

2021年10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)の併用療法について  
進行性腎細胞がんおよび進行性子宮内膜がんに関する承認勧告を  
欧州医薬品委員会(CHMP)より受領

*対照薬のスニチニブと比較して無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)および奏効率(ORR)を有意に改善した CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験の結果に基づく進行性腎細胞がん、ならびに対照薬の化学療法と比較して OS および PFS を有意に改善した 309 試験/KEYNOTE-775 試験の結果に基づく進行性子宮内膜がんに関する承認勧告*

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、欧州連合(EU)での腎細胞がんにおける製品名は Kisplyx®)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)の併用療法による2つの適応について、欧州医薬品委員会(Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP)より承認勧告を受領したことをお知らせします。今回承認勧告を受領したのは、成人の進行性腎細胞がんの一次治療に関する適応、ならびに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関する適応についてです。CHMP の承認勧告に対する最終的な販売承認の決定は、2021年中に欧州委員会によって判断される予定です。承認されれば、EUにおいて、2つの異なるがんに対して承認を受ける初めての抗 PD-1 抗体とチロシンキナーゼ阻害剤の併用療法となります。

本承認勧告は、進行性腎細胞がんを対象とした臨床第Ⅲ相 CLEAR(307)試験/KEYNOTE-581 試験および進行性子宮内膜がんを対象とした臨床第Ⅲ相 309 試験/KEYNOTE-775 試験において、「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法を評価した結果に基づいています。

CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験では、本併用療法は、全生存期間(Overall Survival: OS)について、スニチニブと比較して、統計学的に有意な延長を示し、死亡のリスクを 34%減少させました(HR=0.66 [95%信頼区間(Confidence Interval: CI): 0.49-0.88]; p=0.0049)。また、本併用療法は、無増悪生存期間(Progression Free Survival)について、中央値が 23.9 カ月であり、スニチニブの 9.2 カ月と比較して、統計学的に有意な延長を示し、増悪または死亡のリスクを 61%減少させました(HR=0.39 [95%CI: 0.32-0.49]; p<0.0001)。加えて、確定奏効率はスニチニブの 36%(95%CI: 31-41) (n=129)に対して、本併用療法は 71%(95% CI: 66-76) (n=252)でした。

309 試験/KEYNOTE-775 試験では、本併用療法は、主要評価項目である OS について、中央値が 18.3 カ月であり、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)の 11.4 カ月と比較して、統計学的に有意な延長を示し、死亡のリスクを 38%減少させました(HR=0.62 [95%CI: 0.51-0.75];  $p<0.0001$ )。また、本併用療法は同じく主要評価項目である PFS について、中央値が 7.2 カ月であり、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)の 3.8 カ月と比較して、統計学的に有意な延長を示し、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];  $p<0.0001$ )。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部臨床リサーチのバイスプレジデントである Gregory Lubiniecki 博士は、「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法は、進行性腎細胞がんの一次治療として延命効果を実証し、これらの患者さんに対する重要で新たな治療選択肢としての可能性を示しました。加えて、本併用療法は、進行性子宮内膜がんにおいて、初めて延命効果を示した抗 PD-1 抗体とチロシンキナーゼ阻害剤の併用療法であり、その延命効果は、ミスマッチ修復機構の状態に関わらず示されました。我々は、欧州医薬品委員会に、これらの治療困難ながんにおける本併用療法の重要性を認識いただいたことを嬉しく思います」と述べています。

エーザイ株式会社の常務執行役 オンコロジービジネスグループ プレジデントである大和隆志博士は、「CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験と 309 試験/KEYNOTE-775 試験で確認された良好な成績に基づき、欧州医薬品委員会が進行性腎細胞がんおよび進行性子宮内膜がんの両適応について「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法に対する承認を勧告したことを嬉しく思います。これらの試験に参加いただいた患者様とご家族、医療関係者の皆様のコミットメントのおかげで、我々は今回の意義のあるマイルストーンを達成することができ、皆様に深く感謝申し上げます」と述べています。

CLEAR 試験/KEYNOTE-581 試験では、本併用療法群で発現した頻度の高い副作用 (adverse reactions、発現率 30%以上)\*は、下痢(61.8%)、高血圧(51.5%)、疲労(47.1%)、甲状腺機能低下症(45.1%)、食欲減退(42.1%)、悪心(39.6%)、口内炎(36.6%)、蛋白尿(33.0%)、発声障害(32.8%)、関節痛(32.4%)でした。

309 試験/KEYNOTE-775 試験では、本併用療法群で発現した頻度の高い副作用(発現率 20%以上)\*は、高血圧(63%)、下痢(57%)、甲状腺機能低下症(56%)、悪心(51%)、食欲減退(47%)、嘔吐(39%)、疲労(38%)、体重減少(35%)、関節痛(33%)、蛋白尿(29%)、便秘(27%)、頭痛(27%)、尿路感染(27%)、発声障害(25%)、腹痛(23%)、無力症(23%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(23%)、口内炎(23%)、貧血(22%)、低マグネシウム血症関節痛(20%)でした。

\*SmPC (Summaries of Product Characteristics)の記載に拠る

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 Melissa Moody: +1 (215) 407-3536 Nikki Sullivan: +1 (718) 644-0730</p>

### 参考資料

#### 腎細胞がんについて <sup>1,2,3,4,5,6</sup>

腎がんの罹患患者数は 2020 年において、世界で 43 万 1 千人以上と推定され、17 万 9 千人以上が亡くなったと推定されています。そのうち、日本では 2020 年において、2 万 5 千人以上が新たに診断され、8 千人以上が亡くなられたと推定されています。米国では 2021 年において、約 7 万 6 千人が新たに診断され、約 1 万 4 千人が亡くなると推定されています。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。腎細胞がんは、腎臓における最も発生頻度の高いがんで、腎がんの約 9 割を占めるとされています。男性は女性の約 2 倍の頻度で発症するとされています。腎細胞がんは、多くの場合、他の腹部疾患の画像診断時に発見されます。腎細胞がん患者様の約 30%は、診断時に転移が確認されます。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、転移性腎細胞がんの 5 年生存率は 13%と推計されています。

#### 子宮内膜がんについて <sup>2,7,8,9</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して診断され、約 3 千人以上が亡くなられたとされています。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。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」と抗 PD-1 モノクローナル抗体の併用療法は、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、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。

#### 「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。

既に行っ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 種類を超えるがんにおける 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 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](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。

## 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を負いません。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> 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> .

<sup>2</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>3</sup> American Cancer Society. Key Statistics About Kidney Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html> .

<sup>4</sup> 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/> .

<sup>5</sup> 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449498/#_ffn_sectitle) .

<sup>6</sup> 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> .

<sup>7</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>8</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>9</sup> American Cancer Society website, accessed 3/1/2021: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

###