



アステラス製薬株式会社

ASP3082/標的タンパク質分解誘導 説明会

2024年9月27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]	アナリスト説明会
[イベント名]	ASP3082/標的タンパク質分解誘導 説明会
[日程]	2024 年 9 月 27 日
[時間]	7:30 – 8:40 (合計：70 分、登壇：25 分、質疑応答：45 分)
[開催場所]	インターネット配信
[登壇者]	4 名 Primary Focus Lead, Targeted Protein Degradation 坂田 千夏 (以下、坂田) Head of Engineered Small Molecules 早川 昌彦 (以下、早川) Head of Oncology Development アーサン・アルゾラ (以下、アルゾラ) チーフコミュニケーションズ&IR オフィサー 池田 博光 (以下、池田)

サポート

日本 050-5212-7790 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



[質問者名]

シティグループ証券	山口 秀丸
JP モルガン証券	若尾 正示
BofA 証券	豆ヶ野 剛一
モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡 真一郎
みずほ証券	都築 伸弥
大和証券	橋口 和明
JP モルガン・アセット・マネジメント	澤田 信明
サンフォード・C・バーンスタイン	曾木 美希

サポート

日本	050-5212-7790	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

池田：おはようございます。本日はお忙しいところ、アステラス製薬の ASP3082、標的タンパク質分解誘導オンラインミーティングにご参加いただき、ありがとうございます。私は本日司会を務めます、チーフコミュニケーションズ&IR オフィサーの池田と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

本日は弊社からの説明の後、質疑応答に移ります。説明は、弊社ウェブサイトに掲載しております説明会資料に沿って行います。質疑応答を含め、日本語と英語の同時通訳にて実施いたします。同時通訳に関しましては、弊社はその正確さを保証いたしかねますのでご了承ください。

言語は Zoom ウェビナー画面上のメニュー上からお選びいただけます。なおオリジナル言語を選択いただきますと、同時通訳を介さないオリジナルの音声で視聴が可能です。

本日の注意事項です。これからご紹介する資料や口頭での説明、および質疑応答における業績見通し、および開発見通しなどの将来に関する事項は、当社が現在得ている情報をもとになされた当社の判断に基づくものであり、既知あるいは未知のリスクや不確実な要素を含んでいます。実際の結果はさまざまな要因により、これら将来の記述と大きく異なる可能性があることをご承知おきください。また開発中の医薬品に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告や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。

では、本日の登壇者を紹介いたします。プレゼンターは Primary Focus リード、Targeted Protein Degradation の坂田千夏です。質疑応答セッションには、研究部門からエンジニアードスモールモレキュールズのヘッドであります早川昌彦と、開発部門からオンコロジーデベロップメントのヘッドでありますアーサン・アルゾラが参加をいたします。

それでは、説明に入ります。坂田さん、どうぞよろしくお願いいたします。

坂田：皆さん、おはようございます。アステラス製薬の坂田です。本日はご多用の中、本説明会にご参加いただき、誠にありがとうございます。

本日の説明についての注意事項です。先ほど池田から説明いたしましたので、読上げは割愛させていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



Contents

3

- I Introduction
- II Targeted Protein Degradation strategy
- III Progress on ASP3082
- IV Pipeline update
- V Q&A

Presenter

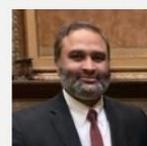


Chinatsu Sakata, Ph.D.
Primary Focus Lead, Targeted Protein Degradation

Q&A participants



Masahiko Hayakawa, Ph.D.
Head, Engineered Small Molecules



Ahsan Arozullah, M.D., M.P.H.
Head, Oncology Development



本日はアステラス製薬の研究開発戦略における優先投資分野、Primary Focus の一つである標的タンパク質分解誘導、TPD についてお話しいたします。

私たちは TPD が、治療選択肢の限られた難治性がんを含む、世界中の重篤な疾患の治療体系を大きく変える可能性を有していると信じています。そして TPD のリードプログラムである ASP3082 の進展として、今月バルセロナで開催された欧州臨床腫瘍学会、ESMO で発表した第 1 相試験データについてご説明いたします。

ASP3082 は、KRAS G12D 変異体を標的としたタンパク質分解誘導体として、初めて臨床入りしました自社開発の化合物です。KRAS G12D 変異を伴う固形がんに対する、ファーストインクラスの治療薬となる可能性があります。

サポート

日本 050-5212-7790 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

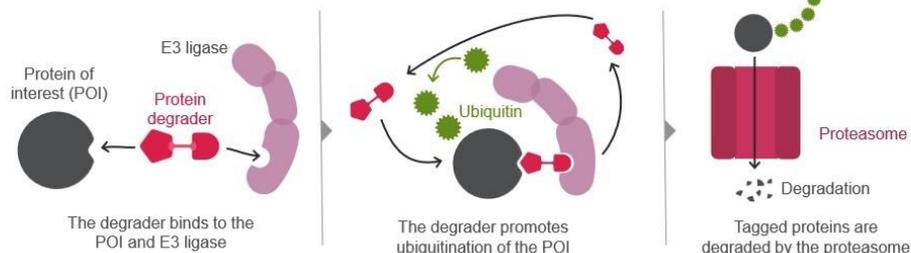


Targeted protein degraders have the potential to overcome limitations of traditional small molecules and tackle “undruggable” targets

5

Historically, the efficacy of small molecule inhibitors has been limited by target selectivity, cell resistance and difficulty binding to disease-related or multi-domain proteins.¹

Targeted protein degradation (TPD) works by harnessing the body's natural protein waste disposal process – the ubiquitin-proteasome system to locate, break down and eliminate these targets.



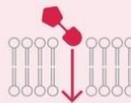
ADVANTAGES OF PROTEIN DEGRADERS

1



TARGETING UNDRUGGABLES

2



PENETRATING BARRIERS

3



SPECIFICITY

1. Verdine, G.L. Drugging the “Undruggable”. The Harvey Lectures. 2006;102:1-15.



5 ページ。TPD の背景についてご説明いたします。

タンパク質の機能不全や変異はがん、中枢神経系疾患、代謝性疾患、免疫疾患など、数多くの日常生活に支障を来す深刻な疾患や、生命にかかわる疾患の原因となります。

従来の低分子阻害剤では活性ポケットがないですとか、あるいは表面が平らで特徴的な構造がない、いわゆるアンドラッグアブルなタンパク質の機能を十分に阻害することが困難でした。また薬剤の有効性は、選択制や細胞の耐性などの要因によっても制限を受けていました。

TPD は生体にもともと備わっているタンパク質処理プロセスである、ユビキチン・プロテアソーム系が持つ標的を同定して分解、除去する機構を利用することで、さまざまな疾患の原因となるアンドラッグアブルな標的タンパク質の分解を引き起こせる可能性があります。

標的タンパク質分解誘導剤には、ほかのモダリティと比較して主に三つの利点があります。一つ目は、従来の低分子阻害剤とは異なり、結合に深いポケットを必要としないことから、現在アンドラッグアブルとされている標的にアクセスすることができます。二つ目として、サイズが小さいため生体バリアを通過して、固形がんを含め組織の深部まで浸透することができ、高分子の薬剤では到達困難な標的にもアクセスできます。そして三つ目は、特異性が高いことから標的を選択的に分解でき、毒性を抑えられる可能性があります。

サポート

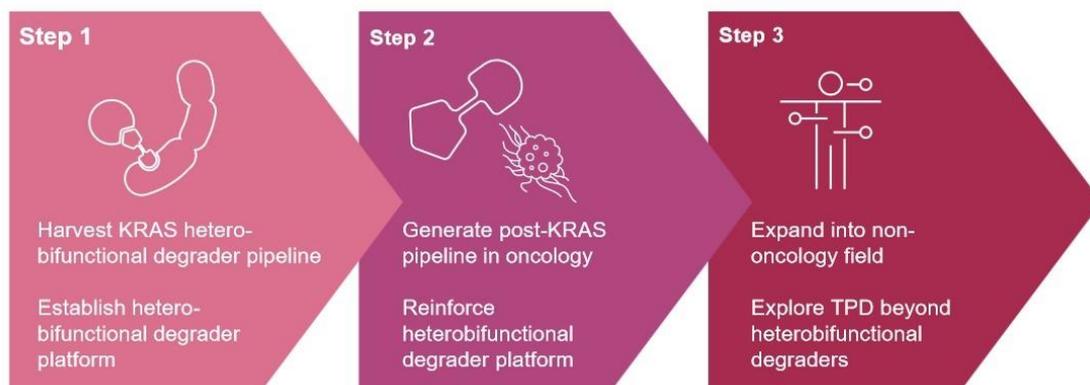
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



We aspire to evolve TPD into a key capability for Astellas and a major driver of our pipeline expansion

7

Our three-step strategic roadmap charts a clear path for continued innovation:



TPD, Targeted Protein Degradation; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.



ここから、TPD の戦略についてご説明させていただきます。7 ページ。

アステラスには現在、四つの Primary Focus があり、私たちはこれらの領域において、患者さんに大きなインパクトと意義のある価値を提供できるだけの専門性と、ケイパビリティを備えていると自負しています。

Primary Focus の一つとして、TPD には戦略的な投資を行っており、研究開発を加速し、プラットフォームのポテンシャルを最大限に発揮できるように努めています。最初の標的である KRAS 変異体をはじめとして、さまざまなバインダーの取得とその組合せを通じて、ケイパビリティを拡充し、多岐にわたる疾患を治療できる可能性を有した化合物をデザインしています。

TPD では継続的なイノベーション創出に向けて、3 段階の戦略ロードマップを描いています。まず第 1 段階として、KRAS を標的とするプログラムを成功させて、ヘテロ 2 機能性デグレーダー、ヘテロバイファンクショナルデグレーダーのプラットフォームを確立し、適用可能な標的を拡大するための基盤とします。

次に、培った知識と経験を生かして、主にかん領域において KRAS に続くタンパク質分解誘導剤のパイプラインを構築します。そしてさらなる発展として、ヘテロ 2 機能性分子を超えて、TPD のさらなる可能性を追求します。

サポート

日本 050-5212-7790 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



Mutated KRAS is a historically “undruggable” target and KRAS G12D is the most common KRAS driver mutation¹

8

Expression rate (%) of the G12D mutation:

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)



~40%

Colorectal cancer (CRC)



~15%

Non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC)



~5%

While approved KRAS G12C inhibitors exist, therapies targeting KRAS G12D are still needed.

1. Lee JK et al. npj Precis Oncol. 2022;6:912
KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.



8 ページ。

従来からアンドラッグgable標的として知られていた KRAS に、私たちが最初に注力した背景についてご説明いたします。

KRAS タンパクの変異は、さまざまながんを引き起こすことが知られており、米国で年間に診断される約 180 万の新規症例のうち、21 万例、11.6%で KRAS の変異が認められます。これらの変異のタイプはさまざま、その多くは G12C や G12D などと呼ばれます。

KRAS G12C 変異に対する薬剤は既に存在します。一方で、G12D 変異は膵管腺がん PDAC や大腸がんなどにおいて高頻度で認められますが、この G12D 変異の標的として承認された治療法は、現時点では存在いたしません。私たちは、この非常に大きなアンメットニーズの解決に取り組んでいます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



There is high unmet need in cancers expressing KRAS G12D mutations – take PDAC as an example

9

PDAC is the 7th leading cause of cancer death in the world. ¹

<10-17% ORR associated with 2L+ treatments in studies. ²⁻¹⁰

5-7 months median overall survival in 2L+. ²⁻¹⁰

80% of 2L patients receiving irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin* in the NAPOLI-1 study experienced adverse events of at least grade 3. ¹¹

12.8% of 2L patients in the NAPOLI -1 study discontinued treatment for safety reasons. ¹¹

*This therapeutic combination is approved for use by the US FDA for the treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas after disease progression following gemcitabine therapy. Safety data are taken from the final analysis after all patients were no longer receiving study treatment.
1. Ushio, J. et al. Diagnostics (Basel). 2021;11:5620. 2. Ushio, J. et al. J Clin Oncol. 2021;39:1408. 3. Chiorean EG, et al. Clin Cancer Res. 2021;27:6346. 4. Chung V, et al. JAMA Oncol. 2017;3:542.
5. Hecht JR, et al. J Clin Oncol. 2021;39:1408. 6. Hulman BM, et al. JAMA Network Open. 2023;6:e2249720. 7. Hammel P, et al. ASCO GI. 2022. 8. LaFouchardiere C, et al. J Clin Oncol. 2024;42:10666.
9. Gupta A, et al. Frontiers Onc. 2023;13:125013610. 10. Enzler T, et al. Eur J Cancer. 2024;113950. 11. Wang J, et al. Eur J Cancer. 2019;108:7887.



9 ページ。

KRAS G12D 変異を持つ患者さんが多く存在するがんの中で代表的な例として、PDAC についてご説明いたします。

PDAC は世界のがんによる死亡原因の中で 7 番目に多く、現在利用できる治療法では限られた効果しかないことが知られています。奏効率が比較的高い化学療法の場合でも、全生存期間の中央値が 5 から 7 カ月程度にとどまっております。そして、これらは全て化学療法のレジメンであるため、重篤な毒性を引き起こす可能性があります。

例えば NAPOLI-1 試験、イリノテカン、5-FU、ロイコボリンを投与された患者では、80%でグレード 3 以上の有害事象が認められ、12.8%が安全性上の理由で治療を中止しました。現在の標準治療では、明らかに患者さんのニーズは十分に満たされておりません。

サポート

日本 050-5212-7790 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



Our lead program, **ASP3082**, is the first protein degrader for mutated KRAS G12D to enter the clinic

11

Combining unique capabilities with speed and potency

ASP3082 is in Phase 1 trials for the treatment of solid tumors harboring the KRAS G12D mutation, having demonstrated a superior anti-tumor effect in preclinical studies when compared to conventional small molecule inhibitors.¹

Preclinical studies showed that ASP3082:¹



Potently and selectively degrades KRAS G12D proteins, inhibiting the downstream signaling that drives tumor growth.



Exhibited significant tumor growth inhibition with once-weekly intravenous administration in mice xenograft models.

If approved, ASP3082 could become a first-in-class therapy for cancers associated with the KRAS G12D mutation, providing a new treatment option for patients with hard-to-treat cancers.

1. Nagashima, T. et al. ASP3082, a first-in-class novel KRAS G12D degrader, exhibits remarkable anti-tumor activity in KRAS G12D-mutated cancer models. Presented at the 34th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Barcelona, Spain, 26–28 October (2022).
KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.



ここから、ASP3082 の進展についてご説明いたします。11 ページ。

リードプログラムの ASP3082 は、KRAS G12D 変異体を標的としたタンパク質分解誘導剤として、世界で初めて臨床入りした化合物です。現在、KRAS G12D 変異を有する固形がんの患者さんを対象として、第 1 相試験が進行中です。

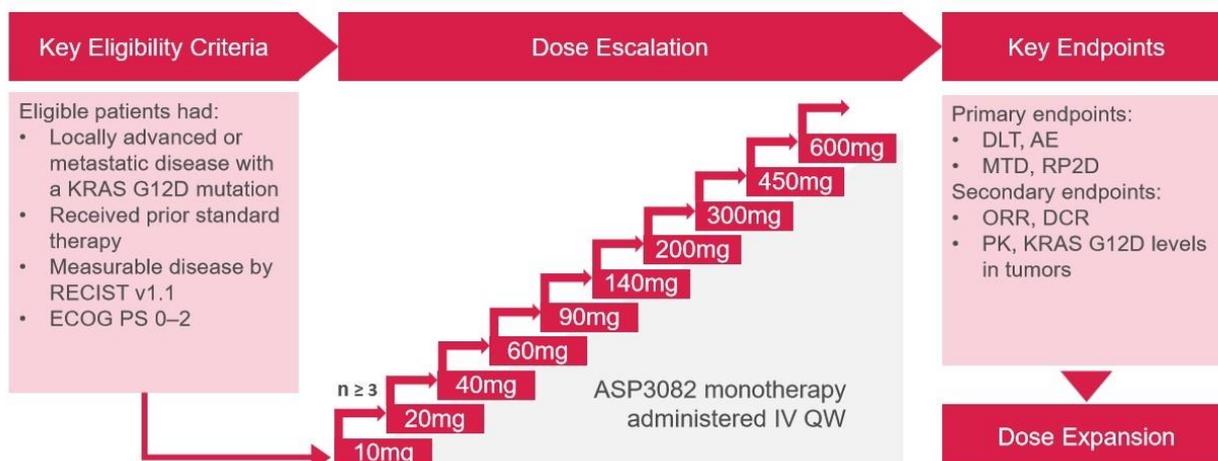
前臨床試験では、ASP3082 が KRAS G12D タンパクを強力、かつ選択的に分解し、腫瘍の増殖を促進する下流のシグナル伝達を阻害することが示されています。また、マウス異種移植モデルにおいて、週 1 回の静脈内投与で有意な腫瘍増殖抑制効果を示しました。

ASP3082 は、ファーストインクラスの治療薬となり、KRAS G12D 変異を有するがん患者さんの治療パラダイムを大きく変える可能性があると考え、第 1 相試験を開始いたしました。

サポート

日本 050-5212-7790 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





<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382559>

KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV, intravenous; QW, once weekly; DLT, dose-limiting toxicity; AE, adverse event; MTD, maximum tolerated dose; RP2D, recommended phase 2 dose; ORR, objective response rate; DCR, disease control rate; PK, pharmacokinetics.



12 ページ。

第 1 相試験のデザインです。本試験では KRAS G12D 変異を有し、測定可能な局所進行性、または転移性固形がんの患者さんを組み入れております。

被験者は全身性抗がん療法による治療歴を有し、前治療ラインの数には上限をもうけておりません。そのため被験者の中には、かなり多くの治療歴がある患者さんも含まれております。

用量漸増パートにおいて、被験者は 3 週間の治療サイクルで週 1 回、ASP3082 の静脈内投与を受けました。最初のグループの投与量は 10 ミリグラムで、徐々に増量されていき、これまでのところ 600 ミリグラムまでの用量が評価されています。

主要評価項目は安全性管理で、最大耐量：MTD と、推奨用量を決定するために事前に規定した用量制限毒性：DLT を含む有害事象を評価いたしました。さらに治療効果、薬物動態、腫瘍内の標的発現量、つまり KRAS G12D 変異タンパクの量に関する評価も行いました。

サポート

日本 050-5212-7790 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



Our Phase 1 study population primarily had advanced pancreatic, colorectal and non-small cell lung cancer

13

Patient demographics and baseline characteristics

Characteristic	ASP3082 monotherapy QW	
	300–600mg (n = 48)	Overall (N = 111)
Median age, years (range)	66 (39–81)	64 (31–89)
Male, n (%)	30 (62.5)	62 (55.9)
Race, n (%) ^a		
White	21 (55.3)	64 (66.7)
Black or African American	2 (5.3)	8 (8.3)
Asian	15 (39.5)	23 (24.0)
ECOG PS, n (%)		
0	17 (35.4)	39 (35.1)
1	31 (64.6)	72 (64.9)
Tumor type, n (%)		
PDAC	31 (64.6)	74 (66.7)
NSCLC	15 (31.3)	19 (17.1)
CRC	1 (2.1)	16 (14.4)
Other ^b	1 (2.1)	2 (1.8)
Median number of prior lines of systemic anticancer therapy (range)	2 (1–5)	2 (1–7)

Data cutoff was 8 July 2024. ^aPercentages based on the number of patients with non-missing race information. One patient identified multiple races; 15 patients had missing race data. ^bIncluded 1 patient with gallbladder adenocarcinoma and 1 patient with small bowel cancer. QW, once weekly; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; CRC, colorectal cancer.



13 ページ。

被験者の特性は KRAS G12D 変異を有するがん患者の属性をおおむね反映しており、大半が PDAC の患者さんで、それ以外は大部分が非小細胞肺がん、NSCLC、または大腸がん CRC でした。その他、胆のう腺がんと小腸がん、それぞれ 1 例ずつエンロールされております。

前治療ライン数の中央値は 2 でありまして、レンジは全体では 1 から 7 ライン、高用量グループでは 1 から 5 ラインでした。

サポート

日本 050-5212-7790 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



Characteristic, n (%)	ASP3082 monotherapy QW			
	Any grade		Grade 3	
	300–600mg (n = 48)	Overall (N = 111)	300–600mg (n = 48)	Overall (N = 111)
TRAEs	43 (89.6)	83 (74.8)	5 (10.4)	7 (6.3)
TRAEs occurring in ≥ 5% of all patients				
Infusion-related reaction	17 (35.4)	21 (18.9)	0	0
Fatigue	6 (12.5)	20 (18.0)	1 (2.1)	1 (0.9)
Rash ^a	10 (20.8)	13 (11.7)	0	0
Urticaria	9 (18.8)	11 (9.9)	0	0
Nausea	5 (10.4)	10 (9.0)	0	0
Pruritus	6 (12.5)	9 (8.1)	0	0
AST increased	6 (12.5)	8 (7.2)	2 (4.2)	2 (1.8)
Vomiting	3 (6.3)	6 (5.4)	0	0

- No Gr4 or Gr5 TRAEs
- Three patients (2.7%) experienced a DLT and discontinued treatment: 2 patients at 450mg (Gr3 ALT increased; Gr3 ALT/AST increased) and 1 patient at 600mg (Gr3 cholangitis and neutrophil count decreased)

Safety evaluation included 111 patients who received ≥ 1 dose of 10–600mg ASP3082. Median duration of treatment with ASP3082 was 5.1 weeks (range: 0.1–59.4). No dose reductions were permitted during dose escalation. MTD has not yet been reached. ^aIncluded System Organ Class preferred terms of 'rash' and 'rash maculo-papular'.



14 ページ。主要評価項目である安全性についてご説明いたします。

グレード 3 の有害事象は合計 7 例の患者さんで発現いたしました。発現率は全体では 6.3%、高用量群では 10.4%でした。グレード 4 の有害事象を発現した患者や、有害事象により死亡した患者さんはいませんでした。

3 例の患者は用量制限毒性、DLT により治療を中止しました。プロトコル上、投与量を下げることができなかったため、中止する必要がありました。このうち 2 例は 450 ミリグラムの投与を受けていました。1 例はグレード 3 の ALT 上昇、1 例はグレード 3 の ALT および AST 上昇により、投与を中止しました。これらの上昇は一過性で、投与を中止すると回復しました。Hy's Law の基準に該当する症例はございませんでした。

600 ミリグラムの投与を受けた 1 例は、グレード 3 の胆管炎と好中球減少のため、投与を中止しました。

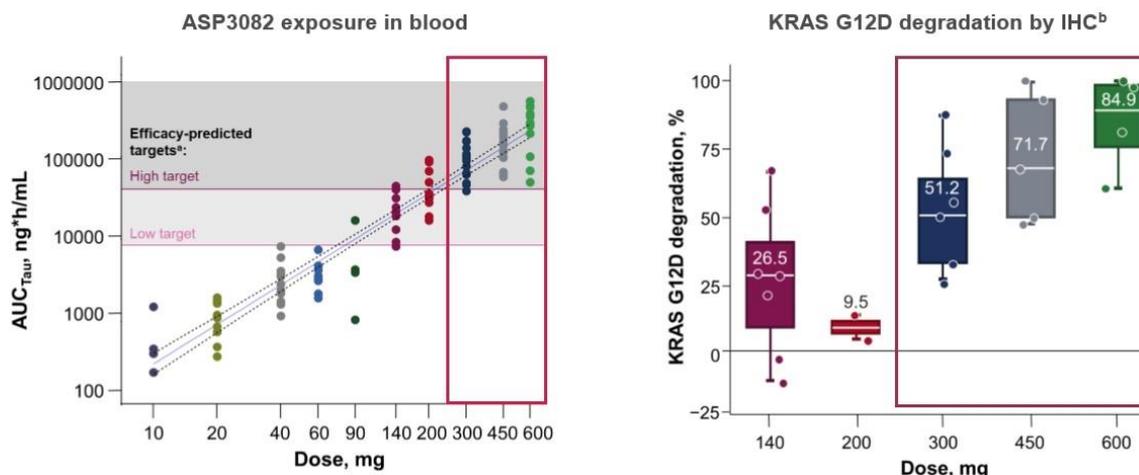
最も多く見られた有害事象は注射部位反応でしたが、グレード 3 に達した症例はありませんでした。

サポート

日本 050-5212-7790 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



ASP3082 exceeded target exposure in the body ≥ 300 mg QW and KRAS G12D was degraded in a dose-dependent manner



^aEfficacy targets based on quantitative systems pharmacology model using 9 KRAS G12D tumor cell lines evaluated in mouse tumor growth inhibition and allometric scaling.
^bMedians are represented by the white lines within each box.
 QW, once weekly; AUC_{Tau}, area under the curve from time 0 to time Tau; IHC, immunohistochemistry.



15 ページ。ASP3082 の生体内での挙動に関連するデータについて、ご説明いたします。

左のグラフは、高用量ごとの血中薬物ばく露量を AUC を指標に示しています。投与量 300 ミリグラムで、ほとんどの患者さんの AUC が高いほうの目標ばく露量に達していました。

右のグラフは、各用量における KRAS G12D 変異タンパクの分解レベルを示しています。特に 300 ミリグラム以上、すなわち PK 解析で高いほうの目標 AUC を上回ることが示された用量において、用量依存的な G12D タンパクの分解が観察されました。

これらの結果に基づいて、有効性につきましては 300 ミリグラム以上の投与を受けた患者さんに絞って、評価したいと思います。

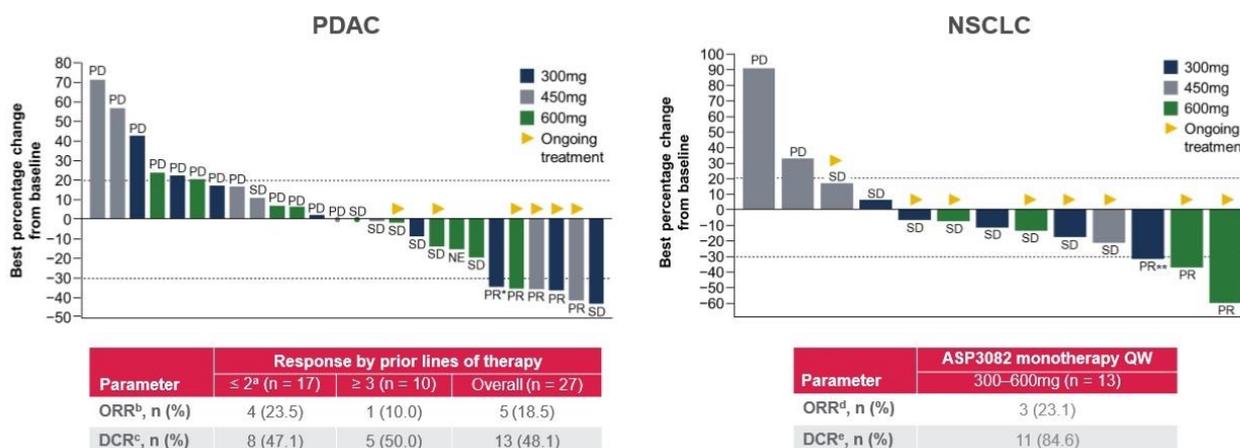
サポート

日本 050-5212-7790 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



Antitumor activity was observed in patients with PDAC and NSCLC receiving doses between 300–600mg

16



^aUnconfirmed PR per RECIST v1.1. Dataset includes 27 patients with PDAC who received ≥1 dose of 300–600mg ASP3082 and had ≥1 non-measuring post-baseline assessment (4 patients excluded compared with safety dataset). One patient with SD was excluded from the waterfall plot due to delayed data entry. ^bTwo patients who had received 1 prior line were included in the full analysis set. ^cIncludes 1 unconfirmed and 4 confirmed PR based on RECIST v1.1. ^dCR or PR without confirmation, or SD based on RECIST v1.1. ^eUnconfirmed PR per RECIST v1.1. Dataset includes 13 patients with NSCLC who received ≥1 dose of 300–600mg ASP3082 and had ≥1 non-measuring post-baseline assessment (2 patients excluded compared with safety dataset). ^fIncludes 1 unconfirmed and 2 confirmed PR based on RECIST v1.1. ^gCR or PR without confirmation, or SD based on RECIST v1.1. PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; NE, not estimable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; ORR, objective response rate; DCR, disease control rate; QW, once weekly.



16 ページ。

300 から 600 ミリグラムの投与を受けた PDAC、および NSCLC 患者のウォーターフォールプロットです。

左にお示ししているのが PDAC で、有望な抗腫瘍活性が認められました。なお本試験では、前治療ラインの多い被験者が組み入れられていることに留意しておきたいと思います。PDAC 全体での奏効率 ORR は 18.5%、良性コントロール率 DCR は 48.1%でしたが、前治療歴が 1 または 2 ラインの患者さんでは ORR は 23.5%、DCR は 47.1%でした。奏効を示した 5 例のうち 4 例は、RECIST1.1 に基づく confirmed response となります。

前治療歴が 3 ライン以上あった 10 例の患者さんでは、ORR は 10%でしたが、50%が病勢コントロールを達成しました。

ご参考までに、PDAC の 3 次治療に対する化学療法の ORR は、一般的に 1 桁パーセントであり、真の標準治療は存在しないとされています。

一方 NSCLC のグループでは、13 例中 3 例、23.1%が奏効し、13 人中 11 例、84.6%と大部分が病勢コントロールを達成いたしました。

PDAC の患者さん 6 例と NSCLC 患者さんの大部分、13 人中 8 例で治療が現在でも継続中となっています。

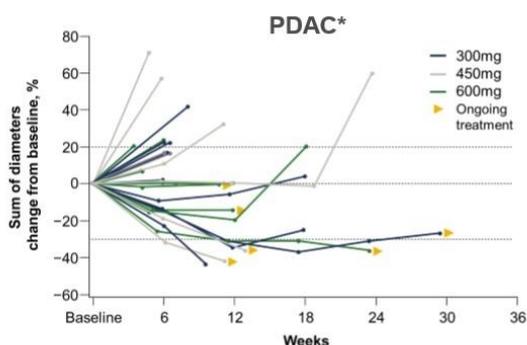
サポート

日本 050-5212-7790 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

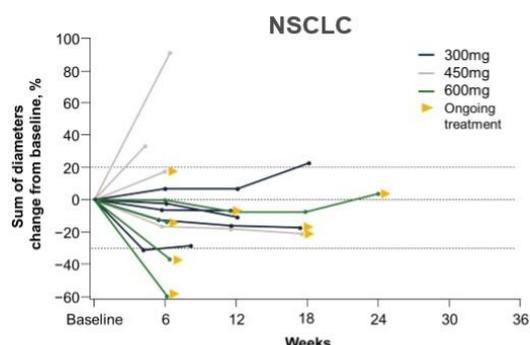


Responses to ASP3082 over time in patients with PDAC and NSCLC

17



- At data cutoff, 6 of 27 (22.2%) patients remained on treatment
- DOR and PFS endpoints were not mature at data cutoff
- For 5 patients with PR, median time to response^a was 2.6 months (range: 1.4–3.0 months)



- At data cutoff, 8 of 13 (61.5%) patients remained on treatment
- DOR and PFS endpoints were not mature at data cutoff
- For 3 patients with PR, median time to response^a was 1.4 months (range: 1.0–1.5 months)

*Dataset includes 27 patients with PDAC who received ≥ 1 dose of 300–600mg ASP3082 and had ≥ 1 non-missing post-baseline assessment (4 patients excluded compared with safety dataset). One patient with SD was excluded from the spider plot due to delayed data entry. ^aTime to response was defined as time from the start of the study intervention until the date of best overall response without confirmation by investigators per RECIST v1.1. PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; DOR, duration of response; PFS, progression-free survival; PR, partial response.



17 ページ。これらの詳細について、治療中の患者さんも含めてご説明いたします。

データカットオフの時点では、どちらのグループも奏効期間：DOR と無増悪生存期間：PFS の評価を行うのに、十分なデータがまだ得られておりません。それでも一部の患者さんは一定程度の期間、治療を継続していることが分かります。

部分奏効：PR を示した患者さんにおいて、奏効までの期間の中央値は PDAC の 5 例で 2.6 カ月、NSCLC の 3 例で 1.4 カ月でした。

サポート

日本 050-5212-7790 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



The results and safety profile of ASP3082 support further clinical investigation

18



Safety profile
in doses
up to 600 mg



Dose-dependent
degradation of KRAS
G12D mutant protein



Antitumor activity
in patients with
PDAC and NSCLC

NEXT STEPS

- Phase 1 study ongoing, as a single agent or in combination therapy regimens¹
 - PDAC: 2L+ monotherapy, 1L combo w/ chemo
 - NSCLC: 2L+ monotherapy
 - CRC: 2L+ monotherapy, combo w/ cetuximab
- Proof of Concept (PoC) judgment anticipated for 1H CY2025

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382559>

KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; CRC, colorectal cancer; CY, calendar year.



18 ページ。

以上の結果から、ASP3082 が KRAS G12D 変異陽性の固形がん患者に有効である可能性が示されました。

以上の本試験データから、600 ミリグラムまでの投与量における安全性プロファイル、KRAS G12D 変異タンパクの用量依存的な分解、そして PDAC、および NSCLC 患者における抗腫瘍活性の3点が確認されました。

これらの結果は、ASP3082 のさらなる臨床試験での検討をサポートするものであると考えています。現在継続して進行中の第1相試験では、ASP3082 単剤、および併用療法で評価しています。そしてカレンダーイヤーの2025年前半に、PoCの見きわめを予定しております。

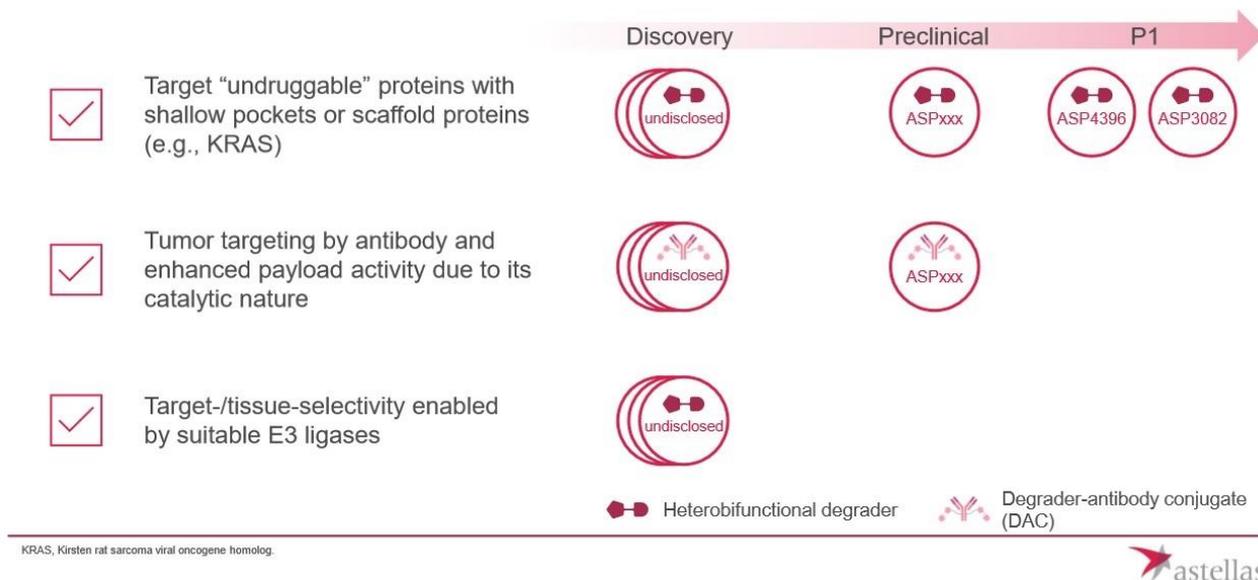
サポート

日本 050-5212-7790 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



Robust early research pipeline leveraging advantages of protein degraders

20



ここから TPD のパイプラインの最新状況をご説明いたします。20 ページ。

本 Primary Focus では、タンパク質分解誘導剤の特徴を生かした研究初期段階も含めた、幅広いパイプラインを有しています。

ASP3082 や ASP4396 を含む多くのプログラムは、これまで培ってきたケイパビリティを生かして、KRAS のようなポケットの浅いタンパク質であったり、従来の阻害剤では機能を完全に阻害することが難しい scaffold タンパク質と、アンドラッグブルなタンパク質を標的としています。

また、タンパク質分解誘導剤をペイロードとした抗体コンジュゲート、デグレーダー-アンタイボディコンジュゲート：DAC による腫瘍へのターゲティングも検討しています。タンパク質分解誘導剤は触媒的な性質を持つことから、従来のペイロードに比べてより活性の強い ADC ペイロードとなること期待しています。

さらにさまざまな E3 リガーゼを探索し、標的選択制や組織選択制を高める検討もしております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

Our portfolio consists of **targeted protein degraders** – addressing historical “undruggables”

21

Program	Mechanism	Indication	Origin/Partner	Current phase
ASP3082	KRAS G12D degrader	KRAS G12D+ solid tumor		Phase 1 PoC judgment: 1H CY2025
ASP4396	KRAS G12D degrader (different E3 from ASP3082)	KRAS G12D+ solid tumor		Phase 1
ASPxxx	Pan KRAS degrader	KRAS + solid tumor		IND enabling IND target: FY2025
ASPxxx	KRAS degrader + antibody (DAC: degrader-antibody conjugate)	KRAS + solid tumor		IND enabling
Undisclosed	Undisclosed	Cancer	FIMECS	Discovery
Undisclosed	Cell cycle protein degrader	Cancer	cullgen	Discovery
Undisclosed	Undisclosed	Cancer	PepGen	Discovery
Undisclosed programs	Degrader	Undisclosed		Discovery ⋮
Undisclosed programs	DAC	Solid tumor		Discovery ⋮
Undisclosed programs	Undisclosed	Non-oncology indications		Discovery ⋮

Current status, accurate as of September 2024.
KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; PoC, proof of concept; CY, calendar year; IND, investigational new drug; FY, fiscal year.



21 ページ。

現在の後続プログラム創出とパイプラインの拡大のスピードは、アステラスが TPD を推進するために築き上げている専門性とコミットメントを体現したものです。

アステラスは最先端のモデリング技術、高効率な分子合成技術、ロボティクス、AI など、最適な標的タンパク質分解誘導剤を迅速、かつ効率的に創製するための創薬ケイパビリティを自社内に備えています。

前のスライドで述べましたとおり、臨床段階のアセットとしては固形がんで KRAS G12D 変異タンパクの分解を評価している、ASP4396 があります。また前臨床、または探索段階には、イノベーションパートナーと共同で検討しているものも含め、多数のアセットがございます。

サポート

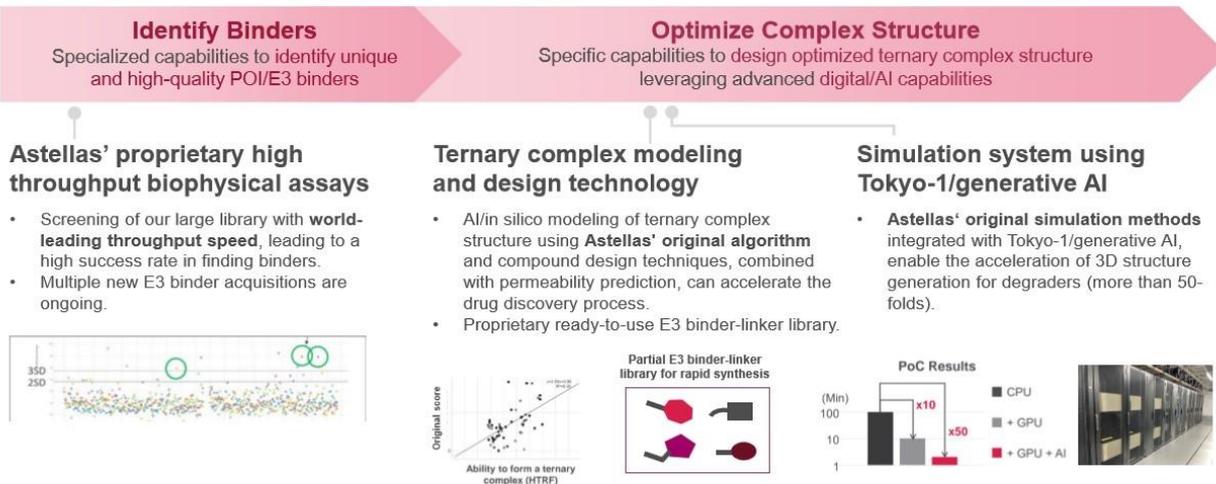
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



Our in-house expertise further advances this complex modality

22

Over the past four years since the discovery of ASP3082, we have been developing follow-on programs while enhancing our TPD drug discovery platform to enable the **quick and efficient creation of optimized TPDs**.



TPD, Targeted Protein Degradation; POI, protein of interest; AI, artificial intelligence; PoC, proof of concept; CPU, central processing unit; GPU, graphics processing unit.



22 ページ。

私たちのケイパビリティはタンパク質分解誘導剤を最適化して、新規の候補化合物を短期間で創製できるよう、迅速かつ効率的に実行するのに活用されています。

パートナーシップと社内専門家チームを介して、私たちは専門的なケイパビリティを融合し、分解誘導剤の各構成要素について、独自かつ高品質の成分を見出すことができます。

またリンカーでつながったさまざまな標的タンパク質バインダーと、E3 リガーゼバインダーを組み合わせて、高い有効性、特異性、作用持続時間を有し、多岐にわたる疾患を治療できる可能性を有した、最適な化合物をデザインすることもできます。

またアステラスの高度な AI シミュレーション技術、TOKYO-1、ロボティクスのケイパビリティにより、モデリングとシミュレーションの高速化、自動化が可能となります。

サポート

日本 050-5212-7790 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



Collaboration with external partners – acquiring novel POI/E3 binders to develop innovative targeted protein degraders

23

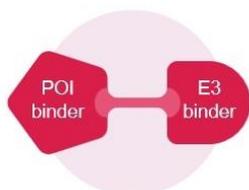
With our partners, we're already developing next-generation targeted protein degraders capable of recruiting various E3 ligases with disease- or tissue-specific characteristics, allowing a degrader to preferentially work inside a tumor or disease-impacted organ.



Target expandability
Converting **POI binder** to access different targets will allow expansion in multiple indications and disease areas.



Partnership
Platform for identifying macrocyclic peptides with the potential to bind to new POIs with high affinity and selectivity.



Functional enhancement
Modifying the **E3 binder** to join to different E3 ligases will allow protein degraders to exert their full potential.



Partnership
Platform for discovery of cancer-specific E3 ligase binders.



Partnership
Platform for the discovery of a wide range of potential E3 ligase binders.

We also pursue new partnerships that enhance our understanding of challenges such as cell resistance and tumor recurrence and help establish the infrastructure needed to expedite the development and delivery of these novel therapies to patients.

POI, protein of interest.



23 ページ。

私たちは TPD の進展を加速するために、専門領域を補完し、目的を共有できるパートナーと Win-Win の協働関係を構築しています。

TPD でパートナーリングに関心を持っている具体的な分野は、アンドラッグブルとされてきたタンパク質に対する独自のバインダー、組織、また腫瘍に特異的、あるいはより長時間の作用を可能にする独自の E3 リガーゼバインダー、モレキュラーグルーを含むタンパク質分解誘導剤の分子デザイン技術、そして抗体、またはペプチドとタンパク質分解誘導剤のコンジュゲートに関するプラットフォームなどです。

また細胞や腫瘍の耐性といった課題を克服し、これらの新しい治療法を患者さんに早く届ける上で必要なインフラを確立するために、新たなパートナーシップを追求しています。

サポート

日本 050-5212-7790 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



At Astellas, we believe the TPD modality **could transform the treatment landscape for some of the world's most devastating diseases.**

We are making strategic investments in TPD to accelerate our research and development, **bringing together the right expertise and capabilities to realize the platform's therapeutic potential.**



アステラスの全従業員にとって最も重要なことは、患者さんへの貢献です。私たちはプロテインデグラダーを世界に先駆けて研究開発することで、重篤な疾患の治療の限界を打ち破り、新たな可能性を切り開く革新的な新薬を創出していけると信じています。

私たちは、新たな治療手段を待ち望んでいらっしゃる患者さんとそのご家族のために、TPD 領域に戦略的に投資を行い、意欲的な目標の達成に向けた取り組みを加速し、1日も早く画期的な価値を皆さんに届けることに、全力を尽くしています。

私からの説明は以上です。ご清聴ありがとうございました。

サポート

日本 050-5212-7790 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

質疑応答

池田 [M]：ありがとうございます。弊社からの説明は以上となります。続いて、皆様からのご質問をお受けいたします。ご質問のある方は Zoom 画面下、手を挙げるボタンを押してください。スマートフォンからご参加の方は、詳細をタップいただきますと手を挙げるが表示されますので、そちらを押してください。

司会より順に指名させていただきますので、指名されましたらご自身の画面上でミュートを解除いただき、お名前とご所属をおっしゃってから、ご質問をお願いいたします。それでは、ご質問をお願いいたします。

お待たせいたしました。最初のご質問は、シティグループ証券、山口様。どうぞよろしくお願いたします。

山口 [Q]：ありがとうございます。シティ、山口と申します。いくつかご質問させていただきます。

最初に ASP3082 です。PFS とか DOR はもちろんまだ出ていないんですけれども、ただ、ESMO のとき PFS、2 カ月出るとかなり面白いんじゃないかという話が出ていたと思うんですが。現状のやつを見ると 2 カ月だと 8 週間、までいけばということで、結構 PDAC なんかはその辺がどんどん出ているような気がするのですが。

出ていないのでコメントできないのかもしれないんですけれども、roughly speaking でどのぐらい PFS で PDAC で出そうかは、この図を見るとお分かりになるのでしょうか。それが一つ目です。

坂田 [A]：ご質問いただきまして、ありがとうございます。解析については結果がございませんのでお答えしかねるんですけれども、私たちといたしましては今回のフェーズ 1 試験の途中経過については、非常に前向きに捉えております。

アーサンから、何か今回のデータの解釈についてコメントがあればお願いします。

アルゾラ [A]*：坂田さん、ありがとうございます。ご質問ありがとうございます。アーサン・アルゾラと申します。アステラスのオンコロジーデベロップメントのヘッドです。

この治療期間、それからまた PFS、奏効期間ですが、これは現在正確な予測を時間フレームでお伝えすることはできないんですけれども、このスライドで示してありますとおり、まだ数人治療を

サポート

日本 050-5212-7790 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



継続しています。特に PDAC、それからまた肺がんにおいてもそうです。こういった患者さんでは、非常にこの治療を継続することで勇気づけられております。

このデータが成熟すると、それからまたこのデータ、それからまた高用量のデータが出てきますので、できるだけ早く提供させていただきたいと思っております。

山口 [Q]：ありがとうございます。今後のパイプラインで、次世代というか、これからやっておられるものはいろいろとお示しいただきました。その中で、DAC ですか、アンタイボディとコンジュゲートしたものがあつたと思うんですが。この薬剤に対する期待値は、これからやってみなきゃ分からないということだと思ふんですけど、デグレーダーもあるしアンタイボディもあるし、この効果がエンハンスされるのか。その辺のストラテジーについて簡単に、DAC はどういうやり方でやるのかを教えてくださいませんか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。DAC の技術を用いることで、腫瘍へのターゲティングですとか、プロテインデグレーダーの効率良いデリバリーなどを達成することで、より薬効が増強されることを期待しております。

早川のほうから、詳細についてはご説明させていただきます。

早川 [A]：研究を担当している早川でございます。ご質問ありがとうございます。坂田さんから説明があつたように、DAC はわれわれ非常に期待しているプラットフォームで、安全性、有効性に非常に期待が持てると考えております。

安全性に関しましては、アンタイボディにデグレーダーをくっつけるということで、そのデリバリーに関して、選択制、抗原の選択によってはデリバリーに選択制を持たせられるというところで、そのような効果が期待できます。

それからペイロードは通常は ADC などではケモエージェントを使いますけれども、そういった毒性面から考えましてもデグレーダーはきわめて安全性の高い、そういった薬剤に仕立てることができますので、その辺が期待できる。

有効性に関しては、やっぱりアンチジェンの選択、それからデグレーダーの組合せといったもので、あたかもコンビネーションセラピーのような効果が 1 剤で実現できるのが期待でございます。

それから先ほど坂田さんからもお話があつたように、デグレーダーは比較的分子量が大きくなりやすい。コンベンショナルなインヒビターから比べると大きくなりやすく、膜は通るんですけども、比較すれば少しその辺に弱みが出るところがあるんですが。

サポート

日本 050-5212-7790 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



抗体に乗せてがん細胞内に浸透させることで、非常にその部分のバリアが通れて、いったんがん細胞の中に入ってしまうと、触媒的にデグレーダーが回るということですので。一つの分子でたくさんターゲットを壊すことができます。そのようなベネフィットがあります。

最後、やっぱり抗体にくっつけるということですので、半減期が伸びることで、患者さんの負担という意味で投与回数に関しても低減が期待できる。そのようなところでございます。

山口 [M]：ありがとうございました。

池田 [M]：ありがとうございました。次のご質問は、JP モルガン証券、若尾様です。どうぞよろしくをお願いいたします。

若尾 [Q]：ありがとうございます。JP モルガンの若尾です。ありがとうございます。大変興味深い結果が得られていまして、いくつか質問させていただきたいです。

一つ目が、抗腫瘍活性という観点でのドーズディペンデンシーをどう評価されているか、また推奨用量として 600 ミリグラム以上を検討する可能性はあるのか。そして PoC の定義は何なのかを知りたいです。

ドーズディペンデンシーという観点では、G12D の分解に関しては見えていると理解したんですけども、ただちょっと抗腫瘍活性という観点ではまだ患者数が少ないので、抗腫瘍活性という観点ではなかなか見えないので、どう評価しているのか知りたいです。

あと今回のデータからすると、600 ミリグラムよりもちょっと上の用量もいけるんじゃないかなと思ったので、ぜひ知りたいです。

そして PoC の定義、単純にこれは用量拡大コホートに持って行って、きちんとデータが出れば PoC という理解でいいのか。その辺も確認したいです。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。おっしゃっていただきましたとおり、ドーズディペンデンシーに関しましては、各用量の例数が少ないため、現時点で明確な用量依存性があるとは申しかねるんですけれども。そちらに関しましては用量拡大コホートのほうで随時、確認していければと考えております。

二つ目のご質問をいただきました、600 ミリより上の用量に関しましては、現在まだドーズエスカレーションが進行中で、600 ミリグラムよりも上の用量について検討をしておりますので、そちらの結果もまた出次第、ご紹介させていただくことは可能かと思っております。

サポート

日本 050-5212-7790 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 PoC のクライテリアにつきましては、こちらもお察しのとおり、用量拡大コホートの試験を実施させていただきまして、さらなる有効性を検討するためのデータを十分に得られた時点で、データ全体を慎重に評価させていただいて、PoC の見極めをさせていただきたいと考えております。

アーサンのほうから、何か補足があればお願いします。

アルゾラ [A]*：私のほうから共有できることとしましては、600 ミリグラムよりも高い用量の投与も可能ということで、引き続き用量を増やしております。

今まで示したこととしましては、600 ミリグラムでかなり標的タンパク質の分解が見られています。これは薬理的な観点でも、非常に心強いものです。引き続き用量を拡大していきたいと思っています。さらに高用量で、この分解を増やして、高めることができるかどうかを見ていきたいと思っています。それが現状です。600 ミリグラム以上の用量で、患者さんに投与しております。

若尾 [Q]：ありがとうございます。そうしますと、まだ今現時点ではドーズエスカレーションフェーズにあって、そして来年の6月末までに用量が決まって、拡大コホートの結果も得られるという理解でよろしいですか。

坂田 [A]：はい、そのご理解で問題ございません。

若尾 [Q]：分かりました。二つ目です。このタンパク分解誘導剤という観点では、最初に臨床入りもしていて、最初に臨床データが出てきて先行していると思います。一方でほかのモダリティも含めて考えますと、やっぱり競合がいるので、競合という観点で知りたいです。

知りたいのが Revolution Medicines がやっている RMC-6236 との競合です。競争優位性についてです。データがそこまであるわけでもないので比べにくいと思うのですが、ASP3082 に関して今見えているところで、何かしら RMC-6236 に対する優位性が見えてきていけば、ぜひ知りたいです。

また RMC-6236 がある中で、どうこの薬に勝っていくか。ストラテジーという観点でもご見解をいただけますと非常に助かります。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。ASP3082 と RMC-6236、Revolution Medicines の panRAS インヒビターの差別化に関するご質問だったかと理解しております。

サポート

日本 050-5212-7790 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



既にご理解いただいているとは思いますが、ASP3082 は KRAS G12D 変異体を特異的に分解するヘテロバイファンクショナルデグレーダーであり、RMC-6236 は noncovalent panRAS 阻害剤になります。

これまで得られております Revolution Medicines さんのクリニカルデータと弊社のクリニカルデータに基づきますと、ASP3082 と RMC-6236 の安全性プロファイルには違いがあることが既に分かっております。

プレゼンテーションでご紹介させていただきましたとおり、ASP3082 は良好な安全性プロファイルを示しておりますし、将来的にコンビネーションで違う薬剤と組み合わせるときに、より好ましいプロファイルになっているのかなど期待しております。

また、そのようなクリニカルデータに基づいた部分もあるんですけれども、それに加えて、まだ理論上ではあるのですが、デグレーダーとインヒビターということで、薬剤耐性に関連するメカニズムが異なる可能性があることを、われわれとしては期待しております。

ですので、デグレーダーでより長い奏効期間となる可能性があるのではないかと期待しております、その点をぜひ用量拡大コホートで確認していければと考えています。

若尾 [Q]：ありがとうございます。これって G12D だけで絞った際に、タンパクの分解能が RMC-6236 よりも高いとか、なので RMC-6236 の G12D だけに絞ったデータとかがってご存じですか。そういったものがあって評価したりしていますか。

坂田 [A]：まず 1 点目で、RMC-6236 はインヒビターですので、プロテインは分解しないかなとは思いますが。G12D の変異に絞った解析は、弊社で他社さんのデータを解析することは実施しておりませんので、その部分に限定した比較は現時点では行っておりません。全体で解析を、Revolution Medicines さんのほうから開示された情報に基づいて、種々の評価といいますか、比較を行っていく所存でございます。

若尾 [Q]：ありがとうございます。長くなって申し訳ないです、最後に今回、ASP3082 の特徴としては、安全性プロファイルが良好であるということかなと思ったのですが、これは横展開する際に、ほかのタンパク分解誘導剤にも期待できるような特徴として見ていらっしゃいますか。

坂田 [A]：ありがとうございます。今回 ASP3082 でこのように非常に良好な安全性プロファイルが確認できましたので、もちろんターゲットとしているタンパクに依存する部分はあると思います。オンターゲットトキシシティというものもありますので、その部分に関してはもちろんターゲットとなっているタンパクに依存するとは思いますが、PROTAC、いわゆるタンパク分

サポート

日本 050-5212-7790 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



解誘導剤そのもの、そのモダリティそのものに由来する毒性は、懸念がだいぶ払拭されたのではないかなと考えています。

若尾 [M]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

池田 [M]：ありがとうございました。それでは、次のご質問は BofA 証券、豆ヶ野様です。よろしく願いいたします。

豆ヶ野 [Q]：おはようございます。BofA 証券の豆ヶ野でございます。本日、非常に分かりやすいご説明をありがとうございました。私からも数点、質問させていただきたいです。

まず用法です。これは週に1回の投与だと思うんですが、PKのデータだとAUCしか出していただけていなくて、T half とかはないのでよく分からないんですけども。用法に関してはこのまま週に1回の投与で継続されるのか、それとももう少し利便性を考えて2週に1回とか3週に1回とか、そういうのは可能なかどうか。その辺りをまずお聞きしたいです。

あとは剤形です。現在注射で開発されていますけれども、今後経口とかそういった展開が可能かどうか。その辺りについて、まず教えてください。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。今回の用法ですけれども、週1回の静脈内投与となっております。今後の開発予定については、もちろんデータに基づいて決定していくことにはなりますし、試験デザイン等についてもまだこれから議論するところですが、基本的には今の1週間に1度のIVの用法で、今後も開発を進めていくことになるかと存じます。

ただし、もちろん患者さんの利便性を考えまして、今後データに基づいて、もしQ2week、Q3weekが可能なのであれば、その辺りも検討は継続して行っていきたいと考えています。

2点目にご質問いただきました剤形に関しまして、ASP3082を経口投与の製剤に変えることは、現時点では予定してはおりません。基本的には注射剤で開発を継続する予定にはなっています。

ただし、先ほどの用法と同じように、患者さんの利便性を考えて、より適切な剤形が今後見出されてきた場合には、もちろん検討は継続していきたいと考えています。

豆ヶ野 [Q]：ありがとうございます。今回のデータ、ASP3082に関して、かなりその安全性、良好だったと思います。今後併用の検討とかをしやすいかなと思って、すごく期待が持てる内容だったかなと思うんですが。一方で、少し意地悪な質問になってしまうかもしれないんですが、ものではなくてターゲットなんですかね。

サポート

日本 050-5212-7790 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



通常、ドライバージーンに対する阻害剤ですと、私がこれまで見てきたのは肺がんに対する EML4-ALK ですとか、EGFR の変異、アクティベーションミューテーションとかを見ていますと、阻害剤ってもう少し効いているような気がするんです。

今回 KRAS の変異が、がんを調べるとおそらく高頻度で見られると思うんですね。ただ、それが実際に発症にかかわっているとか、そういうがんの発症に対する寄与度が、ほかのドライバー遺伝子に対してそんなに強くないんじゃないかなと、ちょっと思っています。

その辺り、この効果と関係しているのかなと思っていますが、その辺りで何か知見がありましたら教えてください。

坂田 [A]：ご質問いただきありがとうございます。非常に難しいご質問かなと思うんですが。ほかの KRAS G12C の阻害剤ですとか、Revolution Medicines さんの RMC-6236 などの結果を拝見しましても、私見にはなるんですけども、そこまで大きな乖離があるとは考えておりません。ですので、これぐらいの薬効が期待の範囲内といたしますか、期待された薬効が出ているとわれわれとしては考えています。

もちろんまだ例数も少ないですし、今後エクспанションパートを実施していく中で、薬効がどう変動していくかという点に関しては、見守っていただけると大変助かります。

豆ヶ野 [M]：分かりました、ありがとうございます。この KRAS もドライバージーンとして機能していて、これぐらいの効果があれば薬として役に立てるだろうということですね。理解いたしました、ありがとうございます。

池田 [M]：ありがとうございます。続きまして、モルガン・スタンレーMUFG 証券、村岡様。どうぞよろしく願いいたします。

村岡 [Q]：こんにちは。モルガン・スタンレー、村岡です。よろしく申し上げます。

まだ早い議論かもしれないんですけども、先ほど耐性は阻害剤に比べて、うちの場合は出にくいみたいなことをおっしゃったんですが。一応現時点では、フェーズ 1 なのであれですけども、耐性が出るような気配は患者さん、データを見ていて見えていないし、多分そういう耐性の出やすい薬にはなりにくい。G12C のほうがそういう種類のものだと思うんですが、そういうプロファイルはかなり期待できると思ってよろしいのでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。おっしゃっていただいたとおり、現時点で耐性が出にくいと結論づけることは大変難しいかなと思っています。まだまだ観察期間も足りないで

サポート

日本 050-5212-7790 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



すし、例数も足りておりませんので、現時点でデグレーダーのほうが耐性が出にくいと結論づけるのは、難しいんじゃないかなと考えております。

ただ今後、耐性については適宜、データが出るのに伴って解析のほうは進めていきまして、どのような耐性メカニズムの違いがインヒビターと比べて出てくるのかは、トランスレショナルサイエンスリサーチなどを通じて、今後検討していきたいと考えています。

村岡 [Q]：ありがとうございます。ESMO に行っていないくて、ちゃんとそちらの発表を見ていないのであれなのですが。今日の資料では PDAC と NSCLC のデータを出していただいているんですけども、CRC は臨床データを出していただいているのですが、CRC でも同じような手ごたえだったのでしょうか。それとも、ちょっと違っていたのでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。今回、安全性の解析に関しましては PDAC、NSCLC、CRC 全てのがん種に関して、混ざったかたちで解析をさせていただいているんですけども。ハイドーズ、薬効が出ると期待される高用量群の 300 から 600 ミリグラムの範囲では、CRC の患者さんがまだ 1 例しか入っておりませんので、こちらについては解析不能ということで、今回は有効性の解析については除外させていただいております。

村岡 [Q]：分かりました、ありがとうございます。最後です。

ASP3082 の次の ASP4396 なのですが、21 ページ目を見ると E3 が違うと書いてあるのですが、改良点は E3 の違いだけなのでしょうか。それとも実はこうこうこういう改良点も加えている、裏を返すと ASP3082 の改良点には、こういうところが実はまだあると想定しているみたいな、何かそういうことと言えるお話はありますかでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。現時点で ASP4396 の詳細データについては開示をしておりませんので、どこが具体的にどのくらい違うかは、コメントを差し控えさせていただきたいんですけども。

こちらのコンパウンドは、ASP3082 と同じ KRAS G12D 特異的なデグレーダーで、サクセッサという位置づけでフェーズ 1 試験を実施しております。違う E3 を用いているので、キャラクターが違うかもしれないと期待しているのが現状です。

村岡 [Q]：ありがとうございます。例えば E3 の分解能力がより高いものになっていれば、今回 ASP3082 は 300 から 600 ミリでしたけれども、よりドーズを下げると。そうするとセイフティ、一応 AST とか ALT とかも出ているので、そういったものがよりもう一段、改良できる可能性があるみたいに勝手に想像したんですけども。

サポート

日本 050-5212-7790 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



そういう想定ではあまり御社としてはないのでしょうか。それとも大体、そんな感じで想定していますみたいな感じでしょうか。

坂田 [A]：データの開示を待出しておりませんので、なかなかコメントしづらいんですけども、自分たちも何か良いプロファイルの違いが出てくることを期待して、臨床試験のほうは進めさせていただいております。

結果がまたまとまりましたら、改めてご報告させていただければと思います。

村岡 [M]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

池田 [M]：ありがとうございました。続きまして、みずほ証券、都築様。どうぞよろしく願いいたします。

都築 [Q]：みずほ証券の都築と申します。ご説明いただきましてありがとうございました。

僕の理解だと学会からの追加だと、安全性が高くて併用できますよとか、用量もまだ拡大が上にできますとか、あとは万人向けに薬剤耐性の、ほかのタンパク分解が薬剤耐性が出ていないところも含めてお話いただいたのは、すごく良かったかなと思いました。

そこで、ORR のところで少し加えて教えていただきたいんですけども、ORR の高い群の特徴は、人数が少ない中で何かしらバックグラウンドデータとかを含めて、見えていることがあるのかなとは少し疑問に思っています。

まだ例数が少ないと思うのですが、何かコメントできることってございますか。

坂田 [M]：ご質問いただき、ありがとうございます。高用量群で何か違いがあるかということでしょうか。それとも。

都築 [Q]：ありがとうございます。奏効が出ている方の特徴が、やっぱり臍がんってすごく難しいので、とはいえ御社はまだ用量が拡大する中で、20%近くの奏効が出せているってすごいことかなと思っていて。この奏効が出ている方の特徴は、何かつかめているものはあるのかなと思って、質問をした次第です。

坂田 [A]：奏効している例で何か特徴的な、共通しているキャラクターがあるかは分かりかねますが、アーサン、何か付け加えられるようなことはありますか。

アルゾラ [A]*：質問ありがとうございます。われわれも非常に興味を持っていて、探索していきたいと思います。追加的なターゲット、あるいはレスポンドーと考えられる患者さんがほかにいる

サポート

日本 050-5212-7790 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



かということが考えられるからです。現在、さまざまな追加的なトランスレーションタイプの解析をしておりまして、例えば治療後の生検などもしております。

その中で一つ大変興味深いのは、ほかの追加的な変異があるかどうかということです。実際にそれが存在していることで、レスポンスを示すことができると。そのほかのまだ検証試験は特にやっております。それで患者さんが特定できるかどうかということまでは、まだ至っておりませんが、非常に興味深いところだと私どもも認識しております。

都築 [Q]：よく分かりました、ありがとうございます。あと1点だけ、先ほど村岡さんのご質問にもあったと思うんですけども。

ASP4396 はどういう特徴の違いを考えているのか、すごく気になっています。ASP3082 もすごく良いデータが出ていて、まだ用量を拡大できる中で、E3 リガーゼが異なるところをやっていると思うんですけども、ここをもう少し、何かいえる観点があれば教えていただきたいです。

さらに御社はまた DAC も考えられているというところで、おそらくオフターゲットとかフック効果とか、その辺を回避するための DAC だと思うんですけども、ASP4396 をもう少しコメントいただけたら嬉しいなと思いました。以上です。

坂田 [A]：ありがとうございます。ご期待いただいて、大変ありがたく思っております。こちらの ASP4396 に関しましては、またデータが固まりましたらぜひご紹介させていただければと思いますので、近い将来、また弊社の発表を楽しみにお待ちしておりますと大変幸いです。

都築 [M]：ありがとうございました。

池田 [M]：ありがとうございました。では続きまして、大和証券、橋口様。どうぞよろしくお願いいたします。

橋口 [Q]：橋口です。よろしくお願いします。一つ目は ASP3082 の今後の開発についてです。

単剤でのドーズエクспанションと並行して、近いうちに併用療法の探索的試験も開始していくお考えはあるのか。それとも、まずは単剤での PoC を確定してから、併用療法についてはご検討されるスケジュールになりますでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。ASP3082 に関しましては、現在進行中のモノセラピー、単剤での評価に加えて、併用でのフェーズ1の拡大コホートも既に進行中ですので、より良い投与療法を今後、開発していければと考えています。

アーサンのほうから何か追加で、今後の開発の展望についてコメントいただければと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 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



アルゾラ [A]*：ありがとうございます。患者さんの視点でいいますと、この膵臓がんの治療はかなり難しいものです。そしてわれわれは、大きな価値をこういった患者さんに提供できるかもしれません。ASP3082 を標準治療とファーストラインで併用できればです。そうすれば、標準治療を改善できます。それを頭に置いて、こういった併用療法のレジメンコホートを開始しております。ご存じのとおり、必ずしも PoC 単剤を待つだけではなく、適切な奏効のデータが見られていますので、併用療法のほうも進めていこうと開始しております。

橋口 [Q]：ありがとうございます。もう一つ、TPD のパイプライン全体についての質問です。

2022 年の説明会で示されていたスケジュールよりも、ASP3082 も pan-KRAS もやや遅れてきているようにも思います。

また前はパートナーがない、自社単独で進めている固形がんに対するプログラムが、最適化の段階まで進んできていると示されていたと思うんですけども、今回のパイプラインでそれらしきものが見当たらないんですが。これらについてこういった要因でこういうことになっているのかを、コメントをいただけないでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。おっしゃるとおり、ASP3082 のタイムラインにつきましては、ドーズエスカレーションの用量の数によってもともと変動することは、通常このような抗がん剤の試験では起こり得ることだと考えておりますので、今回 ASP3082 もより高用量のほうまで、思ったより安全性が非常に良好でしたものですから、用量の高いところまで評価する必要が出てきましたため、少し遅れているように見られるのかなと感じております。

パイプラインにつきましては、もちろん全てのパイプラインを予定どおり進められるよう、われわれとしても全力は尽くしているんですけども、それと同時に自分たちの中で最も優れている化合物をぜひ患者さんに届けたいということで、最適化の研究をしっかりとさせていただいて、パイプラインのほうを前に進めさせていただいているのが現状かと思えます。

橋口 [Q]：ありがとうございます。そうした最も優れている化合物を見出すプロセスにおいて、TPD のプロジェクトならではのなんらかの難しさがあるとお感じの部分があるのか。それとも、ほかの伝統的な創薬手法と研究開発の難易度に関しては、特に前臨床、あるいは創薬の段階についての質問なんですけれども、あまり変わらないのか。現時点でこういった感触をつかんでいらっしゃいますでしょうか。

坂田 [M]：ご質問いただき、ありがとうございます。そちらの質問については、早川のほうからお返事をさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



早川 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。TPD とコンベンショナルなモレキュールとの違いといいますと、やっぱり多少化合物が大きなものになってくる、複雑なものになってきますので、druglikeness を一般的な意味で追求するのが難易度が高いことになると思います。

その点に関しましては、幸いなことに、弊社はデザインに効率性を持っていると思っていますので、その辺は乗り越えるポテンシャルはあるんですけども、そここのところの新しい標的、そういうところを選んでいくときには、それなりに学びと応用の試行錯誤が多少入るということです。

全般的に見ると非常にスピーディーに進んでおられて、ちょっとパイプラインの提示の仕方ですらご覧になられたかもしれないんですが、われわれが当初計画していた予定からは、大きく遅れていることはない状況でございます。

橋口 [M]：分かりました、ありがとうございました。以上です。

池田 [M]：ありがとうございました。では続きまして、JP モルガン・アセット・マネジメント、澤田様。どうぞよろしく願いいたします。

澤田 [Q]：JP モルガン・アセット・マネジメント、澤田と申します。いくつか基礎的なところで質問させていただきたいです。

まず KRAS G12D 陽性であれば、その方のがん細胞には全て KRAS G12D は発現しているのか。それとも、そうでない細胞もあるのかという点について、何か知見がございますでしょうか。それと、がん細胞のユビキチンシステムは、高度に長く維持されているものなんでしょうか。

まず、この点についてはいかがでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただきまして、ありがとうございます。

KRAS G12D 変異につきましては、基本的にはテストを実施いたしますと、その患者さんのがんは基本的に KRAS G12D 変異を持っていると理解しております。ただタンパクの発現量という観点では、多少の多い少ないは患者さんごとに異なる可能性はあるのかなと考えております。

ユビキチンシステムに関しましても、そもそも生体内で必須のシステムになりますので、そう簡単になくなってしまったりですとか、dysregulation されたりということは、そこまで想定はしていませんが、こちらは科学的な観点ですので、早川のほうから何か追加でコメントがあればお願いします。

サポート

日本 050-5212-7790 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



早川 [A]：ありがとうございます。坂田さんの説明のとおりで、われわれは E3 の選択は、非常に重要なご質問ですけれども、注意深く選んでおりまして、がんにしっかり存在する E3 を選んでいる状況でございます。

澤田 [Q]：それと、拡大コホートのほうでセツキシマブとの併用コホートがあると思うんですが。セツキシマブ、結局 KRAS の変異があると使えないので、これが奏効が示せばものすごく意味があるというか、はっきりとこの剤の価値が分かると思うんですけれども。そういう意味で、セツキシマブとの併用コホートのなんらかのデータが、いつ頃お示しいただけるのかはございますでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。セツキシマブとの併用コホートにつきましては現在実施中でありまして、データが成熟しましたら、また改めてご報告させていただこうと考えております。時期については現時点でまだ確定しておりませんので、また分かってきましたら報告させていただきたいと思っております。

澤田 [Q]：少なくとも、現在進行中ではあるんですね。

坂田 [A]：はい。現在進行中でございます。

澤田 [Q]：最後にコンペティターとの比較という点で。一応ブリストル・マイヤーズは、自分でこの領域のリーダーだって勝手に言っているわけなんですけれども。DAC とかも彼らはやるのかいろいろ言っていますが、彼らとの比較で御社、何か、われわれこそがリーダーだということと言えるのか、何かコメントいただければ。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。われわれといたしましては、世界でも有数のプロテインデグレーダーをつくる能力を有していると自負しておりますので、われわれも TPD のリーダーの一員として、今後も研究活動を邁進していきたいと思っております。

特にわれわれが得意としているようなところに関しては、早川のほうから紹介させていただければと思います。

早川 [A]：われわれは非常に自信を持っております。過去、低分子系の創薬では非常に歴史を弊社は持っておりますけれども、そういったものに由来するバインダー、それから PROTAC のような TPD に使えるようなバインダーも多少、そういうファンクショナルなアッセイじゃないような、いわゆる部品として適したようなアッセイシステムをかなり充実させております。

それから、あとは繰り返しになるんですけれどもデザイン力ですね。それは非常に自信を持っております。それから、ternary complex をベースにしたデザインを非常に強みだと考えております。それをさ

サポート

日本 050-5212-7790 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



らに強化する意味で、AI、ロボティクスを含めたエクスパティーズとの融合、そういったところにいち早く着手しておりますので、サステナブルな競争優位性を維持していく。そういった考えでございます。

澤田 [M]：ありがとうございます。

池田 [M]：ありがとうございました。まだたくさん手を挙げていただいておりますけれども、時間がきましたのでもう一方だけお受けいたしまして、終了させていただきたいと思います。

続きまして、アライアンス・バーンスタイン、曾木様。どうぞよろしくお願ひいたします。

曾木 [Q]：おはようございます。質問を受けていただいて、ありがとうございます。

今後の開発に関して伺いたいです。もちろんこちらまだ御社として発表されていないので、こういう可能性があるということだけでも理解させていただければと思うんですけれども。

KRAS G12D に対する薬剤がない中で、フェーズ 2 モノセラピー、例えばシングルアーム等で accelerated approval をまずは確保してから、confirmatory、もちろん並行して続けるというストラテジーが御社の中で決まっていなくても、それがファーステッドシナリオというかたちで考えられていらっしゃるのでしょうか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。今後の開発方針につきましては、もちろん現在実施中でありましてフェーズ 1 試験の結果を見させていただいて、適宜決定していきたいと考えています。

アーサンのほうから、追加のコメントがあればお願いします。

アルゾラ [A]*：臍がんでは OS が非常に低いことが重要になります。ですので、ファーストライン、セカンドライン、サードラインの区別は非常に短い期間になります。ですので、われわれの将来の開発を考えてみますと、われわれはどうやったらベネフィットを最大化できるかでフォーカスしております。患者さんにとっての、この薬剤のポテンシャルです。

ファーストラインの領域では非常に時間が患者さんにとっては限られていて、薬剤のベネフィットを受ける期間も限られています。まだ開発戦略は決まっておられませんけれども、エビデンスに指し示される方向にいきたいと思っています。患者さんのために、一番ベストなかたちで提供していきたいと思っています。

曾木 [Q]：もう一つ、DAC に関しての質問です。今の現在ある ASP3082 等のプロテインデグレーダーの場合だと、KRAS のほうと E3 リガーゼのほうにくつつくということですが。ここにアンタ

サポート

日本 050-5212-7790 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



イボディが入ってくると、このアンタイボディ自体は cancer cell に対して、プロテインデグレーダーをデリバリーする役割なんですか。

そうするとモレキュール自体全体を考えると、デリバリーに必要なターゲット、セル表面上にあるターゲットと、そのさらに中にあるドライバーのミューテーションを持っているターゲットプロテインで、二つのターゲットがあるというプロダクトになるコンセプトなんですか。

坂田 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。弊社で現在研究しております DAC のプログラムにつきましては、どちらの可能性も追究しております。antibody によるがん細胞のターゲティング、およびデリバリーの効率化と二つの作用を持つような DAC の創出は、どちらも取り組んでいる状況でございます。

曾木 [M]：ありがとうございます。

池田 [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るんですけども、IR のほうでフォローアップもさせていただきますので、ぜひ遠慮なくお問合せいただけましたら幸いです。

それでは本日はお時間となりましたので、これもちまして説明会を終了させていただきます。改めまして、本日はご参加いただきまして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 050-5212-7790 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、SCRIPTS Asia 株式会社（以下、「当社」という）は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。

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、すべて利用者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利用者が被った損害、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 050-5212-7790 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

