ジャイパーカ錠 50mg
ジャイパーカ錠 100mg

2.2　緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.2　緒言 1

2.2 緒言

ピルトブルチニブは、ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase: BTK）の強力かつ選択的な非共有結合型の可逆的低分子阻害薬である。BTK は、B 細胞受容体及びサイトカイン受容体の経路でシグナル伝達を担うタンパク質である。B 細胞内では、BTK シグナル伝達は B 細胞の増殖、輸送、走化、及び接着に関わる経路の活性化を引き起こし、さらに、この BTK シグナル伝達異常はマントル細胞リンパ腫（Mantle cell lymphoma: MCL）を含む B 細胞リンパ腫の基本的な病態の一つとして知られている。新規の非共有結合型 BTK 阻害薬であるピルトブルチニブは、非共有結合型の可逆的な作用機序、高いターゲット選択性、及び BTK 阻害作用が維持される薬物動態特性など、いくつかの特徴で既承認の BTK 阻害薬（イブルチニブ、アカラブルチニブ、及びザヌブルチニブ［本邦では未承認］）と異なる（Brandhuber et al. 2018、Gomez EB et al. 2023）。以下に、ピルトブルチニブの新規性について主な特徴を要約する。

＜非共有結合型の可逆的な作用機序＞

イブルチニブを代表とする共有結合型 BTK 阻害薬は、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukaemia: CLL）/小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma: SLL）やその他の B 細胞性腫瘍の標準選択薬として使用されているが、多くの患者で BTK の共有結合箇所である 481 位システイン（C481）が主にセリンに置き換わる変異（C481S）が生じて、共有結合型 BTK 阻害薬と BTK との結合が弱まり、薬剤耐性になると考えられている。CLL/SLL では、BTK C481 変異が共有結合型 BTK 阻害薬への耐性を引き起こす原因となったとする報告がある（Byrd et al. 2013; Woyach et al. 2017; Woyach et al. 2019; Chiron et al. 2014; Xu et al. 2017）。また、MCL でもイブルチニブに反応しない MCL 患者で BTK C481 変異が報告されている（Chiron et al. 2014; Martin et al. 2016）。

ピルトブルチニブは非共有結合型の作用機序をもち、正常 BTK とも C481 変異をもつ BTK（BTK C481S）に対しても結合し、BTK 阻害作用を示した。そのため、ピルトブルチニブは、既存の共有結合型 BTK 阻害薬でよく知られているゲノムエスケープの影響を受けないと考えられる（第 2.5.1.2.1 項）。

＜高いターゲット選択性＞

ピルトブルチニブは高選択性分子であり、評価を行った 370 種のキナーゼの 98%と比較して BTK への選択性が約 300 倍以上高く、1 μM[1]の濃度で非標的キナーゼに明らかな阻害活性を示さなかった。このことから、ピルトブルチニブは標的外毒性の可能性が低いことが示唆された（第 2.6.2.3.1 項）。

＜BTK 阻害作用が維持される薬物動態特性＞

シミュレーションで、推奨用量（200 mg QD）で経口投与したときの血漿中ピルトブルチニブの曝露量では、96%の被験者で BTK 阻害率が 90%を超え、63%の被験者で BTK 阻害率が投与間隔（24 時間）を通して 96%超となると予測された。そのため、ピルトブルチニブは、BTK タン

[1] 1 μM はピルトブルチニブの BTK に対する IC50 値の約 320 倍に相当する。

パクの内因性のターンオーバー速度に関係なく、QD の投与間隔を通して持続的な BTK 阻害作用をもたらすと考えた。つまり、ピルトブルチニブでは、BTK タンパクの代謝回転が高く急速に増殖する腫瘍でも、また、各投与間隔の終了間際（すなわちトラフ濃度に達するとき）でも、BTK 阻害作用が維持されることとなる（第 2.5.1.2.1 項）。

以上、ピルトブルチニブが、BTK への高い選択性と、薬理学的・生物物理学的・構造的な特徴といった点で、既存の共有結合型 BTK 阻害薬との違いを有する非共有結合型で可逆的な新規 BTK 阻害薬であり、忍容性高く、B 細胞性の血液がんを治療できる可能性を示唆している。

再発又は難治性の MCL 患者の予後は不良であり、既存の BTK 阻害薬に対して抵抗性又は不耐容を示した患者における有効な治療薬はなく、新たな治療が求められている。新規の非共有結合型 BTK 阻害薬であるピルトブルチニブは高い有効性が期待され、新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義は高いと考えられる。

今回、既存の BTK 阻害薬の標準治療に対して抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の MCL を含む B 細胞 NHL 及び CLL/SLL にピルトブルチニブを経口投与したときの安全性、薬物動態、及び有効性を評価するための、非盲検、多施設共同、第 1/2 相、国際共同臨床試験（LOXO-BTK-18001 試験）を実施した。

今般、これまでに得られた品質に関する試験成績、非臨床試験成績、及び臨床試験成績において、ピルトブルチニブが既存の BTK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性 MCL に対する治療に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示されたため、以下の効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認申請を実施することとした。

【申請効能又は効果】

BTK 阻害剤抵抗性又は不耐容の再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

【申請用法及び用量】

通常、成人にはピルトブルチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【参考文献】

Brandhuber B, Gomez E, Smith S, et al. LOXO-305, a next generation reversible BTK inhibitor, for overcoming acquired resistance to irreversible BTK inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:S216.

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42. https://doi.org/10.1056/nejmoa1215637. Accessed 26 May, 2023.

Chiron D, Di Liberto M, Martin P, et al. Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1022-1035. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-14-0098. Accessed 26 May, 2023.

Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, et al. Pirtobrutinib preclinical characterization: a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood.* 2023; blood. 2022018674. https://doi.org/10.1182/blood.2022018674. Accessed 26 May, 2023.

Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(12):1559-63. https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145. Accessed 26 May, 2023.

Woyach J, Huang Y, Rogers K, et al. Resistance to acalabrutinib in CLL is mediated primarily by BTK mutations. *Blood.* 2019;134(suppl_1):504.

Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-1443. https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.2282. Accessed 26 May, 2023.

Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2017;129(18):2519-2525. https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761726. Accessed 26 May, 2023.