



協和キリン株式会社

協和キリン R&D 説明会

2022 年 12 月 5 日

イベント概要

[イベント名] 協和キリン R&D 説明会

[日程] 2022 年 12 月 5 日

[登壇者] 1 名
執行役員 研究開発本部長 鳥居 義史（以下、鳥居）

登壇

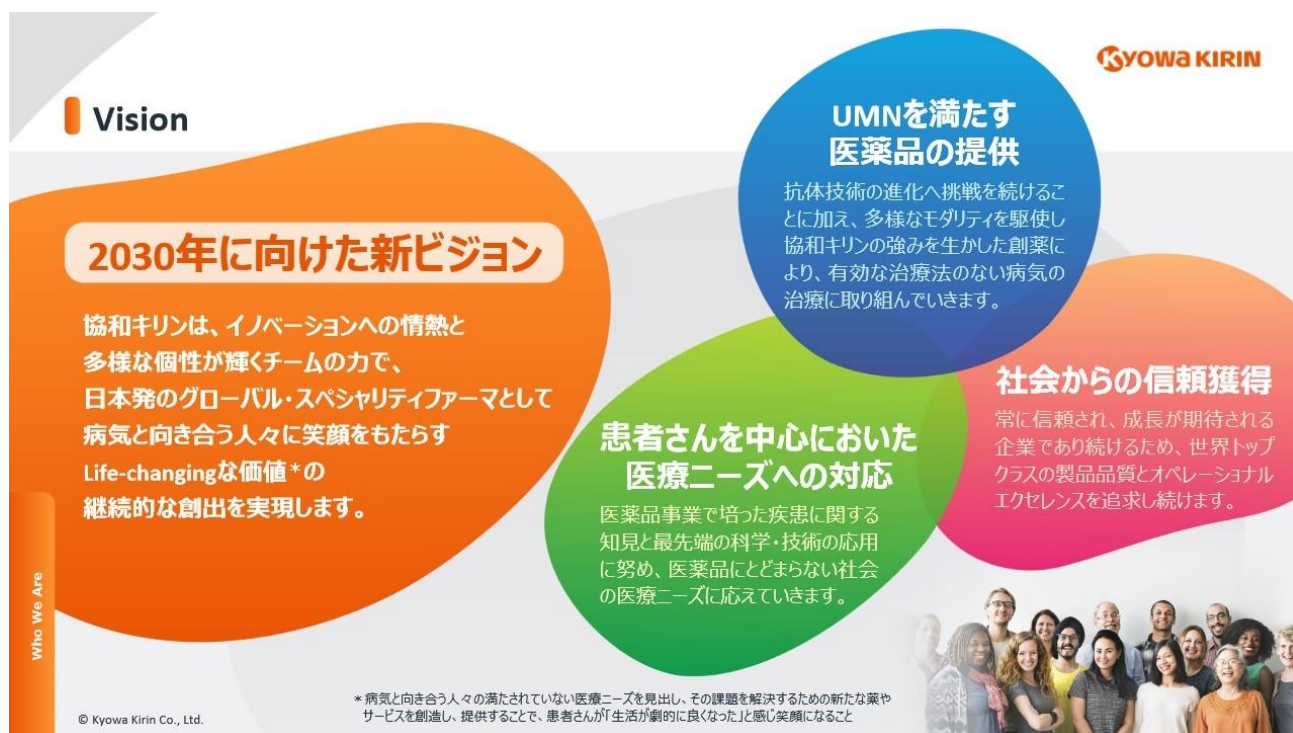
司会： それでは、ただ今より、協和キリン株式会社、2022 年度 R&D 説明会を開催いたします。

開始に先立ちまして、注意事項がございます。本日まで参加いただい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ください。

また、本説明会の内容は、オンデマンド動画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。

本日まで紹介する内容に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ので、ご了承ください。

本日のスピーカーは、執行役員、研究開発本部長、鳥居義史でございます。鳥居による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。



鳥居： 研究開発本部長の鳥居でございます。本日はご多用の中、協和キリン 2022 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。

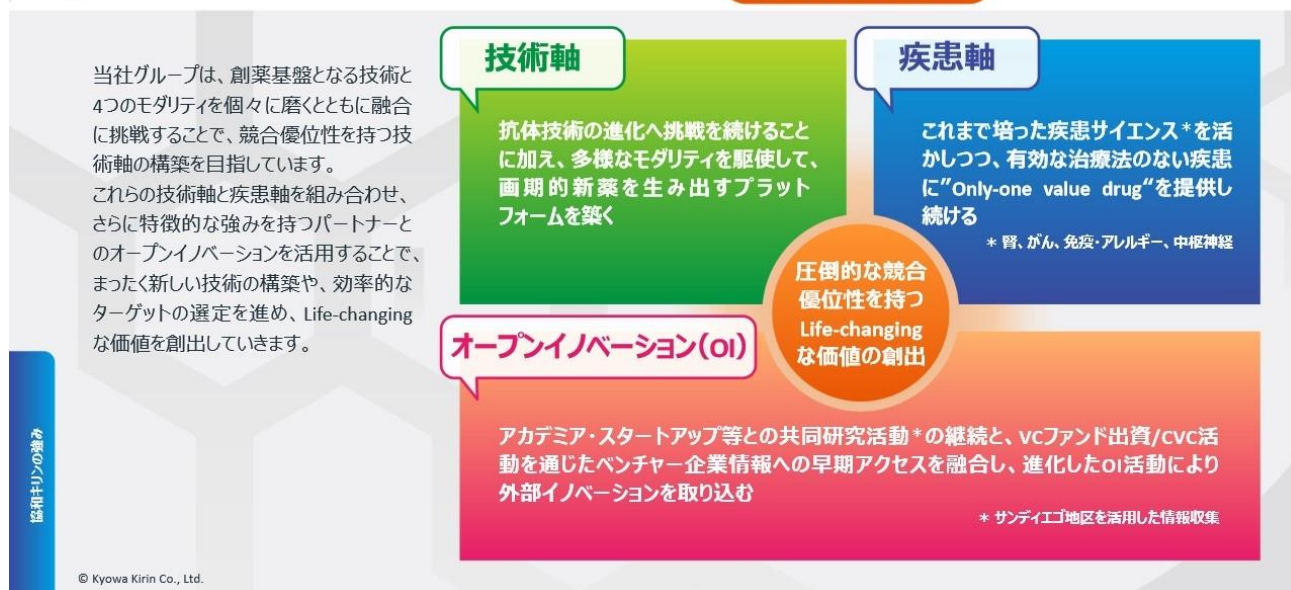
それでは早速ですが、まず当社が中期経営計画で掲げたビジョンをご説明します。

こちらにお示ししますように、「協和キリンは、イノベーションへの情熱と多様な個性が輝くチームの力で、日本発のグローバル・スペシャリティファーマとして、病氣と向き合う人々に笑顔をもたらす Life-changing な価値の継続的な創出を実現する」という 2030 年に向けた新ビジョンを策定しております。

さらに、このビジョンを達成するために、右にお示ししているような三つの戦略の幹を設定しまして、日々精力的に活動を進めているところでございます。

研究開発モデル

技術×疾患×OI



また、こちらが当社の研究開発モデルになります。

創薬基盤研究や創薬モダリティ技術を進化させることで技術軸を構築し、疾患軸やオープンイノベーションの活用と併せて当社の研究開発を展開することで、圧倒的な競合優位性を持つ Life-changing な価値の創出を目指します。

本日のアジェンダ

■ High Unmet Medical Needsを満たす医薬品創製に向けて — 当社開発品のご紹介

- KW-3357（妊娠高血圧腎症）
- KHK4951（Tivozanib点眼）

■ Life-changingな価値の継続的な創出に向けて — Early-stage R&D活動のご紹介

- データ駆動型創薬 – InveniAI
- 協和キリンの抗体テクノロジーの深化 ADC創薬 – Synaffix
- 長期を見据えたイノベーション追求 – vcファンド出資/cvc活動

以上のような当社のビジョン、研究開発モデルに基づき、本日は、こちらに示すようなトピックスをご紹介します。

最初に、High Unmet Medical Needs を満たす医薬品創製に向けた活動として、当社開発品の中から KW-3357 と KHK4951 についてご紹介します。

続けて、当社が Life-changing な価値を継続的に創出する上で欠かせない、Early-stage の R&D 活動についても本日ご紹介させていただきたいと思います。



High Unmet Medical Needsを満たす医薬品創製に向けて —当社開発品のご紹介

- KW-3357（妊娠高血圧腎症）
- KHK4951（Tivozanib点眼）

6 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

それでは最初に、High Unmet Medical Needs を満たす医薬品創製に向けた取り組みとして、当社開発品のご紹介にまいりたいと思います。

最初は KW-3357 で、こちらは既にアコアランという製品名で上市済みのプロダクトですが、今回は、現在開発中の妊娠高血圧腎症を対象とした本剤の概要をご紹介します。

妊娠高血圧腎症（Preeclampsia, PE）

- 妊娠高血圧症候群（HDP）の病型の一つ
- 母体と胎児の予後が不良
 - 母体：脳、肺、肝臓、腎臓などの臓器障害
 - 胎児：周産期死亡率、胎児発育不全、体重2500g未満児出産率、出生時ICU入院率が高い
- 患者数：国内 母体数の2.7%^{*1}、グローバル 母体数の2-5%（アフリカ等では8-12%）^{*2}
- 原因：妊娠初期の胎盤形成不全と妊娠中期以降の血管新生因子・阻害因子のバランスの不良
 - 妊娠34週以前に発症した患者の診断時アンチトロンビン活性が低いと、妊娠の早期終結リスクが高い可能性^{*3}
- 現行治療法：
 - 妊娠の早期終結・・・新生児の予後不良・合併症リスク増加
 - 降圧薬・・・胎児や胎盤機能へ悪影響を及ぼす可能性
 - 企業主導で開発中の薬剤は確認されていない

^{*1} : Shiozaki A., Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(2):492-9

^{*2} : <https://www.figo.org/figo-releases-new-guidelines-combat-preeclampsia>

^{*3} : Morikawa M. et al., Int J Gynaecol Obstet. 2019 Apr;145(1):62-69.

重篤な疾患だが、有効な治療法が未確立

7 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

最初に、妊娠高血圧腎症についてご説明します。

この妊娠高血圧腎症は、妊娠高血圧症候群の病型の一つでありまして、妊娠を契機として、高血圧に加え、中枢神経障害、肺水腫、肝機能障害、腎機能障害等を併発する重篤な疾患です。

また、発症が早期である場合は、赤ちゃんの未熟性が強いと、可能な限り妊娠期間の延長が図られていますが、現在有効な治療法はないため、未熟児出生率や NICU 入院率が高くなり、例えば妊娠 20 週台前半の出産となった場合は、新生児が死亡するケースもございます。

患者数は、国内では母体数の 2.7%、グローバルでは 2%から 5%と報告されています。発症の原因は、妊娠初期の胎盤形成がうまくいかないことと、その後、妊娠中期以降での血管の新生因子と阻害因子のバランスの不良にあると言われています。

アンチトロンビン活性は、妊娠高血圧腎症発生時の値が低いと、早期の妊娠終結リスクが高いことが報告されておりまして、アンチトロンビン活性の低下が妊娠終結の一つのリスクファクターと考えられています。

現行の治療法としては、根治するためには妊娠を終結させるしかありません。しかしながら、先ほども申し上げましたとおり、発症が早期である場合には、赤ちゃんの未熟性が問題となります。そこで、妊娠期間の延長が図られますが、高血圧薬は血圧を下げることによる胎児や胎盤機能への悪影響の可能性がありますし、これらの他には企業主導での開発中の薬剤は確認されておりません。

このように、妊娠高血圧腎症は、いったん発症してしまうと治療が難しく、また未来を担う赤ちゃんの命、あるいは合併症に関わる重篤な疾患ですが、有効な治療法が確立していないのが現状です。

KW-3357 概要

- 一般名：アンチトロンビンガンマ
- 製品名：アコアラン静注用600, 1800
- 適応疾患：先天性アンチトロンビン（AT）欠乏に基づく血栓形成傾向・播種性血管内凝固症候群
- 妊娠高血圧腎症でPh3試験（KOUNO-TORI）を実施中
- 特徴
 - ヒト血漿由来ATと同一のアミノ酸配列を持つ遺伝子組換えヒトAT製剤
 - ポテリジェント技術でヒト血漿由来ATと同タイプの糖鎖へ改変 → ヒト血漿由来ATに匹敵する持続性*
 - CHO細胞で製造、それ以外の生体由来原料は不使用 = 感染症懸念が低い + 生産量安定
 - 血管内皮のヘパラン硫酸や好中球上の分子に結合して抗炎症作用を示す
= 抗凝固作用に加えて臓器障害を改善する可能性

*一般的な製造法ではヒト血漿由来ATとはタイプの異なる糖鎖となり、持続性が低くなることが知られている

次に、KW-3357 の概要について説明いたします。

一般名はアンチトロンビンガンマ、製品名はアコアランとして上市しており、既存の適応疾患は、先天性のアンチトロンビン欠乏に基づく血栓形成傾向、および播種性血管内凝固症候群、いわゆるDICとなります。新たな適応疾患として、現在、妊娠高血圧腎症を対象に国内第3相臨床試験を実施中です。

特徴としましては、KW-3357 は、ヒト天然型アンチトロンビン（以下 AT）と同一のアミノ酸配列を持つ遺伝子組み換えヒト AT 製剤でありまして、弊社の糖鎖制御技術であるポテリジェント技術によって、糖鎖を天然型と同じタイプのものへと改変しています。この技術によりまして、ヒト血漿由来 AT に匹敵する血中の持続性を示します。

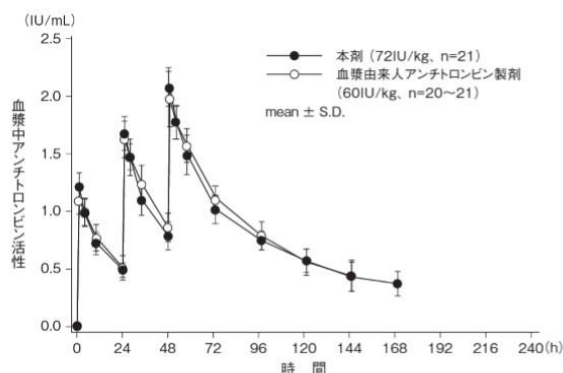
また、KW-3357 は、CHO 細胞で製造され、それ以外の生体由来原料は使用していないため、ヒト血漿由来 AT 製剤に比べまして感染症の懸念が低く、またヒト血漿由来 AT のように献血に依存しないことから、安定的な供給が可能となります。

作用機序としましては、抗凝固作用に加えまして、血管内皮上のヘパラン硫酸や好中球の分子に結合することで、抗炎症作用が発揮されることが報告されておりまして、これらが臓器障害を改善する可能性がございます。

Kyowa KIRIN

KW-3357 ヒト血漿由来ATに匹敵する持続性

※「アコアラン静注用600, 1800インジェクション」より
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343444D1021_1_09/



薬物動態パラメータ (血漿中アンチトロンビン活性)

投与量	C _{max,3rd} (IU/mL)	AUC ₀₋₁₈ ^{a)} (IU h/mL)	k _{el} ^{b)} (1/h)	t _{1/2} (h)
本剤 72IU/kg (n=21)	2.08 ± 0.17	98.71 ± 13.94	0.0101 ± 0.0032	81.82 ^{b)} ± 50.07
血漿由来人アンチトロンビン製剤 60IU/kg (n=20)	1.98 ± 0.23	98.99 ± 19.82	0.0130 ± 0.0038	58.02 ^{b)} ± 18.52
比(%) ^{c)} 90%信頼区間 ^{d)}	105.7 100.3~111.3	100.5 91.5~110.4	75.5 61.3~93.1	132.4 107.5~163.0

mean ± S.D.

a) t: 最終定量時点

b) n=18

c) 本剤の血漿由来人アンチトロンビン製剤に対する比 (%)

d) 対数変換値の投与群間差の逆変換により算出

**ヒト血漿由来ATの1.2倍量の投与で同程度の血漿中AT活性を実現
 ヒト血漿由来ATに匹敵する持続性**

9

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらのスライドでは、ヒト血漿由来 AT 製剤との生物学的同等性についてご説明します。

左のグラフは、健康成人男性に、ヒト血漿由来 AT 製剤 60 ユニット/キログラム、または KW-3357 を、その 1.2 倍量の 72 ユニット/キログラムを 1 日 1 回 3 日間、反復点滴静脈内投与したときの平均の血漿中アンチトロンビン活性の推移を示しております。

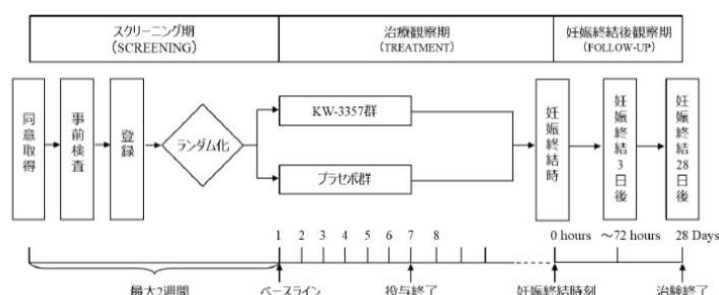
結果としましては、ご覧いただいて分かるように、両製剤は同等のアンチトロンビン活性推移を示しました。

また、右側に薬物動態パラメータを示しておりますが、両剤の生物学的同等性が統計学上も確認されました。

よって、KW-3357 は、ヒト血漿由来 AT の 1.2 倍量を投与することで、同程度の血漿中 AT 活性を実現することが示されました。

Ph3試験 (KOUNO-TORI) 概要

S Saito, K Takagi, J Moriya, et al, Contemp Clin Trials. 2021
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04182373



主な選択基準:

- ✓ 妊娠24週0日以上31週6日以下
- ✓ 重症妊娠高血圧腎症
- ✓ AT活性が100%以下

主な除外基準:

- ✓ 早急な分娩が必要と判断される患者さん

目標症例数: 180名 (実薬: プラセボ = 1: 1)

試験終了予定: 2023/07/31

主要評価項目: 妊娠継続日数

副次評価項目: 妊娠28週*, 32週, 34週達成の有無

母体: 血液凝固系因子 (AT活性、血小板数変化量等) など

胎児: BPS (Biophysical Profile Score) など

新生児: 出生時体重、妊娠終結28日後時点の予後など

*妊娠28週達成の有無に関しては妊娠28週未満で組み入れられた被験者で評価する。

10 © Kyowa Kirin Co., Ltd.



最後に、現在日本で実施中の第3相試験、KOUNO-TORI スタディと呼んでいます。この試験についてご説明します。

対象被験者さんは、妊娠期間の延長に臨床的意義があると考えられる妊娠 24 週から 32 週未満に発症した患者さんで、重症と診断され、かつスクリーニング検査において、アンチトロンビン活性が 100%以下であることを確認した方になります。

目標症例は 180 名で、実薬群とプラセボ群は 1 対 1 で割り付けております。試験デザインは、こちらに示すとおり、スクリーニング検査で適格と判断された患者さんに対して、1 日 1 回 7 日間、3357 あるいはプラセボを投与し、妊娠終結の 28 日後までフォローします。

主要評価項目は妊娠継続日数で、副次評価項目としましては、赤ちゃんの成長の目安となるような妊娠週数までの達成の有無や、作用機序の解明につながるような項目、赤ちゃんの成長に関係する項目を設定しています。試験終了予定は、来年 23 年 7 月末を予定しております。

High-Unmet Medical Needsを満たす医薬品創製に向けて —当社開発品のご紹介

- KW-3357（妊娠高血圧腎症）
- KHK4951（Tivozanib点眼）

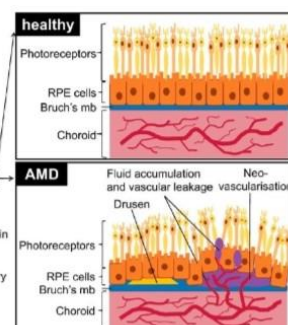
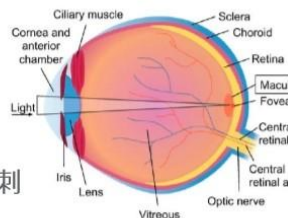
11 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

続きまして、KHK4951、Tivozanib 点眼剤のご紹介に移ります。

滲出性加齢黄斑変性（nAMD*1）

- 異常な血管新生により、黄斑が障害される疾患
- 急激に進行して著しい視力低下を招く
- 薬剤治療患者数
 - 国内：約20万人
 - グローバル：約160万人
- 原因：老化により黄斑部網膜に老廃物が沈着、その刺激により網膜色素上皮細胞からVEGF*2が産生される

J Ophthalmol. 2015;2015:820605.



- 現行治療法：
 - 抗VEGF薬の硝子体内注射
- 侵襲性が高い治療法のため、
非侵襲的な治療方法の確立が望まれている

硝子体内注射

Lancet 2012; 379: 1728–38



*1: neovascular Age-related Macular Degeneration
*2: Vascular endothelial Growth Factor, 血管内皮細胞増殖因子

12 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

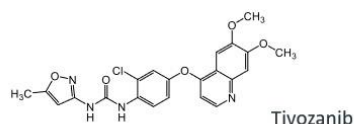
最初に、開発中の疾患である滲出性加齢黄斑変性、nAMD についてご紹介します。

これは、目の奥にある黄斑という箇所に異常な血管新生が起こりまして、視力低下を招く疾患です。現在、薬剤治療を行っている患者さんの数は、国内で約 20 万人、グローバルには 160 万人と推計されています。

本疾患は、老化により黄斑部網膜に老廃物が沈着し、その刺激によりまして、VEGF という血管内皮細胞増殖因子が産生されて、滲出性の高い脈絡膜血管が生成することで網膜浮腫が引き起こされ、神経網膜が障害されることが原因と考えられています。

現行の治療法は、抗 VEGF 薬を、こちらに示した硝子体内注射という、目に直接薬剤を注射して投与する方法が主流となっています。こちらは継続的な通院と手術を伴う侵襲性の高い治療法ですので、医療現場としましては非侵襲的な治療法の確立が望まれている状況です。

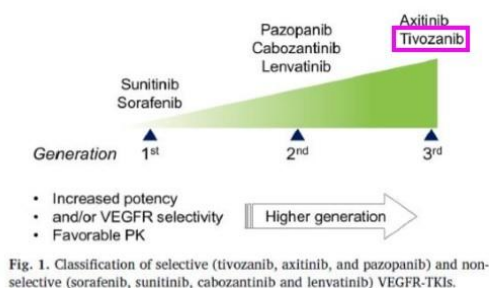
KHK4951: Tivozanib点眼剤



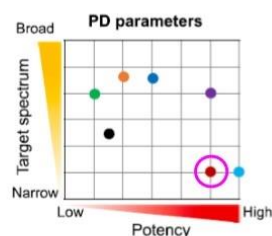
Kyowa KIRIN

- 有効成分のTivozanibは当社創出のVEGFR阻害剤
- パートナー*が腎細胞がん治療剤FOTIVDA®（経口剤）として米国・欧州等で販売中

*AVEO oncology及びEUSA Pharmaが開発、EU (2017) 米国 (2021)で承認取得。AVEO社は米国、EUSA社は欧州/NZ/南ア/UKで販売。



Cancer treatment Reviews 84 (2020) 101966



高いVEGFR選択性と強力な阻害活性が特徴

次に、KHK4951 の有効成分である Tivozanib についてご説明します。

この化合物は当社が創出した低分子の VEGF 受容体阻害薬でありまして、現在は欧米でパートナーが腎細胞がん治療剤、FOTIVDA として販売しています。

この化合物は、図に示しましたような、VEGF レセプターに対する高い選択性と非常に強力な阻害活性が特徴です。

これまでの経緯

Kyowa KIRIN

KHK4951

協和キリンがAVEO社から
Tivozanibの非がん領域の
開発権・販売権を買い戻す

Ph1試験開始
(日本、nAMD)

Ph1試験
Last Patient Out



December 2006

December 2015

August 2019

April 2020

March 2021

2022 and Beyond!



キリンビールがAVEO社
にKRN951*を導出
*FOTIVDA (Tivozanib経口剤)
の開発コード



EUSA Pharma社が
AVEO社からFOTIVDA*の
欧州販売権を獲得



AVEO社が米国で
FOTIVDA*の承認取得
(腎細胞がん)

FOTIVDA®

14 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

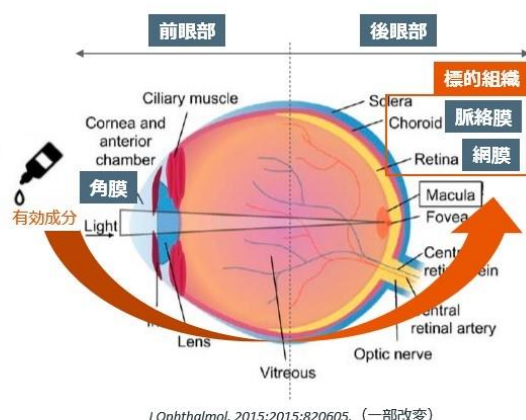
この Tivozanib について、簡単にこれまでの経緯をご紹介します。

2006 年 12 月、当時のキリンビールが AVEO 社にこの薬剤を導出したしました。その後、2015 年 12 月に、EUSA Pharma 社が AVEO 社から FOTIVDA の欧州販売権を獲得しております。

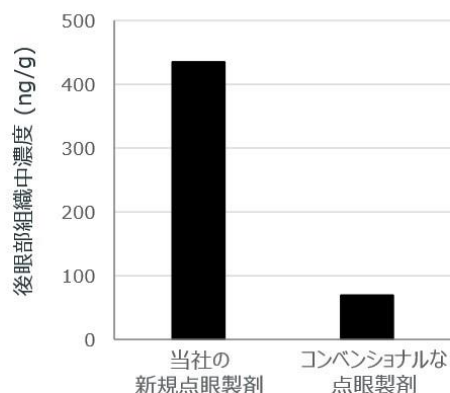
他方で、2019 年 8 月、協和キリンが AVEO 社から、Tivozanib の非がん領域について、その開発権と販売権をバイバックし、2020 年 4 月に KHK4951 として、点眼剤の Phase1 試験を開始しました。

その後、2021 年、FOTIVDA としては、米国で腎細胞がんに対する経口剤として承認を取得し、一方で本年 2022 年、KHK4951 の眼科領域での Phase1 試験が Last Patient Out を迎えているという状況です。

当社独自の新規点眼製剤



ラット点眼投与後の 後眼部組織中薬物濃度



当社が開発した新規点眼製剤により、有効成分を効率的に後眼部組織へ送達可能

15 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

この KHK4951 ですが、点眼剤の処方を検討する際に当社独自の新規点眼製剤を開発しましたので、ご紹介します。

この nAMD という疾患は、目の奥である後眼部に存在する脈絡膜に血管新生が起きて網膜組織が障害される疾患ですので、この点眼投与によって後眼部に薬物を送達することが非常に重要になってきます。

一般的には、点眼投与によって薬物を後眼組織に送達することは大変難しいということは分かっており、過去に nAMD に対する点眼剤の開発は数多く試みられているものの、開発が成功して承認に至った点眼剤は、現時点では 1 剤もございません。

そこで当社は新たな点眼剤処方を検討し、こちらに示しますように、従来の一般的な点眼製剤よりも有効成分を効率的に後眼部組織に送達できる新規点眼製剤を見いだしました。

Ph1試験（4951-001）概要

	Dosing	Subjects	No. of steps	No. of subjects / step
Cohort	Cohort 1* Single administration KHK4951:Placebo=6:2	Healthy volunteer Japanese/White	5	8
	Cohort 2* 3W administration KHK4951:Placebo=6:2	Healthy volunteer Japanese/White	6	8
	Cohort 3** 3W administration KHK4951 only	nAMD patients Japanese	3	6~10
Endpoint	• Primary endpoint: Assessment of safety and tolerability - Adverse events, Laboratory test, Vital signs, General physical exam, 12-lead electrocardiogram - Ophthalmic exam (Visual acuity, IOP, Slit-lamp exam, Fundus exam, OCT) • Secondary endpoints: Assessment of pharmacokinetics and efficacy ➢ Pharmacokinetics (Serum KHK4951 concentration, Pharmacokinetic parameters) ➢ Efficacy ✓ CST (Central subfield retinal thickness) ✓ BCVA (Best corrected visual acuity) ✓ Retinal morphological change with OCT (SRF, IRF, sub-RPE fluid, Dry macula, SHRM) ✓ Total area of CNV lesion and leakage with FA			

*Randomized, double-masked, placebo-controlled, dose escalation

**Open, dose escalation

16

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらに、Phase1 試験の概要をお示しします。

健康なボランティアの方に加えて、一部、nAMD 患者さんにもご参加いただいています。

主要評価項目は安全性と忍容性の評価、副次評価項目は薬物動態と有効性を設定しております。

Ph1試験（4951-001）結果 — 抜粋

- Last Patient Outを達成
- 得られた安全性、薬物動態、薬理作用データは現在分析中
- 得られたデータを基にKOLとディスカッションし、ポジティブなFBを得ている

網膜の解剖学的変化：OCT（光干渉断層計）画像 ※効果を認めた一例



Step 2
Treatment naïve
PCV / Occult with No Classic CNV

本試験結果は論文化準備中
現在は2023年中に投稿予定

日米 (+α) Ph2試験の実施に向け、現在準備を行っている

17

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

こちらに、Phase1 試験の結果を抜粋してご紹介いたします。

先ほど触れましたように、本剤は、つい先日、Last Patient Out を達成したために、得られました安全性、薬物動態、薬理作用データについては現在分析中であります。

また、この得られたデータを基に、日米欧のキーオピニオンリーダーとディスカッションを行って、現在までにポジティブなフィードバックを得ております。

さらに、あくまで効果を認めた 1 例の事例ではありますが、網膜の解剖学的変化を見た、いわゆる OCT 画像を紹介します。

まず、左の画像は、KHK4951 投与前の nAMD 患者さんの網膜の画像です。このように、AMD 患者さんの網膜では、新生血管からの浸出液によりまして、矢印部分のような隆起が認められます。これが、4951 を投与しますと、右の写真から分かりますとおり、矢印の部分の隆起が消失して、この薬剤が効果を示しているということが示唆されています。

この試験結果につきましては、現在、論文化の準備を進めておりまして、2023 年内に投稿したいと考えております。

弊社としましては、この結果をもって、日米、その他における Phase2 試験の実施を検討しておりまして、現在それに向けた準備を行っている状況になります。



Life-changingな価値の継続的な創出に向けて — Early-stage R&D活動のご紹介

- データ駆動型創薬：InveniAI
- 協和キリンの抗体技術の深化：Synaffix
- 長期を見据えたイノベーション追求：VCファンド出資/CVC活動

では、ここからは、Early-stage の R&D 活動の紹介に入ります。

最初に、データ駆動型創薬に向けた挑戦として、InveniAI 社との競業について、これまでの活動の進捗をご紹介します。



InveniAI社との提携—これまでのアクティビティ

1.

2018：共同研究締結

既存パイプラインの新規適応疾患の探索

2022：

標的分子、疾患への作用機序について新たな知見。非臨床POCで有効性が示唆

2.

2020：提携拡大

次世代抗体技術の標的探索

3.

2021：提携拡大

- 新たに複数の新薬研究に関して共同研究を締結
- AlphaMeld®、AI Innovation Labへのアクセスが可能
- AI専門家チームとのコミュニケーション開始

19 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

2020 年の R&D Day でもご紹介しましたが、当社と InveniAI 社は、2018 年に初めて共同研究契約を締結し、既存パイプラインに関して新規適応疾患の探索を行ってまいりました。

その進捗としまして、2022 年には、特定のパイプラインについて標的分子、疾患、作用機序に関する新たな知見を見だし、非臨床 POC を確認して、その有効性を示唆するデータを得ております。

また、2020 年には、提携範囲を拡大しまして、当社の次世代抗体技術について、その標的探索を目的とした共同研究を開始しています。

また、2021 年には、新たに複数の新薬研究についての共同研究契約を締結し、既存の取り組みに加えて、InveniAI 社の AI プラットフォームである AlphaMeld や AI Innovation Lab へのアクセスが可能となり、AI 専門家チームとの密なコミュニケーションが可能となりました。

1. 既存パイプラインの新規適応疾患探索



2018 年から始めた共同研究に関しまして、複数の既存パイプラインに関して新規適応疾患の探索を行ってまいりましたが、自社保有のパイプラインに紐付いた関連データを InveniAI に提供し、AI による網羅的な遺伝子間ネットワーク解析で疾患を探索し、協和キリンが想定していなかった標的疾患を InveniAI 社が見いだしました。

あるパイプラインのドライの仮説に関して、協和キリンの社内でウェットの検証実験を進めましたところ、POC を取得することができました。

AI を用いたデータ駆動型創薬での萌芽的な知見や、ヒトでは気づきにくい隠れた関連性や因果関係から、新しい創薬仮説を見いだす可能性が示されたわけです。

現在、他のパイプラインに対しても同アプローチで新規適応疾患の探索を行っております。

2. 次世代抗体技術の標的探索

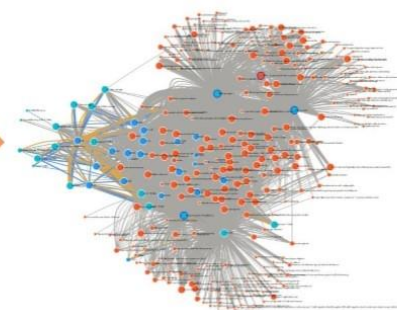
Kyowa KIRIN

バイスペシフィック抗体技術



Inveni AI
Innovate with Intelligence

2種類の標的分子の組合せ、
最適疾患をAIで解析・探索



網羅的解析による標的分子・疾患の探索
イメージ

ヒトでは気づきにくい情報・仮説まで抽出可能
最適な標的疾患の探索が大幅に効率化



当社技術×AI創薬でパイプライン
創出の加速を目指す

抗体以外にも適用予定

21

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

2020年には提携範囲を拡大し、当社の次世代バイスペシフィック抗体技術の技術特性にフィットした、二つの標的分子と治療し得る疾患候補をAI解析により探索しております。

これまで、ヒトで文献情報などからパイプラインを創製してきておりましたが、AIを用いることで、ヒトでは気づきにくい情報・仮説まで抽出することが可能となり、最適な標的疾患の探索が大幅に効率化することを期待しております。

抗体モダリティを主軸として、他の創薬モダリティに関しましても、AI創薬の応用を予定しており、パイプライン創出を加速してまいりたいと考えております。

3. AI創薬機能実装に向けた提携拡大



AI専門家と当社研究員が密にコミュニケーション可能



AIプラットフォームの運用経験を蓄積
ソフト・ハード両面から機能実装に取り組んでいる

AI創薬機能の実装は、製薬企業のDX推進の最重要課題の一つ
バイオテクノロジーとデジタルテクノロジーの融合で
Life-changingな価値の継続的な創出に挑戦

22 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

2021年には、より包括的な共同研究契約を締結しました。本取り組みでは、これまでご説明したような共同研究に加えまして、InveniAI社のサポートのもと、製薬企業のデジタルトランスフォーメーション推進の重要課題の一つであるAI創薬機能を実装してまいります。

具体的には、InveniAI社のAIプラットフォームであるAlphaMeldやAI Innovation Labへのアクセスが可能となりまして、弊社とInveniAI社のAI専門家チームとの密なコミュニケーションが可能となりました。

今後は、当社の強みであるバイオロジーにAI創薬のデジタルテクノロジーを融合させることで、Life-changingな価値の継続的な創出に挑戦してまいります。

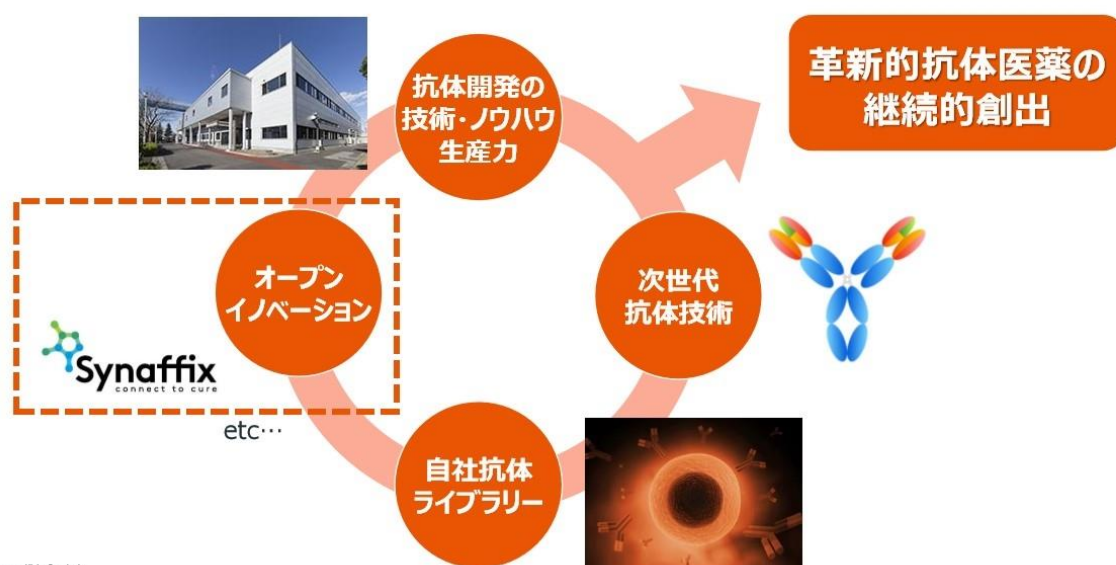
Life-changingな価値の継続的な創出に向けて — Early-stage R&D活動のご紹介

- データ駆動型創薬：InveniAI
- 協和キリンの抗体技術の深化：Synaffix
- 長期を見据えたイノベーション追求：VCファンド出資/CVC活動

23 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

次は、当社の強みである抗体技術の深化に向けた取り組みとして、Synaffix 社との協業についてご紹介します。

協和キリンの抗体医薬創出サイクル



24 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

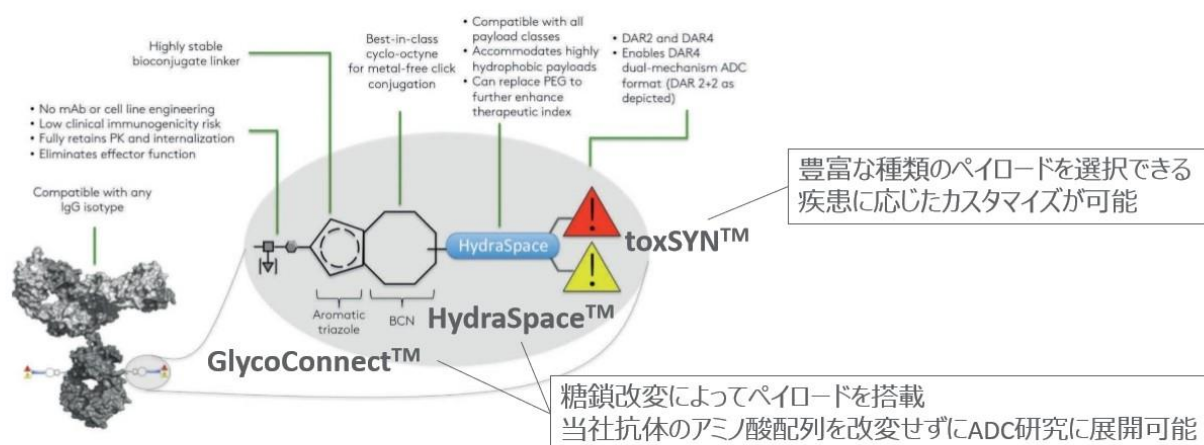
当社では、自社で保有している抗体ライブラリー、当社の次世代抗体技術、オープンイノベーション、抗体開発の技術・ノウハウ、生産力を基盤として、革新的な抗体医薬品を継続的に創出べく、研究開発活動を行っています。

本日は、この中のオープンイノベーションの一つの事例として、Synaffix 社との協業について紹介します。



Synaffix社が有するADC技術

Nature, BioPharma-Dealmakers, March 2016



抗体パイプラインの創出に強みを持つ当社にフィット

25 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

昨年、当社が提携を発表した Synaffix 社は、独自の ADC 技術を有する企業です。

ここに示している糖鎖改変技術によってペイロードを搭載できるのが特徴で、抗体のアミノ酸配列を改変する必要がありません。そのため、抗体パイプラインを複数持つ当社としましては、効率的に ADC 化を検討することが可能です。

さらに、Synaffix 社は豊富なペイロードを有しておりまして、われわれが標的とする疾患に応じてカスタマイズすることが可能です。

こういった特性から、私たちは同社との提携に踏み切りました。

Synaffix社とのライセンス契約



26 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

先ほど触れましたが、昨年8月に契約締結のプレスリリースを行い、本年6月には抗体を1種類追加して、本提携を拡大することをご報告しています。

ADC プロダクトのパイプライン化に向けて、現在、前臨床ステージの研究が進行中であります。

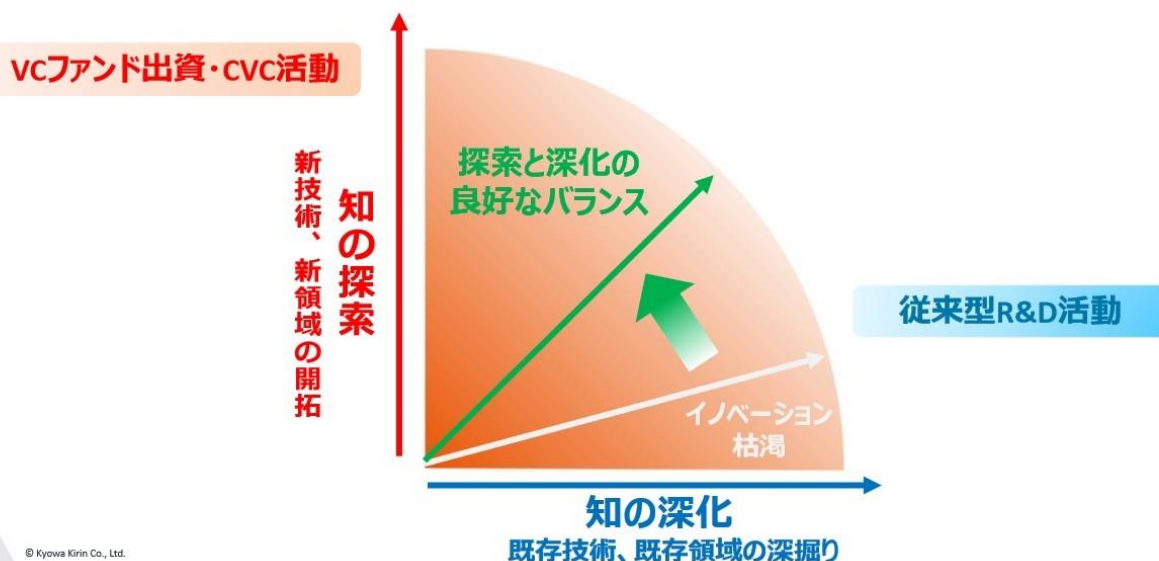
Life-changingな価値の継続的な創出に向けて — Early-stage R&D活動のご紹介

- データ駆動型創薬：InveniAI
- 協和キリンの抗体技術の強化：Synaffix
- 長期を見据えたイノベーション追求：vcファンド出資/cvc活動

27 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

それでは最後に、ベンチャーキャピタルファンドへの出資活動およびコーポレートベンチャーキャピタル活動についてご紹介します。

長期的な成長に向けたイノベーション創出へのアプローチ



28 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

当社のような研究開発型企業が長期的に成長するためには、いかに将来にわたってイノベーションを創出していくかが重要になってきます。そのイノベーションに効率的にアプローチするためには、自社の R&D 活動を追求することによる、いわゆる知の深化が重要になります。それと同時に、自社の R&D から離れた新技術、新領域を開拓する、いわば知の探索、こちらもバランスよく進めることが肝要だと考えています。

今回ご紹介する VC ファンド出資/CVC 活動は、まさにこの知の探索に当たる活動と捉えています。

活動概要

VCファンド出資

- 創薬に関連する情報に広くアンテナを張り、独創的な創薬研究シードを探索する
- 現在までに3社に出資、本活動を通じてルカ・サイエンス株式会社と共同研究を締結



CVC活動

- VCファンド出資のノウハウを生かしながら、協和キリンの目線で企業に投資
- ベンチャー企業と直接コミュニケーションが可能
- 経営陣と実務担当者で専門チームを編成、スピーディな意思決定&オペレーション

29 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

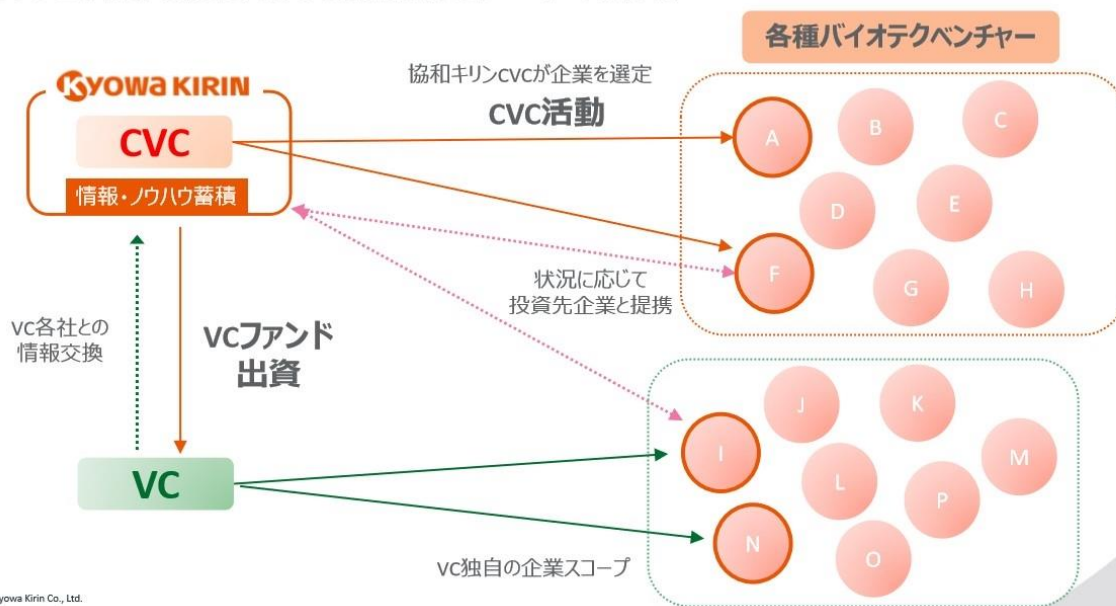
活動概要ですが、VC ファンド出資は、先ほどご説明したとおり、R&D において、将来にわたってイノベーションを創出するために、創薬に関連する情報に広くアンテナを張り、独創的な R&D テーマのシードとなる情報を収集することが目的です。

現在までに、こちらに示した VC3 社のファンドに出資を行っております。また、この活動を通じて、本年 LUCA Science 社との共同研究を締結いたしました。

次に CVC 活動ですが、目的は VC ファンド出資と同じです。VC ファンドへの出資を通じて得たノウハウを生かしながら、こちらの CVC 活動では、協和キリンの目線で企業を選定し、ダイレクトに投資を実行する活動になっています。そのため、投資先のベンチャー企業とより密接なコミュニケーションが可能となります。

この活動において、経営陣と実務担当者で専門チームを編成して、スピーディな意思決定とオペレーションを回す体制を整えておりまして、今年 10 月に最初の投資を完了したことをプレスリリースでご報告させていただいております。

両者を併用した広範な創薬研究シードの探索



30 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

これらの活動を図にしたものがこちらになります。

VC ファンドへの出資の場合、投資先のベンチャーは、その VC 独自のスコープに沿って選定されます。

他方で、CVC 活動では、自社独自の情報や VC とのコミュニケーションから得られた情報・ノウハウをベースに、当社自身が企業を選定します。

その結果、こちらに示したとおり、幅広い領域にアンテナを張った活動が可能になっています。

また、先ほど述べました、LUCA Science 社の例のように、VC ファンド出資/CVC 活動のどちらの活動についても、状況に応じて先方との提携や共同研究に移行するということも可能です。

まとめ

■ High Unmet Medical Needsを満たす医薬品創製に向けて

- KW-3357（妊娠高血圧腎症）
- KHK4951（Tivozanib点眼）

■ Life-changingな価値の継続的な創出に向けて

- データ駆動型創薬 - InveniAI
- 協和キリンの抗体テクノロジーの深化 ADC創薬 – Synaffix
- 長期を見据えたイノベーション追求 – VCファンド出資/CVC活動

病気と向き合う人々に笑顔をもたらす Life-changingな価値の創出に
協和キリンは今後も全力で取り組んでまいります

31 © Kyowa Kirin Co., Ltd.

これにて、発表は以上となります。

本日は、High Unmet Medical Needs を満たす医薬品創製に向けた取り組みとしまして、KW-3357 の妊娠高血圧腎症の開発、KHK4951 についての進捗をご紹介しました。

また、当社が Life-changing な価値を継続的に創出するための取り組みとして、データ駆動型創薬に向けた挑戦として、InveniAI 社との提携、Synaffix 社との ADC 創薬に向けた提携、そして VC ファンド出資および CVC 活動についてご紹介してまいりました。

また、先日より、KHK4083、rocatinlimab の Phase3 試験、ROCKET プログラムと言っていますが、こちらが ClinicalTrials.gov 上で、一部の試験情報が公開されております。当社としましては、まさに現在、このプログラムの再開に向けて準備を進めているところでございます。こちらの試験の全体像につきましては、他の試験情報も出そろった段階で、またあらためて当社から適切なタイミングでお話しする予定ですので、お待ちいただければと思います。

最後になりますが、当社は、「病気と向き合う人々に笑顔をもたらす Life-changing な価値を創出する」というビジョンを実現するために、今回紹介したような R&D 活動に取り組んでおります。今後も、協和キリンは、このビジョンの実現に向けて全力で取り組んでまいります。

発表は以上となります。

質疑応答

山口 [Q]：シティグループ証券の山口です。ありがとうございます。

一つ目は、ご説明いただいた Tivozanib についてです。製剤も改良して、効果も出ているようなニュアンスを受け取りましたが、既存の注射剤と同等の効果はさすがにちょっと難しいかなと見ております。結果としては、もうちょっとマイルドな症状の患者さんを狙って、点眼剤で治療するというポジショニングをお考えなのでしょうか。

今回のデータは、まだアーリーとはいえ、十分いける、場合によっては既存の VEGF の注射剤と匹敵するような効果も期待できるのかどうか、この辺についてお願いします。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

先ほども説明しましたとおり、現在、海外の KOL も含めて、ポジショニングも含めて検討を行っているところです。

おっしゃったとおり、VEGF 抗体の注射と同等までというのはなかなか厳しいところはあるのですが、注射で寛解に入った患者さんに対して、その後、注射剤の場合は定期的に処置が必要ですが、点眼剤によってメンテナンスできるかもしれないという点で、非常に KOL の先生方からも期待を持たれているという状況です。

山口 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

二つ目は、御社のバイスプレシフィックについてです。確か去年か一昨年にいろいろご紹介いただいて非常に面白かったので、外から見ている立場としては、臨床入りに対する期待はあるのですが。

今回、AI 等々の最適化のお話もいろいろいただきましたが、今、開発しているものは、そのままネイキッドで臨床試験に入り、AI を使ったものは、その先を含めたもので最適化して、臨床試験に入れるという感じでしょうか。ブラッシュアップすればいいものができるかもしれないけど、それによって入るタイミングがちょっと遅れたりとか、その辺はどうなのかなと思ってお話をお伺いしていました。コメントをお願いします。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

ご存じのとおり、来年度、バイスペのパイプラインについて、First In Human 試験を予定しています。こちらは、InveniAI と提携する前の段階から検討を進めておりましたので、特に AI の技術を使ったというものではないです。

そういった InveniAI とコラボする前のパイプラインを進めつつ、その後の後続に関しては、AI の技術を活用した魅力的なパイプラインの開発ステージアップに向けた取り組みを並行して行っているという状況です。

山口 [M]：ありがとうございました。

若尾 [Q]：JP モルガン証券の若尾です。よろしくお願いします。

一つ目として、Tivozanib について教えてください。これまでいろいろと開発品があったと思いますが、基本的には、VEGF レセプターのチロシンキナーゼ阻害剤に関しては、後眼部へ到達する薬剤の濃度が低かったので有効性が出せなかったという理解でよろしいでしょうか。それで御社の Tivozanib に関しては、製剤開発で後眼部に届けられるようになったから、良いデータが出そうであると理解してよろしいでしょうか。

それに合わせて、この新規の点眼剤というのは、こういった技術が使われていらっしゃるのでしょうか。特許を拝見すると、御社は点眼剤に関してナノ粒子化の特許をお持ちなので、これなのかなとも思ったのですが、この技術に関してもご紹介いただける範囲で教えていただけませんかでしょうか。これが一つ目です。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

他社の点眼剤の開発に関しては、詳細なところまで把握していませんが、自社で今回、点眼剤を開発するに当たって、いろいろと他社のプロダクトに関してもプロファイルを確認しました。しかし、当社の技術を使ったとしても、なかなか目の後眼部まで送達させるのは難しいというプレリミナリーなデータを得ていますので、一つの要因としては、後眼部への送達が難しいという点が、開発がうまく進んでない一つの要因と考えております。

技術に関しては、いくつか点眼剤の開発に向けて技術を使っておまして、このナノ粒子というものもその一つかと思いますが、詳細に関しては、今は非開示ということにさせていただいておりますので、ご了承くださいければと思います。

若尾 [Q]：分かりました。そうすると、後眼部への送達以外にも課題があるということですか。難しい点があるのですか。

鳥居 [A]：薬の開発に関しては、ものの活性以外に、安全性とのバランスですとか、送達も含めて、いわゆる薬物動態、あるいは製剤的な安定性とか、様々な要素がかなり複雑に絡んでいますので、そういったところを総合的に勘案して、今回、KHK4951 では、患者さんにベネフィットを届けられるようなものが今のところ開発できている、という状況です。

若尾 [Q]：分かりました。ちなみに、今回使われている技術は自社の技術という理解でよろしいですよ。御社の技術、独自のものですか。

鳥居 [A]：はい、そうです。自社でセットアップした技術になります。

若尾 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

二つ目は、25 枚目のスライドでご紹介いただいている ADC 技術に関してです。今、ADC という、第一三共のものがすごく成功している印象ですが、御社の糖鎖改変によってペイロードを搭載するという技術の理解が進まなかったのも、この技術の、既存の ADC の技術と比較した際の利点や、もし欠点があるのであれば、それを教えていただけないでしょうか。

鳥居 [A]：先ほども少し説明しましたとおり、Synaffix の技術はいくつかあるのですが、一つは、やはりアミノ酸を改変する必要がないというところが非常に魅力的なところと感じています。

それに加えて、ペイロード、つまり毒の部分も、Synaffix 社がいくつかのキャンディデートを持っていますので、われわれが持っている抗体のプロファイルや、ターゲットとしている疾患の状況に最適なペイロードを選択できるという、この二つの要素は、非常に魅力的だと考えて、Synaffix 社との提携に踏み切ったというところでございます。

若尾 [Q]：既存のものでと、アミノ酸配列を改変しないと、ペイロードは付けられないのかなと理解したのですが、アミノ酸配列を改変すると何が問題なのでしょう。抗体の構造が変化して、何かしら活性が変わったりするのですか。

鳥居 [A]：これはあくまでも可能性ですが、構造が変わって、活性あるいは抗原性が変わるリスクがあるということ。もう一つは、Synaffix 社の場合には、ADC を選択的に特定の箇所だけに付与することができます。

一般的に ADC は、一つの抗体分子に対して、いくつペイロードを付与するかということが、なかなか制御ができずに、確率的に分布するということがあります。ですので、そういった場合に比べて、より精製度を上げるというか、例えば一つの分子にペイロードがいくつしか付与していないといったものの比率が高くなり、CMC の観点からも取り扱いが便利だという利点もあると思います。

若尾 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

村岡 [Q]：こんにちは。モルガン・スタンレーMUFG 証券、村岡です。ありがとうございます。

私も KHK4951、Tivozanib の件です。すみません、まず簡単な確認ですが、この OCT の写真のスライドの、効果を認めた 1 例というのは、患者さん 6 人から 10 人のうち、1 例でのみ、こういう画像上の効果を認めたのか、それとも、いくつかあったのだけど、この映像はその中の 1 例ですということなのか、その解釈を教えてください。

鳥居 [A]：ありがとうございます。

これは 1 例しかなかったということではなくて、複数例の有効性を示す症例が認められまして、その有効例の中の一例ということで紹介させていただきました。

村岡 [Q]：分かりました。6 人から 10 人中複数、例えば 3～4 人とか、そんな感じですか。

鳥居 [A]：はい、そうです。

村岡 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

次は、Phase2 ということになると思います。この試験の組み方ですが、いきなりメンテナンスフェーズの患者さんを対象に割り切って、実施していくことになるのでしょうか。また、投与回数は、今回の Phase1 を踏まえると、1 日 1 回ぐらいで済むのか、かなり頻繁な点眼が必要になるのか、その辺りをヒントでもいいので教えてください。

鳥居 [A]：ありがとうございます。

まさに今、海外の KOL も含めて、Phase2 の開発戦略については検討しており、詳細はまたタイミングを見て紹介しますので、そちらを参考にさせていただきたいですが、本剤の場合には点眼剤ですので、投与の頻度としては、毎日投与ということで想定しております。

村岡 [M]：点眼は、薬によっては 1 日に 6 回とか頻度があったりするのですが、こちらは 1 日 1 回でいいのでしょうか。

鳥居 [A]：そうですね、いくつかドーズを振っていますので、そのデータ、詳細な解析を踏まえて決定していきたいと考えております。

村岡 [Q]：まだその辺のヒントらしいものは、今日はお話しにくいという感じですか。

鳥居 [A]：今回のデータだけで、どの頻度、濃度でいくかというのは、決定するまでにはまだ至っておりません。次の試験の中でも、いくつかの用法用量で実際の効果を確認していきたいと考えております。

村岡 [Q]：分かりました。でも言えることは、毎日打つことは間違いなさそうという感じですね。

鳥居 [A]：はい、そのようなご理解で間違っていないです。

村岡 [Q]：ありがとうございます。

もう 1 個ですが、KW-3357、アコアランの件です。患者数は、分からないですが数万人単位いるとすると、結構、市場規模は大きくなる可能性はあるのでしょうか。

鳥居 [A]：今年の出生数が 80 万人で、国内の患者さんは約 2 万人です。そのうちに、今 Phase3 をやっている KOUNO-TORI 試験の組入れ基準を満たす患者さんが 2 割程度かなと考えています。これはいろいろな前提の置き方で流動的ではありますが、規模感としてはそのように捉えています。

村岡 [Q]：単価的にはどうですか。すみません、薬価を調べていないので、申し訳ありません。

鳥居 [A]：すみません、薬価のところは今、手元に資料がございませんので、今日は回答ができないということでご了承ください。

村岡 [M]：分かりました。自分でも調べてみます。以上です。ありがとうございます。

鳥居 [M]：どうもありがとうございました。

甲谷 [Q]：野村證券の甲谷です。

1 点目は KW-3357 です。これはちょっといろいろと飛ばされたのですが、アンチトロンビンを用いた臨床試験は、日本で pAT 試験をやって、それで成功した。ただしその当時の薬は、パルボウイルスの感染症リスクを払拭できなかったので承認されなかった。アメリカで今度、2010 年代に PRESERVE-1 試験をやりましたが、妊娠期間延長を示されなかった。確か KOUNO-TORI では、PRESERVE-1 試験の弱点であった、重症ではない患者が入っていたことと、アンチトロンビン低下が認められない患者が含まれていたことを踏まえ、ちゃんとアンチトロンビン低下を認められる人にアンチトロンビンを投与していると思います。ですのでぱっと見、成功しやすいように見えるのですが、やはりアンチトロンビンが低い人にアンチトロンビンを投与すれば、血栓症みたいなもの

は治ると思うのですが、高血圧の解決ができるという科学的な根拠を教えてくださいませんか。これが1点目です。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

おっしゃったような懸念はロジカルには考えられますので、これを非臨床試験などで検討するのは現実的には難しいところもあります。ですので、こういったところは臨床のほうで安全性に注意しながら、そういったリスクが出ないかどうかというのは慎重に進めていきたいと考えているところ です。

甲谷 [Q]：成功確率においては、なぜ高血圧症が治るか、どれぐらい自信を持っていらっしゃるのか、その辺を教えてくださいませんか。

鳥居 [A]：先ほど成功しやすいターゲットでとおっしゃったところも、そういう考え方でもできるかと思いますが、やはり先ほど説明で申し上げましたとおり、この疾患の場合には、他に治療法がないというところがあります。ですので、そういう観点で、より有効性が期待できる患者さんに、まずはそういったエビデンスをつくり出して、そこに向けてベネフィットを届けたいというところ で、今、開発を進めているところです。

そういうことをしながらも、その周辺の領域に関する可能性とか、そういったところは、また継続して検討していきたいと思います。

限られた情報の中で開発をやっているというのは、正直言ってそのとおりですので、そういった観 点で、慎重に KOL、あるいはインベスティゲーターの先生方と協力しながら、今、開発を進めて いるという状況です。

甲谷 [Q]：分かりました。

2点目は KHK4951 です。私の理解としては、ナノ粒子が多分、後眼部の奥の毛細血管か何かに入 って、そこでじわじわ薬剤を出すから、この後眼部での効果が認められたというのが、今までにな かった発明なのではないかなと。

でもそうすると、13 ページに書いてあります、多分同じようなスペクトラムの薬であれば、同じ ような効果が出てくるのではないかと思ったのですが、ナノ粒子にするという発想自体がやはり一 番大きいのであって、TKI、実はアキシチニブみたいな似たものだったら効果が出る可能性がある のかという理解と、同時に気になっているのは、濃度がどうなんだろうと。やはり濃度が高いと、 鼻と目はつながっていますから、どうしても全身性の副作用は排除できないのではないのかなと。

FOTIVDA ですと、もちろん下痢とか、そういった消化器系の副作用があったので、それと随分ドーズが違うので、そこは多分心配ないと思うのですが、やはり点眼して下痢になったりすると、すごく違和感がありますから、その辺の安全性においても受け入れられるというのは確認できたのでしょうか。そこが最後です。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

先ほども少し説明したかと思いますが、当社の点眼の処方を、他社の低分子化合物でも検討しました。その中では、他社の化合物では効果的ではないというところを確認しておりますので、ここは化合物の相性とか、なかなか詳細には想定できないですが、そういった複雑な要素が絡んでいると考えています。

濃度の部分に関しては、おっしゃるとおり、これは腎細胞がんで、経口剤のほうで承認を取っていますが、やはり副作用としては血管新生阻害による高血圧というところがありますので、過度に血中に入り過ぎて濃度が高まった場合には、そういった経口で投与した場合と同じような副作用が出る可能性がありますので、現在やっている Phase1 でも慎重に循環器系の指標等をモニタリングしながら、今、開発を進めているという状況です。

甲谷 [Q]：今のところ、そういうのは出ていないという理解でいいですか。

鳥居 [A]：そういった副作用のデータも含めて、海外の KOL からは前向きな、ポジティブなコメントを受けて、今、Phase2 の準備をしているということでご理解いただければと思います。

甲谷 [M]：分かりました。ありがとうございます。

酒井 [Q]：クレディ・スイス証券、酒井です。よろしくお願いします。

すみません、聞き逃してしまったのですが、KW-3357、国内の患者数といいますか、投与対象となる母体数は 2 万人とおっしゃいましたか。これでよろしいですか。

鳥居 [A]：その 2 万人の中の約 2 割です。

酒井 [Q]：分かりました。2 万人の 2 割が対象ですね。

それで、今回、プラセボを入れていますよね。

鳥居 [A]：はい。

酒井 [Q]：プラセボを治験に組み込むのには、かなり大変な努力が必要ではないかと思います。プロトコルは ClinicalTrials.gov で既に開示されていますが、現在のところ、進捗状況とか何かアップデートしていただけるものはあるでしょうか。これが最初の質問です。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

プラセボの影響に関しては限定的かなと思います。標準療法のある薬物の代わりにプラセボを設定するというではありません。この疾患に関しては治療法がない疾患ですので、そこにプラセボをオンすることが倫理的に問題になるということはございません。

スケジュールですが、これはやはり COVID の影響を受けています。COVID の影響で治験実施施設がクローズというか、新規患者さんを受け付けないことですか、あるいは一部ニュースでも取り扱われているように、出生率というか、出生数が COVID の期間は減少しているといったところがあって、スケジュールに関しては、当初予定よりも遅れているところです。ですが、先ほど申しましたとおり、来年に Last Patient In を迎えて、その結果がよければ、ぜひ国内申請に向けて取り組んでいきたいと考えております。

酒井 [Q]：分かりました。プラセボは、そうすると全くの偽薬を使われている、変な質問かもしれませんが、そういう理解でよろしいですか。

鳥居 [A]：はい、ご理解の通りです。

酒井 [Q]：ありがとうございます。

それから、Tivozanib について、ちょっと質問が出ていたと思いますが、15 ページ右側に記載された当社の新規点眼剤のグラフ、これはラットでの試験ですね。ラットで見た場合、目の再現率という言い方がいいのかどうか分かりませんが、ヒューマンに持っていった場合にどのくらい再現性が得られるのかという点について、御社のお考え、今までのご経験を踏まえてお聞きしたいです。よろしくお願いします。

鳥居 [A]：ありがとうございます。

ここの種差は非常に重要なポイントでして、われわれとしてもラットのデータだけではなくて、ウサギとか、他の動物種でも検討を行っております。それで、トータルで考えて、ヒトでも同じような結果が期待できるだろうというところで進めておりますので、そのようにご理解いただければと思います。

酒井 [Q]：今、ウサギとおっしゃいましたが、ウサギは結構使われていますね。

鳥居 [A]：はい。

酒井 [M]：分かりました。どうもありがとうございます。

山口 [Q]：シティの山口です。2 回目、ありがとうございます。

一つ目の質問が、Tivozanib のお話で、海外、日米プラス α で Ph2 試験準備中と書いてあったと思います。御社は単独で海外の眼科剤の開発はやっていないと思いますが、御社のスコープとしては海外も自分でやろうという意思があるのでしょうか。

鳥居 [A]：ご質問ありがとうございます。

KHK4951 に関しては、この領域の KOL ですか、あるいは開発受託会社と連携して進めております。会社としては、この薬の価値を最大化することが最大の目的で、より多くの患者さんにお届けするというのが重要になってくるかと思います。先ほどおっしゃったような、そういった経験を持っている会社と提携するということも、戦略オプションとしては排除せずに、会社としては検討を行っているということです。

山口 [Q]：ありがとうございます。

二つ目が、これも冒頭、鳥居さんがおっしゃっておられた KHK4083 についてです。確かに 1 個、オープンラベルのものが出ていますが、外で待っている立場としては、御社は年内をめどに、再開というか、いろいろ全部出すというお話だったので、1 個だけぽつと出ていると、どうなんだろうという感じもします。今後予定どおり、わさわさと ROCKET プログラムがそろそろという時期は、たまたま今日はそろっていないけれども、年内は対外的にはそろそろめどが立っていると理解すればよろしいでしょうか。

鳥居 [A]：ありがとうございます。

以前から再開のタイミングに関しては、今年の年末から年明けにかけてということで、ここは状況としては変わっておりません。ご存じのとおり、大体 6 試験が走っております。

基本的に、われわれが開示するポリシーとしては、First Patient In になった段階で開示するというのがございますので、次の決算発表の段階では、この 6 試験で First Patient In を達成して、全体概要を説明できればと考えているところです。

山口 [Q]：Phase3 に関しては、計画はできているけど、First Patient In がないから開示していないのですよね。

鳥居 [A]：そのようにご理解いただければと思います。

山口 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

甲谷 [Q]：野村證券の甲谷です。

Synaffix 社についてお伺いしたいです。これは、実は私もちょっと昔から疑問に思っていたところがあって、この技術を使うと DAR4 とか 2 に特定して ADC を作成できるのですよね。もう場所的にもここに付く、しかも 4 しかできない、そういう技術という理解でいいですよね。

鳥居 [A]：はい、DAR の制御もかなり精度高くできる技術です。

甲谷 [Q]：この類のものは、Cite-directed conjugation といって、結構いろいろな会社が実は裏でやっていて、Pfizer さんもやっていたし、日本の他の会社もやっていましたし、あとエーザイも、今、MORAb-109 という前臨床段階の薬においても似たような技術を使っているんじゃないかと思います。

ただ、正直うまくいったためしが今までなくて、共通している何かをご存じなのか、やはり DAR は確かに一本化したほうが承認申請のときには有利だと思いますが、実はエンハーツのように、結構バラバラといろいろな DAR があったほうがいいのではないかという見方もあるような気がします。この類の技術、いろいろと話があっては、なかなかうまくいっていない、何かその辺の背景みたいなものはご存じでしょうか。

鳥居 [A]：詳細のところは把握していないですが、弊社でも、Synaffix 社の技術以外にもさまざまな検討を行っています。

DAR を増やしてはどうかというところに関しては、それで薬効が増強されるというところはベネフィットではありますが、その標的とか疾患によって、やはり有効性だけではなくて安全性とのバランスが崩れるケースもあるでしょうし、あるいは CMC 的に、あまり DAR が増え過ぎると、複合体というか、安定性で好ましくないような状況が起きるといったところもあると思います。

本日は詳しく説明しませんでしたでしたが、Synaffix 社の技術に関しては、抗体とペイロードをつなぐリンカーの部分に特徴を持っていて、この ADC を生体内に投与したときに、技術によっては血中で目的としているところまで送達する前に切れて、毒性がより発揮する、そういった部分があるのですが、Synaffix 社は、このリンカーの部分が生体の中に入っても非常に安定だという部分があるので、他社はちょっと分からないですが、今言ったような課題のところでも苦労されている可能性はあると思います。

甲谷 [Q]：分かりました。

2 点目は、KHK4083 の ROCKET-Orbit は出ていると思いますが、これは青少年対象の試験なので、しかも安全性ということで、1 カ月に 1 回投与となっているのでいいのですが、成人のほうでは、もうちょっといろいろと検証されるという期待を持っていますが、そういう理解でいいですか。

鳥居 [A]：はい、その理解で間違っていないかと思います。

詳細は、先ほども言いましたように、次の決算発表のところで概略を説明できるかと思うので、そこまでお待ちいただければと思います。

甲谷 [Q]：結局、デュピルマブに対抗するには何が必要なのかを考えてみると、これは Regeneron さんがおっしゃっていることは 100%合っていて、結局アトピーだけだと対抗できない。アトピーおよび喘息、および他のアトピー性の疾患も合併症で出ますので、それを全部抑えないと、なかなか勝負は難しいと思いますが、鳥居さんもそういうご認識でいらっしゃって、4083 では、あわよくばそういうことも期待できるという理解でいいですか。

鳥居 [A]：そうですね。やはりそこを IL-13 系統だけではなくて、他の系統も 4083 の場合には抑えることが理論上はできますので、その部分で他のコンペティターよりも、より強力な有効性を期待したいと。一方でこれは副作用の懸念も高いですので、そこは今後の Phase3 で慎重に見極めていきたいと考えています。

甲谷 [M]：分かりました。どうもありがとうございます。

司会 [M]：ありがとうございました。

それでは、ご質問がないようですので、これをもちまして説明会を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。

今後とも、協和キリンをよろしくお願い申し上げます。