

# 開発パイプラインの進捗状況

## ■ オプジーボの主な開発状況

### ○ 悪性黒色腫の 2 次治療以降

昨年 7 月に、日本において世界に先駆けて承認を取得し、9 月に発売しました。米国では昨年 12 月に上市、韓国では本年 3 月に承認を取得、欧州と台湾においては現在申請中です。

### ○ 悪性黒色腫の単剤療法による 1 次治療

すでに米国では申請が受理され、FDA の審査完了期限が今年の 8 月 27 日と報告されています。イピリムマブとの併用療法については、欧米で第Ⅲ相試験を実施しています。日本においては、第Ⅱ相試験を開始しました。

### ○ 非小細胞肺癌の 2 次治療以降

本年 3 月に米国において非小細胞肺癌の中の扁平上皮がんについて承認を取得しました。欧州においては、現在申請中です。日本においては、4 月 22 日に、台湾においては 4 月 24 日に、同じく扁平上皮がん承認申請をしています。韓国においては、海外で実施していた第Ⅲ相試験のデータを利用するために第Ⅱ相試験を実施しています。

### ○ 非小細胞肺癌の 1 次治療

日本、韓国、台湾を含め、欧米と一緒に国際共同治験として第Ⅲ相試験を実施しています。

### ○ 腎細胞がん

日本を含め、欧米と一緒に国際共同治験として 2 次治療以降の第Ⅲ相試験を実施しています。1 次治療を目的としたイピリムマブとの併用療法についても日本を含めた国際共同試験を第Ⅲ相試験として実施しています。

### ○ 頭頸部がん

日本、韓国、台湾を含め、欧米と一緒に国際共同治験を第Ⅲ相試験として実施しています。

### ○ 胃がん

比較的アジアに多い胃がんについては、日本、韓国、台湾の 3 ヶ国で第Ⅲ相試験を実施しており、欧米では別の試験として第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施しています。

### ○ 膠芽腫

脳腫瘍の一種で難治性といわれている膠芽腫については、欧米で第Ⅲ相試験がスタートしています。日本においては、第Ⅲ相試験実施の準備をしています

○その他（比較的早期のステージにあるがん腫）

ホジキンリンパ腫は非常に有効性が高いデータが小規模ですが出てきました。昨年、FDA からブ  
レクスルーセラピーの指定を受けていますので、早期の承認が見込まれます。なお、ホジキン  
リンパ腫は、日本においても、別の第Ⅱ相試験を開始しました。

2 種類の非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と濾胞性リンパ腫）については  
欧米で第Ⅱ相試験を実施しています。食道がんについては、海外に先行して日本で第Ⅱ相試験を  
実施しています。

卵巣がんは医師主導治験が実施されています。昨年の ASCO で PD-1 関連の薬剤としては卵巣が  
んに対して初めての有効性について発表されるなど、医師主導治験での第Ⅱ相試験の結果が出て  
きています。

欧米で複数のがん腫を対象に探索的に実施していた試験結果から、膀胱がんを単独で抽出して新  
たな第Ⅱ相試験を開始しました。

大腸がんについても欧米で第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施しています。

それ以外にも、膵がん、胃がん、小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳がん等について欧米で探  
索的に第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施しており、膀胱がんのように用量的なことや併用などを勘案し、これ  
はいけると判断したがん腫については単独の試験としてステージアップしていくことを考えてい  
ます。

肝細胞がんについては、すでに第Ⅰ相試験を欧米で実施されていましたが、比較的アジアに多い  
がん腫であることから、日本も参加することにしました。

#### ■ オプジーボとブリストル・マイヤーズ スクイブ社（BMS）のがん免疫療法薬との併用試験

昨年 BMS と日本、韓国、台湾について新たな提携契約を締結しています。その提携契約内容は、  
オプジーボと抗 CT-LA4 抗体のイピリムマブ、抗 KIR 抗体、抗 LAG-3 抗体、CD137 受容体作動  
薬、これら計 5 つの化合物について共同開発をおこなっていくというものであり、この契約に基  
づいた併用療法の状況についてご紹介します。

オプジーボとイピリムマブとの併用については、前述のとおり悪性黒色腫（一次治療）、腎細胞が  
ん（一次治療）を実施しています。その他の抗 KIR 抗体、抗 LAG-3 抗体、CD137 受容体作動薬  
とオプジーボとの併用については、第Ⅰ相試験を実施中であり、忍容性、およびあくまでも探索  
的な有効性から見て、用法・用量も含めて、次のステップに進めていくべきかを今後検討してい  
きます。

また、BMS との提携契約とは別に、昨年末に協和発酵キリン株式会社と BMS および当社の間で  
新たな提携契約を結びました。この契約に基づき、協和発酵キリン株式会社の抗 CCR4 抗体のモ  
ガムリズマブ（日本では血液がんで承認されている）とオプジーボの併用試験を日本で開始して  
います。

## ■ オプジーボの延命効果

悪性黒色腫について、オプジーボと既存薬のダカルバジンとを比較した試験ですが、PD-1 関連の薬剤で初めて既存薬と比べて全生存期間を延長したことを検証できた最初データとなりました。非小細胞肺癌の中の扁平上皮がんにおいて既存薬のドセタキセルを対照薬として検証試験を実施し、全生存期間について有意に延長しました。ハザード比は 0.59 で、非常にインパクトのある結果となりました。ASCO（米国臨床腫瘍学会）でさらに詳細なデータが示される予定です。

ドセタキセルとの比較試験は過去 15 年間、色々な抗がん剤が実施していますが、これだけ明確に検証できたのは初めてだと考えています。

また、非小細胞肺癌の中の非扁平上皮がんにおいてもドセタキセルを対照薬として検証試験を実施してきましたが、中間解析の結果、有効中止ということになりました。試験結果は ASCO において発表されることになっています。3 つのがん腫で全生存期間を検証できたことは非常に大きな意味があるのではないかと考えています。

さらに、さまざまながん腫において、抗 PD-1 抗体が有効な患者さんでは、効果が持続されているということも分かってきており、それが全生存期間の延長につながっているものと考えています。

## ■ 非小細胞肺癌に対する薬物治療フロー

比較的患者数が多い非小細胞肺癌に対しては、薬物による 1 次治療、2 次治療、3 次治療という治療フローがあります。赤枠で括弧している 2 次治療と 3 次治療が、現在日本で申請の対象としているレジメンのところですが、また、現在、実施している単剤でのファーストラインを対象とした第Ⅲ相臨床試験が成功すれば、緑枠で括弧している 1 次治療での使用が可能になります。なお、1 次治療の臨床試験は PD-L1 の陽性例に対象集団を絞って実施しており、PD-L1 陰性例についてはさまざまな薬剤との併用によって、カバーできるのではないかと考えています。

## ■ がん患者さんの包括的薬物治療

がん領域については、がん治療薬だけではなく、がん患者さんの QOL の改善や抗がん剤の副作用からの回避などががんのサポーターケアについても 3~4 年前から戦略領域として取り組んできました。現在、がん治療薬としてはオプジーボを中心に 11 の化合物を持つに至っています。オプジーボについては、効果が期待できるがん腫の拡がりから、いくつもの抗がん剤を持っていることに匹敵していることになり、さらに精力的に開発を進めていきたいと考えています。

## ■ ニボルマブに関する ASCO（米国臨床腫瘍学会）での発表

本年 5 月 29 日から 6 月 2 日まで開催される ASCO では、ニボルマブに関する発表が 20 以上予定されています。本資料には、有効性、安全性に関する演題 17 演題を掲載しています。非小細胞

肺がんに関しては、扁平上皮がんを対象とした第Ⅲ相試験である CheckMate017 試験結果が、また、非扁平上皮がんを対象とした第Ⅲ相試験である CheckMate057 試験結果が発表されます。

腎細胞がんについてもいくつか結果が出てきますが、第Ⅲ相試験の中間解析まで達していませんので、大規模な臨床試験の成績は発表されません。悪性黒色腫については、未治療悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブ単剤療法、ニボルマブとイピリムマブの併用療法、イピリムマブ単剤療法の比較試験である CheckMate067 試験の結果が発表されます。

それ以外に、小規模ですが肝細胞がん、小細胞肺がん、膠芽腫に対する探索的な試験での有効性データが発表されます。

日本からも、単独で行っていた非小細胞肺がんの扁平上皮がんと非扁平上皮がんの 2 つの第Ⅱ相試験の成績が発表されます。非常に良好な結果と言えると思います。

卵巣がんについては、昨年の発表に続いてフォローアップのデータが発表されます。

#### ■グローバル開発プロジェクト

オプジーボ以外のパイプラインについては、当社の重点領域である生理活性脂質の 1 つであるはキナーゼ領域において、ONO-4474(Trk 阻害剤)の変形性関節症の痛みに対する第Ⅰ相試験を開始しました。ONO-4474 を加えて、現在、計 10 化合物を自社創薬としてグローバル展開しています。

#### ■国内開発パイプライン

国内で行っている開発パイプラインを開発ステージが進んでいる順に掲載しています。

第Ⅲ相試験を行っているプロイメンドの小児への効能追加、オレンシア点滴静注についての 2 つの効能追加、多発性骨髄腫の治療薬として期待の大きいカルフィルゾミブ、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として開発している ONO-5163 については、少しでも早く患者さんに届けられるよう開発を進めています。

オノアクトについては、2 年前に効能追加を取得しました心機能低下例における頻脈性不整脈に対する小児への効能追加を目的とした試験を新たに開始しました。

その他、開発ステージの早い化合物についても順次開発を進めていきます。LT 拮抗剤の ONO-6950、EP アンタゴニストの ONO-4053 については国内で新たに第Ⅱ相試験を開始しており、有効性、既存薬との差異化について検討していきます。