

2021年6月16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

EL21-29

本資料は、米国イーライリリーが2021年6月4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。

リリーが米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会で ページニオおよびSERDプログラムの新たな臨床データを発表

- 術前化学療法を受けたHR陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者の事前に規定した部分集団を対象としたmonarchE試験の新たな探索的解析では、ページニオと内分泌療法の併用投与により、内分泌療法の単剤投与と比べて浸潤癌の無病生存期間(IDFS: invasive disease free survival)に6.6%の差が認められることが示されました。
- 開発中の経口選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD: selective estrogen receptor degrader)であるLY3484356の第一報の臨床試験結果より、非臨床試験と一致する薬物動態、安全性および有効性が示されました。
- 2021年に開始予定の2つの第3相試験:HR陽性HER2陽性の高リスク早期乳癌患者を対象としたページニオのeMonarchHER試験、ER陽性HER2陰性の進行乳癌患者を対象とした経口SERDのEMBER-3試験。

2021年6月4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、第57回米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会において、高リスク早期乳癌患者を対象としたページニオ®(アバマシクリブ)の治験薬としての使用および経口選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)であるLY3484356について新たなデータを発表しました。リリーは、ホルモン受容体陽性(HR+)、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(EBC)に対する術前化学療法を受けた患者の部分集団において、CDK4/6阻害剤であるページニオを評価し、第3相試験の探索的解析の結果を提示しました。

多くの場合、医師はHR陽性HER2陰性乳癌患者の再発リスクは最も高いと考えており、根治目的の手術前に術前化学療法を行います。また、イーライリリーLOXOオンコロジー部門は、エストロゲン受容体陽性(ER+)の進行乳癌患者および子宮内膜類内膜癌患者を対象として、経口SERDであるLY3484356の安全性および有効性を評価する実施中の第1a相試験の中間臨床データを提示しました。

monarchE試験で得られたページニオの新たなデータ

事前に規定した部分集団である術前化学療法を受けた患者(2,056例)の探索的解析において、内分泌療法(ET)にページニオを併用することで、intent-to-treat(ITT)集団(5,637例)と比べて、数値的により大きな改善効果が認められました。この部分集団は試験集団全体の36%を超える集団で、初回診断時に大きな腫瘍を有し、患者の多くが閉経前であることから、monarchE試験の最も高リスクの部分集団のひとつとなりました。ページニオと標準的な術後ETの併用療法は、これらの患者における乳癌再発リスクをETの単剤投与と比べて38.6%低下させました(ハザード比:0.614;95%信頼区間:0.473~0.797)。これは、2年の時点での浸潤癌の無病生存期間(IDFS)の群間差が6.6%(ページニオ+ET群87.2%、ET単剤の対照群80.6%)であることに相当します。ETにページニオを併用することによって、転移の発生リスクも39%低下しました(ハザード比:0.609;95%信頼区間:0.459~0.809)。これは、2年の時点での無遠隔再発生存期間(DRFS)ー多臓器への転移が発生するまでの期間ーの群間差が6.7%(ページニオ+ET群89.5%、ET単剤の対照群82.8%)であることに相

当します。この部分集団解析は探索的解析であり、統計学的有意性を検証するための有意水準の調整は行われませんでした。monarchE試験の安全性データはベ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。

リリー・オンコロジーのMaura Dickler医師(distinguished medical fellow) は次のように述べています。「術前化学療法を受ける患者さんは、通常、乳癌の再発リスクが高い患者集団です。monarchE試験のデータから、対照群で発生した事象数に基づき、この部分集団のリスクが高いことがさらに確認されました。特に、術前化学療法を受ける患者集団における高リスク早期乳癌に対する新たな治療薬の必要性を考えると、標準的な内分泌療法にベージニオを併用することで再発リスクが38%低下したという素晴らしい結果が得られたことを非常に心強く思います。」

これらのデータは第3相monarchE試験の結果に基づくものであり、有効性に関する2回目の中間解析の結果、IDFSについて統計学的に有意な改善が示され、主要評価項目を達成しました。ETにベージニオを併用することによって、ETの単剤投与と比べて乳癌再発リスクは28.7%低下し(HR:0.713;95%信頼区間:0.583~0.871; p=0.0009)、ITT集団における2年の時点でのIDFSおよびDRFSに3%の絶対差が認められました。monarchE試験は進行中であり、安全性、全生存期間、患者報告アウトカムおよびその他の評価項目を評価するために患者の追跡調査を継続します。

ベージニオの新たな第3相試験

リリーは最近、新たな第3相試験であるeMonarchHER試験を開始しました。本試験では、HR陽性HER2陽性リンパ節転移陽性の再発高リスク早期乳癌に対して外科手術および標準的な術前/術後HER2標的療法を受けた患者を対象として、ベージニオと標準的な術後ETの併用投与の安全性および有効性を評価します。主にHER2標的療法を用いた試験によって、HER2陽性乳癌の術前および術後補助療法は進歩したが、すべてのHER2陽性乳癌でHER2標的療法による治療が成功するわけではありません。この新たな第3相試験では、HER2標的療法完了後の乳癌再発リスクが高いHR陽性/HER2陽性乳癌患者を対象とした術後ホルモン療法の結果を改善するために、CDK4/6の阻害剤という新たな方法を導入します。リリーはeMonarchHER試験の試験デザインをASCOで発表しました。

経口選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)(LY3484356)の第1a相試験のデータ

進行中のLY3484356の第1相EMBER試験の初回臨床データもASCOで発表されました。2021年4月7日時点で、65例の患者が本試験に組み入れられ、このうち58例はER陽性進行乳癌、7例はER陽性子宮内膜類内膜癌(EEC)でした。すべての患者にLY3484356が単剤投与されました。進行乳癌患者は中央値で2ラインの前治療を受けており、これらの患者の60%がフルベストラント、83%がCDK4/6阻害剤、26%が化学療法による前治療を受けていました。血中循環腫瘍DNA(ctDNA)データが得られた54例の患者のうち、ESR1変異は37%で検出されました。

用量漸増期の薬物動態解析では、LY3484356の曝露量は検討を行ったすべての用量[200 mgの1日1回(QD)投与~1200 mg QD]で、用量に比例して増加することが示されました。すべての用量で、LY3484356の定常状態での血漿中濃度は、非臨床試験における有効性と関連のある80%効果濃度(EC80)の範囲およびフルベストラントの定常状態での最高血清中濃度を上回りました。

用量制限毒性は認められず、最大耐用量は設定されませんでした。治験薬の投与開始後に生じた有害事象の大半は、重症度がグレード1または2でした。最も多く認められた治験薬投与と関連のある有害事象は、悪心[19例(29%)]、下痢[11例(17%)]、疲労[8例(12%)]でした。治験薬の投与開始後に生じたグレード3の有害事象が6例(9%)で認められ、2例(3%)[下痢(1例)および好中球数減少(1例)]が治験薬投与との関連ありと判断されました。重篤な有害事象は3例(5%)に発現し、このうち1例で認められたグレード3の下痢のみが治験薬投与と関連ありと判断されました。心血管系の安全性に関して注意を要する兆候は確認されませんでした。2例(3%)で有害事象により用量が減量され、このうち1例は治験薬投与と関連のあるグレード3の下痢でした。有害事象による中止例はなく、400 mg QDが第2相試験の推奨用量として選択されました。

提示した有効性は治験責任医師または治験分担医師の評価に基づくものです。患者は、ベースライン時またはベースライン後の1回以上の腫瘍評価で固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(RECIST)に基づく測定可能病変を有する場合、または、ベースライン後の最初の評価前に投与を中止した場合、奏効率(ORR)

の評価可能例とみなされました。患者がデータカットオフ日の24週間以上前に組み入れられた場合、臨床的有用率(CBR)の評価可能例とみなされました。進行乳癌では、部分奏効が35例の評価可能な患者のうち2例で認められ、いずれの部分奏効も、400 mgの用量で24週間治療後、転移性乳癌に対する3ライン以上の前治療を受けていた患者で認められました。観察された部分奏効のうち1例は、フルベストラント、CDK4/6阻害剤および化学療法に抵抗性を示す患者でした。もう1例の部分奏効は、mTOR阻害剤を含む3ラインの内分泌療法を受けた患者でした。全用量レベルでのCBRは48%(13/27例)でした。子宮内膜類内膜癌(EEC)では、6例の評価可能な患者において客観的奏効は認められず、CBRは50%でした(2/4例)。連続したctDNAデータが得られている患者では、86%(18/21例)でctDNA全体が早期(サイクル2 Day1)に減少し、減少の程度は臨床的有用性が認められなかった患者と比べて、臨床的有用性が認められた患者で一般的に大きくなりました。データカットオフ時点で、部分奏効の2例を含む35例の患者が投与を継続しており、このうち79%(31/39例)が安定または部分奏効でした。

リリー・オンコロジーのDavid Hyman医師(Chief Medical Officer)は次のように述べています。「私たちが経口選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)の臨床開発を開始したとき、フルベストラントを上回る薬物動態曝露量、長期投与と併用投与に適用できる安全性プロファイル、および単剤としての有効性のエビデンスが確認できることを望んでいました。現在までに、LY3484356はこれらの目的を果たしています。私たちは、実施中のEMBER試験の用量漸増パートおよび今年の後半に開始される予定の転移性ER陽性HER2陰性乳癌患者さんを対象とした第3相EMBER-3試験でLY3484356のプロファイルの探索を継続できることを楽しみにしています。」

LY3484356の第3相EMBER-3試験

リリーは、内分泌療法の治療歴があるER陽性HER2陰性の局所進行または転移性乳癌患者を対象としたLY3484356の無作為化非盲検第3相試験を開始するために準備を進めています。患者はLY3484356の単剤投与または治験責任医師/治験分担医師が選択した内分泌療法(フルベストラントまたはエキセメスタン)の単剤投与に無作為に割り付けられます。このEMBER-3試験は、2021年の第3四半期に組入れが開始される予定です。

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(2年間の治療後、さらに3~8年間の長期追跡調査)。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。

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)4/6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CDK4/6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、ペ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、ペ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。

EMBER試験について

EMBER試験は、ER陽性進行乳癌または子宮内膜類内膜癌患者を対象としてLY3484356単剤投与または他の抗がん療法との併用療法を評価する、国際共同、first-in-human、非盲検第1a/b相試験です。本試験は第1a相用量漸増期と第1b相用量拡大期で構成されます。第1a相用量漸増期には、前治療として最大3ラインのレジメンを受けたことがあるER陽性/HER2陰性進行乳癌患者またはプラチナ製剤を用いた前治療後に進行したER陽性EEC患者を組み入れます。用量漸増期ではi3+3デザインを採用し、1サイクルを28日間としてLY3484356を経口投与しました。用量コホートの安全性が確認されると、この用量レベルへの追加の患者の組み入れが許可されました。第1a相パートの主要目的は、第2相試験の推奨用量を決定することです。副次的目的は、安全性、薬物動態および抗腫瘍活性(RECIST v1.1)に基づいて評価した奏効率(ORR)および臨床的有用率(CBR)の評価です。

LY3484356について

LY3484356は、開発中の経口選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)であり、拮抗薬としての性質を有します。エストロゲン受容体(ER)は、ER陽性/HER2陰性乳癌患者の重要な治療標的ですが、新たな経口選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)は、内分泌療法への抵抗性を克服するとともに、注射剤と同様の薬理作用を提供しつつ、経口による簡便な投与が可能になります。LY3484356は、投与期間を通して、ESR1変異の状態にかかわらず、標的であるエストロゲン受容体に対する持続的な阻害作用をもたらすよう設計されています。

LY3484356は、エストロゲン受容体陽性局所進行または転移性乳癌と乳癌以外の癌患者を対象としたfirst-in-human、多施設共同第1a/1b相臨床試験(EMBER試験)、および病期I~IIIのER陽性/HER2陰性乳癌を有する術前の閉経後女性を対象とした第1相試験(EMBER-2試験)が現在進行中です。LY3484356の臨床試験についての詳細な情報は、www.clinicaltrials.govを参照してください。

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さん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さんの生活を改善するために尽力し続けていきます。リリーのがん患者さん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 LOXOオンコロジー部門について

イーライリリー LOXOオンコロジー部門は、2019年12月にリリー・リサーチ・ラボラトリーズのオンコロジー部門と、2019年初めにリリーに買収されたLOXOオンコロジーを統合して創設されました。イーライリリー LOXOオンコロジー部門は、バイオテクノロジー企業のカと精神を、大手製薬会社の規模と資源と融合させ、優れた新薬をがん患者さんに速やかに提供することを目標としています。イーライリリー LOXOオンコロジー部門は臨床開発の早期に明らかに作用し、患者さんにとって意味のある新たな抗腫瘍薬の開発に集中して取り組んでいます。

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>

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 Lilly's oncology portfolio and pipeline, including Verzenio (abemaciclib) and LY3484356 as treatments for patients with 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 research, development, regulatory approval, and 12 commercialization. Among other things, there can be no guarantee that future studies will be completed as planned, that future study results will be consistent with the results to date, or that Verzenio or LY3484356 will receive (or 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.