



## 小野薬品工業株式会社

R&D 説明会

2024 年 2 月 22 日

### [登壇者]

4 名

代表取締役 取締役社長

取締役 専務執行役員 研究本部長

執行役員 開発本部副本部長

広報部長

相良 暁 (以下、相良)

滝野 十一 (以下、滝野)

岡本 達也 (以下、岡本)

井村 竜太 (以下、井村)

# 登壇

---

**井村**：本日は、最初に社長の相良より、オープニングということでお話をさせていただきます。引き続き開発本部副本部長の岡本から、ONO-4578の開発状況につきましてご紹介します。最後に、研究本部長の滝野より、オープンイノベーションの進捗とONO-8250について紹介いたします。

---

## Agenda



### イントロダクション (13:00-13:10)

代表取締役 社長

相良 暁

### ONO-4578の開発状況 (13:10-13:30)

- ONO-4578-01 Part C
- ONO-4578-01 Part D

執行役員 開発本部 副本部長

岡本 達也

### オープンイノベーションの進捗とONO-8250の紹介 (13:30-13:50)

- 当社の創薬方針、重点領域、創薬体制について
- 当社のオープンイノベーションのアップデート
- ONO-8250のご紹介

専務取締役 研究本部長

滝野 十一

### Q&A session (13:50-14:30)

2/63

## 代表取締役の異動について



### 2024年4月1日付けの代表取締役の異動内容

氏名	新役職	現役職
相良 暁	代表取締役 取締役会長CEO	代表取締役 取締役社長
滝野 十一	代表取締役 取締役社長COO	取締役 専務執行役員 研究本部長
辻中 聡浩	代表取締役 副社長執行役員 経営戦略本部長 (兼) サステナビリティ推進部長	取締役 専務執行役員 経営戦略本部長 (兼) サステナビリティ推進部長

3/63

**相良：**冒頭、ごあいさつを兼ねて、4月以降の体制を変更することになりましたので、それについて少しお話をさせていただきます。

ご承知のように今、小野薬品ではオプジーボの特許切れ、あるいは糖尿病関連のグラクティブ、フォシーガの特許切れ等を近い将来に控えて、パイプラインの強化をしながら、どのようにこの特許切れを乗り越えて、そしてさらに成長していくかということに取り組んでおり、これがこれから数年間の全てになると考えております。

これまでもお話ししておりますように、どのようにして乗り越えるかということの一番の肝は海外、アメリカそしてヨーロッパで承認を自分たちで取得して販売をしていくことを第1の課題として挙げております。

もちろん、これまで自分たちで承認を取ったこともなく、生産、物流のレギュレーションに対応したこともなく、マーケティング、販売の経験もないところからの取り組みですので、厳しいことはもう覚悟の上、しかしこれをやり遂げないといけないであろうということです。

といいますのも、現在、日本のマーケットはグローバルの5%。その5%の中では自分たちで承認を取得して販売をしておりますが、残りの95%はライセンスアウトをして、そしてそこからロイヤルティを得ていると、そういうモデルになっているわけです。

残りの 95%とは申し上げませんが、アメリカで 50%、ヨーロッパ主要国で 15%、プラスアルファになってくるんですけれども、そのマーケットに対して、そろそろ自分たちでトライして展開していくことが必要であろうと。それに向かって鋭意全社挙げて努力をしている現状です。

アメリカをまず考えた場合に、2026 年にベレキシブルを上市する、その予定で進んでおります。2 年後の 2026 年がもうそのターゲットになっており、それに対して全社一丸となって進めていくときに、今の体制で果たして最適だろうかと考えた場合に、今の体制は私が社長で代表権も 1 人、あとはその部門、部門の責任者、担当者が仕事をしてきました。

この体制で進んでまいりましたが、2026 年までのラスト 2 年間で全社一丸となって進めていくためにはどうしたらいいかということで、こういう体制にすることにしました。1 気筒より 2 気筒、3 気筒のほうが推進力も、そして成果も、実現性も高くなるのではないかと、そのように考えたわけです。

もちろん代表権が 1 人というのは、いろんなアクシデント等々を考えたときに望ましい体制ではないというのは当然感じておったところで、3 気筒のエンジンで 2 年後の一番大切なマイルストーンに向かって進んでいこうというのが今回の異動の背景です。

それでは、この 3 人がそれぞれどういう役割を果たしていくのかということですが、社内のオペレーションは当然社長がやりますので、滝野が日常のオペレーション、その中における判断はやっていきます。相良は何かというと、会社の方針、方向付け、そういう意思決定のところにはしっかりと関わっていきますし、責任も背負っていきたいと思っております。

滝野は全体をやるとともに、彼の経歴から考えて、海外での BD、ライセンスの経験が長い、実績もある。実績というのは、私が社長になったのが 2008 年だったんですけれども、ご承知のように長期収載品が 3 年後、4 年後に 90%程度になっていく、そんなタイミングでありました。研究所には、その時期に見合うものもありませんでした。

ライセンスを強化する、それで乗り越えるということに決めてスタートして、当時の BD のチームに無理を頼んで、厳しい仕事に取り組んでもらいました。そのときに滝野と二人三脚で、海外、日本のパートナーを探し、化合物を獲得するために動いたという経緯があります。

そのときに権利を取った化合物が、今、オブジーボとベレキシブル以外、長期収載品を除いてほとんどと言っていいと思います。十数個の化合物を手にして、会社を今支えています。オブジーボへの投資が実り、2014 年にメラノーマで上市し、2016 年に肺がんの効能を取って、これまでは順調に、堅調に成長ができました。これから新たに 15 年前のような状況に対応する心づもりで、厳し

い時期を乗り越えていきたいと思っております。新しい滝野社長には海外展開をしっかりと見てもらいます。

ただ、海外で開発をしたキャリアがあるわけではありませんが、海外で長く仕事をしてきたキャリアはしっかりと活かせると期待しています。

以上のような背景で、4月1日付で新しい体制になっていくということです。副社長になります辻中におきましては、国内、母体のしっかりとした運営を担ってもらうこととなります。加えますと、業界活動、財界活動、渉外的な対外的な活動は、引き続き相良が行うと考えております。

以上、1月11日に公表して、遅くなりましたけれども、アナリストの皆さん方にお話しする機会がありませんでしたので、きょうお話をさせていただきました。

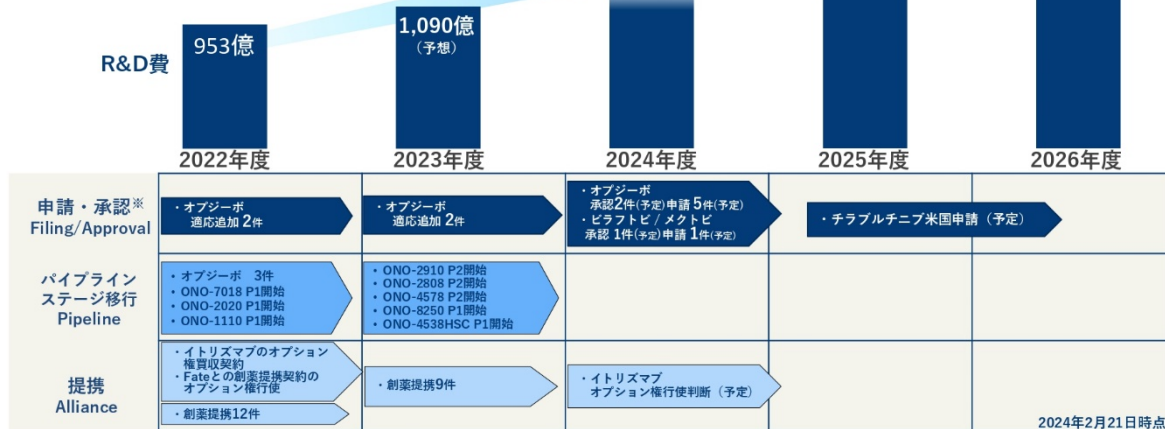
## 今後の成長戦略 -成長に向けて、研究開発へ積極的に投資する-



投資アロケーション (2022~2026年度)



豊富な研究開発力を活かし  
グローバルでの事業展開を加速



4/63

今後、2026年度アメリカでベレキシブルを承認取得して販売スタートするまでのおおよその会社の運営をお示ししています。

これで申し上げたいことは、売上の厳しい時期に入ります。来年度からロイヤルティが減っていきますし、ご承知のように、残念ながらオブジーボの共連れを4月1日に受けることになってしまいました。これを乗り越えていかなければならないということですが、期間業績は、少しここ数年間の順調な成長に比べて厳しくなります。

ですが、研究開発投資はできる限りしっかりと進めていきたいと思っています。期間の損益、期間の業績を犠牲にするとまでは申しませんが、ある程度の覚悟を持って、しっかりと投資をしていく所存です。

15年ぐらい前も、3~4年間業績が低迷しているにもかかわらず研究開発投資を続けました。皆さん方にもご批判を受けた経緯もございますけれども、今回はここ数年間で資金もある程度積み上がってきておりますし、それをしっかりと活用していきたいと思っております。

今回の2022年から2026年度の中期計画におきましては、6,000億円の研究開発投資をする予定です。年平均1,200億円になりますけれども、22年度950億円、今年度は予想ですけれども1,090億円という流れですが、しっかりと6,000億円規模の研究開発投資を進めていけるように取り組んでまいりたいと思っております。詳細は、資料をご覧ください。

**井村：**引き続きまして、開発の岡本から、ONO-4578の開発状況につきましてご説明させていただきます。

**岡本：**私からは、ONO-4578の開発状況につきまして、直近で公表されました学会の報告も含めてご紹介させていただきます。

## ONO-4578 化合物の概要



化合物名	ONO-4578（自社創製低分子化合物）
作用機序	プロスタグランジン受容体（EP4）拮抗作用
剤型	錠剤
開発状況	Phase2：胃がん*（日本・韓国・台湾） Phase1：結腸・直腸がん*、膵がん*、非小細胞肺癌*、 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳がん（いずれも日本） （*：オブジーボ併用）

6/63

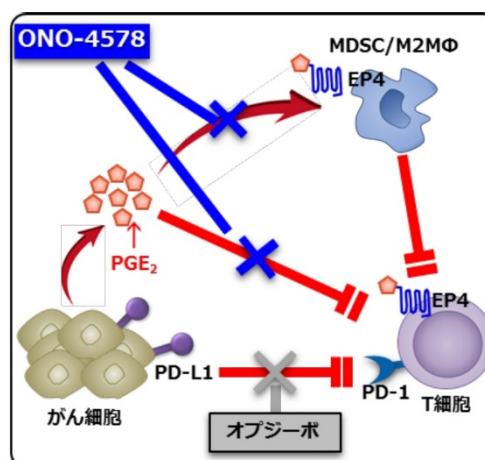
まず、ONO-4578、化合物の概要をお示ししております。

こちらは自社創生の低分子化合物でして内服、経口剤です。作用機序ですけれども、プロスタグランディン、PGのE<sub>2</sub>に、四つあります受容体の一つであるEP4に対する拮抗作用を有しております。開発状況につきましては後ほど詳しく説明をさせていただきます。

## ONO-4578 作用機序



- プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) はシクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2) によりアラキドン酸から生成される。
- COX-2は固形がんで過剰発現している<sup>1)</sup>。PGE<sub>2</sub>は、その受容体の一つであるEP4を介して、腫瘍微小環境において骨髄由来抑制細胞 (MDSC) やM2マクロファージを誘導し、細胞傷害性T細胞の活性化を抑制することが報告されている<sup>2)</sup>。
- 新規の選択的EP4拮抗剤であるONO-4578は、PGE<sub>2</sub>がEP4を介して構築する腫瘍免疫抑制機構を解除することで抗腫瘍効果をもたらすことが期待される。



1) Bing L, et al. Cancer Cell Int; 2015;15:106  
2) Yukinori T, et al. Front Immunol. 2020;11:324

7/63

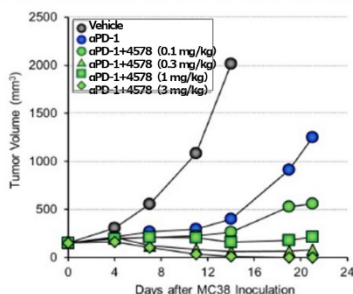
こちらは ONO-4578 の作用機序、メカニズムをお示ししております。

先ほどもお話ししましたように、ONO-4578 は生理活性物質である PGE<sub>2</sub> の受容体の一つである EP4 の拮抗剤でございますが、生理活性物質である PGE<sub>2</sub> には、さまざまな働きがございます。

がんの微小環境におきましては、がんは自ら産生する PGE<sub>2</sub> を利用して、MDSC もしくは M2 マクロファージといった、腫瘍免疫を負に制御する、ネガティブに制御する細胞群を誘導して、腫瘍免疫から逃避するための、自分たちにとって住み心地のいい腫瘍微小環境を構築していると考えられております。

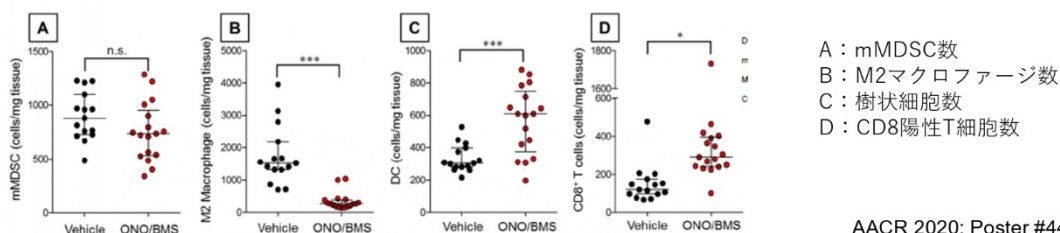
一方で、オプジーボは抗腫瘍免疫におきまして、攻撃側、がんを攻撃する側の主役である CD8 陽性 T 細胞そのものに作用して、T 細胞の失活を抑制しますけれども、ONO-4578 はオプジーボでは阻害できない MDSC や M2 マクロファージなどの他の腫瘍免疫を抑制する因子、こちらの活性化を抑制することによって、腫瘍免疫を活性化させる作用を有していると考えております。

図1. マウス大腸がんMC38担がんモデルにおける腫瘍体積中央値の経時的変化



- マウス同系担がんモデルにおいて、ONO-4578 は免疫抑制性の腫瘍微小環境を改善し、抗腫瘍効果を示した (図1、2)。
- さらに、ONO-4578は、抗マウスPD-1抗体 (αPD-1) との併用投与により抗腫瘍効果は増強した (図1)。

図2. マウス大腸がんMC38担がんモデルにおける腫瘍内免疫細胞に対するONO-4578の作用



AACR 2020: Poster #4443 8/63

こちらは非臨床、基礎のデータをお示ししております。

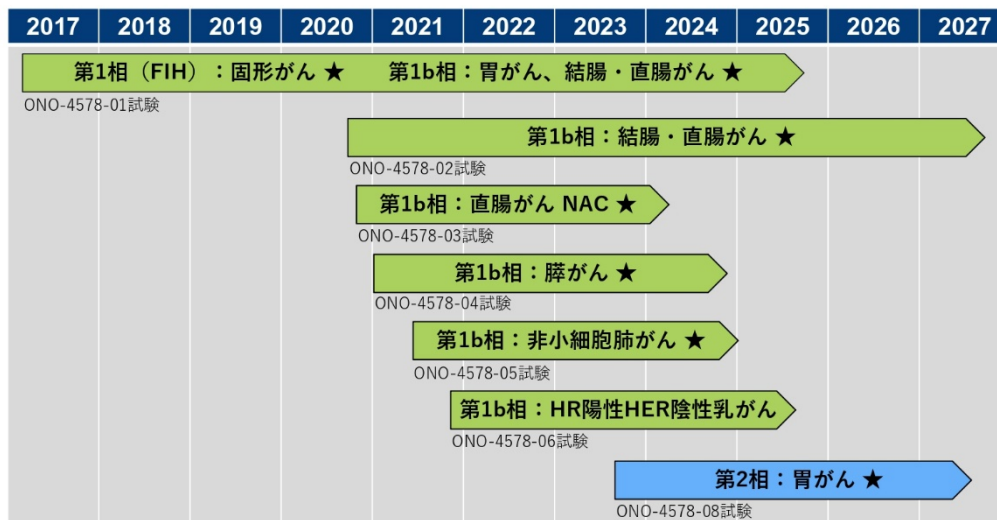
先ほどもお話ししましたとおり、オプジーボと ONO-4578 は作用点が異なります。よって両剤を併用することによって、より抗腫瘍免疫を増強する、そしてより強い抗腫瘍効果が得られると考えております。

図 1 は、マウスの担がんモデルにおける ONO-4578 と、マウスに対する PD-1 抗体、こちらの併用投与の結果を示しております。ご覧のように両剤の併用によりまして、期待したとおりの強い抗腫瘍効果というものが確認されております。

また、先ほど申し上げた作用メカニズムに沿った、コンセプトに沿った動きが実際に現れているかという点ですけれども、下の図をご覧ください。M2 マクロファージ、あるいは MDSC といった、腫瘍免疫をネガティブに誘導する、いわゆる悪玉の細胞を減らすことによって、右側、CD8T 細胞がありますけれども、こちらの細胞数が増えるということが確認されております。

これらの非臨床の結果から、われわれはオプジーボと ONO-4578 の併用投与は、既に PD-1 抗体の有効性が確立されているがん腫、こちらはもちろんですけれども、これまで PD-1 抗体単独投与あるいは化学療法との併用ではなかなか有効性が認められなかった一部のがん腫、例えば膵がんですとか、結腸・直腸がんにおいても高い有効性を示す可能性があると考えて、臨床開発を進めているところです。





★オプジーボとの併用試験

こちらでは、臨床開発の状況をお示ししております。

現在こちらに示しておりますように、複数の固形がんを対象に、オプジーボとの併用による開発を進めております。

本日は、この一番上にあります第1相試験の中で、進行再発の胃がんを対象とした Part C、および第3次治療以降の結腸・直腸がんを対象とした Part D、この結果を後ほど詳しくご紹介させていただきます。

一方で、先ほど申しあげましたように、結腸・直腸がん、こちらについては併用によって効果の増強が期待できると考えておりました。ONO-4578-02 試験として、1次治療の結腸・直腸がん、こちらに対して標準治療である化学療法とオプジーボおよび ONO-4578 を併用する試験、あるいは ONO-4578-04 試験として、1次治療の膵がんを対象に、標準治療である化学療法とオプジーボおよび ONO-4578 を併用する試験を行っております。

また、ONO-4578-05 試験、こちらは非小細胞肺癌を対象とした試験になりますが、この試験は、皆様ご承知のように現状、非小細胞肺癌の1次治療は、PD-1 抗体もしくは PD-L1 抗体を含むレジメンが標準治療となっておりますが、それらの投与を受けて、その後に増悪した患者さんを対象に、再度オプジーボと ONO-4578 を投与して、加えて標準治療を併用するという試験でございますが、こちらを実施しております。

なお、胃がんにつきましては一番最下段、青いバーでお示ししておりますけれども、後に申し上げます Part C の結果等を踏まえまして、既に公表している日本、韓国および台湾で、標準治療であるオプジーボと化学療法の併用療法に ONO-4578 を上乗せする第 2 相試験、こちらを開始しているところです。

## ONO-4578-01 Part C 結果概要



### Safety, efficacy, and biomarkers for ONO-4578 plus nivolumab in unresectable advanced or recurrent gastric or gastroesophageal cancer

Hidekazu Hirano<sup>1</sup>, Akihito Kawazoe<sup>2</sup>, Kensei Yamaguchi<sup>3</sup>, Tetsuya Hamaguchi<sup>4</sup>, Yukiya Narita<sup>5</sup>, Shogen Boku<sup>6</sup>, Takashi Oshima<sup>7</sup>, Hiroki Hara<sup>8</sup>, Yasuo Hamamoto<sup>9</sup>, Taito Esaki<sup>10</sup>, Kenji Ishido<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Japan; <sup>2</sup>Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology Department, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; <sup>3</sup>Gastroenterological Chemotherapy Dept., The Cancer Institute Hospital of JFCR, Koto-ku, Japan; <sup>4</sup>Gastroenterological Oncology Dept., Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Japan; <sup>5</sup>Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; <sup>6</sup>Cancer Treatment Center, Kansai Medical University, Hirakata, Japan; <sup>7</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan; <sup>8</sup>Gastroenterology, Saitama Cancer Center, Ina, Japan; <sup>9</sup>Cancer Center, Keio University School of Medicine, Shinjuku-ku, Japan; <sup>10</sup>Clinical Research Department, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; <sup>11</sup>Department of Gastroenterology, Kitasato University East Hospital, Sagami-hara, Japan

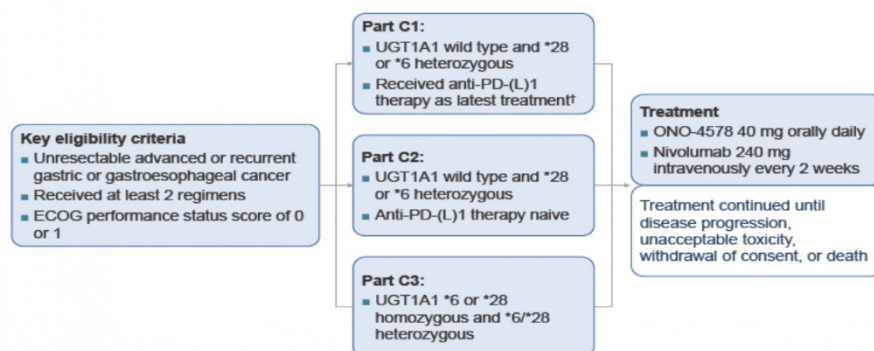
ESMO 2023: Poster #1546 10/63

こちらからは、Part C、胃がんを対象としました ONO-4578-01 試験の Part C の結果についてご紹介いたします。

本試験の結果ですけれども、昨年の ESMO で発表されております。

### Study Design

- Part C of the ONO-4578-01 phase 1 study (NCT03155061) was an open-label, uncontrolled study, conducted at 22 sites in Japan
- Recruited patients were categorized into three parts (C1, C2, C3) on the basis of prior anti-PD-1/ PD-L1 therapy and UGT1A1 genotype (Figure 2)
- All subgroups received 40 mg of ONO-4578 orally every day and 240 mg NIV intravenously every two weeks; one cycle consisted of 4 weeks



<sup>†</sup>Patients assessed to have a progressive disease on the first image evaluation after the latest anti-PD-(L)1 antibody therapy were excluded

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-(L)1, programmed death-1 or programmed death ligand-1

ESMO 2023: Poster #1546

11/63

こちらは試験デザインの概略です。こちらは学会で発表されたスライドとは異なるものになりますが、補足資料としてご用意したものをを用いて試験デザインをご説明させていただきます。

ONO-4578-01 試験の Part C ですが、本試験の開始時点は、現在と違っており、1次治療の胃癌に対してまだオプジーボが承認されていない時期でした。一方で当時、国内では3次治療以降の胃癌を対象に、オプジーボ単剤療法が承認されており、その当時の標準治療でした。

本試験、Part C におきましては、この標準治療である3次治療のオプジーボの投与を受けて、一定の臨床的ベネフィットがあったものの、その後に疾患進行、PDとなった患者さん、つまりオプジーボに対して抵抗性を獲得したと考えられる患者さんを対象に、ONO-4578 併用下で再度オプジーボを投与するという Part C1 と、3次治療の標準治療であるオプジーボにそのまま ONO-4578 を併用するという Part C2、この二つのコホートを設定しておりました。

第1相試験ですので、忍容性確認と安全性の確認というところが主要評価項目ですが、本日は有効性を含めてお話をさせていただきます。

## Efficacy Results



	C1 (n=30)	C2 (n=30)
Objective Response Rate, % [90% CI]	10.0 [2.8–23.9]	16.7 [6.8–31.9]
Disease Control Rate, % [90% CI]	73.3 [57.0–86.0]	40.0 [25.0–56.6]
Best Overall Response, n (%) [90% CI]		
Complete Response	0 (0) [0.0–9.5]	0 (0) [0.0–9.5]
Partial Response	3 (10.0) [2.8–23.9]	5 (16.7) [6.8–31.9]
Stable Disease	19 (63.3) [46.7–77.9]	7 (23.3) [11.5–39.4]
Progressive Disease	7 (23.3)	18 (60.0)
Not Evaluable	1 (3.3)	0 (0)
Progression-Free Survival <sup>a</sup>		
Median, months [90% CI]	3.88 [2.79–4.17]	1.56 [1.41–2.76]
At 6 months, % [90% CI]	26.3 [13.7–40.8]	21.8 [10.7–35.4]
At 12 months, % [90% CI]	7.5 [1.9–18.6]	3.6 [0.5–13.0]
Overall Survival <sup>a</sup>		
Median, months [90% CI]	16.13 [10.18–18.92]	5.49 [4.27–10.68]
At 6 months, % [90% CI]	93.3 [80.2–97.9]	46.7 [31.3–60.6]
At 12 months, % [90% CI]	62.6 [46.1–75.4]	30.0 [17.2–43.9]

90% confidence intervals (CI) on both sides were calculated using the Clopper-Pearson method  
<sup>a</sup>Analysis using Kaplan-Meier method

ESMO 2023: Poster #1546 12/63

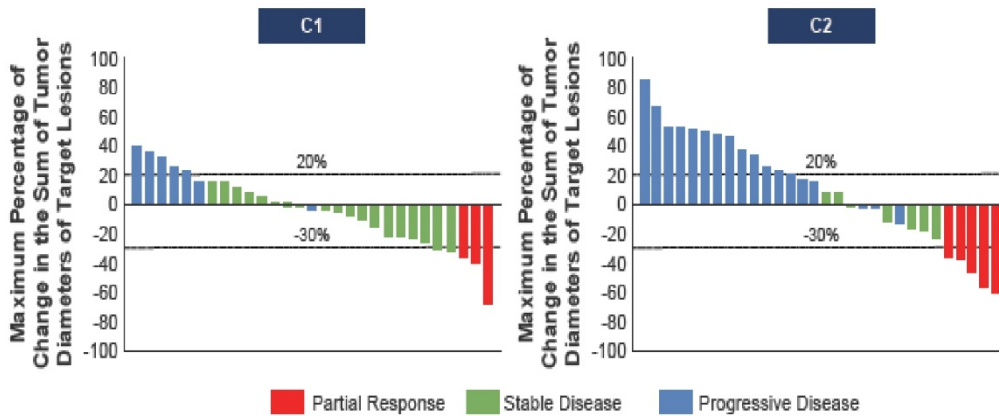
有効性の結果です。

先ほど申し上げました Part C1 が左側、標準治療であったオプジーボ単剤療法に ONO-4578 を上乗せしたのが Part C2、右側です。

Part C1 の奏効率ですけれども、こちらは 10.0%、病勢制御率は 73.3%でした。一方で PD-1 抗体薬の投与経験を有さないナイーブな患者さんにオプジーボと ONO-4578 を投与した Part C2 における奏効率は 16.7%、病勢制御率は 40.0%でした。

なお、参考までに、PD-1 抗体薬の投与経験を有さない 3 次治療以降の胃がん患者さんを対象にした第 3 相試験である ATTRACTION-2 試験、ONO-4538-12 試験と言いますけれども、こちらにおける奏効率は 11.2%、病勢制御率は 40.3%でした。

Waterfall Plot by Best Overall Response



ESMO 2023: Poster #1546

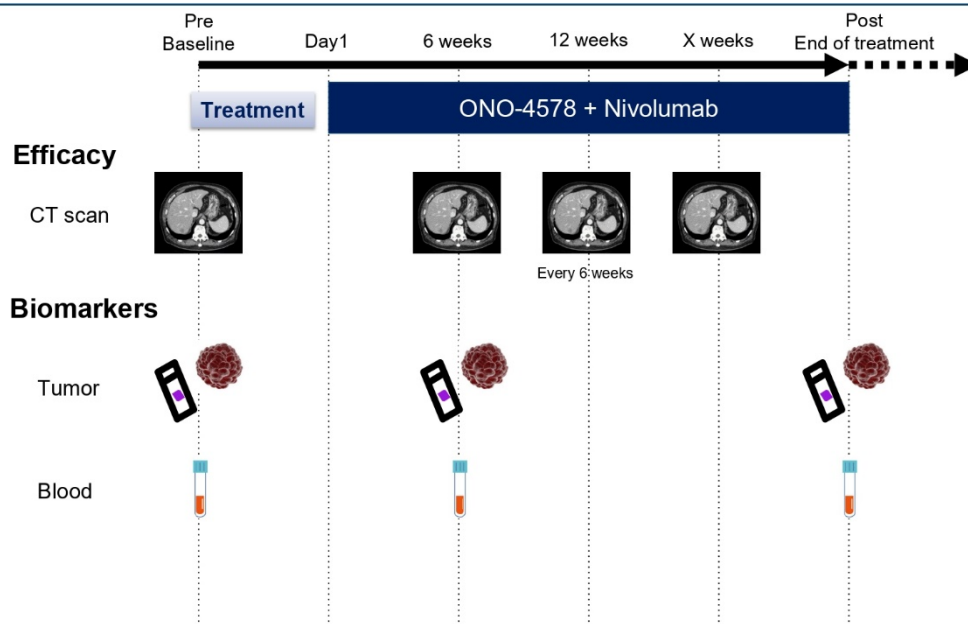
13/63

こちらはウォーターフォールプロットになります。

左側が C1、右側が C2 になります。ご注目いただきたいのは C1 のほうです。先ほどから再三申し上げておりますけれども、C1 の対象患者さんというのは、一度オプジーボが標準治療として投与されて、一定のベネフィットはあったものの、その後に腫瘍が増大したという患者さんです。

Part C1 におきましては、ONO-4578 併用下でオプジーボを再投与することによって、半数以上の患者さんで腫瘍縮小を再度認めたという結果となっております。

## Study schedule of ONO-4578-01 Part C (3rd or later line, GC)



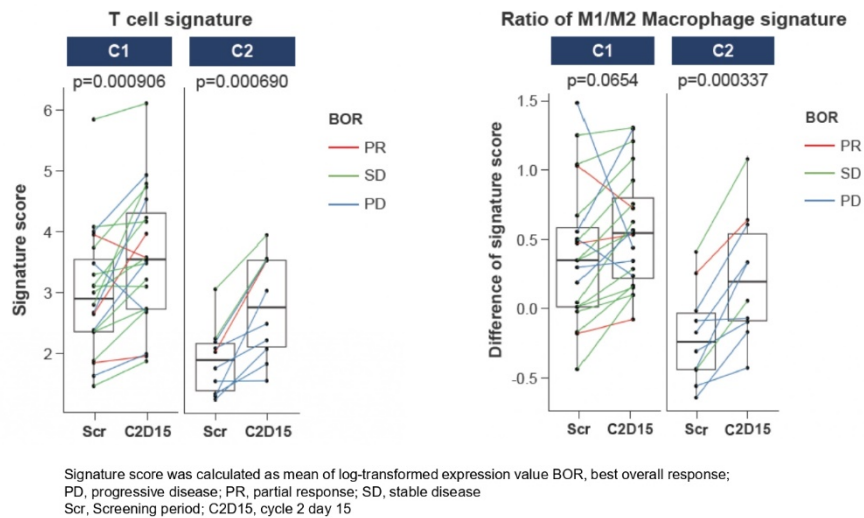
14/63

こちらは Part C におきまして、この試験では治験治療の投与前後に、腫瘍生検、バイオプシーを行っております。患者さんにご協力いただきまして投与前後の腫瘍を採取して評価を行っております。分子レベルで ONO-4578 とオプジーボの併用投与の影響を検討しております。

こちらはバイオマーカーの評価項目です。

大変恐縮ながら、何を測定したかは非開示とします。得られた結果につきましては、有効性や安全性などの臨床データと、併合解析をすることによりまして、右側にありますように例えば効果予測因子、どの項目が高い患者さんにはよく効くとかいったことの検討、あるいはそもそもの作用メカニズムの検討等に役立てているところです。

## T-cell Gene Signature and M1/M2 Macrophage Gene Signature in Tumor Biopsies



ESMO 2023: Poster #1546 15/63

実際にこちらは学会で発表されたデータです。

バイオマーカー解析の結果の一部となります。腫瘍組織における遺伝子発現の投与前後における変化を示しております。

見方が反対になって恐縮ですけれども、冒頭申し上げましたように、ONO-4578 が抑制するのは、いわゆる悪玉と言われるマクロファージの細胞群であるところをお話ししたんですけれども、右側はこの悪玉が減って、善玉が増えたということを表しております。

一方で、オプジーボと ONO-4578 の併用投与には、抑制系の細胞を ONO-4578 で抑制しながら、オプジーボによって T 細胞の活性化を上げるというコンセプトがありますので、結果的に T Cell の活性化というものも認められております。

この結果から、非臨床で認められた悪玉細胞を抑制しつつ、CD8 陽性 T 細胞を活性化するという結果が臨床におきましても、再現性をもって認められたとわれわれは考えております。

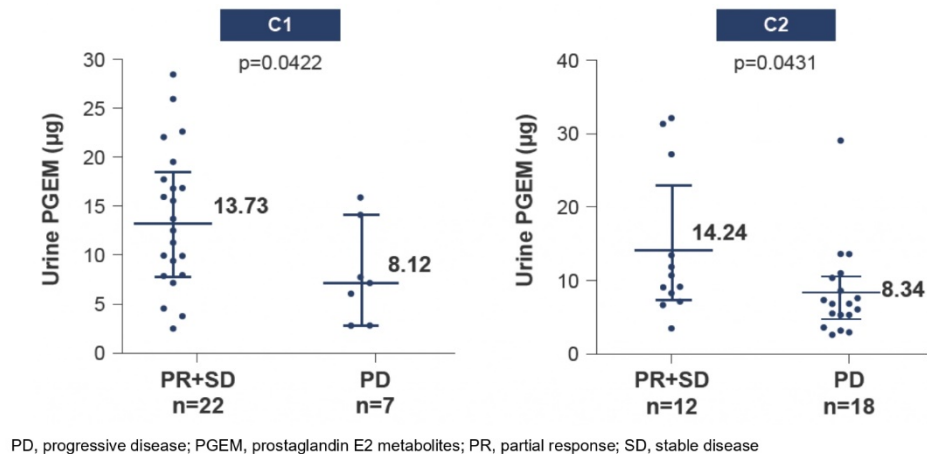
すなわち、われわれの考えるオプジーボと ONO-4578 との併用投与のコンセプトというものは、少なくともこの Part C1 の結果において支持されていると捉えております。

## Results of Biomarker Analysis



- Baseline urine PGEM, the potential surrogate marker of tumor PGE2, was found to be higher in patients with partial response or stable disease than in patients with progressive disease

### Baseline Urine PGEM Levels



PD, progressive disease; PGEM, prostaglandin E2 metabolites; PR, partial response; SD, stable disease

ESMO 2023: Poster #1546 16/63

こちらは尿中の PGE2 代謝物を定量的に測定した結果です。

C1、C2 をお示ししておりますけれども、ともに抗腫瘍効果が SD 以上であった患者群では、PD であった患者群と比較して、尿中の PGE2 代謝物の量が多かったということがわかりいただけるかと思います。

このことから、あくまでも後方視的な考察になってしまいますけれども、PGE2 の量が比較的多い患者さんにおいては、この併用療法、ONO-4578 とオプジーボの併用療法というのは特に高い有効性を発揮する可能性があるのではないかと考えております。



n (%)	C1 (n=30)		C2 (n=30)		C3 (n=6)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
AEs	28 (93.3)	15 (50.0)	27 (90.0)	11 (36.7)	6 (100.0)	4 (66.7)
Drug-related AEs	24 (80.0)	10 (33.3)	18 (60.0)	3 (10.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
Drug-related SAEs	4 (13.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment	3 (10.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
Drug-related AEs leading to dose delay	12 (40.0)	7 (23.3)	7 (23.3)	1 (3.3)	2 (33.3)	2 (33.3)

AE, adverse events; SAE, serious adverse events

ESMO 2023: Poster #1546 17/63

こちらはセーフティ、安全性の結果になります。

進行再発の胃がん患者さんを対象とした試験です。こちらにおきまして、本併用療法は管理可能な安全性プロファイルを示していたと考えております。

今までは Part C の臨床試験の結果そのものをご紹介しました。こちらは映写のみの資料となります。

ご承知のように、われわれはオプジーボで非常に多くの臨床試験を実施してまいりまして、当然その臨床試験のデータというのは、患者さん個々のデータも含めて膨大なデータを保有しているという状況です。そのデータを、今後の開発に役立てるといことがわれわれの強みであると考えておりまして、本日はその一例をお示ししております。

こちらは、われわれが過去に取得した、胃がんを対象とした臨床試験の結果と、Part C の結果、Part C1 の結果を比較検討したものです。

スライドはぼかしておりご容赦いただきたいのですが、まず大前提といたしまして、異なる試験間の比較になりますので、あくまで社内検討用のデータです。結果解釈には慎重を期す必要があり、このぼかしを入れております。

われわれ、Part C1 の患者さんの背景情報とほぼほぼ同じ背景を持った患者さんを、過去の臨床試験から抽出することができます。ですので、その結果を比較して、加えて今までご紹介した Part C1 の臨床データのみならず、バイオマーカーの変動等も併せて複合的に考えて、やはりこの

ONO-4578 とオプジーボの併用というのは、胃がんにおいて有効な治療になり得るのではないかと  
いう結論に至りまして、先ほど申し上げましたように、第 2 相試験を、1 次治療ですけれども、対  
象に開始したというところになります。

## ONO-4578-01 Part D 結果概要



### Safety And Efficacy Of ONO-4578 Plus Nivolumab In Metastatic Colorectal Cancer

Akihito Kawazoe<sup>1</sup>, Atsuo Takashima<sup>2</sup>, Hiroshi Matsuoka<sup>3</sup>, Yasuo  
Hamamoto<sup>4</sup>, Tatsuya Okuno<sup>5</sup>, Tetsuya Hamaguchi<sup>6</sup>, Kensei Yamaguchi<sup>7</sup>,  
Eiji Oki<sup>8</sup>, Naotoshi Sugimoto<sup>9</sup>, Yasushi Tsuji<sup>10</sup>, Shogen Boku<sup>11</sup>, Tomohiro  
Nishina<sup>12</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; <sup>2</sup>National Cancer Center Hospital, Chuo City, Japan; <sup>3</sup>Fujita Health University, Toyoake, Japan; <sup>4</sup>Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Osaka Rosai Hospital, Sakai-Shi Kita-Ku, Japan; <sup>6</sup>Saitama Medical University International Medical Center, Saitama, Japan; <sup>7</sup>Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; <sup>8</sup>Kyushu University, Fukuoka, Japan; <sup>9</sup>Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan; <sup>10</sup>Tonan Hospital, Sapporo, Japan; <sup>11</sup>Cancer Treatment Center, Kansai Medical University Hospital, Hirakata, Japan; <sup>12</sup>National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan

ASCO-GI 2024: Poster #93 18/63

続きまして、こちらは本年の 1 月、ASCO-GI で発表されました、3 次治療以降の結腸・直腸がん  
を対象とした併用療法、オプジーボと ONO-4578 の併用による第 1 相試験、Part D と呼んでおり  
ますけど、こちらの結果をご紹介します。

## METHODS



### Study Design

- Part D (CRC cohort) of the ONO-4578-01 phase 1 study (NCT03155061) was an open-label, uncontrolled study, conducted at 12 sites in Japan
- Key eligibility criteria were as follows
  - Age  $\geq$ 20 years
  - Unresectable and metastatic CRC that progressed on/after standard treatment or could not tolerate it
  - ECOG performance status score of 0 or 1
- Patients with microsatellite-instability-high, deficient mismatch repair, or *BRAF* mutations (by local testing) were excluded
- All subgroups received 40 mg of ONO-4578 orally every day and 240 mg NIV intravenously every two weeks; one cycle consisted of 4 weeks (28 days)
- Study treatment was continued until any of the discontinuation criteria were met

### Study Endpoints

- Primary endpoint: Safety
- Exploratory efficacy endpoints: Investigator-assessed overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)

### Study Assessments

- Tumor diameters were measured at various time points using CT and/or MRI images
- Antitumor effects are assessed using the same procedures throughout the study in accordance with the RECIST Guidelines version 1.1.

ASCO-GI 2024: Poster #93 19/63

こちらは図がなくて恐縮ですが、3次治療以降の結腸・直腸がん患者さんを対象として、51例の患者さんが登録されております。

## Efficacy Results



Best Overall Response (BOR)	n (%)	[90% CI]
CR	0 (0.0)	[0.0–5.7]
PR	2 (3.9)	[0.7–11.8]
SD	18 (35.3)	[24.2–47.7]
PD	30 (58.8)	
NE	1 (2.0)	
ORR (CR+PR)	2 (3.9)	[0.7–11.8]
DCR (CR+PR+SD)	20 (39.2)	[27.7–51.7]

CR, complete response; DCR, disease control rate; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease

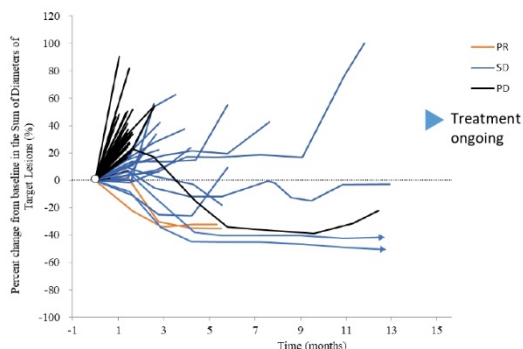
ASCO-GI 2024: Poster #93 20/63

有効性の結果になります。奏効率、ORR ですけども 3.9%、病勢制御率、DCR は 39.2%でした。

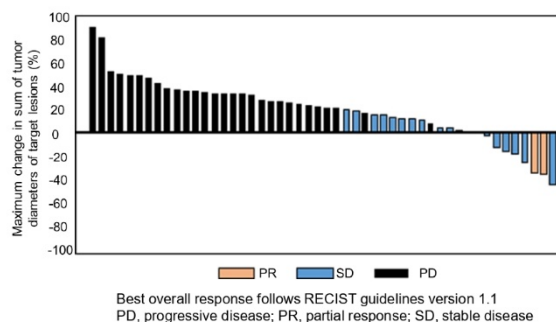
## Efficacy Results



Spider Plot for Best Overall Response



Waterfall Plot by Best Overall Response



ASCO-GI 2024: Poster #93 21/63

左側がスパイダープロット、右側がウォーターフォールプロットをお示ししております。  
カットオフ時点で2例の患者さんでは治験治療が継続されておりました。

## 結腸・直腸がんを対象とした試験成績



試験	ORR, DCR (%)	PFS (month)	OS (month)
CORRECT, CRC 3L, P3 <sup>1)</sup> Regorafenib vs Placebo	ORR: 1.0 vs 0.4 DCR: 41 vs 15	Median: 1.9 vs 1.7 HR: 0.49	Median: 6.4 vs 5.0 HR: 0.77
RECOURSE, CRC 3L, P3 <sup>2)</sup> TAS102 vs Placebo	ORR: 1.6 vs 0.4 DCR: 44 vs 16	Median: 2.0 vs 1.7 HR: 0.48	Median: 7.1 vs 5.3 HR: 0.68
Imblaze 370, CRC 3L, P3 <sup>3)</sup> Atezolizumab+Cobimetinib vs Regorafenib	ORR: 3 vs 2 DCR: 26 vs 34	Median: 1.91 vs 2.00 HR: 1.25	Median: 8.87 vs 8.51 HR: 1.00
Imblaze 370, CRC 3L, P3 <sup>3)</sup> Atezolizumab vs Regorafenib	ORR: 2 vs 2 DCR: 21 vs 34	Median: 1.94 vs 2.00 HR: 1.39	Median: 7.10 vs 8.51 HR: 1.19
LEAP 005, CRC 3L, P3 <sup>4)</sup> Pembrolizumab + Lenvatinib	ORR: 10.4 DCR: 63.1	Median: 3.8 vs 3.3 HR: 0.69	Median: 9.8 vs 9.3 HR: 0.83
CRC 3L, P1 <sup>5)</sup> Pembrolizumab + Favezelimab	ORR: 6.3 (All comer) ORR: 11.1 (CPS ≥ 1) DCR: 25.4 (All comer) DCR: 36.1 (CPS ≥ 1)	Median: 2.1 (All comer) Median: 2.2 (CPS ≥ 1)	Median: 8.3 (All comer) Median: 12.7 (CPS ≥ 1)
SUNLIGHT, CRC 3L, P3 <sup>6) 7)</sup> TAS102+Bev vs TAS102	ORR: 6.3 vs 0.9 DCR: 76.6 vs 47.0	Median: 5.6 vs 2.4 HR: 0.44	Median: 10.8 vs 7.5 HR: 0.61
FRESCO-2, CRC 4L, P3 <sup>8)</sup> Fruquintinib vs Placebo	ORR: 1.5 vs 0 DCR: 55.5 vs 16.1	Median: 3.7 vs 1.8 HR: 0.32	Median: 7.4 vs 4.8 HR: 0.66
CRC 3L or later, P1 <sup>9)</sup> Nivo+ONO-4578	ORR: 3.9 DCR: 39.2	Median: 1.54	Median: 10.68

1) Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.  
2) N Engl J Med 2015;372:1909-19.  
3) Lancet Oncol. 2019 Jun 20(6):849-861.  
4) ESMO 2023. Abstract LBA-5.  
5) ESMO Open. 2022;7(6):100639.  
6) N Engl J Med. 2023;388:1657-67.  
7) ASCO GI 2023. Abstract 4.  
8) Lancet. 2023;402(10395):41-53.  
9) J Clin Oncol. 2024;42. Abstract 93.

22/63

これまでご紹介した Part D の結果と、これまで既報、論文で既に報告されている他の臨床試験の結果をまとめた一覧となっております。

先ほど申しあげました Part D の奏効率 3.9%という数字を見ていただきますと、「大して効いていないんじゃないか」という印象を持たれる方もいらっしゃるかと思います。

ただ、この3次治療以降の結腸・直腸がんというのは非常に腫瘍縮小を得ること自体が難しいと考えておまして、例えば現在でも標準治療の一つである Regorafenib、あるいは TAS102、この辺り、いずれも奏効率 1%台ということです。大腸がんの3次治療で、やはり腫瘍縮小をみるということ自体が難しい中、3.9%という奏効率は悪くはないと考えております。

## Efficacy Results



### Subgroup Analysis by PD-L1 (CPS)

	PD-L1 CPS=0 (n=22)		PD-L1 CPS≥1 (n=25)	
	n (%)	[90% CI]	n (%)	[90% CI]
ORR (CR+PR)	1 (4.5)	[0.2–19.8]	1 (4.0)	[0.2–17.6]
DCR (CR+PR+SD)	8 (36.4)	[19.6–56.1]	12 (48.0)	[30.5–65.9]

CPS, combined positive score; CR, Complete Response; DCR, Disease Control Rate; ORR, Objective Response Rate; PD, Progressive Disease; PD-L1, programmed death ligand-1; PR, Partial Response; SD, Stable Disease

ASCO-GI 2024: Poster #93 23/63

ここからはサブグループ解析の結果となります。

われわれは PD-1 抗体の有効性を、異なる作用メカニズムから増強するというのが ONO-4578 の特徴だと考えております。一般に PD-1 抗体におきましては、PD-L1 抗体も含めますけれども、標的となるがん細胞において PD-L1 陽性の細胞が多いほうが高い有効性を示すということは一般的に知られている事実かと思えます。

このスライドでは、腫瘍細胞と免疫細胞の PD-L1 発現を評価した CPS において、層別解析した結果を示しております。

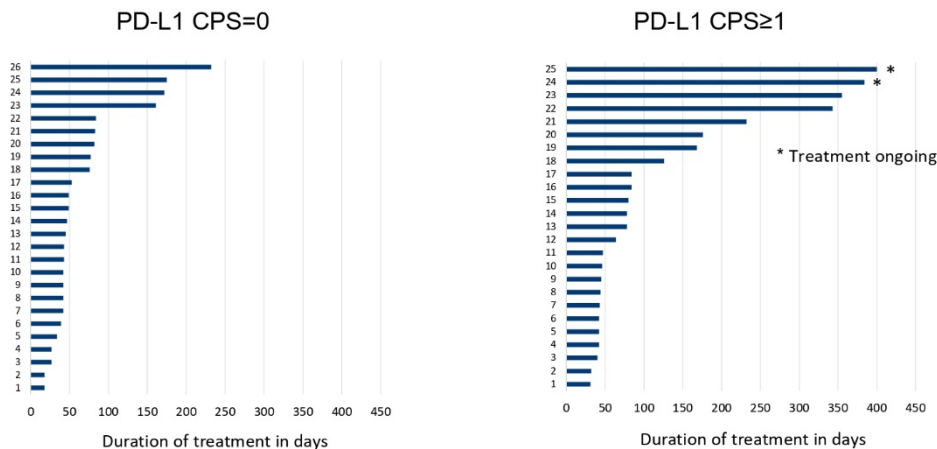
PD-L1 陽性群の奏効率は 4%、病勢制御率は 48%でした。一方、PD-L1 ネガティブの奏効率は 4.5%ですが、病勢制御率は 36.4%でして、数値上、病勢制御率は PD-L1 陽性群のほうが良好でした。

## Efficacy Results



### Duration of Treatment by PD-L1 Status

•The proportion of patients continuing treatment for 6 months was 4.5% (1/22) in those with CPS of 0 vs 20% (5/25) in those with CPS  $\geq 1$



ASCO-GI 2024: Poster #93 24/63

こちらはスイマープロット、投与が継続された期間を表すプロットになります。

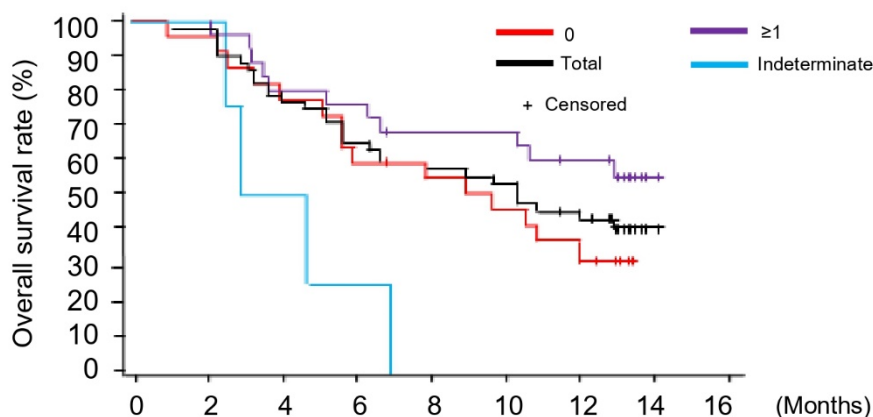
オプジーボと ONO-4578 併用療法が投与継続できた期間というのを可視化したものです。ご覧のように、右側の CPS ポジティブの群で明らかに投与期間が長いということがお分かりいただけるかと思います。

## Efficacy Results



### Kaplan-Meier Plot for Overall Survival, Overall and by PD-L1 Status

•The overall survival rate at 12 months was numerically better in those with CPS  $\geq 1$  (59.5%) than those with CPS of 0 (36.4%)  
•Specifically, median (90% CI) overall survival was 9.4 months (5.65–12.06) in those with CPS of 0 and NR (10.41–NR) in those with CPS  $\geq 1$



ASCO-GI 2024: Poster #93 25/63

こちらは PD-L1 の発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線をお示ししております。

紫色、一番上になりますけれども、こちらは陽性になります。ご覧のように PD-L1 陽性群では陰性群と比較して良好な生存期間が得られているということがお分かりいただけるかと思えます。

12 カ月時点の全生存率は、PD-L1 陽性群では 59.5%、陰性群では 36.4%と、陽性群で良好でした。また、PD-L1 陽性群の OS につきましては、このカットオフ時点では中央値に達していないという状況でした。

本試験が小規模の単群試験であるということを踏まえ、結果解釈には当然慎重を期す必要があると思っております。しかしながら、PD-L1 陽性群の OS の結果というのは、類薬を含む、先ほど一覧をお示ししましたが、類薬を含む他の試験と比較しても数値上良好であると捉えておりまして、われわれは現在、結腸・直腸がんに対する次の開発につきまして、胃がんと同じように前向きに検討をしているところです。

## Safety Results



Type of Event	Any Grade	Grade 3–4
AEs	48 (94.1)	23 (45.1)
SAEs	11 (21.6)	9 (17.6)
AEs leading to discontinuation of treatment	6 (11.8)	6 (11.8)
AEs leading to dose delay	29 (56.9)	13 (25.5)
AEs leading to death	0	0
Drug-related AEs	36 (70.6)	13 (25.5)
Drug-related SAEs	6 (11.8)	5 (9.8)
Drug-related AEs leading to discontinuation of treatment	5 (9.8)	5 (9.8)
Drug-related AEs leading to dose delay	22 (43.1)	9 (17.6)
Drug-related AEs leading to death	0	0

Data presented as n (%), n is the number of subjects; AE, adverse events; SAE, serious adverse events

ASCO-GI 2024: Poster #93 26/63

こちらは安全性の結果です。

胃がんの Part C と同様になりますけれども、本併用療法、オプジーボと ONO-4578 の併用療法は、この治療ラインの大腸がんの患者さんにおいて管理可能な安全性プロファイルを示しております。

- ✓ 標準治療に不応・不耐となった胃がん及び結腸・直腸がんを対象としたONO-4578とニボルマブの併用療法による国内第Ⅰ相試験（ONO-4578-01試験 Part C及びPart D）の結果について学会報告された内容の一部を抜粋して紹介した
- ✓ Part Cで得られた有効性及びBM解析の結果は、ONO-4578とニボルマブの併用療法のコンセプトの確からしさを示唆するものであった
- ✓ PD-1/PD-L1抗体単独では有効性が得られない結腸・直腸がんにおいて、ONO-4578はPD-1抗体薬の効果発現に寄与している可能性が示唆された
- ✓ Part Cの結果及びその他の臨床試験結果に基づいて一次治療の胃がんを対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ONO-4578-08試験 jRCT2031230389）を開始している

27/63

まとめです。

標準治療に不応・不耐となった胃がん、および結腸・直腸がんを対象としたONO-4578とニボルマブの併用療法、こちらによる国内第Ⅰ相試験、ONO-4578-01試験のPart CおよびPart Dの結果について、学会報告された内容の一部を抜粋してご紹介させていただきました。

Part Cで得られた有効性およびバイオマーカー解析の結果は、ONO-4578とニボルマブの併用療法のコンセプトの確からしさ、こちらを示唆するものであったと考えております。

PD-1/PD-L1抗体単独では有効性が得られない、あるいは有効性が乏しい結腸・直腸がんにおきまして、ONO-4578はPD-1抗体薬の効果発現、もともとPD-1抗体が効くはずだったところが、ONO-4578が作用する、抑制性の細胞群が邪魔をしていたと捉えておりますが、その効果発現に寄与している可能性が示唆されました。

Part Cの結果およびその他の臨床試験結果に基づきまして、1次治療の胃がんを対象とした国際共同第Ⅱ相試験、ONO-4578-08試験を開始しております。

**井村**：続きまして、研究本部長の滝野より、オープンイノベーションの進捗とONO-8250の紹介をさせていただきます。



# INDEX

- 1 当社の創薬方針および重点領域について
- 2 当社のオープンイノベーションのアップデート
- 3 ONO-8250のご紹介

29/63

滝野：研究のアップデートをさせていただきたいと思います。

前半は、オープンイノベーションについてアップデートさせていただくなかで、研究のダイレクションをアウトラインしていきたいと思います。そして後半、実際にそういうオープンイノベーションの中から出てきている ONO-8250 の紹介をさせていただければと思っております。

## 創薬方針



### 重点領域のオープンイノベーションを推進し、医療ニーズを満たす画期的新薬の創製を目指す

当社は、**医療ニーズ**の高いがん、免疫、神経およびスペシャリティ領域を重点領域に定め、それぞれの領域でヒト疾患バイオロジーを掘り下げ、医療ニーズを満たし得る新薬の創製を目指して、創薬力の強化に努めています。特に、当社が得意とする**オープンイノベーション**を積極的に推進することにより、インフォマティクスやロボティクス、ゲノム編集などの**先進テクノロジー**を活用し、**独自の創薬シーズ**に対して低分子化合物や抗体、細胞などから**最適なモダリティ（治療手段）**を選択することで、**医療インパクトのある画期的新薬の創製**を目指しています。さらに、**デジタル技術**を活用することで創薬研究の質とスピードの向上にも取り組んでいます。



31/63

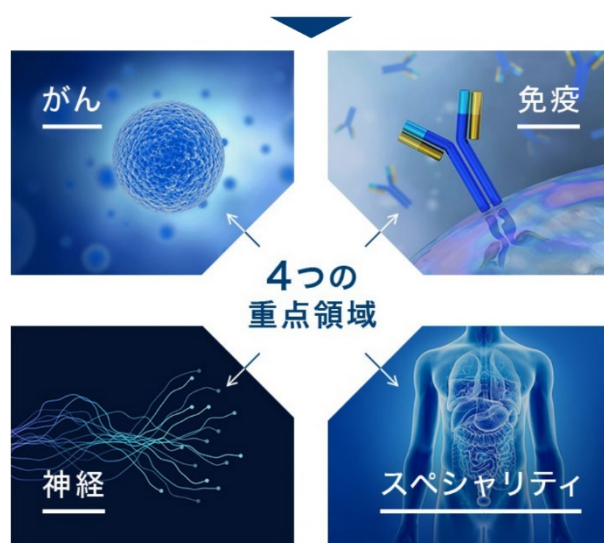
まず、その前に創薬の方針、重点領域をご紹介します。

私どもの創薬は、オープンイノベーションに尽きます。最新テクノロジーを駆使して、独自のシーズに最適なモダリティを組み合わせることで、独創的な医療インパクトのある新薬をつくっていくという取り組みです。

## 研究開発の重点領域



「独創的で画期的な新薬を創製する」



32/63

その重点領域といたしまして、がん、免疫、神経、それにスペシャリティという四つに組んでおります。言わずもがなでございますが、いずれもまだまだアンメット・ニーズが高く、患者さんが実際に待っておられる領域ということで取り組んでおります。スペシャリティはこの三つ以外でもアンメット・ニーズが高ければ取り組んでいくという領域です。

# 提携活動(2021年以降)



2021年		2022年		2023年			2024年				
月	提携先	月	提携先	月	提携先	概要	領域	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	2月	NUMAB	マクロファージエンゲージャー	がん
3月	PeptiDream	3月	IKT@S	1月	KSQ	DNA損傷応答(DDR)	がん	2月	SHATTUCK	二価機能性融合蛋白	免疫
3月	UCDDC	4月	DOMAN	2月	CUE	改変サイトカイン	自己免疫疾患等	2月	Inveni AI	複数疾患を対象とした標的探索	複数
8月	healx	6月	Fate	3月	MOLCURE	AIを活用した抗体創薬	非開示	2月	EME	VHH抗体	複数
8月	MiraBiologics	8月	knowledge palette	3月	PeptiDream	PDPS(ペプチド創薬)	非開示				
12月	Vanderbilt大学	11月	MEMO	3月	macomics	マクロファージ制御抗体	がん				
		11月	Captor Therapeutics	8月	T W I S T	機能性抗体	自己免疫疾患				
		12月	precisionLife	9月	ADIMAB	二重特異性抗体	がん				
				10月	turbine.	標的探索・検証	がん				
				12月	EVQLV	AIによる抗体配列の生成	非開示				
				12月	UK Dementia Research Institute	認知症に関する包括研究	神経				
				12月	BioMed X	好中球を対象としたがん免疫療法	がん				

昨年2月24日のR&D説明会で説明済み

34/63

オープンイノベーションの最近のアップデートです。

年表ですが、昨年のR&D説明会以降のところは、NEWで1年間分をまとめています。

# 提携活動(2021年以降)



2021年		2022年		2023年			2024年				
月	提携先	月	提携先	月	提携先	概要	領域	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	バイオ	2月	NUMAB	マクロファージエンゲージャー	バイオ
3月	PeptiDream	3月	IKT@S	1月	KSQ	DNA損傷応答(DDR)	シーズ	2月	SHATTUCK	二価機能性融合蛋白	バイオ
3月	UCDDC	4月	DOMAN	2月	CUE	改変サイトカイン	バイオ	2月	Inveni AI	複数疾患を対象とした標的探索	シーズ AI
8月	healx	6月	Fate	3月	MOLCURE	AIを活用した抗体創薬	バイオ AI	2月	EME	VHH抗体	バイオ
8月	MiraBiologics	8月	knowledge palette	3月	PeptiDream	PDPS(ペプチド創薬)	非開示				
12月	Vanderbilt大学	11月	MEMO	3月	macomics	マクロファージ制御抗体	バイオ				
		11月	Captor Therapeutics	8月	T W I S T	機能性抗体	バイオ 疾患				
		12月	precisionLife	9月	ADIMAB	二重特異性抗体	バイオ				
				10月	turbine.	標的探索・検証	シーズ AI				
				12月	EVQLV	AIによる抗体配列の生成	バイオ AI				
				12月	UK Dementia Research Institute	認知症に関する包括研究	シーズ				
				12月	BioMed X	好中球を対象としたがん免疫療法	シーズ				

2023年～  
提携活動アップデート

バイオ   シーズ   AI

10件   5件   4件

35/63

こちらを振り返ってみますと、薄水色で示すバイオロジクス、こちらを私どもがしっかりと取り組んでいることをご理解いただけるかと思ひます。あとは、オレンジ色の丸で示すデジタル・AIの活用についても試行的ではありますが、積極的に取り組んでいるところです。

# 創薬技術・モダリティへの取り組み

## パイオへの取り組み



	基盤・シーズ	低分子	ペプチド	蛋白・抗体	細胞
がん	turbine AI, BioMed X	ribon Therapeutics, KSO, Chordia Therapeutics, CANCER RESEARCH UK		macomics, NUMAB, ADIMAB, MEMO THERAPEUTICS AG, Merus, NUMAB, lifeArc	Fate THERAPEUTICS, ONO-8250
免疫		ONO-7018	ONO-4685	NUMAB, MONASH University, TWIST BIOPHARMACEUTICALS, CUE, SHATTUCK	
神経	UK Dementia Research Institute, precisionlife	Captor Therapeutics, Vanderbilt大学, ARIA PHARMACEUTICALS AI		neurimmune	
スペシャリティ		domwin THERAPEUTICS, Université de Montréal			
技術提携	Inveni AI AI, knowledge palette, MBC biolabs Lab Central, UCDDC	healx AI, IKTOS AI, SCHRODINGER, Cyclenium pharma	Peppi Dream	EVQLV AI, MOLCURE AI, EME	Ligand, MiraBiologics, 2023年以降

36763

これはその並びを変えたものです。縦に疾患領域、上段右に行くにつれてシーズからモダリティごとにお示ししています。四角で囲んでいるのが、この1年間の取り組みということになります。

今年の取り組みということで、抗体へのコミットがまず一つ挙げられます。あとAIに関しましては、もちろんシーズ・創薬標的を探し出すというAIの利用も進めているなかで、特に低分子の創薬については効率化を目指してAI活用に取り組んでおります。それに加えて、やはりバイオリジクスにおいても、AIをしっかりと活用していきたいということで取り組んでいます。

あと、青地に白抜きで、実際 Chordia 社からの ONO-7018、Mirus 社からの ONO-4685、そして後で触れます Fate 社からの ONO-8250 などが、もちろん時間はかかりますけども、こういうオープンイノベーションの中から臨床入りしていくパイプラインの強化につながっていったという手応えもあります。

## バイオの取り組み：5 ポイント



38/63

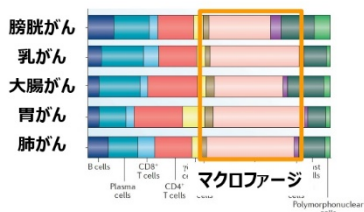
次に、バイオロジクスの取り組みを少しサマリーいたします。

ご存じのとおり、PG から低分子が主軸ではありましたが、世の中の趨勢を考えたうえでも、抗体を中心とするバイオを手掛け、成功確率とポートフォリオのバランスをいい形に持っていくということは私どもも取り組んでいるところです。

それをやっていく上では、やはり抗体ライブラリを活用し、デジタル・AI を活用しながら、そして多重特異性抗体の技術進化も取り組んでいまして、「種」から創薬を進めていくだけではなく、「苗」の段階でも研究テーマを導入していく取り組みもやっております。

あとは、モダリティが多様化しているなかで、Fate 社と細胞、あるいは改変サイトカインについても取り組んでいます。

【腫瘍関連マクロファージ (TAM)】



**TAM:**  
多くの腫瘍で最も豊富に存在する免疫細胞の一つ

[Luca Cassetta & Jeffrey W. Pollard](#)  
Nat Rev Drug Discov 17, 887-904 (2018)

【基盤技術 : ENIGMAC™ Discovery Platform】



マクロファージの新規標的に対する  
抗体医薬品候補を創製



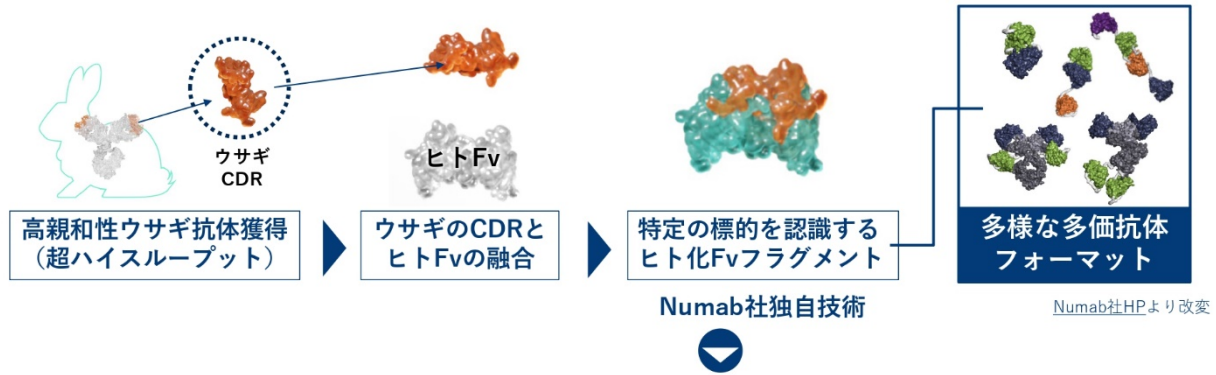
抗体医薬品候補の創製

まず、がん領域での研究テーマ導入の一つになりますが、イギリスの Macomics 社というベンチャーからの導入です。Macomics 社は、先ほど、開発の説明でもありましたが、腫瘍関連マクロファージ TAM を狙ったもので、その第一人者として研究されておられた、エジンバラ大学のポラード教授がつくられたベンチャーです。腫瘍の微小環境においては、この TAM の存在というのは、左上の図のように決して無視できるようなものではありません。彼らの新規創薬の同定・検証というものを経て、新たなマクロファージの創薬標的を見いだしていこうという取り組みです。

PD-1 の効果が出にくい T 細胞の浸潤が十分でないがんにおいては、マクロファージをうまく利用できないかという取り組みです。

【Numab社プラットフォーム】

最適化ヒト化scFv (Hu-Fv) をベースとした、多様な多価抗体フォーマット作製技術



マクロファージエンゲージャー **NM49** のオプション権獲得

40/63

もう一つ、マクロファージの取り組みとしましては、これは先週発表しているものですが、スイスの Numab 社、かなり抗体のエンジニアリングの技術の高いところです。

われわれももう既に 2017 年から創薬提携を組みながら実感しているところです。そこが手掛けております、多重特異性抗体によるマクロファージのエンゲージャー、マクロファージを無理やりのがん細胞にくっ付けていく、そういうアプローチの NM49 という、まだ早期の本当に苗の段階ですけれども、私どもはこれをテーマ導入いたしまして、将来のパイプラインの一つにしていこうという取り組みです。

## 【Library of Libraries】

① 抗体ライブラリの活用

天然に存在する配列に基づく、広範な合成抗体ライブラリの集合



高い確率で標的に対する機能的な抗体の取得を期待

自己免疫疾患に対して当社が指定する治療標的に対する新規抗体の探索研究活動に取り組む

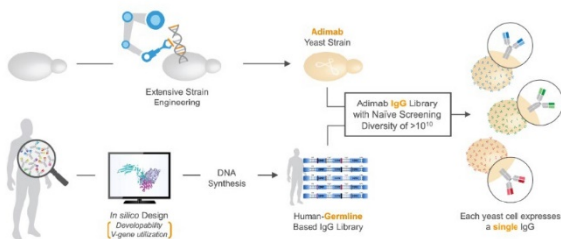
41/63

テーマ導入以外でも、もう少しベーシックなところでは、私どもが手掛けたい標的を、抗体技術の高いベンチャーと組みながらやっているんですが、その一つは Twist 社です。豊富なライブラリを持っておりまして、なかなか当社が作り切れない抗体をつくっていただくという提携です。

① 抗体ライブラリの活用 ③ 多重特異性抗体の拡充

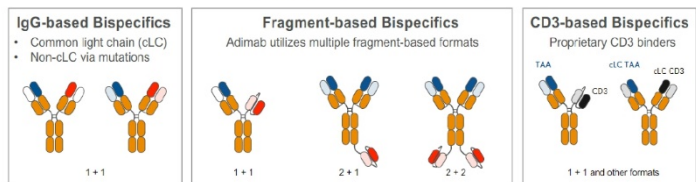
## 【Adimab社基盤技術】

### 酵母発現ライブラリ



### 多重特異性抗体の豊富な経験

#### 二重特異性抗体のアプローチ



Adimab社は当社が指定する複数の標的に対する新規治療用抗体を探索し、二重特異性抗体医薬品候補を創製

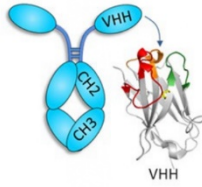
42/63

もう一つ、Adimab 社との提携ですが、こちらは多重特異性抗体の豊富なフォーマット、その実績もありますので、二重特異性抗体をパイプラインとして増やしていきたいという取り組みです。



【VHH抗体】

Camelid HcAb



Front. Immunol., 21 August 2017 Sec. Vaccines and Molecular Therapeutics Volume 8 - 2017

VHH抗体の特徴・利点

- 従来抗体の約1/10の大きさ（約15kDa）
- 従来抗体と異なるエピトープを狙える

【EME社基盤技術: The Month】

標的に結合するVHH抗体を、約一カ月の期間で取得するプラットフォーム



EME社独自のヒト化VHHスクリーニングプラットフォーム”The Month”を活用して、当社が指定した複数の創薬標的に対してVHH抗体医薬品の創製に取り組む

43/63

もう一つ、国内のベンチャーのEME社とも組みました。これは、分子量の小さいVHHになります。やはり抗体取得の難しい標的に対しては、VHHであれば取れるという標的も特性上ありますので、このVHHの特性を最大限活用していきたいということで提携いたしました。

【Shattuck社基盤技術】



Agonist Redirected Checkpoint (ARC) Platform

- Shattuck社独自の改変タンパク質の創製技術により、これまで困難であった治療標的に対する機能的タンパク質の創製が可能
- 動物モデルにおいて二価機能性融合タンパク質の免疫制御作用が確認されており、幅広い自己免疫疾患・炎症性疾患に有効性を示すことを期待

[https://www.shattucklabs.com/wp-content/uploads/2020/06/2018\\_SITC\\_TIM3.pdf](https://www.shattucklabs.com/wp-content/uploads/2020/06/2018_SITC_TIM3.pdf)を改変



Shattuck社独自の技術”ARC Platform”を活用して、2つの機能性タンパク質を融合することで、自己免疫疾患や炎症性疾患への治療薬創製に取り組む

44/63

ただし抗体以外のところに関しましても、こちら Shattuck 社と、改変サイトカインの最近の技術的な進化を取り込もうということで提携しております。

こちらは、いわゆる一つの分子で二つの作用を有するタンパク質の創製できる技術を持つことから、自己免疫疾患の領域で取り組んでいきます。

以上がバイオリジクス関連のアップデートでした。

**EVQLV** 米国EVQLV社とAIによる抗体の設計技術を活用した 複数の標的  
に対する抗体の創製に関する創薬提携契約を締結 (2023.12.19)



### 【EVQLV Platform】

2 AI・デジタル活用

AIによる抗体の設計を可能にするプラットフォーム



AIを用いて抗体の構造や機能を予測

候補抗体の配列情報を生成

標的に対して特異的な抗体を  
抗原調製をせずに、迅速に取得できる

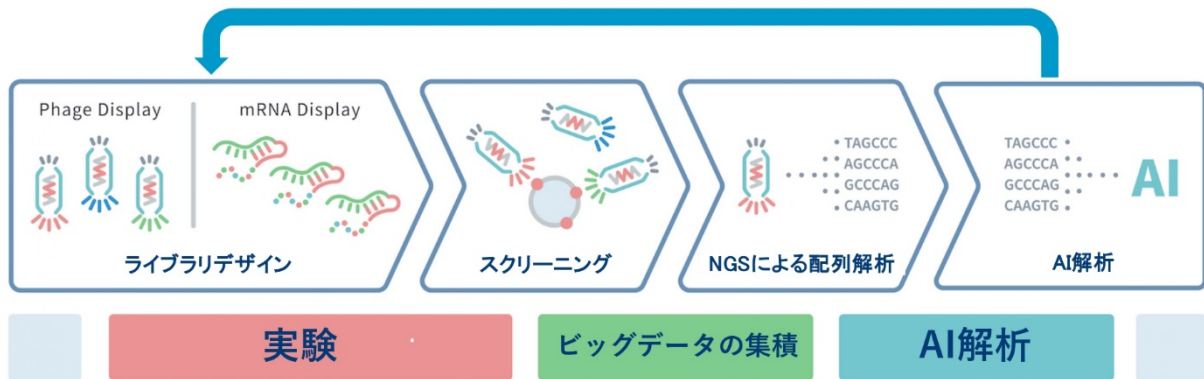
EVQLV社独自の人工知能 (AI) による抗体の設計技術を用いて、  
複数の創薬標的に対して抗体医薬品候補を創製する

46/63

次に、AI・デジタルの取り組みに触れさせていただきます。

まずバイオリジクスへの応用についてです。

こちらは、EVQLV 社の創薬提携です。こちらは全くイン・シリコだけで、タンパク質言語モデル、自然言語処理をうまく使って、抗原から抗体配列をゼロから活性させていくという最先端の技術です。抗体設計のスピードを飛躍的に早くできる可能性を見ていこうとやっているところです。



Molcure社のHP (<https://molcure.com/>) より抜粋



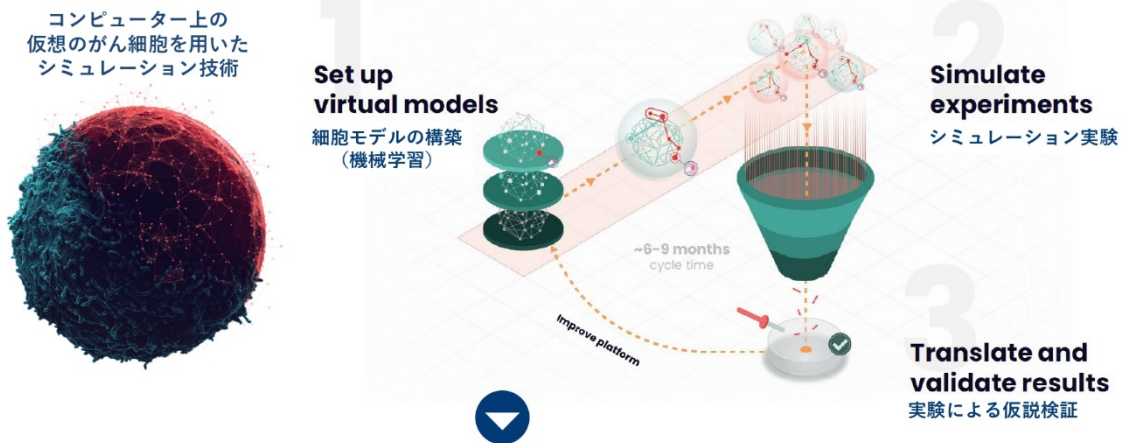
MOLCURE社独自のAI創薬プラットフォーム技術を活用して、当社が指定した複数の創薬標的に対して抗体医薬品候補の創製に取り組む

47/63

こちら MOLCURE 社は国内のベンチャーになります。

こちら AI を使いながら、バイオ医薬品のさまざまな特性をどんどん機械学習させて、これまでなかなか創製の難しかった抗体の作出も可能になるものと考え、取り組んでいます。

【Simulated Cell™ Platform】



Turbine社独自のAI駆動形細胞シミュレーション技術を活用して、がん領域における新たな治療標的の同定に取り組む

48/63

バイオ以外での AI 活用の例も少し触れさせていただきます。

こちらは英国 Turbine 社です。コンピューター上のがん細胞を用いたシミュレーション技術ということで、がん特有のバイオロジー情報を集め、そこから新たな治療標的を計算で見つけてくるというものです。画期的なブレイクスルーにつながっていくのではないかと楽しみにしている提携の一つです。

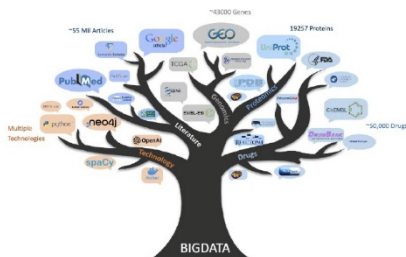
## 米国InveniAI社と新規治療標的の探索に関する研究提携契約を締結 (2024.02.19)



**【AlphaMeld】** InveniAI社独自の機械学習、高度な自然言語処理、そして大規模な言語モデルに基づくAIプラットフォーム技術

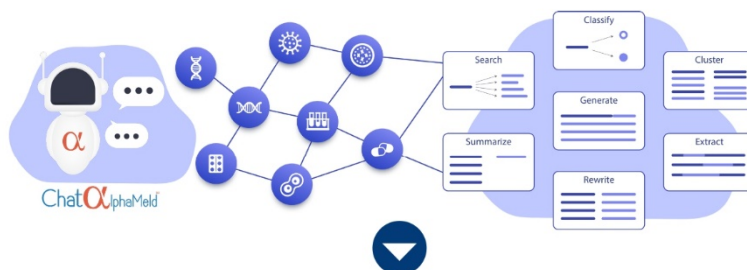
2 AI・デジタル活用

データソース (ビッグデータ)



- 理想的な薬物療法のモダリティ
- 疾患の重症度
- 遺伝子オントロジー
- 疾患経路
- 蛋白質病
- 標準治療
- 新たなイノベーション

解析手法



### 検証可能な仮説の創出

医学的、科学的、戦略的な要素と商業化の可能性を考慮

両者インタラクティブに複数の疾患における  
新たな治療標的と創薬仮説をデータドリブンに見出す

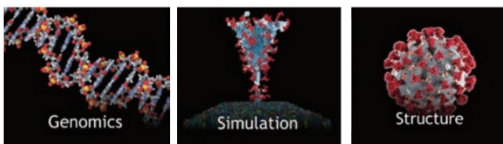
49/63

こちら今週プレスリリースしましたが、いわゆる生成AIなど最新の技術を含めて、独自の自然言語処理・AI創薬プラットフォーム技術を使い、弊社もインタラクティブに両社で取り組みながら、データドリブンな創薬の可能性を見いだしていこうと思っています。



創薬専用スーパーコンピューター

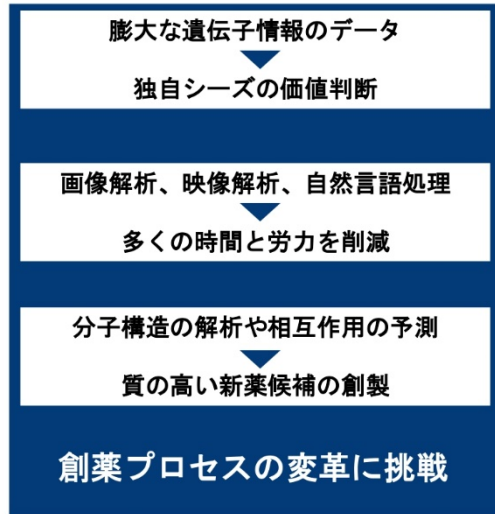
大量の化学データや生物学的情報を高速で処理・分析し、有望な薬物候補を探し出す。



Genomics

Simulation

Structure



デジタルの話題の最後になります。

これはベンチャーではなく、NVIDIA 社がやられている創薬スパコン「Tokyo-1」というプロジェクトです。これまで出来なかったような超大規模なデータ処理を高速にやっていくということで、価値判断や設計予測を大きくドラスティックに変えていく可能性を期待しながら、触り始めているところです。

## 未来につなぐ創薬を支えるオープンイノベーション



オープンイノベーションは以上ですが、少しだけ他の形のオープンイノベーションについてアップデートさせていただきます。

まずは、CVCであるOVIになります。2020年、米国西海岸に拠点を置いて1億米ドルからスタートしたのですが、現在は2億米ドルまで投資規模を大きくして、イノベーションの情報を獲得する戦略的リターンを狙った投資をやっています。

## スタートアップバイオ企業への投資



会社名	所在地	概要	会社名	所在地	概要
Mediar Therapeutics	Boston, MA, USA	・ 新規線維症治療薬を開発するバイオベンチャー	SWITCH THERAPEUTICS	South San Francisco, CA, USA	・ 強いRNA干渉と長い半減期を有する独自siRNAsの基盤を基にCNS領域での創薬を目指すバイオベンチャー
Currelo	東京, 日本	・ 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	VIOLET Therapeutics	Cambridge, MA, USA	・ 一細胞解析とコネクトーム解析を融合する独自技術で創薬標的分子を同定してCNS治療薬開発を目指すバイオベンチャー
Immunitas Therapeutics	Waltham, MA, USA	・ 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	MOZART THERAPEUTICS	Seattle, WA, USA	・ CD8制御性T細胞を標的として病態依存的CD4-T細胞を除去する自己免疫疾患の治療薬創製を目指すバイオベンチャー
xarbor	Cambridge, MA, USA	・ 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	Photys	Waltham, MA, USA	・ 独自のPHICS技術により人工的に標的蛋白質をリン酸化して生理機能の制御を目指すバイオベンチャー
CASMA Therapeutics	Cambridge, MA, USA	・ 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	ONO VENTURE INVESTMENT, INC. <a href="https://www.onoventure.com/news">https://www.onoventure.com/news</a>		

一つひとつは申し上げませんが、こちらに挙がっておりますように、将来の当社パイプライン構築に資するような技術あるいはイノベーションに対して投資しているところで、もっと投資を拡大していこうという計画です。

## 国内・海外研究者に対する研究助成活動



公益財団法人

### 小野医学研究財団

1988年度～

**脂質代謝異常の分野**に関する研究助成を行うほか、各種事業を通じて、当分野の治療や研究の振興を図り、国民の健康と福祉に貢献することを目指す。

公益財団法人

### 小野薬品がん・免疫・神経研究財団

2022年度～

**がん・免疫・神経の領域**において、画期的な研究成果（Breakthrough）に繋がる最先端の科学・研究者を支援することによって世界の人々の健康に貢献することを目指す。

### ONO Pharma Foundation

2016年度～

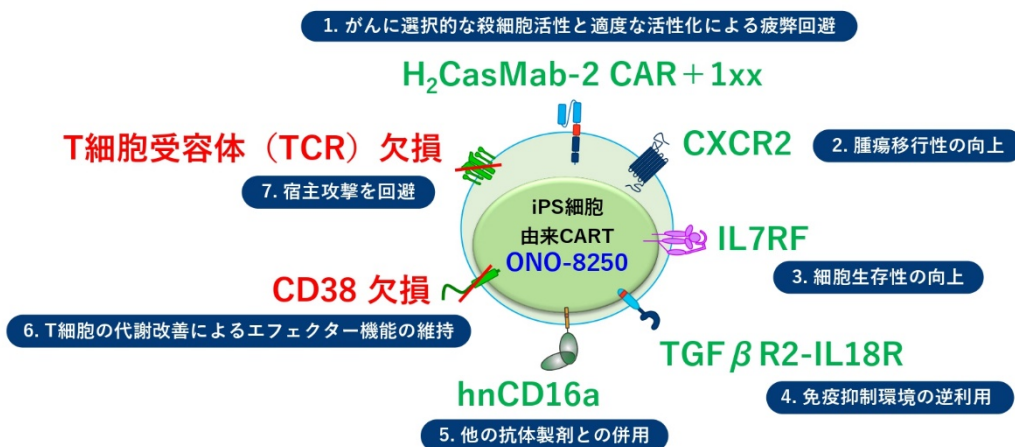
**特定の科学研究分野における創造的なアイデア**を持つ科学者の主任研究員（「PI：Principal Investigator」）を支援することを目的としています。研究助成を通じて、患者さんの画期的な治療につながるイノベーションの支援、若手研究者の研究促進等への貢献を目指す。

<https://sustainability.ono-pharma.com/ja/themes/126> 54/63

一方、これはアカデミアに対する還元という意味合いにもなりますけれども、国内外でアカデミアの研究者に対して研究助成を行う財団を設置しております。

独立運営されていますけれども、左上が脂質研究の財団で小野医学財団と申します。それに左下、22年度からがん・免疫・神経の財団ということで、アンメット・ニーズが非常に残っているところの研究に取り組まれている先生方をサポートしていきたいという財団です。

あと右にございます、ONO Pharma Foundation に関しましては、やはりサイエンスの最前線のアメリカの西海岸あるいはケンブリッジ・ボストン地域でのカッティング・エッジな研究に対して助成している財団です。



## 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の臨床試験については下記、ClinicalTrials.govをご参照ください。  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06241456?term=FT825&checkSpell=false&rank=1> 56/63

次に、ONO-8250 の紹介を数枚でさせていただきたいと思います。

これもご存じのとおり、Fate 社との創薬提携でして、Fate 社は iPS 由来の細胞で CAR-T をつくるバイオベンチャーです。彼らの iPS の遺伝子編集技術は世界トップレベルのもので、それを免疫細胞に分化させていく技術を持っております。

こちらは、彼らとの創薬提携から出てきている CAR-T ですが、7つの遺伝子編集を施しているということで、かなり武装化された HER2 指向性の iPS 由来の CAR-T の ONO-8250 という番号になります。

iPS 細胞由来ですので、患者さん自身からの血液サンプルを取ってきて、その場で調製する自家 CAR-T とは違い、大量に調製できる、しかも品質を均一化できる。そして、冷凍は必要になるけれども、本当にプロダクト・ライクな Off the Shelf プロダクトという形になっていく可能性が期待されます。

自家の場合ですと、医療機関・患者さんに、時間もコストも手間もご負担を掛けるなかで、この iPS 由来の CAR-T であれば大きなメリットを期待できるのではないかと思います。

現在、この ONO-8250 は、HER2 陽性の固形がん患者さんを対象に P1 試験が米国でスタートしているとプレスリリースしております。



# CAR-Tに搭載している抗HER2抗体



小野薬品工業株式会社

企業情報 研究開発 IR情報 採用情報 サステナビリティ

2024年01月09日

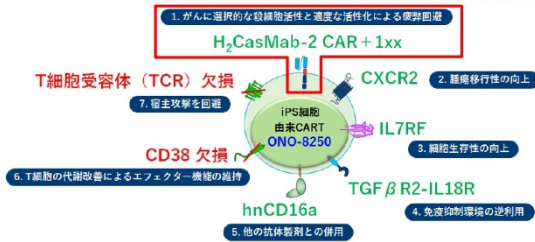
研究成果

## HER2に対するがん特異的抗体を導入したCART細胞の第I相臨床試験を米国にて開始

ONO-8250/FT825は、FateのiPSC製品プラットフォームを用いて設計されたiPSC由来CAR T細胞製品候補であり、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2 (HER2) に標的化し、がん選択性を有する新規の抗原結合ドメイン、細胞移行を促進するCXCR2受容体、腫瘍微小環境における免疫抑制シグナルを再指向するキメラ型TGF-β受容体および抗体依存性細胞傷害活性を付与する高親和性/非開裂型のCD16a受容体を含む、細胞機能をコントロールする7つの新規遺伝子編集を組み込むことで、固形がんの治療における特有の課題を克服するように設計されています。

なお、CARの細胞外抗原結合ドメインに使用している抗体は、**東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野(加藤 幸成教授)**にて、日本医療研究開発機構 (AMED) の先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業の成果として取得された**がん選択性を有する新規抗HER2抗体のH<sub>2</sub>CasMab-2**です。

<https://www.ono-pharma.com/ja/news/20240109.html>



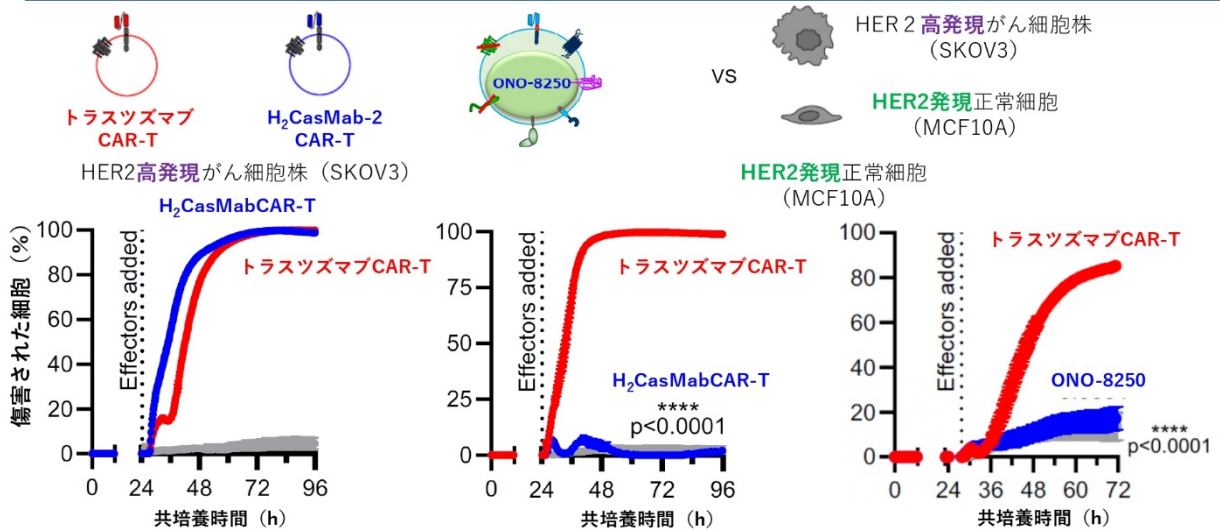
東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野の加藤幸成教授の研究グループは、がん細胞を特異的に攻撃する抗体医薬 (CasMab; キャスマブ) の開発を行ってきました。近年、AMED先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業において、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2 (HER2) を標的とする抗HER2-CasMab (H<sub>2</sub>Mab-250/H<sub>2</sub>CasMab-2) を作製し、令和2年に小野薬品工業株式会社と実施許諾契約を締結しました。

令和6年1月8日、小野薬品工業株式会社の提携企業であるFate Therapeutics社 (米国カリフォルニア州サンディエゴ) は、H<sub>2</sub>CasMab-2の遺伝子を導入した多重遺伝子編集キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞製品候補であるFT825/ONO-8250の第I相臨床試験において、患者登録を開始したことを発表しました (<https://ir.fatetherapeutics.com/news-releases/news-release-details/fate-therapeutics-announces-initiation-phase-1-clinical-trial>)。本試験では、治療歴を有する進行形がんの患者を対象に、FT825/ONO-8250の単剤療法およびモノクローナル抗体療法との併用療法として、FT825/ONO-8250の単剤投与が評価されます。本試験の用量漸増パートおよび用量拡大パートでは、安全性、忍容性および薬物動態、並びに奏効率、奏効期間と病勢コントロール率による抗腫瘍活性が評価されます。なお、H<sub>2</sub>Mab-250/H<sub>2</sub>CasMab-2の作製については、プレプリント (<https://www.preprints.org/manuscript/202309.0906/v5>) で公表されています。

詳細は東北大学のウェブサイト (<https://www.med.tohoku.ac.jp/5561/>) をご参照ください。57/63

この7つの遺伝子編集の中の一つ目ですけれども、CAR に利用している HER2 抗体ですが、東北大学の加藤先生が取得された、がん選択性に優れた HER2 抗体 H<sub>2</sub>CasMab をベースにした CAR を利用しております。

## H<sub>2</sub>CasMab-2 CAR : がん選択的な殺細胞活性



## H<sub>2</sub>CasMab-2 CARを搭載したONO-8250は、がん選択的な殺細胞活性を示した

58/63

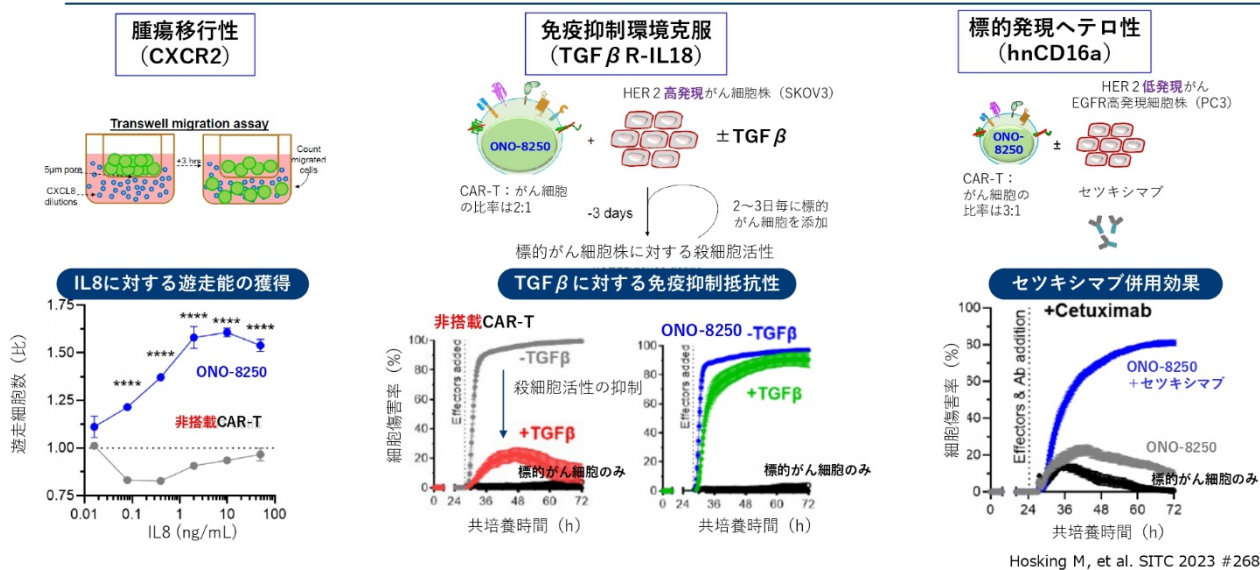
実際ががん選択性はどの程度かというデータです。

この赤色で示しているのがトラスツマブ、よく使われる HER2 抗体を利用した CAR-T です。それに対して青色で示しているのが H<sub>2</sub>CasMab を CAR として利用している ONO-8250 になります。

左端が、HER2 発現がん細胞株で、いずれの CAR でも殺細胞効果は出てくるのですが、HER2 を発現している正常細胞では、トラスツマブの CAR を搭載した CAR-T では殺細胞効果が出てしまうけれども、私どもの ONO-8250 では、そのがん選択性が優れることで正常細胞の傷害性が低いことが示唆される基礎データが出てきております。

これがどれぐらいのマグニチュードで差になるかは臨床試験を見ていかないと分かりませんが、楽しみなシグナルと受け取っております。

## ONO-8250：固形がんへの奏効を可能とする武装化分子の機能評価



Hosking M, et al. SITC 2023 # 268

### ONO-8250に搭載した武装化分子は、目的の機能を発揮した

59/63

それ以外の ONO-8250 の特徴を説明させていただきます。

まず、がんの中でも固形がんを狙っていくつもりです。その場合、色々な障壁がありますが、まず、腫瘍組織移行性が課題になります。

そこで CXCR2 遺伝子を遺伝子編集で搭載しており、がん組織は IL8 産生が亢進していることから、その IL8 によって ONO-8250 ががん細胞に遊走しやすくなるという遺伝子改変です。

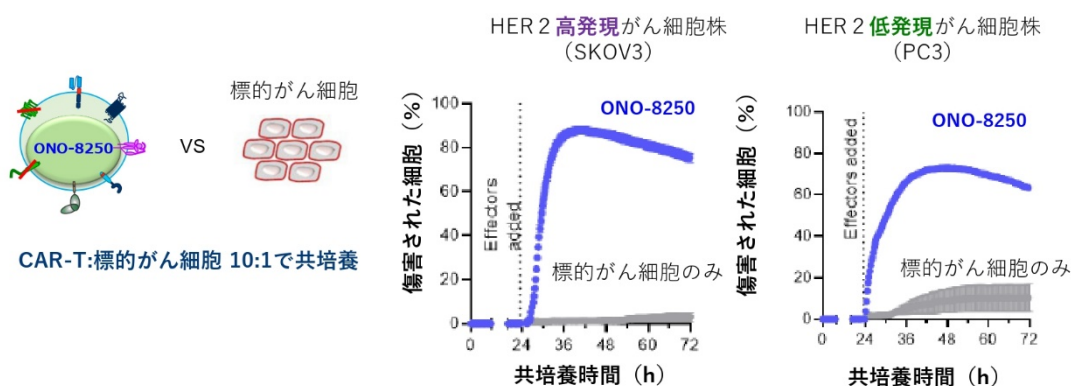
そして、がん微小環境が、免疫が働きにくい環境であるということは、先の岡本からの説明にもございましたが、TGFβ が免疫抑制環境を制御しています。

赤色で示していますが、TGFβが入ると細胞傷害性が大きく抑えられてしまいます。これに対して、TGFβ受容体とIL18受容体の融合遺伝子を入れていくことで、右の緑色のカーブのように、しっかり細胞傷害性が出てくるという結果です。

武装化をもう一つ、右端のようにCD16遺伝子を入れております。こちらは、がんがHER2の発現を失うようながんの逃避行動といいますか、標的発現がヘテロ化してしまうこともがんでは報告もされております。

ですので、CD16遺伝子を入れることで、他のがん抗原を標的とする他の抗体医薬品を併用することで、HER2の発現が失われたがん細胞においてもONO-8250が細胞傷害活性を示すという面白い結果が出ています。

## ONO-8250：HER2低発現がん細胞株に対する殺細胞活性



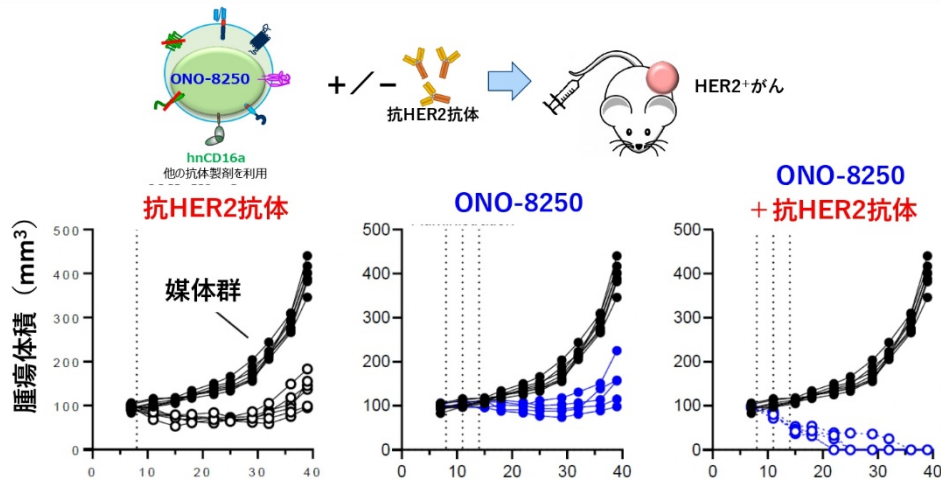
Hosking M, et al. SITC 2023 #268

## ONO-8250は、HER2低発現細胞にも殺細胞活性を示した

60/63

恐らくがん選択性に優れるCARによると考えているんですが、ONO-8250がHER2低発現がん細胞に対して細胞傷害作用を示すことが確認されています。あくまで非臨床試験でのシグナルですので、臨床試験の中で確認されていくと思います。

## ONO-8250 : HER2陽性担がんモデルでの抗腫瘍効果



Fate  
THERAPEUTICS

**ONO-8250は、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、抗腫瘍効果を増強した**

Hosking M, et al. SITC 2022 #304 61/63

ONO-8250 の最後のデータになります。

HER2 陽性がん細胞担がんモデルにおいて、ONO-8250 が他の HER2 抗体と併用することにより、抗腫瘍効果が増強されることを示唆する基礎的なデータも得られております。

以上、従来の薬づくりでは発想できないような、さまざまな遺伝子編集で武装化されることによって、iPS 由来 CAR-T の可能性は、現時点では大きく期待できるものと思われ、今後の臨床シグナルが楽しみです。

## 創薬技術・モダリティへの取り組み（再掲）

### バイオへの取り組み



	基盤・シーズ	低分子	ペプチド	蛋白・抗体	細胞
がん	turbine AI, BioMed X	ribon Therapeutics, KSO, Chordia Therapeutics, CANCER RESEARCH UK		macomics, NUMAB, ADIMAB, MEMO THERAPEUTICS AG, Merus, NUMAB, lifeArc	Fate THERAPEUTICS, ONO-8250
免疫		ONO-7018	ONO-4685	NUMAB, MONASH University, TWIST, CUE, SHATTUCK	
神経	UK Dementia Research Institute, precisionlife	Captor Therapeutics, Vanderbilt大学, ARIA PHARMACEUTICALS AI		neurimmune	
スペシャリティ		DOMAIN Therapeutics, Université de Montréal			
技術提携	Inveni AI AI, knowledge palette, MBC biolabs Lab Central, UCDDC	healx AI, IKTOS AI, SCHRODINGER, Cyclenium pharma	PeptiDream	EVQLV AI, MOLCURE AI, EME	Ligand, MiraBiologics

2023年以降

こちらは再掲となります。今後も当社の重点領域において、シーズ探索から、低分子創薬、そしてバイオロジクスまで、オープンイノベーション提携をどんどん増やし、AI・デジタルも色んなところに応用していきたいと考えています。

そして、創薬のスピードアップや確率の向上を図りながら革新的なパイプラインの強化につなげていきたいと思えます。

## 開発品の主な進捗状況



領域	開発コード	地域	ステージ	疾患
がん	ONO-4578	日本	I	固形がん・胃がん、膵がん、結腸・直腸がん、非小細胞肺がん、ホルモン受容体陽性HER2 陰性乳がん
	ONO-7475	日本	I	固形がん、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がん
	ONO-7914	日本	I	固形がん
	ONO-4685	日米	I	T細胞リンパ腫
	ONO-8250	米国	I	固形がん
	ONO-7018	米国	I	非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病
免疫	ONO-4685	日欧	I	自己免疫疾患
神経	ONO-2910	日本	II	糖尿病性多発神経障害、化学療法誘発末梢神経障害
	ONO-2808	米国	II	多系統萎縮症
	ONO-1110	日本	I	疼痛
	ONO-2020	米国	I	神経変性疾患

63/63

最後になりますが、これは現在の開発パイプラインです。ぜひとも臨床シグナルを出していき、もっともっとエンリッチして強固な開発パイプラインとしていく、それが今取り組まねばならない課題であると認識して、最善を尽くして取り組んでいるところです。

## 質疑応答

---

**井村：**まずシティグループ証券の山口様、よろしくお願いします。

**山口：**最初の ONO-4578 で簡単に二つお伺いします。ぼかした図表がありましたけれど、あれを見ると、よく見えないんだけど、緑のやつがコンボのやつで、ちゃんと比べると結構 OS が立ち上がりそうだよというのを示唆されていましたか。

**岡本：**おっしゃるとおりでして、先ほど説明の中でも申し上げましたが、青いほうが Part C1 になっておりまして、赤いほうは、いわゆるマッチングしたデータになっております。もっと言いますと、オプジーボの試験では、一般的に Beyond PD と言いまして、腫瘍免疫薬でよくある Pseudo-Progression、効いているのにもかかわらず、見かけ上 PD になるというような現象があることから、臨床試験の多くで PD になった後も患者さんの再同意があれば投与を継続することを認めておりました。

ですので、いわゆる仮想的になりますけれども、今までわれわれが保有しているデータの中で、PD になった後に、そのまま再度オプジーボを投与継続した患者さんのデータというのは、今回の Part C1 と比較することが可能と考えて、抽出してきて、試験間比較ですけれども比較したというところですよ。

**山口：**緑のところは上のほうで立ち上がるかもしれないので、それも含めてこれはいけるぞということで Phase2 を狙っているということよろしいですか。

**岡本：**そうです。あとは、幅があるのは信頼区間の幅を示しております。ここは見る方によって判断が変わると思いますが、われわれとしては少なくとも信頼区間があまりかぶらないということから、一定程度の確からしさを感じています。

**山口：**一方 CRC のほうですけど、図表もいろいろお示しいただきました。確かにぱっと見の絶対的な ORR はすごい低いし、PFS も多分結構低いと思いますが、OS はちょっと長めに今のところ見ています。悪くはないのはよく分かるんだけど、結構薬もあるので、相当良くないと後からいって押しのけるのは難しいかなと見ていたりするんですけど、勝算を上げるための作戦といいですか、そういったものがもしあれば教えてください。あのまま行くと結構厳しくも見えるんですけど、それはいかがでしょうか。

**岡本：**ありがとうございます。大腸がんのところは出ますか。Part D の結果です。

**山口：**CRC のデータをバーっと、リファレンスがあったものですか。

**岡本：**ありがとうございます。ご指摘のとおりでして、あくまで胃がんの Part C1 も、それから大腸がんを対象とした Part D も、その治療ラインで開発を継続するということを必ずしも考えているわけではないということです。

どちらかという、Part C も Part D も Phase1 の初期の頃の試験ですので、むしろ分子レベルも含めて狙いどおりに動いているかというところを見にいった試験です。ですので、この結果をもって、例えば 3 次治療以降にオプジーボと ONO-4578 の併用だけで薬にするのは少し厳しいかなというのをご指摘のとおりです。

一方で、これも試験一覧でお示しましたが、ONO-4578 については、大腸がんの 1 次治療でも化学療法との併用試験を行っておりまして、あまり詳細はこれ以上申し上げられないですが、複合的に考えて今後の開発の検討をしているというところではあります。

**山口：**そもそもオプジーボがあまり効かないので、この領域は乗せてもどうなんだというのがそもそもありますよね。

**岡本：**おっしゃるとおりです。加えて、繰り返しですけど、やはり大腸がんの下ラインで腫瘍縮小を得ることは相当厳しくてですね。一方で、一般論として、いかなるがん腫であっても治療ラインが上がれば上がるほど奏効率は上がるという事実がありますので、その辺も含めて検討しています。

**山口：**例えば TAS とか、ああいうのに乗せるという手もあるわけですね。

**岡本：**申し訳ありませんが、詳細は差し控えさせていただきます。

**山口：**分かりました。最後に、テクノロジーをかなりいっぱい入れておられるのはよく理解できるんですけど、かなり多くて、分かりませんが内部的にちゃんと理解して使いこなせる人が何人いるんでしょうか。そういう人材の手当といいますか、言い方は悪いですが、昔の研究者は何を言っているのか分からないようなテクノロジーが多分いっぱい入っているはずですが。そういう人を外から取ってくるとか、相当人材の対応をしないと、この技術を持っててもそこで創薬につながりにくいのではないかとこのぐらいいっぱい入っていると思うのですが、その辺の手当てはいかがでしょうか。

**滝野：**ご指摘のとおり、本当に今はその技術に触れている人間が、如何にその技術を取り入れるべきかとアイデアがドライバーになって判断していっているのは事実です。



ですので、逆に無理やりにトップダウンで入れているようなものではございませんので、そういう意味では、必要があって入れているということでは、そういった技術が取り込んだ後に宙に浮いてしまうという心配はないかと思います。

**山口：**結構若い方だとドライというか、もうウェットをやらないというか、デジタル専門の人たちも結構今入られておられますか。

**滝野：**ドライだけという人たちはバイオロジーの理解が足りなくなってしまう可能性もありますので、ハーフウェット・ハーフドライのような方が必要と考えていますが、そういった人材の獲得には入力しており、ドライ技術の進歩を活用した創薬に取り組んでいます。

**井村：**それでは、UBS 証券の酒井様、よろしくお願いします。

**酒井：**12 ページの表です。この C1、C2、30 人ずつなので、まだしっかりとした統計にはなっていないと思いますけれども。これだと、つまり C1 が PD-L1 入っている方、C2 がナイーブの方。ですから、これだとどっちが効いているのでしょうか。これはオプジーボだと思うのですが、オプジーボが効いているのか、ONO-4578 でしたっけ、こちらが効いているのかちょっと分からないんですけれども、その辺の検証は何か行われていますか。

**岡本：**ありがとうございます。開示をしておりませんが、先ほどから、申し上げたバイオマーカーを取得していることに関しまして、先ほどご質問がありました、臨床データで過去のものと比較するという以外に、オプジーボ単剤のときに取得したバイオマーカーと、併用したときのバイオマーカーの動きの違いというのは社内では検討しております。ですので、その結果も全て含めて、ONO-4578 の一定程度の寄与があるとわれわれは解釈しております。

**酒井：**そうすると、それはもう Phase3 で検証していくしかない、今行われている試験は Phase2 で検証していくということですか。

**岡本：**そうです。Phase2 で、そこはいわゆる本当の意味での PoC 確立になるかどうかというところを確認しにしています。

**酒井：**分かりました。あと ONO-8250 ですが、デリバリーはどうなるんですか、静注だと思えますけれども。例えば、投与回数とか、ドーズまではまだ分からないかもしれませんが、その辺の用法用量について何かあれば教えてください。

**岡本：**ありがとうございます。まず、投与方法は静注です。投与回数と用量につきましては、今、ファースト・イン・ヒューマン試験がまさに米国で始まったばかりで、いわゆる低分子と同じ、もしくは抗体と同じように用量漸増過程ですので、現状はまだ定まっていないということです。ただ

し、一般的に、既に血液がん領域で承認されているような CAR-T 療法がありますけれども、あの用量漸増のパターンとおよそ同じようなパターンで投与されていくと思っております。

**酒井：**これが固形がんに効くというのは、まさしくこの物質そのものといいますか、抗体そのものに特徴があるからということですか。

**岡本：**これも今ご指摘いただいたとおりで、固形がんに対して CAR-T 療法、細胞療法が効かないという背景の一つには、やはり腫瘍局所に移行するかしないかというところかと思えます。それは先ほど滝野からもご説明申し上げたとおりで、腫瘍が放出するサイトカインで誘導されるという仕組みを入れておりますので、理論上は行くと思っておりますが、本当に行くかどうかは臨床で確認する必要があると思っております。

**酒井：**分かりました。ありがとうございます。

**井村：**それでは、大和証券の橋口様。

**橋口：**私も ONO-4578 と ONO-8250、1 個ずつ教えてほしいです。

ONO-4578 については、なぜ Phase2 試験がファーストラインの開発になっているのかということです。C1 コホートが事実上フォースラインで、C2 が事実上サードライン。患者背景がそういう意味で違うということ を考慮すると、C1 のほうがなんだか効いているように見えます。

そうすると、前治療でオブジーボをやって、腫瘍微小環境が変わっていることが ONO-4578 の効果を引き出しているようにも、これだけ見ると見えるんですけど。ファーストラインで Phase2 というのはどう理解したらいいのでしょうか。

**岡本：**まず一つは、現在、P2 を実施しておりますけれども、P2 のランダムイズしておりますが、対照群はオブジーボと化学療法の併用療法です。すなわち現在の世界的な標準治療です。

ですので、試験の実施可能性と、先ほど来、ONO-4578 が本当に寄与しているのかどうかというところを最も明確にクリアにできる試験デザインとして、オブジーボと ONO-4578 が標準治療のところ、ONO-4578 を乗せるというところ、このデザインが 1 次治療では可能であるということがあります。

もう一つは、これはわれわれ化学療法との併用の中でも、例えば大腸がん、もしくは膵がんでも 1 次治療で探索を実施しておりますけれども、比較的胃がんの 1 次治療の化学療法は免疫療法との相性がいいと考えております。主にオキサリプラチンが含まれていることに起因するかなと思っておりますけれども。ですので、確かに今得られている結果は、抵抗性を獲得した集団だけを選択すればよく効くのではないかとのご指摘はあると思うんですけども、トータルで考えたときに抗腫瘍免

疫をどれだけ増強できるかということ言えば、1次治療で十分チャンスがあると考えています。ですので、あとはその市場性ということも含めて、1次治療で胃がんについてはチャレンジしたいと考えています。

**橋口：**それから ONO-8250 ですが、最近 CAR-T 療法で話題になっている 2 次性腫瘍の問題でいろんな見方があるようですが。自家の CAR-T よりも他家の CAR-T のほうが、リスクが高いのではないかというような意見もあるようですが、これについてはどのようにお考えでしょうか。

**滝野：**ここは現状ではスペキュレーションですが、自家 CAR-T では不要な遺伝子編集が入ってしまうことがリスクにつながっているという考え方があります。そういう点で申しますと、iPS の遺伝子編集の場合は、その品質の均一性が十分に想定できますので、リスクはかなり違って来て、低くなっていると想定しております。

**橋口：**それは、2 次性腫瘍を起こすであろう遺伝子編集のミスが同定されていて、出荷前に事前にチェックできるからという意味ですか。

**滝野：**そうです。遺伝子編集をした iPS 細胞から分化させていくことになりますので、そこが iPS の利点になってくると期待しています。

**橋口：**よく分かりました。ありがとうございました。

**井村：**モルガン・スタンレー証券の村岡様、よろしくお願いします。

**村岡：**ONO-4578 ですが、首尾よく胃がんで、ONO-4578 併用でファーストラインで、道が見えたとなったとき、日本はそれでいいと思うんですけど、グローバルってこのままこれでいけるのでしょうか。

**岡本：**ありがとうございます。このままとおっしゃるのは、具体的にはどういうことでしょうか。

**村岡：**つまりこの試験とかを続けていったデータを、例えばアメリカでの申請に使うとかということです。

**岡本：**ありがとうございます。一応第 2 相試験ですので、この試験結果が得られた後に、米国も含んで国際共同第 3 相試験を実施するというのが最終的なゴールになるかと思います。なので、この試験で承認申請をとすることは現状考えておりません。

**村岡：**胃がんってアジアとアメリカで随分違う、一般的なバックグラウンドもあると思うんですけど、そこもあまり首尾よくいけばあまり問題なく、1 本の試験で Phase2 終わった後に進めるかどうかということでしょうか。

**岡本：**今おっしゃったように、確かにウエスタンと、それから主にアジア地域で疫学的な違いがあるというのがありますけれども、少なくとも国際的に胃がんの1次治療の一つとして、オブジーボと化学療法の併用療法というのは世界共通ですので、試験の実施上、特段難しさがあるとは考えておりません。

**村岡：**分かりました。ありがとうございます。4ページ目の成長戦略という話のところですが、冒頭も2026年度にベレキシブルを発売するとおっしゃっていたのですが。臨床試験の結果は、ClinicalTrials.govを見ると今年後半ぐらいから出始めるような気もして、要はもう1年早く申請認可の道はないのでしょうか。それはかなり無理筋なお話でしょうか。

**岡本：**ありがとうございます。恐縮ながら、従来から実施中の臨床試験の進捗状況をご回答することは差し控えさせていただいているところです。冒頭、社長の相良からもお話がありましたけれども、試験自体は順調でして、常々、かねてよりお伝えしているタイムラインで申請可能な状態にはなっております。

**村岡：**示していただいたスライドだと、申請する時期のレンジが広いんですけど、どっち側ですか。

**岡本：**すみません、きょうはご容赦いただければと思うんですけども。ベレキシブルについては非常に皆様からも高い関心をいただいていますので、当然、治験の進捗、具体的には公表データベース等を通じてアップデートさせていただく時期が、そう遠くない時期に来るかと思っております。申し上げられるのは、今日のところはそこまでです。

**村岡：**分かりました。ありがとうございます。

**井村：**それでは、東海東京調査センターの赤羽様、よろしくお願いいたします。

**赤羽：**ONO-4578とONO-8250の話はよく分かりました。このONO-4578ですけれども、いただいた資料で、プロスタグランدين受容体ということで、既に胃がんのPhase2で直腸がん、結腸がんということですが、御社をカバレッジした最初の頃は、御社は化合物オリエントでプロスタグランدينと酵素阻害剤というのに特化して、何が出てくるか分からないみたいな話だったのですが。今はもうその研究チームというのは、むしろオブジーボ以降、この最終ページでいただいたようながんとか免疫とか、薬効のほうに絞ってやっているということですか。

それから、そもそもONO-4578は固形がんとか胃がんとかですけど、残ったプロスタグランدين関連というものは、このようにがんの関連で開発できるものは、種としてはかなり残っていると考えたらいいですか。

**滝野**：まずご質問の前半部分ですが、疾患領域ごとで疾患バイオロジーをしっかりと理解しながらやっていく方針に確かにシフトしていますが、これが必ずしもがんと免疫、あるいは免疫と中枢の間の壁をつくっているという訳ではありません。実際に、スペシャリティというバックポケットがあるということも含めて価値最大化という意味では昔の流れというのは残っています。そのうえで、ご質問の後半ですけれども、PG 関係のプロジェクトのがんへの応用が、もっと出てきますかという質問と解釈しましたけれども、今のところ、それほど多く出てくる目途が立っている訳ではありません。

**赤羽**：よく分かりました。ありがとうございます。

**井村**：JP モルガンの澤田様、よろしくお願いします。

**澤田**：ONO-8250 について四つお願いしたいです。一つが、この遺伝子の編集です。仮に CRISPR-Cas9 を使うとするとそれなりのコストがかかると思うんですけれども。そのコストの負担は特に問題がないのかという点。

それから第 2 が、いわゆる GVHD などを防ぐために TCR を欠損させていると思うんですが、この TCR の欠損だけで十分にそれが回避できるのか。CD52 ですとかそういったものを一緒に欠損させることも、いくつかのものでは存在していると思うんですが、この TCR で十分かということ。

それから 3 番目に、iPS 細胞の質の確保という点です。業界で、必ずしも Fate の iPS の質管理が高いとは、私は聞いていないんですけれども。その点で、この Fate の iPS 細胞の質、特に質によって全く効果が異なるとこの業界では言われていると思うんですが、その点で質がどうか。

最後に、Phase1 です。今、化学療法との併用のレジメンだと思うんですが、なぜ化学療法と一緒にコースの中に入れていいのか。これ自体の有効性をやはり見るのであれば、これをピュアに投与するコースで見たほうが、クリアに見えるのではないかと思うんですが、その点についてはいかがでしょうか。以上です。

**滝野**：いろいろと聞いていただいてありがとうございます。

遺伝子の編集のコストのところ、ここは Fate 社の側も個別に開示もコメントもしておりませんし、私どももする立場にないと思っております。ただ、オーバーオールで、少なくとも自家 CAR-T 製品の現状に対して、私どもは経済的なメリットが出る可能性は期待していることだけはコメントさせていただきます。

あとは GVHD の対応は十分かというところに関しましては、答えは分かりません。ただし、何でもかんでも編集を何十個も入れ続けられますかという現実的ではございませんので、どこかで

アリティを探っていくとなると、今のスペックが少なくともまず臨床試験をやっていく上で十分なプロファイルになっていると解釈しております。

あと、iPSの質の確保に関しましては、もちろんここから臨床試験に入っていくという今の段階では確保できています。但し、Fate社は、これがファースト・イン・ヒューマンのiPS由来細胞のトライアルではございませんので、そういう意味で申しますと、決してペシミスティックな考えではございません。というところが初めの三つのご質問に対する答えになります。四つ目は岡本から。

**岡本：**ありがとうございます。化学療法併用で用量漸増しているわけではないと認識しております。一般的にこの手の細胞療法全てで、投与した細胞が定着するためにリンパ球枯渇化を先にやるかと思うんですけれども、それはしております。

化学療法併用で、そもそもファースト・イン・ヒューマンですので、細胞療法単独、単剤というのは変ですが、単独での忍容性確認が必要ですので、現在その段階であり、化学療法併用で見にいつているというわけではないということです。

**井村：**最後に、SMBC日興証券の和田様、よろしく申し上げます。

**和田：**ONO-4578とONO-8250で一つずつご質問させていただければと思うんですけれども。一つ目、ONO-4578のほうです。こういったがん免疫の治療薬、オプジーボ以降がなかなか出てこないというのは、やはり御社がやられているようにバイオマーカーなどで、患者さんを選び抜けないからだと考えています。

このバイオマーカーは今、16ページ目のところでお示しいただいているので、ここでご質問を一つさせていただきたいです。これはプレディクティブにどうか、投与前に尿中のPGE2を測ることによって、有効性、効く患者さんが選び抜けるというお話でしょうか。

**岡本：**ありがとうございます。先ほどプレゼンの際も申し上げたんですが、後方視的、結果的にSD以上の患者群とPDの患者さんを分けたときに、PGEの代謝物が尿中で高かったということは、ONO-4578が寄与した証の一つではないかと考えております。

反対に、だからといってこれをバイオマーカーとして効果、有効性の予測因子として開発を続けるという意味ではないということです。

なお、他にも、われわれ以外にもこのEP4を標的とする化合物の開発事例が他社でもありまして、そこでもこの尿中の代謝物によって有効性に少し関与がありそうだというレポートは過去にもあったとは記憶しております。

**和田**：分かりました。ありがとうございます。ONO-8250 ですけども、こちらは CAR-T のほうが固形がんにも活用できないというか、応用できない理由が、二つ理由があると言われていて。腫瘍移行性の話、こちらは CX、CR2 を入れていただいているので、これで対処しようという話なんだと思うんですけども。

もう一つが、ヘテロジニアスで HER2 以外の抗原を発現しているがんというのが、どうしても固形がんだとヘテロジニアスに発現するものがあるので、それが残ってしまってどうしても効きにくいというところが二つあるのかなと思っています。

その後半のところでお伺いしたかったのが、61 ページ目でお示しをいただいているところですけど、HER2 の抗体と合わせ技で使っていらっしゃるんですけど、この意味をもう一度お伺いしてもよろしいですか。

**滝野**：ご質問ありがとうございます。これは、解釈はいろいろあるとは思いますが。

HER2 抗体トラスツズマブと、私どもが CAR に利用している HER2 抗体とは認識しているエピトープが異なっていることも考えられるため、そうした場合、多点的に結合するアビリティが上がっていく可能性も想定の一つにはあります。

正直なところ、この相加的といいますか、相乗的な効果というのがどのように起こっているかということは、明確にはまだコメントできるほどのインサイトはありません。

**和田**：Fate 社のこの CAR-T だけで HER2 を発現していない腫瘍を殺すような作用というのは、そういった T 細胞を呼び込むような作用は機能として付加されているのでしょうか。

**滝野**：HER2 を発現していない腫瘍細胞、がん細胞ですね。今のところはそこまでは想定はしておりません。

**和田**：そこは別の抗体で狙うということですね。

**滝野**：そうです。お答えになっていますか。

**和田**：はい。理解できました。ありがとうございます。

**井村**：以上で R&D 説明会を終了させていただきます。ご参加いただきまして、誠にありがとうございました。