

がん免疫治療薬パイプライン

2020年11月18日

ブライトパス・バイオ株式会社

本資料の取扱いについて(免責事項)

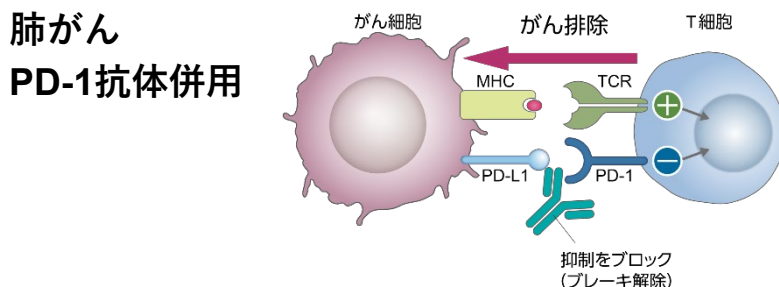
- 本書には、当社に関連する見通し、将来に関する計画、経営目標などが記載されています。これらの将来の見通しに関する記述は、将来の事象や動向に関する現時点での仮定に基づくものであり、当該仮定が必ずしも正確であるという保証はありません。様々な要因により実際の業績が本書の記載と著しく異なる可能性があります。
- 当社は、将来の事象などの発生にかかわらず、既に行っております今後の見通しに関する発表等につき、開示規則により求められる場合を除き、必ずしも修正するとは限りません。
- 本資料は、投資者に対する情報提供を目的として、経営情報や財務情報等の情報及び将来の事業計画等を記載したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。実際に投資を行う際には、ご自身のご判断で行うようお願いいたします。
- 研究開発中の医薬品に関する情報を記載しておりますが、広告宣伝、医学的アドバイスを目的にしているものではありません。
- 本資料に記載された情報につきまして、予告なく変更される可能性があります。本資料に基づいて被ったいかなる損害についても、当社及び情報提供者は一切責任を負いかねます。

開発の進捗状況

概要

■ 新規がん免疫治療薬にフォーカス

■ 米国で第2相臨床試験を実施中 GRN-1201




■ 世界初となるiPS細胞から作製したNKT細胞を投与する医師主導治験を千葉大学病院にて実施中

■ 3つのモダリティ



ワクチン

- 共通抗原 
- ネオアンチゲン(完全個別)
- “Cold tumor” to “Hot tumor”



細胞医薬

- iPS-NKT (他家) 
- CAR-T (メモリー)
- 固形がん標的



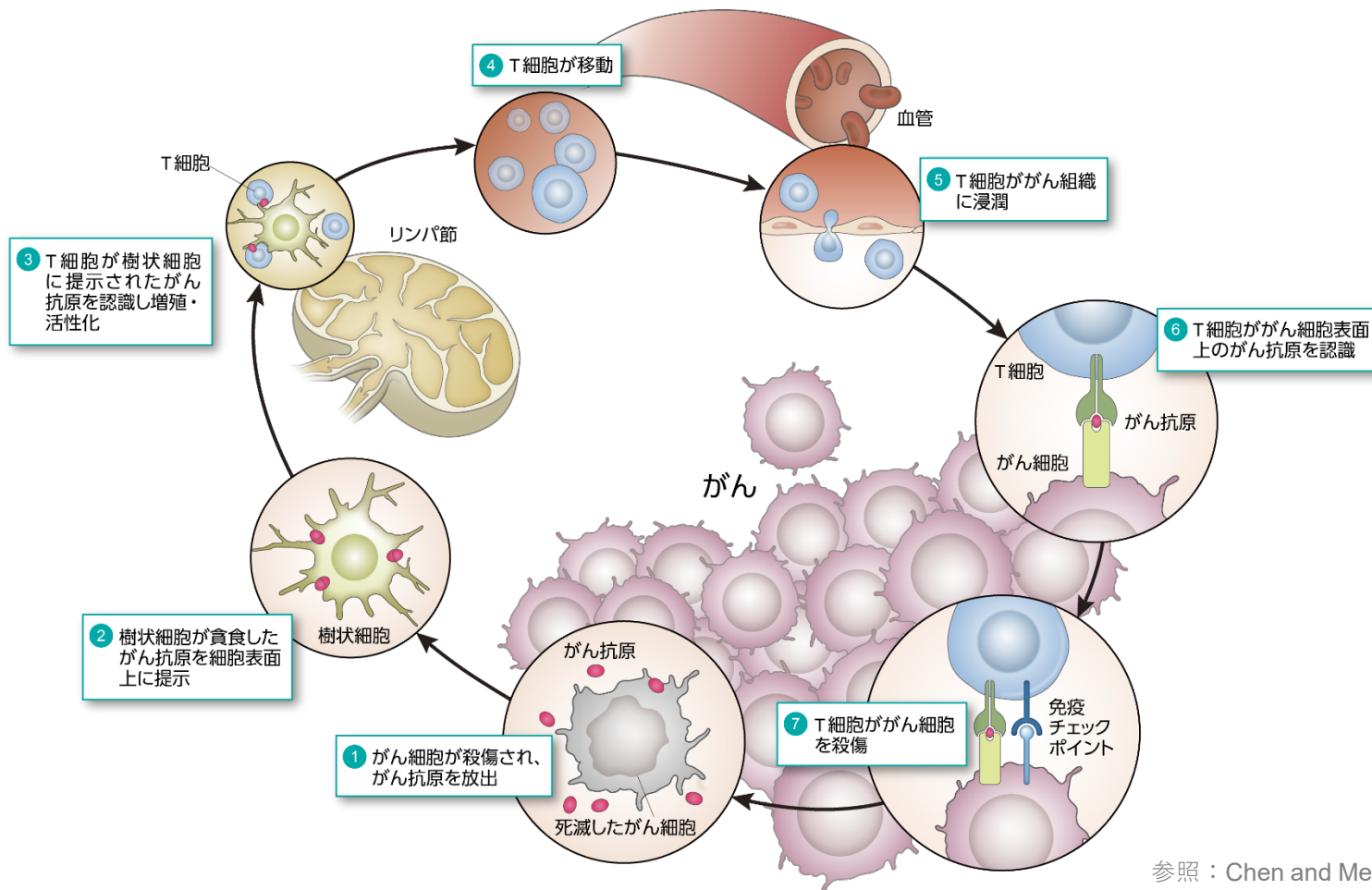
抗体

- 新規免疫チェックポイント標的
- 新規プラットフォーム

開発領域：がん免疫を成立させる”がん免疫治療薬”

■ がん細胞を排除する免疫＝「がん免疫」を成立させる7つのステップ

がん免疫サイクル



参照：Chen and Mellman, Immunity 2013

がん免疫治療薬のアプローチ

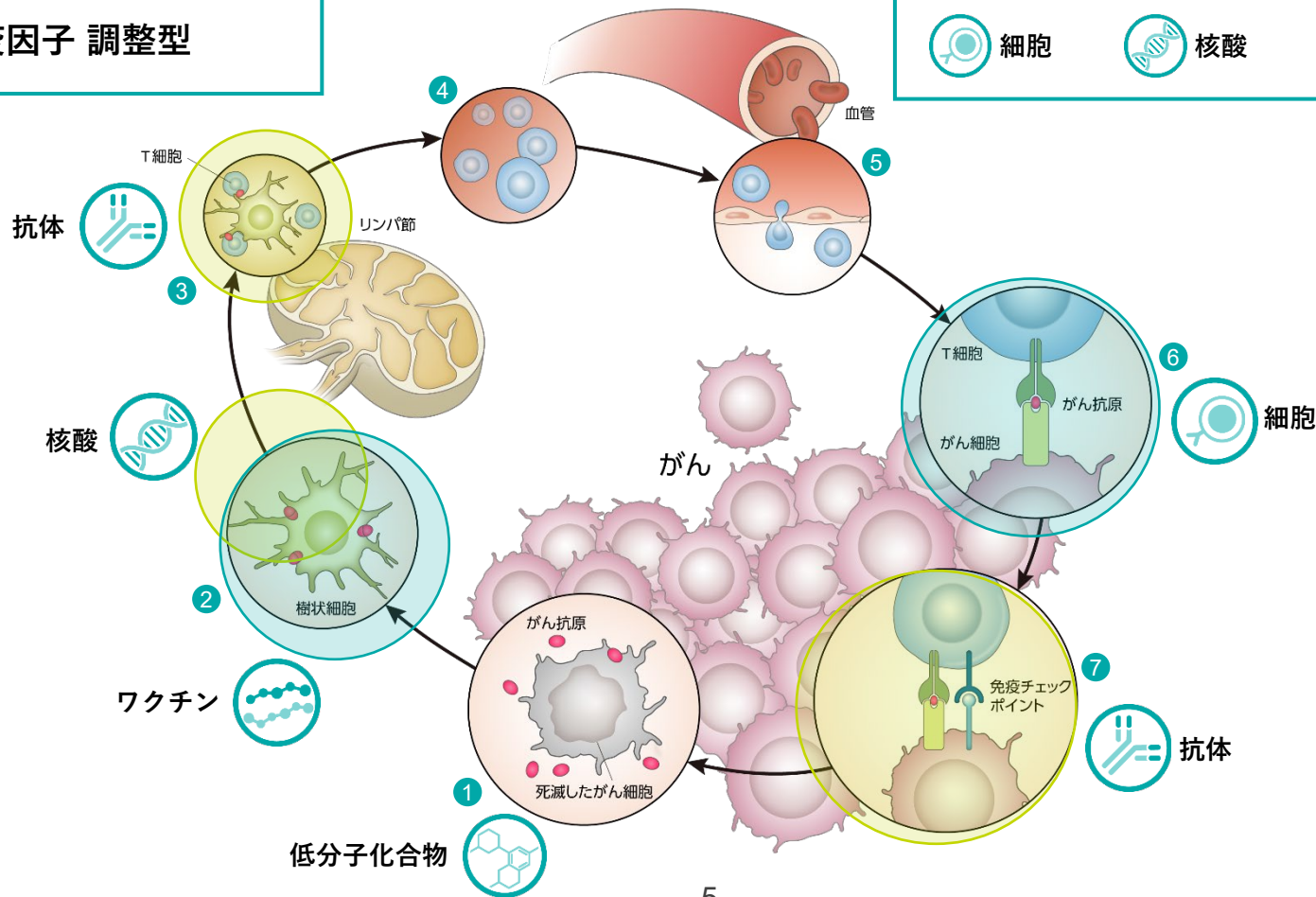
- がん種、ステージ、個人差等によって、サイクルが滞る箇所が異なり、その滞りの解消に適した方法を採用

アプローチ

- 腫瘍特異免疫 誘導型
- 免疫因子 調整型

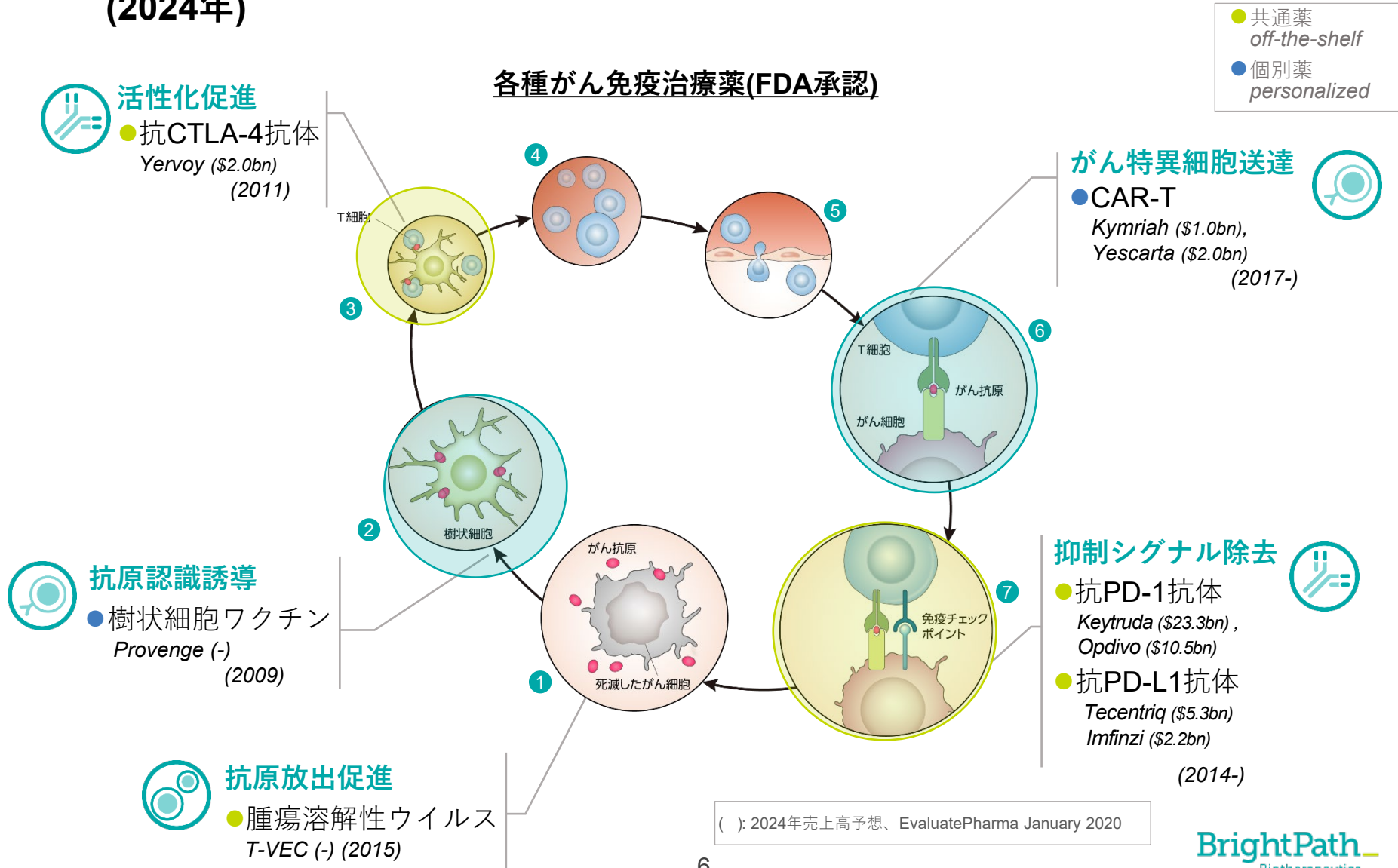
モダリティ

- 抗体
- ワクチン
- 低分子化合物
- 細胞
- 核酸
- 腫瘍溶解性ウイルス



がん免疫治療薬の市場規模

■ サイクルの各ステップで薬事承認が進み、現在の上市薬だけで 約5兆円規模 (2024年)

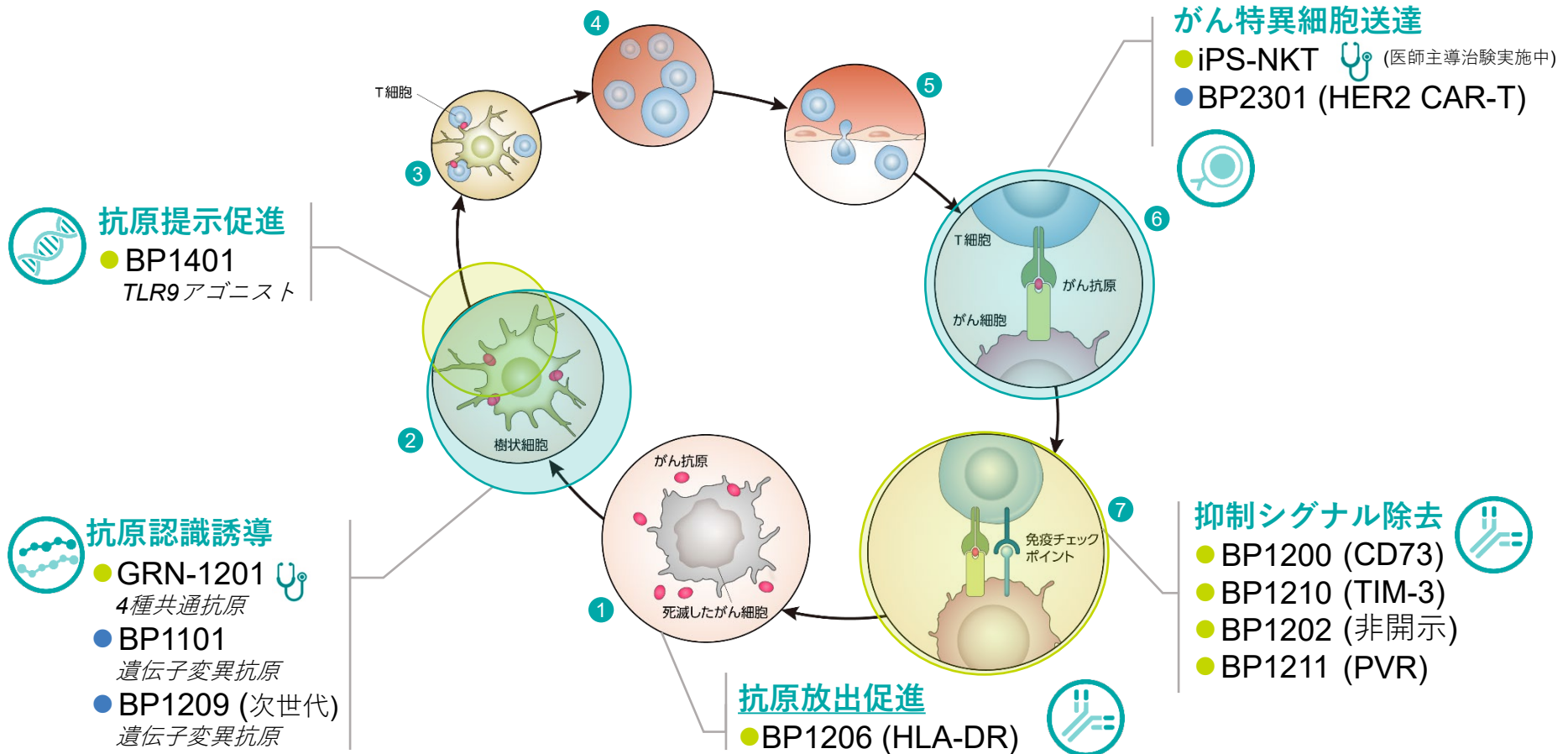


当社の開発パイプライン

- がん免疫治療薬にフォーカス
- 複数のモダリティ(ワクチン, 抗体, 細胞)
- 共通薬 (“off-the-shelf”)と個別薬 (“personalized”)の双方

 臨床試験段階

- 共通薬
off-the-shelf
- 個別薬
personalized



パイプライン

開発品	メカニズム/標的	がん種	探索	非臨床	臨床PI	臨床PII
がんワクチン						
● GRN-1201	4種共通抗原	肺がん メラノーマ	ペンプロリズマブ併用			
● BP1101	ネオアンチゲン					
● BP1209	次世代ネオアンチゲン					
● BP1401	TLR9アゴニスト					
細胞						
● iPS-NKT	iPS細胞由来再生NKT細胞	頭頸部がん				
● BP2301	HER2 CAR-T	骨肉腫				
抗体						
● BP1200	CD73					
● BP1210	TIM-3					
● BP1202	(非開示)					
● BP1206	HLA-DR					
● BP1211	PVR					

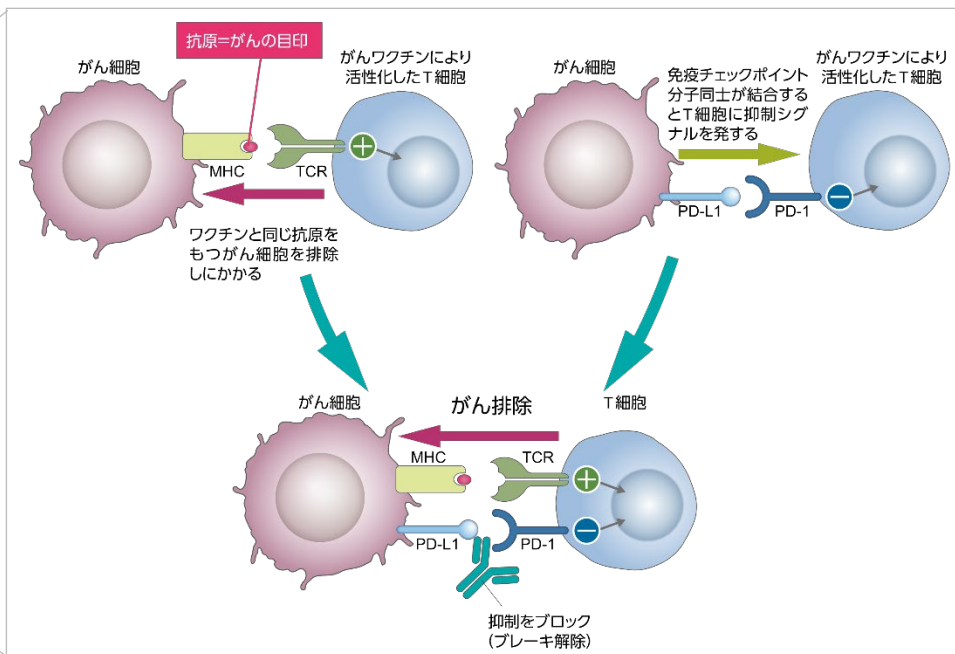
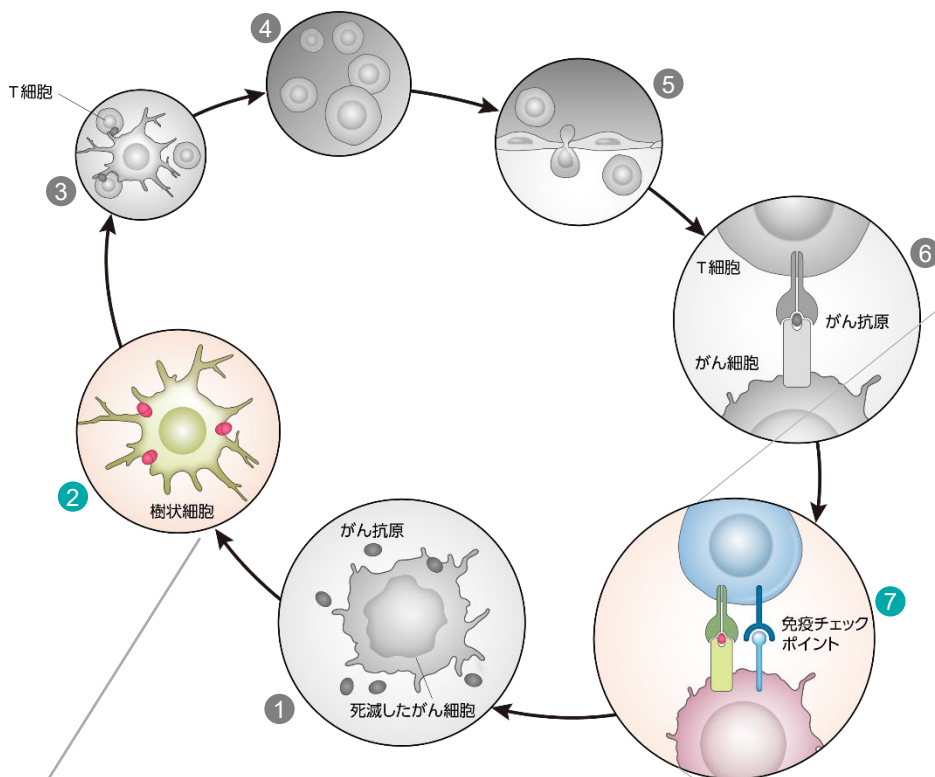
- 共通薬
off-the-shelf
- 個別薬
personalized

GRN-1201 : がんペプチドワクチン



ワクチン

- 4種のがん抗原のワクチン接種によりがん特異的T細胞を免疫誘導し腫瘍を殺傷
- 免疫チェックポイント阻害剤の併用により、がん特異的T細胞の活性化をさらに充進し、がんを排除



抗原認識誘導

- GRN-1201
4種共通抗原



GRN-1201 : がんペプチドワクチン(続)

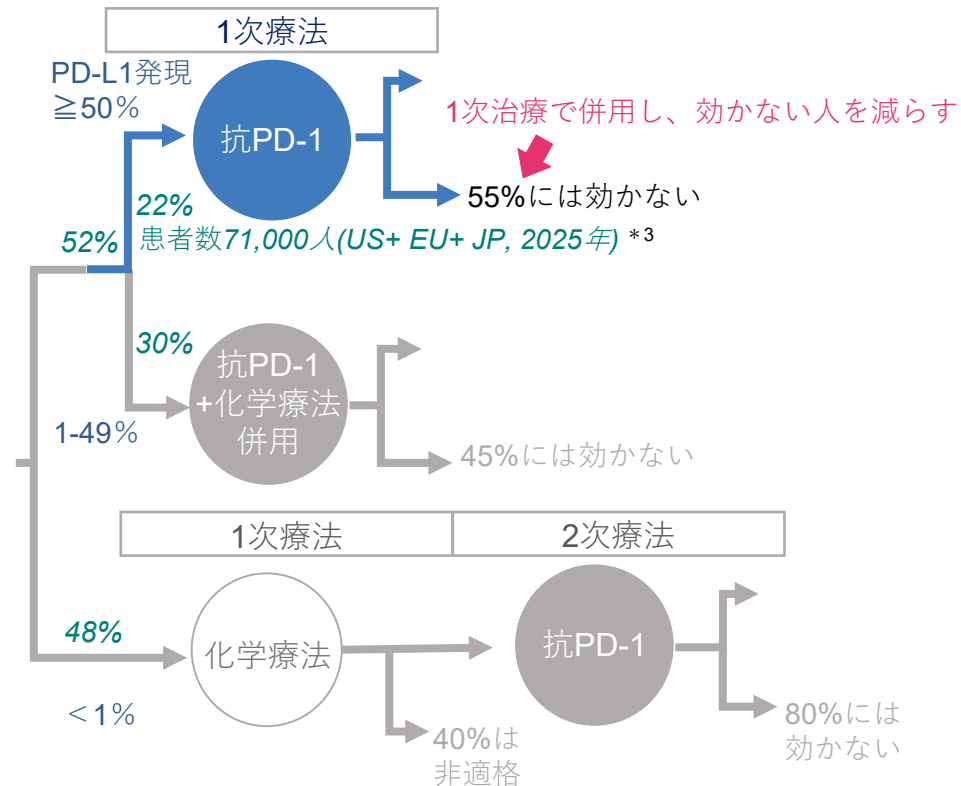


ワクチン

■ 非小細胞肺がん1次治療でキイトルーダ併用の第2相臨床試験を実施中

試験タイトル	A Pilot, Open-Label, Multi-Center, Multi-Dose Study of GRN-1201 Added to Pembrolizumab in Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer with High PD-L1 Expression
米国臨床試験番号	NCT03417882
被験薬	GRN-1201: HLA-A2*1拘束性4種ペプチド
対象	PD-L1陽性非小細胞肺がん PD-L1陽性 (TPS*2 ≥ 50%)
主要評価項目	Objective Response Rate
併用薬	ペンブロリズマブ (キイトルーダ)
症例数	64例 サイモン2段階方式
実施方法	非盲検、多施設

非小細胞肺がんの治療レジメン



* 1 欧米人の約50%、日本人の約40%

* 2 TPS:Tumor Proportion Score, 腫瘍細胞のうちPD-L1発現陽性細胞の割合

* 3 出所 : Datamonitor Healthcare® | Informa, 2020、
Dietel et al. Lung Cancer 134(2019)、ブライトパス・バイオ

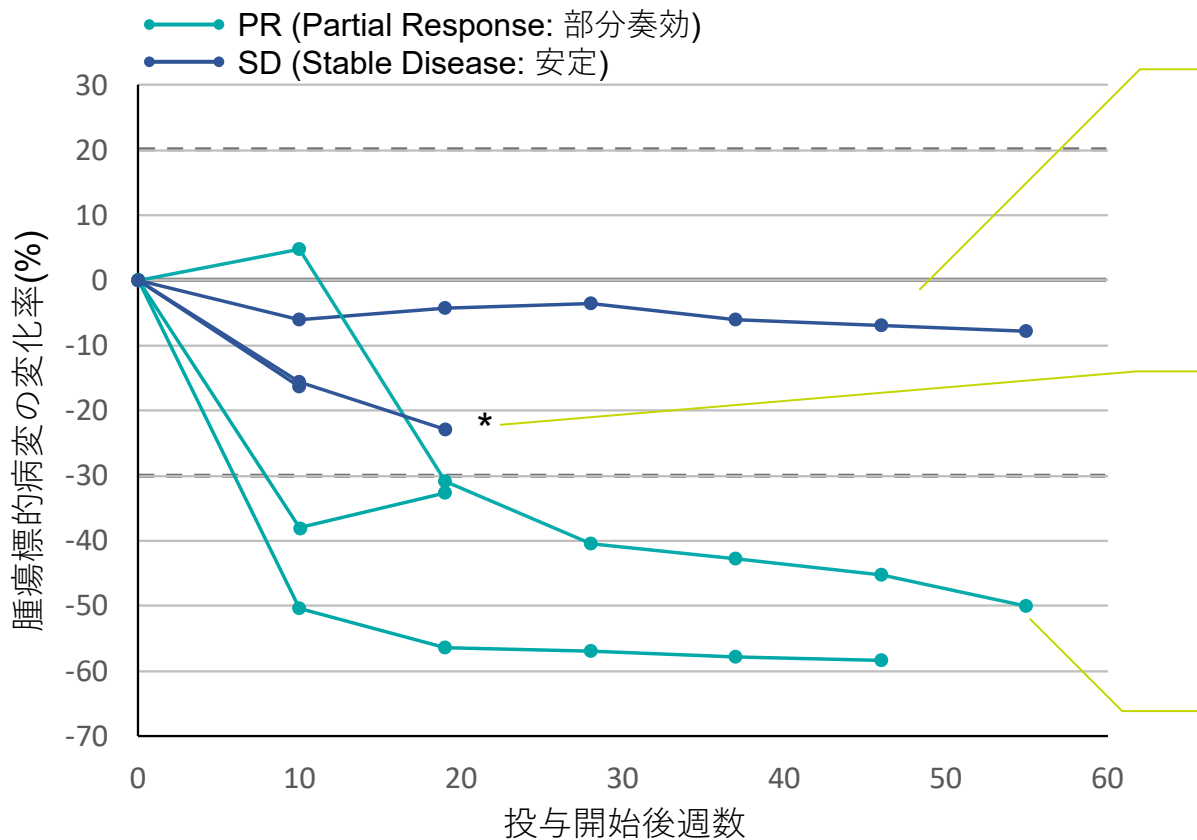
GRN-1201 : がんペプチドワクチン(続)



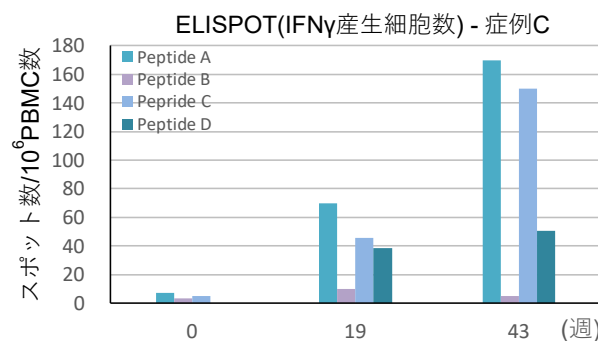
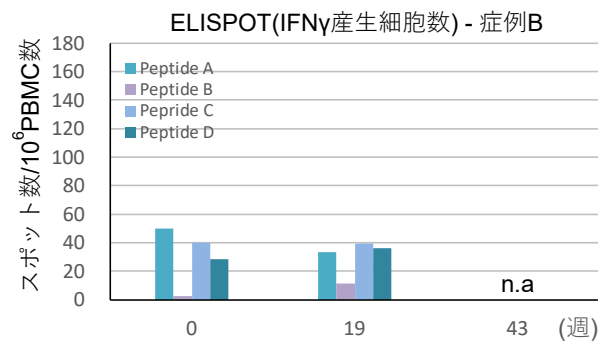
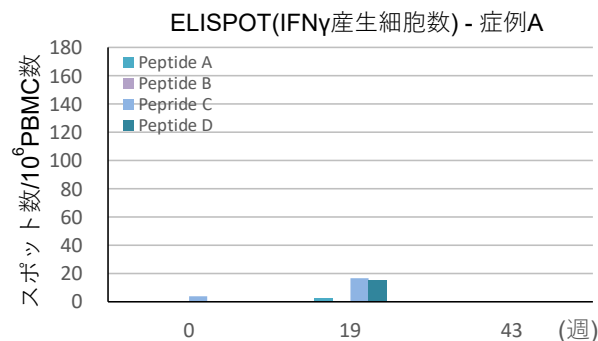
ワクチン

■ 第2相臨床試験ステージ1 途中報告: 臨床評価と免疫レスポンスの相関

投与開始からの腫瘍標的病変変化率(2020年5月時点)



*この後、新病変の出現によりPD(Progression Disease:進行)判定



Direct ELISPOT(24h)による

BrightPath
Biotherapeutics

iPS-NKT : 再生NKT細胞療法



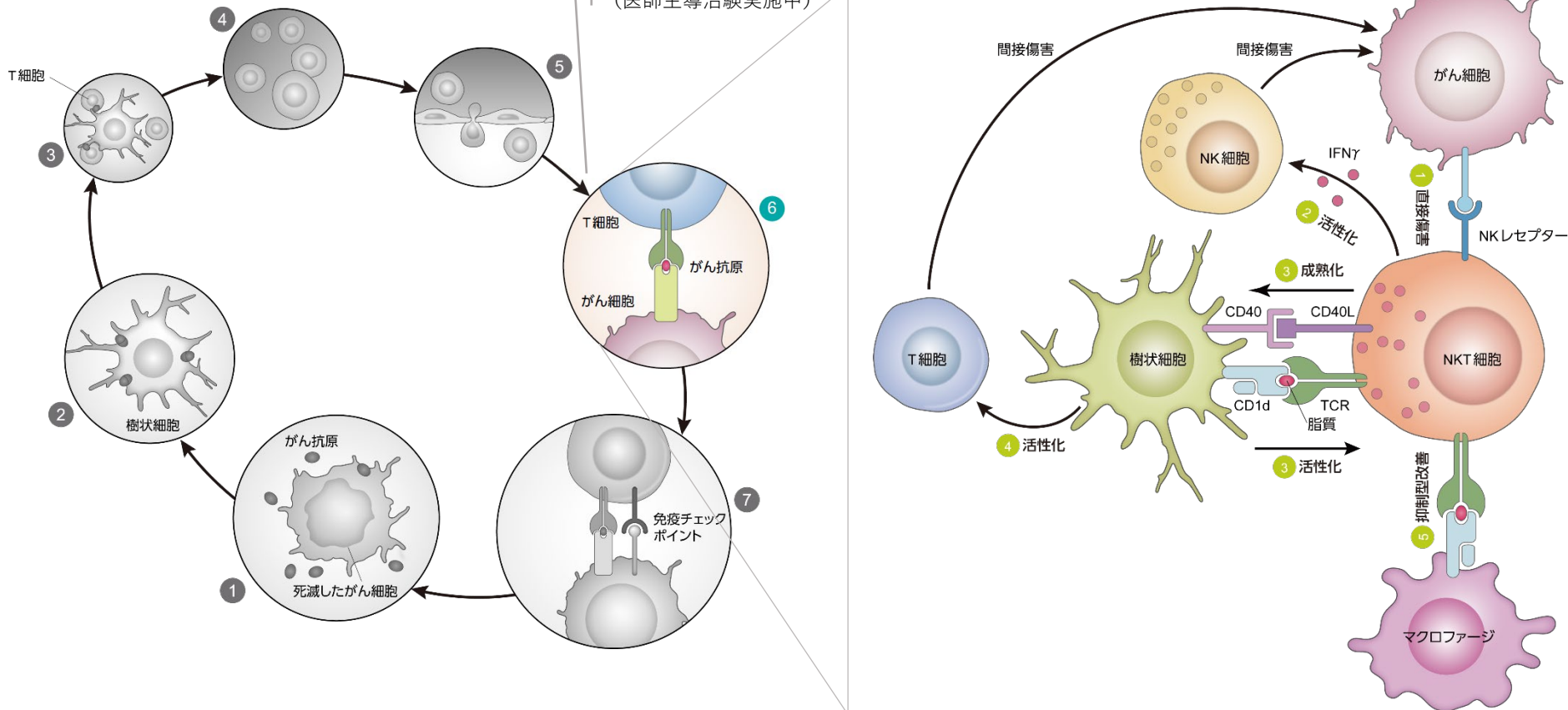
細胞

■ iPS細胞から分化誘導したNKT細胞による新規他家がん免疫細胞療法

- 多面的な抗腫瘍効果をもつものの血中に僅かにしか存在しないNKT細胞を、iPS細胞から人工的に分化誘導し、臨床効果が期待できる十分量の細胞をがん患者に供与

がん特異細胞送達

- iPS-NKT (医師主導治験実施中) 多面的な抗腫瘍効果をもつNKT細胞





iPS-NKT : 再生NKT細胞療法(続)

- 理研が中心となって日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けた「NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点」にて進められる理研創薬・医療技術基盤プログラム
- 当社は独占的開発製造販売ライセンスのオプション権を取得し、共同研究開発(2018.4-)
- 第Ⅱ相臨床試験からは当社による企業治験として実施予定で、その前に商業生産を見据えたiPS-NKT細胞の製造方法を確立する
- 千葉大学で頭頸部がんを対象とする医師主導治験を実施中 (2020.6-)

試験タイトル	再発・進行頭頸部癌患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第Ⅰ相試験 (First in human試験)				
対象	標準治療後又は標準治療の適応とならない再発・進行頭頸部がん				
目的	根本治療が困難な標準治療後の再発・進行頭頸部癌患者に対する、iPS-NKT細胞の腫瘍栄養動脈内投与の忍容性の検討並びに安全性及び有効性を探索的に評価する				
主要評価項目	各用量における用量制限毒性 (DLT) 発現割合				
副次評価項目	<table border="0"> <tr> <td>有効性の副次評価項目</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・奏効割合 ・病勢コントロール割合 </td> </tr> <tr> <td>安全性の副次評価項目</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現状況 ・臨床検査値の推移 </td> </tr> </table>	有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・奏効割合 ・病勢コントロール割合 	安全性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現状況 ・臨床検査値の推移
有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・奏効割合 ・病勢コントロール割合 				
安全性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現状況 ・臨床検査値の推移 				
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢血中iPS-NKT細胞濃度推移 ・免疫細胞分画 ・血中サイトカイン濃度 				
症例数	4～18名				
実施方法	単施設、非盲検、非対称、容量漸増試験				
治験実施施設	千葉大学医学部附属病院				

出所： 千葉大学医学部附属病院

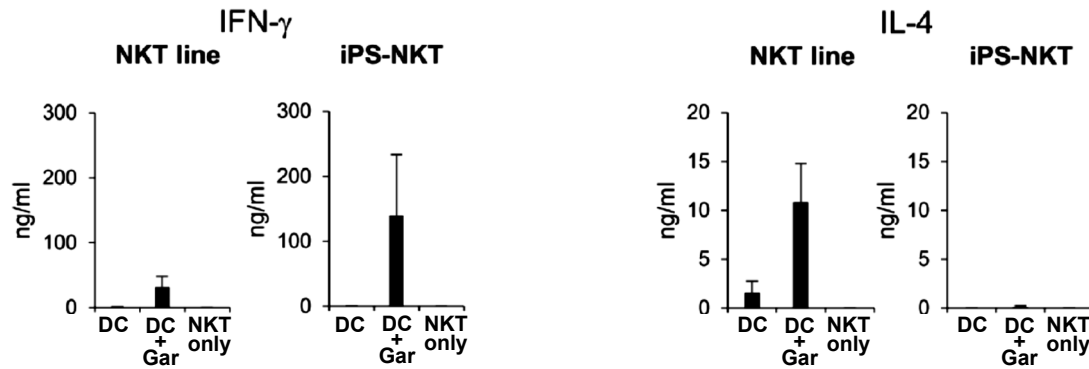
iPS-NKT : 再生NKT細胞療法(続)



細胞

■ iPS細胞化により抗腫瘍効果は増強する

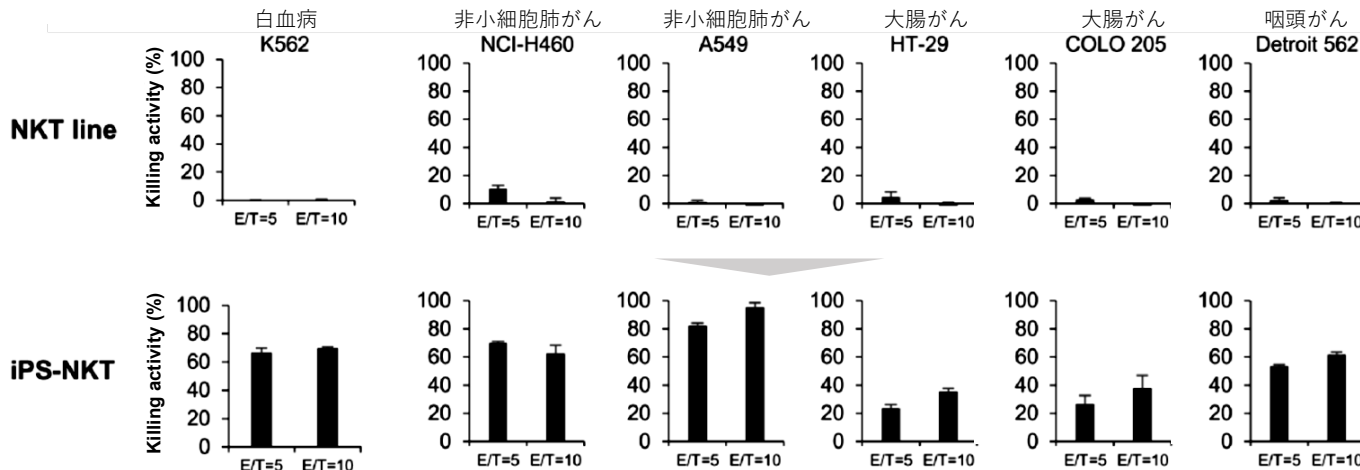
- iPS細胞化を経ると、抗腫瘍サイトカインIFN γ 分泌が増強され、免疫抑制性サイトカインIL-4分泌が減少



NKT Line: iPS細胞化前
iPS-NKT: iPS細胞化(初期化)後NKT細胞へ再分化誘導

DC: 樹状細胞(抗原提示細胞)と共培養
DC+Gal: 樹状細胞と抗原(α -GalCer)と共培養
NKT Only: 樹状細胞も抗原も無し

- iPS細胞化を経るとがん細胞殺傷能が増強

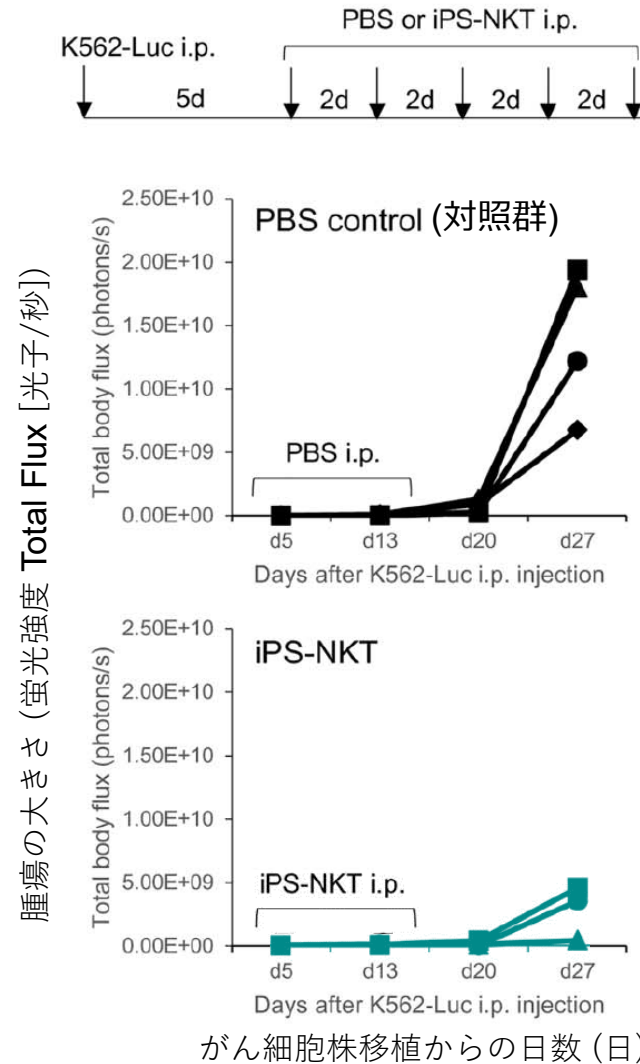
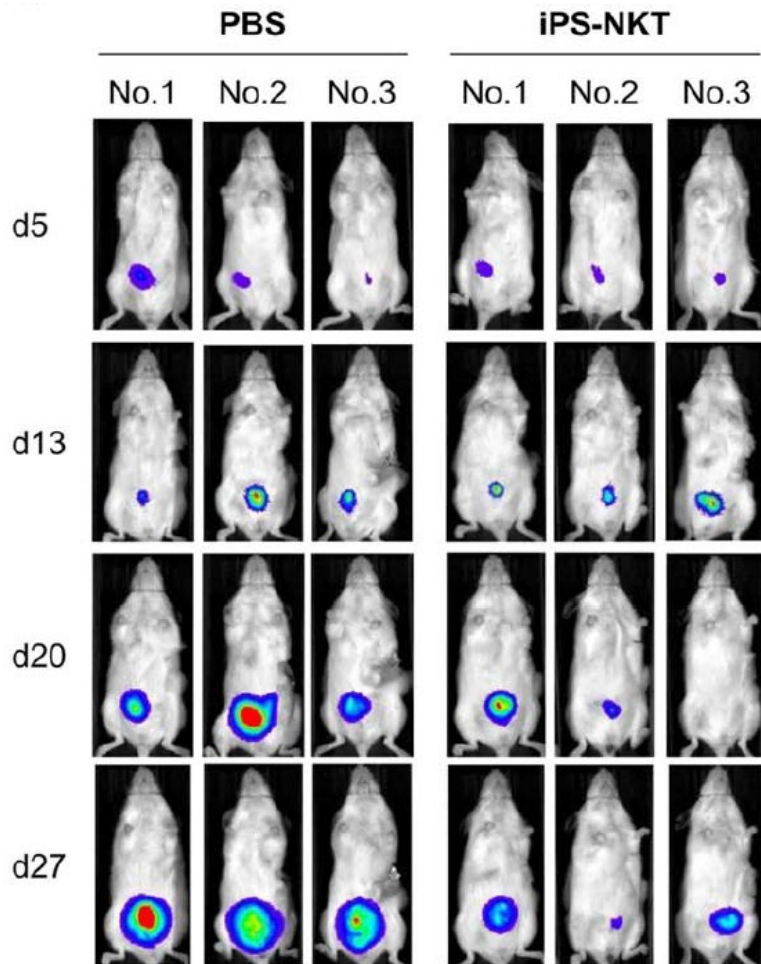


iPS-NKT : 再生NKT細胞療法(続)



細胞

■ 担がんマウスモデルにおける抗腫瘍活性： iPS-NKTはがん細胞の増殖を抑制

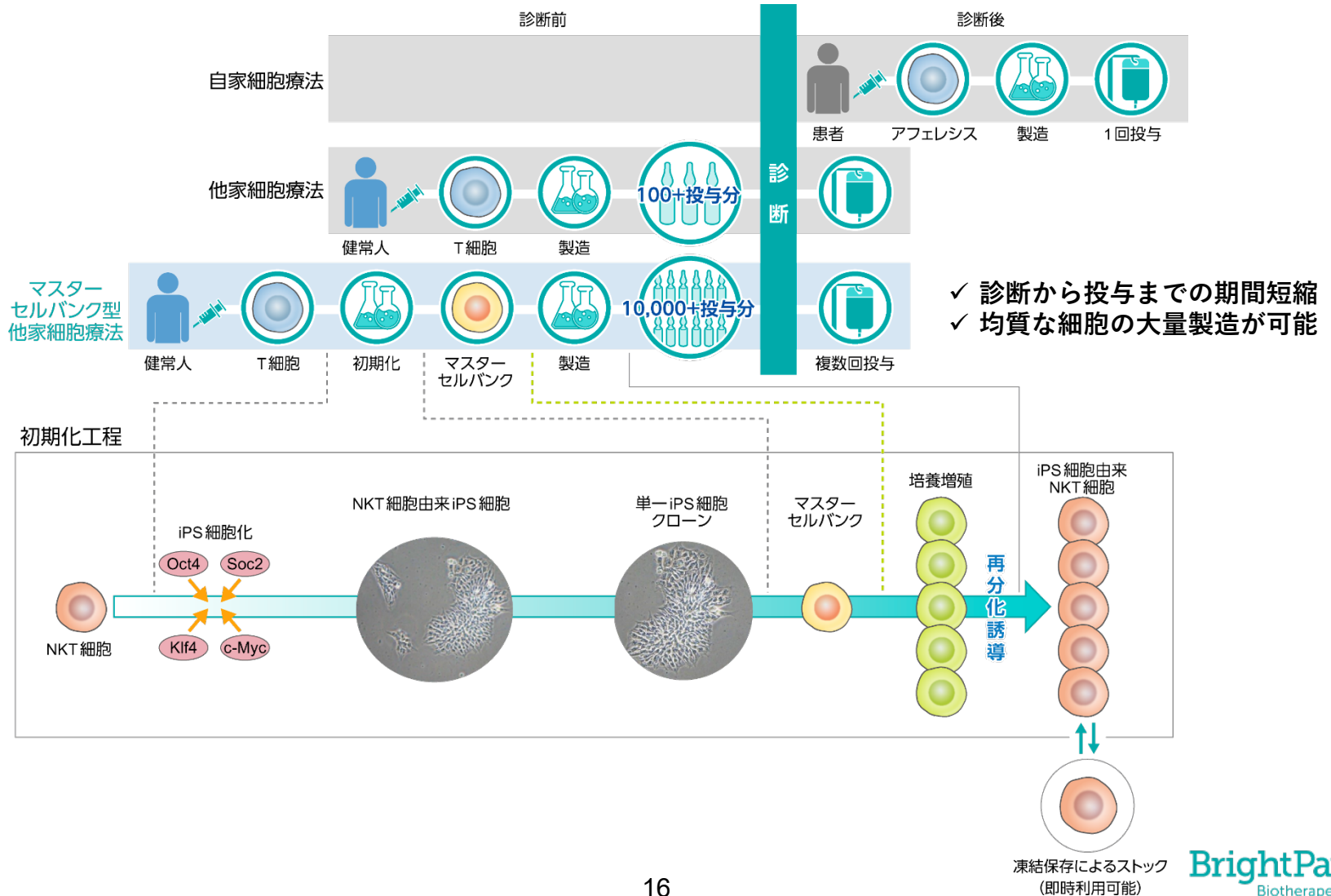


出所: Yamada et al., *Stem Cells*. 2016



iPS-NKT : 再生NKT細胞療法(続)

- NKT細胞に分化可能なiPS細胞のマスターセルバンクを樹立
- GMP下でのiPS細胞からのNKT細胞への再分化誘導技術を確立

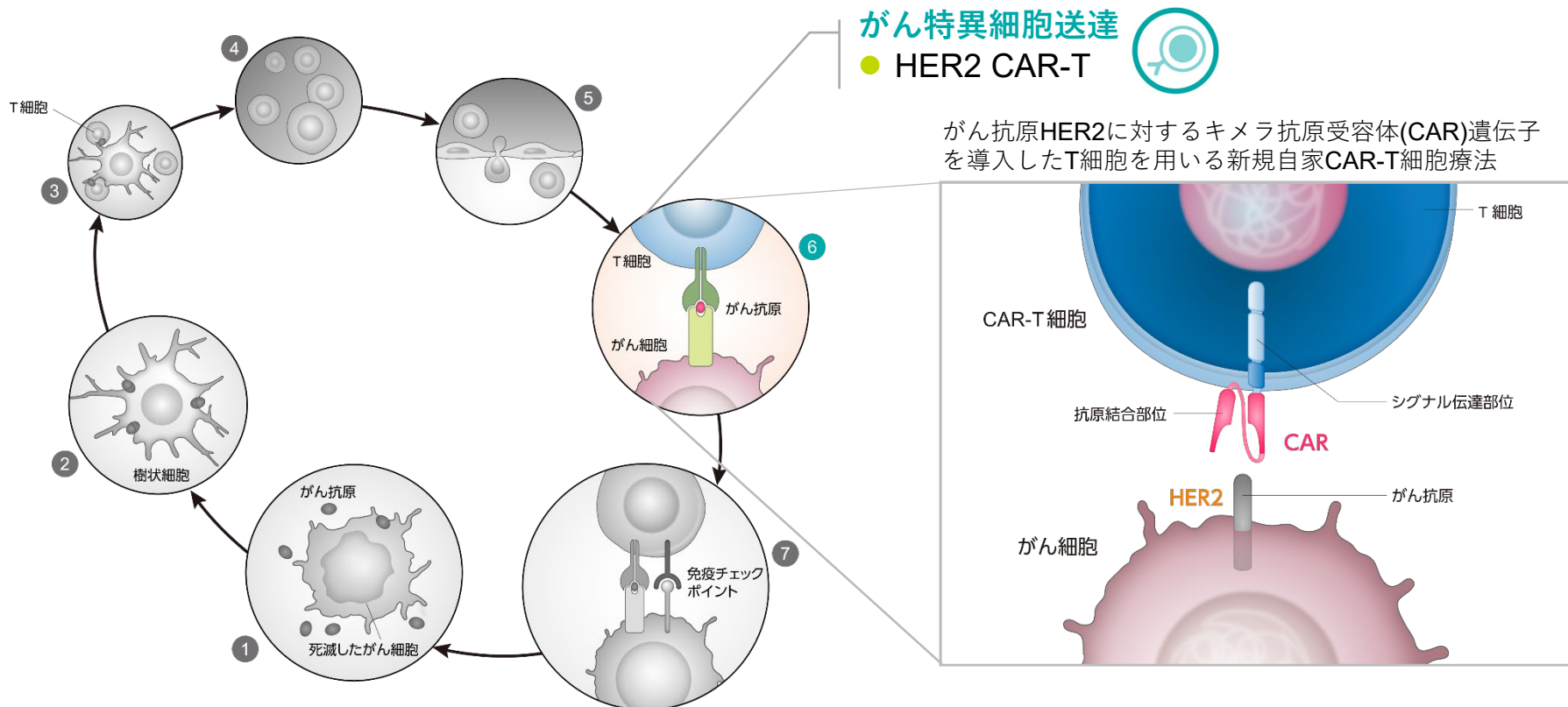


BP2301 : 自家HER2 CAR-T細胞療法



細胞

- 血液がんで奏効率70-90%にも至るCAR-Tモダリティを固形がんへ展開
- 既に米国で臨床成功例*をもつHER2 CAR-Tをより良いフォーマットで展開



* Baylor College of Medicine HEROS2試験で完全寛解1例, 奏効率18% (AACR2019)
固形がんを対象とするCAR-T標的抗原でCRが出ているものは少ない

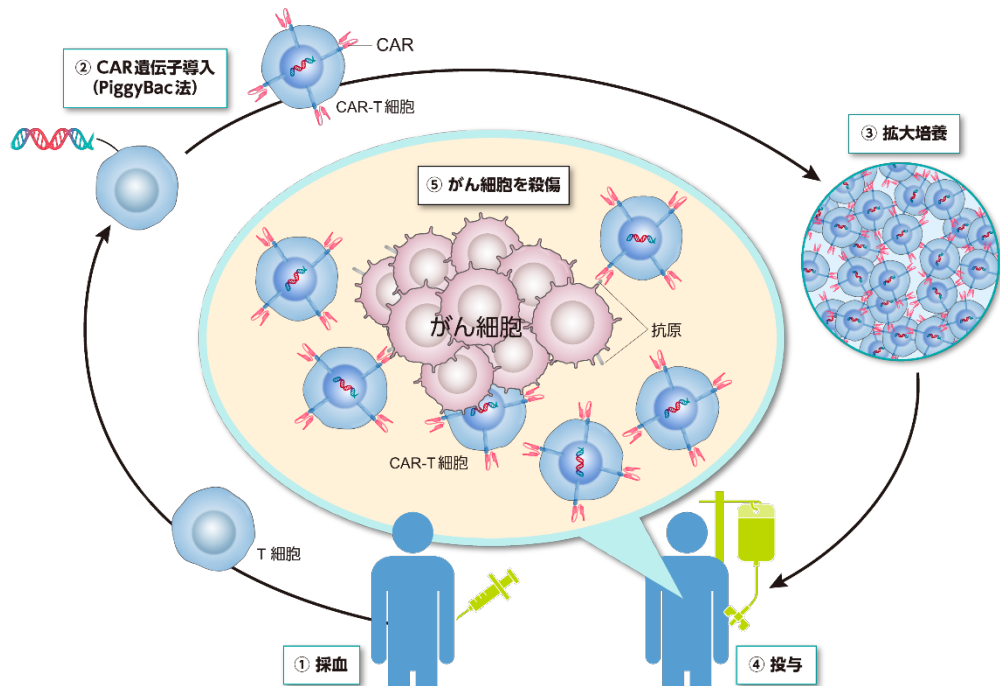
BP2301 : 自家HER2 CAR-T細胞療法(続)



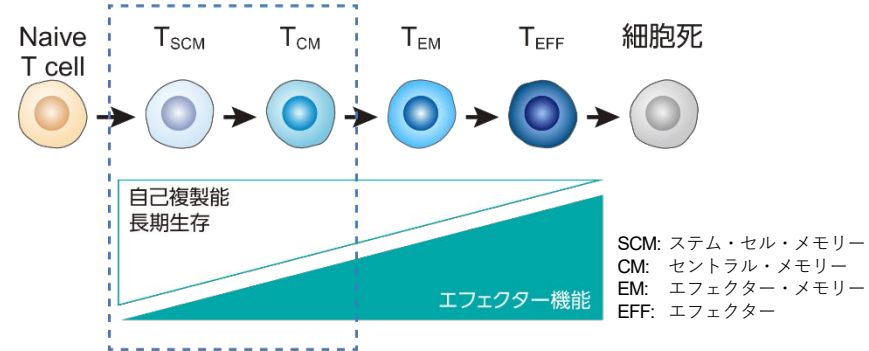
細胞

- piggyBac法*によるCAR遺伝子導入により、体内で長期生存する若いメモリーフェノタイプをT細胞が獲得し、持続的な抗腫瘍効果が期待されるCAR-Tを実現

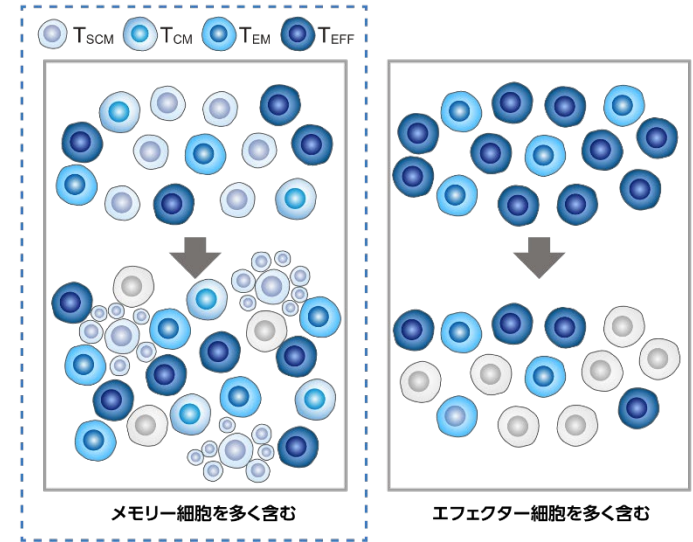
■ CAR-T細胞治療フロー



■ T細胞の分化とフェノタイプ



■ メモリー細胞を多く含むCAR-Tの持続性



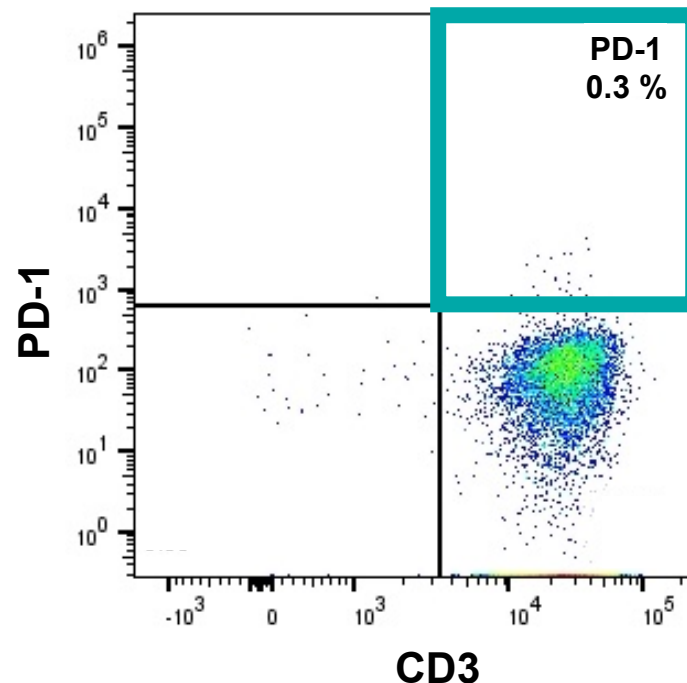
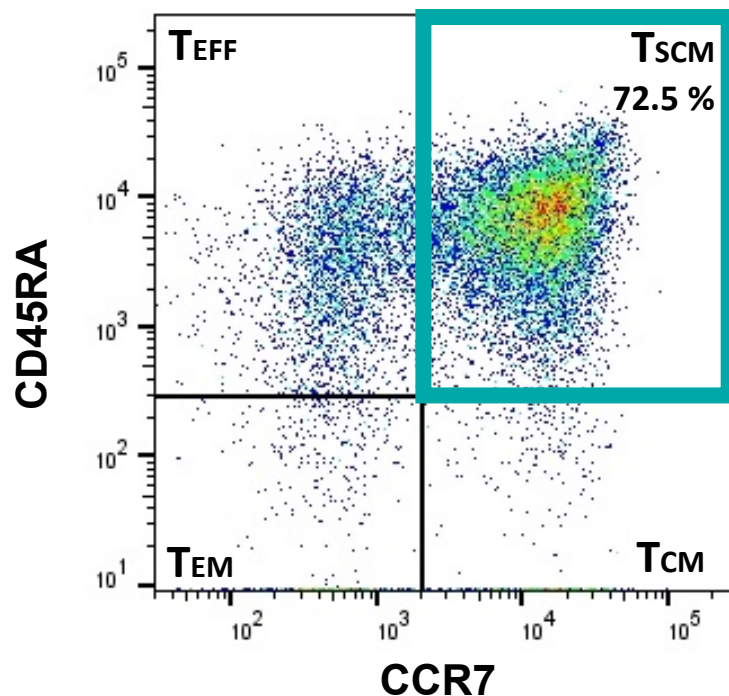
* 信州大学中沢洋三教授らの非ウイルスCAR遺伝子導入法+当社と共同創製の細胞培養法(特許共同出願中)により実現

BP2301 : 自家HER2 CAR-T細胞療法(続)



細胞

- BP2301細胞は自己複製能が高いメモリーフェノタイプを維持



SCM: ステム・セル・メモリー
CM: セントラル・メモリー
EM: エフェクター・メモリー
EFF: エフェクター

BP2301 : 自家HER2 CAR-T細胞療法(続)



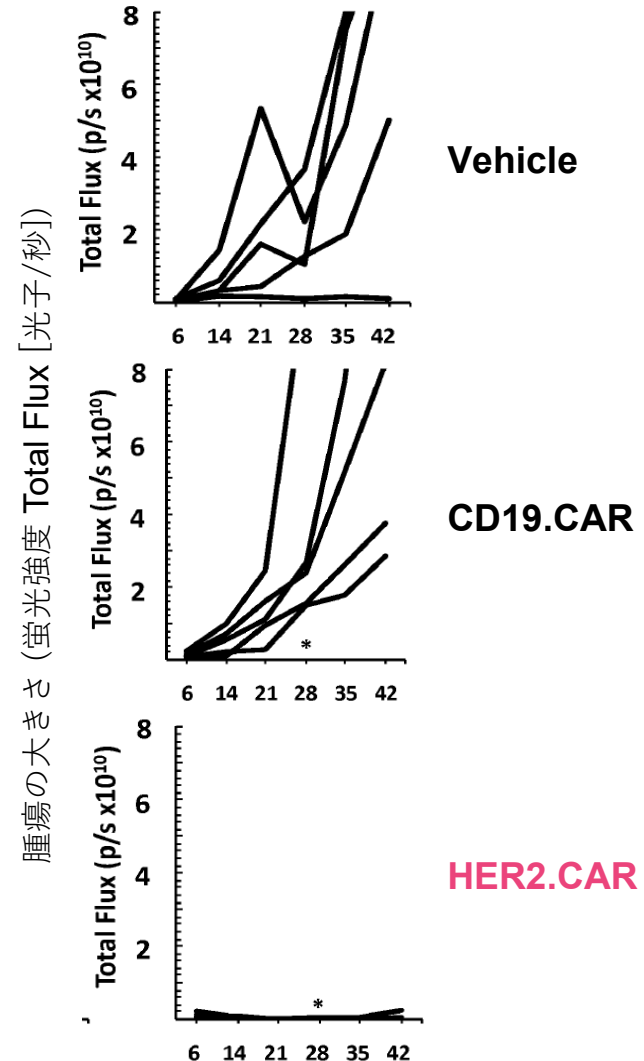
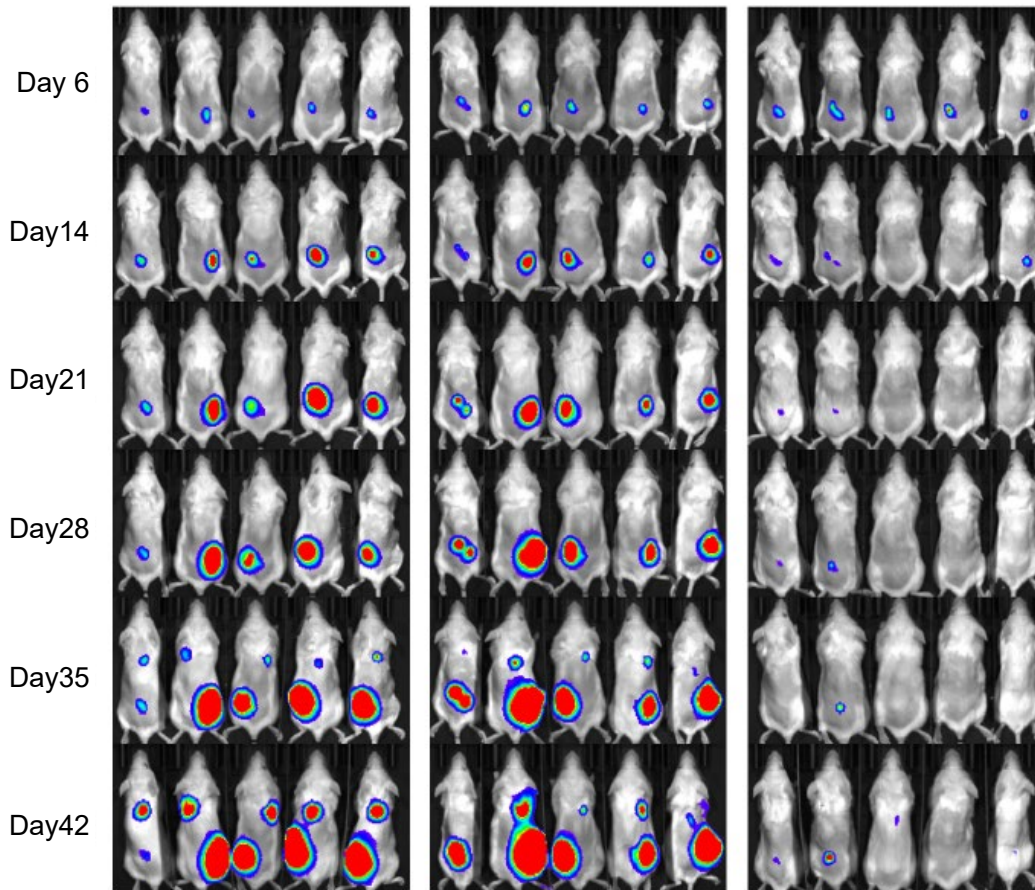
細胞

■ 担がんマウスモデルにおいてHER2陽性がん細胞の増殖を抑制

Vehicle

CD19.CAR

HER2.CAR



がん細胞株移植からの日数 (日)

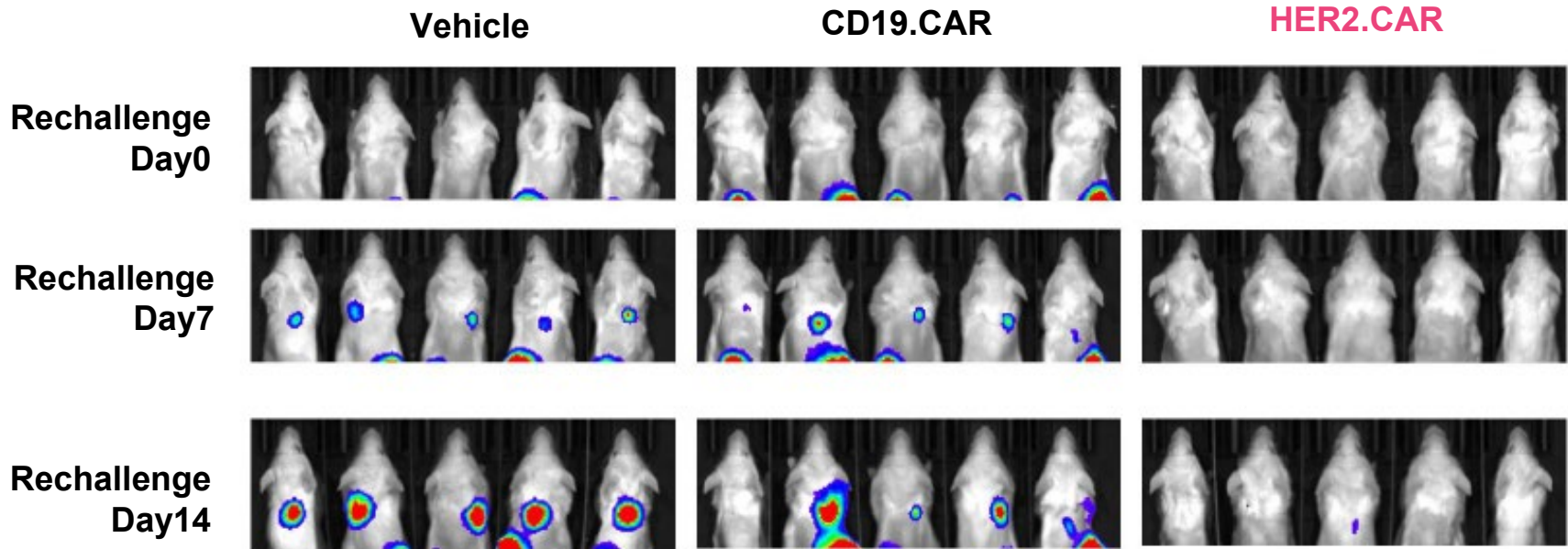
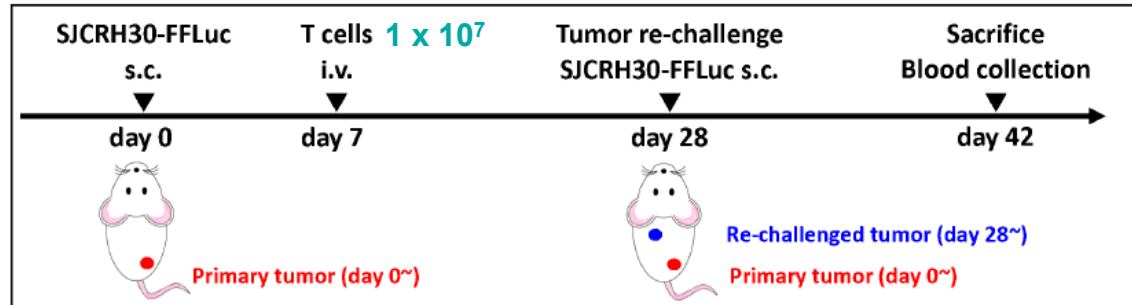
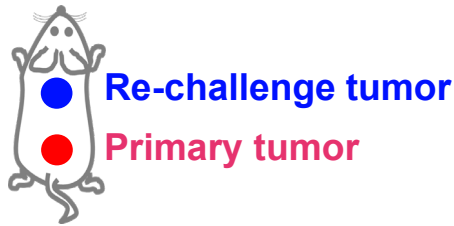
出所： 信州大学, プライトパス・バイオ

BP2301 : 自家HER2 CAR-T細胞療法(続)



細胞

- 腫瘍再移植マウスモデルにおいても顕著な抗腫瘍効果を示した

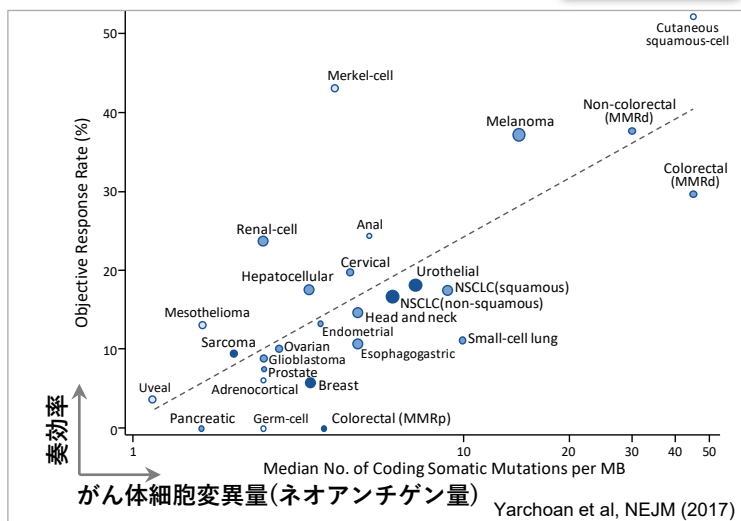
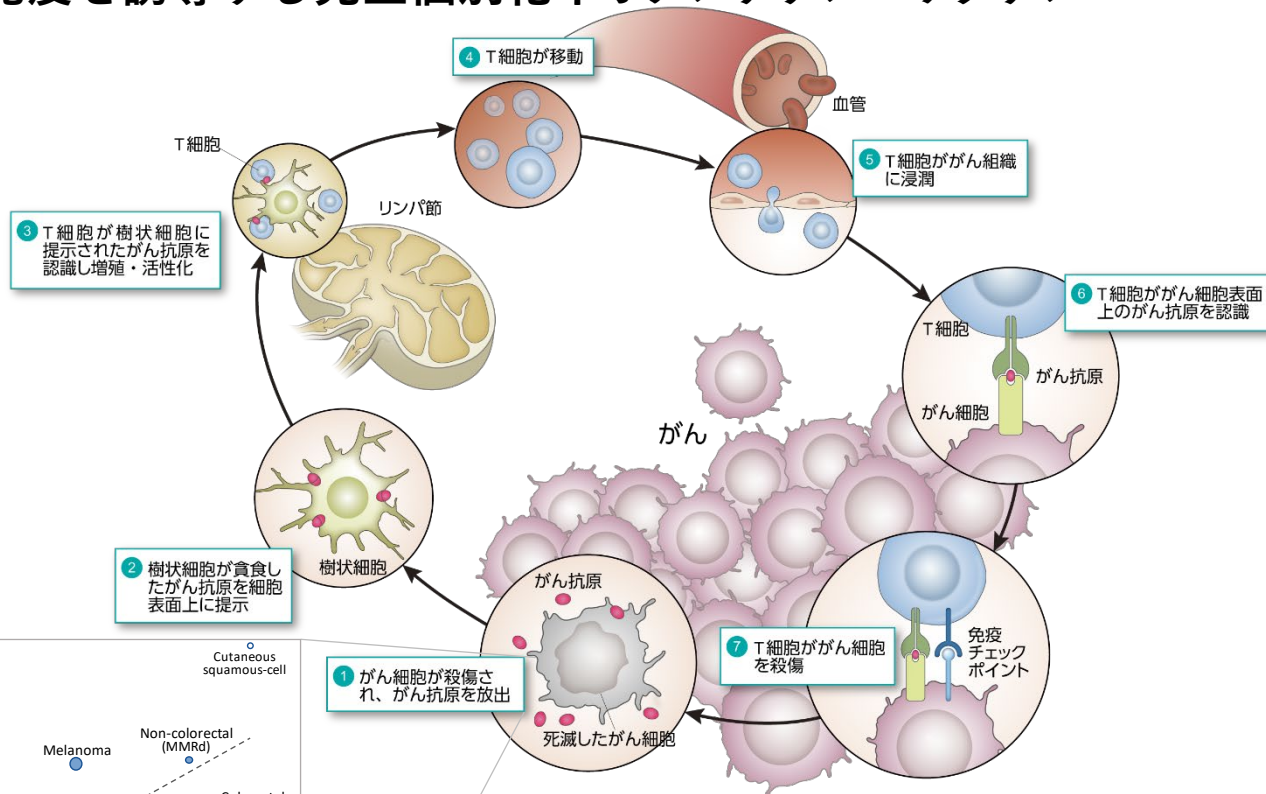


BP1101: ネオアンチゲン ワクチン



ワクチン

- 一人一人で全く異なるがん特有の遺伝子変異由来の抗原(ネオアンチゲン)に対するがん免疫を誘導する完全個別化ネオアンチゲン・ワクチン



がん遺伝子変異量(ネオアンチゲンの量)と免疫チェックポイント抗体療法の奏効が相関することから、ネオアンチゲンががん免疫の標的であると考えられている

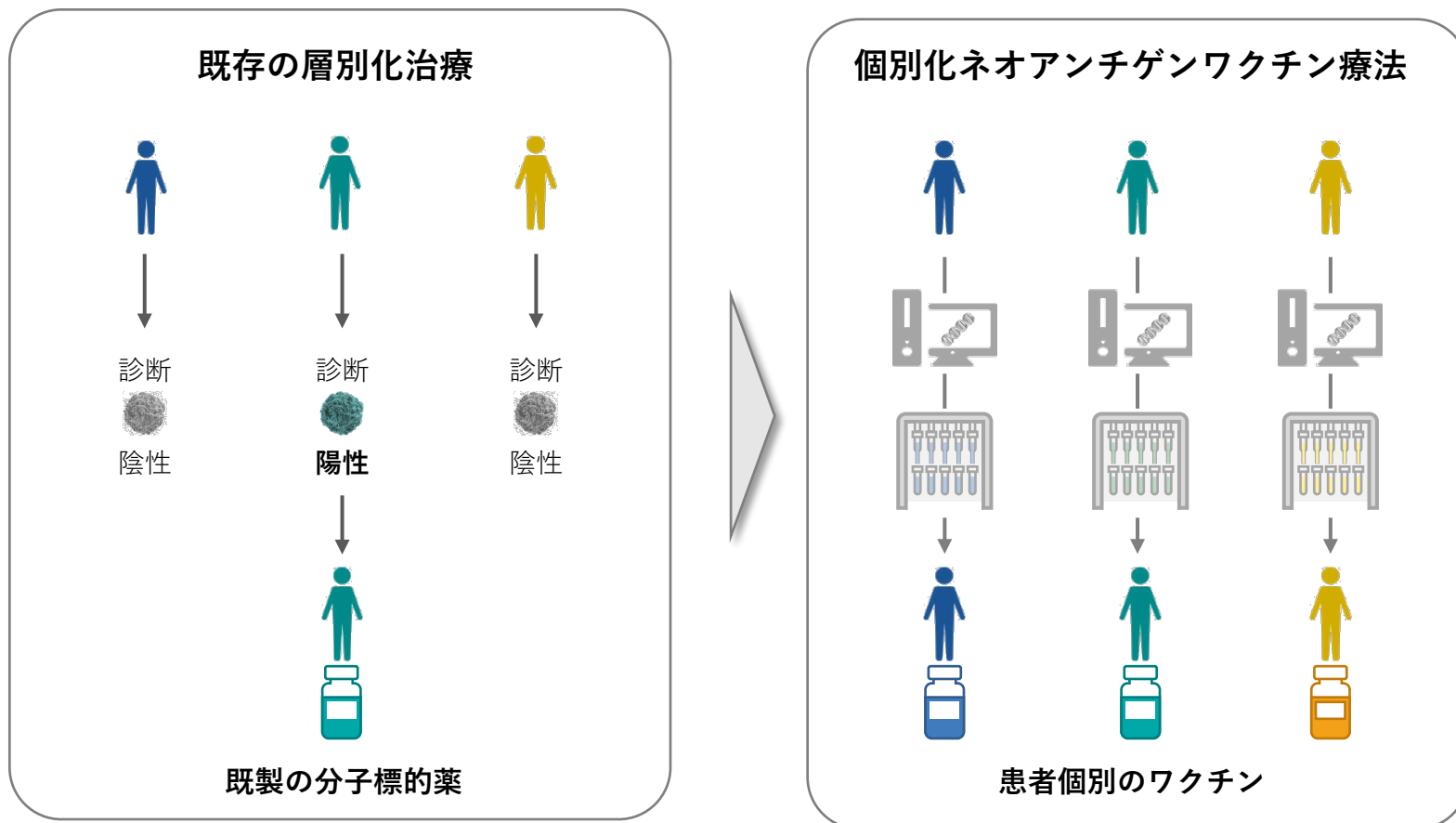
BP1101 : ネオアンチゲン ワクチン(続)



ワクチン

- 1人ひとりに独自のワクチンを投与する完全個別化がんワクチン療法

層別化治療から完全個別化治療へ



BP1101: ネオアンチゲン ワクチン(続)

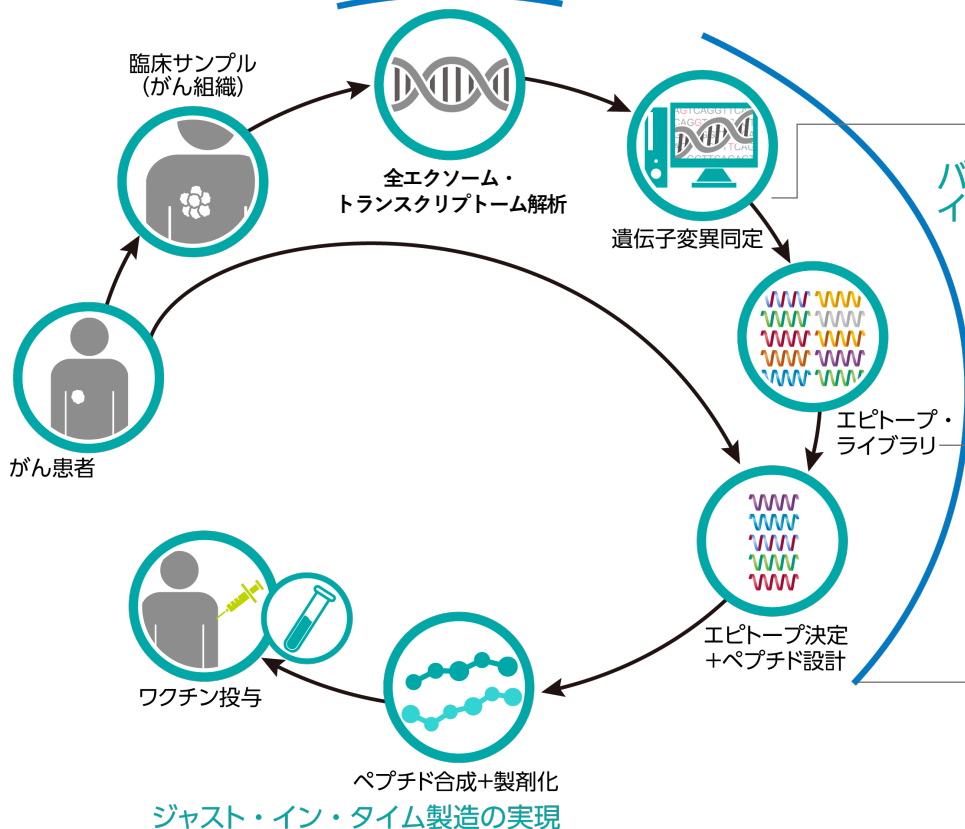


ワクチン

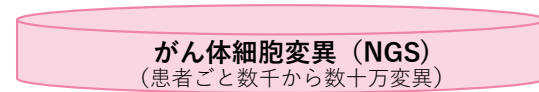
■ 完全個別化ネオアンチゲン・ワクチン療法の流れ

ネオアンチゲン予測アルゴリズム

次世代シーケンサー (NGS)



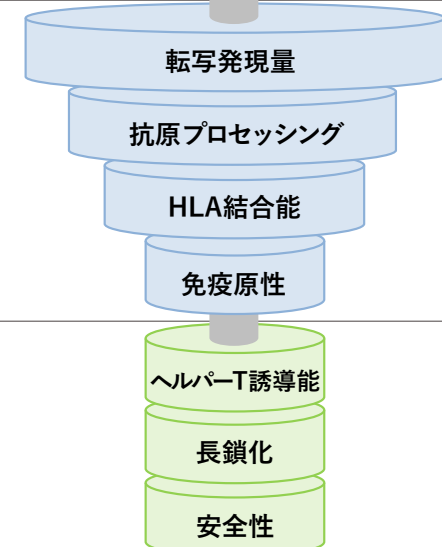
変異同定



バイオ・インフォマティクス

エピトープ予測

ワクチン設計



ワクチン製造

BP1101: ネオアンチゲン ワクチン(続)



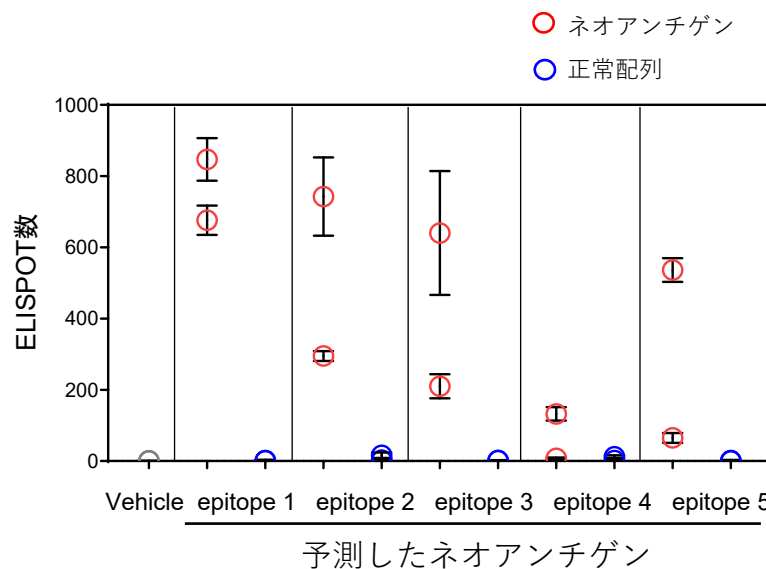
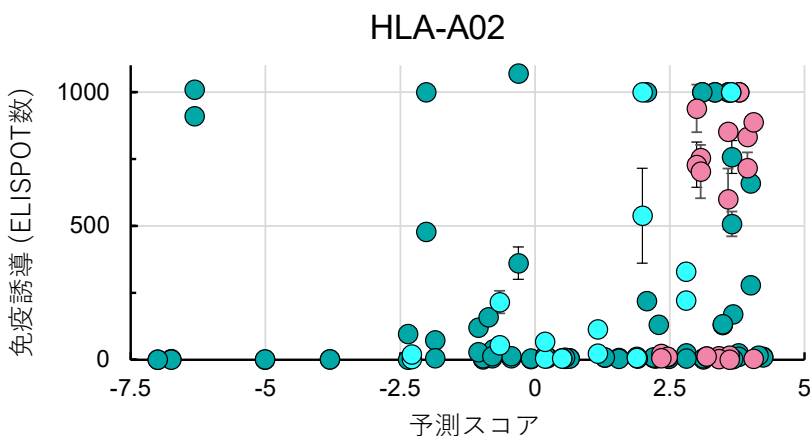
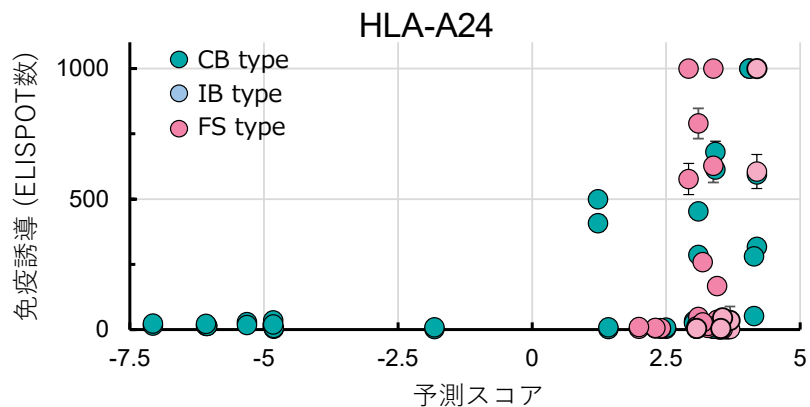
ワクチン

■ 予測アルゴリズムでT細胞の活性化を誘導するワクチン(ペプチド)を選定

ネオアンチゲン予測アルゴリズムの性能

- 予測スコア ≥ 2.5 のワクチンのHLAトランスジェニックマウスへの投与により、HLA-A24拘束性は $>50\%$ 、HLA-A02拘束性は $>65\%$ で免疫誘導が可能

- ワクチン投与で誘導される免疫は腫瘍に特異的 (正常組織には反応しない)



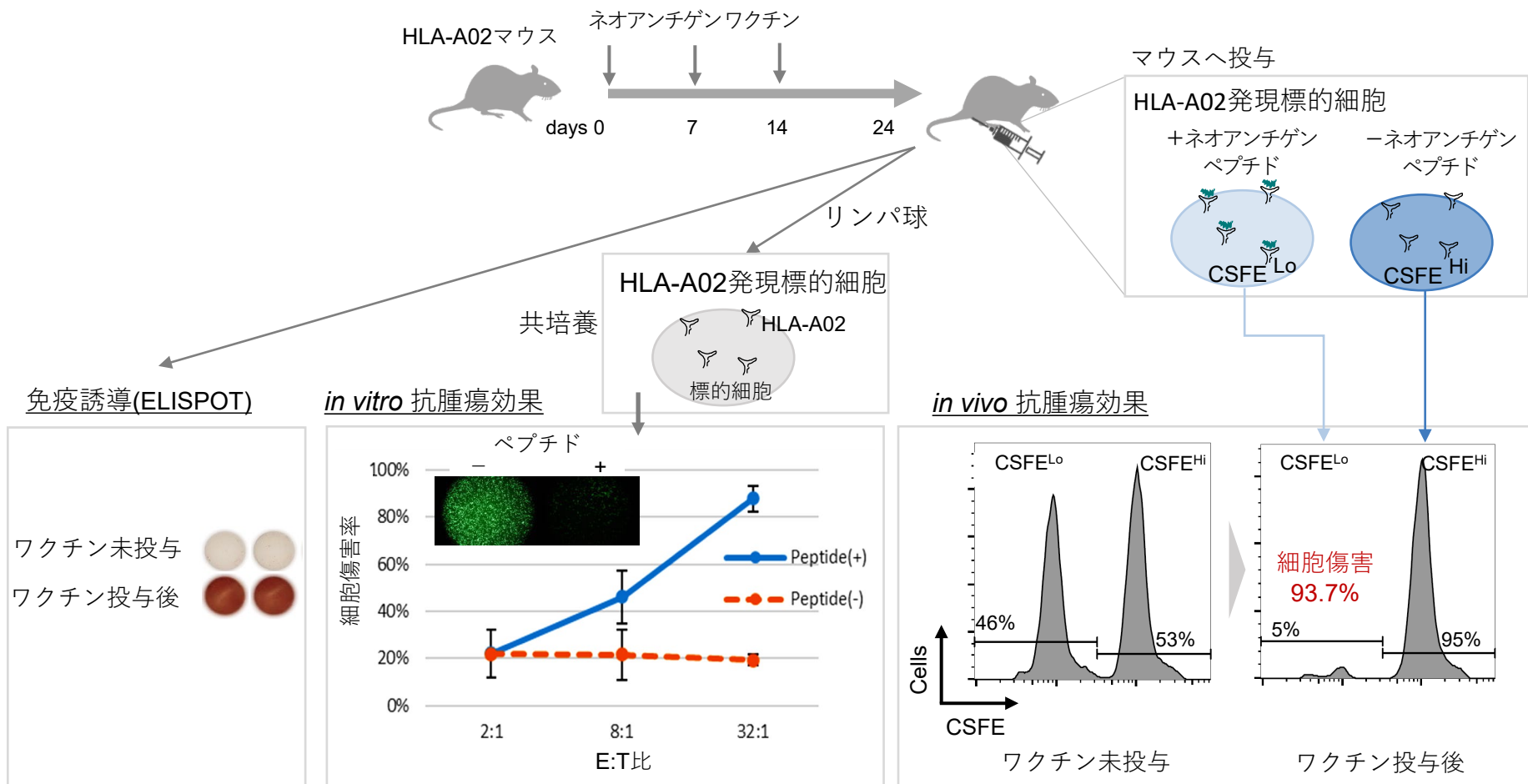
出所: 国立がんセンター東病院, 帝京大学, ブライトパス・パイオ

BP1101: ネオアンチゲン ワクチン(続)



ワクチン

- 予測アルゴリズムで選ばれたワクチン(ペプチド)により誘導されたT細胞は抗腫瘍効果を示した



出所: 国立がんセンター東病院, 帝京大学, ブライトパス・バイオ

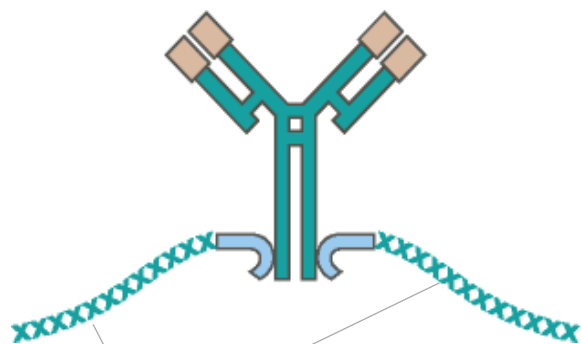
BP1209 : 次世代ネオアンチゲン ワクチン



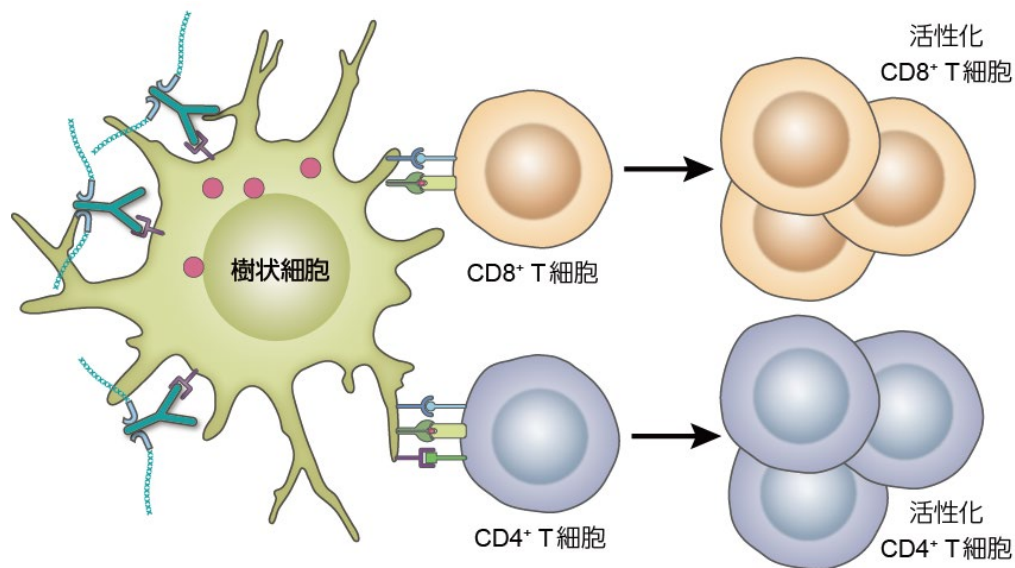
ワクチン

- 樹状細胞へのワクチンデリバリー効果と免疫誘導を高めた抗体ワクチン複合体

樹状細胞マーカー抗体



ネオアンチゲン・ワクチンペプチド



出所： ブライトパス・バイオ

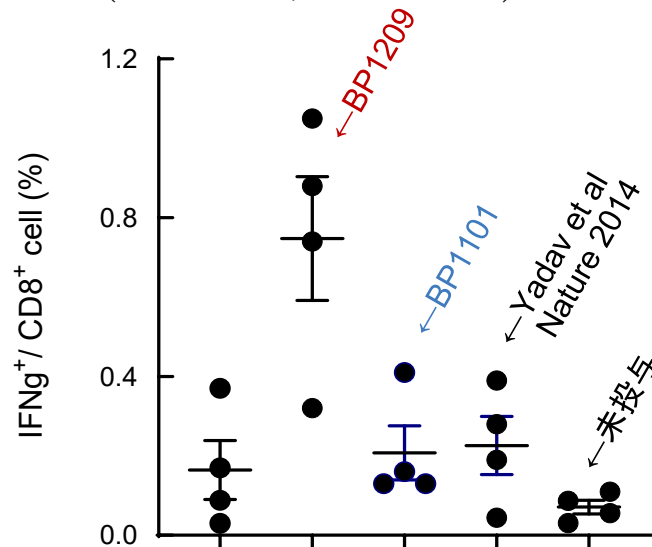
BP1209 : 次世代ネオアンチゲン ワクチン(続)

ワクチン

- ワクチン(ペプチド)のcDC1の取り込みとリンパ節への移行を向上させ、抗腫瘍免疫を亢進

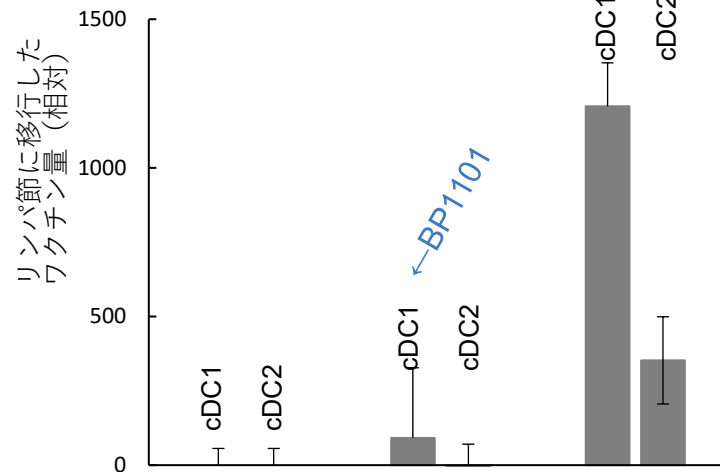
マウスモデルにおける免疫誘導

(B6 +MC38 ネオアンチゲン)



抗体結合抗原ペプチド	2 Eq	2 Eq	-	-	-
非結合抗原ペプチド	-	-	2 Eq	2 Eq	-
樹状細胞マーカー抗体(ug/head)	-	200	-	200	-
PolyICLC (ug/head)	-	8	-	-	-

樹状細胞(DC)によるワクチン取り込みとリンパ節への移行



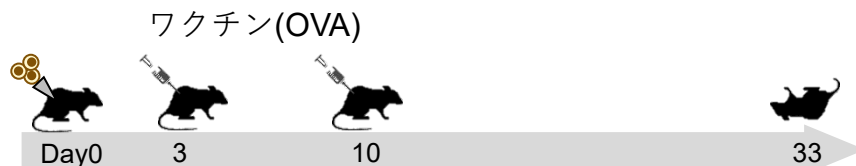
抗原ペプチド(FAM標識)	-	2 Eq	2 Eq
樹状細胞マーカー抗体	-	-	200(ug/head)
PolyICLC	8(ug/head)		

出所： プライトパス・バイオ

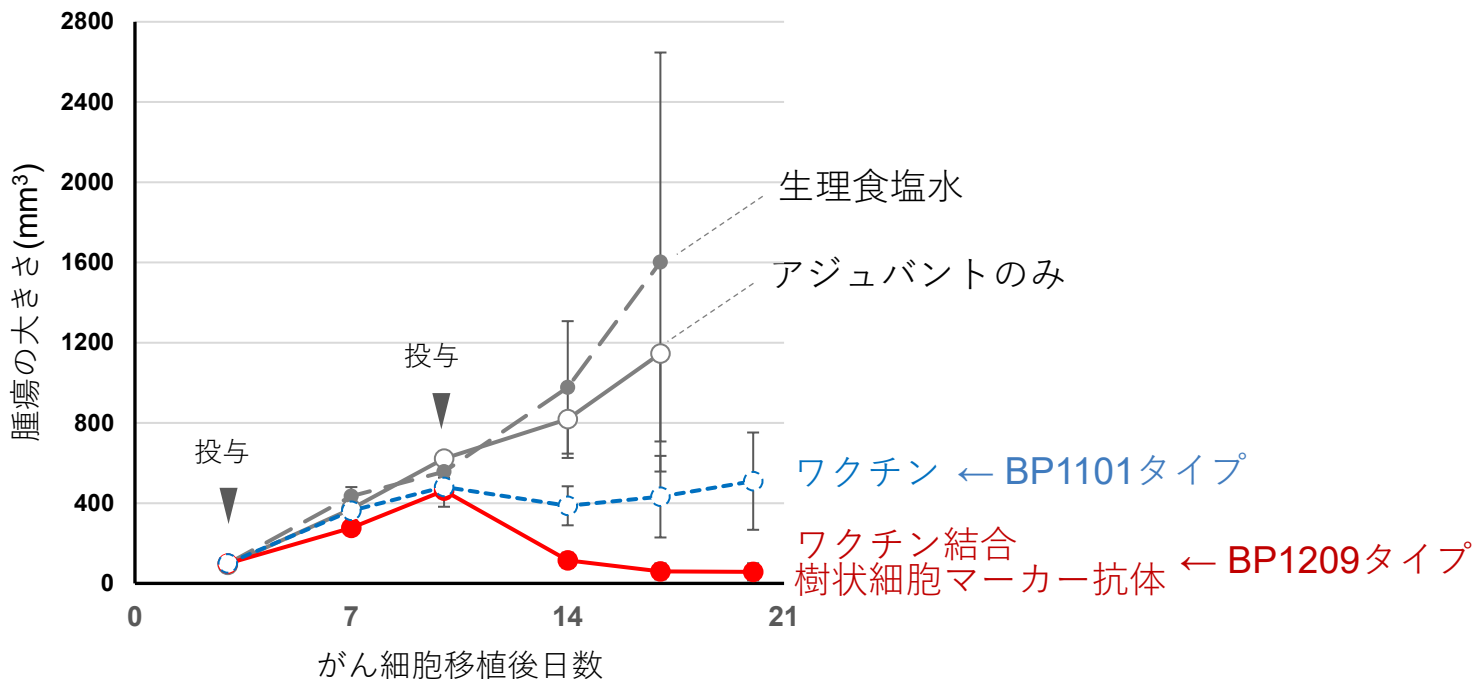
BP1209 : 次世代ネオアンチゲン ワクチン(続)

ワクチン

■ 担がんマウスモデル試験で抗腫瘍免疫の亢進が示された



E.G7 (EL4/OVA)
OVA発現リンパ
腫細胞移植



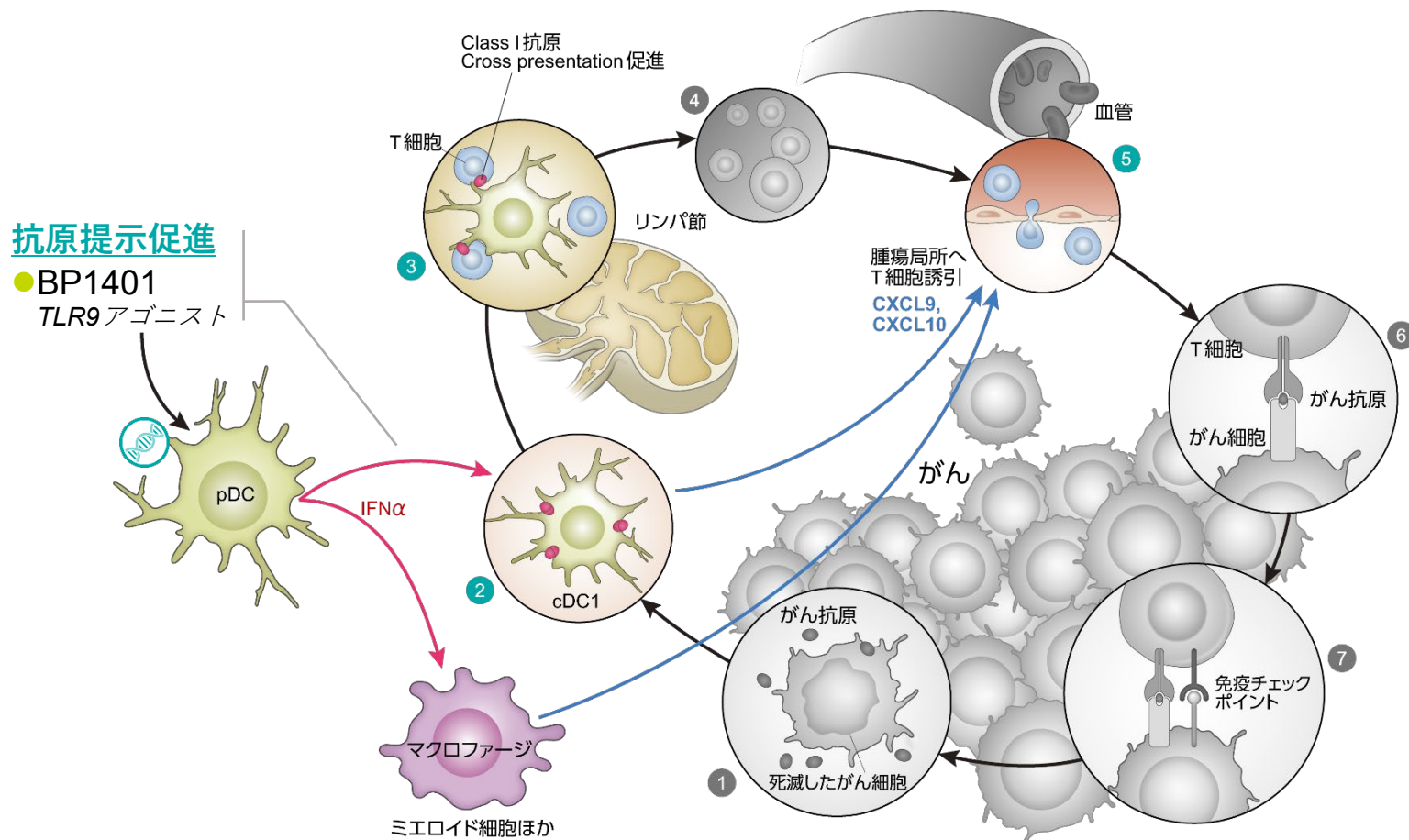
BP1401 : 免疫賦活化剤



ワクチン

■ Cold tumorをHot tumorへ変える免疫調整因子TLR9 (Toll-like receptor 9) に対するアゴニスト

- 他社先行開発品はいずれも腫瘍局所投与なのに対し、BP1401はドラッグ・デリバリー・システムの付加(LNP化)により、安全に全身性の効果が期待される静注投与を可能に



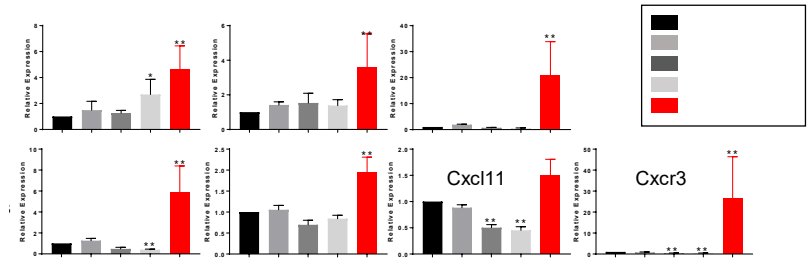
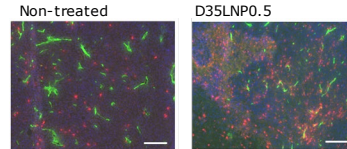
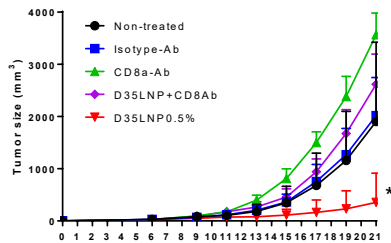
BP1401 : 免疫賦活化剤 (続)



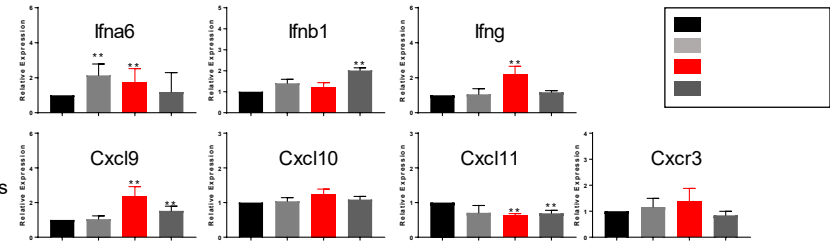
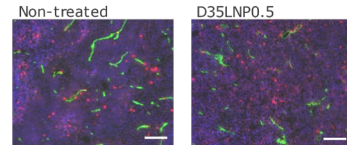
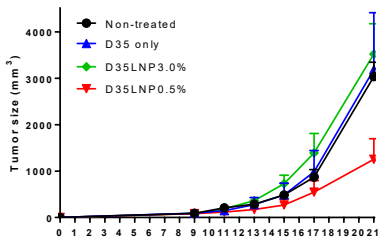
ワクチン

■ BP1401(D35-LNP)により、T細胞が腫瘍に浸潤し、腫瘍を縮小する

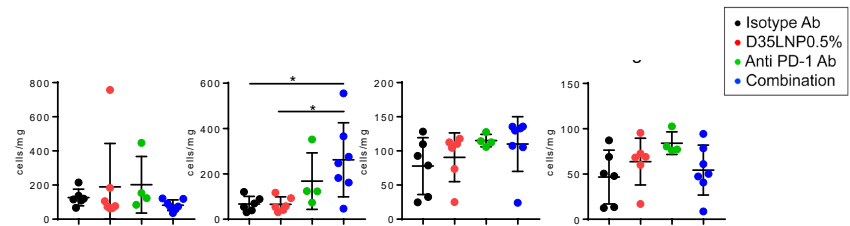
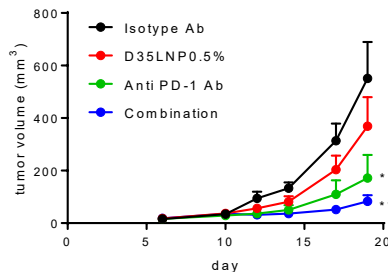
単剤 腫瘍局所投与 臨床試験中の他社開発品はすべて腫瘍局所投与



単剤 静脈注射 利便性の高い脂質製剤(LNP)



抗PD-1抗体併用 静脈注射



Lipid nanoparticles of Type-A CpG D35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice
Journal of Controlled Release 313 (2019) 106-119

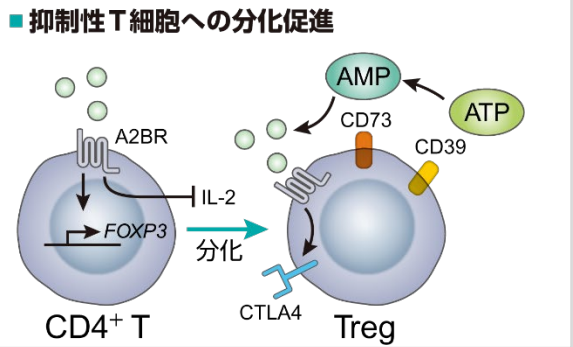
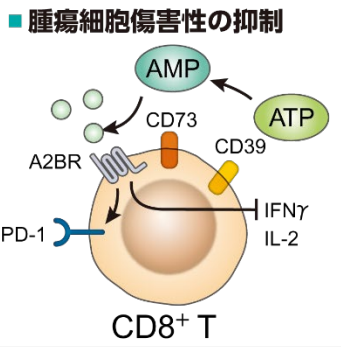
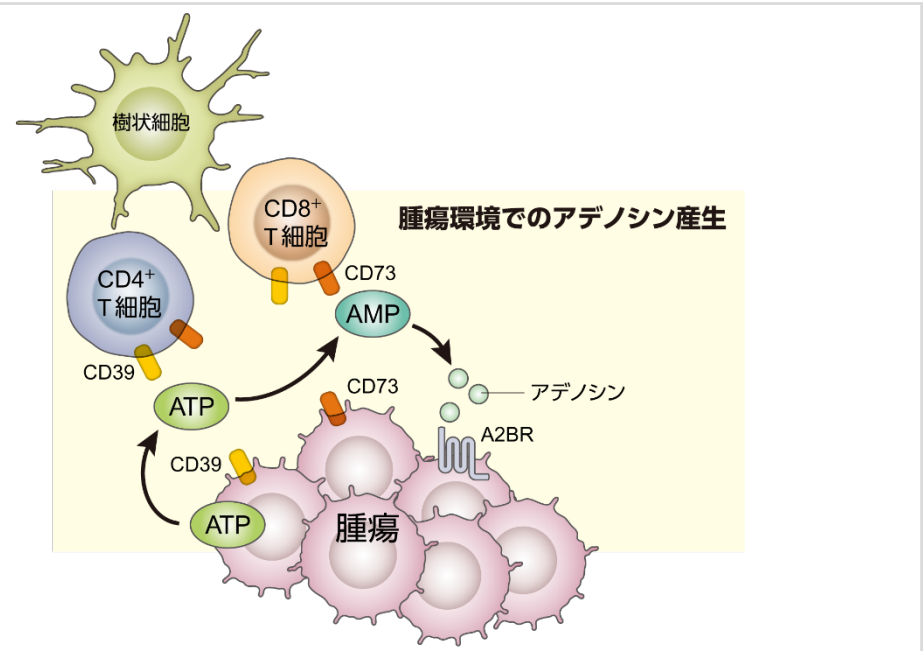
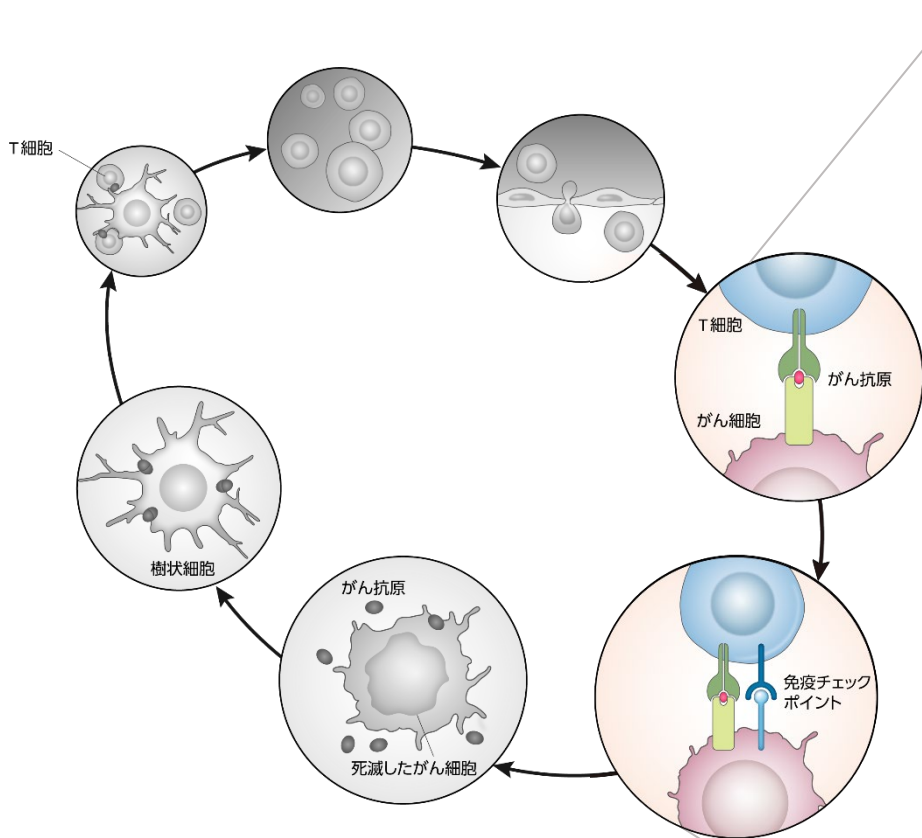
BP1200 : CD73抗体



抗体

■ CD73を標的とする新規腫瘍環境改善・免疫活性化抗体

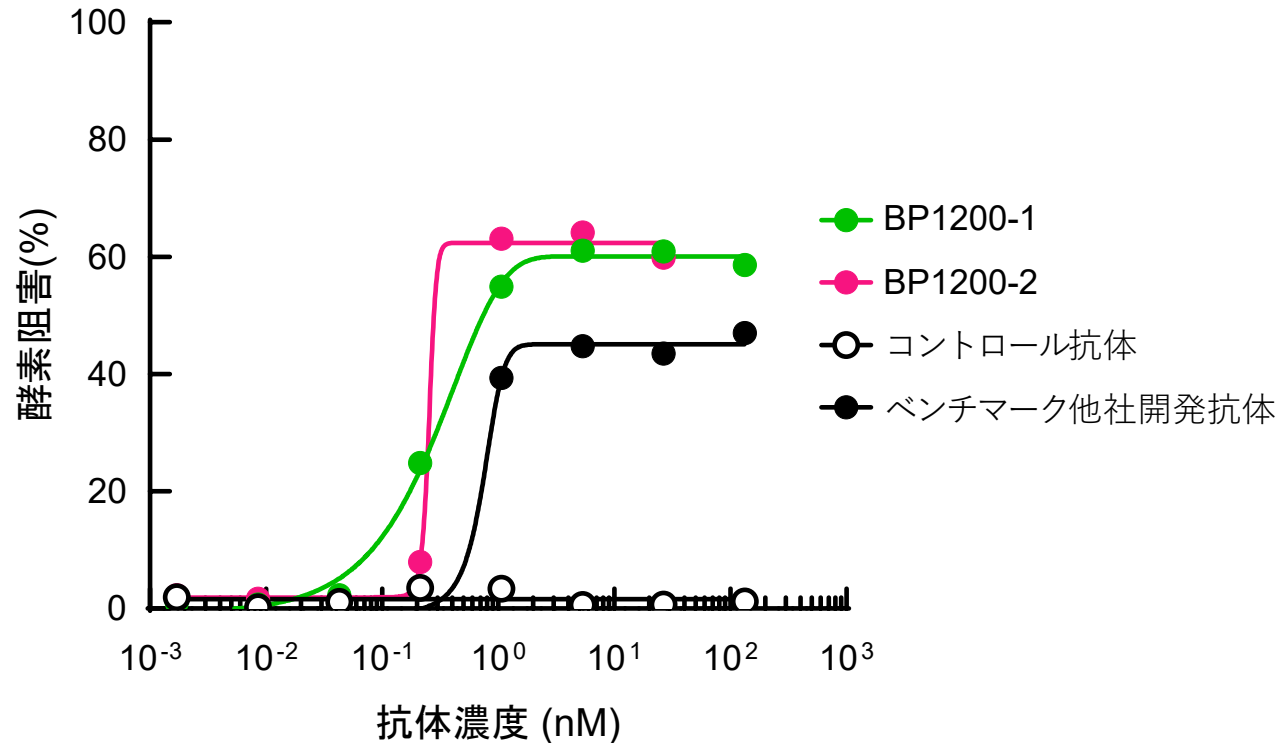
- 腫瘍内アデノシン産生は、T細胞の疲弊と抑制を引き起こし抗腫瘍免疫活性を低下させる
- CD73は多くの腫瘍で高発現してアデノシン産生に関与し、予後不良を引き起こす





BP1200 : CD73抗体(続)

- BP1200はアデノシン産生酵素の機能を阻害する
- 阻害効果は他社臨床開発品の効果を上回る



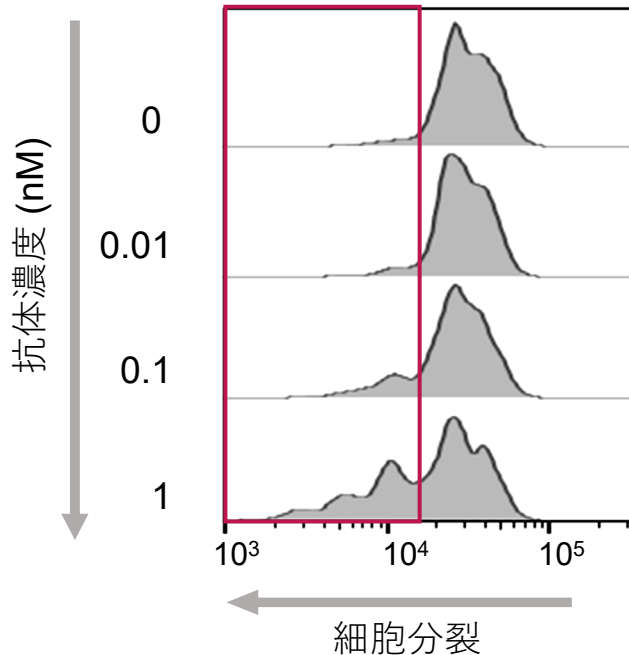
BP1200 : CD73抗体 (続)



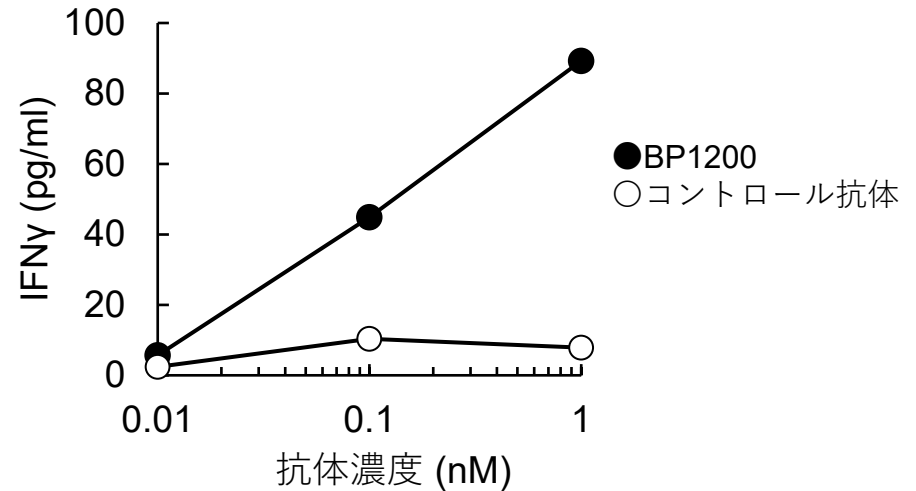
抗体

- BP1200はT細胞の分裂とサイトカイン分泌を促進する
- BP1200はがん免疫を亢進し、抗腫瘍効果を発揮することが期待される

T細胞分裂の促進



サイトカイン(IFN γ)分泌の誘導



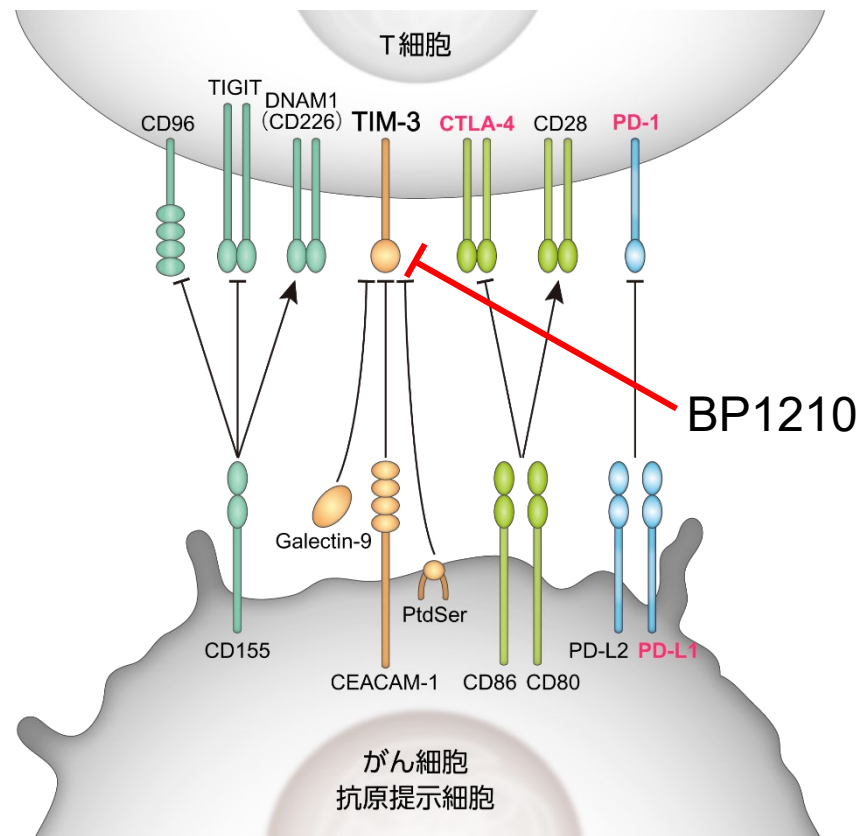
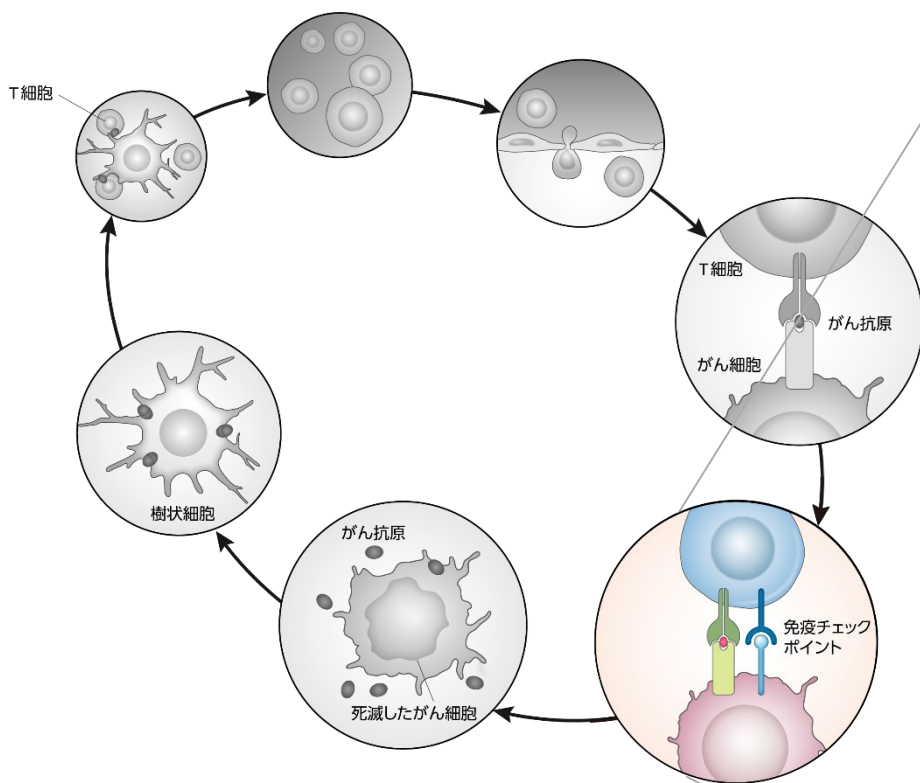
BP1210 : TIM-3抗体



抗体

- キイトルーダ, オプジーボ, テセントリクに続く新規免疫チェックポイントTIM-3阻害抗体
- 細胞傷害性T細胞の疲弊を抑制し、抗腫瘍免疫活性を亢進

当社がターゲットにする免疫チェックポイント分子群



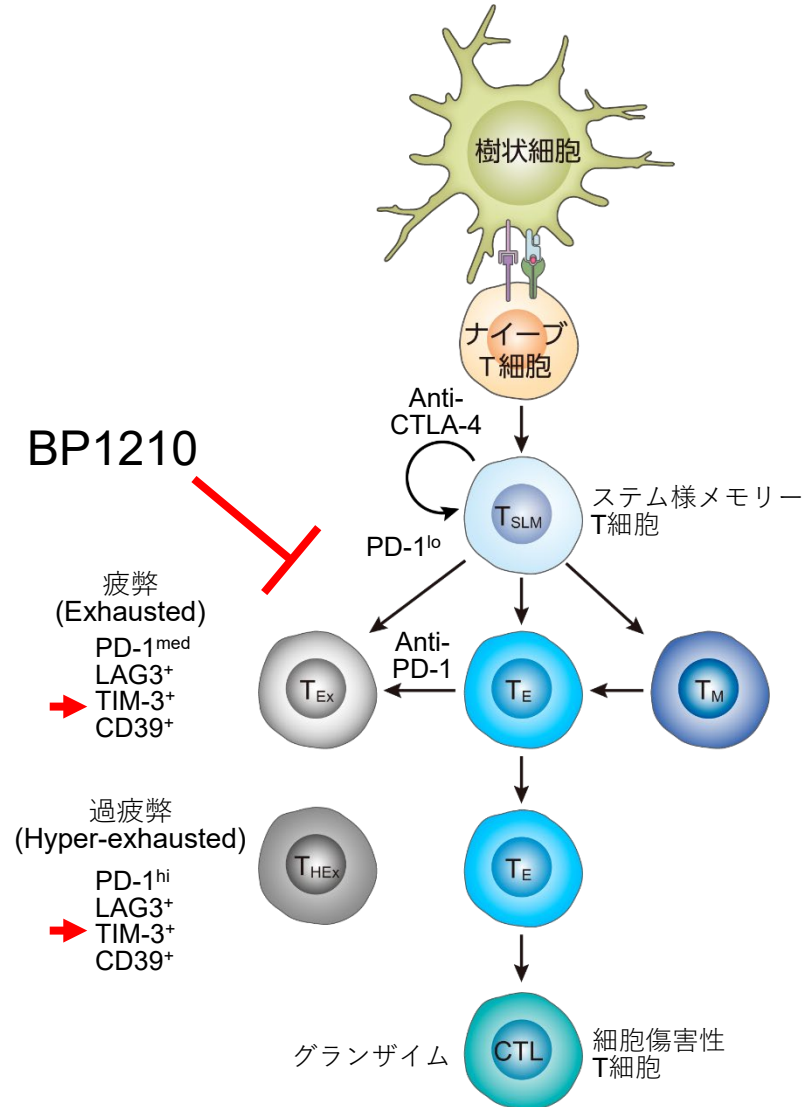
科学的有効性が示された承認抗体医薬品の標的分子
当社の標的分子

BP1210 : TIM-3抗体 (続)



抗体

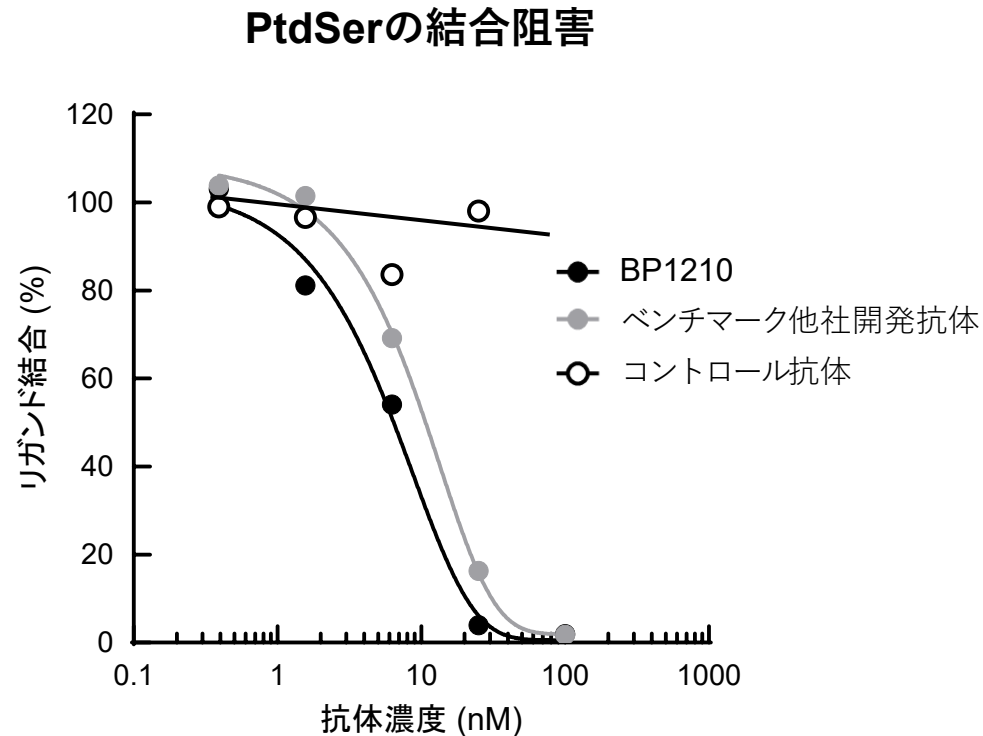
■ T細胞の疲弊に伴うBP1210標的の遺伝子発現





BP1210 : TIM-3抗体 (続)

- がん細胞が放出する腫瘍免疫抑制リガンドPtdSerとの結合を強く阻害
- 阻害効果は他社臨床開発品の効果を上回る

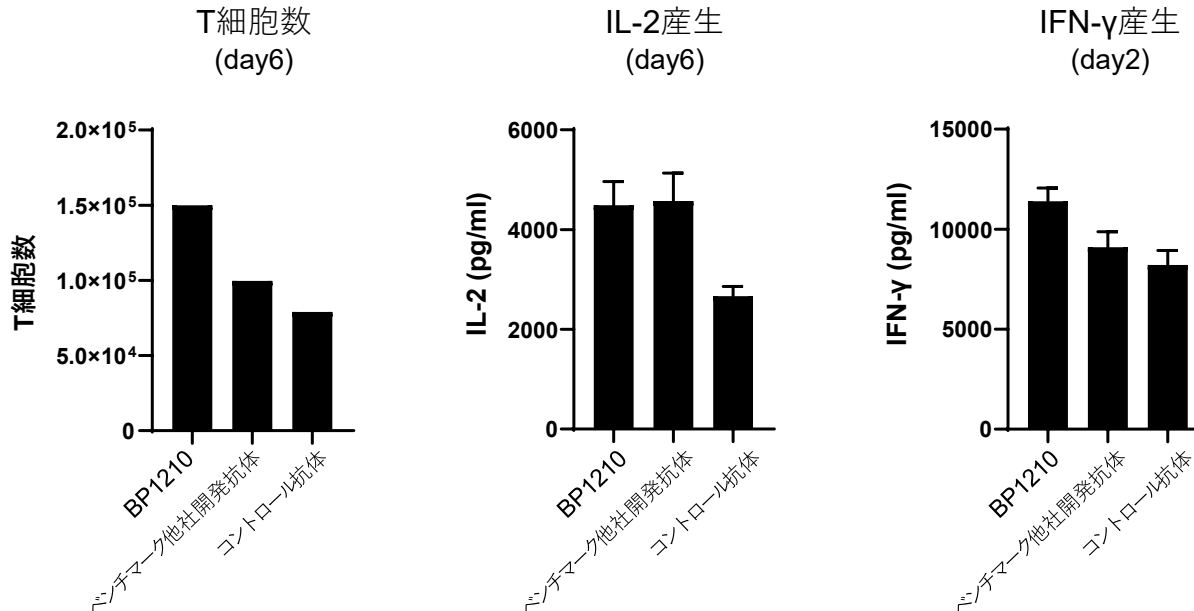




BP1210 : TIM-3抗体 (続)

- BP1210はT細胞の増殖とサイトカイン分泌を促進
- 促進効果は他社臨床開発品の効果を上回る

PBMCのSEB刺激 (PD-1抗体併用)



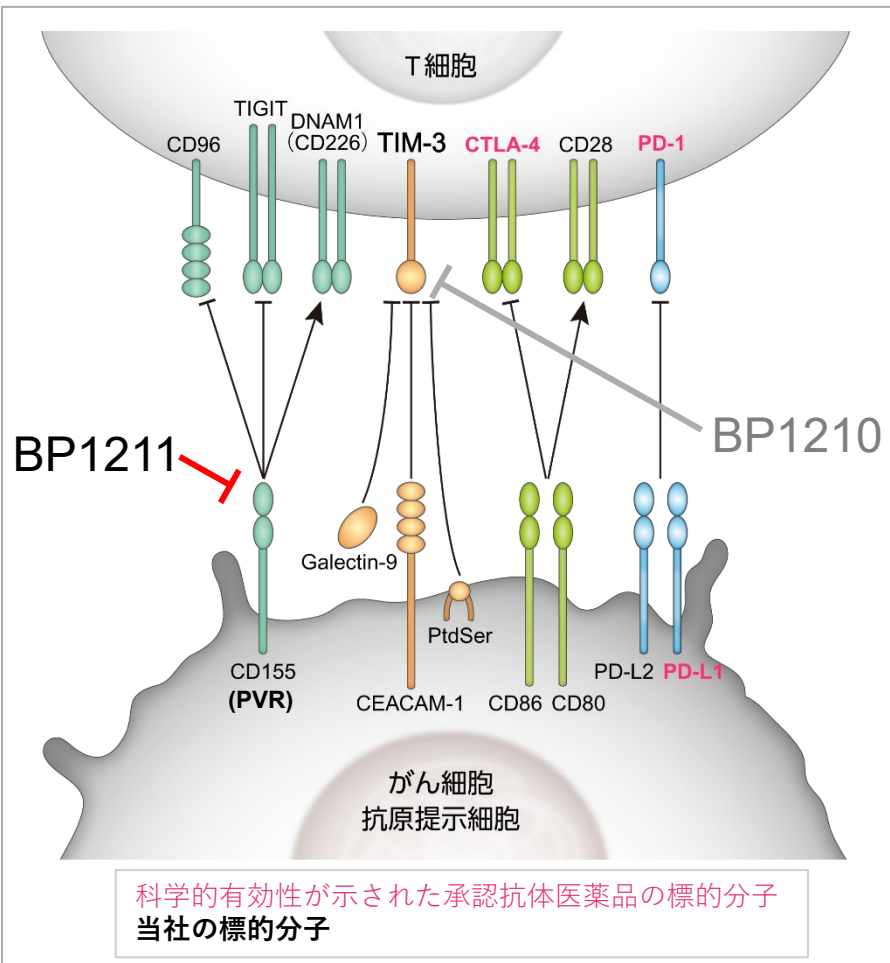
BP1211 : PVR抗体



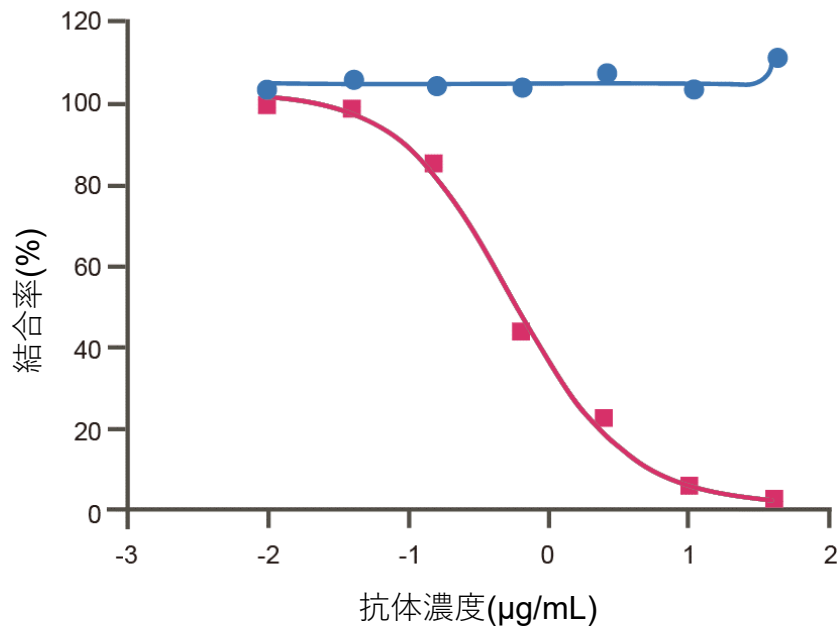
抗体

- T細胞が発現する免疫抑制因子TIGITとがん細胞が発現するPVR(CD155)の結合を阻害し、T細胞の疲弊を抑制

当社がターゲットにする免疫チェックポイント分子群



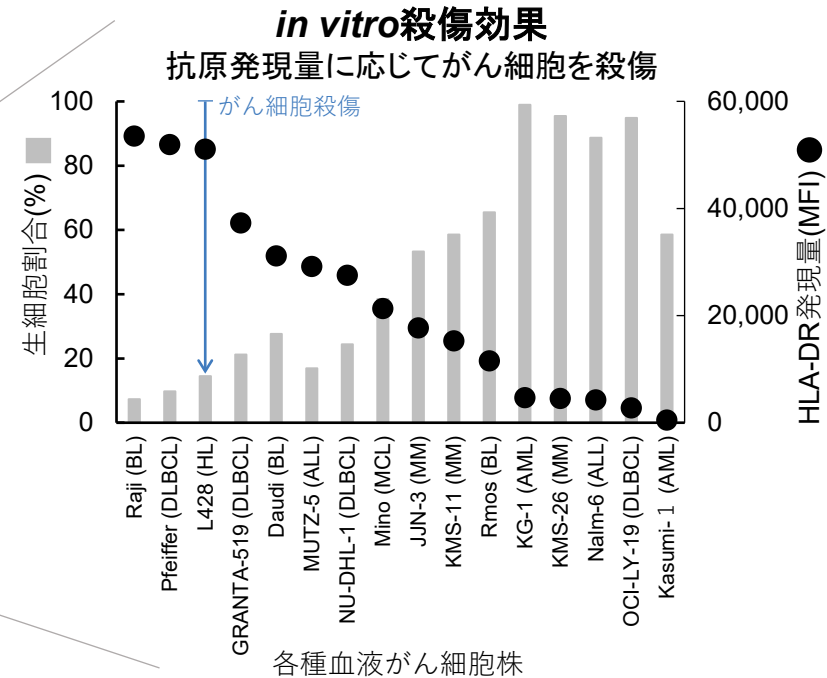
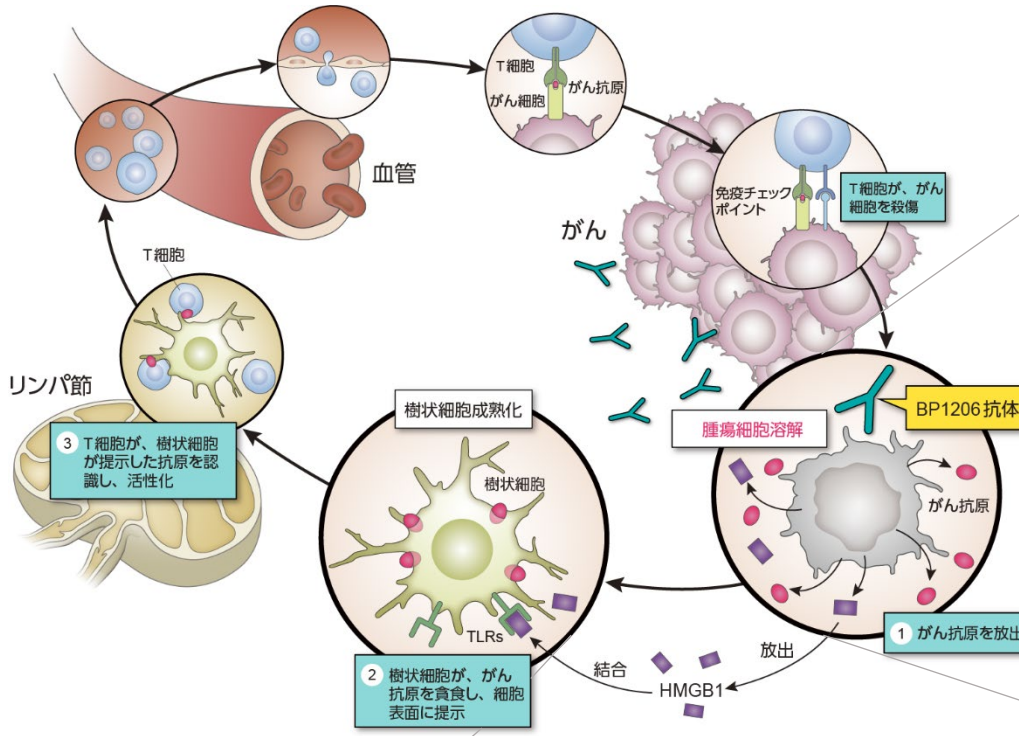
TIGITの結合阻害



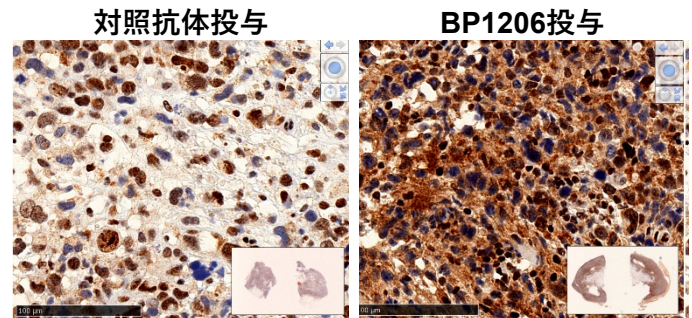
出所： ブライトパス・バイオ

BP1206 : HLA-DR抗体

■ 血液がん細胞が発現するHLA-DRに対する抗体



BP1206はがん細胞のHMGB1(DAMP)放出を誘導



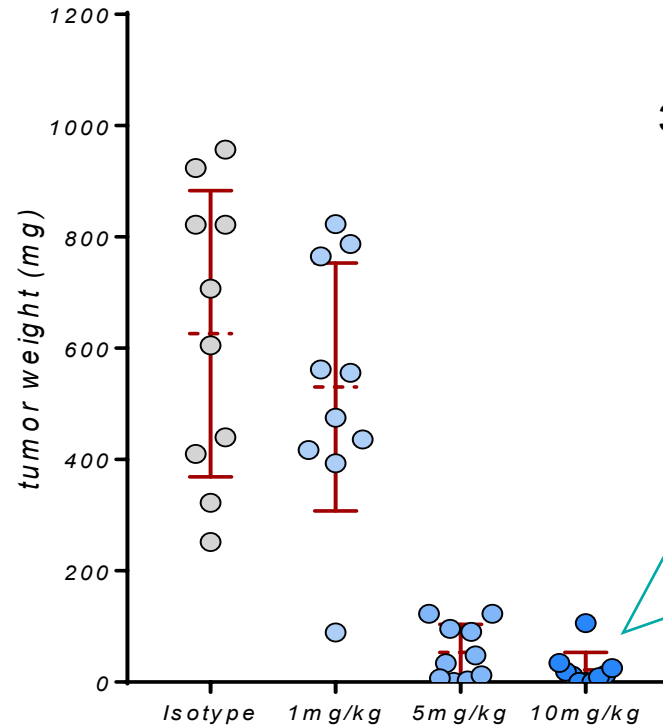
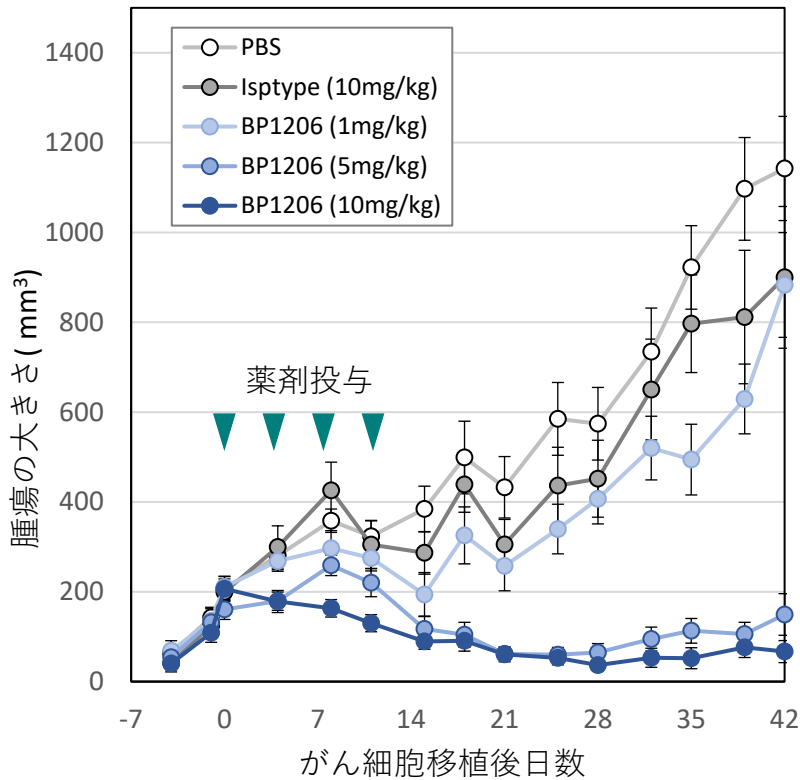
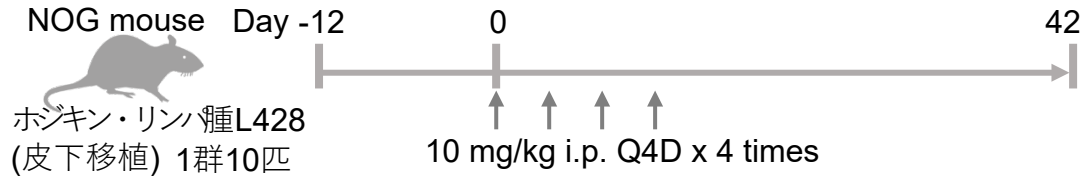
腫瘍組織のHMGB1染色

BP1206 : HLA-DR抗体 (続)

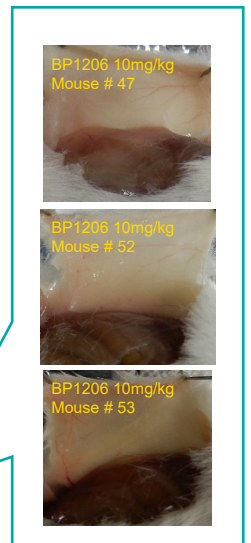


抗体

■ 担がんマウスモデル試験で高い抗腫瘍効果を示した

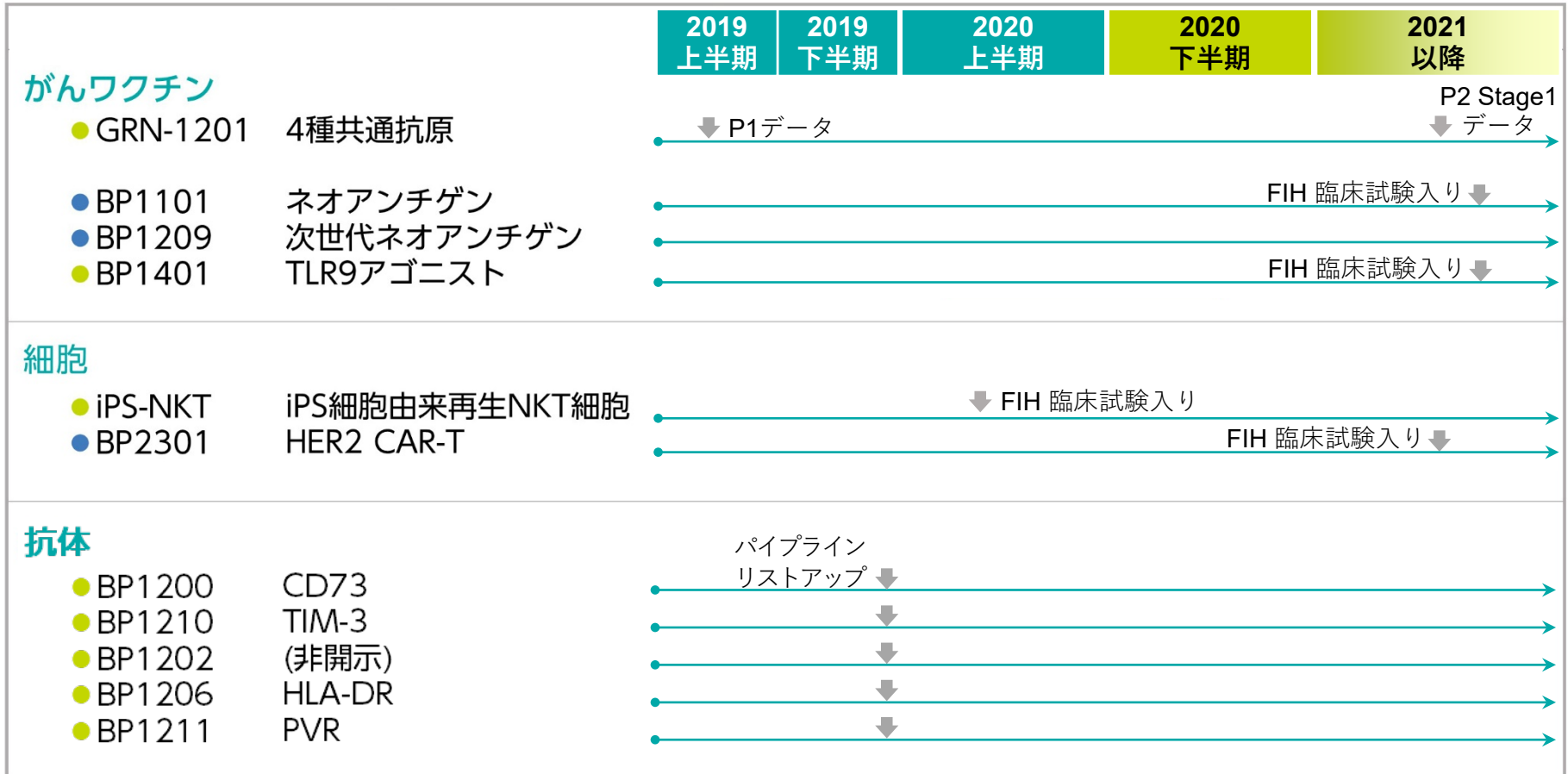


3例で腫瘍完全消失



次のステップ

Covid-19



会社概要

会社概要

社名 ブライトパス・バイオ株式会社 (東証マザーズ 4594)

所在地 本社事業所 : 東京都千代田区麴町2-2-4
本店／川崎創薬研究所 : 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-22
細胞技術研究所 : 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-22

設立 2003年5月8日

事業内容 がん免疫治療薬の開発・販売

資本金 5,433百万円 (2020年3月末現在)

社員数 51名 (2020年3月末現在)

役員

代表取締役社長CEO	永井 健一	
取締役 CSO	中村 徳弘	
取締役 (非常勤)	山田 亮	久留米大学教授
取締役 (社外、独立役員)	竹内 弘高	ハーバード大学経営大学院教授
監査役 (社外)	岸野 努	
監査役 (社外、独立役員)	阿部 武敏	
監査役 (社外)	山口 芳泰	TMI総合法律事務所パートナー

拠点



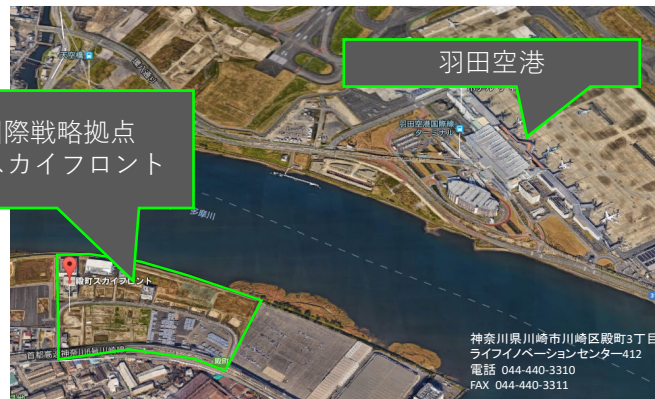
本社事業所

東京都千代田区麹町2-2-4
麹町セントラルビル7F



本店／川崎創薬研究所 細胞技術研究所

神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-22
ライフイノベーションセンター



BrightPath

Biotherapeutics

私たちは、がん免疫治療分野の最先端を切り拓くことにより、
一人ひとりが自らの力でがんを克服する世界を実現します

