

2023 年 9 月 22 日

各位

エーザイ株式会社
Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

「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 併用療法に関する転移性非小細胞肺癌を対象とした 2つの臨床第III相試験の状況について

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., Rahway, NJ, USA(北米以外では MSD)は、本日、エーザイ創製の経口チロシキナーゼ阻害剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)と Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, 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)について、転移性非小細胞肺癌を対象とした2つの臨床第III相試験、LEAP-006 および LEAP-008 の状況をお知らせします。

LEAP-006 試験について: epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害剤、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害剤、または c-ros oncogene 1 (ROS1) 阻害剤の適応にならないことが確認されている、成人の転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療として、「レンビマ」と「キイトルーダ」にペメトレキセド(製品名:「アリムタ®」)およびプラチナ製剤を含む化学療法を加えた併用療法と、現在の標準療法である「キイトルーダ」にペメトレキセドおよびプラチナ製剤を含む化学療法を加えた併用療法を比較して評価する臨床第III相 LEAP-006 試験において、主要評価項目である全生存期間(Overall Survival: OS)および無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS)を達成できませんでした。本試験の最終解析において、「レンビマ」と「キイトルーダ」に化学療法を加えた併用療法は、「キイトルーダ」に化学療法を加えた併用療法と比較して、OS の改善を示しませんでした。また、より早期段階の中間解析において、PFS と重要な副次評価項目である奏効率(Objective Response Rate: ORR)は、統計学的に有意な改善を示しませんでした。

LEAP-008 試験について: EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤、または ROS1 阻害剤の適応にならないことが確認されている、プラチナ製剤併用化学療法および1種類の抗 PD-1/PD-L1 抗体による治療中または治療後に増悪した転移性非小細胞肺癌を対象として「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法と、現在の二次療法の標準療法であるドセタキセルを比較して評価する臨床第III相 LEAP-008 試験において、主要評価項目である OS および PFS を達成できませんでした。本試験の最終解析において、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、ドセタキセル

と比較して、OS の改善を示しませんでした。また、より早期段階の中間解析において、PFS と重要な副次評価項目である ORR は、統計学的に有意な改善を示しませんでした。

両試験において、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法ベースの治療レジメンの安全性プロファイルは、これまでに報告されているものと同様でした。現在、両試験データに関するすべての評価を進めており、それらの結果については治験責任医師と協力し、サイエンティフィックコミュニティに共有する予定です。

Merck & Co, Inc., Rahway, NJ, USA 研究開発本部 グローバル臨床開発のバイスプレジデントである Gregory Lubiniecki 博士は、「我々は、肺がん研究の先駆者として、キイトルーダによって数年前に築いた標準療法を礎にして、患者さんのために科学を進歩させることに注力しています。今回の両試験の結果は私たちが期待していたものではありませんでしたが、我々は、肺がんの治療において確立したキイトルーダの基礎的な役割を誇りに思っており、治療が困難な患者さんのために、我々の医薬品の有効性を一層改善するべく引き続き研究を重ねていくことにコミットします」と述べています。

Eisai Inc. オンコロジー グローバル臨床開発のシニアバイスプレジデントである Corina Dutcus M.D.は、「非小細胞肺がんの治療は近年著しく進歩していますが、特に標的となるバイオマーカーを持たない患者様には未だ大きなアンメット・ニーズが存在しています。レンビマとキイトルーダの併用療法は、進行性腎細胞がんと進行性子宮内膜がんにおいて生存期間の延長を実証していますが、今回の非小細胞肺がんを対象とした両試験の最終解析において、同様のベネフィットが示されなかったことは残念です。当社は今後も両試験から得た知見を活かし、アンメット・ニーズを有するがん患者様のために、オンコロジーの研究を推進することに尽力します。ご協力いただいた患者様、ご家族、医療関係者の皆様に心より感謝します」と述べています。

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、日本、米国、欧州をはじめとする世界各国において進行性腎細胞がんおよび進行性子宮内膜がん（日本においては子宮体がん）に係る適応で承認を取得しています。両社は、LEAP (LEnvatinib And Pembrolizumab) 臨床プログラムを通じて、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の子宮内膜がん、肝細胞がん、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、食道がんを含む様々ながん種における複数の臨床試験を実施中です。

今回の LEAP-006 試験および LEAP-008 試験の結果は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の現在承認されている適応症、ならびに他の進行中の LEAP 臨床プログラムの試験に影響を与えるものではありません。

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 & Co., Inc. Rahway, NJ, USA Media Relations Julie Cunningham: +1-(617) 519-6264 John Infanti: +1-(609) 500-4714</p>

参考資料

LEAP-006 試験について

本試験は、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤、または ROS1 阻害剤の適応にならないことが確認されている、成人の転移性非扁平上皮非小細胞肺がんの一次治療として、「レンビマ」と「キイトルーダ」にペメトレキセドおよびプラチナ製剤を含む化学療法を加えた併用療法を、プラセボと「キイトルーダ」にペメトレキセドおよびプラチナ製剤を含む化学療法を加えた併用療法と比較して評価する、無作為化、プラセボ対照の臨床第Ⅲ相試験 (ClinicalTrials.gov, [NCT03829319](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03829319)) です。主要評価項目は最大計 10 個の標的病変および各臓器最大 5 個の標的病変の評価を行うよう変更された RECISTv1.1 (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) に基づく盲検下独立中央画像判定による PFS、および OS でした。副次評価項目には、RECISTv1.1 に基づく盲検下独立中央画像判定による奏効率 (Objective Response Rate: ORR) および奏効期間 (Duration of Response: DOR)、QOL ならびに安全性が含まれました。本試験には、748 人の患者様が登録され、患者様は下記のように 1:1 の割合で無作為に割り付けられました。

- 「レンビマ」 (8 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) + ペメトレキセド (500 mg/m²、3 週ごと静脈内投与) + カルボプラチン (血漿中濃度-時間曲線下面積 5 mg/mL/min [AUC5]、3 週ごと静脈内投与) または シスプラチン (75 mg/m²、3 週ごと静脈内投与)
- プラセボ (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) + ペメトレキセド (500 mg/m²、3 週ごと静脈内投与) + カルボプラチン (AUC5、3 週ごと静脈内投与) または シスプラチン (75 mg/m²、3 週ごと静脈内投与)

全ての治験薬は、治験実施計画書で規定された投与中止基準まで投与を継続しました。「レンビマ」は、2 年間の併用療法終了後、治験実施計画書で規定された中止基準を満たすまで、単剤として投与することも可能でした。「キイトルーダ」の投与は最大で 35 サイクルまで (約 2 年)、カルボプラチンまたはシスプラチンは 4 サイクルとしました。本試験は、「アリムタ®」 (一般名: ペメトレキセド) の製造販売元である Eli Lilly and Company の協力を得て行われました。

LEAP-008 試験について

本試験は、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤、または ROS1 阻害剤の適応にならないことが確認されている、プラチナ製剤併用化学療法および免疫療法 (抗 PD-1/PD-L1 抗体) による治療中または治療後に増悪した転移性非小細胞肺がんを対象として、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法をドセタキセルと比較

して評価する、無作為化、非盲検の臨床第Ⅲ相試験（ClinicalTrials.gov, [NCT03976375](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03976375)）です。主要評価項目は最大計 10 個の標的病変および各臓器最大 5 個の標的病変の評価を行うよう変更された RECISTv1.1（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）に基づく盲検下独立中央画像判定による PFS、および OS でした。副次評価項目は、RECISTv1.1 に基づく盲検下独立中央画像判定による ORR および DOR、QOL ならびに安全性が含まれました。本試験には、422 人の患者様が登録され、患者様は下記の群に 4：4：1 の割合で無作為に割り付けられました。

- ・ 「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）
- ・ ドセタキセル（75 mg/m²、3週ごと静脈内投与）
- ・ 「レンビマ」（24 mg、1日1回経口投与）

「キイトルーダ」は、最大 35 サイクル（約 2 年）まで、または治験実施計画書で規定された投与中止基準に該当するまで、投与を継続しました。「レンビマ」は、2 年間の併用療法終了後、治験実施計画書で規定された中止基準を満たすまで、単剤として投与することも可能でした。

肺がんについて

肺がんは、世界中のがんによる死亡原因の第 1 位です¹。肺がんの新規罹患患者数は、2020 年に世界で 220 万以上と推定され、180 万人以上が亡くなったと推定されています²。米国において、非小細胞肺がんは肺がんの中でもっとも多いタイプのがんであり、全体の 81% を占めるとされています³。米国では、肺がんと診断された患者様の 5 年生存率は 25% で、この 5 年間で 21% 改善しました⁴。生存率の改善は、早期発見とスクリーニング、喫煙の減少、診断や手術の進歩および新たな治療薬の創出などによるものです³。肺がんの 44% は進行するまで発見されないため、早期発見とスクリーニングには、依然としてアンメット・ニーズがあります⁴。2021 年に米国で肺がんの検査を受けた人は、対象者のうちわずか 5.8% でした⁴。

「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、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示しました。レンビマが取得している適応は以下のとおりです。

甲状腺がん

- ・ 単剤療法の適応（日本、米国、欧州、中国、アジアなど 80 カ国以上で承認を取得）
 - 日本：根治切除不能な甲状腺癌
 - 米国：局所再発、転移性、または進行性放射性ヨウ素治療抵抗性分化型甲状腺がん

欧州：成人での放射性ヨウ素治療抵抗性の進行性又は再発の分化型甲状腺がん（乳頭がん、濾胞がん、ヒュルトレ細胞がん）

肝細胞がん

- 単剤療法の適応（日本、米国、欧州、中国、アジアなど 80 カ国以上で承認を取得）

日本：切除不能な肝細胞癌

米国：切除不能な肝細胞がんに対する一次治療

欧州：進行性または切除不能な肝細胞がんの成人患者に対する一次治療

胸腺がん

- 単剤療法の適応（日本で承認を取得）

日本：切除不能な胸腺癌

腎細胞がん（欧州では、「Kisplyx[®]」の製品名で発売）

- エベロリムスとの併用療法の適応（米国、欧州、アジアなど 65 カ国以上で承認を取得）

米国：1 レジメンの血管新生阻害薬の前治療歴を有する成人での進行性腎細胞がん

欧州：1 レジメンの血管内皮増殖因子（VEGF）を標的とした薬剤の前治療歴を有する成人での進行性

- 「キイトルーダ」との併用療法の適応（日本、米国、欧州、アジアなど 45 カ国以上で承認を取得）

日本：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

米国：成人の進行性腎細胞がんに対する一次治療

欧州：成人の進行性腎細胞がんに対する一次治療

子宮内膜がん

- 「キイトルーダ」との併用療法の適応（日本、米国、欧州、アジアなど 50 カ国以上で承認を取得、一部の条件付き承認の国を含む）

日本：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

米国：治療ラインに関わらず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

欧州：治療ラインに関わらず、プラチナ製剤を含む前治療中またはその後に増悪した、根治的手術または放射線療法に不適応な成人の進行性または再発性子宮内膜がん

「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 programmed death receptor-1 (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., Rahway, NJ, USA 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1,600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., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA（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., Rahway, NJ, USA 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ており、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、様々ながん種における複数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」を戦略的重要領域の一つとし、Deep Human Biology Learning 創薬体制のもと、ヒューマン・バイオロジーに基づき、「微小環境」「タンパク質恒常性破綻」「細胞系譜や細胞分化」「細胞老化を伴う炎症、低酸素、酸化ストレス」などの創薬領域（ドメイン）における抗がん剤の研究開発にフォーカスしています。これらのドメイン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、がんの治療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

エーザイ株式会社は、患者様と生活者の皆様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、この理念のもと、人々の「健康憂慮の解消」や「医療較差の是正」という社会善を効率的に実現することをめざしています。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、戦略的重要領域と位置づける「神経領域」「がん領域」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、革新的な新薬の創出と提供に取り組んでいます。

また、当社は、国連の持続可能な開発目標 (SDGs) のターゲット (3.3) である「顧みられない熱帯病 (NTDs)」の制圧に向けた活動に世界のパートナーと連携して積極的に取り組んでいます。

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。SNS アカウント [Twitter](#)、[LinkedIn](#)、[Facebook](#) でも情報公開しています。

Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA のがん領域における取り組み

Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA について

Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA（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., Rahway, NJ, USA の [Twitter](#)、[Facebook](#)、[Instagram](#)、[YouTube](#)、[LinkedIn](#) をご参照ください。

Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA 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., Rahway, NJ, USA に関する Form 10-K の 2022 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 World Health Organization. “Lung cancer” Fact sheet.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> .

² Hyuna S. et al. Global cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249.

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660> .

³ American Cancer Society. Cancer Facts & Figures

<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf> .

⁴ American Lung Association. “Key findings.” State of lung cancer.

<https://www.lung.org/research/state-of-lung-cancer/key-findings> .

###