

開発パイプラインの進捗状況

2017年11月7日

小野薬品工業株式会社

オプジーボ(ONO-4538)の主な開発状況①

| 対象疾患 | 日本 | 欧米 | 韓国・台湾 |
|----------------|----|----------------|----------------|
| 悪性黒色腫(1次) | 承認 | 承認 | 承認 |
| 非小細胞肺癌(2次～) | 承認 | 承認 | 承認*) |
| 非小細胞肺癌(1次) | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| 腎細胞がん(2次～) | 承認 | 承認 | 承認(台) 承認(韓) |
| 腎細胞がん(1次) | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| ホジキンリンパ腫 | 承認 | 承認 | 承認 |
| 頭頸部がん | 承認 | 承認 | 承認 |
| 尿路上皮がん | Ⅲ | 承認(米) 承認(欧) | 承認 |
| 胃がん | 承認 | Ⅲ | Ⅲ(韓) 申請(台) |
| 食道胃接合部がん及び食道がん | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| 小細胞肺癌 | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| 肝細胞がん | Ⅲ | 承認(米) Ⅲ(欧) | Ⅲ |

赤は血液がん 緑は平成29年5月からのupdate

*) : 台湾の非扁平上皮型が追加承認

オプジーボ(ONO-4538)の主な開発状況②

| 対象疾患 | 日本 | 欧米 | 韓国・台湾 |
|-----------------------------|--------|---------------------|--------|
| 食道がん | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| 膠芽腫 | Ⅲ | Ⅲ | - |
| 多発性骨髄腫 | Ⅱ | Ⅲ | - |
| 悪性胸膜中皮腫 | Ⅲ | Ⅲ | - |
| 卵巣がん | Ⅲ | I / II | - |
| 中枢神経系原発リンパ腫／精巣原発リンパ腫 | Ⅱ | Ⅱ | - |
| 子宮頸がん、子宮体がん、軟部肉腫 | Ⅱ | - | - |
| びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) | - | Ⅱ | - |
| 濾胞性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) | - | Ⅱ | - |
| 大腸がん | - | 承認(米) I / II (欧) | - |
| ウィルス陽性・陰性固形がん | I / II | I / II | I / II |
| 膵がん、トリプルネガティブ乳がん(032試験) | - | I / II | - |
| 胆道がん | I | - | - |
| 慢性骨髄性白血病 | - | I | - |

赤は血液がん 緑は平成29年5月からのupdate

| 併用療法 | がん腫 | 日本 | 欧米 | 韓国・台湾 |
|--------------|---------|----|----|-------|
| ニボルマブ＋イピリムマブ | 悪性黒色腫 | 申請 | 承認 | 承認 |
| | 腎細胞がん | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| | 非小細胞肺癌 | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| | 小細胞肺癌 | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| | 頭頸部がん | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| | 胃がん | Ⅲ | Ⅲ | Ⅲ |
| | 悪性胸膜中皮腫 | Ⅲ | Ⅲ | - |

| ニボルマブとの併用療法 | がん腫 | 日本 | 欧米 | 韓国・台湾 |
|---------------------------------------|----------|--------|--------|-------|
| ONO-4483/Lirilumab (抗KIR抗体) | 固形がん | I | I / II | - |
| ONO-4482/Relatlimab (抗LAG-3抗体) | 固形がん | I | I / II | - |
| ONO-4481/Urelumab (CD137受容体作動薬) | 固形がん | I | I / II | - |
| Mogamulizumab (抗CCR4抗体) | 固形がん | I | I / II | - |
| ONO-4686 (抗TIGIT抗体) | 固形がん | I / II | I / II | - |
| ONO-4687/Cabiralizumab (抗CSF-1R抗体) | 固形及び血液がん | I | I | - |
| ONO-7701 (IDO1阻害薬) | 固形及び血液がん | I | I / II | - |

国内開発パイプライン(オプジーボ以外のがん領域)

| 商品名／商品名候補／開発コード | 予定効能／薬理作用 | 国内 |
|----------------------|---------------------|--------|
| カイプロリス(用法・用量追加) | 多発性骨髄腫／プロテアソーム阻害作用 | 承認 |
| カイプロリス(用法・用量変更) | 多発性骨髄腫／プロテアソーム阻害作用 | Ⅲ |
| ONO-7643(アナモレリン) | がん悪液質(全がん腫)／グレリン様作用 | Ⅲ |
| ONO-7702(エンコラフェニブ) | 悪性黒色腫／BRAF阻害作用 | Ⅲ |
| ONO-7703(ビニメチニブ) | 悪性黒色腫／MEK阻害作用 | Ⅲ |
| ONO-5371(メチロシン) | 褐色細胞腫／チロシン水酸化酵素阻害作用 | I / II |
| ONO-4686(BMS-986207) | 固形がん／抗TIGIT抗体 | I / II |
| ONO-4059(チラブルチニブ) | 中枢神経系原発リンパ腫／Btk阻害作用 | I / II |
| ONO-4481(ウレルマブ) | 固形がん／抗CD137抗体 | I |
| ONO-4482(レラトリマブ) | 固形がん／抗LAG-3抗体 | I |
| ONO-4687(カビラリズムマブ) | 固形及び血液がん／抗CSF-1R抗体 | I |
| ONO-7701(BMS-986205) | 固形及び血液がん／IDO1阻害作用 | I |
| ONO-4483(リリルマブ) | 固形がん／抗KIR抗体 | I |
| ONO-4578 | 固形がん／PG受容体(EP4)拮抗作用 | I |

国内開発パイプライン(がん領域以外)

| 商品名／商品名候補／開発コード | 予定効能・効果 | 国内 |
|------------------|------------------|-------|
| オレンシア点滴静注用(小児) | 若年性特発性関節炎 | 申請 |
| オレンシア点滴静注用(効能追加) | ループス腎炎 | Ⅲ |
| オレンシア皮下注(効能追加) | 未治療の関節リウマチ | Ⅲ |
| オレンシア皮下注(効能追加) | 一次性シェーグレン症候群 | Ⅲ |
| オレンシア皮下注(効能追加) | 多発性筋炎／皮膚筋炎 | Ⅲ |
| ONO-1162(イバブラジン) | 慢性心不全 | Ⅲ |
| ONO-5704 | 変形性関節症 | Ⅲ |
| オノアクト点滴静注用(小児) | 心機能低下例における頻脈性不整脈 | Ⅱ / Ⅲ |
| オノアクト点滴静注用(効能追加) | 心室性不整脈 | Ⅱ / Ⅲ |
| ONO-2370(オピカポン) | パーキンソン病 | Ⅱ |
| ONO-8577 | 過活動膀胱 | Ⅱ |
| ONO-5704 | 腱・靭帯付着部症 | Ⅱ |
| オプジーボ点滴静注(効能追加) | 敗血症 | Ⅰ / Ⅱ |

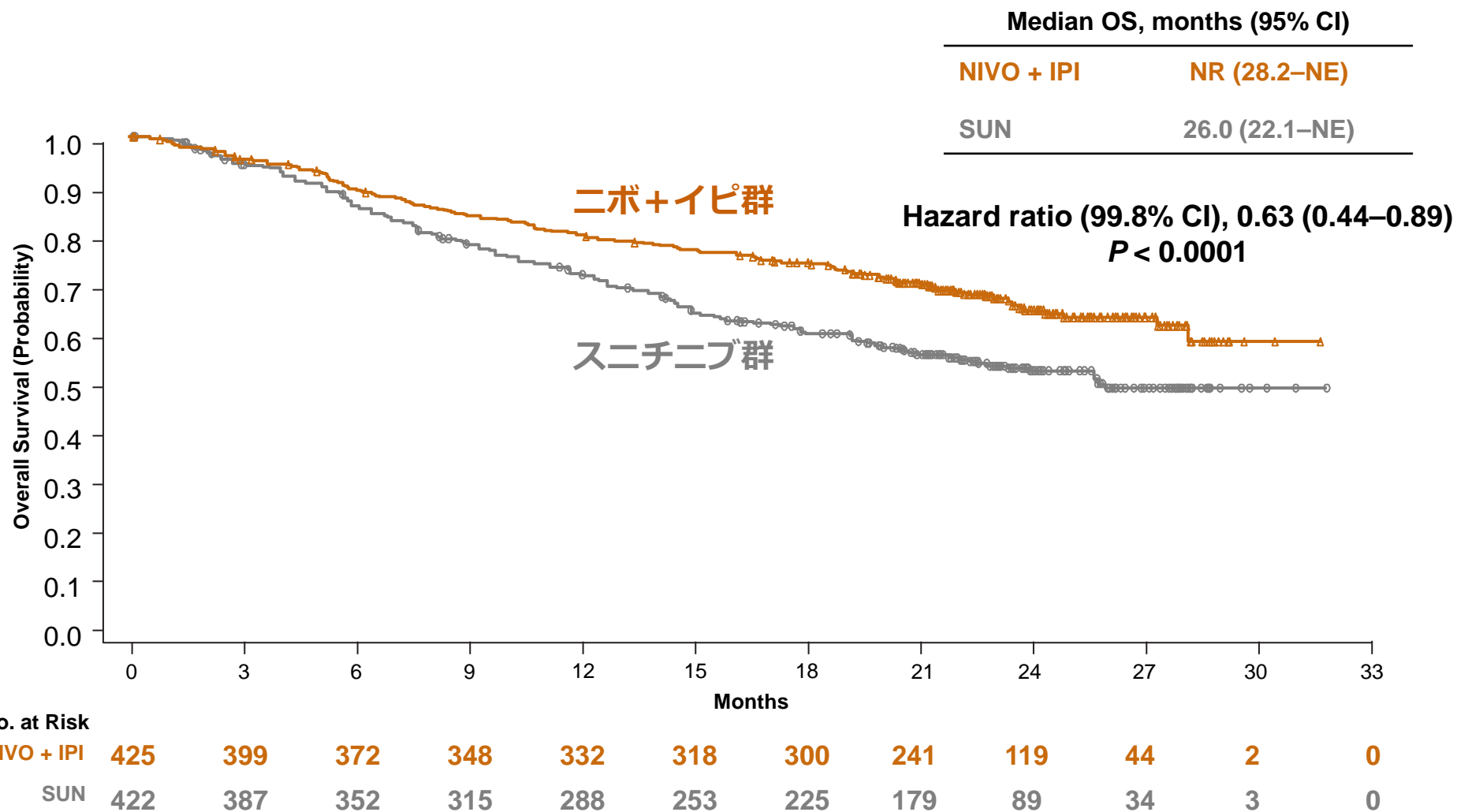
緑は平成29年5月からのupdate

海外開発パイプライン(オプジーボ以外)

| 開発コード／一般名 | 予定効能／薬理作用 | フェーズ* | 地域 |
|--------------------|--------------------------|--------|----|
| ONO-7702(エンコラフェニブ) | 大腸がん／BRAF阻害作用 | Ⅲ | 韓国 |
| ONO-7702(エンコラフェニブ) | 悪性黒色腫／BRAF阻害作用 | Ⅲ | 韓国 |
| ONO-7703(ビニメチニブ) | 大腸がん／MEK阻害作用 | Ⅲ | 韓国 |
| ONO-7703(ビニメチニブ) | 悪性黒色腫／MEK阻害作用 | Ⅲ | 韓国 |
| ONO-4059(チラブルチニブ) | B細胞リンパ腫／Btk阻害作用 | Ⅱ | 欧州 |
| ONO-4059(チラブルチニブ) | シェーグレン症候群／Btk阻害作用 | Ⅱ | 米国 |
| ONO-4474 | 変形性関節症／Trk阻害作用 | Ⅱ | 欧州 |
| ONO-7579 | 固形がん／Trk阻害作用 | I / II | 欧米 |
| ONO-7475 | 急性白血病／Axl/Mer阻害作用 | I | 米国 |
| ONO-8055 | 低活動膀胱／PG受容体(EP2/EP3)作動作用 | I | 欧州 |

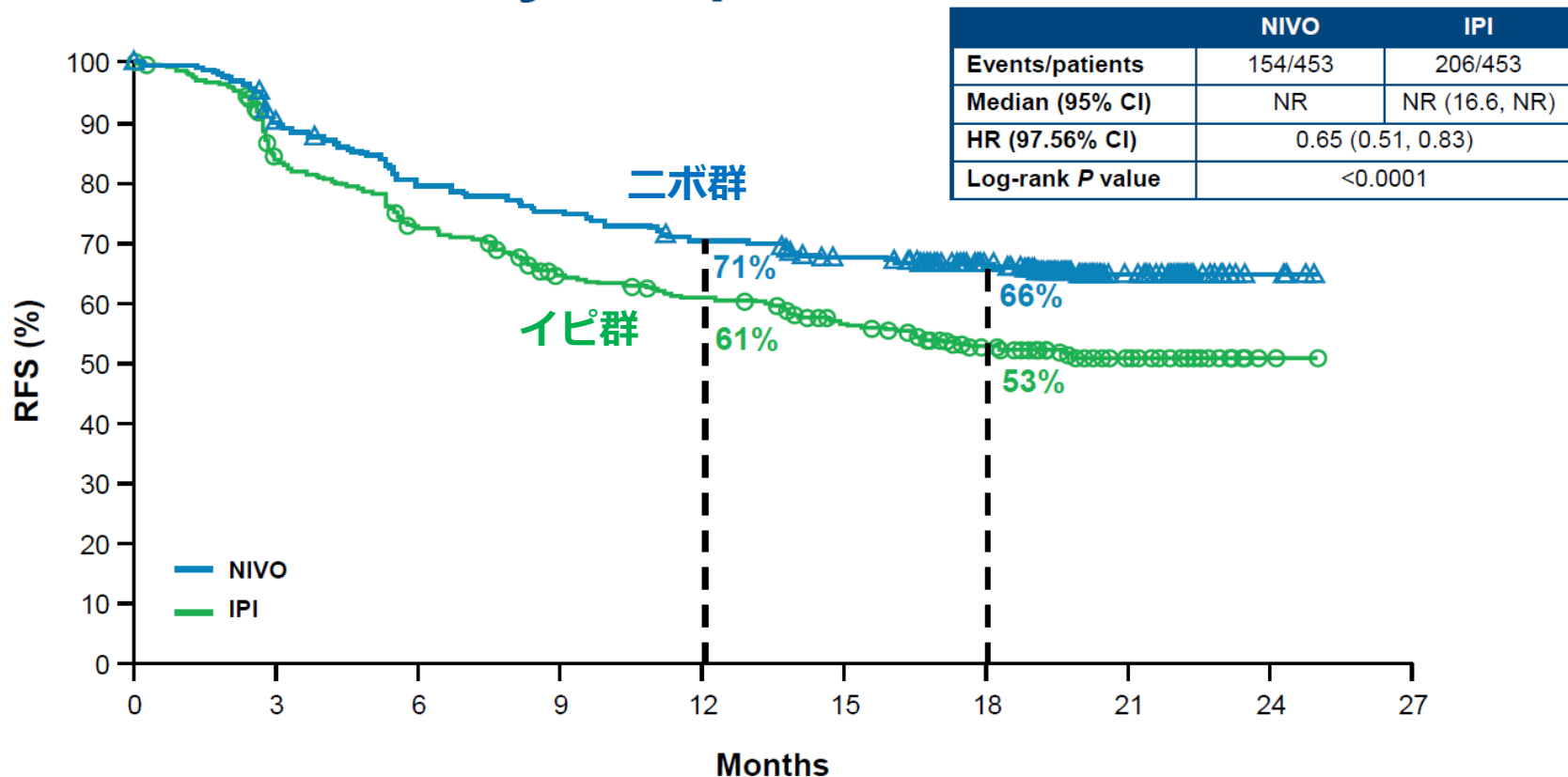
緑は平成29年5月からのupdate

OS: IMDC intermediate/poor risk



Adjuvant Therapy With Nivolumab Versus Ipilimumab After Complete Resection of Stage III/IV Melanoma: A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial (CheckMate 238)

Primary Endpoint: RFS



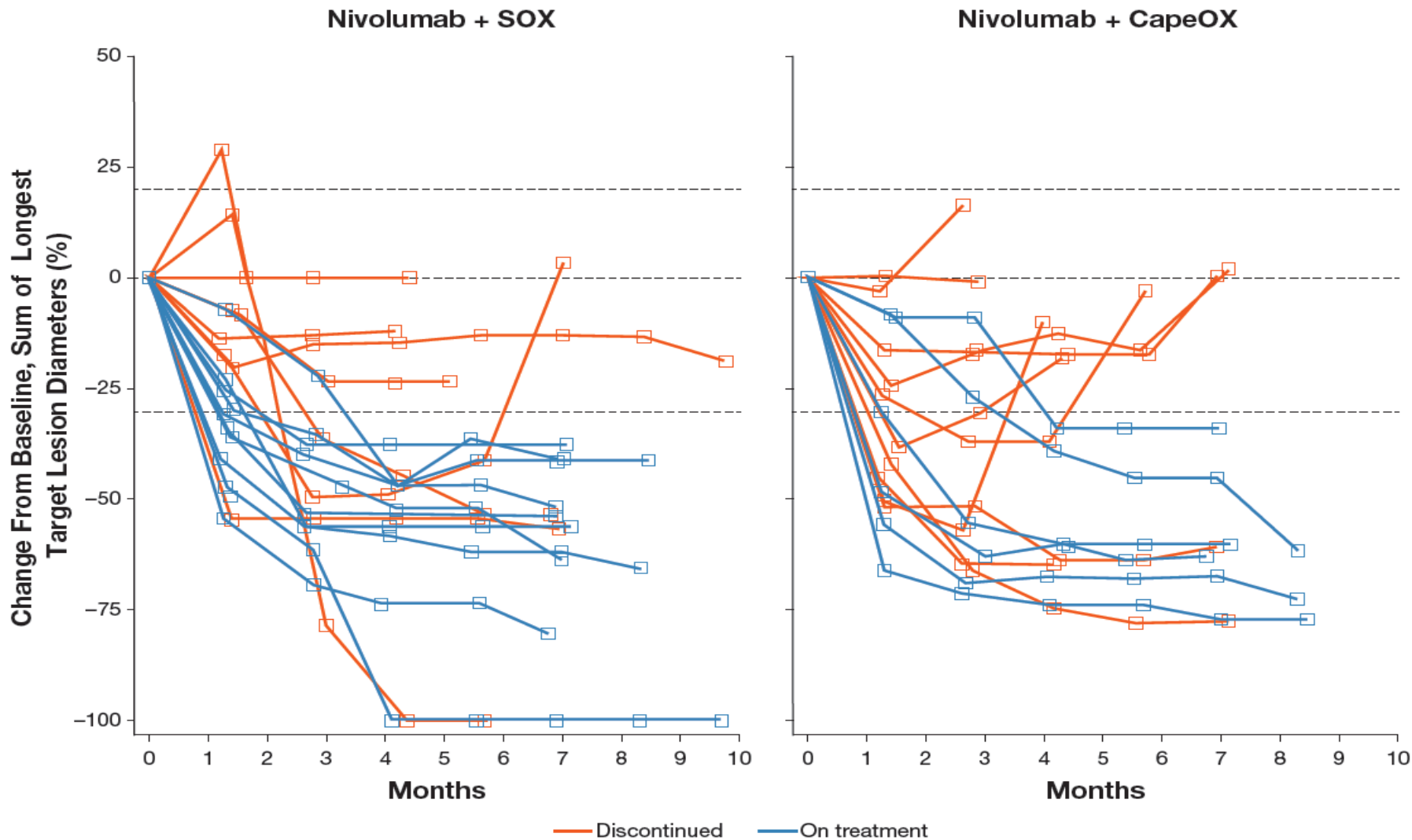
Number of patients at risk

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| NIVO | 453 | 399 | 353 | 332 | 311 | 291 | 249 | 71 | 5 | 0 |
| IPI | 453 | 364 | 314 | 269 | 252 | 225 | 184 | 56 | 2 | 0 |

Interim Safety and Clinical Activity of Nivolumab in Combination With S-1/Capecitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Previously Untreated Unresectable Advanced or Recurrent Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: Part 1 Study of ATTRACTION-04 (ONO-4538-37)

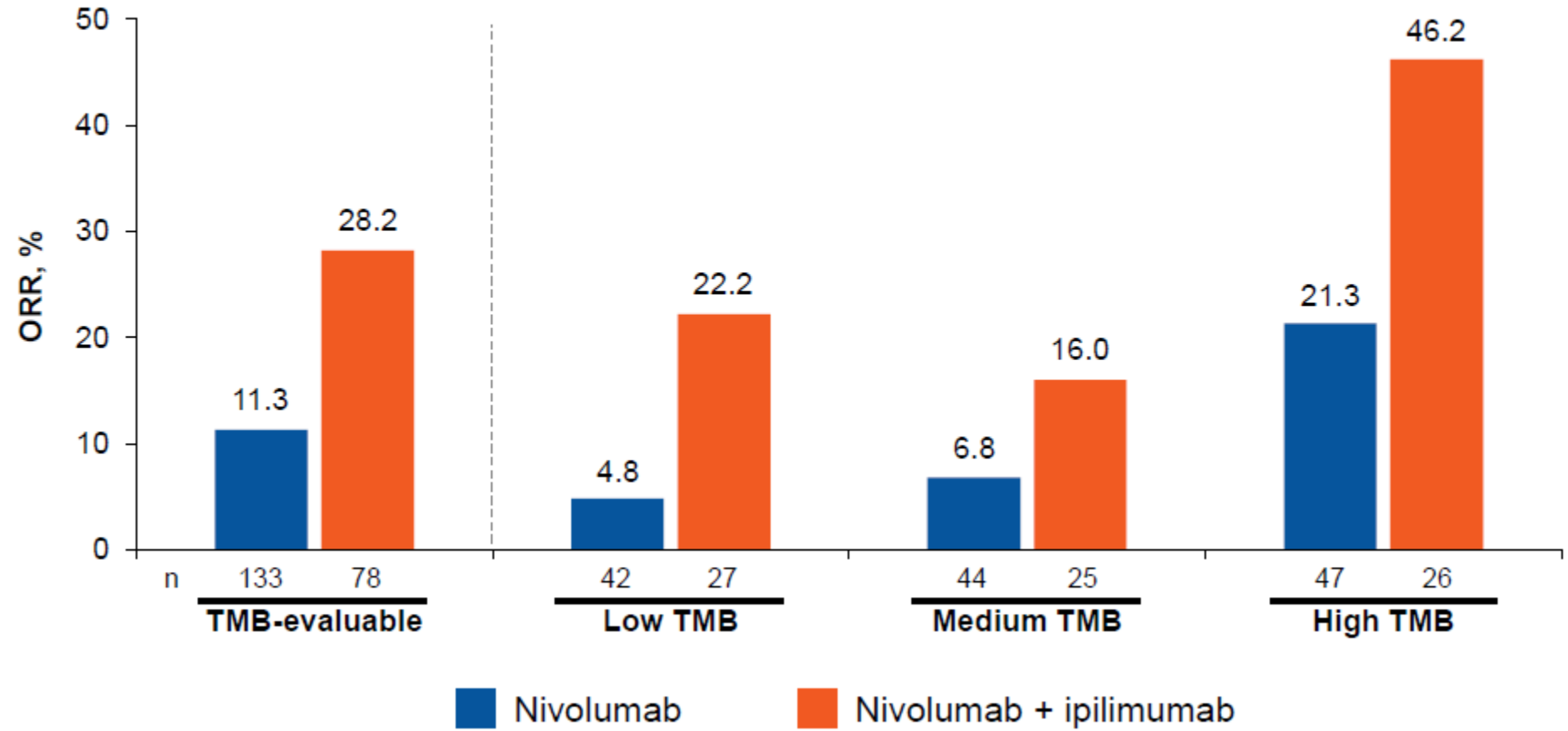
Yoon-Koo Kang,¹ Ken Kato,² Hyun Cheol Chung,³ Keiko Minashi,⁴ Keun-Wook Lee,⁵ Haruhiko Cho,⁶ Won Ki Kang,⁷ Yoshito Komatsu,⁸ Masahiro Tsuda,⁹ Kensei Yamaguchi,¹⁰ Hiroki Hara,¹¹ Souiti Fumita,¹² Mizutomo Azuma,¹³ Narikazu Boku,² Li-Tzong Chen¹⁴

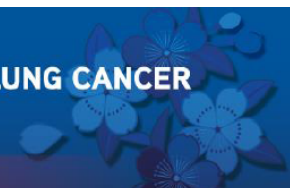
¹Ajan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea; ²National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ³Yonsei Cancer Center, Song Dang Institute for Cancer Research, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, Seoul, Korea; ⁴Chiba Cancer Center, Chiba, Japan; ⁵Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea; ⁶Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital (previous Kanagawa Cancer Center), Yokohama, Japan; ⁷Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; ⁸Hokkaido University Hospital Cancer Center, Sapporo, Japan; ⁹Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan; ¹⁰The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; ¹¹Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; ¹²Mara Hospital Kindai University, Ikoma, Japan; ¹³Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan; ¹⁴National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes, and National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan



ORR by Tumor Mutation Burden Subgroup

CheckMate 032 Exploratory TMB Analysis Nivo ± Ipi in Previously Treated SCLC



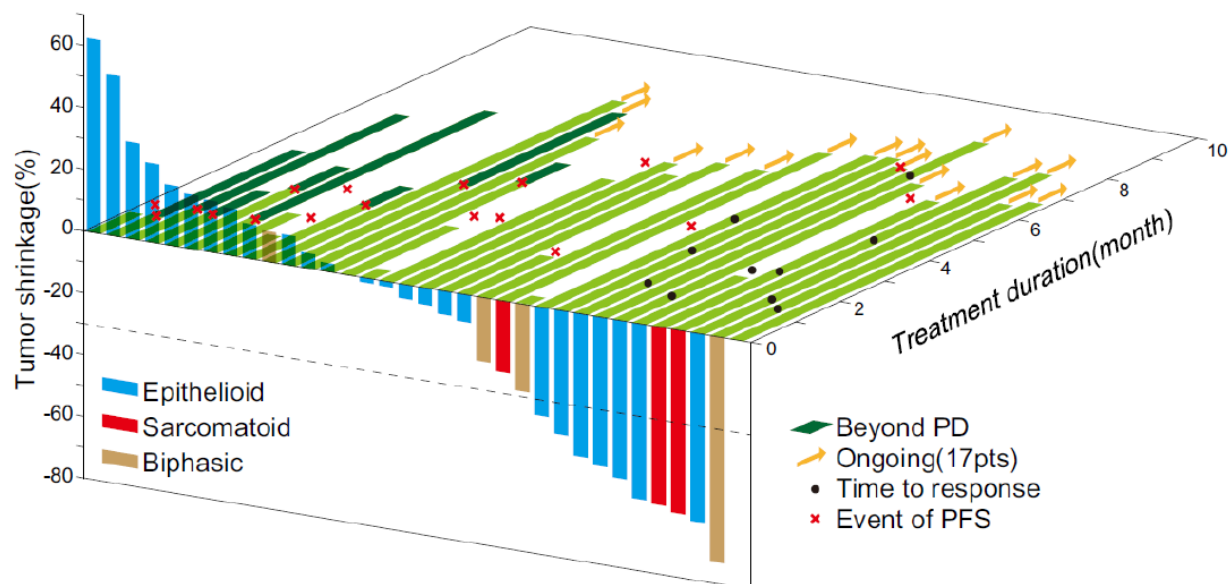


Efficacy: Tumor Response assessment after first 6 months

Data cut off: April 21, 2017

Tumor Response [CI 95%]

| | | |
|-------------|--------|------------------------|
| ORR | (n=34) | 10, 29.4% [16.8, 46.2] |
| Epithelioid | (n=27) | 7, 25.9% [13.2, 44.7] |
| Sarcomatoid | (n=3) | 2, 66.7% [20.8, 93.9] |
| Biphasic | (n=4) | 1, 25.0% [4.6, 69.9] |
| DCR | (n=34) | 23, 67.6% [50.8, 80.9] |

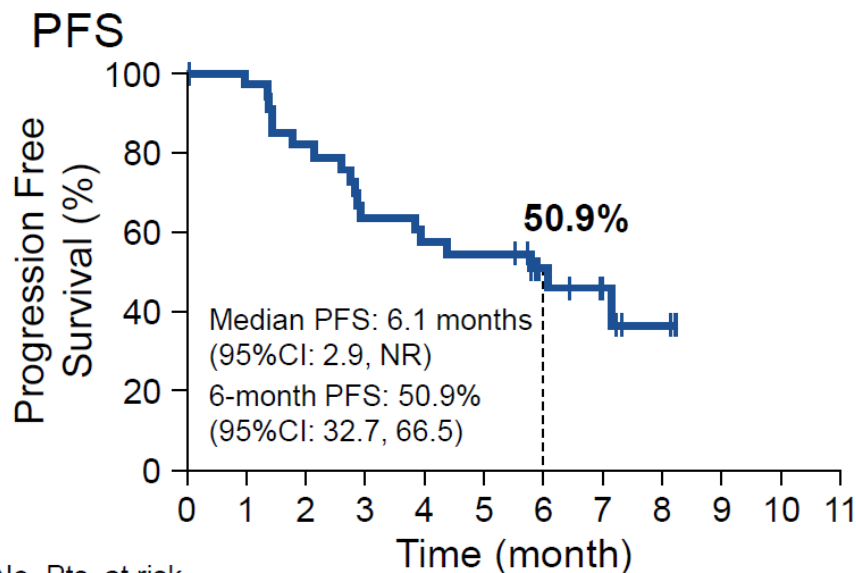


A Phase II Study of Nivolumab in Malignant Pleural Mesothelioma



Efficacy: Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) after minimum 6 months follow up

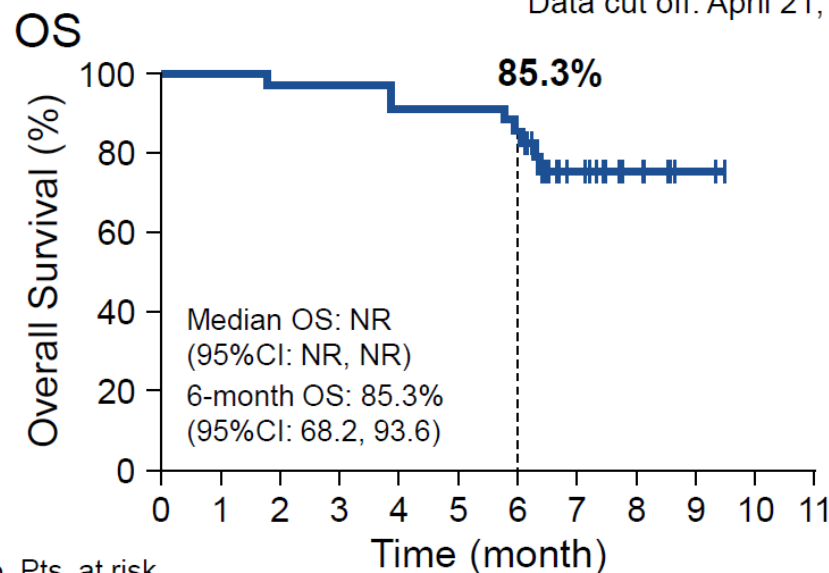
Data cut off: April 21, 2017



No. Pts. at risk

| Time (month) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|
| ONO-4538 | 34 | 32 | 27 | 21 | 19 | 18 | 10 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 |

Full Analysis Set



No. Pts. at risk

| Time (month) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|
| ONO-4538 | 34 | 34 | 33 | 33 | 31 | 31 | 29 | 14 | 6 | 2 | 0 | 0 |

Full Analysis Set

がん患者さんの包括的薬物治療

抗がん薬

ヤーボイ

悪性黒色腫
非小細胞肺がん等

ONO-4481
(CD137抗体)

カイフ®ロリス

多発性骨髄腫

ONO-4059
B細胞リンパ腫

ONO-7058
(ONX0912)
固形がん
血液がん

サホ®-ティブケア

ONO-4482
(LAG3抗体)

オブジーボ

悪性黒色腫
非小細胞肺がん
腎細胞がん
ホジキンリンパ腫
頭頸部がん
胃がん
肝細胞がん等

ONO-4483
(KIR抗体)

ONO-7579
(Trk阻害薬)

イメント®/フ®ロイメント®
悪心/嘔吐

ONO-4686
(TIGIT抗体)

ONO-4578
(EP4拮抗薬)

ONO-7643
がん悪液質

ONO-4687
(CSF1R抗体)

ONO-7475
(Axl/Mer阻害薬)

ONO-7701
(IDO1阻害薬)

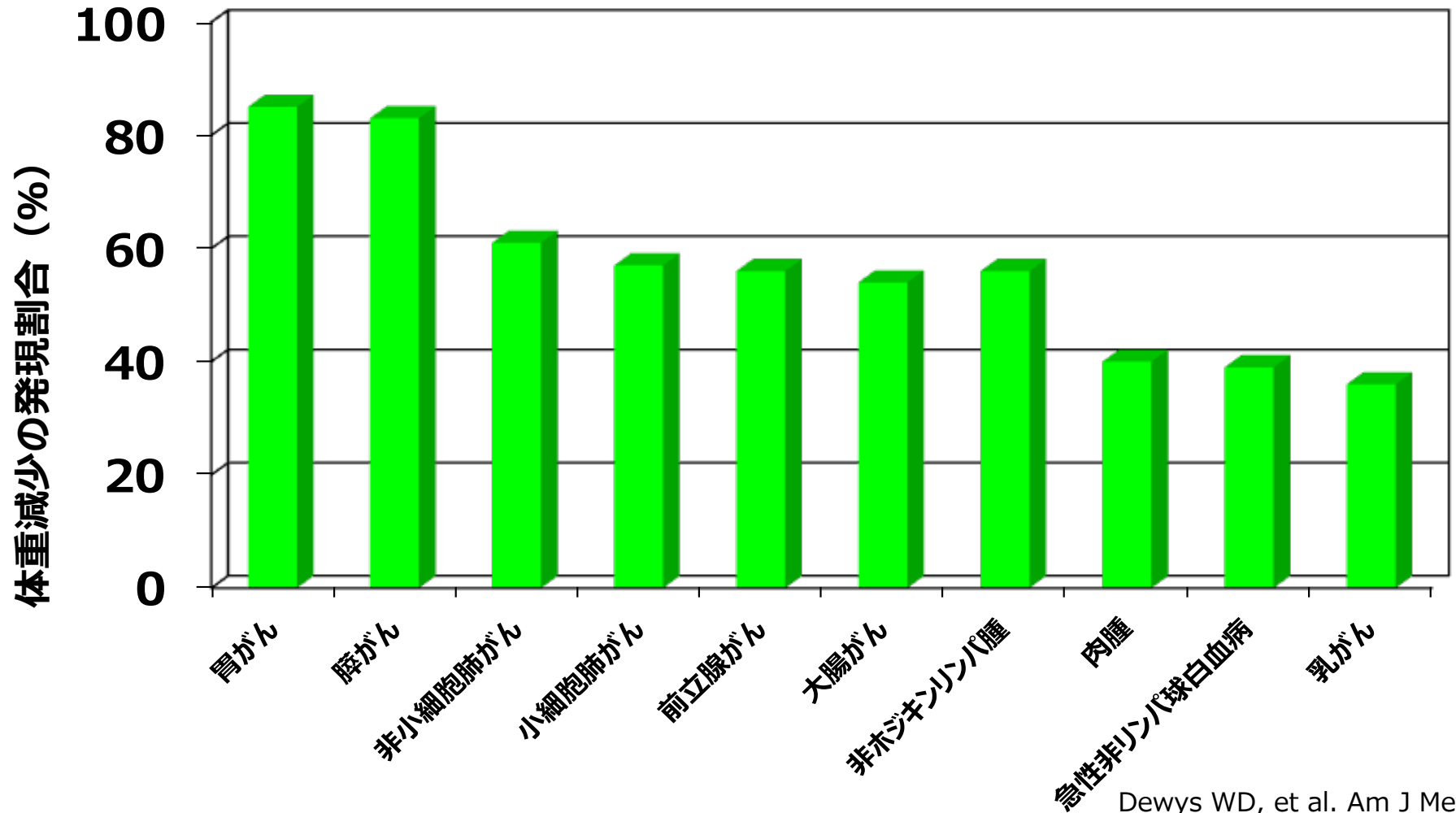
KPT-8602
XPO1阻害薬

ONO-7702
(BRAF阻害薬)

ONO-7703
(MEK阻害薬)

Selinexor
XPO1阻害薬

各がん腫における体重減少の発現割合



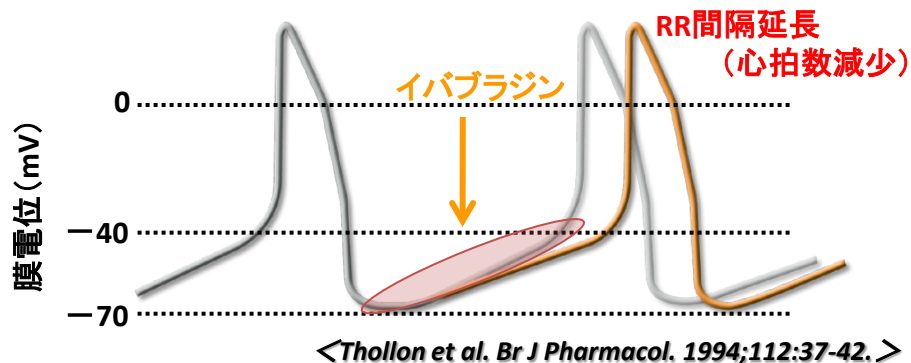
Dewys WD, et al. Am J Med.
1980;69:491-497. 改変

ONO-1162/Ivabradine (慢性心不全治療薬)

| | |
|-----------|---|
| 導入先 | (仏)セルヴィエ社 |
| 一般名 | Ivabradine / イバブラジン |
| 作用機序 | 選択的If阻害剤(心拍数減少作用) |
| 海外適応症 | 慢性心不全, 安定狭心症 |
| 海外用法・用量 | 5 mg 1日2回で投与開始し, 心拍数及び忍容性に応じて2.5 mg, 5 mgあるいは7.5 mg 1日2回で用量調節 |
| 国内適応症(予定) | 慢性心不全 |
| 特徴 | 血圧に影響することなく, 心拍数を減少 (First in class) |

国内慢性心不全患者数:
約150万人

IMS Analysis



海外第Ⅲ相試験の主な結果

海外第Ⅲ相試験 (SHIFT試験: Servier社実施)

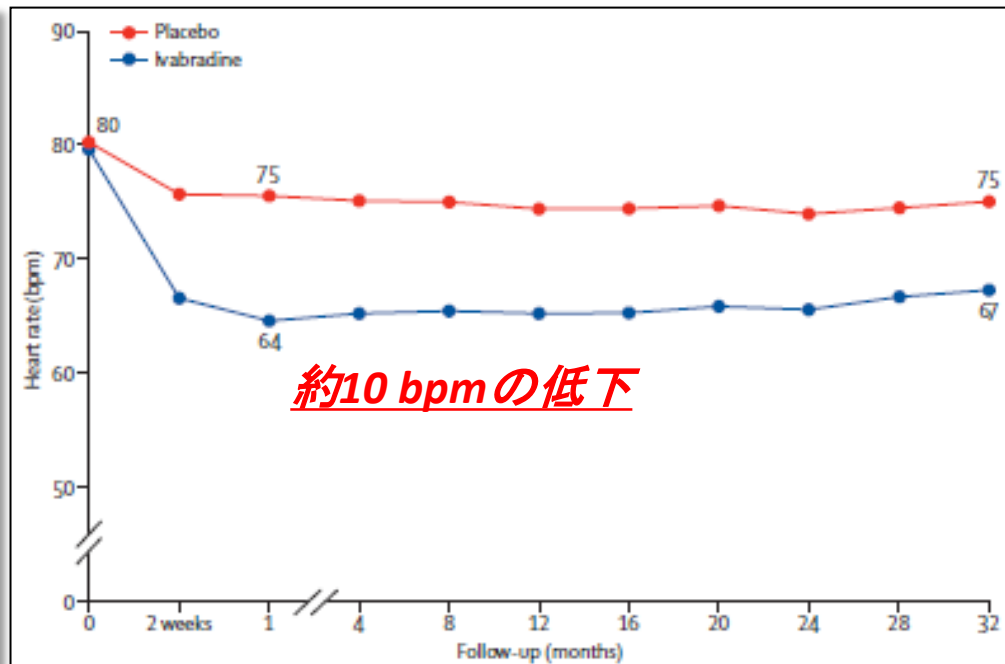
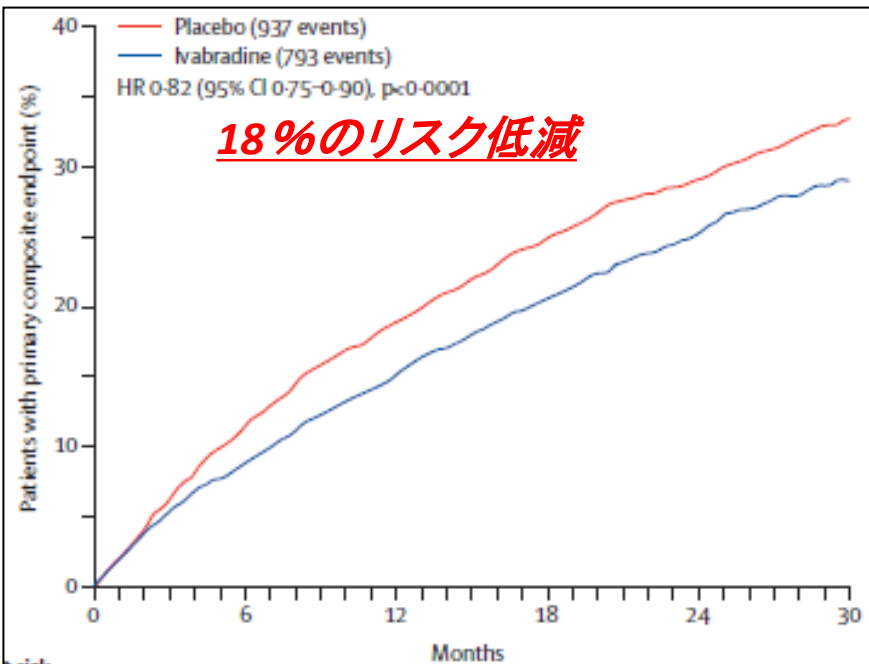
実施施設数: 625施設 (37カ国)

患者数: 6505名 (プラセボ群 3264名, ONO-1162群 3241名)

試験期間: 2006年9月~2010年3月 (平均投与期間: 20.1±9.0カ月)

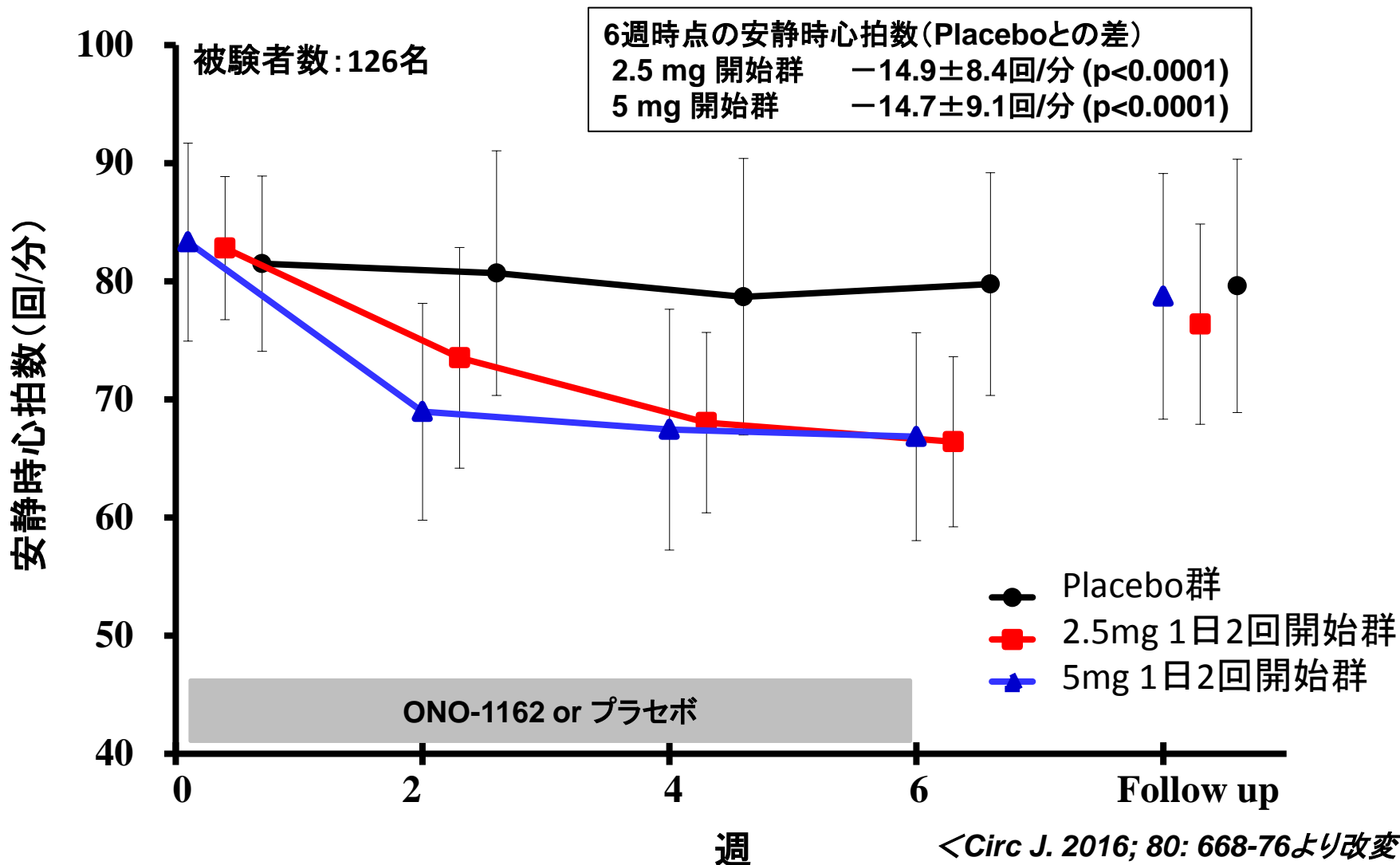
「心血管系死あるいは心不全悪化による入院」 のイベント発現率の推移

心拍数の推移



<Lancet 2010; 376: 875-85>

国内第Ⅱ相試験の主な結果



| | |
|--------------|---|
| 化合物 | ジクロフェナク結合ヒアルロン酸 |
| 適応症 ／ステージ | <p>①変形性関節症(OA):膝関節P3、他関節(肩、肘、股、足など):P3準備中</p> <p>②腱・靭帯付着部症(EP)(肘、足底、肩、膝、アキレス腱など):P2</p> |
| 用法用量 | 1回3mLを4週毎 関節腔内注射(プレフィルドシリンジ) |
| 特徴 | <ul style="list-style-type: none"> • ジクロフェナクの関節腔内での徐放による鎮痛効果の持続 • ジクロフェナクに起因する全身性副作用のリスクが低い |

ヒアルロン酸製剤全体で400～500億円/年