



協和キリン株式会社

R&D 説明会

2023 年 12 月 11 日

イベント概要

[イベント名] R&D 説明会

[日程] 2023 年 12 月 11 日

[登壇者] 2 名

取締役専務執行役員 Chief Medical Officer

山下 武美 (以下、山下)

執行役員 研究開発本部長

鳥居 義史 (以下、鳥居)

登壇

司会：それではただ今より、協和キリン株式会社、2023 年度 R&D 説明会を開催いたします。

説明会の開始に先立ちまして、注意事項がございます。本日まで参加いただいた皆様のお名前、および会社名につきましては、参加者リストとして弊社内で一定期間保管させていただきますこと、あらかじめご了承ください。

また本説明会の内容は、オンデマンド動画配信、およびトランスクリプトとして、弊社ウェブサイトにて公開いたしますので、その点、ご了承の上でご発言いただきますようよろしくお願いいたします。

本日まで紹介する内容には、将来に関する記述が含まれます。さまざまなリスクにより、不確実性がございますのでご了承ください。

本日のスピーカーは、取締役専務執行役員チーフメディカルオフィサー、山下武美。執行役員研究開発本部長、鳥居義史でございます。プレゼンテーションの後、皆様からのご質問にお答えさせていただきます。時間は最大で 90 分を予定しております。

Vision

2030年に向けた新ビジョン

協和キリンは、イノベーションへの情熱と多様な個性が輝くチームの力で、日本発のグローバル・スペシャリティファーマとして病氣と向き合う人々に笑顔をもたらす Life-changingな価値*の継続的な創出を実現します。

UMNを満たす医薬品の提供

抗体技術の進化へ挑戦を続けることに加え、多様なモダリティを駆使し協和キリンの強みを生かした創薬により、有効な治療法のない病氣の治療に取り組んでいます。

患者さんを中心においた医療ニーズへの対応

医薬品事業で培った疾患に関する知見と最先端の科学・技術の応用に努め、医薬品にとどまらない社会の医療ニーズに応えています。

社会からの信頼獲得

常に信頼され、成長が期待される企業であり続けるため、世界トップクラスの製品品質とオペレーショナルエクセレンスを追求し続けます。

Who We Are

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

*病氣と向き合う人々の満たされていない医療ニーズを見出し、その課題を解決するための新たな薬やサービスを創出し、提供することで、患者さんが生活が劇的に良くなったと感じ笑顔になること

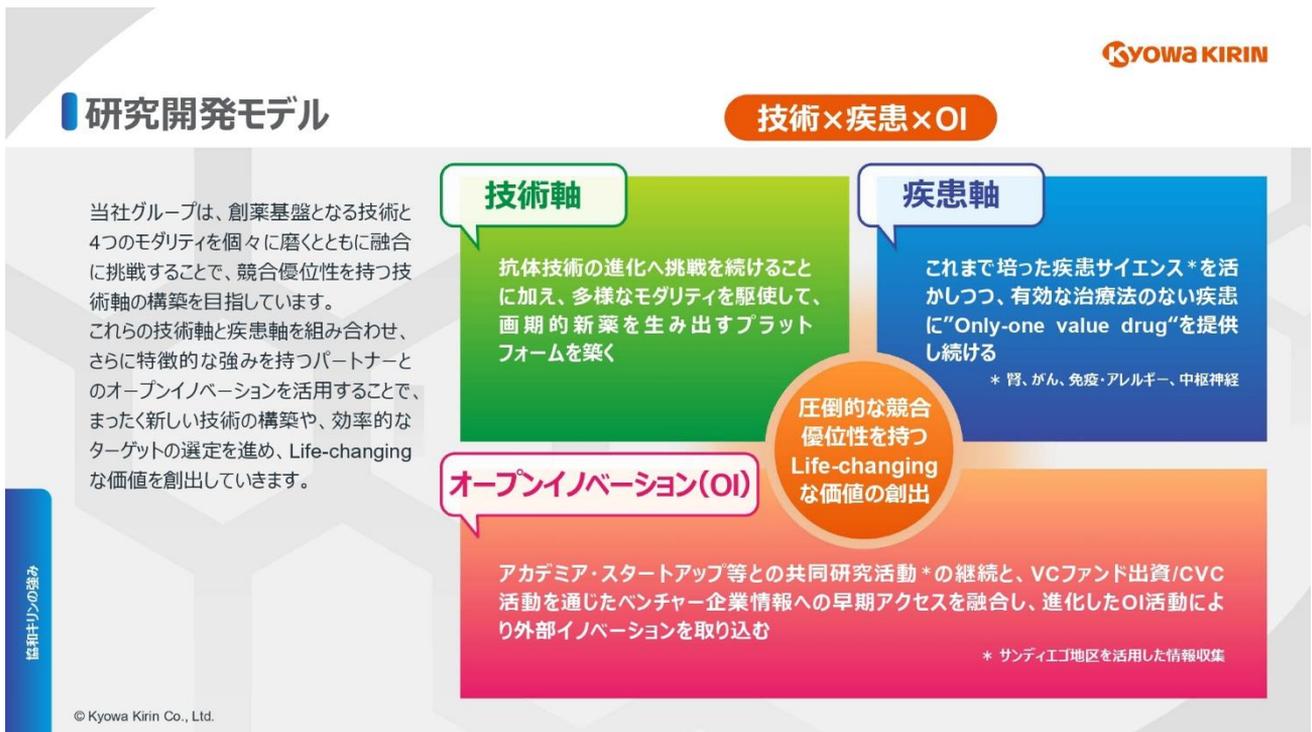
山下：チーフメディカルオフィサーの山下です。本日はご多用の中、協和キリンの 2023 年度 R&D 説明会にご参加いただきまして、誠にありがとうございます。

説明会を始めるにあたって、まず当社のビジョンを説明いたします。自社製品によるグローバル市場に参入して間もない2020年に、当社の目指す姿を徹底的に議論いたしました。そして策定したのが、こちらのビジョンです。

これは、私たちが自ら価値を創造し、病気で苦しむ患者さんはもとより、そのご家族、医療従事者の皆さんを笑顔にする。そのような貢献を社会に対して行い、私たち自身も笑顔になるというものです。

特にこだわったのが、Life-changingな価値というキーワードです。ここには、患者さんを笑顔にしたい思いと使命を込めています。このビジョンを達成するために、右に示している三つの戦略の幹を設定して、日々精力的に活動を進めているところでございます。

f



当社の研究開発の特徴は、先端の技術を取り込むとともに十分な医療が提供されていない疾患を科学的に掘り下げて、革新的な医薬品につながる創薬戦略を立案し、実行することです。そして自前主義にとらわれず、社外のあらゆる機会を活用するオープンイノベーションを組み合わせるものです。

今後の成長ドライバー ランドスケープ



4 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

弊社のグローバルビジネスをけん引する主要な製品と、今後の成長のドライバーとして期待する開発品がこちらです。

抗体技術を駆使したバイオ医薬品が多くを占めています。これらはいずれも Life-changing な価値を提供し得る、既存薬とは異なる作用機序を有するもので、自社で研究開発を進めてきたものです。ここに先日、株式取得を発表いたしました Orchard Therapeutics 社の製品と開発品が加わる予定です。

本日はこちらに星印を付けた自社の開発品と、参考ではございますが Orchard Therapeutics 社の造血幹細胞遺伝子治療技術と、その製品について情報提供をさせていただきます。

本日のアジェンダ

- **バイスペシフィック抗体技術 REGULGENT™を用いた開発パイプライン**
 - REGULGENT™について
 - KK2260
 - KK2269

- **Life-changingな価値の継続的な創出に向けた取り組み**
 - KHK4951 (Ph1試験結果+Ph2試験概要)
 - Orchard Therapeutics plc (HSC-GT)

5 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらが本日のアジェンダになります。

最初に鳥居より、当社の同時のバイスペシフィック技術である REGULGENT 技術と、間もなく臨床試験の開始をご報告できる予定である、この技術を用いた二つのプロジェクト、KK2260、KK2269 についてご紹介いたします。

続いて KHK4951 のフェーズ 1 試験結果と、フェーズ 2 試験概要をご紹介いたします。最後に私より、Orchard Therapeutics 社が有する技術と製品について紹介させていただきます。

それでは鳥居さん、よろしくお願いいたします。

バイスペシフィック抗体技術 REGULGENT™を用いた開発パイプライン

● REGULGENT™について

● KK2260

● KK2269

6 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

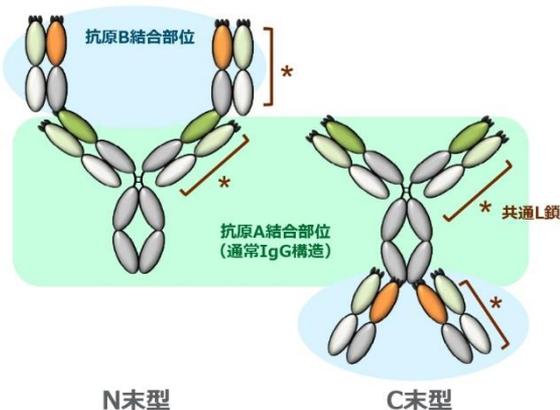
鳥居：研究開発本部長の鳥居です。ここからは個別の開発品についてご紹介いたします。

まずは当社同時のバイスペシフィック抗体技術、REGULGENT と、その技術を応用した開発パイプラインについてご紹介いたします。

REGULGENT™ について

バイスペシフィック抗体
一般的な特徴

- 作用：2種の抗原に作用することで、IgGではできない作用が可能（例：2種の細胞や分子の架橋）
- 構造：L鎖非共通抗体の組み合わせ、あるいは抗体様分子の活用により構成



REGULGENT™の特徴

シンプルな構造 免疫原性の最小化

- 共通L鎖(*)かつ天然型IgG配列のみを利用
- 分子の異なる組み合わせが生じない均一性
- IgGと同等の物性と動態

2価×2価結合 N末/C末型の2種類

- 多彩な作用機序への展開が可能

安定した生産プロセスと扱いやすさ

- IgGと同等の生産性
- 従来抗体製造プロセスの活用

これまでの抗体R&Dの経験から生み出された独自のバイスペシフィック抗体技術

7 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

最初に REGULGENT について紹介します。

一般的なバイスペシフィック抗体の特徴としては、まず2種類の抗原に作用することで、IgGではできない作用が可能になることが挙げられます。また多くの場合、ライトチェーン、L鎖が非共通となる組合せとなったり、あるいはイムノグロブリンではないいわゆる抗体様、抗体ライクな分子から構成されるパターンもあります。

これに対しまして REGULGENT は共通のL鎖と天然型のIgG配列、これから成るシンプルな構造をとっています。そのために免疫原性の最小化が期待できるとともに、構造上、分子の異なる組合せが生じないために、均一な分子の製造が可能となります。またこれに加えて、物性と薬物動態はIgGと同等となっております。

また、REGULGENTは2種の抗原に作用するだけでなく、それぞれの抗原に対して二つの部位で結合する、2価2価での結合を特徴としています。

左の図にお示ししていますように、N末型、C末型の二つのパターンが存在しており、これらの特徴により多彩な作用機序への展開が可能になると考えております。加えて生産性もIgGと同等であり、従来の抗体製造プロセスの活用が可能なことから、安定した生産プロセスの確立を期待できる、扱いやすい分子であると考えております。

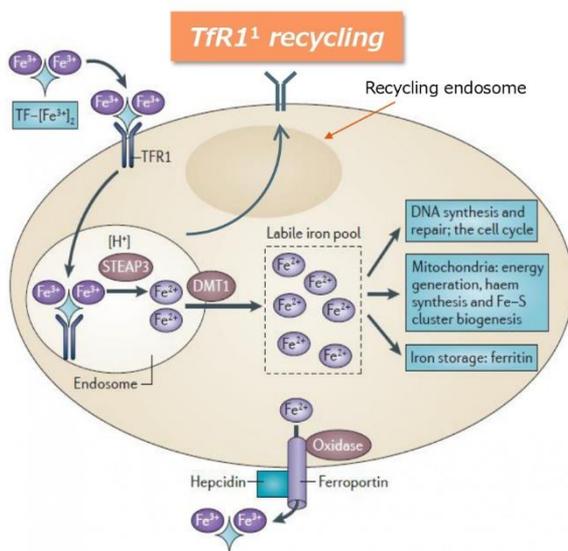
このような性質を持ったREGULGENTは、これまでの協和キリンの抗体に対する長い研究開発の経験から生み出された、当社独自の抗体技術です。今後も新薬創出に向けて、継続して活用してまいります。

バイスペシフィック抗体技術 REGULGENT™を用いた開発パイプライン

- REGULGENT™のご紹介
- **KK2260**
- KK2269

それでは、このバイスペシフィック抗体技術を用いた二つの開発プロジェクトのうち、まず最初にKK2260 について紹介します。

細胞と鉄の関係性



Modified from: Torti, S. V. et al., Nat Rev Cancer, 2013

鉄は細胞の生存・増殖に重要な元素

- DNA合成
リボヌクレオチド還元酵素—活性中心に鉄イオンが必要
- エネルギー産生
ミトコンドリアにおけるTCA回路²を介したATP産生に鉄イオンが必要な工程が存在

TfR1は鉄の細胞内取り込みに寄与

- 鉄イオンはトランスフェリンと結合し、TfR1に結合して細胞内に取り込まれる
- TfR1は細胞内に鉄を供給後にリサイクリングされ、再び鉄取り込みに関与

1.トランスフェリン受容体; 2. Tricarboxylic Acid回路 = クエン酸回路

プロダクト本体の説明に入る前に、まず KK2260 を理解する上で重要な、細胞と鉄の関係性をご説明します。

鉄は細胞の生存、増殖に必須な元素であり、DNA 合成やエネルギー産生に関与していることが知られております。鉄イオンは、体内ではトランスフェリンというタンパク質と結合し、その後、トランスフェリン受容体1に結合することで細胞内に取り込まれます。

またトランスフェリン受容体1は細胞内に鉄を供給した後にリサイクリングされて、再び機能することが分かっております。

がんと鉄の関係性

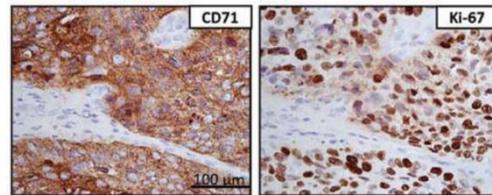
■ 多くのがん種に鉄との関連性が存在

Type of cancer	Type of evidence
Non-small-cell lung cancer	Cell culture, animal models and epidemiological
Breast cancer	Cell culture, animal models, human tissue studies and epidemiological
Renal cell carcinoma	Cell culture and animal models
Hepatocellular cancer	Cell culture, animal models and epidemiological
Oesophageal, stomach, aerodigestive and gastric cancer	Human tissue studies, animal models and epidemiological
Colorectal cancer	Cell culture, human tissue studies, animal models and epidemiological
Prostate cancer	Cell culture and epidemiological
Haematological cancers (leukaemias, lymphomas and myeloma)	Cell culture, animal models, epidemiological and clinical case study
Melanoma	Cell culture and animal model
Pancreatic cancer	Cell culture, animal models and clinical trial
Bladder cancer	Cell culture

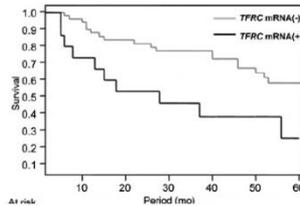
Torti, S. V. et al., Nat Rev Cancer, 2013

■ 多くのがん種でTfR1が高発現

- がんの増殖や患者の予後に影響



TfR1 expression of ESCC patient: Chan et al., ONCOLOGY REPORTS, 2014



Survival after surgery of ESCC patients: Wada et al., Ann. Surg. Oncol., 2006

TfR1 = CD71: Transferrin receptor 1, Ki-67: One of the cell growth marker protein, ESCC: Esophageal squamous cell carcinoma

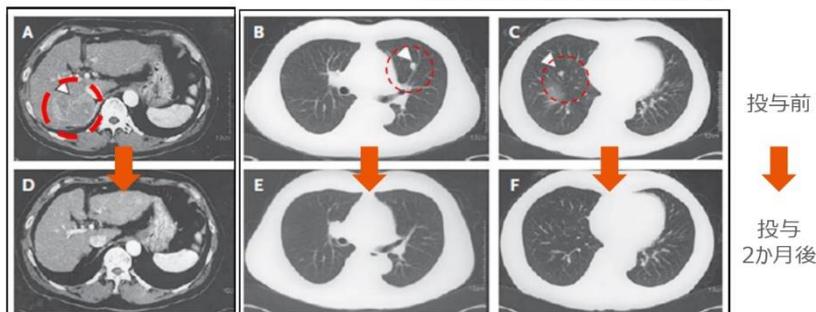
鉄は細胞の生存、増殖に必須であることから、鉄は多くのがん種の生存、増殖にも関連性が示唆されており、左にあるような論文報告もなされております。また、右でお示ししますように、多くのがん種でトランスフェリンレセプター1が高発現していることや、トランスフェリンレセプターの遺伝子発現が、がんの予後予測因子であることも報告されております。

鉄枯渇の抗がん作用と全身性の副作用

Modified from: Yamasaki et al., N Engl J Med, 2011

- 鉄キレート剤Deferoxiamineの肝細胞がんへの有効性

鉄枯渇による抗がん作用が報告されている



- しかし、鉄はあらゆる細胞で重要な機能を担っているため、鉄枯渇が全身で発生すると安全性（重度の貧血）の懸念がある*

* Levy et al., Nature Genetics 21, 396-399 (1999)

全身性の副作用を抑えつつ、抗がん作用だけを発揮する工夫が必要

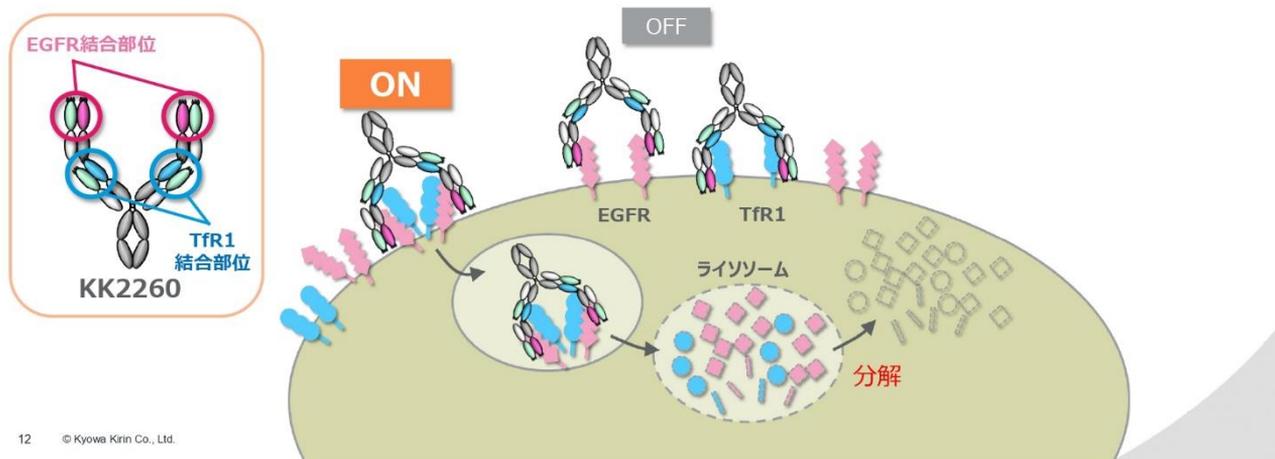
またこの性質を利用した、鉄を枯渇させることによる抗がん作用も報告されております。こちらの図に示しておりますように、鉄キレート剤を肝細胞がんの患者さんに投与することにより、抗がん作用が報告されております。

しかしながらこれまでご説明してきましたように、鉄はあらゆる細胞で重要な機能を担っておりますので、全身での鉄枯渇は安全性、例えば重度の貧血などの懸念があることも報告されております。そのために貧血など全身性の副作用を抑えつつ、抗がん作用だけを発揮する工夫が必要となります。

EGFR-TfR1バイスペシフィック抗体 KK2260コンセプト

全身性の副作用の回避 = がん細胞選択的な鉄枯渴を実現するために

- TfR1のみ・EGFRのみに結合した場合は中和活性を示さない
- TfR1とEGFRを架橋することでTfR1をライソソームに誘導し、TfR1の分解を促す



12 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

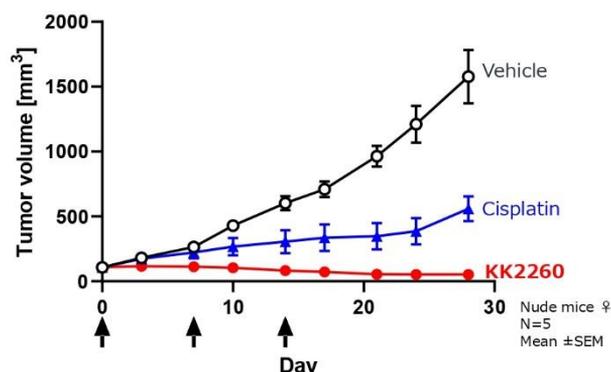
そこで、われわれは全身性の副作用の回避、すなわちがん細胞選択的な鉄枯渴を実現するために、REGULGENT 技術を用いて、がんを高発現している分子である EGF レセプターとトランスフェリンレセプター1 とのバイスペシフィック抗体、KK2260 を創製いたしました。

トランスフェリンレセプター1 と EGF レセプターを架橋することで、トランスフェリンレセプター1 をライソソームに誘導し、トランスフェリンレセプター1 の分解を促すことで、選択的な鉄枯渴を実現しようと考えました。

REGULGENT は 2 価と 2 価で結合可能なフォーマットであるため、近傍にある両分子を架橋することができ、トランスフェリンレセプター1 の分解を促進しているものと考えております。また副作用を抑えるために、どちらか片方だけに結合した場合は活性を示さない抗体を選択しました。

KK2260 非臨床試験での有効性と安全性

■ 有効性 ESCC¹ PDX²モデル (EGFR+/TfR1+)



評価した3つのモデルでいずれも強い薬効を示した

1. Esophageal squamous cell carcinoma
2. Patient-derived xenograft; ESCC PDX tumors were obtained from In-Vivo Science Inc.
3. EGFR中和活性の副作用として知られている

13 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

■ 安全性

- カニクイザルに200 mg/kg, 1週間に1回投与×4
→ 懸念された貧血は軽度。その他は皮膚毒性³を含め、重篤な毒性は認められなかった

非臨床試験において、
全身性副作用を抑制しながら
薬効を発揮できることを見出した

今後はEGFR高発現がんを対象に
開発を進める

非臨床試験での有効性と、安全性データをご紹介します。

PDX モデルマウス、これは患者さん由来のサンプルをマウスに移植したモデルですけれども、このマウスを用いて ESCC、食道扁平上皮がんに対する有効性を評価したところ、評価した三つのモデルいずれも強い薬効を示すことが判明しました。

また安全性については、カニクイザルの GLP 試験において最高投与量である 200 ミリグラムパーキログラムまで、高い安全プロファイルが確認されており、EGF レセプター中和活性の副作用として知られております皮膚毒性を含めて、重篤な毒性は認められませんでした。貧血については最高投与量において認められましたが、軽微かつ回復性のあるものでした。

このように KK2260 が非臨床試験において全身性の副作用を抑制しながら、薬効を発揮できることを見出すことができました。今後、KK2260 は EGF レセプターを高発現するがんを対象に、開発を進めてまいります。

バイスペシフィック抗体技術 REGULGENT™を用いた開発パイプライン

- REGULGENT™のご紹介
- KK2260
- KK2269

14 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

次に、KK2269 についてご紹介します。こちらプロダクト本体の説明に入る前に、まず CD40 アゴニスト抗体への期待と課題についてご説明します。

CD40アゴニスト抗体について

■ CD40アゴニストの期待

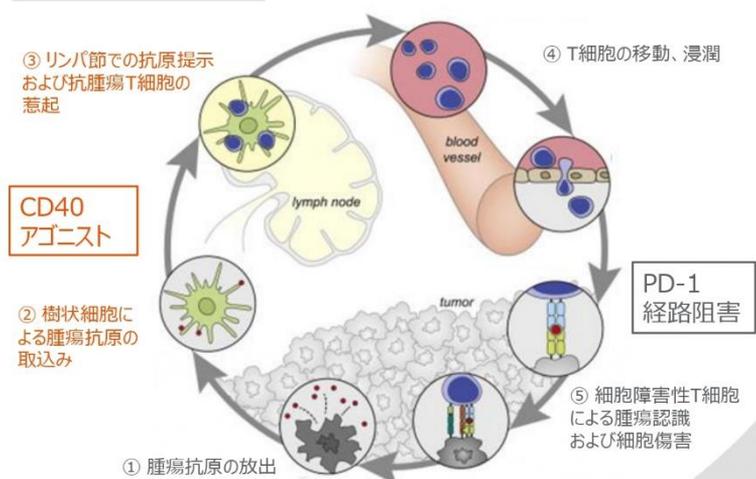
がん免疫が十分に惹起されていない腫瘍、あるいは既存免疫療法に不応の腫瘍に対して抗腫瘍免疫を惹起し、がんを治す (Cold Tumor → Hot Tumor)

■ CD40アゴニストの課題

全身の免疫の過剰活性化により安全域が狭い

がん免疫サイクル

Modified from: *Immunity*, Volume 39, Issue 1, 2013, 1-10



15 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

右のほうにがん免疫サイクルをお示ししておりますが、例えば現在、臨床現場で高い効果を発揮している PD-1 阻害薬は、このサイクルの右下にあります⑤の細胞傷害性 T 細胞による腫瘍細胞傷害

に参与しています。したがって、そもそもこの抗腫瘍 T 細胞が患者さんの体内で十分量生じていないと、PD-1 阻害薬が効かないとも考えられております。

一方で CD40 アゴニストは、右の図の②、③といった樹状細胞が腫瘍抗原を取り込み、リンパ節で抗原提示を行って、抗腫瘍 T 細胞を惹起するところに関与しています。したがって CD40 アゴニストは、がん免疫が十分に惹起されていない腫瘍、あるいは既存免疫療法に不応の腫瘍である、いわゆる Cold Tumor に対して抗腫瘍免疫を惹起して、Hot Tumor に変換し、がんを治癒することが期待されています。

しかしながら、この CD40 アゴニスト抗体も全身の免疫の過剰な活性化を引き起こすために、副作用を生じ、一般的に安全域が狭いことが知られております。

KK2269 創薬コンセプト

- CD40とEpCAM*を同時に標的とすることで、腫瘍近傍の樹状細胞に対してCD40アゴニスト活性を発揮
- 抗腫瘍免疫の惹起と副作用(全身の免疫過剰活性化)の分離を目指す

*EpCAM: 上皮細胞接着分子/Epithelial Cell Adhesion Molecule, 上皮性腫瘍のマーカ分子

Kyowa KIRIN

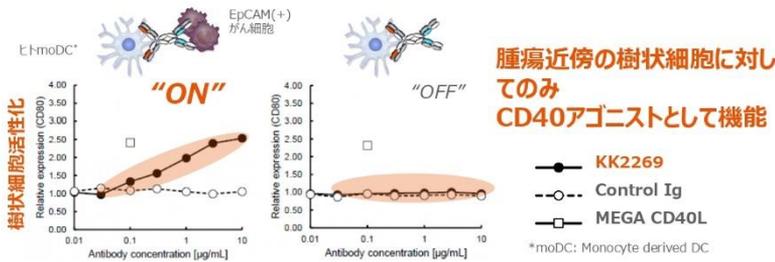
EpCAM高発現腫瘍の例

RNA Expression: RSEM (Batch normalized from Illumina HiSeq, RNA-seq) [log2(ave + 1)]

<https://www.cbioportal.org/cBioPortal>

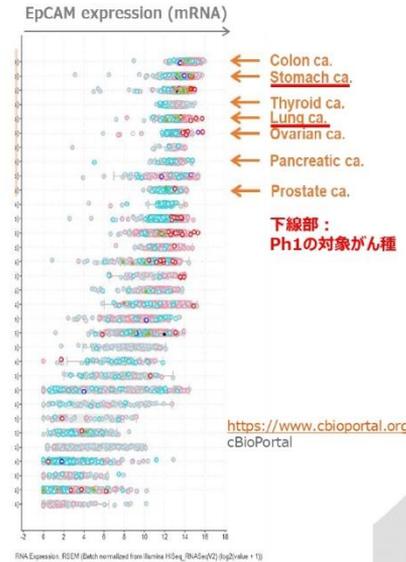
そこで当社は腫瘍を標的として、主要周辺でのみ CD40 アゴニストを機能させることを模索しました。検討の結果として、当社独自の CD40 抗体に、各種の腫瘍で高発現している上皮細胞接着分子、EpCAM への結合を併せ持つ分子を創生しました。これによりまして、腫瘍細胞の近傍の樹状細胞に対して CD40 アゴニスト活性を発揮し、抗腫瘍免疫の惹起を達成することと、全身の免疫過剰活性化の分離を目指しました。こうした検討の結果生まれたのが、この KK2269 となります。

KK2269 創薬コンセプト



17 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

EpCAM高発現腫瘍の例

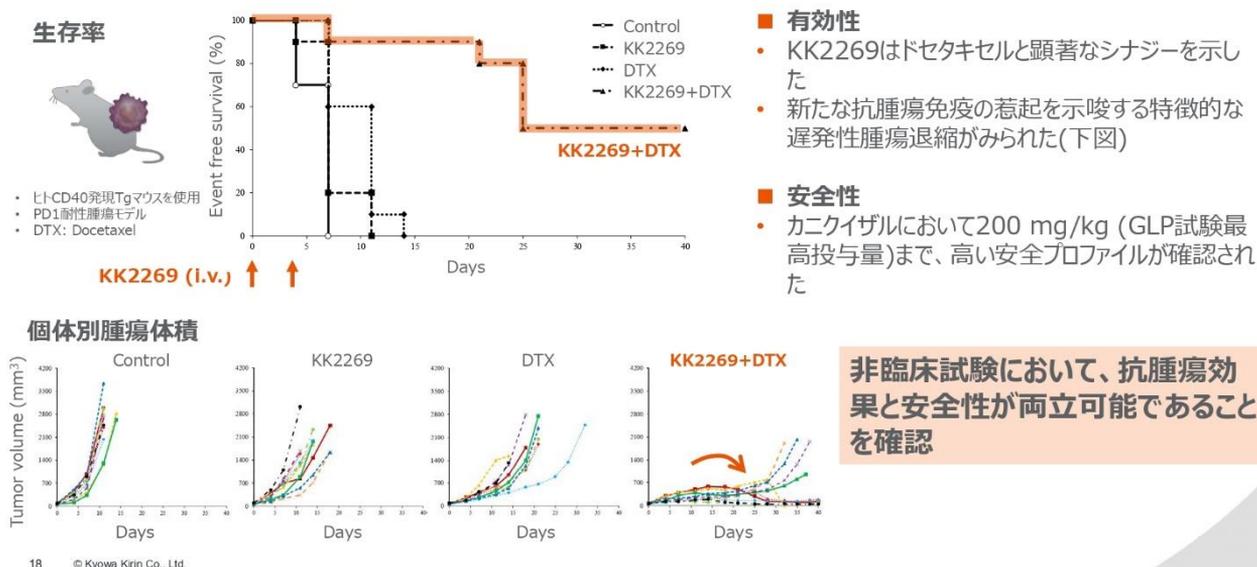


下に示した二つのグラフをご覧ください。左のグラフでは、ヒトの樹状細胞と EpCAM を発現したがん細胞がともに存在する、KK2269 による樹状細胞の活性化が明確に認められました。一方右のグラフでは、がん細胞が存在せず、樹状細胞に KK2269 が結合するのみでは、樹状細胞の活性化は生じておりません。

これらの結果より、KK2269 は腫瘍近傍の樹状細胞に対してのみ、CD40 アゴニストとして機能していることが分かりました。

右には、各腫瘍における EpCAM の発現量のデータを参考までに示して記載しております。

KK2269 : 非臨床試験で確認された有効性と安全性



次に、本剤のインビボ試験の結果をお示しします。ヒト CD40 発現トランスジェニックマウスを用いて、PD-1 抗体では耐性の腫瘍モデルを作成しまして、KK2269 単剤、およびドセタキセル併用での試験を行いました。

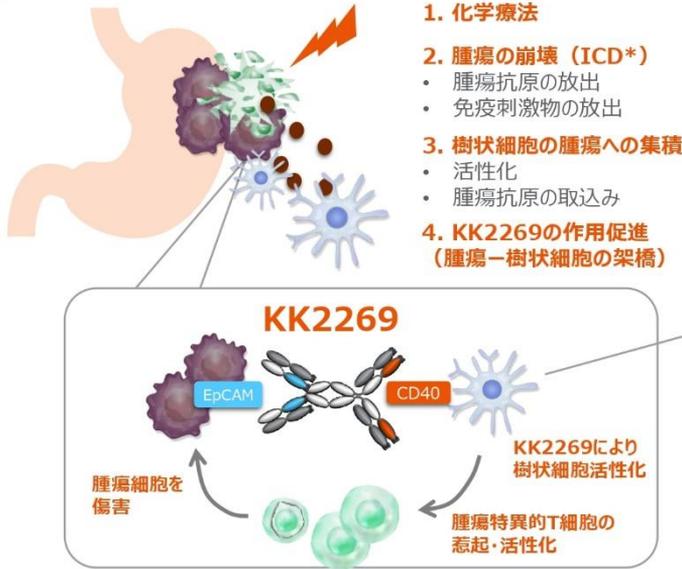
その結果グラフに示しましたとおり、KK2269 はドセタキセルと顕著なシナジーを示し、併用群においてはマウスの生存がこのように延長することが明らかになりました。

また下のグラフに、個別別の腫瘍体積をお示ししておりますが、ドセタキセルとの併用群で初回投与後、約 2 週間後から特徴的な遅発性の腫瘍退縮が認められました。これはいわばワクチンのように、抗腫瘍免疫の惹起による腫瘍退縮を示すデータだと考えております。

一方、安全性につきましてはカニクイザルの GLP 試験において、最高投与量である 200 ミリグラムパーキログラムまで高い安全性プロファイルが確認されました。

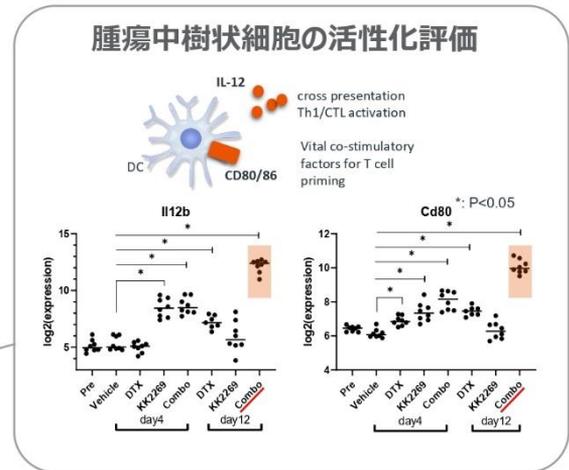
このように KK2269 は非臨床試験において、抗腫瘍効果と安全性の両立が可能であると確認いたしました。

化学療法剤との併用で真価を発揮



19 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

*: Immunogenic cell death, 免疫原性細胞死



**化学療法+KK2269のシナジーを確認
臨床試験でのPOC取得を目指す**

ただ今、ドセタキセル併用でのシナジーをご紹介しましたが、そのメカニズムについてご説明いたします。

まずある種の化学療法により、がん細胞の ICD、すなわち免疫原性細胞死を生じ、腫瘍細胞から腫瘍抗原だけでなく、免疫刺激物が放出されます。これにより、樹状細胞の腫瘍への集積が促進されます。

先ほどご紹介しましたように、KK2269 は腫瘍と樹状細胞を架橋することによって駆動する CD40 アゴニストですので、化学療法との併用の結果、腫瘍と樹状細胞の架橋が一層効率良く行われ、KK2269 の作用を促進すると考えております。

実際にこのメカニズムは実験的にも示唆されておりまして、右の図に示しますように化学療法と KK2269 を併用しますと、腫瘍内の樹状細胞の顕著な活性化が確認されております。

このような非臨床で示された化学療法と KK2269 のシナジーを、今後開始します臨床試験において確認してまいります。

REGULGENT 技術、およびこの技術を用いたバイスペシフィック抗体についてのご紹介は以上となります。

Life-changingな価値の継続的な創出に向けた取り組み

- **KHK4951** (Ph1試験結果、Ph2試験概要)
- HSC-GT (Orchard Therapeutics社)

20 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

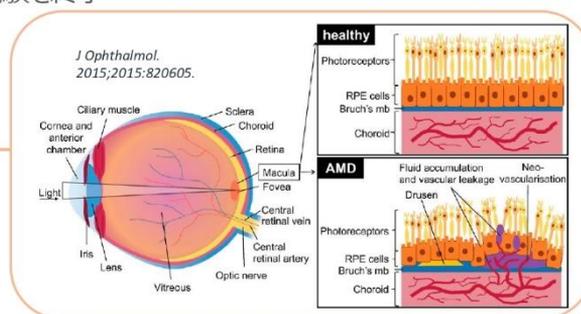
次に Life-changing な価値の継続的な創出に向けた取り組みの一つとして、KHK4951 の現在までの進捗をご紹介します。

KHK4951: tivozanib点眼剤

- 有効成分はtivozanib 高い選択性と強力な活性を有する当社創製低分子VEGFR阻害剤
- **滲出型加齢黄斑変性 (nAMD*1)** を対象としたPh1試験を終了

- 異常な血管新生により黄斑が障害を受け、視力が著しく低下
- 原因：網膜色素上皮細胞からのVEGF*2産生
- 薬剤治療患者数
国内：約20万人 グローバル：約160万人

*1: neovascular Age-related Macular Degeneration
*2: Vascular endothelial Growth Factor, 血管内皮細胞増殖因子



- **現行治療法：抗VEGF薬の硝子体注射**
侵襲性が高い治療法のため、非侵襲的な治療方法の確立が望まれている



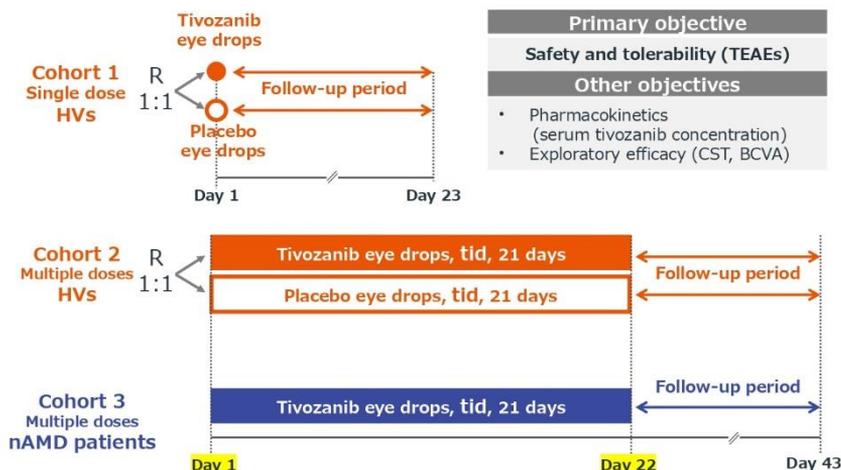
Lancet 2012; 379: 1728-38

21 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

昨年ご報告した KHK4951 について、改めて概要をご紹介します。

Ph1試験デザイン

第77回日本臨床眼科学会



- Primary objective**
Safety and tolerability (TEAEs)
- Other objectives**
- Pharmacokinetics (serum tivozanib concentration)
 - Exploratory efficacy (CST, BCVA)

- Healthy volunteers in cohorts 1 and 2**
- Inclusion criteria**
- Age ≥ 20 to < 50 years
 - Visual acuity ≥ 20/20
- Exclusion criteria**
- Current illness requiring treatment
 - Current or history of dry eye
- Patients with nAMD* in cohort 3**
- Inclusion criteria**
- CST ≥ 300 μm
 - BCVA score ≥ 23 letters
- Exclusion criteria**
- Glaucoma, ischemic optic neuropathy, retinitis pigmentosa

* Both treatment-naïve and previously anti-VEGF treated patients were enrolled.

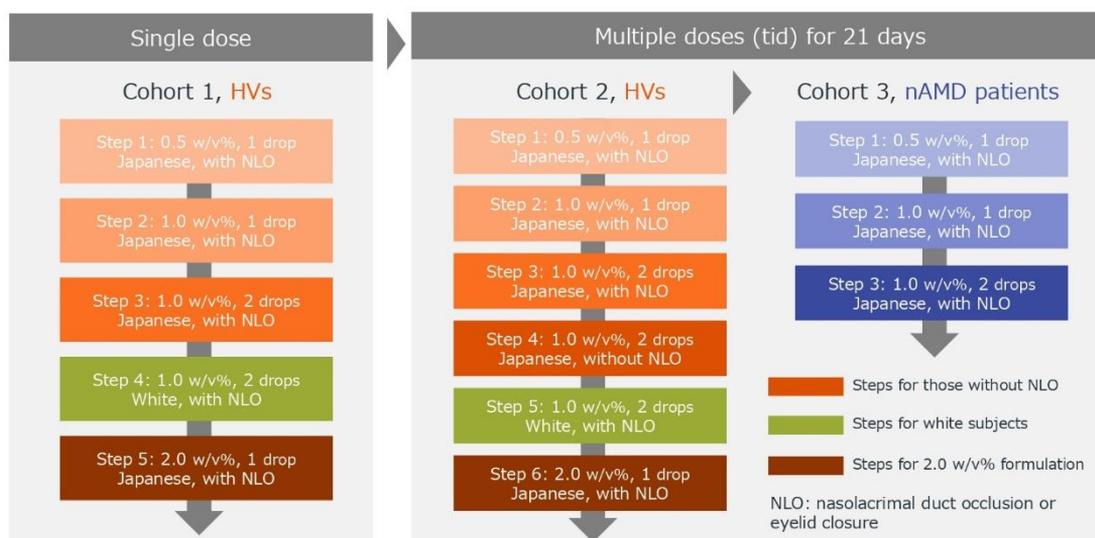
BCVA: best corrected visual acuity; CST: central subfield thickness; HVs: healthy volunteers; R: randomization; TEAE: treatment-emergent adverse event; tid: three times a day.

ここからは、本年 10 月に開催された第 77 回日本臨床眼科学会の発表内容から抜粋して、フェーズ 1 試験の結果を一部ご紹介します。

本試験は左側の上のほうから健康成人への単回投与、健康成人への反復投与、そして日本人の nAMD 患者さんへの反復投与、これら三つのコホートから成っておりまして、反復投与群は 1 日 3 回投与を 21 日間実施しました。主要評価項目は安全性と忍容性です。

Ph1試験デザイン

第77回日本臨床眼科学会



またこちらに示しましたとおり、各コホートの中では日本人と白人、投与薬剤の濃度、投与用量、これは1滴投与と2滴投与を示していますが、これらをグループ分けしまして、それぞれのグループを Step と呼んで評価を行っております。

本試験では、KHK4951 の点眼投与後の全身曝露を低減することを目的として、点眼投与後に涙嚢部圧迫、いわゆる目頭を押さえる NLO と、または閉瞼、まぶたを閉じる処置をしておりますけれども、反復投与群の一部では、実臨床でこれらの処置を完全に実施できない患者さんがいることを想定しまして、最大の安全性リスクを評価する目的で、先ほど言いました NLO、または閉瞼の処置を実施しない Step も併せて評価しております。

Ph1試験 安全性

第77回日本臨床眼科学会



Any TEAE or ocular AE in the study eye	Placebo (tid), HVs (n = 12)	Tivozanib (tid), HVs							HV Total (n = 36)	Tivozanib (tid), nAMD patients			
		Step 1 Jpn with* 0.5 w/v% 1 drop (n = 6)	Step 2 Jpn with* 1.0 w/v% 1 drop (n = 6)	Step 3 Jpn with* 1.0 w/v% 2 drops (n = 6)	Step 4 Jpn without† 1.0 w/v% 2 drops (n = 6)	Step 5 White with* 1.0 w/v% 2 drops (n = 6)	Step 6 Jpn with* 2.0 w/v% 1 drop (n = 6)	Step 1 Jpn with* 0.5 w/v% 1 drop (n = 7)		Step 2 Jpn with* 1.0 w/v% 1 drop (n = 10)	Step 3 Jpn with* 1.0 w/v% 2 drops (n = 11)	nAMD patients Total (n = 28)	
Any TEAE, n (%)	2 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	28 (77.8)	3 (42.9)	4 (40.0)	5 (45.5)	12 (42.9)	
Death, other serious, or other significant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Eye disorders, n (%)	1 (8.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	22 (61.1)	1 (14.3)	4 (40.0)	3 (27.3)	8 (28.6)	
Punctate keratitis	1 (8.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (100.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	17 (47.2)	0	1 (10.0)	3 (27.3)	4 (14.3)	
Eye irritation	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	12 (33.3)	0	2 (20.0)	0	2 (7.1)	
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (5.6)	0	0	0	0	
Vision blurred	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	
Eye pruritus	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.8)	0	0	0	0	
Eye pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	
Lacrimation increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	
Pinguecula	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.6)	
Swelling of eyelid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)	

TEAE: any adverse event (AE) that occurred or worsened in the period between the first administration of the study drug and the end of the study; death: any AE with an outcome of fatal; other serious: serious AEs other than death; other significant: non-serious AEs leading to withdrawal of the investigational product. *With nasolacrimal duct occlusion or eyelid closure. † Without nasolacrimal duct occlusion or eyelid closure. Jpn: Japanese.

試験中止につながる重篤な有害事象や、HVとnAMD患者さん間での顕著な差は認められなかった

25 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

安全性評価の結果が、こちらになります。

まず治療に関する有害事象は、この表のとおり認められておりますけれども、全体を通じまして試験中止に至るような有害事象は認められませんでした。

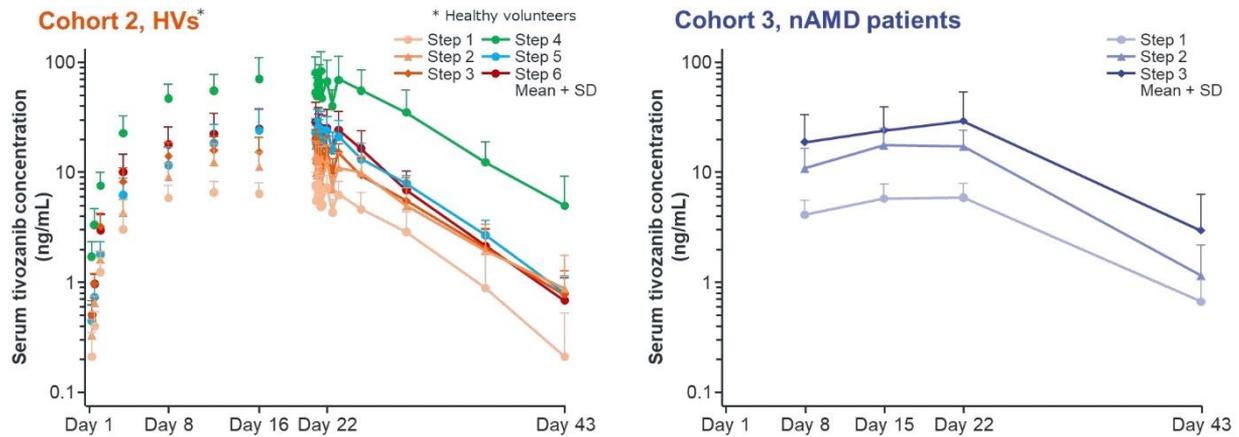
目の有害事象として点状表層角膜炎や、目の刺激性が認められましたが、いずれもグレード1から2と重篤ではなく、かつ可逆的であり、投与中止に至る症状ではありませんでした。

また健康成人、日本人 nAMD 患者さんのいずれにおきましても、試験中止につながるような重篤な有害事象は認められず、安全性プロファイルにおきましても、健康成人と nAMD 患者さん間で顕著な差も認められなかったことから、当該フェーズ1試験におきましては KHK4051 の良好な忍容性が確認されたと判断しております。

Ph1試験 血清中薬物濃度

第77回日本臨床眼科学会

KYOWA KIRIN



tivozanibの平均血清中濃度は用量依存的に増加
HVsとnAMD患者さんで血清中薬物濃度に顕著な差は認められなかった

26 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

次は、血清中の薬物濃度になります。

こちらは反復投与を行った健康成人のコホート2、nAMD患者さんのコホート3、この二つのコホートの被験者の血清中薬物濃度のデータを示しております。

グラフにありますように、いずれのコホートにおきましても KHK4951 の有効成分であります tivozanib の血清中濃度は、用量依存的に増加し、また健康成人と nAMD 患者さんとの間で、血清中薬物濃度に顕著な差は認められませんでした。

KHK4951 Ph1試験結果まとめ

安全性

- 治験中止につながるような重篤な有害事象は認められなかった
- 日本人-白人、健康成人-nAMD患者さんの間で安全性プロファイルに顕著な差は認められなかった

薬物動態

- 平均血清中薬物濃度は用量依存的に上昇した
- 健康成人・nAMD患者さんの間の血清中薬物動態に顕著な差は認められなかった

+ 探索的な有効性評価についても評価を実施

Ph1試験で得られた結果を踏まえ、Ph2試験の実施を決定

27 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

以上の結果をまとめたのが、こちらのスライドになります。

フェーズ1試験におきましては、KHK4951の良好な忍容性が認められ、以降の開発を実施する上での安全性上のクリティカルなリスクは認められませんでした。

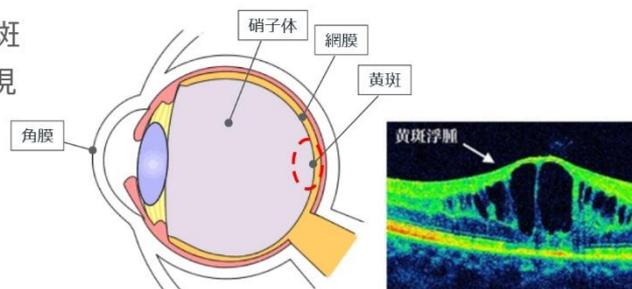
また今回の試験では有効性についても評価を実施しておりますが、これはあくまでも探索的な評価でありまして、主要評価項目には設定しておりません。

この点につきまして弊社内で検討しましたが、このような有効性評価を根部に設定していないことを踏まえまして、大変恐縮ではありますが、本日は具体的な内容に関する発表は差し控えさせていただくことにしました。ただ詳細はご説明できないものの、このフェーズ1試験で得られた結果はポジティブなものでしたので、本プロダクトはフェーズ2の実施を決定いたしました。

糖尿病黄斑浮腫 (Diabetic Macular Edema, DME)

※Ph2より臨床試験開始

- 糖尿病網膜症の合併症として、高血糖により黄斑部の毛細血管が障害され、黄斑に浮腫が生じて視力が低下
- 本疾患の原因としてVEGFが関与
- 薬剤治療患者数
 - 国内：約14万人 グローバル：約130万人
- 現行治療法：
 - 抗VEGF薬、ステロイドの硝子体注射又は眼内インプラント
 - 外科的手法（硝子体手術、レーザー治療）



出典：<https://www.civillink.net/fsozai/eye.html>
<https://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp/patient/question/index3.html>

現行治療法はいずれも高侵襲性 侵襲性の低い治療法が求められている

28 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

ここで、フェーズ2から臨床試験を開始する糖尿病黄斑浮腫についてご紹介します。

これは糖尿病性網膜症の合併症として、高血糖により黄斑部の毛細血管が障害され、黄斑に浮腫が生じて視力が低下する疾患です。nAMDと同じく、この疾患にもVEGFが関与しています。

薬剤治療患者数は国内で約14万人、グローバルで約130万人とされております。現行治療法は、やはりこちらも侵襲性の高い薬剤の硝子体内注射や、眼内のインプラント手術やレーザー治療などの外科的手法がメインです。そのために、侵襲性の低い治療法が求められております。

KHK4951 Ph2試験¹概要

試験実施国	<ul style="list-style-type: none"> （両方とも）日本、米国、豪州、韓国
終了予定 ²	<ul style="list-style-type: none"> （両方とも）2026年Q1
被験者参加数（予定）	<ul style="list-style-type: none"> nAMD 180名 DME 150名
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ETDRS³視力表により測定した最高矯正視力(BCVA)のベースラインから15文字以上減少
Participant Group/Arm	Intervention/Treatment
Experimental: Arm A KHK4951 High dose	<ul style="list-style-type: none"> Drug: KHK4951 KHK4951 eye drop for 44(nAMD)/36(DME) weeks until end of the trial Drug: Aflibercept Injection Intravitreal injection (IVT) of aflibercept will be given as specified in the protocol
Experimental: Arm B KHK4951 Middle dose	
Experimental: Arm C KHK4951 Low dose	

1. Clinical Trials.gov ID: NCT06116890 (nAMD), NCT06116916 (DME); jRCT臨床研究実施計画番号: jRCT2031230401 (nAMD), jRCT2031230400 (DME) 2. Clinical Trials.gov掲載のStudy Completion (Estimated); 3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

29 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらが KHK4951 のフェーズ 2 試験の概要になります。

両試験ともに試験実施国は日本、米国、韓国、およびオーストラリアを予定しており、試験終了は2026年ファーストクォーターを予定しています。

想定する被験者数は nAMD が 180 名、DME が 150 名の予定です。主要評価項目は最高の矯正視力 BCVA について、ベースライン対比で 15 文字以上の低下となっております。KHK4951 の投与によりまして、この BCVA が 15 文字以上低下する患者さんの割合が減少することを期待しております。

また、本試験は 3 種類の投与量のアームを配した実薬群間試験でありまして、KHK4951、およびアイリニアを定められた期間で投与して、評価いたします。

以上が KHK4951 についてのご紹介になります。

Life-changingな価値の継続的な創出に向けた取り組み

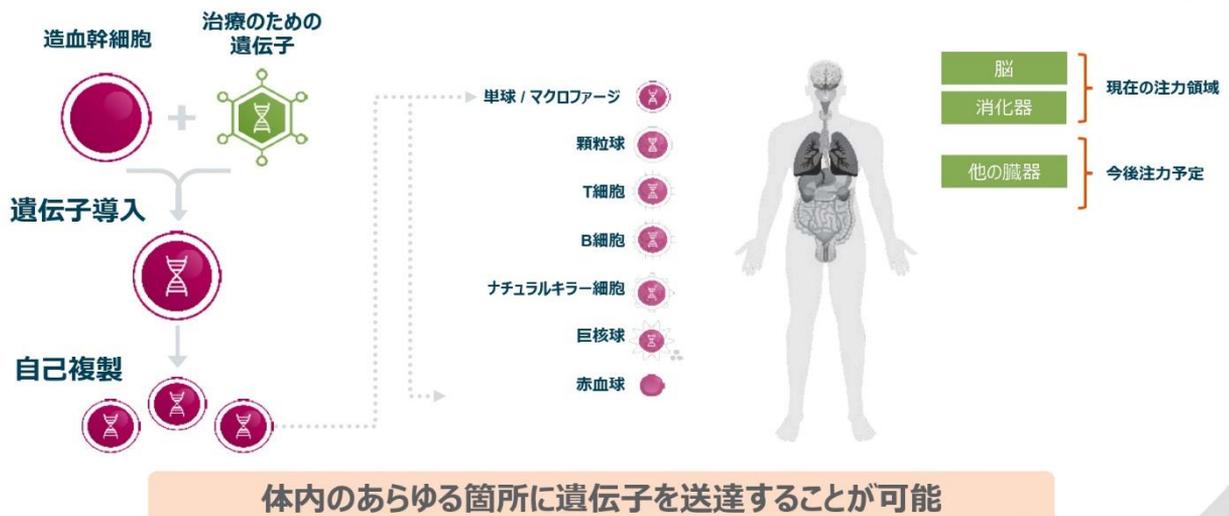
- KHK4951 (Ph1試験結果、Ph2試験概要)
- **HSC-GT (Orchard Therapeutics社)**

30 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

山下：続きまして山下より、10月5日に買収を発表しました Orchard Therapeutics 社の保有する技術、造血幹細胞遺伝子治療技術と製品についてご紹介いたします。

造血幹細胞遺伝子治療 (HSC-GT*)

* Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy



Literature references: Alessia Capolongo, Rita Milazzo, Letterio Salvatore Politi, Angelo Quattrini, Alessio Palini, Tiziana Plati, Stefania Morella, Alessandro Nonsi, Clelia di Serio, Eugenio Montini, Luigi Naldini, and Alessandra Biffi, *PNAS* September 11, 2012 109 (37) 15018-15023; <https://doi.org/10.1073/pnas.1205858109>; Tissue macrophages: heterogeneity and functions, Simon Gordon and Annette Plüddemann, *BMC Biology* 2017 15:53, 29 June 2017

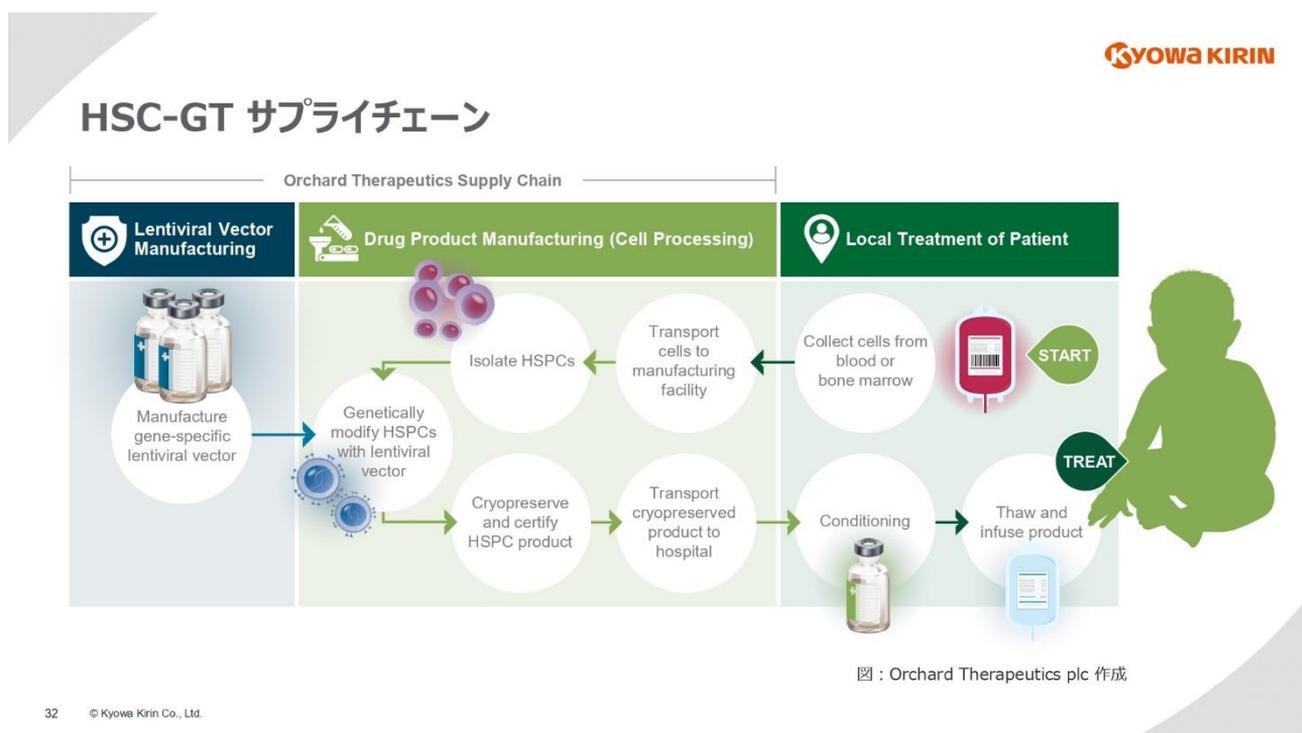
31 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

はじめに、造血幹細胞遺伝子治療 HSC-GT の概要をご説明します。

造血幹細胞は主に骨髄に存在し、さまざまな血球細胞に分化することができる細胞です。HSC-GTはこの造血幹細胞を取り出して、ある特定の治療目的の遺伝子を導入し、それを体内に戻すことを特徴としています。

このように遺伝子操作された細胞は、体の中で単球、マクロファージ、T細胞、B細胞など、この図の中央に示すようなさまざまな血球細胞に分化いたします。そして、これらの分化した細胞が体中のさまざまな場所に分布し、導入した遺伝子を発現するものです。

現在、Orchard Therapeutics 社では、細胞内の老廃物を分解する酵素に異常がみられる、ライソゾーム病という遺伝子疾患に対して、本技術を応用し、患者さんを治療することに成功しています。



このスライドは、この造血幹細胞遺伝子治療を進めるプロセスを示しています。

まず右側の、患者さんから血液幹細胞を採取するところから始まります。採取した細胞は細胞プロセスセンターに移送され、造血幹細胞を純化した後に、レンチウイルスベクターを用いて治療目的の遺伝子を導入いたします。遺伝子を導入した造血幹細胞は、凍結した状態で患者さんが待つ医療施設に送られます。

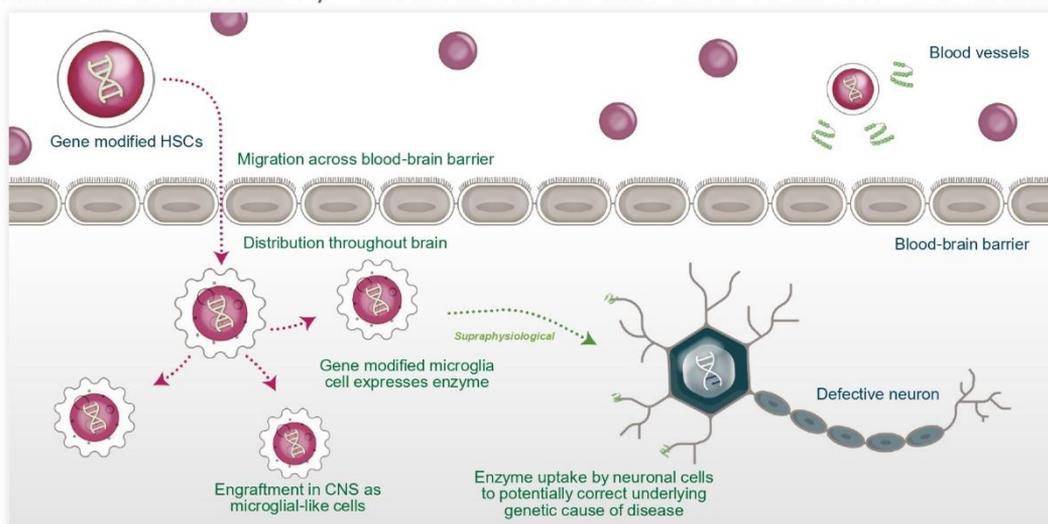
一方で、患者さんはこのように調整された細胞を受け入れるための前処置を受けて、そして届いた遺伝子を導入した自身の造血幹細胞の移植を受けるものです。

Orchard Therapeutics 社では、品質管理された遺伝子導入用のレンチウイルスベクターの製造（左側に示しているところがございます。）、それとこの一連のプロセスを確立して、既に欧州で承認を得て、この治療を患者さんに提供しております。

脳へのデリバリー

Kyowa KIRIN

Potential to Treat Multi-System Neurometabolic Diseases via Cross-Correction



33 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

図：Orchard Therapeutics plc 作成

続いて、この HSC-GT の特徴である脳へのデリバリーについてご説明いたします。

細胞の老廃物を分解する酵素の異常に対する治療としては、正常な機能を持つ酵素をタンパク質として投与する酵素補充療法があります。しかしながら、脳には血液中の物質の脳内移行を制限する脳血管関門というものがあって、酵素タンパク質を血中に投与しても、脳内には十分に届かない問題があります。そのため、酵素補充療法では残念ながら中枢神経障害を十分に治療できない問題があり、患者さんの QOL はいまだに大きな改善の余地を残しております。

一方で、脳内にあるミクログリアという細胞は、造血幹細胞に由来する細胞であり、その前駆細胞は脳血管関門、ブラッドブレインバリアを通過して、脳内に入っていくことができます。すなわち造血幹細胞に遺伝子を導入すれば、そこから分化した細胞が脳の中に入り込み、それがミクログリアと呼ばれる脳内の細胞として、正常に目的の酵素を脳内に供給し続けることができます。

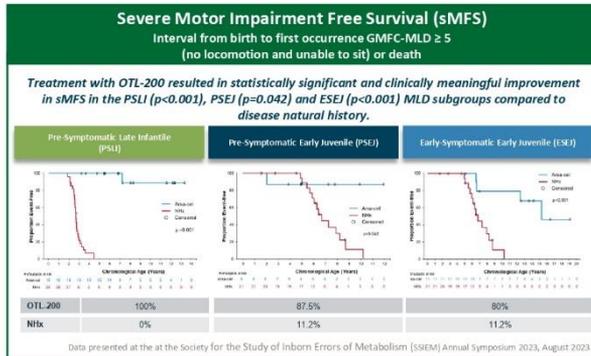
これにより、造血幹細胞遺伝子治療では、従来から問題になっていた中枢機能の改善を実現することができるものです。

Libmeldy® (OTL-200, atidarsagene autotemcel)

■ 異染性白質ジストロフィー (Metachromatic Leukodystrophy, MLD)

- 致死性の遺伝性中枢神経系疾患
- 運動機能と認知機能が急速かつ不可逆的に失われる
- 重篤例では発症から5年で死亡¹

ステージ	次のイベント	想定時期
欧州上市済み 米国FDA申請済み	FDA審査結果判明	PDUFA 2024年3月18日



Ref.) Orchard Therapeutics plc, Q2 2023 Financial Results and Webcast
<https://ir.orchard-tx.com/static-files/9fed8b65-2fd9-491a-97c0-69bf6595c0c3>



- 患者さん1人当たりの平均薬価が250万ドル
- 想定する全ての新生児にスクリーニングが可能と仮定した場合のすべてのセグメントを合計したLibmeldy®の年間売上想定²

1. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: disease spectrum and approaches for treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29: 261-73.
2. The sale price of Libmeldy® will vary from jurisdiction to jurisdiction and could vary for a variety of reasons, some of which are outside of the company's control. The net price utilized on this slide is for illustrative purposes only and is not an estimate or prediction of the average net price of Libmeldy® globally.

この技術を用いて、既に Orchard Therapeutics 社は欧州で承認を得ております。これが Libmeldy というものです。異染性白質ジストロフィーというライソソーム病を対象とした治療です。

この疾患では糖脂質分解酵素が機能しないため、不要な糖脂質が細胞内に蓄積し、運動機能低下や、先に述べた中枢神経障害による認知機能低下を来します。発症の時期はばらつきがありますが、乳児から6歳ぐらいまでに発症した場合の予後は不良で、成人に達する前にお亡くなりになります。Libmeldyはこのような患者さんに対して、正常な遺伝子を組み込んだ造血幹細胞を移植するものです。

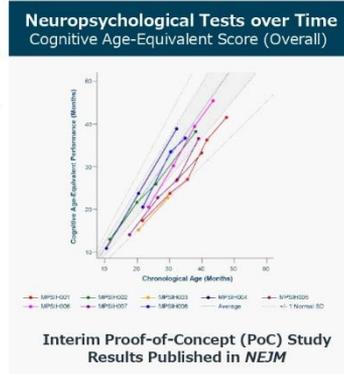
左のグラフは、赤い線が未治療の場合の発症を示しており、これに対して Libmeldy が発症を抑制することを示しているグラフです。治療の開始時点でその効果は少し異なっており、症状が出る前に治療を開始すると発症を回避することが見込まれています。

本剤は2020年に欧州で承認を取得し、来年の3月には米国FDAの審査結果が判明する予定です。この治療の普及、早期からの患者さんの同定、対象地域の拡大を推し進めることにより、Libmeldyはこれから成長していくと期待できます。

開発パイプライン: OTL-203, OTL-201

OTL-203

- 対象疾患：ムコ多糖症I型（Hurler病）
 - 認知、成長、骨格など種々の機能に影響を及ぼす神経代謝疾患
 - 発症率は出生数10万人に1人；米国を含むいくつかの地域では新生児スクリーニングが確立
- 現在のステータス
 - NEJMにてPoC試験の中間解析結果を発表¹
 - 2023年下半年にピボタル試験を開始予定

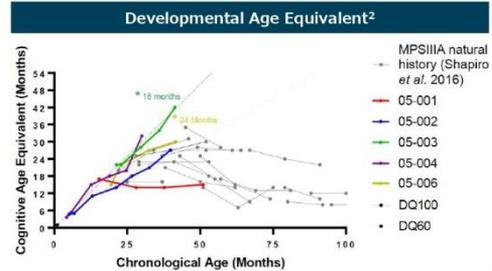


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

1. *Engl J Med* 2021; 385:1929-1940 DOI: 10.1056/NEJMoa2106596; 2. <https://ir.orchard-tx.com/static-files/4e972fee-c025-452e-83d6-5a79f0776046>

OTL-201

- 対象疾患：ムコ多糖症III A型
 - ヘパラン硫酸の蓄積による重度の中枢神経障害と全身性症状
 - 3歳から発達が遅延し、認知機能の低下、行動障害、技能の喪失を生じて死に至る。有効な治療法は存在しない。
- 現在のステータス
 - PoC 試験（Ph1/2）が進行中
 - 生化学・臨床データが米国遺伝子・細胞治療学会にて発表済み



35

Libmeldy に続き、2 剤の開発が進行中です。いずれも Libmeldy と同じライソソーム病を対象としたもので、治療標的となる酵素は異なりますが、その治療コンセプトやプロセスは Libmeldy と共通しております。

OTL-203 はムコ多糖症 I 型、Hurler 病を対象としたものです。この疾患では、著しい認知機能、成長、骨格機能の障害が表れます。本プロダクトは臨床試験で POC を既に取得しており、その結果を論文発表しております。その一例として認知機能の改善をこちらに示しておりますが、このほかに成長や骨格異常の改善、運動機能の改善も確認されております。

これらの結果を踏まえて、FDA から Fast Track designation が与えられ、Orchard Therapeutics 社は今年度中にピボタル試験を開始することをアナウンスしております。

もう一つの OTL-201 は、ムコ多糖症 III A 型が対象です。この疾患は 3 歳頃に症状が発現し、認知機能の低下、行動障害、技能の喪失を生じて死に至る、きわめて重篤な疾患です。

本剤は現在 POC 試験を実施中ですが、本剤が投与された 5 名の患者さんで目的酵素機能の持続的な改善が認められ、5 人中 4 人の患者さんで現状維持と同程度の認知機能を獲得していることを、今年の 5 月の米国遺伝子細胞治療学会で発表しております。

期待されるシナジー効果

日本発のグローバル・スペシャリティファーマとしてのさらなる発展

- クリースピータ・ポテリジオを通じた既存事業との連携により、高いUMNsを満たすLife-changingな価値を継続して創出するグローバル・スペシャリティファーマを実現する

新薬創出における研究開発力の強化

協和キリン

- ・ バイオ医薬品、抗体医薬品の研究開発における専門性と経験、事業化実績
- ・ 独自の次世代抗体技術
- ・ 新たな創薬モダリティへの取り組み

Orchard Therapeutics

- ・ EUにおける細胞遺伝子治療の事業化経験と実績
- ・ HSC-GT¹で確立された一連のプラットフォーム&高い技術力(研究開発, CMC, SCMなどを含む)
- ・ 患者さんへのアクセス、医療機関との連携
- ・ 新たな創薬モダリティへの取り組み

1. 造血幹細胞遺伝子治療

■ 患者さんへの先進的な価値提供への挑戦

- ・ “One-time treatment in life”の追求
- ・ 遺伝性疾患の根本原因究明への挑戦
- ・ 個別化医療 / プレシジョンメディスン
- ・ 既存の医薬品を超える治療法の提供

■ より広いUMNsへの対応

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

36

このような Orchard Therapeutics 社に対して、われわれが期待するシナジーをこちらに示しております。

パイプラインの充実化という点については、既にご紹介のとおりです。それに加えてまず一つ目として、私たちがクリスピータ、ポテリジオというグローバル品の事業展開を通じて、グローバル・スペシャリティファーマとして基盤を構築中であり、ただ今紹介した Orchard 社の製品、開発品がその発展に大きく寄与すると考えております。

冒頭に説明いたしました Life-changing な価値を継続的に創出、提供することにより、人々に笑顔をもたらす私どものビジョンに、とてもよく適合しているのご理解いただけたと思います。

二つ目は、Orchard Therapeutics 社が持つ技術やノウハウと、私たちが持つ種々の能力を互いに補完し合うことで、研究開発をより強化できる点でございます。

本日も説明したように、Orchard Therapeutics 社は酵素を造血幹細胞に遺伝子導入することで、治療を実現しています。私たちが保有している技術を組み合わせることを考えています。例えば酵素ではなく、治療効果を有するほかのタンパクをこのプラットフォームに組み合わせるといったことです。協和キリンが培ってきたバイオ医薬品、抗体技術と組み合わせることで、新たな治療を実現する可能性が広がると考えています。

また将来にわたり、医療に対するニーズはますます高度化していくと考えています。そうした中で疾患を根本から治療できる可能性、治療が一生のうち1度で済む可能性は、ぜひ今後も追求していきたいと思っています。

Libmeldy は患者さん自身の細胞を用いて遺伝子治療を行う、個別化医療を既に実現しております。これらは既存の医薬品を超える治療薬として、これからも着目していきたいと考えております。そして、われわれの研究開発がより広いアンメットメディカルニーズに対応するものとして、発展させてまいりたいと思っております。

自社創製の創薬技術が牽引する協和キリンの新薬創出

2024 and beyond!

KHK4951 (tivozanib点眼)

KK2260

KK2269

POTELIGE0 (mogamulizumab)

Fasenra (benralizumab)

rocatinlimab (AMG 451/KHK4083)

POTELLIGENT®

CRYSVITA

REGULGENT™ (バイスペシフィック抗体技術)

ナノクリスタル化を利用した点眼剤処方アプローチ

完全ヒト抗体作製技術

Orchard社 HSC-GT

OTL-200 (Libmeldy®) OTL-203 OTL-201

協和キリンは病気と向き合う人々の笑顔のために 今後もLife-changingな価値を継続的に創出します

37 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

本日は当社独自のバイスペシフィック抗体技術、REGULGENT を用いた KK2260、KK2269、それからナノクリスタル化を利用した点眼処方にアプローチした、KHK4951、Orchard 社の HSC-GT についてご説明させていただきました。

私たちは病気と向き合う人々に笑顔をもたらす、Life-changing な価値を継続的に創出して、病気に向き合う人々に笑顔をもたらすビジョンの下に、水面下でも新しい技術への挑戦や疾患の深い理解に努め、外部との連携、協力も図りながら、研究開発に努めております。そしてビジョンを具現化したグローバル・スペシャリティファーマとして発展していけるように、全力で取り組んでまいります。

本日の発表は以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

質疑応答

山口 [Q]：シティの山口です。

まず KK2260 について一つお伺いしたいです。これは要するに Tfr のところは分解するんですけども、抗体機能としては EGFR なので、普通の EGFR 抗体との差別化は、この Tfr をどんどん分解するので、結局最後は強くなるということになるんですか。

既存薬との差別化ポイントが今一つ分からなかったのですが、そういう考え方でよろしいですか。Tfr 分解で、どんどんがん細胞を落としていくというコンセプトでしょうか。

鳥居 [A]：今おっしゃられたとおり、EGF レセプターのほうはあくまでも足場として使っておりまして、この抗腫瘍、細胞を殺傷するメカニズムとしては Tfr1 をライソソームに持って行って、分解する。それによって鉄を枯渇させる。ここがメインな MOA になっております。

山口 [Q]：鉄を枯渇させることによって、その細胞は死んでいくんですね。

鳥居 [A]：はい、死んでいきます。アポトーシスして死んでいきます。

山口 [Q]：では、あくまでもこれは Tfr のところが大事で、EGFR はある意味、いっぱい出ているものだったら他のやつでもいいということですね。

鳥居 [A]：そうですね。Tfr1 をライソソームに誘導するために、そのツールとして、足場として使っていることになります。

山口 [Q]：分かりました。あともう 1 個、CD40 のほうですけども、Cold Tumor to Hot ということで確かにホットな領域だったと思います。ちょっと分からなかったのは、EpCAM とくっつけてやるということですけども、今ねらっているがんはストマックとかラングとなっていて、結構 PDX が効く、PD-1 抗体が効く領域になっています。私の理解では Cold というブレストとか、コロンが一番上に入りますけれども、既に PDX、PDLX が結構効く領域なので、既存品との差別化はこの CD40 でいけるのかどうか分らなかったんです。その辺はいかがでしょうか。

鳥居 [A]：やはり全体を見ると今おっしゃられたように、ジェネラルとしては効いているところもあるんですけども、やはりもう少し細かく見ると、そこがチェックポイントインヒビターではなかなか効かないセグメントもあります。その辺りは、実際の EpCAM の発現量と期待できる効果を見ながら、実際の適応がん種を選定して進めていきたいと考えております。

山口 [Q]：ということは、あくまでも Cold Cold という、既存のものが効かないようながん種に絞って、これで Hot にする。なぜかという、最初からケモを使うので Cold じゃないと、最初からケモといわれると、なかなか既存品との差別化は難しいと思うので。

The Cold Tumor をこれで Hot にして、ケモでやっつけますというコンセプトのがんを見つけていくことになりますか。

鳥居 [A]：はい。ご理解のとおりです。

山口 [Q]：分かりました。具体的にいうとどの辺になりますか。

そういうがん種って、やっぱり胃とか肺でもそういうのは結構あるんですね、ものによっては。

鳥居 [A]：一応、フェーズ 1 ではオールカマーというところで実施しますけれども、ここの部分は臨床の先生方とも協議を進めながら、実際後期の開発に向けてどのがん種でやっていくかは、フェーズ 1 での安全性のデータを見ながら決定してまいりたいと思います。

山口 [M]：ありがとうございました。以上です。

村岡 [Q]：こんにちは。モルガン・スタンレー、村岡です。

KHK4951 のほうで教えていただきたいのですが、データでまだ出せないものがあるみたいなニュアンスもあったのですが。

ナノクリスタル化で後眼部にちゃんと届いたよという部分なんですけれども。1 年前 OCT のデータをちょっと見せていただいて、今日はそこから逆に戻ってラットのデータになっちゃったんですけれども、もうちょっとちゃんといくんだよということが分かるような何かが、今日はいえないんでしょうけれども、何かもうちょっと僕らとシェアできるものはありますか、という部分をお願いします。

そして同じく KHK4951 で、これはフェーズ 1 は 1 日 3 回だったと思うんですけれども、点眼の回数。これは同じ回数で進めていくのでしょうか、1 日当たりの回数。そして DME と AMD で 36 週、44 週、評価の時間軸が微妙に違うところは、どういうことが背景になってそうなったのでしょうか。

すみません、1 問の中にいっぱい入っていましたが、KHK4951 を解説してください。

鳥居 [A]：まず最初の点に関しまして、これはまずは本来、臨床のデータをもう少しご紹介できるかなと思ってはいたんですけれども、薬機法とかプロモーションコード等のレギュレーションの関係上、ちょっとリスクが、プレプロモーションに該当するのではないかというリスクがあって。フ

ェーズ1でのデータに関しては、全てお見せできなかったことにはおわび申し上げたいと思います。

1番目の質問の、後眼部へ送達されているかどうかを示すデータということなんですけれども、これは臨床でそういうデータが出ると一番説得力があるんですけども、なかなか人でそこまで測定するのは現実的にはできないということで、どうしても動物でのデータになります。ほかにもいくつかほかの動物種でやっている部分もありますけれども、これは開示できるかどうかをまた確認した上で、開示できそうであればまた後日、ご紹介できればなと思います。

あと2番目のご質問で、投与回数に関しましては今、ClinicalTrials.govで公表している情報以上の開示に関しては控えさせていただいておりますので、そこはご理解いただきたいところと。あと投与期間につきましては、それぞれ二つの適応症において、標準療法での治療の違い等も考慮して、今回の評価期間を設定している背景になります。

私からの回答は以上になります。

村岡 [Q]：分かりました、ありがとうございます。2問目は簡単に、KK2260、貧血がリスクファクターということで、多分このTfR1を使って今後もほかの目印に飛ばすときも、貧血は常に気にしなきゃいけないということなんだろうと、KK2260タイプはと思ったのですが。

ちょっと素人考えなんですけれども、EPOやネスプと一緒に打っちゃえばいいのかなと、貧血リスクの回避はと思うのですが、そういう話ではないのでしょうか。

鳥居 [M]：今のご質問の背景は、われわれのバイスペシフィックでの貧血リスクのことなのか、それともトランスフェリンレセプター抗体での導入のことでしょうか。

村岡 [Q]：ちゃんと理解ができてなくて、すみません。貧血だったらEPOを投与すれば、その問題は解決するでしょうぐらいで考えたのですが、あまり深く。

鳥居 [A]：ロジックとしては可能かなとは思いますが。ただ一方で、やはり一番患者さんにとっても望ましいのは、その薬剤自体で貧血が起こらないようにするのが、まずはわれわれとしてねらうべきプロファイルだと思っていますので。

先ほども説明しましたとおり、非臨床試験の最高投与量では軽微な貧血は出ていますけれども、この部分はこれから臨床試験において注意深く、それらを含めた安全性に関してはウォッチを行って、それをどう回避、あるいは治療していくかは臨床の先生方とも協議しながら、開発を進めてまいりたいと思います。

村岡 [M]：分かりました、以上です。ありがとうございます。

若尾 [Q]：JP モルガンの若尾です、ありがとうございます。

7 ページ目について教えていただきたいんですけども。御社のバイスペシフィック抗体が、通常の一般的な右手と左手がそれぞれ違うバイスペシフィックとどれだけ優れているかは、御社の中で例えば今日ご紹介いただいた KK2260 なり KK2269 で、例えば動物で比較されたりとかって、されているんですか。

コンセプト的には通常のものよりも良さそうである気はするのですが、実際にそれが実臨床においてどれだけインパクトを与えるものなのかを知りたいので、教えてください。

鳥居 [A]：これに関しましては、いくつかのフォーマットのパターンは社内的にも検討しまして、当然、通常の 1 価と 1 価の部分を標準的に、それと比較しながら 1 価と 2 価とか、あるいは 2 価と 2 価、あるいはそれ以上のパターンも検討した上で、少なくとも今回ねらっているような適応がん種に関しては、この 2 価と 2 価が最適な組合せであると確認しております。

若尾 [Q]：分かりました。KK2260 と KK2269 は通常のバイスペシフィックよりも、御社の基礎研究においても優れていることが分かっているということなんですか。

鳥居 [A]：この抗原に対してというところですけども。他社はまたほかの抗原に対するバイスペ等をやっていますので、そことの比較ではございません。

若尾 [Q]：分かりました。そうすると抗原によって、どちらが良いかは検討していく必要があるということですか。

鳥居 [A]：これは標的としている細胞における抗原の発現量とか、あるいはその抗原のターンオーバーというんですか。そういった状況によって結構変わってきますので、ケースバイケースで至適なフォーマットは検討してきたところです。

若尾 [Q]：分かりました。7 ページ目に製造プロセスという観点で、御社のものと大体どのくらいの収率が得られるのですか。通常のバイスペシフィックですと確かに収率が低いのはよく聞いて、1 から 2 グラムパーリットルとかいう話も聞いたことがあるんですけども、御社の場合はどうでしょうか。

鳥居 [A]：具体的な数字はお答えできないですけども、われわれがほかのパイプラインで通常の抗体を開発、あるいは上市しておりますけれども、昔に比べると最近の抗体はタイターが上がってきてまして、その最近のバイスペではない自社の抗体と同レベルのタイターが得られているところで、ご勘弁いただきたいと思います。

若尾 [Q]：分かりました、ありがとうございます。二つ目として、競合状況だけ教えていただけますか。コンセプト的には抗体[音声不明瞭]てのはそこまで複雑じゃないので、同じようなことを考えていらっしゃる人っていると思うんです。

そして今回の C 末型タイプの KK2269 に関しては、同じようなターゲットをねらってやっている会社さんがいると思うのですが、競合状況と、もし御社の優位性が明確にあれば教えていただけますか。特に KK2269 についてです。

鳥居 [A]：では KK2269 につきましては二つの観点でということ。

まずは、いわゆる CD40 単独の抗体に関する開発状況ですけれども、これは一番進んでいるものは APX-005M というものがあります。これはフェーズ 2 試験が完了しておりますけれども、残念ながらエンドポイントは未達ということで、この後、先方はフェーズ 3 までいくかどうかはまだ情報は得ていないところです。ほかにもフェーズ 1、2 のものもいくつか、CD40 の単独の抗体の開発品は開発が進んでいる状況です。

一方バイスぺ抗体に関しては、例えばアッヴィ社がやっている ABBV-427（注：正しくは ABBV-428）。これは CD40 とメソセリンに対するバイスぺの抗体です。ただ、これは抗体ライクなものということで、これは天然の、われわれは天然配列をベースにしていますけれども、それとは違って人工配列を含むようなバイスぺであると。

一方でロシュが、これは CD40 と FAP に対するバイスぺ抗体を今、フェーズ 1 で開発しています。こちらは確か FAP に対しては 1 価、CD40 に対しては 2 価ということで、1 価と 2 価の組合せで、そういう状況は入手しておりますけれども、まだ具体的にそういったものと比べてどういった有効性、安全性で差があるかに関しては、これからもウォッチを続けていきたいと考えております。私からは以上です。

若尾 [M]：ありがとうございます。以上です。

橋口 [Q]：大和証券、橋口です。

一つ目は KK2260 についてです。標的というか、足場に EGFR を選んだ理由はこういったものなのでしょうか。これがある程度うまくいった場合は、ほかの標的を足場に使った抗体についても拡大できる可能性はいかがでしょうか。

鳥居 [A]：われわれもいくつか検討する中で、先ほど少し触れましたけれども、ターゲットの細胞におけるタンパクの発現量、あるいは架橋のしやすさ等々、いくつかの要素を総合的に勘案して、この EGF レセプターを足場の抗原として選択してきたところがあります。

今後の展開に関しては、いろいろこれは応用性の高いフォーマットでありますので、足場を変えたり、あるいはトランスフェリンレセプター1のところをまたほかの、殺傷能力のある MOA に変えろとか、そこは検討を進めているところです。

橋口 [Q]：ほかの標的を足場にしてトランスフェリンレセプターに対してと組み合わせたものの、前臨床でのご研究はどの程度進んでいて、いけるぞとなった場合に、次のパイプラインはいつぐらいに臨床に入れそうぐらい、進んでいらっしゃるのでしょうか。

鳥居 [A]：このところは研究戦略にも絡むところですので、そこに関する情報提供は差し控えさせていただきます。申し訳ございません。

橋口 [Q]：承知しました。2 点目、KK2269 についてです。18 ページのスライドの下のほうの個体別の腫瘍体積のデータなのですが、併用群の中でいったん効いているんだけど、その後、耐性ができちゃっているように見える個体があると思います。

どういう個体で耐性ができやすくて、どういう個体で効果の持続性が高いのかは、分かってきていらっしゃるのでしょうか。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。今回のマウスは近傍系ということではありますけれども、遺伝子が全くアイデンティカルというところではありませんので、宿主側の免疫の応答の違いが多少あると。その部分が影響して、ほとんどキュアするような個体もあれば、また増殖していく部分があったのかなというところはありますけれども、これが何に起因してというところに関しては、検討は進めておりますけれども、まだ明確にここというところはつかめていないのが現状でございます。

橋口 [M]：ありがとうございました。以上です。

豆ヶ野 [Q]：お世話になります。BofA 証券、豆ヶ野です。私も REGULGENT 技術に関して質問させていただきます。

今お示しいただいた KK2269 ですけれども、化学療法との併用で効果が出ることはよく分かったんですけれども、逆にこれが単剤で効かない理由について、どのようにお考えかを教えていただけますでしょうか。

KK2260 は単剤でも効いていたと思うんですけれども、これは C 末型 REGULGENT の特徴なのか、それとも KK2269 の特異的な問題なのか、どちらでしょうか。

鳥居 [A]：ご質問の点に関しましては、これはまず ICD を誘導する、19 ページ左側の上のほうにありますように、免疫原性の細胞死を誘導して、いろんな腫瘍抗原、あるいは免疫刺激物を放出す

る。ここが重要になってくるので、ここの部分をドセタキセル、ICD の作用が強い抗がん剤とのコンビネーションで補うことが非常に重要になってきます。

ですので、KK2269 単独の場合には、ここの ICD がそれほど強くないので、単独での作用はなかなか期待しづらいという背景です。

豆ヶ野 [Q]：分かりました。この両方を架橋することによって、サイトトキシティーセルで Cold to Hot で効くのかなと思ったんですけども、化学療法のこれが重要ということですね。

鳥居 [A]：はい。こちらの ICD への誘導が非常に重要になってきます。

豆ヶ野 [Q]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

都築 [Q]：みずほ証券の都築と申します。私は 7 ページの技術のところ、少しだけお伺いしたいなと思っています。

御社は、これは 2 価かける 2 価というところまでできていることは存じ上げていますが、他社のように 1 本ちょっと削って 2 価かける 1 価みたいな話とか 3 価とか、そういったところの要請は足元で進んでいるのかという観点をお聞きしたいですというところと。

あと、御社は日本の中で VHH 抗体を結構力強くやられていると思うんですけども、そういう意味では VHH 抗体との利便性の差みたいなところは、何かあったりするのか。ここの辺り、コメントいただけますか。

鳥居 [A]：今おっしゃられたような 2 価 2 価以外のパターンですとか、あるいは抗体だけではなくて抗体ライクな構造での検討、あるいは VHH も含めてですけども。いろいろと検討はしている状況ですけども、実際それで得られている情報に関しては研究戦略にも絡むところがありますので、申し訳ないですけども非開示とさせていただきたいと思います。

都築 [M]：分かりました。ありがとうございます。

和田 [Q]：SMBC 日興証券、和田です。私も REGULGENT のところで、12 ページに記載いただいている観点で一つなんですけれども。

片方のみ結合した場合は中和活性を示さない、というところのメカニズムを教えていただきたいのが 1 点目です。

あともう一つはバイスペシフィックにする必要があるのかという観点で、KK2260 も KK2269 のいずれも、例えば KK2260 だったら EGFR の阻害抗体との比較データ、また CD40 に関しては CD40

の阻害抗体、それだけを阻害する抗体との比較データは非臨床で取られているのでしょうか。いかがでしょうか。

鳥居 [A]：この部分に関しては当然、開発品ということで EGF レセプター抗体、あるいは CD40 単独の抗体が先に走っていますので、そういったものと比較検討する中で、やはり EGFR、あるいは CD40、あるいはわれわれの KK2260 の場合には、MOA としてはトランスフェリンレセプター1のほうの抗体ですけれども、トランスフェリンレセプター1の抗体も開発が進んでおりますけれども、やはり安全性上の懸念があって、なかなかし切れていない部分がありますので、そこをわれわれのものは二つ結合したときに作用を発揮する部分がありますので、そこでの差別化をねらって今、開発を進めています。

なぜ両方結合したときでないといけないかというところに関しては、ここはまだ詳細なところは今、構造解析等も含めて検討しておりますので、また明らかになった場合にはタイミングを見て、ディスクローズしていきたいと考えております。私からは以上です。

和田 [M]：ありがとうございます。

山口 [Q]：Orchard のほうでお伺いしたいです。まず Libmeldy の遺伝子治療についてですが、効果のデュレーションは分かっているのでしょうか。何年ぐらい経つとだんだん効果が弱まるとか、その辺は今、見えているところがあったら教えてください。これが一つ目です。

山下 [A]：この造血幹細胞遺伝子治療は、造血幹細胞の DNA にレンチウイルスによって、これは完全に遺伝子が組み込まれます。そしてこの造血幹細胞が自己複製を体の中できちんとやっていくことで、ずっと分化した細胞が供給され続けることで、この効果はずっと持続するのが理論的なものです。

実際に Libmeldy で現在報告されているケースでは、いったん治療を受けて、その後非常に正常に近いようなかたちで、もうおいくつぐらいですかね。10 歳とかになっておられる方がいたように思います。

ですので、基本的にはかなり、うまくいけば生涯 1 度だけの治療で済むことが期待できるものです。

山口 [Q]：分かりました。あと既存品で既に普通の酵素補充療法は、この異染性白質ジストロフィーにはないですけれども、ほかのものには結構あると思うんです。ご存じのとおり、JCR が、JBC を使って、トランスフェリンで違う使い方ですけれども、脳に入れるやり方をしています。

御社の今後の戦略としては、この異染性のものは既存薬は全くないし、骨髄移植しかなかったのをそこに併せていくということだと思うんです。一応既存の酵素補充療法でも脳にいかなくて、いろいろトラブルが起きるのもあると思うし、JBC もあると思うんですけれども、この辺は競合として1個1個塗り替えていくのが中長期的な戦略でしょうか。

今あるパイプライン以上のところを含めて、この JBC や既存の酵素補充療法をどのように捉えておられるのかを教えてください。

山下 [A]：現在、Orchard 社で進めている製品と開発品、これはライソソーム病のいわゆるモノジェニックな、単一の遺伝子が障害を受けていて、そこを正常化する。あるいはその機能を回復するような遺伝子を導入して、先ほど申し上げた一生涯に1度の治療をするところになります。

ご質問がありましたように、酵素補充療法でも、こういった疾患の中には現在治療として使われているものがございます。Libmeldy に関してはご指摘のとおり、ほかに治療薬がないような状態で、これは先ほども説明させていただきましたけれども、中枢の障害が非常にその後の予後にも影響を与えますので、酵素補充療法は難しい類の疾患になります。こういったところを今、中心にやっております。

もちろん他社様がブラッドブレインバリアを通過するような技術をもって、そこに酵素を運ぼうとするものは潜在的な競合になります。今回の例えば Libmeldy では、ご紹介させていただきましたように、これは生後かなり早いうちに治療しないと、中枢の変性がいったん進んでしまうと、その後酵素をいくら入れても、そこの変性したところは戻らない類の疾患です。ですので、早く見つけて、根本治療を施すことがかなり有力な治療として、今後も存続し得るだろうと考えています。

ですので、現在の技術でまずどこからいくかということ、そういったただ今申し上げたような中枢作用であるとか、治療のタイミングであるとか、いろんなところを考慮しながらやっていくところです。

一方で中には先ほどあったような、他の技術で脳にアプローチする治療が競合として脅威になるようなところは、後回しになるかもしれない。ここは、これから Orchard 社ともいろいろ話を詰めて、やっていきたいなと思っています。

続いて、今の酵素機能欠損だけではなくて、治療効果のあるタンパク、あるいは抗体のようなものを、いわゆるビークルとして血液造血幹細胞を利用して、また中枢に運んでいくとかいう可能性もあるかなと思っています。これはまた違う疾患のほうにも可能性が広がるのではないかというので、これらについても今後検討してまいりたいと考えているところでございます。以上です。

山口 [M]：ありがとうございました。

若尾 [Q]：JP モルガンの若尾です。私も Orchard について教えてください。

レンチウイルスを使っているので、私の理解としてはゲノムにランダム変異挿入されるのかなと思うんですけども、それでよいのかと、そのランダム挿入されたことによる安全性の懸念はどうなっているのか。

例えば FDA の承認を待っていると思うんですけども、3月の承認の際にそれが課題となり得るような状況、可能性はあるのでしょうか。

山下 [A]：まずレンチウイルスを使った遺伝子導入については、ご理解のとおりです。これについてはウイルスがゲノムのところに遺伝子を挿入するところで、それは完全にコントロールできているものではないということです。

実際その安全性の懸念は、この挿入されたものがほかの内在の遺伝子の機能を変化させるところが可能性としてはあって、実際にレンチウイルスを造血幹細胞などに使っていった際に、細胞が異常に増殖するような、あるいは分化、増殖の過程が本来のものとは異なるようなことになるケースは、報告はあります。

Orchard の技術としては、そういった懸念をできるだけ低減するような遺伝子構造を用いて、こういったものに応用しているところで、その想定されるリスクは考えられる限りでは低減してあるところではあります。

FDA の承認に対しての影響も今回の MLD という、治療薬がございませんし、非常に重篤な疾患であることも考えると、そのベネフィットリスクのバランスから、おそらく大きな議論にはならないと考えております。以上でございます。

若尾 [Q]：これは今後そうすると、横展開する中では議論の対象になり得るのですか。

山下 [A]：ただ今申し上げた、やはりベネフィットとリスクというバランスで、ほかの選択肢と比べてこれが選択肢として適切であるかどうか、そういったことは常に考えていく必要があると思いますので。展開には非常に安全性はかけがえのないところ、疾患によってはございますので、そういったところはしっかり検討して考えていくこととなります。

若尾 [Q]：分かりました。あとこの技術を使った開発の対象とするのは、赤ちゃんなのですか。なので、造血幹細胞移植をすればいいので、成人してから造血幹細胞を落としてからまた移植すればよいのかなと思うんですけども。一方で御社の Orchard のパイプラインを見ていると、どっ

ちかという赤ちゃんが対象になっている臨床試験を実施しているのかなと思ったので、対象となる患者さんの年齢って、どのように考えればよろしいですか。

山下 [A]：ありがとうございます。先ほどグラフを三つあるところをご紹介したんですけれども。この三つのグラフが Pre-Symptomatic な Infantile と、Pre-Symptomatic な Early Juvenile、それからさらに Early-Symptomatic な Early Juvenile で、生まれてから年齢を追っていくことと、あと症状が出てくるかどうかで効果が少し変わってくるのを示しております。

この MLD という疾患は、脳内に本来分解されるものが蓄積していくと、脳の神経が障害されてしまうことで。いったん障害されてしまうと後からその不要物を取り除くような酵素を補充しても、障害された脳の機能が戻らない。そういったことで、この Pre-Symptomatic という症状が出る前にこの治療を施すことが、とても重要になっています。

一番右にあるように Early-Symptomatic で、兆候が出てきたところで治療するところでもある程度、効果は認めますけれども、先ほどご質問のありましたような症状が出てしまって、成人になってから骨髄移植をする状況では、この治療は成り立たない状況でございます。

若尾 [Q]：これは OTL-203 も同じですか。

山下 [A]：そうですね。基本的に今回の、中枢作用が出てくるのは同様のメカニズムになっておりまして、やはり早くにこの疾患をお持ちの患者さんを同定して、治療を施していくことが中心になります。

若尾 [Q]：そうすると酵素補充療法とは必ずしも競合しないというか、治療のタイミングの部分では完全には一致しない部分があるということですか。

山下 [A]：酵素補充療法が功を奏しているようなライソソーム病も、ある程度あると思うんですけれども、これらの疾患については早期の中枢障害が出るところで、この治療薬が選択されると考えております。

若尾 [M]：分かりました。ありがとうございます、以上です。

橋口 [Q]：大和証券、橋口です。REGULGENT 技術の独自性について理解を深めたくて質問するんですけれども。先ほど KK2269 の競合、ポテンシャルな競合品についてご紹介いただきました。臨床段階のものについて紹介いただいたと思うんですけれども、前臨床まで目を広げてしまうと CD40 と細胞接着分子を架橋させるコンセプトでは、スウェーデンのアリゲーターという会社もやっているのではないかなと思います。

この会社のウェブサイトを見ると、今日御社が出していただいた絵とほとんど同じ絵が掲載されているんですけれども、彼らの Neo-X-Prime™ 技術と呼んでいる技術と、この御社の REGULGENT 技術はどこが違うのか、何かコメントいただけることはありますでしょうか。

鳥居 [A]：まだ十分に情報がない中で、なかなか比較する部分が難しいですし、あと先ほどデータをお示ししましたけれども、あの系も条件が、結構違う会社さんによっても違う部分がありますので、なかなか同じ系で二つのものを比較しないと、なかなかサイエンティフィックなディスカッションができない状況もありますので。

まだ現時点で、明確な差別化に関する情報は持ち合わせていないのが現状になります。

橋口 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

山口 [Q]：一つ目は、御社の血液がんはグローバルにいろいろ開発されたと思うんですけれども、固形がんはあまりやっておられないと思います。開発競争も厳しいので、開発速度をなんとか高くするための工夫といますか、そういったものは研究とは関係ないんですけれども、コンセプトが面白ければ開発は進むとは思うんですけれども、固形がん開発をうまくスピードアップするための工夫みたいなものって、何かご説明いただくことがあれば教えてください。これが一つ目です。

鳥居 [A]：固形がんだけではないかもしれないんですけれども、ご存じのとおり、FDA も最近になって Project Optimus というところで、今までの通常のがんのやり方ではないところを推奨している部分があります。

ここの部分、通常のやり方で臨床だけでデータを取っていくとなると、相当の期間とか、コストもかかる場所があります。ここに関しては、弊社としてはモデリング&シミュレーション、FDA であるところの MIDD ですが、ここの部分を最大限活用して、効率的に動物のモデルとか、臨床以外のデータを最大限活用して、実際の臨床試験はできるだけ少ない患者さんで、予測性の高いデータを取っていく。そういったところをチャレンジしながら今、開発を進めています。

一方で、やはりこの薬剤の価値を最大化するための検討は、マネジメントサイドでも検討している部分もありますので、ここは最後まで自社でいくのか、あるいはこういった経験を持っているパートナーと組んで、より加速していくのか。いろんな選択肢を考えながら、薬剤価値を最大化するための検討を継続している状況です。

山口 [Q]：ありがとうございます。あとバイスペシフィック候補特許っていくつかあったと思うんですけれども、その中で今回は二つ出てきましたが、当面はこの二つでいきますか。それとも、例

えば CD40 なんかはほかにもいろいろと、EpCAM 以外にもあったような記憶があるんですけども、もうちょっと増やしていきますか。

とりあえずこの 2 剤を走らせて、これを最大化するところになるのでしょうか。

今後のパイプラインのつながり方みたいな、モダリティ技術なので、その辺はいかがでしょうか。

鳥居 [A]：実際に今回のバイスぺの抗体技術を使った、リサーチレベルのプロジェクトも走っておりますので、またそのものに関しても皆さんに開示できるタイミングになれば、また説明してまいりたいと思います。以上です。

山口 [M]：ありがとうございます。

司会 [M]：本日は弊社 R&D 説明会にご参加いただきまして、誠にありがとうございました。今後とも協和キリンをよろしくお願い申し上げます。