

抗RAMP2抗体に関する特許査定のお知らせ

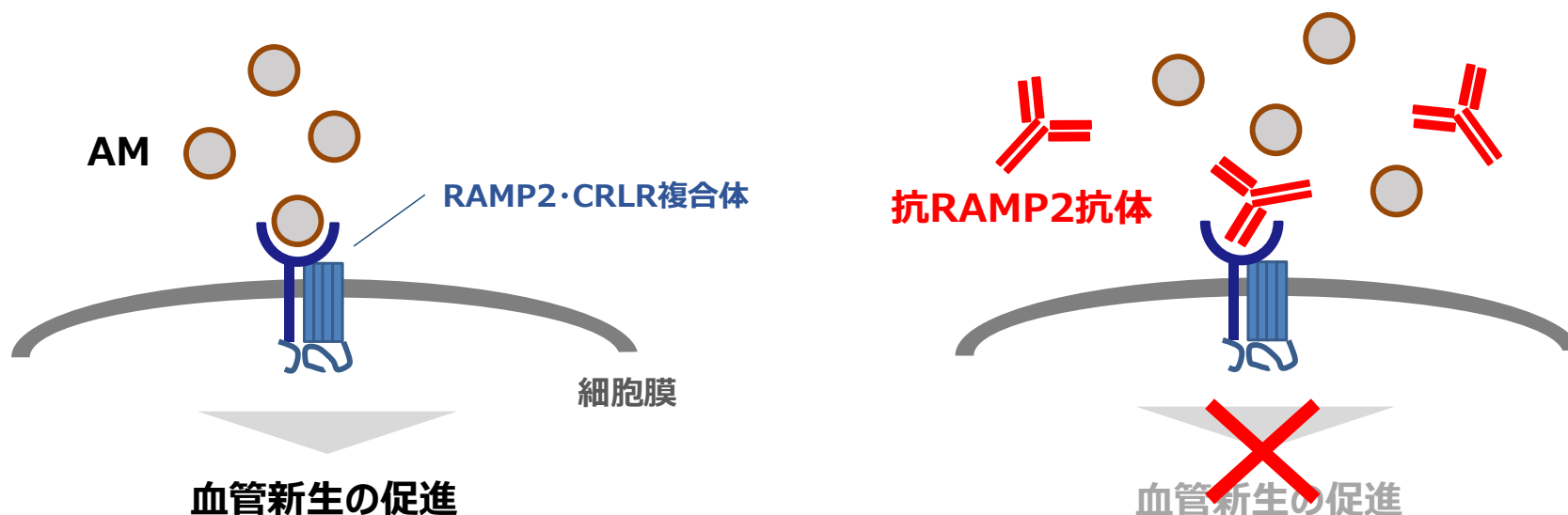
- 補足説明資料 -

2023年1月10日

キッズウェル・バイオ株式会社

出願番号/出願日	発明の名称	特許番号	特許権者
特許2022-136364 (2022-8-29)	抗RAMP2抗体	特許第7202011号	キッズウェル・バイオ

- RAMP2 (Receptor Activity-Modifying Protein 2) :
細胞膜表面で、カルシトニン受容体様受容体 (CRLR: Calcitonin Receptor-Like Receptor) と RAMP2・CRLR複合体を形成し、生理活性物質のアドレノメデュリン (AM: Adrenomedullin) と結合し、AM受容体として細胞内に情報を伝達することで、**血管新生**、血管保護などに関わる
(例：病的な血管新生は、がん細胞の増殖を誘導する)
- **抗RAMP2抗体** :
RAMP2・CRLR複合体と結合し、血管新生の促進を阻害する
⇒ **病的な血管新生の促進を阻害できる可能性が期待できる**



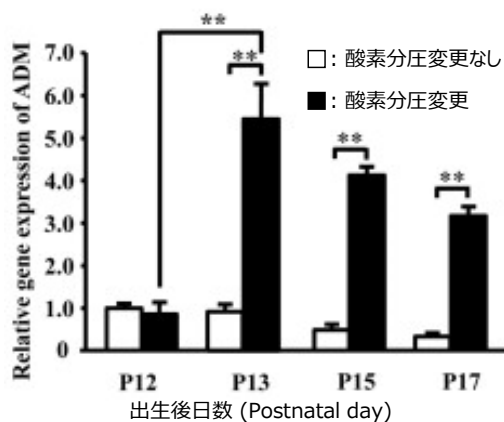
- RAMP2に選択的に結合するアドレノメデュリン (AM) は、虚血性疾患において血管新生の誘導を促進させることが知られている
- ⇒ 抗RAMP2抗体は「虚血により誘導される血管新生」に強い抑制効果を示す可能性がある



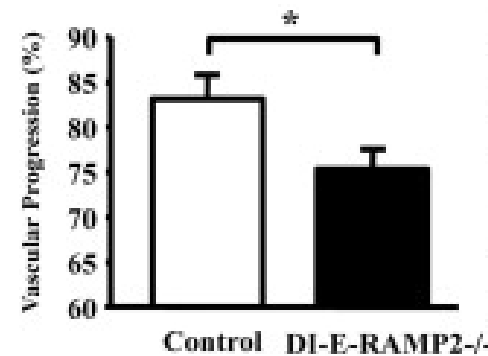
虚血によって生じる血管新生が原因となる疾患

⇒ **“未熟児網膜症”への応用を検討**

未熟児網膜症モデルなどにおけるRAMP2抑制の効果検討※



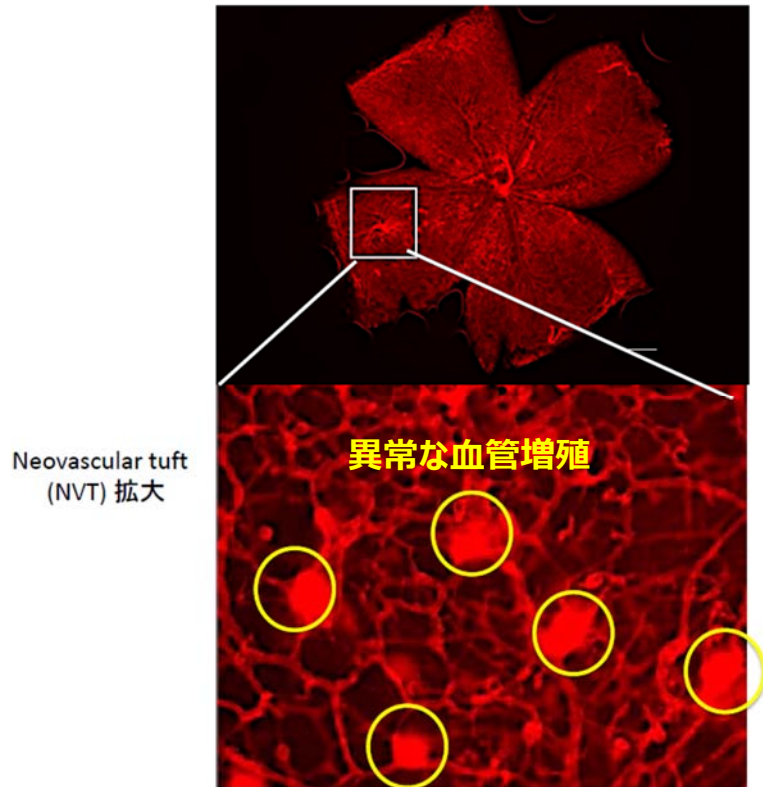
酸素分圧減少（虚血状態の模倣）によりAMの発現の亢進が認められた（=血管新生の誘導が促進される）



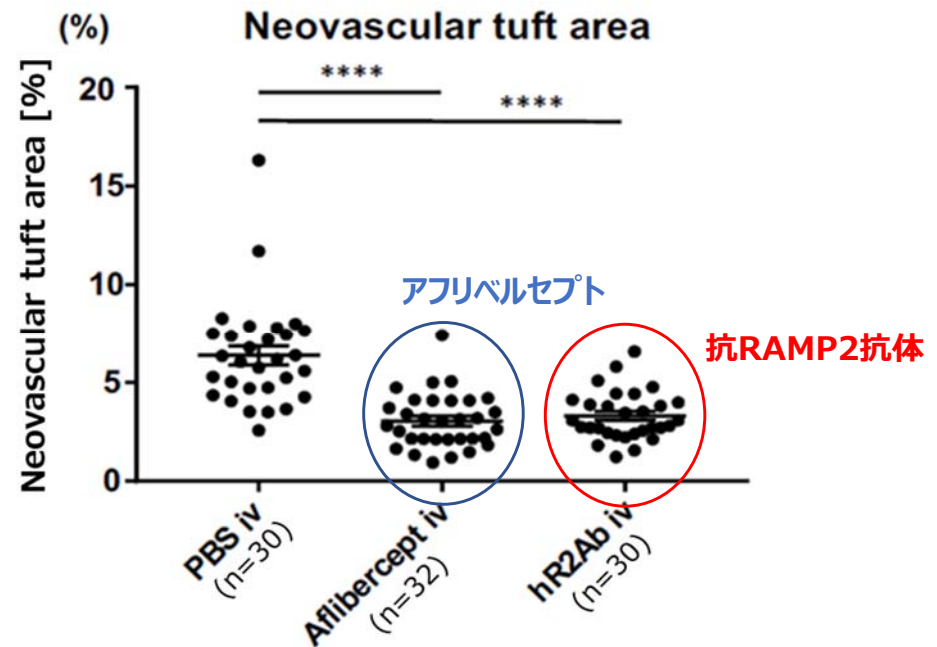
RAMP2を欠損（=AMとRAMP2の結合を遮断）させることで血管新生の抑制が認められた

RAMP2の抑制が未熟児網膜症モデルなどで血管新生の抑制を示す可能性が示唆された
⇒ **“未熟児網膜症”に対する臨床応用が期待できる**

- 網膜での異常な血管新生に対する抗RAMP2抗体の抑制効果について、抗VEGF薬（血管新生阻害薬）と比較検討を実施
- ⇒ 抗RAMP2抗体は、抗VEGF薬（アフリベルセプト）と同等の薬効が認められた



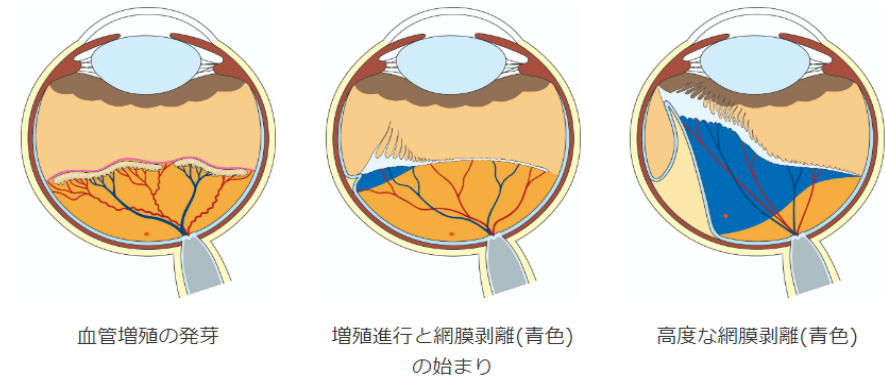
網膜血管の蛍光染色像



異常血管の増殖（Neovascular tuft）が認められた領域（%）の比較

未熟児網膜症：

- 未熟児で出生し、安定した母体から急激に環境が変化した際、眼球内で網膜血管が異常増殖する疾患
- 網膜内血管の形成が未熟なまま出生するため、**網膜虚血**が起こり、その結果、病的血管新生が誘導される
- 進行すると、網膜を牽引して網膜剥離を起こし、重篤な視力障害、時には失明に至る（小児の失明原因の第1位、全体の約40%）



未熟児網膜症の進行過程
(出所：国際成育医療研究センターHP)

既存治療薬では再燃が高確率で発生、未だ有効な治療法は確立されていない

治療法	治療成績
光凝固	<ul style="list-style-type: none"> • 標準治療の第一選択 • 血管がまだ成長していない「無血管領域」を光凝固し、血管新生因子の放出を抑制する • 一方、重症瘢痕形成や視野狭窄等、合併症も多い
抗VEGF薬	<ul style="list-style-type: none"> • ベバシズマブ、ラニズマブ、アフリベルセプトが既存治療薬 • ラニズマブ投与患者のうち、20.8～83.0%で網膜症の再燃が認められると言われている

Ⅵ 経過観察の方法

注射後1日目、3～4日目には、眼内炎などの有害事象の有無をチェックし、網膜症の活動性が低下しているかどうか観察する。

ラニズマブ硝子体内注射後には再燃が高率に起こるため、いったん網膜症が鎮静化しても、定期的な眼底検査が不可欠である。 RAINBOW study¹⁾では31%に追加

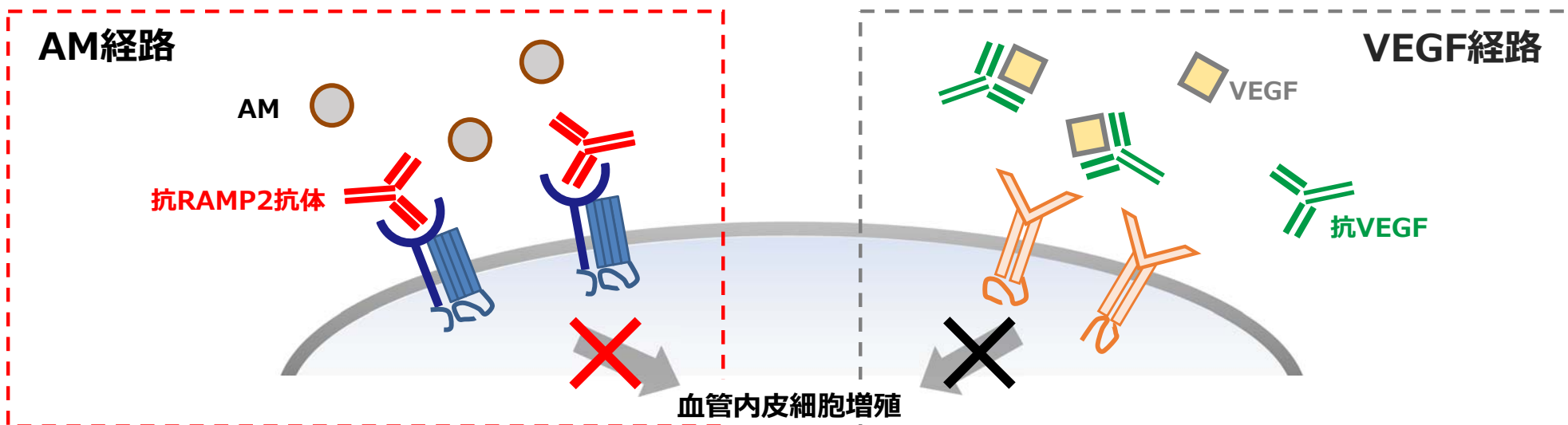
AP-ROPに対しては、抗VEGF療法単独では治療困難であり、75.0～87.5%の症例に追加治療を要する⁴⁾⁵⁾。 投与後1～3週以内の早期に再燃を起こす例があり、頻回の眼底検査を要する。 ラニズマブの再投与は1か月経

出所：日本眼科学会雑誌,2020,124巻,12号,1013-1019

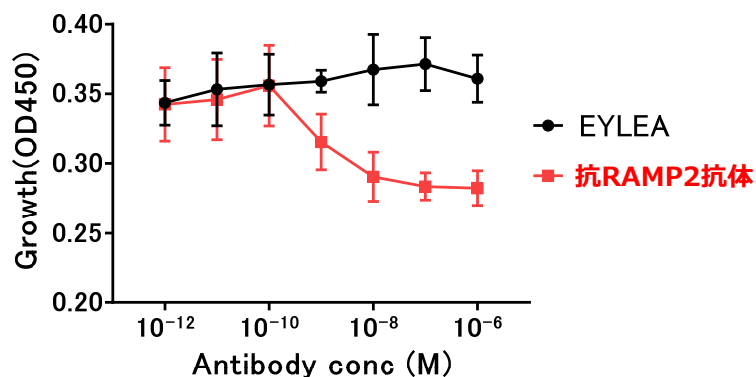
(※AP-ROP: Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity [劇症型の未熟児網膜症])

出所：未熟児網膜症に対する抗VEGF療法の手引き（日眼会誌 124巻12号）一部抜粋

血管新生における2つの経路（AM経路／VEGF経路）

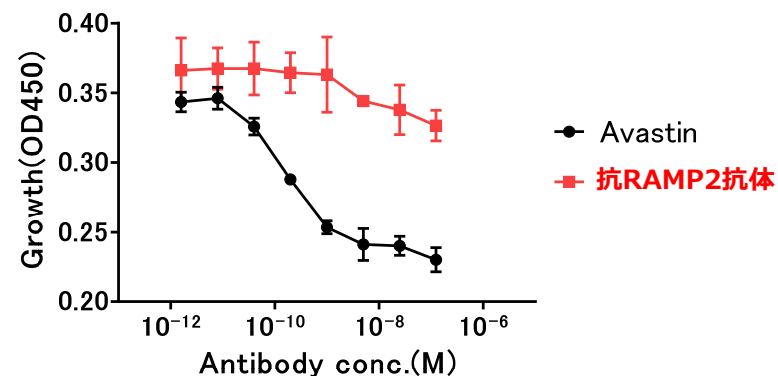


AM経路におけるHUVEC増殖の阻害効果



抗RAMP2抗体によって血管内皮細胞の増殖抑制
(AM経路では、抗VEGF薬による増殖抑制効果は低い)

VEGF経路におけるHUVEC増殖の阻害効果



抗VEGF薬によって血管内皮細胞の増殖抑制
(VEGF経路では、抗RAMP2抗体による増殖抑制効果は低い)

**AM経路におけるHUVECの増殖は、抗RAMP2抗体によって抑制される
(抗VEGF薬では抑制できない)**

- 抗RAMP2抗体は抗VEGF薬（アフリベルセプト）と同等の薬効が認められた
 - 抗RAMP2抗体は、抗VEGF薬とは異なる経路で血管新生を阻害する
 - 併用により既存の抗VEGF療法の薬効増強に加え、再燃の抑制が期待できる
- ⇒ 抗VEGF薬が適応対象となる患者に加え、抗VEGF薬が効果を示さない疾患や、抗VEGF薬使用後に再発した患者に対して有効性を示す可能性がある



既存薬との差別化を図りながら、抗RAMP2抗体のライセンス活動を推進する

未熟児網膜症の市場ポテンシャル

	日本	全世界
患者数	5,000人／年 (2009年) ※1	23,800~45,600人／年 (2010年) ※2
2021年度売上概算（薬価ベース） ラニビズマブ	7億円	40億~75億円 ※3

こどもの力になること、こどもが力になれること

KIDS WELL, ALL WELL



本資料はキッズウェル・バイオ株式会社（以下、当社という）をご理解いただくために作成されたものであり、投資勧誘を目的として作成されたものではありません。

本資料に含まれている今後の戦略・計画、将来の見通し及び その他将来の事象等に関する記載には、本資料の発表時点において合理的に入手可能な情報に基づく当社の仮定、見込み等が含まれます。そのため、実際の業績、開発進捗等は、今後の研究開発の成否や将来における当局の対応、事業パートナーの状況等、現時点では不明又は未確定な要因によって、本資料の記載とは異なる結果となる可能性があります。