

2020年5月29日

各位

エーザイ株式会社

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

**「レンビマ®」(レンバチニブ)と「キイトルーダ®」(ペムプロリズマブ)の併用療法による
切除不能肝細胞がんおよび進行性腎細胞がんに対する臨床試験の解析結果を
米国臨床腫瘍学会年次総会(ASCO20 Virtual Scientific Program)において発表**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫、以下 エーザイ)と Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (北米以外では MSD)は、このたび、エーザイ創製の経口マルチキナーゼ阻害剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)と Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の抗 PD-1 抗体「キイトルーダ®」(一般名:ペムプロリズマブ)との併用療法による、全身投与歴のない切除不能肝細胞がん(116/KEYNOTE-524 試験)、および免疫チェックポイント阻害剤治療後に増悪した転移性淡明細胞型腎細胞がん(111/KEYNOTE-146 試験)を対象とした二つの臨床試験解析結果を 5 月 29～31 日に開催される「米国臨床腫瘍学会年次総会」(ASCO20 Virtual Scientific Program)において発表することをお知らせいたします。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. Research Laboratories、Oncology Clinical Research の Vice President である Jonathan Cheng 博士は、「これらの試験における「キイトルーダ」と「レンビマ」併用療法の奏効率の高さは、肝細胞がんおよび腎細胞がんにおける本併用療法のポテンシャルの高さを裏付けるものです。本併用療法は Merck のがん臨床研究戦略における重要な柱の一つであり、幅広いがん腫およびそのステージによらず当該臨床試験を進めていきます」と述べています。

エーザイ株式会社の執行役 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イションオフィサー兼チーフディスカバリーオフィサーである大和隆志博士は、「「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法では、複数の進行がんにおいて一貫したヒューマンエビデンスが獲得、蓄積されており、本併用療法による患者様貢献拡大への我々の熱意と信念がますます強固なものになっています。本併用療法の臨床試験を拡大・継続し、治療が難しいとされたがん患者様に、最先端のサイエンスに基づく有効な治療法を提供し続けていきます」と述べています。

1. 切除不能肝細胞がん患者様を対象とした一次療法としてのレンバチニブとペムプロリズマブの併用療法の臨床第 I b 相試験結果 (116/KEYNOTE-524 試験、ClinicalTrials.gov: NCT03006926)抄録番号: 4519(バーチャルポスターディスカッション)

本試験は、切除不能な肝細胞がん患者様に対する非盲検、単群の臨床第 I b 相試験です。今回の発表では、全身投与治療歴のない 100 人の患者様の最終解析結果が報告されます。「レンビマ」は体重によって 12 mg(60 kg以上)または 8 mg(60 kg未満)を 1 日 1 回経口投与し、「キイトルーダ」は 3 週ごと 200 mg を静脈内投与しました。主要評価項目として、独立画像判定(Independent Imaging Review: IIR)に基づく腫瘍径の変化を効果判定に用いた従来の評価基準(RECIST1.1)、ならびに腫瘍壊死領域を効果

判定に加えた評価基準(mRECIST)を用い、奏効率 (Objective Response Rate: ORR)と奏効期間 (Duration Of Response: DOR)を評価しました。また、副次評価項目は無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)、無増悪期間(Time To Progression: TTP)、全生存期間(Overall Survival: OS)でした。データカットオフ時点(2019年10月31日)でのフォローアップ期間(中央値)は10.6カ月(95%信頼区間 CI: 9.2-11.5)でした。その時点で37人の患者様は投与を継続しており(両薬剤継続34人、レンビマのみ継続3人)、投与継続期間(中央値)は7.9カ月(範囲: 0.2カ月~31.1カ月)でした。

主要評価項目の最終解析の結果、RECIST1.1に基づく独立画像判定では、ORRは36%(95% CI: 26.6-46.2)であり、そのうち完全奏効が1%、部分奏効が35%でした。また、DOR(中央値)は12.6カ月(95% CI: 6.9カ月-NE(推定不能))でした。mRECISTに基づく独立画像判定では、ORRは46%(95% CI: 36.0-56.3)であり、そのうち完全奏効が11%、部分奏効が35%でした。また、DOR(中央値)は8.6カ月(95% CI: 6.9カ月-NE)でした。

治療関連の有害事象(Treatment-Related Adverse Events: TRAEs)により6%の患者様で「レンビマ」と「キイトルーダ」の投与を中止しました。同様に14%の患者様で「レンビマ」の投与を、10%の患者様で「キイトルーダ」の投与を中止しました。グレード3以上の有害事象は67%(グレード3: 63%、グレード4: 1%、グレード5: 3%)の患者様で認められました。グレード4の有害事象(1例)は白血球および好中球の減少でした。治療との関連が否定できない死亡が3例認められ、内訳は急性呼吸不全/急性呼吸窮迫症候群1例、腸管穿孔1例、肝機能異常1例でした。本併用療法の主な有害事象(20%以上)は、高血圧(36%)、下痢(35%)、疲労(30%)、食欲減退(28%)、甲状腺機能低下症(25%)、手掌足底発赤知覚不全症候群(23%)、体重減少(22%)、発声障害(21%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加(20%)、蛋白尿(20%)でした。

2. PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤治療後に増悪した転移性淡明細胞型腎細胞がん患者様を対象としたレンバチニブとペムブロリズマブ併用療法の臨床第II相試験 (111/KEYNOTE-146 試験, ClinicalTrials.gov: NCT02501096) 抄録番号:5008 (バーチャル口頭発表)

111/KEYNOTE-146 試験は、特定の固形がんの患者様を対象とした「レンビマ」と「キイトルーダ」併用療法の安全性と有効性を評価する、非盲検、単群、バスケット型の臨床第Ib/II相試験です。今回の発表では、本試験の臨床第II相試験パートにおける腎細胞がんコホートの最終解析結果であり、PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤治療後に RECIST1.1 によって病勢進行と判定された後、少なくとも4週間以上経過した転移性淡明細胞型腎細胞がん(mccRCC)の患者様104人を対象としています。許容できない有害事象または病勢進行が認められるまで「レンビマ」は1日1回20mgを経口投与し、「キイトルーダ」は3週ごと200mgを静脈内投与しました。主要評価項目は、腫瘍免疫療法の効果判定基準である immune-related RECIST (irRECIST)による24週時点の ORR (ORRweek24) としました。主な副次評価項目は、最大35サイクル(約2年間)の治療を通じた ORR、PFS、OS と、安全性および忍容性としてしました。

irRECIST を用いた治験医師による判定では、データカットオフ時点(2020年4月9日)での ORRweek24 は51%(95% CI: 41-61)でした。また、本試験を通じた ORR は55% (95% CI: 45-65)であり、部分奏効(PR)が55%、病勢安定(SD)が36%、病勢進行(PD)が5%、評価不能が5%でした。また、DOR(中央値)は12カ月(95% CI: 9-18)であり、PFS(中央値)は11.7カ月(95% CI: 9.4-17.7)、12カ月時

点で死亡または病勢が進行していない患者様の割合(12-month PFS rate)は 45%(95% CI: 32-57)でした。OS の中央値には到達せず(95% CI: 16.7-NR(not reached))、12 カ月時点で生存している患者様の割合(12-month OS rate)は 77%(95% CI: 67-85)でした。

治験医師による RECIST1.1 を用いた判定では、ORR は 52%(95% CI: 42-62)であり、PR が 52%、SD が 38%、PD が 6%、評価不能が 5%でした。DOR(中央値)は 12 カ月(95% CI: 9-18)、PFS(中央値)は 11.3 カ月(95% CI: 7.6-17.7)、12-month PFS rate は 44% (95% CI: 31-55)でした。

治療関連の有害事象により 15%の患者様で「レンビマ」と「キイトルーダ」の投与を中止しました。同様に 12%の患者様で「レンビマ」の投与を、12%の患者様で「キイトルーダ」の投与を中止しました(そのうち 2%が蛋白尿)。治療関連の有害事象により 48%の患者様で減薬を必要としました。グレード 4 の有害事象が 4 例認められ、それぞれ、リパーゼの上昇1例、憩室炎 1 例、大腸穿孔1例、心筋梗塞 1 例でした。また、治療との関連が否定できない死亡が 2 例認められ、それぞれ上部消化管出血 1 例、突然死 1 例でした。高頻度に観察された有害事象(20%以上)は、疲労(53%)、下痢(46%)、タンパク尿(39%)、発声困難(35%)、高血圧(34%)、吐き気(32%)、口内炎(32%)、関節痛(29%)、食欲減退(28%)、手掌足底発赤知覚不全症候群(25%)、甲状腺機能低下症(23%)、頭痛(22%)でした。

以上

本件に関する報道関係お問い合わせ先	
エーザイ株式会社 PR 部 TEL:03-3817-5120	Merck & Co., Inc. Kenilworth., N.J., U.S.A. Media Relations Pamela Eisele: +1(267) 305-3558 Michael Close: +1(267)305-1211

1. 「レンビマ」(一般名: レンバチニブメシル酸塩)について

「レンビマ」は、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)である VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 や線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 に加え、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の PDGFR α 、KIT、RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍悪性化に関与する受容体型チロシンキナーゼに対する選択的阻害活性を有する、経口投与可能なエーザイ創製のマルチキナーゼ阻害剤です。

非臨床研究モデルにおいて、「レンビマ」は、がん微小環境における免疫抑制因子として知られている腫瘍関連マクロファージの割合を減少させ、インターフェロンガンマ(IFN- γ)シグナル伝達刺激により活性化細胞傷害性 T 細胞の割合を増加させることで、抗腫瘍免疫活性をもたらします。また、作用機序に関する非臨床研究モデルで示されているとおり、がん微小環境における「レンビマ」と抗 PD-1 抗体による相乗作用の結果、「レンビマ」と抗 PD-1 抗体の併用による抗腫瘍活性は、「レンビマ」および抗 PD-1 モノクローナル抗体のそれぞれの単剤療法の抗腫瘍活性を上回ることが示されました。

現在、本剤は、単剤療法として、甲状腺がんに係る適応で日本、米国、欧州、アジアなど 60 カ国以上で承認を取得しており、また、切除不能肝細胞がんに係る適応で日本、米国、欧州、中国、アジアなど 55 カ国以上で承認を取得しています。加えて、血管新生阻害剤治療後の腎細胞がんに対するエベロリムスとの併用療法に係る適応で米国、欧州、アジアなど 55 カ国以上で承認を取得しています。さらに、全身療法後に増悪した、根治的手術または放射線療法に不適応な高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high: MSI-H)を有さない、またはミスマッチ修復機構欠損(mismatch repair deficient: dMMR)を有さない子宮内膜がんに対する「キイトルーダ」(一般名: ペムブロリズマブ)との併用療法に係る適応で米国、オーストラリア、カナダなどで承認を取得しています(本承認は奏効率、奏効期間に基づく迅速承認であり、別途検証試験の実施が求められます)。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kisplyx[®]」の製品名で発売しています。

2. 「キイトルーダ」(一般名: ペムブロリズマブ)について

「キイトルーダ」は、自己の免疫力を高め、がん細胞を見つけて攻撃するのを助ける抗 PD-1 抗体です。「キイトルーダ」は PD-1 とそのリガンドである PD-L1 および PD-L2 との相互作用を阻害して、がん細胞を攻撃する T リンパ球を活性化するヒト化モノクローナル抗体です。Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. は業界最大のがん免疫療法臨床研究プログラムを行っており、現在 1,200 を超える「キイトルーダ」の臨床試験を実施し、幅広い種類のがんや治療セッティングを検討しています。「キイトルーダ」の臨床プログラムでは、さまざまながんにおける「キイトルーダ」の役割や、「キイトルーダ」による治療効果が得られる可能性を予測する因子について模索しており、さまざまなバイオマーカーの模索も行っています。

3. エーザイと Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.による戦略的提携について

2018年3月に、エーザイと Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (米国とカナダ以外では MSD)は、「レンビマ」(一般名: レンバチニブメシル酸塩)のグローバルな共同開発および共同販促を行う戦略的提携に合意しました。本合意に基づき、両社は、「レンビマ」について、単剤療法および Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の抗 PD-1 抗体「キイトルーダ」(一般名: ペムブロリズマブ)との併用療法における共同開発、共同販促を行います。

既に実施している併用試験に加え、両社は新たに LEAP(LEvatinib And Pembrolizumab)臨床プログラムを開始しました。これにより、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は 13 種類のがん(子宮内膜がん、肝細胞が

ん、メラノーマ、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、尿路上皮がん、トリプルネガティブ乳がん、卵巣がん、胃がん、大腸がん、膠芽腫、胆道がん)における 18 の臨床試験が進行中です。

4. エーザイのがん領域の取り組みについて

エーザイは、がん領域において、真の患者様ニーズが満たされておらず、かつ当社がフロントランナーとなり得る機会(立地)として、「ハラヴェン®」(一般名:エリブリンメシル酸塩)や「レンビマ」で経験知のある「がん微小環境」と RNA スプライシングプラットフォーム等を用いた「ドライバー遺伝子変異とスプライシング異常」を標的とした抗がん剤の開発にフォーカスしています。これらの立地から新たな標的や作用機序を有する革新的新薬を創出し、がんの治癒の実現に向けて貢献することをめざしています。

5. エーザイについて

エーザイは、患者様とご家族の喜怒哀楽を第一義に考え、そのベネフィット向上に貢献する「ヒューマン・ヘルスケア(hhc)」を企業理念としています。当社はグローバルな研究開発・生産・販売拠点ネットワークを持ち、*hhc* の実現に向けて戦略的重要領域と位置づける「神経領域」「がん」を中心とするアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患領域において、世界中の約 1 万人の社員が革新的な新薬の創出と提供に取り組んでいます。

当社は *hhc* の理念のもと、サイエンス、臨床科学、患者様の視点から、顧みられない熱帯病、持続可能な開発目標(SDG)を含む世界のアンメット・メディカル・ニーズに対して、革新的なソリューションの提供をめざします。

エーザイ株式会社の詳細情報は、www.eisai.co.jp をご覧ください。Twitter アカウント@Eisai_SDGs でも情報公開しています。

6. Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.のがん領域における取り組み

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.では、画期的な科学を革新的ながん治療薬に変換して世界中のがん患者さんを助けることに取り組んでいます。オンコロジー事業にとって、がんと闘う人々を助けることは私たちの情熱であり、がん治療薬へアクセスしやすくすることは私たちの責任です。また、がん領域における取り組みの一環として、医薬品業界で一二を争う急成長を遂げている開発プログラムにより、30 種類以上のがんに対するがん免疫療法の可能性を模索しています。また、引き続き戦略的買収を通じて、がん免疫療法のポートフォリオを強化し、進行がんの治療を改善する可能性をもつ有望ながん治療薬候補の開発を最優先に進めています。当社のオンコロジー臨床試験について詳しくは、[当社ウェブサイト](#)をご覧ください。

7. Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.について

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (米国とカナダ以外の国と地域では MSD)は、125 年以上にわたり、人々の生命を救い、人生を健やかにするというミッションのもと、世界で最も治療が困難な病気のために、革新的な医薬品やワクチンの発見、開発、提供に挑みつづけてきました。当社はまた、多岐にわたる政策やプログラム、パートナーシップを通じて、患者さんの医療へのアクセスを推進する活動に積極的に取り組んでいます。私たちは、今日、がん、HIV やエボラといった感染症、そして新たな動物の疾病など、人類や動物を脅かしている病気の予防や治療のために、研究開発の最前線に立ち続けており、世界最高の研究開発型バイオ医薬品企業を目指しています。詳細については当社ウェブサイトや Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の[Twitter](#)、[Facebook](#)、[Instagram](#)、[YouTube](#)、[LinkedIn](#)をご参照ください。

8. Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の将来に関する記述

このニュースリリースには、米国の1995年私的証券訴訟改革法(the Private Securities Litigation Reform Act of 1995)の免責条項で定義された「将来に関する記述」が含まれています。これらの記述は、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の経営陣の現時点での信条と期待に基づくもので、相当のリスクと不確実性が含まれています。新薬パイプラインに対する承認取得またはその製品化による収益を保証するものではありません。予測が正確性に欠けていた場合またはリスクもしくは不確実性が現実化した場合、実際の成果が、将来に関する記述で述べたものと異なる場合も生じます。

リスクと不確実性には、業界の一般的な状況および競争環境、金利および為替レートの変動などの一般的な経済要因、最近の新型コロナウイルス(COVID-19)の世界的蔓延、医薬品業界の規制やヘルスケア関連の米国法および国際法が及ぼす影響、ヘルスケア費用抑制の世界的な傾向、競合他社による技術的進歩や新製品開発および特許取得、承認申請などの新薬開発特有の問題、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.による将来の市況予測の正確性、製造上の問題または遅延、国際経済および政府の信用リスクなどの金融不安、画期的製品に対するMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の特許権やその他の保護の有効性への依存、特許訴訟や規制措置の対象となる可能性等がありますが、これらに限定されるものではありません。

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.は、新たな情報、新たな出来事、その他いかなる状況が加わった場合でも、将来に関する記述の更新を行う義務を負いません。将来に関する記述の記載と大きく異なる成果を招くおそれがあるこの他の要因については、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.に関するForm 10-Kの2019年度年次報告書および米国証券取引委員会(SEC)のインターネットサイト(www.sec.gov)で入手できるSECに対するその他の書類で確認できます。

###