



小野薬品工業株式会社

R&D Day - ASCO PROSPECT DATA presentation-

2025 年 6 月 4 日

[登壇者]

3 名

執行役員 開発本部長 兼 グローバル開発マネジメントユニット長 兼 オンコロ

ジー臨床開発統括部長

岡本 達也（以下、岡本）

Vice President Medical Affairs, ONO PHARMA USA

Thomas Lechner（以下、Thomas）

広報部長

井村 竜太（以下、井村）

登壇

井村：ただ今より小野薬品の R&D 説明会を開催します。司会を務めさせていただきます、広報部の井村です。本日は、ASCO にて発表されましたチラブルチニブの PROSPECT スタディについてご説明いたします。それでは、出席者をご紹介します。本社から、執行役員開発本部長の岡本。Ono Pharma USA、Vice President Medical Affairs の Thomas Lechner。以上の 2 名です。

Agenda



PROSPECT Study (10:30-10:45)

Vice President, Medical Affairs, ONO PHARMA USA

Thomas Lechner, MSc. Ph.D.



Closing (10:45-10:55)

Corporate Officer / Executive Director, Clinical Development

Tatsuya Okamoto

Q&A Session (10:55-11:15)

2/14

本日の内容です。

はじめに、PROSPECT スタディにつきまして、Thomas からご説明いたしまして、その後、開発本部長の岡本より、クロージングをさせていただきます。

それでは、まず ASCO で発表されました PROSPECT スタディにつきまして、ONO PHARMA USA メディカルアフェアーズの Thomas よりプレゼンを開始させていただきます。

Thomas：皆さん、おはようございます。皆様に申請承認にかかわる PROSPECT 試験のデータを発表できることを、大変嬉しく思っております。こちらは Lakshmi Nayak 博士が 2025 年の ASCO 年次総会で発表された内容となります。

PROSPECT: Key Takeaway Points



The PROSPECT study was a phase II, open-label, multicenter, US-based study of tirabrutinib in patients with r/r PCNSL

The first efficacy and safety findings from the PROSPECT study support tirabrutinib monotherapy as a potentially effective treatment option for patients with r/r PCNSL

5/14

まず、重要な点について説明します。この試験は再発難治性の原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）患者を対象とした、オープンラベルの多施設共同試験であり、米国でのみ実施されました。報告された有効性、および安全性の知見は、チラブルチニブ単剤療法が PCNSL 患者に対する有効な治療選択肢となり得ることを示唆しています。

PROSPECT: Background



- Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare, aggressive form of non-Hodgkin lymphoma localized to the central nervous system^{1,2}
- In the relapsed/refractory setting, treatment options are limited, standard of care is not well established, and prognosis is poor^{1,2}
 - There are no currently approved drug therapies for PCNSL in the United States or European Union
- Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a regulator of the B-cell receptor pathway, and BTK inhibitors (BTKi) have been investigated for the treatment of B-cell lymphomas^{2,3}
- Tirabrutinib is a potent, highly selective second-generation BTKi^{4,5}
 - Approved for PCNSL in Japan, Taiwan, and South Korea based on a phase I/II study conducted in Japan^{2,4,5}
- Here we report results from the PROSPECT study (NCT04947319) conducted in the United States⁶

1. Grommes C, DeAngelis LM. *J Clin Oncol*. 2017;35:2410-2418. 2. Schaff L, et al. *Leuk Lymphoma*. 2024;65:882-894. 3. Shirley M. *Target Oncol*. 2022;17:69-84. 4. Narita Y, et al. *Neuro Oncol*. 2021;23:122-133. 5. Yonezawa H, et al. *Neurooncol Adv*. 2024;6(1):vdae037. 6. ClinicalTrials.gov. Accessed March 31, 2025. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04947319>

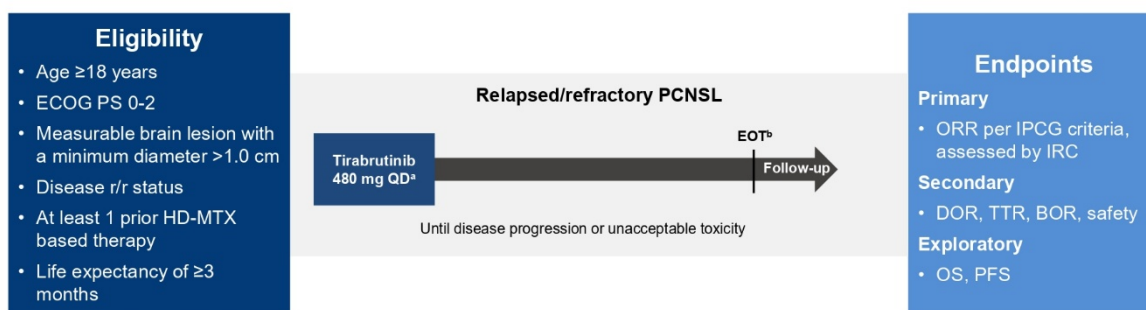
6/14

では、ここで研究データの説明に入る前に、背景を説明します。

PCNSL は、中枢神経系に局限した非ホジキンリンパ腫の一種で、希少で進行性の病型です。再発難治性の場合、治療の選択肢は限られており、標準治療は十分に確立されておらず、予後は不良であり、そして重要なのは、米国および欧州での承認された PCNSL の薬物治療は現在ないということです。

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）は B 細胞受容体経路の制御因子であり、BTK 阻害剤が B 細胞リンパ腫の治療薬として検討されています。チラブルチニブは強力で選択性の高い第 2 世代の BTK 阻害剤であり、日本で実施された第 1/2 相試験に基づき、日本、台湾、韓国で PCNSL の適応で承認されています。

PROSPECT: Study Design and Methods



^aTirabrutinib is administered on an empty stomach at least 1 hour prior to eating or 2 hours after eating.

^bEOT is defined as the date the investigator decides to discontinue tirabrutinib for each patient.

BOR, best overall response; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EOT, end of treatment; HD-MTX, high-dose methotrexate; IPCG, International PCNSL Collaborative Group; IRC, independent review committee; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QD, once daily; r/r, relapsed or refractory; TTR, time to response.

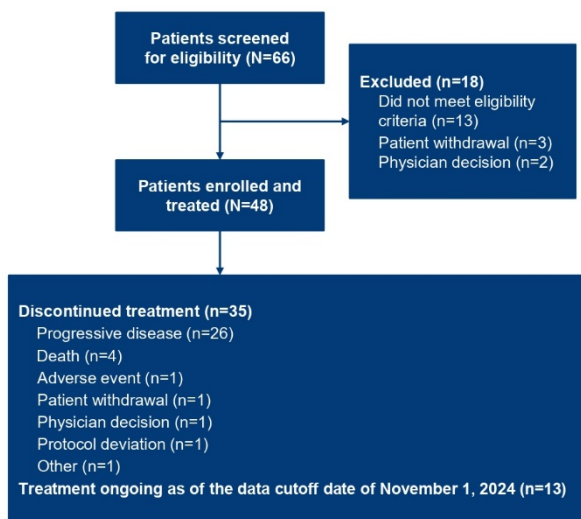
7/14

ここからは試験デザインについて説明します。

図に示しますように、再発または難治性の PCNSL であることが確認され、少なくともメトトレキサート高用量レジメンを含む前治療歴があり、本スライドに記載している、その他の基準を満たす適格な患者が、本試験に参加することが認められました。

患者は病勢進行、または許容できない毒性が認められるまで、絶食状態でチラブルチニブを 480 ミリグラム、1 日 1 回投与されました。本試験の主要評価項目は全奏効率、副次的評価項目は奏効期間、探索的評価項目は全生存期間、および無増悪生存期間でした。

PROSPECT: Patient Disposition and Characteristics



Characteristic	Tirabrutinib (N=48)
Age, median years (range)	65.5 (34-87)
Sex, male, n (%)	21 (44)
ECOG PS, n (%)	
0	9 (19)
1	30 (63)
≥2	9 (19)
KPS, median (range)	85 (50-100)
Prior treatment for PCNSL, n (%)	
Any medication	48 (100)
Methotrexate	48 (100)
Rituximab	43 (90)
Cytarabine	25 (52)
Radiotherapy	16 (33)
Hematopoietic stem cell transplant	5 (10)
R/R status at most recent treatment, n (%)	
Refractory	23 (48)
Relapsed	22 (46)
Unknown	3 (6)
Number of prior treatments for PCNSL, n (%)	
1	30 (63)
2	10 (21)
≥3	8 (17)

KPS, Karnofsky performance status; R/R, relapsed or refractory.

8/14

ここで、簡単に患者の内訳と特徴について説明します。

スライド左の図に示しますように、66 人の患者がスクリーニングされました。そして患者からの訴えや医師の決定で 18 人が除外され、48 人が登録されました。

そして 2024 年 11 月 1 日のデータカットオフ時点で、35 名の患者さんが疾患進行、死亡、有害事象、患者の辞退、また医師の判断、プロトコルからの逸脱その他の理由で投与中止になりました。しかし、最も重要かつ非常に有望なこととして、データカットオフ時点で 13 名の患者さんが、今でも治療を継続していました。

患者の特性はスライド右の図に示しています。まず年齢の中央値は 65.5 歳でした。これは再発、難治性の PCNSL の患者さんの特徴であり、主に高齢者が罹患しています。性別の分布も予測されたとおりでした。

続いて、ECOG パフォーマンスステータスおよび Karnofsky パフォーマンススケール（KPS）を見ていきますと、ECOG のパフォーマンスステータスは、こちらにありますようにほとんどの患者さんが 1 以下で、KPS は 85 でした。

またこれまでの治療歴は、100%の患者さんがなんらかの薬物治療を受けていました。メトトレキサートによる治療を受けていた患者さんは、もちろん（本臨床試験の）選択基準ですので 100% でした。そしてリツキシマブに関しては登録患者の 90%が使用していました。これも高用量メトトレキサートと併用されることが非常に多い治療薬です。さらに、シタラビンおよび放射線治療を

受けていた患者さんが、それぞれ 52%、33%でありました。10%の患者さんが造血幹細胞移植を受けていましたが、残念ながら、PCNSL が再発したため、本試験に組み入れています。

そして再発と難治性のステータスですけれども、こちらは 50-50 でした。そして PCNSL に対してなんらかの治療を受けた患者さんのうち、1 回の治療を受けた方が 63%、2 回の治療を受けられた方が 21%、3 回以上の治療を受けた方が 17%でした。この集団は前治療歴の多い患者集団となっています。

PROSPECT: Overall Response Rate and Duration of Response

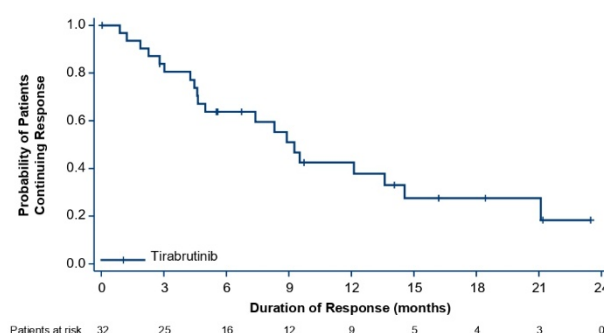


Primary Endpoint: ORR by IRC^a

		ORR by IRC	
		n (%)	95% CI
ORR (CR+CRu+PR)		32 (67)	52, 80
CRR (CR+CRu)		21 (44)	29, 59
BOR	CR	13 (27)	15, 42
	CRu	8 (17)	7, 30
	PR	11 (23)	12, 37
	SD	9 (19)	9, 33
	PD	6 (13)	5, 25
NE		1 (2)	0, 11

- ORR by IRC = 67% (95% CI: 52, 80)
- CRR by IRC = 44% (95% CI: 29, 59)

Duration of Response by IRC



- Median DOR by IRC = 9.3 months (95% CI: 4.6, 14.6)

Median time to response by IRC = 1.0 months (range, 0.9-3.7)

^aResponse determined per iPCG criteria.

CR, complete response; CRR, complete response rate; CRu, unconfirmed complete response; NE, not evaluable; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

9/14

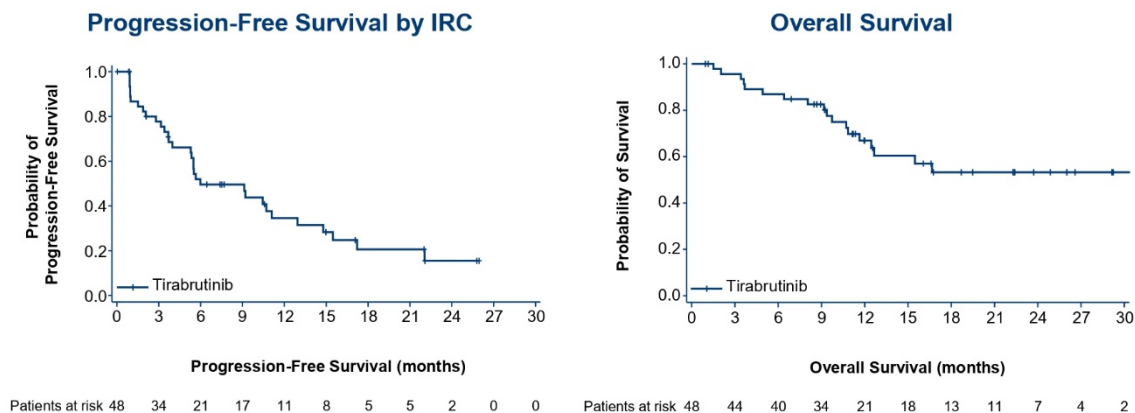
主要評価項目である全奏効率について示します。

67%に客観的奏効が認められました（全奏効率：67%）。こちらは完全奏効（CR）、未確認の完全奏効（CRu）、部分奏効（PR）も入っています。最も重要な完全奏効率（CRR）は 44%、この数字は高いと考えています。

そして右図には、奏効期間の Kaplan-Meier curve を示しています。中央検査機関による中央値は、9.3 カ月でした。こちら素晴らしい数字と考えています。

もう一つのパラメーターとしましては、奏効までの治療期間の中央値があります。こちらは 1 カ月でした。このパラメーターにより、チラブルチニブを投与された患者さんが実際に奏効するまで、短い期間だったことが分かります。これで医師は次の治療ステップの内容を考えることができます。

PROSPECT: Progression-Free Survival and Overall Survival



- Median PFS by IRC = 6.0 months (95% CI: 5.3, 11.1)

- Median OS = NR (95% CI: 12.5, NA)

NA, not available; NR, not reached.

10/14

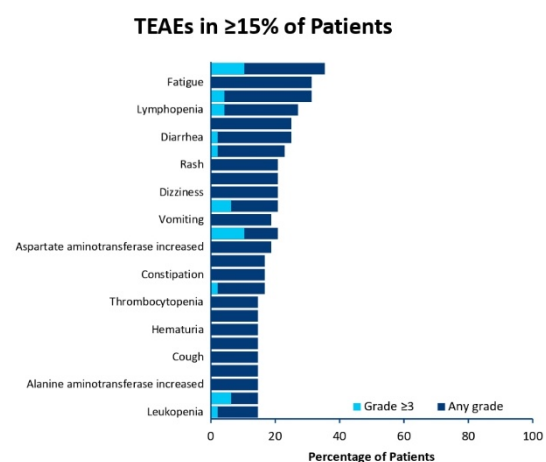
次に、二つの探索的評価項目である無増悪生存期間と全生存期間について示します。

PROSPECT 試験では、無増悪生存期間（PFS）の中央値は 6 カ月で、全生存期間にはまだ到達していません。これらの評価項目も、良好な結果でありました。もちろん、チラブルチニブの安全性も評価されていますので、次のスライドで、認められた主な治療上緊急の有害事象を説明します。

PROSPECT: Adverse Events



TEAEs	Tirabrutinib (N=48)	
	Any grade, n (%)	Grade ≥3, n (%)
Patients with ≥1 TEAE	47 (98)	27 (56)
Patients with ≥1 treatment-related TEAE	36 (75)	13 (27)
Patients with TEAEs leading to dose interruption	24 (50)	15 (31)
Treatment-related	16 (33)	8 (17)
Patients with TEAEs leading to dose reduction	5 (10)	0
Treatment-related	3 (6)	0
Patients with TEAEs leading to study withdrawal	5 (10)	4 (8)
Treatment-related	1 (2)	1 (2)
Patients with serious TEAEs	21 (44)	17 (35)
Treatment-related	5 (10)	5 (10)
Any grade, n (%)		
Patients with fatal TEAEs	2 (4)	
Treatment-related	0	



- Tirabrutinib was well tolerated in this population, with a low incidence of cardiac events (<10%, all grade 1-2)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

11/14

こちらにありますように治験薬と関連のある有害事象（TEAE）を含む治験薬投与後に発現した有害事象が2件以上発現した患者は、全グレードが98%、グレード3以上が56%でした。治療に関連したTEAEが認められた患者さんは75%で、グレード3またはそれ以上が27%でした。

そして治験薬と関連のある有害事象が発現し、投与中断に至った患者さんを見てみると、投与中断は、これらの患者さんを治療する医師や臨床医が有害事象を管理するために行った処置の1つでした。これらは全グレード33%、グレード3以上17%でした。

治験薬との因果関係を否定できない減薬に至った有害事象の発現率は低く、全グレードで6%、グレード3以上は0%でした。治験の中止となったもので治療薬との因果関係が否定できないものは全グレード、グレード3以上で共に2%となっています。これも低い数字と考えています。

深刻な有害事象が起こった方で治療薬との因果関係が否定できないものは、全グレード、グレード3以上で共に10%です。そして致命的な有害事象があった患者さんは4%ですけれども、治験薬、つまりチラブルチニブに関連したものはありませんでした。

そして右側ですが、有害事象は患者の15%以上で起こっています。例えば倦怠感、リンパ球の減少、下痢、発疹、めまい、吐き気、もしくは便秘ですとか血小板の減少、白血球減少といったものです。いずれも発現率は低く、最も重要な点はグレード3以上の発現率が低かったことです。

こちらは医師の関心事項ですけれども、心疾患イベントの発生は10%以下となっていますし、全てグレード1または2でした。このような安全プロファイルの解析に基づいて、PROSPECT試験の治験医師は、チラブルチニブの忍容性は高いことと結論づけています。

PROSPECT: Conclusions



- PROSPECT was a phase II, open-label, multicenter, US-based study of tirabrutinib in patients with relapsed or refractory PCNSL
- Tirabrutinib demonstrated a high ORR, prolonged DOR, and reasonable PFS with a well-tolerated side effect profile
- Expanding on experience in Japan, these first efficacy and safety findings from the PROSPECT study further support tirabrutinib monotherapy as a potentially effective treatment option for patients with relapsed or refractory PCNSL

12/14

結論です。チラブルチニブは高い ORR を示し、奏功期間を延長し、妥当な PFS を示し、忍容性の高いプロファイルを示しました。日本での経験をさらに発展させ、PROSPECT 試験で得られた初めての有効性と安全性の知見は、再発または難治性の PCNSL 患者に対する、有効な治療選択肢となり得るチラブルチニブ単剤療法を、さらに支持するものとなっています。

Acknowledgments



We thank the patients and their families for making the PROSPECT study possible

We also thank the investigators and clinical trial teams who participated in the study

This study was funded by Ono Pharmaceutical Co. Ltd

13/14

それでは、ここで謝辞を述べさせていただきます。

PROSPECT 試験を可能にしてくださった患者さん、そしてそのご家族の皆様に、感謝を申し上げます。また、試験に参加してくださった研究者、臨床治験チームの皆様、ありがとうございます。なお、この試験は小野薬品によって行われました。

PROSPECT: Lay Summary



- Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare tumor that occurs in the brain, spinal cord, and other parts of the central nervous system
- This kind of cancer can be treated with chemotherapy, but the cancer commonly comes back
- The PROSPECT study tested tirabrutinib, an experimental new medicine designed to treat PCNSL, in people whose cancer had come back after chemotherapy
- Two thirds of patients with PCNSL responded to tirabrutinib
- For patients experiencing side effects, their doctors managed these by lowering the amount of tirabrutinib or pausing the treatment with tirabrutinib
- The PROSPECT study showed that tirabrutinib may be a good treatment option for people with PCNSL

14/14

最後に、本試験についてまとめさせていただきます。PCNSL は希少な腫瘍で、主に脳に発生します。化学療法で治療できますが再発することが多く、化学療法に反応しないことも多いです。

PROSPECT 試験では、チラブルチニブという PCNSL 治療にデザインされた実験的な新しい薬剤を、化学療法後に再発した患者さんまたは最初の治療で化学療法に反応しなかった患者さんにおいて試験しました。

特筆すべきこととして、PCNSL 患者の 2/3 にチラブルチニブが奏効しました。

副作用があった患者さんには減薬、休薬ということでコントロールを行いました。こちらは先ほどもお話ししたとおり、忍容性は良好でした。

そして PROSPECT 試験では、チラブルチニブが PCNSL の患者さんにとって良い治療オプションになることが示唆されました。

私の最後のスライドです。ありがとうございました。

井村：それでは引き続きまして、日本のデータを含めて、チラブルチニブにつきまして、開発本部長の岡本が説明をいたします。

岡本：

私からは米国における PCNSL の患者数、治療選択肢などの現状と、それから日本国内では承認取得済みですが、その根拠となった第 2 相試験、ONO-4059-02 試験の長期フォローアップデータがありますので、こちらを踏まえた米国第 2 相試験である PROSPECT 試験の結果の解釈について、お話しします。よろしくお願いします。

まず、弊社の米国法人、OPUS が外部リンクで公開しています、PCNSL の疫学、および治療等をまとめた内容から抜粋したものです。よろしければ、後ほどホームページのほうもご確認いただければと思います。

米国における PCNSL の疾患としての位置づけですが、悪性度の高い非ホジキンリンパ腫の一種であり、非ホジキンリンパ腫の 2 から 3%、脳の悪性腫瘍全体の約 4%を占めるとされます。10 万人当たりの発症数は 0.45 人であり、いわゆる希少がんとして位置づけられています。毎年約 1,900 人程度が、新たに PCNSL と診断されているようです。

こちらは治療の現状であり、示しているのは NCCN のガイドラインですが、今回公表されました PROSPECT 試験の対象となった患者さんにつきましては、再発難治の PCNSL 患者さんですので、その部分に特にフォーカスを当ててお話しします。

初発の PCNSL 患者さんについては、高用量のメトトレキサートによる単剤療法、またはそれをベースとした他剤併用の化学療法が行われることがほとんどで、約 60%程度の患者さんでは残念ながら再発を認めると報告されています。

再発された患者さんに対する治療は 1 次治療で用いられた高用量メトトレキサートのリチャレンジとか、あるいは全脳照射療法、さらにはテモゾロミドなどの 1 次治療とは異なる全身性の薬物療法などがあります。

一見すると複数の選択肢があるように見えると思いますが、クリニカルトライアルと記載の通りそもそも臨床試験が選択肢の一つと示されており、確立された標準治療は現在存在しない状況です。なお、この治療ラインでは、薬物療法として FDA から承認されている薬剤はなく、非常に高いアンメットニーズがある対象集団であると考えています。

続いて、先に紹介がありました PROSPECT 試験の結果について、一昨年、2023 年の ASCO で公表されています、日本の第 2 相試験、4059-02 試験の 3 年フォローアップの結果との比較等をまじえて、少し補足的に解説します。

まず PROSPECT 試験、および国内第 2 相試験、両試験において、ともに主要評価項目として設定していた中央判定による奏効率の結果を示しています。左が PROSPECT 試験、右側が国内第 2 相試験になります。スライドに示すように、両試験で得られた奏効率、および CR 率については類似した結果となっていますが、PROSPECT 試験で得られた奏効率、および CR 率については、いずれも国内試験の結果と同等以上の良好な結果でした。

国内試験では、登録された患者さんが 17 名と非常に限られた数でしたが、今回 PROSPECT 試験では 48 名という患者さんの数で評価しました。この有効性の結果は、国内試験で得られた結果を再現するものであり、改めてベレキシブルの再発難治の PCNSL に対する治療効果について、一貫性のある結果を示すことができたと思っており、われわれはこの結果を嬉しく思っています。

続いて、無増悪生存期間 PFS です。PROSPECT 試験では先ほど説明がありましたが、中央値が 6.0 カ月で、国内試験では 5.8 カ月と数値上、こちらも同等の結果が示されています。PFS や OS などの時間に依存するイベントを評価する項目については、直接的に試験間比較をすることはできませんが、人種以外の患者背景に大きな相違がない両試験において、主要評価項目である奏効率の結果も踏まえて考慮すると一貫性のある結果であり、PFS においても一貫性のある結果を示すことができたと考えています。

続いて、全生存期間 OS の結果です。こちらも先ほど説明がありましたが、OS については PROSPECT 試験ではフォローアップ期間が短いために、現時点ではインマチュアな状態ですが、国内試験では 3 年という長期フォローアップの結果が出ています。引き続き OS の中央値は未達という状況ですが、1 年 OS 率は 64.7%、それから 3 年 OS 率は 52.9%という良好な結果が得られています。

なお、本日はデータを示していませんが、国内試験の長期フォローアップで得られた安全性プロファイルについては、承認申請時までには得られたものと一貫したものであり、管理可能なものでした。奏効率の結果が国内外で差がなかったこと、および安全性プロファイルに国内外差がなかったことなどを踏まえ、あくまで推測になりますが、米国の患者さんも日本の患者さんと同様に、長期的な生存ベネフィットをもたらすことが期待できるとわれわれは考えております。

最後の説明になりますが、米国では再発難治の PCNSL に対する治療は確立されていません。希少疾患であるがゆえに、そもそも前向きな臨床試験自体がほとんど実施されてこなかったことが、この背景にあると考えています。

資料が 2018 年で古くて恐縮ですが、報告されている前向きな臨床試験の一覧になります。一部に報告時点では OS の中央値が確定していないものもありますが、総じて満足のいく OS の結果は得

られていないといえます。日米でわれわれが実施したチラブルチニブの試験結果を踏まえると、米国でも存在するアンメットニーズを満たす新たな治療選択肢になり得ると、強く期待をしています。

以上、私からの説明は以上となります。

質疑応答

井村：ここからは皆様からのご質問をお受けさせていただきたいと思います。

まず JP モルガンの若尾様、よろしくお願いします。

若尾：大変良好な結果で良かったなと思っていて、いくつか質問があります。一つ目のご説明でもありましたとおり、これは日本と比べて米国の試験結果が非常に良かったと思うのですが、この要因に関しては患者数が増えたからと考えればいいですか。そのほか何か要因があれば知りたいです。あと副作用のプロファイルで、日本では発疹が3割くらい見えていたと思うのですが、今回それは低下しているのですけれども、こちら辺り何か要因があれば知りたいです。

岡本：まず、試験結果について回答します。いわゆる出た目の奏効率の数値が、PROSPECT 試験のほうが高いところなのですが、こちらにつきましては先ほどご指摘のとおり、日本の試験の評価例数が少なかったことがあり 95%信頼区間が 27.8 から 77 でした。一方でアメリカの試験では 52 から 80 ということで、95%信頼区間の幅が狭くなっていることから、国内の試験が少数例であったために、実際の実力をなかなか数値で表せなかった可能性があると考えています。アメリカのほうは例数が増えましたので、よりチラブルチニブの PCNSL に対する実力が示されているのではないかと考えています。

それから副作用の方ですが、PROSPECT 試験の個々例、私のほうでまだ細かくは分析ができていませんので、発疹が米国の試験で少なかった背景については、今日はコメントを控えさせていただきます。

若尾：ありがとうございます。二つ目です。患者さんの数を示していただいたのですけれども、最大 1,900 人が毎年の診断数になると思いますが、実際にチラブルチニブの最初の承認対象となる患者数はどのくらいになるのでしょうか。セカンドライン以降が対象になると思うのですが、その患者数を教えてください。

さらに、今回の結果を踏まえると、現時点で良好な治療法もないということですから、承認、上市したらスムーズに市場浸透していくと見ていてもよろしいですか。何か障害になるようなことがあれば教えてください。

岡本：まず患者数のほうからお答えします。1,900 名はいわゆる罹患数、年間の発症数になります。一方で、セカンドライン以降、再発難治の患者さんの詳細な具体的な数については希少性が高い疾患で、なかなか把握しきれていないところが現状になります。先ほど説明しましたように、6

割ぐらいの患者さんは再発難治に移行すること、それから初発の場合の OS が極端に短いわけではないこと等を踏まえ、1,900 人に少なくともかける 0.6 以上の数は、いらっしゃると思っています。

若尾：それからもう一つの市場浸透についてはいかがでしょうか。

岡本：マーケットのほうの担当者はおりませんので、私から回答します。今のところ、市場浸透にあたって特段障壁となるところは、現状は想定していません。

井村：続きまして、UBS 証券の酒井様よろしくお願いします。

酒井：二つ教えてください。一つは国内です。今、年間 110 億円というのが御社の今期の予想だと思うのですが、これの内訳といいますか、投与患者数、それから既に発売されて 2 年ぐらい経過していますので、どのぐらい患者さん、投与期間が今延びているのかがあれば、まずその辺のデータを教えていただけないでしょうか。

井村：日本の投与患者数につきましては、日本は適応症が二つあり、一つの適応症の PCNSL のほうは、今の売上金額の半分ぐらいが PCNSL からきていると、今のところ分析しています。患者数につきましてはすぐに出てまいりませんので、後ほどお答えします。

酒井：今の治療にあたられている患者さんの平均投与期間は、どのくらいになっているかということです。

井村：投与期間につきましてもすみません、この後、回答いたします。

酒井：分かりました。それは後で教えてください。

酒井：それからもう一つ聞きたいのですが、高用量の MTX が標準療法というか、選択肢として初発の患者さんはこれしかなく、あとは脳の放射線もあるというお話だったと思います。これはものの本によるとこの治療で、大体、無治療の場合は生存が数カ月といわれているようですけれども、こちらのほうで大体 5 年生存率が 5 割ぐらいということが書かれていると思います。

これに対して、今回の御社の PROSPECT 試験は、Thomas さんがおっしゃられたように heavily pre treated のようですから、当然初発の患者さんにはこれが取って代わる選択肢として、これは NCCN のガイドラインがどう書かれるかにもよると思うのですが、御社としてはそういう希望や戦略をもって、今後このデータを FDA と議論していく。つまり FDA との今議論、ディスカッションポイントがどの辺にあるのかを教えてください。

岡本：今、酒井さんからお話をいただいたように、そもそも初発については治療効果が一定程度あり、その時点からの OS という観点では長いのは事実です。われわれの今回の対象集団は、その後に再発した患者さんになりますので、承認申請を行うのは r/r、再発難治の PCNSL 集団になります。初発のほうにつきましては、この PROSPECT 試験の別コホートで現在、他剤併用化学療法との併用に関して探索を行っている段階です。まず一つ目の質問に対しては、そのような回答になります。

二つ目、FDA との協議のポイントですが、現時点で有効性、安全性に関して特段の懸念はないと考えており、またこの試験の開始前に FDA とはこの試験デザインについては協議を行っています。具体的には、例えば被験者の数とかについては協議した上で試験を行っていますので、現時点で協議のポイントは特段ないかと考えています。

酒井：協議のポイントがないということは、既にそこは FDA と事前に合意しているので、これをそのまま申請に持ち込むということですか。申請前にディスカッションもやるのでしょうか、その点を教えてください。

岡本：このデータをもって申請を行う方針で考えています。

酒井：分かりました。あと 1,900 人がアメリカで初発、罹患する患者、うち 6 割ぐらいが再発ということですから、その患者が最初対象になるという理解でよろしいですか。

岡本：先ほどおっしゃっていただいたように、1,900 人の初発の患者さんについては、ほとんど現状の初発に対する治療が行われており、その治療がレスポンスしまして短期的な予後は著しく悪いわけではないです。しかし、その後に再発する方が 6 割ですので、累積の考え方が難しいですが、少なくとも長期的に見れば 1,900 人の患者さんの 6 割は再発すると見込んでいます。それがだんだん積み重なっていきますので、ある程度患者数があるのではと考えています。

酒井：分かりました。国内のほうだけ、分かった時点で教えてください。

井村：国内のほうについて、お答えいたします。国内の年間罹患数は 1,500 名と推定しています。そのうちベレキシブルは 630 人程度の処方になると推定しています。

それと処方期間ですが、中央値で 8.3 カ月程度ではないかと、今のところ推定しています。

岡本：今の点、もう一つ補足しますと、3 年フォローアップのデータで PFS ですが、中央値は 5.8 カ月ですので、全体で考えると投与期間 5.8 カ月という見方になるのですが、12 カ月 PFS 率が 31.7%なので 30%程度の患者さんは 1 年、さらには 36 カ月 PFS が 19%ですので、長期のベネフィ

ットがある患者さんは3年にわたって20%の患者さんが服用されていることになるかと思います。

井村：それでは引き続きまして、シティグループの山口様、よろしくお願いいたします。

山口：1個だけ伺いたいですが。今おっしゃっていたとおりファーストラインをねらっているということですが、これはケモフリーとか、そういう併用ではなく単剤でもいいけそうに思うのですが、そういうロジックはあり得るのでしょうか。要するにBTKを1本で使う可能性はあるのでしょうか。

岡本：ありがとうございます。なかなか高用量メトトレキサート療法、プラスいわゆる他剤併用化学療法の効果が高く、それを単剤で置き換えるのは、少し厳しいかと考えています。社内で議論を重ねた結果、現時点では併用で探索しているところになります。併用データ自体もまだ見えておりませんので、今後そちらのデータが出てきましたら、もろもろ検討することになるかと考えています。

山口：1個だけ、MTXは通常、併用の場合は少し減らしていますか。それとも同じですか。

岡本：それはファーストラインのほうでしょうか。

山口：はい、そうです。

岡本：もともと標準的に使われている量に、ベレキシブルを併用しています。

山口：上乘せなのですね。

岡本：はい。

井村：続きまして、モルガン・スタンレーの村岡様よろしくお願いいたします。

村岡：情報を整理させていただきたいのですが、日本の状況で、確か私の記憶だとPCNSLはファーストラインにも使われていた気がするのですが、先ほどの1年使用3割、3年使用2割というのは、これは主にファーストラインの患者さんなんでしょうか。

何が聞きたいかというと、アメリカもファーストラインの成功が、患者数および投与期間も含めて、大きく化けさせるファクターだと思っていました。その辺り、理解が間違っているかもしれないので、整理して教えていただけませんか。

岡本：ありがとうございます。国内における効能効果は再発難治でして、初発の適応はありません。アメリカ、PROSPECT試験の背景についても国内と同じですので、今回はあくまで再発難治、r/rPCNSLになります。

ファーストラインでの今後の展開については、先ほどの質問と同様に、現時点では探索中でして、具体的な方向性を説明できる段階にないと考えています。

村岡：PROSPECT 試験のファーストラインの結果が、確か 27 年ぐらいに出る予定だと理解していたのですが、そこは間違えていないでしょうか。クリニカルトライアルでの情報を見ても、2027 年となっています。

岡本：ありがとうございます。先ほども説明しましたとおり今回、結果を公表したのは PROSPECT 試験のパート A の方ですが、同一試験の中のパート B という方でファーストラインの未治療のほうをやっております。

村岡：27 年ぐらいですか。その理解で大丈夫でしょうか。

岡本：はい、結構です。

村岡：セカンドラインで、PFS で平均すると 6 カ月しかないですが、1 年、3 年使う患者さんが多くいる。ロングテールな患者さんが沢山いる。そういうビジネスだということでもいいのでしょうか。

discontinuation は多くて、48 人中 35 人がやめている。さっさとやめる人もいるが、長く使う人もいる。そして全体で構成すると長期間の患者さんがビジネス上、多く contribution している。そういう理解でいいのでしょうか。

岡本：実際の売上の数字と現時点での試験の結果を結びつけて、いろいろ考察するのはなかなか難しいです。先ほど、国内の 3 年フォローアップのほうでも PFS をお話しましたが、奏効期間（DoR）が出ており、こちらは 12 カ月で 55.6%、それから 3 年の奏効期間で 33.3%ということで、長期間にわたって奏効が持続する患者さんがいることになります。一方で奏効率が高いといっても 60 数パーセントですので、反対にいいますと 30%強の患者さんについては早期に増悪するので、ほかの治療に切り替わることになります。それが市場で、実際の臨床現場でどのような積上げになっていくかは、なかなか難しいモデルの話になりますので、お答えが難しいです。

村岡：いや、状況が分かって助かりました。最後、セカンドラインの申請はこれからだと思うのですが、ブレイクスルーセラピーとかの可能性は追求していらっしゃいますでしょうか。

岡本：承認申請に関する戦略的な部分については、従来から国内外問わず回答を差し控えていますので、ご容赦ください。

井村：続きまして、SMBC 日興証券の和田様。よろしくお願いいたします。

和田：ほかのリンパ腫とかへの適応拡大についてお伺いしたいです。今回この PCNSL にまず適応症を考えられた要因と、そのときにほかのリンパ腫に適応を考えられなかったのか。キャンディデートをお伺いできればと思うのですが、いかがでしょうか。

岡本：まず米国で PCNSL、とりわけ再発難治のところにフォーカスを当てて開発を始めた経緯は、以前説明しましたように、われわれ海外で自ら開発して、自ら販売したものが今までありませんので、国内ではすでに承認されていて、いわゆる手堅いと考えています。試験を行って有効性、安全性のベネフィットを十分評価できるということで、米国の第 1 弾、われわれの第一歩としてこの疾患、この治療ラインを選んだところです。

国内ではほかに WM でも適応を取っていますが、ほかのリンパ腫への展開についてはご承知のように、BTK 阻害剤、全体的に見ると非常に大きなマーケットサイズがありますが、非常に競争の激しい、競合の多数ある領域です。少なくとも現時点では、この PCNSL に特化したところです。

和田：ですので、天疱瘡とかをやられているということですよ。自己免疫のほうで攻められている感じですよ。

岡本：天疱瘡のほうは開示しておりますが、国内でフェーズ 3 を実施しています。

井村：ご質問が以上でございますので、質疑応答を終了させていただきます。

以上をもちまして、ASCO で発表されましたチラブルチニブの PROSPECT 試験に関する、R&D 説明会を終了させていただきます。みなさま、お忙しいところ、ご参加いただき、ありがとうございました。