

2021年3月19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®」(ペムプロリズマブ)の併用療法が  
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を対象とした  
臨床第Ⅲ相試験において、対照薬の化学療法に対して、  
無増悪生存期間および全生存期間の有意な改善を示す

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、ミスマッチ修復機構の状態に関わらず、  
化学療法の11.4カ月に対して、18.3カ月の全生存期間(中央値)を示し、  
死亡のリスクを38%有意に減少

309/KEYNOTE-775 試験の初めての成績が  
米国婦人科腫瘍学会(SGO)2021 Annual Meeting on Women's Cancer 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)とMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.(北米以外ではMSD)は、このたび、臨床第Ⅲ相試験(309/KEYNOTE-775 試験)の最新の成績について、バーチャル開催の米国婦人科腫瘍学会(SGO)2021 Annual Meeting on Women's Cancer の口頭発表プレナリーセッション(演題番号 10191)において初めて発表したことをお知らせします。

本試験においては、治療ラインに関わらず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、転移性または再発性子宮内膜がんを対象として、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:ペムプロリズマブ)の併用療法が評価されました。

本試験は、全体集団(ミスマッチ修復機構[mismatch repair proficient: pMMR]を有する患者様集団、およびミスマッチ修復機構欠損[mismatch repair deficient: dMMR]を有する患者様集団)ならびにpMMRを有する患者様集団において、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)に基づく盲検下独立中央画像判定による無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS)および全生存期間(Overall Survival: OS)の主要評価項目(デュアルプライマリーエンドポイント)、ならびにRECIST v1.1に基づく盲検下独立中央画像判定による奏効率(Objective Response Rate: ORR)の有効性副次評価項目を達成しました。患者様のフォローアップ期間の中央値は、全体集団およびpMMRを有する患者様集団において、11.4カ月でした。全体集団において、本併用療法(n=411)のPFSの中央値は、7.2カ月(95%信頼区間[Confidence Interval: CI]: 5.7-7.6、イベント数=281)であり、治験医師選択化学療法(Treatment of Physician's Choice: TPC、ドキシソルビンまたはパクリタキセル、n=416)の3.8カ月(95%CI: 3.6-4.2、イベント数=286)に対して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、がんの増悪ま

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)。また、全体集団において、本併用療法の OS の中央値は、18.3 カ月(95%CI: 15.2-20.5、イベント数=188)であり、TPC の 11.4 カ月(95%CI: 10.5-12.9、イベント数=245)に対して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、死亡のリスクを 38%減少させました(HR=0.62 [95%CI: 0.51-0.75]; p<0.0001)。本試験における本併用療法の安全性プロファイルは、それぞれの単剤療法で確立している安全性プロファイルと同様でした。

本試験の治験責任医師であり、Memorial Sloan Kettering Cancer Center のメディカルオンコロジストである Vicky Makker 博士は、「米国において最も一般的な婦人科がんである子宮内膜がんと診断された患者様のうち、進行性、再発性と診断された患者様、特に一度プラチナ製剤による治療後に病勢進行となり、根治的手術または放射線療法に不応となった患者様は生存率が低い状況に直面しています。本試験において、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法は、進行性、転移性または再発性子宮内膜がんの全体集団において、化学療法に対して有意な OS の延長を示し、ミスマッチ修復機構の状態に関わらず、死亡のリスクを 38%減少させました。これらの成績は、婦人科腫瘍学会がより多くのデータの蓄積を待ち望んできた患者様集団を含んでおり、我々を勇気づけるものです」と述べています。

全体集団において、本併用療法の有効性副次評価項目である ORR は 31.9% (95%CI: 27.4-36.6) であり、完全奏効(Complete Response: CR)率は 6.6%、部分奏効(Partial Response: PR)率は 25.3%でした。一方、TPC の ORR は 14.7% (95%CI: 11.4-18.4)、CR 率は 2.6%、PR 率は 12.0%でした(ORR に関する TPC との差: 17.2 パーセンテージポイント、p<0.0001)。奏効を示した患者様における奏効期間(Duration Of Response: DOR)の中央値は、本併用療法では 14.4 カ月(範囲: 1.6-23.7)であり、TPC では 5.7 カ月(範囲: 0.0-24.2)でした。

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、「検証試験である本臨床第Ⅲ相試験において、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法は、化学療法に対して、統計学的に有意な PFS、OS、および ORR の改善を示しました。本成績は我々を勇気づけるものであり、治療が困難ながんを抱える患者さんをより多く救うために、本併用療法の可能性追求に向けた両社のコミットメントを再確認しました」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カバリーオフィサーである大和隆志博士は、「ポジティブな本試験成績は、既に承認されている進行性子宮内膜がんに対する「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法のエビデンスを強固にするものです。進行性子宮内膜がんは治療が難しいことが知られており、両社はこの疾患のアンメットニーズの充足に貢献してまいります。世界的な新型コロナウイルスのパンデミック下で本試験にご協力頂いた患者様、医療従事者の皆様に深く感謝申し上げます」と述べています。

本試験成績は、全体集団と pMMR を有する患者様集団で同様でした。pMMR を有する患者様集団において、本併用療法は、PFS の中央値が 6.6 カ月(95%CI: 5.6-7.4、イベント数=247)であり、TPC の 3.8 カ月(95%CI: 3.6-5.0、イベント数=238)に対して、がんの増悪または死亡のリスクを 40%減少させました

(HR=0.60 [95%CI: 0.50-0.72]; p<0.0001)。また、本併用療法は、OS の中央値が 17.4 カ月 (95%CI: 14.2-19.9、イベント数=165)であり、TPC の 12.0 カ月 (95%CI: 10.8-13.3、イベント数=203)に対して、死亡のリスクを 32%減少させました (HR=0.68 [95%CI: 0.56-0.84]; p=0.0001)。副次評価項目である ORR について、本併用療法は 30.3% (95%CI: 25.5-35.5)であり、CR 率は 5.2%、PR 率は 25.1%でした。一方、TPC は、ORR は 15.1% (95%CI: 11.5-19.3)、CR 率は 2.6%、PR 率は 12.5%でした (ORR に関する TPC との差: 15.2 パーcentageポイント、p<0.0001)。奏効を示した患者様において、本併用療法の DOR の中央値は 9.2 カ月 (範囲: 1.6-23.7)であり、TPC では 5.7 カ月 (範囲: 0.0-24.2)でした。

全体集団において、投与中止に至った全グレードにおける有害事象 (Treatment-emergent adverse events: TEAEs)は、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法 (n=406)において、「レンビマ」は 30.8%、「キイトルーダ」は 18.7%、両薬剤は 14.0%の患者様でみられました。一方、TPC (n=388)では 8.0%の患者様において TEAEs により投与中止に至りました。あらゆる原因によるグレード 5 の TEAEs は、本併用療法では 5.7%の患者様でみられ、TPC では 4.9%でした。グレード 3 以上の TEAEs は、本併用療法では 88.9%の患者様でみられ、TPC では 72.7%でした。全グレードにおける最も一般的な TEAEs (発現率 25%以上)は、本併用療法では、高血圧 (64.0%)、甲状腺機能低下症 (57.4%)、下痢 (54.2%)、悪心 (49.5%)、食欲減退 (44.8%)、嘔吐 (36.7%)、体重減少 (34.0%)、疲労 (33.0%)、関節痛 (30.5%)、蛋白尿 (28.8%)、貧血 (26.1%)、便秘 (25.9%)、および尿路感染 (25.6%)でした。TPC では、貧血 (48.7%)、悪心 (46.1%)、好中球減少症 (33.8%)、脱毛症 (30.9%)、および疲労 (27.6%)でした。本併用療法の投与期間の中央値は 231 日 (範囲: 1-817)であり、TPC では 104.5 日 (範囲: 1-785)でした。

「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法は、米国において、2019 年に 111/KEYNOTE-146 試験成績に基づき、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 を有さない、または dMMR を有さない進行性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) より迅速承認を取得しており、本試験は、111/KEYNOTE-146 試験の検証試験となります。

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 &amp; Co., Inc. Kenilworth., N.J., U.S.A. Media Relations Patrick Ryan: (973) 275-7075 Rebecca Newberry: +1(484) 678-2952</p>

## 参考資料

### 309/KEYNOTE-775 試験のデザインについて(演題番号 10191)

本試験(ClinicalTrials.gov, [NCT03517449](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03517449))は、治療ラインに関わらず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を対象とした、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法を評価する、多施設共同、非盲検、無作為化の臨床第Ⅲ相試験です。2つの主要評価項目(デュアルプライマリーエンドポイント)はRECIST v1.1に基づく盲検下独立中央画像判定によるPFSおよびOSです。副次評価項目は、RECIST v1.1に基づく盲検下独立中央画像判定によるORRおよび安全性/忍容性です。827人の登録患者様のうち、697人がpMMRを有する患者様であり、130人がdMMRを有する患者様でした。登録患者様は、「レンビマ」(20 mg、1日1回経口投与)／「キイトルーダ」(200 mg 3週ごと静脈内投与を1サイクルとし最大で35サイクル(約2年)まで投与)の併用、または治験医師選択化学療法(ドキソルビシン(60 mg/m<sup>2</sup> 3週ごと静脈内投与で総投与量500 mg/m<sup>2</sup>以下)またはパクリタキセル(4週を1サイクルとして80 mg/m<sup>2</sup> 週1回静脈内投与を3週連続し、1週間休薬))に1:1で割り付けられました。

### 子宮内膜がんについて<sup>1,2,3,4,5</sup>

子宮内膜がんは、子宮の内層に発生し、子宮における最も発生頻度の高いがんです。子宮体がんの罹患患者数は2020年において、世界で41万7千人以上と推定され、約9万7千人以上が亡くなったとされています(これらの推定には子宮内膜がんに加えて子宮肉腫が含まれています。子宮内膜がんは子宮体がんの90%以上を占めるとされていますが、子宮内膜がんのみの数はこの数よりもやや少ないと考えられます)。日本では2020年に約1万7千人以上が新たに子宮体がんと診断され、約3千人以上が亡くなられたとされています。米国では2021年に約6万6千人以上が新たに子宮体がんと診断され、約1万3千人が亡くなると推定されています。転移性子宮内膜がん(stage IV)の5年生存率は約17%と推計されています。

### 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 $\alpha$ 、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- $\gamma$ )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もたらします。

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70カ国以上で承認を取得しており(米国では、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65カ国以上で承認を取得しています。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。欧州での腎細胞がんに係る適応については「Kispalyx®」の製品名で発売しています。さらに、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ペムブロリズマブとの併用療法に係る適応で米国、カナダ、オーストラリアなど 10 개국以上で承認を取得しています (本承認は奏効率、奏効期間に基づく迅速承認であり、別途検証試験の実施が求められます)。

#### 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 1,400 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。

既に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 14 種類のがん (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、頭頸部扁平上皮がん、尿路上皮がん、胆道がん、大腸がん、胃がん、膠芽腫、卵巣がん、膵臓がん、トリプルネガティブ乳がん) における 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 *hbc* 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](http://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. 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](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。

<sup>1</sup> American Cancer Society, Facts & Figures 2020 pdf:

<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>

<sup>2</sup> International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. “Corpus uteri Fact Sheet.” Cancer Today, 2020.

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>.

<sup>3</sup> 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>.

<sup>4</sup> Cancer Research Institute website, accessed 3/1/2021:

<https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/cancer-types/uterine-endometrial-cancer>

<sup>5</sup> American Cancer Society website, accessed 3/1/2021:

<https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

###