

2021年11月29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)の併用療法による
成人の進行性腎細胞がん一次治療に係る承認を欧州委員会より取得**

***CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験において、本併用療法は、
対照薬のスニチニブの約9カ月に対して、約2年の無増悪生存期間を示し、
増悪または死亡のリスクを61%有意に減少させたことに基づく承認***

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、このたび、エーザイ創製の経口チロシンキナーゼ阻害剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩、欧州連合(EU)での腎細胞がんにおける製品名は Kisplyx®)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)の併用療法による成人の進行性腎細胞がん一次療法としての適応について、欧州委員会(European Commission)より承認を取得したことをお知らせします。

進行性腎細胞がんに係る本承認は、臨床第Ⅲ相 CLEAR(307)試験/KEYNOTE-581 試験において、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法が、有効性アウトカムの指標である無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS)および全生存期間(Overall Survival: OS)について、対照薬のスニチニブと比較して統計学的に有意な改善を示した結果に基づいています。本併用療法の PFS の中央値は、スニチニブの9.2カ月に対して23.9カ月であり、増悪または死亡のリスクを61%減少させました(HR=0.39 [95%信頼区間(Confidence Interval: CI): 0.32-0.49]; p<0.0001)。また、本併用療法は、スニチニブと比較して、OSについて、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=0.0049)。OSの中央値については、いずれの群においても未達でした。加えて、本併用療法(n=355)の奏効率(Objective Response Rate: ORR)は71%(95%CI: 66-76)であり、スニチニブ(n=357)は36%(95%CI: 31-41)でした(p<0.0001)。本併用療法の完全奏効(Complete Response: CR)率は16%、部分奏効(Partial Response: PR)率は55%であったのに対し、スニチニブのCR率は4%、PR率は32%でした。

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部 オンコロジー臨床リサーチのバイスプレジデントである Gregory Lubiniecki 博士は、「我々は、エーザイと協業し、腎細胞がんを含む様々ながんにおける治療効果の改善を目指して、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法の臨床開発プログラムを推進しています。今回の承認により、欧州の進行性腎細胞がんの患者さんに新たな治療オプションを提供するとともに、最も治療が困難ながんにおける免疫療法とチロシンキナーゼ阻害剤の併用療法の可能性を追求する研究の成果が確認されました」と述べています。

Eisai Inc. オンコロジービジネスグループ クリニカルリサーチのバイスプレジデントである Corina Ductus M.D.は、「腎細胞がんは、男性、女性に関わらず、腎臓における最も発生頻度の高いがんであり、今回の承認は、このがんにおける本併用療法の重要性を示しています。我々は、引き続き、がんとともに生きる方々に対するより良いケアを目指し、本併用療法を開発していくことに注力していきます。臨床試験にご協力いただいた多くの患者様とご家族、医療関係者の皆様に深く感謝いたします。皆様のおかげで我々は、今回の承認を取得できました」と述べています。

CLEAR/KEYNOTE-581 試験における「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法で発現した頻度の高い副作用 (adverse reactions、発現率 30%以上)*は、下痢(61.8%)、高血圧(51.5%)、疲労(47.1%)、甲状腺機能低下症(45.1%)、食欲減退(42.1%)、悪心(39.6%)、口内炎(36.6%)、蛋白尿(33.0%)、発声障害(32.8%)、関節痛(32.4%)でした。

今回の承認により、本併用療法は、EU 加盟 27 カ国に加えて、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーおよび北アイルランドにおいて使用が可能となります。本併用療法は、今回、欧州委員会より、成人の進行性腎細胞がん一次療法としての適応に加えて、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の適応で、承認を取得しています。

*SmPC (Summary of Product Characteristics)の記載に拠る

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 Nikki Sullivan: +1 (718) 644-0730

参考資料

CLEAR/KEYNOTE-581 試験について

本承認は、明細胞型や、その他の肉腫様型、乳頭状型などの組織学的特徴を含む進行性腎細胞がんの一次治療を評価する、1,069 人の患者様が参加された多施設共同、非盲検、無作為化、の臨床第Ⅲ相 CLEAR 試験 (307)/KEYNOTE-581 試験 (ClinicalTrials.gov, [NCT02811861](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02811861)) の結果に基づいています。患者様は PD-L1 の発現状態に関わらず、登録されました。活動性の自己免疫疾患、または免疫抑制が必要な健康状態の患者様は、本試験の登録から除外されました。無作為化の層別因子は、地域 (北米および西欧、またはその他の地域) と Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 予後予測分類 (低リスク、中リスク、または高リスク) でした。主要有効性評価項目は RECIST1.1 (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 であり、得られた PFS の結果は、事前に規定したサブグループである MSKCC 予後予測分類のグループおよび PDL-1 の発現状態によらず、一貫していました。重要な副次有効性評価項目は、OS と ORR でした。

患者様は、「レンビマ」(20 mg、1 日 1 回経口投与) と「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) とエベロリムス (5 mg、1 日 1 回経口投与) の併用、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) のいずれかの投与群に 1:1:1 で割り付けられました。

治験薬の投与は、許容できない毒性が出現するまで、または RECIST1.1 に基づく独立中央画像判定により、治験医師によって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。欧州では 2020 年において、13 万 8 千人以上が新たに診断され、約 5 万 4 千人が亡くなった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。

「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、「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 75 カ国以上で承認を取得しており(米国では、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(米国では、一次治療薬としての切除不能な肝細胞がんに係る適応)。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。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(米国では、血管新生阻害剤 1 レジメン治療後の成人の進行性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)。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kisplyx®」の製品名で発売しています。米国と欧州では、成人の進行性腎細胞がん一次治療における「キイトルーダ」との併用療法に係る適応で、承認を取得しています。さらに、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に対する「キイトルーダ」との併用療法に係る適応で米国において承認を取得しています。また、同様の適応でカナダ、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(条件付き承認を含む)。条件付き承認を取得している国では、別途検証試験における臨床的有用性の検証と説明が求められます。欧州では、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における「キイトルーダ」との併用療法に係る適応で、承認を取得しました。

「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., 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 1,600 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., 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 10 種類を超えるがんにおける 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 [@EisaiSDGs](https://twitter.com/EisaiSDGs) 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 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 Seattle Cancer Care Alliance. “Kidney Cancer Fact.” <https://www.seattlecca.org/diseases/kidney-cancer/facts>.

⁵ Richard E. et al. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2019 Feb 1;99(3):179-184. <https://www.aafp.org/afp/2019/0201/afp20190201p179.pdf>.

⁶ Cancer. Net. “Statistics, 2021.” Kidney cancer. <https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/statistics>.

###