

# R&D説明会

2023年2月24日

# 注意事項

この資料に記載されている業績見通し等の将来に関する記述は、当社が現在入手している情報及び合理的であると判断する一定の前提に基づいており、実際の業績等は様々な要因により、大きく異なる可能性があります。

以下に、事業展開上のリスク要因となる可能性があると考えられる主な事項を挙げますが、これらに限定されるものではありません。

- ( i ) 新製品開発の失敗
- ( ii ) 医療保険制度の改革による事業環境の変化
- ( iii ) 競合品や後発品の影響により、期待した成果を得られない可能性
- ( iv ) 第三者による知的財産の侵害等
- ( v ) 自然災害や火災などで、生産の停滞・遅延発生による製品供給の滞り
- ( vi ) 市販後の医薬品における新たな副作用の発現
- ( vii ) 為替レートの変動や金利動向

また、この資料には医薬品(開発中のものを含む)に関する情報が含まれていますが、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

# 内容

○「小野薬品の研究開発戦略」

代表取締役社長 相良 暁

○「創薬の基本戦略および最近の創薬提携について」

取締役 専務執行役員 研究本部長 滝野 十一

○「イトリズマブ（抗CD6抗体）について」

取締役 常務執行役員 開発本部長 出光 清昭

○質疑応答

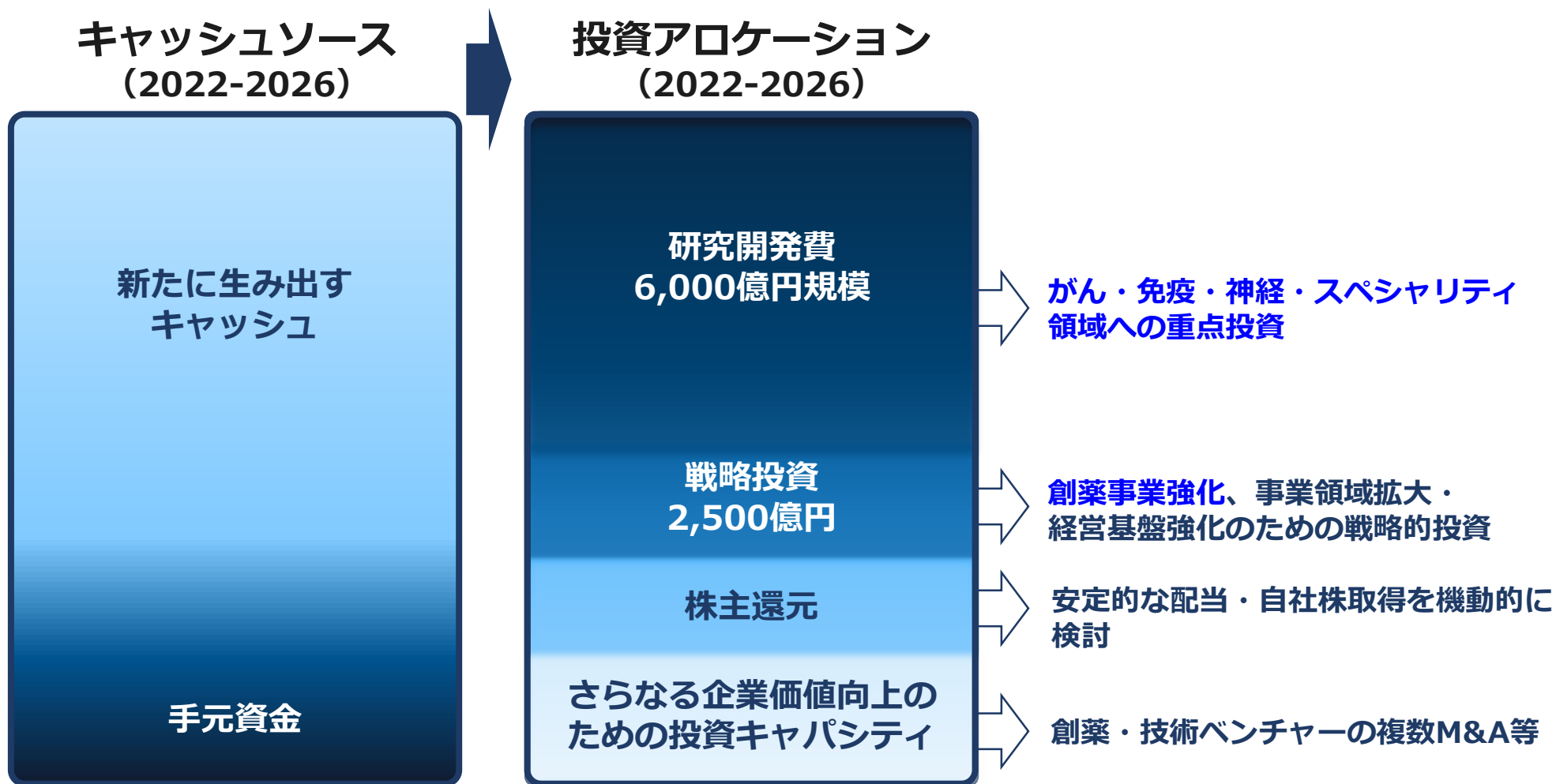
# 小野薬品の研究開発戦略

代表取締役社長

**相良 暁**

# 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



# グローバルでのパイプライン拡充

## グローバル展開（中長期）

### Oncology

ベレキシブル (BTK阻害/中枢神経系原発悪性リンパ腫)

ONO-4578 (EP4拮抗/固形がん・胃がん等)

ONO-7475 (Axl/Mer阻害/EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌)

ONO-4685 (PD-1×CD3二重特異性抗体/T細胞リンパ腫)

ONO-7018 (MALT1阻害/リンパ球系血液腫瘍)

### Neurology

ONO-2808 (S1P5受容体作動/神経変性疾患)

ONO-2910 (シュワン細胞分化促進/糖尿病性多発神経障害)

ONO-2020 (エピジェネティクス制御作用/神経変性疾患)

ONO-1110 (内因性カンナビノイド制御/疼痛)

### Immunology

ONO-4685 (PD-1×CD3二重特異性抗体/自己免疫疾患)

### Specialty

ONO-7684 (FXIa阻害/血栓症)

研究本部からの新規開発品

Itolizumab

グローバル導入品

# 創薬の基本戦略および最近の創薬提携

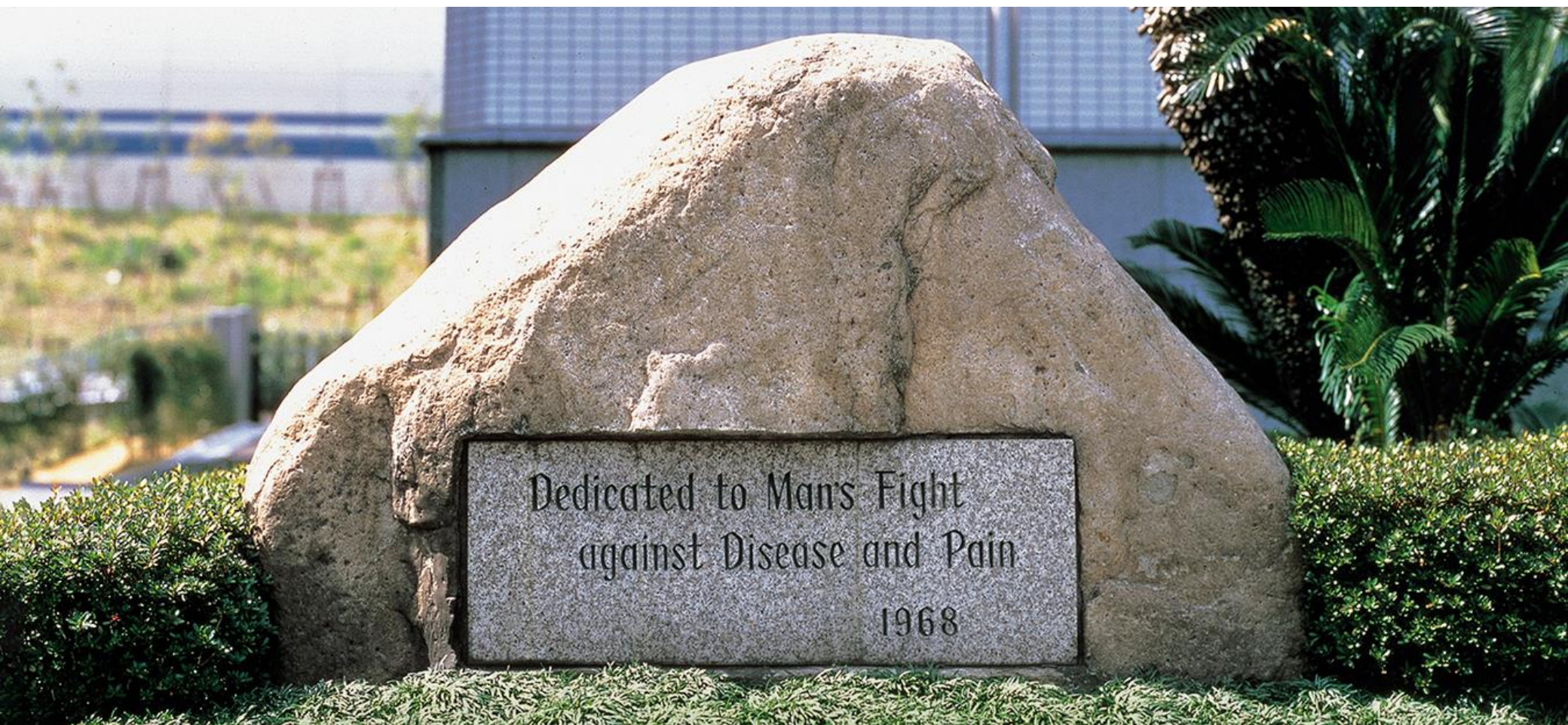
研究本部長

滝野 十一



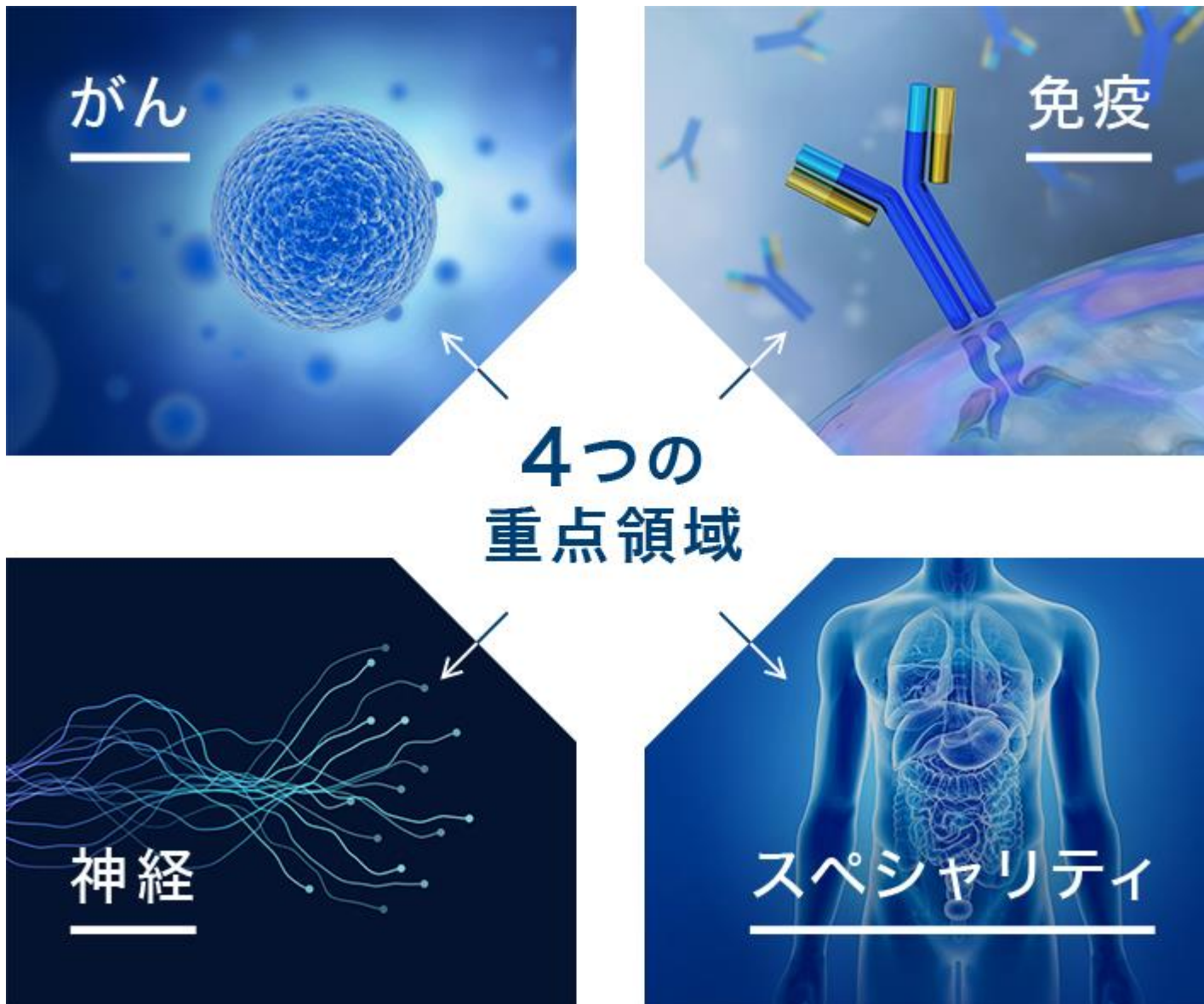
# 企業理念

”病気と苦痛に対する人間の闘いのために”





# 研究開発の重点領域



# 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

## オープンイノベーション

独自の創薬シーズの獲得

最先端の創薬モダリティの利用

魅力的な新薬候補化合物の導入



## テクノロジー

インフォマティクス  
オミクス解析や計算化学など

ヒト疾患モデル作製  
ヒトiPS細胞やゲノム編集など

化合物創製  
低分子医薬や抗体医薬など

独創的で  
革新的な  
新薬を創製

## 重点領域

がん

免疫

神経

スペシャリティ

デジタル活用による新たな価値創造

# 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

## オープンイノベーション

独自の創薬シーズの獲得

最先端の創薬モダリティの利用

魅力的な新薬候補化合物の導入

×

## テクノロジー

インフォマティクス  
オミクス解析や計算化学など

ヒト疾患モデル作製  
ヒトiPS細胞やゲノム編集など

化合物創製  
低分子医薬や抗体医薬など

独創的で  
革新的な  
新薬を創製

## 重点領域

がん

免疫

神経

スペシャリティ

デジタル活用による新たな価値創造

「オープンイノベーション」 × 「テクノロジー」

# 最近の提携活動(2021年～)

## 2021年

月	提携先
2月	 
3月	
3月	 <small>UNIVERSITY OF CALIFORNIA DRUG DISCOVERY CONSORTIUM</small>
8月	
8月	
12月	Vanderbilt大学

## 2022年

月	提携先
1月	
3月	 <small>Artificial Intelligence for new drug design</small>
4月	 <small>Université de Montréal</small>
6月	
8月	
11月	
11月	
12月	 <small>improving health   for everyone</small>

## 2023年

月	提携先	概要	領域
1月		抗GPCR抗体	自己免疫疾患等
1月		DNA損傷応答 (DDR)	がん
2月		改変サイトカイン	自己免疫疾患等
		CAR-T/CAR-NK	がん
		大規模トランスクリプトーム解析	非開示
		抗体/がん免疫	がん
		低分子TPD (蛋白分解誘導剤)	神経変性疾患
		標的探索	中枢疾患

イオンチャネル

神経疾患

# 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  2023 

 2022

2022 

免疫ロジー



ニューロロジー

2022 

expanded in 2021

Vanderbilt大学

 2022



2022 

バイオへの  
取り組み

スペシャリティ

2022  

 2023

 2023

他

2021  2021  2021  2022 

 2021 2022  

2021 

2021  

# 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

## オープンイノベーション

独自の創薬シーズの獲得

最先端の創薬モダリティの利用

魅力的な新薬候補化合物の導入

## テクノロジー

インフォマティクス  
オミクス解析や計算化学など

ヒト疾患モデル作製  
ヒトiPS細胞やゲノム編集など

化合物創製  
低分子医薬や抗体医薬など



独創的で  
革新的な  
新薬を創製

## 重点領域

がん

免疫

神経

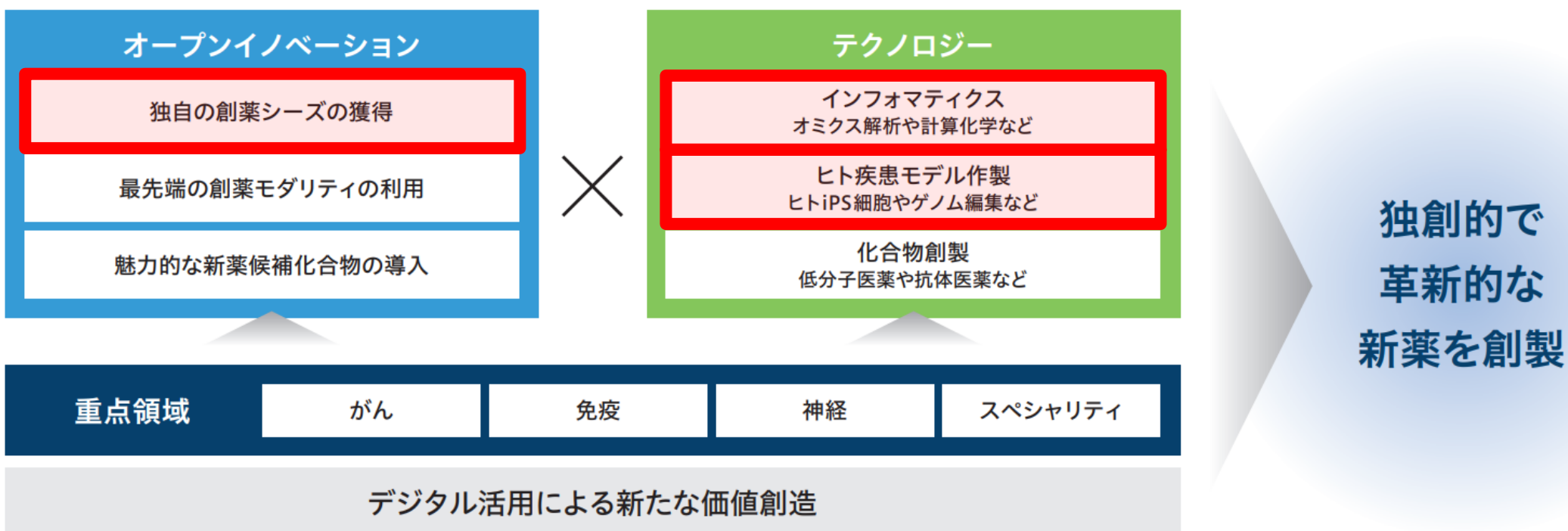
スペシャリティ

デジタル活用による新たな価値創造



# 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**

# 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



2021年～

ボストン



ONO Golden Ticket 2022 Winner



Weatherwax Biotechnologies

最新情報へのアクセスと将来の提携  
候補先を探索する

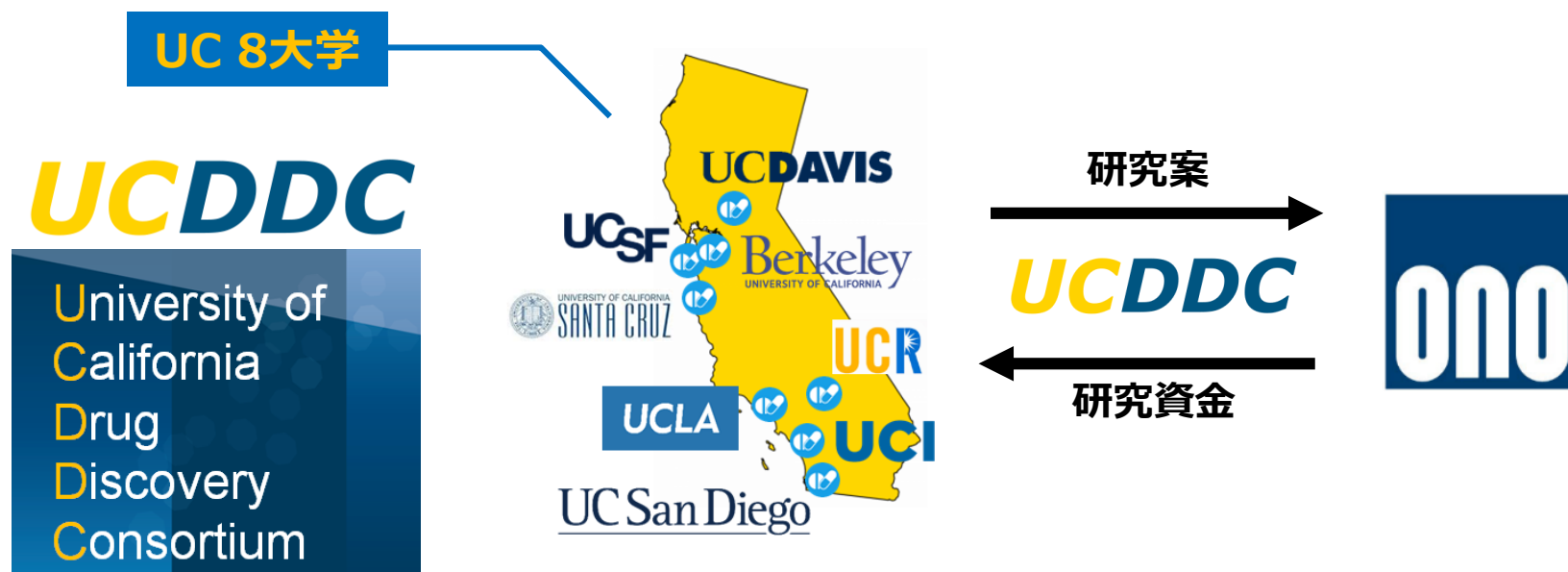
<https://mbcbiolabs.com/ono-golden-ticket/ono-golden-ticket-2022-winner/>

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

# 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)

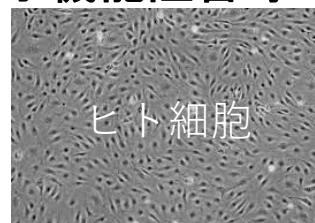
- ▶ 未発掘な研究者へのアクセス
- ▶ 未検証・未公表アイデアに基づく提携機会の探索
- ▶ アカデミアの創薬シーズの企業への橋渡し



# 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



ヒト細胞



マッピング  
データベース化



新規ターゲット分子・  
メカニズムの解明

大規模トランスクリプトーム解析

人工知能(AI)  
大規模情報科学計算



**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

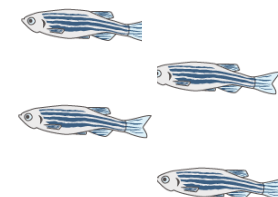
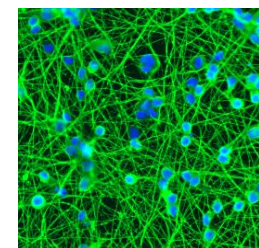
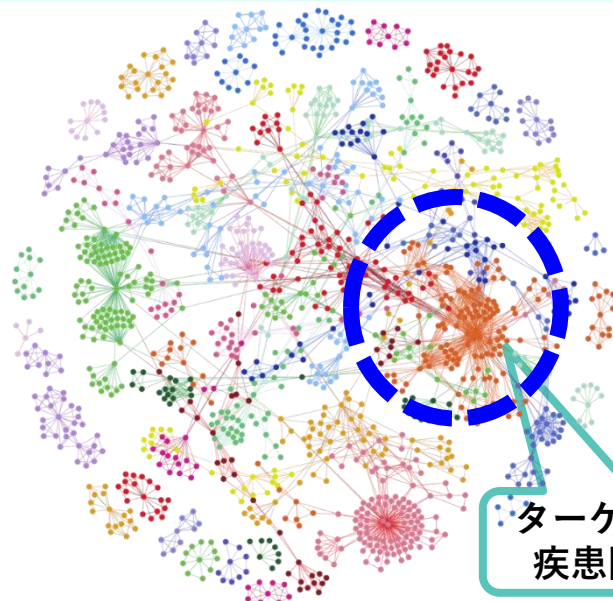
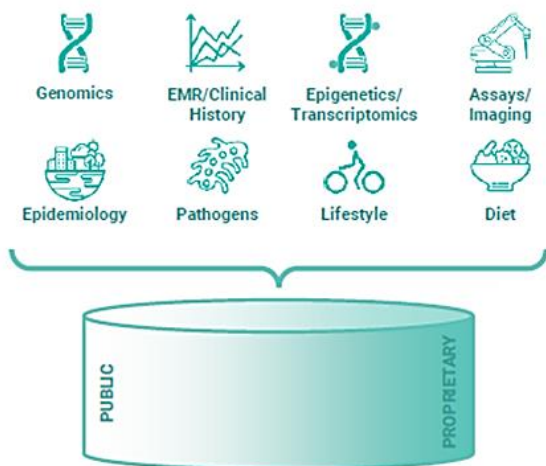
# 英国PrecisionLife社と中枢神経領域で新規標的の同定に関する共同研究 (2022.12.14)



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



ターゲット患者の疾患関連遺伝子

患者データセット

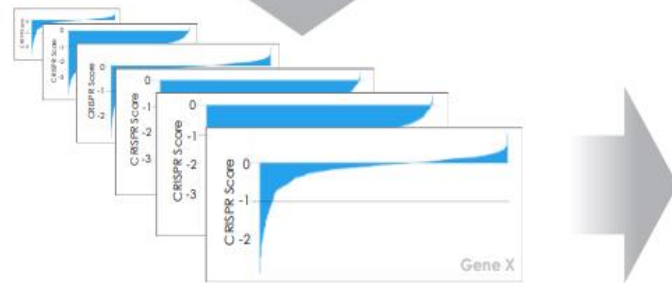
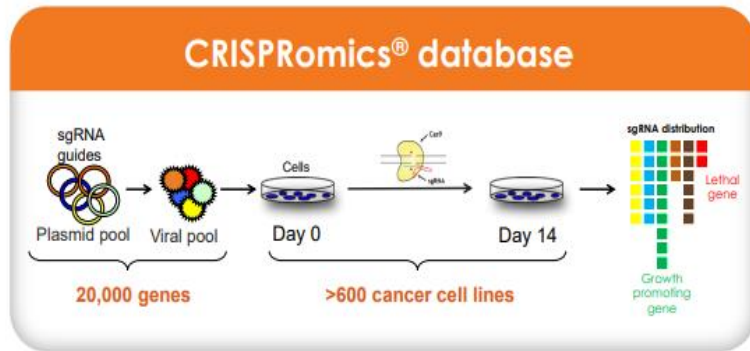
独自の複合解析プラットフォーム技術

検証試験

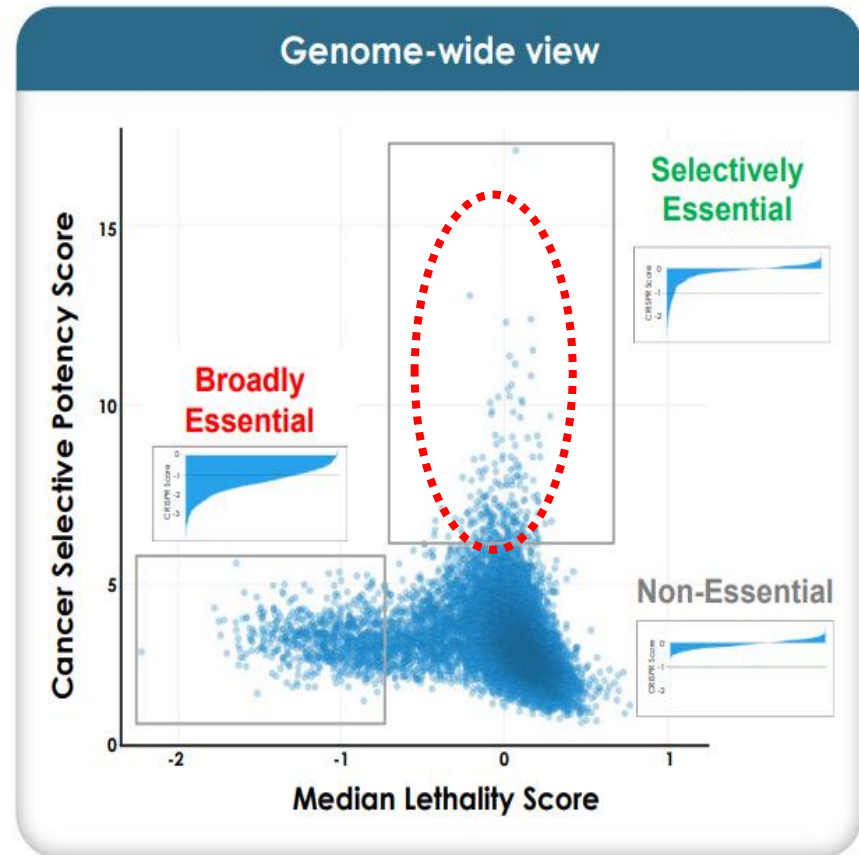
特定の治療抵抗性患者のデータを、独自の複合解析プラットフォームで解析し、新規治療標的および患者層別化バイオマーカーを同定する



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



Genome-wide cell line dependency profiles

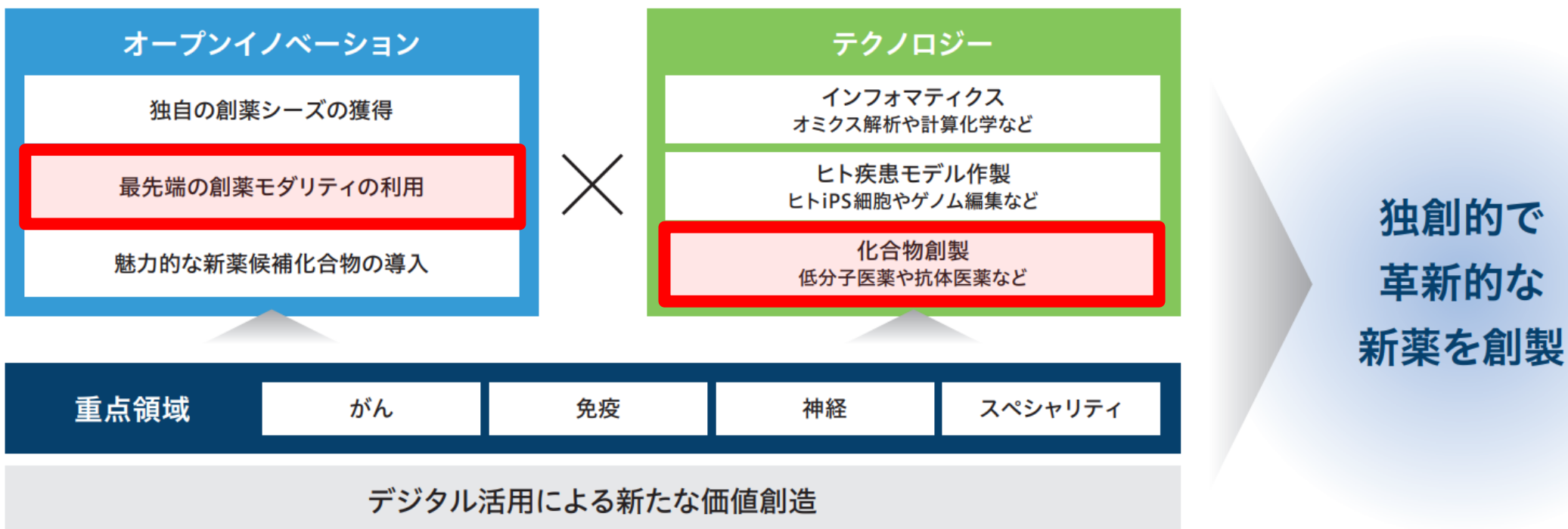


独自の創薬標的探索技術(CRISPRomics®プラットフォーム技術)で  
特定したDNA損傷応答に関連する複数の早期創薬プログラムを取得



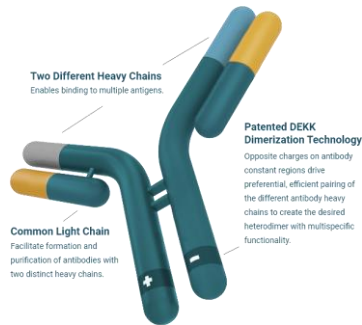
# 創薬方針

「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**

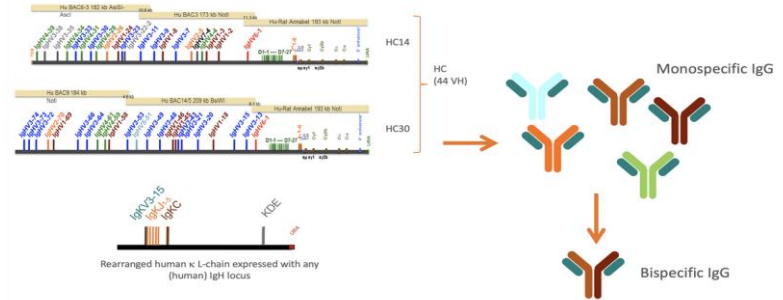
# 多重特異性抗体創薬提携



Biclomics® technology platform

**Merus**

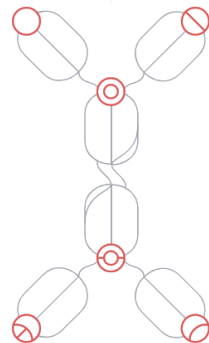
オランダ  
2014~



OmniRat®, OmniMouse® and OmniFlic®

**Ligand**

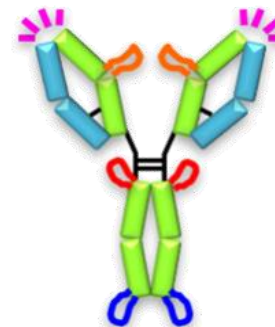
米国  
2016~



Highly flexible multispecific format, MATCH

**NUMAB**  
Drug Innovators

スイス  
2017~



LassoGraft Technology®

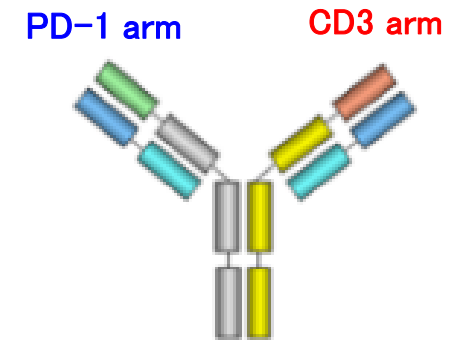
**MiraBiologics**

日本  
2021~

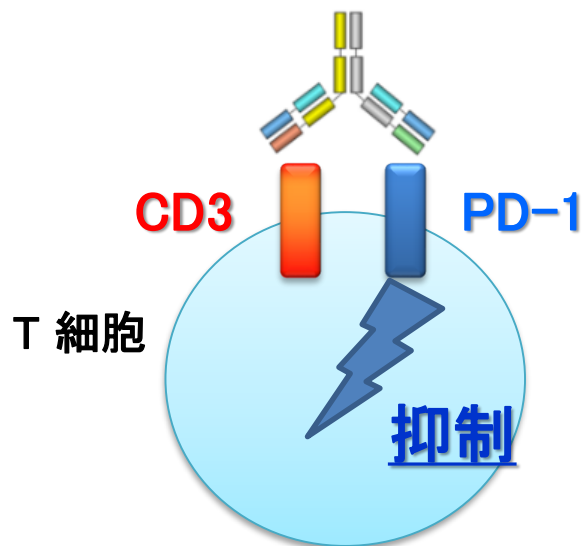
# ONO-4685: PD-1 × CD3二重特異性抗体

- Biclomics®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

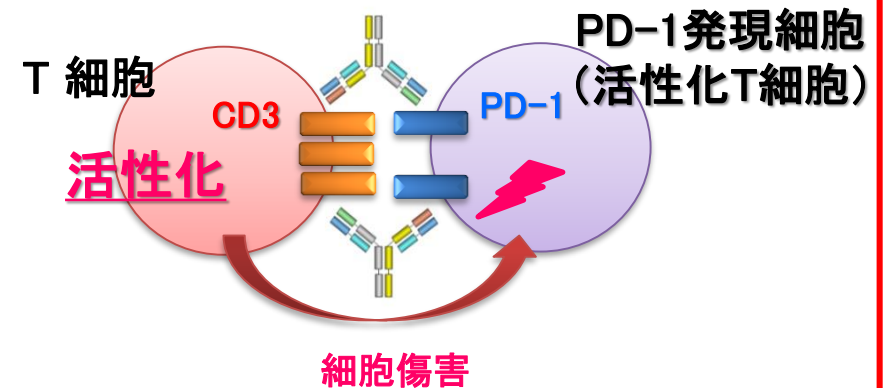
T細胞リンパ腫(米国、Phase 1)  
自己免疫疾患(日・欧州、Phase 1)



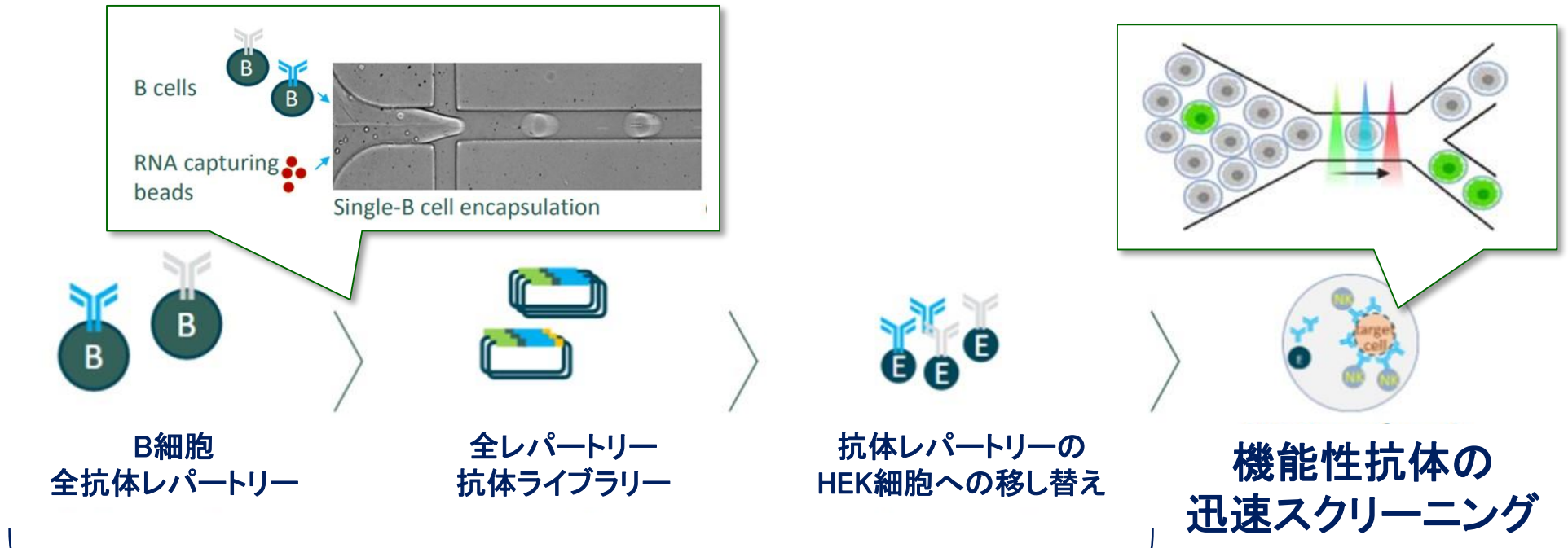
## 活性化T細胞の抑制作用



## 活性化T細胞の傷害作用



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



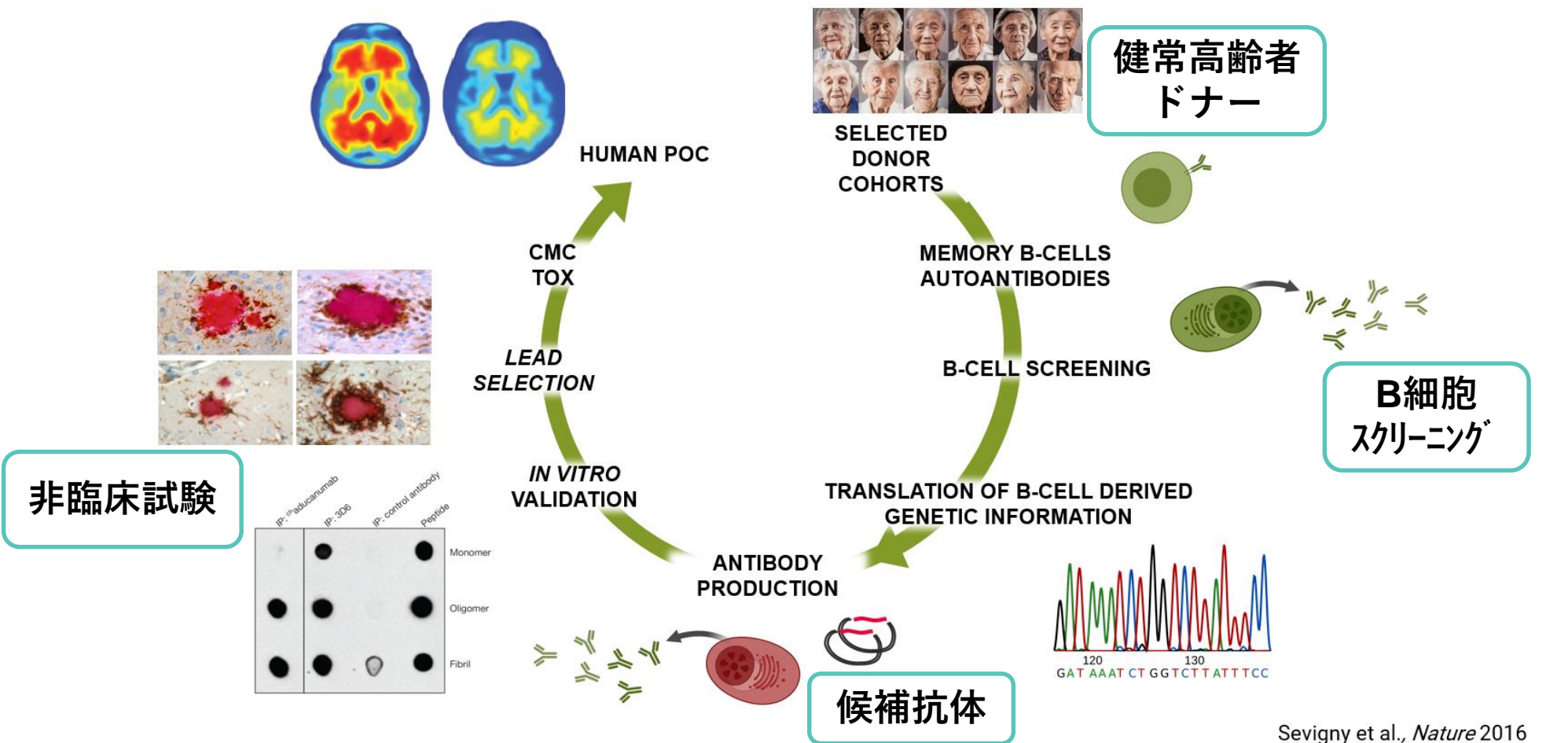
標的抗原に対する抗体ライブラリーの最大化

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<sup>®</sup>)  
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

# 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)

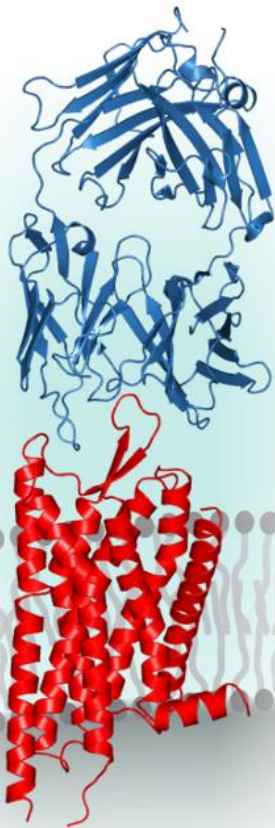
neurimmune



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

# 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

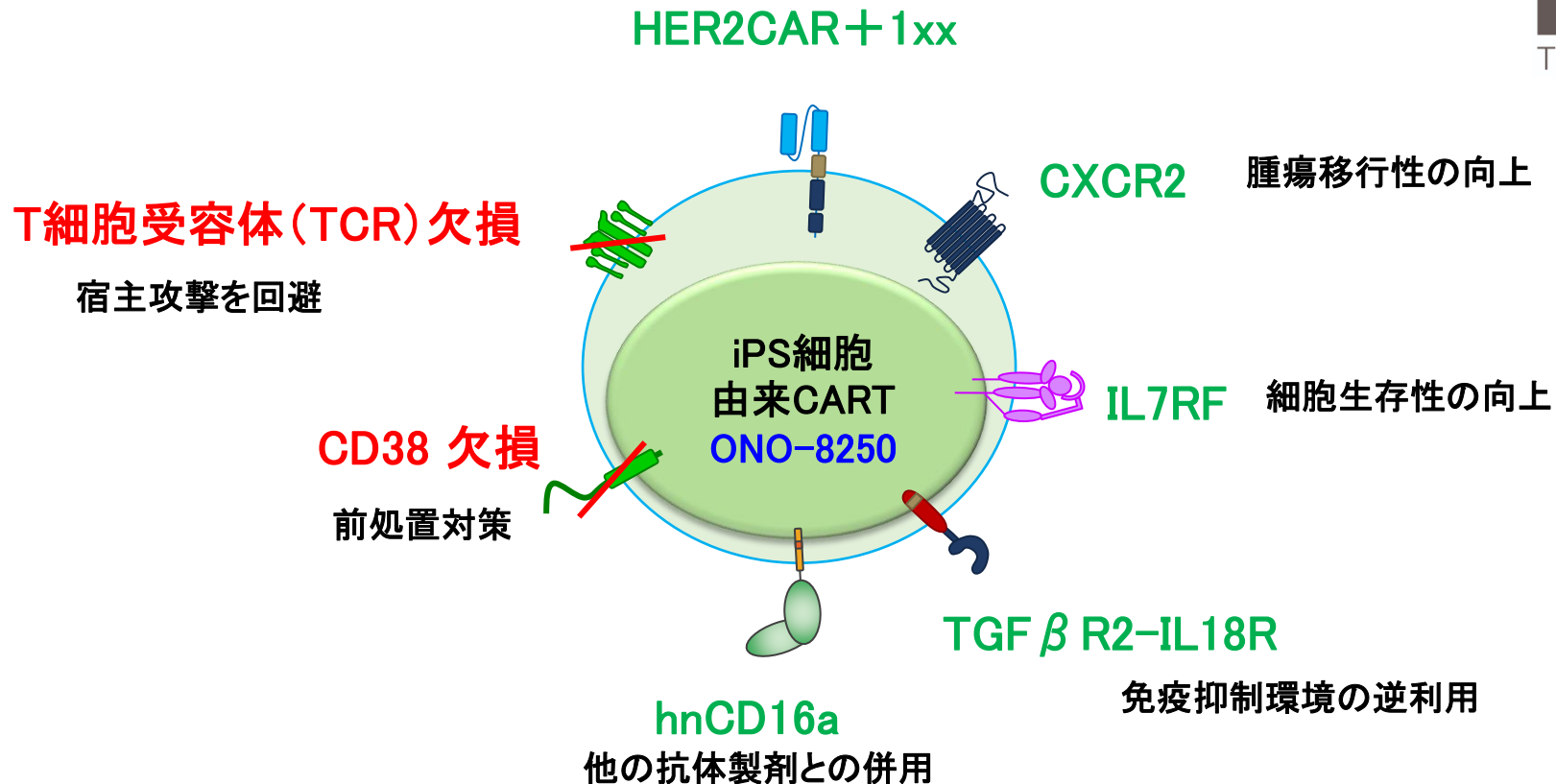


# Fate Therapeutics社とiPS由来他家CAR-Tの創薬提携

(2018.09.18)

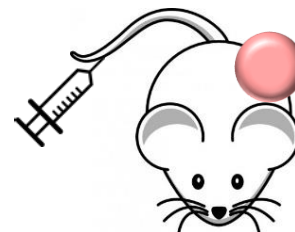
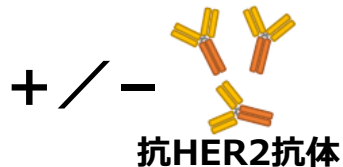
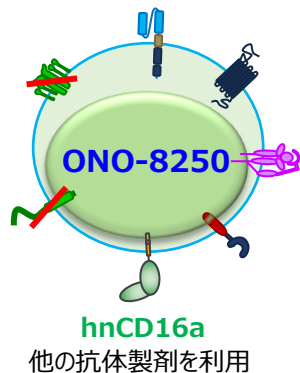
## 固形がんへのiPS由来HER2CAR-Tのオプション権行使

(2022.11.07)

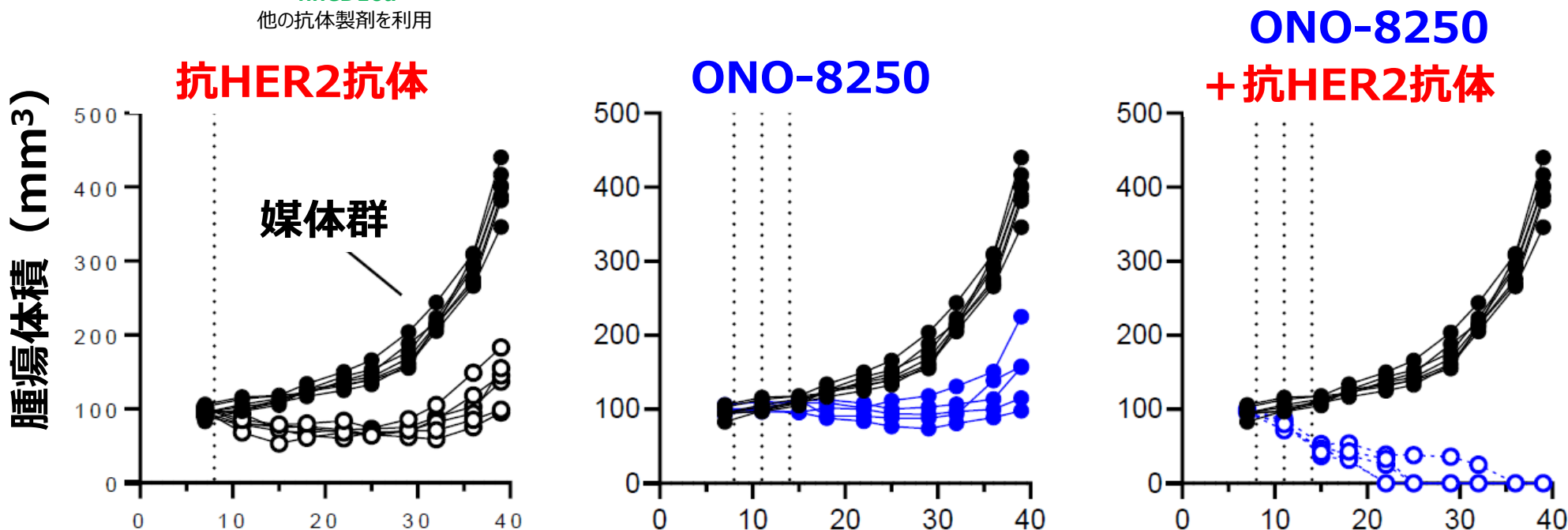


7つの遺伝子編集で武装化したiPS由来”Off the Shelf”HER-2 CAR-T

# ONO-8250: HER2陽性担がんモデルでの抗腫瘍効果



HER2+がん



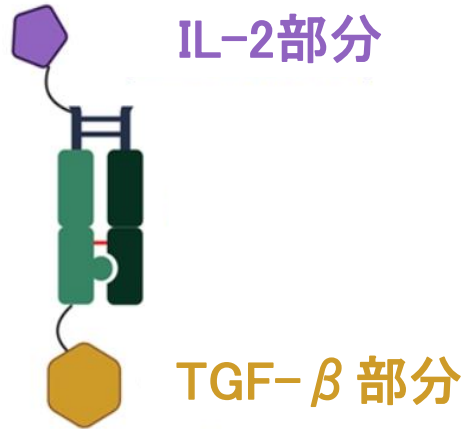
HER2陽性がん担がんモデルで抗腫瘍効果を示し、  
さらに抗HER2抗体との併用で、hnCD16を介した抗腫瘍効果を増強

# 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)

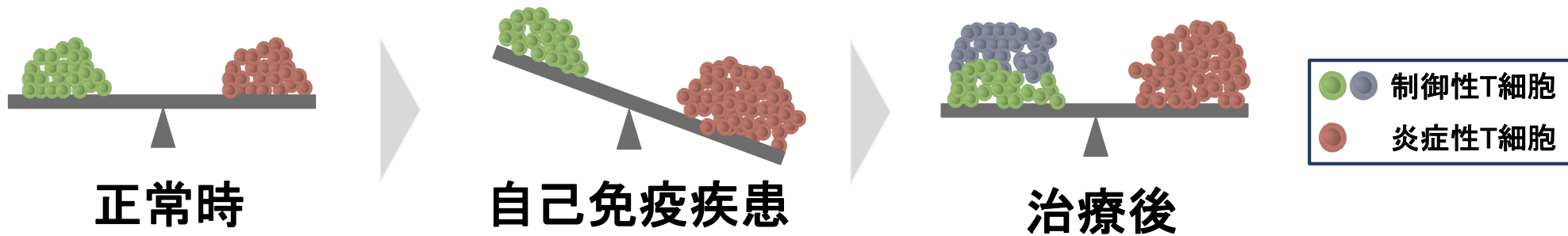


CUE-401

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



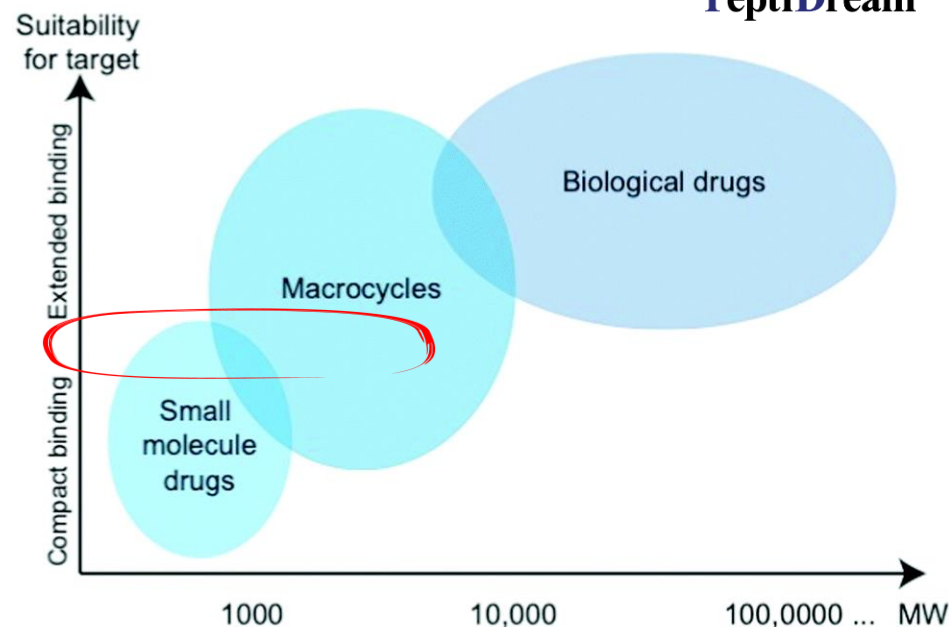
多様なレパトアを保持するTregを効率的に誘導することで、**免疫細胞のバランスを改善し、自己免疫疾患に対する優れた有効性が期待される**

# 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)



## 特殊環状ペプチド創薬の特徴

	低分子	特殊環状ペプチド (中分子)	抗体 (高分子)
分子量	500以下	500~2000	約15万
特異性	低い	高い	高い
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



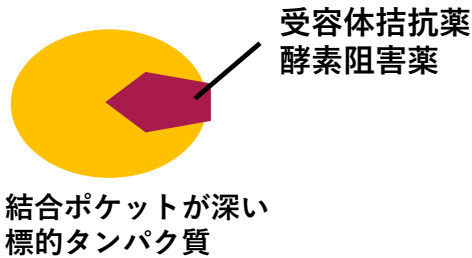
RSC Chem. Biol., 2022, 3, 7-17

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

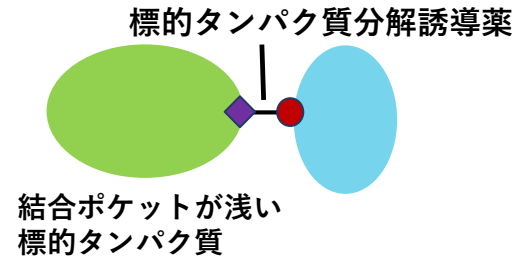
# ポーランドCaptor Therapeutics社と神経変性疾患のタンパク分解誘導剤の創薬提携 (2022.11.14)



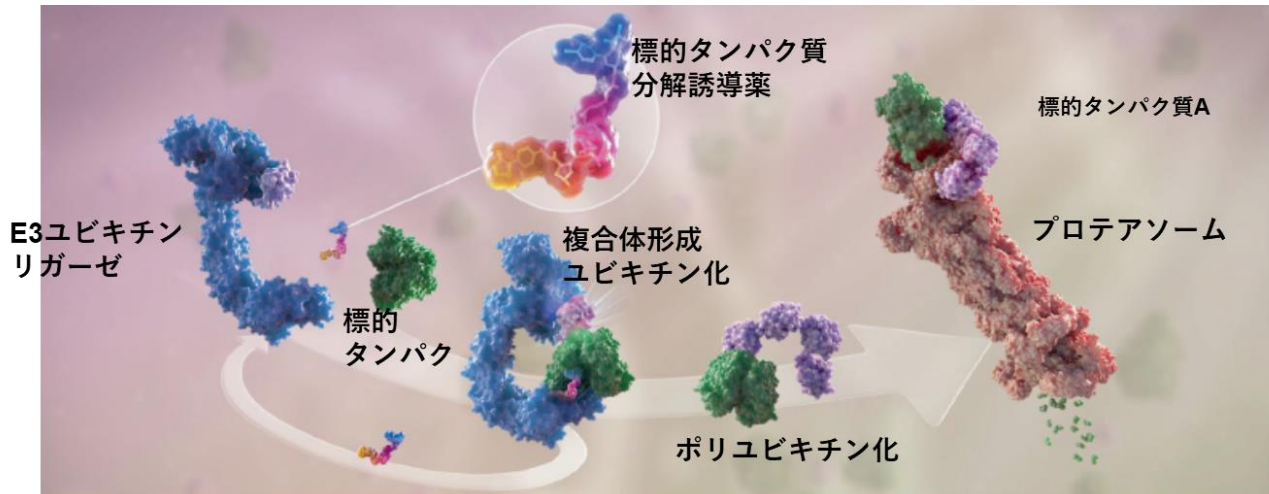
ドラッグアブルなタンパク質  
⇒ 機能抑制



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

# 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

## オープンイノベーション

独自の創薬シーズの獲得

最先端の創薬モダリティの利用

魅力的な新薬候補化合物の導入

## テクノロジー

インフォマティクス  
オミクス解析や計算化学など

ヒト疾患モデル作製  
ヒトiPS細胞やゲノム編集など

化合物創製  
低分子医薬や抗体医薬など



独創的で  
革新的な  
新薬を創製

## 重点領域

がん

免疫

神経

スペシャリティ

デジタル活用による新たな価値創造

# デジタル/AI/ロボティクス



# 仏Iktos社とのAI創薬技術を活用した低分子の創薬提携

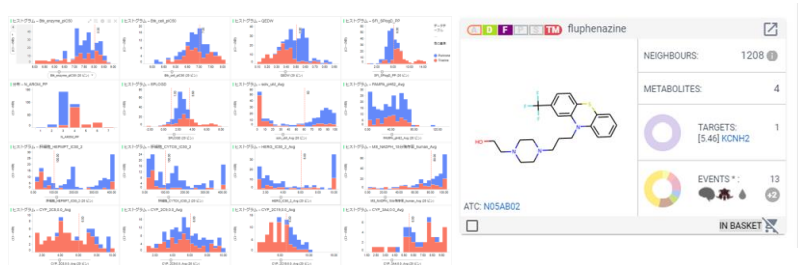
(2022.03.30)



SCHRÖDINGER. (2017.12.19～)

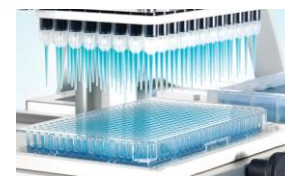
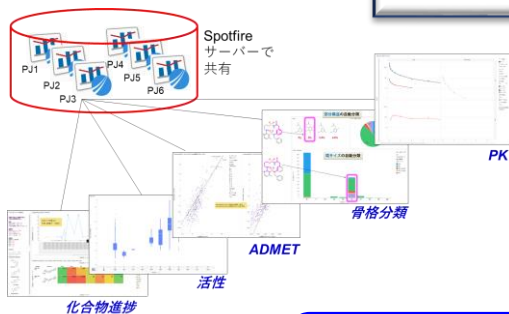
AIデザイン・一括予測

自動合成



自動解析

自動評価



AIデザイン・自動化による新薬創製の加速を目指す

# 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」

### 可溶性蛋白X線

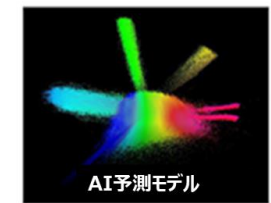
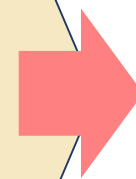
### 膜蛋白X線

### クライオ電顕

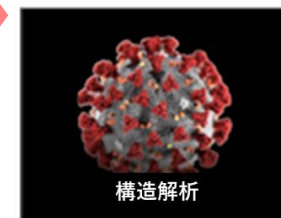
キナーゼ・プロテアーゼ  
2005～  
アレイ社  
エボテック社

GPCR  
2011～  
レセプトス社

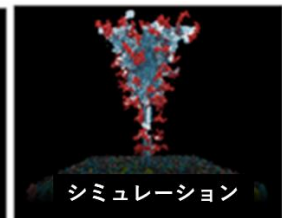
標的X  
2022～  
キュライオ社



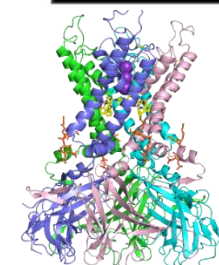
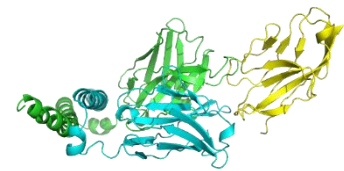
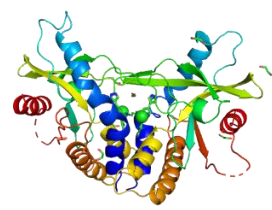
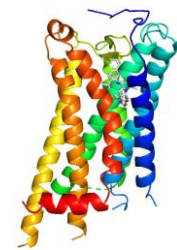
AI予測モデル



構造解析



シミュレーション



スーパーコンピューターによる最新AIの活用を計画中

# ヒト疾患モデルの活用



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)



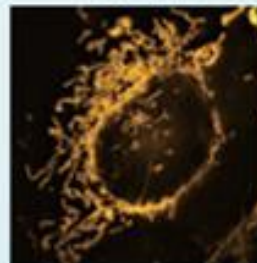
## ヒト型汎用実験ロボット×デジタル技術



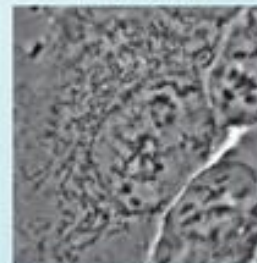
2020年8月～

ヒト型汎用実験ロボット  
「まほろ」

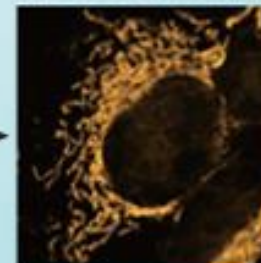
実画像



経時観察



デジタル予測画像



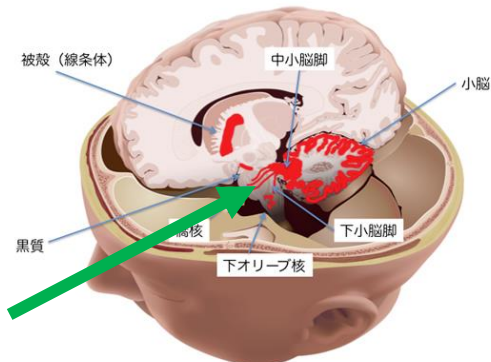
自動実験最適化

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

# 神経変性疾患異常タンパク質「 $\alpha$ 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)

## $\alpha$ 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



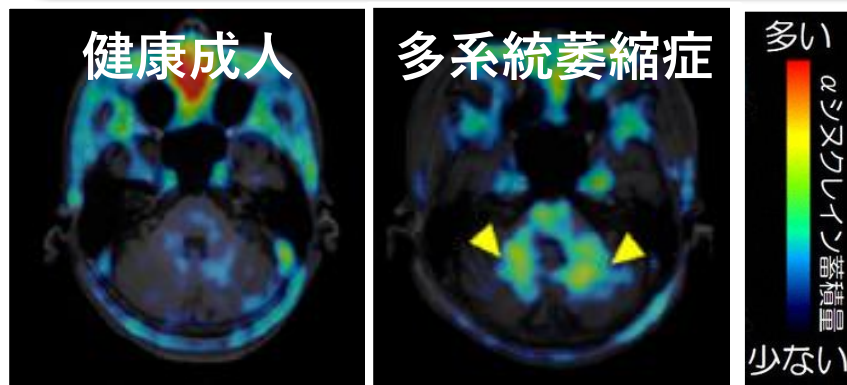
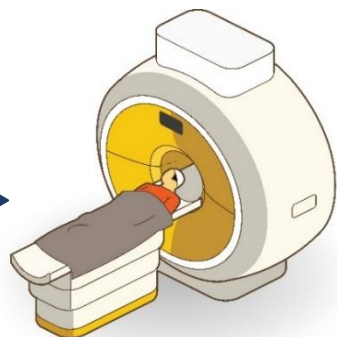
## $\alpha$ シヌクレイン蓄積を捉える放射性薬剤を共同開発

調和ある多様性の創造 国立研究開発法人

QST 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 $\alpha$ 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



# 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

## オープンイノベーション

独自の創薬シーズの獲得

最先端の創薬モダリティの利用

魅力的な新薬候補化合物の導入

## テクノロジー

インフォマティクス  
オミクス解析や計算化学など

ヒト疾患モデル作製  
ヒトiPS細胞やゲノム編集など

化合物創製  
低分子医薬や抗体医薬など



独創的で  
革新的な  
新薬を創製

## 重点領域

がん

免疫

神経

スペシャリティ

デジタル活用による新たな価値創造

独創的で革新的な新薬を創製

# オープンイノベーション駆動型創薬を支える推進体制



**米國小野財団**  
(Ono Pharma Foundation)

**探索研究提携部・事業開発部**  
(日本・米国・欧州)

将来を見据えた  
研究助成

創薬を見据えた  
共同研究・留学

創薬提携・化合物導入



投資による戦略的リターン

**Ono Venture Investment, Inc.**  
(米国)

**ONO** ONO VENTURE INVESTMENT, INC.



会社名		概要
	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>新規線維症治療薬を開発するバイオベンチャー</li> </ul>
	東京、日本	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
	Waltham, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Broad InstituteとHarvard大の研究成果に基づき設立</li> </ul>
	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

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

## 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

# イトリズマブ（抗CD6抗体）について

開発本部長  
出光 清昭

# イトリズマブ

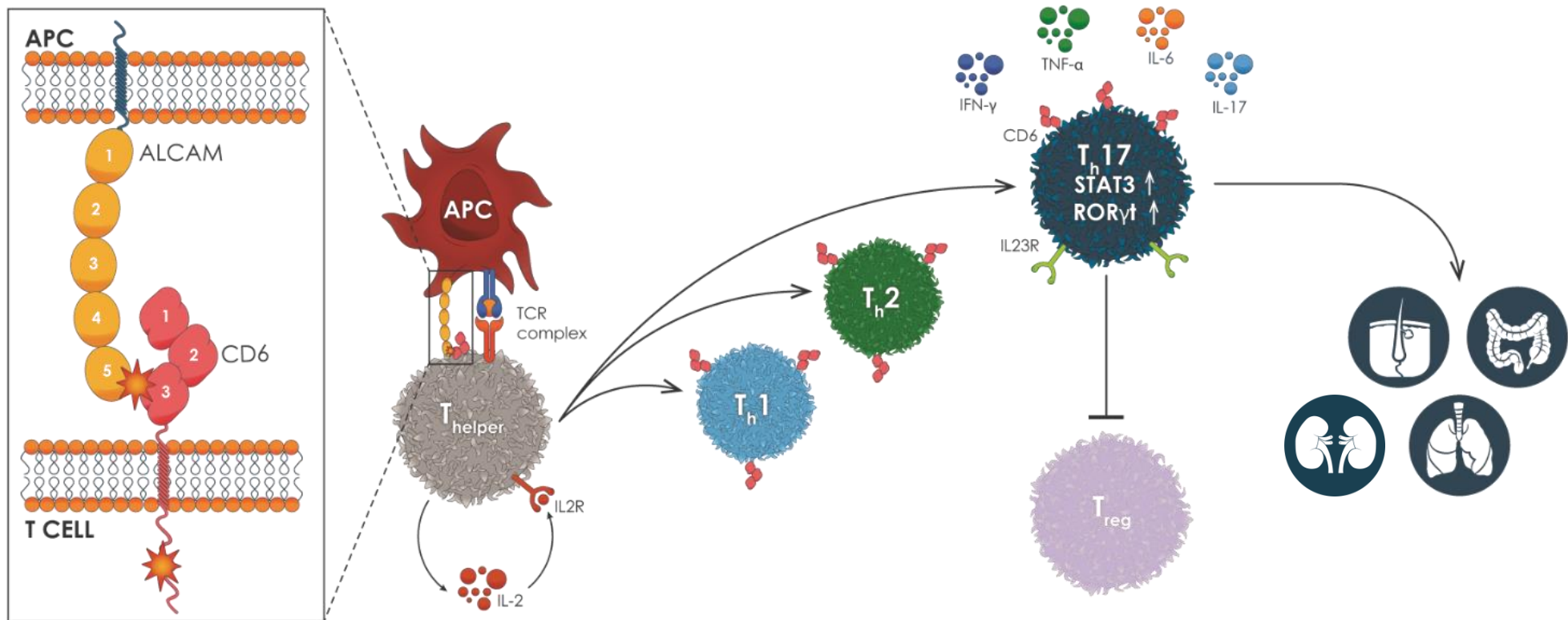
米国Equillum社と抗CD6抗体「Itolizumab」の開発・商業化に関する独占的オプション権付アセット買収契約を締結（2022年12月5日）

提携企業	Equillum, Inc (CA州, US)
化合物名	イトリズマブ
作用機序	抗CD6抗体
特徴	T細胞の状態を変化させて自己免疫疾患を治療する、安全性の高いFICの薬剤
開発適応症と ステージ	急性移植片対宿主病*（急性GvHD）：P3試験 ループス腎炎：P1b試験
剤型	静脈注射剤(急性GvHD) / 皮下注射剤 (ループス腎炎)
権利取得地域	Equillum社が有する 米国/カナダ/オーストラリア/ニュージーランド (上記以外の権利はBiocon社/CIM**社が所有)

- 急性GvHD：血液がんの治療法である造血幹細胞移植後に生じる合併症
- CIM社：Centro de Inmunologia Molecular

# CD6はT細胞活性化と組織移行を誘導

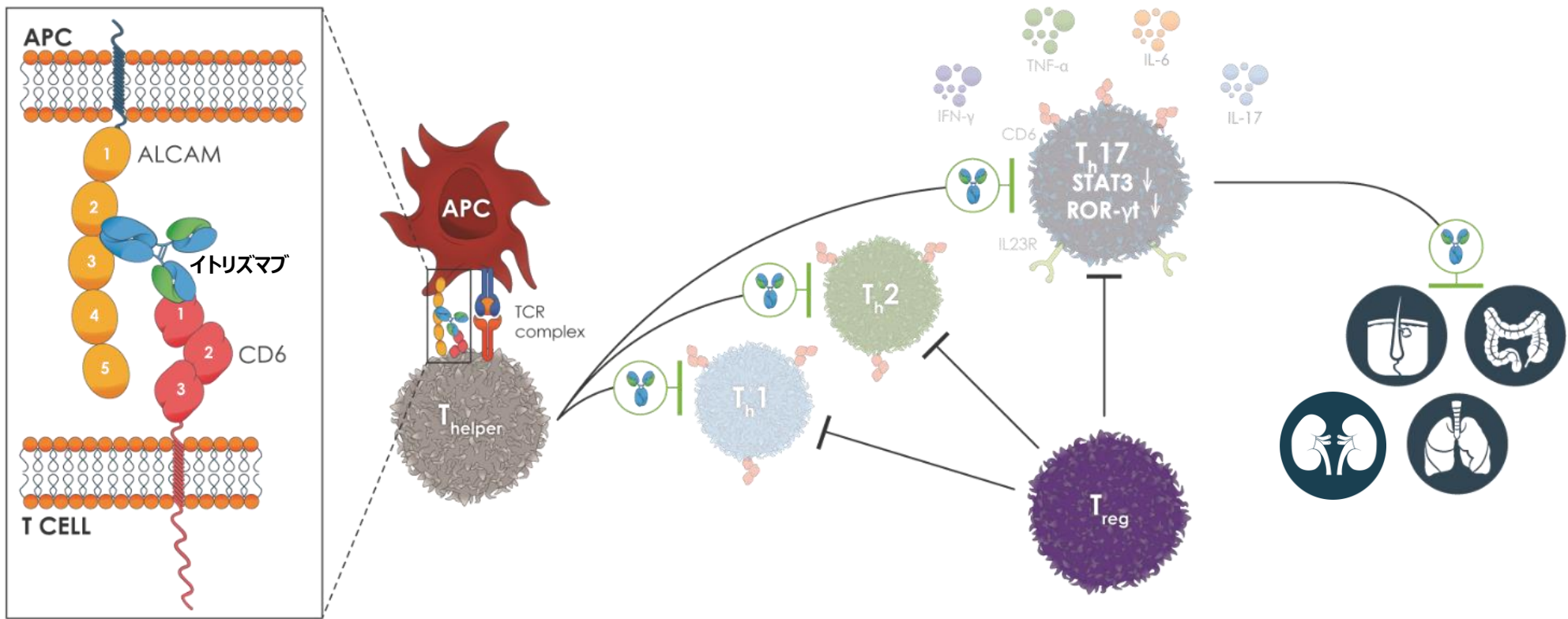
共刺激 ↑ = 活性化 ↑ 増殖 ↑ 分化/生存 ↑ 組織移行 ↑



免疫抑制経路の抑制

# イトリズマブはT細胞活性化と組織移行を阻害

共刺激 ↓ = 活性化 ↓ 増殖 ↓ 分化/生存 ↓ 組織移行 ↓



免疫抑制経路の回復



# 急性GvHD治療フロー（米国）

急性GvHD：血液がんの治療法である造血幹細胞移植後に生じる合併症

急性GvHD  
US患者数  
約4,500人

【略語一覧】

ATG：抗胸腺細胞グロブリン、CSP：シクロスポリン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、  
mPSL：メチルプレドニゾン、MTX：メトトレキサート、TAC：タクロリムス

移植前処置  
大量化学療法

他家造血幹細胞移植  
ドナーから患者へ

移植後100日以内

GVHD予防

CSP／MTX／TAC  
+ MMF  
Abatacept\*

急性GvHD

約5割で発症

皮膚障害  
肝障害  
消化管障害

Grade I

Grade II

Grade III

Grade IV

一次治療

経過観察

ステロイド薬  
mPSL→PSL  
+  
イトリズマブ

二次治療

Ruxolitinib

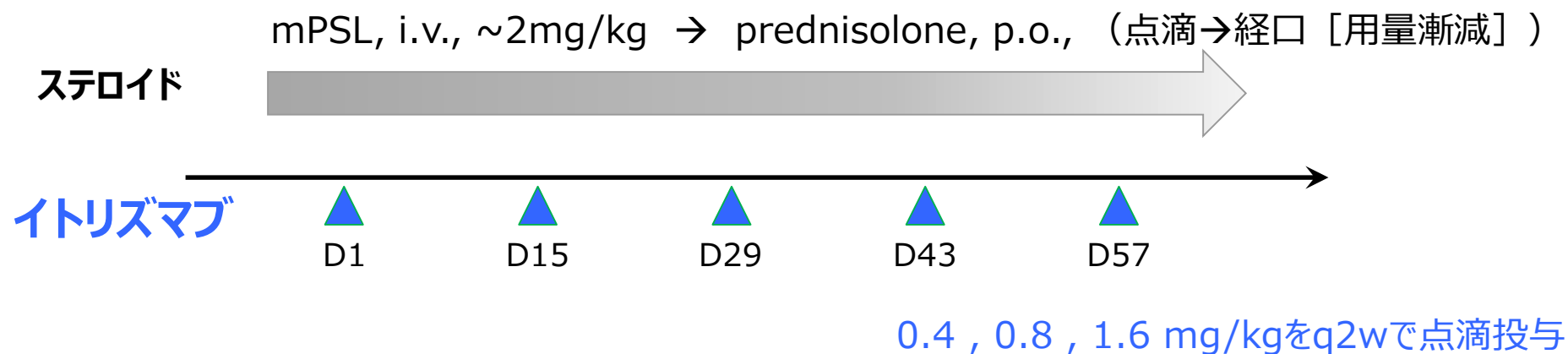
JAK阻害剤

抗TNF製剤、  
daclizumab  
(抗CD25抗体) など

\* 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

# P1b試験 - EQUATE study

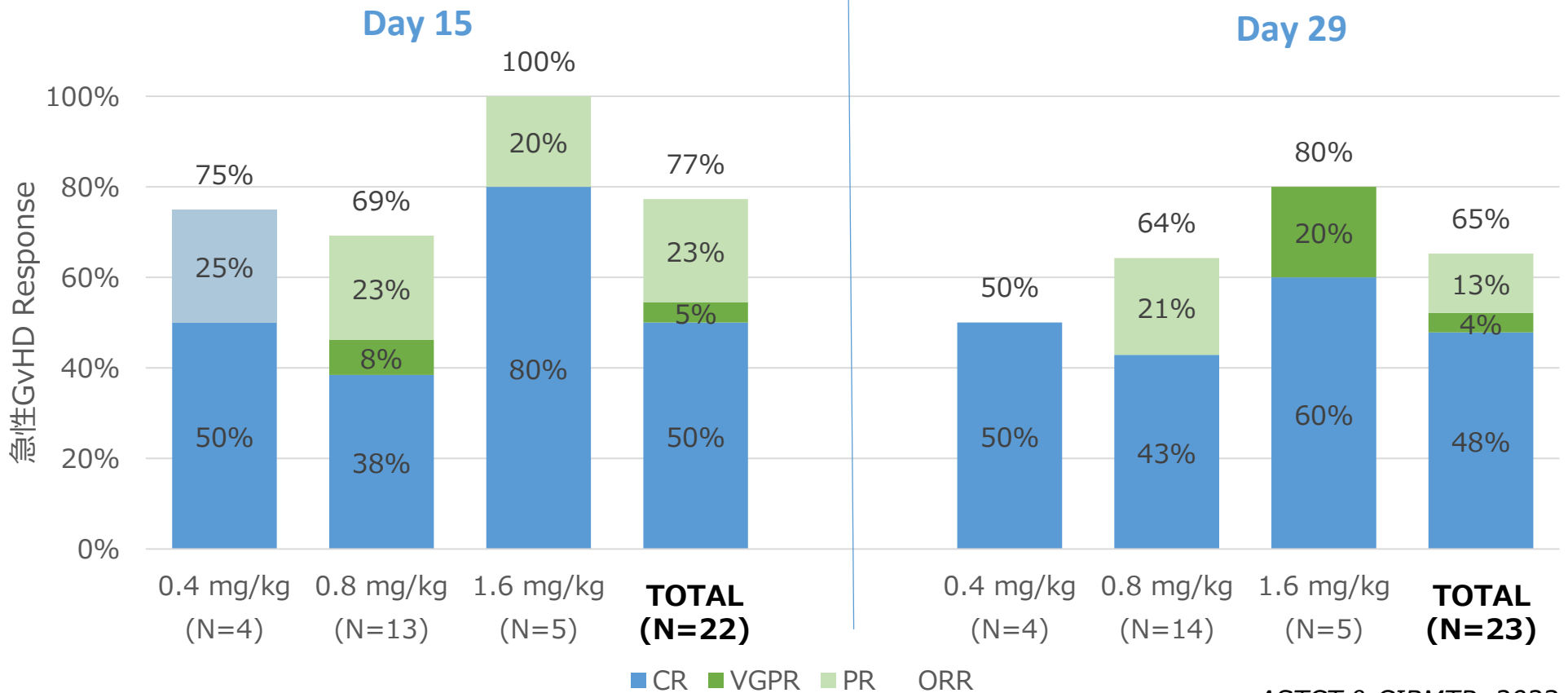
急性GvHDの一次療法として、標準治療のステロイドにItolizumabを上乗せすることによる有効性・安全性を評価



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

# 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

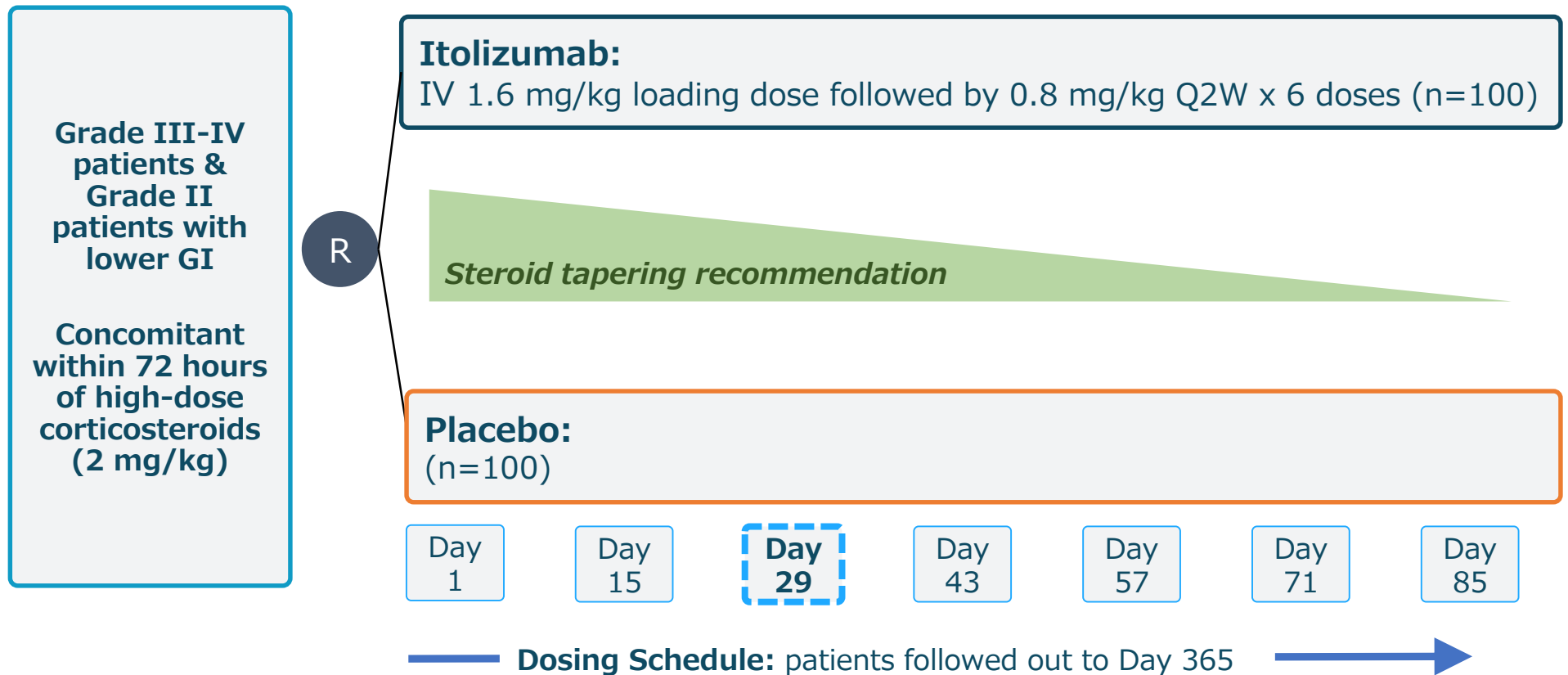


ASTCT & CIBMTR, 2023

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

[per Martin 2009 Consensus criteria]

# 急性GvHD対象P3試験 (EQUATOR study)



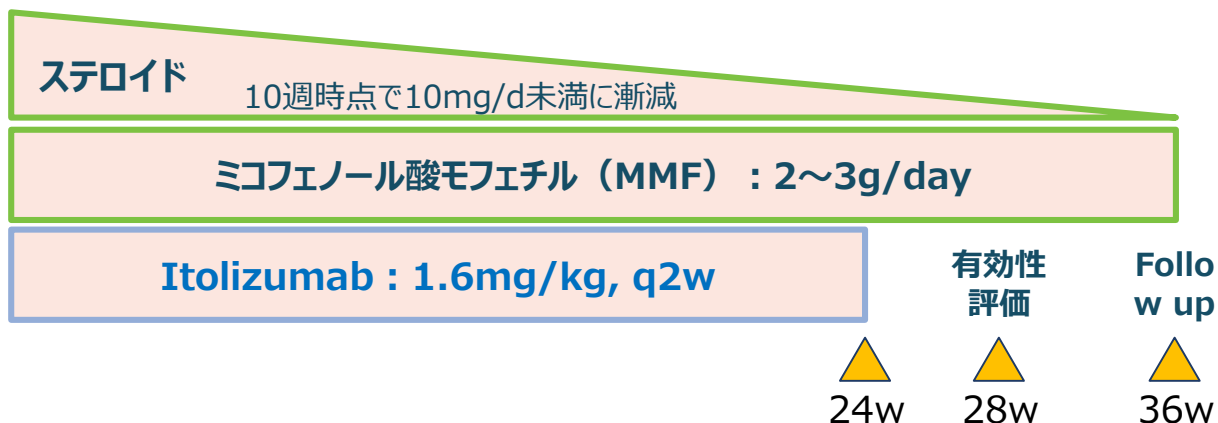
- 主要評価項目：Day29時点のCR率
- 副次評価項目：Day29時点のORR、Day29～99のCR率持続度合い  
(合計100例のデータ集積時点でDSMCによる中間解析を予定)

# 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

## 対象患者

- 腎生検でClass III/IV (with V)
- UPCr > 1 g/g



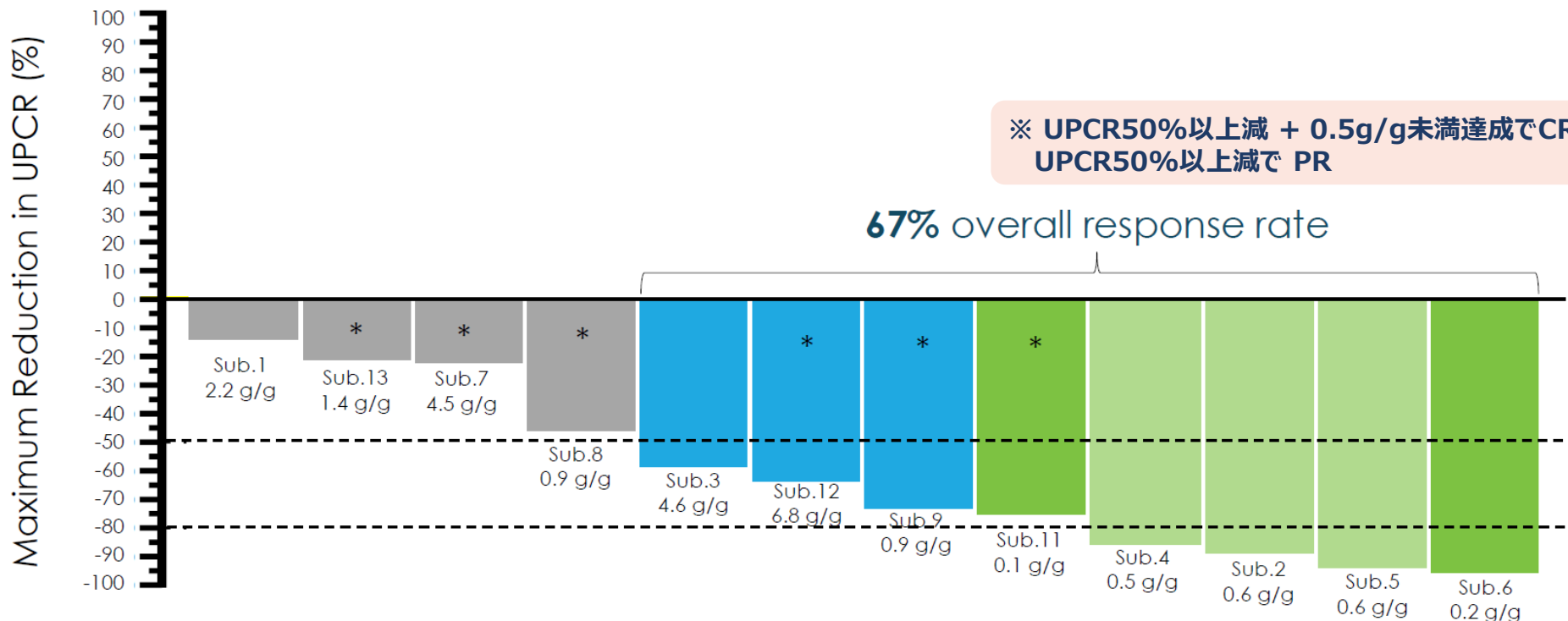
## Complete Renal Response

- **UPCR :  $\leq 0.5$  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)

# 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**

Dedicated to the Fight against Disease and Pain