

2021年10月27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

EL21-62

本資料は、米国イーライリリーが2021年10月14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®(アベマシクリブ)の第3相試験の最新データをESMOのバーチャルプレナリーで発表し、同時にAnnals of Oncology誌に掲載

- 術後薬物療法としてのページニオと内分泌療法の併用は、HR陽性HER2陰性リンパ節転移陽性の高リスク早期乳癌患者において、再発リスクの有意な低下を示し続けました。
- 追跡調査により、ページニオ+内分泌療法の治療効果は経時的に維持され、2年間の治療期間を超えて延長されました。安全性解析の結果が十分に得られ、以前の結果と一致しました。
- Ki-67指数にかかわらず、再発リスクの低下におけるページニオ投与の一貫したベネフィットを示しました。

2021年10月14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、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、高リスク早期乳癌(EBC)の治療において、標準的な術後内分泌療法(ET)と併用したページニオ®(アベマシクリブ)を評価する第3相試験であるmonarchE試験の最新データを発表しました。これらのデータは、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、同時にAnnals of Oncology誌に掲載されました。

Journal of Clinical Oncology誌に発表されたように<sup>1</sup>、monarchE試験では、intent-to-treat(ITT)集団において、ページニオ+ETによる術後薬物療法を受けた併用投与群では、ETのみを受けた単剤投与群と比較して、浸潤癌の無病生存期間(IDFS)が統計学的に有意に改善するという主要評価項目を達成しました。乳癌専門医のガイドラインに従って、IDFSは、乳癌の再発、新たな癌の発生、または死亡前の期間と定義しました。

試験には、HR陽性HER2陰性リンパ節転移陽性EBCを有し、再発高リスクの臨床的および病理学的特徴を有する男女(5,637例)を組み入れました。患者を2つのコホートのいずれかに割り付けました。コホート1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の疾患又は腫瘍サイズが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(本試験では「Ki-67高値」と定義)の患者を組み入れました。Ki-67は細胞増殖のマーカーです。コホート1のKi-67指数も適切な検体を用いて集中測定機関で測定しましたが、このコホートへの組み入れにはKi-67指数の測定は必要ありませんでした。ITT集団にはコホート1およびコホート2の両方を含めました。

今回の発表および掲載されたデータには、追跡調査期間の中央値である27ヵ月を反映した最新の結果が含まれています。最新の解析では、IDFSおよび無遠隔再発生存期間(DRFS)に対するページニオのベネフィットが維持されました(以下の表1)。3年の時点で、IDFSとDRFSの絶対改善率はそれぞれ5.4%と4.2%でした。IDFSとDRFSのHR推定値についての探索的な年次毎の区分的解析も実施され、IDFSについて、試験開始後0-1年目、1-2年目、2年目以降とHR推定値で示される治療効果が経時的に漸増していくことが示されました(0~1年目のHR=0.80、95%CI:0.59~1.03; 1~2年目のハザード比:0.68、95%CI:0.52~0.87; 2年目以降のハザード比:0.60、95%CI:0.40~0.86)。同様に、DRFSのハザード比推定値は1年目(0~1年目のハザード比:0.73、95%CI:0.52~0.99)から2年目(1~2年目のハザード比:0.68、95%CI:0.51~0.88)まで低下

し、2年間の治験薬投与期間を超えて持続しました(2年目以降のハザード比:0.69、95% CI:0.45~1.03)。Ki-67指数が予後およびページニオによるベネフィットの可能性に及ぼす影響も解析しました。Ki-67指数が20%以上と高値であることは、高リスクの臨床的および病理学的特徴を有する患者における再発リスクの上昇を予測するものでした。しかし、ページニオは、高リスクの臨床的および病理学的特徴を有する患者において、Ki-67指数が低値(20%未満)または高値(20%以上)かどうかにかかわらず、再発リスクを低下させる一貫したベネフィットを示しました(以下の表2)。現在、患者の90%が2年間の治療期間を完了するか早期に中止しており、安全性データは十分に得られたと考えられ、これらのデータはページニオの既知のプロファイルと一致していました。monarchE試験では、全生存期間のデータはまだ十分なものではなく、全生存期間およびその他の評価項目を評価するため、すべての被験者の追跡調査を継続します。

テキサス州ダラスのベイラー大学メディカルセンターのCelebrating Women財団やTexas OncologyおよびUS Oncology Networkにおいて乳癌研究における議長を務め、monarchE試験の治験担当医師およびESMOのバーチャルプレナリーでの発表者であるJoyce A. O'Shaughnessy医師は次のように述べています。「monarchE試験の結果は真に印象的であり、再発および転移病変の発現リスクを低下させる上での治療ベネフィットの一貫性および経時的な効果の増大が認められたことは心強いことです。これらのデータから、高リスク早期乳癌に対する術後内分泌療法とページニオの併用投与は、こうした患者さんの治療方法を変える可能性があり、新たな治療選択肢を必要とする再発高リスクの臨床的および病理学的特徴を有する患者さんの重要なアンメットニーズに応えることができると考えられます。」

以下の表に、ITT集団におけるIDFSおよびDRFSデータの推移を示します。

表1

	主要評価項目 <sup>1</sup>		追加の追跡調査	
データカットオフ日	2020年7月8日		2021年4月1日	
治験投与期間が完了した患者	41.0%		89.6%	
有効性の結果	ページニオ + ET	ET単剤投与	ページニオ + ET	ET単剤投与
追跡調査期間の中央値(月)	19.1		27.1	
浸潤癌の無病生存期間(IDFS)				
イベント、n	163	232	232	333
IDFS率、%(95%CI)				
2年	92.3 (90.9, 93.5)	89.3 (87.7, 90.7)	92.7 (91.6, 93.6)	90.0 (88.8, 91.1)
3年	推定不可	推定不可	88.8 (87.0, 90.3)	83.4 (81.3, 85.3)
ハザード比 (95%信頼区間) p値	0.71(0.58, 0.87) *名目上のp値 = 0.0009		0.70(0.59, 0.82) *名目上のp値 <0.0001	
無遠隔再発生存期間(DRFS)				
イベント、n	131	193	191	278
DRFS率、%(95%CI)				
2年	93.8 (92.6, 94.9)	90.8 (89.3, 92.1)	94.1 (93.2, 95.0)	91.6 (90.5, 92.6)
3年	推定不可	推定不可	90.3 (88.6, 91.8)	86.1 (84.2, 87.9)
ハザード比(95%CI)	0.69(0.55, 0.86)		0.69(0.57, 0.83)	
1 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]. <i>J Clin Oncol</i> . doi:10.1200/JCO.20.02514.				
*主要有効性評価項目は、中間解析2で統計学的に有意であった				

以下の表は、コホート1における集中測定機関で測定したKi-67指数[低値(20%未満)、高値(20%以上)] \*に基づくIDFSを示します。

表2

	ページニオ + ET	ET 単剤	HR (95% CI)
コホート 1 Ki-67 高値, N = 2003			
患者, N	1017	986	0.626 (0.488, 0.803)
イベント, n	104	158	
3年 IDFS 率	86.1%	79.0%	
コホート 1 Ki-67 低値, N = 1914			
患者, N	946	968	0.704 (0.506, 0.979)
イベント, n	62	86	
3年 IDFS 率	91.7%	87.2%	

\*データカットオフ日を2021年4月1日とした追加解析のデータ

リリーのオンコロジー部門のチーフメディカルオフィサーであるDavid Hyman医師は次のように述べています。「monarchE試験で得られた重要な結果が一貫していることに非常に満足しており、乳癌のコミュニティとこれらの重要なデータを共有することを楽しみにしています。主要評価項目の解析で認められたページニオによる治療のベネフィットは、ページニオの投与期間終了後も含め、追跡期間中央値27ヵ月の時点で維持されており、観察された治療効果に対する信頼性が高まっています。」

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>1</sup>。グレード3以上の有害事象(AE)および重篤なAEの発現割合は、ページニオ+内分泌療法群のほうが内分泌療法単剤群よりも高いことが示されました(それぞれ50%対16%および15%対9%)。比較的高頻度に報告されたAEは、ページニオ+ET群では下痢、好中球減少症および疲労であり、ET単剤群では関節痛、ほてり、および疲労でした。

### 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>1,2</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>3</sup>。再発リスクは、特に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>4</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<sup>2</sup>。

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>5</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 and expectations. 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 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.

2 Verzenio [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company.

3 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.

4 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.

5 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249