

## 4 大モダリティを核とした協和発酵キリンの創薬技術研究



企業レポート

白石 泰久\*, 澤 端 美佐子\*\*

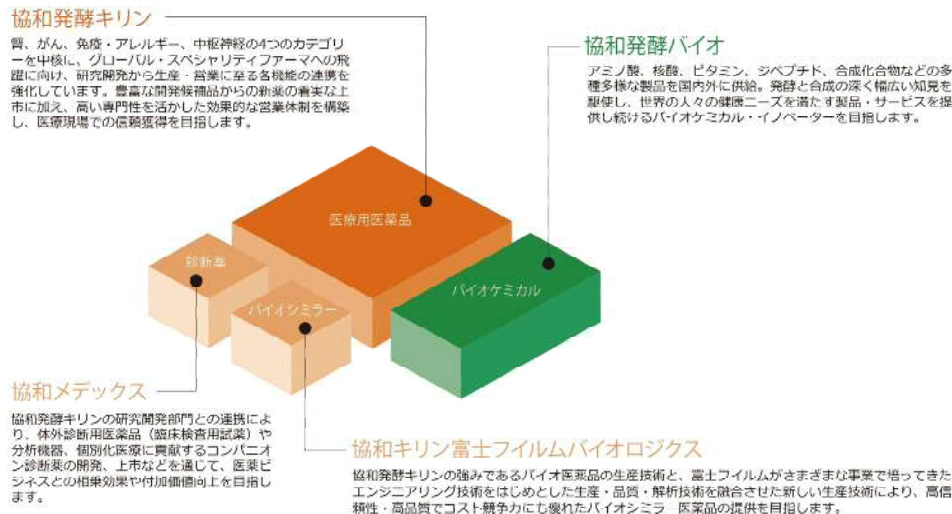
Drug Discovery Research of Kyowa Hakko Kirin,  
Driven by Four Major Modalities

Key Words : Innovation, Modality, Antibody, Small molecule,  
Nucleic Acid, Regenerative Therapeutics

### ●はじめに

協和発酵キリングループは、医療用医薬品における新薬事業を中心に、バイオケミカル、診断薬、バ

イオシミラーの各事業が一体となった、世界的にもユニークな事業構造をとることで、多様なビジネスチャンスの獲得を可能にしている。【図1】



【図1】世界的にもユニークな事業構造の製薬会社



\* Yasuhisa SHIRAISHI

現在、協和発酵キリン株式会社  
研究開発本部 研究開発企画部  
R&D企画グループ



\*\* Misako SAWAHATA

現在、協和発酵キリン株式会社  
研究開発本部 研究開発企画部  
リソース管理グループ

そのグループの中核を担う協和発酵キリン株式会社（以下、「協和発酵キリン」）は、2008年に、協和発酵工業株式会社とキリンファーマ株式会社が、それぞれ培ってきた経験と実績を統合して生まれた製薬会社である。日本、欧米、アジアの各地に医療用医薬品の事業拠点をもち、腎、がん、免疫・アレルギー、中枢神経の疾患カテゴリーに資源を集中し、研究、開発、製造、そして販売を行っている。

協和発酵キリンの事業ビジョンは、抗体技術を核にした最先端のバイオテクノロジーを駆使して画期的な新薬を継続的に創出し、開発・販売をグローバルに展開することにより、世界の人々の健康と豊かさに貢献する、日本発のグローバル・スペシャリティファーマ（当社グループが生み出した新薬を欧米で開発・上市し、販売までを一貫して行うことで、世界中の人々に革新的な新薬をお届けし、医療ニ-

ズに貢献する会社) となることである。

## ●日本発のグローバル・スペシャリティファーマ (GSP) を目指して

2016年よりスタートした5カ年の中期経営計画(以下、中計)では、「GSPへの飛躍」をキーワードに、より長期的な視点での成長を目指している。

飛躍に向けて、特に欧米市場においては、がん領域の成人T細胞白血病リンパ腫治療剤KW-0761(日本製品名「ポテリジオ®」)、中枢神経領域のパーキンソン病治療剤KW-6002(日本製品名「ノウリアスト®」)、X染色体遺伝性低リン血症のためのKRN23という「グローバル戦略3品」の開発を最終段階に進めている。これらは当社の研究から生まれた、まったく新しいメカニズムをもつ画期的新薬である。このように世界の医療ニーズに貢献できる医薬品を継続的に日本から創製していくために、積極的な研究開発投資を行い、さらなるイノベーションに挑戦していく必要がある。

今回は、新しい価値創造につながる先端技術の追求として、「創薬モダリティ(治療を実現するための手段)の進化と拡張」「オープンイノベーションの活用」を中心に紹介する。【図2】



【図2】イノベーションへの挑戦

## ●4大創薬モダリティの進化と拡張

4大創薬モダリティとは、新たな低分子創薬、次世代抗体医薬、核酸医薬、再生医療を示す。協和発酵キリンでは、これらのモダリティでの新規技術開発を通じた革新的なプロダクト創出に加え、強みを武器にした共同研究・協業を仕掛け、他社を巻き込んだ創薬展開を目指している。【図3】



【図3】4大創薬モダリティの展開

### ① 新たな低分子創薬

低分子医薬は、狙った標的に基づいたハイスループットスクリーニングによるリード化合物の獲得から結晶構造解析に基づいたStructure-Based Drug Design (SBDD) を行っている。しかし、この手法だけでは当社が競争優位性を保つことは容易ではない。そこで、当社では病態機構を模した細胞系を構築し、その表現型に基づいたスクリーニングにも挑戦している。これにより、病態機構に関与する未知の標的に作用するリード化合物の獲得が可能になる。この評価系のポイントは、ヒット化合物を用いた標的的同定である。当社では、標的的同定手法の構築、改良を重ねており、最近では複数の標的分子の同定に成功するなど、一定の成果が得られている。中には、未知機能の発見を伴う標的分子同定も含まれており、当該評価系の有効性を実感しつつある。また、化合物の完成には、標的分子の構造情報が大きく貢献する。当社は、外部との共同研究を通じ、Gタンパク質共役受容体(GPCR)に代表される細胞膜上のタンパク質の構造解析に関する技術も蓄積してきている。加えて、合成技術の横展開として低分子以外のモダリティへも技術適用を進めている。

### ② 次世代抗体医薬

2008年の協和発酵キリン発足以降、完全ヒト抗体産生マウス、ポテリジェント技術を核として展開してきた。現在までに、世界初のポテリジェント技術搭載抗体であるMogamulizumabの上市に加え、Brodalumabも国内での製造販売承認を取得している。また現在グローバル開発中のKRN23については、

小児X染色体遺伝性低リン血症での Breakthrough Therapy (画期的治療薬) 指定 (米国FDA) を受けるなど、大型新薬として期待を集めている。技術開発面では、新たな標的獲得に向け、独自のバイスベシフィック抗体技術を創出しており、抗原の組み合わせという要素を加味した標的探索を開始するとともに、中枢等への組織指向性付与を狙い、日本医療研究開発機構 (AMED) にて進められている革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業に参画している。近年、バイオリジクスの物性や血中半減期を高分子結合によって制御する技術、また抗体に強力な毒素を結合させた抗体薬物融合体 (ADC) が注目を集めている。これらには、バイオリジクス研究と合成化学研究の融合が必要であり、当社の強みを活かせる領域と考えている。さらなる次世代技術として、部位特異的な修飾技術にも挑戦している。自社で樹立したシステイン残基を活用した簡便な結合技術 (Actibody) に加えて、非天然アミノ酸を活用した結合技術の構築に向けて理化学研究所との共同研究も進めている。

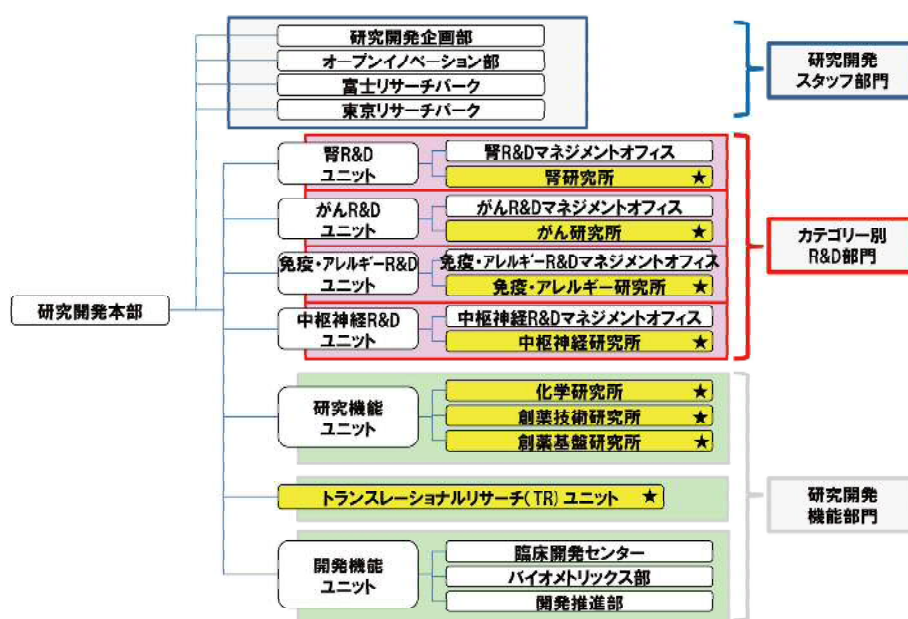
### ③ 核酸医薬

今中計の中で、低分子、抗体に次ぐ第3の柱に育てたいと考えている。核酸医薬はその標的が mRNA であり、理論的にはすべての遺伝子を標的にすることが可能である。核酸医薬の最大の課題は、目的の組織・細胞に効率的に送達する DDS 技術の獲得で

あるが、当社では独自の脂質ナノ粒子（LNP）の開発に成功している。既存の LNP が肝臓への高い集積性を特徴としているのに対し、腫瘍組織への高い集積性と効率的な mRNA のノックダウンを可能とする点が特徴である。現在、臨床開発を目指し、安全性、Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) に関する研究を進めている。また、small interfering RNA (siRNA) のノックダウン効果に寄与する Ago2 タンパク質と 5' 末端の塩基との結合を強化できる核酸アナログの発見に成功するなど、核酸医薬領域でも低分子創薬研究で培った技術を横展開している。この技術を活用することにより、核酸医薬の投与量を下げ、免疫刺激性等の副作用回避につながることを期待している。最近になり、核酸医薬を LNP 等に包接した製剤から、核酸分子と組織移行性素子を化学的に結合した製剤に研究開発対象がシフトしてきており、組織移行性素子の研究も活発になっている。こうした核酸医薬の次世代を担う技術開発をリードすべく、当社も独自の組織移行性素子の探索に挑戦している。

#### ④ 再生医療

第4のモダリティとして再生医療を新たに位置付けている。2015年10月からは、京都大学iPS細胞研究所（CiRA）増殖分化機構研究部門の金子新准教授と、iPS細胞を利用する癌免疫療法に関して共同研究を開始している。細胞再生医療は創薬モダリ



【図4】研究開発本部の組織図（2017年1月現在）（注）★印は研究所を示す。

ティの1つとして確実にその価値が高まりつつある。当社が強みとする疾患領域から研究展開を図ることにより、当社の競争優位性の確立ができないか検討を進めているところである。

上記①～④の技術研究の中核を担っているのは、創薬技術研究所、創薬基盤研究所、化学研究所で構成される研究機能ユニットである。パイプライン創出に向けて、疾患の専門性が高い、腎、がん、免疫・アレルギー、中枢神経の各疾患カテゴリー R&D ユニットと緊密な連携をとりながら研究開発を推進している。【図4】。

### ●オープンイノベーションの活用

いち早く患者さんに画期的な新薬を届けるために、各重点疾患領域（腎、がん、免疫・アレルギー、中枢神経）において、外部シーズや技術を活用した新薬や新技術の創出を目指し、アカデミアや企業とのパートナーリングを積極的に推進している。なかでも、当社の海外研究拠点である米国サンディエゴおよびシンガポールでは、隣接するアカデミア研究機関とも連携し、免疫・アレルギー領域およびがん領域を中心とする治療薬のプロダクトパイプラインの拡充に取り組んでいる。

### ●人材力

GSP への飛躍には、多様性を重視したグローバルな人材育成、イノベーションを生み出す組織風土醸成が必要となる。日頃の業務において、若い世代から挑戦・提案などが積極的に行われているが、ここでは協和発酵キリンが行っている研修を幾つか挙

げる。新入社員研修では、各部門のミッションや業務を学習するとともに、医療機関への MR 同行や研究所・工場見学を行い、組織間のバリューチェーンを体感できるプログラムを用意している。さらに研究開発部門では、若手研究員の他部署での実習や、研究職と開発職が階層ごとにディスカッションを行うフォーラム、複数部署の次世代リーダーが集まって戦略立案・行動設計を行うワーキンググループの活動を行っている。加えて、キリングループ全体での研究交流会などを行うほか、国内外・社内外を問わず、研修や人材交流の場を設けている。部署・部門に関係なく誰もが創意工夫しながら仕事に取り組むことや、未来を見据えて考え行動していけるような機会を提供している。

また、すべての従業員が自らの行動の拠り所としているのが「私たちの志」※1である。製薬会社で働く者としての思いが込められたもので、世界各国の拠点で働く仲間がその思いを共有しながら、いのちのために日々の業務に励んでいる。

### ●おわりに

協和発酵キリンの研究開発力の源泉は人材力と技術力である。イノベーションを生み出す風土を醸成しながら、これまで培った独自の技術力をさらに進化させ、世界で必要とされる新薬、新たな価値を創造し続けたい。

※1 「私たちの志」全文

[http://www.kyowa-kirin.co.jp/about\\_us/commitment\\_to\\_life/original/index.html](http://www.kyowa-kirin.co.jp/about_us/commitment_to_life/original/index.html)

