



小野薬品工業株式会社

R&D 説明会

2021 年 9 月 7 日

[登壇者]

3 名

取締役 専務執行役員 研究本部長 滝野 十一 (以下、滝野)

取締役 常務執行役員 開発本部長 出光 清昭 (以下、出光)

常務執行役員 コーポレートコミュニケーション統括部長 兼 広報部長
谷 幸雄 (以下、谷)

登壇

谷：本日は、小野薬品の R&D 説明にご参加くださいます、誠にありがとうございます。定刻となりましたので、R&D 説明会を始めさせていただきます。

本日は、コロナウイルス感染症の影響を鑑みて、ライブ配信にて開催させていただいております。また、説明の後の質疑応答につきましては、カンファレンスコールにて実施させていただきます。

それでは、本日の出席者についてご紹介させていただきます。

取締役専務執行役員、研究本部長の滝野。取締役常務執行役員、開発本部長の出光。そして、司会を務めさせていただきます、広報部の谷でございます。それでは開発本部長の出光より、早期臨床開発品を中心にご説明させていただきます。

本日の資料は、先ほど皆様にメールにて配信をさせていただいておりますので、そちらをご参照ください。

それでは、出光本部長、よろしくお願いいたします。

出光：皆さん、こんにちは。開発本部の出光です。開発早期段階のプロジェクトを紹介させていただきます。よろしくお願いいたします。

紹介化合物

化合物名	作用機序	対象疾患	ステージ
ONO-2910	シュワン細胞分化促進剤	糖尿病性多発神経障害	P2
ONO-2909	プロスタグランジン受容体 (DP1) 拮抗剤	ナルコレプシー	P1
ONO-2808	S1P5受容体作動薬	神経変性疾患	P1
ONO-4578	プロスタグランジン受容体 (EP4) 拮抗剤	固形がん	P1
ONO-2017 (cenobamate)	電位依存性ナトリウム電流阻害/ GABA _A 調整作用	てんかん	臨床試験 準備中

こちらが今日紹介させていただくプロジェクトです。

いずれもフェーズI、IIの段階で、これからPoCを確立していくプロジェクトです。小野薬品の将来を担うプロジェクトであり、日本のみならず、欧米での承認を目指して取り組んでいきます。

最下段の、SK Biopharmaceuticals社から導入した抗てんかん薬ONO-2017を含めて、ニューロロジー領域のプロジェクトを4つ、オンコロジー領域ではONO-4578を紹介します。

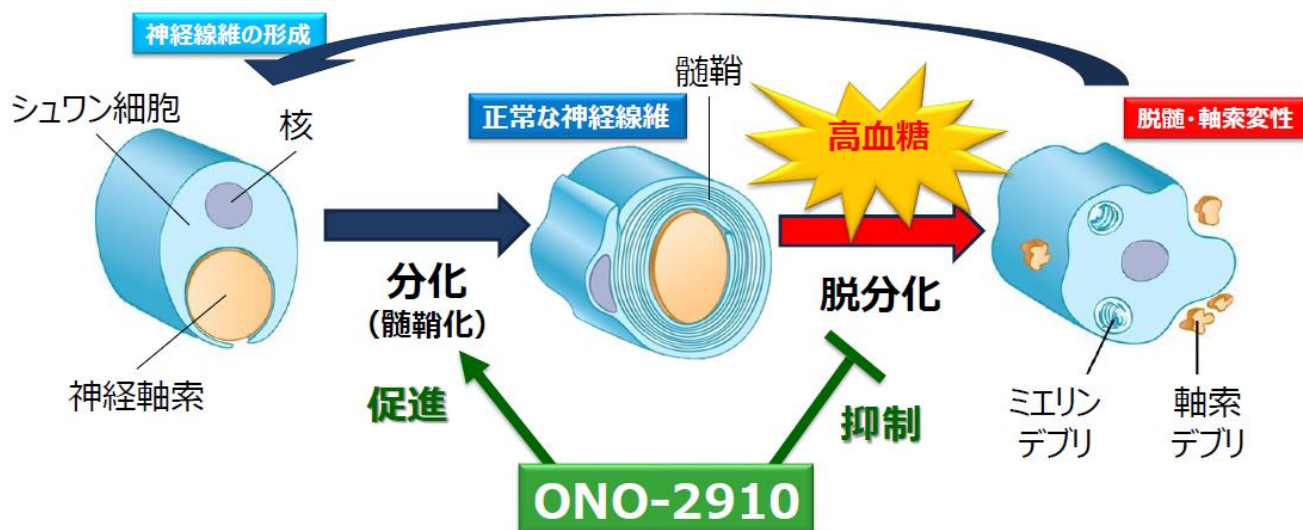
ONO-2910 化合物の概要

化合物名	ONO-2910
起源会社	小野薬品工業株式会社
作用機序	シュワン細胞分化促進剤
剤型	錠剤
適応症	糖尿病性多発神経障害
開発状況	第Ⅱ相試験（日本）

まず、ONO-2910 です。

シュワン細胞に作用する化合物で、基礎検討の結果から、末梢神経の障害の修復作用が期待でき、まずは糖尿病性の多発神経障害を対象にしたフェーズⅡを開始したところです。

ONO-2910 作用機序



J. Cell Biol. 2008; 181: 575-577 を元に作成

ONO 小野薬品工業株式会社 5

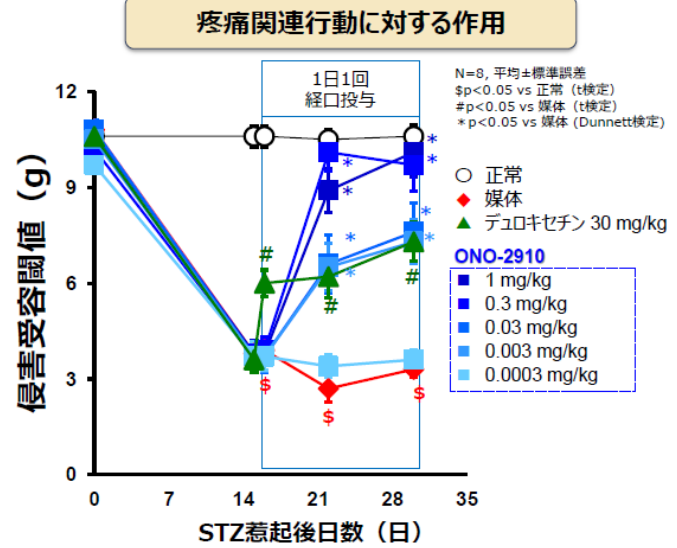
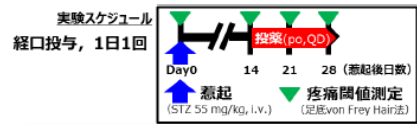
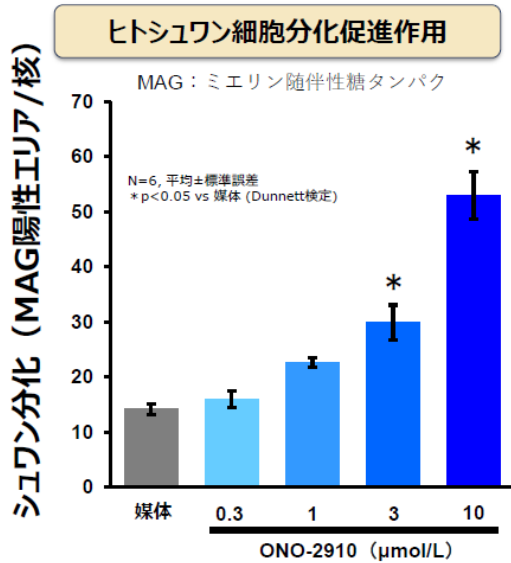
ニューロン、すなわち神経細胞の軸索は髄鞘と呼ばれる膜構造の脂質の層に取り囲まれています。末梢神経の場合は、シュワン細胞が分化して髄鞘を形成しています。この髄鞘が、高血糖、あるいは抗がん剤などの化学物質によって傷害を受けると脱分化を起こして脱髄が生じ、それが神経、すなわち軸索の変性を引き起こし、様々な神経障害の原因の一つとなっていると考えられています。

ONO-2910 は、シュワン細胞の髄鞘への分化を促進し、脱分化、すなわち脱髄を抑制する作用を有しています。

ONO-2910 薬理試験結果

ラットstreptozotocin (STZ) 惹起モデル

ヒトシュワン細胞



ONO-2910は、シュワン細胞分化を促進し疼痛関連行動を抑制

ONO 小野薬品工業株式会社 6

基礎検討の結果を紹介します。左側は、ヒトのシュワン細胞の *in vitro* 試験の結果です。MAG は髄鞘化が進むと増加する糖タンパク質で、髄鞘化の指標となります。

ONO-2910 は濃度依存的に MAG を増加させており、髄鞘化を促進していると考えられます。また、本日はお示しませんが、異なる条件の実験では、ONO-2910 が脱髄を抑制する結果も示されています。

右は、ラットの糖尿病モデルである STZ 誘発糖尿病モデルにおいて侵害受容閾値を測定しています。病態が進行すると、少しの刺激でも痛みを感じるようになり、侵害受容閾値が低下します。この試験では、ONO-2910 を 0.0003mg/kg から 1mg/kg まで用量を振り、陽性対照としてデュロキセチン群を設定しています。

まず、デュロキセチンは、効果の立ち上がりが高く即効性に優れていました。

一方、ONO-2910 は用量依存的な改善効果を示し、最大効果では ONO-2910 の方が優れていました。これらの結果から、ONO-2910 は、対症療法ではなく根治療法になる可能性も秘めていると期待しています。

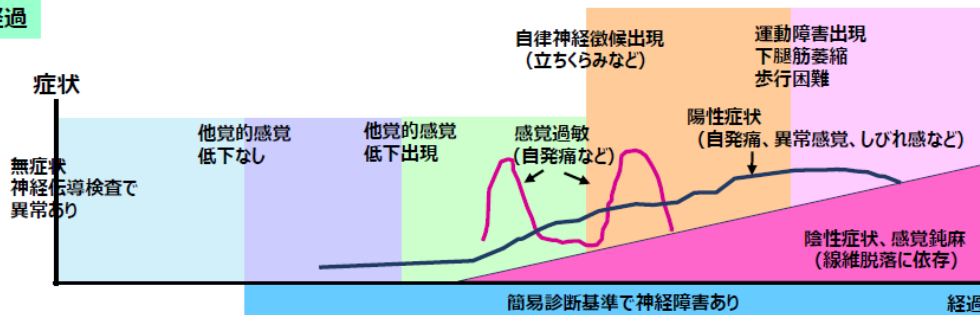
糖尿病性多発神経障害

簡易診断基準

必須項目（以下の2項目を満たす）
1. 糖尿病が存在する 2. 糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる
条件項目（以下の3項目のうち2項目以上を満たす場合を「神経障害あり」とする）
1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状 2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失 3. 両側内踝の振動覚低下（C128 音叉にて10秒以下）
注意事項
糖尿病性神経障害に基づくと思われる自覚症状とは、 1. 両側性 2. 足趾先および足底の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」 3. 上肢のみの症状は取らない
参考項目（以下のいずれかを満たす場合は条件項目を満たさなくても神経障害ありとする）
1. 神経伝導検査で2つ以上の神経でそれぞれ1項目以上の検査項目（伝導速度、振幅、潜時）の異常を認める 2. 臨床的に明らかな糖尿病性自律神経障害がある（自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい）

糖尿病診療ガイドライン2019

自然経過



—— ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて 糖尿病性神経障害 – 基礎から臨床のすべて（専門編集：中村二郎、2013）

ONO 小野薬品工業株式会社 7

糖尿病性多発神経障害を対象にフェーズIIを開始いたしました。糖尿病性多発神経障害は、両側性に症状が認められ、しびれ、疼痛、感覚過敏、異常感覚などの症状を特徴とします。

自発痛などの感覚過敏に関しては、プレガバリンやサインバルタ等の既存薬が効果を示しています。一方で、自発痛、異常感覚、しびれ感などの陽性症状、特にしびれ感が残ると言われており、アンメットニーズがあると考えています。ONO-2910は神経自体を修復するので、これらの症状にも効果を示すことを期待しています。

次に、糖尿病性多発神経障害の患者数に関してです。

2016年のデータでは糖尿病患者は1,000万人、内、治療を受けている患者は76.6%、つまり約770万人と推定されます。

2型糖尿病患者の内、糖尿病性多発神経障害を合併している患者が16.2%というデータがあり、120万人強、少なくとも100万人程度の患者数と推察しています。

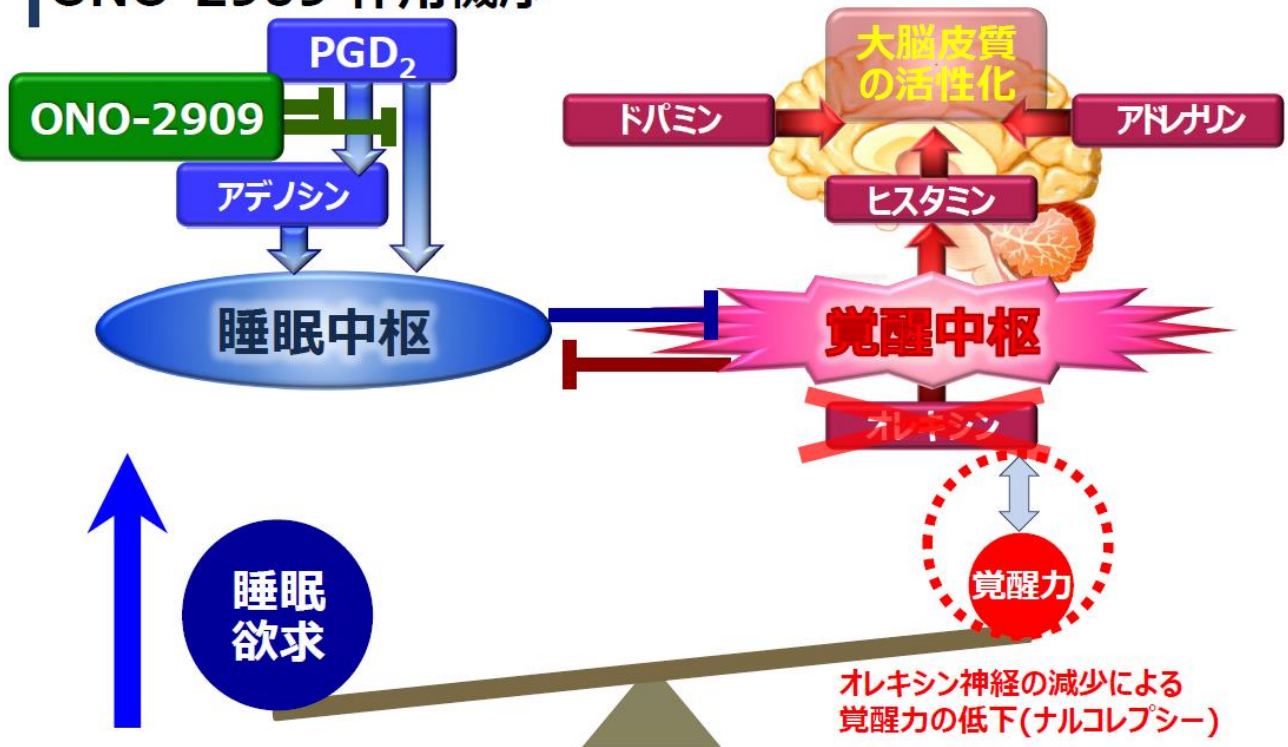
ONO-2909 化合物の概要

化合物名	ONO-2909
起源会社	小野薬品工業株式会社
作用機序	プロスタグランジン受容体（DP1）拮抗剤
剤型	錠剤
適応症	ナルコレプシー
開発状況	第 I 相試験（日本）

次に、ONO-2909 です。

プロスタグランジン D₂ の受容体の拮抗剤で、ナルコレプシーを対象に開発を検討しています。

ONO-2909 作用機序



ONO-2909は睡眠中枢の活性化を抑制し、過眠症状を抑制

ONO 小野薬品工業株式会社 10

睡眠と覚醒は、プロスタグランジン D₂やアデノシンなどの睡眠物質による睡眠中枢への作用と、オレキシン、さらにはドパミン、アドレナリン、ヒスタミンなどのモノアミンによる覚醒中枢への作用のバランスによって調整されていると考えられています。

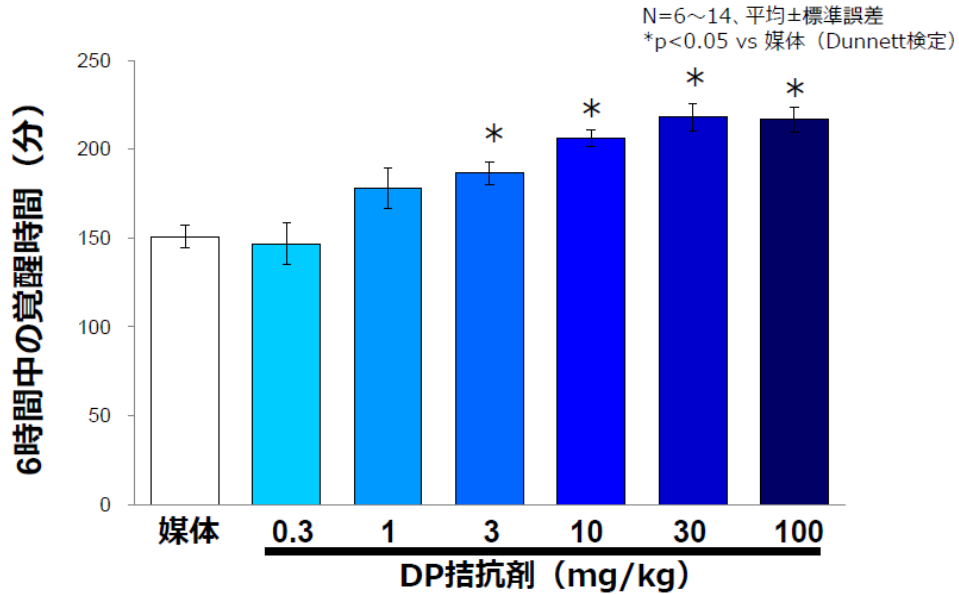
なお、プロスタグランジン D₂が睡眠を誘発する作用があることは、日本の生化学の先覚者であります早石修先生によって発見されております。ONO-2909 は、プロスタグランジン D₂の作用をブロックすることで、睡眠中枢の活性化を抑制し、過眠症状を抑制することを期待しています。

一方、覚醒中枢に着目した研究開発も行われています。われわれは、睡眠中枢に注目し、覚醒中枢に作用する場合に危惧される興奮性の副作用、例えば、不眠、あるいは頭痛などを回避でき、安全性の面でもより優れた薬剤になるのでは、と期待をしております。

DP拮抗剤 薬理試験結果1

正常ラットにおける覚醒時間に対する作用

げっ歯類の睡眠期に相当する午前11時に投与し、11時～17時までの脳波から覚醒時間を計測



DP拮抗剤は、ラット睡眠期（明期）の覚醒時間を延長

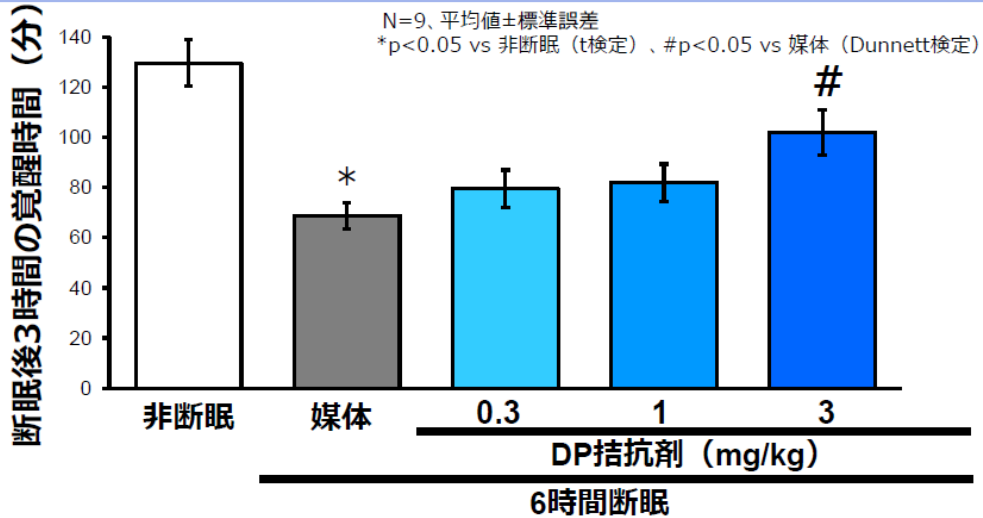
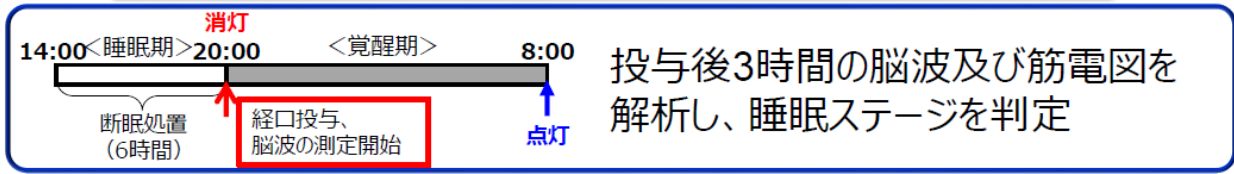
 小野薬品工業株式会社 11

DP拮抗剤を用いた動物実験の結果を示しています。

正常ラットにDP拮抗剤を投与すると、用量依存的に覚醒時間を延長しました。

DP拮抗剤 薬理試験結果2

断眠ラットにおける覚醒時間に対する作用



DP拮抗剤は、断眠後の覚醒時間を延長

次に、断眠したラットに DP 拮抗剤を投与した結果を示します。用量依存的に覚醒時間を延長しました。

ナルコレプシー

2大症状

主症状①：過眠症状 覚醒を維持できず眠る

第一選択薬：モダフィニル



主症状②：情動脱力発作（1型のみ）



感情の高ぶりで、全身の筋肉に力が入らなくなる

三環系抗うつ薬、Sodium Oxybate（海外）



オレキシン
覚醒の維持に関与するホルモン

ナルコレプシー1型患者では
オレキシンを産生・分泌する神経が脱落

ナルコレプシー1型
(情動脱力発作を伴う
ナルコレプシー)

- 少なくとも3か月以上、過剰な眠気が続く
- 平均睡眠潜時（入眠時間の平均値）が8分以内
- SOREM（15分以内に生じるREM睡眠）がある
- 情動脱力発作の既往歴がある
- 脳脊髄液中のオレキシン濃度が110 pg/mL以下

ナルコレプシー2型
(情動脱力発作を伴わない
ナルコレプシー)

- 少なくとも3か月以上、過剰な眠気が続く
- 平均睡眠潜時（入眠時間の平均値）が8分以内
- SOREM（15分以内に生じるREM睡眠）がある
- 情動脱力発作の既往歴がない
- 脳脊髄液中のオレキシン濃度低下が認められない

日本睡眠学会 診断分類委員会（訳）. 睡眠障害国際分類 第三版, 中枢性過眠症群 2018;97-106.

ONO 小野薬品工業株式会社 13

ナルコレプシーには、二種類の症状があります。一つは、単に覚醒を維持できずに眠ってしまう症状、もう一つは、感情の高ぶりが生じると突然全身の力が抜けてしまう情動脱力発作という症状です。遺伝的に情動脱力発作を起こすイヌがいます。餌をあげると、四肢の筋の脱力が生じ倒れ込んでしまいます。

情動脱力発作を伴う場合を1型、伴わない場合を2型と分類しています。今日は、一部しかデータを示していませんが、ONO-2909は、基礎のデータから、過眠症状、情動脱力発作の両方に効く可能性があると考えており、1型、2型の両方に効くと期待しています。

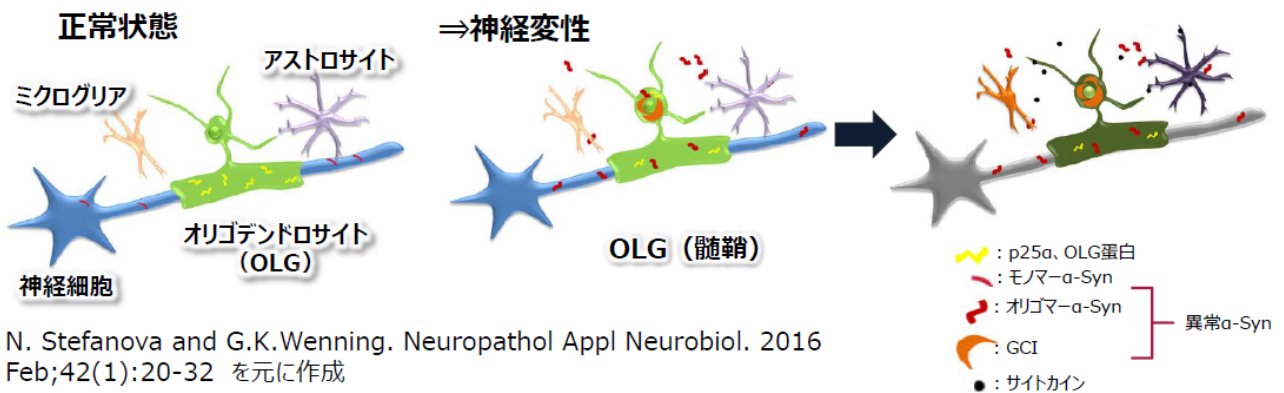
患者数ですが、有病率は0.05%、2,000人に一人とされています。米国では15万人程度とされています。ちなみに、日本は、有病率が0.16%と高いとされています。

ONO-2808 化合物の概要

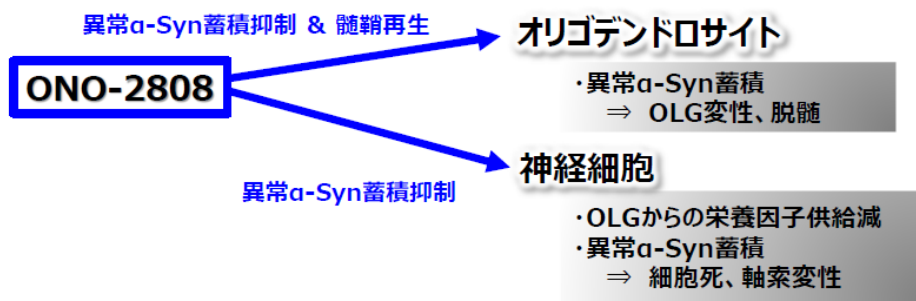
化合物名	ONO-2808
起源会社	小野薬品工業株式会社
作用機序	S1P5受容体作動作用
剤型	錠剤
適応症	神経変性疾患
開発状況	第 I 相試験（欧州／日本）

次に ONO-2808 です。

ONO-2808 作用機序



N. Stefanova and G.K. Wenning, Neuropathol Appl Neurobiol. 2016 Feb;42(1):20-32 を元で作成



ONO 小野薬品工業株式会社 16

神経変性疾患の中に、 α -シヌクレインと呼ばれるタンパク質の異常な凝集体が脳内へ蓄積する疾患があります。

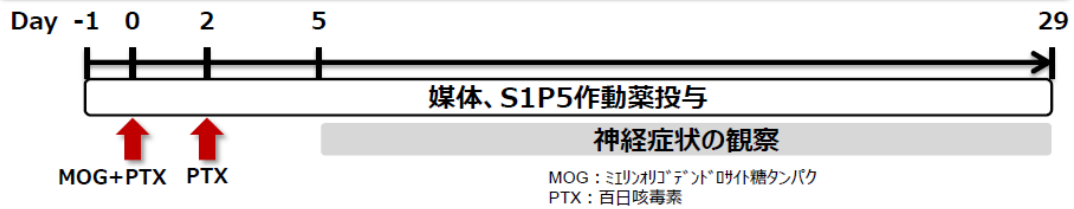
ONO-2910 の紹介の際に、末梢神経の場合はシュワン細胞が分化して髄鞘が形成されると説明しましたが、中枢神経の場合は、このオリゴデンドロサイトが分化して髄鞘を形成します。

オリゴデンドロサイト由来の髄鞘、そして神経細胞自体にも異常な α -シヌクレインが蓄積すると、髄鞘は脱髄を起こし、神経細胞自体も変性し死んでいきます。

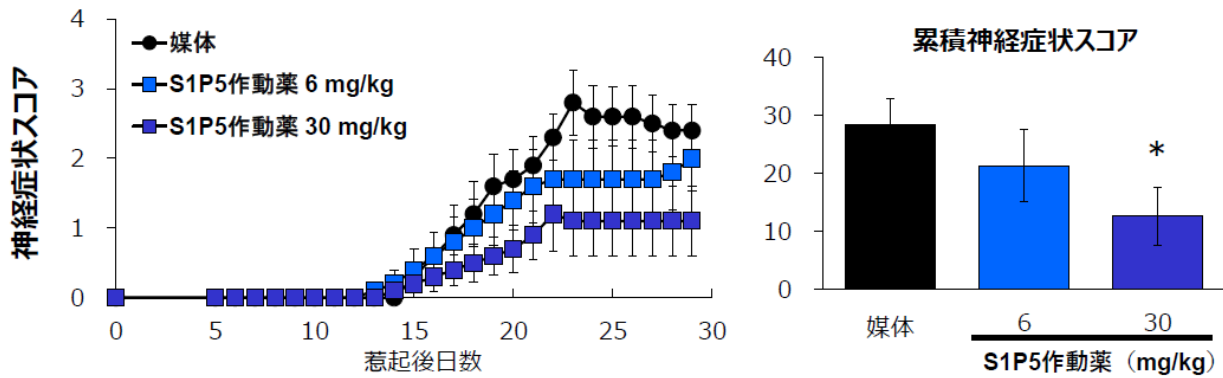
ONO-2808 は、S1P5 受容体の作動薬です。S1P5 受容体は、脂質の一種であるスフィンゴシン 1-リン酸の受容体の一つです。S1P5 受容体の作動薬がオリゴデンドロサイトおよび神経細胞の異常な α -シヌクレインの蓄積を抑制することを示す結果が得られています。

S1P5作動薬 薬理試験結果

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルにおける作用



N=10、平均±標準誤差、*p<0.05 vs 媒体 (Steel検定)
 神経症状スコア、0: 正常、1: 尾弛緩、2: 後肢脱力、3: 後肢麻痺、4: 四肢麻痺、5: 瀕死/死亡



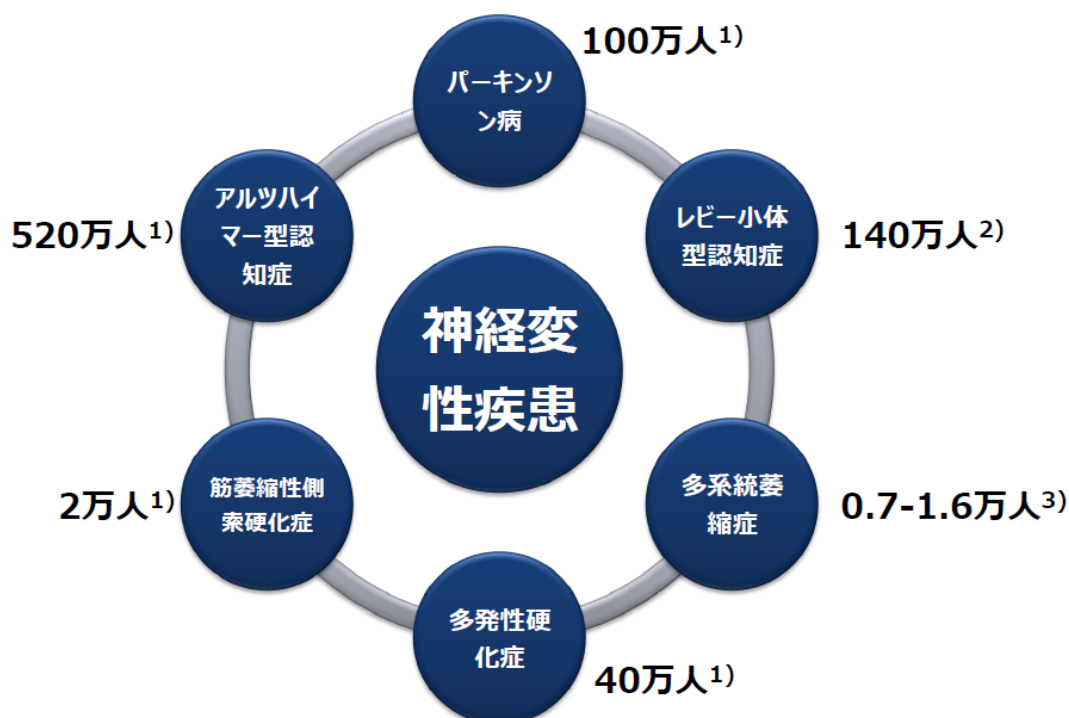
S1P5作動薬は、神経症状の悪化を抑制

小野薬品工業株式会社 17

S1P5 作動薬を用いた実験結果を示します。EAE という自己免疫性の脳脊髄炎モデルです。このモデルでは異常な α -シヌクレインの蓄積は認められませんが、S1P5 作動薬の予防投与によって、神経症状スコアの悪化を用量依存的に抑制する結果が得られています。

これは、神経の変性を抑制した結果と考えており、S1P5 作動薬がオリゴデンドロサイトの分化促進、脱髓の抑制作用を有していると考えています。

主な神経変性疾患と米国の患者数



1) : Thermo Fisher SCIENTIFIC Web https://www.thermofisher.com/blog/learning-at-the-bench/neuro_disease1/

2) : Lewy Body Dementia Association Web <https://www.lbda.org/about-lbd/>

3) : The portal for rare diseases and orphan drugs web <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>

ONO 小野薬品工業株式会社 18

様々な神経変性疾患が知られています。この中で、異常な α -シヌクレインの蓄積が認められる疾患としては、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症が知られています。現在、ONO-2808 はフェーズIの最終段階にありますが、その他の神経変性疾患も含めて、化合物のプロファイルを見ながら、適切な疾患を選択してフェーズIIを実施していきます。

ONO-4578 化合物の概要

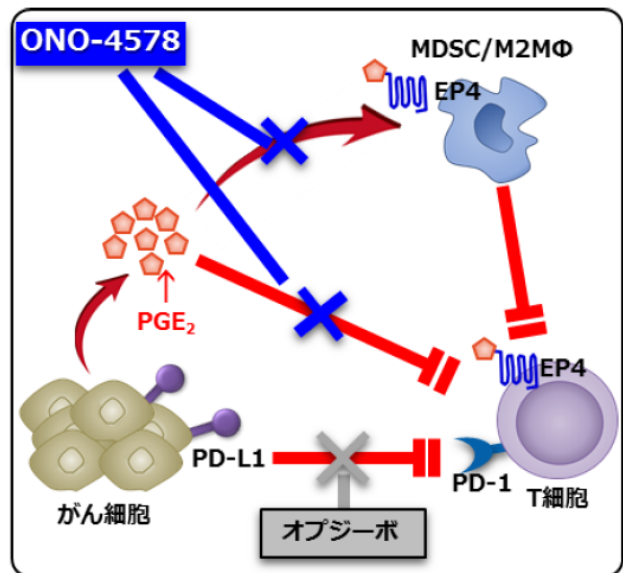
化合物名	ONO-4578
起源会社	小野薬品工業株式会社
作用機序	プロスタグランジン受容体（EP4）拮抗作用
剤型	錠剤
適応症	固形がん
開発状況	第 I 相試験（日本） 結腸・直腸がん、膵がん、非小細胞肺癌ん、胃がん

次に、ONO-4578 です。

本日、唯一のオンコロジー領域の化合物です。ONO-4578 は、プロスタグランジン受容体 EP4 の拮抗剤です。

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

プロスタグランジン E₂ は、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ 2、すなわち COX2 により生成されます。腫瘍細胞で COX2 が過剰発現していることが報告されています。生成された PGE₂ が、細胞障害性 T 細胞、そして MDSC、M2 マクロファージに発現している EP4 受容体を介して、直接的、そして間接的に細胞障害性 T 細胞の活性を抑制することが報告されています。ONO-4578 は、PGE₂ による免疫抑制機構を解除して、腫瘍免疫を増強させると期待しています。

ONO-4578 基礎データ

- 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

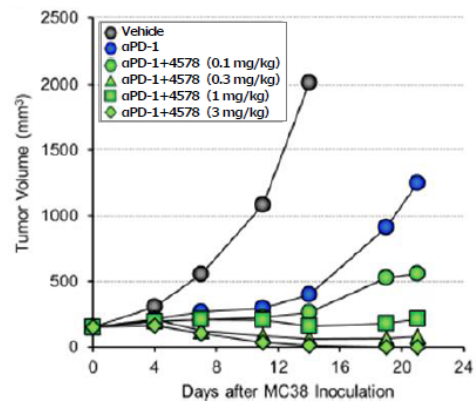
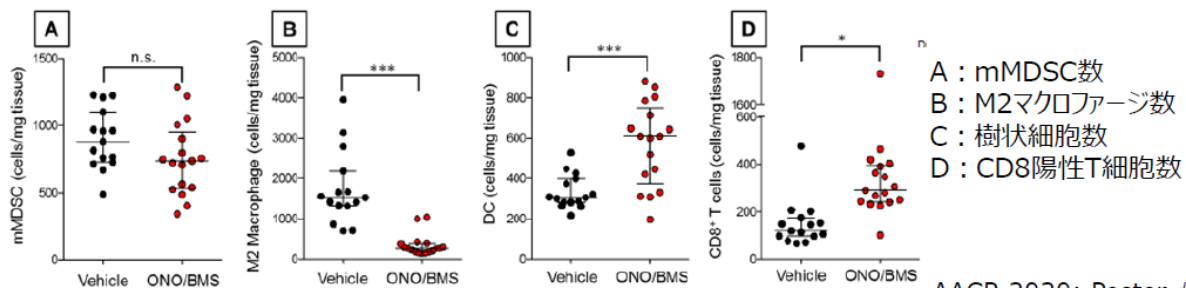


図2. マウス大腸がんMC38担がんモデルにおける腫瘍内免疫細胞に対するONO-4578の作用



AACR 2020: Poster # 4443

ONO-4578 の基礎実験の結果を示します。

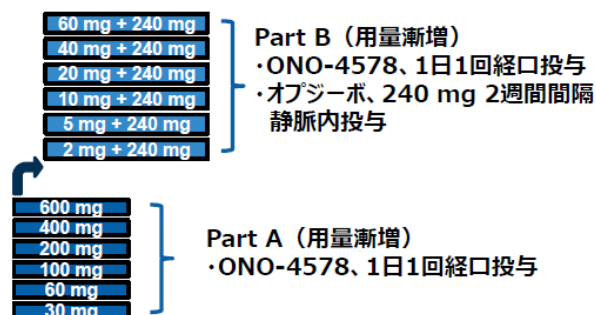
マウスの担がんモデルで、腫瘍免疫を抑制する MDSC、M2 マクロファージの数を減らす方向に、一方、樹状細胞、CD8 陽性 T 細胞の数は増加させ、腫瘍免疫を増強する方向に改善することが示されています。

次に、ONO-4578 と抗 PD-1 抗体の併用による抗腫瘍活性を in vivo で検討した結果です。

抗 PD-1 抗体と ONO-4578 の併用によって、用量依存的に腫瘍サイズを減少させており、抗 PD-1 抗体併用によって抗腫瘍効果の増強を示す結果が得られています。

ONO-4578 臨床データ

- 日本人の固形がん患者を対象としたONO-4578-01試験において、ONO-4578単剤（Part A）及びオプジーボとの併用（Part B）における忍容性及び安全性を評価した。
- Part A及びBにおいて、最大耐量（MTD）には到達しなかった。
- Part Aの10例において、CR及びPRは認められず、3例でSDを認めた。
- Part Bの21例において、小細胞肺がんの1例でPR、腺がんの1例でunconfirmed PRを認めた。また、5例でSDを認めた。



主な選択基準:

- 年齢 20歳以上、ECOG PS 0又は1
- 進行性又は転移性の固形がんを有する患者
 - 標準治療に不応不耐又は標準治療がない (Part A)
 - 抗PD-1抗体を除く標準治療に不応不耐又は標準治療がない (Part B)
- 過去に免疫チェックポイント阻害剤の治療歴がない (Part B)

カットオフ日：2020年2月5日

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;

CR (complete response) : 完全奏効, PR (partial response) : 部分奏効, SD (stable disease) : 安定

ESMO 2020: # 504

ONO 小野薬品工業株式会社 23

現在フェーズIを実施しています。単剤に次いでオプジーボとの併用で、忍容性および安全性を評価しました。

ONO-4578 開発状況

対象がん種	開発フェーズ		
	第 I 相 (FIH)	第 I b相	第 II 相
固形がん	単剤・オプジーボ併用 用量漸増		
胃がん	オプジーボ併用		
結腸・直腸がん	オプジーボ併用		
膵がん	オプジーボ併用		
非小細胞肺癌	オプジーボ併用		

安全性が確認できたので、拡大パートとして、胃がん、大腸がん、膵臓がんなどの消化器がん、および非小細胞肺癌と複数のがん種を対象に、現在フェーズ Ib を実施しています。

ONO-2017 化合物の概要

化合物名	ONO-2017 (Cenobamate)
起源会社	SK Biopharmaceuticals Co., Ltd.
作用機序	電位依存性ナトリウム電流阻害 / GABA _A 調節作用
剤型	錠剤
適応症	てんかん (部分発作、強直間代発作)
開発状況	米国 (SK Life Science) ; 上市済み 欧州 (Angelini Pharma) ; 上市済み 日本 (ONO Pharmaceutical) ; 臨床試験準備中

最後に、ONO-2017 です、韓国の SK Biopharmaceuticals 社から導入した抗てんかん剤です。

ONO-2017 作用機序

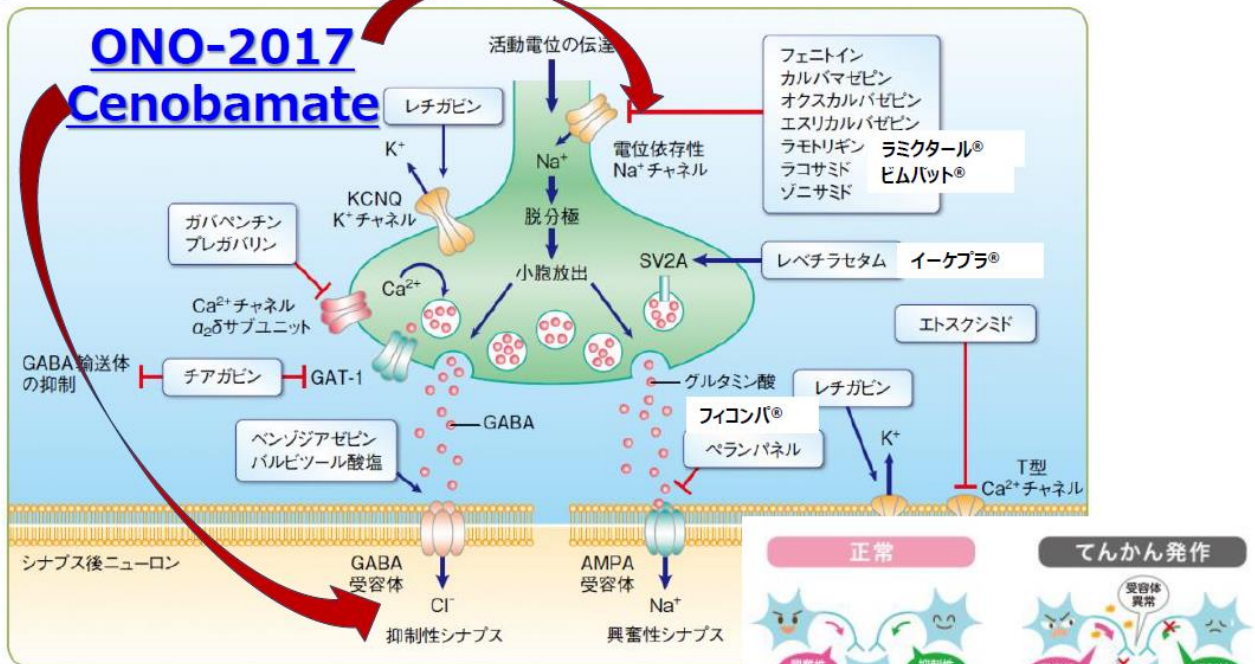


図2 抗てんかん薬の作用機序①

上図：ファーマスタイルWeb <https://www.credentials.jp/2019-02/expert-1902/>
 下図：epiサポ <https://epilepsy-support.net/about.html>

作用機序は、ナトリウムチャンネル阻害に加えて、GABA 受容体の機能増強作用を有し、脳の神経細胞の異常な興奮を抑制します。

ONO-2017 臨床試験結果

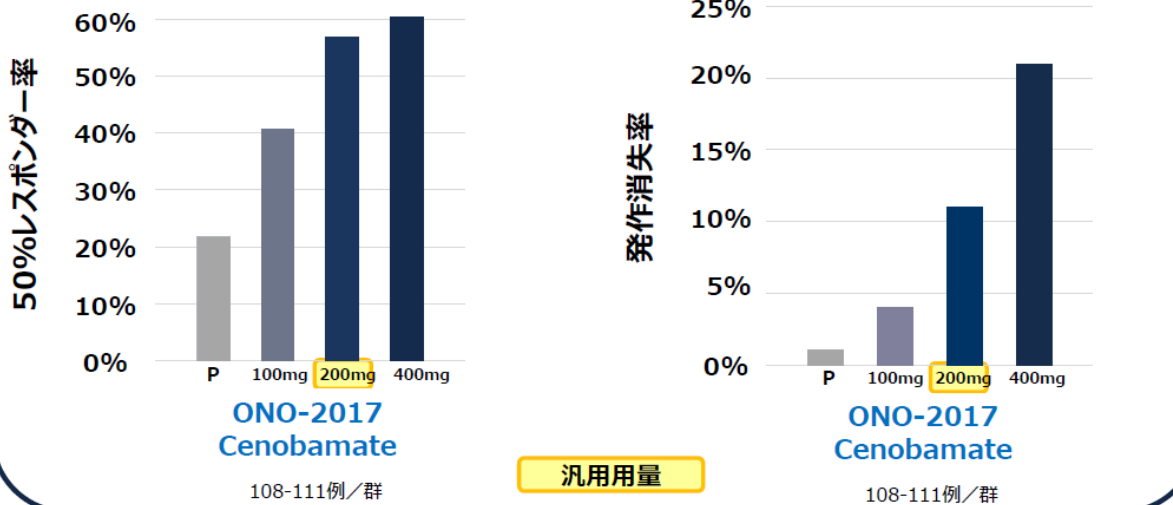
部分発作、発作コントロール不良患者、既存薬併用

投薬期間：漸増期間+12あるいは13週の維持期間

対象患者：既存の抗てんかん薬で十分な効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者

50%レスポンド率：
部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した症例の割合

発作消失率：
維持期間において部分発作が一度も認められなかった症例の割合



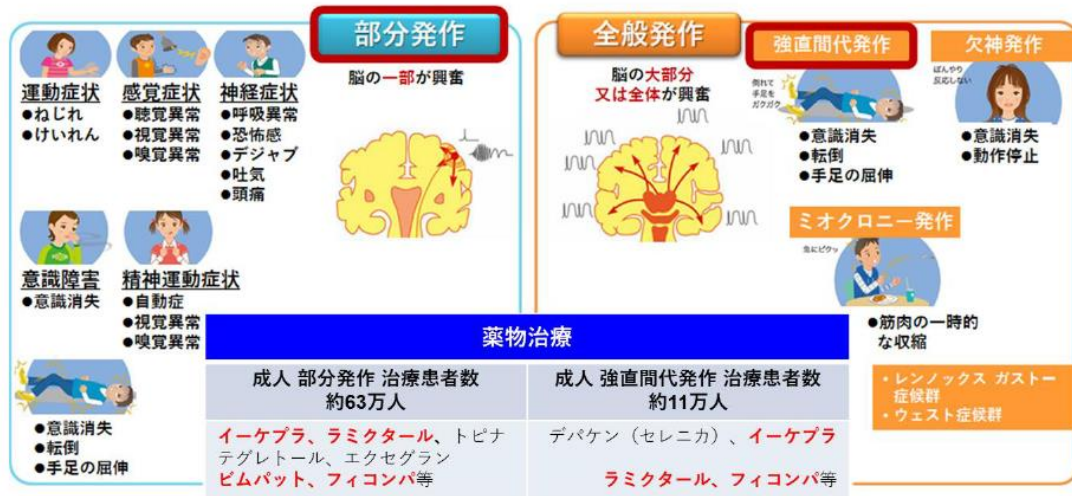
Krauss GL, et al. Lancet Neurol. 2020 Jan;19(1):38-48

ONO 小野薬品工業株式会社 28

Cenobamate は既に米国で、承認・上市されており、臨床で非常に高い有効性が示されています。部分発作を対象にした既存薬との併用の試験の結果を紹介します。50%レスポンド率を見ると、汎用量の 200mg で 57%、そして 400mg で 60%でした。他剤の成績を見ると、汎用量でだいたい 30%台、そして用量を上げて 50%までではないでしょうか。

試験間比較なので解釈に注意は必要ですが、われわれは Cenobamate が非常に高い有効性を示していると見ています。それから右側は、発作消失率、すなわち発作が一度も認められなかった症例の割合に関するデータです。発作消失率に関しても、汎用量の 200mg で 10%強、400mg で 20%強の成績でした。他剤の同様の試験を見ると、5%前後です。こちらも試験間比較であり、注意が必要ですが、てんかんの患者さんにとって、発作をゼロにする意義は非常に大きく、Cenobamate がアンメットニーズを満たせるものと期待をしています。

てんかん



既存治療抵抗例：20～30%

- 部分発作： 約13～19万人
- 強直間代発作： 約2～3万人

- ・てんかんfor School 教職員研修用資料を元に作成
- ・てんかんの疫学. Epilepsy. 2020;14:7-10.
- ・JAMA Neurol, 2008; 75:279-286
- ・厚労省研究報告書、難治性てんかんの病態と治療に関する研究、平成3年度
- ・てんかん研究. 2005;23:249-53.

最後に、てんかんの患者数です。

てんかんは、大きく、部分発作と、全般発作に分かれます。

部分発作の治療患者数が 63 万人、全般発作で強直間代発作の治療患者数が 11 万人とされています。

この内、アンメットニーズの高い既存治療抵抗性が 2 割から 3 割と言われており、それぞれ 13～19 万人、2～3 万人と推定されます。

先ほど申し上げましたように、Cenobamate は既に米国で上市されており、有効性と安全性は確認されています。SK Biopharmaceuticals 社と連携をとりながら、効率よく開発を進め、いち早く日本で承認取得をしたいと考えており、現在臨床試験の準備を行っています。

私の説明は以上になります。ありがとうございました。

質疑応答

谷： それでは、ここからは、皆様からのご質問をお受けしたいと思います。

なお、ご質問される際には、会社名、お名前をおっしゃってからご発言くださいますよう、お願い申し上げます。 それでは、受付順にご質問をたまわります。

それでは、最初のご質問をよろしくお願ひします。

質問者： ありがとうございます。

基礎の勉強をすごくよくさせていただいて、大変助かりました。最後のてんかんの薬を除く自社品四つ、ニューロロジーが三つ、がんが一つですけれども、これの今後の開発方針、まだ早いのかもかもしれませんが、教えてください。

それぞれどのステージまで自社で進めて、どの段階からパートナーリング等にしたいのか、もし可能ならば、パートナーリングするときに御社が考える譲れない条件、例えば、アップフロントは少なくともいいから、アメリカで 50:50 のプロフィットシェアとか。いや、これに関しては丸々お願いしたいと思っている、手に負えないからとか。何かそういった色を現状で、まだ早すぎるかもしれませんが、その四つの自社品について教えてください。

出光： 基本的には、自社で欧米を含めた開発を進めていきたいと考えています。PoC は、一番早く実施できるところで実施し、承認を取るための検証試験は、日欧米で承認がとれるようにグローバルで開発を進めていきたいと考えています。

欧米での販売については、プロジェクト毎に検討していきますが、基本的には自社販売を視野に入れています。

質問者： ありがとうございます。ナルコレプシーとか、がんのところはわかるんですけど、糖尿病性多発神経障害も開発、最終的な欧米の販売まで自社でということによろしいんですか。ちょっとピンとこなかったもので。

出光： プロジェクト毎に検討していくことになりますが、少なくともパーキンソン、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、多発性硬化症あたりは ALS も含めて自社でできると考えています。

質問者：わかりました。では、これらの薬剤は、グローバルも、僕らはパートナーリングを期待して待ってるんじゃないかと、結果が一つ一つ積み上がるのを期待していただくと、そういうことですね。

出光：PoC を確立して、その後も欧米での自社開発を視野に入れて検討していくということになります。

質問者：わかりました。あと、時間軸について、自社品の四つにフォーカスしてお聞きしたいんですが、それぞれ、次に重要な臨床アップデートがいつ頃ぐらいに、私たちはお聞きできそうなのか。それぞれ一つずつコメントいただけませんかでしょうか。

出光：ONO-2910 は既にフェーズIIに入っていますので、数年で結果が出るかと思います。ONO-2909 はまだフェーズIですので、もう少し時間がかかります。ONO-2808 は、フェーズIの最終段階にあり、疾患を定めた上で次のフェーズに入りますが、神経変性疾患が対象となるので、投与期間は長くなると考えており、PoC までには数年かかると考えています。

ONO-4578 は、現在実施中のフェーズIの拡大パート次第です。

質問者：わかりました。ありがとうございます。ということは、うまくいけばの期待込みみたいな言い方ですけど、ONO-4578 がうまくいけば来年、あと1年後ぐらいには何か出てきて、その後が続くとしたら、ONO-2808 のフェーズIの結果、その後、ナルコレプシーも2年ぐらいで出てきますよね。その頃にはONO-2910 のフェーズIIの結果もと、そういうイメージで捉えていいですか。

出光：予定の詳細は申し上げられませんが、ONO-4578 が最も進んでいます。

質問者：わかりました。あともう1個だけ、すみません。本日出てこなかったものの質問をするのもちょっとどうかとは思いますが、最近動きがあった、御社の関連のところで、抗CD47抗体をForty Seven社から御社が導入した後にギリアド社が買収して、最近、同じく抗CD47抗体を有するTrillium Therapeutics社をファイザー社が\$2 billionぐらいで買収して、御社はやっぱり目の付け所が早くてよかったなど、改めて思ったんですけれども。御社のこの抗CD47抗体とファイザー社が買収したTrillium Therapeutics社のものと比べた良さって、時間軸以外で、どういうところがあると思えばいいんでしょうか。

出光：開発が先行しており、データ量が圧倒的に違います。また、抗PD-1/PD-L1抗体との併用で腫瘍免疫の増強を考えた場合に、オプジーボのデータを豊富に持っていることも強みと考えています。

質問者：わかりました。ありがとうございます。長くなってすみませんでした。以上です。

谷：ありがとうございました。続きまして、ご質問をお願いします。

質問者：まず最初に、ONO-2808 について、19 ページでいくつか、ポテンシャルのある適応症をお示しいただきました。先ほどの方の質問に対しても、そろそろ適応症を決める段階が近づいているということだったかと思うんですが、これまでの前臨床での研究も踏まえて、どの適用症が有力になりつつあるかが、もし可能でしたらご紹介いただけませんか。

出光：興味深いデータもでてきていますが、現段階では申し上げることが出来ません。大変申しわけありません。

質問者：その適応症に関しては、ポテンシャルを感じるような、興奮するようなデータが出ているという理解でいいのでしょうか。

出光：はい、興味深いデータが出ております。

質問者：はい。わかりました。ちょっと同じような質問になっちゃうんですけど、ONO-2910 と ONO-2909、どちらもメカニズムをご説明いただくと、いろんな適応症に拡大ができそうな印象があります。ONO-2910 なんかは、今、糖尿病性多発神経障害でフェーズ II ですが、他の適応症での模索の可能性について、どのようにお考えでしょうか。

並行して、前臨床中で検討されていらっしゃると思うんですが、その第 2 適応症について、どの程度有望なものが候補として挙がってきているのかと、やるとしたら、どういうタイミングでやるかをお話いただければと思います。

出光：ONO-2910 は、末梢神経へ作用しますので、パクリタキセルなどの抗がん剤に伴う神経障害というのが対象になると考えています。基礎で有効性を示唆する結果が得られており、パクリタキセルで起こる、しびれ等の神経障害に応用できる可能性はあると考えています。

他の疾患については、まだ研究所で検討している段階です。

ONO-2909 は、ナルコレプシーがこの化合物の潜在価値を最も発揮できる対象疾患と考えていますが、PoC が確立されれば、時差ボケや昼夜交代勤務などに伴う睡眠障害などへの応用の可能性があるかもしれません。

質問者：ありがとうございます。最後に ONO-4578 なんですけども、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が権利を返還した理由について、どのようにお考えか。その理由を踏まえても、小野薬品

として単独でグローバル開発をやっていくっていう意義を、どのようにお考えかをお聞かせいただければと思います。

出光： ブリストル・マイヤーズ スクイブ社から ONO-4578 の権利の返還を受けた時点では、臨床のデータが十分に出ておらず、その後、日本でのフェーズⅠが進み、安全性を確認して、拡大コホートに進んでおります。

まだ明確なことを言える状況ではありませんが、今後、有効性が確認できれば、米国も含めて、ONO-4578 をオプジーボとの併用で開発する価値があると考えています。

質問者： 確認ですが、返還された後に有望なデータが出たとおっしゃっているのではなく、有望なデータがこの後出てきたら、開発を続けていく価値があるということですよね。

出光： はい、そうです。

質問者： わかりました。以上です。ありがとうございました。

谷： ありがとうございました。続きまして、ご質問をお願いいたします。

質問者： 一つ、今回ご紹介いただいた化合物の中で、一番開発段階の進んでるのは ONO-2910 だと思うんですけれども。ご紹介があったように、パクリタキセルで誘発したり、ラットでサインバルタと比較もされているということだと思うんですが、最後にちょっと出光さん、ちらっとおっしゃった、神経を修復する作用があるとおっしゃったと思うんです。末梢神経を修復する作用を、どこかで確認しているということなのかという点と、冒頭の質問にあったかもしれませんが、自社で海外もお考え、特に米国だと思うんですが、この手の薬剤って、米国では非常にその承認を取るのが難しい、過去の事例からも。多分、何千人っていう治験が必要なのかなと思うんですが、その辺を踏まえた上で、かなりポテンシャルはあるんだと、この現在のプロファイルから考えて、そういう捉え方をされているのかどうか。まずこの点をお聞かせください。

出光： 基礎実験で神経の修復を確認しています。神経に対する直接作用ではなくて、シュワン細胞の分化の促進、脱分化の抑制という髄鞘に対する作用を介したものと考えています。

ご指摘のように、糖尿病性多発神経障害の評価、特に症状の改善を評価するのは難しいと私達も考えています。そこで、まずは、日本で、自覚症状と神経伝導速度の測定に慣れておられる先生方に試験を実施して頂き、PoC を確立し、その上でグローバルに持って行くことを考えています。

質問者： ある程度開発コストは抑えた上で、自社でお考えになるということなんですかね。

出光：そうですね。実施中の PoC 試験で、神経伝導速度、および自覚症状の明確な改善が確認できれば、その後の試験も我々で実施したいと考えています。

質問者：ありがとうございます。もう一つ、注目の高いナルコレプシーなんですけれども、御社のアプローチは国内の他社さんがやっているアプローチと、当然中枢で働くところが違うんで、何て言うんですか、そのメカニズム的に御社が求めているアプローチというのはわかるんですが。今の出光さんの考えでは、この御社の ONO-2909 のアプローチ、つまり、睡眠中枢に直接アプローチするやり方のほうが、ナルコレプシーの 1 型、2 型を問わずに、根治療法に近い結果を得られるという印象をちょっと受けたんですけれども。

当然、まだこれはフェーズ I ですから、PoC、その他は今後やっていかなきゃいけないところですが、今の段階で、そこまでポテンシャル的なものを、手応えを感じられているのかどうか、その辺をちょっと教えていただけますか。

出光：基礎の結果からポテンシャルを感じています。ただ、ご指摘のあったように、人で確認してみるまでは正直わからないというのが、この領域の限界で、できるだけ早く、臨床試験を進めたいと考えています。

それから、覚醒中枢がいいのか、睡眠中枢がいいのかはやってみないとわかりませんが、覚醒の場合は昼間は起きれますが、作用が続くと夜に眠れなくなります。睡眠中枢をブロックする場合も同様に PK のプロファイル次第ですが、調整がしやすいのではと思っています。もちろん覚醒中枢へ作用する場合も、PK の調整次第にはなりますが、どっちが良いかは、われわれは睡眠中枢を抑えるほうが良いと考えております。

質問者：わかりました。覚醒と睡眠ですから、多分副作用の出方もちょっと違ってくると思うんですが、その辺のデータの確認、これも PoC のところではある程度出てくるということですね。

出光：まずは、患者さんを寝なくできるかを確認した上で、差異化をはかっていくことになります。

質問者：わかりました。どうもありがとうございます。

谷：ありがとうございました。それでは続きまして、ご質問をお願いします。

質問者：最初、Cenobamate のことをお伺いしたいんですけど、おっしゃる通り、海外、アメリカでも発売されていて、データもビシッと出ているということなんですけど、国内に持ってくる時の開発をできるだけ省略、簡略化して開発を加速化するところが、一つの腕の見せ所のような気がするんですけど。

一方で、てんかんなので、なかなかできない部分があるかと思うのですが、臨床準備ってずっと続いていて、なかなか開発に入らないんですけど、これ、初っ端からフェーズII/IIIで1本やって、ボンと行けるのか。その辺の開発の途中のスキップのストラテジーっていうのが、だいたいもう決まってると思うんですけど、それを教えていただけますか。

出光：薬事戦略を検討中なので、回答を控えたいのですが、事実をお伝えします。部分発作に関しては、既にSK Biopharmaceuticals社が、日本を含むアジアでフェーズIIIを実施しています。その試験の結果を日本の申請にも使えると考えています。

質問者：なるほど。

出光：強直間代発作に関してはリーズナブルな形でやりたいと思っておりますが、当局と相談しながら進めていくこととなります。

質問者：わかりました。ということは、臨床準備中とありますが、実質上は、SK Biopharmaceuticals社の日本を含めたアジア試験のデータが出れば、そのまま申請できるということですね。

出光：既に開始されている試験に加えて、どれだけデータを追加する必要があるかを検討中です。最小かつ適切に思っています。なお、部分発作については既にフェーズIIIが1本、少なくとも日本を含めて実施中です。

質問者：わかりました。ありがとうございます。だから、臨床準備でも1からやっていくことではなく、いろいろなものが動いているっていうことですね、今おっしゃった事実をベースに考えれば。

出光：小野薬品がスポンサーの試験はまだ開始されてませんが、Cenobamateの臨床試験は、既に動いていて、適切な時期に適切な試験を実施して出来るだけ早く承認を取得するために準備をしております。

質問者：ありがとうございます。あともう1個、ONO-2909、ナルコレプシーでいろいろご質問もありましたけど、ちょっとお伺いしたいのですが。これも試験と試験を比較することはなかなか難しいんですけど、なぜかって言うと、ここは断眠ラットのデータとかが出ていて、武田が発表するのはモデルマウスだし、元々のベースとなる覚醒時間が全然違うので比べられないのはよくわかってるんですけど、動物も微妙に違うし。わかっているんですけど、ぱっと見ると、物が違うのがよくわかるし、アプローチも違うんですけど、武田の覚醒時間の伸ばし方っていうのが、もちろん人間でも一定程度出ていますが、マウスでも強烈に出て、倍ぐらいなってるように見えるんですけど

ど。こっちのほうは、もちろんまだ dose を振っているところなんですけど、そんなにインパクトがないようにも見える。

すなわち、ぱっと見だと、覚醒時間に対するインパクトが、このアプローチのほうが、ややマイルドな感じがするんですけど、皆様方、当然武田のデータもご覧になっていると思うんですけど。その効き方の雰囲気としては、睡眠ブロックと覚醒では、覚醒時間に対するインパクトは違うっていうことは、一般的に言えますでしょうか。

出光：本日、紹介した基礎の結果は、ONO-2909 とは異なる DP 拮抗剤のデータです。ONO-2909 に関しては未公表のデータも多く、全てを紹介出来ないのですが、覚醒時間の延長作用に加えて、データをお示し出来ませんが、情動脱力発作に対する抑制効果も確認しています。有効性の強度に関しては、実験モデルが異なるので、コメントは差し控えさせていただきます。我々は、ONO-2909 が臨床で十分な有効性を発揮できると期待しています。

質問者：わかりました。あとこれは一般的なことですが、ナルコレプシー2型はオレキシン濃度の低下が認められない中で、オレキシンを上げにいくアプローチよりも、御社のアプローチ、その睡眠を止めに行くアプローチの方がメカニズムとしては有効である可能性が高いと言えますかね。

出光：それは一概には言えませんね。オレキシンを増やしていくのは、それはそれでリーズナブルなアプローチだと思います。

質問者：わかりました。あと、将来的には、アプローチが違うので、両方とも使う、すなわち睡眠系と覚醒系と、メカは違うから、将来的にはコンボも可能は可能なんじゃないでしょうかね。重度な患者さんを考えると。

出光：データ次第だと思います。

質問者：なるほど。わかりました。あと、あの α シヌクレインのところなんですけど、これも武田とかぶっているんですけど、武田はアストラゼネカで抗体をやっていると思うので、結構アプローチとしては、要するに α シヌクレインをターゲットとしては結構いろいろアプローチがあるような気がするんですけど、そういうものと比べても、この ONO-2808 は対抗できそうなデータだとお考えですか。

出光：現時点で、どちらが良いかはわかりません。なお、神経変性疾患、例えば多系統萎縮症や ALS は、運動障害を伴うので、抗体製剤の注射剤よりも、自宅で服用できる経口剤のほうが良いのではないのでしょうか。

質問者：わかりました。ありがとうございます。以上です。

谷：ありがとうございました。続きまして、ご質問をお願いします。

質問者：一つ目が、御社のパイプラインにある自社品、今回ご紹介いただいたものを含めて、今の全体感を教えていただきたいんですけど、フェーズIおよびフェーズIIに自社品がいくつかありまして、充足してきているのかなという印象がありまして。これらの製品って、どちらかという、オプジーボの特許切れ以降に貢献してくるような薬剤だと思うんですが、今ある、このフェーズIにある自社品等々を含めて、今、このパイプラインの状況としては、オプジーボの特許切れ以降を満たす薬剤としては、十分、パイプラインとしては厚みを増してきているという評価をされていますか。

もしくは、まだまだ自社品をフェーズIに入れていく必要があるとお考えでしょうか。現状の全体感を教えていただきたいというのと。

あと、今回ご紹介いただいた四つの自社品は、今いろいろ教えていただいた中で、それぞれに特徴があってポテンシャルを感じたんですけど、ポテンシャルという観点で順番をつけるとしたらどうなるかというのを教えてください。

出光：パイプラインに関して、十分と思ったことはありません。一つでも多くの新薬を世に出すためには、一つでも多くの化合物を臨床に上げていきたいと思っています。また、導入も含めて、パイプラインをもっともっと拡充していきたいと考えています。

これらの化合物に関して、期待通りの有効性と安全性が確認でき、欧米を含めて上市できれば、パテントクリフを越えるポテンシャルはあると考えています。ただ、有効性や安全性の程度次第ですので、現時点でポテンシャルを一概に申し上げることは出来ません。一方で、例えば、ONO-4578は、オプジーボとの併用で開発を行っていますが、対象がん腫次第では売上も大きくなると思います。

対象としている胃がんは、オプジーボが既に効果を示しており、その上乘せを期待しています。一方、大腸がんは、MSI-H以外では承認を取得していませんが、オプジーボとの併用で有効性を示すことができれば新たな市場に参入できます。加えて、市場性が大きい非小細胞肺がんではオプジーボとの併用で効果を示せば、大きなポテンシャルがあると考えています。

質問者：ありがとうございます。二つ目が、S1P5のONO-2808なんですが、今日の先ほどのご説明ですと、他が気づいていないところに気づいたというお話なので、ちょっと印象としてはターゲットとなる疾患が、今の多発性硬化症で皆さんやっていらっしゃると思うので、それ以外なのかなという印象を持ったんですけど、そういう理解でよろしいですか。

出光：S1P の受容体の異なるサブタイプに作用する化合物が多発性硬化症を対象に開発されています。多発性硬化症に対して、S1P1 受容体に作用する化合物がリンパ節からのリンパ球の移出を抑制するというアプローチです。一方、ONO-2808 の標的は S1P1 受容体ではなく、われわれは、異なるアプローチを取っています。

質問者：はい。よくわかりました。ありがとうございます。

もう一つが、ナルコレプシーなんですけれど、ONO-2909、こちらは今フェーズ I 中ということなんですけれど、投与のスケジュールといいますか、レジメンってどういったものになるのでしょうか。これは朝 1 回とかの投与、服用でよくなるんですか。

フェーズ I の結果を見てみないとわからないと思うんですけれど、どういった投与レジメンになるのか、もし可能であれば教えてください。

出光：一日一回、朝に服用すれば、昼間、眠気がない、情動脱力発作が起こらないのが、理想的な投与方法と考えています。

質問者：基本的には、朝、1 日 1 回という理解でいいですか。

出光：そうですね。夜に効く必要はないので、朝 1 回飲んで日中もてばいいかと思っています。PK が短かった場合には 1 日 2 回という選択肢をとる必要があるかもしれません。

谷：ありがとうございます。現在いただいているご質問は以上ですけれども、追加のご質問ございませんでしょうか。

質問者：がんのところで、二つ質問があります。ONO-4578 は、去年の ESMO で、確か、dose escalation のところは、国立がんセンターの先生が発表していたような気がするんですけれども、そのときはオプジーボとの併用で、PR は確か小細胞肺がん、あとは膵臓がんだったような気がするんですが。先ほどのお話ですと、胃がんが dose expansion のところは進んでるっていう印象を受けましたが、それでよろしいのでしょうか。

出光：ご記憶通り、2020 年の ESMO で発表しています。フェーズ I のパート A は単剤、パート B はオプジーボとの併用で、忍容性と安全性を確認するパートです。

パート A、単剤のほうは CR、PR は認められておらず、SD が 3 例でした。パート B は 21 例ですが、小細胞肺がんの 1 例で PR、膵臓がんの 1 例で、unconfirmed PR、SD が 5 例という結果でした。その後、胃がん、大腸がん、膵臓がん、非小細胞肺がんを拡大パートを順次実施しています。胃がんは、一番早く始めて、進んでいます。

質問者：わかりました。いつぐらいに、その胃がんのところの発表はありそうですか。来年の ASCO 辺りは可能ですかね。

出光：そうなればいいなと思いますが、もう少しかかるかもしれません。

質問者：そうですか。わかりました。

質問者：その3がん種を先行させているのは、もちろん、大腸がんのところはオプジーボが効かないからなんでしょうけれども、やっぱり市場規模のことを考えて、がん種、3がん種を選んでいらっしゃるのでしょうか。

出光：がん種の選択は、PGE₂やCOXの発現に関する知見などの科学的な側面と市場的な側面を含めて、総合的に判断して決めています。

質問者：わかりました。ありがとうございます。

2番目の質問ですけど、今日ご説明はなかったんですけども、御社が提携している Fate Therapeutics のがんの細胞医療というのは、確か iPS のところで、CAR-T は確か、御社は一番最初に契約されたと思うんですが、そこは今のところ、どんな感じで動いていらっしゃるのでしょうか。

滝野：まだ臨床ステージに入っていないので、研究本部の滝野から回答いたします。iPS CAR-T のメリットについては、もう皆さんもご承知だと思いますので仔細には触れませんが、iPS CAR-T であればこそ、off-the-shelf 製品として、固形がんへの応用に必要となる複数回投与や遺伝子編集による殺細胞効果の増強などが期待されるので、現在、その辺りをチューニングしているところです。臨床入りまでには、もう少し時間がかかるところですが、われわれ自身も期待していますので、できるだけ早く臨床移行できるように努めているところです。

質問者：御社が契約しているのは、ターゲットが決まっていて、CAR-NK のほうは、契約はされていないんですか。

滝野：現契約は CAR-T を中心にした契約ですと言えますが、CAR-NK については、われわれ自身も興味を持っているところですので、将来的には、可能性がないわけではないと見ております。

質問者：ありがとうございました。

谷：ありがとうございました。つづきまして、再度ご質問をいただいています。

質問者：すみません、ちょっと聞き忘れたのでよろしいですか。

谷：はい、よろしく申し上げます。

質問者：ありがとうございます。すみません、ナルコレプシーのところで、しつこくて恐縮なんですけど、覚醒のアプローチだと、頭痛と不眠があるっておっしゃっていたと思うんですけど、これは今発売されている、Jazz のやつに関しておっしゃられているのか。あるいは、オレキシンをいじると、どうしてもそういうのが出てくると見られているのか。

武田のやつは心拍数の上昇とか、そういうのが見えるというんですが、頭痛とかあんまり聞いたことがないじゃないんですけど、その辺いかがでしょうか。

出光：私の先ほどの説明は、覚醒中枢に作用すると、興奮性の副作用、例えば不眠等が出やすいのではという一般論を申し上げました。特定の化合物のことを申し上げたわけではありません。

質問者：一般的なコメントっていうことですね。わかりました。その確認だけでした。ありがとうございました。失礼します。

谷：ありがとうございます。それではもうお一人お願いします。

質問者：1点だけなんですけれども、ONO-2808 について、この α シヌクレインの蓄積の、蓄積する細胞が疾患によってどのように違うのかということは、何かわかってますでしょうか。例えば、アルツハイマーとか、いろんな細胞にタウなり、アミロイド β が溜まって蓄積してしまうと思うんですけども。

この α シヌクレインの場合、蓄積する細胞が限局されるのではないかと。そのような結果がどこかで出ているかと、御社の共同先とかの研究とかでも出ているような気がするんですが、蓄積する細胞が限局されることで、この薬剤の作用がユニークになる可能性があるのか。この辺についてお伺いしたいんですが。

出光： α シヌクレインが蓄積する細胞、蓄積する部位が疾患毎に異なるのかということですが、例えばパーキンソンの場合は α シヌクレインの蓄積が認められる場合と認められない場合があります。ONO-2808 が α シヌクレインの蓄積を抑制することを説明しましたが、ONO-2808 は、髄鞘の変性を抑制し、再生を促す作用を有しています。先ほど紹介したように、EAE モデルのように α シヌクレインが蓄積していないモデルでも有効性を示しています。

α シヌクレインの蓄積が認められる疾患、認められない疾患の中から、どの疾患を選ぶかを検討中です。

質問者：結局、このシヌクレインの蓄積のみ注目するのか、それとも再生作用まで含めて適応を見つけていくのかで言いますと、今のところ、どちらのほうが御社としては魅力的だと見られてるんでしょうか。

出光： α シヌクレインの蓄積が認められる疾患は有望候補だと考えています。

質問者：わかりました。ちなみに、この化合物は、最初のフェーズⅠが時期的には終わってるような気がするんですが、まだ結果は出ていないのでしょうか。

出光：はい、ONO-2808 のフェーズⅠは最終段階にありますが、まだ最終的な結果は得られていません。

質問者：わかりました。ありがとうございます。

谷：ありがとうございました。他にご質問はございませんでしょうか。

追加の質問はないようですので、以上で、本日の R&D 説明会を終了させていただきたいと思えます。皆様、本日はご参加いただきまして誠にありがとうございました。