



アステラス製薬株式会社

R&D ミーティング

2022年3月9日

イベント概要

[企業名]	アステラス製薬株式会社
[企業 ID]	4503
[イベント言語]	JPN
[イベント種類]	投資家カンファレンス
[イベント名]	R&D ミーティング
[日程]	2022 年 3 月 9 日
[時間]	09:30 – 11:05 (合計：95 分、登壇：58 分、質疑応答：37 分)
[開催場所]	インターネット配信
[登壇者]	6 名 代表取締役社長 CEO 安川 健司 (以下、安川) 代表取締役副社長 経営戦略担当 兼 戦略実装担当 岡村 直樹 (以下、岡村) チーフメディカルオフィサー バーニー・ザイヤー (以下、ザイヤー) 専務担当役員 研究担当 (CScO) 志鷹 義嗣 (以下、志鷹) ジーンセラピー リサーチ アンド テクニカル オペレーションズ部門長 マシュー・プレッチャー (以下、プレッチャー) コーポレート・アドボカシー&リレーション部長 藤井 郁乃 (以下、藤井)

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptasia.com

[質問者名]

シティグループ証券

山口 秀丸

大和証券

橋口 和明

野村証券

甲谷 宗也

シュローダー・インベストメント・マネジメント 佐藤 円香

サポート

日本

03-4405-3160

米国

1-800-674-8375

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス

support@scriptsasias.com



登壇

安川：皆さん、おはようございます。安川でございます。本日はご多用の中、アステラス製薬のR&D ミーティングにご参加いただきまして、誠にありがとうございます。かねてからご案内のとおりに、本日はアステラス製薬の遺伝子治療への取り組みについてご説明いたします。

注意事項

2

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。



Astellas Proprietary Information

資料の2 ページ目は、いつもの注意事項でございます。読み上げは割愛させていただきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



I **イントロダクション**

安川 健司
代表取締役社長CEO

II **遺伝子治療におけるリーディングポジションの確立**

Mathew Pletcher, Ph.D.
Division Head of Gene Therapy Research & Technical Operations

III **遺伝子治療の臨床開発プログラムの現況**

Bernhardt (Bernie) Zeiher, M.D.
Chief Medical Officer



Astellas Proprietary Information

3 ページ目が、本日のアジェンダでございます。

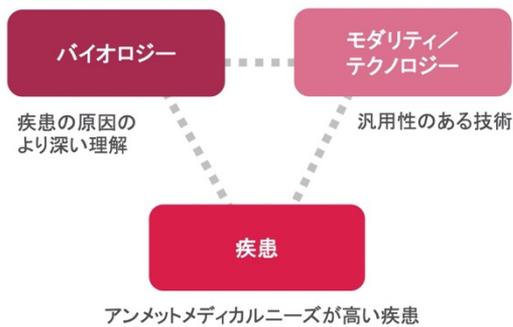
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasiasia.com



遺伝子治療は、疾患の根本原因に直接働きかけることにより、患者さんやその家族、さらには社会全体に様々な価値をもたらす革新的な治療手段となる可能性がある

Focus Areaアプローチ



遺伝子治療をPrimary Focusに選定

- 科学的妥当性
- 実行可能性
- リードプログラムの同定と後続プログラムの可能性

アステラスの遺伝子治療へのコミットメント



1. 2022年半ばにGMP稼働開始予定
CoE: Center of Excellence



Astellas Proprietary Information

まず私から、アステラス製薬が遺伝子治療に取り組む背景について簡単にご説明申し上げます。

きょうお集まりの皆さんには、もうご説明するまでもないことだと思っておりますが、われわれの研究開発戦略は Focus Area アプローチです。疾患の原因となるバイオロジーを特定しまして、これに対応する最も適切なモダリティを選びます。さらに、開発の可能性、それから将来にわたってのアンメットメディカルニーズの大きさを勘案し、新薬の候補を創出するターゲットを決めてまいります。

この三つのポイントがしっかりと組み合わさり、なおかつ研究技術プラットフォームが出来上がり、次々と研究シードが出来上がります。なおかつ、最先端、一番前を走っております化合物、あるいはプロジェクトが臨床段階に入る、すなわち、われわれがつくり上げた IND データパッケージが当局から受け入れられ、臨床段階に進んでよろしいと、こういうお墨付きをいただきますと、われわれはこのエリアを Primary Focus と呼びます。Primary Focus に指定されますと、われわれは経営資源を集中的に投下していくこととしております。遺伝子治療は、この Primary Focus の一つであります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



まず、遺伝子治療の科学的妥当性です。遺伝子治療は、遺伝子の変異または欠損によって起こる遺伝性疾患に対して、その根本的な原因に直接働きかける治療アプローチです。原因と対処法の関連が非常に明確です。

続きまして、実行可能性は、AAV の技術プラットフォームを活用して、継続的にプログラムを創出できるという研究の面、希少疾患領域において、適切な患者選定や試験デザインが組み上げられるという臨床試験を進めていく開発の面、さらには、臨床試験段階から商用段階まで一貫して高品質な原薬、製剤を供給できるという製造の面の全てにおいて、アステラス製薬は高いケイパビリティを保有していると信じております。

Audentes 買収時には、XLMTM を対象として臨床入りしておりました AT132 だけではなく、ポンペ病を対象とする AT845、さらには、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とするプログラムなど、アンメットメディカルニーズが非常に高いさまざまな疾患を対象とする複数の後続プログラムを得ることができました。

スライド下段には、これまでの取り組みについて簡単に図示しております。Audentes 買収以前にも、つくばの研究所では遺伝子治療の探索的な研究が行われておりました。この際に、高品質な遺伝子治療の製造という課題に直面しておりました。

2020 年に Audentes を買収いたしまして、高い製造能力を自社内に取り込むことに成功し、遺伝子治療への取り組みが大きく加速いたしました。その後も積極的に投資を継続し、昨年 4 月には遺伝子治療の Center of Excellence として、Astellas Gene Therapies、AGT を発足させ、研究開発から製造、商業化まで一貫して推進できる体制を組み上げました。

さらに、本年の 5 月にはノースカロライナ州サンフォードに大規模製造施設のオープンを予定しております。これによりまして、商用の規模までをカバーできる GMP の施設を持てることとなります。

今後もアステラス製薬では、これまで獲得し培ってきたケイパビリティを最大限に活用し、また発展させ、遺伝子治療へのコミットメントを続けてまいります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptasia.com



遺伝子治療におけるリーディングポジションの確立

- 遺伝子治療の基礎
- 遺伝子治療におけるアステラスのケイパビリティ

Mathew Pletcher, Ph.D.
Division Head of GT-RTO



遺伝子治療の臨床開発プログラムの現況

- AT132: 現況アップデートおよび今後の進め方
- AT845: プログラム概要および
FORTIS試験の最新データ

Bernhardt (Bernie) Zeiher, M.D.
Chief Medical Officer



GT-RTO: Gene Therapy Research & Technical Operations

Astellas Proprietary Information

6 ページ目です。

本日、2人から、研究あるいは臨床についての発表をしてもらいます。AGTのジーンセラピー リサーチ アンド テクニカル オペレーションズのヘッドであるマットからは、研究の基礎、遺伝子治療の基礎をまず説明してもらった後、アステラスがこの分野で有しているケイパビリティや強み、さらに今後の研究の方向性について包括的に説明してもらいます。

その後に、バーニーから、現在進行中の臨床試験プログラムである AT132 および AT845 の現状を説明いたします。

それでは、マットにバトンタッチしたいと思います。マット、よろしくお願ひします。

プレッチャー*：安川さん、ありがとうございます。マシュー・プレッチャーです。アステラスのジーンセラピー リサーチ アンド テクニカル オペレーションズの Division Head を務めています。本日、遺伝子治療の環境、そして、この分野におけるアステラスのユニークなアプローチとケイパビリティについてお話しできることをうれしく思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



アステラスが目指すもの

可能性の限界を広げ

これまでに類を見ない
革新的な遺伝子治療薬を
探索、開発、提供し

様々な疾患領域で
患者さんの人生を変える



Astellas Proprietary Information

8 ページをお願いします。

仕事を始めて、ほとんど遺伝子治療、希少疾患への仕事に携わってきました。また、個人的にも自分の娘を通じて、そのインパクトに感銘を受けてきました。娘は希少遺伝子疾患で視力を失っています。遺伝子治療は多くの疾患の治療を変革する可能性を秘めており、本当に患者さんの人生を変える価値を持っていると、私は強く信じています。

アステラスでは、この革新的な研究領域の大きな潜在的可能性に対して深いコミットメントをしています。今までとは違う考え方をし、この分野のリーディングプレーヤーとなるためのケイパビリティを継続的に高めていくことが必要です。

われわれが遺伝子治療におけるリーディングポジションを確立する中で、ユニークなポジションを確保し、この複雑な領域を進んでいくのに必要なケイパビリティをどのように構築しているかについて、本日はお話ししたいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



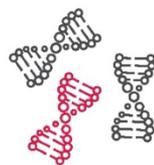
遺伝性疾患の多くは希少であり、治療が複雑で治療法の選択肢が限られているか存在しないため、生活の質および寿命を著しく低下させる¹

世界中で3億人が希少疾患を抱えながら暮らしている
そのうち70%は遺伝子の異常が要因であり、生まれつきのものがほとんどである²

遺伝性疾患の原因³:



1つの遺伝子の突然変異
(単一遺伝子疾患)



複数の遺伝子
(多因子遺伝性疾患)



遺伝子変異と環境要因の
組み合わせ



遺伝子を運ぶ染色体の
損傷



1. Cohen, J. & Biesecker, B. *American Journal of Medical Genetics Part A* 152A, 1136-1156 (2010)., 2. Nguengang Wakap, S. et al. *European Journal of Human Genetics* 28, 165-173 (2019)., 3. *National Human Genome Research Institute* (2022). at <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>.

9 ページです。

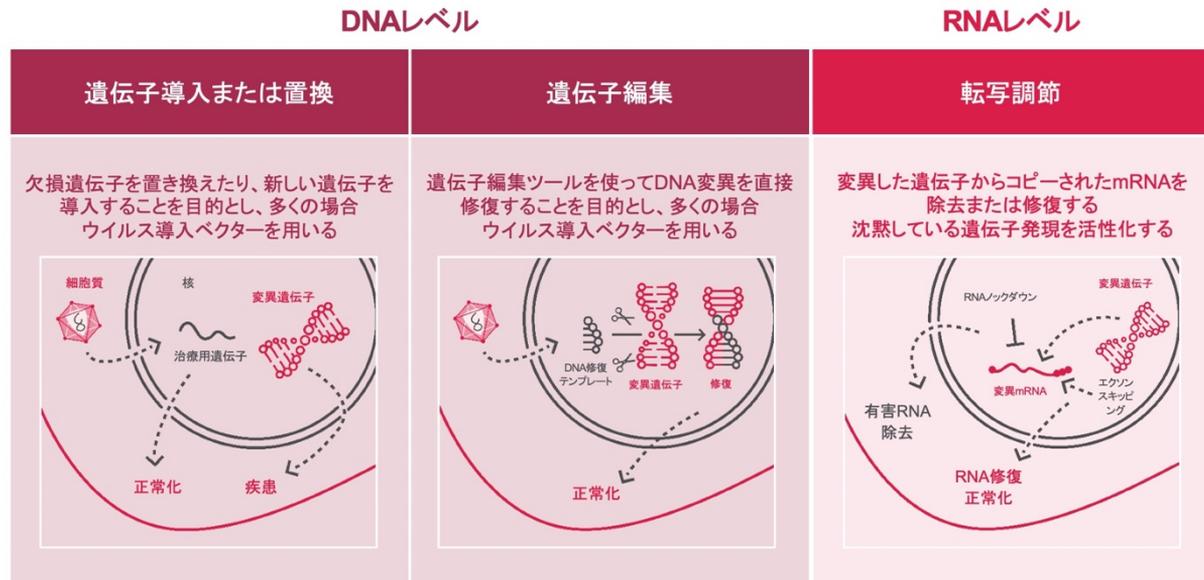
遺伝子疾患とはどういう意味でしょうか。遺伝子疾患は人の DNA の変化によって引き起こされます。DNA はタンパク質をつくるコードを提供します。タンパク質は体内の機能のほとんどを行う分子です。DNA の一部が変化すると、DNA がコードするタンパク質も影響を受け、正常な機能を行えなくなることがあります。

これが体内の細胞のバイオロジーを大きく変え、遺伝子疾患につながる可能性があります。単一遺伝子による希少疾患は治療選択肢がほとんど、あるいは全くない、生命を脅かす疾患です。われわれが臨床プログラムで取り組もうとしている疾患、X連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM) や、ポンペ病がまさにそうです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

アプローチ¹



DNA:デオキシリボ核酸、RNA:リボ核酸、mRNA:メッセンジャーRNA
1. Wang, D. & Gao, G. *Discovery Medicine* 18, 151-156 (2014).

Astellas Proprietary Information

10 ページです。

疾患原因となる変異の同定が、新しい遺伝子治療をつくる最初のステップです。疾患と関連する変異を同定したら、対応する遺伝子産物、タンパク質の機能がどのように変化するか検討し、遺伝子治療のアプローチが疾患治療に適切かどうかを判断します。

遺伝子治療に通常使われている主なアプローチは三つあります。遺伝子導入または遺伝子置換は、変異遺伝子の野生型、変異型コピーを非機能性遺伝子に導入するものです。このアプローチは、単一遺伝子の劣性、機能喪失型変異による疾患なら、野生型の遺伝子を加えて戻せば正常機能を回復し、病態を緩和できるという概念に基づいています。

遺伝子編集は酵素、特に特異的 DNA 配列を標的とするために改変されたヌクレアーゼを使って、DNA 鎖に切れ込みを入れ、既存の DNA を除去し、代替りの DNA を挿入する、または、意図的に既存の DNA を破壊して治療効果を生み出すことができるようにするものです。この編集メカニズムは、DNA だけではなく mRNA も標的にできます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



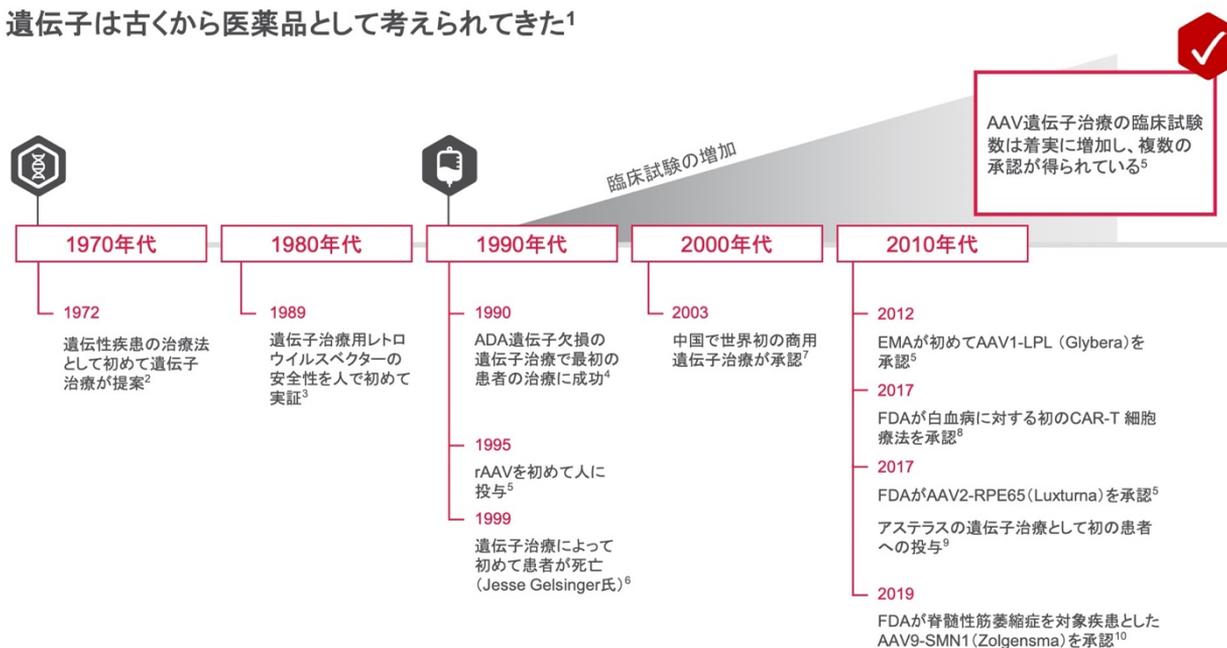
最後に、遺伝子治療は転写調節によって遺伝子の発現をオン、オフすることもできます。このアプローチは、疾患が毒性タンパクの発現によって起きる場合や、ゲノムに治療遺伝子が既に存在しているけれども正常な発達のプロセスの一環として発現していない場合に有益なアプローチです。

遺伝子治療は、そのプラットフォームの柔軟性により、幅広い疾患を標的とすることができる可能性を持っています。疾患の根本的な原因に直接働きかけることができ、患者さんに大きな、ポジティブな、長期的なヘルスベネフィットをもたらす、長期ケアの必要性を軽減することができます。これは、かなりの医療、経済、社会的な価値を意味し得るものです。特に XLMTM がそうです。患者さんの最大 90%が人工呼吸器の使用や 24 時間体制の長期ケアを必要としています。

遺伝子治療薬開発の急速な進展と知見の蓄積

11

遺伝子は古くから医薬品として考えられてきた¹



AAV: アデノ随伴ウイルス, ADA: アデノシデアミナーゼ, rAAV: 改変アデノ随伴ウイルス, EMA: 欧州医薬品庁, FDA: 米国食品医薬品局, CAR: キメラ抗原受容体

1. Wang D, Gao G. *Discov Med* 2014;18:67-77. 2. Wirth T, et al. *Gene* 2013; 525(2):162. 3. Cornetta K, et al. *Nature Gene Therapy* 2005;12:S28-S35. 4. Blaese RM, et al. *Science* 1995;270(5235):475-80. 5. Wang D, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:358-78. 6. Sibbald B. *CMAJ* 2001;164(11):1612. 7. Pearson S, et al. *Nature Biotechnology* 2004;22:3-4. 8. www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm574154.htm; accessed July 2020. 9. Audentes Therapeutics Announces Dosing of First Patient in ASPIRO, a Phase 1/2 Clinical Trial of AT132 for the Treatment of X-Linked Myotubular Myopathy. 10. www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/Zolgensma; accessed July 2020.

Astellas Proprietary Information

11 ページをお願いします。

初めて遺伝子治療が提案された 1972 年以降、長い道のりを進んできました。臨床試験や承認の数が大幅に増加していることは、業界が患者さんのために遺伝子治療を実現しようと焦点を当ててきたことを示しています。20 年で、議論から人の疾患治療における実証された応用まで進んできました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasiasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

この20年間、承認のペースは加速し、2003年には中国で最初の商用遺伝子治療が提供されました。2017年には白血病に対するCAR-T細胞療法、視力喪失、失明に対するLuxturnaが承認されました。2019年には2歳未満の小児のSMA、脊髄性筋萎縮症の治療薬として、ZolgensmaがFDAによって承認されました。

成功もありますが、まだ初期段階の研究分野です。この道のりには、挑戦や挫折、後退もありました。1999年、遺伝子治療のコミュニティは悲劇に直面しました。Jesse Gelsingerさんが、アデノウイルスベースの遺伝子治療の治験で死亡しました。

20年後の進歩はどのようなものになるのでしょうか。まだ克服すべき障壁はあると認識していますが、この分野ではイノベーションの精神で集団として学びながら前進しています。アステラスは自分の役割を果たし、もっと多くの人生を変える治療を今後も提供していくことにコミットしています。

AAVは遺伝子治療薬の送達に最も有望で汎用性の高いウイルスベクターの1つである

12

アデノ随伴ウイルス(AAV)は、ヒトの細胞に感染・侵入することができる**天然由来のウイルス**病気を引き起すことは今まで報告されておらず、魅力的かつ効率的な遺伝子治療用ベクター¹



- AAVのゲノムを容易に除去し、目的の治療用遺伝子に置き換えることが可能¹
- 幅広い組織指向性と高い導入効率
- rAAVはゲノムに組み込まれることなく遺伝子を導入するため、挿入変異のリスクがほとんどない²
- 非分裂細胞内で長期的な安定性および持続的なタンパク質産生が期待できる¹



AAV: アデノ随伴ウイルス、rAAV: 改変アデノ随伴ウイルス
1. Wang, D., Tai, P. & Gao, G. *Nature Reviews Drug Discovery* 18, 358-378 (2019); 2. Naso, M., Tomkowicz, B., Perry, W. & Strohl, W. *BioDrugs* 31, 317-334 (2017).

Astellas Proprietary Information

12 ページをお願いします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



遺伝子治療の可能性を解き放つ鍵は AAV、アデノ随伴ウイルスベクターの発見でした。AAV は現在、人のさまざまな疾患を治療するために、in vivo で遺伝子を送達するリーディングプラットフォームです。ヒトやヒト以外の霊長類を含め、複数の種で見つかっています。

AAV 自体は人の病気を引き起こすことはないというのが現在のコンセンサスであり、遺伝子治療を行うための効率的なベクターとなっています。AAV ベクターで送達される DNA は極めて安定していて、何年にもわたって持続的な発現を示しますが、通常、細胞の DNA に組み込まれることはなく、挿入変異の可能性は限定的です。

また、これらのベクターはさまざまな分裂細胞、非分裂細胞に感染することができ、アデノウイルスのような前の世代の遺伝子治療ベクターよりも免疫原性が少ないことが分かっています。広範な細胞タイプのケース導入ができる、導入効率が相対的に高いというメリットもあります。これは、遺伝子導入の能力のことです。

こういった理由から、アステラスは遺伝子治療プラットフォームとして、AAV テクノロジーに焦点を当てています。現世代の AAV の最適化に取り組みつつ、次世代のテクノロジーの探索への投資も行っています。

サポート

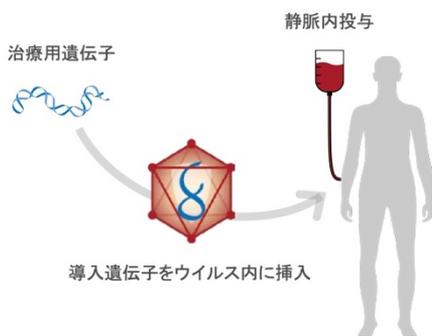
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



主な2つの戦略: *in vivo*または*ex vivo*送達

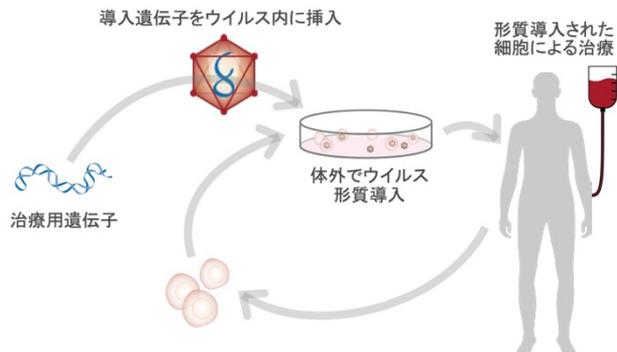
In vivo (生体内)

1回の静脈内投与でベクターを患者に直接投与
 遺伝子挿入を起こさずに細胞の形質転換が長期間
 維持される
 主にAAVベクターが使用される



Ex vivo (生体外)

患者細胞の採取
 ↓
 培養液中でベクターにより形質転換
 ↓
 遺伝子組換え細胞を患者に投与



AAV: アデノ随伴ウイルス
 Collins, M. & Thrasher, A. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 282, 20143003 (2015).



Astellas Proprietary Information

13 ページです。

遺伝子治療の投与形態として、主に二つのアプローチがあります。in vivo と ex vivo です。in vivo の遺伝子治療では、治療用遺伝子を搭載したウイルスを患者さんの生体内に投与します。AAV ベクターによって送達された DNA は、細胞に生涯ずっと存在可能なため、長期の発現が必要な in vivo の試験でよく使われます。

それに対し、ex vivo の遺伝子治療では、患者さんから細胞を採取し、その後、治療用遺伝子を搭載したウイルスによって生体外で形質導入を行います。そして、形質導入された細胞を患者さんに戻します。アステラスが主に焦点を当てているのは、in vivo ベースの遺伝子治療投与方法です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



	 神経筋疾患	 中枢神経疾患	 眼疾患	 その他
<p>神経筋疾患を対象とした全身投与プログラム、および中枢神経疾患・眼疾患を対象とした局所投与プログラムを含む幅広いポートフォリオ</p>	AT132* (X連鎖性ミオチューブラーミオパチー)	AT808 (フリードライヒ運動失調症)	A1015 (原発開放隅角緑内障)	ADR (D型肝炎ウイルス感染)
	AT845 (ポンペ病)	HUB (ハンチントン病)	TFB (萎縮型加齢黄斑変性、Stargardt病)	
	AT753 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)	DAD (アンジェルマン症候群)	GTSG (Stargardt病)	
	AT702 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)	GTFX (脆弱X症候群)		
	AT751 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)			
	AT466 (筋強直性ジストロフィー)			
	MDL-201			
	MDL-202			

*臨床試験差し止め中 (clinical hold)

これらのプログラムは開発中であり、まだ安全性と有効性が確立していない。規制当局から承認を取得したり、開発中に市販されるという保証はない



Astellas Proprietary Information

14 ページをお願いします。

われわれの目標は、一連の革新的、画期的な遺伝子治療を、今後、成功裏に患者さんに届けることです。アステラスでは、差別化された広範なパイプラインは、AAV ベースの遺伝子送達テクノロジーにおけるわれわれの深い知識と経験によって強化され、アステラス Focus Area アプローチによって導かれています。

これは、患者さんにとって革新的な価値を持つ新しい治療プラットフォームやイノベティブな製品を提供することができる、持続可能で拡大可能な創薬ケイパビリティを構築するデザインになっています。

臨床開発段階に、二つの候補があります。XLMTM を対象とする AT132 は現在臨床試験差し止め中、そして、ポンペ病を対象とする AT845 です。また、研究段階で他の希少神経筋疾患、中枢神経疾患、眼科の疾患を含め、多くの領域にわたる持続可能なポートフォリオを構築すべく取り組んでいます。より一般的な疾患やより大きな患者集団にも、近い将来拡大するのが目標です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



二つのキーププログラムであるアンジェルマン症候群を対象疾患とする DAD、フリードライヒ運動失調症を対象疾患とする AT808、そして、その初期データの一部について、この後説明します。今後、より幅広いパイプラインについてもアップデートできることを楽しみにしています。

研究プログラム紹介 – DAD 対象疾患：アンジェルマン症候群

15

疾患の背景



アンジェルマン症候群：
重度の認知障害、運動失調、発作、自閉行動などを特徴とする神経発達障害
寿命は正常だが、生涯にわたるケアが必要¹



患者数：
約60,000~100,000人と推定（欧州、米国、日本）¹



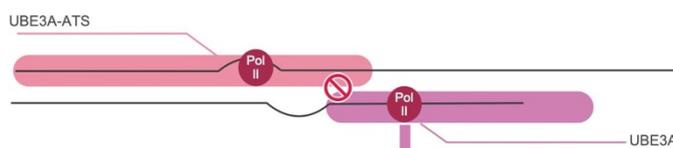
父方のUBE3Aは神経細胞内でゲノム
刷り込みされて発現しないため、母方の
UBE3Aの発現に依存している²
母方UBE3Aの後天的な欠損またはコー
ディング変異により発症する



UBE3A-ATSを抑制することで、父方
UBE3Aを再活性化するアプローチによる
治療を目指す

研究プログラム DAD – 3つのアプローチ

UBE3Aゲノム刷り込みのメカニズム



1. ZFPがUBE3A-ATSに結合し転写を阻害する

AAVによって送達される遺伝子はUBE3E-ATSに結合するジンクフィンガータンパク質 (ZFP) をコードしており、父方UBE3Aの抑制を解除する

2. miRNAによりUBE3A-ATSを切断しPol IIを遊離

miRNAがUBE3A-ATSを切断し、RNAポリメラーゼII (Pol II) を遊離させることにより、父方のUBE3Aを発現させる

3. MsgRNA (poly Aがターゲット) によりUBE3A-ATSを分解する

Poly Aを標的とするModified single guide RNAによりUBE3A-ATSの転写を停止させる



AAV: アデノ随伴ウイルス, Pol II: RNAポリメラーゼ II, ZFP: ジンクフィンガータンパク質, miRNA: マイクロRNA, MsgRNA: Modified single guide RNA

1. NORD (National Organization for Rare Disorders) (2022). at <https://rarediseases.org/rare-diseases/angelman-syndrome/>, 2. Khatri, N. & Man, H. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 12, (2019).

Astellas Proprietary Information

15 ページです。

この機会を使って、重要な研究プログラムのうち、アンジェルマン症候群を対象疾患とする DAD と、フリードライヒ運動失調症を対象とする AT808 についてお話ししたいと思います。

まず、アンジェルマン症候群を対象とする DAD についてです。アンジェルマン症候群は、UBE3A 遺伝子の母方コピーの形質または機能喪失によって起きる、遺伝性神経学的希少疾患です。重度の発達遅滞、学習障害、失語またはそれに近い状態、随意運動の協調ができない運動失調症、手足のけいれん様の動きを伴う振戦、独特な行動パターンが特徴です。発作、睡眠障害、摂食困難などの追加的な症状が起きることもあります。

現在、アンジェルマン症候群の治療は対症療法、支持療法で、疾患の中核症状に大きな影響を与える根本的な治療薬は承認されていません。しかしながら、ニューロサイエンスや遺伝子治療のテク

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ニックの進歩は、この疾患に対する意義のある治療を提供できる可能性を持っています。アステラスは複数のベクター化アプローチによって、UBE3A の発現を回復する方法を研究しています。

通常は、UBE3A の母方コピーのみが発現します。つまり、ほとんどのアンジェルマン症候群の患者さんでは、健常だが発現していない父方の遺伝子コピーが存在するという意味です。われわれが現在検討しているアプローチは、全て UBE3A-ATS の阻害によって、機能的な父方 UBE3A を再活性化させようというものです。この多面的な探索は、AAV の汎用性、そして、この重篤な疾患の治療法特定に対するわれわれのアプローチの汎用性を示しています。

研究プログラム紹介 – AT808

対象疾患：フリードライヒ運動失調症

16

疾患の背景



フリードライヒ運動失調症：
進行性の神経変性運動障害で、
多くは10～15歳で発症する
フラタキシン (FXN遺伝子) の機能
喪失変異が原因¹



患者数：
最も一般的な遺伝性運動失調症で、
全世界で約15,000～20,000人と推定²



特徴：
随意運動を調節する能力の低下による不安定な姿勢、頻繁な転倒、進行性の歩行困難²



承認された治療薬はない



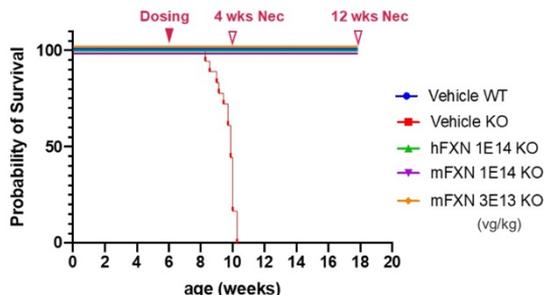
主な死因は疾患由来の心筋症³

研究プログラム AT808

– FXNを患部組織で発現させるAAV遺伝子治療



有効性試験では、マウス心臓における病態の改善が確認された⁴



- FXNトランスジーンタンパク質の発現を免疫組織化学染色およびウエスタンブロットングで検出
- 死亡率、心臓の駆出率および線維化を改善



FA:フリードライヒ運動失調症、AAV:アデノ随伴ウイルス、bp:塩基対、ITR:Inverted terminal repeat、hPGK:Human phosphoglycerate kinase、hFXNco:Codon-optimized human Frataxin、LpA:late polyadenylation、SV40:Simian virus 40、Nec:Necropsy、WT:野生型、KO:ノックアウト、hFXN:ヒトフラタキシン、mFXN:マウスフラタキシン
1. Koepfen, A. *Journal of the Neurological Sciences* 303, 1-12 (2011) 2. *NORD* (2022) at <https://rarediseases.org/rare-diseases/friedreichs-ataxia/>
3. Weidemann, F. et al. *Journal of Neurochemistry* 126, 88-93 (2013). 4. Astellas data on file.

Astellas Proprietary Information

16 ページをお願いします。次に、フリードライヒ失調症の治療薬について見ていきたいと思えます。

フリードライヒ失調症は、遺伝性の進行性神経変性運動障害で、典型的な発症年齢は 10 歳から 15 歳です。遺伝子、フラタキシンが発現しないことによって起こります。この疾患は、随意運動の調整能力の障害を特徴としています。心筋症も併発し、患者の 60% が心機能障害で死亡しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



現在、承認された治療法はありませんが、手術、理学療法、作業療法、言語療法により、できるだけ進行を遅らせることを目指しています。アステラスが研究している AT808 は、FXN 遺伝子を患部組織で発現させる AAV ベクターを用いた遺伝子治療薬です。このコンストラクトは、高レベルのフラタキシンによる潜在的な毒性を減らすために選択されました。ヒト PGK プロモーターは、他のオプションと比較してどこにでもあり、深い発現であることから選択されました。

私たちは、まず重症マウス疾患モデルで PoC 試験を行い、グラフにあるように、心不全で 8 から 10 週で死亡したことを確認しています。われわれはこの死亡率を改善し、心臓の駆出率や心臓の線維化の低下を実証しました。この FXN コンストラクトで、また、FXN トランスジーンタンパク質の発現が、免疫組織化学染色、ウエスタンブロッティングにより、心臓で検出されました。

**遺伝子治療における先進的な分野には
特有の複雑さがあり、アステラスだけでは
乗り越えることができない**

十分に解明されていない希少疾患という
未知の領域に取り組んでおり、学びながら
前進している

患者さんに治療法を届けるためには、
業界を超えた連携と情報の共有が必要

次です。

この急速な分野の進歩とともに、私たち自身の進歩を見ることはとても重要です。しかし、これはまだ比較的新しい分野で、皆が未知の領域を進めながら絶えず学び、成長しているところです。ア

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



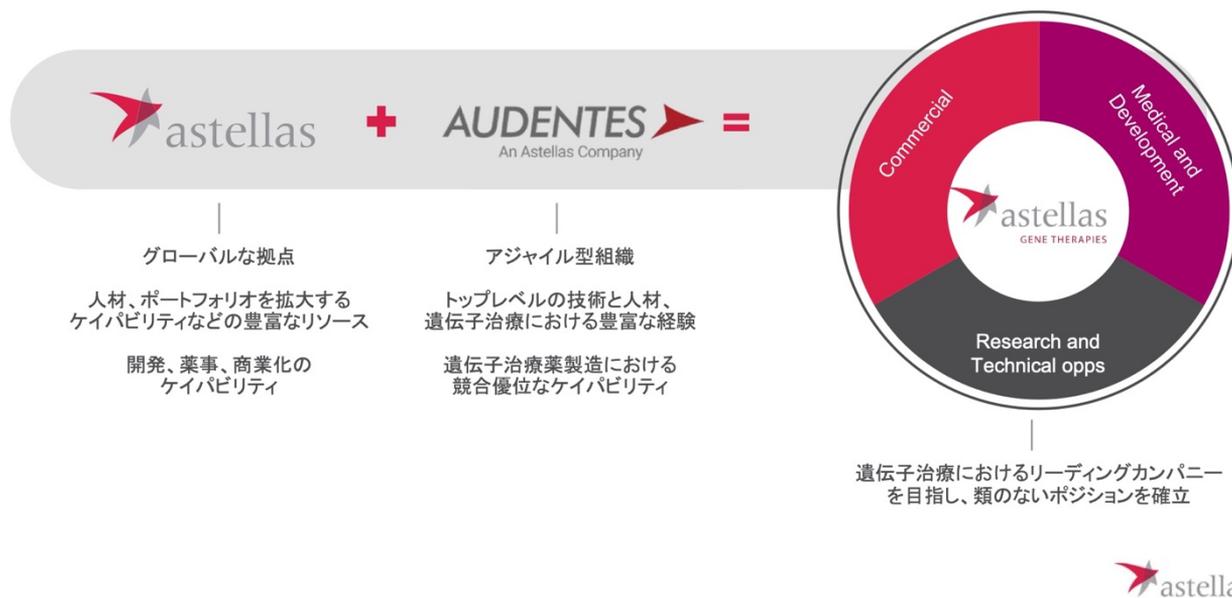
ステラスとして、患者さんに革新的な治療法を提供することの本質的な難しさと高いリスクを認識しています。

画期的な科学の進歩の一環として予想される、後退、セットバックもあるかもしれませんが、そこから学ぶことに全力を注いでいます。イノベーションを実現し、患者さんのために限界を押し広げる、そのためにアステラスは長期戦略を構築し、科学を理解し、必要な専門知識と能力を構築、強化します。そして、ステークホルダー、患者さん、支援団体、医療従事者、規制当局、開発パートナーと緊密に連携する時間を確保しています。

私たちは、遺伝子治療は希望に満ちた新たなフロンティアを迎えていると確信しています。チームの知識と専門性、そして、最先端のケイパビリティを組み合わせることで、遺伝子治療の可能性を大きく変えることができると考えています。

2021年4月に発足したASTELLAS GENE THERAPIESは バイオテックと製薬会社の強みを併せ持つ組織

18



astellas

Astellas Proprietary Information

次です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

Audentes 社の買収は、遺伝子治療における当社の積極的なパートナーシップの証しであり、この分野で確立されたリーダーになるという野心において重要な戦略的行動でした。さらに、治療法を必要とする患者さんに治療法をつくり提供するケイパビリティ、これが中心にあります。

Astellas Gene Therapies は、Audentes の業界をリードする遺伝子治療の自社製造能力、革新的な科学的アプローチ、遺伝子治療のノウハウ、そして、それとわれわれのグローバルなフットプリント、リソース、主要な開発、薬事、商業化の能力が統合されています。

さらに、この買収により、開発、研究、技術、オペレーション、商業化の各機能で 400 人を超える情熱的で献身的な専門の科学者、研究者、業務専門家のチームを招集することが可能となりました。これが、この非常に競争の激しい分野で可能となったのです。

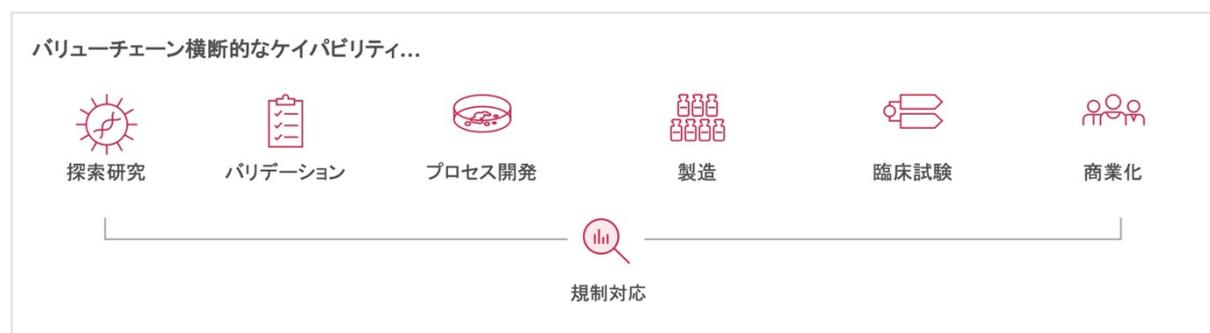
さらに、Audentes 社とアステラス製薬のパイプライン、これはその他の Primary Focus を含みますが、これを組み合わせることで、より一般的な疾患やより多くの患者さんを対象とした新たな治療選択肢を検討することが可能になります。これらにより、遺伝性疾患の患者さんに革新的な治療法を提供できる体制が整ったと考えています。

革新的なサイエンスを大規模なオペレーションに転換し、世界中の患者に届ける

19

遺伝子治療の進展に向けた**長期的なコミットメント**として、複数の疾患に対するポートフォリオの構築と、**一連の製品上市**に向けて十分な継続的投資を実施

業界トップクラスの広範な初期研究パイプライン、想定される需要に対応する高品質な遺伝子治療製品の生産能力、そして市場での可能性を最大化するためのコマーシャルチーム



Astellas Proprietary Information

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



スライド 19 ページをお願いします。

アステラスが自社で保有する end-to-end のケイパビリティは、重要な競争優位性です。われわれの多様で広範なポートフォリオを起動させることができるというわけです。

遺伝子治療を成功させるためには、それを製造しスケールアップする能力を持つことが重要です。多くの企業はこの部分を外部のパートナーに頼っています。遺伝子治療の分野が活発になる中、外部のサポートに対する需要が高まっており、社内にそのような能力を持っていることは、競争力として必須な要素となってきます。

また、新しい技術を統合し、規制要件に迅速かつ俊敏に対応することができ、当社のグローバル品質保証やファーマコビジランスのチームと連携して、最高水準の品質と安全性を確保することができます。

AAV製造における複雑な課題

20



遺伝子治療製品は、**生きた細胞を用いて機能的な遺伝子をウイルスに挿入するという複雑なプロセスで製造される**

このプロセスには、**高度な技術と設備が必要とされる**

大きな進展はあるものの、治療用遺伝子とウイルスベクターによる送達システムを**効率的、経済的かつ大規模に生産することは、依然として重要な課題**である

AAV: アデノ随伴ウイルス



Astellas Proprietary Information

スライド 20 です。では、具体的に製造について詳しく見ていきましょう。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



研究でも、最近の規制当局による承認においても大きな進展がありました。遺伝子治療の可能性を完全に実現するためには、スケールアップと製造コストが依然として重要な課題となっています。

このワークフローは詳しく説明しませんが、複数のステップがあり複雑で、それぞれにかなりの最適化を必要とすることはお分かりいただけると思います。AAV 製造の難しさを説明するために、空カプシドを例にとります。これはベクターゲノムがないため、治療効果が期待できません。そのため、最終医薬品からこのカプシドを除去する製造工程を導入して、患者さんの総ウイルス曝露量を減らしていきます。しかし、この工程ではフル・カプシドの一部も除去されるため、全体の生産性が低下してしまいます。

拡大する遺伝子治療ポートフォリオを支えるAAV製造施設への早期投資

21

研究機能と製造機能がアジャイル型組織として同一拠点を協働し、柔軟なコラボレーションと知識の共有を可能にする独自の製造インフラは、業界共通の課題を克服しうる重要な競争優位点である



AAV: アデノ随伴ウイルス

Astellas Proprietary Information

スライド 21 です。

当社のグローバル統合製造インフラストラクチャーは、複雑さ、製造プロセス、スケールアップといった業界の課題を克服するための重要な手段です。研究と製造が一体となり、継続的な学習と知識の共有が可能になっていきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



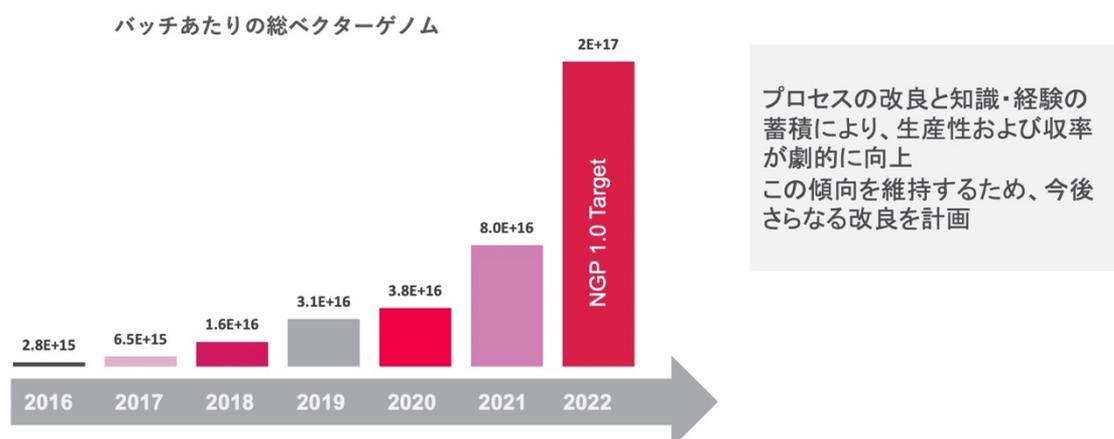
特にわくわくしているのは、今年5月にノースカロライナ州サンフォードに開設する、最先端の遺伝子治療製造施設、これによって能力をさらに拡大できることです。この施設は、日本のつくばとカリフォルニア州サウスサンフランシスコにある既存の施設ネットワークに新たに加わることになります。

これは、われわれにとって重要な戦略的ステップであり、複数のプログラムおよび試験用の材料をより並行して製造する柔軟性を提供します。プログラムをより迅速に進めることができるわけです。私たちは、患者さんのプログラムを進める上で、製造がボトルネックになることを決して望んでいません。

生産力、スケール、収率：遺伝子治療での成功に不可欠な要素

22

Audentes / Astellas Gene Therapiesの製造能力の推移¹:



AAV: アデノ随伴ウイルス
1. NGP 1.0: Next Generation AAV Process 1.0, for AAV8/9; 現在の目標は2022年度第3四半期末までにプロセスを開発して確定させること



Astellas Proprietary Information

スライド 22 です。

Astellas Gene Therapies の投資とイノベーションが当社の製造プロセス全体の生産性に及ぼす効果は、既に確認できています。新技術の導入とサイエンティストによるプロセス改善により、1回の製造から生産できる AAV ベクターゲノム量は増加しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



2022年の次世代プロセスへの移行に伴い、当社の AAV 製造能力はさらに飛躍することが期待されます。生産性向上は、遺伝子治療薬の原価に直結します。生産性向上によって、患者さんがこの革新的な医薬品により多くアクセスできることを願っています。

リーディングポジションであり続けるために： 遺伝子治療を成功させるためのコラボレーションとパートナーシップ

23

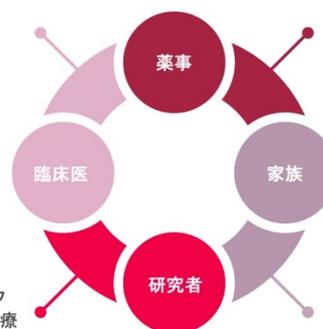
研究からINDまでのポートフォリオを強化し、新規遺伝子コンストラクトやより優れた送達ベクター、再投与を可能にする技術など、主要な課題を解決するためのパートナーシップを積極的に探索

患者層が限られており競合が激しいため、**一番手として市場参入するためのプレッシャーは増加している**

遺伝子治療薬の開発には様々な要素が必要であり、**業界、アカデミア、規制当局、臨床医、患者団体との連携が不可欠である**

臨床医: 効率的で臨床的に実現可能な開発プログラムのデザインと実施

規制当局: CMCおよび非臨床の要件、臨床試験デザイン、エンドポイントに関する合意



研究者: 疾患病態、AAVベクターのバイオロジー、AAV治療に対する免疫反応の理解

患者と家族: アンメットニーズの高い領域で真の価値を提供するためには、患者さんの体験を理解することが不可欠



AAV: アデノ随伴ウイルス、IND: 治験許可申請、CMC: Chemistry, manufacturing and controls

Astellas Proprietary Information

スライド 23 です。

遺伝子治療における技術革新のスピードと競争の激しさは、強力なコラボレーションと業界を超えたパートナーシップを必要とすることが明らかになります。遺伝性疾患の大半は希少で治療が複雑であり、その多くは治療法が限られています。あるいは、全くないのが現状です。そのため、患者さんのニーズに応え、いち早く製品化するための迅速な取り組みが求められています。ですから、候補品の成功可能性が最も高いことを、全ての段階で確実にしなければいけません。

これは、アカデミアのグループや最先端のバイオテクノロジー企業、臨床医や科学的専門家、規制当局、そして、重要なことに、患者さんのコミュニティと提携、協力し、研究開発のあらゆる段階で複雑な課題を克服する専門知識を確実に身につけておくことを意味します。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



当社の研究と知識の限界を常に押し広げることに誇りを持っています。遺伝子治療におけるアステラス製薬の計画と志の可能性を実現するため、さらなるパートナーシップやコラボレーションを模索し続けています。

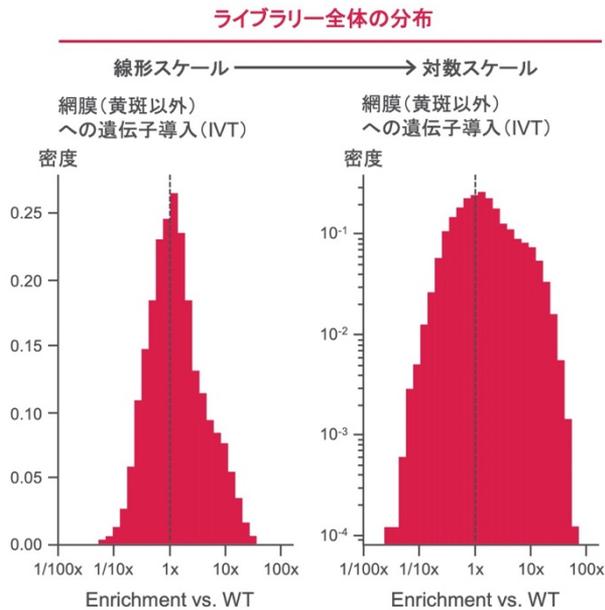
AAV技術の最適化への取り組みと新規カプシドへの投資

24

アステラスは、遺伝子治療技術革新の最前線に立ち、より多くの患者さんに貢献することを目指し、Dyno Therapeuticsと共同研究契約を締結¹

DynoのCapsidMap™プラットフォームにより、実験データと機械学習を応用し、**臓器指向性と免疫回避特性を最適化**するように設計された**新規AAVカプシド**を創製

従来のアプローチとは異なり、CapsidMap™は複数の臓器への送達に適したユニークな技術であり、**多くの疾患に対してより効果的な全身治療**を目指すことが可能にする



改変カプシドによる遺伝子導入効率の改善
(黄斑以外の網膜におけるサンプルより得られた結果)²

AAV: アデノ随伴ウイルス, IVT: 硝子体内投与, WT: 野生型カプシド
1. Astellas Press Release, December 2, 2021. 2. Dyno Therapeutics data on file.

Astellas Proprietary Information

スライド 24 です。

特に期待しているのは、最近発表しました、Dyno Therapeutics 社との AAV 最適化に関する共同研究です。私たちには、今日の AAV 技術、特に神経、筋、中枢神経系、眼科などの中核領域で成功するための能力があります。そう信じております。これが短期的な活動の原動力となっているわけです。しかし、このような分野でも、改良型 AAV を使えばもっとうまくいくはずと考え、Dyno Therapeutics 社との共同研究を推し進めました。これにより、最終的には次世代カプシドが提供され、より高い安全性と有効性が、今の世代の AAV で既に効果が確認されている領域においても実現すると信じています。

AAV の見解の一つは、治療薬の大部分が肝臓に取り込まれることです。このバランスを考慮して、標的細胞や組織への送達をより強化し、効率的に行えるようにする方法を検討しています。右の図

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



は、この後眼部、目の奥に届けるための改良されたベクターを特定する Dyno のプログラムです。早期のデータを見ると、Dyno の CapsidMap プラットフォームは、黄斑以外の網膜において、より優れた導入効果を示すことが分かります。

長期的な目標は、現在探索中のコア領域を超えて、遺伝子治療を希少疾患の領域からより一般的な疾患へと発展させることです。そのためにはさまざまな種類の技術が必要になり、次世代カプシドへの進化もこれには含まれます。

遺伝子治療における科学の進歩の最先端に立ち続けるために： 今後のフォーカス

25

ケイパビリティ	ポートフォリオ	パートナーシップ
<ul style="list-style-type: none"> 革新的な改良型 AAV カプシド 成立した免疫系を調節し、再投与を可能とする技術 ウイルスベクターの製造効率と品質をさらに向上させる技術 標的臓器への送達と発現をより効率化するための技術 ウイルス以外の遺伝子送達技術 	<p>バイオロジー/モダリティと強く関連する重篤な疾患をターゲットとした新規 AAV プロジェクト</p> <ul style="list-style-type: none"> 神経筋疾患 中枢神経系 眼科 	<p>プロジェクトのグローバルな開発において価値を最大化する、相乗効果のあるケイパビリティを持つパートナーとの連携</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造 日本、アジアを含むグローバルな展開

AAV: アデノ随伴ウイルス



Astellas Proprietary Information

スライド 25 です。

遺伝子治療におけるリーダー的ポジションとして成長を続け、今日の遺伝子治療における最大の課題に取り組むために、当社は常に能力とポートフォリオアセットのさらなる構築と最適化を目指しています。

ケイパビリティの面では、次のような分野に重点を置いています。新規の改良型 AAV カプシド、Dyno Therapeutics との共同研究が重要な要素となります。既存の免疫と再投与の必要性を管理していく技術、ウイルスベクターの製造効率と品質をさらに向上させる技術、これはサンフォードの

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



新拠点の立ち上げ、この事実がジャーニーの重要なステップとなっていきます。標的臓器への効率的な送達と調整された発現のための技術、非ウイルス性遺伝子導入技術です。私たちの幅広くエキサイティングなパイプラインは、遺伝子治療におけるリーダーシップを発揮するためです。

ポートフォリオの観点では、バイオロジーやモダリティと疾患の強い結び付きがある重篤な疾患をターゲットとする、新規の AAV ベースのプロジェクトに注目しています。現在の重点領域は神経筋疾患、それから、眼科です。積極的に外部の臨床、臨床準備ができたアセットで、このフォーカスを補完していくことを追求しています。

最後に、私たちは常にアセットと技術の価値を最大化するため、相乗的な能力を持つパートナーを探しています。独自の製造や、日本やアジアを含むグローバルな展開も含まれます。

アステラスが遺伝性疾患の患者に革新的な治療法を提供するために築いてきた**確固たる地位**

26

アステラスは、幅広く深いパイプラインを有することで、
遺伝子治療薬開発企業としてのリーディングポジションを確立している



優れたサイエンティスト、研究者、オペレーションの専門家



世界的に著名なアカデミア団体や先端的なバイオテクノロジー企業との戦略的提携・投資



ユニークで業界トップクラスの大量製造可能な自社製造インフラ



関連する患者団体との協力・深いコミットメント



バリューチェーン全体にわたるケイパビリティ、グローバルで一貫した基準とプロセス



Astellas Proprietary Information

スライド 26 です。

まとめますと、Astellas Gene Therapies は、遺伝子治療のイノベーションの最先端に位置し、投資をしながら長期的な視野で事業を展開しています。業界をリードするパイプラインとともに、ア

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ステラス製薬のユニークな企業文化は、バイオテクノロジー企業の機敏で迅速かつ柔軟な精神と、グローバル製薬企業の強固な基盤、およびリーチを兼ね備えています。

当社の革新的な製造、薬事、商業、インフラストラクチャーは、この業界でも独自性があり、グローバルスタンダードとプロセスによって強化されています。

アステラス全体および外部パートナーとともに、遺伝子治療科学の新たな領域を追求し続け、ポートフォリオの前進と強化に役立つ新たなパートナーシップを常に探し求めています。患者さんによりよい明日をもたらすために、断固とした姿勢で私たちは取り組んでいます。

われわれの知識、情熱、回復力、そして、大胆で先駆的なアプローチが、多くの疾患において患者さんに革新的な価値を提供する遺伝子治療の革新につながると信じています。

ASTELLAS GENE THERAPIESの特徴

27

業界有数の前臨床
パイプライン

16

遺伝子治療の開発候補
プログラムを有する

3

最先端の研究所と製造
施設

400+

情熱的かつ高い技術を
持ったサイエンティスト、
研究者、オペレーション
の専門家



END-TO-END
CAPABILITIES

研究・開発・製造・商
業化まで一貫した体制



次世代(AAV)ベクター開
発のため、Dyno
Therapeuticsをはじめと
する先駆的な企業・アカ
デミアとの積極的なパー
トナーシップを締結

大胆なアプローチ

と

患者さんを第一に考える

文化

AAV: アデノ随伴ウイルス



Astellas Proprietary Information

スライド 27 です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



本日はお時間をいただきまして、ありがとうございました。それでは、アステラスの概要を数字で見るといって、CMO、バーニー・ザイヤーに引き継ぎます。後ほど、皆様からのご意見、ご質問に対応させていただきます。

ザイヤー*：マツト、ありがとうございます。おはようございます。バーニー・ザイヤーです。アステラスのチーフメディカルオフィサーを務めています。われわれの遺伝子治療パイプラインにある、臨床段階のアセットについてアップデートできることをうれしく思っています。

業界トップクラスの広範な遺伝子治療パイプライン

29

	 神経筋疾患	 中枢神経疾患	 眼疾患	 その他
<p>神経筋疾患を対象とした全身投与プログラム、および中枢神経疾患・眼疾患を対象とした局所投与プログラムを含む幅広いポートフォリオ</p>	AT132* (X連鎖性ミオチューブラーミオパチー)	AT808 (フリードライヒ運動失調症)	A1015 (原発開放隅角緑内障)	ADR (D型肝炎ウイルス感染)
	AT845 (ポンペ病)	HUB (ハンチントン病)	TFB (萎縮型加齢黄斑変性、Stargardt病)	
	AT753 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)	DAD (アンジェルマン症候群)	GTSG (Stargardt病)	
	AT702 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)	GTFX (脆弱X症候群)		
	AT751 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)			
	AT466 (筋強直性ジストロフィー)			
	MDL-201			
	MDL-202			

*臨床試験差し止め中 (clinical hold)

これらのプログラムは開発中であり、まだ安全性と有効性が確立していない。規制当局から承認を取得したり、開発中に市販されるという保証はない



Astellas Proprietary Information

29 ページをお願いします。

本日、私から、現在臨床試験差し止めとなっている AT132、そして、ポンペ病の AT845 について現況を説明したいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com





AT132の現況

対象疾患：X連鎖性ミオチューブラーミオパチー

Astellas Proprietary Information

次のページです。

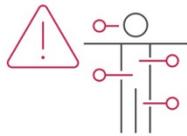
まず、AT132 は、XLMTM、X連鎖性ミオチューブラーミオパチーの治療薬として評価しているプログラムです。

サポート

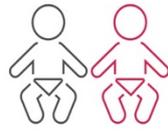
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



XLMTM患者の半数は18カ月以上生存できない¹



XLMTMは、極度の筋力低下、呼吸不全を特徴とする、重篤で生命を脅かす神経筋疾患である



XLMTMは新生男児4-5万人におよそ1人の割合で発症する²



運動マイルストーンの達成が大幅に遅滞、あるいは達成されない^{3,5}



90%の患者は出生時に呼吸補助を必要とし、生涯にわたって永続的に1日最大24時間の人工呼吸器への依存が続く^{1,2}



70%以上の患者が経管栄養を必要とする^{3,4}



XLMTM: X連鎖性ミオチューブラーミオパチー

1. Graham, R. et al. *Archives of Disease in Childhood* 105, 332-338 (2019)., 2. Beggs, A. et al. *Neuromuscular Disorders* 27, S172 (2017). 3. Amburgey, K. et al. *Neurology* 89, 1355-1364 (2017)., 4. Lawlor, M. & Dowling, J. *Neuromuscular Disorders* 31, 1004-1012 (2021)., 5. Molera, C. et al. *Journal of Neuromuscular Diseases* 9, 73-82 (2022).

Astellas Proprietary Information

31 ページです。

XLMTM は、新生男児 4 万から 5 万人におよそ 1 人の割合で発症する希少疾患です。90%の患者さんは出生時に呼吸補助を必要とし、ほとんどが生涯にわたって人工呼吸器に依存することになります。

また、ほとんどの患者さんは、栄養サポートのために経管栄養が必要です。支えなしに座る、1人で立つ、歩行することができるといった典型的な運動マイルストーンを達成できません。今ある治療は支持療法で、患者さんや、ほぼ 24 時間体制で見守りをする必要がある親御さんにとって、ほとんど希望のない状況です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



XLMTMはミオチューブラリンをコードするMTM1遺伝子の変異を原因とする単一遺伝子疾患である

ミオチューブラリンは、正常な筋肉の発達、細胞の構成および機能に必要である

AT132は、デスミンプロモーターによって制御される全長のヒトMTM1遺伝子を送達する。これにより、MTM1の転写は送達した筋細胞内に制限される

筋特異的デスミンプロモーターを用いた全身投与による遺伝子置換療法

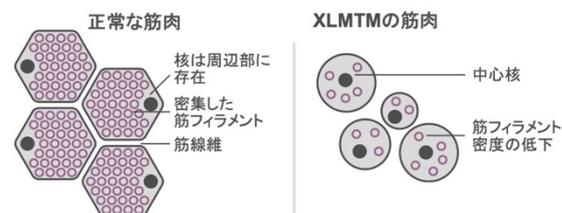


Figure 1a. Astellas proprietary image.



Figure 1b. Adapted from Astellas InVivo Gene Editing Summit Presentation November 2021.



XLMTM: X連鎖性ミオチューブラリンミオパチー、MTM1:ミオチューブラリン1、ITR: Inverted terminal repeat

Astellas Proprietary Information

32 ページです。

XLMTM はミオチューブラリンというタンパク質をコードする MTM1 遺伝子の変異によって引き起こされます。右の図にあるように、ミオチューブラリンの欠損または機能障害によって、骨格筋細胞の構造、機能が変化します。

AT132 は AAV8 を使って、右下の図に示されている、ベクターゲノムを送達します。ベクターには全長のヒト MTM1 遺伝子、筋特異的デスミンプロモーターが含まれています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



主要評価項目

- 安全性
- 投与後24週での1日あたりの人工呼吸器使用時間のベースラインからの変化

適格基準

- 5歳未満または自然経過研究INCEPTUSに参加した男性
- 遺伝子検査によりXLMTMであると確定診断
- 人工呼吸器による補助が必要
- 肝臓関連の除外基準: 基準値上限の5倍を超えるALTまたはAST、または超音波検査で肝紫斑病と診断

2021年1月時点の状況

- 1.3 x 10¹⁴ vg/kg投与群: 6例投与
- 3.5 x 10¹⁴ vg/kg投与群: 17例投与
- 対照例²: 15例

有効性評価項目

神経筋機能

- CHOP INTEND
- 運動マイルストーン

呼吸機能

- 人工呼吸器使用
- 最大吸気圧

筋生検

- タンパク質発現
- 病理組織像

ASPIRO, NCT03199469; INCEPTUS, NCT02704273.
*臨床試験差し止め中 (clinical hold)

XLMTM: X連鎖性ミオチューブラーミオパチー、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、vg: vector genome、CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
1. ASPIRO Gene Therapy Trial In X-Linked Myotubular Myopathy: Update on Preliminary Clinical Trial Results. In Vivo Gene Editing Summit.
2. Clinicaltrials.gov (2022). at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704273> Clinical Protocol INCEPTUS.



Astellas Proprietary Information

33 ページです。

ASPIRO 試験は、2パートから構成されるランダム化非盲検用量漸増国際共同試験で、5歳未満のXLMTM患者さんにおけるAT132の安全性、有効性を評価します。本試験の主要評価項目には安全性、有効性が含まれています。

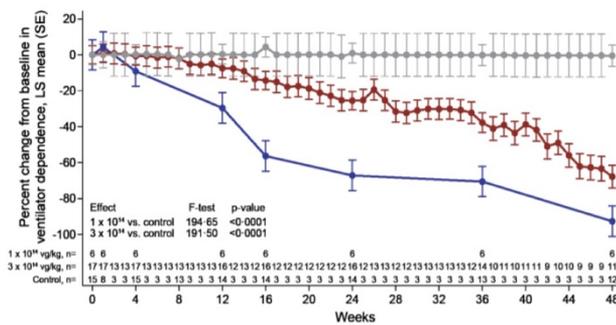
1日当たりの人工呼吸器使用時間のベースラインからの変化を評価することで、呼吸器への影響を測定します。被験者には1.3×10¹⁴vg/kg、または、高用量の3.5×10¹⁴vg/kgの単回投与を行いました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



人工呼吸器離脱を含め、人工呼吸器使用時間の短縮が複数例で認められた¹



1日あたりの人工呼吸器使用時間 (LSM ± SE)

用量 (vg/kg)	ベースライン	48週	変化
1.3 x 10 ¹⁴ (n=6)	20.5 ± 2.0	1.3 ± 2.0	-19.2
3.5 x 10 ¹⁴ (n=17)	23.6 ± 1.2	7.7 ± 1.5	-16.1
Control (n=15)	20.2 ± 1.3	21.5 ± 1.4	-0.3



LSM: 最小二乗平均値、SE: 標準誤差、vg: vector genome
1. ASPIRO Gene Therapy Trial In X-Linked Myotubular Myopathy: Update on Preliminary Clinical Trial Results. InVivo Gene Editing Summit.

Astellas Proprietary Information

34 ページです。こちらのスライドは、2021年1月時点のASPIRO試験の人工呼吸器使用時間に関するデータです。

右の表が示しているとおおり、ベースラインでは、被験者は平均で20時間から23時間の人工呼吸器の使用が必要でした。

軽症群では有意な変化が見られなかった一方で、AT132を投与された被験者では、低用量群で19時間、高用量群で16時間、人工呼吸器の使用時間が短縮しました。特筆すべき点は、3.5×10¹⁴の用量を導入したときに、より保守的な人工呼吸器離脱プロトコールを開始しましたが、それによって投与群下で認められた差を説明できる可能性が高いという意見です。

人工呼吸器補助の減少、特に人工呼吸器からの完全な離脱は臨床的に意義があり、QOLの改善、呼吸器感染のリスク低減に関連しています。これまでに投与された14例の被験者、5例が低用量群、9例の高用量群が人工呼吸器の離脱を達成し、投与後、中央値を51週時点で維持しています。それに対し、対照群では人工呼吸器離脱を達成した被験者は1人もいませんでした。

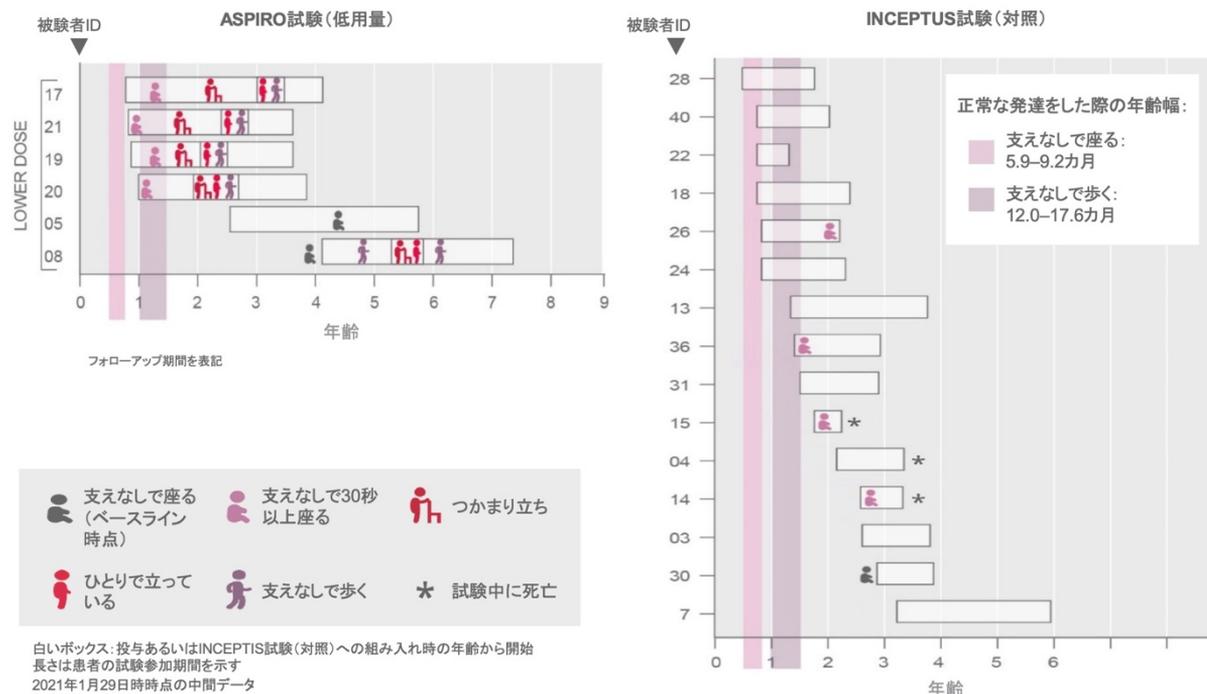
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



AT132低用量コホートで認められた臨床的意義のある 運動マイルストーン改善

35



ASPIRO Gene Therapy Trial In X-Linked Myotubular Myopathy: Update on Preliminary Clinical Trial Results. InVivo Gene Editing Summit.

Astellas Proprietary Information

35 ページをお願いします。こちらのスライドは、対照群と AT132 低用量群の被験者の運動マイルストーン達成を示しています。

通常、子どもは生後 6 カ月から 9 カ月で支えなしで座り、12 カ月から 17 カ月で支えなしで歩くことができます。

右の図の対照群の被験者データでは、支えなしで座ることができたのは 15 例中 5 例のみで、つかまり立ちや支えなしで歩ける男児は 1 人もいませんでした。それとは対照的に、左上の図に示されている低用量群では、全員が支えなしで座る能力を獲得、6 例中 5 例はつかまり立ちができ、6 例中 5 例は支えなしで歩く能力を獲得しました。

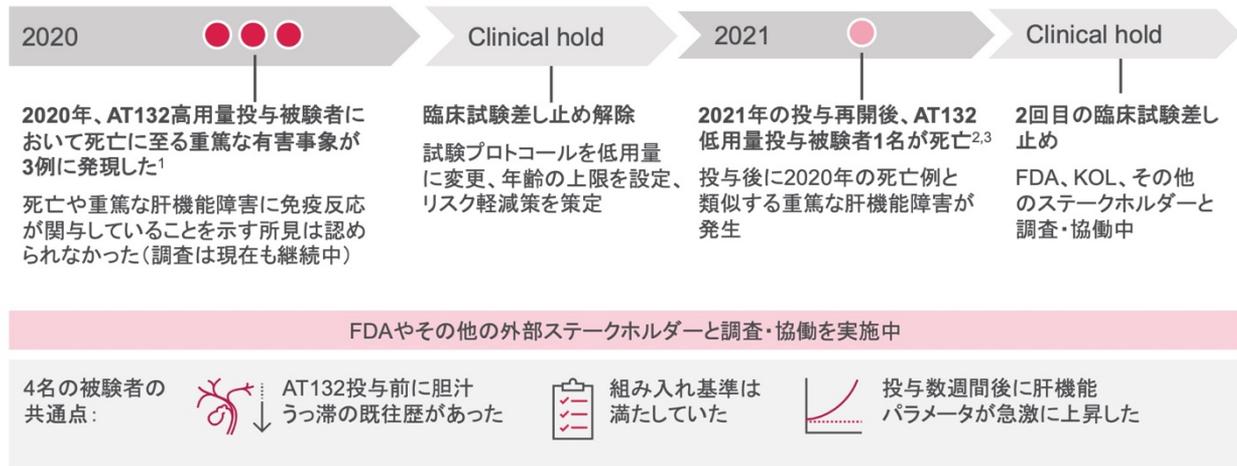
こちらの図で使った 2021 年 1 月のデータスナップショット以降の被験者の長期モニタリングでは、投与を受けた被験者が引き続き主要な運動マイルストーンを達成し、維持していることが示されています。これは今までにないことであり、臨床的に意義のある身体機能の改善です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ASPIRO試験において4名の被験者が肝臓関連の重篤な有害事象により死亡



このような臨床像は、他の全身投与型AAV遺伝子治療薬では報告されていない⁴



AAV: アデノ随伴ウイルス、FDA: 米国食品医薬品局、KOL: Key opinion leader

1. ASPIRO Gene Therapy Trial In X-Linked Myotubular Myopathy: Update on Preliminary Clinical Trial Results. InVivo Gene Editing Summit, 2. Astellas Press Release. September 14, 2021.

3. Astellas Press Release. September 1, 2021. 4. FDA, Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee September 2-3, 2021 Meeting Presentation.

Astellas Proprietary Information

36 ページをお願いします。

ASPIRO 試験でこれまで認められた臨床的改善は本当に顕著なものですが、ASPIRO 試験、AT132 投与群の被験者 4 名が肝臓関連の重篤な有害事象により死亡しました。最初の死亡例は 2020 年 5 月で、その後、プログラムは臨床試験差し止めとなりました。臨床試験差し止め前に投与を受けていた被験者 2 名が、その後死亡しました。

臨床データの広範にわたる評価によって、年齢が高い、体重が重め、胆汁うっ滞の既往歴あり、高用量の投与がリスクファクターとして特定されました。われわれの解析を、改定したプロトコールとともに FDA に提出しました。プロトコールの改訂では、年齢の上限を設定し、低用量 1.3×10^{14} vg/kg に変更し、その他のリスク軽減策を策定しました。臨床試験差し止めは 2020 年 12 月に解除され、2021 年に投与が再開されました。

こういった措置にもかかわらず、4 人目の被験者が死亡しました。低用量投与被験者でした。他の 3 人と同じく、急性の重篤な肝機能障害が発生、胆汁うっ滞のパターンを示しました。後に敗血症

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

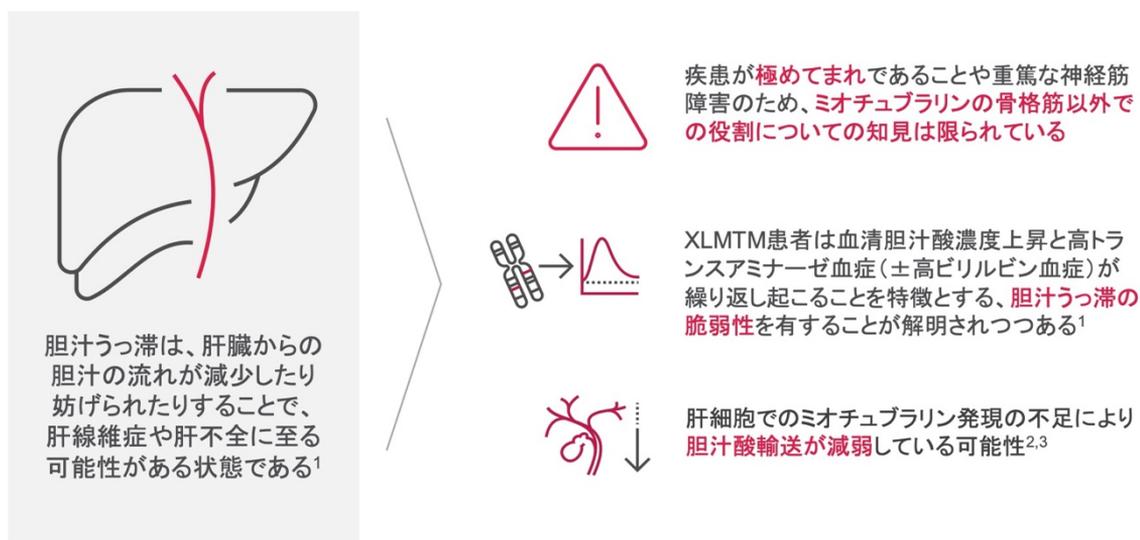


で死亡しました。この悲しい重篤な有害事象を受け、2021年9月、プログラムは2回目の臨床試験差し止めとなりました。

われわれは現在、臨床データの再評価だけではなく、こういった肝臓関連の重篤な事象のメカニズム、リスク軽減策についても検討しています。

肝内胆汁うっ滞はXLMTMの自然経過の一部として認識されつつある

37



肝臓に取り込まれたAAV遺伝子治療薬と潜在的な胆汁うっ滞リスクが組み合わさることで、一部の患者において重篤な肝機能障害が起こったと仮説を立てている



XLMTM: X連鎖性ミオチューブラミンオパチー

1. Moleira, C. et al. *Journal of Neuromuscular Diseases* 9, 73-82 (2022).

2. Hnia, K. et al. Myotubularin phosphoinositide phosphatases: Cellular functions and disease pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2012;18(6):317-270.

3. Trauner, M. Bile salt transporters: Molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2003;83(2):633-71.

Astellas Proprietary Information

37 ページをお願いします。

われわれの調査や外部専門家との協働の一環として、肝内胆汁うっ滞は XLMTM の自然経過の一部であることが分かりました。男児は血清胆汁酸の濃度上昇が繰り返し起き、トランスアミナーゼの上昇を伴う場合もありました。ビリルビンの上昇がある場合、ない場合がありました。また、AAV、遺伝子治療の投与がなくても、胆汁うっ滞に関連する重篤な肝機能障害を発症していることが報告されました。

これらを併せて、ミオチューブラリンが肝細胞機能において重要な役割を果たしているという仮説を立てています。ミオチューブラリンの欠損や異常は、肝内胆汁うっ滞のリスクと関連している可能性があります。われわれの継続中の調査から得られているデータに基づき、肝臓に取り込まれた

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

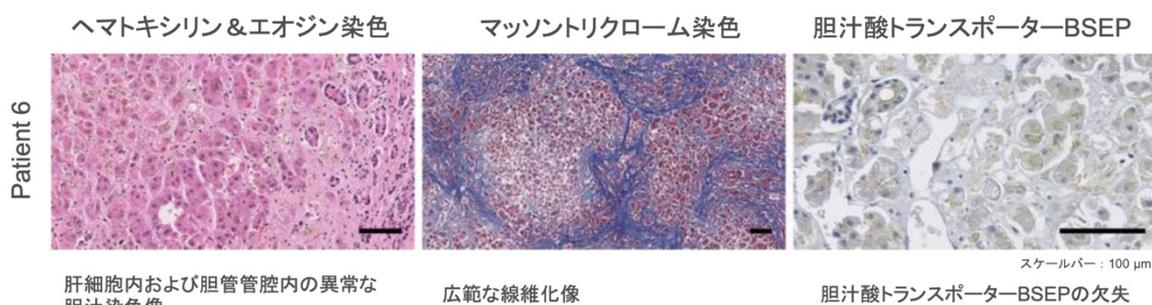


AAV 遺伝子治療薬と、潜在的な胆汁うっ滞リスクが組み合わさることで、一部の被験者において重篤な肝機能障害が起こった可能性があるという仮説を立てています。

肝臓の病理組織所見は死亡した被験者間で同様であり、炎症性細胞浸潤を伴っていない

38

死亡した被験者の剖検時の肝臓病理組織所見



被験者共通で見られた病理所見¹

- 細胞内・細胞外の胆汁蓄積、肝細胞の風船様腫大、巨細胞形成
- 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) で見られる所見に類似した肝臓病理組織所見
- 顕著な炎症性細胞浸潤は認められず



BSEP: Bile salt export pump
1. ASPIRO Gene Therapy Trial In X-Linked Myotubular Myopathy: Update on Preliminary Clinical Trial Results. InVivo Gene Editing Summit.

Astellas Proprietary Information

38 ページです。被験者 6 を例にとって、肝臓病理組織所見を詳しく見ていきたいと思えます。

左のヘマトキシリン&エオジン染色の画像では、細胞内・細胞外の胆汁蓄積、肝細胞の風船様腫大、巨細胞形成という、びまん性のパターンが示されています。

重要なのは、この症例でも他の 3 例の死亡例でも、顕著な炎症性細胞浸潤は認められなかったという点です。真ん中のマッソントリクローム染色では、青で示された広範な肝線維化像が見られています。

右の最後の画像は、BSEP、胆汁酸トランスポーターを染色した肝臓組織です。BSEP は肝細胞から胆汁酸を排出する主なメカニズムで、この被験者および他の 3 人の男児で欠失していることが分かりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



遺伝子をコードする BSEP の変異は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、PFIC を引き起こします。4 人の男児は、PFIC で見られる所見に類似した病理組織所見、検査所見でした。BSEP の欠失が、これらの被験者における胆汁うっ滞や肝不全の病態生理において重要な役割を果たしたという仮説を立てていますが、XLMTM と AT132 によって、被験者の BSEP 欠失につながる可能性があるのかどうかはまだ分かっていません。

**安全性を最優先として検討：
投与再開は2023年度以降に、承認申請は経営計画2021期間外に移行**

39

 <p>XLMTMにおける胆汁うっ滞、およびその所見が AAV によって増悪する可能性を解明するための <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> 試験を実施</p>	 <p>製剤改良：空カプシドを減らすことでカプシドの総投与量を低減</p>	 <p>肝毒性リスクを軽減するように被験者の適格基準を変更</p>	 <p>外部専門家および患者支援団体との協力</p>	 <p>規制当局との継続的な協議および clinical hold への回答</p>
---	--	--	---	---

XLMTM: X連鎖顕性ミオチューブラーミオパチー、AAV: アデノ随伴ウイルス



Astellas Proprietary Information

39 ページです。

AT132 のプログラムでは数多くのアクティビティが進行中ですが、新しい製剤をつくり、規制当局に同等性の情報提供をする必要があることから、投与再開については 2023 年度以降と想定しています。これによって、BLA、承認申請は 2025 年度より後、経営計画 2021 期間外に移行することになります。

進行中、または計画中のアクティビティとしては、XLMTM と AAV の組み合わせによって BSEP の欠失、重度の胆汁うっ滞、肝不全につながる可能性があるのか、病態発生のメカニズムを解明するための *in vivo*、*in vitro* 試験を実施しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



製剤改良、業界トレンド、また、常に製品の品質を改良したいという考えに沿って、われわれはここで製品から、さらに空カプシドを減らしていきたいと思っています。これによって、各被験者に送達される AAV カプシドの総投与量を低減することになります。

先ほど言ったように、改良製剤の同等性を実現、確保するということは、XLMTM の被験者への投与再開は 2023 年度以降ということになります。

次に、プロトコルの改訂です。非臨床、臨床データをレビューし、さらなるプロトコルの改定を想定しています。AAV 治療後の胆汁うっ滞イベントのリスクの低い患者集団を特定するためです。われわれのプログラム全体を通して、エンゲージメント、協力は非常に重要です。外部専門家にも引き続き相談し、われわれの仮説、データ解釈の確認、検証をサポートしてもらいます。

また、われわれの最も重要なステークホルダーである患者さん、ご家族に対して、引き続き所見を伝えていきます。同様に、規制当局と協議し、臨床試験差し止めに対応することが極めて重要です。FDA の臨床試験差し止めへの回答提出は、2022 年度第 2 四半期を想定しています。

先ほど言ったとおり、このような重篤な事象が発生しましたが、これまでに AT132 で認められた顕著な臨床的改善が、われわれの推進力となっています。できること全てを行い、このプログラムを前進させる方法を見つけ、XLMTM のコミュニティに希望をもたらしたいと考えています。また進捗についてアップデートできるのをとても楽しみにしています。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com





AT845

対象疾患：ポンペ病

スライド 40 です。ここでは、最新の臨床プログラム、ポンペ病の治療薬として臨床開発中の AT845 について説明します。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



ポンペ病は、**酸性α-グルコシダーゼ (GAA)の欠損を原因とするライソゾーム病**である
GAAが欠損することにより、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積する



乳児型ポンペ病 (IOPD) および 遅発型ポンペ病 (LOPD) の発症率は、合わせて**約40,000人に1人と推定**されている¹



IOPD: **急速に進行**し、心肥大、肝肥大、衰弱、筋緊張低下を特徴とする²

AT845の最初の対象

LOPD: 骨格筋を含む**緩徐進行性**のミオパチーを特徴とする



1. NORD (National Organization for Rare Disorders) (2022).at <https://rarediseases.org/rare-diseases/pompe-disease/>. 2. Kishnani, P. & Howell, R. *The Journal of Pediatrics* 144, S35-S43 (2004).

Astellas Proprietary Information

スライド 41 です。

ポンペ病は、まれで、重症の常染色体劣性遺伝性代謝疾患で、進行性の筋力低下を特徴とします。この疾患は、GAA として知られる、酸性α-グルコシダーゼの変異によって引き起こされます。ライソゾームの GAA はグリコーゲンを代謝します。このタンパク質の機能不全または欠損により、主に骨格筋と心筋にグリコーゲンが蓄積し、組織の構造と機能に障害をもたらします。

乳児型のポンペ病、IOPD は急速に進行し、心肥大、肝肥大、衰弱、筋力低下を特徴とします。未治療の場合、IOPD の子どもの多くは、生後 1 年を過ぎるまで生きることができません。一方、遅発型ポンペ病、LOPD では横隔膜を含む骨格筋が侵され、その後、呼吸不全を引き起こす、徐々に進行するミオパチーを特徴としています。

私たちはまず、より確立された承認取得パスウェイを持つ LOPD をターゲットとしています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

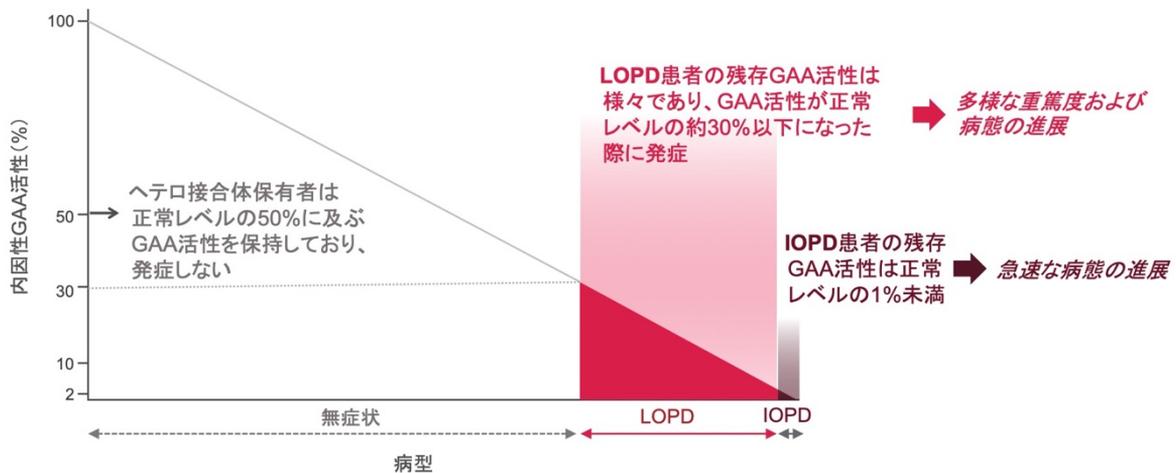


GAA活性の低下：ポンペ病の重要な特徴

42

GAA活性の改善は、AT845の有効性を示す重要なバイオマーカーである

ポンペ病を劇的に改善するのに「正常」レベルのGAA活性は必ずしも必要ではないと考えられる



GAA: 酸性α-グルコシダーゼ、IOPD: 乳児型ポンペ病、LOPD: 遅発型ポンペ病
1. van der Ploeg, A. & Reuser, A. The Lancet 372, 1342-1353 (2008). 2. Ripolone, M. et al. Neuropathology and Applied Neurobiology 44, 449-462 (2017).

Astellas Proprietary Information

スライド 42 です。

GAA 活性の低下はポンペ病の特徴で、内因性 GAA 活性レベルは疾患の表現型と相関しています。この図に示すように、IOPD の患者さんでは内因性 GAA 活性が 1%未満であるのに対し、LOPD の患者さんでは最大 30%の内因性 GAA 活性というスペクトラムがあることが分かっています。

重要なのは、ヘテロ接合体保有者は 50%程度の GAA 活性しか持たないが、影響が何もないということです。従って、GAA 活性は AT845 の有効性を示す重要なバイオマーカーで、投与量決定の根拠となっていきました。ヘテロ接合体の GAA 活性が 50%程度であることも分かり、このレベルを最低ラインとして投与目標を設定することができます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com





現在承認されているERTは、**継続的に点滴投与を繰り返す**ことで酵素を補充する治療法である



LOPD患者にERTを実施した長期的な試験では、**初期に有効性を示したが、安定期を経て、その後効果が低下**することが示された^{1,2}



ERTには**免疫原性があることが知られており**、抗体産生の誘導により有効性にさらに影響を及ぼす可能性がある³



ERTを行っても病態が進行することから、ポンペ病の専門家と患者には、**非常に大きなアンメットニーズが残っている**^{4,5}



LOPD: 遅発型ポンペ病

1. Papadimas, G. et al. *Neuromuscular Disorders* 31, 91-100 (2021). 2. Gutschmidt, K. et al. *Journal of Neurology* 268, 2482-2492 (2021). 3. Patel, T. et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 106, 301-309 (2012). 4. Schoaser, B. et al. *BMC Neurology* 17, (2017). 5. Hahn, A. & Schänzer, A. *Annals of Translational Medicine* 7, 283-283 (2019).

Astellas Proprietary Information

スライド 43 です。

ポンペ病の標準的な治療法は、酵素補充療法、ERT で、2 週間ごとに点滴で投与され、生涯にわたって継続されます。治療を中止しますと、グリコーゲンが再び体内の細胞に蓄積されます。実際の研究により、ERT 開始後数年間は当初の改善が見られていくわけですが、その後、複数のアウトカム指標において、二次的に継続して低下が見られることが確認されています。

また、ERT に対する抗体反応は過敏反応を引き起こす可能性があり、これがさらに効果を阻害します。専門家は、半減期の短さ、疾患の影響を受けた主要組織への非効率的な取り込み、ERT の免疫原性、それらのために、いまだに大きなアンメットニーズがあると考えています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ポンペ病は、GAA の欠損による単一遺伝子疾患で、骨格筋と心筋の両方に影響を及ぼし、**ライソゾームにグリコーゲンが蓄積**することで筋細胞が障害を受ける

AT845は、**ヒトGAA遺伝子を筋肉で特異的に発現**させる遺伝子組み換えAAV8ベクターである

筋肉への指向性を持たせることで、**GAAを筋肉内で発現させ¹、繰り返し投与の必要性を回避**

筋特異的プロモーターを用いた全身投与による遺伝子置換療法

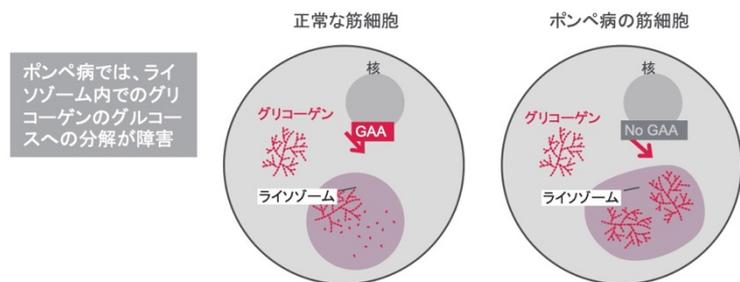


Figure 1a. Astellas proprietary image.



Figure 1b. Adapted from Astellas InVivo Gene Editing Summit Presentation November 2021.

AAV: アデノ随伴ウイルス、GAA: 酸性α-グルコシダーゼ、ITR: Inverted terminal repeat
1. Eggers, M. et al. *EMBO Molecular Medicine* 14, (2021).



Astellas Proprietary Information

スライド 44 です。

AT845 は、ERT の限界を解決する可能性があると考えています。AT845 は血清型 AAV8 で、心筋、骨格筋、特異的なクレアチンキナーゼプロモーターによって駆動される完全長ヒト酸性α-グルコシダーゼ、hGAA 遺伝子を持っています。筋肉内の hGAA 発現を直接標的にすることで、AT845 は筋肉の hGAA 活性の不足に関連すると考えられている ERT の主な制約、制限を克服すると考えられています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



FORTIS試験：現在実施中の多施設共同・非盲検・用量漸増第 I / II 相臨床試験
LOPD成人患者を対象にAT845の安全性と忍容性を確認することを目的として実施

**主要評価項目
安全性**

有害事象の頻度、重篤な有害事象、関連する臨床検査項目のベースラインからの変化

**主要評価項目
有効性**

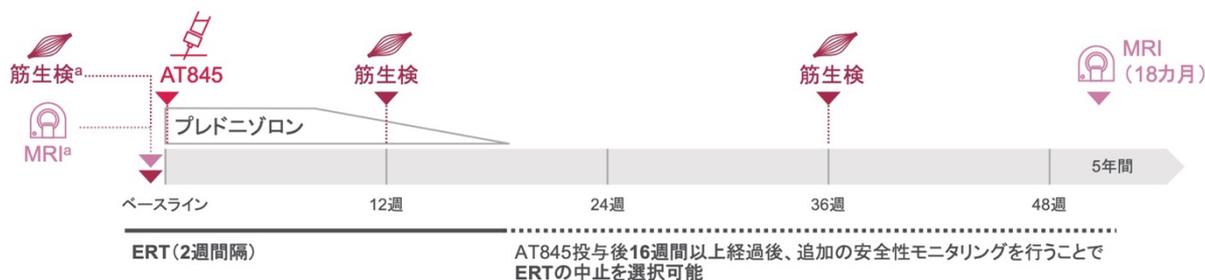
筋肉内GAAタンパク質発現および酵素活性のベースラインからの変化(12週)

副次評価項目

呼吸機能(FVC、MIP、MEP)、持久力(6MWT、GSGC)、QoL(R-PAct、EQ-5D-5L、PROMIS)の改善

適格基準

- 18歳以上(歩行可能または歩行不可能)
- 過去2年間以上、rhGAAを用いたERTを実施



a. ベースラインの心臓および筋MRIをAT845投与の14~21日前に、筋生検を投与約1週間前に実施

LOPD: 遅発型ポンペ病, GAA: 酸性α-グルコシダーゼ, FVC: 努力肺活量, MIP: 最大吸気圧, MEP: 最大呼気圧, 6MWT: 6分間歩行試験, GSGC: Gait, stairs, gower, chair, PROMIS: Patient-reported outcomes measurement information system, QoL: Quality of life, R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity, rhGAA: 遺伝子組換えヒトGAA, ERT: 酵素補充療法

1. Clinicaltrials.gov (2022).at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174105> Clinical Protocol AT845-01.



スライド 45 です。

先月、WORLDSymposium で FORTIS 試験の初期データを発表しました。FORTIS 試験は、多施設共同・非盲検・用量漸増第 I / II 相臨床試験です。AT845 は、成人 LOPD 患者において、安全で忍容性が高いかを判断するための試験です。

登録された被験者には、AT845 が 1 回だけ静脈内投与され、その後 1 年間、安全性、臨床的および生化学的なエンドポイントが頻繁にモニタリングされていきます。主要評価項目は安全性と忍容性、および筋の GAA タンパク質発現量と酵素活性のベースラインからの変化など、そういった有効性指標となります。

2021 年 12 月 3 日のデータカットオフ時点で、FORTIS 試験には 4 名が登録されており、コホート 1 では 2 名が 3×10^{13} vg/kg で、コホート 2 では 2 名が 6×10^{13} vg/kg を投与されました。今回報告されたデータには、コホート 1 に参加した 2 名の被験者の 24 週間の追跡調査による安全性、忍容性の中間評価と、コホート 2 の最初の被験者の 3 週間の追跡データが含まれています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



データ取得時点で、すべての参加者で投与後の重篤な有害事象は報告されていない

- 被験者の1人でプレドニゾロン予防投与の漸減後にトランスアミナーゼ上昇が見られたが、ステロイド投与再開によって対処可能であった
- この事象は他のAAV遺伝子治療薬で報告されている事象と同様であり、AT132における胆汁うっ滞を伴う有害事象とは類似していない

安全性プロファイル	Cohort 1 (3 × 10 ¹³ vg/kg)		Cohort 2 (6 × 10 ¹³ vg/kg)
	P 2002	P 2001	P 2003
Follow-up time, weeks	37.1	27.3	13.3
All TEAE	1	3	14
Procedural pain	1		
Headache		1	1
Ageusia			1
ALT increased		1	
AST increased		1	
Decreased appetite			1
Constipation			1
Abdominal distension			1
Irritability			1
Palpitations			1
Night sweats			1
Cold sweat			1
Dyspnea			1
COVID-19			1
Upper respiratory tract congestion			1
Malaise			1
Fatigue			1

Information based on a data cut on 14 December 2021



LOPD: 遅発型ボンベ病、AAV: アデノ随伴ウイルス、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TEAE: 試験治療下で発現した有害事象、vg: vector genome
 FORTIS_PP_2002.rf - Patient profile listing, page 28
 FORTIS_PP_2001.rf - Patient profile listing, page 31

Astellas Proprietary Information

スライド 46 です。

全体として忍容性は良好で、データカットの時点では重篤な事象は報告されておりません。治療中発生した有害事象のうち、二つを除く全てが軽度であり、AT845ではなく、これはCOVID-19との関連性があると考えられました。1名の被験者がトランスアミナーゼ上昇、グレード3のALT上昇と、グレード1のAST上昇を経験しましたが、これはAT845に関連している可能性があると考えられ、予防的ステロイド漸減フェーズの終わりに発症しています。ステロイドの再投与で回復しました。

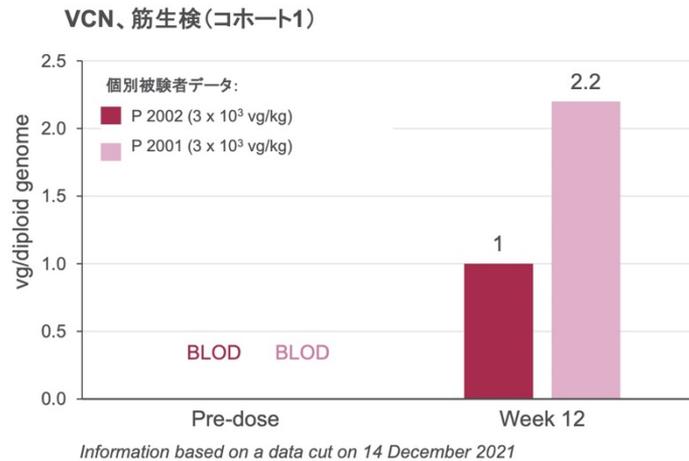
この事象は、他のAAV遺伝子治療で観察されたものと同様の免疫介在性事象と考えられています。しかし、これはAT132の胆汁うっ滞とは類似していません。AT132では、ステロイド投与中に発症し、免疫抑制療法が奏功していませんでした。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



コホート1の被験者いずれにおいても、AT845投与後12週までに、**筋肉内で目的遺伝子の導入が確認された**



筋肉内VCN(最初の2名の被験者のみ)

BLOD: Below limit of detection, VCN: Vector copy number, vg: vector genome
 FORTIS_PP_2002.rtf – Patient profile listing, page 28
 FORTIS_PP_2001.rtf – Patient profile listing, page 31



Astellas Proprietary Information

スライド 47 です。

この中間解析の時点では、筋肉の GAA タンパク質や活性のデータはありませんでしたが、AT845ベクターゲノムが筋肉細胞内で遺伝子導入されたというエビデンスも確認できております。このグラフに示すように、コホート1の2名の被験者は、2ベクターゲノム当たり平均1、2.2のベクターゲノムを有していました。つまり、筋肉細胞一つ当たり1から2個のベクターが存在することになります。

次回のデータカットは22年度初めとなり、安全性の再評価を行う予定で、4名の参加者の12週時点と、2名の参加者の被験者の36週時点までのGAA活性を確認する予定です。

サポート

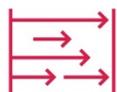
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



安全性を優先しながら、社内外の専門家と協力して本剤の
リスク/ベネフィットプロファイルを継続的に評価する



初期安全性データを確認し、FORTIS試験への患者組み入れは継続して実施する



第Ⅲ相試験への移行に先立ち、2つのコホートの有効性データに基づく臨床PoCの評価を2022年度早期に予定



PoC: Proof of concept

Astellas Proprietary Information

スライド 48 です。

他の複雑な遺伝子治療の研究と同様に、安全性が最も重要です。私たちは AT845 の予備的な安全性プロファイルに勇気付けられており、参加者、被験者を注意深くモニターしていくつもりでおります。

先ほど申し上げたように、コホート 1、2 の GAA データは 2022 年度の早い時期に得られると期待しています。このデータで 3、または 6×10^{13} vg/kg の用量コホートを拡大するか、より高い用量レベルに移行するかを決定することができます。

まだ非常に早い段階ですが、AT845 は成人の LOPD の治療において大きな前進となる可能性を秘めていると考えます。GAA の遺伝子を患部の筋肉細胞に直接送り込む方法だからです。また、研究努力を、より多くのポンペ病の患者さんに拡大できることにも期待しています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



最先端の遺伝子治療薬の開発は**極めて複雑**である

製薬企業として、また遺伝子治療コミュニティの一員として、アステラスは自分たちが取り組むプラットフォームと疾患について**常に学び**を続けている

これまで希望を持つことが難しかった患者さんの**人生を変える可能性**のある知見をいち早く見出せることが、現在も、そして将来も、これらの治療法を届けるというアステラスのコミットメントを**前進させる推進力**となる



Astellas Proprietary Information

スライド 49 です。

このプレゼンテーションを通して、遺伝子治療分野でパイオニアであるということの大きな可能性と課題、この両方がお分かりいただけると幸いです。

私は 20 年以上にわたって医薬品開発に携わってきましたが、XLMTM における AT132 のような顕著な臨床的改善を示す治療法に取り組んだことはありませんでした。人工呼吸器を装着し、自立して座ることもできなかった少年が、人工呼吸器から解放され 1 人で歩く姿を見ると、私自身、驚きと感動を覚えました。

それでも、まだ学ぶべきことが多く、乗り越えなければならない課題もたくさんあります。成功のためにはマットの研究、製造部門が開発、規制部門と密接に協力し、業界で最も強固な遺伝子治療パイプラインの一つを前進させる努力が必要です。

このように、急速に発展する分野では、Dyno Therapeutics との共同研究などを通じて、新しい能力や技術を獲得し続ける必要があります。さらに、最先端を維持し続けるためには、他の遺伝子治

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



療企業から学び、当社のプログラムが継続的に進化する、この規制環境にも適合していけることが重要です。

本日はお時間をいただき、ありがとうございました。

岡村：岡村でございます。いつも大変お世話になっております。Q&Aに移る前に、私から1点だけ補足させていただきたいと思っております。

先ほど、バーニー・ザイヤーからもご紹介申し上げましたとおり、AT132につきましては、2回目のクリニカルホールドの後、さまざまな進捗がございまして、タイムラインが全体的に非常に遅れることが予想されております。そこで、いくつかのシナリオ分析を行いまして、現時点で見込むべき価値減少の有無について、保守的に見積もった上で、2021年度、本年度内に一度、減損テストを実施する方向で考えておりますことをお知らせ申し上げます。以上です。

藤井：弊社からの説明は以上となります。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



質疑応答

藤井 [M]：続いて、皆様からのご質問をお受けいたします。

オペレーター [M]：それでは、日本語会議より、シティグループ証券の山口様です。どうぞお話しください。

山口 [Q]：山口です。ご説明ありがとうございます。

最初に、アンジェルマン症候群、DAD のプログラム、15 ページについて一つ質問がございます。アプローチとして、1 のアプローチ、2 のアプローチ、3 のアプローチとご紹介いただきましたが、御社が今狙っておられるのはこの 1、2、3 を全て組み合わせるようなアプローチをお考えでしょうか。この 1、2、3 というのは、いろいろと違うアプローチのような気もするのですが、または、そのうち一つのアプローチを取ってやる考え方でしょうか。この DAD の戦略について、最初にご紹介ください。

安川 [M]：ご質問ありがとうございます。それでは、マットから説明させていただきます。

プレッチャー [A]*：ご質問ありがとうございます。

われわれのアプローチ、戦略は、それぞれ三つのメカニズムを独立して探索していくことです。そして、一連の in vitro のアッセイを使って、このメカニズムのうちどれが一番うまく機能してわれわれの目標を達成できるかを見ていきます。

目標というのは、ここでは健康な父方の UBE3A を活性化することです。in vitro で各アプローチの効果を見ていきます。そして、達成できるかを見ていきます。最終的には一つ、これを達成できるもの、一番高く、そして、最も効率的にできるものについて、バリデーションを、in vivo のマウスモデルを見ていきます。ですので、そのうちの一つのアプローチを先に進めていくことになります。

山口 [Q]：ありがとうございます。

二つ目の質問は、スライド 39 ページです。いくつかのアプローチがあるようで、この中で最も、それは分からないのかもしれないですが、有効なアプローチというのは、この空カプシドを減らすところなのか、被験者の適格基準を変えるところなのか、まだ当然分からないと思うのですが、有望なアプローチはどれなのか、ご意見があれば教えてください。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



安川 [M]：ご質問ありがとうございます。では、バーニー、まず回答をお願いします。

ザイヤー [A]*：ご質問ありがとうございます。

われわれ、この希少疾患で抱える課題の一つとして考えているのは、患者さんが少ないことです。1人であったり、2人であったりするというので、そこから結論を導き出さなければいけない状況に陥ることです。

今の段階では、先ほどお話ししたように、いろいろな全てのこのアプローチを考えているわけです。製品のエンリッチメント、それからまた空カプシドを減らす、あるいは総投与量を減らすことでベネフィットを見ていこうというわけです。ただ、まだ十分なところには行っていません。この開発プログラム全体を通して、製品が、より情報が高まっていく、それから、また改善もしていくこともあります。ですので、まだまだ十分ではないというところであれば、やはりプロトコールも改善して患者の特定を調整する、あるいは胆汁うっ滞がない患者を組み入れるであるとか、その他の緩和策を導入して、この胆汁うっ滞があった場合に対応するなどを考えるわけです。

安川 [A]：左側の三つと右側の二つは大分性格が違う対応だと思っております、まずわれわれは左側の三つを、先ほどバーニーの説明もありましたように、まずFDA、対当局との相談用にデータをそろえます。当然、われわれのセオリーを当局が納得していただけるかどうか最初のマイルストーンでございますので、まずタイムラインをそろえて、左側の三つの対応を一生懸命行っているところでございます。どれも今のところは大事だと考えております。

山口 [Q]：ありがとうございます。

最後に簡単で結構ですが、47 ページに、ベクターゲノムの導入の数为您介绍されています。ちょっと素人質問で恐縮なのですが、1個または2.2個と書いてあり、有効性を鑑みると、この1個または2個入っていればOKと見ていいのかどうかという、効果との関連性がちょっと科学的によく理解できなかったもので、そこだけ最後に教えてください。

安川 [A]：ありがとうございます。バーニー、回答をお願いします。

ザイヤー [A]*：ご質問ありがとうございます。非常にいいご質問だと思います。

残念ながら、まだ答えは分かっておりません。必ずしも動物モデルからは分かりません。遺伝子発現は違うかもしれないからです。今の段階では、今言えるのは、目的遺伝子が筋肉内に導入された、そして、これからのデータで十分なGAAのタンパクの活性があるかどうか、この筋肉細胞にあるかどうか、そして相関関係を見ることが出来るか、もっと必要なかを考えていきます。われ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



われの目標は、少なくとも 50%GAA の活性だからです。ですので、それが重要なハードルになります。ベクターが実際に筋肉内に導入されたかどうかよりも、より重要なものになります。

山口 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

藤井 [M]：ありがとうございます。次の方、お願いします。

オペレーター [M]：それでは、日本語会議より、大和証券の橋口様です。どうぞお話しください。

橋口 [Q]：橋口です。よろしく申し上げます。

一つ目の質問が、AT845 についてです。PoC のデータが 22 年度の早期に得られるというご説明がありました。そのデータが期待どおりだった場合、そのまま近い将来に Phase 3 試験に入るという理解でよろしいでしょうか。もし現時点で想定されている申請の時期、承認を取得する時期などがございましたら、シェアしていただけませんかでしょうか。

安川 [M]：では、開発計画については、バーニーから説明をお願いします。

ザイヤー [A]*：橋口さん、ご質問ありがとうございます。

PoC のデータは、22 年度の早期に出ることになり、これは 2 人あるいは 4 人の被験者からです。この両方の用量がそのレベルに達成した場合ということになります。われわれの計画では、Phase 3 に入る前により被験者の数を増やしたいと考えています。

その理由ですが、ばらつきがないことを確実に確認したいからです。例えば 2 人の患者さんがいて、十分な、この 50%を超えるレベルに行ったら、しかし追加の 4 人を見たときに、2 人は 50%未満、そして残りが 50%を上回ることもあり得るわけです。ですので、われわれの計画としては、このデータが出たら Expansion cohort を設けたいと思っています。すなわち、より多くの被験者、この二つの用量の一つか、あるいは高用量を考えることをしていきたいと、そこが主要な意思決定ポイントになります。

より多くの被験者に投与して、そして、第 III 相に入っていくことを考えております。もちろん、これから進捗がありましたらアップデートはお話ししていきたいと思っております。22 年度に入って、例えば PoC を達成した、そして、この一つあるいは両方の用量で被験者を増やすか、あるいは用量を増やすかということで、ご報告申し上げたいと思っております。そして、そういったことを経験してからの第 III 相試験となります。

橋口 [Q]：ありがとうございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



もう一つの質問は、各プログラム、全体的なスピード感について教えていただければと思います。今日は、あまりほとんどのプロジェクトについて将来の見通しを示していただけませんでした。経営計画 2021 をご発表されたときは、遺伝子治療において、この経営計画期間中に PoC の見極めを迎えるプロジェクトが 7 つあるということでした。これは、引き続き見通しは変わっていないでしょうか。

また、20 年 12 月の説明会では、21 年度の予定として AT753、筋ジストロフィーのプログラムが臨床入りというお話もありました。これも予定どおり進んでいるという理解でよろしいでしょうか。AT132 の状況などを受けて、ひょっとすると遺伝子治療プログラム全般について少し慎重になっていて、少しずつプログラムが遅れている可能性もあるのかなと想像しており、現状の取り組み、全体感について教えていただけませんかでしょうか。

安川 [A] : ご質問ありがとうございます。

経営計画期間中の PoC の数、これは当然研究の進捗、それから、個々のテクノロジープラットフォームの問題、製造の問題、いろいろ絡みますので、またアーニングコールのときなどに、22 年度の 4 月の時点ではどういう見通しになったというのをまとめてお話しさせていただきます。

われわれにとって最悪のシナリオは、AT132 で見られました肝毒性が、このミオパチーだけではなくて、全ての疾患に見られてしまうことです。こういうケースに陥ったときには、ほとんど全てのプロジェクトの見直しというシナリオになりましたが、先ほどバーニーの説明にありましたように、今われわれはそういう立場ではございません。もちろんこれから FDA との相談もしなければいけないわけですが、というわけで、全体的に AT132 の事象によってプログラムの見直しと、そういうことは起きておりません。

ただ、個々、マットの説明にもありましたように、単純に一つの遺伝子を入れるわけではなくて、プログラムによっていろいろな技術的な障壁も、進むにつれて現れてまいりますので、これは遺伝子治療だけではなくて、細胞治療にしろ、アンチボディにしろ、低分子もそうで、プロジェクトごとの見直しは都度行っております。

また、PoC の数、それから個々の進捗については、また別の機会に報告させていただきます。

橋口 [Q] : ありがとうございます。AT753 の臨床入りのタイミングについては、今日何かコメントをいただくことは可能でしょうか。

安川 [A] : すみません。今日は AT753 についての情報の開示は控えさせていただきます。

橋口 [M] : ありがとうございました。以上です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



藤井 [M]：ありがとうございました。次の方、お願いいたします。

オペレーター [M]：それでは、英語会議より、野村證券の甲谷様です。どうぞお話しください。

甲谷 [Q]*：野村證券の甲谷です。

最初の質問は、この AT845 です。これが継続しているのは素晴らしいことです。人工呼吸、それから、歩行が支援なしでできるという、この改善は素晴らしいと思います。

それから、AT132 に関しましては、肝毒性であるとか、胆汁うっ滞ということが言われているわけです。39 ページにありますスケジュールについて、スケジュール感を知りたいです。どのように、この空カプシドを減らそうとしているのでしょうか。アステラスは既に密度勾配の遠心分離をやっていると思います。このプロセスはどう改善するのですか。スピン時間を長くするのでしょうか。あるいは他の方法を導入するのでしょうか。

安川 [M]：それでは、空カプシドの減らし方についての技術的な質問だと思いますので、マットから回答をお願いします。

プレッチャー [A]*：どのように、この空カプシドを減らす、あるいはさらに精製していくかという方法は独自の方法ですので詳細はお話しできませんが、密度勾配の遠心分離の方法を使って、この二つを分離するという方法です。それに加えて、新たなテクノロジーを特定して、この精製プロセスそのものも改善していきたいと考えています。これは社内で継続的にイノベーションを追求していきます。組織の中でそれをやっているわけです。このまま先に進めない場合には追加の技術をプロセスに導入することがあり得るかもしれません。精度を高めるためには、そういった対応もあるかもしれません。これでお答えになっていますでしょうか。

甲谷 [Q]*：このプロセスの製剤改良は、2023 年以降ですか。

ザイヤー [A]*：私から分かりやすく説明しますと、臨床投与をしていくのは 23 年度以降ということになります。これは新たな製剤をつくって、そして、同等性の情報を FDA に提供するのに時間が必要だからです。ですので、23 年度にクリニカルの仕事始めて、BLA を提出するのは CSP2021 期間外となります。それから、追加の臨床試験ということになると、ですから、23 年度に試験を再開して、そして、25 年度より後で BLA という、この二つのタイミングがあるということです。

甲谷 [Q]*：二つ目の質問は、AT845、ポンペ病です。筋生検について 44 ページにあり、非常に心強いと思います。これはどこから検体を取ったのでしょうか。筋肉だと思うのですが、どのくらいのばらつきが GAA の発現にはあったのでしょうか。どのくらいだったら受け入れ可能でしょう

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



か、PoCの結果として、また、機能性のデータはどうでしょうか。6MWTなどのマイルストーンはどうでしょうか。

安川 [M]：バイオプシーの場所と、それから、今後取っていくファーマコダイナミクスデータについての質問だと思いますので、バーニー、回答をお願いします。

ザイヤー [A]*：どこで生検したのかは、はっきり分かりません。横隔膜ではありません。骨格筋、キーポイントとしましては、おっしゃったとおり十分なレベル、一つの筋肉だけではなく、別の場所も取っているかという点は、多分そうだと思いますが、どのくらいのレベル、どのくらいのばらつきがあったらいいのかということについては重要な質問だと思います。

用量の決定は2例の患者さんだけでは行いません。一貫して50%を超えるレベルを達成できることが重要です。この決定は、用量、第III相に自分たちだけで進むという決定ではなく、ポンペ病の専門家とも協力しています。実際に、データを全体として見ていきます。WORLD Symposiumで提示されたもので、バイオマーカーも出てまいりました。非常に心強いものでした。そして、キナーゼが減っていました。投与後、ベースラインが戻りませんでしたので、こういった情報ですとか機能のデータなどが重要です。

機能のデータについて難しいのは、全て試験の被験者は、ERTを受けています。ですので、それを超える改善ということで、オプションとして16週から選択肢があります、この酵素補充療法を中止することも選択可能です。それによって、われわれは確信したいと思っております。製品が、GAAの活性が十分であるということになると思います。

既に実際にインベスティゲーターと一緒に意思決定して、このERTを中止する決定をした人もいます。長期のデータも非常に役に立つと思っております。そして、十分な用量なのかどうか、どの用量で今後進めて、第III相試験をやっていくのか決めるのに重要になると思います。さまざまな要素があると思います。それを検討しています。この機能のデータも含めてです。一部、ERTをやめると決定した場合どうなのかといったものも含まれています。

甲谷 [Q]*：ERTをやめた患者さんはいるのでしょうか。4例のうちにいるのでしょうか。

ザイヤー [A]*：はい。2例がそういう選択をしています。4人のうち2例です。4人目の方も、そのタイムポイントに来ています。決定することができます。非常に役に立つデータになると思っております。それがガイダンスになって、十分なレベルになっているのか、もしERTをやめるとなった場合どんな状態なのかということです。

甲谷 [Q]*：ということは、その2人でGAAの発現レベルを見ていくことになるわけですか。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



ザイヤー [A]*：現状、GAA の発現レベルは分かりませんで、今持っているのはトランザクションのデータだけです。これは本日お話しした内容です。

甲谷 [Q]*：形質導入のレベルということですね。スライドがありましたが、ERTの方がそれを使わなくなっていくということですか。

ザイヤー [A]*：最初のコホートの2人のうちの1人です。この高用量のコホート2例で、1例を見て、また別の意思決定をしていくことになります。

甲谷 [Q]*：次が、エンハンシングプロモーターに関してです。AT192 といったようなものがあつたと思います。Audentes がつくったものですが、これはハイブリッドなプロモーターであると思うのですが、あまり話が出ていないと思います。心筋の発現に関連するもので、安全性のシグナルがあまりよくないということで、これでAT845に切り替えたということだったと思います。これはプロモーターの組み合わせを使ったものだと思います。

GAA を考えたときに、このコンビネーションは非常に有望だと思うのですが、これはどういった意味を持っているのでしょうか。AT702 であるとか、それから、デュシェンヌ型筋ジストロフィーのAT753 といったものです。これは筋肉の発現と関わっているのでしょうか。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの場合には、もっとこの心筋における発現が多かったと思いますので。

安川 [M]：プレクリニカルのパイプラインの話についてのご質問だと思いますので、マツト、回答できますか。

プレッチャー [A]*：はい。コメントをさせていただきたいと思います。

非常にポイントを突いていると思います。まさにそういったところを学習しているところで、そして、その後でまた全体のポートフォリオに適用できるかを考えていくことになります。前臨床をやって、そして、結局この違うコンストラクトで臨床データが出て、そして、これを早期のプログラムにも適用していくというわけです。

今のその具体的な質問に関しては、プロモーター、そのエンハンサーとのコンビネーションについてです。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのプログラムで考えた場合には、われわれのプロセスの一部は、複数のコンビネーションを考えることです。これを最初に考えて、そして、その後で in vivo、in vitro のアッセイを見て絞っていくことになります。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーのプログラムは四つあり、その中では、まだオプティマイゼーションしているところでもあります。ですので、最終的に選択するこのコンビネーションがどれになるかがまだ明確ではありません。AT845 と全く同じものになるかということですが、これを考える

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



のは一つの機会でもあります。臨床的なトランスレーションのデータが得られることになりますから。ただ、まだ時期早尚で、直接そのご質問にお答えすることは難しいです。

甲谷 [M]*：ありがとうございました。私からは以上です。

藤井 [M]：ありがとうございました。次の方、お願いいたします。

オペレーター [M]：それでは、日本語会議より、シュローダー・インベストメント・マネジメントの佐藤様です。どうぞお話しください。

佐藤 [Q]：よろしく申し上げます。今日はどうもありがとうございました。大まかに2点、質問があります。

まず、貸借対照表に今回の減損チェックの対象となる資産がいくら残っているか、そして、今回の減損チェックの対象となるのは遺伝子治療というモダリティ全体にまたがることなく、あくまでも AT132 の遅れに起因するものだと理解して正しいでしょうか。これが1点目です。

岡村 [A]：ご質問ありがとうございます。

対象となるバランスシート上の金額は 444 億円です。第 3 四半期末です。今回の減損テストは AT132 スペシフィックに行いますので、AT132 が何かあったから他のプログラムを一緒にやりませんということではありません。

それから、遅れというお言葉が出ましたが、もちろんタイムラインが全体的に長引いているということもそうなのですが、バーニー・ザイヤーからの説明にもあったとおり、どういうペイシェント・ポピュレーションになるかということ、ある程度のレンジで今は想定できています。従って、減損テストといっても、FDA との話し合いも終わっておりません。また、最終的にどんなプロトコルになり、どれくらいの患者の組み入れのスピードになるか、なんで必要なのか、そういった情報も、われわれなりの想定はありますが確定的ではないので、いくつかのシナリオを考えた上で、全体的にどんな価値のばらつきなのかを評価したいと考えております。お答えになりますでしょうか。

佐藤 [Q]：ありがとうございます。分かりました。バランスシートに残っているのは全て無形資産でよろしいですね。

岡村 [A]：はい。AT132 は、インプロセス R&D です。

佐藤 [Q]：分かりました。それから、AT132 の遅れおよび対象患者の縮小、これに起因する Impairment test ということですね。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



岡村 [A]：縮小とはっきり申し上げているわけではないのですが、実際問題として、どんな対象患者になるかは、これからのレギュレーターとの話し合い次第と考えております。

佐藤 [Q]：ありがとうございます。

2点目の質問に移ります。製剤技術の改良についてです。空カプシドを減らすことで副作用の懸念も低減するというのは、AT132にかかわらず、他の遺伝子治療プロジェクトにも、全てに関わることだと思います。かたや製剤技術の改善を続けつつ、その技術が確立する前にAT132以外の全ての遺伝子治療プロジェクト続けることが可能なのでしょうか。

志鷹 [A]：志鷹でございます。

空カプシドのパーセンテージを減らすというのは、すなわちトータルの投与量は下げることになりますので、全てのプログラムに共通する、製剤上の改良ポイントとなると思います。こういった改善というのは、なかなか終わりが無いところでありまして、われわれはある程度のレベルにAT132で達している、それをまたさらに改善していこうと考えております。今の状況、これからその改善の見通しを考えますと、掲げましたパイプラインを今の予定どおりに進めていい状況にあるとは考えております。以上です。

佐藤 [Q]：空カプシドのボリュームによっては、ドーズが変わってくると思うのですが、技術改良するたびに治験薬を少しずつ変えながらという治験が果たして可能なのでしょうか。

志鷹 [A]：例えば、空カプシドを不純物と見なしたときに、それが30%含まれているのか、10%含まれているのかと、そういう部分は改良しながら進めていくことが可能なものだと考えています。

佐藤 [Q]：換算しながら進めていくことができるということですね。

志鷹 [A]：今のところは、そのように考えています。

安川 [M]：今の点について、薬事的な観点から、バーニー、何か追加のコメントはありますか。

ザイヤー [A]*：質問がきちんと理解できていたかどうか分かりませんが、ちょっと確認しておきたいところもあります。薬事の観点から言いますと、一つ、私たちが確認しておきたいのは、このコマーシャルレディの製品、例えば開発の早期であっても、そういった状態にあるかどうかということです。特に希少疾患においてはこの有効性、安全性のプロファイルと同じ薬剤のプロファイルで見たいと、臨床的に臨床試験で見たものを市場でも実現したいということですので、今話したことがAT132だけではなくAT845にも適用されるかもしれません。早期のプログラムにも適用されることはあり得るわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ですので、今研究していることをできるだけ商業化のレベルに近いものにしていきたいと思います。途中で変更する、例えば安全性の所見が出た、それから問題が出てきたということがありますと、常に疑問が出てくるわけです。これがこの薬剤そのものにあるのか、あるいは何か同等性の問題があるのかということを知っていくわけです。そのもとでテクノロジーを改善していく、そこでマットのチームが、これら全てのプログラムにおいて重要になってくるわけです。

マット、何かコメントの追加はありますか。

プレッチャー [A]*：バーニー、ありがとうございます。

今お話があったように、プレゼンの中でも話がありましたが、引き続きプロセスの改善をしようとしています。われわれは現在、毎年、かなり生産性も上昇していますし、より改良した製品をつくれるようになっていきます。しかし、このイノベーションのパイプラインはまだ終わりではありません。まだかなりメリットを得られると思っています。引き続きイノベーションを続けていきます。というのも、原価それから有効性、安全性の改良というベネフィットもありますので、止まることはありません。引き続きプッシュしていきます。

バーニーが言っている点ですが、このプログラムを前進しなければならないタイミングもあります。バックグラウンドでこういった変更が行われてもです。先ほどの質問に戻りますが、このプロセスを変える価値はあるのか、プログラムが遅れるかもしれない、この臨床ではどうなのか、これは実際に製造のプロセスではインパクトはないと思っています。変更する合理的な理由が得られればです。実際、開発して、われわれのテクノロジーをこの領域でやっていくのは、まれなことではないと思います。製造のプロセスが変わっていく、臨床試験の途中で変わることはまれなことではないと思います。他の会社は、もう既にこういった道を取り取っています。規制当局とも話をしています。

そして、どうやって切り替えるのか、そして、必要なかどうか、いつやるのかなどです。そして、これは全体として学んでいるところです。特にわれわれも他の会社とも話をし、ベネフィットがありました。ナレッジ、彼らの経験を共有してもらっています。そして、このような問題に対応ができています。彼らはどのように規制当局と話をし切り替えたのか、そして、製品を臨床試験に導入したのか、そして、空カプシドを減らす、製造の側面を改良するといった製剤を導入することについて聞いています。ですので、この中でわれわれは、道りとしてはどう対応するのかというのは確立されていると思っています。それが役に立つと考えています。

佐藤 [M]：ありがとうございました。フォローアップありがとうございました。以上です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



藤井 [M]：ありがとうございました。まだご質問をお待ちの方もおられますが、お時間となりましたので、これもちまして本日の説明会を終了させていただきます。ご参加いただき、誠にありがとうございました。

[了]

脚注

1. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す
2. 本トランスクリプトは企業の同時通訳音源を書き起こした内容を含む
3. * は企業の同時通訳の書き起こしを示す

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

