

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2019年3月26日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス、国内初となる CAR-T 細胞療法「キムリア®」の製造販売承認を取得

ノバルティス ファーマ株式会社（代表取締役社長：綱場 一成）は、本日、再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）および再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を対象として、国内で初となるキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T細胞）療法「キムリア®点滴静注」（一般名：チサゲンレクルユーセル、以下「キムリア」）の製造販売承認を取得しました。

「キムリア」は、患者さん自身のT細胞を遺伝子導入により改変し、体内に戻すことで、CD19と呼ばれる抗原を細胞表面に発現するB細胞性の腫瘍（B-ALLとDLBCL）を認識して攻撃する新しいがん免疫細胞療法です。「キムリア」による治療は、継続的な投与を必要とせず、投与は一度のみとなります（単回投与）。

今回の承認について、ノバルティス オンコロジー ジャパンのプレジデントであるブライアン・グラッツデンは次のように述べています。「再発又は難治性のB-ALLとDLBCLの患者さんは、治療選択肢が非常に限られており予後も不良です。今回の承認は、新しい治療選択肢を必要としている患者さんの転帰を改善する可能性があり、治療を大きく前進させるものです。ノバルティスでは、この治療法を、安全かつ適切に、日本の患者さんに届けられるよう、医療機関へのトレーニングの実施や製造インフラの構築などに、引き続き、全力で取り組んでまいります」

今回の承認について

今回の承認は、再発又は難治性のCD19陽性のB-ALLとDLBCLを対象とした、持続的な奏効と一貫した安全性プロファイルを示した初めてのCAR-T細胞療法の国際多施設共同第II相試験（ELIANA試験、JULIET試験）の結果に基づいています。

再発又は難治性のCD19陽性B-ALLの小児及び若年成人患者を対象としたELIANA試験では、主解析時点までに92名が登録され、75名が「キムリア」の投与を受けました。主要評価項目とされた全寛解率（完全寛解 [CR] 又は血球数回復が不十分な完全寛解 [CRi]）は、中間解析時点で82.0%（41/50名）〔98.9%信頼区間：64.5%，93.3%〕でした。また主解析時点で、寛解を達成した患者における寛解持続期間の中央値は未到達（追跡期間中央値：9.92 カ月）であり、持続した寛解が得られています。「キムリア」が投与された患者で最も高頻度に認められた副作用は サイトカ

イン放出症候群（CRS）（77%，58/75 名）であり、重篤なCRS は 63%（47/75 名）に発現しましたが、死亡に至ったCRSはありませんでした。高頻度に認められたその他の副作用（承認時までの集計）は、低γグロブリン血症（39%）、発熱性好中球減少症（27%）、発熱、低血圧（各25%）、頻脈（24%）、脳症（21%）、食欲減退（20%）等でした。

それまでの治療に難治性あるいは、再発を繰り返して治療選択肢が限られた、再発又は難治性のCD19陽性DLBCLの成人患者を対象としたJULIET試験では、追加解析時点までに165名が登録され、111名が「キムリア」の投与を受けました。主要評価項目とされた奏効率（完全奏効 [CR] 又は部分奏効 [PR]）は、中間解析時点で58.8%（30/51名）[99.06%信頼区間：39.8%, 76.1%]でした。また、追加解析時点では、奏効が得られた患者における奏効持続期間の中央値は未到達（追跡期間中央値：13.9カ月）であり、持続した奏効が得られています。「キムリア」が投与された患者で最も高頻度に認められた副作用は、CRS（58%，57/99 名）であり、重篤な事象のCRS は29%（29/99名）に発現しましたが、死亡に至ったものはありませんでした。高頻度に認められたその他の副作用（承認時までの集計）は、発熱（25%）、低血圧（21%）等でした。

なお、これらの臨床試験の成績から、「キムリア」の安全性プロファイルは、再発又は難治性の小児又は若年成人の B-ALL と再発又は難治性の成人のDLBCLとの間で同様であり、「キムリア」投与後の副作用は、CRS管理アルゴリズム、標準的な治療法あるいは支持療法により管理可能であることが確認されました。

「キムリア」について

CAR-T 細胞療法である「キムリア」は、患者さん自身の細胞を用いて、がんと闘う高度に個別化された画期的な免疫細胞療法です。白血球アフェレーシスという特殊な血液ろ過プロセスを通して、患者さんひとりひとりから採取された T 細胞は、ノバルティスの製造施設で、がん細胞やその他の細胞の表面に発現する CD19 抗原を特異的に認識し攻撃するよう、遺伝子導入により改変されます。その後、改変された T 細胞（CAR-T 細胞）は、培養、厳格な品質検査といったステップを経て、最終製品として、患者さんが治療を受ける医療機関に輸送されます。CAR-T 細胞が患者さんの血液に投与されると、CD19 を認識し攻撃する際に伝わる刺激により、CAR-T細胞自身が患者さんの血液内で増殖することから、投与は一度のみで行われます。ノバルティスは、「キムリア」を含む CAR-T 細胞療法の研究・開発・製品化を目的として、2012 年にペンシルベニア大学とがん治療の研究に関する国際的な協力契約を結んでいます。

「キムリア」の製造について

ニュージャージー州モリスプレーンズにあるノバルティスの製造施設では、治験を含め現在までに、日本を含む 11 カ国の患者さんの CAR-T細胞を製造してきました。CAR-T 細胞療法では、高度な細胞製造技術はもちろん、決して細胞の取り違えがないよう、複雑な製造工程を厳格に管理する体制が求められます。ノバルティスは、世界規模で、この個別化された治療法を患者さんに届けるため、包括的な製造・供給チェーンの基盤を設計してきました。さらに、ノバルティスでは「キムリア」での治療を必要とするすべての患者さんにこの治療法を提供するために、FDA からの承認を得ながら、米国ニュージャージー州モリスプレーンズでの製造能力を順次拡

大していく予定です。ノバルティスは CAR-T 製造技術を向上させ、予想される需要に対応できるよう、今後も検討を重ねていきます。

「キムリア」の治療を行う医療機関について

「キムリア」の治療を行う医療機関は、白血球アフェレーシスによる患者さんの細胞の採取、細胞の調製・凍結、「キムリア」投与後に起こるサイトカイン放出症候群（CRS）や神経系事象といった副作用の管理などを綿密に行うことができる医療機関に限られます。また、今回の承認にあたって、厚生労働省より「緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること」との承認条件が付与されており、今後、より具体的な要件が示されます。「キムリア」による治療を必要とする患者さんに、この治療法を安全に提供するために、ノバルティスでは治療に関するトレーニングを、順次、実施してまいります。

アンメット・ニーズが高い再発・難治性の ALL と DLBCL

ALL は最も高い頻度で見られる小児がんであり、ALL と診断される患者さんの 60% が 20 歳未満で発症します^{1,2}。日本における ALL の総患者数は約 5,000 人³、新たに ALL と診断される小児患者数は約 500 人と報告されており⁷、患者さんの約 20% で再発がみられます⁴。再発・難治性の B-ALL 患者さんは、化学療法や放射線、標的療法、同種造血幹細胞移植などの複数の治療を受けますが、それらの有効性が持続しない場合の予後は不良であると報告されています^{5,6}。

DLBCL は最も高い頻度で見られるリンパ腫で、日本におけるすべての非ホジキンリンパ腫症例の約 30～40% を占めています⁷。日本における DLBCL の総患者数は約 21,000 人^{3,8}と報告されています。DLBCL 患者さんの約 33% は一次治療に奏効を示さず、再発するか、もしくは難治性に移行します^{9,10}。二次治療以降は自家造血幹細胞移植（ASCT）以外には救済化学療法の選択となり治療法が限られてきます¹。そのため ASCT に適さない、あるいは ASCT 治療から 1 年以内に再発した再発・難治性の DLBCL 患者さんの予後は不良で、平均余命は約 4.4 カ月とされています⁹。

なお、これらの患者数データをもとに、ノバルティスで試算した「キムリア」治療の想定患者数は、B-ALL と DLBCL を合わせて、ピーク時で約 250 人／年を見込んでいます。

海外での承認状況について

「キムリア」は、2017 年 8 月、米国において、小児および若年成人の再発・難治性 B-ALL を適応症として、初めて承認を取得した CAR-T 細胞療法であり、2018 年 5 月に 2 つ目の適応症である成人の DLBCL に対する承認を取得しました。また、2018 年 8 月、欧州において、小児・若年成人の ALL および成人の DLBCL に対する販売承認を取得しました。その後、カナダ、スイス、オーストラリアでも同様の適応で承認を取得しています。

ノバルティス ファーマ株式会社について

ノバルティス ファーマ株式会社は、スイス・バーゼル市に本拠を置く医薬品のグローバルリーディングカンパニー、ノバルティスの日本法人です。ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。ノバルティスは世界で約 13 万人の社員を擁しており、8 億人以上の患者さんに製品が届けられています。詳細はホームページをご覧ください。

<https://www.novartis.co.jp>

以上

参考文献

1. 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版
2. [Horibe K, Saito AM, Takimoto T, et al. (2013)] Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol*; 98(1):74-88.
3. 厚生労働省 平成 26 年患者調査
4. Locatelli, F., M. Schrappe, M. E. Bernardo, and S. Rutella. "How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia." *Blood* 120.14 (2012): 2807-2816.
5. Ronson, A., Tvito, A., Rowe, JM., "Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults." *Current Oncology Reports*, 2016 Jun;18(6):39.
6. Leukemia & Lymphoma Society, "Acute Lymphoblastic Leukemia."
7. 国立がん研究センター がん情報サービス
8. [Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists (2000)] The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. *Pathology International*; 50:696-702.
9. Friedberg JW (2011) Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011 498-505. Accessed October 2017.
10. Raut, L., Chakrabarti, P. "Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma." *South Asian J Can*, 2014 Jan-Mar; 3(1): 66-70.

<参考資料>

「キムリア®点滴静注」の製品概要

製品名：

「キムリア®点滴静注」

一般名：

チサゲンレクルユーセル

効能、効果又は性能*：

- (1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。
ただし、以下のいずれかの場合に限る。
- 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
- (2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。
ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
- 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

用法及び用量又は使用方法：

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存する。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μ Lを超える場合、本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 250 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m²を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

- 通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。
- 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

承認条件：

以下の承認条件が付与されています。

緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

承認取得日：

2019年3月26日

製造販売：

ノバルティス ファーマ株式会社