

2019年12月9日

各位

小野薬品工業株式会社

**チラブルチニブ (ONO-4059)、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤
「中枢神経系原発リンパ腫」および「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞
リンパ腫」を対象とした2つの臨床試験の結果を2019年米国血液学会 (ASH) で発表**

小野薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：相良暁、以下、当社）は、ブルトン型チロシンキナーゼ（以下、BTK）阻害剤である「チラブルチニブ塩酸塩（ONO-4059）」（以下、チラブルチニブ）について、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（以下、PCNSL）」患者および「原発性マクログロブリン血症（以下、WM）及びリンパ形質細胞リンパ腫（以下、LPL）」患者を対象とした以下の2つの臨床試験の結果が、米国、フロリダ州で開催中の2019年米国血液学会（ASH）年次総会において、各々12月7日（土）および8日（日）に発表されたことをお知らせします。

- － 再発又は難治性の PCNSL 患者を対象とした多施設共同非盲検非対照国内第 I / II 相試験 (ONO-4059-02)
- － WM 及び LPL 患者を対象とした多施設共同非盲検非対照国内第 II 相試験 (ONO-4059-05)

<PCNSL : 演題番号 1586>

Phase 1/2 Study of Tirabrutinib (ONO/GS-4059), a Next-Generation Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL)

発表日時：2019年12月7日（土）、午後 5:30 - 7:30（ポスターセッション）

本試験は、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象に、チラブルチニブ単剤投与の有効性および安全性を検討した多施設共同非盲検非対照第 I / II 相試験 (ONO-4059-02) です。本試験では、患者 44 例が登録され、チラブルチニブ 320 mg (20 例)、480 mg (7 例) および 480 mg 空腹時 (17 例)、いずれも 1 日 1 回の投与を受け、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで投与が継続されました。

本試験において、主要評価項目である中央判定による全奏効率 (ORR) は 63.6% (28/44 例) (95%信頼区間 (CI) : 47.8 - 77.6) であり、各投与群の ORR は、各々 60.0% (12/20 例) (95% CI : 36.1 - 80.9)、100.0% (7/7 例) (95% CI : 59.0 - 100.0) および 52.9% (9/17 例) (95% CI : 27.8 - 77.0) でした。また、副次評価項目である無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 2.9 カ月 (95% CI : 1.8 - 11.1)、各投与群の中央値は、各々 2.1 カ月 (95% CI : 1.8 - NE)、11.1 カ月 (95% CI : 1.4 - NE) および 5.8 カ月 (95% CI : 1.0 - 5.8) でした。全生存期間 (OS) の中央値は未達 (95% CI : NE - NE) でした。高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象 (AE) は、好中球減少症 (9.1%)、リンパ球減少症、白血球減少症、多形紅斑 (各々 6.8%) でした。

<WM 及び LPL : 演題番号 : 345>

Phase 2 Study of Tirabrutinib (ONO/GS-4059), a Second-Generation Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Monotherapy in Patients with Treatment-Naïve or Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia

発表日時 : 2019 年 12 月 8 日 (日)、午前 8:00-8:15 (口頭セッション)

本試験は、WM 及び LPL 患者を対象に、チラブルチニブ単剤投与の有効性および安全性を検討した多施設共同非盲検非対照国内第 II 相試験 (ONO-4059-05) です。本試験では、患者 27 例 (未治療の患者 18 例および再発又は難治性の患者 9 例) が登録され、チラブルチニブ 480 mg 空腹時、1 日 1 回の投与を受け、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで投与が継続されました。

本試験において、主要評価項目である中央判定による全奏効率 (部分奏効以上) は、未治療の患者が 88.9% (16/18 例) (95%CI : 65.3 - 98.6)、再発又は難治性の患者が 88.9% (8/9 例) (95%CI : 51.8 - 99.7) でした。また、副次評価項目である無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) については、未治療の患者並びに再発又は難治性の患者のいずれにおいても、6 カ月時点の無増悪生存率および生存率は 100% でした。高頻度に認められたグレード 3 以上の有害事象 (AE) は、好中球減少症とリンパ球減少症 (各々 11.1%)、白血球減少症 (7.4%) でした。

中枢神経系原発リンパ腫 (PCNSL) について

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り、日本における PCNSL の年間発症数は約 980 人と推定^{※1, 2}されています。PCNSL 患者が呈する徴候およ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ります。

現在、未治療 PCNSL 患者には高用量メトトレキサート療法を基盤とする薬物療法およびその後の全脳放射線療法が行われており、一部の患者集団で長期寛解するものの、多くの患者は再発に至ります。また、初回治療が奏功しない難治性患者も存在します。再発又は難治性の PCNSL 患者に対しては標準治療が確立されておらず、治療選択肢は限定的であり、新たな治療薬が望まれています^{※3}。

なお、当社は、2019 年 8 月 28 日に「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」に対する効能又は効果に係るチラブルチニブの国内製造販売承認申請を行っています。

※1 : Neurol Med Chir (Tokyo). 2017;57(Supplement 1):9-102.

※2 : Jpn J Neurosurg VOL.24 NO.10 2015.10

※3 : 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版

原発性マクログロブリン血症 (WM) 及びリンパ形質細胞リンパ腫 (LPL) について

WM および LPL は、悪性リンパ腫の中では進行が比較的遅い「低悪性度」に分類されます^{※4}。日本における LPL の年間罹患数は約 240 人^{※5, 6}と推計されています。

WM 及び LPL の臨床経過は一般に緩徐であり、生存期間中央値は 5 年以上ですが、既存の治療法では治癒が望めない難治性の疾患です^{※7}。日本では未治療並びに再発又は難治性の WM 又は LPL 患者において標準治療が確立されていないため、新たな治療選択肢が望まれています。

なお、当社は、2019 年 11 月 27 日に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」に対する効能又は効果に係るチラブルチニブの国内製造販売承認申請を行っています。

※4 : 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター

※5 : 全国がん罹患数 2016 年速報

※6 : Pathology International 2000;50:696-702.

※7 : 造血器腫瘍ガイドライン 2018 年版

チラブルチニブについて

チラブルチニブは、当社が創製した選択性の高い経口 BTK 阻害剤であり、国内において B 細胞腫瘍患者および自己免疫疾患患者を対象に開発を進めています。B 細胞受容体（以下、BCR）シグナル伝達は、B 細胞系リンパ球細胞の生存、活性化、増殖、成熟および分化に関する中心的役割を担っており、特に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）およ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ます。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 を阻害することから治療効果が期待されます。

当社は、2014 年 12 月に米国 Gilead Sciences, Inc. に、日本、韓国、台湾、中国および ASEAN 諸国以外の全世界におけるチラブルチニブの開発・販売権を供与するライセンス（導出）契約を締結しました。

以上

<本件に関する問い合わせ先>

小野薬品工業株式会社 広報部

TEL : 06-6263-5670

FAX : 06-6263-2950