# 協和キリン　R&D説明会

2022年12月5日

執行役員 研究開発本部長 鳥居 義史

Kyowa KIRIN

# 将来の見通しに関する注意事項

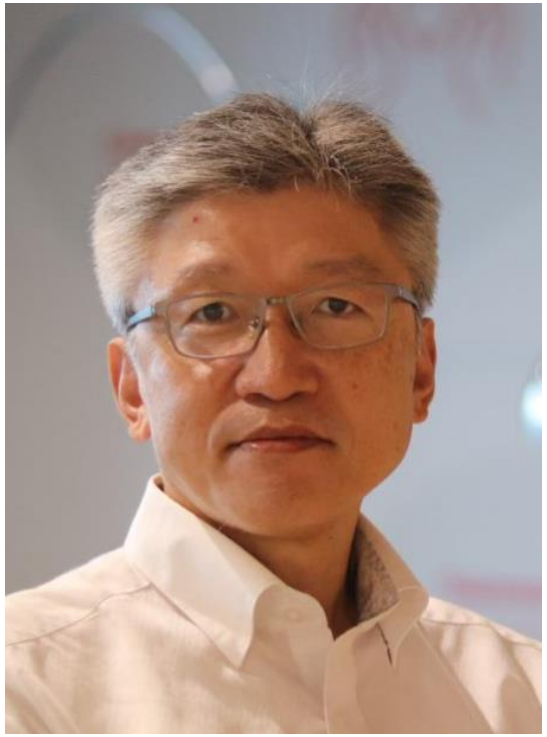
本資料には、当社（国内外の連結子会社を含む）の見通し、目標、計画など、将来に関する記述が含まれています。これら将来に関する記述は、当社が現時点において入手している情報や予測をもとになされた当社の合理的な判断に基づくものですが、実質的にこれら記述とは大きく異なる結果を招く不確実性を含んでいます。

これら不確実性には、国内外製薬業界の事業活動に潜在するリスク、知的財産権にかかるリスク、副作用に関するリスク、法的規制リスク、製品の欠陥等の発生リスク、原燃料価格の変動リスク、製品市況価格の変動リスク、為替・金融市場の変動リスクなどが含まれますが、これらに限定されるものではありません。

本資料は、投資家の皆様に向けて情報を提供することを目的としたものであり、内容には医薬品（開発中の製品を含む）に関する情報が含まれておりますが、宣伝広告や医学的アドバイスを目的としているものではありません。


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# スピーカー紹介



## 鳥居　義史

経歴

1994年　東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1994年　キリンビール入社（医薬探索研究所）
2003年　キリンビール　開発推進部マネジャー　(腎領域開発プロジェクト)
2008年　協和発酵キリン　開発本部プロジェクト統括部マネジャー
2013年　協和キリン富士フイルムバイオロジクス　欧州事務所長
2017年　協和キリン富士フイルムバイオロジクス　代表取締役社長
2020年　協和キリン　執行役員　研究開発本部長


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# Vision

## 2030年に向けた新ビジョン

**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
病気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します。**

### UMNを満たす医薬品の提供

抗体技術の進化へ挑戦を続けることに加え、多様なモダリティを駆使し協和キリンの強みを生かした創薬により、有効な治療法のない病気の治療に取り組んでいきます。

### 患者さんを中心においた医療ニーズへの対応

医薬品事業で培った疾患に関する知見と最先端の科学・技術の応用に努め、医薬品にとどまらない社会の医療ニーズに応えていきます。

### 社会からの信頼獲得

常に信頼され、成長が期待される企業であり続けるため、世界トップクラスの製品品質とオペレーショナルエクセレンスを追求し続けます。

＊病気と向き合う人々の満たされていない医療ニーズを見出し、その課題を解決するための新たな薬やサービスを創造し、提供することで、患者さんが「生活が劇的に良くなった」と感じ笑顔になること



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 研究開発モデル

技術×疾患×OI

当社グループは、創薬基盤となる技術と4つのモダリティを個々に磨くとともに融合に挑戦することで、競合優位性を持つ技術軸の構築を目指しています。
これらの技術軸と疾患軸を組み合わせ、さらに特徴的な強みを持つパートナーとのオープンイノベーションを活用することで、まったく新しい技術の構築や、効率的なターゲットの選定を進め、Life-changingな価値を創出していきます。

## 技術軸

抗体技術の進化へ挑戦を続けることに加え、多様なモダリティを駆使して、画期的新薬を生み出すプラットフォームを築く

## 疾患軸

これまで培った疾患サイエンス＊を活かしつつ、有効な治療法のない疾患に”Only-one value drug“を提供し続ける

＊ 腎、がん、免疫・アレルギー、中枢神経

圧倒的な競合優位性を持つ
Life-changingな価値の創出

## オープンイノベーション(OI)

アカデミア・スタートアップ等との共同研究活動＊の継続と、VCファンド出資/CVC活動を通じたベンチャー企業情報への早期アクセスを融合し、進化したOI活動により外部イノベーションを取り込む

＊ サンディエゴ地区を活用した情報収集



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

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

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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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-pre-eclampsia
*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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# KW-3357 概要

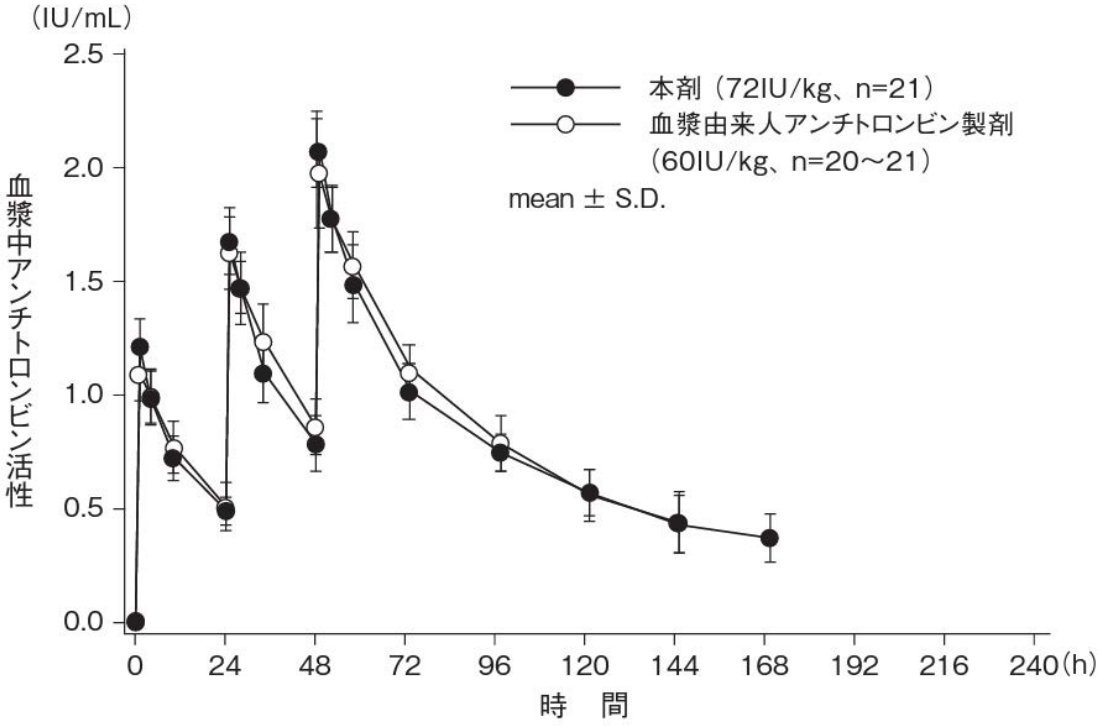
- 一般名：アンチトロンビンガンマ
- 製品名：アコアラン静注用600, 1800
- 適応疾患：先天性アンチトロンビン（AT）欠乏に基づく血栓形成傾向・播種性血管内凝固症候群
- 妊娠高血圧腎症でPh3試験（KOUNO-TORI）を実施中
- 特徴
  - **ヒト血漿由来ATと同一のアミノ酸配列**を持つ遺伝子組換えヒトAT製剤
  - **ポテリジェント技術でヒト血漿由来ATと同タイプの糖鎖へ改変 → ヒト血漿由来ATに匹敵する持続性***
  - CHO細胞で製造、それ以外の生体由来原料は不使用 ＝ **感染症懸念が低い＋生産量安定**
  - 血管内皮のヘパラン硫酸や好中球上の分子に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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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インタビューフォーム」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) | $AUC_{48-t}$ 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 |

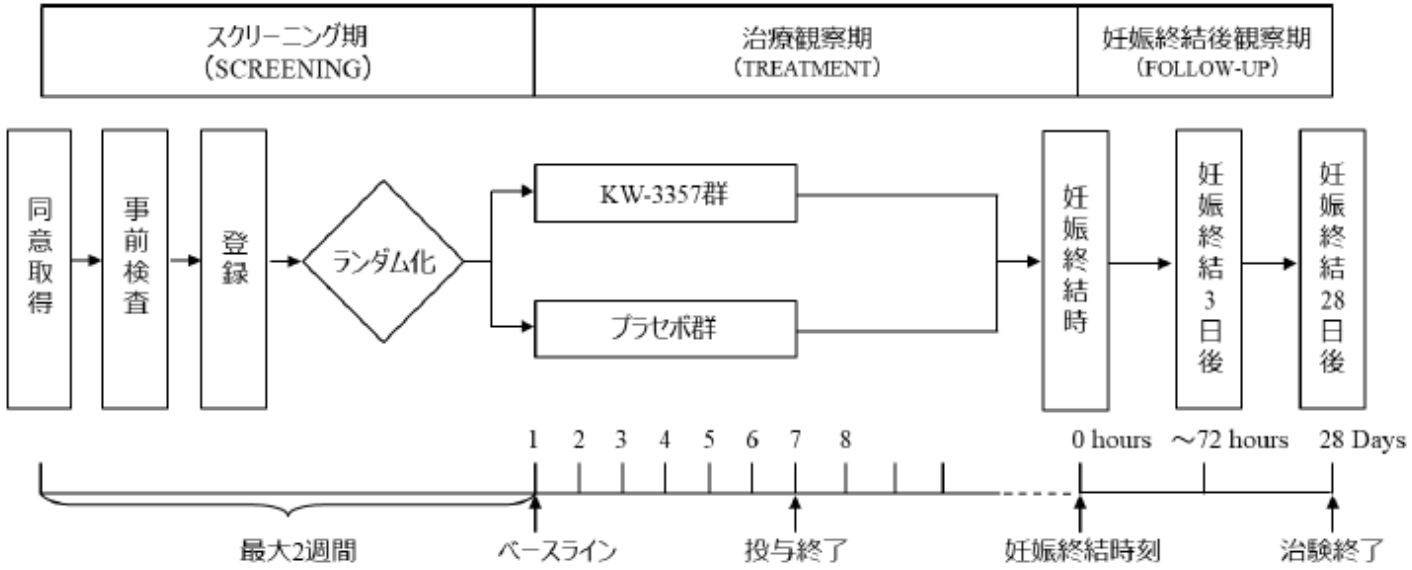
mean ± S.D.
a) t：最終定量時点
b) n=18
c) 本剤の血漿由来人アンチトロンビン製剤に対する比（%）
d) 対数変換値の投与群間差の逆変換により算出

**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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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。

KOUNO-TORI study


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

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

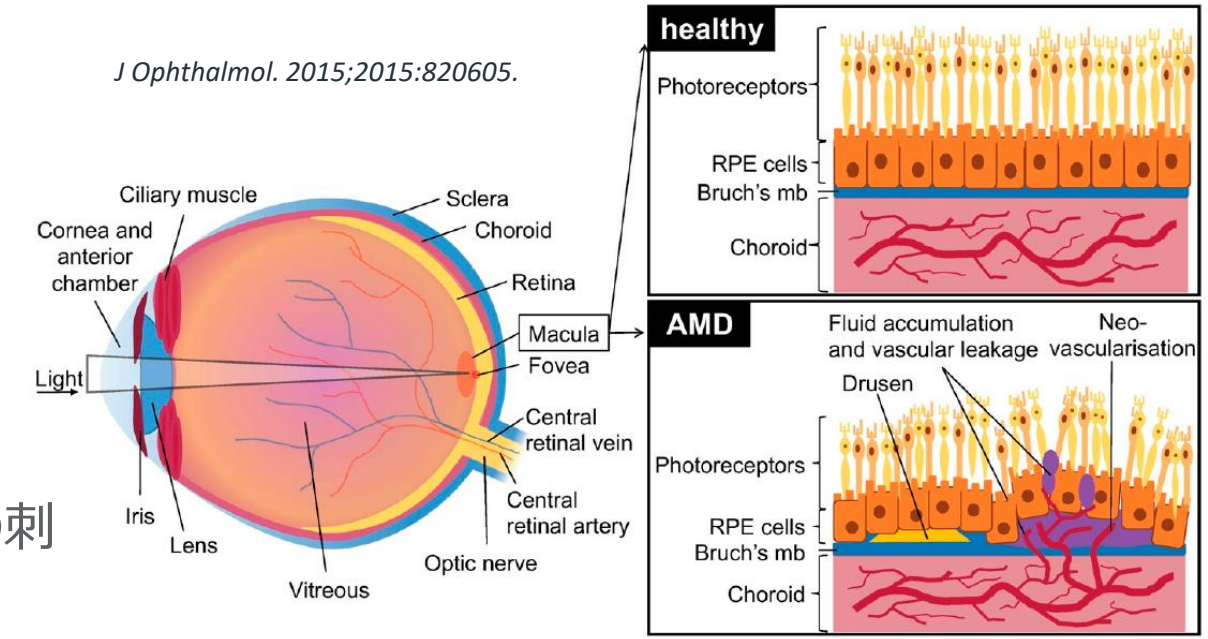
- KW-3357（妊娠高血圧腎症）
- **KHK4951（Tivozanib点眼）**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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**

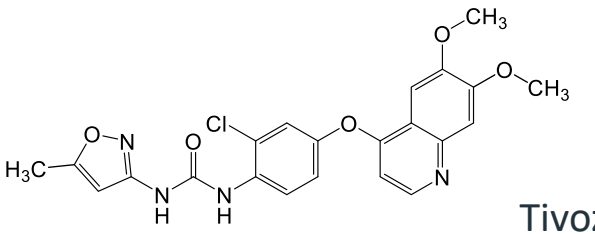
**硝子体内注射**

*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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# KHK4951: Tivozanib点眼剤




Tivozanib

- 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。

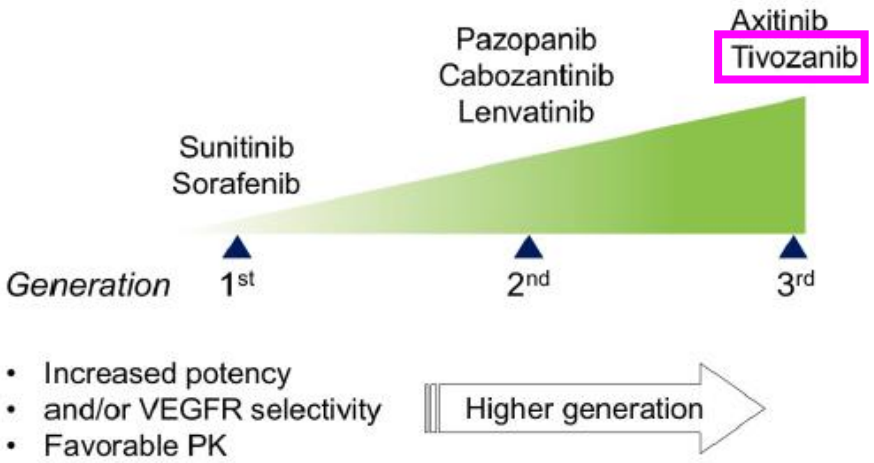



Fig. 1. Classification of selective (tivozanib, axitinib, and pazopanib) and non-selective (sorafenib, sunitinib, cabozantinib and lenvatinib) VEGFR-TKIs.

*Cancer treatment Reviews 84 (2020) 101966*

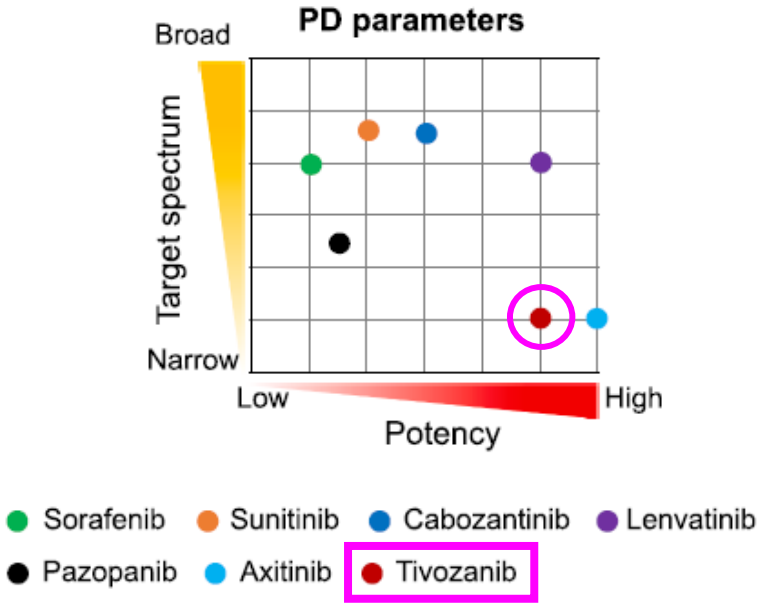



Fig. 3. Overview of VEGFR-TKI pharmacodynamics and pharmacokinetics.

**高いVEGFR選択性と強力な阻害活性が特徴**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# これまでの経緯

**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

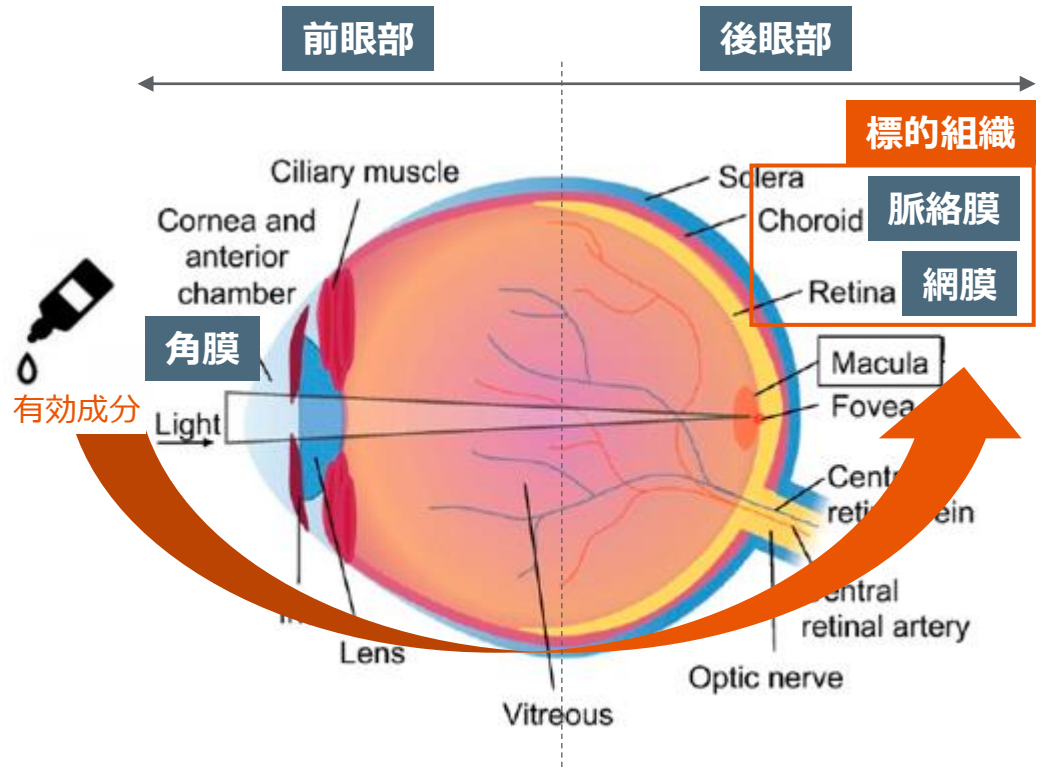
EUSA Pharma社がAVEO社からFOTIVDA®の欧州販売権を獲得

AVEO社が米国でFOTIVDA®の承認取得（腎細胞がん）

**FOTIVDA®**

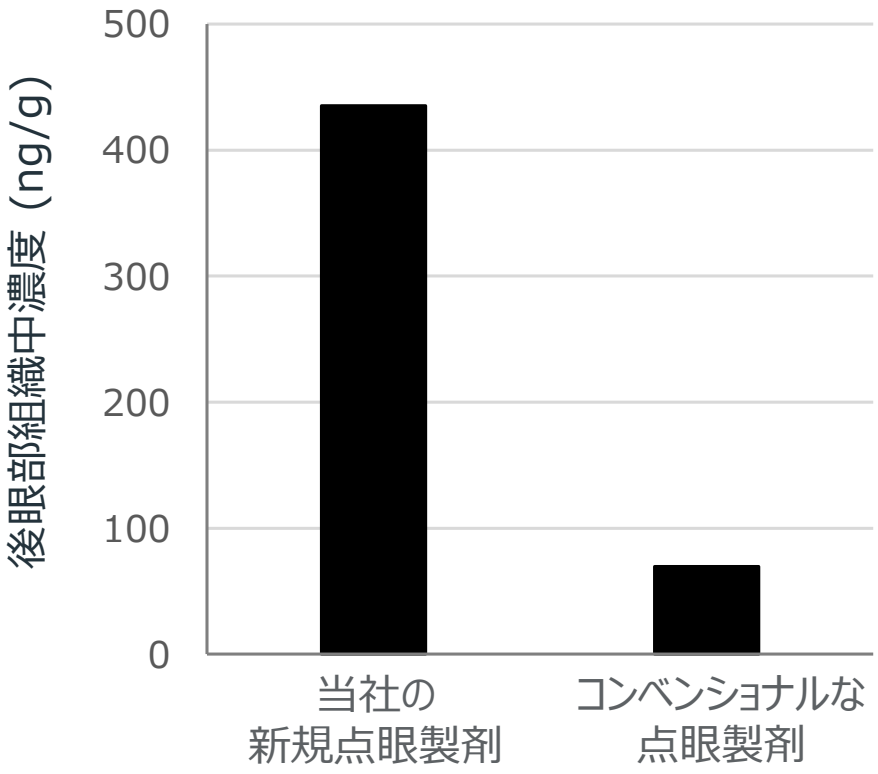

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 当社独自の新規点眼製剤




*J Ophthalmol. 2015;2015:820605.*（一部改変）

## 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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# Ph1試験（4951-001）概要

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04594681

| | | Dosing | Subjects | No. of steps | No. of subjects / step |
|---|---|---|---|---|---|
| Cohort | Cohort 1* | **Single** administration<br>KHK4951:Placebo=6:2 | **Healthy volunteer**<br>**Japanese/White** | 5 | 8 |
| | Cohort 2* | **3W** administration<br>KHK4951:Placebo=6:2 | **Healthy volunteer**<br>**Japanese/White** | 6 | 8 |
| | Cohort 3** | **3W** administration<br>KHK4951 only | **nAMD patients**<br>**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

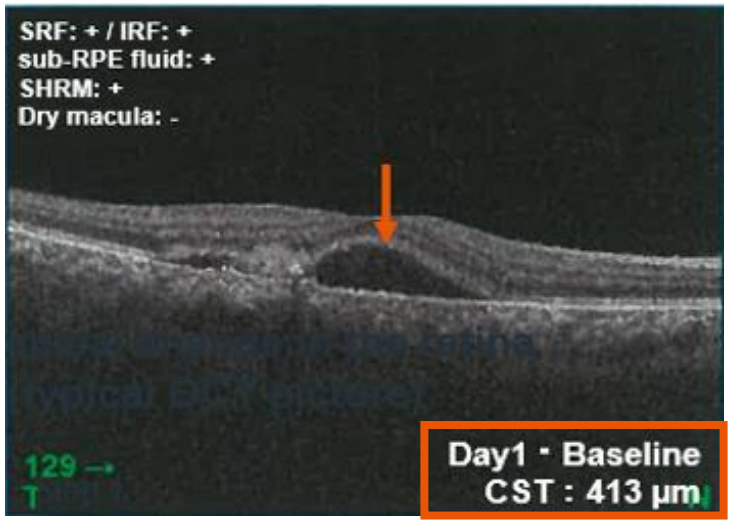
*Randomized, double-masked, placebo-controlled, dose escalation
**Open, dose escalation

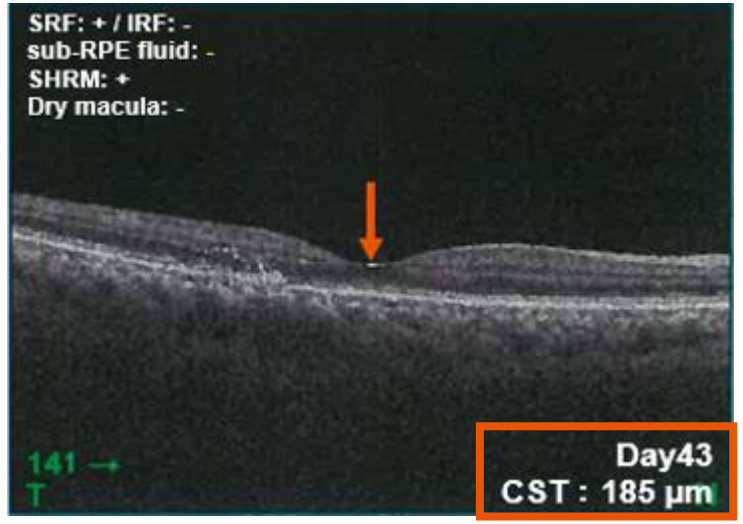

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 1. 既存パイプラインの新規適応疾患探索

Kyowa KIRIN

自社保有パイプラインに紐づいた関連データを提供

×

Inveni AI
Innovate with Intelligence

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

→

自社保有パイプラインについて
- 協和キリンが想定していなかった標的疾患を見出した
- 非臨床POCも取得

萌芽的知見や、ヒトに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出す

他のパイプラインにも同アプローチを展開中


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

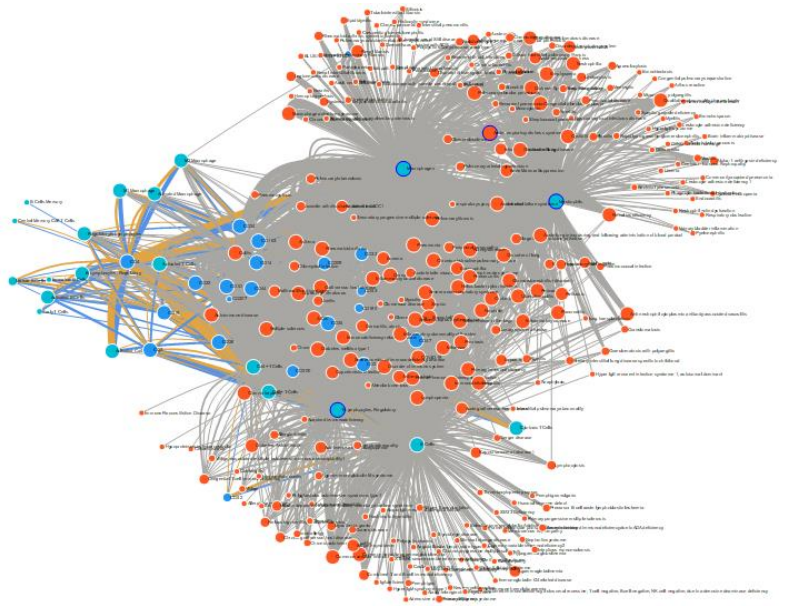
# 2. 次世代抗体技術の標的探索

Kyowa KIRIN × Inveni AI

バイスペシフィック抗体技術

2種類の標的分子の組合せ、
最適疾患をAIで解析・探索

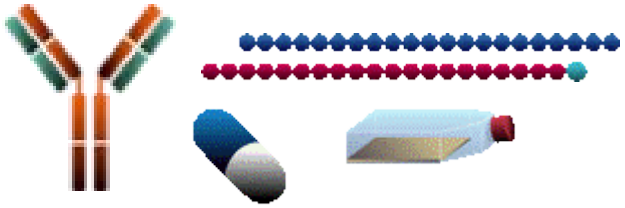
ヒトでは気づきにくい情報・仮説まで抽出可能
最適な標的疾患の探索が大幅に効率化



網羅的解析による標的分子・疾患の探索
イメージ

AI創薬テクノロジー

×



抗体　核酸
低分子　再生
etc…

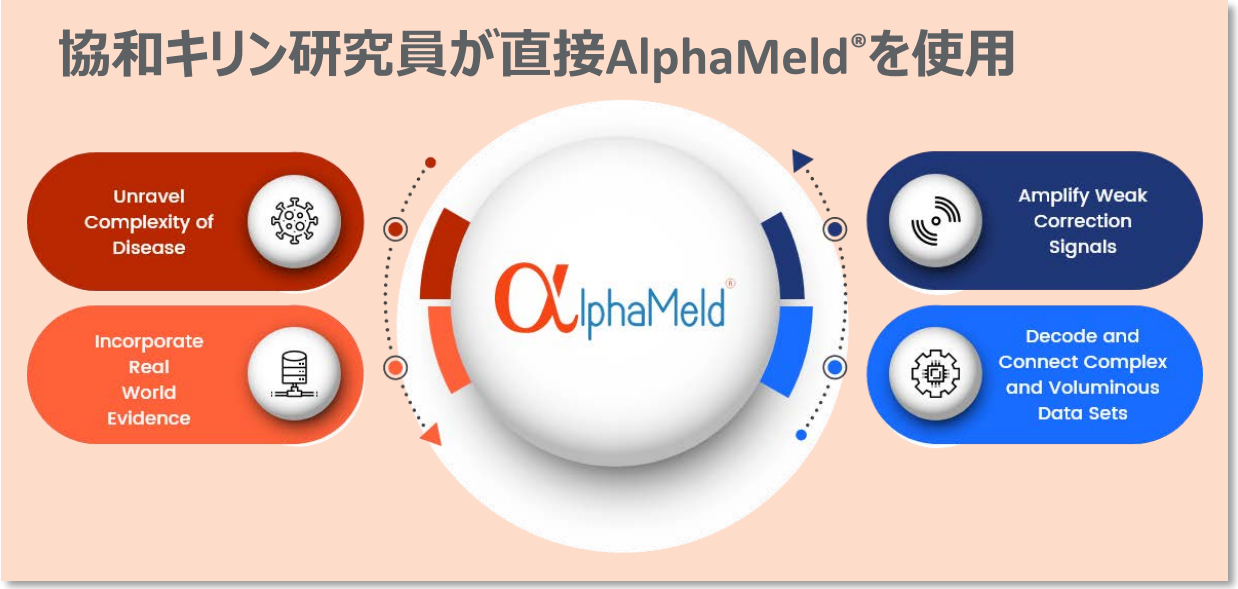
当社技術×AI創薬でパイプライン創出の加速を目指す

抗体以外にも適用予定


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 協和キリンの抗体医薬創出サイクル

抗体開発の
技術・ノウハウ
生産力

革新的抗体医薬の
継続的創出

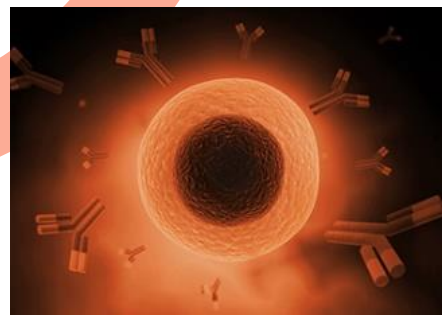
オープン
イノベーション

Synaffix
connect to cure

etc…

次世代
抗体技術

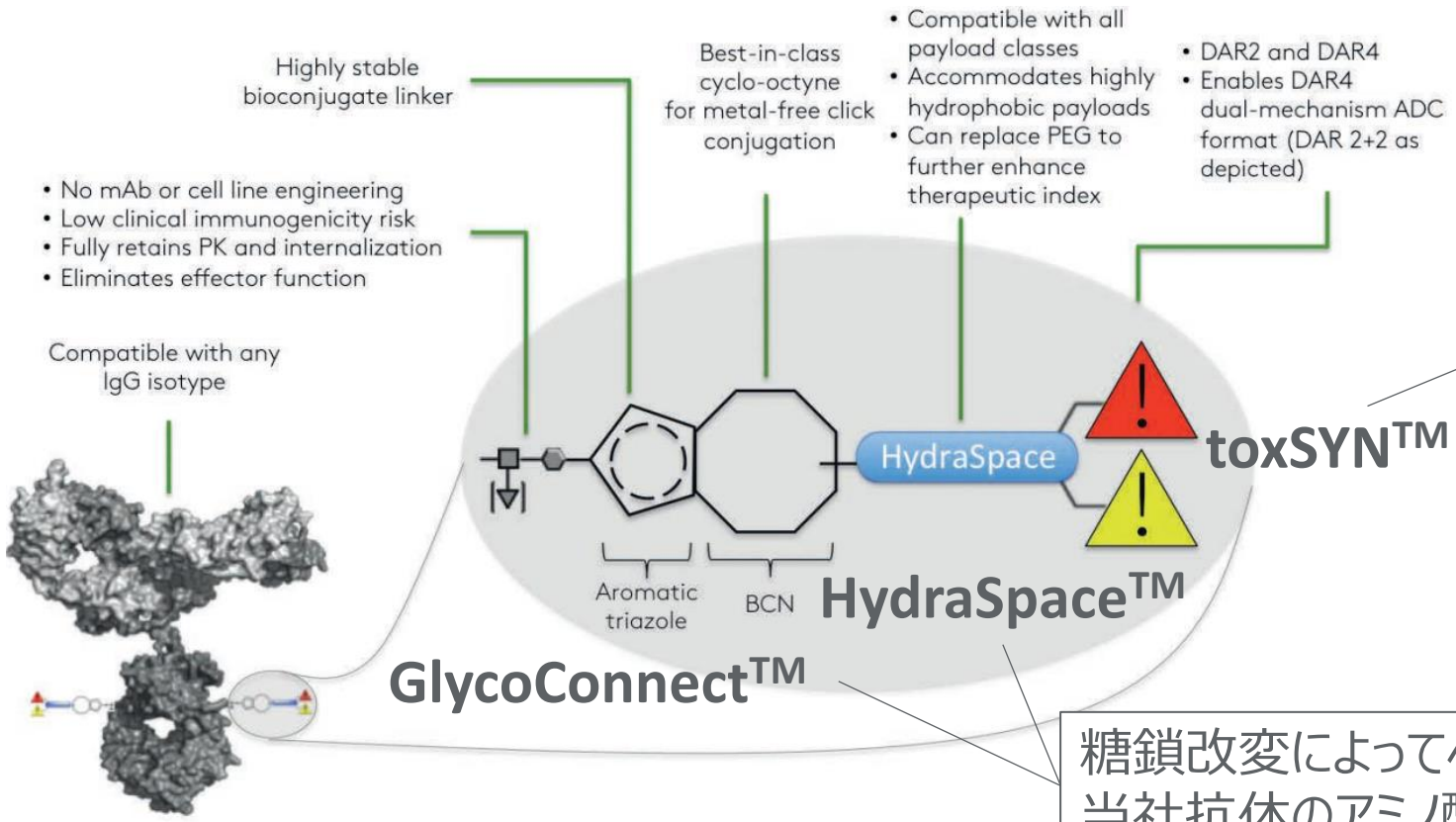
自社抗体
ライブラリー




© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# Synaffix社が有するADC技術

Nature, BioPharma-Dealmakers, March 2016




豊富な種類のペイロードを選択できる
疾患に応じたカスタマイズが可能

糖鎖改変によってペイロードを搭載
当社抗体のアミノ酸配列を改変せずにADC研究に展開可能

**抗体パイプラインの創出に強みを持つ当社にフィット**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# Synaffix社とのライセンス契約

Kyowa KIRIN × Synaffix connect to cure

独自の抗体技術　　独自のADC創製技術

2021年8月

**ライセンス契約締結**

抗体2種のADC化の検討を開始

2022年6月

**提携拡大**

抗体を1種追加
合計3種のADC化を検討

**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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

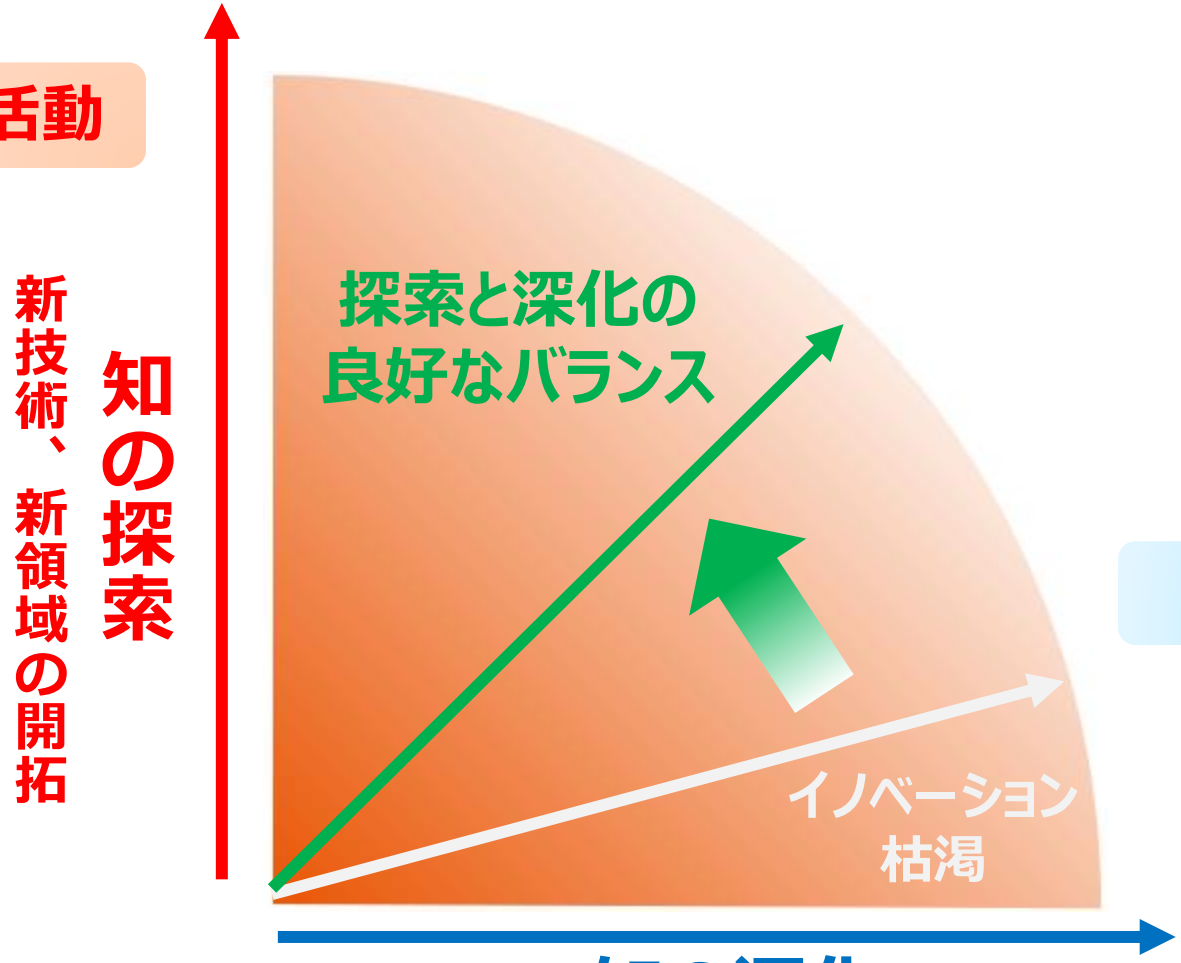
# Life-changingな価値の継続的な創出に向けて
# ― Early-stage R&D活動のご紹介

- 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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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

VCファンド出資・CVC活動




従来型R&D活動


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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

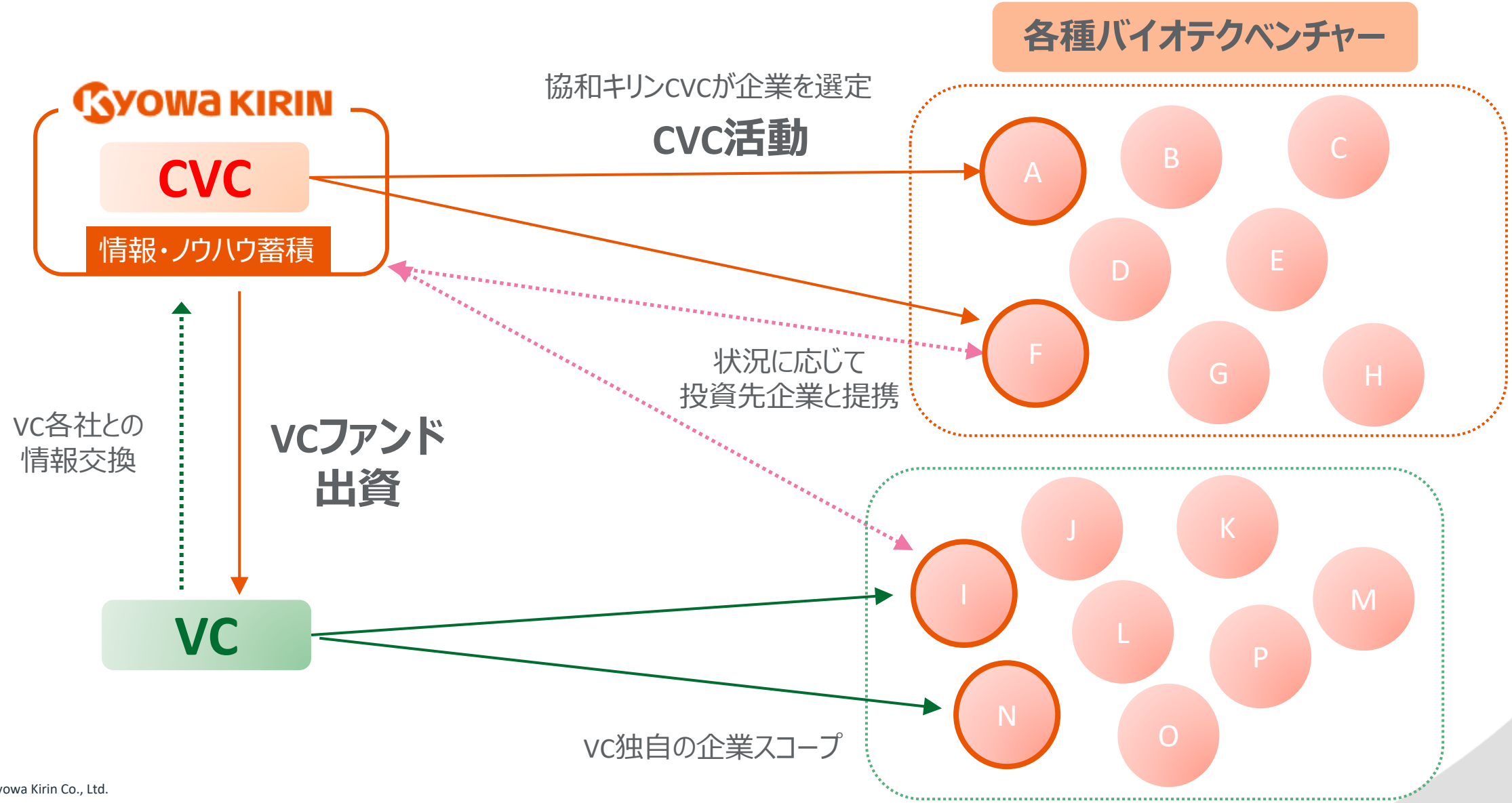
4BIO CAPITAL　FOUNTAIN HEALTHCARE PARTNERS　FTI FAST TRACK INITIATIVE　LUCA Science Inc.

## 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


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 両者を併用した広範な創薬研究シードの探索





© Kyowa Kirin Co., Ltd.

# 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**


© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Kyowa KIRIN