

協和キリン R&D Day

2020年12月10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' inside a circle followed by the text 'KYOWA KIRIN' in a bold, sans-serif font.

KYOWA KIRIN

将来の見通しに関する注意事項

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。

本日のアジェンダ

■ イントロダクション

■ トピックス

* 10-20年後の上市を目指す取り組み

Axcelead / InveniAI

* 10年後の上市を目指す取り組み

自社開発技術を応用した創薬 / 協業を活用した創薬

* 数年後の上市を目指す取り組み

ME-401 / KHK7791 / RTA 402

■ 本日のまとめ

■ Q&A

イントロダクション：R&Dにおける新たな価値創造への挑戦

協和キリンのユニークな価値を創出する機会を拡大する施策

- 社内活動 + 協業によるイノベーションの創出と取り込み

Axcelead、InveniAI、SBIバイオテック

次世代抗体技術、核酸医薬、低分子創薬、再生医療

- 次期製品候補（グローバル品ほか）の育成

KHK4083、KW-6356、ME-401、RTA 402、KHK7791…

技術戦略

次世代の抗体技術や多様なモダリティを駆使して、画期的な新薬を支えるプラットフォームを築く

疾患戦略

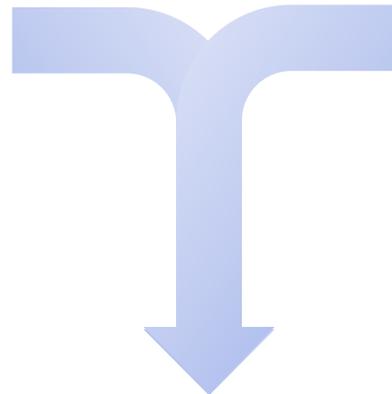
培った知識と技術によりUMNを満たすユニークな価値を提供することで、患者さんの Life-change を実現する

10-20年後の上市を目指す取り組み

革新的な低分子創薬技術開発（Axcelead社との提携）



- ✓ **創薬標的分子解析**
 - ・病態を模倣したスクリーニング技術、分子設計技術
- ✓ **多様な創薬モダリティ研究**
 - ・バイオ医薬品研究との融合
- ✓ **重点カテゴリーでの研究開発経験**
 - ・適切な医療ニーズの把握

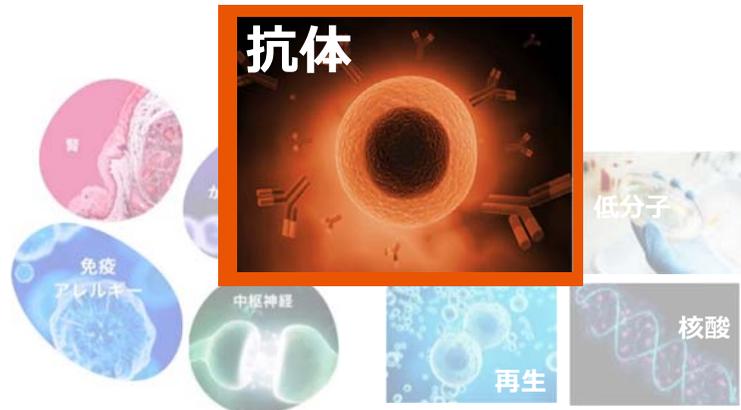


- ✓ **低分子創薬基盤**
 - ・国内屈指のケイパビリティ
- ✓ **豊富な創薬経験**
 - ・多様な専門性とノウハウ
- ✓ **膨大な創薬データ**
 - ・創薬の効率化を可能にする膨大なデータと解析力

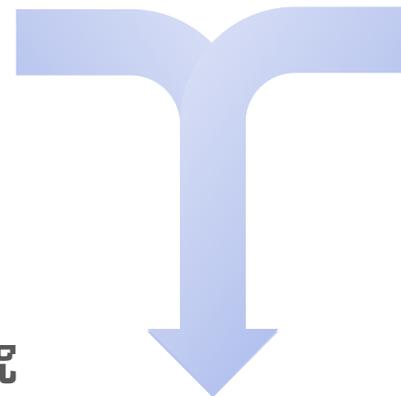
**Technology-driven創薬の強化と
画期的な医薬品創出に挑戦**

データ駆動型創薬の推進（InveniAI社との提携）

- InveniAI社：
 - AI・機械学習を活用した創薬技術を保有し、複数の製薬企業との協業実績あり
 - 協和キリン保有アセットの価値最大化のため、2018年に協業を開始
- 両社の提携範囲を拡大し、協和キリンが独自に開発した次世代抗体技術に適した創薬標的分子、および適応疾患探索を新たに開始



抗体技術を核とする多様な創薬モダリティ研究



AI、機械学習を活用した創薬技術

両社の強み技術を活用し、データサイエンスを
基軸とした「データ駆動型創薬」を加速

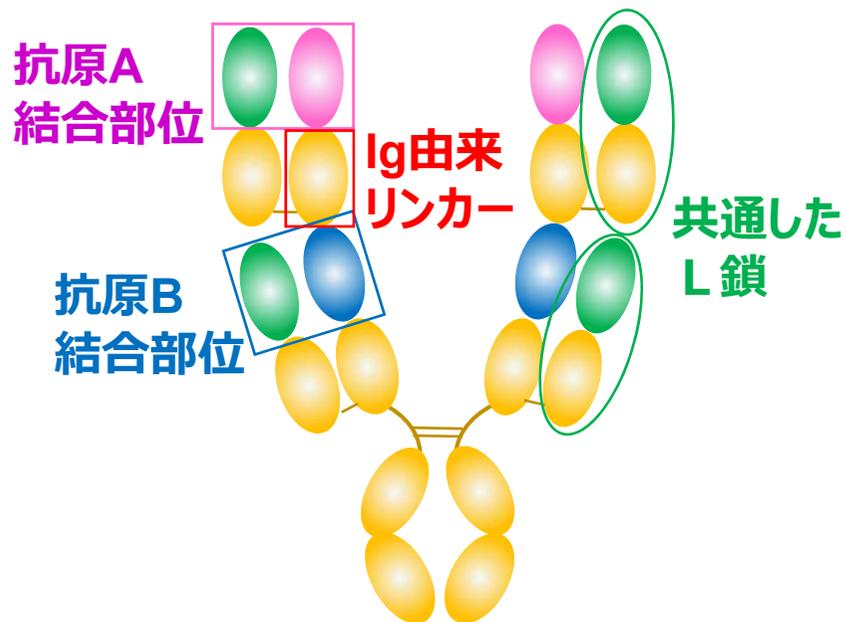
10年後の上市を目指す取り組み

自社創製バイスペシフィック抗体技術の応用

自社創製バイスペシフィック抗体技術

Key points

- 協和キリン独自のバイスペシフィック抗体技術を新規抗体医薬に活用
- 技術とバイオロジーを融合させたファーストインクラス薬剤を目指す

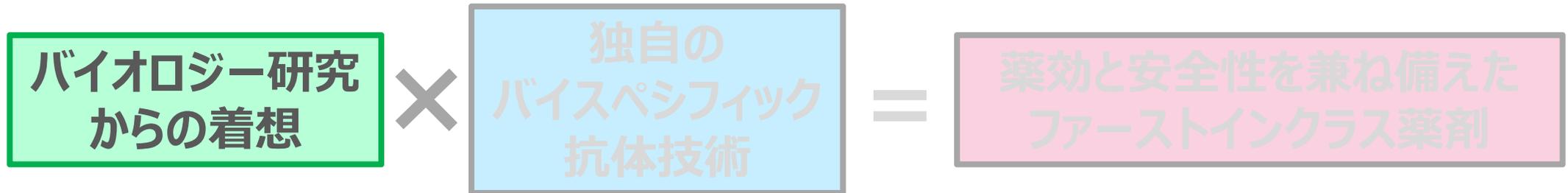


協和キリン独自の バイスペシフィック抗体技術 (例)

- Immunoglobulin (Ig)由来リンカー
およびL鎖共通フォーマットの選択
 - 天然配列へのこだわり*
 - ヒト抗体産生動物の応用*
- 野生型IgGと同等の汎用性
 - 高い生産性
 - 高い安定性
 - 低い抗原性
- 2価 x 2価結合による
特徴的なバイオロジー

* POTELLIGENT®、COMPLEGENT®技術、ヒト抗体産生動物研究から受け継がれる協和キリンの天然配列へのこだわり

フラッグシッププロジェクト



従来型抗体で狙うと・・・



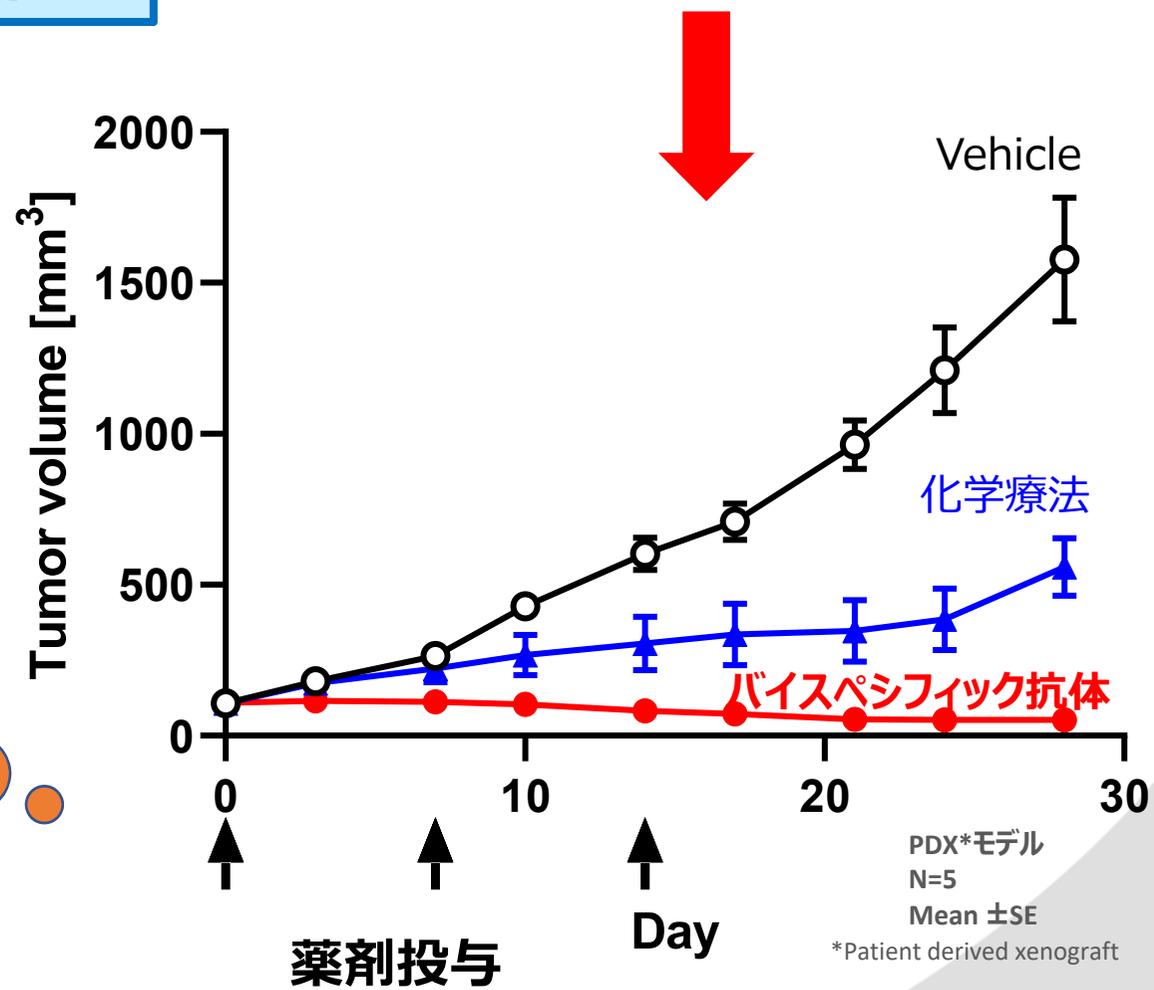
解決すべき従来型モダリティの限界

- 「全身性作用（安全性）さえクリアすれば」魅力的な薬効
- 「組織選択性さえあれば」魅力的な薬効
- 「細胞選択性さえあれば」魅力的な薬理作用

フラッグシッププロジェクト

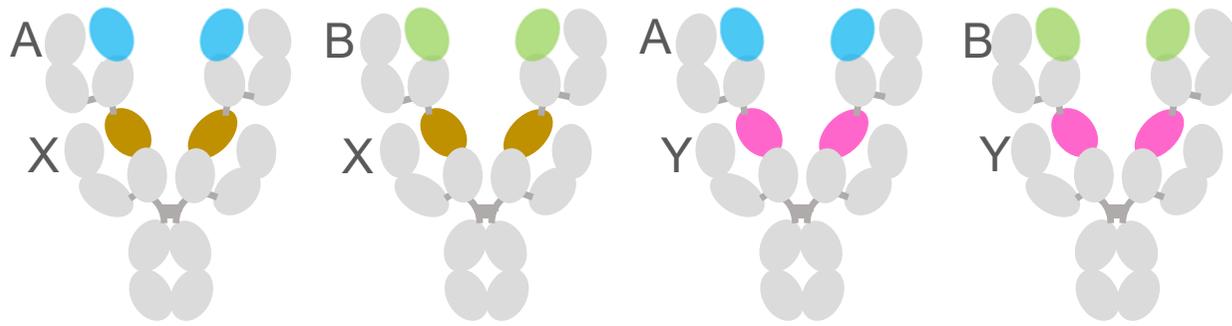


バイスペシフィック抗体技術により魅力的な薬効を安全に実現することに成功

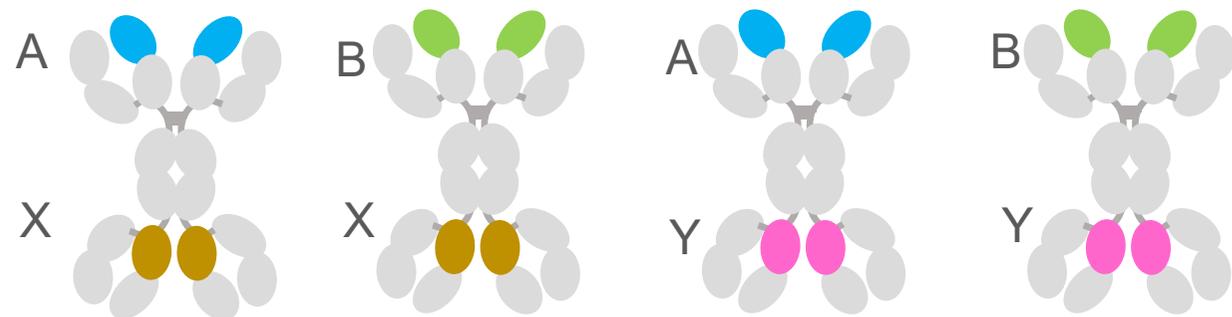


バイスペシフィック抗体プロジェクトの広がり

Type I



Type II



標的の組み合わせ
(A,B...) x (X, Y...)

×

形の選択
(Type I, II)

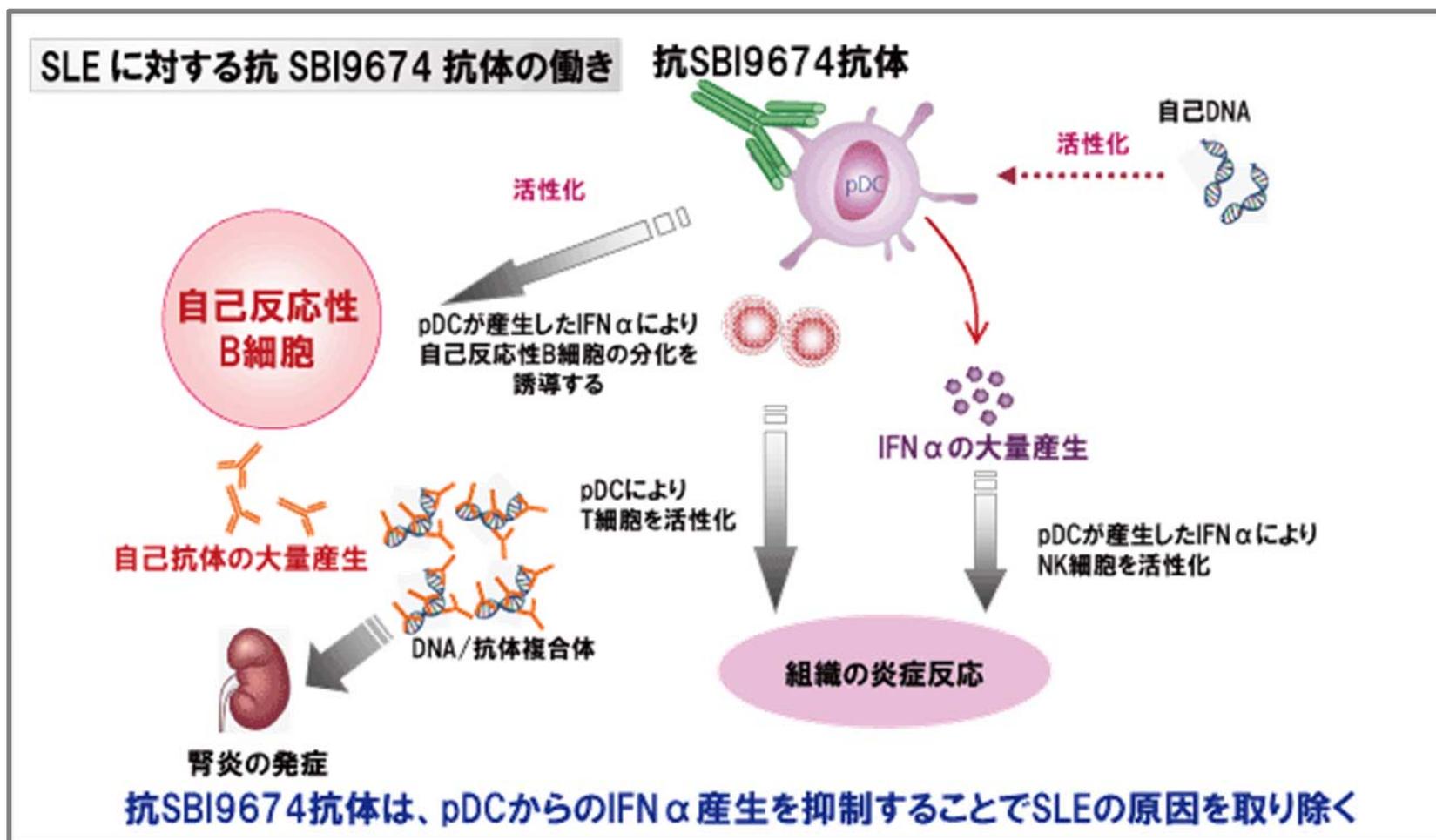
||

従来型モダリティの
限界を超える挑戦

協業を活用した創薬

2016年、自己免疫疾患治療薬「SBI-9674」について、SBI Biotech株式会社と全世界における開発・製造・販売等を行うための独占的ライセンス契約を締結

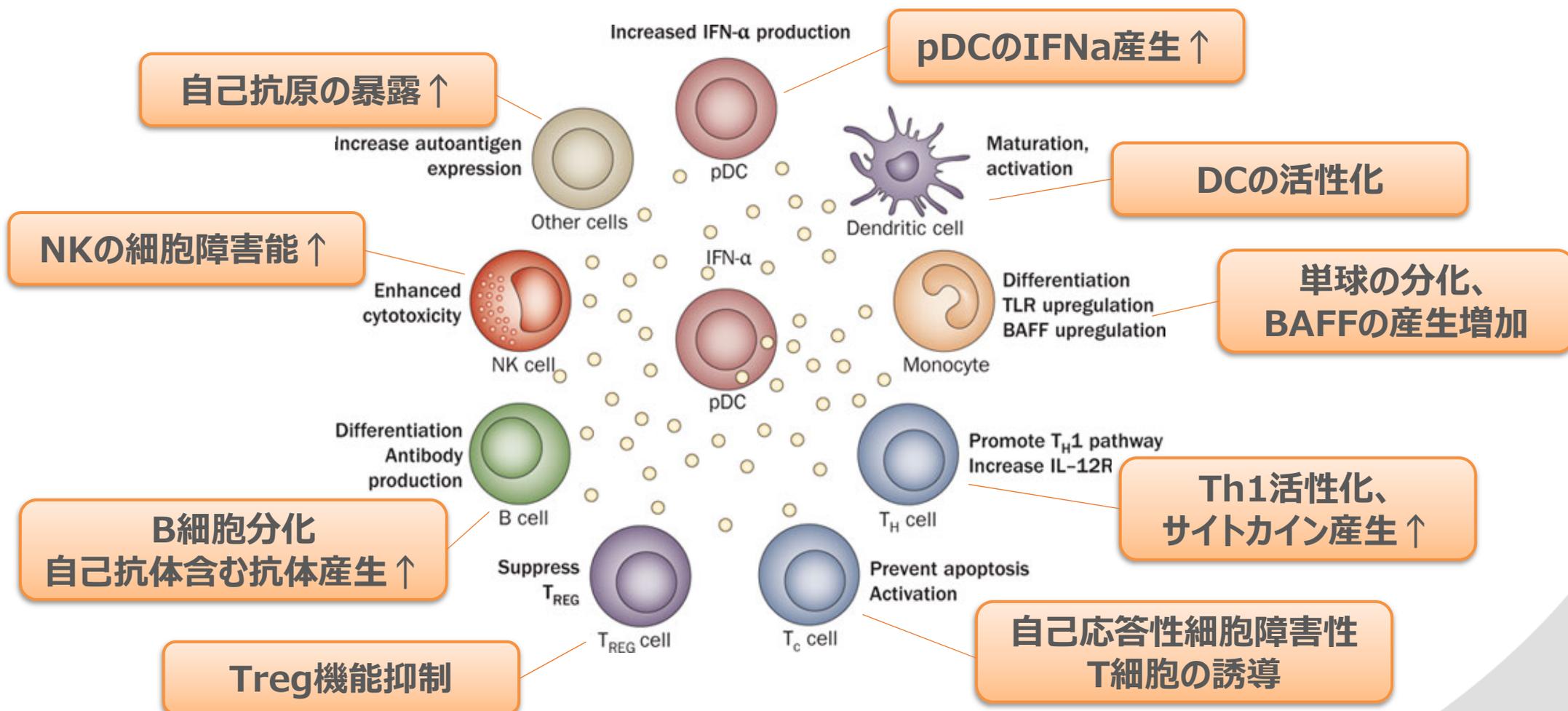
※pDC : Plasmacytoid dendritic cell (形質細胞様樹状細胞)



出典：SBI Biotech社ホームページ

(<https://www.sbibiotech.jp/business/pipeline/sbi9674.html>)

- pDCは種々の自己免疫疾患の原因となる1型インターフェロン（Type I IFN）の主な供給源として知られる
- pDCから産生されるType I IFNは多様なメカニズムで免疫機能を調整している（下図）



本年のACR (American College of Rheumatology) convergenceにて、 pDCを標的とした開発化合物 (Anti-BDCA2 mAb) の SLE/CLE患者を対象としたPh.2試験結果が報告された

ABSTRACT NUMBER: 0935 • ACR Convergence 2020

Efficacy and Safety Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind Trial of BIIB059, an Anti-Blood Dendritic Cell Antigen 2 Antibody, in SLE

Richard Furie¹, Ronald van Vollenhoven², Kenneth Kalunian³, Sandra Navarra⁴, Juanita Romero-Díaz⁵, Victoria Werth⁶, Xiaobi Huang⁷, Hua Carroll⁸, Adam Meyers⁷, Cristina Musselli⁷, Catherine Barbey⁹ and Nathalie Franchimont⁷, ¹Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, NY, ²Department of Rheumatology, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, Netherlands, ³University of California San Diego, La Jolla, CA, ⁴University of Santo Tomas, Manila, Philippines, ⁵Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico, ⁶University of Pennsylvania and the Michael J. Crescenz VA Medical Center, Philadelphia, PA, ⁷Biogen, Cambridge, MA, ⁸Biogen, Cambridge, ⁹Biogen, Baar, Switzerland

Background/Purpose: Type I interferons (IFN-I), inflammatory mediators principally produced by plasmacytoid dendritic cells (pDCs), components of the innate immune system, have been implicated in the...

ABSTRACT NUMBER: 0986 • ACR Convergence 2020

BIIB059, a Humanized Monoclonal Antibody Targeting Blood Dendritic Cell Antigen 2 on Plasmacytoid Dendritic Cells, Shows Dose-Related Efficacy in a Phase 2 Study in Participants with Active Cutaneous Lupus Erythematosus

Victoria Werth¹, Richard Furie², Juanita Romero-Díaz³, Sandra Navarra⁴, Kenneth Kalunian⁵, Ronald van Vollenhoven⁶, Filippa Nyberg⁷, Benjamin Kaffenberger⁸, Saira Sheikh⁹, Goran Radunovic¹⁰, Xiaobi Huang¹¹, Hua Carroll¹², Francois Gaudreault¹², Adam Meyers¹¹, Catherine Barbey¹³, Cristina Musselli¹¹ and Nathalie Franchimont¹¹, ¹University of Pennsylvania and the Michael J. Crescenz VA Medical Center, Philadelphia, PA, ²Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, NY, ³Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico, ⁴University of Santo Tomas, Manila, Philippines, ⁵University of California San Diego, La Jolla, CA, ⁶Department of Rheumatology, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, Netherlands, ⁷Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, ⁸Ohio State University, Columbus, OH, ⁹Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, ¹⁰Institute of Rheumatology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, ¹¹Biogen, Cambridge, MA, ¹²Biogen, Cambridge, ¹³Biogen, Baar, Switzerland

Background/Purpose: No approved targeted therapies have been developed for cutaneous lupus erythematosus (CLE), a disfiguring autoimmune disease that severely impairs quality of life.1 BIIB059 is...

出典 : ACR convergence 2020 Abstract



- ✓ pDCがSLE/CLEを含む自己免疫疾患の病態形成に関与している
- ✓ pDCを標的とした治療薬に対する期待感が高まっている

数年後の上市を目指す取り組み

ME-401

ME-401 : B細胞悪性腫瘍を対象としたフェーズ1b試験の結果

ASCO 2020

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02914938



■ 治療 : 間歇投与法によるME-401単剤またはリツキシマブとの併用療法



■ 全奏効率および有害事象

Diagnosis	No. Evaluable Patients	ORR n (%)	Adverse Event of Special Interest (AESI)	Grade ≥ 3			
FL By treatment group	36	30 (83%)	Diarrhea or colitis				
			Diarrhea	2 (3.5%)			
			Colitis	2 (3.5%)			
Combo with rituximab	17	13 (76%)	Rash, all types	1 (1.8%)			
	19	17 (89%)	ALT/AST elevation	1 (1.8%)			
CLL/SLL By treatment group	9	8 (89%)	Stomatitis	0			
			ME-401 monotherapy	3	3 (100%)	Pneumonia/Infectious pneumonitis	0*
			ME-401 + rituximab	6	5 (83%)	Non-Infectious pneumonitis	1 (1.8%)

間歇投与法により、高い奏効率及び概ね良好な忍容性を示した

* 1 patient with grade 5 COVID-19 pneumonia in Cycle 15.

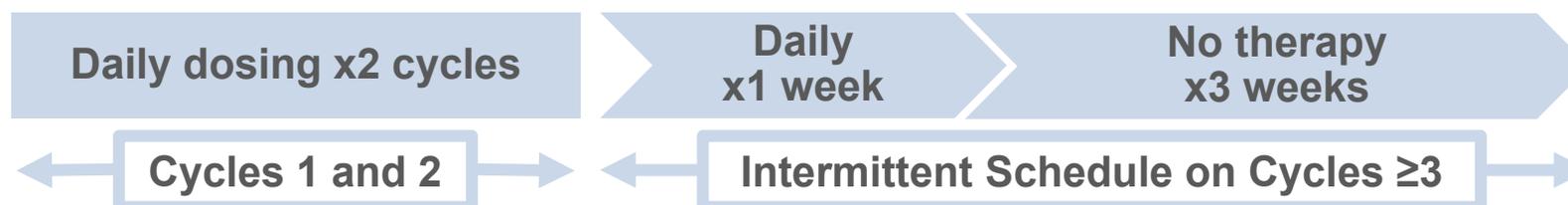
1 cycle: 28 days, ORR: 全奏効率, FL: 濾胞性リンパ腫, CLL/SLL:慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

ME-401：再発/難治性の濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫患者を対象としたフェーズ2 TIDAL*試験

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03768505



- 被験者：少なくとも2回の全身治療を受けた再発/難治性の濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫患者
- 治療：ME-401 間歇投与法による単剤療法



- 目標症例数：180例
- 治験実施国：米国、欧州、オセアニア、韓国、台湾
- 主要評価項目：全奏効率
- 米国での迅速承認のための主要な根拠資料として、米国食品医薬品局へ提出予定

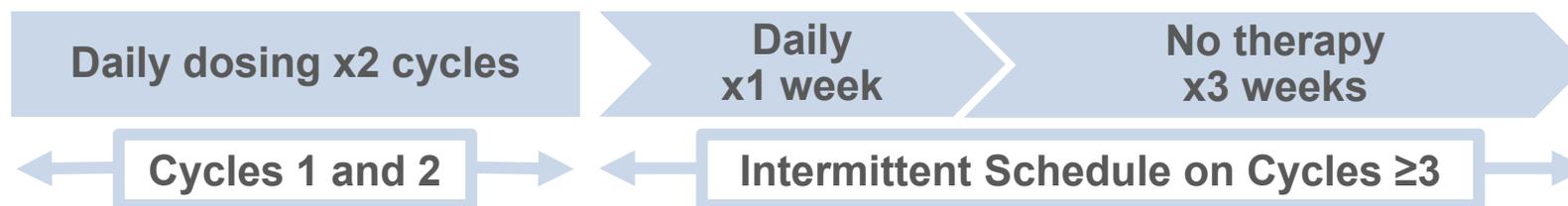
* TIDAL (Trials of PI3K DeltA in Non-Hodgkin's Lymphoma)

ME-401：再発/難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたフェーズ2 K02試験

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04533581



- 被験者：少なくとも2回の全身治療を受けた再発/難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫*
- 治療：ME-401 間歇投与法による単剤療法

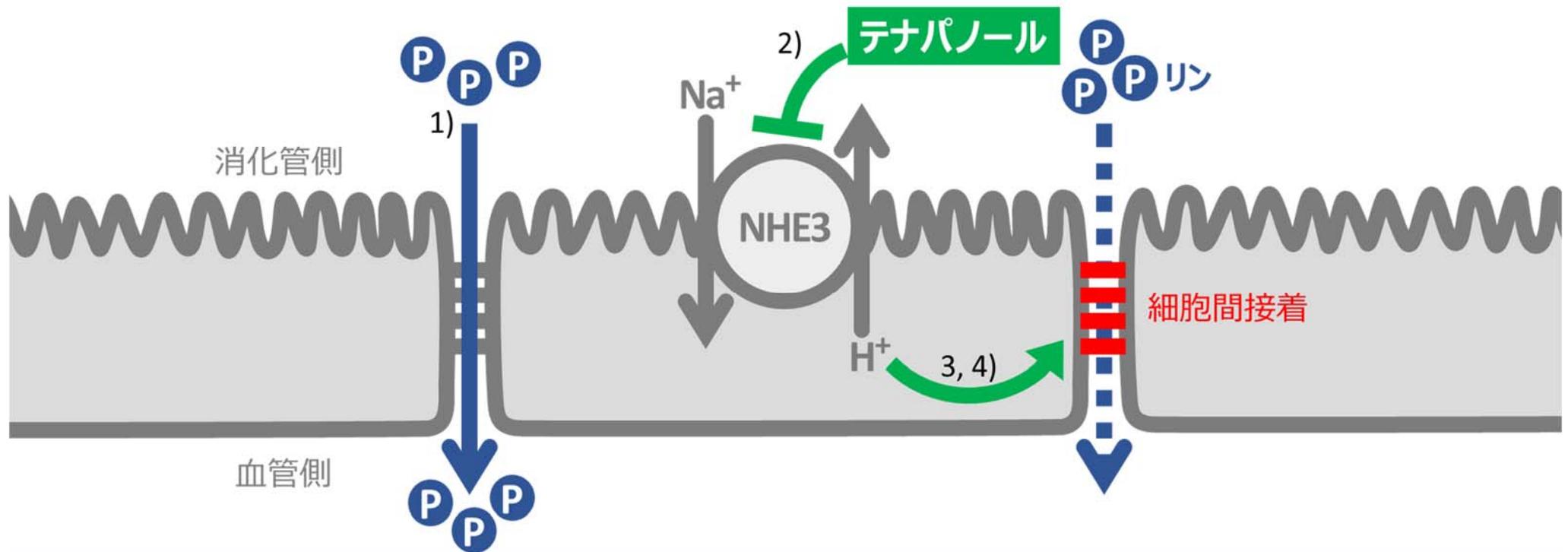


- 目標症例数：60例
- 治験実施国：日本
- 主要評価項目：全奏効率
- 本臨床試験の終了後、本剤の販売承認申請に関する検討を行う予定

*小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症を除く

KHK7791

KHK7791 (tenapanor)



作用機序 (仮説)

1. リンの主な吸収経路は細胞膜間の受動輸送
2. テナパノールがNHE3を阻害し、ナトリウム (Na^+) の吸収を抑制する
3. 同時に、細胞内のプロトン (H^+) 濃度が上昇する
4. 細胞内プロトン上昇が消化管のリン吸収を制御する細胞間接着を強固にし、リンの取り込みを抑制する

特徴

- ✓ これまでのリン吸着剤とは異なる、新しい作用機序を持つファーストインクラスのリン吸収阻害剤

Ph.2試験デザイン概要（単剤、リン吸着薬併用、切り替え）

ASN
発表

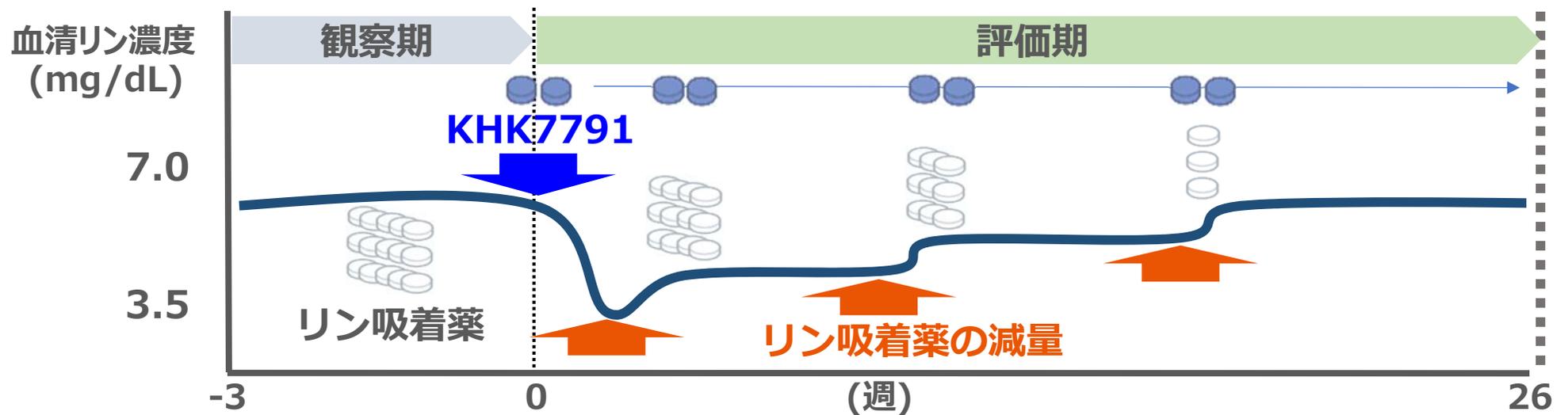
<p>単剤 (用量反応)</p>		<p>目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 単剤で高リン血症治療が可能であることの説明 ✓ 新規に高リン血症治療を開始する患者に対して、本剤を使用することの妥当性の説明
<p>リン吸着薬併用</p>		<p>目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 既存薬では達成できないアンメットニーズの充足 ✓ 既存薬との併用による効果の確認
<p>切り替え</p>		<p>目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 服薬負荷が小さいという特徴を生かした、既存薬から切り替えるメリットの説明 ✓ 服薬負荷の減少を定量的に示す

EDTA
発表

KHK7791 : Ph2試験 (リン吸着薬からの切替え試験) デザイン

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03831607

■ 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした非盲検単群リン吸着薬切替え試験



■ 主要評価項目 : 26週時点のリン吸着薬およびKHK7791の総錠数が、ベースラインから30%低下した被験者の割合

KHK7791 : Ph2試験 (リン吸着薬からの切替え試験) 結果

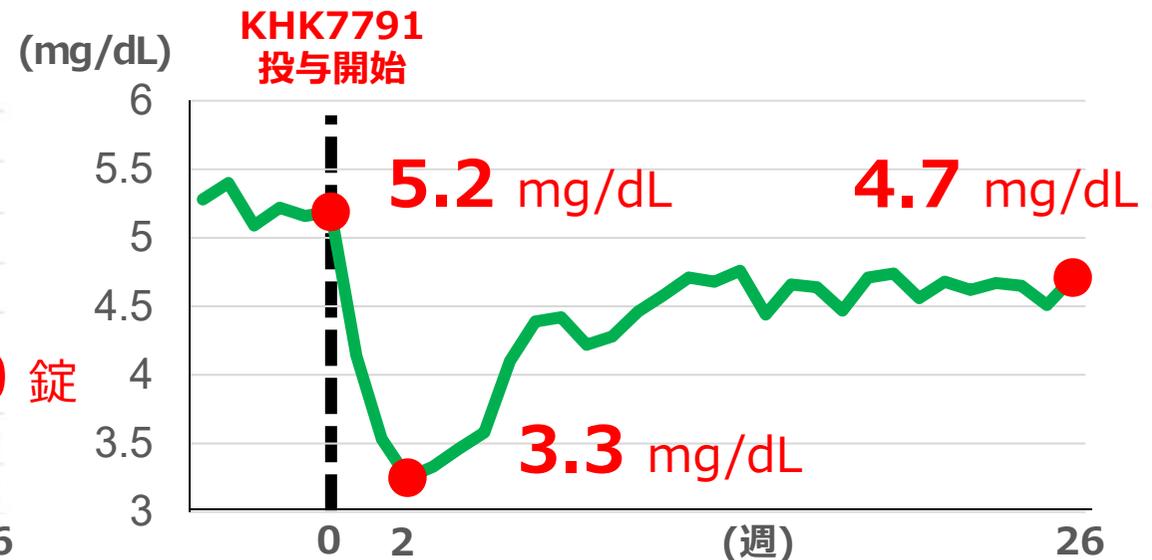
■ 主要評価項目

	達成率	P value [95%信頼区間]
30% 減少	71.6% (48/67)	<0.001 [59.3, 82.0]

■ 1人あたりのリン吸着薬1日処方錠数



■ 血清リン濃度の推移

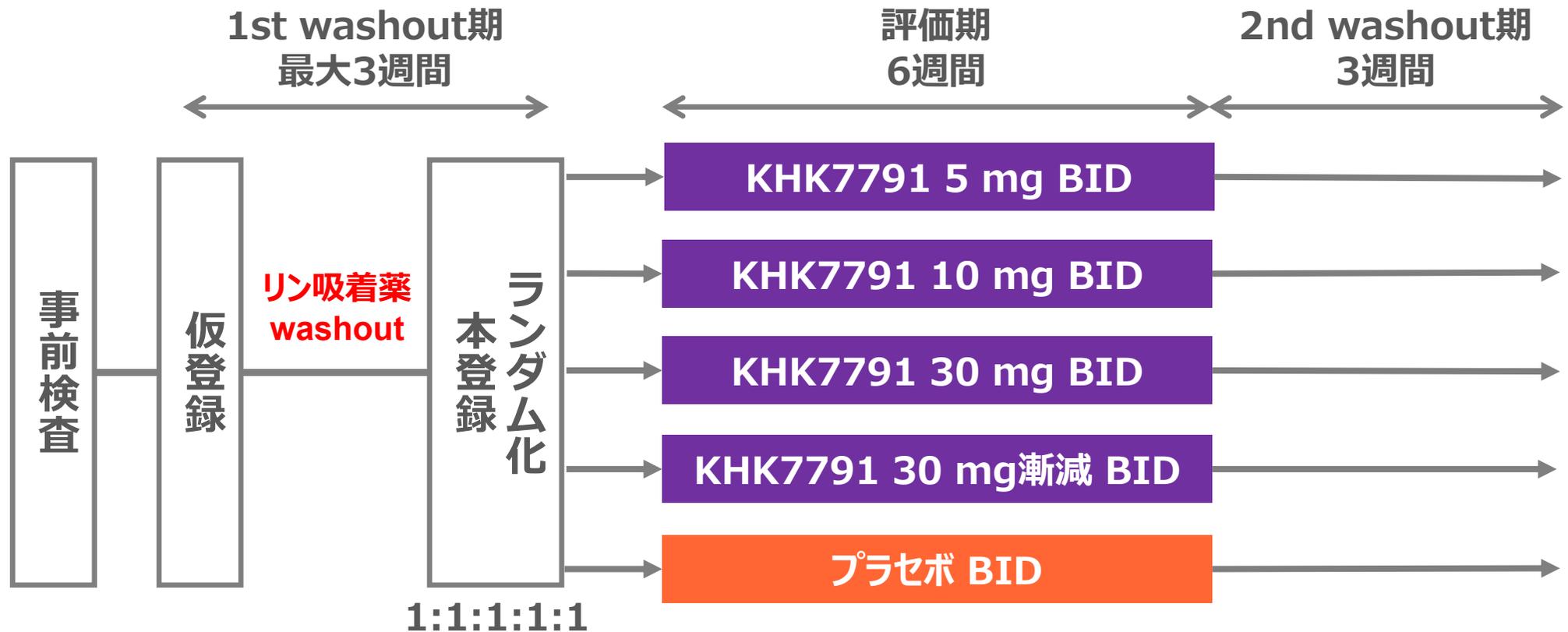


約7割の被験者において、ベースライン時と比べてリン吸着薬の服薬錠数が30%以上減少した

KHK7791 : Ph2試験 (単剤用量反応性試験) デザイン

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03864458

- 血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第Ⅱ相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験



登録基準

(仮登録) 血清リン濃度 : 3.5-6.0 mg/dL

(本登録) 血清リン濃度 : 6.0-9.9 mg/dLかつ事前検査時から1.0 mg/dL以上増加

- ◆施設数 : 31施設
- ◆目標登録被験者 : 200名

- 主要評価項目 : 投与開始6週後の血清リン濃度の投与開始前値に対する変化量

KHK7791 : Ph2試験 (単剤用量反応性試験) 結果

■ 主要評価項目

		プラセボ N=41	KHK7791 5 mg N=42	KHK7791 10 mg N=41	KHK7791 30 mg N=42	KHK7791 30 mg漸減 N=41
Week 6 血清リン濃度変化量 (mg/dL)	Mean±SD	0.6±1.6	-0.9±1.7	-1.4±1.5	-1.9±1.2	-2.0±1.1
	Median	0.4	-1.0	-1.5	-2.1	-2.0
	Difference	-	-1.6	-2.0	-2.6	-2.6
	95% CI	-	[-2.3,-0.9]	[-2.7,-1.3]	[-3.2,-2.0]	[-3.2,-2.0]
	p-value	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

■ 副作用、中止例

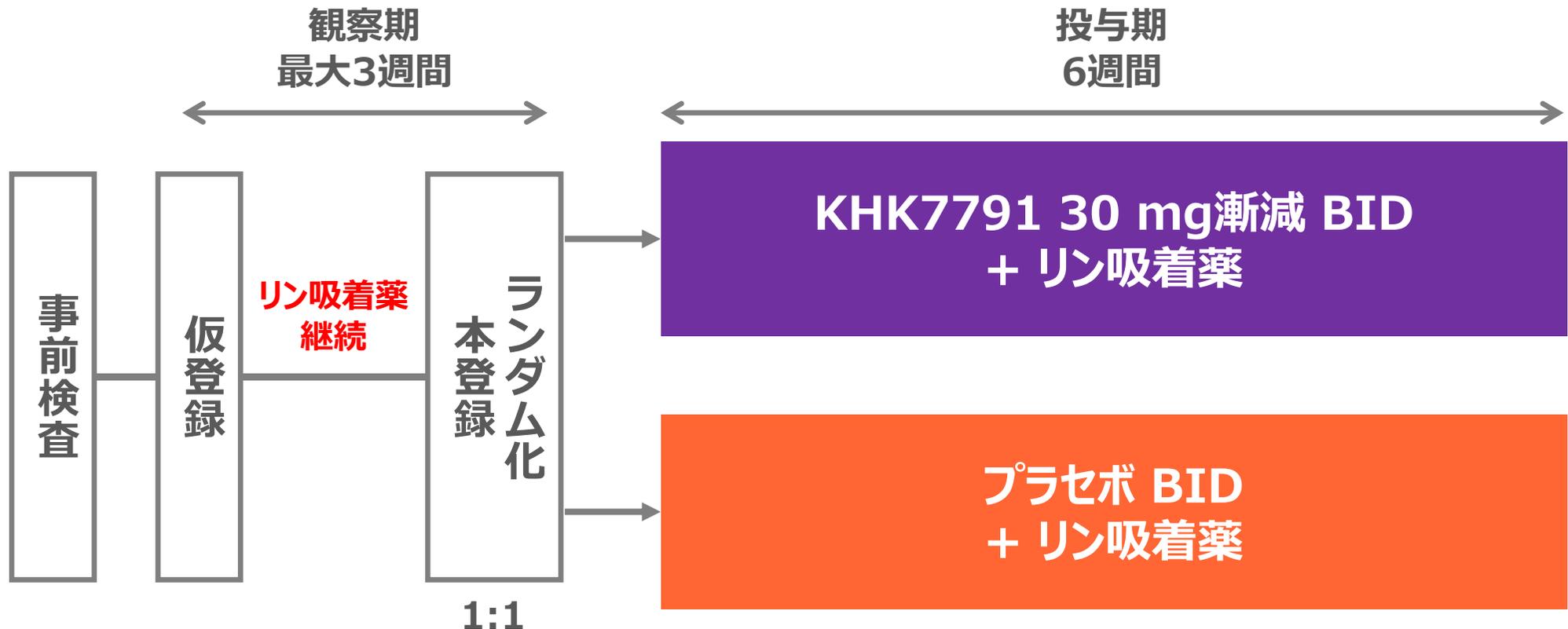
		プラセボ N=41		KHK7791 5 mg N=42		KHK7791 10 mg N=41		KHK7791 30 mg N=42		KHK7791 30 mg漸減 N=41	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
副作用		7	(17.1)	22	(52.4)	28	(68.3)	32	(76.2)	28	(68.3)
[胃腸障害]		5	(12.2)	22	(52.4)	28	(68.3)	32	(76.2)	28	(68.3)
下痢		4	(9.8)	21	(50.0)	27	(65.9)	32	(76.2)	27	(65.9)
下痢 重症度	軽度	4		21		25		28		24	
	中等度	0		0		2		4		3	
	重度	0		0		0		0		0	

**KHK7791はプラセボに対して有意な血清リン濃度低下作用を示し、
用量依存的に血清リン濃度を低下させた**

KHK7791 : Ph2試験 (リン吸着薬との併用試験) デザイン

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03864445

- 血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第Ⅱ相二重盲検ランダム化プラセボ対照リン吸着薬併用試験



登録基準
 (仮登録、本登録) 血清リン濃度 : 6.1-9.9 mg/dL

◆施設数 : 9施設
 ◆目標登録被験者 : 40名

- 主要評価項目 : 投与開始6週後の血清リン濃度の投与開始前値に対する変化量

KHK7791 : Ph2試験 (リン吸着薬との併用試験) 結果

■ 主要評価項目、血清リン濃度ガイドライン達成率 (3.5~6.0 mg/dL)

		プラセボ N=24	KHK7791 N=23
Week 6 血清リン濃度変化量 (mg/dL)	Mean±SD	0.1±1.5	-2.0±1.2
	Median	-0.2	-2.1
	Difference	-	-2.1
	95% CI	-	[-2.9,-1.3]
	p-value	-	<0.001
Week 6 血清リン濃度ガイドライン達成率	% (n/N)	37.5 (9/24)	87.0 (20/23)

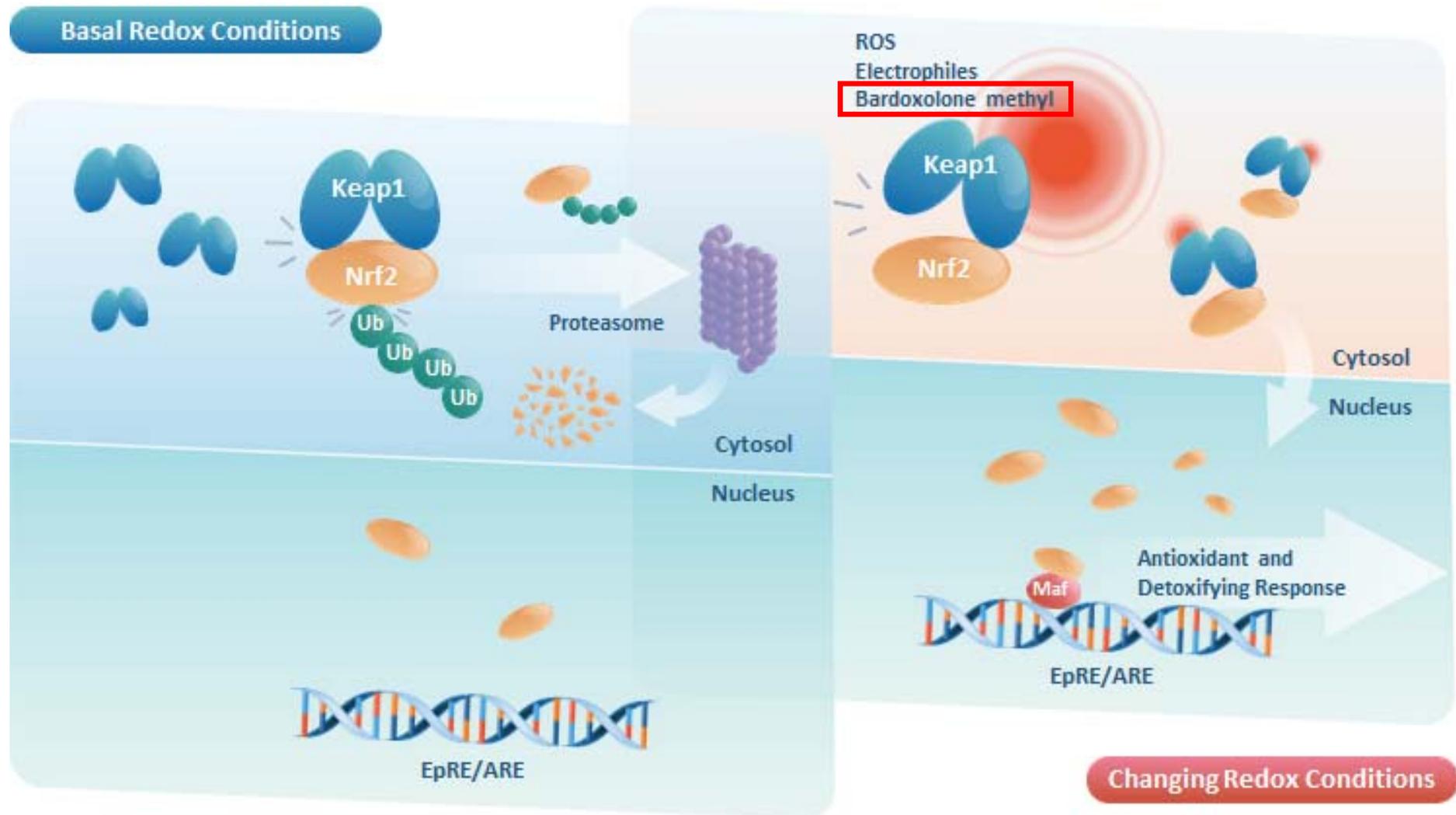
■ 副作用、中止例

		プラセボ N=24		KHK7791 N=23	
		N	%	N	%
副作用		2	(8.3)	16	(69.6)
[胃腸障害]		2	(8.3)	16	(69.6)
下痢		2	(8.3)	15	(65.2)
下痢 重症度	軽度	2		8	
	中等度	0		7	
	重度	0		0	

**KHK7791の上乗せ投与により、プラセボに対する
有意な血清リン濃度低下作用が示された**

RTA 402

RTA 402 (Bardoxolone methyl)



Kanda H and Yamawaki K, Clinical and Experimental Nephrology 24:857–864, 2020

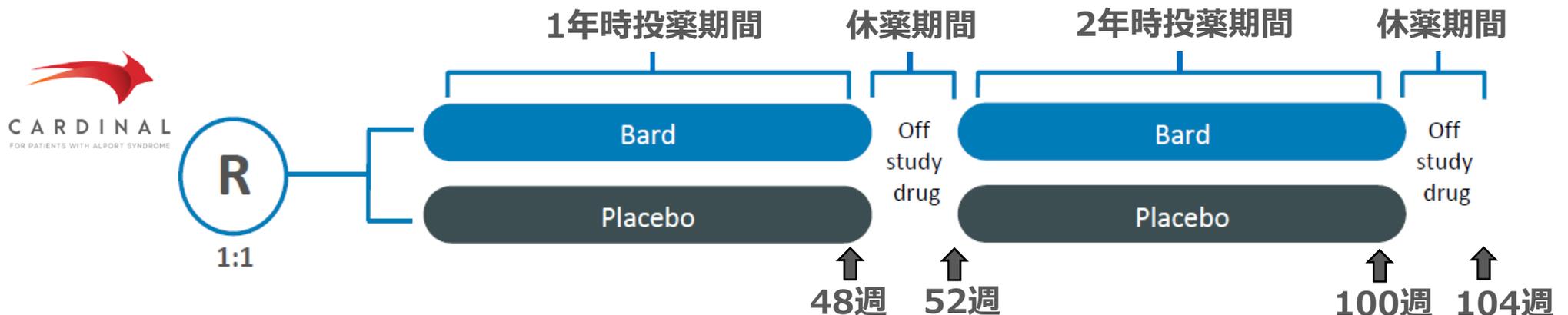
RTA 402 (Bardoxolone methyl) は酸化ストレス応答系である Keap1/Nrf2経路を活性化させる。

RTA 402 : アルポート症候群患者を対象としたCARDINAL Ph.3について

アルポート症候群とは？

IV型コラーゲンα3、α4、α5鎖のいずれかの遺伝子変異に起因する腎症で、本邦では指定難病及び小児慢性特定疾病に認定。重症例では10代後半から20代前半に末期腎不全に進行することが報告されている。現時点でアルポート症候群を効能・効果として承認されている治療法は存在しない。

- 被験者数 : 157例（プラセボ80例、実薬77例）
- 対象患者 : 12~70歳、eGFR 30~90 mL/min/1.73m²
- 主要評価項目（有効性） : 投与48週及び100週時点でのeGFR変化量
- 重要な副次評価項目 : 投与52週及び104週時点でのeGFR変化量（4週間の休薬期間後）
- 実施地域 : 米国、日本、欧州、豪州

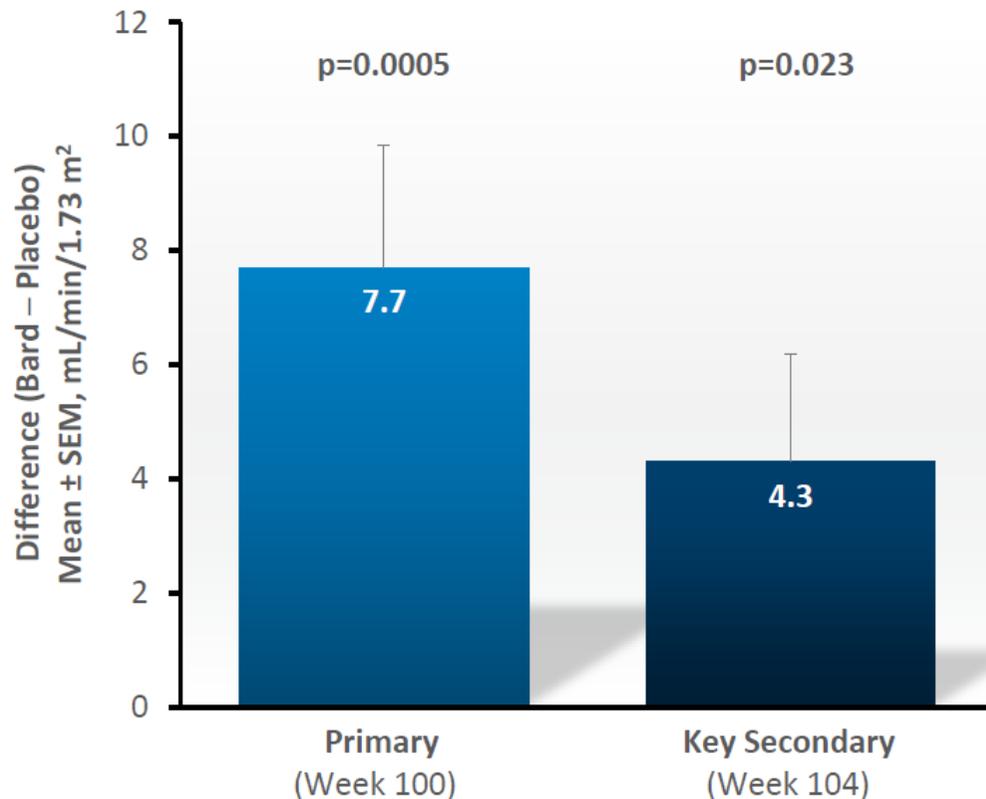


2年の試験期間が完了。本年11月9日、Reata社より、2年時における結果が発表された。

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019185>
https://www.reatapharma.com/wp-content/uploads/2019/11/20191112_RETA_YEAR_ONE_TOPLINE_RESULTS_FROM_PIVOTAL_CARDINAL_STUDY_Mgmt_Call.pdf
https://www.reatapharma.com/wp-content/uploads/2020/11/Reata_Third_Quarter_2020_Earnings_Call_Deck.pdf

1年時結果は昨年11月のReata社3Q決算説明内で公表済。
 主要評価項目・重要な副次評価項目いずれも達成。

RTA 402 : アルポート症候群患者を対象としたCARDINAL Ph.3について



Mean ± SEM eGFR Change (mL/min/1.73 m²)

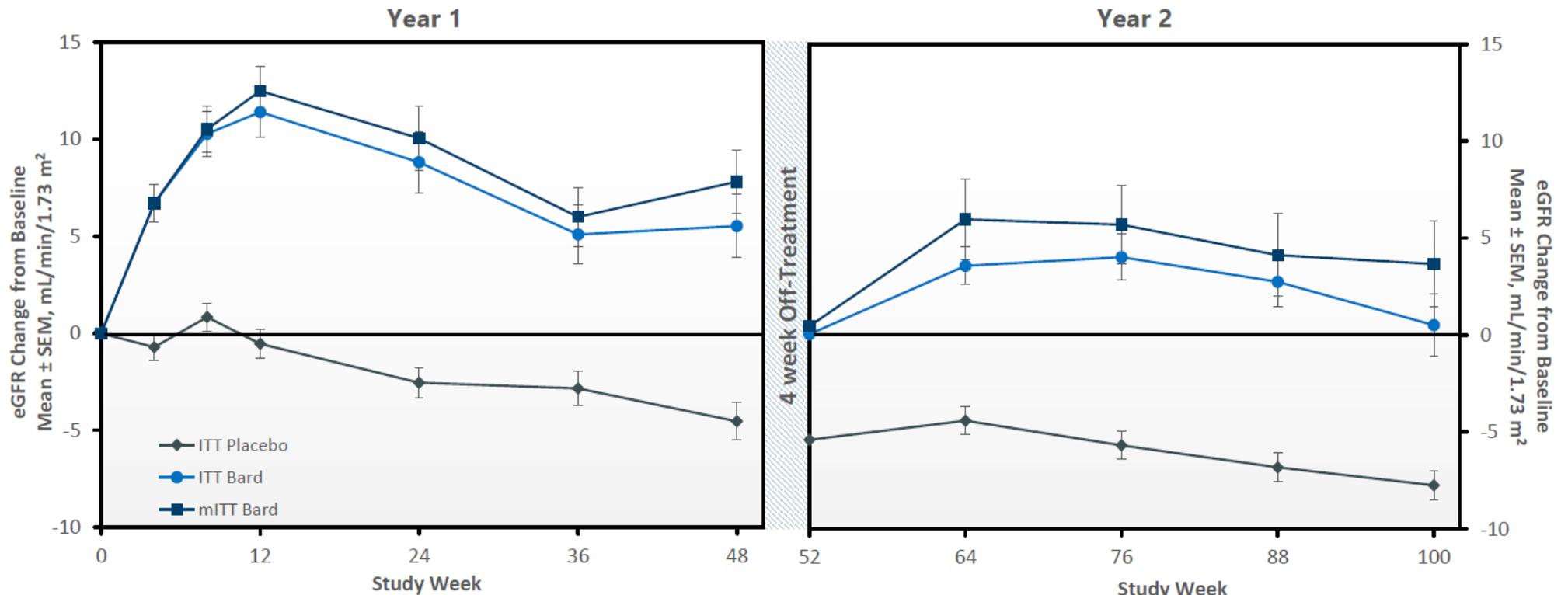
Endpoint	Placebo	Bard	Difference (Bard - Placebo)
Primary (ITT)	-8.5 ± 1.5	-0.8 ± 1.6	7.7 ± 2.1 (p=0.0005)
Primary (mITT)	-9.6 ± 1.5	1.7 ± 1.6	11.3 ± 2.2 (p<0.0001)
Key Secondary (ITT)	-8.8 ± 1.4	-4.5 ± 1.4	4.3 ± 1.9 (p=0.023)

ITT : Intent to treat

mITT : modified-ITT、投薬が中止された時点以降のeGFR値を除外した解析

**有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目、いずれも達成。
安全性プロファイルについても良好な結果であった。**

RTA 402 : アルポート症候群患者を対象としたCARDINAL Ph.3について



	0	12	24	36	48	52	64	76	88	100
Placebo ITT (n)	80	80	79	75	71	68	70	71	72	73
Bard ITT (n)	77	74	69	65	66	66	63	61	62	65
Bard mITT (n)	77	69	62	60	57	57	56	53	51	48

RTA 402群におけるeGFRへの作用は試験期間を通じて確認された

今回の結果に基づき、KKCもアルポート症候群の適応に関する国内製造販売承認申請を進める予定

まとめ

まとめ（1）：R&Dにおける新たな価値創造への挑戦

協和キリンのユニークな価値を創出する機会を拡大する施策

- 社内活動 + 協業によるイノベーションの創出と取り込み

Axcelead、InveniAI、SBIバイオテック

次世代抗体技術、核酸医薬、低分子創薬、再生医療

- 次期製品候補（グローバル品ほか）の育成

KHK4083、KW-6356、ME-401、RTA 402、KHK7791…

技術戦略

次世代の抗体技術や多様なモダリティを駆使して、画期的な新薬を支えるプラットフォームを築く

疾患戦略

培った知識と技術によりUMNを満たすユニークな価値を提供することで、患者さんの Life-change を実現する

まとめ（２）：R&Dにおける新たな価値創造への挑戦

R&D spirits



Q&A セッション

ありがとうございました。

協和キリン株式会社

 **KYOWA KIRIN**

Kyowa KIRIN