

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

EL20-69

本資料は、米国イーライリリーが2020年12月7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の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 慢性リンパ性白血病・小リンパ球性リンパ腫に対する LOXO-305の第1・2相BRUIN試験の最新データを発表

- BTKによる前治療歴がある慢性リンパ性白血病(CLL)・小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者における全奏効率62%は、10ヵ月以上追跡した患者で84%に増加、前治療のBTK投与を中止した理由やBTK変異状態を問わず、奏効率は一貫していた。
- 現行のすべての種類の治療法(化学療法、抗CD20抗体、BTK阻害剤、BCL2阻害剤、PI3K- δ 阻害剤)を受けたことがある患者において、同様の全奏効率が観察された。
- 奏効が認められた患者の94%で、治療は継続されている。
- 2021年に開始予定のCLL・SLL患者を対象とした第3相試験には、LOXO-305とイブルチニブを直接比較する優越性試験が含まれている。

2020年12月7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イーライリリー LOXO オンコロジー部門は12月7日、慢性リンパ性白血病(CLL)・小リンパ球性リンパ腫(SLL)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年の米国血液学会(ASH)の年次総会で発表されました。

本発表者の Anthony Mato 医師(Director of the CLL program at Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)は次のように述べています。「ASHで提示されたデータから、前治療の種類、前治療の中止理由、耐性変異の有無を問わず、多種の前治療歴のある CLL・SLL 患者における LOXO-305 の一貫した安全性と有効性プロファイルが明らかになっています。共有結合型 BTK 阻害剤による治療歴のある患者に対する新たな治療選択肢の必要性はますます大きくなっており、LOXO-305 の登場によって、より複雑な治療アプローチを試みる前に、同じクラスの薬剤で治療を継続できる可能性があります。」

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。「LOXO-305 試験は、継続的に期待を上回るデータを示しており、CLL・SLL 患者さんに対してこれらのデータがもたらす意義を考えると、非常に感慨深いものがあります。これらの新たなデータは、この薬剤の可逆的結合様式、高い選択性、確たる薬理特性が、B細胞性白血病とリンパ腫に新たな治療選択肢を提供するという私たちの挑戦のさらなる前進を裏付けるものです。私たちは、2021年に第3相プログラムを開始することを楽しみにしています。」

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例がマンデル細胞リンパ腫(MCL)、26例がワルデンシュトレームマクログロブリン血症、66例がその他のB細胞リンパ腫の患者でした。CLL・SLL患者は、中央値3の前治療歴があり、その中で86%がBTK阻害剤、90%が抗CD20抗体、82%が化学療法、34%がベネトクラクス、21%がPI3K阻害剤、6%がCAR-T療法、2%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BTKへの標的結合の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で発表された有効性データは、治験担当医師の評価に基づいています。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、もしく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。すべての用量レベルにおいて有効性評価対象例となったCLL・SLL患者139例のうち、88例に奏効が認められ、内訳は部分奏効(PR)69例、リンパ球増加が続いている部分奏効(PR-L)19例、安定(SD)45例、進行(PD)1例、初回治療効果判定前に投与を中止した評価不能(NE)5例であり、ORRは63%(95%信頼区間:55%~71%)でした。ORRは以下のように様々な患者のサブセットで一貫していました。

- 有効性評価対象例となったBTKの前治療歴がある患者121例のORRは62%(95%CI:53~71%)であり、そのうち現時点で10ヵ月以上追跡できている患者でのORRは84%(21/25例)でした。このような経時的な奏効率の増加は、他のBTK阻害剤と一致しており、LOXO-305の全般的な有効性プロファイルは、追跡期間を延長することにより、さらに改善されることが示唆されています。
- 過去に共有結合型BTK阻害剤の投与を中止した患者のORRは、疾患進行により中止した患者で67%(53/79例)、毒性やその他の理由により中止した患者で52%(22/42例)と同様でした。
- またBTK C481変異を有する患者[71%(17/24例)]と変異がない患者[66%(43/65例)]でもORRは同様でした。
- 共有結合型BTK阻害剤、BCL-2阻害剤、化学免疫療法の3種類すべての治療歴のある患者では、ORRは69%(27/39例)でした。
- 前治療として化学療法、免疫療法、共有結合型BTK阻害剤、BCL-2阻害剤、PI3K阻害剤の既存の5種類すべての治療歴のある患者において、ORRは58%(7/12例)でした。
- 17p欠失、TP53変異、もしくはその両方を有する患者28例では、ORRは79%(22/28例)でした。

データカットオフ時点で、全CLL・SLL患者の88%がLOXO-305の投与を継続しています。有効性評価対象となったCLL・SLL患者の追跡調査期間の中央値は6ヵ月でした。奏効したCLL・SLL患者88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PRを達成した後に移植を受けることを選択し投与を中止しました)。奏効が認められたうち追跡調査期間が最長である患者は、17.8ヵ月の時点においても投与を継続しています。

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

別報の第3相MCL試験に加えて、イーライリリー LOXO オンコロジー部門は、BTK阻害剤による前治療歴を有するCLL・SLL患者を対象とする2つの国際共同無作為化第3相臨床試験を開始する準備を進めています。これらの試験では、LOXO-305の単独投与と併用投与の有効性・安全性を以下のように検証する予定です。

- BRUIN CLL-321: 共有結合型BTK阻害剤による治療で進行したか忍容でなかったCLL・SLL患者を、

LOXO-305 投与群と治験担当医師により選択された治療群(イデラリシブとリツキシマブの併用投与またはベンダムスチンとリツキシマブの併用投与)のいずれかに無作為に割り付けます。本試験は 2021 年の第 1 四半期に開始される予定です。

- BRUIN CLL-322: 共有結合型 BTK 阻害剤による治療で進行したか忍容でなかった CLL・SLL 患者を、LOXO-305 とベネトクラクスとリツキシマブを期間限定で併用投与する群と、ベネトクラクスとリツキシマブを期間限定で併用投与する群のいずれかに無作為に割り付けます。本試験は 2021 年の第 2 四半期に開始される予定です。

さらに、イーライリリー LOXO オンコロジー部門は、前治療歴のない CLL・SLL 患者を対象に LOXO-305 の有効性・安全性を検討する予定です。これには LOXO-305 とイブルチニブを比較検討する国際共同無作為化優越性第 3 相臨床試験を含み、2021 年後半に開始する予定です。

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>

Disclosure: Dr. Mato has provided consulting and advisory services to Loxo Oncology at Lilly and Eli Lilly and Company.

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.

#