



## タケダ・オンコロジー：革新的な細胞療法&がん免疫療法における新たな領域



クリス・アレント, PhD  
オンコロジードラッグディスカバリーユニット、ヘッド  
武田薬品工業株式会社  
東京  
2019年11月21日

Better Health, Brighter Future

## 根治を目的としたがん免疫療法のパイプラインが具体化



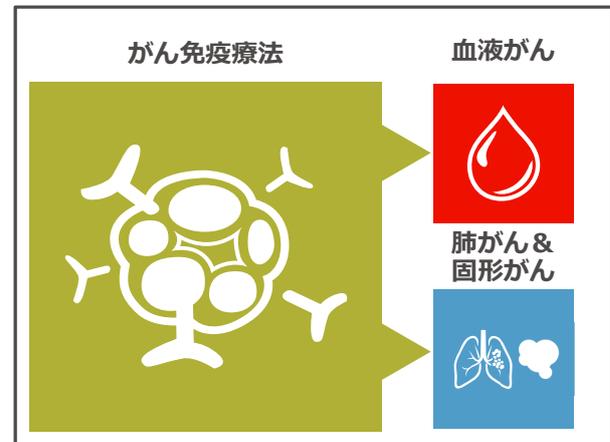
### ウェーブ 1

タケダのグローバルブランドを補完する新規候補物質

血液がん		<b>TAK-924</b> 2021年度承認予定
		<b>TAK-007</b> 2023年度承認予定
肺がん&固形がん		<b>TAK-788</b> 2021年度承認予定

### ウェーブ 2

がん免疫療法および細胞療法における主要なプラットフォーム



# パートナーシップが 当社の差別化された早期臨床パイプラインを推進



## 独自の パートナー シップ・ モデル



- 革新的な破壊力のあるプラットフォーム
- 「オープンラボ」モデルでの機敏性

## 差別化された ポート フォリオ

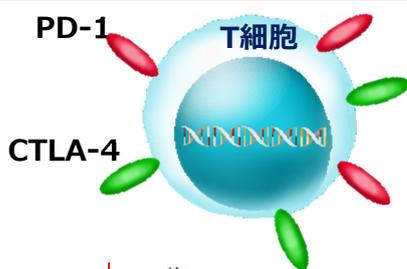


- 先天性免疫の活用
- 固形がんに着目

# がん免疫療法における最初のブレイクスルーはT細胞を標的



## T細胞チェックポイント阻害剤

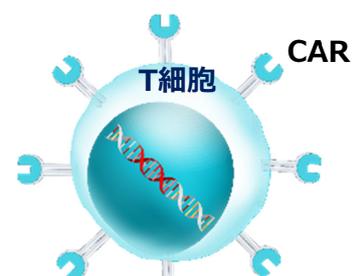
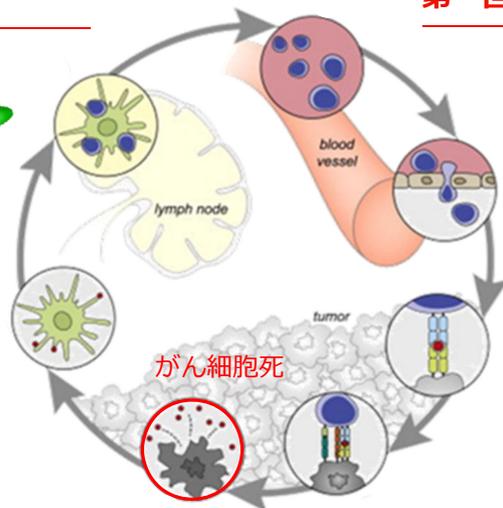


KEYTRUDA

OPDIVO  
(nivolumab)

YERVOY  
(ipilimumab)

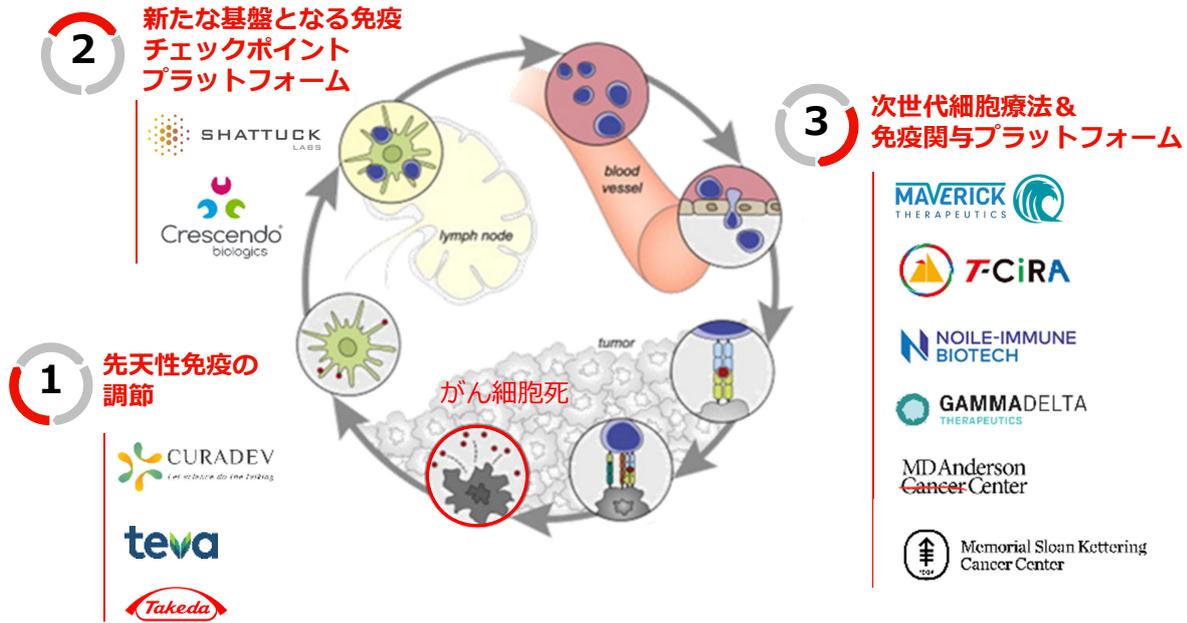
## 第一世代のCAR-T細胞療法



YESCARTA<sup>®</sup>  
(tisagenlecleumab)

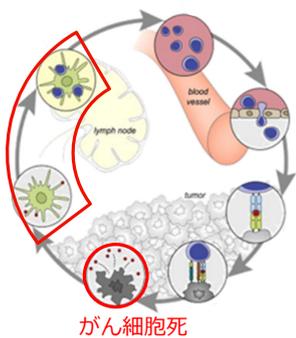
KYMRIAH<sup>™</sup>  
(tisagenlecleumab)

# がん免疫サイクルの新規機序に着目



出典：Chen & Mellman, *Immunity* 2013

## ① 先天性免疫調節を標的とした取り組みから現れた新たな強み



**高い  
アンメット  
ニーズ**

現在の免疫療法に対して難治性/  
奏功が認められない患者さん

**当社の  
差別化された  
アプローチ**

先天性免疫を利用した全身療法が、  
治療の対象となるがん腫を増やし、  
効果と持続性を増強する

プラットフォーム	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
STING アゴニスト	CURADEV • 先天性免疫を介した 適応免疫の活性化	TAK-676 (STINGアゴニスト) 標的化したSTINGアゴニスト	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████
SUMOylation	• 先天性免疫エンハンサー	TAK-981 TAK-981 (ADCC併用)	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████
Attenukine™	teva • 標的化した減弱IFN-α	TAK-573 (CD38-Attenukine) 次世代Attenukine	████████████████████ ████████████████████	████████████████████ ████████████████████

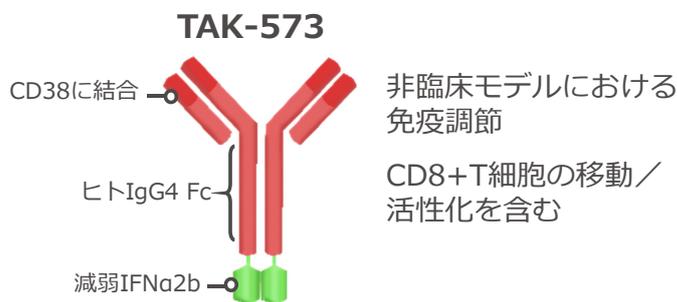
ADCC = 抗体依存性細胞傷害

☞ = ファーストインクラス | 5

# 1 ATTENUKINETMプラットフォームは直接的腫瘍細胞傷害と免疫調節の両方を誘発する



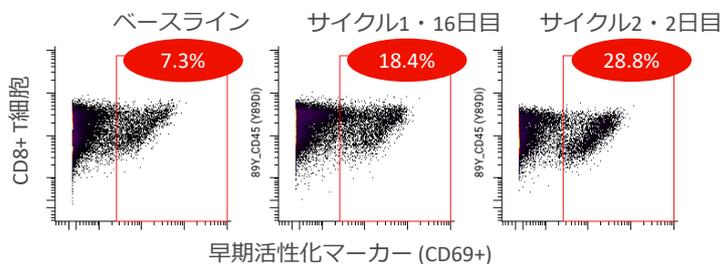
## 標的化した減弱I型インターフェロン（ペイロード）



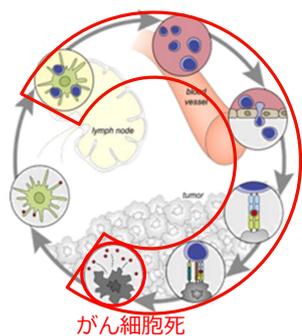
FPI = 最初の被験者の登録 R/R MM = 再発／難治性多発性骨髄腫  
 POM = 作用機序の検証

## R/R MMを対象とした実施中の臨床第1相試験におけるPOM

### 骨髄内のCD8+ T細胞の活性化



# 2 新たな基盤となる次世代の免疫チェックポイント調節療法

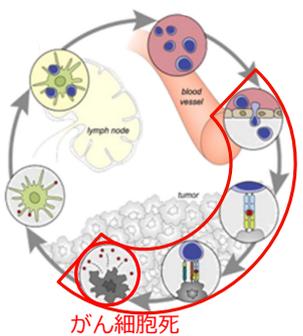


<b>高いアンメットニーズ</b>	現在のチェックポイント調節因子は大多数の患者で全生存期間を改善できず
<b>当社の差別化されたアプローチ</b>	治療の対象となるがん腫を増やし、効果を増強するようにデザインされた新規クラスのチェックポイント阻害剤

プラットフォーム	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
Humabody Vh	・ 独自の薬理作用	Concept 1 Concept 2		
アゴニスト指向性チェックポイント	・ 共阻害 & 共刺激	TAK-252/SL-279352 TAK-254/SL-115154		

Vh = 重鎖可変ドメイン

### 3 2020年度末までに 新規の5種類の細胞療法プラットフォームを臨床入りへ



**高い  
アンメット  
ニーズ**

現在のCAR-T細胞療法には大きな課題があり、また、固形がんに必要な効果がない

**当社の  
差別化された  
アプローチ**

新規の細胞プラットフォーム&エンジニアリングを活用して血液&固形がんにおける欠点に対応する

- 先天性免疫プラットフォーム**
- 腫瘍細胞傷害の複数の機序
  - 「既製品」(‘Off-the-shelf’)
  - 固形がんでの使用

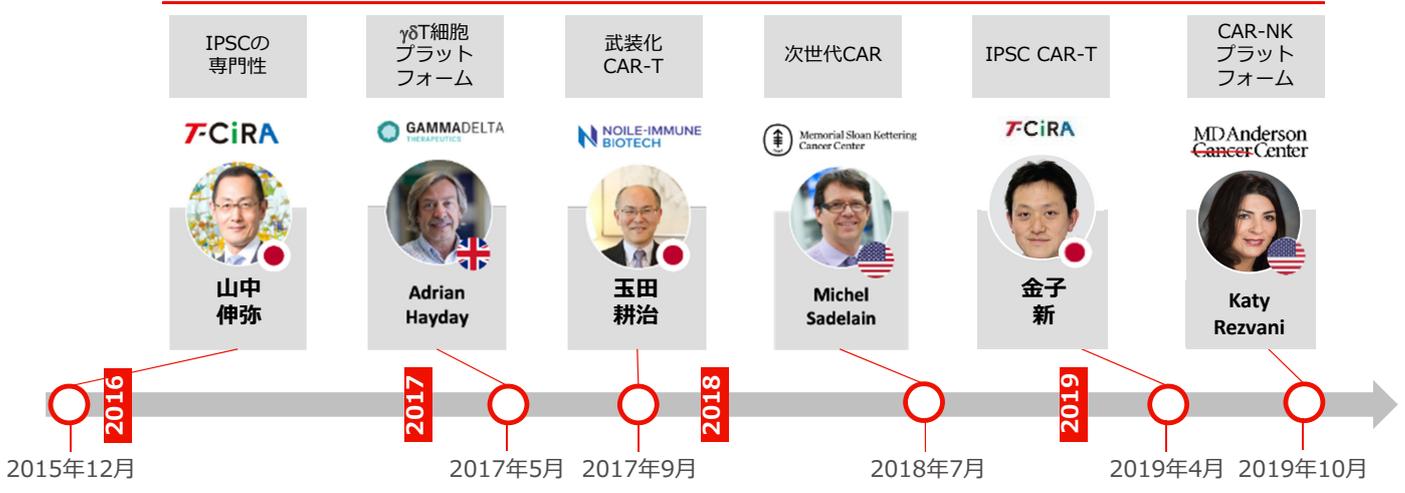


NK = ナチュラルキラー

### 3 優秀な革新者たちのネットワークが タケダのCell Therapy Engineをさらに加速



**最先端のエンジニアリング&細胞プラットフォーム**



★ **タケダの細胞療法  
トランスレーショナル・エンジン**

★ **初の臨床開発段階  
パートナーシップ**

IPSC = 人工多能性幹細胞    NK = ナチュラルキラー

サデレイン博士は次世代CARに関連する特許、MSKからタケダがライセンス導入した知的財産の共同発明者。これらのライセンス協定の結果、サデレイン博士およびMSKはこれらの研究活動に経済的利害関係を有する。

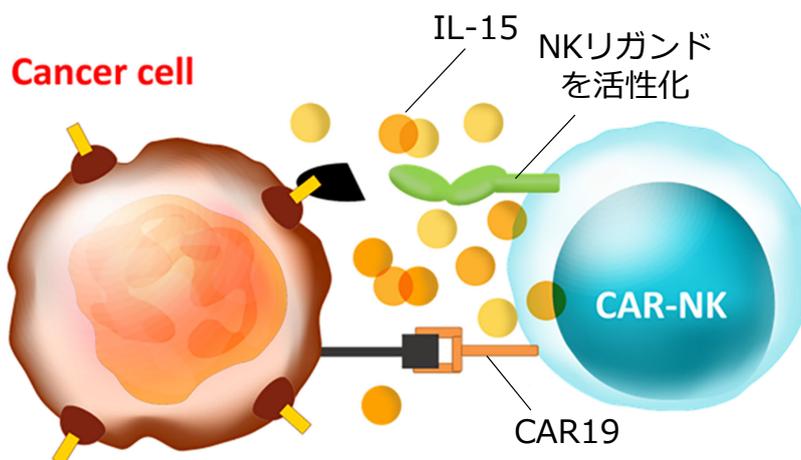
3 タケダは大きな変革をもたらす可能性のあるCAR-NKのパートナーシップに着手、2021年にピボタル試験開始の可能性



**NK CAR  
プラットフォーム  
フォーム**

複数の  
腫瘍細胞傷害機序

先天性免疫と  
適応免疫の増強作用



3 既製化された (“OFF-THE-SHELF”) 4種の新規CAR-NK療法を開発中



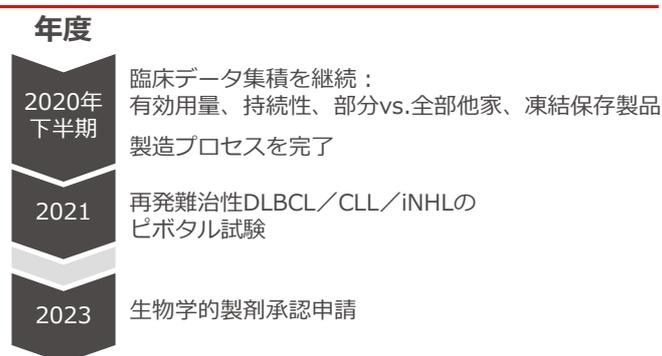
**患者さんの価値への提案**

すぐに投与でき、強い効果を安全に得られる、既製化されたCAR-NK療法は、外来およびコミュニティでの治療を可能にする

G7における初期の可能性 (CD19) *	
3L+ DLBCL	~8,000
3L+ CLL	~5,000
3L+ iNHL	~6,000

より早期の治療ラインへ移行できる可能性

**プラットフォーム価値の変曲点**



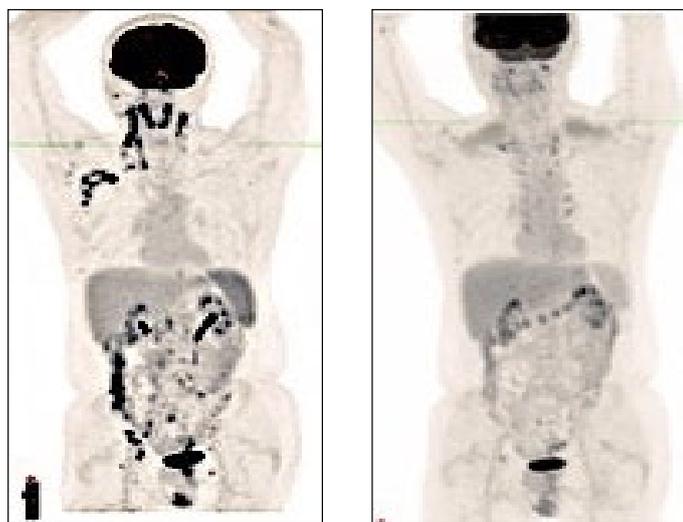
プラットフォーム	パートナー	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
CAR-NK (同種臍帯血)	MDAnderson Cancer Center Dr. Katy Rezvani	・ 非自家NK細胞療法	TAK-007 (CD19 CAR-NK) BCMA CAR-NK プラットフォームの拡大	→	→

→ = ファーストインクラス

CLL = 慢性リンパ球性白血病 DLBCL = びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 iNHL = 低悪性度非ホジキンリンパ腫  
\*規制当局による承認の結果、G7市場において初期に治療可能と想定する推定患者数

### ③ 最初の投与を受けた患者さんで劇的に完全奏効を示した

47歳の再発の形質転換DOUBLE-HIT  
(C-MYC / BCL-2) DLBCL男性患者

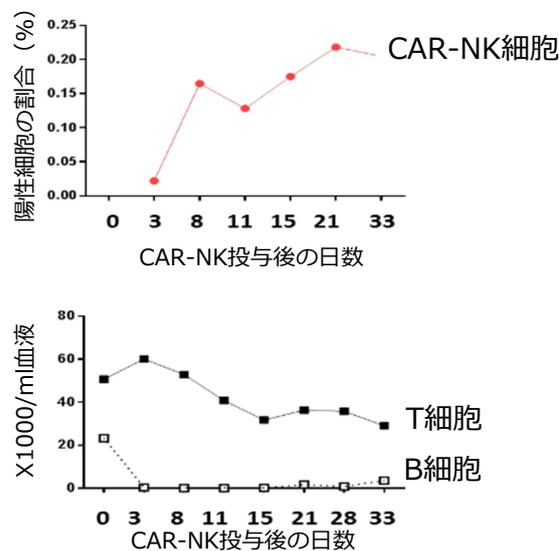


ベースラインの画像

CAR19-NK投与30日後

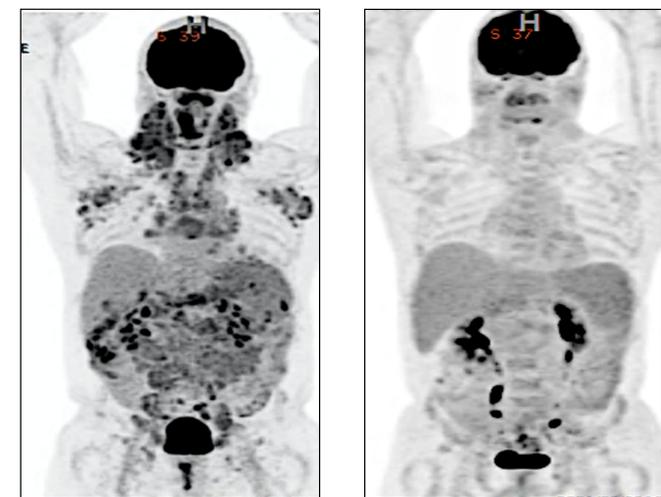
ケイティ・レスヴァニ博士 (MD Anderson Cancer Center) によるデータ

末梢血におけるCAR-NKと内在性T細胞  
およびB細胞の動態比較



### ③ 治療歴の多い患者における目覚しい奏効

61歳CLL/リヒターの形質転換男性患者  
(5ラインの治療歴)

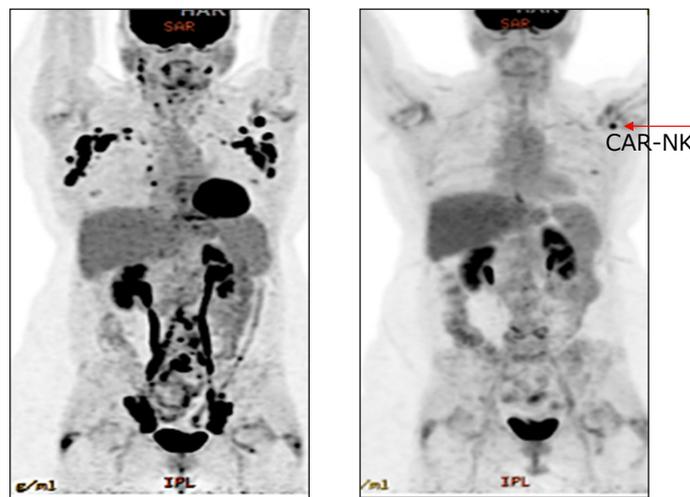


ベースラインの画像

CAR19-NK投与30日後

CLL = 慢性リンパ球性白血病 CR = 完全寛解 SD = 病勢安定  
ケイティ・レスヴァニ博士 (MD Anderson Cancer Center) によるデータ

60歳CLL/リヒターの形質転換女性患者  
(5ラインの治療歴)



ベースラインの画像

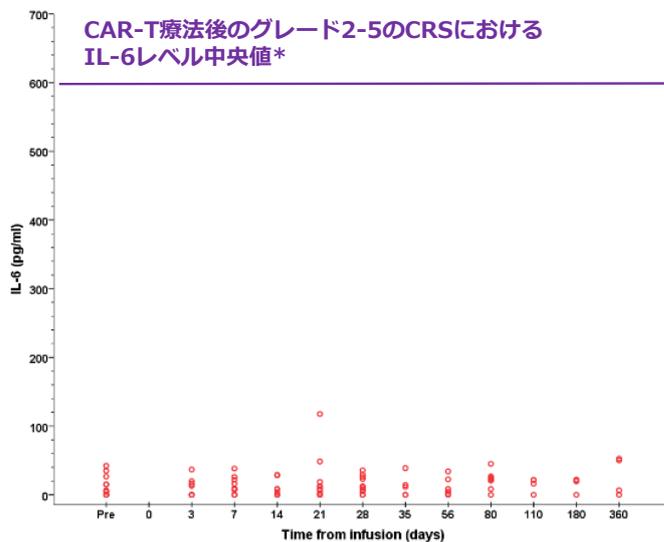
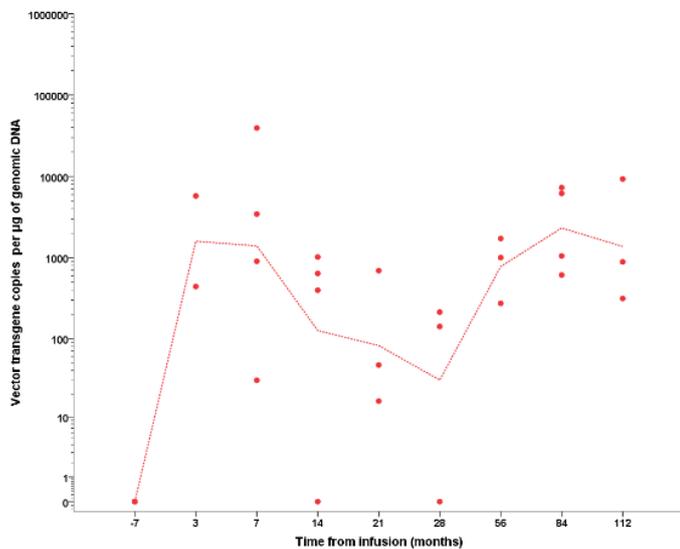
CAR19-NK投与30日後

リヒターの形質転換でCR、CLLでSD

### 3 CAR-NK細胞は患者の体内に残り、サイトカイン放出症候群（CRS）を引き起こさず

#### CAR-NK細胞は投与後4カ月間体内に残る

#### CAR-NK投与後のIL-6レベルから、CRSは示唆されず



\*Turtle et al. 2017  
ケイティ・レスヴァニ博士（MD Anderson Cancer Center）によるデータ

### 3 複数患者におけるCAR-NKの有効性&毒性

	診断	治療ライン	HLA適合	CRS / 神経毒性	完全奏功
用量レベル1	DLBCL - 再発形質転換double-hit	3 ASCTを含む	部分一致	無し	✓
	DLBCL - 難治性	7	部分一致	無し	PD
	CLL	4 イブルチニブおよびベネトクラクスを含む	部分一致	無し	✓
用量レベル2	CLL	4 イブルチニブを含む	部分一致	無し	PD
	CLL/リヒターの形質転換	5 イブルチニブを含む	部分一致	無し	✓* リヒター
	CLL/移行期CLL	5 イブルチニブおよびベネトクラクスを含む	部分一致	無し	✓
	CLL	4 イブルチニブを含む	部分一致	無し	✓
用量レベル3	DLBCL - 難治性	11 ASCTを含む	部分一致	無し	✓
	DLBCL - 再発形質転換double-hit	4 ASCTを含む	部分一致	無し	✓
	濾胞性リンパ腫 - 再発	4 ASCTを含む	不適合	無し	PD
	濾胞性リンパ腫 - 再発	4	不適合	無し	✓

CLL = 慢性リンパ球性白血病  
CRS = サイトカイン放出症候群  
DLBCL = びまん性大細胞型B細胞リンパ腫  
ASCT = 自家幹細胞移植  
HLA = ヒト白血球抗原  
PD = 病勢進行

\*リヒターにおける完全奏功

ケイティ・レスヴァニ博士（MD Anderson Cancer Center）によるデータ

### 3 速やかな臨床開発開始によってCell Therapy Engineが複数の「破壊的な」プラットフォームに関する知見を最大化



#### 2020年度末までに5件以上の臨床段階のプログラム

2019年度		2020年度	
✓	<b>TAK-007</b> MDAnderson Cancer Center 既製品 (Off-the-shelf) CAR-NK	<b>TAK-102</b> NOILE-IMMUNE BIOTECH サイトカイン + ケモカイン 武装化CAR-T	<b>CD19 1XX-CAR-T</b> Memorial Sloan Kettering Cancer Center 次世代CART シグナル伝達ドメイン
	<b>GDX012</b> GAMMADELTA THERAPEUTICS ガンマ-デルタ T細胞	<b>GCC CAR-T</b> Takeda 結腸直腸がん	

血液がん

固形がん

2021年度以降：その他の細胞療法候補

### 3 変革をもたらす可能性のある豊富な早期臨床オンコロジーパイプライン



プラットフォーム	作用機序	プログラム	非臨床	臨床第1相
STINGアゴニスト	CURADEV • 先天性免疫を介した適応免疫の活性化	TAK-676 (STING アゴニスト) 標的化したSTINGアゴニスト	██████████	██████████
SUMOylation	• 先天性免疫エンハンサー	TAK-981 TAK-981 (ADCC併用)	██████████	██████████
Attenukine™	teva • 標的化した減弱IFN-α	TAK-573 (CD38-Attenukine)	██████████	██████████
アゴニスト指向性チェックポイント	SHATTUCK LABS • 共阻害 & 共刺激	TAK-252 / SL-279353 TAK-254 / SL-115154	██████████	██████████
志賀様毒素A	tem • 新規細胞毒性ペイロード	TAK-169 (CD38-SLTA)	██████████	██████████
IGN 毒素	immun-gen • 固形がんを標的とする抗体薬物複合体 (ADC)	TAK-164 (GCC-ADC)	██████████	██████████
Conditional T細胞engagers	MAVERICK THERAPEUTICS • 新規の固形がんプラットフォーム	MVC-101 (EGFR COBRATM)	██████████	██████████
細胞療法プラットフォーム	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NOILE-IMMUNE BIOTECH, MDAnderson Cancer Center, GAMMADELTA THERAPEUTICS • 既製品 ('Off-the-shelf') 細胞療法	TAK-007 (CD19 CAR-NK) <b>2020年度末までに5種類の細胞療法を臨床入り</b>	██████████	██████████

**標的未公表**

血液がん 固形がん

→ = ファーストインクラス

# 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<sup>1</sup>



## ピボタル試験開始、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

# サマリー



# 1

非臨床&早期臨床  
パイプラインの  
完全なる変換

# 2

先天性免疫&  
細胞療法を利用した  
がん免疫療法に  
おける差別化された  
ビジネスチャンス

# 3

近い将来において、  
複数プログラムによる  
相乗的な効果により  
固形がんにおける  
R&Dを加速