

2021年10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

EL21-61

本資料は、米国イーライリリーが2021年10月13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。

## FDAがHR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者に対する初めてかつ唯一のCDK4及び6阻害剤としてページニオ®(アベマシクリブ)を承認

- ページニオは、HR陽性HER2陰性早期乳癌の治療に対して、FDAにより承認されたここ20年間で初めての術後内分泌療法に追加された薬剤です。
- この新たな適応の根拠となる最新データは、10月14日の欧州臨床腫瘍学会(ESMO)のバーチャルプレナリーで発表されました。

2021年10月13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、リリー)は本日、米国食品医薬品局(FDA)により、ホルモン受容体陽性(HR陽性)、ヒト上皮増殖因子受容体2陰性(HER2陰性)、リンパ節転移陽性の再発リスクが高い早期乳癌(EBC)であり、FDAが承認した検査でKi-67指数が20%以上と判定された成人患者に対する術後薬物療法としての内分泌療法(タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害剤)との併用療法として、ページニオ®(アベマシクリブ)が承認されたことを発表しました。Ki-67は細胞増殖マーカーです。ページニオは、この患者集団に対して承認された初めてかつ唯一のCDK4及び6阻害剤です。

イーライリリーLOXOオンコロジー部門のCEOであり、シニアバイスプレジデントであるJacob Van Naardenは次のように述べています。「時間の経過とともに、ページニオの臨床開発プログラムの集積結果から、差別化されたCDK4及び6阻害剤の特性が明らかになりました。HR陽性HER2陰性早期乳癌におけるこの新たな適応症の根拠を示したmonarchE試験の重要なデータは、新たな治療選択肢を必要とする人々にとって重要な一歩となります。術後薬物療法として、初めての承認を嬉しく感じております。そして、これらのデータが成熟し続けていることから、術後薬物療法としてのページニオの使用拡大のため、米国の規制当局と協議をする機会に期待しています。」

ページニオの第3相試験であるmonarchE試験は、HR陽性HER2陰性リンパ節転移陽性早期乳癌切除後の、再発高リスクの臨床的および病理学的特徴を有する成人男女を対象とした、無作為化、非盲検、2群間比較、多施設共同試験です。monarchE試験では、患者は、2年間のページニオ(150 mg 1日2回)投与と医師が選択した標準的な内分泌療法の併用投与群と標準的な内分泌療法の単剤投与群に1:1の割合で無作為に割り付けられました。両投与群の患者は、臨床医師の推奨に従い5~10年間の術後内分泌療法を継続しました。monarchE試験の主要評価項目は浸潤癌の無病生存期間(IDFS)であり、intent-to-treat(ITT)集団を対象とした事前に規定した中間解析で達成されました。ページニオ+内分泌療法(ET)併用投与群ではET単剤投与群と比較して、IDFSにおける統計学的に有意な改善が認められました。IDFSは、乳癌専門医のガイドラインに従って乳癌の再発、新たな癌の発生、および死亡までの期間と定義しました。

登録したITT集団全体でmonarchE試験の主要評価項目を達成した後、高リスクの臨床的および病理学的特徴を有し、Ki-67指数が20%以上の患者を対象に、事前に規定したIDFS解析も実施しました。このサブグループ解析(2,003例)には、腋窩リンパ節転移陽性(pALN)が4個以上またはpALNが1~3個でグレード3の疾患

および／または腫瘍サイズが5 cm以上であり、Ki-67指数が20%以上の患者を対象としました。事前に規定したページニオ+ET併用投与群のサブグループでは、ET単剤投与群と比較して、IDFSにおける統計学的に有意な改善も認められました(HR:0.643、95% CI:0.475~0.872、p=0.0042)<sup>1,3</sup>。

今回の承認は、このサブグループの解析および事後的に追加で実施された追跡調査の有効性の結果に基づいています。この解析では、ページニオとETの併用投与で、臨床的に意義のあるベネフィットが継続して認められ、高リスクの臨床的および病理学的特徴を有し、Ki-67指数が20%以上(HR:0.626、95% CI:0.49~0.80)の患者では、標準的な術後薬物療法の単剤投与と比較して乳癌の再発または死亡のリスクが37%低下し、3年時点でのIDFSイベント発生率における絶対的ベネフィットは7.1%でした。この解析時点でのIDFSイベント数は、ページニオ+ET併用投与群の104件に対し、ET単剤投与群は158件でした。全生存データは十分に得られておらず、追跡調査を実施中です。

monarchE試験で認められた副作用は、ページニオにおける既知の安全性プロファイルと一致していました<sup>2</sup>。安全性と忍容性については、5,591例を対象に評価を実施しました。ページニオ+ET(タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬)併用投与群で最も多く報告され(10%以上)、ET単剤投与群よりも頻度が2%以上高かった副作用は、下痢、感染、疲労、悪心、頭痛、嘔吐、口内炎、食欲減退、浮動性めまい、発疹および脱毛でした<sup>3</sup>。最も高頻度(全グレード、10%以上)に認められた臨床検査値異常は、クレアチニン増加、白血球数減少、好中球数減少、貧血、リンパ球数減少、血小板数減少、ALT増加、AST増加および低カリウム血症でした。

今回のFDAによる承認は、特定のタイプのHR陽性HER2陰性進行乳癌または転移性乳癌の治療に対して既に承認されているページニオの確立された一連のエビデンスに基づいています。今回の承認と同時に、FDAは、内分泌療法と併用投与した場合、男性を含め、すべての適応におけるページニオの使用を拡大しています。

monarchE試験の治験責任医師であるDana-Farber Cancer Institute、Harvard Medical SchoolのSara M. Tolaney, MD, MPHは次のように述べています。「monarchE試験の計画および結果は診療に変化をもたらすものであり、HR陽性HER2陰性乳癌に対する術後薬物療法において、非常に長い期間で初めての進歩を示すものです。早期乳癌に対する内分泌療法との併用投与としてのページニオへのFDAの承認は、この集団への新たな標準治療となる可能性があります。これらの患者さんで、2年間の治療期間を超えても再発のリスクが顕著に低下していることが確認されたことを心より歓迎しており、治療の選択肢として患者さんに提供できることを喜ばしく思います。」

Living Beyond Breast Cancerの最高責任者であるJean Sachsは、次のように述べています。「HR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌を抱えながら生活している男性女性の方々は、癌のない生活を希望しながら、再発のリスクを低下させるためにできることを望んでいます。ページニオの承認は、まさにそれを支援する新たな治療選択肢を提供します。この承認は、乳癌コミュニティに新たな希望をもたらすものです。」

この承認に関するデータは、10月14日に開催された欧州臨床腫瘍学会(ESMO)のバーチャルプレナリーで発表されました。

### monarchE試験について

monarchE試験は、HR陽性HER2陰性リンパ節転移陽性早期乳癌切除後の、再発高リスクの臨床的および病理学的特徴を有する成人男女を対象とした、国際共同、無作為化、非盲検、2群間比較、多施設共同第3相試験です。計5,637例の患者は、2年間のページニオ(150 mg 1日2回)投与と医師が選択した標準的な内分泌療法の併用投与群と標準的な内分泌療法の単剤投与群に1:1の割合で無作為に振り分けられました。両投与群の患者は、臨床医師の推奨に従い5~10年間の術後内分泌療法を継続して実施しました。コホート1にはpALNが4個以上またはpALNが1~3個でグレード3の疾患または腫瘍サイズが5 cm以上の患者を組み入れました。コホート2には、pALNが1~3個で、集中測定機関で測定したKi-67指数が20%以上の患者を組み入れました。主要評価項目は、ITT集団(コホート1および2)におけるIDFSでした。副次評価項目は、Ki-67指数高値の患者におけるIDFS(ITT集団およびコホート1の集団)、DRFS、全生存期間および安全性でした<sup>2,3</sup>。

### 早期乳癌と再発リスクについて

乳癌の90%は早期に診断されると推定されています。HR陽性HER2陰性早期乳癌の予後は一般的に良好ですが、患者の20%は癌が再発し、治療困難な転移癌へ進行する可能性があります<sup>4</sup>。再発リスクは、特にリン

リンパ節転移陽性高リスク早期乳癌患者において、診断後2～3年以内が最大となります<sup>5</sup>。再発高リスクに関連する因子は、リンパ節への転移が陽性、大きな腫瘍サイズ(5 cm以上)、高い腫瘍グレード(グレード3)、および細胞浸潤の割合がKi-67指数20%以上です。

リンパ節陽性とは、乳房腫瘍の癌細胞が腋窩リンパ節に認められることです。乳癌は手術で切除しますが、リンパ節に癌細胞があるということは、癌が再発、転移する確率が高いということです。

## 乳がんについて

GLOBOCANによると、乳がんは現在、世界で最も多く診断されるがんとして肺がんを上回っています。新規症例が230万例と推定されることから、2020年に診断されたがんの8例中1例が乳癌であることが示されました。2020年には約68万5,000人が死亡し、乳がんは世界におけるがんによる死因の第5位となりました<sup>6</sup>。

## ベージニオ®(アベマシクリブ)について

ベージニオ®(アベマシクリブ)は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)4/6に対する阻害剤として知られる標的治療薬です。ベージニオは非化学療法の経口投与の錠剤です。

ベージニオは細胞内でCDK4/6の活性を阻害し、がん細胞の増殖を阻止する働きがあるため、がん細胞は死に至る可能性があります(非臨床試験の結果に基づく)。CDK4/6はサイクリン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とそれに結合するCDK4/6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CDK4/6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>

© Lilly USA, LLC 2021. ALL RIGHTS RESERVED.

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 early 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 Harbeck et al. High Ki-67 as a Biomarker for Identifying Patients with High Risk Early Breast Cancer Treated in monarchE PD2-01, SABCS 2020
- 2 Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE) [published online ahead of print, September 20, 2020]. J Clin Oncol. doi:10.1200/JCO.20.02514.
- 3 Verzenio [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company.
- 4 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
- 5 Cheng L, Swartz MD, Zhao H, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:800-809.
- 6 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence