

2022 年 9 月 12 日

各位

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

エーザイと Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA、切除不能な肝細胞がんを対象として「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）との併用療法と「レンビマ」単剤療法を比較評価した臨床第Ⅲ相 LEAP-002 試験の結果を発表

**欧州臨床腫瘍学会年次総会（ESMO）の Late-Breaking Proffered Paper Session において
発表した最新の知見**

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., Rahway, NJ, USA.（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）と Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA の抗 PD-1 抗体「キイトルーダ®」（一般名：ペムブロリズマブ）の併用療法と「レンビマ」単剤療法を比較評価した臨床第Ⅲ相 LEAP-002 試験の結果について、2022 年 9 月 9 日から 13 日までフランス・パリおよびバーチャルで開催中の「欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology：ESMO）年次総会」の口頭発表セッション（proffered paper session）において、初めて発表したことをお知らせします（抄録番号：LBA34）。

本試験の最終解析では、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、主要評価項目の一つである全生存期間（Overall Survival：OS）において「レンビマ」単剤療法に対して改善傾向を示しましたが、事前に設定した統計学的有意性の基準を満たしませんでした（ハザード比 [Hazard Ratio: HR] =0.84 [95% 信頼区間 [Confidence Interval：CI]：0.71-1.00]；p=0.0227）。本併用療法の OS 中央値は、21.2 カ月（95% CI：19.0-23.6）であり、「レンビマ」単剤療法では 19.0 カ月（95% CI：17.2-21.7）でした。また、もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間（Progression-Free Survival：PFS）についても、本併用療法は「レンビマ」単剤療法に対して改善傾向を示しましたが、事前に設定した統計学的有意性の基準を満たしませんでした（HR=0.87 [95% CI：0.73-1.02]；p=0.0466）。

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、「LEAP-002 試験のデザインは、より多くの肝細胞がん患者さんの治療アウトカムをより一層改善するために標準療法を進化させるという我々の研究戦略を反映したものです。本試験において確認された 21.2 カ月という「キイトルーダ」と

「レンビマ」の併用療法における全生存期間の中央値は、本併用療法のポテンシャルの追求に向けた更なる研究への重要な知見となります」と述べています。

Eisai Inc. オンコロジー クリニカルリサーチ シニアバイスプレジデントである Corina Dutcus M.D.は、「LEAP-002 試験の結果は、我々が期待しているものではありませんでしたが、本試験において、「レンビマ」単剤療法が、19.0 カ月という全生存期間中央値を示したことを重要と考えています。我々は、本試験から得られたデータにより、臨床プログラムにおける「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法に対する理解を深めることができただけでなく、現在、日本、米国、欧州連合（EU）および中国を含む世界各国で承認され、肝細胞がんにおける治療選択肢となっている「レンビマ」単剤療法の新たな知見を医師の皆様に提供することができます」と述べています。

「レンビマ」単剤療法は、米国、EU および中国において、切除不能な肝細胞がんに対する一次治療の適応で承認されており、日本では、切除不能な肝細胞がんの適応で承認されています。これらの承認は、切除不能な肝細胞がんの一次治療として、ソラフェニブを対照として「レンビマ」単剤療法の有効性と安全性を評価した臨床第III相 REFLECT 試験の結果に基づいています。

本併用療法は、米国、EU および日本において進行性子宮内膜がん（日本においては子宮体がん）および進行性腎細胞がんに係る適応で承認を取得しています。両社は、LEAP（LEnavatinib And Pembrolizumab）臨床プログラムを通じて、本併用療法の子宮内膜がん、肝細胞がん、メラノーマ、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、大腸がん、胃がん、食道がんを含む複数のがん種における 15 を超える臨床試験を実施中です。

LEAP-002 試験デザインおよび最終解析結果（抄録番号：LBA34）

本試験（ClinicalTrials.gov, [NCT03713593](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03713593)）は、切除不能な肝細胞がんの一次治療として、「レンビマ」単剤療法と比較して「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照の臨床第III相試験です。登録患者様は、「レンビマ」（12 mg [スクリーニング時の体重が 60kg 以上の場合]または 8 mg[スクリーニング時の体重が 60kg 未満の場合]、1 日 1 回経口投与）と「キイトルーダ」（200 mg、3 週ごとに静脈内投与）との併用、もしくは「レンビマ」（12 mg [スクリーニング時の体重が 60kg 以上の場合]または 8 mg[スクリーニング時の体重が 60kg 未満の場合]、1 日 1 回経口投与）とプラセボの生理食塩水（3 週ごとに静脈内投与）との併用に 1:1 で割り付けられました。「レンビマ」は、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで投与を継続しました。「キイトルーダ」／プラセボの投与は最大で 35 サイクルまで（約 2 年）としました。

2 つの主要評価項目（デュアルプライマリーエンドポイント）は、RECIST v1.1（1 つの臓器につき最大 5 病変、計 10 病変までの標的病変を追跡するように改変）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。重要な副次評価項目は、RECIST v1.1 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）でした。本試験では、2 回の中間解析および最終解析が行われました。事前に設定された有効性の統計学的有意性の基準は、PFS については、1 回目の中間解析における片側検定で $p=0.002$ であり、OS については、最終解析における片側検定で $p=0.0185$ でした。

最終解析のデータカットオフ時点（2022 年 6 月 21 日）で、794 名の被検者様が登録され、治験薬の投与を受けました。フォローアップ期間の中央値は 32.1 カ月（範囲、25.8-41.1 カ月）でした。534 名で OS イベントが発生し、治験薬投与継続中の症例は、本併用療法群では 36 名（9.1%）、「レンビマ」単剤療法群では 24 名（6.1%）でした。

OS 中央値は、最終解析において、本併用療法群は 21.2 カ月（95% CI：19.0-23.6）、「レンビマ」単剤療法は 19.0 カ月（95% CI：17.2-21.7）でした。PFS 中央値は、1 回目の中間解析において、本併用療法群 8.2 カ月（95% CI：6.4-8.4）、「レンビマ」単剤療法群 8.0 カ月（95% CI：6.3-8.2）であり、最終解析においては、本併用療法群 8.2 カ月（95% CI：6.3-8.3）、「レンビマ」単剤療法群 8.1 カ月（95% CI：6.3-8.3）でした。最終解析において、ORR は、本併用療法群 26.1%（95% CI：21.8-30.7）、「レンビマ」単剤療法群 17.5%（95% CI：13.9-21.6）でした。最終解析において、奏効期間の中央値は本併用療法群 16.6 カ月（範囲、2.0+-33.6+）、「レンビマ」単剤療法群 10.4 カ月（範囲、1.9-35.1+）でした。

本併用療法の安全性プロファイルは、これまでに本併用療法について報告されているデータと同様でした。グレード 3 から 4 の治療関連有害事象（Treatment-related adverse events: TRAEs）の発現率は、本併用療法群の 61.5%であったのに対し、「レンビマ」単剤療法群では 56.7%でした。グレード 5 の TRAEs は、本併用療法群では 1.0%で、「レンビマ」単剤療法群では 0.8%でした。全グレードにおける最も頻度の高い TRAEs（上位 5 つ）は、本併用療法群では高血圧（43.3%）、下痢（40.3%）、甲状腺機能低下症（40.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（33.2%）および蛋白尿（30.6%）であり、「レンビマ」単剤療法群では高血圧（46.8%）、甲状腺機能低下症（35.7%）、蛋白尿（34.9%）、下痢（33.9%）および手掌・足底発赤知覚不全症候群（30.6%）でした。後治療として抗がん剤の投与を受けたのは、本併用療法群では 44.1%、「レンビマ」単剤療法群では 52.1%でした。

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. Rahway, NJ, USA Media Relations Melissa Moody: +1 (215) 407-3536 Nikki Sullivan: +1 (908) 644-0730

参考資料

肝細胞がんについて

肝細胞がんは肝がんのうち、最も発生頻度の高いタイプのがんで¹、米国においては、がん関連死の原因として最も急速に増加しています²。肝細胞がんは、原発性肝がんの9割を占めるとされています³。肝がんの新規罹患患者数は、2020年に世界で約90万5千人以上と推定され、83万人以上が亡くなったと推定されています⁴。世界では6番目に患者様数が多いがんで⁴、がん関連死の主な原因の一つです⁵。日本では、2020年に4万5千人以上が新たに診断され、2万8千人以上が亡くなれたと推定されています⁶。米国では、2021年に4万1千人以上が新たに診断され、3万人以上が亡くなれると推定されています⁵。肝がんのリスク因子には、性別、人種、慢性ウイルス性肝炎（B型またはC型）、肝硬変、アルコール摂取、およびメタボリックシンドロームが含まれます⁷。肝細胞がんの多くは進行性ステージで見つかり⁸、その5年生存率は米国において約20%となっています⁹。

「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、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。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 40 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 45 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 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」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」の併用療法は複数のがん種における 15 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：エリ布林メシル酸塩）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

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., 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、がんを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 2021 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 American Cancer Society website, “What Is Liver Cancer ?” accessed 7/27/2022: <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/about/what-is-liver-cancer.html> .

² Josep M. L., et. Al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Jan 21; 7, Article number: 6 <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00240-3.pdf>

³ Eunsun K., et al. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Experimental & Molecular Medicine Cancer*. 2020. Dec;52 (12) :1898-1907. <https://www.nature.com/articles/s12276-020-00527-1.pdf> .

⁴ International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. “Liver Fact Sheet.” *Cancer Today*, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> .

- ⁵ American Cancer Society website, “Key Statistics About Liver Cancer.” accessed 7/27/2022:
<https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/about/what-is-key-statistics.html> .
- ⁶ 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> .
- ⁷ American Cancer Society website, “Liver Cancer Risk Factors.” accessed 7/27/2022:
<https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> .
- ⁸ Stefano C., et al. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14; 22 (34) : 7645–7659.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016365/pdf/WJG-22-7645.pdf> .
- ⁹ National Cancer Institute. “SEER Cancer Statistics Review 1975-2016.”
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/topic_survival.pdf .

###