2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 中枢神経系原発リンパ腫の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.3 中枢神経系原発リンパ腫に対してチラブルチニブの試験実施に至ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.4 チラブルチニブの臨床開発計画 8
2.5.1.5 規制当局からの助言 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1 製剤の違い 11
2.5.2.2 食事の影響 11
2.5.2.3 pH の影響 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態プロファイル 13
2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因 14
2.5.3.2.1 人種 14
2.5.3.2.2 肝機能障害 14
2.5.3.2.3 腎機能障害 14
2.5.3.3 薬物間相互作用 15
2.5.3.3.1 チラブルチニブが受ける影響 15
2.5.3.3.2 チラブルチニブが及ぼす影響 16
2.5.3.4 血漿中濃度と QT 間隔の関連性 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 試験の概略 17
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 18
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 19
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 21
2.5.4.5 有効性のまとめ 21
2.5.5 安全性の概括評価 22
2.5.5.1 安全性評価の概観 22
2.5.5.2 全般的な曝露状況 24
2.5.5.3 有害事象 24
2.5.5.3.1 有害事象の要約 25

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 29
2.5.5.3.3 死亡 31
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 32
2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象 33
2.5.5.3.6 日本人と非日本人における安全性の比較 36
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 37
2.5.5.5 臨床検査値 42
2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.5.5.6.1 バイタルサイン 44
2.5.5.6.2 12 誘導心電図 44
2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 45
2.5.5.8 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 45
2.5.5.9 市販後データ 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 ベネフィット 46
2.5.6.2 リスク 47
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 48
2.5.7 参考文献 49

表

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ 9
表 2.5.4-1 再発又は難治性の PCNSL 患者での主な有効性の結果（02 試験，FAS） 20
表 2.5.5-1 有害事象及び副作用の要約（02 試験，SAF） 25
表 2.5.5-2 有害事象及び副作用の要約（01 試験，SAF） 25
表 2.5.5-3 有害事象及び副作用の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF） 27
表 2.5.5-4 有害事象及び副作用の要約（CLL 患者）（POE001 試験，SAF） 28

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the concentration-time curve from time 0 hours to infinity	投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCR	area under the plasma concentration-time curve ratio	血漿中濃度-時間曲線下面積比
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCR	B-cell receptor	B 細胞受容体
BID	*bis in die* (twice daily)	1 日 2 回
B-NHL	non-Hodgkin lymphoma, B-cell type	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRR	complete response rate	完全奏効率
CRu	unconfirmed complete response	不確定完全奏効
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
EORTC QLQ-BN20	EORTC Brain Cancer Module	－
EORTC QLQ-C30	EORTC core quality of life questionnaire	－
EQ-5D-3L	3-level version of the EuroQol 5 Dimensions	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCB	germinal center B-cell	胚中心 B 細胞
GCB-DLBCL	germinal center B cell like DLBCL	胚中心 B 細胞型 DLBCL
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HD-AraC	high-dose cytarabine	高用量シタラビン
HD-MTX	high-dose methotrexate	高用量メトトレキサート療法
IPCG	International PCNSL Collaborative Group	－
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
N.A.	not available	－
non-GCB	non-germinal center B cell	非胚中心 B 細胞
non-GCB-DLBCL	non-germinal center B cell like DLBCL	非胚中心 B 細胞型 DLBCL
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	P 糖蛋白質
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
QD	*quaque die* (once daily)	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QTcB	corrected QT interval using Bazett's formula	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SAF	Safety Set	安全性解析対象集団
TTR	time to response	奏効に至るまでの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WBRT	whole-brain radiation therapy	全脳照射療法

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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 B 細胞受容体（BCR）の下流に位置するメディエーターであり，チラブルチニブは 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．

なお，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.（Gilead 社）が進めている．

2.5.1.2 中枢神経系原発リンパ腫の臨床的／病態生理学的側面

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．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[1) 2)]．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[3) 4)]．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．一貫して同定されている負の予後因子としては，年齢 50 歳超及び Karnofsky Performance Status 70 未満が挙げられる[5) ~8)]．

日本における PCNSL の治療ガイドライン[3)]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．化学療法に非適応の PCNSL 患者に対しては，病勢制御のために WBRT 単独で実施する場合がある[3)]．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[9) ~12)]．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，更なる治療成績向上を目的として，HD-MTX 及び WBRT の併用療法に他剤を併用する多剤併用 HD-MTX＋WBRT 療法が実施されている．日本では，併用する薬剤として，プロカルバジン，シクロフォスファミド，ビンクリスチン，チオテパ（国内販売中止）及び高用量シタラビン（HD-AraC）などが使用されている．海外で行われた HD-MTX，プロカルバジン及びビンクリスチン併用療法後に WBRT，更に HD-AraC の地

固め療法（MPV-A 療法）を検討した第Ⅱ相試験では，全生存期間の中央値が 51 カ月であり，中枢神経障害の発現は 30%（60 歳以上では 75%）と報告されている[13]．また，病理学的に PCNSL の大部分を占める DLBCL に対しては，抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが標準治療薬として使用されている[14]が，リツキシマブは血液脳関門の透過性を欠くことから，PCNSL に対してはリツキシマブの単独及び併用療法ともに治療ガイドラインでは推奨されていない[3]．さらに，PCNSL 患者に対する自家造血幹細胞移植の実施も検討されるが，現在の治療ガイドラインでは推奨されていない[3]．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%[15]であり，多くの患者は再発又は難治性に至る．また，遅発性中枢神経障害を余儀なくされる患者も多く，未だ脳機能を維持しつつ治癒に至る割合は低い．

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[3]，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%[16]～[19]及び 36%～53%[20] [21]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%[22]，33%[23]及び 54%[24]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．

2.5.1.3 中枢神経系原発リンパ腫に対してチラブルチニブの試験実施に至ったことを支持する科学的背景

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[25]～[27]．B 細胞系リンパ球細胞において，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[25] [26]．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[28] [29]．チラブルチニブは，BTK の活性部位のシステイン残基と共有結合を形成する[30]ことでキナーゼ活性を不可逆的に阻害する．したがって，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 [31] 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，臨床試験の実施に至った．

2.5.1.4 チラブルチニブの臨床開発計画

再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験，以下 POE001 試験）を 2012 年 8 月より実施し，B-NHL 患者では 480 mg 1 日 1 回まで，CLL 患者では 600 mg 1 日 1 回までの忍容性が確認された．また，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験，以下 01 試験）を 2015 年 1 月より実施し，B-NHL 及び CLL 患者では 480 mg 1 日 1 回及び 300 mg 1 日 2 回までの忍容性が確認された．

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象として国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験，以下 02 試験）を 2017 年 10 月より実施し，PCNSL 患者に対する 480 mg 1 日 1 回（空腹時投与）での有効性が認められ，安全性については管理可能であると考えられた．

健康被験者を対象として国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-04 試験，以下 04 試験）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より実施し，チラブルチニブが食事の影響を受けることが示唆された．

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示した．本承認申請では，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験を主要な臨床試験とし，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験及び海外 POE001 試験，並びに健康被験者を対象とした国内 04 試験を加えた 4 試験を評価資料とした．参考資料には，健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（GS-US-401-1765 試験，GS-US-401-1767 試験，GS-US-401-1768 試験）の 3 試験を含めた．

国内外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した．

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 資料区分	対象	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	治験薬投与被験者数
患者を対象とした試験						
国内試験						
第Ⅰ／Ⅱ相 02 試験 評価資料	再発又は難治性の PCNSL 患者	安全性，忍容性，有効性，PK	多施設共同 非盲検 非対照	第Ⅰ相試験パート：320，480 mg QD（食事制限なし）を経口投与. 第Ⅱ相試験パート：第Ⅰ相試験パートで決定した用量（食事制限なし）を QD で経口投与. 480 mg 朝食前投与群：480 mg QD を空腹時（原則朝食前）に経口投与.	病勢進行又は臨床上許容できない毒性が認められるまで	計 44 名 320 mg：20 名 480 mg：7 名 480 mg 朝食前投与群：17 名
第Ⅰ相 01 試験 評価資料	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	160，320，480 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与.	投与中止基準に該当するまで	計 17 名
海外試験						
第Ⅰ相 POE001 試験 評価資料	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	B-NHL：20，40，80，160，320，480，600 mg QD，240 mg BID を空腹時に経口投与. CLL：20，40，80，160，320，400，500，600 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与.	臨床的な有益性が得られた患者では，疾患進行又は忍容できない有害事象が認められるまで	計 90 名 B-NHL 62 名 CLL 28 名
健康被験者を対象とした試験						
国内試験						
第Ⅰ相 04 試験 評価資料	健康被験者	食事の影響，CYP3A 阻害剤の影響，CYP3A 基質に対する影響	非盲検 クロスオーバー又は固定順序	320 mg を空腹時又は食後単回経口投与. イトラコナゾール 200 mg QD 併用又は非併用して 20 mg を食後単回経口投与. 320 mg QD 併用又は非併用してミタゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与.	2～6 日間	36 名
海外試験						
第Ⅰ相 1765 試験 参考資料	健康被験者	PK，安全性，忍容性，PD	非盲検 固定順序	リファンピシン 600 mg 併用又は非併用して 100 mg を空腹時に経口投与.	10 日間	15 名
第Ⅰ相 1767 試験 参考資料	健康被験者	相対的 BA，PK，安全性，忍容性，PD	部分盲検 クロスオーバー	75 mg（カプセル剤），100 mg（カプセル剤，低薬物含有錠，高薬物含有錠）又はプラセボをオメプラゾール 20 mg 併用又は非併用して空腹時又は食後に単回経口投与.	2～6 日間	76 名
第Ⅰ相 1768 試験 参考資料	健康被験者	マスバランス，PK，代謝及び排泄経路	非盲検	^{14}C-チラブルチニブを含有するチラブルチニブ 75 mg を空腹時に単回経口投与.	1 日間	8 名

試験番号は以下のとおり表示した：01 試験（ONO-4059-01 試験），02 試験（ONO-4059-02 試験），04 試験（ONO-4059-04 試験），1765 試験（GS-US-401-1765 試験），1767 試験（GS-US-401-1767 試験），1768 試験（GS-US-401-1768 試験）.

BA＝バイオアベイラビリティ，BID＝1 日 2 回，B-NHL＝B 細胞性非ホジキンリンパ腫，CLL＝慢性リンパ性白血病，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，PD＝薬力学，PK＝薬物動態，QD＝1 日 1 回.

2.5.1.5 規制当局からの助言

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験の結果を踏まえ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．その結果，[redacted]に加え，[redacted]について，[redacted]として，[redacted]をもって、[redacted]との機構の意見が得られた（薬機審長発第[redacted]号，[redacted]年[redacted]月[redacted]日）．

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．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

チラブルチニブの生物薬剤学に関する評価は，国内外で実施された臨床試験及び溶出試験から得られたデータを利用して行った．

健康被験者を対象とした国内 04 試験及び海外 1767 試験において，食事がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した．また，海外 1767 試験においては，製剤の違い及びオメプラゾールの併用がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響も評価した．

本項では，チラブルチニブ塩酸塩を本剤，チラブルチニブ塩酸塩のフリー体をチラブルチニブと記載した．また，用量に関しては，チラブルチニブ塩酸塩を用いた場合であっても，チラブルチニブとしての用量を記載した．

2.5.2.1 製剤の違い

海外 1767 試験では非日本人において，カプセル剤（CAP-A 製剤）に対する TAB-A 製剤（100 mg 錠，低薬物濃度，チラブルチニブを素錠部に [redacted]%w/w 含有）及び TAB-B 製剤（100 mg 錠，高薬物濃度，チラブルチニブを素錠部に [redacted]%w/w 含有）の相対的バイオアベイラビリティ（以下，BA）を評価した結果，CAP-A 製剤から TAB-A 製剤又は TAB-B 製剤への変更に伴う用量補正は不要であることが示され，CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤のチラブルチニブの BA に差はないと考えられた．また，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤が溶出試験において同様の溶出プロファイルを示すことを確認した．

国内市販予定製剤は TAB-C 製剤と同一の処方にて製造する．

2.5.2.2 食事の影響

国内 04 試験において，血漿中チラブルチニブの薬物動態に及ぼす食事（標準食）の影響を評価した．本剤 320 mg を食後に単回投与したとき，血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf は，空腹時と比較してそれぞれ 1.74 倍及び 1.29 倍に増加した．再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験において，480 mg まで概ね用量比に応じて血漿中チラブルチニブの曝露量は増加することが確認されており，申請用量である 480 mg においても 320 mg で確認された程度と同程度の食事による血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf の増加が認められると考えられた．このことから，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験において 480 mg の有効性及び安全性を評価した際に用いられた空腹時投与が本剤の服薬時の食事条件として推奨されると判断した．

2.5.2.3 pH の影響

海外 1767 試験において，CAP-A 製剤（75 mg 空腹投与）及び TAB-A 製剤（100 mg 空腹投与）を用いて，プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールの併用がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した．オメプラゾールの併用により血漿中チラブルチニブの Cmax は減少したものの，オメプラゾール非併用時に対する併用時の血漿中チラブルチニブの AUCinf の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，CAP-A 製剤及び TAB-A 製剤ともに 0.80 から 1.25 の範囲内であったことから，オメプラゾールの併用は血漿中チラブルチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．なお，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤を用いたオメプラゾールとの併用投与による評価は実施していないが，海外 1767 試験において CAP-A 製剤に対する TAB-A 製剤及び TAB-B 製剤のチラブルチニブの BA に差はないと考えられたこと，また，[redacted] 製剤と [redacted] 製剤は溶出試験において同様の溶出プロファイルを示したことから，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤においても，TAB-A 製剤と同様にオメプラゾールの併用は血漿中チラブルチニブの AUC に影響を与えないと考えられた．

以上の結果より，本剤は胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と用量調整することなく併用が可能であると考えられた．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者を対象に実施した国内 1 試験及び海外 3 試験，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象に実施した国内 1 試験及び海外 1 試験，及び再発又は難治性の PCNSL 患者を対象に実施した国内 1 試験より得られたデータを利用して，チラブルチニブの臨床薬理に関する評価を行った．

本項では，チラブルチニブ塩酸塩を本剤，チラブルチニブ塩酸塩のフリー体をチラブルチニブと記載した．また，用量に関しては，チラブルチニブ塩酸塩を用いた場合であっても，チラブルチニブとしての用量を記載した．

健康被験者を対象とした国内外の第 I 相試験において，チラブルチニブのヒトマスバランス（GS-US-401-1768 試験，以下，1768 試験），イトラコナゾール及びミダゾラムとの薬物間相互作用（国内 04 試験），及びリファンピシンとの薬物間相互作用（GS-US-401-1765 試験，以下，1765 試験）を評価した．また，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内 01 試験及び海外 POE001 試験，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした国内 02 試験において，本剤を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した．さらに，国内外の B-NHL，CLL 及び PCNSL 患者を対象とした臨床試験成績に基づきチラブルチニブの母集団薬物動態（以下，PPK）解析を実施するとともに，国内で患者を対象とした臨床試験成績に基づき血漿中チラブルチニブ濃度と QT 間隔の関係を評価した．また，国内 01 試験，国内 02 試験，国内 04 試験，海外 1765 試験，及び海外 1767 試験成績に基づき，チラブルチニブの薬物動態を明らかにする目的で生理学的薬物速度論モデルを用いた解析を実施した．

2.5.3.1 薬物動態プロファイル

非日本人の B-NHL 及び CLL 患者に本剤を経口投与したとき，チラブルチニブの曝露量は 20 mg から 320 mg まで概ね用量比に応じて増加した．320 mg から 600 mg までの Cmax の増加は用量比よりもわずかに下回った．日本人の B-NHL 及び CLL 患者に本剤を経口投与したとき，チラブルチニブの曝露量は 160 mg から 480 mg の範囲で概ね用量比に応じて増加した．

0.5，5 及び 50 μg/mL の範囲でチラブルチニブのヒト血清中蛋白結合率を *in vitro* 試験で評価した結果，結合率は 90.8~92.3%であった．また，国内 02 試験において本剤 320 mg 及び 480 mg を QD（食事制限なし）で反復経口投与したとき，本剤投与前のトラフ時点において，脳脊髄液中のチラブルチニブ濃度は，血漿中のチラブルチニブ濃度の増加に応じて増加することが確認された．

チラブルチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた．海外 1768 試験において，血漿，尿及び糞中で同定された代謝物に基づくと，チラブルチニブは経口投与後，主に酸化，還元，及びグルタチオン抱合を受けて消失した．また，水酸化体の硫酸抱合体，水酸

化体のグルクロン酸抱合体といった二次代謝物も認められ，広範囲に代謝されると考えられた．海外 1768 試験における投与後 360 時間までの放射能の回収率は 94.24%，糞中及び尿中回収率は，それぞれ 52.19 及び 42.05%であった．未変化体は，尿中では確認されず，糞中において確認されたものの回収率として 1.49%とわずかであったことから，チラブルチニブの消失は主に肝臓における代謝によるものと考えられた．また，生理学的速度論モデル解析より，肝臓中におけるチラブルチニブの代謝のうち，CYP3A4 の寄与は約 40%程度と推定された．

PPK 解析により構築されたチラブルチニブの薬物動態モデルは，1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルであった．クリアランス及び分布容積に対しては体重が有意な共変量として組み込まれたが，臨床的に意味のある影響はないと考えられた．

2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因

2.5.3.2.1 人種

日本人を対象とした国内 01 試験及び非日本人を対象とした海外 POE001 試験のデータを利用して，日本人と非日本人の違いがチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価したところ，日本人と非日本人ではチラブルチニブの曝露量に大きな差異はないと考えられた．また，PPK 解析において，日本人と非日本人の違いは有意な共変量として組み込まれなかったため，日本人と非日本人の違いはチラブルチニブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.2.2 肝機能障害

肝機能障害がチラブルチニブの薬物動態に与える影響について，肝機能障害者を対象とした臨床試験による評価は実施していない．PPK 解析において肝機能は有意な共変量とならなかったものの，マスバランス試験よりチラブルチニブの消失は主に肝臓での代謝と考えられることから，肝機能障害を有するがん患者の服薬には注意が必要と考えられた．

2.5.3.2.3 腎機能障害

腎機能障害がチラブルチニブの薬物動態に与える影響について，腎機能障害者を対象とした臨床試験による評価は実施していない．マスバランス試験において，腎からの排泄はチラブルチニブの主たる消失経路ではないことが示されており，また，PPK 解析においては，腎機能は有意な共変量として選択されなかった．したがって，腎機能障害に伴う用量調整を実施する必要はないと考えられた．

2.5.3.3 薬物間相互作用

2.5.3.3.1 チラブルチニブが受ける影響

ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で，チラブルチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝された．ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的阻害剤を用いた検討では，CYP2D6 特異的阻害剤（キニジン）はチラブルチニブの代謝を阻害しなかったことから，チラブルチニブの薬物動態における CYP2D6 の寄与は低く，CYP2D6 阻害剤の併用を注意喚起する必要はないと考えられた．一方，CYP3A4 特異的阻害剤（ケトコナゾール）はチラブルチニブの代謝を阻害したことから，臨床において CYP3A4 阻害剤及び誘導剤がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した．国内 04 試験において，CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールの併用がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，イトラコナゾール非併用時に比べ併用時の血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.24 倍及び 1.49 倍に増加した．また，海外 1765 試験において，CYP3A4 及び P-gp の誘導剤としてリファンピシンを反復投与後に本剤を投与したとき，本剤を単独投与したときに比べ血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 0.3036 倍及び 0.2920 倍に減少した．これらのことから，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用に注意する必要があると考えられた．さらに，リファンピシンを反復投与後に本剤を投与したとき，リファンピシンの投与はチラブルチニブの半減期に影響を及ぼしていなかったこと，ヒト P-gp 発現細胞を用いた検討でチラブルチニブは P-gp の基質と考えられたことから，小腸の P-gp を介した相互作用の可能性も否定できない．そのため，CYP3A4 阻害剤及び誘導剤と同様に，P-gp 阻害剤及び誘導剤との併用にも注意する必要があると考えられた．

In vitro 試験においてヒト OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討より，チラブルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された．単回投与時は OATP1B1/1B3 阻害剤であるリファンピシンの併用により，非併用時に比べ血漿中チラブルチニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.2978 倍及び 1.1115 倍に増加したものの，AUCinf においてはリファンピシン非併用時に対する併用時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.8 から 1.25 の範囲内であった．これらのことから，ヒトにおける OATP1B1/1B3 の寄与は低く，OATP1B1/1B3 阻害剤の併用を注意喚起する必要はないと考えられた．

プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールの併用により，非併用時に比べ血漿中チラブルチニブの Cmax は 0.8018～0.9154 倍に減少したが，AUCinf においてはオメプラゾール非併用時に対する併用時の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80 から 1.25 の範囲内であった．このことから，本剤は胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と用量調整することなく併用が可能であると考えられた．

2.5.3.3.2 チラブルチニブが及ぼす影響

チラブルチニブのCYP阻害及びトランスポーター阻害作用を*in vitro*で評価し，static modelによりチラブルチニブが併用薬に及ぼす影響を評価した結果，チラブルチニブは CYP3A4, P-gp，OATP1B1 及びMATE1 を臨床で阻害する可能性を否定できなかった．

国内 04 試験において，チラブルチニブが CYP3A4 基質（ミダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，ミダゾラムの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 0.74 及び 0.79 倍に減少した．チラブルチニブの CYP3A4 誘導作用は *in vitro* 試験で認められていないこと，また，減少の程度はミダゾラムの個体内変動の範囲内であったことから，CYP3A4 基質との併用を注意喚起する必要はないと判断した．

また，生理学的速度論モデルを用いて，チラブルチニブのP-gp，OATP1B1及びMATE1基質に対する阻害作用を予測した結果，それぞれの典型基質であるジゴキシン，プラバスタチン及びメトホルミンの AUCR はいずれも 1.25 未満であった．したがって，臨床においてチラブルチニブの併用は P-gp，OATP1B1 及び MATE1 基質の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.4 血漿中濃度と QT 間隔の関連性

国内 01 試験及び国内 02 試験成績に基づき，各試験の血漿中チラブルチニブ濃度と投与前からの QTcF の変化量（ΔQTcF）の関連性について，線形混合効果モデルを用いて評価した．

血漿中チラブルチニブ濃度とΔQTcF の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析した結果，本剤 480 mg 空腹時反復投与したときの平均最高血漿中濃度（2690 ng/mL）におけるΔQTcF の 90%信頼区間の上限は 4.73 ms～5.63 ms であり，10 ms を下回ると予測された．以上の結果から，チラブルチニブの QT 延長リスクは低いと考えられた．

2.5.4 有効性の概括評価

ONO-4059［一般名：チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）］の再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する有効性は，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験，以下 02 試験）の結果（20■年■月■日データカットオフ）に基づき評価した．

2.5.4.1 試験の概略

02 試験は，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの 2 パートで構成される．

第Ⅰ相試験パートでは，チラブルチニブを 320 mg 及び 480 mg の用量で食事制限を設けない随時投与で 1 日 1 回（QD）経口投与したときの忍容性及び薬物動態を非盲検用量漸増試験で検討した．第Ⅱ相試験パートでは，第Ⅰ相試験パートで決定したチラブルチニブの用量にて，チラブルチニブの有効性及び安全性を非盲検非対照試験で検討した．また，チラブルチニブの薬物動態に与える食事の影響を考慮し，チラブルチニブを 480 mg の用量で空腹時（原則朝食前）に 1 日 1 回（QD）経口投与する「朝食前投与群」を追加した．

本治験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートいずれでも，病勢進行又は臨床上許容できない毒性が認められるまで投与を継続することとした．

有効性の主要評価項目は，全奏効率（ORR）（中央判定）とした．本治験では，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした過去のテモゾロミド単独療法の臨床試験データ[16]を参考に，閾値奏効率を 14.0%と設定した．

副次評価項目には，ORR（医師判定），完全奏効率（CRR）（中央判定，医師判定），最良総合効果（中央判定，医師判定），奏効期間（DOR）（中央判定，医師判定），無病生存期間（中央判定，医師判定），奏効に至るまでの期間（TTR）（中央判定，医師判定），無増悪生存期間（PFS）（中央判定，医師判定），全生存期間（OS），標的病変における二方向積和の変化率（中央判定），標的病変における二方向積和の最大変化率（中央判定），生活の質（QOL）の評価［European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）core quality of life questionnaire（QLQ-C30），EORTC Brain Cancer Module（QLQ-BN20），3-level version of the EuroQol 5 Dimensions（EQ-5D-3L）］を設定した．

抗腫瘍効果の判定は，International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準[32]に従い，中央判定委員会（中央判定）及び治験責任医師又は治験分担医師（医師判定）が行った．

なお，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの被験者を統合し，登録時の用法・用量ごと及び被験者全体で解析を行った．

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

02 試験の第 I 相試験パートでは，コホート 1（320 mg QD）及びコホート 2（480 mg QD）に各 3 名が登録されたが，いずれのコホートでも用量制限毒性（DLT）は認められず，480 mg まで忍容性が確認された．

第Ⅱ相試験パートは 480 mg QD（食事制限なし）の用法・用量で開始したが，第 I 相試験パートと合計で 10 名（登録時の用量：320 mg が 3 名，480 mg が 7 名）にチラブルチニブが投与された状況で，480 mg QD（食事制限なし）の用法・用量で開始した 7 名中 4 名に重篤な副作用が認められたため，被験者の安全性を考慮し，320 mg QD（食事制限なし）に変更した．また，第Ⅱ相試験パート（食事制限なし）の組入れ完了後に朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）を追加した．

02 試験では合計 44 名が登録され，登録時の用法・用量は，320 mg QD（食事制限なし）が 20 名（第 I 相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試験パート 17 名），480 mg QD（食事制限なし）が 7 名（第 I 相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試験パート 4 名），480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名であった．登録されたすべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．本治験では，安全性の解析対象集団に含まれる被験者で，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団を Full Analysis Set（FAS）とし，有効性の解析対象集団とした．登録されたすべての被験者が FAS に採用された．

02 試験では，病理組織学的に PCNSL と診断され，1 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とし，脳病変が認められない眼内 PCNSL 患者，B 細胞腫瘍以外の PCNSL 患者，及び全身性のリンパ腫病変を有する患者は除外した．

登録された被験者 44 名のうち，男性は 24 名（54.5%），女性は 20 名（45.5%）であった．年齢の中央値（最小値～最大値）は 60（29～86）歳であった．Karnofsky Performance Status の中央値（最小値～最大値）は 80（70～100）であった．PCNSL のサブタイプは，非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（non-GCB-DLBCL）が 31 名（70.5%），胚中心びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（GCB-DLBCL）が 13 名（29.5%）であった．予後因子は，recursive partitioning analysis scoring system でクラス 1 が 11 名（25.0%），クラス 2 が 33 名（75.0%）であった．PCNSL に対する前治療回数の中央値（最小値～最大値）は，2（1～14）回であった．

480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）の 17 名のうち，男性は 6 名（35.3%），女性は 11 名（64.7%）であった．年齢の中央値（最小値～最大値）は 65（29～85）歳であった．Karnofsky Performance Status の中央値（最小値～最大値）は 70（70～100）であった．PCNSL のサブタイプは，non-GCB-DLBCL が 12 名（70.6%），GCB-DLBCL が 5 名（29.4%）であった．予後因子は，recursive partitioning analysis scoring system でクラス 1 が 4 名

（23.5%），クラス2が13名（76.5%）であった．PCNSLに対する前治療回数の中央値（最小値～最大値）は，2（1～5）回であった．

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

02試験の再発又は難治性のPCNSL患者における主な有効性の結果を表2.5.4-1に示した．なお，ORR，CRR，DOR，TTR，OS及びPFS以外の評価項目の成績は［2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討］に示した．

02試験では，中央判定に基づくORRを主要評価項目とした．480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）のORR（中央判定）は，52.9%（9/17名）［95%信頼区間（CI）：27.8，77.0］であり，95%CIの下限（27.8%）が閾値奏効率14.0%を上回った．CRR（中央判定）は，35.3%（6/17名）［95%CI：14.2，61.7］であった．中央判定で奏効が認められた被験者9名において，DORは中央値に達しなかった．また，ORR（医師判定）は，47.1%（8/17名）［95%CI：23.0，72.2］であった．CRR（医師判定）は，23.5%（4/17名）［95%CI：6.8，49.9］であった．医師判定で奏効が認められた被験者8名において，DORは中央値に達しなかった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び480 mg QD（食事制限なし）のORR（中央判定）は，それぞれ60.0%（12/20名）［95%CI：36.1，80.9］及び100.0%（7/7名）［95%CI：59.0，100.0］であり，CRR（中央判定）は，それぞれ25.0%（5/20名）［95%CI：8.7，49.1］及び57.1%（4/7名）［95%CI：18.4，90.1］であった．また，DOR（中央判定）の中央値はそれぞれ3.70カ月［95%CI：0.85，not available（N.A.）］及び10.22カ月［95%CI：0.56，N.A.］であった．

480 mg朝食前投与群（480 mg QD空腹時投与）のTTR（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は，0.92（0.79～0.95）カ月であった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び480 mg QD（食事制限なし）でのTTR（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ0.92（0.85～1.25）カ月及び0.92（0.30～0.95）カ月であった．

480 mg朝食前投与群（480 mg QD空腹時投与）のOSは中央値に達しなかった．治験薬投与開始後6カ月時点での生存率は，80.00%［95%CI：37.35，95.07］であった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び480 mg QD（食事制限なし）のいずれでもOSは中央値に達しなかった．

480 mg朝食前投与群（480 mg QD空腹時投与）のPFS（中央判定）の中央値は，5.78カ月［95%CI：0.99，5.78］であった．また，PFS（医師判定）は中央値に達しなかった．なお，320 mg QD（食事制限なし）及び480 mg QD（食事制限なし）のPFS（中央判定）の中央値は，それぞれ2.07カ月［95%CI：1.77，N.A.］及び11.10カ月［95%CI：1.41，N.A.］であった．

表 2.5.4-1　再発又は難治性の PCNSL 患者での主な有効性の結果（02 試験，FAS）

	320 mg N = 20	480 mg N = 7	480 mg 朝食前投与 N = 17	全体 N = 44
主要評価項目：				
ORR［CR＋CRu＋PR］（中央判定）[a]				
n（%）	12 (60.0)	7 (100.0)	9 (52.9)	28 (63.6)
［95%CI］[b]	[36.1, 80.9]	[59.0, 100.0]	[27.8, 77.0]	[47.8, 77.6]
副次評価項目：				
ORR［CR＋CRu＋PR］（医師判定）[a]				
n（%）	13 (65.0)	7 (100.0)	8 (47.1)	28 (63.6)
［95%CI］[b]	[40.8, 84.6]	[59.0, 100.0]	[23.0, 72.2]	[47.8, 77.6]
CRR［CR＋CRu］（中央判定）[a]				
n（%）	5 (25.0)	4 (57.1)	6 (35.3)	15 (34.1)
［95%CI］[b]	[8.7, 49.1]	[18.4, 90.1]	[14.2, 61.7]	[20.5, 49.9]
CRR［CR＋CRu］（医師判定）[a]				
n（%）	5 (25.0)	5 (71.4)	4 (23.5)	14 (31.8)
［95%CI］[b]	[8.7, 49.1]	[29.0, 96.3]	[6.8, 49.9]	[18.6, 47.6]
DOR（中央判定）[a]				
N（奏効を示した被験者数）	12	7	9	28
中央値（月）	3.70	10.22	N.A.	10.22
［95%CI］[c]	[0.85, N.A.]	[0.56, N.A.]	[0.92, N.A.]	[1.71, N.A.]
DOR（医師判定）[a]				
N（奏効を示した被験者数）	13	7	8	28
中央値（月）	4.21	10.22	N.A.	10.22
［95%CI］[c]	[0.85, N.A.]	[0.56, N.A.]	[0.92, N.A.]	[1.97, N.A.]
TTR（中央判定）[a]				
N（奏効を示した被験者数）	12	7	9	28
中央値（月）	0.92	0.92	0.92	0.92
（最小値～最大値）（月）	(0.85 - 1.25)	(0.30 - 0.95)	(0.79 – 0.95)	(0.30 - 1.25)
TTR（医師判定）[a]				
N（奏効を示した被験者数）	13	7	8	28
中央値（月）	0.92	0.92	0.92	0.92
（最小値～最大値）（月）	(0.85 - 7.46)	(0.30 - 0.95)	(0.89 – 1.84)	(0.30 - 7.46)
OS				
中央値（月）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
［95%CI］[c]	[11.24, N.A.]	[1.41, N.A.]	[5.45, N.A.]	[N.A., N.A.]
PFS（中央判定）[a]				
中央値（月）	2.07	11.10	5.78	2.92
［95%CI］[c]	[1.77, N.A.]	[1.41, N.A.]	[0.99, 5.78]	[1.84, 11.10]
PFS（医師判定）[a]				
中央値（月）	2.86	11.10	N.A.	5.16
［95%CI］[c]	[1.81, N.A.]	[1.41, N.A.]	[0.99, N.A.]	[1.84, 12.91]

CR＝完全奏効，CRR＝完全奏効率，CRu＝不確定完全奏効，DOR＝奏効期間，IPCG＝International PCNSL Collaborative Group，ORR＝全奏効率，OS＝全生存期間，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，PFS＝無増悪生存期間，PR＝部分奏効，TTR＝奏効に至るまでの期間

a）IPCG 基準に従い判定した．

b）両側 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した．

c）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.2-1.1，表 14.2-1.2，表 14.2-2.1，表 14.2-2.2，表 14.2-4.1，表 14.2-4.2，表 14.2-5.1，表 14.2-5.2，表 14.2-6］

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

02 試験では，主要評価項目の ORR（中央判定）に対して，性別，年齢，PCNSL の診断日（初発，直近）から登録までの期間，PCNSL に対する直近の治療における再発・難治性の別，PCNSL に対する直近のメトトレキサート治療及びリツキシマブ治療における再発・難治性の別，前治療回数，薬物療法による前治療回数，PCNSL に対する治療歴（造血幹細胞移植，薬物療法，放射線療法，メトトレキサート，シタラビン，リツキシマブ），予後因子（recursive partitioning analysis scoring system），遺伝子変異（CARD11，CD79A，CD79B，MYD88），PCNSL のサブタイプ，標的病変における二方向積和（中央判定），Karnofsky Performance Status を因子としたサブグループ解析を行った［2.7.3.3.3］.

サブグループ解析の結果，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）では，被験者数が 5 名以下の一部のサブグループを除き，ほとんどのサブグループにおいて，ORR（中央判定）の中央値は期待奏効率（50.9%）と同等以上であり，中央値の 95%CI の下限値は閾値奏効率（14.0%）を超えていた.

2.5.4.5 有効性のまとめ

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験では，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）において，主要評価項目である ORR（中央判定）は 52.9%（9/17 名）［95%CI：27.8，77.0］であり，95%CI の下限（27.8%）が閾値奏効率 14.0%を上回ったことから，再発又は難治性の PCNSL 患者に対するチラブルチニブの 480 mg 1 日 1 回（空腹時投与）での有効性が確認された.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）の安全性は，再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4059-02 試験，以下 02 試験），再発又は難治性の 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）に対する国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01 試験，以下 01 試験），並びに再発又は難治性の B-NHL 及び CLL に対する海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001 試験，以下 POE001 試験）の結果に基づき評価した［2.7.4.1.1］.

（1） 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験では，安全性の評価対象は Safety Set（SAF）とし，SAF は，治験薬が 1 回以上投与され，GCP 不遵守例でなく，除外基準 22（同意能力に関する基準）に抵触していない被験者の集団と定義した.

02 試験は，PCNSL 患者を対象とし，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートで構成された.

第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1 の 320 mg 1 日 1 回（QD），コホート 2 の 480 mg 1 日 1 回（QD）からなる 3+3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．なお，第Ⅰ相試験パートの用法は，食事制限を設けない随時投与とした．第Ⅰ相試験パートでは，コホート 1（320 mg QD）及びコホート 2（480 mg QD）に各 3 名が登録されたが，いずれのコホートでも用量制限毒性（DLT）は認められず 2.5.5.3.5.3（1），PCNSL 患者に対する 480 mg の用量まで忍容性が確認された.

第Ⅱ相試験パートは 480 mg 1 日 1 回（QD）（食事制限なし）の用法・用量で開始したが，第Ⅰ相試験パートと合計で 10 名（登録時の用量：320 mg QD が 3 名，480 mg QD が 7 名）にチラブルチニブが投与された状況で，480 mg 1 日 1 回（QD）（食事制限なし）の用法・用量で開始した 7 名中 4 名に重篤な副作用が認められたため，被験者の安全性を考慮し，第Ⅱ相試験パートの用法・用量を 320 mg 1 日 1 回（QD）（食事制限なし）に変更した．また，第Ⅱ相試験パートでは，480 mg を 1 日 1 回空腹時（原則朝食前）に投与する朝食前投与群を追加した.

02 試験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートで合計 44 名が登録され，登録時の用法・用量は，320 mg QD（食事制限なし）が 20 名，480 mg QD（食事制限なし）が 7 名，480 mg 朝食前投与群（480 mg QD 空腹時投与）が 17 名であった．登録されたすべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．登録された被験者のうち，SAF から除外され

た被験者はなく，SAF は 44 名であった．なお，02 試験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの被験者を統合し，登録時の用法・用量ごとに解析を行った．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，安全性の評価対象は SAF とし，SAF は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団と定義した．

01 試験では，B-NHL 及び CLL 患者を対象に，160 mg 1 日 1 回（QD）を初回用量とする最大 4 コホートの 3+3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．用法は，空腹時投与［1 日 1 回（QD）投与では原則朝食前，1 日 2 回（BID）投与では原則朝食前及び夕食前］とした．

コホート 1（160 mg QD）に 3 名，コホート 2（320 mg QD）に 3 名，コホート 3（480 mg QD）に 4 名が登録された．コホート 4（300 mg BID）では 1 名に DLT が発現し，7 名に拡大された．DLT の詳細は 2.5.5.3.5.3（2）に示した．

01 試験では，合計 17 名が登録され，すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．治験薬が 1 回以上投与された被験者 17 名を SAF とした．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，安全性の評価対象は SAF とし，SAF は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団と定義した．

POE001 試験では，B-NHL 患者群及び CLL 患者群それぞれで，20 mg 1 日 1 回（QD）を初回用量として，3+3 デザインによりチラブルチニブの用量漸増を実施した．用法は，空腹時投与（投与後 1～2 時間以降に食事可）とした．

B-NHL 患者は，コホート 1（20 mg QD）に 3 名，コホート 2（40 mg QD）に 3 名が登録され，コホート 3（80 mg QD）は 5 名に拡大された．コホート 4（160 mg QD）では最初に組み入れられた 3 名に明らかな有効性が認められたため，5 名が追加され，8 名が登録された．コホート 5（320 mg QD）では 1 名に DLT が認められたため，コホートが拡大され，更にこのコホートには 10 名が追加され，21 名が登録された．コホート 6（480 mg QD）では 1 名に DLT が認められ，10 名に拡大された．コホート 7（600 mg QD）は 9 名に拡大された．コホート 7（600 mg QD）では，2 名に DLT が発現した．コホート 8（240 mg BID）には 3 名が登録された．DLT の詳細は 2.5.5.3.5.3（3）に示した．

B-NHL 患者は，合計 62 名が登録され，すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．治験薬が 1 回以上投与された被験者 62 名を SAF とした．

CLL 患者は，コホート 1（20 mg QD）に 3 名，コホート 2（40 mg QD）に 3 名が登録され，コホート 3（80 mg QD）は 4 名に拡大された．コホート 4（160 mg QD），コホート 5（320 mg QD），コホート 6（600 mg QD），コホート 7（400 mg QD）及びコホート 8（300 mg BID）にはそれぞれ 3 名が登録された．コホート 7（400 mg QD）及びコホート 8（300 mg BID）では，各 1 名に有害事象が発現したが，当初はこれらの事象は DLT とみなされなかったため，コホートは 3 名から拡大されなかった．コホート 9（500 mg QD）には 3 名が登録された．DLT の詳細は 2.5.5.3.5.3（3）に示した．

CLL 患者は，合計 28 名が登録され，すべての被験者に治験薬（チラブルチニブ）が投与された．治験薬が 1 回以上投与された被験者 28 名を SAF とした．

2.5.5.2　全般的な曝露状況

[2.7.4.1.2]

（1）　国内 02 試験（PCNSL 患者）

全被験者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 81.5（25～588）日であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 3.5（1～22）サイクルであった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26640.0（4800～188160）mg，相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 100.0（40～100）%であった．

（2）　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

全被験者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 161（5～1037）日であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 7（1～38）サイクルであった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 77280.0（3000～307200）mg，相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 100.00（25.5～100.0）%であった．

（3）　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 15（0～148）週であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 3（0～36）サイクルであった．

CLL 患者でのチラブルチニブの投与期間の中央値（最小値～最大値）は 122.5（4～166）週であり，サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 29.5（1～40）サイクルであった．

2.5.5.3　有害事象

[2.7.4.2.1]

2.5.5.3.1 有害事象の要約

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5-1 に示した.

表 2.5.5-1 有害事象及び副作用の要約（02 試験，SAF）

項目	320 mg N = 20 n (%)	480 mg N = 7 n (%)	480 mg 朝食前投与 N = 17 n (%)	全体 N = 44 n (%)
有害事象	16 (80.0)	7 (100.0)	15 (88.2)	38 (86.4)
Grade 3 以上の有害事象	6 (30.0)	5 (71.4)	10 (58.8)	21 (47.7)
死亡に至った有害事象	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
重篤な有害事象	1 (5.0)	5 (71.4)	3 (17.6)	9 (20.5)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	2 (28.6)	0	3 (6.8)
休薬に至った有害事象	5 (25.0)	3 (42.9)	10 (58.8)	18 (40.9)
減量に至った有害事象	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)
副作用	15 (75.0)	7 (100.0)	13 (76.5)	35 (79.5)
Grade 3 以上の副作用	6 (30.0)	4 (57.1)	9 (52.9)	19 (43.2)
死亡に至った副作用	0	1 (14.3)	0	1 (2.3)
重篤な副作用	0	4 (57.1)	2 (11.8)	6 (13.6)
投与中止に至った副作用	1 (5.0)	2 (28.6)	0	3 (6.8)
休薬に至った副作用	4 (20.0)	2 (28.6)	7 (41.2)	13 (29.5)
減量に至った副作用	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)

出典［5.3.5.2-1 総括報告書（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-3.1］

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5-2 に示した.

表 2.5.5-2 有害事象及び副作用の要約（01 試験，SAF）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=4 n (%)	300 mg BID N=7 n (%)	全体 N=17 n (%)
有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	17 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	3 (42.9)	8 (47.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (28.6)	7 (41.2)
投与中止に至った有害事象	0	2 (66.7)	0	0	2 (11.8)
休薬に至った有害事象	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
減量に至った有害事象	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	3 (17.6)
副作用	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)	15 (88.2)
Grade 3 以上の副作用	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (14.3)	6 (35.3)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0
重篤な副作用	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	4 (23.5)
投与中止に至った副作用	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.9)
休薬に至った副作用	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (14.3)	5 (29.4)
減量に至った副作用	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (14.3)	3 (17.6)

出典［5.3.3.2-2 総括報告書（ONO-4059-01 試験）表 12.3.1-1］

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験の B-NHL 患者及び CLL 患者における有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.5.5-3 及び表 2.5.5-4 に示した.

表 2.5.5-3　有害事象及び副作用の要約（B-NHL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles									All Cycles
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)	Total (N = 62)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Experiencing any AE	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	7 (87.5)	19 (90.5)	9 (90.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	57 (91.9)	59 (95.2)
Grade 3 or 4 AEs	2 (66.7)	0	3 (60.0)	3 (37.5)	10 (47.6)	5 (50.0)	6 (66.7)	1 (33.3)	30 (48.4)	35 (56.5)
Treatment-Related AEs	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	4 (50.0)	11 (52.4)	6 (60.0)	5 (55.6)	1 (33.3)	35 (56.5)	36 (58.1)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	0	0	0	1 (12.5)	5 (23.8)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	10 (16.1)	12 (19.4)
Dose Limiting Toxicities	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	4 (6.5)	4 (6.5)
SAEs	2 (66.7)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	6 (28.6)	2 (20.0)	5 (55.6)	1 (33.3)	19 (30.6)	23 (37.1)
Treatment-Related SAEs	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	4 (6.5)	4 (6.5)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	1 (20.0)	0	4 (19.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (33.3)	9 (14.5)	10 (16.1)
AEs Leading to Dose Modification or Temporary Interruption	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (14.3)	3 (30.0)	3 (33.3)	0	13 (21.0)	14 (22.6)
AEs Leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	2 (3.2)	4 (6.5)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.1.2］

表 2.5.5-4 有害事象及び副作用の要約（CLL 患者）（POE001 試験，SAF）

	First 6 Cycles										All Cycles
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)	Total (N = 28)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Experiencing any AE	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	28 (100.0)	28 (100.0)
Grade 3 or 4 AEs	2 (66.7)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	11 (39.3)	19 (67.9)
Treatment-Related AEs	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	23 (82.1)	27 (96.4)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	5 (17.9)	9 (32.1)
Dose Limiting Toxicities	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (7.1)	2 (7.1)
SAEs	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	9 (32.1)	17 (60.7)
Treatment-Related SAEs	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	5 (17.9)	9 (32.1)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	4 (14.3)	6 (21.4)
AEs Leading to Dose Modification or Temporary Interruption	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (25.0)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	5 (17.9)	12 (42.9)
AEs Leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (3.6)	3 (10.7)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 18.1.
Severity grades were defined by the NCI-CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the study drug start date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug, or led to premature study drug discontinuation.
出典［5.3.3.2-1 総括報告書（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.1.1］

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

有害事象は，38/44 名（86.4%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）有害事象は，発疹が 14/44 名（31.8%），好中球数減少及び白血球数減少が各 6/44 名（13.6%），並びに多形紅斑及び便秘が各 5/44 名（11.4%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，21/44 名（47.7%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びにリンパ球減少症，好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高トリグリセリド血症，低ナトリウム血症及び薬疹が各 2/44 名（4.5%）であった．

副作用は，35/44 名（79.5%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）副作用は，発疹が 13/44 名（29.5%），好中球数減少及び白血球数減少が各 6/44 名（13.6%），並びに多形紅斑が 5/44 名（11.4%）であった．Grade 3 以上の副作用は，19/44 名（43.2%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びにリンパ球減少症，好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高トリグリセリド血症及び薬疹が各 2/44 名（4.5%）であった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

有害事象は，すべての被験者（17/17 名，100%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）有害事象は，発疹が 6/17 名（35.3%），嘔吐が 5/17 名（29.4%），倦怠感，関節痛，好中球数減少，便秘，下痢，貧血，悪心及び不眠症が各 3/17 名（17.6%），並びに筋肉痛，好中球減少症，上気道の炎症，上咽頭炎，咽頭炎，頭痛，白血球数減少，リンパ球数減少，血小板数減少，膀胱炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症，低リン酸血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，味覚異常及び発熱が各 2/17 名（11.8%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，8/17 名（47.1%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，好中球数減少が 3/17 名（17.6%），並びに貧血，好中球減少症及び白血球数減少が各 2/17 名（11.8%）であった．

副作用は，15/17 名（88.2%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）副作用は，発疹が 6/17 名（35.3%），嘔吐が 4/17 名（23.5%），倦怠感，好中球数減少及び関節痛が各 3/17 名（17.6%），並びに貧血，好中球減少症，便秘，下痢，悪心，血小板数減少，白血球数減少，低リン酸血症及び味覚異常が各 2/17 名（11.8%）であった．Grade 3 以上の副作用は，6/17 名（35.3%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球数

減少が 3/17 名（17.6%），並びに好中球減少症及び白血球数減少が各 2/17 名（11.8%）であった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，有害事象は，59/62 名（95.2%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）有害事象は，貧血が 24/62 名（38.7%），血小板減少症及び下痢が各 18/62 名（29.0%），悪心及びリンパ球減少症が各 12/62 名（19.4%），鼻咽頭炎が 11/62 名（17.7%），好中球減少症，無力症，点状出血，咳嗽及び嘔吐が各 9/62 名（14.5%），腹痛，挫傷，下気道感染，発熱，鼻炎及び末梢性浮腫が各 8/62 名（12.9%），並びに疲労が 7/62 名（11.3%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，35/62 名（56.5%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，血小板減少症が 10/62 名（16.1%），貧血が 7/62 名（11.3%），好中球減少症が 6/62 名（9.7%），リンパ球減少症が 4/62 名（6.5%），下気道感染が 3/62 名（4.8%），並びにリンパ球増加症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，心停止及び呼吸困難が各 2/62 名（3.2%）であった．

副作用は，36/62 名（58.1%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）副作用は，貧血が 8/62 名（12.9%）及び下痢が 7/62 名（11.3%）であった．Grade 3 以上の副作用は，12/62 名（19.4%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症及び貧血が各 3/62 名（4.8%），並びに血小板減少症が 2/62 名（3.2%）であった．

CLL 患者では，有害事象は，すべての被験者（28/28 名，100%）で認められた．発現率が高かった（10%以上）有害事象は，挫傷及び好中球減少症が各 10/28 名（35.7%），貧血及び鼻咽頭炎が各 9/28 名（32.1%），関節痛，咳嗽及び転倒が各 8/28 名（28.6%），発熱及び血腫が各 7/28 名（25.0%），点状出血，便秘，皮膚乾燥，斑，下痢，下気道感染，口腔咽頭痛，基底細胞癌及び紫斑が各 6/28 名（21.4%），嘔吐，紅斑，疲労及び錯感覚が各 5/28 名（17.9%），筋骨格痛，頭痛，浮動性めまい，帯状疱疹，血小板減少症，高カリウム血症，気管支炎，裂傷及びそう痒症が各 4/28 名（14.3%），並びに斑状皮疹，外傷性血腫，不安，皮膚病変，ざ瘡，眼出血，無力症，蜂巣炎，上腹部痛，胃食道逆流性疾患，耳痛，尿路感染，腹痛，日光角化症，節足動物咬傷，口腔ヘルペス，四肢痛及び滑液嚢腫が各 3/28 名（10.7%）であった．Grade 3 以上の有害事象は，20/28 名（71.4%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症が 7/28 名（25.0%），貧血，血小板減少症及び下気道感染が各 3/28 名（10.7%），並びに発熱性好中球減少症，白血球減少症，好中球減少性敗血症，処置による疼痛及び下痢が各 2/28 名（7.1%）であった．

副作用は，27/28 名（96.4%）に認められた．発現率が高かった（10%以上）副作用は，血腫が 5/28 名（17.9%），斑，皮膚乾燥及び好中球減少症が各 4/28 名（14.3%），並びに下

痢，挫傷及びそう痒症が各 3/28 名（10.7%）であった．Grade 3 以上の副作用は，10/28 名（35.7%）に認められた．2 名以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症が 4/28 名（14.3%），並びに発熱性好中球減少症及び白血球減少症が各 2/28 名（7.1%）であった．

2.5.5.3.3　　死亡

（1）　国内 02 試験（PCNSL 患者）

データカットオフ時点までに死亡した被験者は，8/44 名（18.2%）であった．死因は，原疾患が 6 名，その他が 2 名であった．死因がその他であった 2 名中 1 名で，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が死亡に至った有害事象として同一被験者にて報告された．いずれの事象も副作用と判断された．

（2）　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

第 1 サイクル 1 日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後 8 週目又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに死亡した被験者はいなかった．

規定された期間外に 6 名が死亡した．死因は，1 名が移植片対宿主病（GVHD），残りの 5 名が原がん死であり，有害事象が原因で死亡した被験者は認められなかった．

（3）　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，治験期間中に 38/62 名（61.3%）が死亡した．死因は，32 名が疾患進行であり，他の 6 名はそれぞれ，気管支肺炎，心停止，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL），自家幹細胞移植後の敗血症発病下での臓器不全及び原因不明であった．疾患進行のため死亡した 32 名，並びに死因が DLBCL 及び原因不明の各 1 名を除く 4 名に，死亡に至った有害事象が 5 件認められた．内訳は，心停止が 2 名，肺炎が 1 名，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び H1N1 インフルエンザが 1 名（同一被験者で発現）であったが，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．

CLL 患者では，治験期間中に 5/28 名（17.9%）が死亡した．死因は，2 名が疾患進行であり，他の 3 名はそれぞれ，大腸菌性敗血症，腹腔膿瘍及び鼠径ヘルニア手術後の心不全の悪化であった．疾患進行のため死亡した 2 名を除く 3 名に，死亡に至った有害事象が認められた．内訳は，大腸菌性敗血症，術後心機能障害及び腹部膿瘍が各 1 名であり，このうち腹部膿瘍は副作用と判断された．

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

重篤な有害事象は，9/44 名（20.5%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，痙攣発作及び多形紅斑が各 2/44 名（4.5%）であり，他に白内障，気管支肺アスペルギルス症，肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，間質性肺疾患，脊椎圧迫骨折，頭蓋内出血，血尿及び薬疹が各 1/44 名（2.3%）に認められた．これらのうち，多形紅斑の 2 名，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患（同一被験者に発現），気管支肺アスペルギルス症及び血尿（同一被験者に発現），肺炎並びに薬疹の各 1 名は，副作用と判断された．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

重篤な有害事象は，7/17 名（41.2%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象はなく，痔瘻，マロリー・ワイス症候群，発熱，B 型肝炎再活性化，細菌性肺炎，脊柱管狭窄症，急性骨髄性白血病，皮膚神経内分泌癌及び肺臓炎が各 1/17 名（5.9%）に認められた．これらのうち，マロリー・ワイス症候群，B 型肝炎再活性化，急性骨髄性白血病及び肺臓炎の各 1 名は，副作用と判断された．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，重篤な有害事象は，23/62 名（37.1%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，下気道感染が 3/62 名（4.8%），並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 2/62 名（3.2%）であった．

重篤な副作用は，4/62 名（6.5%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な副作用はなく，医薬品副作用，不明確な障害，過敏症及びインフルエンザが各 1/62 名（1.6%）に認められた．

CLL 患者では，重篤な有害事象は，17/28 名（60.7%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，下気道感染が 4/28 名（14.3%），発熱が 3/28 名（10.7%），並びに好中球減少性敗血症及び発熱性好中球減少症が各 2/28 名（7.1%）であった．

重篤な副作用は，9/28 名（32.1%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な副作用は，発熱性好中球減少症が 2/28 名（7.1%）のみであり，内訳は，発熱性好中球減少症，発熱及び細菌性下気道感染（3 事象同一被験者に発現），発熱性好中球減少症及び好中球減少症（同一被験者に発現），細気管支炎及び痙攣発作（同一被験者に発現），紫斑及びリンパ球浸潤（同一被験者に発現），特発性血腫，発疹，腹部膿瘍，E 型肝炎，並びに好中球減少性敗血症が各 1 名であった．

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止に至った有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

投与中止に至った有害事象は，3/44 名（6.8%）に認められた．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，薬疹が 2/44 名（4.5%）であり，他にニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患（同一被験者に発現）が 1/44 名（2.3%）に認められた．いずれの事象も副作用と判断された．なお，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患は同一被験者に発現し，これらの事象により死亡に至った．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

投与中止に至った有害事象は，2/17 名（11.8%）に認められた．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく，急性骨髄性白血病及び皮膚神経内分泌癌が各 1/17 名（5.9%）に認められた．これらのうち，急性骨髄性白血病（1 名）は副作用と判断された．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，投与中止に至った有害事象は，10/62 名（16.1%）に認められた．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく，医療機器関連感染，H1N1 インフルエンザ，感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，心停止，不明確な障害，過敏症，全身健康状態異常，骨髄異形成症候群及び骨髄腫円柱腎症が各 1/62 名（1.6%）に認められた．これらのうち，不明確な障害及び過敏症の各 1 名は，副作用と判断された．

CLL 患者では，投与中止に至った有害事象は，6/28 名（21.4%）に認められた．2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなく，免疫性血小板減少性紫斑病，リンパ球浸潤，特発性血腫，術後心機能障害，紫斑，腹部膿瘍及び大腸菌性敗血症が各 1/28 名（3.6%）に認められた．これらのうち，リンパ球浸潤及び紫斑（同一被験者に発現），免疫性血小板減少性紫斑病，特発性血腫，並びに腹部膿瘍の各 1 名は，副作用と判断された．

2.5.5.3.5.2 休薬又は減量に至った有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

休薬に至った有害事象は，18/44 名（40.9%）に認められた．2 名以上に発現した休薬に至った有害事象は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びに尿路感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，痙攣発作及び斑状丘疹状皮疹が各 2/44 名（4.5%）であり，他に悪心，肺炎，口腔ヘルペス，血中ビリルビン増加，好中球数減少，白血球数減少，高トリグリセリド血症，脂質異常症，血尿，皮膚炎，紅斑及

び発疹が各 1/44 名（2.3%）に認められた．2 名以上に発現した休薬に至った副作用は，多形紅斑が 3/44 名（6.8%），並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び斑状丘疹状皮疹が各 2/44 名（4.5%）であり，内訳は、多形紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 2 名，多形紅斑及び口腔ヘルペス（同一被験者に発現），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加（3 事象同一被験者に発現），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高トリグリセリド血症（3 事象同一被験者に発現），好中球数減少及び白血球数減少（同一被験者に発現），紅斑，悪心，肺炎，血尿並びに発疹が各 1 名であった

減量に至った有害事象は 1/44 名（2.3%）に認められ，発現した事象は発疹であった．当該事象は副作用と判断された．

（2） 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

休薬又は減量に至った有害事象は，6/17 名（35.3%）に認められた．2 名以上に発現した休薬又は減量に至った有害事象はなく，好中球減少症，マロリー・ワイス症候群，浮腫，発熱，気管支炎，インフルエンザ，B 型肝炎再活性化，細菌性肺炎，国際標準比増加，好中球数減少，白血球数減少，低ナトリウム血症，低リン酸血症，肺臓炎，上気道の炎症及び発疹が各 1/17 名（5.9%）に認められた．これらのうち，好中球減少症及び B 型肝炎再活性化（同一被験者に発現），発疹及び浮腫（同一被験者に発現），マロリー・ワイス症候群，国際標準比増加及び低リン酸血症（3 事象同一被験者に発現），好中球数減少及び白血球数減少（同一被験者に発現），並びに肺臓炎の各 1 名は副作用と判断された．

（3） 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，休薬に至った有害事象は，14/62 名（22.6%）に認められた．2 名以上に発現した休薬に至った有害事象は，斑状丘疹状皮疹及び下痢が各 2/62 名（3.2%）であり，他にざ瘡様皮膚炎，全身性皮疹，顔面腫脹，蕁麻疹，腹痛，単径ヘルニア，小腸出血，腸管ポリープ，嘔吐，医薬品副作用，悪寒，発熱，耳帯状疱疹，インフルエンザ，下気道感染，発熱性好中球減少症，血小板減少症，耳出血，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，国際標準比増加及び錯乱状態が各 1/62 名（1.6%）に認められた．これらのうち，斑状丘疹状皮疹の 2 名，全身性皮疹及び下痢（同一被験者に発現），顔面腫脹及び蕁麻疹（同一被験者に発現），悪寒及び腹痛（同一被験者に発現），ざ瘡様皮膚炎，医薬品副作用，並びにインフルエンザの各 1 名は，副作用と判断された．

B-NHL 患者では，減量に至った有害事象が報告された被験者はいなかった．

CLL 患者では，休薬に至った有害事象は，12/28 名（42.9%）に認められた．2 名以上に発現した休薬に至った有害事象は，好中球減少症が 2/28 名（7.1%）であり，他に真菌性下気道感染，好中球減少性感染，細気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，医療機器関連感染，耳感染，E 型肝炎，肺感染，ウイルス性気道感染，紫斑，発疹，発熱性好中球減少症，頭痛，痙攣発作，食中毒，嘔吐，悪寒，胆石症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，結腸直腸癌及び尿管結石が各 1/28 名（3.6%）に認められた．これらのうち，細気管支炎及び痙攣発作（同一被験者に発現），発疹及び頭痛（同一被験者に発現），好中球減少症，E 型肝炎，紫斑，並びに発熱性好中球減少症の各 1 名は，副作用と判断された．

CLL 患者では，減量に至った有害事象が報告された被験者はいなかった．

2.5.5.3.5.3 用量制限毒性

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

02 試験は，PCNSL 患者を対象とし，第 I 相試験パート及び第 II 相試験パートで構成された．

第 I 相試験パートでは，コホート 1 の 320 mg 1 日 1 回（QD），コホート 2 の 480 mg 1 日 1 回（QD）からなる 3+3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．第 I 相試験パートの用法は，食事制限を設けない随時投与とした．第 I 相試験パートでは，コホート 1（320 mg QD）及びコホート 2（480 mg QD）のいずれでも DLT は認められず，PCNSL 患者に対する 480 mg の用量まで忍容性が確認された．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，B-NHL 及び CLL 患者を対象に，160 mg 1 日 1 回（QD）を初回用量とする最大 4 コホートの 3+3 デザインにより，チラブルチニブの用量漸増を実施した．用法は空腹時投与［1 日 1 回（QD）投与では原則朝食前，1 日 2 回（BID）投与では原則朝食前及び夕食前］とした．

コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD）及びコホート 3（480 mg QD）では，DLT は認められなかった．コホート 4（300 mg BID）で 1 名に DLT（Grade 3 の肺臓炎）が認められたものの，2 名以上の被験者に DLT が認められたコホートはなく，最大耐量（MTD）に達しなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

POE001 試験では，B-NHL 患者群及び CLL 患者群それぞれで，20 mg 1 日 1 回（QD）を初回用量として，3+3デザインによりチラブルチニブの用量漸増を実施した．用法は空腹時投与（投与後 1～2 時間以降に食事可）とした．

B-NHL 患者では，コホート 1（20 mg QD），コホート 2（40 mg QD），コホート 3（80 mg QD）及びコホート 4（160 mg QD）では，いずれのコホートでも DLT は認められなかった．コホート 5（320 mg QD）及びコホート 6（480 mg QD）では，各 1 名に DLT（それぞれ Grade 4 の過敏症及び Grade 3 の医薬品副作用）が認められた．コホート 7（600 mg QD）では，2 名に DLT（Grade 3 の斑状丘疹状皮疹及び Grade 3 の不明確な障害）が発現した．よって，B-NHL 患者での MTD は 480 mg 1 日 1 回（QD）となった．コホート 8（240 mg BID）では DLT は認められなかった．

CLL 患者では，コホート 1（20 mg QD），コホート 2（40 mg QD），コホート 3（80 mg QD），コホート 4（160 mg QD），コホート 5（320 mg QD）及びコホート 6（600 mg QD）では，いずれのコホートでも DLT は認められなかった．コホート 7（400 mg QD）及びコホート 8（300 mg BID）では，各 1 名に DLT（それぞれ Grade 3 の血腫及び Grade 3 の国際標準比増加）が発現した．コホート 9（500 mg QD）では，DLT は認められなかった．CLL 患者では，DLT が 2 名以上に発現したコホートはなく，MTD に到達しなかった．

2.5.5.3.6 日本人と非日本人における安全性の比較

国内 01 試験から得られた日本人 B-NHL 患者（CLL 患者 1 名を含む）の安全性と海外 POE001 試験から得られた非日本人 B-NHL 患者の安全性を比較した．

いずれかの試験において 10%以上に認められた有害事象のうち，日本人での発現率が非日本人での発現率よりも 10%以上高かった有害事象は，発疹［日本人 6/17 名（35.3%），非日本人 2/62 名（3.2%）；以下同順］，嘔吐［5/17 名（29.4%），9/62 名（14.5%）］，便秘［3/17 名（17.6%），3/62 名（4.8%）］，倦怠感［3/17 名（17.6%），1/62 名（1.6%）］，好中球数減少［3/17 名（17.6%），0/62 名（0%）］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び低リン酸血症［各 2/17 名（11.8%），1/62 名（1.6%）］，並びに上気道の炎症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，咽頭炎，白血球数減少，リンパ球数減少，血小板数減少及び膀胱炎［各 2/17 名（11.8%），0/62 名（0%）］であった．非日本人での発現率が日本人での発現率よりも 10%以上高かった有害事象は，貧血［日本人 3/17 名（17.6%），非日本人 24/62 名（38.7%）；以下同順］，下痢［3/17 名（17.6%），18/62 名（29.0%）］，血小板減少症［0/17 名（0%），18/62 名（29.0%）］，リンパ球減少症［0/17 名（0%），12/62 名（19.4%）］，無力症及び点状出血［各 0/17 名（0%），9/62 名（14.5%）］；挫傷，

下気道感染，鼻炎及び末梢性浮腫［各 0/17 名（0%），8/62 名（12.9%）］，並びに疲労［0/17 名（0%），7/62 名（11.3%）］であった．また，いずれかの試験において 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象のうち，日本人での発現率が非日本人での発現率よりも 5%以上高かった有害事象は，好中球数減少［日本人 3/17 名（17.6%），非日本人 0/62 名（0%）；以下同順］及び白血球数減少［2/17 名（11.8%），0/62 名（0%）］であった．非日本人での発現率が日本人での発現率よりも 5%以上高かった有害事象は，血小板減少症［日本人 0/17 名（0%），非日本人 10/62 名（16.1%）］であった．これらの事象のうち，日本人及び非日本人のいずれも治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，チラブルチニブの休薬・減量等により治療継続が可能であった．

安全性に関して，国内外で発現率の異なる事象は認められたものの，安全性プロファイルに大きな差異はなく，日本人及び非日本人のいずれも安全性上の問題は認められていないと考えられた．

2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象

チラブルチニブの薬理作用，非臨床データ，並びにがん患者及び関節リウマチ患者を対象とした臨床試験から得られた安全性データを踏まえ，特定の有害事象として，出血，血球減少，感染，過敏症，皮疹及び下痢の各カテゴリーに関連する有害事象を包括的に検討した．

1） 出血に関連した有害事象

（1） 国内 02 試験（PCNSL 患者）

出血に関連した有害事象は，5/44 名（11.4%）に認められたが，2 名以上に発現した事象はなかった．重篤な有害事象として血尿及び頭蓋内出血の各 1 名が報告されたが，死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

（2） 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

出血に関連した有害事象は，4/17 名（23.5%）に認められたが，2 名以上に発現した事象はなかった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

（3） 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，出血に関連する有害事象は，28/62 名（45.2%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，点状出血が 9/62 名（14.5%），挫傷が 8/62 名（12.9%），紫斑が 6/62 名（9.7%），鼻出血が 4/62 名（6.5%），血腫が 3/62 名（4.8%），並びに血尿及び口腔内出血が各 2/62 名（3.2%）であった．重篤な有害事象として小腸出血，食道出血，耳出血，活性

化部分トロンボプラスチン時間延長及び国際標準比増加の各 1 名が報告されたが，死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者では，出血に関連した有害事象は，25/28 名（89.3%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，挫傷が 10/28 名（35.7%），血腫が 7/28 名（25.0%），点状出血及び紫斑が各 6/28 名（21.4%），外傷性血腫及び眼出血が各 3/28 名（10.7%），並びに結膜出血，特発性血腫及び鼻出血が各 2/28 名（7.1%）であった．死亡に至った有害事象は報告されなかった．重篤な有害事象として特発性血腫及び紫斑の各 1 名が報告され，当該被験者では治験薬の投与を中止した．また，他に免疫性血小板減少性紫斑病を発現した 1 名が有害事象のため治験薬の投与を中止した．

2) 血球減少に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

血球減少に関連した有害事象は，9/44 名（20.5%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，貧血，リンパ球減少症及び好中球減少症が各 4/44 名（9.1%），並びに白血球減少症が 2/44 名（4.5%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

血球減少に関連した有害事象は，5/17 名（29.4%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，貧血が 3/17 名（17.6%）及び好中球減少症が 2/17 名（11.8%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，血球減少に関連した有害事象は，37/62 名（59.7%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，貧血が 24/62 名（38.7%），血小板減少症が 18/62 名（29.0%），リンパ球減少症が 12/62 名（19.4%），好中球減少症が 9/62 名（14.5%）及び白血球減少症が 2/62 名（3.2%）であった．重篤な有害事象として貧血及び発熱性好中球減少症の各 1 名が報告されたが，死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者では，血球減少に関連した有害事象は，19/28 名（67.9%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，好中球減少症が 10/28 名（35.7%），貧血が 9/28 名（32.1%），血小板減少症が 4/28 名（14.3%），並びに好中球減少性敗血症，発熱性好中球減少症，白血球減少症及びリンパ球減少症が各 2/28 名（7.1%）であった．重篤な有害事象として好中球減少性敗血症及び発熱性好中球減少症の各 2 名，並びに好中球減少症及び好中球減少性感染の各

1 名が報告された．免疫性血小板減少性紫斑病を発現した 1 名が有害事象のため治験薬の投与を中止した．死亡に至った有害事象は報告されなかった．

3) 感染に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

感染に関連した有害事象は，14/44 名（31.8%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，尿路感染が 3/44 名（6.8%），並びに上咽頭炎及び口腔ヘルペスが各 2/44 名（4.5%）であった．死亡に至った有害事象としてニューモシスチス・イロベチイ肺炎の 1 名が報告され，当該被験者では治験薬の投与を中止した．他の重篤な有害事象として気管支肺アスペルギルス症及び肺炎の各 1 名が報告された．死亡に至った有害事象以外に感染に関連した有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

感染に関連した有害事象は，8/17 名（47.1%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，膀胱炎，上咽頭炎及び咽頭炎が各 2/17 名（11.8%）であった．重篤な有害事象として B 型肝炎再活性化及び細菌性肺炎の各 1 名が報告された．死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，感染に関連した有害事象は，42/62 名（67.7%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，鼻咽頭炎が 11/62 名（17.7%），下気道感染及び鼻炎が各 8/62 名（12.9%），上気道感染が 6/62 名（9.7%），気管支炎が 4/62 名（6.5%），帯状疱疹，尿路感染，結膜炎及びインフルエンザが各 3/62 名（4.8%），並びに皮膚真菌感染，感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，咬傷感染及び肺炎が各 2/62 名（3.2%）であった．死亡に至った有害事象は 2 名で報告され，1 名では肺炎，他の 1 名ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び H1N1 インフルエンザであった．これらの被験者では当該事象のため治験薬の投与が中止された．他の重篤な有害事象として下気道感染 3 名，並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎，医療機器関連感染，大腸菌性尿路感染，耳帯状疱疹，感染，インフルエンザ，上気道感染及び単純ヘルペスの各 1 名が報告された．このうち，医療機器関連感染及び感染が認められた被験者（各 1 名）では，当該事象のため治験薬の投与を中止した．

CLL 患者では，感染に関連した有害事象は，25/28 名（89.3%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，鼻咽頭炎が 9/28 名（32.1%），下気道感染が 6/28 名（21.4%），帯状疱疹

及び気管支炎が各 4/28 名（14.3%），蜂巣炎，尿路感染及び口腔ヘルペスが各 3/28 名（10.7%），並びに好中球減少性敗血症，耳感染，肺感染，咽頭炎，鼻炎，慢性副鼻腔炎，眼感染，インフルエンザ，喉頭炎，副鼻腔気管支炎，皮膚乳頭腫及び上気道感染が各 2/28 名（7.1%）であった．死亡に至った有害事象は 2 名で報告され，1 名では腹部膿瘍，他の 1 名では大腸菌性敗血症であった．これらの被験者では当該事象のため治験薬の投与が中止された．他の重篤な有害事象として下気道感染 4 名，好中球減少性敗血症 2 名，並びに菌血症，真菌性下気道感染，好中球減少性感染，肺炎球菌性肺炎，敗血症，細気管支炎，気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，医療機器関連感染，耳感染，E 型肝炎，細菌性下気道感染，肺感染，肺炎，RS ウイルス感染及びウイルス性気道感染の各 1 名が報告された．死亡に至った有害事象以外に投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

4)　過敏症に関連した有害事象

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

過敏症に関連した有害事象は，27/44 名（61.4%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，発疹が 14/44 名（31.8%），多形紅斑が 5/44 名（11.4%），薬疹及び口内炎が各 4/44 名（9.1%），斑状丘疹状皮疹が 3/44 名（6.8%），並びにそう痒症が 2/44 名（4.5%）であった．死亡に至った有害事象として間質性肺疾患の 1 名が報告され，当該被験者では治験薬の投与を中止した．他の重篤な有害事象として多形紅斑の 2 名及び薬疹の 1 名が報告され，薬疹（1 名）が認められた被験者では，当該事象のため治験薬の投与を中止した．それ以外に薬疹を発現した 1 名が有害事象のため治験薬の投与を中止した．

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

01 試験では，過敏症に関連した有害事象について集計しなかった．

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，過敏症に関連した有害事象は 5 名に認められた．2 名以上に発現した事象は，起立性低血圧及び低血圧が各 2 名であった．重篤な有害事象として過敏症及び医薬品副作用の各 1 名が報告され，過敏症が認められた被験者では，当該事象のため治験薬の投与を中止した．死亡に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者では，過敏症に関連した有害事象は，4 名に認められたが，2 名以上に発現した事象はなかった．重篤な有害事象として血管浮腫の 1 名が報告されたが，死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

5) 皮疹に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

皮疹に関連した有害事象は，24/44 名（54.5%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，発疹が 14/44 名（31.8%），多形紅斑が 5/44 名（11.4%），薬疹が 4/44 名（9.1%），及び斑状丘疹状皮疹が 3/44 名（6.8%）であった．死亡に至った有害事象は報告されなかった．重篤な有害事象として多形紅斑の 2 名及び薬疹の 1 名が報告され，薬疹が認められた被験者では，当該事象のため治験薬の投与を中止した．他に，薬疹を発現した 1 名が有害事象のため治験薬の投与を中止した．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

皮疹に関連した有害事象は，9/17 名（52.9%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，発疹が 6/17 名（35.3%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，皮疹に関連した有害事象は，14/62 名（22.6%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，斑状丘疹状皮疹が 3/62 名（4.8%），並びに痒疹，発疹及び全身性皮疹が各 2/62 名（3.2%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者では，皮疹に関連した有害事象は，13/28 名（46.4%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，斑が 6/28 名（21.4%），斑状皮疹が 3/28 名（10.7%），並びに発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 2/28 名（7.1%）であった．重篤な有害事象として発疹 1 名が報告されたが，死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

6) 下痢に関連した有害事象

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

下痢に関連した有害事象は，2/44 名（4.5%）に認められた．発現した事象はすべて下痢であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

下痢に関連した有害事象は，4/17 名（23.5%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，下痢が 3/17 名（17.6%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，下痢に関連した有害事象は，19/62 名（30.6%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，下痢が 18/62 名（29.0%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

CLL 患者では，下痢に関連した有害事象は，7/28 名（25.0%）に認められた．2 名以上に発現した事象は，下痢が 6/28 名（21.4%）であった．死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった．

2.5.5.5 臨床検査値

シフトテーブルを用いてベースラインに対する治験薬投与開始後の最悪値の Grade を示し，臨床検査値の変動について検討した．また，肝機能検査について，Hy's law に従って集計し，肝機能障害のリスクについて検討した［2.7.4.3］．

(1) 国内 02 試験（PCNSL 患者）

治験薬投与開始後に血液学的検査で認められた異常値の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 又は 4 となった血液学的検査の異常値が認められた被験者は，白血球数減少が 4/44 名，好中球数減少が 4/44 名，リンパ球数減少が 4/44 名であった．

治験薬投与開始後に血液生化学的検査で認められた異常値の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 又は 4 となった血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が 2/44 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が 3/44 名，総ビリルビン増加が 1/44 名であった．

治験薬投与開始後に ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え，かつアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満である肝機能検査の異常値が認められた被験者は 1/44 名（2.3%）であった．

(2) 国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

治験薬投与開始後に血液学的検査で認められた異常値の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 又は 4 となった血液学的検査の異常値が認められた被験者は，好中球数減少が 6/17 名，白血球数減少が 3/17 名，ヘモグロビン減少が 2/17 名，リンパ球数減少が 2/17 名，血小板数減少が 1/17 名であった．

治験薬投与開始後に血液生化学的検査で認められた異常値の重症度は，主に Grade 1 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 又は 4 となった血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，AST 増加が 1/17 名，ALT 増加が 1/17 名，クレアチニン増加が 1/17 名であった．

治験薬投与開始後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える肝機能検査の異常値が認められた被験者はいなかった．

(3) 海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者では，治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液学的検査の異常値が認められた被験者は，リンパ球数増加が 3/61 名，リンパ球数減少が 2/61 名，好中球数減少が 4/61 名，血小板数減少が 2/61 名，白血球数増加が 1/61 名であった．

治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，高カリウム血症が 2/61 名，低ナトリウム血症が 3/61 名，アミラーゼ増加が 1/61 名，リパーゼ増加が 4/61 名，クレアチニン増加が 1/61 名，ALP 増加が 1/61 名であった．

B-NHL 患者では，治験薬投与開始後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え，かつ ALP が ULN の 2 倍を超える肝機能検査の異常値が認められた被験者は 2 名であった．

CLL 患者では，治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液学的検査の異常値が認められた被験者は，ヘモグロビン減少が 1/28 名，リンパ球数減少が 2/28 名，好中球数減少が 8/28 名，血小板数減少が 3/28 名，白血球数増加が 7/28 名，白血球数減少が 4/28 名であった．

治験薬投与開始後にベースラインから 3 Grade 以上悪化した血液生化学的検査の異常値が認められた被験者は，高カリウム血症が 1/28 名，ALT 増加が 1/28 名，AST 増加が 1/28 名，総ビリルビン増加が 1/28 名であった．

CLL 患者では，治験薬投与開始後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える肝機能検査の異常値が認められた被験者は 2 名であった．

2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインとして，血圧，脈拍数及び体温などについてモニタリングした．これらの観察項目の結果について，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は 2.5.5.3 有害事象に記述した［2.7.4.4］．

2.5.5.6.1　　バイタルサイン

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温に，治験期間を通して特記すべき変化は認められなかった．

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温に，治験期間を通して特記すべき変化は認められなかった．

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者いずれでも，治験期間を通してバイタルサインに臨床的意義のある変化は認められなかった．

2.5.5.6.2　　12 誘導心電図

(1)　国内 02 試験（PCNSL 患者）

治験薬投与開始後に Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）が 480 ms を超えた被験者はいなかった．Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）が 480 ms を超えた被験者は 2/44 名（4.5%）であり，500 ms を超えた被験者はいなかった．また，ベースラインと比較して 60 ms を超える QTcF の延長が認められた被験者はいなかった．一方，ベースラインと比較して 60 ms を超える QTcB の延長が 1/44 名（2.3%）に認められたものの，QT 間隔は正常値である 440 ms を超えておらず，QTcF の変化値は 60 ms を超えていなかった．

(2)　国内 01 試験（B-NHL/CLL 患者）

治験薬投与開始後に QTcF 又は QTcB が 480 ms を超えた被験者はいなかった．また，ベースラインと比較して 60 ms を超える QTcF 又は QTcB の延長が認められた被験者はいなかった．

(3)　海外 POE001 試験（B-NHL/CLL 患者）

B-NHL 患者及び CLL 患者いずれでも，治験期間を通して心電図所見に臨床的意義のある変化は認められなかった．

2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

02 試験では，有害事象の発現率について，性別，年齢，PCNSL のサブタイプ及び PCNSL に対する前治療回数を因子としてサブグループ解析を行った．サブグループ間で発現率に差がみられた因子もあったものの，各サブグループの被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできなかった［2.7.4.5］．

国内 01 試験及び海外 POE001 試験では，有害事象の発現率に対する内因性要因及び外因性要因の影響について検討を行わなかった．

2.5.5.8 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

過量投与の報告はない．過量投与が認められた場合には，毒性所見について患者を観察し，患者の徴候又は症状に基づき必要に応じて標準的な対処療法を行う必要があると考えられる．透析でチラブルチニブが除去できるかどうかは不明である．

また，チラブルチニブについて，薬物乱用の報告はない．

離脱症状又は反跳現象の報告はなく，離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない．

2.5.5.9 市販後データ

チラブルチニブは，国内及び海外のいずれでも未承認のため，市販後データはない．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

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，以下 02 試験）の臨床試験成績を踏まえ，チラブルチニブのベネフィットを以下に示す.

1) 標準治療のない再発又は難治性の PCNSL 患者において奏効が認められる

再発又は難治性の 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.

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験において，主要評価項目である ORR（中央判定）は，480 mg 1 日 1 回（空腹時）で 52.9%（9/17 名）［95%信頼区間：27.8, 77.0］であった．02 試験では，再発又は難治性の PCNSL を対象とした過去の臨床試験データ[16]を参考に閾値奏効率を 14%と設定していたが，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与の ORR（中央判定）の 95%CI の下限は 27.8%であり，閾値奏効率を上回った．02 試験で得られた ORR（中央判定）は，国内で再発又は難治性の PCNSL に使用可能なリツキシマブの奏効率（36%）[22]や，海外にて試験的な検討が進められているテモゾロミドの奏効率（14～31%）[16)～19)]を上回る結果であった.

このように，標準治療がない再発又は難治性の PCNSL に対して奏効が得られ，また他剤を上回る奏効率が得られていることから，本薬は再発又は難治性の PCNSL に対し有効な薬剤になり，治療の選択肢が少ない PCNSL 患者のベネフィットになると考えられる.

2) 長期間の病勢制御が期待できる

再発又は難治性の PCNSL 患者では，標準治療が確立されていない．そのため，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る以外では，リツキシマブやテモゾロミド（本邦未承認）などによる治療が検討されている．しかしながら，リツキシマブ及びテモゾロミドの単剤療法も無増悪生存期間（PFS）は 2 カ月程であり，長期間病勢を制御しうる薬剤はない.

02 試験では，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与における PFS 中央値（中央判定）は 5.78 カ月［95%CI：0.99, 5.78］であり，リツキシマブやテモゾロミドを上回る結果が認められた．また，観察期間が短いため考察には限界があるものの，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点（最終登録症例の約 4 カ月間の投与終了時点）で，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与において奏効が認められた被験者の 77.8%（7/9 名）で奏効が持続しており，奏効期間（DOR）中央値は未達，最小値～最大値は 0.92～4.67 カ月であった．なお，観察期間が長い 320 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与及び 480 mg 1 日 1 回（食事制限なし）投与の集団においては，DOR

が 12 カ月超の症例が 2 名ずつ（計 4 名）に認められており，いずれの症例も最良総合効果は CR 又は CRu であった．PCNSL 患者では，CR に到達した症例は到達しなかった症例と比較して PFS 及び OS が延長するとの報告[33]があり，CR 又は CRu に到達したことが 12 カ月超の奏効期間を得られた理由と推測される．480 mg 1 日 1 回（空腹時）の集団は観察期間が短いものの，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点で CR 率は 35.3%（6/17 名）であり，480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与においても長期的な奏効が得られる症例が期待される．

以上から，本薬における PFS は他剤を上回り，本薬は再発又は難治性の PCNSL に対して長期間の病勢制御が期待できるため，現在まで短期間での治療を余儀なくさせられてきた PCNSL 患者にとって，長期治療か可能になることはベネフィットに繋がるものと考えられる．

3)　経口剤であり，治療に伴う患者の負担が軽減され，利便性が高い

PCNSL の治療薬として汎用されている HD-MTX や，PCNSL に対して使用可能リツキシマブをはじめ，PCNSL に対して使用されるその他の化学療法では注射剤であることが少なくなく，注射に伴う時間的拘束を余儀なくされる．例として，HD-MTX では 1 回あたり約 6 時間の投与時間を要し，入院下での治療が必要となる．また，リツキシマブは外来での治療が可能なものの，1 週間間隔で最大 8 回の来院が必要となるため，来院回数及び頻度が負担になると考えられる．

一方，本薬は経口剤であることから，入院下での治療が必須ではなく，また 14 日間又は 28 日間の来院間隔で治療計画を立てることが可能となり，注射剤と比較して患者毎の柔軟な来院計画を立てやすくなる．そのため，本薬は注射剤と比較して治療に伴う患者の負担を軽減でき，利便性が高い薬剤として患者のベネフィットになると考えられる．

2.5.6.2　リスク

国内外で実施された臨床試験で得られた安全性情報から，Grade 3 以上の副作用が認められている感染症，重度の皮膚障害，骨髄抑制，過敏症，間質性肺疾患及び肝機能障害を重要な特定されたリスクとした．また，出血については，再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験並びに再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-4059-01）の国内 2 試験で Grade 3 以上の事象は認められていないものの，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者を対象とした海外第 I 相試験（ONO-4059POE001）で Grade 3 以上の副作用が含められたこと等により，重要な潜在的リスクとした．感染症，重度の皮膚障害，骨髄抑制，過敏症，間質性肺疾患，肝機能障害及び出血のリスクのうち，重度の皮膚障害以外のリスクは，本薬と同様の作用機序であるイブルチニブの添付文書の使用上の注意

（重大な副作用）に記載があることから，がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，対処可能な事象であると考えられた．また，重度の皮膚障害を含む全てのリスクについて，医師への適切な情報提供，患者の状態の十分な観察により，異常が認められた場合の適切な処置，休薬又は投与中止にて対応可能な事象であると考えられる．

再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした 02 試験は，PCNSL 患者を対象に本薬を投与した唯一の試験である．02 試験では，投与中止に至った有害事象が 6.8%（3/44 名）に認められた．その内訳は，薬疹が 4.5%（2/44 名），並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が 2.3%（1/44 名，同一被験者に発現）であった．02 試験で認められた薬疹を含む Grade 3 以上の皮膚障害は，副腎皮質ホルモン剤による処置や減量，休薬，投与中止により回復した．また，Grade 2 以下の皮膚障害の多くは，副腎皮質ホルモン剤（外用を含む），抗アレルギー剤及び抗ヒスタミン剤等による処置や，減量又は休薬により管理可能な事象であると考えられた．なお，02 試験では，有効性評価への影響を加味して副腎皮質ホルモン剤の併用する用量を制限していたものの，市販後は副腎皮質ホルモン剤をより高用量で使用することが可能であり，皮膚障害に対してより適切に処置できる事象であると考えられる．一方，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が認められた 1 名は，死亡に至った．剖検の結果からは，感染に起因した事象である可能性も考えられた．なお，当該被験者は感染に対する予防投与などの措置を実施していなかった．02 試験にて本薬が投与されたその他の PCNSL 患者では，感染による死亡例は認められておらず，スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤を予防的に投与する等の処置を講ずることで感染症の発現リスクを最小化できる考えられる．

2.5.6.3　　ベネフィット・リスク評価

本薬の有効性については，標準治療がない再発又は難治性の PCNSL に対して奏効が認められたこと，既存治療と比較して長期間の病勢制御が期待できること及び経口剤であり利便性が高いことから，本薬は再発又は難治性の PCNSL にとって高いベネフィットをもつ新たな治療選択肢になり得るものと考えられる．

一方，リスクについては，適切な情報提供及びがん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，コントロール可能であると考えられる．

以上より，再発又は難治性の PCNSL に対する本薬のベネフィットはリスクを上回り，新たな治療方法を提供することに臨床的意義が高いと考えられることから，本薬は当該疾患に対して有益な治療選択肢になり得ると考えられる．

2.5.7 参考文献

1) 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.

2) 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.

3) 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

4) 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.

5) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol. 2000;18:3144-50.

6) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J Clin Oncol. 2006;24:5711-5.

7) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol. 2003;21:266-72.

8) Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, Dameshek HL. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Cancer. 1989;63:939-47.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, Abery LE. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24:4570-4.

14) 一般社団法人日本血液学会編，造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版.

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

16) 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.

17) 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.

18) 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.

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

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

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

27) 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. European journal of immunol.1994;24:3100-5.

28) 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.

29) 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.

30) Liclican A, Xing W, Serafini L, Wang T, Brendza K, Lutz J, et al. Biochemical Characterization of GS-4059 as a Potent and Selective Covalent Irreversible Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Blood 2016;128:Abstract 1594.

31) 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.

32) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:5034-43.

33) Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2010;11(11):1036-47.