

R&D説明会

2024年2月22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。

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)

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

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

R&D費



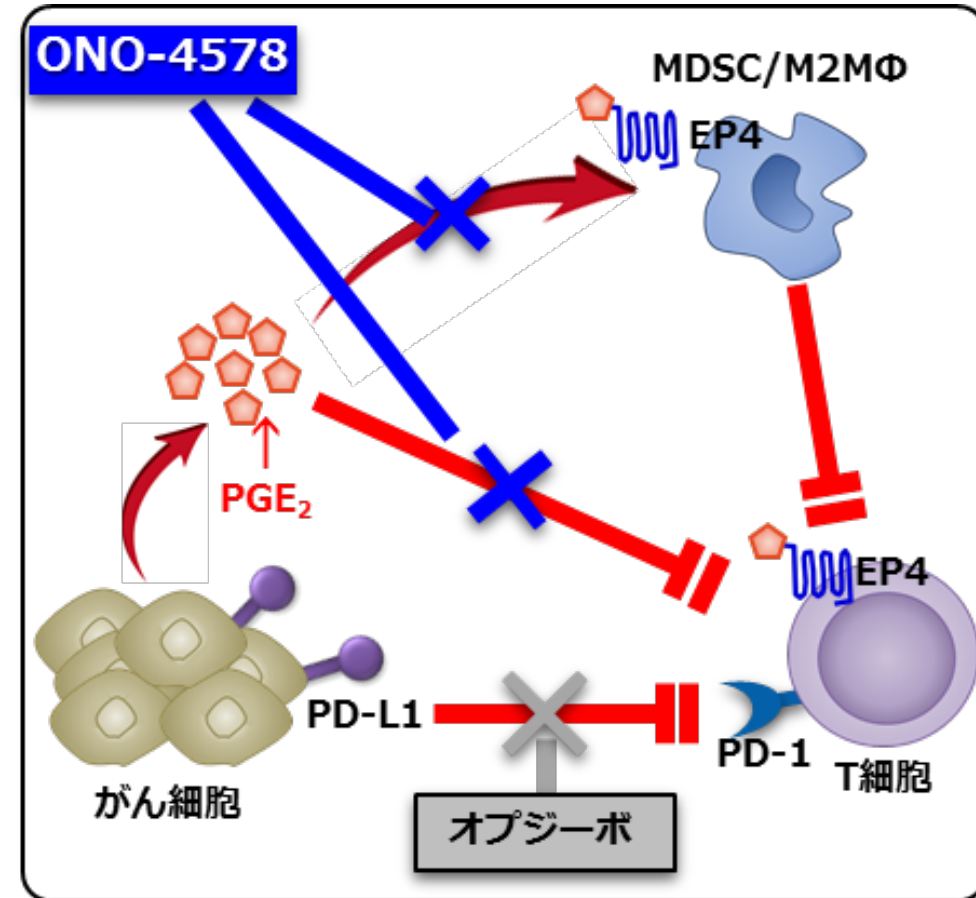
申請・承認※ Filing/Approval	<ul style="list-style-type: none"> ・ オプジーボ 適応追加 2件 	<ul style="list-style-type: none"> ・ オプジーボ 適応追加 2件 	<ul style="list-style-type: none"> ・ オプジーボ 承認2件(予定)申請 5件(予定) ・ ビラフトビ / メクトビ 承認 1件(予定)申請 1件(予定) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ チラブルチニブ米国申請 (予定)
	<ul style="list-style-type: none"> ・ オプジーボ 3件 ・ ONO-7018 P1開始 ・ ONO-2020 P1開始 ・ ONO-1110 P1開始 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ONO-2910 P2開始 ・ ONO-2808 P2開始 ・ ONO-4578 P2開始 ・ ONO-8250 P1開始 ・ ONO-4538HSC P1開始 		
	<ul style="list-style-type: none"> ・ イトリズマブのオプション 権買取契約 ・ Fateとの創薬提携契約の オプション権行使 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創薬提携9件 	<ul style="list-style-type: none"> ・ イトリズマブ オプション権行使判断 (予定) 	
提携 Alliance	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創薬提携12件 			

ONO-4578の開発状況

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*、非小細胞肺がん*、 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳がん（いずれも日本） （*：オプジーボ併用）

ONO-4578 作用機序

- プロスタグランジンE₂ (PGE₂) 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¹⁾。PGE₂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²⁾。
- 新規の選択的EP4拮抗剤であるONO-4578は、PGE₂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。

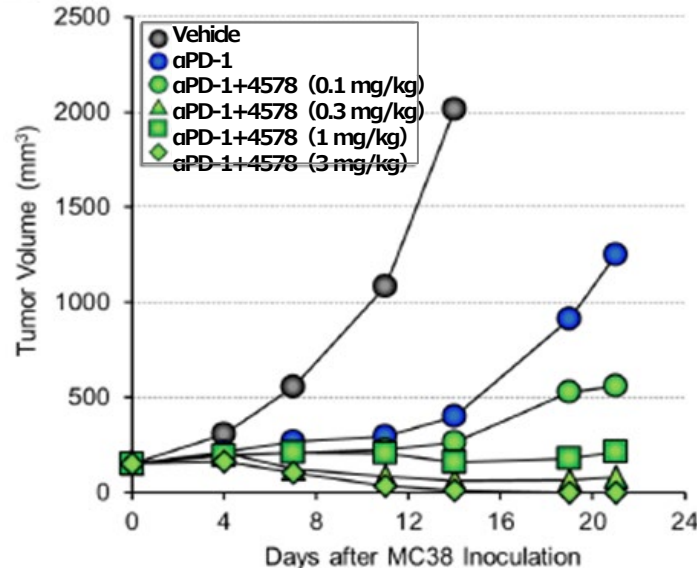


1) Bing L, et al. Cancer Cell Int; 2015;15:106

2) Yukinori T, et al. Front Immunol. 2020;11:324

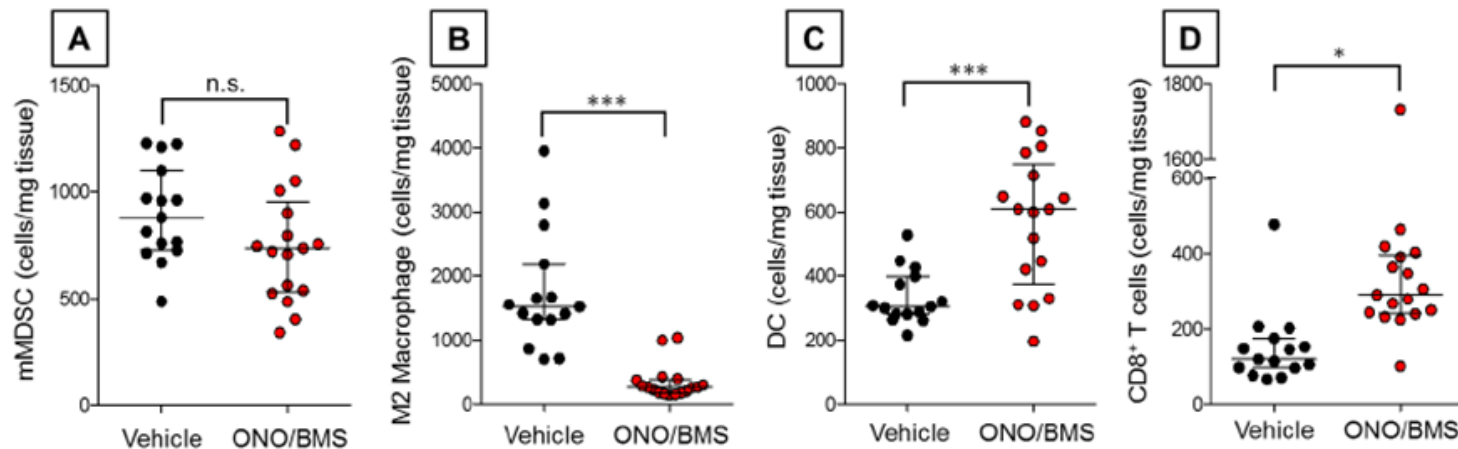
ONO-4578 基礎データ

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



- A : mMDSC数
- B : M2マクロファージ数
- C : 樹状細胞数
- D : CD8陽性T細胞数

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

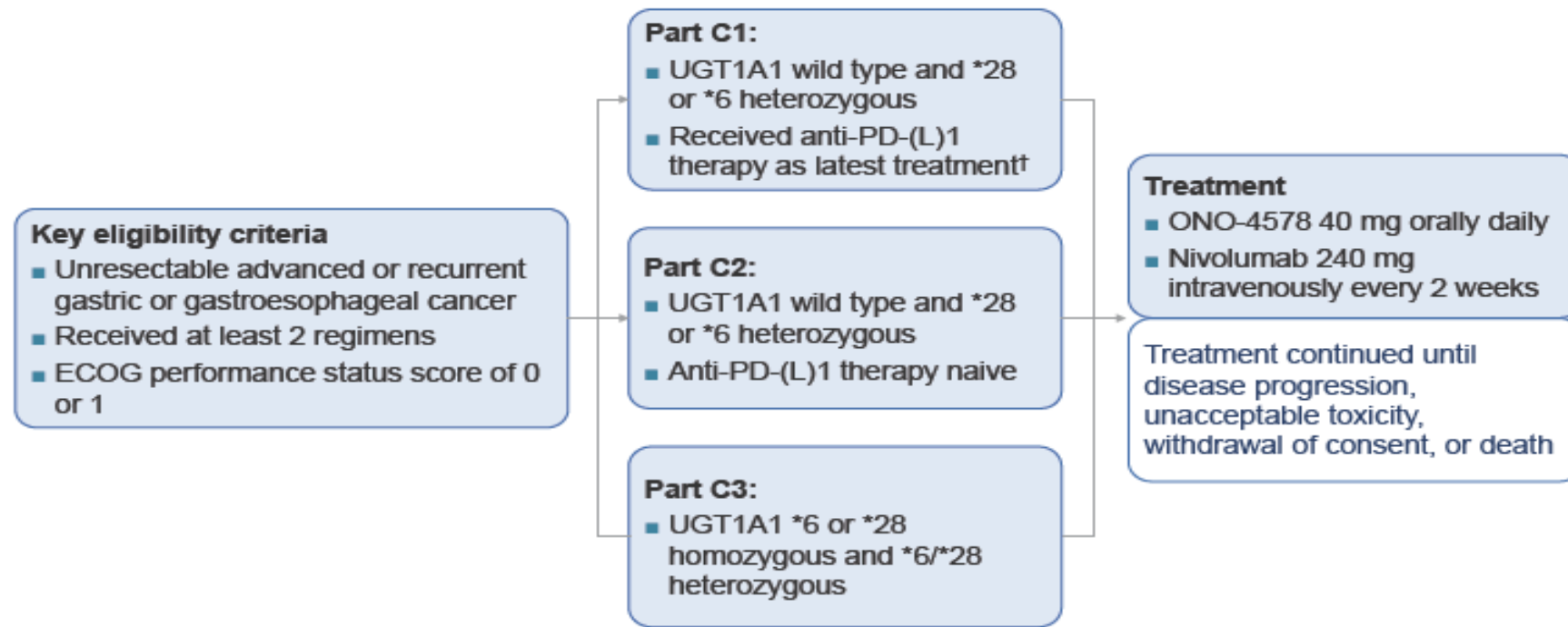
Hidekazu Hirano¹, Akihito Kawazoe², Kensei Yamaguchi³, Tetsuya Hamaguchi⁴, Yukiya Narita⁵, Shogen Boku⁶, Takashi Oshima⁷, Hiroki Hara⁸, Yasuo Hamamoto⁹, Taito Esaki¹⁰, Kenji Ishido¹¹

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

Methods

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



†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

Efficacy Results

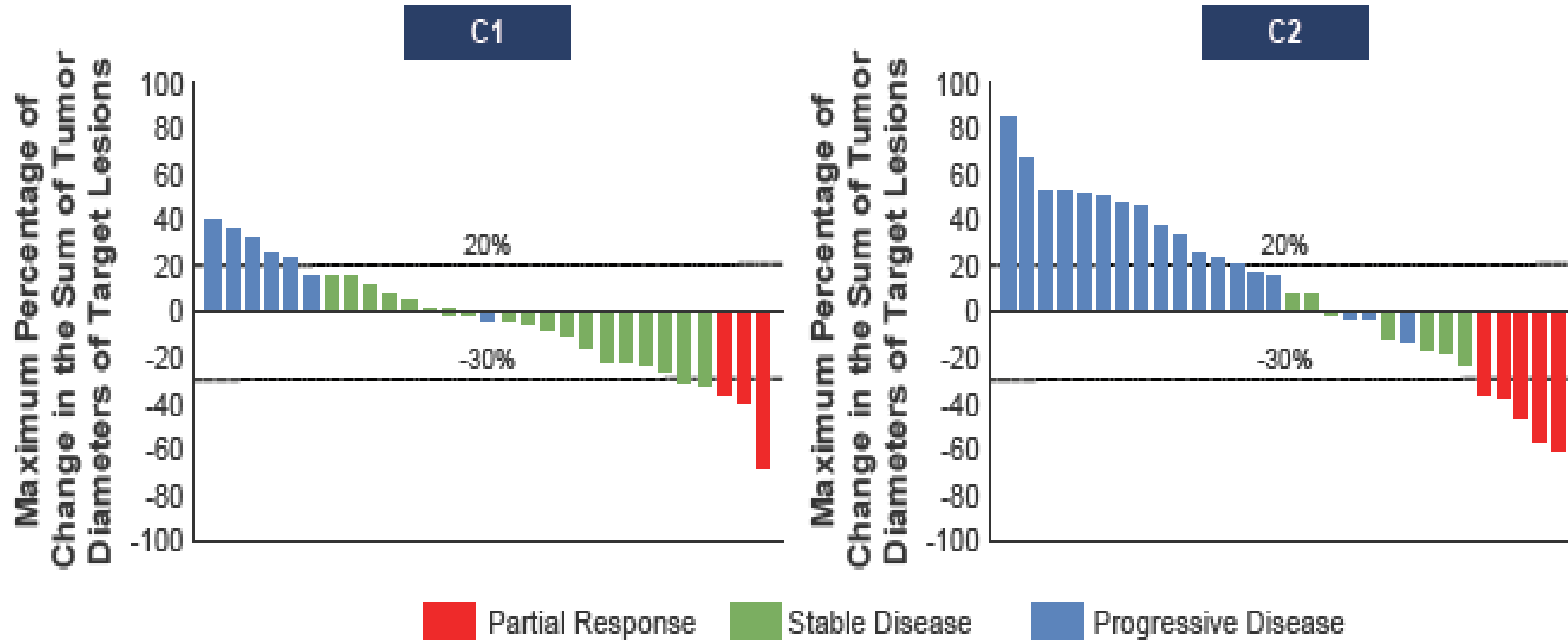
	C1 (n=30)	C2 (n=30)
Objective Response Rate, % [90% CI]	10.0 [2.8–23.9]	16.7 [6.8–31.9]
Disease Control Rate, % [90% CI]	73.3 [57.0–86.0]	40.0 [25.0–56.6]
Best Overall Response, n (%) [90% CI]		
Complete Response	0 (0) [0.0–9.5]	0 (0) [0.0–9.5]
Partial Response	3 (10.0) [2.8–23.9]	5 (16.7) [6.8–31.9]
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 ^a		
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 ^a		
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

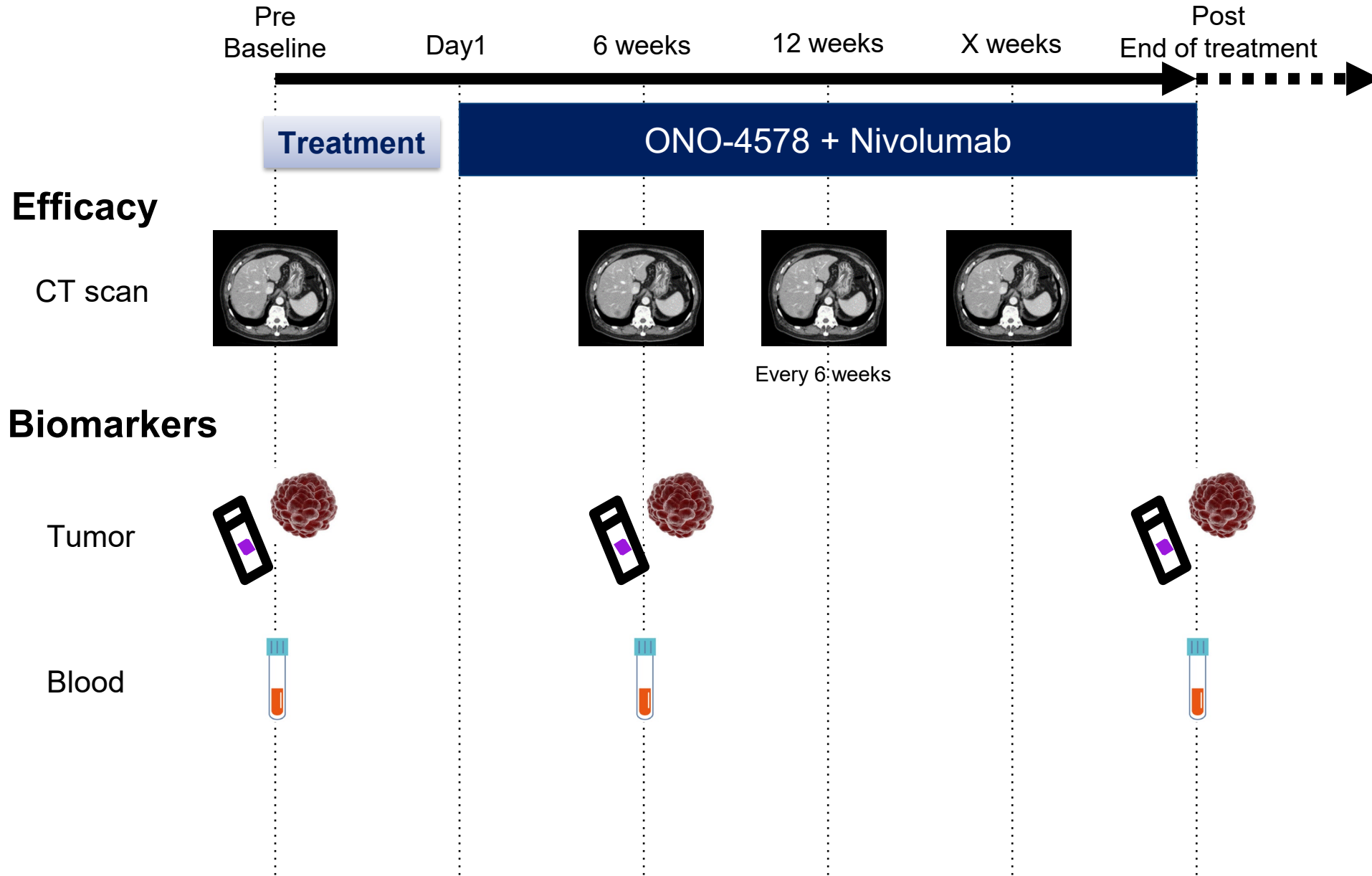
^aAnalysis using Kaplan-Meier method

Efficacy Results

Waterfall Plot by Best Overall Response

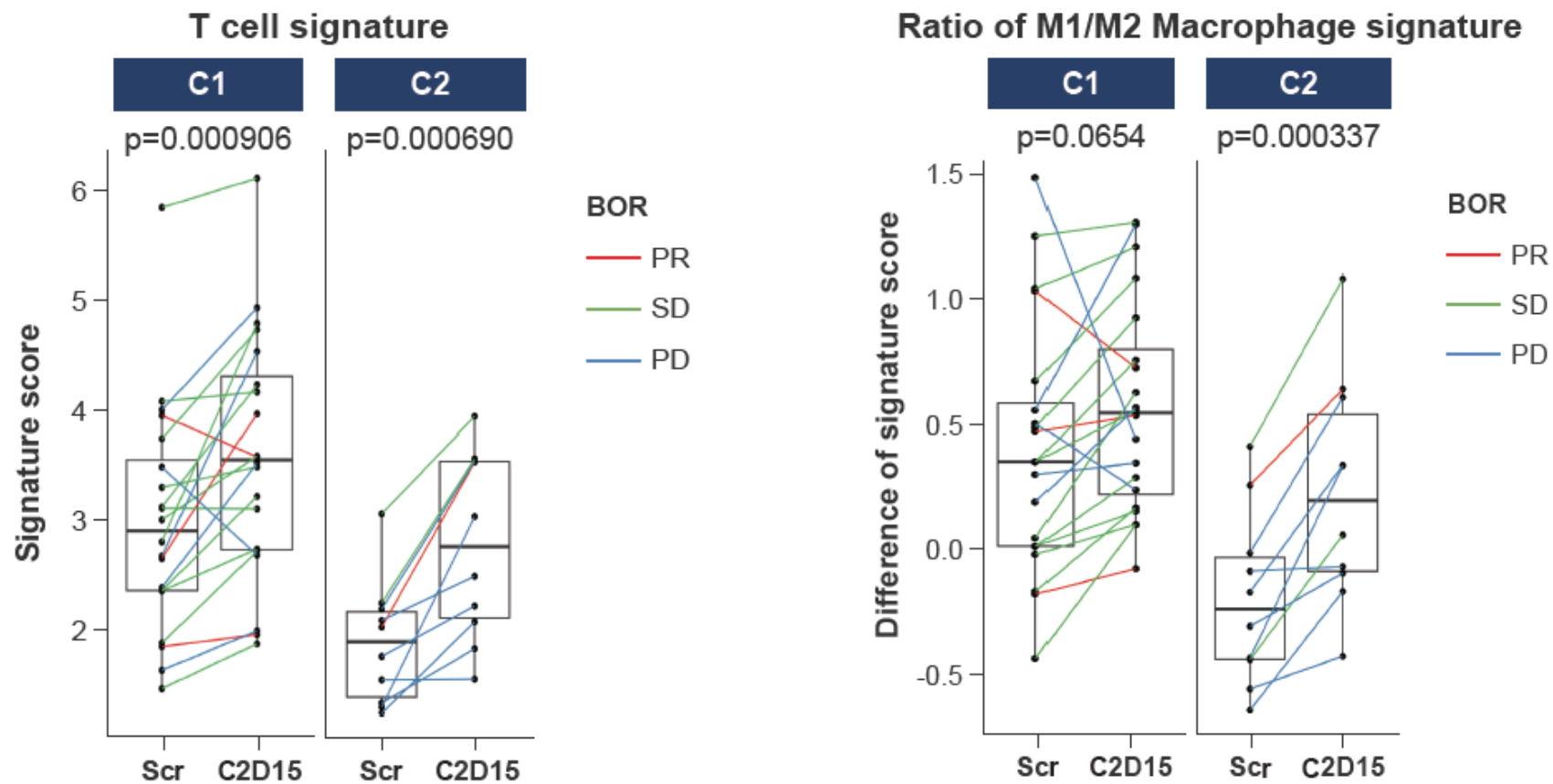


Study schedule of ONO-4578-01 Part C (3rd or later line, GC)



Results of Biomarker Analysis

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

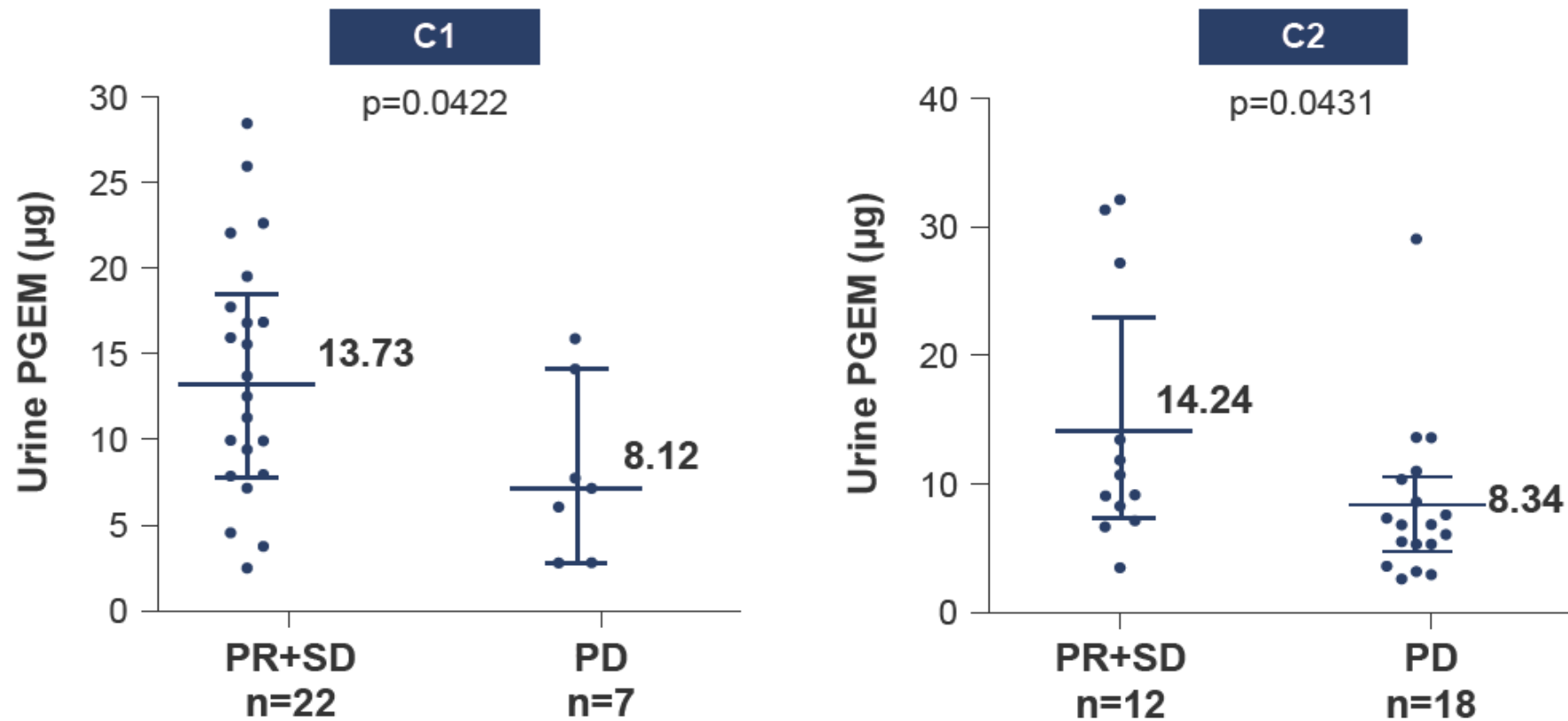


Signature score was calculated as mean of log-transformed expression value BOR, best overall response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease
 Scr, Screening period; C2D15, cycle 2 day 15

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

Safety Results



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

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

Akihito Kawazoe¹, Atsuo Takashima², Hiroshi Matsuoka³, Yasuo Hamamoto⁴, Tatsuya Okuno⁵, Tetsuya Hamaguchi⁶, Kensei Yamaguchi⁷, Eiji Oki⁸, Naotoshi Sugimoto⁹, Yasushi Tsuji¹⁰, Shogen Boku¹¹, Tomohiro Nishina¹²

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

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.

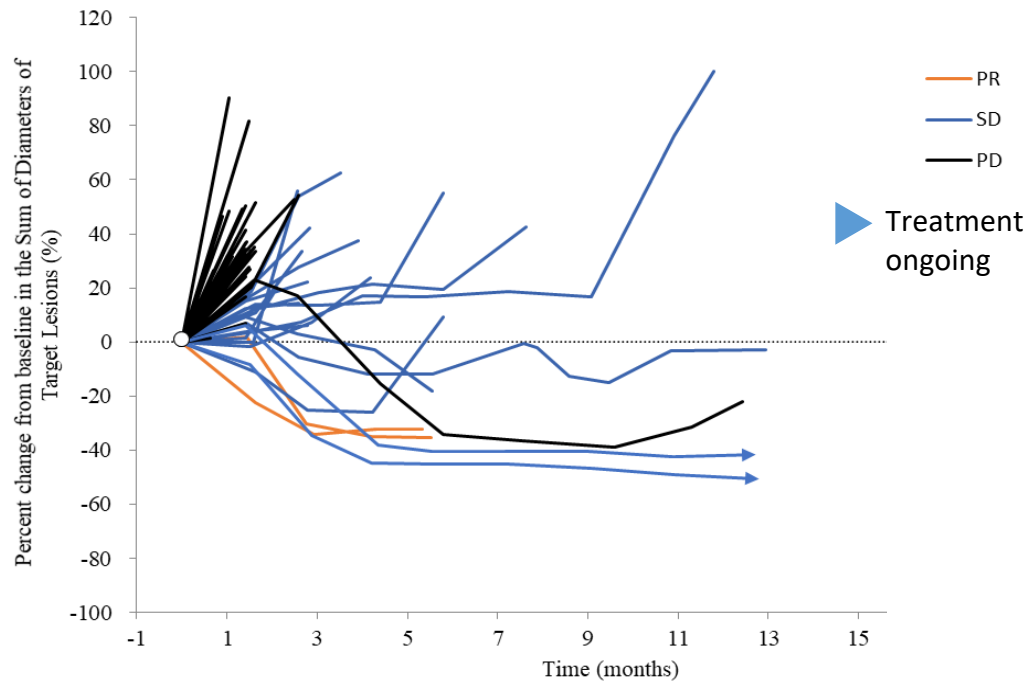
Efficacy Results



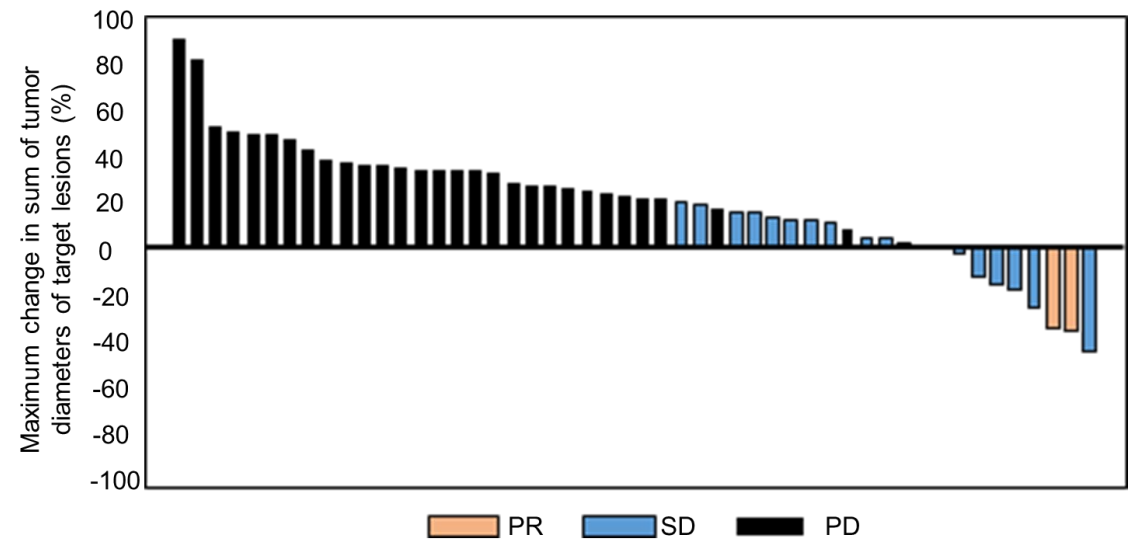
Best Overall Response (BOR)	n (%)	[90% CI]
CR	0 (0.0)	[0.0–5.7]
PR	2 (3.9)	[0.7–11.8]
SD	18 (35.3)	[24.2– 47.7]
PD	30 (58.8)	
NE	1 (2.0)	
ORR (CR+PR)	2 (3.9)	[0.7–11.8]
DCR (CR+PR+SD)	20 (39.2)	[27.7–51.7]

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

Spider Plot for Best Overall Response



Waterfall Plot by Best Overall Response



Best overall response follows RECIST guidelines version 1.1
PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease

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 ¹⁾ 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 ²⁾ 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 ³⁾ 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 ³⁾ 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 ⁴⁾ 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 ⁵⁾ Pembrolizumab + Favezelimab	ORR: 6.3 (All comer) ORR: 11.1 (CPS \geq 1) DCR: 25.4 (All comer) DCR: 36.1 (CPS \geq 1)	Median:2.1 (All comer) Median: 2.2 (CPS \geq 1)	Median: 8.3 (All comer) Median: 12.7 (CPS \geq 1)
SUNLIGHT, CRC 3L, P3 ^{6) 7)} 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 ⁸⁾ 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 ⁹⁾ 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.

Efficacy Results

Subgroup Analysis by PD-L1 (CPS)

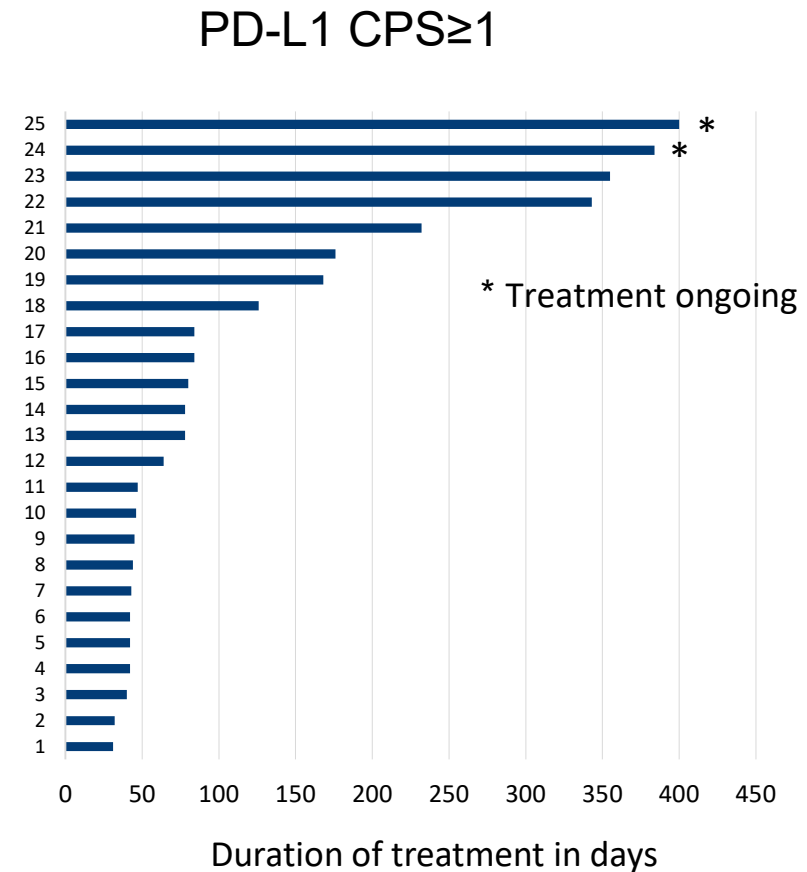
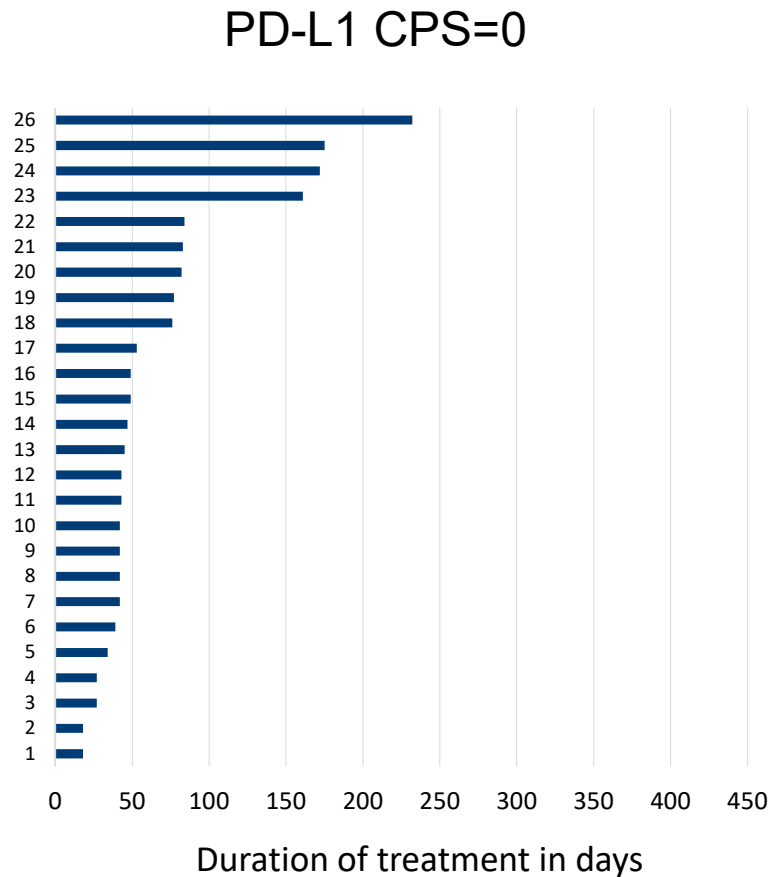
	PD-L1 CPS=0 (n=22)		PD-L1 CPS≥1 (n=25)	
	n (%)	[90% CI]	n (%)	[90% CI]
ORR (CR+PR)	1 (4.5)	[0.2–19.8]	1 (4.0)	[0.2–17.6]
DCR (CR+PR+SD)	8 (36.4)	[19.6–56.1]	12 (48.0)	[30.5–65.9]

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

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 ≥ 1

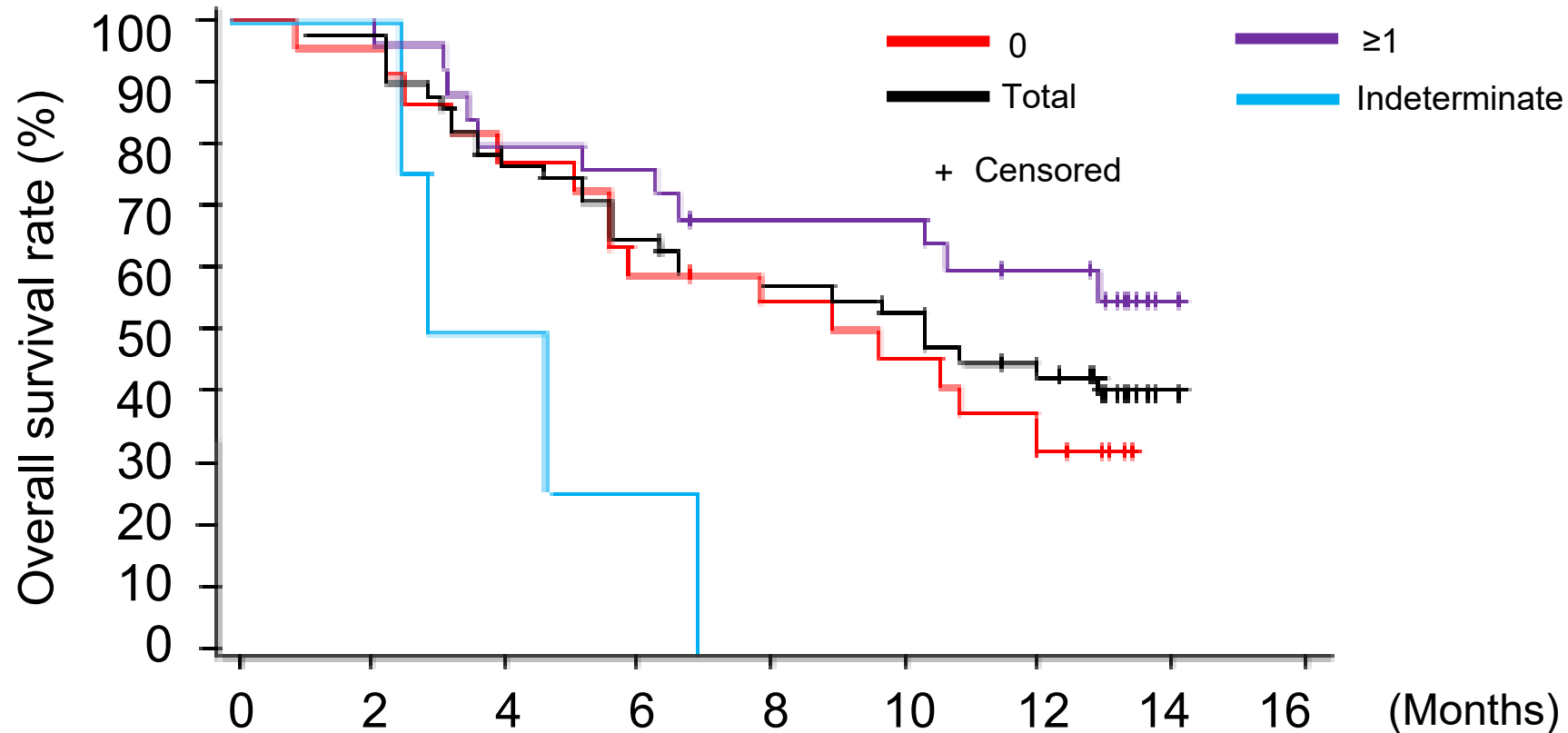


PD-L1, programmed death ligand-1; CPS, combined positive score

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 ≥ 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 ≥ 1



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

まとめ

- ✓ 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

オープンイノベーションの進捗とONO-8250の紹介

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

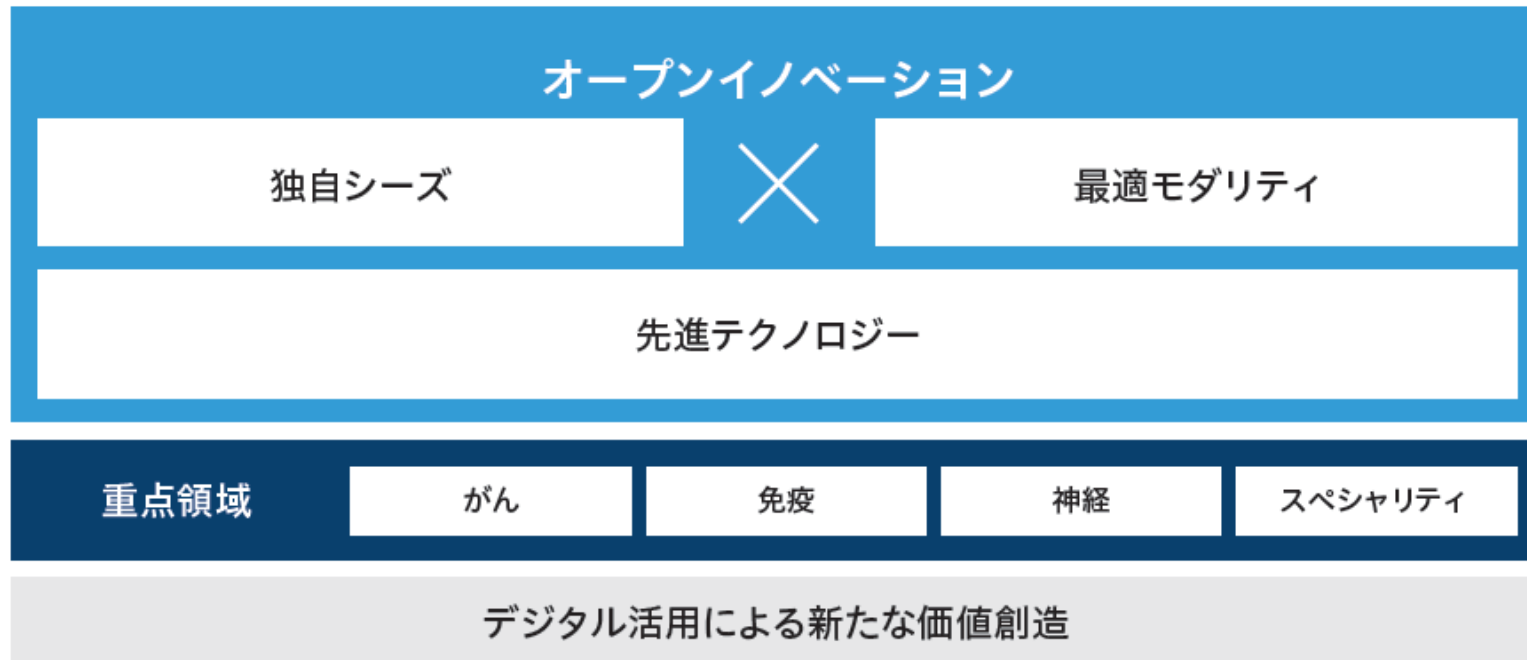
01

当社の創薬方針および重点領域について

創薬方針

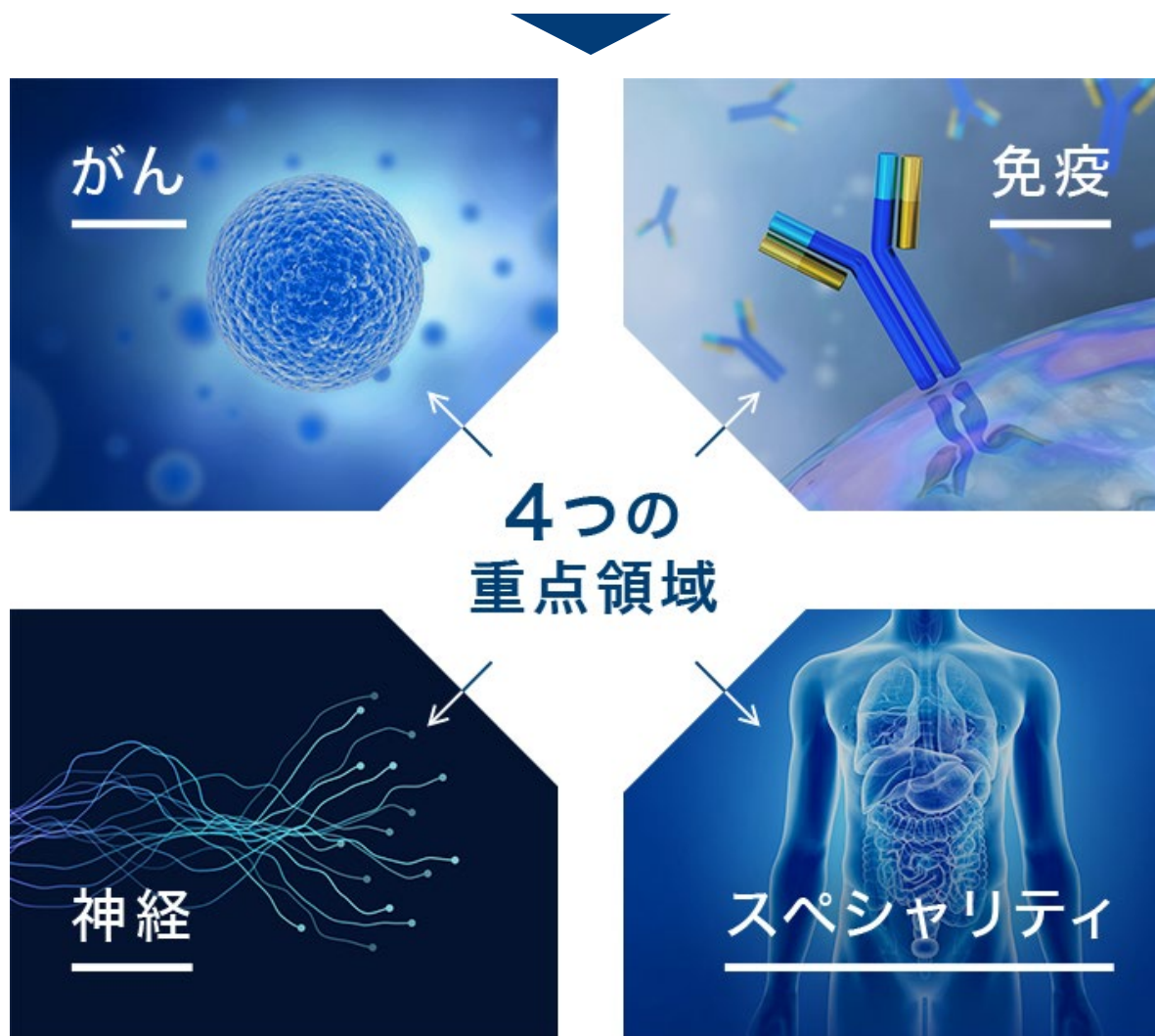
重点領域のオープンイノベーションを推進し、医療ニーズを満たす画期的新薬の創製を目指す

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。



独創的で
革新的な
新薬を創製

「独創的で画期的な新薬を創製する」



02

当社のオープンイノベーションのアップデート

提携活動(2021年以降)

2021年

月	提携先
2月	Lab Central MBC biolabs Enabling awesome
3月	PeptiDream
3月	UCDDC UNIVERSITY OF CALIFORNIA DRUG DISCOVERY CONSORTIUM
8月	healx
8月	MiraBiologics
12月	Vanderbilt大学

▶ 2022年

月	提携先
1月	neurimmune Promoted antibody therapeutics
3月	IKTOS Artificial intelligence for new drug design
4月	DOMAIN THERAPEUTICS Université de Montréal
6月	Fcte THERAPEUTICS
8月	knowledge palette
11月	MEMO THERAPEUTICS AG
11月	Captor Therapeutics
12月	precisionlife improving health for everyone

▶ 2023年

月	提携先	概要	領域
1月	MONASH University	抗GPCR抗体	自己免疫疾患等
1月	KSQ	DNA損傷応答 (DDR)	がん
2月	CUE BIOPHARMA	改変サイトカイン	自己免疫疾患等
3月	MOLCURE	AIを活用した抗体創薬	非開示
3月	PeptiDream	PDPS (ペプチド創薬)	非開示
3月	macomics	マクロファージ制御抗体	がん
8月	TWIST BIOSCIENCE	機能性抗体	自己免疫疾患
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 TWO WORLDS - ONE INSTITUTE	好中球を対象としたがん免疫療法	がん

▶ 2024年

月	提携先	概要	領域
2月	NUMAB	マクロファージエンゲージャー	がん
2月	SHATTUCK LABS	二価機能性融合蛋白	免疫
2月	Inveni AI innovate with intelligence	複数疾患を対象とした標的探索	複数
2月	EM3 Epsilon Molecular Engineering®	VHH抗体	複数

昨年2月24日のR&D説明会で説明済み

提携活動(2021年以降)

2021年

月	提携先
2月	Lab Central MBC biolabs Enabling awesome
3月	PeptiDream
3月	UCDDC UNIVERSITY OF CALIFORNIA DRUG DISCOVERY CONSORTIUM
8月	healx
8月	MiraBiologics
12月	Vanderbilt大学

▶ 2022年

月	提携先
1月	neurimmune Promoted antibody therapeutics
3月	IKTOS Artificial intelligence for new drug design
4月	DOMAIN THERAPEUTICS Université de Montréal
6月	Fcete THERAPEUTICS
8月	knowledge palette
11月	MEMO THERAPEUTICS AG
11月	Captor Therapeutics
12月	precisionlife improving health for everyone

▶ 2023年

1月	提携先	概要	領域
1月	MONASH University	抗GPCR抗体	バイオ
1月	KSQ	DNA損傷応答(DDR)	シーズ NEW
2月	CUE BIOPHARMA	改変サイトカイン	バイオ
3月	MOLCURE	AIを活用した抗体創薬	バイオ AI
3月	PeptiDream	PDPS (ペプチド創薬)	非開示
3月	macomics	マクロファージ制御抗体	バイオ
8月	TWIST BIOSCIENCE	機能性抗体	バイオ 疾患
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 TWO WORLDS - ONE INSTITUTE	好中球を対象としたがん免疫療法	シーズ

▶ 2024年

月	提携先	概要	領域
2月	NUMAB	マクロファージエンゲージャー	バイオ
2月	SHATTUCK LABS	二価機能性融合蛋白	バイオ
2月	Inveni AI innovate with intelligence	複数疾患を対象とした標的探索	シーズ AI
2月	EME Epsilon Molecular Engineering®	VHH抗体	バイオ













































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

創薬技術・モダリティへの取り組み

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	 	   		      	
免疫				    	
神経	 	  			
スペシャリティ		 			
技術提携	   	   		    	

02

当社のオープンイノベーションのアップデート

◆ バイオの取り組み

バイオの取り組み：5 ポイント

- 1

抗体ライブラリの活用

- 2

AI・デジタル活用

- 3

多重特異性抗体の拡充

- 4

テーマ導入強化

二価機能性融合蛋白

マクロファージ制御抗体

マクロファージエンゲージャー

がん免疫療法

抗GPCR抗体

- 5

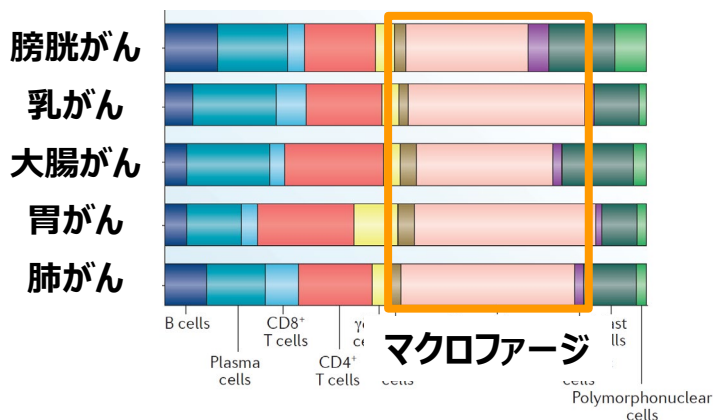
モダリティの多様化

CAR-T (細胞療法)

改変サイトカイン

二価機能性融合蛋白

【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

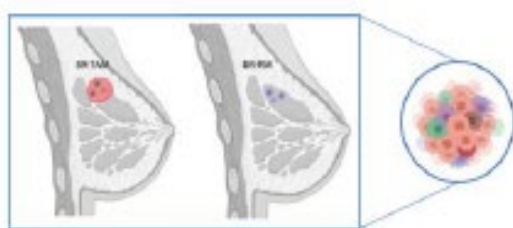
[Luca Cassetta](#) & [Jeffrey W. Pollard](#)
Nat Rev Drug Discov 17, 887-904 (2018)

【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



ヒトがん組織から
TAMを単離し、
遺伝子プロファイリング



標的候補同定
(バイオインフォマティクス)

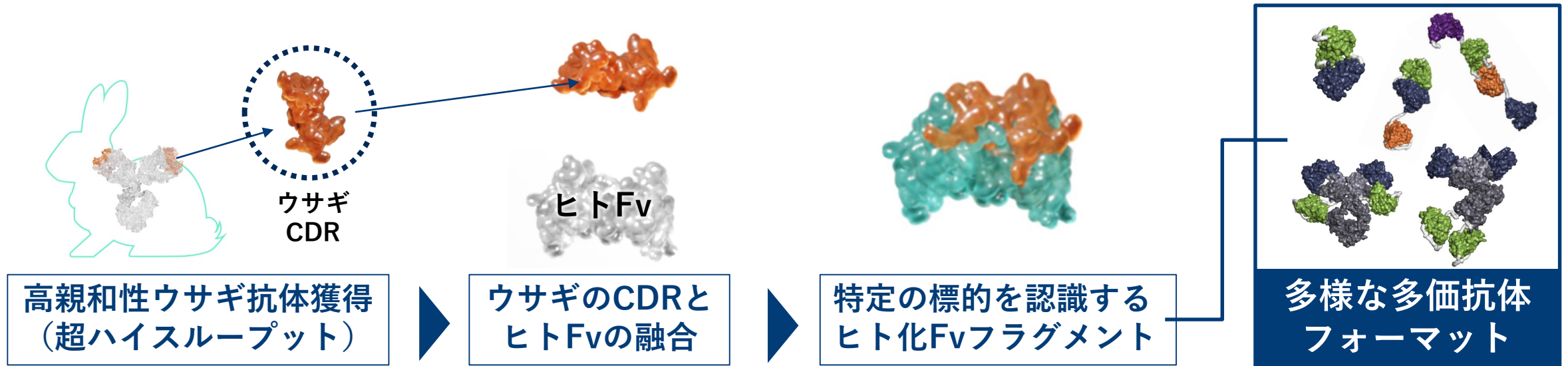
標的検証
ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC)
由来マクロファージ



抗体医薬品候補の創製

【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



Numab社独自技術

Numab社HPより改変

マクロファージエンゲージャー **NM49** のオプション権獲得

【Library of Libraries】

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

<p>Hyperimmune Libraries</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Original Fab 2. Common LC Fab 	<p>VHH Libraries</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VHH Ratio 2. VHH Shuffle 3. VHH hShuffle 4. VHH hShuffle HI 5. VHH GPCR 	<p>Structural scFv Library</p>	<p>Ancestral scFv Library</p>	<p>Minotaur scFv Library</p>	<p>AI Hypermutated scFv Library</p>	<p>GPCR Libraries</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GPCR 2.0 scFv 2. GPCR 3.0 scFv 	<p>Ion Channel scFv Library</p>	<p>Carbohydrate scFv Library</p>
---	--	---------------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------	--	---	--	---



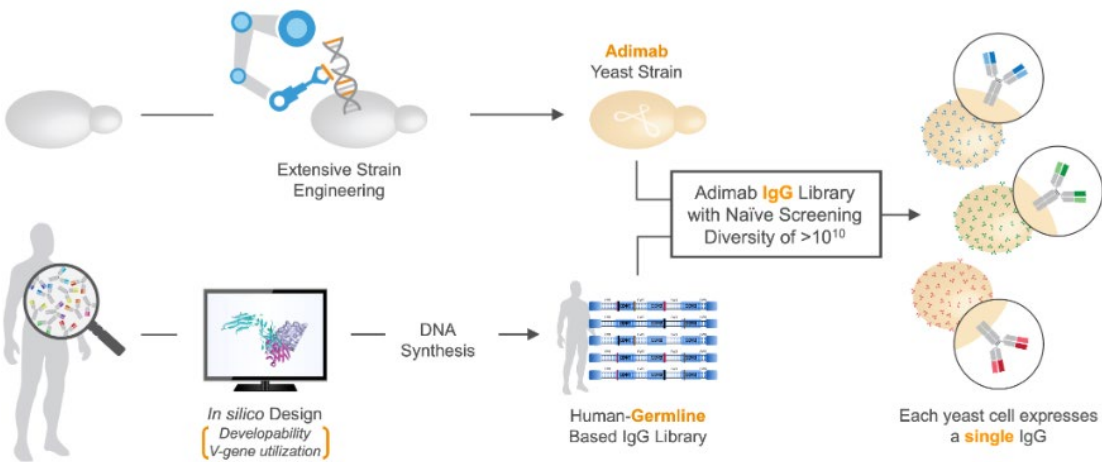
高い確率で標的に対する機能的な抗体の取得を期待

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

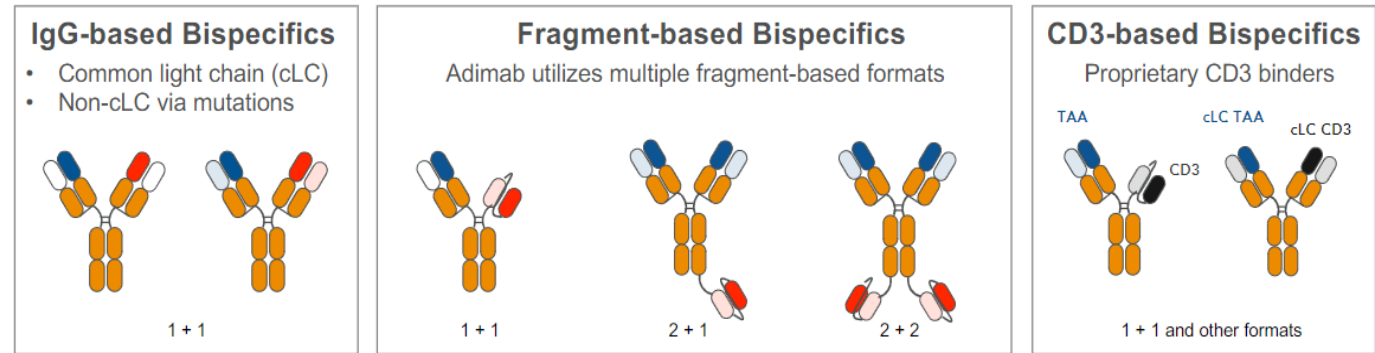
【Adimab社基盤技術】

酵母発現ライブラリ

多重特異性抗体の豊富な経験



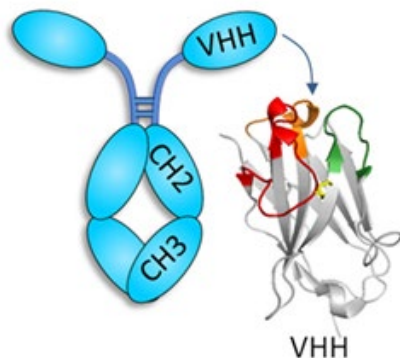
二重特異性抗体のアプローチ



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

【VHH抗体】

Camelid HcAb



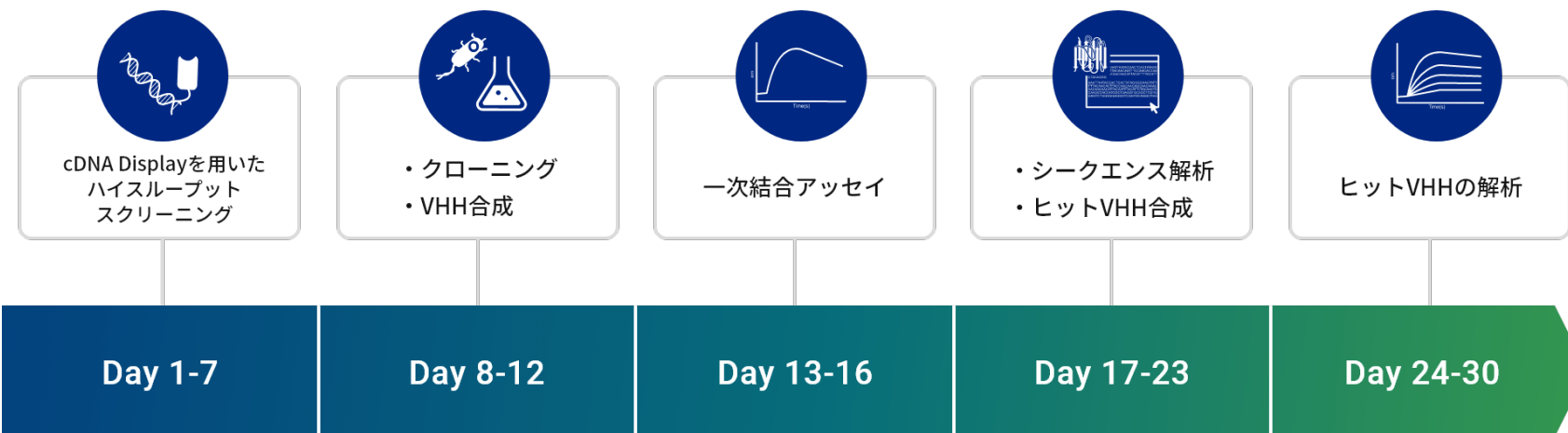
Front. Immunol., 21 August 2017 Sec.
Vaccines and Molecular Therapeutics Volume 8 - 2017

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が狙える

【EME社基盤技術: The Month】

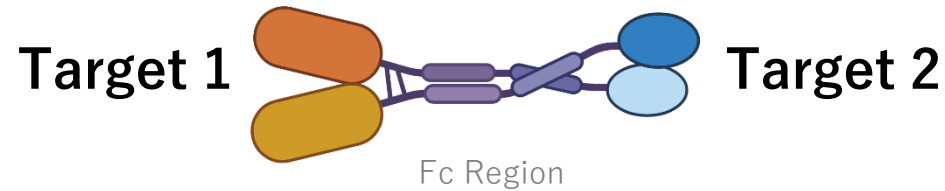
標的に結合するVHH抗体を、約一カ月の期間で取得するプラットフォーム



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

【Shattuck社基盤技術】

4 テーマ導入強化 5 モダリティの多様化



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

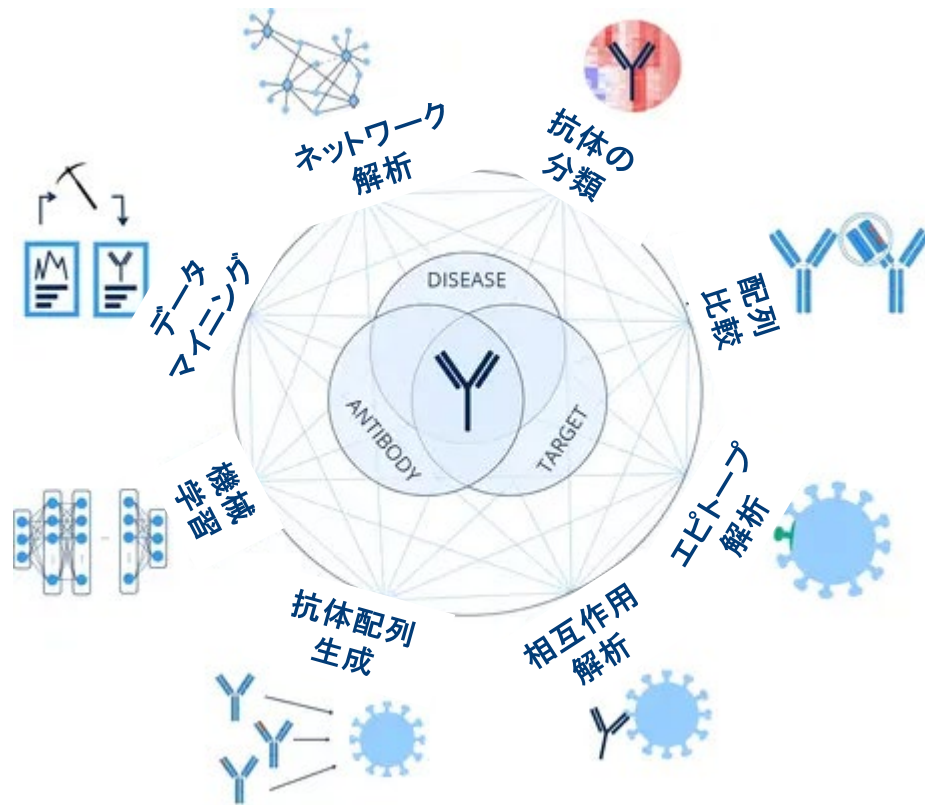
02

当社のオープンイノベーションのアップデート

◆ AI・デジタル活用

【EVQLV Platform】

AIによる抗体の設計を可能にするプラットフォーム

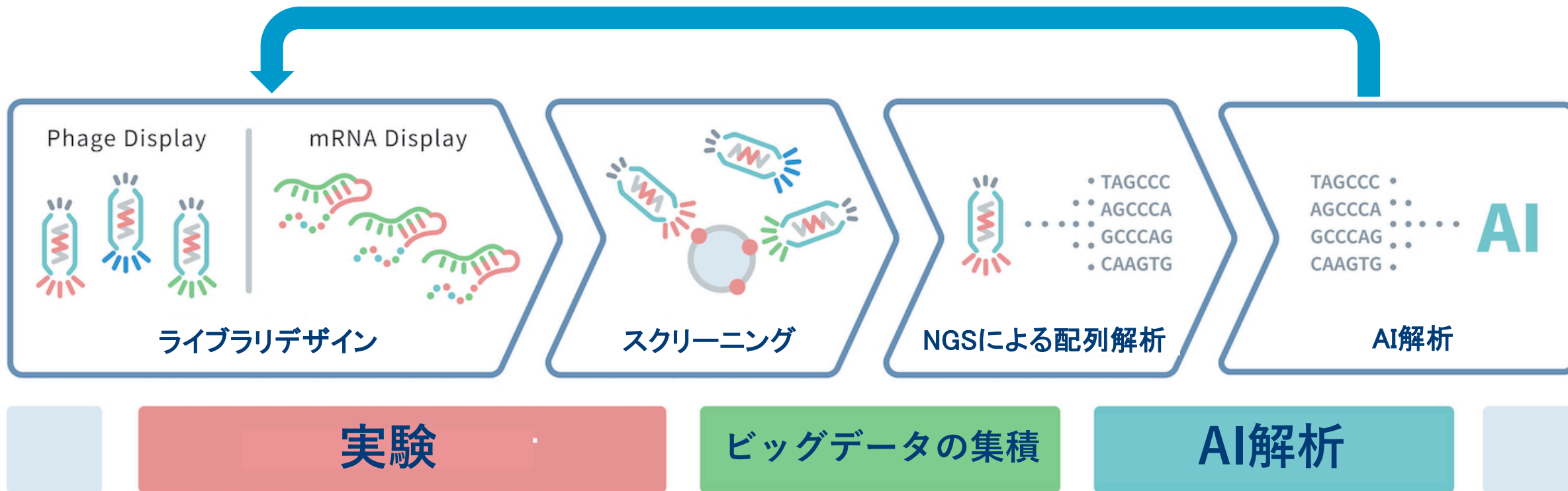


AIを用いて抗体の構造や機能を予測

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



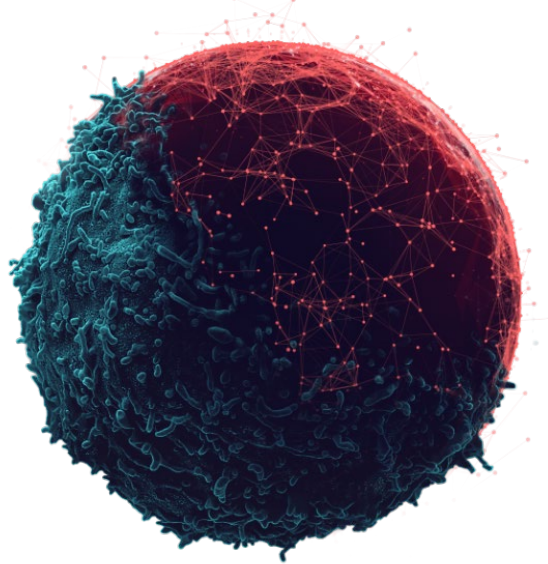
Molcure社のHP (<https://molcure.com/>) より抜粋



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

【Simulated Cell™ Platform】

コンピューター上の
仮想のがん細胞を用いた
シミュレーション技術



1
**Set up
virtual models**

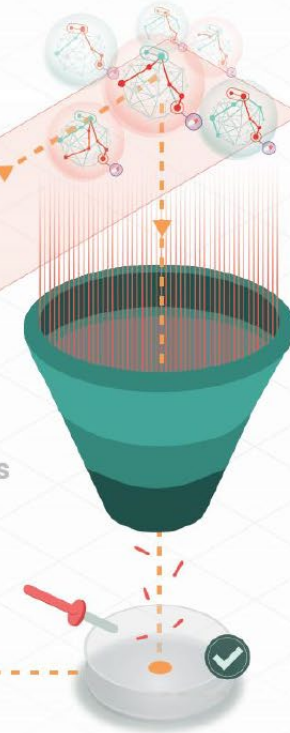
細胞モデルの構築
(機械学習)



~6-9 months
cycle time

2
**Simulate
experiments**

シミュレーション実験



3
**Translate and
validate results**

実験による仮説検証

Improve 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

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)



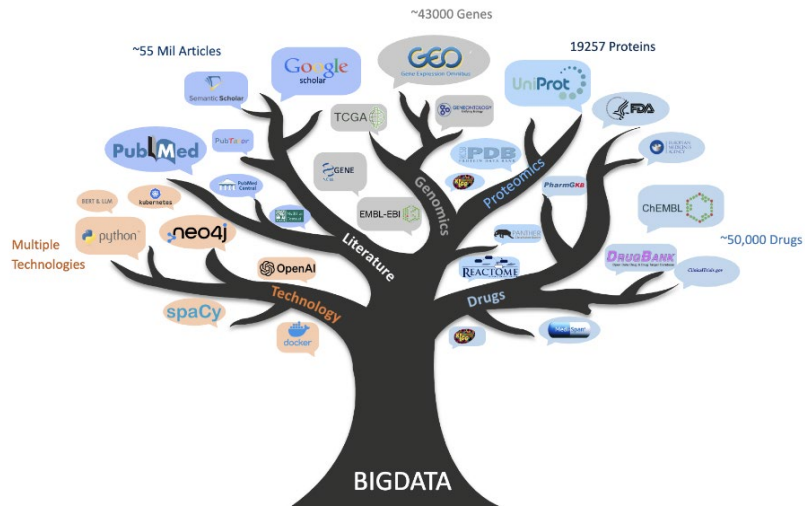
Innovate with Intelligence

【AlphaMeld】

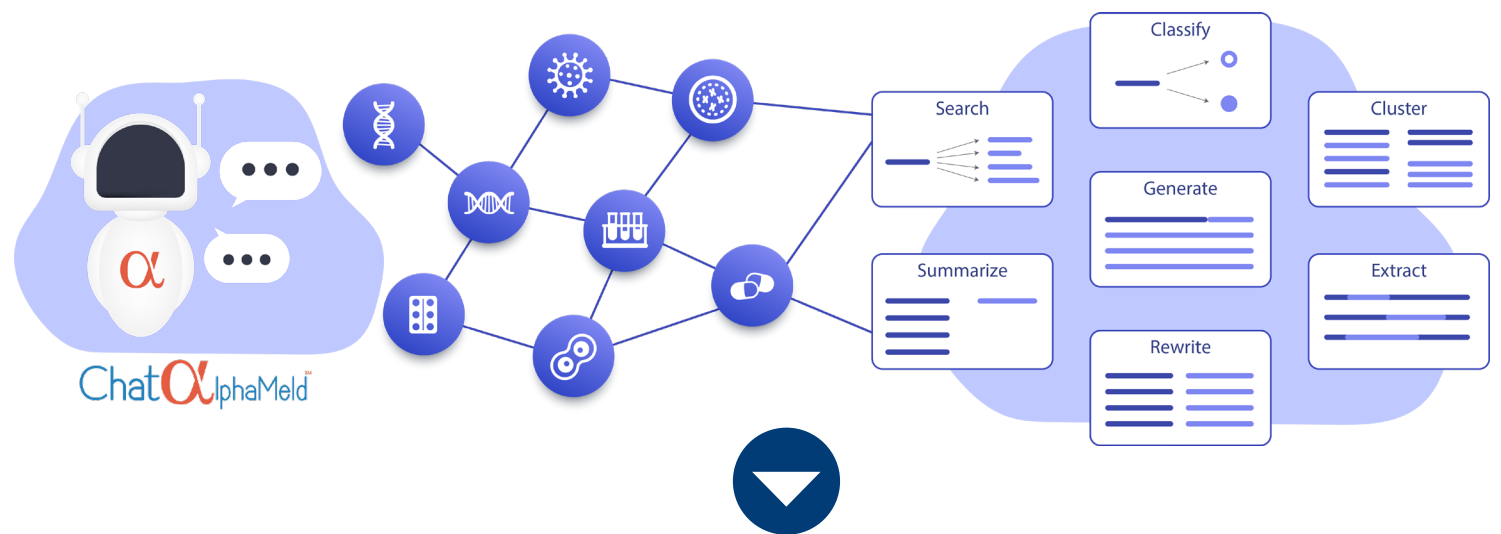
InveniAI社独自の機械学習、高度な自然言語処理、
そして大規模な言語モデルに基づくAIプラットフォーム技術

2 AI・デジタル活用

データソース (ビッグデータ)



解析手法



- 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

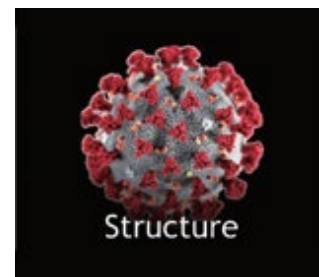
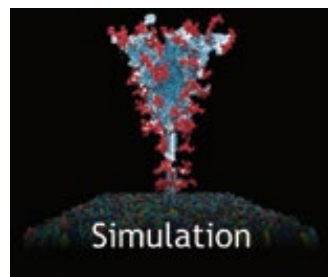
検証可能な仮説の創出

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



大量の化学データや生物化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。



膨大な遺伝子情報のデータ

独自シーズの価値判断

画像解析、映像解析、自然言語処理

多くの時間と労力を削減

分子構造の解析や相互作用の予測

質の高い新薬候補の創製

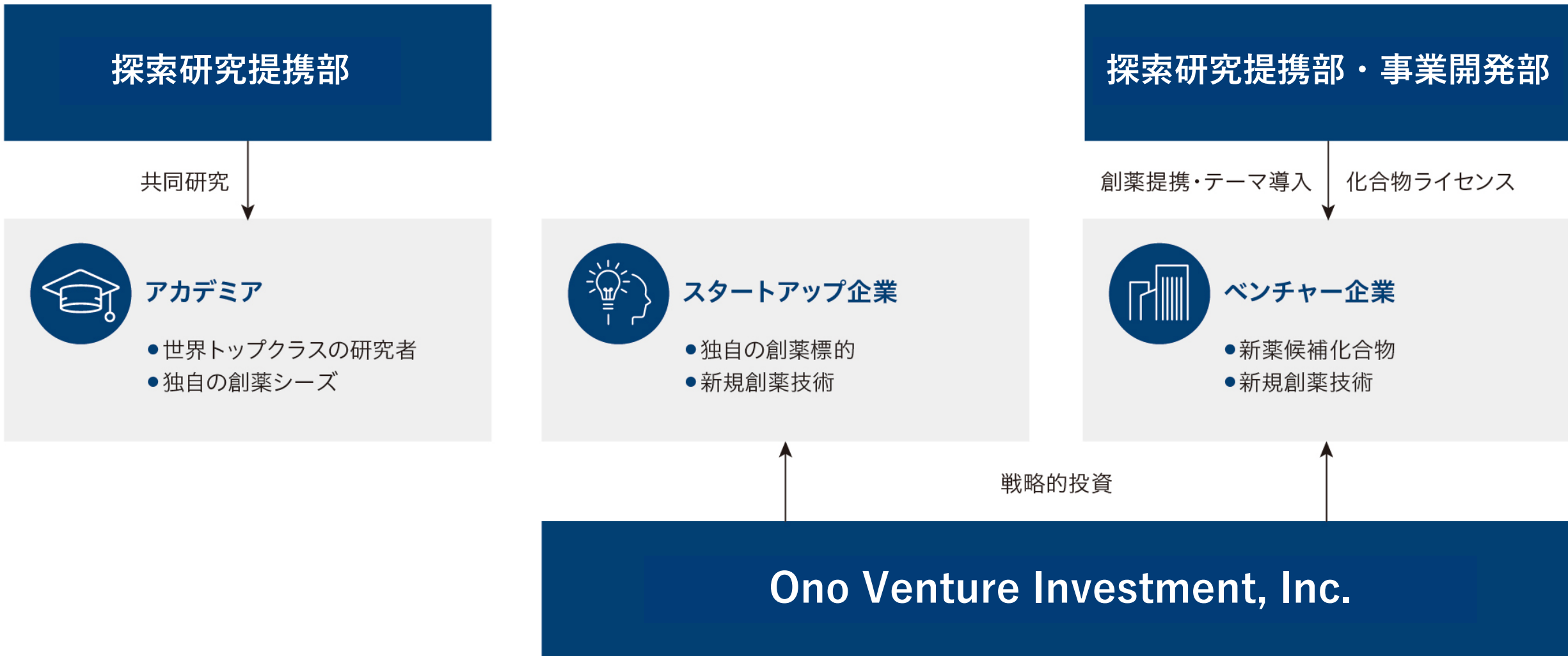
創薬プロセスの変革に挑戦

02

当社のオープンイノベーションのアップデート






- ◆ Ono Venture Investmentによる戦略投資
- ◆ 財団による研究助成活動





未来につなぐ創薬を支えるオープンイノベーション



スタートアップバイオ企業への投資



会社名	所在地	概要
 Mediar Therapeutics	Boston, 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
 Curreio	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
 Immunitas Therapeutics	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
 Arbor	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
 CASMA Therapeutics	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

会社名	所在地	概要
 SWITCH THERAPEUTICS	South San Francisco, CA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 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
 VIOLET Therapeutics	Cambridge, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 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
 MOZART THERAPEUTICS	Seattle, WA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 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
 Photys	Waltham, MA, USA	<ul style="list-style-type: none"> 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



ONO VENTURE INVESTMENT, INC.

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

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にしています。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。

03

ONO-8250の紹介

1. がんを選択的な殺細胞活性と適度な活性化による疲弊回避

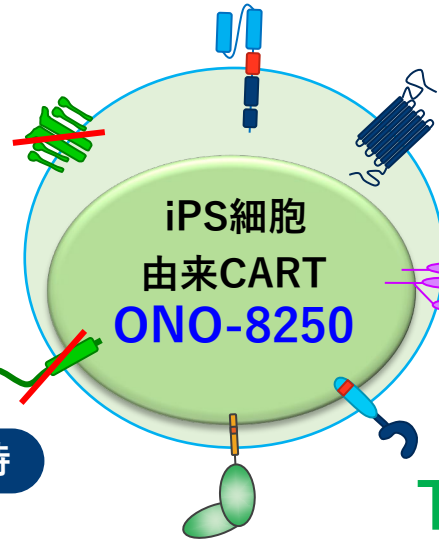
H₂CasMab-2 CAR + 1xx

T細胞受容体 (TCR) 欠損

7. 宿主攻撃を回避

CXCR2

2. 腫瘍移行性の向上



CD38 欠損

3. 細胞生存性の向上

6. T細胞の代謝改善によるエフェクター機能の維持

TGFβ R2-IL18R

4. 免疫抑制環境の逆利用

hnCD16a

5. 他の抗体製剤との併用

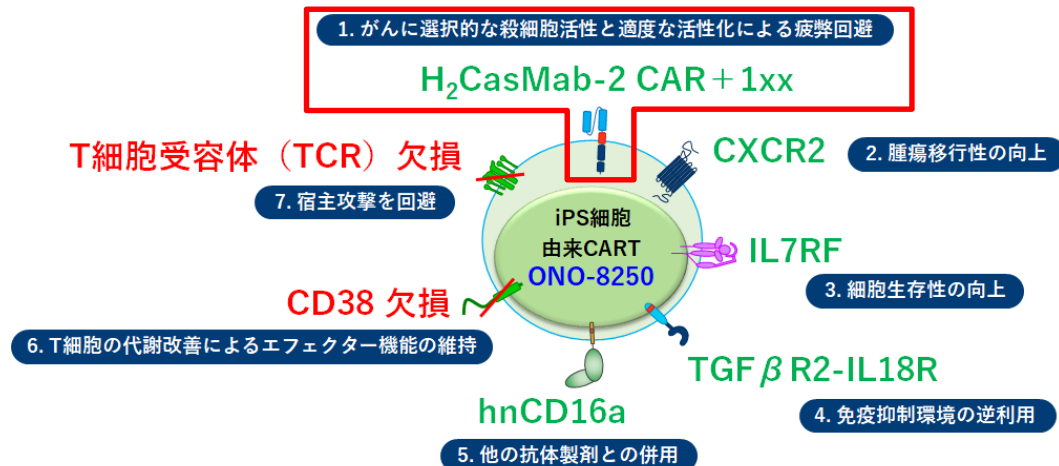
7つの遺伝子編集で武装化したiPS由来 "Off the Shelf" HER-2 CAR-T

CAR-Tに搭載している抗HER2抗体

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）の先端的生物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H₂CasMab-2**です。

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



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

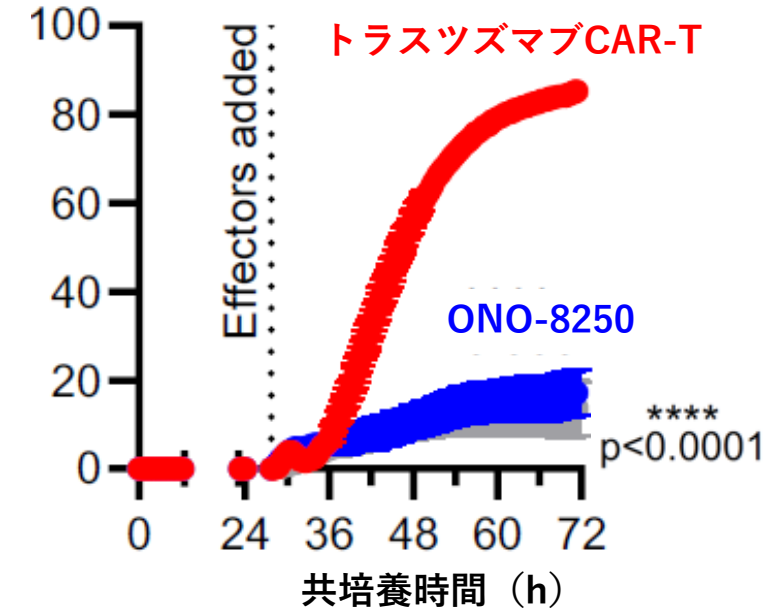
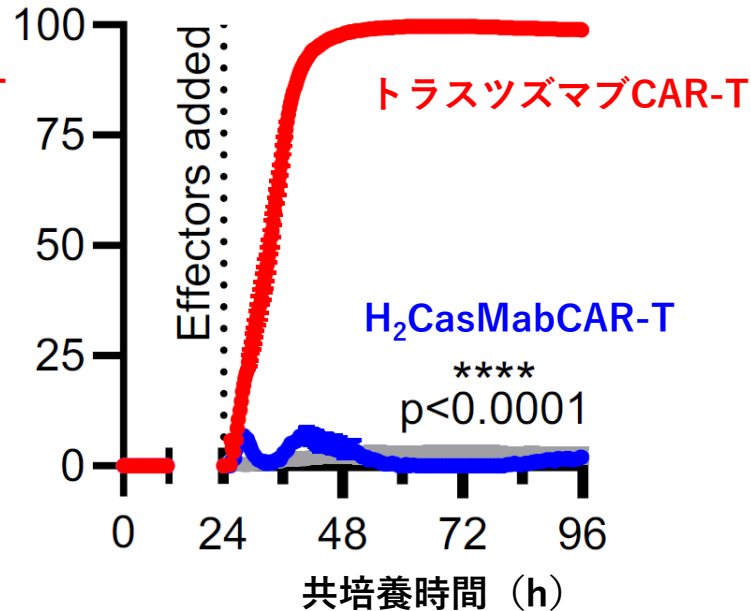
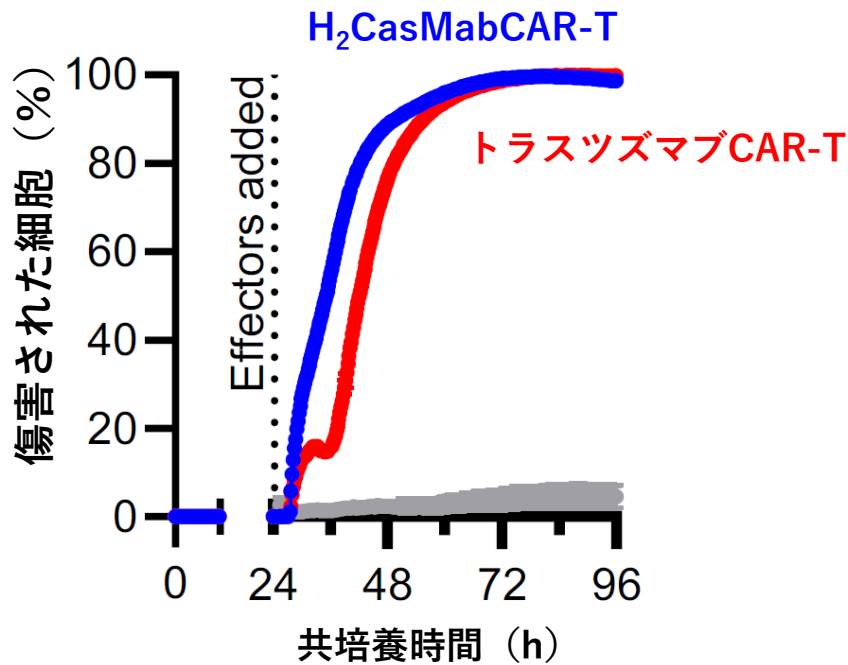
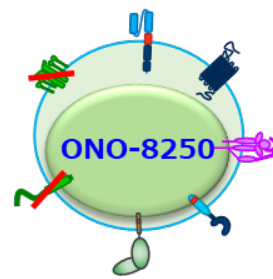
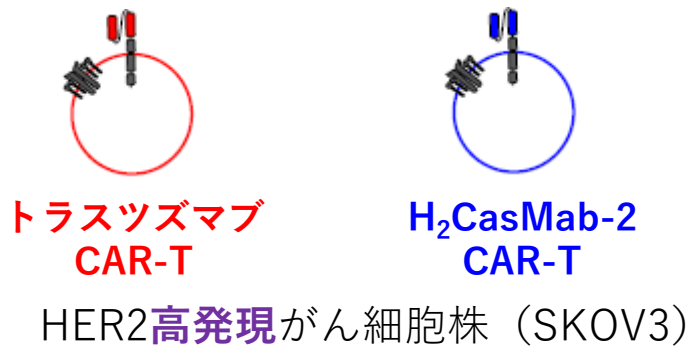
東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野の加藤幸成教授の研究グループは、がん細胞を特異的に攻撃する抗体医薬（CasMab；キャスマブ）の開発を行ってきました。近年、AMED先端的生物創薬等基盤技術開発事業において、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2 (HER2) を標的とする抗HER2-CasMab (H₂Mab-250/H₂CasMab-2) を作製し、令和2年に小野薬品工業株式会社と実施許諾契約を締結しました。

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、H₂CasMab-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固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の単回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、H₂Mab-250/H₂CasMab-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。

H₂CasMab-2 CAR : がん選択的な殺細胞活性

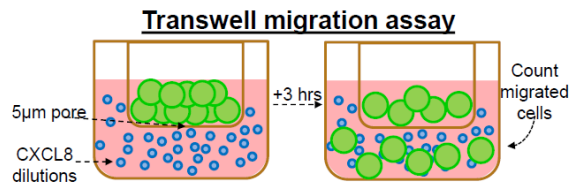


Hosking M, et al. SITC 2023 #268

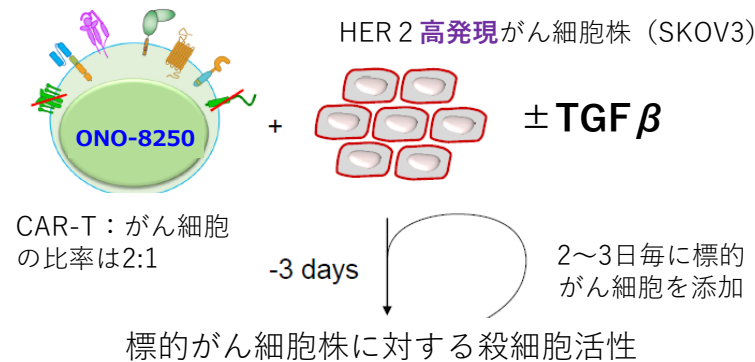
H₂CasMab-2 CARを搭載したONO-8250は、がん選択的な殺細胞活性を示した

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

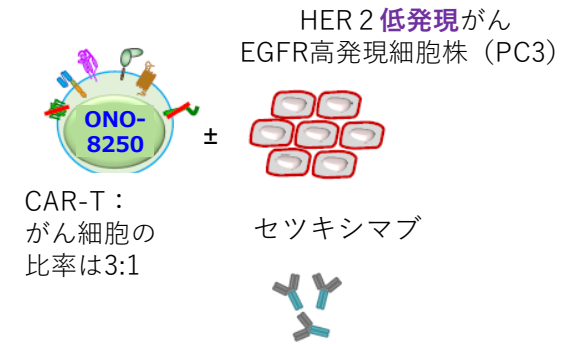
腫瘍移行性 (CXCR2)



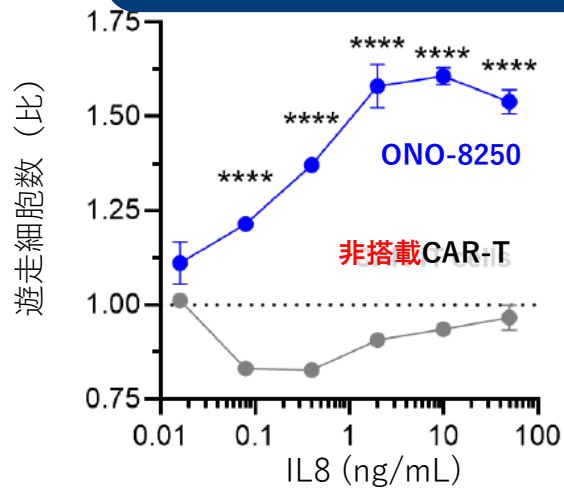
免疫抑制環境克服 (TGFβ R-IL18)



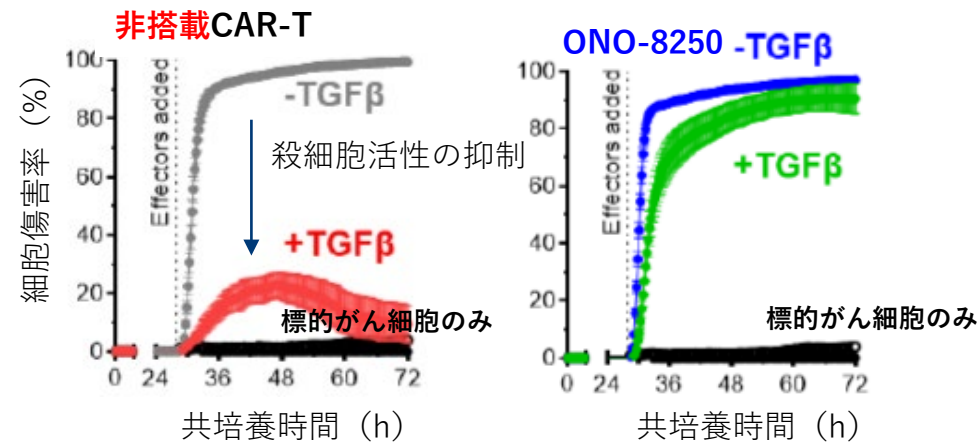
標的発現へテロ性 (hnCD16a)



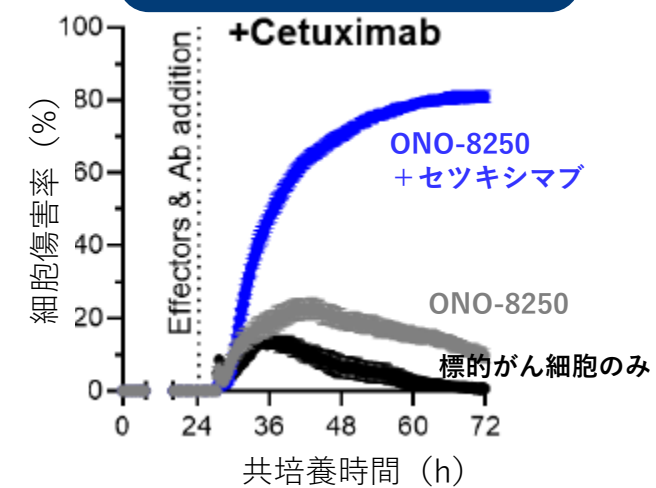
IL8に対する遊走能の獲得



TGFβに対する免疫抑制抵抗性



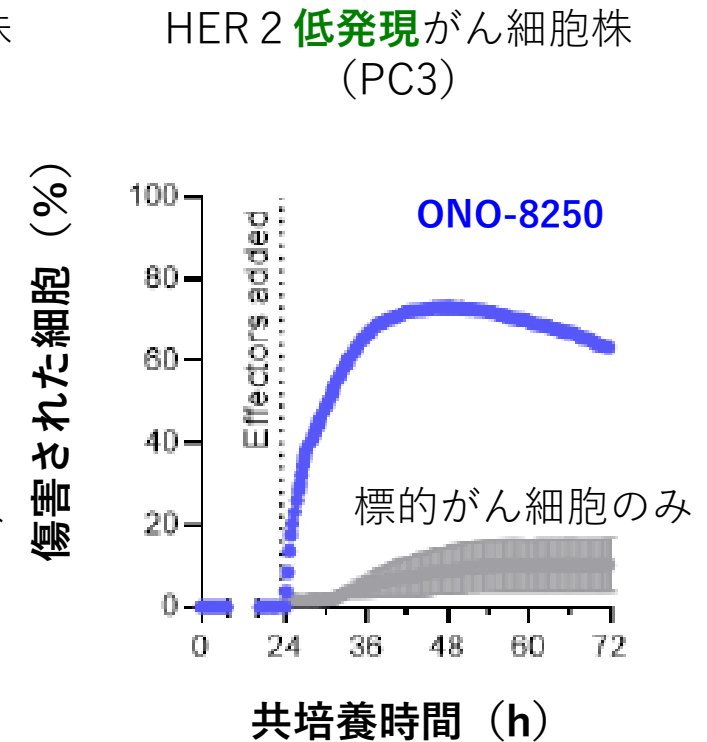
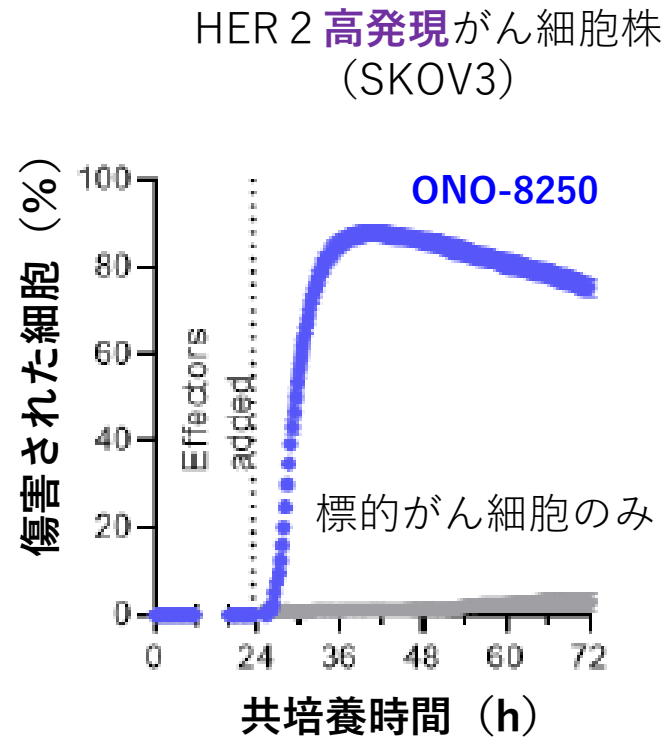
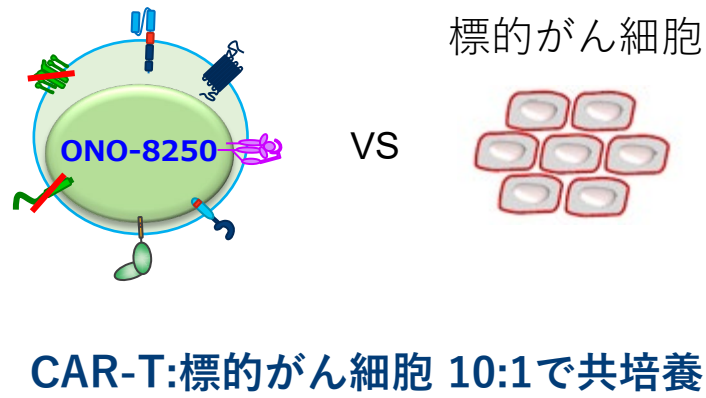
セツキシマブ併用効果



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

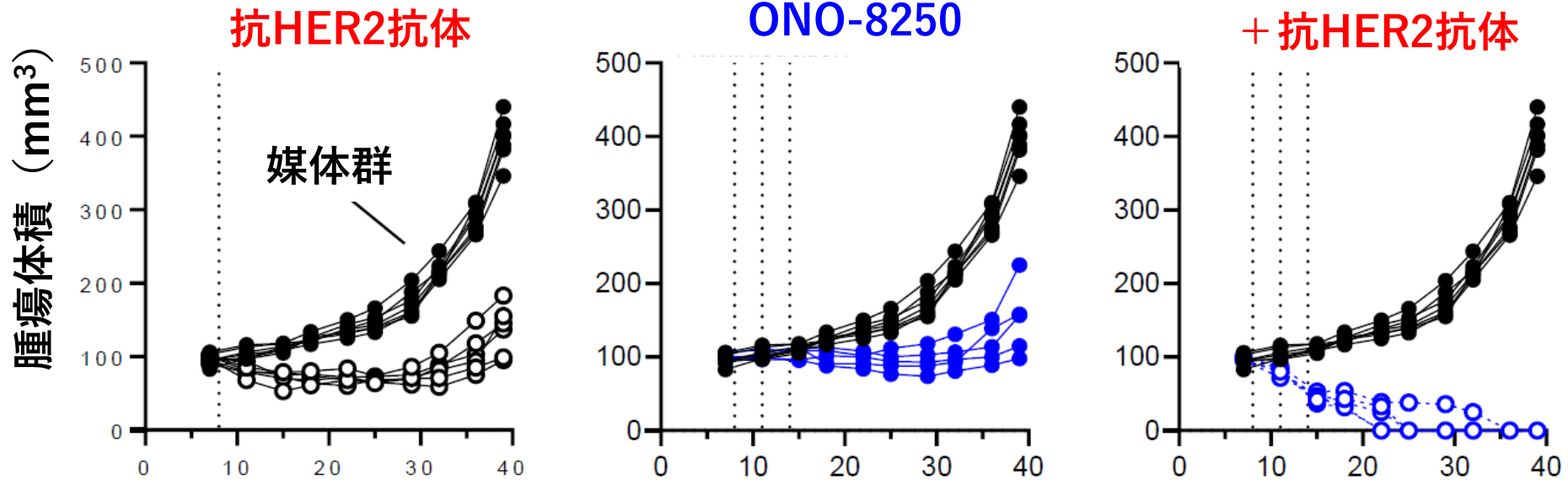
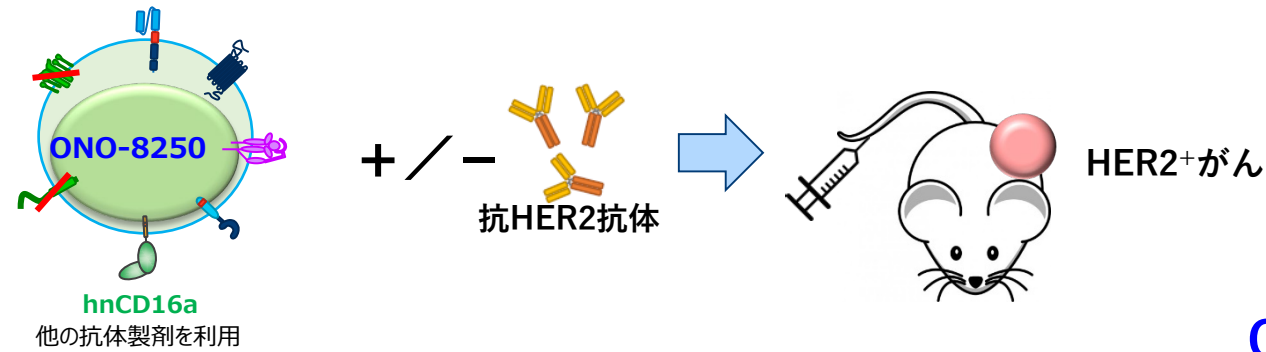
ONO-8250 : HER2低発現がん細胞株に対する殺細胞活性



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

ONO-8250 : HER2陽性担がんモデルでの抗腫瘍効果



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

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					<p>ONO-8250</p>
免疫		<p>ONO-7018</p>	<p>ONO-4685</p>		
神経					
スペシャリティ					
技術提携					<p>2023年以降</p>

開発品の主な進捗状況

領域	開発コード	地域	ステージ	
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



小野薬品工業株式会社

Dedicated to the Fight against Disease and Pain