B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）

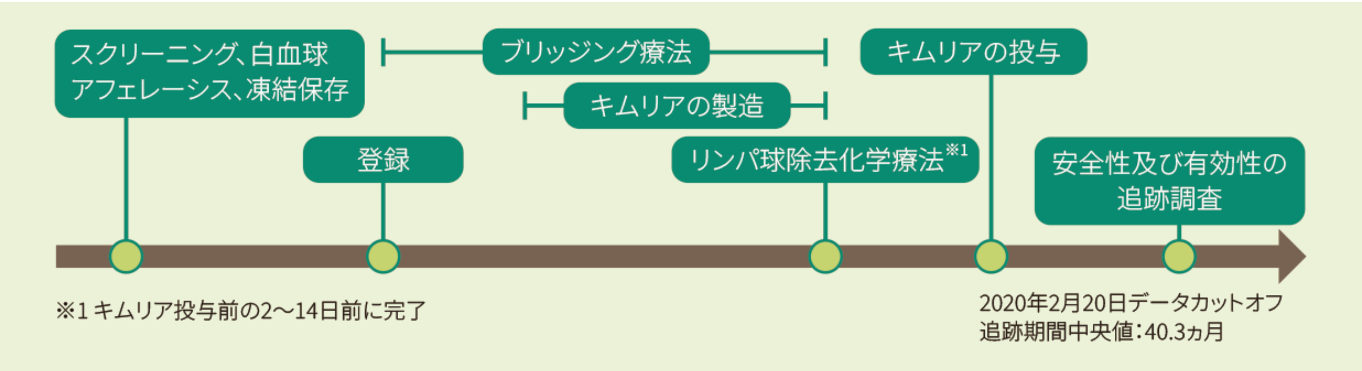
ELIANA試験

再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相試験(B2202試験、ELIANA試験（検証試験）)（日本人を含む）

Maude, SL. et al.: N. Engl. J. Med. 2018; 378(5): 439-448. COI: 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者及び社員が含まれる。
社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験(B2202試験) (承認（2019年3月26日承認、CTD 2.7.6-4.2.1）時評価資料)

小児及び若年成人における再発又は難治性のB-ALL患者を対象にキムリアの有効性及び安全性を評価する、単群、多施設共同、第II相試験(B2202試験、ELIANA試験)

試験概要



試験デザイン

Image

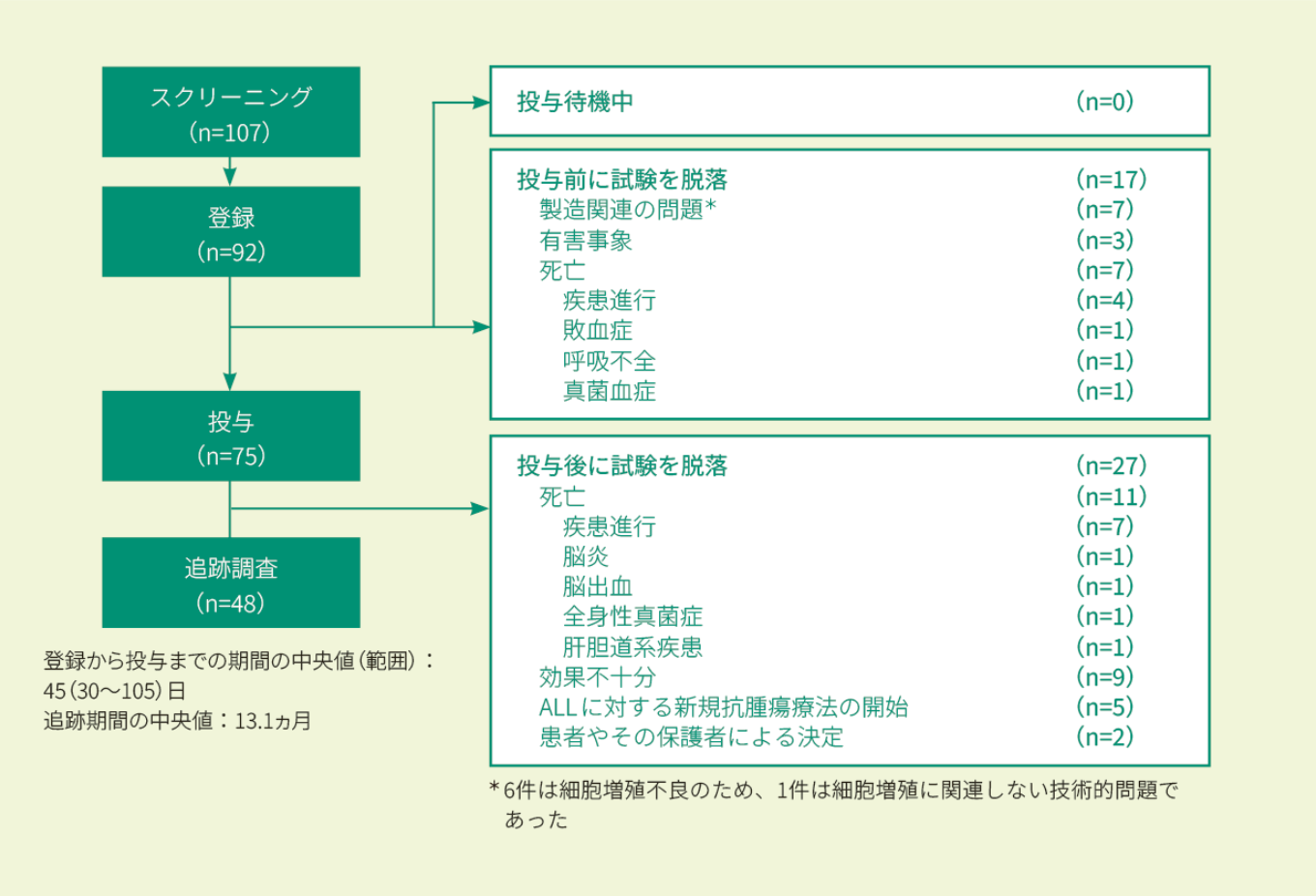
目的 再発又は難治性のB-ALL患者を対象に、米国又は欧州の製造施設（すべての製造施設）で製造されたキムリアの有効性及び安全性を検討する。

対象	①～⑤のいずれかに該当する3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B-ALLの初回診断時）の再発又は難治性のB-ALL患者107例（スクリーニング時）のうち投与例75例（日本人2例を含む）。なお、悪性腫瘍（白血病）の活動性の中枢神経系浸潤のある患者及び髄外単独病変の再発のある患者は除外された。 ①2回以上の骨髄再発が認められた②同種HSCT後に骨髄再発し、キムリアの投与時点で同種HSCTから6ヵ月以上経過している③同種HSCTの適応がない④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない
投与方法・投与量	体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として2.0×10^{6}～5.0×10^{6}個/kg、体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として1.0×10^{8}～2.5×10^{8}個（体重に関係なく）単回静脈内投与した。 また、他の安全性に関する出荷基準をすべて満たしていれば、以下の範囲での投与も可能とした。 • 体重50kg以下の患者では、CAR発現生T細胞として0.2×106~5.0×10^{6}個/kg • 体重50kgを超える患者では、体重を問わずCAR発現生T細胞として0.1×10^{8}～2.5×10^{8}個
評価項目・解析計画	主要評価項目 すべての製造施設で製造されたキムリアの投与を受けた患者における投与後3ヵ月以内の全寛解率（ORR）（検証的な解析項目） 主な副次評価項目 すべての製造施設で製造されたキムリアの投与を受けた患者における骨髄MRD陰性寛解が得られた患者の割合（検証的な解析項目）等 その他の副次評価項目 安全性、細胞動態、寛解期間、全生存期間等 解析計画 主要評価項目（すべての製造施設で製造されたキムリアの投与を受けた患者における投与後3ヵ月以内のORR）は、中間解析と主解析の2回の解析を伴う群逐次デザインのもと、全体の有意水準を片側2.5%として仮説検定を行う計画とした（帰無仮説: p≦20%、対立仮説: p>20%）。中間解析時に帰無仮説は棄却され、主要目的を達成した。そのため、本試験の主解析の成績では、推論的解釈を伴う正式な仮説検定は行わず、同じ仮説に基づく名目のp値と正確な両側95%CIを提示した。ORRは、最良総合効果としてCR又はCRiを達成した患者の割合とした。効果判定はIRC判定に基づき、解析対象集団はFASとした。CRは骨髄における芽球割合5%未満、髄外病変のエビデンスなし、輸血なしで末梢血球数の完全回復（血小板数100000/μL超及び好中球の絶対数1000/μL超）と定義し、CRiは骨髄における芽球割合5%未満、髄外病変のエビデンスなし、輸血の有無に関係なく末梢血球数の未回復と定義した。 主な副次評価項目は、主要目的が達成された場合に階層的検定手順に従って仮説検定を実施する計画とし、次の順序で検定した: 1. 米国の製造施設で製造されたキムリアの投与を受けた患者における投与後3ヵ月以内のORR（帰無仮説: p≦20%、対立仮説: p>20%）、2. すべての製造施設で製造されたキムリアの投与を受けた患者における骨髄MRD陰性寛解が得られた患者の割合（帰無仮説: p≦15%、対立仮説: p>15%）、3. 米国の製造施設で製造されたキムリアの投与を受けた患者における骨髄MRD陰性寛解が得られた患者の割合（帰無仮説: p≦15%、対立仮説: p>15%）。中間解析時に階層的検定手順ですべての帰無仮説は棄却され、主な副次目的を達成した。 その他の副次評価項目は、記述的な解析とし、要約統計量を適宜算出した。イベント発現までの期間に関する評価項目はKaplan-Meier法を用いて解析し、Kaplan-Meier曲線、期間の中央値、ある特定の時点でイベントが発現していない確率を適宜提示した。ORR、骨髄MRD陰性寛解率及び寛解期間に関しては、年齢、性別、人種、民族、初発難治性又は化学療法難治性、HSCT治療歴、HSCTの適応、ベースライン時の骨髄腫瘍量、ベースライン時の髄外病変、複雑核型、高リスクの遺伝子変異、ダウン症候群、フィラデルフィア染色体等の要因に対して部分集団解析を実施した。 また、主要評価項目について部分集団解析を実施した。

治療状況・患者背景

□□□□

Image



□□□□

Image

		全例、N=75
年齢、中央値(範囲)、歳		11 (3 〜 23)
男性、n(%)		43 (57)
前治療のライン数、中央値(範囲)、n		3 (1 〜 8)
ALLの状態、n(%)	初発難治性	6 (8)
	化学療法難治性又は再発性	69 (92)
HSCTの前治療歴あり、n(%)		46 (61)
骨髄中の形態学的な芽球細胞割合、中央値(範囲)、%[a]		74 (5 〜 99)
CNS病変の状態、n(%)[b]	CNS-1	63 (84)
	CNS-2	10 (13)
	CNS-3	1 (1)
	不明	1 (1)
高リスク遺伝子変異あり[c]、n(%)		28 (37)
ダウン症候群あり、n(%)		6 (8)
ブリッジング療法施行率、n(%)		65 (87)

[a] スクリーニング時
[b] 直近の評価又は登録日前
[c] *BCR-ABL1*、*MLL* 再構成、低二倍体、*BCR-ABL1*様の遺伝子病変、複雑核型(5つ以上の異常)

□□□

□□3□□□□□□ORR□□□□□□□□□□□□□□□□□IRC□□□□□□□□□□□3□□□□□ □ORR□82.0□□41/50□□□98.9□CI: 64.5□93.3□□□□□98.9%CI□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□20%□□□□□□ □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□IRC□□□□□□□□□□□3□□□□□□ORR□81□□61/75□□□95□CI: 71□89□□□□□CR□75□□45□□60□□□CRi□16□□21□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

Image

● 投与後3ヵ月以内のORR（IRC判定、FAS）

	全例、N=75	
	n（%）	95%CI
最良総合効果		
CR	45（60）	
CRi	16（21）	
無効	6（8）	
不明	8（11）	
ORR（CR＋CRi）	61（81）	71、89

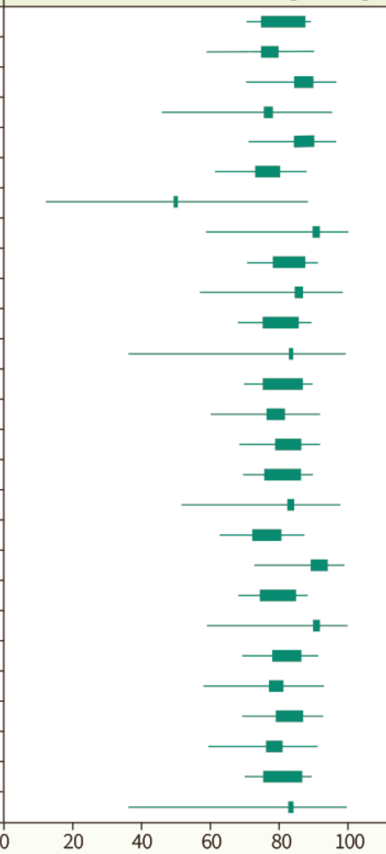
Clopper-Pearson法の正確な95%CIを示した

□□MRD□□□ □□□□□□□□□□□□50□□41□□82.0%□□95%CI□68.6□91.4□□□□□□□3□□□□□□□□MRD□□□MRD<0.01%□ □□□CR□□CRi□□□□□98.9%CI□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□15%□□ □□□□□□□□□□□□□75□□61□□81□□□□□□□□3□□□□□□□□MRD□□□MRD<0.01□□□□□□□□□□□□□□□□□□3□□□□□ □CR□□CRi□□□□□□□□□□□□□□□□□MRD□□□□□□□□□□□□MRD□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□HSCT□□□ORR□□□□□□□□□□□<□□ □□□□>

- □□□□□□□ORR□IRC□□□FAS□

Image



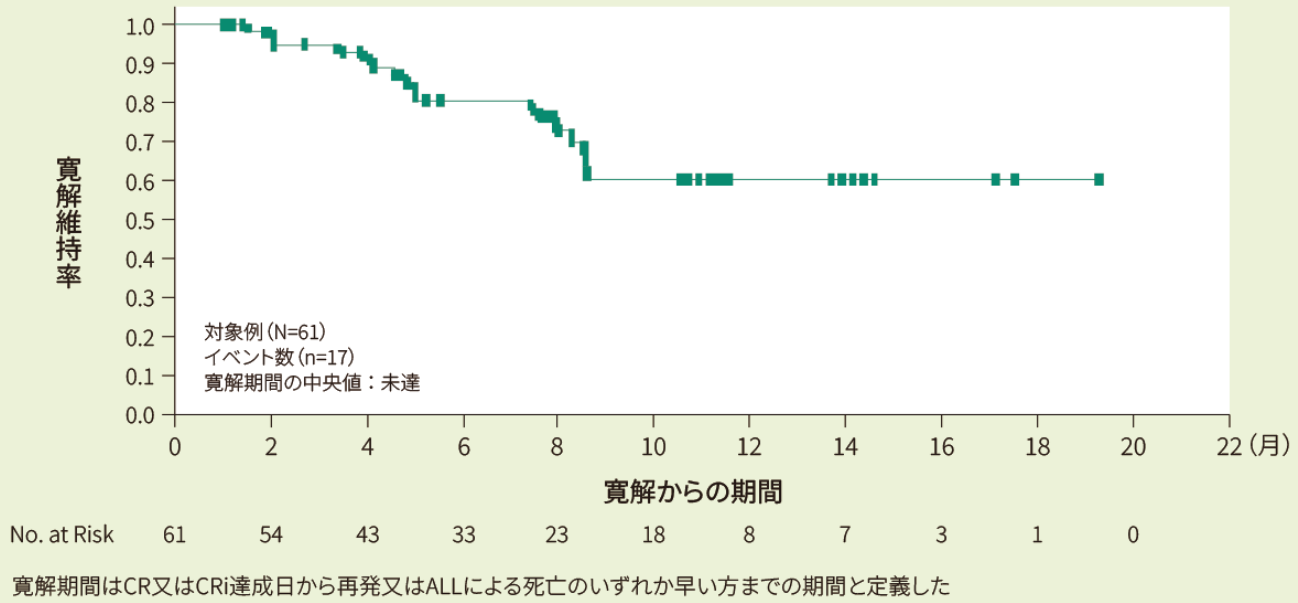
		ORR、% [95%CI]		n/N
全例			81.3 [70.7、89.4]	61/75
年齢	10歳未満		77.4 [58.9、90.4]	24/31
	10歳以上18歳未満		87.1 [70.2、96.4]	27/31
	18歳以上		76.9 [46.2、95.0]	10/13
性別	女性		87.5 [71.0、96.5]	28/32
	男性		76.7 [61.4、88.2]	33/43
人種	アジア人		50.0 [11.8、88.2]	3/6
	その他		90.9 [58.7、99.8]	10/11
	白人		82.8 [70.6、91.4]	48/58
民族	ヒスパニック系又はラテン系		85.7 [57.2、98.2]	12/14
	その他		80.3 [68.2、89.4]	49/61
前治療に対する反応	初発難治性		83.3 [35.9、99.6]	5/6
	再発性		81.2 [69.9、89.6]	56/69
同種HSCT治療歴	なし		79.3 [60.3、92.0]	23/29
	あり		82.6 [68.6、92.2]	38/46
同種HSCTの適応	なし		81.0 [69.1、89.8]	51/63
	あり		83.3 [51.6、97.9]	10/12
ベースライン時の骨髄腫瘍量[a]	高		76.5 [62.5、87.2]	39/51
	低		91.7 [73.0、99.0]	22/24
ベースライン時の髄外病変	なし		79.7 [67.8、88.7]	51/64
	あり		90.9 [58.7、99.8]	10/11
複雑核型（5つ以上の異常）	なし		82.4 [69.1、91.6]	42/51
	あり		79.2 [57.8、92.9]	19/24
高リスクの遺伝子変異[b]	なし		83.0 [69.2、92.4]	39/47
	あり		78.6 [59.0、91.7]	22/28
ダウン症候群	なし		81.2 [69.9、89.6]	56/69
	あり		83.3 [35.9、99.6]	5/6

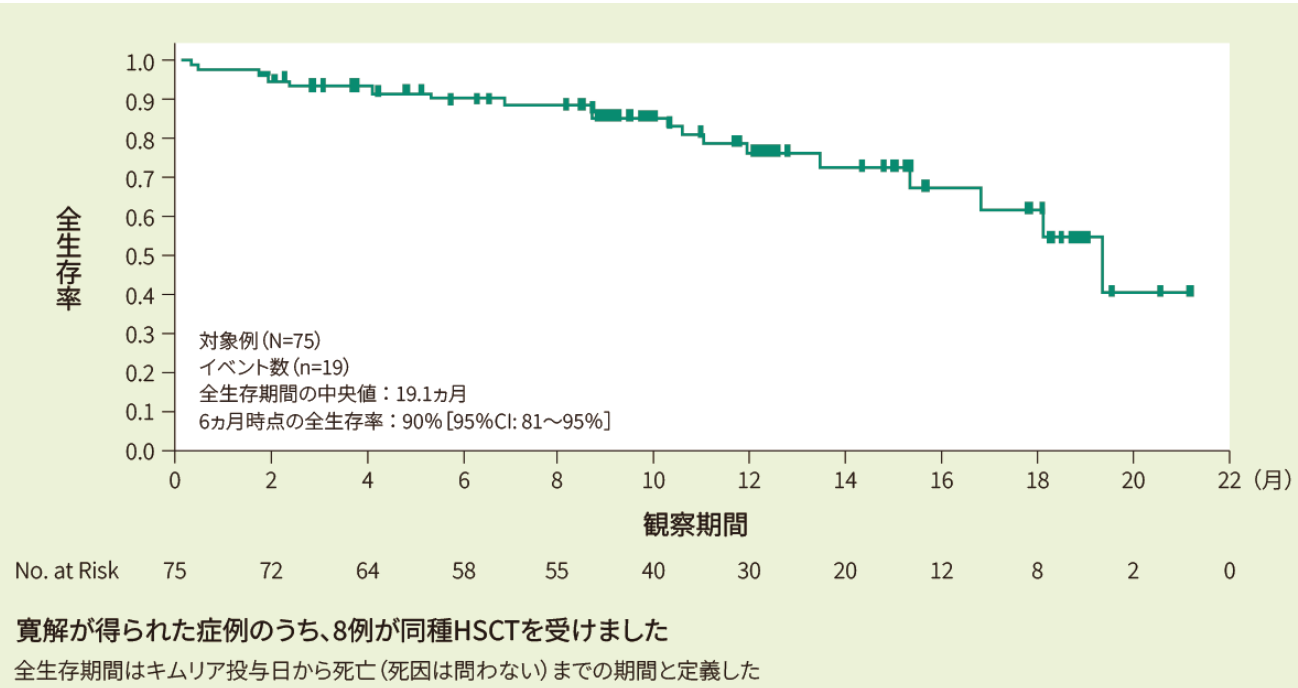
a 骨髄でのリンパ芽球の割合が50%未満を低腫瘍量、50%超を高腫瘍量とした
b *BCR-ABL1*、*MLL*再構成、低二倍体、*BCR-ABL1*様の遺伝子病変又は複雑核型

□□□61□□□□□□6□□□□□□□□□□□□80%□95□CI: 65□89□□12□□□□□□□□□□□□□59□□95□CI: 41□73□□□□□□□ □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□<□□□□□□□□□□□□□>

- Kaplan-Meier□□□□□□□IRC□□□□□□□□□□□□□□□□□FAS□

Image





投与例**75**例における**6**ヵ月時点の全生存率は**90**%［**95**%**CI: 81**､**95**］、**12**ヵ月時点の全生存率は**76**%［**95**%**CI: 63**､**86**］であり、全生存期間の中央値は**19.1**ヵ月［**95**%**CI: 15.2**、推定不能］でした**<**その他の副次評価項目**>**

- **Kaplan-Meier**法で推定した全生存期間の曲線（**FAS**）

Image

安全性

安全性解析対象75例中71例(94.7%)に副作用が認められました。高頻度(30%超)に認められた副作用は、サイトカイン放出症候群(CRS)*58例(77.3%)でした。高頻度(5%超)に認められたグレード4の副作用は、CRS 19例(25.3%)、白血球数減少7例(9.3%)、低血圧及び好中球数減少 各6例(8.0%)、血小板数減少、リンパ球数減少及び血小板減少症 各4例(5.3%)でした。
有害事象は75例全例で認められ、35%超に認められた全グレードの有害事象は、CRS 58例（77%）、発熱30例（40%）、食欲減退29例（39%）、発熱性好中球減少症及び頭痛 各27例（36%）でした。
重篤な有害事象は58例 (77.3%)に認められ、5例以上に認められた重篤な有害事象はCRS 47例（62.7%）、発熱性好中球減少症15例（20.0%）、低血圧8例（10.7%）、発熱7例（9.3%）、急性腎障害、低酸素症及び呼吸不全 各5例（6.7%）でした。このうち、CRS 47例(62.7%)、発熱性好中球減少症13例 (17.3%)、低血圧8例(10.7%)、急性腎障害4例(5.3%)、発熱3例(4.0%)、低酸素症2例(2.7%)及び呼吸不全2例 (2.7%)はキムリアとの関連ありと判断されました。
投与後8週以内で特に注意を要する有害事象は75例中67例（89.3%）に認められ、最も多く認められた有害事象はCRSが58例（77.3%）でした。CRSの発現までの期間の中央値は3日であり、CRSの持続期間の中央値は8日でした。CRSに対して実施した、主な抗サイトカイン療法はトシリズマブ（28例）や副腎皮質ステロイド剤（14例）の投与等であり、主な支持療法はICUへの入室（35例、47%）、酸素吸入（33例、44%）や高用量の昇圧剤（19例、25%）の投与等でした。神経系事象の多くは、CRSが発現している間又はCRSから回復した直後に認められました。主な神経系事象は、脳症

（**11**%）、錯乱状態（**9**%）、せん妄（**9**%）等でした。

- キムリア投与後**8**週以内で特に注意を要する有害事象

Image

	N=75、n(%)		
	全グレード	グレード3	グレード4
CRS	58(77)	16(21)	19(25)
神経系事象	30(40)	10(13)	0
感染症	32(43)	16(21)	2(3)
発熱性好中球減少症	26(35)	24(32)	2(3)
投与後28日目までに回復しない血球減少症	28(37)	12(16)	12(16)
腫瘍崩壊症候群	3(4)	3(4)	0

CRS及び移植片対宿主病を除いた有害事象の重症度評価はCTCAE第4.03版を用いた
＊CRSの臨床症状には、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等が含まれます

時期別の有害事象

グレード**3**及び**4**の有害事象の多くは、キムリア投与後**8**週以内に認められ、特に**CRS**が**35**例（**47**%）で最も高頻度に認められました。

- 発現率**5%**以上のグレード**3**及び**4**の有害事象

Image

	投与後8週以内 (N=75)		投与後8週超から1年以内 (N=70)	
	n(%)			
	グレード3	グレード4	グレード3	グレード4
グレード3及び4の全有害事象	19(25)	33(44)	8(11)	4(6)
CRS	16(21)	19(25)	—	—
低血圧	7(9)	6(8)	—	—
リンパ球数減少	5(7)	4(5)	1(1)	—
低酸素症	5(7)	3(4)	—	—
血中ビリルビン増加	8(11)	—	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(7)	2(3)	—	—
発熱	5(7)	2(3)	—	—
好中球数減少	1(1)	6(8)	1(1)	1(1)
白血球数減少	—	7(9)	—	—
血小板数減少	3(4)	4(5)	—	—
食欲減退	6(8)	1(1)	—	—
急性腎障害	3(4)	3(4)	—	—
低リン酸血症	5(7)	1(1)	—	—
低カリウム血症	6(8)	—	—	—
肺水腫	4(5)	1(1)	—	—
血小板減少症	1(1)	4(5)	—	1(1)
脳症	4(5)	—	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(5)	—	—	—
水分過負荷	4(5)	—	—	—

CRS及び移植片対宿主病を除いた有害事象の重症度評価はCTCAE第4.03版を用いた

□□□8□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□1.3□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□8□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□ □1□□1.3□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□
□□□□□□□30□□□□□□□2□□2.7□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□30□□□□□□17□□22.7□□□□□□
□□□□□□□□□□12□□□□□□3□□□□1□□□□□□□□1□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□1□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□
□□

4.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

5.効能、効果又は性能に関連する注意

〈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〉

5.1 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。

5.2 フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。［17.1.1参照］

〈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〉

5.4 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、「17. 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。［17.1.2、17.1.3参照］

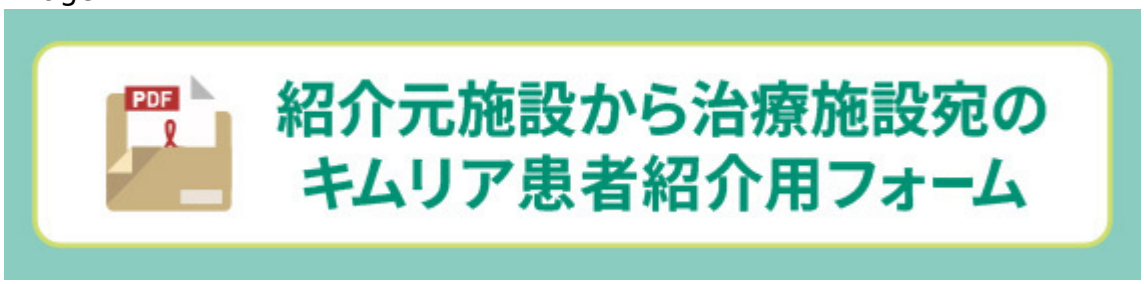
不具合・副作用発現状況一覧（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）

ENSIGN試験（B細胞性急性リンパ芽球性白血病）

Image

Image

Image



Image

Source URL: *https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/kymriah/results/ball_eliana*