

R&D ミーティング

2025年3月14日

於：中央研究所

 **キッセイ薬品工業株式会社**

本日のアジェンダ

- ① はじめに（14:00～14:05）……………代表取締役社長 兼 COO 竹花泰雄
- ② 第1部（14:05～15:00）
 - ・ 創薬研究への取り組み……………取締役研究本部長 宮澤敬治
 - ・ 開発テーマと導入テーマの概況……………上席執行役員開発本部長 清野雄治
- ② 第2部：質疑応答（15:00～15:30）
- ③ 研究所見学（15:30～16:30）

取締役研究本部長 宮澤敬治

創薬研究への取り組み

Why?

経営理念

・純良医薬品を通じて
社会に貢献する

経営ビジョン

・世界の人々の健康
に貢献する

How?

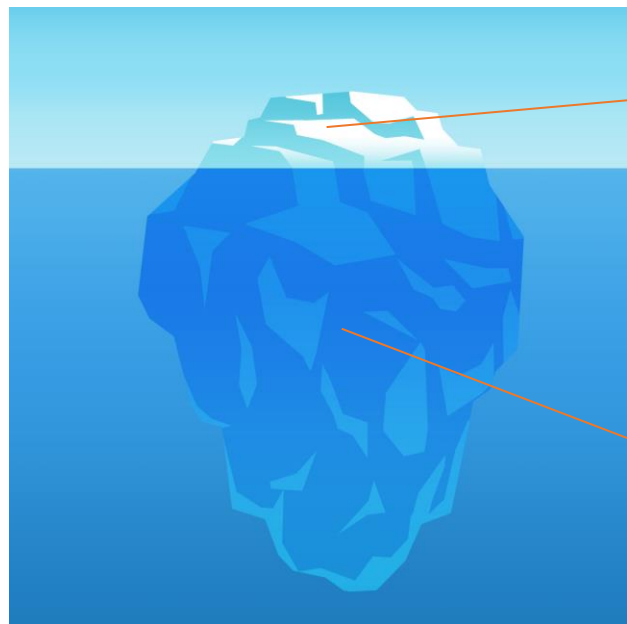
低分子創薬の
無限の可能性を
追求する

What?

独創的な新薬、
ゲームチェンジャー
医薬品を創製する

アロステリック創薬に注目

ヒトゲノム解析により、翻訳されるタンパク質の数は、約20,000個存在することが明らかになった



- ヒトタンパク質の**15%**：～3,000個
- 従来、薬になり得る druggable 標的
- 既知内因性リガンド結合部位：オルソステリック・サイト

- ヒトタンパク質の**85%**：～17,000種類
- 従来、薬にするのが困難な undruggable 標的
- 未知のリガンド結合部位：アロステリック・サイトを狙った創薬
➡ undruggable を druggable にする技術の進展

創製品3テーマ：Phase 1 に向けて準備中

KISSEI

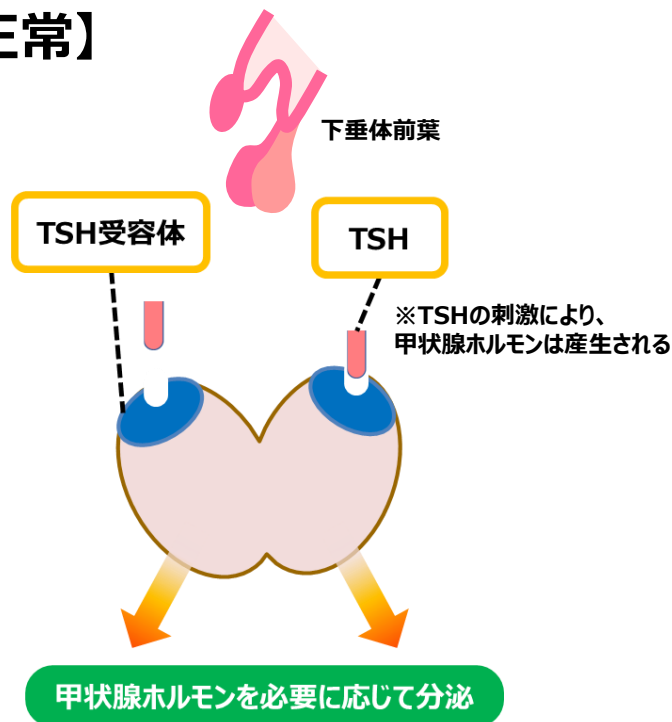
		開発ステージ							
一般名 /開発番号	予定適応症	Phase				申請準備中	承認申請中	承認取得	開発区分等
		Pre-IND	I	II	III				
CG0070	筋層非浸潤性膀胱がん								導入品／CGオンコロジー 国際共同第Ⅲ相臨床試験
リンザゴリクス	子宮筋腫								創製品
	子宮内膜症								創製品
ロバチレリン	脊髄小脳変性症								導入品／塩野義製薬
KDT-3594	パーキンソン病								創製品
オルタシデニブ	再発/難治性 急性骨髄性白血病	臨床試験開始に向けて準備中							導入品／ライジエルファーマシューティカルズ
CC-001	バセドウ病								創製品
CC-002	過活動膀胱								創製品
	間質性膀胱炎 膀胱痛症候群								創製品
CC-003	ナルコレプシー								創製品

CC-001 バセドウ病治療薬

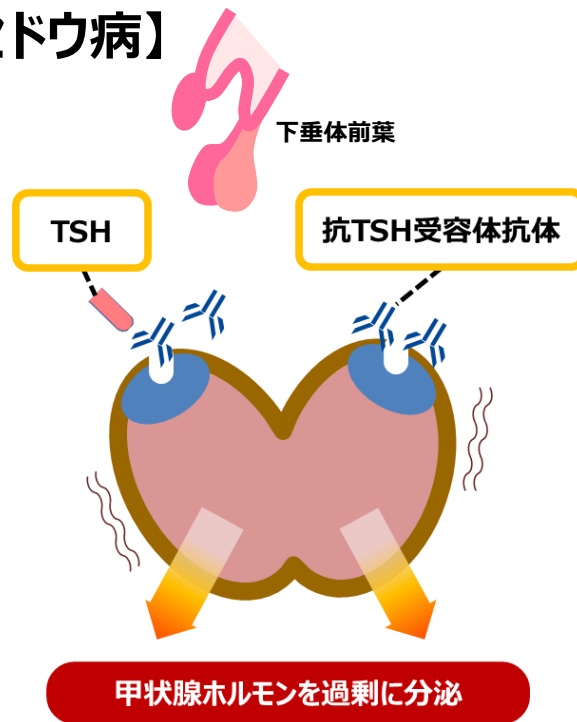
バセドウ病（甲状腺機能亢進症の代表的疾患）

KISSEI

【正常】



【バセドウ病】



※バセドウ病は、TSH受容体に対する自己抗体（抗TSH受容体抗体）が、TSH受容体を過剰に刺激し続け、甲状腺ホルモンを過剰に分泌させる自己免疫疾患。

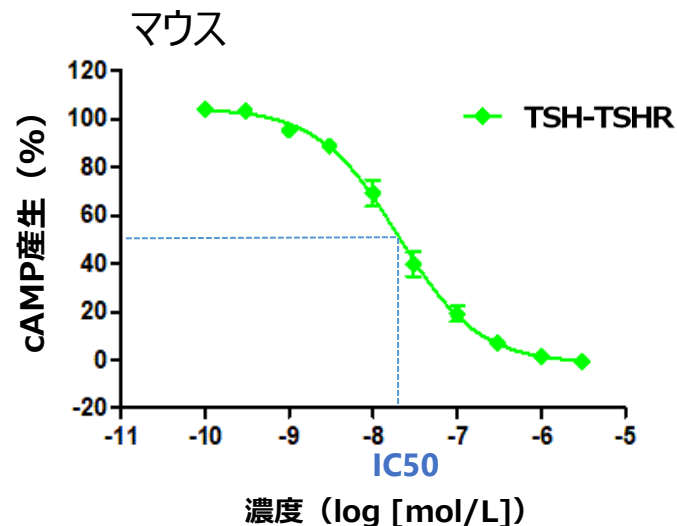
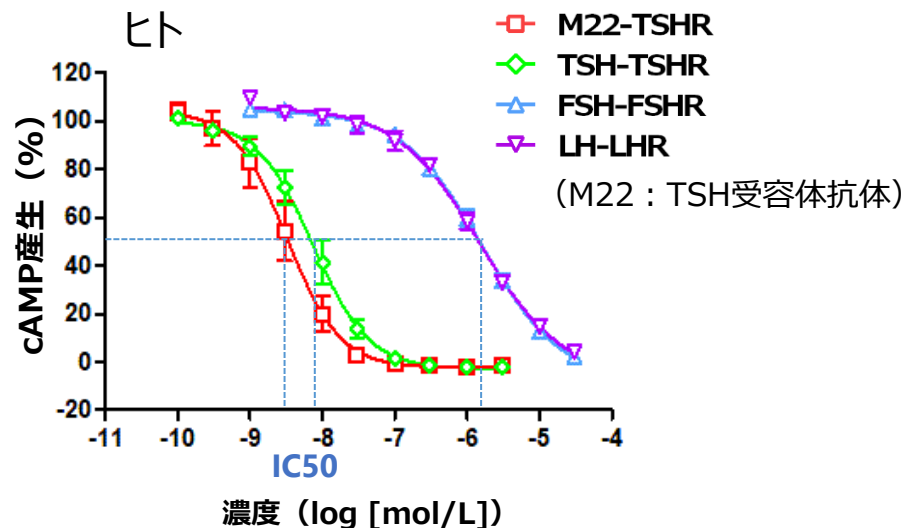
【症状】

- ◆ 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺中毒症所見、びまん性甲状腺腫、眼球突出または特有の眼症状

CC-001 : TSH受容体選択的アロステリック阻害薬

KISSEI

受容体に対する *in vitro* 活性



CC-001は、TSH受容体選択的アロステリック阻害薬であり、活性に大きな種差は認められない

課題

- 効果発現までに1ヵ月～数ヵ月を要する
- 服用2年で寛解率が50%程度
- 薬物治療中の再燃および治療後の再発率が20%～75%程度
- 服薬中止や予後を判断する確かな指標がない
- 副作用の発現頻度が高い（治療開始後、3ヵ月以内に発症することが多い）

《軽度な副作用》

皮疹、軽度肝障害、筋肉痛、発熱など

《重度な副作用》

無顆粒球症、MMI奇形症候群、重症肝機能障害（PTUに多い）、
MPO-ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎症候群（PTUに多い）など
* 投与開始後少なくとも2ヵ月間は原則2週間隔で白血球分画、肝機能を含めた血液検査を行う

AI創薬システムの導入：2023年7月

メディシナル・ケミストを、最新の化合物設計へのAIの応用に関する独自技術を有するIKTOS社（フランス）に派遣し、AI創薬システム（Makya）の活用ノウハウを習得

前半日程（基礎学習）

- Makyaの基礎学習（予測モデル作成、構造発生、生成構造の絞り込み）
- Iktos社の保有技術（Spaya、DockAI、ADMET generic model、DELs、Peptide Drug design、Iktos Robotics、TI）

後半日程（活用検討）

- 社内デモデータを用いたMakyaの活用方法の検討
- 低分子/タンパク質の3次元構造情報を踏まえたAI創薬ツール（Makya 3D）の活用方法の検討



成果

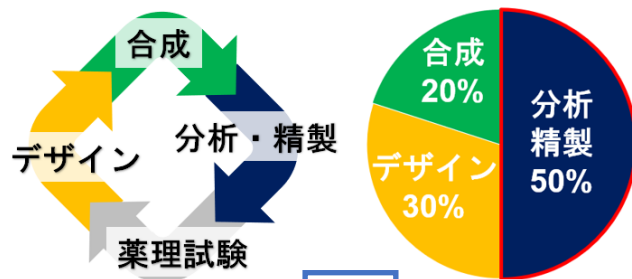
- 同社の「Makya」を中心とする各種AI創薬ツールの原理、基礎、活用方法の理解・ノウハウの獲得
- 創薬プロジェクトの化合物創製期間の短縮

メドケムの工程革新 ChromaJean社の分析分取精製システムの導入

KISSEI

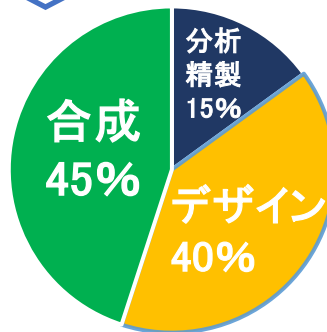
従来

合成研究者の
業務時間 (%)

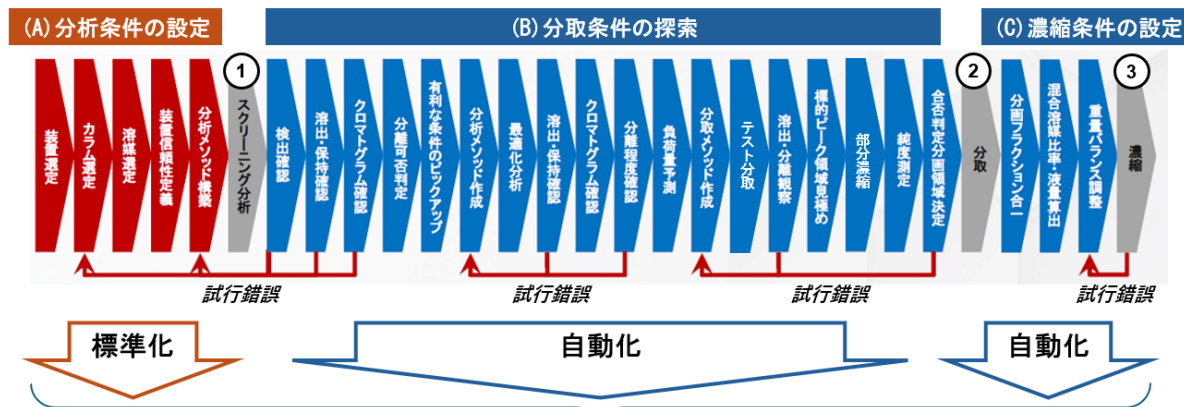


今後

業務量もアップ
↓
生産性向上



標準化・自動化による分析・精製工程の変革



● 仕組み化後の状態

■ : 不要

①

②

③

スクリーニング分析

分取

濃縮

- 分析の標準化
- 分取条件探索・濃縮条件設定の自動化
- 試行錯誤が不要
- 研究者の作業を大幅に削減

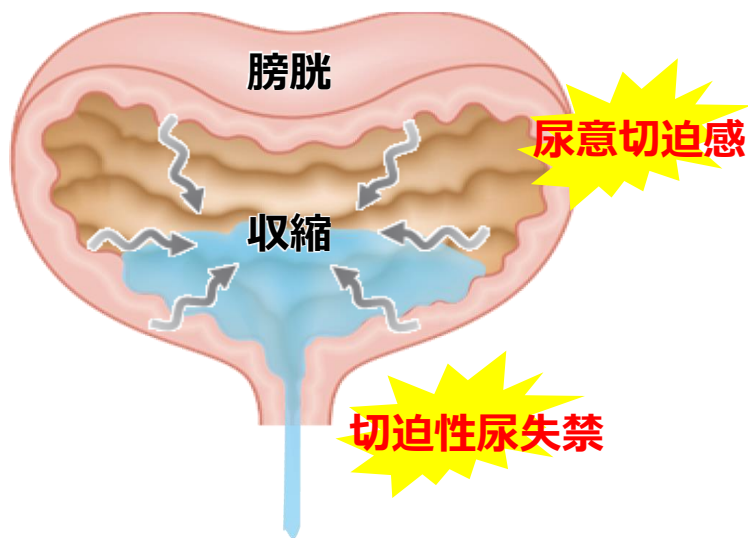
CC-002

**過活動膀胱治療薬
間質性膀胱炎・膀胱痛症候群治療薬**

過活動膀胱、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群とは？

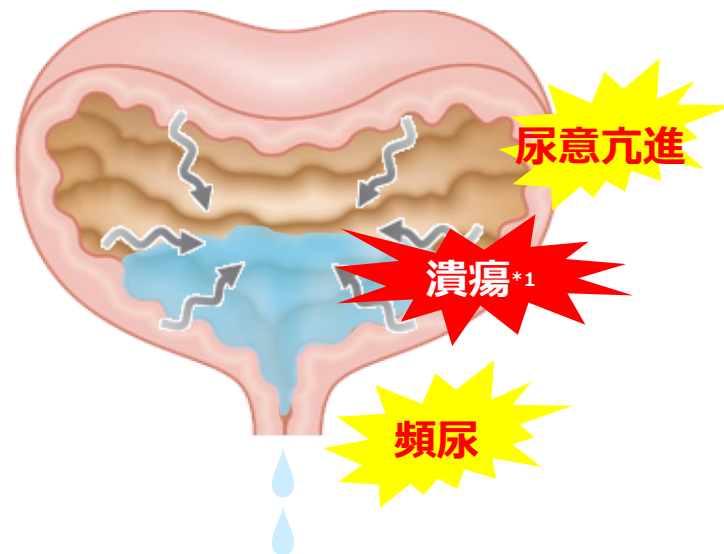
KISSEI

過活動膀胱



【症状】尿意切迫感、頻尿（昼・夜間）
切迫性尿失禁

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群

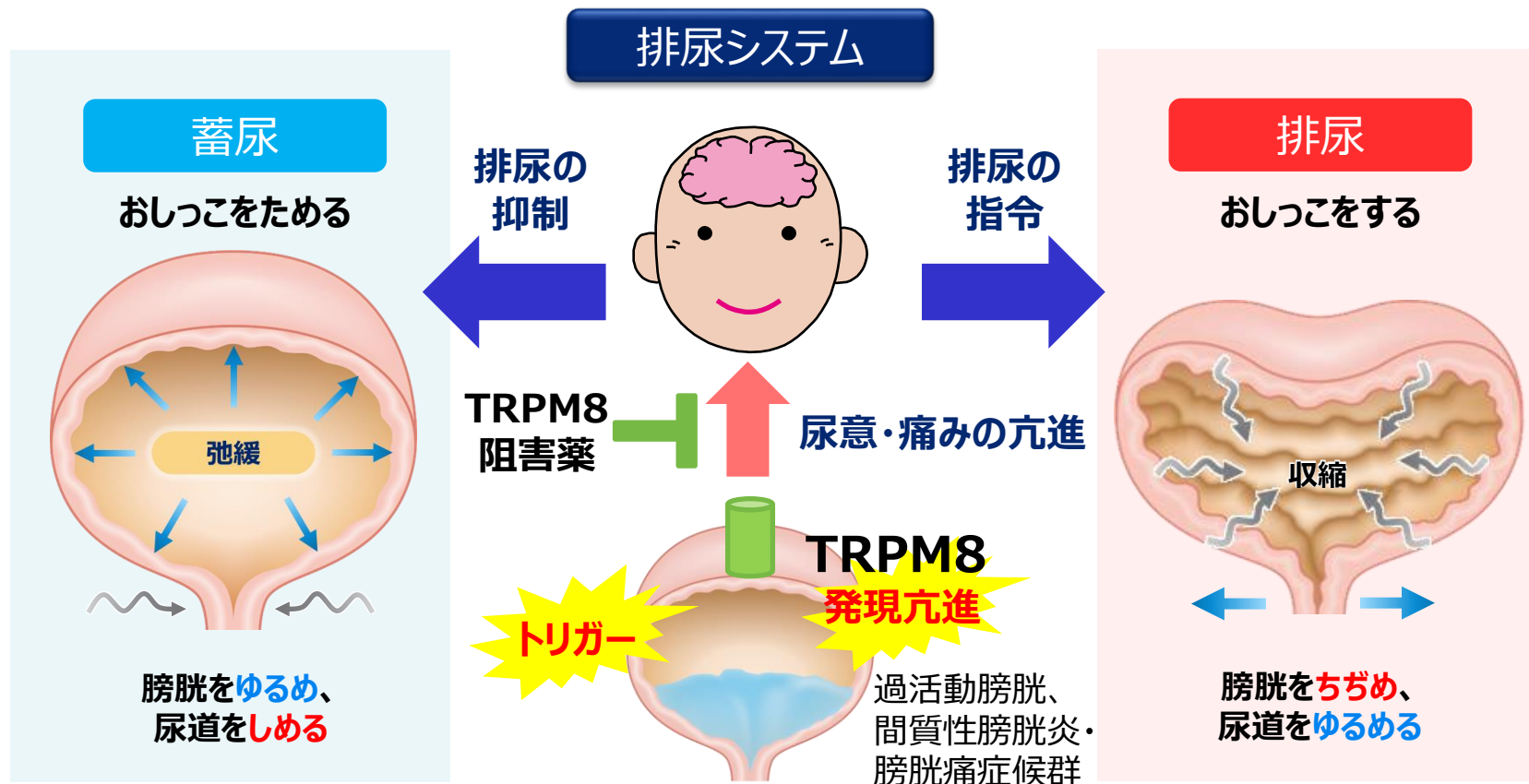


【症状】骨盤部の疼痛、圧迫感、不快感、
尿意亢進、頻尿

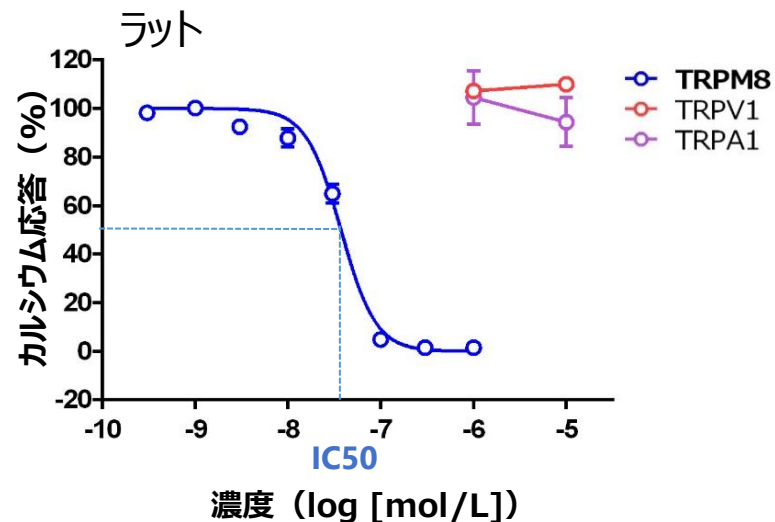
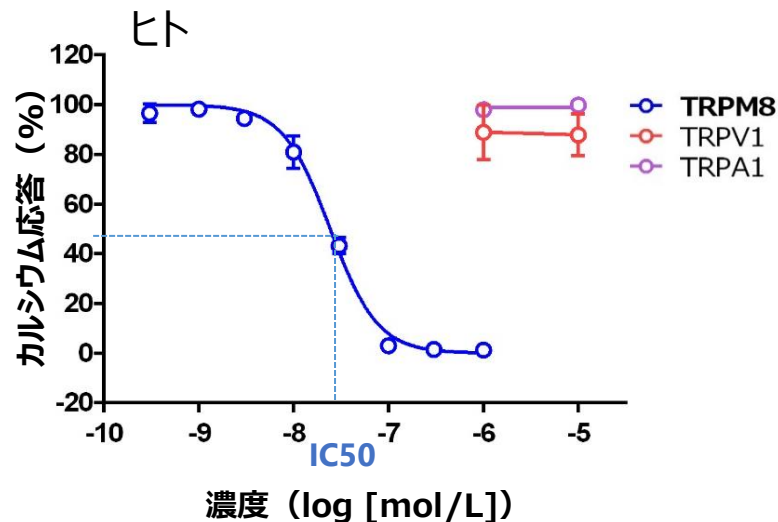
*1 間質性膀胱炎のみ
ハナナ病変とも称される

CC-002 : TRPM8阻害による病的尿意・痛みの抑制

KISSEI

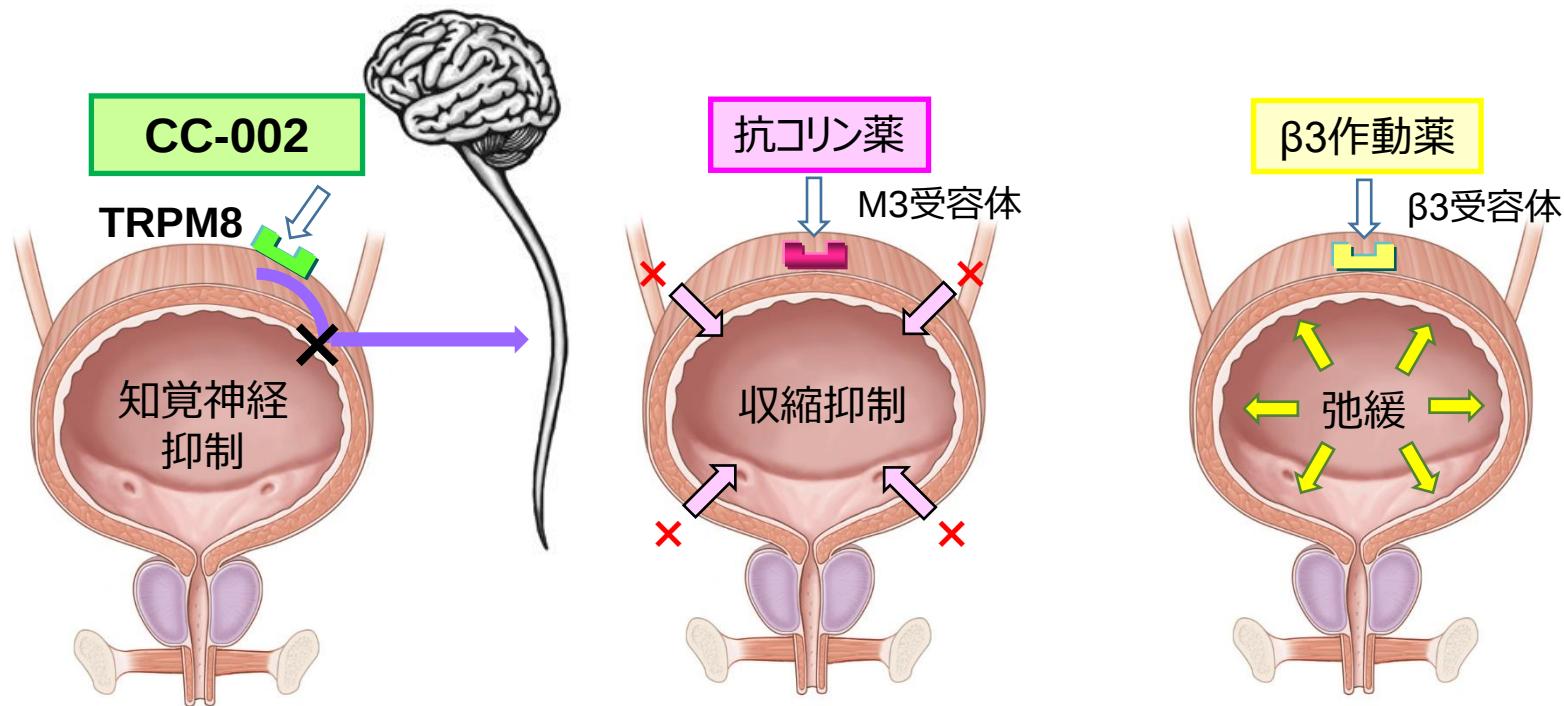


受容体に対する *in vitro* 活性

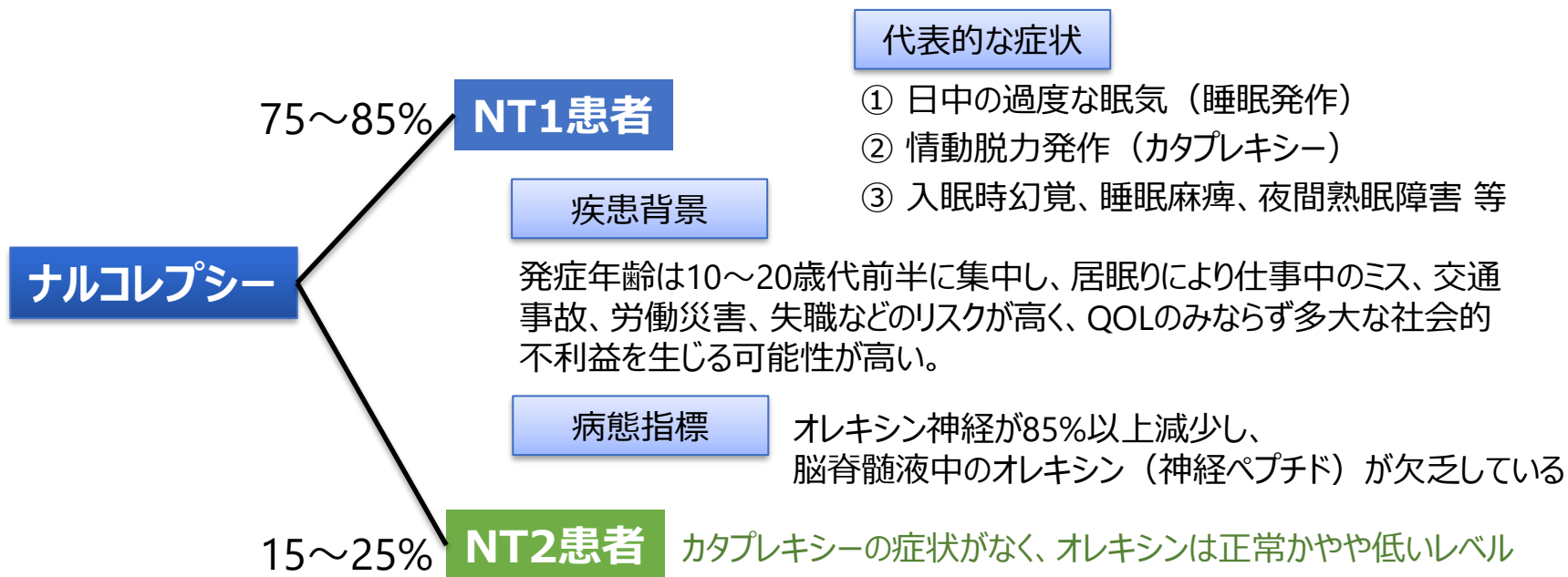


CC-002は、TRPM8選択的な阻害薬であり、活性に大きな種差は認められない

CC-002：既存薬とは全く異なる作用機序



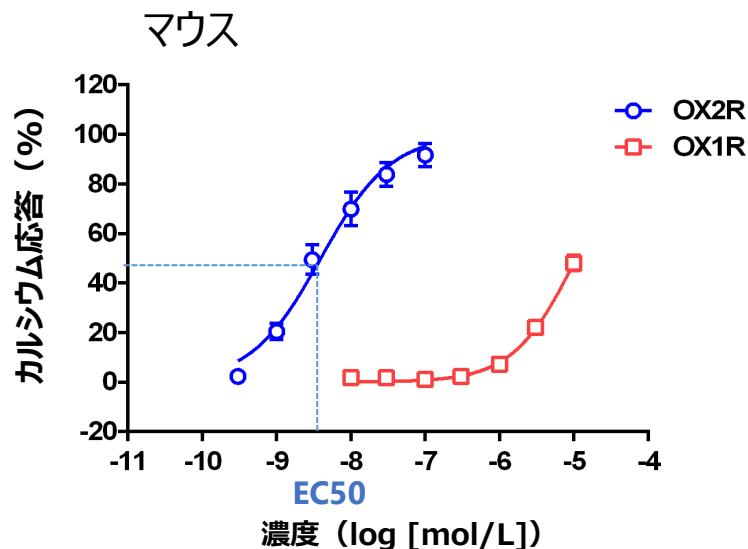
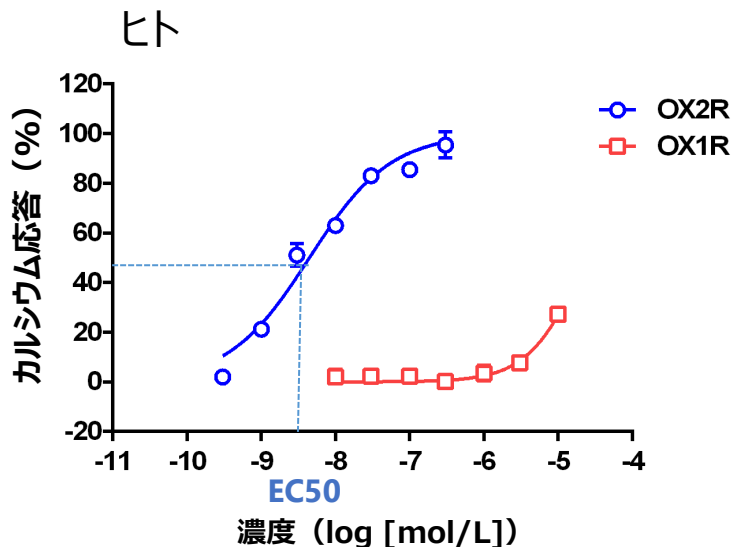
CC-003 ナルコレプシー治療薬



既存薬は、効果不十分で副作用があり抜本的治療薬がない

CC-003 : OX2R選択的フルアゴニスト

受容体に対する *in vitro* 活性



CC-003は、OX2R選択的フルアゴニストであり、活性に大きな種差は認められない

CC-003 : 「ベストインクラス」 ポテンシャル

KISSEI

高薬理活性

覚醒 / 頻尿
マージン大

OX2R選択性

肝機能毒性
低リスク

1日1回/2回
動態プロファイル

薬物依存性
低リスク

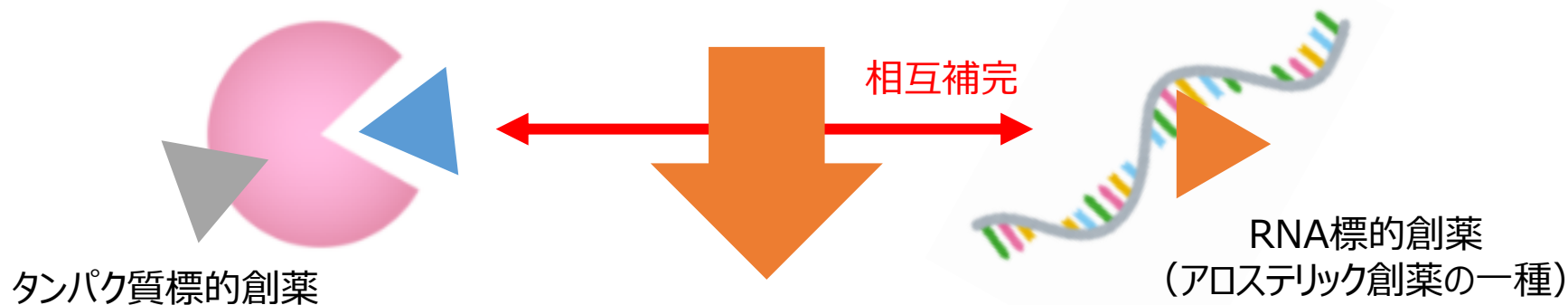
低分子のオレキシン2受容体作動薬の設計には、複雑で、しばしば弱点となる重要なパラメータを克服し、ベストプロファイルをとることが鍵となった



当社は、「ベストインクラス」ポテンシャルのCC-003を創製した

RNA標的創藥

- タンパク質標的では困難な疾患を研究対象にできる
- 低分子創薬の新たな作用機序を獲得できる
 - 発現低下している原因タンパク質発現の上昇など

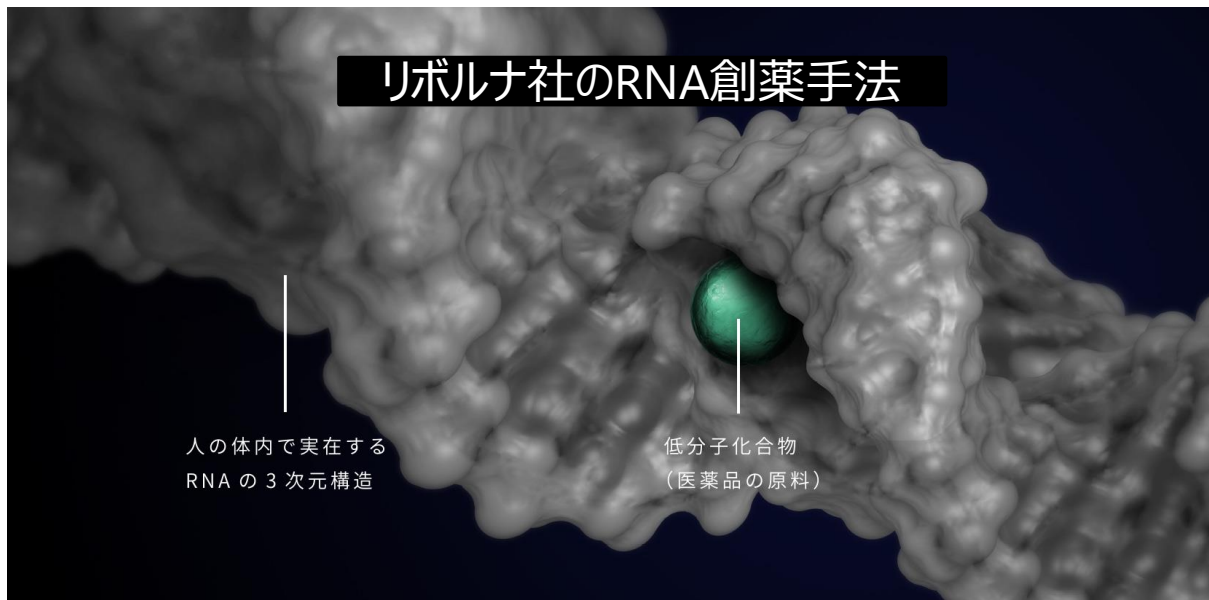


ゲームチェンジャー医薬品の創出に向けた
低分子創薬の技術基盤を飛躍的に発展させることができる

2024年9月 リボルナ社とのRNA標的創薬の共同研究開始

KISSEI

- 難治性の遺伝性希少疾患治療薬の創製
- リボルナ社は、RNAが生体内で実在する自然な3次元構造を利用した、独自のスクリーニング手法に強み



今後の創薬研究展開

低分子をコア技術に展開してきた創薬研究

KISSEI

シロドシン

- 2006年 発売
排尿障害改善薬

ユリフ®

リンザゴリクス

- 2024年 欧州発売
- 子宮筋腫治療薬
- 子宮内膜症治療薬

yselty®
linzagolix

- 国内承認申請中
- 子宮筋腫治療薬
- 国内臨床P3準備中
- 子宮内膜症治療薬

GPCR

KDT-3594

- 臨床P2b実施中
- パーキンソン病治療薬

低分子
創薬

CC-001

- 臨床P1準備中
- バセドウ病治療薬

CC-003

- 臨床P1準備中
- ナルコレプシー治療薬

オルソ
テリック

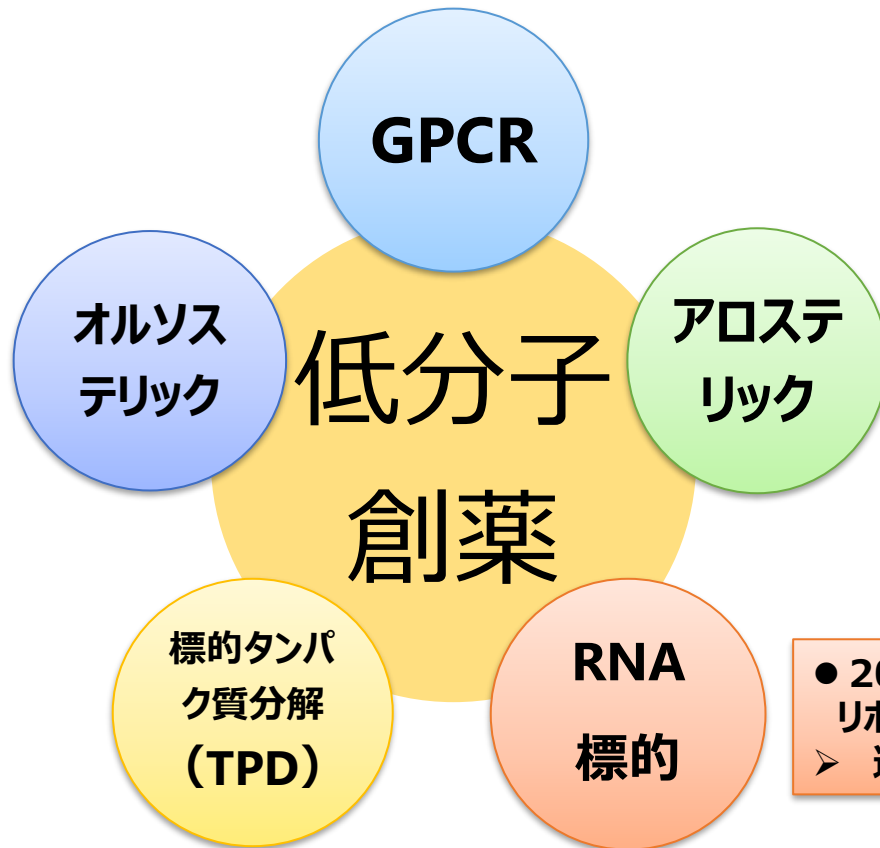
アロステ
リック

CC-002

- 臨床P1準備中
- 過活動膀胱治療薬
- 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群治療薬

新技術を含め、マルチ・プラットフォーム展開へ

KISSEI



- 2024年9月
リボルナ社との共同研究締結
➤ 遺伝性希少疾患治療薬

独創的な新薬
ゲームチェンジャー医薬品
の継続的な創製

プラットフォームドリブンの
連続的創薬コンセプト創出

● 標的スペース拡大

● オープンイノベーションも交えた
次世代低分子創薬基盤の更なる強化
RNA標的創薬、TPD創薬手段の獲得

● 低分子コア技術の更なる強化
+ Undruggable標的の
強固な創薬基盤の獲得

アロステリック創薬、AIの活用、新技術導入

上席執行役員開発本部長 清野雄治

開発テーマと導入テーマの概況

開発パイプラインの状況

		開発ステージ							
一般名 /開発番号	予定適応症	Phase				申請準備中	承認申請中	承認取得	開発区分等
		Pre-IND	I	II	III				
CG0070	筋層非浸潤性膀胱がん								導入品／CGオンコロジー 国際共同第Ⅲ相臨床試験
リンザゴリクス	子宮筋腫								創製品
	子宮内膜症					第III相準備中			創製品
ロバチレリン	脊髄小脳変性症					第III相準備中			導入品／塩野義製薬
KDT-3594	パーキンソン病								創製品
オルタシデニブ	再発/難治性 急性骨髄性白血病	臨床試験開始に向けて準備中							導入品／ライジェルファーマシューティカルズ
CC-001	バセドウ病								創製品
CC-002	過活動膀胱								創製品
	間質性膀胱炎 膀胱痛症候群								創製品
CC-003	ナルコレプシー								創製品

- **CG0070（筋層非浸潤性膀胱がん：NMIBC）**

- BCG不応の高リスクNMIBCに対する第III相国際共同治験を実施中であり、コホートC*での良好な成績がSUO2024にて報告（SUO：Society of Urologic Oncology）。
- CG Oncology社は2025年2HにBLA申請予定を公表。 *膀胱上皮内がん（CIS）患者対象コホート

- **リンザゴリクス（子宮筋腫）**

- 2025年2月26日に承認申請済み。
- 今後、承認取得に向け、審査及び信頼性調査対応を推進。

- **リンザゴリクス（子宮内膜症）**

- 子宮内膜症に対する第III相臨床試験に関するPMDAとの治験相談（対面助言）が終了。
- 現在、治験開始に向けた準備を推進中。

- **ロバチレリン（脊髄小脳変性症）**

- 脊髄小脳変性症に対する承認申請を取り下げ後、PMDAとの協議を継続し、追加第III相臨床試験に関するPMDAとの治験相談（対面助言）が終了。
- 現在、治験開始に向けた準備を推進中。

心臓弁膜症

麦角系（カベルゴリンなど）

心臓弁膜病変や既往患者に対して**禁忌**

- ✓ セロトニン5-HT_{2B}受容体アゴニスト活性が心臓弁膜症に関連

心臓弁膜症発現率

カベルゴリン	28.6%
プラミペキソール	0%

傾眠

非麦角系（プラミペキソールなど）

自動車運転や危険作業等について**赤枠警告**

- ✓ ドパミン受容体アゴニスト活性バランスが重要

傾眠発現率

カベルゴリン	17.5%
プラミペキソール	37.1%

長時間作用型で副作用リスクを低減した ベストインクラスのドパミンアゴニスト

コンセプト	指標	KDT-3594	麦角系 (カベルゴリンなど)	非麦角系 (プラミベキソールなど)
長時間作用型	薬物動態特性	○	○	×
心臓弁膜症リスク除去	セロトニン5-HT _{2B} アゴニスト活性なし	○	×	○
傾眠リスク低減	ドパミン受容体 アゴニスト活性バランス	○	○	×

後期第II相試験（KDT1203試験）の概要

	内容										
目的	KDT-3594の有効性のプラセボに対する優越性の検証、安全性及び薬物動態の評価										
対象	レボドパ併用の進行期PD患者										
デザイン	無作為化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較・漸増投与試験										
	Visit ①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪
	SCR期 (2週)	治療期（17週間）								漸減期 (最長6日)	FU期 (4週)
		漸増期（5週間）					維持期（12週間）				
	Day 1	1週	2週	3週	4週	5週	9週	13週	17週		
	KDT-3594群	0.25～2 mg/日の用量範囲で漸増投与					維持用量を投与				
	プラセボ群	プラセボ投与									
症例数	※1日1回投与										
主要評価項目	150例（各群75例）										
副次評価項目	治療期17週時のMDS-UPDRS Part II+III（オン時）トータルスコアのベースラインからの変化量										
	覚醒時間に占めるオフ時間の割合のベースラインからの変化量										
	運動症状、非運動症状、QOL、夜間の睡眠障害及び重症度に対する改善効果										
	有害事象／副作用の発現割合、バイタルサイン、体重、臨床検査などのベースラインからの変化量										
	KDT-3594の血漿中濃度										

33

KDT-3594のまとめ（目指す臨床的位置づけ）

KISSEI

- 新規の**経口非麦角系ドパミンアゴニスト（DA）**である
 - 貼付剤で問題となっている**適応部位反応の懸念がない**
- **カベルゴリンと類似のドパミンアゴニスト活性バランス**を示す
 - 既存の非麦角系DAに比べて**傾眠（日中の眠気、突発的睡眠）、精神症状（幻覚、妄想）等の副作用が少ない**
- セロトニン**5-HT_{2B}受容体**に対する**刺激作用を示さない**
 - 既存の麦角系DAの重大な副作用である**心臓弁膜症の発症リスクを回避**できる
- **血中半減期が長い（約200時間）**
 - **徐放製剤化の必要がなく1日1回投与**により持続的ドパミン受容体刺激（CDS）を実現する
 - **持続的かつ安定した運動症状の改善、ジスキネジア、wearing off現象等の運動合併症の回避**が期待される
 - **服薬上問題となる消化器症状（悪心、嘔吐など）を低減**する

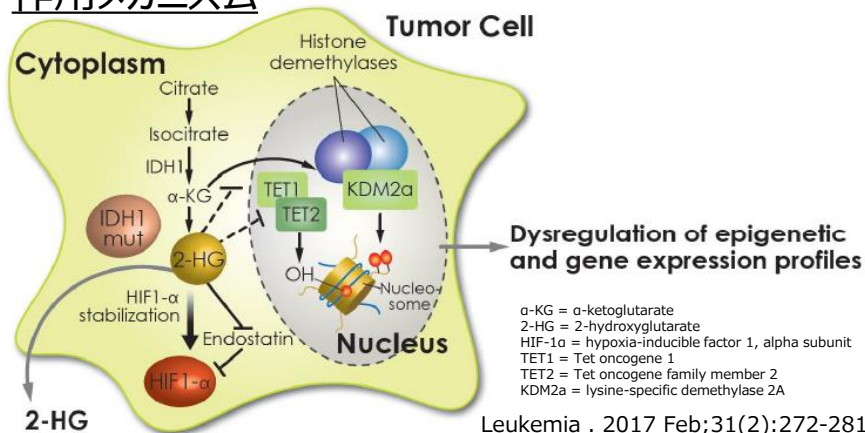
KDT-3594は、既存のPD治療における**安全性及び有効性のアンメットニーズを満たす**ことが期待される。

Olutasidenibの概要

KISSEI

一般名	Olutasidenib（オルタシデニブ）
導入元企業	Rigel Pharmaceuticals社（ITP治療剤タバリスの導入元企業）
作用機序	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1（Isocitrate dehydrogenase 1 ; IDH1）阻害剤
適応症	IDH1変異陽性の再発/難治性（R/R）の急性骨髄性白血病（AML）
投与方法	1回 150 mg、1日2回（空腹時）
開発状況	・米国：2022年12月に承認取得 ・日本：未開発（2024年9月にキッセイ薬品が日本の開発権を取得）
海外 オープン指定状況	・米国：2017年4月27日（適応症：急性骨髄性白血病の治療） ・欧州：2019年5月29日（適応症：急性骨髄性白血病の治療）

作用メカニズム



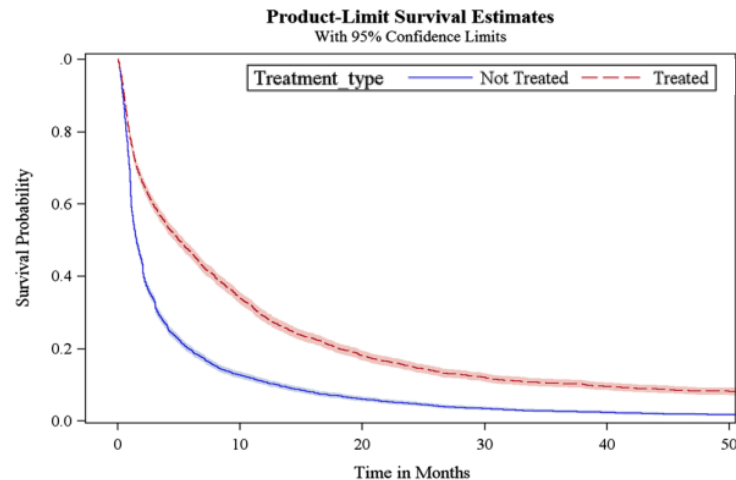
- ✓ IDH1 は細胞質に存在し、クエン酸回路において、イソクエン酸からα-KGへの反応を触媒する代謝酵素である。
- ✓ IDH1 遺伝子変異により、α-KG の2-HG への変換が促進される。2-HG が異常に蓄積すると、TET2（DNA とヒストンの脱メチル化に重要な酵素）の機能を阻害する。DNA のメチル化が蓄積し、幹細胞や前駆細胞の正常な分化を阻害し、細胞ががん化する。
- ✓ 本剤は、**変異型 IDH1 の阻害、それに伴う 2-HG 産生の減少により、正常な細胞分化を回復させ、IDH1 変異に伴うがんを治療する。**

Lancet Haematol. 2023 Jan;10(1):e46-e58.

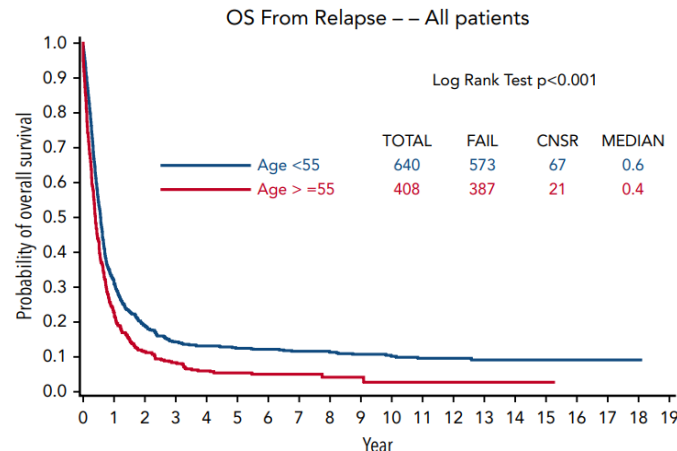
急性骨髄性白血病 (AML)

- AMLは分化・成熟能が障害された骨髄前駆細胞のクローナルな自律性増殖を特徴とする血液腫瘍である。
- 白血病細胞の異常な増殖の結果、正常な赤血球、白血球及び血小板の産生が著しく阻害され、貧血、感染及び出血などの様々な症状を呈する。
- 未治療の場合は感染症や出血により約2ヵ月と短い期間で致死性的となる重篤な疾患である¹⁾。
- 再発/難治性 (R/R) AML患者、特に高齢の患者の寛解率は低く、5年生存率は10%未満である²⁾。

治療毎の生存率¹⁾



再発後の生存率²⁾



1) Ann Hematol . 2015 Jul;94(7):1127-38.

2) Blood. 2020;136(9):1023-1032.

Olutasidenibの臨床的意義

KISSEI

海外試験の概要

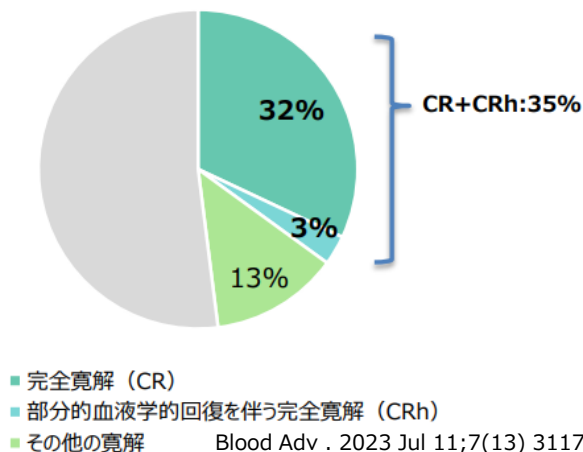
試験デザイン	非盲検単群試験 (Phase 2)
対象患者	IDH1変異陽性のR/R AML
症例数	153例 (有効性評価集団: 147例)
主要評価項目	CR+CRh率

Blood Adv . 2023 Jul 11;7(13) 3117-3127.

評価	基準
CR: Morphologic complete remission	MLFS (Morphologic leukemia free state) + - 絶対好中球数$\geq 1,000/\mu\text{L}$ - 血小板数$\geq 100,000/\mu\text{L}$ - 輸血非依存性
CRh: CR with partial hematologic recovery	- 骨髓芽球$< 5\%$ - 絶対好中球数$\geq 500/\mu\text{L}$ - 血小板数$\geq 50,000/\mu\text{L}$

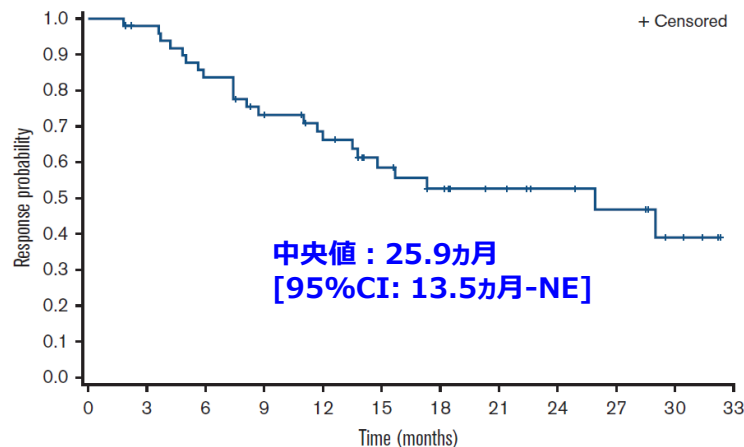
海外試験の寛解率

主要評価項目 35% (51/147)
CR+CRh率 [95%CI: 27.0 – 43.0]



Blood Adv . 2023 Jul 11;7(13) 3117-3127.

海外試験の寛解持続期間



CR/CRh
Responders: 51 48 41 34 29 21 17 13 10 8 4 0

Blood Adv . 2023 Jul 11;7(13) 3117-3127.

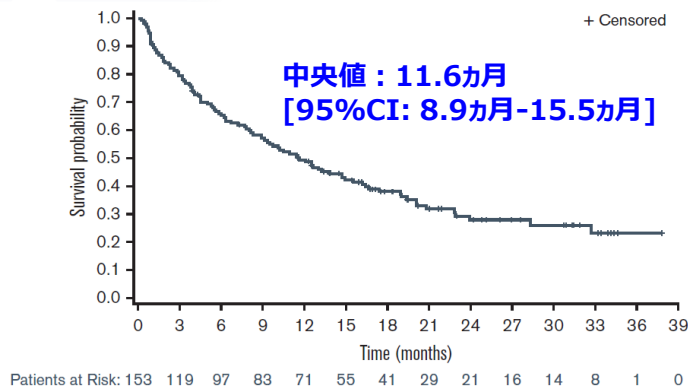
Olutasidenibの臨床的意義

KISSEI

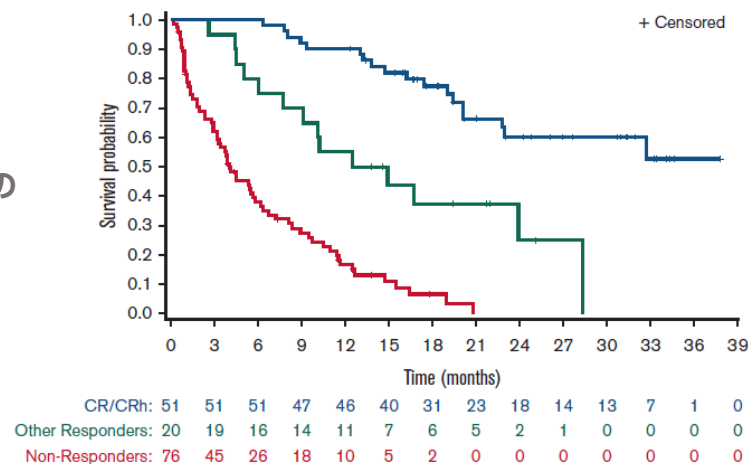
【完全寛解を達成することの主な臨床的意義】

- ・生存期間の延長
- ・輸血非依存性の達成
- ・同種造血幹細胞移植の実施
- ・QOLの維持

生存期間の延長



寛解状態別の
生存率



CR/CRhが認められた患者の18ヵ月生存率は78%であり
CR/CRhの達成は生存期間の延長と強く関連していた。

CR/CRh

Other Responder

Non Responder

Not Reached (95% CI, 22.8-NE)

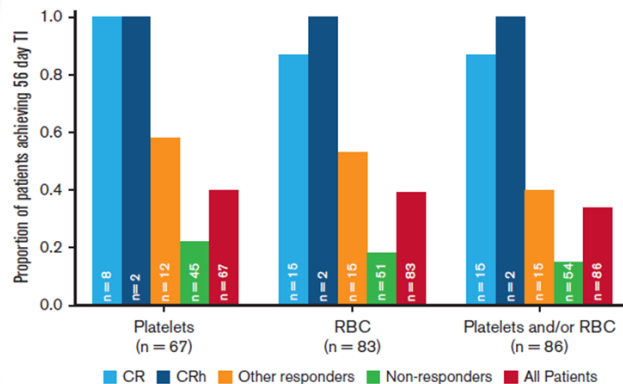
13.7ヵ月 (95% CI, 6.0-NE)

4.0ヵ月 (95% CI, 3.2-5.8)

Olutasidenibの臨床的意義

KISSEI

輸血非依存性



ベースライン時に輸血が必要であった患者のうち、CR/CRhが得られた患者では、血小板及び赤血球の輸血非依存性がそれぞれ100%及び89%であった。

移植の実施

11%の症例で造血幹細胞移植の実施が可能であった。

QOLの維持

CR/CRhが認められた患者でQOLを維持できる傾向が認められた。

安全性

副作用 (n=153例)	発現症例数 (発現率)	
	All Grade ≥5%	G3 or 4 ≥1%
副作用合計	111例 (73%)	59例 (39%)
悪心	35例 (23%)	0例
分化症候群	22例 (14%)	13例 (8%)
白血球増加	20例 (13%)	7例 (5%)
ALT上昇	13例 (8%)	4例 (3%)
便秘	12例 (8%)	0例
疲労	11例 (7%)	1例 (1%)
貧血	9例 (6%)	7例 (5%)
AST上昇	9例 (6%)	3例 (2%)
好中球減少	8例 (5%)	8例 (5%)
γ-GTP上昇	8例 (5%)	7例 (5%)
血小板減少	8例 (5%)	6例 (4%)
下痢	8例 (5%)	1例 (1%)
食欲減退	8例 (5%)	0例
肝機能酵素上昇	6例 (4%)	5例 (3%)
呼吸困難	5例 (3%)	1例 (1%)
腫瘍崩壊症候群	3例 (2%)	3例 (2%)
肝機能値逸脱	3例 (2%)	3例 (2%)
発熱性好中球減少症	2例 (1%)	2例 (1%)

Olutasidenibのまとめ（臨床的位置づけ）

予後不良で治療選択肢が限られている国内のR/R AML患者のCR/CRhを達成させることで、生存期間を延長し、輸血非依存を達成することができる新たな治療選択肢

- *IDH1*変異陽性患者への新たな治療選択肢
- 良好な有効性プロファイル
 - CR+CRhを達成した患者の割合が35%と高く、CR+CRh持続期間が25.9ヵ月と長い。
 - CR+CRhを達成することは、生存期間の延長、同種造血幹細胞移植の実施、輸血非依存性、QOL維持に寄与する。
- 良好な安全性プロファイル
 - 注意が必要な副作用（分化症候群、肝機能異常）があるものの、いずれもコントロール可能

*5年の長期フォロー後も有効性は継続し、安全性の発現傾向は変わらないデータが得られている。¹⁾

かけがえのない命のために、 たくさんの笑顔と出会うために

美しい自然と人の暮らしが響き合う、まるでシンフォニーのように。
キッセイ薬品はこの信州で、新薬の研究開発に取り組んでいます。

