

本資料は、当社がEADVにて発表した英文プレゼンテーション資料の内容を、当社が日本語に翻訳、再構成し、発表しています。
本資料の正式言語は英語であり、その内容・解釈については、英語が優先しますことをご留意下さい。

KHK4083説明会

EADVフォローアップ°

2021年10月4日

執行役員 研究開発本部長 鳥居 義史

協和キリン株式会社

The logo for Kyowa Kirin, featuring a stylized 'K' icon followed by the text 'KYOWA KIRIN' in a bold, sans-serif font. The logo is positioned on a large orange curved shape at the bottom right of the slide.

KYOWA KIRIN

本資料には、当社（国内外の連結子会社を含む）の見通し、目標、計画など、将来に関する記述が含まれています。これら将来に関する記述は、当社が現時点において入手している情報や予測をもとになされた当社の合理的な判断に基づくものですが、実質的にこれら記述とは大きく異なる結果を招く不確実性を含んでいます。

これら不確実性には、国内外製薬業界の事業活動に潜在するリスク、知的財産権にかかるリスク、副作用に関するリスク、法的規制リスク、製品の欠陥等の発生リスク、原燃料価格の変動リスク、製品市況価格の変動リスク、為替・金融市場の変動リスクなどが含まれますが、これらに限定されるものではありません。

本資料は、投資家の皆様に向けて情報を提供することを目的としたものであり、内容には医薬品（開発中の製品を含む）に関する情報が含まれておりますが、宣伝広告や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。

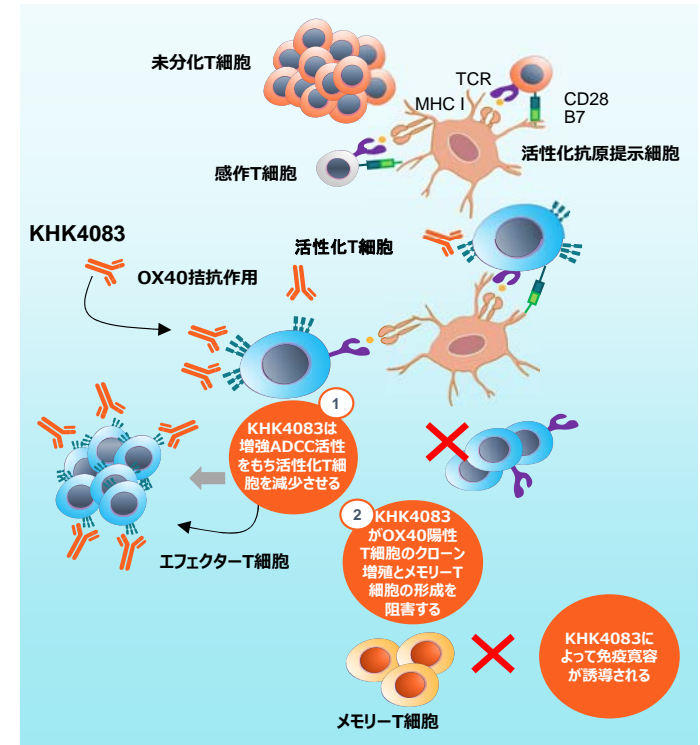
中等度から重度アトピー性皮膚炎患者を対象とした 抗OX40モノクローナル抗体KHK4083/AMG 451の有効性と安全性の結果： 第2相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験

Emma Guttman-Yassky,¹ Eric Simpson,² Kristian Reich,³ Kenji Kabashima,⁴ Ken Igawa,⁵
Hidetoshi Takahashi,⁶ Keizo Matsuo,⁷ Yoshihiko Katahira,⁸ Kazutomo Toyofuku,⁹
Masatoshi Abe,¹⁰ Margrit Simon,¹¹ Oliver Weirich,¹² Tetsuya Suzuki,¹³ Shunichiro Orihara,¹³
Takeshi Matsui,¹³ Ehsanollah Esfandiari,¹⁴ Masutaka Furue¹⁵

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA; ²Oregon Health & Science University, Portland, USA; ³Translational Research in Inflammatory Skin Diseases, Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁴Kyoto University, Kyoto, Japan; ⁵Dokkyo Medical University Hospital, Tochigi, Japan; ⁶Takagi Dermatological Clinic, Hokkaido, Japan; ⁷Matsuo Clinic, Fukuoka, Japan; ⁸Katahira Dermatology Clinic, Kagoshima, Japan; ⁹Yamate Dermatological Clinic, Tokyo, Japan; ¹⁰Sapporo Skin Clinic, Hokkaido, Japan; ¹¹Interdisciplinary Study Association GmbH, Berlin, Germany; ¹²Rosenpark Research GmbH, Darmstadt, Germany; ¹³Kyowa Kirin Co., Ltd., Tokyo, Japan; ¹⁴Kyowa Kirin International Plc, London, UK; ¹⁵Kyushu University, Fukuoka, Japan

KHK4083/AMG 451はアトピー性皮膚炎治療の新規ターゲットとなり得るOX40を標的とする

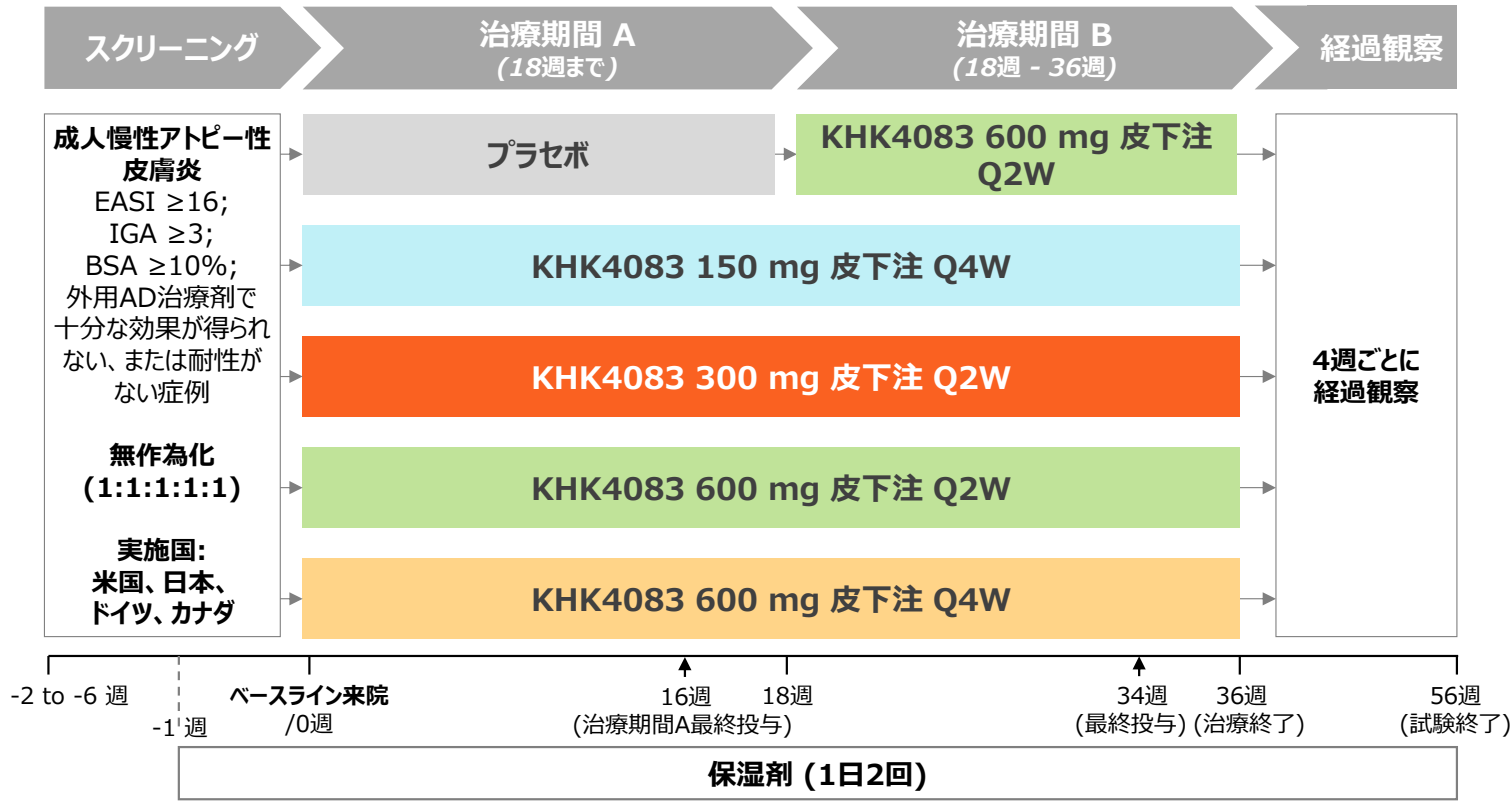
- アトピー性皮膚炎では、Th2およびその他のT細胞サブセットの活性化が中心となる
- OX40-OX40Lのシグナル伝達は、T細胞の長期的な応答に重要な役割を果たしている
 - OX40は主に活性化T細胞に発現し、抗原提示細胞上のOX40Lに結合して、T細胞のエフェクター機能を促進する
- KHK4083/AMG 451は、ヒト型抗OX40非フコシル化IgG1モノクローナル抗体であり、増強された抗体依存性細胞傷害(ADCC) 活性を有する¹
 - 活性化T細胞を抑制・除去することで、T細胞のクローン増殖やメモリーT細胞形成を阻害する²



KHK4083の作用機序²

CD28, cluster of differentiation 28; IgG, immunoglobulin G; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor; Th2, T-helper 2
¹Nakagawa H et al. J Dermatol Sci. 2020; 99(2):82-89; ²Papp KA et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, 31(8):1324-1332.

第2相試験デザイン (NCT03703102)



主要有効性評価項目

- 16週時におけるEASIスコアのベースラインからの変化率

副次有効性評価項目

- 16週時におけるEASI 50/75/90 (EASIスコアのベースラインからの改善率が50%以上、75%以上、90%以上) を達成した被験者の割合
- 16週時におけるIGA 0/1 (IGAスコアが0または1) かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 16週時における痒痒-NRSスコアがベースラインから4ポイント以上改善した被験者の割合

安全性評価項目

- 有害事象

AD, atopic dermatitis; BSA, body surface area; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerical Rating Scale; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
36週での評価以前にレスキュー治療を受けた患者は試験薬の投与を中止して試験終了時評価を実施した。

ベースラインにおける患者背景と疾患特性（安全性評価対象集団）

すべてのベースラインパラメータは、治療群間で概ねバランスが取れていた

特性*	KHK4083 150 mg Q4W N=54	KHK4083 600 mg Q4W N=53	KHK4083 300 mg Q2W N=55	KHK4083 600 mg Q2W N=54	プラセボ/ KHK4083 600 mg Q2W N=57	合計 N=273
年齢 [歳]	37.4 ± 13.6	38.9 ± 14.6	37.5 ± 14.1	37.3 ± 16.3	38.7 ± 14.4	38.0 ± 14.5
性別 [人]、(男性比率 [%])	37 (68.5)	31 (58.5)	31 (56.4)	30 (55.6)	31 (54.4)	160 (58.6)
人種 [人]、(比率 [%])						
アジア人: 日本人	30 (55.6)	28 (52.8)	32 (58.2)	30 (55.6)	30 (52.6)	150 (54.9)
アジア人: その他	6 (11.1)	4 (7.5)	5 (9.1)	3 (5.6)	7 (12.3)	25 (9.2)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (1.9)	6 (10.5)	13 (4.8)
白人	14 (25.9)	20 (37.7)	16 (29.1)	20 (37.0)	14 (24.6)	84 (30.8)
その他	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
スクリーニング時点のボディマス指数 (BMI) [kg/m ²]	24.99 ± 4.81	24.69 ± 5.69	26.69 ± 7.24	25.19 ± 6.49	24.26 ± 5.23	25.16 ± 5.97
アトピー性皮膚炎診断から無作為化までの期間 [年]	6.47 ± 6.59	8.40 ± 8.32	8.59 ± 9.58	6.42 ± 5.69	6.41 ± 5.98	7.26 ± 7.32
アトピー性皮膚炎の重症度 [人]、(比率 [%])						
IGA=3	30 (55.6)	28 (52.8)	30 (54.5)	29 (53.7)	31 (54.4)	148 (54.2)
IGA=4	24 (44.4)	25 (47.2)	25 (45.5)	25 (46.3)	26 (45.6)	125 (45.8)
癢痒-NRSスコア	7.8 ± 1.6	7.5 ± 2.3	7.5 ± 1.6	7.6 ± 1.9	7.2 ± 2.3	7.5 ± 2.0
EASIスコア	32.8 ± 13.1	32.5 ± 12.7	32.2 ± 13.4	31.1 ± 11.8	29.2 ± 13.3	31.5 ± 12.8
SCORADスコア	68.75 ± 12.57	69.44 ± 13.64	68.52 ± 14.36	68.79 ± 14.36	66.35 ± 14.05	68.34 ± 13.76
BSA [%]	59.5 ± 23.7	59.1 ± 25.2	56.8 ± 21.8	55.3 ± 23.4	54.3 ± 23.5	56.9 ± 23.5
生物学的製剤によるアトピー性皮膚炎の治療歴 [人]、(比率 [%])	7 (13.0)	5 (9.4)	8 (14.5)	8 (14.8)	9 (15.8)	37 (13.6)

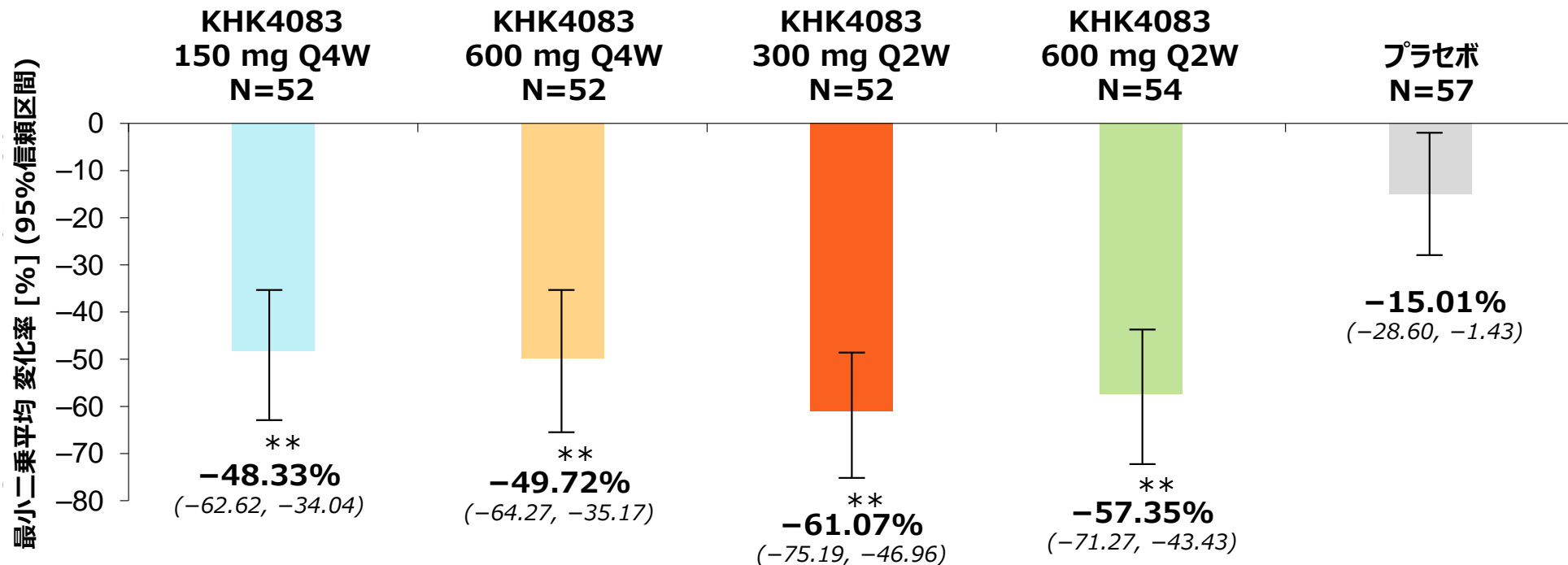
BSA, body surface area; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerical Rating Scale; SCORAD, Severity scoring of atopic dermatitis; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

*データは別途注記があるものを除き平均値 ± 標準偏差で表示。安全性評価対象集団のデータには少なくとも1回のKHK4083投与を受けた患者が含まれる。無作為化対象の274人のうち273人が安全性評価対象集団に含まれる。

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

主要評価項目: EASIスコアのベースラインからの変化率 (16週) (Last observation carried forward, Full Analysis Set)

すべてのKHK4083投与群で主要評価項目を達成した

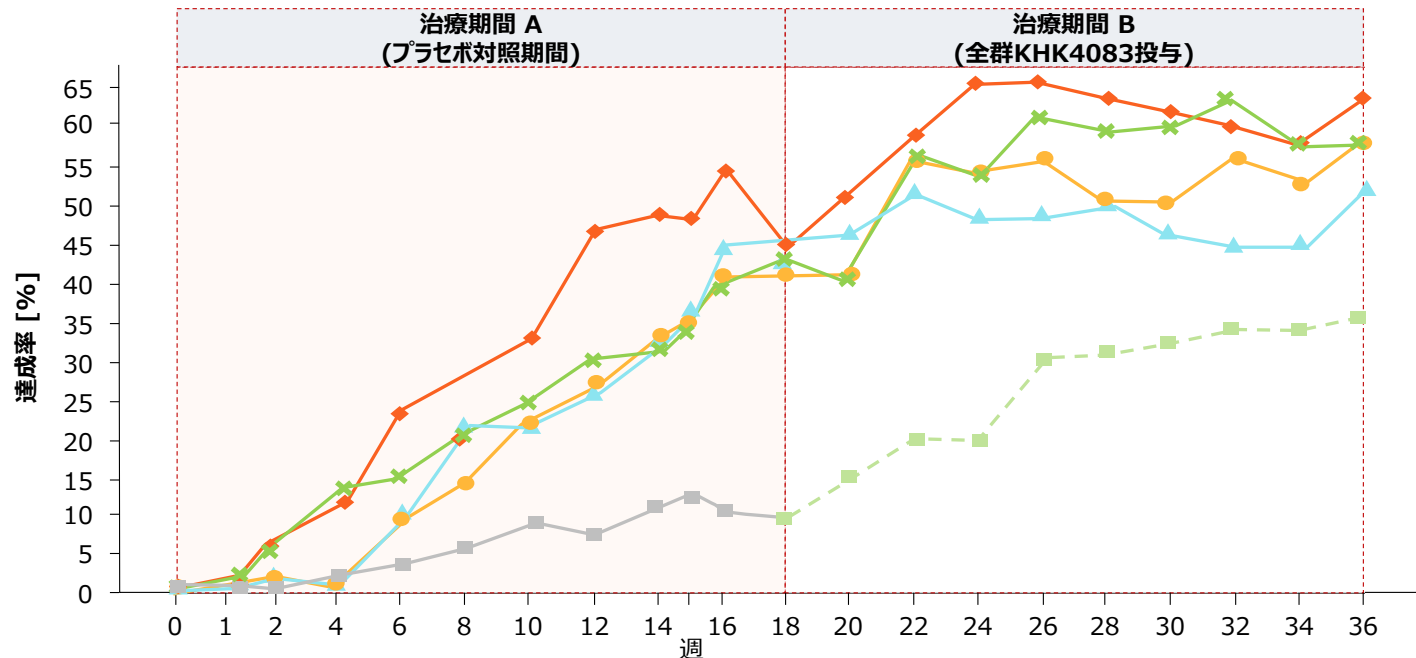


EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

**プラセボ群に対してp<0.001で差異を示した群

EASI-75達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

16週時点におけるEASI-75達成率は、すべてのKHK4083投与群においてプラセボ群を有意に上回った



	16週	24週	36週
KHK4083 150 mg Q4W, %	44.2**	48.1	51.9
KHK4083 600 mg Q4W, %	40.4**	53.8	57.7
KHK4083 300 mg Q2W, %	53.8**	65.4	63.5
KHK4083 600 mg Q2W, %	38.9**	53.7	57.4
プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W, %	10.5	19.3	35.1

**16週時の評価でプラセボ群に対してp<0.001

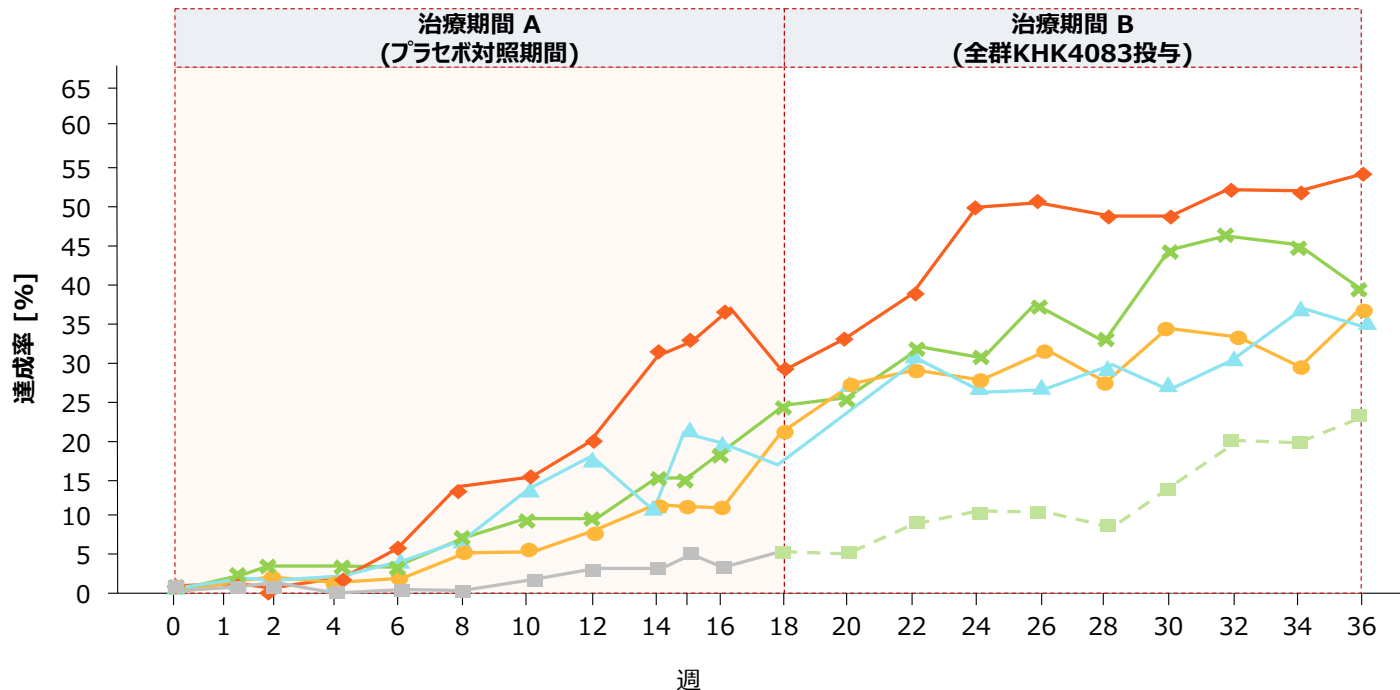
▲ KHK4083 150 mg Q4W ● KHK4083 600 mg Q4W ◆ KHK4083 300 mg Q2W × KHK4083 600 mg Q2W ■ / ▣ プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W

EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/2週 投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後是不応例として集計した。

EASI-90達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

16週時点におけるEASI-90達成率は、殆どのKHK4083投与群においてプラセボ群を有意に上回った



	16週	24週	36週
KHK4083 150 mg Q4W, %	19.2*	26.9	34.6
KHK4083 600 mg Q4W, %	11.5	26.9	36.5
KHK4083 300 mg Q2W, %	36.5**	50.0	53.8
KHK4083 600 mg Q2W, %	18.5*	29.6	38.9
プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W, %	3.5	10.5	22.8

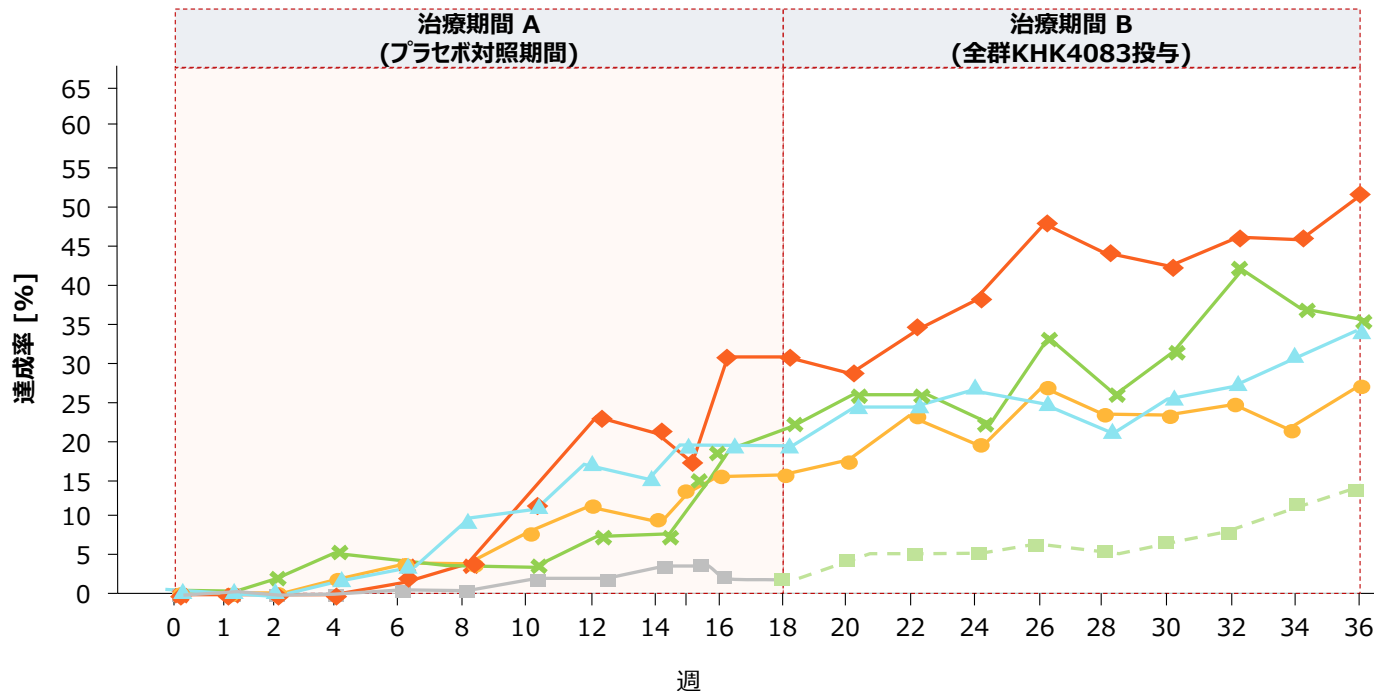
*16週時の評価でプラセボ群に対してp<0.05, **p<0.001

▲ KHK4083 150 mg Q4W ● KHK4083 600 mg Q4W ◆ KHK4083 300 mg Q2W × KHK4083 600 mg Q2W □ / ▣ プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W

EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
 注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/2週 投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後は不応例として集計した。

IGAスコア 0 / 1かつベースラインから2ポイント以上改善の達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

すべてのKHK4083投与群において、IGAスコア0/1達成率は36週時点まで徐々に増加した



	16週	24週	36週
KHK4083 150 mg Q4W, %	19.2*	26.9	34.6
KHK4083 600 mg Q4W, %	15.4*	19.2	26.9
KHK4083 300 mg Q2W, %	30.8**	38.5	51.9
KHK4083 600 mg Q2W, %	18.5*	22.2	35.2
プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W, %	1.8	5.3	14.0

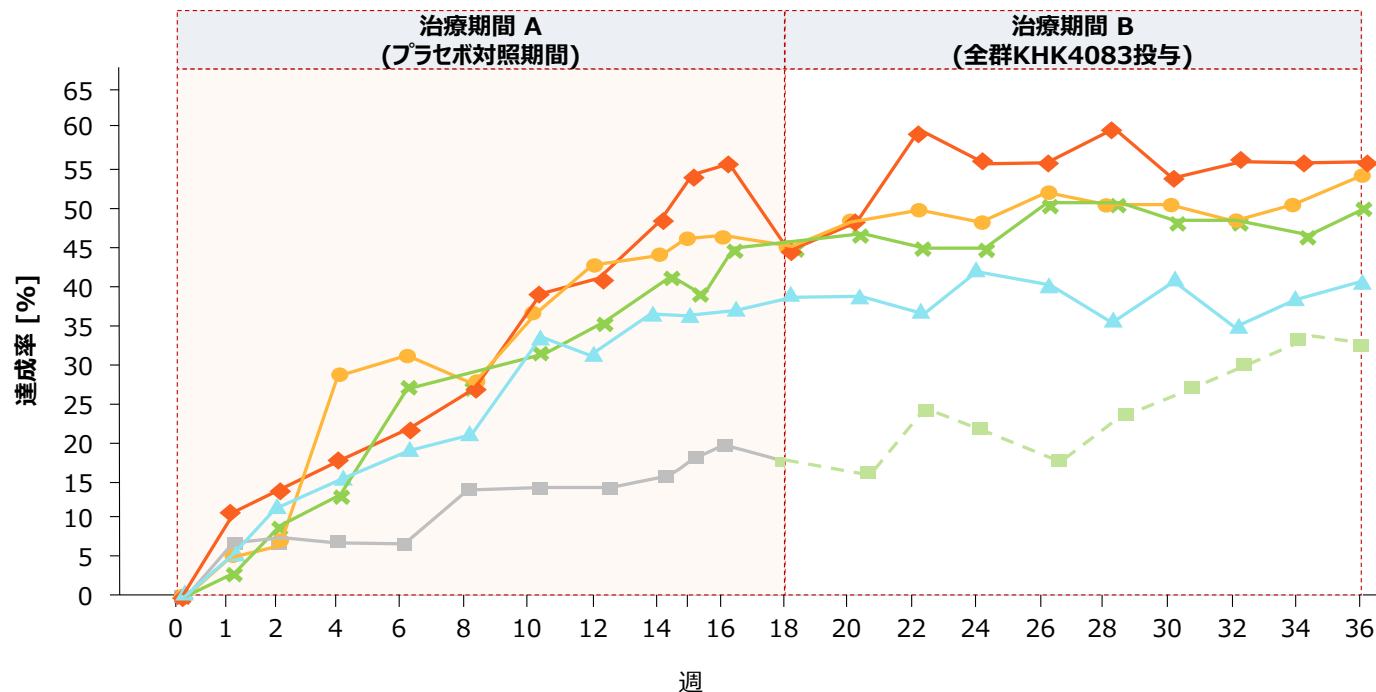
*16週時の評価でプラセボ群に対してp<0.05, **p<0.001

▲ KHK4083 150 mg Q4W ● KHK4083 600 mg Q4W ◆ KHK4083 300 mg Q2W × KHK4083 600 mg Q2W ■ / -■ プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W

IGA, Investigator's General Assessment; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
 注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/2週 投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後是不応例として集計した。

瘙癢-NRSスコア4ポイント以上改善の達成率 (Non-responder Imputation, Full Analysis Set)

16週時点における瘙癢-NRS改善の達成率は、殆どのKHK4083投与群においてプラセボ群を有意に上回った



	16週	24週	36週
KHK4083 150 mg Q4W, %	36.5	42.3	40.4
KHK4083 600 mg Q4W, %	46.2*	48.1	53.8
KHK4083 300 mg Q2W, %	55.8**	55.8	55.8
KHK4083 600 mg Q2W, %	44.4*	44.4	50.0
プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W, %	19.3	21.1	31.6

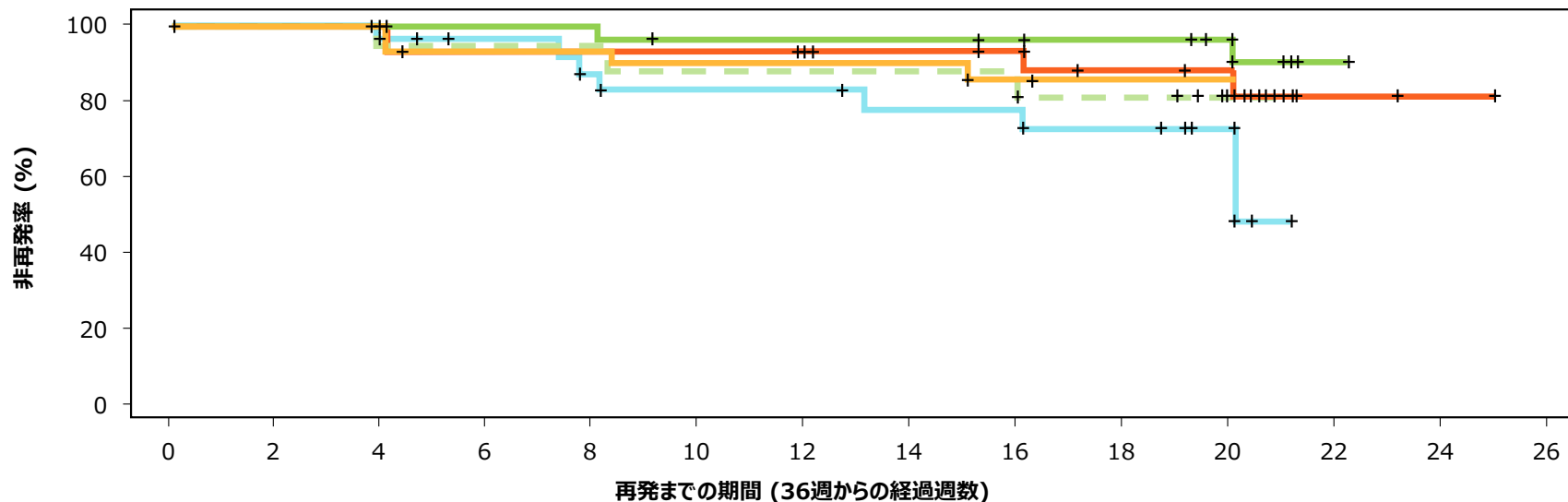
*16週時の評価でプラセボ群に対してp<0.05, **p<0.001

▲ KHK4083 150mg Q4W ● KHK4083 600 mg Q4W ◆ KHK4083 300 mg Q2W × KHK4083 600 mg Q2W ■ / -■- プラセボ/KHK4083 600 mg Q2W

NRS, Numerical Rating Scale; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
 注: 治療期間A終了後、プラセボ群の患者はKHK4083 600mg/2週 投与に切り替えられた。本データはNon-responder Imputationに基づいており、外用または内服いずれかのレスキュー治療を受けた患者はレスキュー治療後は不応例として集計した。

投与終了後のEASI-75反応持続性 (Full Analysis Set)

EASI-75反応は、36週時点でKHK4083投与を終了した後も維持された



— KHK4083 150 mg Q4W	27	26	26	22	19	17	17	15	15	13	9	0	0	0
— KHK4083 600 mg Q4W	30	29	29	27	27	26	26	26	24	22	16	0	0	0
— KHK4083 300 mg Q2W	33	30	29	25	25	25	24	22	21	18	13	2	1	0
— KHK4083 600 mg Q2W	31	27	27	25	25	21	21	21	20	19	17	1	0	0
— Placebo/KHK4083 600mg Q2W	20	18	18	16	16	13	13	13	13	11	7	0	0	0

+: 打ち切り, EASI, Eczema Area and Severity Index; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks
 注: 治療期間A終了後、プラセボ群の被験者はKHK4083 600mg Q2W 投与に切り替えられた。グラフ下の数字は各来院時点における残存被験者数を表す。
 注: 再発とは36週時点でEASI-75達成後に症状が悪化したことを表す。
 注: 打ち切り例は、禁止された併用薬や治療、イベント確認前のレスキュー治療、イベント未確認での試験終了、イベント未確認での早期の試験終了を含む。
 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

治験薬投与下の有害事象 (TEAE) – 治療期間A (安全性評価対象集団)

治療期間Aでは、プラセボ群の72%に対して、KHK4083投与群では81%にTEAEが発現した

分類	KHK4083 150 mg Q4W N=54	KHK4083 600 mg Q4W N=53	KHK4083 300 mg Q2W N=55	KHK4083 600 mg Q2W N=54	KHK4083 合計 N=216	プラセボ N=57
すべてのTEAE [人] (%)	37 (68.5)	45 (84.9)	47 (85.5)	46 (85.2)	175 (81.0)	41 (71.9)
重篤なTEAE [人] (%)	3 (5.6)	1 (1.9)	3 (5.5)	1 (1.9)	8 (3.7)	1 (1.8)
投与中止に至ったTEAE [人] (%)	5 (9.3)	3 (5.7)	7 (12.7)	4 (7.4)	19 (8.8)	12 (21.1)
死亡例 [人]	0	0	0	0	0	0
グレード3以上のTEAE [人] (%)	6 (11.1)	1 (1.9)	5 (9.1)	4 (7.4)	16 (7.4)	2 (3.5)

TEAE, treatment-emergent adverse event; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

注: 人数は、各分類において、死亡以外の少なくとも1つのTEAEが報告された患者数を示す。

安全性評価対象集団のデータには少なくとも1回の治験薬投与を受けた患者が含まれる。無作為化対象の274人のうち273人が安全性評価対象集団に含まれる。

全KHK4083投与群の5%以上の被験者に発現したTEAE – 治療期間A (安全性評価対象集団)

- KHK4083投与群において発現頻度が最も高かったTEAEは発熱、上咽頭炎、アトピー性皮膚炎の悪化、悪寒であった
- 発熱と悪寒の症状の強さは軽度から中等度であり、大半はKHK4083の初回投与後に観察され、それに起因した投与中止は無かった
- 投与による過敏反応は認められなかった

	KHK4083 150 mg Q4W N=54	KHK4083 600 m Q4W N=53	KHK4083 300 mg Q2W N=55	KHK4083 600 mg Q2W N=54	KHK4083 合計 N=216	プラセボ N=57
発熱	7 (13.0)	10 (18.9)	9 (16.4)	10 (18.5)	36 (16.7)	2 (3.5)
上咽頭炎	8 (14.8)	7 (13.2)	7 (12.7)	8 (14.8)	30 (13.9)	9 (15.8)
アトピー性皮膚炎	8 (14.8)	5 (9.4)	8 (14.5)	7 (13.0)	28 (13.0)	17 (29.8)
悪寒	2 (3.7)	3 (5.7)	7 (12.7)	12 (22.2)	24 (11.1)	0
頭痛	4 (7.4)	6 (11.3)	4 (7.3)	5 (9.3)	19 (8.8)	1 (1.8)
アフタ性潰瘍	3 (5.6)	8 (15.1)	3 (5.5)	1 (1.9)	15 (6.9)	0
嘔気	3 (5.6)	2 (3.8)	1 (1.8)	7 (13.0)	13 (6.0)	1 (1.8)

TEAE, treatment-emergent adverse event; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

注: 有害事象はMedDRA version 23.0を用いて記録された。

結論

- KHK4083/AMG 451は新規作用機序を有しており、投与により16週時点の主要および副次有効性評価項目において、アトピー性皮膚炎の徴候や症状をプラセボ群と比較して有意に改善した
- KHK4083/AMG 451は、16週以降も有効性パラメータの漸進的な改善が認められた
- KHK4083/AMG 451は、投与終了から20週経過後も、有効性の持続が示された（56週まで）
- KHK4083/AMG 451は十分な忍容性を有しており、安全性上の懸念は認められなかった
- KHK4083/AMG 451は、中等度から重度のアトピー性皮膚炎に対する新たな治療選択肢になり得る

Kyowa KIRIN