第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）は，初発時に病変が脳脊髄（眼を含む）に局在する悪性リンパ腫である．病理学的には 95%がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）であり，そのほとんどが非胚中心（non-GCB）タイプに分類される[1) 2)]．PCNSL の病変部位は中枢神経系（脳実質，脊髄，眼，脳神経若しくは軟髄膜又はそれら複数）に限定され，全身性の病変は含まれない．PCNSL 患者が呈する徴候及び症状は病変部位により異なり，局所神経障害，神経精神症状，頭蓋内圧上昇に関連する症状，発作，眼症状，頭痛，運動困難，脳ニューロパチー，神経根障害などがある．PCNSL は全中枢神経系腫瘍の約 4.9%と報告されており，日本での PCNSL の年間発症数は約 980 人と推定されている[3) 4)]．

日本における PCNSL の治療ガイドライン[1)]では，未治療 PCNSL 患者に対して高用量メトトレキサート療法（HD-MTX）を基盤とする化学療法及びその後の全脳照射療法（WBRT）が推奨されている．国内外における HD-MTX 及び WBRT の併用療法の治療成績は，奏効率 79%～95%，全生存期間の中央値は 33～44 カ月と報告されている[5) ~8)]．一方で，本併用療法では中枢神経障害が 10%～15%で報告されており，特に WBRT は，治療後の遅発性中枢神経障害（進行性の認知障害など）による患者の生活の質（QOL）を低下させる一因となっている．また，WBRT や多剤併用を含む HD-MTX を基盤とする治療により，未治療 PCNSL 患者に対する治療における奏効率は比較的良好であるものの，5 年無増悪生存率は 34.7%[9)]であり，多くの患者は再発又は難治性に至る．

日本における再発又は難治性の PCNSL 患者に対する標準治療は確立しておらず，初回治療で HD-MTX 療法に反応を示した患者には HD-MTX の再投与が試みられており[1)]，その他にテモゾロミドやリツキシマブなどによる治療が検討されている．再発又は難治性の PCNSL 患者に対するテモゾロミド単独療法又はテモゾロミド及びリツキシマブ併用療法の奏効率は，それぞれ 14%～31%[10) ~13)]及び 36%～53%[14) 15)]と報告されている．また，リツキシマブ，トポテカン及びテムシロリムスにおいても単剤療法が検討されており，奏効率は，それぞれ 36%[16)]，33%[17)]及び 54%[18)]と報告されている．しかしながら，いずれの単剤療法も無増悪生存期間は 2 カ月程であり，長期間病勢を制御し得る薬剤はない．

以上のとおり，HD-MTX を基盤とした WBRT 併用療法により一部の未治療 PCNSL 患者は長期寛解するものの，その後に再発又は難治性となった PCNSL 患者では，標準治療が確立されておらず，治療選択肢が限定されており，長期的な病勢制御が望めないためにアンメットメディカルニーズが存在すると考えられる．

ONO-4059［一般名：チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）］は，小野薬品工業株式会社が創製した，ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）のキナーゼ活性を不可逆的に阻害する共有結合型の経口阻害剤である．

BTK は，Tec ファミリーに属する非受容体型のタンパク質チロシンキナーゼで，主として造血細胞，特に B 細胞に発現するが，形質細胞又は T 細胞で発現は認められない[19)～21)]．B 細胞系リンパ球細胞において，B 細胞受容体（BCR）シグナル伝達は，生存，活性化，増殖，成熟及び分化の中心的役割を担っている[19) 20)]．特に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）では，BCR シグナル伝達経路が恒常的に活性化していることが知られている[22) 23)]．チラブルチニブは BCR の下流に位置するメディエーターである BTK を阻害することにより，BCR シグナル伝達経路が活性化された腫瘍において治療効果が期待される．

Non-GCB タイプの DLBCL では BCR シグナルの恒常的活性化が発症及び腫瘍増殖の主要メカニズムと考えられていることから，PCNSL は BTK 阻害剤の有効性が期待される病態であることが示唆される．チラブルチニブと同様な作用を示す経口 BTK 阻害剤のイブルチニブは，再発又は難治性の PCNSL 又は二次性中枢神経系リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅰ／Ⅱ相試験[24)]において，20 名中 15 名（75%）に奏効が認められており，BTK 阻害剤の PCNSL に対する有効性が示唆されている．

以上より，チラブルチニブは再発又は難治性の PCNSL の新たな治療選択肢になり得ると考えた．

チラブルチニブの臨床開発は，日本を含むアジア地域では小野薬品工業株式会社が，その他のすべての地域では Gilead Sciences, Inc.が進めている．

主要な臨床試験である再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験）で有効性が認められ，安全性については管理可能であると考えられたことから，チラブルチニブは再発又は難治性の PCNSL に対する有用な薬剤になり得ると考え，本承認申請に至った．なお，チラブルチニブ塩酸塩は「中枢神経系原発リンパ腫」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された．

参考文献

1） 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会編，脳腫瘍診療ガイドライン 2016 年版 金原出版.

2） Lin CH, Kuo KT, Chuang SS, Kuo SH, Chang JH, Chang KC, et al. Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. Clin Cancer Res. 2006;12:1152-6.

3） The Commettee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2017;57(Supplement 1):9-102.

4） 成田善孝. 脳腫瘍の治療結果を可視化する大規模データの収集・臨床試験の必要性. Jpn J Neurosurg VOL.24 NO.10 2015.10.

5） Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. J Neurosurg. 1994;81:188-95.

6） O'Brien PC, Roos DE, Pratt G, Liew KH, Barton MB, Poulsen MG, et al. Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). Int J Radit Oncol Biol Phys. 2006;64:408-13.

7） Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. J Neurosurg. 1999;91:221-30.

8） 泉本修一，森艦二，有田憲生．中枢神経系悪性リンパ腫研究会．悪性リンパ腫に対する HD-MTX 療法の長期成績と問題点－多施設共同研究から．第 26 回日本脳腫瘍学会抄録集．2008：130.

9） 成田善孝. 原発性脳腫瘍の疫学. CLINICIAN. 2014;627:244-50.

10） Wong SF, Gan HK, Cher L. A single centre study of the treatment of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with single agent temozolomide. J Clin Neurosci. 2012;19:1501-5.

11） Makino K, Nakamura H, Hide T, Kuratsu J. Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. J Neuro Oncol. 2012;106:155-60.

12） Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. Br J Cancer. 2007;96:864-7.

13） Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer. 2004;40:1682-8.

14） Nayak L, Abery LE, Drappatz J, Gilbert MR, Reardon DA, Wen PY, et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013;54;58-61.

15） Enting RH, Demopoulos A, DeAnqelis LM, Abery LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63:901-3.

16） Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. Neurology. 2011;76:929-30.

17） Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Martus P, Jahnke K, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. Ann Oncol. 2006;17:1141-5.

18） Korfel A, Schlegel U, Herrlinger U, Dreyling M, Schmidt C, Von Baumgarten L, et al. Phase II Trial of Temsirolimus for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34:1757-63.

19） Qin Y, Kung HJ. Signaling network of the Btk family kinases. Oncogene. 2000;19:5651-5.

20） Kurosaki T, Hikida M. Tyrosine kinases and their substrates in B lymphocytes. Immunol Rev. 2009;228:132-48.

21） Genevier HC, Hinshelwood S, Gaspar HB, Rigley KP, Brown D, Saeland S, et al. Expression of Bruton’s tyrosine kinase protein within the B cell lineage. Eur J immunol. 1994;24:3100-5.

22） Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. Nature. 2010;463:88-92.

23） Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;117:563-74.

24） Grommes C, Pastore A, Gavrilovic I, Kaley T, Nolan C, Omuro AM, et al. Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Central Nervous System lymphoma, ASH Annual Meeting 2016: Abstract No.783.