

2021年11月29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)の併用療法による  
子宮内膜がんに係る承認を欧州委員会より取得**

**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対する  
欧州で初めてのチロシンキナーゼ阻害剤と免疫療法の併用療法の承認**

**309 試験/KEYNOTE-775 試験において、対照薬の化学療法に対して、  
全生存期間と無増悪生存期間を統計学的に有意に延長したことに基づく承認**

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)の併用療法が、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の適応について、欧州委員会より承認を取得したことをお知らせします。本承認により、欧州で初めてのチロシンキナーゼ阻害剤と免疫療法の併用療法による進行性または再発性子宮内膜がんに係る適応を取得したことになります。

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ピ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 カ月であり、化学療法では11.4 カ月でした。また、本併用療法の PFS の中央値は7.2 カ月であり、化学療法では3.8 カ月でした。加えて、本併用療法の奏効率(Objective Response Rate: ORR)は32%(95%CI, 27-37)であり、化学療法は15%(95%CI, 11-18)でした(p<0.0001)。本併用療法の完全奏効(Complete Response: CR)率は7%、部分奏効(Partial Response: PR)率は25%であったのに対し、化学療法の CR 率は3%、PR 率は12%でした。

Merck & Co, Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部 オンコロジー臨床リサーチのバイスプレジデントである Gregory Lubiniecki 博士は、「本承認は、欧州の患者さんにとって朗報であり、進行性または再発性子宮内膜がんにおいて、免疫療法とチロシンキナーゼ阻害剤の併用療法を化学療法と比較評価した初めての臨床第Ⅲ相試験結果に基づいています。ミスマッチ修復機構の状態に関わらず、プラチナ製剤を含む全身療法後に増悪または再発した子宮内膜がん患者さんは、化学療法に対して、38%死亡のリスクを減少させた「キイトルーダ」と「レンビマ」の併用療法という新たな治療オプションを手に入れました」と述べています。

Eisai Inc. オンコロジービジネスグループ臨床リサーチのバイスプレジデントである Corina Ductus M.D.は、「最近まで、進行性または再発性子宮内膜がん患者様は、予後が悪く治療オプションが限られている状況でした。このたびの「レンビマ」と「キイトルーダ」の併用療法の承認は、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.との協業のもと、治療が困難ながんと診断された患者様に対するソリューションを提供するために続けてきた我々の努力の成果です。このマイルストーン達成に貢献いただいた、患者様とそのご家族および医療従事者の皆様に深く感謝します」と述べています。

309 試験における本併用療法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(20%)でした。

今回の承認により、本併用療法は、EU 加盟 27 カ国に加えて、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーおよび北アイルランドにおいて使用が可能となります。本併用療法は、今回、欧州委員会より、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の適応に加えて、成人の進行性腎細胞がん一次療法としての適応で承認を取得しています。

\*SmPC (Summary 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	
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 Melissa Moody: +1 (215) 407-3536 Nikki Sullivan: +1 (718) 644-0730

## 参考資料

### Study 309/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。臨床試験に参加した患者様は、プラチナ製剤を含む術前補助療法または術後補助療法を1回施行した場合は、合計で2回のプラチナ製剤を含む治療歴まで許容されました。子宮肉腫や癌肉腫の患者様、Grade 3以上の瘻孔を有する患者様、血圧がコントロールされていない患者様(血圧が150/90 mm Hg以上)、12ヵ月以内に重大な心血管系の機能不全の既往歴のある患者様、活動性の自己免疫疾患または免疫抑制が必要な健康状態の患者様は、本試験の登録から除外されました。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。副次有効性評価項目は、独立中央画像判定によるORR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/m<sup>2</sup> 3週ごと投与)またはパクリタキセル(80 mg/m<sup>2</sup> 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ヵ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的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。411人中121人(29%)の患者様が、RECISTで定義された増悪後も本併用療法を継続しました。増悪後の本併用療法の継続期間の中央値は2.8ヵ月でした。

### 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。欧州では2020年に約13万人以上が新たに子宮体がんと診断され、約2万9千人が亡くなられたとされています。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 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](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](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, “Causes, Risks, Prevention.” Endometrial Cancer.

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8610.00.pdf>.

<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> American Cancer Society, “About and Key Statistics.” Endometrial Cancer.

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8609.00.pdf>.

<sup>5</sup> American Cancer Society, “Detection, Diagnosis, Staging.” Endometrial Cancer.

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8610.00.pdf>.

###