



希少疾患および遺伝子治療

ダン・カラン, MD
希少疾患領域ユニット長
武田薬品工業株式会社
東京
2019年11月21日



Better Health, Brighter Future

希少疾患：治療に変革をもたらす機会



高いアンメットニーズ

サイエンスおよび規制の進歩

7,000  知られている希少疾患数¹

80%  遺伝子に起因する疾患

3億5,000万人  世界における患者数

画期的な治療法  タンパク質および核酸の遺伝子組換えおよび輸送技術

95%  FDAに承認された治療法がない疾患

 ~90%²
 100%³

 承認審査の加速化を享受した希少疾患治療薬

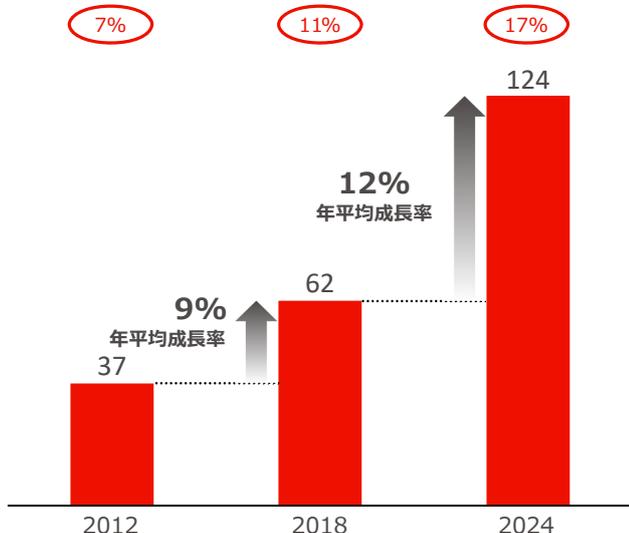
1. 希少疾患は各国規制当局が定めた有病者数により定義される (米国：1万人中7人未満、欧州：1万人中5人未満、日本：1万人中4人未満)、Global Genes、米国国立衛生研究所 (NIH) ヒトゲノム研究所による；2. 米国では4つの審査制度からなる：迅速承認、Breakthrough Therapy指定、ファストトラック指定、優先審査指定；3. 日本では3つの審査制度からなる：優先審査、先駆け審査指定制度および条件付承認、CIRS R&D Briefing 70, New drug approvals in six major authorities 2009-2018

希少疾患の市場規模は今後は2倍になると期待



全世界のオーファンドラッグ¹の売上
(オンコロジー除く)² [10億米ドル]

① グローバルでのブランド品処方薬売上に占めるシェア



- オーファンドラッグは2024年までにグローバルでのブランド品処方薬売上の約17%を占める見込み
- 新規モダリティの発展および新規適応症が成長を牽引
- オーファン向けの細胞療法および遺伝子治療は、2018年の約20億米ドルから、2024年までに約200億米ドルへと増加する見込み

1. オーファンドラッグは統一された定義がないため一般に希少疾患の同義語として使用される。それには希少ではないが治療法のない顧みられない疾患（例：熱帯感染症）も含まれる；2. EvaluatePharma (2019年6月3日)

タケダは希少疾患におけるリーダー



患者さんへのインパクト



- 希少疾患において30年を超えるリーダーシップの歴史がもたらす基盤
- 優れた希少疾患ポートフォリオ：14のグローバルブランドのうち11製品を占め、治療領域としては、血液、代謝、消化器および免疫にわたる

サイエンスとイノベーション



- 疾患領域横断的に画期的治療薬を生み出す複数の機会
- インパクトの大きいパイプラインを推進するための新たな最先端の基盤技術
- 診断を加速化させる技術への投資

能力およびスケール



- エコシステム内での主要なステークホルダー（例：患者団体、規制当局）へのエンゲージメント
- 先駆的な承認制度への対応
- グローバルな拠点



希少疾患におけるグローバルリーダーとして、患者さんに画期的 (Transformative) 治療法および治癒をもたらす (Curative) 治療法を提供することを目指す

画期的治療法

現在、治療選択肢が限定的もしくは存在しない深刻な疾患に変革をもたらす可能性のあるプログラム

治癒をもたらす治療法

単一遺伝子による希少疾患の治療パラダイムを再定義するアデノ随伴ウイルス遺伝子治療の新たな早期パイプライン

当社は短期および持続的成長を実現できるポジションにある

ウェーブ1¹

臨床段階新規候補薬

承認目標 →

2020年度 2021年度 2022年度 2023年度 2024年度

オンコロジー

TAK-788³
2L NSCLC

TAK-924³
HR-MDS

TAK-007
Hematologic malignancies

TAK-788
1L NSCLC

TAK-924
AML

希少疾患

免疫血液
代誌

TAK-620
CMV infect. in transplant

TAK-609
Hunter CNS (IT)

TAK-611
MLD (IT)

TAK-755
cTTP

TAK-607
Complications of prematurity⁵

ニューロサイエンス

TAK-935
DEE

Orexin2R-ag
(TAK-925/994)
Narcolepsy T1

消化器系疾患

TAK-721
EoE

ワクチン

TAK-003
Dengue Vaccine

TAK-620
CMV infect. in transplant

TAK-607
Complications of prematurity⁵

TAK-755
cTTP

Orexin2R-ag
(TAK-925/994)
Narcolepsy T1

TAK-721
EoE

1. データの読み出しにより予測される承認取得のタイミング；一部のウェーブ1品目は承認の加速を想定；2. 一部のウェーブ2品目は画期的なデータがもたらされた場合にはウェーブ1に加速される可能性あり；3. Ph2データでの申請を想定した承認見込み時期；4. TAK-079は希少疾患の重症筋無力症および免疫性血小板減少性紫斑病で開発の予定（患者投与開始は2019年度下期の見込み）；5. 現在、非ヒボタルのPh2試験実施中；中間解析の結果、ヒボタル試験に進む場合には2024年までの承認を目指す

少なくとも一つの効能が希少疾患を含む可能性あり

2019年11月14日時点での見込み

画期的治療薬として承認される可能性



ウェーブ 1

臨床第3相	臨床第3相	臨床第3相	臨床第2相	臨床第2相	臨床第1/2相	臨床第2b相
TAK-721 好酸球性食道炎	TAK-620 移植後のサイトメガロウイルス感染症	TAK-755 先天性血栓性血小板減少性紫斑病	TAK-611 異染性白質ジストロフィー	TAK-935 発達性およびてんかん性脳症	オレキシン ナルコレプシータイプ1	TAK-607 早産児における合併症 ²
2020年度	2021年度	2023年度	承認取得目標 ¹ 2023年度		2023年度	2024年度
約15万 / 評価中	約0.7-1.5万 / 約2.5-4.5万	約500 / 2-6千	米国/ 全世界における治療可能な患者人口 ^{3,4} 約350 / 約1-2千		約5万 / 約7-9万	約7-14万 / 約30-120万
						ウェーブ1として承認を取得する可能性 ²

- データの読み出しにより予測される承認取得のタイミング；一部のウェーブ1品目は迅速承認を想定
- 現在、非ヒボタルのPI-2試験実施中；本プログラムをヒボタル試験に進めることを可能とする中間ステージを計画中
- 規制当局からの承認取得を前提に、製品上市が想定される市場における治療対象患者数の予測推定値
- TAK-620およびTAK-607については、年間発症数を対象とみなしている

厳選した画期的プログラム



TAK-620	移植手術を受けた患者さんにおけるサイトメガロウイルス感染症に対する十数年ぶりの新規治療薬となる可能性。プロテインキナーゼUL97阻害薬
TAK-755	血栓性血小板減少性紫斑病に対するベストインクラスの治療薬となる可能性。遺伝子組換 ADAMTS13
TAK-607	早産児における合併症の予防に対して二十数年ぶりの新規薬物療法となる可能性。遺伝子組換 インスリン様成長因子-1

TAK-620 : 移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対するベストインクラスの治療薬となる可能性



移植患者におけるCMV感染症の負担

CMV感染症は最も多く見られる移植後ウイルス感染症¹

移植患者の25%超に発症

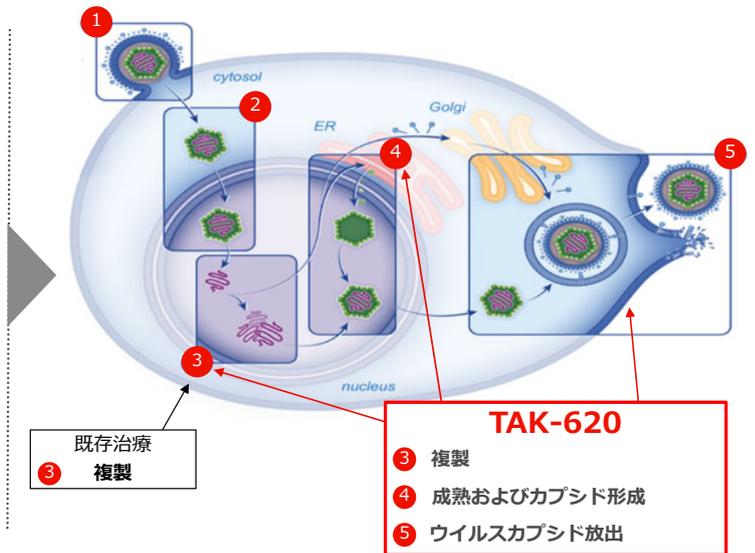
CMV感染症は死をもたらす場合がある^{2,3}

**移植失敗は2.3倍、
死亡率は2.6倍に高まる**

既存治療には重大な毒性と耐性がある^{4,5,6,7}

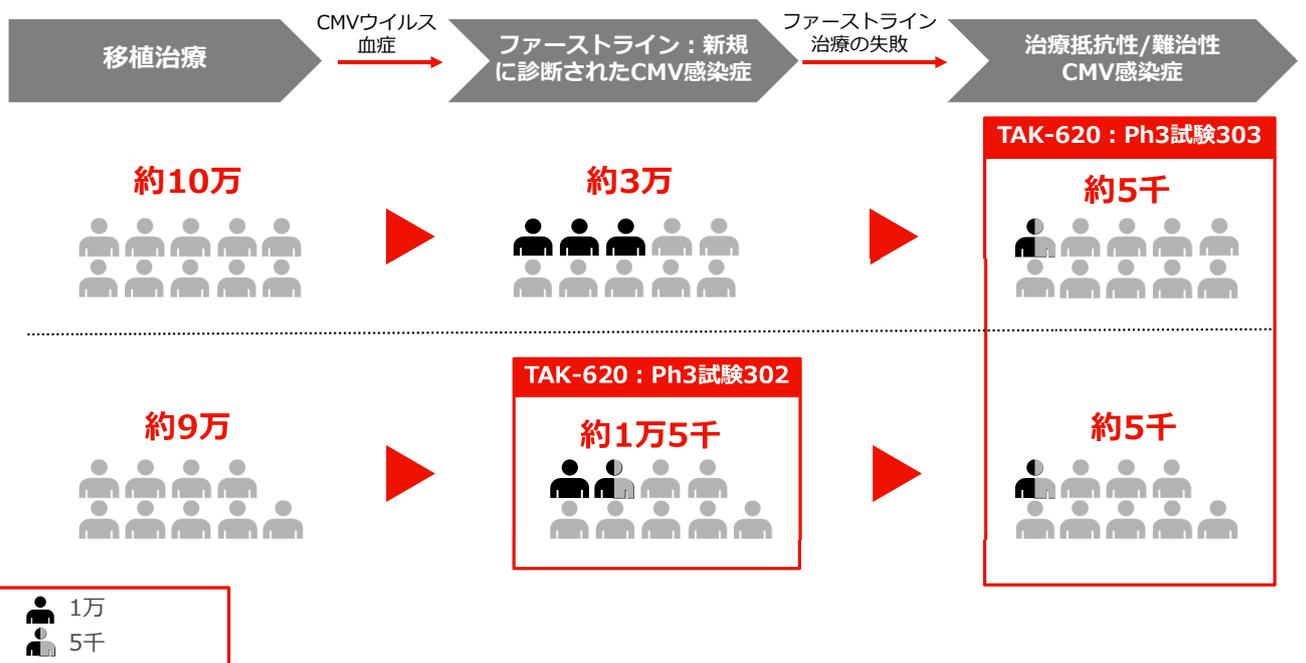
**20%超で好中球減少症が、
50%超で腎毒性が発症**

TAK-620 : プロテインキナーゼUL97を標的とする新規作用機序



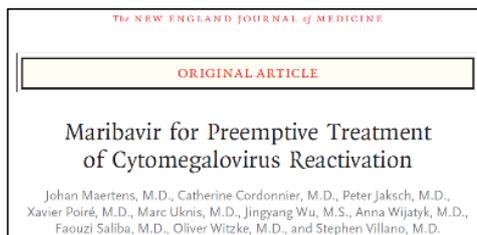
1. Minerva Med. 2009 Dec; 100(6): 479-501; 2. Blood. 2016 May 19;127(20):2427-38; 3. Infect Chemother. 2013 Sep; 45(3): 260-271; 4. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jan; 58(1): 128-135; 5. Transplantation. 2016 Oct;100(10):e74-80; 6. Clin Microbiol Infect. 2015 Dec;21(12):1121.e9-15; 7. Clin Transplant 2009; 23: 295-304

TAK-620 : ファーストラインおよび治療抵抗性/難治性の両方のアンメットニーズへ対応



1. グローバル主要市場（米国、欧州、カナダ、日本、中国、オーストラリアおよび韓国）における固形臓器および同種造血幹細胞移植。
2. UNOSデータ2018; CIBMTR2017IRODaT レジストリ2017; EBMT活動調査2019; Shire CMV疫学研究2018年2月

TAK-620 : ファーストライン患者を対象とした臨床第2相試験において標準治療と同等の有効性およびより良い安全性を示した



全用量でバルガンシクロビル (VGV) と同等の抗ウイルス活性を示した¹

好中球の減少に対して、VGV群(15%)の方がTAK-620群(7%)よりも多くの患者が成長因子による治療を受けた²

	TAK-620 : 400、800または1200 mg (1日2回) ²	VGV (N=40)
	全用量 (N=119)	
6週間以内に血漿中にCMV DNAが検出されなくなった割合	79%	67%

	TAK-620 : 400、800または1200 mg (1日2回)	VGV (N=40)
	全用量 (N=119)	
12週投与中に好中球減少症が発症または悪化した割合	5%	18%

1. 血漿中CMV DNAが検出されなかった定義としては、投与中に少なくとも5日間の間隔で2回連続して測定したCMV DNAポリメラーゼ連鎖反応検査値が定量限界未満 (すなわち、中央検査機関での測定結果が200コピー/mL未満) であること。3週間および6週間以内のCMV DNA検出不能を確認する主要解析では、3名の患者でデータが欠測していた : 400-mg TAK-620群、1200-mg TAK-620群およびバルガンシクロビル群の各1名。
2. N Engl J Med 2019; 381:1136-47. 参照群であるバルガンシクロビルに対する全体的なリスク比 (95% CI) は1.20 (0.95~1.51) であった。

TAK-620 : 治療抵抗性または難治性CMV感染症においてFDAからBreakthrough Therapyの指定



1 **アウトカム不良の兆候である複数の危険因子を有する固形臓器移植・造血幹細胞移植患者の重度の治療抵抗性/難治性CMV感染症における有効性**

TAK-620用量 : 400 mg、800 mg、1200 mg (1日2回) ¹	
主要有効性評価項目	全用量 (合計N=120)
ITT ² 集団において6週間以内に血漿中CMV DNAが検出されなかった患者の割合	80 (66.7%)



ヒストリカル(後ろ向き)アウトカム : 高い無効率/再発率 (約50%)^{3,4,5}

2 **優れた腎安全性プロファイル (投与中止は生じず)**

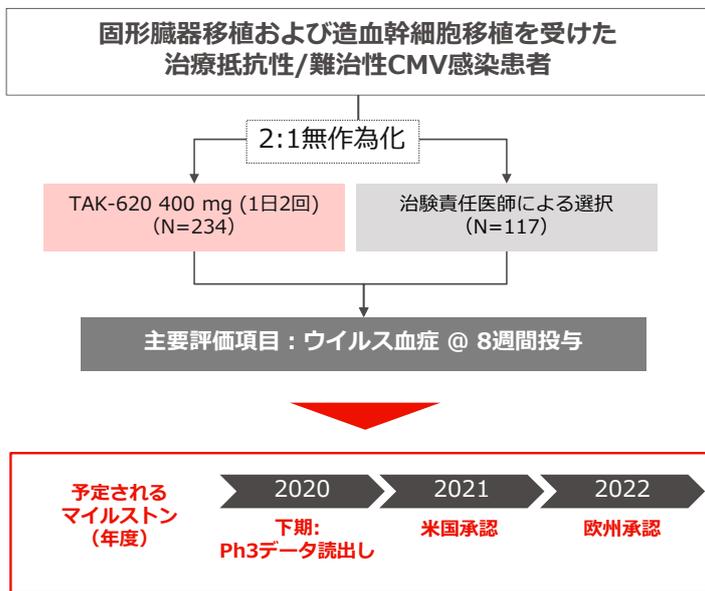
標準治療 (Foscarnet、Cidovir) の主な中止理由 ; 腎毒性 > 50%⁶

1. Clin Infect Dis. 2019 Apr 8;68(8):1255-1264; 2. ITT - Intention to treat; 3. Antimicrob Agents Chemother, 58, 128-35; 4. Mehta et al, 2016 American Transplant Congress, Meeting abstract C279; 5. J Heart Lung Transplant. 2019 Sep 10; 6. Transplantation. 2016 Oct; 100(10): e74-e80.

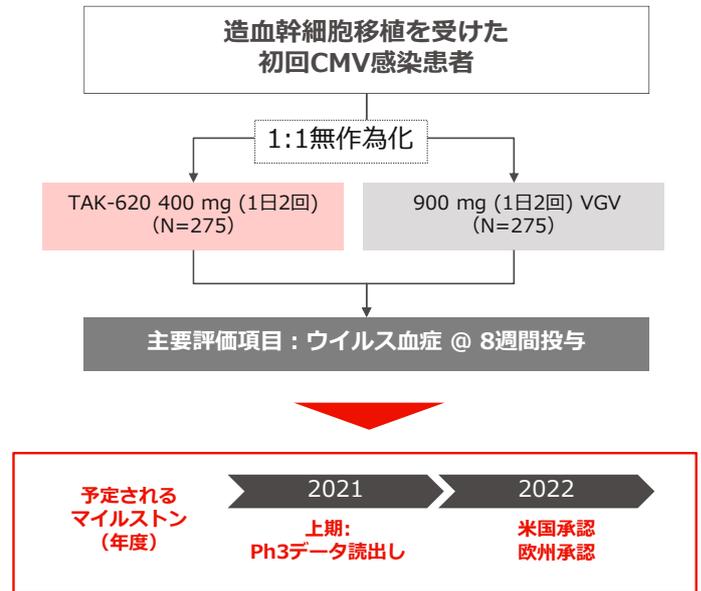
TAK-620 : 2つのピボタル試験が進行中 ; 最初の効能として 治療抵抗性または難治性CMV感染症での承認取得を2021年に予定



TAK-620臨床第3相試験303



TAK-620臨床第3相試験302



12

厳選した画期的プログラム



TAK-620

移植手術を受けた患者さんにおけるサイトメガロウイルス感染症に対する十数年ぶりの新規治療薬となる可能性。プロテインキナーゼUL97阻害薬

TAK-755

血栓性血小板減少性紫斑病に対するベストインクラスの治療薬となる可能性。遺伝子組換 ADAMTS13

TAK-607

早産児における合併症の予防に対して二十数年ぶりの新規薬物療法となる可能性。遺伝子組換 インスリン様成長因子-1

13

先天性および免疫性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の標準治療は効果が不十分で、死亡率が高く病態負荷が重い



先天性血栓性血小板減少性紫斑病 (cTTP)

- 治療必要量に達しない血漿の注入
- 脳、腎臓および心臓の虚血性傷害を依然として発症
- 長期予後は不良



免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (iTTP)

- 血漿交換 (PEX) 後の再発率は約30%
- 新規に上市された治療薬は再発率を低下させる一方、重大な限界を有する^{3,4}
 - 出血リスクの増加 :
 - 歯肉出血 18% vs. プラセボ1%
 - 鼻血 32% vs. プラセボ3%

治療対象患者数 (全世界) ^{1,2}	
cTTP	2,000 - 6,000
iTTP	5,000 - 18,000

1. グローバル主要市場 : 米国、欧州、カナダ、日本 および新興市場
 2. Haematologica September 2010 95: 1444-1447; 3. N Engl J Med 2019;380:335-46.; 4. N Engl J Med 2016; 374:511-522

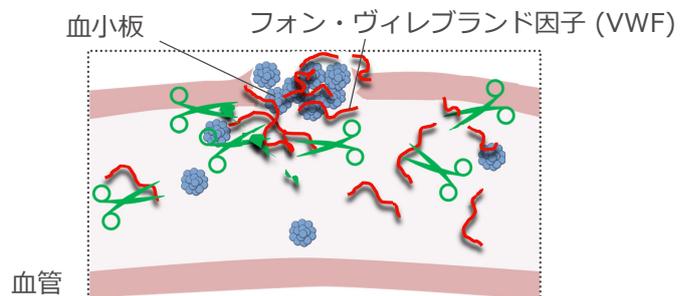
TAK-755はTTPの根本原因に直接作用



ADAMTS13の欠乏はTTPを引き起こす、TAK-755はその欠乏を補充する

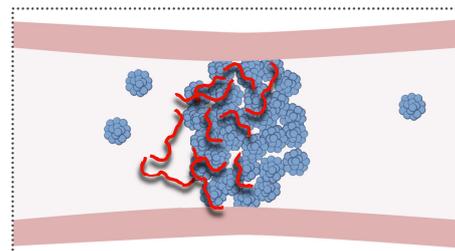
正常な血液凝固カスケード

ADAMTS13 :
 (別名 : フォン・ヴィレブランド因子切断酵素)
 血小板凝集と血液凝固を促すVWF重合体を切断



TTP

ADAMTS13の欠乏 :
 大きなVWF重合体の蓄積により微小血栓が形成される



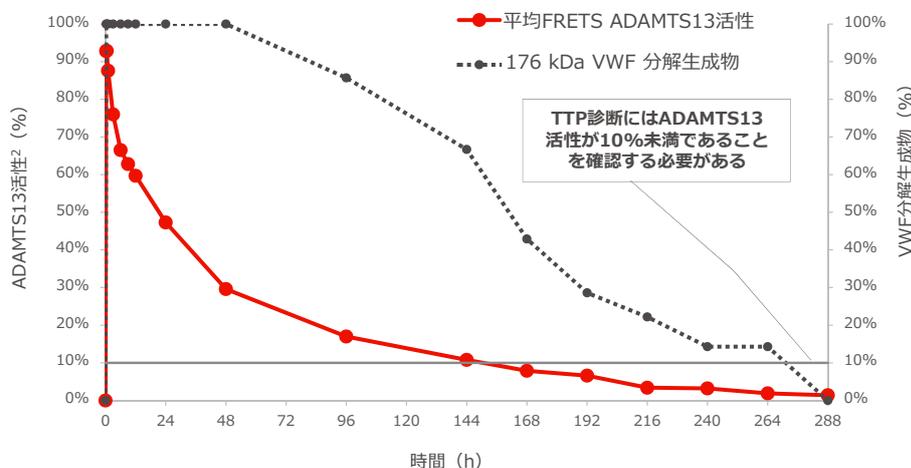
TAK-755 : TTPに対する画期的治療薬となる可能性



cTTPにおけるTAK-755の 非盲検、用量漸増、臨床第1相試験¹

TAK-755 40 IU/KG の 薬物動態プロファイルおよびVWF分解作用の薬力学

- cTTP患者15名に単回投与
- TAK-755は忍容性良好
- 抗ADAMTS13抗体は検出されず

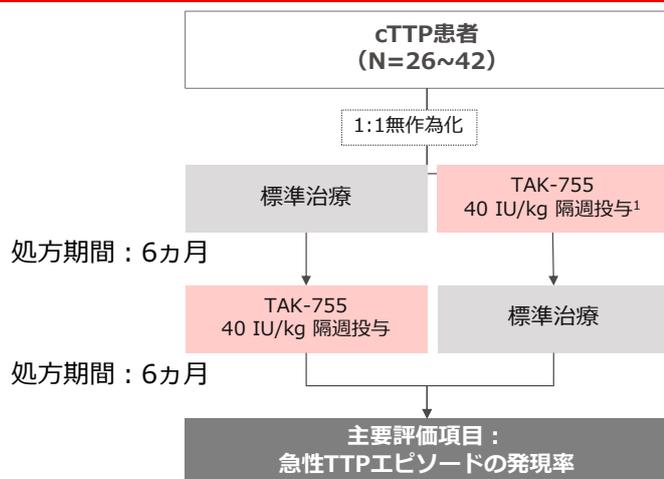


1. Blood 2017; vol. 130, number 19, 2055-63; 2. FRETs (蛍光共鳴エネルギー移動) を使用して測定

TAK-755 : 実施中の cTTP 臨床第3相試験



TAK-755の予防投与を評価する臨床第3相臨床試験

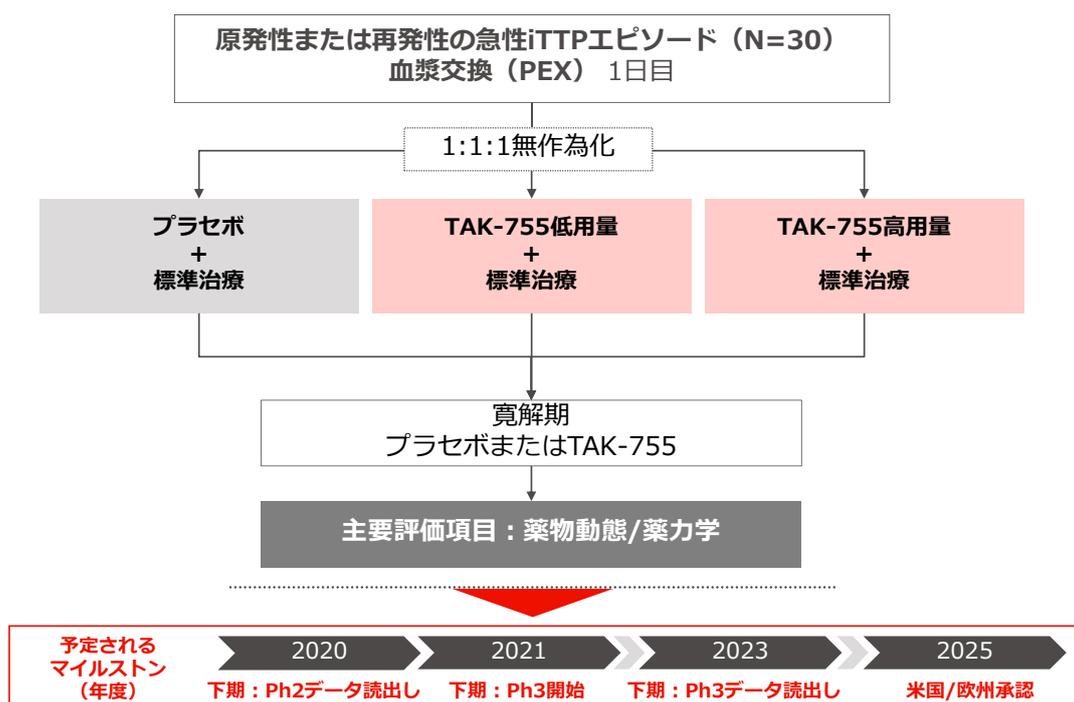


- 全ての患者は6カ月間のTAK-755継続投与ロールオーバー試験に参加する
- Ph3試験にはTAK-755を投与された急性cTTP患者のコホートが含まれている。患者は急性期治療終了後、予防試験に参加することができる



1. 臨床アウトカムに基づき、週1回単回投与への調整が要求される場合がある; 2. 欧州の初回申請時において小児データ要件の延期を求めることを計画しており、認められた場合には2023年に欧州での承認を見込む。

TAK-755 : iTTP 臨床第2相試験



18

厳選した画期的プログラム



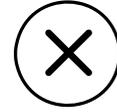
TAK-620	移植手術を受けた患者さんにおけるサイトメガロウイルス感染症に対する十数年ぶりの新規治療薬となる可能性。プロテインキナーゼUL97阻害薬
TAK-755	血栓性血小板減少性紫斑病に対するベストインクラスの治療薬となる可能性。遺伝子組換 ADAMTS13
TAK-607	早産児における合併症の予防に対して二十数年ぶりの新規薬物療法となる可能性。遺伝子組換 インスリン様成長因子-1

19

超早産児は多くの病態を伴う



全世界で
約8~9万人の超早産児
(妊娠28週未満) が誕生^{2,3}



早産児合併症
予防のための
治療薬なし

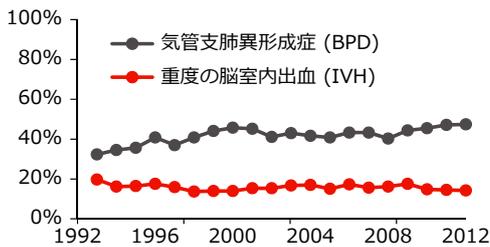


約40%に肺の合併症
脳および眼の病態に加え、
発達および学習にも悪影響
を及ぼす



乳児一人あたり
**入院費用は
約20万ドル⁴**

出生年別病態発症率 (%), 米国データ¹



1.Stoll B, JAMA, 2015;314(10): 1039-1051 ; 2.CDC ; 3.UNデータおよび公表情報 ; 4.Mowitz M et al. Co-occurrence and Burden of Complications of Prematurity Among Extremely Preterm Infants in the US AAP 2017 Poster 76

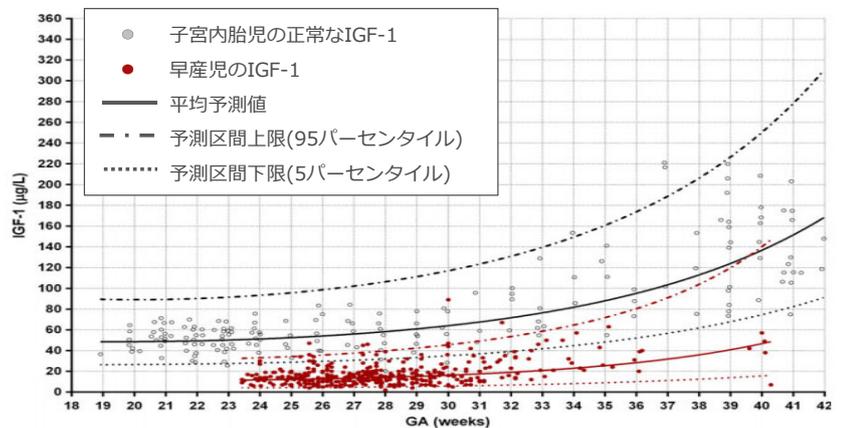
TAK-607 : 早産児に不足する胎児の成長因子IGF-1を補充



TAK-607 : IGF-1 / IGFBP-3¹複合体

- IGF-1は複数の臓器の発達に関与する、母親から供給される重要な胎児の成長因子
- 妊娠28週前に誕生した早産児では、IGF-1は低値もしくは欠失²
- TAK-607は非臨床モデルで肺の発達および脳血管系に有効であることを実証^{3,4}

IGF-1は早産児で低値²



1.組換えインスリン様増殖因子1 (rIGF-1) 、IGFBP-3-IGF結合タンパク質-3 ; 2.Hellstrom et al., Acta Paediatrica 2016 105, pp. 576-586; 3.Seedorf G et al. EAPS.Geneva 2016 (投稿準備中) ; 4.Ley D et al. jENS 2019

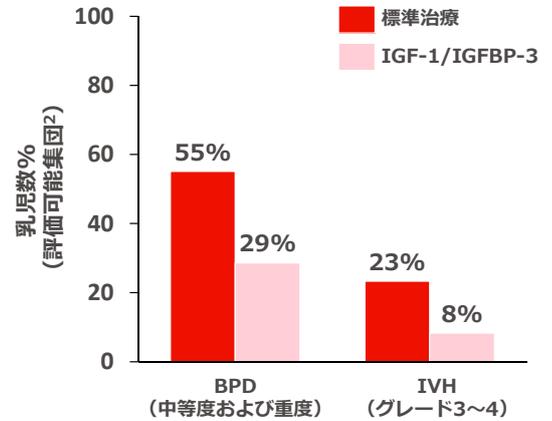
TAK-607 : 臨床第2相試験 用量の設定と評価項目の選定



ROP-2008-01: TAK-607の無作為化比較対照、臨床第2相試験

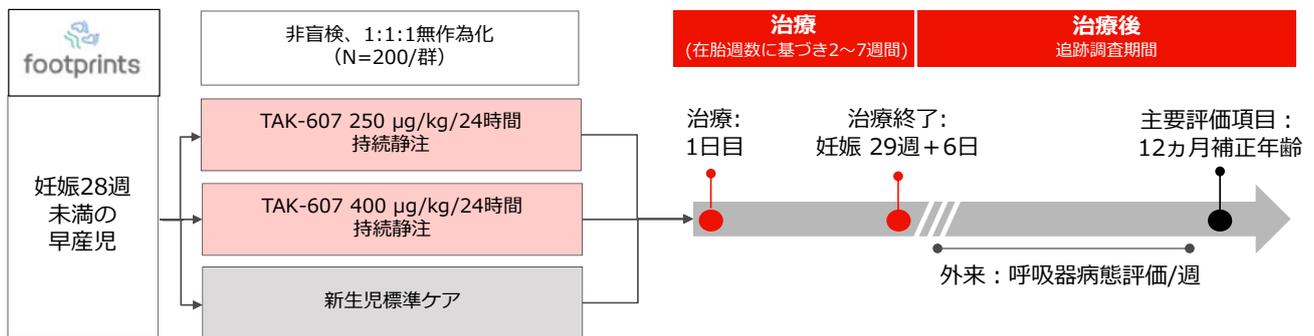
- 妊娠28週未満の早産児 (N=120)
- ITTおよび「評価可能」(IGF-1値の目標暴露量に達した40%の患者)の両集団でアウトカムを評価¹
 - 主要評価項目: 未熟児網膜症 (ROP) -達成せず
 - 事前に設定した副次的評価項目: 気管支肺異形成症 (BPD) の低減および脳室内出血 (IVH) でポジティブな傾向
- FDAよりファストトラック指定

TAK-607はBPDおよびIVHに作用²



1. 評価可能集団: IGF-1測定値がターゲットとした子宮内の値の範囲 (28~109 µg/L) の70%以上で、かつ、それが企図した治療期間の70%以上で見られた集団
2. Ley D, J Pediatrics, 2018

TAK-607 : 早産児における合併症の発症低減の検証を目的としてデザインされたFOOTPRINTS試験



主要評価項目: 補正年齢1歳までの酸素補給期間¹

予定されるマイルストーン (年度)

2019 上期: Ph2b開始

2023 上期: Ph2bデータ読出し

1. 酸素補給は次のいずれか一つの処置と定義: a) 21%超濃度の酸素吸入、b) 鼻インターフェースによる非侵襲的呼吸補助 (例: 持続的気道陽圧法、鼻カニューレなど)、c) 気管内チューブまたは気管切開を介した侵襲的呼吸補助 (機械的換気)

2019年度に達成した新規候補物質マイルストーンと、 2020年度までの重要なマイルストーン¹



ピポタル試験開始、承認



- ✖ オンコロジー
- ✖ 希少疾患
- ✖ ニューロサイエンス
- ✖ 消化器系疾患

✓ は既に達成したマイルストーンを示す

重要なデータ読み出し

1. 2019年11月14日時点の重要なマイルストーン候補。マイルストーン日は現在のデータに基づく推定で、変更の可能性がある
2. 承認申請試験となる可能性

希少疾患に変革と治癒をもたらす戦略



希少疾患におけるグローバルリーダーとして、
患者さんに画期的 (Transformative) 治療法および
治癒をもたらす (Curative) 治療法を提供することを目指す

画期的治療法

現在、治療選択肢が限定的
もしくは存在しない深刻な疾患
に変革をもたらす可能性のある
プログラム

治癒をもたらす治療法

単一遺伝子による希少疾患の
治療パラダイムを再定義する
アデノ随伴ウイルス遺伝子治療
の新たな早期パイプライン

ワールドクラスの遺伝子治療「エンジン」の構築



トップクラスの
GMP製造

遺伝子治療
AAV¹基盤技術

遺伝子治療
パイプライン



- ・ 肝臓での発現に関する高い能力
- ・ 中枢神経系での発現に関する新たな能力

タケダの疾患領域

非臨床開発

臨床開発

肝臓での発現

3つ以上の研究候補

次世代候補
血友病A

TAK-748
血友病B

TAK-754
血友病A

中枢神経系での発現

StrideBio
研究候補

StrideBio
フリードライヒ
運動失調症

TAK-686
ハンチントン病

1. アデノ随伴ウイルス

26

細胞療法に関する戦略を適用し、 遺伝子治療パイプラインを構築すべく能力を一元化



厳選した細胞療法に関する提携/買収

細胞療法から遺伝子治療へ

一元化した能力

- ・ ウイルスに関する専門性
- ・ 製造



今後の遺伝子治療提携に向けたフォーカス

1. 再投与を可能にする
2. 低用量化と生体内分布の増強
3. 新規の遺伝子輸送媒体

遺伝子治療
基盤技術

Ambys
MEDICINES
肝細胞を保護
または再生する
因子を送達

stridebio
中枢神経系での
生体内分布を増強した
キャプシド

Shire
買収

AAV関連技術および
製造基盤技術

27

1

希少疾患治療における
主導的役割をさらに
広げる能力、スケール、
および革新的な基盤技術

2

十分な治療を受けていな
い患者さんに対して、
標準治療を確立または
再定義する、画期的な
プログラムからなる
開発後期ポートフォリオ

3

単一遺伝子による
希少疾患の「治癒」を
目指し、遺伝子治療の
最先端の能力を構築中