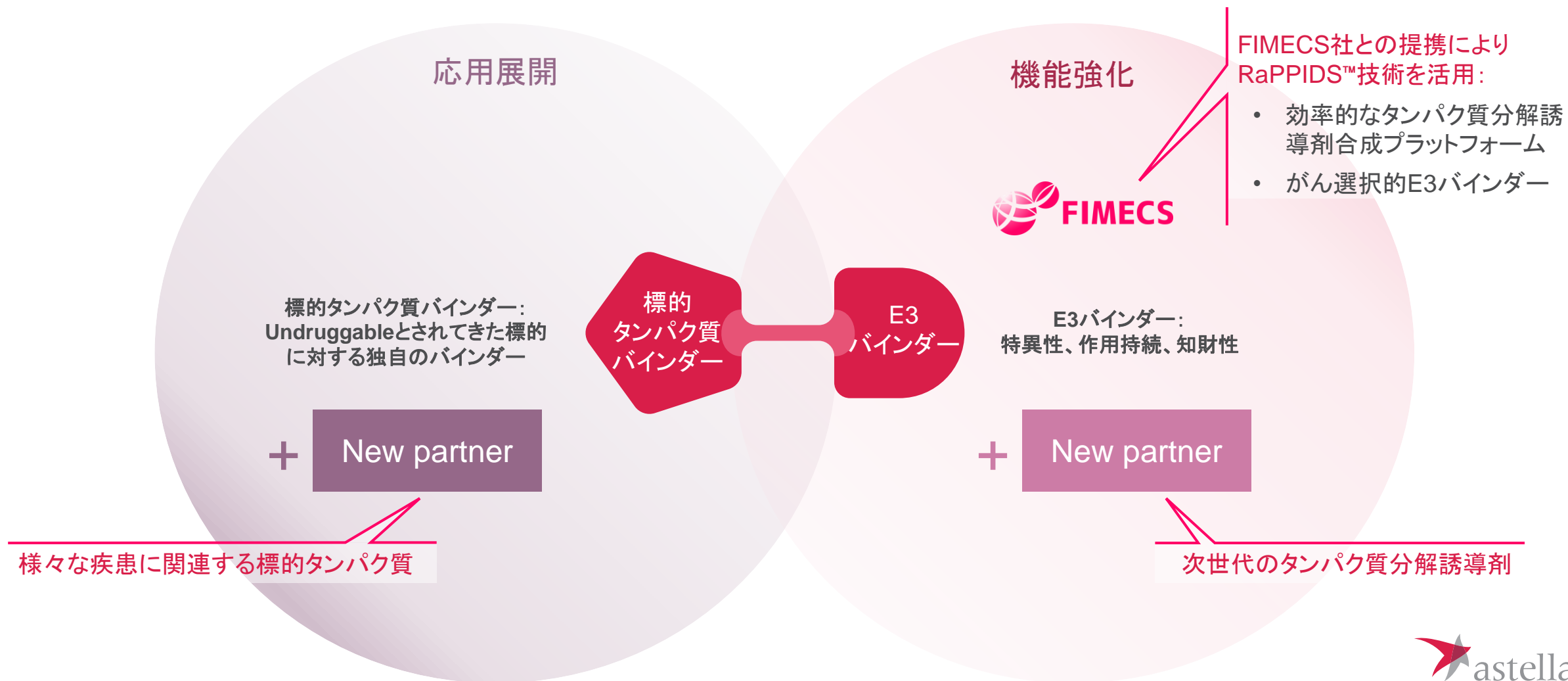


パートナーリング

外部のケイパビリティを積極的に獲得し、社内の専門性と融合させる





革新的なパートナーとの協働により、技術プラットフォームの展開を加速



PRIMARY FOCUS 「標的タンパク質分解誘導」の今後の展開



パイプライン: Undruggable標的を対象とした、差別化された分解誘導剤とそのバックアップ化合物で構成

プログラム	標的タンパク質	対象疾患	ヒット化合物同定	最適化	IND Enabling	第 I 相	マイルストーン	パートナー
ASP3082	KRAS G12D	KRAS G12D+ 固形がん	▶				単剤・用量漸増 パート完了: FY23	
ASP3082バックアップ	KRAS G12D	KRAS G12D+ 固形がん	▶					
pan KRAS分解誘導剤	pan KRAS	KRAS変異+ 固形がん	▶				IND: FY23	
pan KRASバックアップ	pan KRAS	KRAS変異+ 固形がん	▶					
非開示プログラム	非開示	固形がん	▶					
提携プログラム	非開示	がん	▶					 FIMECS
提携プログラム	非開示	がん	▶					 FIMECS
探索プログラム	非開示	がん以外の疾患	▶					

クロージング



志鷹 義嗣
研究担当 (Chief Scientific Officer)

研究組織を機能別・階層型から 目的別・アジャイル型へ改編



目的別にトップレベルの
研究者を配置

現場での意思決定



トップダウンではなく、研究室で専門家
による最適かつ迅速な意思決定

カルチャー・行動の変容



フラットな組織の中、研究
者の独創的な発想や意
欲的な計画が恐れなく共
有され、研究方針に反映



マインドセットの変革が研
究から製造・開発部門に
波及し、記録的な短期間
で臨床試験入りを達成

研究トップによる タイムリーな投資判断



投資効果が目的別に可視化されたことで、
成果に応じたタイムリーな投資強化が可能に

Primary Focusの創出・組織成長の加速化

リードプログラムASP3082のIND (KRAS G12Dを標的として世界
初)、堅牢な後続パイプライン構築に繋がり、競争優位性を確保
できるタイミングでPrimary Focusに選定

戦略ステージ	Primary Focus候補	Primary Focus
実行組織	 ベンチャーユニット がん原遺伝子変異	 リサーチエンジン プロテインデグラダー部門 推進力を強化
研究目標	リードプログラムの創出	開発候補品の創出 複数のプログラムの創出

実行組織がベンチャーユニットからリサーチエンジンに成長・
独立し、より大きく権限委譲

本Primary Focusの領域に積極的に投資し、成長モメンタム
を維持して継続的にプログラムを創出

変化する医療の最先端へ

