



小野薬品工業株式会社

R&D 説明会

2026 年 6 月 8 日

[登壇者]

4 名

代表取締役社長 COO

執行役員 開発本部長

執行役員 研究本部長

広報本部長

滝野 十一（以下、滝野）

岡本 達也（以下、岡本）

勝又 清至（以下、勝又）

井村 竜太（以下、井村）

登壇

井村：本日は小野薬品の R&D 説明会にご参加いただきまして、誠にありがとうございます。

はじめに弊社の出席者をご紹介します。代表取締役社長 COO の滝野、執行役員開発本部長の岡本、執行役員研究本部長の勝又です。

本日のアジェンダ



オープニング

POC試験のデータ詳細

- ONO-4578 (ASCO2026)
- ONO-2808 (7th 世界パーキンソン病学会)

中枢神経領域における創薬活動



滝野 十一

代表取締役社長 COO



岡本 達也

執行役員 開発本部長



勝又 清至

執行役員 研究本部長

2/64

はじめに社長の滝野よりスライドを用いて、オープニングのお話をいたします。

続いて開発本部長の岡本より、直近に学会発表されました ONO-4578 と ONO-2808 のデータの詳細についてご紹介いたします。

その後、研究本部長の勝又より、特に中枢神経領域における創薬活動をご紹介いたします。

既に資料はホームページに掲載しておりますので、ご参照ください。

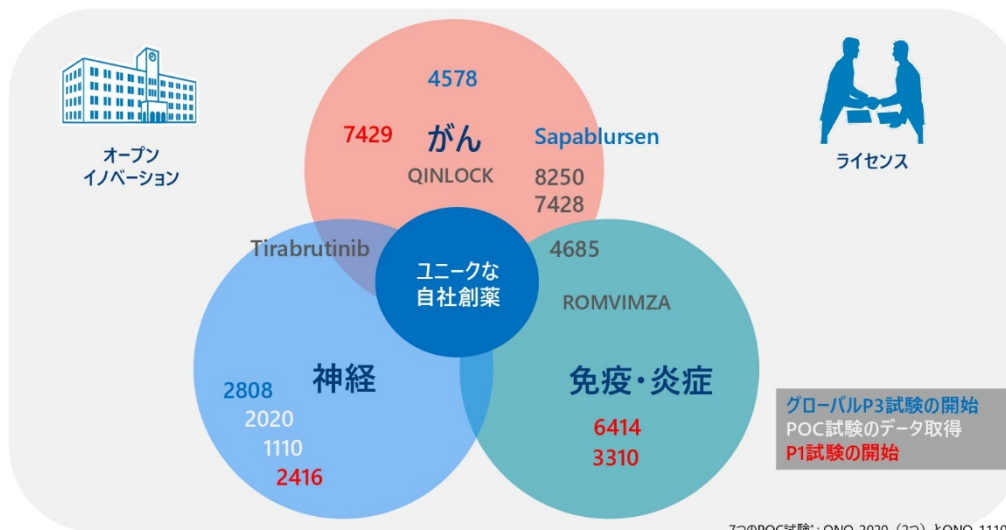
それでは社長の滝野よりオープニングの話を行います。

3つの疾患領域へのコミットメント

2026年5月8日現在



- ・3つのグローバルP3試験の開始や、7つのPOC試験*のデータリードアウトを予定
- ・がん、免疫・炎症、神経の重点領域において新たな4つのパイプラインがP1試験の開始



3/64

滝野：改めまして滝野からオープニングとして、スライド数枚でご説明いたします。

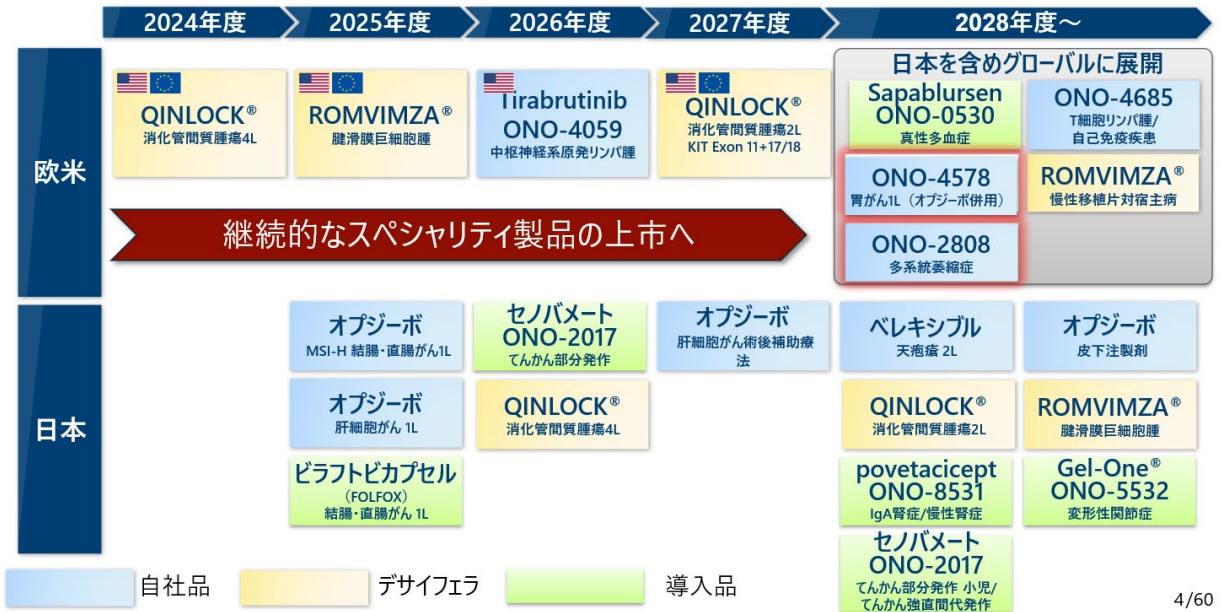
日頃はなかなか R&D の細かいところまでご議論できるような機会がございませんので、ぜひ今回いろいろと皆様とご議論を深めていって、小野薬品の先駆的な新薬開発の取り組み、パイプラインについてご理解を深めていただければと思っております。

当社の R&D はご存じのとおり、アンメットの高い領域、がん、神経、免疫・炎症の三つにフォーカスして取り組んでいます。私どもが比較的得意としていますアカデミア、あるいはバイオベンチャーとのオープンイノベーション、あるいはライセンスなどを通じて、オブジーボの次の成長ドライバーを担う開発パイプラインの拡充に努めています。

特に本年度は当社のパイプラインが大きく前進する 1 年になるものと、われわれ自身も期待しています。こちら簡単な図にはなりますが、グローバルのフェーズ 3 に新たに入っていくプロジェクト、あるいはプルーフオブコンセプト、臨床でのシグナルが得られる新たなプロジェクト、そして臨床試験に入って、フェーズ 1 試験を開始するプロジェクト。それらのプロジェクトが、それぞれのフェーズの段階において進展していますので、パイプラインに関してはだいぶ厚みを増してきて実感しています。

新製品の上市予定

2026年6月8日現在



4/60

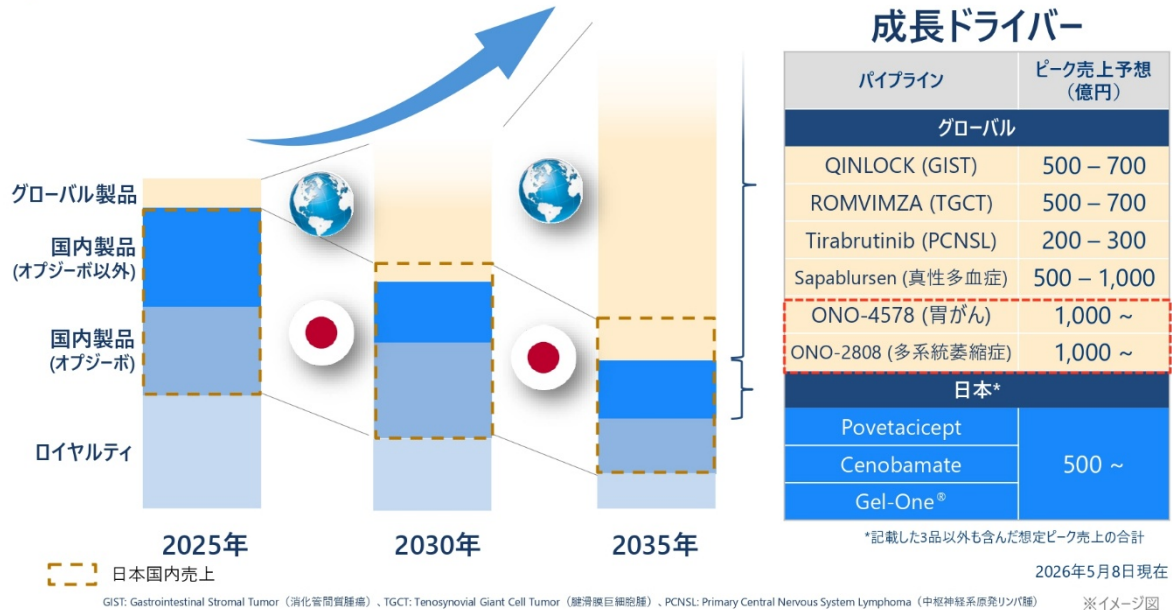
こちらに直近の上市予定を新薬ごとに示しています。

色分けをしていますが、黄色の Deciphera 由来品、あるいは緑色の導入品に限らず、青色の枠で示しています自社製品につきましても、いくつか楽しみなものが出てきている状況です。

Deciphera 買収以降もしっかりと Deciphera のインフラを使いながら、1品ずつですが、着実にアンメットニーズを満たしていくような新製品を、欧米で継続的に上市していけるように努めているところです。

特に冒頭ございましたように ONO-4578、ONO-2808 につきましては、後ほど開発、岡本より最近のデータ、公表されたものをご紹介します。

将来の売上成長イメージ

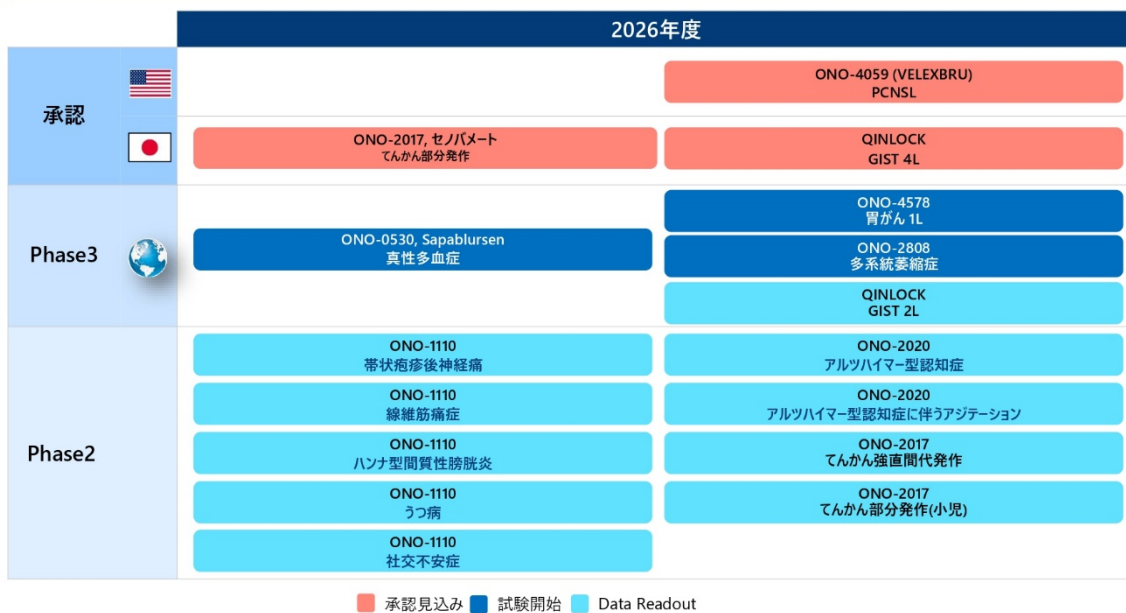


こちらは既に何度かご説明の機会がありました当社の今後の売上収益のイメージ図です。

今後はオプジーボの特許切れに伴い、売上収益が減少する局面も出てまいります。グローバル製品をその分しっかりと成長させることで、減少を最小限にとどめながら、オプジーボの先の成長を目指していきたいと考えて取り組んでいます。

特に本日ご紹介いたします ONO-4578、ONO-2808 につきましては、発売を首尾よくできましたら、それぞれが年商 1,000 億円規模、あるいはそれ以上に成長していく期待のある製品候補です。

2026年度の主なイベントスケジュール



6/64

今年度のイベントスケジュールをまとめています。上から承認を予定しているものとしまして、国内ではてんかん治療薬セノバメート、米国のほうでは PCNSL を対象とした ONO-4059、VELEXBRU です。

そして新たにフェーズ 3 が始まるものは、Sapablursen、ONO-4578、ONO-2808。また P2 の結果が出てくるものは、ONO-1110、ONO-2020 であり、これら複数の適応症を対象として試験が進んでいますので、合計で 7 つの POC 試験データが年末に向けて徐々に出てまいります。

この後、開発、岡本からは先日の学会でデータ発表がありました ONO-4578、ONO-2808 のデータを解説いたします。その後は研究の勝又から、昨今のパイプラインの進捗が比較的順調に回り始めている神経領域の創薬について、これまでの取り組みも含めて、皆さんにご紹介できる機会になればと思っています。

私からの説明は以上です。本日は当社の創薬や開発について、皆様とできるだけ議論ができて、皆様のご理解が深まる機会になればと思っています。

井村：引き続きまして、開発本部長の岡本より ONO-4578 と ONO-2808 の詳細のデータも含めて、ご説明いたします。

岡本：開発本部の岡本でございます。

本日、ONO-4578 の最新状況、それから ONO-2808 の最新状況につきましてご紹介しますが、既に学会のスライド等を皆様はよくご存じかと思しますので、中身の概略をお話しした後、皆様方のご関心の高いであろうところについて、われわれの考えをお話させていただきたいと思ひます。



ONO-4578 combined with nivolumab (NIVO) and chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for patients with HER2-negative unresectable advanced or recurrent (adv/rec) gastric/gastroesophageal junction cancer (G/GEJ): A randomized, double-blind, phase 2 trial (ONO-4578-08)

Sung Hee Lim^{1*}, Izuma Nakayama², Min-Hee Ryu³, Jong Gwang Kim⁴, Takeshi Omori⁵, Sang Cheul Oh⁶, Jin Young Kim⁷, Sun Young Rha⁸, Keun-Wook Lee⁹, Nozomu Machida¹⁰, Sun Jin Sym¹¹, Yukiya Narita¹², Young-lee Park¹³, Hiroki Hara¹⁴, Hisashi Hosaka¹⁵, Beodeul Kang¹⁶, In-Ho Kim¹⁷, Li-Yuan Bai¹⁸, Kohei Shitara², ONO-4578-08 Study Group

¹Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ²National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; ³Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁴Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea; ⁵Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan; ⁶Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁷Keimyung University Dongsan Hospital, Daegu, Republic of Korea; ⁸Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁹Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea; ¹⁰Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan; ¹¹Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Republic of Korea; ¹²Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; ¹³Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea; ¹⁴Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; ¹⁵Gunma Prefectural Cancer Center, Gunma, Japan; ¹⁶CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Republic of Korea; ¹⁷Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea; ¹⁸China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

*Presenting

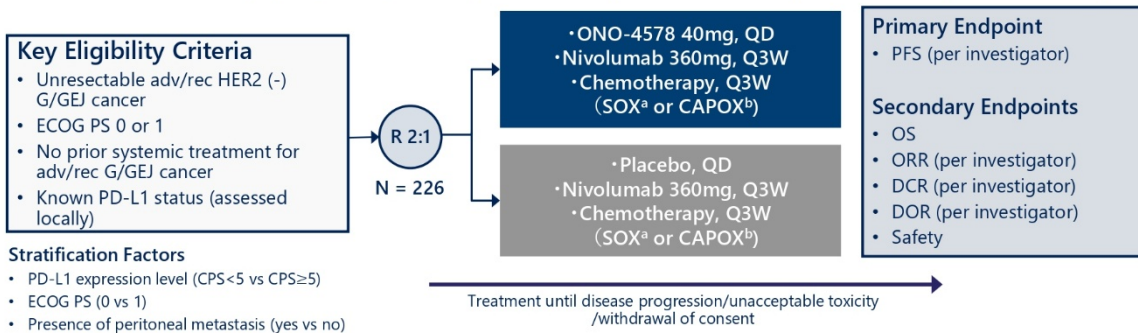
10/64

6月1日に ASCO で口頭発表されました ONO-4578 の一次治療胃がんを対象にしたフェーズ 2 の結果をご紹介します。

ONO-4578-08 Trial Design



ONO-4578-08: Asian (Japan/Korea/Taiwan), randomized, double-blinded, Phase 2 trial (NCT06256328)



- Planned sample size: 210 patients, providing ≥70% power (two-sided $\alpha=0.10$) to detect a HR of 0.65 (median PFS; 12.3 vs 8.0 months) with 117 events
- Patients were randomized from December 2023 to September 2024
- All analyses are based on a clinical data cutoff of 14th April 2025, with the median PFS follow-up of 8.5 months

^aSOX therapy: Oxaliplatin 130 mg/m² IV once daily (day1), and S-1 40 mg/m²/dose orally twice daily (day1-14), Q6W; ^bCapeOX therapy: Oxaliplatin 130 mg/m² IV once daily (day1), and Capecitabine 1000 mg/m²/dose orally twice daily (day1-14), Q3W.

Abbreviations: G/GEJ, gastric/gastroesophageal junction; PFS, progression free survival; OS, overall survival; ORR, objective response rate; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; Q3W, every 3 weeks; Q6W, every 6 weeks; SOX, S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil)/oxaliplatin; CapeOX, capecitabine/oxaliplatin;

11/64

こちらは試験デザインの概要となります。

本試験は胃がん一次治療の標準治療の一つであるオプジーボと化学療法の併用療法に、ONO-4578を上乗せしたときの有効性および安全性を評価する第2相試験でして、無作為化、二重盲検比較試験です。

プライマリーエンドポイントは治験実施施設の医師によるPFS、副次評価項目はOS、奏効率、それから安全性などでした。

Demographics and Baseline Characteristics



	ONO-4578 group (n = 150)	Placebo group (n = 76)		ONO-4578 group (n = 150)	Placebo group (n = 76)
Age, median (range), years	66.0 (27–84)	67.5 (36–86)	Number of organs with metastases		
Male sex	113 (75.3)	64 (84.2)	≤1	63 (42.0)	29 (38.2)
Country			>1	87 (58.0)	47 (61.8)
Japan	54 (36.0)	37 (48.7)	PD-L1 expression level (CPS)		
Korea	87 (58.0)	35 (46.1)	<1	32 (21.3)	17 (22.4)
Taiwan	9 (6.0)	4 (5.3)	≥1 and <5	44 (29.3)	21 (27.6)
ECOG PS			≥5	73 (48.7)	36 (47.4)
0	78 (52.0)	41 (53.9)	Indeterminate	1 (0.7)	2 (2.6)
1	72 (48.0)	35 (46.1)	Planned chemotherapy regimen		
Disease status			SOX	89 (59.3)	45 (59.2)
Advanced	103 (68.7)	55 (72.4)	CapeOX	61 (40.7)	31 (40.8)
Recurrent	47 (31.3)	21 (27.6)	Claudin 18.2		
Primary Tumor location¹			Positive	50 (33.3)	28 (36.8)
GEJ	17 (11.5)	7 (12.7)	Negative	96 (64.0)	47 (61.8)
Gastric	82 (79.6)	46 (83.6)	Not Evaluated	4 (2.7)	1 (1.3)
Unknown	4 (3.9)	2 (3.6)	MSI status²		
Histologic type (Lauren's criteria)			MSS	32 (21.3)	19 (25.0)
Intestinal type	72 (48.0)	31 (40.8)	MSI-low	2 (1.3)	0
Diffuse type	67 (44.7)	37 (48.7)	MSI-high	4 (2.7)	0
Others	11 (7.3)	8 (10.5)	Not determined	2 (1.3)	3 (3.9)
Peritoneal metastasis					
Yes	82 (54.7)	42 (55.3)			
No	68 (45.3)	34 (44.7)			

*1 Primary tumor location was categorized into three groups: gastroesophageal junction (GEJ; ICD-10 C16.0), gastric (C16.1–C16.4), and unknown; percentages are based on the number of participants with advanced gastric cancer.

*2 The results of patients who locally underwent MSI test

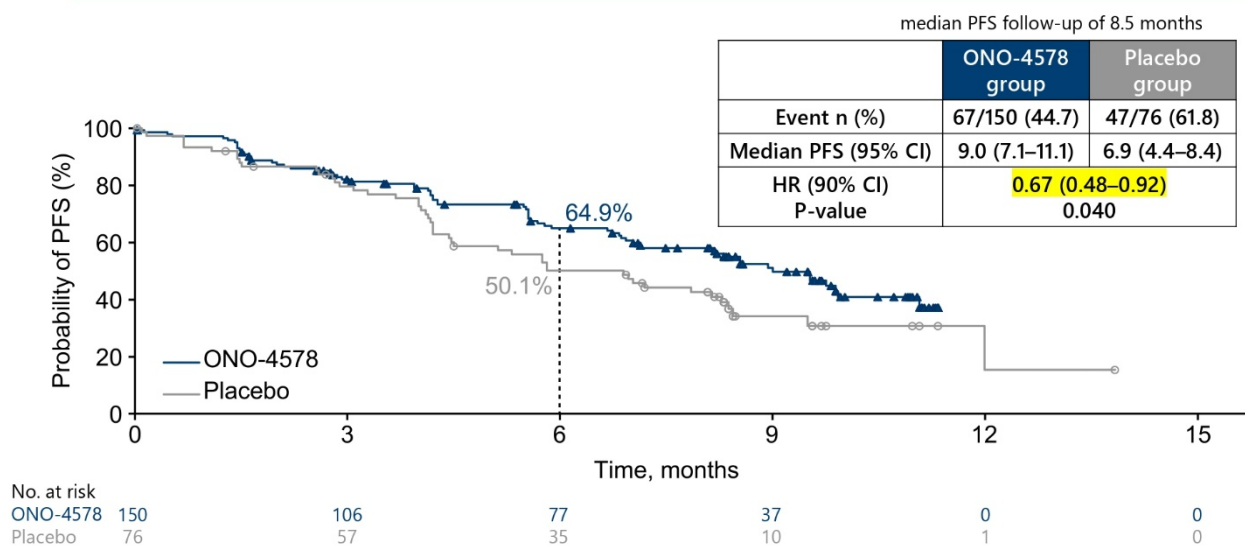
- Baseline characteristics were well balanced across the two groups

12/64

こちらは登録された患者さんです。

ONO-4578 群には 150 例、プラセボ群には 76 例、合計で 226 例の患者さんが登録された試験です。両群間の患者背景には大きな不均衡はないと考えています。

PFS per investigator : Primary Endpoint



- ONO-4578 group demonstrated a statistically significant improvement in PFS compared with placebo group

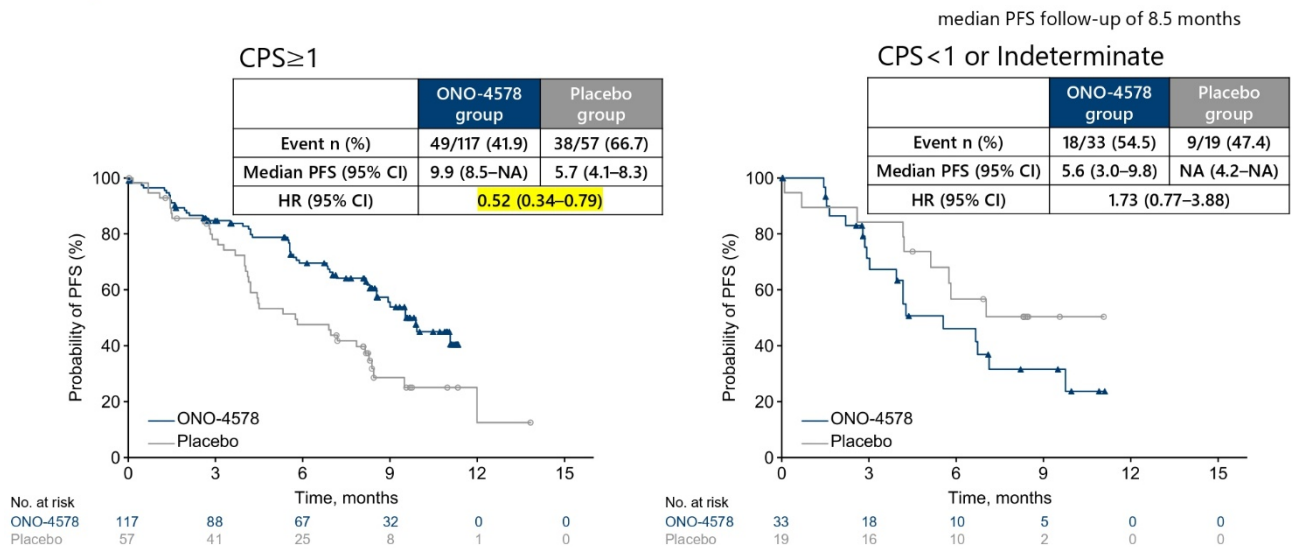
13/64

ここからは、有効性の結果となります。

まずプライマリーエンドポイントである医師判定の PFS です。こちら ONO-4578 群の PFS 中央値は 9.0 カ月、対しましてプラセボ群の PFS 中央値は 6.9 カ月でした。黄色くハイライトしておりますが、プラセボ群に対するハザード比は 0.67 であり、統計学的に有意な差を認めました。すなわち、本試験は主要評価項目を達成しました。

なお、PFS 中央値の数字の長い・短いというところ、少し議論があるかと思いますが、こちらについては後ほどお話しいたします。

PFS by PD-L1 CPS (≥ 1 vs < 1)



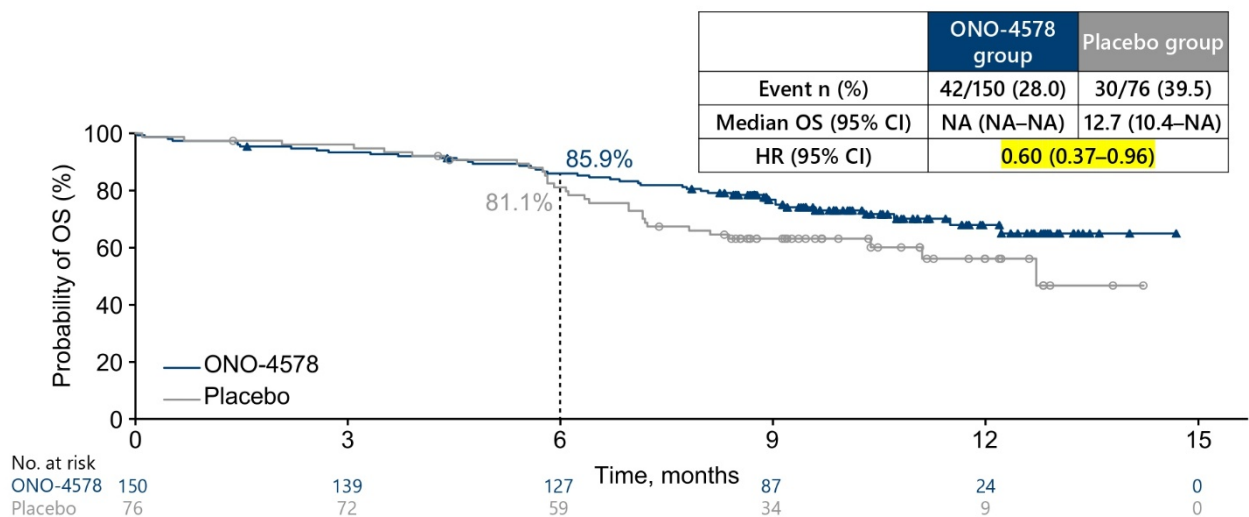
- PFS benefit of the ONO-4578 group appeared to be more pronounced in patients with CPS ≥ 1

14/64

こちらは、PFSのサブグループ解析の結果を示しております。

CPS陽性と陰性で示しております。CPS陽性集団のPFSのハザード比は、こちらにもハイライトしておりますが0.52でございます、著明な改善が示されました。一方、CPS陰性の集団では見かけ上、プラセボ群が上回っている結果となっております。

OS : Secondary Endpoint



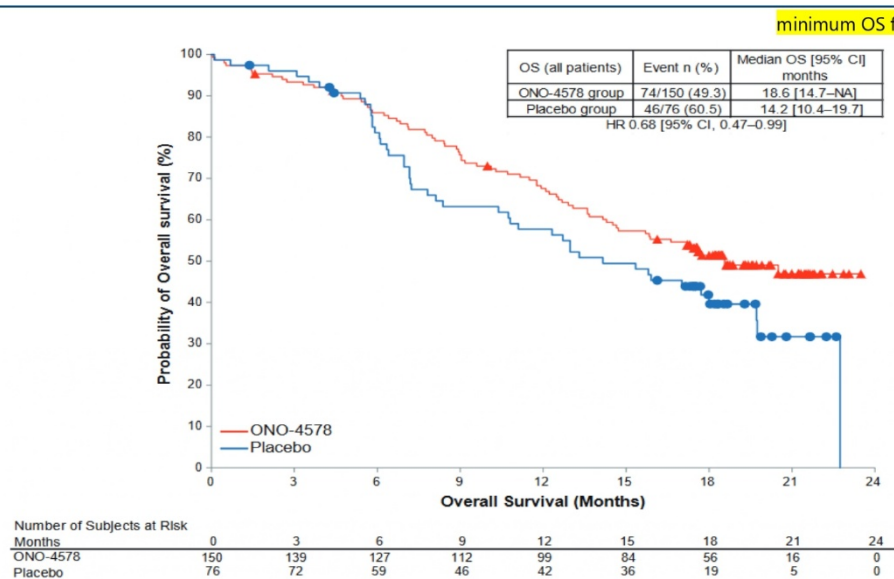
- Although OS data are immature (minimum FU: 7.4 months) and should be interpreted with caution, OS favored the ONO-4578 group compared with the placebo group

15/64

こちらは全体集団のOSを示しています。

この時点では、右のほうを見ていただくとお分かりかと思うのですが、まずフォローアップが短くて、センサーがいっぱいありましたが、フォローアップ期間が最小で7.4 カ月と短かったこともあり、インマチュアであることは否めません。プラセボ群の中央値は12.7 カ月であるのに対しONO-4578 群では未達、ハザード比は0.60 という結果でした。

Post-hoc extended OS



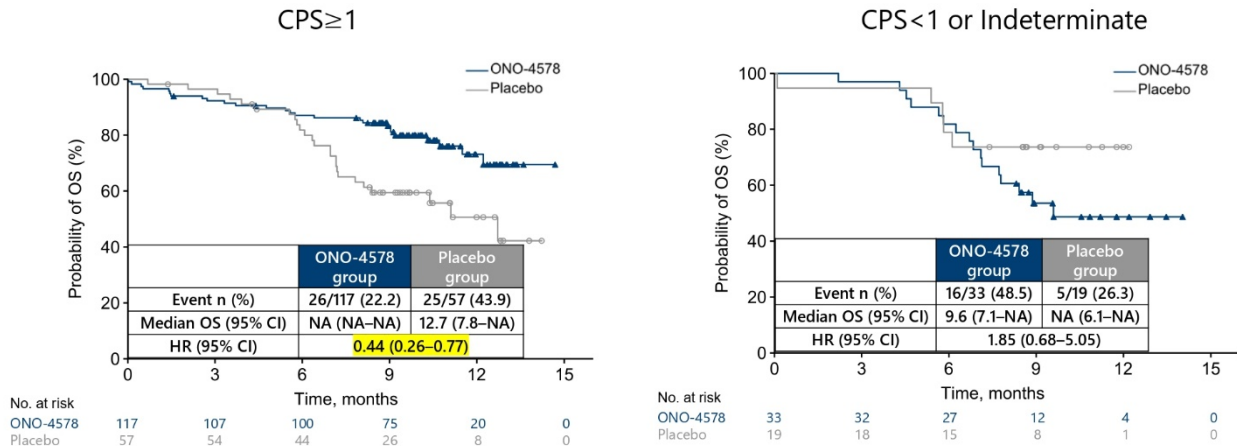
Nakayama I, Ryu M-H, Lim S H, et al. Journal of Clinical Oncology 10.1200/JCO-26-01072R1 Epub 2026 June 1.

16/64

先ほど OS はインマチュアと申し上げました。こちらは、ASCO でのオーラルでの発表と同時にパブリッシュされました JCO、Journal of Clinical Oncology におきまして、OS のフォローアップデータを公表しています。

ASCO での発表と比べて最少フォローアップ期間、右上ハイライトしております。倍以上の16.1 カ月になったデータですが、こちらは、ONO-4578 群の OS も中央値が出ており、18.6 カ月という数字でした。ハザード比は0.68 で、引き続き優れた数字が維持されていると考えています。

Overall Survival by PD-L1 CPS (≥ 1 vs < 1)



- As with the PFS, the efficacy of the ONO-4578 group was more marked in patients with CPS ≥ 1

17/64

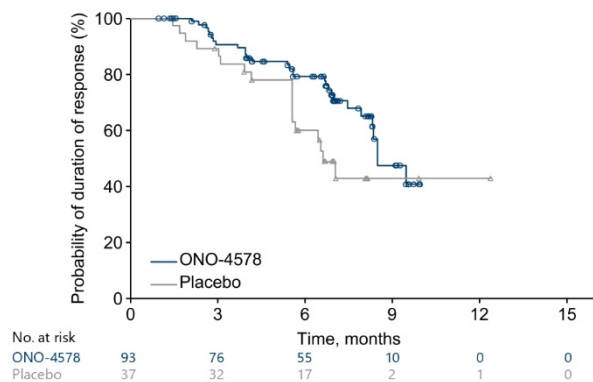
再度 ASCO での発表に戻りまして、こちらは OS のサブグループ解析の結果です。

PFS と同様に CPS 陽性集団では著明な OS の延長効果が示されており、ハザード比は 0.44、つまり死亡リスクを 50%以上も減少させるという、われわれとしては驚異的な数字が出せたと考えています。

Summary of Anti-tumor Response



	ONO-4578 group (n = 150)	Placebo group (n = 76)
ORR (95% CI), %	62.0 (53.7-69.8)	48.7 (37.0-60.4)
Odds ratio (95% CI)	1.72 (0.98-3.00)	
BOR, n (%)		
CR	4 (2.7)	0
PR	89 (59.3)	37 (48.7)
SD	31 (20.7)	26 (34.2)
PD	12 (8.0)	9 (11.8)
NE	14 (9.3)	4 (5.3)
DOR, median (95% CI), months	8.5 (8.3-N.A.)	6.6 (5.6-N.A.)



	CPS ≥ 1		CPS < 1	
	ONO-4578 group (n = 117)	Placebo group (n = 57)	ONO-4578 group (n = 33)	Placebo group (n = 19)
ORR (95% CI), %	70.9 (61.8-79.0)	50.9 (37.3-64.4)	30.3 (15.6-48.7)	42.1 (20.3-66.5)
Odds ratio (95% CI)	2.36 (1.22-4.54)		0.60 (0.18-1.94)	

- The ONO-4578 group showed higher ORR and longer DOR compared with the placebo group

18/64

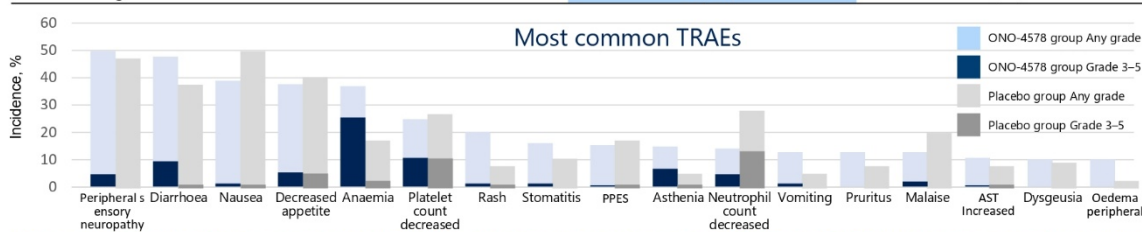
こちらは、有効性に関する最後のスライドです。奏効率と奏効期間を示しております。

特にご注目いただきたいのは、下の CPS 別の奏効率です。CPS 陽性集団では、プラセボ群が 50.9%の奏効率であったのに対して 70.9%と、20%の上乗せ効果が示されています。

Overall Safety Summary



All treated	ONO-4578 group (n = 149)		Placebo group (n = 75)	
	Any grade	Grade3-5	Any grade	Grade3-5
Any AEs	149 (100.0)	118 (79.2)	75 (100.0)	52 (69.3)
Serious AEs	80 (53.7)	72 (48.3)	32 (42.7)	26 (34.7)
AEs leading to death	12 (8.1)		3 (4.0)	
Any TRAEs	146 (98.0)	89 (59.7)	74 (98.7)	37 (49.3)
Serious TRAEs	51 (34.2)	46 (30.9)	19 (25.3)	16 (21.3)
TRAEs leading to discontinuation of ONO-4578/Placebo	12 (8.1)	7 (4.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
TRAEs leading to discontinuation of nivolumab/chemotherapy	58 (38.9)	24 (16.1)	20 (26.7)	6 (8.0)
TRAEs leading to death	4 (2.7)		2 (2.7)	



- TRAEs leading to death were pneumonia klebsiella, febrile neutropenia and hepatitis in the ONO-4578 group, pneumonia interstitial and pneumonia in the placebo group
- The safety profile of ONO-4578 regimen appeared manageable with appropriate supportive care

Abbreviations: PPES, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome; AST, Aspartate aminotransferase 19/64

こちらは ASCO で発表されました内容の最後となります。安全性です。

本試験は、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 を上乗せした試験ですので、当然ながらプラセボ群よりも ONO-4578 群のほうが有害事象の発現率は高くなっています。ただ、全般的に安全性については管理可能であり、問題ないと考えています。以上が ASCO での発表のご紹介となります。

【予後因子】過去の試験との比較（CM649）



- ✓ 「65歳以上、Diffuse type、腹膜転移あり」の割合は、CM649と比較して本試験で約10～30%高かった。
- ✓ 「PS 1、転移臓器数 2以上」の割合は、CM649と比較して本試験で約10～20%低かった。

	ONO-4578-08 (CPS測定：施設判定)		Checkmate-649 (CPS測定：中央判定)	
	ONO-4578 group N=150	Placebo group N=76	Nivo + chemo N=789	chemo N=792
Age ≥ 65	80 (53.3%)	49 (64.5%)	316 (40%)	304 (38%)
ECOG PS 1				
0	78 (52.0%)	41 (53.9%)	326 (41%)	336 (42%)
1	72 (48.0%)	35 (46.1%)	462 (59%)	452 (57%)
Histologic type (Lauren's criteria)				
Intestinal type	72 (48.0%)	31 (40.8%)	272 (34%)	267 (34%)
Diffuse type	67 (44.7%)	37 (48.7%)	254 (32%)	273 (34%)
Others	11 (7.3%)	8 (10.5%)	263 (33%)	252 (32%)
Presence of peritoneal metastasis	82 (54.7%)	42 (55.3%)	188 (24%)	188 (24%)
Number of organs with metastases				
≤1	63 (42.0%)	29 (38.2%)	164 (21%)	183 (23%)
≥2	87 (58.0%)	47 (61.8%)	602 (76%)	583 (74%)

21/64

ここからは冒頭に申し上げました、皆様方のご関心も高いであろうところにつきまして、少し踏み込んで考察をご紹介します。

先ほど PFS の中央値が長いとか短いとかというお話、論点になっていますところをお話いたしました。こちらは過去の胃がん一次治療を対象とした他の試験、具体的に言いますと、われわれと BMS で実施しました CheckMate-649 試験と比べたものを示しております。一般に PFS や OS のような時間に依存するイベントにつきましては、基本的に異なる試験間で直接的に比較することは困難であって、その解釈には慎重を期する必要があるといわれています。

今示していますのは CheckMate-649 試験と本試験、ONO-4578 の POC 試験の患者背景の比較ですが、ここに示しています因子は、いずれも胃がんの予後に影響を及ぼすことが文献的に報告されているものです。

ご覧のように試験間で差異があります。例えば本試験、ONO-4578 の POC 試験では予後に及ぼす影響が特に大きいと考え、試験のデザイン上、割付因子に設定していました腹膜転移について、両群間で 30%程度の差異がありました。

私どもとしましては、本試験に登録された患者さんは CheckMate-649 試験以外も含めて、過去の PD-1 抗体薬の第 3 相試験に登録された患者さんと比較して、少し予後不良な患者さんが多かったという印象を持っています。すなわち PFS とか OS といった時間に依存するイベントについて

は、ベースラインとしてはやや不利な状況にあったにもかかわらず、良い結果を示せたと考察しています。

こちら先ほど OS や PFS の中央値について、試験間比較をする際は慎重であるべきというお話をさせていただいたばかりで恐縮なのですが。参考として過去の PD-1 抗体薬の第 3 相試験の結果では、その当時の標準治療であった化学療法を対照群に設定し、PD-1 抗体薬を上乗せしたときの有効性が、OS、PFS ともに、対照群に対しておおよそ 20 数パーセントのリスク減少効果が認められています。

一方で、今回の ONO-4578 の POC 試験は第 2 相試験であり、規模感という観点でどうしても劣りますが、OS ではハザード比 0.44、すなわち 56%の死亡リスク低減。PFS ではハザード比 0.52、こちらも疾患進行または死亡リスクを 48%低減しています。しかもその際の対照群が、今回の ONO-4578 の POC 試験では、抗 PD-1 抗体薬と化学療法の併用療法に対して、このハザード比が出せたというところなのです。

加えて、時間に依存しない有効性評価である奏効率につきましても、約 20%の上乗せが認められています。総じてわれわれは今回の ONO-4578 の POC 試験における PD-L1 陽性集団のデータは素晴らしい結果だったと考えており、従来より申し上げていましたように、自信を持って第 3 相試験を開始できる結果が得られたと考えています。

ONO-4578の作用機序

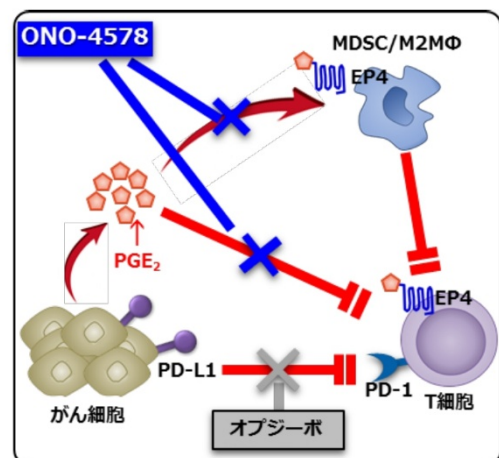


- プロスタグランジン E_2 (PGE $_2$) はシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) によりアラキドン酸から生成される。
- COX-2は固形がんで過剰発現している¹⁾。PGE $_2$ は、その受容体の一つであるEP4を介して、腫瘍微小環境において骨髄由来抑制細胞 (MDSC) や M2マクロファージを誘導し、細胞傷害性T細胞の活性化を抑制することが報告されている²⁾。
- 新規の選択的EP4拮抗剤であるONO-4578は、PGE $_2$ がEP4を介して構築する腫瘍免疫抑制機構を解除することで抗腫瘍効果をもたらすことが期待される。

⇒コンセプト：PD-1抗体薬だけでは克服できない課題を解決

・PD-1抗体が効く患者を増やす＝奏効率を上げる

・PD-1抗体が効かなくなる患者を減らす⇒PFSを延長する



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

こちらには ONO-4578 の作用メカニズムを示しています。

ONO-4578 は端的に申し上げますと、オプジーボなどの抗 PD-1 抗体薬とは異なる部分に作用して、抗腫瘍免疫を活性化します。つまり抗 PD-1 抗体薬だけでは克服できない課題を解決し得る薬剤になると考えています。

抗 PD-1 抗体薬はさまざまながん腫において現在、標準的な治療の一つになりましたが、反応性が乏しい集団の存在が当初より指摘されてきました。また、これは抗 PD-1 抗体薬に限らず抗がん剤全般にいえることかと思うのですが、途中で効かなくなる、耐性という問題があることもいわれています。

われわれはその一つの要因がプロスタグランジン E2 に起因する腫瘍免疫の抑制であると考え、これまで ONO-4578 の開発を進めてまいりました。今回の第 2 相試験の結果は先ほども示したとおり、OS、それから PFS を大きく延長し、さらには奏効率も上乘せするという結果で、少なくとも胃がんにおいては、われわれの創薬コンセプトが確認できたと考えています。

ONO-4578 開発状況



適応症等	開発相	進捗	実施国	試験番号	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
一次治療 胃がん*	PIII	試験開始準備中							P3: 胃がん			
一次治療 胃がん*	PII	2025年度主要 データ取得済み	日韓台	NCT06256328		P2: 胃がん ONO-4578-08試験						
一次治療 結腸・直腸がん*	PII	2027年度主要 データ取得	日米欧など	NCT06948448			P2: 結腸直腸がん ONO-4578-10試験					

*オプジーボ及び標準治療との併用

2027年度
主要データ取得予定

24/64

今後について少し触れさせていただきます。

まず胃がんの一次治療ですが、冒頭滝野からも触れましたが、本年度中にグローバルでフェーズ 3 試験を開始すべく、現在、鋭意準備中です。米国規制当局とは既に試験デザインについて相談済みです。なお、対象はグローバルで一次治療において抗 PD-1 抗体薬と化学療法の併用療法が選択される患者さん、すなわち CPS 陽性の患者集団を想定しています。

次に結腸・直腸がんですが、こちらは現在 PD-L1 陽性の一次治療の患者さんを対象として POC 試験を実施中です。来年度中には POC 試験の結果が出てくる見込みです。



Safety, Efficacy, And Biomarkers Of ONO-4578, An EP4 Antagonist, In Combination With Nivolumab And Chemotherapy In Treatment-naive And Proficient Mismatch Repair (pMMR)/Microsatellite Stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

Yoshinori Kagawa¹, Takeshi Kato², Manabu Shiozawa³, Kensei Yamaguchi⁴, Masahiro Goto⁵, Hisateru Yasui⁶, Tetsuya Hamaguchi⁷, Hiroki Hara⁸, Takayuki Yoshino⁹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka General Medical Center, Osaka, Japan, ²Colorectal Surgery Dept., NHO Osaka National Hospital, Osaka, Japan, ³Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan, ⁴Gastroenterological Chemotherapy Dept., The Cancer Institute Hospital of JFCR, Koto-ku, Japan, ⁵Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital Clinical Research Center, Takatsuki, Japan, ⁶Medical Oncology Department, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan, ⁷Gastroenterological Oncology Dept., Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Japan, ⁸Gastroenterology, Saitama Cancer Center, Ina, Japan, ⁹Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

25/64

その結腸・直腸がんですが、この機会に少し以前になりますけれども発表されたデータを、改めてご紹介いたします。2024年6月にミュンヘンで開催されました ESMO-GI におきまして、国内で実施しました第1相試験の結果を公表しています。

Study Design & Patient Characteristics



- The ONO-4578-02 study (NCT06547385) was an open-labelled, phase 1 study, conducted at 9 sites in Japan
- The minimum follow-up was 15.0 months at data cutoff (July 21, 2023)
- Patients with high frequency microsatellite instability (MSI-H) or mismatch repair mechanism deficiency (dMMR) were excluded per protocol

Key Eligibility Criteria

- Advanced (locally advanced or metastatic) colorectal cancer
- ECOG PS 0 or 1
- No prior systemic treatment for advanced local or mCRC
- pMMR/MSS

Part 1: Tolerability Confirmation (N=3-6)

- ONO-4578 40 mg
- Nivolumab
- Chemotherapy
 - Capecitabine
 - Oxaliplatin
 - Bevacizumab

Tolerability confirmed

Part 2: Expansion (N=24-27)

- ONO-4578 40 mg
- Nivolumab
- Chemotherapy
 - Capecitabine
 - Oxaliplatin
 - Bevacizumab

Primary Endpoint

- Safety, Tolerability
- Secondary Endpoints
 - ORR (per investigator)
 - PFS (per investigator)
 - DCR (per investigator)
 - OS
 - Biomarker etc.

Treatment until disease progression/unacceptable toxicity / withdrawal of consent

Characteristics	Overall (n=34)
Age (years)	
Median	66.0
Min-Max	40-80
Sex	
Female	17 (50.0)
Male	17 (50.0)
ECOG PS at baseline	
0	30 (88.2)
1	4 (11.8)
Initial or recurrent	
Initial	31 (91.2)
Recurrent	3 (8.8)
Organ location of initial disease	
Left	26 (76.5)
Rectum	16 (47.1)
Sigmoid colon	9 (26.5)
Rectosigmoid Junction	1 (2.9)
Right	8 (23.5)
Cecum	3 (8.8)
Ascending colon	2 (5.9)
Transverse colon	3 (8.8)
Disease stage	
IV	31 (91.2)
Missing	3 (8.8)

Characteristics	Overall (n=34)
Organ location of metastasis	
Liver	26 (76.5)
Lung	15 (44.1)
Lymph node	20 (58.8)
Number of organs showing metastases	
≤1	10 (29.4)
≥2	24 (70.6)
Prior treatment	
Colorectal cancer specific surgeries	8 (23.5)
Radiotherapies	0
Colorectal cancer specific medications	2 (5.9)
BRAF mutation status	
V600E	3 (8.8)
Wildtype/No mutation	31 (91.2)
RAS mutation status*	
Mutated	21 (61.8)
Wildtype	13 (38.2)
PD-L1 CPS	
<1	14 (41.2)
≥1	17 (50.0)
Indeterminate/Unknown	1 (2.9)
Missing	2 (5.9)
TMB (Muts/Mb)	
<10	29 (85.3)
≥10	0
Missing	5 (14.7)

Data presented as n (%) unless specified otherwise.
 *RAS mutation present means KRAS or NRAS mutation present
 CPS, combined positive score; ECOG PS, eastern cooperative oncology group performance status; Min, minimum; Max, maximum; Muts/Mb, mutations per megabase; PD-L1, programmed cell death-ligand 1; TMB, tumour mutation burden

26/64

本試験、ONO-4578-02 試験とありますが、この試験では結腸・直腸がんの一次治療を対象として、標準的な化学療法に、具体的にはフッ化ピリミジン系、それからオキサリプラチンの併用療法、こちらにオプジーボおよび ONO-4578 を併用投与したときの安全性、および探索的な有効性を評価しました。34 例の患者さんを登録しています。

Results: Efficacy (全体集団)



	n (%)	[95% CI]
Objective response rate ^a	25 (73.5)	[55.6, 87.1]
Disease control rate ^a	31 (91.2)	[76.3, 98.1]
Best overall response ^a		
Complete Response	0	[0.0, 10.3]
Partial Response	25 (73.5)	[55.6, 87.1]
Stable Disease	6 (17.6)	[6.8, 34.5]
Progressive Disease	2 (5.9)	-
Not Evaluable	1 (2.9)	-
Progression free survival in months ^b		
Median [95% CI]	12.3	[7.0, 17.1]
Progression free survival rate ^b		
At 6 months (%) [95% CI]	84.7	[67.1, 93.4]
At 12 months (%) [95% CI]	50.3	[31.2, 66.7]

^aby Clopper-Pearson method ; ^bby Kaplan-Meier method; CI, confidence interval

27/64

こちらは全体集団の有効性です。

奏効率、全体集団では 73.5%でした。既存の化学療法のみでの報告ですと奏効率は、色々な報告がありますが、約 40 数パーセントから 70%と幅があります。けれども、73.5%という数字はなかなか結果の解釈は難しいですが、われわれとしては悪くないという印象をもつ結果でした。

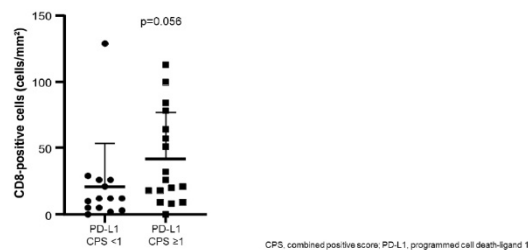
Results: Efficacy & BM Analysis (CPS陽性/陰性)



	PD-L1 CPS ≥ 1 (n=17)	PD-L1 CPS < 1 (n=14)
Objective response rate, n (%) [95% CI] ^a	15 (88.2) [63.6, 98.5]	9 (64.3) [35.1, 87.2]
Progression free survival in months ^b		
Median [95% CI]	12.3 [6.9, NA]	7.4 [6.9, NA]
Progression free survival rate		
At 6 months (%) [95% CI]	88.2 [60.6, 96.9]	85.7 [53.9, 96.2]
At 12 months (%) [95% CI]	57.4 [30.6, 77.0]	46.8 [19.6, 70.2]

^aby Clopper-Pearson method; ^bby Kaplan-Meier method; CI, confidence interval, CPS, combined positive score; NA, not available; PD-L1, programmed cell death-ligand 1

CD8⁺ Immunohistochemistry in PD-L1 CPS subgroups in Tumor Biopsies at Baseline



28/64

ご注目いただきたいのはこの CPS 陽性/陰性別の解析結果です。

少し既視感を覚えていただけるかと思うのですが、先ほどの ONO-4578 の胃がんの結果と同じようなサブグループ解析になっています。

CPS 陽性患者の対象集団における奏効率は 88.2% となっていますが、陰性では 64.3% という結果でした。また下なのですが、腫瘍生検から得られたサンプルを用いてバイオマーカーの解析も実施しており、こちらでは CPS 陽性集団で T 細胞の浸潤が多く認められています。

ONO-4578 のコンセプト、先ほど胃がんでは確認できたと申し上げましたが、少なくとも T 細胞が浸潤していて PD-1 抗体を投与しても、なかなかうんとすんともいわなかったのが、MSS、すなわち MSI を除く大腸がんだったと思います。

しかしながら、この試験では、ご覧のように CPS 陽性の集団において非常に高い奏効率が得られています。われわれといたしましてはこの結果も、いうなれば胃がんの第 2 相試験で得られた結果と同じ方向性を示しているのではと考えています。

すなわち、PD-1 抗体の効果発現がより期待できる PD-L1 陽性の集団において高い奏効率を示していることは、今後に大いに期待できると考えています。今般の胃がんにおける ONO-4578 のコンセプト確認は、大腸がんにおいてもいけるのではないかと、われわれを大いに勇気づけるものであったと考えています。来年度中に得られる大腸がん一次治療を対象とした POC 試験の結果について、大いに期待しているところです。

以上で ONO-4578 関連のご紹介を終わります。

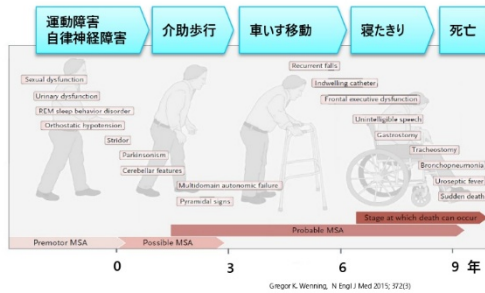
ONO-2808と多系統萎縮症



化合物の概要

化合物名	ONO-2808
起源地	小野薬品工業株式会社
作用機序	S1P5受容体作動作用
剤型	経口剤
適応症	多系統萎縮症
開発状況	第II相試験（米国、日本）

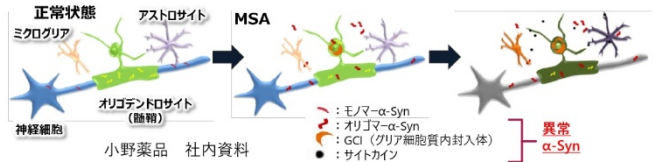
多系統萎縮症 (MSA: Multiple System Atrophy)



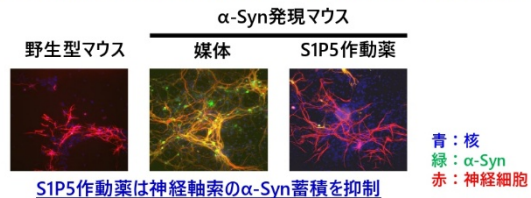
<特徴>

- ▶ 小脳などが萎縮する進行性神経変性疾患
- ▶ 平均発症年齢：55～60歳
- ▶ 重篤かつ進行が早い
- ▶ 対症療法しかなく、効果も乏しい
- ▶ 患者数（2031年推定）
米国：1.6万人、欧州5*：1.6万人、日本：1.2万人

* 欧州5：フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イギリス



オリゴデンドロサイト特異的ヒト α -Syn発現マウス由来の全脳初代培養細胞



31/64

続きまして、ONO-2808 についてご紹介します。

ONO-2808 は、弊社が創製した選択的な S1P5 受容体の作動薬で経口剤です。現在、多系統萎縮症を対象とした開発を進めており、多系統萎縮症については非常にアンメットメディカルニーズの高い疾患で、根本的な治療薬は現状存在しません。

多系統萎縮症の病態としては、オリゴデンドロサイトおよび神経細胞への α -シヌクレインというタンパクの異常な凝集・蓄積が関与しているとされています。ONO-2808 は神経軸索を覆う傷んでしまった髄鞘を再生し、 α -シヌクレインの異常な凝集・蓄積も抑えることが非臨床で確認できており、現在、多系統萎縮症を対象に開発を進めています。

本試験、ONO-2808-03 試験とありますが、こちらは症状発現から5年以内の多系統萎縮症患者さんを対象とした、日米における多施設共同無作為化第2相試験です。本試験は二重盲検期であるコアパートと、その後に長期の評価を行うための延長投与パートで構成されており、コアパートでは多系統萎縮症患者さんを低用量群、中用量群、高用量群とプラセボ群の合計4群に、1対1対1対1で無作為化割付しています。

本試験の主要評価項目は安全性であり、有効性に関しましては統計学的な検定は行っていませんが、有効性の評価項目としては世界的にこの疾患での主要評価項目に設定されます、mUMSARSやMRIによる脳体積の萎縮程度の評価などを行っています。

Baseline demographics and clinical characteristics



Characteristic	Placebo n = 23	ONO-2808 low n = 23	ONO-2808 medium n = 23	ONO-2808 high n = 23	ONO-2808 total n = 69
Age, years					
Mean (SD)	59.6 (6.7)	63.2 (7.8)	63.6 (4.5)	60.4 (7.7)	62.4 (6.9)
Median (range)	58 (51-76)	63 (46-80)	65 (54-74)	60 (49-73)	62 (46-80)
Sex, n (%)					
Male	15 (65)	9 (39)	14 (61)	13 (57)	36 (52)
Female	8 (35)	14 (61)	9 (39)	10 (43)	33 (48)
Race, n (%)					
White	15 (65)	18 (78)	13 (57)	15 (65)	46 (67)
Asian	7 (30)	3 (13)	9 (39)	6 (26)	18 (26)
Other ^a	1 (4)	2 (9)	1 (4)	2 (9)	5 (7)
Years since diagnosis, n (%)					
0 to <1	8 (35)	6 (26)	10 (43)	8 (35)	24 (35)
1 to <2	10 (43)	10 (43)	6 (26)	9 (39)	25 (36)
2 to <3	3 (13)	4 (17)	3 (13)	2 (9)	9 (13)
3 to <4	2 (9)	2 (9)	3 (13)	3 (13)	8 (12)
4 to <5	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	3 (4)
MSA subtype, n (%)					
MSA-P	13 (57)	11 (48)	12 (52)	12 (52)	35 (51)
MSA-C	10 (43)	12 (52)	11 (48)	11 (48)	34 (49)

^aIncludes Black/African American and American Indian/Alaska Native.
MSA, multiple system atrophy; MSA-C, cerebellar subtype of MSA; MSA-P, parkinsonian subtype of MSA; SD, standard deviation.

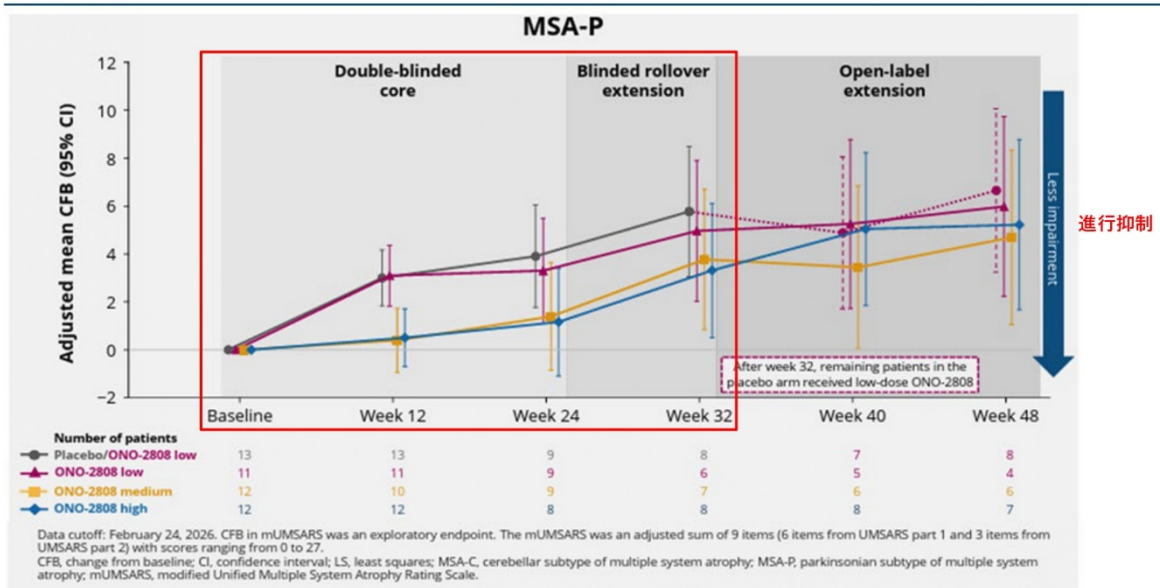
34/64

こちらは、登録された患者さんの背景情報を示しています。

4群合計で92例の患者さんが登録されました。年齢や診断されてからの経過年数、およびサブタイプ、こちらパーキンソン症状が先行するタイプのMSA-Pと、小脳失調が先行するタイプのMSA-Cのサブタイプがありますが、このサブタイプについても4群間で大きな差異はありませんでした。

本試験における主要評価項目は先ほど申し上げたとおり安全性ですが、順番が逆になって恐縮ですが、まずは探索的な有効性の評価項目についてご紹介いたします。

Efficacy-mUMSARS / MSA-P group

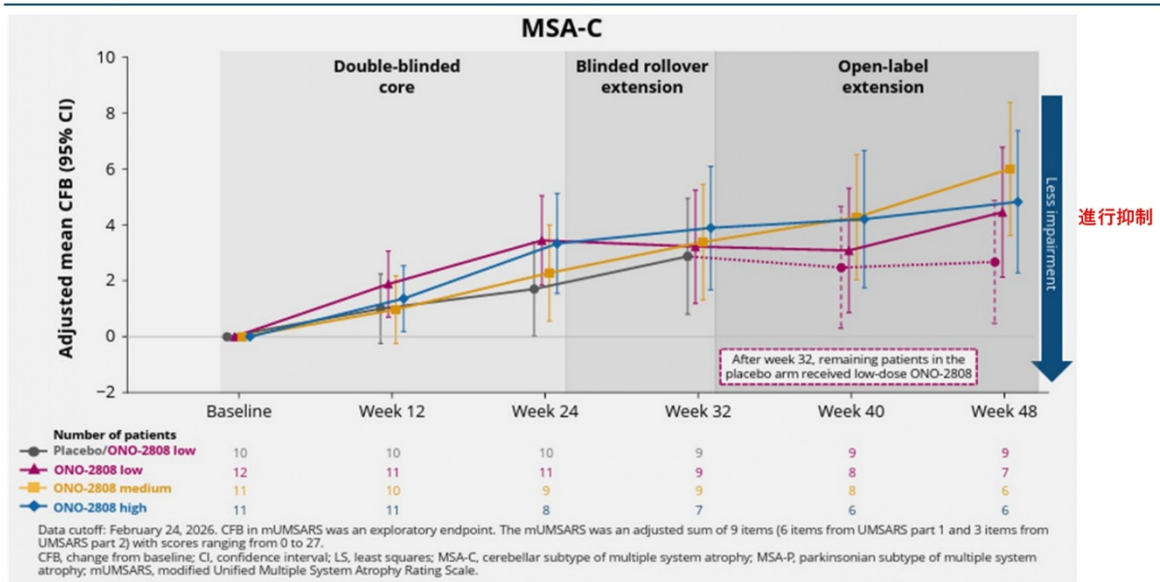


35/64

こちらは MSA-P 集団における mUMSARS の推移を示しています。

用量別に色を変えて示しております。右側にありますが、点数が上がれば悪化、下がれば進行抑制と考えていただければと思います。このプロットでは、ご覧のようにプラセボ群の実薬低用量へのクロスオーバーが開始可能となる 32 週までの期間において、用量に応じた進行抑制が示されています。

Efficacy-mUMSARS / MSA-C group

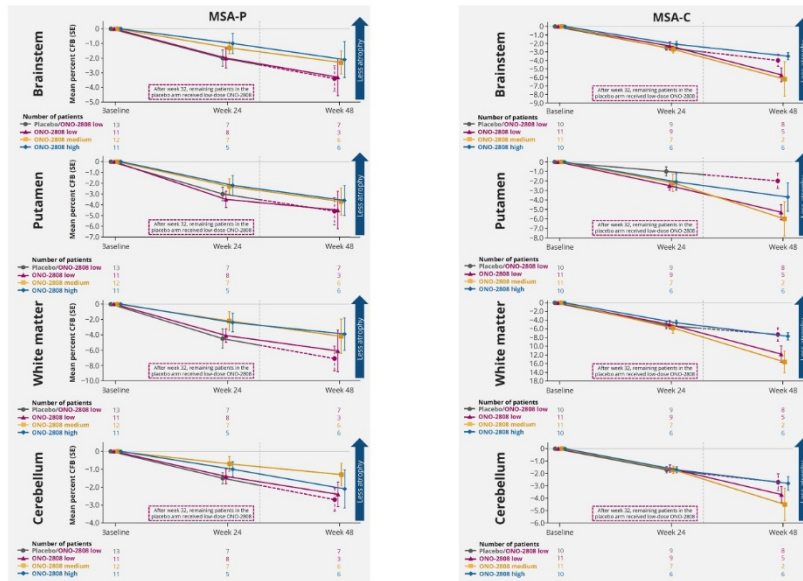


36/64

一方、こちらはもう一つのサブタイプの MSA-C 集団における mUMSARS の推移です。

こちらは先ほどの MSA-P と異なり、用量に応じた ONO-2808 の反応は、全般を通じて残念ながら認めることができていません。

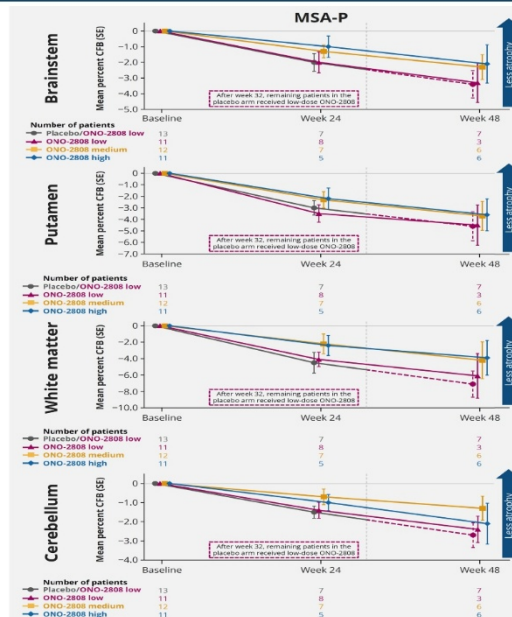
Efficacy-vMRI measurements



37/64

こちらは MRI による脳体積の評価結果を示しております。

Efficacy-vMRI measurements / MSA-P group

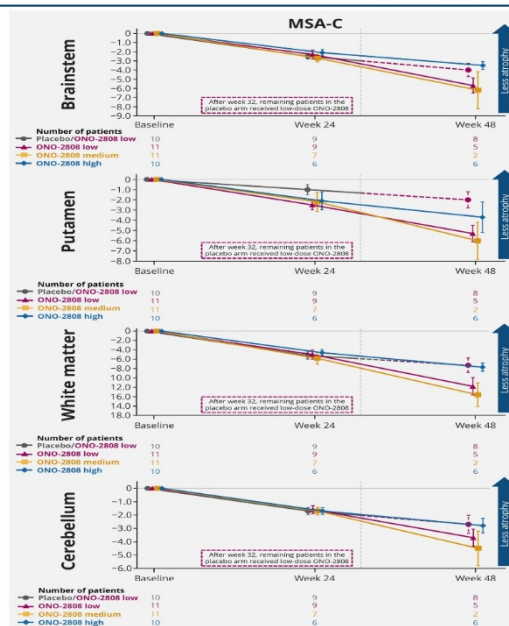


38/64

まず、MSA-P 集団における MRI で評価した脳体積の推移です。

下にいくほど脳萎縮が進行しているというプロットです。傾きが平らであればあるほど脳萎縮を抑制できているという見方になります。一番下の小脳のみ中用量と高用量で逆転が見られますが、一貫してプラセボ、それから低用量群に対して、ONO-2808 の中用量または高用量群では脳萎縮の進行を抑制していることが示されています。

Efficacy-vMRI measurements / MSA-C group



39/64

こちらは MSA-C 集団における MRI で評価した脳体積の推移となります。

さまざまな脳の部位を通じて、ONO-2808 の高用量群において脳萎縮の進行抑制効果が示唆されていますが、白質部ではプラセボ群を下回るなど、用量反応性が見えない状況となっています。

また、MSA-P では 24 週時点で少なくとも中用量群、それから高用量群とプラセボ、低用量群の二つに分けたときに見かけ上の差異がありましたが、MSA-C ではほぼ差がない状況となっています。

TEAEs in $\geq 10\%$ of patients in any treatment group during the double-blinded core part



Preferred term, n (%)	Placebo n = 23	ONO-2808 low n = 23	ONO-2808 medium n = 23	ONO-2808 high n = 23	ONO-2808 total n = 69
Urinary tract infection	8 (35)	9 (39)	2 (9)	4 (17)	15 (22)
Headache	0	3 (13)	2 (9)	6 (26)	11 (16)
Constipation	0	1 (4)	0	4 (17)	5 (7)
Fall	3 (13)	3 (13)	2 (9)	0	5 (7)
Nasopharyngitis	1 (4)	0	2 (9)	3 (13)	5 (7)
Contusion	4 (17)	2 (9)	1 (4)	1 (4)	4 (6)
Fatigue	3 (13)	1 (4)	1 (4)	2 (9)	4 (6)
Arthralgia	4 (17)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	3 (4)
Dizziness	1 (4)	0	0	3 (13)	3 (4)
Diarrhea	3 (13)	1 (4)	1 (4)	0	2 (3)
Skin abrasion	3 (13)	0	0	0	0

Data from the double-blinded core part, which included results with 24 weeks of follow-up. Adjudicated transaminase elevation events are described in Table 3.
TEAE, treatment-emergent adverse event.

40/64

最後に安全性を示しています。

因果関係を問わない有害事象のうち、10%以上の発現を認めた事象の発現状況を示しています。主な事象は尿路感染症、それから頭痛、転倒、上咽頭炎などでした。表では示していませんが、因果関係を問わない有害事象の発現率はプラセボ群で91%であったのに対し、実薬群の合計では93%と差異を認めませんでした。また、治験中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は実薬群で13%、プラセボ群では4%でした。

Transaminase elevations adjudicated by the IDMC at week 24



Category, n (%)	Placebo n = 23	ONO-2808 low n = 23	ONO-2808 medium n = 23	ONO-2808 high n = 23	ONO-2808 total n = 69
Any transaminase elevation confirmed by IDMC	0	1 (4)	3 (13)	4 (17)	8 (12)
Any treatment-related transaminase elevation by highest severity					
Mild	0	0	1 (4)	2 (9)	3 (4)
Moderate	0	0	1 (4)	2 (9)	3 (4)
Severe	0	1 (4)	1 (4)	0	2 (3)
Any treatment-related transaminase elevation leading to withdrawal of treatment	0	1 (4)	3 (13)	3 (13)	7 (10)
Any serious transaminase elevations	0	1 (4)	0	0	1 (1)
Treatment-related	0	1 (4)	0	0	1 (1)

Data from the double-blinded core part, which included results with 24 weeks of follow-up. IDMC, independent data monitoring committee.

41/64

こちらはご注目いただきたいところですが、治験の中断に至った副作用の主なものは、ALT/AST、いわゆる肝パラの上昇によるものでした。

S1P 作動薬では、AST や ALT の上昇を来すことが知られていますが、本薬でも肝機能異常が一定の割合で認められています。ただ、この事象は中止により回復するものであり、少なくとも重篤なものは認められていません。

なおコアパート完了後の拡大パートにおいても継続して安全性評価を行っていますが、新たな安全性シグナルは認められておらず、総じて管理可能な安全性プロファイルと考えています。

以上が WPC における発表内容となります。

ONO-2808-03試験の結果をふまえて

ここからは ONO-4578 と同様に、ONO-2808-03 試験の結果を踏まえて、私どもの考察をご紹介します。

Modified UMSARS for ONO-2808



ONO-2808-03試験で使用（最大値：27点）

-	パートI：既往歴評価（日常生活動作） 患者・介護者への聞き取りにより、過去2週間の平均的な機能を評価	パートII：運動検査尺度（運動機能評価） 最も症状の重い肢で評価
1	発話	表情
2	嚥下	発話
3	書字	眼球運動障害
4	食物を切ることと食事用具の取扱い	安静時振戦
5	更衣	動作時振戦
6	衛生	筋緊張亢進
7	歩行	手のすばやい交互運動
8	転倒	指のタッピング
9	起立に伴う症状	下肢の敏捷性
10	排尿機能	踵膝脛試験
11	性機能	椅子からの立ち上がり
12	排便機能	姿勢
13	---	身体の動揺
14	---	歩行
-	最小0点、最大18点	最小0点、最大9点

43/64

こちらは有効性の評価項目を示しています。

レポートでいろいろ触れていただいておりますが、mUMSARS、Modified の部分が各社各様ということは皆様、ご承知のことかと思えます。ONO-2808 では黄色でハイライトした9項目、それぞれ3点満点で評価し、合計点は最小でゼロ点、最大で27点として評価しました。

Modified UMSARS for Amlenetug (Lu AF82422)



Lundbeck社先行品 (Amlenetug, Lu AF82422) がP2で使用 (最大48点)

	パートI: 既往歴評価 (日常生活動作) 患者・介護者への聞き取りにより、過去2週間の平均的な機能を評価	パートII: 運動検査尺度 (運動機能評価) 最も症状の重い肢で評価
1	発話	表情
2	嚥下	発話
3	書字	眼球運動障害
4	食物を切ることと食事用具の取扱い	安静時振戦
5	更衣	動作時振戦
6	衛生	筋緊張亢進
7	歩行	手のすばやい交互運動
8	転倒	指のタッピング
9	起立に伴う症状	下肢の敏捷性
10	排尿機能	踵膝脛試験
11	性機能	椅子からの立ち上がり
12	排便機能	姿勢
13	---	身体の動揺
14	---	歩行
-	最小12点、最大48点	0点

Kjaersgaard L et al, Lancet Neurol. 2026 Jun;25(6):560-570.より解釈

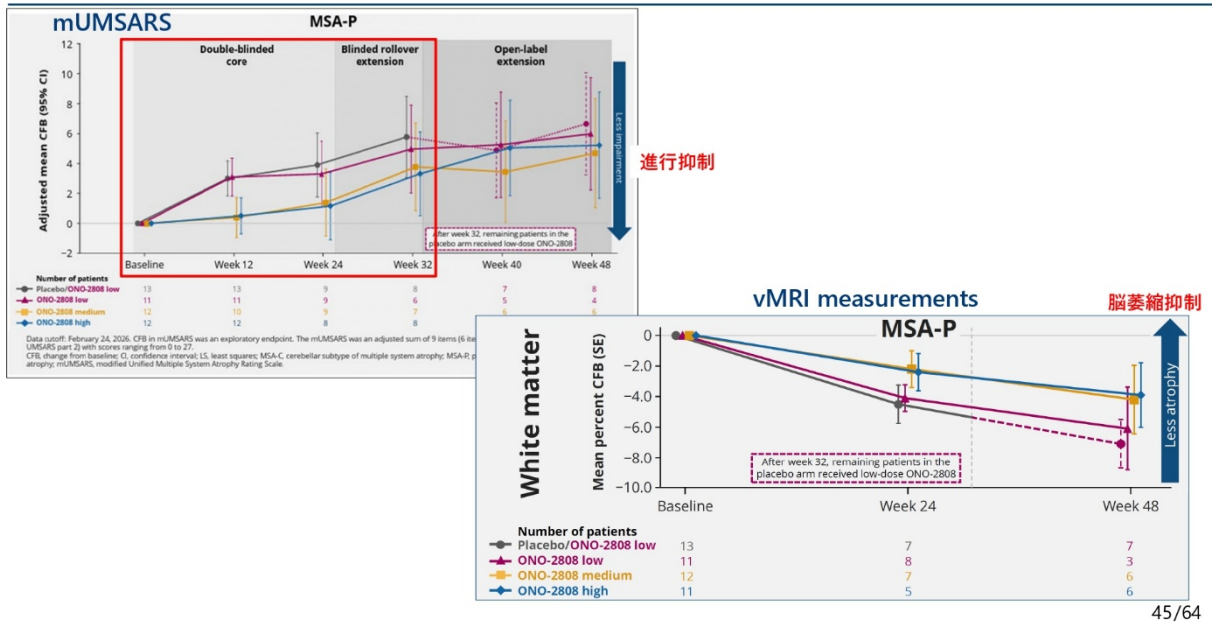
44/64

一方で、アムレネツグの第2相試験で用いられたmUMSARSは、緑色でハイライトした12項目、それぞれ4点で評価して合計点は最小で12点、最大で48点という評価になっています。

両試験間では有効性評価の項目としてmUMSARSとなっており同じに見えるのですが、中身としては採用している項目や配点に違いがあり、この点からもなかなか直接的な比較は困難であることはご理解いただけるかと思えます。

先ほどまで直接的な比較は困難であると繰り返し申し上げたところですので、あくまでも参考までにとということになりますが、両試験の結果を並べて示しております。比較はできませんが、ONO-2808は24週時点においてプラセボ群と比較して64から70%の進行抑制を示しました。私どもはこの24週という比較的早い段階で、比較的大きな進行抑制効果が得られたと受け止めています。

ONO-2808 Summary



45/64

こちら、考察の最後のスライドになります。

ONO-2808 の第 2 相試験において、少なくとも MSA-P 集団では脳萎縮の進行を画像的に抑制していることが確認できました。その結果、mUMSARS においてプラセボ群と比較して小さくない、臨床的に意義があると考えられる進行抑制を認めたとわれわれは解釈しています。

また、中用量と高用量、この二つでは明確ではないながらも、プラセボおよび低用量との比較では明確な用量反応性が確認できたと考えており、結果、ONO-2808 につきましても創薬コンセプトが、少なくとも MSA-P において確認できたと考えています。

ONO-2808 開発状況



適応症等	開発相	進捗	実施国	試験番号	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
MSA (MSA-P)	PIII	開始前	日米欧など 予定 (未発表)	未定										
MSA	PII	2025年度主要 データ取得済み	日米	NCT0592386 6										

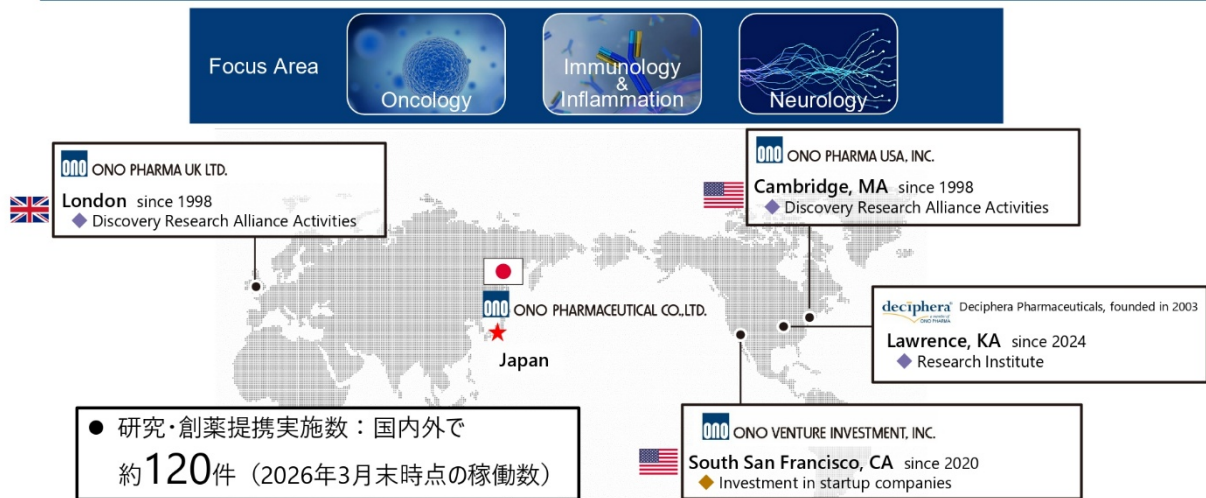
46/64

先ほども申し上げたように、MSA は根本的な治療がまだ存在しない、非常にアンメットニーズが高い疾患だと認識しています。いまだ治療薬がないということは逆にいいますと開発が難しいことの表れともいえます。私どもは1日でも早く有用な治療選択肢を患者さんに提供できるように、第2相試験の結果を踏まえて、MSA-P を対象とした国際共同第3相試験を本年中に開始すべく、現在準備を進めているところです。

なお ONO-2808 につきましても次相の試験を進めることにつきまして、米国規制当局とは相談を終了しております。

以上です。ありがとうございました。

井村： それでは最後に、研究本部長の勝又より、当社の創薬研究のうち、特に中枢領域につきましてご紹介いたします。



- ▶ 世界中のアカデミア等との協業による、新たな創薬シーズの探索
- ▶ 最新の技術を持つバイオテック等との協業による、最適モダリティでの創薬

48/64

勝又：研究本部長の勝又でございます。私からは、神経領域におけます創薬戦略と現状の取り組みについてご紹介いたします。

当社は、がん、免疫・炎症、神経という3つの重点領域を設定しており、医療インパクトのある独創的で画期的な新薬の創製を目指しています。1日も早く世界の患者さんとその家族、医療従事者の方々に新薬を届けるために、ここ水無瀬、そして筑波の研究所に加えて、Deciphera社のカンザスにありすローレンス研究所とともに、創薬活動を推進しています。

これまでに自社で培ってきた創薬のノウハウに加えて、世界中のアカデミアやバイオテックと協業し、世界最先端のテクノロジーの活用にも挑戦しています。日本だけでなくアメリカおよびイギリスの現地法人に提携を担う人員を配置してオープンイノベーションに取り組んでおり、現在、国内外で約120件の研究提携および創薬提携を実施しています。さらにONO VENTURE INVESTMENTのネットワークを生かし、新たな提携機会の獲得も試みています。

- ✓ 未充足の医療ニーズに応えるために、疾患バイオロジーを深掘りする
- ✓ 症状改善薬だけでなく、疾患修飾薬も目指す
- ✓ 神経細胞だけでなく、グリア細胞も制御する
- ✓ 臨床の知見を活かして、ヒト外挿性を高める



最新技術とオープンイノベーションで、新薬を届ける

49/64

さて、本日の主題である神経領域の創薬戦略です。

3つの重点領域いずれの領域にも共通いたしますが、未充足の医療ニーズに応えることを第一に考え、疾患バイオロジーを深く理解することを重視しています。

われわれの特徴としましては一過性の症状改善だけでなく、病気をもとから治す疾患修飾薬の創製も目指しています。このため神経細胞だけでなく、グリア細胞の制御もねらっている点が特徴です。これはニューロロジー研究センターが、これまでの創薬経験や専門性を蓄積する中で、培ってきた戦略です。

また神経領域の創薬の難しさとして、非臨床の結果が臨床アウトプットに結びつきにくい外挿性の低さが挙げられます。臨床の知見や新たに測定可能となったバイオマーカーなどを活用し、ヒト外挿性を高める取り組みも創薬戦略の一つです。

このような創薬戦略を、最新技術とオープンイノベーションで実現する。これが当社における神経領域の創薬戦略となります。この創薬戦略は、一朝一夕で練られたものではありません。長年の神経領域における創薬経験に基づくものです。

神経領域におけるパイプラインの変遷

AD : アルツハイマー型認知症
 ALS : 筋萎縮性側索硬化症
 CIPN : 化学療法誘発末梢神経障害
 CINV : 抗がん剤投与に伴う悪心・嘔吐
 DPN : 糖尿病性末梢神経障害
 MSA : 多系統萎縮症
 PD : パーキンソン病



神経変性	精神・神経など	疼痛・神経障害
<p>CATACLOT® ONO-1603 くも膜下出血、脳血栓症 AD</p> <p>ONO-2506 AD、PD、ALS、脳梗塞急性期 (Merckへ導出)</p> <p>RIVASTACH® ONO-4641 AD 多発性硬化症 (Novartisから導入) (Merck Seronoへ導出)</p> <p>ONO-2160 ONO-2160 PD</p> <p>ONGENTYS® ONO-2160 PD (Bialから導入)</p>	<p>ONO-2333MS うつ病</p> <p>ONO-2745 短時間作用型全身麻酔 (Paionから導入)</p> <p>ONO-2909 ナルコレプシー</p>	<p>KINEDAK® ONO-9902 DPN 疼痛</p> <p>OPALMON® ONO-9902 脊髄管狭窄症 (Merckから導入)</p> <p>EMEND® ONO-9902 CINV (Merckから導入)</p> <p>ONO-2921 ONO-2952 神経障害性疼痛 過敏性腸症候群</p> <p>ONO-2910 CIPN、DPN</p>
開発中		
<p>ONO-2020 ONO-2808 AD、ADに伴うアジテーション P2実施中 MSA POC確立</p>	<p>ONO-2017 てんかん申請中 (SK bioから導入)</p> <p>ONO-1110 ONO-2416 うつ病、社交不安症 精神疾患 P2実施中 P1実施中</p>	<p>ONO-1110 帯状疱疹後神経痛、線維筋痛症、 ハンナ型間質性膀胱炎 P2実施中</p>

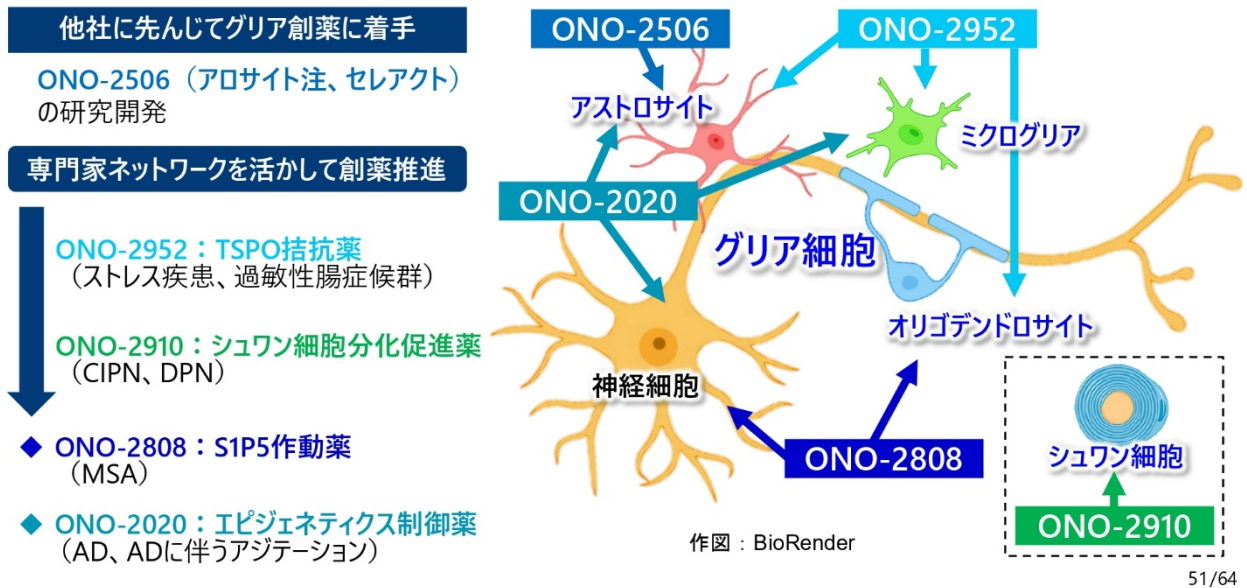
この表に、神経領域におけますパイプラインの変遷を示しています。

ご覧のように神経変性、精神神経、疼痛神経障害の3つの領域におきまして、30年以上前から継続して新薬候補の創製に取り組んでいます。青字で示します製品群を上市しており、研究のナレッジやノウハウを蓄積してまいりました。

現在、これまでの研究実績を生かしながら、先ほどのONO-2808をはじめ、これから第2相試験の結果が明らかとなるONO-1110、ONO-2020等、多くの臨床試験が進んでいます。これらのプロジェクトがどのような背景から生まれてきたのかについて、さらにご説明いたします。

小野薬品のグリア創薬

AD : アルツハイマー型認知症
CIPN : 化学療法誘発末梢神経障害
DPN : 糖尿病性末梢神経障害
MSA : 多系統萎縮症

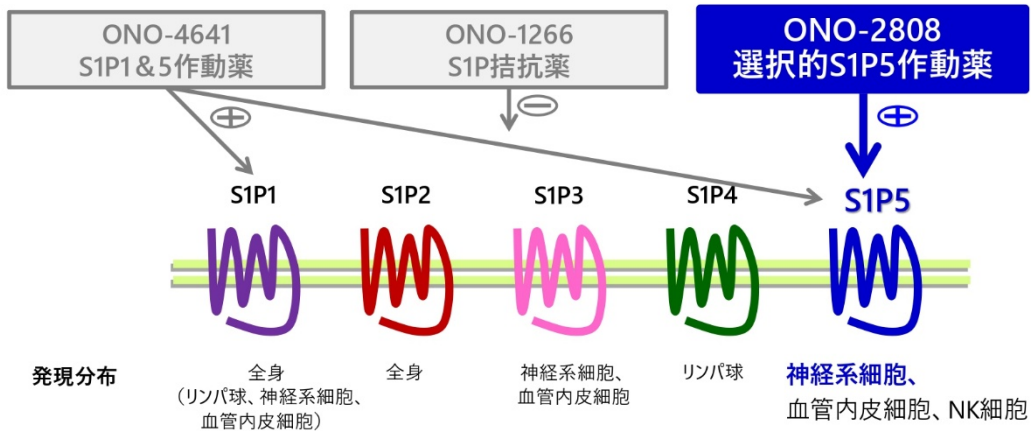


51/64

まず創薬戦略のスライドでもご説明した、グリア細胞に対する創薬についてです。

疾患をもとから治すという視点からグリア細胞の重要性に着目したわれわれは、ONO-2506の作用点であるアストロサイトの研究開発を進める中で、多くのグリア細胞の専門家や、神経変性疾患を専門とする臨床医とのネットワークを構築することができました。

残念ながらONO-2506は上市には至りませんでした。その経験はミクログリア、シュワン細胞、オリゴデンドロサイトなど、各グリア細胞の機能に着目した研究プロジェクトの創出につながり、現在、臨床試験実施中のONO-2808やONO-2020にも生かされています。



- スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）の機能に着目した創薬
- ONO-2808は、オリゴデンドロサイトや神経細胞への作用に着目

52/64

また特定の標的群に対する創薬も、継続したパイプライン創出につながっています。

皆様ご存じのように、当社はプロスタグランディンを代表とする脂質関連創薬に強みを有しています。

その一環として、生理活性脂質のスフィンゴシン-1-リン酸、S1Pの機能に着目し、S1P1から5のさまざまな受容体を介した作用を解析する中で、グリア細胞や神経細胞に対する作用の重要性に気づくことができました。この知見がONO-2808の創製につながりました。

オープンイノベーションによる技術の活用

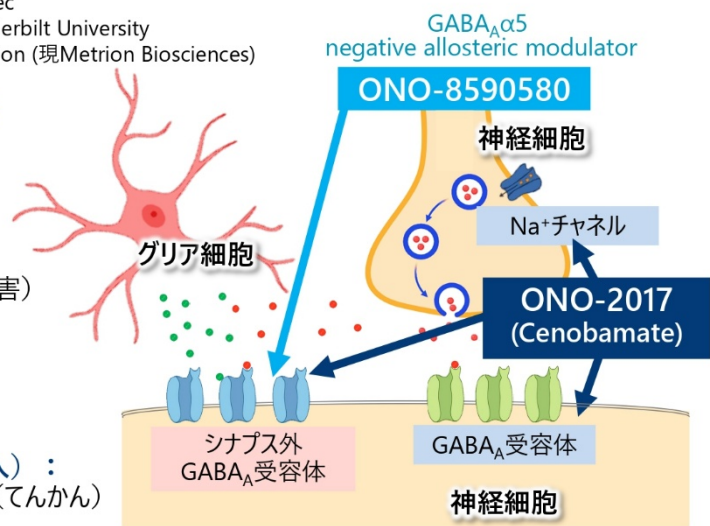
- BioFocus (現Charles River)
- Evotec
- Vanderbilt University
- Xention (現Metrion Biosciences)

↓ 様々なイオンチャネルに対する創薬に挑戦

- ◆ GABA_Aα5 NAM (認知機能障害)
- ◆ イオンチャネルA 阻害薬 (疼痛)
- ◆ イオンチャネルB 制御薬 (疼痛、認知機能障害)

シナプス外GABA_A受容体への作用に着目

- ↓
- ◆ ONO-2017 (Cenobamate, SK bioから導入) : 電位依存性Na⁺チャネル阻害+GABA_A活性化 (てんかん)



作図 : BioRender

53/64

またイオンチャネルに関しても、継続してバイオロジーの深掘りを行っています。

当社は、イオンチャネル創薬に強みを持ったアカデミアやバイオテック企業との協業により、さまざまなイオンチャネル創薬に挑戦してまいりました。その中で、右の図に示すようなシナプス外GABA_A受容体の重要性を知ったことが、後のセノバメートの強力な抗てんかん作用の独自性に気づくこととなり、導入につながったという経緯があります。

このように、神経細胞だけでなくグリア細胞の機能に着目し、GPCR やイオンチャネルなどの標的クラスを対象としたファーストインクラスの創薬戦略をとってきたわけですが、自社で創製した新薬候補の上市にはなかなか至っていません。そこで、成功確率の向上を目指した現在の取り組みについて、以下のスライドでご説明いたします。

課題	対策
標的妥当性 <ul style="list-style-type: none"> ● 病態の理解 ● 脳や脳脊髄液の入手 ● 適切な疾患モデル 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 共同研究による創薬標的探索 ✓ アカデミアの有する病態を再現した評価系の活用
モノづくり <ul style="list-style-type: none"> ● 良質なヒット取得 ● 中枢移行性 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ バイオテックとの協業による創薬プラットフォームの活用 ✓ アカデミア／バイオテックの計算科学能力の活用
ヒトへの外挿 <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床有効性予測 ● 臨床試験での適切な評価 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 創薬初期からバイオマーカー探索、利用 ✓ 臨床研究によるバイオマーカー探索

54/64

神経領域の創薬には一般的な創薬における課題に加え、本領域ならではの課題があります。

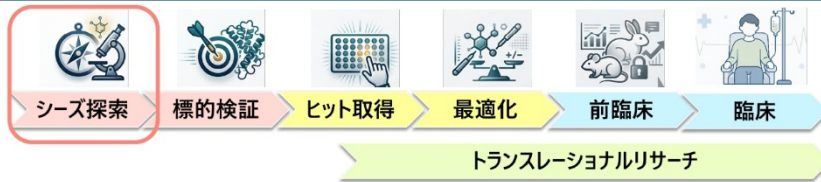
一つは標的の妥当性です。本領域の疾患の多くは複数要因からなる複雑な病態のため、発症や病態進展の機序を深く理解する必要があります。また、それを確認するための臨床サンプルの入手が非常に困難であるため、非臨床においてヒトの疾患バイオロジーを再現する難易度が高くなります。

二つ目はモノづくりです。脳内の細胞に作用させるために血液脳関門を透過させなくてはならず、ただでさえ制御が難しい標的への作用と両立させることが課題となります。

そして三つ目はヒトへの外挿となります。特に神経変性疾患の臨床試験は長期間となるので、臨床エンドポイントを反映するバイオマーカーを用いて、早期に有効性を見きわめることが課題となります。

これらの課題に対し、自社独自の知見に加え、オープンイノベーションによって世界最先端の英知や技術を活用して解決を図っています。

神経領域の創薬における課題と対策：シーズ探索



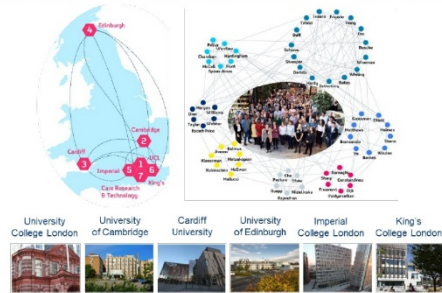
東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)

- ・ 2013年から開始された地域住民コホート調査および三世代コホート調査
- ・ 追跡も可能とした一般住民の大規模全ゲノム解析
- ・ 2024年6月、日本人10万人の全ゲノム解析が完了（世界有数の規模）
- ・ 小野は、2021年3月より統合解析コンソーシアムに参画



世界規模のゲノム解析結果から
標的妥当性を検証

UK Dementia Research Instituteとの共同研究



英国での研究ネットワークと高い研究力から
新しい創薬の標的を同定

55/64

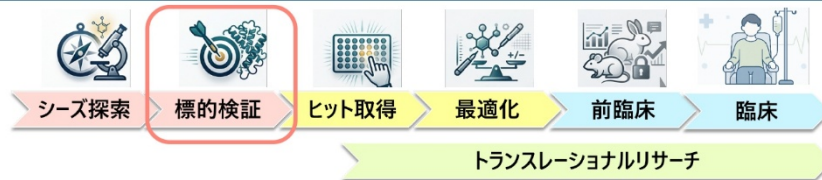
まず、創薬標的の同定に関する取り組みです。

一つの取り組みとして、健康な方と病気を発症した方との比較によって、標的を見つけようと試みています。

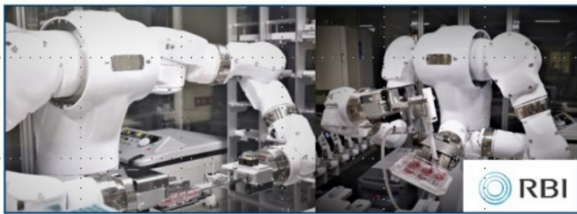
左に示すように、東北メディカルメガバンク機構の統合解析コンソーシアムでは、3世代にわたって日本人10万人のゲノム解析の結果を検討することができ、注目標的の妥当性をより深く理解する事が可能になります。

また右側に示すように、UK Dementia Research Institute との共同研究において、患者さんのサンプルを利用できる UK での広い研究ネットワークから、新しい創薬標的の同定に取り組んでいます。

神経領域の創薬における課題と対策：標的検証

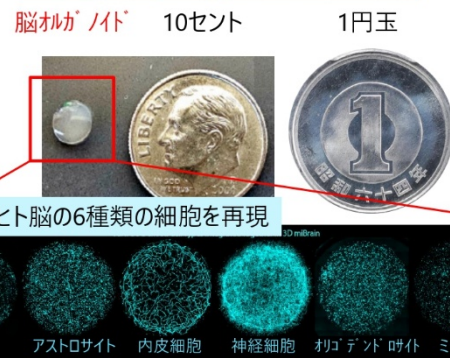


まほろロボットの導入



iPS細胞を安定培養し、創薬プロジェクトに活用

iPS細胞を用いた脳オルガノイドモデル



Proc Natl Acad Sci USA. 2025 Oct 21;122(42):e2511596122. 56/64

次に、見出した標的候補の妥当性の検証です。

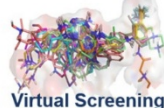
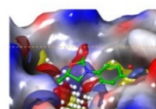
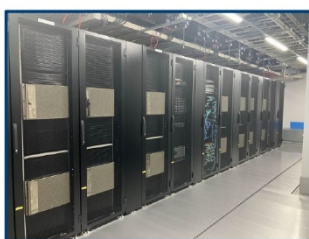
当社ではアカデミアやバイオテックとの協業により、各種の iPS 細胞を利用しています。まほろという双腕ロボットを導入することで、取り扱いが難しい iPS 細胞を分化誘導し、目的の細胞に分化したことを確認し、プロジェクトに供しています。

さらに、細胞間の相互作用も再現した脳オルガノイドの活用にも挑戦しています。

神経領域の創薬における課題と対策：ヒット取得・最適化



創薬スパコン「Tokyo-1」によりAI創薬を推進



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、良質なヒット化合物を取得

Vanderbilt Universityとの創薬提携

December 10, 2015

Vanderbilt, Ono Pharmaceutical sign drug discovery agreement

Vanderbilt University Medical Center and Ono Pharmaceutical Group, an international company based in Japan, have signed a drug discovery agreement.

<https://news.vumc.org/2015/12/10/vanderbilt-ono-pharmaceutical-sign-drug-discovery-agreement/>

Lindsley Lab

WARREN CENTER



<https://lab.vanderbilt.edu/lindsleylab/>

大学のイオンチャネル創薬のノウハウを活かし、迅速に化合物を最適化

次にモノづくりになります。

神経系に作用する新薬候補のモダリティは主として低分子ですが、標的の制御が難しい難標的が多くなっています。そこで重要となるのがAIの活用です。われわれは以前から、オープンイノベーションやさまざまなパートナーとの共創を積極的に進め、計算化学やシミュレーションを活用した創薬に取り組んでいます。

最近では左に示すように、Tokyo-1の超高速解析環境によって膨大な情報量の解析が可能となり、従来は時間的な制約から困難であった大規模なスクリーニングやシミュレーションも、現実的な時間で実施できるようになりました。

右のように、独自のノウハウが必要とされるイオンチャネル創薬については、米国Vanderbilt大学との長期提携においてノウハウを習得し、短期間でヒット化合物から臨床化合物をつくり上げることに成功しています。

このように、低分子創薬領域において従来の方法では制御できなかった標的に対し、適切な制御方法を選択して、新薬候補を創製できる体制を整えています。

神経領域の創薬における課題と対策：トランスレーショナルリサーチ

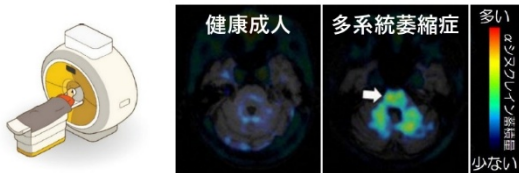


脳PETリガンド共同開発（脳疾患創薬アライアンス）

αシヌクレイン病変
PETの共同開発



ヒトで脳内αシヌクレイン病変の画像化に成功（世界初）



22年8月31日量子研PRより
(<https://www.oist.go.jp/site/press/20220831.html>)

疾患の縦断的臨床研究（医師主導観察研究）

Disease Progression in Multiple System Atrophy: The ASPIRE Multi-Modal Biomarker Study

Margherita Fabbrì^{1,2,3,4}, Natalia del Campo^{1,5}, Waellos G. Meistro^{6,4,5}, Vanessa Rousseau⁶, Agnès Sommet⁶, Pierre Payoux⁷, Pierre Gantet⁷, Amel Ohi⁸, Hélène Catalá⁹, Claire Thalarnas⁹, Christine Tranchesi⁹, Franck Durif¹⁰, Ana Marques¹⁰, Alexandre Eusebio¹¹, Luc Delabonne¹², Jean-Christophe Corvol¹³, Stéphanie Thobois^{14,15,16}, Anthony Flax^{17,18}, Anne-Cécile Corbille¹⁹, Solène Frenard¹⁹, Beverley Patterson^{20,21}, Alexandra Foubert-Samier²², Anne Paye-Le Traon^{1,2}, Germain Anbarat¹, Patrice Péran, PhD²³ and Olivier Rascol, MD, PhD^{1,2,3,4} for the ASPIRE Study Group
Ann Neurol. 2026 Jan;99(1):96-113.

フランス・Toulouse大学と提携



多系統萎縮症に関する
臨床バイオマーカーの同定

ONO-2808の
臨床試験に活用

58/64

最後に、ヒトへの外挿に関してです。

ヒトにおける有効性を示唆する臨床エンドポイントを反映したバイオマーカーがあれば、それを活用した新薬候補の創製や、早期臨床段階での有効性の見きわめが可能となります。しかし、そのような確立されたバイオマーカーはほとんどありません。

また、新薬候補に適した患者層を選択するバイオマーカーの活用も、治験の効率化には重要です。当社では、左に示すような脳疾患創薬アライアンスなどの取り組みや、右に示す医師主導観察試験などを通じて、これらのバイオマーカーの取得を推進しており、実際に ONO-2808 の臨床試験において活用しています。

臨床パイプライン（神経領域）



開発コード	適応症	P I	P II	P III	申請	承認
ONO-2017	てんかん部分発作					
	てんかん部分発作(小児)					
	てんかん強直間代発作					
ONO-2808	多系統萎縮症					
ONO-1110	帯状疱疹後神経痛					
	線維筋痛症					
	ハンナ型間質性膀胱炎					
	うつ病					
	社交不安症					
ONO-2020	アルツハイマー型認知症 (AD)					
	ADに伴うアジテーション					
ONO-2416	精神疾患					

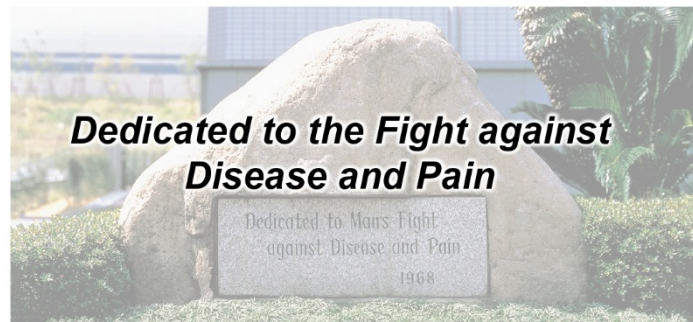
⋮ Coming soon

59/64

以上、ご紹介したような活動により、パイプラインを構築してまいりました。

こちらに示しますのが、現段階での神経領域におけるパイプラインです。今年度、新たに精神疾患を対象とした ONO-2416 の第 1 相試験も始まりました。これからも本領域で次々と新薬が臨床入りしてまいりますので、ご期待いただければと思います。

- 創薬の各プロセスにおいて社内外の知見を組み合わせ、パイプラインを強化している
- 神経疾患だけでなく、がん、免疫・炎症性疾患の未充足の医療ニーズに応えるべく、最新技術とオープンイノベーションをフル活用し、一日も早く世界の患者さんに革新的な新薬を届けるよう挑戦し続ける



60/64

最後に、小野薬品は他社に先駆けて、産学連携によるオープンイノベーションを進めてまいりました。創薬活動の各プロセスにおいて、社内外の知見を組み合わせることで、パイプラインを強化しています。

また神経系疾患のみならず、がん、免疫・炎症性疾患の未充足の医療ニーズに応えるべく、最新技術とオープンイノベーションをフル活用し、1日も早く世界の患者さんに革新的な新薬を届けられるよう挑戦し続けてまいります。

以上となります。

質疑応答

井村：ここからは皆様からのご質問を受けさせていただきたいと思います。

それでは、UBS 証券の関様、よろしくお願いいたします。

関：ONO-4578、非常に良いデータおめでとうございます。L1 の陰性群で、ハザードレシオが1を上回りまして、オプジーボケモに対して悪化している。この辺りがなんで起こっているのか。偶然なのかとかを含めて、この辺りの考察、今のところどうされていらっしゃるのでしょうか。

岡本：今ご指摘の点、われわれの考察では、そもそも例数が33対19と少ないということで、解釈は難しいと考えております。また、先ほどの患者背景のところでは触れなかったのですが、少数例になりますと、どうしても予後因子の不均衡が出てきます。実際にこのCPS陰性のほうでも予後に影響を及ぼす因子の不均衡が認められております。

そういったことも含めて、いわゆる見かけ上はプラセボ群が上回っておりますが、実際問題として両群間に差はなかったと考えています。つまり、左側のCPS陽性と比べて明確な有効性の発現は認められなかった一方で、悪さをしたとは考えておりません。

関：2点目がONO-2808も非常に難しい疾患で、ヘテロジニアスだと思いますので、非常に面白いデータをありがとうございます。

フェーズ3試験で再現性が非常に肝になるんじゃないかなと思うんですけども、そのフェーズ2の再現性を高めるための、何か今のところ考えていらっしゃるなどはおありでいらっしゃいますでしょうか。

岡本：開発戦略の核心部分になりますので詳細はお答えできませんが。今日申し上げたのは、先行されている競合他社さんがMSAで開発されていることに対しまして、われわれは画像とUMSARASが同じ方向を向いていることをもって、MSA-Pにまずは絞ってフェーズ3を実施すると。これが今日お答えできるメッセージかなと思っております。

井村：続きまして、シティグループ証券の山口様。よろしくお願いいたします。

山口：ONO-4578で、OSかな、最初に引っくり返っているように見えるんですが、PD-1なのでそういう傾向なのかなという感じはするんですけども。この辺はどう理解されておられますか。

岡本：引っくり返っているとは、われわれとしては受け止めておりません。

安全性のところでも申し上げましたが、詳細は割愛しましたが、ご承知のようにこれは EP4 に作用するところで消化器系の副作用がありますが、そちらも PPI などの予防的な投与で対応可能でございまして、特段いわゆる OS に関係するような安全性の問題はないと考えています。

一方、奏効率で 20% 上乘せがあることから、このカプランマイヤーで少なくとも今ご指摘いただいたようなことは、われわれとしては受け止めておりません。

山口：分かりました。PPI はもうどんどん使っていくことになるんですか。

岡本：要するにいわゆる COX2 阻害剤と同じ薬理作用に基づいて、ONO-4578 では消化器系の潰瘍等が生じる可能性がありますので、予防的に PPI で処置しておけば、それは防げることは分かっています。

ただそれは、最初からそのような措置をとるかどうかについては開発戦略にかかわりますので、ご回答を差し控えさせていただきます。

井村：JP モルガンの若尾様、よろしくお願いします。

若尾：一つ目が、私もまず ONO-4578 です。サブグループ解析について教えていただきたいです。

先ほど CPS の陰性のお話があったと思うのですが、CPS の 1 から 5 の間の人たちのデータについてコメントいただきたいのと、一緒に CLDN18.2 のポジティブの人に効いていないように見えているのですが、これらについてもコメントをいただけないでしょうか。

岡本：フォレストプロットを見ていただいてご質問いただいていると理解しています。

1 から 5 のところにつきましても CPS の割付はしているのですが、1 から 5 で割り付けたわけではないので、どうしても患者の不均衡が起こっています。ですので、95% 信頼区間の幅が 1 を超えていることは事実ですが、そこが広いとはわれわれとしては受け止めていません。なのでたまたま、偶発的に超えていると理解しています。

それから CLDN に関しましてはあくまで CLDN 単変量の話であって、先ほど私のプレゼンの中で触れましたが、CPS ポジティブであって、CLDN ポジティブであることについてどうかというところはデータ非開示なので、恐縮なのですが、ご指摘いただいたところにつきましても、CLDN がポジティブだから効かないとは受け止めておりません。

若尾：ダブルポジティブのサブ解析のデータは、もう見ていらっしゃるんですか。

岡本：見ている見えないも含めて非開示です。

若尾：二つ目が ONO-2808 です。MSA-P の方に効いたということで、これの科学的な背景とか、なぜ効くのかの考察を知りたいです。一応 Lundbeck の方は効かなかったというか差がなかった一方で、患者数も少ないのでというのもあったと思うんですけども、御社の場合はどういうふうに考察すればいいですか。

岡本：今おっしゃったとおりで、The Lancet Neurology、本年掲載されました Lundbeck さんのデータ等も拝見していますけれども、Lundbeck さんのほうは MSA-C の中でもベースラインの障害の程度が軽かった患者さんにおいて、より顕著だったと、有効性があるという考察をされています。

直接的な比較は、われわれも Lundbeck さんも全てが開示されているわけではないので難しいです。感触としては登録された患者さんを全体でみたときの障害の程度は同じであったと受け止めています。ただ、われわれは MSA-C では差を認めなかったということです。

考えられるのは、例えばですけども、Lundbeck さんのほうは MSA-C で軽めだった患者さんはよく効いたと。われわれのほうは開示しておりませんが、MSA-P と MSA-C で当然、ベースラインの UMSARAS が違ったりもしますので、そういったところも影響しているのかなと。

もう一つは、画像評価のところでお示し、MRI 出ますか。これは先ほど、これが P で、C のほうは次ですかね、24 週時点で差がないんですね、全てにおいて。要は、MSA-P と MSA-C は非常に難しい疾患で、神経内科領域の文献を含めていろんな報告があるのですが、私が調べている限りでは MSA-P のほうが、疾患進行が速いという報告が多いかなと思っています。MSA-C のこのデータは一つ、それを表しているのかなと。比較的短い期間では差を見出しづらいと。なので効いていないのではなくて、われわれは差を見出せなかったのかなという解釈をしています。

ですので、MSA-C の開発を完全に現時点でやめるわけではないですが、まずは確実性が高い MSA-P を選択したいと考えています。

若尾：よく分かりました。御社のベースラインの UMSARAS って、出されていないような気がして。

岡本：はい。開示しておりません。

井村：SMBC 日興証券の和田様。よろしくお願いします。

和田：ONO-4578 の CLDN と PD-L1 のダブルポジティブだったときの考え方を伺いたいです。

ONO-4578 の Kaplan-Meier を見ても免疫薬はいわゆるシュードプログレーションみたいなものが起きて、最初あまり 3 カ月ぐらい効かないように見える、というところが結構特徴的なのかなと思っているんですけども、CLDN みたいな分子標的薬の方が、より最初から効き始めているような感じで見えたりもするのかなと思っています。

お伺いしたい質問としては現状、ONO-4578 は置いておいて、オプジーボと CLDN の使い分けのときに効き始めの効きやすさが見えやすいみたいなところで、CLDN が選択されやすいようなことがあるかどうかをお伺いしたいんですけども、いかがでしょうか。

岡本：奏効率のデータです。まず今のご質問の点なのですが、まずガイドライン上の推奨度については、先ほど申し上げたとおりです。CPS 陽性、あるいは CLDN 陽性の場合、どちらも陽性だった場合はどちらを使うか、もろもろ考慮して使うようにというところなのですが、現状 CLDN 陽性については、CPS 陽性であっても CLDN 陽性を優先されているケースが多いと認識はしています。

その理由ですが、今おっしゃっていただいた腫瘍免疫に関する薬剤は最初の効き方がよくないということではなく、むしろ CLDN 陽性に対しての分子標的は適応上、一次治療でしか使えないということで、ゾルベツキシマブが使われていると認識しています。

一方で、ニボルマブにつきましては、日本国内においては保険診療下で三次治療以降でも使えることもあって、治療選択肢、どちらをとるかを考えたときに CLDN に対する分子標的薬であるゾルベツキシマブが使われていると、われわれとしては専門医の先生方からもお聞きしております。

一方で、PD-1 抗体、化学療法の併用療法と、ゾルベツキシマブと化学療法の併用療法で客観的にいわれていることとして、ゾルベツキシマブは奏効率の上乗せ効果がないといわれています。実際に SPOTLIGHT という彼らのフェーズ 3 試験で、標的病変ありの集団だけに限定した解析も出されていますが、化学療法群に対してゾルベツキシマブを上乗せしても、奏効率は 61% で変わりがなかったです。

一方で PD-1 抗体につきましては、オプジーボ、あるいはペンブロリズマブ、いずれにおいても奏効率の上乗せはあります。ですので、最初の効き方が免疫療法だから悪いからではなく、あくまでもそこで使っておかないと、もう使うところがないからという理由で使われていると思っています。

さらに 20% の奏効率の上乗せがあるのであれば、腫瘍を早めにコントロールしてあげないと例えば通過障害が起こる患者さんですとか、腫瘍による疼痛がある患者さんは実際にいらっしゃいますので、そういうニーズにはわれわれは十分応えていけると考えております。

和田：もう1点だけ。逆にEGFRの阻害薬とキイトルーダとの併用でいくと、最初に分子標的薬を使ってしまうと、多分、間質性の肺がんとかの毒性が結構出てしまうみたいなことがあるといわれて。なので最初に免疫薬は先に使ったほうがいいんじゃないかみたいな議論がされていたような気がするんですけども。その辺りってCLDNとオプジーボではないのでしょうか。

岡本：これも先ほど申し上げたのですが、そもそもまず本来はPD-1ケモ vs ゾルベツキシマブケモでHead to Headをやるか、大腸がんで標準治療、一次治療はFOLFOXもしくはFOLFIRIが使われますけれども、こちらについてはFOLFOX、FOLFIRIがいいのか、FOLFIRI、FOLFOXがいいのかというシーケンスを見る試験もされているぐらいで、そこまでやらないと結論が出せないかなと思います。

現行、オプジーボ化学療法もゾルベツキシマブ化学療法も、最適使用推進ガイドラインでの縛りがありまして、両方とも一次治療でないとそれを使えないと。なのでゾルベツキシマブと化学療法をやって奏効が得られなかったので、化学療法はそのままオプジーボに切り替えたいといってもできない現状がありまして。今のところについては、なかなか答えが出ないのかなと思っています。

ただメカニズム的に、肺がんのEGFRのケースとはちょっと違うのかなと考えています。

井村：お時間になりましたのでR&D説明会は終わりにさせていただきます。

ありがとうございました。