

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2018年4月23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、25歳以下の再発・難治性B細胞性急性リンパ芽球性白血病および成人の再発・難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する、国内初となるCAR-T細胞医療「CTL019」の製造販売承認を申請

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、2つの適応について、キメラ抗原受容体T細胞医療（CAR-T細胞医療）である「CTL019」（国際一般名：tisagenlecleucel、海外における製品名：「Kymriah™」）の再生医療等製品製造販売承認申請を行いました。今回の申請は、小児を含む25歳以下のCD19陽性再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病（以下、ALL）、および成人のCD19陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（以下、DLBCL）の治療を対象としています。なお、本申請は日本国内における初めてのCAR-T細胞医療の製造販売承認申請です。

今回の承認申請について、ノバルティス ファーマ 常務取締役オンコロジー事業本部長であるデイビッド・レノンは次のように述べています。「再発・難治性のALLとDLBCLは生命を脅かす疾患であり、治療の選択肢は非常に限られています。CAR-T細胞医療という高度に個別化された免疫細胞医療である『CTL019』の日本での製造販売承認に向けて、大きな一歩を踏み出したことを大変嬉しく思います。この新しい治療法を一日でも早く日本のALL患者さんとDLBCL患者さんにもお届けできるよう、引き続き、厚生労働省や医療関係各位と協働して取り組んで参ります」

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人と報告されており³、患者さんの約20%で再発がみられます⁴。再発・難治性のB細胞性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）以外には救援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 4.4~6.3 カ月とされています。

高度に個別化された画期的な免疫細胞療法「CTL019」

CAR-T 細胞医療である「CTL019」は、一人ひとりの患者さんに合わせて製造され、現在市販されている典型的な低分子または生物学的療法とは異なります。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医療で、「CTL019」の単回投与により治療を行います。「CTL019」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。ノバルティスとペンシルベニア大学は、2012 年に「CTL019」を含むがんの臨床開発に向けて CAR-T 細胞医療の研究・開発・製品化のための国際的な協力契約を結んでいます。

承認申請について

今回の承認申請は、ペンシルベニア大学と協働で行われているノバルティスの国際多施設共同第 II 相 ELIANA 試験および JULIET 試験に基づいて行われました。

「CTL019」は、昨年 8 月、小児を含む 25 歳以下の再発・難治性 ALL を適応症として、初めて FDA 承認を取得した CAR-T 細胞医療であり、ノバルティスは同年 10 月に 2 つ目の適応症である成人の DLBCL に対する承認申請を行ったことを発表しました。また、昨年 11 月、ノバルティスは欧州において、小児・若年成人の ALL および成人の DLBCL に対する販売承認申請を EMA に提出したことを発表しました。今回、日本での承認申請は、米国、欧州に続くものです。

なお、2016 年 5 月、日本国内において、「CTL019」は CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、CD19 陽性濾胞性リンパ腫の適応に対して、希少疾病用再生医療等製品の指定を受けています。

高度な個別化医療を実現する CTL019 の製造プロセス

「CTL019」は、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施設で、患者さん自身の細胞を使って個々の患者さんにあわせて製造されます。ノバルティスは、世界規模で、個別化された治療法に対応できる包括的で信頼性の高い製造・供給チェーンの基盤を設計しています。この製造プロセスでは、患者さんから採取・分離した白血球細胞を凍結保存することで、世界中で治療を担当する医師や医療機関が一人ひとりの患者さんの状態に基づいて「CTL019」の治療を柔軟に開始できるようにしています。治験において、日本を含む 11 カ国 300 人以上の患者さんに CAR-T 細胞を製造してきた経験から、製品の再現性が証明されています。ノバルティスは CAR-T 製造技術を今後も向上させ、患者さんのニーズに基づき予想される需要に対応できるよう投資を継続していきます。

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ヘルスケアにおける世界的リーダー、ノバルティスの医薬品部門の日本法人です。ノバルティスグループ全体の 2017 年の売上高は 491 億米ドル、研究開発費は 90 億米ドルでした。ノバルティスは約 122,000 人の社員を擁しており、世界 150 カ国以上で製品が販売されています。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 2013年版 (Internet) Available from: <<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>> (Last accessed on 5-Apr-2018).
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. <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/120/14/2807.full.pdf?sso-checked=true>. Accessed May 2017.
5. Ronson, A., Tvito, A., Rowe, JM., "Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults." *Current Oncology Reports*, 2016 Jun;18(6):39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207612>. Accessed August 4, 2017.
6. Leukemia & Lymphoma Society, "Acute Lymphoblastic Leukemia." <https://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/treatment/relapsed-and-refractory>. Accessed August 4, 2017.
7. 国立がん研究センター がん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/cancer/DLBCL/index.html>
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.