

2021年2月15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
進行性腎細胞がんの一次治療として、対照薬のスニチニブに対して、
無増悪生存期間および全生存期間の有意な改善を示す

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、スニチニブの9カ月に対して、
約2年の無増悪生存期間(中央値)を示し、増悪または死亡のリスクを61%減少

「レンビマ」とエベロリムスの併用療法は、スニチニブに対して、
無増悪生存期間と奏効率を有意に改善

臨床第Ⅲ相 CLEAR 試験(307/KEYNOTE-581 試験)の初めての成績が
米国臨床腫瘍学会泌尿器がんシンポジウム 2021(ASCO GU)において発表されるとともに
the New England Journal of Medicine 誌に掲載

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、臨床第Ⅲ相 CLEAR 試験(307/KEYNOTE-581 試験)の最新の成績について、バーチャル開催の米国臨床腫瘍学会泌尿器がんシンポジウム 2021(ASCO GU)の口頭発表セッション(演題番号269)において初めて発表するとともに、*the New England Journal of Medicine* 誌に掲載されたこと¹をお知らせします。

本試験においては、進行性腎細胞がんの一次療法として、対照薬のスニチニブに対して、エーザイ創製の経口チロシinkinase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)の併用療法、および「レンビマ」とエベロリムスの併用療法が評価されました。「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、スニチニブに対し、無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS、ハザード比(Hazard Ratio: HR)=0.39 [95%信頼区間(Confidence Interval: CI): 0.32-0.49]; p<0.001)、全生存期間(Overall Survival: OS、HR=0.66 [95%CI: 0.49-0.88]; p=0.005)および奏効率(Objective Response Rate: ORR、相対リスク=1.97 [95%CI: 1.69-2.29]; p<0.001)について、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示しました。「レンビマ」とエベロリムスの併用療法についても、PFS(HR=0.65 [95%CI: 0.53-0.80]; p<0.001)と ORR(相対リスク=1.48 [95%CI: 1.26-1.74]; p<0.001)について、対照薬のスニチニブに対する統計学的に有意な改善を示しました。探索的目的の解析での、PFS および OS に関する結果については、事前に設定した Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC)による予後予測分類のリスクグループ(低リスク、中リスク

ク、高リスク)を通じて一貫していました。MSKCC リスクグループに関する全てのデータは、the New England Journal of Medicine 誌に掲載された論文「Lenvatinib Plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma」に記載されています。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。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genitourinary Oncology Service の Kidney Cancer Section Head であるメディカルオンコロジスト Robert Motzer 博士は、「腎細胞がんが診断される患者様は過去 50 年間で 2 倍を上回る数となり、約 3 分の 1 の患者様は、診断された時点で進行性のステージである現状を考えると、進行性腎細胞がんの患者様の予後の改善に向けた取り組みは非常に重要です。「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、約 2 年の PFS(中央値)を示すとともに、10 人のうち 7 人の患者様が奏効を示しました。本併用療法では、スニチニブに対して、死亡のリスクを 34%減少させ、有意な全生存期間の改善を示しました。これらの試験成績は、本併用療法が進行性腎細胞がんの実臨床の現状を改善する可能性を示しています」と述べています。

本試験の主要評価項目である RECIST v1.1(固形がんに対する腫瘍径の変化を効果判定に用いる評価基準)に基づく独立中央画像判定による PFS について、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、PFS の中央値が 23.9 カ月(95%CI: 20.8-27.7)であり、スニチニブの 9.2 カ月(95%CI: 6.0-11.0)と比較して、増悪また死亡のリスクを 61%減少させました(HR=0.39 [95%CI: 0.32-0.49]; p<0.001)。本試験の重要な副次評価項目について、本併用療法は、スニチニブと比較して、死亡のリスクを 34%減少させました(HR=0.66 [95%CI: 0.49-0.88]; p=0.005)。中央値 27 カ月のフォローアップ期間で、OS の中央値は「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法およびスニチニブ両群ともに未達でした。本併用療法は、71.0%(95%CI: 66.3-75.7)の ORR、16.1%の完全奏効(Complete Response: CR)率、および 54.9%の部分奏効(Partial Response: PR)率を示し、スニチニブは、36.1%(95%CI: 31.2-41.1)の ORR、4.2%の CR 率、および 31.9%の PR 率でした(相対リスク=1.97[95%CI: 1.69-2.29]; p<0.001)。本併用療法の奏効期間(Duration Of Response: DOR)の中央値は 25.8 カ月(95%CI: 22.1-27.9)であり、スニチニブは 14.6 カ月(95%CI: 9.4-16.7)でした。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部 オンコロジークリニカルリサーチのバイスプレジデントである Gregory Lubiniecki 博士は、「これらの試験成績は、がん患者さんの予後を改善しようと努力してきた我々の成果です。本試験で、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法は、スニチニブに対する有効性ベネフィットの優越性を示しました。承認されれば、本併用療法は、進行性腎細胞がんの一次治療における重要な選択肢となると確信しています」と述べています。

本試験のもう一つの検証的投与群である「レンビマ」とエベロリムスの併用療法は、PFS の中央値が 14.7 カ月(95%CI: 11.1-16.7)であり、スニチニブの 9.2 カ月(95%CI: 6.0-11.0)と比較して、増悪または死亡のリスクを 35%減少させました(HR=0.65 [95%CI: 0.53-0.80]; p<0.001)。一方、本併用療法については、スニチニブに対する OS の改善は示しませんでした(HR=1.15 [95%CI: 0.88-1.50]; p=0.3)。中央値 27 カ月のフォローアップ期間で、OS の中央値は「レンビマ」とエベロリムスの併用療法およびスニチニブ両群とも

に未達でした。本併用療法は、53.5% (95%CI: 48.3-58.7) の ORR、9.8% の CR 率、および 43.7% の PR 率を示し、スニチニブは、36.1% (95%CI: 31.2-41.1) の ORR、4.2% の CR 率、および 31.9% の PR 率でした (相対リスク=1.48 [95%CI: 1.26-1.74]; $p < 0.001$)。本併用療法の DOR の中央値は 16.6 カ月 (95%CI: 14.6-20.6) であり、スニチニブは 14.6 カ月 (95%CI: 9.4-16.7) でした。

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クバリーオフィサーである大和隆志博士は、「今回の CLEAR 試験 (307/KEYNOTE-581 試験) の成績は、進行性腎細胞がんに対する我々の臨床研究の取り組みにおける重要なマイルストーンです。本臨床第Ⅲ相試験の「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の成績は、我々を勇気づけるものです。また、本試験により、これまでの試験と合算して、700 人を超える患者様における「レンビマ」とエベロリムスの併用療法の臨床試験成績が得られたこととなります。このような成果が得られたのは、世界的パンデミックの中で本試験にご協力頂いた患者様、医療従事者の皆様、研究者の皆様の皆様のおかげであり、深く感謝申し上げます」と述べています。

投与中止に至った治療関連有害事象 (Treatment-related adverse events: TRAEs) は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法において、「レンビマ」は 18.5%、「キイトルーダ」は 25.0%、両薬剤は 9.7% の患者様でみられました。「レンビマ」とエベロリムスの併用療法では、「レンビマ」は 16.1%、エベロリムスは 19.2%、両薬剤は 13.5% の患者様でみられました。一方、スニチニブでは、10.0% の患者様でみられました。グレード 5 の TRAEs は、スニチニブでは 0.3% の患者様でみられたのに対し、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法および「レンビマ」とエベロリムスの併用療法では、それぞれ、1.1% と 0.8% でした。グレード 3 以上の TRAEs は、スニチニブでは 58.8% の患者様でみられたのに対し、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法および「レンビマ」とエベロリムスの併用療法では、それぞれ、71.6% と 73.0% でした。全グレードにおける最も一般的な TRAEs (発現率 20% 以上) は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法では、下痢 (54.5%)、高血圧 (52.3%)、甲状腺機能低下症 (42.6%)、食欲低下 (34.9%)、疲労 (32.1%)、口内炎 (32.1%) でした。「レンビマ」とエベロリムスの併用療法では、下痢 (59.7%)、口内炎 (45.6%)、高血圧 (43.1%)、疲労 (36.6%)、食欲低下 (34.9%)、蛋白尿 (31.8%) でした。一方、スニチニブでは、下痢 (44.4%)、高血圧 (39.1%)、口内炎 (37.4%)、手足症候群 (35.9%)、疲労 (32.1%)、悪心 (27.6%) 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 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/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。主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づく独立画像判定による無増悪生存期間です。重要な副次評価項目には、全生存期間、奏効率および安全性が含まれています。1,069 人の登録患者様が、「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、「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、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)に無作為に割り付けられました。

腎細胞がんについて

腎がんの罹患者数は 2020 年において、世界で 43 万人以上と推定され、約 18 万人が亡くなったと推定されています²。そのうち、日本では 2020 年において、2 万 5 千人以上が新たに診断され、8 千人以上が亡くなると推定されています³。米国では 2021 年において、7 万 6 千人以上が新たに診断され、約 1 万 4 千人が亡くなると推定されています⁴。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⁴。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、中国、アジアなど 70 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 60 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

では「Kispalyx®」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、カナダ、オーストラリアなど10カ国以上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 1,300 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 (LEnavatinib 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 14 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、膵臓がん、トリプルネガティブ乳がん)における 20 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 *hbc* 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](https://twitter.com/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、130 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。

- ¹ Motzer R. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*
- ² International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. “Kidney Fact Sheet.” Cancer Today, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf> .
- ³ International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. “Japan Fact Sheet.” Cancer Today, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/392-japan-fact-sheets.pdf> .
- ⁴ American Cancer Society. Key Statistics About Kidney Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html> .
- ⁵ Thomas 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/> .
- ⁶ Shinder 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 .
- ⁷ Padala, 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> .

###