

2018年3月23日

各位

エーザイ株式会社

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

抗がん剤「レンビマ<sup>®</sup>」「切除不能な肝細胞癌」の効能・効果追加の承認を  
日本で世界に先駆けて取得

- 肝細胞がんの全身化学療法的一次治療薬として、約10年ぶりの新たな治療選択肢の追加
- 「レンビマ」に関するエーザイとMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.のグローバルな戦略的提携後、最初の承認取得

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. Kenilworth, N.J., U.S.A.(北米以外ではMSD)は、本日、マルチキナーゼ阻害剤「レンビマ<sup>®</sup>」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)について、日本において新たに「切除不能な肝細胞癌」の効能・効果追加の承認を取得したことをお知らせします。

今回の承認は、「レンビマ」について、世界で最初の切除不能な肝細胞がんの適応での承認であり、また、日本において、肝細胞がんの全身化学療法的一次治療薬として、約10年ぶりの新たな治療選択肢の追加となります。加えて、エーザイとMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.による、2018年3月の「レンビマ」の共同開発・共同販促\*に関する戦略的提携契約の締結後、初の承認となります。

今回の承認は、エーザイが実施した「レンビマ」の全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がんの患者様を対象とした臨床第Ⅲ相試験(304/REFLECT 試験)の結果に基づいています<sup>1</sup>。本試験の結果、「レンビマ」は、標準治療薬であるソラフェニブを対照として、全生存期間(中央値)の統計学的な非劣性を証明し(「レンビマ」群 13.6 カ月 vs ソラフェニブ群 12.3 カ月、ハザード比 0.92(95%信頼区間:CI = 0.79-1.06))、主要評価項目を達成しました。また、副次評価項目である無増悪生存期間(ハザード比 0.66(95%CI = 0.57-0.77)、 $p < 0.00001$ )、無増悪期間(ハザード比 0.63(95%CI = 0.53-0.73)、 $p < 0.00001$ )、および奏効率(「レンビマ」群 24% vs ソラフェニブ群 9%、 $p < 0.00001$ )について、ソラフェニブに対して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示しました。さらに、全般的なクオリティ・オブ・ライフ(QOL)の評価(事前に規定した副次評価項目)において、ソラフェニブと比較して、痛みや下痢などのQOLの悪化を遅延しました(名目  $p$  値  $< 0.05$ )。本試験の「レンビマ」投与群で高頻度に確認された有害事象(上位 5 つ)は、高血圧(42%)、下痢(39%)、食欲減退(34%)、体重減少(31%)、疲労(30%)であり、これまでに認められた安全性プロファイルと同様でした。

肝がんはがん関連死亡原因の第2位であり、世界で年間約75万人が肝がんのために亡くなっています<sup>2</sup>。また、年間新規患者数約78万人の約80%が、日本と中国を含むアジア地域に集中しています<sup>2</sup>。肝細胞がんは、肝がん全体の85~90%を占めており、国内においては、肝細胞がんの患者数は約4万2千人<sup>3</sup>、年間死亡数は約2万6千人と報告されています<sup>4</sup>。切除不能な肝細胞がんは、治療方法が限られており、予後が極めて悪く、アンメット・メディカル・ニーズが高い疾患です。

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である大和隆志博士は、「今回の「レンビマ」の効能・効果追加の承認により、日本において、約 10 年ぶりの肝細胞がんの全身化学療法（一次治療）に対する新たな治療選択肢を提供できることを誇りに思い、「レンビマ」が肝細胞がんの治療に貢献できることを期待しています。当社は、がん患者様とご家族に「治癒への希望」をお届けできるよう、引き続き、がん領域の研究開発に邁進してまいります。」と述べています。

Merck & Co, Inc. Kenilworth, N.J., U.S.A. のシニアバイスプレジデント、グローバル臨床開発責任者でチーフメディカルオフィサーの Roy Baynes 博士は、「本日の承認は「レンビマ」にとって重要な最初の一歩であり、両社の提携下における最初の重要な薬事上のイベントです。この新しい効能・効果の承認にあたりエーザイにお祝いを述べるとともに、この重要な治療選択肢を患者さんのもとに共にお届けすることを楽しみにしています。」と述べています。

本効能・効果追加の承認を受け、エーザイは Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. より、開発マイルストーンを受領します。本マイルストーン受領によるエーザイの平成 30 年 3 月期の通期連結業績予想に変更はありません。

\* 日本国内での提携の詳細に関しては現在協議中です。

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、FAX: 03-3811-3077

#### 参考資料

##### 1. レンビマ製品概要(下線が今回の追加部分)

###### 1) 製品名

レンビマ® カプセル 4mg

###### 2) 一般名

レンバチニブメシル酸塩

###### 3) 効能・効果

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌

###### 4) 用法・用量

根治切除不能な甲状腺癌

通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

切除不能な肝細胞癌

通常、成人には体重にあわせてレンバチニブとして体重 60 kg 以上の場合は 12 mg、体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2. 「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 $\alpha$ 、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、エーザイ創製の新規結合型チロシンキナーゼ阻害剤です。

現在、本剤は、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 40 カ国以上で、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。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kisplyx<sup>®</sup>」の製品名で発売しています。

肝細胞がんに係る適応について、今回の日本以外には、米国・欧州(2017年7月)、中国(同年10月)、および台湾(同年12月)などにおいて承認申請中です。

## 3. 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.はレンビマのグローバルな共同開発および共同販促をおこなう戦略的提携に合意しました。本合意に基づき、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」(一般名: ペムブロリズマブ)との併用療法における共同開発、共同販促を行います。併用療法については、既に実施している臨床試験に加え、6 種のがん(子宮内膜がん、非小細胞肺癌、肝細胞がん、頭頸部がん、膀胱がん、メラノーマ)における 11 の適応取得を目的とした臨床試験、複数のがんに対するバスケット型臨床試験を共同して同時並行で実施すべく、準備を進めています。

## 4. REFLECT(304)試験について<sup>1</sup>

REFLECT 試験は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がんの患者様 954 人を対象とした、「レンビマ」と標準治療薬であるソラフェニブとの有効性および安全性を比較する多施設共同、非盲検、無作為化グローバル臨床第Ⅲ相試験です。本試験には、954 人の患者様が各投与群に1:1の割合で無作為に割り付けられ、「レンビマ」群(478人)では、体重によって1日1回12mg(60kg以上)または8mg(60kg未満)が投与され、ソラフェニブ群(476人)では1回400mgを1日2回投与されました。投与は病勢進行あるいは忍容できない有害事象の発現まで継続されました。本試験は、主要評価項目を全生存期間(OS)とし、非劣性の検証を目的に実施しました。また、副次評価項目として、無増悪生存期間(PFS)、無増悪期間(TTP)、奏効率(ORR)、およびクオリティ・オブ・ライフ(QOL)などを評価しました。

主要評価項目である OS は、「レンビマ」群で 13.6 カ月(中央値)であり、ソラフェニブ群の 12.3 カ月(同)に比較して、統計学的に非劣性が証明され(ハザード比 0.92(95%CI = 0.79-1.06))、主要評価項目を達成しました。副次評価項目において、PFS(中央値・主治医判定)は、「レンビマ」群で 7.4 カ月、ソラフェニブ群で 3.7 カ月でした(ハザード比 0.66(95%CI = 0.57-0.77)、 $p < 0.00001$ )。また、TTP(中央値・主治医判定)は、「レンビマ」群で 8.9 カ月、ソラフェニブ群で 3.7 カ月(ハザード比 0.63(95%CI = 0.53-0.73)、 $p < 0.00001$ )、ORR(主治医判定)は、「レンビマ」群で 24%、ソラフェニブ群で 9%( $p < 0.00001$ )でした。これら 3 つの評価項目について、「レンビマ」群はソラフェニブ群に対してそれぞれ 2 倍以上にするなど、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。

また、EORTC QLQ-C30 と QLQ-HCC18 の質問票を用いた全般的な QOL の評価では、「レンビマ」群とソラフェニブ群の両群で薬剤の投与とともにスコアの低下が認められました。EORTC QLQ-C30 の 3 項目

(役割機能、痛み、下痢)、QLQ-HCC18 の 2 項目 (栄養状態、身体イメージ)において、「レンビマ」群はソラフェニブ群と比較して、QOL の悪化を遅延することがわかりました(名目 p 値 < 0.05)。

本試験の「レンビマ」投与群で高頻度に確認された有害事象(上位 5 つ)は、高血圧(42%)、下痢(39%)、食欲減退(34%)、体重減少(31%)、疲労(30%)であり、これまでに認められた安全性プロファイルと同様でした。

## 5. エーザイ株式会社について

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。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「がん」「神経領域」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、世界で約 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。

また、当社は開発途上国・新興国における医薬品アクセスの改善に向け主要なステークホルダーズとの連携を通じ積極的な活動を展開しています。

エーザイ株式会社の詳細情報は、<http://www.eisai.co.jp>をご覧ください。

<sup>1</sup> Kudo M et al., "Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial" The Lancet, 2018

<sup>2</sup> GLOBOCAN2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>

<sup>3</sup> 厚生労働省 「平成 26 年 患者調査」

<sup>4</sup> 厚生労働省 「平成 26 年 人口動態調査」