



2015年12月3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., Kenilworth, N.J., U.S.A.と米国イーライリリーが2015年11月19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., Kenilworth, N.J., U.S.A.

非扁平上皮非小細胞肺がんの第3相臨床試験で がん免疫療法の研究提携を拡大

2015年11月19日、インディアナポリスおよびニュージャージー州ケニルワース – Eli Lilly and Company (以下「リリー」)と Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. (米国とカナダ以外ではMSD)は本日、非扁平上皮非小細胞肺がんの一次治療におけるリリーのアリムタ[®]注射用(一般名:ペメトレキセド)とKEYTRUDA[®](一般名:ペムブロリズマブ)の併用療法の安全性および有効性を評価するため、第3相検証試験での提携を拡大することを発表しました。この試験は Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. が治験依頼者として実施し、PD-L1発現の有無にかかわらず、一次治療の適応となる非小細胞肺がん患者を対象としています。この提携に関する金銭的条件は公開しておりません。

今回のがん臨床試験での提携拡大は、本年の第16回世界肺癌学会において発表された非扁平上皮非小細胞肺がんの一次治療におけるアリムタ[®]、カルボプラチンおよびKEYTRUDA[®]の併用療法を評価した第1相試験の有望なデータに基づき決定致しました。

アリムタ[®]は一次治療において白金製剤を含む併用化学療法における標準的な治療選択肢のひとつであり、がん免疫併用療法の研究において理想的な候補となっています。KEYTRUDA[®]は体内の免疫系システム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。PD-1とそのリガンドPD-L1およびPD-L2との結合を阻害してTリンパ球を活性化し、がん細胞を攻撃します。正常な細胞を攻撃することもあります。現在、ある特定の非小細胞肺がんに対する単独療法としてFDAより承認されています。

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.は次のように述べています。「今回の Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. とのがん免疫療法の研究提携の拡大によって併用療法に重点を置いた戦略が強化されることとなります。がん免疫併用療法は、大きなアンメットニーズを抱える非小細胞肺がんの患者さんを助ける可能性があります。

ます。今回の研究提携は、がん患者さんの生活の向上を目指した両社の強いコミットメントを表すものです」

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 研究開発本部治療薬領域部門長 がん領域後期開発担当副統括責任者の Roger Dansey, M.D. は次のように述べています。「アリムタ®との併用データをみる限り、今回のリリーとの提携によってより多くの患者さんを救える可能性が大いにあります。非小細胞肺癌全体を対象とした第3相試験をはじめ、すべての臨床試験において引き続きリリーと提携できることを期待しています」

非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療としてのアリムタ®および KEYTRUDA®の試験に加え、両社の関連子会社を通じて締結された[最初の提携合意](#)に基づいて以下の試験が進行中です。

- 複数のがん種に対するラムシルマブと KEYTRUDA®の併用療法を検討する第 1/2 相試験
- 非小細胞肺癌に対する necitumumab と KEYTRUDA®の併用療法を検討する第 1/2 相試験

KEYTRUDA®注射液 100mg について

KEYTRUDA®は米国で、FDA が承認した検査法で PD-L1 陽性と判定され、プラチナ製剤ベースの化学療法の施行中または施行後に進行した転移性非小細胞肺癌患者に対して、3週間ごとに1回 2mg/kg を30分以上点滴静注する用法・用量で適応症を取得しています。腫瘍に EGFR または ALK 遺伝子異常がみられる場合には、それに対して FDA が承認した治療を施行中、KEYTRUDA®の投与前に進行した患者が対象となります。また、KEYTRUDA®は 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も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。生存期間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。

KEYTRUDA®の重要な安全性情報

KEYTRUDA®を投与した患者に間質性肺炎(死亡例を含む)が発現しました。KEYTRUDA®を投与した悪性黒色腫患者では、411 例中 12 例(2.9%)に間質性肺炎が発現し、そのうち 8 例がグレード 2(1.9%)、1 例がグレード 3(0.2%)でした。KEYTRUDA®を投与した非小細胞肺癌患者では、550 例中 19 例(3.5%)にグレード 2(1.1%)、3(1.3%)、4(0.4%)または 5(0.2%)の間質性肺炎が発現しました。間質性肺炎の徴候と症状を観察し、間質性肺疾患が疑われる場合は画像所見で評価します。グレード 2 以上の間質性肺炎にはコルチコステロイドを投与します。グレード 2 の場合は KEYTRUDA®を休薬し、グレード 3 または 4 の間質性肺炎を発現した場合、またはグレード 2 の間質性肺炎が再発した場合には投与を完全に中止します。

KEYTRUDA®を投与した悪性黒色腫患者 411 例中 4 例(1%)に大腸炎が発現し、そのうち 1 例がグレード 2(0.2%)、2 例がグレード 3(0.5%)でした。KEYTRUDA®を投与した非小細胞肺癌患者では、550 例中 4 例(0.7%)にグレード 2(0.2%)またはグレード 3(0.4%)の大腸炎が発現しました。大腸炎の徴候と症状を観察し、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 の場合は KEYTRUDA®を休薬し、グレード 4 の場合は投与を完全に中止します。

KEYTRUDA[®]を投与した悪性黒色腫患者では、411 例中 2 例(0.5%)に肝炎(自己免疫性肝炎を含む)が発現し、そのうち1例(0.2%)がグレード 4 でした。肝機能の変化を観察し、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。

KEYTRUDA[®]を投与した悪性黒色腫患者 411 例中 2 例(0.5%)に下垂体炎が発現し、そのうち 1 例がグレード 2(0.2%)、1 例がグレード 4(0.2%)でした。非小細胞肺癌患者では、550 例中 1 例(0.2%)にグレード 3 の下垂体炎が発現しました。下垂体炎の徴候と症状(下垂体機能低下および副腎機能不全を含む)を観察し、必要に応じてコルチコステロイドを投与し、ホルモン補充療法を行います。グレード 2 では KEYTRUDA[®]を休薬し、グレード 3 または 4 では休薬または中止します。

KEYTRUDA[®]を投与した悪性黒色腫患者 411 例中 5 例(1.2%)に甲状腺機能亢進症が発現し、そのうち 2 例(0.5%)がグレード 2、1 例がグレード 3(0.2%)でした。また、KEYTRUDA[®]を投与した悪性黒色腫患者 411 例中 34 例(8.3%)には甲状腺機能低下症が発現し、そのうち 1 例がグレード 3(0.2%)でした。非小細胞肺癌患者では、550 例中 10 例(1.8%)にグレード 2(0.7%)またはグレード 3(0.3%)の甲状腺機能亢進症が発現しました。非小細胞肺癌患者 550 例中 38 例(6.9%)ではグレード 2(5.5%)またはグレード 3(0.2%)の甲状腺機能低下症が発現しました。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観察します。甲状腺機能低下症に対してはホルモン補充療法を行い、甲状腺機能亢進症に対しては必要に応じてチオナミド薬およびβ遮断薬を投与します。グレード 3 または 4 の甲状腺機能亢進症では KEYTRUDA[®]を休薬または中止します。

KEYTRUDA[®]を投与した患者に糖尿病性ケトアシドーシスを含む 1 型糖尿病発現の報告もあります。高血糖または糖尿病の他の徴候と症状を観察します。1 型糖尿病に対してはインスリンを投与し、重症高血糖の場合には KEYTRUDA[®]を休薬し、血糖降下薬を投与します。

KEYTRUDA[®]を投与した患者に腎炎発現の報告もあります。腎炎は 3 例(0.7%)の黒色腫患者に認められ、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症例が 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。腎機能の変化を観察し、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 では投与を完全に中止します。

その他の臨床的に重要な免疫関連の副作用が発現することがあります。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。副作用がグレード 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。グレード 3 以上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[®]の臨床試験では、水疱性類天疱瘡およびギランバレー症候群などの臨床的に重要な免疫関連の副作用が認められました。臨床的に重要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)は KEYTRUDA[®]を投与した患者の 1%未満で発症しました。KEYTRUDA[®]を投与した非小細胞肺癌患者 550 例のうち、1%未満で発疹、血管炎、溶血性貧血、血清病、重症筋無力症などの臨床的に重要な免疫関連の副作用がみられました。

KEYTRUDA[®]を投与した患者に重度および生命を脅かすものを含む infusion-related reaction (注入に伴う反応)が認められています。硬直、悪寒、喘鳴音、そう痒症、潮紅、発疹、低血圧、低酸素血症および発熱などの infusion-related reaction の徴候と症状を観察するようにします。重度または生命を脅かす反応が発生した場合には、KEYTRUDA[®]の投与を完全に中止します。

KEYTRUDA[®]はその作用機序に基づき、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のある女性には、KEYTRUDA[®]の投与中および最後の投与から 4 カ月間は確実に避妊を行うよう指示します。

転移性悪性黒色腫患者 411 例のうち、9%で副作用により KEYTRUDA[®]の投与が中止されました。KEYTRUDA[®]の投与中止に至った副作用(2 例以上の患者で報告)は間質性肺炎、腎不全および疼痛でした。重篤な副作用が発現したのは患者の 36%でした。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、肺炎および蜂巣炎でした。高頻度にみられた副作用(20%以上の患者で報告)は倦怠感(47%)、咳(30%)、悪心(30%)、そう痒症(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。

転移性非小細胞肺癌患者 550 例のうち、14%で副作用により KEYTRUDA[®]の投与が中止されました。重篤な副作用が発現したのは患者の 38%でした。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胸水、肺炎、呼吸困難、肺塞栓症および間質性肺炎でした。また、高頻度にみられた副作用(20%以上の患者で報告)は倦怠感(44%)、食欲減退(25%)、呼吸困難(23%)および咳(29%)でした。

KEYTRUDA[®]に関しては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、KEYTRUDA[®]の投与中および最後の投与から 4 カ月間および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 KEYTRUDA[®]の安全性と有効性は確認されていません。

アリムタ、ラムシルマブ、及び necitumumab についての米国添付文書情報

アリムタ(<http://pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf>)、ラムシルマブ(<http://pi.lilly.com/us/cyramza-pi.pdf>)、necitumumab (<http://pi.lilly.com/us/portrazza-uspi.pdf>)にてご参照いただけます。

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。

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

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。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。私たちは、がん患者さんに新たな希望を届けるため、免疫腫瘍治療における研究を推進し、研究から臨床に至るまでのすべての段階を迅速に進めることに取り組んでいます。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 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.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., Kenilworth, N.J., U.S.A.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 や当社 [Twitter](#)、[Facebook](#)、[YouTube](#) をご参照ください。

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 とリリーとのアリムタ[®]とKEYTRUDA[®]における研究提携について(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大きく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、本リリースの発表日以降に起きた出来事につき、将来予測に関する記述を更新する義務を負いません。

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., 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、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2014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) 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。

日本イーライリリーについて

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、胃がん)、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。詳細はホームページをご覧ください。
<http://www.lilly.co.jp>

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。MSDはMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.が各国(米国とカナダ以外)で事業を行う際に使用している名称です。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 をご参照ください。