

2015年1月27日

報道関係各位

MSD株式会社  
日本イーライリリー株式会社

本資料は、Merck & Co., Inc.と米国イーライリリーが2015年1月13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。

## リリーと Merck & Co., Inc.、

### 複数のがん種に対するがん免疫併用療法の研究で提携合意

KEYTRUDA®とアリムタ®、Cycramza®または necitumumab の併用投与について検討

2015年1月13日、ニュージャージー州ケニルワースおよびインディアナポリス -- Merck & Co., Inc. (NYSE:MRK、米国およびカナダ以外での名称は MSD)とイーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE:LLY、以下「リリー」)は本日、Merck & Co., Inc.が開発中の抗PD-1抗体KEYTRUDA®(一般名:pembrolizumab)とリリーの製剤との併用療法の安全性、忍容性および有効性を評価するため、がん領域の複数の臨床試験で提携することを発表しました。

- Merck & Co., Inc.は、非扁平上皮非小細胞肺がんの一次治療として pembrolizumab とペトレキセド(製品名:アリムタ®)の併用療法を検討する第2相試験を実施します。現在、この試験の患者登録が行われています。
- リリーは、ラムシルマブ(米国製品名:Cycramza®)と pembrolizumab の併用療法を複数のがん種で検討する、複数群からなる第1/2相試験を実施します。この試験は2015年に開始される見込みです。
- リリーは、非小細胞肺がんを対象として necitumumab と pembrolizumab の併用療法を検討する第1/2相試験も実施します。この試験は2015年に開始される見込みです。

この提携合意は、各社の関連子会社を通じて締結されています。提携内容について、これ以上の詳細は公開していません。

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のリチャード・ゲイナー医学博士は次のように述べています。「がんは単一の疾患ではなく、200種類以上からなる病気の総称であり、そのすべてに異なる原因および治療法が存在します。したがって、これらのさまざまな腫瘍型に対応できる、免疫療法と他の薬剤との併用療法について研究することは重要です。今回のリリーと Merck & Co., Inc.の提携は、これらの深刻な疾患と闘う患者さんに対する両社の強いコミットメントを表すものです」

Merck & Co., Inc.の研究開発本部グローバル臨床開発部門でオンコロジー領域統括責任者を務めるエリック・ルービン医学博士は、「がん治療における免疫系の役割とその影響に関する知見は日々更新されて

います。今回のような提携は、さまざまながんに対する新しい免疫併用療法の開発を進めていく上で、また、がんと直面している患者さんへ意義のある利益をもたらすという両社共通の目標を達成する上で重要です」と述べています。

#### **KEYTRUDA®(一般名:pembrolizumab)について**

KEYTRUDA®は PD-1 とそのリガンド PD-L1 および PD-L2 との相互作用を阻害するヒト化モノクローナル抗体です。KEYTRUDA®は PD-1 受容体に結合して受容体リガンドとの相互作用を阻害することによって、抗腫瘍免疫応答を含む PD-1 経路を介する免疫応答の阻害を解除します。

KEYTRUDA®は米国で、ipilimumab、および BRAF V600 遺伝子変異陽性がある場合は BRAF 阻害薬による治療歴のある進行中の切除不能または転移性悪性黒色腫患者に対して、3 週間ごとに 1 回 2 mg/kg の用量で適応症を取得しています。この適応症は、腫瘍に対する奏効率と奏効期間の結果に基づき迅速承認されました。生存および疾患関連症状の改善は、まだ確認されていません。この適応症の承認の継続については、検証的試験における臨床的有用性の検証および結果に付随します。

#### **アリムタ®(一般名:ペトレキセド)について**

2004 年、米国においてアリムタ®は連続して承認を取得しました。切除不能な、またはその他の理由で根治手術の適応とならない悪性胸膜中皮腫の治療として、シスプラチンとの併用で承認された最初の薬剤でした。続いて、化学療法施行後の局所進行性または転移性非小細胞肺がんの二次治療に対する単剤投与の適応症が承認されました。

2008 年、米国においてアリムタ®はシスプラチンとの併用で、非扁平上皮がんの組織型を示す局所進行性または転移性非小細胞肺がんの一次治療として承認されました。この一次治療の承認時に、FDA は二次治療の適応に対する変更も承認しました。アリムタ®は現在、化学療法施行後の局所進行性または転移性非扁平上皮非小細胞肺がんの治療に対する単剤投与としての適応があります。

2009 年、米国においてアリムタ®は、局所進行性または転移性非小細胞肺がんに対する維持療法として承認されました。対象となるのは、白金製剤による一次治療化学療法を 4 サイクル施行した後に進行がみられず、非扁平上皮がんの組織型を示す患者さんです。

2012 年、米国においてアリムタ®は、非扁平上皮がんの組織型を示す患者さんを対象に、アリムタ®とシスプラチンの併用による一次治療後の局所進行性または転移性非小細胞肺がんに対する継続維持療法として FDA によって承認されました。

アリムタ®は、扁平上皮非小細胞肺がんの患者さんの治療に対する適応はありません。アリムタ®投与では通常、骨髄抑制が用量制限毒性となります。

#### **CYRAMZA®(一般名:ラムシルマブ)について**

CYRAMZA®は、米国においてフッ化ピリミジン系薬剤または白金製剤を含む化学療法施行中または施行後に増悪が認められた進行または転移性胃がんもしくは胃食道接合部(GEJ)腺がん患者に対する単剤として、またはパクリタキセル(化学療法剤の一種)との併用療法剤としての使用が承認されています。

CYRAMZA®は、血管新生阻害薬です。CYRAMZA®は、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体 2 に特異的に結合し、VEGF 受容体リガンドである VEGF-A、VEGF-C および VEGF-D の結合を阻害することによって、その活性化を阻害する VEGF 受容体 2 拮抗薬です。CYRAMZA®は、*in vivo* 動物モデルで血管新生を阻害しました。

## Necitumumab について

Necitumumab は、ヒト上皮成長因子受容体 1 (epidermal growth factor receptor: EGFR) とリガンドの結合を阻害するようデザインされた、開発中の遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体です。EGFR の活性化は、病勢進行、血管新生の誘発およびアポトーシスまたは細胞死の阻害との相関が示されています。

## KEYTRUDA®の重要な安全性情報

米国で承認された KEYTRUDA®の適応である、進行性悪性黒色腫患者 411 例中 12 例 (2.9%) に間質性肺疾患が発症し、そのうちグレード 2 が 8 例 (1.9%)、グレード 3 が 1 例 (0.2%) でした。間質性肺疾患の徴候と症状をモニターし、間質性肺疾患が疑われる場合は放射線画像で検査します。グレード 2 以上の間質性肺疾患にはコルチコステロイドを投与し、グレード 2 では KEYTRUDA®の投与を中断し、グレード 3 または 4 の間質性肺疾患患者には投与を完全に中止します。

対象患者 411 例中 4 例 (1%) に大腸炎 (顕微鏡的大腸炎を含む) が発症し、そのうちグレード 2 が 1 例 (0.2%)、グレード 3 が 2 例 (0.5%) でした。大腸炎の徴候と症状を監視し、グレード 2 以上の大腸炎にはコルチコステロイドを投与します。グレード 2 または 3 では KEYTRUDA®の投与を中止し、グレード 4 の大腸炎に対しては投与を完全に中止します。

対象患者 411 例中 2 例 (0.5%) に肝炎 (自己免疫性肝炎を含む) が発症し、そのうち 1 例 (0.2%) がグレード 4 でした。肝機能の変化をモニターし、グレード 2 以上の肝炎にはコルチコステロイドを投与します。また、肝酵素上昇の程度に応じて KEYTRUDA®の投与を中断または中止します。

対象患者 411 例中 2 例 (0.5%) に下垂体炎が発症し、そのうちグレード 2 が 1 例、グレード 4 が 1 例 (それぞれ 0.2%) でした。下垂体炎の徴候と症状をモニターし、グレード 2 以上の下垂体炎にはコルチコステロイドを投与します。グレード 2 では KEYTRUDA®を休薬し、グレード 3 では休薬または中止し、グレード 4 の下垂体炎では投与を完全に中止します。

対象患者中 3 例 (0.7%) に腎炎が発症し、内訳はグレード 2 の自己免疫性腎炎が 1 例 (0.2%)、間質性腎炎で腎不全を伴ったのが 2 例 (0.5%)、うち 1 例がグレード 3 で 1 例がグレード 4 でした。腎機能の変化をモニターし、グレード 2 以上の腎炎にはコルチコステロイドを投与します。グレード 2 では KEYTRUDA®を休薬し、グレード 3 または 4 の腎炎では投与を完全に中止します。

対象患者 411 例中 5 例 (1.2%) に甲状腺機能亢進症が発症し、そのうちグレード 2 と 3 がそれぞれ 2 例 (0.5%) と 1 例 (0.2%) でした。甲状腺機能低下症は対象患者 411 例中 34 例 (8.3%) に発症し、そのうちグレード 3 が 1 例 (0.2%) でした。甲状腺機能障害は本剤の治療中いつでも起こり得ます。甲状腺機能の変化 (治療開始時、治療中は定期的に、また臨床評価に基づき必要に応じて) と、甲状腺機能障害の臨床徴候と症状をモニターします。グレード 3 以上の甲状腺機能亢進症にはコルチコステロイドを投与します。グレード 3 では KEYTRUDA®を休薬し、グレード 4 の甲状腺機能亢進症では投与を完全に中止します。孤立性甲状腺機能低下症は、治療の中断およびコルチコステロイドによる治療を必要とせず、補充療法により管理できる場合があります。

その他重大な免疫関連の副作用が発生することがあります。臨床的に重大な免疫関連の副作用 (剥脱性皮膚炎、ブドウ膜炎、関節炎、筋炎、膵炎、溶血性貧血、脳実質に炎症性病巣がある患者の部分発作、副腎機能不全、筋無力症候群、視神経炎、横紋筋融解症) が KEYTRUDA®投与患者の 1%未満で発症しました。

免疫関連の副作用が疑われる場合には、原因を確認するか他の原因を否定するために十分な評価を行います。副作用の重症度に応じて、KEYTRUDA®を休薬してコルチコステロイドを投与します。副作用がグ

ード 1 以下まで改善された場合はコルチコステロイドの漸減を開始し、少なくとも 1 カ月間は漸減を継続します。副作用が引き続きグレード 1 以下であれば KEYTRUDA®の投与を再開します。重度またはグレード 3 の免疫関連の副作用が再発した場合や、生命を脅かす免疫関連の副作用が発生した場合には、KEYTRUDA®の投与を完全に中止します。

KEYTRUDA®はその作用機序ゆえに、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。妊娠中に使用する場合、または治療中に患者が妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを患者に告知する必要があります。治療中に妊娠の可能性がある女性には、KEYTRUDA®の投与中および最後の投与から 4 カ月間は効果の高い方法で避妊を行うよう指示する必要があります。

進行性悪性黒色腫患者を対象とした治験では、副作用により KEYTRUDA®の投与が中止されたのは、推奨用量 1 回 2 mg/kg を投与された患者 89 例のうち 6%、全試験用量で患者 411 例のうち 9%でした。重篤な副作用が発生したのは KEYTRUDA®を投与された患者の 36%で、そのうち、2%以上の患者で報告された比較的多くみられた重篤な副作用は腎不全、呼吸困難、肺炎と蜂巣炎でした。

また、高頻度に見られた副作用(20%以上の患者で報告)は倦怠感(47%)、咳(30%)、悪心(30%)、搔痒感(30%)、発疹(29%)、食欲減退(26%)、便秘(21%)、関節痛(20%)、および下痢(20%)でした。

KEYTRUDA®の推奨用量は、疾患進行または許容不能な毒性がみられるまで、3 週間ごとに 1 回 2 mg/kg を 30 分以上、点滴静注することです。本製品において、正式な薬物動態的相互作用の試験は行われていません。KEYTRUDA®が母乳中に排泄されるかどうかは不明です。多くの医薬品において母乳中への排泄が確認されているため、本製品投与中は授乳をしないよう女性に指示する必要があります。小児患者における安全性と有効性は確認されていません。

#### **アリムタおよび CYRAMZA の米国添付文書情報**

アリムタ(<http://pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf>)、CYRAMZA(<http://pi.lilly.com/us/cyramza-pi.pdf>)にてご参照いただけます。

#### **Merck & Co., Inc.のがん領域における取り組み**

Merck & Co., Inc.では、画期的な科学を生物医学的イノベーション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。メルク・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あり、免疫腫瘍治療における研究を推進しがん患者さんに新たな希望を届けることは私たちの取り組むべき重要課題です。当社のオンコロジー臨床試験について詳しくは、[www.merck.com/clinicaltrials](http://www.merck.com/clinicaltrials)をご覧ください。

#### **Merck & Co., Inc.について**

Merck & Co., Inc.は、すこやかな世界の実現を目指して努力を続けるグローバルヘルスケアリーダーです。Merck & Co., Inc.は、米国およびカナダ以外の地域ではMSDの名称で知られています。医療用医薬品、ワクチン、バイオ医薬品およびアニマルヘルス製品の提供を通じてお客様と協力し、世界140カ国以上で事業を展開して革新的なヘルスケア・ソリューションを提供しています。また、さまざまなプログラムやパートナーシップを通じて、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。詳細については、[www.merck.com](http://www.merck.com) や当社Twitter、Facebook、You Tubeをご参照ください。

#### **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、がんとともに生きる患者さんおよ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およ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。

### 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) および <http://newsroom.lilly.com/social-channels>。

CYRAMZA® は、イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

### Merck & Co., Inc.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.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、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.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.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.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.に関するForm 10-Kの2013年度年次報告書およびSECのインターネットサイト ([www.sec.gov](http://www.sec.gov)) で入手できる米国証券取引委員会 (SEC) に対するこの他の書類で確認できます。

### リリーによる将来予想の記述

このプレスリリースには、Merck & Co., Inc.とリリーとの研究提携について (1995年米国私的証券訴訟改革法に定義する) 「将来予想の記述」が含まれています。このプレスリリースには、リリーの現時点での見解が含まれていますが、医薬品の研究、開発および商業化の過程には多大なリスクと不確実性が伴います。リスクの中でも特に、試験研究対象の併用レジメンが規制当局の承認を取得できるという保証はなく、承認されても、意図されたベネフィットが得られる、あるいは商業的に成功をおさめるという保証もありません。現実の結果がリリーの予想と異なることとなりえる前記およびその他のリスク並びに不確実性に関する詳細な見解については、米国証券取引委員会に提出されたリリーの最新のフォーム 10-K および 10-Q をご覧ください。なお、法律で定められている場合を除いて、リリーは将来予測に関する記述を更新する義務を負いません。

### MSD について

MSD は、すこやかな世界の実現を目指して努力を続けるグローバルヘルスケアリーダーです。医療用医薬品、ワクチン、バイオ医薬品およびアニマルヘルス製品の提供を通じてお客様と協力し、世界 140 カ国以上で事業を展開して革新的なヘルスケアソリューションを提供しています。また、さまざまなプログラムやパー

トナーシップを通じて、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。MSD の詳細については、[www.msd.co.jp](http://www.msd.co.jp) をご参照ください。

### 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、イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社で、本年設立 40 周年を迎えます。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)、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)、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、高コレステロール血症などの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はホームページをご覧ください。<http://www.lilly.co.jp>