

2019年10月1日

各位

エーザイ株式会社

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

進行性子宮内膜がんに対する「レンビマ®」(レンバチニブ)と「キイトルーダ®」(ペムプロリズマブ)との併用療法の最終解析結果を欧州臨床腫瘍学会年次総会において発表

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. Kenilworth, N.J., U.S.A.(北米以外では MSD)は、2019年9月27日から10月1日までスペイン・バルセロナで開催されている「欧州臨床腫瘍学会年次総会(European Society for Medical Oncology): ESMO2019 Congress」において、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:ペムプロリズマブ)との併用療法について、111/KEYNOTE-146 試験(臨床第II相試験、子宮内膜がんコホート)の最終解析結果を口頭発表したことをお知らせします(抄録番号: #9940)。

111/KEYNOTE-146 試験(ClinicalTrials.gov, NCT02501096)は、多コホート、多施設共同、無作為化、非盲検、単群の臨床第Ib/II相試験です。中央値18.7カ月のフォローアップ期間が設定された子宮内膜がんコホートには、全身療法後に増悪した進行性子宮内膜がんの患者様108人が登録され、そのうち94人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、またはミスマッチ修復機構欠損(mismatch repair deficient: dMMR)を有さない患者様、11人はMSI-H/dMMRを有する患者様であり、3名の患者様はMSI-H/dMMRが状態不明でした。「レンビマ」を1日1回20mgを経口投与し、また「キイトルーダ」を3週毎200mgを静脈内投与しました。

主要評価項目として、腫瘍免疫療法の効果判定基準であるimmune-related RECIST(irRECIST)を用いた主治医判定により、投与後24週時点の奏効率(Objective Response Rate at 24 weeks: ORRweek24)を評価しました。主な副次評価項目として、データカットオフ時点(2019年1月10日)における奏効率(ORR)、奏効期間(Duration of Response: DOR)、無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)、全生存期間(Overall Survival: OS)、病勢コントロール率(Disease Control Rate: DCR)、臨床的有用性(Clinical Benefit Rate: CBR)、安全性および忍容性について評価しました。

最終解析の結果、子宮内膜がんコホートに登録されたすべての患者様108人に対し、irRECISTを用いた主治医判定によるORRweek24は38.0%(41人、95% CI:28.8-47.8)でした。ORRは38.9%(42人、95% CI:29.7-48.7)であり、そのうち完全奏効7.4%(8人)および部分奏効31.5%(34人)でした。さらに、DOR(中央値)は21.2カ月(範囲:1.2カ月以上~35.6カ月以上)でした。

MSI-H/dMMRを有さない患者様94人に対し、ORRweek24は36.2%(34人、95% CI:26.5-46.7)でした。データカットオフ時点におけるORRは37.2%(35人、95% CI:27.5-47.8)であり、そのうち完全奏効7.4%(7人)、部分奏効29.8%(28人)でした。DORは奏効の持続により中央値に達していませんが、現在も追跡中です(範囲1.2カ月以上~33.8カ月以上)。

MSI-H/dMMRを有する患者様 11 人に対し、ORRweek24 は 63.6% (7 人、95% CI:30.8-89.1)でした。データカットオフ時点における ORR は 63.6% (7 人、95% CI:30.8-89.1)であり、そのうち完全奏効 9.1% (1 人)、部分奏効 54.5% (6 人)でした。さらに、DOR(中央値)は 21.2 カ月(範囲:6.1 カ月以上~35.6 カ月以上)でした。

また、本併用療法について、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、米国食品医薬品局 (FDA) の「プロジェクト Orbis」の下で初めてとなる、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)での共同での審査および、これら 3 カ国における迅速承認の根拠となった、事前に規定された探索的評価項目である RECIST1.1 を用いた独立画像診断による腫瘍縮小効果の評価結果についても発表されました。

その結果、子宮内膜がんコホートに登録されたすべての患者様 108 人において、データカットオフ時点における ORR は 40.7% (44 人、95% CI:31.4-50.6)であり、そのうち完全奏効 10.2% (11 人)および部分奏効 30.6% (33 人)でした。さらに、DOR(中央値)は 14.8 カ月(範囲:1.2 カ月以上~35.6 カ月以上)、PFS(中央値)は 7.5 カ月 (95% CI:5.0-8.3)、OS(中央値)は 16.7 カ月 (95% CI:15.0-NE)でした。

MSI-H/dMMR を有さない患者様 94 人に対し、データカットオフ時点における ORR は 38.3% (36 人、95% CI:28.5-48.9)であり、そのうち完全奏効 10.6% (10 人)および部分奏効 27.7% (26 人)でした。さらに、DOR は奏効の持続により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)、PFS(中央値)は 5.4 カ月 (95% CI:4.4-7.6)、OS(中央値)は 16.4 カ月 (95% CI:13.5-25.9)でした。

MSI-H/dMMR を有する患者様 11 人に対し、データカットオフ時点における ORR は 63.6% (7 人、95% CI:30.8-89.1)であり、そのうち完全奏効 9.1% (1 人)および部分奏効 54.5% (6 人)でした。さらに、DOR は奏効の持続により中央値に達していませんが(範囲:2.1 カ月以上~35.6 カ月以上)、PFS(中央値)は 18.9 カ月 (95% CI:3.9-NE)、OS は中央値に達しませんでした (95% CI:7.4-NE)でした。

なお、本年 9 月の本迅速承認については、別途検証試験の実施が求められます。

本試験の Principal Investigator で Memorial Sloan Kettering Cancer Center の腫瘍内科医である Vicky Makker 博士は、「今回、「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法で得られた結果は、治療が困難であった進行性子宮内膜がんの女性患者様の治療に進展をもたらすものです」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、「今回、111/KEYNOTE-146 試験によって確認されたデータは、エーザイとの提携によって、複数の種類のがんについて「レンビマ」と「キイトルーダ」との併用療法の開発を進めていく重要性を示すものです。今後、これらの重要なデータをさまざまなサイエンスのコミュニティで共有し、両社の協業による進捗をご紹介することを楽しみにしています」と述べています。

エーザイ株式会社の執行役 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クバリーオフィサーである大和隆志博士は、「今回の 111/KEYNOTE-146 試験の結果は、治療が困難な進行性子宮内膜がんの患者様に光明をもたらすものです。エーザイは、患者様を第一とするヒューマン・ヘルスケア(hhc)企業として、治療が困難な他の種類のがんの患者様にもこの併用療法をお届けできるよう全力を尽くしてまいります」と述べています。

*米国における「レンビマ」および「キイトルーダ」の用量・用法・安全性情報などについては、英文プレスリリースをご参照ください。 <https://www.eisai.com/news/2019/news201977.html>

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(ClinicalTrials.gov, NCT02501096)は、多コホート、多施設共同、無作為化、非盲検、単群の臨床第 Ib/II 相試験です。中央値 18.7 カ月のフォローアップ期間が設定された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、そのうち 94 人は MSI-H/dMMR を有さない患者様、11 人は MSI-H/dMMR を有する患者様であり、3 人は MSI-H/dMMR が状態不明でした。患者様には「レンビマ」を 1 日 1 回 20mg を経口投与し、また「キイトルーダ」を 3 週毎 200mg を静脈内投与しました。

主要評価項目として、irRECIST を用いた主治医判定により ORRweek24 を評価しました。副次評価項目として、ORR、DOR、PFS、OS、DCR、CBR、安全性および忍容性について評価しました。

また、事前に規定された探索的評価項目として、irRECIST および RECIST1.1 による独立画像診断、PD-L1 ステータスによる抗腫瘍活性について評価しました。

本併用療法について、有害事象により 18.5% (20 人) の患者様で「レンビマ」または「キイトルーダ」あるいは両剤の投与が中止されました。また、9.3% (10 人) の患者様で「レンビマ」と「キイトルーダ」両剤の投与が中止されました。「レンビマ」に起因した有害事象により、15.7% (17 人) の患者様で投与が中止され、「キイトルーダ」に起因した有害事象により、13% (14 人) の患者様で投与が中止されました。また、「レンビマ」の減量について 64.8% (70 人) の患者様で、「レンビマ」または「キイトルーダ」の休薬について 72.2% (78 人) の患者様で認められ、「レンビマ」および「キイトルーダ」両剤の休薬について 27.8% (30 人) の患者様で認められました。「レンビマ」に起因する休薬は 67.6% (73 人) であり、「キイトルーダ」に起因する休薬は 39.8% (43 人) でした。

全患者様 108 人のうち、本併用療法を受けた 97.2% (105 人) の患者様において有害事象が認められました。本併用療法における、主な有害事象 (20% 以上、全グレード) は、高血圧 (60.2%)、下痢 (52.8%)、食欲不振 (47.2%)、疲労 (51.9%)、甲状腺機能低下症 (43.5%)、悪心 (39.8%)、口内炎 (33.3%)、関節痛 (31.5%)、発声障害 (27.8%)、嘔吐 (26.9%)、手掌足底紅赤感覚症候群 (25.9%)、体重減少 (25.9%)、タンパク尿 (22.2%) および頭痛 (20.4%) でした。グレード 3 または 4 の有害事象は、本併用療法を受けた 69.4% (75 人) の患者様で認められました。本併用療法における、主な有害事象 (3% 以上は、高血圧 (32.4%)、疲労 (8.3%)、下痢 (6.5%) およびタンパク尿 (3.7%) でした。

全患者様 108 人のうち、本併用療法を受けた 57.4% (62 人) の患者様において免疫関連の有害事象が認められました。主な免疫関連有害事象 (20% 以上、全グレード) は甲状腺機能低下症 (47.2%) でした。「レンビマ」と

「キイトルーダ」を併用した患者様の 13% (14 人) に免疫関連の有害事象 (グレード 3-4) が認められました。主な免疫関連有害事象 (3% 以上、グレード 3 以上) は重度の皮膚障害 (4.6%) でした。

子宮内膜がんについて

子宮内膜がんは、子宮の内膜部位 (子宮内膜) に発生し、子宮のがんのほとんどは子宮内膜がんです。2018 年には全世界で 382,000 人が新たに子宮がんと診断され、90,000 人が亡くなると推計されています (子宮内膜がんと子宮肉腫とを合わせた推定値。このうち、80% 以上が子宮内膜がんと推定されています)。子宮内膜がんはステージ 1 から 4 までの病期ステージに分類されます。

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 ヶ月まで投与します。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 1,000 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。

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」(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。

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(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。

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 でも情報公開しています。

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」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、グローバルにおけるバイオ医薬品のリーディングカンパニーとして、人々の生命を救い、人生を健やかにするために、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発見、開発、提供に挑みつづけてきました。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。世界140カ国以上で事業を展開し、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、がん、生活習慣病、新たな動物病、アルツハイマー病、HIV やエボラなどの感染症をはじめ、世

界中で人々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)で入手できる SEC に対するその他の書類で確認できます。

###