

Development Forum

2014

協和発酵キリン株式会社

2014年10月2日

演題1. カテゴリー戦略遂行のための研究開発体制

常務執行役員 研究開発本部長 佐藤 洋一

演題2. 協和発酵キリンのがん免疫療法における可能性

研究開発本部 がんR&Dユニット長 小池 正道

Q & A session

演題1. カテゴリー戦略遂行のための研究開発体制

“GSP*への挑戦” として掲げた3本の基本戦略に基づき着実に進展

①カテゴリー戦略による国内競争力の更なる強化

カテゴリーの製品力強化：

がん：抗CCR4抗体KW-0761の適応拡大申請

腎：腎性貧血治療剤ネスプ[®]の小児適応取得

腎：2型糖尿病治療剤オングリザ[®]の発売

中枢：パーキンソン病治療剤ノウリアスト[®]の発売

**カテゴリー戦略の機能強化：
研究開発本部の組織改革**

②GSP*へ向けた欧米/アジアでの事業基盤拡充

ODDO**によるグローバル開発の進展

KW-0761の欧米における後期開発ステージの進展

KW-6002 の欧米におけるPhase 3試験の開始

KRN23 はウルトラジェニクス社と開発、販売提携を発表

③バイオケミカル事業の収益基盤の強化

海外製造拠点の拡大、国内製造拠点は集約に向けた取組みが進展

医薬品の研究開発を取り巻く内外環境変化を踏まえて、中期経営計画の基本戦略の一つである**カテゴリー戦略を更に展開し、研究開発の生産性を向上させる**

■ 内外環境は急激に変化

【業界】 新薬の研究開発の成功確率低下

【政策】 国民医療費増加に伴う医療費削減政策の強化

【社内】 早期ステージのプロダクトパイプラインの脆弱化

必要不可欠なのは、

- ・医療現場の真のアンメットニーズを捉えて創薬につなげること
- ・新薬・既存薬の価値を最大化し、カテゴリーの強みをさらに強化すること
- ・パイプラインの充実と研究開発のスピードアップ

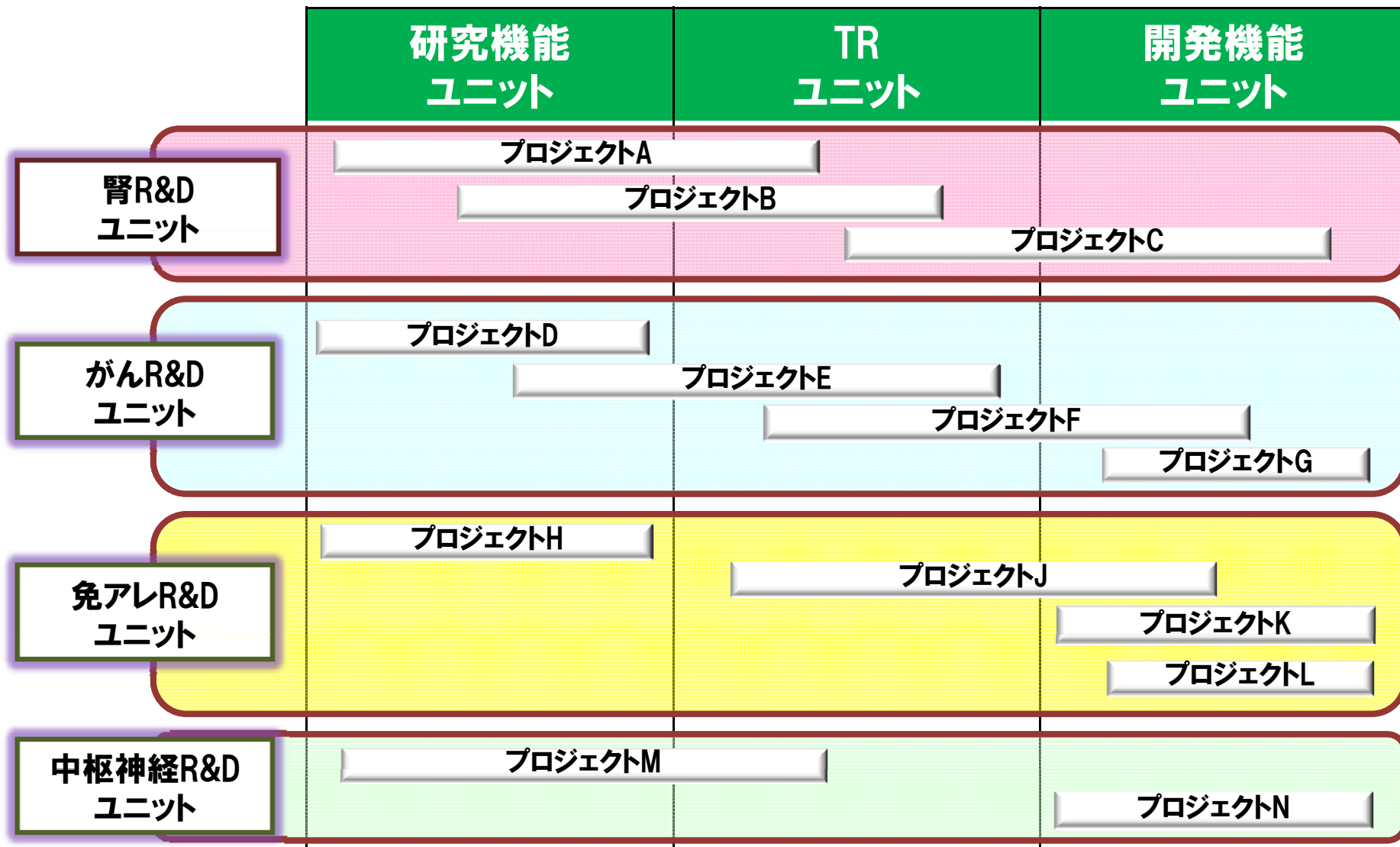
⇒ **厳しい競争に勝ち抜くことができる組織体制へ**

【本部統合・再編の要点】

1. 重点カテゴリーにおける創薬研究、臨床開発、育薬を一気通貫で実行
2. カテゴリー別組織と研究開発の機能別組織との協業による研究開発のスピードアップ
3. 外部シーズを活用したオープンイノベーションによる創薬の強化



カテゴリーの研究開発プロジェクトはカテゴリーR&Dユニットがリードする。
各機能ユニットはこれらのプロジェクトに対して機能・専門性に基づきリソース配分し協業する



研究開発から販売まで一貫通貫したカテゴリー毎のPPM*を形成
生産性の向上を図りながら、自社の持続的成長を達成

腎カテゴリー

(糖尿病/高血圧を含む)

CKD領域でのプレゼンス向上

- ・ネスプ[®] 高シェアの維持
- ・レグパラ[®]の市場拡大
- ・オングリザ[®]の早期市場浸透

免疫・アレルギー カテゴリー

皮膚科/耳鼻科領域での プレゼンス向上

- ・KHK4563、KHK4827
の開発加速
- ・アレロック[®]/パタノール[®]の
競合品対策

がんカテゴリー

血液領域でのステータス向上 癌支持療法でのプレゼンス向上

- ・ポテリジオ[®]ブランドの確立
- ・KRN125、KW-2246の
早期市場投入
- ・ARQ 197の開発加速

中枢カテゴリー

既存品とのシナジー最大化

- ・アポカイン[®]の早期市場
浸透
- ・KW-6002の早期上市
/市場投入

欧米での開発は *KKP*¹⁾ を軸に *ODDO*²⁾ を推進 円滑な *GSP* への飛躍に向け確固たる販売体制を構築

【欧米開発 (*KKP*¹⁾ + *PSK*³⁾)】

- *KKP*¹⁾ は欧米におけるグローバル開発の中心拠点
- 自社発グローバル開発品の進捗
- 欧州でのバイオシミラープロダクトの開発進捗

PSK

KKP

【欧米販売 (*PSK*³⁾)】

- *PSK*³⁾ 既存品の欧米での市場浸透が進展
- 積極的な導入活動などにより、製品ポートフォリオが拡充
- *KW-0761* の米州での上市に向けた体制整備

1) Kyowa Hakko Kirin Pharma

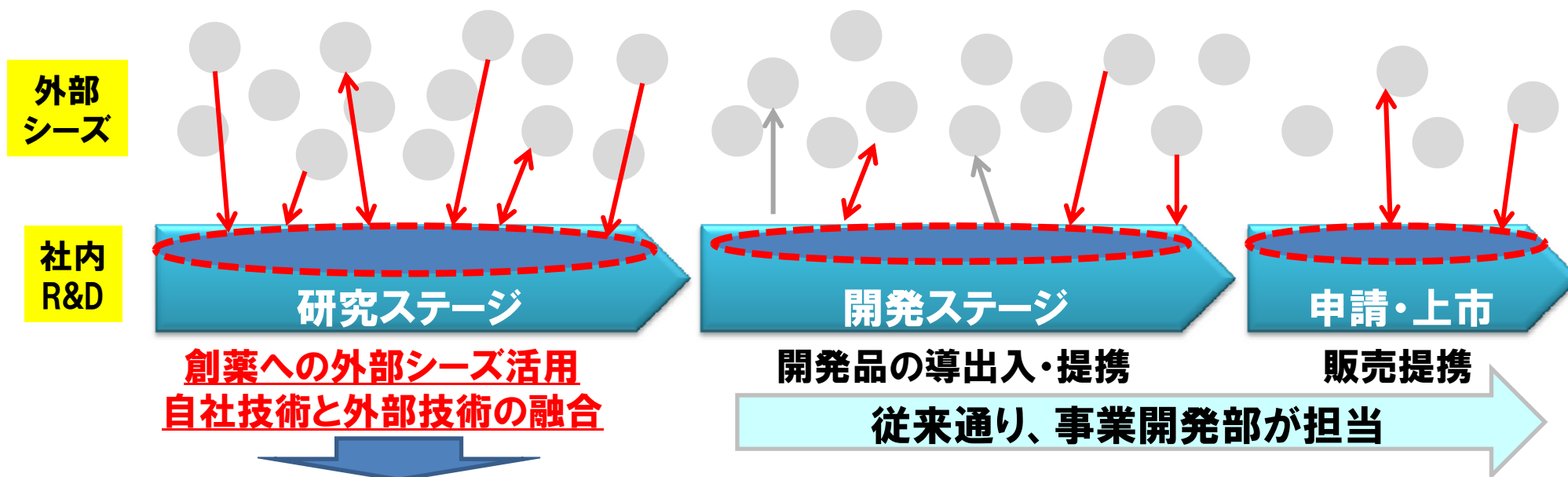
2) One Drug Development Organization

3) ProStrakan

良質な創薬シーズを求めて、外部との提携はより上流側にシフト。競争も激化。早期ステージの提携機会の探索活動に特化し、多様な研究アライアンスを柔軟に推進する組織として、オープンイノベーション部を新設する。

アカデミア / 異業種 / ベンチャー企業

バイオベンチャー / 製薬企業



オープンイノベーション部の役割

- 【機会探索】 外部シーズ情報の機会発掘と案件評価、研究所へのアライアンス提言
 - 【契約業務】 アカデミアとの共同研究やMTAの契約交渉、産学連携プログラム等の推進
 - 【提携管理】 外部機関との提携の維持管理
- (将来の商業条件を定める契約の交渉は事業開発部が責任部署となって実施する。)

Structure / MoA

POTELLIGENT[®]技術を用いたADCC強化型のヒト化抗IL-5受容体 α モノクローナル抗体

- (1) 抗体の結合
- (2) エフェクター細胞による認識
- (3) ターゲット細胞の除去

Remarks

開発地域: アジア

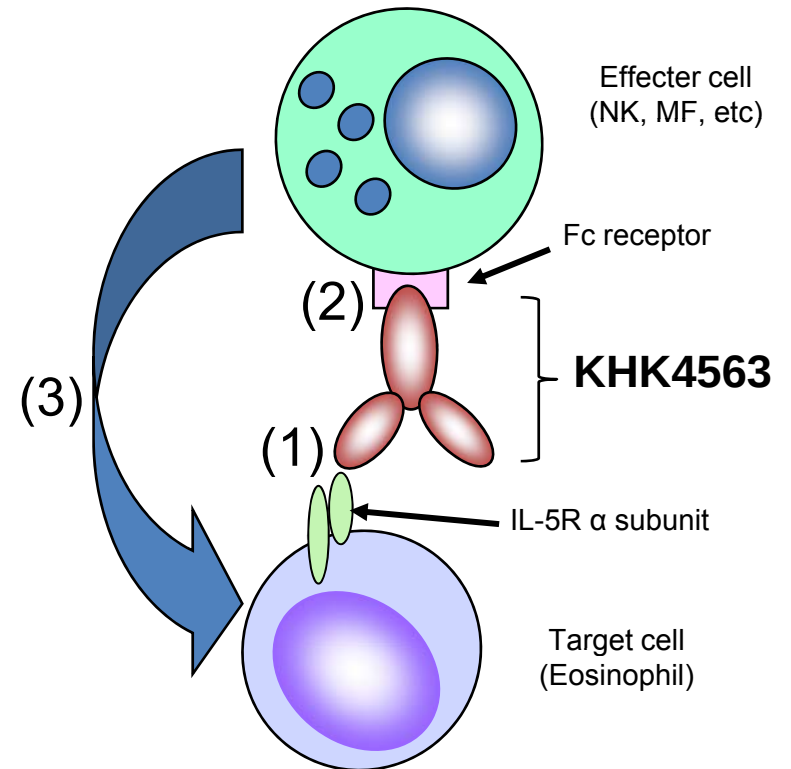
一般名: Benralizumab

由来: 自社

競合品: 抗IL-5抗体 (Mepolizumab, Reslizumab)

License-out

- AstraZeneca/MedImmune社は喘息患者を対象とする国際共同Phase 3試験 (Windward Program) を開始 (2013年10月)
- 協和発酵キリンも日本と韓国において本試験に参加中
- Phase 2b 試験の結果はAmerican Thoracic Society (ATS) と European Respiratory Society (ERS) meetings in 2014 で公表済

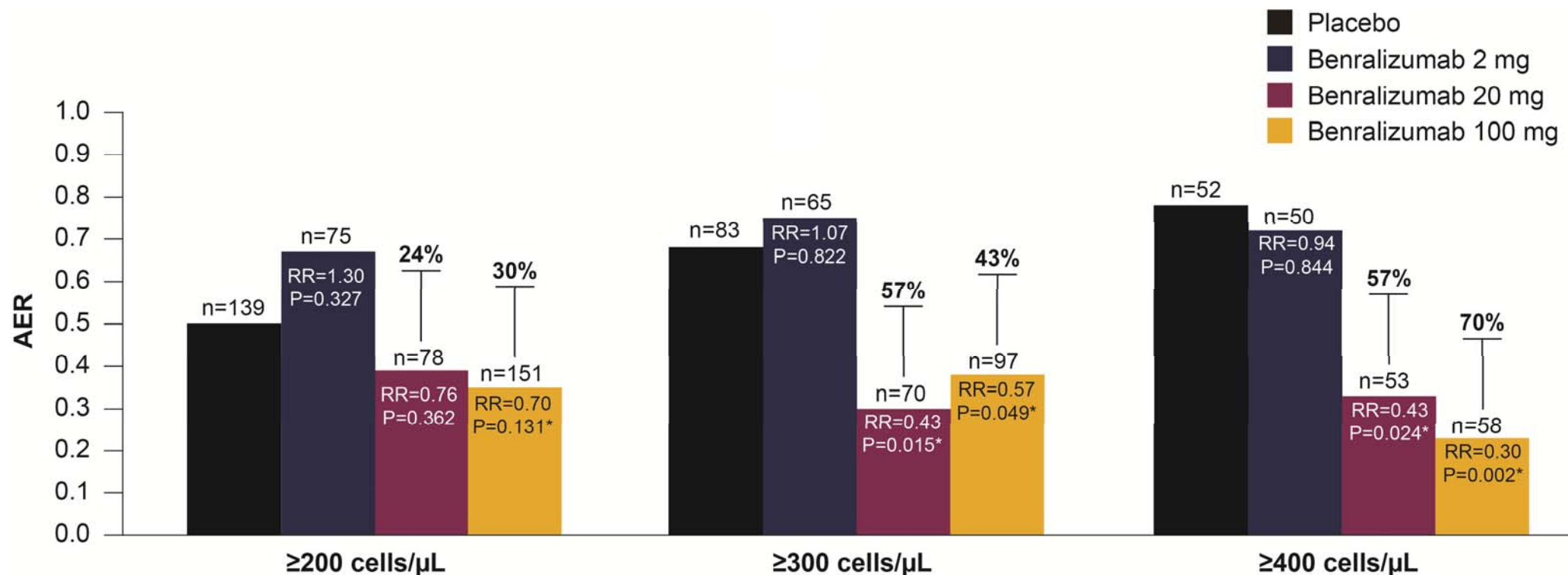


- 喘息は、気道の慢性炎症によって引き起こされる可逆性のある気道狭窄と気道過敏性の亢進、繰り返し起こる咳、喘鳴、呼吸困難で特徴付けられる閉塞性呼吸疾患である。
- 世界的なガイドラインであるGlobal Initiative for Asthma (GINA) によると、世界中で3億人が罹患し、そのうち5～10%が日常生活が妨げられる又はQOLの悪化を伴う重症喘息である。
- 重症喘息の約40～60%が好酸球増加を伴う。
- 血中好酸球高値は、喘息増悪リスクの増加と関連性が認められている。
- 吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用型 β 2刺激薬(LABA)を使用しているにもかかわらずコントロール不十分な喘息患者を対象としたPhase 2b 試験¹⁾の結果は、以下を含む多くの喘息コントロールの評価指標を改善した。
 - a. 喘息増悪の減少
 - b. FEV₁(肺機能)の改善
 - c. ACQ-6 スコアの改善

1) 結果はATS 2014とERS2014で公表

喘息増悪率 (AER)

AER by baseline eosinophil cut-off point (mITT population)



In the pre-specified subgroup analysis, benralizumab produced greater improvements, as baseline blood eosinophil counts increased

American Thoracic Society 2014 Poster,
May 2014

RR, rate reduction, relative to placebo; mITT, modified intent-to-treat
*P<0.169 vs placebo is statistically significant

- 抗IL-5R α 抗体は高い好酸球除去効果を有し、喘息に有効なBest-In-Classの薬剤となる可能性がある。
- 現在の治療法とは異なる好酸球性喘息サブセットをターゲットとした治療法は、喘息治療体系を変える可能性がある。
- 血液学的検査を組み合わせることで好酸球数増多、すなわち本剤に対する反応を示す可能性の高い患者を選択することで、個別化医療を提供できる可能性
- 協和発酵キリンはAstraZeneca/MedImmune社のGlobal Phase3試験 (Windward Program) に参加中
- 最短スケジュール: 2016申請予定

構造/作用機序

抗FGF23完全ヒトIgG₁モノクローナル抗体

- 主に腎臓において作用し、血清リン濃度及び1,25 (OH)₂D濃度を低下させる**Fibroblast growth factor(FGF)23**に特異的に結合し、その作用を阻害する。

適応症

- FGF23高値に伴う低リン状態により骨の成長・維持に障害をきたす低リン血症性くる病・骨軟化症のうち、**X-linked hypophosphatemia(XLH)**を対象に現在開発中
- XLHは2万人に1人の頻度で認められる希少疾病であり、米国及び欧州(主要5カ国)*での患者数は、それぞれ成人12,000人、小児3,000人と推定している。
- 経口リン製剤及びビタミンD製剤による現行治療では、**成長への効果が不足、服薬コンプライアンス及び副作用(下痢、副甲状腺機能亢進症、異所性石灰化)などの問題**が存在する。
- 重症例に対しては、骨の湾曲改善や伸長促進のため、**骨切術**が行われることもある。
- 米国・カナダにおいて**成人XLHを対象とした第1/2相試験が完了**



犀川 勲. 整形外科と災害外科.39; 1340-43, 1991.
Ali Al Kaissi, Swiss Med Wkly. 2013,

コラボレーション

- 米国ウルトラジェニックス社と米国、カナダ、ヨーロッパにおける開発、販売に関して、協業及びライセンス契約を締結(2013年9月プレスリリース)
- 開発費用は両社で負担し、欧米の臨床試験はウルトラジェニックス社が実施
- 米国、カナダでは両社による共同販売、ヨーロッパでは協和発酵キリンが販売

臨床開発

- 欧米:小児XLH患者を対象とした第2相臨床試験を開始¹⁾
目的 :反復投与時の有効性及び安全性
被験者数:30名
実施国 :米国、イギリス、オランダ、フランス
- アジア:成人XLH患者を対象とした第1相臨床試験を開始²⁾
目的 :単回投与時の安全性及び有効性
被験者数:15名
実施国 :日本、韓国

1) Clinical Trials. Gov Identifier : NCT02163577

2) Clinical Trials. Gov Identifier : NCT02181764

■ 小児XLH開発(第3相試験に関するFDAとの合意事項)

- 盲検化での骨の異常に関する画像評価、成長の変化を主要評価項目に設定する事で問題はない。
- 二重盲検試験ではなく、オープン試験として実施することで問題ない。
- 対照群として標準療法群を設定し、非劣性に基づく評価を行うことを推奨する。
- 最終的な試験デザインに関しては、十分な臨床試験成績が得られた後、再度協議を行い、決定する。

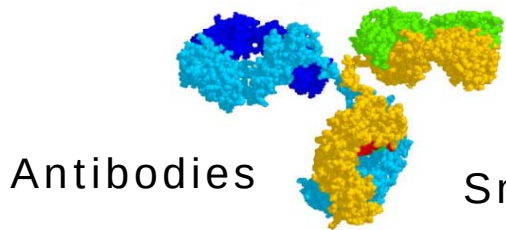
■ 成人XLH開発

- 2015年中に後期第2相臨床試験を開始予定

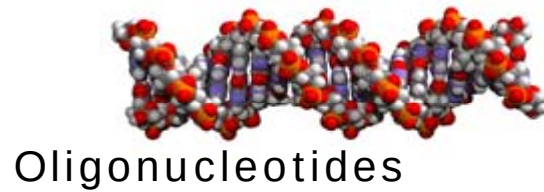
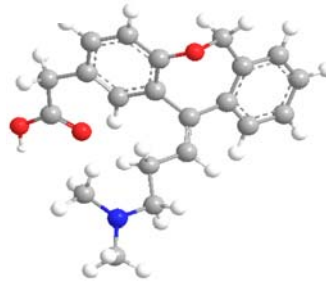
APPENDIX

創薬の加速化

アンメットニーズに応える新薬の創出
臨床との連携による創薬確率の向上



Small molecules



Translational Research

Open Innovation サイエンスの進歩への飽くなき追求

Biotechnology 強みとする技術プラットフォーム

Passion & Integrity 研究者の誠実な思いと創薬に向けた情熱

Japan

抗体等の創薬プラットフォーム技術を活用した
開発候補品創出

San Diego

臨床検体を使った
創薬コンセプト検証
最先端科学研究成果への
アクセス
オープンイノベーション推進

Singapore

画像診断技術を使った
基礎から臨床への橋渡し

トランスレーショナル研究の
新たな展開
グローバルな産学創薬連携

La Jolla
Institute
FOR ALLERGY AND
IMMUNOLOGY

Life
Without
Disease.

UC San Diego

更に厳しくなる外部環境変化の中で勝ち残るために



Pipelines

Academia

✓ KW-0761	Univ. of Tokyo, Nagoya City Univ.
✓ KRN23	Univ. of Tokyo
✓ KHK4563	Univ. of Tokyo
✓ KHK2898	Kyorin Univ., Kitasato Univ., Osaka Univ.
✓ KHK4083	La Jolla Institute (LJI)
✓ ASKP1240	LJI
✓ LIGHT	LJI

Venture

✓ CEP-37250/KHK2804	Arana(TEVA)
---------------------	-------------

AstraZeneca/MedImmune's Global phase 3 asthma program (Windward Program)

Two pivotal studies: CALIMA and SIROCCO

- ICS/LABAを使用しているにもかかわらずコントロール不良の重症喘息患者
- 最適な治療効果が期待できる患者層を選択するための血中好酸球数範囲の設定
- 主要評価項目: 喘息増悪率の減少
- 副次評価項目: 肺機能 (FEV₁)、喘息症状 (ACQ) の変化率
- 用法・用量: 30mg q4wk, 30mg q8wk, placebo
- 評価期間: CALIMA (56 weeks), SIROCCO (48 weeks)

Phase 3
実施中

2016 1Q
完了予定

協和発酵キリンはGlobal Phase3試験 (Windward Program) に参加中

- 日本では治験国内管理人としてCALIMA試験に参加
- 韓国ではINDホルダーとしてSIROCCO試験に参加

INT-001/002試験

KYOWA KIRIN

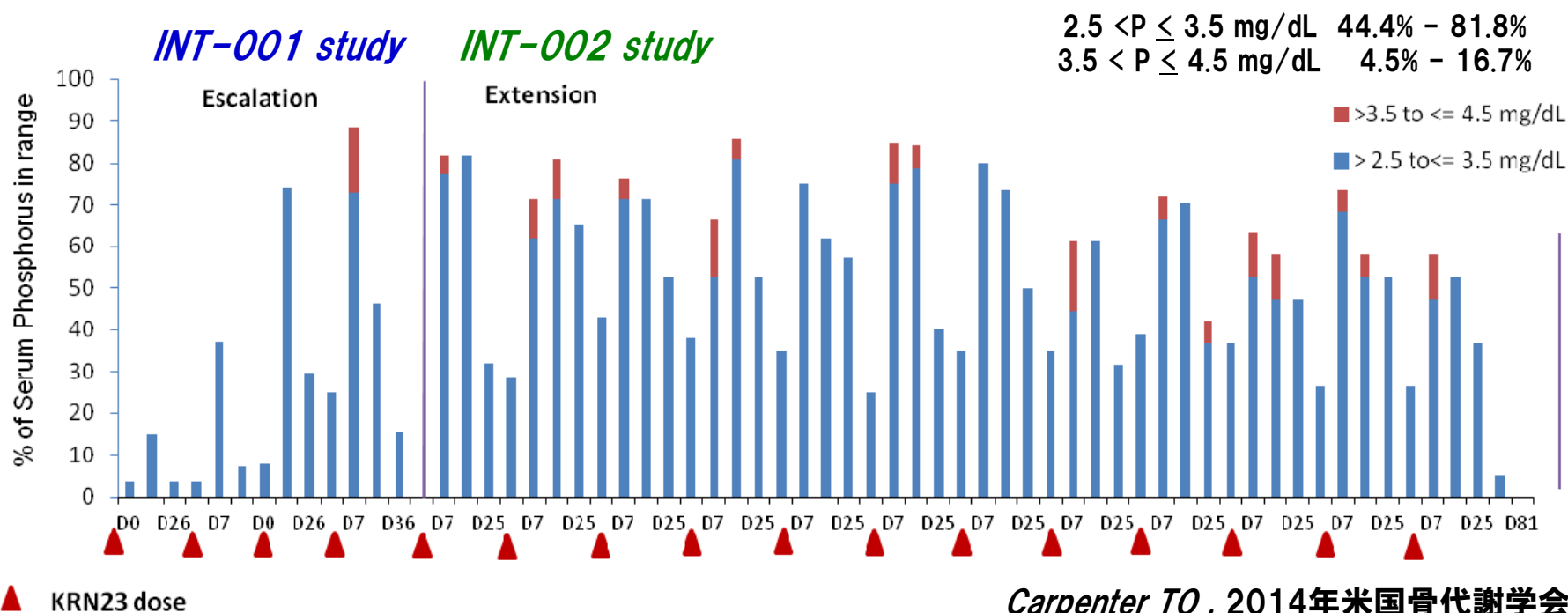
对象：成人XLH患者

デザイン: 第1/2相、オープン、個体内漸増、反復投与試験

目的: 反復投与時の安全性及び有効性

用法用量: KRN23 (0.05, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0 mg/kg SC), 28日間隔/50週間(12回投与)

被験者数: 28名

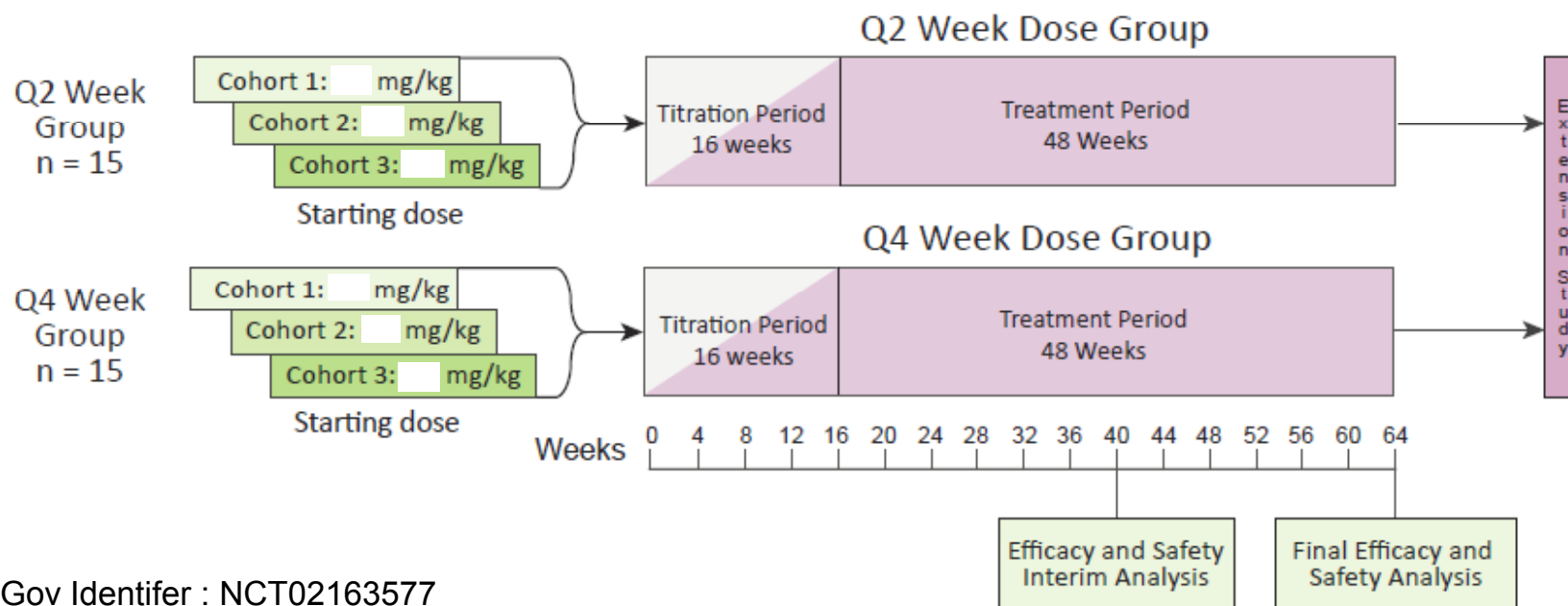


INT-002試験(Extension study)における各KRN23投与後の血清リン濃度のピーク値は、約半数以上の患者において目標血清リン濃度に到達し、正常上限値(4.5 mg/dL)を超える患者は認められなかった。

小児XLHを対象とした第2相臨床試験 UX023-CL201

KYOWA KIRIN

試験名	Clinical trial in Pediatric Subjects with X-linked Hypophosphamia
相	第2相
対象	小児X染色体遺伝性低リン血症性くる病(5~12歳)
主要評価項目	血清リン濃度の推移、有害事象の発現状況
用法・用量	コホート1:KRN23 mg/kg Q2W, mg/kg Q4W コホート2:KRN23 mg/kg Q2W, mg/kg Q4W コホート3:KRN23 mg/kg Q2W, mg/kg Q4W
被験者数	30名
実施国	米国、イギリス、オランダ、フランス
試験期間	2014年6月~2016年5月



成人XLHを対象とした第1相臨床試験

KRN23-001

KYOWA KIRIN

試験名	成人X染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症を対象とした第1相試験
相	Phase 1
対象	成人X染色体遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症
主要評価項目	有害事象の発現状況
用量	コホート1:KRN23 0.3 mg/kg SC single-dose コホート2:KRN23 0.6 mg/kg SC single-dose コホート3:KRN23 1.0 mg/kg SC single-dose
被験者数	15名
実施国	日本、韓国
試験期間	2014年7月～2015年12月

Clinical Trials. Gov Identifier : NCT02181764