

No.21-22

2021年3月30日
エーザイ株式会社

抗がん剤レンバチニブ ペムブロリズマブとの併用療法における
進行性腎細胞がんおよび進行性子宮内膜がんに係る2つの適応追加申請が
欧州医薬品庁により受理

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)は、このたび、自社創製の抗がん剤レンバチニブメシル酸塩(製品名:「レンビマ®」、「Kispplx®」、以下 レンバチニブ)について、Merck & Co., Inc. Kenilworth, N.J., U.S.A. (北米以外ではMSD)の抗PD-1抗体ペムブロリズマブ(製品名:「キイトルーダ®」、以下 ペムブロリズマブ)との併用療法における進行性腎細胞がんおよび進行性子宮内膜がんに係る適応追加の申請をそれぞれ行い、欧州医薬品庁によって受理されましたのでお知らせします。

腎細胞がんに係るペムブロリズマブとの併用療法におけるレンバチニブの適応拡大申請は、進行性腎細胞がんの一次治療を対象とした臨床第Ⅲ相 CLEAR 試験(307/KEYNOTE-581 試験)結果に基づいており、本試験結果は、2021年2月に開催された米国臨床腫瘍学会泌尿器がんシンポジウム(ASCO GU)で発表されると同時に the New England Journal of Medicine 誌に掲載されました。本試験では、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法は、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS)、並びに重要な副次評価項目である全生存期間(Overall Survival: OS)と奏効率(Objective Response Rate: ORR)について、対照薬のスニチニブ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、主要評価項目および重要な副次評価項目を達成しました。

また、子宮内膜がんに係るペムブロリズマブとの併用療法におけるレンバチニブの適応拡大申請は、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臨床第Ⅲ相試験(309/KEYNOTE-775 試験)結果に基づいており、本試験結果は、2021年3月に開催された米国婦人科腫瘍学会(SGO)で発表されました。本試験において、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法は、主要評価項目であるPFSとOS、並びに副次評価項目であるORRについて、治療医師選択化学療法(ドキシソルビシンまたはパクリタキセル)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、主要評価項目および副次評価項目を達成しました。

なお、両試験における本併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告されている臨床試験のものと同様でした。

腎がんの罹患者数は2020年には、世界で43万人以上と推定され、約18万人が亡くなったとされています¹。欧州では2020年に13万8千人以上が新たに罹患し、5万4千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、腎がんにおける最も発生頻度の高いがんで、約9割を占めるとされています²。腎細胞がん患者様の約30%は診断時に転移が確認され、約40%の患者様は局所性腎細胞がんに対する一次外科治療後に再発すると報告されています^{3,4}。

また、子宮体がんの罹患者数は2020年には、世界で41万7千人以上と推定され、約9万7千人が亡くなったとされています⁵。欧州では2020年に13万人以上が新たに罹患し2万9千人以上が亡くなったと推定されています⁵。子宮内膜がんは、子宮体がんにおけるもっとも発生頻度の高いがんで、9割以上を占めるとされています⁶。

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、転移性腎細胞がんおよび転移性子宮内膜がんの5年生存率はそれぞれ、12%、17%であり、どちらも予後の悪い疾患です^{7,8}。

レンバチニブについて、エーザイは、2018年3月にMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.と、単剤療法およびMerck & Co., Inc. Kenilworth, N.J., U.S.A.の抗PD-1抗体ペムブロリズマブとの併用療法に関して、グローバルな共同開発と共同販促を行う戦略的提携契約を締結しています。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた革新的な新薬創出をめざしています。当社は、レンバチニブによるがん治療の可能性の拡大を引き続き追求し、がん患者様とご家族、さらには医療従事者の多様なニーズの充足とベネフィット向上により一層貢献してまいります。

以上

参考資料

1. レンバチニブメシル酸塩について(製品名:「レンビマ」、「Kisplyx」)

レンバチニブは、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、レンバチニブは、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、レンバチニブおよび抗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「Kisplyx」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カ国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)。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。

2. CLEAR 試験(307/KEYNOTE-581 試験)について

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を対象に、レンバチニブとペムブロリズマブの併用あるいはレンバチニブとエベロリムスの併用療法をスニチニブと比較する、多施設共同、無作為化、非盲検の臨床第Ⅲ相試験です。主要評価項目は、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)に基づく独立画像判定による無増悪生存期間です。重要な副次評価項目には、全生存期間、奏効率および安全性が含まれています。1,069人の登録患者様が、レンバチニブ(20 mg、1日1回経口投与)／ペムブロリズマブ(200 mg、3週ごと静脈内投与)併用、レンバチニブ(18 mg、1日1回経口投与)／エベロリムス(5 mg、1日1回経口投与)併用、または対照薬であるスニチニブ単剤(50 mg、1日1回経口投与、4週間投与後、2週間休薬)に無作為に割り付けられました。

本試験において、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法は、主要評価項目である RECIST v1.1 に基づく独立画像判定による PFS について、PFS の中央値が 23.9 カ月(95%信頼区間[Confidence Interval: CI]: 20.8-27.7)であり、スニチニブの 9.2 カ月(95%CI: 6.0-11.0)と比較して、増悪また死亡のリスクを 61%減少させました(HR=0.39 [95%CI: 0.32-0.49]; p<0.001)。本試験の重要な副次評価項目について、本併用療法は、スニチニブと比較して、死亡のリスクを 34%減少させました(HR=0.66 [95%CI: 0.49-0.88]; p=0.005)。中央値 27 カ月のフォローアップ期間で、OS の中央値はレンバチニブとペムブロリズマブの併用療法およびスニチニブ両群ともに未達でした。本併用療法は、71.0%(95%CI: 66.3-75.7)の ORR、16.1%の完全奏効(Complete Response: CR)率、および 54.9%の部分奏効(Partial Response: PR)率を示し、スニチニブは、36.1%(95%CI: 31.2-41.1)の ORR、4.2%の CR 率、および 31.9%の PR 率でした(相対リスク=1.97[95%CI: 1.69-2.29])。本併用療法の奏効期間(Duration Of Response: DOR)の中央値は 25.8 カ月(95%CI: 22.1-27.9)であり、スニチニブは 14.6 カ月(95%CI: 9.4-16.7)でした。

投与中止に至った治療関連有害事象(Treatment-related adverse events: TRAEs)は、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法において、レンバチニブは 18.5%、ペムブロリズマブは 25.0%、両薬剤は 9.7%の患者様でみられました。一方、スニチニブでは、10.0%の患者様でみられました。グレード 5 の TRAEs は、スニチニブでは 0.3%の患者様でみられたのに対し、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法では、1.1%でした。グレード 3 以上の TRAEs は、スニチニブでは 58.8%の患者様でみられたのに対し、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法では、71.6%でした。全グレードにおける最も一般的な TRAEs(発現率 20%以上)は、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法では、下痢(54.5%)、高血圧(52.3%)、甲状腺機能低下症(42.6%)、食欲低下(34.9%)、疲労(32.1%)、口内炎(32.1%)でした。一方、スニチニブでは、下痢(44.4%)、高血圧(39.1%)、口内炎(37.4%)、手足症候群(35.9%)、疲労(32.1%)、悪心(27.6%)でした。

3. 309/KEYNOTE-775 試験について

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、無作為化、非盲検の臨床第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人がミスマッチ修復機構(mismatch repair proficient: pMMR)を有する患者様であり、130人がミスマッチ修復機構欠損(mismatch repair deficient: 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、または治療医師選択化学療法(Treatment of Physician's Choice: TPC、ドキシソルビシン[60 mg/m² 3週ごと静脈内投与で総投与量 500 mg/m²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/m² 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。

本試験は、全体集団(pMMRを有する患者様集団および 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画像判定による PFS および 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%CI: 5.7-7.6、イベント数=281)であり、TPC(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。

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、CR率は6.6%、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。

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パーセンテージポイント、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。

4. 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、レンバチニブ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、レンバチニブについて、単剤療法およびMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.の抗PD-1抗体ペムブロリズマブ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(LEnvinib And Pembrolizumab)臨床プログラムを開始しました。これにより、レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法は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。

5. 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、エリ布林メシル酸塩(製品名:「ハラヴェン®」)やレンバチニブ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。

キイトルーダ®は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. の子会社である Merck Sharp & Dohme Corp の登録商標です。

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. Key Statistics About Kidney Cancer,

<https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html>.

³ Thomas A. Z. et al. The Role Of Metastasectomy In Patients With Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid Dedifferentiation: A Matched Controlled Analysis. *The Journal of Urology*. 2016 Sep; 196(3): 678-684.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014677/>.

⁴ Shinder B et al. Surgical Management of Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Approach. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7: 107. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449498/#_ffn_sectitle.

⁵ 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>.

⁶ American Cancer Society, Facts & Figures 2020 pdf:

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

⁷ Padala, S. A., Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., Rawla, P., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World journal of oncology*, 11(3), 79-87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279>.

⁸ American Cancer Society website, accessed 2/1/2021:

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