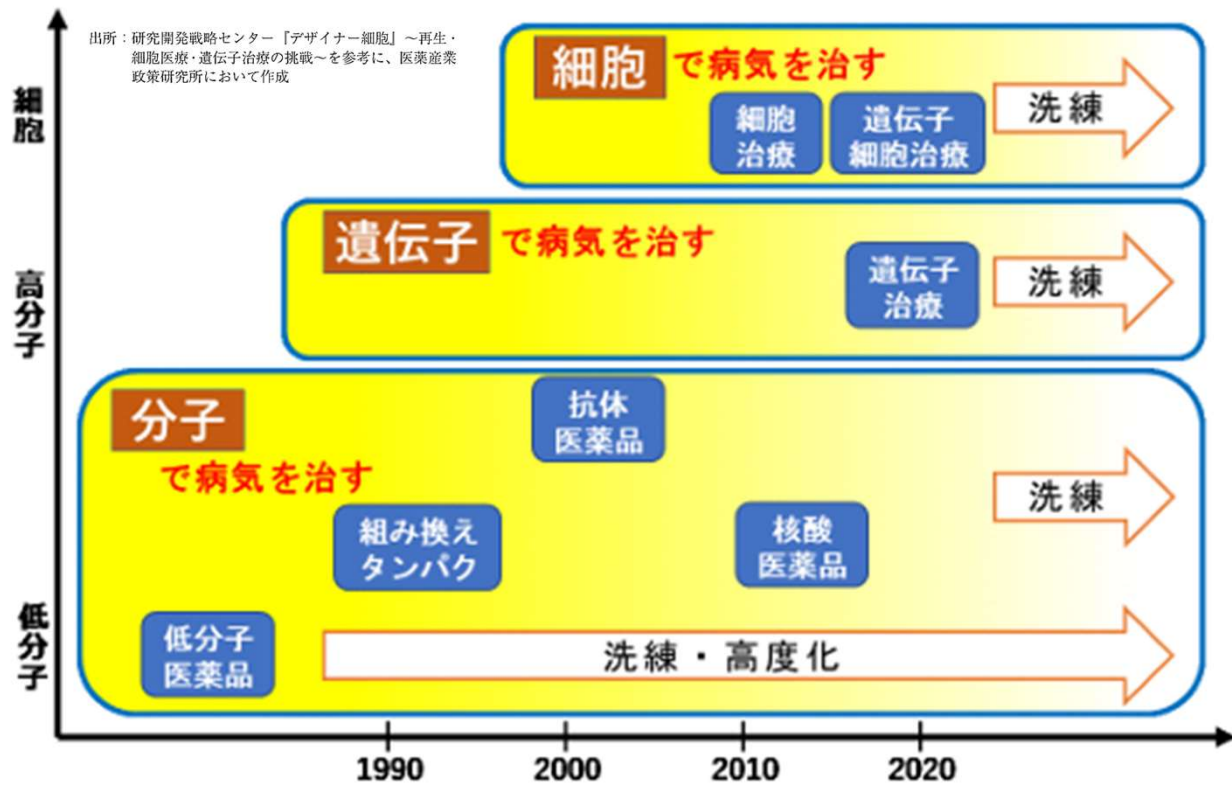


オーチャード・バイオ株式会社 Orchard Bio Inc.

細胞医療と既存医薬品の融合を通して、新しい医療創出を目指す

医薬品開発の現状

20世紀以降、多種多様なモダリティが出現している



細胞医療製品：21世紀に入って本格的に開発が
はじめられた、細胞を有効成分とする医薬品。
再生医療を担うと期待される

低分子医薬品：最も長い開発の歴史を持つ、分
子量1000以下の化合物を有効成分とする医薬品

細胞医療製品の課題

新しい領域のため、普及までに解決しなければならない問題が存在

- 製造コストが高い

通常、必要量の細胞数を確保するため培養工程が必要になる

- 有効性が十分引き出せない

培養工程などの加工を経るため細胞本来の性能が引き出せない

- 性能にばらつきが出る

採取した細胞ごとに性能にばらつきが生じる

低分子医薬品の課題

- 考えられうる基本分子構造はほぼ出尽くし、新規化合物の探索が困難

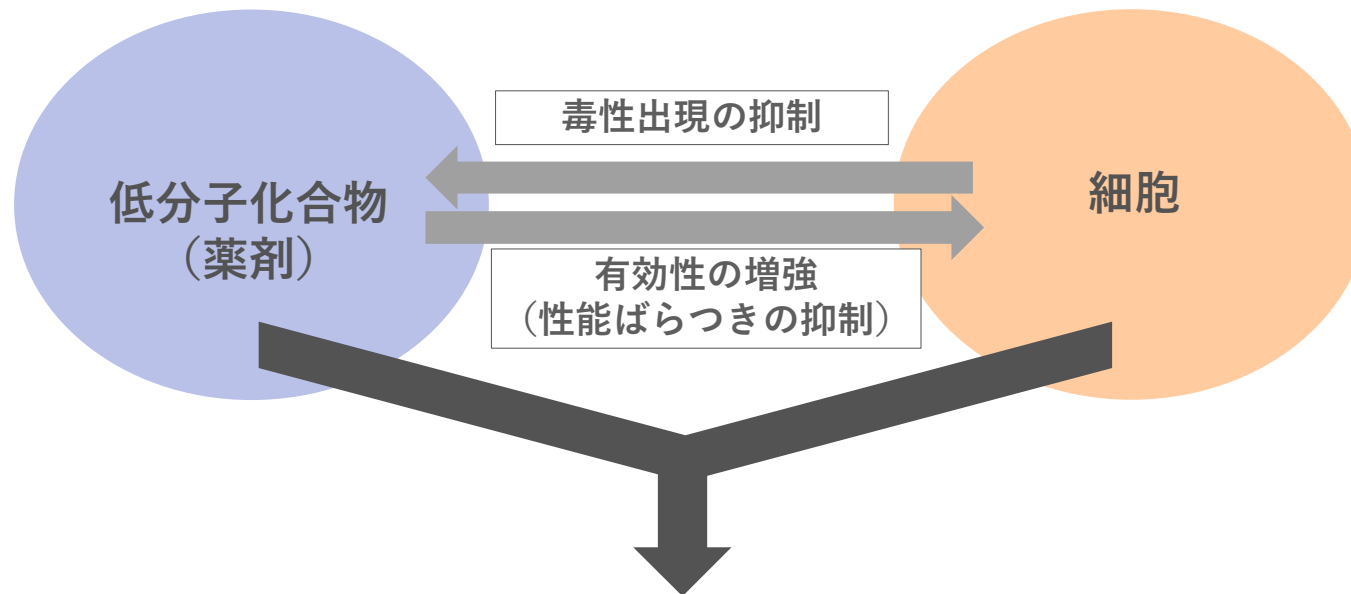
現状の対応策：既存の化合物を有効活用

⇒ 治療に資する新規標的の同定

⇒ 毒性のため開発がすすめられなかった化合物の毒性抑制

オーチャードバイオの示す解決策

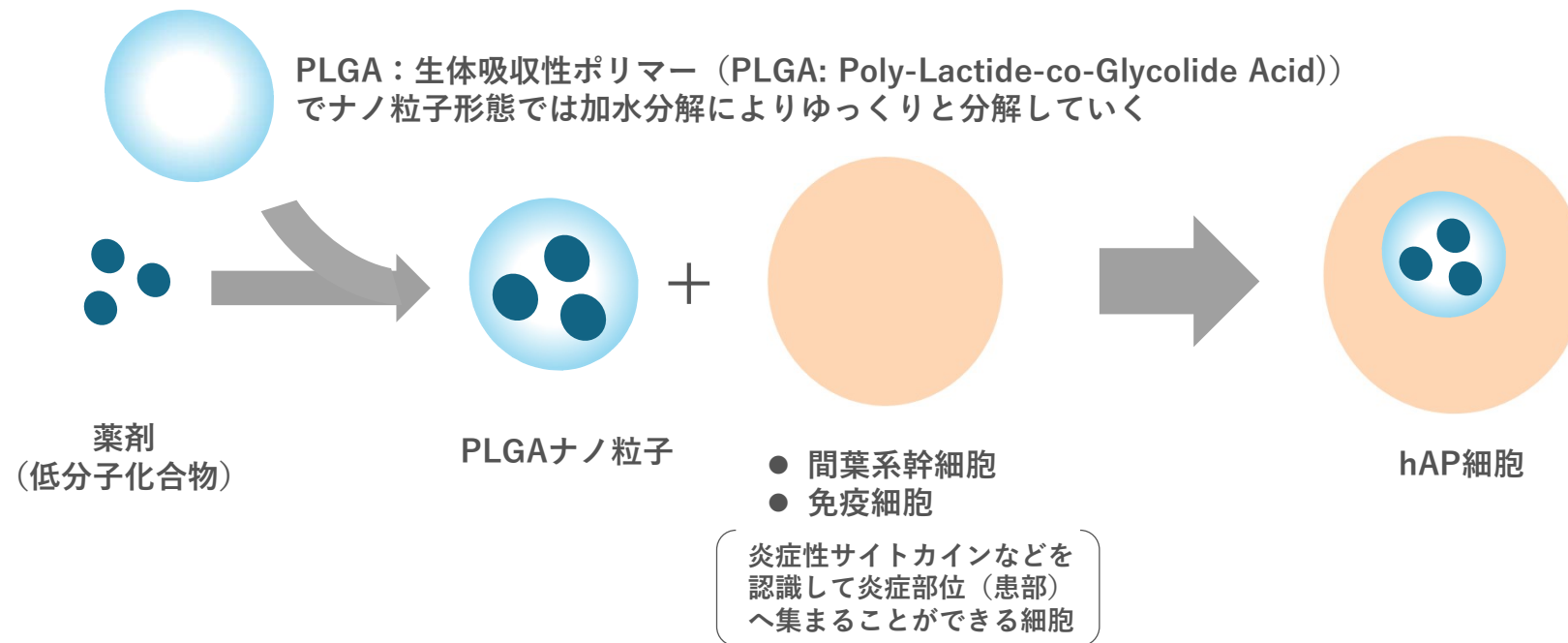
低分子化合物と細胞を組み合わせることで、お互いのデメリットを補完



低分子化合物 (薬剤) と細胞で構成されるコンビネーション医薬製品
= hAP細胞 hAP cell: holding Active Pharmaceutical Ingredient cell

hAP細胞の調製方法

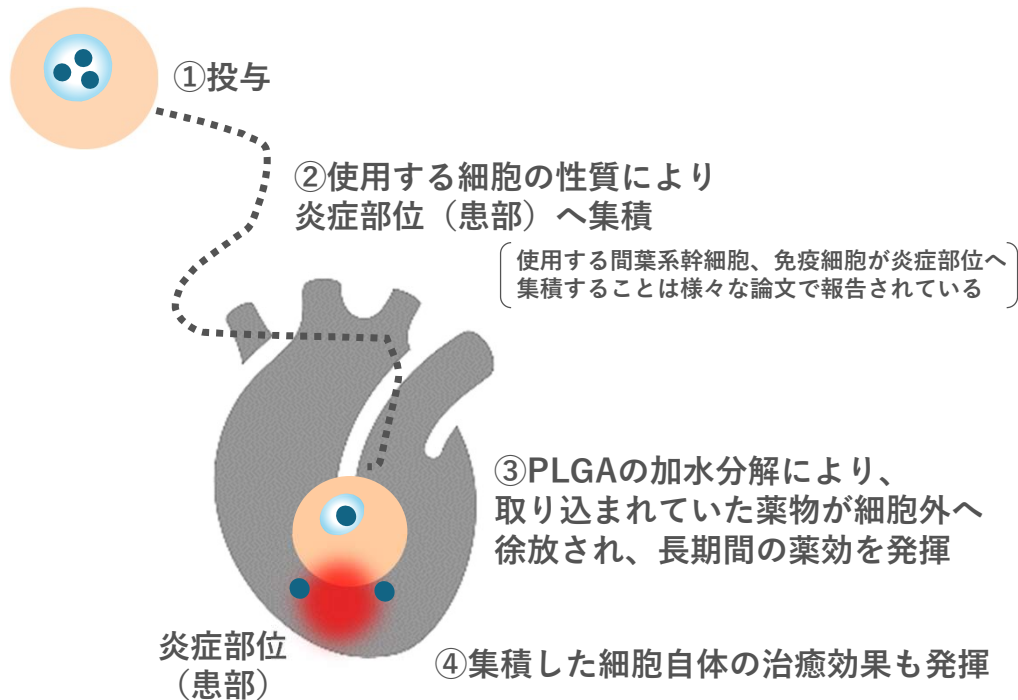
薬剤をPLGAに封入させ、そのナノ粒子を細胞に取り込ませる



hAP細胞の作用機序

生きた細胞を薬剤に対するDDSとして、さらに薬効成分として利用

DDS：Drug Delivery System, 体内での薬物分布を制御することで、薬物の効果を最大限に高め、副作用を最小限に抑えることを目的とした技術



薬剤に対するメリット

毒性出現の抑制：
細胞が薬剤を効果的に患部へ送達するため（DDS作用）投与量の抑制が可能で、これにより毒性の出現確率を著しく減少させられる

細胞に対するメリット

有効性の増強（性能ばらつきの抑制）：
徐放される薬剤も治療効果を発揮するため、適切な化合物を利用することで、これにより細胞の治療効果を補強、増強できる

競合品との比較

薬剤と細胞を組み合わせた医薬品開発を行っているのは世界的に見ても当社のみ

細胞医療製品としての比較

	製造コスト	有効性	ばらつき
通常細胞製品	△	△	×
CAR-T細胞**	××	○	○
hAP細胞	△○	○	○

** CAR-T細胞: Chimeric Antigen Receptor-T細胞, 特異的な膜抗原を人工的に発現させたT細胞。現状ではがん領域に限定

薬剤に対するDDSとしての比較

	送達性	徐放性	毒性抑制
ADC*	○	△	△
ナノ粒子**	△×	○△	○
hAP細胞	○	○	○

* ADC: Antibody Drug Conjugate, 抗体に薬剤を結合させた医薬品。現状ではがん領域に限定

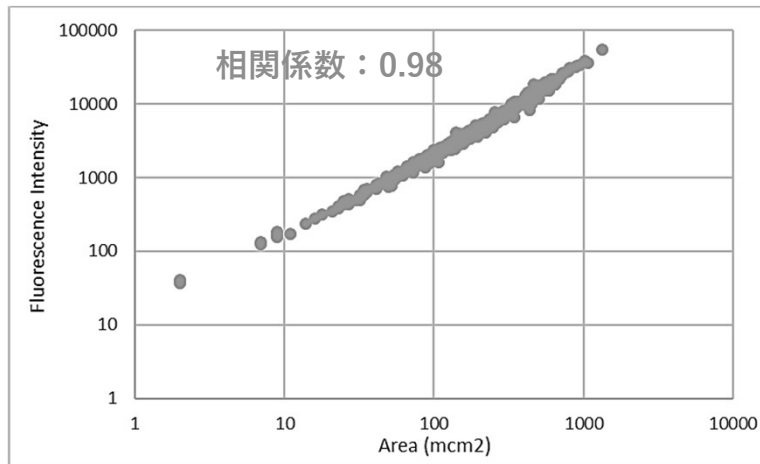
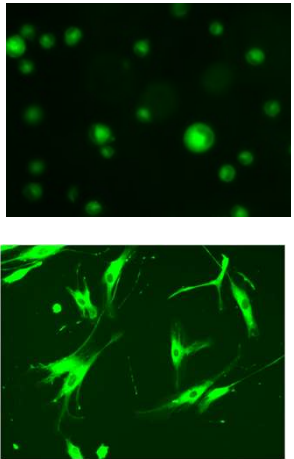
** ナノ粒子: リポソームや脂溶性ナノ粒子など。送達性を向上させる試みが進められているが、医薬品として使用できるレベルのものはいまだ確立されていない

hAP細胞に関する基礎データ

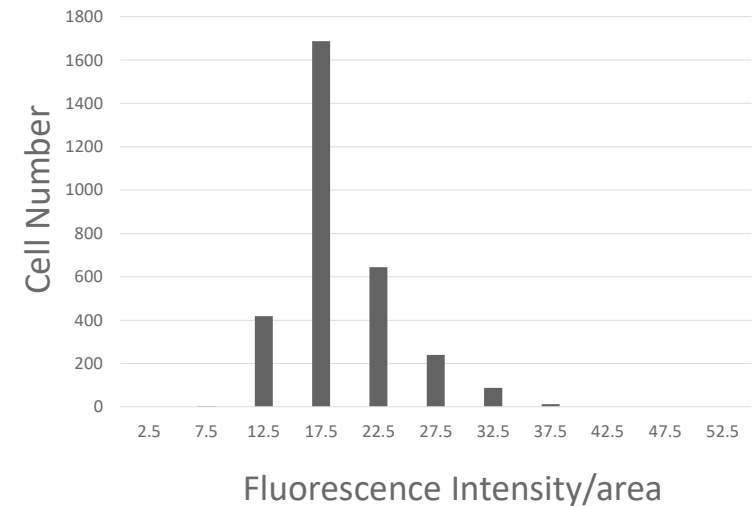
hAP細胞における薬物抱合（細胞間差）

Coumarin6封入PLGAナノ粒子を用いた細胞間における薬剤取り込み

各細胞に取り込まれる薬剤量と細胞のサイズ



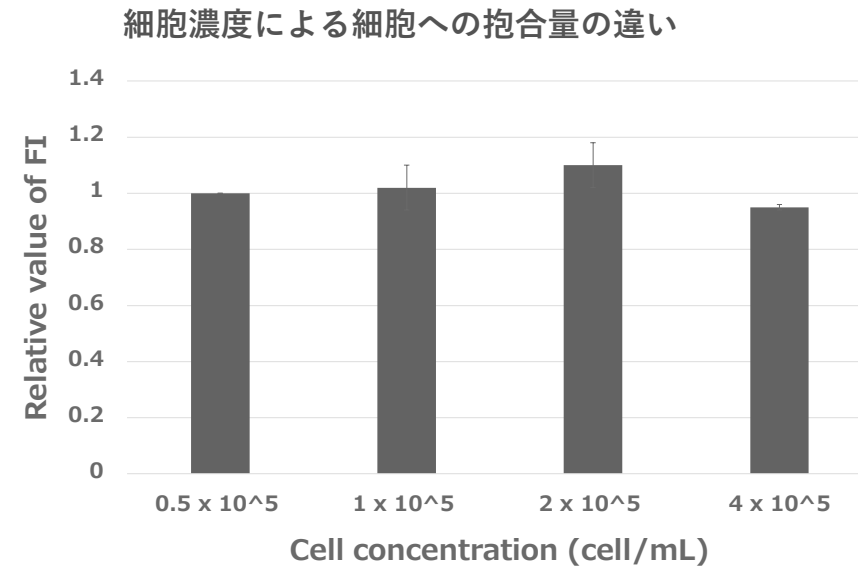
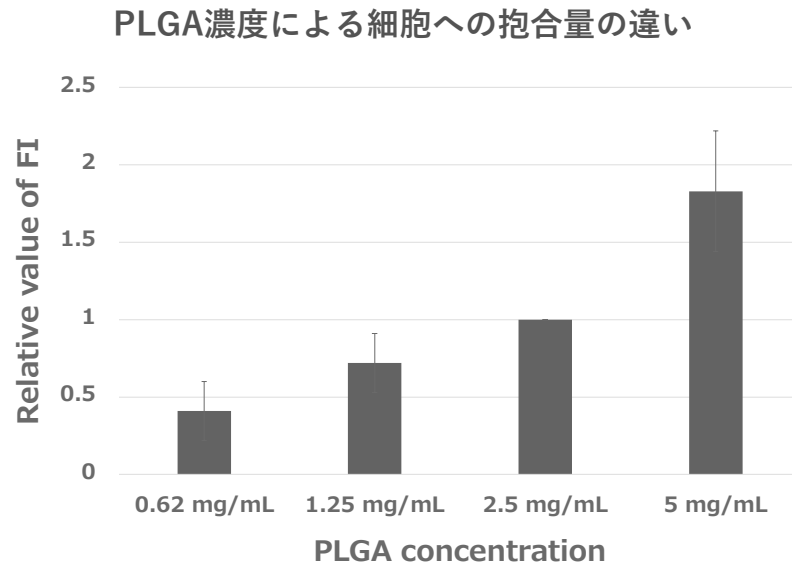
各細胞の単位サイズ当たりの薬剤取り込み量



薬剤封入PLGAの細胞取り込みは細胞のサイズ当たり均一

hAP細胞における薬物抱合（条件差）

Coumarin6封入PLGAナノ粒子を用いた検討



細胞への薬剤抱合量は、PLGA濃度に依存し、細胞濃度には非影響

hAP細胞における薬物抱合（再現性）

ミノキシジル封入PLGAナノ粒子を用いた薬物抱合量の再現性

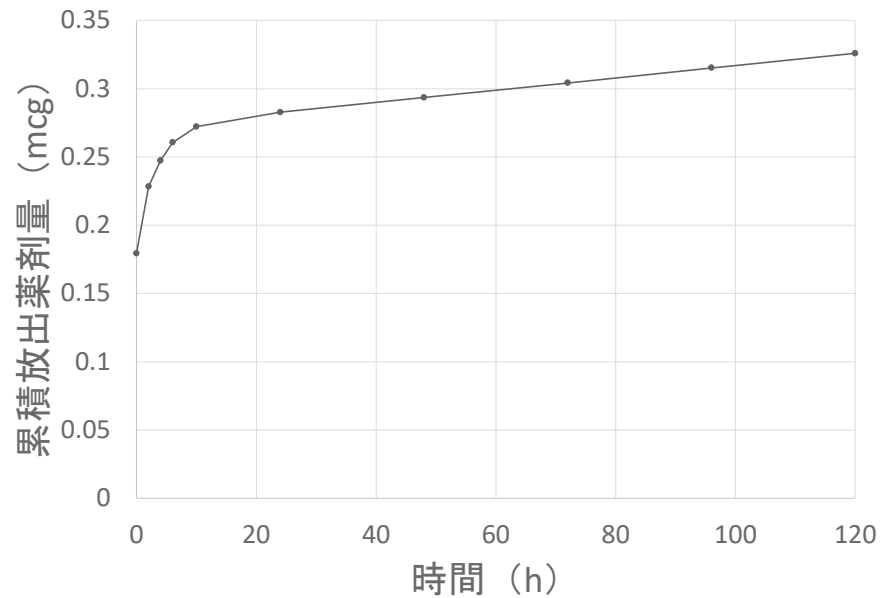
試験	薬物含量
Test-1	45.7ng/10 ⁵ cells
Test-2	52.5ng/10 ⁵ cells
Test-3	46.1ng/10 ⁵ cells
Test-4	41.8ng/10 ⁵ cells
Test-5	36ng/10 ⁵ cells
Test-6	40.8ng/10 ⁵ cells

平均	43.82
SD	5.63
CV	12.85

hAP細胞中の薬物含量は調製間でもおおむね一定

hAP細胞からの薬剤放出

スタチン封入PLGAナノ粒子を用いた放出試験



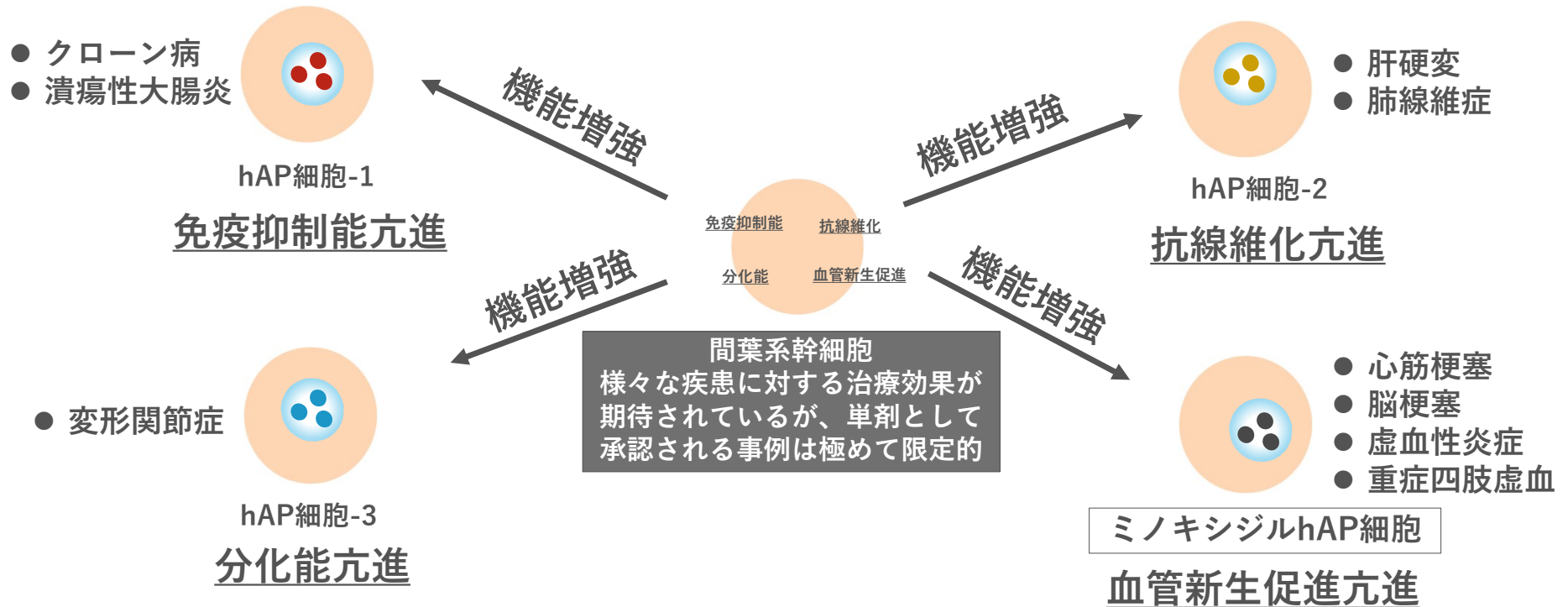
hAP細胞調製後10時間以降ではほぼ一定の放出量を少なくとも120時間まで持続

hAP細胞の開発例

(hAP細胞が解決する課題)

hAP細胞が解決する課題例-1

間葉系幹細胞単体では足りない薬効の底上げ



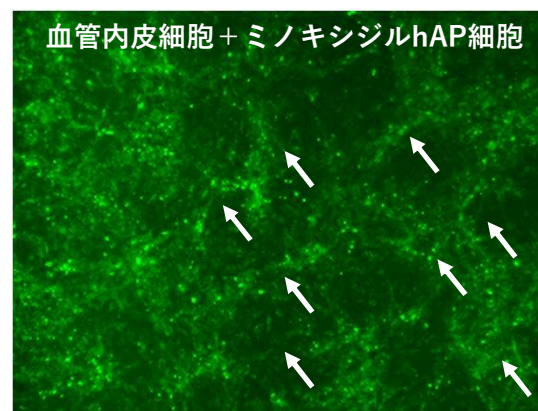
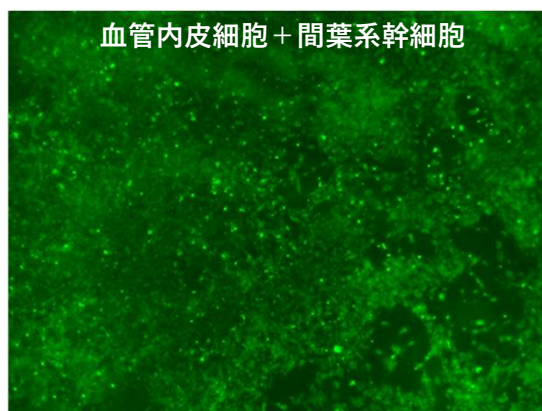
ミノキシジルhAP細胞



薬剤: ミノキシジル
細胞: 間葉系幹細胞

ミノキシジルhAP細胞の有用性

- 血管拡張作用があることが知られているミノキシジルが、間葉系幹細胞と同時に作用させることで血管内皮細胞に対して効率的な血管新生促進作用を示すことを発見
- ミノキシジルhAP細胞では低濃度のミノキシジルでも血管新生促進作用を示すことを確認



蛍光標識した血管内皮細胞とそれぞれの細胞を48時間共培養した後に形成される血管様構造体の形成を確認

臨床ターゲット

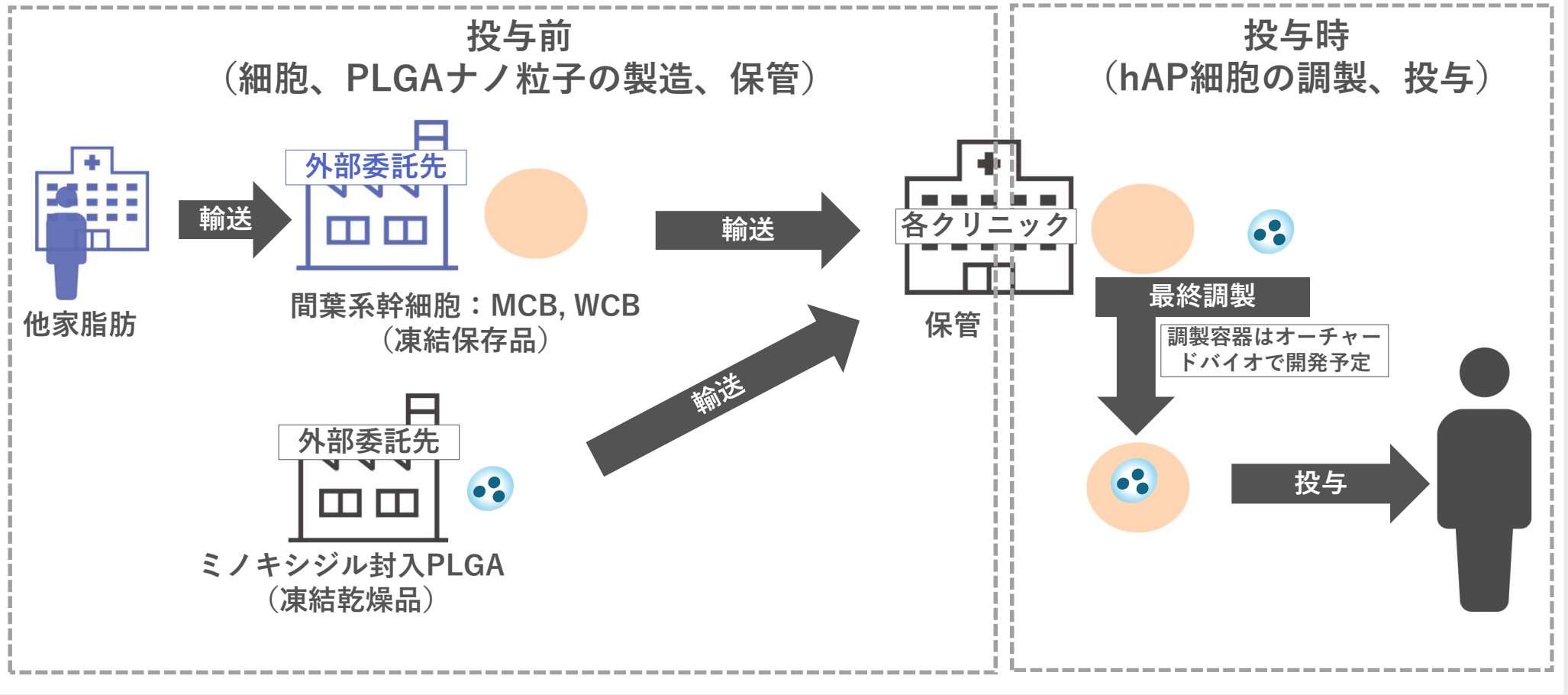
他家間葉系幹細胞を用いたhAP細胞を投与することで虚血性疾患に対する治療

根拠

- ✓ 間葉系幹細胞の血管新生能力の底上げ
- ✓ 投与ミノキシジル量を低く抑えることで毒性出現の低減
- ✓ 他家細胞を用いることで適切なタイミングでの治療、比較的
廉価な細胞製品の提供

標的疾患：重症四肢虚血、脳梗塞、心筋梗塞、など
脱毛症も

臨床でのミノキシジルhAP細胞の運用

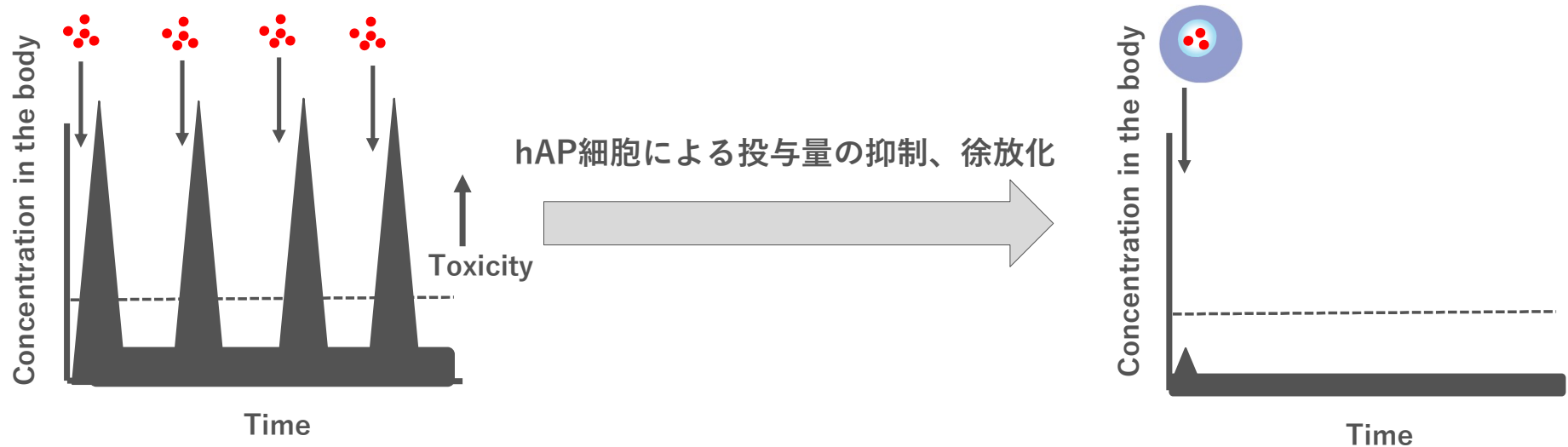


hAP細胞が解決する課題例-2

体内安定性が低く、毒性の強いシクロスポリンの長期反復のための製剤化

シクロスポリン：

T細胞に作用し強力な免疫抑制作用を示す。毒性が強いため投与に際して体内動態のモニタリングが必要
体内安定性が低いため1日2回の服用が必要



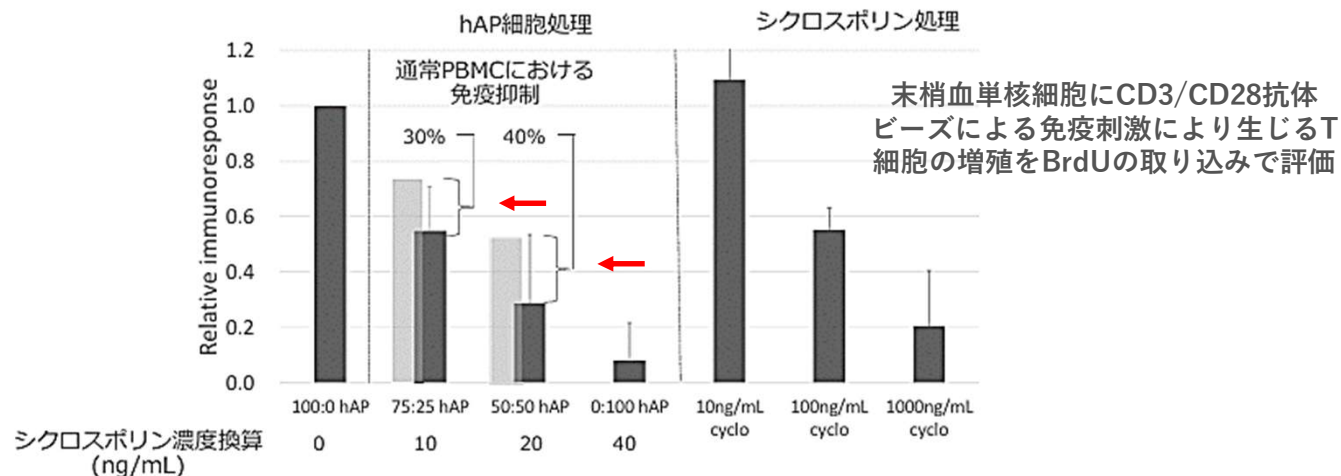
シクロスポリンhAP細胞



薬剤: シクロスポリン
細胞: 末梢血 (由来) 単核細胞

シクロスポリンhAP細胞の有用性

- hAP細胞では10倍以上の少ないシクロスポリン量で免疫抑制が実現できることを確認
- hAP細胞では体内安定性が悪いシクロスポリンを長期間徐放させることが可能
- 細胞に末梢血単核細胞を用いているためhAP細胞の調製に際して細胞の培養が不要で、製造コストの抑制が可能



臨床ターゲット

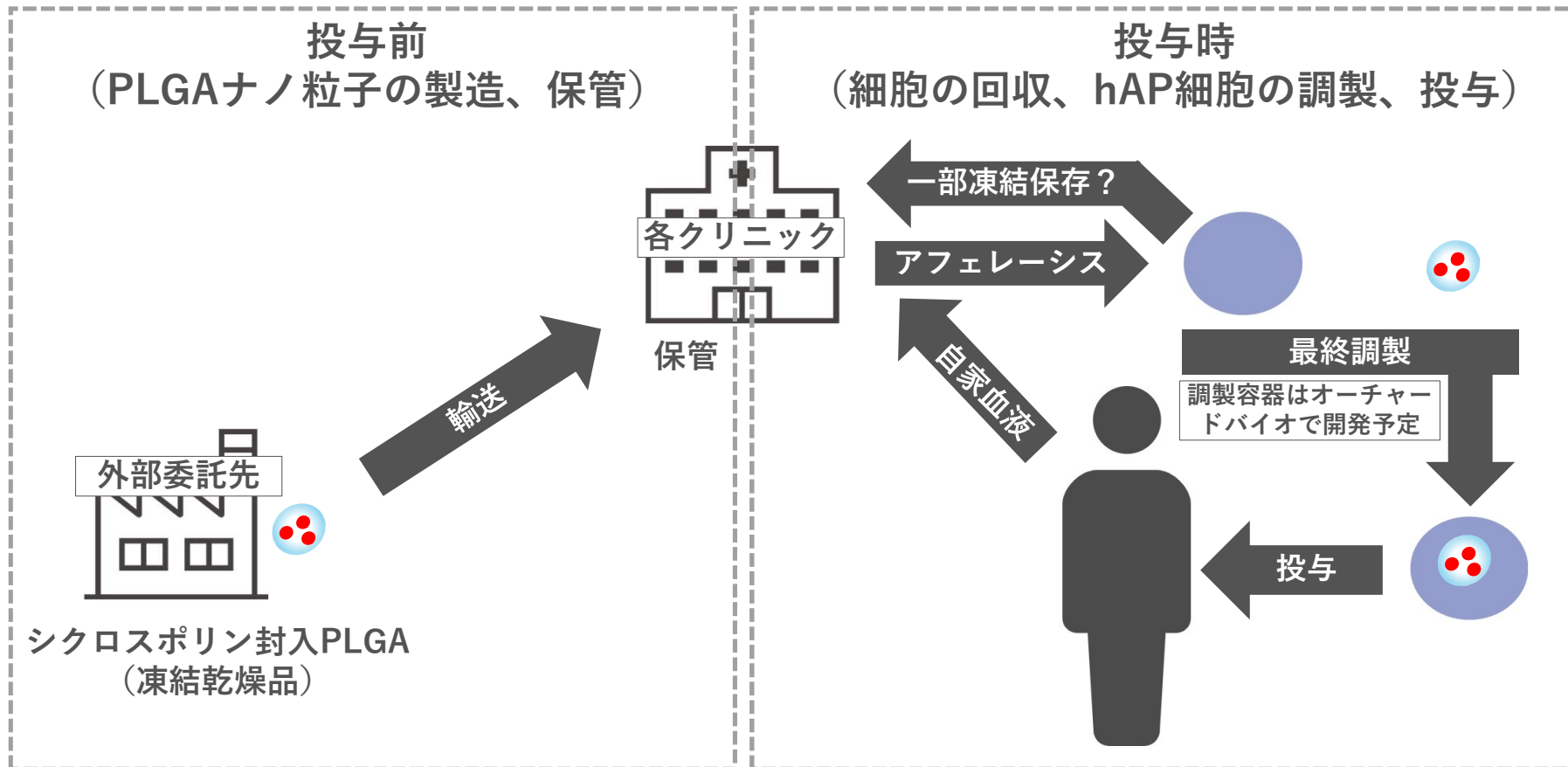
自家末梢血由来単核細胞を用いたhAP細胞を投与することで、免疫抑制剤では難しい反復長期投与製剤を実現

根拠




- ✓ 投与シクロスポリン量を低く抑えることで毒性の低減
- ✓ 非培養細胞を用いることで廉価な細胞製品の提供

標的疾患：全身性強皮症、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、など
慢性GvHDも

臨床でのシクロスポリンhAP細胞の運用



自社開発パイプライン

hAP細胞	適応症	有効性評価		安全性評価 (非臨床)	臨床試験
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>		
ミノキシジルhAP細胞	虚血性疾患、脱毛症		神戸医療産業都市推進機構、先端医療研究センター 脳循環代謝研究部の田口明彦先生と共同研究を開始		
シクロスポリンhAP細胞	自己免疫疾患				
(X)hAP細胞	繊維症		創薬等先端技術支援基盤プラットフォームを通じて東京大学 薬学部小島宏建先生より化合物ライブラリーの提供		
(Y)hAP細胞	がん				

当社のビジネス戦略

ビジネスモデル：hAP細胞開発を創薬プラットフォームとして提供
クライアント：世界中の製薬会社、バイオベンチャーなど

オーチャードバイオはhAP細胞の構築のみを担当、
その他の開発は基本的にクライアントに実施してもらう

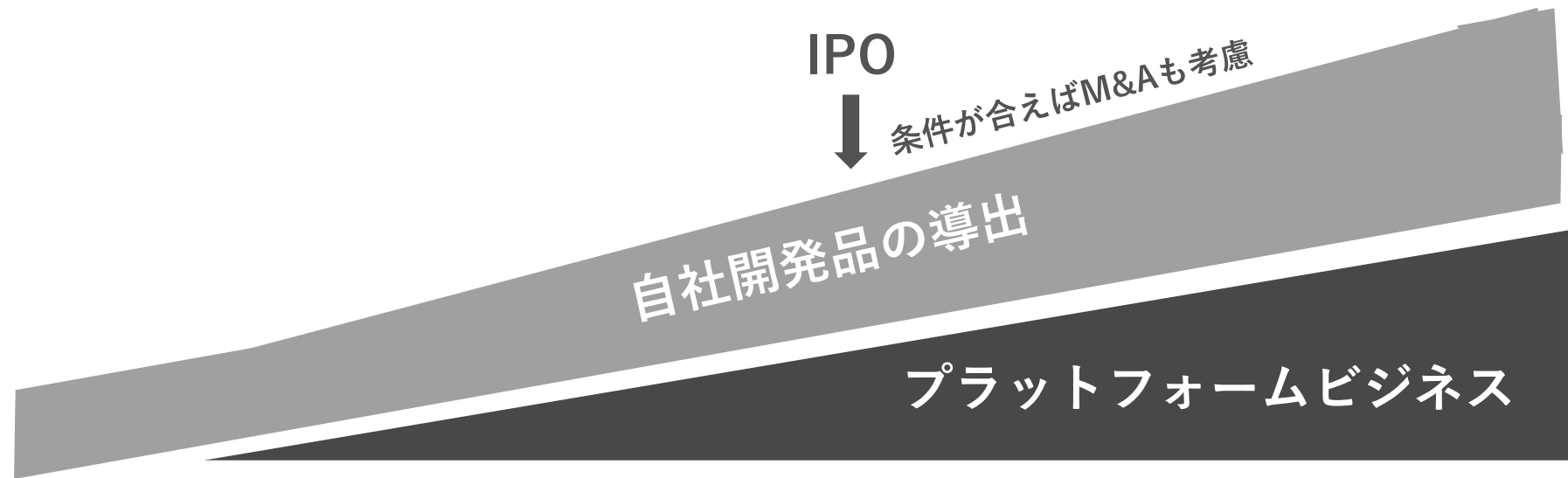
- 想定ビジネスモデルにより少人数でも多数のパイプラインの稼働が可能
- パイプラインを増加させることで各パイプラインの開発リスクを分散
- 各パイプラインごとに契約金、マイルストーン、販売後はロイヤリティーフィーによる収益

➤必要に応じて各開発ステージの支援を行う



事業計画

自社開発品の導出を進め、将来的にはプラットフォームビジネスを拡大



保有特許

独占的实施許諾権

- WO2016/076227：幹細胞機能増強用スタチン封入ナノ粒子製剤、並びにそれを含有する機能増強幹細胞及びその製造方法

➡ (hAP細胞の概念のもととなった先行特許)

関連特許

- WO2017/191808：炎症性疾患治療用幹細胞の機能増強用スタチン封入ナノ粒子製剤、及びそれを含有する炎症性疾患治療用機能増強幹細胞

2023年度に出願済み

- 薬剤投与量の減量を可能とする製剤としてのhAP細胞
- hAP細胞調製のための専用容器

➡ (hAP細胞プラットフォームビジネスを独占的に実施するために必要な特許)