



タケダ ニューロサイエンス(神経精神疾患)領域 治療法のない患者さんに革新的な薬剤を提供

EMILIANGELO RATTI, PHD
Head, Neuroscience Therapeutic Area

タケダはニューロサイエンス領域での深刻な患者ニーズの軽減に挑戦



ミッション

治療法が存在しない神経精神疾患に苦しむ
患者さんに革新的な薬剤を提供

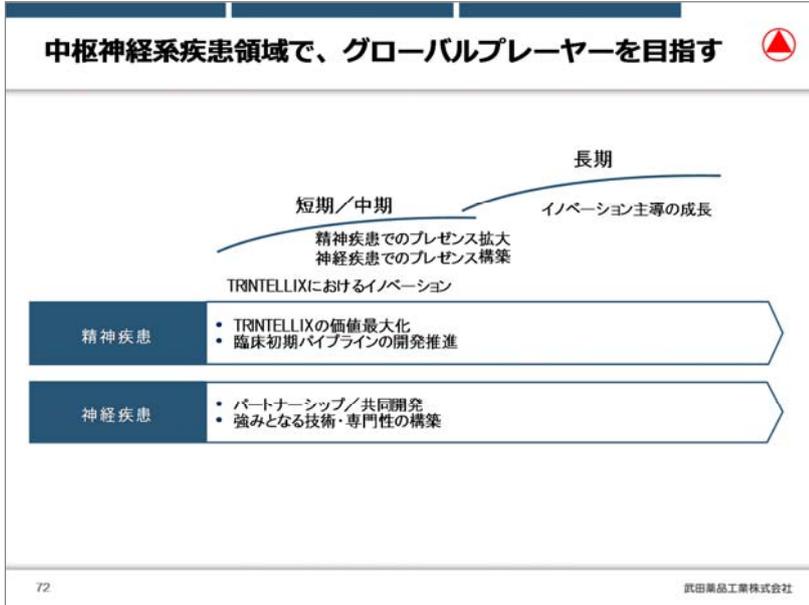


フォーカス

- 治療抵抗性うつ病
- 統合失調症に伴う陰性症状および認知機能障害
- 限定した中枢神経希少疾患領域
- アルツハイマー病
- パーキンソン病

2016年に描いたロードマップの遂行

2016年のR&D DAYより



ロードマップの主な構成要素

- トリンテリックスの差別化
- 早期臨床課題のプルーフ・オブ・コンセプト推進
- 社外との連携を通じて神経疾患および中枢神経希少疾患に拡大

社外との提携により革新的なパイプラインを充実

	探索/前臨床 ¹	Phase 1*	Phase 2	Phase 3	承認**
うつ病		TAK-653 AMPA PAM Treatment Resistant Depression Small Molecule			TRINTELLIX Processing Speed sNDA Approved 2018 TESD sNDA (US) Submitted MDD (JP) To be submitted
統合失調症		TAK-041 GPR139 Agonist, 2xFT Small Molecule	TAK-831 DAAO Inhibitor, 2xFT Small Molecule		
パーキンソン病		AstraZeneca MED1341 α-synuclein mAb Monoclonal Antibody			teva AZILECT PD (JP) Launched 2018
アルツハイマー病	JENALI BACE1/TAU, TREM2, Undisclosed Antibody Transport Vehicle Monoclonal Antibody				
希少疾患	WAVE C9orf72, ATXN3, Multiple targets Stereopure Antisense Oligonucleotide	TAK-925, Narcolepsy, OD OX2R Agonist Small Molecule TAK-418, Kabuki Syndrome, OD LSD1 Inhibitor Small Molecule	OV/d TAK-935 Epileptic Encephalopathy, OD CH24H Inhibitor Small Molecule		
		WAVE-120101; WVE-120102 Huntington's Disease, OD Stereopure Antisense Oligonucleotide	TAK-831 Friedreich's Ataxia, OD, FT DAAO Inhibitor Small Molecule		

■ 社外との連携 FT = ファスト・トラック指定 OD = オーフアン指定 □ 2016年6月以降の新たな提携 赤字は、2016年6月以降の進捗

* 探索/前臨床段階および Phase 1~3 段階にある新規物質のみを表示
** 新規あるいは追加効能取得、新たな国・地域での承認取得に向けた開発を含む

2018年9月23日時点
¹ 社外との提携のみを表示、社内プログラムは含まない

3つの重点施策によりポートフォリオを構築



開発後期品目がもたらす好機を捉えて実施

- トリンテリックスの差別化の成功
- 日本におけるアジレクトの発売



早期開発パイプラインのブルー・オブ・コンセプト試験を推進

- TAK-925 ナルコレプシー
- TAK-831 統合失調症、フリードライヒ運動失調症
- TAK-935 てんかん性脳症



世界レベルのパートナーとともに神経変性疾患および希少疾患へと拡大

- 細胞外に局在する創薬標的に対しては、脳内移行性が高いモノクローナル抗体で Denali Therapeutics社と提携
- 細胞内に局在する創薬標的に対しては、立体選択的アンチセンスオリゴヌクレオチドで Wave Life Science社と提携
- パーキンソン病治療では AstraZeneca社と提携

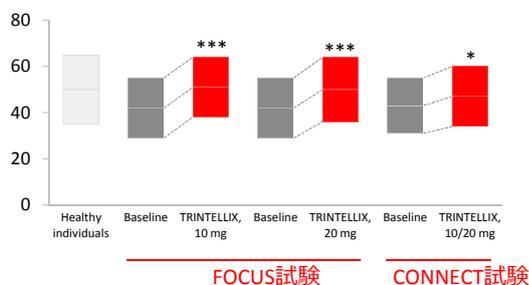
トリンテリックスは大うつ病患者において認知機能の指標である処理速度および治療に伴う性機能障害に対して有効



認知機能 (処理速度)

8週間投与後の数字符号置換検査 (DSST)

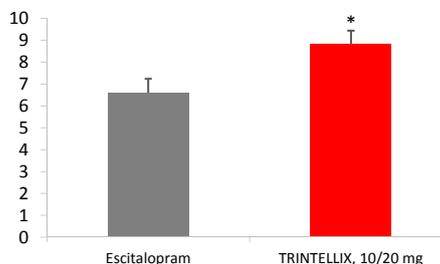
全正答数; 平均値と標準偏差



治療に伴う性機能障害

8週間投与後の性機能に関する評価スコア (CSFQ-14)

ベースラインからのCSFQ-14 合計スコアの変化; 最小2乗平均, 標準誤差



- 2018年5月、FDAより認知機能の一症状とされる処理速度を最も具体的に測定するDSSTデータの添付文書への追記が認められた
- 本剤は、認知機能として重要な処理速度の改善が添付文書に記載された初の大うつ病治療薬

- 本剤は大うつ病患者において選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) により惹起された性機能障害を、大うつ病に対する有効性を維持した状態で改善し、その効果は Escitalopram よりも統計的に優れていた
- 治療に伴う性機能障害回復データを添付文書に追記するための追加申請中 FDAの判断は2018年第4四半期の予定
- 全体として、これら臨床試験における本剤の安全性プロファイルは、承認されている添付文書に記載の安全性データと一致

¹ Normative data from healthy individuals
***p<0.001 vs baseline

Change from baseline was also significant vs placebo in both FOCUS and CONNECT studies
CONNECT study: Mahableshwarkar AR, et al. Neuropsychopharmacology. 2015
FOCUS study: McIntyre RS, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2014
MDD = Major Depressive Disorder

* Statistically superior to escitalopram; p<0.05
Jacobsen et al. Journal of Sexual Medicine 2015



3つの重点施策によりポートフォリオを構築



開発後期品目がもたらす好機を捉えて実施

- トリンテリックスの差別化の成功
- 日本におけるアジレクトの発売



早期開発パイプラインのブルーフ・オブ・コンセプト検証を推進

- TAK-925 ナルコレプシー
- TAK-831 統合失調症、フリードライヒ運動失調症
- TAK-935 てんかん性脳症



世界レベルのパートナーとともに神経変性疾患および希少疾患へと拡大

- 細胞外に局在する創薬標的に対しては、脳内移行性が高いモノクローナル抗体でDenali Therapeutics社と提携
- 細胞内に局在する創薬標的に対しては、立体選択的アンチセンスオリゴヌクレオチドでWave Life Science社と提携
- パーキンソン病治療ではAstraZeneca社と提携

7

現状の治療法を適用しても様々な衰弱性の症状に苦しむ 1型ナルコレプシー患者さん

1型ナルコレプシー

- 米国では約10万人（主要7カ国では約40万人）の患者が罹患しており、7-25才で発症することが一般的¹
- 典型的な症状:
 - 昼間の睡眠発作
 - 脱力発作
 - 睡眠／覚醒の分断化
- 現状の治療法は部分的な効果しかなくいくつかの症状に限って有効



「我々は **生存する** ために
今の薬剤を服用している
我々は **生きること** を手助け
してくれる薬剤を欲している」

ナルコレプシー患者アドバイザー

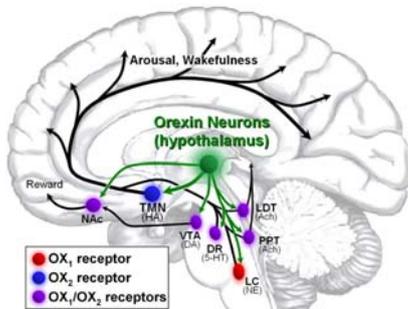
タケダ後援による
ナルコレプシー患者アドバイザーボードにて

¹ Longstreth. Sleep. 2007;30(1):13

8

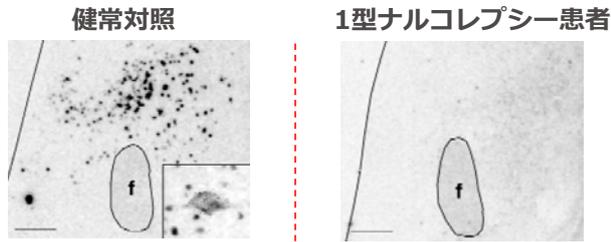
1型ナルコレプシーはオレキシン産生ニューロンの喪失により発症

視床下部のオレキシン産生ニューロン¹

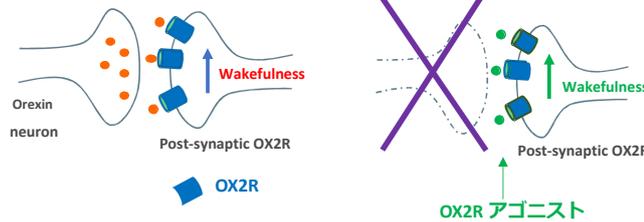


- OX1Rs: 脳の報酬系を活性化
- OX2Rs: 覚醒状態を活性化

オレキシンmRNA標識で可視化した死後の視床下部²



- オレキシンmRNAの転写は、健康対照者では認められたが、ナルコレプシー患者では認められなかった
- 1型ナルコレプシー患者において、オレキシン受容体の機能は保持され得る



オレキシン仮説を証明する先駆的な研究

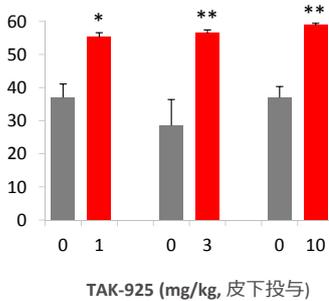
オレキシン2受容体アゴニストは、内因性ペプチド(オレキシン)をミミックすることにより、1型ナルコレプシー患者における神経伝達物質の欠乏を補い、病態特異的な症状を軽減し得る

¹ Pharmacol Rev 389-420, 2012
² Nature Medicine 2000 Vol 6 p 991-997

OX2受容体選択的アゴニストTAK-925は1型ナルコレプシーのモデルマウスにおいて症状を改善

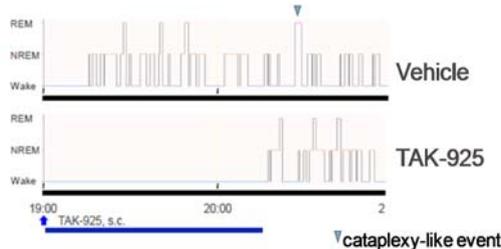
TAK-925による覚醒状態の完全な回復

NT1モデルマウスにおける1時間のうちの覚醒時間
 覚醒時間(分)



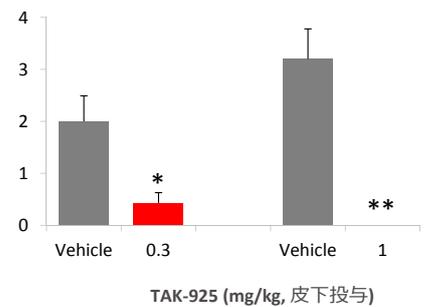
TAK-925による睡眠/覚醒状態間移行の消失

NT-1モデルマウスにおける睡眠/覚醒状態間移行のヒポグラム(睡眠図)
 脳波記録データ



TAK-925による脱力発作様エピソードの消失

NT1モデルマウスにおけるチョコレート投与後3時間の脱力発作様エピソード数



TAK-925の安全性および有効性を評価するためのPhase 1試験が進行中

*p<0.05, **p<0.01 vs プラセボ

3つの重点施策によりポートフォリオを構築



開発後期品目をもたらす好機を捉えて実施

- トリテリックスの差別化の成功
- 日本におけるAZILECTの発売



早期開発パイプラインのブルーフ・オブ・コンセプト検証を推進

- TAK-925 ナルコレプシー
- TAK-831 統合失調症、フリードライヒ運動失調症
- TAK-935 てんかん性脳症



世界レベルのパートナーとともに神経変性疾患および希少疾患へと拡大

- 細胞外に局在する創薬標的に対しては、脳内移行性が高いモノクローナル抗体でDenali Therapeutics社と提携
- 細胞内に局在する創薬標的に対しては、立体選択的アンチセンスオリゴヌクレオチドでWave Life Science社と提携
- パーキンソン病治療ではAstraZeneca社と提携

遺伝学、バイオマーカー、代替モダリティーの進歩が神経変性疾患および希少疾患への取り組みを推進

神経変性疾患

神経変性疾患は、従来よりも飛躍的に精度を増した新規モダリティーにより対処可能な**蛋白症**

例：モノクローナル抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド

中枢神経希少疾患

遺伝により規定される**中枢神経疾患**には、新規モダリティーを用いることで標的治療薬開発の可能性が開かれる

例：アンチセンスオリゴヌクレオチド、遺伝子治療

多くの神経変性疾患は、病原性タンパク質を標的とする代替モダリティで対応可能

アンチセンスオリゴヌクレオチドは毒性タンパク質の細胞内発現を低下させる

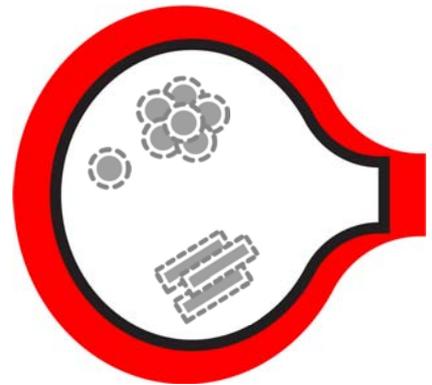
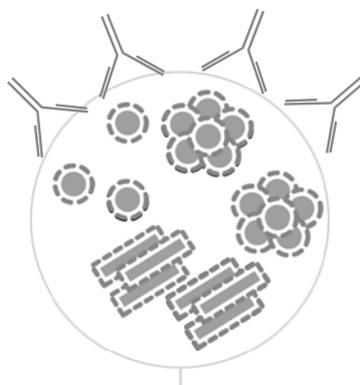
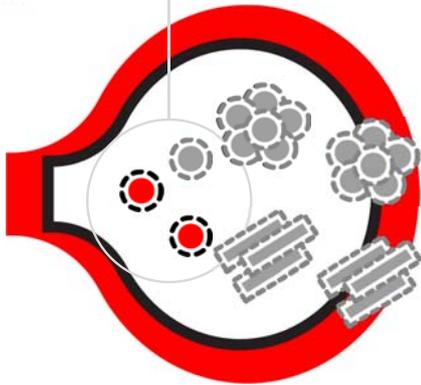


モノクローナル抗体は病原性細胞外タンパク質を除去する



アンチセンスオリゴヌクレオチドとモノクローナル抗体を併用することで、より強力な有効性を得る可能性

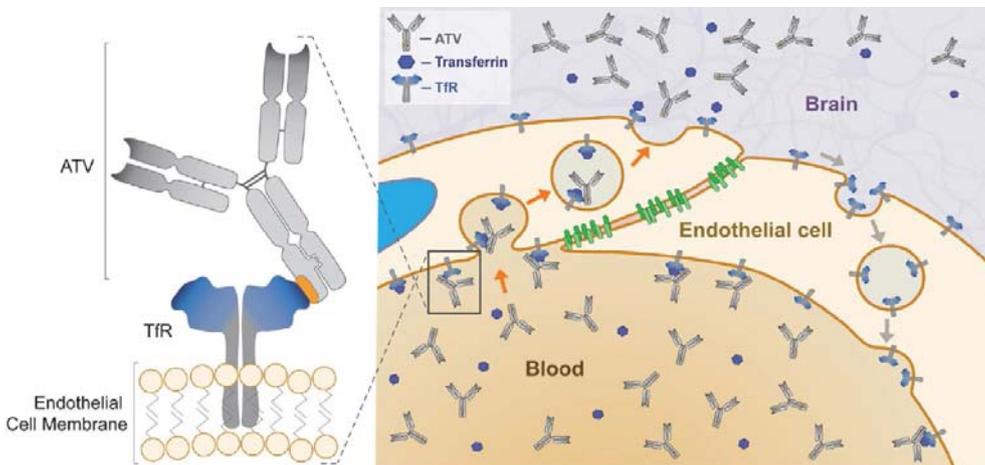
シナプス前ニューロン



シナプス後ニューロン

病原性タンパク質のモノマー、オリゴマー、フィブリル（小線維）がニューロンからニューロンへと拡がり、病態が伝播

DENALI社との提携：脳内移行性が高いモノクローナル抗体によってアルツハイマー病におけるタケダのポートフォリオを強化



Antibody Transport Vehicles (ATVs) はモノクローナル抗体の脳脊髄液への移行性を高め、ATVsが存在しない場合と比較し**20倍を超える脳内移行性を示す¹**

3つの指定プログラムの共同開発に関する提携契約

- ATV: BACE1 / TAU
- ATV: TREM2
- その他の非開示プログラム

WAVE LIFE SCIENCES社との提携：立体選択的アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた中枢神経希少疾患に対する標的治療

立体選択的オリゴヌクレオチド合成：
この分野における大きな進歩



STANDARD OLIGONUCLEOTIDE APPROACHES

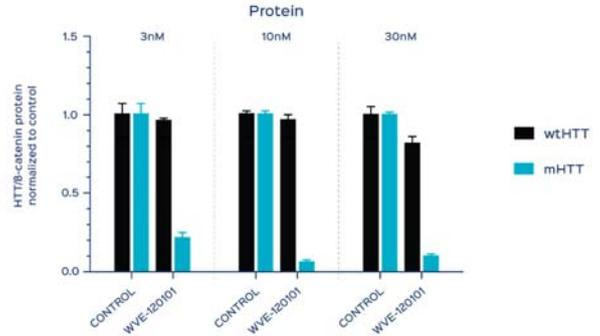
1シーケンスあたりのラセミ体混合物 > 500,000分子



WAVE RATIONAL DESIGN

1シーケンスあたり1つの立体選択的分子を選定するため、薬剤に求められる特性の最適化が可能

立体選択的アプローチでは疾患遺伝子へのアリル特異的標的化が可能



本提携によりもたらされるもの：

- 中枢神経希少疾患プログラムに関する共同研究開発および共同販売のオプション権 (ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、脊髄小脳変性症3型)
- 中枢神経疾患に対する上記以外の複数のプログラムの研究、開発、販売の独占的ライセンス

Courtesy of Wave Life Sciences

ニューロサイエンス(神経精神疾患)領域ポートフォリオの主な転換点および研究開発マイルストーン

日付は4月1日に始まる会計年度

トリンデリックス

米国sNDAに対する審査終了満了日 (PDUFA)

治療に起因する性機能障害

TAK-831 フリードライヒ運動失調症 Phase 2開始

TAK-925 NT1 予備の有効性データ

TAK-831 統合失調症 Phase 2

2018年度下期

2019年度上期

2019年度下期

2020年度

トリンデリックス 日本申請 大うつ病

WVE-120101, WVE-120102 Phase 1b/2a トップラインデータ

トリンデリックス 大うつ病日本申請に対する当局判断

MEDI1341 作用機序検証試験

TAK-935 てんかん性脳症 小児でのブルー・オブ・コンセプト試験

赤字は承認申請、承認見込時期

2018年9月23日時点のタイムラインの見込みであり、変更となる可能性がある



CONCLUSION

1

トリンテリックスの
認知機能の一症状と
される処理速度、
治療に伴う性機能
障害での差別化の
成功

2

1型ナルコレプシーに
おける1番手で革新的な
治療薬の候補化合物で
あるOX2受容体アゴニ
ストTAK-925の進捗

3

世界レベルのパート
ナーとともに神経変性
疾患および中枢神経
希少疾患領域へと拡大
(例：Wave社および
Denali社との連携)