

2021年6月7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
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評価する
臨床第Ⅲ相 CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験の最新の解析結果を
米国臨床腫瘍学会年次総会(2021 ASCO Annual Meeting)において発表**

**3つのスケールを用いた患者様報告に基づく
健康関連クオリティ・オブ・ライフ(HRQoL)の新たな解析結果**

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ニキナーゼ阻害剤「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)の併用療法、および「レンビマ」とエベロリムスの併用療法を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評価する臨床第Ⅲ相 CLEAR(307)/KEYNOTE-581 試験に関する新たな解析結果について発表したことをお知らせします。今回発表されたデータは、本試験における患者様報告に基づく健康関連クオリティ・オブ・ライフ(Health-Related Quality of Life: HRQoL)を評価した新たな解析結果であり、「米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)年次総会」(2021 ASCO Annual Meeting)にて、口頭発表されます(抄録番号 4502)。本試験の主な解析結果は、既に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、the New England Journal of Medicine 誌にも掲載されています。「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、現在、米国食品医薬品局(FDA)による承認審査中です。

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*1 は、「我々は、これらの新たな解析結果によって、進行性腎細胞がんを対象とした CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験から得られた知見について、更に理解を深めています。「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法がスニチニブと比較して、特定の HRQoL スコアの改善を示す追加解析結果が得られたことは、新たな一次治療の治療オプションとしての「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の重要性を示しています」と述べています。

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、「進行性腎細胞がんの患者数は増加し続けており、我々は、この治療が困難な疾患に直面している患者さんのアウトカムの改善に引き続き取り組んでいます。CLEAR

試験/KEYNOTE-581 試験から得られたこれまでの解析結果に加えて、今回の最新の解析結果は、一次治療における「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法の可能性をより強く裏付けるものです」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、「これらの解析結果は、進行性腎細胞がんの患者様の治療に携わっている医療関係者の皆様の課題に対する取り組みであり、本併用療法の患者様にとって新たな治療選択肢となる可能性を強めるものです。今回の結果は、がん治療を改善したいとの思いから、科学的な探求を継続してきた両社の協業の成果です」と述べています。

CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験における健康関連クオリティ・オブ・ライフ (HRQoL) の解析

CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験の副次評価項目である HRQoL スコアの解析において、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法と「レンビマ」とエベロリムスの併用療法が進行性腎細胞がん患者様の HRQoL に与える影響について、スニチニブと比較評価されました。本評価は、3 つの HRQoL および症状スコアを用いた患者様報告である、Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS)、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients With Cancer - Core 30 (EORTC QLQ-C30)、および European Quality of Life Five-Dimensions - 3-Level System (EuroQoL EQ-5D-3L) に基づいています。特に記述がない限り、HRQoL 評価² は、治験薬の投与を 1 回以上受け、無作為化された患者様のデータをもとに行われました。症状悪化(HRQoL および疾患関連症状スコアの変化量が意味のある閾値以上)までの時間は、無作為化から初めての悪化までの時間(time to first deterioration: TTD、週数)、および無作為化から回復が見られない悪化までの時間³(time until definitive deterioration: TUDD、週数)により評価されました。悪化までの時間に関するすべての指標は、カプランマイヤー法、層別ログランク検定、およびCoxモデルを用いて算出され、比較されました。

QLQ-C30 の評価では、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、18 項目中 14 項目の HRQoL および疾患関連症状スコアについて、46 週のフォローアップ期間の平均値では、スニチニブと比較して同等のベースラインからの変化を示しました。また、HRQoL および疾患関連症状スコアのうち、スニチニブと比較して改善を示したのは(最小二乗平均値の差 [95%信頼区間 (Confidence Interval: CI)]、身体機能 (3.01 [0.48, 5.54])、疲労(-2.80 [-5.52, -0.08])、呼吸困難(-2.79 [-5.33, -0.25])、および便秘(-2.19 [-4.19, -0.18])でした。「レンビマ」とエベロリムスの併用療法は、18 項目中 14 項目の HRQoL および疾患関連症状スコアについて、46 週のフォローアップ期間の平均値で、スニチニブと比較して同等のベースラインからの変化を示しました。また、HRQoL および疾患関連症状スコアのうち、スニチニブと比較して悪化を示したのは(最小二乗平均値の差 [95%CI])、グローバルヘルススコア/QoL(-2.81 [-5.08, -0.54])、痛み(2.80 [0.11, 5.49])、食欲不振(4.23 [1.34, 7.13])、および下痢(5.26 [2.61, 7.91])でした。

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、18 項目中 14 項目の HRQoL および疾患関連症状スコアについて、スニチニブと比較して同等の TTD を示しました。また、身体機能、呼吸困難、食欲不振、および EQ-5D 視覚アナログスコア(直接的に測定できない、主観的な感覚を査定するために用いる視覚的評価スコア)について、スニチニブと比較して TTD の延長を示しました。さらに、「レンビマ」と「キイトルーダ」

の併用療法は、18 項目中 16 項目の HRQoL および疾患関連症状スコアについて、スニチニブと比較して TUDD の延長を示し、認知機能と経済的困難における TUDD はスニチニブと同等でした。

*¹ Robert Motzer 博士は、エーザイおよび Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. に対してコンサルテーションとアドバイザーサービスを提供しています。

*² 複数回の検定あるいは推定において、多重性の調整は行われませんでした。名目上の p 値(両側)と信頼区間が要約に使用されました。ベースラインからの継時的な変動については混合効果モデルを用いて評価が行われました。ベースラインからの最小二乗平均値の差とその 95%CI が算出されました。

*³ 無作為化からその後の回復が見られない悪化までの時間、または評価データがない場合はその時点までの時間

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 Melissa Moody: +1(215) 407-3536 Justine Moore: +1(347) 281-3754

参考資料

「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、レンバチニブは、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、レンバチニブおよび抗 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。レンバチニブ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(米国では、放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がんに係る適応)、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 70 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ては「Kispilyx®」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) を有さない進行性子宮内膜がんに対する「キイトルーダ」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)。日本においては、単剤療法として胸腺がんに係る適応も取得しています。

「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 1,400 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。

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として、「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、無作為化、非盲検の臨床第Ⅲ相試験です。主要評価項目は、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、健康関連クオリティ・オブ・ライフ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」(20 mg、1 日 1 回経口投与) / 「キイトルーダ」(200 mg、3 週ごと静脈内投与を 1 サイクルとし最大で 24 カ月まで投与) の併用、「レンビマ」(18 mg、1 日 1 回経口投与) / エベロリムス (5 mg、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 (50 mg、1 日 1 回経口投与、4 週間投与後、2 週間休薬) に 1:1:1 で無作為に割り付けられました。治験薬の投与は、許容できない毒性、または医師判定および RECIST v1.1 に基づく独立画像判定により増悪とされるまで継続されました。「レンビマ」とキイトルーダの併用療法は、患者様が臨床的に病勢安定と診断され、治験医師によって臨床的有用性が認められる場合、RECIST で定義された増悪後も投与継続が認められました。「キイトルーダ」の投与は最大で 24 カ月まで継続されました。「レンバチニブ」は 24 カ月を超えて投与継続が認められました。腫瘍評価はベースラインおよび 8 週毎に行われました。

腎細胞がんについて ^{1,2,3,4,5,6}

腎がんの罹患者数は 2020 年において、世界で 43 万 1 千人以上と推定され、17 万 9 千人以上が亡くなったと推定されています。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 千人以上が亡くなったと推定されています。米国では 2021 年において、約 7 万 6 千人が新たに診断され、約 1 万 4 千人が亡くなると推定されています。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。男性は女性の約 2 倍の頻度で発症するとされています。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。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 13% と推計されています。

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 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 を超える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。

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](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2020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 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>.

² 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>.

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

⁴ 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014677/>.

⁵ 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.

⁶ 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>.

###