

2017年10月17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 7-1-5
www.lilly.co.jp

EL17-52

本資料は、米国イーライリリーが2017年10月4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。

Verzenio™（アベマシクリブ）、米国FDAより承認取得

Verzenioにより、HR+、HER2-進行乳癌女性に対する新しい治療選択肢が提供された。
Verzenioは連日投与スケジュールでの投与が承認されたCDK4および6阻害剤である。

2017年10月4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、米国食品医薬品局（FDA）がVerzenio™（アベマシクリブ）を、内分泌療法後に増悪した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-）の進行または転移性乳癌の女性患者に対するフルベストラントとの併用療法、および転移性乳癌に対する内分泌療法および化学療法後に増悪したHR+、HER2-進行または転移性乳癌の成人患者に対する単独療法として承認したことを発表しました。Verzenioは、フルベストラントとの併用療法および単独療法として、FDAにより承認されたサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase : CDK）4および6阻害剤です¹。Verzenioの承認取得日は2017年9月28日です。

CDK4および6阻害剤であるVerzenioは、米国では50 mg錠、100 mg錠、150 mg錠、200 mg錠として販売される予定です。フルベストラントとの併用投与時のVerzenioの推奨用量は、1日2回150 mg経口投与です。単独投与時の推奨用量は、1日2回200 mg経口投与です。いずれの場合も、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することが推奨されます¹。

「昨今、CDK4および6阻害剤により、転移性乳癌患者の治療に対する期待が高まっている一方で、Verzenioに代表されるエストロゲン受容体陽性乳癌の新規治療薬に対するニーズは依然としてあります。」と、スタンフォード大学医学部教授でMONARCH 2試験の治験責任医師であるGeorge W. Sledge Jr., M.D.は述べました。「本日Verzenioが承認されたことは、進行の予測が困難な乳癌と闘う患者さんにとって大きな進展と言えます。」

Verzenioの承認は、主要臨床試験であるMONARCH 2試験およびMONARCH 1試験で確認された有効性および安全性に基づき行われました。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例を対象に、フルベストラントと併用したVerzenioを評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験でした。MONARCH 1試験は、転移性乳癌に対して内分泌療法および化学療法を実施したHR+、HER2-転移性乳癌患者132例を対象に、Verzenioの単独療法を評価する単一群第II相試験でした。Verzenioは、FDAの重篤疾患のための迅速承認プログラムにおける優先審査の対象に指定されておりました。

MONARCH 2試験において、Verzenio+フルベストラント併用療法により、内分泌療法中に増悪した患者の無増悪生存期間（PFS）中央値が16ヵ月を上回りました（16.4ヵ月 対 9.3ヵ月 [プラセボ+フルベストラント]、HR : 0.553、95%CI : 0.449~0.681、P<0.0001）。Verzenio+フルベストラント併用

療法を受けた測定可能病変を有する患者（318例）において、奏効率（ORR、完全奏効＋部分奏効〔CR＋PR〕と定義、PRは標的病変が30%以上縮小と定義）²は、48.1%（153例）でした。そのうち、PR患者は44.7%（142例）、CR患者は3.5%（11例）でした（95%CI：42.6～53.6）³。MONARCH 1試験では、治験担当医師による評価において、Verzenioの投与はORR 19.7%（26例）を達し、奏効は全てPRでした（95%CI：13.3～27.5）。治験担当医師により評価された奏効期間（DoR）の中央値は8.6ヵ月でした（95%CI：5.8～10.2）。独立判定委員会による評価においても、MONARCH1試験のORRとDoRについて同様の結果が得られました⁴。

「VerzenioがFDAにより承認されたことは、患者さんに大きな効果をもたらす革新的かつ基盤となる医薬品を発見・開発し、患者さんにお届けすることに尽力してきたリリー・オンコロジーの成果の現れです。」と、リリー・オンコロジーのグローバル開発・メディカル部門担当シニアバイスプレジデントLevi Garraway, M.D., Ph.D.は述べました。「われわれリリーの目標は、乳癌治療を通じて、患者さんの治療に必要な臨床的根拠および治療の選択肢を医師に提供することです。Verzenioが承認されたことで、腫瘍専門医の協力のもと、進行乳癌と共に生きる女性に新たな治療の選択肢を提供できることを誇りに思います。」

「Verzenioが承認を取得した今日という日は、転移性乳癌に関わる者たちにとって大変喜ばしい一日となりました。」と、Metastatic Breast Cancer AllianceのchairmanであるMarc Hurlbert, Ph.D.は述べました。「新しい治療薬が承認されることで、腫瘍専門医は多くの選択肢から癌の進行を遅らせるための治療を選ぶことができ、このことが進行乳癌と共に生きる女性にとっての希望となります。」

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相試験でした。患者を、Verzenio＋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。Verzenio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PFSであり、主な副次的評価項目はORR、全生存期間、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ヵ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³。

Verzenio＋フルベストラント併用療法により、内分泌療法中に増悪した患者のPFS中央値は16ヵ月を上回りました（16.4ヵ月 対 9.3ヵ月〔プラセボ＋フルベストラント〕、HR：0.553、95%CI：0.449～0.681、P<0.0001）。解析時のPFSイベントの発生率は、Verzenio＋フルベストラント併用療法群で49.8%（222例）、プラセボ＋フルベストラント療法群で70.4%（157例）でした。Verzenio＋フルベストラント併用療法を受けた測定可能病変を有する患者（318例）において、奏効率48.1%でした（95%CI：42.6～53.6）。一方、プラセボ＋フルベストラント療法を受けた測定可能病変を有する患者（164例）では、奏効率21.3%でした（95%CI：15.1～27.6）¹。解析時のDoRは、Verzenio＋フルベストラント併用療法群では未達（95%CI：18.1～未達）、プラセボ＋フルベストラント療法群では25.6ヵ月でした（95%CI：11.9～25.6）³。

MONARCH 2試験において、Verzenio＋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で高頻度に発現した副作用（全グレード、発現率20%以上）は、下痢（86% 対 25%）、好中球減少症（46% 対 4%）、疲労（46% 対 32%）、悪心（45% 対 23%）、感染症（43% 対 25%）、腹痛（35% 対 16%）、貧血（29% 対 4%）、白血球減少症（28% 対 2%）、食欲減退（27% 対 12%）、嘔吐（26% 対 10%）、頭痛（20% 対 15%）でした。

MONARCH 1 試験について

MONARCH 1試験は、HR+、HER2-転移性乳癌患者132例を対象とした単一群第II相試験で、Verzenio（200 mg）を1日2回経口投与しました。本試験には、内分泌療法中または内分泌療法後に増悪が認

められ、転移性乳癌に対する化学療法レジメンを1回または2回受けた測定可能疾患を有する患者が登録されました。主要評価項目はORRであり、副次的評価項目はDoRでした。Verzenioの単独療法は、複数の前治療歴のある患者集団に対する有効性を示しました。治験担当医師による評価において、VerzenioはORR 19.7%を達成しました(95%CI: 13.3~27.5)。また、DoR中央値は8.6ヵ月でした(95%CI: 5.8~10.2)。独立判定委員会による評価においても、同様の奏効率と推定値が得られました⁴。

MONARCH 1試験において、Verzenioの投与を受けた患者で高頻度に発現した副作用(全グレード、発現率20%以上)は、下痢(90%)、疲労(65%)、悪心(64%)、食欲減退(45%)、腹痛(39%)、好中球減少症(37%)、嘔吐(35%)、感染症(31%)、貧血(25%)、血小板減少症(20%)、頭痛(20%)でした。

進行乳癌について

乳癌は世界中で最も多く診断される女性の癌であり、2012年には約170万人が新たに乳癌と診断されています⁵。進行乳癌には、癌が乳房組織から身体他の部位へと広がった転移性乳癌と、癌が最初に発生した組織の周囲には増殖が認められるものの身体他の部位には広がっていない局所進行乳癌があります⁷。米国で診断された早期乳癌の全症例のうち、約30%が転移性乳癌となり、新たに乳癌と診断された全症例の6~10%が診断時に転移性であると推定されています⁸。診断時に病期が進行している女性ほど生存率が低く、診断時の癌の広がりが限局性の患者の5年相対生存率は99%、領域性の患者では85%、転移性の患者では26%です。5年生存率の推定値は、腫瘍サイズなどその他の要因にも影響を受けます⁹。

Verzenio™ (アベマシクリブ) について

Verzenio (アベマシクリブ) は、CDK4 および 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陽性 (ER+) 乳癌細胞株では、サイクリン D1 および CDK4 および 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。

Verzenio は、細胞周期を停止させます。非臨床試験では、Verzenio を単独療法または抗エストロゲン剤との併用療法として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。In vitro では、Verzenio 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。正常細胞の CDK4 および 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。また、Verzenio 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¹。

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 the potential of Verzenio™ (abemaciclib) as a treatment for patients with metastatic 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 also be no guarantee that Verzenio will receive additional regulatory approvals or that it will be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties that could cause actual results to differ from Lilly's expectations, please see the company's latest Forms 10-K and 10-Q filed with the U.S. Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements.

1 Verzenio [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2017.

2 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.

3 Sledge GW Jr, Masakazu T, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy [published online ahead of print June 3, 2017]. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585.

4 Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer [published online ahead of print May 22, 2017]. *Clin Cancer Res*. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0754.

5 World Cancer Research Fund International. Breast Cancer Statistics.

<http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specificcancers/breast-cancer-statistics>. Accessed: September 26, 2017.

6 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. Accessed: September 26, 2017.

7 American Cancer Society. Understanding Advanced Cancer, Metastatic Cancer and Bone Metastases. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer/what-is.html>. Accessed: September 26, 2017.

8 Metastatic Breast Cancer Network. 13 Facts about Metastatic Breast Cancer.

<http://www.mbcn.org/13-facts-about-metastaticbreast-cancer/>. Accessed: September 26, 2017.

9 American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. <https://www.cancer.org/content/dam/cancerorg/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>. Accessed: September 26, 2017.