

# CAR-T 細胞療法『キムリア』：ファクトシート

## 目次

B 細胞性腫瘍とは	2
白血病の概要	2
急性リンパ芽球性白血病（ALL）	3
ALL の疫学・症状・診断・治療法・予後と再発	
リンパ腫とは	5
悪性リンパ腫の分類	
びまん性大細胞型 B リンパ腫（DLBCL）	6
DLBCL の疫学・症状・診断	
DLBCL の治療（限局期・進行期・再発時）	
DLBCL における治療の課題	
キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞療法	
キムリアとは	10
キムリアの CAR-T 構造	
キムリアの作用機序	
サイトカイン放出症候群	
キムリアの治療プロセス	
CAR-T 細胞療法のプロセス	
キムリアの有効性と安全性	
再発又は難治性の CD19 陽性の B-ALL（ELIANA 試験）	
再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL（JULET 試験）	
長期追跡調査の解析結果について	
<参考資料>	17

2019 年 3 月作成

## B 細胞性腫瘍とは

血液中の血液細胞には、体内に侵入した細菌やウイルスなど異物を排除する白血球、酸素を運搬する赤血球、出血を止める血小板があります。これらの血液細胞は、骨の内部にある骨髄（こつずい）で生成される造血幹細胞（ぞうけつかんさいぼう）が増殖しながら分化（未熟な細胞が成熟した細胞になること）することでつられます。

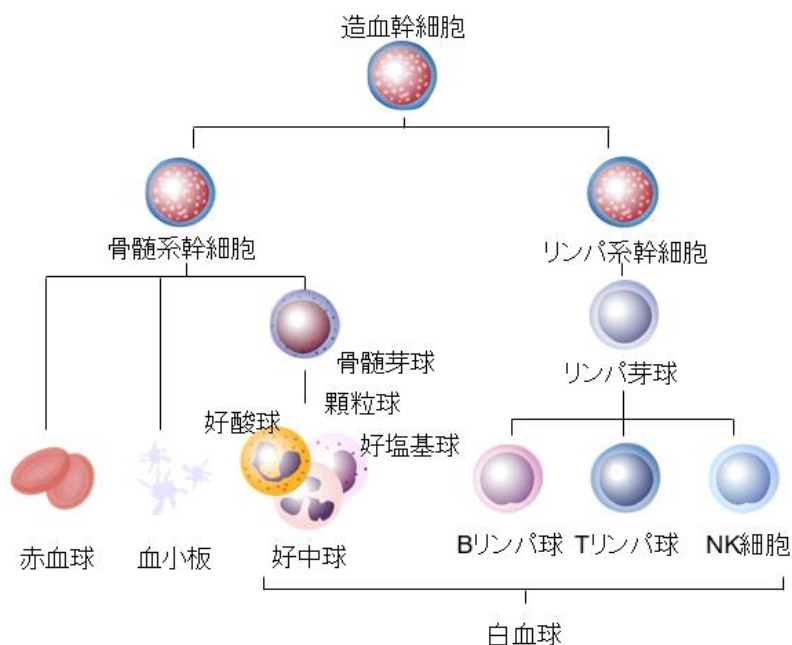
造血幹細胞は、赤血球、血小板、顆粒球（かりゅうきゅう）や単球に分化する骨髄系幹細胞と、B 細胞、T 細胞、NK 細胞などのリンパ球に分化するリンパ系幹細胞に分けられます。これらのうち、顆粒球、単球、リンパ球を合わせて白血球と呼びます。

成熟した状態やその前の未熟な状態の B 細胞（B リンパ球）系細胞に異常が起こり、無制限に増殖することで発症したがんを総称して B 細胞性腫瘍といいます。

## 白血病の概要

- 白血病は、骨髄中の未分化な細胞（芽球）の異常なクローン性増殖を特徴とします。
- 白血病は、細胞の種類と疾患進行のパターンに基づいて分類されます。
  - リンパ系由来： 急性リンパ芽球性白血病（ALL）と慢性リンパ性白血病（CLL）
  - 骨髄系由来： 急性骨髄性白血病（AML）と慢性骨髄性白血病（CML）
- 急性白血病は、正常な白血球の機能をもたない白血病細胞が急速に増殖することで発症する疾患です<sup>1</sup>。

### 血液細胞の発生<sup>2</sup>



## 急性リンパ芽球性白血病（ALL）

急性リンパ芽球性白血病（ALL）は、白血球のひとつであるリンパ球ががん化して異常な状態になり、骨髄などで増えていく病気です。ALLは小児と成人で発症し、白血病細胞の種類によりB細胞性（B-ALL）とT細胞性（T-ALL）に分けられます。

### ALLの疫学

- 小児の1年間の発症率は10万人あたり3～4人<sup>3</sup>、成人の1年間の発症率は約10万人に1人程度です<sup>4</sup>。
- 白血病に対するALLの占める割合は、小児で75～80%、成人で20%と報告されています<sup>3</sup>。
- ALL診断時の年齢中央値は15歳<sup>5</sup>で、好発年齢は2～3歳<sup>6</sup>です。
- 小児ALLの約88%は、B細胞性と報告されています<sup>7</sup>。
- 日本におけるALLの総患者数は約5,000人と報告され<sup>8</sup>、小児の新規診断ALL患者数は年間約500人です<sup>3</sup>。

### ALLの症状<sup>4</sup>

ALLは、病状の進行が速いため、症状が急に出現する 경우가多く、早期の診断と速やかな治療の開始が重要です。

症状の原因は大きく2つに分類され、骨髄で白血病細胞が増加することで造血機能が低下し、正常な血液細胞がつかられないために起こる症状と、白血病細胞が臓器に浸潤することで起こる症状があります。急性リンパ性白血病は特に中枢神経系（脳と脊髄）に浸潤しやすく、頭痛や吐き気・嘔吐などの症状に注意が必要です。

原因	主な症状	
造血機能の障害	赤血球減少	（貧血）息切れ、動悸、倦怠感など
	血小板減少	（出血）あざ、赤い点状の出血斑、鼻血、歯ぐきからの出血など
	白血球減少	（感染）発熱など
白血病細胞が臓器に浸潤	肝臓や脾臓の腫れ	お腹が張る、腹部の腫瘍、痛み
	歯肉腫脹	歯ぐきが腫れる、痛み
	骨痛	腰痛、関節痛
	中枢神経系への浸潤	頭痛、吐き気・嘔吐
	リンパ節腫脹	頸部などのリンパ節の腫れ、T細胞系では縦隔部の腫瘍（CT検査で発見されることが多い）

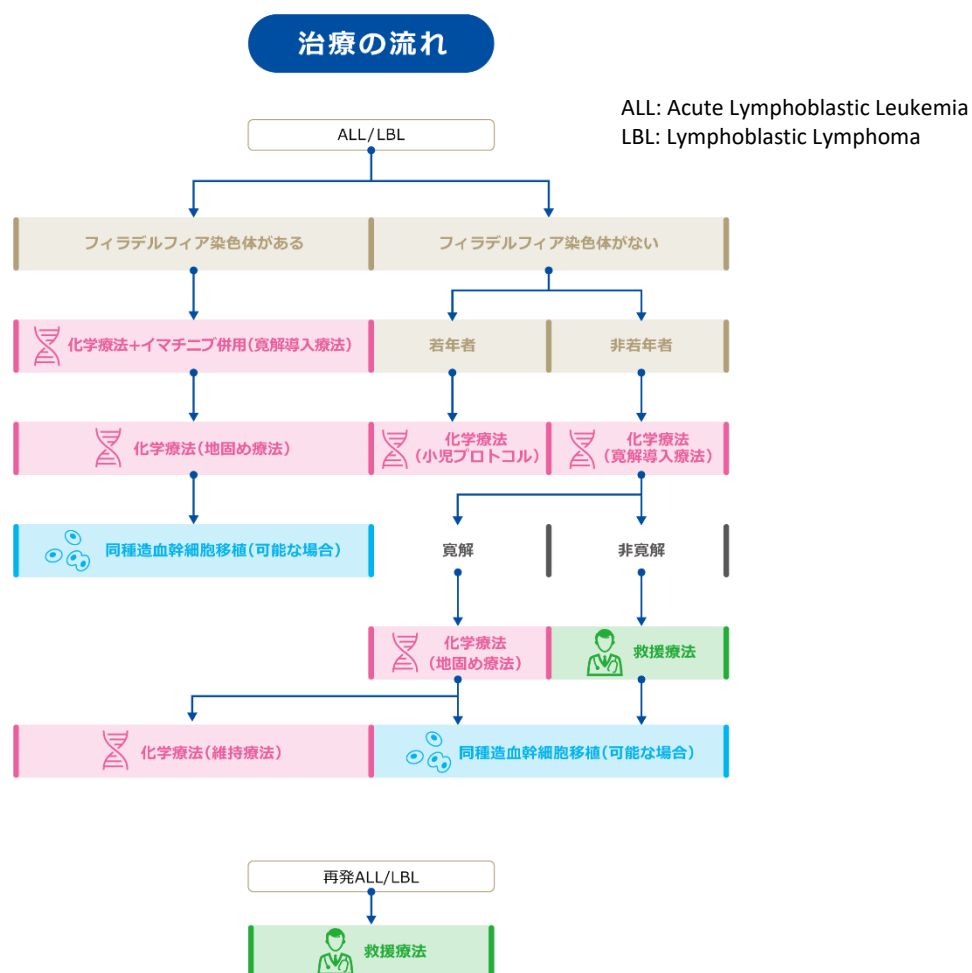
## ALLの診断<sup>4</sup>

代表的な検査は血液検査と骨髄液穿刺検査で、治療開始後も定期的に検査を行い、治療効果を確認します。フィラデルフィア染色体由来の異常な遺伝子（BCR-ABL 融合遺伝子）を調べるための染色体検査や遺伝子検査も重要な検査です。そのほか胸部 X 線検査、超音波検査、CT 検査、脳脊髄液穿刺検査など様々な検査を行い診断をします。

## ALLの治療法<sup>4</sup>

治療の中心は化学療法で、抗がん剤の種類や強さは、フィラデルフィア染色体の有無と年齢、全身状態により異なります。フィラデルフィア染色体が見つければ、化学療法と分子標的薬を併用します。フィラデルフィア染色体が検出されない場合で、若年者（約 30 歳まで）であれば、寛解導入療法として、小児に投与する抗がん剤の組み合わせで治療を行います。治療は、寛解導入療法、寛解後療法の地固め療法、維持療法の順番で行い、効果があれば約 1～2 年で治療終了となります。

一方、化学療法だけでは治癒が難しい場合には同種造血幹細胞移植が考慮されます。この造血幹細胞移植は、大量の化学療法や全身への放射線治療などの移植前処置のあとに、兄弟や親子などの血縁者、骨髄バンクや臍帯血バンクで白血球の型（HLA）が合うドナーから提供された造血幹細胞を移植し、化学療法や放射線療法による抗腫瘍効果と、ドナー由来の免疫による持続的な抗腫瘍効果をねらう治療です。



日本血液学会編「造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版」(金原出版)より作成

## ALLの予後と再発

ALL患者さんの80-90%は、最初の化学療法で完全寛解に到達しますが、小児患者さん約20%、成人患者さんの約50%が再発します<sup>11</sup>。再発した、または寛解を達成できなかった患者さんにおける生存の可能性は小児で16~30%<sup>9</sup>、成人で5~6%<sup>10</sup>です。

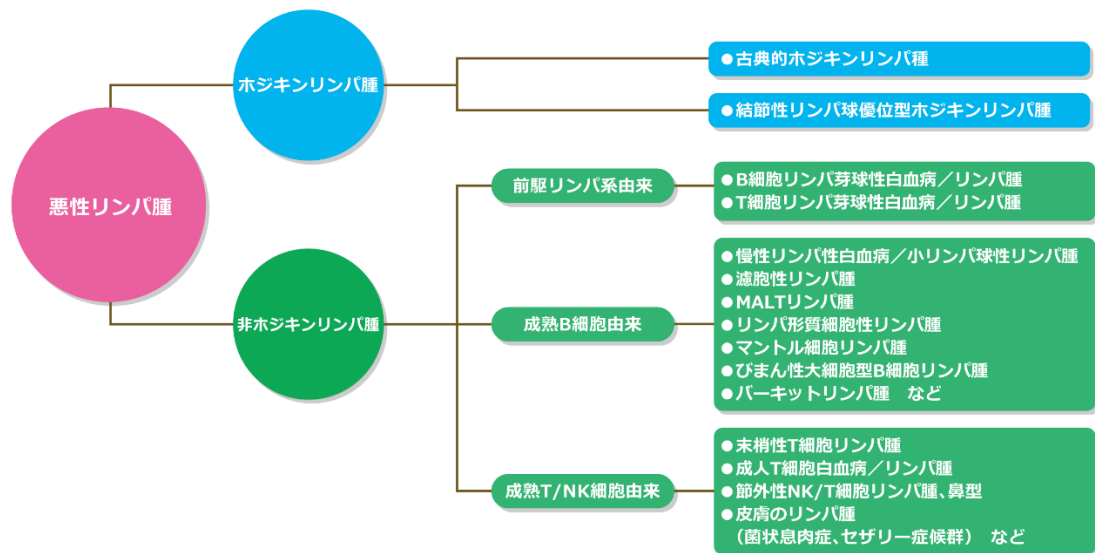
## リンパ腫とは

### 悪性リンパ腫の分類<sup>4</sup>

悪性リンパ腫は、血液細胞に由来するがんの1つで、白血球の1種であるリンパ球ががん化した病気です。悪性リンパ腫はがん細胞の形態や性質によって70種類以上に細かく分類されていますが、大きくはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の2つに分類されます。

病理検査で「リード・シュテルンベルグ細胞」や「ホジキン細胞」といった特徴的な細胞がみられるものがホジキンリンパ腫、それ以外が非ホジキンリンパ腫に分類されます。非ホジキンリンパ腫は、がんになっている細胞の特徴（B細胞性・T細胞性・NK細胞性のどれかとその成熟度）や染色体検査や遺伝子検査などの結果を基にさらに細かく分類されます。

### 【悪性リンパ腫の分類】<sup>12</sup>

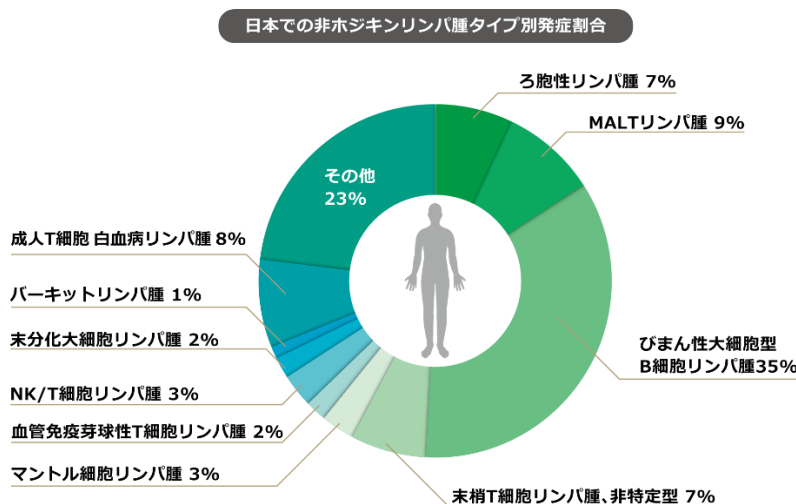


## びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL, NOS : diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified）とは、悪性リンパ腫の種類の1つで、リンパ球の中のB細胞から発生する非ホジキンリンパ腫です。月単位で病気が進行する「中悪性度」に分類されます。

### DLBCLの疫学<sup>4</sup>

- 日本国内の非ホジキンリンパ腫の30～40%を占めており、最も発生頻度の高い病型です。
- 国内における悪性リンパ腫の患者数は2014年時点で64,000人と推計されており、そのうち約33%がDLBCLであることから、DLBCL患者総数は約21,000人と推計されます<sup>8,12</sup>。
- DLBCLは60歳以上の患者が多いが、小児を含む全年齢にわたって認められます。



Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists; Pathol Int, 2000,50, 696-702.

### DLBCLの症状<sup>4</sup>

多くの場合無症状ですが、全身のあらゆる臓器から発生するため、症状がある場合は病変がある部位によってその症状は異なります。典型的な全身症状は、リンパ節腫脹、発熱、寝汗、体重減少ですが、例えば中枢神経系（脳）原発の場合は感覚障害や麻痺など、胃原発の場合は出血や潰瘍性病変がみられることがあります。通常は、1カ所あるいは数カ所のリンパ節またはそれ以外の病変がある部位で、急速に大きくなるしこりで発見され、半数ほどの患者さんは病期（ステージ）I、II期の限局期で診断されます。

### DLBCLの診断<sup>4</sup>

悪性リンパ腫の診断と病型分類を決定するため、リンパ節生検や腫瘍生検といった病理検査を行います。また、病期（ステージ）や全身状態を調べるために血液検査や尿検査などの様々な検査を行って慎重に

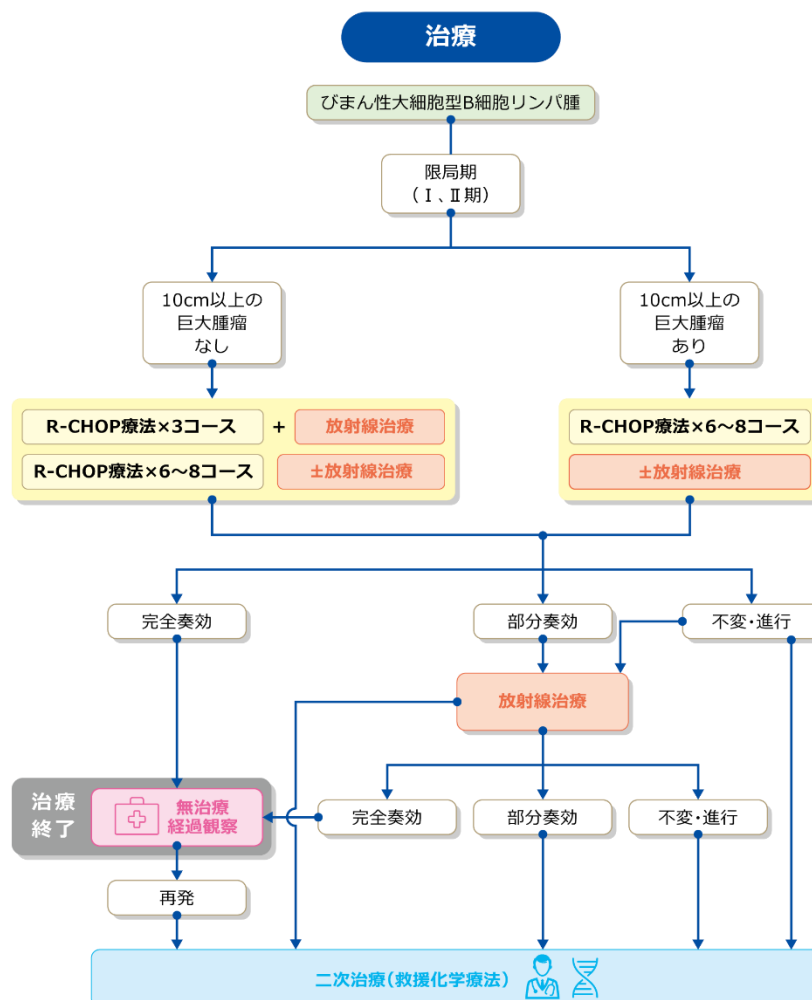
評価します。ウイルス感染が悪性リンパ腫の原因となる場合もあり、治療に伴う合併症も起こりやすくなるため、ウイルス感染の有無を調べます。

## DLBCL の治療<sup>4</sup>

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の基本的な治療は、がん細胞の中の増殖に関わる分子だけを標的とした分子標的薬のリツキシマブと、化学療法を併用する R-CHOP 療法、放射線治療の組み合わせです。病気の進行度（病期）や病変の大きさによって、治療の期間や組み合わせが変わってきます。

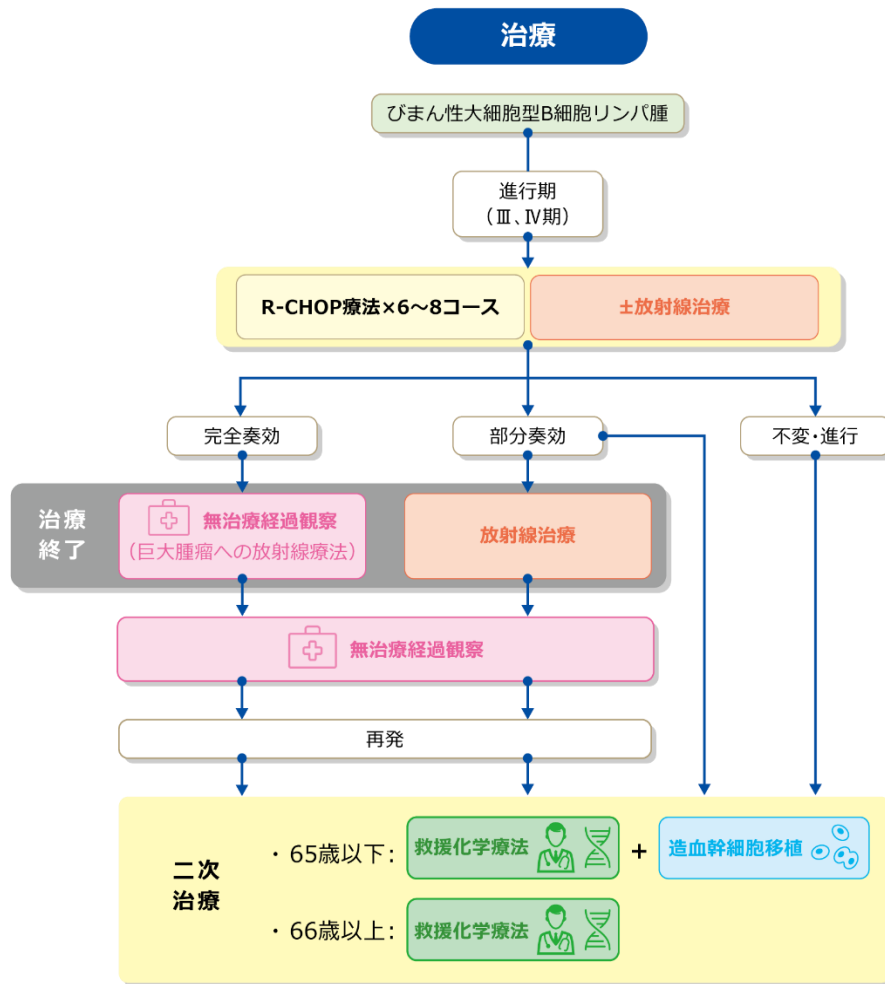
### ① 限局期（放射線照射が 1 照射野内に入る I 期、または病変同士が近い II 期）

限局期の場合、まず 10cm 以上の巨大な腫瘍があるかないかで治療方針が異なります。巨大腫瘍がない場合、R-CHOP 療法 3 コース + 放射線治療、または R-CHOP 療法 6～8 コースが選択されます。巨大腫瘍がある場合は、R-CHOP 療法 6～8 コースを行い、治癒を目指すために放射線治療を追加することもあります。治療で完全奏効（がん細胞が認められなくなる）すれば、その後は無治療で経過観察を行います。部分奏効（病変が縮小し新たな病変を認めない）の場合は、残っている病変に、合計 50Gy 程度まで放射線治療を追加します。不変・進行しているときは、原則として救済化学療法を行います。救済化学療法ができない場合は放射線治療が追加となります。



## ② 進行期<sup>4</sup>

進行期の標準治療は、R-CHOP療法を6～8コース行います。治療で完全奏効すれば、その後は無治療で経過観察を行います。念のために巨大腫瘤のあったところに放射線治療を追加することもあります。部分奏効で、残存している病変が1カ所で救済化学療法が困難な場合は、放射線治療が追加となります。それ以外の部分奏効、不変・進行では二次治療（救済化学療法）を行うことになります。二次治療は、65歳以下の場合、救済化学療法で奏効すれば造血幹細胞移植を行う場合もあります。



## ③ 再発時の治療<sup>4</sup>

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。再発した場合は、救済化学療法を行います。救済化学療法の治療法は次のページにある表の中から選択されます。65歳以下の場合、救済化学療法で奏効すれば自家造血幹細胞移植(ASCT)を行う場合もあります。



表: 進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の再発時の救援化学療法

療法名	使用する薬剤[成分名]
DHAP 療法	デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン、(+R: リツキシマブ)
(R-) ESHAP 療法	メチルプレドニゾロン、エトポシド、シタラビン、シスプラチン、(+R: リツキシマブ)
(R-) ICE 療法	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、(+R: リツキシマブ)
CHASE (R) 療法	シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド、(+R: リツキシマブ)
Dose adjusted-EPOCH (-R) 療法	エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、(+R: リツキシマブ)
MINE 療法	ミトキサントロン、イホスファミド、メスナ、エトポシド
GDP 療法	ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン

### DLBCL における治療の課題

DLBCL 患者の 1 / 3 は、一次治療後に再発しています。DLBCL と診断された患者のうち、約 10% が難治性の DLBCL です。再発・難治性 DLBCL 患者の約 25% は自家造血幹細胞移植 (ASCT) に適していますが、75% は ASCT に適合していません<sup>13,14</sup>。

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<sup>15</sup>。

## キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法

がん細胞への攻撃力を高めるように患者さん自身の免疫細胞に遺伝子改変を行う治療法を、「がん免疫遺伝子治療」といいます。

CAR-T細胞療法（CAR-T療法）は、患者さん自身の細胞ががんと闘う、高度に個別化された治療法です。CAR-T療法は、従来の治療だけでは完全に死滅させることが難しい難治性のがんに対する治療法として開発されました。患者さん自身のT細胞を取り出し、遺伝子工学の技術を用いてCAR（キメラ抗原受容体）と呼ばれる特殊なたんぱく質を作り出すことができるよう、T細胞を改変します。CARは、細胞表面に発現するがん細胞の特定の抗原を認識し、攻撃するように設計されており、CARを作り出すことができるようになったT細胞をCAR-T細胞と呼びます。このCAR-T細胞を患者さんに投与することにより、難治性のがんを治療するのがCAR-T療法です。

## キムリアとは

「キムリア®点滴静注」とはノバルティス社が開発した CAR-T 細胞療法の製品名です。（開発コード：CTL019/一般名：チサゲンレクルユーセル）

B 細胞性 ALL を適応症として、米国におい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。

日本においては、2018 年 4 月に、再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞 ALL、および再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL を対象として承認申請を行い、2019 年 3 月 26 日に製造販売承認を取得しました。

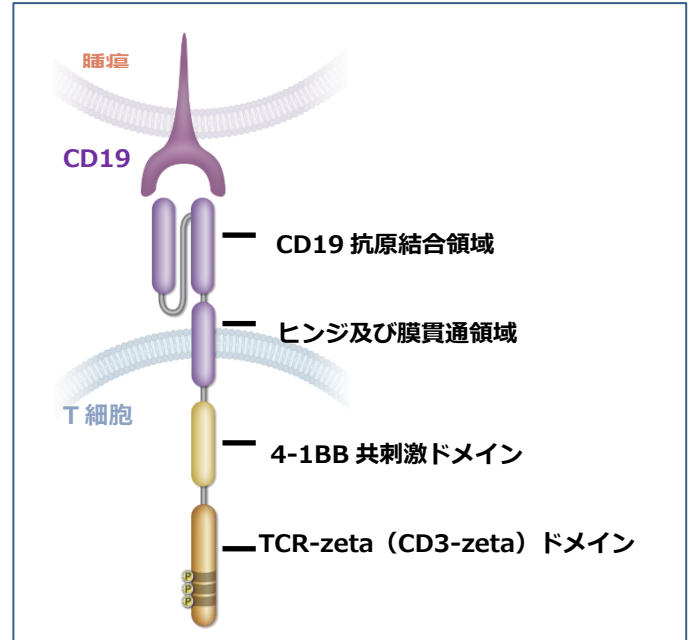


## キムリアの CAR-T 構造

患者さん自身の血液から T 細胞を採取し、がん細胞やその他の細胞に発現する CD19 を特異的に認識し、がん細胞を攻撃するよう遺伝子を導入した革新的な免疫細胞療法で、キムリアの単回投与により治療を行います。キムリアは、CAR-T 細胞の増殖と維持を増強するために、4-1BB 共刺激ドメインをキメラ抗原受容体内に使用しています。

### 【キムリアのキメラ抗原受容体】

- ① 抗原結合領域
  - B 細胞腫瘍上の CD19 を認識
- ② CD3-zeta シグナルドメイン
  - T 細胞活性化を惹起
  - 抗がん活性を仲介
- ③ 4-1BB 共刺激ドメイン
  - 抗がん活性を増強
  - CAR-T 細胞の増殖と維持を高める

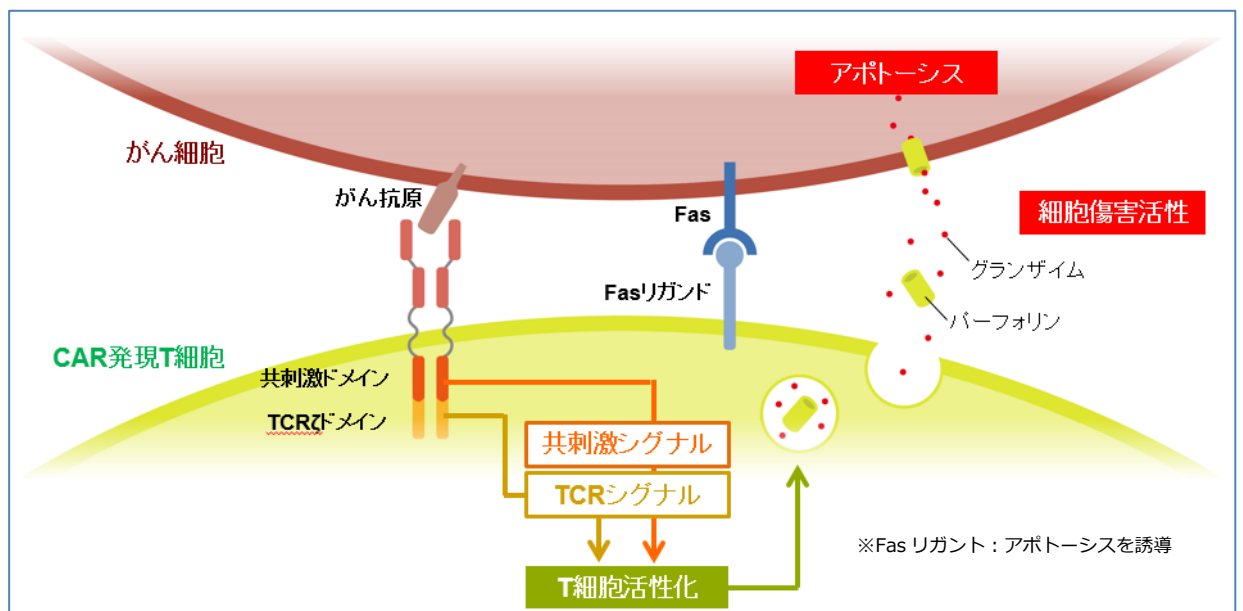


## キムリアの作用機序

キムリアを投与すると、体中に CAR-T 細胞が拡散します。CAR-T 細胞は、他の血球の協力がなくても CAR を使って CD19\*を発現しているがん細胞を見つけて結合し、がん細胞を攻撃し死滅させます。また、体内に標的のがん細胞がある限り、CAR-T 細胞は体の中で増え続け、継続的に標的のがん細胞を攻撃するため、治療は 1 回のみでの投与で行われます。

\*CD19 は B 細胞およびその前駆細胞に特異的に発現し、CAR-T 細胞が攻撃する標的となるものです。

CAR-T 細胞は、CD19 を認識すると細胞内のシグナルドメインを介して活性化され、細胞傷害活性を発揮します<sup>16</sup>。



## サイトカイン放出症候群（CRS）

キムリアの治療によって CAR-T 細胞や他の免疫細胞の働きが活発になると、サイトカインと呼ばれる物質が放出されます。サイトカインの放出をきっかけに腫瘍細胞への攻撃が強まりますが、大量に放出されると正常な細胞まで攻撃されてしまいます。その結果、全身のさまざまな部位で起きる炎症反応をサイトカイン放出症候群と呼びます。キムリアの投与後、数時間後から数日以内にあらわれることが多い副作用です。

### 【主な症状】

微熱、疲れやすい、食欲不振、高熱、悪寒・さむけ、筋肉痛、関節痛、悪心・吐き気、嘔吐、下痢、汗を多くかく、発疹、頭痛、低血圧、けいれん、意識障害、呼吸困難や息切れ、出血が止まりにくい等。

一時的に動悸や不整脈、むくみ、尿の減少などが起こることもあります。

## キムリアの治療プロセス

- 患者さんご自身のT細胞を取り出すために、白血球アフェレーシスとよばれる処置を行います。
- 患者さんのT細胞は凍結され、ノバルティスの製造施設（米国ニュージャージー州）に輸送されます。
- ノバルティスの製造施設では、ウイルスベクターを用いて、患者さんのT細胞を改変します。
- 改変されたT細胞（CAR-T細胞）は、培養・増殖、洗浄、品質検査というステップを経て、再び凍結されて、患者さんが治療を受ける医療機関に輸送されます。
- キムリアの投与前に、キムリアの効果が十分発揮できるように体内のリンパ球を減らす数日間の化学療法が行われます。なお、患者さんによっては、その前に病状を安定させるための別の化学療法が行われる場合もあります。
- キムリアを患者さんに投与します。（投与は1回のみ）  
患者さんの体内では、CAR-T細胞がCD19を発現するがん細胞を認識して、攻撃し、がん細胞を死滅させます。

！ 白血球アフェレーシスを行ってから、キムリアの製造を行い、治療を行う病院に届くまで最短で5～6週間程度かかります。この間に、病態が悪化したり進行したりすることがあり、状況によってはキムリアの治療を受けられないことがあります。

！ 生きた細胞を扱うため、CAR-T細胞を培養しても十分に増殖しない、CAR-T細胞が死滅するという理由により、最終製品としてお届けできない場合もあります。

# CAR-T 細胞療法のプロセス

## 1. 白血球アフェレーシス

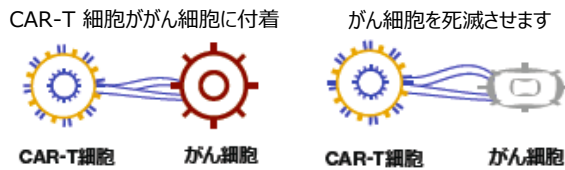
特殊な血液ろ過プロセス（白血球アフェレーシス）により、T 細胞を含む患者さんの白血球を採取します。次にこれを凍結保存し、遺伝子導入による改変を行うため、ノバルティスの製造施設に送ります。

## 6. CAR-T 細胞の投与

遺伝子導入により改変された CAR-T 細胞を患者さんの血液に戻します。

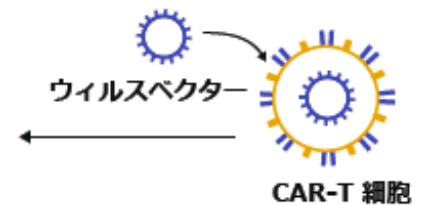
## 7. 細胞の死滅

CAR-T 細胞は、患者さんの体内で患者さんのがん細胞および特定の抗原を発現する他の細胞を認識して付着する能力があります。これによって直接の細胞死を開始させます。



## 2. 遺伝子導入により細胞を改変

不活化ウイルス（ウイルスベクター）を用いて、特定の抗原を発現するがん細胞および他の細胞を認識し攻撃するよう遺伝子を導入します。



## 5. リンパ球除去化学療法

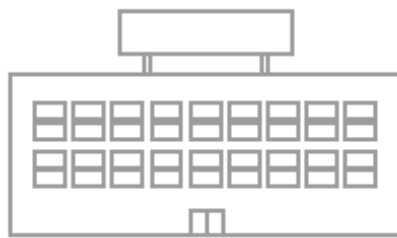
患者さんの白血球レベルを下げて、体が遺伝子導入により改変された CAR-T 細胞を受け入れやすくするために、リンパ球除去化学療法を行います。

## 4. 品質チェック

患者さんに戻す CAR-T 細胞を出荷する前に、厳しい品質検査を行います。

## 3. 細胞の増殖

遺伝子導入した CAR-T 細胞を増殖させます。



## 「キムリア」の有効性と安全性

### 再発又は難治性の CD19 陽性の B-ALL (ELIANA 試験)

#### 【試験デザイン】

- ELIANA は、米国、カナダ、EU、オーストラリア、日本の計 25 施設が参加した、CAR-T 細胞療法の初の国際共同登録試験です。骨髄中のリンパ芽球 $\geq 5\%$ の患者さんが登録されました。
- この単群、非盲検、国際共同、多施設、第 II 相試験に登録された 92 名の患者さんのうち 75 名が投与を受けました。
- 投与を受けた患者さんにおいて、登録時点までに前治療を中央値で 3 回受けており、61%の患者さんは同種造血幹細胞移植 (alloSCT) を受けていました。
- 主要解析時点の、投与を受けた患者さんの年齢の中央値 (範囲) は 11 歳 (3~23 歳) でした

#### 【有効性：主要評価項目】

本品の投与後 3 ヶ月以内の全寛解率 (独立審査委員会判定に基づく最良総合効果が完全寛解 (CR) 又は血球数回復が不十分な完全寛解 (CRi) である患者さんの割合)

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 (N=50) で 82.0% [98.9%信頼区間 : 64.5%, 93.3%] であり、本試験の主要目的を達成しました。なお、日本人 2 名を含む主要解析時点 (N=75) での全寛解率は 81.3% [95%信頼区間 : 70.7%, 89.4%] でした。

主要解析時点 (N=75)	例数 (%)
CR	45 (60.0)
CRi	16 (21.3)
NR	6 (8.0)
不明	8 (10.7)
寛解 (CR+CRi) (寛解率 [95%CI*] (%))	61 (81.3 [70.7, 89.4])

\*Clopper-Pearson法

#### 【有効性：副次評価項目】

ELIANA 試験では MRD 陰性を伴う寛解が得られた患者は 61/75 名 (81.3%) であり、特に本品の投与後 3 ヶ月以内に CR 又は CRi が得られたすべての患者で骨髄 MRD 陰性を達成していました。寛解を達成した患者における寛解持続期間の中央値は、寛解持続割合が 50%に到達していないため算出できず (追跡期間中央値 : 9.92 カ月)、持続した寛解が得られています。

#### 【安全性】

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患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、本品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。

### 再発又は難治性のCD19陽性のDLBCL（JULIET試験）

#### 【試験デザインと対象集団の内訳】

- 単一群の非盲検試験。追加解析時点（データカットオフ日：2017年12月8日）では、165人の患者さん（18歳以上）が登録され、このうち111人が投与を受けました。
- 試験の対象は、2ライン以上の化学療法を受けたが再発又は難治性で、かつ自家造血幹細胞移植（ASCT）には不適格、またはASCTが成功しなかった、r/r DLBCLの患者さんでした。
- 投与を受けた患者さんの51%は3のライン以上の化学療法を受けており、また、49%が以前にASCTを受けていました。

#### 【有効性：主要評価項目】

主要評価項目は、独立審査委員会が判定する奏効率（CR（完全奏効）又はPR（部分奏効）が達成された患者さんの割合）としました。中間解析時点（N=51）で、奏効率は58.8% [99.06%CI: 39.8、76.1]であり、99.06%CIの下限值（39.8%）は予め設定された奏効率20%を上回りました。また、2017年3月8日をデータカットオフ日として主要解析が実施され、主要解析時点（N=81）における奏効率は53.1% [95%CI: 41.7、64.3]でした。さらに、2017年12月8日をデータカットオフ日として追加解析が実施され、追加解析時点（N=93）における奏効率は51.6% [95%CI: 41.0、62.1]でした。

追加解析時点（N=93） 2017年12月8日データカットオフ	例数（%）
CR	37（39.8）
PR	11（11.8）
SD	14（15.1）
PD	24（25.8）
不明	7（7.5）
奏効（CR + PR）（IRC判定）	48
奏効率 [95%CI*（%）]	（51.6 [41.0、62.1]）

\*Clopper-Pearson法

#### 【有効性：副次評価項目】

追加解析時点（2017年12月8日データカットオフ）において、奏効が得られた患者さんにおける奏効持続期間の中央値は、奏効持続割合が50%に到達していないため算出できず（追跡期間中央値：13.9ヵ月）、持続した奏効が得られています。

追加解析時点（2017年12月8日データカットオフ）における全生存期間の中央値 [95%CI]（ヵ月）は11.7 [6.6、算出できず]、12ヵ月生存率 [95%CI]（%）は49.0 [38.5、58.7]でした。

## 【安全性】

本品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、死亡に至ったもので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。

## 長期追跡調査の解析結果について

再発・難治性のALLおよびDLBCLは非常に治療が難しい疾患であり、キムリアで完全寛解・完全奏効を達成した患者さんの中にも、残念ながら再発される患者さんはいらっしゃいます。2018年の米国血液学会で発表された長期追跡調査の成績は以下の通りです。

- ELIANA試験の最新の成績では、本品の投与後3カ月以内の全寛解率は82% [95%信頼区間：72%, 90%] でした。寛解を達成した患者さんの24カ月時点の無再発生存率は62% [95%信頼区間：47%, 75%] で、寛解期間中央値は未到達でした。また、投与を受けた全患者さんの24カ月時点の全生存率は66% [95%信頼区間：54%, 76%] で、全生存期間中央値は未到達でした<sup>17</sup>。
- JULIET試験の最新の成績では、奏効率は54% [95%信頼区間：43%, 64%] でした。奏効を達成した患者さんの18カ月時点の奏効維持率は64% [95%信頼区間：48%, 76%] で、奏効期間中央値は未到達でした。また、投与を受けた全患者さんの18カ月時点の全生存率は43% [95%信頼区間：33%, 53%] で、全生存期間中央値は11.1カ月 [95%信頼区間：6.6カ月, 推定不能] でした<sup>18</sup>。



## <参考文献>

1. Cancer.gov. What you need to know about TM leukemia.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/leukemia/> Accessed July 10, 2017
2. The website of the National Cancer Institute  
(<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>) (2018/11/05 現在).  
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
3. 日本小児血液・がん学会編 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版
4. 国立がん研究センター がん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/cancer/ALL/index.html>
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER cancer statistics review 1975-2014.  
[https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/results\\_merged/sect\\_13\\_leukemia.pdf](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/results_merged/sect_13_leukemia.pdf) Accessed July 14, 2017
6. National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ)—health professional version.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1>  
Accessed June 3, 2016
7. Pui, CH. et al. : N. Engl. J. Med. 350(15), 1535, 2004
8. 厚生労働省 平成 26 年患者調査
9. Satwani, Prakash, Sather, Harland, Ozkaynak, Fevzi, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in First Remission for Children with Ultra-high-risk Features of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study Report." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13.2 (2007): 218-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731715/>. Accessed May 2017.
10. Gokbuget, N. et al. Outcome of Relapsed Adult Lymphoblastic Leukemia Depends on Response to Salvage Chemotherapy, Prognostic Factors, and Performance of Stem Cell Transplantation. *Blood Journal*, September 2012; 120(10). <http://www.bloodjournal.org/content/120/10/2032.full-text.pdf+html>. Accessed May 2017.
11. Center for International Blood and Marrow Transplant, a contractor for the C.W. Bill Young Cell Transplantation Program operated through the U. S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau. U.S. Patient Survival Report.  
[http://bloodcell.transplant.hrsa.gov/RESEARCH/Transplant\\_Data/US\\_Tx\\_Data/Survival\\_Data/survival.aspx](http://bloodcell.transplant.hrsa.gov/RESEARCH/Transplant_Data/US_Tx_Data/Survival_Data/survival.aspx). Accessed May 2017.
12. [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.
13. Leukemia & Lymphoma Society. Non-Hodgkin lymphoma (NHL).  
<https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma?src1=20045&src2=>. Accessed October 2017.
14. World Health Organization. Diffuse large B-cell lymphoma. Review of cancer medicines on the WHO list of essential medicines. Available at:  
[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/DiffuseLargeBCellLymphoma.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/DiffuseLargeBCellLymphoma.pdf). Accessed October 2017.
15. Friedberg JW (2011) Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011 498-505. Accessed October 2017.
16. Makita, S. et al. : *Cancer Sci.* 108(6), 1109, 2017 より改変
17. Grupp S., et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Abstract #112599.
18. Schuster S., et al. Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of Juliet, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel, Acute Lymphoblastic Leukemia. 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Abstract #11525.