

2019年2月12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 5-1-28  
www.lilly.co.jp

EL19-07

本資料は、米国イーライリリーが2019年1月31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、改変又は追記している部分があります。

## FDAが転移性非扁平上皮非小細胞肺癌に対する一次治療として、 アリムタ®(ペムトレキセド)とキイトルーダ®(ペムブロリズマブ)及びプラチナ製剤併用療法の 適応拡大を承認

### 第3相KEYNOTE-189試験の結果に基づく新たな承認

2019年1月31日インディアナポリス-イーライリリー・アンド・カンパニー(以下、リリー)(NYSE: LLY)は本日、米国食品医薬品局(FDA)がアリムタ®(ペムトレキセド注射剤)について、EGFR遺伝子変異又はALK遺伝子転座を有しない転移性非扁平上皮非小細胞肺癌に対する一次治療として、アリムタとMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.(米国とカナダ以外ではMSD)が販売しているキイトルーダ®(ペムブロリズマブ)及びプラチナ製剤との併用療法を新たな適応として承認したことを発表しました。本適応は、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.により実施された、PD-L1の発現に関わらず患者さんを登録した第3相臨床試験であるKEYNOTE-189のデータに基づいて承認されました。また、本試験の主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)でした。

2018年6月に、アリムタ+ペムブロリズマブ+カルボプラチン併用療法は、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.のKEYNOTE-021試験(Cohort G1)のPFS及び奏効率のデータに基づいて、転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療としてFDAから迅速承認を取得しました。継続して承認を維持するためには、更なる試験での臨床的有用性の検証が必要とされ、KEYNOTE-189試験を実施しました。結果として臨床的有用性が示されたため、FDAにより迅速承認から通常承認に変更されました。

リリー・オンコロジーのプレジデントであるAnne Whiteは次のように述べています。「KEYNOTE-189試験から、一次治療としてアリムタ+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤の併用療法を行うことは有効であり、EGFR遺伝子変異又はALK遺伝子転座を有しない転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者の生存期間を延長することが示されました。この新たな適応の取得は、肺癌と共に生きる患者さんに、従来の治療を変える可能性がある治療選択肢を提供するというリリーの継続的なコミットメントを示しています。」

アリムタに重篤な過敏反応の既往歴のある患者さんには禁忌となっています。詳しくは添付文書の安全性の部分をご確認ください。

### KEYNOTE-189試験結果

2018年8月20日、Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.のペムブロリズマブは、アリムタ+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤の併用療法が、アリムタ+プラセボ+プラチナ製剤の併用療法と比較してOS及びPFSを有意に延長したとするKEYNOTE-189試験のデータに基づき、FDAにより本適応で承認されました。

## 有効性

エンドポイント	アリムタ+ペムブロリズマブ+ プラチナ製剤 n=410	アリムタ+プラセボ+ プラチナ製剤 n=206
<b>全生存期間(OS)</b>		
患者イベント数(%)	127 (31%)	108 (52%)
中央値 (95% 信頼区間)	未到達	11.3 (8.7, 15.1)
ハザード比* (95%信頼区間)	0.49 (0.38, 0.64)	
p-値 <sup>†</sup>	<0.0001	
<b>無増悪生存期間(PFS)</b>		
患者イベント数(%)	244 (60%)	166 (81%)
中央値 (95%信頼区間)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
ハザード比* (95%信頼区間)	0.52 (0.43, 0.64)	
p-値 <sup>†</sup>	<0.0001	
<b>全奏効率(ORR)</b>		
全奏効率 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
完全奏効率	0.5%	0.5%
部分奏効率	47%	18%
p-値 <sup>§</sup>	<0.0001	
<b>奏効期間</b>		
中央値 (範囲)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

\* 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく

† 層別ログランク検定に基づく

‡ 奏効: 確定した客観的完全奏効もしくは、部分奏効

§ PD-L1 の発現状況、プラチナ製剤そして喫煙状況によって層別化した Miettinen and Nurminen 法に基づく

## 安全性

KEYNOTE-189試験において、アリムタ+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤の併用療法群405例、及びプラセボとアリムタ+プラチナ製剤のみとの併用療法群202例を対象に、安全性を評価しました。アリムタ+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤の併用療法患者の23%において、有害事象によりアリムタ療法を中止しました。本療法群でアリムタ療法中止に至った最も多くみられた有害事象は、急性腎障害(3%)及び肺臓炎(2%)でした。アリムタ+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤の併用療法を受けた患者の中で有害事象を理由としてアリムタ療法を休薬した患者は49%に認められました。本治療群でアリムタ療法の休薬に至った最も多くみられた有害事象又は臨床検査値異常(≥2%)は、好中球減少症(12%)、貧血(7%)、無力症(4%)、肺炎(4%)、血小板減少症(4%)、血中クレアチニン増加(3%)、下痢(3%)、及び疲労(3%)でした。アリムタ+ペムブロリズマブ+プラチナ製剤の併用療法群の20%以上で発現した全グレードの有害事象は、悪心(56%)、疲労(56%)、便秘(35%)、下痢(31%)、食欲減退(28%)、発疹(25%)、嘔吐(24%)、咳嗽(21%)、呼吸困難(21%)及び発熱(20%)でした。

※データは米国におけるアリムタの添付文書を参考にしております。

## KEYNOTE-189試験について

Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.によって実施されたKEYNOTE-189試験(ClinicalTrials.gov、NCT02578680)は、PD-L1の発現に関わらない、未治療の転移性非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例を対象に、アリムタ+ペムブロリズマブ+カルボプラチン又はシスプラチンの併用療法を、アリムタ+プラセボ+カルボプラチン又はシスプラチンの併用療法と比較した、二重盲検無作為化プラセボ対照第3相試験です。EGFR遺伝

子変異又はALK遺伝子転座を有さず、進行癌に対する全身治療歴がないと患者が対象とされました。本試験は、腫瘍の増悪又は許容できない毒性が認められるまで(又はペムブロリズマブは35サイクル)<sup>1</sup>アリムタとペムブロリズマブ併用療法を行いました。主要評価項目はOS及びPFS[固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(RECIST)改訂版v1.1に準拠した盲検下での独立中央判定(BICR)により評価、最大10個の標的病変及び臓器あたり最大5個の標的病変を追跡]の2点でした。副次的評価項目は、奏効率(ORR)及び奏効期間(DOR)でした。患者は2つの治療群に2:1の割合で無作為化され、以下のいずれかの治療を受けました。

・アリムタ(500 mg/m<sup>2</sup>) (ビタミン剤を併用) + ペムブロリズマブ(3週間ごとに200 mgの固定用量を処方) + シスプラチン(75 mg/m<sup>2</sup>) 又はカルボプラチンAUC 5 mg/mL/min、1日目に3週間ごとに(Q3W)4サイクル、その後ペムブロリズマブ200 mg + アリムタ(500 mg/m<sup>2</sup>)をQ3W療法; 又は

・アリムタ(500 mg/m<sup>2</sup>) (ビタミン剤を併用) + 生理食塩水(プラセボ) + シスプラチン(75 mg/m<sup>2</sup>) 又はカルボプラチンAUC 5 mg/mL/min、1日目に3週間ごとに(Q3W)4サイクル、その後プラセボ + アリムタ(500 mg/m<sup>2</sup>)をQ3W療法。

中央独立判定により検証され増悪が認められた対照群の患者は、治療割付けの盲検を解除され、クロスオーバーとして非盲検下でペムブロリズマブ療法を受けることが認められました。KEYNOTE-189試験は、リリーと共同で実施されました。

本邦におけるアリムタの安全性と用法・用量は、添付文書をご確認ください。

### 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、がんと共に生きる患者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

イーライリリー社は、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。イーライリリー社は、1世紀以上に、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、イーライリリー社の従業員は、それを必要とする人々の人生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。

### 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、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの日本法人です。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、がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、成長障害、疼痛、などの領域で日本の医療に貢献しています。詳細はウェブサイトをご覧ください。<http://www.lilly.co.jp>

ALIMTA<sup>®</sup> is a registered trademark owned by or licensed to Eli Lilly and Company, its subsidiaries, or affiliates. KEYTRUDA<sup>®</sup> is a registered trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

**Lilly Forward-Looking Statement**

*This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about ALIMTA as a treatment for patients with nonsquamous non-small cell lung cancer, and reflects Lilly's current beliefs. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that ALIMTA will receive additional regulatory approvals or be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's most recent Form 10-K and Form 10-Q filings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements to reflect events after the date of this release.*

# # #

1 Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378:2078-2092.