

2018年3月13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

EL18-08

本資料は、米国イーライリリーが2018年2月26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)、FDAより進行乳癌の初回治療として追加承認を取得

MONARCH 3 試験に基づく新しい適応症は、より多くの HR+、HER2-進行乳癌女性に貢献します。Verzenio は、HR+、HER2-転移性乳癌に対するアロマターゼ阻害剤又はフルベストラントとの併用療法及び単独療法、そして、連日投与スケジュールとして承認された CDK4 及び 6 阻害剤です。

2018年2月26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、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-)の進行又は転移性乳癌の閉経後女性に対する初回内分泌療法として、Verzenio™(アベマシクリブ)とアロマターゼ阻害剤(AI)との併用療法を承認したことを発表しました。この承認は、最初の適応症の承認から5か月間で3番目の適応症となります。2017年9月、Verzenioは、転移性乳癌に対して併用療法及び単独療法として承認されたサイクリン依存性キナーゼ(CDK)4及び6阻害剤となりました。具体的には、Verzenioは、内分泌療法後に増悪したHR+、HER2-進行又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として承認され、転移性乳癌に対する内分泌療法及び化学療法後に増悪したHR+、HER2-進行又は転移性乳癌の成人患者に対する単独療法として承認されました。

AIとの併用投与時のVerzenioの推奨用量は、1日2回、1回150 mg経口投与で、癌の増悪又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。Verzenioは、4種類の錠剤が販売されています(200 mg、150 mg、100 mg、50 mg)。

AIと併用した初回治療としてのVerzenioの承認は、主要臨床試験であるMONARCH 3試験で確認された有効性及び安全性に基づき行われました。MONARCH 3試験は、進行乳癌に対する全身治療歴がないHR+、HER2-進行乳癌の閉経後女性493例を対象に、初回内分泌療法としてのAI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相試験です。ネオアジュバント/アジュバントの内分泌療法を実施している患者では、無病期間が内分泌療法終了から12か月間を超えていることとしました。今回のVerzenio承認申請は重篤な疾患に適用されるFDAの迅速承認における優先審査対象に指定されていました。これは転移性乳癌等の重篤又は生命を脅かすような疾患治療における高い医学的ニーズに対応するための制度です。Verzenioは、第I相JPBA試験に基づき、2015年に画期的新薬指定も受けました。

MONARCH 3試験において、Verzenio 150 mgをAIと併用して連日投与スケジュールで1日2回経口投与したことにより、転移性乳癌に対する初回内分泌療法を受けた患者の無増悪生存期間(PFS)中央値が28か月を上回りました[Verzenio + AIが28.2か月(95%CI: 23.5~NR)に対し、プラセボ + AIは14.8か月(95%CI: 11.2~19.2)、(HR: 0.54、95%CI: 0.418~0.698、 $P < 0.0001$ )でした]。VerzenioとAIの併用療法を受けた測定可能病変を有する患者(267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)は55.4%(148例、95%CI: 49.5~61.4)でした<sup>1</sup>。このうち、PR患者は52.1%(139

例)、CR患者は3.4%(9例)でした<sup>2</sup>。これと比較して、測定可能病変を有するプラセボ+AI群の患者(132例)のORRは40.2%(53例、95%CI:31.8~48.5)であり、全ての患者が部分奏効者でした。奏効期間(DoR)中央値はVerzenio+AI群では27.4ヵ月(95%CI:25.7~NR)、プラセボ+AI群では17.5ヵ月(95%CI:11.2~22.2)でした<sup>3,4</sup>。

「Verzenio+アロマターゼ阻害剤がHR+、HER2- 転移性乳癌の女性の腫瘍サイズを顕著に縮小させ、癌の増悪を遅延させたことを明らかにした今回の承認は記念すべき重要な日です。注目すべきは、MONARCH3試験には、肝転移等の懸念となる臨床的特徴をもつ患者が対象に含まれていたことです。」と、Celebrating Women Chair in Breast Cancer Researchと乳癌研究プログラムの主任医師を務める、ベイラー大学医療センター、テキサスオンコロジー及び米国オンコロジーのJoyce O'Shaughnessy(テキサス州ダラス), M.D.は述べました。「この情報は、時に複雑になりうる進行乳がんの治療において、個々の患者さんに治療方針を伝える際に役に立ちます。」

「われわれのチームがFDAからVerzenioの追加の適応症の承認を迅速に得ることができたことは、進行乳癌と共に生きる多くの人を助けることができる画期的な医薬品を届けるというリリーのコミットメントを示しています。」と、リリーのシニアバイスプレジデントで、リリー・オンコロジーのプレジデントであるSue Mahony, Ph.D.は述べました。「これまで3つの試験で、VerzenioがHR+、HER2-転移性乳癌の女性に有効であることが臨床的に立証されており、Verzenioを最も必要としている人々に我々が支援を提供できることを、改めて実感しています。」

「転移性乳癌の診断に直面した人々や、乳がんが広がっていることを知らされた人々にとっては、一つ一つの新しい適応症と臨床開発が重要となります。」と、Metastatic Breast Cancer Allianceの議長であるMarc Hurlbert, Ph.D.は述べました。「本日のニュースは、この困難な疾患と共に暮らす多くの人々を助けるための継続的な進歩を意味しています。」

### MONARCH 3 試験について

MONARCH 3 試験は、進行乳癌に対する全身治療歴がないHR+、HER2-進行(局所再発又は転移性)乳癌の閉経後女性に対する初回内分泌療法として、AI(アナストロゾール又はレトロゾール)と併用したCDK4及び6阻害剤Verzenio(アベマシクリブ)の有効性及び安全性を評価するためにデザインされた、二重盲検プラセボ対照第III相試験です。ネオアジュバント/アジュバントの内分泌療法を実施している場合は、無病期間が内分泌療法終了から12ヵ月間を超えていることとしました。493例を、アナストロゾール1mg又はレトロゾール2.5mgの1日1回投与と併用して、Verzenio150mg又はプラセボを1日2回経口投与する群に2:1の割合で無作為に割り付け、増悪又は許容できない毒性が認められるまで継続しました。本試験の主要評価項目はPFSであり、主な副次的評価項目はORR、DoR、全生存期間、安全性でした。

### Verzenio™(アベマシクリブ)について

Verzenio(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陽性(ER+)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、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、細胞の老化及びアポトーシス(細胞死)が生じました。非臨床試験では、Verzenio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<sup>3</sup>。Verzenio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<sup>5</sup>。乳癌など進行癌の患者では、Verzenio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対応しています<sup>3,5</sup>。

Verzenio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体経口剤形です。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。

### 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 abemaciclib as a potential 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 abemaciclib 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 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.

2 Data on file. Lilly USA, LLC. ONC20180214a.

3 Verzenio [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2018.

4 Data on file. Lilly USA, LLC. ONC20180122a.

5 Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors [published ahead of print May 23, 2016]. Cancer Discov. 2016;6:740-753.