

2016年6月28日

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086  
神戸市中央区磯上通 7-1-5  
www.lilly.co.jp

EL16-37

本資料は、米国イーライリリーが2016年6月5日(米国現地時間)に発表したニュースリリースを日本語に翻訳したもので、内容および解釈については原本である英語が優先されます。なお、適応症と安全性重要情報など一部情報は米国のもので、日本の情報ではありません。また、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。

## リリーのアリムタ®(ペトレキセド)及びサイラムザ®(ラムシルマブ)と米 Merck 社の KEYTRUDA®(ペムブロリズマブ)を併用した非小細胞肺癌に対するがん免疫療法の早期研究において、有望な結果が示された

アリムタ+KEYTRUDA+カルボプラチン療法を受けた患者で奏効率 71%  
サイラムザ+KEYTRUDA 療法を受けた非小細胞肺癌患者の大半で標的病変が縮小  
PD-L1 の発現とは関係なく奏効

2016年6月5日シカゴイーライリリー・アンド・カンパニー(以下リリー)(NYSE:LLY)は、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.(米国とカナダ以外では「MSD」)と提携して実施したがん免疫治療の臨床試験のうち2試験のデータが、第52回米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表されたことを発表しました。具体的には、非小細胞肺癌患者を対象に、アリムタ®(ペトレキセド)+カルボプラチンと Merck 社の KEYTRUDA®(ペムブロリズマブ)との併用療法、及びサイラムザ®(ラムシルマブ)と KEYTRUDA®との併用療法を評価する2つの早期の試験のデータが発表されました。

「非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療としてアリムタ+KEYTRUDA 併用療法、及び非小細胞肺癌の2次治療以降でサイラムザ+KEYTRUDA 併用療法に関するこれらの早期の試験のデータは期待が持てるものです」と、リリーオンコロジーの開発・メディカル部門担当シニアバイスプレジデント Richard Gaynor, M.D は述べました。「アリムタ+KEYTRUDA 併用療法の第II相及び第III相データ、ならびに非小細胞肺癌、胃癌、膀胱癌におけるサイラムザ+KEYTRUDA 併用療法のより詳細なデータを心待ちにしています。これらの患者さんの状態を改善する上で、がん免疫併用療法の役割をより深く理解できることを期待しています。」

また、Gaynor, M.D は次のように述べています。「これらのデータは、疾患修飾の重要な3領域である、腫瘍細胞シグナル伝達、腫瘍微小環境、及びがん免疫治療において、がん治療薬を開発するためのリリーオンコロジーの研究開発における戦略が前進していることも示しています。リリーの製品と免疫治療薬の組み合わせにより、腫瘍の不均一性及び薬剤耐性の問題に取り組むことができます。」

「これらの併用療法試験が、治療が困難な腫瘍において奏効率を示していることを喜ばしく思います」と、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部治療薬領域部門長がん領域前期開発担当副統括責任者の Eric Rubin, M.D. は述べています。「より多くの患者さんががん免疫治療の恩恵を受けられるようにするうえで、併用療法試験は重要な役割を果たすと我々は考えており、リリー社と協力してこれらの重要な併用療法を研究していくことをうれしく思います」

### KEYNOTE-021

KEYNOTE-021 試験は、進行非小細胞肺癌を対象に、プラチナ製剤を含む2剤併用療法(ペトレキセドを含む)、免疫治療薬、又はEGFR標的薬をペムブロリズマブと併用し安全性及び暫定的な有効性を評価する、複数コホートの第I/II相試験です。コホートA及びCの暫定的な結果は過去に発表されており1、今年のASCOで発表されたデータはより長期の追跡調査結果です。このASCOでの発表はコホートA~Cの第I相評価が中心でした。コホートC(n=24)

の患者は一次治療としてペトレキセド(500 mg/m<sup>2</sup>)、カルボプラチン AUC 5、及びペムブロリズマブ(2又は10 mg/kg)(1:1の比で割付け)を3週間ごとに4サイクル投与され、その後ペトレキセド及びペムブロリズマブを最大で2年間投与されます。

KEYNOTE-021 試験において、コホート C の患者の奏効率は71%に達成し、完全奏効1例、部分奏効は16例でした。特に、コホート C におけるPD-L1 発現群全体の奏効率は69%以上でした。コホート C において、腫瘍の50%以上でPD-L1 発現がみられる(tumor proportion score [TPS] 50%以上)患者は奏効率75%を達成しました。PD-L1 のTPSが1%以上の患者と、1%未満の患者は、奏効率がそれぞれ69%及び75%でした。コホート C の患者は無増悪生存期間の中央値10.2カ月を達成しました(95%CI 6.3~15.2)。全生存期間のデータの結果はまだ得られておりません。(95%CI 13.9~未報告)。過去に報告されたとおり1、コホート C (ペムブロリズマブ 10mg/kg) で用量制限毒性としてグレード3の中毒性表皮壊死融解症1件が報告されました。この患者はその後、本有害事象が原因で治験を中止しました。この他にコホート C で発現したグレード3以上の免疫関連の有害事象は大腸炎(n=1)のみでした。

KEYNOTE-189 試験は、非小細胞肺癌患者(KEYNOTE-021 試験のコホート C と同様)において1次治療としてペトレキセド+プラチナ製剤又はペトレキセド+プラチナ製剤+ペムブロリズマブを評価する第III相無作為化試験であり、現在参加者を募っています。この試験も、今年のASCOにおいてTrials in Progressのポスターで取り上げられました。

#### KEYNOTE-098

KEYNOTE-098 試験(I4T-MC-JVDF)はリリーが治験依頼者であり、非小細胞肺癌、胃癌/胃食道接合部腺癌、及び尿路上皮癌(最も多い種類の膀胱癌)を対象に、ラムシルマブ+ペムブロリズマブ併用療法の安全性及び暫定的な有効性を評価する第I相試験です。今年のASCOで発表された安全性及び暫定的な有効性の主要データは、コホート C (n=27) のものです。コホート C は、前治療施行後の非小細胞肺癌患者で構成されています(ラムシルマブ 10 mg/kg+ペムブロリズマブ 200 mg を3週間ごとに投与)。このコホートには、非扁平上皮非小細胞肺癌患者と扁平上皮非小細胞肺癌患者が含まれました。

KEYNOTE-098 試験のこれらの結果において、安全性にかかわる予期しない事象は報告されておらず、非小細胞肺癌、胃癌/胃食道接合部腺癌、及び尿路上皮癌患者におけるグレード3又は4の毒性の発現率は低いものでした(9%)。コホート C (非小細胞肺癌)の患者の大半(25例中20例)で標的病変の縮小がみられました。この群におけるPD-L1 発現状況の範囲は、陰性(40%)又は報告なし(25%)から弱陽性(5%)又は強陽性(30%)と様々でした。コホート C の患者はラムシルマブ+ペムブロリズマブ併用療法において奏効率26%を達成し、完全奏効1例(PD-L1 陰性で、先行治療を3回受けた患者)、部分奏効は6例(1例はPD-L1 陰性の患者、5例はネオアジュバント/アジュバント[手術の前/後]を含む先行治療を2回受けた患者で疾患は進行していた)でした。非扁平上皮及び扁平上皮非小細胞肺癌患者の両方で反応がみられました。さらに、コホート C の患者は病勢コントロール率85%を達成し、患者の59%で安定(stable disease)が報告されました。これらのデータは、ラムシルマブ+ペムブロリズマブ併用療法の研究を継続することを支持しています。

ペトレキセド(販売名:アリムタ®)は、細胞複製に必須の葉酸依存性代謝を阻害することで効果を発揮する葉酸代謝拮抗薬です。in vitro 研究において、ペトレキセドはチミジル酸シンターゼ(TS)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)、グリシニアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ(GARFT)といった、チミジン及びプリンヌクレオチドの de novo 合成に関与する葉酸依存性酵素を阻害することが示されています。

ラムシルマブ(販売名:サイラムザ®)は血管新生阻害薬です。VEGF 受容体2(VEGFR-2)に特異的に結合することにより、VEGFR-2 のリガンドであるVEGF-A、VEGF-C、およびVEGF-D の結合に競合し、VEGFR-2 の活性化を阻害する抗VEGFR-2 抗体です。ラムシルマブは in vivo 動物モデルで血管新生を阻害しました。

様々ながん種に対するラムシルマブの単剤療法又は他の抗がん剤との併用療法による複数の試験が実施あるいは計画されています。この大規模な国際共同開発プログラムにおいて、全世界で8,500人以上の患者が60件以上のラムシルマブの関連試験に参加しています。

ペムブロリズマブ(米国での製品名:KEYTRUDA®)は、免疫系ががん細胞を見つけて攻撃するのを助けるヒト化モノクローナル抗体です。KEYTRUDA®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Tリンパ球を活性化し、がん細胞を攻撃します。

## リリーオンコロジーについて

リリーは 50 年以上にわたり、がんと共に生きる患者さん及びそのケアにあたる人々に対し、人生を変えるような医薬品及びサポートを提供するため尽力しています。リリーはこの伝統を礎として、世界中のすべてのがん患者さんの生活を改善するために尽力し続けていきます。リリーのがん患者さんに対するコミットメントについては、[www.LillyOncology.com](http://www.LillyOncology.com) をご覧ください。

## 日本イーライリリー株式会社について

日本イーライリリー株式会社は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社で、人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じて日本の医療に貢献しています。統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症 (AD/HD)、疼痛、がん (非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん、結腸・直腸がん)、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症などの治療薬を提供しています。また、アルツハイマー型認知症、関節リウマチ、乾癬などの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はウェブサイトをご覧ください。<http://www.lilly.co.jp>

## イーライリリー・アンド・カンパニーについて

リリーは、世界中の人々の生活をより良いものにするためにケアと創薬を結び付けるヘルスケアにおける世界的なリーダーです。リリーは、1 世紀以上前に、真のニーズを満たす高品質の医薬品を創造することに全力を尽くした 1 人の男性によって設立され、今日でもすべての業務においてその使命に忠実であり続けています。世界中で、リリーの従業員は、必要とする人々の生活を変えるような医薬品を開発し届けるため、病気についての理解と管理を向上させるため、そして慈善活動とボランティア活動を通じて地域社会に利益を還元するために働いています。リリーについての詳細は次のウェブサイトをご覧ください。 [www.lilly.com](http://www.lilly.com) 及び [newsroom.lilly.com/social-channels](http://newsroom.lilly.com/social-channels)

アリムタ®及びサイラムザ®は、イーライリリー・アンド・カンパニー、その子会社、及びその関連会社が所有する又はライセンスを有する登録商標です。

KEYTRUDA®は Merck 社の子会社である Merck Sharp & Dohme 社の登録商標です。

## Lilly Forward-Looking Statement

This press release contains “forward-looking statements” (as that term is defined in the United States Private Securities Litigation Reform Act of 1995) regarding the research collaborations between Lilly and Merck evaluating ALIMTA (plus carboplatin) with KEYTRUDA and CYRAMZA with KEYTRUDA for the treatment of non-small cell lung cancer, and reflects Lilly’s current beliefs. However, there are substantial risks and uncertainties in the process of drug research, development and commercialization. Among other risks, there can be no guarantee that these investigational combination regimens will receive regulatory approval, or, if approved, will achieve intended benefits or become commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties that could cause actual results to differ materially from Lilly’s expectations, please see the company’s latest Forms 10-K and 10-Q filed with the U.S. Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements for events occurring after the date of this release.