

# 遺伝子治療への取り組み

2022年3月9日 R&Dミーティング



この資料に記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述およびその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知および未知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。

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

# イントロダクション

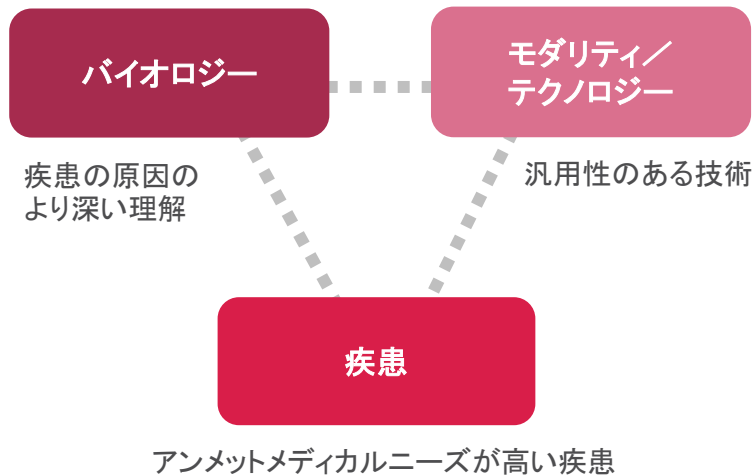


安川 健司  
代表取締役社長CEO

# アステラスが遺伝子治療に取り組む背景

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

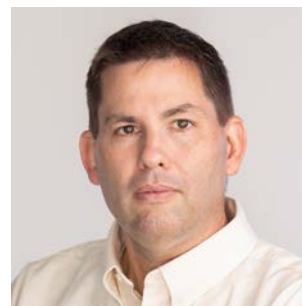


1. 2022年半ばに稼働開始予定  
CoE: Center of Excellence

## 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

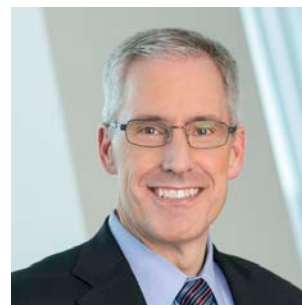
Mathew Pletcher, Ph.D.  
Division Head of GT-RTO



## 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



# 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**

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



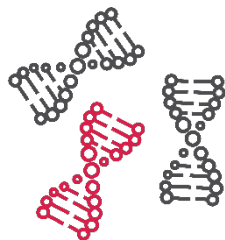
遺伝性疾患の多くは希少であり、治療が複雑で治療法の選択肢が限られているか存在しないため、生活の質および寿命を著しく低下させる<sup>1</sup>

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<sup>2</sup>

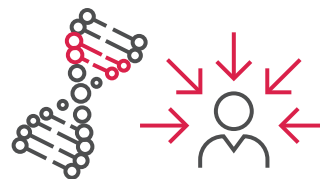
## 遺伝性疾患の原因<sup>3</sup>:



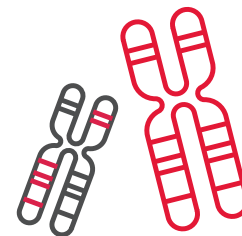
1つの遺伝子の突然変異  
(単一遺伝子疾患)



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

# 遺伝子治療：遺伝子を細胞内に送達する治療方法

## アプローチ<sup>1</sup>

### DNAレベル

### RNAレベル

#### 遺伝子導入または置換

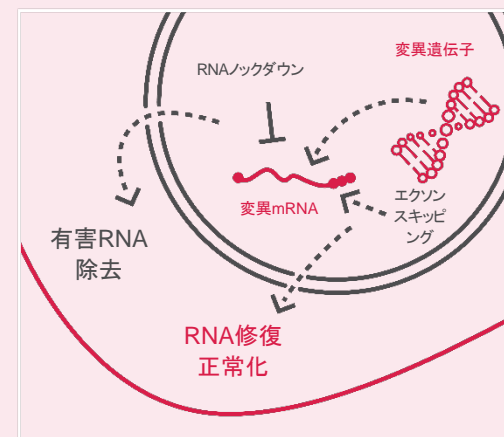
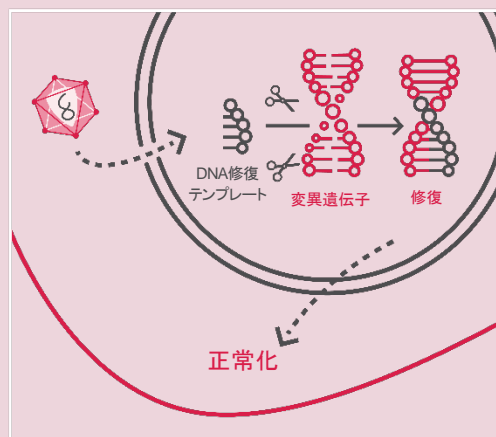
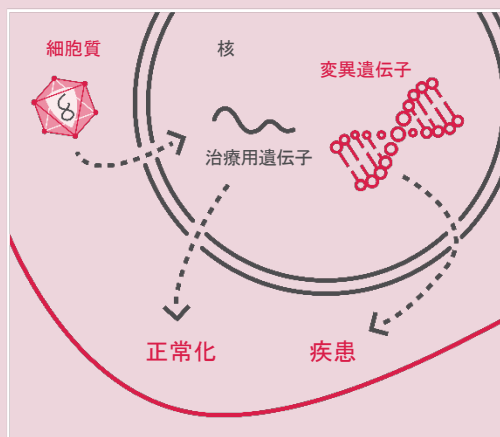
#### 遺伝子編集

#### 転写調節

欠損遺伝子を置き換えたり、新しい遺伝子を導入することを目的とし、多くの場合ウイルス導入ベクターを用いる

遺伝子編集ツールを使ってDNA変異を直接修復することを目的とし、多くの場合ウイルス導入ベクターを用いる

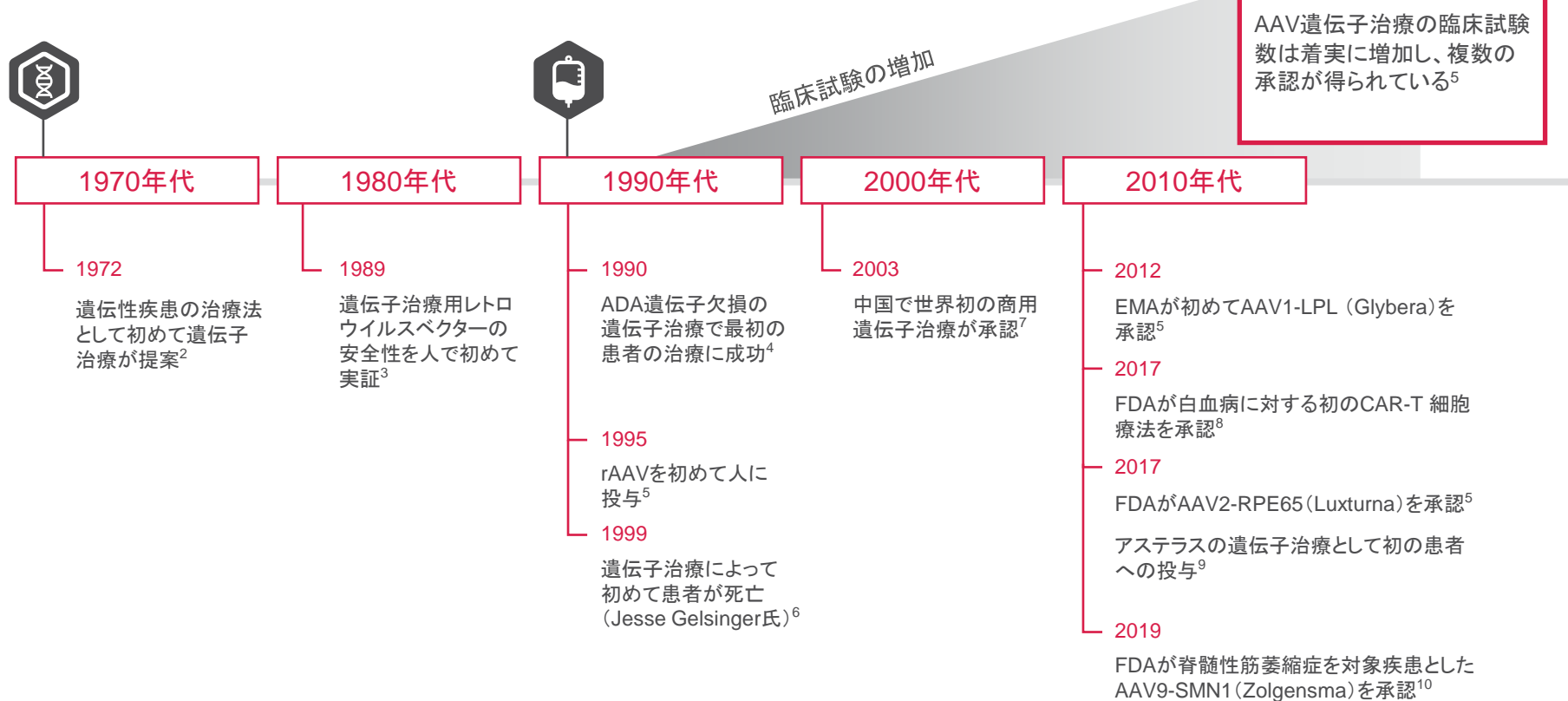
変異した遺伝子からコピーされたmRNAを除去または修復する  
沈黙している遺伝子発現を活性化する



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).

# 遺伝子治療薬開発の急速な進展と知見の蓄積

遺伝子は古くから医薬品として考えられてきた<sup>1</sup>



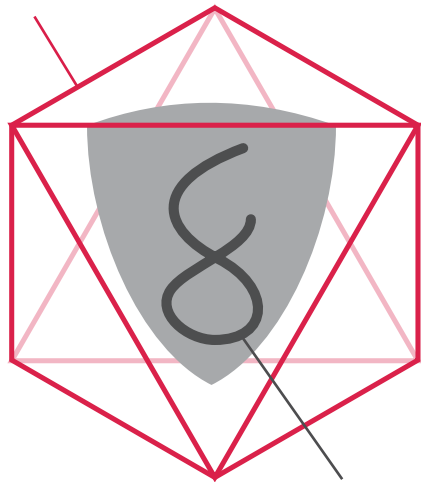
AAV: アデノ随伴ウイルス、ADA: アデノシンデアミナーゼ、rAAV: 改変アデノ随伴ウイルス、EMA: 欧州医薬品庁、FDA: 米国食品医薬品局、CAR: キメラ抗原受容体

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](http://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](http://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/Zolgensma); accessed July 2020.

# 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

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<sup>1</sup>

AAVカプシド



治療用遺伝子

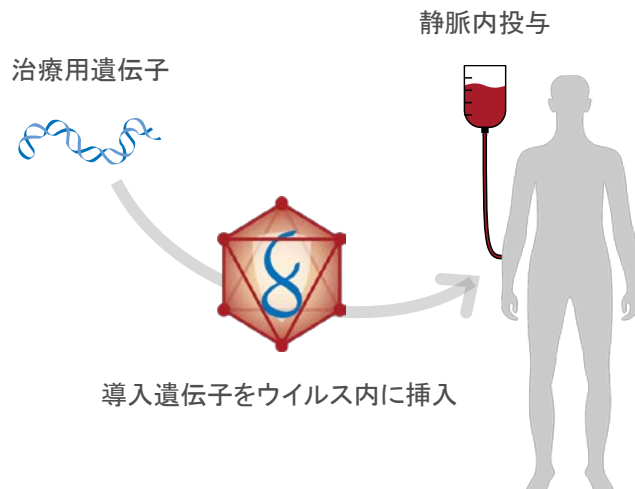
- AAVのゲノムを容易に除去し、目的の治療用遺伝子に置き換えることが可能<sup>1</sup>
- 幅広い組織指向性と高い導入効率
- rAAVはゲノムに組み込まれることなく遺伝子を導入するため、挿入変異のリスクがほとんどない<sup>2</sup>
- 非分裂細胞内で長期的な安定性および持続的なタンパク質産生が期待できる<sup>1</sup>

# 遺伝子治療薬の投与形態

主な2つの戦略: *in vivo*または*ex vivo*送達

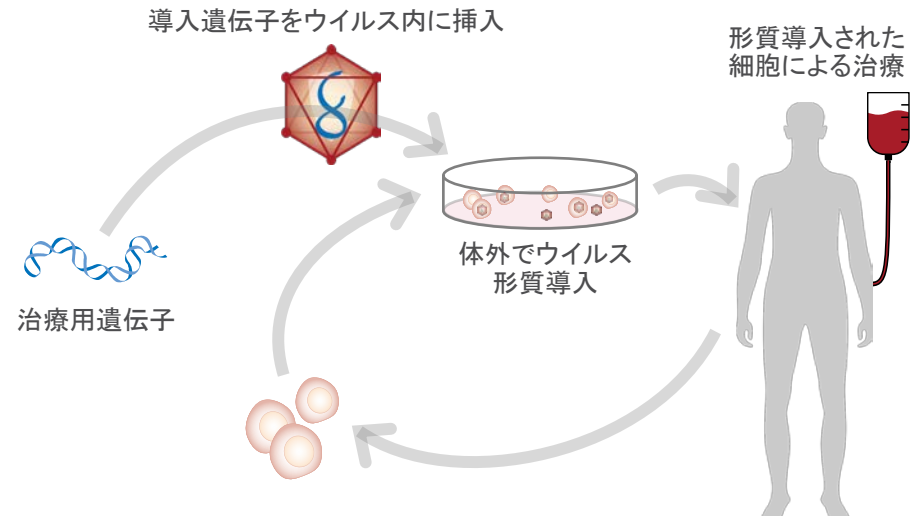
## In vivo (生体内)

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



# 業界トップクラスの広範な遺伝子治療パイプライン

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



## 神経筋疾患

AT132\* (X連鎖性ミオ  
チューブラーミオパチー)

AT845 (ポンペ病)

AT753 (デュシェンヌ型  
筋ジストロフィー)

AT702 (デュシェンヌ型  
筋ジストロフィー)

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



## 中枢神経疾患

AT808 (フリードライヒ  
運動失調症)

HUB (ハンチントン病)

DAD  
(アンジェルマン症候群)

GTFX (脆弱X症候群)



## 眼疾患

A1015  
(原発開放隅角緑内障)

TFB  
(萎縮型加齢黄斑変性、  
Stargardt病)

GTSG (Stargardt病)



## その他

ADR  
(D型肝炎ウイルス感染)

臨床開発プログラム

\*臨床試験差し止り中 (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



# 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<sup>1</sup>



患者数：  
約60,000～100,000人と推定（欧州、米国、  
日本）<sup>1</sup>



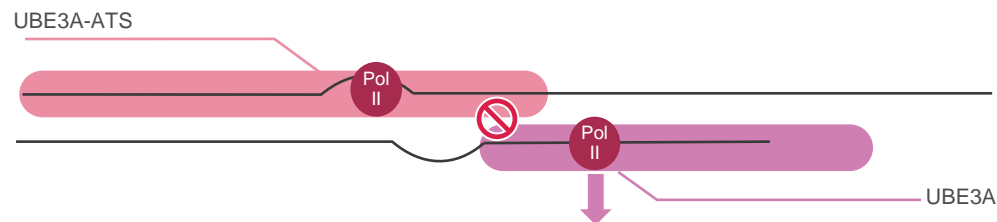
父方のUBE3Aは神経細胞内でゲノム  
刷り込みされて発現しないため、母方の  
UBE3Aの発現に依存している<sup>2</sup>  
母方UBE3Aの後天的な欠損またはコー  
ディング変異により発症する



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UBE3A-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



# 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

### 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<sup>1</sup>



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<sup>2</sup>



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<sup>2</sup>



承認された治療薬はない



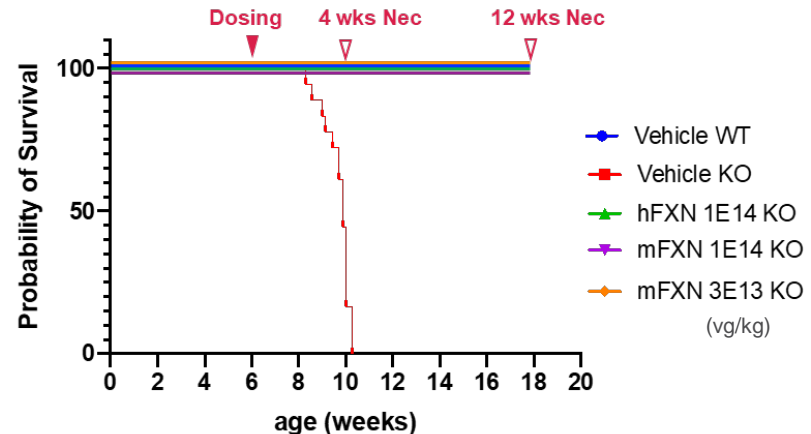
主な死因は疾患由来の心筋症<sup>3</sup>

### 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<sup>4</sup>



- 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ティングで検出
- 死亡率、心臓の駆出率および線維化を改善





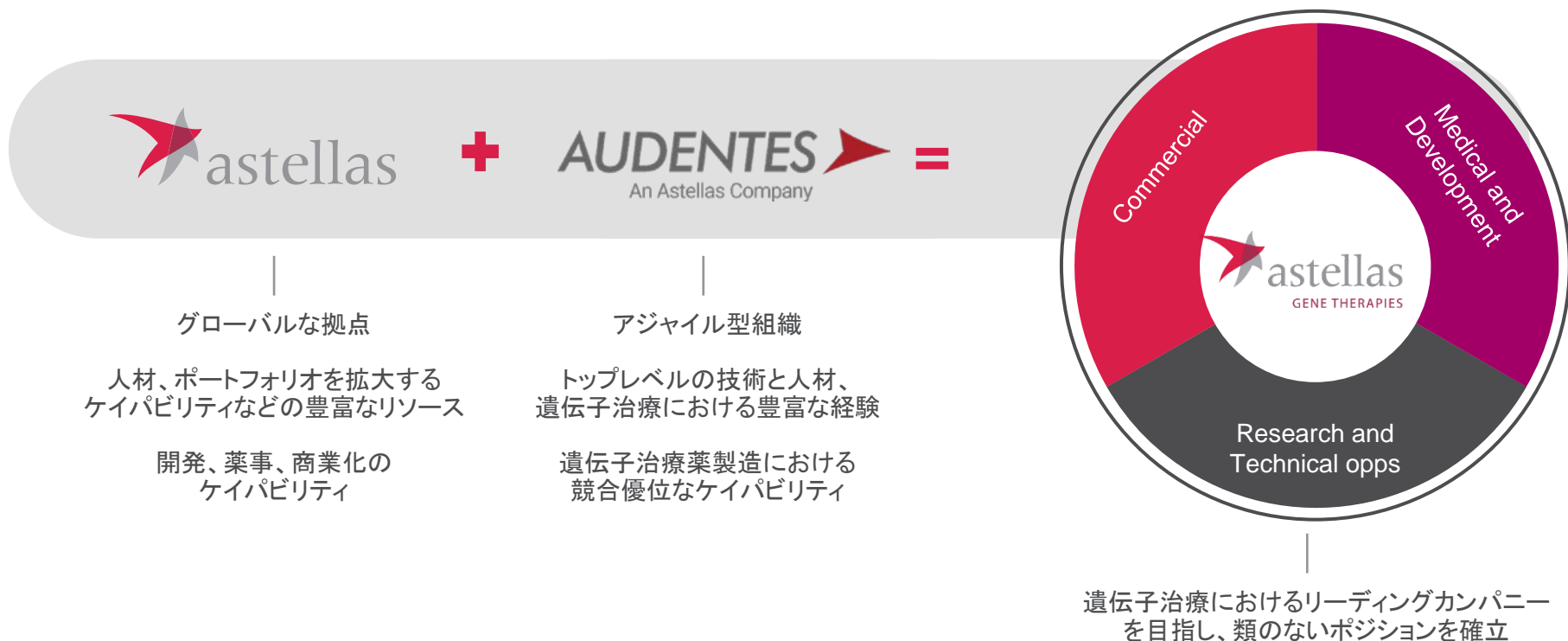


遺伝子治療における先進的な分野には  
特有の複雑さがあり、アステラスだけでは  
乗り越えることができない

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

# 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



# 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

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

バリューチェーン横断的なケイパビリティ...



探索研究



バリデーション



プロセス開発



製造



臨床試験



商業化



規制対応

## AAV製造過程:

Suspension-WAVEまたはバイオリアクター



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

# 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

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合優位点である



茨城県つくば市

初期研究、  
プロセス・試験法開発



カリフォルニア州  
サウスサンフランシスコ

前臨床研究、  
研究から商業用までの製造



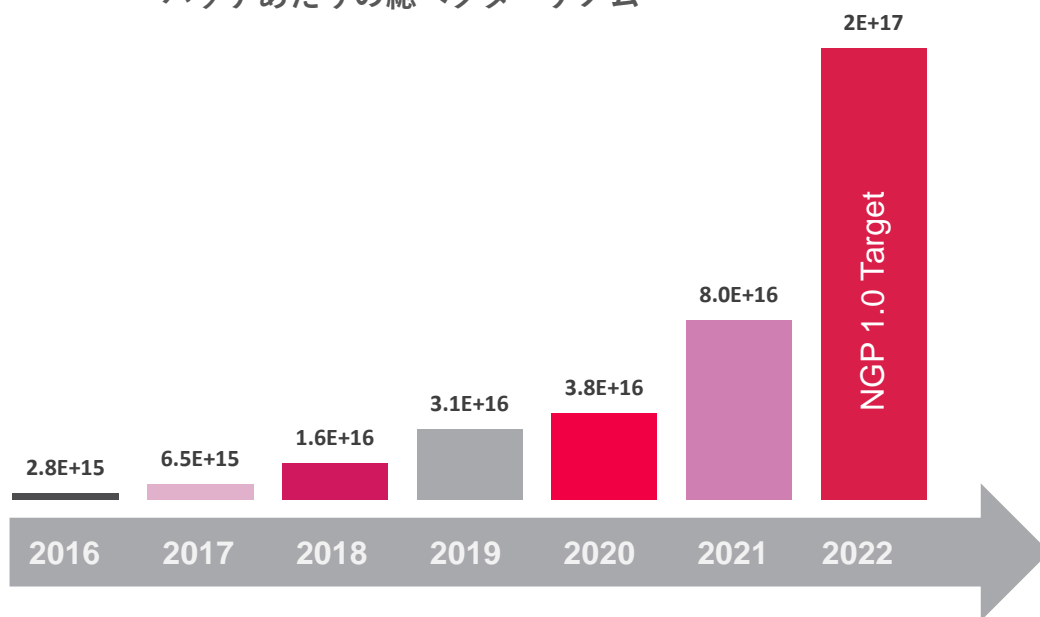
ノースカロライナ州  
サンフォード

臨床試験から商業用までの  
製造



## Audentes / Astellas Gene Therapiesの製造能力の推移<sup>1</sup>:

バッチあたりの総ベクターゲノム



プロセスの改良と知識・経験の蓄積により、生産性および収率が劇的に向上  
この傾向を維持するため、今後さらなる改良を計画

## 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

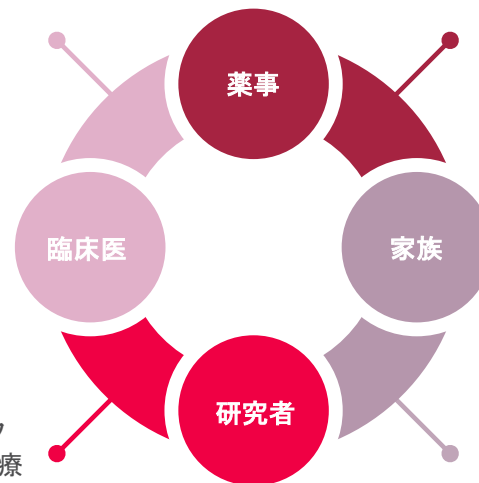
研究からINDまでのポートフォリオを強化し、新規遺伝子コンストラクトやより優れた送達ベクター、再投与を可能にする技術など、主要な課題を解決するためのパートナーシップを積極的に探索

患者層が限られており競争が激しいため、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

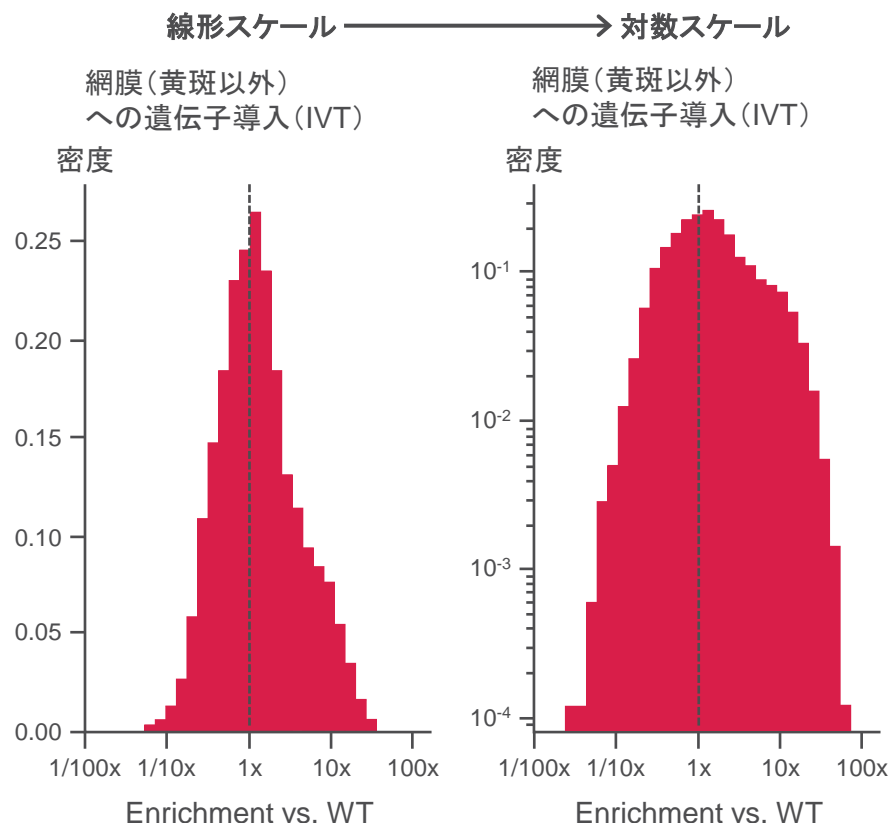
# AAV技術の最適化への取り組みと新規カプシドへの投資

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<sup>1</sup>

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

## ライブラリー全体の分布



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)<sup>2</sup>

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.



# 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

- 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

## ポートフォリオ

- 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
- 神経筋疾患
  - 中枢神経系
  - 眼科

## パートナーシップ

- 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
- 製造
  - 日本、アジアを含むグローバルな展開



# 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**

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 GENE THERAPIESの特徴

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



# 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**

# 業界トップクラスの広範な遺伝子治療パイプライン

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



## 神経筋疾患

AT132\* (X連鎖性ミオチューブラーミオパチー)

AT845 (ポンペ病)

AT753 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

AT702 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

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

臨床開発プログラム



## 中枢神経疾患

AT808 (フリードライヒ運動失調症)

HUB (ハンチントン病)

DAD (アンジェルマン症候群)

GTFX (脆弱X症候群)



## 眼疾患

A1015 (原発開放隅角緑内障)

TFB (萎縮型加齢黄斑変性、Stargardt病)

GTSG (Stargardt病)



## その他

ADR (D型肝炎ウイルス感染)

\*臨床試験差し止り中 (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



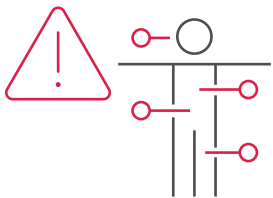
A close-up photograph of a young child with dark hair and eyes, looking downwards. The child is wearing a grey long-sleeved shirt. A white medical device, likely a ventilator or respiratory support system, is attached to the child's chest. The device has a clear plastic tube and a blue component. The background is a plain, light-colored surface.

AT132の現況

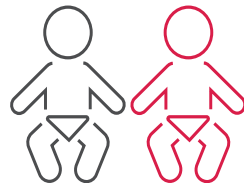
対象疾患：X連鎖性ミオチューブラーミオパチー

# XLMTM: 効果的な治療法のない重篤な疾患

XLMTM患者の半数は18カ月以上生存できない<sup>1</sup>



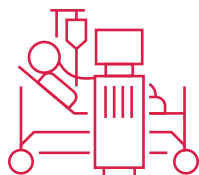
XLMTMは、極度の筋力低下、呼吸不全を特徴とする、重篤で生命を脅かす神経筋疾患である



XLMTMは新生男児4-5万人におよそ1人の割合で発症する<sup>2</sup>



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<sup>3,5</sup>



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<sup>1,2</sup>



70%以上の患者が経管栄養を必要とする<sup>3,4</sup>

# AT132の送達によるヒトMTM1遺伝子の置換

XLMTMはミオチュ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

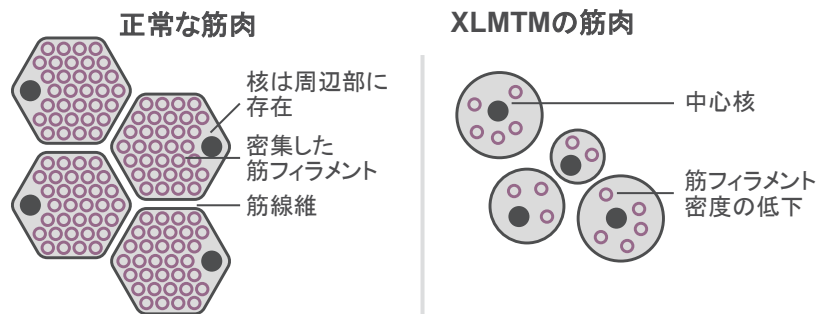


Figure 1a. Astellas proprietary image.



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



# ASPIRO試験\*: 評価項目および試験プロトコール<sup>1</sup>

## 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

- $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg投与群: 6例投与
- $3.5 \times 10^{14}$  vg/kg投与群: 17例投与
- 対照例<sup>2</sup>: 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、

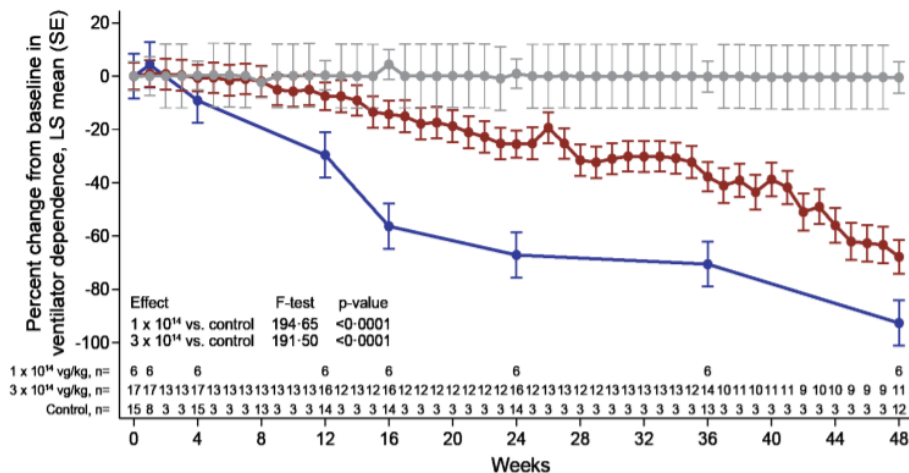
CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

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

2. Clinicaltrials.gov (2022).at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704273> Clinical Protocol INCEPTUS.

# AT132投与後48週において認められた呼吸機能改善効果

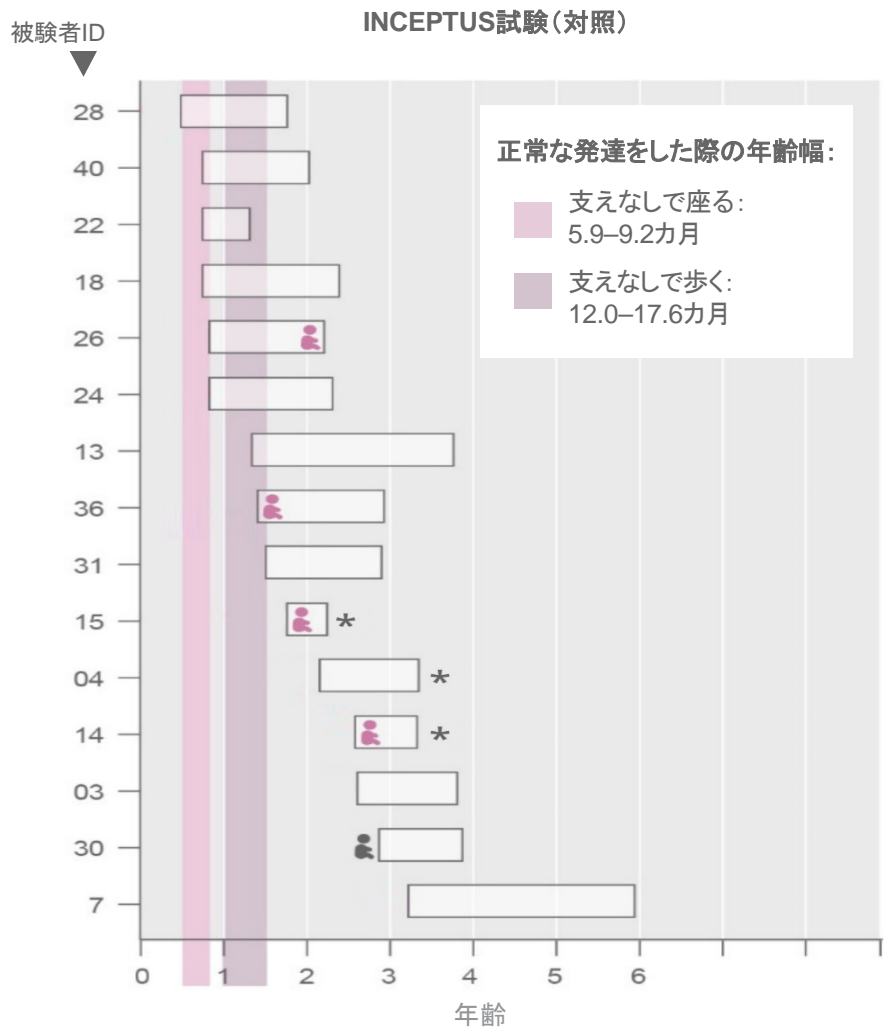
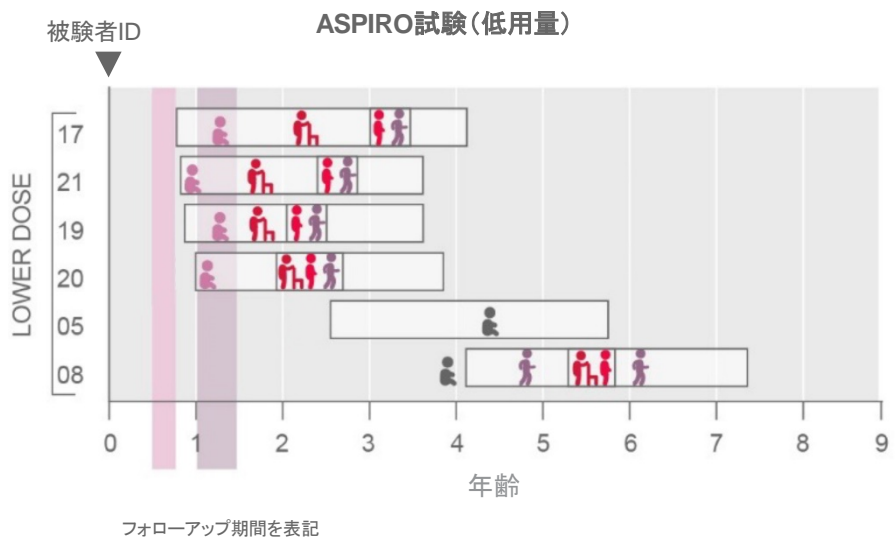
人工呼吸器離脱を含め、人工呼吸器使用時間の短縮が複数例で認められた<sup>1</sup>



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 <sup>14</sup> (n=6)	20.5 ± 2.0	1.3 ± 2.0	-19.2
3.5 x 10 <sup>14</sup> (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

# 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

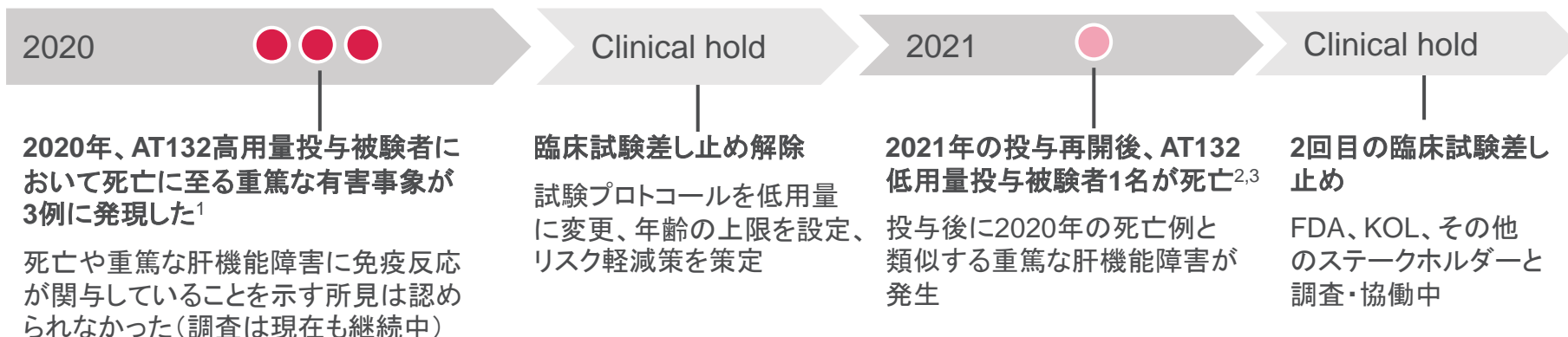


- 支えなしで座る (ベースライン時点)
- 支えなしで30秒以上座る
- つかまり立ち
- ひとりで立っている
- 支えなしで歩く
- 試験中に死亡

白いボックス: 投与あるいはINCEPTUS試験 (対照) への組み入れ時の年齢から開始  
 長さは患者の試験参加期間を示す  
 2021年1月29日時点の中間データ

# ASPIRO試験における臨床試験差し止め (clinical hold) と追加調査

## 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



### FDAやその他の外部ステークホルダーと調査・協働を実施中

4名の被験者の共通点:



AT132投与前に胆汁うっ滞の既往歴があった



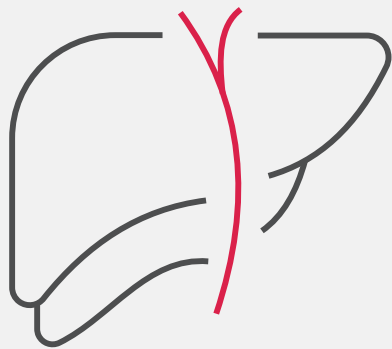
組み入れ基準は満たしていた



投与数週間後に肝機能パラメータが急激に上昇した

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<sup>4</sup>

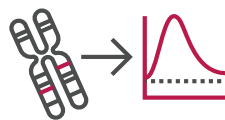
## 肝内胆汁うっ滞はXLMTMの自然経過の一部として認識されつつある



胆汁うっ滞は、肝臓からの胆汁の流れが減少したり妨げられたりすることで、肝線維症や肝不全に至る可能性がある状態である<sup>1</sup>



疾患が極めてまれであることや重篤な神経筋障害のため、ミオチューブラリンの骨格筋以外での役割についての知見は限られている



XLMTM患者は血清胆汁酸濃度上昇と高トランスアミナーゼ血症(±高ビリルビン血症)が繰り返し起こることを特徴とする、胆汁うっ滞の脆弱性を有することが解明されつつある<sup>1</sup>



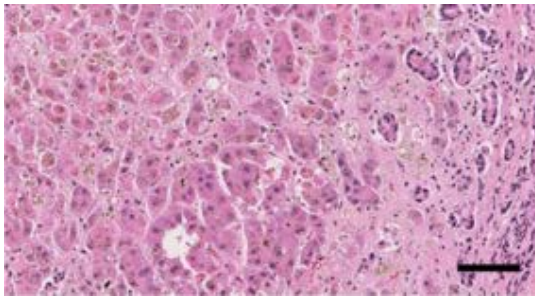
肝細胞でのミオチューブラリン発現の不足により胆汁酸輸送が減弱している可能性<sup>2,3</sup>

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

# 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

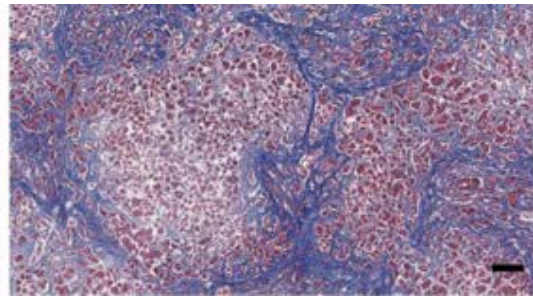
## 死亡した被験者の剖検時の肝臓病理組織所見

ヘマトキシリン&エオジン染色



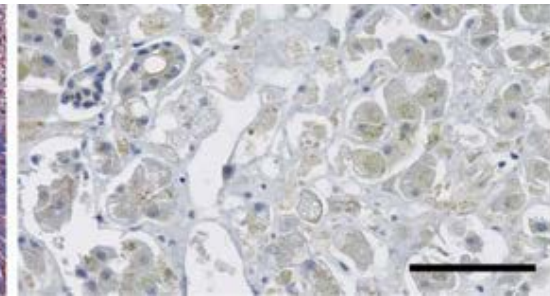
肝細胞内および胆管管腔内の異常な胆汁染色像

マッソントリクローム染色



広範な線維化像

胆汁酸トランスポーター-BSEP



胆汁酸トランスポーター-BSEPの欠失

スケールバー：100 μm

Patient 6

## 被験者共通で見られた病理所見<sup>1</sup>

- 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

## 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



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*in vivo*および*in vitro*試験を実施



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



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



外部専門家および患者支援団体との協力



規制当局との継続的な協議およびclinical holdへの回答

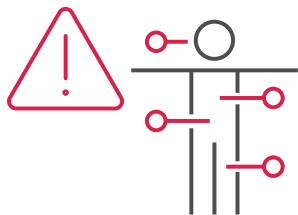


AT845

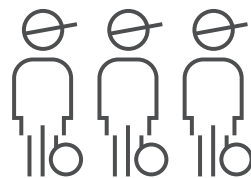
対象疾患：ポンペ病



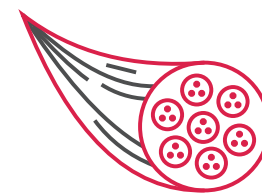
# ポンペ病とは



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<sup>1</sup>



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<sup>2</sup>

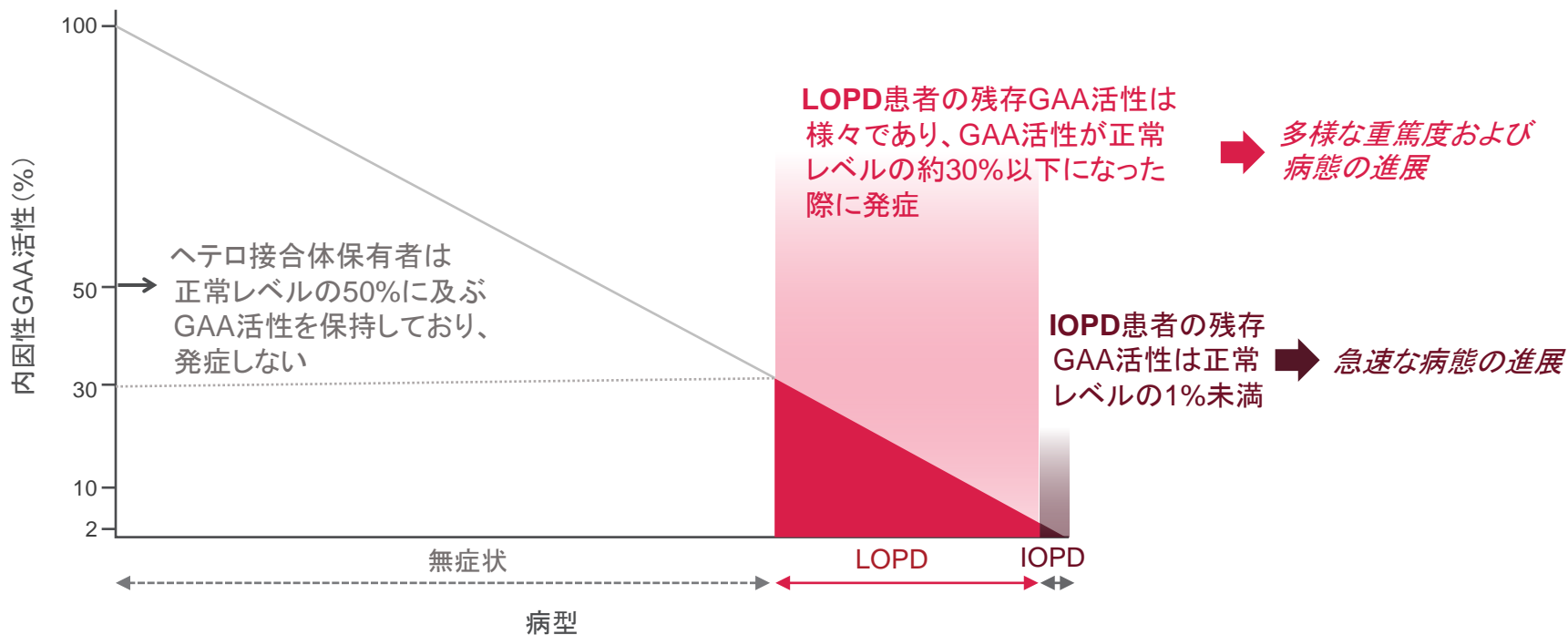
## AT845の最初の対象

LOPD: **骨格筋を含む緩徐進行性**の**ミオパチー**を特徴とする

## GAA活性の低下：ポンペ病の重要な特徴

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



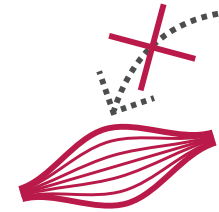
GAA: 酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ、IOPD: 乳児型ポンペ病、LOPD: 遅発型ポンペ病

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).

## 現在の標準療法の限界：酵素補充療法(ERT)



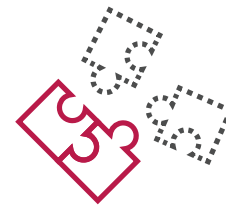
現在承認されているERTは、**継続的に点滴投与を繰り返す**ことで酵素を補充する治療法である



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<sup>1,2</sup>



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<sup>3</sup>



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<sup>4,5</sup>

# AT845: 筋肉に直接遺伝子を送達してGAA発現を誘導

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<sup>1</sup>、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

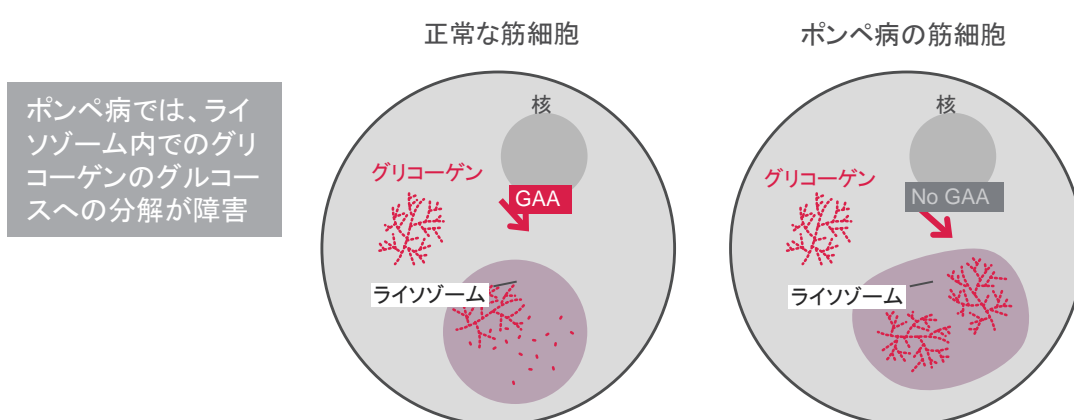


Figure 1a. Astellas proprietary image.



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

# FORTIS試験：評価項目および試験プロトコール

## 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

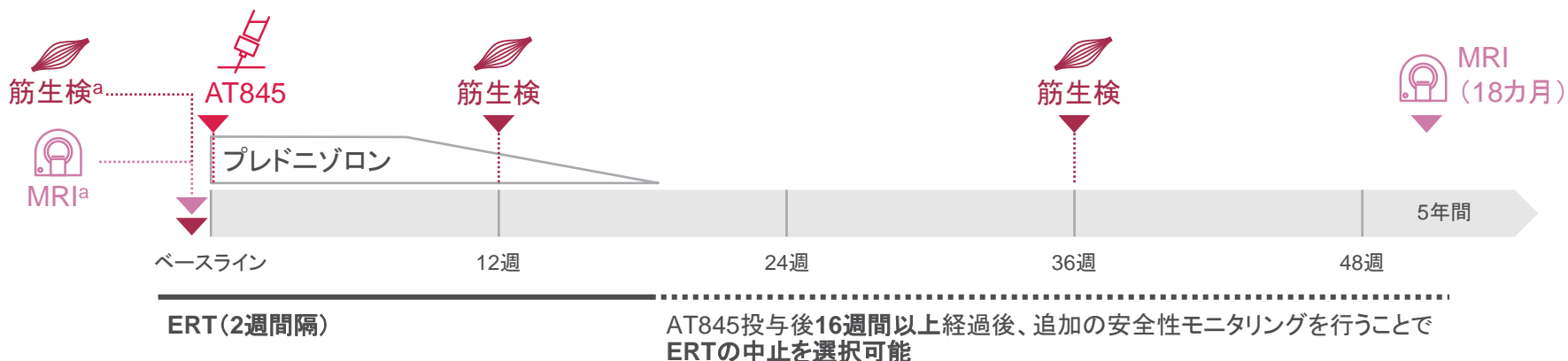
筋肉内GAAタンパク質発現および酵素活性のベースラインからの変化(12週)

### 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成人患者におけるAT845の初期安全性データ

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 ( $3 \times 10^{13}$ vg/kg)		Cohort 2 ( $6 \times 10^{13}$ 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

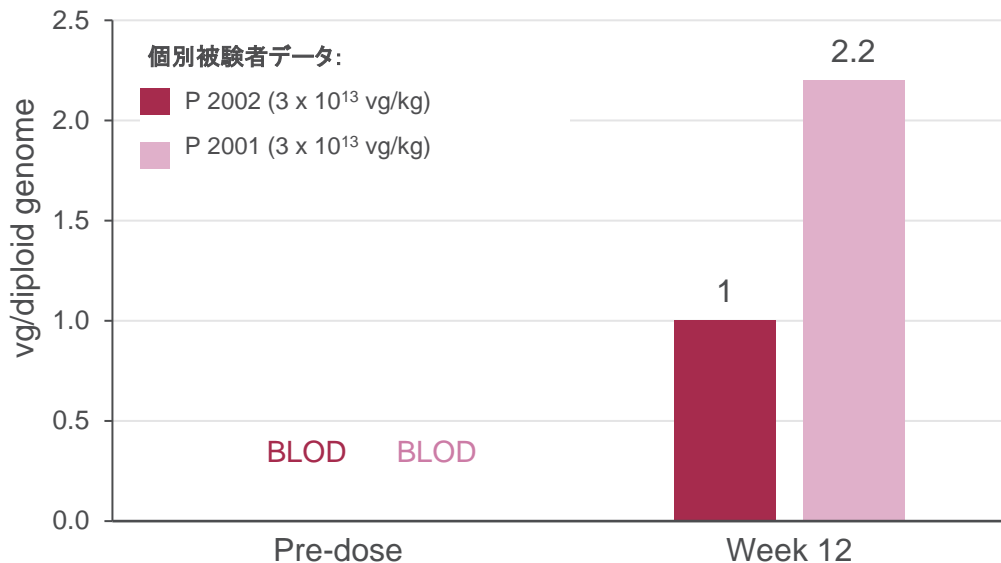
Information based on a data cut on 14 December 2021



# 筋細胞内へのAT845ベクターゲノムの導入

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**

### VCN、筋生検(コホート1)



Information based on a data cut on 14 December 2021

筋肉内VCN(最初の2名の被験者のみ)

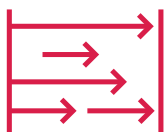
BLOD: Below limit of detection, VCN: Vector copy number, vg: vector genome  
FORTIS\_PP\_2002.rtf – Patient profile listing, page 28  
FORTIS\_PP\_2001.rtf – Patient profile listing, page 31



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



## 革新的な治療手段となる可能性と患者さんのニーズが アステラスの遺伝子治療へのコミットメントを推進する

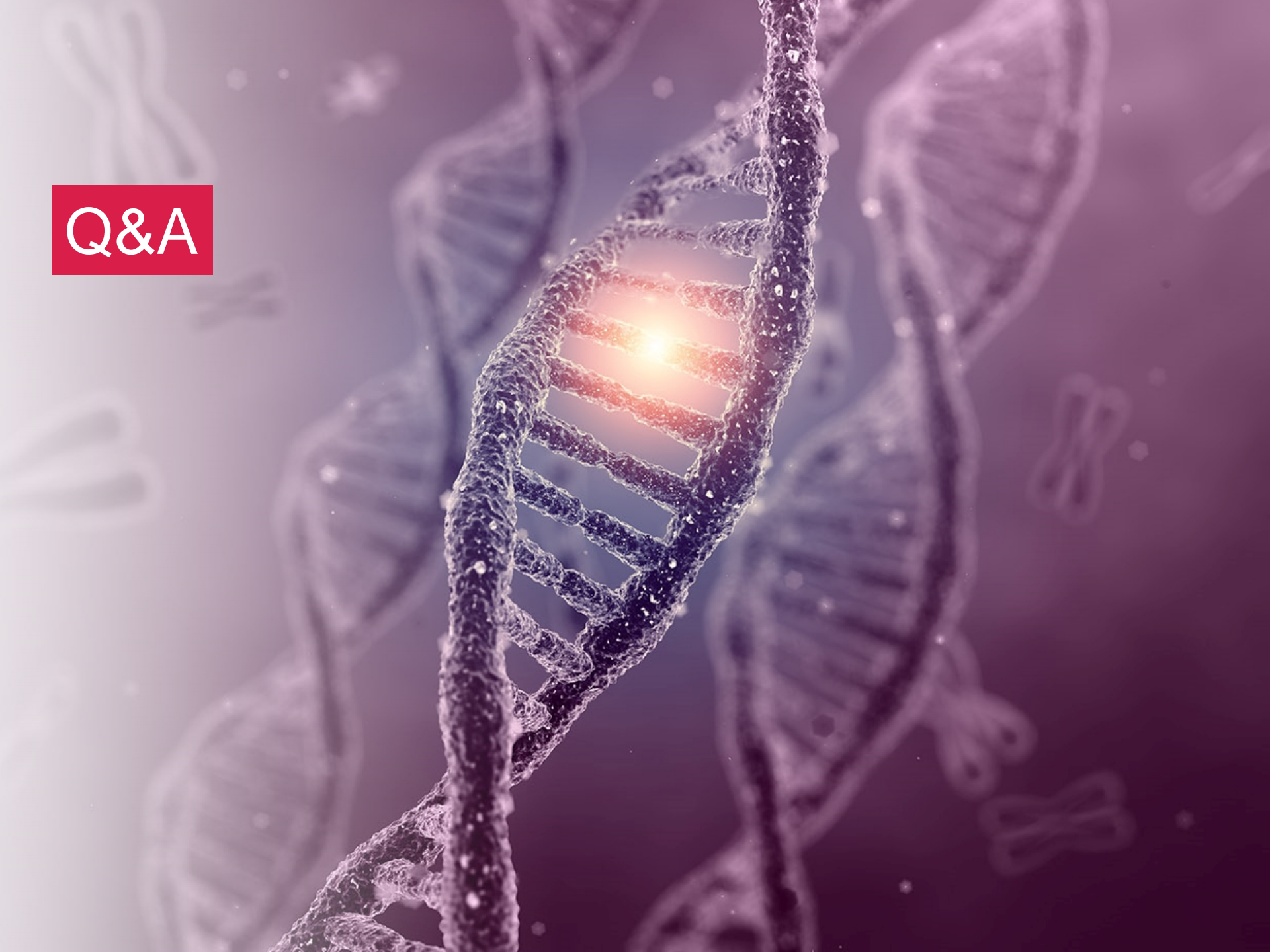
最先端の遺伝子治療薬の開発は**極めて複雑**である

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



Q&A



# 変化する医療の最先端へ

