

2020 年 11 月 10 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)の併用療法が
進行性腎細胞がんを対象とした一次療法において、無増悪生存期間、全生存期間、
および奏効率について対照薬のスニチニブに対して統計学的に有意な改善を示す**

*「レンビマ」とエベロリムスの併用療法も無増悪生存期間および奏効率
について対照薬のスニチニブに対して統計学的に有意な改善を示す*

*本臨床第Ⅲ相試験(CLEAR(307)/KEYNOTE-581 試験)の結果は
今後の学会にて発表予定*

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)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チロシンキナーゼ阻害剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)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)の併用療法、および「レンビマ」とエベロリムスの併用療法について、進行性腎細胞がんの一次療法として、スニチニブに対する有効性を評価する臨床第Ⅲ相試験(CLEAR(307)/KEYNOTE-581 試験)において、ポジティブなトップライン結果を取得しましたのでお知らせします。

本試験では、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)による予後予測分類の全てのリスクグループ(低リスク、中リスク、高リスク)の患者様を含む ITT* 集団において、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS)と重要な副次評価項目である全生存期間(Overall Survival: OS)と奏効率(Objective Response Rate: ORR)について、対照薬のスニチニブに対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、主要評価項目および重要な副次評価項目を達成しました。また、「レンビマ」とエベロリムスの併用療法についても ITT 集団において主要評価項目(PFS)および重要な副次評価項目(ORR)を、対照薬のスニチニブに対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもって、達成しました。なお、本試験における両併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告されている臨床試験のものと同様でした。

両社は、本試験のデータに基づく販売承認申請をめざし、世界各国の当局と議論を行います。本試験の結果の詳細については、今後の学会で発表する予定です。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. Research Laboratories, Oncology Clinical Research の Associate Vice President である Gregory Lubiniecki 博士は、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法がスニチニブに対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS、OS および ORR の改善を示したことは、

進行性腎細胞がんの一次療法に対する「キイトルーダ」をベースとした併用療法の研究を支持する科学的エビデンスの蓄積となります。両社は引き続き協力し、特に腎細胞がんのようなアンメットニーズの高い領域において、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法の可能性を追求していきます」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、「今回の CLEAR(307)/KEYNOTE-581 試験の結果は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法について、進行性腎細胞がんの一次療法としての有用性を支持するものです。また、血管新生阻害剤治療後の進行性腎細胞がんに対する二次治療として承認を取得している「レンビマ」とエベロリムスの併用療法についても、一次治療としてのポテンシャルを裏付けるものです。今回の結果は我々を大いに勇気づけるものであり、我々の知見をさらに拡大し、治療が難しいとされるがんの患者様のアンメットニーズを満たす治療法の開発に注力してまいります」と述べています。

両社は LEAP (LEnvatinib And Pembrolizumab) 臨床プログラムを通じて 13 種類(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、胆道がん、大腸がん、胃がん、膠芽腫、卵巣がん、トリプルネガティブ乳がん)のがんにおける 19 の臨床試験を進めています。

*ITT: Intention-To-Treat

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 Rebecca Newberry: +1(484) 678-2952

参考資料

CLEAR(307)/KEYNOTE-581 試験について

本試験(ClinicalTrials.gov, NCT02811861)は、進行性腎細胞がんの一次治療を対象に、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用あるいは「レンビマ」とエベロリムスの併用療法をスニチニブ単剤療法と比較する、多施設共同、非盲検、無作為化の臨床第Ⅲ相試験です。約 1,050 人の登録患者様が、「レンビマ」(18mg、1 日 1 回経口投与)／エベロリムス(5mg、1 日 1 回経口投与)併用(A 群)、「レンビマ」(20mg、1 日 1 回経口投与)／「キイトルーダ」(200mg 3 週ごと静脈内投与)併用(B 群)、または対照薬であるスニチニブ単剤(50mg、1 日 1 回経口投与、4 週間投与後、2 週間休薬)(C 群)に無作為に割り付けられました。主要評価項目は、A 群と C 群、および B 群と C 群との間に

おける RECIST1.1 に基づく独立画像判定による PFS です。重要な副次評価項目には、OS、ORR および安全性が含まれています。

腎細胞がんについて

腎がんの罹患者数は2018年において、世界で約40万3千人と推定され、17万5千人以上が亡くなったとされています¹。そのうち、日本では2万4千人以上が新たに診断され、8千人以上が亡くなられたと推定されています¹。米国では2020年において、約7万4千人以上が新たに診断され、約1万5千人以上が亡くなると推定されています²。腎細胞がんは、腎臓における最も発生頻度の高いがんで、腎がんの約9割を占めるとされています³。男性は女性の約2倍の頻度で発症するとされています⁴。腎細胞がんは、多くの場合、他の腹部疾患の画像診断時に発見されます。腎細胞がん患者様の約30%は、診断時に転移が確認され、約40%の患者様は局所性腎細胞がんに対する一次外科治療後に再発すると報告されています^{5,6}。生存率は診断時のステージによって大きく変わりますが転移性腎細胞がんの5年生存率は12%であり、予後の悪い疾患です⁷。

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PD-1モノクローナル抗体併用時は、「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を上回る抗腫瘍活性をもたらします。「レンビマ」とエベロリムスの併用は、in vitro モデルにおける血管内皮細胞増殖、管腔形成およびVEGFシグナル伝達の抑制ならびにin vivo モデルにおけるヒト腎細胞がんの容積減少で示されているように、それぞれの単剤療法を上回る血管新生阻害活性および抗腫瘍活性を示しました。

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、アジアなど55カ国以上で承認を取得しています。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。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)。

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。

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」の併用療法における共同開発、共同製造、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 (LEnvatinib 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、胆道がん、大腸がん、胃がん、膠芽腫、卵巣がん、トリプルネガティブ乳がん）における 19 の臨床試験が進行中です。

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」での経験知を活かした「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。

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 (SDGs) 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。

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。当社の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。

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。

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) で入手できる SEC に対するその他の書類で確認できます。

¹GLOBOCAN2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012-2018.

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf><http://globocan.iarc.fr/>.

² “Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer.” Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), National Cancer Institute, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> .

³American Cancer Society. Key Statistics About Kidney Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html> .

⁴ “Key Statistics About Kidney Cancer.” American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html> .

⁵Thomas A. Z. et al. The Role Of Metastasectomy In Patients With Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid Dedifferentiation: A Matched Controlled Analysis. *The Journal of Urology*. 2016 Sep; 196(3): 678-684. Available here: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014677/> .

⁶Shinder B et al. Surgical Management of Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Approach. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7: 107. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449498/#_ffn_sectitle .

⁷Padala, S. A., Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., Rawla, P., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World journal of oncology*, 11(3), 79-87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279> .

###