協和キリン株式会社

R&D 説明会

2024 年 9 月 26 日

イベント概要

[イベント名]　R&D 説明会

[登壇者]　1 名

取締役専務執行役員 CMO　山下　武美（以下、山下）

登壇

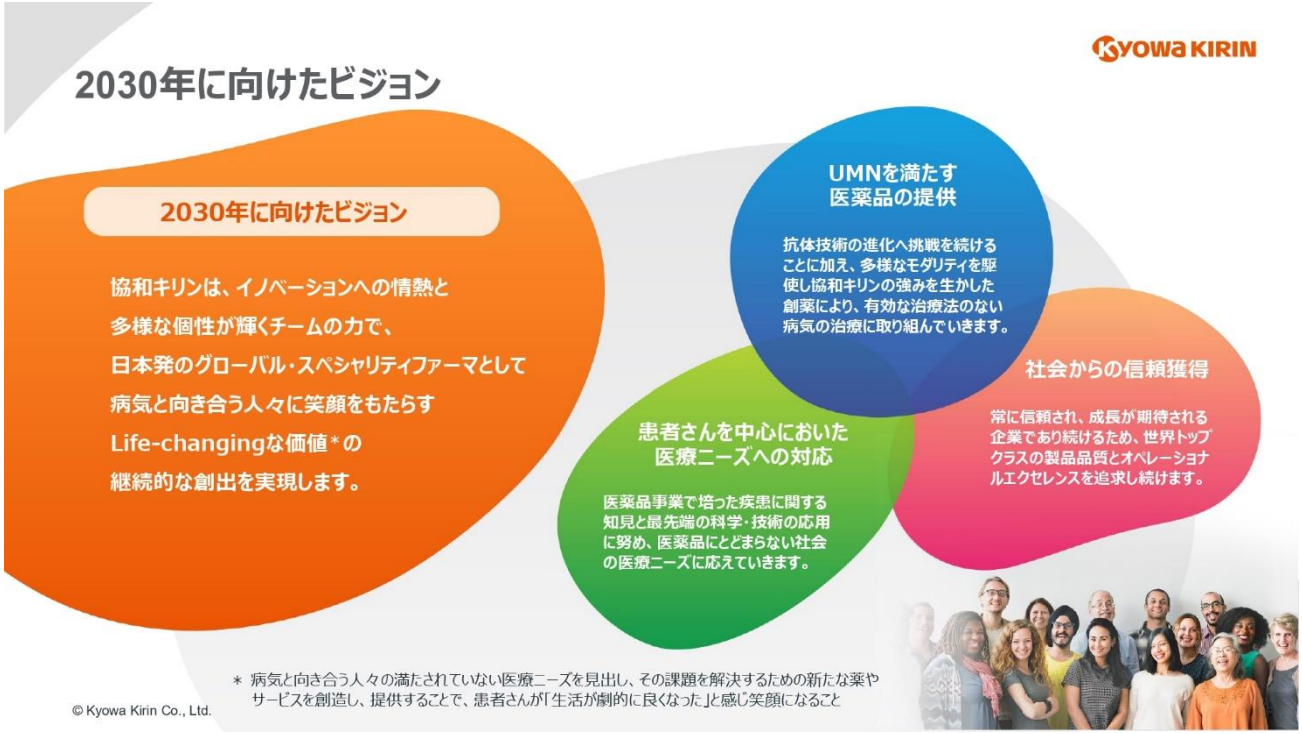
司会：それではただ今より、協和キリン株式会社、2024 年度 R&D 説明会を開催いたします。

説明会の開始に先立ちまして、注意事項がございます。本日ご参加いただきました皆様のお名前、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を、あらかじめご了承願います。また本説明会の内容はオンデマンド配信、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。

本日ご紹介する内容は、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ことをご了承ください。

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。

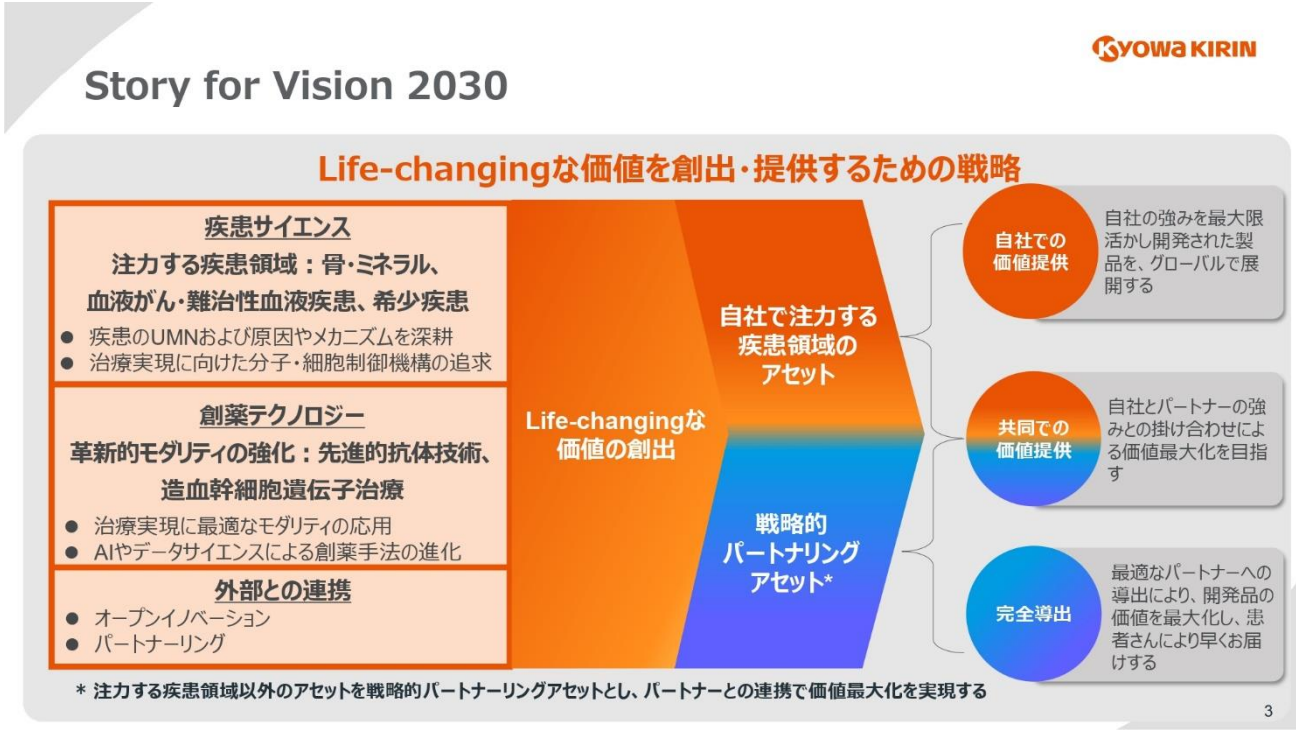
山下：おはようございます。チーフメディカルオフィサーの山下でございます。本日はご多用の中、協和キリン 2024 年度 R&D 説明会にご参加いただきまして、誠にありがとうございます。本日は、どうぞよろしくお願いいたします。



まず、当社の 2030 年に向けたビジョンの説明から入らせていただきます。

当社がグローバル市場に参入して間もない 2020 年に、2030 年に向けた当社の目指す姿として、こちらのビジョンを策定いたしました。

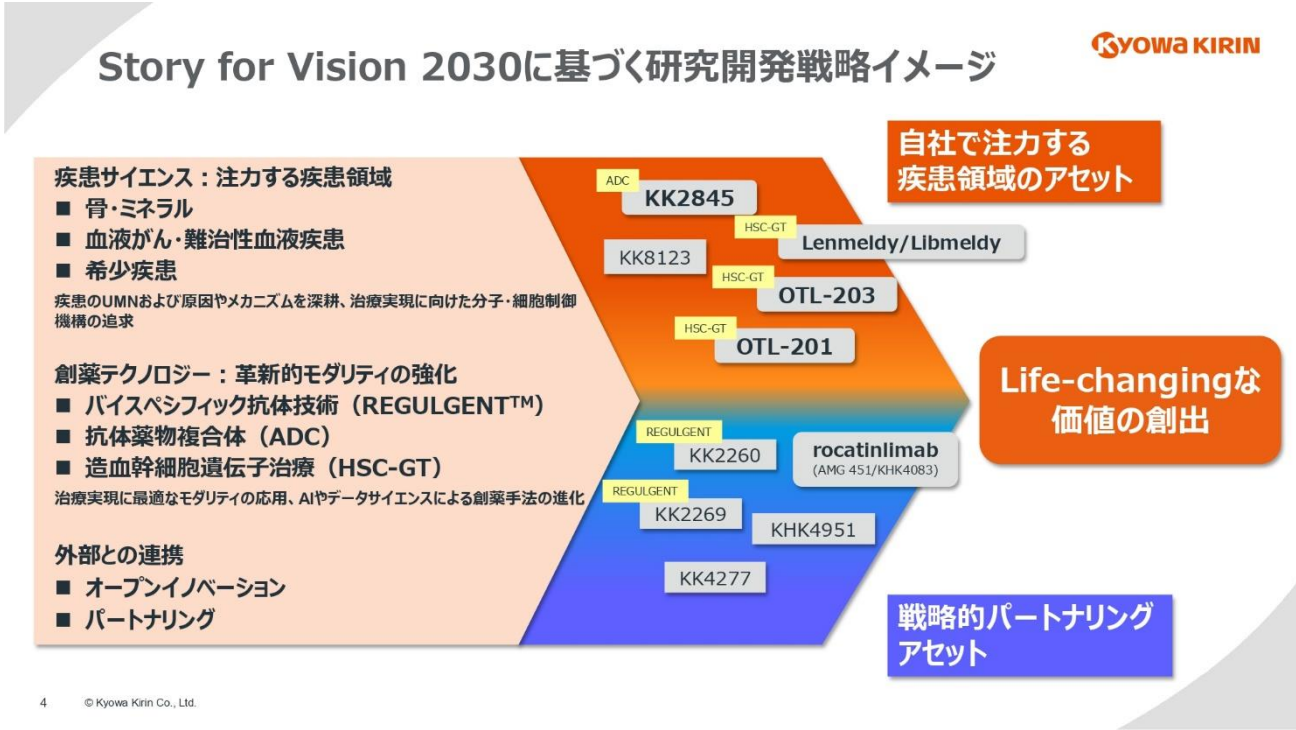
ポイントは、私たち自ら Life-changing な価値を創造し、それを提供することにより、病気に苦しむ患者さんはもとより、そのご家族、医療従事者の皆さんを笑顔にする。そしてそのことにより、私たち自身も笑顔になろうというものです。このビジョンに沿って、5 年間の中期経営計画を定め、2021 年から実行してまいりました。



中期経営計画も 3 年が経過し、策定時の前提やわれわれを取り巻く環境に変化が見られてきましたので、本年度の 2 月に戦略のリファインを行い、そこで打ち出したのがこちらの Story for Vision 2030 です。

私たちのこだわりである Life-changing な価値の創出を力強く推進するために、骨・ミネラル、血液がん・難治性血液疾患、希少疾患を注力する領域として定めました。また、より高度なアンメットメディカルニーズに対応していくために、先進的抗体技術や造血幹細胞遺伝子治療といった、革新的なモダリティを用いた創薬を強化してまいります。

これにより、Life-changing な価値を持つパイプラインを増やし、自社で注力する疾患領域のアセット、または戦略的パートナリングアセットとして、ビジネスモデルを適切に選択して価値の最大化を図り、新しい価値を早く患者さんに届けていこうというものです。



この図に当社の主要な開発パイプラインをオーバーレイすると、このようになります。rocatinlimab、KHK4951 などといった、多くの患者さんを対象とした大きな市場を目指す開発品は、第三者の力も借りて価値最大化を目指してまいります。骨・ミネラル、血液疾患・血液がん、希少疾患を対象とする開発品については、自社で価値最大化を目指していきます。

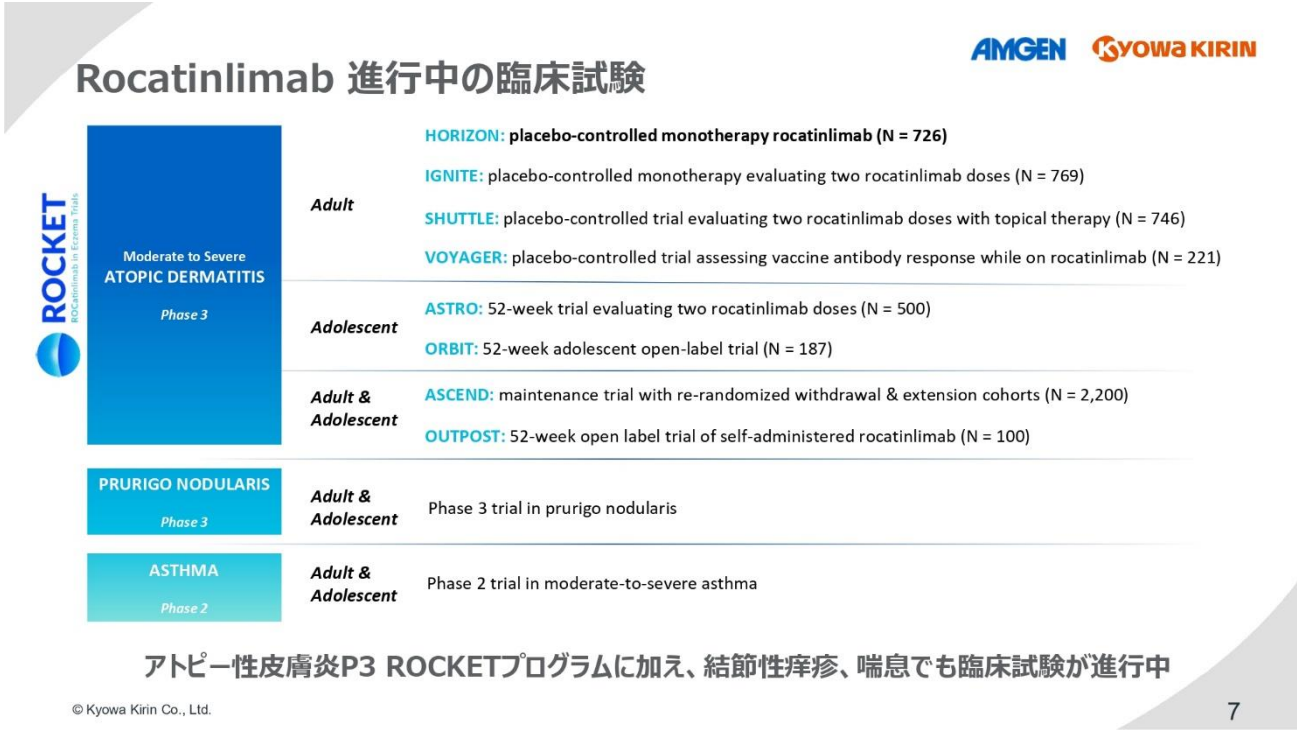
これらを支える Life-changing な価値創造においては、革新的な技術である HSC-GT、バイスペシフィック抗体である REGULGENT、ADC 技術などを活用したパイプラインを充実させつつあるところです。

本日は、こちらのアジェンダに示しますように、まず rocatinlimab の ROCKET プログラムの HORIZON 試験のトップラインデータと、製品コンセプトについて紹介いたします。

次に、当社としては最も先行している ADC である KK2845 について説明いたします。

続いて、当社独自で創製した KK2260 や KK2269 に応用している、バイスペシフィック抗体技術の REGULGENT をご紹介いたします。

最後に、造血幹細胞遺伝子治療 HSC-GT について、学会発表データをまじえてご説明いたします。

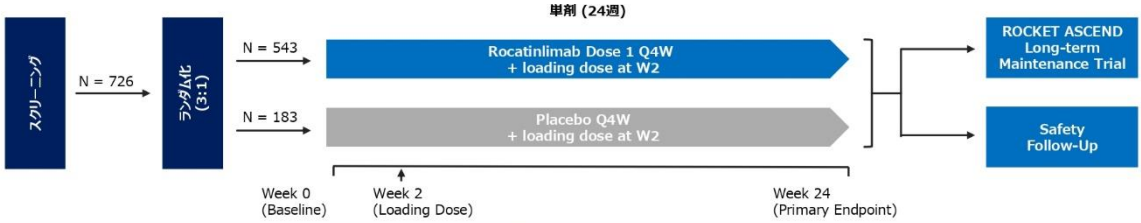


まず最初に、rocatinlimab でございます。

現在、rocatinlimab は中等度から重症のアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、喘息を対象とした臨床試験を進めています。特に ROCKET プログラムは、rocatinlimab が有するユニークな作用機序に基づく、有効性と安全性を 8 本のフェーズ 3 試験で検証し、その製品特性を明らかにすることに取り組んでおります。

本日は ROCKET プログラムの中で先行している、HORIZON 試験のトップラインデータについてご紹介いたします。なお、本データの公表におきましては、アムジェン社と当社の間でタイミングがずれてしまい、特に日本の投資家の皆様への配慮を欠くことになってしまったこと、おわび申し上げます。

ROCKET HORIZON 試験デザイン



主要な適格基準

- 18歳以上、中等度から重症のアトピー性皮膚炎
- vIGA-AD 3 または 4
- EASI ≥ 16
- BSA ≥ 10%
- 過去7日間の最悪かゆみのNRS ≥ 4
- 外用剤ではコントロール不能、生物学的製剤使用者を含む

試験デザインに対する主要考慮事項

レスキュー療法は必要に応じて許可

- レスキュー療法を使用した被験者は非応答者と見なす
- アトピー性皮膚炎に対する全身的なレスキュー療法が使用された場合、研究治療は中止（14日以下のコルチコステロイドは除く）。

層別化:

- vIGA-AD 3 と vIGA-AD 4
- 日本 対 非日本のアジア諸国 対 その他の地域（RoW）

Q4W = every 4 weeks; W2 = week 2; vIGA-AD = Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; BSA = body surface area; NRS = numerical rating scale; RoW = rest of world.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

発表に戻らせていただきます。こちらが HORIZON 試験のデザインです。

726 名の患者さんにご参加いただき、rocatinlimab 投与群とプラセボ投与群に 3 対 1 で割り付けて、2 週目にローディングドーズをもうけた 4 週 1 回の投与を、24 週間にわたり実施いたしました。適格基準、および考慮事項はお示しのとおりです。

ROCKET HORIZON：結果概要

■ **主要評価項目：達成**

- vIGA-AD™ 0/1[1]かつベースラインから2ポイント以上の減少： 米国以外
  rocatinlimab 19.3% vs. プラセボ 6.6%（12.8%の差、p<0.001）
- EASI-75[2]： 米国以外 米国
  rocatinlimab 32.8% vs. プラセボ 13.7%（19.1%の差、p<0.001）
- rIGA 0/1[3]： 米国
  rocatinlimab 16.4% vs. プラセボ 4.9%（11.5%の差、p<0.001）

■ **主要な副次評価項目[4]：全て達成**

■ **安全性プロファイル：P2b試験と同等**

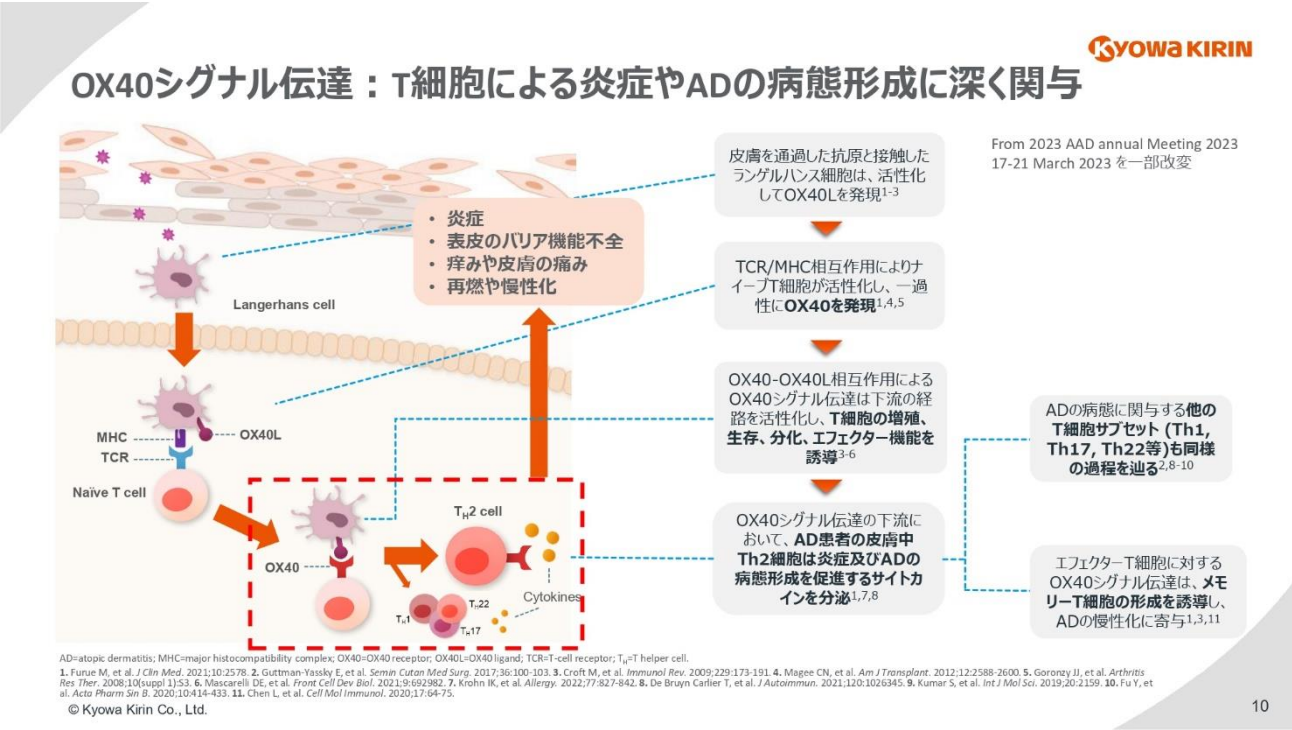
1. validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis スコア0（なし）または1（ほぼなし）
2. Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアのベースラインからの75%以上の低下
3. より厳格な定義に基づく有効性尺度。ベースラインからの2ポイント以上の減少を示してvIGA-AD スコア0を達成すること、もしくはわずかに知覚できる紅斑のみが存在する状態でvIGA-AD スコア1を達成することとして定義される
4. 16週時点のvIGA 0/1およびEASI-75、24週時点のEASI-90）や、掻痒NRS（Numerical Rating Scale）、アトピー性皮膚炎の皮膚痛スケール、皮膚疾患特異的なQOL評価指標（DLQI）、手のアトピー性皮膚炎の重症度スコアおよび顔のアトピー性皮膚炎の重症度スコア

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

結果の概要についてご紹介いたします。

主要評価項目は 24 週目における EASI-75 と、vIGA、または rIGA をコプライマリーエンドポイントと設定しておりました。これらについては、いずれもプラセボ群に対して有意な改善をもって達成いたしました。それぞれの数値はお示しのとおりです。また、主要な副次評価項目についても全て達成しております。

安全性プロファイルは P2b 試験と同等でございました。現在、さらなる解析が進行中であり、詳細については今後の学会で発表することを想定しております。



rocatinlimab はユニークな特性を有する医薬品となることを期待しており、その点について本日はご説明したいと思います。

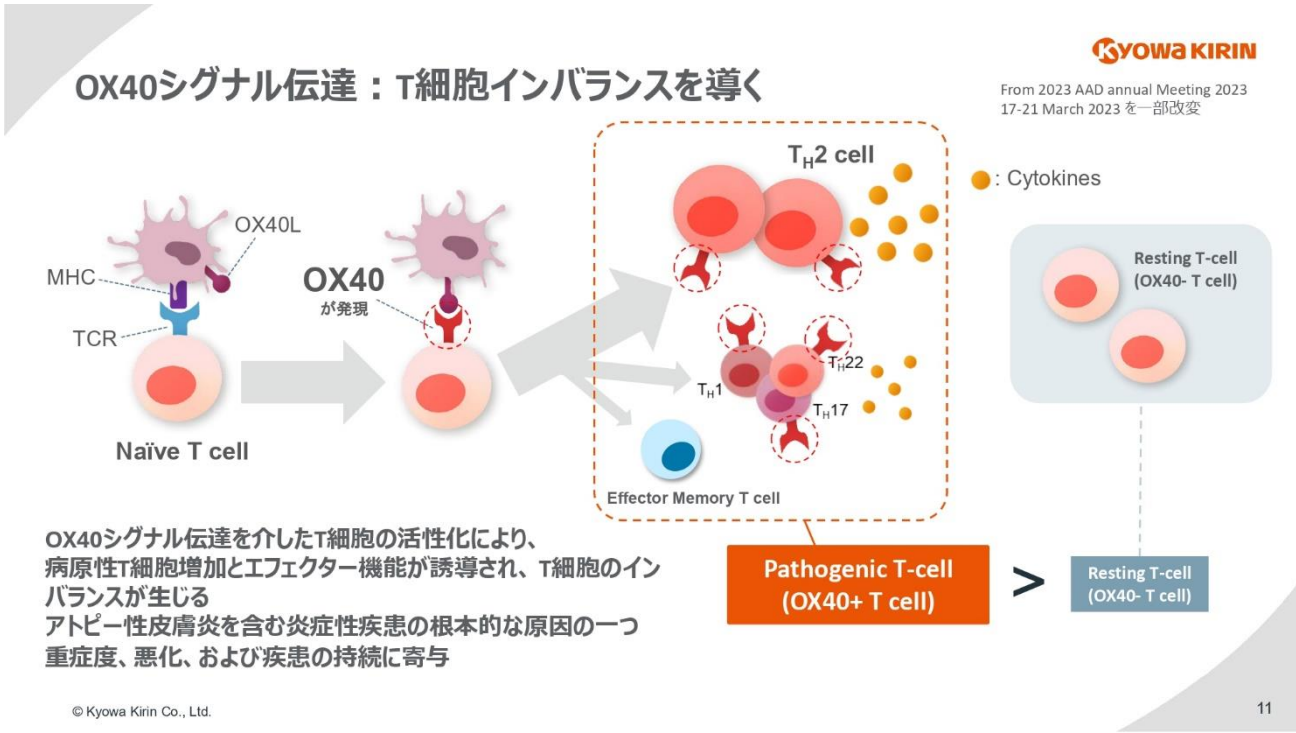
rocatinlimab が標的とする OX40 は、抗原提示細胞からの刺激を受けて活性化された T 細胞上に発現してきます。

赤枠で囲ったところに示すように、この OX40 が樹状細胞上の OX40 リガンドと相互作用することで、アトピー性皮膚炎に関与する各種 T 細胞の増殖、生存、分化などが誘導されてきます。

その結果、Th2 細胞を中心とする普通のヘルパーT 細胞が、アトピー性皮膚炎の病態形成を促進する各種サイトカインを放出し、炎症、かゆみなどの症状が生じます。

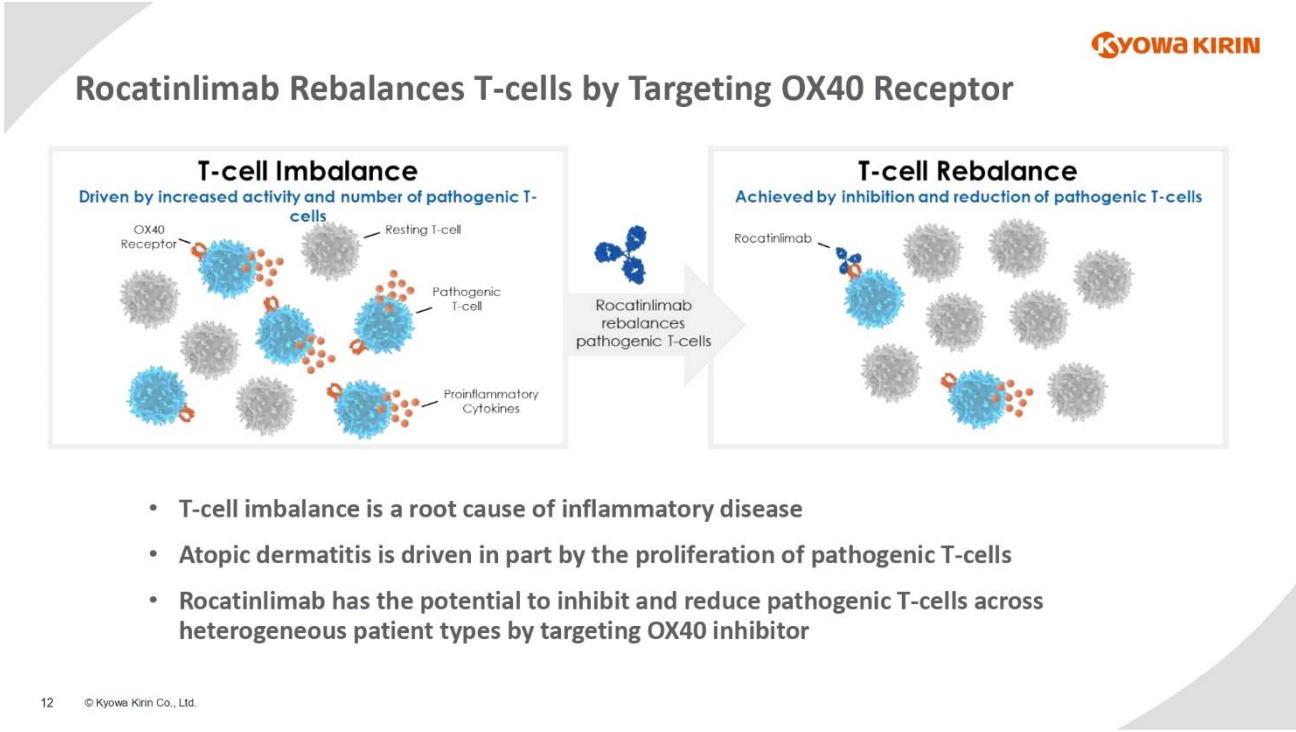
また OX40 シグナル伝達は、メモリーT 細胞の形成を誘導し、アトピー性皮膚炎の症状の慢性化にも寄与しています。

今回は、この赤枠に囲ったところをもう少し詳しく説明いたします。



こちらの図で示すように、OX40 のシグナル伝達はアトピー性皮膚炎の主要な原因の一つとされる、ヘルパーT 細胞の Th2 細胞や、その他ヘルパーT 細胞、エフェクターメモリーT 細胞を生み出すトリガーになっております。

この点線で囲った細胞群、いわば病気を引き起こす T 細胞群であり、ここでは Pathogenic T-cell と呼びます。そして、これらの細胞は表面に OX40 を発現しています。T 細胞がこのような経路で次々と活性化されて、全体の中で Pathogenic T-cell の存在比率が過剰に高まった、T-cell インバランスといった状態が導かれてきます。この T-cell インバランスは、アトピー性皮膚炎を含む炎症性疾患の根本的な原因の一つだと考えられ、この状態を是正することが疾患治療の鍵になると考えております。

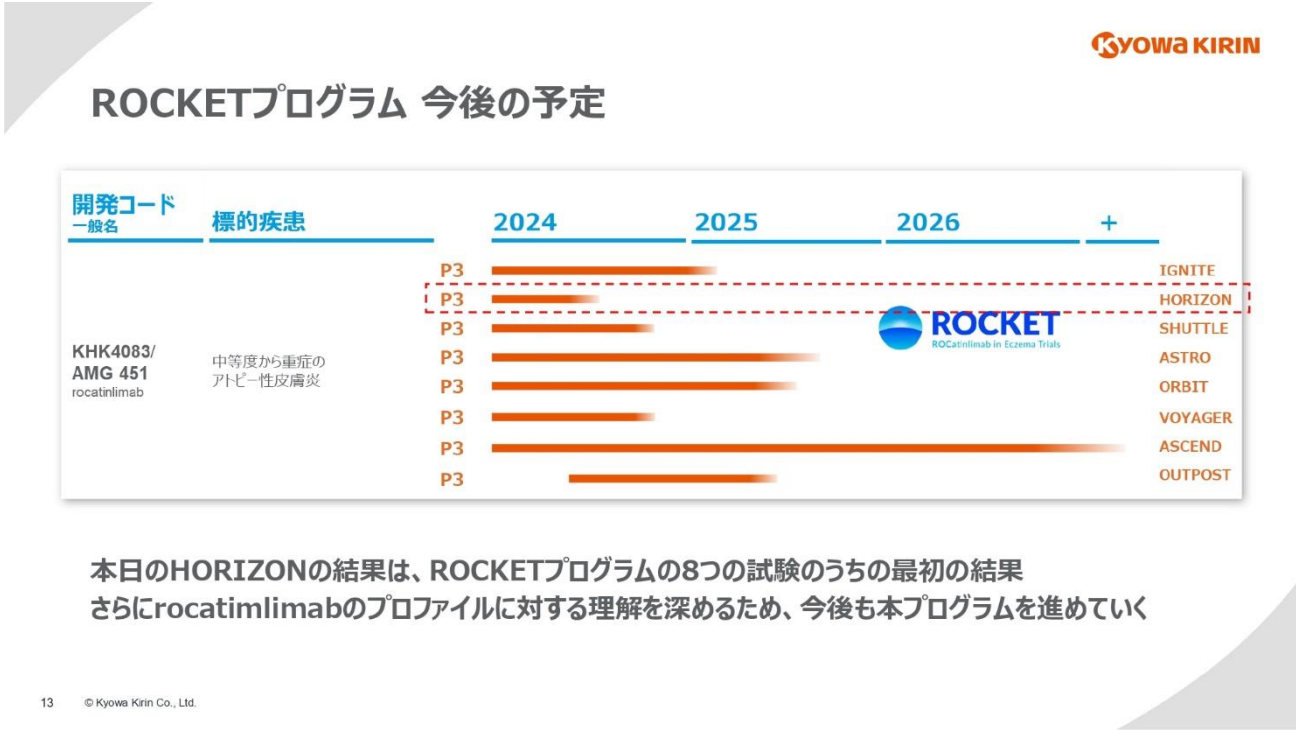


こちらの左の図が、T 細胞インバランスを図式化したものです。

アトピー性皮膚炎の患者さんでは、左の図に示す炎症を起こす Pathogenic T-cell が増えた状態にあると考えられ、このような T 細胞インバランスな状態が持続すると、疾患がさらに増悪していくものと思われます。

rocatinlimab は、過剰に存在している Pathogenic T-cell に特異的に発現している OX40 に作用し、その機能を阻害するとともに、さらにこのような細胞の数を選択的に減少させることができます。rocatinlimab はナイーブな T 細胞や、休止期にある T 細胞に作用することはありません。つまり rocatinlimab は、この T 細胞インバランスな状態を正常な状態に向けて是正する、いわゆる T 細胞をリバランスする作用があると考えられます。

このように T 細胞のバランスを正常な状態に戻すことにより、アトピー性皮膚炎に対する持続的な効果をもたらすのではないかと考えています。繰り返しになりますが、過剰になった Pathogenic T-cell を減少させて、T 細胞をリバランスする新しい治療概念を、rocatinlimab は提供できるのではないかと考えている次第でございます。



ROCKET プログラムの今後の予定をお示しします。

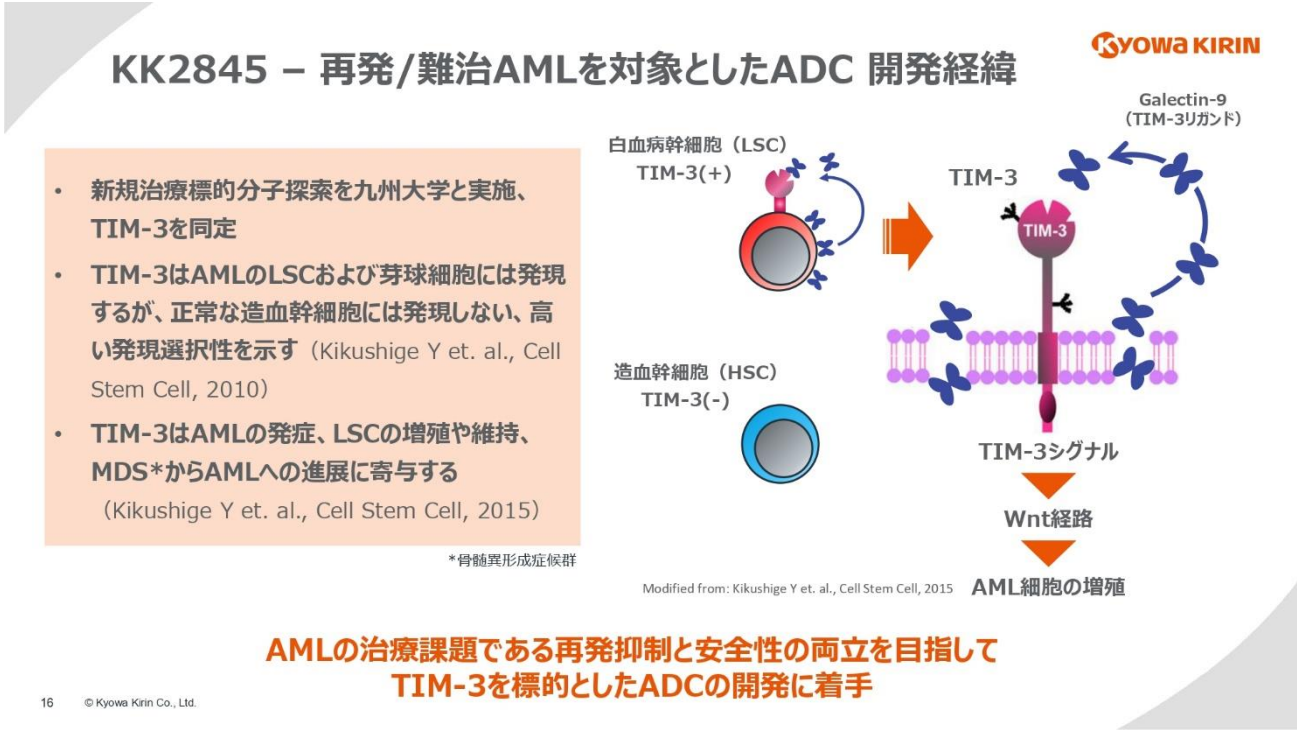
HORIZON 試験の結果をご紹介いたしましたが、これは ROCKET プログラム、八つの試験の最初のものです。私たちはその他の七つの試験の結果を合わせて、rocatinlimab の特性とその価値を明らかにしていく予定です。

来年にかけて、他の試験結果も得られる予定であり、2026 年内の承認取得を目指してまいりたいと思っております。

続いて、KK2845 について説明いたします。まず、本剤の対象疾患である AML について、簡単にご説明いたします。

AML は骨髄の未成熟な血液細胞が増殖する造血器悪性腫瘍であり、再発率が高いことが現状の課題です。再発の多くは、治療後も骨髄内に残存する白血病幹細胞に起因すると考えられます。このような再発/難治 AML の患者さんは、日米欧で 2.2 万人いると推定されています。

AML に対する ADC は、白血病細胞に高発現している CD33 を標的としたものが開発されてきましたが、副作用である重篤な骨髄抑制が課題となっております。これは CD33 が正常な造血細胞にも広く発現しているためであると考えられ、有効性と安全性の分離の難しさから、AML に対する ADC フォーマットでの新薬開発は限定的な成功にとどまっている状況です。



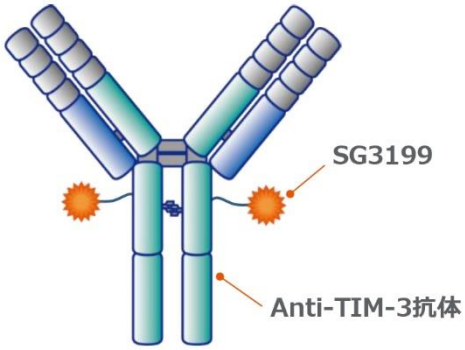
私たちはこのような課題を克服するために、白血病の前駆細胞である白血病幹細胞に着目し、九州大学と共同で治療標的分子の探索を行い、白血病幹細胞には多く発現しているが、正常な血液幹細胞には発現していない分子として、TIM-3 という分子を同定いたしました。

TIM-3 は、白血病幹細胞の増殖維持、AML の発症、また骨髄異形成症候群から AML の進展に寄与することが分かってきています。KK2845 は、この白血病幹細胞に特異的に高発現している TIM-3 を標的分子とすることで、骨髄抑制を回避しながら、AML の白血病細胞を排除することを目指す ADC です。

KK2845概要

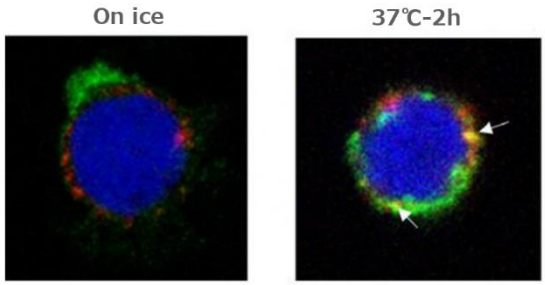
From European Hematology Association (EHA)
13-16 June 2024

KYOWA KIRIN



細胞への内在化の様子

Green：KK2845-Alexa488
Red　：Lysosome
Blue　：Nuclear



注：矢印はKK2845とライソソームがマージしている箇所

- 標的分子：TIM-3　骨髄抑制の回避を目指す
- ペイロード：SG3199　上市薬にも採用されているPBD　高い効果を期待

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

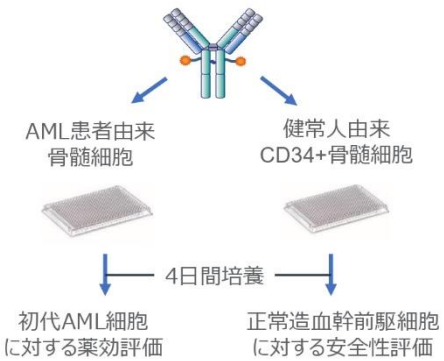
KK2845 のベースとなる TIM-3 を標的とするモノクローナル抗体は、右の写真に示すように、細胞内に効率よく取り込まれる ADC に適したものを選択しております。この抗体に既に治療薬として実績のある、SG3199 と呼ばれる PBD をペイロードとして結合したものが、KK2845 です。

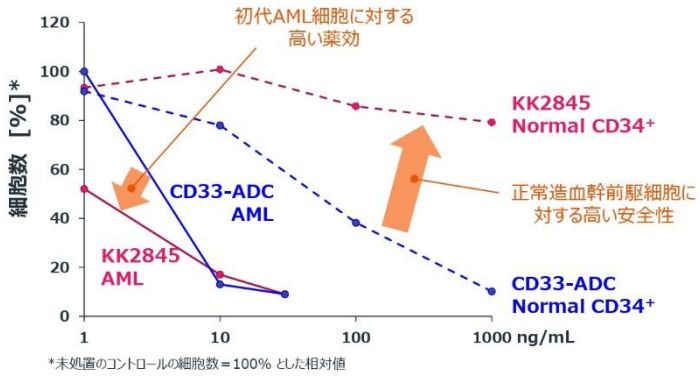
From European Hematology Association (EHA)
13-16 June 2024

KYOWA KIRIN

初代AML細胞と正常造血幹細胞に対する抗細胞活性評価

KK2845又はCD33-ADC





*未処置のコントロールの細胞数＝100% とした相対値

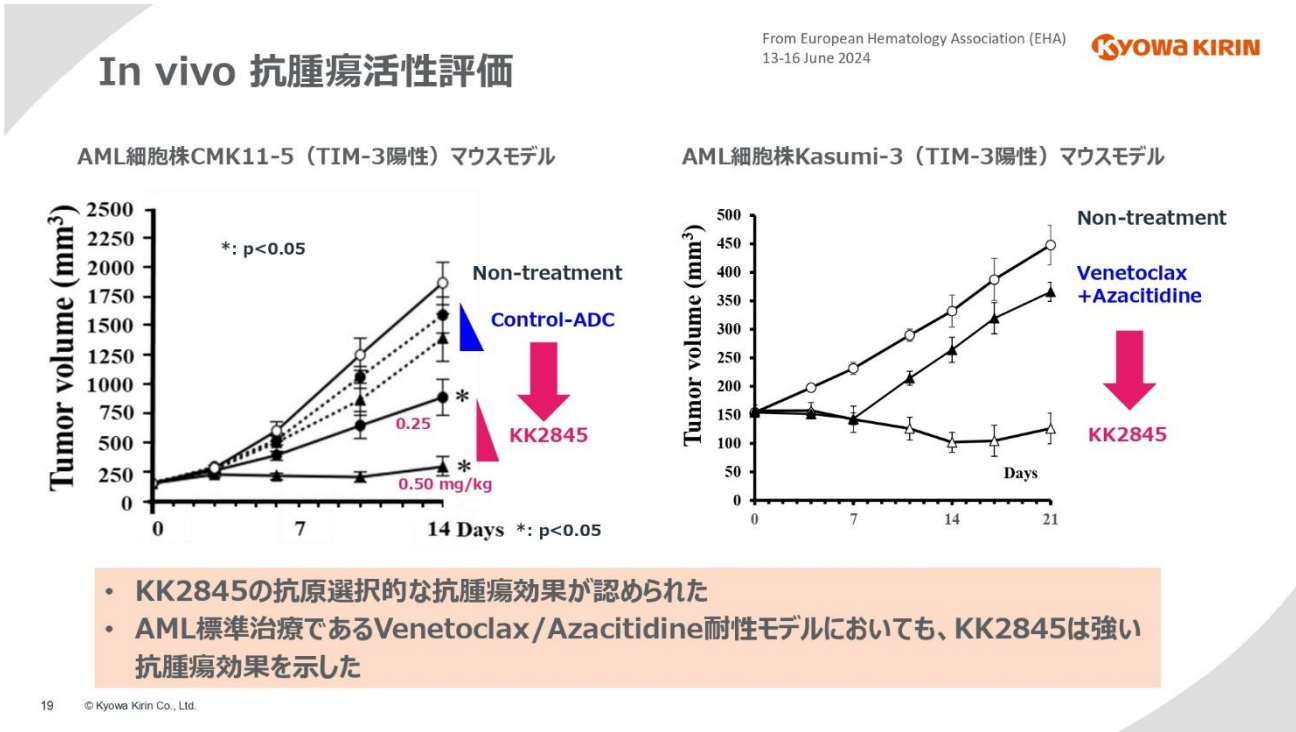
KK2845はCD33-ADCと比較して高い安全性＆同程度の薬効を示した

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらに in vitro で AML 細胞と正常造血幹細胞に対する作用を、CD33-ADC と比較して検討した結果をお示しいたします。細胞にそれぞれの抗体を添加して 4 日間培養して、AML の細胞をどれだけ減少させるか、正常な骨髄細胞をどれだけ維持できるかを調べました。

右側のグラフに示すように、KK2845 は CD33-ADC に比べて、AML 細胞をより低濃度から減少させました。一方、正常な造血細胞に対しては、CD33-ADC が細胞を減少させるのに対して、KK2845 は高いレベルで細胞を維持しました。

この結果より、KK2845 は CD33-ADC に比べて、高い有効性と安全性を有する可能性が示唆されました。

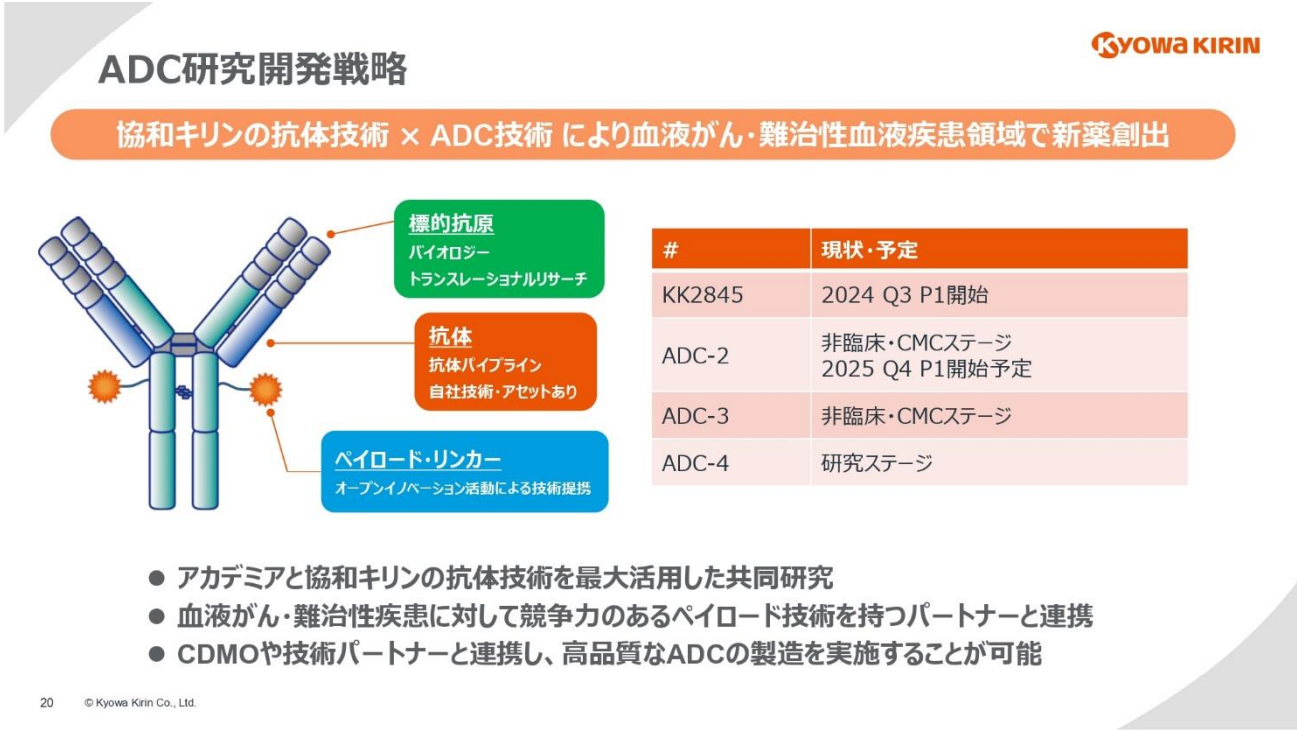


次に、in vivo 試験の結果をお示しします。

AML の細胞株をマウスに移植して形成した腫瘍の増殖に対する影響を調べたところ、左のグラフに示すように、コントロールの ADC の腫瘍増殖抑制は限定的でありましたが、KK2845 は腫瘍増殖をほぼ抑制することができました。

また右のグラフでは、AML の標準治療である Venetoclax/Azacitidine に対して耐性を獲得した細胞を用いて、同様の試験を行ったものです。その試験においても、KK2845 は強力な抗腫瘍活性を示すことができました。

現在、この KK2845 はフェーズ 1 試験のファーストインヒューマンに向けて、準備を進めているところでございます。



当社では、KK2845 に続く ADC の研究開発にも取り組んでおります。

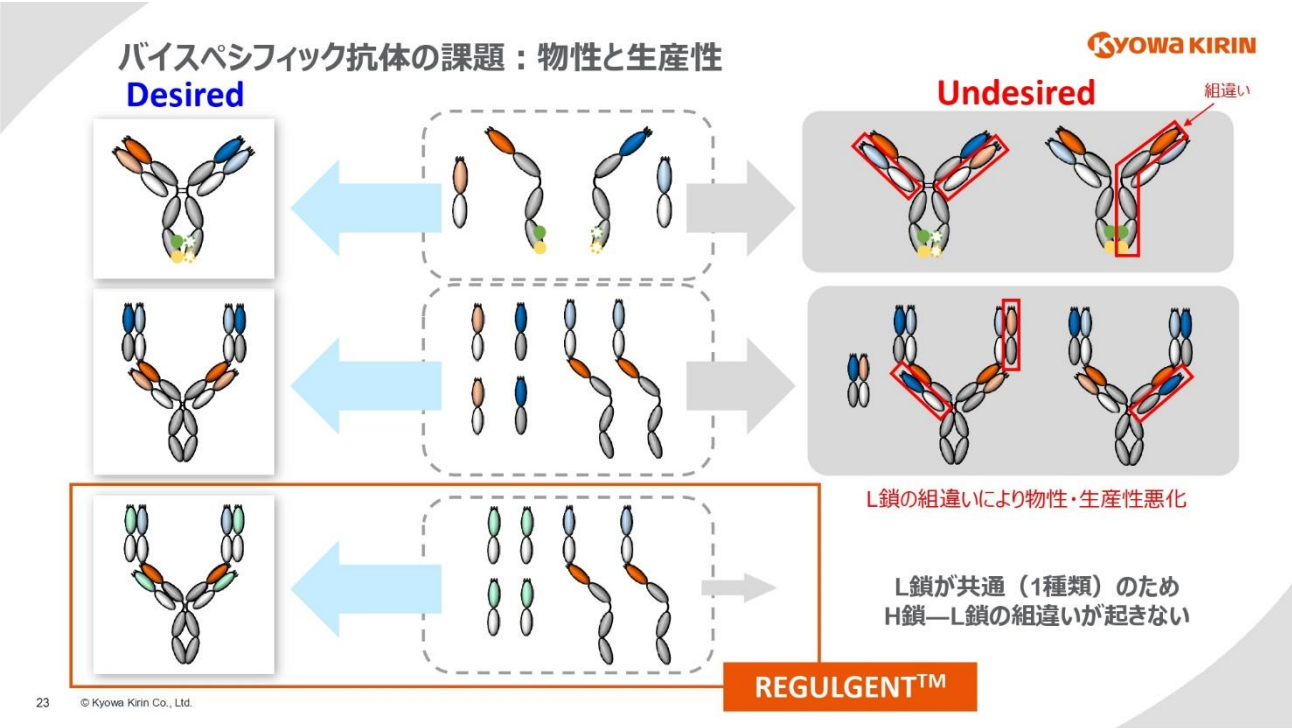
われわれが注力している血液がん・難治性血液疾患領域を中心として、われわれの強みである抗体研究と、一昨年ご紹介した Synaffix との連携や、独自の社内技術を駆使して、ADC フォーマットによる新薬の継続的創出に取り組んでおります。

現在、非臨床ステージでは複数のプロジェクトが進行しております。また ADC の製造面においても、CDMO や技術パートナーとの連携を進めて、供給体制の構築を進めております。

次に、当社独自のバイスペシフィック抗体技術である REGULGENT を紹介いたします。

モノクローナル抗体は、さまざまな領域で医薬品として定着してきましたが、一方でこちらに示すような限界が顕在化してきています。これらの課題を克服する一つの取り組みとして、バイスペシフィック抗体に着目し、取り組んでまいりました。

モノクローナル抗体では単一の標的分子を制御するだけですが、バイスペシフィック抗体では異なる 2 種の標的を制御することができ、異なる標的分子を集積したり、異なる分子間、細胞間の架橋を可能にするものです。抗体医薬の利点を生かしつつも、モノクローナル抗体の限界を超える創薬技術になります。

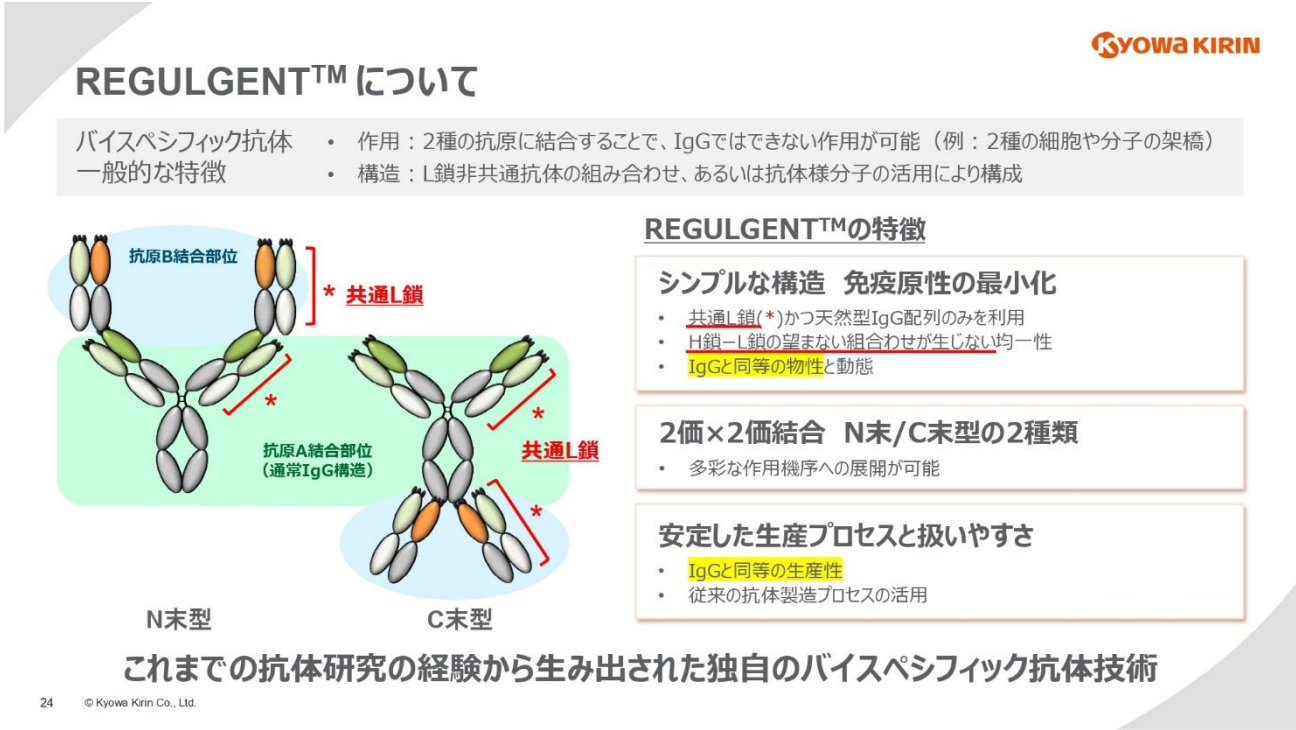


課題は複雑な構造を持つ人工的産物であることで、品質や体内挙動にかかわる物性の確保、製造面における安定した生産性を確保することが課題です。

バイスペシフィック抗体は、こちらに示すようなさまざまな形状のものがあります。抗体の抗原結合部位は短いライトチェーンと、長いヘビーチェーンの組合せから形成されます。分子内に二つの異なる抗原認識用部位を持つため、L 鎖と H 鎖がそれぞれ異なる 2 種の配列を持つ必要があります。

一方で、L 鎖と H 鎖の配合はランダムに起こってしまうため、単にこれら異なる L 鎖、H 鎖を共存させるだけでは、左の図に示す目的とする抗体が得られる確率は低下し、右のほうに示す目的外の産物が混入する問題が生じます。

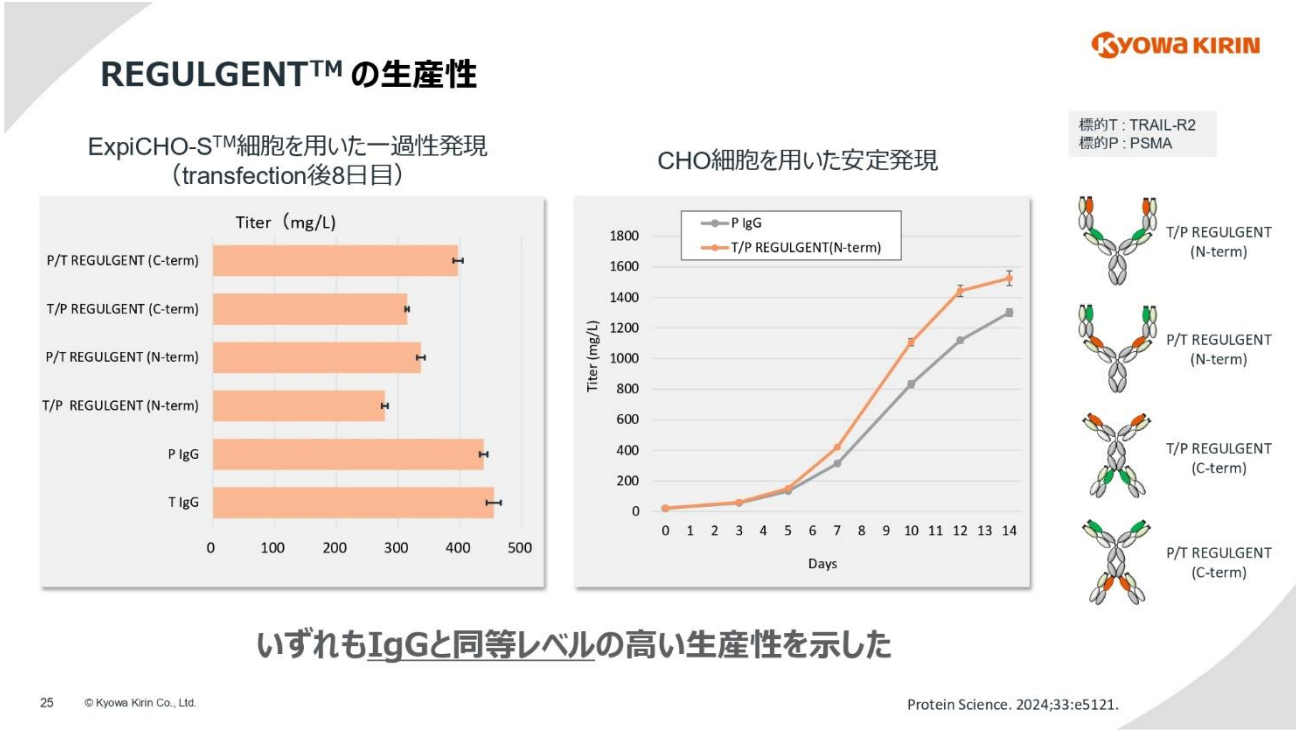
REGULGENT は、この問題を当社独自の技術で克服したものです。簡単に申し上げると、二つの異なる結合部位には共通して機能する 1 種類の L 鎖を選択したこと、またあらかじめデザインした H 鎖をこれに組み合わせるものです。



H 鎖のデザインによって、REGULGENT 抗体は左の図に示すように、N 末型/C 末型と呼ぶ抗原結合部位の異なる 2 種類のフォーマットを提供することができます。

特徴としては、分子内にある 2 種の抗原認識配列、4 カ所の抗原結合部位は、同一の L 鎖から成っていることです。またフレームワークは、天然型の IgG 配列で構成しているため、免疫原性を最小化しております。

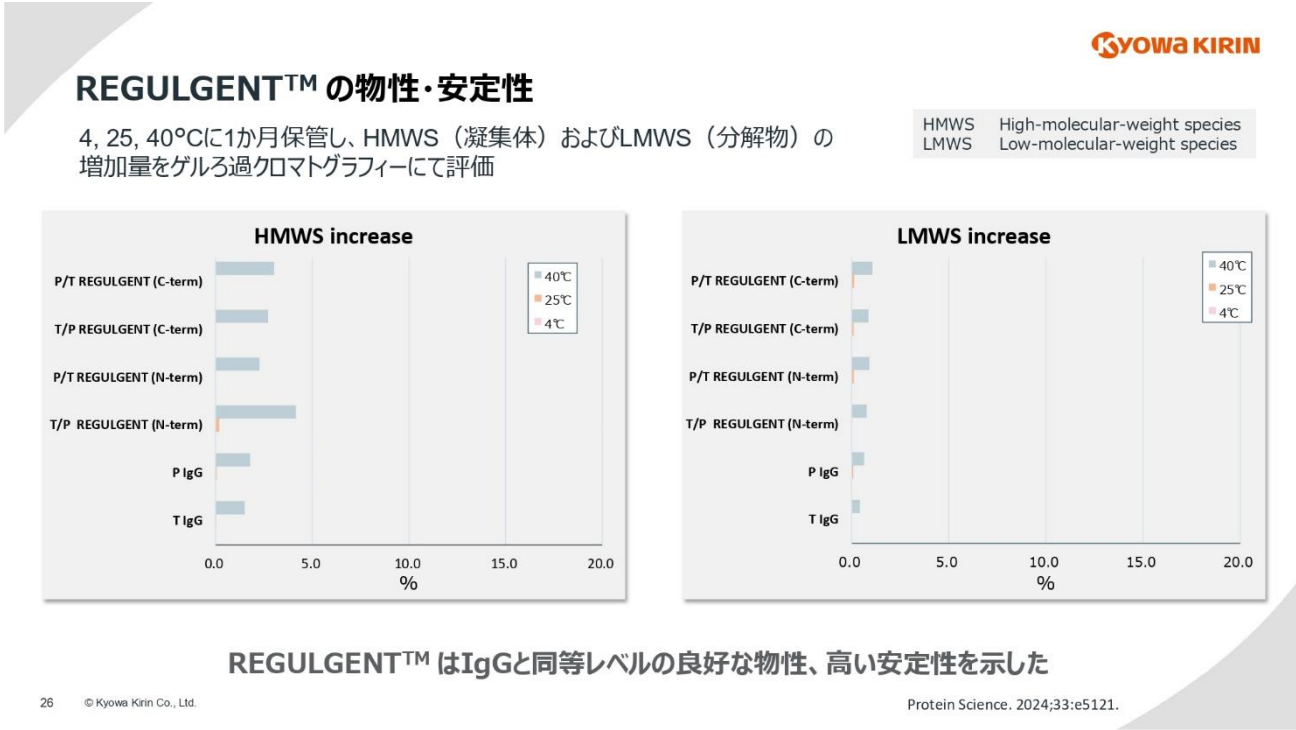
これまでの社内での検討の結果、モノクローナル抗体と同等の物性、生産性も確保できております。この点について、簡単にご紹介します。



実験には右端に示すような異なる二つの分子を認識する、4 種類の REGULGENT 抗体を使用いたしました。

まず、生産性についてのデータをご紹介します。モノクローナル抗体生産でよく用いる CHO 細胞を用いて、一過性の発現、安定性発現の二つのケースを検討いたしました。

左の図に示すように、一過性発現系での結果は、REGULGENT 抗体の生産性力価は、モノクローナル抗体の力価と同等から少し劣る程度でございました。一方で右の安定発現系では、REGULGENT の発現力価は、モノクローナル抗体をむしろ上回るようなデータも得られております。実際に REGULGENT 抗体は、モノクローナル抗体とそん色ない生産性を有していることを確認しております。



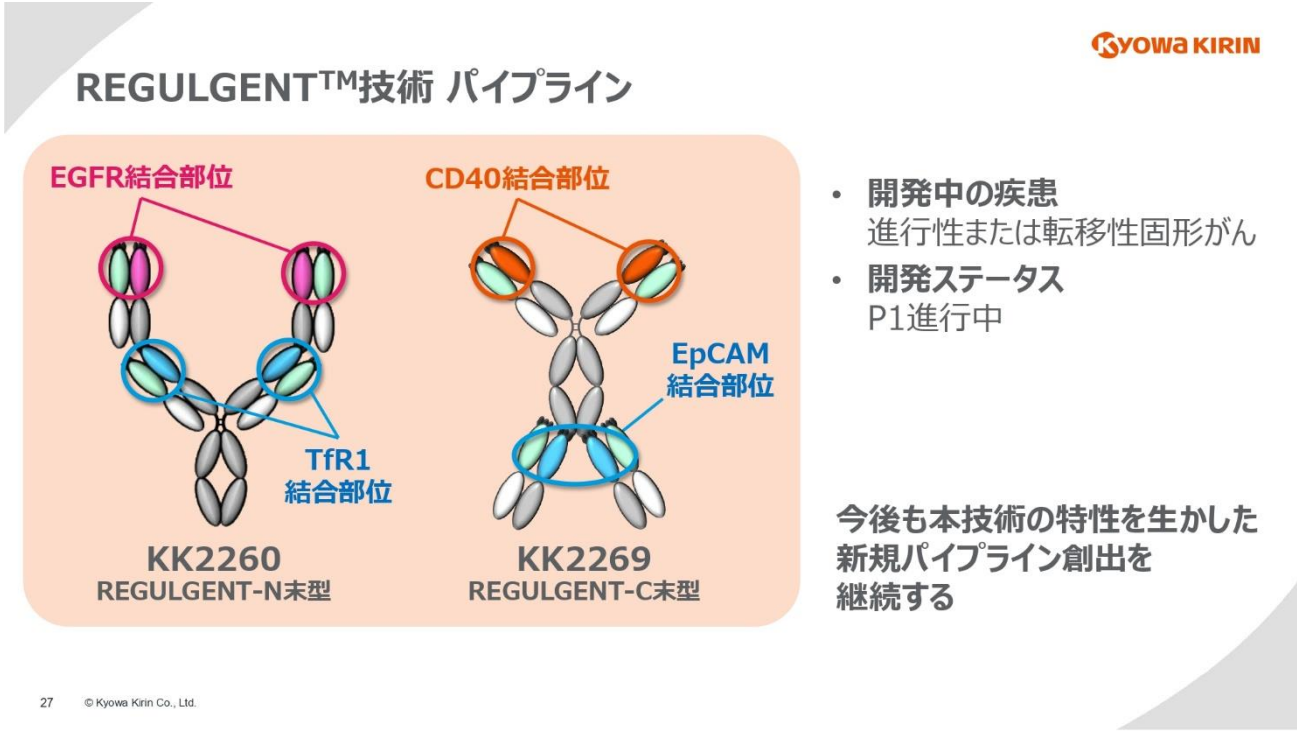
次に物性・安定性のデータをお示しします。

各種抗体を 4 度、25 度、40 度で 1 カ月保管し、分子が凝集するか、あるいは分解するかを検討いたしました。

左のグラフは分子の凝集を分析したもので、25 度以下ではほぼ検出されず、40 度においても 5%以下という結果でした。

右側は分子の分解を調べたもので、やはり 25 度以下ではほとんど検出されず、40 度でもわずかに認めるものでした。

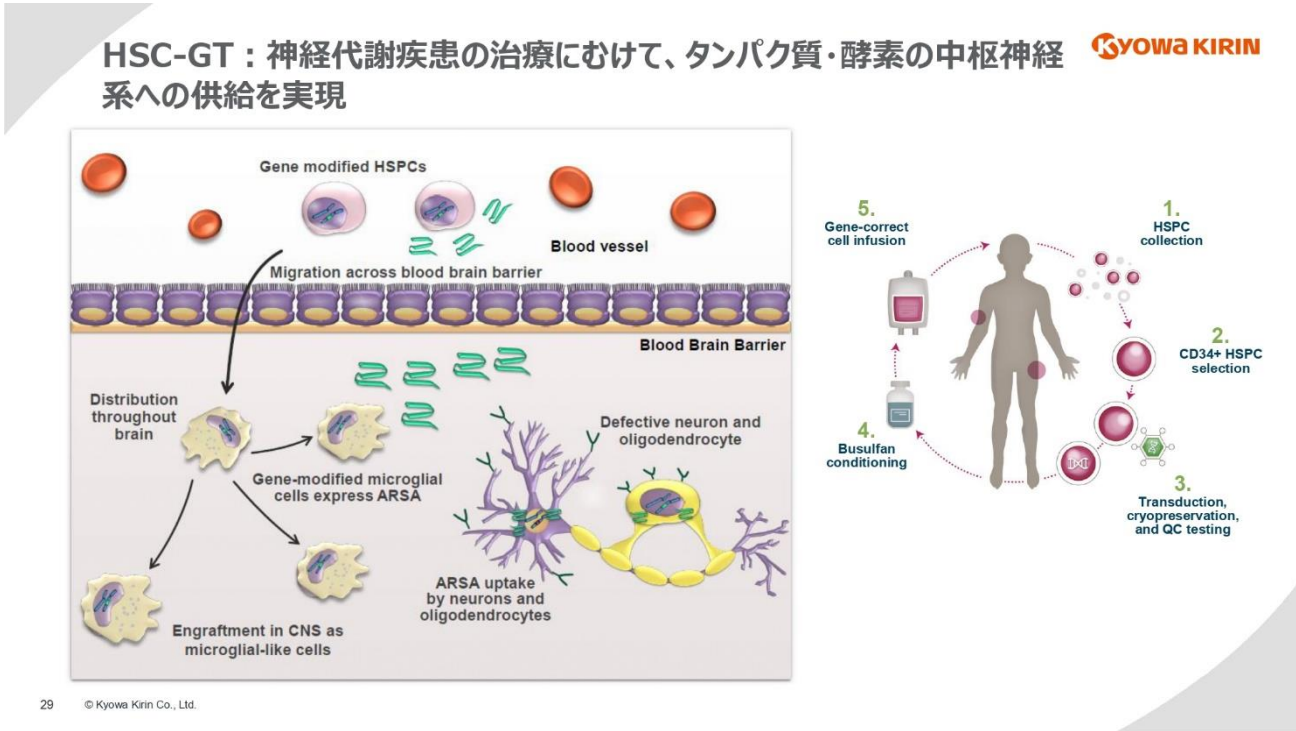
モノクローナル抗体との比較から分かるように、REGULGENT 抗体はモノクローナル抗体とそん色のない、良好な物性を有していることが分かりました。



このように良好な性質を示す REGULGENT 技術を用いて、現在 EGF レセプター、トランスフェリンレセプター1 の結合部位を持つ N 末型 REGULGENT として KK2260、CD40 と EpCAM の結合部位を持つ C 末型 REGULGENT として KK2269 の二つのプロダクトをフェーズ 1 試験で検討を進めております。

今後も本技術の特性を生かして、新規のパイプライン創出に取り組んでまいります。

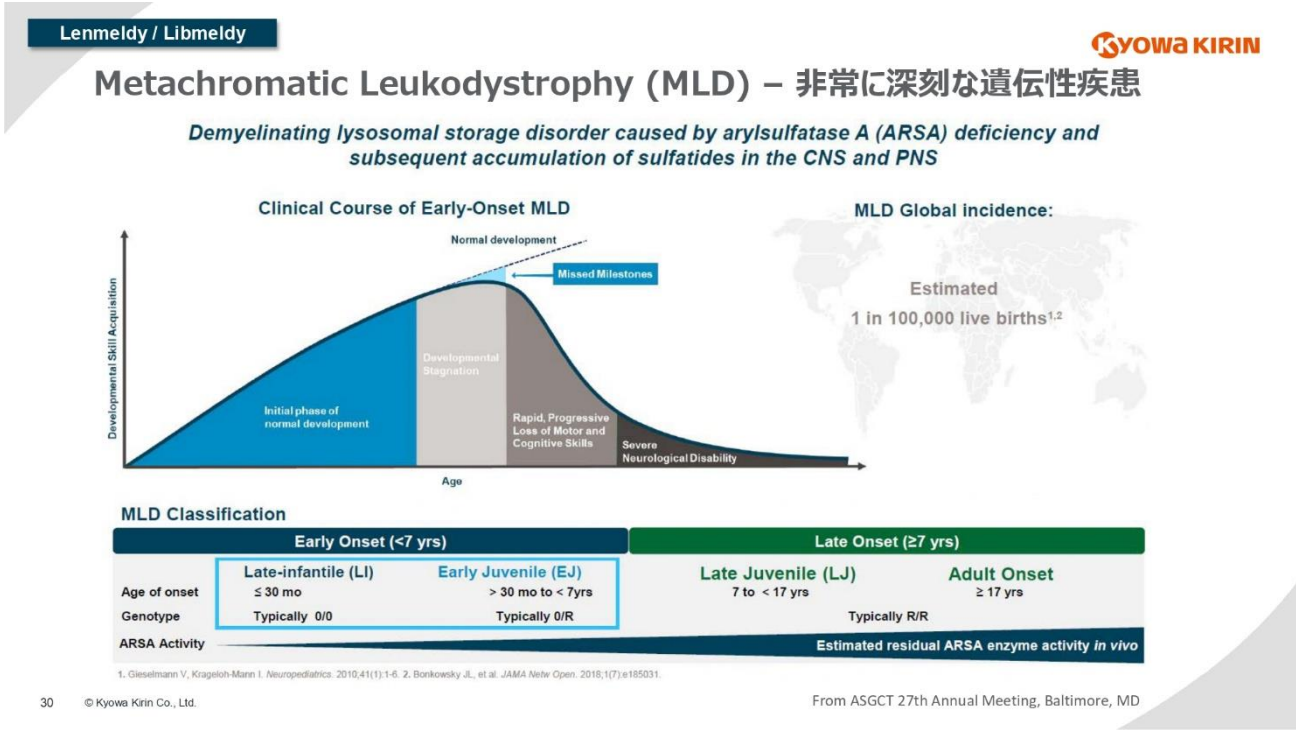
最後に造血幹細胞遺伝子治療、HSC-GT についてご紹介いたします。



本技術の振り返りも兼ねて、Lenmeldy/Libmeldy の例を用いて、HSC-GT の概要をご紹介いたします。

造血幹細胞 HSC は主に骨髄に存在し、さまざまな血球系細胞に分化することができる細胞です。HSC-GT はこの血液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で、治療効果を発揮させるものです。

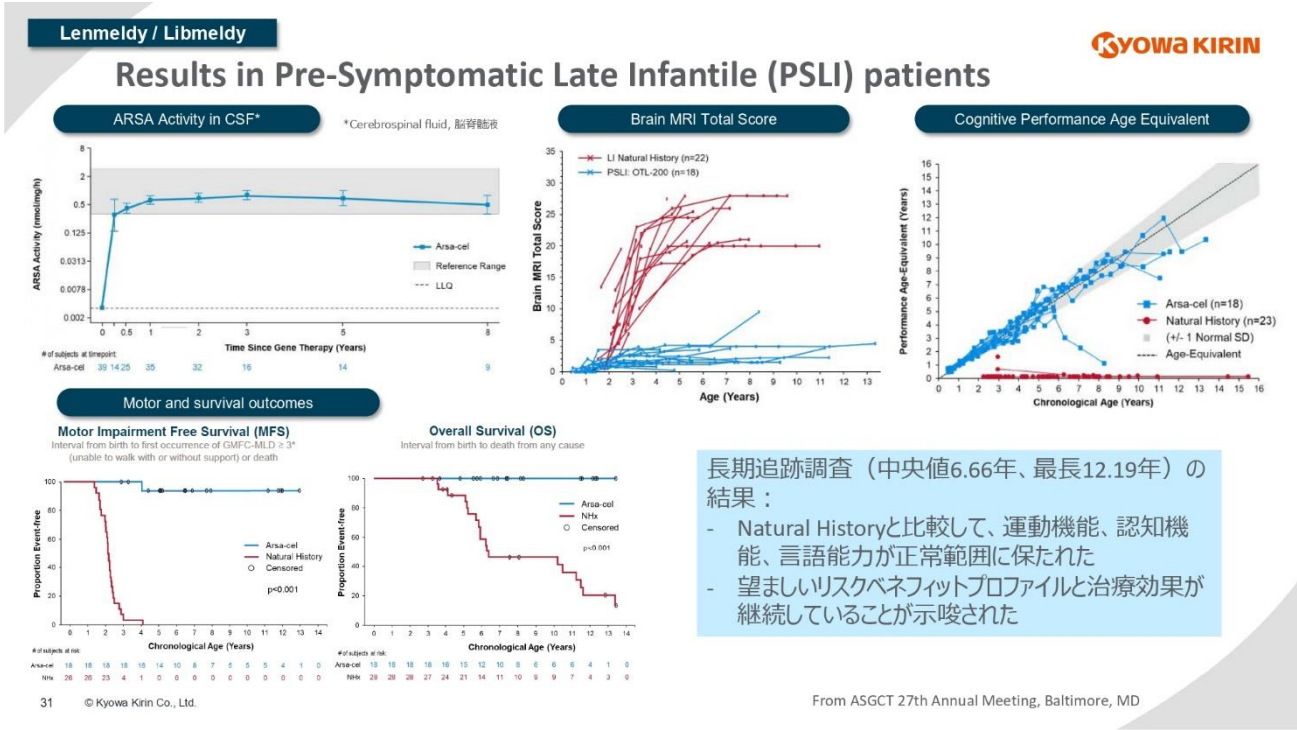
治療目的とする遺伝子が導入された HSC は、自己増殖と分化を繰り返しながら全身に分布可能であり、通常、薬剤の送達障壁となる血液脳関門を越えることも可能です。Lenmeldy/Libmeldy の場合では、HSC 由来の細胞が血液脳関門を越えて脳内に入り込み、脳内で目的とするアリルスルファターゼ A を産生することにより、疾患の原因物質であるスルファチドと呼ばれる糖脂質を分解し、治療効果を発揮いたします。



Lenmeldy/Libmeldy が対象とする疾患は、異染性白質ジストロフィー、MLD です。先ほどお示ししましたように、この疾患ではアリルスルファターゼ A という酵素が欠損しており、スルファチドが脳白質、末梢神経、腎臓などに蓄積し、運動機能や認知機能障害が引き起こされます。

中央のグラフは、生後の発育に伴う機能獲得を示すものです。MLD の患者さんでは、ある時点から運動、認知機能の低下が始まります。正常な発育と乖離が始まった時点では、原因物質のスルファチドの蓄積が進んでしまっています。運動機能や認知機能を保護するためには、症状が発現する前からの治療を行うことが重要になってきます。

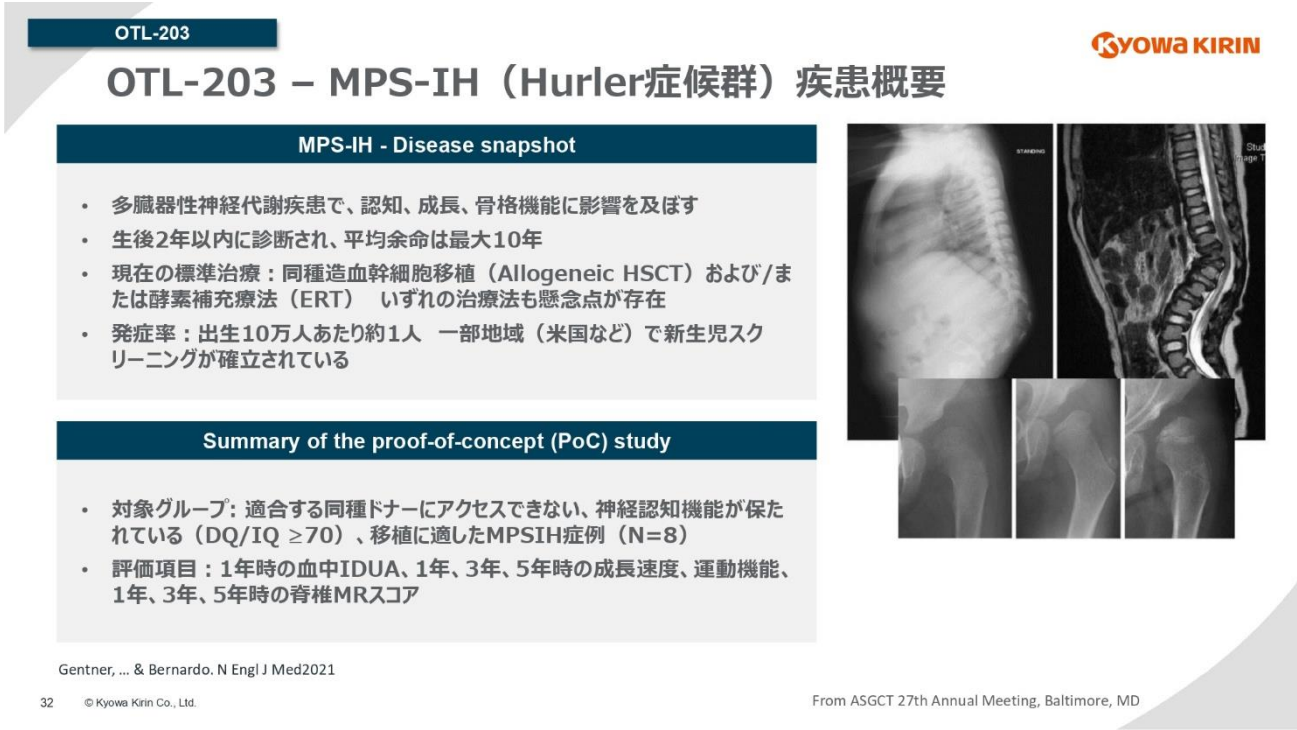
治療が手遅れにならないようにするためには、発症前、特に生まれた直後の新生児診断が重要で、HSC-GT での治療法が確立された今、Orchard Therapeutics 社では MLD の患者さんを 1 人でも多く救うために、各国、各地域で、MLD に対する新生児スクリーニングが導入されるように尽力しております。



このスライドは、症状が発現する前の乳児期後期の症例に対する、Lenmeldy/Libmeldy の結果を示したものです。

左上は、脳脊髄液中の ARSA 活性、酵素活性を示しています。MLD 患者さんの酵素活性は治療前では検出限界以下でしたが、治療後は速やかに上昇し、正常範囲に回復しております。MRI による脳内所見や認知機能の発達には、ほとんどの症例で良好な結果が得られております。

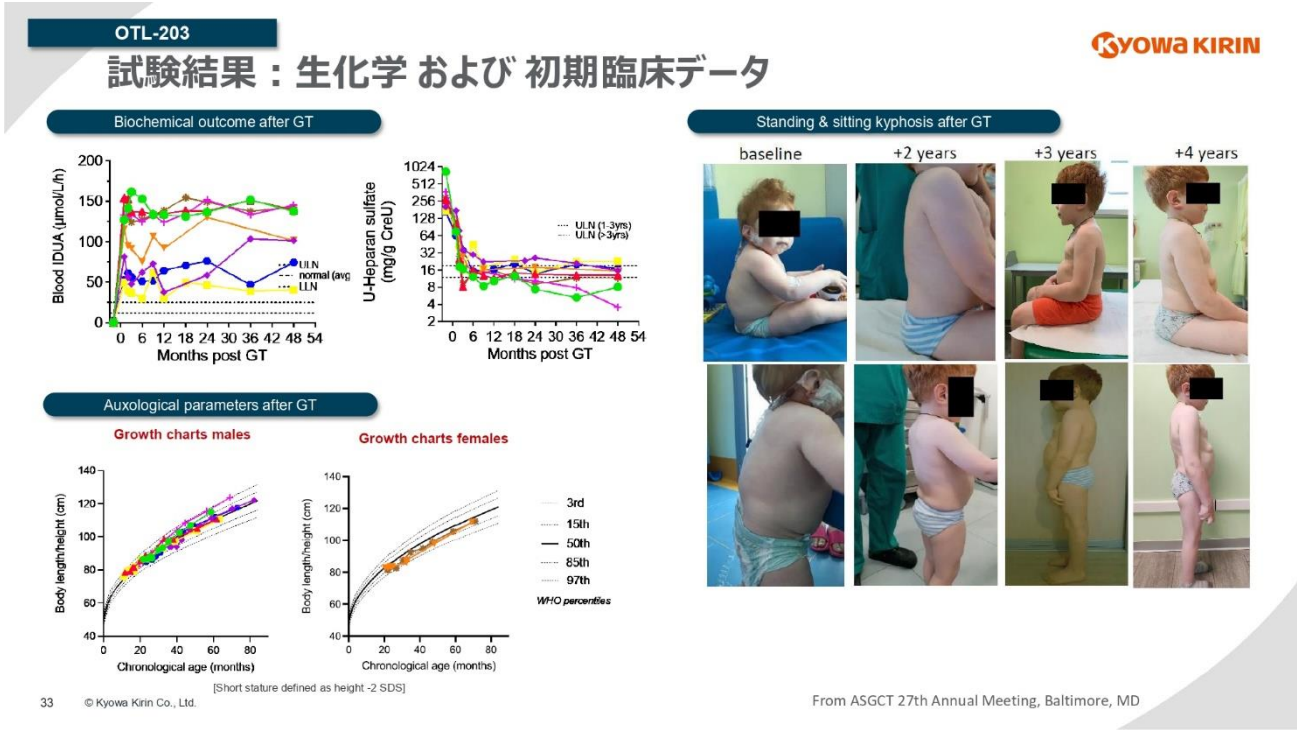
左下の運動機能や全生存率についても、高い治療効果が確認されました。実施中の長期追跡調査では、最長で投与後 12 年を経過した患者さんも含まれており、長期にわたり、この治療の効果が持続することも確認できております。



続いて、OTL-203 についてご紹介します。

対象疾患はムコ多糖症 IH 型、Hurler 症候群とも呼ばれるものです。これも神経代謝疾患で、α-L-イズロニダーゼ、IDUA という酵素の欠損により、ヘパラン硫酸の異常蓄積が原因となっております。認知、成長、骨格、機能に影響が出ます。平均余命は 10 年と、MLD 同様に大変深刻な疾患です。

現在、血液幹細胞移植と酵素補充療法が標準療法として存在しますが、治療効果は限定的で、より良い治療が求められています。発症率は新生児 10 万人に 1 人、一部地域で新生児スクリーニングが実施されています。



ここではドナーを見出せず、標準療法の造血幹細胞移植が受けられなかった症例に対する、HSC-GT の治療効果について紹介いたします。

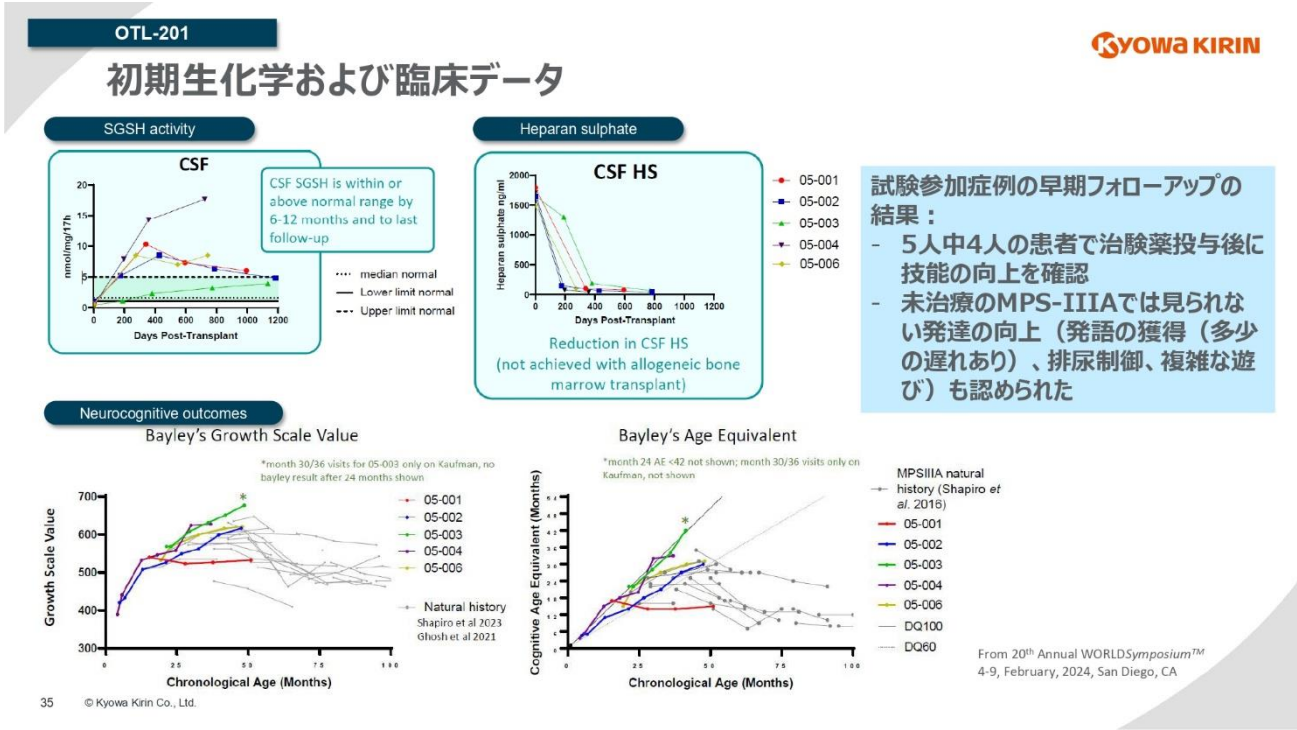
左上のグラフは、血中の IDUA 酵素活性を示しており、治療前は検出限界以下でしたが、治療後、速やかに上昇し、正常範囲の上限を超えるレベルに到達していることが確認できました。その隣のグラフに示すように、酵素基質であるヘパラン硫酸の著しい減少を認めました。

左下に示す身体の成長曲線も、標準範囲を維持しております。身体所見としては右の写真に示すように、脊柱の湾曲が明確に改善し、健全な骨格成長を認めました。

OTL-203 は、このように良好な PoC 試験の結果を得ましたので、承認申請に向けた検証試験であるピボタル試験を現在、進めております。

最後に、OTL-201 についてご紹介いたします。

対象疾患はムコ多糖症 IIIA 型、サンフィリッポ症候群とも呼ばれるものです。スルファミダーゼという遺伝子をコードする SGSH 遺伝子の変異が原因とされており、こちらもヘパラン硫酸の蓄積によって、中枢神経系の変性が生じます。症状が進行すると認知の低下、行動障害などを経て、最終的に亡くなってしまう病気で、発生率はやはり 10 万人に 1 人といったもので、有効な治療は存在しません。

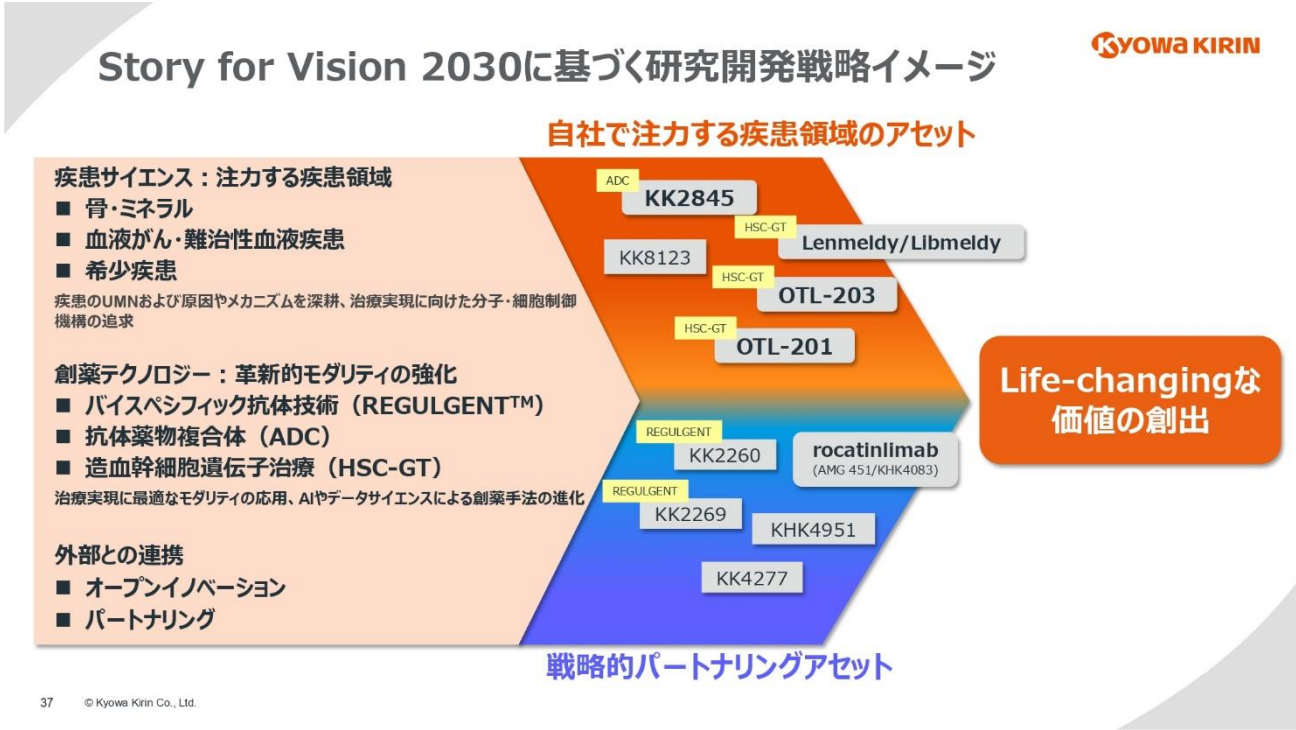


今回は、重症で進行が急速な患者さんを対象に実施した PoC 試験における、長期のフォローアップ症例の結果についてご紹介いたします。

左上のグラフは脳脊髄液中のスルファミダーゼ活性を示しており、治療前は検出限界以下でしたが、治療後は速やかに上昇しております。それに呼応するかのように、右側の脳脊髄液中のヘパラン硫酸の著しい減少を確認いたしました。

また試験に参加された 5 例のうちの 4 名の患者において、健康な小児との発達と一致するかたちで、認知機能の向上を認めております。複数の症例が Kaufman テストと呼ばれる高度な認知テストに進むことができており、これは重症型の MPS-IIIA 型の症例において、初の事例となっております。

本剤の治療効果については、さらなる経過観察を行って、病態の改善度合いを評価しているところでございます。



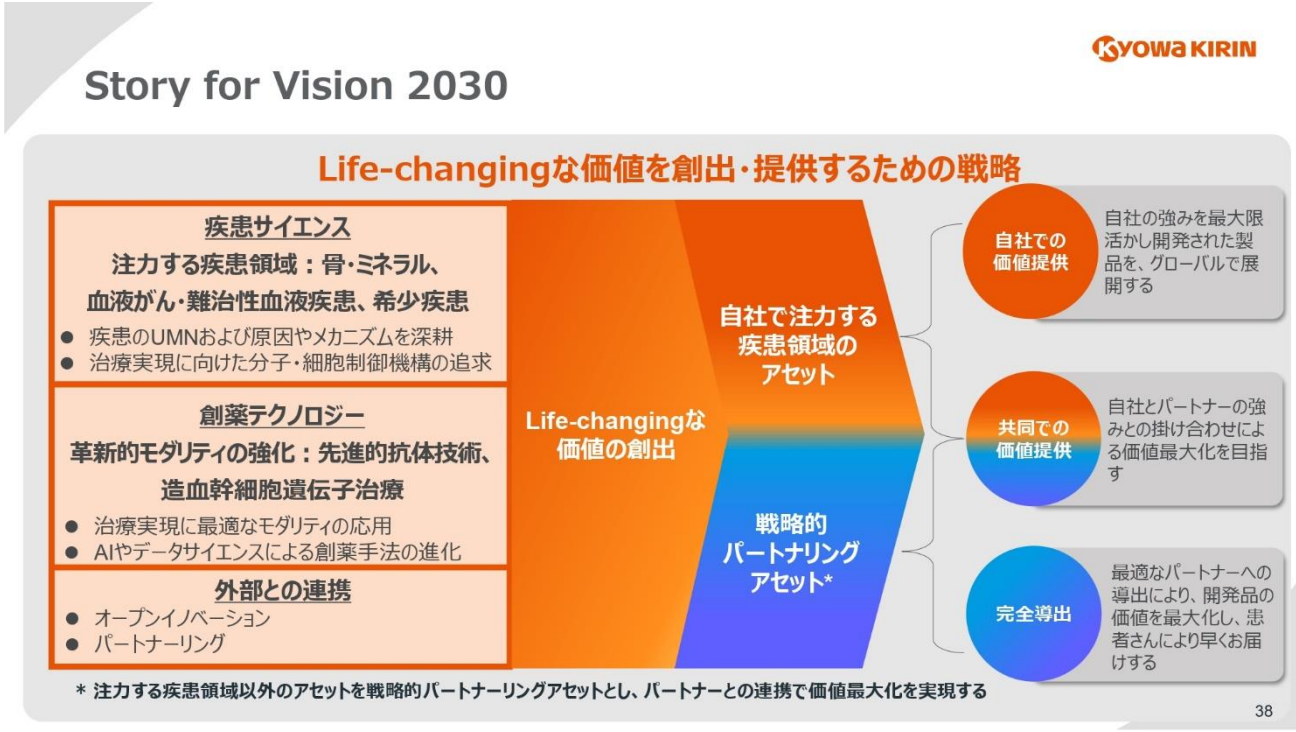
研究開発の内容のご報告は以上でございます。

改めて、このスライドで本日の説明会のポイントを整理させていただきます。

rocatinlimab は 8 本のフェーズ 3 試験の最初の試験結果を報告いたしましたが、T 細胞リバランスというコンセプトを確立できることを期待し、開発を進めてまいります。

当社の強みである抗体医薬を発展させたものとして、当社初の ADC である KK2845 と、当社独自のバイスペシフィック抗体技術、REGULGENT について説明させていただきました。今後、これらを用いたパイプラインを進めたいと考えています。

最後に、HSC-GT の複数のパイプラインについてのデータをご紹介させていただきました。遺伝性希少疾患に苦しむ患者さんの福音となるプロジェクトでございますが、当社としては細胞遺伝子治療の足がかりとしても、このような取り組みをしっかり進めてまいりたいと思います。



最後に、再び Story for Vision 2030 を再掲させていただきます。

当社は Life-changing な価値の創出にこだわり、これを実現するために研究開発に力強く取り組んでまいりたいと思っております。研究開発は当社の成長、発展のドライバーであり、その結果として生み出した価値を自ら患者さんに届けることはもとより、第三者の力を借りてその価値を最大化して、最終的に患者さんに届けていくことも視野に入れております。

このような戦略にのっとった活動を通して、私たちがビジョンに掲げる Life-changing な価値を継続的に創出し、病気と向き合う人々に笑顔をもたらす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、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

村岡 [Q]：モルガン・スタンレー、村岡です。ありがとうございます。

やっぱり rocatinlimab ですが、データがフェーズ 2b よりも EASI-75 を筆頭に、少し弱かったかなと思っています。全ては ASCEND 次第だというのは分かっているのですが、今時点のこのデータに対して、どう御社として考えていらっしゃるか。

想定範囲の中の下だったのだと思うのですが、どういう理解で、ASCEND でどういうデータを示せることになるのか。その辺りお考えを共有していただけると助かります。

山下 [A]：まず今回の HORIZON の結果と P2b 試験の結果の、少し差異があるのではないかというご質問かと思います。

まず今回の結果につきまして、私ども主要評価項目、それから副次項目、全てを達成できたところで、非常にポジティブに捉えております。確かにフェーズ 2b と少し、数値を見ていきますと差異があるようにも見えます。ただ、やはり現在のところ、まだ詳細の解析もできておりません。どういったところがこういった差異を生んでいるのかは、今後詳細を調べていきたいと思います。

ただ、この HORIZON 試験とフェーズ 2b 試験を直接比較するよりは、今回の 8 本のフェーズ 3 の中にさまざまな条件、さまざまな患者さん、あるいは併用といったものも含めて、いろんな組合せでこの rocatinlimab を評価しております。最終的にこういったもののデータをしっかり解析して、rocatinlimab の特性を明らかにしていきたいと考えております。

そういったところで、現在これ以上の情報はございませんが、引き続きこれらの試験を進めることで、rocatinlimab の有用性を証明していきたいと考えております。

村岡 [Q]：用量を開示していらっしゃらないんですけれども、これは 600 ミリじゃなくて、300 ミリならこんなものかなと私も思ったりするのですが。そういう理解は若干、誤解を生みますでしょうか。

山下 [A]：用量につきましてはいろんな条件、試験それぞれありますけれども、今回全て非開示とさせていただいております。この 8 本の試験の中でもいろんな設定がございますので、またそういったものは総合的にご紹介できるようにしたいと思っております。

村岡 [Q]：分かりました、ありがとうございます。もう一つは KK2845、ADC です。

ペイロード、PBD というのはこの間から第一三共が言い出している、セカンドジェネレーションの PBD 系列の成分だと思うのですが。これは非常に毒性が強いというか、効果が強い成分だと思うのですが、これを使うことによるポジネガってあると思うのですが、その辺りはどう整理していらっしゃいますでしょうか。

あとこれ、ADC っていろんな特許が絡んでくるので、将来誰かにお支払いするロイヤリティーが発生する可能性はありますでしょうか。

山下 [A]：ご質問ありがとうございます。まず 2 点目のほうは、本件の技術背景については非開示というかたちでご理解いただきたいと思います。

先ほどの PBD を使う利点、欠点といったところ、これは ADC については、一つはターゲットの標的の数、細胞上にどれだけあるかというところと、抗体がそこにどれぐらいのアフィニティで結合するか。それからリンカーがまず抗体にいくつ分子を見つけるか、それとリンカーがどのようなメカニズムで切れるか、切れやすいか、切れにくいかとか、そういったところと。それから最後のペイロードの細胞傷害性の強さ。これらの組合せで検討していくことになります。

われわれもそういった中でいろいろなことを想定して、今回のターゲットについてはこのペイロードを使うことが適切であるという判断をしております。

村岡 [Q]：潜在的な副作用リスクみたいなもの、こういうのはあり得るよね、この KK2845 なら、みたいな、そういう考えていらっしゃるものってありますでしょうか。

山下 [A]：KK2845 というか、一般的なところではやはりこういうペイロードが外れてしまうところで、標的外で作用することが注意しなきゃいけないことだと思っています。

あるいはこの抗体と結合するものでも、肝臓等に取り込まれるとか、そういったところで細胞傷害性が強く発揮するところは、ADC が持つ課題だと認識しております。

そういったところを注意しながら、われわれも進めているところです。

村岡 [M]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

若尾 [Q]：JP モルガン、若尾です。お願いします。rocatinlimab に関して二つ、教えてください。

一つ目が確認なのですが、今回の結果は、特に EASI-75 に関しては、御社の想定を下回ったと理解してよいでしょうかという確認と、今回の ROCKET-HORIZON に関しては、患者背景はフェーズ 2 と違う点はあるのでしょうか。EASI のベーススコアであったりとか、バイオロジクスの治療歴等に関して、もし何か違いがあれば知りたいです。これが一つ目です。

山下 [A]：実際、数値が思っているよりは少し低いかなと。正直ある幅で上下するかなとは思っておりますけれども、期待したところではフェーズ 2b みたいなデータが、いろんな患者群においても、あるいはいろんな条件でも出てくればというのは当然、期待したところではございますけれども。そういったところからすると少し低めという見方もできるかなと思っております。

ただもう一つのご質問のほうは、今回の試験に参加された患者さんの背景等については、現時点ではまだ非開示というかたちで、いずれまた学会等でご紹介できればと思っております。

若尾 [Q]：分かりました。バイオロジクスの部分に関してなのですが。フェーズ 2 の場合ですと 10%から 15%くらいだったと思うのですけれども、そもそもフェーズ 3 に関しては、特にバイオロジクスを使用していなかった人を入れていなかったわけではない。バイオロジクスを使ってから一定期間経った方という指定はあったものの、そこを否定はしていなかったと思うので、バイオロジクス治療歴がある人が、相対的に多くなっている可能性もあるのですか。

山下 [A]：今ご指摘いただいたようなことも、十分起こり得るのではないかなと想定されるところかと思います。ただ、まだそういった解析が十分できておりませんので、そういったところも一つの論点になろうかと思いますが、今後またご紹介できればと思っております。

若尾 [Q]：分かりました。ちなみにフェーズ 2b ってアジアの患者さんが多かったと思うのですが、今回はそのアジアの方に偏っているということはないんですよね。

山下 [A]：今回、かなりの患者さんをエンロールしておるところで、地域をかなり広げてやっているところで、少しその辺の違いはあるかと思います。

若尾 [Q]：有効性に関して、人種差があるという薬ではないと理解しておるのですが、その理解は間違っていますか。

山下 [A]：そのようにこれまで考えて、進めてきております。

若尾 [Q]：分かりました。二つ目です。今後年末および年始に SHUTTLE と IGNITE の結果が出ることが、アムジェンのリリースに載っていたと思うんです。この SHUTTLE と IGNITE の ROCKET 試験との違いを知りたいです。

SHUTTLE に関してはステロイドを乗せているということで、IGNITE に関してはモノセラピーなので、HORIZON と結構似ているかなと。違いはドーズ 2 が入っているだけかなと思うんですけれども、特に IGNITE に関して何か違いが、ROCKET とほかに何かあるのかどうかと、ドーズ 2 には何を期待しておけばいいかについても、もし可能であれば教えていただけますか。

山下 [A]：今回の試験の中身については私ども、ClinicalTrials.gov 等で開示させていただいている以上のことは、まだ開示できないかたちで対応させていただきたいと思っております。

二つの用量を調べるところと、お伝えさせていただいているところでございますけれども、またそれも追って、機が熟しましたらご紹介できればと思っております。

若尾 [Q]：分かりました。SHUTTLE はステロイドを乗せているだけ、IGNITE はドーズが二つで、比較的 ROCKET と違いと理解していてよろしいですか。

山下 [M]：HORIZON と近いということですか。

若尾 [M]：そうですね、HORIZON。

山下 [A]：先ほど申し上げましたように、患者背景等々がどうなっているかとか、実際は最終的にどうなっているかというところなども影響してくるかと思いますけれども、今回ある基準をもうけて入れている中では、今の治療のところの違いが今回、ご開示しているところでございます。

若尾 [Q]：分かりました。ドーズディペンデンシーがそもそもフェーズ 2b で見られていなかったと思うんですけれども。そういった背景の中でドーズ 1 とドーズ 2 がそれぞれ何を意図しているかが、今いち分からないです。そこをもうちょっとヒントいただけないですか。

とはいっても高用量、低用量で分けることで何かしら違いが見えるかもしれないと、そう考えればいいですか。

山下 [A]：われわれ今回の、これはやはり承認に向けて、最終的にこの治療に最適なドーズを決定していく中で、フェーズ 2b の結果をもとに、今回のフェーズ 3 試験をこの 8 本のトータルでデザインしていることになっております。

今ございましたドーズが 2 種類あるとか、あるいは投与間隔であるとかが、これらのそれぞれの試験に、あとは併用の話であるとか、そういったものが埋め込まれてございますので。特定のもので一概にというかたちでは今、すぐには申し上げられません。

若尾 [M]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

植田 [Q]：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。ありがとうございます。

私からも一つ目、rocatinlimab についてお伺いしたいです。今回の試験の結果についてはコメントがなかなか難しいかなと思うのですが、フェーズ 2 のデータ等を見た場合に、今のお話にもあった前治療による有効性の違いみたいなところで、何か仮説であったり、もしくはフェーズ 2 のときに何か見られていたような傾向はあるのかについて、教えていただけますでしょうか。

併せて、フェーズ 2 のときは保湿剤の使用なんかも入っていたかなと思うのですが、この辺りは基本的に条件は変わっていないという理解でいいのかも含めて、教えてください。

山下 [A]：前治療がどうかといったところについては、今回の結果がどういったものからきているかは、私どももまだ分析できておりませんので、今そこについて回答は持ち合わせておりません。

それから、保湿剤については確認させてください。

植田 [Q]：ありがとうございます。ちなみにその前治療については、フェーズ 2 の段階までは特に御社のほうで把握していらっしゃる違いは、見られていないという理解でよろしいですか。例えば前治療で生物学的製剤を使っている方は、こういう傾向があるよねとかいうのが、何か分析していらっしゃるものとかはございますか。

山下 [A]：限られたフェーズ 2 の試験の範囲では、顕著な差は見られていないといったところでございます。

植田 [Q]：分かりました、ありがとうございます。二つ目の質問です。御社の ADC 技術の特徴について教えていただければと思います。

今回、先ほどご紹介の中でも Synaffix との提携の話もありましたけれども、こういったところでリンカーでも提携をされたりとか、あとはペイロードのところもパートナーとの連携というお話で、御社独自の強みがどういったところから出せるのかどうか。

先ほど少し抗体のところなんかは言及をいただきましたけれども、リンカー、ペイロード、それから抗体、そしてその組合せ等々、どういったところに特徴があるのかをご解説いただけますでしょうか。

山下 [A]：先ほどいくつか ADC の要点について申し上げましたけれども、まず私たちが ADC を検討するにあたって、抗体の挙動はわれわれがしっかり調べられるところで、そこにすごく強みがあると思っています。

先ほど申し上げましたように、ターゲットを選ぶところでも細胞毒性を発揮させるために、薬剤送達をどれだけ運ぶ必要があるかとか、そのための細胞表面にターゲットがどれだけ集まって、抗体がどれだけ集積しているかとか、そういったところの検討などは、われわれがかなり抗体医薬の研究を通して、かねてからずっとやってきたところでございます。そういったところに強みはあるかなと思っています。

リンカー、ペイロードも、私ども研究はこれまでも意外と以前からいろいろ挑戦はしてきて、やはり課題についてはよく認識できているかなと。それはいろんな実験を通して、経験値を積んでいるところです。

そうした中で、われわれが自ら良いリンカーやペイロードを開発する、そういう取り組みも全くないわけではございませんけれども、先ほど申し上げた最終形として、こういう ADC がベストであろうということを早くつくるという意味では、Synaffix との例にあるように、第三者とわれわれの強みを組み合わせて ADC を仕上げることで、パーツの中でやはり全部自分たちでやろうというんじゃなくて、むしろ相手の強み、場合によってはその強みを合わせるような抗体とかも含めて検討していく。そういったところが、われわれの ADC の強みかなと思っております。

植田 [M]：承知いたしました。どうもありがとうございます。私からは以上でございます。

酒井 [Q]：UBS、酒井です。今の植田さんの質問にちょっとかぶるかもしれないですが。

アムジェンのカンファレンスコールでも、結構、患者の治療歴が質問でも出ていたと思うんですけれども、これは入ってくる患者さん、きちんとウォッシュアウトはされているんですよね。

病態が中度から重度ですから、ウォッシュアウトするのができるのかどうか含めて、その辺がはっきりしなかったんですけれども。それによってのばらつきは当然出てくると思うんです、もしウォッシュアウトが完全でなかった場合ですけれども。その辺については、何か情報はお持ちですか。

山下 [A]：患者さんの適格基準のところで前治療の経歴は調べていて、一定間隔をあけるのは設定しております。

酒井 [Q]：その一定間隔はどのぐらいですか。個別患者によって違うという理解でよろしいですか。

山下 [A]：治療によって違うところがございます。治療の種類ですね。

酒井 [Q]：そうするとどのくらいですか、イメージとして。

山下 [A]：基本的にはウォッシュアウトということで、前治療の影響を排除できるような設定にしていると思います。

酒井 [Q]：バイオロジクスの場合は若干長くなるわけですね、そうしますと、ウォッシュアウトの期間は。仮にその患者で使っていると。

このプロトコルはきちんと、全て適用されているということですよね。当たり前の質問で恐縮ですけれども。

山下 [A]：そうだと思います。前治療がある程度効いているのかとか、もう効かなくなったのかとか、そこにもいろんなケースがあるのかもしれませんけれども、基本的にはそういう設定を決めて、患者さんをエンロールしていると。

酒井 [Q]：ですから、前治療が何の悪さもしていなかったら、それはそれでいいわけですよね。この結果がストレートに出ているということで。

山下 [A]：そういうことかなと思います。

酒井 [Q]：それから 20 ページの表です。ペイロード、リンカーですかね、主に。技術面の解説はよく理解させていただいたと思うんですけれども、標的抗原のところでまさしくバイオロジーと、トランスレーショナルリサーチとお書きになっています。コメントにも出されていましたけれども、細胞の表面にどういうターゲット、抗原が発現しているかどうか。それをターゲットにできるかどうかという部分は、これは御社の多分外部、ここでいうアカデミアとの協力なくしてはできないと思うんですけれども。その辺への取り組みは今、御社としてどのステージにあるのかどうか。

特に ADC は非常に技術的には知的所有権を含めて、かなり混雑してきている領域だと思いますので、競争力という意味でいくと標的のところ、ここをどうやって開拓というか進めていくかで、差がついてくるんじゃないかなと思うんですけれども。この点はいかがでしょうか。

山下 [A]：私ども、ずっと POTELLIGENT 技術というもので、細胞死を誘導するような抗体という研究をずっとやってまいりました。そのときは抗体がターゲットの細胞にたくさん集積する。ただし ADC とは違って、細胞の中に抗原が取り込まれていかないみたいな、そこにエフェクター細胞がやってきてターゲット細胞を殺すことを想定して、最適な標的抗原の探索はかなり長くやっております。

特定の細胞に発現している抗原はないかを、遺伝子レベルであるとか、タンパクレベルで検討もしておりますし、そういったモデル細胞が得られましたら、先ほどのような細胞表面上にどれだけ抗原数があるかも自社内で計数できますし、また細胞が取り込まれやすいか、取り込まれにくいかといったことも、社内で検討できるようになっております。

ですので、これまでの POTELLIGENT を使った抗体研究の少し応用編というか、一部裏返しみたいなところで、この標的をわれわれは絞り込むことができることで、ここについてはかなりわれわれの研究経験、実績が役に立っていると考えております。

酒井 [Q]：現実的にターゲットとなっている標的の数は、社内的にはいくつぐらいお持ちなんですか。これは大昔の話で恐縮かもしれませんけれども、それこそ当時は 100 ぐらい一般的にあるん

じゃないかと、標的が、いわれていたのが昨今 300 とか、そのように増えてきているという話も聞くのですが。この辺はいかがでしょうか。

山下 [M]：今の数というのは、種類ということでございますか。それとも分子数ということでございましょうか。

酒井 [Q]：種類ということです。

山下 [A]：種類については、細胞によっていろんなパターンがあるかなと思っています。われわれとしては、ねらった細胞にだけ存在している抗原がないかを探すことを、これまでもずっとやってきたということで、それと同じテクノロジーを使って、ADC の抗原を探すのもやっているということです。

酒井 [Q]：分かりました。それはあくまで、社内でおやりになっているということなんですよね、そうすると。

山下 [A]：そうですね。既存のものはいろんなかたちで、報告されているものは社内で調べられるようになってきています。全くまだ新しいもの、今回の九州大学との共同研究のような、初めて見つかってくるものについては、やはり社内でも、あるいは共同研究でも進めているところです。

酒井 [M]：分かりました。どうもありがとうございます。

和田 [Q]：SMBC 日興証券、和田です。ありがとうございます。私も rocatinlimab が 1 点と、ADC について 1 点、お伺いできればと思っています。

rocatinlimab ですけれども、ポジショニングをもう 1 回確認させていただきたいです。12 ページ目に T 細胞インバランスのお話を記載いただいているんですけれども、こういった作用機序の違いによって、どういった患者さんをねらっていかれているのかをお伺いしたいです。

デュピクセント failure みたいな患者さんをねらっているということなのか、重症度とか治療ラインの話、再度ご確認させていただければと思っています。

山下 [A]：まだこれは、まさに先ほど申し上げた 8 本の試験の中で、どういったところに rocatinlimab が非常に有効であるかは、ぜひ見出していきたいなと思っているところです。

このメカニズムのほうからお話しさせていただきますと、今回の T 細胞インバランスといったところで示している Pathogenic T-cell が生まれてくるところ、ここから出している Pro-inflammatory Cytokine というのが、IL-4 であったり、IL-13 であったりとかになってきます。ですので、現在広

く使われているバイオロジクスは、このサイトカインをターゲットにしているところで、最終的に病態をドライブするような分子を抑えるところですけれども。

この OX40 については、そういったものの上流のところで、そもそもそういったサイトカインを出すような細胞を制御していこうというところで。期待するところとしては特定のサイトカインではなくて、炎症性サイトカインを出す細胞自体を抑えることで、広くいろんなタイプの炎症を抑えることができてくるんじゃないかなと考えております。

このようなメカニズムが、まずはアトピー性皮膚炎にこういったものがあるだろうとは想定しておりますし、ほかの炎症性疾患でも、この T 細胞のバランスが崩れて慢性化しているところにこの OX40 を制御することで、右側に示すような正常な状態に近づけていけることが、治療効果になるんじゃないかなと思っています。

そういったところで、既存治療との差別化ができるんじゃないかなと考えております。

和田 [Q]：ありがとうございます。追加ですけれども、なのでこの T 細胞をリバランスしてやることによって、イメージとしては寛解導入しやすくなるみたいな話に見えるんですけれども。

ASCEND 試験は rocatinlimab を投与した後プラセボにスイッチして、そのままずっと投与しないと。投与をやめてしまう患者さんの群もつくっていらっしゃるのかなと認識しているんですけれども、動物試験で長期にわたって、そういった効果がずっと持続するみたいなところは見えているのでしょうか。

山下 [A]：動物試験はなかなかアトピー性皮膚炎をうまくリプロデュースすることも限界があって、あまり長期的な作用を確認することには、動物の段階ではわれわれも想定していなかったというか、効くということで結論づけたというところです。

実際にフェーズ 2b まで進んだときに、本当に持続効果が見えてきたことで、今回改めて OX40 を対象とするメカニズムにわれわれも着目して、今回のようなことが起こっているんだろうという想定に至っております。

和田 [Q]：分かりました、ありがとうございます。あと ADC の KK2845 のお話ですけれども、ADC を血液がんに適用するところの是非についてお伺いしたいです。

基本的には ADC、今は固形がん中心に開発されていると認識しているんですけれども、AML で骨髄性のがんなので、17 ページ目にお示しいただいている TIM-3 をねらうことによって、血球系の細胞をねらってという、活性化している骨髄細胞をねらっていくということだと思うんですけれども、がん化しているというか。

バイスタンダー効果があるので、周りの骨髄も破壊してしまう可能性があるんじゃないかと考えているのが 1 点、それを回避できるような施策をとっていらっしゃるかが 1 点と、ほかの血液がんに適用できるとお考えかどうかをお伺いしたいんですけれども、いかがでしょうか。

山下 [A]：一つは今回、概念として AML が再発してくるといったところで、薬剤で非常に増えた白血病の細胞はたたくことができるんですけれども、またそれを生み出してくる大元になる、白血病幹細胞を薬剤でたたくことができていない。そういったことを想定しております。

今回 TIM-3 というものを使って、ここを選択的にたたいていけるということで、これは今後の試験結果を見ていきながらになりますけれども、白血病幹細胞、いきなりこれをたたきにいくというよりは、白血病細胞を減らしたところで、こういったものを最後しっかりと根こそぎ取るみたいな、そんなことを期待しているところがございますので。

まさにこの ADC の使い方と、先ほどご質問にあったような、その使い方においてどのようなリスクがあるかのバランスを、これから調べていくというか、臨床試験で確認していきたいなというところになろうかと思います。

バイスタンダー効果については、これもわれわれ先ほど細胞上のターンオーバーの話を少しさせていただきましたけれども、体内での実際これがどこに分布して、どういうターンオーバーをするかにもかなり依存するかなと思っていますので、そういったことも臨床試験を通してアドレスしていければいいかなと。

和田 [Q]：18 ページ目と 19 ページ目に動物と細胞の実験があるんですけれども、例えば 18 ページ目の細胞の実験だったら二つ、正常の骨髄細胞と白血病細胞を混ぜて実験して、骨髄細胞にはダメージがないですよというところを見たりとか、あと動物細胞であれば、血液を調べれば骨髄抑制が起こっているかどうか分かるような気がするんですけれども、その辺りのデータってありますか。

山下 [A]：先ほどの細胞を混ぜるということは今、特にデータはないかもしれないですけれども、多分やろうと思えば、そういった期待する効果は相応に出せるんじゃないかなという所感はあります。

それで動物試験のほうは、これは臨床試験に上げる前に安全性でかなり長期の毒性試験をやっておりますので、動物レベルの体内挙動でそういった問題を起こしていくことは、あまりないものかなと確認しております。

和田 [M]：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。ご説明いただきまして、本日はありがとうございました。rocatinlimab と ADC、それぞれ 1 点ずつ教えていただきたいなと思っています。

まず rocatinlimab に関しては今回、御社の会社の想定内のデータとしては結構、下のほうだったという話があったと思うんですけれども。詳細な解析は今後ですとあったと思いますが、これは今後というのはどれくらいの時間軸で、こういった詳細なデータが発表されるのか。これの時間軸はありますか。

山下 [A]：まだ解析が進んでいない状況ですので、今いつぐらいとは簡単に申し上げることはできないですけれども、一つはこの試験がどういうものであったかというところを解析していくところがあって、それは学会発表というかたちでいくことがいいかなと思っております。

あとは続く試験もデータが得られてくると、またより広く正確な解釈ができるようになるんじゃないかなと思っております。タイミングとしてはこの試験がまとまるところでは、年内は難しい話ですし、そこから学会にアプライしてという話になります。そんなイメージでターゲットはこれから検討していきたいと思っております。

都築 [Q]：分かりました、ありがとうございます。あと SHUTTLE と IGNITE の話があったと思うんですけれども、Active, Not Recruiting とかになっていると思うので、これは公表することは決まっているという理解でいいんですか、今後。

山下 [A]：今回アムジェンのほうでも、リードアウトのタイミングはこのぐらいになりそうですよというのは、開示されていたかなと思います。ただ公表については、それを単発でどんどん公表するのがいいのか、われわれのそれまでの試験結果と併せたかたちで考察もまじえるのかとか、いろんなケースが考えられるかなと思っておりますので、公表のタイミングまでは現時点ではまだ確定していないと。

都築 [Q]：分かりました、ありがとうございます。あと、そういう意味だと SHUTTLE と IGNITE は注目されていると思うんですけれども。患者背景に関しては、私の見る限りでは EASI とか BSA のところとかも同じように見えているんですが、リクルート条件でここが違いますって、大きくありますか。ないように見えているんですが。

山下 [A]：おっしゃるように EASI のスコアであるとか BSA の程度であるとか、そういったところで中等度から重症に絞っているところでございます。大きく特定なポピュレーションというかたちで、患者さんの背景としてはそんなに差がないのではないかなと思います。ちょっと不確かで申し訳ありません。

都築 [Q]：よく分かりました。あとはもう 1 点だけ、ADC のところで今回 KK2845 を発表いただいたと思うんですけれども、今回のリンカーとかペイロードをプラットフォーム的に考えて、来年始めたい次の ADC とかを考えられているかたちなのか。このリンカーとかペイロードは、もう 1 回、一つ一新しているものが次の ADC として出てくるのか。この辺って、どういうお考えですか。

プラットフォーム的にやっていくのか、その都度その都度、最適化したというか、リンカーもペイロードも変わってくるイメージを持っておいたほうがいいのか。この点だけ、教えてください。

山下 [A]：願わくばプラットフォームになれば、打ち出の小槌のようにパイプラインがつくれることは期待しないではないんですけれども、先ほど申し上げましたようにこれはターゲットによって、最強のペイロードが本当にいいのかとか、そういった問題も出てきますので、われわれとしては一定のリンカー、ペイロードを固定して、その中で考えていくというよりは、やはり最適なリンカー、ペイロードと、われわれの抗体の知見を組み合わせる方向で進めていこうと考えています。

都築 [Q]：分かりました。そういう意味だと今のご回答からいくと、この 2、3、4 は、KK2845 とはちょっと違うものかなという理解でいいということですね。

山下 [A]：またそれは、開示できるようになったときにご説明します。

都築 [M]：分かりました。以上です、ありがとうございました。

澤田 [Q]：JP モルガン・アセット・マネジメントの澤田です。私も rocatinlimab と ADC で、一つずつお伺いしたいです。

rocatinlimab、ClinicalTrials.gov で確認しますと、基本的にバイオ製剤を使っていた方は 12 週のウォッシュアウトをして入ることになっていると思うのですが、ただこの 7 つの全ての試験がそうした治療患者、既治療の患者を全て入れることができるようになっています。

例えばイブグリースなどは、バイオナイーブに絞ったフェーズ 3 をやっていると思うんですけれども、バイオナイーブに絞った試験を一切やっていないのはなぜでしょうか。なかなか御社からおっしゃることは難しいのかもしれませんが、一応そちらについてお願いします。

山下 [A]：もちろんバイオナイーブな患者さんが入ってこないようにしているわけではないと思いますが、やはりそこだけに絞ると、そこの試験は少し時間がかかってしまうのかなと。今、いろんな治療を受けられている非常に多くいらっしゃるので。

その中でこれだけの試験を動かしていくと、その中でいろんな情報が取れてくるだろうといったところで、あえてスペシックなところをもうけることは、今回は設定していないとご理解いただければいいかなと思います。

澤田 [Q]：分かりました。そうしますと、要するに現状の患者ではかなりの方がバイオナイーブでないので、そういう意味では患者の状況に合わせて、そうしたということでよろしいんですね。

山下 [M]：その辺は分かりません。すみません、バイオナイーブということですね。

澤田 [Q]：そうではない、バイオナイーブの患者が非常にもう少なくなっているので、こういうかたちになったということでよろしいんですか。要するにリクルートにバイオナイーブに絞ると時間がかかる、つまりバイオナイーブの方がもう少ないということですね。

山下 [A]：私、ほとんどいないというのはナイーブ患者さんのことを指して申し上げていたところもあって。バイオナイーブでは今回、エンロールされている方は前治療でバイオロジクスを使っている方も相応にいらっしゃいますけれども、最近よくあるのが Janus kinase Inhibitors を使ったのちに、こちらの試験に入っていただいているところもあって。

そういったところはバイオナイーブにあたるのかなと思いますけれども、先ほど申し上げましたようにこれらの試験をトータルで見ていきますと、そういったポピュレーションの方をかなり評価できるものになっているかなと思っております。

澤田 [Q]：分かりました。そうしましたら、あと ADC について 1 点です。

ペイロードである SG3199 なのですが、確かに承認されているジンロンタでは、これは血液がんの ADC だと思うんですが使われていますが、ただアッヴィの Rova-T とか、このペイロードで肝毒性が出て、確か開発が失敗したと思うんですが。

そういう意味でこの SG3199、確かに製品化はされているものはあるけれども、必ずしも全てうまくいっているわけではないと思います。そういう意味で、この SG3199 について御社としてこれを選んだ、公知物質なので特に特許料等がないことが大きいとは思うのですが、SG3199 を選んだ理由等々について、何かお教えいただけることがありますでしょうか。

それで、確かジンロンタでも皮膚毒性とかがあると思うんですけれども、特に大きな懸念は感じていらっしゃらないでしょうか。

山下 [A]：ADC は先ほど申し上げましたように、抗体のアフィニティとかターゲット数と、細胞傷害活性のペイロードのバランスがすごく重要かなと思っています。

ターゲットが少ない、いわゆる投与量が少ないけれども殺傷活性をしっかり持たせたいときには、やはり強いペイロードを使う選択肢になりますし、逆に数も多くてたくさん打って、なおかつ殺傷能力が高いとなりますと、先ほどあったような毒性の懸念がすごく高まってくるかなと思っています。

それは一番起こりやすいのは、一般論としては肝臓に非特異的に、そういった毒性が出ることがよく報告もされておりますので、そういったところは勘案しながら、今回こういう分子で臨床試験を進めようという判断をさせていただきました。

澤田 [M]：分かりました、ありがとうございます。以上です。

司会 [M]：以上にて終了とさせていただきます。

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。

以上