

講演2

# ファーストインクラスを 目指した創薬

## —プロスタグランジンから オブジーボまで—

小野薬品工業(株)  
執行役員 NV戦略企画部長 兼  
研究・開発テーマ審査委員会委員長

### 松岡昌三

場所:大手町サンケイプラザ  
(301号室~303号室)

日時:2019年5月10日(金)  
15:00~16:20



講演2では、小野薬品工業の執行役員の松岡氏に、同社のファーストインクラスを目指した創薬の取り組みについてお話しいただいた。

松岡氏は、同社がプロスタグランジンへの挑戦から難しい創薬に着手し、その経験を生かして化合物オリエント創薬手法でファーストインクラスを目指した医薬品開発を進めてきた経緯を振り返った。その上で、他社が踏み込まなかったがん免疫療法へ挑戦し、治験では臨床医の理解がなかなか得られないなど険しい道のりを乗り越えてオブジーボを開発・製品化した経緯を紹介。オブジーボががん治療にもたらした意義と成果についても語った。

### はじめに

私は、小野薬品工業でNV戦略企画部長を務めています。NVとはオブジーボの一般名ニボルマブの略であり、オブジーボの開発戦略を検討する立

場にあります。もう1つ、研究・開発テーマ審査委員会委員長も務めており、研究と開発の全プロジェクトの妥当性などを審査する立場も担っています。

当社、小野薬品工業に対しては、現在はオブ

ジーボのイメージが強いかもしれませんが、今日は、オブジーボも含め、当社がどういう考え方で薬を創り開発しているのかについてお話ししたいと思います。

具体的には、プロスタグランジンへの挑戦から難しい創薬に取り組むようになり、その経験を生かして化合物オリエント創薬の手法でファーストインクラスを目指した開発を進めてきたこと、そして、がん免疫療法へ挑戦して製品化したオブジーボについてお話しします。

## 小野薬品工業の概要

当社は日系企業ですが、日本の製薬業界では歴史のある会社です。享保の時代、1717年に薬種商として誕生し、2017年に300周年を迎えました。本社は大阪にあります。

研究所は、大阪の水無瀬研究所がメインで、筑波と福井にも研究所を有しています。工場は、富士山の裾野のフジヤマ工場と大阪の城東工場があり、現在、山口工場を建設しています。

当社の米国の開発拠点はニュージャージー州にあり、それからロンドン、韓国、台湾に拠点があってグローバル化を目指しています。

現在の製品構成ですが、オブジーボの関係もあってがん・がん支持療法が売上の43%を占めています。それ以外には、糖尿病領域のグラクティブ、フォシーガ、キネダックがあり、呼吸器領域のオノン、整形外科領域のオパルモン、リカルボンな



小野薬品工業の創薬の考え方を話す松岡氏

どを販売しています。

私どもは小さな会社で、売上高の世界ランキングで53位、日本国内では13位です。ただ、当社の特徴は、売上に対する研究開発投資比率が26%と非常に高いことで、業界トップの比率であり、研究開発型製薬企業となっています。

研究所にある石碑には、「Dedicated to Man's Fight against Disease and Pain (病気と苦痛に対する人間の闘いのために)」と刻まれており、これを企業理念にしています。

## プロスタグランジン創薬への挑戦

### ●プロスタグランジンとは

本題に入ります。プロスタグランジンの創薬に挑戦した歴史からご紹介します。

プロスタグランジンは、細胞膜の不飽和脂肪酸アラキドン酸から産生される局所ホルモンです。ごく微量で作用しますが、非常に不安定なので医薬品化は困難だと考えられていました。

プロスタグランジンは1つではなく、PGEから始まって種類はたくさんあり、非常に多彩な生理作用を有しています。

当社とプロスタグランジンの関わりは、1965年当時の小野薬品社主の小野雄造がプロスタグランジンに出会い、これに私財を投じたのが始まりでした。大量の羊の精囊からプロスタグランジン25gを取り出し、そのすべてを京都大学の早石修教授に提供して日本のプロスタグランジン研究をスタートさせたのです。

その後、プロスタグランジンの化学合成に成功し、安定的に発売できる環境になりました。その結果、プロスタグランジンに関わった先生方が後にノーベル賞を受賞されています。

### ●成功のキーワード

プロスタグランジンには非常に多くの生理作用があり、それを利用すれば薬として魅力的だとの製薬会社も当時考えたと思います。しかし、どういう病気をどのように治療するのか、あるいは、不安定で薬にできるのかが、大きな課題となって

いました。

そのような中、当社では1974年からプロスタグランジン関連の薬を多数、商品化しています。プロスタグランジンで私どもが得た成功のキーワードとしては、①どの企業も取り組まなかったテーマへの挑戦、②京都大学・早石修先生を代表とする非常に優れた研究者との共同研究、③当社研究員の派遣、④当社研究員の愚直な努力、が挙げられます。

### ●成果から得た化合物オリエント

この成果で得られたものの1つとして、化合物オリエント創薬があります。これは小野独自の創薬手法になります。対象疾患を限定せずに、化合物あるいは生理活性物質をいかに薬として利用するか、あるいは役に立たせるかという観点からアプローチしていく手法です。従来の創薬の考え方とは異なるもので、当社はそのような化合物オリエント創薬手法を手に入れました。これは、プロスタグランジンがあったからこそ学び得たものだと考えています。

また、我々の能力は決して高いものではなく、世界中からたくさんのことを修得する必要がある、ということも学びました。

そこから、ファーストインクラスによって、これまでの治療を凌駕する画期的な新薬を目指すことが、当社のコンセプトになりました。プロスタグランジンの成果を基に、第二、第三の新薬を出していく、世界初のメカニズムで、世界初の治療

薬を開発し、それを日本から発信していく、という目標になったのです。

その結果、当社では1974年から2002年までにたくさんの新薬を創製しており、その中にはプロスタグランジン以外の新薬もあります。また、適応疾患で世界初のものや、作用機序として世界初がたくさん含まれています。

この間、早石先生をはじめ、著名な先生方に本当にお世話になり、その先生方のおかげで新薬が出せたと考えています。

### FICを目指した化合物オリエント創薬

#### ●FICを目指す理由

次に、ファーストインクラスを目指した化合物オリエント創薬について紹介します。

ファーストインクラスの薬剤に対比する言葉としては、ベストインクラスやジェネリックがあると思います。私どもが目指しているファーストインクラスの薬剤とは、既存薬とはまったく異なる新規作用機序で創薬を目指すということです。既存薬と異なるメカニズムにこだわる理由は、画期的な新薬をつくりたいという決意にあります。非常に成功確率が低く、開発投資リスクの高いアプローチですが、グローバル企業と競争するためにはファーストインクラスを目指したいということなのです。

私どもの企業規模では、ベストインクラスのものから出していたのでは世界の大手に太刀打ちできません。そのような考えから、このようなアプローチをしているわけです。

#### ●FICを進めるアプローチ

ファーストインクラスを進める上では、大きく2つのアプローチがあると思います。

1つは、当社以外の多くの製薬企業が進めている疾患オリエント創薬です。これは化合物オリエントに対する言葉として使っているのですが、がん領域、糖尿病領域、循環器領域など先に対象疾患、あるいは治療領域を決定し、病態から分析して薬をつくる従来のアプローチ方法です。



メモを取る聴講者

もう1つのアプローチは、プロスタグランジンの経験を踏まえた私どもの化合物オリエント創薬です。これは、先に興味ある作用機序を決定し、その作用機序に応じて、インヒビター、アゴニスト、アンタゴニストなどの調節剤を合成して、それがいかなる疾患に有効かを後から検討する方法です。かなり多くの可能性が出てきますので、ファーストインクラスとして世界に先駆けた創薬が可能になるという考え方を持っています。

### ●化合物オリエント創薬の流れ

化合物オリエント創薬の簡単な流れを説明すると、まずターゲットとなる作用機序、生理作用に注目します。次に、その作用機序に応じたインヒビターやアゴニスト、アンタゴニストなどを多くのライブラリー（化合物群）の中から選び出し、その化合物を原石として、ダイヤモンドのごとく磨き上げて最も適切な化合物をスクリーニングします。安全性の評価も含めて、より高い作用を発揮するものの合成を進めることで、最も適したものを選ぶわけです。そして、見出された化合物の有効性を動物モデルで評価し、応用できる疾患を見つけ出していきます。

これは、当社だけではできない部分もありますので、日本や海外の研究機関での研究にも利用してもらおうと、私どもの持っている世界初の調節剤を無償提供してきた歴史があります。その結果、どのモデルに効いて、どのモデルには効かないかなどの情報ももらっています。最終的に、その基礎情報を基に臨床試験を行い、有効な疾患を見出して製品化していきます。

### ●対象疾患探索の成功例と失敗例

対象疾患探索の成功例と失敗例としては、好中球エラスターゼ阻害剤の事例が成功例で、脳神経細胞保護作用を持つ化合物の事例では失敗しました。

成功した好中球のエラスターゼ阻害剤については、研究開発に取り組もうとした当時、好中球のエラスターゼ阻害剤をどのような病気に使うのが課題になりました。そこで、100以上の動物モデルを使って呼吸不全や慢性関節リウマチなど、好

中球の関わりのある疾患すべての基礎評価を行いました。その後、基礎評価に基づき様々な疾患で臨床試験を行った結果、唯一、急性肺障害で有効性を示し、最終的に全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害を適応として厚生労働省の承認を得ました。現在、エラスポールという商品名で販売しています。

一方で失敗した脳神経細胞保護作用の事例は、脳梗塞やアルツハイマー型認知症など中枢に働くものの探索を時間と資金を投じて取り組みましたが、臨床試験ですべて有効性が示されず、開発を中止しました。

### ●エラスポールの研究開発の流れ

エラスポールの研究開発は、1985年好中球エラスターゼ阻害剤プロジェクトとしてスタートしました。実は、私が入社した年で、研究担当者となりました。

当社には蛋白分解酵素阻害剤のエフォーワイやフオイパンという製品があり、当時、結構売っていました。その第三世代として、別のプロテアーゼを見つけてそのインヒビター（阻害剤）をつくったらどうかというプロジェクトを新入社員にいきなり任せました。

それで、こつこつと研究を進めているいろいろ調べた結果、肺の中のエラスチンが分解する疾患であるCOPD（慢性閉塞性肺疾患）、当時、肺気腫といわれていましたが、このCOPDの治療薬を目指すことにしました。最終的に注射剤はできたのですが、経口剤の創製はできませんでした。

結局、この注射剤の開発を進めることになったわけですが、私がこの化合物を持って開発部門に異動して臨床試験を担当することになりました。そこで多くの先生とお付き合いさせてもらいご助言をいただきながら、社内外で慢性炎症から急性炎症まで好中球の関わる数多くのモデルで基礎評価を行い、最終的に臨床試験での対象疾患を見出しました。そして、2002年に世界初の好中球エラスターゼ阻害剤、世界初の全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害治療剤として承認いただいたというのが研究開発の経緯です。

### ●化合物オリエント創薬の特徴

話を戻し、化合物オリエント創薬と疾患オリエント創薬を簡単に比べてみましょう。

疾患オリエント創薬には、対象疾患があり、病態があり、作用機序があります。成功確率は比較的高いと思います。それから、適応疾患が明確です。さらに会社としては、開発経験や営業経験、疾患領域のノウハウを生かせるということで、メリットは多いと思います。

一方、当社の化合物オリエント創薬は、作用機序から疾患探索を行うアプローチで進めるので、成功確率は低いです。それから、適応疾患が明確ではありません。よく問題になるのは、開発や営業部門から、まったくノウハウのないところへ急にこの疾患の開発や営業に取り組みということになることです。

そのような課題の一方、このアプローチには画期的な有効性を期待できる夢があります。それから、ファーストインクラスとしての競争優位性が望めます。さらに、疾患をあらかじめ決めていないわけですから、場合によって効能追加の可能性があるというのが利点だといえます。

実際、化合物オリエントから生まれた新薬のうち、後から効能が追加されたものも少なくありません。プロスタンディン、カタクロット、オノン、エフオーワイ、フオイパン、オノアクトが該当します。先に作用機序からアプローチしていますから、その作用機序であればこの疾患にも効くのではないかと考えることができ、それによって効能追加につながったのだと思います。

### ●12年間に及ぶ開発失敗

このように、当社はファーストインクラスを目指して化合物オリエント創薬を進めましたが、エラスポール、オノアクトを発売した2002年以降、自社開発品の創薬に続けて失敗しました。それまでと同じやり方で、動物実験では有効性を確認し自信を持って臨床試験に臨んだのですが、臨床試験では有効性を示さないなどの理由から開発をことごとく中止しました。以降、オブジーボが出るまでの12年間、自社品を発売できない、非常に厳

しい時代が続きました。この間に長期収載品比率、つまりジェネリックが存在する薬の売上比率は90%を超えました。この間、導入品の獲得、開発と販売で対応しました。

### ●創薬の成功確率が極めて低い

創薬の研究には、研究所での探索の段階、次に非臨床試験、それから臨床試験のフェーズⅠ、Ⅱ、Ⅲ、審査という流れで、長い期間を要します。また、多額の資金が必要で、1品目数百億円から1000億円くらいかかります。にもかかわらず、成功確率は非常に低い。

フェーズで分けてみると、探索、最適化、前臨床（動物レベルの基礎実験）、臨床試験のステージとなりますが、最も難しいのはフェーズⅡだと思っています。基礎実験でよく効き、安全なもの、あるいは健常人での安全性まで確認できているものは、どの製薬企業もある程度持っているのですが、問題はフェーズⅡです。この段階で初めて患者さんに投与するのですが、なかなかフェーズⅡでは期待した有効性が認められないのです。動物の基礎実験の有効性のモデルと患者さんの病態はこんなにも違うのか、と思うくらい効きません。

### ●研究開発の失敗の原因

研究開発の失敗原因を考えてみました。

まず、臨床試験で期待した有効性が認められない原因としては、標的（創薬対象とした作用機序）が間違っていたのではないかと。あるいは、作用機序として標的は正しいけれども、選んだ疾患が誤っていたのではないかと。さらには、基礎と臨床の大きなギャップがあります。

動物実験では安全だったのに臨床試験で問題が認められた。その原因も、基礎と臨床の大きなギャップが挙げられます。

加えて、業界の環境変化があります。1つには臨床試験における国際的なハーモナイゼーションで有効性評価のハードルが高くなったこと。それから、比較的治療薬が作りやすかった疾患が満たされ、アルツハイマーや脳梗塞、がんなどの難

しい疾患が開発対象になってきたこと。また、低分子化学合成品から、抗体などバイオ医薬品へのシフト、開発経費の著しい増加も、我々の失敗要因ではなかったかと思っています。

そのことを踏まえ、もう一度自分たちの能力の低さを認識しつつ、世界から学び、愚直に汗をかくという振り出しに戻って、私どもはいま取り組んでいるところです。

## がん免疫療法への挑戦

### ●オプジーボとは

次に、オプジーボの話に移ります。

実は、オプジーボは化合物オリエン特創薬なのかという議論が我々の中にもあります。明確な答えはないのですが、我々が化合物オリエン特創薬の会社でなかったら、恐らく断っていたのではないかと思っています。実際、当社以外の会社は当時、PD-1に対する抗体ががんに効くという認識はありませんでした。また、がんを免疫で治療するという話は胡散臭く、あまりにもリスクが高いと判断し、ほぼすべての会社は手を挙げませんでした。私どもも社内で議論しました。当社はがんの薬に取り組んだ経験がほとんどなく、がんの領域に踏み込むかが、まず大きな問題でした。また、抗体薬として医薬品化する技術もありませんでした。いろいろな否定的な議論はありましたが、最終的には、がんを免疫で攻撃することに興味を持ち挑戦することになったのです。

オプジーボとは、直接がん細胞を標的するのではなく、自分自身の免疫力を高めることによってがん細胞を攻撃するがん治療薬です。日本発で、世界初のPD-1に対する抗体薬になります。従来の抗がん剤に見られるような副作用が少ないことも1つの特徴です。ただし、免疫を介して従来薬とは異なる副作用はたくさん発現します。

### ●オプジーボの作用機序

オプジーボの作用機序ですが、がん細胞は免疫から逃れるためにPD-L1という分子を出し、免疫細胞が出したPD-1と手を結びます。そのことに



オプジーボについて説明する松岡氏

よってがん細胞は、免疫細胞によって攻撃を受けないようにブロックするのです。その結果、がん細胞は大きくなります。ところが、そこにオプジーボを投与すると、がん細胞は免疫細胞上のPD-1と握手ができなくなり、免疫細胞はがん細胞を攻撃するようになるのです。要するに、免疫細胞を活性化させてがん細胞を攻撃するようになるわけで、オプジーボがダイレクトにがん細胞を攻撃するわけではありません。

このような免疫を調節する分子は、免疫チェックポイント分子と呼ばれており、免疫系を活性化していくものと抑制的に働くものがあります。オプジーボのターゲットとなるPD-1は抑制性のものになります。PD-1以外にもCTLA-4、TIM-3、LAG-3などが知られており、CTLA-4に対する薬としてはヤーボイが商品化されています。ちなみに、CTLA-4に対する抗体であるイピリムマブ（商品名：ヤーボイ）はジェームズ・アリソン先生が見出したもので、本庶佑先生と一緒にノーベル生理学・医学賞を受賞されています。

### ●オプジーボ開発の歩み

オプジーボ開発におけるハードルとしては、先ほどもお話ししたように、当社に完全ヒト型抗体をつくる技術がなかったことと、がん領域での開発経験がなかったことが挙げられます。それから、臨床試験の際、免疫ががんに攻撃することに臨床医が賛同せず、なかなか協力してもらえなかったことがありました。また、がん領域の臨床試験の

開発費用は莫大で、1例で3000万円くらいかかり、100例集めると30億円くらいになりました。

オブジーボの開発の歩みを振り返ると、1992年にマウスのPD-1を本庶先生が見出されたのが端緒です。PD-1はProgrammed cell death-1の略です。免疫細胞のアポトーシスに関わる分子として見出され、後にこれをブロックすることで免疫細胞ががんを攻撃することを見出されたわけです。

2002年にマウスでの有効性が確認され、当社には完全ヒト型抗体の作製技術がなかったため、米国のベンチャー企業であるMEDAREX社と提携して開発を開始し、臨床試験を行いました。その後、MEDAREX社はプリストル・マイヤーズ スクイブ社に買収されました。当時、抗体の作製には本当に苦労しましたが、抗PD-1抗体に強い興味を持ってくれたMEDAREX社の抗体技術と当社の技術によってオブジーボ誕生の道が開かれたのです。

しかし先ほど触れましたが、治験をお願いに行くと臨床の先生から「君たちのような抗がん剤の素人とは一緒に仕事をしたくない」「こんな薬が効くと思っていることに腹が立つ」などといわれました。

ところが、苦労しながらもフェーズIの治験を終えると、先生方の評価が一変しました。「可能性がある」「何でも協力する」「ひどいことを言っただけで済まなかった」といわれ、我々の不安も解けて本当にうれしい思いをしました。ようやく注目され、著名な雑誌にも掲載されて、がん免疫治療の夜明けを迎えた気持ちでした。



ファーストインクラスの創製を目指したいと強調

臨床試験は、簡単にいうと2つの方法で評価されます。1つは、がんの大きさを評価する腫瘍縮小率というものがあり、個々の患者さんにオブジーボを投与した後、その患者さんの治療前のがんの大きさが、大きくなったか小さくなったかを調べ、グループ分けをしてどれくらい効くかの反応を見ます。もう1つは、最も重要なことですが、生存率のカーブを描きます。いまある標準的な治療法に対し、新しい薬が生存率にどのように影響したかを評価するのです。

オブジーボの悪性黒色腫に対する治験データを見ると、投与した全員のがんが縮小したわけではありませんが、一定の比率で縮小し、あるいは大きくなるということが分かりました。また、オブジーボの比較試験の生存率のカーブでも、生存率を維持することができ、画期的な有効性を示したものと受け止めました。この結果、ようやくオブジーボという抗体医薬品を使う扉を開くことができたのです。

### ●長期生存例を増やす可能性

従来のがん治療は、外科手術、放射線療法、化学療法・分子標的療法で行われてきました。これらはいずれもがん細胞を直接攻撃するものです。

それに対し、オブジーボは自己の免疫を介して間接的にがん細胞を攻撃します。ターゲットとなるのはPD-1あるいはPD-L1で、当社のオブジーボは、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、胃がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、悪性胸膜中皮腫などに適応を有し、メルク社のキイトルーダは、悪性黒色腫、肺癌、膀胱がんなどに適応を有します。その他にも、様々な開発が盛んに行われている状況です。

また、悪性黒色腫のデータを見ると、オブジーボやヤーボイの単剤で効果はあるのですが、併用するとさらに生存曲線が上にくることが示されています。腎細胞がんも、オブジーボ単剤ではセカンドラインの治療の適応となっていますが、ヤーボイと併用するとファーストラインの標準治療となるまで有効性を高めることができます。このように悪性黒色腫と腎細胞がんについては、オブジー

ボとヤーボイの併用で、より高い効果が得られることが見出されており、すでに承認されている状況です。現在、私どもでは併用療法にも積極的に開発に取り組んでいます。

生存率を見ると、従来の抗がん剤でも死亡までの期間を延長しますが、オプジーボなどのがん免疫療法では、死亡までの期間を延長するとともに長期生存例を増やすことが期待できるようになりました。生存率は、がんの大きさに対する効き方によって変わり、オプジーボによってがんが小さくなった患者さんは生存率が高くなっています。がんの大きさが不変であっても、それなりに生存期間は長くなっています。もちろん、腫瘍を小さくすることができなかつたり、大きくなる患者さんもいて、全員が助かっているわけではありませんが、一定の患者さんが生存されています。

現在、オプジーボは、食道がんなどでもフェーズⅢ試験段階にありますので、それがうまくいけば適応になっていくだろうと思っています。1つの薬剤で、これだけ多くのがんに有効なものは、そうそうないと思っています。直接がんを叩くのではなく、自らの免疫を活性化させる仕組み自体がそういう期待を抱かせるのかもしれません。

### ●オプジーボの課題

一方、副作用については、オプジーボは嘔吐や脱毛などの発現率が低く、グレードの点でも優れていると思われています。しかし、間質性肺疾患や甲状腺機能障害、肝機能障害など、いわゆる免疫を高めることに伴って様々な副作用が現れるのも事実です。そのため使い方の難しい薬剤ではありますが、病院の中ではいろいろな先生が連携されているおかげで、何とかいい面を生かしてもらえていると思っています。

また、オプジーボの課題としては、膵がんなどの難しい疾患に挑戦していきたいと思っています。単剤では難しいことは分かっているので、他の薬剤と併用することで有効性を高め、何とか患者さんを助けるのが目標です。もしそれが無理であるならば、特定の患者さんに限定し本当に効く症例だけをコンパニオン診断薬などで選び抜いて投与

していくことも考えられます。

そのほかよく聞かれるのは、いつまで投与すればいいのか、もっと安全に使えないのか、さらに私どもだけでは解決できないのですが、治療費が高いのではないかとというような課題はあります。しかし、がん患者さんの生存曲線は、オプジーボなどの免疫チェックポイント阻害剤が登場したことで右側へシフトし、生存期間が伸びていることは事実です。一定の患者さんの長期生存が期待できるようになったと考えています。

### ●がんの免疫療法の利点

最後に、がんの免疫療法の利点をまとめます。

有効性に関しては、繰り返しになりますが、長期の生存が期待できるようになりました。また、よく分かっていない部分もありますが、薬の投与をやめてもその効果が持続し、がんが大きくなるといっても、すべての患者さんではないものの認められています。

先ほども触れた、多くのがん種に有効性が認められていることも大きな利点だと思います。

将来的には、オプジーボをいろいろな薬と併用して生存率を高め、しかも生存期間を長くできれば、がんになっても健康の人と変わらず寿命をまっとうできるようになるのではないかと期待しています。そのことを目指したいと思っています。

### おわりに

約300年前、当社は「伏見屋市兵衛商店」として創業しました。そこに鶴が舞い降りたそうで、それを吉兆とすることが言い伝えられてきました。

私はこれまでにプロスタグランジンという鶴とオプジーボという鶴を見ることができ、本当に幸運だったと思っています。

ファーストインクラスの創製は今後も険しい道のりであり、再び厳しい時期を迎えることもあると覚悟していますが、もう1羽、鶴が舞い降りることを目標にしています。ご清聴、誠にありがとうございました。