

2018年12月3日

KHK4083

アトピー性皮膚炎対象第1相試験結果について

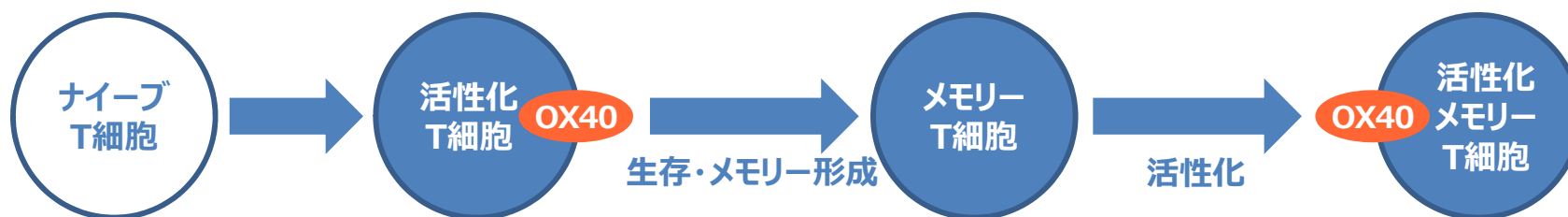
執行役員
研究開発本部長

佐藤 光男

協和発酵キリン株式会社

■ OX40（別名CD134）：

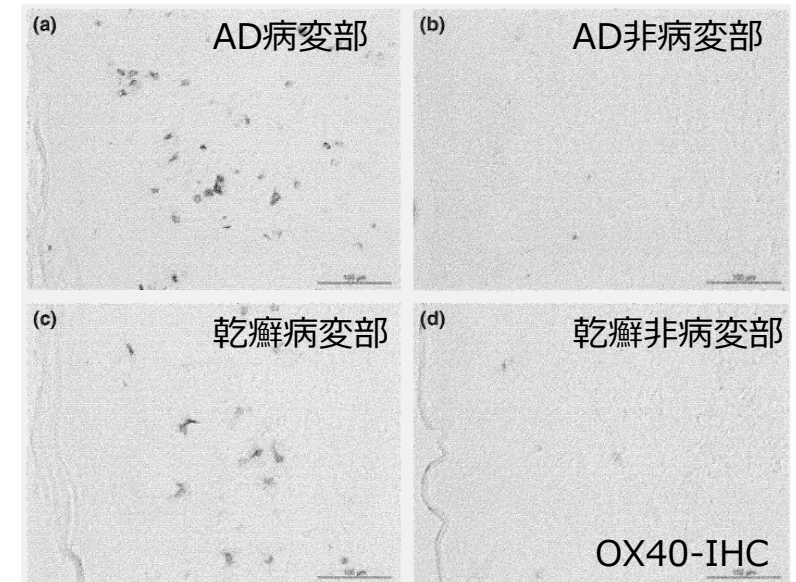
- 1型膜タンパク質
- TNF受容体スーパーファミリー
- OX40は活性化に伴い一過的にT細胞に発現し、クローン増幅・生存・メモリー形成に大きく寄与することが示唆されている



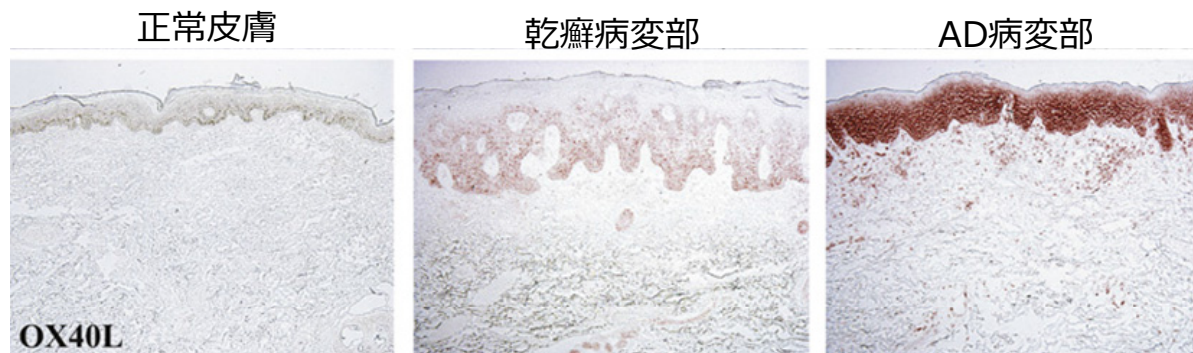
OX40は自己免疫疾患におけるKey Moleculeである

■ 活性化T細胞の病態への寄与

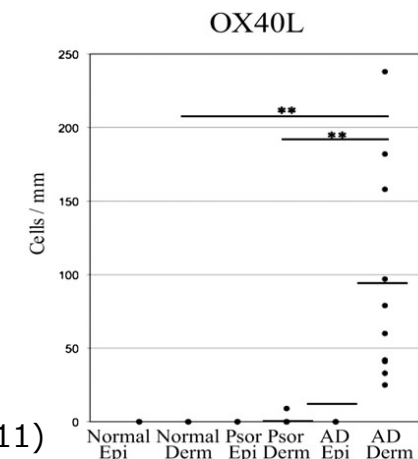
- AD皮膚におけるOX40/OX40L発現亢進
 - 病変部におけるOX40L陽性細胞の増加が顕著に認められた。
 - 非病変部に比べ、病変部におけるOX40陽性細胞数の増加が認められた。



J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., **27**, e197-e205 (2013)

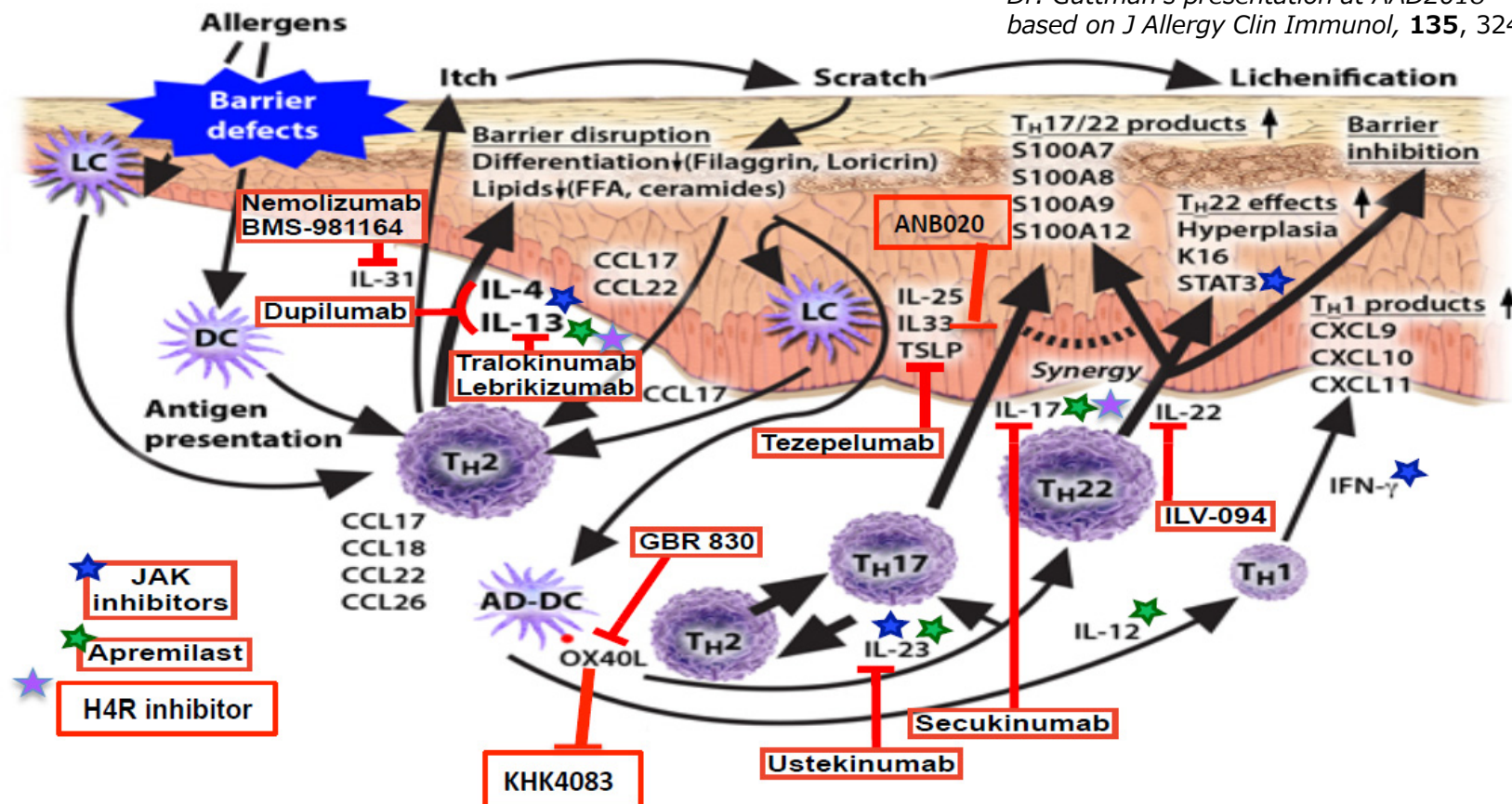


J. Allergy Clin. Immunol., **128**, 574-582 (2011)



AD病態にOX40が関与している可能性

Dr. Guttman's presentation at AAD2018
based on *J Allergy Clin Immunol*, **135**, 324-336 (2015)

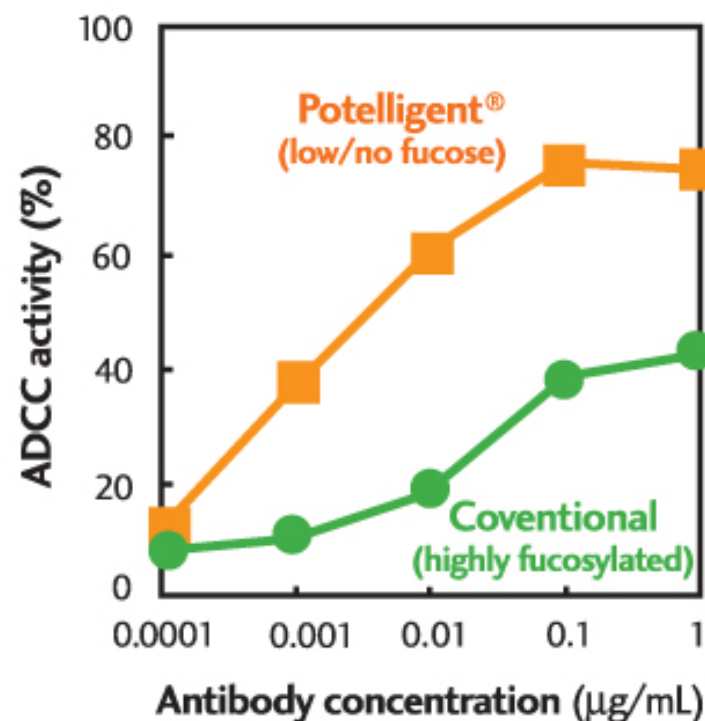
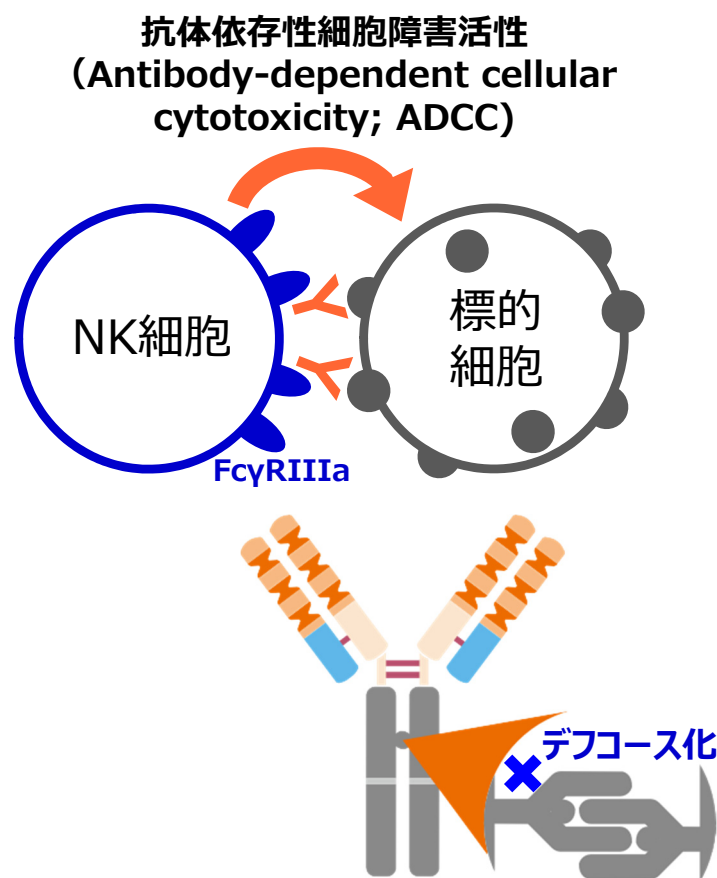


アトピー性皮膚炎（AD）病態において、各種ヘルパーT細胞サブセット（Th1/2/17/22）の関与が示唆されつつある

⇒ OX40標的によって、広くヘルパーT細胞を制御できる可能性

■ KHK4083: 完全ヒト抗OX40モノクローナル抗体

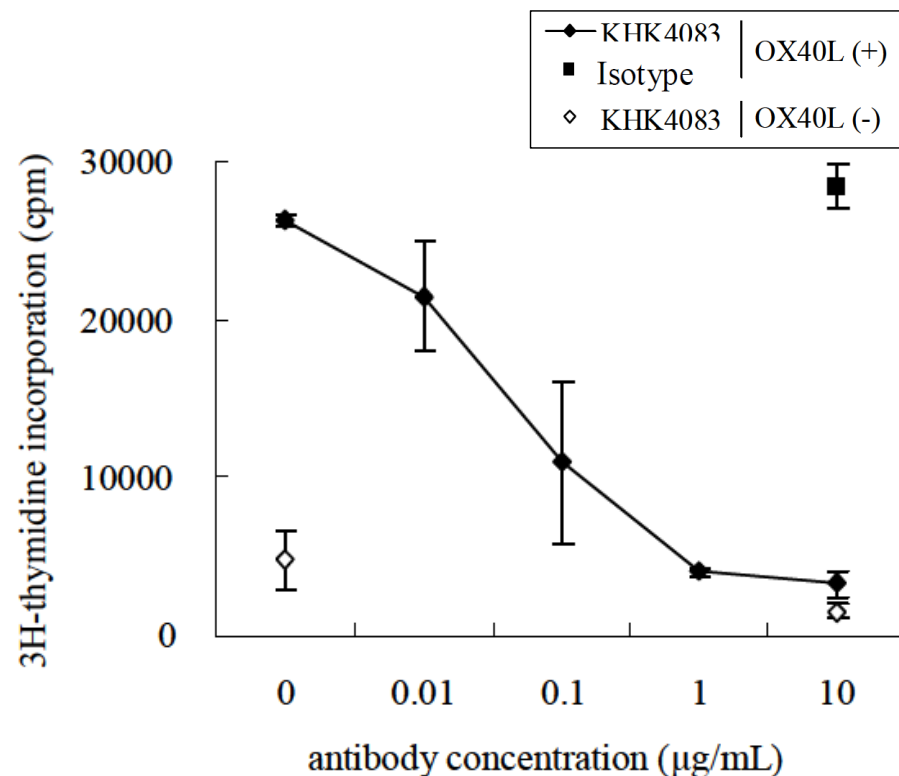
- 完全ヒト抗体作製技術を利用して樹立
- 当社POTELLIGENT®技術（デフコース化）を利用してADCC活性を増強



POTELLIGENT®技術

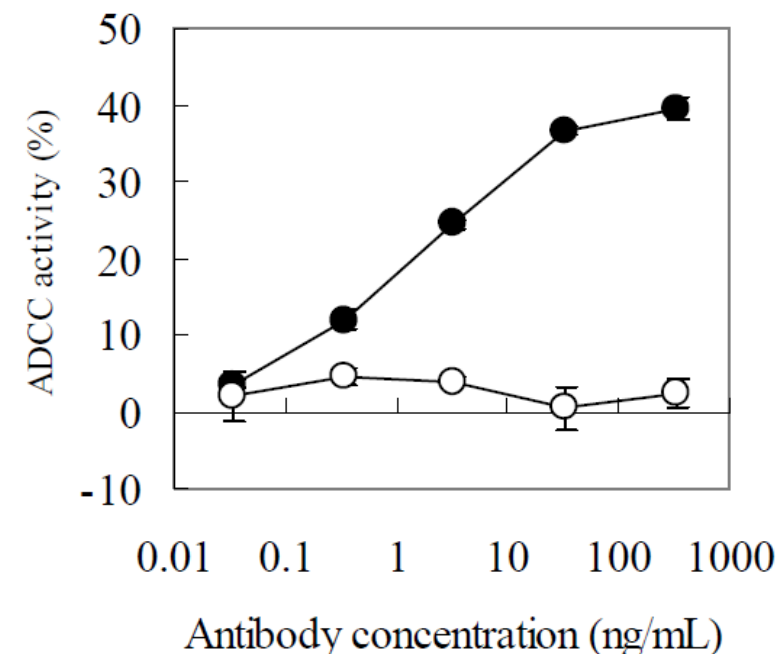
当社の抗体技術を結集させた抗体医薬品

■ アンタゴニスト活性



固相化CD3抗体、sOX40LおよびKHK4083存在下においてヒトCD4⁺ T細胞を培養し、細胞増殖を³H-thymidine取り込みで測定。

■ ADCC活性

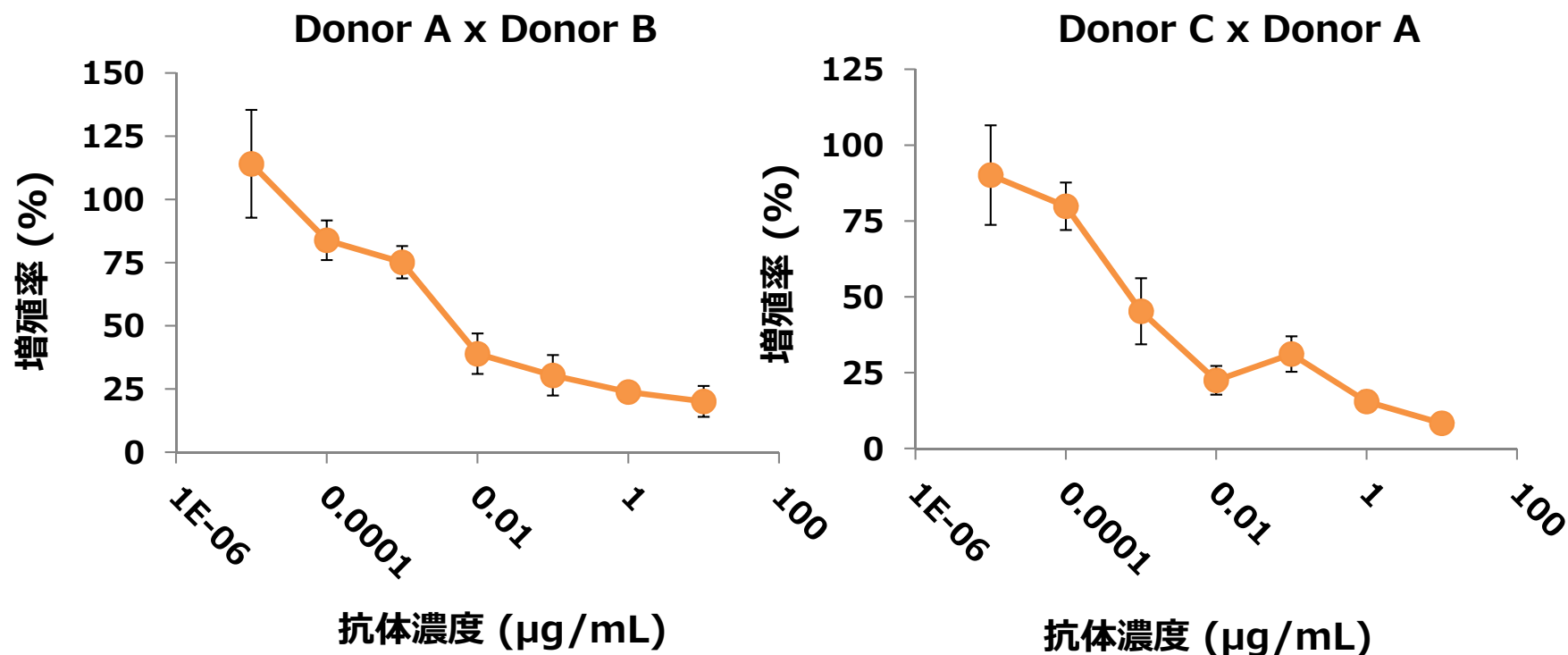


ヒト活性化CD4⁺ T細胞を自家ヒト末梢血単核球をKHK4083 (●) もしくは陰性対照 (○) 存在下において培養 (E/T比 = 1:30)。ADCC活性は、カルセイン標識したCD4⁺T細胞からのカルセイン放出を指標に測定。

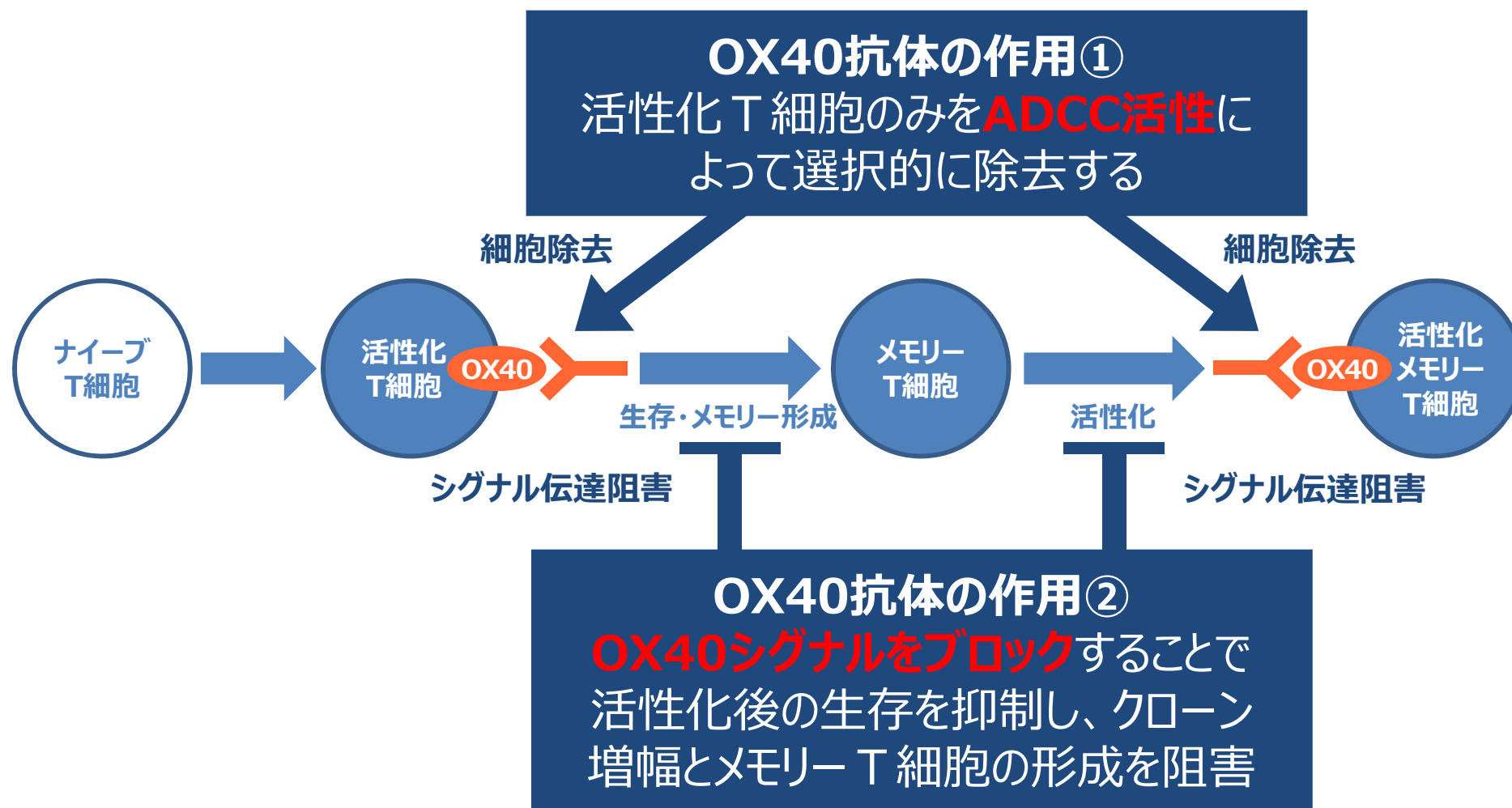
アンタゴニスト活性とADCC活性の両者を併せ持つ

■ MLR (Mixed Lymphocyte Reaction) 抑制活性

- 異なるドナーのPBMCを混合培養した際のリンパ球活性化を抑制できるか、KHK4083を添加し評価（ ^3H の取り込みを検出）



MLRを低用量で抑制できる可能性が示された



①及び②の作用による強力な獲得免疫の阻害に基づく高い薬効が期待される

試験デザイン概略

【試験デザイン】

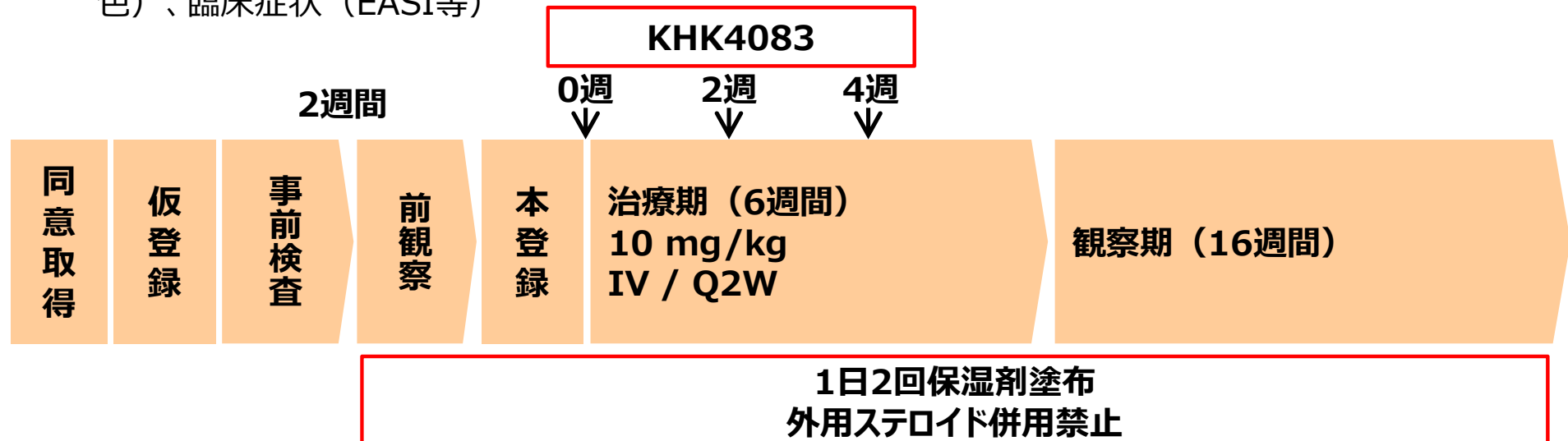
- 第1相反復投与試験
- KHK4083 10 mg/kg を2週に1回、6週間反復静脈内投与（計3回）
- 外用ステロイド剤は本登録1週間前から治験終了時（22週）まで併用禁止

【対象】

- 中等症～重症AD患者（N = 22）
- 主な選択基準：EASI $\geq$ 12、IGA $\geq$ 3、BSA $\geq$ 10%、TARC $\geq$ 700 pg/mL

【評価項目】

- 主要：安全性
- 副次：薬物動態、免疫原性
- 探索的：薬力学（リンパ球、血清サイトカイン、血清病勢マーカー（TARC）、フローサイトメトリー、免疫組織染色）、臨床症状（EASI等）



- 26名のAD患者が治験参加への適格性を評価され、基準に合致した22名が3回のKHK4083投与（0週、2週、4週）を受けた。
- 22週間の試験期間中、レスキュー投与を受けた症例は4名であった。

	N = 22 (平均±標準偏差) もしくは (N (%))
年齢 [歳]	33.6 ± 11.4
男性	18 (81.8)
BMI [kg/m ²]	23.96 ± 4.59
ベースライン時の病勢スコア	
Rajka & Langeland AD重症度	
中等症	8 (36.4)
重症	14 (63.6)
TARC [pg/mL]	6260 ± 6118
EASI (Eczema Area and Severity Index)	33.98 ± 9.68
IGA (Investigator's Global Assessment)	3.8 ± 0.6
BSA (Body Surface Area) [%]	57.4 ± 16.4
DLQI (Dermatology Life Quality Index)	8.9 ± 5.2
掻痒NRS (Numerical Rating Scale)	7.0 ± 2.1
POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)	15.3 ± 6.9

主要評価項目：安全性結果（有害事象要約）

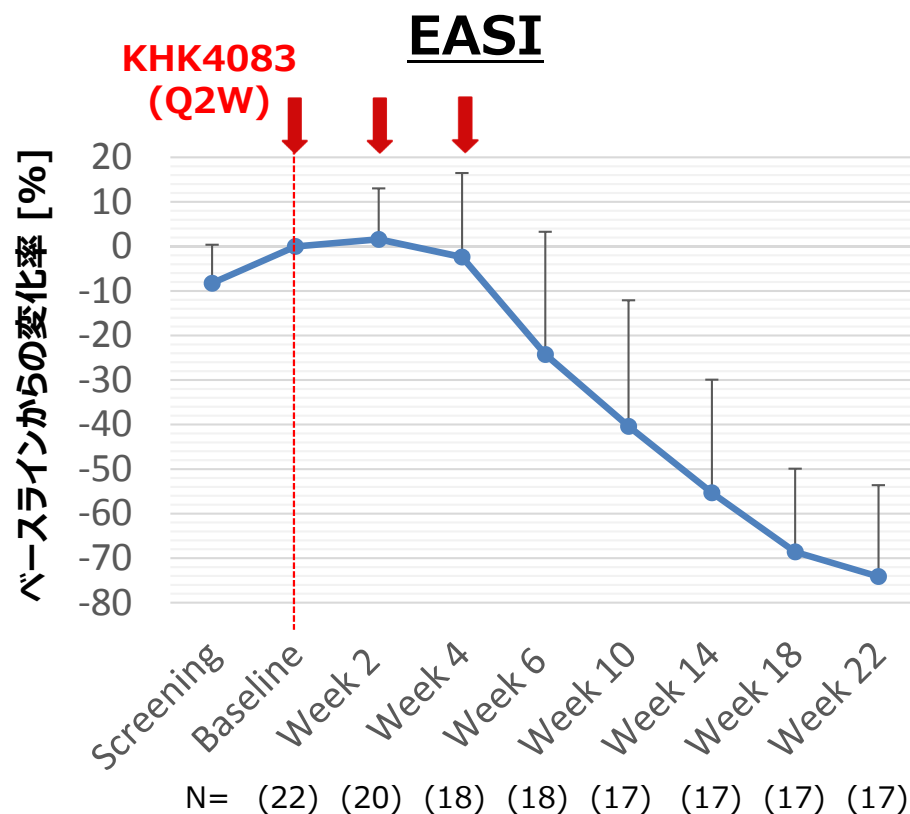
- 有害事象は被験者22名中17名（77%）で発現した。
- 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象、もしくは中止に至る有害事象は発現せず。

	KHK4083 10 mg/kg IV N = 22 (N (%))	
	全体	因果関係あり
有害事象が起きた被験者数	17 (77.3)	17 (77.3)
死亡に至った有害事象	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0
その他の重要な有害事象	0	0

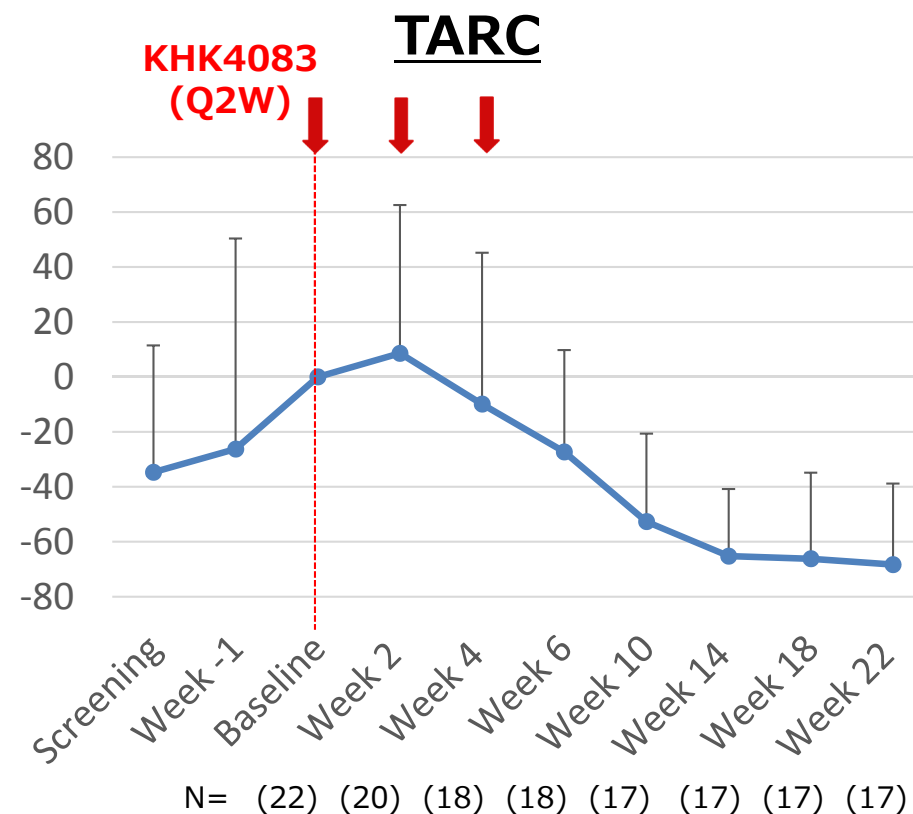
- 「発熱」が最も多く11名（50%）に発現し、次いで「悪寒」が8名（36.4%）に発現した。

KHK4083 10 mg/kg IV N = 22 (N (%))	
事象名	
Total (有害事象)	17 (77.3)
発熱	11 (50)
悪寒	8 (36.4)
アフタ性潰瘍	4 (18.2)
上咽頭炎	3 (13.6)
血中尿酸増加	3 (13.6)
麦粒腫	2 (9.1)
紅斑	2 (9.1)
眼瞼炎	1 (4.5)
胃腸障害	1 (4.5)
口内炎	1 (4.5)
嘔吐	1 (4.5)
倦怠感	1 (4.5)
口角口唇炎	1 (4.5)
蜂巣炎	1 (4.5)
毛包炎	1 (4.5)
膿痂疹性湿疹	1 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)
白血球数減少	1 (4.5)
高トリグリセリド血症	1 (4.5)
坐骨神経痛	1 (4.5)
抑うつ症状	1 (4.5)
喘息	1 (4.5)
ざ瘡	1 (4.5)

■ ベースラインからの変化率（レスキュー治療後のデータを除く）



22週時におけるEASIがベースラインから
74.12%低下



外用ステロイド中止に伴い2週まで上昇するが、その後減少に転じ、その傾向は22週時まで継続

KHK4083投与終了後の持続した改善効果を確認

主な探索的評価項目：他臨床症状

評価項目	22週時結果
IGAスコアが0 又は 1 （皮膚病変が消失もしくはほぼ消失）に至った患者割合	35.0%
BSAのベースラインからの改善	28.9% (56.4% → 27.5%)
DLQIのベースラインからの改善	6.5ポイント (8.7ポイント → 2.2ポイント)
掻痒NRSのベースラインからの改善	4.4ポイント (6.8ポイント → 2.4ポイント)
POEMのベースラインからの改善	8.8ポイント (14.9ポイント → 6.1ポイント)

- OX40はT細胞の活性化に関与しており、各種自己免疫疾患におけるKey Moleculeである。
- AD病態においては、Th2以外のヘルパーT細胞サブセットの関与も示唆されている。
- OX40の阻害によって、広くヘルパーT細胞を制御できる可能性がある。
- 抗OX40抗体KHK4083はADCC活性、アンタゴニスト活性を有し、高い薬効を発揮できると期待される。
- 4083-004/AD対象Phase1試験において、KHK4083のAD患者における安全性および忍容性が示された。KHK4083の投与終了後、持続した臨床症状（EASI等）の改善効果が確認された。
- KHK4083は中等症～重症ADに対して有効な治療選択になると考えられる
- 中等症～重症AD患者を対象とした国際共同第2相臨床試験を開始（2018年10月試験開始、NCT03703102）

KYOWA KIRIN

協和発酵キリングループは、ライフサイエンスとテクノロジーの進歩を追求し、
新しい価値の創造により、世界の人々の健康と豊かさに貢献します。

本資料のお問合せ先

協和発酵キリン株式会社

コーポレートコミュニケーション部 IRグループ 03-5205-7206