

2020年9月29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

EL20-46

本資料は、米国イーライリリーが2020年9月20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、内容及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。

ベージニオ[®]、HR陽性HER2陰性の 高リスク早期乳癌患者の再発リスクを有意に25%低下

- ・ ベージニオと内分泌療法の併用投与は、早期乳癌患者の浸潤癌の無病生存期間(IDFS)において統計学的に有意な改善を示した唯一のCDK4及び6阻害薬です。
- ・ 内分泌療法にベージニオの2年間の投与を追加した効果を検討した第3相monarchE試験は、再発リスクの高い乳癌患者において、主要評価項目であるIDFSに関して、臨床的に意味のある結果の達成が検証されたことを示しました。
- ・ データは、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)バーチャル会議2020のプレジデンシャルシンポジウムで発表され、同時に米国臨床腫瘍学会誌(JCO)でも公表されました。

2020年9月20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、米国イーライリリー)は、ホルモン受容体(HR)陽性、ヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)陰性の高リスク早期乳癌患者において、ベージニオ[®](一般名:アベマシクリブ)と標準的な術後内分泌療法(ET)の併用投与(以下、ベージニオ群)が、標準的な術後ETの単剤投与(以下、対象群)と比べて乳癌再発リスクを有意に25%低下させたと発表しました(HR: 0.747; 95%信頼区間: 0.598, 0.932; p = 0.0096)。この統計学的に有意な結果は、事前に規定した全部分集団で一貫しており、2年の時点での群間差は3.5%でした(ベージニオ群 92.2%、対照群 88.7%)。これらの結果は、事前に計画された中間解析によって得られたものであり、両群のintent-to-treat集団でIDFSイベントは323件(ベージニオ群 136件、対照群 187件)でした。このデータは、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)バーチャル会議2020のプレジデンシャルシンポジウムで発表され、同時に米国臨床腫瘍学会誌(JCO)でも公表されました。

monarchE試験の安全性データは、ベージニオの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性シグナルは認められませんでした。解析した時点で、各群の患者の約70%が2年間の投与期間中でした。両群における追跡期間の中央値は約15.5ヵ月でした。ベージニオ投与期間の中央値は14ヵ月でした。

ロイヤルマースデン NHS 基金トラスト(イギリス、ロンドン)の乳がん内科教授兼腫瘍内科顧問医であり、monarchE試験の治験責任医師であるStephen Johnston 医学博士は次のように述べています。「これは、HR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌を抱えて生きる患者さんにとって大変画期的な出来事であり、過去

20年間でこの乳癌患者にとって最も注目すべき治療の進歩の一つでしょう。早期再発リスクの高いHR陽性HER2陰性の早期乳癌をもつ女性と男性において、術後内分泌療法にアペマシクリブを追加することで、浸潤癌の無病生存期間が有意に改善されたことから、この併用投与は、承認されれば、これらの患者さん達の新たな標準治療となるでしょう。」

monarchE試験では、38カ国の600を超える実施医療機関で、HR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者5,637例が無作為割付されました。高リスクは、リンパ節への転移、大きな腫瘍サイズ、高い細胞増殖能(腫瘍グレードまたはKi67指数で判定)と定義しました。患者は、2年間(投与期間)または中止基準に該当するまで治療を行いました。治験治療期間終了後、すべての患者はETを臨床上の必要性に応じて5~10年継続します。

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医師は次のように述べています。「私たちは、ページニオによって、HR陽性HER2陰性高リスク早期乳癌患者さんの再発リスクに臨床的に意味のある低下が認められたことを嬉しく思います。リリーは、この試験を実現させた世界中の患者さんと治験担当医師の方々に感謝の意を表します。浸潤癌の無病生存期間の結果には意義があり、再発の不安を抱えて生きる高リスク早期乳癌患者さんにとっての希望となります。リリーは、この結果をできる限り早く世界中の規制当局に提出する予定です。そして、再発のリスクが高い早期乳癌患者さんに対する新たな治療選択肢としてページニオを提供できることを心待ちにしています。私たちは、monarchE試験が、ページニオについてこれまで確立された膨大な臨床的エビデンスの上に更に築かれることを誇りに思います。」

また、内分泌療法にページニオを追加することによって、無遠隔再発生存期間、すなわち身体の他の部位への転移が発生するまでの期間も改善されました。この併用投与によって、転移が発生するリスクが28%低下し(HR: 0.717; 95%信頼区間: 0.559, 0.920)、肝臓と骨への転移率が最も大きく低下しました。この治療効果は、事前に規定した全部分集団で一貫していました。2年無遠隔再発生存率は、ページニオ群で93.6%、対照群で90.3%でした。

Living Beyond Breast CancerのCEOであるJean Sachs氏(MSS、MLSP)は次のように述べています。「monarchE試験の結果は、私たちのコミュニティにとって嬉しい知らせです。HR陽性早期乳癌患者さんのうち最大30%には再発の可能性があります。さらに、この試験では対象となる女性の閉経状態を問わず、また男性も対象とされたことから、HR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者さんにとってこれは素晴らしい展開です。」

全生存期間の結果はまだ解析に十分なものではないため、monarchE試験は2027年6月の治験終了予定日まで継続しますが、中間解析の時点で、主要評価項目であるIDFSの改善は検証されました。monarchE試験の患者さんは全員最終解析そしてそれ以降も追跡し、全生存期間やその他の評価項目について評価を行う予定です。

monarchE 試験について

monarchE 試験は、HR 陽性 HER2 陰性の高リスクリンパ節転移陽性早期乳癌患者 5,637 例を対象とする第 3 相多施設国際共同無作為化非盲検試験です。患者はページニオ(150 mg を 1 日 2 回投与) + 標準的な術後内分泌療法群と標準的な術後内分泌療法を単剤投与する群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられました。患者は、2 年間(投与期間)または中止基準に該当するまで治療を行います。治験治療期間終了後、すべての患者は ET を臨床上の必要性に応じて 5~10 年継続します。主要評価項目は、STEEP(Standard Definitions for Efficacy Endpoints)の基準で定義される IDFS としました。乳癌の術後療法の試験では、IDFS をあらゆる癌の再発、新たな癌の発生または死亡までの期間としています。副次評価項目は、無遠隔転移生存期間、全生存期間、安全性、薬物動態及びヘルスアウトカムとしました。

高リスクとは、具体的には、HR 陽性 HER2 陰性の浸潤性早期乳癌切除後の女性(閉経状態は問いません)及び男性で、病理検査で陽性の腋窩リンパ節(pALN)が 4 個以上、または陽性の pALN が 1~3 個で、かつ高リスクの特徴(原発浸潤性腫瘍サイズ 5cm 以上、組織学的グレード 3 の腫瘍、または中央病理診断での Ki67 指数 20%以上)が 1 つ以上認められることと定義しました。術後化学療法または放射線療法を受けている患者は、これらの治療を組入れ前に完了しており、すべての急性の副作用から回復していることも必要としました。

早期乳癌について

乳癌は、全世界で最も多い女性の癌です¹。全乳癌の 90%が早期に診断されると推定されています²。全乳癌の約 70%は、HR 陽性 HER2 陰性乳癌で、このタイプが最も多いサブタイプです³。同じサブタイプといっても HR 陽性 HER2 陰性乳癌は複雑な疾患であり、リンパ節への転移の有無や腫瘍の生物学的特徴などのさまざまな要因が再発リスクに影響するとされています。HR 陽性早期乳癌と診断された患者の約 30%に癌再発リスクがあり、治療困難な転移癌に進行する可能性があります⁴。

ページニオ®(アベマシクリブ)について

ページニオ®(アベマシクリブ)は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4 及び 6 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(ER)陽性乳癌細胞株では、Cyclin D1 とそれに結合する CDK4 及び 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。

In vitro では、ページニオの連続投与により 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、細胞の老化及びアポトーシス(細胞死)が生じました。非臨床試験では、ページニオを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。正常細胞の CDK4 及び 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。ページニオは、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相当します。

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形経口剤形です。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。<https://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 Verzenio (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 Verzenio 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 Health Organization. Breast cancer: prevention and control.

<https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>. Accessed: June 14, 2020.

2 Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. Accessed: June 14, 2020.

3 Howlader N, Altekruse S, Li C. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).

4 Reinert T and Barrios CH. Optimal Management of Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304–20.