末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma: PTCL）は T 細胞リンパ系悪性腫瘍の疾患群からなり、非ホジキンリンパ腫の 10%～15%と非常にまれな疾患である[1]。米国のがんレジストリでは、2000～2012 年の 15 歳以上の PTCL 患者総数が 20,726 人であると報告された[2]。厚生労働省による令和 2 年患者調査では、日本での PTCL の年間発症例数は約 3000 人と報告された[3]。

PTCL は、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase: ALK）陽性又は ALK 陰性全身性未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma: ALCL）の 3 つの主要な病型が全体の約 50%～80%を占める[1]。その他の病型は極めてまれであり、腸症関連 T 細胞リンパ腫や肝脾 T 細胞リンパ腫などがある[4,5]。病型によって地理的分布、疾患特性、臨床特性、予後が異なり[1,6]、病型ごとの発生率は年齢、性別、人種の影響を受ける[7,8]。

PTCL 患者の予後は不良であり、スウェーデンのレジストリ研究（n = 755）によると、5 年全生存率（overall survival: OS）は 34.1%、5 年無増悪生存率（progression-free survival: PFS）は 25.7%であった[9]。一次治療で効果が認められた 211 名での再発又は病勢進行後の OS の中央値は 6.0 ヵ月であり、一次治療に不応もしくは抵抗性であった 143 名の OS の中央値はわずか 2.5 ヵ月であった[9]。また、カナダのデータベース研究では、再発又は病勢進行後の PTCL 患者 153 名での OS 及び PFS の中央値はそれぞれ 5.5 ヵ月及び 3.1 ヵ月であり、そのうち再発時に化学療法を受けた患者（89 名［58%］）ではそれぞれ 6.5 ヵ月及び 3.7 ヵ月であった[10]。このように、再発又は難治性の PTCL 患者の生存成績は依然として極めて不良である。

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[11]及び本邦の造血器腫瘍診療ガイドライン[5]では、PTCL の一次治療として CHOP 療法又はその類似療法、もしくは CD30 陽性 PTCL に対してはブレンツキシマブ ベドチンベースのレジメン[12]が推奨されている。しかし、PTCL に対する一次治療により完全奏効（complete response: CR）を達成できる患者は約 40%～60%で、その他の患者では救援化学療法による CR 到達は難しく、難治性である[13,14,15,16,17]。さらに、ALK 陽性 ALCL 患者を除き、一次治療を受けて CR を達成した PTCL 患者でも高い割合（43%）で再発がみられることから、救援療法の開発が急務となっている[17,18,19]。

再発又は難治性 PTCL に対する治療アルゴリズムとして、NCCN ガイドラインでは臨床試験への参加が主に推奨されている[11]。推奨されるその他の治療選択肢として、多剤もしくは単剤の化学療法や、belinostat、プララトレキサート、ブレンツキシマブ ベドチン等の単剤療法が挙げられる。また、本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインでも、再発又は難治性の PTCL に対する治療として臨床試験への参加又は救援療法が推奨されている[5]。救援療法としては、多剤もしくは単剤の化学療法が治療選択肢となるほか、近年では単剤療法として、デニロイキン ジフチトクス、ツシジノスタット、及びダリナパルシンをはじめとする 9 剤が、再発又は難治性の PTCL 又はそのサブタイプに対する治療薬として本邦で承認されている。

以上のように治療選択肢は増えているものの、いずれも検証的な臨床成績は得られておらず、一部の薬剤の適応は特定の疾患群又は患者に限定されていることから、再発又は難治性の PTCL 患者への標準治療はいまだ確立していない。したがって、再発又は難治性の PTCL 患者に対する救援療法には切実なアンメットニーズが存在する。

バレメトスタットトシル酸塩（以下、本薬）は、がんの悪性形質、正常幹細胞性の維持に重要な役割を果たすエピジェネティックモジュレーターである enhancer of zeste homolog（EZH）1 と EZH2 の選択的阻害薬であり、第一三共株式会社が経口抗悪性腫瘍薬として創製した。本邦では、2022 年 9 月に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で製造販売承認を取得している。

EZH2 の過剰発現は、多くのがん種で病期や予後不良と相関することが報告されており、EZH2 を標的とした低分子阻害薬は、有望な抗悪性腫瘍薬になり得ると考えられる [20,21]。また、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基（histone H3 lysine 27: H3K27）の過剰なトリメチル化によるがん抑制遺伝子発現の抑制は、PTCL の進行と関連することが報告されている [22]。非臨床試験の結果から、阻害された EZH2 の機能の一部を EZH1 が相補的に補完すると考えられているため、EZH2 のみの阻害では H3K27 の過剰なトリメチル化の抑制を十分に制御しない可能性がある。本薬は、EZH1 及び EZH2 を同時に阻害することで過剰な H3K27 のトリメチル化を抑制し、PTCL 細胞株の生存能を著しく低下させることが示されている。非臨床薬理試験結果から、本薬は種々の造血器腫瘍細胞株に対して、EZH2 阻害薬と比較して強い増殖阻害活性を示し、抗腫瘍薬として高い有効性を示すことが示唆された。以上より、本薬は再発又は難治性の PTCL を含む造血器腫瘍に対して画期的な治療薬になり得ると考えられた。

今般、臨床試験（DS3201-A-J101 試験及び DS3201-A-U202 試験）の結果から、再発又は難治性 PTCL 患者に対する本薬 200 mg、1 日 1 回の投与は、臨床的に意義があり、十分に高く持続的な抗腫瘍効果を有することが示された。また、本薬投与時のリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現時の適切な処置、又は用量調節等を実施することにより臨床的に許容可能と考えられた。再発又は難治性 PTCL 患者に対する本薬の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」の効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

参考文献

1. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.
2. Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial Patterns of Peripheral T-Cell Lymphoma Incidence and Survival in the United States. J Clin Oncol. 2016;34(9):963-71.
3. 令和 2 年患者調査. 厚生労働省; 2022; 表番号 119: 総患者数, 傷病基本分類別
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
5. 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2023 年版補訂版.
6. Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Peripheral T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:214-27.
7. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, et al. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. Leuk Lymphoma. 2008;49(11):2099-107.
8. Bellei M, Sabattini E, Pesce EA, et al. Pitfalls and major issues in the histologic diagnosis of peripheral T-cell lymphomas: results of the central review of 573 cases from the T-Cell Project, an international, cooperative study. Hematol Oncol. 2017;35(4):630-6.
9. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood. 2014;124(10):1570-7.
10. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol. 2013;31(16):1970-6.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology T-Cell Lymphomas. V1.2023.
12. Horwitz S, O' Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10168):229-40.
13. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(1):106-13.
14. Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. Br J Haematol. 2010;151(2):159-66.

15. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol. 2004;15(10):1467-75.
16. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2017;123(7):1174-83.
17. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. ISRN Hematol. 2011;2011:623924.
18. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116(18):3418-25.
19. Cheah CY, Oki Y, Fanale MA. Novel treatments for T-cell lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;e468-78.
20. Garapaty-Rao S, Nasveschuk C, Gagnon A, et al. Identification of EZH2 and EZH1 small molecule inhibitors with selective impact on diffuse large B cell lymphoma cell growth. Chem Biol. 2013;20(11):1329-39.
21. Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. Nat Med. 2016;22(2):128-34.
22. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. Cell Rep. 2019;29(8):2321-37.