

# R&D説明会

2021年9月7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。

# 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 <sub>A</sub> 調整作用	てんかん	臨床試験 準備中

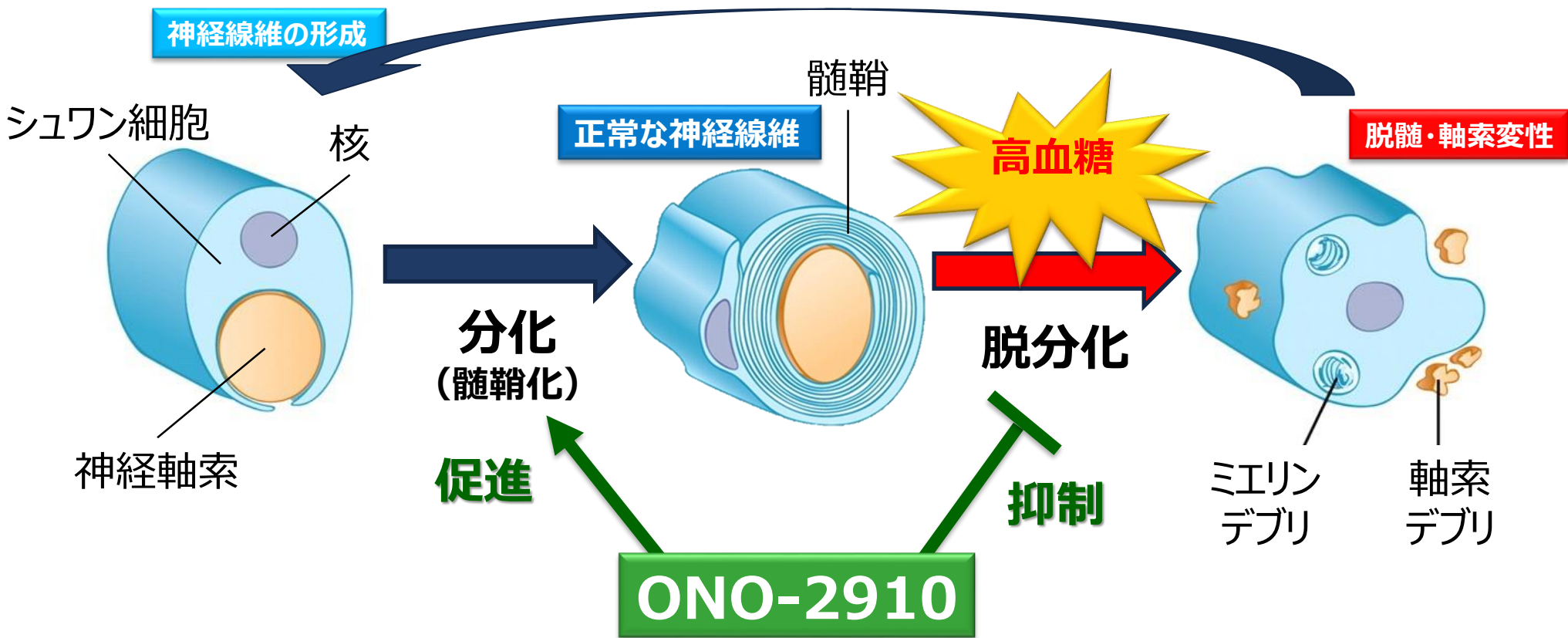
# ONO-2910

## シュワン細胞分化促進剤

# 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）

# ONO-2910 作用機序

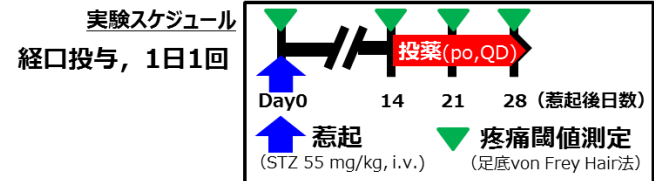


J. Cell Biol. 2008; 181: 575-577 を元で作成

# ONO-2910 薬理試験結果

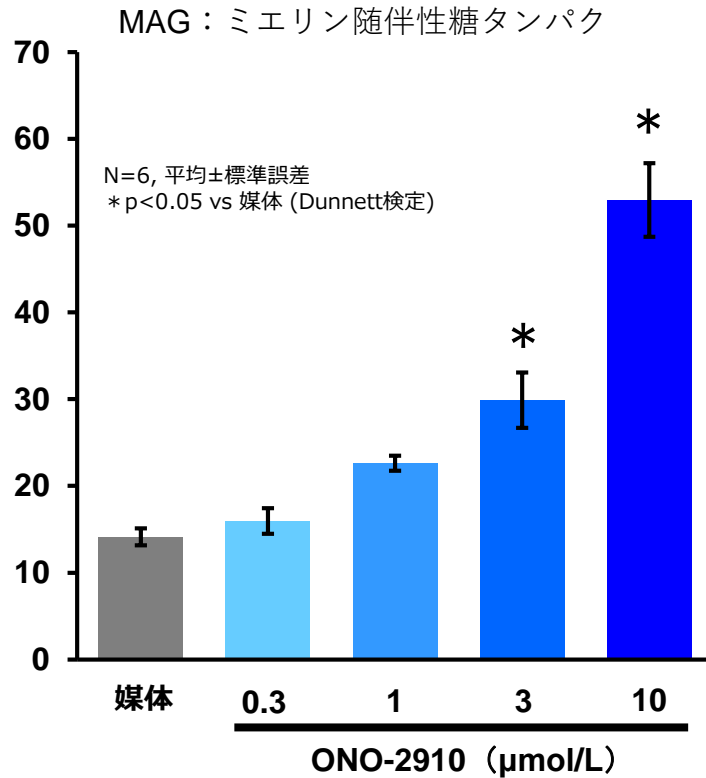
## ラットストレプトゾトシン (STZ) 惹起モデル

### ヒトシュワン細胞

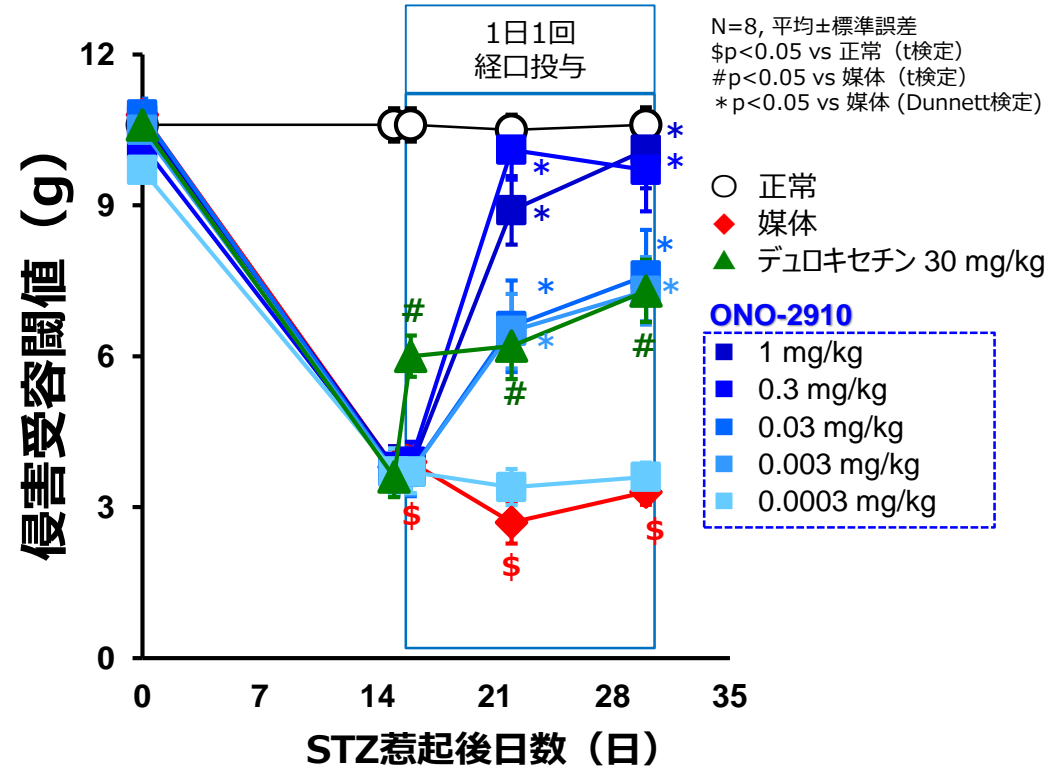


### ヒトシュワン細胞分化促進作用

シュワン細胞分化 (MAG陽性エリア/核)



### 疼痛関連行動に対する作用



**ONO-2910は、シュワン細胞分化を促進し疼痛関連行動を抑制**

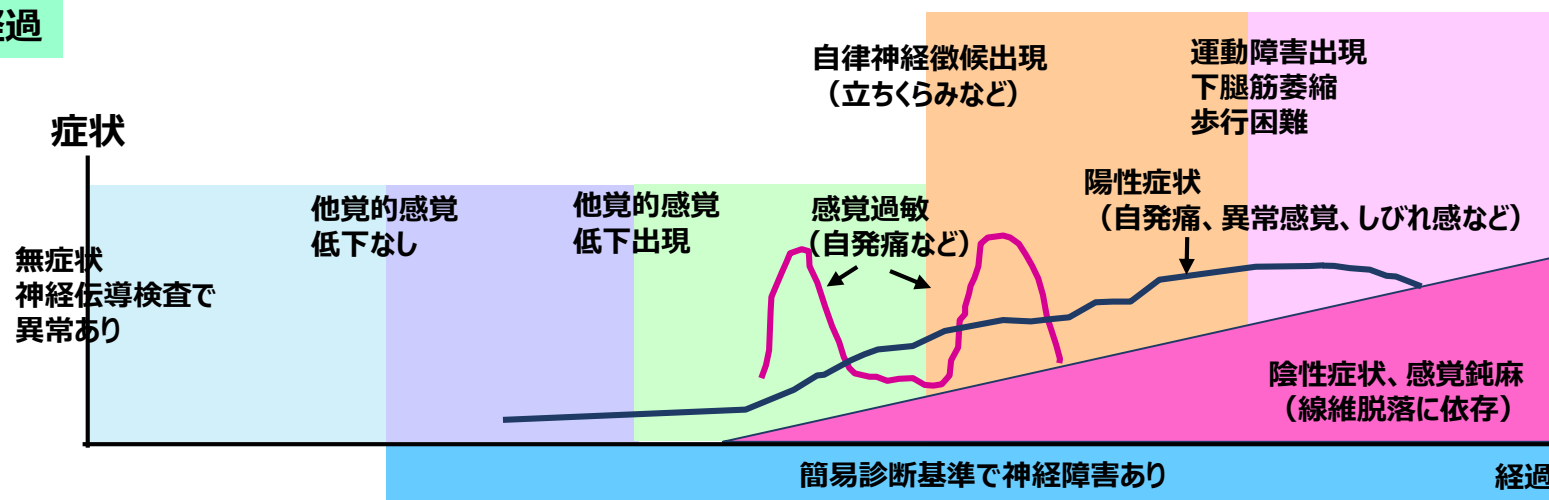
# 糖尿病性多発神経障害

## 簡易診断基準

必須項目（以下の2項目を満たす）
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 糖尿病が存在する</li> <li>2. 糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる</li> </ol>
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）
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状</li> <li>2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失</li> <li>3. 両側内踝の振動覚低下（C128音叉にて10秒以下）</li> </ol>
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、 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両側性</li> <li>2. 足趾先および足底の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」</li> <li>3. 上肢のみの症状は取らない</li> </ol>
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）
<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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）</li> </ol>

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）



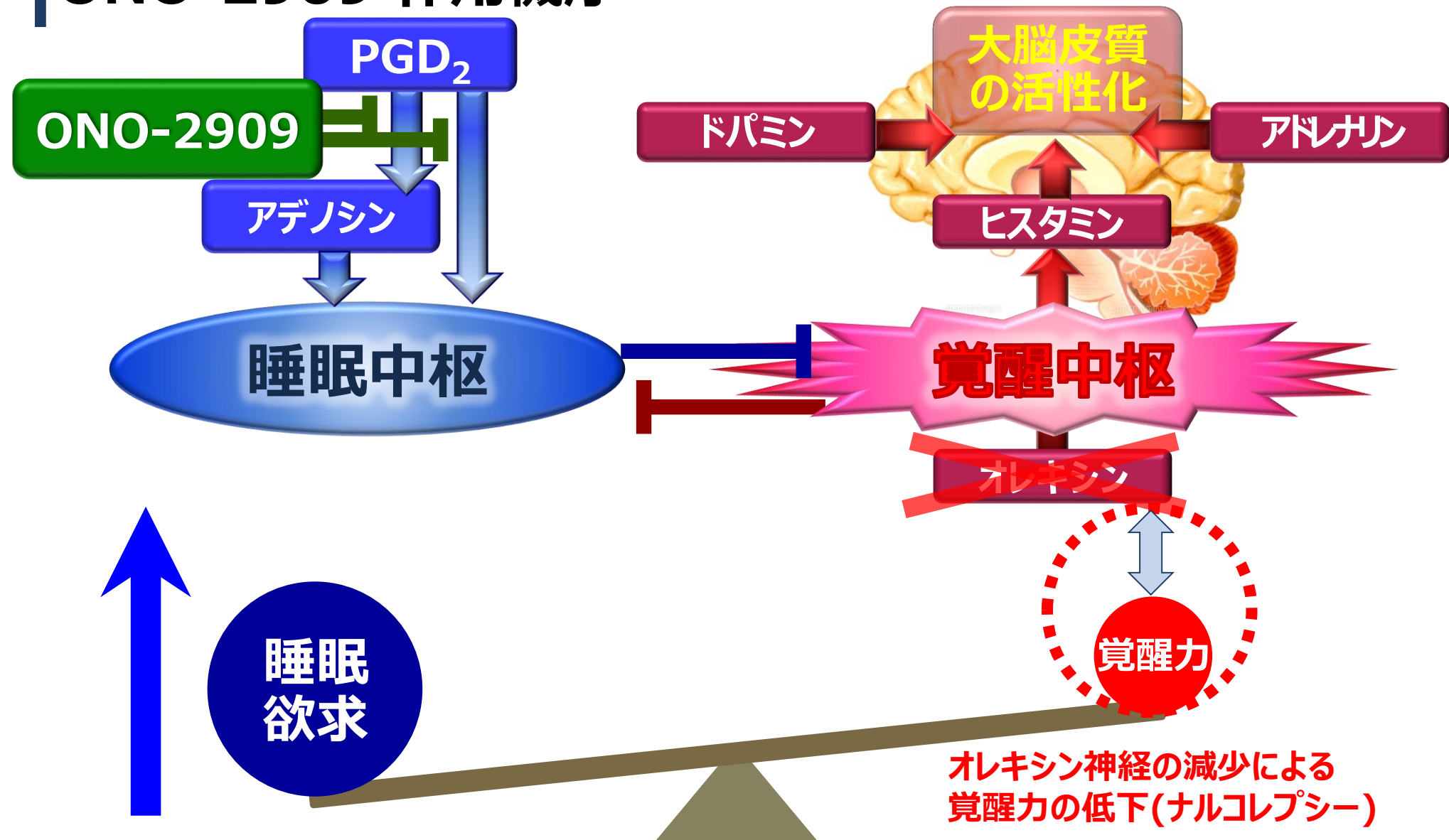
# ONO-2909

## プロスタグランディン受容体（DP1）拮抗作剤

# 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）

# ONO-2909 作用機序

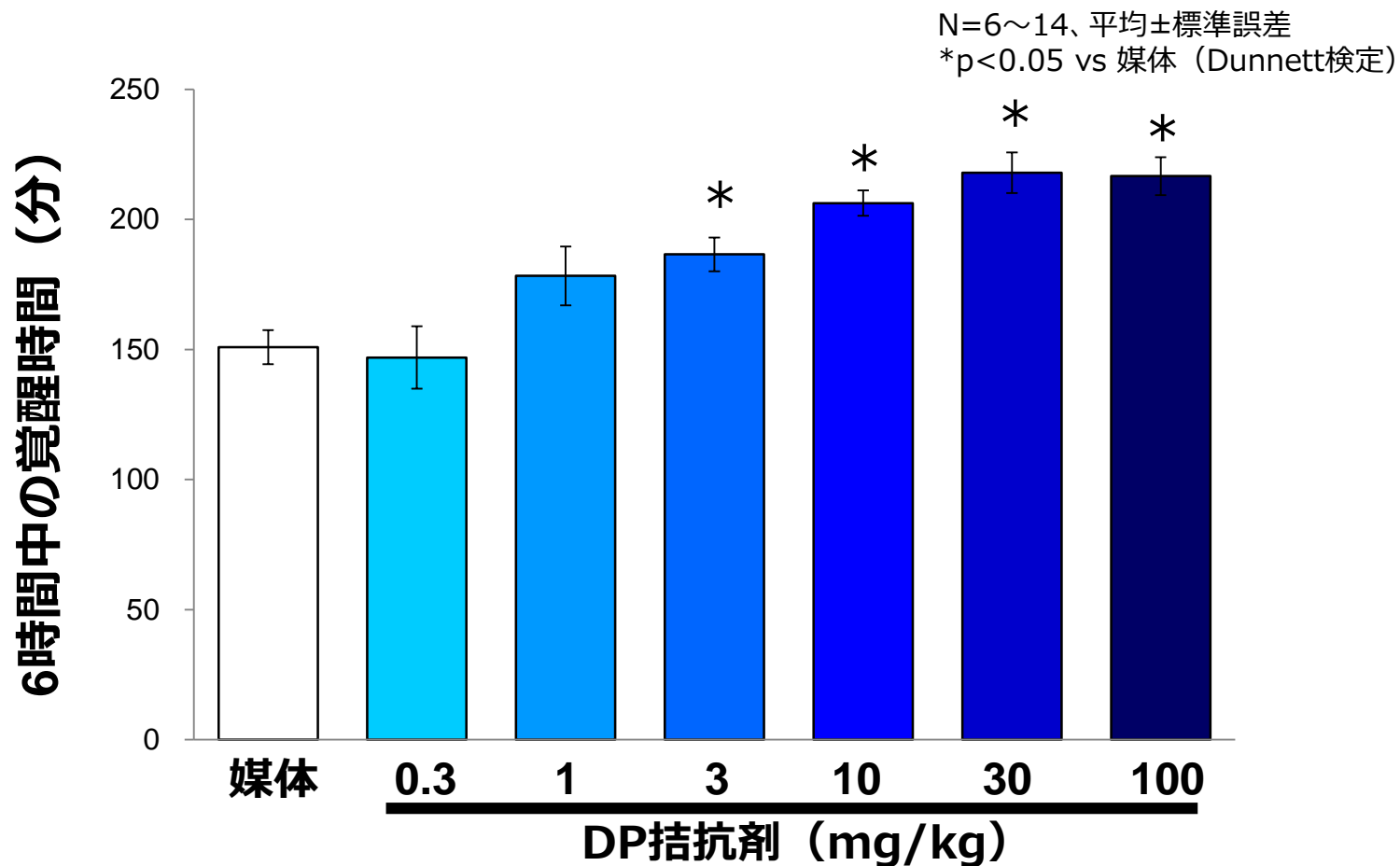


ONO-2909は睡眠中枢の活性化を抑制し、過眠症状を抑制

# 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

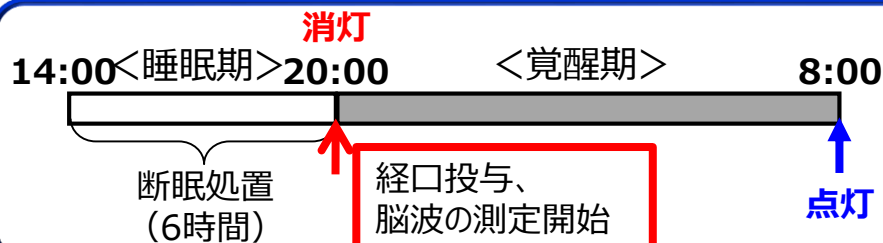
げっ歯類の睡眠期に相当する午前11時に投与し、11時～17時までの脳波から覚醒時間を計測



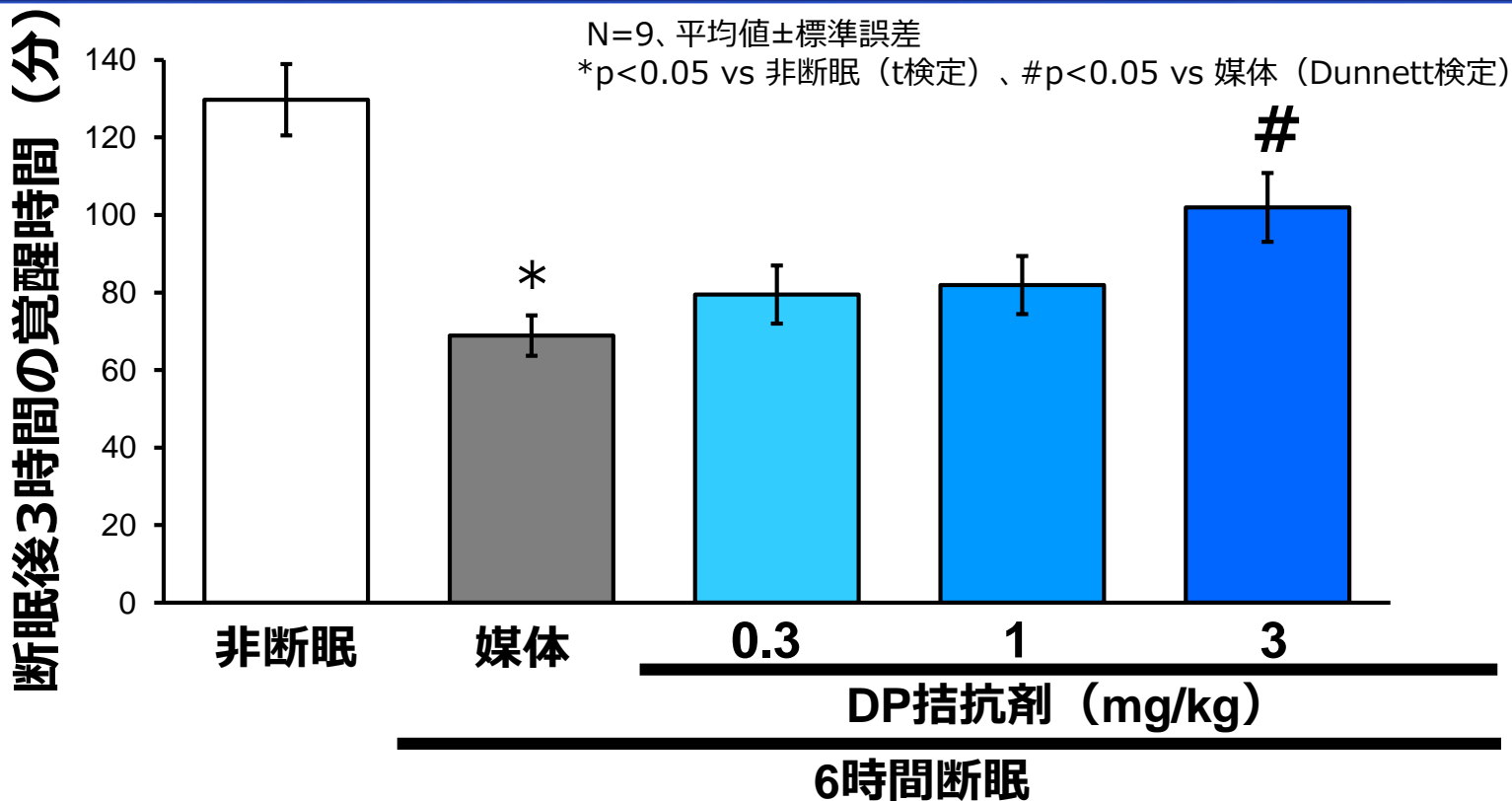
**DP拮抗剤は、ラット睡眠期（明期）の覚醒時間を延長**

# 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



投与後3時間の脳波及び筋電図を解析し、睡眠ステージを判定



**DP拮抗剤は、断眠後の覚醒時間を延長**

# 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

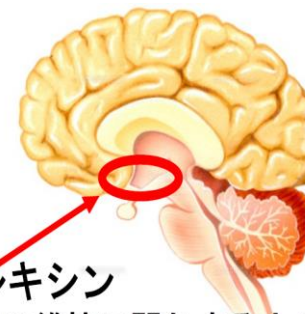


主症状②：情動脱力発作（1型のみ）



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-2808

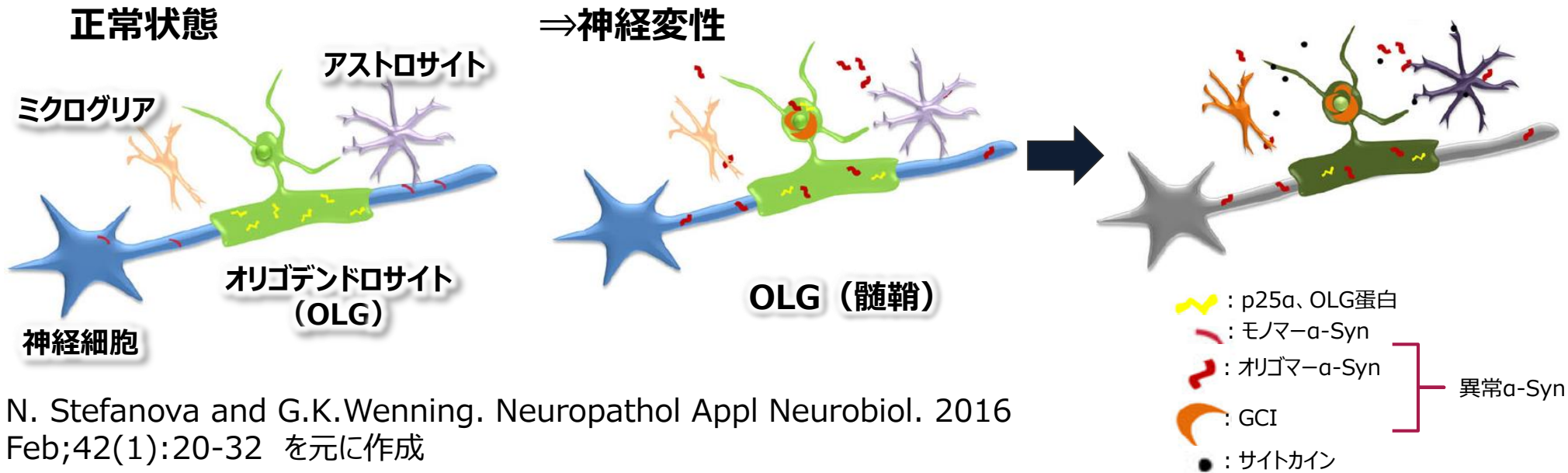
## S1P5受容体作動薬

# ONO-2808 化合物の概要

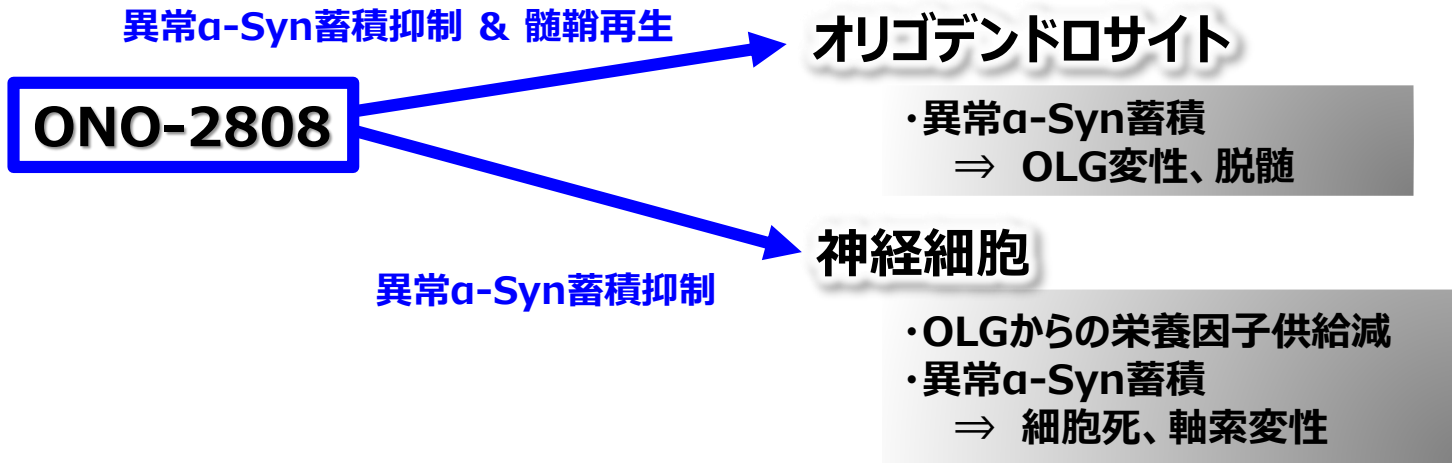
化合物名	ONO-2808
起源会社	小野薬品工業株式会社
作用機序	S1P5受容体作動作用
剤型	錠剤
適応症	神経変性疾患
開発状況	第 I 相試験（欧州／日本）



# ONO-2808 作用機序

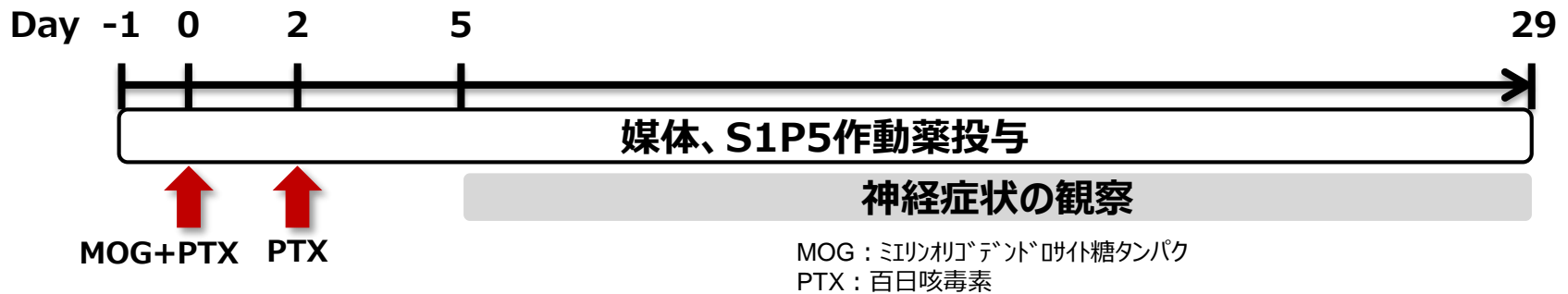


N. Stefanova and G.K.Wenning. Neuropathol Appl Neurobiol. 2016 Feb;42(1):20-32 を元に作成



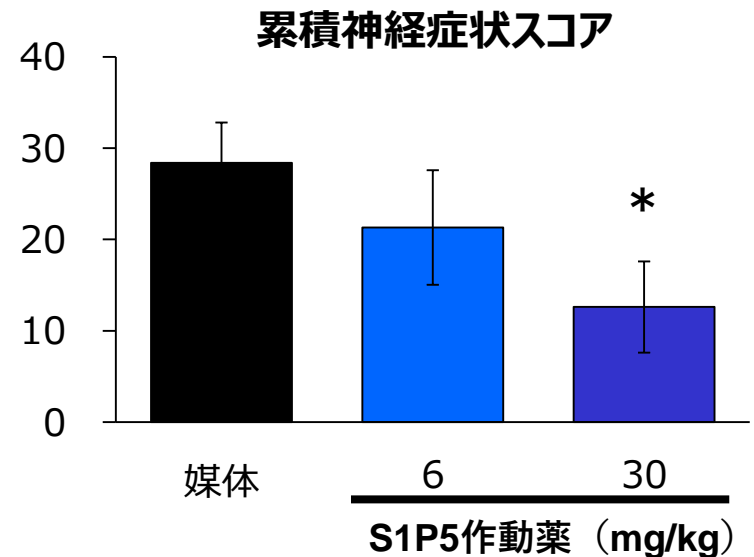
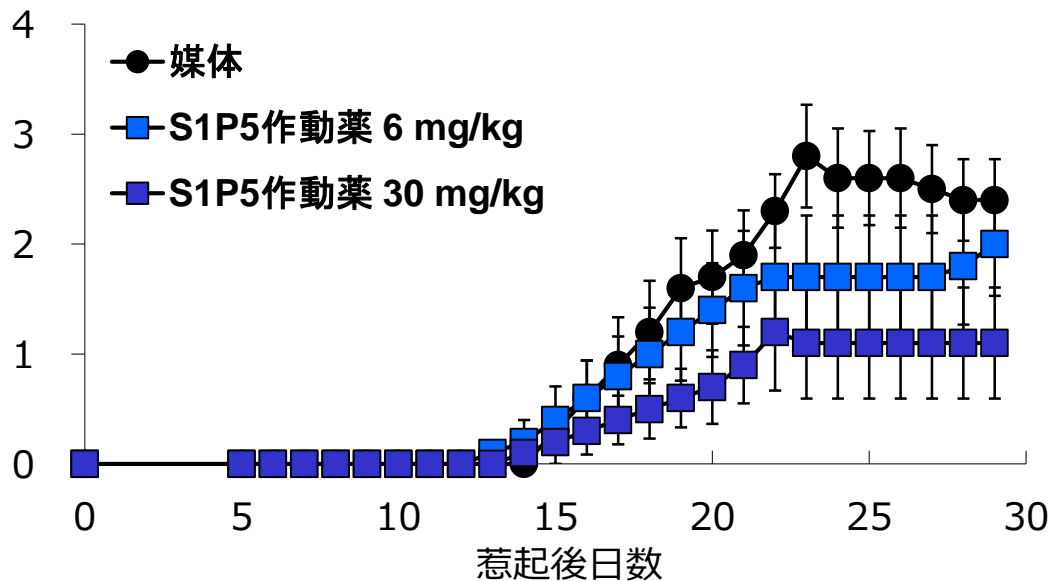
# S1P5作動薬 薬理試験結果

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



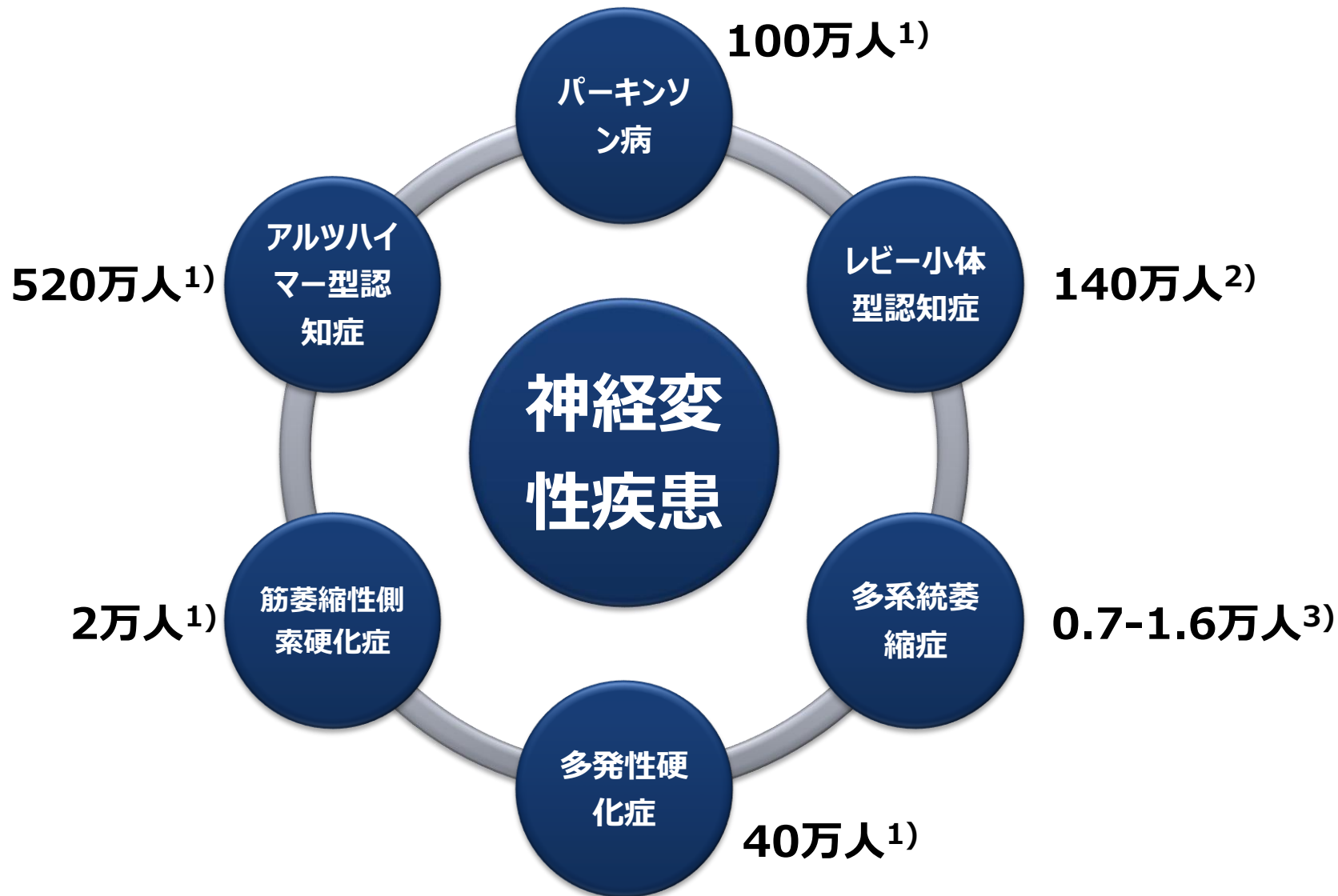
N=10、平均±標準誤差、\*p<0.05 vs 媒体（Steel検定）  
神経症状スコア、0：正常、1：尾弛緩、2：後肢脱力、3：後肢麻痺、4：四肢麻痺、5：瀕死/死亡

神経症状スコア



**S1P5作動薬は、神経症状の悪化を抑制**

# 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/](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-4578

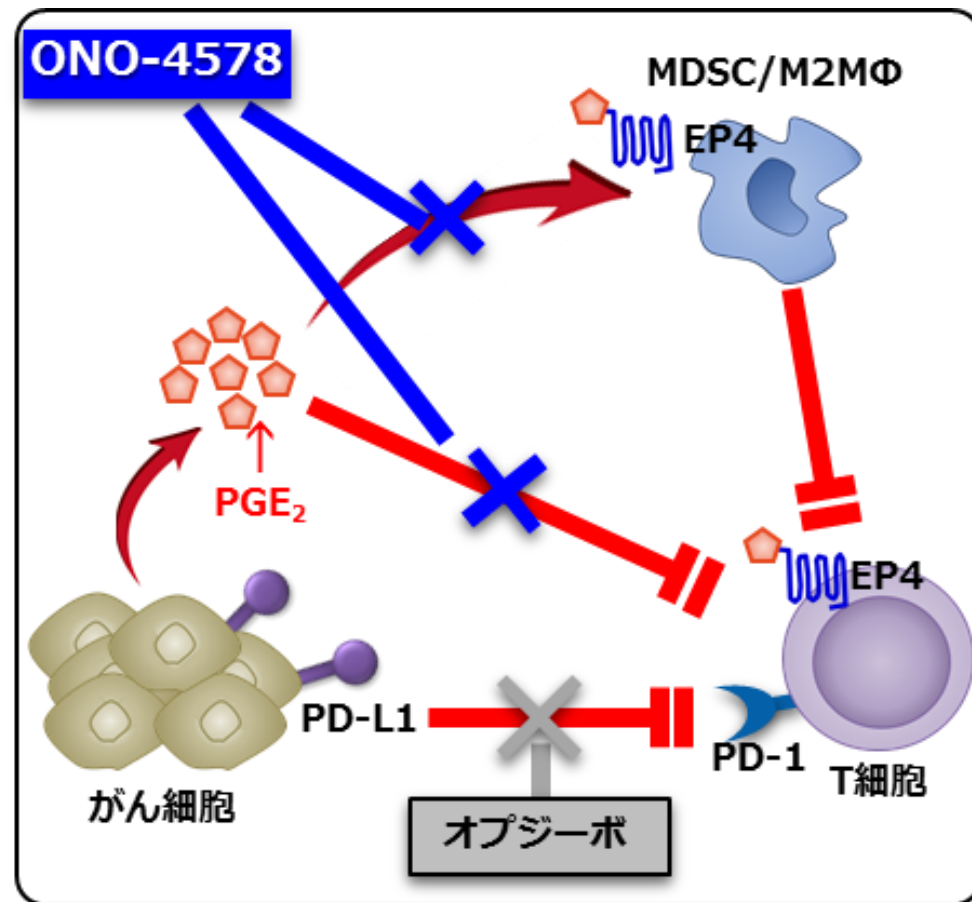
## プロスタグランジン受容体（EP4）拮抗剤

# 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、非小細胞肺がん、胃がん

# ONO-4578 作用機序

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



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

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

# 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

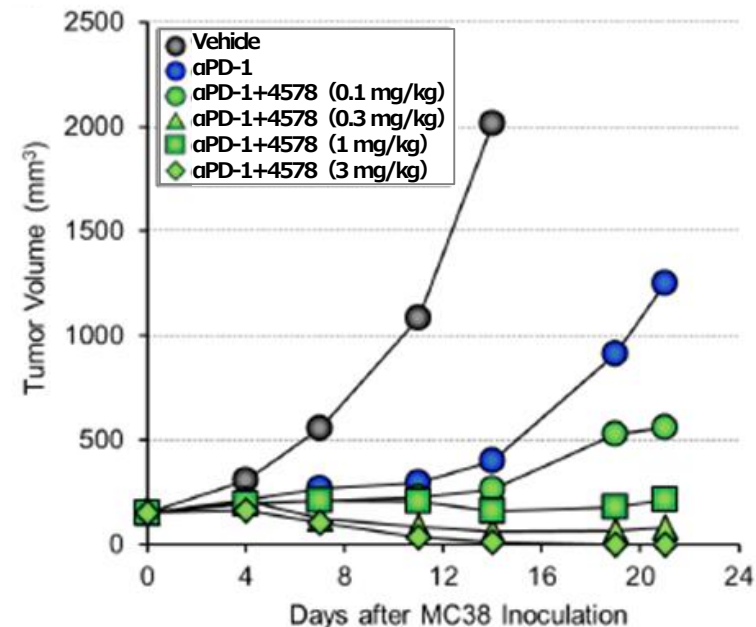
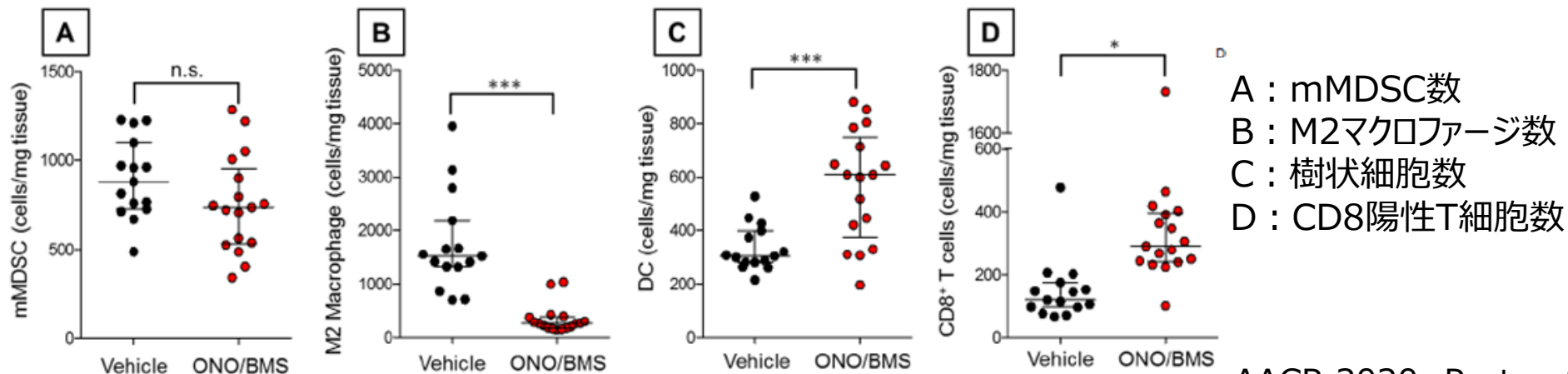


図2. マウス大腸がんMC38担がんモデルにおける腫瘍内免疫細胞に対するONO-4578の作用

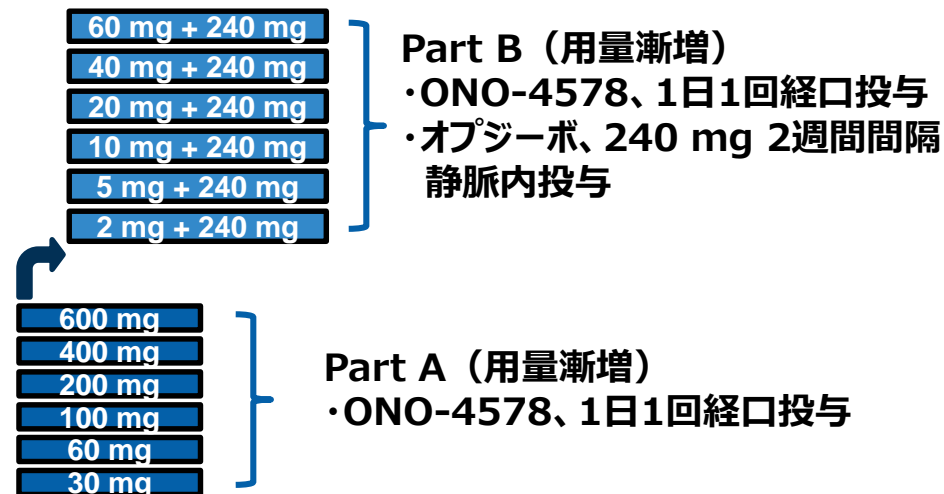


A : mMDSC数  
 B : M2マクロファージ数  
 C : 樹状細胞数  
 D : CD8陽性T細胞数

AAcr 2020: Poster # 4443

# 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、膵がんの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-4578 開発状況

対象がん腫	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		

# ONO-2017 (cenobamate)

電位依存性ナトリウム電流阻害 / GABAA調整作用

# 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 <sub>A</sub> 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

# ONO-2017 作用機序

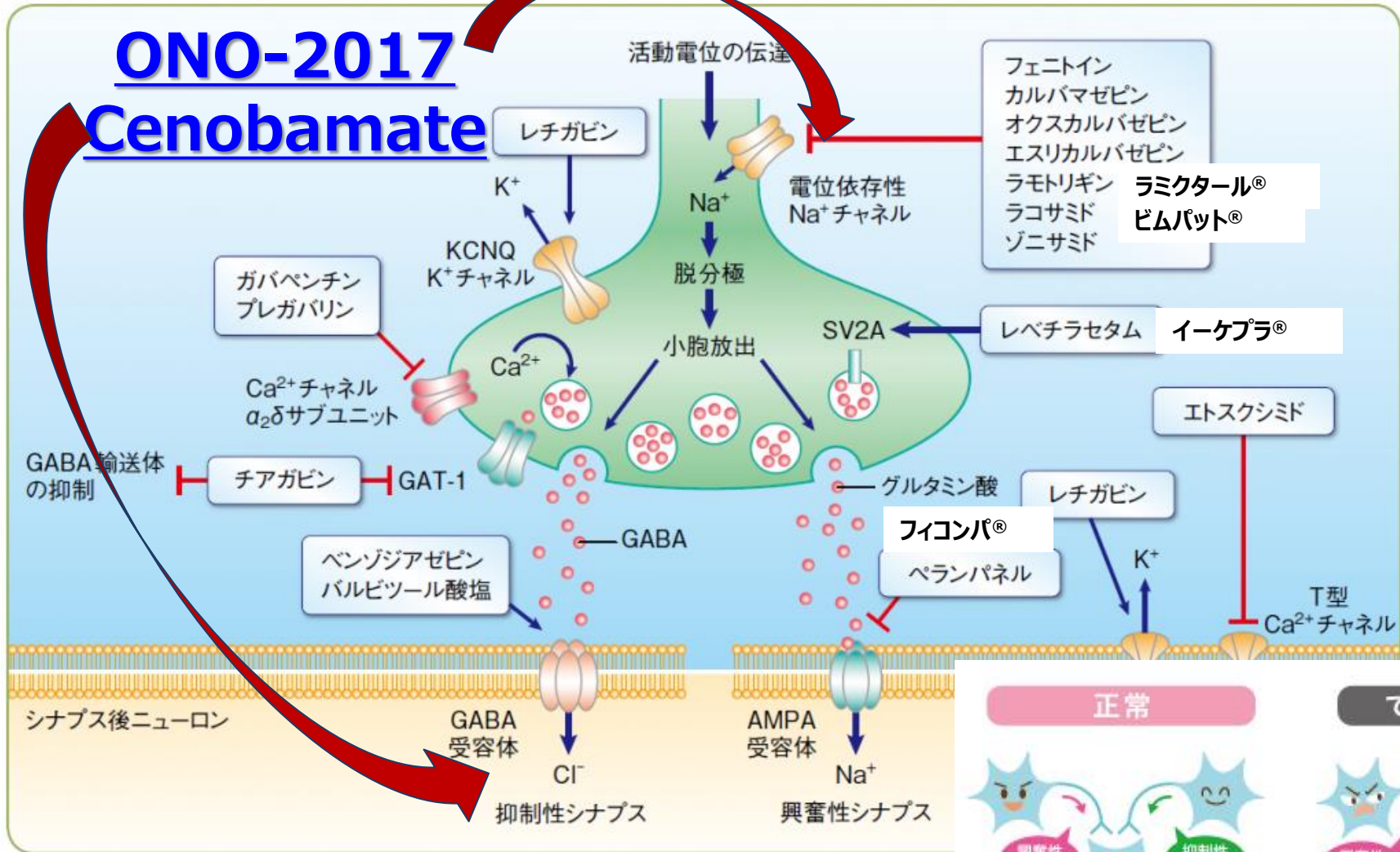


図2 抗てんかん薬の作用機序①

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>

# ONO-2017 臨床試験結果

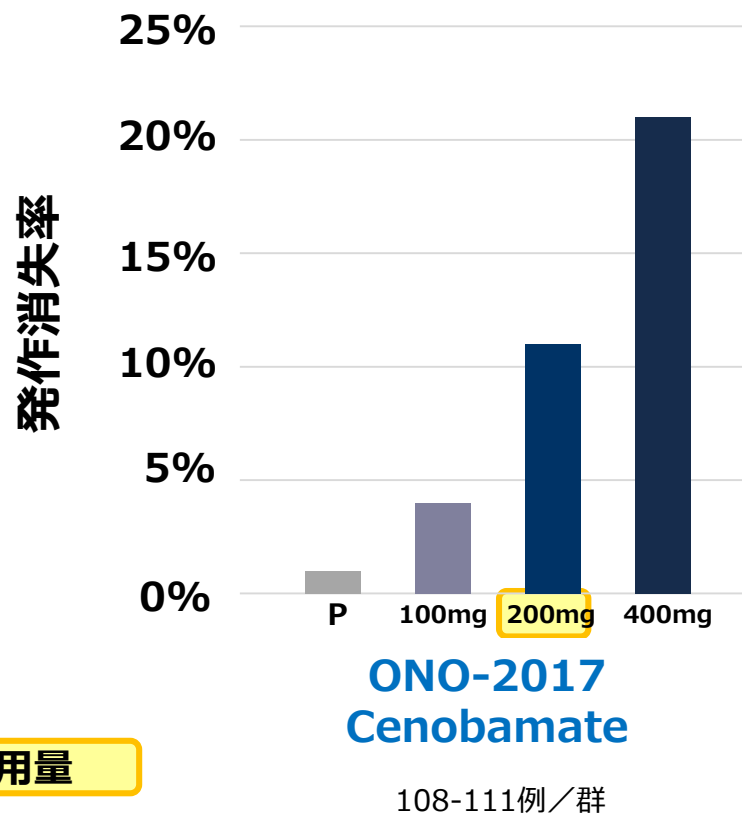
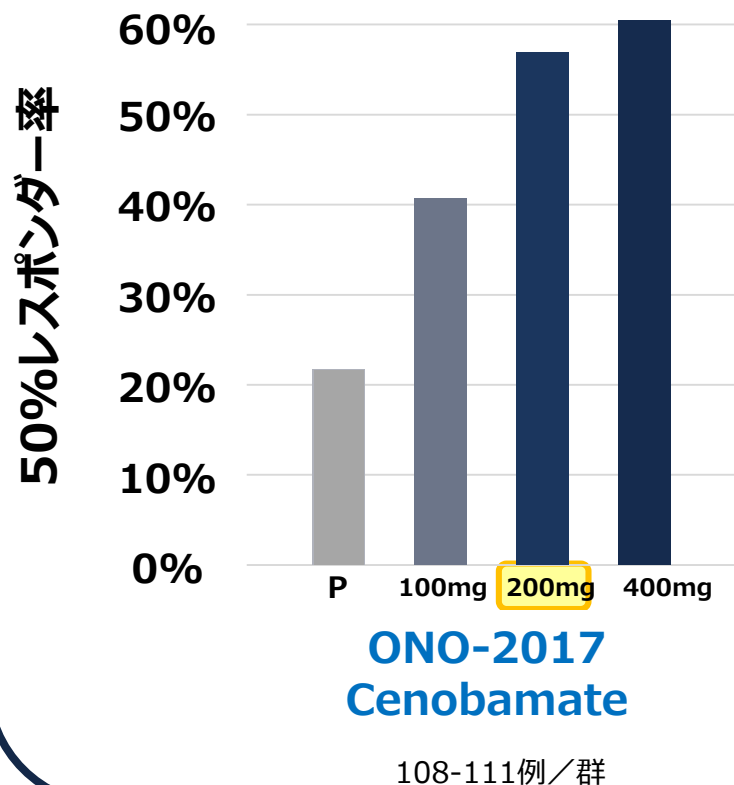
## 部分発作、発作コントロール不良患者、既存薬併用

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



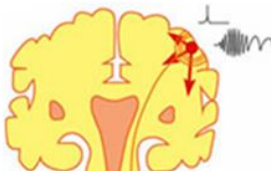
汎用用量

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

# てんかん

### 部分発作

脳の一部が興奮



**運動症状**

- ねじれ
- けいれん

**感覚症状**

- 聴覚異常
- 視覚異常
- 嗅覚異常

**神経症状**


- 呼吸異常
- 恐怖感
- デジャブ
- 吐気
- 頭痛

**意識障害**

- 意識消失

**精神運動症状**


- 自動症
- 視覚異常
- 嗅覚異常




- 意識消失
- 転倒
- 手足の屈伸

### 全般発作

脳の大部分  
又は全体が興奮




#### 強直間代発作




- 意識消失
- 転倒
- 手足の屈伸

#### 欠神発作



- 意識消失
- 動作停止

#### ミオクローニー発作



- 筋肉の一時的な収縮

### 薬物治療

- ・レンノックス ガストー症候群
- ・ウェスト症候群

## 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.

 **小野薬品工業株式会社**

Dedicated to the Fight against Disease and Pain