

# DRIVERテクノロジーとしてのTPD

## -RASを標的としたタンパク質分解誘導創薬-

2023年6月10日 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム



早川 昌彦  
プロテインデグレーダー部門長  
アステラス製薬株式会社

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。開発中の化合物に関する情報は、その化合物の確立された安全性や有効性を示唆するものではなく、開発中の化合物が承認を受けたり、開発中の用途で上市されることを保証するものでもありません。

1 Undruggable標的へのアクセスを可能とする標的タンパク質分解誘導(TPD)

2 アステラスのTPD戦略

3 新規プログラムを継続的に創出するための取り組み

4 まとめ

## 低分子化合物の課題: 'UNDRUGGABLE' 標的

低分子化合物の標的として適しているのは、疾患関連タンパク質の約20%。  
残りの約80%は低分子化合物の標的になりにくい分子だとされている<sup>1</sup>。

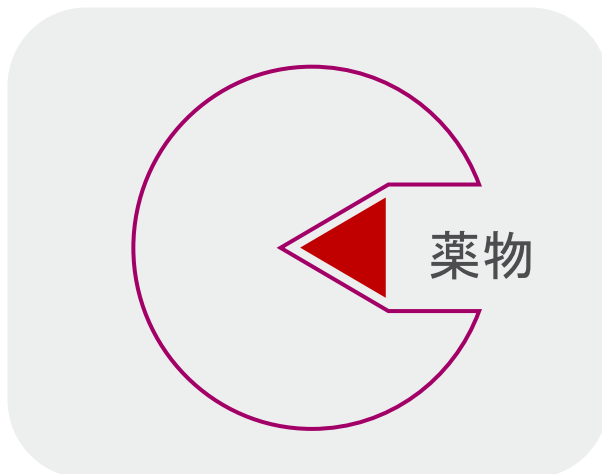
### 低分子化合物の標的にできる分子

#### 'Druggable' 標的

深いポケット(酵素の活性部位など)を持ち、そこに低分子化合物が結合することで機能を制御できるタンパク質。

例)<sup>2</sup>

- Gタンパク質共役受容体
- イオンチャネル
- キナーゼ
- 核内受容体



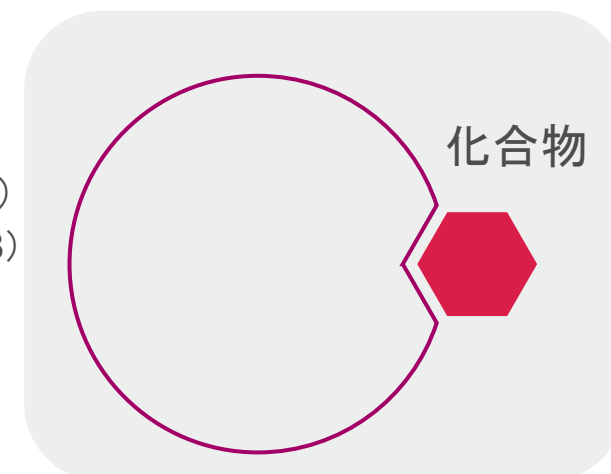
### 低分子化合物の標的にできない分子

#### 'Undruggable' 標的

ポケットが浅いため低分子化合物が結合できない、もしくは結合しても機能を制御できないタンパク質。

例)

- 低分子GTPase (例: KRAS)
- 転写因子 (例: c-Myc)
- E3リガーゼ (例: MDM2)
- 足場タンパク質 (例: MyD88)
- アダプタータンパク質 (例: Gab2)

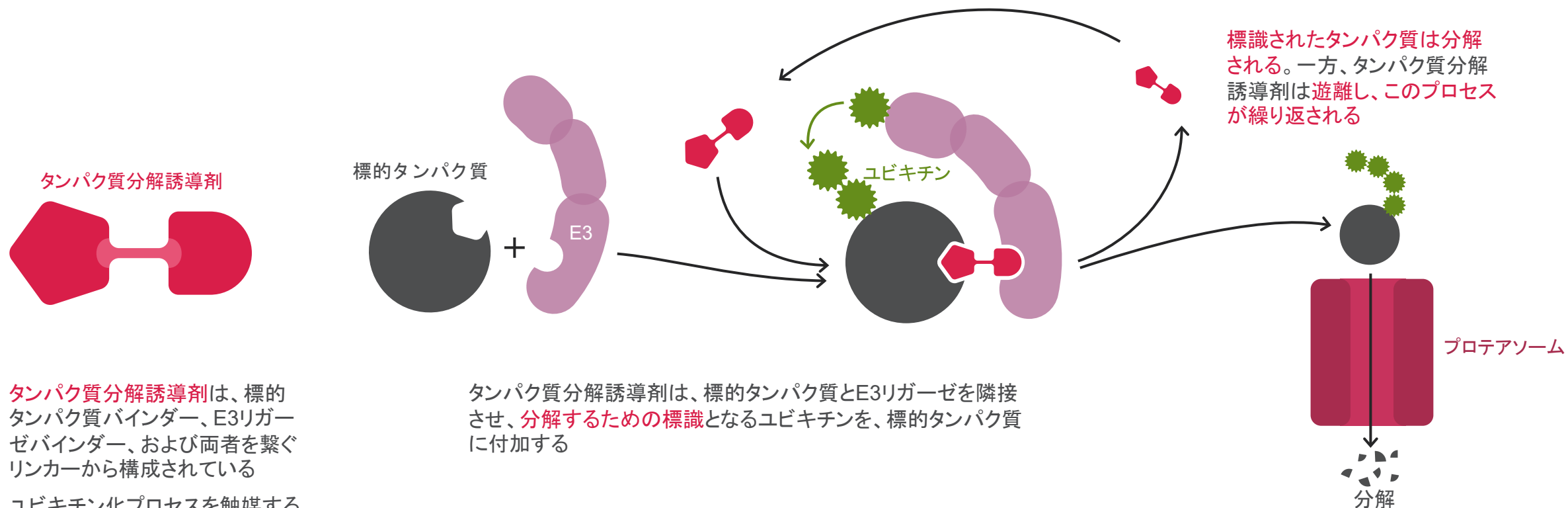


1. Garami M (ed). Molecular targets of CNS tumors. In Tech, 2011.

2. Santos, R et al. Nat Rev Drug Discov. 2017 16, 19

# タンパク質分解誘導剤は細胞内Undruggable標的へのアクセスを可能とする重要なモダリティである

タンパク質分解誘導剤は、生体内のタンパク質分解プロセスであるユビキチン・プロテアソーム系を利用する



タンパク質分解誘導剤は、標的タンパク質バインダー、E3リガーゼバインダー、および両者を繋ぐリンカーから構成されている

ユビキチン化プロセスを触媒するため、標的タンパク質への強力な結合親和性を必要としない

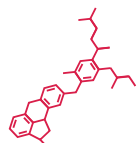
タンパク質分解誘導剤は、標的タンパク質とE3リガーゼを隣接させ、分解するための標識となるユビキチンを、標的タンパク質に付加する

# 他のモダリティに対するタンパク質分解誘導剤の利点

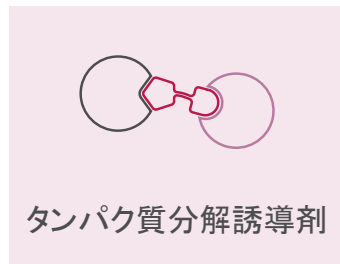
分子量

細胞内標的

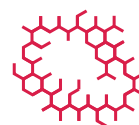
細胞外標的



共有結合型薬物  
(例: 不可逆的結合型  
低分子化合物)



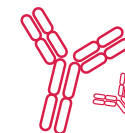
タンパク質分解誘導剤



中分子  
(例: 環状ペプチド)



核酸医薬  
(例: siRNA)



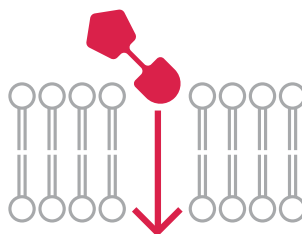
タンパク質医薬  
(例: 抗体)

## タンパク質分解誘導剤の利点



### Undruggable標的へのアクセス

深いポケットを必要としないため、最大80%のタンパク質がタンパク質分解誘導剤の標的になり得る (vs. 従来の低分子化合物)



### 生体バリア透過性

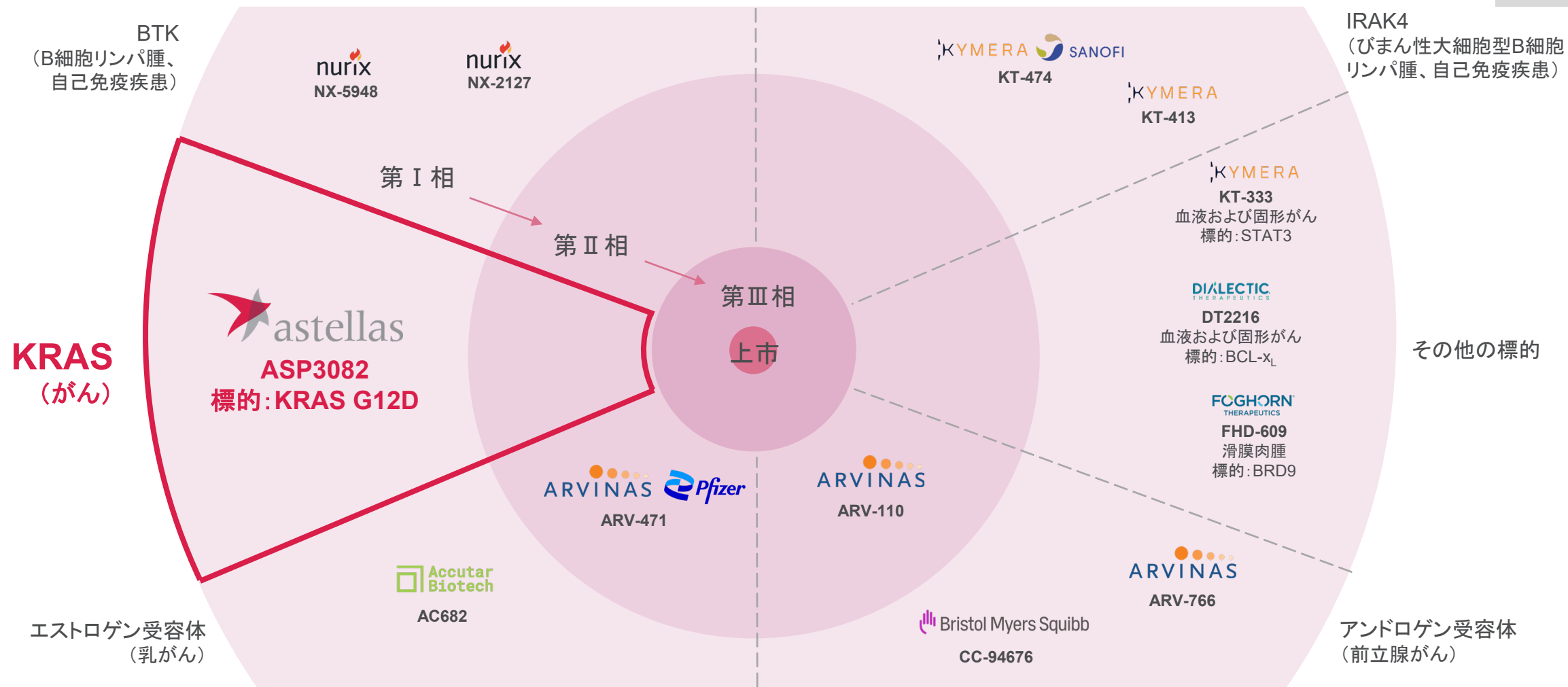
細胞膜や血液脳関門を通過することができ、分子量の大きいモダリティよりも固形がんにおける浸透性が優れていると考えられる (vs. 抗体)



### 特異性

三者複合体を形成することにより、特定の標的を選択的に分解できる多機能性分子である (vs. 従来の低分子化合物)。疾患/組織特異的なE3リガーゼを活用することで、特定の臓器で選択的に作用させることができる (vs. 環状ペプチド)

# タンパク質分解誘導剤の開発状況



参照: Békés M., Langley D.R., Crews C.M. *Nat Rev Drug Discov* 21:181-200 (2022)

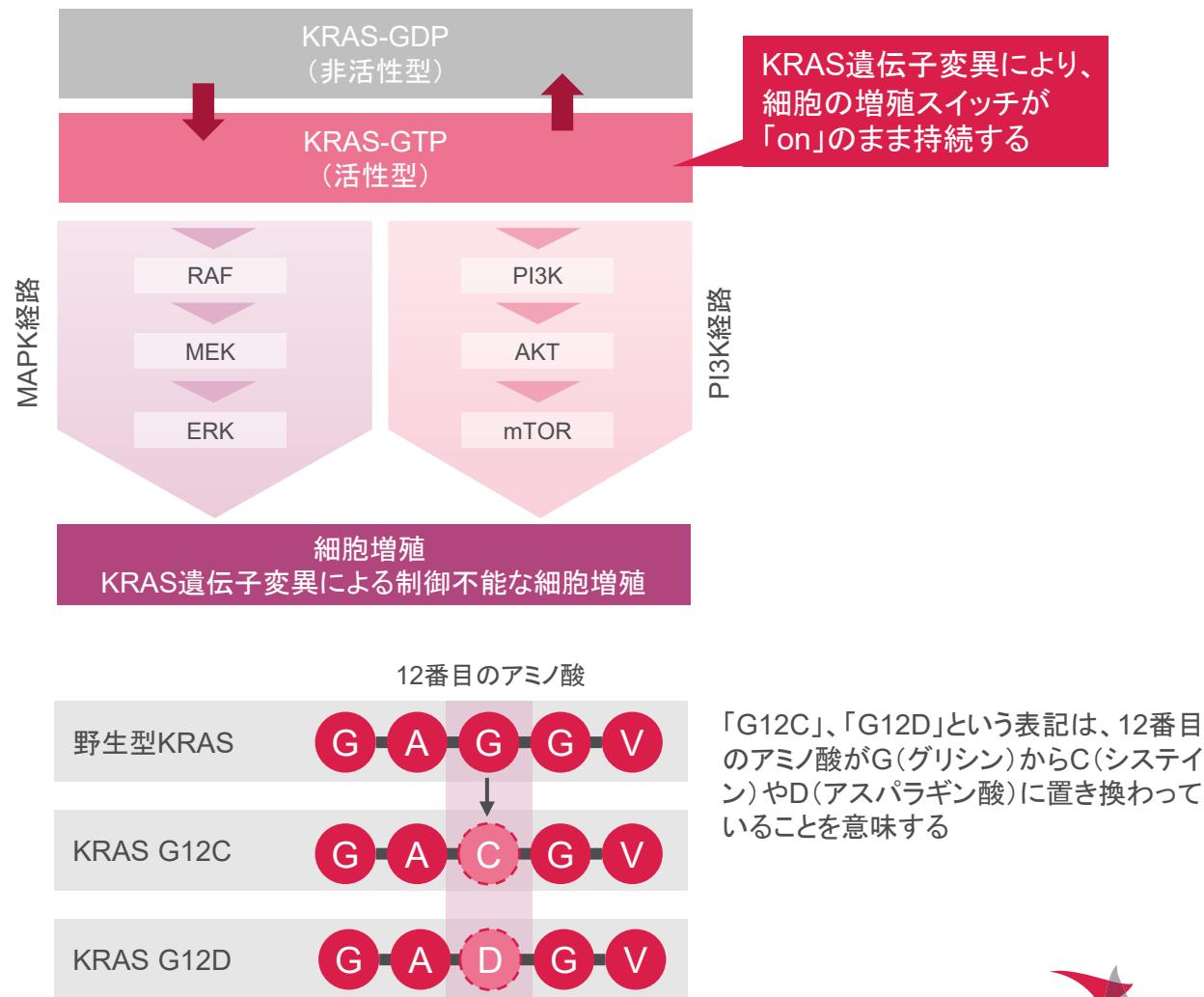
BTK: Bruton's tyrosine kinase, KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue, IRAK4: interleukin-1 receptor-associated kinase 4, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3, BCL-x<sub>L</sub>: B cell lymphoma-extra large, BRD9: bromodomain-containing protein 9

## RAS遺伝子変異：主要ながん発症要因

RASタンパク質はシグナル伝達経路やその他の相互作用を制御するGTPaseである

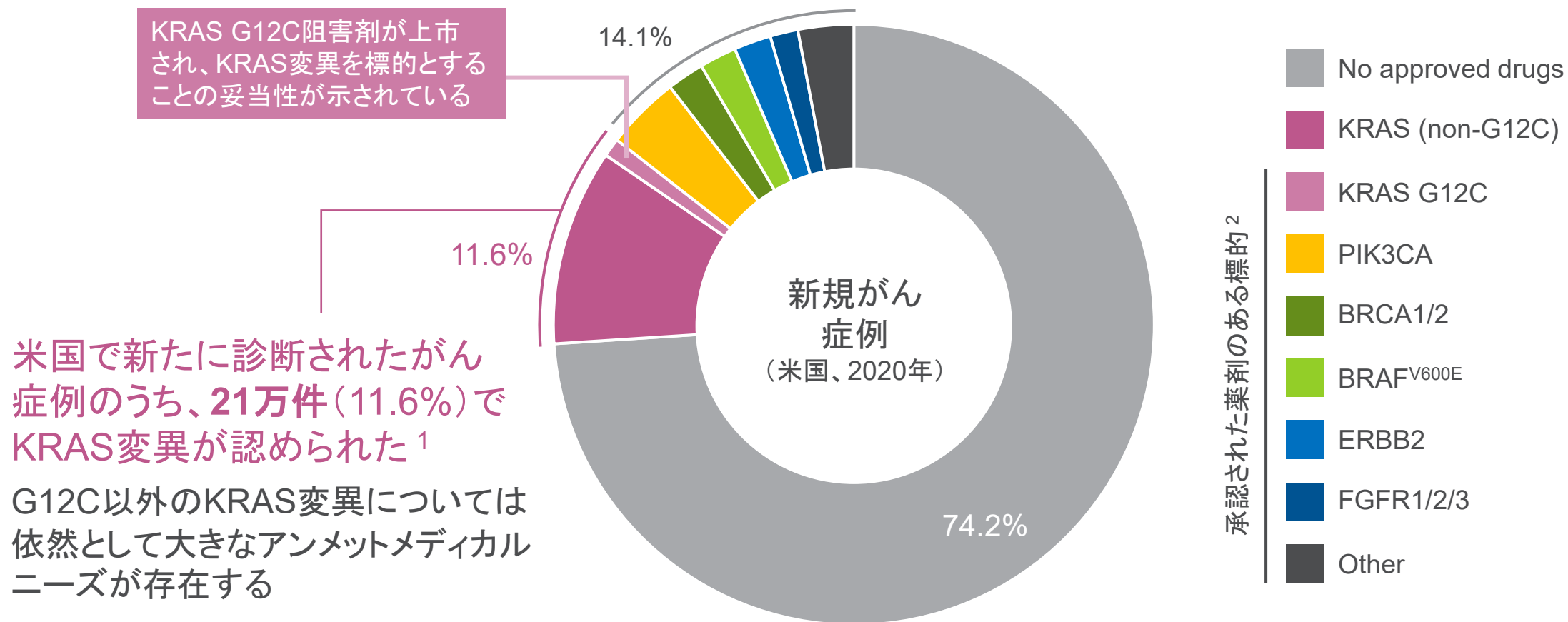
RAS遺伝子変異は主要ながん発症要因の一つであり、KRAS、NRAS、HRASが主に関与する

KRAS変異には複数の種類が存在する





## KRAS変異は、がんのアンメットメディカルニーズの充足を目指す上で取り組むべき重要な標的である



年間の新規がん患者: **180万人 (米国)**<sup>3</sup>

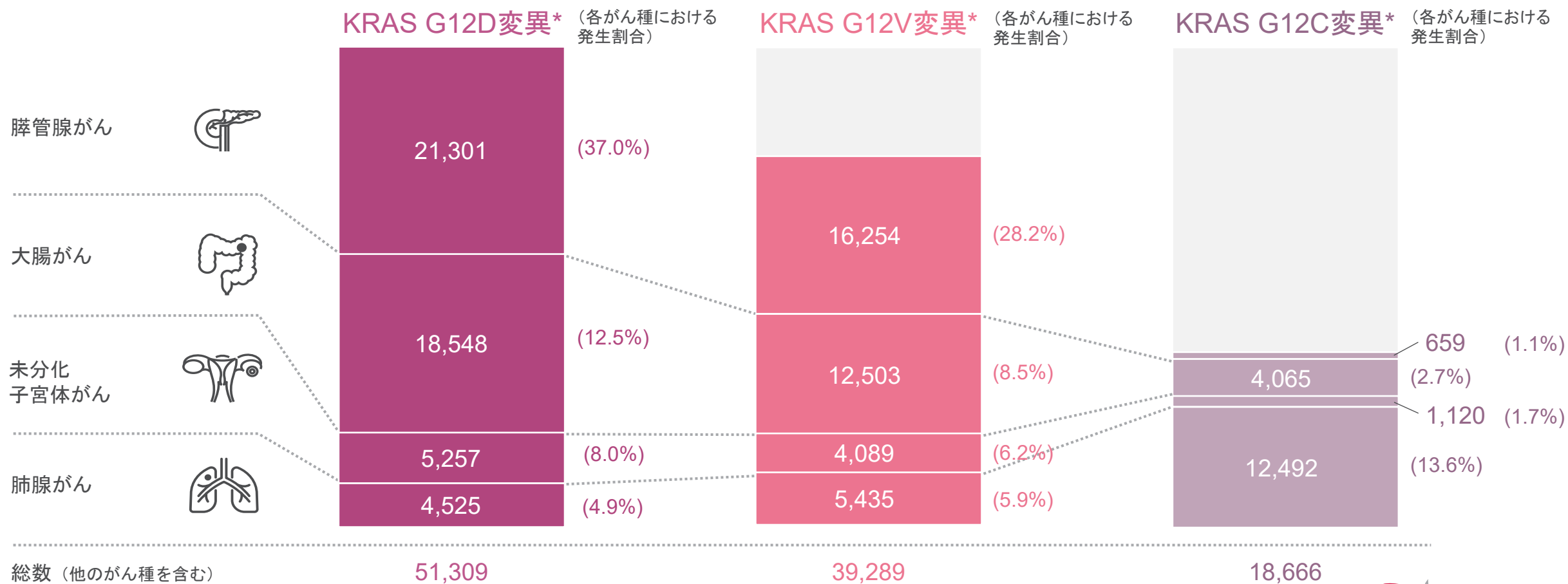


1. Hofmann M.H. *Cancer Discov* 12:924-37 (2022). 2. 薬剤: FDA (米国食品医薬品局) 承認済みの分子標的薬、3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* (2020).

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue、PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha、BRCA: breast cancer gene、BRAF: v-rat murine sarcoma viral oncogene homolog B1、ERBB2: Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2、FGFR: fibroblast growth factor receptor

# 主要なKRAS変異のアンメットメディカルニーズ: 標的としての重要性

最も頻度の高いKRAS変異はG12D、G12V、G12C



\*米国における年間新規症例数



# KRAS G12Dは最も重要かつアプローチの困難な変異の一つである

KRASは、阻害剤が結合するポケットが浅いために機能を阻害することが難しく、新しい治療アプローチが求められている

KRAS G12Cと比較して、KRAS G12Dを阻害することはより困難である

- 最近上市されたKRAS G12C阻害剤は、システイン残基を利用して不可逆的な共有結合を可能にしている
- G12Dを含む他のKRAS変異体にはシステイン残基がなく、結合しても簡単に遊離する

ASP3082はKRAS G12DとE3リガーゼに結合して隣接させ、ユビキチン・プロテアソーム系を介した分解を触媒する

## KRAS G12C変異

12番目の  
アミノ酸



システインへの変異:  
化合物を共有結合させる  
ことが可能

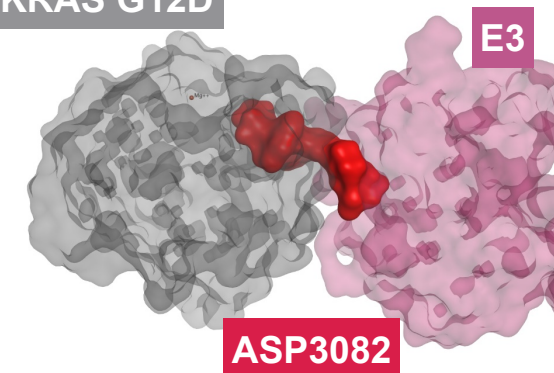
## KRAS G12D変異

12番目の  
アミノ酸



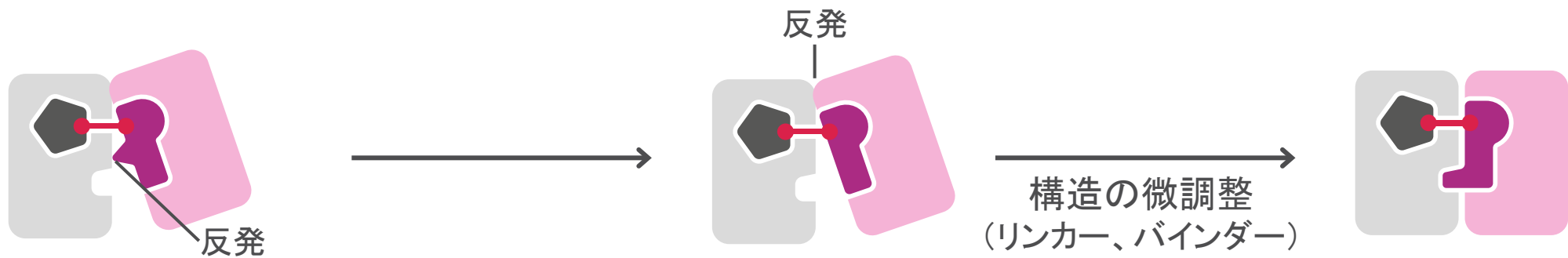
アスパラギン酸への変異:  
強固な結合は困難

## KRAS G12D

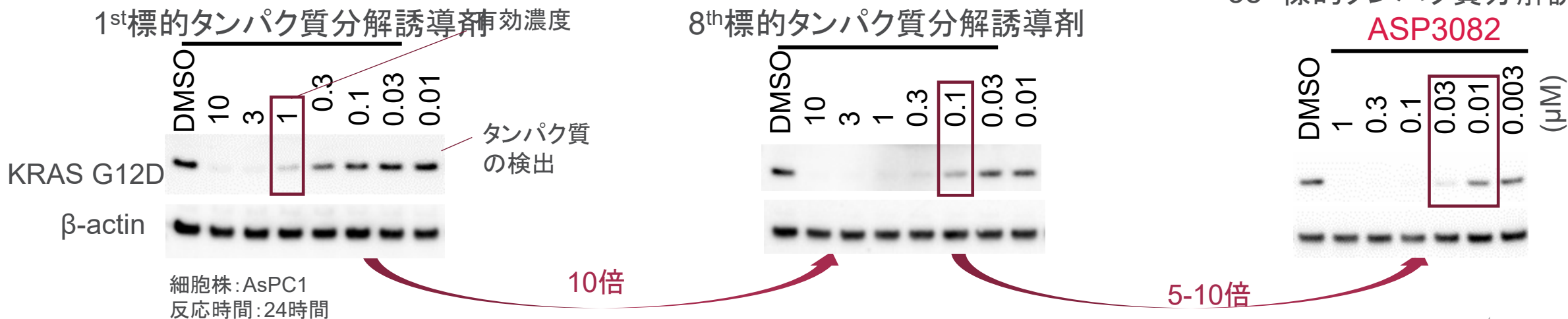


# 低分子創薬で培ったケイパビリティを活かした構造最適化

研究者の専門性とコンピューターによるモデリングを融合し、開発候補品を創出。

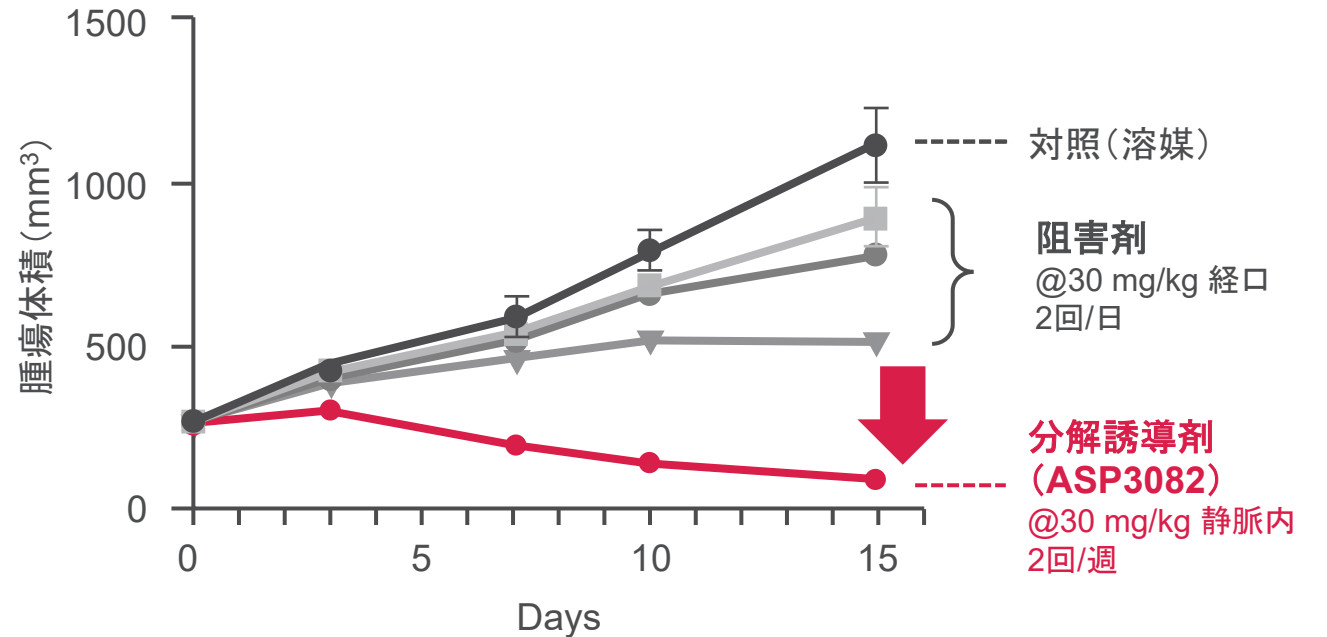
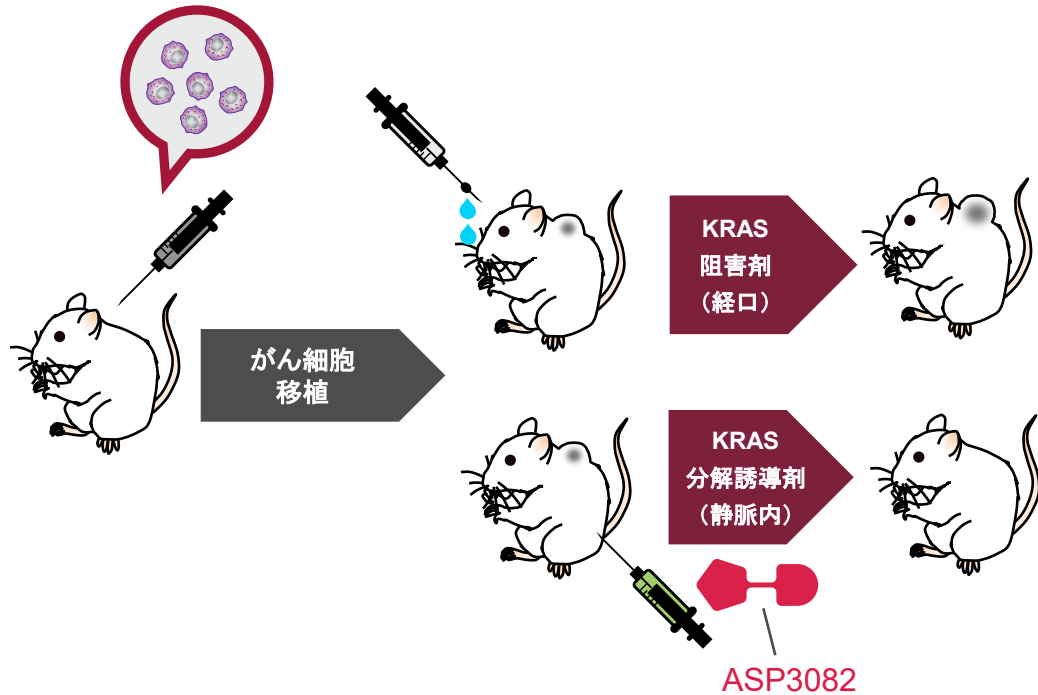


38<sup>th</sup>標的タンパク質分解誘導剤



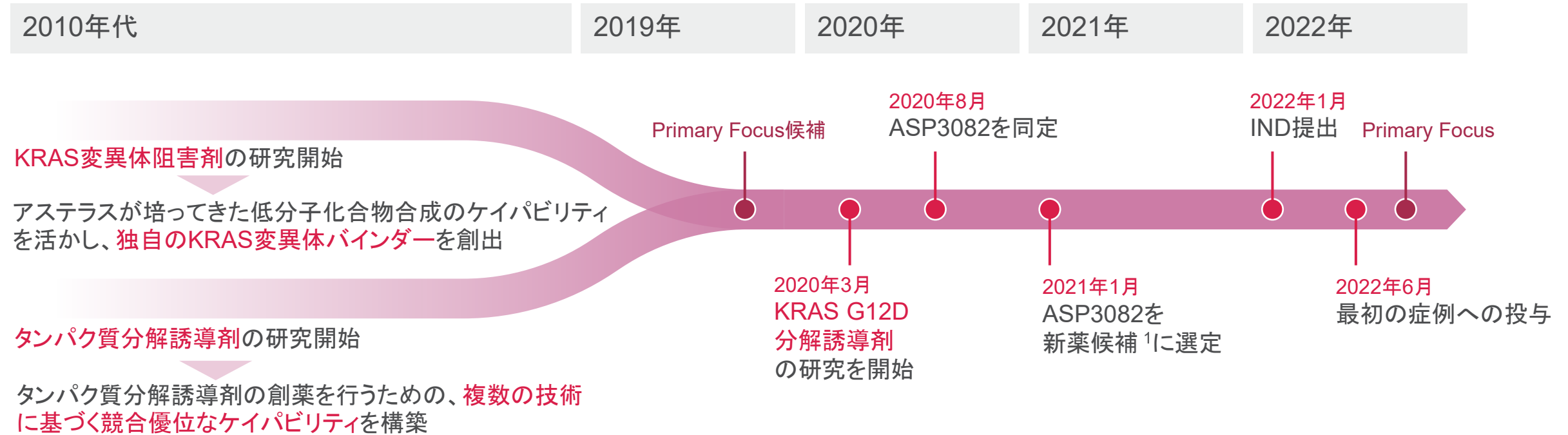
## KRAS G12D変異を有するヒト膵臓がん細胞異種移植マウスモデルにおける有効性試験

PK-59細胞  
(KRAS G12D変異陽性)



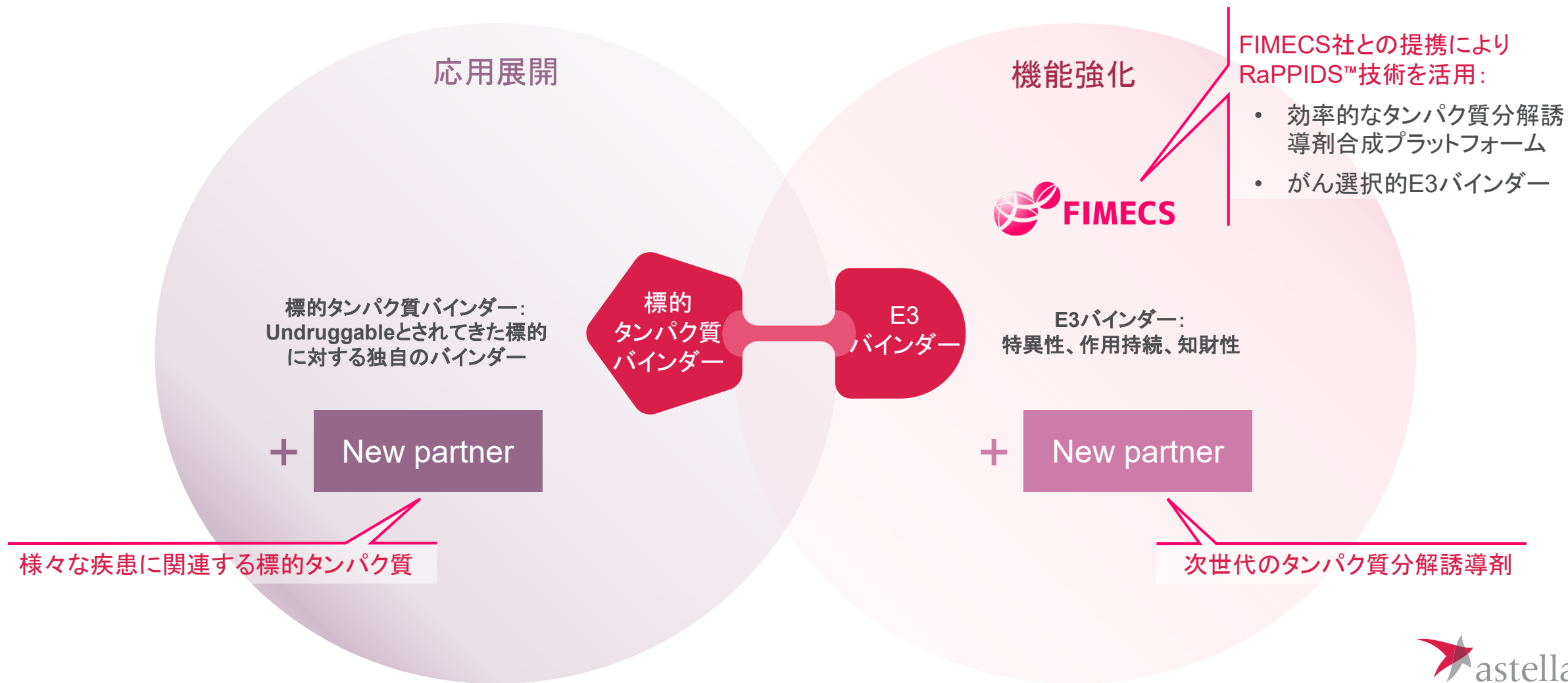
# アステラスにおけるKRAS G12Dを標的とするタンパク質分解誘導剤の研究の経緯

積み上げてきた独自のバインダーのアセットとケイパビリティを有効活用し、ファーストインクラスを目指すタンパク質分解誘導剤の創出を加速



1. IND/臨床開発に向けた準備段階に入った治験薬候補  
 KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue、IND: 治験許可申請

# 革新的なパートナーとの協働により、技術プラットフォームの展開を加速



# 標的タンパク質分解誘導剤の様々な疾患における可能性



## 応用展開

標的タンパク質バインダーを他の標的にアクセスできるように変換することで、複数の適応症や疾患領域への展開が可能になる



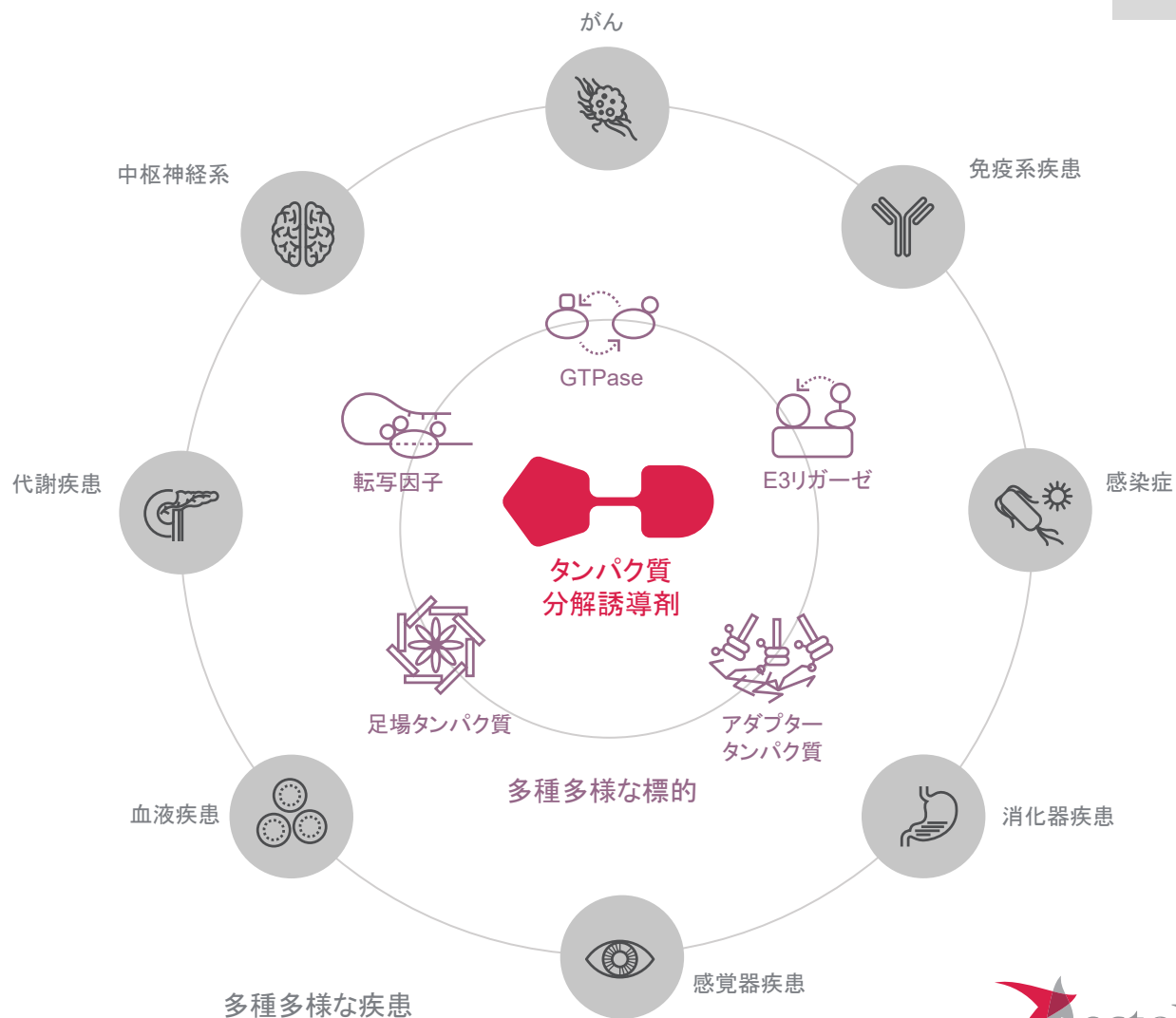
## 機能強化

E3バインダーを他のE3リガーゼにアクセスできるように変換することで、タンパク質分解誘導剤の特徴を最大限に発揮することができる



## パートナーリング

外部のケイパビリティを積極的に獲得し、社内の専門性と融合させる







PRIMARY FOCUS 「標的タンパク質分解誘導」の今後の展開



# パイプライン: Undruggable標的を対象とした、差別化された分解誘導剤とそのバックアップ化合物で構成

プログラム	標的タンパク質	対象疾患	ヒット化合物同定	最適化	IND Enabling	第 I 相	マイルストーン	パートナー
<b>ASP3082</b>	KRAS G12D	KRAS G12D+ 固形がん	▶				単剤・用量漸増 パート完了: FY23	
ASP3082バックアップ	KRAS G12D	KRAS G12D+ 固形がん	▶					
<b>pan KRAS分解誘導剤</b>	pan KRAS	KRAS変異+ 固形がん	▶				IND: FY23	
pan KRASバックアップ	pan KRAS	KRAS変異+ 固形がん	▶					
非開示プログラム	非開示	固形がん	▶					
提携プログラム	非開示	がん	▶					
提携プログラム	非開示	がん	▶					
探索プログラム	非開示	がん以外の疾患	▶					



- 「鍵と鍵穴の関係から触媒のはたらきへ」、合成医薬品の可能性が拡大  
従来の低分子医薬品ではアプローチが難しかったUndruggable標的へのアクセスを可能とする技術プラットフォームとして、標的タンパク質分解誘導が注目されている。
- 標的タンパク質分解誘導により、従来創薬が困難であった疾患の新規医薬品を創出  
アステラス製薬は、これまでUndruggable標的とされてきたKRAS変異体の分解誘導剤を足掛かりとして、その他のがん関連標的やがん以外の疾患に関わる標的に対する新規医薬品の創出を目指す。
- 合成医薬品創薬の考え方のパラダイムシフトへ対応  
新たな技術プラットフォームの誕生により、創薬手法や考え方が変化している。  
アステラス製薬は、これまで培ってきた知識・技術と社内外の新規技術を積極的に融合することで新規プログラムを継続的に創出していく。