

2022年12月20日
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

CAR T細胞療法「ブレヤンジ®静注」、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫の二次治療に対する承認を取得

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社は本日、CD19 を標的とする CAR T 細胞療法(キメラ抗原受容体遺伝子改変自家 T 細胞療法)「ブレヤンジ®静注」(一般名:リソカブタゲン マラルユーセル、以下ブレヤンジ)について、自家造血幹細胞移植への適応の有無にかかわらず、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫(LBCL)の二次治療として、再生医療等製品製造販売承認事項一部変更承認を取得しました。

今回の承認は、自家造血幹細胞移植適応患者を対象とした国際共同第 III 相試験(JCAR017-BCM-003 試験)、並びに自家造血幹細胞移植非適応患者を対象とした海外第 II 相試験(017006 試験)および国際共同第 II 相試験(JCAR017-BCM-001 試験)コホート 2 を含む、一次治療後の再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験の成績にもとづいています。一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応のアグレッシブ B 細胞非ホジキンリンパ腫患者 184 例(日本人 9 例を含む)を対象に、ブレヤンジ群と標準療法群(救済化学免疫療法および自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)をランダム化比較した JCAR017-BCM-003 試験の中間解析では、主要評価項目である無イベント生存期間(EFS)において、ブレヤンジ群は標準療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善[HR = 0.349(95% CI:0.229~0.530)、 $p < 0.0001$]を示し、ブレヤンジ 群の EFS 中央値は、標準療法群の 2.3 カ月(95% CI:2.2~4.3)と比べて、10.1 カ月(95%CI:6.1~NE)と約 8 カ月の延長を示しました。主な副次評価項目である完全奏効割合[ブレヤンジ 群:66.3%(95% CI:55.7~75.8)、標準療法群 39.1%(95%CI:29.1~49.9)、 $p < 0.0001$]および無増悪生存期間(PFS)[HR = 0.406(95% CI:0.250~0.659)、 $p = 0.0001$]についても、標準療法群と比較してブレヤンジ群で統計学的に有意な改善が認められました。PFS の中央値は、ブレヤンジ群で 14.8 カ月(95%CI:6.6~NE)、標準療法群で 5.7 カ月(95% CI:3.9~9.4)でした。

一次治療後の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者で認められたブレヤンジ群の全般的な安全性プロファイルは、前治療歴数が 2 つ以上の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者で認められたものと同様であり、新たな安全性シグナルは認められませんでした。ブレヤンジの安全性プロファイルは確立されており、JCAR017-BCM-003 試験の中間解析では、ブレヤンジ群で発現したサイトカイン放出症候群(CRS)および神経毒性は概して低グレードで、ステロイドの予防投与を必要とせずに、標準的な治療方法により多くの場合で速やかに回復しました。グレード 4 またはグレード 5 の CRS および神経毒性は報告されませんでした。グレードを問わない CRS は 49%(45/92) の患者で報告され、グレード 3 の CRS は 1.1% の患者で報告されました。また、ブレヤンジ群の 12%(11/92) でグレードを問わない神経毒性が報告され、グレード 3 の神経毒性は 4%でした。

今回の承認取得にあたり、ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社研究開発本部長の杉田真は次のように述べています。「当社のブレヤンジについて、自家造血幹細胞移植への適応の有無にかかわらず、再発又は難治性 LBCL の二次治療としての使用が認められたことを大変嬉しく思います。今回の承認は細胞療法という新しい治療法にとって大きな前進であり、より早期に CAR T 細胞療法という新たな治療選択肢が加わることは、一次治療に難治性か再発した LBCL 患者さんやご家族にとっての希望につながると信じています。私たちは、サイエンスを通じて患者さんの人生に違いをもたらすために、これからも治療が困難な疾患に対するソリューションの研究・開発により一層注力します。」

大細胞型 B 細胞リンパ腫(LBCL)について

LBCL には、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)をはじめとする複数の病型が含まれます。DLBCL を含む日本における悪性リンパ腫の年間罹患数は約 3.6 万人(2019 年)、年間死亡者数は約 1.3 万人(2020 年)と報告されています¹。悪性リンパ腫の大半を占める非ホジキンリンパ腫は一般に、由来細胞(B 細胞、T 細胞またはナチュラルキラー細胞)とリンパ球の分化状態に基づいて細分化され²、日本では非ホジキンリンパ腫の約 70%が B 細胞非ホジキンリンパ腫に分類されます³。中でも DLBCL は国内の悪性リンパ腫の 30~45%を占める最も発生頻度の高い病型^{3,4,5}で、高齢者に多くみられます¹。

再発または難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するアンメットメディカルニーズ

LBCL 患者の約 60%は、一次治療の化学免疫療法後に長期奏効を達成しますが⁶、残りの患者は一次治療に難治性であるか、一定期間の奏効後に再発します。移植を行う見込みのある患者の場合は、長期の病勢コントロールを目的として二次治療の救済化学免疫療法およびそれに続く造血幹細胞移植(HSCT) 併用大量化学療法(HDCT) が必要となります。しかしながら、二次治療の救済化学免疫療法を受ける大半の患者は、疾患が高リスク(一次治療に難治性又は 12 ヶ月以内の再発)であり、長期的な治療ベネフィットを得ることが難しいとされています⁷。また、救済化学免疫療法およびそれに続く HSCT 併用 HDCT を行う見込みのない患者は、標準療法がなく、治療成績は不良です。そのため、一次治療に難治性または早期に再発した LBCL 患者に対する新たな治療法への極めて高いアンメットメディカルニーズが存在しています。

ブレヤンジについて

ブレヤンジは、正常な B 細胞の発生時に細胞表面に発現し、B 細胞が悪性化した後も維持される CD19 を標的として設計され、4-1BB 共刺激ドメインを有することでブレヤンジの増殖と持続性を高めた CAR T 細胞療法(キメラ抗原受容体遺伝子改変自家 T 細胞療法)です。ブレヤンジは「アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を対象疾患として厚生労働省より希少疾病用再生医療等製品に指定されており、2021 年 3 月に前治療歴数が 2 つ以上の「再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫」と「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を対象として再生医療等製品製造販売承認を取得しました。

また、米国では二次治療および前治療歴数が 2 つ以上の再発・難治性 LBCL に対して、欧州連合、スイスおよびカナダでは前治療歴数が 2 つ以上の再発・難治性 LBCL に対して承認されています。

ブリストル マイヤーズ スクイブのブレヤンジ臨床開発プログラムには、再発・難治性 LBCL のより早期治療ラインでの臨床試験やその他の種類のリンパ腫および白血病の患者さんに対する臨床試験が含まれています。詳細については、clinicaltrials.gov をご覧ください。

【製品概要】

販売名	ブレヤンジ®静注
一般名	リソカブタゲンマラルユーセル
製造販売承認事項 一部変更承認日	2022 年 12 月 20 日
効能又は効果	以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 ● びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ただし、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
効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	● 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。 ● 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

参考文献

- 1 がん情報サービス「がん種別統計情報 悪性リンパ腫」（2022年11月時点）
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/25_ml.html
- 2 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
- 3 Muto R, Miyoshi H, Sato K, et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. *Cancer Med*. 2018;7(11):5843-58.
- 4 Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*. 2008;58(3):174-82.
- 5 Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014;164(4):536-45.
- 6 Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4117-26.
- 7 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-90.

ブリストルマイヤーズスクイブについて

ブリストルマイヤーズスクイブは、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルバイオフーマ企業です。詳細は、bms.com/jp、[LinkedIn](#)、[Facebook](#)、[YouTube](#)をご覧ください。