

**MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG**

2018年5月21日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2018年5月1日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については英語が優先されます。英語版は <https://www.novartis.com> をご参照ください。

## **ノバルティス、画期的な CAR-T 細胞医療「CTL019」の2つ目の適応症として、再発・難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する FDA 承認を取得**

- CTL019 の全奏効率は 50%を達成。データカットオフ時には奏効期間の中央値未到達であったものの、奏効の持続性を示唆<sup>1</sup>
- CTL019 は、非ホジキンリンパ腫（NHL）および B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（ALL）における 2 つの異なる適応に対し、FDA が唯一承認している CAR-T 細胞医療
- ノバルティスは、CAR-T 細胞医療を初めて製品化した経験、治療施設とのネットワークおよび健康保険環境の理解に基づき、CAR-T 細胞医療におけるリーダーシップを確立。CAR-T 細胞医療へのアクセスを確保し、患者さんの需要に対応することが可能に
- ノバルティスは、価値に基づいた価格設定に関するさまざまな取り組みについて、メディケア・メディケイドサービスセンター（CMS）と継続的に連携

**2018年5月1日、スイス・バーゼル発** – ノバルティスは、本日、米国食品医薬品局（FDA）が CTL019（米国における製品名：「Kymriah®」、国際一般名：tisagenlecleucel）静脈注入用懸濁液の2つ目の適応を承認したことを発表しました。この2つ目の適応とは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、高悪性度B細胞リンパ腫および濾胞性リンパ腫から生じたDLBCLなど、2ライン以上の全身療法を行った後の再発・難治性（r/r）大細胞型B細胞リンパ腫の成人患者さんの治療です。中枢神経系原発悪性リンパ腫患者さんの治療は対象ではありません。ペンシルベニア大学と共同で開発したCTL019は、難治性または2回以上の再発を認める25歳までのB細胞性急性リンパ芽球性白血病（ALL）治療薬として、2017年8月に承認された初めての抗原受容体T細胞（CAR-T）医療です。CTL019は現在、非ホジキンリンパ腫（NHL）およびB細胞ALLにおける2つの異なる適応に対しFDAの承認を取得した唯一のCAR-T細胞医療です。

ノバルティス・オンコロジー事業部CEOのリズ・バレット（Liz Barrett）は次のように述べています。「本日のFDAによるCTL019の承認により、ノバルティスはCAR-T細胞医療の開発におけるリーダーシップを基にさらに前進する機会を得ました。持続的な奏効率と、特徴づけられた安全性プロファイルを有する革新的な治療法を提供できることは、すぐにでも新しい治療選択肢を必要としている患者さんの助けになります。小児および若年成人のB細胞性ALL患者さんを対象として初めてCTL019を発売した経験を、さらに多くの患者さんに活かせることを期待しています」

DLBCLは、NHLの中で最も発生頻度の高い形態のリンパ腫です<sup>3</sup>。再発患者さんや初期治療が奏効しない患者さんにとって、持続的な奏効が得られる治療選択肢は限られており、平均余命の中央値は約6カ月と報告されています<sup>4,5</sup>。

ペンシルベニア大学ペレルマン医学大学院の慢性リンパ性白血病／リンパ腫臨床治療研究のロバート・マルガリータ・ルイスドレフュス教授で、アブラムソンがんセンターのリンパ腫プログラム代表も務めるステファン・J・シュスター医師は、次のように述べています。「CTL019の目的は、再発・難治性のDLBCL患者さんにおいて持続的な奏効率を示しているこの治療選択肢を、医師に提供することです。再発・難治性のDLBCL患者さんの多くは幹細胞移植を受け、また複数回の化学療法を実施されたにも関わらず再発が認められた方々です。今回の承認により、医師は一貫した安全性プロファイルと併せて、幹細胞移植をしなくても持続的な奏効を達成し維持できる、すばらしい治療選択肢を手にするようになります」

CTL019は革新的な免疫細胞療法であり、患者さん自身のT細胞を使用して個々に製造される、単回投与による治療です。CTL019はキメラ抗原受容体内の4-1BB共刺激ドメインを使用して、免疫細胞の増殖と維持を促進します。2012年に、ノバルティスとペンシルベニア大学は、がん治療研究のためにCTL019を含むCAR-T細胞医療の研究・開発を進め製品化するための国際的な協力契約を結びました。

対象となる患者さんが適切にCTL019での治療を受けられるよう、ノバルティスは価値に基づいた適切な価格設定のアプローチを構築するために、メディケア・メディケイドサービスセンター（CMS）との協力を続けています。ノバルティスは、価値とイノベーションに基づいた価格設定オプションにおいて、革新的かつリーダーであり続けます。また持続可能で近代的な医療費支払いシステムの構築に関し、CMSおよび医療分野全体にわたるその他の利害関係者と連携できることを誇りに思います。

すべての病院と関連の診療所がサイトカイン放出症候群（CRS）および神経毒性のリスクを管理する方法を確実に認識できるよう、REMSと呼ばれるリスクマネジメント計画に基づくプログラムを通して、CTL019の投与は可能となっています。REMSプログラムは、CTL019による治療に伴って発現する可能性があるリスクについて、医療関係者に情報を提供し、教育を行う役割を果たします。安全な患者さんのアクセスをサポートするため、ノバルティスは米国内全域において、CTL019の使用および適切な患者さんケアに関する十分な研修を受けた認定治療施設のネットワークを構築しており、現在では対象となるDLBCL患者さんの治療を開始するために完全に稼働できる状態の認定治療施設があります。

この治療法独自の側面に対処するため、ノバルティスは患者さんの安全で適時のアクセスをサポートし、幅広いニーズに対応する、患者さん向けのさまざまなプログラムおよびリソースを提供しています。

さらにノバルティスは、CTL019を米国外の患者さんに届けることにも尽力しています。2018年1月、ノバルティスは欧州医薬品庁（EMA）がr/r B細胞ALLの小児および若年成人患者さんと自家幹細胞移植に不適格なr/r DLBCL成人患者さんの治療を対象として、CTL019の販売承認申請（MAA）の迅速審査を認めたことを発表しました。迅速審査は、重篤な疾患の治療の安全性および有効性を大幅に改善する可能性がある治療法に認められるもので、この指定は標準的な審査時間を早めることを目的としています。ノバルティスは2018年、米国およびEUを越えてr/r B細胞ALLの小児および若年成人患者さんとr/r DLBCLの成人患者さんを対象に、CTL019のさらなる規制申請を計画しています。

### **CTL019のJULIETピボタル試験について**

r/r DLBCLの成人患者さんにおけるCTL019のFDAによる承認は、r/r DLBCLの成人患者さんを対象として初めて実施されたCTL019の多施設国際共同治験であるピボタル第II相JULIET臨床試験に基づいて行われました。JULIET試験はペンシルベニア大学との協働で実施されたもので、米国、カナダ、オーストラリア、日本、およびオーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、オランダといった欧州全域にわたる10カ国27施設から患者さんを登録し、DLBCLを対象にして行われたCAR-T細胞医療の最大の試験です。JULIET試験では、患者さんは入院および外来で輸注を受けました。

ノバルティスが実施したこの試験では、CTL019は50%という全奏効率（ORR）を示し（95%信頼区間 [CI]、38% - 62%）、有効性について評価した68人の患者さんのうち、32%が完全奏効（CR）を、18%が部分奏効（PR）を達成しました。これらの患者さんでは、奏効期間の中央値には到達しておらず、奏効の持続性が示されています<sup>1</sup>。

CTL019を輸注したすべての患者さん（n=106）において、ペンシルベニア大学のグレーディングスケール（この反応のグレードを決定する際の厳格なスケール）で定義された重症または生命を脅かすCRS（グレード3または4）は、患者さんの23%で認められました。CRSはCAR-T細胞医療の既知の合併症で、遺伝子操作された細胞が患者さんの体内で活性化されたときに起こる可能性があります。施設に対して、CRS治療アルゴリズムの事前教育を提供することによって、CRSは世界的に管理されました。輸注を受けたすべての患者さんのうち18%にグレード3/4の神経学的事象が発現しましたが、これは支持療法によって管理されました。患者さんの11%において、CAR-T細胞医療に伴う典型的な神経毒性である脳症が重症または生命を脅かすレベルで認められました。神経学的事象による死亡例、脳浮腫の死亡例はありませんでした。28日を超えるグレード3/4の血球減少症には血小板減少症（40%）および好中球減少症（25%）などがあり、グレード3/4の感染症は25%で認められました。JULIET試験で最も多く発生した（20%超）有害事象（AE）はCRS、感染症、発熱、下痢、悪心、疲労、低血圧、浮腫および頭痛です<sup>1</sup>。

### **CTL019の製造について**

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。米国では、CTL019製造の目標期間は22日です。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。ノバルティスはCAR-T製造における豊富な経験から、製品の再現性が証明されています。ノバルティスは11カ国300人以上の患者さんにCAR-T細胞を製造してきました。CAR-T細胞を世界の治験施設に供給してきたモリスプレーンにおいて、今後もCAR-T製造技術を向上させ、患者さんのニーズに応えるために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。

また、ノバルティスは、現在治験用のCTL019の製造をサポートしているドイツ・ライプツィヒにある細胞療法および免疫学のフラウンホーファー研究所（Fraunhofer-Institut für Zelltherapie and Immunologie）施設においても、CTL019の製造プロセスの確立に成功しています。

### **ノバルティスのがん免疫分野におけるリーダーシップ**

ノバルティスは、免疫細胞療法研究の先駆者であり、CAR-T研究に多大な投資を行い、CAR-Tのパイオニアと協働する国際的なCAR-T試験を主導した初めての製薬会社です。その他の血液がんや固形がんを対象にした研究プログラムが積極的に実施されており、製造方法の簡略化や遺伝子組み換え細胞を特徴とする次世代のCAR-Tに焦点を置いた取り組みが行われています。

### **CTL019 (tisagenlecleucel) に関する米国の重要な安全性情報**

CTL019は、サイトカイン放出症候群（CRS）や神経毒性など、重症または生命を脅かす副作用を誘発することがあります。CRSの患者さんは、呼吸困難、発熱（100.4°F/38°C以上）、悪寒／悪寒による震え、重症の悪心、嘔吐および下痢、重症の筋肉痛または関節痛、重度の低血圧またはめまい／ふらつきなどの症状を起こすことがあります。CRSのために入院を余儀なくされたり、他の薬での治療が行われたりすることがあります。

神経毒性を発症した患者さんでは、意識レベルの変化や低下、頭痛、せん妄、混乱、動揺、不安、発作、言語能力や理解力の低下、平衡感覚障害などの症状が生じることがあります。CRSや神経毒性の兆候および症状が現れた場合は直ちに担当医師に連絡するか、救急医療施設を受診するよう患者さんに助言してください。

CRSおよび神経毒性のリスクがあることから、CTL019 REMSと呼ばれるリスク評価および軽減戦略（REMS）に基づく限定的なプログラムを通してのみ、CTL019は投与されます。

CTL019投与後に、アナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応が起こる場合があります。

CTL019の投与後に、生命を脅かす感染症のリスクが高まり、死に至ることがあります。発熱、悪寒、または感染症の兆候や症状が現れたら、直ちに担当医師に連絡するよう患者さんに助言してください。

1種類以上の血液細胞（赤血球、白血球、または血小板）の数が少なくなる、血球減少（血球減少症）が長期的に起こる場合があります。CTL019投与後は、担当医師が血液検査を行ってすべての血球数を確認します。発熱、疲労、あざまたは出血が現れたら、直ちに担当医師に報告するよう患者さんに助言してください。

血液中の免疫グロブリン（抗体）値が低く感染のリスクが上昇する、低ガンマグロブリン血症を起こす場合があります。CTL019投与後に低ガンマグロブリン血症の発生が予想されるため、CTL019投与後は無期限に、免疫グロブリンの補充が必要になることがあります。生ワクチンの接種を受ける患者さんは、接種の前にCTL019による治療を受けていることを医師に伝えてください。

二次がんやがんの再発の可能性があるため、CTL019による治療後は、医師が生涯にわたって患者さんを診察します。

治療により、眠気、混乱、虚弱、めまい、発作など、記憶および身体調節に一時的な問題が生じる場合があるため、患者さんはCTL019の投与後8週間は、運転、重機の操作、あるいは危険な活動をしないでください。

CTL019の最も一般的な副作用には呼吸困難、発熱（100.4° F/38° C以上）、悪寒／悪寒による震え、混乱、重症の悪心、嘔吐および下痢、重症の筋肉痛または関節痛、重度の低血圧、めまい／ふらつき、頭痛などがあります。ただし、可能性のあるCTL019の副作用はこれがすべてではありません。患者さんは医師に副作用を報告し、医師に助言を求めてください。

女性患者さんに対してCTL019の投与を開始する前に、医師は妊娠検査を行います。妊娠または授乳中の女性におけるCTL019の使用に関しては情報がありません。したがって、妊娠・授乳中の女性に対するCTL019の投与は推奨されていません。患者さんは避妊と妊娠について医師に相談してください。

患者さんは、医療用医薬品と一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含め、服用しているすべての薬剤について医師に報告してください。

CTL019の投与後は、市販のHIV検査で偽陽性になる可能性があることを患者さんに助言してください。またCTL019投与後は、血液、臓器、組織および細胞を移植用に提供しないよう患者さんに助言してください。

### **免責事項**

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form20-F をご参照ください。

### ノバルティスについて

ノバルティスは、ヘルスケアにおける世界的リーダーです。革新的な新薬、アイケア（眼科用医療機器、コンタクトレンズなど）、高品質かつ安価なジェネリック医薬品など、幅広い分野の製品を提供しています。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。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは約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.com>

以上

### 参考文献

1. CTL019 (tisagenlecleucel) Prescribing information. East Hanover, New Jersey, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; May 2018.
2. Vacirca JL et al., Ann Hematol. 2014;93(3):403-409.
3. American Society of Clinical Oncology. Lymphoma - Non-Hodgkin: Subtypes (Dec. 2016 revision). <http://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/subtypes>. Accessed May 2018.
4. Raut, L., Chakrabarti, P. "Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma." South Asian J Can, 2014 Jan-Mar; 3(1): 66-7. Accessed May 2018.
5. Crump M et al., "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study", Blood. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. Available on <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28774879>. Accessed May 2018.