



小野薬品工業株式会社

R&D 説明会

2023年2月24日

[登壇者]

4名

代表取締役 取締役社長

相良 暁 (以下、相良)

取締役 専務執行役員 研究本部長

滝野 十一 (以下、滝野)

取締役 常務執行役員 開発本部長

出光 清昭 (以下、出光)

常務執行役員 コーポレートコミュニケーション統括部長

谷 幸雄 (以下、谷)

登壇

谷：本日は、小野薬品の R&D 説明会にご参加くださりまして、誠にありがとうございます。

最初に、まず、代表取締役社長の相良から、小野薬品の研究開発戦略ということで、ご説明をさせていただきます。

今後5年間の投資方針

パテントクリフを克服し、さらに成長するために、研究開発へ重点的に投資する



ONO 小野薬品工業株式会社 1/10

相良：皆様、本日は大変お忙しいところお集まりいただきまして、誠にありがとうございます。

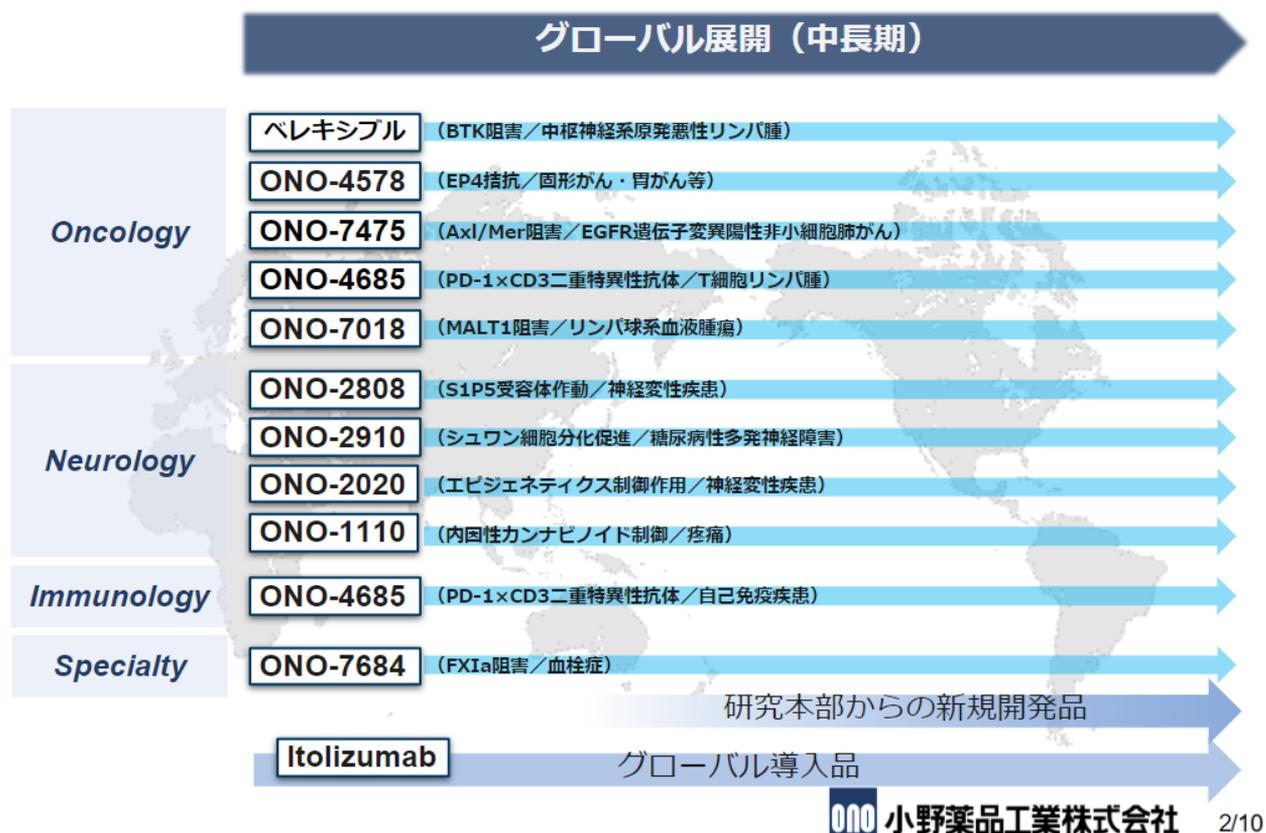
冒頭、少しだけ私からお話をさせていただきます。

昨年の5月の決算発表のときに5カ年の中期計画において投資方針をお伝えさせていただきました。具体的には2022年度から2026年度の5カ年におきまして、6,000億円の研究開発投資を行うという、これがまず一つ目です。

加えまして、創薬事業の強化あるいは事業領域の拡大、経営基盤の拡大等々のために2,500億円の戦略的な投資を行う。この二つが研究開発およびその周辺の事業投資ということでご説明をさせていただきます。

現在、研究プラットフォームの提携、あるいはパイプライン、特にとりわけグローバルで販売できるような化合物の獲得、それからベンチャーへの投資等々、創薬事業の強化のために投資を既に進めております。堅調にその投資を進めております。個別の投資金額はお示しできませんが、2,500億円の戦略投資に対しても順調に投資を進めているところです。

グローバルでのパイプライン拡充



現在、自社創薬品を中心に、ご覧のようなパイプラインでグローバル展開をスタートしております。全部で、化合物で10個、それから試験で11個、一つの化合物は二つの適応症で試験を開始しているところです。

かねてより化合物オリエントという創薬方針を改め、ユニークなものを追求するけれども、がん免疫と神経、これらはしっかりとやっていく。加えて、とにかく面白いもの、ユニークなものがあればやっていくというような創薬の方針に従って進めておりますけれども、ご覧のように、がん、それから神経と免疫、この辺りを中心に試験がスタートしているというところです。

将来、この中で二つでも三つでも試験を成功させて、グローバルで承認を取得して、オブジーボのクリフはありますけれども、それを補ってさらに成長していくことができるように、現在鋭意努めているところです。

中身につきましては本日、研究本部長の滝野、それから開発本部長の出光から、皆様に現状のご報告をさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。私からは以上です。

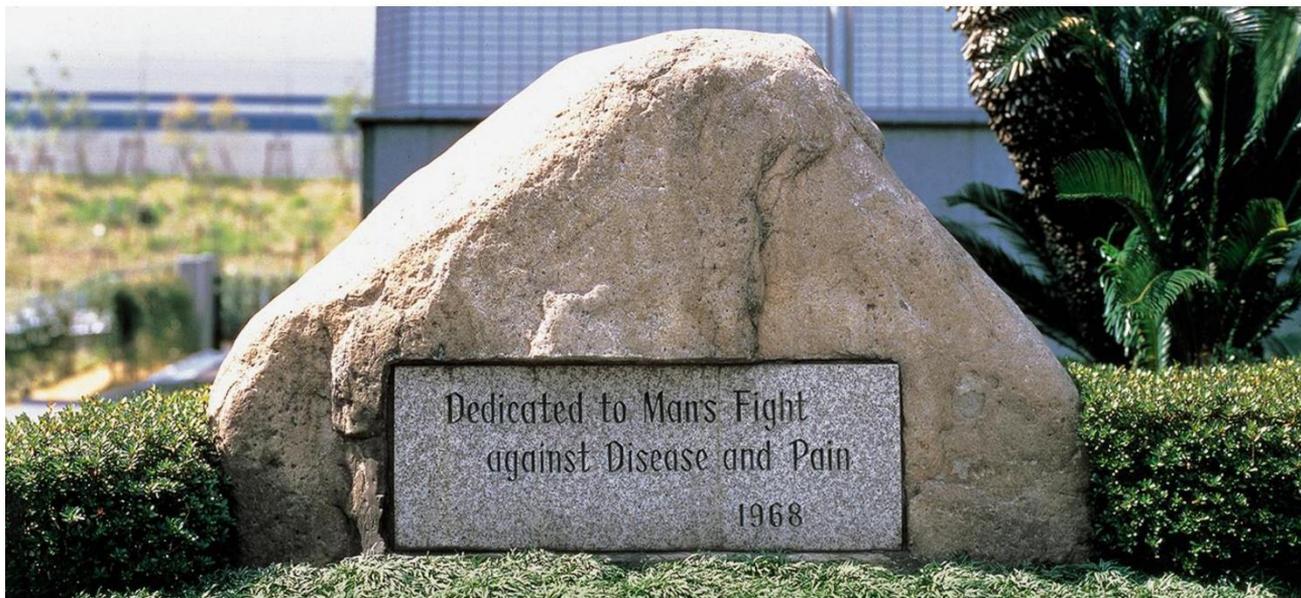
谷： 続きまして、研究本部長の滝野より、創薬の基本戦略および最近の創薬提携についてご説明させていただきます。滝野本部長、よろしくお願いいたします。

滝野： きょうは「創薬の基本戦略と最近の創薬提携」というお題になっていますけれども、それほど大上段に構えて戦略を申し上げられるか分かりませんし、基礎の創薬研究の取り組み状況に関しては、出来るだけお伝えしたいという気持ちがあったとしても、競争環境のことでお伝え出来ないことがほとんどでしたり、短期的には業績に反映されてくるようなものでないということもあって、伝えきれないところもあります。

ですので、今回は最近の創薬関連の提携の実例を振り返ってサマリーすることで、小野薬品の創薬の方向性みたいなものが形づくられて、皆さんにイメージしていただければ良いかなと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

企業理念

”病気と苦痛に対する人間の闘いのために”

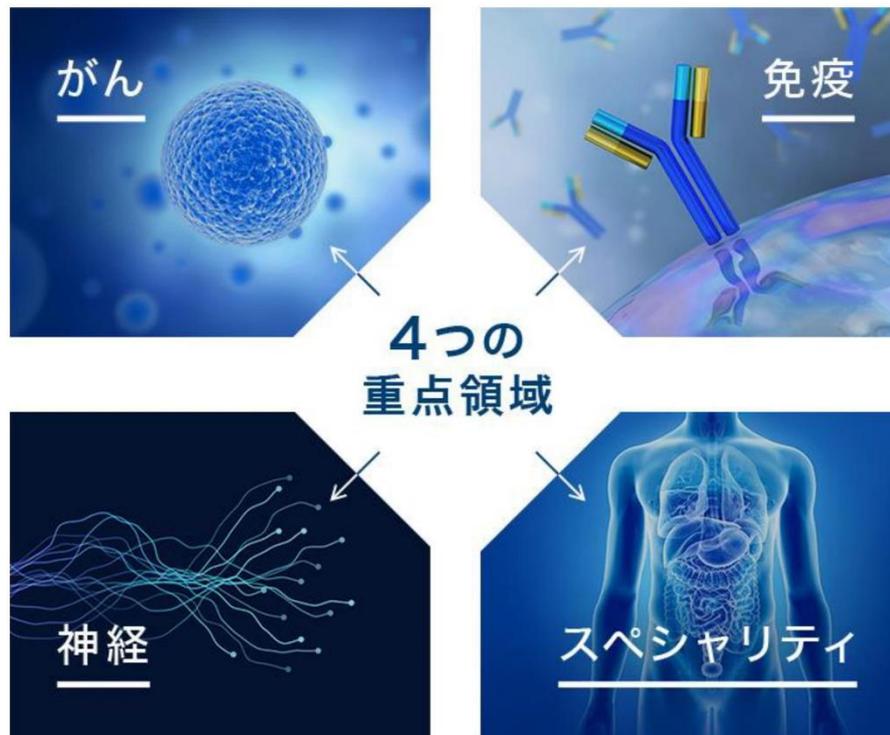


 小野薬品工業株式会社 5/48

こちらはわれわれの研究所のメインの水無瀬研究所にある企業理念を記した石碑です。

「Dedicated to the Fight against Disease and Pain」。とにかく革新的な新薬を患者さんに届けるということに専念しています。

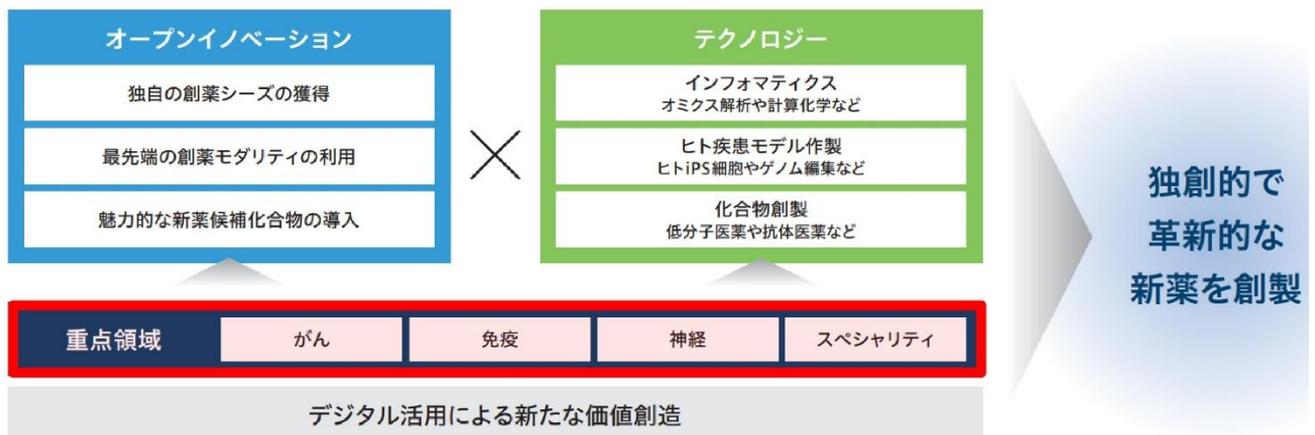
研究開発の重点領域



そのアプローチも多少変遷をたどっており、冒頭に社長からお話がありましたように、患者さんのためになる、患者さんの困っていらっしゃる医療ニーズの多く残っているところ、すなわち、がん、免疫、神経、この3つの領域でしっかり戦っていきたい、薬をつくっていきたい。ただ、それだけで機会を狭めてしまうのではなくて、面白いものがあるならば、それ以外の領域でも取り組んでいこうということで、スペシャリティ、これを4つの重点領域ということで定めて取り組んでいます。

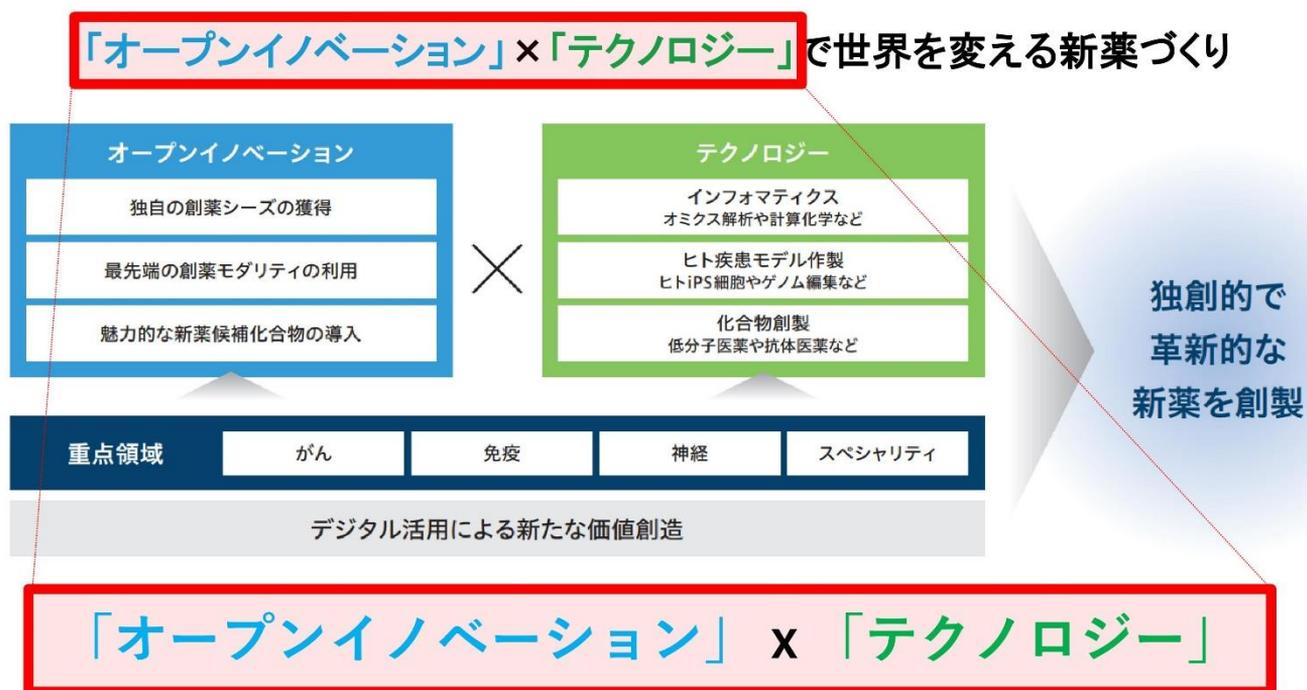
創薬方針

「オープンイノベーション」×「テクノロジー」で世界を変える新薬づくり



こちらが、われわれが社外へのご説明で使っております「創薬方針」になるんですが、なかなかこれだけで説明していても分かりにくいと思いますので、今回、オープンイノベーションの事例で
ご説明していくことによって、小野の創薬についてお話しさせていただきたいと思います。

創薬方針



オープンイノベーションは、小野薬品にとって生命線と言っても過言ではないぐらい、極めて重要な取り組みですので、そこを実際にいろいろと試みていくことによって、他社ではできないような創薬、革新的な創薬につなげていきたいと思っております。

最近の提携活動(2021年～)

2021年		2022年		2023年			
月	提携先	月	提携先	月	提携先	概要	領域
2月	Lab Central MBC biolabs	1月	neurimmune	1月	MONASH University	抗GPCR抗体	自己免疫疾患等
3月	PeptiDream	3月	IKTOS	1月	KSQ	DNA損傷応答 (DDR)	がん
3月	UCDDC UNIVERSITY OF CALIFORNIA DRUG DISCOVERY CONSORTIUM	4月	DOMAIN Therapeutics Université de Montréal	2月	CUE BIOPHARMA	改変サイトカイン	自己免疫疾患等
8月	healx	6月	Fcte THERAPEUTICS		CAR-T/CAR-NK	がん	
8月	MiraBiologics	8月	knowledge palette		大規模トランスクリプトーム解析	非開示	
12月	Vanderbilt大学	11月	MEMO THERAPEUTICS AG		抗体/がん免疫	がん	
		11月	Captor Therapeutics®		低分子TPD (蛋白分解誘導剤)	神経変性疾患	
		12月	precisionlife Improving health. For everyone		標的探索	中枢疾患	

ONO 小野薬品工業株式会社 6/35

実際にここ2年ほどの事例を振り返ります。もちろんオープンイノベーション、他社との協働という意味では、ここに示す事例の10倍以上ありますが、アカデミアとの基礎的な共同研究や、CROとの提携などは省かせていただいて、プレスリリースしたものに絞っております。

2021年から2022年、そして2023年1月、2月で、今週のCue社との提携もあわせると、こういった形で数的には創薬提携・研究提携を広げていっている状況です。

これは冒頭の社長の話のとおり、われわれが研究投資にコミットしてやっていくということで、資金面もそうですけども、これを実際にやっていくための体制づくり、システムづくりというのにもここ数年取り組み、外部にも目を向けながら自社の創薬を強化していくというところです。

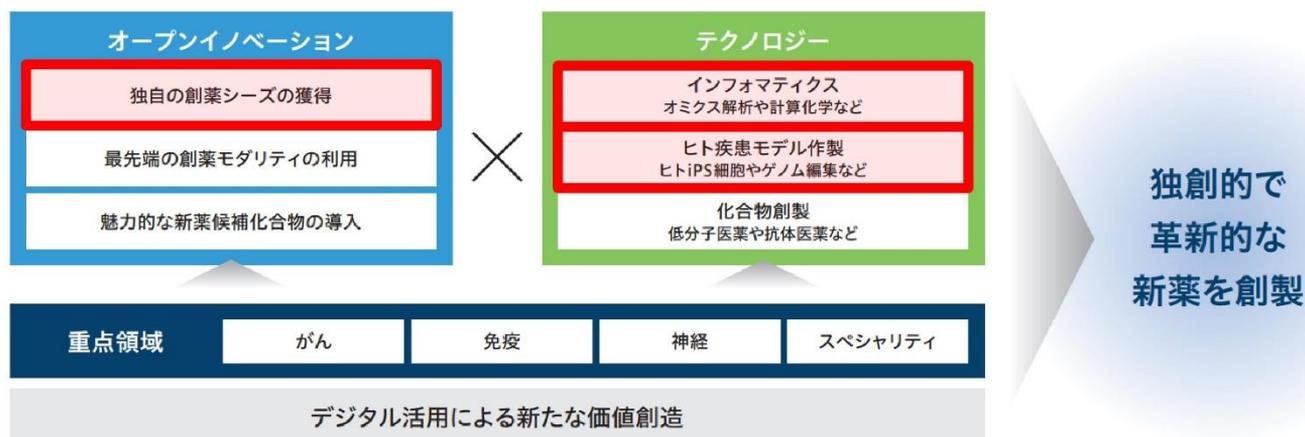
創薬基盤技術・モダリティへの取り組み

創薬基盤技術	低分子	ペプチド	蛋白・抗体	細胞	
オンコロジー	2021  2022  2022  2023  2023 		2022   2022 	2022 	
免疫ロジー					
ニューロロジー	2022 	expanded in 2021 Vanderbilt大学 2022  2022 	2022 	バイオへの 取り組み	
スペシャリティ		2022  2022 Université de Montréal	2023  2023 		
他	2021 Lab Central 2021  2021  2022 knowledge palette	2021  2021  2022 	2021  2021 	2021  2021 	

それを疾患領域別、あるいはモダリティ別に振り分けてサマリーしてみますと、こういう形になります。要は、色々なことに取り組んでいると言えるとともに、もう一つは右端に示しておりますように、バイオロジクスに対する取り組みが小野においてもかなり増えてきています。

創薬方針

「オープンイノベーション」×「テクノロジー」で世界を変える新薬づくり



独自の創薬シーズの獲得

ではそれぞれの案件について、最初は、先ず創薬シーズ、創薬標的の探索の取り組みに関してお話をしていきたいと思ひます。

米国LabCentral・MBC BioLabsとスポンサーシップ契約 (2021.02.26)

「スタートアップバイオ企業への投資」

2021年～

サンフランシスコ



ONO Golden Ticket 2022 Winner



Weatherwax Biotechnologies

<https://mbcbiolabs.com/ono-golden-ticket/ono-golden-ticket-2022-winner/>



2021年～

ボストン

Lab | Central

最新情報へのアクセスと将来の提携
候補先を探索する

<https://labcentral.org/news-events/press-releases/ono-entered-sponsorship-agreements-with-labcentral-and-mbc-biolabs>

ONO 小野薬品工業株式会社

13/48

こちらは仕組みということになりますが、米国のインキュベーションラボである LabCentral、MBC BioLabs が東海岸、西海岸にあります。われわれはスポンサーシップ契約を結んでおり、ここが持つインキュベーションラボに入りたいというスタートアップのベンチャーに対して、資金面で援助していくことを続けることによって、新しい創薬アイデア、トレンド、そういったものをキャッチアップしながらアクセスし、将来的には創薬提携のタネとして置いていけるのではないかと期待して、ONO Golden Ticket と題してスポンサーとして取り組んでいます。

米国カリフォルニア大学創薬コンソーシアムへの参画

(2021.03.16)

- 未発掘な研究者へのアクセス
- 未検証・未公表アイデアに基づく提携機会の探索
- アカデミアの創薬シーズの企業への橋渡し



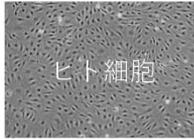
ONO 小野薬品工業株式会社 14/48

また、米国のカリフォルニア大学 UC Drug Discovery Consortium、UC DDC というコンソーシアムに参画しております。これは UC と名の付く UCSF、UC Berkeley、UC DAVIS などライフサイエンスのファカルティを持つ 8 つの大学が UC グループとして、新しいアイデアで研究を進めているものに対し、私どもが共同研究の機会を探っていくという枠組みになります。

ナレッジパレット社とデータ駆動型の新薬創出基盤の構築に関する共同研究 (2022.08.10)



多種類の化合物で処理
遺伝子機能阻害等の摂動



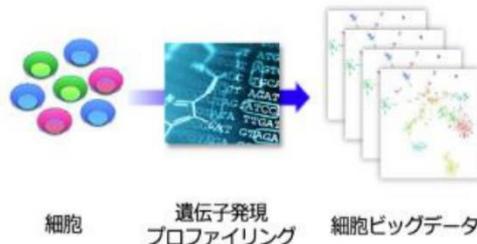
大規模トランスクリプトーム解析

マッピング
データベース化



人工知能 (AI)
大規模情報科学計算

新規ターゲット分子・
メカニズムの解明



Quartz-Seq2

: 世界最高精度の全遺伝子発現解析技術
(Mereu, et al. Nature Biotechnology, 2020)

<https://www.knowledge-palette.com/technology.php>

既存薬や遺伝子欠損等によるヒト細胞への影響を大規模にデータ化し、データ駆動型で新規ターゲット分子や作用メカニズムを明らかにする

また、ナレッジパレット社、これは国内のベンチャーになりますけども、大規模トランスクリプトーム解析において、かなり卓越した技術を持っておられます。こちらと組むことにより、研究員の直感とか目利きという漠然とした表現をよくされますけども、そうした従来型創薬から将来的にデータ駆動型の創薬に転換していくときに備えた基盤づくりで、新規のターゲット分子や作用メカニズムを見い出したり、検証したりという形で使っていただけることを期待しながら整え始めようとしています。

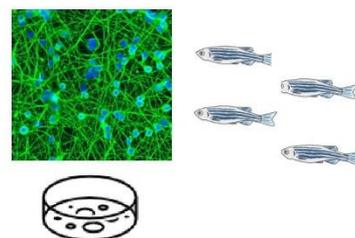
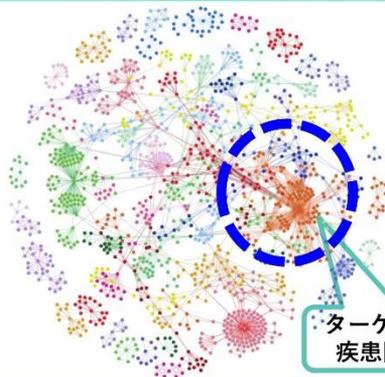
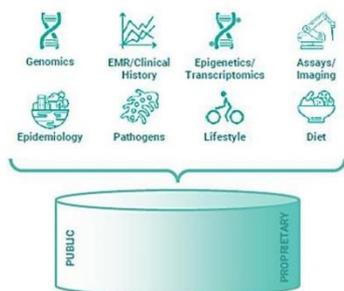
英国PrecisionLife社と中枢神経領域で新規標的の同定に関する共同研究 (2022.12.14)



ターゲット患者決定

バイオインフォマティクス解析

創薬標的の同定
バイオマーカーの同定



患者データセット

独自の複合解析プラットフォーム技術

検証試験

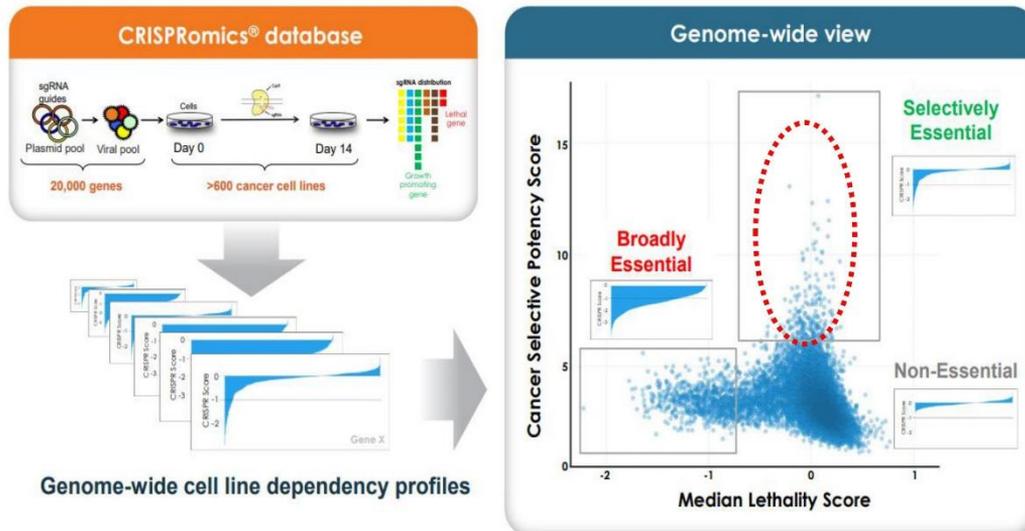
特定の治療抵抗性患者のデータを、独自の**複合解析プラットフォーム**で解析し、新規治療標的および患者層別化バイオマーカーを同定する

小野薬品工業株式会社 16/48

こういった仕組みづくりとは別に、英国の PrecisionLife 社とは、具体的な中枢領域での新しいシーズ探しということになります。

最近、バイオインフォマティクスが非常に有用度を発揮し出してきておりまして、この会社も独自の複合解析プラットフォームを持っているのに加え、特色ある患者さんのデータセットが使える状況にあります。ここと組むことによって、例えば中枢の疾患で、ある薬剤をずっと使っていったとしても抵抗性・難治性を呈するような患者層、そういった特定の患者層の遺伝的なバックグラウンドの変動を検出しながら解析していくことで、新たな新薬の創出につなげていけるのではないかとということで取り組み始めています。

米国KSQ Therapeutics社からがん創薬プログラム取得 (2023.01.25)



独自の創薬標的探索技術(CRISPRomics®プラットフォーム技術)で特定したDNA損傷応答に関連する複数の早期創薬プログラムを取得

小野薬品工業株式会社 17/48

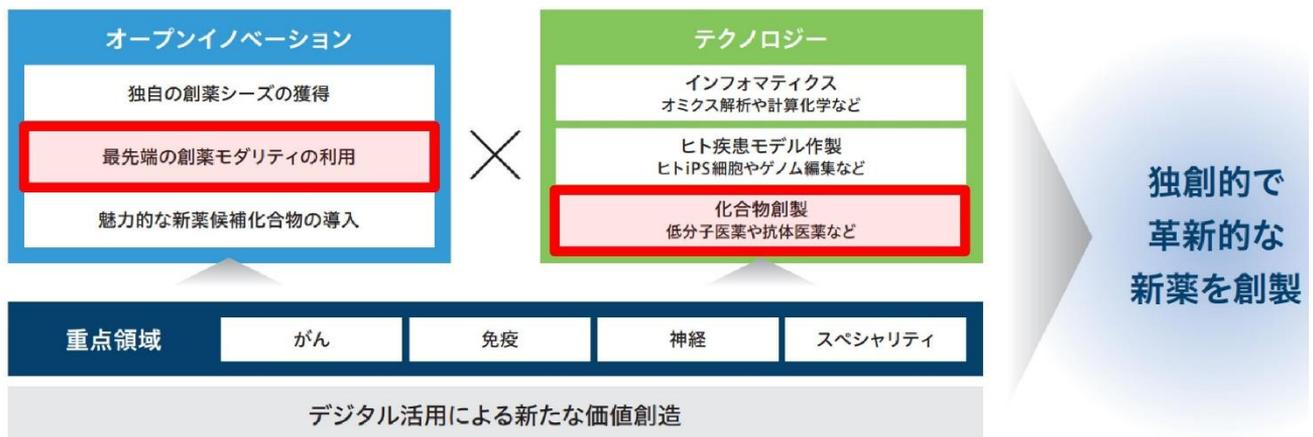
こちらは、がん領域での新しいテーマ導入ということになりますけれども、米国のKSQ社とのがん創薬プログラムです。ブロード研の著名な先生の独自の創薬標的探索の技術からスタートしたベンチャーです。

ここではCRISPR技術を使っていますのでCRISPRomicsと命名されていますけども、これを駆使して新たな標的探しに取り組んでいるなか、DNA損傷応答、PARP阻害剤などのような合成致死につながるような面白いプロジェクトがあり、われわれが引き継いでやっていくというトランザクションです。

以上のように、まず創薬シーズ探しに関しても、いろいろなレベルで多様なアプローチをやっていきます。

創薬方針

「オープンイノベーション」×「テクノロジー」で世界を変える新薬づくり



最適な創薬モダリティの利用

次に、そういった創薬シーズ探索の中から魅力的な創薬標的が出てきたときに、創薬モダリティとしてどんな取り組みをしているかということで少しお話をさせていただきます。

多重特異性抗体の創薬提携



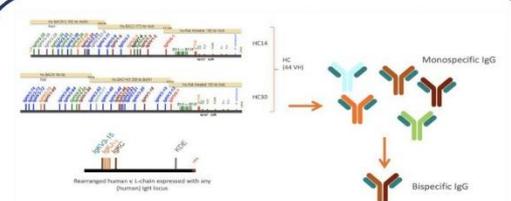
Two Different Heavy Chains
(Enables binding to multiple antigens)

Common Light Chain
(Facilitates formation and purification of antibodies with two different heavy chains)

Patented DEKK
Dimerization Technology
(Enables dimerization of antibody constant regions and production of a dimeric antibody of the different antibody heavy chains to create the desired interaction with multiple antigens)

Bionics® technology platform

Merus オランダ 2014~



HC14 (H4 VH)

HC30 (H4 VH)

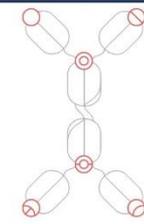
Monospecific IgG

Bispecific IgG

Recombined human C_L chain expressed with any (human) light locus

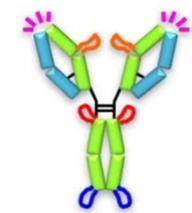
OmniRat®, OmniMouse® and OmniFlic®

Ligand® 米国 2016~



Highly flexible multispecific format, MATCH

NUMAB Drug Innovators スイス 2017~



LassoGraft Technology®

MiraBiologics 日本 2021~

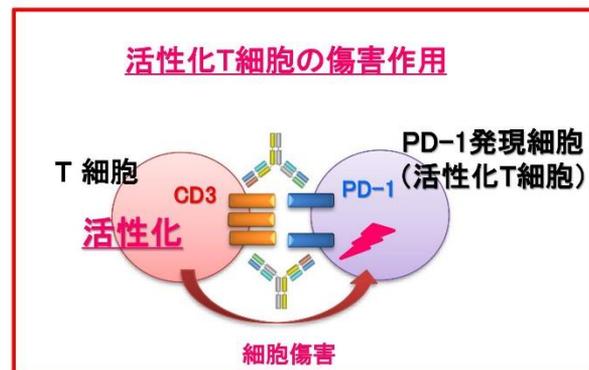
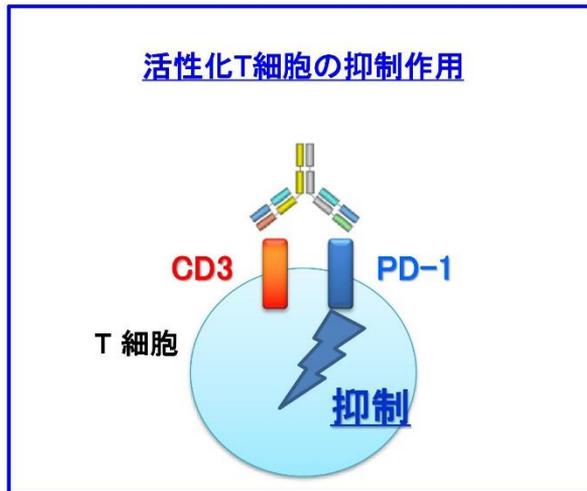
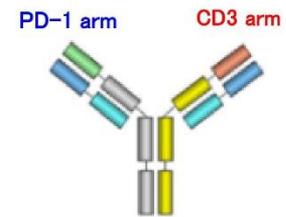
こちらは、もうわれわれがかねてからやってきております、多重特異性抗体のパートナーのベンチャーです。

ONO-4685:PD-1 × CD3二重特異性抗体

Merus

- Bionics®創薬プラットフォームにより創製したPD-1とCD3を認識する二重特異性抗体

T細胞リンパ腫(米国、Phase 1)
自己免疫疾患(日・欧州、Phase1)

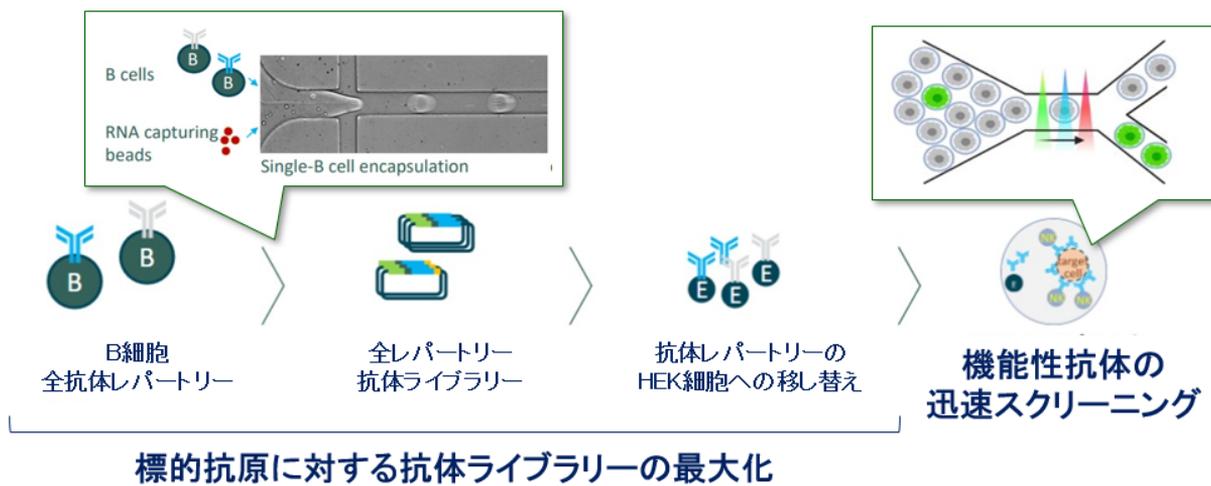


ONO 小野薬品工業株式会社 20/48

その中でも、特にこの Merus 社との提携におきましては、ONO-4685 が臨床プロジェクトとなって現在 Phase 1 の段階に入ってきております。

PD-1 と CD3 に対する二価抗体として、予想される反応としましては、左の青のボックスで示すように活性化 T 細胞を抑制するという反応、あるいは右手赤枠で示す活性化した T 細胞を傷害してしまうというトランス作用、つまりエンゲージャー的な作用、の両面があると考えています。それぞれを想定しながら現在、自己免疫疾患、T 細胞リンパ腫といった適応症での開発を目指して進めています。

スイスMemo Therapeutics社とがん免疫領域での 抗体創薬提携 (2022.11.01)



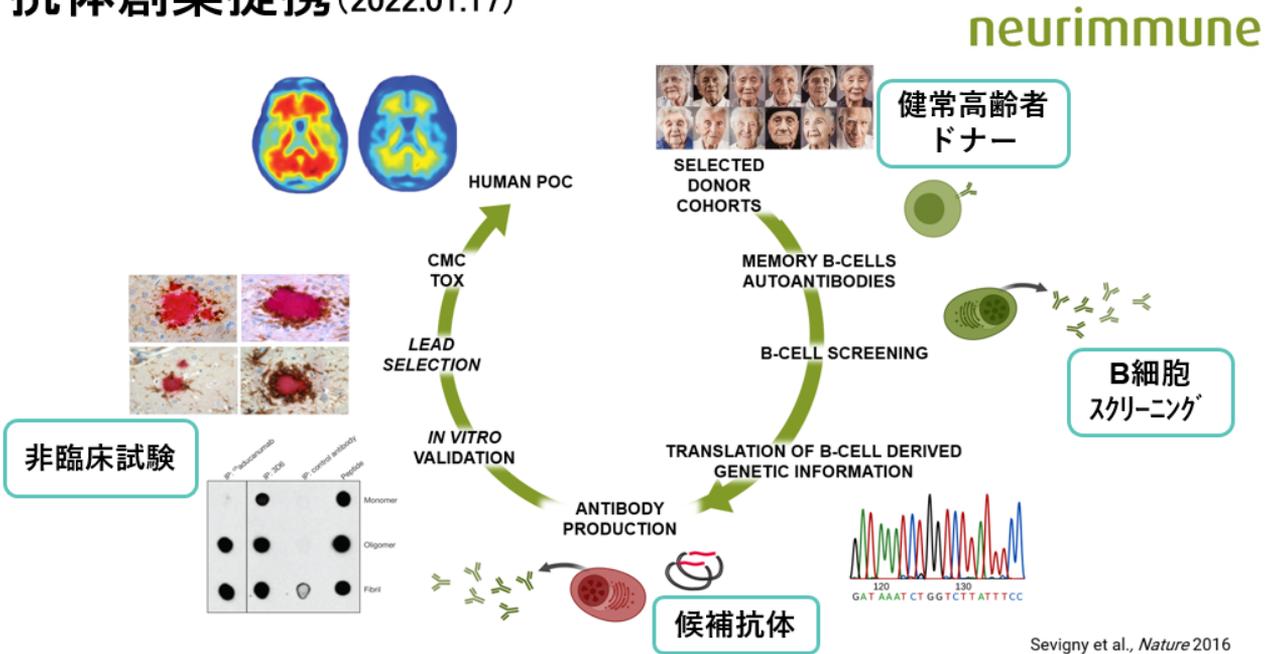
がん免疫領域の抗体医薬品

マイクロ流体単一細胞クローニング・スクリーニング技術 (Dropzylia®)
を用いて、これまでにないスピード・効率・感度で抗体を創製する

小野薬品工業株式会社 24/35

また、二重特異性抗体あるいは多重特異性抗体だけに取り組んでいるわけではありません。通常の抗体に関しても、その抗体の作製技術というのは格段にスピードアップしてきたというのが、COVID-19 治療薬の開発でもみられてきたかと思います。そういったものの中の一つ、Memo 社と当社は組みながら、新たながん免疫の標的に対する抗体作製に取り組み始めました。

スイスNeurimmune社と神経変性疾患領域での抗体創薬提携 (2022.01.17)



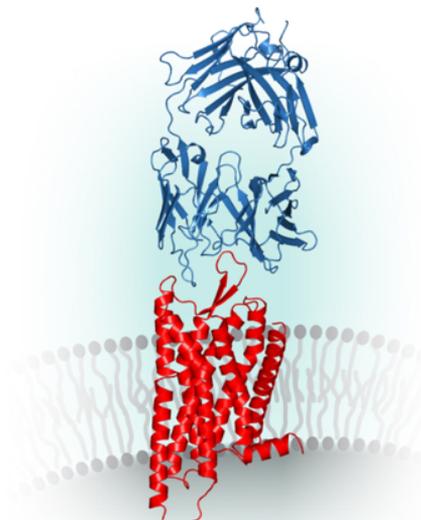
健常高齢者の病原性タンパク質に対する免疫応答機構を応用した **Reverse Translational Medicine™** 技術で、選択的な高親和性の抗体取得

また、抗体創薬のアプローチは決してがん領域だけではなく、こちらスイスの Neurimmune 社とは中枢疾患領域において複数のプロジェクトで組んでいます。実際、Neurimmune 社は、スライドにも記載しておりますように、高齢の健常者の B 細胞クローンをライブラリーとして揃えることにより、きっと健康に長生きされた健常者の方というのはいろいろな病気の種を克服して長生きしてこられたのだろうという想定から、有用な抗体作製にアドバンテージが期待されるベンチャーです。

そんな Neurimmune 社の実績として、Aβ 抗体アデュヘルムは Biogen 社と組んだプロジェクトであり、われわれも神経変性疾患の新たな創薬標的を対象に複数プロジェクトで組んでいるところです。

豪州Monash大学と自己免疫・炎症性疾患での 抗体研究提携

(2023.01.13)



- Monash大学の高度な技術で、これまで標的とすることが困難であった2つのGPCRを標的とする抗体を創製
- 自己免疫疾患や炎症性疾患のアンメットメディカルニーズを満たす新規の抗体医薬品を効率的に創製できることを期待

Biochem Pharmacol. 2013 Jan 15; 85 (2): 147-52

 小野薬品工業株式会社 26/35

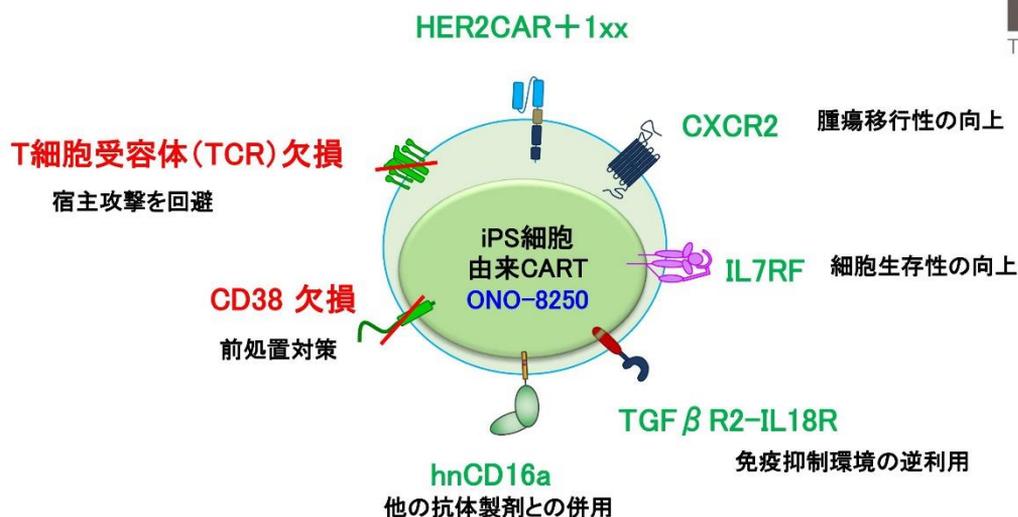
自己免疫、炎症性疾患でも、もちろん抗体の研究提携は手掛けております。こちらはアカデミアになりますけれども、なかなか抗体創製が一筋縄ではいかないケースも多くある GPCR に対して、Monash 大の Robert 先生が非常に卓越しておられることもあって、一緒に研究提携を開始しました。

Fate Therapeutics社とiPS由来他家CAR-Tの創薬提携

(2018.09.18)

固形がんへのiPS由来HER2CAR-Tのオプション権行使

(2022.11.07)



7つの遺伝子編集で武装化したiPS由来”Off the Shelf”HER-2 CAR-T

ONO 小野薬品工業株式会社

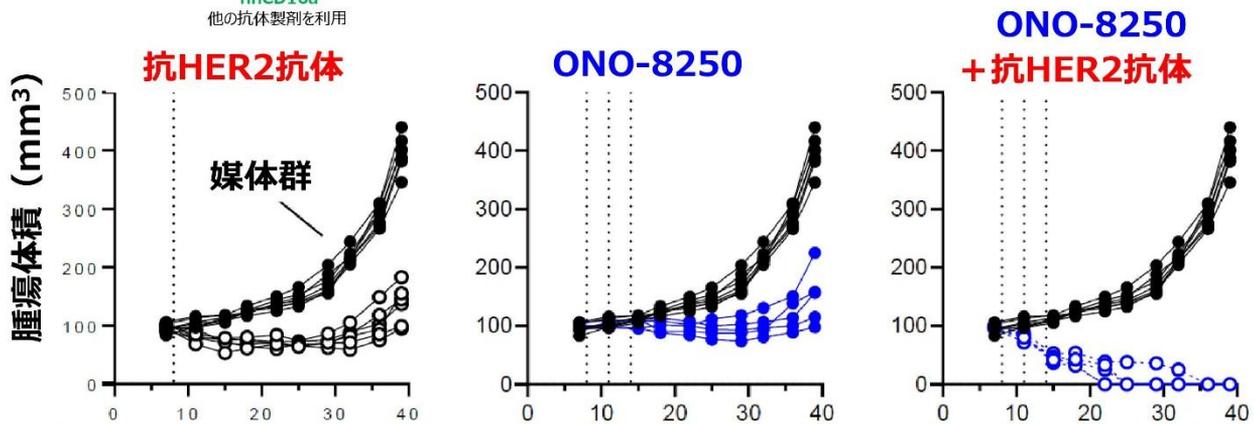
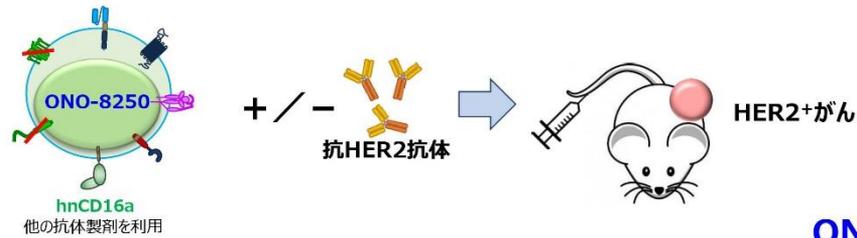
24/48

抗体はこういったところですが、さらにバイオロジクスの応用例としましては、Fate Therapeutics 社との創薬提携を進めております。ご存じのとおり、iPS 由来の CAR-T です。その技術たるや遺伝子編集技術のレベルも非常に高く、現在のサイエンスで出来得る様々な改変を施して CAR-T を最強の状態に武装化し、今までなかなか効果が出てこなかった固形がんに対して一緒に挑戦していただいているところです。

現状、自家 CAR-T による治療では、どうしても調製に一月ぐらい要してしまったりとか、その調製プロセスで医療機関に負担を強いてしまったりということがありますが、それを iPS 細胞由来ということによって、Off-the-Shelf、通常の医薬品の流通と同じような製品の形にしていけるような CAR-T 製品が実現可能だろうと期待しています。

具体的には、もう既に昨年の学会 ASH で Fate 社からも発表されておりますが、七つの遺伝子編集を施した HER2 指向性の iPS 由来 CAR-T で、宿主攻撃性は回避して、腫瘍の移行性を高めながら、CAR-T が疲れてしまわないように活性を維持していく、そういう武装化を最大限施した CAR-T になります。

ONO-8250: HER2陽性担がんモデルでの抗腫瘍効果



HER2陽性がん担がんモデルで抗腫瘍効果を示し、さらに抗HER2抗体との併用で、hnCD16を介した抗腫瘍効果を増強



Hosking M, et al. SITC 2022 #304



小野薬品工業株式会社

25/48

通常、臨床ステージに入る段階で ONO 番号を開示していくんですけども、今回はパートナーとの都合上、現段階から ONO-8250 という番号で、開発準備を進めていることを発表しており、1年以内には臨床入りできるのではないかと期待しております。

こちらには、他の抗体医薬品と併用していくことによって有効性が相乗効果的に出てくるという特長を基礎データの一例を示しています。

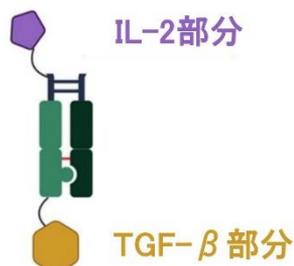
左、HER2 抗体による殺細胞効果に対して、真ん中の ONO-8250 はほぼ同じように効いてくるところ、併用することによって、がんが退縮するぐらいの有効性を示すことが示され、楽しみなデータが出てきているところです。

米国Cue Biopharma社と二重特異性融合タンパク CUE-401のオプション契約(2023.02.22)

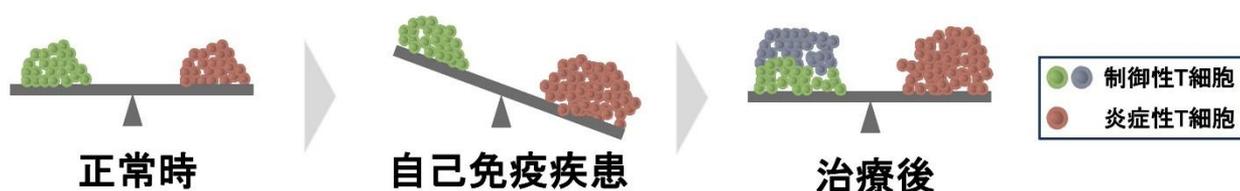


CUE-401

CUE-401による制御性T細胞誘導



- Tregの多様性: 多様なTregを効率的に誘導
- Tregとしての性質: Tregとしての機能を長期間保持
- 優れた治療インパクト: 炎症性T細胞をTregに転換
- 幅広い適応疾患: 多くの自己免疫疾患への有効性を期待



多様なレパトアを保持するTregを効率的に誘導することで、**免疫細胞のバランスを改善し、自己免疫疾患に対する優れた有効性が期待される**

<https://cuebiopharma.gcs-web.com/node/8111/html>を改変

小野薬品工業株式会社 26/48

CAR-T に関しては以上となりますが、それ以外のモダリティということでは、最近サイトカインを改変していくことによって、サイトカインが持つ作用の良い部分だけを取り出してやろうというアプローチが、エンジニアリング技術・バイオロジー解明によって、改めて脚光を浴びています。

この Cue 社が取り組む CUE-401 ですが、二重特異性の融合タンパクとして、IL-2 と TGF-β のデュアルの作用のポテンシャルに魅力を感じて、オプション契約を締結しました。

これは Treg に着目したアプローチでして、制御性 T 細胞 Treg というのが腫瘍免疫において腫瘍微小環境で、がんを攻撃しようという免疫反応を抑制する方向に一役買っていることは、最近よく知られていることだと思います。

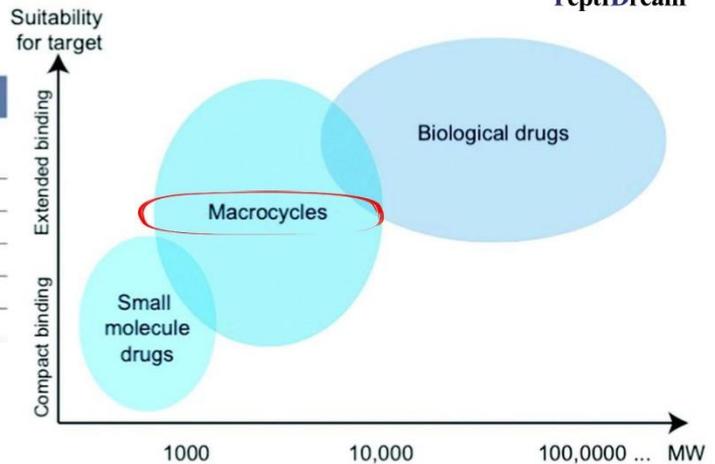
逆に自己免疫疾患の場合には、その制御性 T 細胞がもっと量的にも質的にも活躍してくれれば、自己免疫疾患における過剰な免疫応答が抑えられるだろうというコンセプトで、自己免疫疾患で炎症性 T 細胞がリッチな状態に傾いているところを、レパトアを広く持つような制御性 T 細胞を効率的に誘導していくことで治療につなげたいというものです。

ペプチドリーム社と特殊環状ペプチド創薬プラットフォームに関するライセンス契約 (2021.03.01)



特殊ペプチド(中分子)創薬の特徴			
	低分子	特殊ペプチド(中分子)	抗体(高分子)
分子量	500以下	500~2000	約15万
経口投与	容易	可能	困難
細胞内の標的	狙える	狙える	狙えない
副作用	少~中	少	少
生産コスト	安価	安価	高価

RSC Chem. Biol., 2022, 3, 7-17



独自の創薬プラットフォームPDPS: Peptide Discovery Platform Systemを利用し、難しい創薬標的に適したモダリティの選択肢を拡大する

小野薬品工業株式会社 27/48

環状ペプチド、こちらもペプチドリーム社と組みながら、今後われわれもやはりモダリティの一つのオプションとしてやっていけるように取り組んでいます。

ポーランドCaptor Therapeutics社と神経変性疾患の タンパク分解誘導剤の創薬提携 (2022.11.14)



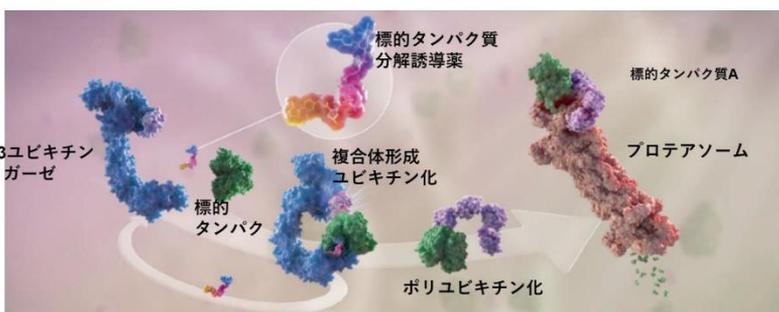
ドラッグアブルなタンパク質
⇒ 機能抑制



アンドラッグアブルなタンパク質*
⇒ 分解



*全タンパク質の7-8割



Békés, et al., Nature Rev Drug Dis, 2022を改変

独自のOptigrade™ TPDプラットフォームを駆使し、神経変性疾患
に対する分解誘導医薬品候補を創製する

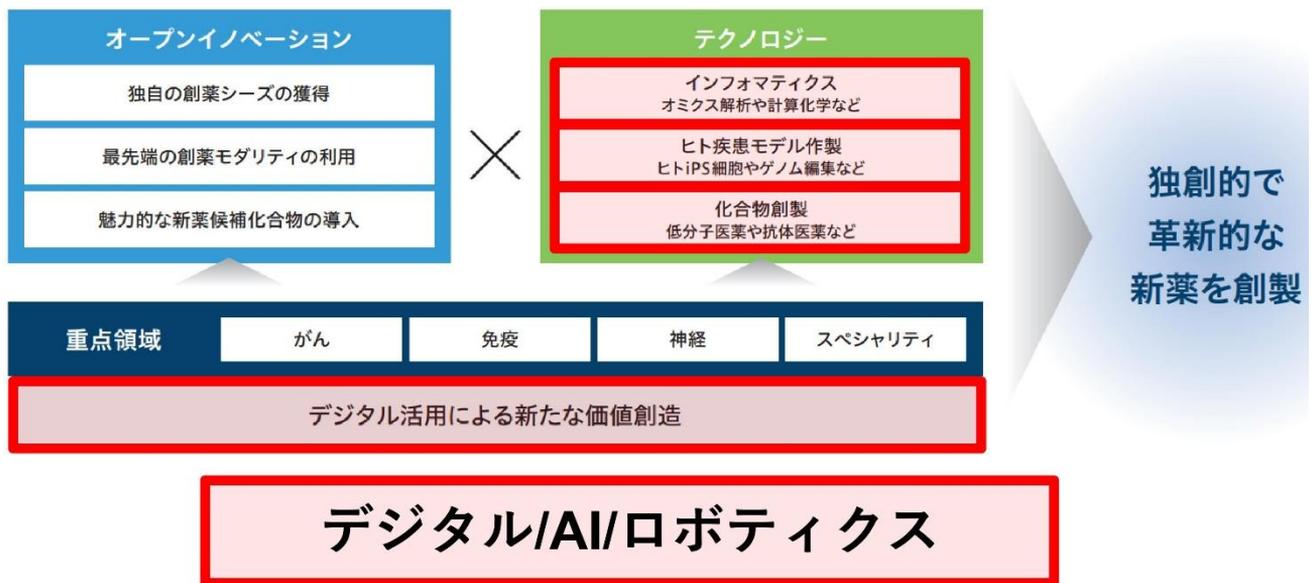
小野薬品工業株式会社 28/48

タンパク分解誘導剤に関しましても、ポーランドのCaptor社と組んで、私どもも創薬に応用して
いきたいということでやっている最中です。

以上が、当社で取り組む創薬モダリティに関するオープンイノベーションです。

創薬方針

「オープンイノベーション」×「テクノロジー」で世界を変える新薬づくり



今まで創薬シーズ、そして創薬モダリティということでお話ししてまいりましたが、最後に少しだけ、それ以外の技術、デジタル・AI・ロボティクスといったところで、どんな取り組みを進めているかということもアップデートしたいと思います。

仏Iktos社とのAI創薬技術を活用した低分子の創薬提携 (2022.03.30)



SCHRÖDINGER (2017.12.19～)



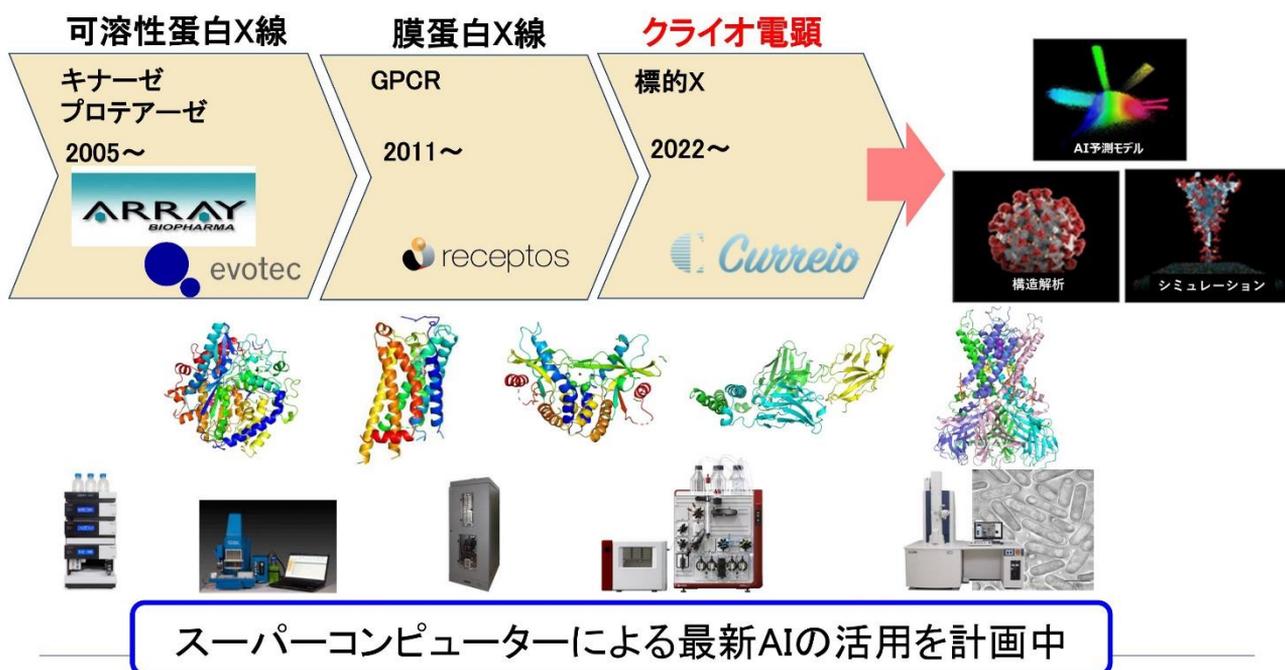
小野薬品工業株式会社 30/48

こちらにありますように、低分子の創製サイクルの中でも、自動化できるものに関しては、かなり弊社でも自動化ロボットを導入しています。その上で、図左上のAIデザインというところで予測技術を取り入れて、できるだけ効率的な合成サイクルにしていきたいという取り組みの中、Iktos社の持つAIデザインを取り入れて、ここの技術に磨きをかけているところです。

キュライオ社とクライオ電顕による構造解析の共同研究 (2022.05.23)



「化合物と標的タンパクの相互作用可視化」



小野薬品工業株式会社 31/48

また、標的タンパクの見える化に関しましても、もう申し上げるまでもなく、X線構造解析から、今や電顕のレベルも上がってきており、私どもはキュライオ社と共同研究もやっています。こういった可視化技術も向上させながら創薬につなげていくという取り組みをやっています。

また、いずれ公表されていくかも分かりませんが、さらにスーパーコンピューターを利用して、最新のAI技術を駆使しながら、さらに加速、強化していけるように計画しているところです。

ヒト疾患モデルの活用



RBI

Epistra



iPS細胞技術提携

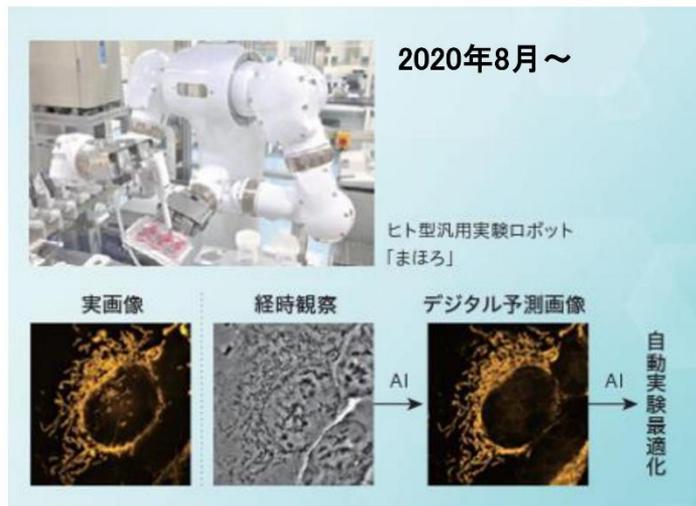
共同研究
(アカデミア)
国内6施設・海外10施設

業務提携
(バイオベンチャー・CRO)
国内外8施設

(2023年3月時点)



ヒト型汎用実験ロボット×デジタル技術



ヒト疾患iPS細胞技術の積極活用により、ヒト疾患バイオロジーに基づく創薬研究の推進を目指す

iPSについても少しだけ触れさせていただきます。iPSは、先に述べましたCAR-Tのように、治療応用にダイレクトに活用してだけでなく、創薬評価ツールとしても非常に重要です。

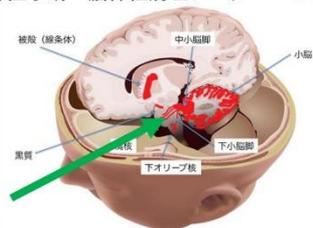
私どもも、ヒト型の双腕ロボット「まほろ」を導入しまして3年弱ぐらいになりますが、このiPS細胞利用の課題である再現性がなかなか取りにくいというところに関しては、順調に克服しながら評価系として確立していているところです。

それをベースに、国内外でもさまざまなパートナーと組みながら、いろいろな系をつくっていているところです。今後ますますヒトのバイオロジー、疾患のバイオロジーを反映させていく貴重な評価系として、このiPS細胞をロボティク化して使いながら、画像解析なんかに繋げながら発展させていきたいと思っています。

神経変性疾患異常タンパク質「 α シヌクレイン」病変を生体脳で画像化するPET薬剤を創製(2022.08.31)

α シヌクレイン蓄積（多系統萎縮症）

出典：東京都医学研・脳神経病理データベース

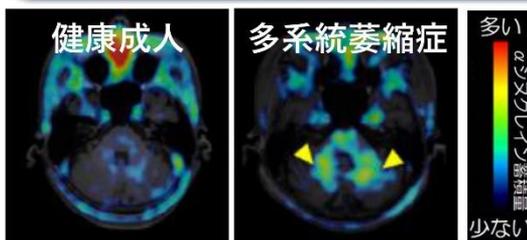
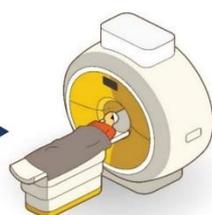


α シヌクレイン蓄積を捉える放射性薬剤を共同開発

調和ある多様性の創造 国立研究開発法人
量子科学技術研究開発機構
National Institutes for Quantum Science and Technology



放射性薬剤を注射



出典：Movement Disorder. 2022. 37:2159-2161.

脳内 α シヌクレインの画像化に成功

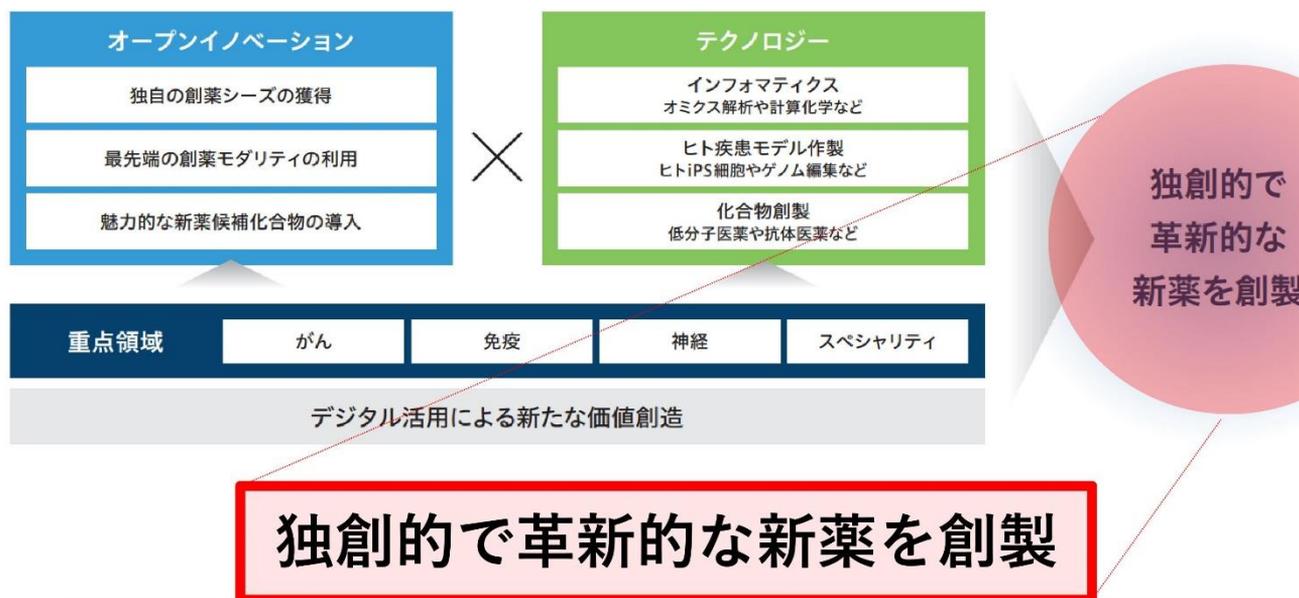
PET（陽電子放出断層撮影）

神経変性疾患治療薬の臨床開発への応用が期待される

画像解析という部分ですと、こちらは量子科学技術研究開発機構（量研、QST）とのお仕事になりますが、神経変性疾患の凝集タンパクの一つとして、シヌクレインというものの重要性もだいぶ明らかになってきておりますが、そのPETリガンドの開発に成功したというものです。今後、こういった疾患での臨床開発につなげていければと期待しているところです。

創薬方針

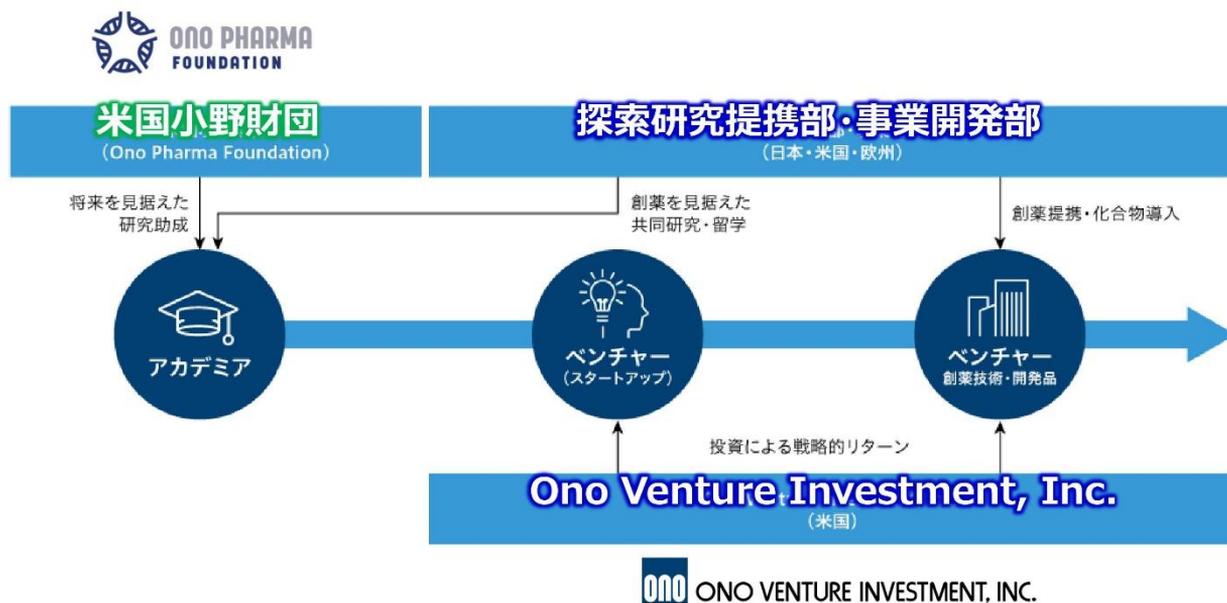
「オープンイノベーション」×「テクノロジー」で世界を変える新薬づくり



小野薬品工業株式会社 34/48

こういったオープンイノベーションの積極的な推進によって、創薬シーズ、そして創薬モダリティを含むテクノロジーを取り込みながら、最終的には独創的な革新的新薬を創製していくところにつなげていけると自信を深めています。そこで最後に、このオープンイノベーションを支える体制を私どもはどういうふうにつくってきているか、少しだけ触れておきたいと思います。

オープンイノベーション駆動型創薬を支える推進体制



アメリカのトップアカデミアの研究助成を進める米國小野財団。そしてスタートアップベンチャーを中心としますが、Ono Venture Investment によるベンチャー投資、そして、ベンチャーあるいはアカデミアとのディスカバリー・レベルでのアライアンスを進める探索研究提携部門と臨床ステージのプロジェクトのライセンス提携に取り組む事業開発部門。こうした3つのピラーで相乗効果を生み出しながら取り組んでおりますが、特にこの事業開発・探索研究提携の部門に関しましては、資金的な投資のコミットもさることながら、人員的にも合計すると100名前後のリソースを割いて取り組んでいます。

弊社のような規模の会社でここまで外部提携にコミットしているというのは、やはり異例と断言していいのではないかと思いますし、実際にそのアウトプットが徐々に始まっているかなと考えています。

スタートアップバイオ企業への投資

 ONO VENTURE INVESTMENT, INC.

会社名		概要
	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 新規線維症治療薬を開発するバイオベンチャー
	東京、日本	<ul style="list-style-type: none"> クライオ電子顕微鏡による精細なタンパク構造情報をベースとした医薬品創製バイオベンチャー
	Waltham, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 癌患者のための新規な治療薬の創製と開発に尽力するバイオベンチャー
	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 独自のDNA/RNA分解酵素による新たな遺伝子編集治療を目指すバイオベンチャー Broad InstituteとHarvard大の研究成果に基づき設立
	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> オートファジーによる標的分解を介した新たな治療薬開発を目指すバイオベンチャー

<https://www.onoventure.com/news>

 小野薬品工業株式会社 36/48

Ono Venture Investment、OVIのベンチャー投資については、こちらが現在のポートフォリオとなります。仔細は申し述べませんが、繊維症、電顕、がん、そして遺伝子編集にAUTAC技術と、いろいろな技術にたけているベンチャーに投資していております。

Ono Pharma Breakthrough Science Initiative Awardsプログラム:

研究者主導のオープンイノベーションに重点を置き、ケミカルバイオロジーの発展と画期的治療法に繋がる独創的な研究を支援

科学諮問委員会メンバー

- STUART L. SCHREIBER, PH.D. (Chair)
- DAVID COREY, PH.D. (Vice Chair)
- BENJAMIN CRAVATT, PH.D. (Secretary)
- CAROLYN R. BERTOZZI, PH.D.
- MASAD J. DAMHA, PH.D., F.C.I.C.



Carolyn R. Bertozzi教授
スタンフォード大学
2022年ノーベル化学賞受賞

<https://www.onofound.org/about/>

ONO 小野薬品工業株式会社

37/48

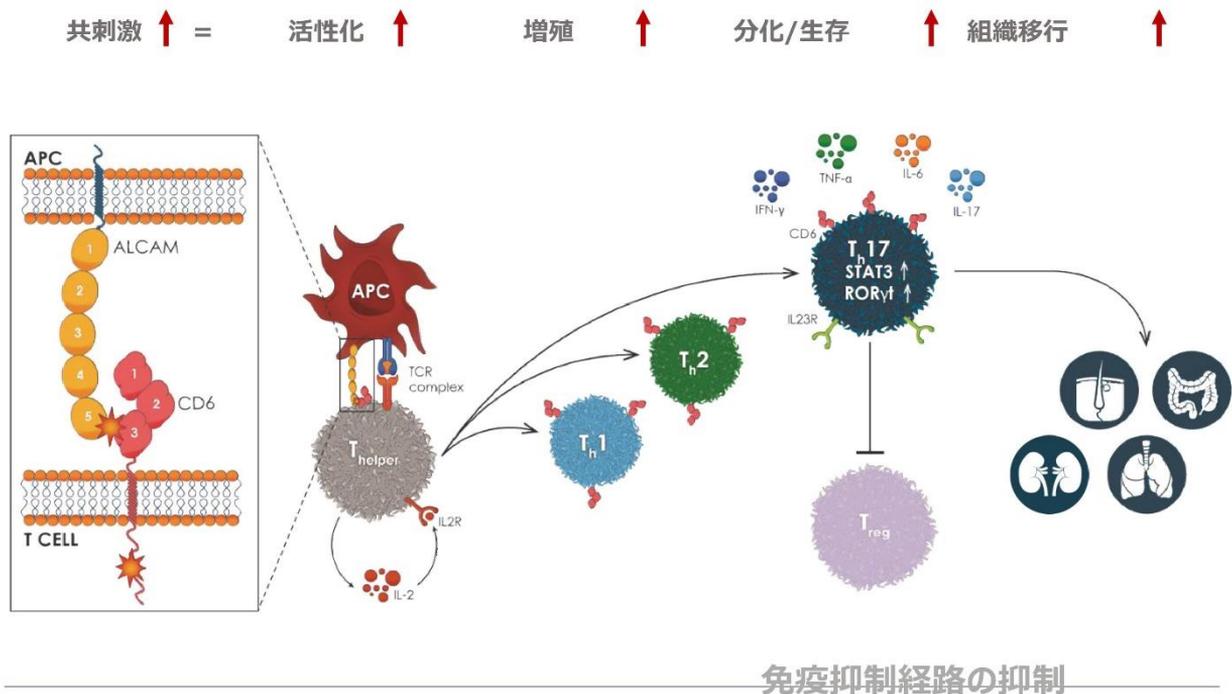
米國小野財団、こちらのサイエンティフィック・アドバイザー・ボードには世界に名だたる先生方に参画いただいております。その中でも一つ、喜ばしいニュースがあったのは、その中のお一人であるスタンフォード大学 Bertozzi 先生が、クリック合成でノーベル化学賞を昨年受賞されました。今までの歴史を振り返りましても、改めて、こういったハイサイエンスのレベルの高いところで一緒に仕事をさせていただいているということを実感しており、ぜひとも新たな画期的な創薬につなげていきたいし、つなげていける土壤が十分にあると考えています。

以上、オープンイノベーションを通じて、われわれがどんな取り組みをしていてということを広範にサマリーさせていただきましたが、改めて小野薬品は、オープンイノベーションによりドライブするオープンイノベーション駆動型の創薬に努めていることをお伝え出来たかと思います。

それによって、ここにありますように、他社にはできないような挑戦を今後も続けていって、成長材料をどんどん創出していけるようにしていきたいと思っています。私からは以上です。

谷： 続きまして、開発本部長の出光より、昨年12月に契約を締結しました、抗CD6抗体、イトリズマブについてご説明をさせていただきます。

CD6はT細胞活性化と組織移行を誘導

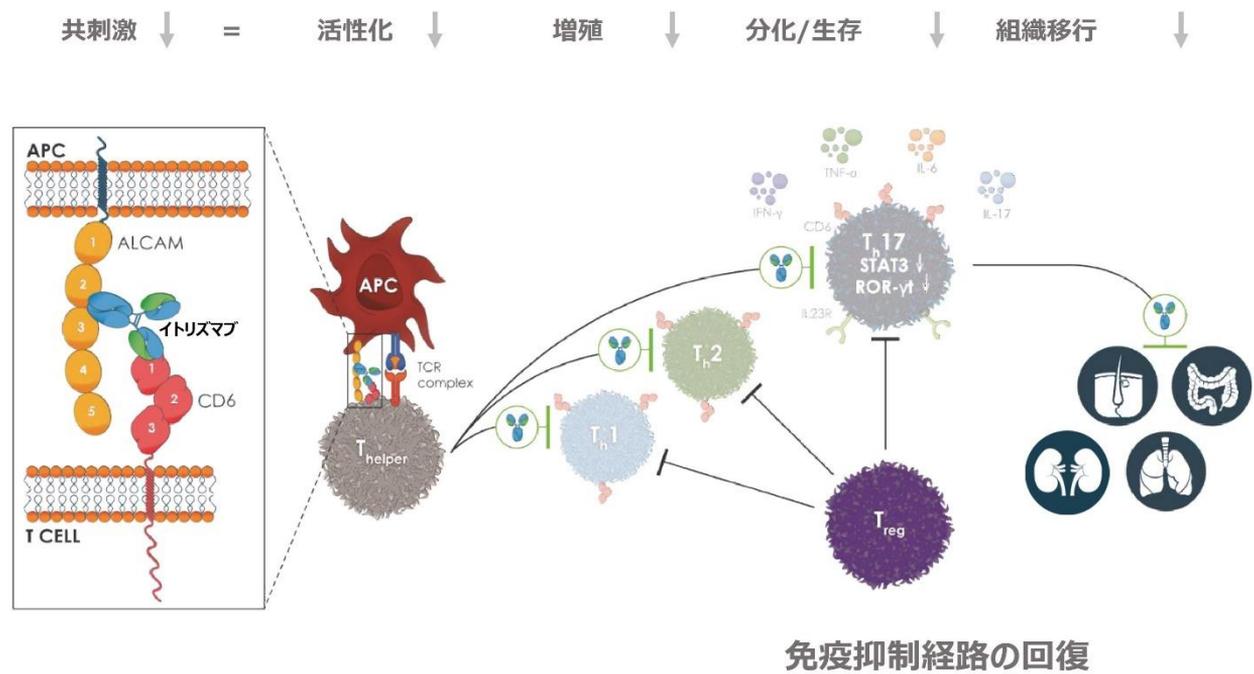


小野薬品工業株式会社 41/48

CD6 は T 細胞に発現しており、接着に関与しています。T 細胞はさまざまな細胞に引っ付いて活性化され、免疫反応を起こします。例えば T 細胞上にある CD6 と APC、抗原提示細胞に発現している ALCAM が結合することで細胞同士が接着します。

そして T 細胞が活性化して、増殖して、分化していく。活性化された T 細胞が様々な臓器で異常な免疫反応を起こすことで自己免疫疾患が発生します。

イトリズマブはT細胞活性化と組織移行を阻害



小野薬品工業株式会社 42/48

イトリズマブは、この CD6 と ALCAM の結合を阻害することで、T 細胞の異常活性化や増殖分化を抑制して、自己免疫疾患を制御します。

急性GvHD治療フロー（米国）



* 2021年12月Abatacept（製品名オレンシア）が米国にて急性GVHDの適応で承認取得

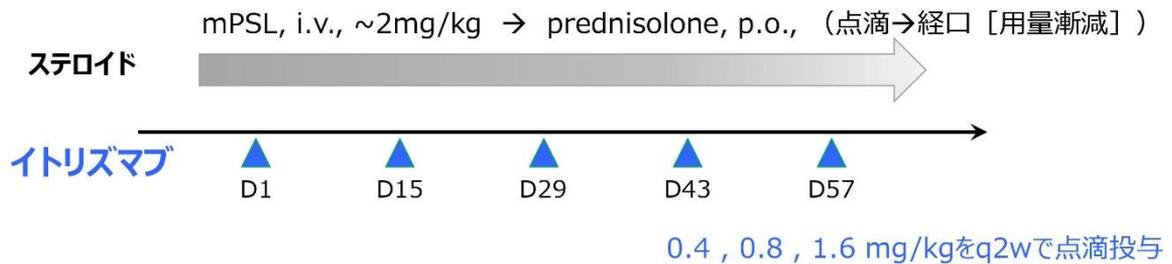
適応症の一つである GvHD について説明します。白血病などの血液がんの治療の一つに造血幹細胞移植があります。造血幹細胞移植の際に、移植したドナーの免疫細胞がレシピエントつまり、患者さんの細胞を攻撃することで GvHD は発症します。

移植患者の 5 割弱で GvHD が発症します。重症度にもよりますが、ある論文報告によると、例えばハイリスクに分類される Grade III～Grade IV の患者さんでは半年以内に 40%強がお亡くなりになります。また、スタンダードリスクに分類される Grade I～Grade II の患者さんにおいても、半年以内に 20%強の患者さんがお亡くなりになる非常に重篤な疾患です。治療には、ステロイドが用いられます。

まず、メチルプレドニゾロン、すなわちステロイド注射剤が、その後に経口のステロイドが投与されます。これにイトリズムブを上乗せすることで、上乗せ効果を期待しています。

P1b試験 - EQUATE study

急性GvHDの一次療法として、標準治療のステロイドにItolizumabを上乗せすることによる有効性・安全性を評価

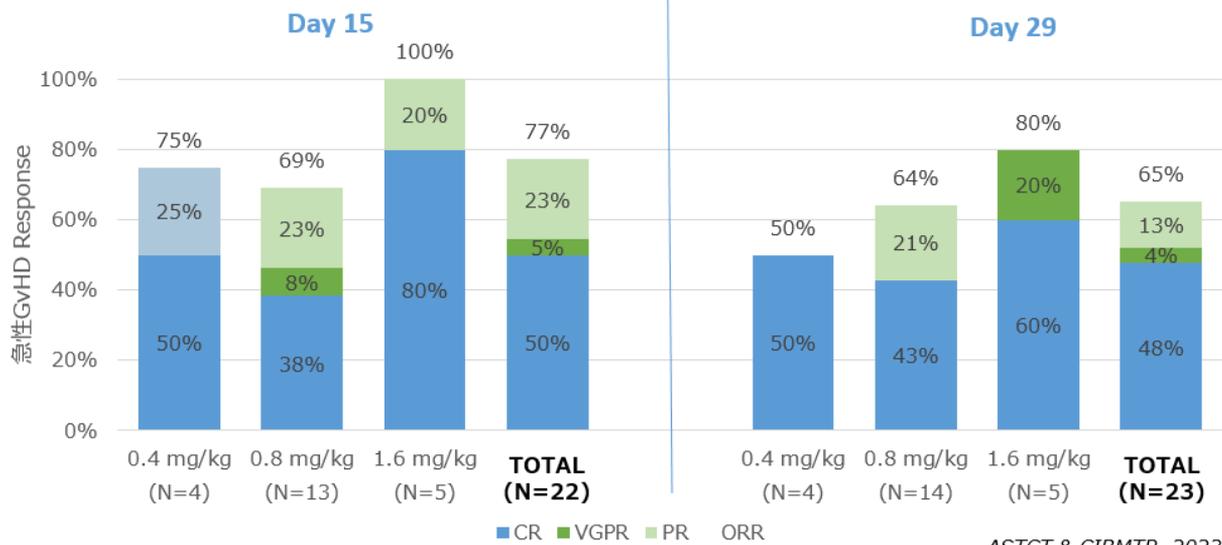


**D15およびD29における 皮膚・肝・消化管 の症状をスコア化し、
全ての臓器病変が消失するとCR (Complete Response) と判定する**

Phase1 では、ステロイドへの上乗せでイトリズマブを5回、2週間ごとに投薬しています。用量は0.4、0.8、1.6mg/kgの3用量で、全ての臓器病変が消失する Complete Response の割合を評価しています。

ステロイド+イトリズマブは高い奏効率を示した

ステロイド投与開始3日後以内にイトリズマブの投与を開始した集団での解析結果



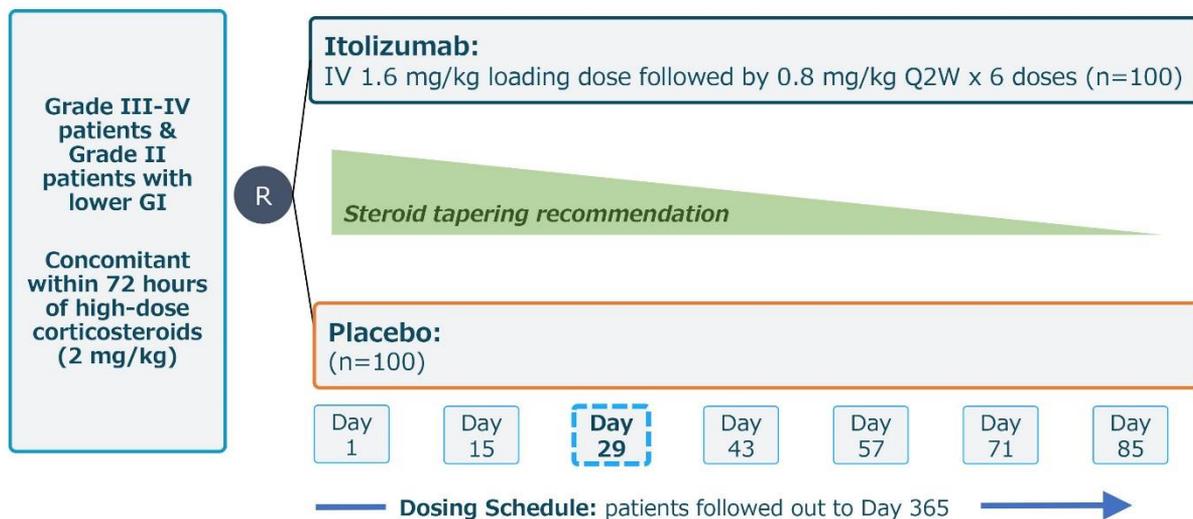
ASTCT & CIBMTR, 2023

CR, complete response
 ORR, overall response rate (PR+VGPR+CR)
 PR, partial response
 VGPR, very good partial response

[per Martin 2009 Consensus criteria]

こちらが結果です。右側の図を見てください。濃い青が Complete Response の割合です。高用量の 1.6mg/kg 群で 60%の Complete Response が得られています。一般的に、標準療法いわゆるステロイドのレスポンス率が 30%から 40%とも言われていますので、上乘せの効果を示唆されたと考えています。

急性GvHD対象P3試験 (EQUATOR study)



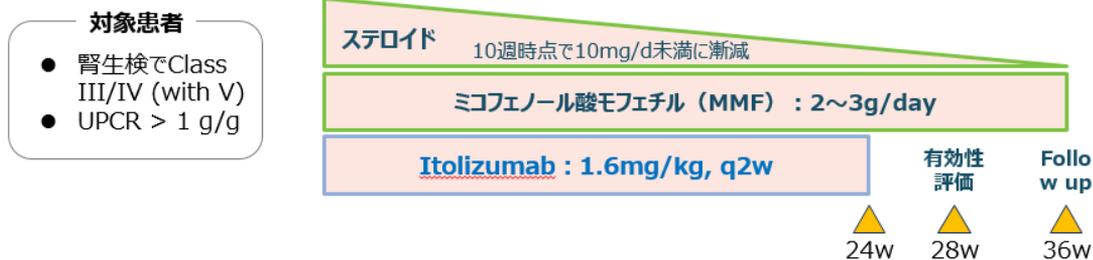
- 主要評価項目：Day29時点のCR率
- 副次評価項目：Day29時点のORR、Day29～99のCR率持続度合い
(合計100例のデータ集積時点でDSMCによる中間解析を予定)

現在、Phase 3 を実施しています。Phase 3 は、Grade III、IV、あるいは Grade II で下部消化管に病変を要する、いわゆるリスクの高い患者さんを対象に、イトリズマブの 100 例とプラセボの 100 例を比較します。主要評価項目は 29 日目の Complete Response 率です。

この中間解析の結果で、オプション権の行使を判断します。

ループス腎炎P1b試験 (EQUALISE study)

標準治療のステロイド+ミコフェノール酸モフェチルにイトリズマブを add-onすることによる有効性・安全性を評価



Complete Renal Response

- UPCR : ≤ 0.5 g/g を達成
(urine protein/creatinine ratio)
- eGFR : ベースライン値より20%以上低下しないこと
(estimated glomerular filtration rate)

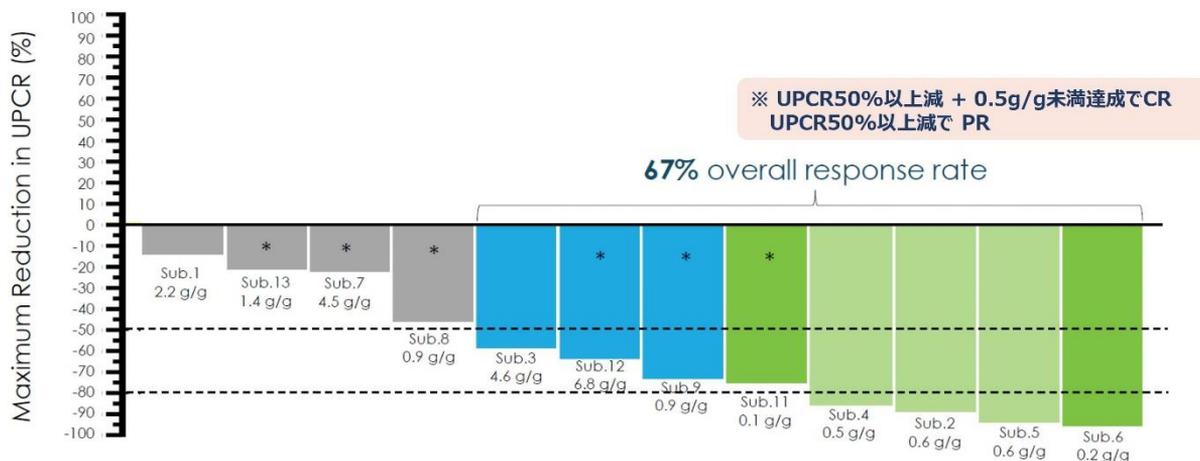
もう一つの適応症であるループス腎炎を対象とした開発について説明します。ループス腎炎では最近、少しずつ治療薬が承認されつつありますが、開発が難しい疾患です。

一般的にステロイドと免疫抑制剤であるセルセプト（ミコフェノール酸モフェチル）の併用が用いられており、これにイトリズマブを上乗せした Phase1 を実施しています。主要評価項目は Complete Renal Response です。

ループス腎炎 P1b試験

Change in UPCR and Best Clinical Response by Subject

Cut off : 2022/09/02



全例でUPCRの減少傾向あり

(尿タンパク/クレアチニン比)

N = 12 (subjects with > 1 dose and at least 1 post-baseline assessment)

* Subjects still actively dosing

Subject number with lowest UPCR achieved to date through study completion (week 36)

■ CR ≥ 50%UPCR減 + <0.5g/g
■ CR ≥ 50%UPCR減 + 0.5-0.7g/g

■ PR ≥ 50%UPCR減
■ No Response < 50%UPCR減 or 増

小野薬品工業株式会社

48/48

Phase 1 の途中結果を示します。12 例のデータですが、濃い緑が Complete Response です。まだ途中経過で、主要評価は 28 週目に行いますが、まだ半数以上が 28 週目に達していない状況で、全例で指標とする UPCR が下を向いており、前例で反応が得られているということと、既に一部で Complete Response が認められています。まだ immature な結果ですが、有効性を示唆する反応であると考えています。

先ほどの GvHD に加えて、ループス腎炎を対象としたこの試験のトプラインデータを評価して、オプションの判断を行う予定です。イトリズマブに関する紹介は以上です。

質疑応答

谷： それでは、ここから皆様からのご質問をお受けしたいと思います。

質問者 1： 今のイトリズムラブですが、GvHD とループス腎炎、LN の結果の出るタイミングはいつごろぐらいに想定しているのか、まず教えてください。

出光： 明確な時期については開示しておりませんが、そんなに時間はかからないと考えています。

質問者 1： 23 年のどこかで、それぞれ出てくるぐらいのイメージでよろしいでしょうか。

出光： 24 年までにはオプションを判断する時期がくるのではないのでしょうか。

質問者 1： 分かりました。このイトリズムラブ、この間のサードクォーターのときも、これが US の展開の 1 番目ですか、いや、ベレキシブルですよね、みたいな話があったと思います。この二つって、ビジネスを考えたときに重複はしなくて、それぞれ別なんだろうなと思うんですが、それはそういう理解でよろしいでしょうか。

出光： 重複というのは、時期のことですか、それともフランチャイズのことですか。

質問者 1： 販売の仕方とか、コマースプラットフォームという意味です。

出光： 両方とも血液内科が対象となる診療科に入っているので相乗効果はあると考えています。

質問者 1： なるほど、分かりました。ベレキシブルの発売に向けて、こういったプロジェクトをまだいくつか入れていく、外から獲得していくという、25、26 ぐらいをターゲットにという想定は、私たちは思っていてよろしいでしょうか。

出光： この領域に限らず、いつでも積極的にアセットの獲得は行っていこうと考えています。

質問者 1： 分かりました。ありがとうございます。

モダリティのチャートがどこかにあったと思うんですけど、いろいろなモダリティにいろいろとプロジェクトをやっていますよという。あのチャートを見ると、もちろんバイオロジクスはかなりやっつけいらっしゃる。ペプチドは 1 個しかなくて、プロジェクトの数という意味では。これはいろいろとやってみた上で、今のアライアンスの形で非常に満足しているということなのか、なかなか難しくても数が増やせない、プライオリティが下がっていると考えたほうがいいのか、どのように見ればよろしいでしょうか。

滝野：あくまであれは技術としてスタートしておりますというところで、まだそこがどういった領域に芽が出てきてという状況にはございませんので、ああいう形の表現にとどめているところです。

この先、一般的な技術ライセンスだけではなくて、ひょっとするともう少し創薬提携みたいな形で発展していくという可能性は十分考えられると思います。

ただ、今のところの意味合いというのは、まずは技術ライセンスとして創薬モダリティの一つとしては確保しておりますよというところでございます。

質問者 1：ここまでの進行具合は期待どおりなのか、期待よりむしろ早いのか遅いのかはどんな感じでしょうか。

滝野：半々です。思った以上に、すごくノウハウの必要な領域であるというのも事実です。ただその一方で、やはり環状ペプチドが持つポテンシャルは高いなと感じており、他社さんでも積極的にそこを説明されているところもおありだと思いますけれども、そんな感じでございます。

質問者 1：分かりました。ありがとうございます。

谷：他にご質問のある方。よろしく申し上げます。

質問者 2：冒頭、社長から化合物オリエントという考え方をちょっと変えたようなお話が出たと思います。私、小野薬品をカバーし始めたときに、初めて聞いた印象に残る言葉が化合物オリエントという言葉なんですけれども、結局この手法というのはワークしたんですか、それともしなかったんですか。ワークしたとしたらそこから何がでてきたのか、ちょっとその辺を教えていただきたいです。これが最初の質問です。

滝野：今までの歴史を振り返りますと、プロスタグランジン、PD-1、何だか分からないけれどもすごく面白いものを一生懸命追求していくというところに関しては、これはやはり化合物オリエントと表現して適切であったのかなと思います。

ただ、時代の変遷の中で、今すごくトランスレーショナル研究と言いますか、いろいろな生体機序が解明されていって、創薬アプローチ自体が進化していくのは自然なことであると思います。それは遺伝子編集であったりとか、インフォマティクスであったりとか、いろいろな技術や情報が活用できるようになってきており、今日のプレゼンテーションの中でも、いろいろなベンチャーがいろいろな独自技術を使ってバイオロジーを掘り下げていっているというところだと思います。

そういった疾患側の専門性とか知識、ノウハウの重要性が高まっており、そこにキャッチアップしていくという姿勢はもう欠かせない状況になってきています。われわれも元来、がん、免疫と共

に、中枢はなかなか薬がまだ出ておりませんが、これも長年研究してきているんですね。ですので、そういったところもしっかりとフランチャイズとして看板を上げて取り組んでいこうということで、こういう形の4つの重点疾患領域を掲げて取り組むようになってきております。4つ目はオールマイティーになっていますけれども。

そうした疾患側の専門性に明確にコミットしていくことによって、例えば中枢にコミットすることによるiPS細胞を利用した評価系確立など、必要なインフラ整備の加速に寄与しているのも事実ですし、バイオロジー側へのコミットメントが創薬において極めて重要な時代に入ってきていると考えております。説明になりましたでしょうか。

質問者2： それに関連してですけれども、御社の考え方として、創薬のプラットフォーム、逆に言うと技術のプラットフォームと言っていいと思うんですけど、そのベースがこのやり方、研究のやり方だとなかなか育たないと思うんですけれども、その点はいかがお考えですか。

滝野： 一般論としては、そういう議論が出てくるとは思います。ただし、やはり「外を使って内を強くしていく」ということを研究員自身が意識しながらやっていっているというところは、やはり特筆すべきだと思うんですね。

つまり、自分たちの手で自前でという内向き思考の結果、どんなものが仕上がるのかということだと、それは今の時代においては甚だ疑問ですし。やはりトライ・アンド・エラーでいろいろなものを取り込みながらやっていく。その中で、ものすごくフィットするのであれば、そこについては拡大していく、社内でも掘り下げていく。そういう取り組みの中から最終的には強みというのは結果論的に育ってくるものと考えております。

質問者2： 最後にイトリズマブですけれども、適応症はこれだけですか。これだけだとあまり注目してもどうかと思ったんですけれども、いかがですか。

出光： この2つの適応症だけでも面白いと思っておりますが、これ以外の適応症についても検討されています。まだデータがないので何とも言えませんが、他の疾患についても開発を実施あるいは準備している段階です。

質問者2： それは炎症系ですか。

出光： 自己免疫疾患です。

谷： 次の方、ご質問をお願いします。

質問者 1：今、イトリズマブの他にも適応という話で、これは確か Biocon がインドで、乾癬で認可を取って販売しているのではなかったですか。それを踏まえて、乾癬は正直あまり面白くないという感じでしょうか。

出光：おっしゃるように、インドの会社の Biocon が乾癬の適応で発売しています。安全性に非常に優れており、有効性もプラセボと比べて有意な結果が得られていますが、有効性の面で既存薬との比較という観点からの検討が必要で乾癬を対象にした開発についてはまだ決めていません。

質問者 1：乾癬以外で引き算していくと、僕の薄い発想力だと、もう UC/CD しか残ってなくて、それは最も競争が激しくて大変だよってなっちゃうんですけど、見方は間違えていますか。

出光：アンメットという意味ではご指摘通りですが、相手会社のこともあり、明言するのは差し控えさせていただきます。

質問者 1：今、議論に上がったもの以外も当然可能性はあるということですか。

出光：自己免疫疾患で T 細胞が関与していれば、T 細胞の接着を抑制することで制御できる可能性があると思います。

谷：次の方のご質問をお受けします。

質問者 3：まず、今、イトリズマブの質問がありましたので、その続きで。この薬剤の GvHD のポテンシャルを考えたいので、いくつかまず教えていただきたいです。

この GvHD のファーストラインという観点では、先ほどステロイドとおっしゃっていましたが、今、競合状況としてはステロイドだけ考えておけばよろしいですか。上乘せなので、基本的にはステロイドは競合にならないと思いますが、1 次治療で、新しい薬剤で競合となり得るものがあれば知りたいです。

あと、対象の患者さんの数は 4,500 名と出しているのですが、この中で Grade II から IV がターゲットになってくると思うのですが、大体何割くらいでしょうか。

あと、その開発プランで 23 年中にオプションを検討しますということですが、それで 23 年中に多分 Phase 3 も終わると思うんですが、そこから 26 年の上市は少し時間が空いているような気がします。この手のものと優先審査とかも付きそうな気がするので、もうちょっと早く上市してもおかしくないのかなと思ったのですが、その点をもうちょっと教えてください。

出光：GvHD 治療のファーストラインでは一番手になると考えています。

正確な結果の出る時期は非開示としており、24年までには結果が出るというのは中間の結果で、その中間の結果を基にオプション権行使の判断を行います。従って、その後、試験はもう少し続きます。

患者数ですが、アメリカで、4,500人の内でPhase 3で対象としている、Grade III、IV、Grade IIの下部消化管障害がある患者数は、大体ですが半分程度と見込んでいます。

質問者 3：二つ目、最後ですが、御社の今の基盤技術、モダリティの取り組みはよく分かったんですけど、このプロジェクトをマネージする御社の体制について教えていただけませんか。それぞれの会社に対して御社はどのように対応しているのでしょうか。例えば低分子のオンコロジーは、グループがあって、その人たちが対応しているのかとか、御社がどのようにこれをマネージしているのかというのを知りたいです。

あとは、これだけたくさんやっていると、うまくいくといくつか臨床入りをどんどんしていくと思います。そのときに、やはりPhase 1を実施する御社の体制などがやはり課題というか、そこがより強化していくべきポイントになってくるのかなと思います。臨床の最初のファースト・イン・ヒューマンの試験の体制、その部分の御社の今の状況を教えていただけませんか。

滝野：前半は私から回答させていただきます。

案件ごと、パートナーごとによって、創薬段階での組み方は様々です。ただ、例えばメディシナルケミストリー、化合物合成の部分というのがコラボレーションのメインであるケースならば、そこは担当部門同士が直接一緒にやっていく。しかし、そこも案件によっては向こうが全てやっていく、あるいはこちらと半々でやっていく等、いろいろなケースがあります。ですので、今、メディシナルケミストリーを例に申し上げましたが、全ての案件がそれぞれの現場のところとタイアップしながらやっていっているということです。

質問者 3：これは十分現場で対応できているんですか。かなりの数、今は提携していると思うんですけど。

滝野：そうですね。はい、できていっていると思いますし、今後もしていくつもりです。

質問者 3：分かりました。

出光：Phase 1の実施体制に関しては現在、日本で問題なく実施できる体制にあることに加えて、欧州でもこれまでに数多くのPhase 1を実施した経験があり、問題なく実施できます。

加えて最近、米国でも Phase 1 を実施しており、どの極においても問題なく Phase 1 を速やかに実施できる体制を敷いています。次の相のことも考えて、早く確実に実施できる極で Phase 1 を実施するための体制をほぼ構築できており、さらに強化していく段階です。

質問者 3：よく分かりました。ありがとうございます。以上です。

谷：次の方、ご質問をお願いします。

質問者 4：イトリズマブの、先ほどと少し重なってしまうんですけど、確認をさせてください。Phase 3 の EQUATOR 試験、Primary Completion が Clinical Trials だと 2023 年の 12 月となっておりますけれども、これは中間解析のことなののでしょうか。あと、ファーストドラッグ、オーファンドラッグの指定も受けておられると思うので、中間解析の結果次第で申請は可能なのか、それとも中間は無益性の判断ということなののでしょうか、教えてください。

出光：詳細は機密事項なので、申し訳ありませんが開示できません。われわれが判断に用いる中間解析は 100 例分の結果です。その後、残りの 100 例分を実施して最終結果を得た上で承認申請することになります。

質問者 4：分かりました。ちなみに今の組み入れ状況がどの程度かということについては、情報はありますか。

出光：まだ始めたばかりですので、何とも言えない状況です。

質問者 4：分かりました。Equillium 社のスライドとかを拝見すると、オプション権の行使の時期として三つぐらい提示してありましたけれども、ループス腎炎のトップラインと、この EQUATOR 試験の中間解析というところ、それぞれの適応症でのディシジョンということになるのですか。

出光：両方併せて判断する予定にしています。

質問者 4：分かりました。ありがとうございました。

谷：時間は過ぎておりますけども、ご質問があればお受けしたいと思います。

質問者 5：まず、御社が今手掛けていらっしゃるいろいろなモダリティとかをご紹介いただきましたけれども、がんの領域においていうと、こうやって拝見していると、勝手な私見ですが、がんが一番エキサイティングだと思っているのは、やはり Undruggable Target と Cold to Hot、要するに PD-1 が効かないやつをもっと効かせるようにしたい、この二つは、やはりわれわれ市場関係者としてはすごいエキサイティングだなど。今のこのモダリティのリストを見ていますと、Undruggable って、多分この Captor Therapeutics 社のところはそうだと思うんですが、やはりこ

れってそもそもくっ付きにくいものにくっ付けて、さらにそれを分解誘導という、それなりにハードルが高いというのを考えて、あと、アメリカのパイプラインを全部見ている、結局皆さんADCというより、バイスペシフィックに行っている。多分この多重特異性抗体というところが、やはり一番のメインではないのかなと思います。

そうすると、やはり今あるCD3とかがかなり埋め尽くされちゃった。だから違うものをやらなければいけないのではないのかなと漠然に思っているんですけど、そのお考えは、私の考えが間違っているところがあれば何か感想をいただければと。

あと、ONO-4578は私個人的に一番Cold to Hotの、日本企業がやっている中での一つの期待株だったんですが、何も書いてなかったんで、そこはどうなってしまったのかなというのが。一番臨床試験も多いですね。まずそれをご解説いただけますでしょうか。

滝野：オンコロジーの創薬標的というか、創薬トレンドについてのお考えに対して、どう思うかというのは大変僭越ですし、決して申し上げられるようなことではないです。

ただ、必ずしもCold to Hot、あるいはハードターゲットの類だけが有望なオンコロジーの創薬標的とは限らないのかなとは思っています。

ハードターゲットが増えてきているというのは事実ですが、最近はノンコーディングなど、創薬標的の幅はむしろ今後どんどん広がっていくのではないかとポジティブに考えている部分もあります。決して創薬の将来性について悲観的ではないということだけはお伝えしておきたいです。

とは言いながら、一つひとつがやはり難しさと複雑さを増しているのは事実だと思います。ですので、モダリティを一つに決め打ちすることのリスクもあり、先ほどの別の質問のご指摘の部分に通じるんですが、ここはもろ刃の剣だと思います。ですので、間口は広く、適時適切にアジリティをもって創薬モダリティを使っていく、そして有用性の高いものを使いこなしていけるようになれば、それはそれで一つの大きいアドバンテージになるのではないかと捉えております。ちょっと余談になりました。

ONO-4578に関しては、後で出光からもコメントをしてもらいますが、今回はたまたまオープンイノベーション関連から創薬の取り組みや方向性の話をさせていただこうと、プレスリリースから集めてきておりますので、今回はONO-4578関連については省かせていただいているというところでご容赦いただけたらと思います。

出光：ONO-4578に期待いただきまして、ありがとうございます。様々ながん腫を対象に、PoC試験をやっている最中です。結果が出るのはもう少しお待ちください。

IOによる耐性を、EP4拮抗で解除する仮説を立てています。もう少しお待ちいただければと思います。

質問者 5：これも23～24年には何かが見られるという理解でいいですか。

出光：結果の出る時期については明確になりましたら、申し上げます。

質問者 5：分かりました。最後にイトリズマブですが、これはまずGvHDを見ると、多分最近承認されているのだと、ルキシリチニブ、JAK2とかが多分acuteでは対象になるのかなと。確かにおっしゃるとおり、あっちでは多分Complete Responseって多分30%ぐらいだったということで、このデータを見るとそうなんですけど、ただやはり御社のこのN数が少ないものでして、これだけではなかなか。あと、ドーズレスポンスもあまりクリアではないので、やはりちょっと急性GvHDというのは少しリスクがあるのかなと。

あと、こちらのループス腎炎ですね、これは当然ベリムマブが先行していますので、それと比べると確かにこれは、効果はかなり高いですね。あちらは確かパーシャルレスポンス、Complete Responseの少し定義が違ったと思うんですけども、4割ぐらいかな、パーシャルレスポンスで。御社は多分、彼らのでやると70%ぐらいになるのかなと思います。

ただ、よく分からないのは、ベースラインを同じにしなければUPCR3.3ぐらいだったと思うんですけど、ベリムマブの試験、同じようなベースラインと理解していいでしょうか。

出光：まず、GvHDですけれども、JAK阻害剤は、今2次治療では承認されていますが、1次で承認されていません。N数が少ないという点に関しては、その通りです。そこでまず、オプション権を確保して、結果を待つということです。ループス腎炎については、UPCRのベースラインデータは手元にありませんのでお答えできません。

谷：本日は大変ありがとうございました。これにて終了させていただきたいと思います。