

2020年12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

EL20-72

本資料は、米国イーライリリーが2020年12月9日(米国現地時間)に発表したプレ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海外のもので、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。<https://www.lilly.com/news/>をご参照ください。

## リリー、ページニオの monarchE 試験の主要評価項目について、 予定された最終解析においても改善が確認されたことを発表

- HR 陽性 HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者の追跡調査の結果、今回の主要評価項目の予定された最終解析でも浸潤癌の無病生存期間に臨床的に意味のある改善が示されました。
- 新たに発表されたデータには、さらに3.6ヵ月間の追跡調査と、2年間の投与を完了した患者さんが1,400例以上含まれています。

2020年12月9日米国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)は本日、第3相monarchE試験で主要評価項目解析の追跡調査の結果からホルモン受容体(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、ページニオ®(一般名:アベマシクリブ)と標準的な術後内分泌療法(ET)の併用投与が、標準的な術後ETの単剤投与と比べて乳癌再発リスクを28.7%低下せたと発表しました(HR:0.713;95% CI:0.583~0.871;p = 0.0009)。この統計学的に有意な改善は、2年の時点での浸潤癌の無病生存期間(IDFS)の群間差が3%(ページニオ群92.3%、対照群89.3%)であることに相当します。サンアントニオ乳癌シンポジウム(SABCS)のバーチャル会議2020で発表されたデータには、2020年9月に発表された中間解析の結果からさらに3.6ヵ月間の追跡調査が含まれており、1,400例以上の患者が試験開始から2年間の投与を完了しています。

主要評価項目の解析時期は、治験の統計解析計画書に事前に規定したとおり、両群の intent-to-treat 集団で観察された IDFS イベント数に基づきました。認められた統計学的に有意なベネフィットは、事前に規定した部分集団の解析でも一貫して認められました。追跡調査期間の中央値は約19.1ヵ月でした。

ETにページニオを併用することによって、身体の他の部位への転移が発生するまでの期間である無遠隔再発生存期間(DRFS)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中間解析では28.3%低下したのに対し、今回は31.3%低下しました(HR:0.687;95% CI:0.551~0.858)。monarchE試験の安全性データはページニオの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな注意を要する有害事象は確認されませんでした。

ピッツバーグ大学医学部の准教授でありUPMC Hillman Cancer Centerの腫瘍内科医兼National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)Foundationの医長であるPriya Rastogi医学博士は次のように述べています。「monarchE試験の追跡調査の結果、HR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者の再発リスクは改善しているようです。1,400例を超える患者さんが2年間の投与を完了し、主要評価項目の解析において浸潤癌の無病生存期間と無遠隔再発生存期間の両方についてハザード比の推定値が数値的によかったことに反映されているように、生存曲線の乖離が続いていることは嬉しいことです。」

monarchE試験では、38ヵ国の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例が無作為割付けされました。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 Ki-67 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投与を行いました。治験薬投与期間終了後、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担当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。「この monarchE 試験の主要評価項目のデータは、HR 陽性 HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者さんの再発リスクを 28.7%低下させた中間解析の重要な結果の上に積み重ねられます。これらの結果が引き続き強固なものとなり、早期乳癌において良好な結果が得られた唯一の CDK4 及び 6 阻害薬であるページニオのデータを強化するものとなることを非常に嬉しく思います。治験に参加されたすべての方々に感謝の意を表するとともに、これらの患者さんにできるだけ早くページニオを提供できるようにしたいと考えています。」

主な副次解析では、monarchE 試験に組み入れられた患者の IDFS による治療効果を Ki-67 指数に基づいて評価しました。Ki-67 高値(指数 20%以上)の腫瘍を有する患者では、ページニオと ET の併用によって乳癌再発のリスクが、ET のみを受けた患者と比較して、有意に 30.9%低下しました(HR:0.691;95% CI:0.519~0.920)。Ki-67 は、細胞増殖の速さと再発リスクの増加を示すバイオマーカーです。この試験は、第 3 相検証試験において、標準化された分析法で Ki-67 の有用性を前向きに評価するために、事前に規定した Ki-67 指数 20%以上という閾値を用いた初めての試験です。Ki-67 指数 20%以上は、リンパ節転移、腫瘍の大きさ、悪性度といった臨床病理学的特徴とともに、HR 陽性 HER2 陰性の高再発リスク早期乳癌患者を特定するために使用できる可能性が考えられます。

monarchE 試験では、全生存期間およびその他の評価項目を評価するため、すべての患者の追跡調査を継続します。リリーは monarchE 試験のデータを 2020 年末までに米国の規制当局に提出する予定です。

### 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の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。ページニオ群の患者は、最長2年間または中止基準に該当するまで治療を行います。治療期間後、臨床的必要性に応じて、すべての患者は、内分泌療法を5年~10年間実施します。主要評価項目はStandard Definitions for Efficacy Endpoints (STEEP) クライテリアによって定義されたIDFSです。術後療法において、これを癌の再発または死亡までの期間と定義して乳癌の術後療法の臨床試験において、IDFSはあらゆる癌の再発または発生および死亡までの期間と定義しています。副次評価項目は、無遠隔転移生存期間、全生存期間、安全性、薬物動態およびヘルスアウトカムとしました。

monarchE試験における高リスクとは、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)および男性で、病理検査で陽性の腋窩リンパ節(pALN)が4個以上、または病理検査での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Ki-67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<sup>1</sup>。全乳癌の90%が早期に診断されると推定されています<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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HER2陰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<sup>4</sup>。

### 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、サイクリン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、ベ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、細胞の老化およびアポトーシス(細胞死)が生じました。非臨床試験では、ベ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。ベージニオは、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、ベージニオおよびその活性代謝物(M2および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。

ベージニオは、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。

### 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。

イーライリリー社の詳細については <https://www.lilly.com> および <https://www.lilly.com/news> をご覧ください。

### 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>

Verzenio® is a trademark owned by or licensed to Eli Lilly and Company, its subsidiaries, or affiliates.

### 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 the expected timing of regulatory submissions relating to Verzenio, and reflects Lilly's current beliefs and expectations. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of research, development, regulatory approval, and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that future study results will be consistent with the results to date, that submission timelines will occur as planned, 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/breast-cancer/en/index1.html>. Accessed: November 19, 2020.

2 Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/). Accessed: November 19, 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.