アクテムラ点滴静注用80 mg，同200 mg，同400 mg（トシリズマブ（遺伝子組換え））

［サイトカイン放出症候群］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALL	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸促迫症候群
BiTE	bispecific T-cell receptor-engaging	二重特異性 T 細胞誘導
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胎児抗原,
CHLA	Children's Hospital Los Angeles	ロサンゼルス子供病院
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia	フィラデルフィア小児病院
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMC	chemistry, manufacturing, and control	化学，製造，品質管理
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CS	corticosteroids	コルチコステロイド
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫,
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule	上皮細胞接着分子
ETN	Etanercept	エタネルセプト（免疫抑制薬;抗リウマチ作用;TNFα 阻害）
FAP	fibroblast activation protein	線維芽細胞活性化タンパク質
GCA	giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
H	Hour	時間
IL	interleukin	インターロイキン
IL-6	interleukin 6	インターロイキン6
IL-6R	interleukin 6 receptor	インターロイキン6受容体
IL-13Rα	interleukin 13 receptor alpha	インターロイキン13受容体α1サブユニット
INFγ	interferon gamma	インターフェロンガンマ
IV	intravenous	静脈内
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	Non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
ODAC	Oncologic Drugs Advisory Committee	米国 FDA の抗がん剤諮問委員会

略語	英名	和名
pJIA	polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
PSMA	prostate-specific membrane antigen	前立腺特異的膜抗原
q6h	every 6 hours	6時間毎
q12h	every 12 hours	12時間毎
qW	every week	毎週
q2w	every 2 weeks	2週間毎
q4w	every 4 weeks	4週間毎
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SC	subcutaneous	皮下
SCT	stem cell transplant	幹細胞移植
sd	single dose	単一用量
sIL-6R	soluble interleukin-6 receptor	可溶性インターロイキン6受容体
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
STX	siltuximab	シルツキシマブ
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UCLA	University of California, Los Angeles	カリフォルニア大学ロサンゼルス校
UPenn	University of Pennsylvania	ペンシルベニア大学

目次

頁
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 サイトカイン放出症候群（CRS）の臨床徴候・症状 6
2.5.1.1.2 トシリズマブによる CRS 治療の科学的根拠 8
2.5.1.1.3 CRS の治療の現状 8
2.5.1.1.4 CAR-T 細胞療法における CRS 治療の現状 9
2.5.1.2 開発の経緯 12
2.5.1.3 臨床データパッケージ 12
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 血清中トシリズマブの薬物動態 16
2.5.3.2 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータと有効性エンドポイントとの関係 16
2.5.3.3 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータとバイオマーカーの変動比との関係 17
2.5.3.4 CRS と RA におけるトシリズマブ点滴静脈内投与時の血清中トシリズマブの薬物動態の比較 17
2.5.3.5 血清中トシリズマブの薬物動態の民族差 17
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 18
2.5.4.1.1 B2202 試験（ALL 小児患者） 18
2.5.4.1.2 C2201 試験（DLBCL 成人患者） 20
2.5.4.2 有効性評価の結果 21
2.5.4.2.1 トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間 21
2.5.4.2.2 CRS の持続期間 23
2.5.4.2.3 抗サイトカイン療法開始から解熱，昇圧剤離脱，抜管までの期間 23
2.5.4.2.4 炎症マーカー及びサイトカインの推移 23
2.5.4.2.5 Oncologic Drugs Advisory Committee（ODAC）に示された結果 24
2.5.4.2.6 CRS 治療薬としてのトシリズマブのその他の臨床エビデンス 26
2.5.4.3 有効性成績のまとめ 32
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 全般的な曝露状況 33
2.5.5.2 比較的良くみられる有害事象 33

2.5.5.2.1　B2202 試験(ALL 小児患者)....33
2.5.5.2.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者）....34
2.5.5.3　死亡....34
2.5.5.4　その他の重篤な有害事象....35
2.5.5.4.1　B2202 試験（ALL 小児患者）....35
2.5.5.4.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者）....35
2.5.5.5　その他の重要な有害事象....35
2.5.5.6　器官別又は症候群別有害事象の解析....35
2.5.5.7　安全性成績のまとめ....35
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論....36
2.5.7　参考文献....37

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

トシリズマブ（遺伝子組換え）（以降，トシリズマブ）は，IgG1サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン6（IL-6）レセプターモノクローナル抗体である。IL-6は，B 細胞を抗体産生細胞に分化誘導する因子として発見されたサイトカインであり，T 細胞の活性化，急性期蛋白の誘導，造血前駆細胞の増殖・分化刺激，肝・皮膚・神経細胞の増殖，骨代謝，脂質代謝，肝保護，線維化など，多種多様な生理的プロセスに関与することが示されている。トシリズマブは，IL-6が関与する疾患に対する治療薬として開発が進められてきた。

国内で，トシリズマブを有効成分とするアクテムラ点滴静注用80 mg，同点滴静注用200 mg及び同点滴静注用400 mg は，効能・効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（RA）（関節の構造的損傷の防止を含む），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA），全身型若年性特発性関節炎（sJIA）」及び「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値，フィブリノーゲン高値，赤血球沈降速度亢進，ヘモグロビン低値，アルブミン低値，全身倦怠感）の改善。ただし，リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。」として承認を得ている。

海外で，アクテムラ点滴静注用剤は，RA，sJIA 及び pJIA に対する適応で EU，米国において承認されている。これらの国以外にも，RA に対する適応で75カ国以上，sJIA に対する適応で70カ国以上，pJIA に対する適応で65カ国以上において承認されている。インドではそれらの適応に加え，キャッスルマン病に対しても適応となっている。

今般，ノバルティス ファーマ株式会社（以降，ノバルティス社）が実施したキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入 T 細胞製剤（以降，CTL019）の有効性及び安全性を検討した再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（ALL）の小児患者対象の国際共同第 II 相試験（以降，B2202試験）及び再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とした国際共同第 II 相試験（以降，C2201試験）において，CTL019に特徴的な副作用であるサイトカイン放出症候群（CRS）の治療にアクテムラ点滴静注用剤が用いられ，その有用性が示唆された。更に，CTL019又は他の CAR 遺伝子導入 T 細胞療法以外に，二重特異性 T 細胞誘導抗体治療，抗 PD-1抗体治療及び T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞（TCR-T）療法に伴う CRS に対してトシリズマブを投与し，CRS が回復したことが報告されている。いずれも CTL019のように，T 細胞の増殖，活性化，細胞傷害活性の増強等の作用を有する抗悪性腫瘍療法であり，これらの療法に伴う CRS に対してもトシリズマブ投与は有用であると考えられた。

以上を踏まえ，本邦において「抗悪性腫瘍療法に伴う T 細胞誘発性サイトカイン放出症候群」を予定効能・効果とするアクテムラ点滴静注用剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 サイトカイン放出症候群（CRS）の臨床徴候・症状

CRS は，過剰な免疫反応に伴い，免疫エフェクター細胞又は標的細胞からサイトカインが放出され，血中のサイトカイン濃度が高度に上昇することを原因として引き起こされる症候群である。CRS はがん治療のため免疫系を刺激する薬剤を投与した際にしばしば認められる副作用の一つである。CRS に関連した臨床徴候・症状を表 2.5.1.1.1-1に示す[1)]。大多数の患者は，軽度ないし中等度のインフルエンザ様の症状（発熱，悪心，頭痛，悪寒，筋肉痛）を呈する。しかしながら，一部の患者では重度の低血圧，頻脈，呼吸困難，血管漏出，肺水腫，播種性血管内凝固異常などを伴う生命を脅かす炎症性症候群が誘発される。このような重症度の高い CRS は症状が急激に進展し，致死的かつ不可逆的な合併症（心機能不全，急性呼吸窮迫症候

群，多臓器不全など）を引き起こし，死亡に至ることがある。

表 2.5.1.1.1-1　CRS に関連した臨床徴候・症状[1)]

器官	臨床徴候・症状
全身	発熱（硬直を伴う場合と伴わない場合がある），倦怠感，疲労，食欲不振，筋肉痛，関節痛，悪心，嘔吐，頭痛
皮膚	発疹
胃腸	悪心，嘔吐，下痢
呼吸器	頻呼吸，低酸素症
心血管	頻脈，脈圧の増大，低血圧，心拍出量の増加（早期），心拍出量の低下（後期）
凝固	Dダイマー上昇，低フィブリノーゲン血症（出血を伴う場合と伴わない場合がある）
腎臓	高窒素血症
肝臓	トランスアミナーゼ上昇，高ビリルビン血症
神経学	頭痛，精神状態の変化，混乱，せん妄，喚語困難又はフランクの失語症，幻覚，振戦，痴呆，歩行変化，発作

2.5.1.1.2　トシリズマブによる CRS 治療の科学的根拠

CRS に関係するサイトカインの種類はさまざまであり，IFNγ，IL-6及び TNFα 濃度の顕著な上昇，並びに IL-2，IL-5，IL-8，IL-10，顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF），フラクタルカインの増加が報告されている[1)]。また，免疫系刺激後，サイトカイン放出のピークに至るまでの時間には幅がある。最初に増加するサイトカインは TNFα 及び IFNγ であることが多く（通常は，免疫系刺激後1～2時間以内），続いて IL-6や他のサイトカインが増加する[2)]。

CAR-T 細胞療法下での CRS の重症度と，各種のサイトカイン（IFN-γ，TNF 及び sIL-2R 濃度，並びにピーク時の IL-6，フェリチン及び CRP 濃度など）の血中濃度上昇との間には相関が認められている[3)]。サイトカインの中で，増加が著しいものには IL-10，IL-6，IFN-γ がある。

IL-10は自然免疫と細胞性免疫の両方の負の調節因子であるため安全性の観点から，一方，IFN-γ は誘導され活性化された細胞傷害性 T 細胞から放出され，その増加が CAR-T 細胞の効果の発現に不可欠であると考えられる[4)]ため有効性の観点から，いずれも CAR-T 細胞療法に伴う CRS 治療の標的としては適切ではないと考える。

IL-6は CRS における主要なメディエーターであることが示唆されており，CRS を誘発する治療の種類が何かを問わず，CRS では IL-6が高値となる[1),2),5)]。また，IL-6と CRS の重症度にも相関が認められ，NCI CTCAE Grade 4～5の CRS の発現例では，CRS を発現しない患者や発現しても比較的軽度であった患者（NCI CTCAE Grade 0～3）に比べ，はるかに高い IL-6濃度が認められている[6)]。

以上から，抗 IL-6R 抗体であるトシリズマブにより，CAR-T 細胞療法に伴う CRS 患者の治療が可能であると考えられた。

2.5.1.1.3　CRS の治療の現状

CRS の治療は，初期療法として，個々の徴候・症状への対症療法（頭痛に対する鎮痛薬，低血圧に対する昇圧薬及び静脈内輸液，呼吸窮迫に対する酸素支持療法や挿管／機械的換気の使用など）又は，コルチコステロイドや抗ヒスタミン薬の静脈内投与により，過剰な炎症反応の迅速な抑制を行う。また，重症度が高い CRS の場合には，発症原因である血中サイトカイン濃度の過度の上昇を抑制するために，未承認であるが，抗サイトカイン療法（抗 TNF，抗 IL-6，抗 IL-2R，抗 IL-1R）による治療を試みてきた[1),7)～12)]。

CRS の重症度の定義を表 2.5.1.1.3-1に示す。重症度は，National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード分類システムにより，治療の必要性と治療への反応性に基づいて定義されている[13)]。

表 2.5.1.1.3-1　CRS の NCI CTCAE による重症度分類[13)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
軽度の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療又は点滴の中断が必要．ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬，NSAIDs，麻薬性薬剤，静脈内輸液）には速やかに反応する；≤ 24時間の予防的投与を要する	遷延（例：症状に対する治療及び／又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症（例：腎障害，肺浸潤）により入院を要する	生命を脅かす；陽圧呼吸又は人工呼吸を要する	死亡

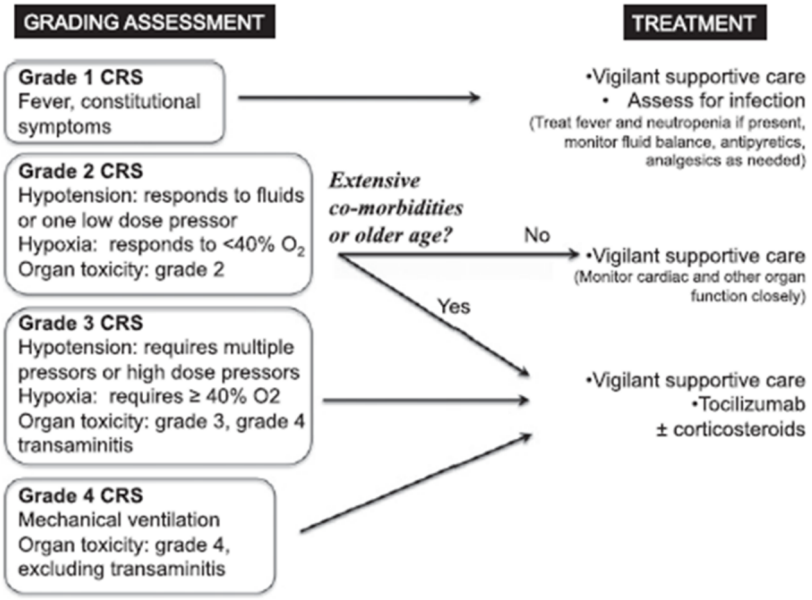
2.5.1.1.4　CAR-T 細胞療法における CRS 治療の現状

キメラ抗原受容体（CAR）は，T 細胞の活性化に必要な T 細胞受容体の細胞内シグナル伝達ドメインに腫瘍細胞上の標的抗原を認識するモノクローナル抗体の特異性を付加する改変を加えた人工 T 細胞受容体である。CAR-T 細胞療法とは，単離した患者の（又は同種異系ドナーの）T 細胞に CAR をコードするウイルスベクターを導入して改変された CAR-T 細胞を製造し，患者に再注入する治療法であり，通常はリンパ球除去化学療法（例：フルダラビン + シクロホスファミド）の後に施行する。体内に注入された CAR-T 細胞は直ちに標的腫瘍細胞を認識し，攻撃する。この CAR-T 細胞は増殖能をもち，数カ月から数年生存するので，効果は長期間持続すると考えられている。

CRS は CAR-T 細胞療法下で非常に多くみられる副作用であり，発現率は50%～100%である。CAR-T 細胞療法後の CRS は，10%～65%が NCI-CTCAE 分類 Grade 3以上の事象であり，管理に失敗すれば死に至ることもある。CRS の発症時期は通常，CAR-T 細胞輸注から数日ないし数週間後で，これは体内で CAR-T 細胞の増加がピークに達する時期と重なる。したがって，CRS は CAR-T 細胞療法の深刻な副作用である反面，有効性の作用機序と切り離せないものと考えられ，CRS 発症の有無と CAR-T 細胞療法の有効性とは強く相関することが，多くの研究グループによって報告されている[4)]。

CRS の管理としては，CAR-T 細胞輸注後，綿密なモニタリングを行い，CRS を発症した場合には，症状に対する処置を行う。一般的に重症度の高い CRS の治療に用いる高用量のコルチコステロイドは，T 細胞の活性化，機能及び増殖を阻害する性質があり，CAR-T 細胞療法の有効性を減じるおそれがある。そのため，ペンシルベニア大学とフィラデルフィア小児病院では CTL019の臨床試験における CRS 治療の臨床経験に基づき，CRS の重症度分類（NCI-CTCAE Grade 1～Grade 4）毎に推奨する治療方法を示した CRS 管理アルゴリズムを規定した（図 2.5.1.1.4-1）[1)]。このアルゴリズムでは，いくつかの施設の臨床成績より，未承認であったが，トシリズマブの使用を推奨している[7),14)]。ノバルティス社（スイス）及びギリアド・サイエンシズ社（米国，元カイトファーマ・インク社）は，このアルゴリズムをベースにそれぞれが規定した CRS 管理方法を用いて CAR-T 細胞療法の治験を実施した。こららの治験結果により，米国では2017年8月に，アクテムラ点滴静注用剤の「成人患者及び2歳以上の小児患者における CAR-T 細胞療法に伴う重度又は生命を脅かす CRS の治療」を効能・効果とした承認を得た。

図 2.5.1.1.4-1　CRS の Grade に基づく CRS 管理アルゴリズム[1)]



2017年9月には CAR-T 細胞療法に関連する毒性を評価するワーキンググループ（CAR-T-cell-therapy-associated TOXicity，CARTOX）より，CAR-T 細胞療法を受けた患者で起こり得る急性毒性のモニタリング，格付け，及び管理のための勧告がなされ，この中で CRS の管理アルゴリズムが示された[15)]。CARTOX の示す CRS の Grade 分類及び CRS 管理に関する推奨事項を図 2.5.1.1.4-2及び図 2.5.1.1.4-3に示す。

図 2.5.1.1.4-2　CRS の症状・兆候に基づく Grade 分類[15)]

Symptom or sign of CRS	CRS grade 1*	CRS grade 2‡	CRS grade 3‡	CRS grade 4‡
Vital signs				
Temperature ≥38 °C (fever)	Yes	Any	Any	Any
Systolic blood pressure <90 mmHg (hypotension)	No	Responds to IV fluids or low-dose vasopressors	Needs high-dose or multiple vasopressors§	Life-threatening
Needing oxygen for SaO_2 >90% (hypoxia)	No	FiO_2 <40%	FiO_2 ≥40%	Needing ventilator support
Organ toxicities‖				
• Cardiac: tachycardia, arrhythmias, heart block, low ejection fraction • Respiratory: tachypnoea, pleural effusion, pulmonary oedema • GI: nausea, vomiting, diarrhoea • Hepatic: increased serum ALT, AST, or bilirubin levels • Renal: acute kidney injury (increased serum creatinine levels), decreased urine output • Dermatological: rash (less common) • Coagulopathy: disseminated intravascular coagulation (less common)	Grade 1	Grade 2	Grade 3 or grade 4 transaminitis	Grade 4 except grade 4 transaminitis

Adapted from Lee *et al.*[30] The CRS grade should be determined at least twice a day, and whenever a change in the patient's status is observed. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FiO_2, fraction of inspired oxygen; GI, gastrointestinal; IV, intravenous; SaO_2, arterial oxygen saturation. *Grade 1 CRS can manifest as fever and/or grade 1 organ toxicity. ‡For grades 2, 3, or 4 CRS, any one of the criteria other than fever is sufficient. §High-dose vasopressors are defined as any of the following (as reported by Lee *et al.*[30]): noradrenaline ≥20 μg/min; dopamine ≥10 μg/kg/min; phenylephrine ≥200 μg/min; adrenaline ≥10 μg/min; if on vasopressin, vasopressin plus noradrenaline equivalent of ≥10 μg/min; and if on combination vasopressors (not including vasopressin), noradrenaline equivalent of ≥20 μg/min. The noradrenaline equivalent dose is calculated using the VASST trial[97] vasopressor equivalent equation: [noradrenaline (μg/minute)] + [dopamine (μg/kg/minute)/2] + [adrenaline (μg/minute)] + [phenylephrine (μg/minute)/10]. ‖Grading of organ toxicities is performed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 (REF. 43).

図 2.5.1.1.4-3　CRS の管理に関する推奨事項[15)]

CRS grade	Symptom or sign	Management
Grade 1	Fever or organ toxicity	• Acetaminophen and hypothermia blanket for the treatment of fever • Ibuprofen can be used as second treatment option for fever, if not contraindicated • Assess for infection using blood and urine cultures, and chest radiography • Empiric broad-spectrum antibiotics and filgrastim if neutropenic • Maintenance intravenous (IV) fluids for hydration • Symptomatic management of constitutional symptoms and organ toxicities • Consider tocilizumab 8 mg/kg* IV or siltuximab 11 mg/kg IV for persistent (lasting >3 days) and refractory fever
Grade 2	Hypotension	• IV fluid bolus of 500–1,000 ml of normal saline • Can give a second IV fluid bolus if systolic blood pressure (SBP) remains <90 mmHg • Tocilizumab 8 mg/kg* IV or siltuximab 11 mg/kg IV for the treatment of hypotension that is refractory to fluid boluses; tocilizumab can be repeated after 6 h if needed • If hypotension persists after two fluid boluses and anti-IL-6 therapy, start vasopressors, consider transfer to intensive-care unit (ICU), obtain echocardiogram, and initiate other methods of haemodynamic monitoring • In patients at high-risk‡ or if hypotension persists after 1–2 doses of anti-IL-6 therapy, dexamethasone can be used at 10 mg IV every 6 h • Manage fever and constitutional symptoms as in grade 1
	Hypoxia	• Supplemental oxygen • Tocilizumab or siltuximab ± corticosteroids and supportive care, as recommended for the management of hypotension
	Organ toxicity	• Symptomatic management of organ toxicities, as per standard guidelines • Tocilizumab or siltuximab ± corticosteroids and supportive care, as indicated for hypotension
Grade 3	Hypotension	• IV fluid boluses as needed, as recommended for the treatment of grade 2 CRS • Tocilizumab and siltuximab as recommended for grade 2 CRS, if not administered previously • Vasopressors as needed • Transfer to ICU, obtain echocardiogram, and perform haemodynamic monitoring as in the management of grade 2 CRS • Dexamethasone 10 mg IV every 6 h; if refractory, increase to 20 mg IV every 6 h • Manage fever and constitutional symptoms as indicated for grade 1 CRS
	Hypoxia	• Supplemental oxygen including high-flow oxygen delivery and non-invasive positive pressure ventilation • Tocilizumab or siltuximab plus corticosteroids and supportive care, as described above
	Organ toxicity	• Symptomatic management of organ toxicities as per standard guidelines • Tocilizumab or siltuximab plus corticosteroids and supportive care, as described above
Grade 4	Hypotension	• IV fluids, anti-IL-6 therapy, vasopressors, and haemodynamic monitoring as defined for the management of grade 3 CRS • Methylprednisolone 1 g/day IV • Manage fever and constitutional symptoms as in grade 1 CRS
	Hypoxia	• Mechanical ventilation • Tocilizumab or siltuximab plus corticosteroids and supportive care, as described above
	Organ toxicity	• Symptomatic management of organ toxicities as per standard guidelines • Tocilizumab or siltuximab plus corticosteroids and supportive care, as described above

All medication doses indicated are for adults. *Maximum amount of tocilizumab per dose is 800 mg. ‡High-risk patients include those with bulky disease, those with comorbidities, and those who develop early onset CRS within 3 days of CAR-T-cell infusion.

日本では，CRS に対して承認された治療薬はないが，日本臨床腫瘍学会は，日本がん免疫学会と日本臨床免疫学会の協力のもと，「がん免疫治療ガイドライン」を編纂し，Lee らと同様に Grade 分類毎の CRS 管理方法（図 2.5.1.1.4-4）を推奨している[16)]。このガイドラインは CAR-T 細胞療法以外のがん免疫療法でも CRS が発症し、同様の CRS 管理が必要であることを定めている。CRS では IL-6が中心的役割を果たし，トシリズマブが有用であるという Grupp らの報告[7)]より，未承認ではあるが，トシリズマブによる治療を推奨している。

図 2.5.1.1.4-4　「がん免疫治療ガイドライン」における CRS 管理方法[16)]

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●軽度の反応，点滴の中断を要さない，治療を要さない	●投与を継続する。	●投与速度を 50%減速して，慎重な経過観察を行う。速やかな症状改善がみられない場合は直ちに投与を中断し，症状に応じた対処療法を行う。
Grade 2 ●治療または点滴の中断が必要，ただし症状に対する治療には速やかに反応する，≦24 時間の予防的投薬を要する	●Grade 1 以下に回復するまで投与を中止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 に回復した場合，投与再開を検討する。	●直ちに投与を中断する。 ●集中治療室管理とし，症状に応じた対処療法（酸素吸入，昇圧剤など）と抗サイトカイン療法（全身性ステロイド，トシリズマブなど）による適切な処置を行う。
Grade 3 ●遷延（症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない），一度改善しても再発する，続発症（例：腎障害，肺浸潤）により入院を要する	●投与を中止する。	●直ちに投与を中断し，再開しない。 ●集中治療室管理とし，症状に応じた対処療法（酸素吸入，人工呼吸器管理，昇圧剤，人工透析など）と抗サイトカイン療法（トシリズマブ*，全身性ステロイドなど）による適切な処置を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす，陽圧呼吸または人工呼吸を要する		

*保険適応外

以上，米国，日本のいずれの CRS 管理法においても，Grade 2以上の CRS に対してトシリズマブ（日本は未承認）の投与を推奨している。

2.5.1.2　開発の経緯

海外では，米国での製造販売会社であるロシュ社（スイス）／ジェネンテック社（米国）が，20[redacted]年[redacted]月に FDA より，トシリズマブの CRS を適応とした[redacted]を受けて開発についての検討を開始し，2016年9月に Type C 会議を行った。20[redacted]年[redacted]月に FDA より，トシリズマブの CRS 適応承認のために，[redacted]要請を受けた。また，FDA は，自らがノバルティス社（スイス）及びギリアド・サイエンシズ社（米国）のそれぞれから許可を受けて，両社の提出した CAR-T 細胞療法のための申請データを用いてトシリズマブの CRS の適応承認のための解析を行うこととした。ロシュ社／ジェネンテック社は，この要請に従い，20[redacted]年[redacted]月に承認申請を行い，Priority Review とオーファン指定を受けた。2017年8月に上述の申請資料に基づき，「成人患者及び2歳以上の小児患者における CAR-T 細胞療法に伴う重度又は生命を脅かす CRS の治療」を適応として承認を取得した。

国内では，ノバルティス社の CTL019の承認申請にあたり，CTL019による CRS 管理のためにトシリズマブの CRS 治療の効能追加の承認申請が必要との医薬品医療機器総合機構の意見を踏まえ，申請者は開発の検討を開始した。申請者は，ノバルティス社とともに，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施した[redacted]面談で，[redacted]を相談した。[redacted]面談の結果，[redacted]トシリズマブの CRS 治療の効能追加承認申請は可能であるとの PMDA 見解を得た。更に，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]面談で，[redacted]を相談し，助言を得た。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。

本申請の臨床データパッケージに含める試験は，ノバルティス社の CTL019の承認申請パッケージと同様の試験とした。

CRS 発症患者に対するトシリズマブの有効性，安全性及び薬物動態は，B2202試験及びC2201試験におけるトシリズマブによるCRS治療が行われた症例データを評価した。小児で再発又は難治性の B 細胞性 ALL 及びリンパ腫患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（B2205J 試験），小児で化学療法抵抗性又は難治性の CD19陽性 B 細胞性腫瘍（白血病又はリンパ腫）患者を対象とした海外第 I／IIa 相臨床試験（B2101J 試験），化学療法抵抗性又は難治性でCD19陽性の白血病患者及びリンパ腫患者を対象とした海外第 I／IIa 相臨床試験（B2102J 試験）は安全性評価の参考とした。

表 2.5.1.3-1　本申請における臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン	被験者数（登録/輸注）	対象	トシリズマブ投与例数（日本人）	トシリズマブ用法/用量	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分
非対照試験	B2202	国際共同	CTL019 の有効性，安全性，細胞動態	非盲検，単群，多施設共同	登録：92名 輸注：75名	小児で再発及び難治性の B 細胞性 ALL 患者［年齢：3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）］	28（1）	治験実施計画書改訂第5版より抜粋 体重が30 kg 未満の場合：12 mg/kg の静注 体重が30 kg 以上の場合：8 mg/kg の静注（最大用量800 mg） 1回目のトシリズマブ投与後12～18時間以内に改善がみられない場合，ステロイド投与を検討する。ステロイドに対する反応が24時間以内にみられない場合，トシリズマブの2回目の投与を検討する。24時間以内にステロイド及び2回目のトシリズマブ投与による効果がみられない場合は，siltuximab 投与を検討する。 （日本人用 CRS 管理アルゴリズムでは以下を適用）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時間以内にみられない場合あるいはさらなる臨床症状悪化が認められた場合，トシリズマブの3回目の投与を検討する。	継続中/完全な報告書（データカットオフ日：2017年4月25日）	評価
非対照試験	C2201	国際共同	CTL019 の有効性，安全性，細胞動態	非盲検，単群，多施設共同	登録：147名 輸注：99名	再発又は難治性で，自家幹細胞移植後に再発又は増悪したか，あるいは自家幹細胞移植に適応のない DLBCL 成人患者	15（0）	治験実施計画書改訂第5版より抜粋 体重が30 kg 未満の場合：12 mg/kg の静注 体重が30 kg 以上の場合：8 mg/kg の静注（最大用量800 mg） 1回目のトシリズマブ投与後12～18時間以内に改善がみられない場合，ステロイド投与を検討する。ステロイドに対する反応が24時間以内にみられない場合，トシリズマブの2回目の投与を検討する。24時間以内にステロイド及び2回目のトシリズマブ投与による効果がみられない	継続中/完全な報告書（データカットオフ日：2017年3月8日）	評価

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン	被験者数（登録/輸注）	対象	トシリズマブ投与例数（日本人）	トシリズマブ用法/用量	試験の進行状況/報告書の種類	資料区分
								場合は，siltuximab 投与を検討する。 （日本人用 CRS 管理アルゴリズムでは以下を適用）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時間以内にみられない場合あるいはさらなる臨床症状悪化が認められた場合，トシリズマブの3回目の投与を検討する。		
非対照試験	B2205J	外国	CTL019 の有効性，安全性，細胞動態	非盲検，単群，多施設共同	登録：35名 輸注：29名	小児で再発又は難治性の B 細胞性 ALL 及びリンパ腫患者［年齢：3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）］	7（0）	—	継続中/完全な報告書（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	参考
非対照試験	B2101J	外国	CTL019 の安全性，忍容性，生着の検討	非盲検，単群，単施設	登録：73名 輸注：62名	小児の化学療法抵抗性又は難治性の CD19 陽性 B 細胞性腫瘍（白血病又はリンパ腫）患者（年齢：1～24歳）	17（0）	—	継続中/完全な報告書（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	参考
その他の試験	B2102J	外国	CTL019 の安全性，有効性，細胞動態	非盲検，単群，単施設	登録：CLL 患者18名，ALL 患者8名 輸注：CLL 患者14名，ALL 患者6名	化学療法抵抗性又は難治性で CD19陽性の白血病患者及びリンパ腫患者	6（0）	—	完了/完全な報告書（データカットオフ日：2015年7月[redacted]日）	参考

ALL: 急性リンパ芽球性白血病，CAR: キメラ抗原受容体，CLL: 慢性リンパ性白血病，DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

[5.2を改変]

2.5.1.4　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請資料に含めた評価資料 B2202試験及び C2201試験並びに参考資料 B2205J 試験はノバルティス社により実施され，参考資料 B2101J 試験及び B2012J 試験は，ノバルティス社の共同開発先であるペンシルベニア大学により実施された。いずれの試験もヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し，医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準及び各国／地域の規制要件を遵守するとともに，各治験実施計画書に則って実施されたことを確認した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ヒト血清中トシリズマブ濃度は PRA Health Sciences 社（オランダ）で測定された。

ヒト血清中トシリズマブ定量法は Electrochemiluminescence assay 法である。定量範囲は100～4000 ng/mL であった。Accuracy は–5.4～–10.3%，Precision は2.4～9.3%，Total Error は10.7～16.4%であった。

なお，生物薬剤学に該当する試験は実施されていない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

CAR-T 細胞療法に伴う CRS 発症患者におけるトシリズマブの臨床薬理は，再発性及び難治性の B 細胞性 ALL 小児患者を対象とした第 II 相試験（B2202試験）及び再発又は難治性 DLBCL 成人患者を対象とした第 II 相試験（C2201試験）で得られた結果に基づき評価を行った。

2.5.3.1　血清中トシリズマブの薬物動態

CAR-T 細胞療法に伴う CRS 発症患者におけるトシリズマブの投与量は，体重30 kg 以上の場合は8 mg/kg，30 kg 未満の場合は12 mg/kg と規定されている。再発性及び難治性の B 細胞性 ALL 小児患者に，体重30 kg 以上の場合は8 mg/kg，30 kg 未満の場合は12 mg/kg でトシリズマブを投与した際の初回投与後の血清中トシリズマブ濃度は用量間で大きな差は認められず，C_{max} と $AUC_{0\text{-}Day3}$の中央値は用量間でほぼ同様な値が得られたことから，再発性及び難治性の B 細胞性 ALL 小児患者の CRS 管理においては体重に応じてトシリズマブの投与量を調節することは妥当と考えられた。

再発性及び難治性の B 細胞性 ALL 小児患者を対象とした B2202試験及び再発又は難治性 DLBCL 成人患者を対象とした C2201試験から得られたトシリズマブ静脈内投与の際の初回投与時の血清中トシリズマブ濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}Day3}$の中央値）はほぼ同様な値を示し，2試験間で差は認められなかったことから，トシリズマブ静脈内投与時の薬物動態において，がん種及び小児／成人による差はないと考えられた。

2.5.3.2　血清中トシリズマブの薬物動態パラメータと有効性エンドポイントとの関係

トシリズマブ初回投与時の血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（AUC_{last} 又は C_{max}）と有効性エンドポイント（トシリズマブ投与から，CRS から回復したと判断されるまでの期間，CRS の持続期間，抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間，抗サイトカイン療法開始から昇圧剤を離脱するまでの期間，抗サイトカイン療法開始から気管挿管チューブの抜管までの期間）との間に一定の傾向は認められず，トシリズマブを2回若しくは3回投与される患者が存在するものの，1回の投与量としては CRS の症状改善に必要な量のトシリズマブが，CRS を発症した再発性及び難治性の B 細胞性 ALL 小児患者及び再発又は難治性 DLBCL 成人患者に投与されていると考えられた。

2.5.3.3　血清中トシリズマブの薬物動態パラメータとバイオマーカーの変動比との関係

トシリズマブ初回投与時の血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（AUC_{last} 又は C_{max}）と種々のバイオマーカー値（CRP，Ferritin，IFN-γ，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，sIL-6R，IL-8，IL-12P70，TNF-α）の変動比（トシリズマブ初回投与後から最終投与後8日以内の最小値／CRS 発現時からトシリズマブ初回投与までの最大値）との関係を検討した。トシリズマブ投与により，sIL-6R は上昇し，RA 等と同様にトシリズマブが sIL-6R と免疫複合体を形成することで，sIL-6R のクリアランスが小さくなることが示された。sIL-6R を除く上記のバイオマーカー値は，多くの患者でトシリズマブ投与により低下したが，その変動比と薬物動態パラメータとの間に一定の傾向は認められなかった。

2.5.3.4　CRS と RA におけるトシリズマブ点滴静脈内投与時の血清中トシリズマブの薬物動態の比較

ノバルティス社において確立した血清中トシリズマブ濃度の分析方法は，申請者が過去に申請資料で説明した静脈内投与時の血清中トシリズマブ濃度の分析方法（RA／JIA 申請時資料）とは異なるものである。また B2202試験及び C2201試験ではトシリズマブの投与間隔，採血期間が短く，過去のトシリズマブの薬物動態パラメータとの比較は困難である。しかし，B2202試験，C2201試験のトシリズマブ静脈内投与の際の初回投与後1時間 ± 15分及び投与後44～52時間の血清中トシリズマブ濃度は，過去に申請者が申請資料で説明した静脈内投与時の成績（RA 患者にトシリズマブを8 mg/kg にて2時間点滴静脈内投与したときの投与1時間後，翌々日の血清中トシリズマブ濃度の平均値）とほぼ同じ値であった。このデータから，トシリズマブ8 mg/kg（CRS においては30 kg 未満の場合は12 mg/kg）静脈内投与時の薬物動態は，トシリズマブの分析法の違いを考慮しても CRS と RA でほぼ同様と考えられた。

2.5.3.5　血清中トシリズマブの薬物動態の民族差

B2202試験においてトシリズマブを少なくとも1回投与された28例のうち，日本人は1例であった。この日本人1例におけるトシリズマブ初回投与時の血清中トシリズマブ濃度及び $AUC_{0\text{-}Day2}$はこの日本人が含まれる投与用量（12 mg/kg）グループの中央値とほぼ同じ値を示していたことから，血清中トシリズマブの薬物動態に民族差はないと考えられた。

トシリズマブが投与された日本人症例が B2202試験で，新たに3例（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でのカットオフデータ），C2201試験で2例追加された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でのカットオフデータ）。5例の血清中トシリズマブ濃度と $AUC_{0\text{-}Day2}$は申請時の日本人症例（B2202試験の1例）とほぼ同じ値若しくは僅かに高い値を示しており，申請時の日本人症例1例の血清中トシリズマブ濃度と $AUC_{0\text{-}Day2}$に民族差がなかったことから，追加症例も含め，血清中トシリズマブの薬物動態に民族差はないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

CRS 患者におけるトシリズマブの有効性は，B2202試験及び C2201試験の CTL019輸注後 CRS を発症した患者で，かつトシリズマブ投与を受けた患者のデータで評価した。

なお，B2202試験及び C2201試験は CTL019の有効性，安全性を確認する目的で実施された試験のため，トシリズマブに対する対照群は設定されていない。また，同様の理由で，トシリズマブの有効性評価期間を治験実施計画書で設定していないため，CTL019の主要評価時点（データカットオフ日）までのデータを評価対象とした。

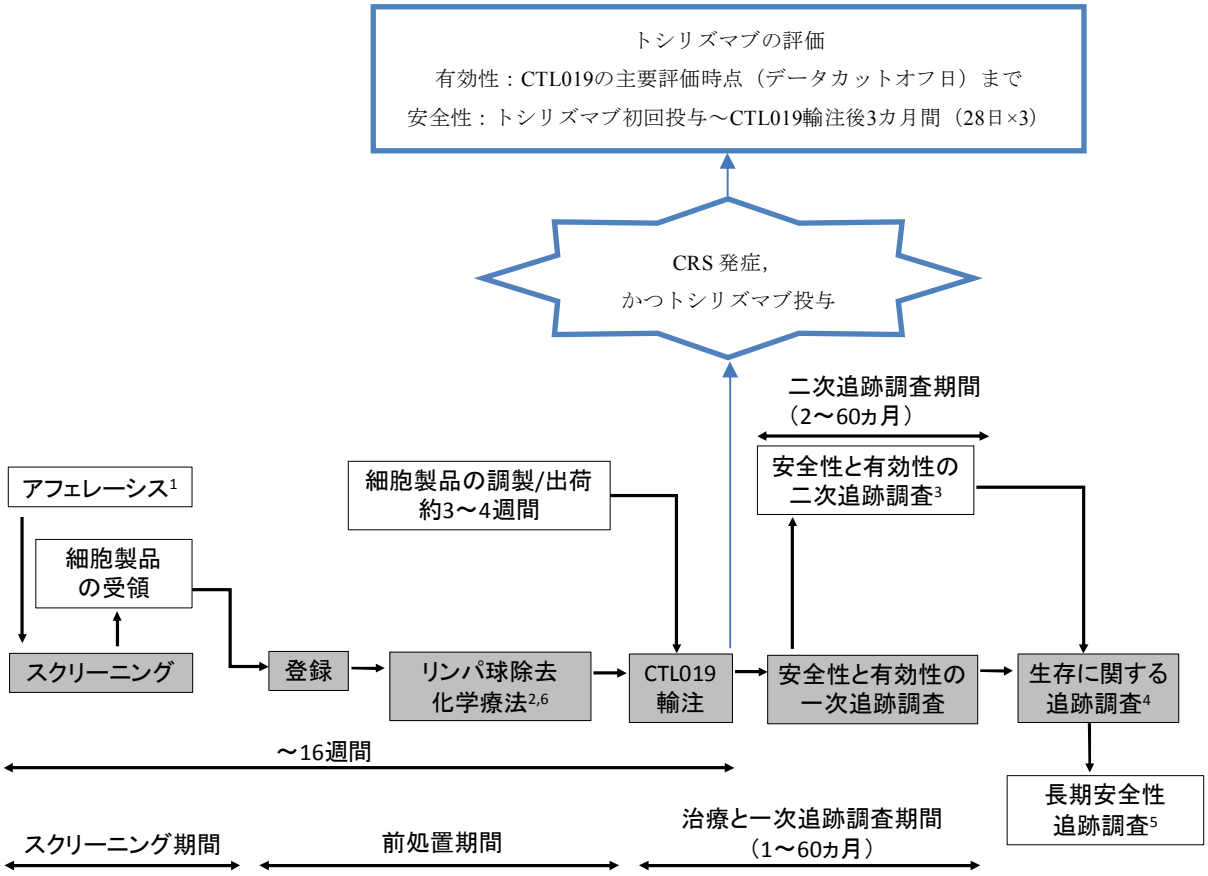
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.5.4.1.1　B2202試験（ALL 小児患者）

B2202試験では，2017年4月25日のデータカットオフ時点のデータを用いて評価した。

小児で再発性及び難治性の B 細胞性 ALL 患者［年齢：3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）］に対する CTL019の有効性，安全性，細胞動態の検証を目的として単群非盲検多施設共同試験が25施設（日本を含む11カ国）で実施された。B2202試験デザインを図 2.5.4.1.1-1に示す。この試験の中で，トシリズマブの有効性は，CTL019輸注後に発症した CRS に対してトシリズマブを投与した患者のデータで評価した。

図 2.5.4.1.1-1　試験デザイン（B2202試験）



1. 試験登録前に行う。
2. 治験実施計画書に従って行う。
3. 60カ月目前に一次追跡調査から脱落した被験者のみに行う。
4. 生存に関する追跡調査は試験終了時まで，又は，長期的追跡調査に参加するまで行う。
5. 規制当局のガイドラインに従い実施する長期的な安全性の追跡調査は，別の治験実施計画書の下で行う。
6. CTL019輸注の2～14日前までに完了させる。

[2.7.6.1 B2202試験 Figure 4-1を改変]

トシリズマブの用法･用量は，以下に示す治験実施計画書に記載された CRS 管理のアルゴリズムで規定された。

表 2.5.4.1.1-1　CRS 管理のアルゴリズム

段階	症状・状況及び治療内容
前治療	—
	・アセトアミノフェン／パラセタモールとジフェンヒドラミン／H1抗ヒスタミン ・必要に応じて腫瘍崩壊症候群（TLS）による合併症の予防
CTL019の輸注	前駆症状：微熱，疲労，食欲不振（数時間から数日）
	・経過観察，感染症の可能性を除外する（培養検査） ・各地域のガイドラインに従った抗生物質投与（発熱性好中球減少症） ・対症療法
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
	・酸素，補液，低用量の昇圧薬，解熱薬 ・TLS による合併症のモニタリングと管理
第二選択の治療	症状のさらなる進行 輸液と中用量から高用量（表 2.7.3.1.1-2を参照）の昇圧剤の投与にも関わらず血行動態不安定，あるいは，肺浸潤を含む呼吸窮迫の悪化，高流量酸素（O_2）及び／又は人工呼吸器を必要とするような酸素要求量の増加，あるいは，急速な臨床的悪化
	・トシリズマブ：1時間かけて静注 体重が30 kg 未満の場合：12 mg/kg の静注 体重が30 kg 以上の場合：8 mg/kg の静注（最大用量800 mg まで） ・血行動態と呼吸の支持
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みられない場合
	・臨床的悪化を引き起こしている他の疾患の診断を検討する（敗血症，副腎機能不全など） ・トシリズマブの1回目の投与により12～18時間以内に改善がみられない場合，ステロイドを検討する（血行動態の正常化後，速やかに漸減する） メチルプレドニゾロン2 mg/kg から開始し，ついで1日当たり2 mg/kg/日を投与する。ステロイドを急速に漸減している間は，副腎機能不全の有無及びヒドロコルチゾン補充の必要性についてモニタリングを行う ・ステロイドに対する反応が24時間以内にみられない場合，トシリズマブの2回目の投与を検討する（上記の用量） ・血行動態と呼吸の支持
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みられない場合
	・臨床的悪化を引き起こしている他の疾患の診断を検討する（敗血症，副腎機能不全など） ・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時間以内にみられない場合又は臨床症状が悪化した場合，siltuximab 11 mg/kg の静注（1時間かけて行う）を検討する ・血行動態と呼吸の支持
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みられない場合
	・臨床的悪化を引き起こしている他の疾患の診断を検討する（敗血症，副腎機能不全など） ・前治療を行っても継続する CRS に対し，シクロホスファミド，抗胸腺細胞グロブリン又はアレムツズマブなどの抗 T 細胞療法を検討する ・血行動態と呼吸の支持

[5.3.5.3-1 Protocol CCTL019B2202-v05-for CRS Figure 6-1を改変]

なお，B2202試験では，日本における CTL019の開発のために，CTL019輸注を受けた日本人患者を追加するため治験実施計画書の改訂を行った（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日治験実施計画書改訂5版）。この改訂で，日本人患者の追加投与登録期間において，日本で適用する CRS 管理のアルゴリズムの第三選択の治療以降の管理方法の変更を行った。変更箇所は表 2.7.3.1.1-3に示した。日本で投与不可能な Siltuximab あるいは他の抗 IL-6薬を除き，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あるいはさらなる臨床症状悪化が認められた場合に投与する3回目トシリズマブ投与を明確化した。なお，本申請のためのデータカットオフ時点までに，当該計画書変更後に CRS 治療のためにトシリズマブ投与を受けた日本人患者はいなかった。

評価項目は，トシリズマブの投与に至った初回の CRS における，トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間，CRS の持続期間，抗サイトカイン療法（トリシズマブ以外の抗サイトカイン薬剤，ステロイドを含む）開始から解熱までの期間，抗サイトカイン療法開始から昇圧剤を離脱するまでの期間，抗サイトカイン療法開始から気管挿管チューブの抜管までの期間，炎症マーカー及びサイトカインの推移とした。

92例が試験に登録され，75例が CTL019を輸注された。その内，CRS は58/75例（77.3%）に発現した。この58例の中でトシリズマブの投与を1回以上受けた28例をトシリズマブの安全性解析対象例及び有効性解析対象例とした。

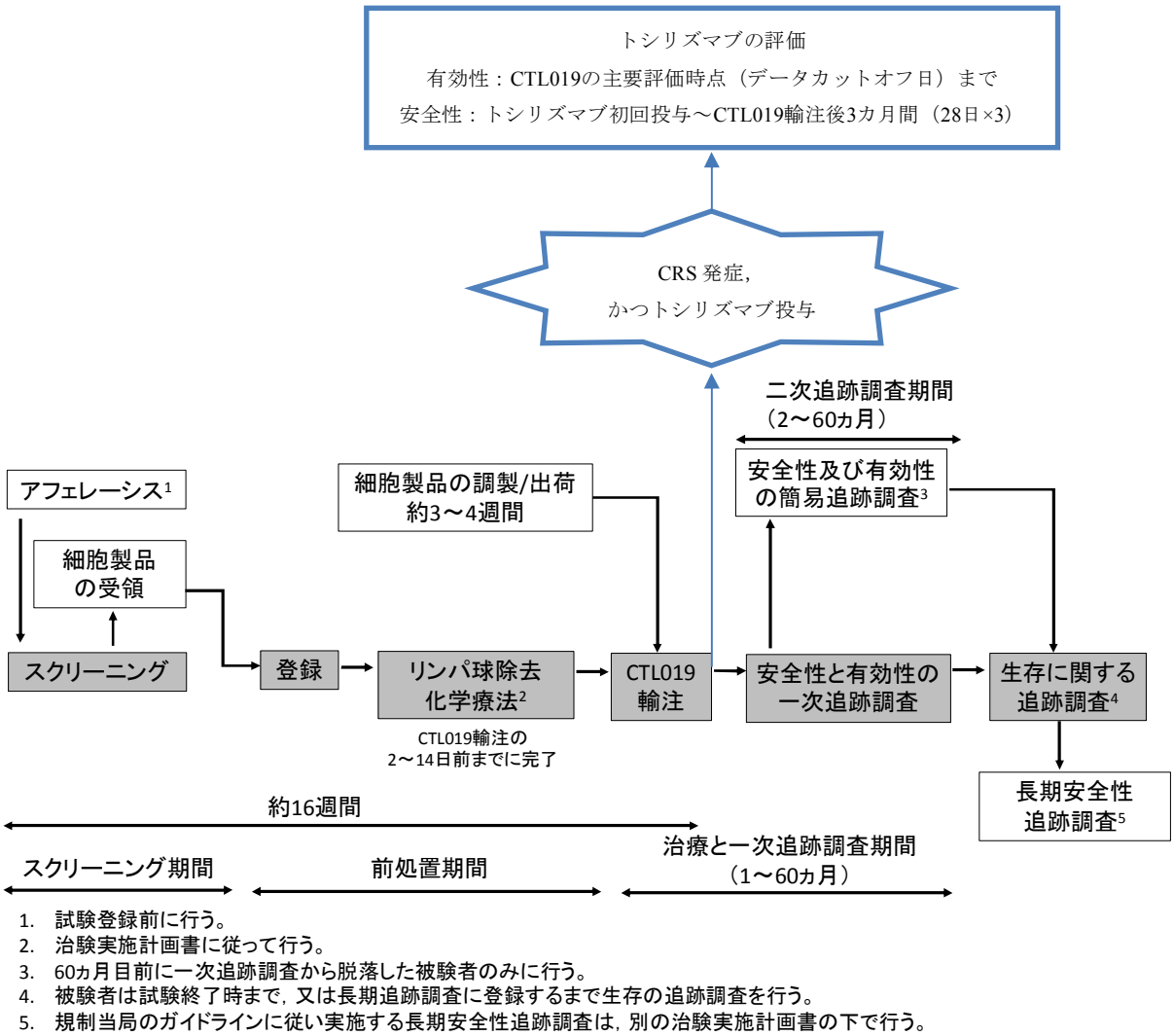
B2202試験におけるトシリズマブの投与回数は1回が17/28例（60.7%），2回が8/28例（28.6%），3回が3/28例（10.7%）であった。トシリズマブ以外の抗サイトカイン療法として，5例（17.9%）が抗 IL-6抗体製剤の siltuximab を，14/28例（50%）がコルチコステロイドを，2/28例（7.1%）がその他（エタネルセプト，インフリキシマブ，メチルプレドニゾロン，Hydrocortisone）の薬剤を投与された。

2.5.4.1.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

C2201試験では2017年3月8日のデータカットオフ時点のデータを用いて評価した。

再発又は難治性で，自家幹細胞移植後に再発又は増悪したか，あるいは自家幹細胞移植に適応のない DLBCL 成人患者に対する CTL019の有効性，安全性，細胞動態の検証を目的として単群非盲検多施設共同試験が27施設（日本を含む10カ国）で実施された。C2201試験の試験デザインを図 2.5.4.1.2-1に示す。この試験の中で，トシリズマブの有効性は，CTL019輸注後に発症した CRS に対してトシリズマブを投与した患者のデータで評価した。

図 2.5.4.1.2-1　試験デザイン（C2201試験）



1. 試験登録前に行う。
2. 治験実施計画書に従って行う。
3. 60ヵ月目前に一次追跡調査から脱落した被験者のみに行う。
4. 被験者は試験終了時まで，又は長期追跡調査に登録するまで生存の追跡調査を行う。
5. 規制当局のガイドラインに従い実施する長期安全性追跡調査は，別の治験実施計画書の下で行う。

[2.7.6.1 C2201試験 Figure 4-3を改変]

トシリズマブの用法･用量は，表 2.5.4.1.1-1及び表 2.7.3.1.1-3に示した B2202試験で用いた同じ CRS 管理のアルゴリズムで規定された。表 2.7.3.1.1-3に示したアルゴリズムは，日本用に改訂された C2201試験の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日治験実施計画書改訂5版により規定され，日本でのみ適応された。

トシリズマブの評価項目は，B2202試験と同じであった。

登録された147例の患者のうち，99例が CTL019を輸注された。その内，CRS は57/99例（57.6%）に発現した。この57例の中でトシリズマブの投与を1回以上受けた15例をトシリズマブの安全性解析対象例及び有効性解析対象例とした。

C2201試験におけるトシリズマブの投与回数は1回が6/15例（40.0%），2回が9/15例（60.0%）であり，3回投与した患者は認められなかった。トシリズマブ以外の抗サイトカイン療法として10/15例（66.7%）がコルチコステロイドを投与された。

2.5.4.2　有効性評価の結果

2.5.4.2.1　トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間

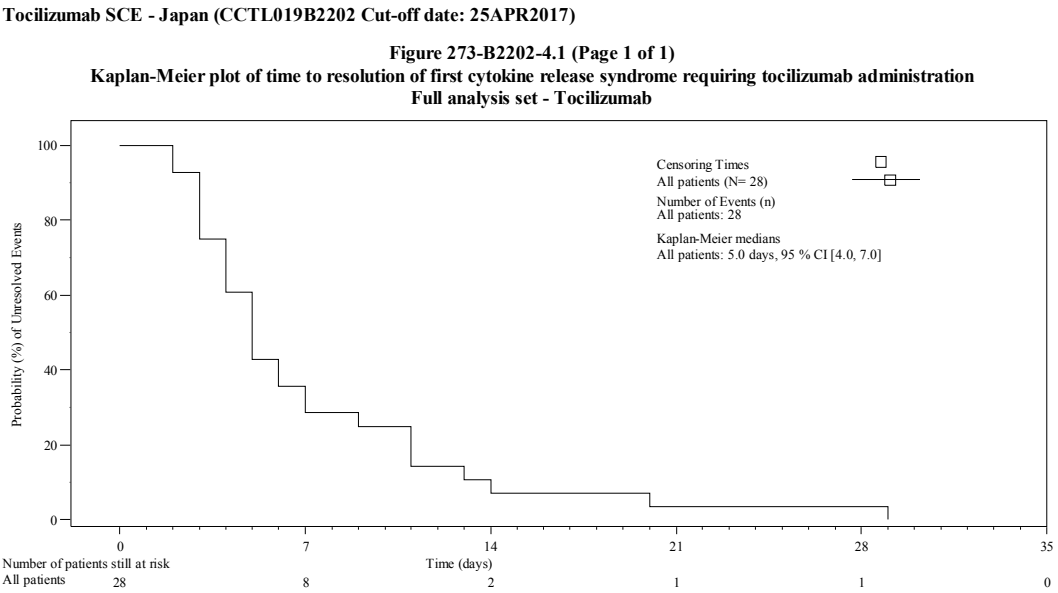
トシリズマブの投与に至った初回の CRS において，トシリズマブ投与から CRS 回復判断時

点までの期間を評価した。CRS 回復は，24時間以上平熱が持続し，昇圧薬服用の必要がないと判断した期間が24時間以上持続した時点と定義した。Kaplan-Meier 法を用いた解析結果をB2202試験は図 2.5.4.2.1-1に，C2201試験は図 2.5.4.2.1-2に示した。

B2202試験の有効性解析対象例は28例であり，全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値［95%信頼区間（CI）］は，5.0（4.0，7.0）日（最小値～最大値：2～29日）であった。日本人の1例では，トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間は11日であった。

C2201試験の有効性解析対象例は15例であり，14例（93.3%）が回復し，1例は死亡（Patient ID_[redacted]，死因：疾患進行）により評価が打ち切られた。トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は，6.0（3.0，7.0）日（最小値～最大値：2～14日）であった。

図 2.5.4.2.1-1　トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間のカプラン-マイヤー解析（B2202試験）

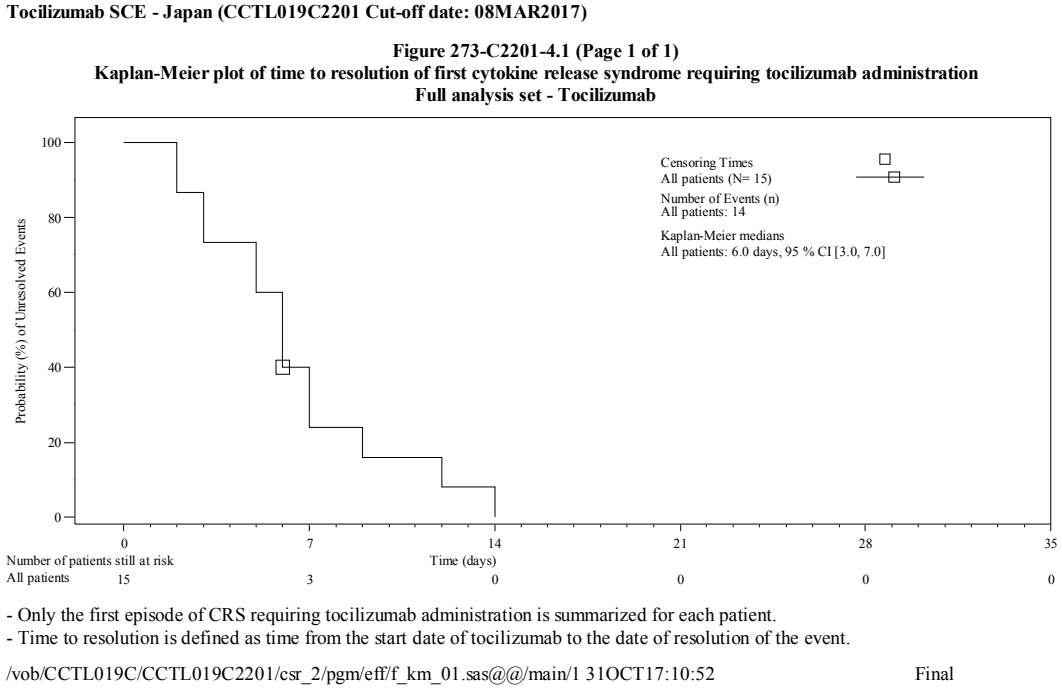


- Only the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is summarized for each patient.
- Time to resolution is defined as time from the start date of tocilizumab to the date of resolution of the event.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_km_01.sas@@/main/5 31OCT17:10:46　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-4.1を再掲]

図 2.5.4.2.1-2　トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間のカプラン-マイヤー解析（C2201試験）



[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-4.1を再掲]

2.5.4.2.2　CRS の持続期間

トシリズマブの投与に至った初回の CRS の発現日から回復日までの期間を CRS の持続期間として評価した。

B2202試験で，CRS の持続期間の中央値（95%CI）は9.5（8.0，13.0）日（最小値～最大値：5～29日）であった。日本人の1例の CRS の持続期間は18日であった。

C2201試験で，CRS の持続期間の中央値（95%CI）は8.0（6.0，9.0）日（最小値～最大値：4～14日）であった。

2.5.4.2.3　抗サイトカイン療法開始から解熱，昇圧剤離脱，抜管までの期間

トシリズマブの投与に至った初回 CRS の抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間の中央値（最小値～最大値）は，B2202試験は25/28例で評価され，2.000（0.09～25.00）日であり，C2201試験は14/15例で評価され，1.000（0.08～7.00）日であった。

トシリズマブの投与に至った初回 CRS の抗サイトカイン療法開始から昇圧剤離脱までの期間の中央値（最小値～最大値）は，B2202試験は24/28例で評価され，3.000（0.04～14.00）日であり，C2201試験は10/15例で評価され4.000（1.00～10.00）日であった。

トシリズマブの投与に至った初回 CRS の抗サイトカイン療法開始から気管挿管チューブの抜管まで期間の中央値（最小値～最大値）は，B2202試験は10/28例で評価され，6.000（3.00～18.00）日であり，C2201試験は6/15例で評価され10.000（3.00～20.00）日であった。

2.5.4.2.4　炎症マーカー及びサイトカインの推移

B2202試験及び C2201試験の炎症マーカーとサイトカインパラメーターとして CRP，Ferritin，IFNγ，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，sIL-6R，IL-8，IL-12P70，TNFα の変動比の結果一覧を表 2.5.4.2.4-1に示す。

各パラメータ値の変動比の中央値は，B2202試験及び C2201試験で，CRP，Ferritin，IFNγ，

IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，IL-12P70，TNFα は減少した。sIL-6R の変動比の中央値は増加していたが，sIL-6R の血中濃度の増加は，トシリズマブが sIL-6R と免疫複合体を形成することにより，sIL-6R のクリアランスが小さくなっていることが原因と考えられる（2.7.2）。

表 2.5.4.2.4-1　炎症マーカー及びサイトカインの変動比（B2202試験，C2201試験）

	B2202試験（N=28）			C2201試験（N=15）		
	n	Median	Min, Max	n	Median	Min, Max
CRP	27	0.0494	0.009, 0.647	13	0.0679	0.0, 69.400
Ferritin	27	0.7579	0.015, 38.261	10	0.7531	0.1, 5.290
INF gamma	27	0.0087	0.000, 3.930	15	0.0359	0.0, 0.466
IL-10	27	0.0312	0.001, 8.582	15	0.0568	0.0, 0.346
IL-13	27	0.1158	0.013, 3.419	15	0.1385	0.0, 1.000
IL-1 beta	27	0.4178	0.040, 2.005	15	1.0000	0.2, 1.188
IL-2	27	0.0437	0.005, 1.000	15	0.0865	0.0, 1.000
IL-4	27	0.0405	0.002, 45.210	15	0.2171	0.0, 1.432
IL-6	27	0.0747	0.003, 19.975	15	0.3256	0.0, 2.004
sIL-6R	23	3.4416	0.866, 6.992	8	2.6013	0.9, 5.667
IL-8	27	0.1904	0.005, 6.184	15	0.4063	0.0, 2.385
IL-12P70	27	0.0882	0.004, 9.730	15	0.2057	0.0, 1.434
TNF alpha	27	0.2998	0.059, 2.046	15	0.4339	0.0, 1.126

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-5.1，Table 273-C2201-5.1を改変]

2.5.4.2.5　Oncologic Drugs Advisory Committee（ODAC）に示された結果

米国の Food & Drug Administration（FDA）が，2017年7月12日に開催した Oncologic Drugs Advisory Committee（ODAC）において，B2202試験（データカットオフ日：2016年11月23日）の全 CTL019輸注患者（68例）の安全性評価結果として，CRS 持続期間の結果が示された[17]。B2202試験の CTL019輸注患者の安全性解析対象集団（CTL019安全性解析対象集団）では，CRS は53/68例（77.94%）に発現し，CRS の持続期間の中央値は8日であった。

また，ODAC では，B2202試験及び B2205J 試験の全 CTL019輸注患者（68例及び29例，合計97例）を統合した解析結果（データカットオフ日：B2202：2016年11月23日，B2205J：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）も示された[18]。B2202試験及び B2205J 試験の CTL019安全性解析対象集団では，CRS は79/97例（81.4%）に発現し，CRS の持続期間の中央値（最小値～最大値）は8.0（1～36）日であった。B2202試験及び B2205J 試験では，重症度の低い CRS 患者は CRS 管理アルゴリズムに従い，トシリズマブの投与を受けていなかった。そのため ODAC において示した B2202試験及び B2205J 試験の CTL019安全性解析対象集団は，CRS に対してトシリズマブを投与しなかった患者とトシリズマブを投与した患者を合計した CRS 全患者となる。重度な CRS 患者のみを対象としたトシリズマブ安全性解析対象例の CRS の持続期間は，軽度な CRS 患者も含まれる CTL019安全性解析対象集団の CRS の持続期間と同様であり，トシリズマブ投与集団で CRS の持続期間が大幅に長引くことはなかった。

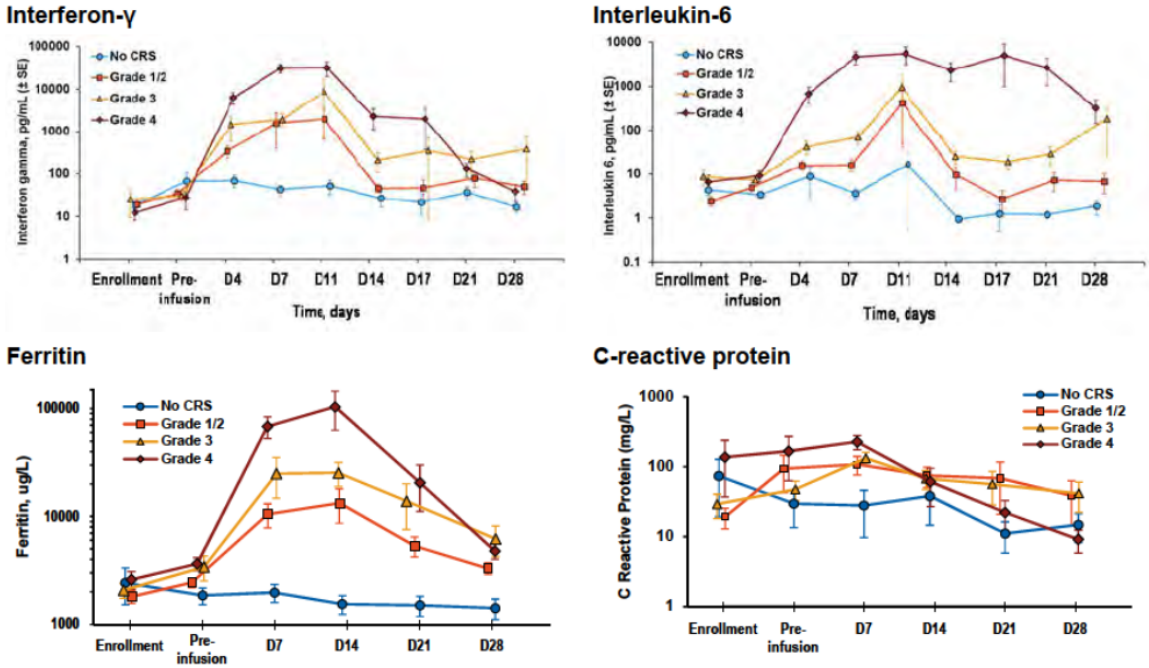
表 2.5.4.2.5-1　トシリズマブの投与に至った初回 CRS の持続期間[17),18)]

	B2202試験	C2201試験	B2202試験	B2202 試験 +B2205J 試験
解析対象	トシリズマブ安全性解析対象例	トシリズマブ安全性解析対象例	CTL019安全性解析対象集団	CTL019安全性解析対象集団
解析対象例数	28	15	68	97
データカットオフ日	2017年4月25日	2017年3月8日	2016年11月23日	B2202：2016年11月23日，B2205J：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
CRS 発現患者例数	28	15	53	79
トシリズマブ投与患者 例数	28	15	26	33
トシリズマブ非投与患者 例数	0	0	27	46
CRS の持続期間（中央値）（最小値～最大値）	9.5 日（8.0~13.0）	8.0 日（6.0~9.0）	8 日（不明）	8.0 日（1~36）

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.2，Table 273-C2201-4.2]

ODAC で示されたトシリズマブ非投与例を含む B2202試験及び B2205J 試験の統合解析結果において，炎症マーカー（Ferritin，CRP）及びサイトカイン（IFNγ，IL-6）の推移を CRS Grade 毎に図 2.5.4.2.5-1に示した。CTL019輸注後に炎症マーカー及びサイトカインの上昇が認められた。Grade 3及び4の患者は Grade 1/2の患者に比べて上昇割合が高くなる傾向があり[18)]，サイトカインの最高濃度は CRS の Grade と正の相関関係があると考えられた（2.7.6.1 B2202試験，B2205J 試験）。

図 2.5.4.2.5-1　炎症マーカーとサイトカインの推移（B2202試験及び B2205J 試験の統合解析結果）[18)]



2.5.4.2.6　CRS 治療薬としてのトシリズマブのその他の臨床エビデンス

ロシュ社は，前述のとおり，FDA から[redacted]要請を受けたため，PubMed を使用して，以下の検索式を用いて CRS に対してトシリズマブが使用された文献を包括的に調査した。調査は[redacted]のために20[redacted]年[redacted]月に実施した。

"tocilizumab" and "cytokine release syndrome";
"tocilizumab" and "cytokine storm";
"tocilizumab" and "chimeric antigen receptor therapy";
"tocilizumab" and "CTL019";
"tocilizumab" and "KTE-C19";
"tocilizumab" and "blinatumomab";
"cytokine release syndrome" and "chimeric antigen receptor therapy";
"cytokine release syndrome" and "CTL019";
"cytokine release syndrome" and "KTE-C19";
"cytokine release syndrome" and "blinatumomab";
"cytokine release syndrome";
"cytokine storm".

文献の検出結果を表 2.5.4.2.6-1に示す。23件の文献が抽出され，8件は査読を受けた論文であり，15件は学会抄録であった。109例の患者が CRS に対してトシリズマブ投与を受けており，CAR-T 細胞療法後の CRS に対する投与が108例（CTL019：60例，CTL019以外：48例）で，二重特異性 T 細胞誘導抗体（Bispecific T-cell receptor-engaging，BiTE）療法後の CRS に対する投与が1例であった。

109例中104例（95.4%）が回復し，5例は未回復で，その内訳は死亡3例，未回復2例であった。コルチコステロイドを併用した例も，併用しなかった例もあり，少数例では別の抗サイトカイン療法（エタネルセプト又は siltuximab）が併用された。

表 2.5.4.2.6-1　CRS に対してトシリズマブが使用された文献一覧

Publication	Affiliation	Immunotherapy	Indication	'N' Received TCZ (TCZ regimen)	CRS Outcome post-TCZ
Grupp et al. 2013 *Manuscript*[7)]	CHOP UPenn NOVARTIS	CTL019 CD19 CAR 2nd generation (CD137/ CD3)	Pediatric ALL	1 patient TCZ+ETN+CS (TCZ 8 mg/kg x1)	1/1 resolved [a]
Teachey et al. 2013 *Manuscript*[19)]	CHOP UPenn AMGEN	Blinatumomab BiTE	Pediatric ALL	1 patient TCZ+CS (TCZ 8 mg/kg x1)	1/1 resolved
Maude et al. 2014 *Manuscript*[20)]	CHOP UPenn NOVARTIS	CTL019	Pediatric & Young Adult ALL	9 patients TCZ only, 3 pts TCZ+CS, 6 pts with TCZ x 2, 4 pts (TCZ dose not provided)	9/9 resolved [a]
Grupp et al. 2014 *Abstract*[21)]	CHOP UPenn NOVARTIS	CTL019	Pediatric & Young Adult ALL	11 patients TCZ only, 6 pts TCZ+CS, 5 pts (TCZ dose and # doses not provided)	11/11 resolved [a]

Publication	Affiliation	Immunotherapy	Indication	'N' Received TCZ (TCZ regimen)	CRS Outcome post-TCZ
Grupp et.al. 2015 *Abstract*[8]	CHOP, UPenn, NOVARTIS	CTL019	Pediatric & Young Adult ALL	15 patients TCZ only, 6 pts TCZ+CS, 9 pts (TCZ dose and # doses not provided)	15/15 resolved [a]
Frey et.al. 2014 *Abstract*[22]	CHOP UPenn NOVARTIS	CTL019	Adult ALL	9 patients Details only provided for 3 refractory pts: TCZ+CS, 1 pt (TCZ 4 mg/kg x 2) TCZ+ETN+CS, 1 pt (TCZ 8 mg/kg x 3) TCZ+STX+CS, 1 pt (TCZ 8 mg/kg x 2, STX x 2)	6/9 resolved 3/9 died [b]
Porter et.al. 2014 *Abstract*[23]	CHOP UPenn NIH NOVARTIS	CTL019	Adult CLL	7 patients TCZ ± CS, 7 pts Several pts also received CS and/or ETN (TCZ dose and # doses not provided)	7/7 resolved [c]
Porter et.al. 2014 *Abstract*[24]	CHOP UPenn NOVARTIS	CTL019	Adult CLL	3 patients TCZ ± CS ± anti-cytokine therapy (TCZ dose and # doses not provided)	3/3 resolved [c]
Porter et.al. 2015 *Manuscript*[25]	CHOP UPenn NOVARTIS	CTL019	Adult CLL	4 patients TCZ only, 2 pts TCZ+CS, 2 pts (TCZ dose and # doses not provided)	4/4 resolved [c]
Lee et.al. 2014 *Abstract*[26]	NCI, NIH, CHLA	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3)	ALL, NHL	4 patients TCZ alone, 2 pts TCZ+CS, 2 pts (TCZ dose and # doses not provided)	4/4 resolved [d]
Lee et al. 2015 *Manuscript*[27]	NCI, NIH, CHLA, UCLA	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3)	Pediatric & Young Adult ALL, NHL	4 patients TCZ alone, 2 pts TCZ+CS, 2 pts (TCZ dose and # doses not provided)	4/4 resolved [d]
Davila et.al. 2014 *Manuscript*[28]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NYC JUNO	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3)	Adult B-ALL	4 patients TCZ alone x1, 1 pt TCZ alone x2, 2 pt TCZ+CS x1, 1 pt (TCZ dose not provided)	4/4 resolved [e]
Park et.al. 2014 *Abstract*[29]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NYC JUNO	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3)	Adult B-ALL	9 patients IL-6R antagonist or CS (TCZ dose and # doses not provided)	9/9 resolved [e,f]
Curran et al. 2014 *Abstract*[30]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NYC JUNO	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3)	Pediatric & Young Adult B-ALL	2 patients TCZ or CS (TCZ dose and # doses not provided)	2/2 resolved [g]

Publication	Affiliation	Immunotherapy	Indication	'N' Received TCZ (TCZ regimen)	CRS Outcome post-TCZ
Curran et.al. 2015 *Abstract*[31)]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NYC; Dana-Farber Cancer Institute and Boston Children's Hospital, Boston JUNO	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3)	Pediatric & Young Adult B-ALL	5 patients TCZ or CS (TCZ dose and # doses not provided)	5/5 resolved [g]
Sauter et.al. 2014 *Abstract*[32)]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NYC JUNO	2nd Generation CD19 CAR (CD28/CD3) after SCT	Adult B-NHL	2 patients TCZ alone 4 mg/kg x1, 1 pt TCZ+CS, 1 pt (TCZ dose and # doses not provided)	2/2 resolved
Schuster et.al. 2014 *Abstract*[33)]	Perelman Center for Advanced Medicine and UPenn NOVARTIS	CTL019	Adult NHL	1 patient TCZ+CS (TCZ dose and # doses not provided)	1/1 resolved [h]
Kochenderfer et al. 2015 *Manuscript*[34)]	NCI, NIH, Hackensack University Medical Center NJ, MD Anderson Cancer Center TX, Sunybrook Odette Cancer Center, Canada. KITE PHARMA	2nd generation CD19 CAR (CD28/ CD3)	Adult DLBCL or indolent B cell malignancy	2 patients TCZ (TCZ dose and # doses not provided)	2/2 did not improve [i]
Brudno and Kochenderfer 2016 *Manuscript*[3)]	NCI	CD269 CAR CD19 CAR	Adult ALL	2 patients TCZ x2, 1 pt TCZ x1, 1 pt (TCZ dose not provided)	2/2 improved
Lee et.al. 2015 *Abstract*[35)]	NCI, NIH	2nd generation CD19 CAR (CD28/ CD3)	Pediatric & Young Adult ALL	1 patient TCZ+CS (TCZ dose and # doses not provided)	1/1 resolved
Locke et.al. 2015 *Abstract*[36)]	4 hospitals in US KITE PHARMA	KTE-C19 2nd generation CD19 CAR (CD28/ CD3)	Adult NHL	1 patient TCZ+CS (TCZ dose and # doses not provided)	Not provided, but assumed resolved [j]
Dong et al. 2015 *Abstract*[37)]	14 hospitals in China AMERICA YUVA BIOMED	4SCAR19 4th generation CD19 CAR (CD28/ CD137/ CD27/ CD3)	Adult and pediatric ALL	11 patients ETN or TCZ, 8 pts ETN + TCZ, 3 pts (ETN 12.5 mg, TCZ 8 mg/kg, # doses not provided)	Not provided, but assumed resolved [k, l, m]
Luo et al. 2015 *Abstract*[38)]	2 hospitals in China, 1 hospital in US AMERICA YUVA BIOMED	4SCAR123 4th Generation CD123 CAR (CD28/CD137/ CD27/ CD3)	Adult AML	1 patient TCZ (TCZ dose and # doses not provided)	1/1 resolved

Publication	Affiliation	Immunotherapy	Indication	'N' Received TCZ (TCZ regimen)	CRS Outcome post-TCZ
Totals:					
Publications: 23	Publications: 21 from US (8 peer reviewed manuscripts, 13 meeting abstracts) 2 from China (2 meeting abstracts)	Publications: 19 for 2nd gen CD19 CAR, 1 for 4th gen CD19 CAR, 1 for 4th gen CD123 CAR, 1 CD19 bi-specific Ab 1 CD19 and CD269 CAR (generation not provided)	Population: Pediatric or adult ALL, and adult CLL, NHL, DLBCL or AML	Treated with TCZ: 109 patients (at least 55 patient) [a, c, d, e, g, l] Where provided: TCZ x 1 = 10 pts TCZ x 2 = 9 pts TCZ x 3 = 1 pt Where provided: 8 mg/kg = 7 pts 4 mg/kg = 2 pts	Resolved: 104 patients (at least 50 patient) [a, c, d, e, g, l]

CHOP = Children's Hospital of Philadelphia; UPenn = University of Pennsylvania; CHLA = Children's Hospital Los Angeles; USC = University of Southern California, Los Angeles; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; TCZ = tocilizumab; ETN = etanercept; STX = siltuximab; CS = corticosteroids; ALL = acute lymphoblastic leukemia; CLL = chronic lymphoblastic leukemia; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; x1 = single dose; x2 = 2 doses, x3 = 3 doses.

[a] Counted as a total of 15 patients treated with TCZ.

[b] All 3 patients had significant disease burden at baseline and had significant infectious complications.

[c] Counted as a total of 7 patients treated with TCZ.

[d] Counted as a total of 4 patients treated with TCZ.

[e] Counted as a total of 4 patients treated with TCZ (i.e., at least 4 patients).

[f] Assumed resolved for all 9 patients but not specifically stated (previous publication reported resolved for 4 patients).

[g] Counted as a total of 1 patient treated with TCZ (i.e., at least 1 patient).

[h] Assumed resolved as there was no treatment-related mortality but was not specifically stated.

[i] TCZ used in 2 patients with Grade 3 and 4 toxicity. One had hypotension, and the other had predominantly neurologic toxicity. The toxicity did not substantially improve in either patient.

[j] TCZ used in 1 patient with Grade 4 encephalopathy and CRS. Assumed resolved, as the subject subsequently died within 30 days of KTE-C19 cell infusion due to an intracranial hemorrhage deemed unrelated to KTE-C19 per the investigator.

[k] Assumed resolved as the median follow-up was 4 months (range: 3-24 months).

[l] Counted as a total of 4 patients treated with TCZ (i.e., at least 4 patients).

[m] Four pts were treated once by methylprednisolone (1 mg/kg/day).

また，CTL019以外のがん免疫療法に伴う CRS の治療にトシリズマブが用いられた文献の一覧を表 2.5.4.2.6-2に示す。調査は2017年9月に実施した。

表 2.5.4.2.6-2　がん免疫療法後の CRS の治療に用いられたトシリズマブの文献一覧

Publication	Affiliation	Immunotherapy	Indication	'N' Received TCZ (TCZ regimen)	CRS Outcome post-TCZ
Sharma et.al 2016 *Abstract*[39]	6 hospitals in US	nivolumab	Progressive lung cancer	8 patients (TCZ 4 mg/kg, and # doses not provided)	8/8 resolved
Mackall 2016 [40] *Abstrac*[40]	NIH, 3 hospitals in US, and 1 hospital in UK	NY-ESO-1/adoptive T-cell therapies	Synovial Sarcoma, Ovarian Cancer, myeloma, and melanoma	1 patient (not specified type of cancer) (TCZ x1, 4 mg/kg)	1/1 resolved
Stroud 2017 *Abstract*[41]	6 hospitals in US	nivolumab	Lung cancer (Majority: 88.2%)	34 patients TCZ 4 mg/kg + CS 18 (52.9%): TCZ x1 12 (35.3%): TCZ x 2 3 (8.8%): TCZ x 3 1 (3%): TCZ x 4	27/34 clinical improvement (TCZ was used for not only CRS/SIRS but also irAEs. CRS/SIRS were included in irAEs)
Rotz 2017 *Manuscript*[42]	Cancer and Blood Diseases Institute, Cincinnati Children's HospitalMedical Center,	PD-1	Adult metastatic alveolar soft part sarcoma	1 patient TCZ+CS (1st TCZ : 4 mg/kg, 2nd dose 8 mg/kg, which was given 72 hr after first TCZ)	1/1 resolved
Totals:					
Publications: 4	Publications: 4 from US (1 peer reviewed manuscripts, 3 meeting abstracts)	Publications: 3 for nivolmab (PD-1) 1 for NY-ESO-1	Population: Solid cancer	Treated with TCZ: ≥ 44 patients Where provided: TCZ x 1 = 19 pts TCZ x 2 = 13 pts TCZ x 3 = 3 pt TCZ x 4 = 1 pt Where provided: 4 mg/kg = 44 pts	Resolved: ≥ 37 patients

表 2.5.4.2.6-1の文献におけるトシリズマブの用量及び投与方法（記載がある場合）は，4又は8 mg/kg の静脈内投与であった（表 2.5.4.2.6-3）。これは米国で承認されている用量（成人の RA では4 mg/kg 静注 4週間毎で開始，臨床反応に応じ8 mg/kg 静注 4週間毎へ増量；小児の sJIA では体重30 kg 以上の小児で8 mg/kg 静注 2週間毎；pJIA では体重30 kg 以上の小児で8 mg/kg 静注 4週間毎）を使用したためと考えられる。トシリズマブの投与回数（記載がある場合）は，1回又は2回が多かった。トシリズマブを3回投与された患者は1例であった。

表 2.5.4.2.6-3　CAR-T 細胞療法後の CRS に投与されるトシリズマブ投与レジメンの概要

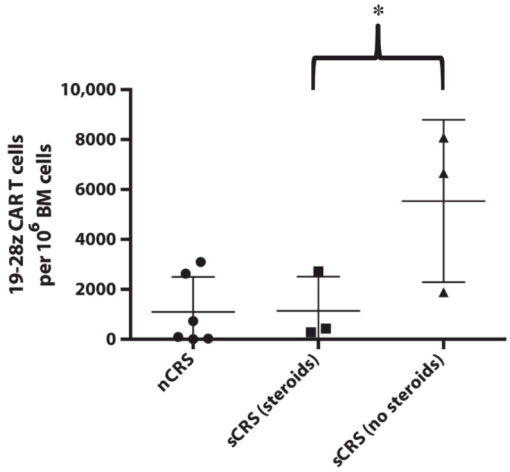
トシリズマブ用量	トシリズマブ投与回数	対象	年齢層	症例数
8 mg/kg IV	x 1	ALL	Pediatric	2 [7), 19)]
8 mg/kg IV	unknown	ALL	Pediatric & Adult	11 [37)]
8 mg/kg IV	x 2	ALL	Adult	1 [22)]
8 mg/kg IV	x 3	ALL	Adult	1 [22)]
4 mg/kg IV	x 1	NHL	Adult	1 [32)]
4 mg/kg IV	x 2	ALL	Adult	1 [22)]
unknown	x 1	ALL	Adult	3 [28), 3)]
unknown	x 2	ALL	Adult	3 [28), 3)]
unknown	x 2	ALL	Pediatric & Young Adult	4 [20)]

x1 = single dose, x2 = 2 doses, x3 = 3 doses.

また，表 2.5.4.2.6-1の文献において，トシリズマブは，CAR-T 細胞療法の有効性を得るために必要な細胞増殖に影響を与えないことが報告された。Davila ら[28)]は，重症度の高い CRS に対して従来の治療である高用量のコルチコステロイド投与，又はトシリズマブ単剤の投与を受けた患者で，骨髄内の CAR-T 細胞数を比較した。その結果，トシリズマブの投与を受けた患者は，CRS を発現しなかった患者又は重症度の高い CRS に対して高用量のコルチコステロイド投与された患者よりも，CAR-T 細胞数が5倍高いことを示した（図 2.5.4.2.6-1）。

一般的に重症度の高い CRS の治療に用いる高用量のコルチコステロイドは，T 細胞の活性化，機能及び増殖を阻害する性質があり，CAR-T 細胞療法の有効性を減じるおそれがある。一方，トシリズマブは，CAR-T 細胞数の増殖を抑制しない。よって，CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対する治療では，トシリズマブ投与が有用であると考えられる。

図 2.5.4.2.6-1　CAR-T 細胞療法後の骨髄中で検出された CAR-T 細胞数[28)]



nCRS: no CRS; sCRS (steroids): severe CRS treated with steroids;
sCRS (no steroids): severe CRS treated conservatively or with TCZ alone.
Asterisk indicates p = 0.048.

以上より，CRS において，トシリズマブが CRS の症状に対して有効であることが示唆された。また，CAR-T 細胞療法の有効性を低下させない CRS 治療となりうることが，公表文献によって示唆された。

2.5.4.3　有効性成績のまとめ

B2202試験及びC2201試験の有効性成績の結果の一覧は，表 2.7.3.2.2-1に示した。

CRS に対して，トシリズマブを投与することにより，B2202試験では28/28例（100.0%），C2201試験では14例/15例（93.3%）が回復した。

トシリズマブの投与に至った初回 CRS における，トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間，CRS の持続期間，抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間，抗サイトカイン療法開始から昇圧剤離脱までの期間，抗サイトカイン療法開始から気管挿管チューブの抜管まで期間は，B2202試験と C2201試験で同様であった。

トシリズマブは，CRS により高い値を示している炎症マーカー及びサイトカイン（CRP，Ferritin，IFNγ，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，IL-12P70，TNFα）を抑制した。

B2202試験の ALL 患者と C2201試験の DLBCL 患者という，異なるがん種で同様の結果が得られたことから，CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対するトシリズマブの治療効果の再現性を示唆するものと考えられた。

海外の審査過程において，C2201試験の追加カットオフを行い，有効性の評価解析を行った。データカットオフ日は2017年12月8日で，有効性解析対象例として1例が追加された。有効性の解析結果を2.7.3.3.2.5に示した。追加データカットオフ時の有効性の結果は，C2201試験の2017年3月8日のデータカットオフ時点の結果と同様であった。

日本人の患者は B2202試験での1例であった。本例の CRS はトシリズマブ投与後に回復しており，日本人においても日本人以外と同様の効果が期待できると考えられた。

日本人患者集団の部分集団解析（データカットオフ：B2202試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，C2201試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における有効性の結果は，B2202試験の2017年4月25日のデータカットオフ時点及び C2201試験の2017年3月8日のデータカットオフ時点の試験全体集団の結果と同様であった。

ODAC に示された，軽度な CRS 患者が含まれる CTL019安全性解析対象集団における CRS の持続期間は，重度な CRS 患者のみを対象としたトシリズマブ安全性解析対象例の結果と同様であり，トシリズマブ投与集団で CRS の持続期間が長引くことはなかった。また，CRS の Grade とサイトカインの最高濃度に相関があることが示され，トシリズマブは，これらのサイトカインを抑制することによって，CRS の徴候・症状を抑えていることが考えられた。

公表文献調査からは，CTL019を含む複数の CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対し，トシリズマブ投与により，108例中103例（95.4%）が回復したことが確認できた。更に，トシリズマブは，CAR-T 細胞の増殖能を抑制しないことが確認できた。一般的に重症度の高い CRS の治療に用いる高用量のコルチコステロイドは，CAR-T 細胞の増殖能を抑制し，CAR-T 細胞療法の効果を減弱させるおそれがあり，トシリズマブは，CRS の徴候・症状を効果的に抑えながらも CAR-T 細胞療法の有効性を低下させないという点で，高用量のコルチコステロイドとは異なることが示された。

以上のことから，トシリズマブは CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対し，良好な治療効果を有すると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

CRS 患者に対するトシリズマブの安全性は，ALL 小児患者を対象とした B2202試験及び DLBCL 成人患者を対象とした C2201試験の成績に基づいて評価した。B2205J 試験，B2101J 試験，B2102J 試験は参考とした。

なお，B2202試験及び C2201試験は CTL019の有効性，安全性を確認する目的で実施された試験のため，トシリズマブに対する対照群は設定されておらず，トシリズマブ投与に対する因果関係評価も実施していない。また，同様の理由で，トシリズマブの安全性評価期間を治験実施

計画書で設定していないため，トシリズマブ初回投与日同日から主たる試験の CTL019の主要評価時点（CTL019輸注後3カ月目）までのデータを評価対象とした。

有害事象は，原則として，同一症例で同一の有害事象が複数回発現した場合は，最高（最悪）Grade の1件として集計した。一連の継続する有害事象で，症状の悪化（Grade 悪化）は有害事象として報告された。

B2202試験，C2201試験，B2205J 試験では，CRS は，詳細に CRS を評価する目的で，それ以外の有害事象と報告方法を変えた。一連の継続する CRS において，Grade の悪化に限らず，Grade 変化（上下変化）の都度，別有害事象として報告された。なお，B2101J 試験と B2202J 試験では，一連の継続する CRS は，Grade 変化によって分けて報告することなく，最高（最悪）Grade の1件として報告された。

トシリズマブ安全性評価のための有害事象の集計表では，CRS は，トシリズマブ初回投与日前から継続し，トシリズマブ初回投与日同日以降に Grade 変化した場合，トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した CRS として掲載された。このため，CRS は，医師が判断した発現日，回復日を確認した上で，トシリズマブ投与後に新たに発現した CRS を特定した。

2.5.5.1　全般的な曝露状況

トシリズマブの安全性解析対象例は B2202試験で28例，C2201試験で15例であった。B2202試験及び C2201試験でのトシリズマブの曝露状況の要約を表 2.5.5.1-1に示す。

B2202試験におけるトシリズマブの投与回数は1回が17例（60.7%），2回が8例（28.6%），3回が3例（10.7%）であった。累積投与量の中央値（最小値～最大値）は8.225 mg/kg（6.94～36.00 mg/kg）であった。日本人の1例は，24.0 mg/kg（12.0 mg/kg を2回投与）の投与を受けた。

C2201試験における投与回数は1回が6例（40.0%），2回が9例（60.0%）であり，3回投与した患者は認められなかった。累積投与量の中央値（最小値～最大値）は16.000 mg/kg（8.00～17.20 mg/kg）であった。

表 2.5.5.1-1　トシリズマブ投与に至った初回 CRS の間の曝露状況の要約

	B2202試験 N=28	C2201試験 N=15
曝露期間（日）中央値（最小値～最大値）	1.0 (1–10)	2.0 (1–8)
投与回数毎の例数（%）	1回 17 (60.7) 2回 8 (28.6) 3回 3 (10.7)	1回 6 (40.0) 2回 9 (60.0) 3回 0 (0.0)
累積投与量（mg/kg）中央値（最小値～最大値）	8.225 (6.94–36.00)	16.000 (8.00–17.20)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-3.1，Table 273-C2201-3.1を改変]

2.5.5.2　比較的良くみられる有害事象

2.5.5.2.1　B2202試験(ALL 小児患者)

トシリズマブの安全性評価期間内に発現した有害事象は，28例全例（100.0%）に認められ，全 Grade の有害事象で多く認められた器官別大分類（SOC）の内訳は，免疫系障害23例（82.1%），代謝および栄養障害23例（82.1%），臨床検査21例（75%），胃腸障害20例（71.4%），神経系障害19例（67.9%），呼吸器，胸郭および縦隔障害19例（67.9%）であった。全 Grade で20%以上に認められた有害事象の基本語（PT）の内訳は，CRS22例（78.6%），発熱8例（28.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加8例（28.6%），好中球数減少8例（28.6%），低カリウム血症8例（28.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7例（25.0%），急性腎障害7例（25.0%），低酸素症7例（25.0%），高血圧7例（25.0%），貧血6例（21.4%），腹痛6例（21.4%），嘔吐6例（21.4%），血中ビリルビン増加6例（21.4%），白血球数減少6例（21.4%），高血糖6例（21.4%），低カルシウム血症6例（21.4%），頭痛6例

（21.4%），低血圧6例（21.4%）であった。

トシリズマブの安全性評価期間内に発現した Grade 3の有害事象は1/28例（3.6%）に，Grade 4の有害事象は26/28例（92.9%）に認められた。Grade 5は有害事象評価に使用せず，死亡に関する情報は有害事象とは別に評価した（2.5.5.3）。20%以上に認められた Grade 4の PT は，CRS16例（57.1%），好中球数減少8例（28.6%）であった。

トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した CRS22例中，1例（Patient ID_[redacted]）は，CTL019輸注後1日目に初回の CRS 発現後，CTL019輸注後3日目にトシリズマブの投与を受け，CTL019輸注後7日目に回復した。その後，CTL019輸注後10日目に CRS が再発したと判断された。再発した CRS に対してトシリズマブは投与されず，CTL019輸注後14日目に回復した。当該患者以外の21例は，初回の CRS が継続している中で，Grade 変化（上昇17例，下降2例）により有害事象として報告された事象，あるいはトシリズマブ投与同日のトシリズマブ投与前に発現した事象（2例）であり，初回の CRS と一連の事象であった。

日本人1例に認められた有害事象は，CRS，外耳炎，肝機能異常，急性腎障害，胸水，血清フェリチン増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中フィブリノゲン減少，好中球数減少，腫瘍崩壊症候群，低酸素症，白血球数減少，便秘であった。日本人のみに認められた事象は外耳炎であった。Grade 3/4の有害事象は，CRS，肝機能異常，急性腎障害，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好中球数減少，腫瘍崩壊症候群，低酸素症，白血球数減少であり，日本人のみで認められた Grade 3/4の有害事象はなかった。

2.5.5.2.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

トシリズマブの安全性評価期間内に発現した有害事象は，15例全例（100.0%）に認められ，全 Grade の有害事象で多く認められた SOC の内訳は，臨床検査13例（86.7%），血液およびリンパ系障害10例（66.7%），胃腸障害10例（66.7%），代謝および栄養障害10例（66.7%），神経系障害10例（66.7%），一般・全身障害および投与部位の状態9例（60.0%），呼吸器，胸郭および縦隔障害9例（60.0%）であった。全 Grade で20%以上に認められた有害事象の PT の内訳は，CRS8例（53.3%），血小板数減少7例（46.7%），低血圧7例（46.7%），急性腎障害6例（40.0%），貧血5例（33.3%），下痢5例（33.3%），血中クレアチニン増加4例（26.7%），白血球数減少4例（26.7%），高血糖4例（26.7%），低リン酸血症4例（26.7%），播種性血管内凝固3例（20.0%），血小板減少症3例（20.0%），悪心3例（20.0%），全身性浮腫3例（20.0%），末梢性浮腫3例（20.0%），血中フィブリノゲン減少3例（20.0%），好中球数減少3例（20.0%），体重減少3例（20.0%），脳症3例（20.0%），低酸素症3例（20.0%）であった。

トシリズマブの安全性評価期間内に発現した Grade 3の有害事象は2/15例（13.3%）に，Grade 4の有害事象は13/15例（86.7%）に認められた。Grade 5は有害事象評価に使用せず，死亡に関する情報は有害事象とは別に評価した（2.5.5.3）。

トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した CRS8例中，治験責任医師が初回の CRS 回復後に再発したと判断した事象は認められなかった。8例の CRS はすべて，初回の CRS が継続している中で，Grade 変化（上昇5例）により有害事象として報告された事象，あるいはトシリズマブ投与同日のトシリズマブ投与前に発現した事象（3例）であり，初回の CRS と一連の事象であった。

2.5.5.3　死亡

B2202試験でトシリズマブ初回投与日同日以降の死亡例は，28例中10例（35.7%）であり，この内，トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例は4例（14.3%）であった。死因は疾患進行による死亡が1例，その他が3例（脳炎1例，脳出血1例，全身性真菌症1例）であった。脳炎，脳出血及び全身性真菌症は，初回 CRS がトシリズマブ投与後に回復した後，それぞれ31日後，2日後，19日後に死亡に至った事象であった。

C2201試験でトシリズマブ初回投与日同日以降の死亡例は，15例中9例（60.0%）であり，全

例がトシリズマブの安全性評価期間の死亡例であった。死因は疾患進行が8例，疾患進行以外の死因は1例（敗血症）であった。敗血症は，初回 CRS がトシリズマブ投与後に回復し，その31日後に死亡に至った事象であった。

B2205J 試験でトシリズマブ初回投与日同日以降の死亡例は，7例中5例（71.4%）であり，この内，トシリズマブの安全性評価期間の死亡例は2例（28.6%）であった。2例の死因はいずれも疾患進行であった。

B2101J 試験でトシリズマブ初回投与日同日以降の死亡例は，17例中9例（52.9%）であり，この内，トシリズマブの安全性評価期間の死亡例は2例（11.8%）であった。死因は疾患進行が1例，その他が1例（敗血症）であった。敗血症で死亡時点では CRS は継続中であった。

B2102J 試験でトシリズマブ初回投与日同日以降の死亡例は，18例中4例（22.2%）であり，この内，トシリズマブの安全性評価期間の死亡例は認められなかった。

2.5.5.4　その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.1　B2202試験（ALL 小児患者）

トシリズマブの安全性評価期間内に発現した重篤な有害事象は，全 Grade で25例（89.3%）に認められ，Grade 3は7例（25.0%），Grade 4は18例（64.3%）であった。3例以上に認められた全 Grade の重篤な有害事象は CRS20例（71.4%），急性腎障害4例（14.3%）であった。3例以上に認められた Grade 3の重篤な有害事象は CRS4例（14.3%），3例以上に認められた Grade 4の重篤な有害事象は CRS16例（57.1%）であった。

日本人1例に認められた重篤な有害事象は CRS（最高 Grade：Grade 4）であった。

トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した重篤な CRS20例中，1例（Patient ID_[redacted]）が，治験責任医師が初回の CRS 回復後に再発した重篤な CRS と判断された。当該患者以外の19例は，トシリズマブ投与前から継続している初回の CRS と一連の事象であり，その経過の中で重篤化したが，CRS の症状の変動の範囲内と考える。

2.5.5.4.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

トシリズマブの安全性評価期間内に発現した重篤な有害事象は，全 Grade で12例（80.0%）に認められ，Grade 3は2例（13.3%），Grade 4は9例（60.0%）であった。3例以上に認められた全 Grade の重篤な有害事象は CRS6例（40.0%），急性腎障害3例（20.0%）であった。3例以上に認められた Grade 3の重篤な有害事象はなく，3例以上に認められた Grade 4の重篤な有害事象は CRS5例（33.3%）であった。

トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した6例の重篤な CRS はすべて，トシリズマブ投与前から継続している初回の CRS と一連の事象であり，その経過の中で重篤化したが，CRS の症状の変動の範囲内と考える。

2.5.5.5　その他の重要な有害事象

本申請の臨床データパッケージに含む臨床試験では，トシリズマブは CRS 発症時に適時投与されたため，トシリズマブの投与中止に至った有害事象及びトシリズマブの用量変更に至った有害事象の評価は実施しなかった。

2.5.5.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本申請において，トシリズマブは CAR-T 細胞療法後の重症度の高い CRS を管理するために投与されることを踏まえ，器官別又は症候群別有害事象の解析は実施しなかった。

2.5.5.7　安全性成績のまとめ

トシリズマブの安全性評価期間内で，最も発現率の高かった有害事象は CRS であり，B2202

試験で22/28例（78.6%）及び C2201試験で8/15例（53.3%）であった。また，重篤な有害事象で最も高頻度に認められた事象は CRS であり，20/28例（71.4%）及び6/15例（40.0%）であった。CRS 患者に対するトシリズマブ初回投与日同日以降，最も多く認められる有害事象及び重篤な有害事象は CRS であった。認められた CRS のほとんどは，トシリズマブ投与前に発現し，事象継続している中で Grade 変化が認められたために有害事象として挙げられた事象であり，初回 CRS が回復した後に新たに発現した CRS は1例であった。CRS 以外の有害事象で最も発現率の高かった有害事象は，B2202試験では，発熱8/28例（28.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加8/28例（28.6%），好中球数減少8/28例（28.6%），低カリウム血症8/28例（28.6%）であり，C2201試験では，血小板数減少7/15例（46.7%），低血圧7/15例（46.7%）であった。CRS 以外で，トシリズマブの安全性の上で懸念となる新たなリスクは認められなかった。

トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例は，B2202試験では4/28例（14.3%），C2201試験では9/15例（60.0%）で，死因は疾患進行が多かった。疾患進行以外の死因においては，いずれも初回の CRS がトシリズマブ投与により回復した後に認められた事象であり，また，頻度高く認められた有害事象あるいは特徴的に発現した有害事象は認められなかった。

海外の審査過程において，C2201試験の追加カットオフを行い，安全性の評価解析を行った。データカットオフ日は2017年12月8日で，安全性解析対象例として1例が追加された。安全性の解析結果を2.7.4.2.1.8に示した。追加データカットオフ時の安全性の結果は，C2201試験の2017年3月8日のデータカットオフ時点の結果と同様であった。

日本人と日本人以外の安全性の傾向には違いが認められなかった。

追加で実施した日本人患者集団の部分集団解析（データカットオフ：B2202試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，C2201試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における安全性の結果では，申請時（B2202試験の2017年4月25日のデータカットオフ時点及び C2201試験の2017年3月8日のデータカットオフ時点）の試験全体集団で得られた結果に追加すべき新たなリスクは同定されなかった。

以上より，CRS 患者に対するトシリズマブ投与によって，安全性の上で懸念となる新たなリスクは認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

CRS は，過剰な免疫反応に伴い，免疫エフェクター細胞又は標的細胞からサイトカインが放出され，血中サイトカイン濃度が高度に上昇することを原因として引き起こされる症候群であり，がん治療のため免疫系を刺激する薬剤を投与した際にしばしば認められる副作用の一つである。CAR-T 細胞療法に伴う CRS は，その発現が CAR-T 細胞の増殖，すなわち CAR-T 細胞の有効性と関連していると考えられている。

一般的に重症度の高い CRS の治療に用いる高用量のコルチコステロイドは，その作用機序により，CAR-T 細胞の増殖を抑制し，CAR-T 細胞療法の有効性を減弱するおそれがある。したがって CAR-T 細胞の増殖を維持しつつ，CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対する効果的な治療法は，アンメット・メディカルニーズとして存在する。

ALL 小児患者を対象とした B2202試験及び DLBCL 成人患者を対象とした C2201試験において，トシリズマブは，単剤あるいはその他の抗サイトカイン療法との併用において，Grade 2～4の CRS 患者の徴候・症状を抑え，B2202試験では28例全例で，C2201試験では15例中14例（93.3%）で，CRS の回復が認められた。また，文献調査[7)~42)]により，CAR-T 細胞の種類が異なっても，トシリズマブは CRS の徴候・症状を効果的に抑えること，更に，CAR-T 細胞の増加を抑制しないことが示唆された。

トシリズマブ8 mg/kg までの単回静注投与の安全性は，日本人健康成人及び日本人 RA 患者を対象とした試験で忍容性が確認されており，反復静注投与（4週毎）の安全性は日本人成人

RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験で忍容性が確認されている。また，体重が30 kg 以上の場合のトシリズマブ8 mg/kg 又は体重が30 kg 未満の場合のトシリズマブ12 mg/kg のトシリズマブの反復静注投与（2週毎）は，sJIA 小児患者を対象として米国で実施した第 III 相臨床試験で忍容性が高く，安全性が確認されている。トシリズマブでは安全性のプロファイルの人種による違いは認められていない。

CRS 患者に対するトシリズマブ初回投与日同日以降，最も多く認められる有害事象及び重篤な有害事象は CRS であった。認められた CRS のほとんどは，トシリズマブ投与前から継続している事象が集計の規則上，カウントされていたものであり，初回 CRS が回復した後に新たに発現した CRS は1例であった。CRS 以外の有害事象には，トシリズマブ投与による特徴的な有害事象の発現など，臨床的に新たな懸念を示唆する所見は認められなかった。よって，CRS 患者に対するトシリズマブ投与において，懸念すべき新たなリスクは認められず，新たな注意喚起は不要と考えられた。

以上，トシリズマブは，CAR-T 細胞療法に伴う CRS の徴候・症状を抑える効果を示し，その安全性は臨床的に許容可能な範囲であると考えられる。また，CAR-T 細胞増加を抑制しないことから，CAR-T 細胞療法の有効性を減弱させないことが期待でき，CAR-T 細胞療法下での高用量のコルチコステロイドの治療が必要となる CRS に対して，新たな治療選択肢となりうると考える

2.5.7　参考文献

1） Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014 Jul 10;124(2):188-95.

2） Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. Clin Transl Immunology. 2015 Jul 17;4(7).

3） Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. Blood. 2016 Jun 30;127(26):3321-30.

4） Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015 Jun 25;125(26):4017-23.

5） Panelli MC, White R, Foster M, Martin B, Wang E, Smith K, et al. Forecasting the cytokine storm following systemic interleukin (IL)-2 administration. J. Transl. Med. 2004 Jun 2;2(1):17.

6） Chen F, Teachey DT, Pequignot E, Frey N, Porter D, Maude SL, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. J Immunol Methods. 2016 Jul;434:1-8.

7） Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells foracute lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2013 Apr 18;368(16):1509-18.

8） Grupp SA, Maude SL, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Callahan C, et al. Durable remissions in children with relapsed/refractory ALL treated with T cells engineered with a CD19-targeted chimeric antigen receptor (CTL019). Blood. 2015;126(23):681.

9） Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a Phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med 2006; 355(10):1018-28.

10） Bruck N, Suttorp M, Kabus M, Heubner G, Gahr M, Pessler F. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. J Clin Rheumatol. 2011 Jan;17(1):23-7.

11） Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Nov;4(11):615-20.

12) Pachlopnik Schmid J, Ho CH, Chrétien F, Lefebvre JM, Pivert G, Kosco-Vilbois M, et al. Neutralization of IFN gamma defeats haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. EMBO Mol Med. 2009 May;1(2):112-24.
13) U.S. Department of Health & Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. (accessed 2018-04-27)
14) Reagan JL, Fast LD, Safran H, Nevola M, Winer ES, Castillo JJ, et al. Cellular immunotherapy for refractory hematological malignancies. J Transl Med. 2013 Jun 19;11:150.
15) Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan;15(1):47-62.
16) 日本臨床腫瘍学会編集. 13 サイトカイン放出症候群. がん免疫治療ガイドライン. 金原出版. 2016. 58-59
17) FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting BLA 125646 Tisagenlecleucel 12-Jul-2017. https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566166.pdf (accessed 2018-04-06)
18) FDA Advisory Committee Briefing Docum ONCOLOGIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE Tisagenlecleucel (CTL019) 12-Jul-2017. https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566168.pdf. (accessed 2018-04-06)
19) Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, Zugmaier G, Barrett DM, Seif AE, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. Blood. 2013 Jun 27;121(26):5154-7.
20) Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1507-17.
21) Grupp SA, Maude SL, Shaw P, Aplenc R, Barrett DM, Callahan C, et al. T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) have long term persistence and induce durable remissions in children with relapsed, refractory ALL. Blood. 2014;124(21):380.
22) Frey NV, Levine BL, Lacey SF, Grupp SA, Maude SL, Schuster SJ, et al. Refractory cytokine release syndrome in recipients of chimeric antigen receptor (CAR) T cells. Blood 2014;124(21):2296.
23) Porter DL, Lacey SF, Hwang W-T, Shaw P, Frey NV, Chew A, et al. Cytokine release syndrome (CRS) after chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for relapsed/refractory (R/R) CLL. Blood. 2014;124(21):1983.
24) Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, Hwang W-T, Lacey SF, Shaw P, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed, refractory CLL. Blood. 2014;124(21):1982.
25) Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Sci Transl Med. 2015 Sep 2;7(303):303ra139.
26) Lee DW, Stetler-Stevenson M, Sabatino M, Yuan C, Fry TJ, Shah NN, et al. Intent-to-treat results of a Phase I trial of CD19 chimeric antigen receptor engineered T cells using a consistent treatment regimen reveals a 67% complete response rate in relapsed, refractory acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;124(21):381.
27) Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a Phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2015 Feb 7;385(9967):517-28.

28) Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T-cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med. 2014 Feb 19;6(224):224ra25.
29) Park JH, Riviere I, Wang X, Bernal YJ, Yoo S, Purdon T, et al. CD19-targeted 19-28z CAR modified autologous T-cells induce high rates of complete remission and durable responses in adult patients with relapsed, refractory B-cell ALL. Blood. 2014;124(21):382.
30) Curran KJ, Riviere I, Kobos R, Kernan NA., Boulad F, Prockop SE, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting the CD19 antigen for the treatment of pediatric relapsed B cell ALL. Blood. 2014;124(21):3716.
31) Curran KJ, Riviere I, Silverman LB, Kobos R, Shukla N, Steinherz PG, et al. Multi-center clinical trial of CAR T cells in pediatric/young adult patients with relapsed B-cell ALL. Blood. 2015;126(23):2533.
32) Sauter CS, Riviere I, Bernal YJ, Wang X, Purdon TJ, Yoo S, et al. Interim safety analysis: A Phase I trial of high dose therapy and autologous stem cell transplantation followed by infusion of chimeric antigen receptor modified T-cells (19-28Z CAR-T) directed against CD19+ B-cells for relapsed and refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). Blood. 2014;124(21):677.
33) Schuster SJ, Svoboda J, Nasta SD, Porter DL, Chong EA, Mahnke Y, et al. Phase IIa trial of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed or refractory CD19+ lymphomas. Blood. 2014;124(21):3087.
34) Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):540-9.
35) Lee DW, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Fry TJ, Shah NN, Delbrook C, et al. Safety and response of incorporating CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy in typical salvage regimens for children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;126(23):684.
36) Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 clinical results of the ZUMA-1 (KTE-C19-101) study: a phase 1-2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of anti-CD19 CAR T cells (KTE-C19) in subjects with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). Blood. 2015;126(23):3991.
37) Dong L, Chang L-J, Gao Z, Lu DP, Zhang JP, Wang JB, et al. Chimeric antigen receptor 4SCAR19-modified T cells in acute lymphoid leukemia: a Phase II multi-center clinical trial in China. Blood. 2015;126(23):3774.
38) Luo Y, Chang L-J, Hu Y, Dong L, Wei G, Huang H. First-in-Man CD123-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2015;126:3778. http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3778. (accessed 2018-03-13)
39) Sharma N, Stroud CRG, Walker PR, Cherry CR, Cherukuri SD, Addepalli S, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) with Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstract:3061) http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3061. (accessed 2018-03-16)
40) Mackall C, D'Angelo SP, Cristea MC, Odunsi K, Norry E, Pandite L,et al. Cytokine Release Syndrome (CRS) in patients treated with NY-ESO-1^{c259} TCR. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstract 3040) http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3040. (accessed 2018-03-16)
41) Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, et al. Tocilizumab for management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. J Oncol Pharm Pract. 2017 Jan 1:1078155217745144. doi: 10.1177/1078155217745144.
42) Rotz SJ, Leino D, Szabo S, Mangino JL, Turpin BK, Pressey JG. Severe cytokine release syndrome in

a patient receiving PD-1-directed therapy. Pediatr Blood Cancer. 2017 Dec;64(12).doi: 10.1002/pbc.26642.