

2019年9月18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)との併用療法として  
初めてとなる子宮内膜がんに関する承認を米国 FDA より取得**

**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/ミスマッチ修復機構欠損を有さない進行性子宮内膜がん**

**米国 FDA 主導の新たなプログラムの下で初めてとなる、米国、オーストラリア、カナダにおけ  
る承認に対する同時意思決定**

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マルチキナーゼ阻害剤「レンビマ®」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)と Merck & Co., Inc. 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)との併用療法による、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)を有さない子宮内膜がんにおける適応について、米国食品医薬品局(FDA)より承認を取得したことをお知らせします。本承認は、「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法として初めての承認であり、また子宮内膜がんに対するキナーゼ阻害剤と抗 PD-1 抗体との併用療法として初めての承認となります。

本併用療法は、本年 6 月 17 日の申請後、FDA のリアルタイムオンコロジーレビュー (Real-Time Oncology Review:RTOR)パイロットプログラムの下で迅速承認されました。RTOR は、安全で有効な治療法をできる限り早く患者様にお届けできるように、より効率的な承認審査を追求した制度です。RTOR を適用することで、正式な申請前から FDA による試験データの審査が開始されます。本迅速承認は、111/KEYNOTE-146 試験(臨床第 II 相試験、子宮内膜がんコホート)の結果に基づくものであり、その中の主要な有効性評価項目は奏効率 (Objective Response Rate:ORR) および奏効期間 (Duration of Response:DOR)でした。本承認については、別途検証試験の実施が求められます。

本承認は、各規制当局間における抗がん剤の同時申請・同時審査を可能とするための FDA Oncology Center of Excellence が主導する「プロジェクト Orbis」のもとで審査されました。本プロジェクトのもと、FDA、オーストラリア医療製品管理局 (Australian Therapeutic Goods Administration)、およびカナダ保健省 (Health Canada) が共同で本申請に対する審査を行い、これら 3 カ国において承認に対する同時の意思決定が実現しました。

111/KEYNOTE-146 試験は、多コホート、多施設共同、非盲検、単群の臨床試験であり、子宮内膜がんコホートには、全身療法後に増悪した子宮内膜がんの患者様 108 人が登録されました。MSI-

H/dMMR を有さない患者様 94 人に対し、ORR は 38.3% (95% CI:29-49)であり、うち完全奏効は 10.6% (n=10)および部分奏効は 27.7% (n=26)でした。データカットオフ時点において 69%の患者様が少なくとも 6 カ月以上の DOR を達成しており、奏効の持続により DOR の中央値は現在も追跡中です。

本併用療法における主な有害事象(20%以上)は、疲労、筋骨格系筋肉痛、高血圧、下痢、食欲不振、甲状腺機能低下症、悪心、口内炎、嘔吐、体重減少、腹痛、頭痛、便秘、尿路感染症、発声障害、出血性事象、低マグネシウム血症、手掌足底発赤知覚不全症候群、呼吸困難、咳および発疹でした。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center の腫瘍内科医である Vicky Makker 博士は、「子宮内膜がんは早期診断されれば予後は良好です。しかし、全身療法後にはがんが増悪した女性患者様には、FDA によって承認された治療選択肢は殆どありません。奏効率および奏効期間に基づいた本併用療法の承認は、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 MSI-H/dMMR を有さない進行性子宮内膜がん患者様のアンメット・メディカル・ニーズの充足に役立つと期待しています」と述べています。

Merck & Co., Inc. Kenilworth, N.J., U.S.A. Research Laboratories, Oncology Clinical Research の Vice President である Jonathan Cheng 博士は、「このたび、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法は、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 MSI-H/dMMR を有さない進行性子宮内膜がんの適応で承認されました。これは、この種のがんを有する女性患者様にとって、初めての併用療法であり、本併用療法に関するエーザイとの共同研究の可能性を示すことが出来ました。私たちは、LEAP (LEnvatinib And Pembrolizumab) 臨床プログラムを通じて、この新しい併用療法の開発を積極的に進めています」と述べています。

エーザイの執行役 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兼チーフディスカバリーオフィサーである大和隆志博士は、「子宮内膜がんの少なくとも 75%は、MSI-H/dMMR を有さない子宮内膜がんとされており、これらの患者様は新しい治療選択肢を切望されています。私たちは、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 MSI-H/dMMR を有さない進行性子宮内膜がんに対する「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法が、FDA によって昨年開始された RTOR プログラムに選ばれ、申請から約 3 カ月で承認に至ったことを大変嬉しく思います。私たちはこれらの進行性子宮内膜がんの女性患者様に本併用療法をお届けできることを嬉しく思います」と述べています。

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. Kenilworth, N.J., U.S.A. Media Relations Pamela Eisele: +1(267) 305-3558 Kristen Drake: +1(908) 334-4688

## 参考資料

### 111/KEYNOTE-146 試験(子宮内膜がんコホート)について

111/KEYNOTE-146 試験は、多コホート、多施設共同、非盲検、単群の臨床試験であり、子宮内膜がんコホートには、全身療法後に増悪した転移性子宮内膜がんの患者様 108 人が登録されました。免疫不全もしくは免疫抑制治療を受けている患者様は除外されました。忍容できない毒性または疾患の進行が認められるまで、「レンビマ」は1日1回20mgを経口投与し、「キイトルーダ」は3週毎200mgを点滴静注しました。

患者様が臨床的に安定しており、治験担当医により臨床的な有益性が得られていると判断された場合には、RECIST 基準により病勢進行と判定された患者様に対しても、「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法の継続が容認されました。

「キイトルーダ」は最長 24 カ月投与された一方、「レンビマ」は 24 カ月を超えて投与可能でした。腫瘍評価については、24 週までは6週間毎に、その後は9週間毎に行われました。

主要な有効性評価項目としては、独立画像判定に基づく RECIST1.1 における奏効率(ORR)と奏効期間(DOR)を評価しました。

患者様 108 人のうち、87%(n=94)は MSI-H/dMMR を有さない患者様、10%(n=11)は MSI-H/dMMR を有する患者様であり、3%(n=3)の患者様は MSI-H/dMMR が状態不明でした。MSI-H/dMMR を有さない患者様 94 人のベースライン時の特性としては、年齢(中央値)は66歳であり、62%が65歳以上でした。また、白人86%、黒人6%、アジア人4%、その他の人種3%でした。患者様94人全員が子宮内膜がんについて全身療法を受けており、1レジメンは51%、2レジメンは38%、3レジメン以上は11%の治療歴でした。

MSI-H/dMMRを有さない患者様94人に対し、ORRは38.3%(95% CI:29-49)、完全奏効10.6%(n=10)および部分奏効27.7%(n=26)でした。追跡期間(中央値)は18.7カ月でした。データカットオフ時点において、独立画像判定により奏効が得られた患者様(n=36)のDORは中央値に達していませんが(範囲:1.2カ月以上~33.1カ月以上)、患者様の69%が少なくとも6カ月のDORを達成しました。

本試験における「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用による治療期間(中央値)は7カ月(範囲:0.03~37.8カ月)であり、「キイトルーダ」の暴露期間(中央値)は6カ月(範囲:0.03~23.8カ月)でした。「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法において、3%の患者様に消化管穿孔、脳室内出血を伴う可逆性後白質脳症症候群、および頭蓋内出血を含む致命的有害事象が認められました。また、本併用療法において52%の患者様に重篤な有害事象が認められました。本併用療法における重篤な有害事象(3%以上)は、高血圧(9%)、腹痛(6%)、筋骨格系筋肉痛(5%)、出血(4%)、疲労(4%)、悪心(4%)、錯乱状態(4%)、胸水(4%)、副腎機能不全(3%)、大腸炎(3%)、呼吸困難(3%)、発熱(3%)でした。

「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法について、21%の患者様で有害事象により投与を中止しました。

「キイトルーダ」に起因した有害事象により、19%の患者様で投与を中止し、その主な有害事象(2%以上)は、副腎機能不全(2%)、大腸炎(2%)、膵炎(2%)、および筋力低下(2%)でした。

「キイトルーダ」に起因した有害事象により、49%の患者様で休薬し、その主な有害事象(2%以上)は、疲労(14%)、下痢(6%)、食欲減退(6%)、発疹(5%)、腎機能障害(4%)、嘔吐(4%)、血中リパーゼ上昇(4%)、体重減少(4%)、悪心(3%)、血中アルカリホスファターゼ上昇(3%)、皮膚潰瘍(3%)、副腎機能不全(2%)、血中

アミラーゼ上昇(2%)、低カルシウム血症(2%)、低マグネシウム血症(2%)、低ナトリウム血症(2%)、末梢浮腫(2%)、筋骨格系筋肉痛(2%)、膵炎(2%)、失神(2%)でした。

「レンビマ」に起因した有害事象により、88%の患者様で減量または休薬をし、その主な有害事象(5%以上)は、疲労(32%)、高血圧(26%)、下痢(18%)、悪心(13%)、手掌足底発赤知覚不全症候群(13%)、嘔吐(13%)、食欲減退(12%)、筋骨格系筋肉痛(11%)、口内炎(9%)、腹痛(7%)、出血(7%)、腎機能障害(6%)、体重減少(6%)、発疹(5%)、頭痛(5%)、血中リパーゼ上昇(5%)、および蛋白尿(5%)でした。

本併用療法における、主な有害事象(20%以上)は、疲労(65%)、筋骨格系筋肉痛(65%)、高血圧(65%)、下痢(64%)、食欲不振(52%)、甲状腺機能低下症(51%)、悪心(48%)、口内炎(43%)、嘔吐(39%)、体重減少(36%)、腹痛(33%)、頭痛(33%)、便秘(32%)、尿路感染症(31%)、発声障害(29%)、出血性事象(28%)、低マグネシウム血症(27%)、手掌足底発赤知覚不全症候群(26%)、呼吸困難(24%)、咳(21%)および発疹(21%)でした。

### FDA から承認を受けた子宮内膜がんにおける推奨用量について

「レンビマ」は1日1回20mgを経口投与し、「キイトルーダ」は1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注します。「キイトルーダ」について、疾患進行、許容できない副作用の発現または疾患進行がみられない限り最長24ヵ月まで投与します。なお、日本において本適応は未承認です。

### 「レンビマ」(一般名: レンパチニブメシル酸塩)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- $\gamma$ )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、抗腫瘍免疫活性をもたらします。また、作用機序に関する非臨床研究モデルで示されているとおり、がん微小環境における「レンビマ」と抗 PD-1 モノクローナル抗体による相乗作用の結果、「レンビマ」と抗 PD-1 モノクローナル抗体の併用による抗腫瘍活性は、「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の抗腫瘍活性を上回ることが示されました。

現在、本剤は、甲状腺がんに係る適応で米国、日本、欧州など 55 カ国以上で承認を取得しています。また、肝細胞がんに係る適応で米国、日本、欧州、中国、アジアなど 50 カ国以上で承認を取得しています。さらに、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適応で米国、欧州、アジアなど 50 カ国以上で承認を取得しています。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kisplyx®」の製品名で発売しています。

### 「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 1,000 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。

#### イーザイと 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、イーザイと 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」(一般名:レンバチニブメシル酸塩)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」(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、既の実施している複数のがんを対象とした臨床試験に加え、6種のがんにおける11の適応取得を目的とした新たな臨床試験を LEAP 臨床プログラム(LEnvatinib And Pembrolizumab)として実施します。また、LEAP 臨床プログラムでは、さらに6種のがんを対象としたバスケット型試験も実施します。

「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法の承認申請用試験として、肝細胞がん(ファーストライン)、腎細胞がん(ファーストライン)、メラノーマ(ファーストライン、セカンドライン)、非小細胞肺癌(ファーストライン [PD-L1 選別無]、ファーストライン [PD-L1 陽性]、セカンドライン)、子宮内膜がん(ファーストライン、セカンドライン)、膀胱がん(ファーストライン)が現在進行中です。

#### イーザイについて

イーザイは、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(SDG)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。

イーザイ株式会社の詳細情報は、[www.eisai.co.jp](http://www.eisai.co.jp) をご覧ください。Twitter アカウント@Eisai\_SDGs でも情報公開しています。

#### イーザイのがん領域の取り組みについて

イーザイは、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」や「レンビマ」で経験知のある「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な新薬を創出し、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。

#### Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.について

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.は1世紀以上にわたり、バイオ医薬品のグローバルリーダー企業として人々の生命を救い、生活を改善するために、世界で最も治療が困難な病気のための革新的な医薬品やワクチンの製造に取り組んできました。Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.は、米国およびカナダ以外の地域では MSD の名称で知られています。医療用医薬品、ワクチン、バイオ医薬品およびアニマルヘルス製品の提供を通じてお客様と協力し、世界140カ国以上で事業を展開して革新的なヘルスケア・ソリューションを提供しています。また、さまざまなプログラムやパートナーシップを通じて、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。Merck & Co., Inc. Kenilworth, N.J., U.S.A.は今も、がん、生活習慣病、新種の動物病、アルツハイマー病、HIV やエボラなどの感染症をはじめとして、世界中で人々の命やコミュニティを脅かしている病気の治療や予防のために、研究開発の最前線に立ち続けています。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。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、がん免疫療法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.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、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 2018 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](http://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。

###