

2017年10月20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

EL17-53

本資料は、米国イーライリリーが2017年10月6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。

イーライリリー、MONARCH 3 試験の結果を *Journal of Clinical Oncology* で発表 進行乳癌において Verzenio™(アベマシクリブ)と NSAI 併用療法の 有益性を示す結果

- Verzenio を非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤(NSAI)と併用投与することにより、HR+、HER2-進行乳癌患者の増悪または死亡のリスクが46%減少した。
- Verzenio+NSAI 併用療法を受けた測定可能病変を有する患者のうち、半数を超える患者で NSAI 単独療法を受けた患者よりも腫瘍縮小効果が大きいことを示す結果が得られた。

2017年10月6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、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4および6阻害剤のVerzenio™(アベマシクリブ)と非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤(NSAI)(アナストロゾールまたはレトロゾール)の併用を評価した二重盲検プラセボ対照第3相試験であるMONARCH 3試験の中間解析結果が、*Journal of Clinical Oncology (JCO)*のオンライン版に掲載されたと発表しました。この結果は、9月に開催された2017年欧州臨床腫瘍学会(ESMO)学術集会で発表されたもので、ホルモン受容体陽性(HR+)、ヒト上皮増殖因子受容体2陰性(HER2-)の進行乳癌女性において、アベマシクリブ+NSAI併用療法はNSAI単独療法と比較して、無増悪生存期間(PFS)および奏効率(ORR)を統計学的有意に改善することが示されました。

「MONARCH 3試験で有意な結果が得られたことにより、ホルモン感受性の進行乳癌患者において、アベマシクリブをアロマトラーゼ阻害剤と併用投与することの臨床的意義が確認されました。われわれは、今後数ヶ月の間にPFSの最終解析結果が得られることを期待しています。」と、筆頭著者でありメイヨークリニック腫瘍内科・薬理学教授で、MONARCH 3試験の共同治験責任医師であるMatthew P. Goetz, M.D.は述べました。「さらに、今回得られたデータからは、アベマシクリブがCDK4および6阻害剤の中でも有効な治療薬であることが示されています。CDK4および6阻害剤は、進行乳癌に対する新たな標準治療となるものです。」

MONARCH 3試験では、進行乳癌に対する初回内分泌療法を受けた患者の増悪または死亡のリスクが46%減少し、事前に計画された中間解析において、有効性を明らかにする厳格な基準を満たす結果が得られました。アベマシクリブをNSAIと併用投与した患者群のPFS中央値は未達(有意に増悪しなかったことを示す)であったのに対し、プラセボ群では14.7ヵ月でした(HR:0.54、95%CI:0.41~0.72、P=0.000021)。この結果は、測定可能病変を有する患者のORRが59.2%であり、5例(1.5%)が完全奏効を得られるなど、奏効率に改善がみられたことによって裏付けられます。奏効期間(DoR)中央値は、アベマ

シクリブ+NSAI併用療法群で未達でした。2017年末にはPFSの最終解析結果が得られる予定であり、2018年前半の学会会議での発表を予定しています。

「われわれリリーは、多くの癌患者さんの生活を改善し、標準治療を変える薬をお届けすることに全力を尽くします。」と、リリー・オンコロジーのグローバル開発・メディカル部門担当シニアバイスプレジデントLevi Garraway, M.D., Ph.D.は述べました。「2つの無作為化試験から、内分泌療法にVerzenioを追加することにより進行乳癌女性に臨床的な有益性がもたらされることを示すエビデンスが得られています。われわれは、このMONARCH臨床プログラムをさらに発展させていくことを期待しています。」

MONARCH 3試験において、アベマシクリブとNSAIの併用療法の忍容性はおおむね良好でした。アベマシクリブ+NSAI併用療法群で高頻度に発現した全グレードの有害事象は、下痢、好中球減少症、疲労、感染症、悪心でした。このうち、アベマシクリブ+NSAI併用療法群とプラセボ+NSAI療法群で発現したグレード3または4の有害事象は、下痢(グレード3:9.5% 対 1.2%、グレード4:なし)、好中球減少症(グレード3:19.6% 対 0.6%、グレード4:1.5% 対 0.6%)、疲労(グレード3:1.8% 対 0%、グレード4:なし)、感染症(グレード3:4.0% 対 2.5%、グレード4:0.9% 対 0.6%)、悪心(グレード3:0.9% 対 1.2%、グレード4:なし)でした。

下痢の重症度と頻度は28日(1ヵ月)後には低下し、市販の止痢薬および用量調整により管理可能でした。アベマシクリブ+NSAI併用療法群で下痢が発現した患者の大部分(76.3%)では、投与調整(投与中断、減量、または中止)を行う必要はなく、下痢によりアベマシクリブの投与を中止したのは2.3%でした。

また、MONARCH 3試験では探索的部分集団解析も実施され、治療困難な特定の病態の背景因子を有する患者においても[intention-to-treat (ITT) 集団全体の解析結果と比較して]一致した結果が明確に示されました。この結果については、今後の試験でのさらなる検討が必要です。

MONARCH 3試験は、進行乳癌に対する全身治療歴がない進行(局所再発または転移性)乳癌の閉経後女性に対する初回内分泌療法として、NSAIと併用したアベマシクリブの有効性および安全性を評価するようデザインされました。ネオアジュバント/アジュバントの内分泌療法を実施している場合は、disease-free intervalが内分泌療法終了から12ヵ月間を超えていることとしました。493例を、アナストロゾール1 mgまたはレトロゾール2.5 mgの1日1回投与と併用して、アベマシクリブ 150 mgまたはプラセボを1日2回経口投与する群に2:1の割合で無作為に振り分け、増悪または許容できない毒性が認められるまで継続しました。本試験の主要評価項目はPFSであり、主な副次的評価項目はORR、DoR、全生存期間、安全性でした。

進行乳癌について

乳癌は世界中で最も多く診断される女性の癌であり、2012年には約170万人が新たに乳癌と診断されています¹。進行乳癌には、癌が乳房組織から身体他の部位へと広がった転移性乳癌と、癌が最初に発生した組織の周囲には増殖が認められるものの身体他の部位には広がっていない局所進行乳癌があります²。米国で診断された早期乳癌の全症例のうち、約30%が転移性乳癌となり、新たに乳癌と診断された全症例の6~10%が診断時に転移性であると推定されています³。診断時に病期が進行している女性ほど生存率が低く、診断時の癌の広がりが限局性の患者の5年相対生存率は99%、領域性の患者では85%、転移性の患者では26%です。5年生存率の推定値は、腫瘍サイズなどその他の要因にも影響を受けます⁴。

Verzenio™(アベマシクリブ)について

Verzenio(アベマシクリブ)は、CDK4およびCDK6に対する阻害剤で、サイクリンDと結合することにより活性を示します。エストロゲン受容体陽性(ER+)乳癌細胞株では、サイクリンD1およびCDK4および6が網膜芽細胞腫タンパク質(Rb)のリン酸化、細胞周期の進行、細胞増殖を促進することが示されています。

Verzenioは、細胞周期を停止させます。非臨床試験では、Verzenioを単独療法または抗エストロゲン剤との併用療法として連日投与することにより、腫瘍サイズの縮小が認められました。In vitroでは、Verzenioの連続

投与により Rb のリン酸化が阻害され、細胞周期の G1～S 期の進行が停止し、細胞の老化およびアポトーシス(細胞死)が生じました。正常細胞の CDK4 および 6 を阻害すると副作用が生じる可能性があり、重篤な副作用がみられる場合もあります。また、Verzenio が血液脳関門を通過することを示唆する臨床的エビデンスも得られています⁵。

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、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>

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 abemaciclib as a potential treatment for patients with breast 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 abemaciclib 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 World Cancer Research Fund International. Breast Cancer Statistics. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics>. Accessed: September 26, 2017.

2 American Cancer Society. Understanding Advanced Cancer, Metastatic Cancer and Bone Metastases. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer/what-is.html>. Accessed: September 26, 2017.

3 Metastatic Breast Cancer Network. 13 Facts about Metastatic Breast Cancer. <http://www.mbcn.org/13-facts-about-metastatic-breast-cancer/>. Accessed: September 26, 2017.

4 American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>. Accessed: September 26, 2017.

5 Verzenio [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2017.