

2019年1月21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

EL19-04

本資料は、米国イーライリリーが2018年12月18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。

リリーは、より予後不良と考えられる進行乳癌の複数のサブグループにおけるページニオ®(アベマシクリブ)の上乗せのベネフィットを示す解析結果を発表

サブグループ解析は、肝転移あり、PR陰性、組織学的グレード高度または無治療期間が短いなどの予後不良因子を有する患者のサブグループにおいても一貫したベネフィットを示しています。

2018年12月18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、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-)の進行又は転移乳癌の女性に対するページニオ®(アベマシクリブ)+内分泌療法(Endocrine Therapy)の臨床的ベネフィットを支持するデータとしてMONARCH 2試験およびMONARCH 3試験の探索的サブグループ解析結果を *npj Breast Cancer* で公表することを本日発表しました。この解析では、すべての患者サブグループで、それぞれのITT集団と一致したページニオの上乗せ効果が認められましたが、特に、予後不良が示唆される特定の因子を有する患者サブグループにおいて、そのベネフィットがより大きいことが示されました。

「HR+、HER2-転移乳癌患者さんはみな同じではありません。それぞれの患者さんが、様々な異なる組み合わせの臨床的特徴を持っています。その中には、より予後が懸念されるような臨床的特徴を持つ患者さんもいます。したがって各患者個人の病態に沿った治療方針を個別に検討しなければなりません。」と、Celebrating Women Chair in Breast Cancer Researchと乳癌研究プログラムの主任医師を務める、テキサス州ダラスにあるベイラー大学医療センター、テキサスオンコロジー及び米国オンコロジーのJoyce O' Shaughnessy, M.D.は述べました。「それぞれの臨床学的因子がどう予後に影響するのか、そして、ページニオの上乗せ効果が、これらの因子を持つ患者、持たない患者それぞれにどのようなベネフィットをもたらすのかを知ることは、個別化治療を行うに当たって大変役立ちます。」

今回の探索的 post-hoc 解析は1,000例を超えるデータを統合し、解析は2段階で行われました。まず、割り付けられた治療にかかわらず集団全体の独立した予後因子を特定し、次に、試験別に、特定された予後因子で分けたサブグループそれぞれにおける、内分泌療法単独に対する内分泌療法+ページニオの結果を示しました。2つの試験から同定された予後因子には、肝への転移、骨以外の部位への転移や、細胞組織学的に細胞分裂が盛ん(組織学的グレード高度)、ホルモン療法への感受性にかかわるプロゲステロン受容体の発現が認められない(PR陰性)などがありました。

「これらのデータは、特定の患者群における CDK4 および 6 阻害剤のベネフィットをより明確にするのに役立つでしょう」と、Hospital of Prato, Istituto Toscano Tumori (イタリア、プラート) の Sandro Pitigliani 腫瘍内科の腫瘍内科医である Angelo Di Leo, M.D., Ph. D は述べました。「MONARCH 2 試験および MONARCH 3 試験のデータを統合することで患者さんの治療を最適化するための基礎を築く上で有用な予後因子の検出力を最大化することができました。」

この探索的解析では、ページニオの上乗せによるベネフィットはすべての患者サブグループに認められ、個々の試験の ITT 集団と一致するものでしたが、内分泌療法へのページニオ上乗せのベネフィットが最も大きかった患者は予後不良因子を有する患者であったと結論付けています。肝転移を有する患者、PR 陰性の腫瘍を有する患者または細胞分裂が盛んな腫瘍を有する患者において、ページニオのベネフィットは一貫して大きく、奏効率には 30% 以上の差がありました。また、MONARCH 3 試験の無治療期間 (TFI) すなわちアジュバント内分泌療法終了後にどのくらい早く癌が再発したかに関する Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) 探索的解析は、アジュバント内分泌療法終了後の早期の再発例において、内分泌療法のみと比較しページニオ上乗せのベネフィットが大きかったことを示しました。

「本日公表する研究はページニオの継続的な研究への我々のコミットメント、および、進行乳がんの女性、特により予後が懸念される女性のニーズを理解し、それに応えることに我々が重点的に取り組んでいるということを示すものです。」と、リリー・オンコロジーの後期開発バイスプレジデントである Maura Dickler, M.D. は述べました。

サブグループ解析は仮説を生成するものであり前向き臨床試験でさらに評価する必要がありますが、HR+、HER2- 転移乳癌治療のさらなる個別化の検討と研究のための基礎となるでしょう。進行乳癌の女性の治療最適化を目的に、リリーは研究の継続に尽力しています。

MONARCH 2 試験について

MONARCH 2 試験は、内分泌療法中に増悪した HR+、HER2- 転移性乳癌患者 669 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験です。患者を、ページニオ+フルベストラント併用療法群とプラセボ+フルベストラント療法群に 2:1 の割合で無作為に割り付けました。ページニオの投与は連続投与スケジュールで行い、癌の増悪または許容できない毒性がみられるまで投与を継続しました。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) でした。主な副次評価項目は奏効率 (ORR)、全生存期間 (OS) および奏効期間 (DoR) でした。本試験には、ネオアジュバント/アジュバントの内分泌療法中または終了後 12 ヶ月以内または転移性乳癌に対する初回内分泌療法中に癌の増悪を示した患者が登録されました。転移性乳癌に対して化学療法を実施した患者および内分泌療法を 2 ライン以上実施した患者は不適格としました。

MONARCH 3 試験について

MONARCH 3 試験は、進行乳癌に対する全身治療歴がない HR+、HER2- 進行 (局所再発又は転移性) 乳癌の閉経後女性に対する初回内分泌療法として、AI (アナストロゾール又はレトロゾール) と併用したページニオ (アベマシクリブ) の有効性及び安全性を評価するためにデザインされた、二重盲検プラセボ対照第 III 相試験で

す。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、無病期間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又はレトロゾール2.5 mgの1日1回投与と併用して、ページニオ 150 mg又はプラセボを1日2回経口投与する群に2:1の割合で無作為に割り付け、増悪又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、OS、安全性でした。

ページニオ®(アベマシクリブ)について

ページニオは、CDK4 及び CDK6 に対する阻害作用を有する経口製剤です。CDK4 及び CDK6 は、サイクリン D と複合体を形成し、腫瘍増殖抑制因子である網膜芽細胞腫タンパク (retinoblastoma protein: Rb) をリン酸化することで不活性化し、G1 期から S 期への細胞周期を進行させます。乳癌をはじめとした腫瘍細胞の多くでは、サイクリン D、CDK4 及び 6 が過剰に活性化され細胞増殖が制御できなくなっていることが示されています。

In vitroでは、ページニオの持続的暴露により細胞周期のG1からS期への進行停止が確認されたほか、細胞の老化及びアポトーシス(細胞死)が観察されました。また、ページニオ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。乳癌など進行癌の患者では、ページニオ及びその活性代謝物(M2及びM20)の脳脊髄液中濃度は、非結合型薬物の血漿中濃度に対応しています。

ページニオは、リリーにおいて、初めて連続生産として知られる迅速で効率の良いプロセスを用いて製造される固体経口剤形です。連続生産は、製薬業界における新しい進歩したタイプの製造法であり、リリーは、この技術を使用する最初の企業の1つです。

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 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>

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 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 future study results will be consistent with the results to date or 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