

**「レンビマ®」(レンバチニブ) 子宮内膜がんを対象とした抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブ併用療法
に関する臨床第 I b/II 相試験結果を第 53 回米国臨床腫瘍学会年次総会にて発表**

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、自社創製のマルチキナーゼ阻害剤レンバチニブメシル酸塩(製品名:「レンビマ®」「Kisplyx®」、以下 レンバチニブ)と MSD(米国とカナダでは Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.) の抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブ(製品名:「キイトルーダ®^{*1}」)との併用療法による固形がんを対象とした臨床第 I b/II 相試験(111 試験)のうち、初めての評価対象となる転移性子宮内膜がんに関する結果について、米国シカゴで開催されている第 53 回米国臨床腫瘍学会年次総会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)において発表したことをお知らせします。本併用療法の開発は、両社提携の下で実施しています。

今回 ASCO での発表では、臨床第 I b 相パートと第 II 相パートを合わせた、少なくとも 1 レジメン以上の前治療歴のある子宮内膜がんの患者様 23 人を解析対象としました。本解析の結果、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法において、主要評価項目である奏効率については、独立画像判定では 52.2% (95%信頼区間:CI = 30.6-73.2)、主治医判定では 47.8% (95%CI = 26.8-69.4) でした。

副次評価項目に関して、臨床的有用率^{*2}は、独立画像判定では 65.2% (95%CI = 42.7-83.6)、主治医判定では 73.9% (95%CI = 51.6-89.8) でした。また、病勢コントロール率^{*3}は、独立画像判定では 91.3% (95%CI = 72.0-98.9)、主治医判定では 95.7% (95%CI = 78.1-99.9) でした。無増悪生存期間は、主治医判定では 9.7 カ月 (95%CI = 4.2-推定不能) でした。無増悪生存期間の独立画像判定および奏効期間に関しては、本解析の時点で中央値に達していません。

また、一般に抗 PD-1 抗体は、傷ついた遺伝子の修復機能異常のバイオマーカーであるマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)を高頻度に認める患者様により効きやすく、それ以外の患者様には効きにくいとされていますが¹、本併用療法においては、MSI の状態に関わらず腫瘍の縮小が確認されました。

なお、本併用療法において高頻度に観察された有害事象(上位 5 つ)は、高血圧、疲労、関節痛、下痢、悪心でした。

子宮内膜がんは、全世界において 6 番目に多い婦人科のがんで、2012 年には 32 万人が新たに発症しています²。米国では、2017 年には約 6 万人が新たに子宮内膜がんを発症し、約 1 万人が亡くなると予測され³、子宮内膜がんは依然としてアンメット・メディカル・ニーズの高い疾病であり新しい治療薬が期待されています。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた革新的な新薬創出をめざしています。当社は、引き続きレンバチニブを患者様価値増大に結びつけるべくエビデンスの創出に邁進し、がん患者様とご家族、さらには医療従事者の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

^{*1} キイトルーダ®は Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA.の子会社である Merck Sharp & Dohme Corp の登録商標です。

^{*2} 臨床有用率:完全奏効、部分奏効、または 23 週間以上継続した病勢安定の患者様の割合

^{*3} 病勢コントロール率:完全奏効、部分奏効、または 5 週以上継続した病勢安定の患者様の割合

以上

参考資料

1. レンバチニブメシル酸塩(一般名、以下 レンバチニブ、商品名:レンビマ®/Kispilyx®)について

レンバチニブは、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、自社創出の新規結合型チロシンキナーゼ阻害剤です。

現在、レンバチニブは、甲状腺がんに係る適応で米国、日本、欧州など 50 カ国以上で承認を取得しています。また、米国、欧州などでは、腎細胞がん(二次治療)に対するエベロリムスとの併用療法に係る承認も取得しています。欧州での本適応については「Kispilyx®」の製品名で発売しています。

レンバチニブは、2017 年 1 月に「全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がん」を対象とした臨床第Ⅲ相試験において主要評価項目を達成しました。

さらに、本剤については、腎細胞がん(一次治療)を対象とした、エベロリムスあるいはペムプロリズマブとの 2 つの併用療法に関して、臨床第Ⅲ相試験を開始し、進行中です。また、ペムプロリズマブとの併用による肝細胞がんを対象とした臨床第Ⅰb 相試験が進行中です。

2. 111 試験について

米国で実施されている 111 試験は、レンバチニブとペムプロリズマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同、非盲検の臨床第Ⅰb/Ⅱ試験です。臨床第Ⅰb 相パートでは、最大耐性量の決定を主要目的とし、標準治療後に進行した、または適切な治療がない固形がん(非小細胞肺癌、腎細胞がん、子宮内膜がん、尿路上皮がん、頭頸部がん、メラノーマ)の患者様を対象に、レンバチニブは 24mg/日(3 人)または 20mg/日(10 人)の用量を経口投与し、ペムプロリズマブは 3 週ごと 200mg を静脈内投与しました。臨床第Ⅱ相パートでは、化学療法による 2 レジメン以下の前治療歴のある固形がんの患者様を対象に、臨床第Ⅰb 相パートの結果、推奨用量に決定したレンバチニブは 20mg/日、ペムプロリズマブは 3 週ごと 200mg を投与しました。主要評価項目として奏効率、副次評価項目として臨床的有用率、病勢コントロール率、無増悪生存期間、奏効期間などが評価されます。現在、本試験は米国において臨床第Ⅱ相パートが進行中です。日本においては同様の臨床第Ⅰb 相試験(115 試験)が進行中です。

3. レンバチニブと抗 PD-1 抗体併用療法の作用機序研究の発表について(第 108 回米国がん研究会議)⁴

マウス由来の肝がん、メラノーマまたは大腸がん細胞株を移植したマウス同種移植モデルを用いた非臨床試験において、レンバチニブと抗マウス PD-1 抗体併用投与時の相乗的な抗腫瘍活性には、レンバチニブによる腫瘍関連マクロファージの減少に基づくがん免疫賦活化、およびメモリー T 細胞の増強が関与していることが示唆されています。

4. マイクロサテライト不安定性について

DNA 複製の際に生じる塩基配列の間違い(ミスマッチ)を修復する機能に異常があると、傷ついた遺伝子により細胞ががん化することがあります。短い塩基配列が繰り返すマイクロサテライトと呼ばれる部分はミスマッチが起こりやすく、反復回数に違いが生じます。このマイクロサテライトのミスマッチ修復機構の機能異常を、マイクロサテライト不安定性(MSI)といいます。

¹ Dung T. Le. et al, PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency, *The New England Journal of Medicine* 372:2509-2520, 2015.

² World Cancer Research Found International(英語のみ): <http://www.wcrf.org/>

³ National Cancer Institute, Cancer Stat Facts(英語のみ): <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>

⁴ Kato Y, et al. Upregulation of memory T cell population and enhancement of Th1 response by lenvatinib potentiate anti-tumor activity of PD-1 signaling blockade : Lenvatineb and PD-1 mAb combination. *AACR Meeting Abstract*, 2017; #4614