協和キリン株式会社

Nourianz 販売戦略および KW-6356 開発説明会

2019 年 11 月 19 日

概要

Nourianz 販売戦略および KW-6356 開発説明会

2019 年 11 月 19 日実施

[登壇者]　2 名

US コマーシャル部門ヘッド	レン・パオリーロ（以下、パオリーロ）
執行役員　研究開発本部長	佐藤　光男（以下、佐藤）

登壇

司会：それではただ今より、協和キリン株式会社によります NOURIANZ 販売戦略、および KW-6356 開発説明会を開催させていただきます。

本日はまず、私どもの US のコマーシャル部門をヘッドを務めます、レン・パオリーロより、先月中旬に販売を開始いたしましたパーキンソン病治療薬、NOURIANZ の北米における販売戦略についてご説明させていただきます。

続いて、弊社執行役員研究開発本部長、佐藤光男より、NOURIANZ の次世代型という位置づけで開発中の KW-6356 について、フェーズ 2a 試験の結果についてご説明させていただきます。

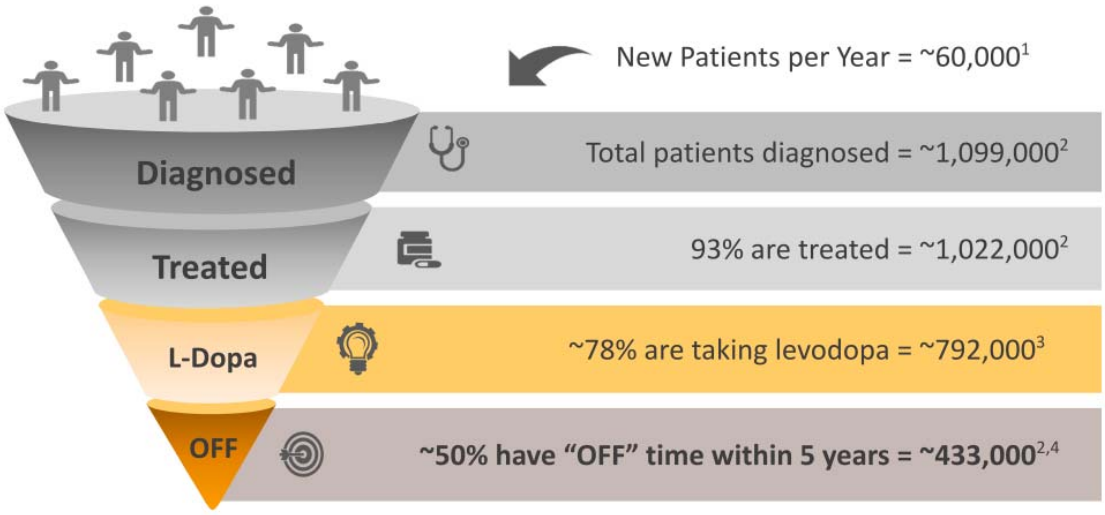
それではまずレンから、US の販売戦略についてご説明いたします。

パオリーロ＊：皆様、こんにちは。そして私を招いていただきまして、ニューヨークからまいりました。ありがとうございます。本当は早口なんですけれども、通訳のために頑張ります。

今日はアメリカの、まずパーキンソン病のマーケットダイナミズム、また NOURIANZ のローンチのプライオリティ、また 2020 年のブランド戦略を見ていきたいと思います。

Patients with off-time are a subset of the PD population

Up to ~433k Patients are on Levodopa therapy and have "OFF" time in the US



1. Parkinson's Foundation. https://parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics. Accessed May 16, 2019. 2. Decision Resources Group. Parkinson's Disease. Epidemiology Mature Markets. 3. Decisions Resource Group – Market Forecast Assumptions March 2019. 4. Hickey P, et al. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:241-254.

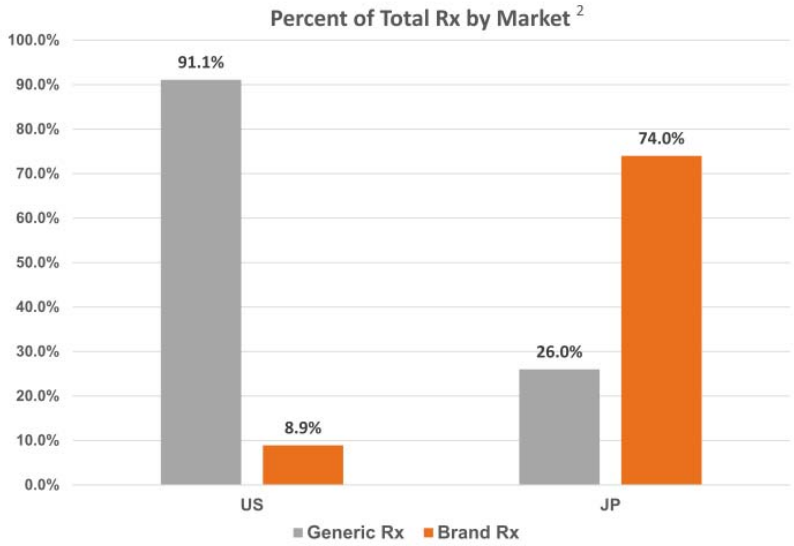
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

3

まず患者でありますけれども、パーキンソン病の患者さんはこのようなかたちでおよそ 100 万人いるんですけれども、最終的にオフ時間を持つ方が 43 万 3 千人いまして、ここが NOURIANZ の対象となります。マーケットとしては毎年新規に 6 万人ぐらいということで、ゆっくりですが成長しています。そして、レボドパでまずスタートした方のうち、5 年以内に約 50%の方がオフ症状を経験されていらっしゃいます。

US PD market is dominated by generic prescriptions

In the U.S., Brand volume accounts for ~8.9% of 3.8M PD prescriptions a year[1]

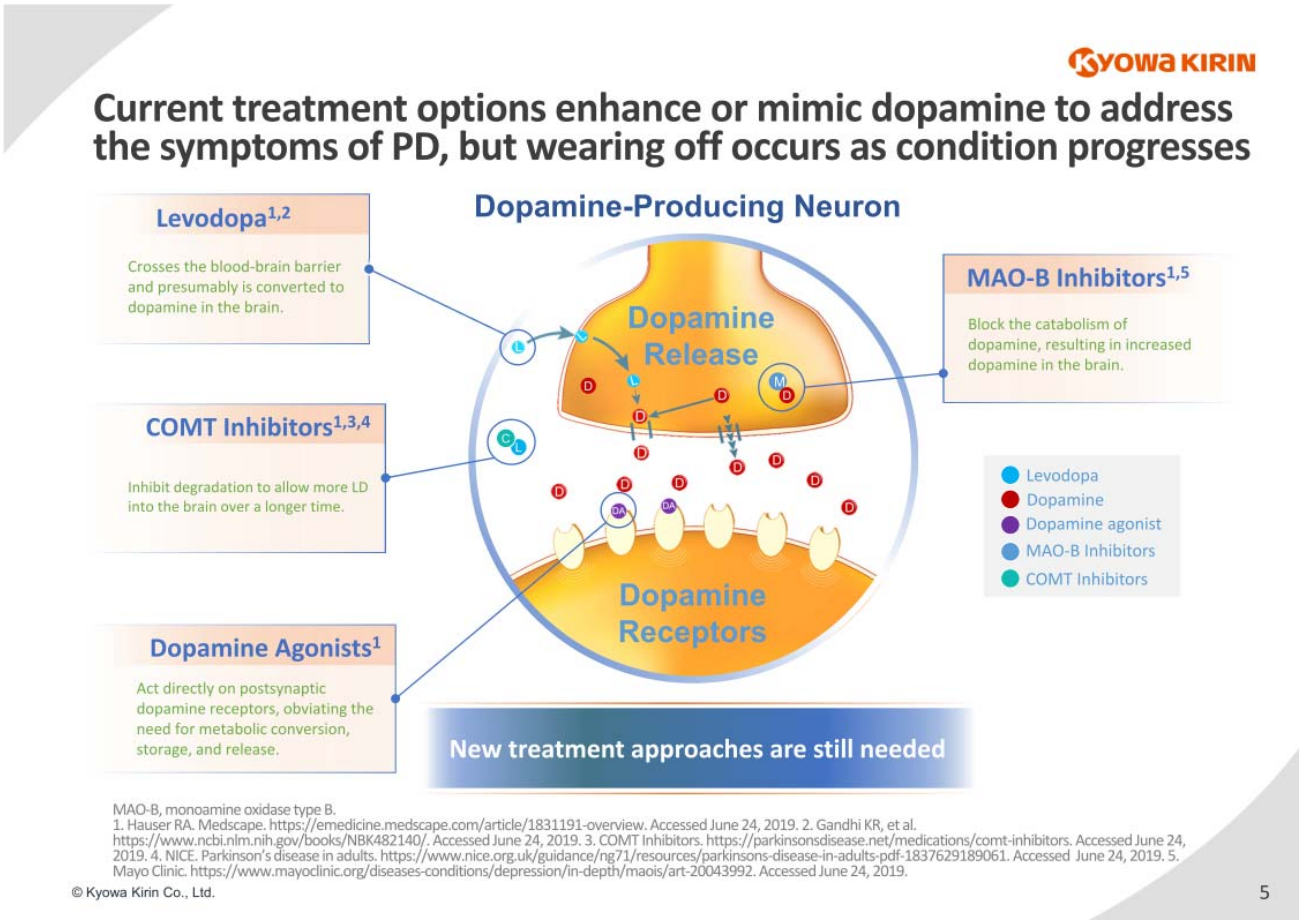


Sources: Data compiled from Decision Resource Group report: Parkinson's Disease: Disease Landscape and Forecast, 2017.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

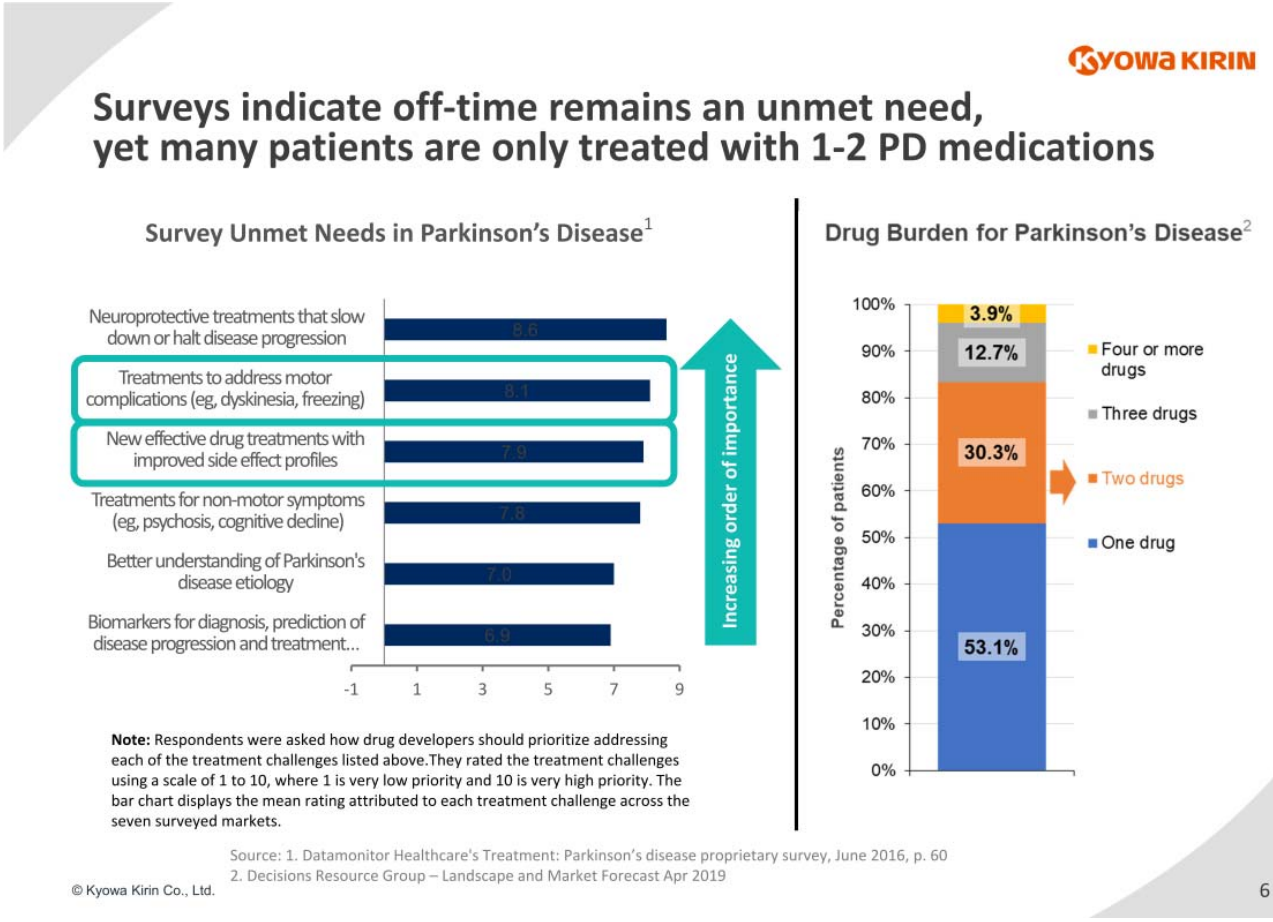
そして、日本と比べてどのように処方がされているかということですけれども、アメリカでは91.1%がジェネリックであります。一方、日本ではブランドが 74.0%となっております。

またペイヤーレベルでのブレイクダウンとしましては、処方の 66%がメディケア、つまり 65 歳以上の方のための保険です。そして 28%がコマーシャルの保険、つまり労働者、従業員が雇用主経由で入る保険です。そして、メディケイドが約 6%となっております。



現在、どのような治療のオプションがあるかということでありますけれども、今あるものはほとんどが、ドパミンをリプレース、エンハンスあるいはミミックするタイプのものになります。

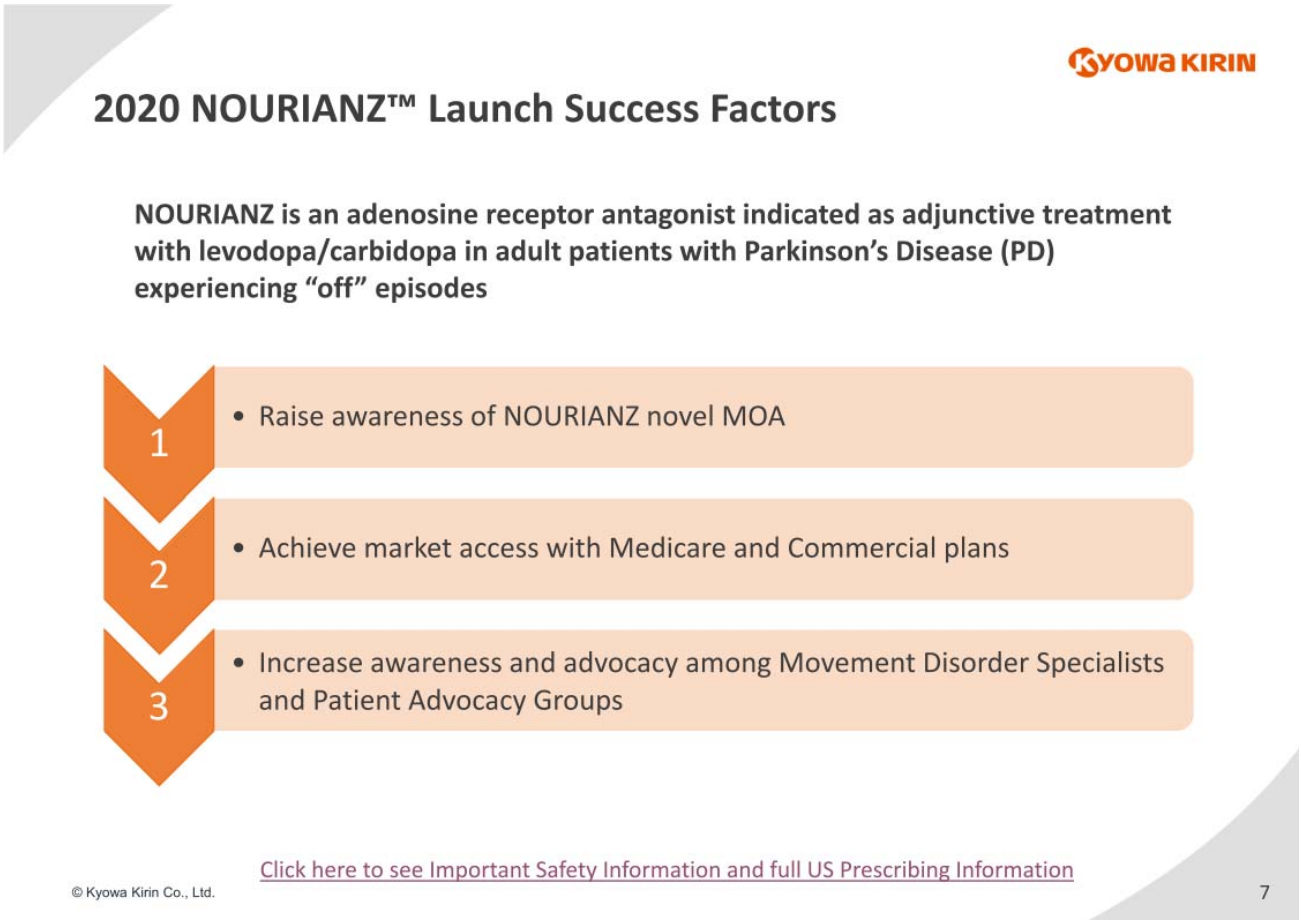
左上にあるレボドパ、まずこれがゴールドスタンダードになります。これが治療のバックボーンになっております。そしてまた、例えばドパミンアゴニストですとかCOMT阻害剤、あるいはMAO-B 阻害剤などがあり、これらは通常レボドパとのコンビネーションで使われますが、これらは全てドパミン系薬剤ということで、シナプスやニューロンにフォーカスしたものになります。



いろいろな治療薬のオプションがありますけれども、こうやって見ていただけますように、神経を保護する薬や病態を変える薬に次いで、いまだに運動症状に関してのアンメットニーズが高いことがサーベイで分かっております。

それから右側にありますように、アメリカのほとんどの医師は 1 剤または 2 剤で治療をしているということであります。そして 16%ぐらいだけが 3 剤以上を使っているということになっております。

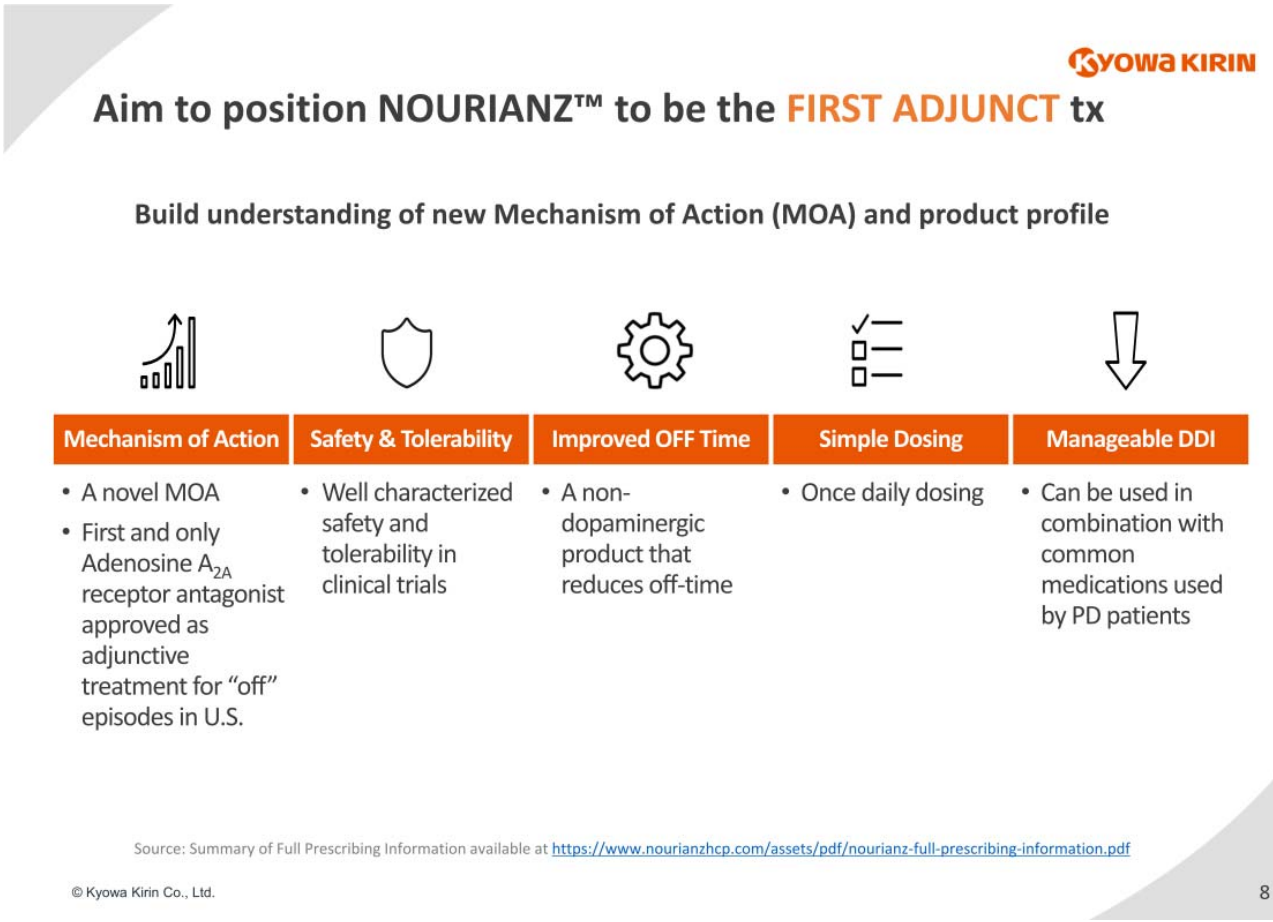
ですので、競合環境に関してまとめますと、かなりジェネリサイズされているということ、そして多くの MOA が存在すること、ジェネリックもブランドも似ているということ、そしてアンメットメディカルニーズがかなり高いということが言えます。ということは、この私どもの製品は新しい MOA ということで、非常に良いポジションをとれる可能性があるということであります。



では NOURIANZ のサクセスファクターを見ていきたいと思います。

こちらが適応になります。アデノシン受容体拮抗薬でありまして、パーキンソン病の成人患者でオフ症状を持っている方のためのレボドパ/カルビドパとの併用療法となっております。

やはりこういった新しい作用機序につきまして、認識を高めていくこと。そして二つ目にメディケアあるいはコマーシャルペイヤーによりさらにマーケットアクセスを提供できるようにしていくということ。そして、さらにアドボカシーですとか意識向上を、専門家や患者のアドボカシーグループに対してやっていくということであります。

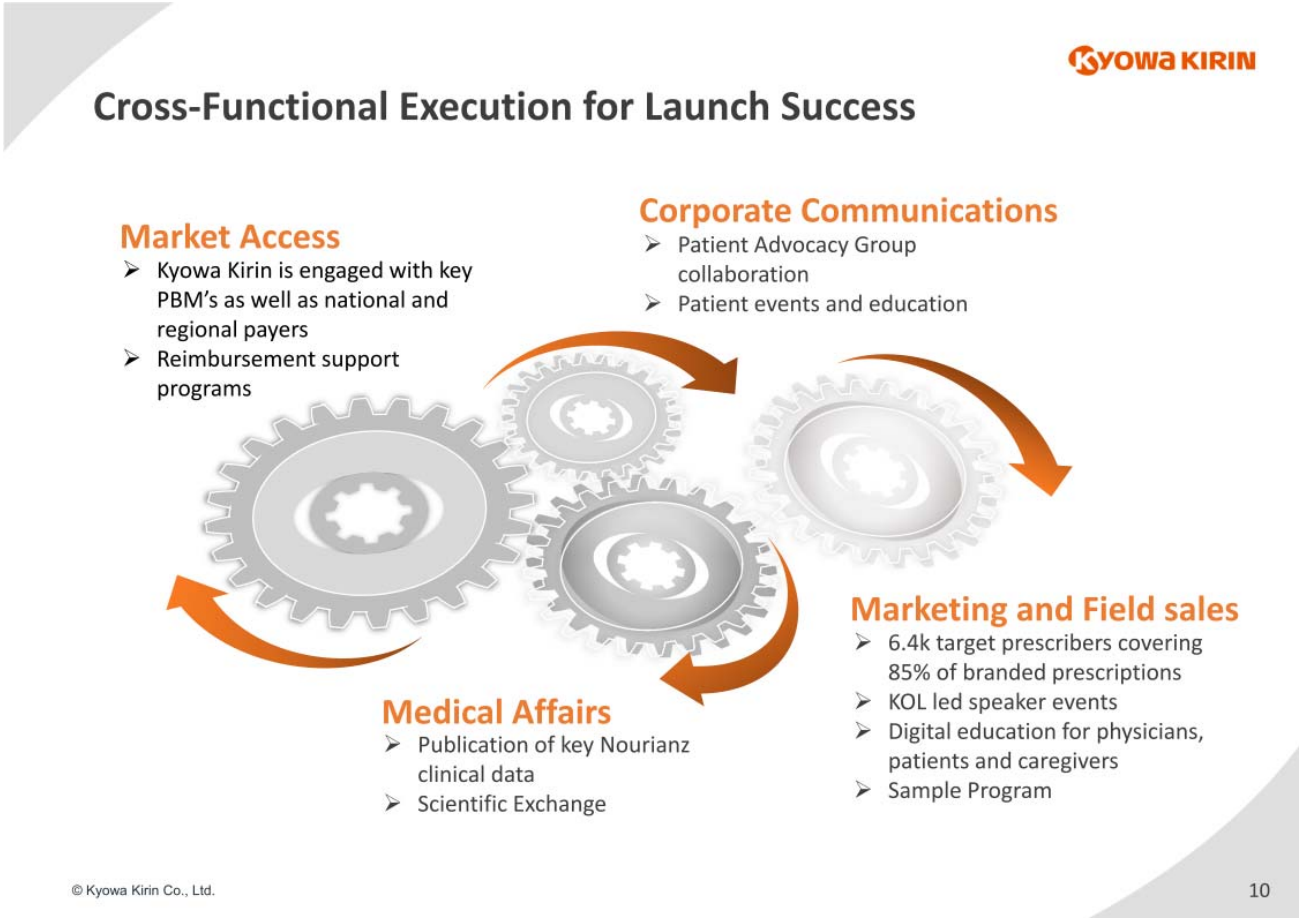


またこの NOURIANZ のポジショニングということでありますけれども、最初に使われる併用薬となってもらいたいということであります。市場のダイナミズムを見ますと処方医の 16%だけが 3 剤以上を使っている状況ですので、まずは最初の補助薬として選んでもらいたいということであります。

特徴としては、やはり新規の MOA であるということ。アメリカで補助薬として承認された初めての、また唯一のアデノシン受容体拮抗薬ということ。また安全性あるいは忍容性が臨床試験により確認できていること。それから、オフタイムを短縮させたい患者さんにとっての非ドパミン系薬剤のオプションであること。またシンプルな 1 日 1 回の服用でよいこと。非常に管理しやすく、ドクターにとって選びやすく、患者さんにとっても飲みやすいということであります。

我々のローンチキャンペーンのマテリアルです。Pathways という名前になっておりますけれど、やはり医師や患者の啓発をし、このドパミン作動性補助療法の代替療法について啓発していくということが需要です。

またこのキャンペーンでありますけれども、ドクターにはメディカルレップ経由、あるいはデジタルのバナー広告、あるいはウェブサイト、それから E メールなどで、もちろん患者さんに直接的にお届けしております。アメリカの市場におきましては、直接患者へのマーケティングができますので。



またいろいろなファンクションを通じまして、このローンチサクセスのために活動しております。我々のメディカルアフェアチームも、プライシング＆アクセスチームも、NOURIANZ の販売促進のために KOL やキーペイヤーと広範囲に及ぶ交渉を行なっております。

まず、患者さんに対しましてさらにアクセスを提供します。左上のマーケットアクセスチームです。それから、ペイヤーチームのほうも引き続き、主要な PBM に加えて、国レベルあるいは地域レベルのペイヤーと交渉をしていくということ。そしてサービスハブを整備して患者さんの保険償還をサポートし、適格性のある患者に経済的アシストを提供します。そしてまた病気に関する啓発活動などもやってまいります。

コーポレートコミュニケーションについては、患者のアドボカシーグループと密に連携しております。またペイシェントイベントへの参加あるいは教育もやっております。アメリカでは直接、患者にマーケティングができます。

メディカルアフェアーズも重要な役割を担っており、科学的なやりとりを行ないます。これはプロモーショングループではありません。メディカルアフェアーズというは、製品のサイエンスの部分を情報として提供します。そして NOURIANZ のクリニカルデータなども提供します。NOURIANZ

はアメリカ以外のクリニカルデータが多くありますので。MOA ですとか、あるいはその特性ですとか、そういったものをアメリカのドクターにさらに理解してもらうために発信してまいります。

また、マーケティング＆フィールドセールスについては、体制は整っております。6 万 4,000 名の処方医がターゲットとなります。そして非常に重要な点としましては、これらの医師がブランド品の 85%を処方しています。このような戦略で、我々は効率良く、また効果的に展開していきたいと思っております。

プリローンチの活動では、KOL の方々に意見を求めました。スピーカーイベントなどに参加いただき、MOA につきまして直接、同僚あるいはそういった分野の方々に訴求していただいております。また、デジタルの教育などもやっております。患者だけでなく医療事業者に対しましても提供しております。それから、サンプルプログラムもございます。患者にも、あるいは医師にも、実際に処方箋を出す前に確認していただけるようになっております。忍容性を見ていただけます。

Direct to patient education- empowering people affected by Parkinson's disease

"It has to be patient-led in order to get a change in treatment. Neurologists don't offer treatment switch, ***it's up to the patient to ask.***"

- Neurologist

Source: Final Mile Consulting. (2017). DRIVE – Research to understand the Behavioural Drivers and the Subconscious Influences of Treatment Decisions in Parkinson's Disease. Retrieved from https://ucb-cms.krankikom.de/_up/ucb_com_patients/documents/DRIVE%20Report%20EXT%20use-GCCapproved%20as%20HQ-1017-NU-0079-04DEC2017.pdf.

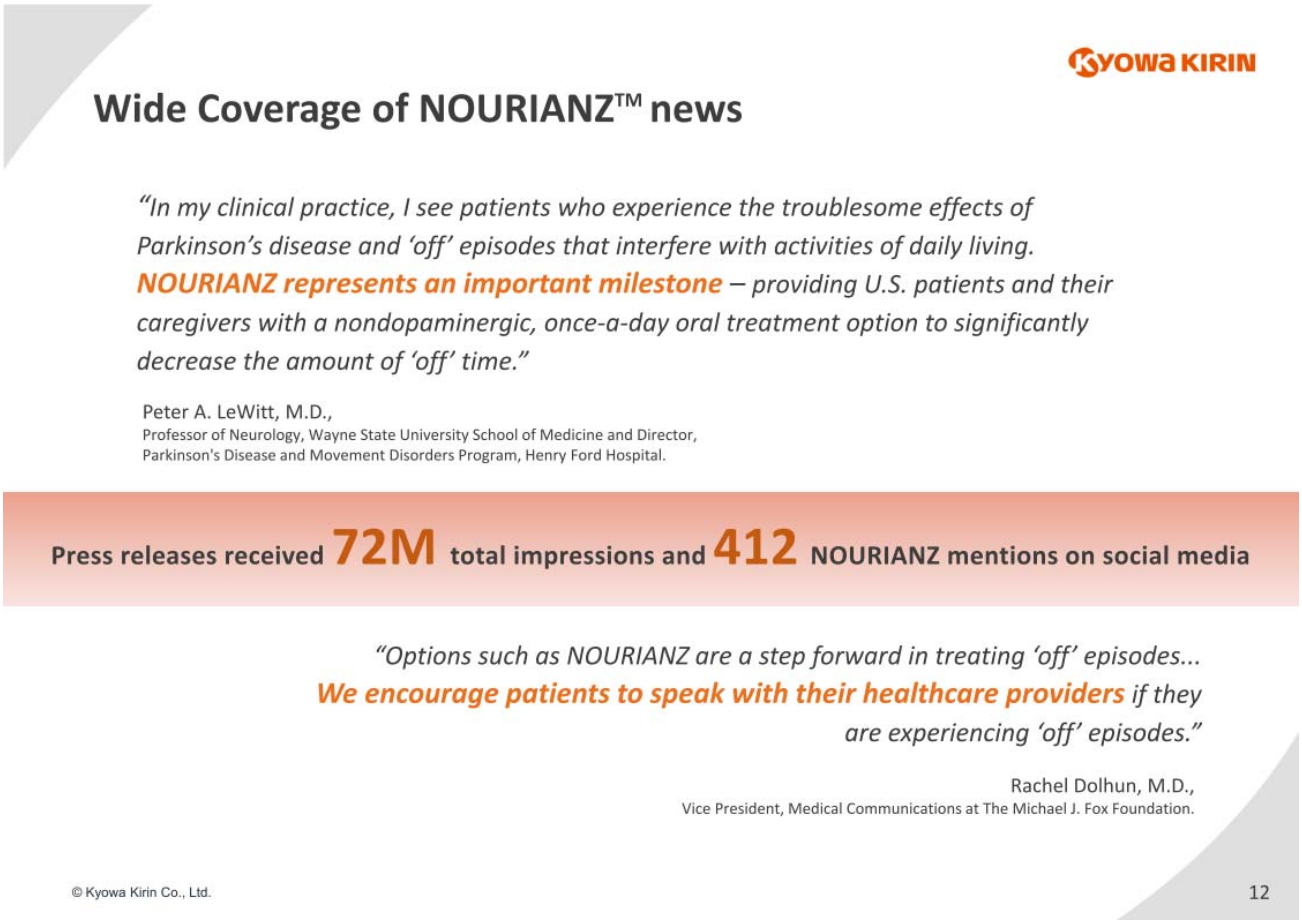
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

11

直接患者に教育することは、非常に重要になります。左側にありますように、やはり患者主導でなくては治療の変更をすることができません。神経科医がスイッチを提供することはありません。患者側からお願いするしかありません。

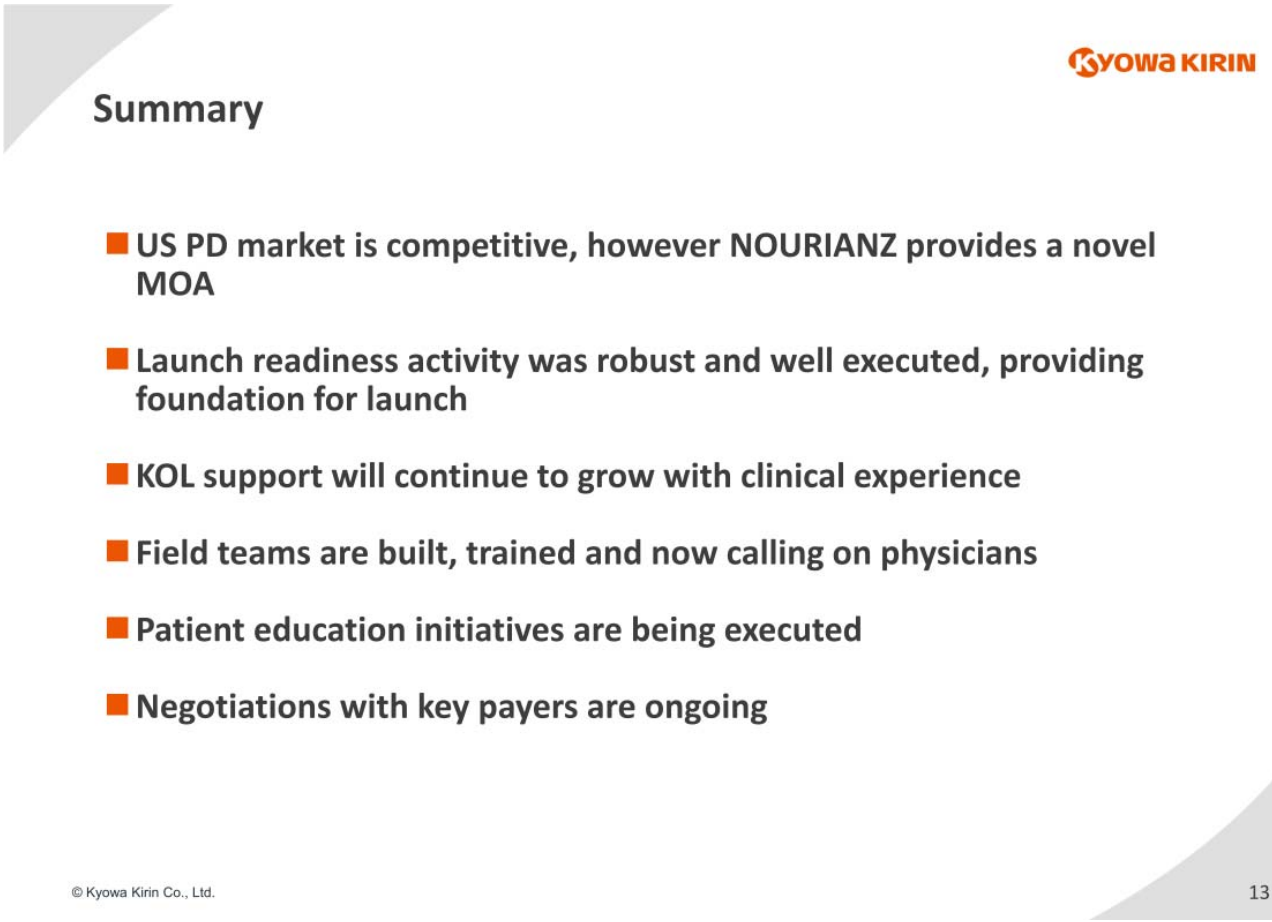
アメリカにはしっかりと運営されたアドボカシー団体があります。患者さんは患者さんに賛同します。彼らはドクターにどうだったか、どうよくなったかを話します。なので、私たちは MOA を含めて NOURIANZ をよく理解してもらいたいと思います。そして最終的にいつか彼らから神経医に NOURIANZ の使用をお願いしてくれる、これが重要になります。

私たちは右側にありますような団体と関わって活動しています。患者にとって信頼できる団体です。彼らは我々の薬をプロモーションするなどと言うことはありませんが、患者に対して選択肢の情報を提供します。神経医とともに患者さんによるアドボカシーの手助けを行なっています。



NOURIANZ は承認取得の発表の後、非常によく受け止めてもらえていると認識しています。非常に前向きな話です。例えばこちらでありますけれども、アメリカで非常に認められている主要な KOL であるピーター・ルエット博士、それからマイケル・ジェイ・フォックス財団のほうからも、NOURIANZ は非常に革新的であると引用されています。

これはイノベーションです。初めての MOA ということで、この何十年の間に新たな MOA を持つパーキンソン病治療薬として世に出てきたものの一つであり、それを非常に誇りに思っております。患者あるいは医師からも非常によい手ごたえを感じています。



サマリーになります。パーキンソン病の市場は、アメリカは非常に競争が激しいです。でも新規の MOA ということですので、我々にとりまして、これは差別化になります。ローンチ準備活動は非常にうまく堅牢に行われました。これがローンチの基盤になっていると思います。

KOL からのサポートのほうも非常に強力であります。これからもさらに臨床の経験を得て、そして多くの医師の方に我々のスピーカーイベントに来て頂き、さらにサポートが増えていくことを期待しております。

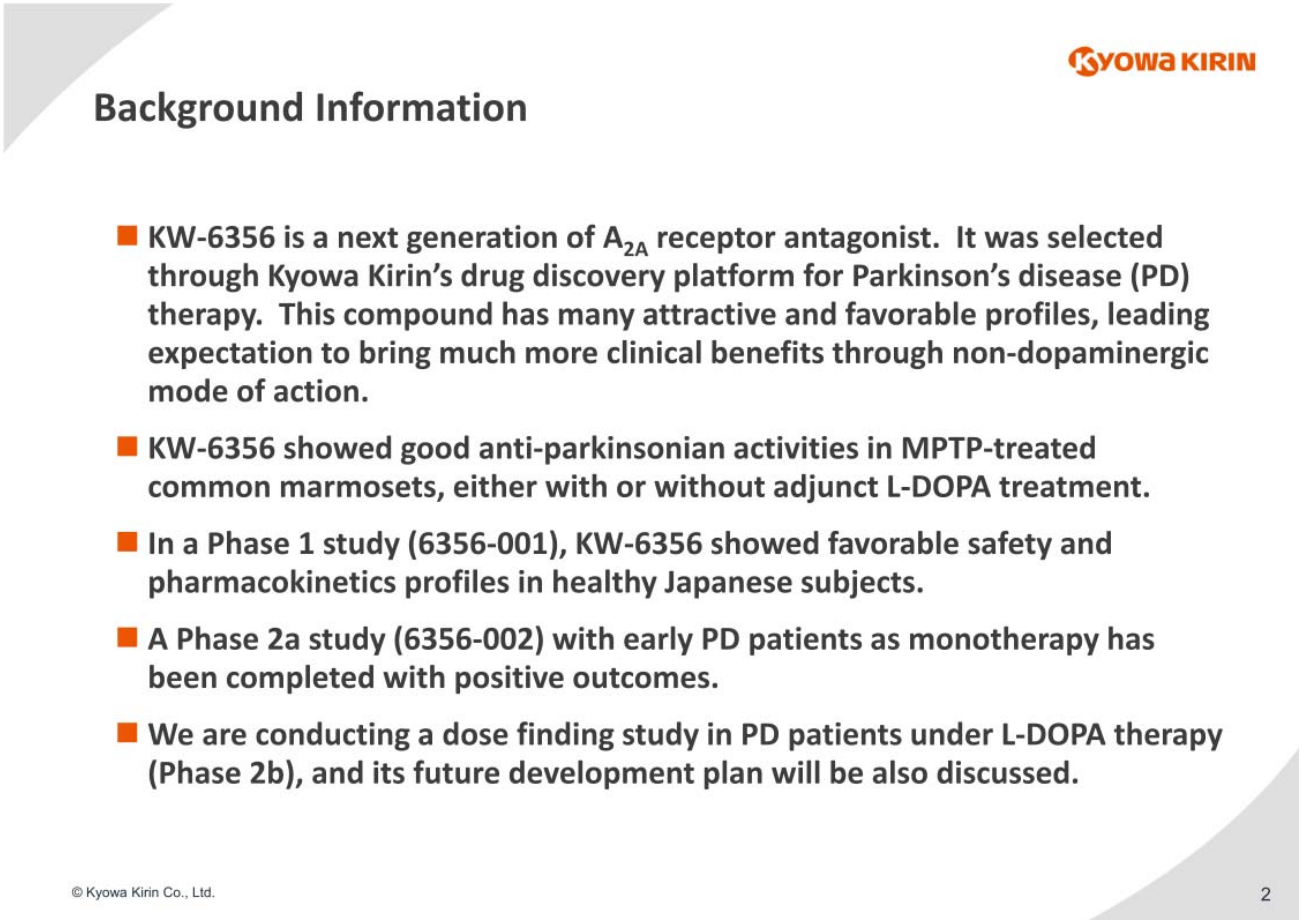
フィールドチームの採用は完了しています。採用後のトレーニングを受け、医師の訪問を始めております。彼らはこれまでの PD 薬の販売経験や幅広い CNS 領域での経験を活かして活動を行なっております。

患者に対しましての教育のイニシアチブも今、実行中でございます。患者イベントにも参加しています。また主要なペイヤーとの交渉も始まっております。

ありがとうございました。皆様からの質問をお待ちしております。

司会：それでは続いて佐藤から、KW-6356 の開発の状況についてご説明いたします。

佐藤：それでは私、佐藤のほうから KW-6356、これはイストラデフィリンの次世代品というかたちで開発を行っておりますけれども、このプロダクトについてご紹介いたします。



まず、そのイストラデフィリンの承認の過程、皆様もご存知かと思いますけど、米国でのフェーズ 3 試験で、有意差を取るという意味ではちょっと失敗をした経緯がございます。ただその時点で我々がどう考えていたかというと、決して諦めようとは思っていませんでした。

その大きな理由が、米国でのフェーズ 3 試験において、どういうパーキンソン病患者さんをエントリーしたかというと、ドパミン系薬剤の治療では、ウェアリングオフというだんだんドパミン系の薬が効かなくなる症状のコントロールができなくなってくるんですけれども、そのオフ時間がもうコントロールできない、決してその時間を短くすることができないような患者さんを入れています。そこに A2A 拮抗という新しいメカニズムの薬を投与することによって、そこがコントロールできそうだ、と。

統計的な有意差をとるという意味合いでは、若干問題がありましたが、明らかに新たなメカニズムの薬を世に出すことには価値があるんだということを確信いたしました。

その結果として、FDA とずっと交渉を続けて、今年の 10 月に米国でも販売に至ることができました。

この A2A 拮抗薬ですが、世界でこのメカニズムで承認されている薬はたった一つ、イストラデフィリンだけなんです。それの次世代型として我々が準備している KW-6356 は、イストラデフィリンと何が違うのかということをご紹介できたらなと思います。

まず、ここにいろいろなポイントが書いてありますが、例えば一つ、我々が症状のコントロールとして非常に注目しているのは、今のイストラデフィリンはドパミン系の薬との併用によって、ウェアリングオフの時間を短くするということなのですが、実はイストラデフィリンでも、モノセラピーで効くかどうか、アーリーフェーズのパーキンソン病の患者さんの治験を行いましたが、そのときにはどうも明確な効果が見出せませんでした。

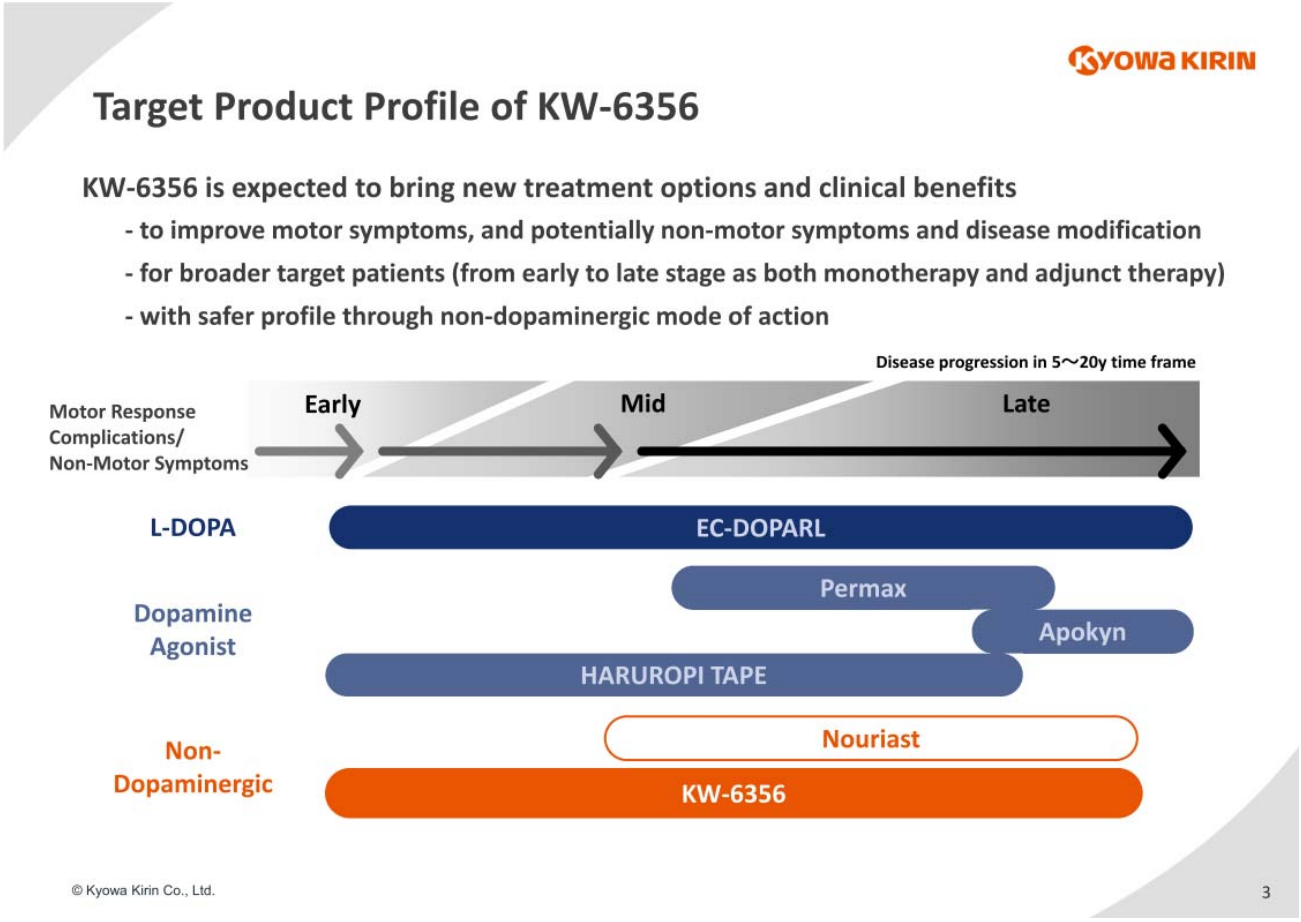
それに比べると、これからご紹介します KW-6356 は、モノセラピーでもどうやら効果がありそうだというところが、大きく特徴的に違うポイントだと我々は思っております。

化合物として何が違うのかについては、例えば A2A 拮抗薬としてのポーテンシーは、親和性でいえば 100 倍以上強くなっています。選択性という意味でも、10 倍以上強くなっています。

この違いが薬効の質に影響を与えるのか？と聞かれた場合、それだったら弱いイストラデフィリンでも投与量を多くすれば同じだろうと、考えられると思いますが、この KW-6356 自身は、インバースアゴニスト活性という、単に受容体とアデノシンの結合に拮抗するだけではなくこの阻害剤自身が受容体の自発的活性を打ち消すという可能性にも期待しており、様々な背景からイストラデフィリンよりもさらに強い効果を期待しています。

また、ここに書いてあるとおり、マーモセットのモデルで L-ドパのトリートメントの併用と、もしくは単剤でも効いたという非臨床のデータがございます。

さらにフェーズ 1 では安全性を確認し、フェーズ 2 でモノセラピーでの薬効の検証実験を行い、現在フェーズ 2b、これは併用でまず用量設定試験を行うという開発上の戦略をとりました。



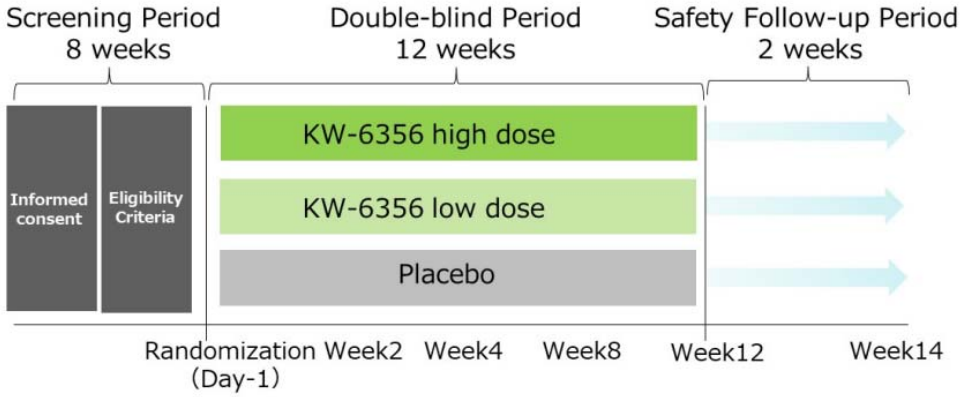
実際に使われている薬とのカバーリングの範囲の比較については、イストラデフィリンが今、併用というかたちで、後期のパーキンソン病の患者さんに使われていますが、KW-6356 自身は早期のパーキンソン病患者さんから、そしてモノセラピーの段階から入っていけるのではないか。

これによって、もしパーキンソン病の進行を遅らせることができたら、それはディジーズモディファイアという言葉で表現できたらと思っていますけど、そうなっていったらパーキンソン病の患者さんにとって素晴らしい薬になるんじゃないかなと考えております。

Phase 2a Study Design (6356-002)

NCT02939391

Study design	Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Multicenter study
Target	early Parkinson's disease patients
Treatment	KW-6356 Low dose, High dose or placebo for 12 weeks once a day, p.o. Planned 50 pts/arm, total 150 pts (Actual enrollment: 168 pts)
Primary endpoint	Change from baseline to Week 12 in the MDS-UPDRS part III score
Secondary endpoint	MDS-UPDRS part I ~ IV, CGI-I, PGI-I, PDQ-39



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

4

フェーズ 2a 試験、これはモノセラピーでパーキンソン病の比較的初期の患者さんで、運動障害が見られる患者さんに対してこのようなレジメンで行っています。

用量は、ロードーズとハイドーズ、これはフェーズ 1 試験で A2A 受容体に対する受容体の拮抗率、占有率をある程度調べ、ロードーズでもある程度十分な阻害効果が出るかなという範囲で設定しております。それによって 12 週で運動障害がどうなるか、具体的には MDS-UPDRS という指標を主要評価項目として見ております。

Subjects Inclusion/Exclusion Criteria

Key Inclusion Criteria

- Subject meets the UK Parkinson's Disease Society brain bank clinical diagnostic criteria
- PD stages 1 to 3 on the Modified Hoehn and Yahr Scale
- MDS-UPDRS part III score of ≥ 15

Key Exclusion Criteria

- Use of any CYP3A4/5-related drugs within 2 weeks prior to randomization (Day-1).
- Use of any of the specified anti-parkinsonian drugs and dopamine antagonists during the specified period.
- Treatment with levodopa/DCI at any time in the past for a period of 4 weeks or more.
- Neurosurgical operation for Parkinson's disease (stereotactic surgery, deep brain stimulation or gamma knife), or treatment by TMS.

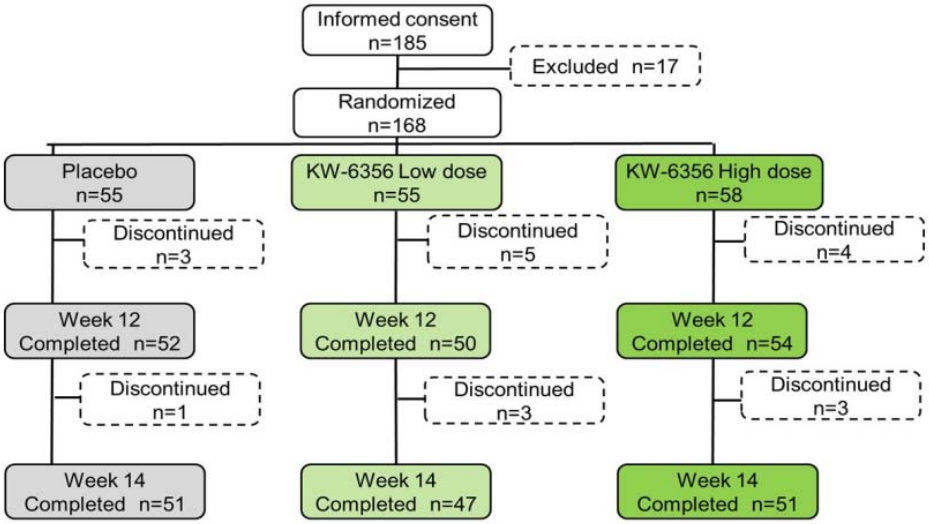
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

実際入れた患者さんは、先ほど言いましたとおり、ある程度運動障害が認められる、このスコアが15 以上の患者さんです。

次にエクスクルージョンクライテリアですけれども、こちらは CYP3A の代謝に関与する化合物になりますので、それを考慮した一般的な基準で設定しております。

Enrollment and Rates of Study Completion

- Of 185 subjects screened, 168 subjects were randomized; 55, 55, and 58 subjects were assigned to treatment with placebo, KW-6356 low dose, and KW-6356 high dose, respectively .
- Study completion rates were high (around 90%) across the treatment arms.



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

エンロールメントの状況ですけれども、各アーム約 50 症例というかたちで、ランダマイズは均等に行い、試験をずっと 12 週、その後のフォローアップ 2 週の間で、継続できなかった患者さんも特に群に偏って出てきたということはございません。

Baseline Characteristics

■ The demographic and baseline characteristics of the subjects were generally well balanced among the three treatment groups.

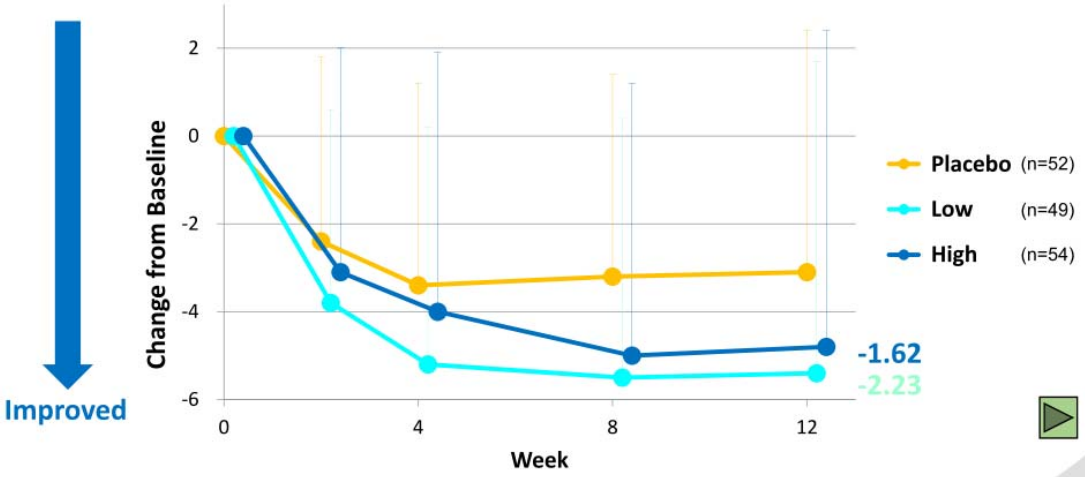
	Placebo N = 55	KW-6356 low dose N = 55	KW-6356 high dose N = 58
Age, years; mean (SD)	66.6(8.0)	67.2(10.0)	65.9(9.2)
>=65 years, n (%)	40 (72.7)	38 (69.1)	40 (69.0)
Male gender, n (%)	34 (61.8)	29 (52.7)	26 (44.8)
Duration of PD, <=6, n (%)	46 (83.6)	47 (85.5)	46 (79.3)
Modified Hoehn and Yahr Scale; mean (SD)	2.17(0.46)	2.19(0.52)	2.11(0.51)
MDS-UPDRS Part I; mean (SD)	4.9(3.4)	5.6(3.9)	4.5(3.0)
MDS-UPDRS Part II; mean (SD)	6.6(4.4)	6.4(4.5)	5.5(4.7)
MDS-UPDRS Part III; mean (SD)	27.6(9.5)	29.7(9.7)	28.3(10.6)
PDQ-39 total score; mean (SD)	15.7(13.5)	19.0(18.7)	15.3(17.4)

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

デモグラフィーになりますけれども、ここで見ていただいたとおりでして、これも各群間で大きな違いがあるかたちにはなっていないかと思われます。運動障害のスコアに関しても、ほぼ似たような患者さんが各群に入ったかたちでございます。

Primary Outcomes: MDS-UPDRS part III

- The LS mean changes from baseline in MDS-UPDRS part III were -4.76 (95% CI, -6.55 to -2.96) for high dose, -5.37 (95% CI, -7.25 to -3.48) for low dose, and -3.14 (95% CI, -4.97 to -1.30) for placebo.
- Both of the KW-6356 groups showed a greater reduction in the primary outcome measure than placebo throughout 12-week study period.



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

8

これが主要評価項目に設定しました、MDS-UPDRS のパート 3 のデータです。運動障害を改善する傾向がハイローズ、ロードーズでプラセボに比べて出ていると判断しております。

これがどのくらいの効果なのかについては、ご存知のとおり MAO の阻害剤のラサギリンという薬が早期のパーキンソン病患者さんに対して 2018 年に承認されています。そのときにラサギリンでどのくらいの改善があったかというと、絶対値でいうならマイナス 4 から 6 の間ぐらいのところです。

今回、我々の試験はちょっとプラセボが高く出てしまっていますが、薬剤としてはそれなりの効果があるのかなという印象です。もともと症例の設計が有意差をとるような設計になっていませんので、これは傾向としてそうだというかたちです。

同じような試験をイストラデフィリンで実施した際は、うまくいかなかった経験を我々は過去にしています。

Safety : KW-6356 was safe and well-tolerated

- Overall rate of TEAEs were similar across the study treatment groups.
- The most common TEAE was nasopharyngitis (7.3% for placebo, 7.3% for low dose, and 8.6% for high dose), none of which were considered to be related to the KW-6356.
- The incidences of drug-related TEAEs for placebo, KW-6356 low dose and KW-6356 high dose were 29.1%, 34.5%, and 27.6%, respectively.
- A total of three serious adverse events occurred in three subjects receiving KW-6356 low dose (three events; rhabdomyolysis ,cerebral hemorrhage and pneumonia, each occurred once). Of these events, causality of rhabdomyolysis and cerebral hemorrhage to KW-6356 was considered to be unknown, and pneumonia was judged not to be drug-related.
- No clinically meaningful changes in vital signs, body weight, laboratory results, or ECGs.

	Placebo N=55		Low dose N=55		High dose N=58	
Event	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	24	(43.6%)	26	(47.3%)	29	(50.0%)
Nasopharyngitis	4	(7.3%)	4	(7.3%)	5	(8.6%)
Constipation	1	(1.8%)	4	(7.3%)	6	(10.3%)
Nausea	1	(1.8%)	0	(0.0%)	3	(5.2%)

TEAEs reported by 5% or more of subjects by preferred term －Safety Analysis Set

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

9

セーフティに関しては、この中で見ていただきますと便秘についてはプラセボに比べて若干 KW-6356 が高い傾向でしたが、総じて安全性に大きな問題はないと判断しております。

Summary of Phase 2a study

- KW-6356 was safe and well-tolerated during 12-week treatment.
- The clinical efficacy* of KW-6356 was confirmed in early Parkinson's disease as monotherapy.
- The results of this study suggest that KW-6356 improves motor symptoms in early Parkinson's disease.

*Patients under KW-6356 (low or high dose) treatment consistently showed the lower scores of MDS-UPDRS II, III, and II+III than placebo throughout the study period (12 weeks). Means for "Δ MDS-UPDRS II" and "Δ MDS-UPDRS II+III" of KW-6356 (low dose) and their 95% CI were - 1.32 (-2.57, -0.07) and -3.53 (-6.64, -0.43), respectively.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

これがフェーズ 2a の結果のサマリーです。フェーズ 2 で 12 週間のセーフティと忍容性を確認いたしました。また、エフィカシーとしては MAO の阻害剤に比べてみても、期待できるだけの効果があるのではないかなと感じております。

モノセラピーでこうなったということは、A2A 拮抗の薬剤の可能性を広めるものだと我々は判断しております。

Future Direction

- Phase 2b study to evaluate efficacy and safety of KW-6356 as adjunctive therapy with L-DOPA is ongoing, in parallel with clinical pharmacology studies required for Phase 3 program.
- Options for global development are under evaluation, depending on outcomes from the ongoing studies.

NCT03703570

Objectives	To evaluate the efficacy of KW-6356 and confirm clinically recommended dosage for Parkinson's disease patients (with/without wearing off) being treated with levodopa by comparing the change in MDS-UPDRS Part III score to the placebo group.
# of patients	Total 486 pts (162 pts/arm)
Primary endpoint	Change from baseline in the MDS-UPDRS part III score
Key Secondary endpoint	Change from baseline in the total hours of awake time per day spent in the OFF state

© Kyowa Kirin Co., Ltd.
11

フューチャーディレクションとして、現在フェーズ 2b の用量設定試験をやっております。これはドパミン系の製剤との併用で、まずはどのドーズがというところをきちんと見ようというかたちでございます。

1 群あたり 162 名の患者さんを組み込み、プラセボとロードーズ、ハイドーズで、トリートメント 26 週という試験を、現在行っています。

以上が KW-6356 の開発状況です。A2A 拮抗薬というメカニズムの薬自身が、今のところイストラデフィリンしか、世界で 1 剤しか承認されていません。その次世代品として、さらに薬効として高い薬効が期待できるのではないかと我々は期待しているものを、きちんと開発し、世界のパーキンソン病の患者さんに届けていけたらなと考えているところでございます。

以上、ご紹介終わります。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。ご質問のある方はマイクをお持ちしますので、挙手をお願いいたします。

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 回につき最大二つまでとさせていただきたいと思います。

それでは質問のある方、お願いいたします。

山口：シティグループの山口と申します。

一つ目の質問が、マーケティングについてお伺いします。この薬剤はアメリカで成功した臨床試験がない状態で、承認されていると。それはアメリカのキーオピニオンリーダー（KOL）にとっては、使った感覚がないということが多分あると思うんですけれども、そういったことがマイナスになって、マーケティング上苦労する薬剤が他社であるんですね。

この薬剤の場合、KOL とお話になったところで、そういう要因はあるのかないのか。そのあたりた初にお願いします。それが一つ目です。

二つ目は、インバースアゴニスト機能と佐藤さんがおっしゃいましたが、エビリファイも同じような機能があると思うんですけど、ドパミン系薬剤のレンジをうまく調整するなど、インバースアゴニストによる薬効への期待値がもしあれば教えていただきたいと思います。これが二つ目です。

司会：ありがとうございます。それでは一つ目の質問につきましてはレンのほうから回答をまずさせていただきます。

パオリーロ＊：FDA のラベルには北米で実施した 2 つの治験データが含まれているため、試験に参加された多くの KOL がその経験を覚えていらっしゃると思います。また、（6002-14）の試験をアメリカで実施しており、プライマリエンドポイントは未達成でしたが、試験で非常にポジティブな経験を得たというフィードバックも得ております。

確かにで大きなフェーズ 3 試験を行った KOL と上市まで共にコミュニケーションしながら進めるというという伝統的なかたちではなかったかもしれませんが、市場に新しい MOA が出て来るということで関心が高まっておりますし、また試験を経験した KOL から他のドクターに期待が伝わっています。

佐藤：ご質問ありがとうございます。KW-6356 とイストラデフィリンで、いわゆる受容体の阻害剤として何が違うのかをいろいろ調べてみると、そういう違いがありそうだということだけであって、それが本当に病態、薬効とのメカニズムにどう相関するのかは、試験の結果でしか見れないところがあるため、まだ分かりません。特徴を調べた限りではそういう違いがありそうだという期待があるのも事実ですが、モノセラピーで効果がありそうだという感触から、より広いインディケーションの薬になるのではないかなと考えています。

橋口：大和証券の橋口と申します。私もマーケティングと開発品で 1 個ずつなんですけれども。

アメリカにおいて今、イストラデフィリンのペイヤーとの交渉については、どのような状況になっていらっしゃるでしょうか。

来年の早い時期から協和キリンの業績に大きく貢献できそうな、アップテイクを見せられるような手応えを得られつつあるのでしょうか。それとも、少しずつ経験を積み重ねてもらうことによって、ゆっくりと浸透させていって、大きく育てたいという考え方なのか。現状の見通しをお聞かせください。

二つ目が、KW-6356 がイストラデフィリンと比べて単剤でもいける理由が今一つ分からなかったので、理解力が乏しくて恐縮なんですけど、単に効果が強いからほかの薬剤と一緒じゃなくていいということなのか、単に効果が強い弱いだけじゃなくて、何かその理由として考えられることがあれば教えていただけますか。

パオリーロ＊：ご質問ありがとうございました。ペイヤーとの交渉ですけれども、これは期待どおりの進捗を遂げています。

また、所謂クリニカルプレゼンテーションというものを行っています。アメリカのペイヤーの中で、多くの被保険者をカバーしており影響力が高いことから、我々が Tier1 として重視するところが 8 社あるんですけれども、そこに対してクリニカルプレゼンテーションに加えて、バジェットにどのような影響を与えるか、NOURIANZ を活用することによって、どのように財務的な良い影響があるかという説明もしております。

ペイヤーに対して契約を提出して交渉を行う入札のプロセスは、まだ初期段階です。全体として、メディケアとコマーシャルは全く別のスケジュールで動いています。メディケアについては、NOURIANZ 承認後から始めて 2021 年までかかる予定です。だからといって 2020 年にカバレッジが担保できないわけではありませんが。コマーシャルの方はもっとタイトなプランで動いています。

このように非常に断片化した市場で複数のペイヤーがいることから、明確にどのような予定か、カバレッジがどれぐらいになるかは申し上げることはできませんが、徐々にカバーしていけると思います。

私の理解が正しければ、どれくらい NOURIANZ が協和キリンの 2020 年の業績に貢献するかというご質問だったかと思いますが、もちろん貢献はします。しかし現在のところの売上の予測値や期待値の公開は遠慮させていただきたいと思います。

佐藤：イストラデフィリンと KW-6356 の違いが、単に強いという説明で済むのか、実はこれは私も分からないところなんです。臨床試験の結果を見てみると、イストラデフィリンでもモノセラピーの試験を過去に行っていますが、KW-6356 のような結果にはならなかったのは事実です。

ところが KW-6356 では期待できる理由として、受容体への親和性や選択性の違いなど幾つか考えられますが、最終的には結局、臨床のデータで薬としての違いを証明していくことしかできないと考えています。

イストラデフィリンにはかなり長い時間かけて、いろんな可能性を追求してきました。その上で単剤での使用という面については、KW-6356 の手応えのほうが我々としては期待ができることから、その可能性を追求したいと考えているとご理解いただけたらなと思います。

橋口：ありがとうございました。

田中：みずほ証券の田中と申します。二つ質問します。

一つは今回、価格の設定で 1 日 50 ドルということで、ほかのパーキンソン病のブランド品よりも高めに設定されていると思います。先ほどプレゼンテーションの中で、ジェネリック中心のマーケットであるとお話もありましたが、基本的にはジェネリックがほとんどなので、日本とは違って 50 ドルでも併用されやすいと考えているのか。そこの価格設定の根拠と。

あと処方箋のデータが取れないようにブロックされているんですけれども。この競合会社に知られたくない何か理由があるのかどうか、教えてください。これが 1 点目です。

あと、2 点目は KW-6356 のほうで。フェーズ 2b がうまくいったと仮定して、フェーズ 3 はインディケーションを取るために、単剤と併用二つのフェーズ 3 をやるつもりなのでしょうか。それを教えてください。

パオリーロ＊：まず、最初に NOURIANZ の 50 ドルという価格でありますけれども、これは PD の市場で一番価格が高い製品ではありません。およそ最近のブランド製品、承認されたものと同程度です。新しい MOA であり、革新的でもある製品です。

非常にジェネリックが多いということは、先ほども申し上げました。しかしながら、医師あるいは患者が治療薬を選択をするときには、やはりいろいろなブランドとジェネリックの違いを評価すると思います。いろいろな MOA なども市場に出てきておりますけれども、MAOB でもブランドとジェネリックがあったり、ドパミンアゴニストでもブランドとジェネリックがありますね。

実際に薬局で払う自己負担を考えたとき、ブランドとジェネリックだと大分違うわけですね。同じ MOA であれば当然のことながら、Payer も患者さんもそちら（安い）の方向にいくことになります。

ですけれども、新しいユニークな MOA なら、ジェネリックがないものであるなら、ジェネリックとの差別化ということになるわけです。ですので、価格的には、最近のパーキンソンで上市されたものと同様にしております。我々の製品が取るポジショニングは、我々のゴールをこの価格で達成できると思っております。

それからデータのほうがブロックされていることは、確かに正しいです。特に上市のときには競合他社から隠しております。やはりペイヤーとの契約等もありますので、市場に浸透していく段階ではこうしています。

佐藤：KW-6356 のフェーズ 2b 以降の臨床の考え方ですね。まだどうするかということは決まっていないということが、申し上げられることなんです。

ただ背景として、イストラデフィリンの日本市場におけるパテントのエクスパイアの問題があります。ですので、現行、いわゆるドパミナージュ系の薬物との併用でイストラデフィリン、とっているわけです。まずそのマーケットをきちんと守っていくことは考えなきゃいけないことだと思っています。

その上でモノセラピーのセグメントでも、効果があるというかたちのラベルのエクスパンションができれば、これは医療現場にとって大変使いやすい薬になるかなと思っていますので。

その辺のところ、2b の結果を見てどうやるか、またお話しできる機会になりましたら、きちんとご説明させていただきたいなと思います。

田中：日本のノウリアストの独占期間は、2026 年までと。アメリカは 5 年延長が用途特許でできれば、2028 年までと聞いていますが、その考え方で間違っていないでしょうか。

佐藤：正確な数字、今頭の中にぱっと思い出せないところがあるんですけれども。米国は独占期間の延長というところが確かにございますので、そのタイミング、どういう開発戦略をとるかというところ、考えていかなきゃいけないと思っております。

田中：ありがとうございました。

酒井：クレディ・スイスの酒井といいますけれども。パーキンソン病について一般的なこととしてお聞きしたいんですけれども。

結局、その根本的な治療薬が今、ないわけですし、今後もなかなか出てくるのは難しいと思うのですが。そういう中で一番患者の問題、それからケアするドクターの問題もそうだと思うのですが、これはウェアリングオフとかジスキネジアをいかに減少させていくか、また押さえ込むかということだと思うのですが。

そうするとこれはかなり、例えばモノセラピーで薬を開発する場合、長期間のデータを求められる可能性があるんじゃないかと思うんです。

つまり 3～4 年、5 年というのがこのウェアリングオフ、ジスキネジアが出てくる時間としてはあると思うんですけれども。これについて今、FDA は何か新しい考え方というか、新しい何かベンチマークのようなものをつくって、例えばノウリアストの承認に対して若干、言葉は悪いんですけれども、手心を加えたのかなと思いもあるんですけれども。

この辺は、御社は今回のノウリアストの承認と、今後のこの薬剤の開発を踏まえて、どのように今、お考えになっているのかをお聞かせください。

佐藤：我々、手心が加えられて、フェーズ 3 失敗したのにと言われてしまうと、そうなんですけれども。いわゆる後期の PD の患者さんは、おっしゃるとおりでウェアリングオフの問題とジスキネジア問題があります。

それがコントロールできるかできないかは、ドパミン系の薬で十分初めはそういうことがないようにというトリートメントをしていても効かなくなっている患者さんの、きちんとウェアリングオフの時間を短くすることができるかどうか。

これはどの薬剤でもやはりそういう価値、ちゃんとコントロールできるかというところの評価指標は変わらないと思います。それが A2A 拮抗というかたちの中で期待できるだろうというかたちで、承認していただいたかなと思っています。

モノセラピーの場合は、初期の場合はドパミンでもある程度コントロールできる。もちろん用量のあれはありますけどコントロールできる。それが A2A の単剤でも同じようにコントロールできるという指標でやりますので。初期のところ、単剤で効くかどうかは、その運動障害という意味合いでもそういうコントロールの運動というかたちで見ます。

それがだんだん、だんだん後期の患者さんだと今、ドパミンで治療してもウェアリングオフとかジスキネジアが起こっている。そこのところがどうなるかは、また後期の併用のところはその指標で見るというかたちで。これは今のところ、パーキンソン病の中での薬剤の評価指標としては一貫しているかなと考えております。

酒井：分かりました。ありがとうございます。あと 1 点よろしいですか。

確かレン(パオリーロ）さんの資料の中で、6,400 人のプリスクライバーという、10 ページのスライドだと思うのですが。彼らが 85%のブランドプリスクプションを処方しているというのは、これはこのまま表現を読めばいいと思うんですけれども。

逆にいえば今、米国でこのパーキンソン病のいわゆる治療薬を処方している先生って、オペレーションとしてどのぐらいいるのか。つまりジェネリックを処方されている方がかなりいると思うんですけれども、その中で 6,400 人がかなりブランドを処方されているという、このデータはそれを示しているのかどうかということです。

パオリーロ＊：ありがとうございます。質問をきちんと理解できているといいんですけれども。

より多くの医師が今、ジェネリックを処方しています。興味深いことに、多くの医師がジェネリックの処方箋だけを書くんです。そして彼らはあまり多くの患者を診ていないという特徴があります。

500 人の運動障害の専門医がいるんですけれども、彼らが PD の患者のエピセンターとなっています。そのような施設では、この医師の指示によって、そのブランド、ブランド品がよく活用されています。ですので、ジェネリックしか処方しない医師を追いかけていく必要はありません。そのような医師はあまり多くの患者を診ていないからです。

ですので、この潜在市場としては正しいフォーカスをしていると思います。

酒井：6,400 人の・・・実際にそのうちのどのくらいがターゲットになりますか。

パオリーロ＊：6,400 人全員がターゲットです。6,400 人以上の医師がパーキンソン病の薬剤を処方しています。ここに示されている数字、6,400 というのは私どものターゲットとする医師の数です。

甲谷：野村證券の甲谷と申します。私も 2 点です。

一つ目はパオリーロさんにお願いしたいんですけれども、やはりこの NOURIANZ、ノウリアスト、日本でもそれほど売上が上がっていませんし、日本ではもちろん臨床試験も通っていますと。

一方でアメリカですと、これだけジェネリック多くて、臨床試験もうまくいっていないと考えると、ちょっとなかなか期待しにくいのかなと。

正直、こうやって 6 ページとか見ていますと、何か Four or more drugs とか、かなり困っている患者さんだけに使われるような薬剤になってしまうのかなと思っているんですけれども。

日本で 100 億ぐらい、今、売上高を覚えていないんですけど、小さい規模なんですけれども、アメリカでは何か市場が違うのか。アメリカではもうちょっとうまくという、何かそういうアメリカの市場の違い。こういうものが普及しやすいとか、そういう事情があれば教えていただけますでしょうか。

パオリーロ＊：我々はアメリカの市場で成功していけると考えております。少しコンテクストを考えてみますと、確かにフェーズ 3 は成功しませんでしたけれども、NOURIANZ に対しては非常に楽観的に見ていますし、また興奮もしてます。今回の承認を受けて、多くの医師が本剤を処方しうる有効な治療薬としてみています。

そして日本の営業成績との比較については、長期的なフォーキャストはお話しできませんけれども、我々は NOURIANZ がアメリカでも成功できると確信しています。

甲谷：佐藤さんに 6356 なんですが。こっちは非常に期待していまして、要するにこれは今のままこのデータだけでも多分、ある程度 L-ドパスペアリング、要するに L-ドパを使ったらウェアリングオフが出てくるのはもう見えているので、単剤で先にこれを使っておけば、それを遅らせることができる、結構大きなニーズが見えてくると思うんですけど。

なぜこれはフェーズ 2b の併用を見なきゃいけないのか。先にフェーズ 3 をもう走らせちゃったほうがいいんじゃないのかなとも思っているんですけれども。

あと、ディジーズモディファイングという言葉を使われたと思うんですけれども。そこでお伺いしたかったのが、パーキンソン病って確か黒質緻密部というところのドパミンを放出する細胞が死んでいくということでなる病気だと思うのですが。

そこの動物実験で、そこの死滅が抑制される、生存するとかそうような、あとαシヌクレインの凝集体が少なくなっているとか、そういう状況も、もしご開示いただければお願いできますでしょうか。これが最後です。

佐藤：ご質問ありがとうございます。非臨床のモデルのほうからお答えしますけれども。私が研究所の人間とちゃんと話してみないと、今はお答えできないかなと思います。

実際にモデル系の動物って、薬剤でドパミナージュ系の神経細胞をやっつけちゃうようなタイプなので。その後、それがちゃんと効果としてというところまで、どこまで見ていたかまた別途の機会のときにご回答させていただけたらと思います。

あと KW-6356 のディジーズモディファイアという言葉を使いましたけれども、まさにおっしゃっていただいたとおりで。もし L-ドパをモノセラピーで使っているよりも、A2A 拮抗を先に使ったほうがウェアリングオフになる時間とか期間、タイミングが後ろにずれていくことになったら。まさにそこが一番、我々は本当は見てみたいところなんですね。

ただ、先ほどちょっとお話ししたように、日本の市場のイストラデフィリンが今マーケットにあって、そのパテントのエクスパイアとの問題とかがあるということと。それとイストラデフィリンってずっと併用の開発をやっていたこともありまして、まずそこのところの用量設定試験、ある程度勘所を得ながら、そこのところでまずやって。

今回、この結果を見たときに、次の承認のためのモノセラピーの試験はどうやっていくかは、まだ決めていませんけれども、一つよく考えて、フェーズ 2b 以降のクリニカルのデザインについては、開発戦略については、会社全体として決めていかなきゃいけないということは認識しております。

甲谷：どうもありがとうございました。

村岡：モルガン・スタンレーの村岡です。私は KW-6356 についての二つ、質問なんですけれども。

一つはこの最後のスライドにあったフェーズ 2b のデザインなんですけれど、26 週の MDS-UPDRS スコア。これって多分、この結果が良ければフェーズ 3 もほぼほぼ同じデザインになると、ほかの製品のフェーズ 3 を考えると、という気がするんですけれど。そう考えていいのか。

つまりフェーズ 2b が良ければ、フェーズ 3 のサクセスレートは、少なくともこの併用試験においてはかなり高いと考えて、あまり大きな誤解はないのか。まず一つ教えてほしいと。

それともう一つは、この KW-6356 が良い薬だと仮定したときに、パーキンソン病以外の用途の可能性は、何かあり得るのか。アイディアの段階だとは思いますが、ヒントをいただければと思います。

佐藤：最初のご質問の 2b、この試験の後のフェーズ 3 って、もっと大きな試験になるのかということなんですけれども、結果次第だなとは思っております。

ただドパミナージュ系の薬剤との併用での用量設定も、モノと同じようなかたちでちゃんと見れるかどうかというところを、きちんと確認しなきゃいけないというところはありますし。

この A2A 拮抗薬って、実は我々以外にもいくつかの会社がずっと開発をしていて、これはどの会社もなかなか難しい。開発ではなかなか大変だというかたちになっております。

我々も実際はイストラデフィリン、かなり苦労してここまで持ってきているかたちなんですけれども。ただ明らかにやっぱりドパミン系の薬とは違う薬理作用があるんだというところは、強く感じている次第ですね。

ですので、その先の、例えばモノも含めて併用のピボタル試験のデザインをどうするかは、やはり 2b の結果をきちんと判断させていただいて、それでお話しさせていただけたらなと思います。

あとインディケーションのエクスパンションは当然、いろいろと KOL の先生からもアイディアはいただいております。まずはパーキンソン病のモノセラピー、モノセラピーによって本当にウェアリングオフを遅らせることができるか。そういうところをまず非常にアンメットニーズが高いところですので、そういう可能性を追求しつつ。ほかのインディケーションについて、これはいろんなことがアイディアとしては上がっているんですけど、まだ少し決め切れていないところがあるので。

具体的なインディケーションは何だということは、ここでは控えさせていただきたいんですけれども、当然考えていることでございます。

村岡：当然インディケーションというのは、おそらくニューロロジー回りでのお話と思っていいのですよね。

佐藤：はい、そうです。

村岡：分かりました、ありがとうございます。

若尾：三菱 UFJ モルガン・スタンレー証券の若尾です。KW-6356 について 1 点、教えていただきたいのですが。

今開発中にある製品で、田辺の ND0612 だったりとか、アッヴィの ABBV-951、静注のレボドパ製剤は今、開発されていると思うのですが。そういった薬剤が出てきて、KW-6356 も成功した場合に、それぞれの薬剤の立ち位置ってどうなるのかを、どうお考えかを教えてください。

今のお話ですと新たなメカニズムのものが求められていますということで、それで OK という話なのか。一方でレボドパの静注製剤が出てくると、そっちのほうが基本的には今、レボドパとかが使

われていますので、そのままそっちにスイッチしていってしまうのかなとも考えてしまうのですが。

全ての開発品がうまくいったら、どういう状況になるのかを、どう今考えているのかを教えてください。

佐藤：いろいろと血中の L-ドパの量をコントロールするための、いろんな薬の開発が行われているのはご承知のとおりだと思います。

それによって、例えばウェアリングオフの時間をコントロールできないかという、もちろんそういうやり方はあると思うんですね。ただやっぱり、そこはモードオブアクションを変えた違う製剤が、つまりその L-ドパの製剤でできること以上のことを達成するために、モードオブアクションの違う薬が必要なんだろうというのが、我々が感じていることです。

ですので L-ドパでより使いやすい薬というものは、どんどん開発されていくでしょう。だけどやはりイストラデフィリンのような A2A 拮抗薬は、それら二つ（ドパミン系とともに）の薬で使うことによって、より患者さんにベネフィットを与えるという、そういう治療体系になっていくのではないのかなと考えております。

若尾：分かりました、ありがとうございます。

司会：それでは、次の方のご質問で最後とさせていただきたいと思います。どなたかいらっしゃいますでしょうか。

水野：東京海上アセットマネジメントの水野と申します。二つあるんですけれども。

一つは今のこの処方、パーキンソン病の薬を処方しているお医者さんが、専門医とプライマリーとに分けることは可能なのか。分けた場合に、プライマリー系はどのぐらいの比率なのかを教えてください。

要は聞きたかったのは、この新しいモードオブアクションというものが、どのぐらいプライマリーのお医者さんのほうが受け入れにくいのかなと思ったんですけれども、その辺についての考え方です。

もう一つは KW-6356 なんですけれども、もしかしてどこかで話があったのか、聞き漏らしたのかもしれないんですけれども。

そもそも何でこちらのほうが非常に効くのかが、A2A に対しての選択性が高いとか、そういうことなのでしょうか。もしもそうだとした場合に、先ほど他のインディケーションは基本的にはニュー

ロ回りというお話でしたけれども。世の中には癌だとか、炎症だとか、いろんなところにチャレンジした会社さんがありますが、そういうところに対して導出をする選択肢もあり得るのかなと思ったんですけれども。その辺はいかがでしょうか。

パオリーロ＊：ありがとうございます。ほとんどのターゲットの医師は神経内科医です。アメリカでは医師に関するデータがございますので、このそれぞれの治療領域を特定することができます。

ターゲティングとして、まず神経内科医の処方の傾向を見ています。もちろん、遠隔地などで神経内科医がいないケースでは、プライマリーケアをターゲットと考えることもあります。そのようなケースでは、プライマリーケアの医師が神経内科医同様の処方を行うことが考えられますから。

新しい作用機序ということで、特に運動障害の専門医、神経内科医のところに行って、彼らの中で本剤への理解が深まれば、次にプライマリーケアのドクターへの啓発がすすむと。かれらは PD の患者さんを診ていますので。

佐藤：KW-6356、何が違うのか。これは先ほどご説明したとおりなんですけれども、インビトロで見ると、例えばポーテンシーが 100 倍高いとか、選択性が 10 倍高いとか。それとかインバースアゴニスト活性の可能性などは、非臨床ではいろいろと出てまいります。

ただ、そのプロファイリングが、人の患者さんに治療として使ったときに、何が奏功して・・例えばイストラデフィリンではあまりははっきり効果が見えなかったのに、KW-6356 では見えるのかというところの説明は、大変難しいです。

これはやはり臨床に入れて、例えば承認が取れたというかたちになりましたら、臨床のお医者様方と一緒に、はたしてこの A2A 拮抗というものが、パーキンソン病の病気とどういう関係があるのかは、やはり長い時間をかけてやっていかないと、その真の説明はなかなかできないかなと思います。

ただ、我々としては、インビトロで少しキャラクターの違う二つの A2A 拮抗薬を持っていて、それを臨床試験で、要はそれぞれの使い分け、差別化のポイントも見出しながら開発をしていきたいというところをご理解いただけたらなと思っています。

あと、A2A 拮抗で癌とかやられているのは、我々はもちろん存じ上げておりまして。A2A 拮抗薬の癌、イムノオンコや何かで相乗効果があるかどうかって、我々は試験でいろいろ見ているんですけれども。どうですかね。我々としてはあまりそれが強いと感じていないと。

やはり運動障害の改善みたいなところが、まず A2A 拮抗としては薬として具現化していくのが、早道なんじゃないかなと戦略をとっているとご理解いただけたらなと思います。

水野：ありがとうございます。

司会：それでは、そろそろお時間になりましたので、これにて NOURIANZ および KW-6356 に関する説明会を終了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］