

2023年5月26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）の併用療法が、
対照薬のスニチニブに対し、進行性腎細胞がんの一次治療として、
持続的なサバイバルベネフィットを示す**

**本併用療法は、臨床第III相 CLEAR (307) 試験/KEYNOTE-581 試験において、
4年間のフォローアップ後に、スニチニブに対し死亡リスクを21%低下**

米国臨床腫瘍学会年次総会の口頭発表セッションにおいて、最終解析結果を発表

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）の併用療法を、進行性腎細胞がんの一次治療として評価した臨床第III相 CLEAR (307) 試験/KEYNOTE-581 試験について、事前に設定した全生存期間（Overall Survival: OS）の最終解析結果を2023年6月5日（月曜日）午前11時54分（米国中央夏時間）から米国臨床腫瘍学会年次総会の口頭発表セッション（抄録番号：4502）において発表することをお知らせします。

本併用療法は、4年間のフォローアップ後に、対照薬のスニチニブと比較して、死亡リスクを21%低下させ（HR=0.79 [95% 信頼区間（Confidence Interval: CI）, 0.63-0.99]）、臨床的に意義のある OS の改善を示しました。24 カ月と 36 カ月時点の全生存率の推定値は、本併用療法では 80.4%と 66.4%であり、スニチニブでは 69.6%と 60.2%でした。今回の OS の最終解析結果は、以前に報告した本試験の OS の主要解析における、スニチニブに対する良好な結果と一貫したものでした。

さらに、本併用療法は、スニチニブと比較して、増悪または死亡リスクを 53%低下させ（HR=0.47 [95% CI, 0.38-0.57]）、無増悪生存期間（Progression-Free Survival: PFS）の中央値は、本併用療法で 23.9 カ月（95%CI, 20.8-27.7）であり、スニチニブでは 9.2 カ月（95%CI, 6.0-11.0）でした。本併用療法における奏効率（Objective Response Rate: ORR）は 71.3%（95%CI, 66.6-76.0）、完全奏効（Complete Response: CR）率は 18.3%であり、スニチニブでは、ORR は 36.7%（95%CI, 31.7-41.7）、CR 率は 4.8%でした。

新たな安全性上のシグナルはなく、OS の最終解析時の安全性プロファイルは、主要解析時のものと一貫していました。グレード 3 以上の治療関連有害事象 (Treatment-related adverse events: TRAEs) の発現率は、本併用療法では 74.1%であったのに対し、スニチニブでは 60.3%でした。全グレードにおける最も一般的な TRAEs (上位 6 つ) は、本併用療法では、下痢 (56.0%)、高血圧 (54.3%)、甲状腺機能低下症 (44.9%)、食欲低下 (35.5%)、疲労 (34.1%)、口内炎 (32.7%) でした。一方、スニチニブでは、下痢 (45.3%)、高血圧 (40.3%)、口内炎 (37.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (36.2%)、疲労 (32.9%)、悪心 (28.2%) でした。

Baylor Sammons Cancer Center、Texas Oncology、the Urologic Oncology Program の Director 兼 the Urologic Cancer Research and Treatment Center の Co-chair である Thomas Hutson 博士は、「レンビマとキイトルーダの併用療法は、進行性腎細胞がんの一次治療として、フォローアップ 4 年時点においても臨床的に意義のある全生存期間の改善を示し、持続的な臨床的有用性を示しています。さらに、本併用療法の無増悪生存期間の中央値および奏効率は、スニチニブと比較して、臨床的に意義のある改善を示しました。これらの知見は、進行性腎細胞がんの一次治療の標準療法オプションとしての本併用療法の重要な役割を裏付けるものです」と述べています。

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、「CLEAR/KEYNOTE-581 試験の長期フォローアップデータは、一次治療としてのキイトルーダとレンビマの併用療法が多くの患者さんに持続的に奏効したことを示しています。我々は、エーザイとの共同開発プログラムを通して、さらに多くの患者さんに貢献すべく、他の難治性がんにおいて本併用療法を評価する研究を引き続き進めます」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、「今回の事前に設定された最終解析結果において、レンビマとキイトルーダの併用療法により、無増悪生存期間、奏効率および全生存期間について、持続的な臨床的に意義のある有効性が証明され、進行性腎細胞がん治療の最新知見を患者様や主治医の皆様に提供することができました。これらの結果は、進行性がん患者様に対する当社の確固たるコミットメントの証しであり、本研究へ参加くださった患者様とそのご家族、医療従事者コミュニティの皆様のご協力に感謝します」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。レンビマは、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。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、非小細胞肺癌、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。

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

CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験のデザインと詳細データ

本試験 (ClinicalTrials.gov, [NCT02811861](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02811861)) は、進行性腎細胞がんの一次治療として、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法 (以下、本併用療法)、および「レンビマ」とエベロリムスの併用療法をスニチニブと比較して評価する多施設共同、無作為化、非盲検の臨床第Ⅲ相試験です。主な有効性評価項目は 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、独立中央画像判定による PFS、および OS でした。その他の有効性評価項目には、RECIST v1.1 に基づく、独立中央画像判定による確定 ORR、health-related quality of life (HRQoL) および安全性が含まれました。

1,069 人の登録患者様が、「レンビマ」(20mg、1日1回経口投与)と「キイトルーダ」(200mg、3週ごとと静脈内投与を1サイクルとし最大で24カ月まで投与)の併用、「レンビマ」(18mg、1日1回経口投与)とエベロリムス(5mg、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(50mg、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。「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35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、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。

事前に設定された OS の最終解析の時期は、発生したイベント数をもとに決められており、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法とスニチニブの両群をあわせて約304のOSターゲットイベントが発生した時点で行われました(レンビマと「キイトルーダ」の併用療法:355人中149イベント発生/スニチニブ:357人中159イベント発生)。

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の奏効期間の中央値は、26.7カ月(95%CI, 22.8-34.6)であり、スニチニブは14.7カ月(95%CI, 9.4-18.2)でした。

有効性の結果は、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 予後予測分類(低リスク、中リスク、および高リスク)および International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) 予後予測分類によらず、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、スニチニブと比較して、一貫して OS および PFS を改善しました。低リスク予後予測分類の患者様グループでは、イベント数が少なく、OS は限定的にしか解釈できません。

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法後に抗がん剤による治療を受けた患者様は、スニチニブ後と比較して少人数でした（「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法：355人中181人、51.0%/スニチニブ：357人中246人、68.9%）。後治療を受けた患者様のうち、それぞれ56人（15.8%）と195人（54.6%）がPD-1/PD-L1チェックポイント阻害剤の治療を受けました。2-stageモデルを使った探索的解析において、抗がん剤による後治療の影響を調整した場合、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、スニチニブと比較して、死亡のリスクを45%減少させました（HR=0.55 [95%CI, 0.44-0.69]）。

腎細胞がんについて

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¹。腎細胞がんは、腎がんの大部分を占め、その割合は約9割とされています²。男性は女性の約2倍の頻度で発症するとされています³。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⁴。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⁴。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15%と推計されています⁵。

「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 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 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 American Cancer Society. “What Is Kidney Cancer?” About Kidney Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/about/what-is-kidney-cancer.html> .

³ American Cancer Society. “Key Statistics About Kidney Cancer” About Kidney Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/about/key-statistics.html> .

⁴ American Family Physician. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0201/p179.html> .

⁵ American Cancer Society. “Survival Rates for Kidney Cancer” Early detection, Diagnosis, and Staging. <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> .

###