

# リアルワールドデータが示す「キムリア」の実力

## 目標「10億ドル」に遠く及ばない理由

名古屋大学名誉教授 小島 勢二

19年5月に過去最高額の3349万円で薬価収載された白血病治療薬「キムリア」は大きな話題となったが、半年経った現在、臨床現場での投与が開始されている。

国内承認・薬価収載時にノバルティスからは、①白血病で8割、リンパ腫で5割の患者に大幅な症状の改善がみられ、②推定患者数はピーク時において216人、予測販売金額は年間72億円と発表された。この数字を受け、当時の根本匠厚生労働相は、保険財政への影響は限定的とコメントしている。

CAR-T（キメラ抗原受容体改変T細胞）療法であるキムリアをめぐっては、その最適使用推進ガイドラインを満たす施設として170施設の名前が挙げられた。しかし、これまでのところ治療認定施設は10以下に抑えられており、最大20施設程度に落ち着く気配である。ノバルティスから各施設に

割り当てられるキムリアは、月1例に制限されており、合計するとほぼ発表されたピーク時の推定患者数に一致する。

これまでキムリアの治療成績を知るには、治験として行われた急性リンパ性白血病に対するELIANA試験、悪性リンパ腫に対するJULIET試験に頼る以外になかった。だが、12月に開催された米国血液学会で、それぞれ急性リンパ性白血病と悪性リンパ腫の市販後調査成績が報告された。治験のデータと市販後調査、いわゆるリアルワールドデータを比較することで、キムリアの実力を論じてみたい。

ELIANA試験には、3歳から23歳（中央値11歳）の92例が登録された。実際にキムリアが投与されたのはこのうち75例であるが、81%に反応がみられた。無病および全生存率は、キムリアを投与開

始後6カ月の時点でそれぞれ73%、90%、12カ月の時点では50%、76%であった。副作用はサイトカイン放出症候群（CRS）が77%に、重篤な神経症状が40%にみられた。

米国食品医薬品局（FDA）が急性リンパ性白血病に対してキムリアを承認したのは17年8月。悪性リンパ腫に対しては翌年5月に承認した。米国では「国際造血細胞移植データ登録機構」（CIBMTR）を通してキムリアのリアルワールドデータが集められており、

19年5月末までに、全米40病院で159例の急性リンパ性白血病患者に対してキムリアが投与された。患者年齢は0歳から25歳で、その中央値は12歳であった。生存例の観察期間は2・6〜16・9カ月に分布し、中央値は5・8カ月とまだ短い。反応率は88%、キムリア投与開始後6カ月における無病、全生存率はそれぞれ68%、94%と、

ELIANA試験とほぼ同等だった。

CRSや重篤な神経症状の発生は、それぞれ13・3%、8・6%とELIANA試験と比較して大幅に減少した。また、リンパ球採取からキムリア輸注後2カ月間にかかる総治療費は61万2779ドルと推定された。この費用には、キムリアの価格（47万5000ドル）のほか、副作用の治療費（7万968ドル）やICU入室費用（5万7952ドル）、検査費用（5209ドル）、医師の回診に支払う費用（1780ドル）、前治療の薬剤費（1727ドル）などが含まれるが、キムリアの薬剤費が全費用の80%を占める。

一方、JULIET試験には、22歳から76歳（中央値…56歳）の165例が登録された。実際にキムリアが投与されたのは93例であるが、40%に完全反応がみられた。完全反応がみられた37例では、キムリアを投与開始後12カ月の時点における無病生存率は65%。CRSと重篤な神経症状の発生頻度は、それぞれ22%、12%であった。

リアルワールドデータとして、全

米の26病院から、19年5月末までに悪性リンパ腫に対してキムリアが投与された70例のデータが集められた。患者年齢の中央値は66歳と、JULIET試験と比較してやや高齢である。生存例の観察期間は0・9から8・9カ月、その中央値は5・8カ月と十分ではないが、完全反応率は38%とJULIET試験に近似していた。

急性リンパ性白血病の場合と同じく、CRSや重篤な神経症状の発生は、それぞれ4・3%とJULIET試験に近似していた。

LIET試験に比べて減少した。

急性リンパ性白血病と同じく、悪性リンパ腫患者におけるキムリア投与にかかる推定治療費が報告された。キムリアの価格（37万3000ドル）のほか、副作用の治療費（3万594ドル）、ICU入室費用（2万4285ドル）、検査費用（5443ドル）、前治療の薬剤費（3052ドル）などを合計した金額は、43万7927ドルであった。

## 欧米でも高薬価が足かせに

米国におけるリアルワールドデータは観察期間が短いものの、治験と同等の治療効果が得られており、さらにCRSや神経系副作用への対応が周知されたためか、重篤な副作用も減少しており、キムリアの難治性血液がんの治療における有用性は確立されたと考えてもよい。にもかかわらず、両疾患ともにキムリアが投与された患者数は予想よりも少ない。

実際、キムリアの販売額は18年で7600万ドル、19年は9月末

までで1億8200万ドルと、予想していた10億ドルには遠く及ばない。この点について、米国の知人に質問してみた。

米国は民間保険で、保険の種類によって保険会社から償還される医療費の割合が異なる。彼の病院では、これまで13例にキムリアを投与したが、キムリアのような高額医療では、入院費の全額が保険会社から償還されるわけではない。高額な自己負担分を支払うことができない家族も多く、その結果、差額が病院の持ち出しになっている。このような理由で、最近キムリアの投与に消極的になっているという。全米で同じようなことが起こっているのではないかとコメントしてくれた。

キムリアは18年6月に欧州医薬品庁（EMA）でも承認された。英国では、費用対効果の検討結果が確定するまでは、国民保健サービス（NHS）の抗がん剤基金（CDF）を通じての使用が推奨されている。キムリアの適応は、毎週開催される臨床家、患者団体、CAR-T治療施設の代表で構成さ

れる会議体National CAR-T Clinic

Panel（NCCP）で検討され、適応ありと判定された患者は、全米7カ所の認定施設に振り分けられる。このスキームを経て、18年12月から翌年7月までの8カ月間に、46人の悪性リンパ腫患者にキムリアの投与が認可されている。

米国や英国の現状を見る限り、高薬価がキムリアの普及の足かせになっていることは否めない。実際、自施設で製造すれば、CAR-T製剤はずっと廉価に製造可能であり、海外の施設はキムリアではなく、ベンチャー会社の製剤や自施設で製造する道を選択している。

なかでも、中国はCAR-T療法が世界で最も普及しており、廉価にCAR-T製剤が入手可能である。これまでに、名古屋大学から紹介した4人の再発白血病患者が中国でCAR-T治療を受けているが、複数のCAR-T製剤が投与されているにもかかわらず、薬剤費は合計でも100万円であった。名古屋大学でも、すでに自主開発のCAR-T製剤による臨床研究を実施中である。



名大病院におけるCAR-T製剤の製造