

2021年12月24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)の併用療法が
「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」の適応で、
日本における承認を取得**

日本における「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の初めての承認

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., 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)の併用療法について、「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」の適応で、厚生労働省より承認を取得したことをお知らせします。本承認は、日本における「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の初めての承認です。本併用療法は、進行性子宮体がん(米国と欧州では進行性子宮内膜がん)に係る適応で、日本、米国および欧州において承認されたこととなります。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部 オンコロジークリニカルリサーチのバイスプレジデントである Gregory Lubiniecki 博士は、「日本における子宮体がんの罹患率は、毎年着実に増加していますが¹、進行性または再発性の患者さんに対する治療オプションは限られていました。このたびの承認により、日本の切除不能な進行・再発子宮体がん患者さんは、化学療法に対して全生存期間と無増悪生存期間を有意に延長した初めての免疫療法とチロシンキナーゼ阻害剤の併用療法という治療オプションを手に入れました」と述べています。

エーザイ株式会社の常務執行役 エーザイジャパンプレジデントである井池輝繁は、「このたびの承認は、日本ではじめての「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の承認となります。臨床試験にご協力いただいた多くの患者様とご家族、医療関係者の皆様に深く感謝いたします。本併用療法をお届けすることにより、新たな治療オプションを、進行・再発の子宮体がん患者様に提供できることを誇りに思います」と述べています。

本承認は、臨床第Ⅲ相 309 試験/KEYNOTE-775 試験の結果に基づいています。本試験において、対照薬の化学療法(治験医師選択によるドキシソルビシンまたはパクリタキセル)と比較して、本併用療法は、全生存期間(Overall Survival: OS)を統計学的に有意に延長し、死亡リスクを 38%減少させました(ハザー

ド比 (Hazard Ratio: HR)=0.62 [95% 信頼区間 (Confidence Interval: CI), 0.51-0.75]; p<0.0001)。また、化学療法と比較して無増悪生存期間 (Progression-Free Survival: PFS) を統計学的に有意に延長し、増悪または死亡のリスクを 44% 減少させました (HR=0.56 [95% CI, 0.47-0.66]; p<0.0001)。本併用療法の OS の中央値は 18.3 カ月 (95% CI, 15.2-20.5) であり、化学療法では 11.4 カ月 (95% CI, 10.5-12.9) でした。また、本併用療法の PFS の中央値は 7.2 カ月 (95% CI, 5.7-7.6) であり、化学療法では 3.8 カ月 (95% CI, 3.6-4.2) でした。

安全性情報については、「レンビマ」と「キイトルーダ」の日本の添付文書に、次のように記載されています。309 試験/KEYNOTE-775 試験において本併用療法により、安全性解析対象例 406 例中 395 例 (97.3%) (日本人 52 例中 51 例を含む) に副作用が認められました。主な副作用は、高血圧 249 例 (61.3%)、甲状腺機能低下症 222 例 (54.7%)、下痢 171 例 (42.1%)、悪心 158 例 (38.9%)、食欲減退 151 例 (37.2%)、疲労 113 例 (27.8%)、蛋白尿 105 例 (25.9%)、嘔吐 98 例 (24.1%)、体重減少 91 例 (22.4%)、関節痛 87 例 (21.4%) および手掌・足底発赤知覚不全症候群 84 例 (20.7%) でした。

子宮体がんの 90% 以上は子宮の内層に発生する子宮内膜がんです²。日本では 2020 年に 1 万 7 千人以上が新たに子宮体がんと診断され、3 千人以上が亡くなられたとされています³。「レンビマ」と「キイトルーダ」は日本において、それぞれ、子宮体がんに係る適応で希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受けています。

進行性子宮内膜がん (日本においては子宮体がん) に加えて、両社は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法について、複数のがんを対象に 20 を超える試験を実施中です。

以上

本件に関する報道関係お問い合わせ先	
<p>エーザイ株式会社 PR 部 TEL:03-3817-5120</p>	<p>Merck & Co., Inc. Kenilworth., N.J., U.S.A. Media Relations Melissa Moody: +1 (215) 407-3536 Nikki Sullivan: +1 (718) 644-0730</p>

参考資料

309 試験/KEYNOTE-775 試験について

本承認は、ネオアジュバントおよびアジュバントを含むいずれかの治療ラインにおいて、少なくとも 1 レジメンのプラチナ製剤による前治療歴のある進行性子宮内膜がん (日本においては子宮体がん) を対象とした、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照の 827 人の患者様 (日本人 104 例を含む) を登録した臨床第Ⅲ相 309 試験/KEYNOTE-775 試験 (ClinicalTrials.gov, [NCT03517449](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03517449)) の結果に基づいています。主要有効性評価項目は OS および RECISTv1.1 (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 でした。

患者様は「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)の併用療法もしくは、対照薬である治験医師選択によるドキシソルビシン(60 mg/m² 3週ごと投与)またはパクリタキセル(80 mg/m² 週1回投与を3週連続し、1週間休薬)に1:1で無作為に割り付けられました。本併用療法は、RECIST v1.1に基づく独立中央画像判定により増悪とされるまで、または許容できない毒性が出現するまで継続されました。「キイトルーダ」の投与は最大で24カ月まで継続されました。本併用療法は、治験医師によって臨床の有用性および忍容性があると判断された場合、RECISTで定義された増悪後も継続が認められました。

「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 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。

現在、本剤は、単剤療法として、甲状腺がんに係る適応で日本、米国、欧州、中国、アジアなど75カ国以上で承認を取得しており(米国では、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に係る適応)、また、切除不能肝細胞がんに係る適応で日本、米国、欧州、中国、アジアなど70カ国以上で承認を取得しています(米国では、一次治療薬としての切除不能な肝細胞がんに係る適応)。日本においては、単剤療法として胸腺がんに係る適応も取得しています。加えて、血管新生阻害剤治療後の腎細胞がん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60カ国以上で承認を取得しています(米国では、血管新生阻害剤1レジメン治療後の成人の進行性腎細胞がんに対するエベロリムスとの併用療法に係る適応)。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。米国と欧州では、成人の進行性腎細胞がん一次治療における「キイトルーダ」との併用療法に係る適応で、承認を取得しています。さらに、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に対する「キイトルーダ」との併用療法に係る適応で米国において承認を取得しています。また、同様の適応でカナダ、オーストラリアなど10カ国以上で承認を取得しています(条件付き承認を含む)。条件付き承認を取得している国では、別途検証試験における臨床的有用性の検証と説明が求められます。欧州では、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における「キイトルーダ」との併用療法に係る適応で、承認を取得しています。日本では、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌の適応で承認を取得しました。

「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., 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 1,600 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., 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」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」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。

既の実施している併用試験に加え、両社は新たに LEAP (LEnavatinib 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 10 種類以上のがんにおいて 20 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:エリブリンメシル酸塩)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

エーザイは、患者様とその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 (SDGs)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](https://twitter.com/Eisai_SDGs) でも情報公開しています。

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。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., Kenilworth, N.J., U.S.A.について

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (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., 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、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., 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 2020 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 Yamagami W et al. Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan. *J Gynecol Oncol*. 2017 Mar;28(2):e32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323288/pdf/jgo-28-e32.pdf>.

² American Cancer Society, “About Endometrial cancer.” <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8609.00.pdf>.

³ 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>.

###