

2020年9月23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®」(ペムブロリズマブ)の併用療法について  
2つの臨床試験から7種のがんに対する初めての臨床データを  
欧州臨床腫瘍学会年次総会において発表**

**免疫チェックポイント阻害剤による治療後に増悪したメラノーマ患者様で21.4%の奏効率**

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:ペムブロリズマブ)との併用療法を評価する LEAP (LEnvatinib And Pembrolizumab) 臨床プログラムのうち、LEAP-004 および LEAP-005 の初めての中間解析結果について、欧州臨床腫瘍学会年次総会 (ESMO Virtual Congress 2020) で口頭発表したことをお知らせします。

LEAP-004 は抗 PD-1/PD-L1 抗体による治療後に増悪した切除不能または進行性メラノーマを対象とした臨床第Ⅱ相試験であり、奏効率 (Objective Response Rate: ORR) は 21.4% (95% 信頼区間 (CI): 13.9-30.5) でした。

LEAP-005 は、治療歴のあるトリプルネガティブ乳がん、卵巣がん、胃がん、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) を有さない大腸がん、膠芽腫、胆道がんを対象とした臨床第Ⅱ相試験です。標準治療が効果を示さなかった、または治療後に増悪した患者様が登録され、ORR は 9.7%~32.3% (95% CI: 2.0-51.4) でした。

両試験の結果は、それぞれ本学会の Late-Breaking Abstracts に採択されました。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. Research Laboratories, Clinical Research の Vice President である Scot Ebbinghaus 博士は、「「キイトルーダ」と「レンビマ」併用療法を評価する LEAP 臨床プログラムから得られた今回の新しいデータは、進行の早い複数のがんに対し有望な活性を示すとともに、それらのがんに対する本併用療法の知見を広げてくれました。LEAP の臨床データを二つ同時に発表したのは今回が初めてです。このことは、免疫チェックポイント阻害剤治療後に増悪した進行性メラノーマ患者様を含む多くのがん患者様に対して、新しい治療オプションをお届けするための着実な進展が図られていることを示しています」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 チーフメディスクリエー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、「今回の2本の臨床試験の中間解析結果によって、現在実施している19本の臨床試験における13種のがんすべてに対し、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法のポテンシャルを裏付ける一貫したヒューマンエビデンスが蓄積したことになり、我々は自信を深めています。得られたエビデンスは、本併用療法に関する我々の理解を進展させるだけでなく、深い洞察に基づく決断を可能とし、アンメットニーズの充足を加速するものです」と述べています。

## 1. LEAP-004 試験: PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤(ICI)による治療後に増悪した進行性メラノーマを対象としたレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法 (抄録番号: LBA44)

LEAP-004 (ClinicalTrials.gov: NCT03776136)は「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法を評価する、抗 PD-1/PD-L1 抗体による治療後 12 週以内に増悪を確認した切除不能または進行性メラノーマを対象とした単群、非盲検の臨床第Ⅱ相試験です。「レンビマ」は 20 mg 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。投与は 35 サイクル(約 2 年)を上限として、許容できない毒性が認められるまで、または病勢が進行するまで継続しました。主要評価項目として、RECIST1.1\*を用いた盲検化独立中央判定に基づく ORR が設定されました。また、副次評価項目として、RECIST1.1を用いた盲検化独立中央判定による無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS)、奏効期間 (Duration Of Response: DOR)に加え、全生存期間 (Overall Survival: OS)、安全性などが設定されました。

データカットオフ時点 (2020 年 6 月 10 日)で 103 人の患者様が登録されました。12 カ月(範囲: 8.7-15.6)のフォローアップ期間(中央値)における ORR は 21.4% (n = 22) (95% CI: 13.9-30.5)であり、そのうち完全奏効が 1.9% (n = 2)、部分奏効が 19.4% (n = 20)でした。特に、抗 PD-1/PD-L1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法後に増悪した 29 人の患者様においては、ORR は 31% (n = 9) (95% CI: 15.3-50.8)であり、3.4% (n = 1) の患者様で完全奏効 (Complete Response: CR)、28% (n = 8) の患者様で部分奏効 (Partial Response: PR) が認められました。患者様全体での DOR(中央値)は 6.3 カ月(範囲: 2.1 カ月以上~11.1 カ月以上)であり、72.6% (95% CI: 46.2-87.6) の患者様で奏効が少なくとも 6 カ月継続しました。PFS (中央値)は 4.2 カ月 (95% CI: 3.5-6.3) であり、9 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 (9-month PFS rate) は 26.2% (95% CI: 17.4-35.9) でした (データカットオフ時点での病勢進行イベントの発生割合: 73.8%)。OS (中央値)は 13.9 カ月 (95% CI: 10.8-NR(到達せず)) であり、9 カ月時点で生存している患者様の割合 (9-month OS rate) は 65.4% (95% CI: 55.2-73.8) でした (データカットオフ時点での死亡イベントの発生割合: 44.7%)。

抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体に、抗 CTLA-4 抗体を併用した治療により再発した 29 人の患者様の探索的解析において、盲検化独立中央判定に基づく ORR は 31% (95% CI: 15.3-50.8) であり、そのうち CR が 3.4% (n = 1)、PR が 27.6% (n = 8) でした。また、病勢コントロール率 (Disease Control Rate: DCR)は 62.1% (95% CI: 42.3-79.3) でした。患者様全体での DCR は 65% (95% CI: 55.0-74.2) でした。

治療関連の有害事象 (Treatment-Related Adverse Events: TRAEs) により 7.8% の患者様で「レンビマ」または「キイトルーダ」、もしくはその両方の投与を中止しました。グレード 3 からグレード 5 の有害事象が 44.7% の患者様で認められ、その内訳はグレード 3: 39.8%、グレード 4: 3.9%、グレード 5: 1.0% でした。また、重篤な有害事象が 18.4% の患者様で認められました。全グレードにおける主な有害事象 (30% 以上) は、高血圧 (56.3%)、下痢 (35.9%)、吐き気 (34.0%)、甲状腺機能低下症 (33%)、食欲低下 (31.1%) でした。

\* RECIST1.1: 腫瘍径の変化を効果判定に用いた、現在広く活用される固形がんに共通の評価基準

## 2. LEAP-005 試験: 治療歴のある進行性固形がんを対象としたレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法臨床第Ⅱ相試験 (抄録番号: LBA41)

LEAP-005 (ClinicalTrials.gov: NCT03797326) は、治療歴のある特定の進行性固形がんを対象とした「レンビマ」と「キイトルーダ」併用療法を評価する、非盲検、単群、バスケット型の臨床第Ⅱ相試験です。本試験ではがん腫別に 6 つのコホート (トリプルネガティブ(TN)乳がん、卵巣がん、胃がん、MSI-H を有さない、または dMMR を有さない大腸がん、膠芽腫、胆道がん) で構成されています。「レンビマ」は 20

mg 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。投与は 35 サイクル(約 2 年)を上限として、許容できない毒性が認められるまで、または病勢が進行するまで継続しました。主要評価項目として、RECIST1.1 または RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) 基準\*\* (膠芽腫コホート) を用いた中央判定による ORR、および安全性が設定されました。主な副次評価項目として、RECIST1.1 または RANO 基準を用いた DCR、DOR、PFS に加え、OS が設定されました。

データカットオフ時点 (2020 年 4 月 10 日) で 187 人の患者様が登録され、フォローアップ期間 (中央値) は 8.6 カ月 (範囲: 1.9-13.1) でした。各コホートの ORR を含む有効性および安全性は以下の表の通りでした。

	TN 乳がん 2L/3L (n=31)	卵巣がん 4L (n=31)	胃がん 3L (n=31)	大腸がん 3L (n=32)	胆道がん 2L (n=31)	膠芽腫 2L (n=31)
ORR, % (95% CI)	29.0 (14.2-48.0)	32.3 (16.7-51.4)	9.7 (2.0-25.8)	21.9 (9.3-40.0)	9.7 (2.0-25.8)	16.1 (5.5-33.7)
DCR, % (95% CI)	58.1 (39.1-75.5)	74.2 (55.4-88.1)	48.4 (30.2-66.9)	46.9 (29.1-65.3)	67.7 (48.6-83.3)	58.1 (39.1-75.5)
DOR (中央値), 月 (範囲)	NR (0.0+ ~ 8.4+)	NR (1.5+ ~ 7.9+)	NR (2.1+ ~ 2.3+)	NR (2.1+ ~ 10.4+)	5.3 (2.1+ ~ 6.2)	3.2 (2.5 ~ 4.9+)
グレード 3 以上の 有害事象の割合, % (n)	55 (17)	68 (21)	42 (13)	50 (16)	48 (15)	35 (11)
治療との関連が否定 できない死亡, % (n)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0 (0)	3 (1)
有害事象により投与 を中止した割合, % (n)	10 (3)	13 (4)	6 (2)	9 (3)	6 (2)	6 (2)

+: 最終病勢判定時点で奏効が持続 DCR: ORR + 病勢安定 (Stable Disease: SD) NR: 到達せず(not reached)

全コホートの主な有害事象 (全グレード、20%以上) は高血圧 (39.0%)、疲労 (29.4%)、下痢 (26.7%)、食欲減退 (25.1%)、甲状腺機能低下症 (27.8%)、吐き気 (21.9%) でした。

本結果に基づき、各コホートの患者様登録数をおよそ 100 人まで拡大する計画です。

\*\* RANO 基準: 神経腫瘍学領域で広く利用されている、薬剤治療による偽増大(縮小)が考慮された薬剤の効果判定基準

以上

本件に関する報道関係お問い合わせ先	
<p>エーザイ株式会社 PR 部 TEL:03-3817-5120</p>	<p>Merck &amp; Co., Inc. Kenilworth., N.J., U.S.A. Media Relations Pamela Eisele: +1(267) 305-3558 Rebecca Newberry: +1(484) 678-2952</p>

## 1. 「レンビマ」(一般名: レンパチニブメシル酸塩)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 $\alpha$ 、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- $\gamma$ )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 65 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 65 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(「Kisplyx<sup>®</sup>」の製品名で販売)、アジアなど 55 カ国以上で承認を取得しています。加えて、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)。

## 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」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」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(LEEnvatinib 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 19 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: エリ布林メシル酸塩)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](http://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は負いません。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](http://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。

###