



## 次世代免疫療法

骨髄細胞リニエージを標的とした治療法により  
がん免疫における未解決なニーズの充足へ

エーザイ サイエンティフィック デイ

Nadeem Sarwar  
President, Eisai AiM Institute  
Andover innovative Medicines

AiM Institute *hhc* mission statement

*hhc*  
human health care

*Have the courage to innovate without borders and make evidence-based decisions  
to deliver solutions that address real patient needs*

**現代の創薬は  
がんの治癒に必要なツールを  
手にしている**

がん患者様にとって前例のない希望：  
しかし現在効果があるのは少数の患者様に限られる

免疫療法と個別化医療は  
がんとの闘いにおいて、最も効果的な手段を提供する

がん治療において、変革を起こし得る科学的発見をめざす投資が加速

- Genomics England\*<sup>1</sup>
- Cancer MoonShot Initiative\*<sup>2</sup>
- Parker Institute\*<sup>3</sup>
- Bloomberg-Kimmel Institute\*<sup>4</sup>
- .....

重要で未解決なニーズが残っている

\*1: ゲノミクス・イングランド: イギリスで10万人のゲノム解析を行うプロジェクト

\*2: 米国がんムーンショット・イニシアティブ: バイデン副大統領が主導する予算10億ドルのがん撲滅をめざす国家プロジェクト

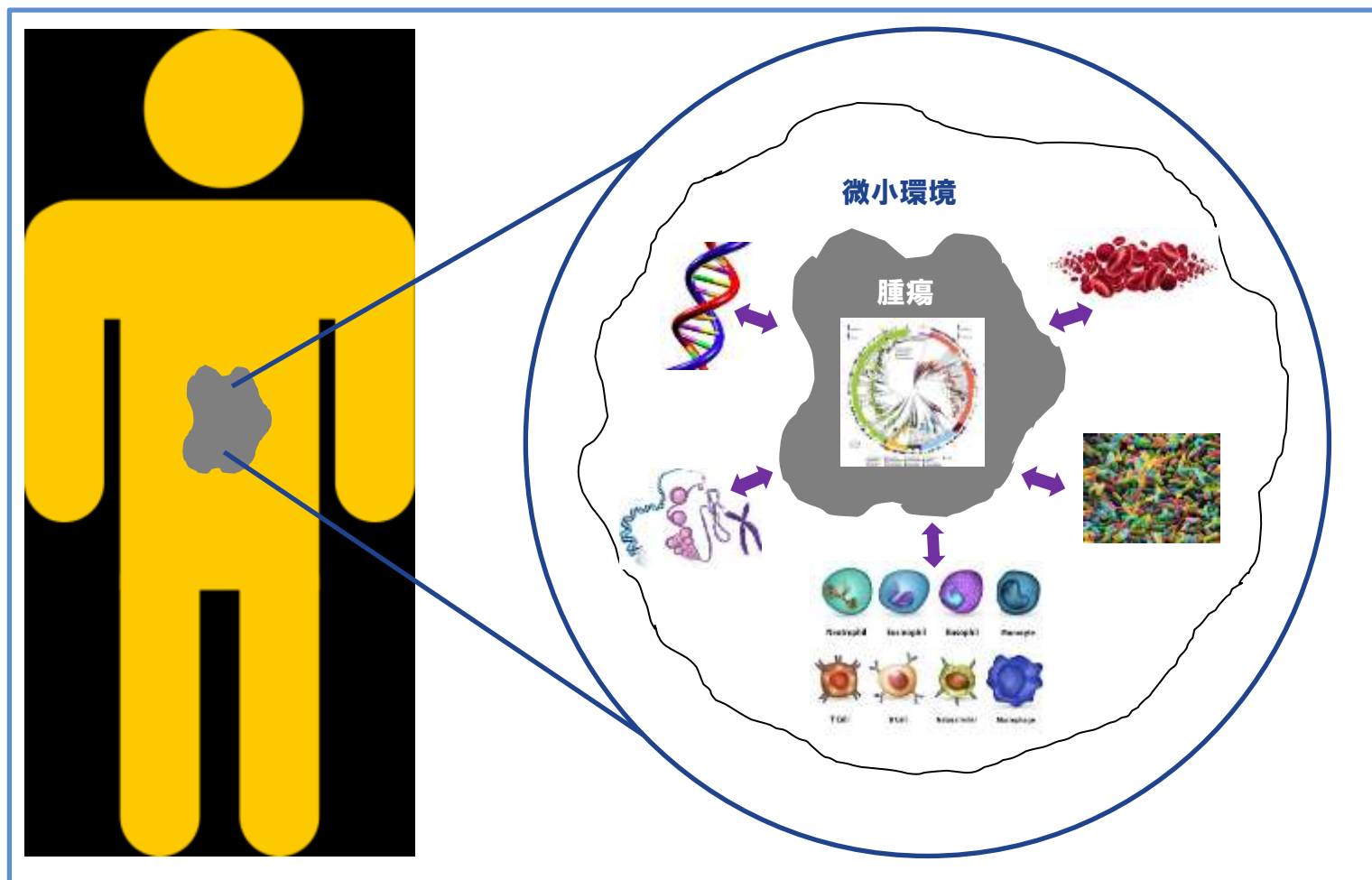
\*3: パーカー研究所(米国): ショーン・バーカーが、がん撲滅を目的として設立した共同事業体

\*4: ブルームバーグ・キンメル研究所(米国): マイケル・R・ブルームバーグ、シドニー・キンメルらの出資を受け、ジョンズ・ホプキンス大学が設立したがん免疫の研究センター



# 次世代個別化免疫療法: 標的は腫瘍内微小環境

腫瘍とその細胞環境は、免疫寛容やがんの増殖、進化において  
相互依存の関係にある



アスピリンがいくつものがんのリスクを減らす可能性—  
そのMoAにおけるプロスタグランジンと骨髄細胞の関与

大規模なメタアナリシスにおける、  
がんの発生率の低減とアスピリンの関連：

Adapted from Rothwell et al. Several

- 食道がん: 30%
- 胃がん: 30%
- 大腸がん: 35%



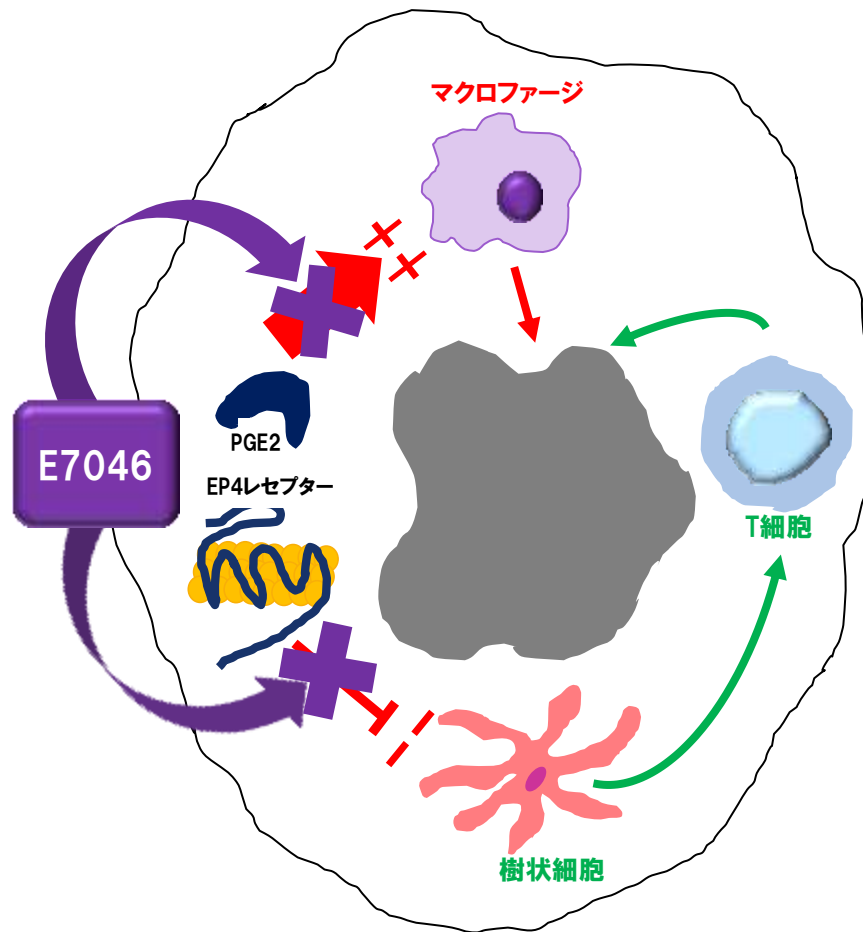
がんの予防に関して  
11,000人が参加した  
無作為化試験

EPLレセプターを強く特異的に調節することが  
腫瘍免疫微小環境をターゲットとする新規治療法となる可能性





E7046: ファーストインクラスのEP4特異的拮抗剤  
PGE2を介した腫瘍増殖と免疫抑制の解除





101試験:  
単剤療法,  
フェーズII試験  
の推奨用量  
(RP2D)



放射線療法 (RT) /  
化学放射線療法  
(CRT) 併用



## フェーズI:

- 非盲検多施設共同試験
- 骨髄細胞浸潤が亢進しているがんを選択
- マルチオミクスデータ、サンプル、FDG-PETの収集

## フェーズ I b/II 化学放射線療法との併用

- 非盲検多施設共同併用試験
- PETトレーサーの開発が現在進行中
- 局所進行性直腸がん患者様における術前放射線療法との併用



免疫療法が有効ながん患者様にとって、**かつてない希望**となる

腫瘍微小環境内の**免疫抑制性骨髄細胞リニエージ**に着目した  
患者様のアンメットニーズを満たす新規かつ相補的な治療法を提供

現在臨床開発中の**ファーストインクラスのEP4受容体拮抗剤「E7046」**により  
この仮説が検証可能

E7046の**最適な標的、最適な患者様やがん種、用量**を同定するため  
大規模なマルチオミクスデータとイメージングデータを統合





# 立地とイノベーション

## 筑波研究所におけるがん微小環境をターゲットとした 低分子化合物サイエンス

エーザイ サイエンティフィック デイ

オンコロジービジネスグループ  
チーフメディスンクリエーションオフィサー  
大和 隆志

# エリブリンの新たな作用機序

1. 微小管に対する作用に基づく有糸分裂の阻害効果

2. **がんバイオロジーに基づく上記以外の効果**

1) 腫瘍血管リモデリング

2) 上皮間葉転換の反転

3) がん転移の阻害

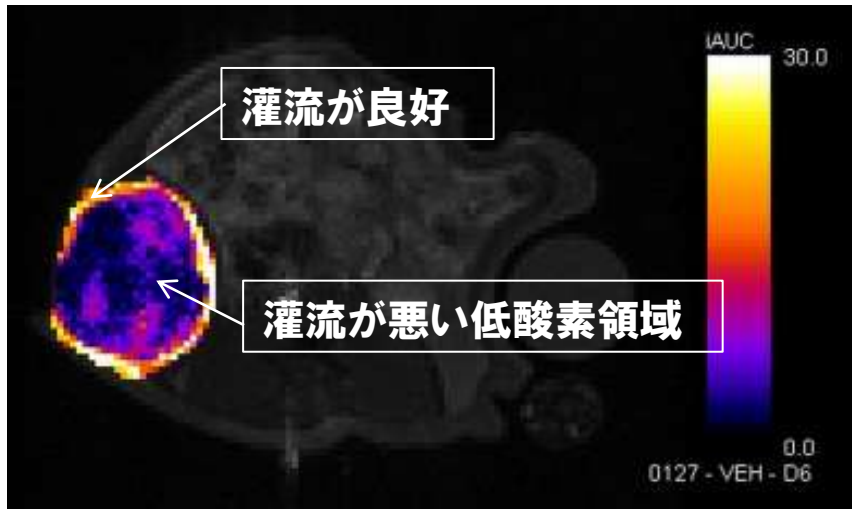
4) がん幹細胞の阻害

(これら全てが、がん細胞あるいはがん微小環境の表現型の変化と関連している)

Agoulnik et al., Dezso et al., Matsui et al., and McCracken et al., 2013 AACR Meeting;  
Yoshida et al., 2013 AACR-NCI-EORTC; Funahashi et al., 2014; Yoshida et al., Br J Cancer, 2014

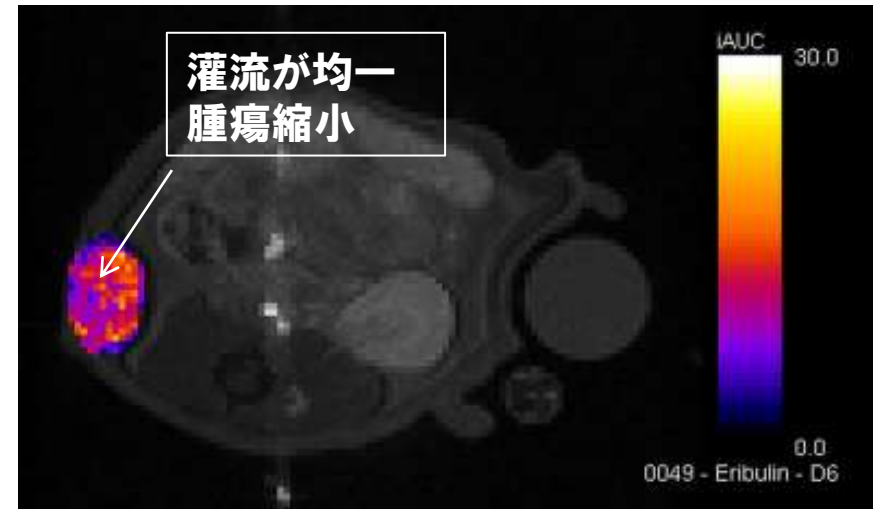
# エリブリン単回投与後 灌流が腫瘍の中心部と周辺部で均一化

ヌードラットに溶媒のみ、もしくはエリブリンを単回投与した時の  
代表的な腫瘍のDCE-MRI画像  
ヒト乳がん細胞MX-1皮下移植動物モデル(6日後)



Vehicle

対照(溶媒のみ投与)



Eribulin, 0.3 mg/kg

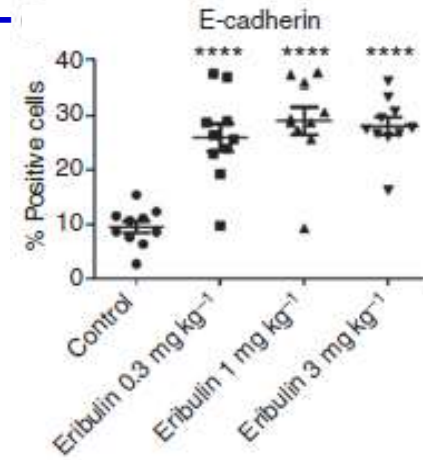
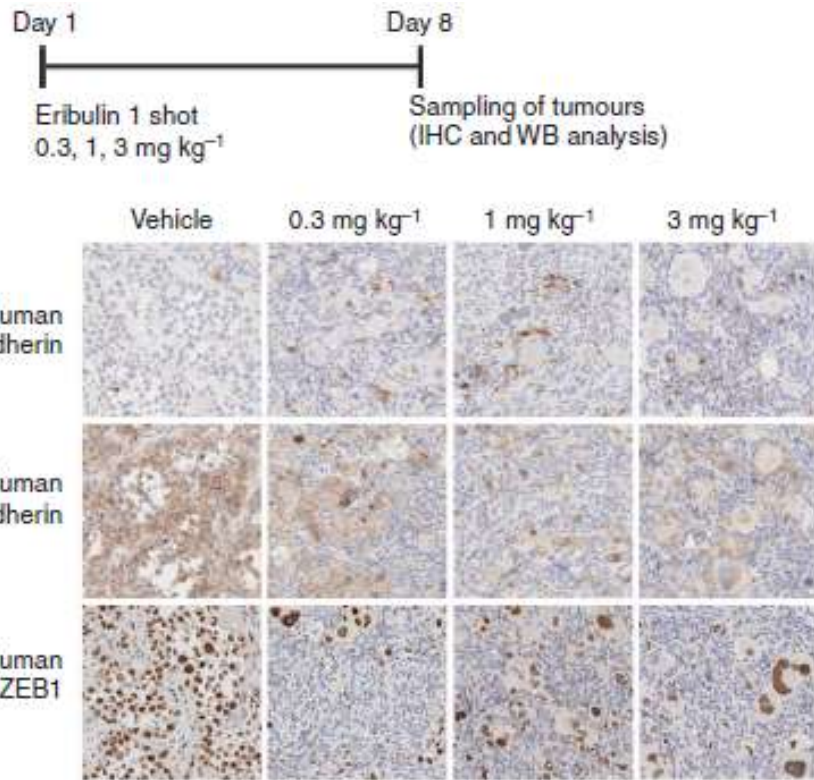
エリブリン, 0.3 mg/kg投与

Funahashi et al., 2014

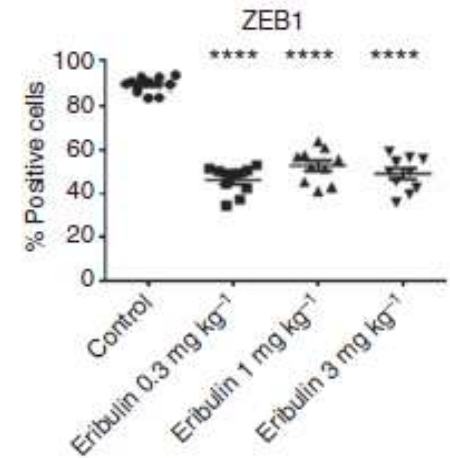
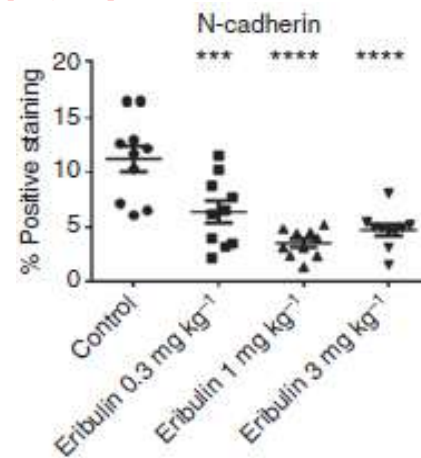
# エリブリンは実験動物モデルにおいて 腫瘍の上皮間葉転換を反転させる

ヒト乳がん細胞MX-1皮下移植動物モデル  
(単回投与, 8日目, ノードマウス)

## 上皮系マーカー



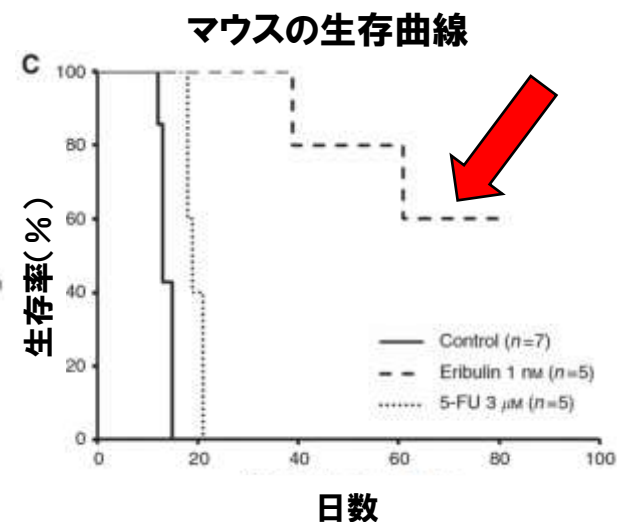
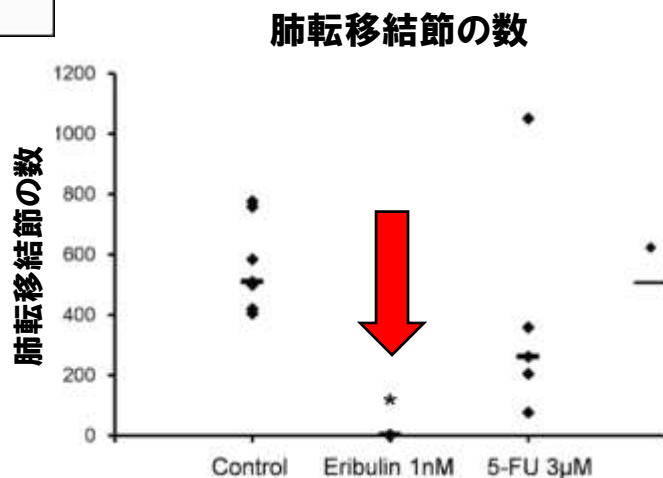
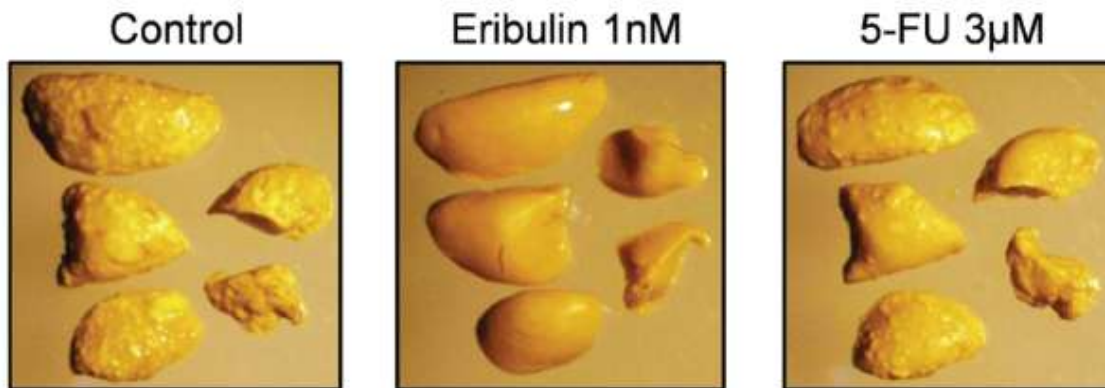
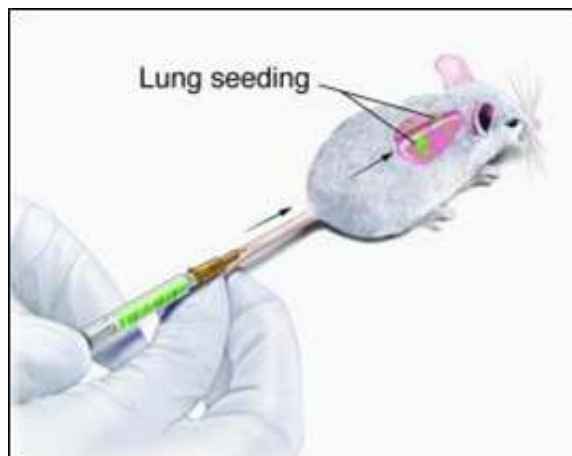
## 間葉系マーカー



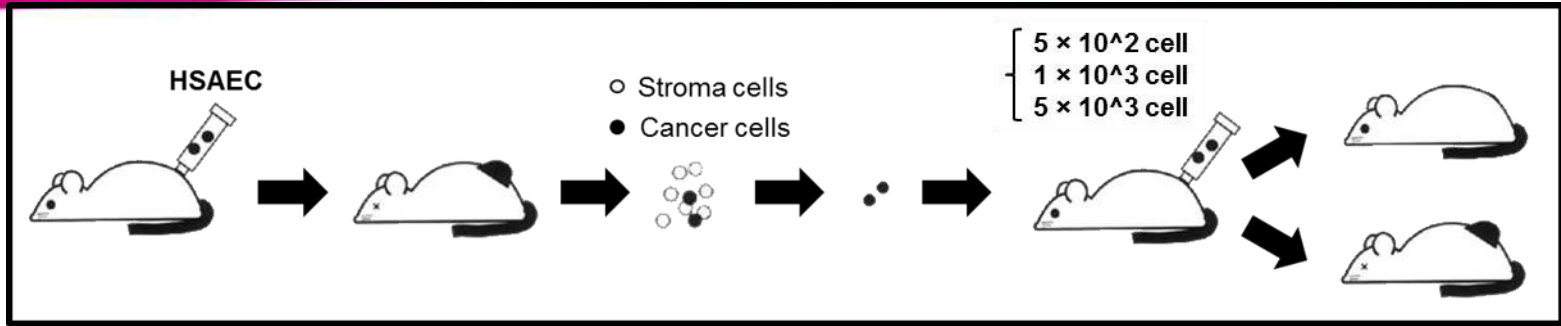
# エリブリンは実験動物モデルでがんの転移を助け マウスの生存率を増加させる



エリブリンまたは5FUで前処理した  
乳がん細胞を尾静脈から注射

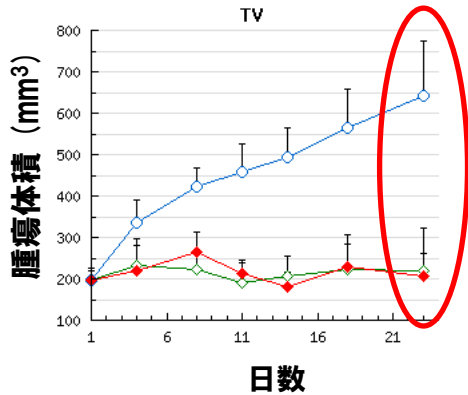


# HSAEC RD細胞の連続移植動物モデルにおける エリブリンの抗がん幹細胞活性



HSAEC RD細胞: KRAS<sup>V12</sup>遺伝子 とCYCLIN-D1遺伝子を発現するレトロウィルスベクターを感染させたヒト小気道上皮細胞

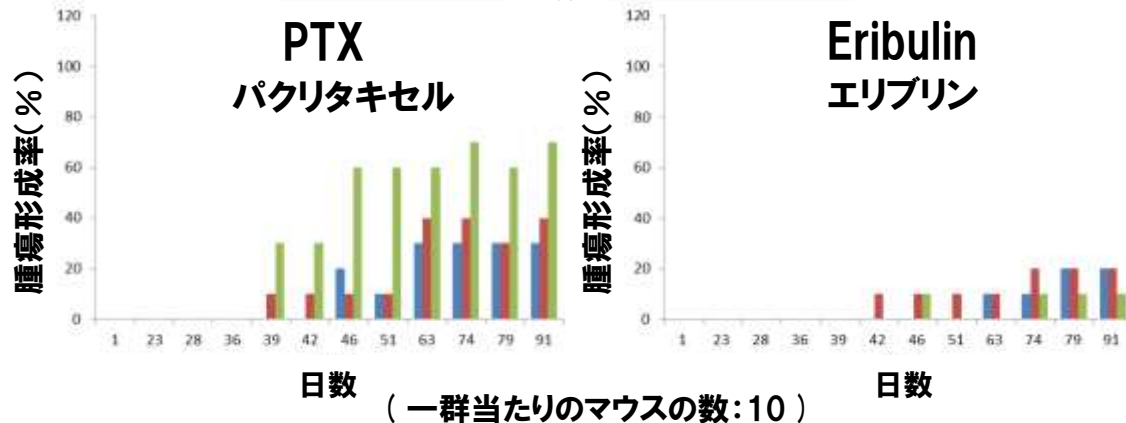
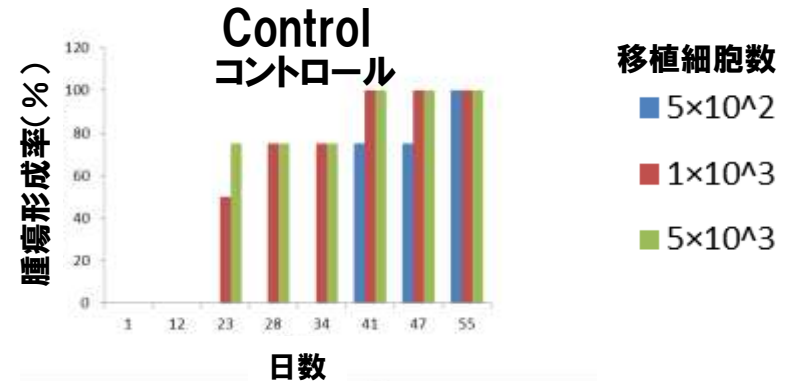
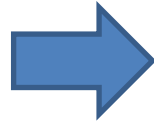
## HSAEC RD肺がん細胞移植動物モデル



Control  
PTX QD5 20 mg/kg  
ERI Q4D3 1 mg/kg

QD5: 5日間連投  
Q4D3: 4日毎に3回投与

Serial  
transplantation





# エリブリンの新規作用機序に関するヒューマンバイオロジーエビデンスを示す 米国がん研究会議 (AACR) 2016の発表



## Clinical verification of antitumor autoimmune response in eribulin chemotherapy for breast cancer

Wataru Goto<sup>1</sup>, Shinichiro Kashiwagi<sup>1</sup>, Yuka Asano<sup>1</sup>, Kento Kurata<sup>1</sup>, Tamami Morisaki<sup>1</sup>, Satoru Noda<sup>1</sup>, Tsutomu Takashima<sup>1</sup>, Naoyoshi Onoda<sup>1</sup>, Sayaka Tanaka<sup>2</sup>, Masahiko Ohsawa<sup>2</sup>, Masaichi Ohira<sup>1</sup>, Kosei Hirakawa<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, <sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Abstract Nr.#5127

- 局所進行性または転移性乳がんの52人の患者様にエリブリンを投与
- 患者様において投与前後で生検
- 免疫組織化学的評価と奏効率(RR)との間の相関：
  - TILs: PD-1, CD8, FOXP3
  - Cancer cells: PD-L1, PD-L2
  - EMT markers: E-cadherin, N-cadherin, vimentin, CA9

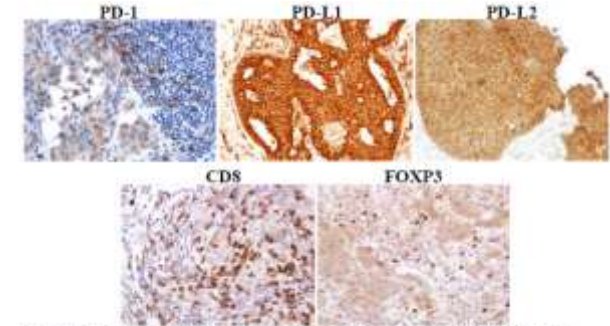


Figure 1. Immunohistochemical staining of breast cancer cells and TILs.

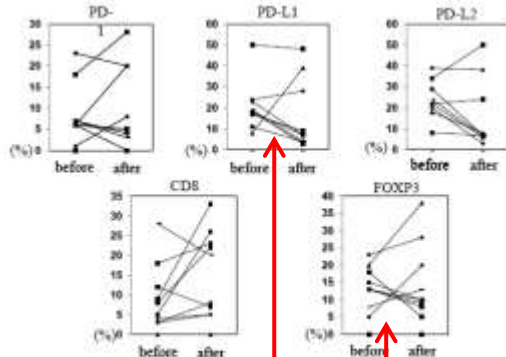


Figure 3. Comparison of the marker expression of before and after treatment with eribulin or paclitaxel

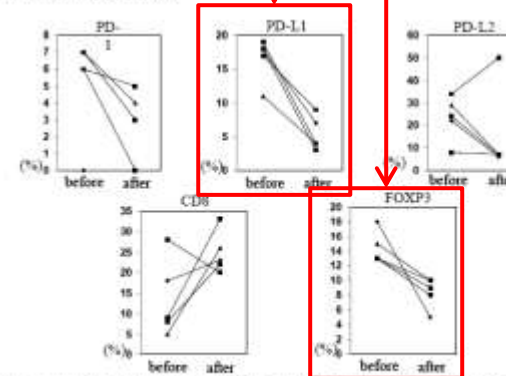


Figure 4. Anti-cancer response (PR) of eribulin treatment was observed in five patients (responders).

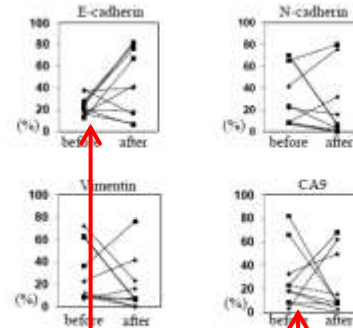


Figure 6. Comparison of the marker expression of before and after treatment with eribulin.

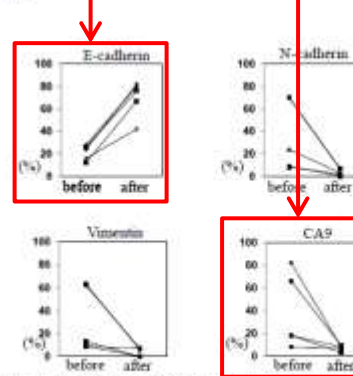
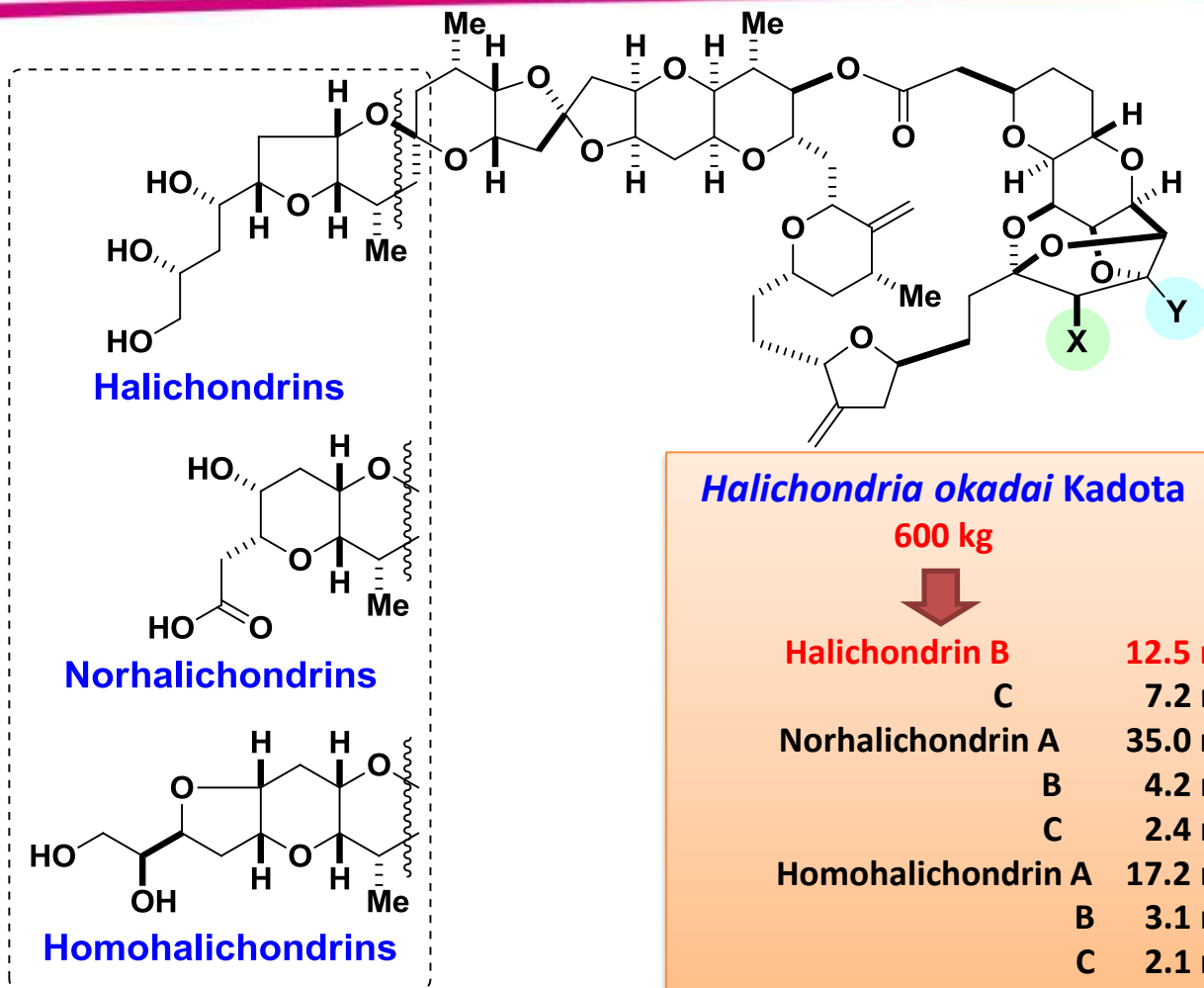


Figure 7. Anti-cancer response (PR) of eribulin treatment was observed in five patients (responders).

### 結論

- 臨床奏効率との間に統計的に有意な相関が認められたマーカー：
  - PD-L1 (p = 0.024)
  - FOXP3 (p = 0.004)
  - E-cadherin (p = 0.004)
  - CA9 (p = 0.024)
- 免疫抑制マーカー(PD-L1, FOXP3)との間に負の相関が認められたもの：
  - 臨床奏効率
  - 上皮間葉転換の反転(E-cadherinの発現上昇)
- 低酸素状態の消失(CA9の発現低下)と臨床奏効率との間には相関あり

# ハリコンドリン類化合物



	X	Y
A series	OH	OH
B series	H	H
C series	H	OH

**Halichondria okadai Kadota** B-16メラノーマ細胞に対する殺細胞活性

600 kg

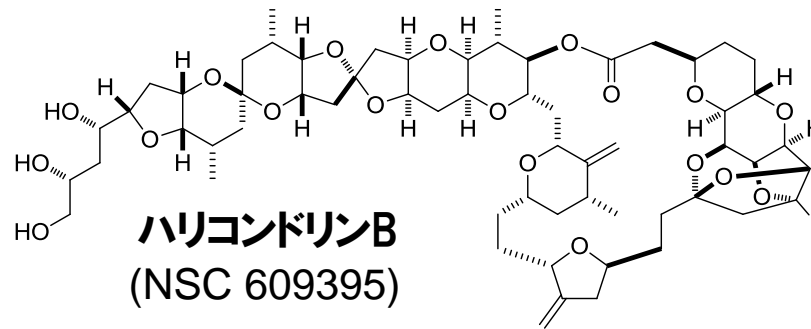
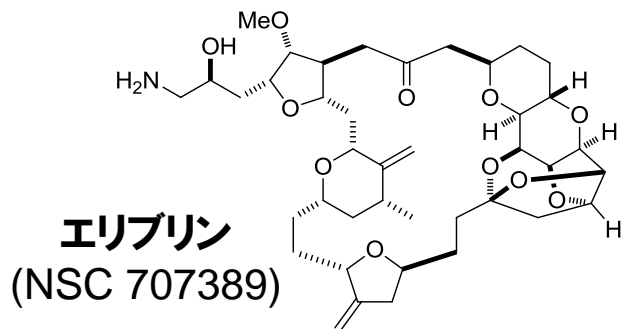
↓

	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>Halichondrin B</b>	<b>0.083</b>
<b>C</b>	<b>0.31</b>
<b>Norhalichondrin A</b>	<b>4.6</b>
<b>B</b>	-
<b>C</b>	-
<b>Homohalichondrin A</b>	<b>0.23</b>
<b>B</b>	<b>0.089</b>
<b>C</b>	-

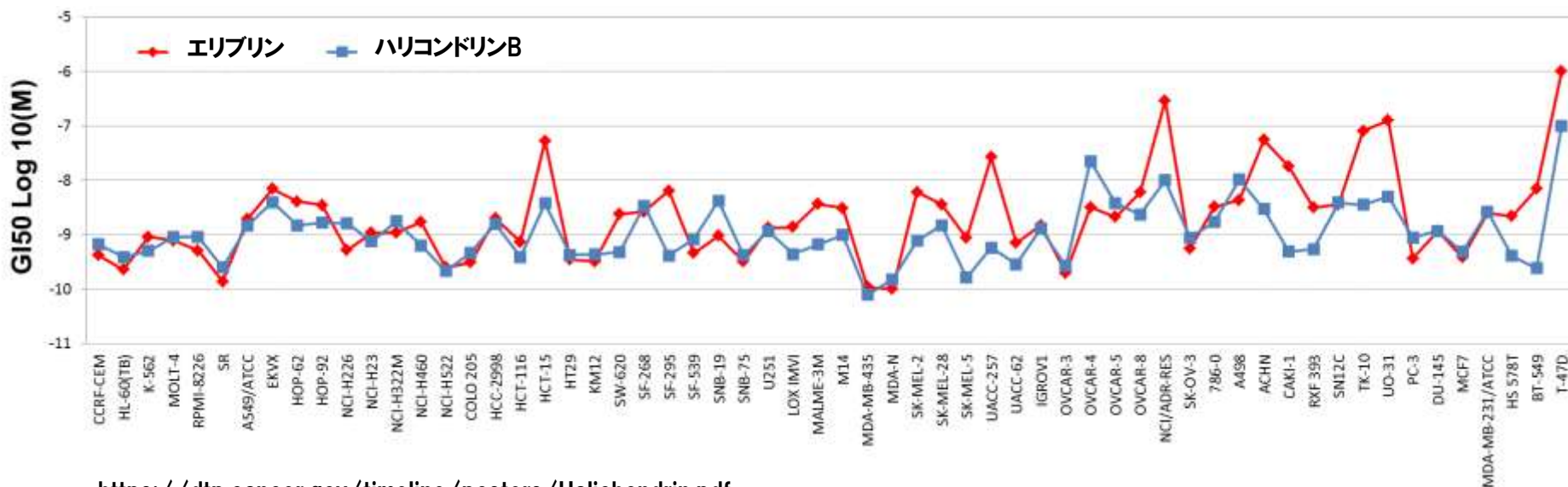
- Isolation, structure determination and biological activity:  
Hirata, Uemura *et al* *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4796; *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 701.
- For isolation from different species of sponges, see:  
Pettit *et al* *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3339; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2538.
- Blunt, Munro *et al* *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9435; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1868; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2199.



# ハリコンドリンBのインビトロ細胞増殖抑制活性 プロフィール



NCI-60がん細胞パネル解析における50%細胞増殖抑制活性の値(GI<sub>50</sub> values)

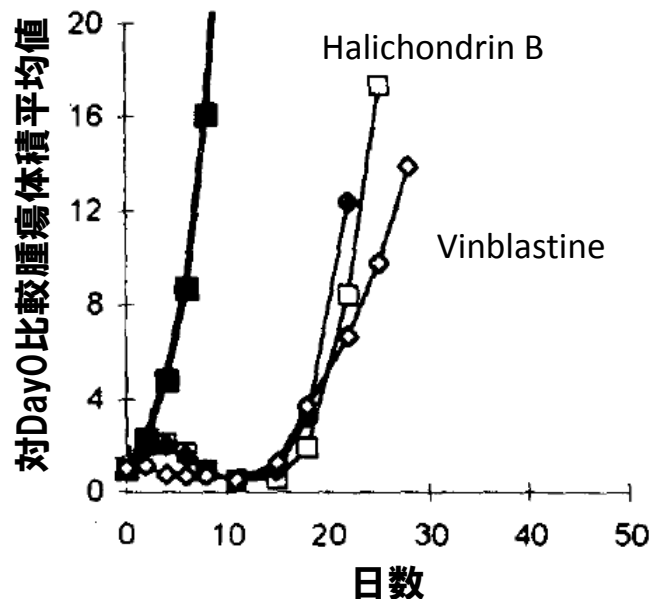


<https://dtp.cancer.gov/timeline/posters/Halichondrin.pdf>

# ハリコンドリンBの *In Vivo* 抗腫瘍活性プロファイル



## ヒメラノーマLOX細胞のヌードマウス皮下移植モデル

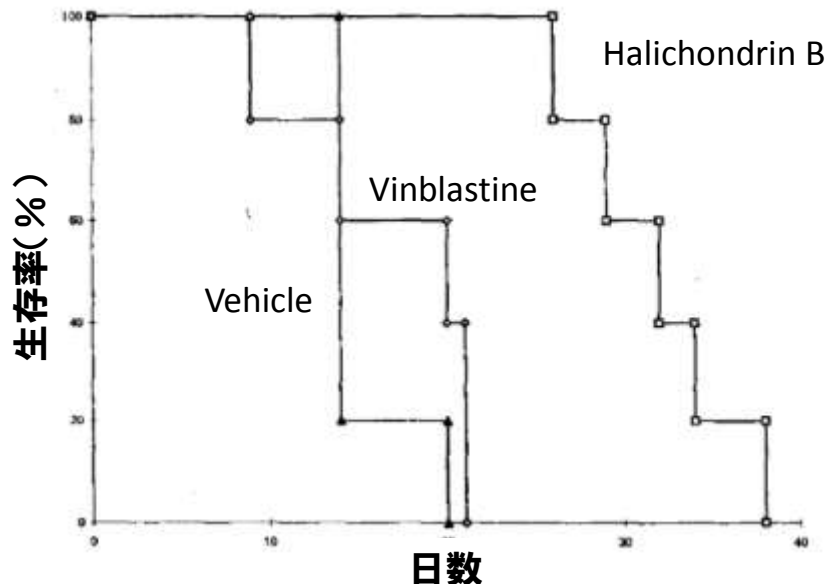


Halichondrin B (-□-) & homohalichondrin B (-◆-) :  
20 μg/kgを2日毎に5回静脈内投与

Vinblastin (-◇-) :  
4 mg/kgを7日毎に2回投与

コントロール (-■-) :  
生理食塩水を2日毎に5回静脈内投与

## ヒメラノーマLOX細胞のヌードラット骨髄転移モデル



Day 0においてLOX細胞  $1 \times 10^6$  個をヌードラットの心臓内に投与

その後Day 7から、halichondrin B (9 μg/kgを2日毎に5回)、vinblastine (1.8 mg/kgを7日毎に2回)、生理食塩水 (2日毎に5回) をそれぞれ腹腔内投与

# レンバチニブとPD-1阻害剤との併用



ヌードマウスと野生型マウスにおける  
腫瘍増殖の相対比較

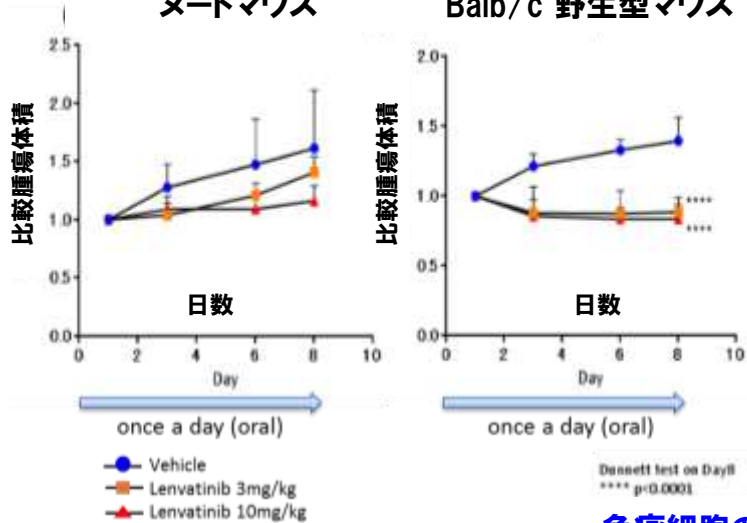
## 科学的根拠

免疫不全の  
ヌードマウス

免疫応答性の  
Balb/c 野生型マウス

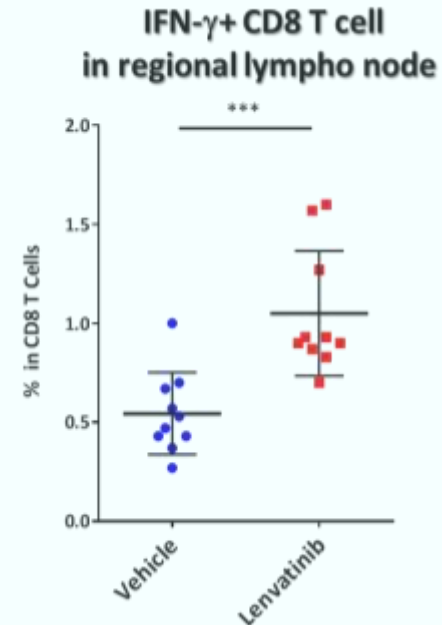
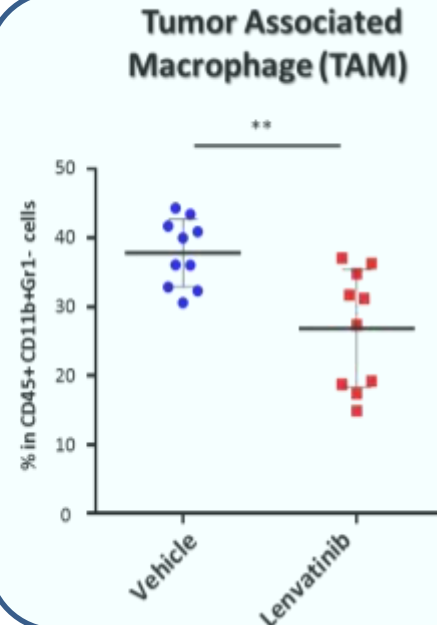
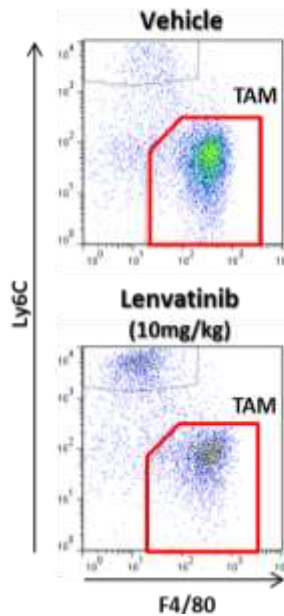
レンバチニブは免疫抑制性の骨髄由来細胞(**がん関連マクロファージ:TAM**)を減少させるとともに、活性された細胞傷害性T細胞(**CD8 陽性T細胞**)を誘導して、PD-1阻害剤の抗腫瘍活性を亢進する。

Kato et al. 2015 EORTC-NCI-AACR meeting



免疫細胞の集団解析

T細胞活性化



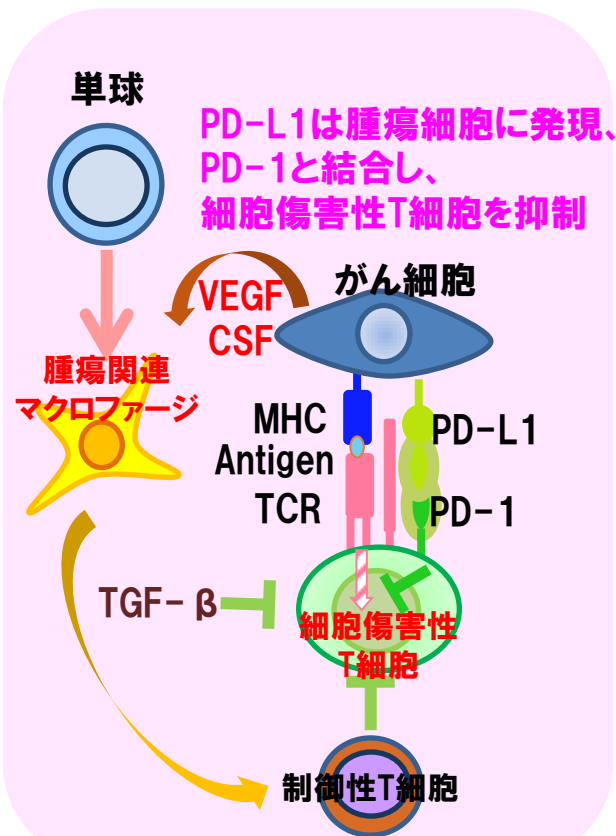
Unpaired t-test  
\*\*\* : p<0.001  
\*\* : p<0.01

# レンバチニブとPD-1阻害剤との併用



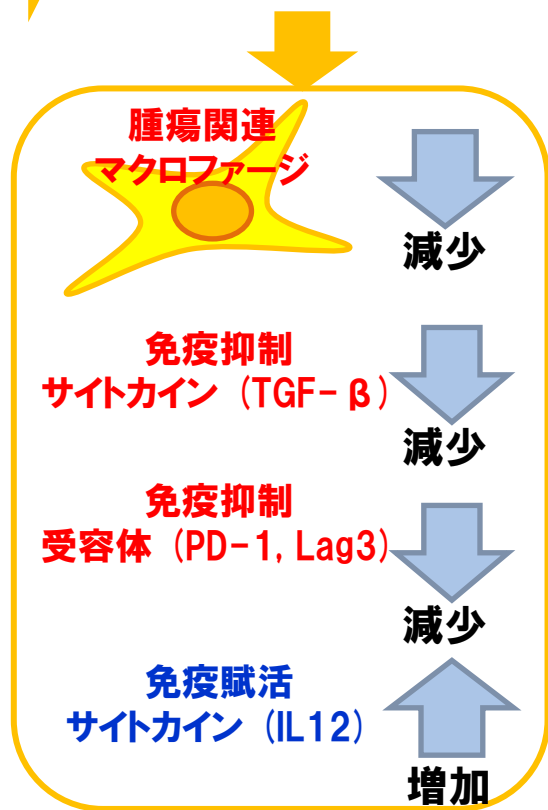
レンバチニブは免疫抑制性の骨髄由来細胞を減少させるとともに、  
 活性された細胞傷害性T細胞を誘導して、PD-1阻害剤の抗腫瘍活性を亢進する

## 免疫抑制系の がん微小環境

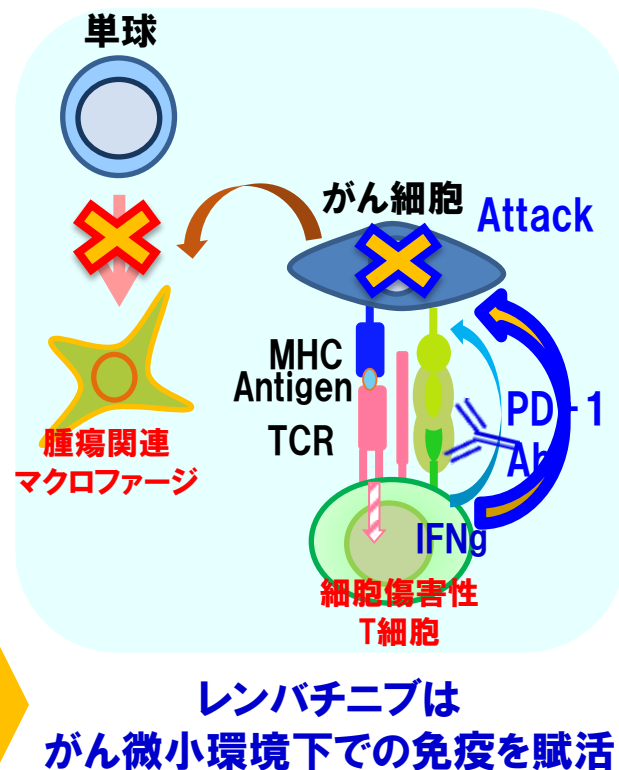


腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophage: TAM) は、TGF-β を分泌することによって、免疫抑制性の制御性T細胞を活性化するとともに、細胞傷害性T細胞を阻害する

## レンバチニブ (VEGF 阻害)



## PD-1阻害剤との併用による 抗腫瘍活性の上昇



レンバチニブは  
がん微小環境下での免疫を賦活

Kato et al., EORTC-NCI-AACR 2015

Raymanらは、動物の腎細胞がんモデルにおいて、スニチニブによるPD-1阻害を介した類似の作用機序を報告している (Society of Immunotherapy of Cancer (SITC 2015))

# 筑波研究所のがん幹細胞性プラットフォーム(1)

## - 間葉系がん細胞と腫瘍血管を標的とするAXL阻害剤 -



### AXL は間葉系がん(幹細胞様)細胞と腫瘍血管形成に対する主要な制御因子である

エルロチニブ耐性のEGFR変異の非小細胞肺がんでは、AXLの活性化と上皮間葉転換(EMT)が報告されている  
Nat Genet, 44, 852 (2012)

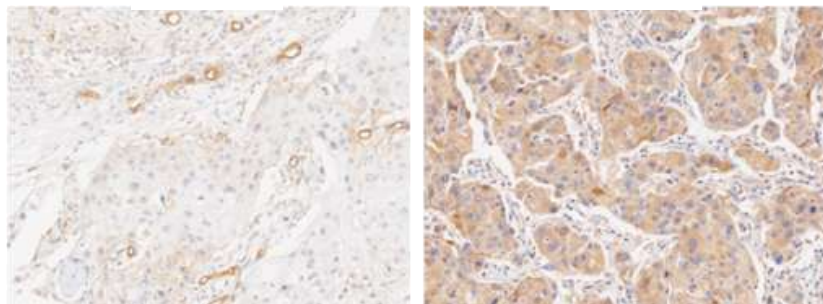
AXLは間葉系マーカー遺伝子の一つとして、抗PD-1抗体に対する自然耐性を示すメラノーマの患者群で同定された  
Cell, 165, 35 (2016)

パクリタキセル週一回投与治療後のトリプルネガティブ乳がんの臨床サンプルにおいて、AXLの発現増加が観察された

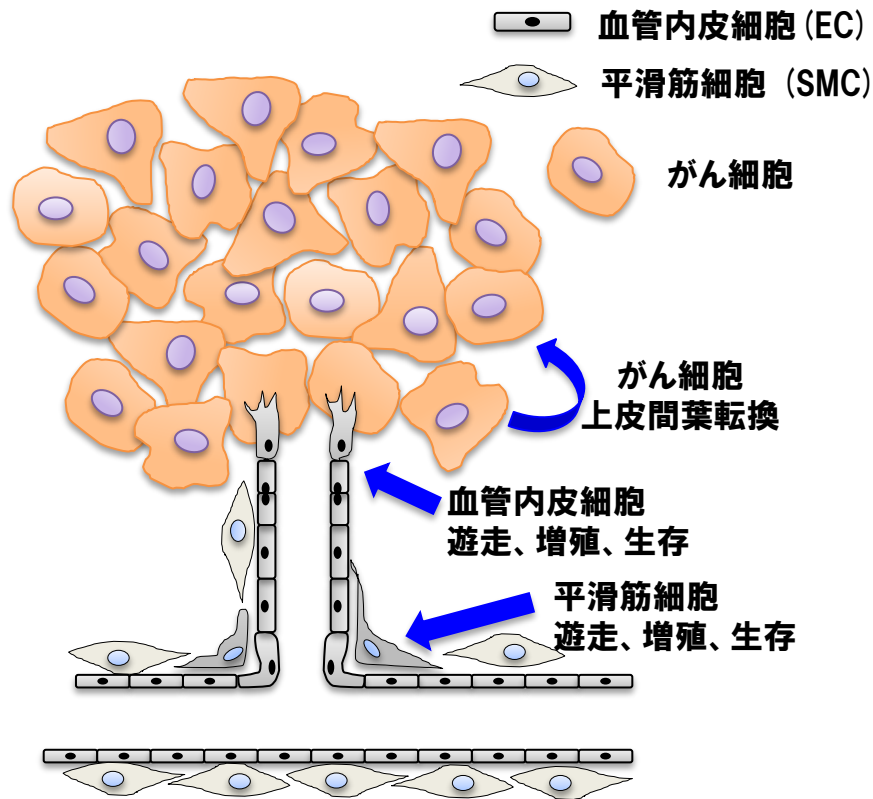
Patient (TNBC)  
Treatment : WPXL

治療前

治療後



AXLの免疫染色像



### オートクライン/パラクライン AXL/Gas6シグナリング

AXL/Gas6シグナルリングは、抗VEGF療法に対して抵抗性を示す周皮細胞で被覆された腫瘍血管の形成を促進する

Cancer Res., 65, 9294 (2005)



# 筑波研究所のがん幹細胞性プラットフォーム(2)



## - がん幹細胞性を標的とするALDH(アルデヒド脱水素酵素)阻害剤 -

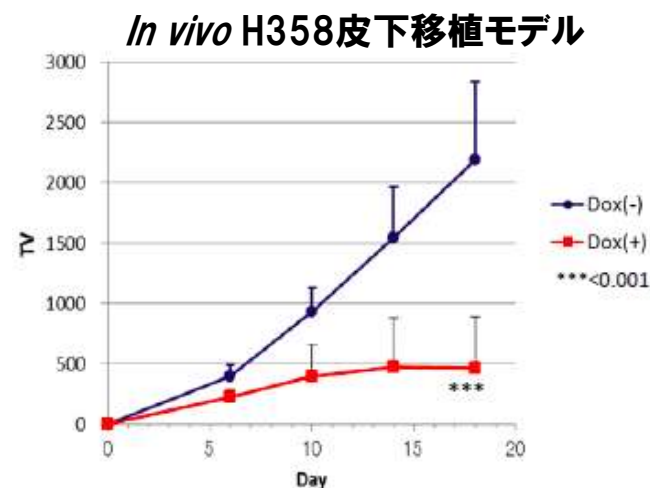
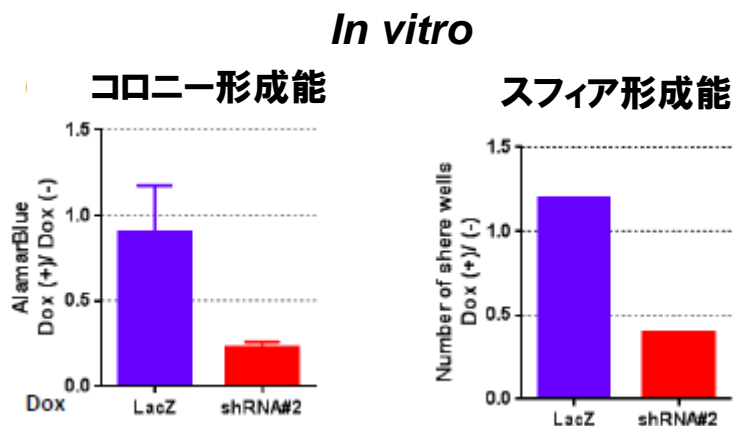
### ➤ ALDHには19のアイソフォームが存在

- ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH1L1, ALDH1L2
- ALDH2
- ALDH3A1, ALDH3A2, ALDH3B1, ALDH3B2
- ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDH8A1, ALDH9A1, ALDH16A1, ALDH18A1

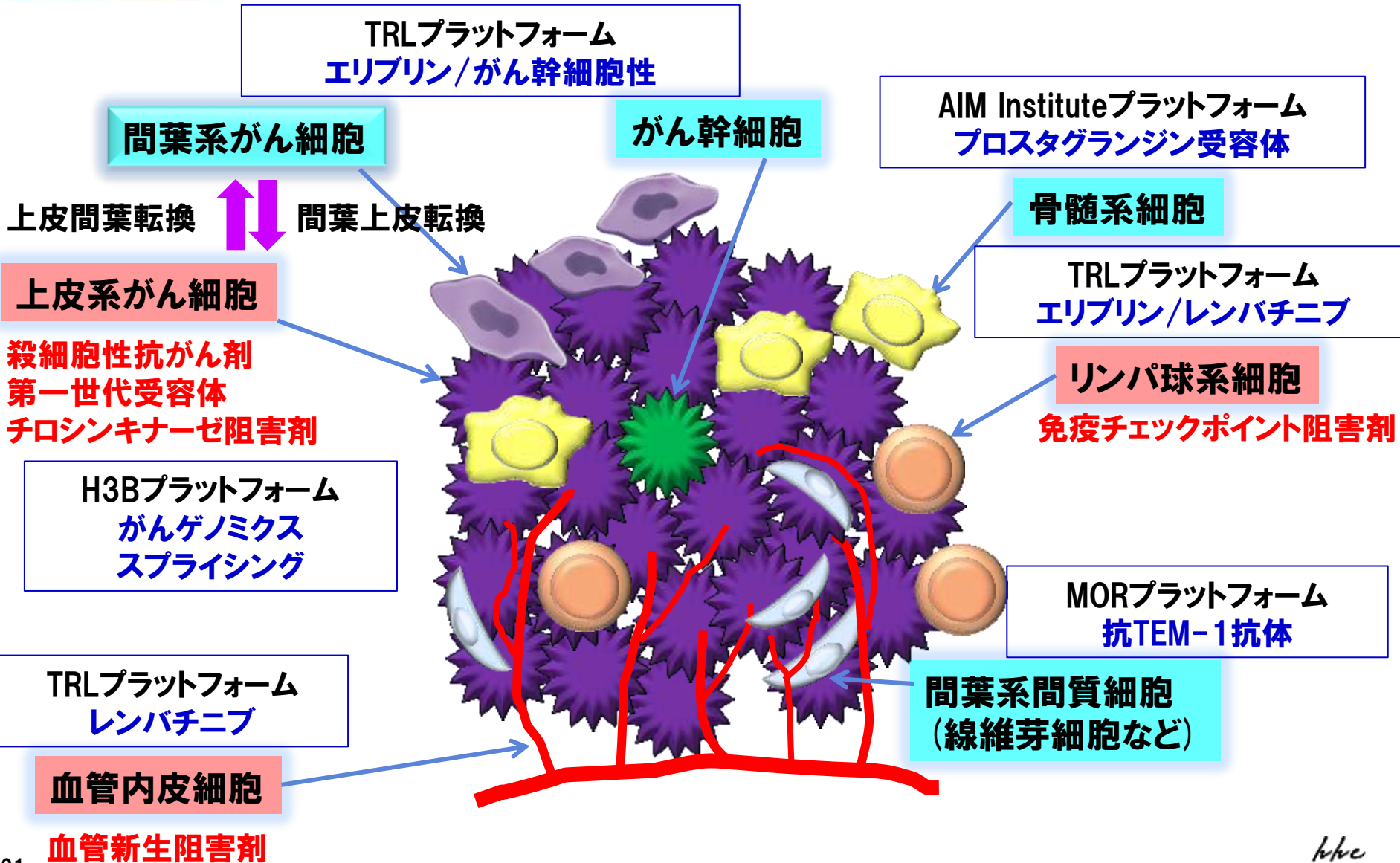


幹細胞性マーカー

1. 多様ながん種でALDHが高発現している。
2. 化学療法後にALDHの発現増加が認められる。
3. ALDHの発現と予後不良につながる腫瘍の悪性度との間に高い相関が報告されている。
  - 全てのサブタイプの乳がん患者をALDHの陰性群と陽性群に分けてカプランマイヤー生存曲線を比較したところ、ALDH陽性群で無病生存期間ならびに全生存期間がより短くなることが観察された。  
Breast Cancer Res Treat., 156, 261 (2016).
4. ALDHのノックダウンを行ったところ、がん幹細胞性(*in vitro*)と腫瘍増殖(*in vivo*)の抑制が認められた。



# がん領域における治癒をめざした立地とイノベーション： がんゲノミクスとがん微小環境





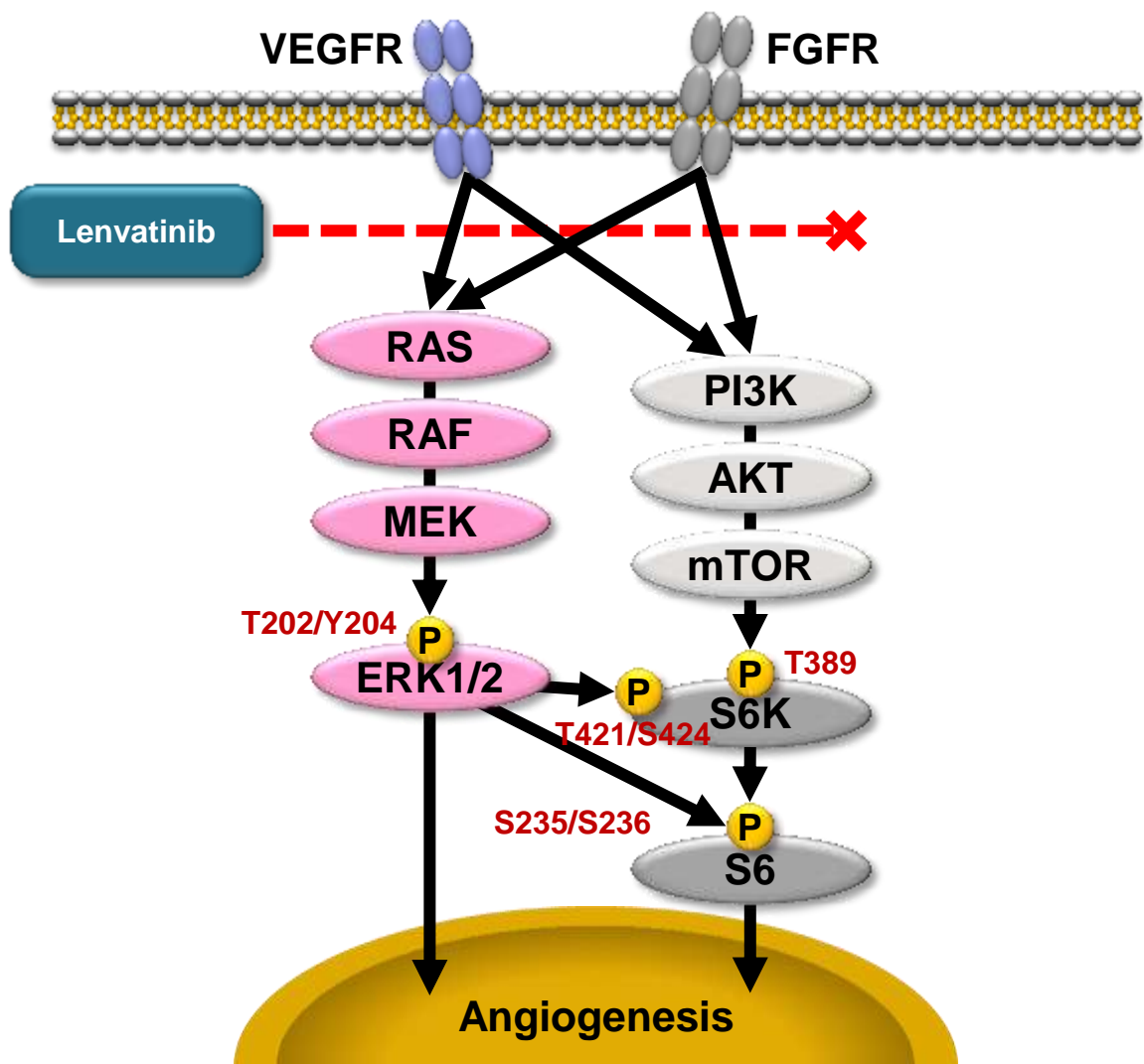
# グローバルアセット エリブリン、レンバチニブ 新規治療パラダイムの確立に向けて

エーザイ サイエнтиフィック デイ

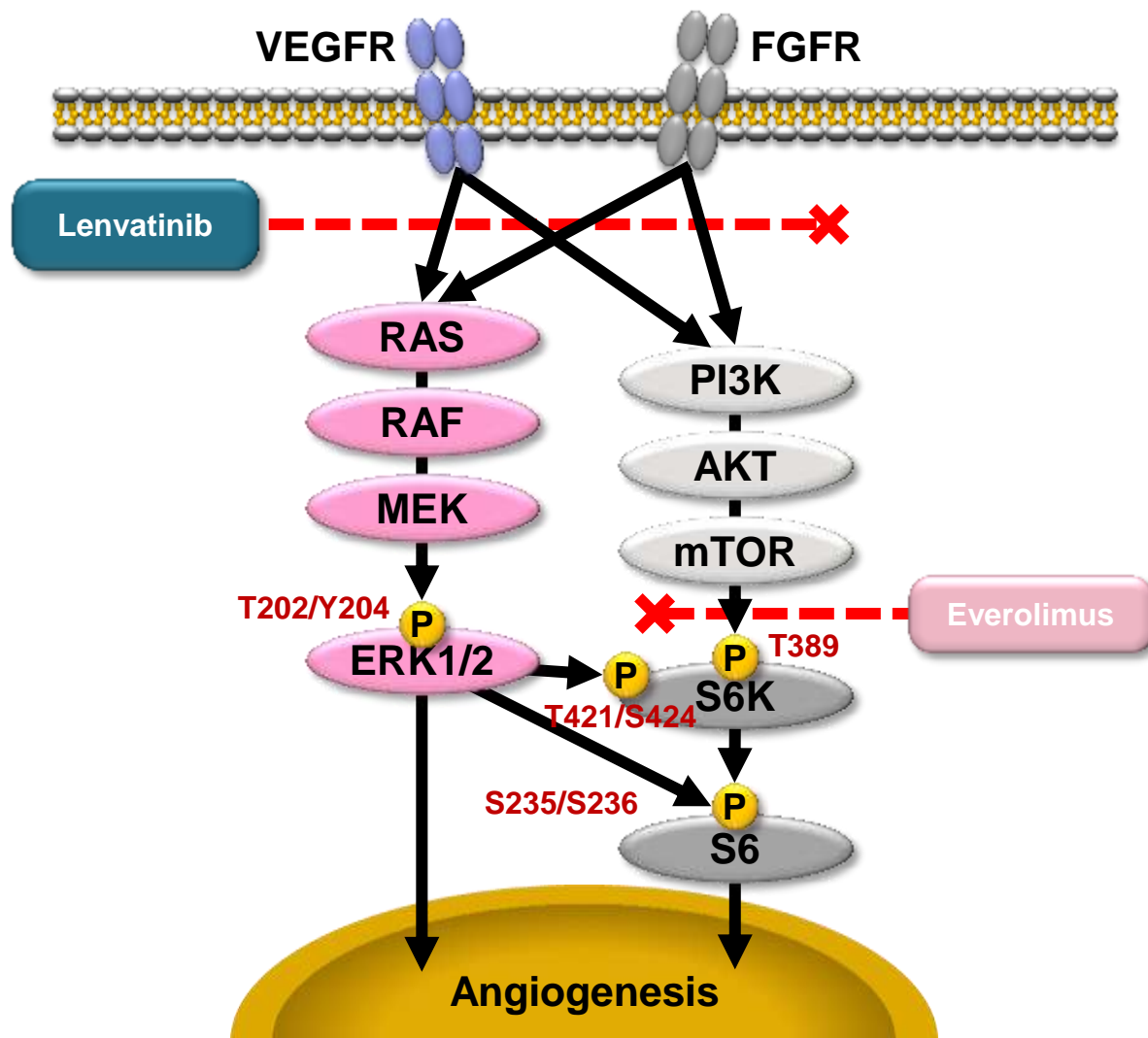
**Alton B. Kremer MD, PhD**  
*Chief Clinical Officer*  
*Chief Medical Officer*



# レンバチニブの作用機序



# レンバチニブとエベロリムスのインタラクション機序(仮説)



## レンバチニブ＋エベロリムスの補完的作用

- レンバチニブとエベロリムス併用によるVEGF誘導血管新生に対する阻害活性の増強
- 両薬剤の併用によるFGF誘導血管新生に対する阻害活性への相乗効果
- 強力な血管新生阻害活性のコンビネーションに加え、併用による直接的な抗腫瘍効果
- mTOR-S6K-S6 シグナル伝達経路に対するデュアルターゲット

## グローバル, 非盲検, 無作為化フェーズII試験

### 主要適格基準

- 進行性又は転移性腎細胞がん
- 測定可能病変
- 前治療中または前治療後9ヶ月以内の病勢進行
- 1回のVEGF標的治療中または治療後の病勢進行
- ECOG-パフォーマンスステータス 0又は1

無  
作  
為  
化

1:1:1

Lenvatinib, 18 mg  
+ Everolimus, 5 mg  
1日1回経口投与  
n = 51

Lenvatinib  
24 mg 1日1回経口投与  
n = 52

Everolimus  
10 mg 1日1回経口投与  
n = 50

病勢進行または  
忍容できない毒性発現まで  
投与継続

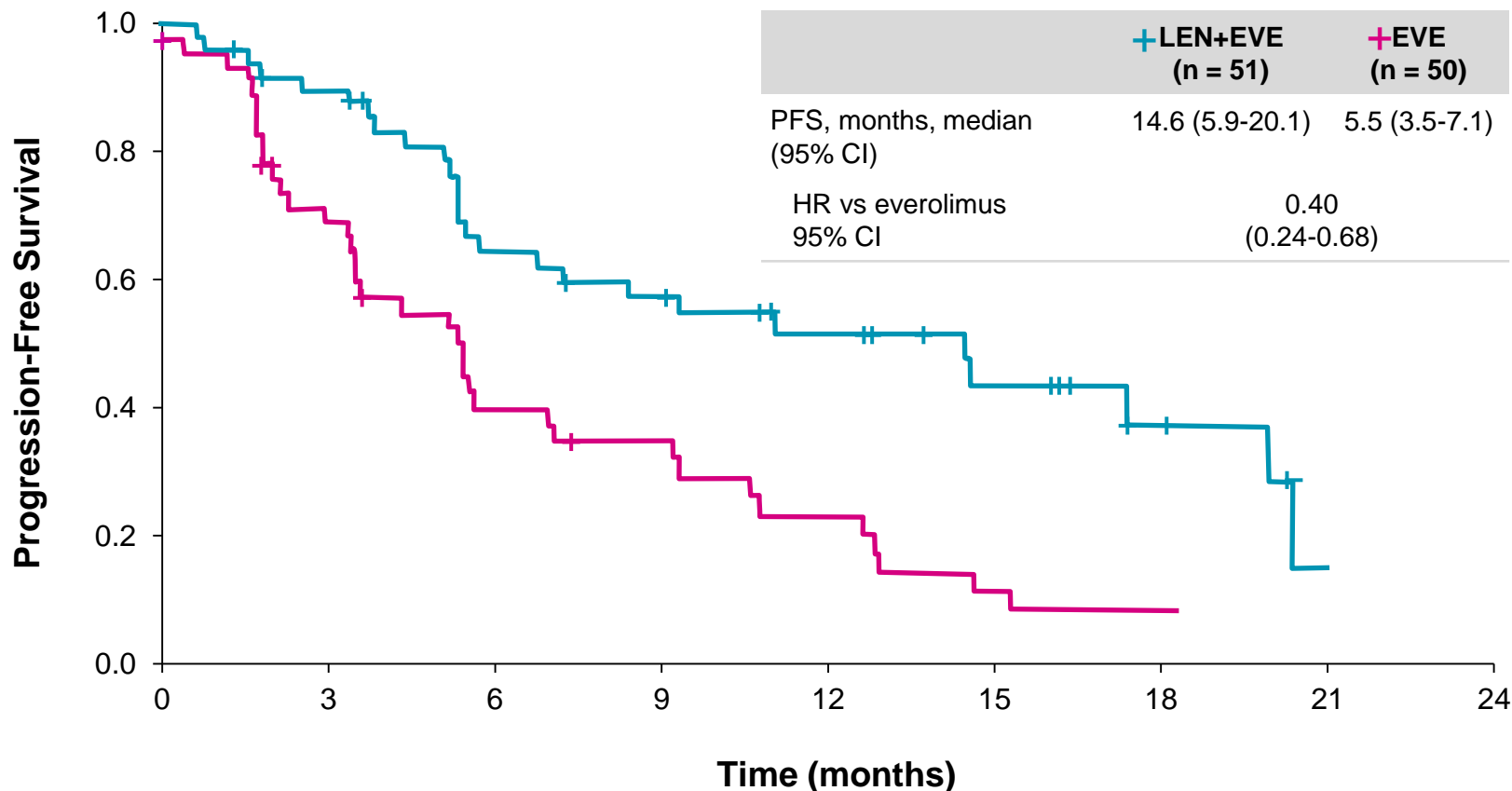
### 主要評価項目

- 無増悪生存期間\*
  - LEN/EVE vs EVE
  - LEN vs EVE

### 副次評価項目(抜粋)

- 無増悪生存期間
  - LEN/EVE vs LEN
- 奏効率
- 全生存期間
- 安全性および忍容性

# Kaplan-Meier Curves (No Progression-Free Survival Period) (Physician Assessment - 205 Trial)



**Number at risk:**

Lenvatinib/Everolimus	51	41	27	23	16	10	5	1	0
Everolimus	50	29	15	11	7	3	1	0	0

- 追加で実施したBonferroni法を用いて多重性を考慮した解析でのレンバチニブ+エベロリムスのエベロリムス単剤に対する調整後p値は  $P = 0.0011^*$  であった

# 腎細胞がんにおける有効性結果 (主治医評価 - 205試験)



	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (n=51)	Everolimus 10 mg (n=50)
<b>無増悪生存期間<sup>a</sup></b>		
無増悪生存期間中央値(月)(95% 信頼区間)	14.6 (5.9, 20.1)	5.5 (3.5, 7.1)
ハザード比 (95% 信頼区間) <sup>b</sup> Lenvatinib+ Everolimus vs Everolimus	0.37 (0.22, 0.62)	—
<b>全生存期間<sup>c</sup></b>		
全生存期間中央値(月)(95% 信頼区間)	25.5 (16.4, 32.1)	15.4 (11.8, 20.6)
ハザード比 (95% 信頼区間) <sup>b</sup> Lenvatinib+ Everolimus vs Everolimus	0.67 (0.42, 1.08)	—
<b>奏効率 (確定)</b>		
奏効率, n (%)	19 (37)	3 (6)
(95% 信頼区間)	(24, 52)	(1, 17)

腫瘍評価はRECIST v1.1 に基づく。確定済の奏効を、奏効として扱った。

データカットオフ日 = 2014年6月13日

a. 点推定値はカプランマイヤー法を用い、95%信頼区間はlog-log transformationを用いたGreenwood formulaによる

b. ハザード比は、治療を共変量とし、ヘモグロビン値及び補正血清カルシウム値を層とした層別Cox回帰モデルに基づき推定した

c. データカットオフ日は2015年7月31日

- 2016年5月13日に、レンバチニブ(18mg)は、血管新生阻害薬(標準的治療)の前治療歴を有する進行性腎細胞がんに対するエベロリムス(5mg)との併用療法の適応でFDAより承認を取得
- ブレイクスルーセラピーと優先審査品目の指定
- FDAが承認した腎細胞がんに対する初めてかつ唯一のチロシンキナーゼ阻害剤(レンバチニブ)とmTOR阻害剤(エベロリムス)の併用療法

# 腎細胞がん フェーズIII試験 307試験

## 2016年9月開始予定



### グローバル、非盲検、無作為化フェーズIII試験

#### 主要適格基準

- 18歳以上
- 組織学的又は細胞学的に確定された淡明細胞型優位の進行性腎細胞がん
- 腎細胞がんに対して全身薬物療法の治療歴がない
- Karnofsky Performance Score 70以上

#### 層別因子

- 地域 (欧州及び北米/それ以外)
- MSCKK リスクグループ (低/中/高)

無作為化

1:1:1

n = ~735

Lenvatinib 18 mg  
+ Everolimus 5 mg  
1日1回経口投与

Lenvatinib  
20 mg 1日1回経口投与  
+ Pembrolizumab  
200 mg 3週ごと静脈内投与

Sunitinib  
50 mg 1日1回経口  
4週間投与後, 2週間休薬

病勢進行または  
忍容できない毒性発現まで  
投与継続

#### 主要評価項目

- 無増悪生存期間 (RECIST 1.1での独立画像判定)

#### 副次評価項目

- 奏効率
- 全生存期間
- 安全性および忍容性

#### 探索的評価項目(抜粋)

- 健康関連のQOL
- 奏効期間
- PK/PD
- バイオマーカー



# 腎細胞がんファーストライン 307試験:主な目標達成時期



- **試験開始**
  - 2016年9月
- **データベースロック**
  - 2019年12月
- **トップライン結果**
  - 2019年度4Q

# 肝細胞がん フェーズIII試験 (304試験、NCT01761266)



## 主要適格基準

(N = 940)

- 確定された切除不能肝細胞がん
- mRECISTによる測定可能病変
- Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Systemに基づく Stage B 又は C
- Child-Pugh score A
- ECOG-パフォーマンスステータス 0 又は 1
- 抗がん剤前治療歴なし

## 層別因子

- 地域
- 肉眼的門脈浸潤又は肝外転移, 若しくはその両方 (有/無)
- ECOG (0/1)
- 体重 (< 60 kg / ≥ 60 kg)

無作為化

1 : 1

レンバチニブ  
12 or 8 mg 1日1回  
経口投与(体重により)

ソラフェニブ  
400 mg 1日2回  
経口投与

病勢進行まで投与継続  
(mRECIST)

## 主要評価項目

- 全生存期間

## 副次評価項目 (抜粋)

- 無増悪生存期間
- 無増悪期間
- 奏効率
- 安全性および忍容性
- PK パラメーター
- QOL

# 選択された固形がんでのレンバチニブとペムブロリズマブの併用 フェーズIb/II試験(111試験、NCT02501096)



## フェーズIb

群	レンバチニブ	ペムブロリズマブ
1A	24 mg	200 mg
2A	20 mg	200 mg
3A	14 mg	200 mg

フェーズII試験と同様のがん腫  
n = 10 - 30  
(実際には13名)

## フェーズII (2016年1月31日開始)

**レンバチニブ**  
20 mg 1日1回投与  
(フェーズII試験推奨用量)  
**+ ペムブロリズマブ**  
200 mg 3週に1回投与  
(21日サイクル)  
n = 60-120

腎細胞がん (20) \*

メラノーマ (7)

尿路上皮がん (6)

非小細胞肺癌 (1)

子宮内膜がん (20)

頭頸部扁平上皮  
細胞がん (5)

# 計画中の試験: 肝細胞がんにおけるレンバチニブと ペムブロリズマブの併用フェーズIb試験(116試験)



## 用量制限毒性 評価パート

- N=6-10
- レンバチニブ開始用量:  
12mg 1日1回投与  
(体重 ≥ 60 kg)  
/8 mg 1日1回投与  
(体重 < 60 kg)
- ペムブロリズマブ用量:  
200mg /3週に1回投与
- Barcelona Clinic Liver  
Cancer Staging System  
に基づく、Stage B 又は C
- Child-Pugh A
- ECOG-パフォーマンス  
ステータス 0-1

## 拡大パート

- 全身治療の  
前歴なし
- N=20  
(日本10名  
/米国10名)

## 主要評価項目

- レンバチニブとペムブロリズマブ  
併用の最大耐量および  
フェーズII試験推奨用量

## 副次評価項目(抜粋)

- 安全性および忍容性
- 有効性:奏効率/無増悪生存期間/  
全生存期間/効果持続期間  
(腫瘍の評価はirRECISTを用いて  
行う)
- PK パラメーター
- 血液/腫瘍中のバイオマーカー

# 転移性のトリプルネガティブ乳がんにおけるエリ布林とペムブロリズマブの併用 フェーズIb/II試験(218試験、NCT02513472)

**主要適格基準**

- 18歳以上
- 転移がんへの0~2回の化学療法による前治療経験
- 測定可能病変
- ECOG-パフォーマンスステータス 0 又は 1
- 適切な骨髄、腎および肝機能

**エリ布林**  
1.4 mg/m<sup>2</sup> (初日、8日目)

**+ ペムブロリズマブ**  
200 mg (初日)

(21日サイクル)

n = 約 95

現在の組み入れ患者様数: 85\*

**主要評価項目**

- 用量制限毒性
- 奏効率

**副次評価項目(抜粋)**

- 無増悪生存期間
- 全生存期間
- 効果持続期間
- PD-L1陽性サブグループの結果
- 安全性および忍容性

\* 2016年6月23日現在の組み入れ患者様数

# PD-1阻害剤との併用試験の状況

## ・ レンバチニブ（111試験）

- 予備的なデータが主要な学会において発表される予定
- 今後蓄積するコホート・データに基づいて更なる臨床試験を実施
- 腎細胞がんのフェーズIII試験は既に計画中(307試験)

## ・ エリ布林（218試験）

- 予備的なデータが主要な学会において発表される予定
- 泌尿器がんのコホートを追加予定
  - ・ 患者数52
  - ・ コホート:a) シスプラチンを使用できない群、b) シスプラチン処置後の群
  - ・ 2016年10月開始予定

- レンバチニブはエベロリムスとの併用で腎細胞がんセカンドラインの承認を米国において取得
- レンバチニブはエベロリムスとの併用およびペムブロリズマブとの併用で、腎細胞がんファーストラインのフェーズIII試験を本年9月に開始予定
- レンバチニブの肝細胞がんのフェーズIII試験結果を2016年末までに取得予定
- ペムブロリズマブとの併用試験はレンバチニブとエリブリンで合計8つの異なるがん腫において実施中

# オンコロジー フラッグシップ・プログラム

血管内皮細胞

レンバチニブ\*1

- ペムブロリズマブもしくはエベロリムスとの併用による腎細胞がんファーストラインのグローバル、無作為化、非盲検、フェーズIII試験を2016年9月に開始予定
- HCCファーストラインでのグローバル申請を2016年度中に計画
- ペムブロリズマブとの併用: 肺がん、悪性黒色腫、頭頸部がん、膀胱がん、腎細胞がん、子宮内膜がんでのフェーズ I b/ II 試験が進行中

上市  
ターゲット:  
HCC:  
2017年度

がん遺伝子依存性と  
スプライシング異常

H3B-6527  
FGFR4阻害剤

- 2016年4月にINDが受理され、7月に最初の症例の組入れを予定
- フェーズ I 試験は、進行性切除不能肝細胞がん(硬変あり、および硬変なし)および肝内胆管がんで実施
- FGF19高発現患者における臨床でのPOC試験を予定

H3B-8800  
スプライシング  
モジュレーター

- 2016年4月にINDが受理され、7月に最初の症例の組入れを予定
- フェーズ I 試験は、進行性血液がんで実施し、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、急性骨髄性白血病(AML)の特定の患者様における活性を精査する投与群も設定
- フェーズII試験はスプライシング因子に変異のあるMDSで申請試験としての実施を検討

上市  
ターゲット:  
2020年度

がん微環境

E7046  
EP4阻害剤

- フェーズII試験推奨用量を決定するための多施設フェーズ I 試験が進行中
- 局所進行性の直腸がんの術前放射線療法との併用による、オープンラベル、多施設フェーズ I b/ II 試験を2016年度下期に計画

エリブリン\*1,2

- ペムブロリズマブとの併用: トリプルネガティブ乳がんのフェーズ I b/ II 試験が進行中
- PEGPH20との併用: HER2ネガティブ乳がん治療への可能性を探るためのフェーズ I b/ II 試験を2016年度1Qに開始

上市  
ターゲット:  
2020年度  
以降





# エーザイ サイエнтиフィック デイ クロージング リマークス

内藤 晴夫 KBE  
CEO

**世界で最も大きなアンメットメディカルニーズである  
「アルツハイマー型認知症 / 認知症」に対し  
異なる作用機序の薬剤を用いて  
多様な先制医療の機会を提供する**

**ワールドクラスの低分子化合物サイエンスを活用し、  
「がん微小環境」および「オンコジェノミクス」に注力し、  
がんの治癒をめざす**