



協和キリン株式会社

R&D Day

2020 年 12 月 10 日

概要

[名称] R&D Day

[日程] 2020 年 12 月 10 日

[登壇者] 執行役員 研究開発本部長 鳥居 義史
研究開発本部 研究機能ユニット長 兼 フェロー 小池 正道

登壇

司会：ただ今より、協和キリン株式会社の R&D Day を開催いたします。

本日は弊社執行役員、研究開発本部長、鳥居義史より、前半では中長期的な創薬を見据えた提携案件と、非臨床段階のテーマについてご紹介させていただきます。後半では臨床段階のプロジェクトのうち、直近に進捗があったものを取り上げて説明させていただきます。

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。

2 枚目のスライドは、将来の見通しに関する注意事項です。本日の説明において将来の見通しにかかわる内容につきましては、様々な不確実性が含まれる点をご承知おきください。

それでは、プレゼンテーションに移らせていただきます。鳥居さん、お願いします。

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

鳥居：皆様、おはようございます。研究開発本部長の鳥居です。本日はご多用の中、協和キリンの R&D Day に参加いただきまして、誠にありがとうございます。

こちらが本日のアジェンダとなります。

まず、イントロダクションとしまして、協和キリンの R&D の取り組みの概要についてご説明いたします。

その後、トピックスとして、各種の取り組みを上市までに必要な期間を基準に、10 から 20 年後、10 年後、そして数年後という三つのパートに分けてまして、それぞれについて最新のトピックスをご紹介します。

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

はじめに、協和キリンの R&D 活動における考え方について、簡単にご説明いたします。

当社は直近の 5 年間に於いて、三つの自社創薬製品が欧米を含むグローバル市場入りを果たし、グローバルスペシャリティファーマとして第一歩を踏み出しました。

個性的な医薬品を育て上げた経験を今後も強みとして発展させるためには、独自の技術やユニークな視点を生かした、新たな価値創出への挑戦が必要です。

当社は技術と疾患という、二つの切り口で挑戦を続けています。前者の技術戦略では、次世代の抗体技術など、様々なモダリティを活用したプラットフォームを着実に築きます。また後者の疾患戦略は、疾患バイオロジーの知見と技術との融合により、アンメットニーズを満たして患者さんの人生を変える一翼を担うというものです。

これらの戦略を念頭に、社内に加えて社外との協業を積極的に活用する取り組みや、次期の製品候補を育成する取り組みを行っています。

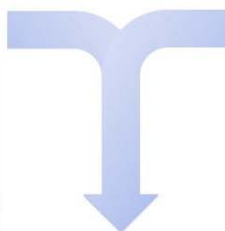
その中から、本日は二つの提携案件と、二つの初期開発テーマのコンセプトについて、概説いたします。またその後、三つの後期開発ステージのプロジェクトについても最新情報をご説明いたします。

革新的な低分子創薬技術開発（Axcelead社との提携）

KYOWA KIRIN

KYOWA KIRIN

- ✓ **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
- ✓ **重点カテゴリでの研究開発経験**
 - ・適切な医療ニーズの把握



AXCELEAD
Drug Discovery Partners

- ✓ **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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

7

それでは、ここから各トピックスについてご説明させていただきます。

はじめに 10 から 20 年後の上市を目指すという、本日紹介する中では最も長い期間のチャレンジとなる取り組みとして、二つの提携案件をご紹介します。

まず最初に、10 月 2 日にリリースいたしました、革新的な低分子創薬に関する技術開発を目的とした、Axcelead 社との提携についてお話しします。

近年、抗体などタンパク製剤、細胞医薬品の技術開発が進み、従来の低分子医薬品ではアプローチが難しい創薬標的や疾患に対する医薬品創出に各企業が力を入れている一方で、低分子医薬品には経口投与が可能であるなど他の創薬モダリティにはない利点も多く、さらなる技術革新が求められています。

今回、武田薬品の創薬プラットフォーム事業をスピンアウトして設立された Axcelead 社と提携することで、同社が有する国内トップクラスの低分子創薬基盤に加えて、武田薬品から継承した膨大な創薬データ、豊富な創薬経験を、協和キリンが有する創薬標的分子に関する様々な解析技術、バイオテクノロジーを基軸とした多様なモダリティ研究ノウハウ、そして、重点カテゴリでの研究開発を通じたアンメットメディカルニーズの設定と融合させることにより、革新的な低分子

創薬技術開発による Technology-driven な創薬スタイルの強化を図るとともに、画期的な医薬品創出に挑戦いたします。

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



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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

8

昨日 12 月 9 日にリリースいたしました、AI 創薬技術による新規標的探索に関する InveniAI 社との協業についてお話しします。

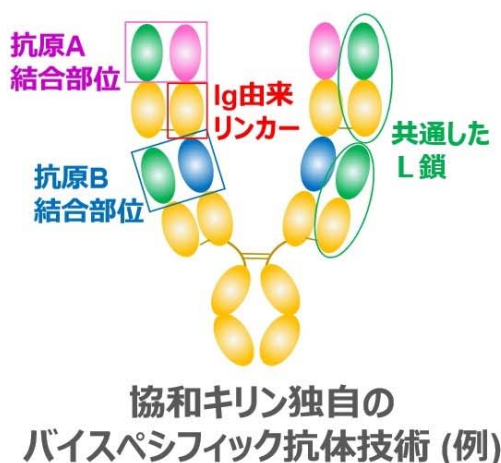
InveniAI 社は、AI およびマシンラーニングを活用した創薬技術を保有しており、海外大手を含めた複数の製薬企業との協業実績を有します。われわれは 2018 年より、協和キリンが既に保有している化合物や研究開発情報等のアセットの価値最大化を進めるべく、協業を進めてまいりました。

今回はこの協業範囲を拡大し、協和キリンが別途独自に開発した次世代抗体技術に適合する創薬標的分子、および適応疾患探索を新たに開始します。

これによりまして、これまで InveniAI 社と取り組んできた協和キリンの既存アセットの価値最大化を通じた新規パイプライン創出の取り組みに加え、今回新たに次世代抗体技術の応用研究の加速化にも協業範囲を拡大することによって、両社の強み、技術を融合させ、データサイエンスを基軸としたデータ駆動型創薬をさらに加速してまいります。

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



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

- 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

11

続きまして、10年後の上市を目指す取り組みとして、二つの非臨床テーマについてご紹介いたします。

一つ目は自社創製バイスペシフィック抗体技術を応用したテーマについてです。

このスライドでは、自社創製バイスペシフィック抗体技術の応用について、概要を説明いたします。

協和キリン独自のバイスペシフィック抗体を新規抗体医薬に活用し、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の薬剤の創製を目指して、研究開発を進めております。

左側の図は、協和キリン独自のバイスペシフィック抗体を模式的に示しております。

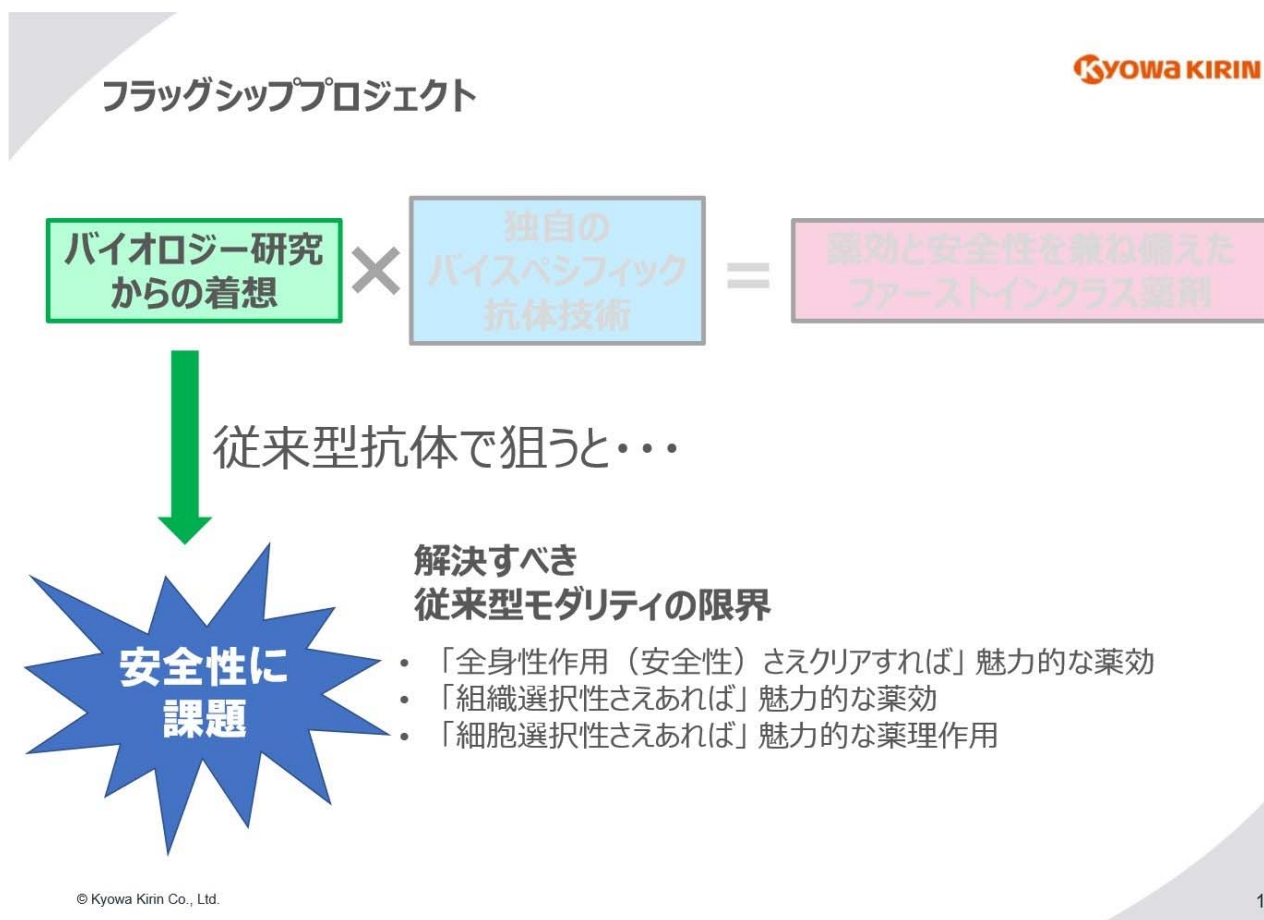
本抗体は二つの標的に対して、二つの認識部位を有しております。右側に本技術の特徴を3点、挙げさせていただきます。

一つ目は、天然のImmunoglobulin由来リンカーおよびL鎖共通フォーマットを選択していることが挙げられます。これは協和キリンが常にこだわりをもって取り組んでおります、天然配列の活用とヒト抗体産生動物の応用を継承するものです。

二つ目は、野生型抗体と同等の汎用性を有する点です。一つ目で説明いたしました特徴によりまして、高い生産性、高い安定性、低い抗原性を実現し、薬として使いやすいフォーマットであることが本技術の優位性の一つと考えております。

三つ目は、二つの抗原に2価プラス2価で結合することによって、特徴的なバイオロジーを獲得することができる点が挙げられます。

これらの特徴を有する、バイスペシフィック抗体技術を活用したテーマの一例を次にご紹介させていただきます。



このスライドと次のスライドで、フラッグシッププロジェクトの概要をご紹介させていただきます。

協和キリンの研究所における長年にわたるバイオロジー研究の中から、非常に魅力的な標的が見出されました。しかしながら、従来のタイプの抗体で狙うと、安全性に課題があることが明らかになりました。

全身性作用、安全性さえクリアできれば、組織選択性さえあれば、あるいは細胞選択性さえあれば魅力的な薬理作用や薬効が期待できるのですけれども、残念ながら、従来のモダリティで標的とするには限界がありました。

フラッグシッププロジェクト

KYOWA KIRIN

バイオロジー研究
からの着想

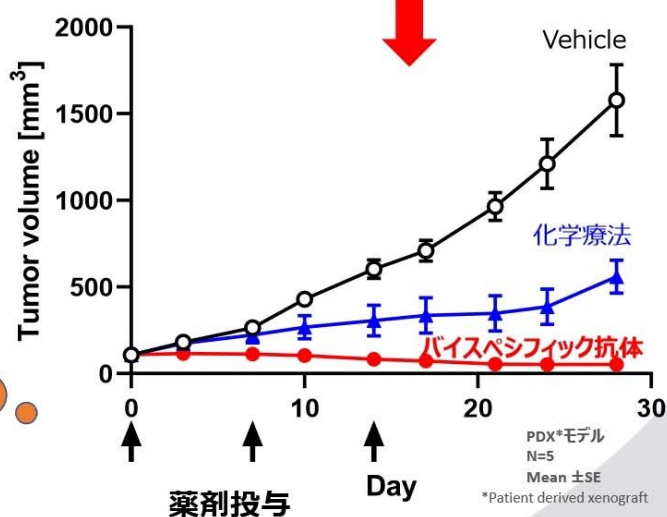
×

独自の
バイスペシフィック
抗体技術

=

薬効と安全性を兼ね備えた
ファーストインクラス薬剤

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



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

13

そこで、協和キリン独自のバイスペシフィック抗体技術を応用することで、この薬効と安全性を兼ね備えたファーストインクラス薬剤の創製に成功いたしました。

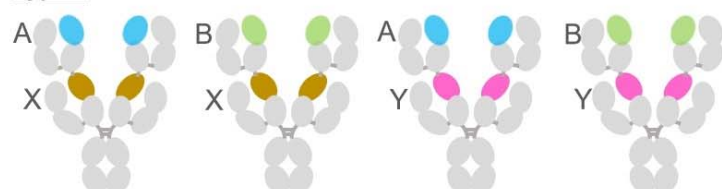
こちらの図に示しますとおり、患者様由来のがんを皮下に移植したマウスモデルにおきまして、本バイスペシフィック抗体は従来の化学療法よりも魅力的な薬効を示すことを確認しております。

さらに、カニクイザルを用いた毒性試験において、100 ミリグラムパーキログラムという高用量の投与においても、重篤な毒性が認められず、安全性が確認されております。

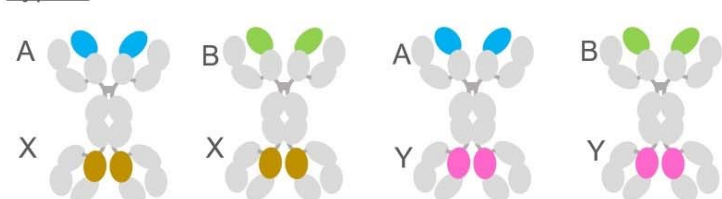
これらの結果から、バイスペシフィック抗体技術により、魅力的な薬効を安全に実現することに成功したと考えております。

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



標的の組合わせ
(A,B...) x (X, Y...)

×

形の選択
(Type I, II)

II

従来型モダリティの
限界を超える挑戦

ご紹介いたしましたフラッグシッププロジェクトに続きまして、これ以外にも本技術を応用したバイスペシフィック抗体プロジェクトを積極的に展開しております。

協和キリン独自のバイスペシフィック抗体技術は、模式図で示しております A、B、または X、Y といった標的の組合せや、タイプ 1、タイプ 2 といったかたちといたしますが、フレームです。この選択で多くのパターンのバイスペシフィック抗体を創製することが可能です。

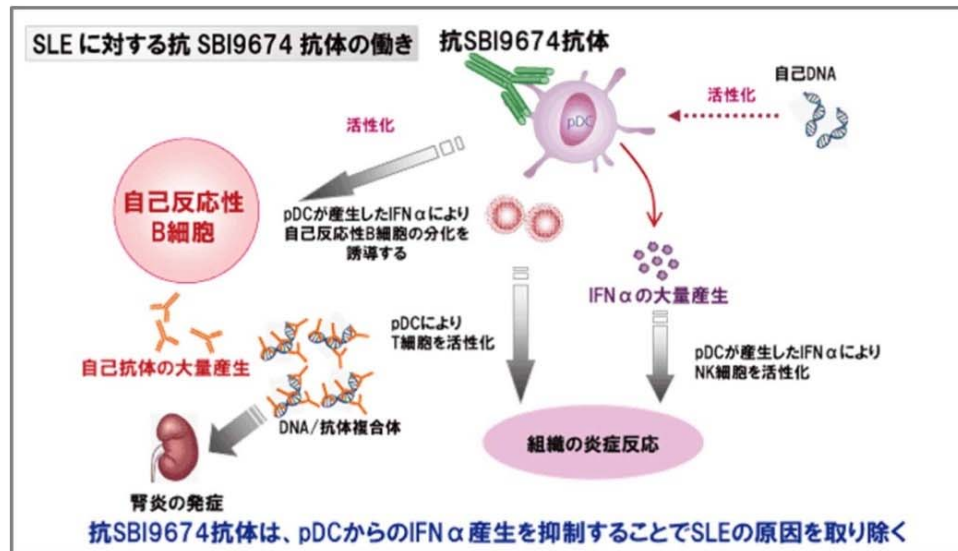
これらの組合せから、従来型モダリティでは達成できなかったライフチェンジングなバリューを有する特徴的な抗体の創製に挑戦しております。今後、数年の間に複数のプロジェクトの臨床試験を開始すべく、研究を進めていく予定です。

pDCを標的とした新規抗体（SBI Biotech社から導入）

KYOWA KIRIN

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)



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

出典：SBI Biotech社ホームページ

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

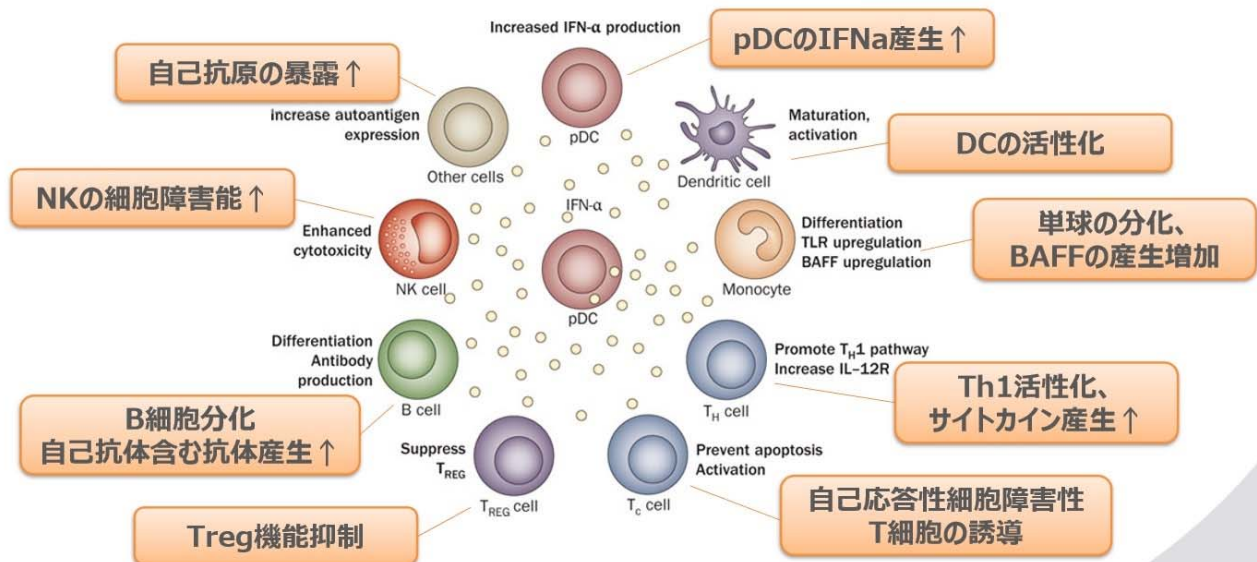
16

続きまして、他社との協業を活用した創薬として、免疫アレルギー領域の初期パイプラインの一例についてご紹介いたします。

2016年にSBIバイオテック社と、pDC、Plasmacytoid dendritic cellを標的とした抗体について、全世界における独占的ライセンス契約を締結しました。

協和キリンは、自己免疫疾患に対する治療薬の標的細胞としてこのpDCに注目していましたが、SBIバイオテック社が樹立したSBI9674抗体について、協和キリンの抗体医薬品に関する創薬モダリティおよび研究開発力を組み合わせることで、両社の強みを生かした創薬が期待できると考え、協業するに至りました。

- 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）



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

出典：Nat Rev Rheumatol. 2010

17

この pDC は、SLE をはじめとする様々な自己免疫疾患の原因となる、Type I インターフェロンの主たる産生細胞と考えられています。

こちらの図にお示ししますとおり、pDC から産生される Type I インターフェロンは、様々なメカニズムで免疫機能を活性化しています。

SLE におきましては、2011 年に B 細胞刺激因子阻害薬であるベリムマブが初めて生物学的製剤として承認されていますけれども、pDC は、B 細胞の活性化や BAFF の産生増強という生理機能の、さらに上流で働いていると考えられています。

今年の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-Diaz⁵, Victoria Werth⁶, Xiaobi Huang⁷, Hua Carroll⁸, Adam Meyers⁹, Cristina Musselli¹⁰, Catherine Barbey¹¹ and Nathalie Franchimont¹², 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, MA, 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-Diaz³, Sandra Navarra⁴, Kenneth Kalunian⁵, Ronald van Vollenhoven⁶, Filippa Nyberg⁷, Benjamin Kaffenberger⁸, Saira Sheikh⁹, Goran Radunovic¹⁰, Xiaobi Huang¹¹, Hua Carroll¹², Francois Gaudreault¹³, Adam Meyers¹⁴, Catherine Barbey¹⁵, Cristina Musselli¹⁶ and Nathalie Franchimont¹⁷, 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, MA, 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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

18

既にこの pDC を標的とした治療薬の開発が先行している事例をご紹介します。

今年 11 月に開催されたアメリカリウマチ学会におきまして、バイオジェンより pDC を標的とした開発化合物である抗 BDCA2 抗体を用いた、SLE と CLE の患者さんを対象としたフェーズ 2 試験の結果が報告されました。

本抗体が SLE と CLE の患者さんにおいてポジティブな結果を示したため、この pDC が SLE や CLE を含む自己免疫疾患の病態形成に関与していることが強く示唆されています。

また、Type I インターフェロンの経路の制御には、高用量のステロイドが必要であることが知られておりますので、この pDC を標的とした治療薬がステロイドの投与量を減量させる可能性など、その期待感が高まっています。

本日は当社の開発候補品について、詳細なお話はできませんけれども、当社の経験と技術の強みを最大限に活用して、十分なポテンシャルを持つパイプラインに仕上げていきたいと考えております。

以上が、非臨床段階の初期テーマに関するご紹介となります。

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

Kyowa KIRIN

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	36	30 (83%)	Diarrhea or colitis	
By treatment group			Diarrhea	2 (3.5%)
monotherapy	17	13 (76%)	Colitis	2 (3.5%)
Combo with rituximab	19	17 (89%)	Rash, all types	1 (1.8%)
CLL/SLL	9	8 (89%)	ALT/AST elevation	1 (1.8%)
By treatment group			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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

21

最後に、数年後の上市を目指す取り組みとして、三つの臨床プロジェクトに関するアップデートをご紹介します。

一つ目は ME-401 です。

今年の 6 月の ASCO で発表したフェーズ 1b 試験結果の振り返りと、現在進行中のフェーズ 2、TIDAL 試験および 10 月に開始しました国内フェーズ 2 試験のデザインについてご紹介いたします。

このスライドには、ME-401 のフェーズ 1b 試験の概要と結果を、改めてお示ししています。

本試験では、再発・難治性の B 細胞悪性腫瘍の患者さん、計 57 名を対象としまして、ME-401 単剤またはリツキシマブとの併用で、間歇投与を行いました。

投与方法は、スライドの上部にお示したとおりで、28 日間を 1 サイクルとして連日投与を 2 サイクル行った後、3 サイクル目からは 1 週間の連日投与と残り 3 週間の休薬からなる間歇投与を実施しました。

その結果、全奏効率、ORR は、再発・難治性の濾胞性リンパ腫、FL では 83%。慢性リンパ性白血病、CLL および小リンパ球性リンパ腫、SLL では 89%となりました。また、有害事象による中止例は 7%でした。

本試験によりまして、ME-401 の間歇投与法は、高い奏効率に加えまして、良好な忍容性を示すことが分かりました。

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

kyowa KIRIN

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)

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

22

こちらは現在実施中のフェーズ 2、TIDAL 試験の概要になります。

本試験では、2 回以上の全身治療歴のある再発・難治性の濾胞性リンパ腫、FL の患者さんを対象として、ME-401 単剤の間歇投与による治療効果を調べています。

濾胞性リンパ腫、FL の被験者さんに加えまして、辺縁帯リンパ腫、MZL と呼んでいますけれども、この MZL の患者さんでの治療効果を調べるコホートも最近、追加しております。

ME-401 の投与方法はフェーズ 1b と同様で、目標症例は濾胞性リンパ腫と辺縁帯リンパ腫を合わせて、180 名のグローバル試験となっております。主要評価項目は全奏効率、ORR です。

MEI Pharma が今年 3 月末にプレスリリースしたとおり、ME-401 は再発難治性の濾胞性リンパ腫の治療薬として FDA よりファーストトラックの指定を受けております。本フェーズ 2 試験のデータを FDA に提出することで、迅速承認、Accelerated approval を目指してまいります。

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
- 試験実施国：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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

23

このスライドは、10月2日に試験開始をリリースいたしました、現在、日本国内で実施中のフェーズ2試験、K02試験の概要になります。

本試験では、2回以上の全身治療歴のある再発・難治性の低悪性度B細胞性ノンホジキンリンフォーマの患者さんを対象としています。

具体的に言いますと、先ほど申し上げたFLの患者さんとMZLの患者さんと、あとはB細胞リンパ腫の中で分類できない、NOSと言っていますけれども、そういった患者さんを対象とした試験になります。

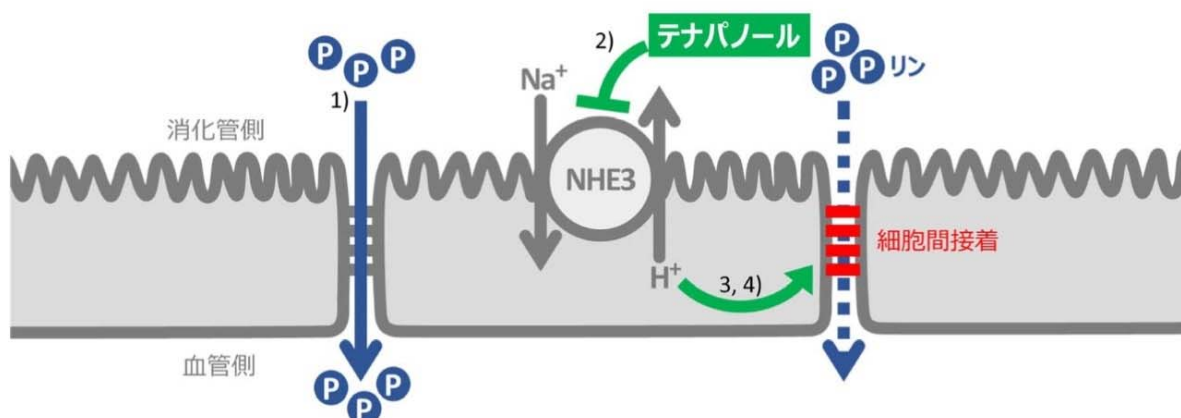
試験デザインは海外で実施中のTIDAL試験と同様で、目標症例数は60例、主要評価項目は全奏効率です。本フェーズ2試験のデータをもとに、日本国内での承認申請を目指します。

また、今後はME-401と他剤との併用を含めまして、様々なB細胞悪性腫瘍におけるME-401の有用性を広く評価するよう、開発を進めてまいります。

ME-401 に関するトピックスは以上になります。

KHK7791 (tenapanor)

Kyowa KIRIN



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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

二つ目は KHK7791 になります。

6 月および 10 月の学会で発表した、三つのフェーズ 2 試験の結果について、主要なデータをご紹介します。

はじめに、2017 年 11 月に米国の Ardelyx 社より導入しました、テナパノールのメカニズムについて、簡単にご紹介いたします。

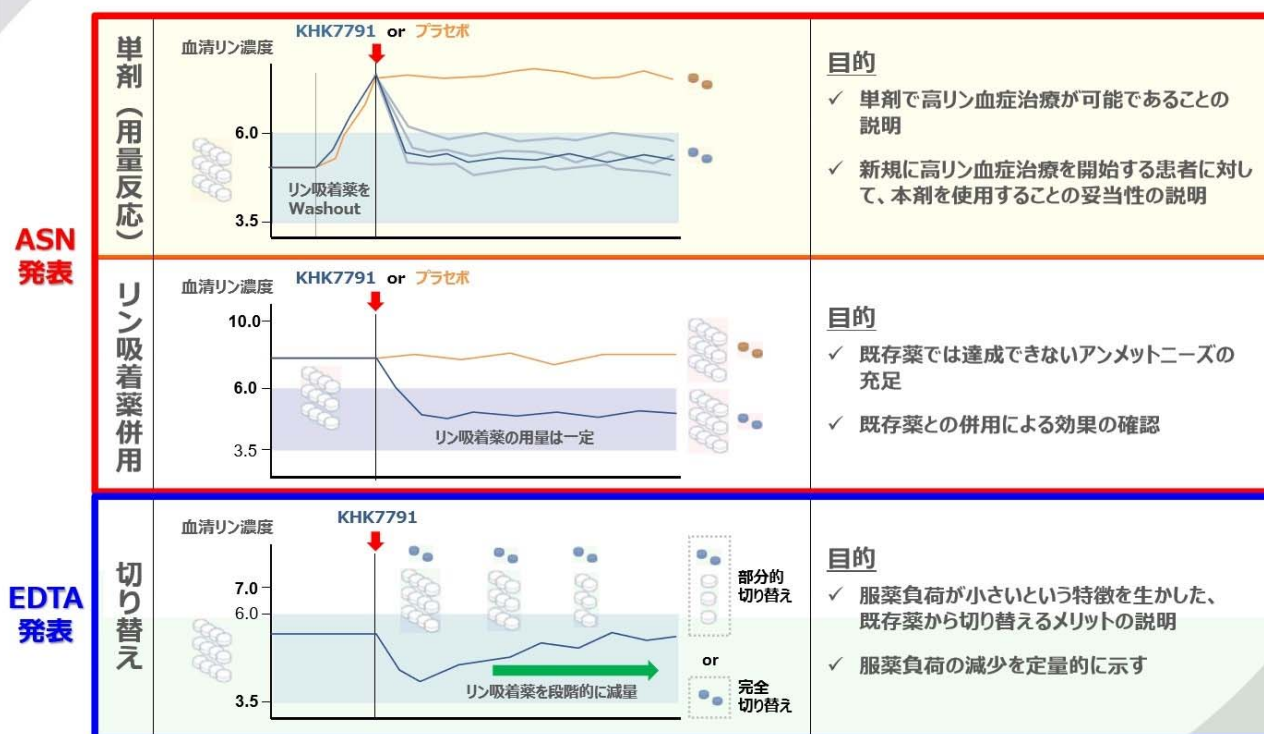
われわれはこの腎臓領域では多くの医薬品をそろえておりますけれども、さらなる製品ラインアップの強化と、透析患者さんや関連する医療関係者の皆様の多大なニーズにお応えするために、高リン血症を含む心腎疾患領域を対象とした、日本での独占的開発販売の実施権を得て、開発を進めております。

本剤は経口剤として投与することで、腸管の NHE3 を阻害しまして、ナトリウムの吸収を抑制し、リンの腸管から血液への取り込みを抑制します。

従来のリン吸着剤とは全く異なる、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でありまして、患者さんに服薬負荷の軽減などのベネフィットをもたらす、新しい治療の選択肢を提供できることが期待されております。

Ph.2試験デザイン概要（単剤、リン吸着薬併用、切り替え）

KYOWA KIRIN



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

26

こちらのスライドでは、国内で実施しました3本のフェーズ2試験のデザインについて、簡単にご紹介します。

一番上は単剤の試験です。既存薬で血清リンをコントロールされていた患者さんを対象に、Washout しまして、その後にテナパノールを投与するという、単剤での用量反応試験になります。

中段は併用の試験です。既存薬でコントロールできない患者さんを対象に、テナパノールを既存薬へ上乗せ投与した併用試験となります。

下段は切り替え試験です。既存薬でコントロールされていた患者さんを対象に、テナパノールをいったん上乗せしまして、その後リンの推移に応じて既存薬の量を段階的に減量して、本剤による服薬負荷の軽減効果を評価した切り替え試験となります。

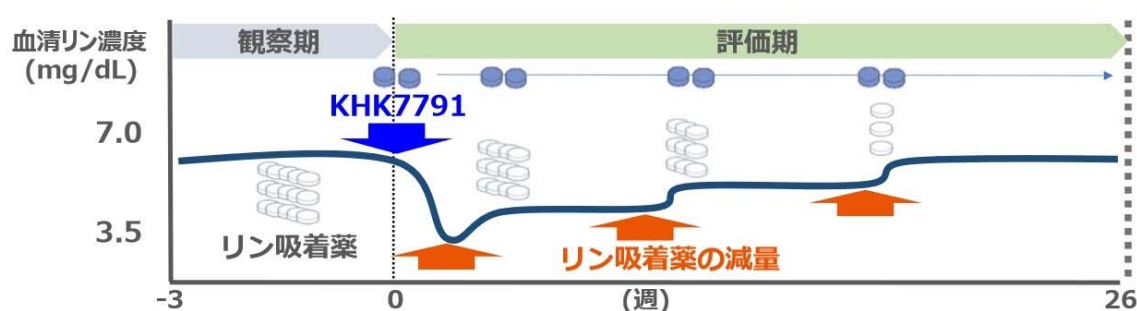
単剤試験と併用試験の結果は、今年 10 月の ASN で、切り替え試験の結果は 6 月のヨーロッパの EDTA の学会でそれぞれ発表させていただいております。

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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

27

まずは、切り替え試験についてご紹介します。

多くの患者さんはリンをコントロールするために、リン吸着薬が必要になります。しかしながら、服薬すべき錠数が多いことが一つの課題となっております。そこで服薬錠数が少なくて済むテナパノール、こちら 1 日 2 錠になりますけれども、本剤に切り替えることができれば、服薬負荷を減らせることが期待されます。

本試験では、リン吸着からテナパノールへの切り替えを行うことによる、服薬負荷の軽減を評価しました。デザインはスライドに示したとおりで、26 週間の時点で服用しているリン吸着薬とテナパノールの錠数の合計の数が、ベースライン、つまり投与開始時点から 30%低下した被験者さんの割合を主要評価項目としております。

KHK7791 : Ph2試験 (リン吸着薬からの切替え試験) 結果

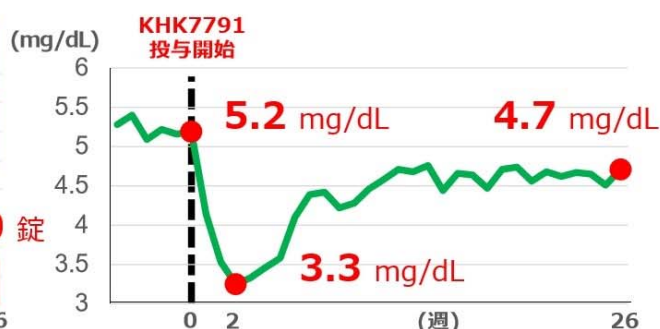
■ 主要評価項目

	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

こちらが試験結果です。

一番上のテーブルに記載しておりますとおり、71.6%の被験者において、服用する錠数の総数を投与開始時から30%以下に減らすことができました。

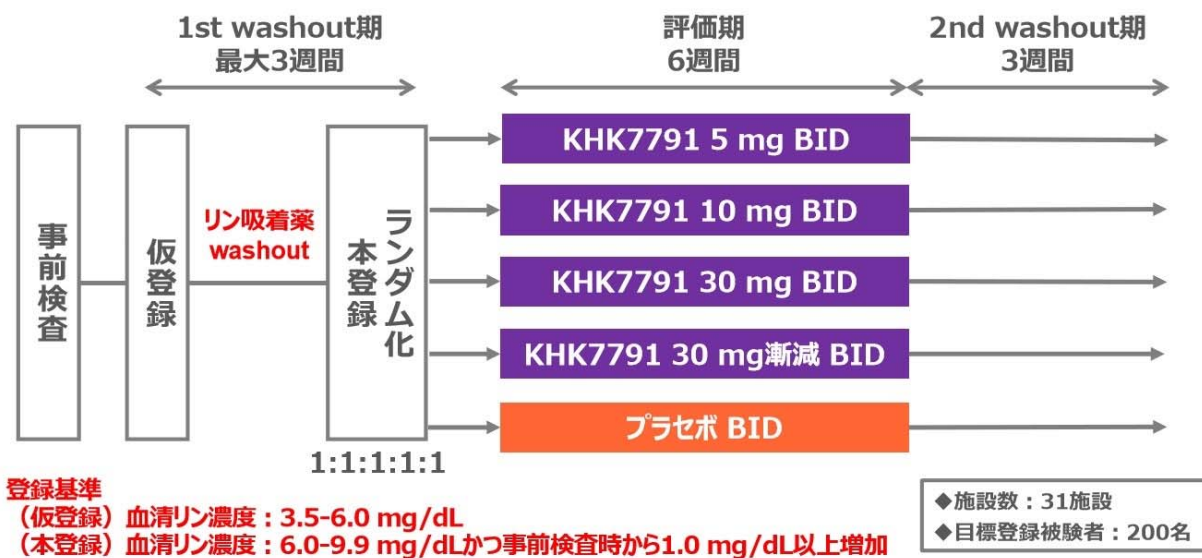
具体的に、リン吸着薬の1日の服薬錠数の平均値で言いますと、ベースラインでは1日当たり14.7錠であったものが、26週時点では3錠まで低減されました。ここの錠数はテナパノールの2錠の分を除いていますので、したがって、投与開始前14.7錠だったのが、投与開始後はテナパノールも含めまして5錠、つまり3分の1程度に抑えられた結果となります。

KHK7791 : Ph2試験 (単剤用量反応性試験) デザイン

KYOWA KIRIN

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



- 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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

29

次に、単剤での用量反応試験について、ご紹介します。

用量はテナパノールの5ミリ、10ミリ、30ミリ、それぞれの群と、あと30ミリからスタートして漸減する群。さらにプラセボ。この合計5群に約40名ずつ割り付けて、6週間投与をいたしました。

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**

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

30

主要評価である血清リンの変化量をご覧のとおりで、実薬群ではいずれの投与群におきましても、用量依存的に1から2ミリグラムパーデシリットルのリン濃度低下が見られました。

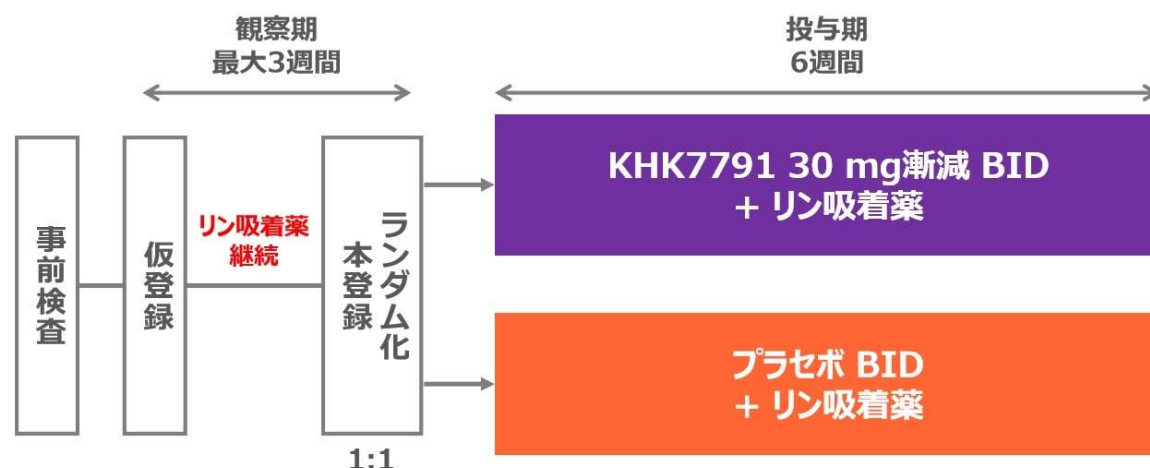
主な副作用は下痢で、用量依存的に発現頻度が増加しました。こちらの下痢の重症度については、ほとんどは軽度でしたが、高用量群になりますと中程度も若干認められております。

KHK7791：Ph2試験（リン吸着薬との併用試験）デザイン

Kyowa KIRIN

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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

31

次に、併用試験についてご紹介します。

本試験では、既存のリン吸着剤ではコントロールできない患者さんを対象として、テナパノールを上乗せする試験となっております。

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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

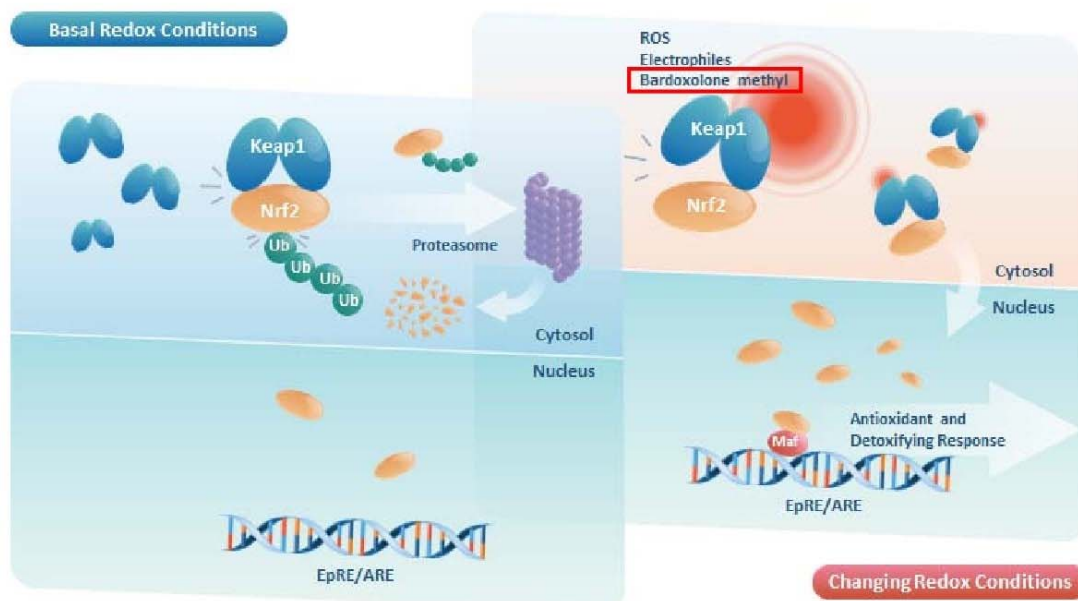
32

主要評価項目である血清リンの変化量をご覧のとおりで、テナパノール群では平均 2 ミリグラムパーデシリットルのリン濃度低下が認められ、プラセボに対して統計学的に有意な減少が認められました。

Week6 の時点において、国内の CKD-MBD ガイドラインで定められている目標リン濃度を達成した被験者の割合は 87%でした。単剤と同様に、主な副作用としては下痢の発現が認められています。

このように既存のリン吸着剤でコントロールできない患者さんに対しても、テナパノールの有用性が確認されました。

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。

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

34

3 番目としまして、RTA 402 のご紹介をいたします。

アルポート症候群を対象とした治験につきまして、11 月に Reata 社から発表されたフェーズ 3 試験の結果に関する主なデータのご紹介と、国内での方針についてご紹介いたします。

RTA 402、バルドキシロンメチルは、酸化ストレス応答系である Keap1/Nrf2 経路を活性化させる作用を有しており、本経路は抗酸化作用をはじめとした様々な生体反応を制御することが報告されています。

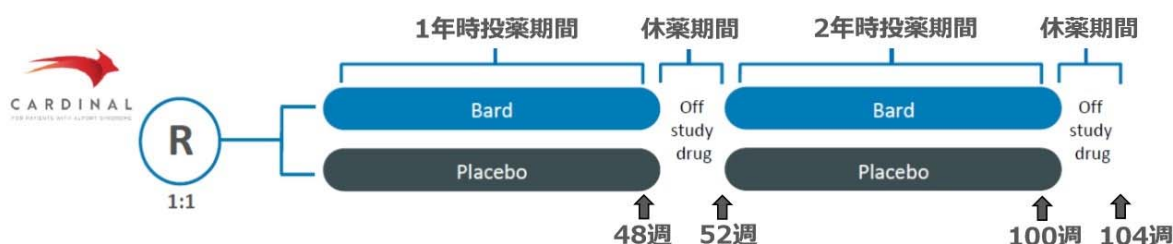
この RTA 402 の特徴であります腎臓での糸球体濾過量、GFR の改善作用も、この Keap1/Nrf2 経路の活性化によるものと考えられております。

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

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

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。

35

先月、アルポート症候群を対象とした国際共同治験、名称は CARDINAL 試験と呼んでいますけれども、こちらのフェーズ3の結果が、パートナーの Reata Pharmaceuticals 社より発表されましたので、本日はそちらのご紹介をしたいと思います。

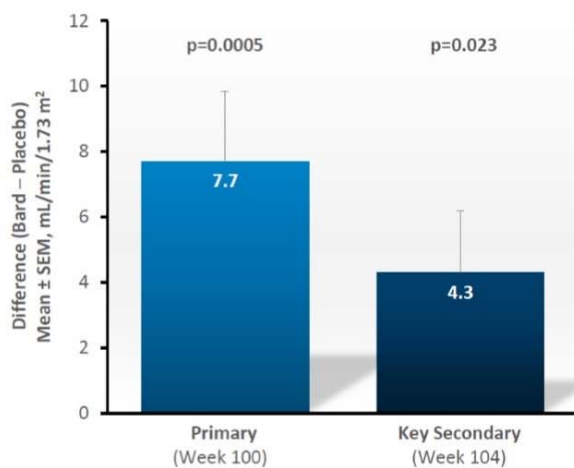
アルポート症候群とは、コラーゲン遺伝子変異に起因する腎症で、指定難病および小児慢性特定疾患に認定されております。若年期で末期腎不全に移行することもある非常に重篤な疾患です。現時点で、アルポート症候群を効能効果として、承認を受けた治療法は存在していません。

この試験はトータルで 157 名、小児の患者さんもエントリーしておりまして、エンドポイントは推算糸球体濾過量、eGFR の変化量が採用されております。

プライマリーエンドポイントでは 48 週後および 100 週後の時点での eGFR、キーセカンダリーエンドポイントではそれぞれから 4 週間の休薬期間後の評価が設定されております。この試験には米国、欧州のほか、日本からも患者さんが登録されております。

今回、試験終了時である 2 年時のデータが公表されました。いずれも Reata 社のホームページで閲覧可能な情報でございます。

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。**

https://www.reatapharma.com/wp-content/uploads/2020/11/Reata_Third_Quarter_2020_Earnings_Call_Deck.pdf

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

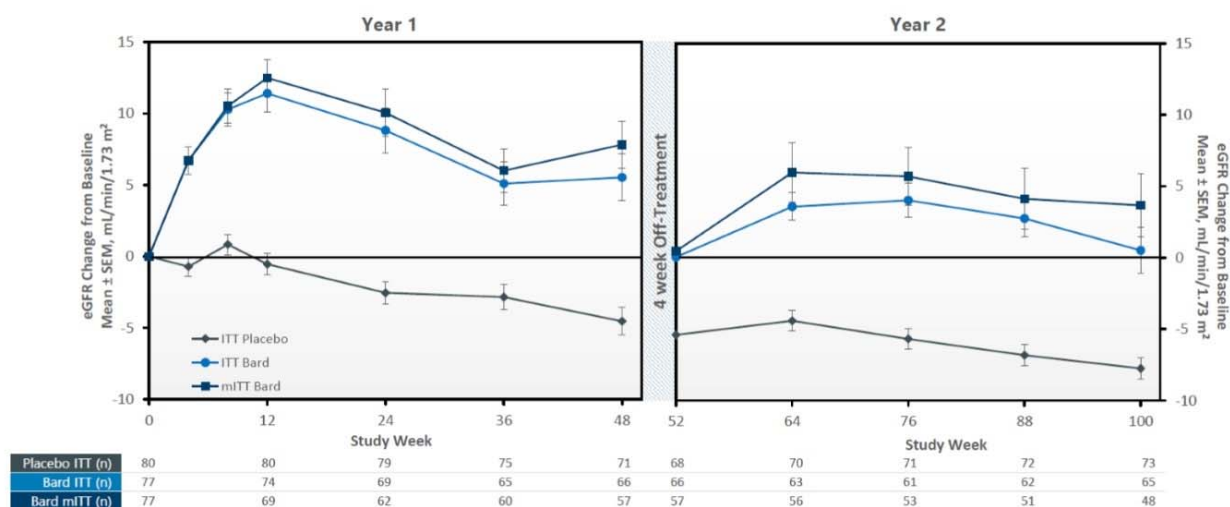
36

こちらがプライマリーおよびキーセカンダリーエンドポイントの結果となります。

ご覧のように、いずれもプラセボ群と比較しまして、バルドキソロンメチル群で eGFR の変化量の有意な改善が認められました。

詳細は割愛しますが、安全性プロファイルにつきましても良好な結果が示されております。

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



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

https://www.reatapharma.com/wp-content/uploads/2020/11/Reata_Third_Quarter_2020_Earnings_Call_Deck.pdf

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

37

こちらは投与開始時からの eGFR の推移を示した図です。ご覧いただけますように、プラセボに対して、2 年間の試験期間を通して、eGFR への作用が認められる結果となりました。

今回の結果を受けまして、協和キリンとしましても、このアルポート症候群の適応に関して、国内での製造販売申請の準備を進めていきたいと考えております。

以上が、臨床開発段階の開発プロジェクトに関するアップデートとなります。

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

本日は、スライドの太字で示した内容につきまして、ご紹介させていただきました。

既にフェーズ 2 からフェーズ 3 のステージに進んでいる開発品に関しましては、今後も着実に治験を進めます。また、非臨床のテーマにつきましても、一つ一つ必要なデータを確実に集めることで、1 日でも早い臨床入りを目指します。

さらに、20 年後の長期を見据えて、次の時代を担う候補化合物や、新しい技術を十分に生かせるターゲット疾患の同定、こちらを粛々と進めてまいります。

これらの取り組みを平行して進めていくことで、今後も患者さんに Life-change をもたらす一助となるために、協和キリンらしいユニークな新薬の創出を通じて、唯一無二の価値を提供するための挑戦を続けます。

なお、本日はご紹介できませんでしたが、現中計の振り返りや 2021 年から始まる新しい中計における R&D 戦略の詳細につきましては、来年 2 月 5 日に開催予定の新中計説明会にて、改めてご紹介させていただく予定です。

まとめ（２）：R&Dにおける新たな価値創造への挑戦



こちらは、協和キリンの R&D チームのメンバーとしてあるべき姿、心がまえを示した R&D spirits です。

Be the Best in Science、Passion for Innovation、Every Challenge, a Step to Success、This is me. This is our team。この R&D spirits を常に意識、実践しまして、協和キリンの製品を通じて患者さんに笑顔を届けていきたいと考えております。ご清聴ありがとうございました。

質疑応答

司会：それでは、これより質疑応答に移りたいと思います。なお、できるだけ多くの方からのご質問をお受けできるよう、ご質問は1回につき最大で二つまでとさせていただきます。

山口：シティの山口です。今日はどうもありがとうございました。

最初に、バイスペシフィックのところ、いくつか教えていただきたいんですけども。

まず、典型的なバイスペシフィックと少し形が違うと思うのですが、この形でいくことのメリット、デメリット。特に生産面での複雑な部分のメリット、デメリット、この形と普通の他社バイスペシフィックとの形の違いのメリット、デメリットを教えていただきたい。

あと、抗がん剤のプロジェクトだと思われそうですが、CD40 と EpCAM とか、TRAIL2 と PSMA とか、いろいろ特許情報が公開されているのを見たのですけれども。このデリバリーを目指した、御社のこの図でいうところの組織選択性を一つの抗体に与えて、もう一つの抗体で免疫細胞を呼ぶスタイルでいくつか進めていこうというコンセプトなのか、この二つについて教えていただけますでしょうか。

鳥居：質問ありがとうございました。

まず、やはり先ほども説明しましたとおり、かなり天然型の配列にこだわっておりますので。その部分で生産性も、既存のこれまでの技術を応用するということで、タイターといっていますけれどもかなり生産性が高く、あるいはこれまでの抗体技術で培った技術を適用できるということで、この製造の部分に関してはかなり高い有用性があると認識しております。

この多様な形態で、よく一般的なバイスペシフィックで用いられる「1価足す1価」に比べますと、かなり適用の応用性が広いということがあります。

2番目の質問のところに出てきました CD40 とか EpCAM とか、こういった免疫系の作用を発揮することは良いのですが、それがあまり全身性にいくと悪影響をおよぼすリスクが高まります。その効果を限定するために、足場のようなものを使って、狙ったところだけでそういった効果を発揮させる。

こういうことをやるにあたり、この「2価足す2価」は、非常に応用性、適用性が広いということで、先ほど挙げていただいた標的も含めて、また他の標的も踏まえまして、現在、一連の研究が続けている状況です。

山口：ありがとうございます。一つだけ追加なんですけれども、CD3を入れてT細胞をリクルートする方法も流行っていますが、これは御社としてはやらないのでしょうか。

鳥居：そちらの部分に関しては、戦略にも絡むところなので回答は控えたいと思います。

山口：分かりました。ありがとうございます。

橋口：大和証券の橋口です。よろしくお願いいたします。

バイスペシフィック抗体について、一つ目の質問としてお尋ねします。

複数のプロジェクトがあるということでした。こういったプロジェクトがあるかをもう少しご紹介いただけませんかでしょうか。ご説明では従来型の抗体とは差別化されているというお話が何度かありましたけれども、ほかの多くの製薬会社も様々な技術確立して、いろんなアプローチをしていると思います。そういった他社の技術では達成困難で、御社独自の技術があるからアプローチ可能な、差別化の明確なプロジェクトとっていいのでしょうか。それとも、他社の技術でもアプローチしようと思えばある程度ものになる可能性があるようなコンセプトの開発品も含まれているのでしょうか。

鳥居：ご質問ありがとうございました。

具体的などという標的を狙っているかどうかに関しては、申し訳ありませんけれども、戦略上の観点で非開示とさせていただきたいと考えます。

2番目のご質問の、他社でもいろんなバイスペをやっている中で、こういった優位性があるのかということに関しましては、一般的に行われているような、単に結合するだけではなくて、その活性の部分をコントロールする部分が…ちょっと詳細はなかなか説明できないところもありますが、今、言いましたように、単に二つの異なるものをくっつけるだけではなくて、その活性の程度も繊細にコントロールできると、そういうところで優位性を出していきたいと考えております。

橋口：ありがとうございます。二つ目の質問が、自己免疫疾患の治療として、pDCを標的とすることによる安全性はどのようにお考えでしょうか。

また、御社が権利を持っていらっしゃる、このバイオジェンの抗体に対する差別化点は、どのようにお考えでしょうか。

鳥居：2番目の質問は、バイオジェンの抗体に対する、弊社の開発品の優位性ですね。

橋口：そうです。

鳥居：分かりました。まず安全性の部分に関しては、非常に慎重に進めていくべきところだと考えています。先ほど説明の中でも少し触れましたけれども、今回われわれが狙っている pDC は、かなり上流のサイトに作用しますので、薬効の部分ではそこは非常にプラスになります。ただ一方で、おっしゃるとおり、安全性の部分は慎重に検討しながら、開発を進めていきたいと考えております。

バイオジェンとの比較については、今お話ししたことで連携するのですけれども、バイオジェンの抗体よりもさらに上流に効くと考えておりますので、さらなる薬効が期待できると考えております。

橋口：ありがとうございました。以上です。

鳥居：ありがとうございました。

田中：みずほ証券の田中です。ありがとうございます。

バイスペシフィック抗体のところでお聞きしたいのですけれども。この天然配列へのこだわりで生産性が高いということですが、低い抗原性というのもやっぱり大きな特徴になるのでしょうか。

鳥居：はい。こちらもやはり人工的にモディファイというか、いじくる部分が多くなると、どうしても免疫原性が高まり、その薬剤に対する抗体はできやすくなりますので。そういう意味では、生体が持っているものに近いものは、低い抗原性が期待できますので、安全性の観点からもプラスと考えております。

田中：今日は 10 年から 20 年後とかいろいろすごい長い話なんですけれども、最速でいって今、どのくらいに臨床試験に入れるとお考えですか。

鳥居：なかなかこれも申し上げにくいところもあるんですけれども、できるだけ加速して、可能であれば次期中計期間中には、その可能性が見いだせる状態にはしたいと考えております。

田中：あと 2 問目なんですけれども、ME のお話があったと思いますが、ファーストトラック指定を受けていると思います。確か 8 月に同じようなタイプの薬が FDA に受理されていて、TG Therapeutics という会社のものだったと思いますが、そちらのほうでは確かこの MZL がサードラインが優先審査で、FL のほうが通常審査、二つの PDUFA が確か出ていました。御社がやっているこのフェーズ 2 がうまくいけば、両方ともこれは優先審査になる可能性は高いと見ていらっしゃるのでしょうか。

鳥居：今おっしゃった他社の部分に関しましては、なかなかコメントしかねますけれども。MEI Pharma 社とやっているわれわれのものに関しましては、現時点で FL に関しましてはそういった

状態が続いておりますし、さらに先ほど申しましたように、MZL に関してはこれからコホートを追加するということになります。両方とも Accelerated Approval が取れるようなかたちで、進めていけることを期待しております。

田中：分かりました。ありがとうございました。

鳥居：ありがとうございます。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。お願いします、ありがとうございます。

まず、最初にお伺いしたいのが、今回かなり長期での取り組みを教えてくださいましたが、キリンググループにいることによる基礎研究分野でのメリットについて教えてくださいませんか。

今年3月、キリンさんでのインベスターデイでは、キリンググループでの R&D 部門での共同研究のご説明もあったかと思いますが、どのような取り組みを行っていらっしゃるのか。また、いつ頃からこういう取り組みを行っていて、どういう成果が期待できるのかを教えてくださいませんか。

鳥居：ご質問ありがとうございました。このグループの連携につきましてはご存知のとおり、キリンホールディングスは医薬品に至る前のかたちの食を中心としたヘルスケアであり、われわれは医薬品で、ある程度棲み分けがなされている状況ではあります。今後はその棲み分けも、かなりオーバーラップしていく部分があると思います。

実際、キリンホールディングスでもかなり医薬の領域に近づきつつある、いろんな案件とかを取り扱っているということは情報をシェアされておりますので、近い将来、そういったところでいろんな連携ができるものと期待しております。

今の段階では、特にスペシフィックな案件に関しては、申し訳ありませんけれども、非開示にさせていただければと思います。

植田：ありがとうございます。それから二つ目が、今回ご紹介いただいたバイスペシフィック抗体のところですか。今回、抗がん剤のところをご紹介いただきましたが、こちらは今、抗がん剤の領域ではバイスペシフィック抗体の先行品が多いのかなと思うんですけれども、こういった戦略といますか、特徴をもって取り組まれていくのかを教えてくださいませんか。

鳥居：ありがとうございます。やはり通常の抗体の場合には、打ち切って有効性を発揮できるか、あるいは有効性はあるけれども逆に安全性はどうか、という有効性と安全性の二つがネックになっている部分が非常に多いと考えます。

われわれとしては、われわれのこのバイスペシフィック抗体では両方のポイントを克服できると考えておりますので、そこでわれわれのバイスペ技術のパイプラインの存在感を出していきたいと考えております。

植田：承知いたしました。どうもありがとうございます。以上でございます。

鳥居：ありがとうございました。

村岡：モルガン・スタンレーMUFG 証券、村岡です。すみません、サイエンティフィックな話と少し離れるのですが、最後に鳥居さんがおっしゃられた、2月に出てくる中期計画の話に絡む部分です。

ご紹介いただいた数年内発売予定の三つ、ME とバルドキソロンとテナパノール、これは今度の中期計画が5年ということを考えると、しっかりこれらのビジネスへの貢献というところも入れた上での計画を示されると思ってよろしいのでしょうか。

鳥居：おっしゃるとおりです。今日、紹介しました3製品もありますし、また、ほかにもトップラインといいますか、レベニューとしては次の中計に間に合うかどうかというのはありますけれども、われわれ R&D 部門にとって非常に重要なのは、やはり KHK4083 ですか KW-6356 といった、これからグローバルでの試験を進めていく予定にしている開発を順調に進めていくところも大きな目標として認識しているところです。

村岡：分かりました、ありがとうございます。ちなみに ME は、MEI の言っている数字だとピークがグローバル1ビリオンドルって言っちゃっているんですけども、FL だけで。そんなすごい目標を思っているのもよろしいですか。

鳥居：他社のところなので、なかなかコメントしづらいところはあるんですけども。われわれとしてもこの ME-401 は、先ほど言いました間歇投与で、ほかの PI3K の先行薬に比べて、かなり安全性が高いということに加えて、単に単剤だけではなくていろんな薬剤との併用も狙っていきますので、かなり適応の範囲としては広がるんじゃないかと期待しております。ぜひ MEI Pharma が言っているその数字のレベルまで近づくようにしていきたいなと考えています。

村岡：分かりました、以上です。ありがとうございます。

鳥居：ありがとうございました。

酒井：クレディ・スイス証券の酒井です。ありがとうございます。

一つは、Axcelead との提携のお話について、10 年、20 年先を見据えてということですが、とりあえず低分子に特化していかれると。今日の鳥居様の話をお聞きすると、10 月 2 日のリリースにあまり付け加えるものはなかったように思うのですが、どこの領域にフォーカスしていくのでしょうか。それとも、その辺はまだ完全にオープンな状態で、これから詰めていくのでしょうか。そのあたりの領域戦略が既にあれば、教えていただきたいというのが 1 点目です。

鳥居：ご質問ありがとうございます。今のご質問の領域というのは、疾患領域ということでしょうか。

酒井：そのとおりです。

鳥居：われわれが今、目指しているのは、かなり基盤的といいますか、基礎的な部分です。疾患領域をここにという限定ではなくて、これが本当に成功するとあらゆる疾患に対して適用可能と考えています。そういった意味では、領域を絞り込んではいないというのがお答えになります。

酒井：分かりました。もう一つは、バイスペシフィック抗体についてです。標的については開示されない、これは当然のことだと思うんですけども。

逆に抗原を特定していないと当然、標的にならないわけだと思うんです、開発する上では。それでこれは抗体を開発している会社さんには 1 度お聞きするんですが、御社の中で疾病の原因といえますか、起因する抗原をどのぐらいの数お持ちなのか。ターゲットにできそうな数です。

鳥居様個人の感想でもお考えでもよろしいんですが、どのぐらいの数が抗原としてターゲットに今後なっていきそうなのか、そのお考えがあればぜひ教えていただきたい。この点についてお聞かせください。

鳥居：ご質問ありがとうございます。この抗原に関しては既にわれわれ先ほど申しましたとおり、いくつか複数のプロジェクトが走っております。これは協和キリンの研究員がいろいろ調査する中で、この標的と選んだものです。

この標的に関してはかなりポテンシャルがあるということがありまして、人間の目で調べるのも限界があるだろうということで、今回 InveniAI 社と提携しました。そこで、われわれが持っている次世代抗体技術の標的としてこういったものが考えられるのかを、AI やマシンラーニングを使って網羅的に調べることになります。その部分では、かなり多くの抗原がヒットすることを期待しています。ただ、あまり多くなってもまた絞り込みという課題もありますので、そこは疾患バイオロジーの知見をもとにかなり確度の高いものに絞り込んだ上で、開発を進めていきたいと考えております。

酒井：そうすると、免疫やがん以外のところにも発展的に考えていくと。先ほどの Axcelead との低分子のお話もそうだと思うのですが、そういう方向でお考えだということによろしいですか。

鳥居：そうですね。今は四つの疾患領域にフォーカスしていて、それ以外のあまり土地勘のないところに出ていくのはリスクも伴います。ただし、創薬のターゲットもかなり数が少なくなっていく中では、今回そういった、今われわれが設定している四つの疾患領域以外のところに関しても、ポテンシャルのあるものが出てきた場合には、いろんな調査をした上で、必要とあれば果敢にチャレンジしていきたいと考えています。

酒井：どうもありがとうございます。

鳥居：ありがとうございました。

若尾：JP モルガンの若尾です。私も二つ聞かせてください。

一つ目が、バイスペシフィック抗体です。安全性と有効性の観点で、まず安全性なんですけれども、免疫原性については私の理解ですと、完全ヒト型抗体は免疫原性が低くていいよねという話がベースだったと思うのですが、最近さらに免疫原性を低くしていこうという取り組みが、いろんなところで見られると思います。

こちらの御社のバイスペシフィックは、完全ヒト型抗体よりもさらに低い免疫原性を狙っていっていらっしゃるという理解でよいのでしょうか。

またお話の中で、活性の程度をコントロールすることがポイントであるとおっしゃっていましたが、普通の抗体や他社のバイスペシフィック抗体ではできなくて、御社のこのタイプでしかできないと理解してよろしいですか。これが一つ目です。

鳥居：ありがとうございます。免疫原性のところに関しては、小池から回答させていただきます。

小池：ご質問ありがとうございます。小池でございます。

一般的に免疫原性につきましては、ご存知だと思いますけれども、T細胞エピトープというかたちでこちらの配列を除いていくことも考えられています。

この点に関しましては、ヒト型の抗体にも増して、さらに現代のテクノロジーを入れ込んだ上でデザインをしていく、ということが一般的にされています。これは当然アプライされているのが、われわれのバイスペシフィック抗体のフォーマットとご理解いただければと思います。

活性については、研究を担当している者から見ると、単純にバイスペシフィックであるから同じような活性が出てくるということでは必ずしもありません。驚くんですけれども、それぞれのエピソードの組合せによって、いろんな活性が、あるいはバラエティが出てくるものがございます。

したがって、単純に A と B という抗原をバイスペシフィックにしたからといって、全てのもので同じ活性が出るかということは全くありません。やはりこれは、それぞれの研究者なり会社さんのノウハウといいますか、それぞれの経験の中から、良いものや非常に特異的なものがとれてくるんだろう、と私自身が感じております。

若尾：ありがとうございます。二つ目が、今日のお話を聞きますと、バイスペシフィック抗体をはじめ、いろいろプラットフォームが厚みを増してきているのではないかと思います。今後、創薬の生産性はさらに向上していくと理解しておいてよろしいでしょうか。すなわち、臨床入りしていくプロジェクト数という観点で、今後、数がどんどん増えていくと見ていてよろしいでしょうか。その生産性という観点と、今後の臨床入りしていくプロジェクト数に関して、簡単でかまいませんのでコメントをいただけませんかでしょうか。

鳥居：ご質問ありがとうございます。今おっしゃられたとおり、この抗体の部分はかなり魅力的なパイプラインがあります。あと、低分子もちょっと時間がかかるかもしれませんが、自社でやっている部分と、あと他社と協業してやっている部分、これらの部分でぜひ、束となるようなパイプラインがどんどん出てくる、そういった基盤技術の確立をぜひ達成していきたいと考えております。

若尾：ありがとうございます。その目標値は何か、今後例えば、中計の説明会とかで教えていただくことは可能ですか。

鳥居：数値的な目標に関しては、なかなか開示するのは、まだこの段階では控えたいと思います。

若尾：分かりました。ありがとうございます、以上です。

鳥居：どうもありがとうございました。

司会：ありがとうございました。時間も過ぎましたので、これにて本日の R&D Day を終了とさせていただきます。

本日は弊社イベント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。ありがとうございました。

[了]