

また、B2202 試験及び C2201 試験において Grade 4<sup>35)</sup> 以上の CRS を発現した患者の詳細は、表 45 のとおりであった。

表 45 Grade 4 以上の CRS を発現した患者一覧 (B2202 試験及び C2201 試験)

試験名	年齢	性別	人種	本品の 投与量 (×10 <sup>8</sup> )	PT*	Grade	重篤性	因果 関係	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	トシリズマブ 投与回数/日数	転帰
B2202	●	女	外国人	0.76	CRS	4	重篤	あり	2	21	3/3、6、8	回復
	●	男	外国人	0.75	CRS	4	重篤	あり	10	7	2/10、11	回復
	●	女	外国人	1.19	CRS	4	重篤	あり	5	8	1/7	回復
	●	男	日本人	1.0	CRS	4	重篤	あり	3	18	2/10、11	回復
	●	男	外国人	1.0	CRS	4	重篤	あり	2	9	1/6	回復
	●	男	外国人	1.0	CRS	4	重篤	あり	3	7	1/5	回復
	●	女	外国人	1.0	CRS	4	重篤	あり	2	11	1/8	回復
	●	男	外国人	0.50	CRS	4	重篤	あり	4	10	2/7、9	回復
	●	女	外国人	2.0	CRS	4	重篤	あり	2	9	1/7	回復
	●	男	外国人	2.0	CRS	4	重篤	あり	1	19	1/18	回復
	●	女	外国人	1.7	CRS	4	重篤	あり	3	15	3/4、8、9	回復
	●	女	外国人	1.8	CRS	4	重篤	あり	1	8	2/5、7	回復
	●	女	外国人	1.7	CRS	4	重篤	あり	2	9	2/5、7	回復
	●	女	外国人	2.2	CRS	4	重篤	あり	2	17	2/6、15	回復
	●	男	外国人	1.22	CRS	4	重篤	あり	1	17	2/7、8	回復
	●	男	外国人	1.74	CRS	4	重篤	あり	2	29	2/2、5	回復
C2201	●	女	外国人	1.3	CRS	4	重篤	あり	2	6	1/5	回復
	●	男	外国人	1.8	CRS	4	重篤	あり	5	6	1/6	回復
	●	男	外国人	0.66	CRS	4	重篤	あり	2	13	3/6、8、8	回復
	●	女	外国人	2.9	CRS	4	非重篤	あり	2	14	2/2、6	回復
	●	男	外国人	5	CRS	4	重篤	あり	2	7	2/3、5	回復
	●	女	外国人	3	CRS	4	重篤	あり	4	7	2/5、7	回復
	●	女	外国人	1.7	CRS	4	重篤	あり	2	13	1/8	回復
	●	男	外国人	3.3	CRS	4	重篤	あり	7	13	2/8、11	回復
	●	男	外国人	2.8	CRS	4	重篤	あり	2	8	2/5、7	回復
	●	男	外国人	4.1	CRS	4	重篤	あり	2	13	2/8、9	回復
	●	男	外国人	4.1	CRS	4	重篤	あり	2	8	2/4、7	回復
	●	女	外国人	3	CRS	4	重篤	あり	6	6	1/6	回復

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

B2202 試験及び C2201 試験において、死亡に至った CRS は認められなかった。

B2202 試験 (58 例) 及び C2201 試験 (64 例) において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 3.0 日 (1~22 日) 及び 3.0 日 (1~51 日) であった。

<sup>35)</sup> CRS については、以下の定義に基づき Grade (The Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome) が判定された。

Grade 1	(軽度の反応) : 解熱剤や制吐薬等の支持療法での治療を要する程度
Grade 2	(中等度の反応) : 静注又は非経口的栄養法を必要とする。CRS に関連する臓器不全の徴候 (Grade 2 のクレアチニン増加又は Grade 3 の肝機能異常) があり、他に原因がない場合。好中球減少を伴う発熱等の CRS 関連事象の管理に入院を要する程度。
Grade 3	(重度の反応) : CRS に関連し、他に原因がない CTCAE の Grade 4 の肝機能異常又は Grade 3 のクレアチニン増加等の臓器不全に関連する症状を管理するため入院が必要となる場合。発熱や筋肉痛の管理は除き、補液 (血圧を維持するため輸液を複数回行うこと) や低用量 ((ノルエピネフリン 0.2 µg/kg/分未満等)) の昇圧薬で治療する低血圧、新鮮冷凍血漿又はクリオプレシピテートを必要とする凝固障害、酸素補給を必要とする低酸素症を含む。なお、発熱及び/又は好中球減少症のために感染症が疑われて、入院した患者は Grade 2 と判定する。
Grade 4	(生命を脅かす合併症) 高用量 (ノルエピネフリン 0.2 µg/kg/分以上等) の昇圧薬が必要となる低血圧又は人工呼吸が必要となる低酸素症等

②CRS の発現及び重症化に関するリスク因子：

CRS は活性化された T 細胞により放出されるサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応であり、患者体内での CAR 発現 T 細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞の死滅の結果として発現すると考えられている。

CRS 発現の予測因子として、本品の曝露量及び腫瘍量との関連について検討した。

本品の曝露量と CRS との関連について、B2202 試験及び B2205J 試験の併合解析を用いて、全 Grade、Grade 3 以上、及び Grade 4 の CRS の発現と本品の AUC<sub>0-28d</sub> 及び C<sub>max</sub> との関連を検討した。その結果、本品の曝露量（AUC<sub>0-28d</sub> 及び C<sub>max</sub>）が高い場合に、いずれの Grade の CRS も発現リスクが高いことが示唆された。

腫瘍量と CRS との関連については、C2201 試験における DLBCL と腫瘍容積<sup>36)</sup> との関連を検討した。その結果、ベースライン時の腫瘍容積の中央値 (mL) は、CRS が発現しなかった患者群 (40 例)、Grade 1 又は 2 の CRS を発現した患者群 (40 例) 及び Grade 3 又は 4 の CRS を発現した患者群 (24 例) で、それぞれ 29、60 及び 145 であり、ベースライン時の腫瘍容積と CRS の発現及び重症度間に正の相関があることが示唆された。また、B-ALL については、CRS の重症度と MRD との間に関連があるとの報告がある (Blood 2017; 130: 2317-25)。以上から、B-ALL 及び DLBCL のいずれにおいても、本品投与時の腫瘍量が多いほど CRS の発現率が高く、重篤度も高くなると想定される。

③CRS に対する予防投与：

B2202 試験及び C2201 試験では、CRS に対する予防投与について明確な規定はされなかったことから、現時点で、本品投与による CRS に対して推奨される予防投与は確立していないと考える。なお、本品投与後 72 時間以内の副腎皮質ステロイドの投与は、本品の増殖と機能に影響を及ぼす可能性があることから、CRS の予防投与を目的とした副腎皮質ステロイドの投与は実施しないこととした。

④CRS が発現した際の対応：

B2202 試験及び C2201 試験では、CRS の発現時には表 46 に示す手順に基づき CRS の管理を行うこととされた。

表 46 CRS が発現した際の管理アルゴリズムの概略 (B2202 試験及び C2201 試験)

段階	CRS の重症度 (症状及び状況等)	対処法
本品の投与から数時間～数日	前駆症状：微熱、疲労、食欲不振	<ul style="list-style-type: none"> <li>経過観察、培養検査等により感染症の可能性を除外する。</li> <li>発熱性好中球減少症を考慮した抗菌剤の投与。</li> <li>対症療法を行う。</li> </ul>
第一選択の治療	症状の進行：高熱、低酸素症、中等度の低血圧	<ul style="list-style-type: none"> <li>酸素、補液、低用量の昇圧薬、解熱剤を投与する。</li> </ul>
第二選択の治療	下記の症状の進行が認められる場合： <ul style="list-style-type: none"> <li>輸液と中～高用量の昇圧薬の投与にもかかわらず血行動態不安定</li> <li>肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化</li> <li>高流量酸素及び/又は人工呼吸管理を必要とする状態</li> <li>急速な臨床的悪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>トシリズマブ (体重が 30 kg 未満の患者では 12 mg/kg、30 kg 以上の患者では 8 mg/kg (最大 800 mg/body まで) の 1 回目の投与を行う。</li> </ul>
第三選択の治療	トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善が認められない場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>トシリズマブの 1 回目の投与後 12～18 時間以内に改善が認められない場合、副腎皮質ステロイドの投与を検討する。</li> </ul>

<sup>36)</sup> ベースライン時の陽電子放射線断層撮影 (PET) 画像を用いて腫瘍容積を独立評価で定量した。

段階	CRS の重症度（症状及び状況等）	対処法
		・メチルプレドニゾン 2 mg/kg を投与する。
第四選択の 治療	第三選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	・副腎皮質ステロイドに対する反応が 24 時間以内に見られない場合、トシリズマブ（体重が 30 kg 未満の患者では 12 mg/kg、30 kg 以上の患者では 8 mg/kg（最大 800 mg/body まで）の 2 回目の投与を検討する。
第五選択の 治療	第四選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	・副腎皮質ステロイド及びトシリズマブの 2 回目の投与に対する反応が 24 時間以内に見られない場合又は臨床症状が悪化した場合、トシリズマブ（体重が 30 kg 未満の患者では 12 mg/kg、30 kg を超える患者では 8 mg/kg（最大 800 mg/body まで）の 3 回目の投与を検討する（B2202 試験で日本のみ）*。
第六選択の 治療	第五選択の治療に対する反応を待っている間に臨床的改善が見られない場合	・シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン又はアテムツマブ等の抗 T 細胞療法を検討する。

\*：Siltuximab（本邦未承認）が承認されている国・地域では、Siltuximab（本邦未承認）11 mg/kg を静脈内投与。C2201 試験では 3 回目のトシリズマブの投与は医師の判断により投与可能とされた。

上記のアルゴリズムに基づき CRS の管理を行ったところ、B2202 試験及び C2201 試験では、それぞれ全 Grade の CRS が 77.3%（58/75 例）及び 57.7%（64/111 例）、重篤な CRS の発現率が 62.7%（47/75 例）及び 27.0%（30/111 例）で認められたものの、CRS により死亡に至った患者は認められなかった。

以上から、本品の投与後に CRS が発現した際には ICU 等における患者の管理を行うとともに、トシリズマブを含む CRS のアルゴリズムを遵守することで管理可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与による CRS の発現率は高く、重篤な CRS も認められていること、さらに本品の投与開始から 3 日程度で CRS が発現することを考慮すると、特に本品の投与後早期には CRS の発現に注意が必要である。したがって、本品の投与に際しては、臨床試験における設定を参考に、CRS の発現時には速やかに適切な対応がなされるよう、臨床試験で用いられたトシリズマブ投与等の CRS 管理アルゴリズムについて、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。さらに、本品の投与は、緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及び CRS 等の危機的な状態に対する全身管理に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行われるよう、添付文書等を用いて適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.2 神経障害

申請者は、本品投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害として MedDRA SMQ（広域）の「非感染性脳症/譫妄」に該当する事象を集計したところ、表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの試験で 2%以上に認められた神経障害の発現状況（B2202 試験及び C2201 試験）

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経障害	33 (44.0)	12 (16.0)	27 (24.3)	15 (13.5)
譫妄	8 (10.7)	3 (4.0)	3 (2.7)	2 (1.8)
脳症	8 (10.7)	4 (5.3)	7 (6.3)	5 (4.5)
錯乱状態	7 (9.3)	0	10 (9.0)	3 (2.7)
激越	6 (8.0)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
振戦	6 (8.0)	0	5 (4.5)	0

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神状態変化	5 (6.7)	2 (2.7)	3 (2.7)	3 (2.7)
傾眠	5 (6.7)	2 (2.7)	2 (1.8)	2 (1.8)
認知障害	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
幻覚	3 (4.0)	0	0	0
易刺激性	3 (4.0)	0	1 (0.9)	0
嗜眠	3 (4.0)	0	1 (0.9)	0
筋力低下	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0
痙攣発作	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (1.8)	0
嚥下障害	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (3.6)	1 (0.9)
失語症	1 (1.3)	0	3 (2.7)	1 (0.9)
注意力障害	1 (1.3)	0	3 (2.7)	1 (0.9)

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

また、B2202 試験及び C2201 試験において、重篤又は Grade 3 以上の神経障害を発現した患者の詳細は、表 48 のとおりであった。

表 48 重篤又は Grade 3 以上の神経障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
B2202		女	筋力低下	3	非重篤	4	8+	なし	未回復
		女	脳症	3	重篤	23	7+	あり	未回復
		女	脳症	3	非重篤	6	8	あり	回復
		男	意識レベルの低下	3	非重篤	2	3	あり	回復
		女	精神状態変化	2	重篤	284	15	なし	回復
			精神状態変化	3	非重篤	5	37	あり	回復
		女	傾眠	3	非重篤	8	13	あり	回復
			嚥下障害	3	非重篤	18	11	あり	回復
			脳症	3	非重篤	32	6	あり	回復
			脳症	4	非重篤	9	34	あり	回復
		男	譫妄	3	非重篤	11	23	あり	回復
			傾眠	3	非重篤	15	8	なし	回復
		女	認知障害	3	非重篤	5	4	あり	回復
			認知障害	2	重篤	8	10	あり	回復
		女	痙攣発作	3	重篤	489	83	なし	軽快
	男	譫妄	3	重篤	21	15+	あり	未回復	
		構語障害	3	重篤	28	8+	なし	未回復	

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
C2201		女	精神状態変化	3	重篤	142	21+	なし	未回復
		女	譫妄	3	非重篤	6	12	あり	回復
		女	痙攣発作	3	非重篤	7	4	あり	回復
		女	嚥下障害	3	非重篤	10	32+	なし	未回復
		男	錯乱状態	3	重篤	5	36	なし	回復
			傾眠	4	重篤	7	1	なし	回復
		女	錯乱状態	3	重篤	89	2	なし	回復
		男	譫妄	3	非重篤	7	1	あり	回復
		男	脳症	4	重篤	12	50+	あり	軽快
			記憶障害	3	非重篤	27	1+	なし	未回復
			記憶障害	3	非重篤	29	1+	なし	未回復
			譫妄	3	非重篤	32	1+	なし	未回復
		女	傾眠	3	非重篤	32	1+	なし	未回復
			脳症	3	重篤	9	4	あり	回復
		女	錯乱状態	3	重篤	15	7	あり	回復
		男	脳症	4	非重篤	5	18+	あり	未回復
		男	精神状態変化	3	非重篤	8	18	あり	回復
			失語症	3	非重篤	8	10	あり	回復
		男	激越	3	非重篤	6	45	あり	回復
			代謝性脳症	3	重篤	6	38	あり	回復
		女	精神状態変化	3	重篤	9	15+	あり	未回復
		女	精神状態変化	3	非重篤	323	17	なし	回復
			精神状態変化	3	非重篤	368	13+	なし	未回復
		女	脳症	4	重篤	6	16	あり	回復
			認知障害	3	非重篤	66	7+	なし	未回復
		女	注意力障害	3	非重篤	6	6	あり	回復
			昏迷	4	非重篤	7	5	あり	回復
	脳症		4	重篤	7	5	あり	回復	

+ : 回復に至らず事象が継続している

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

B2202 試験及び C2201 試験において、死亡に至った神経障害は認められなかった。

B2202 試験 (33 例) 及び C2201 試験 (27 例) において、本品の投与から神経障害の初回発現までの期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 7.0 日 (2~489 日) 及び 6.0 日 (1~323 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与による神経障害の発現率は高く、また重篤な神経障害が認められていることから、本品の投与に際しては神経障害の発現に注意が必要である。また、臨床試験において認められた脳症、痙攣発作等の重篤な神経障害については特に注意が必要であり、本品の投与後には患者の状態を注意深く観察する必要がある。したがって、臨床試験における神経障害の発現状況、発現事象の内訳等について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.3 感染症

申請者は、本品投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を集計したところ、表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの試験で 5%以上に認められた感染症の発現状況 (B2202 試験及び C2201 試験)

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	50 (66.7)	34 (45.3)	60 (54.1)	36 (32.4)
上気道感染	9 (12.0)	2 (2.7)	13 (11.7)	2 (1.8)
ライノウイルス感染	6 (8.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	0
ウイルス性上気道感染	6 (8.0)	1 (1.3)	0	0
結膜炎	5 (6.7)	0	4 (3.6)	0
ブドウ球菌性菌血症	5 (6.7)	5 (6.7)	1 (0.9)	0
ブドウ球菌感染	5 (6.7)	2 (2.7)	1 (0.9)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 (5.3)	3 (4.0)	5 (4.5)	5 (4.5)
胃腸炎	4 (5.3)	1 (1.3)	0	0
中耳炎	4 (5.3)	1 (1.3)	3 (2.7)	1 (0.9)
副鼻腔炎	4 (5.3)	2 (2.7)	4 (3.6)	0
尿路感染	1 (1.3)	1 (1.3)	8 (7.2)	4 (3.6)
肺炎	3 (4.0)	2 (2.7)	6 (5.4)	5 (4.5)

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

B2202 試験及び C2201 試験において、死亡に至った感染症はそれぞれ 2/75 例 (2.7%) 及び 2/111 例 (1.8%) に認められ、重篤な感染症はそれぞれ 25/75 例 (33.3%) 及び 19/111 例 (17.1%) に認められた。

なお、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2018 年 7 月 1 日時点) において、B 型及び C 型肝炎ウイルスの再活性化、並びにヒト免疫不全ウイルスの活性化に関する報告はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により死亡に至った感染症、Grade 3 以上の感染症及び重篤な感染症が認められていることを考慮すると、本品投与による感染症については注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.4 骨髄抑制

申請者は、本品投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として MedDRA SMQ (広域) の「造血障害による血球減少症」に該当し、本品の投与後 28 日目までに回復しない事象を集計したところ、表 50 のとおりであった。

表 50 骨髄抑制の発現状況 (B2202 試験及び C2201 試験)

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	28 (37.3)	24 (32.0)	49 (44.1)	36 (32.4)
白血球数減少	11 (14.7)	8 (10.7)	12 (10.8)	7 (6.3)
血小板数減少	9 (12.0)	7 (9.3)	26 (23.4)	21 (18.9)
好中球数減少	8 (10.7)	6 (8.0)	7 (6.3)	7 (6.3)
リンパ球数減少	7 (9.3)	5 (6.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
貧血	6 (8.0)	4 (5.3)	22 (19.8)	6 (5.4)
血小板減少症	6 (8.0)	6 (8.0)	7 (6.3)	7 (6.3)

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	3 (4.0)	2 (2.7)	5 (4.5)	4 (3.6)
汎血球減少症	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
FN	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (1.8)
リンパ球減少症	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (1.3)	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

B2202 試験及び C2201 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められず、重篤な骨髄抑制はそれぞれ 3/75 例 (4.0%) 及び 3/111 例 (2.7%) に認められた。

さらに骨髄抑制からの回復までの期間 (Grade 3 以上の骨髄抑制が Grade 2 以下に回復するまで) は、B2202 試験 (28 例) 及び C2201 試験 (49 例) で、それぞれ白血球 61 日及び 60 日、リンパ球 70 日及び 90 日、好中球 60 日及び 57 日、ヘモグロビン 44 日及び 60 日、並びに血小板 59 日及び 83 日であった。

また、全 Grade 及び Grade 3 以上の FN が、B2202 試験では 27/75 例 (36.0%) 及び 27/75 例 (36.0%) に、C2201 試験では 18/111 例 (16.2%) 及び 17/111 例 (15.3%) に認められた。

B2202 試験及び C2201 試験では、骨髄抑制に対する予防策は規定しておらず実施していないが、各治験担当医師の判断により輸血、抗生剤等の適切な処置により管理可能であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、FN、本品の投与後 28 日目までに回復しない Grade 3 以上の骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制が認められていることから、本品投与による骨髄抑制については注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び回復までの期間について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本品投与後は定期的に血液検査を行い、骨髄抑制が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.5 過敏症

申請者は、本品投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症として MedDRA SMQ (狭義) の「過敏症」に該当する事象を集計したところ、表 51 のとおりであった。なお、B2202 試験及び C2201 試験では過敏症に対する前投薬として、本品投与前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン塩酸塩を投与する旨が規定されていた。

表 51 いずれかの試験で2例以上に認められた過敏症の発現状況 (B2202 試験及び C2201 試験)

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	28 (37.3)	5 (6.7)	25 (22.5)	1 (0.9)
発疹	7 (9.3)	0	5 (4.5)	0
顔面浮腫	7 (9.3)	1 (1.3)	2 (1.8)	0
薬物過敏症	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (0.9)	0
アトピー性皮膚炎	2 (2.7)	0	0	0
湿疹	2 (2.7)	0	1 (0.9)	0
眼瞼浮腫	2 (2.7)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (2.7)	0	2 (1.8)	0
注入に伴う反応	0	0	3 (2.7)	0
接触性皮膚炎	0	0	2 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (1.3)	0	2 (1.8)	0

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

また、B2202 試験及び C2201 試験において、重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52 重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
B2202	●	女	皮膚壊死	3	非重篤	9	45	あり	未回復
			臍潰瘍	3	非重篤	20	3	なし	回復
	●	男	顔面浮腫	3	非重篤	7	4	あり	回復
			レッドマン症候群	3	非重篤	2	1	あり	回復
			薬物過敏症	3	重篤	99	6	なし	回復
B2205J	●	女	斑状丘疹状皮疹	3	非重篤	22	1	なし	回復
			顔面浮腫	3	非重篤	1	25	あり	回復
			アナフィラキシー反応	4	重篤	18	1	なし	回復
C2201	●	男	斑状丘疹状皮疹	3	非重篤	11	6	あり	回復
			顔面浮腫	2	重篤	7	46	なし	回復
			アレルギー性輸血反応	3	非重篤	24	1	なし	回復
			注入に伴う反応	2	重篤	1	1	あり	回復
	●	女	アレルギー性気管支炎	2	重篤	263	19	なし	回復

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、B2205J 試験は MedDRA/J ver.19.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

B2202 試験及び C2201 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。

B2202 (28 例) 試験及び C2201 試験 (25 例) において、本品の投与から過敏症の初回発現までの期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 19.5 日 (2~263 日) 及び 14 日 (1~366 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により Grade 3 以上の過敏症及び重篤な過敏症が認められていることを考慮すると、本品投与による過敏症については注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況及び臨床試験で規定された前投与について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。



#### 7.R.4.4.6 低 $\gamma$ グロブリン血症

申請者は、本品投与による低 $\gamma$ グロブリン血症について、以下のように説明している。

骨髄抑制として MedDRA PT の「B リンパ球異常」「B リンパ球数減少」「低 $\gamma$ グロブリン血症」及び「真性白血球系無形成」に該当する事象を集計したところ、表 53 のとおりであった。

表 53 低 $\gamma$ -グロブリン血症の発現状況 (B2202 試験及び C2201 試験)

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低 $\gamma$ グロブリン血症	25 (33.3)	4 (5.3)	9 (8.1)	2 (1.8)

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

また、B2202 試験及び C2201 試験において、本品投与により Grade 3 以上の低 $\gamma$ グロブリン血症を発現した患者の詳細は表 54 のとおりであった。

表 54 Grade 3 以上の低 $\gamma$ -グロブリン血症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
B2202	●	男	低 $\gamma$ グロブリン血症	3	非重篤	16	390	あり	未回復
	●	男	低 $\gamma$ グロブリン血症	3	非重篤	28	142	なし	未回復
	●	女	低 $\gamma$ グロブリン血症	3	非重篤	17	286	なし	未回復
	●	女	低 $\gamma$ グロブリン血症	3	非重篤	29	145	あり	不明
C2201	●	女	低 $\gamma$ グロブリン血症	3	非重篤	77	382	あり	未回復
	●	男	低 $\gamma$ グロブリン血症	3	非重篤	15	87	あり	未回復

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1

B2202 試験及び C2201 試験において、死亡に至った又は重篤な低 $\gamma$ -グロブリン血症は認められなかった。

B2202 試験 (25 例) 及び C2201 試験 (9 例) において本品投与から低 $\gamma$ グロブリン血症の初回発現までの期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 28.0 日 (1~374 日) 及び 93.0 日 (15~366 日) であった。

さらに、B2202 試験及び C2201 試験では、定期的な血清 $\gamma$ -グロブリン値の測定や、低 $\gamma$ -グロブリン血症の発現が認められた場合には免疫グロブリンの補充を治験実施国の基準に従って行う旨が規定されていたことから、当該規定について添付文書等を用いて医療現場に情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により Grade 3 以上の低 $\gamma$ -グロブリン血症が認められていることを考慮すると、本品投与による低 $\gamma$ -グロブリン血症については注意が必要である。したがって、臨床試験における低 $\gamma$ -グロブリン血症の発現状況、本品投与後は定期的に血清 $\gamma$ -グロブリン値の測定を行うこと、低 $\gamma$ -グロブリン血症が発現した場合には免疫グロブリンの補充等の適切な対応を行うことを、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.7 TLS

申請者は、本品投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS として MedDRA SMQ (狭義) の「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象を集計したところ、B2202 試験及び C2201 試験において、4/75 例 (5.3%) 及び 1/111 例 (0.9%) に認められ、いずれも Grade 3 以上であった。B2202 試験 C2201 試験において TLS の発現が認められた患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表55 TLSを発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	本品の 投与量	PT*	Grade	重篤	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
B2202	●	男	B-ALL	4.4×10 <sup>6</sup> 個/kg	TLS	3	非重篤	11	あり	回復
	●	女	B-ALL	2.0×10 <sup>6</sup> 個/kg	TLS	4	重篤	284	なし	回復
	●	男	B-ALL	2.8×10 <sup>6</sup> 個/kg	TLS	3	非重篤	13	あり	回復
	●	男	B-ALL	3.0×10 <sup>6</sup> 個/kg	TLS	3	重篤	8	あり	回復
C2201	●	男	DLBCL	3.3×10 <sup>9</sup> 個/body	TLS	3	非重篤	8	あり	回復

\* : B2202 試験は MedDRA/J ver.20.0、C2201 試験は MedDRA/J ver.20.1)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により重篤な TLS も認められていることから、本品投与による TLS については注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について情報提供するとともに、TSL の発現時に適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.8 その他

##### 7.R.4.4.8.1 二次性悪性腫瘍について

申請者は、二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

本品の臨床試験及び海外での製造販売後に得られた安全性情報に基づくデータベース (データカットオフ日 2018 年 7 月 1 日) を用いて、二次性悪性腫瘍として、MedDRA SMQ 「悪性又は詳細不明の腫瘍」及び MedDRA PT の骨髄異形成症候群を集計したところ、二次性悪性腫瘍を発現した患者の詳細は表 56 のとおりであった。

表56 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT*	Grade	重篤/ 非重篤	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
B2202	●	女	B-ALL	骨髄異形成症候群	未報告	重篤	261	なし	未回復
	●	男		前立腺癌	未報告	重篤	72	なし	未回復
	●	男		前立腺癌	3	重篤	573	なし	不明
C2201	●	男	DLBCL	急性骨髄性白血病	未報告	重篤	363	なし	未回復
	●	男		骨髄異形成症候群	未報告	重篤	413	なし	未回復
	●	女		骨髄異形成症候群	未報告	重篤	355	なし	未回復
A2201	●	男	CLL	肺腺癌	3	重篤	52	なし	未回復
A2101J	●	女	DLBCL	第2原発性悪性疾患	3	重篤	51	あり	悪化
A2208J	●	男	CLL	腺癌	5	重篤	1,024	なし	死亡
	●	男	CLL	肺腺癌	3	重篤	870	なし	回復
A2205B	●	男	ALL	急性骨髄性白血病	未報告	重篤	731	なし	未回復
	●	男	CLL	胸腺腫	3	重篤	1,702	なし	回復
B2205J	●	男	ALL	前立腺癌	3	重篤	不明	あり	回復
B2205J	●	男	ALL	多形性神経膠芽細胞腫	未報告	重篤	964	なし	死亡

試験名	年齢	性別	原疾患	PT*	Grade	重篤/ 非重篤	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
自発報告	2	男	ALL	組織球肉腫	未報告	重篤	72	未報告	未報告
製造販売後	不明	男	ALL	急性骨髄性白血病	未報告	重篤	不明	未報告	死亡

\* : MedDRA ver.21.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

二次性悪性腫瘍については原疾患や年齢との関連が否定できず、現時点で本品との関連は明らかではないと考える。しかしながら、本品との因果関係が否定できない事象の発現が認められていることを考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現については注意が必要であり、本品の製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

#### 7.R.4.4.8.2 白血球アフェレーシスに関連する合併症について

申請者は、本品製造前の白血球アフェレーシスに関連する合併症を収集する目的で ALL 及び DLBCL 患者を対象に実施中の国際共同第Ⅱ相試験 (B2206 試験) の中間解析結果 (20 年 月 日データカットオフ) に基づき、当該合併症について、以下のよう説明している。

安全性の評価期間を白血球アフェレーシスに関連する手技の実施日から翌日までと定義し、白血球アフェレーシスに関連する安全性の評価を行った。データカットオフ時点で白血球アフェレーシスが実施された患者は、304 例 (ALL : 135 例、DLBCL : 169 例) であった。ALL 患者又は DLBCL 患者のいずれかで発現率が 3%以上の有害事象は、表 57 のとおりであった。

表 57 ALL 患者又は DLBCL 患者のいずれかで発現率が 3%以上の有害事象

基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	ALL 135 例		DLBCL 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	68 (50.4)	28 (20.7)	68 (40.2)	11 (6.5)
血小板数減少	16 (11.9)	11 (8.1)	6 (3.6)	1 (0.6)
貧血	12 (8.9)	2 (1.5)	9 (5.3)	1 (0.6)
低カルシウム血症	11 (8.1)	1 (0.7)	1 (0.6)	0
カテーテル留置部位疼痛	8 (5.9)	0	2 (1.2)	0
低カリウム血症	7 (5.2)	3 (2.2)	4 (2.4)	1 (0.6)
高血圧	6 (4.4)	4 (3.0)	3 (1.8)	1 (0.6)
発熱	6 (4.4)	0	4 (2.4)	0
悪心	4 (3.0)	0	5 (3.0)	0
低マグネシウム血症	3 (2.2)	0	5 (3.0)	0
低血圧	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (3.0)	1 (0.6)
錯感覚	2 (1.5)	0	7 (4.1)	0
呼吸困難	1 (0.7)	0	5 (3.0)	1 (0.6)
下痢	0	0	5 (3.0)	0
疲労	0	0	6 (3.6)	0
リンパ球数減少	0	0	5 (3.0)	3 (1.8)

重篤な有害事象は、ALL 患者で 5 例 (3.7% : 悪寒、FN、低血圧、好中球減少症、錯感覚、肺炎、気胸及び発熱各 1 例 (重複あり))、DLBCL 患者で 5 例 (3.0% : 低血圧、血中カルシウム増加、気管支閉塞、意識レベル低下、呼吸困難、筋力低下、敗血症及び上室性頻脈各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、DLBCL 患者の低血圧、血中カルシウム増加及び上室性頻脈各 1 例については白血球アフェレーシスとの因果関係が否定されなかった。また、白血球アフェレーシスの期間中の死亡は認められなかった。

以上から、白血球アフェレーシスとの因果関係が否定されない重篤な事象の発現頻度は低いこと等から、白血球アフェレーシスに関連する合併症は管理可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.4.8.3 T細胞の改変過程における白血病細胞の混入リスクについて

機構は、アフェレーシスにより得られた患者由来の末梢血単核分画に混入した白血病細胞に CAR が導入され患者に投与されたことにより、当該白血病細胞が CAR-T 細胞から認識されず、患者の体内で増殖したとの報告 (Nature Medicine 2018; 24: 1499–1503) があることから、当該混入のリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記は、本品の開発初期に Penn で実施された B-ALL 患者を対象とした第 I / II 相試験からの報告である。Penn における製造工程では、全細胞の 0.01~0.03% が残存 B 細胞であり、白血病細胞の混入があったと考える。一方、申請製法では DynabeadsCD3/CD28CTS を用いて T 細胞のみを選択する FAST 工程を導入することにより細胞培養工程に混入する B 細胞を低減化しており、実際に製造したすべての本品の最終製品で B 細胞の残存が認められないことが確認できている。以上から、本品については上記の混入リスクが想定されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の B-ALL に対する【効能、効果又は性能】は、「CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：B 細胞性急性リンパ芽球性白血病」と設定されていた。また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項において、以下の旨が設定されていた。

- 25 歳以下の患者に使用すること。
- 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。

機構は、「7.R.2 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者における有効性について」及び「7.R.4.1 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者における本品の安全性プロファイル及び国内外差について」の項、並びに以下に示す検討の結果、B2202 試験に組み入れられた患者の前治療歴及び年齢の詳細 (7.1.1.1 参照) を添付文書の臨床成績の項に記載し、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項において以下の点を注意喚起した上で、本品の【効能、効果又は性能】を「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、2 つ以上の化学療法歴がある場合、同種造血幹細胞移植の適応とならない場合又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合に限る。」と設定することが適切であると判断した。

- 25 歳以下の患者に使用すること。
- 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。

- 臨床試験に組み入れられた患者の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。

### 7.R.5.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

海外の診療ガイドラインにおける小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する本品の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点において、国内診療ガイドライン並びに国内外の血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書に本品に関する記載はなかった。

#### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (Acute Lymphoblastic leukemia, ver.1.2018) : 本品は、再発又は難治性の ALL 患者 (26 歳未満、かつ難治性又は 2 回目の再発以降、かつフィラデルフィア染色体陽性の ALL の場合には 2 種類以上の TKI の治療歴がある) に対し、治療選択肢の一つであり、その後に同種 HSCT を検討する (Category 2A<sup>37)</sup>)。ただし、本品投与後の同種 HSCT の意義は不明である。

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び【効能、効果又は性能】について、以下のように説明している。

B2202 試験の結果から、本品は CD19 陽性の再発又は難治性の B-ALL に対する治療選択肢の一つとして位置づけられる。

また、B2202 試験では前治療歴及び同種 HSCT 歴により対象患者を明確に規定していたが、以下の理由から、【効能、効果又は性能】で再発又は難治性の患者が対象であることを記載すれば、本品の対象患者の前治療歴や同種 HSCT 歴を明確に限定する必要はないと考える。

#### <前治療歴について>

B2202 試験では大部分の患者 (68 例) が 2 つ以上の化学療法歴を有していたが、化学療法歴が 1 つのみの患者が 7 例 (初発の ALL に対して 2 サイクル以上の化学療法を行っても CR が得られなかった患者 : 3 例、1 つ目の化学療法により寛解が得られた後に同種 HSCT 施行したが、骨髄再発を認めた患者 : 3 例、1 つ目の化学療法により CR が得られた後に骨髄再発を認めたが、同種 HSCT の適応がない患者 : 1 例) 組み入れられていた。

B2202 試験の全体集団 (75 例) 及び化学療法歴が 1 つのみの患者集団 (7 例) における有効性及び安全性の結果は、以下のとおりであった。

B2202 試験の全体集団及び化学療法歴が 1 つのみの患者集団における寛解率は、それぞれ 81.3% (61/75 例) 及び 100% (7/7 例) であり、いずれの集団においても本品の有効性が期待できると考える。

安全性については、表 58 のとおりであり、集団間で安全性に明確な差異はないと考える。

表 58 安全性の概要 (B2202 試験)

	例数 (%)	
	全体集団 75 例	化学療法歴を 1 つのみ有する患者 7 例
全有害事象	75 (100)	7 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	66 (88.0)	4 (57.1)
重篤な有害事象	58 (77.3)	4 (57.1)
死亡に至った有害事象	19 (25.3)	0

<sup>37)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

以上から、前治療数によらず B-ALL 患者に対して本品の臨床的有用性が示されていると考える。

#### <同種 HSCT 歴について>

B2202 試験では、同種 HSCT 歴のない患者が 29 例であり、うち、16 例は同種 HSCT の適応となるが同種 HSCT 歴のない患者（ドナーがない又は患者が同種 HSCT を拒否<sup>38)</sup>）であった。

B2202 試験の全体集団（75 例）、同種 HSCT 歴のない患者集団（29 例）及び同種 HSCT の適応となるが同種 HSCT 歴のない患者集団（16 例）における有効性及び安全性の結果は、以下のとおりであった。

B2202 試験の全体集団、同種 HSCT 歴のない患者集団及び同種 HSCT の適応となるが同種 HSCT 歴のない患者集団における寛解率は、それぞれ 81.3%（61/75 例）、79.3%（23/29 例）及び 81.3%（13/16 例）であり、いずれの集団においても本品の有効性が期待できると考える。

安全性については、表 59 のとおりであり、集団間で安全性に明確な差異はないと考える。

表 59 安全性の概要（B2202 試験）

	例数 (%)		
	全体集団 75 例	同種 HSCT 歴のない患者集団 29 例	同種 HSCT の適応となるが同種 HSCT 歴のない患者集団 16 例
全有害事象	75 (100)	29 (100)	16 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	66 (88.0)	25 (86.2)	15 (93.8)
重篤な有害事象	58 (77.3)	25 (86.2)	14 (87.5)
死亡に至った有害事象	19 (25.3)	9 (31.0)	6 (37.5)

以上から、同種 HSCT 歴によらず B-ALL 患者に対して本品の臨床的有用性が示されていると考える。

さらに、B2202 試験では、組入れ対象となる患者の年齢について、以下の理由から、3 歳（B2202 試験のスクリーニング時）～21 歳以下（B-ALL の初回診断時）の患者を組み入れることとした。

- 年齢の下限については、海外第 I 相試験（B2101J 試験）で 3 歳以下の患者で本品の製造の失敗が 71%に認められていたことから、本品の製造成功率を高めることを目的として 3 歳以上と設定した。
- 年齢の上限については、B2202 試験の計画時に米国における小児腫瘍内科医の ALL の診療実態を確認した結果、多くの医師が 21 歳を上限として治療を実施していた（Ped Blood Cancer 2008; 50: 1090-3）ことから、21 歳以下と設定した。

しかしながら、年齢の下限については、B2202 試験の開始後に本品の製造工程の改良が行われ、3 歳未満の患者でも本品の製造が可能となった。米国での製造販売後において、2018 年 6 月 27 日時点までに 3 歳未満の患者 3 例で本品の製造に成功しており、うち 1 例では CR が得られていることから、本品の投与対象の下限を設定する必要性はないと考える。

また、年齢の上限については、本品投与時に 25 歳を超える患者は組み入れられていないことから、当該患者に対する本品の投与は現時点では推奨されないと考える。なお、現在成人の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象に本品の有効性等を検討する目的の国際共同第 III 相試験（I2301 試験）を計画中である。

さらに、ALL の患者では稀に CD19 陰性の患者が存在し、B2202 試験では CD19 の発現を確認するこ

<sup>38)</sup> 同種 HSCT を受けるか否かを患者が判断できるよう、B2202 試験に参加していない医師が患者に対して同種 HSCT について説明し、患者の意志を確認することが規定された。

とを組入れ基準としていたことから、本品の投与前には CD19 抗原が陽性であることを確認する必要があると考える。

以上より、本品の効能、効果又は性能を「CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：B 細胞性急性リンパ性白血病」と設定し、効能、効果又は性能に関連する使用上の注意の項において以下を設定した。

- 25 歳以下の患者に使用すること。
- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

以下の理由から、現時点で本品の推奨投与対象は B2202 試験の対象患者であり、B2202 試験の対象患者の前治療歴及び同種 HSCT 歴を本品の【効能、効果又は性能】で明確にする必要があると考える。

- B-ALL の治癒が見込める唯一の治療は同種 HSCT であるが、同種 HSCT と本品との有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、また同種 HSCT に対する本品の臨床的位置づけも不明であることから、同種 HSCT が選択可能な患者に対する本品の投与は推奨されないと考えること。
- 本品の投与により CRS 等の重篤な有害事象が発現する可能性は極めて高く、B2202 試験で設定された前治療歴以外の治療歴を有する患者に対する本品の投与は推奨されないと考えること。

加えて、フィラデルフィア染色体の有無別で再発又は難治性の B-ALL の治療体系が異なるため、B2202 試験ではフィラデルフィア染色体の有無により組入れ対象となる前治療歴が異なること、及び B2202 試験では 2 サイクル以上の化学療法を行っても CR が得られなかった患者が組入れ可能であったこと等を考慮すると、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項で以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の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。

また、投与対象となる患者の年齢については、上記の申請者の説明は理解可能であることに加え、小児及び AYA の B-ALL の年齢の上限に関する一般的なコンセンサスは存在していないこと等を考慮すると、【効能、効果又は性能】に明確に設定する必要はないと考える。ただし、25 歳を超える患者での本品の有効性及び安全性は不明であることを、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項で注意喚起する必要があると判断した。

また、申請者から提案された以下の点については、申請どおり設定することは可能と判断した。

- 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。

以上から、機構は、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞については、以下のように設定することが適切であると判断した。

#### 【効能、効果又は性能】

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、2 つ以上の化学療法歴があ

る場合、同種造血幹細胞移植の適応とならない場合又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合に限る。

< 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意 >

- 25歳以下の患者に使用すること。
- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の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。

#### 7.R.5.2 本品投与後の同種 HSCT について

申請者は、本品投与後の同種 HSCT について、以下のように説明している。

B2202 試験において、本品の投与後に 13 例で同種 HSCT が実施された。

そのうち、寛解維持中に同種 HSCT を受けた 8 例では、データカットオフ時点で全例が生存していた（追跡期間 245～571 日）。本品投与にて寛解に至らなかった又は再発に対して同種 HSCT が施行された 5 例のうち 2 例が、同種 HSCT 実施 100 日前に疾患進行により死亡したが、いずれも本品との因果関係は否定された。

以上より、本品投与後の同種 HSCT の施行に特段の安全性上の懸念はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、現時点で本品の投与後に同種 HSCT を施行された B-ALL 患者の情報は非常に限定的であり、本品の製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.6 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する用法及び用量又は使用方法について

本品の小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する申請時の【用法及び用量又は使用方法】は、以下のように設定されていた。

< 医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送 >

1. 白血球アフェレーシス  
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存  
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存を行う。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送  
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

< 医療機関での受入れ～輸注 >

4. 本品の受領及び保存  
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。
5. 輸注前の前処置  
前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品輸注までに必要な間隔を設定する。



## 6. 白血球アフェレーシス産物の輸送

輸注直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内輸注する。

通常、25歳以下（輸注時）の患者には、体重に応じて以下の投与量のいずれかを選択し、単回静脈内輸注する。

- 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.2\sim 5.0\times 10^6$  個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.1\sim 2.5\times 10^8$  個（体重問わず）

また、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項では、以下の旨が設定されていた。

### ＜前処置＞

- 白血球数が  $1,000/\mu\text{L}$  超の場合、移植細胞の生着促進等の目的で化学療法を行うことについて

### ＜輸注＞

- 本品（輸注バッグ）の本人確認
- 本品輸注前に、患者の全身状態を確認し、必要に応じて本品の投与を延期することについて
- Infusion reaction を軽減するために、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投薬を行うことについて。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の有害事象の発現に備え、緊急措置の準備をしておくことについて。
- CRS の発現に備えて、静注用抗 IL-6 受容体制剤の在庫を本品輸注前に確保することについて。
- 本品（輸注バッグ）の解凍について
- 本品（輸注バッグ）に損傷が認められた場合の対応について
- 本品の注入速度について
- 本品の輸注前後のプライミングについて

機構は、「7.R.2 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL における有効性について」及び「7.R.4.1 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者における本品の安全性プロファイル及びその国内外差について」の項、並びに以下に示す検討の結果、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞を以下のように記載整備した上で、設定することが適切であると判断した。

### 【用法及び用量又は使用方法】（下線部追加）

#### ＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス  
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存  
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存する。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送  
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

#### ＜医療機関での受入れ～輸注＞

#### 4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

#### 5. 輸注前の前処置

前処置の化学療法の特性或患者の状態を考慮の上、前処置から本品輸注までに必要な間隔を設定する。

#### 6. 本品の輸注

輸注直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内輸注する。

通常、25歳以下（輸注時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内輸注する。

- 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個（体重問わず）

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（抜粋）>（下線部追加又は修正）

<前処置>

- 末梢血中の白血球数が 1,000/ $\mu$ L 超の場合、移植細胞の生着促進等の目的で化学療法を行うことについて

<輸注>

- 本品（輸注バッグ）の本人確認
- 本品輸注前に、患者の全身状態を確認し、必要に応じて本品の投与を延期することについて
- Infusion reaction を軽減するために、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の前投薬を行うことについて。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の有害事象の発現に備え、緊急措置の準備をしておくことについて
- CRS の発現に備えてトシリズマブの在庫を本品輸注前に確保することについて
- 本品（輸注バッグ）の解凍について
- 本品（輸注バッグ）に損傷が認められた場合の対応について
- 本品の注入速度について
- 本品の輸注前後のプライミングについて

#### 7.R.6.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

申請者は、再発又は難治性の B-ALL に対する本品の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。

本品の投与回数について、海外第 I / II a 相試験（B2101J 試験）では、本品の用量を  $0.15 \times 10^8 \sim 50 \times 10^8$  個を 3 回に分割して（全細胞用量の 1 回目：10%、2 回目：30%、3 回目 60%）静脈内投与することとし、発熱等の有害事象が認められた場合には以降の投与を行わないこととした。その結果、21/56 例では発熱等のため 1 回のみでの投与であったが、1~3 回までのいずれの投与回数でも CR が得られたことから、B2202 試験における本品の投与回数を 1 回と設定した。

さらに、本品の用量については、B2202 試験計画時に、それまでの本品の投与経験から本品の用量が  $2 \times 10^6$  個/kg を下回ると CR が得られないことが示唆されていたこと、 $5 \times 10^8$  個を超える用量で本品を投与された患者数は非常に限られていること、また本品の製造の観点等を考慮し、B2202 試験における目

標用量を、体重 50 kg 以下の場合には、 $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg（許容用量： $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg）、体重 50 kg 超の場合には、 $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個（許容用量： $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個）と設定した。

その結果、B2202 試験において本品の臨床的有用性が確認されたことから、B2202 試験における許容用量等に基づき本品の【用法及び用量又は使用方法】を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.7 再発又は難治性の DLBCL に対する臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の【効能、効果又は性能】は、「CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項に以下の旨が設定されていた。

- 自家 HSCT の適応とならない患者、又は自家 HSCT 後に再発した患者に使用すること。

機構は、「7.R.3 再発又は難治性の DLBCL における有効性について」及び「7.R.4.2 再発又は難治性の DLBCL 患者における本品の安全性プロファイル及び国内外差について」の項、並びに以下に示す検討の結果、C2201 試験に組み入れられた患者の前治療歴の詳細等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本品の【効能、効果又は性能】については、「再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、2 つ以上の化学療法歴があり、かつ自家 HSCT に適応とならない患者又は自家 HSCT 後に再発した患者に限る。」と設定することが適切であると判断した。また、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項では、以下の点を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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。

##### 7.R.7.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

海外の診療ガイドラインにおける再発又は難治性の DLBCL に対する本品の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点において、国内診療ガイドライン並びに国内外の血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書に本品に関する記載はなかった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン (B-Cell Lymphomas, ver.1.2019) : 本品は、2 つ以上の化学療法歴のある DLBCL 患者 (DLBCL に組織学的形質転換を来した FL 患者を含む) に対する選択肢の一つである (Category 2A)。

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び【効能、効果又は性能】について、以下のように説明している。

C2201 試験の結果から、本品は自家 HSCT に適応がないか、又は自家 HSCT 後に再発した、再発又は難治性の DLBCL に対する治療選択肢の一つとして位置づけられる。

機構は、C2201 試験の対象は 2 つ以上の化学療法歴のある患者であったが、申請者が提案している【効

能、効果又は性能】では、化学療法歴が1つのみの患者に対しても本品の投与が可能となる設定であることから、化学療法歴が1つのみの患者に対する本品の有効性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

C2201 試験における有効性の解析対象集団 93 例のうち、前治療として化学療法歴が1つのみであった患者は5例（5.4%）であり、内訳は以下のとおりであった。

- FL に対して化学療法を施行されたが DLBCL に組織学的形質転換を来し、DLBCL に対して1つの化学療法が施行された患者：3例
- DLBCL に対して1つの化学療法と自家 HSCT が施行されたが、再発したことから C2201 試験に組み入れられ、本品投与前にブリッジング化学療法が施行された患者：1例
- 化学療法歴のない FL が DLBCL に組織学的形質転換し、組織学的形質転換した DLBCL に対して化学療法（R-CHOP 療法と R-EPOCH 療法）が施行された。ただし、R-CHOP 療法と R-EPOCH 療法の間で疾患進行が認められなかったことから、1つの化学療法として解析することとした。その後、本品投与前にブリッジング化学療法が施行された患者：1例

上記5例のうち、4例（80.0%）で奏効（CR：3例、PR：1例）が認められ、DLBCL に対して1つの化学療法と自家 HSCT が施行され、再発後の本品投与前にブリッジング化学療法が施行された1例では SD であった。以上から、化学療法歴が1つのみの DLBCL 患者に対しても本品の有効性は期待できると考える。

以上より、本品の【効能、効果又は性能】を「CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定し、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞において以下の旨を設定した。

- 自家 HSCT の適応とならない患者、又は自家 HSCT 後に再発した患者に使用すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与により CRS 等の重篤な有害事象が発現する可能性は極めて高く、C2201 試験で設定された対象以外の患者に対する本品の投与は推奨されないと考えることから、C2201 試験の対象患者の前治療歴及び自家 HSCT 歴を、本品の【効能、効果又は性能】において明確にする必要があると考える。

申請者は、C2201 試験では化学療法歴が1つのみの患者も5例含まれていると説明しているが、当該5例はいずれも FL に対する治療や DLBCL に対するブリッジング療法を含めると2つ以上の治療を受けていた。したがって、化学療法歴が1つのみの DLBCL 患者について、本品の有効性を示す臨床試験成績は示されておらず、化学療法歴が1つのみの DLBCL 患者に対する本品の投与は推奨されないと考える。

ただし、FL が DLBCL に組織学的形質転換した患者（3例）については、本品の有効性が期待できる成績が得られていると考える。そのため、DLBCL と診断されてからは1つの化学療法しか受けていないものの通算して2つ以上の化学療法歴のある患者が C2201 試験の対象であったこと、及び FL が DLBCL に組織学的形質転換をきたした患者が組み入れられたことを添付文書の臨床成績の項に記載し、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞に以下の旨を記載し注意喚起する必要があると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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。

さらに、DLBCL 患者に対して本品を投与する際にも、CD19 陽性であることを FCM 法等で確認する必要がある旨について、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項で注意喚起する必要があると考える。

以上から、DLBCL に対する本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞については、以下のように設定することが適切であると判断した。

#### 【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、2 つ以上の化学療法歴があり、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。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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。

#### 7.R.7.2 本品投与後の自家 HSCT について

申請者は、本品投与後の自家 HSCT について、以下のように説明している。

C2201 試験において、本品の投与後に自家 HSCT が施行されたのは、1 例のみであった。当該 1 例では、本品投与後に CR が得られたが、本品の投与から 157 日目に再発し、199 日目に自家 HSCT が行われた。自家 HSCT による効果は SD であり、さらに 242 日目に同種 HSCT が実施された。同種 HSCT では PR が得られたが、287 日目に脳出血により死亡した。

以上より、本品投与後の自家 HSCT については経験が非常に限られており、現時点で安全性及び有効性について結論付けられないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で本品の投与後に自家 HSCT が施行された DLBCL 患者の情報は非常に限定的であり、本品の製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.8 再発又は難治性の DLBCL に対する用法及び用量又は使用方法について

本品の DLBCL に対する申請時の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞は、以下の点を除き、B-ALL と同一であった。

- 通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.6\sim 6.0\times 10^8$  個（体重問わず）を単回静脈内輸注する。

機構は、「7.R.3 再発又は難治性の DLBCL における有効性について」及び「7.R.4.2 再発又は難治性の DLBCL 患者における本品の安全性プロファイル及び国内外差について」の項、並びに以下に示す検討の結果、DLBCL に対する本品の【用法及び用量又は使用方法】については、以下のように記載整備することが適切であると判断した。また、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞については B-ALL と同じく記載整備（7.R.5.1 参照）、することが適切であると判断した。

【用法及び用量又は使用方法】（DLBCLに関する記載部分を抜粋、下線部追加）

- 通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$  個（体重問わず）を単回静脈内輸注する。

### 7.R.8.1 本品の用法及び用量又は使用方法について

申請者は、再発又は難治性の DLBCL に対する本品の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。

C2201 試験立案時、海外第 I 相試験（B2102J 試験）及び海外第 II 相試験（A2201 試験）の結果等から、DLBCL 患者に対して本品  $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$  個を 1 回で静脈内投与した際の安全性が認められ、有効性についても期待できる結果であったことから、C2201 試験における本品の目標用量を  $5.0 \times 10^8$  個、許容用量を  $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$  個と設定した。

しかしながら、C2201 試験の対象患者には確立された治療法がないことから、この規定用量の範囲外であっても本品の投与を許容することとしていた。その結果、規定用量の範囲外の用量で本品が投与された患者の詳細は表 60 のとおりであり、 $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$  個の範囲内において、本品の有効性及び安全性が認められていると考える。

表 60 規定用量の範囲外の用量で本品投与された患者の一覧

	年齢	性別	本品の用量（ $\times 10^8$ 個）	最良総合効果	主な有害事象（Grade）
1.0 $\times 10^8$ 個未満	40	女	0.83	CR	CRS (Grade 1)、血小板数減少 (Grade 3)、菌血症 (Grade 2)、結膜炎 (Grade 2)、歯周炎 (Grade 2)
	60	男	0.99	PD	血小板減少症 (Grade 3)、単純ヘルペス (Grade 3)、感染 (Grade 3)
	50	男	0.089	PD	なし
	70	女	0.65	PD	錯乱状態 (Grade 3)
	60	女	0.59	CR	気管支炎 (Grade 2)、中耳炎 (Grade 2)
5.0 $\times 10^8$ 個超	50	女	6.00	CR	CRS (Grade 2)、白血球数減少 (Grade 1)、FN (Grade 3)、注意力障害 (Grade 1)
	50	女	5.25	PD	CRS (Grade 3)、血小板数減少 (Grade 3)、好中球減少症 (Grade 3)、粘膜感染 (Grade 2)、譫妄 (Grade 1)
	60	男	5.24	不明	CRS (Grade 3)、血小板数減少 (Grade 3)
	60	男	5.51	CR	CRS (Grade 3)、真菌感染 (Grade 2)
	40	男	5.70	SD	なし

以上から、C2201 試験の結果、 $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$  個の範囲で再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本品の臨床的有用性が認められたことに基づき、本品の【用法及び用量又は使用方法】を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的とし、本品が投与されたすべての B-ALL 患者及び DLBCL 患者を対象とする全例調査方式の製造販売後調査を計画している。

本調査の安全性検討事項については、B2202 試験、B2205J 試験及び C2201 試験において認められた有害事象の発現状況等から本品の製造販売後に発現することが想定される事象として「CRS」、「感染症」、「早期に発現する精神神経事象」、「過敏症」、「TLS」、「FN」、「正常 B 細胞の持続的枯渇/低  $\gamma$  グロブリン

ン血症」及び「輸注後 28 日間以上持続する血球減少症」を、本品の作用機序等から想定される事象として「脳浮腫」、「複製可能なレンチウイルスの発生」、「二次性悪性腫瘍」、「自己免疫疾患の新規発症又は増悪」、「血液学的疾患の新規発症」、「精神神経事象の新規発生又は増悪」及び「移植片対宿主病」を、加えて本品の長期安全性が不明であることから「長期安全性」を設定する。

調査予定症例数については、製造販売後の本品の予想使用患者数（本品の製造販売開始から 3 年間）、並びに安全性検討事項に設定した各項目の B2202 試験、B2205J 試験及び C2201 試験における発現率を考慮し、B-ALL 及び DLBCL 患者についてそれぞれ 100 及び 280 例と設定した。

観察期間については、本品が患者の体内で長期間残存する可能性が考えられること等を考慮し、最長 8 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 9. 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 9.1 国際共同第Ⅱ相試験（B2202 試験）

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、71/75 例（94.7%）に認められた。発現率が全 Grade で 20%以上の有害事象は表 61 のとおりであった。

表 61 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%) 75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (100)	66 (88.0)
血液及びリンパ系障害		
FN	27 (36.0)	27 (36.0)
貧血	23 (30.7)	9 (12.0)
心臓障害		
頻脈	17 (22.7)	3 (4.0)
胃腸障害		
嘔吐	22 (29.3)	1 (1.3)
悪心	19 (25.3)	2 (2.7)
下痢	18 (24.0)	1 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	30 (40.0)	10 (13.3)
疲労	16 (21.3)	0
免疫系障害		
CRS	58 (77.3)	35 (46.7)
低γグロブリン血症	25 (33.3)	4 (5.3)
臨床検査		
血小板数減少	23 (30.7)	14 (18.7)
好中球数減少	22 (29.3)	20 (26.7)
白血球数減少	21 (28.0)	14 (18.7)
AST 増加	20 (26.7)	11 (14.7)
ALT 増加	18 (24.0)	7 (9.3)
リンパ球数減少	16 (21.3)	15 (20.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害		
食欲減退	29 (38.7)	11 (14.7)
低カリウム血症	20 (26.7)	11 (14.7)
低リン酸血症	18 (24.0)	9 (12.0)
低カルシウム血症	16 (21.3)	5 (6.7)
神経系障害		
頭痛	27 (36.0)	2 (2.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	18 (24.0)	14 (18.7)
咳嗽	17 (22.7)	0
血管障害		
低血圧	22 (29.3)	15 (20.0)

重篤な有害事象は 58/75 例 (77.3%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 47 例 (62.7%)、FN 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%)、並びに背部痛及び心停止各 3 例 (4.0%) であった。このうち、CRS 47 例、FN 13 例、低血圧 8 例、急性腎障害 4 例、発熱 3 例、並びに低酸素症及び呼吸不全各 2 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

## 9.2. 国際共同第Ⅱ相試験 (C2201 試験)

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、99/111 例 (89.2%) に認められた。発現率が全 Grade で 20%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)	
	111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (100)	99 (89.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	53 (47.7)	43 (38.7)
胃腸障害		
下痢	35 (31.5)	1 (0.9)
悪心	32 (28.8)	1 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	39 (35.1)	6 (5.4)
疲労	28 (25.2)	7 (6.3)
免疫系障害		
CRS	64 (57.7)	24 (21.6)
臨床検査		
好中球数減少	38 (34.2)	37 (33.3)
血小板数減少	37 (33.3)	31 (27.9)
白血球数減少	37 (33.3)	34 (30.6)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	25 (22.5)	9 (8.1)
神経系障害		
頭痛	25 (22.5)	1 (0.9)
血管障害		
低血圧	29 (26.1)	10 (9.0)



重篤な有害事象は 72/111 例 (64.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 30 例 (27.0%)、FN 9 例 (8.1%)、発熱 8 例 (7.2%)、急性腎障害、脳症及び疲労各 4 例 (3.6%)、並びにクロストリジウム・ディフィシレ感染、錯乱状態、呼吸困難、多臓器機能不全症候群、好中球数減少及び肺炎各 3 例 (2.7%) であった。このうち、CRS 30 例、FN 及び発熱各 6 例、脳症 4 例、急性腎障害、疲労及び好中球減少各 2 例、並びに肺炎、錯乱状態及び呼吸困難各 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

### 9.3. 海外第Ⅱ相試験 (B2205J 試験)

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、28/29 例 (96.6%) に認められた。発現率が全 Grade で 20%以上の有害事象は表 63 のとおりであった。

表 63 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	29 (100)	24 (82.8)
血液及びリンパ系障害		
貧血	11 (37.9)	7 (24.1)
FN	10 (34.5)	10 (34.5)
血小板減少症	7 (24.1)	7 (24.1)
好中球減少症	6 (20.7)	6 (20.7)
心臓障害		
頻脈	8 (27.6)	2 (6.9)
胃腸障害		
嘔吐	15 (51.7)	2 (6.9)
悪心	13 (44.8)	5 (17.2)
下痢	11 (37.9)	1 (3.4)
腹痛	9 (31.0)	1 (3.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	13 (44.8)	3 (10.3)
疲労	9 (31.0)	1 (3.4)
悪寒	7 (24.1)	0
免疫系障害		
CRS	26 (89.7)	11 (37.9)
低γグロブリン血症	13 (44.8)	1 (3.4)
臨床検査		
ALT 増加	11 (37.9)	7 (24.1)
AST 増加	11 (37.9)	7 (24.1)
白血球数減少	10 (34.5)	8 (27.6)
血小板数減少	9 (31.0)	6 (20.7)
血中クレアチニン増加	8 (27.6)	2 (6.9)
好中球数減少	8 (27.6)	7 (24.1)
プロトロンビン時間延長	8 (27.6)	1 (3.4)
国際標準比増加	7 (24.1)	1 (3.4)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13 (44.8)	10 (34.5)
低カリウム血症	11 (37.9)	4 (13.8)
高リン酸塩血症	6 (20.7)	0
神経系障害		
頭痛	8 (27.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	7 (24.1)	0
鼻出血	7 (24.1)	3 (10.3)
低酸素症	7 (24.1)	6 (20.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血管障害		
低血圧	10 (34.5)	9 (31.0)
高血圧	6 (20.7)	1 (3.4)

重篤な有害事象は 23/29 例 (79.3%) に認められた。3 例以上で認められた重篤な有害事象は、CRS 20 例 (69.0%)、FN 10 例 (34.5%)、低血圧 4 例 (13.8%) であった。このうち、CRS 20 例、FN 9 例及び低血圧 4 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

#### 9.4 海外第 I 相試験 (B2102J 試験)

有害事象は、CLL 患者及び ALL 患者の全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、CLL 患者及び ALL 患者でそれぞれ 13/14 例 (92.9%) 及び 6/6 例 (100%) に認められた。いずれかの群での発現率が全 Grade で 40%以上の有害事象は表 64 のとおりであった。

表 64 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	CLL 例数 (%) 14 例		ALL 例数 (%) 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	全有害事象	14 (100)	13 (92.9)	6 (100)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	7 (50.0)	7 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
貧血	6 (42.9)	5 (35.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
血小板減少症	6 (42.9)	5 (35.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害				
悪心	8 (57.1)	0	1 (16.7)	0
下痢	7 (50.0)	0	4 (66.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	11 (78.6)	2 (14.3)	2 (33.3)	0
発熱	10 (71.4)	1 (7.1)	2 (33.3)	0
悪寒	8 (57.1)	0	1 (16.7)	0
末梢性浮腫	7 (50.0)	0	2 (33.3)	0
免疫系障害				
CRS	8 (57.1)	6 (42.9)	6 (100)	5 (83.3)
臨床検査				
血中アルブミン減少	8 (57.1)	0	1 (16.7)	0
白血球数減少	8 (57.1)	7 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
血中カルシウム減少	6 (42.9)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
血中ナトリウム減少	6 (42.9)	2 (14.3)	1 (16.7)	0
血中リン減少	3 (21.4)	1 (7.1)	3 (50.0)	3 (50.0)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	7 (50.0)	0	3 (50.0)	0
食欲減退	6 (42.9)	0	0	0
精神障害				
不眠症	6 (42.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	6 (42.9)	1 (7.1)	0	0

重篤な有害事象は、CLL 患者及び ALL 患者で、それぞれ 12/14 例 (85.7%) 及び 6/6 例 (100%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、CLL 患者で CRS 6 例 (42.9%)、発熱 4 例 (28.6%)

及びFN 3例 (21.4%)、ALL患者でCRS 5例 (83.3%) であった。このうち、CLL患者のCRS 6例、発熱 4例及びFN 2例、ALL患者のCRS 5例は、本品との因果関係が否定されなかった。

### 9.5. 海外第 I / II a 相試験 (B2101J 試験)

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が全 Grade で 30%以上の有害事象は表 65 のとおりであった。

表 65 発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%) 56 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	56 (100)	54 (96.4)
血液及びリンパ系障害		
リンパ球減少症	46 (82.1)	38 (67.9)
FN	44 (78.6)	44 (78.6)
心臓障害		
頻脈	26 (46.4)	1 (1.8)
胃腸障害		
嘔吐	44 (78.6)	4 (7.1)
悪心	42 (75.0)	8 (14.3)
下痢	32 (57.1)	1 (1.8)
腹痛	18 (32.1)	2 (3.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疼痛	27 (48.2)	7 (12.5)
疲労	25 (44.6)	0
悪寒	22 (39.3)	0
発熱	20 (35.7)	1 (1.8)
免疫系障害		
CRS	50 (89.3)	26 (46.4)
低 $\gamma$ グロブリン血症	37 (66.1)	0
臨床検査		
白血球数減少	53 (94.6)	35 (62.5)
ヘモグロビン減少	52 (92.9)	17 (30.4)
好中球数減少	51 (91.1)	39 (69.6)
血小板数減少	49 (87.5)	27 (48.2)
AST 増加	42 (75.0)	16 (28.6)
ALT 増加	40 (71.4)	17 (30.4)
血中クレアチニン増加	20 (35.7)	1 (1.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	19 (33.9)	5 (8.9)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	39 (69.6)	20 (35.7)
高リン酸塩血症	19 (33.9)	0
神経系障害		
頭痛	42 (75.0)	7 (12.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	31 (55.4)	0
血管障害		
低血圧	29 (51.8)	18 (32.1)

重篤な有害事象は 50/56 例 (89.3%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 46 例 (82.1%)、FN 40 例 (71.4%)、低血圧 22 例 (39.3%)、脳症 15 例 (26.8%)、発熱 13 例 (23.2%)、毛細血管漏出症候群 10 例 (17.9%)、低酸素症 8 例 (14.3%) 及び播種性血管内凝固 5 例 (8.9%) であった。このうち、CRS 46 例、FN 40 例、低血圧 21 例、脳症 15 例、発熱 11 例、毛細血管漏出症候群 10 例、低酸素症 7 例及び播種性血管内凝固 5 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

## 9.6 海外第Ⅱ相試験 (A2201 試験)

有害事象は、低用量群及び高用量群の全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象も両群の全例に認められた。いずれかの群での発現率が全 Grade で 30%以上の有害事象は表 66 のとおりであった。

表 66 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	低用量 ( $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ 個) 17 例		高用量 ( $1 \times 10^8 \sim 5 \times 10^8$ 個) 11 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	16 (94.1)	11 (100)	11 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	7 (41.2)	6 (35.3)	5 (45.5)	2 (18.2)
胃腸障害				
下痢	7 (41.2)	0	1 (9.1)	0
悪心	7 (41.2)	0	3 (27.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	8 (47.1)	0	4 (36.4)	0
疲労	6 (35.3)	0	5 (45.5)	1 (9.1)
免疫系障害				
CRS	6 (35.3)	1 (5.9)	4 (36.4)	3 (27.3)
臨床検査				
CD4 リンパ球減少	11 (64.7)	11 (64.7)	4 (36.4)	4 (36.4)
白血球数減少	9 (52.9)	7 (64.7)	5 (45.5)	3 (27.3)
好中球数減少	6 (35.3)	6 (35.3)	2 (18.2)	2 (18.2)
リンパ球数減少	4 (23.5)	4 (23.5)	4 (36.4)	4 (36.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	0	0	4 (36.4)	1 (9.1)

重篤な有害事象は、低用量群及び高用量群ではそれぞれ 11/17 例 (64.7%) 及び 11/11 例 (100%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、低用量群では CRS 6 例 (35.3%)、発熱 5 例 (29.4%) 及び FN 4 例 (23.5%)、高用量群では発熱、CRS 各 4 例 (36.4%) 及び FN 3 例 (27.3%) であった。このうち、低用量群の CRS 6 例、発熱 5 例及び FN 4 例、高用量群の発熱、CRS 各 4 例、FN 3 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

## 10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 10.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 10.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 11. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「再発又は難治性の CD19 陽性の B-ALL (ただし、2 つ以上の化学療法歴がある場合、同種造血幹細胞移植の適応とならない場合又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合に限る)」及び「再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL (ただし、2 つ以上の化学療法歴があり、かつ自家造血幹細胞移植に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)」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、B-ALL 及び DLBCL の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 1 日

### 申請品目

[販 売 名] キムリア点滴静注  
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル  
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 23 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL における有効性について」及び「7.R.3 再発又は難治性の DLBCL における有効性について」の項における検討の結果、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者及び再発又は難治性の DLBCL 患者に対する有効性について、また本品投与前に実施される LD 化学療法について、それぞれ以下の①～③のように判断した。

- ① 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL を対象とした国際共同第 II 相試験 (B2202 試験) において、主要評価項目とされた IRC 判定による寛解率の結果等から、当該試験の対象患者に対する本品の一定の有効性が示されたと判断した。
- ② 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (C2201 試験) において、主要評価項目とされた IRC 判定による奏効率の結果等から、当該試験の対象患者に対する本品の一定の有効性が示されたと判断した。
- ③ B2202 試験、海外第 II 相試験 (B2205J 試験) 及び C2201 試験の結果等から、本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合には、LD 化学療法を実施することが推奨されると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- LD 化学療法を受けなかった患者における本品の有効性及び安全性についても確認し、LD 化学療法を規定の投与量で受けた患者及び LD 化学療法を減量して受けた患者の情報と併せて医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、B2202 試験、B2205J 試験及び C2201 試験で LD 化学療法を受けなかった患者における本品の有効性及び安全性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B2202 試験及び B2205J 試験において LD 化学療法を受けなかった患者は 5 例であった。うち、本品の投与により CR が 3 例 (60.0%) で認められ、CRi は認められず、寛解率 [95%CI] (%) は 60.0 [14.7, 94.7] であった。LD 化学療法を受けなかった患者 (5 例) の安全性の概要及び本品の投与から 8 週間以内に発現した本品の投与に際して特に注意を要する有害事象 (CRS、TLS、FN、感染症、神経障害及び骨髄抑制<sup>39)</sup>) の発現状況は、表 69 及び 70 のとおりであった。LD 化学療法を受けなかった患者で、本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現率が明確に高くなる等の懸念はなく、安全性について特段の注意を要する状況ではないと考える。

表 69 安全性の概要 (B2202 試験及び B2205J 試験)

	例数 (%)
	5 例
全有害事象	5 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (100)
死亡に至った有害事象	1 (20.0)
重篤な有害事象	5 (100)

表 70 特に注意を要する有害事象 (B2202 試験及び B2205J 試験)

	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 又は 4
	5 例	
CRS	5 (100)	4 (80.0)
TLS	1 (20.0)	1 (20.0)
FN	1 (20.0)	1 (20.0)
感染症	4 (80.0)	2 (40.0)
神経障害	2 (40.0)	0
骨髄抑制	1 (20.0)	0

C2201 試験の有効性解析対象集団において、LD 化学療法を受けなかった患者は 7 例であった。うち、本品の投与により CR が 2 例 (28.6%) で認められ、PR は認められず、奏効率 [95%CI] (%) は 28.6 [3.7, 71.0] であった。C2201 試験の安全性解析対象集団において、LD 化学療法を受けなかった患者 (8 例) の安全性の概要及び本品の投与から 8 週間以内に発現した本品の投与に際して特に注意を要する有害事象 (CRS、TLS、FN、感染症、神経障害及び骨髄抑制<sup>39)</sup>) の発現状況は、表 71 及び 72 のとおりであった。本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現率が明確に高くなる等の懸念はなく、安全性について特段の注意を要する状況ではないと考える。

表 71 安全性の概要 (C2201 試験)

	例数 (%)
	8 例
全有害事象	8 (100)
Grade 3 以上の有害事象	7 (87.5)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	5 (62.5)

<sup>39)</sup> 本品の投与後 28 日目までに回復しない事象を集計した。

表 72 特に注意を要する有害事象 (C2201 試験)

	例数 (%)	
	8 例	
	全 Grade	Grade 3 又は 4
CRS	5 (62.5)	3 (37.5)
TLS	1 (12.5)	1 (12.5)
FN	1 (12.5)	1 (12.5)
感染症	4 (50.0)	2 (25.0)
神経障害	2 (25.0)	2 (25.0)
骨髄抑制	5 (62.5)	4 (50.0)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。また、LD 化学療法を規定の投与量で受けた患者、LD 化学療法を減量して受けた患者及び LD 化学療法を受けなかった患者における本品の有効性及び安全性について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に注意を要する有害事象は CRS、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低 $\gamma$ グロブリン血症及び TLS であると判断した。

また、機構は、本品の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるが、有害事象の発現に対応できる十分な設備の整った医療施設において、B-ALL 及び DLBCL の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」及び「7.R.7 再発又は難治性の DLBCL に対する臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、B-ALL 及び DLBCL に対する【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項を表 73 に示すように設定することが適切であると判断した。

表 73 【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

癌腫	【効能、効果又は性能】	<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>
B-ALL	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、2 つ以上の化学療法歴がある場合、同種造血幹細胞移植の適応とならない場合又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合に限る。	<ul style="list-style-type: none"> <li>25 歳以下の患者に使用すること。</li> <li>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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の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。</li> </ul>
DLBCL	再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、2 つ以上の化学療法歴があり、かつ自家造血幹細胞移植に	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>



癌腫	【効能、効果又は性能】	<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>
	適応とならない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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。</li> </ul>

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本品の対象患者の前治療歴について、「2つ以上の化学療法歴」という表現では医師間で解釈に差異が生じる可能性が高く、本品の投与対象が誤って選択される可能性がある。したがって、再発と難治性で分けて記載する等の対応を行う必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議での議論を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項は表 74 に示すように設定することが適切であると判断した。

表 74 【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

癌腫	【効能、効果又は性能】	<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>
B-ALL	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に限る。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25 歳以下（投与時）の患者に使用すること。</li> <li>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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の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。</li> </ul>
DLBCL	再発又は難治性の CD19 陽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、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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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。</li> </ul>

以上より、機構は、上記のように【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

#### 1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL に対する用法及び用量又は使用方法について」及び「7.R.8 再発又は難治性の DLBCL に対する用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用

方法に関連する使用上の注意>は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、B2202 試験及び C2201 試験では LD 化学療法に用いる抗悪性腫瘍剤（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、エトポシド、シタラビン及びベンダムスチン塩酸塩）の用法及び用量が明確に設定されており、本品の投与に際しては当該用法及び用量を参照する必要があると判断した。この点への対応として、対象となる各抗悪性腫瘍剤の効能又は効果に「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」を追加し、用法及び用量を「再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。」と設定した上で、本品の【用法及び用量又は使用方法】に LD 化学療法で用いる各抗悪性腫瘍剤の用法及び用量を B2202 試験及び C2201 試験の設定とおり記載する必要があると判断した。

以上より、機構は、【用法及び用量又は使用方法】を以下のように設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

#### 【用法及び用量又は使用方法】

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス  
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存  
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存する。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送  
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存  
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。
5. 投与前の前処置  
本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。  
(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に用いる場合のリンパ球除去化学療法
  - 1) シクロホスファミド水和物 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
  - 2) シクロホスファミド水和物による Grade 4<sup>注)</sup> の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド水和物 250 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミド水和物による Grade 4<sup>注)</sup> の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v4.03 に準じる。

## 6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(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に用いる場合

通常、25 歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$  個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

### 1.5 製造販売後調査計画（案）について

申請時、製造販売後の使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とする、調査予定症例数 380 例（B-ALL：100 例、DLBCL：280 例）、観察期間を最長 8 年間とする製造販売後調査の計画が提示された。

機構は、審査報告（1）の「8 リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論に加え、以下に示す申請者から提示された修正を考慮し、表 75 に示す製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

<主な修正>

調査予定症例数については、登録期間（3 年間）の最新の症例集積予想に基づき 400 例（B-ALL：130 例、DLBCL：270 例）とする。

安全性検討事項については、以下の変更を行う。

- 「早期に発現する精神神経事象」と「精神神経事象の新規発生又は増悪」を纏めて「重篤な神経系事象」として情報収集する。
- 「過敏症」については、重篤な過敏症は CRS として認識されることから、「CRS」として情報収集する。
- 「FN」については、「感染症」として情報収集する。

- 本品の製造過程において HBV 等のウイルスの再活性化が認められる可能性が否定できないことから、「感染因子の伝播」を追加する。
- 「妊婦及び授乳婦への使用」、「HBV/HCV/HIV 患者への使用」及び「活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への使用」については、いずれも本品の臨床試験の対象から除外されており本品の投与経験がないことから、安全性情報を収集する必要があると考え、追加する。
- 「複製可能なレンチウイルスの発生」については、定量的 PCR 法により検出する必要があるため、臨床現場での情報収集は困難と考え、削除する。ただし、現在実施中の臨床試験で引き続き情報収集を行う。

表 75 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	本品の安全性及び有効性の評価
調査方法	全例調査方式 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) が所有するレジストリデータベース (FormsNet) に蓄積されるデータのうち、日本造血細胞移植データセンターを経由して本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。
観察期間	最長 8 年間
対象患者	再発又は難治性の CD19 陽性の B-ALL 又は DLBCL 患者
調査予定症例数	400 例 (B-ALL : 130 例、DLBCL : 270 例)
主な調査項目	<p>&lt;安全性検討事項&gt;</p> <p>CRS、感染症、重篤な神経系事象、TLS、正常 B 細胞の持続的枯渇/低 <math>\gamma</math> グロブリン血症、投与後 28 日目までに回復しない血球減少症、脳浮腫、二次性悪性腫瘍、自己免疫疾患の新規発症又は増悪、血液学的疾患 (再生不良性貧血、骨髓機能不全を含む)、移植片対宿主病の悪化、感染因子の伝播、妊婦及び授乳婦への使用、HBV/HCV/HIV 患者への使用、活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への使用、長期安全性</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>寛解率、奏効率、OS 等</p>

## 1.6 その他

### 1.6.1 品質について

#### 1.6.1.1 ヒト血清アルブミン及びヒトトランスフェリンのウイルス安全性の確保について

申請者は、本品の製造工程で使用されるヒト血清アルブミン①及びヒトトランスフェリン (表 7) について、製造工程のウイルス不活化/除去能の評価結果を提出し、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されたと説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 1.6.1.2 製品の品質管理戦略について

申請者は、バリフィケーションとして実施する pCQA の項目について、以下のように述べた。

審査報告 (1) 2.R.2 において当該項目を [ ] 旨説明したが、[ ] ではなく製造工程の一貫性を確認するために [ ] で確認することに変更したいと考える。なお、[ ] は、バリフィケーションマスタープランに規定する。

機構は、pCQA の項目の [ ] の適切性は GCTP 調査において確認することとし、申請者の回答を了承した。

## 1.6.2 指定再生医療等製品の指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、以下の理由から指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

- 使用している原料は患者自身に由来すること。
- 使用している生物由来材料は、いずれも病原体の不活化／除去能を有する工程を経て製造されており、感染症の発症の蓋然性は低く外来性感染性因子のリスクは受入れ可能であること。
- 生物由来材料のうち、ヒト由来成分については以下のように考える。
  - 293T 細胞については事前に広範なウイルス試験が実施されており、感染症の発症の蓋然性は低く外来性感染性因子のリスクは受入れ可能であること。
  - 血液に由来する成分については、医薬品と同等の品質を有していることが確認されたものであるか、ドナー適格性の確認及び病原体の不活化／除去が期待される工程を経て製造されていることが確認されたものであること。さらに、当該成分の本品中の使用量又は残存量は、医薬品として使用される場合の標準的な使用量又は累積量等と比較して極めて少ないこと。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要と判断する。

[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 CD19 陽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、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

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

### 1. 白血球アフェレーシス

十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下で凍結保存する。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が  $1,000/\mu\text{L}$  を超える場合、本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。

(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に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド水和物  $500\text{ mg/m}^2$  を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル  $30\text{ mg/m}^2$  を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミド水和物による Grade 4<sup>注)</sup> の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン  $500\text{ mg/m}^2$  を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド  $150\text{ mg/m}^2$  を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法

1) シクロホスファミド水和物  $250\text{ mg/m}^2$  を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル  $25\text{ mg/m}^2$  を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミド水和物による Grade 4<sup>注)</sup> の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩  $90\text{ mg/m}^2$  を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(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に用いる場合

通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg
- 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個（体重問わず）

(2) 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$  個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

[承認条件]

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATCC	American Type Culture Collection	
AYA	Adolescent and Young Adult	思春期・若年成人 (AYA 世代)
A2101J 試験		CTL019A2101J 試験
A2208J 試験		CTL019A2208J 試験
A2205B 試験		CTL019A2205B 試験
A2201 試験		CTL019A2201 試験
B-ALL	Acute B cell lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
BAV	Bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BKV	BK virus	BK ウイルス
BPV	Bovine Polyoma Virus	ウシポリオーマウイルス
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BT 細胞		ウシ鼻甲介細胞
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
B2101J 試験		CTL019B2101J 試験
B2102J 試験		CTL019B2102J 試験
B2202 試験		CTL019B2202 試験
B2205J 試験		CTL019B2205J 試験
CAR	Chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CD	Cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
$\alpha$ CD19CAR		抗 CD19 キメラ抗原受容体
CI	Confidence interval	信頼区間
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPE	Cytopathic effect	細胞変性効果
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	Complete remission	完全寛解
	Complete response	完全奏効
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CRS	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C2201 試験		CTL019C2201 試験
██████████		██
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
EdU	5-ethynyl-2'-deoxyuridine	5-エチニル-2'-デオキシウリジン
EoPC	End of product cell bank	製造終了後細胞
██████████	██	



FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FCM	Flow cytometry	フローサイトメトリー
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FN	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
HAD	Haemadsorption	赤血球吸着
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBoV	Human boca virus	ヒトボカウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293
HeLa 細胞		ヒト子宮頸癌細胞
HHV	Human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IBR	Infectious bovine rhinotracheitis	ウシ伝染性鼻気管炎
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
JCV	JC virus	JC ウイルス
KIPyV	KI polyomavirus	KI ポリオーマウイルス
Kwt		CD19 遺伝子を導入していないヒト慢性骨髄性白血病細胞由来の K562 細胞
K562-CD19		CD19 遺伝子を導入したヒト慢性骨髄性白血病細胞由来の K562 細胞
LD 化学療法	Lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
LTR	Long terminal repeat	長い末端反復
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
Naive/T <sub>SCM</sub> 細胞	Naïve T cell/stem T cell	ナイーブ T 細胞/幹細胞様メモリー T 細胞
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> <li>National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia</li> <li>National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas</li> </ul>	
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NHL	Non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOG	NOD/SCID IL-2R $\gamma$ <sup>null</sup>	
NR	No response	無効

OS	Overall survival	全生存期間
pCQA	Potential critical quality attribute	潜在的な重要品質特性
PD	Progressive disease	病態進行
Penn	University of Pennsylvania	ペンシルベニア大学
PI3	Parainfluenza-3	パラインフルエンザウイルス 3 型
PPV	Porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PR	Partial response	部分奏効
PVB19	Parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
R-CHOP		リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの併用投与
RCL	Replication competent lentivirus	複製可能なレンチウイルス
R-EPOCH		リツキシマブ（遺伝子組換え）、エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物及びドキシソルビシン塩酸塩の併用投与
scFv	Single-chain variable fragment	単鎖可変領域
SD	Stable disease	安定
SIN	Self-inactivating	自己不活性
SV40	Simian Virus 40	シミアンウイルス 40
T <sub>CM</sub> 細胞	Central memory T cell	セントラルメモリーT細胞
T <sub>E</sub> 細胞	Effector T cell	エフェクターT細胞
T <sub>EM</sub> 細胞	Effector memory T cell	エフェクターメモリーT細胞
Th2	T-helper cell 2	ヘルパーT細胞 2
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	Tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
293T 細胞		SV40 large T 抗原を組み込んだ HEK293 細胞
VSV-G		水疱性口内炎ウイルス由来の G タンパク質
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WUPyV	WU polyomavirus	WU ポリオーマウイルス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
構成細胞		製品の構成要素となる細胞
シクロホスファミド	Cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
承認申請		製造販売承認申請
トシリズマブ	Tocilizumab (genetical recombination)	トシリズマブ（遺伝子組換え）
フルダラビン	Fludarabine phosphate	フルダラビンリン酸エステル
ベンダムスチン	Bendamustine hydrochloride	ベンダムスチン塩酸塩
本品		キムリア点滴静注