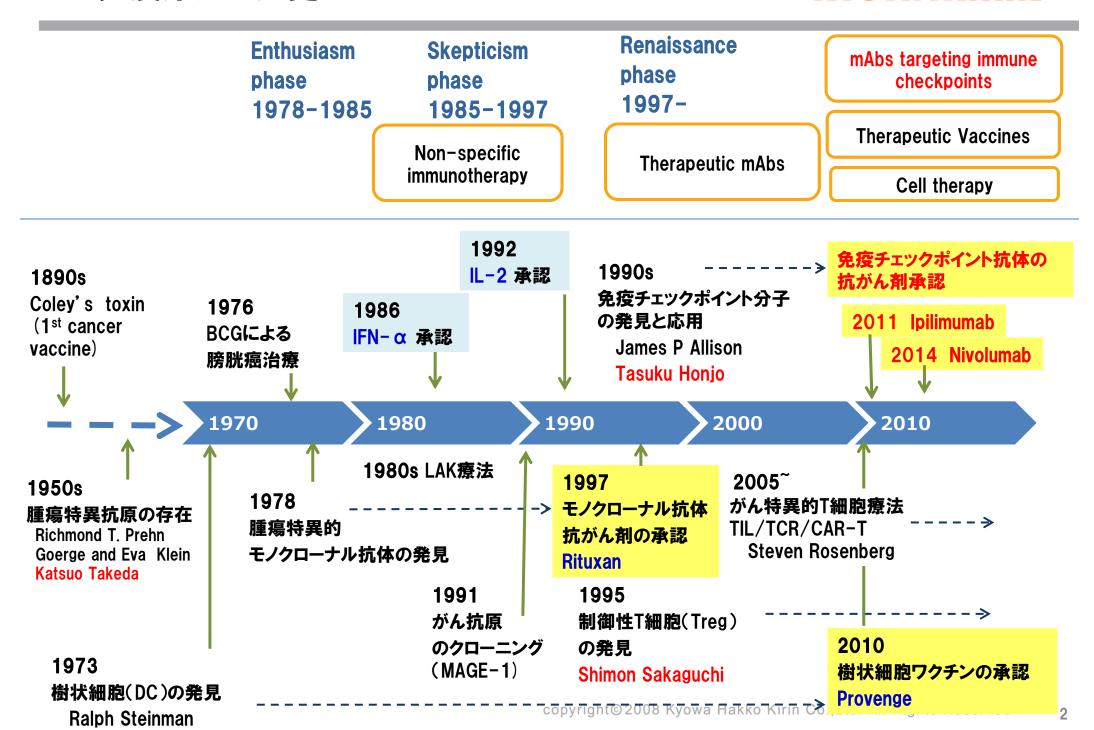


演題2.

協和発酵キリンのがん免疫療法における可能性

がん免疫療法の歴史

KYOWA KIRIN



腫瘍免疫成立へのサイクル



2 Priming and activation

リンパ節

1 Cancer antigen presentation

腫瘍

3 Recognition and killing of cancer cells

Nature, 2011:480:480-9 より改変

腫瘍環境における免疫回避のメカニズム

KYOWA KIRIN

2 Priming and activation

T-細胞活性化の抑制

腫瘍抗原提示の低下

1 Cancer antigen presentation

リンパ節

T-細胞不活化(anergy)

腫瘍

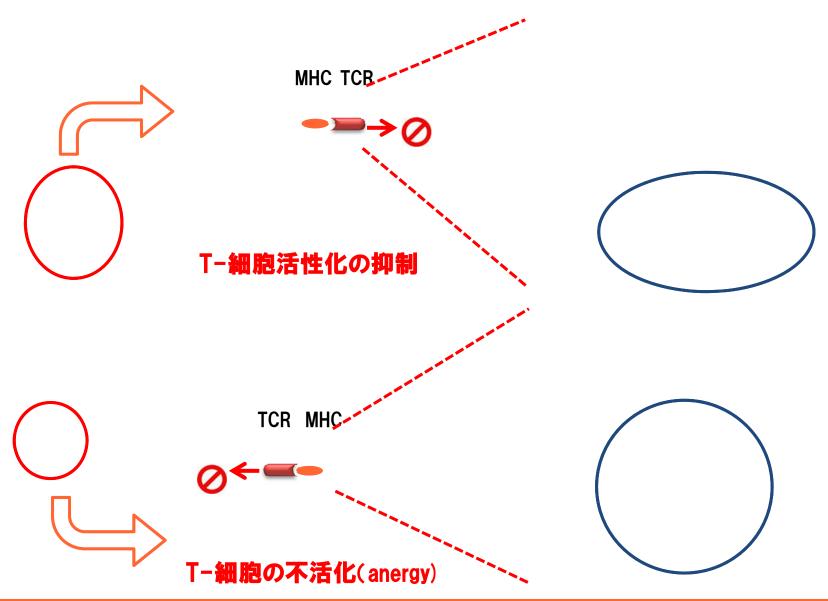
3 Recognition and killing of cancer cells

Nature, 2011:480:480-9 より改変

免疫チェックポイント抗体による腫瘍免疫抑制解除

KYOWA KIRIN

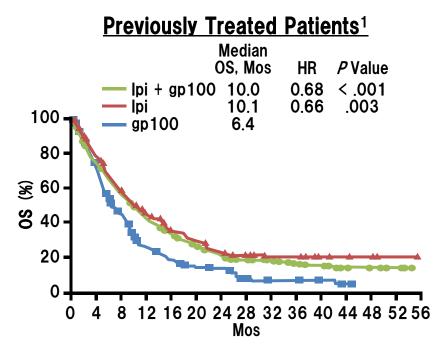
N Engl J Med. 2012;366:2517-19

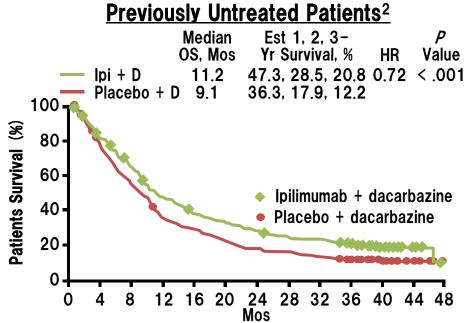


T細胞免疫の負の制御(免疫チェックポイント)をブロックするとブレーキが解除され、 腫瘍免疫が活性化される



CTLA4抗体(Ipilimumab)





- 1. Hodi FS, et al. N Engl J Med. 2010;363:711-723.
- 2. Robert C, et al. N Engl J Med. 2011;364:2517-2526.

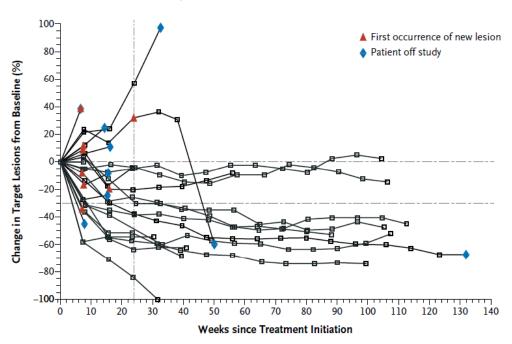
転移性メラノーマ患者に対して延命効果を示す

免疫チェックポイント抗体の臨床効果

KYOWA KIRIN

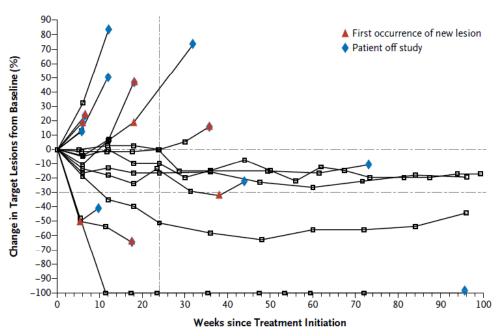
PD-1抗体 (Nivolmab)

Topalian SL. et al. N Engl J Med. 2012;366:2443-54.



PD-L1抗体 (BMS-936559)

Brahmer JR, et al. N Engl J Med. 2012;366:2455-65.



Before Treatment



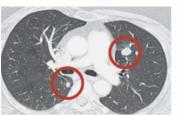
13 Month



Before Treatment



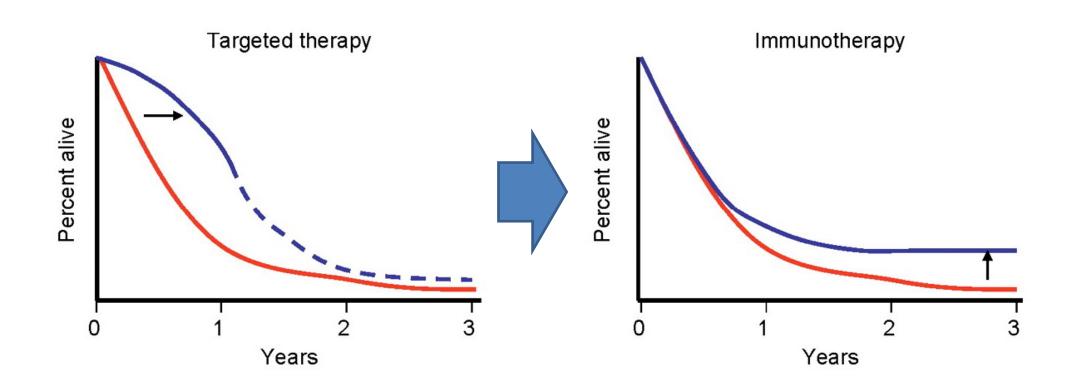
3 Months



10 Months



進行性メラノーマに対する抗PD-1、抗PD-L1抗体療法の効果



一時的な腫瘍縮小や病態進行の延長ではなく、長期延命効果が期待できる

CTLA4抗体、PD1/PDL1抗体の開発状況

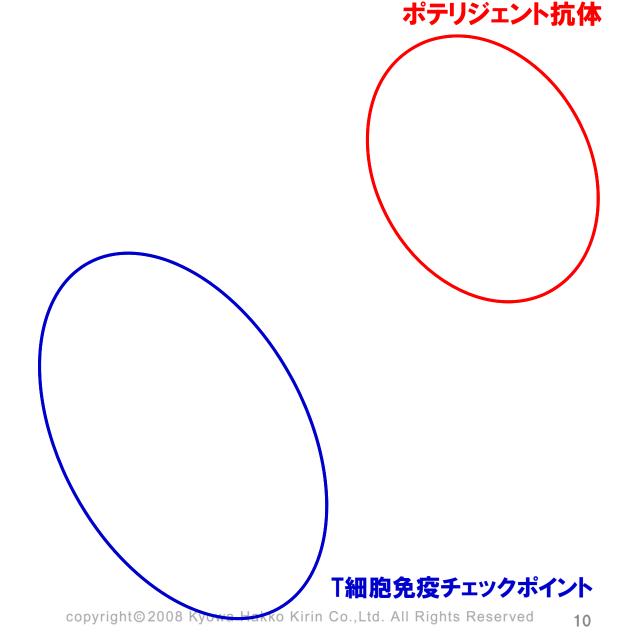


Anti-CTLA4						
Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	IgG1	Launch			
Tremelimumab	Medimmune/AstraZeneca	IgG2	Phase 3			
Anti-PD-1						
Nivolumab	Bristol-Myers Squibb Medarex / Ono	IgG4	Launch			
Pembrolizumab / MK-3475	Merck	IgG4 (humanized)	Launch			
Pidilizumab	CureTech	IgG1	Phase 2			
AMP-224	GlaxoSmithKline	PD-1/B7 Fc fusion	Phase 1			
AMP-514	MedImmune/AstraZeneca		Phase 1			
Anti-PD-L1						
MPDL3280A	Genentech/Roche	IgG1 (Engineered)	Phase 3			
Duvalumab / MEDI-4736	MedImmune / AstraZeneca	IgG1 (Engineered)	Phase 3			
MSB-0010718C	Merck Serono	IgG4	Phase 1			
BMS-936559	Bristol-Myers Squibb	IgG4	Phase 1			

腫瘍細胞へのダイレクトな作用

免疫機能を介した抗腫瘍効果

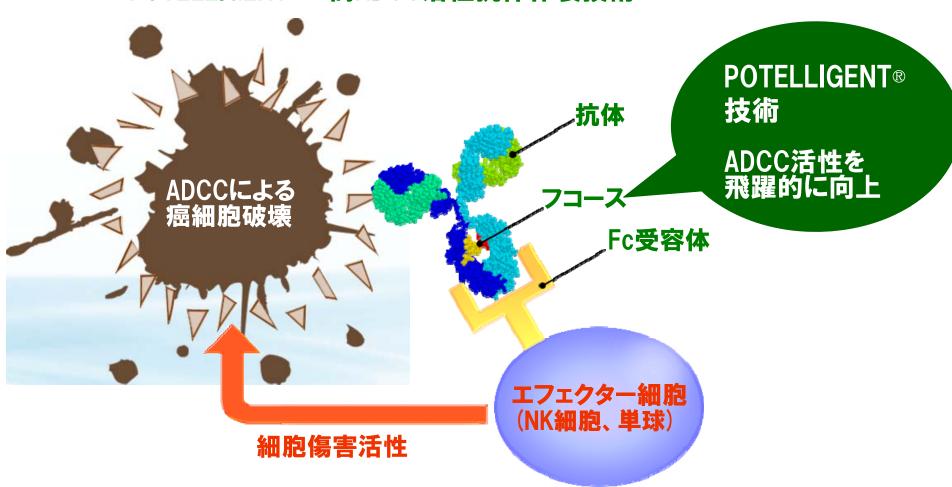
腫瘍環境(血管、ストローマ)への作用



ADCC活性:抗体がエフェクター(免疫)細胞を介して、

標的細胞(癌細胞など)を殺傷する活性

POTELLIGENT®=高ADCC活性抗体作製技術



免疫系細胞と腫瘍細胞のインターラクションを活用した抗体創薬

ポテリジオ®: 製品概要

KYOWA KIRIN

- ポテリジオ®点滴静注 20mg 一般名:モガムリズマブ(遺伝子組換え)
- > 承認·発売:

2012年3月30日 医薬品製造販売承認 2012年5月29日 薬価収載・即日発売





➢ 適応症:

「再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)」 「再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)」* 「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)」*

*: 2014年3月17日、適応追加承認

> 用法·用量:

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量 1mg/kgを1週間間隔で8回点 滴静注する。

作用メカニズム/特徴:

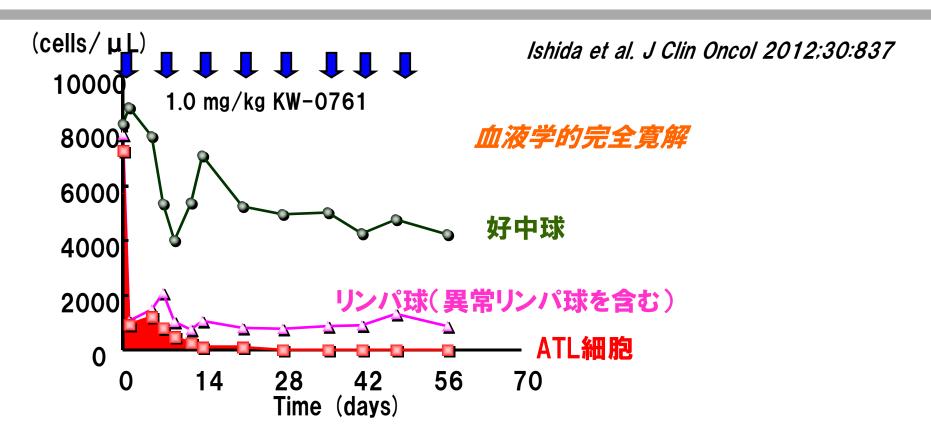
- 抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)により標的分子CCR4を発現する細胞を破壊するヒト化 lgG1モノクローナル抗体。
- 遺伝子工学/糖鎖工学技術により糖鎖中のフコース含量を低下させてADCC強化を図るポテリジェント技術を応用。

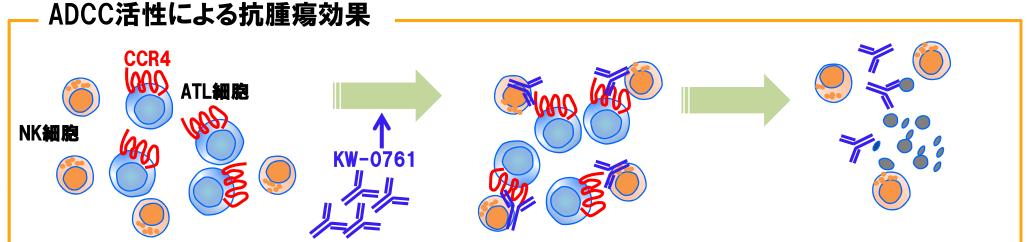
病 型	CCR4発現頻度				
前駆T細胞腫瘍					
前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫	0 / 4 (0%)				
成熟T細胞およびNK細胞腫瘍					
節外性鼻型NK/T細胞リンパ腫−鼻型	1 / 27 (3.7%)				
菌状息肉症	7/ 17 (41.2%)				
未分化大細胞型リンパ腫-ALK陽性(ALCL, ALK+)	1 / 24 (4.2%)				
未分化大細胞型リンパ腫-ALK陰性(ALCL, ALK-)	8 / 12 (66.7%)				
末梢性T細胞リンパ腫 非特異型(PTCL-NOS)	19 / 50 (38.0%)				
血管免疫芽球型T細胞リンパ腫(ALT)	8 / 23 (34.8%)				
ATL	91 / 103 (88.3%)				
その他のT細胞およびNK細胞腫瘍	5 / 12 (41.7%)				
ホジキンリンパ腫					
古典的ホジキンリンパ腫	10 / 42 (23.8%)				

Clin Cancer Res 2003: 9: 3625, Clin Cancer Res 2004: 10: 5494, Leukemia 2006: 20: 2162

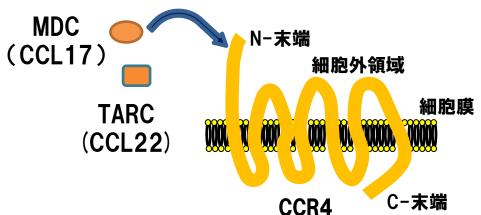
ATL臨床試験での効果(臨床第||相試験 代表例A)

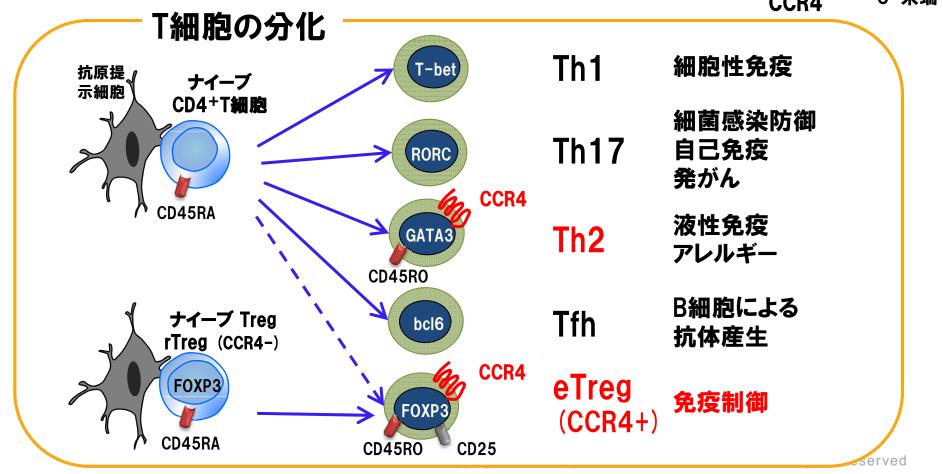
KYOWA KIRIN

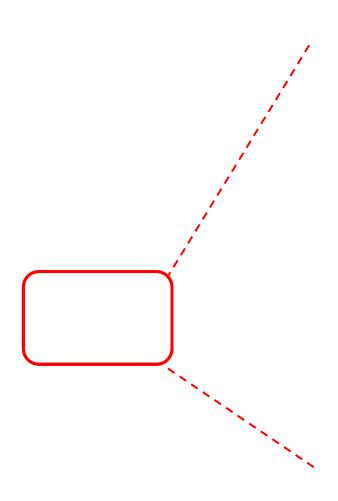




- CCケモカイン受容体4 (7回膜貫通型 Gタンパク質共役受容体)
- リガンドは2種類 (TARC/CCL17、MDC/CCL22)
- Th2、Treg(免疫制御性T細胞)の制御に関与



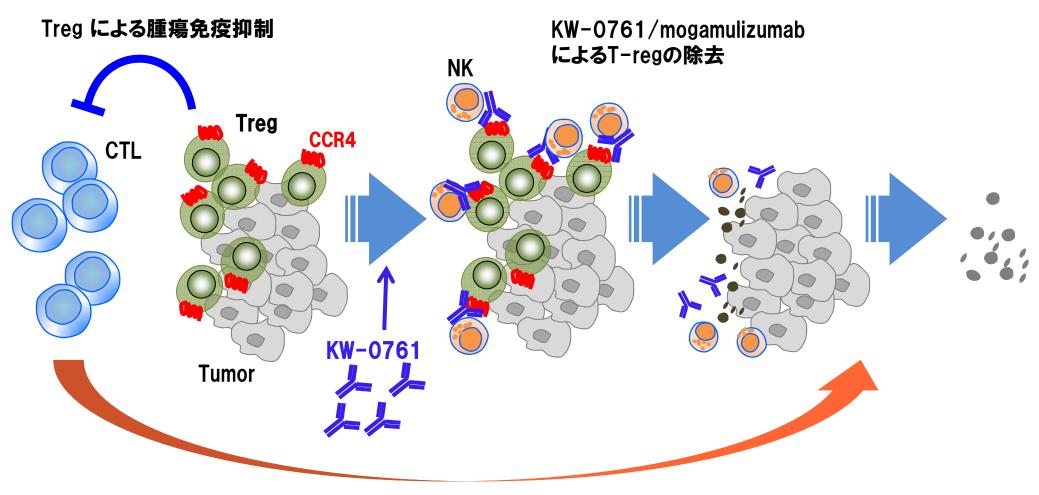




Shevach EM, Nature Medicine, 2004; vol10: 900-901.

Mogamulizumabによる腫瘍免疫活性化作用





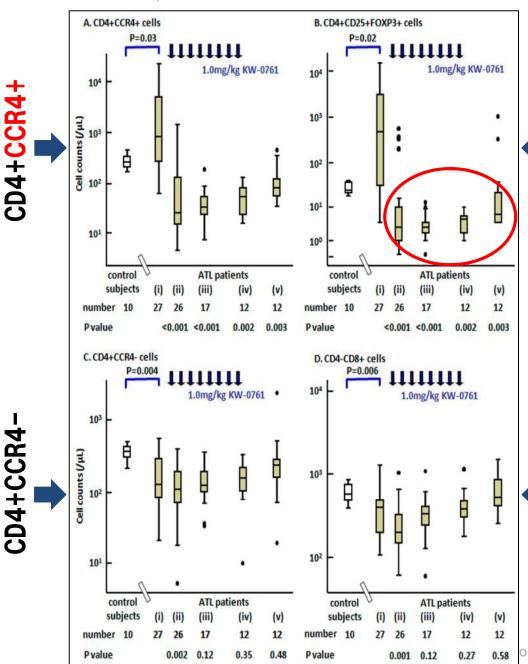
CTLによる抗腫瘍活性

CCR4発現Treg細胞の除去によって抗腫瘍免疫の活性化が期待できる
→ 免疫チェックポイント抗体とは異なるメカニズム

臨床試験においてT-reg細胞への作用が確認されている KYOWAKIRIN

CD4+CD25+F0XP3+

Ishida et al. J Clin Oncol 2012:30:837-42



ATL患者 Phase II試験における 末梢血T細胞画分に対する mogamulizumabの作用

CCR4陽性(CD4+) T細胞の選択的 減少

Treg 細胞(CD4+CD25+FOXP3+) の減少

- iust before the first KW-0761 infusion
- iust before the second infusion
- just before the fifth infusion
- 1 week after the eighth infusion
- 4 months after the eighth infusion

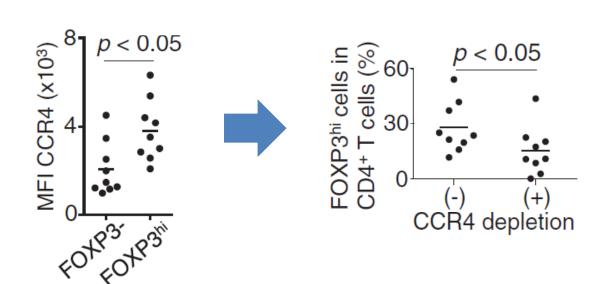
CCR4抗体によるTreg細胞除去と抗腫瘍免疫活性化



PNAS | October 29, 2013 | vol. 110 | no. 44 | 17945–17950

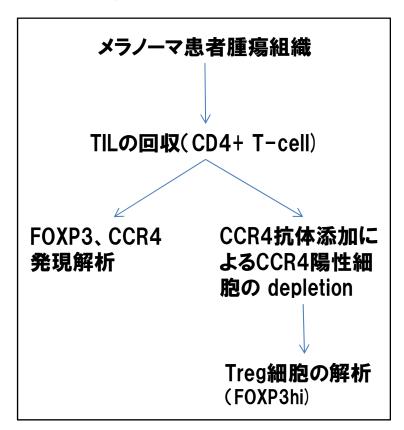
Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans

Daisuke Sugiyama^a, Hiroyoshi Nishikawa^{a,1}, Yuka Maeda^a, Megumi Nishioka^{a,b}, Atsushi Tanemura^b, Ichiro Katayama^b, Sachiko Ezoe^c, Yuzuru Kanakura^c, Eiichi Sato^d, Yasuo Fukumori^e, Julia Karbach^f, Elke Jäger^f, and Shimon Sakaguchi^{a,1}



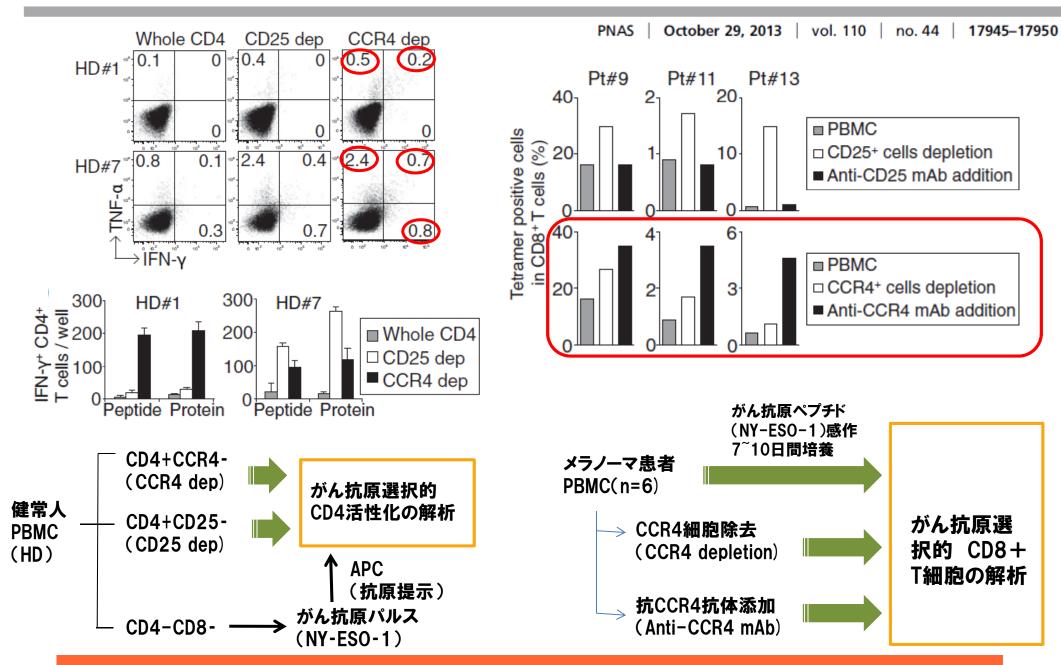
メラノーマ患者の腫瘍組織中に 浸潤しているT細胞(TIL)は CCR4発現が高い

CCR4抗体処理(in vitro) によって Treg 細胞が減少する



CCR4抗体によるTreg細胞除去と抗腫瘍免疫活性化

KYOWA KIRIN



Treg細胞除去によってがん抗原選択的なT細胞活性化がみられる

Mogamulizumabの価値最大化に向けて、固形癌を対象に 抗PD-L1抗体 MEDI4736 および 抗CTLA-4抗体 Tremelimumab との併用療法

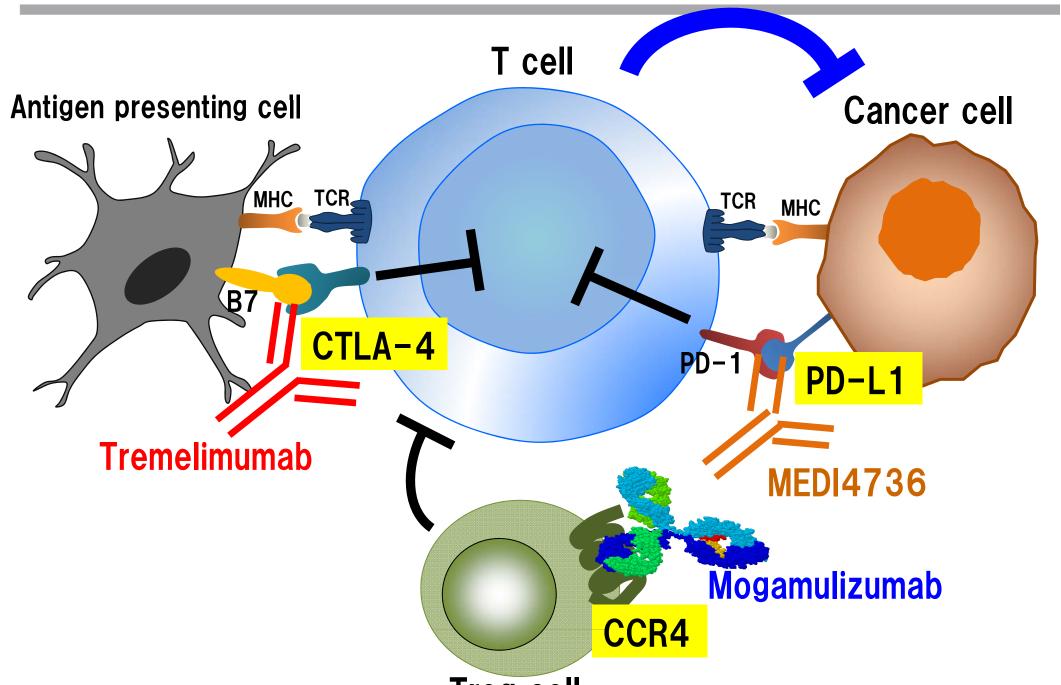
KYOWA KIRIN

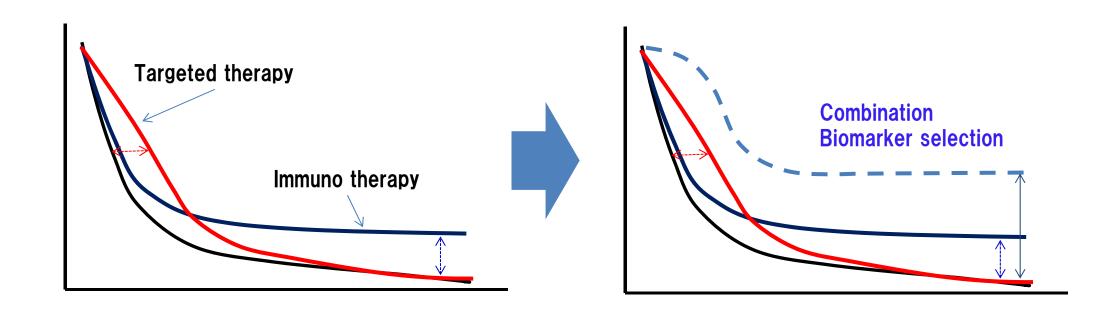
KW-0761/mogamulizumab anti-CCR4



MEDI4736 anti-PD-L1 Tremelimumab



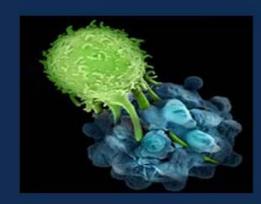




腫瘍免疫療法の組み合わせによって、さらなる延命効果が期待できる

Immunotherapy – The Beginning of the End for Cancer: Transforming Cancer into Chronic Disease

"Immunotherapies will likely become the treatment backbone in up to 60% of cancers over the next 10 years compared with <3% today."



Andrew Baum MD: Citi Research/ Citigroup Global Markets

PRESENTED AT:

ASCO

50 ANNUAL
MEETING
SCIENCE & SOCIETY



Wall Street Journal, Oct 2013

BIOPHARMA, Immuno-Oncology: The Future of Cancer Treatment Is Now

臨床開発中の腫瘍免疫薬剤



	Name	Companies	Target	Indications	Phase
Ch	Ipilimumab	BMS	CTLA4	Metastatic melanoma, solid tumors	Launch
	Tremelimumab	MedImmune/AZ	CTLA4	Mesothelioma, solid tumors	3
	Nivolumab	BMS/Medarex/Ono	PD-1	NSCLC, Melanoma, RCC, solid tumors	Launch
	Pembrolizumab	MSD	PD-1	NSCLC, Melanoma, solid tumors	Launch
	CT011	CureTech	PD-1	Solid tumors	2
eck	AMP514	MedImmune/AZ	PD-1	Solid tumors	1
og	MPDL3280A	Genentech/Roche	PD-L1	Solid tumors	3
Ē	MEDI4736	MedImmune/AZ	PD-L1	Solid tumors	2
Checkpoint Inhibitors	BMS936559	BMS	PD-L1	Solid tumors	1
bit	MSB-0010718C	Merck Serono	PD-L1	Solid tumors	1
STC	AMP224	GSK	PD-L2	Multiple cancers	1
	MGA271	Macrogenics	B7H3	Solid tumors	1
	IMP321	Immutep	LAG3?	Multiple cancers	1
	BMS-986016	BMS	LAG3	Multiple cancers	1
	Lirilumab	BMS/Innate	KIR	AML, multiple tumors	2
Co-Stimulators	BMS663513	BMS	4-1BB	Solid tumors	1/2
	PF05082566	Pfizer	4-1BB	Lymphoma, solid tumors	1
	CDX1127	Celldex	CD27	Multiple cancers	1
	AntiOX40	Providence H&S	OX40	Prostate cancer	2
	MEDI6469	MedImmune/AZ	OX40	Solid tumors	1
	-	Roche	OX40		
	TRX518	GITR. inc	GITR	Solid tumors	1
	MK-4166	MSD	GITR	Solid tumors	1
	CP-870,893	VLST	CD40	Multiple cancers	1
IO Fac	INCB 24360	Incyte	IDO	OC, melanoma, multiple tumors	2
	Indoximod	Newlink	IDO	BC, CRPC, PanC, glioma, solid tumors	2
Facilitators	NLG919	Newlink	IDO	Solid tumors	1
tors	KW-0761	КНК	CCR4	Multiple cancers	Launch

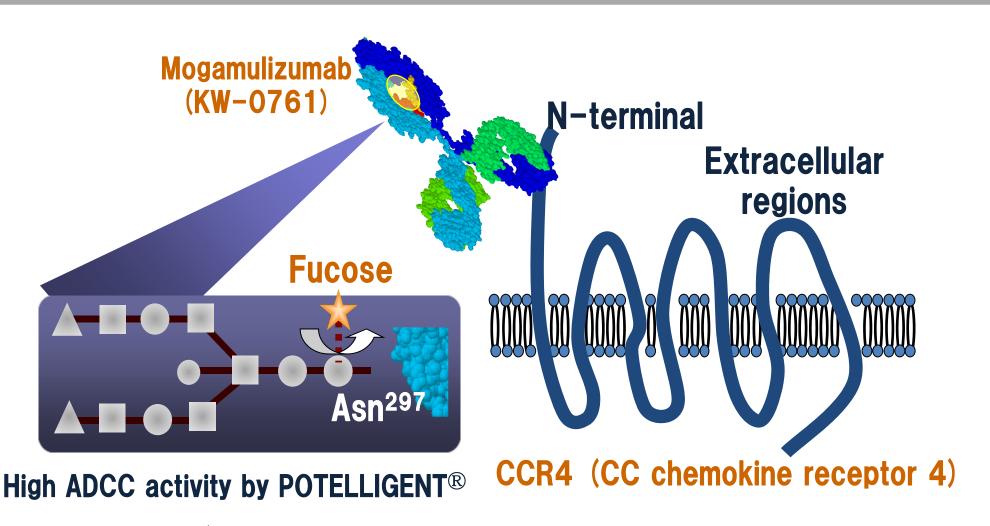
- ◆ 免疫チェックポイント抗体(CTLA4、PD-1/PD-L1抗体)の臨床開発成功に より、腫瘍免疫療法が長期延命効果に繋がるがん治療として注目を集めている。
- ◆ KHKは免疫系細胞とがん細胞のインターラクション(ADCC活性)を活用した、 ポテリジェント技術を軸とした抗体創薬に取り組んできた。
- ◆ ポテリジオ®(ポテリジェント型 抗CCR4抗体)は、CCR4陽性のT細胞リンパ 腫を対象疾患として上市された。
- ◆ CCR4は免疫制御性T細胞(Treg)にも発現している。Tregは腫瘍環境において 免疫抑制にはたらいているため、ポテリジオ®はTreg細胞の除去を介して、腫 瘍免疫活性化作用が期待できる。
- ◆ T細胞リンパ腫の臨床試験においても、ポテリジオ®によるTreg細胞画分の減少が確認されている。
- ◆ ヒト試料(健常人、メラノーマ患者)を使った免疫学的な解析より、ポテリジオ[®]による腫瘍浸潤Treg細胞の除去やTreg除去に伴う腫瘍選択的T細胞活性化が 確認されている。
- ◆ 腫瘍免疫薬の併用により、今後がん治療のパラダイムシフトが期待されている。 ユニークな位置付けの抗腫瘍免疫パイプラインとして、他社とのパートナリン グを含めポテリジオ®の開発を進めていく。



Q & A session



APPENDIX

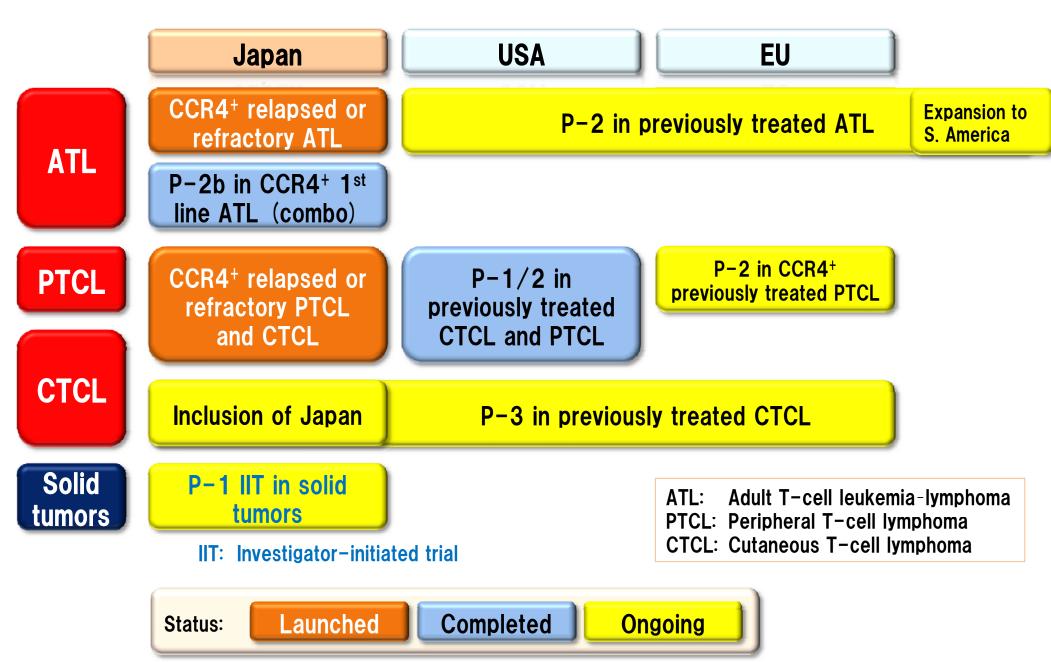


- Launched for r/r CCR4-positive ATL and PTCL in Japan
- Supplemental BLA for untreated CCR4-positive ATL combo with chemotherapy
- Pivotal Global Phase III for r/r CTCL in the US, Japan and EU
- Investigator initiated Phase I study for r/r solid tumor in Japan and the US

Worldwide Development Status of Mogamulizumab

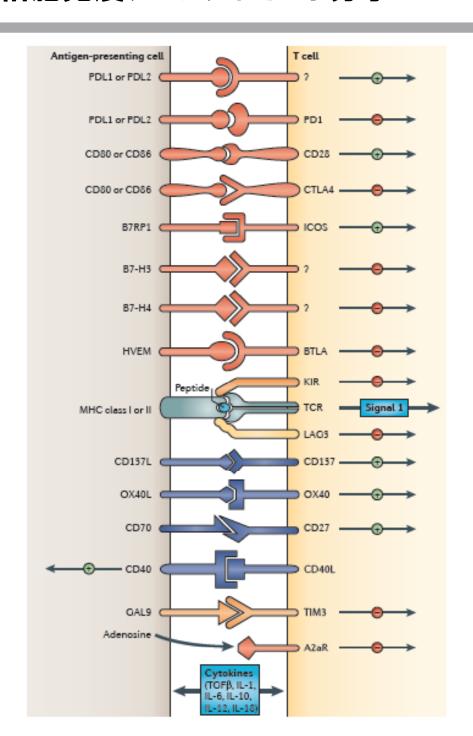
(as of May 2014)





T細胞免疫チェックポイント分子



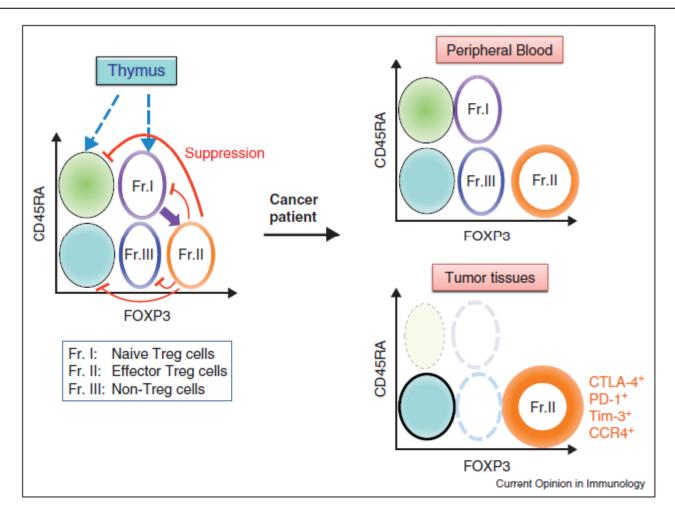


Pardoll DM, Nature Rev Cancer. 2012: vol12: 252-264.



Current Opinion in Immunology 2014, 27:1-7

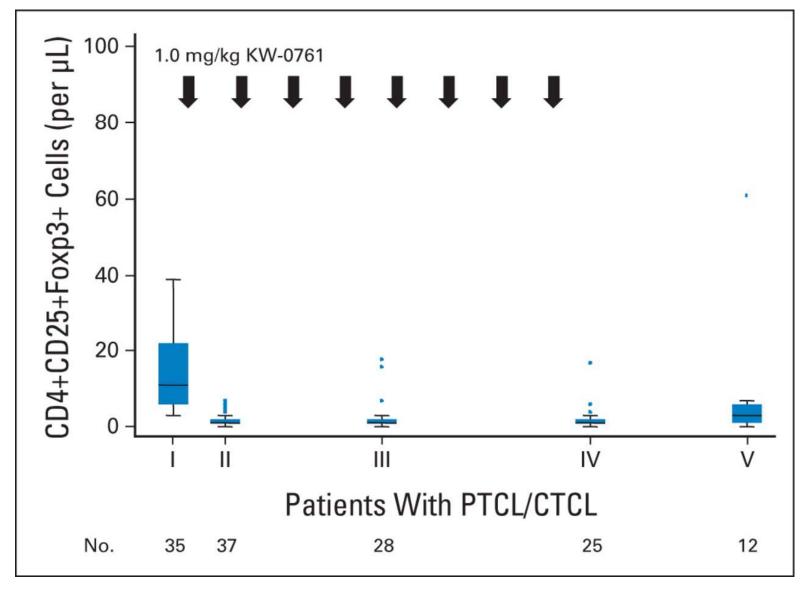
Figure 1



(Left) FOXP3⁺CD4⁺ T cells are dissected into three subpopulations by the expression levels of FOXP3 and the cell surface molecule CD45RA: FOXP3^{lo}CD45RA⁺ cells (Fr. I), designated naive or resting Treg cells, which differentiate into FOXP3^{lo}CD45RA⁻ cells (Fr. II), designated eTreg cells. FOXP3^{lo}CD45RA⁻ non-Treg cells (Fr. III) are not suppressive. eTreg cells (Fr. II) are suppressive on other FOXP3⁺ or FOXP3⁻ T cells, in particular, on CD45RA^{hi} naive CD4⁺ T cells. (Right) eTreg cells (Fr. II) are dominant in tumor tissues but not in the peripheral blood. These eTreg cells express CTLA-4, PD-1, CCR4 and Tim-3.



Treg 様細胞画分の減少が確認されている。



Ogura M et al. JCO 2014;32:1157-1163

34