

**抗悪性腫瘍薬開発フォーラム  
2016年2月6日**

**創薬オープンイノベーション  
オープンイノベーションの成功例：企業から**

**協和発酵キリン 秋永士朗**

**協和発酵キリン 中村和靖**

**協和発酵キリン 設楽研也**

**東京大学 松島綱治**

**愛知医科大学 上田龍三**

## アカデミア

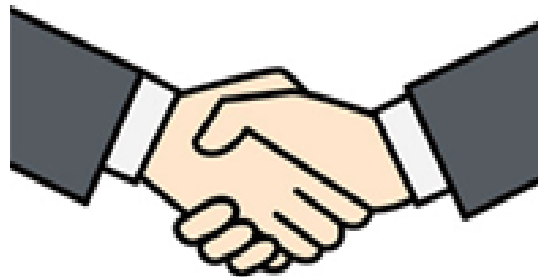
- 先端サイエンス
- 革新的技術
- 疾患専門性
- 医療現場のニーズ

## 創薬シーズ

## 協和発酵キリン

- 抗体作製技術
- 化合物ライブラリー
- リード最適化
- 臨床開発

## 創薬プラットフォーム



**患者さんに一日でも早く新薬を届けたい**

## パイプライン

### アカデミア

- ✓ ポテリジオ®(上市) **東京大学(松島先生)、名古屋市立大学(上田先生)**
- ✓ ノウリアスト®(上市) **King's College London、University of Cambridge**
- ✓ KHK4563(Ph III) **東京大学**
- ✓ KRN23(Ph II) **東京大学**
- ✓ ASKP1240(Ph II) **La Jolla Institute for Immunology & Allergy (LJI)**
- ✓ KHK4083(Ph I) **LJI**
- ✓ HKK2898(Ph I) **杏林大学、北里大学、大阪大学**

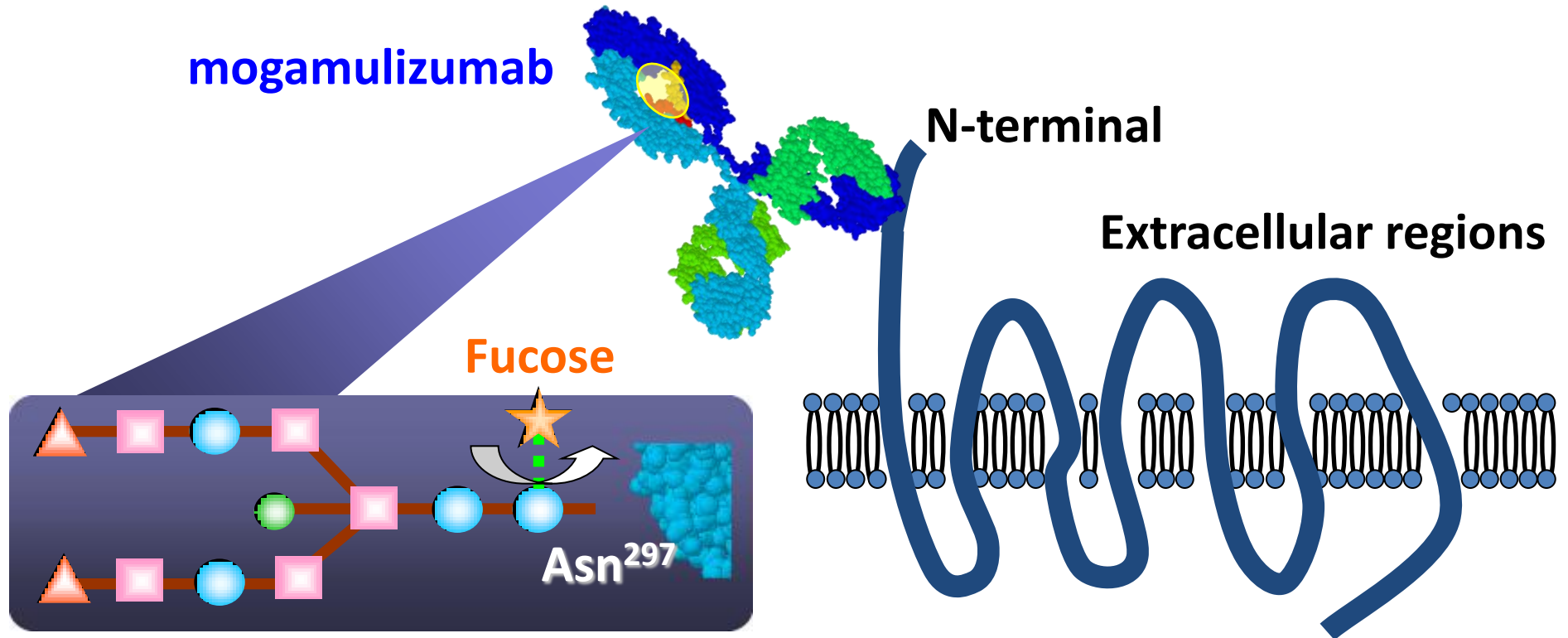
### ベンチャー

- ✓ KHK2804(Ph I) **Arana (TEVA)**
- ✓ KHK6640(Ph I) **イムナス・ファーマ**

## 技術

- ✓ 抗体技術 **Adimab、ImmunoGenes、Genmab**
- ✓ RNAi 技術 **Dicerna**
- ✓ 低分子技術 **NovAliX**

**オープンイノベーションによる創薬の成功事例を持つ**



Higher ADCC due to a defucosylated Fc region by POTELLIGENT<sup>®</sup>

*Shinkawa et al, J Biol Chem 2003;278:3466*

*Niwa et al, Cancer Res 2004;64:2127*

*Ishii et al, Clin Cancer Res 2010;16:1520*

**CCR4 (CC chemokine receptor 4)**

**GPCR for MDC and TARC**

**Markers for Type II helper T-cells and  
Regulatory T-cells (FoxP3+)**

**Over-expressed in ATL, PTCL and CTCL**

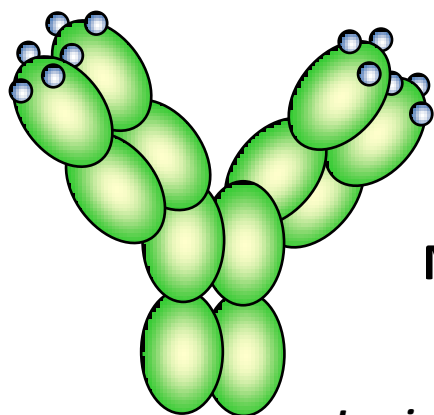
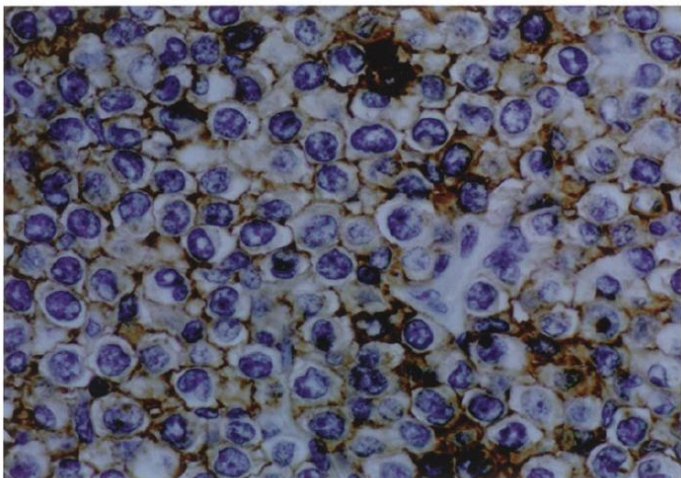
*Ishida et al, Clin Cancer Res 2003;9:3625*

*Ishida et al, Clin Cancer Res 2004;10:5494*

91 (88.3 %) of the 103 cases of patients with ATL were positive for CCR4. Multivariate analysis confirmed that CCR4 expression was an independent and significant prognosis factor .

*Ishida et al, Clin Cancer Res 2003; 9: 3625*

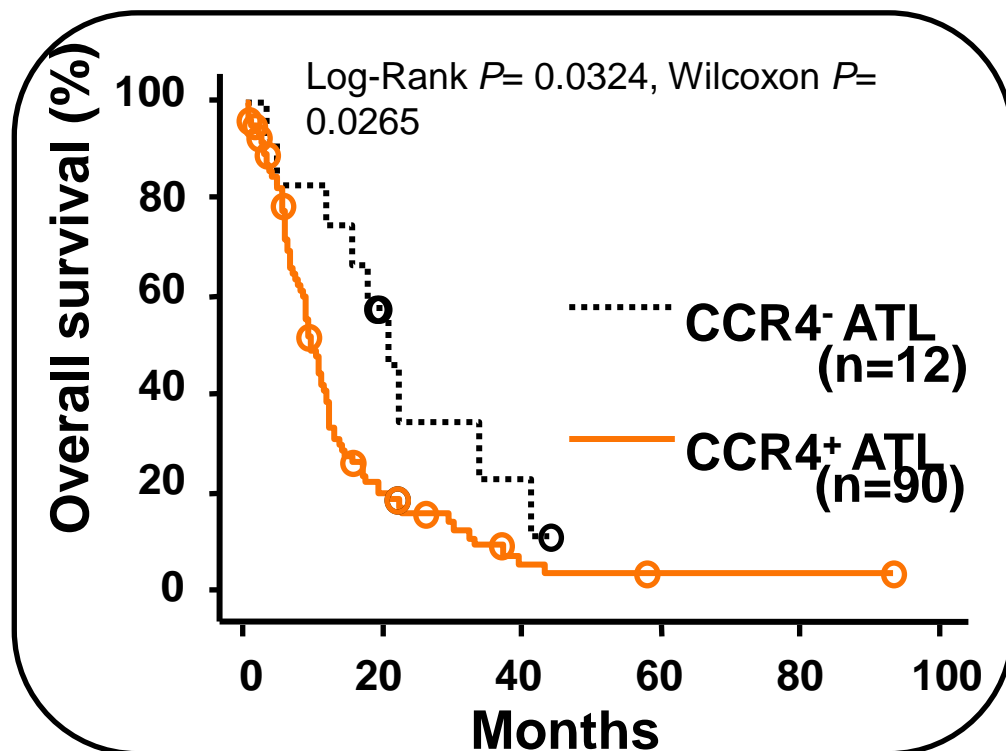
A CCR4



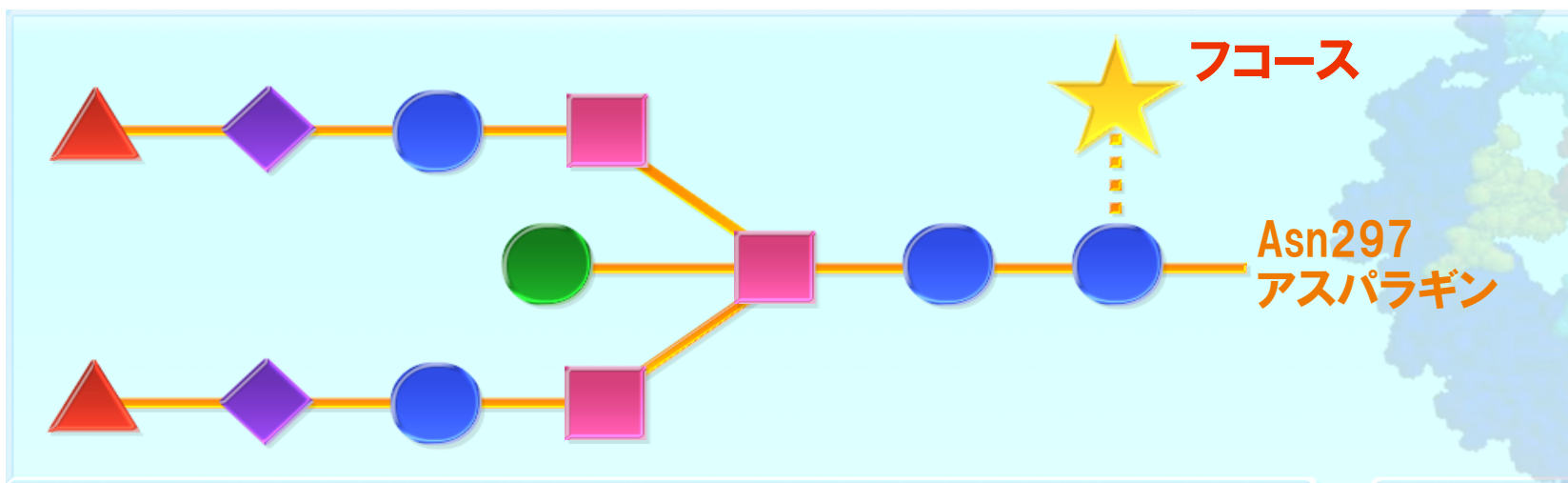
Mouse antibody

**KM2160**

*Imai et al, Int Immunol, 1999*



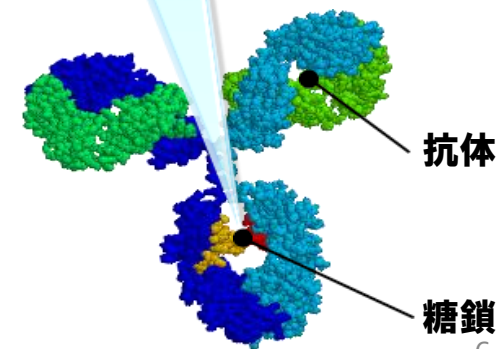
- 協和発酵キリンは、糖鎖工学技術を用いて、抗体糖鎖中のフコースがADCC活性と密接な関係を持つことを明らかにした。
- 抗体のフコース含量を低下させてADCC活性を飛躍的に向上させることができる。



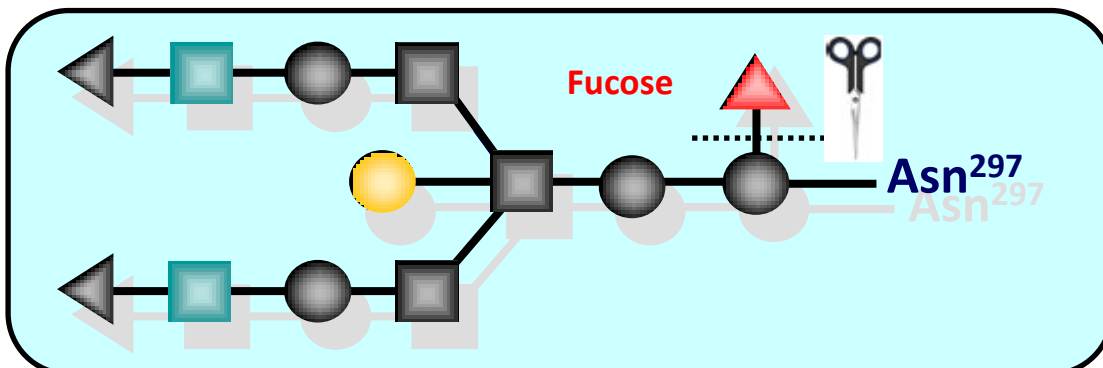
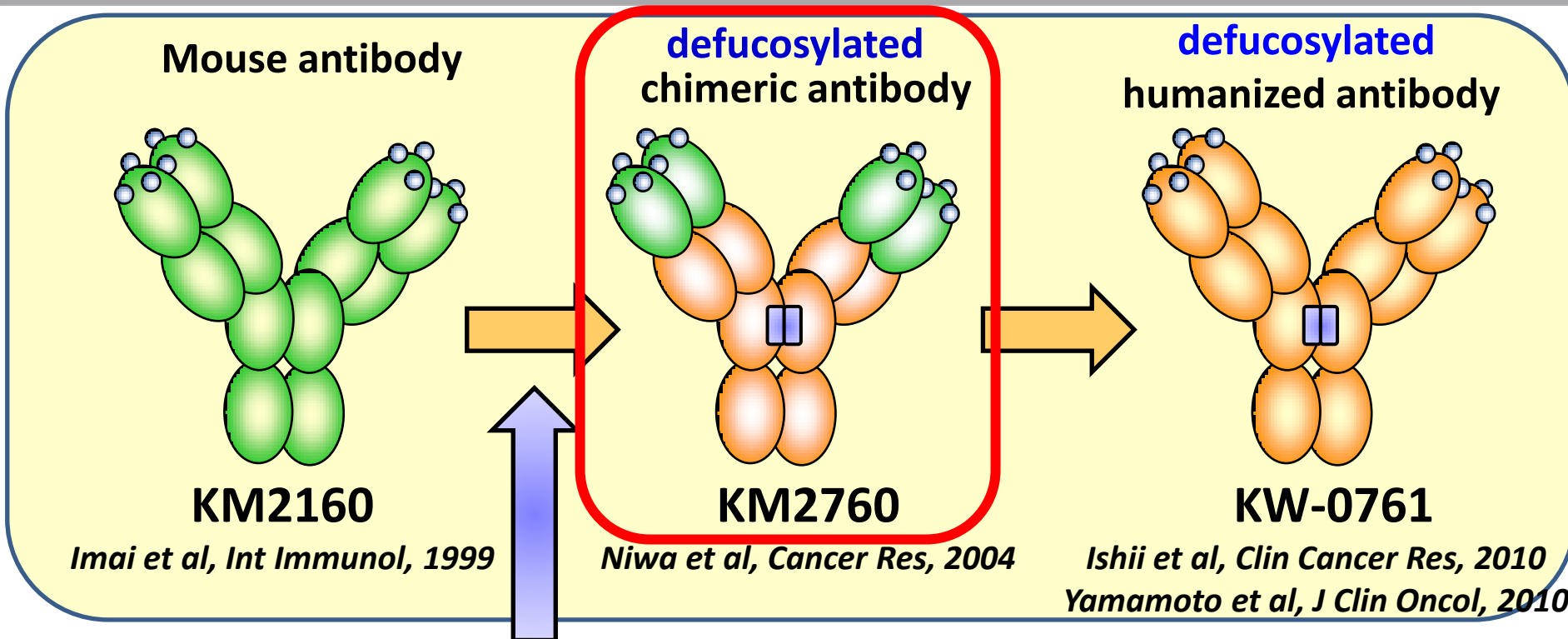
## POTELLIGENT®技術:

高ADCC活性抗体(低フコース/フコース欠損抗体)を作製する  
協和発酵キリンオリジナル技術

JBC, 278, 3466, 2003; JMB, 336,1239, 2004; Cancer Res, 64, 2127, 2004;  
Clin.Cancer Res., 10, 6248, 2004; Biotech.Bioeng. 87, 614, 2004;  
Biotech,Bioeng. 88, 901, 2004; Clin.Cancer Res.11, 2327, 2005.

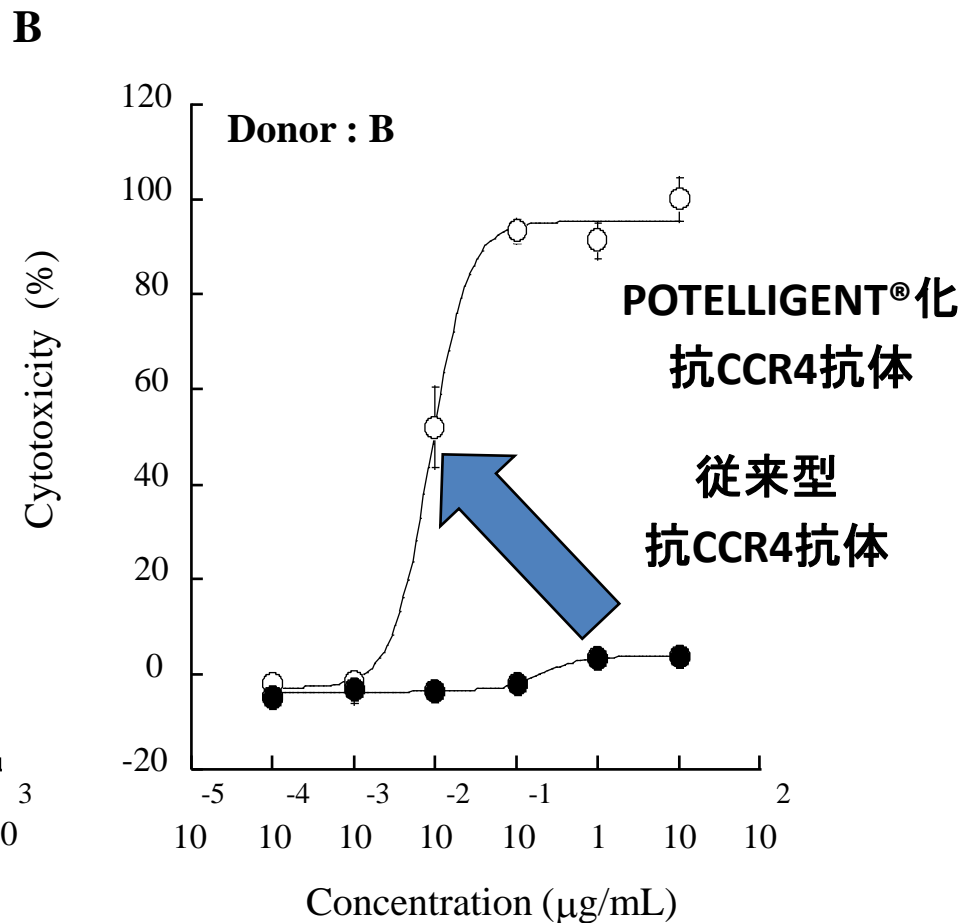
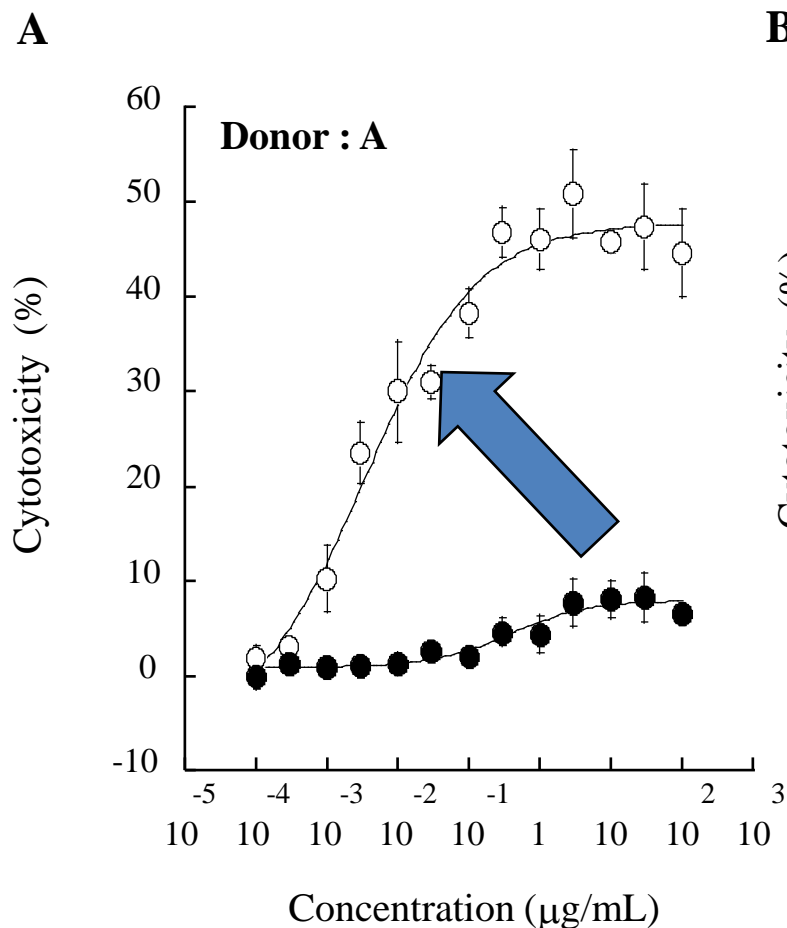


# キメラ化抗CCR4抗体KM2760の創製



**High ADCC Defucosylation technology**  
Shinkawa et al, JBC 2003

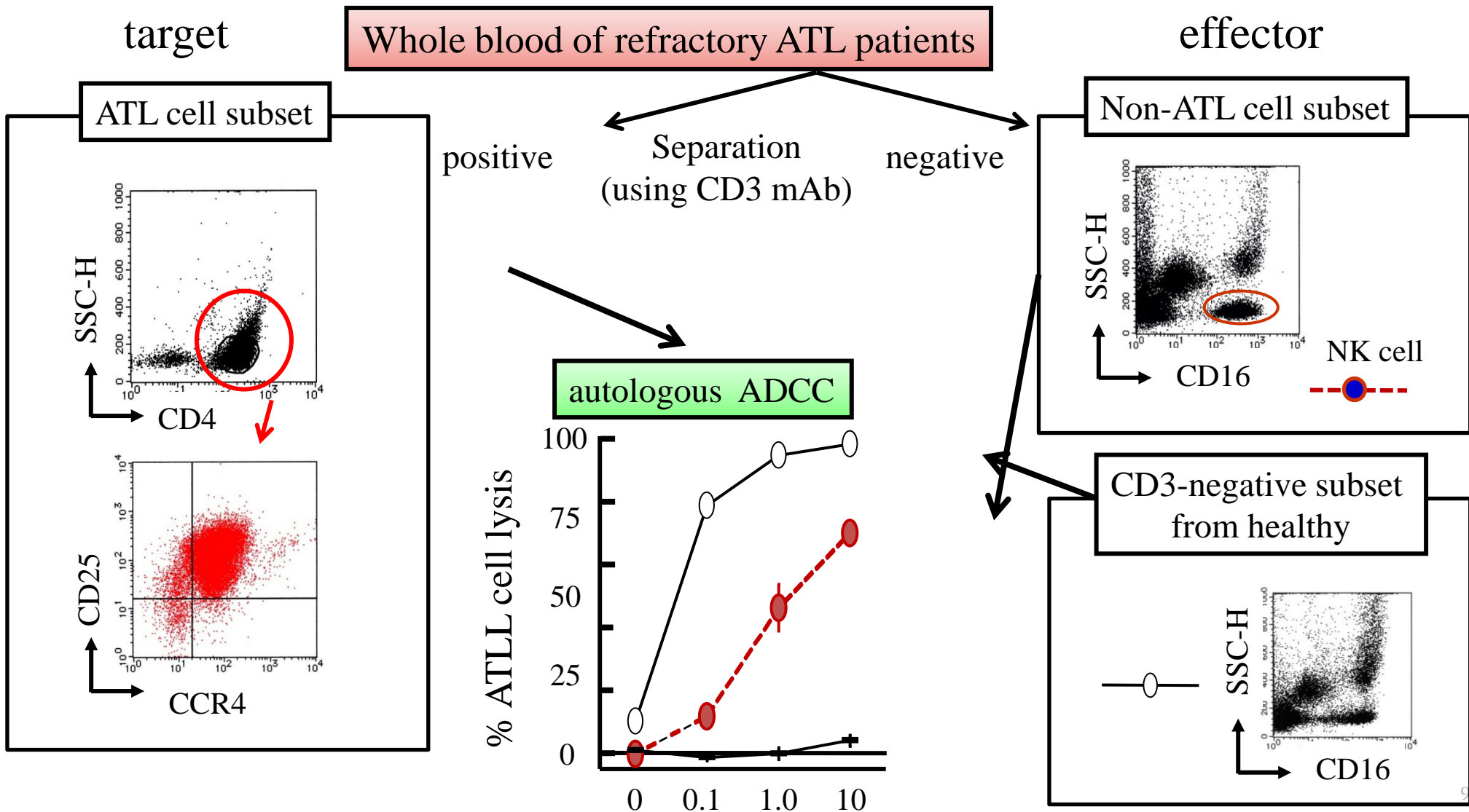
中和活性のないKM2160を治療用抗体に応用する目的で低フコース化技術を応用<sup>7</sup>



Niwa et al., *Cancer Res.*, 64, 2127-2133, 2004

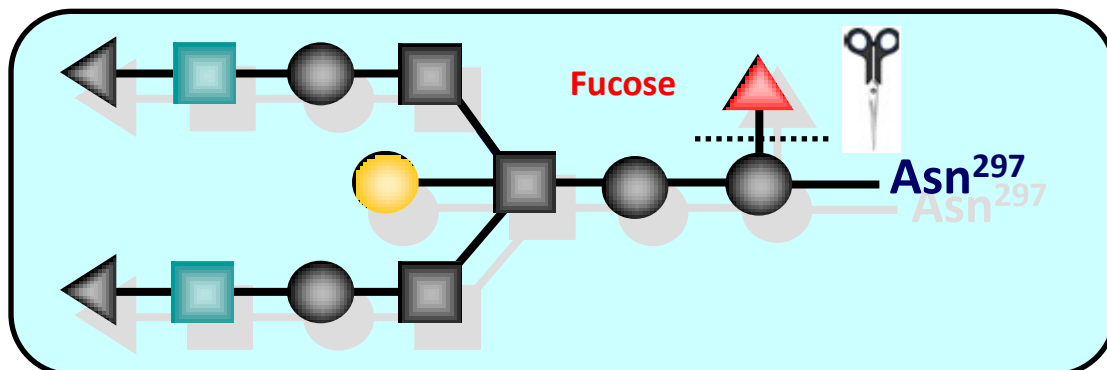
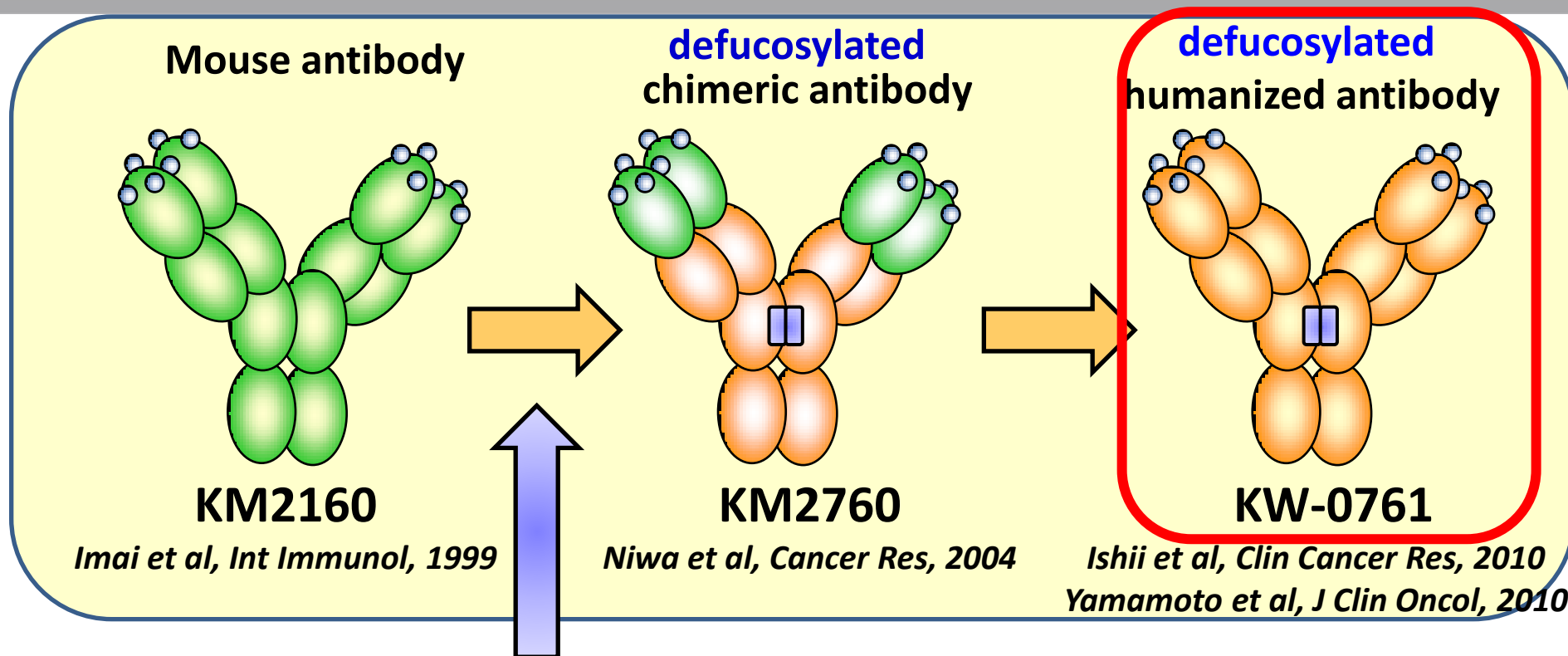


# Autologous ADCC assay



Ishida et al, Clin Cancer Res 2004;10:7529

極めて難易度の高い非臨床試験(産学共同研究)→決定的なデータ



**High ADCC Defucosylation technology**

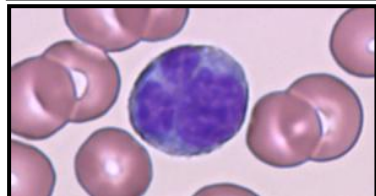
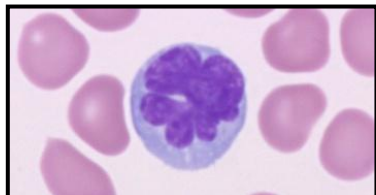
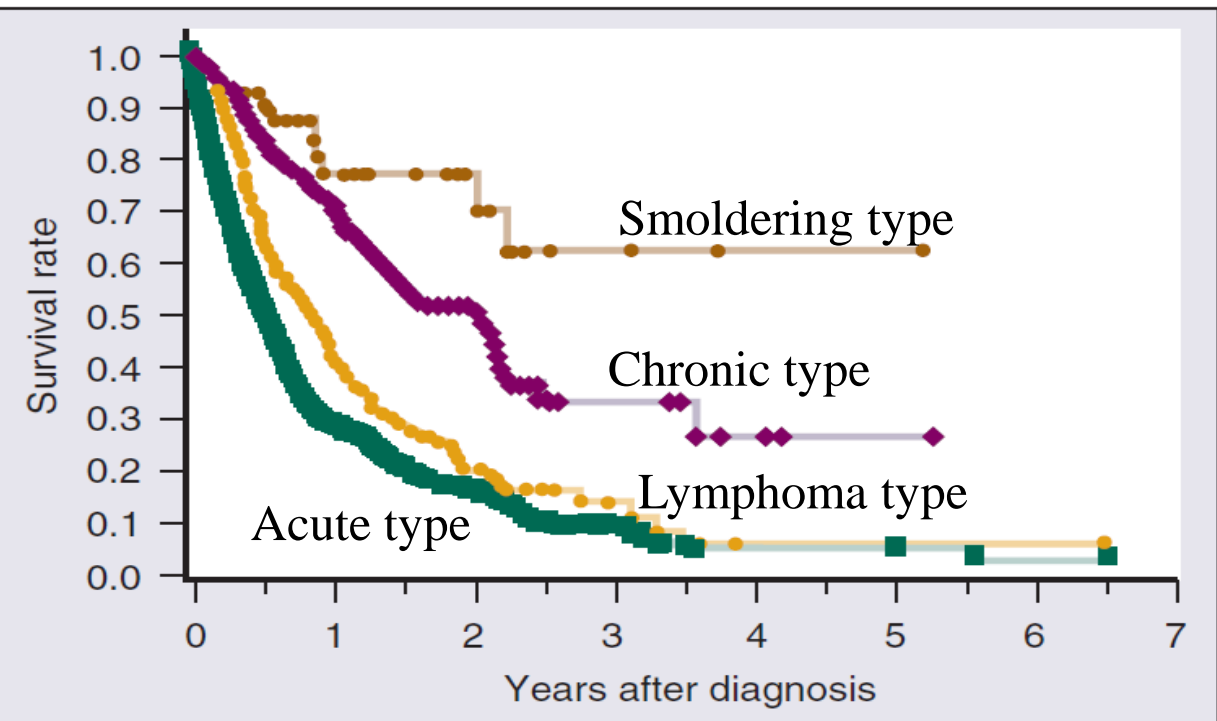
*Shinkawa et al, JBC 2003*

低フコース型ヒト化抗CCR4抗体KW-0761を創製し非臨床試験に進め、  
2006年4月に治験届提出

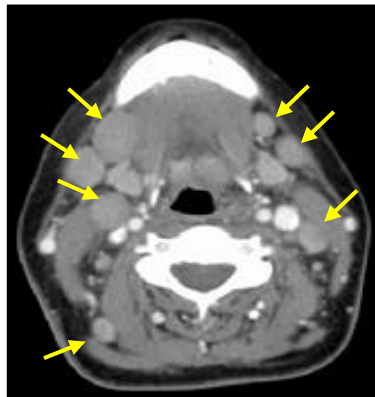
# Adult T-cell leukemia lymphoma (ATL)

ATL patients (pts) have very poor prognosis

ATL cells frequently infiltrate into systemic organs.



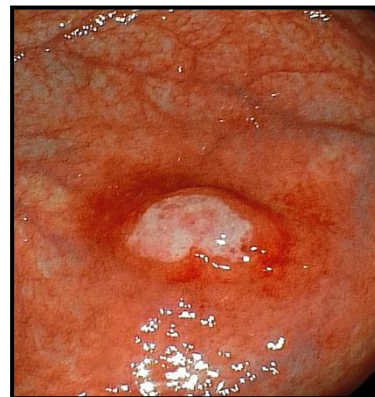
**blood ATL cells (flower like cells)**



**LN lesion**



**skin lesion**

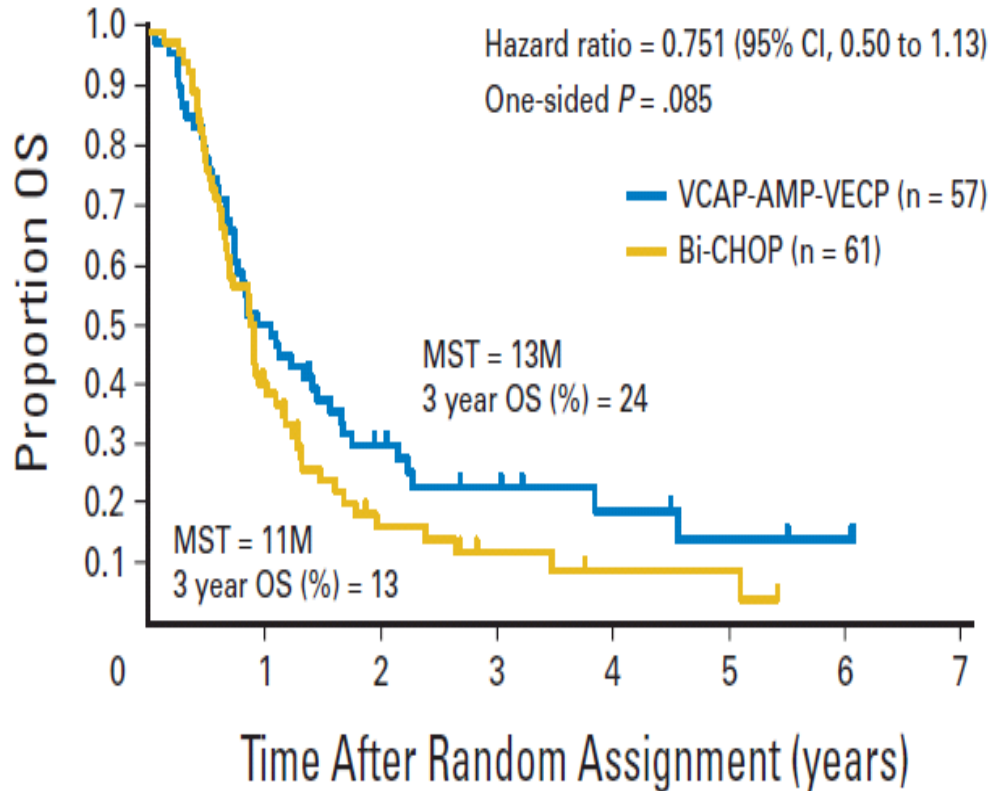


**gastric lesion**

Disease Subtype	MST (mon)	Survival Rate(%)	
		2-year	4-year
Smoldering	-	77.7	62.8
Chronic	24.3	52.4	26.9
Lymphoma	10.2	21.3	5.7
Acute	6.2	16.7	5.0

*Shimoyama, Br J Haematol 1991;79:428*  
*Tobinai et al, Abeloff's Clinical Oncology (ed 4) 2008:2425*

## 1<sup>st</sup> line chemotherapy



*Tsukasaki et al, J Clin Oncol 2007;25:5458*

## Other agents for relapsed ATL

Agents	Response rates
MST-16	0% (0/4)
CPT-11	38% (5/13)
2'-Deoxycoformycin*	32% (10/31)
Cladribine	7% (1/15)

\*Includes smoldering type

*Ohno et al., Cancer 1993;71:2217*

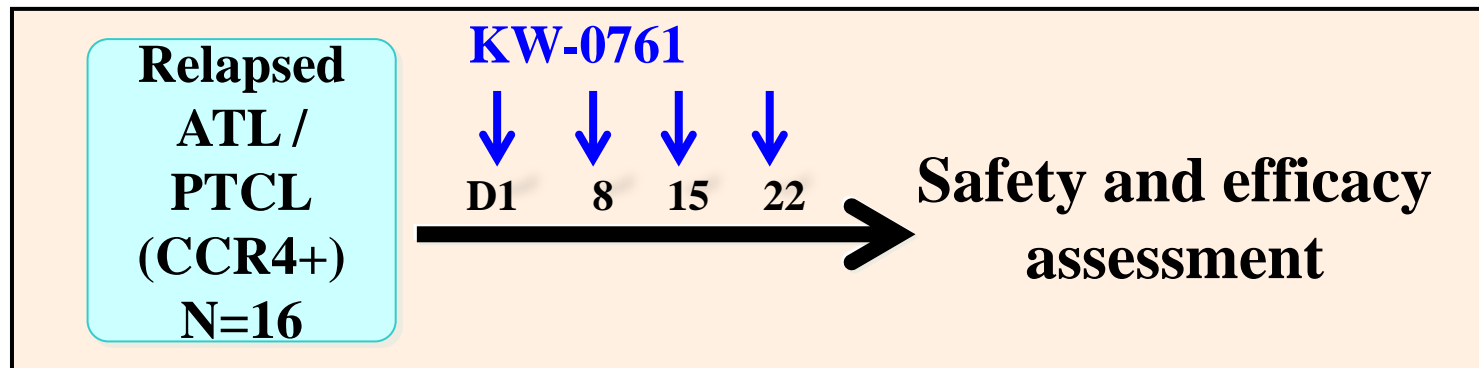
*Tsuda et al, Br J Cancer 1994;70:771*

*Tobinai et al, Jpn J Clin 1992;22:164*

*Tobinai et al, Int J Hematol 2003;77:512*

## Limited treatment options for relapsed ATL

## A multicenter open labeled study in Japan



Cohort	Dose (mg/kg)	No. of pts (ATL)
1	0.01	3 (2)
2	0.1	4 (4)
3	0.5	3 (3)
4	1.0	3 (2)
Expanded	1.0	3 (2)

*Yamamoto K, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1591*

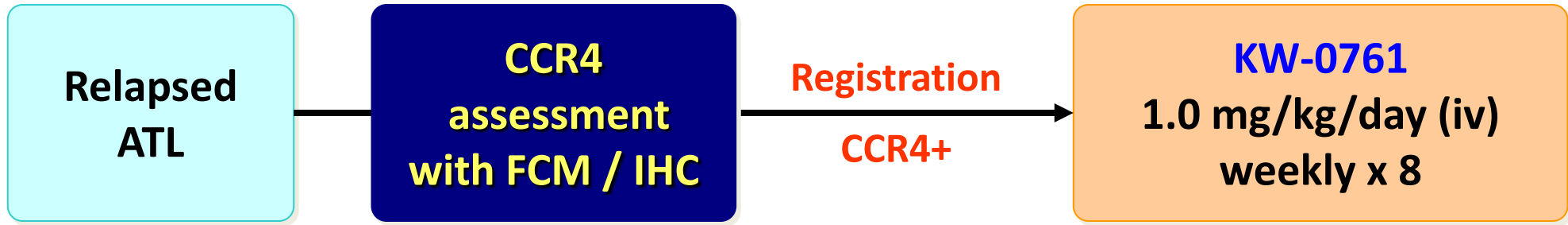
日本国内の6施設でFirst-in-human Phase 1試験を開始、FPI:2007年1月  
日本のリンパ腫専門医との強固な連携

Cohort	Patient No.	Gender M/F	Age Year	Disease	No. of Infusion	Response				PFS (days)
						PB	Skin	LN	OR	
1	#101	M	46	MF Tumor stage	4	-	PD	SD	PD	29
	#102	M	60	ATL Acute	4	-	SD	-	SD → <b>CR*</b>	617
	#103	F	68	ATL Acute	4	CR	-	CR	<b>PR</b>	85
2	#201	M	55	ATL Acute	4	CR	PR	SD	SD	50
	#202	F	66	ATL Acute	4	PR	-	SD	SD	36
	#203	M	66	ATL Acute	1	-	-	SD	PD	8
	#204	F	57	ATL Acute	4	CR	CR	-	<b>CR</b>	379
3	#301	M	60	ATL Acute	4	-	PD	-	PD	36
	#302	M	64	ATL Acute	4	-	-	PD	PD	29
	#303	F	69	ATL Lymphoma	4	-	-	SD	PD	29
4	#401	F	64	PTCL-NOS	4	CR	CR	PR	<b>PR</b>	198
	#402	F	62	ATL Acute	4	CR	CR	PR	<b>PR</b>	64
	#403	F	64	ATL Lymphoma	4	-	-	SD	SD	43
Expanded	#411	M	55	ATL Acute	4	-	PD	-	PD	28
	#412	M	62	ATL Acute	4	CR	-	-	<b>CR</b>	107
	#413	F	58	PTCL-NOS	4	-	-	SD	SD	110

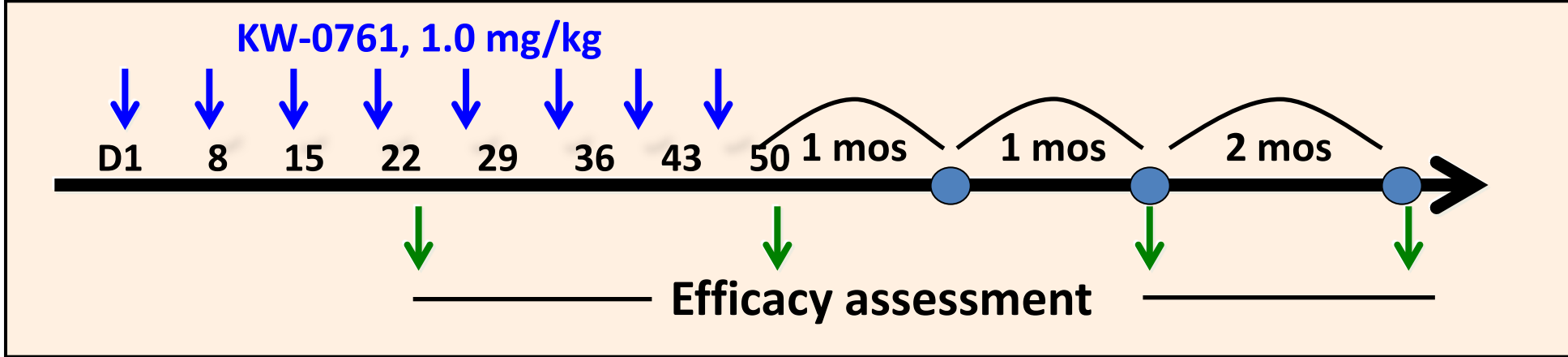
\* The diseases had disappeared by 1 year after treatment and the #102 was categorized as showing CR

*Yamamoto Ket al. J Clin Oncol. 2010;28:1591*

### A multicenter open labeled study



### Dosing and assessment schedule





Disease site	n	Best response					Response rate		
		CR***	PR	SD	PD	NE	≥ PR	(%)	[95% CI]
Blood	13	13	0	0	0	0	13	(100 %)	-
Skin	8	3	2	0	2	1	5	(63 %)	[25-92]
Nodal & extranodal	12	2	0	4	5	0	3	(25 %)	[6-57]
<b>Overall</b>	<b>26</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>(50 %)</b>	<b>[30-70]</b>

\* Determined according to the criteria described by Tsukasaki et al. (*J Clin Oncol* 2009;27:453)

\*\* One pt with concurrent colon cancer was excluded

\*\*\* Includes CRu

**50% of ORR (95%CI 30-70) met the primary endpoint.**

**(Lower limit of the 95%CI > 5%)**



Non-Hematologic AEs	Pts affected, n		
	Grade 3	4	All grades
Acute infusion reaction	1	0	24
Rash	5	0	17
ALT	2	0	11
AST	2	0	10
Hypoxia	3	0	5
γ-GTP	3	0	4
Pruritus	1	0	4
Hypokalemia	2	0	3
Hypercalcemia	0	1	3
Erythema multiforme**	1	0	1
Hyperglycemia	1	0	1
Tumor lysis syndrome	1	0	1
Metabolic/Lab-other (LDH etc.)	3	0	14

Hematologic AEs	Pts affected, n		
	Grade 3	4	All grades
Lymphopenia***	9	11	26
Leukocytopenia	8	0	18
Thrombocytopenia	3	2	14
Neutropenia	5	0	14
Hemoglobin	1	0	8

\* Possibly/probably/definitely drug-related

\*\* Stevens-Johnson syndrome

\*\*\* Includes abnormal lymphocytes

<ポテリジオ®テスト IHC>

<ポテリジオ®テスト FCM>

**協和メデックスが、2012年5月7日から発売開始**

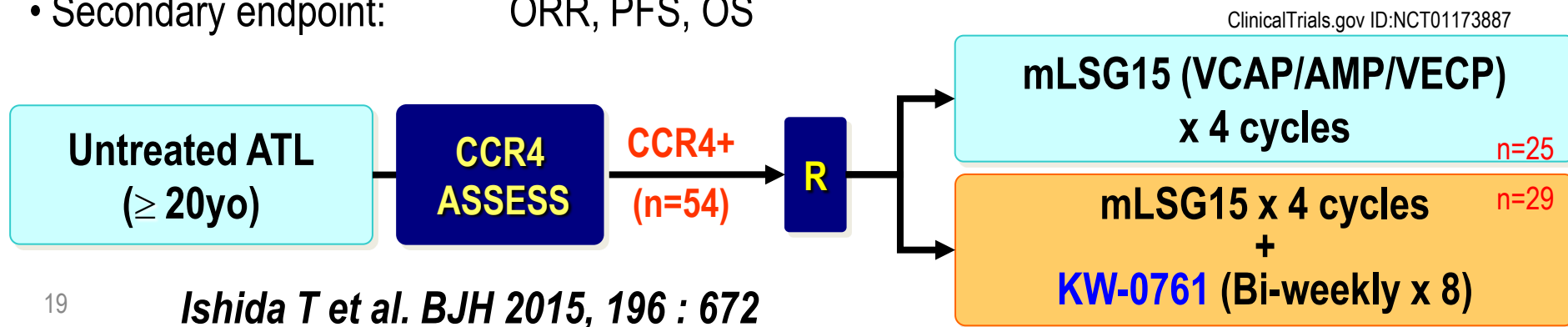
**再発又は難治性のATLの患者さんにおいて「ポテリジオ®」の投薬を判断するための補助に使用**



**治療薬と体外診断薬を組合せて使用することで、適切な患者さんに適切な治療をお届けできる個別化医療に貢献**

## Study outline of 0761-003 for ATL in Japan

- Clinical phase: late phase 2 (controlled, combination therapy)
- Study location: Japan
- Patient population: CCR4-positive ATL (untreated primary disease)
- Sample size: 54 subjects in total
- Control arm: mLSG15 (VCAP/AMP/VECP+Ara-C/MTX/PSL) (25 subjects)
- Combination arm: mLSG15 + KW-0761 (1.0 mg/kg, 8 doses at 2-week interval) (29 subjects)
- Primary endpoint: complete response rate
- Secondary endpoint: ORR, PFS, OS



	mLSG15 + Mogamulizumab (n=29)	mLSG15 (n=24)
CR	9	5
CRu	6	3
PR	10	10
Number of complete responders	15	8
<b>CR rate (95%CI)</b>	<b>52% (33~71)</b>	<b>33% (16~55)</b>
Number of responders	25	18
<b>ORR (95%CI)</b>	<b>86% (68~96)</b>	<b>75% (53~90)</b>

*Ishida T et al. BJH 2015, 196 : 672*

*Further studies are needed to determine optimal chemotherapy regimen* Rights Reserved

## Mature T-cell and NK-cell neoplasms

• NK/T, nasal type	1 / 27	(3.7 %)
• MF in transformation	10 / 20	(50.0 %)
• ALCL, ALK+	1 / 24	(4.2 %)
• ALCL, ALK-	8 / 16	(50.0 %)
• PTCL-NOS	24 / 58	(41.3%)
• AITL	12 / 38	(31.6 %)
• ATL	108 / 120	(90.0 %)
• Others	5 / 12	(41.6 %)

*Ishida et al, Clin Cancer Res 2003;9:362*

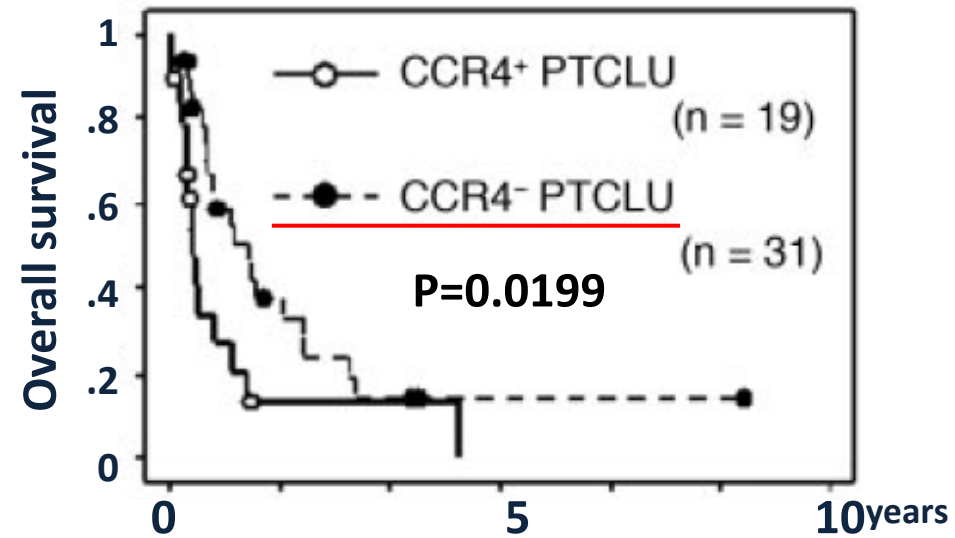
*Ishida et al, Clin Cancer Res 2004;10:5494*

*Ishida et al, Int J Hematol 2005;82:148*

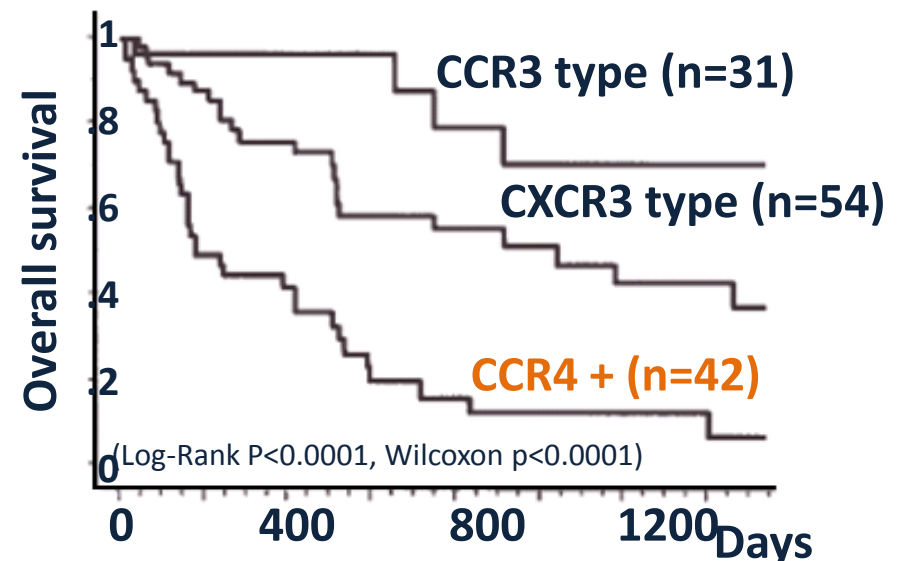
*Ishida et al, Leukemia 2006;20:2162*

*Yano et al, Clin Cancer Res 2007;13:6494*

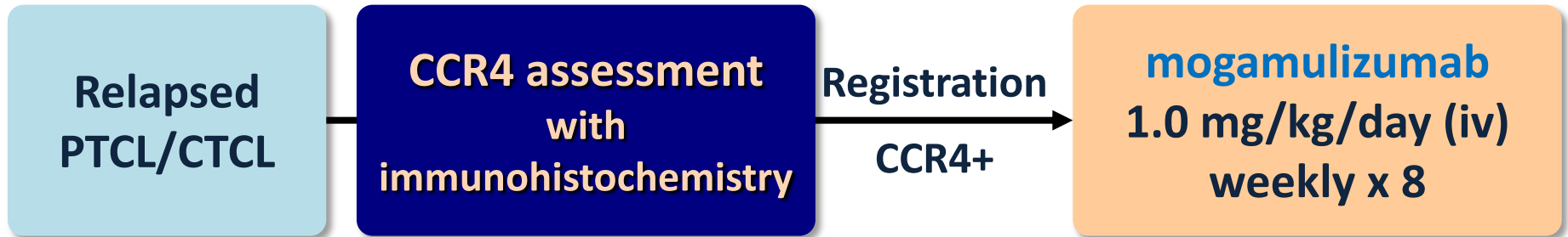
## PTCL-NOS



*Ishida et al, Clin Cancer Res 2004;10:5494*

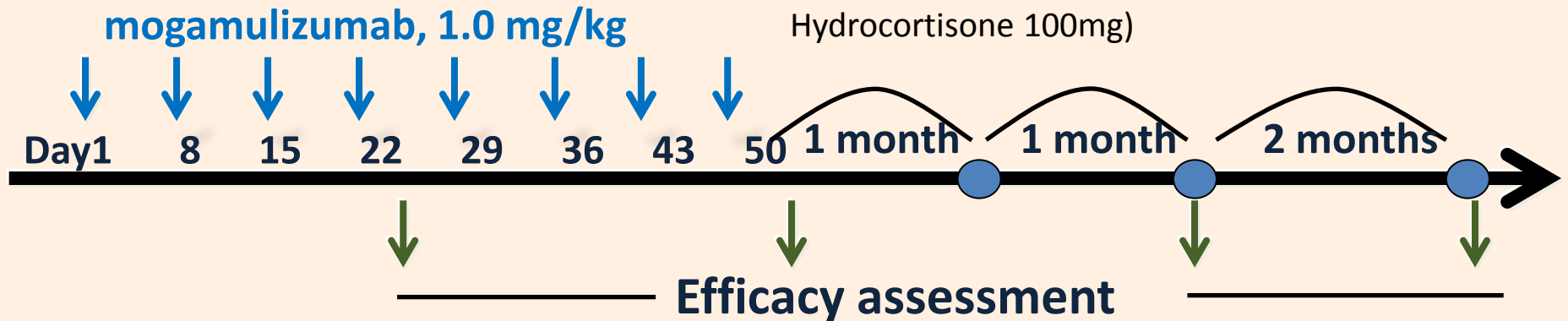


## Multicenter open labeled study in Japan



### Dosing and assessment schedule

Premedication was administered before infusion. (Antihistamine, Antipyretic analgesic and Hydrocortisone 100mg)



Subjects with relapse after responding to 8 doses will be allowed to receive re-administration.

Lymphoma Subtype	N	Best Response				ORR(%)	[95% CI]
		CR	PR	SD	PD		
PTCL	29	5	5	9	10	34	[18-54]
PTCL-NOS	16	1	2	6	7	19	
AITL	12	3	3	3	3	50	
ALCL ALK(-)	1	1(CRu)	0	0	0	100	
CTCL	8	0	3	4	1	38	[9-76]
MF	7	0	2	4	1	29	
C-ALCL†	1	0	1	0	0	100	
Total	37	5	8	13	11	35	[20-53]

\*Evaluated by Efficacy Assessment Committee

†Cutaneous anaplastic large cell lymphoma

■ ポテリジオ®点滴静注 20mg、一般名:モガムリズマブ(遺伝子組換え)

➤ 承認・発売:

2012年3月30日 医薬品製造販売承認

2012年5月29日 薬価収載・即日発売



➤ 適応症:

「再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)」

「再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)」\*

「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)」\*

「化学療法未治療のCCR4陽性のATL」\*\*

\*: 2014年3月17日、\*\*: 2014年12月18日、適応追加承認

➤ 用法・用量:

通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、

1回量 1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。

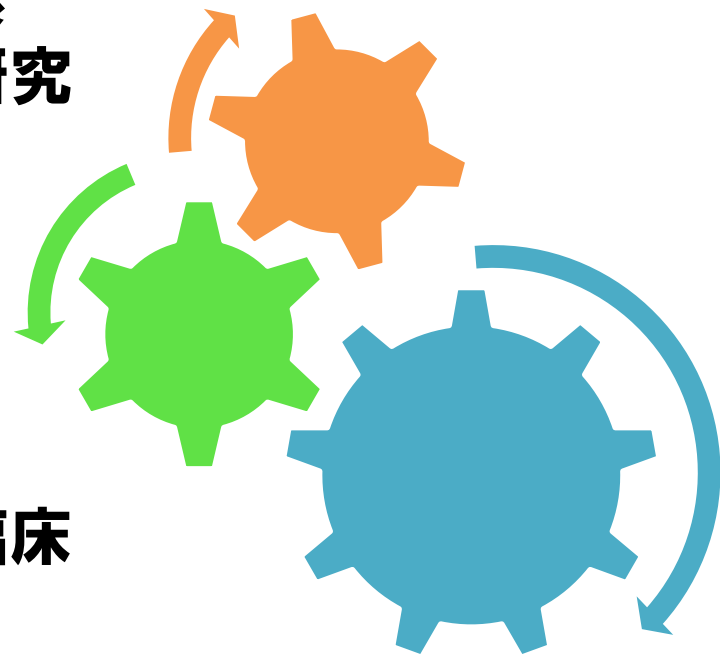
\*\* 化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ(遺伝子組換え)として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。

➤ 作用メカニズム/特徴:

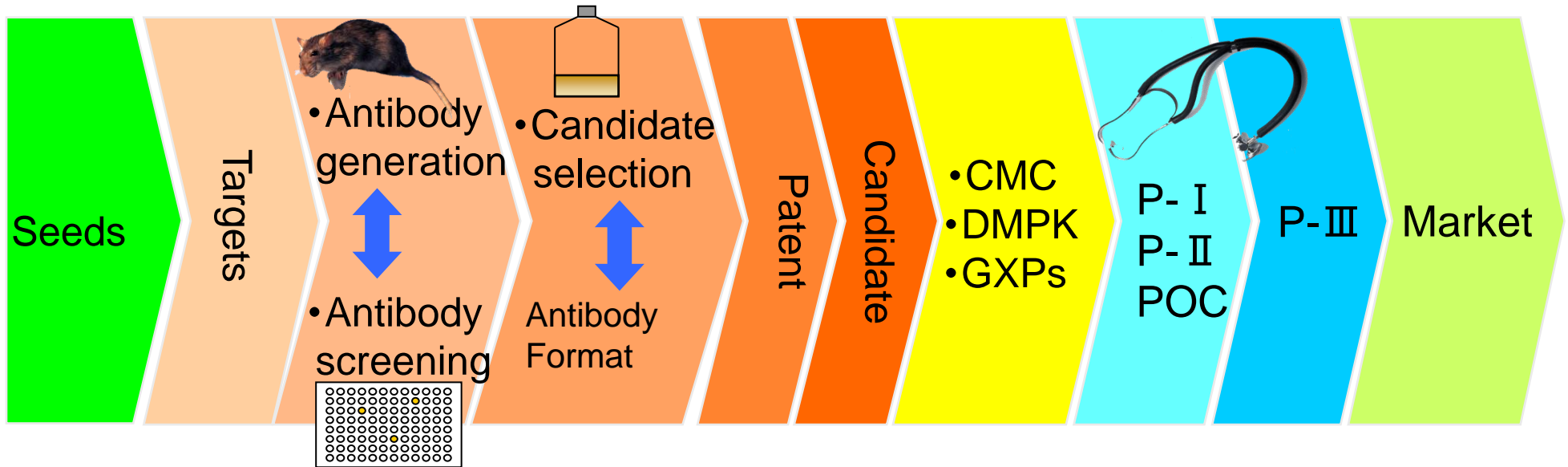
- 抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)により標的分子CCR4を発現する細胞を破壊するヒト化IgG1モノクローナル抗体。
- 遺伝子工学/糖鎖工学技術により糖鎖中のフコース含量を低下させてADCC強化を図るポテリジェント技術を応用。



- ◆ オープンイノベーション (OI) : シーズ探索
  - ・ 東大・松島綱治先生の先進的ケモカイン研究
  - ・ KHKの抗体作製技術 (取得困難な抗体)
- ◆ 技術
  - ・ KHKのPOTELLIGENT®技術を応用 (世界初)
  - ・ KHKのバイオ医薬品生産技術力
- ◆ トランスレーショナルリサーチ (TR)
  - ・ 名市大 (現愛知医大) ・ 上田龍三先生の臨床サンプルを用いた先進的非臨床試験
- ◆ 日本でのFIH試験、オーファンドラッグ指定ピボタル試験、
  - ・ リンパ腫専門医、規制当局、開発チームの連携
- ◆ 診断会社とのコラボ
  - ・ コンパニオン診断薬を同時開発、申請承認



**ポイントは、強み、役割分担、チームワーク、熱意**



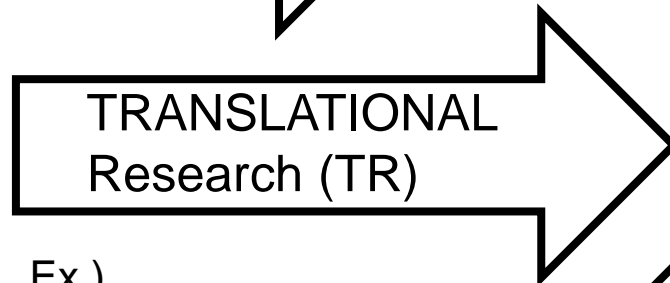
初期探索研究

後期探索研究

開発研究

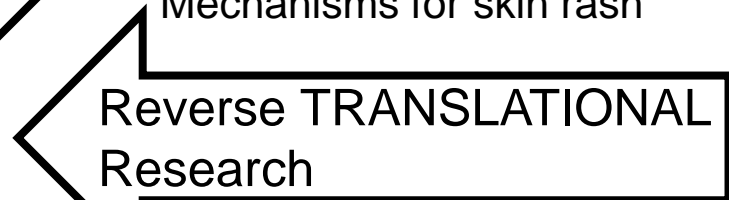
臨床治験

市販後

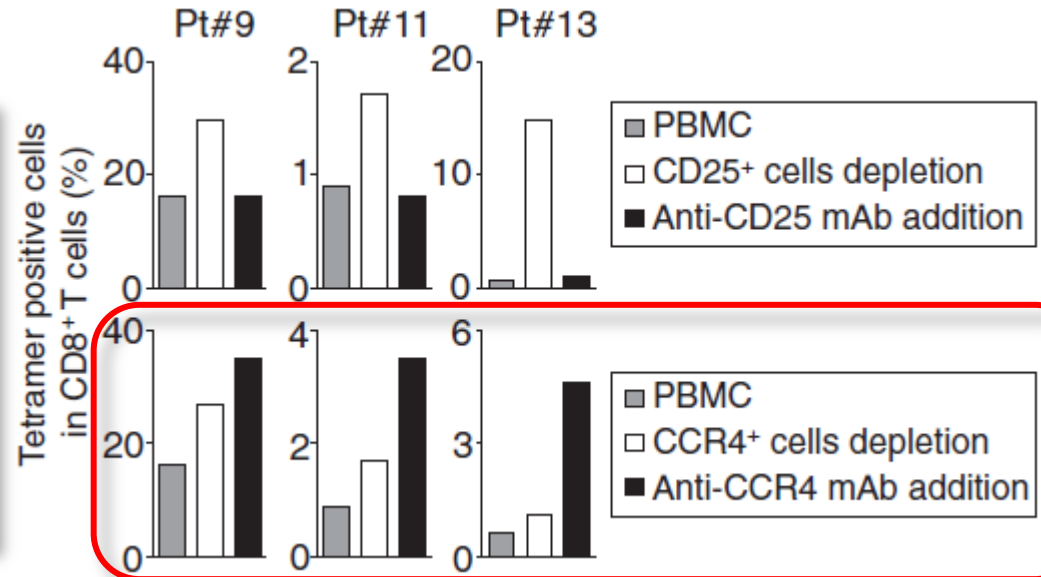
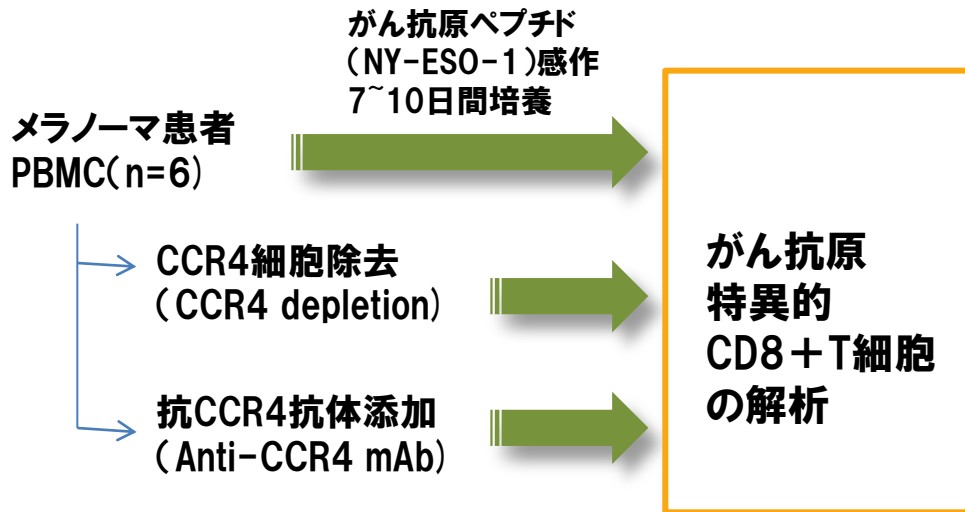
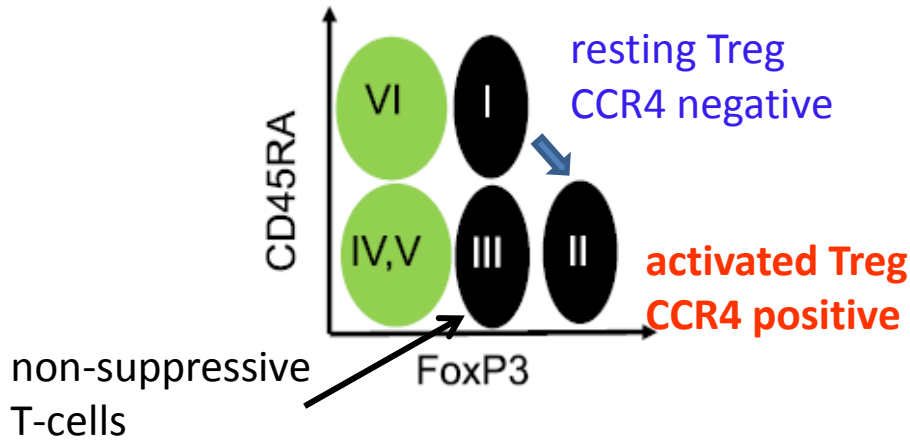


Ex.)  
CCR4 as an eTreg marker

Ex.)  
Mechanisms for skin rash



Sugiyama et al. PNAS 2013;110(44):17945-50



Treg細胞除去によってがん抗原特異的なT細胞活性化がみられる

## #06; 55yo male, acute type

Ishida T et al. J Clin Oncol. 2012;30:837

Day 57, Grade 1



Day 141, Grade 2

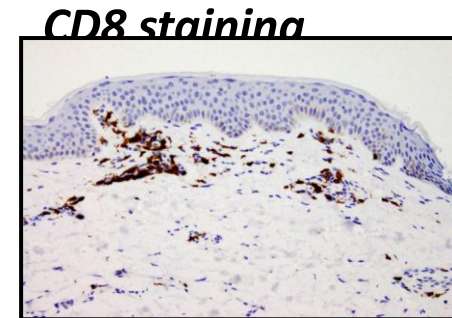
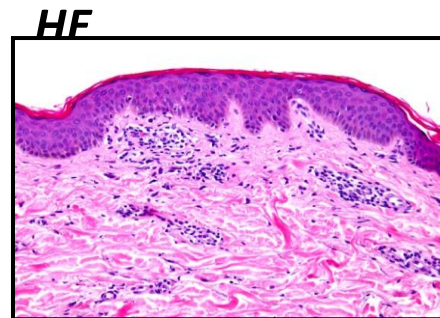
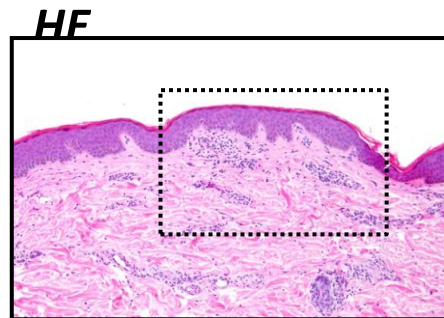


Day 190, Grade 1



*Improved with topical steroid*

Skin biopsy (day57): **No malignancy**, mild spongiosis, and mild perivascular inflammation



- It is highly important to control the severe skin rash during therapy
- Worst cases were SJS and/or TEN
- **Further studies for mechanisms of action for sever skin rash are needed**

◆ 価値観の相違

アカデミア 新たなサイエンスの追求

製薬企業 新規治療薬の創製

特許 ⇔ 外部発表

Regulatory science ⇔ Science

事業採算性 ⇔ Innovation

◆ 信頼関係の構築

お互いが異なる価値観を持つことへの理解

科学者同士としての信頼感

◆ 患者さんに新規治療薬を届けたいという情熱の共有

徹底的な議論

衝突を恐れない勇気

**お互いの役割分担を理解し一つのチームになる**

