

報道関係者向け資料

キムリア[®]点滴静注 ファクトブック

2022年11月

◇お問い合わせ先

ノバルティス ファーマ株式会社 広報統括部

Email: japan.novartiscommunications@novartis.com



目次

1. 濾胞性リンパ腫(FL)とは

- FL の概要
- FL の疫学
- FL の原因
- FL の症状
- FL の予後

2. FL の診断と治療

- FL の診断
- FL の病期
- FL の治療
- FL におけるアンメットメディカルニーズ

3. キムリア®とは

- CAR-T 細胞療法とは
- キムリアとは
- キムリアの治療の流れ
- FL における有効性と安全性
- キムリアに期待されること

4. CAR-T 細胞療法 誕生から今日までの取り組み

- キムリアの 5 つのファクト
- 治療アクセスの拡大
- アフェレーシス部門の立ち上げ
- CAR-T 治療環境充実のために
- 進化する CAR-T 製造基盤技術 T-Charge™とは

出典一覧

キムリア製品情報

※本ファクトブック改訂版では前回「CAR-T 療法」と記載していた箇所を「CAR-T 細胞療法」に表記を統一しています。

1. 濾胞性リンパ腫(FL)とは

FL の概要

濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL) は、代表的な低悪性度 B 細胞リンパ腫で、非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin's lymphoma : NHL) 全体の 23%を占めると言われています (表 1)^{1,2}。一般的に、NHL の中でも FL は緩徐に進行します。しかし、FL は再発を繰り返すことが知られており^{1,3}、特に早期に再発した患者さんでは 5 年生存率は約 50%で予後が悪いことが分かっています^{4,5}。また、FL は、低悪性度の疾患から進行性で高悪性度のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) への組織学的形質転換を起こす可能性があることも分かっています¹。

表 1 : 悪性リンパ腫の分類

非ホジキンリンパ腫(NHL)		ホジキンリンパ腫
B 細胞リンパ腫	T/NK 細胞リンパ腫	ホジキンリンパ腫
<ul style="list-style-type: none">濾胞性リンパ腫 (FL)MALT リンパ腫リンパ形質細胞性リンパ腫マンツル細胞リンパ腫びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)パーキットリンパ腫慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫皮膚のリンパ腫 他	<ul style="list-style-type: none">末梢性 T 細胞リンパ腫成人 T 細胞白血病リンパ腫節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型皮膚のリンパ腫 (菌状息肉症など) 他	<ul style="list-style-type: none">古典的ホジキンリンパ腫結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫

※がん情報サービス「悪性リンパ腫」<https://ganjoho.jp/public/cancer/ML/index.html> 及び、がん情報サービス「ホジキンリンパ腫」https://ganjoho.jp/public/cancer/Hodgkin_lymphoma/index.html を基に作成

FL の疫学

米国における FL の年間罹患患者数は、2019 年において 10 万人中 2.3 人でした⁶。近年、新規 FL 罹患患者数は減少傾向にあります⁶。FL の罹患率は年齢とともに増加する傾向があり、多くは 60 代で発症し、小児での FL 罹患患者は非常に稀です⁷。人種別では、FL の罹患率は、アジア系人種で低く、ユダヤ系人種で高いことが知られています⁶。

米国では FL の新規罹患患者数が減少傾向にある一方、日本での FL 罹患患者数は近年増加傾向にあります¹。2017 年時点において、国内の悪性リンパ腫の総患者数は 70,000 人と推計されており、その約 95%にあたる 66,500 人が NHL であると言われてしています⁸。NHL 患者さんのうち FL 患者さんの割合は約 23%と報告されていることから、FL の総患者数は概ね 15,000 人程度と推計されています²。

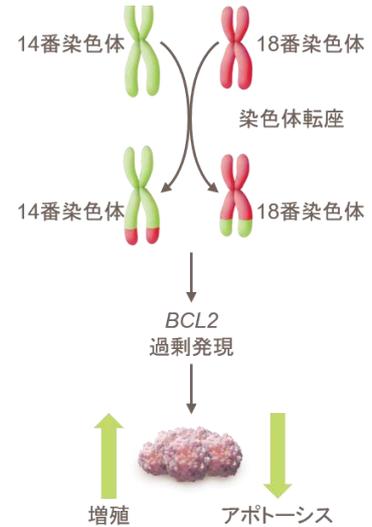
FLの原因

BCL2 遺伝子の過剰発現

細胞分裂の際に、ある染色体の一部分が他の染色体の一部と入れかわることを染色体転座と言います。染色体転座により、切断された染色体末端の再結合が他の染色体の一部と結合し、自身の染色体の一部が欠落するため、2つの異常な染色体が生じ、遺伝子に異常が起こることがあります⁹。

BCL2 遺伝子は、アポトーシスのメカニズムを介し、細胞の生存を促進し、細胞死を防ぐ BCL2 タンパク質をコードしています¹⁰⁻¹²。約 85~90%の FL 患者さんにおいて 14 番染色体と 18 番染色体間の転座(t [14;18])が見られ^{10,12}、この染色体転座により BCL2 の過剰発現を引き起こします(図 1)^{10,12}。これにより、アポトーシスを回避した B 細胞が長期生存し、FL の病因に重要な役割を果たすと考えられています^{10,11,13}。

図 1：染色体転座による BCL2 遺伝子の過剰発現

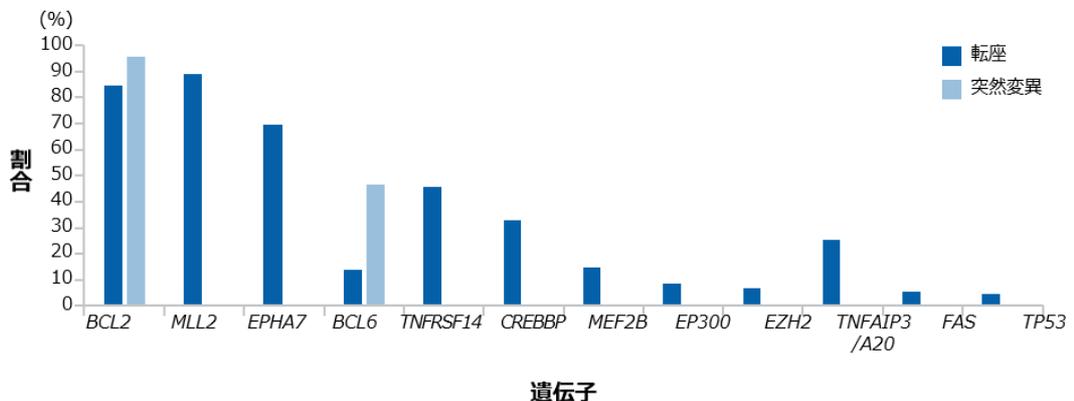


※ Kishimoto W, et al. : J Clin Exp Hematop. 2014;54(1):23-30. および Rohatiner AZ, Davies A, Montoto S, et al. : Follicular Lymphoma. In: Canellos GP, Lister AT, Young BD, eds. The Lymphomas. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2006:348-373.を基に作成

BCL2 遺伝子以外の遺伝子の異常

また、FL 患者さんでは BCL2 遺伝子以外にも平均 4~6 の異なる染色体の転座が起きていることが報告されており、これらの染色体転座による遺伝子異常が FL の発症に関わっている可能性があることが報告されています(図 2)¹⁰。

図 2：BCL2 遺伝子以外での染色体転座



※ Kishimoto W, et al. : J Clin Exp Hematop. 2014;54(1):23-30.を基に作成

その他の FL リスクファクター

その他、NHL の家族歴や喫煙、ウイルス感染、毛髪染料の使用、肥満といった生活習慣及び患者さんの病歴に関連する特定の要因等が FL 発症リスクの増加に関連している可能性があると考えられています^{3,7}。

FL の組織学的形質転換

FL は、低悪性度の疾患から DLBCL 等のアグレッシブリンパ腫への組織学的形質転換を起こす可能性があることが分かっています。このような組織学的形質転換は、細胞周期の調節の変化、DNA 損傷の修復に関与するメカニズムの変化、免疫応答の調節に関連する遺伝子の変異と喪失など、FL 細胞及び腫瘍を取り巻く微小環境における複数のメカニズムによって引き起こされると考えられています^{14,15}。

FL の症状

FL は症状が乏しく、ほとんどの FL 患者さんでは診断時に明らかな疾患の徴候が見られません^{3,16}。しかし、頸部、腋窩、鼠径部、又は大腿部のリンパ節領域を含む 1 つ以上の部位に無痛の末梢リンパ節腫脹を呈することがあり¹⁷、患者さんが気づかないまま中等度まで腫大することがあります（図 3）¹⁶。また、リンパ節腫脹は時間とともに増減したり、まれに自然寛解が起こることがあります¹⁸。

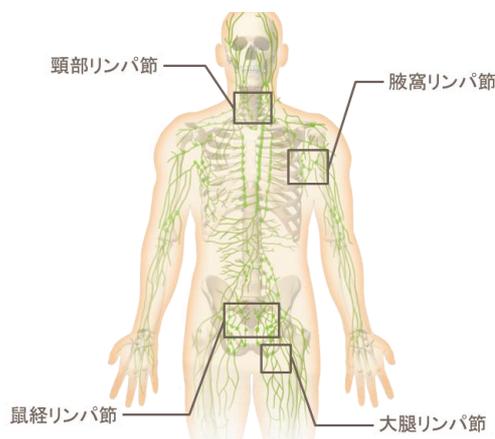
ほとんどの FL 患者さんは診断時には無症状ですが、少数の患者さんにおいて 38 度を超える発熱、大量の寝汗又は 10%以上の体重の減少を伴う B 症状を認めることがあります^{3,16}。B 症状は、悪性細胞又は宿主組織が産生する炎症性分子及び他のサイトカインによって引き起こされることが分かっています^{17,19}。

FL の予後

FL の 5 年生存率

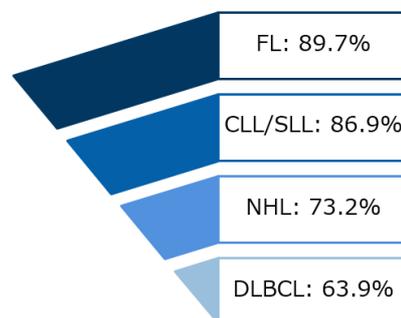
FL は、全生存期間の中央値が 15 年を超える低悪性度の疾患です³。全生存率は高く、FL 患者さんの 80%以上が 5 年以上生存しています⁶。海外の調査によると、FL の 5 年生存率は、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性白血病（SLL）、又は進行性の DLBCL よりも高いことが報告されています（図 4）²⁰。

図 3 : FL 病変の一般的なリンパ節領域



※ Tan D, et al. : Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(5):863-882.を基に作成

図 4 : NHL とその亜種の 5 年生存率（米



※ National Cancer Institute Cancer Stat Facts <https://seer.cancer.gov/statfacts/> (2022 年 6 月アクセス時)を基に作成

FLと再発

しかし、FLは再発を繰り返すことが知られており、FL患者さんの約20%が、診断から2年以内に再発を経験すると言われています^{4,5}。また、このような早期で再発したFL患者さんの5年生存率は50%と報告されており、早期で再発しなかったFL患者さんの5年生存率（90%）と比べて、予後が悪いことが報告されています^{4,5}。

2. FL の診断と治療

FL の診断

FL は症状が乏しいため見過ごされやすい傾向があり、ほとんどの患者さんではリンパ節腫大をきたして診断に至ります¹。また、診断時 70~85%の患者が進行期であると言われ、その多くに骨髄浸潤が見られます¹。

FL の初期評価（包括的評価）として、まず年齢、性別、悪性腫瘍の病歴、パフォーマンスステータス、B 症状の有無を確認します²¹。患者さんの病歴の初期評価は、身体検査及び臨床検査とともに、リンパ腫サブタイプの予後指標の決定に役立つと言われています²¹。

FL が疑われる患者さんでは、病歴及び身体検査に加え、白血球分画を含む血球数算定（CBC）、包括的代謝パネル、及び末梢血塗抹標本（PBS）の細胞学的分析を含む臨床検査を実施されます¹⁸。また、FL から DLBCL への組織学的形質転換時の臨床評価としては、生検及び組織学的検査や画像検査(PET)が主に実施されます¹⁵。

FL は WHO 分類を用いて病理診断が行われます。FL は胚中心芽細胞の数に基づいて病理組織学的にグレード 1, 2, 3 に分類され、さらにグレード 3 は 3A（胚中心細胞も混在）と 3B（大型の胚中心芽細胞の様なシート状増生）に分類されます²²。

FL の病期

FL の病期分類は古くから使われてきた Ann Arbor 分類に代わり、Ann Arbor 分類の修正版である国際的な悪性リンパ腫会議で作成された Lugano 分類が用いられています(表 2)²¹。

表 2 : FL の病期分類 (Lugano 分類)

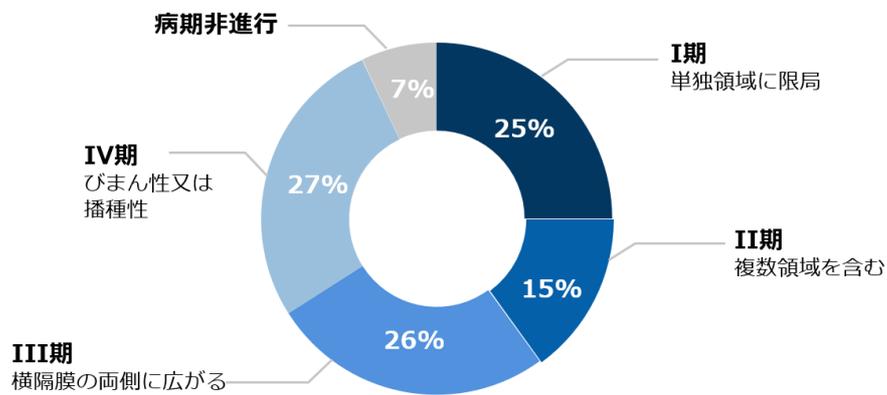
病期分類	病変部位	節外部位
限局期	I 期	1 つのリンパ節病変または隣接するリンパ節病変の集合 リンパ節病変を伴わない単独のリンパ外臓器の病変 リンパ節病変の進展による、限局性かつリンパ節病変と
	II 期	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節病変の集合 連続性のある節外臓器の病変を伴う I 期または II 期 該当なし
	II 期 *bulky	bulky 病変を伴う II 期
進行期	III 期	横隔膜の両側にある複数のリンパ節病変または脾臓 該当なし 病変を伴う横隔膜の上側の複数のリンパ節病変 リンパ節病変に加えてそれとは非連続性のリンパ外臓
	IV 期	器の病変 該当なし

※ Cheson et al. 2014 を基に作成

*bulky 病変を伴う II 期を限局期または進行期のどちらで扱うかは、組織型や予後因子の数によって決定してもよい。bulky 病変の定義は組織型によって異なるため、“X”表記はせず最長径を記録する。

自覚症状が乏しい FL では、進行期に診断される患者さんが多く、FL 患者さんのおよそ半数以上が進行期の患者さんであることが報告されています(図 5)⁶。

図 5 : FL 病期別症例数の割合 (米国 2011~2017)



※ National Cancer Institute Cancer Stat Facts: NHL — Follicular Lymphoma
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html> (2022年6月アクセス時)を基に作成

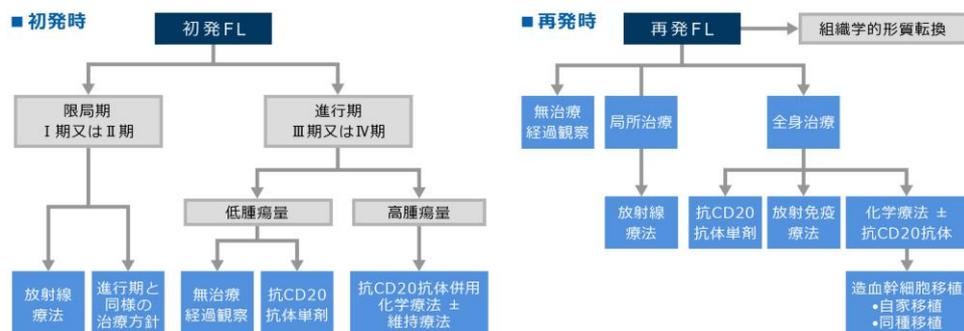
FL の治療

FL の治療法には、薬物療法、放射線療法、造血幹細胞移植があります¹。一方、診断後直ちに治療を開始せず、病勢の進行がみられたり、全身症状、臓器圧迫症状、血球減少などが出現した時点で治療を開始する無治療経過観察 (watchful waiting) を行うこともあります。

薬物療法では主に、抗 CD20 モノクローナル抗体の単剤または化学療法との併用療法が用いられます(図 6)¹。

限局期 FL (I 期または II 期) では、放射線治療が行われることがあります。進行期では、初回治療により完全奏効が得られた場合でも、多くの場合再発により何らかの治療が必要となるため、病変の広がりや前治療の内容や奏効期間、患者さんの希望を踏まえて治療法を選択していきます。さらに、DLBCL に組織学的形質転換をした患者さんでは、アグレッシブリンパ腫と同様の多剤併用化学療法を行うことが推奨されています。また、組織学的形質転換の有無に関わらず、一部の再発又は難治性の FL 患者さんでは、化学療法後に地固め療法として造血幹細胞移植が行われることがあります¹。

図 6 : FL 治療アルゴリズム



※ 日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン

http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html (2022年6月アクセス時)を基に作成

FLにおけるアンメットメディカルニーズ

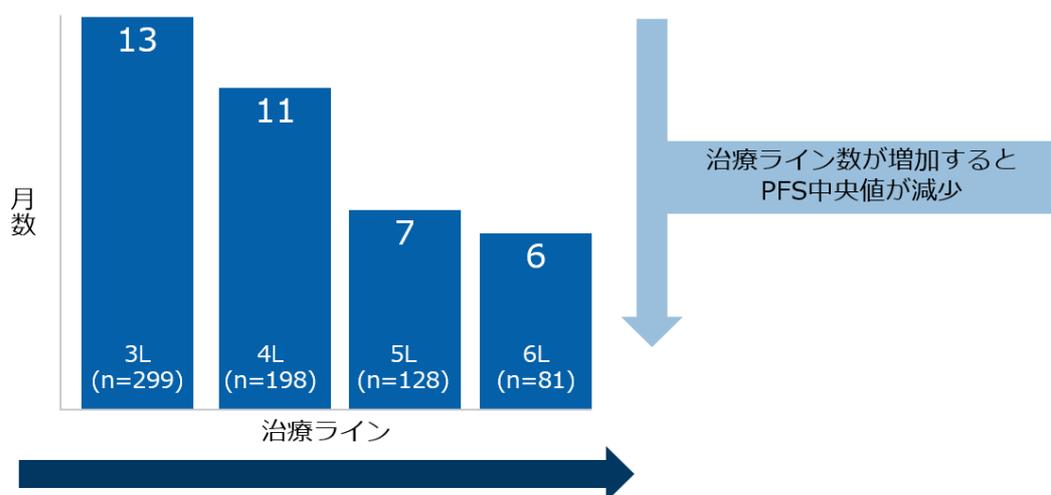
治療における課題

FLは、一般的に経過が緩徐であり、かつ治療初期は化学療法感受性が良好です。しかし、FL患者は再発を繰り返すのが一般的で、その傾向は特に進行期で顕著です¹。FLは治療が困難で、治療抵抗性やよりアグレッシブな病型への形質転換により最終的には死に至ります³。一次治療への反応性は比較的良好とされますが、FL患者さんの約20%が、診断から2年以内に再発を経験すると言われています^{4,5}。また、このような早期で再発したFL患者さんの5年生存率は50%と報告されており、早期で再発しなかったFL患者さんの5年生存率（90%）と比べて、予後が悪いことが報告されています^{4,5}。

さらに、FLの3次以降の治療選択肢は複数存在するものの、レジメンの有効性が急激に低下することも報告されています(図7)^{23,24}。既存治療では持続的な奏効を得られず、度重なる治療を受けることとなります。

このような再発又は難治性のFL患者さんでは、利用できる治療選択肢が尽きてしまう場合があり、新たな治療オプションが望まれています^{23,24}。

図7：従来の治療法による治療ラインとその有効性（無増悪生存期間（PFS）中央値）



※ Batlevi CL, et al. : Blood Cancer. 2020;10:74.を基に作成。
ただし、本試験はノバルティスの資金により行われた。著者にノバルティスより謝礼研究助成金を受領したものと及び社員が含まれる。

FL のパシエントジャーニー

FL は一般的に緩徐に進行することが知られており、近年の新しい治療薬の登場により治療の選択肢も増えてきています。しかし、一部の再発又は難治性の FL 患者さんでは予後が悪く、また現在の治療法は生存期間の延長を目的としており、治癒を目指すことは難しい状況です。

患者さんは治療によって、日常生活に影響を及ぼす副作用に苛まれるだけでなく、常に再発のリスクや形質転換に進展する可能性への恐怖と不安と闘いながら暮らしています。特に、再発を繰り返している患者さんでは、治療選択肢が少なくなることに加え、身体への負担がより大きい治療選択肢が推奨される傾向が高くなるため、心身の負担が増大します。

一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン代表、天野慎介理事長からのコメント

濾胞性リンパ腫の治療は、近年、新しい治療薬の登場により選択肢が増えましたが、未だ治癒を目指すことは難しい状況です。患者は再発や、より悪性度の高いリンパ腫に変化する可能性と向き合いながら暮らしており、特に再発を繰り返している患者では、治療選択肢が少なくなることへの不安も感じています。治療により、状態が良くなるだけでなく、より長く良い状態が続くこと、そして、最終的には治癒が期待できる治療薬が望まれています。

3. キムリア®とは

CAR-T 細胞療法とは

CAR-T 細胞療法は、通常の免疫機能だけでは完全に死滅させることが難しい、治療選択肢の限られた難治性のがんに対する治療法として開発されました。CAR-T 細胞療法は、患者さん一人一人の免疫細胞を抽出し、その遺伝子を操作し、CARと呼ばれる特殊なタンパク質を発現させることでがん細胞への攻撃力を高めた上で、その免疫細胞（CAR-T 細胞）を患者さんに投与するオーダーメイド医療です²⁵。

キムリアとは

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）は、抗 CD19 キメラ抗原受容体（CAR）を患者さん由来の T 細胞に発現させた CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品です。

2017 年 8 月、キムリアは世界で初の CAR-T 細胞療法として米国で承認されました²⁶。

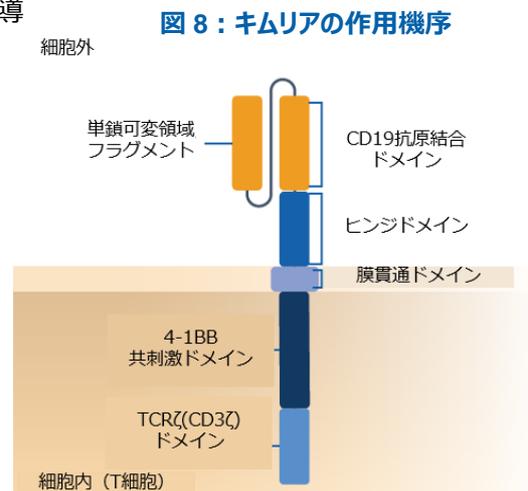
キムリアは現在、再発又は難治性の小児および若年成人（25 歳まで）の急性リンパ芽球性白血病、再発又は難治性の成人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の成人濾胞性リンパ腫の治療製品として、1 つ以上の適応症において 30 以上の国又は地域で承認されています。

日本においては、2019 年 3 月に「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」及び「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」を適応症として承認されました。さらに、2021 年 4 月には「CD19 陽性」が削除され、「再発又は 難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」に適応症が変更されました。そして、2022 年 8 月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」の効能追加が承認されました。

キムリアの作用機序

キムリアは、CD19 を標的とした CAR-T 細胞療法です。キムリアは、CD19 陽性の B 細胞に対して特異的に細胞傷害活性を示し、抗腫瘍効果を発揮します。

はじめに、患者さん自身の T 細胞を取り出し、遺伝子導入の技術を用いて CAR（キメラ抗原受容体）タンパク質を作り出すことができるよう、T 細胞に遺伝子導入を行います。キムリアは、CD19 抗原結合ドメイン、4-1BB 共刺激ドメイン、TCRζ(CD3ζ)ドメインから構成される CAR を用います（図 8）。このように遺伝子導入を受けた T 細胞を CAR-T 細胞と言い、がん細胞などの表面に発現する特定の抗原である CD19 を認識し、攻撃するように設計されています²⁷。キムリアを投与すると、他の血球の協力がなくてもがん細胞を見つけて結合し、がん細胞を攻撃し、死滅させることが可能です。また、CAR-T 細胞は体の中で増えることができるため、1 度だけの投与で継続的に標的のがん細胞を攻撃することができます²⁵。



キムリアの治療の流れ

キムリアは、患者さんの細胞を使用するオーダーメイド医療で、多様な専門家による連携が重要となります。キムリアの治療は以下の①～④のステップで行われます(図9)。

- ①白血球アフェレーシスにより患者さんから T 細胞を採取し、凍結され細胞処理施設に送られる
- ②患者さん由来の T 細胞に、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入が行われ、CAR が導入される
- ③CAR 発現 T 細胞 (CAR-T 細胞) を ex vivo で培養増殖させる
- ④キムリア投与前に患者さんにリンパ球除去化学療法を行い、患者さんへキムリアを投与する

図9：キムリアの治療の流れ



CAR-T 製造プロセスについて：



FLにおける有効性と安全性

単群非盲検多施設共同国際共同第II相試験 (ELARA 試験)^{28,29}

試験概要

ELARA 試験

試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同、国際共同第II相試験
対象者	再発又は難治性のFL患者：登録被験者数98名（日本人9名含む）、輸注被験者数：97名（日本人9名含む）、有効性解析対象被験者数：94名（日本人8名含む）、安全性解析対象被験者数：97名（日本人9名含む）
主要評価項目	独立審査委員会（IRC）判定によるLugano分類の効果判定基準に基づく完全奏効率（CRR）
副次評価項目	全奏効率（ORR）、奏効期間(DOR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、患者報告アウトカム、安全性、細胞動態パラメータ等
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">18歳以上本品投与前に中央検査機関の病理評価によりFL（グレード1、2、3A）であることが組織学的に確定している患者再発又は難治性のFLとして、以下のいずれかに該当する患者<ul style="list-style-type: none">① 二次治療以降の全身療法（抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む）で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6ヵ月以内に再発② 抗CD20抗体による維持療法（①の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6ヵ月以内に再発③自家HSCT後に再発スクリーニング時の放射線検査により測定可能病変がある患者スクリーニング時のECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	<p>以下のいずれかに1つでも該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none">組織学的形質転換の所見がある患者グレード3BのFLと診断された患者遺伝子療法の治療歴がある患者養子T細胞療法の治療歴がある患者同種HSCTの治療歴がある患者悪性腫瘍の活動性の中枢神経系浸潤がある患者スクリーニング前30日以内、又は5半減期以内（いずれか長い方）に他の治験薬の投与を受けている患者
試験方法	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）を単回静脈内投与した。

試験デザイン

ELARA試験は、二次治療又はそれ以降の全身療法（抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む）に再発又は難治性のFL（グレード1、2、3A）成人患者さん97名（うち日本人9名を含む）を対象にキムリアの有効性及び安全性を評価した、単群、非盲検、多施設共同、国際共同第II相試験です。本試験は、スクリーニング期、前処置期（キムリアの製造、任意のブリッジ療法及びリンパ球除去化学療法を含む）、治療・追跡調査期の3期から構成されました（図10）。

スクリーニング期の評価で適格と判断され、白血球アフェレーシス産物の受入基準を満たした被験者を本試験に登録し、前処置期では、キムリアの輸注前にリンパ球を減少させCAR-T細胞の生着及び増殖を促進することを目的に、リンパ球除去化学療法を実施しました。また、リンパ球除去化学療法前までのキムリアの

製造期間に被験者の病状を安定させるためにブリッジング療法を許容しました。治療・追跡調査期では、Day 1 にキムリアを輸注し、キムリア輸注後の安全性及び有効性を少なくとも 24 ヶ月間追跡調査することとしました。キムリアの用法及び用量又は使用方法は、推奨用量 ($0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個) を単回静脈内投与することとしました。輸注されたすべての被験者に対し、試験終了（すべての被験者が 24 ヶ月目の評価を完了したか、早期中止した時点）まで 3 ヶ月ごとに生存状況を確認しました。主要評価項目は独立審査委員会（IRC）判定による Lugano 分類の効果判定基準に基づく完全奏効率（CRR）とし、キムリア輸注から疾患進行又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い方までに記録された最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）であった被験者の割合としました。

図 10 : 試験デザイン



¹ 試験終了後の長期安全性及び生存状況は、別の治験実施計画書のもと規制当局のガイダンスに従って追跡調査することとした。

有効性

中間解析時点において、有効性解析対象集団（EAS）52 名（日本人 1 名を含む）における IRC 判定による CRR は 65.4%（34/52 名） [99.5% CI: 45.1, 82.4] であり、閾値 CRR の 15% * に対して統計的に有意であり、本試験の主要目的を達成しました。

* 2 ライン以上の治療歴のある再発又は難治性の FL 患者さんに idelalisib を投与した試験で得られた CRR が 14%であったことを基に設定³⁰

12 ヶ月追跡調査解析時点において、有効性評価が可能であった 94 名（日本人 8 名を含む）における IRC 判定による CRR は 69.1%（65/94 名） [95% CI: 58.8, 78.3] でした。また、86% [95% CI: 77.5, 92.4] の患者さんが全奏効（ORR）（CR または部分奏効(PR)）**を達成しました。

**リンパ腫の効果判定では、CR は、がんの兆候がすべてなくなる状態（必ずしも治癒ではない）、PR は、がんの兆候が改善した状態を言います。治療効果判定：[国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方へ] (ganjoho.jp)

なお、IRC 判定により最初に PR が認められた 31 名中 15 名が後に CR となり、このうち大部分がキムリアの投与後 6 ヶ月以内に CR が確認されました。

ORR を達成した患者さんのうち、最初に奏効が確認されてから 9 ヶ月時点の奏効維持率は 76%

[95% CI: 64.6, 84.2]（CR を達成した患者さんでは 87%）であり、本治療による持続的な奏効が示されました。また、12 ヶ月時点の無増悪生存期間(PFS)は 67.0% [95% CI: 56.0, 75.8] でした。特に、CR 例では PR 例に比べ 9 ヶ月時点の奏効維持率（CR 例：86.5%，PR 例：25.9%）及び 12 ヶ月時点の PFS が高い結果となりました（CR 例：85.5%，PR 例：25.7%）。CR を達成することにより持続的な奏効が得られる可能性が高くなり、CRR が高いことが PFS の延長につながると考えられました。

部分集団解析の結果、キムリアは、多くの前治療歴、難治性疾患、初回治療開始後 24 カ月以内の疾患進行歴（POD24）、巨大病変、または濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）スコア High 等を有する高リスク患者さんにおいても有効であることが示されました。

また、有効性評価が可能であった日本人集団 8 名について、IRC 判定による BOR は全例が CR と判断され、主要評価項目の IRC 判定による CRR 及び ORR は 100%（8/8 名） [95% CI: 63.1, 100] でした。日本人患者さんに対する有効性が期待できる結果が得られました。

安全性

安全性の評価が可能であった患者さん 97 例で、キムリアは既承認の適応症で認められたものと同様の忍容可能な安全性プロファイルを示しました。

投与後 8 週以内に認められたサイトカイン放出症候群及び重篤な神経系事象の発現率は、それぞれ 48.5%、9.3%でした。これらのサイトカイン放出症候群はすべてグレード 2 以下であり、初回のサイトカイン放出症候群に対して抗サイトカイン療法を受けた被験者は少数でした（トシリズマブ 16 名。うち、トシリズマブとコルチステロイドの併用 3 名）。また、投与後 8 週以内に認められたグレード 3 以上の重篤な神経系事象は 1 件（グレード 4：3%）であり、転帰は回復でした。患者さんの 18%は外来で投与を受けました。

安全性解析対象集団の 97 名（日本人 9 名を含む）において、有害事象は 96 名（99.0%）に認められました。キムリアとの関連ありと判断された有害事象（副作用）は 76 名（78.4%）（グレード 3 以上：46.4%）に認められ、比較的好みられた副作用（全グレードで発現率 10%以上）はサイトカイン放出症候群（48.5%）、好中球減少症（20.6%）、貧血（13.4%）、低 γ グロブリン血症及び好中球数減少（各 10.3%）でした。グレード 3 以上の主な事象（発現率 10%以上）は好中球減少症（20.6%）でした。死亡は 7 名（7.2%）（疾患進行 5 名、有害事象 1 名、安楽死 1 名）に認められ、いずれも輸注後 30 日以降に死亡しました。グレード 3 以上の有害事象は 76 名（78.4%）、重篤な有害事象は 42 名（43.3%）に発現しました（表 3）。

安全性について、日本人患者数は限られているため厳密な比較には限界はあるものの、全体集団と日本人集団で明らかな違いは認められませんでした。

表 3：安全性の概要

有害事象、n (%)	日本人集団 (N=9)	全患者 (N=97)
有害事象 (全グレード)	9 (100)	96 (99.0)
副作用	9 (100)	76 (78.4)
輸注後 30 日以内の死亡	0 (0)	0 (0)
輸注後 30 日以降の死亡	1 (11.1)	7 (7.2)
重篤な有害事象	2 (22.2)	42 (43.3)
重篤な副作用	2 (22.2)	29 (29.9)
グレード 3 以上の有害事象	9 (100)	76 (78.4)
グレード 3 以上の副作用	6 (66.7)	45 (46.4)

キムリアに期待されること

再発又は難治性 FL の患者さんは予後不良で、特に早期再発 FL 患者さんでは 5 年生存率は 50% であると報告されています。また、これらの患者さんでは、意義のある持続的な奏効が得られないまま、いくつもの治療を受け続ける必要があることが報告されています^{4,5,23,24}。

キムリアは、再発又は難治性の FL 患者さんにおける新たな治療選択肢であり、長期奏効をもたらす可能性がある治療法として、FL 患者さんにおける絶え間なく続く治療サイクルの連鎖を断ち切る助けとなることが期待されています。

4. CAR-T 細胞療法 誕生から今日までの取り組み

キムリアの5つのファクト

ノバルティスは世界で最初に CAR-T の研究に大規模な投資を行い、世界的規模で CAR-T 細胞療法の治験を開始した製薬会社です。世界で初めて承認された CAR-T 細胞療法のキムリアは、CAR-T 細胞療法に対するノバルティスの取り組みの基盤です。

ノバルティスは、キムリアをひとりでも多くの患者さんに届けるために取り組んでいます。キムリアは、現在 30 カ国以上の国で 1 つ以上の適応症に対し承認されています。また、370 以上の医療機関でキムリアが使用可能となっており、これまでに世界で 6900 人の患者さんにキムリア治療が行われました(図 11)。

図 11 : キムリアの5つのファクト

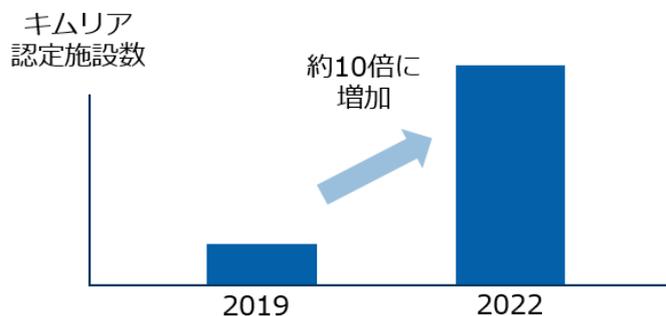


治療アクセスの拡大

キムリアの治療は、適切な医療施設、十分な知識と経験を持つ医師のもとで行われる必要があるため、認定を受けた特定の医療機関でのみ治療が可能となっています。

2019年8月にキムリアが国内で承認された当初、キムリア治療提供可能施設は全国で数施設にとどまっていた。ノバルティスでは、キムリア治療のアクセスの改善に努め、2022年6月30日時点で、キムリア治療提供可能施設は全国 37 医療機関、64 診療科に広がりました(図 12)。

図 12 : キムリア治療提供可能施設数の推移



一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン代表、天野慎介理事長からのコメント

CAR-T 治療を受けられる施設は限られるため、中部地方に住んでいる患者さんが東北で CAR-T 治療を受けたというお話を聞いたことがあります。しかし、これはごく一部の患者さんで、多くの患者さんにとって、住み慣れた土地や家族から離れて遠方まで治療に行くことは想定外の選択肢なのだと思います。患者さんから相談を受けて、各都道府県で CAR-T 治療が行われているのは 1 施設あるかないかだと伝えると、「それじゃ、無理ですね..」とおっしゃる患者さんは少なくありません。治療が可能な施設の場所も、治療選択や治療に挑む意欲に影響があるのかもしれない。

アフレーシス部門の立ち上げ

アフレーシスとは、キムリア製品の元となる T 細胞を採取するためのプロセスであり、キムリア治療の流れにおいて最も重要な工程のひとつです。

ノバルティスでは、アフレーシス部門を立ち上げ、治療施設の細胞調製部門を中心にキムリア製造のサポートを行っています。また、医療従事者に向けたアフレーシス産物の品質向上に向けた教育的なセミナーの実施や、キムリア治療に関わる各施設間の情報交換の場を提供するなど、様々な取り組みを行っています。また、米国における 2021 年 1 月から 2021 年 8 月でのキムリア製品製造成功率は 96%であったと報告されています³¹。

CAR-T 細胞療法—治療環境充実のために

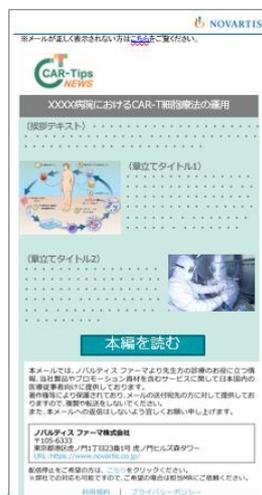
全国治療施設・医療者向けニュースレター“CAR-Tips News”

ノバルティスでは、CAR-T 細胞療法に携わられている医療従事者と共に試行錯誤を重ね、より充実した CAR-T 細胞療法の治療環境の構築に取り組んでいます。

2019 年にキムリアが承認されてから、国内における CAR-T 細胞療法の経験が蓄積されつつあります。しかし、キムリア治療提供可能施設として認定された時期やエリア特性によって経験数は一律ではないのが現状です。

こうした現状を受け、各 CAR-T 細胞療法実施施設における試行錯誤の結果から蓄積された経験を施設間で共有し、キムリア治療に携わる医療従事者の負担軽減に貢献する目的で、CAR-Tips News が企画されました。CAR-Tips News は、認定治療施設などに配信され、医療施設・医療従事者の教育支援およびノウハウを共有し、全国レベルでの治療水準の底上げに貢献しています（図 13）。

図 13 : CAR-Tips News



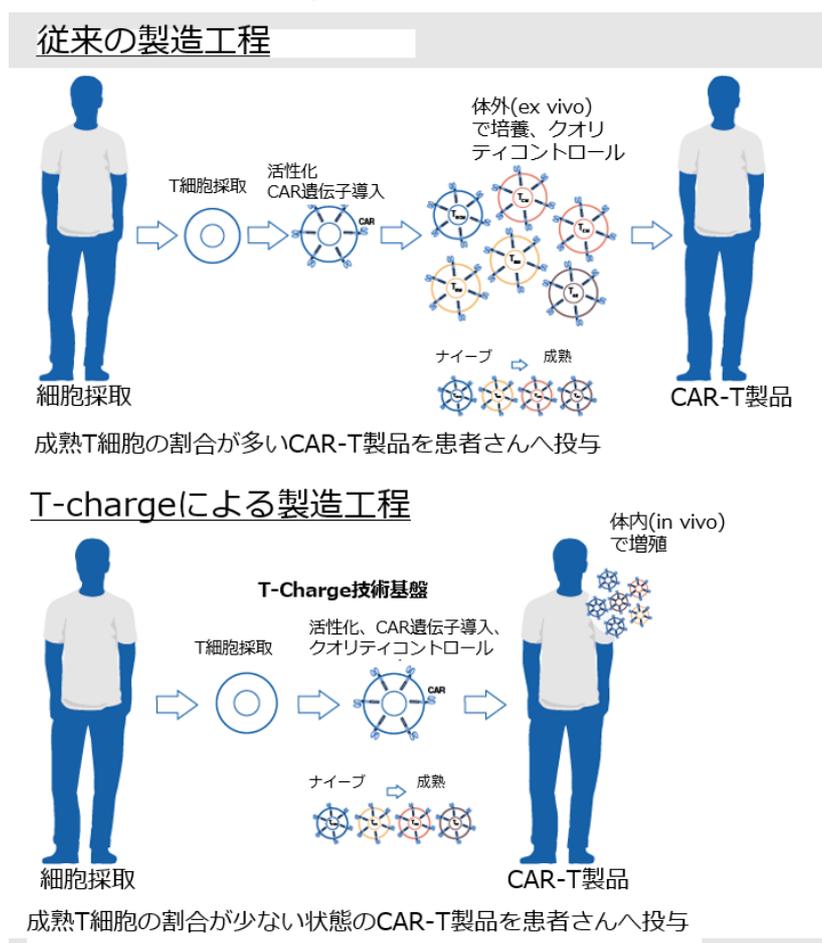
進化し続ける CAR-T 製造基盤技術 T-Charge™

T-Charge とは、ノバルティスのさまざまな新しい CAR-T 細胞療法の治験の基盤となります*。

T-Charge の特徴として、T 細胞の幹細胞性、すなわち自己複製し成熟する能力が保持され、その結果、増殖性が高く、疲弊 T 細胞が少ない製品が得られることが挙げられます^{32, 33}。

また、T-Charge 製品では、CAR-T 細胞の増殖は主に患者さんの体内 (in vivo) で起こり、体外 (ex vivo) で長時間培養する必要がなくなります (図 15)^{32, 33}。

図 15 : T-Charge による CAR-T 製品の製造プロセス

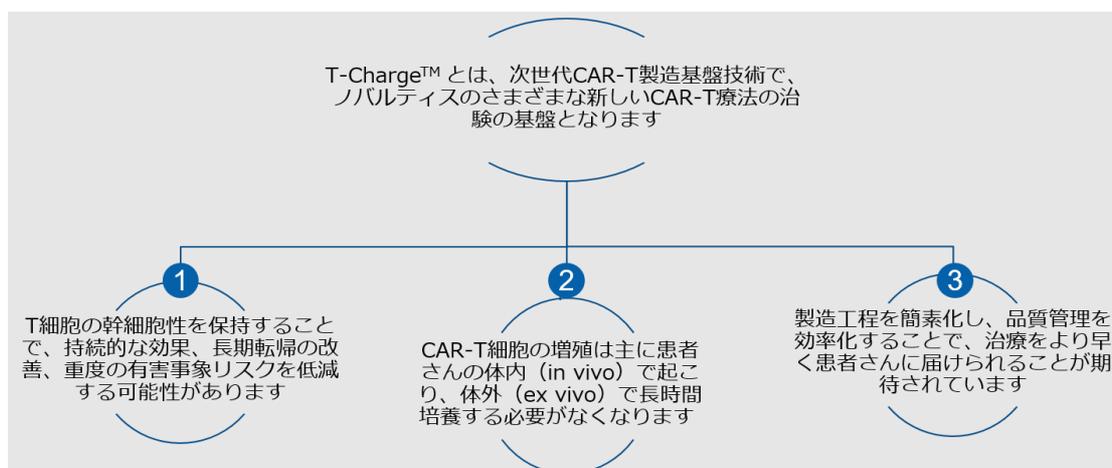


この幹細胞性の保持により、従来以上の持続的な効果、長期転帰の改善、また、主に体内で細胞を増殖させるため、投与細胞数を少なくできることで重度の有害事象リスクを低減する可能性があり、CAR-T 細胞療法における大きな改善が期待されています³²⁻³⁵。

さらに、T-Charge によって、製造工程を効率化することでプロセス自体が改善され、また、品質管理も効率的に行うことが可能になります。これによって、CAR-T 製品の生産能力と信頼性がさらに向上し、既存の製造施設の最適化が行われることで、各製造施設で多様な CAR-T 製品を同時生産することが可能となり、市場や需要の変化に柔軟に適應できることが期待されます (図 16) 。

*現承認済みの CAR-T 細胞療法キムリアには採用されていません。

図 16 : T-Charge の特徴



T-Charge のより詳しい説明はこちらよりご覧いただけます：



T-Charge による次世代 CAR-T 細胞療法の開発

現在、ノバルティスでは細胞治療の先駆者として、T-Charge プラットフォームを使用した次世代 CAR-T 細胞療法の開発を行っています。PHE885 は、T-Charge を使用して製造されている治験中の抗 BCMA 自家 CAR-T 細胞製剤で、現在、再発または難治性の多発性骨髄腫（MM）の患者さんの治療を目的として開発が進められています（表 4）。再発又は難治性 MM 患者さんを対象として現在進行中の第 I 相試験には、多くの治療歴を有する患者さん*が参加され、有望な有効性と管理可能な安全性プロファイルが示されており、 2.5×10^6 個から 14.3×10^6 個までの CAR-T 細胞を投与された患者さん 23 名における奏効率は 96% でした³⁶。

*試験に参加された MM 患者さんのうち、88%の患者さんが 3 つ以上の治療薬で十分な効果が得られず、60%の患者さんが 5 つの治療薬で十分な効果が得られなかった、という状態で治験に参加されました。

表 4 : T-Charge を使用した次世代 CAR-T 細胞療法の開発パイプライン

次世代 CAR-T 細胞療法 開発中の適応症 パイプライン	開発フェーズ
PHE885 再発又は難治性多発性骨髄腫	第 II 相

ノバルティスでは、T-Charge プラットフォームを駆使して、CAR-T 細胞療法に革命をもたらすことを目指しています。そして、将来、患者さんにとって、より優れた持続的な奏効が得られる可能性が高く、治癒という究極の可能性を持つ新製品を提供したいと考えています。

出典

- 1 日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_1.html (2022年9月アクセス時)
- 2 Kantar Health 2021
- 3 Carbone A, Roulland S, Gloghini A, et al. (2019) Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*; 5(1):83
- 4 Casulo C, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522.
- 5 Sortais C, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1595-1604.
- 6 National Cancer Institute Cancer Stat Facts: NHL — Follicular Lymphoma <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/follicular.html> (2022年9月アクセス時)
- 7 Ma S. Risk Factors of Follicular Lymphoma. *Expert Opin Med Diagn*. 2012;6(4):323-333.
- 8 厚生労働省 平成 29 年患者調査
- 9 日本産婦人科医会 「2. 染色体異常」[https://www.jaog.or.jp/note/2. 染色体異常/](https://www.jaog.or.jp/note/2.染色体異常/) (2022年9月アクセス時)
- 10 Kishimoto W, et al. Molecular Pathogenesis of Follicular Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(1):23-30.
- 11 Rohatiner AZ, Davies A, Montoto S, et al. Follicular Lymphoma. In: Canellos GP, Lister AT, Young BD, eds. *The Lymphomas*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2006:348-373.
- 12 Koff JL. et al. A time to kill: targeting apoptosis in cancer. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):2942-2955.
- 13 Jorgensen P and Hakem R. Cell proliferation and death. In: Tannock I, Hill R, Bristow R, eds. *The Basic Science of Oncology*. 5th Ed. New York, NY: McGraw-Hill
- 14 Takata K, et al. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(1):3-9. 2.
- 15 Casulo C, et al. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(1):40-47.
- 16 Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:216-25.
- 17 Tan D, et al. Follicular lymphoma: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(5):863-82.
- 18 Gribben JG. Clinical manifestations, staging, and treatment of follicular lymphoma. In: Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2018:1288-1297.e2.
- 19 Dunleavy K, Wilson W. Diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. In: Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Seventh Edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2018:1309-1317.
- 20 Bowles K, et al. Chapter 6: Follicular Lymphoma. In: Marcus R, Sweetenham JW and Willams ME, eds. *Lymphoma, Second Edition*. Cambridge University Press; 2014;87-103.
- 21 Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068
- 22 Jaffe ES, Harris NL, Swerdlow SH, et al. (2017) Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed; Geneva:World Health Organization, p. 266-73.
- 23 Link BK, Day BM, Zhou X, et al. (2019) Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*;184(4):660-3. 7
- 24 Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. (2019) Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*;184(5):753-9.29
- 25 キムリア : <https://www.kymriah.jp/> (2022年9月アクセス時)
- 2630 FDA : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states> (2022年9月アクセス時)
- 27 ノバルティス CAR-T 細胞療法 : <https://www.novartis.co.jp/innovation/car-t> (2022年9月アクセス時)
- 28 Data on File, Novartis, 2021.
- 29 Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. (2022) Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*; 28(2):325-32.

- 30 Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al. (2017) Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*; 102(4):e156-9.
- 31 Rodrigues et al. Optimizing Commercial Manufacturing of Tisagenlecleucel for Patients in the US: A 4-Year Experiential Journey (ASH Abstract 1768)
- 32 Engels, B. et al. Preservation of T-Cell Stemness with a Novel Expansionless CAR-T Manufacturing Process, Which Reduces Manufacturing Time to Less Than Two Days, Drives Enhanced CAR-T Cell Efficacy. 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Abstract #2848
- 33 Bu, D. et al. Identification and Development of PHE885: A Novel and Highly Potent Fully Human Anti-BCMA CAR-T Manufactured with a Novel T-Charge Platform for the Treatment of Multiple Myeloma. 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Abstract #2770
- 34 Flinn, I. et al. A First-in-Human Study of YTB323, a Novel, Autologous CD19-Directed CAR-T Cell Therapy Manufactured Using the Novel T-Charge platform, for the Treatment of Patients (Pts) with Relapsed/Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Presentation #740
- 35 Sperling, A. et al. Phase I Study of PHE885, a Fully Human BCMA-Directed CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Manufactured in <2 days Using the T-Charge Platform. 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Poster #3864
- 36 Sperling A, et al. Phase I study data update of PHE885, a fully human BCMA-directed CAR-T cell therapy manufactured using the T-Charge™ platform for patients with relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (MM). Poster presented at: European Hematology Association

キムリア製品情報

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であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

- 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、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、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

3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

- 初発の患者では全身療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に全身療法を 1 回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は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エーシス～製造施設への輸送〉

1. 白血球アフエーシス

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. 白血球アフエーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフエーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

3. 白血球アフエーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフエーシス産物を、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 又は-120℃以下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

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。ただし、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 未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。

(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（無水物として）500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びフルダ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) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性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（無水物として）250 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダ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。なお、本品の再投与はしないこと。

(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) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性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。

承認取得日：2019 年 3 月 26 日

効能追加日：2022 年 8 月 26 日

製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社

*効能、効果又は性能に関連する注意並びに用法及び用量又は使用方法に関連する注意は、添付文書をご覧ください。