

2023年4月7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
に関する進行性メラノーマ（LEAP-003）ならびに転移性大腸がん（LEAP-017）
を対象とした臨床第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（米国とカナダ以外では MSD）は、本日、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）の併用療法について、臨床第Ⅲ相 LEAP-003 試験ならびに LEAP-017 試験の状況をお知らせします。

LEAP-003 試験について：両社は、成人の切除不能または転移性メラノーマの一次治療として、本併用療法を評価する臨床第Ⅲ相 LEAP-003 試験を中止する決定をしました。本決定は、独立データモニタリング委員会からの推奨に基づくものであり、本委員会は、事前に規定された中間解析の結果から、本併用療法は、「キイトルーダ」単剤療法（「キイトルーダ」＋プラセボ）と比較して、2つの主要評価項目の一つである全生存期間（Overall Survival: OS）の改善を示さないと判断しました。両社は、治験責任医師に本決定を伝達し、患者様との今後の治療についての話し合いをお願いしています。なお、本試験の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）については、本併用療法は、より早い段階の中間解析において、「キイトルーダ」単剤療法に対する統計学的に有意な延長を示しています。

LEAP-017 試験について：前治療に対して増悪または不耐容となった、ミスマッチ修復機構を有するまたは高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない切除不能転移性大腸がんにおいて、本併用療法を評価する臨床第Ⅲ相 LEAP-017 試験については、主要評価項目である OS を達成できませんでした。本試験の最終解析において、本併用療法は、対照薬であるレゴラフェニブまたは TAS-102（トリフルリジンとチピラシル塩酸塩の合剤）に対して OS の改善傾向を示しましたが、事前に定められた統計学的有意性の基準を満たしませんでした。重要な副次評価項目である PFS、奏効率（Objective Response Rate: ORR）および奏効期間（Duration Of Response: DOR）についても、本併用療法は、レゴラフェニブまたは TAS-102 に対して改善傾向を示しました。なお、事前に定められた統計解析計画に従い、統計学的有意性は検証されませんでした。

LEAP-003 試験および LEAP-017 試験における、本併用療法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。両社は、今後これらの試験データに関する事前に計画された部分集団解析を含むすべての評価を完了し、その結果を治験責任医師と協力してサイエンティフィックコミュニティに共有していきます。

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、「両試験にご協力いただいた治験責任医師、患者さんとそのご家族の皆様へ感謝します。我々は、新たな治療選択肢が求められている複数のがんにおいて、本併用療法の評価を引き続き行います。我々は、できるだけ多くのがん患者さんに貢献するための取り組みとして、既存の治療法をさらに発展させることに全力で取り組みます」と述べています。

Eisai Inc. オンコロジー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、「LEAP-003 試験と LEAP-017 試験により、我々は、メラノーマと大腸がんの中でも難治性の進行性がんの患者様の治療アウトカムを改善することをめざしました。両試験の結果は我々が期待したものとは異なりましたが、得られた知見は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法のさらなる理解のために活用されます。我々は、当社のオンコロジーポートフォリオの中核である「レンビマ」に引き続き自信を持っており、LEAP プログラムで進行中の試験において、その可能性を追求していきます」と述べています。

本併用療法は、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。なお、今回の LEAP-003 試験および LEAP-017 試験の結果は、本併用療法の現在承認されている適応症に影響を与えるものではありません。

両社は、LEAP (LEnvatinib 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 10 を超える臨床試験を実施中です。

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

参考資料

LEAP-003 について

本試験 (ClinicalTrials.gov, [NCT03820986](#)) は、成人の切除不能または転移性メラノーマを対象とした、「キイトルーダ」単剤療法と比較して、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法を一次治療として評価する、無作為化、プラセボ対照の臨床第Ⅲ相試験です。2つの主要評価項目は OS、および RECIST v1.1 (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 PFS です。重要な副次評価項目には、RECIST v1.1 に基づく ORR および DOR、ならびに安全性が含まれます。臨床試験に参加した 674 人の患者様は、下記のように 1:1 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) と「キイトルーダ」 (200 mg、3 週ごと静脈内投与) の併用療法
- プラセボ 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) の併用

「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、プロトコルで定めら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。

メラノーマについて

メラノーマは、皮膚がんの中で最も悪性度が高く、色素産生細胞であるメラノサイトの無秩序な増殖を特徴とします¹。メラノーマの罹患者数は過去数十年にわたって増加し続けており、2020 年において、世界で約 32 万 5 千人以上が新たに診断されました^{1,2}。米国において、皮膚がんは頻度の高いがんの 1 つです。メラノーマはその 1% を占めるにすぎませんが、皮膚がんによる死亡の大部分を占めています¹。米国では、2023 年に約 10 万人が新たにメラノーマと診断され、8000 人以上が亡くなると推定されています¹。2012 年から 2018 年におけるメラノーマの 5 年生存率は、がんが局所に限られる場合は 71% であり、転移性のがんでは 32% と報告されています³。

LEAP-017 について

本試験 (ClinicalTrials.gov, [NCT04776148](#)) は、前治療中またはその後に増悪した、または前治療に対して不耐容となった、ミスマッチ修復機構を有するまたは高頻度マイクロサテライト不安定性を有さない切除不能転移性大腸がんを対象として、レゴラフェニブまたは TAS-102 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、無作為化、非盲検の臨床第Ⅲ相試験です。試験登録されるには、患者様はそれまでに大腸がんの治療を受けている必要があり、かつ、標準治療中またはその後に RECIST v1.1 に基づく病勢進行となるか、または標準治療に対して不耐容となる必要があります。標準治療には、本試験の参加者が無作為化された国において、承認され現地で入手可能な場合、次のすべての薬剤が含まれている必要があります。

- フッ化ピリミジン、イリノテカンおよびオキサリプラチン
 - ただし、抗 VEGF モノクローナル抗体 (ベバシズマブ) の有無は問わない
 - RAS (KRAS/NRAS) 野生型の患者様に対しては、抗 EGFR モノクローナル抗体 (セツキシマブまたはパニツムマブ) の併用を必要とする

- BRAF V600E 変異型の転移性結腸がん患者様に対する BRAF 阻害剤（セツキシマブ ±ビニメチニブとの併用）

主要評価項目は OS であり、重要な副次評価項目には、RECIST v1.1 に基づく盲検下独立中央画像判定による PFS、ORR および DOR が含まれます。480 人の患者様は、次の投与群に 1：1 で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」（400 mg、6 週ごとに静脈内投与）の併用
- レゴラフェニブ（4 週間を 1 サイクルとして、160 mg を 1 日目から 21 日目まで 1 日 1 回経口投与）または、TAS-102（4 週間を 1 サイクルとして、35 mg/m² を 1 日目から 5 日目までおよび 8 日目から 12 日目まで 1 日 2 回経口投与）

「キイトルーダ」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、最大 18 サイクル（約 2 年）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、プロトコルで定めら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。

大腸がんについて

大腸がんは、その発症場所によって結腸がんや直腸がんと呼ばれます⁴。大腸がんは、多くの場合、ポリープと呼ばれる結腸または直腸の内壁の増殖から始まり、時間の経過とともにがんに変化します⁴。大腸がんは、世界では診断数が 3 番目に多いがんであり、がん関連死の中で 2 番目に多い原因となっています⁵。世界では 2020 年には 188 万人以上が新たに大腸がんと診断されています⁵。日本では、2020 年に、新たに 14 万 7 千人以上が大腸がんとして診断され、5 万 9 千人以上が死亡したとされています⁶。米国では、2023 年には、新たに、約 10 万 7 千人が結腸がん、4 万 6 千人以上が直腸がんとして診断され、大腸がんにより 5 万 2 千人以上が死亡すると推定されています⁷。米国における転移性結腸がんおよび大腸がん（ステージ 4）の 5 年相対生存率は、それぞれ 13% および 17% と推定されています⁸。

「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 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であり、FDA が承認した検査法により判定されたミスマッチ修復機能（mismatch repair proficient: pMMR）を有する、または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の子宮内膜がん

「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」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 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10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」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。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 American Cancer Society. Key Statistics for Melanoma Skin Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html> .
- ² International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. “Skin Fact Sheet.” Cancer Today, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf> .
- ³ National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. “Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin” <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> .
- ⁴ American Cancer Society. “What is Colorectal Cancer?” About Colorectal cancer. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html> .
- ⁵ Cancer. Net[®]. Colorectal Cancer: Statistics <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics> .
- 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. Cancer Facts & Figures 2023. <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> .
- ⁸ American Cancer Society. “Survival Rates for Colorectal Cancer” Early detection, Diagnosis, and Staging. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> .

###