

2020年12月14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

EL20-68

本資料は、米国イーライリリーが2020年12月5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、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。

## イーライリリー LOXOオンコロジー部門が米国血液学会の年次総会において マントル細胞リンパ腫と非ホジキンリンパ腫に対する LOXO-305の第1・2相BRUIN試験の最新データを発表

- 共有結合型BTK阻害剤による前治療歴のあるマントル細胞リンパ腫患者における全奏効率は52%。
- 奏効が認められたマントル細胞リンパ腫の83%の患者では、治療は継続されている。
- ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者における全奏効率は68%であり、そのうち共有結合型BTK阻害剤による前治療歴がある患者での全奏効率は69%、さらに、その他の非ホジキンリンパ腫でも奏効が認められた。
- 再発性・難治性マントル細胞リンパ腫に対するLOXO-305と治験担当医師が選択する共有結合型BTK阻害剤を直接比較する優越性第3相試験を2021年第1四半期に開始予定。

2020年12月5日インディアナポリスー イーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE: LLY)のオンコロジー研究開発部門であるLOXOオンコロジー部門は12月5日、マントル細胞リンパ腫(MCL)とその他の非ホジキンリンパ腫患者を対象としたLOXO-305の国際共同第1・2相BRUIN試験の臨床データを発表しました。LOXO-305は、治験段階の選択的な非共有結合型ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤です。これらのデータは、2020年米国血液学会(ASH)の年次総会で発表されました。

本発表者であるMichael Wang医師(Puddin Clarke Endowed Professor of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center)は次のように述べています。「MCL患者は、共有結合型BTK阻害剤による治療後は治療選択肢がほとんどなく、予後は極めて不良です。LOXO-305は、これらの新たな治療法が緊急に必要とされている患者さんにおいて有望な有効性プロファイルを示しています。またワルデンシュトレームマクログロブリン血症などのその他のB細胞性腫瘍におけるLOXO-305の新たなデータにも大いに期待を感じました。」

イーライリリー LOXO オンコロジー部門の最高医学責任者、David Hyman 医師は次のように述べています。「MCL患者を対象としたLOXO-305の最新情報を血液学領域の人々と共有できることを非常に楽しみにしており、また近日中に慢性リンパ性白血病や小リンパ球性リンパ腫患者のデータを共有できることを心待ちにしています。LOXO-305は、現行のBTK阻害薬療法の問題点を改善するためにデザインされており、その有望な有効性や安全性のデータが、LOXO-305のMCL患者さんに対する重要な新しい治療選択肢となる可能性を示すと信じています。また、共有結合型BTK阻害剤に対しLOXO-305の優越性を示すことを目的とした第3相試験をMCL患者を対象に来年初めに開始することを楽しみにしています。」

慢性リンパ性白血病(CLL)及び小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者を対象としたBRUIN第1・2相試験の追加データを、ASH(抄録542)において、12月7日(月)午前10時(米国東部標準時)／午前7時(太平洋標準時)に発表しました。

## ASHで発表された主要なデータ

2020年9月27日時点、本試験には323例が組み入れられており、このうち170例がCLL・SLL、61例がMCL、26例がワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、66例がその他のB細胞リンパ腫の患者でした。MCL患者61例は、中央値3の前治療歴があり、その中で93%がBTK阻害剤、98%が抗CD20抗体、92%が化学療法、20%がレナリドミド、25%が自家移植、5%がCAR-T細胞療法、5%が同種移植を受けていました。

用量漸増パートの薬物動態解析により、25~300 mg/日の全用量範囲にわたり、一貫した用量比例性の曝露量が示され、患者間の変動はわずかでした。100 mg QD以上の用量での体内の曝露量は、次の投与までのBTKの標的結合の90%阻害濃度(IC90)を上回りました。奏効は最初の低用量から認められました。

ASHでは、治験担当医師の評価に基づいた有効性データを発表しています。ベースライン後の治療効果判定を1回以上実施した患者、またはベースライン後の初回治療効果判定前に投与を中止した患者を有効性評価対象例としました。

- 有効性評価対象となったMCL患者56例のうち、29例に治療効果が認められ、その内訳は完全奏効(CR)14例、部分奏効(PR)15例であり、全奏効率(ORR)は52%(95%信頼区間:38%~65%)でした。共有結合型BTK阻害剤による前治療歴のある52例のORRも52%(95%信頼区間:38%~66%)でした。MCLにおける奏効は、細胞療法の前治療歴のある患者でも認められ、自家移植もしくは同種移植の治療歴のある患者の64%(9/14)、CAR-Tの治療歴のある患者の100%(2/2)が含まれていました。奏効は、予後不良に関連する悪性度の高いサブタイプである芽球性MCL患者4例中2例でも認められました。初回奏効までの期間の中央値は1.8ヵ月でした。有効性評価対象となったMCL患者56例の追跡調査期間の中央値は6ヵ月でした。奏効したMCL患者29例のうち、5例を除く全員が投与を継続しています(4例は疾患進行のため投与を中止し、1例はCRを達成した後に同種幹細胞移植を受けることを選択し投与を中止しました)。奏効が認められた患者のうち追跡調査期間が最長の患者は、18.3ヵ月の時点においても投与を継続しています。
- 有効性評価対象となったワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)患者19例中13例で奏効が認められ、そのうち9例はPR、4例は小奏効(MR)であり、ORRは68%でした(95%信頼区間:44%~87%)。共有結合型BTK阻害剤による前治療歴のある13例でのORRは69%(95%信頼区間:39%~91%、PR5例、MR4例)でした。奏効したWM患者13例中10例がLOXO-305の投与を継続中であり、追跡期間の中央値は4.6ヵ月です。
- 有効性評価対象となった濾胞性リンパ腫患者8例のうち、4例で奏効が認められました。
- 組入れ前にリヒター症候群の進行が確認された8例のうち、6例で奏効が認められ、ORRは75%でした。
- 残りの有効性対象患者39例のうち、8例で奏効が認められました(びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)患者6/25例、辺縁帯リンパ腫(MZL)患者2/9例)。

安全性データは、BRUIN試験に組み入れられた全体集団について示しました。本試験に組み入れられた全323例で比較的多く報告された因果関係を問わない有害事象は、疲労(20%)、下痢(17%)、挫傷(13%)でした。さらに、一般に知られているBTK阻害剤に関連する有害事象(心房性不整脈と出血)のLOXO-305での発現は、それぞれ2例および1例で、治験担当医師によりLOXO-305との関連なしと判断されました。薬剤関連有害事象による投与中断、減量、投与中止は、それぞれ8%、2.2%、1.5%に認められました。用量制限毒性は報告されず、最大耐量は達しませんでした。

## LOXO-305 開発プログラムの最新情報

イーライリリー LOXO オンコロジー部門は、BTK阻害剤による治療を受けたことがない再発性/難治性MCL患者を対象に、LOXO-305と現在使用可能な共有結合型BTK阻害剤を比較検討する国際共同無作為化優越性第3相臨床試験を開始する準備を進めています。被験者をLOXO-305の単独投与又は治験担当医師が選択したイブルチニブ、アカラブルチニブ(MCL適応では米国未承認)、もしくはzanubrutinib(米国未承認)に無作為に割り付けます。このBRUIN MCL-321試験は、2021年の第1四半期から開始する予定です。

## LOXO-305 について

LOXO-305 は、治験段階の選択的な経口非共有結合型ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤です。BTK は、B 細胞抗原受容体シグナル伝達経路において重要な役割を果たしており、B 細胞として知られる正常な白血球や悪性 B 細胞の生成、活性化、生存に必要です。BTK は、慢性リンパ性白血病、マンテル細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫など多数の B 細胞性白血病やリンパ腫に存在し、分子標的としての妥当性が確認されています。現在市販されている BTK 阻害剤は BTK を不可逆的に阻害するため、これらの治療法の長期的な有効性は耐性獲得により制限される可能性があります。最も一般的なものは BTK C481 変異によるものです。本質的に BTK の代謝回転速度が速く急速に増殖する腫瘍では、共有結合型 BTK 阻害薬療法に対する抵抗性は、標的阻害が不完全であることが原因である場合があります。LOXO-305 は、BTK に可逆的に結合し、BTK の代謝回転速度にかかわらず、一貫して高い標的結合をもたらし、C481 獲得耐性変異が存在する場合に活性を維持し、共有結合型・非共有結合型にかかわらず BTK 阻害剤の開発を複雑にしている標的外キナーゼの阻害を回避するようにデザインされました。

## BRUIN 試験について

このファースト・イン・ヒューマンの国際共同多施設共同第 1・2 相試験では、治療歴のある慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、非ホジキンリンパ腫 (NHL) の患者を対象に、LOXO-305 の単剤投与を評価します。この試験には、第 1 相用量漸増パート及び第 2 相用量拡大パートを設けています。第 1 相用量漸増パートには、2 種類以上の前治療を受け、進行もしくは標準治療に忍容でない CLL・SLL もしくは NHL 患者を組み入れます。用量漸増パートは 3+3 デザインに従って実施し、LOXO-305 を 28 日サイクルで経口投与しました。用量コホートへの組入れが終了した時点で、終了したコホートに追加の患者を組み入れることができ、さらに同一患者での用量漸増を許容しました。本試験の第 1 相部分の主要目的は、最大耐量と第 2 相推奨用量を決定することです。主な副次目的は、安全性、薬物動態、抗腫瘍活性 (すなわち、適切な組織型別治療効果基準に基づき判定した ORR と奏効期間) の確認です。第 2 相部分では、病型や前治療に応じて様々なコホートに患者を組み入れます。第 2 相部分の主要評価項目は ORR です。副次評価項目は、奏効期間 (DOR)、全生存期間 (OS)、安全性、薬物動態 (PK) です。

## 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かたと精神を、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指しています。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>

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about Lilly's LOXO-305 for the potential treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma and non-Hodgkin lymphoma and reflects Lilly's current belief. 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 studies will complete as planned, that future study results will be consistent with the results to date, or that LOXO-305 will receive 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.

# # #