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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
[redacted]		
sIL-6R	Soluble interleukin 6 receptor	可溶性インターロイキン6受容体

目次

頁

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法....4
2.7.1.1　背景及び概観....4
2.7.1.1.1　トシリズマブ分析法....4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約....4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析....4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本項では，ヒト血清中のトシリズマブの分析法について記述する。定量法関連情報を表2.7.1.1.1-1に示す。

2.7.1.1.1　トシリズマブ分析法

ヒト血清中トシリズマブ濃度は[redacted]で測定された。

ヒト血清中トシリズマブ定量法は，[redacted]である。試料は10倍希釈して測定に供した。更なる試料の希釈には標準ヒト血清を用いた。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。

表 2.7.1.1.1-1　血清検体の測定法一覧

測定法	個別資料番号	測定施設	定量範囲	Accuracy	Precision	Total Error
[redacted]	5.3.1.4-1 5.3.1.4-2	[redacted]	100～4000 ng/mL	−5.4～ −10.3%	2.4～ 9.3%	10.7～ 16.4%

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項目に該当する試験は実施されていない。

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）

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略号	英名	和名
CRS	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
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
sIL-6R	Soluble interleukin 6 receptor	可溶性インターロイキン6受容体

目次

頁

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 小児リンパ芽球性白血病（B2202 試験） 5
2.7.2.2.1.1 試験デザイン 5
2.7.2.2.1.2 血清中トシリズマブ濃度推移 5
2.7.2.2.1.3 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ 9
2.7.2.2.1.4 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 13
2.7.2.2.1.5 血清中トシリズマブ濃度と体温の関係 19
2.7.2.2.1.6 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 19
2.7.2.2.2 成人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（C2201 試験） 32
2.7.2.2.2.1 試験デザイン 32
2.7.2.2.2.2 血清中トシリズマブ濃度推移 32
2.7.2.2.2.3 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ 35
2.7.2.2.2.4 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 37
2.7.2.2.2.5 血清中トシリズマブ濃度と体温の関係 43
2.7.2.2.2.6 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 43
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 57
2.7.2.3.1 B2202 試験と C2201 試験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 57
2.7.2.3.2 CRS と関節リウマチ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 57
2.7.2.3.3 血清中トシリズマブの薬物動態の民族差 57

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

トシリズマブ点滴静注製剤（以下，本剤）は，可溶性及び膜結合性インターロイキン6レセプター（以下，IL-6R）に対するヒト化モノクローナル抗体であるトシリズマブ（遺伝子組換え）（以下，トシリズマブ）を有効成分とし，IL-6のシグナルを阻害することにより効果を発揮し，IL-6が関与する関節リウマチ等に対する治療薬として承認が得られている。

ノバルティス ファーマ株式会社（以下，ノバルティス社）が日本国内外において，キメラ抗原受容体 T 細胞製剤（以下，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の小児患者を対象とした第 II 相試験（以下，B2202試験）及び再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の成人患者を対象とした第 II 相試験（以下，C2201試験）の2試験を実施した。CTL019輸注後に Grade 2～4のサイトカイン放出症候群（以下，CRS）に至った際，CRS 管理アルゴリズムに従い本剤を投与した時の血清中トシリズマブ濃度推移に関する情報が得られている。試験の概要を表 2.7.2.1-1に示す。各試験で，トシリズマブの薬物動態及び薬物動態/薬力学を検討した。

表 2.7.2.1-1　トシリズマブの薬物動態評価に用いた試験の概要

地域	相	試験番号	デザイン	投与量*（実績）	トシリズマブ投与例数（実績）	採血予定時点（トシリズマブ投与時点を基準とする）
国内外	II	B2202	多施設共同 非盲検 単群	6.94～12.00 mg/kg/回	28例 （日本人1例）	【1回目投与時】 Day 1（投与後5～15分） Day 1（投与後1時間±15分） Day 2 ± 2時間 Day 3 ± 4時間 Day 7 ± 1日 【2回目投与時】 Day 1（投与前） Day 1（投与後5～15分） Day 2 ± 2時間 Day 3 ± 4時間 Day 7 ± 1日 【3回目以降投与時】 Day 1（投与前5～15分） Day 1（投与後5～15分） Day 2 ± 2時間 Day 3 ± 4時間 Day 7 ± 1日
国内外	II	C2201	多施設共同 非盲検 単群	7.40 ～ 8.60 mg/kg/回	15例 （日本人は含まれず）	B2202試験と同じ

*トシリズマブの推奨用量は，体重30 kg 以上の場合は8 mg/kg（最大用量800 mg），30 kg 未満の場合は12 mg/kg であり，1時間かけて点滴静注する。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　小児リンパ芽球性白血病（B2202試験）

（資料番号5.3.5.3-1）

2.7.2.2.1.1　試験デザイン

再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者は，CTL019の輸注前にCRS の前治療として，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抗ヒスタミンの投与を受け，輸注後は，経過を慎重に観察し，CRS の前駆症状が認められた場合は，各地域のガイドラインに従った抗生物質投与を行った。CRS の症状の進行が認められた場合は，酸素，補液，低用量の昇圧剤，解熱剤を処置した。症状の更なる進行が認められた場合は，本剤を1時間かけて点滴静注した。本剤投与から12～18時間以内に改善が認められない場合は，ステロイドの使用を検討した。ステロイド投与から24時間以内に効果が認められない場合は，2回目の本剤の投与を検討した。24時間以内にステロイド及び2回目の本剤投与による効果が認められない場合，あるいは更なる臨床的悪化が認められた場合は，siltuximab 11 mg/kg が投与可能な場合には1時間かけて静注することを検討した。これらの治療を行ってもCRS が継続する場合は，抗 T 細胞療法（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）を検討した。なお，日本人患者の追加登録期間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂プロトコール05版）では，日本で未承認である siltuximab あるいは他の抗 IL-6薬の代わりに，日本用CRS 管理アルゴリズムとして3回目の本剤の投与を明確に規定した。CRS 発症患者におけるトシリズマブの薬物動態の検討を行うために，トシリズマブ投与時点（Day 1）を起点として1回目投与時には Day 1（投与後5～15分），Day 1（投与後1時間 ± 15分），Day 2 ± 2時間，Day 3 ± 4時間，Day 7 ± 1日，2回目投与時には Day 1（投与前），Day 1（投与後5～15分），Day 2 ± 2時間，Day 3 ± 4時間，Day 7 ± 1日，3回目以降投与時には Day 1（投与前5～15分），Day 1（投与後5～15分），Day 2 ± 2時間，Day 3 ± 4時間，Day 7 ± 1日（以上，採血予定時点）に採血を実施し，トシリズマブ濃度が測定された27症例を薬物動態解析対象例とした。

2.7.2.2.1.2　血清中トシリズマブ濃度推移

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 と規定されており，多少の幅を伴って投与された。初回投与用量に応じて，5グループ（グループ1. トシリズマブ <7.0 mg/kg，グループ2. トシリズマブ 7.0 - <9.0 mg/kg，グループ3. トシリズマブ 9.0 - <11.0 mg/kg，グループ4. トシリズマブ 11.0 - <13.0 mg/kg，グループ5. トシリズマブ >=13.0 mg/kg）に分類し，投与量が血清中トシリズマブ濃度に与える影響も併せて検討した。B2202試験で得られた血清中トシリズマブ濃度の要約統計量一覧をグループごとに表2.7.2.2.1.2-1に示す。なお，2017年4月25日時点でカットオフしたデータを用いた。

トシリズマブ初回投与時の投与後5～15分における血清中トシリズマブ濃度の中央値（最小値～最大値，患者数，算術平均値）はグループ1で該当患者なし (N = 0)，グループ2で107 μg/mL (15.0～151 μg/mL，N = 18，96.8 μg/mL)，グループ3で該当患者なし (N = 0)，グループ4で120 μg/mL (112～210 μg/mL，N = 4，141 μg/mL)，グループ5で該当患者なし (N = 0)であった。投与後1時間 ± 15分ではグループ1で該当データなし (N = 0)，グループ2で99.3 μg/mL (54.4～143 μg/mL，N = 20，99.6 μg/mL)，グループ4で117 μg/mL (110～210 μg/mL，N = 4，139 μg/mL)であった。投与後22～26時間ではグループ1で95.5 μg/mL (N = 1，95.5 μg/mL)，グループ2で65.1 μg/mL (32.3～86.9 μg/mL，N = 20，63.0 μg/mL)，グループ4で55.7 μg/mL (43.2～84.7 μg/mL，N = 6，60.3 μg/mL)であった。投与後44～52時間ではグループ1で76.6 μg/mL (N = 1，76.6 μg/mL)，グループ2で48.5 μg/mL (23.2～65.2 μg/mL，N = 16，46.0 μg/mL)，グループ4で35.2 μg/mL (30.5～74.8 μg/mL，N = 3，46.8 μg/mL)であった。投与後120～168時間ではグループ1で18.3 μg/mL (N = 1，18.3 μg/mL)，グループ2で28.3 μg/mL (14.1～51.8 μg/mL，N = 15，28.1 μg/mL)，グループ4で53.6 μg/mL (29.1～78.1 μg/mL，N = 2，53.6 μg/mL)であった。上記のグル

ープ間（用量間）で血清中トシリズマブ濃度に大きな違いは認められなかった。

本試験の投与量（体重30 kg 以上の場合は8 mg/kg，30 kg 未満の場合は12 mg/kg）では投与量の違いは血清中トシリズマブ濃度に影響を与えず，再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者の CRS 管理においては体重に応じて本剤の投与量を調節することは妥当と考えられた。

改善が認められなかった際に2回目のトシリズマブが投与された患者の投与前の血清中トシリズマブ濃度の中央値（最小値～最大値，患者数，算術平均値）はグループ1で該当患者なし (N = 0)，グループ2で41.0 μg/mL (40.5～58.9 μg/mL，N = 3，46.8 μg/mL)，グループ3で該当患者なし (N = 0)，グループ4で39.1 μg/mL (27.6～152 μg/mL，N = 3，72.9 μg/mL)，グループ5で該当患者なし (N = 0)であった。投与後5～15分ではグループ2で139 μg/mL (127～1190 μg/mL，N = 5，352 μg/mL)，グループ4で152 μg/mL (45.8～162 μg/mL，N = 3，120 μg/mL)であった。投与後22～26時間ではグループ2で106 μg/mL (95.6～109 μg/mL，N = 4，104 μg/mL)，グループ4で83.2 μg/mL (N = 1，83.2 μg/mL)であった。投与後120～169時間ではグループ2で45.1 μg/mL (N = 1，45.1 μg/mL)であった。

表 2.7.2.2.1.2-1 血清中トシリズマブ濃度の要約統計量

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
First injection	Day 1 5-15 MINUTES POST TOCI INFUSION	n		18		4	
		m		18		4	
		Mean (SD)		96.8 (34.5)		141 (46.5)	
		CV%		35.6		33.1	
		Geo-mean		87.6		136	
		Geo-CV%		58.6		30.0	
		Median		107		120	
		Min - Max		15.0-151		112-210	
First injection	Day 1 45-75 MINUTES POST TOCI INFUSION	n		20		4	
		m		20		4	
		Mean (SD)		99.6 (23.5)		139 (47.8)	
		CV%		23.6		34.5	
		Geo-mean		96.8		133	
		Geo-CV%		25.0		31.1	

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
		Median		99.3		117	
		Min - Max		54.4-143		110-210	
First injection	Day 2 22-26 HOURS POST TOCI INFUSION	n	1	20		6	
		m	1	20		6	
		Mean (SD)	95.5	63.0 (18.3)		60.3 (16.6)	
		CV%	N/A	29.0		27.6	
		Geo-mean	95.5	60.2		58.5	
		Geo-CV%	N/A	32.2		27.4	
		Median	95.5	65.1		55.7	
		Min - Max	95.5-95.5	32.3-86.9		43.2-84.7	
First injection	Day 3 44-52 HOURS POST TOCI INFUSION	n	1	16		3	
		m	1	16		3	
		Mean (SD)	76.6	46.0 (12.9)		46.8 (24.3)	
		CV%	N/A	28.0		52.0	
		Geo-mean	76.6	44.1		43.1	
		Geo-CV%	N/A	31.7		51.1	
		Median	76.6	48.5		35.2	
		Min - Max	76.6-76.6	23.2-65.2		30.5-74.8	
First injection	Day 7 120-168 HOURS POST TOCI INFUSION	n	1	15		2	
		m	1	15		2	
		Mean (SD)	18.3	28.1 (10.3)		53.6 (34.6)	
		CV%	N/A	36.7		64.6	
		Geo-mean	18.3	26.4		47.7	

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
		Geo-CV%	N/A	38.0		79.2	
		Median	18.3	28.3		53.6	
		Min - Max	18.3-18.3	14.1-51.8		29.1-78.1	

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
Second injection	Day 1 PRE DOSE SECOND INFUSION	n		3		3	
		m		3		3	
		Mean (SD)		46.8 (10.5)		72.9 (68.7)	
		CV%		22.4		94.3	
		Geo-mean		46.1		54.7	
		Geo-CV%		21.5		112.0	
		Median		41.0		39.1	
		Min - Max		40.5-58.9		27.6-152	
Second injection	Day 1 5-15 MINUTES POST TOCI INFUSION	n		5		3	
		m		5		3	
		Mean (SD)		352 (469)		120 (64.4)	
		CV%		133.3		53.7	
		Geo-mean		217		104	
		Geo-CV%		122.5		81.2	
		Median		139		152	
		Min - Max		127-1190		45.8-162	

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
Second injection	Day 2 22-26 HOURS POST TOCI INFUSION	n		4		1	
		m		4		1	
		Mean (SD)		104 (5.79)		83.2	
		CV%		5.6		N/A	
		Geo-mean		104		83.2	
		Geo-CV%		5.7		N/A	
		Median		106		83.2	
		Min - Max		95.6-109		83.2-83.2	
Second injection	Day 7 120-169 HOURS POST TOCI INFUSION	n		1			
		m		1			
		Mean (SD)		45.1			
		CV%		N/A			
		Geo-mean		45.1			
		Geo-CV%		N/A			
		Median		45.1			
		Min - Max		45.1-45.1			

- The 'n' is the number of patients with evaluable values.
- The 'm' is the number of non-zero concentrations.
- Below the limit of quantitation values (< 0.1 µg/mL) have been set to zero.
- Zero concentrations are considered as missing in Geo-mean and Geo-CV% calculations.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/tpkconc_toci.sas@@/main/12　04JUL18:06:33
Final

[5.3.5.1-1 Table 272-B2202-2.1を再掲]

2.7.2.2.1.3　血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ

モデルに依存しない方法で解析した血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（AUC_{last}，AUC_{inf}，$AUC_{0\text{-}Day2}$，$AUC_{0\text{-}Day3}$，C_{max}，T_{max}，V_z，CL，MRT，$T_{1/2}$）の要約統計量を，トシリズマブ投与回数ごと，トシリズマブの初回投与用量に応じたグループごとに表 2.7.2.2.1.3-1～表 2.7.2.2.1.3-2に示す。

初回投与後の C_{max} の中央値（最小値～最大値，患者数，算術平均値）はグループ1で95.5 µg/mL (N = 1，95.5 µg/mL)，グループ2で108 µg/mL (57.7～151 µg/mL，N = 18，104 µg/mL)，グループ4で115 µg/mL (43.2～210 µg/mL，N = 6，114 µg/mL)であった。$AUC_{0\text{-}Day3}$はグループ1で

3330 hr•μg/mL (N = 1，3330 hr•μg/mL)，グループ2で3090 hr•μg/mL (1690～4860 hr•μg/mL，N = 15，3160 hr•μg/mL)，グループ4で3140 hr•μg/mL (1610～5590 hr•μg/mL，N = 4，3370 hr•μg/mL)であった。

用量間でほぼ同様な値が得られ、本試験の投与量範囲（体重30 kg 以上の場合は8 mg/kg，30 kg 未満の場合は12 mg/kg）では投与量の違いは血清中トシリズマブの曝露量に影響を与えず，再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者の CRS 管理においては体重に応じて本剤の投与量を調節することの妥当性が血清中トシリズマブの曝露量からも確認された。

表 2.7.2.2.1.3-1　血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（トシリズマブ初回投与時）

PK profile: First injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
AUClast (h*ug/mL)	n	1	18		6	
	Mean (SD)	7250	6040 (2630)		4760 (4100)	
	CV%	N/A	43.6		86.2	
	Geo-mean	7250	5410		3500	
	Geo-CV%	N/A	54.8		112.4	
	Median	7250	6050		3360	
	Min - Max	7250 - 7250	1940 - 11700		786 - 12600	
AUCinf (h*ug/mL)	n		1			
	Mean (SD)		8840			
	CV%		N/A			
	Geo-mean		8840			
	Geo-CV%		N/A			
	Median		8840			
	Min - Max		8840 - 8840			
AUC0-D2 (h*ug/mL)	n	1	17		6	
	Mean (SD)	1300	1870 (488)		1790 (1230)	
	CV%	N/A	26.1		69.0	
	Geo-mean	1300	1810		1320	
	Geo-CV%	N/A	27.2		122.7	
	Median	1300	1910		2050	
	Min - Max	1300 - 1300	1030 - 2820		342 - 3650	
AUC0-D3 (h*ug/mL)	n	1	15		4	

PK profile: First injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
	Mean (SD)	3330	3160 (918)		3370 (1660)	
	CV%	N/A	29.1		49.2	
	Geo-mean	3330	3030		3060	
	Geo-CV%	N/A	30.7		54.8	
	Median	3330	3090		3140	
	Min - Max	3330 - 3330	1690 - 4860		1610 - 5590	
Cmax (ug/mL)	n	1	18		6	
	Mean (SD)	95.5	104 (24.4)		114 (62.8)	
	CV%	N/A	23.4		54.9	
	Geo-mean	95.5	101		98.7	
	Geo-CV%	N/A	25.2		68.7	
	Median	95.5	108		115	
	Min - Max	95.5 - 95.5	57.7 - 151		43.2 - 210	
Tmax (h)	n	1	18		6	
	Median	20.6	1.39		16.3	
	Min - Max	20.6 - 20.6	0.917 - 4.50		1.08 - 36.4	
Vz (mL/kg)	n		1			
	Mean (SD)		78.4			
	CV%		N/A			
	Geo-mean		78.4			
	Geo-CV%		N/A			
	Median		78.4			
	Min - Max		78.4 - 78.4			
Cl (mL/h/kg)	n		1			
	Mean (SD)		0.893			
	CV%		N/A			
	Geo-mean		0.893			
	Geo-CV%		N/A			
	Median		0.893			
	Min - Max		0.893 - 0.893			
MRT (h)	n		1			
	Mean (SD)		79.1			
	CV%		N/A			
	Geo-mean		79.1			
	Geo-CV%		N/A			

PK profile: First injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
	Median		79.1			
	Min - Max		79.1 - 79.1			
T1/2 (h)	n		13		2	
	Mean (SD)		118 (47.1)		42.6 (23.9)	
	CV%		39.9		56.2	
	Geo-mean		109		39.1	
	Geo-CV%		43.1		65.2	
	Median		116		42.6	
	Min - Max		54.5 - 217		25.6 - 59.5	

- The 'n' is the number of patients with corresponding evaluable PK parameters.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/ttocipkdose.sas@@/main/12 04JUL18:06:33
Final

[5.3.5.1-1 Table 272-B2202-1.1を再掲]

表 2.7.2.2.1.3-2 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（トシリズマブ2回目投与時）

PK profile: Second injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
AUClast (h*ug/mL)	n		6		3	
	Mean (SD)		5250 (6540)		986 (1600)	
	CV%		124.7		162.3	
	Geo-mean		1430		198	
	Geo-CV%		1117.3		1701.0	
	Median		2170		96.3	
	Min - Max		86.9 - 15300		28.6 - 2830	
AUC0-D2 (h*ug/mL)	n		2			
	Mean (SD)		1800 (1080)			
	CV%		59.7			
	Geo-mean		1630			
	Geo-CV%		70.7			
	Median		1800			
	Min - Max		1040 - 2560			
AUC0-D3 (h*ug/mL)	n		1			
	Mean (SD)		4990			

PK profile: Second injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=1	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=20	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=6	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
	CV%		N/A			
	Geo-mean		4990			
	Geo-CV%		N/A			
	Median		4990			
	Min - Max		4990 - 4990			
Cmax (ug/mL)	n		6		3	
	Mean (SD)		311 (431)		120 (64.4)	
	CV%		138.8		53.7	
	Geo-mean		192		104	
	Geo-CV%		112.8		81.2	
	Median		138		152	
	Min - Max		105 - 1190		45.8 - 162	
Tmax (h)	n		6		3	
	Median		1.39		1.25	
	Min - Max		1.15 - 29.0		1.13 - 1.27	

- The 'n' is the number of patients with corresponding evaluable PK parameters.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/ttocipkdose.sas@@/main/12 04JUL18:06:33
Final

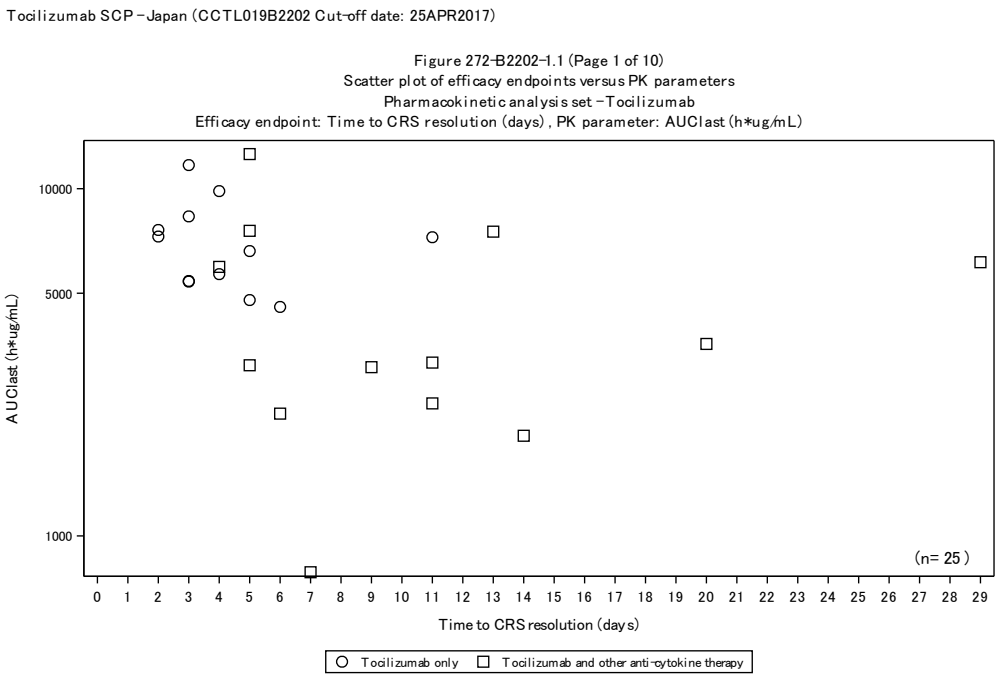
[5.3.5.1-1 Table 272-B2202-1.1を再掲]

2.7.2.2.1.4 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）との関係を図 2.7.2.2.1.4-1～図 2.7.2.2.1.4-10に示す。

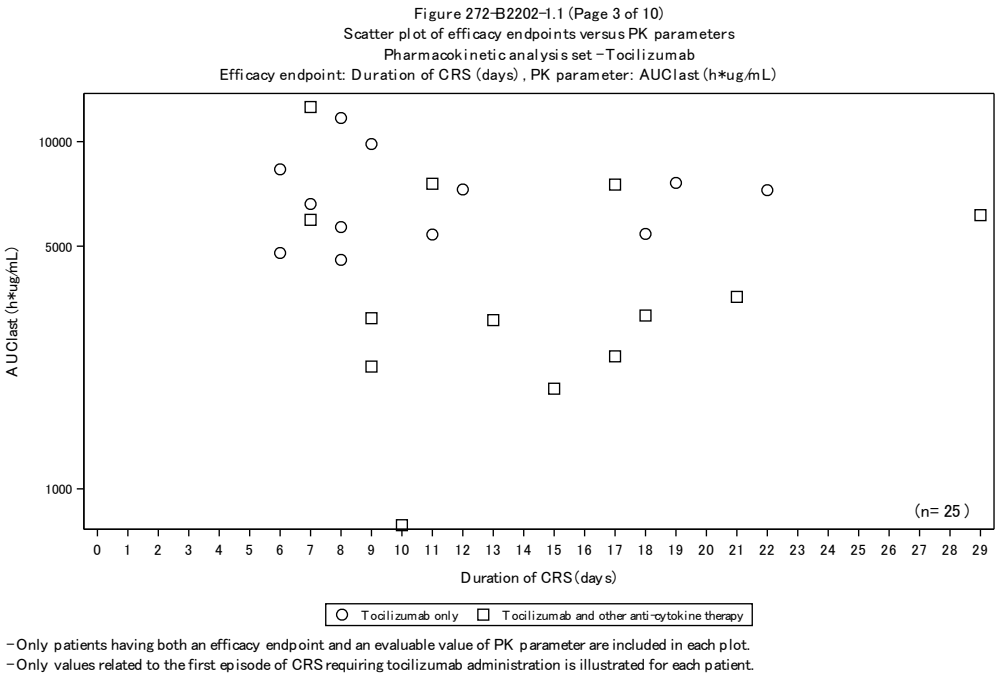
本剤を2回若しくは3回投与される患者が存在するものの，初回投与時の AUC_{last} 及び C_{max} と有効性エンドポイントとの間に一定の傾向は認められず，1回の投与量としては CRS の症状改善に必要な量の本剤が，CRS を発症した再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者に投与されていると考えられる。

図 2.7.2.2.1.4-1　トシリズマブの AUC_{last} と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との関係



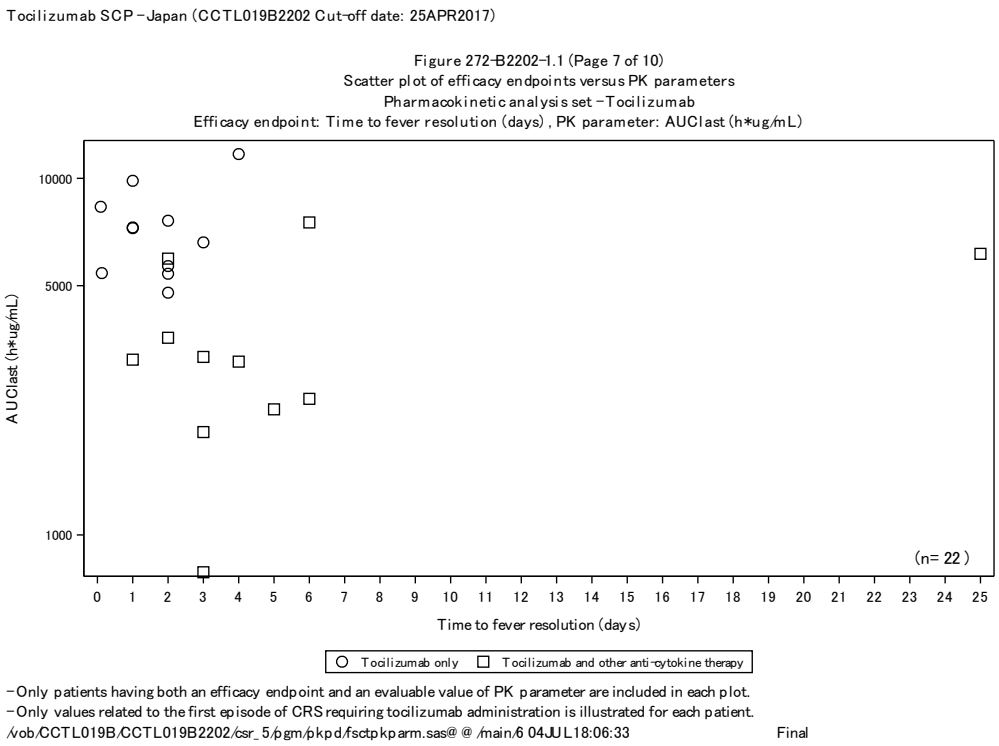
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-2　トシリズマブの AUC_{last} と CRS の持続期間との関係



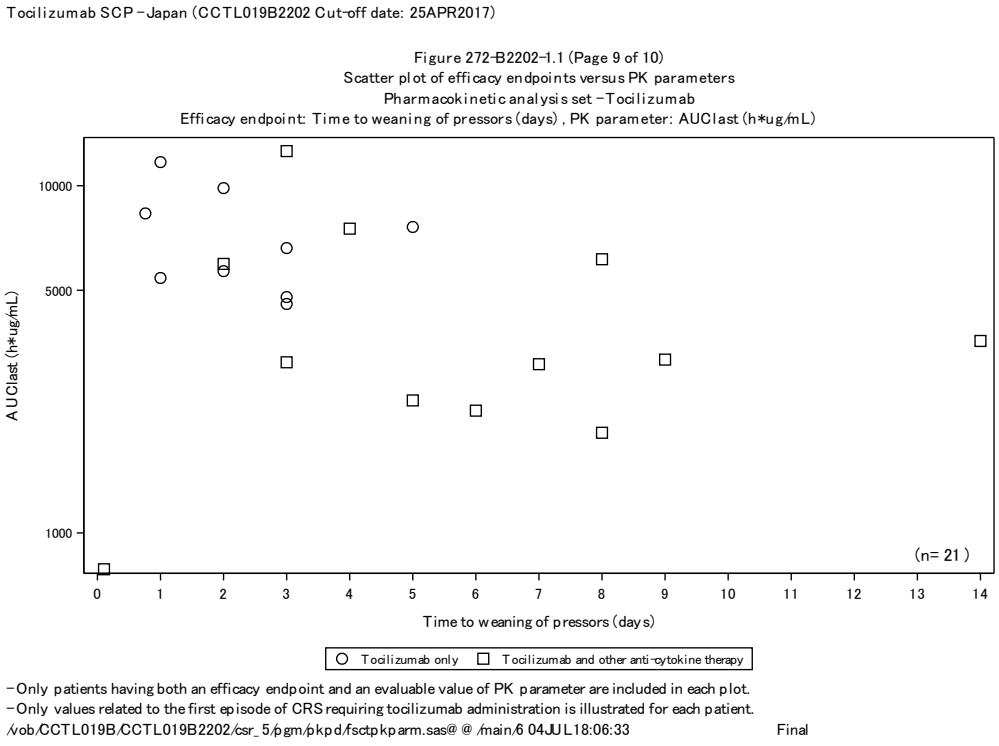
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-3　トシリズマブの AUC_{last} と抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間との関係



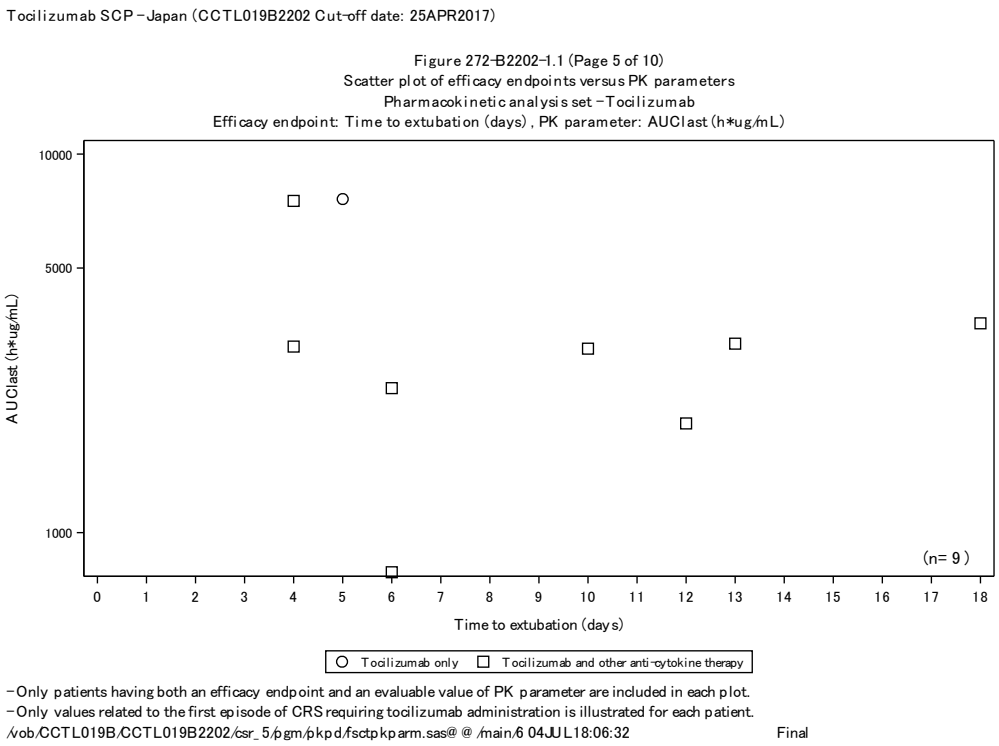
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-4　トシリズマブの AUC_{last} と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との関係



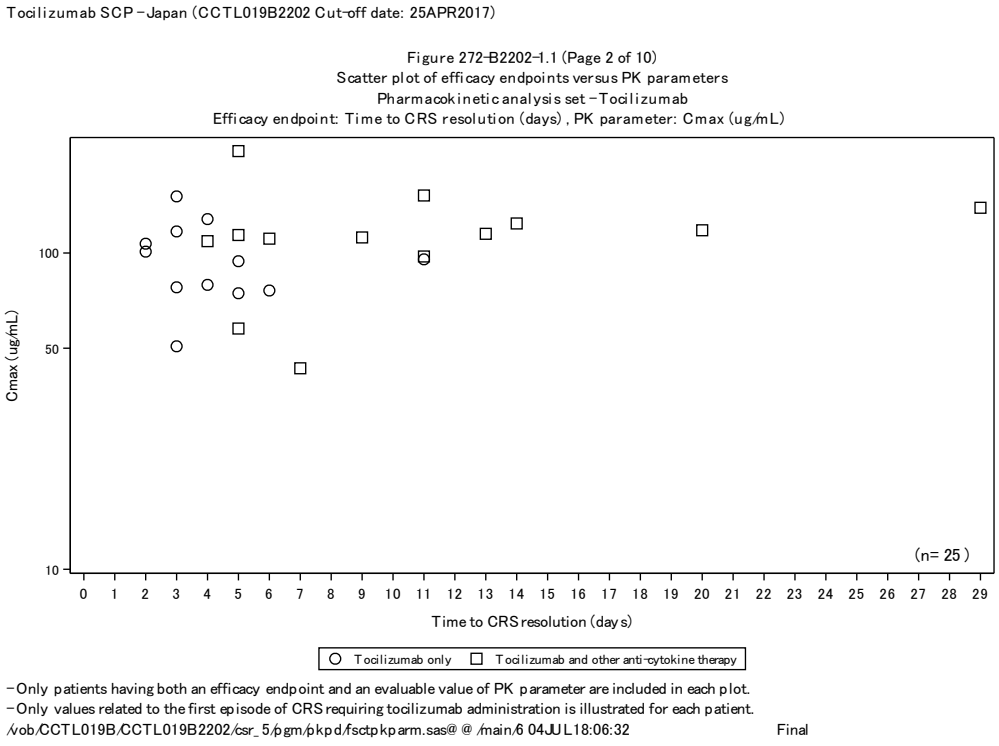
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-5　トシリズマブの AUC_{last} と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関係



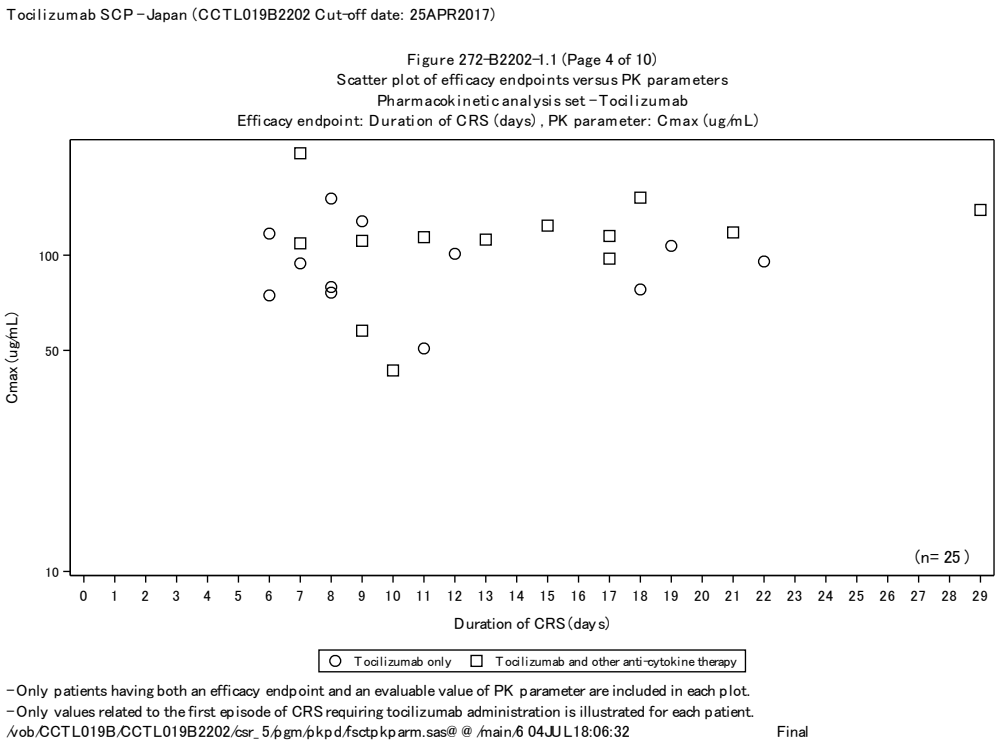
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-6　トシリズマブの C_{max} と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との関係



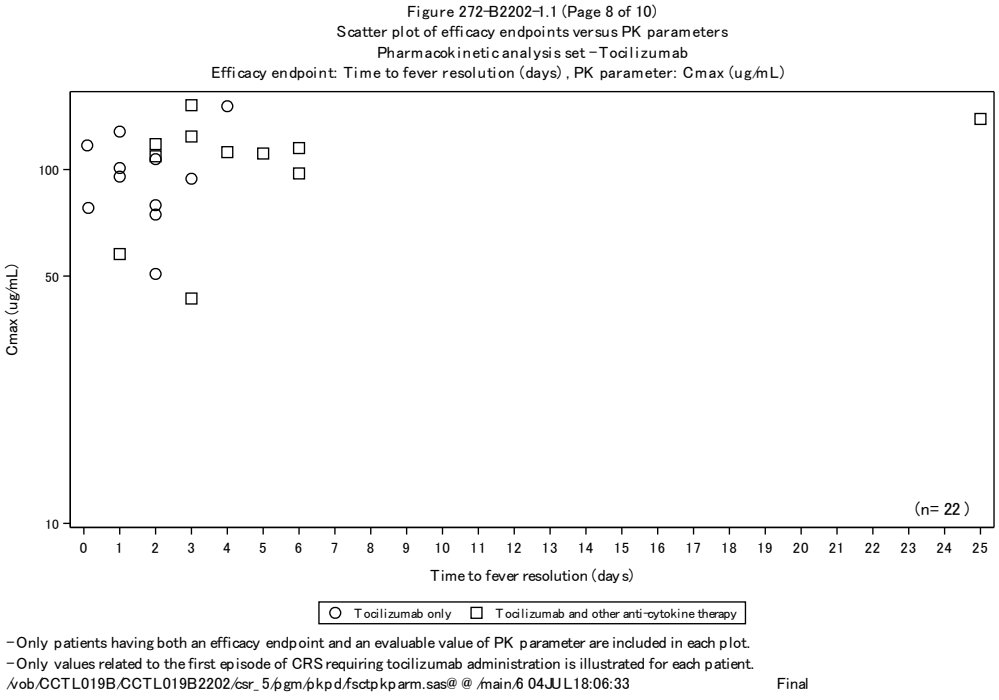
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-7　トシリズマブの C_{max} と CRS の持続期間との関係



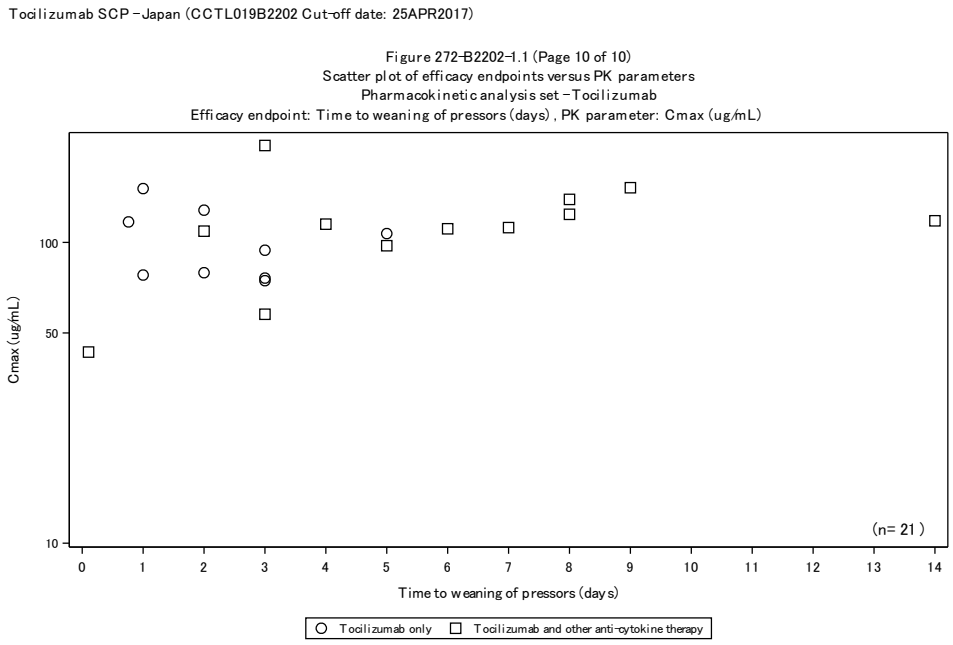
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-8　トシリズマブの C_{max} と抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間との関係



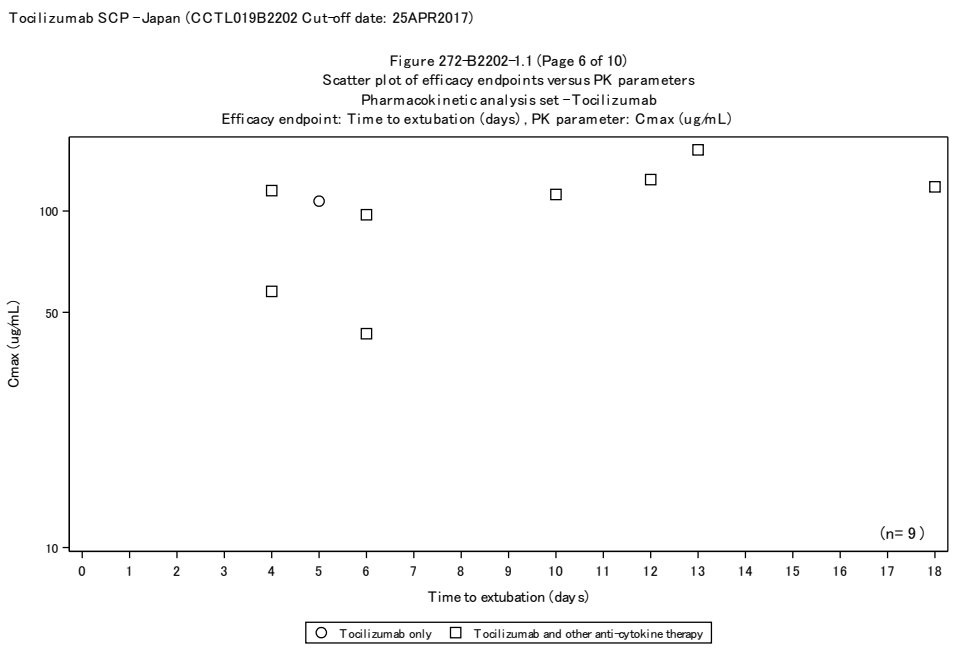
[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-9　トシリズマブの C_{max} と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との関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.1.4-10　トシリズマブの C_{max} と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関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.1を再掲]

2.7.2.2.1.5　血清中トシリズマブ濃度と体温の関係

トシリズマブ投与時の血清中トシリズマブ濃度と体温の関係を患者ごとに5.3.5.3-1 Figure272-B2202-2.2に示す。

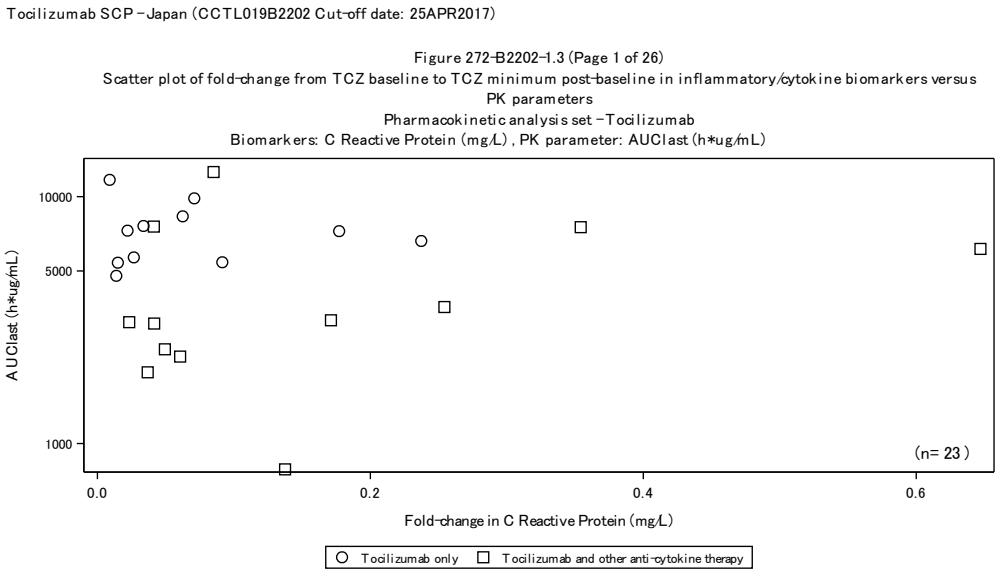
トシリズマブの投与により，速やかに体温が低下する患者，低下まで時間を要する患者が存在した。体温低下の幅にも患者間で差が存在し，血清中トシリズマブ濃度と体温低下の関係が一様でないことが示された。

2.7.2.2.1.6　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，以下，TCZ minimum post-baseline／CRS 発現時からトシリズマブ初回投与までの最大値，以下，TCZ baseline）との関係を図 2.7.2.2.1.6-1～図 2.7.2.2.1.6-26に示す。

トシリズマブ投与により，sIL-6R は上昇し，関節リウマチ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（CRP，Ferritin，IFN-γ，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，IL-12P70，TNF-α）では，多くの患者でトシリズマブ投与により，バイオマーカー値は低下したが，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。

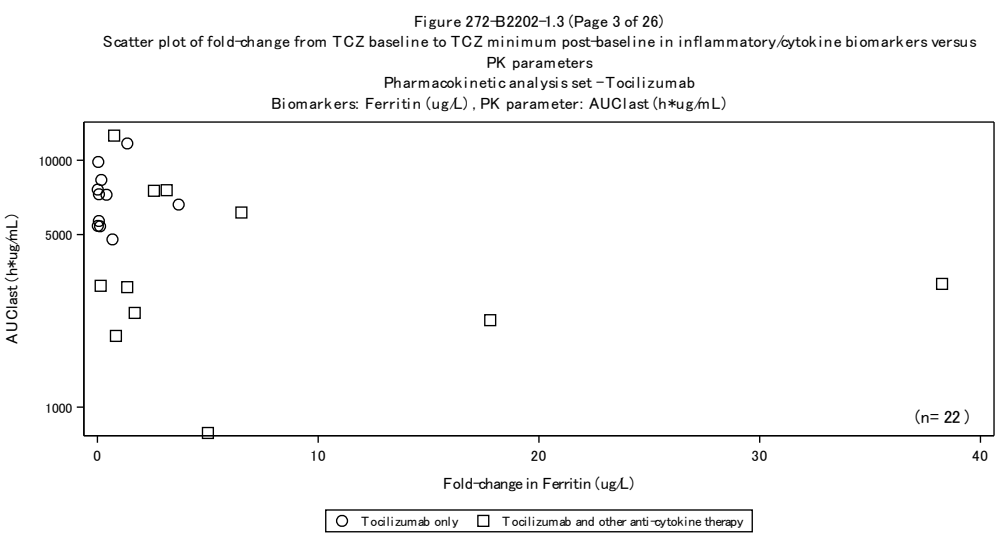
図 2.7.2.2.1.6-1　トシリズマブの AUC_{last} と CRP 変動比との関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-2　トシリズマブの AUC_{last} と Ferritin 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

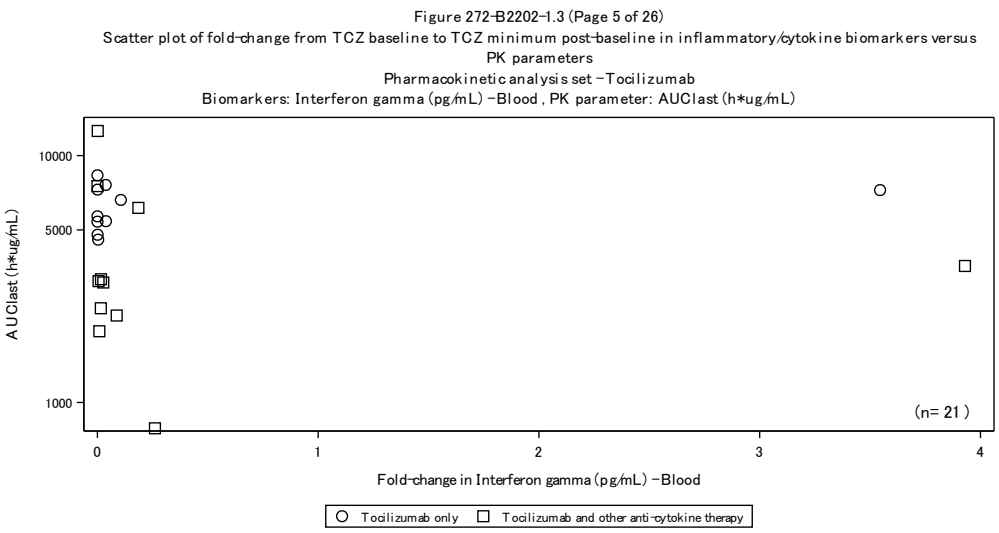


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-3　トシリズマブの AUC_{last} と IFN-γ 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)



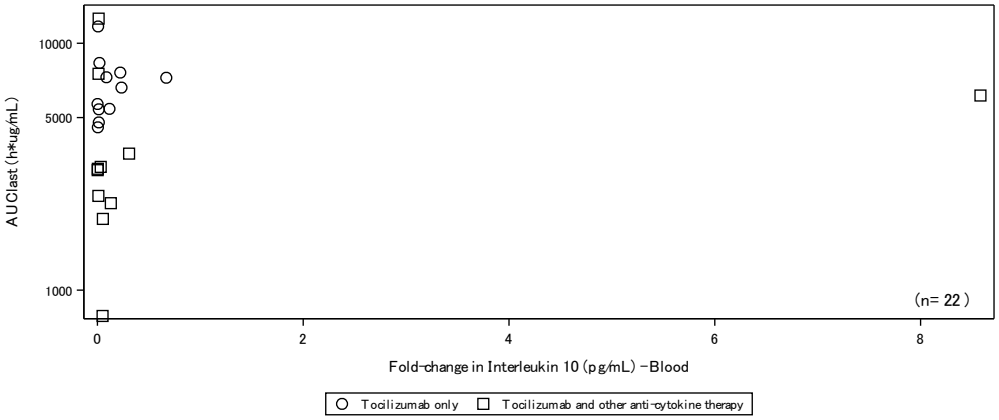
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-4　トシリズマブの AUC_{last} と IL-10変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 7 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 10 (pg/mL) -Blood , PK parameter: AUClast (h*ug/mL)



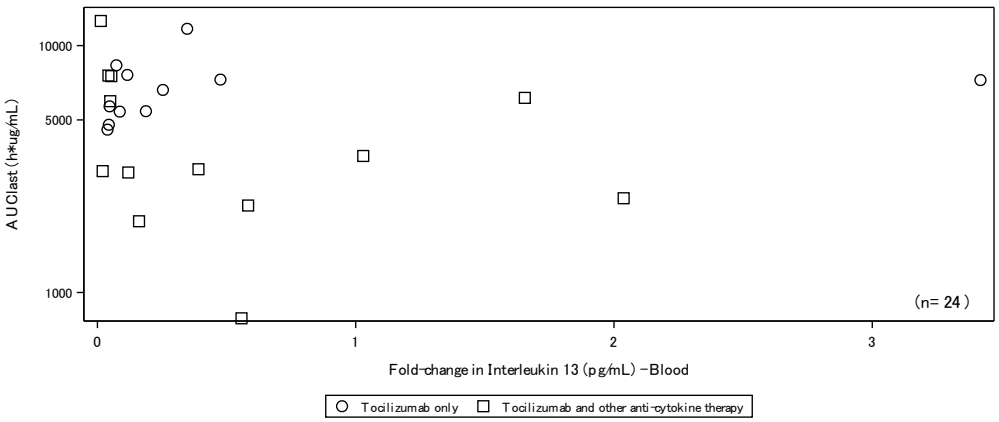
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-5　トシリズマブの AUC_{last} と IL-13変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 9 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 13 (pg/mL) -Blood , PK parameter: AUClast (h*ug/mL)

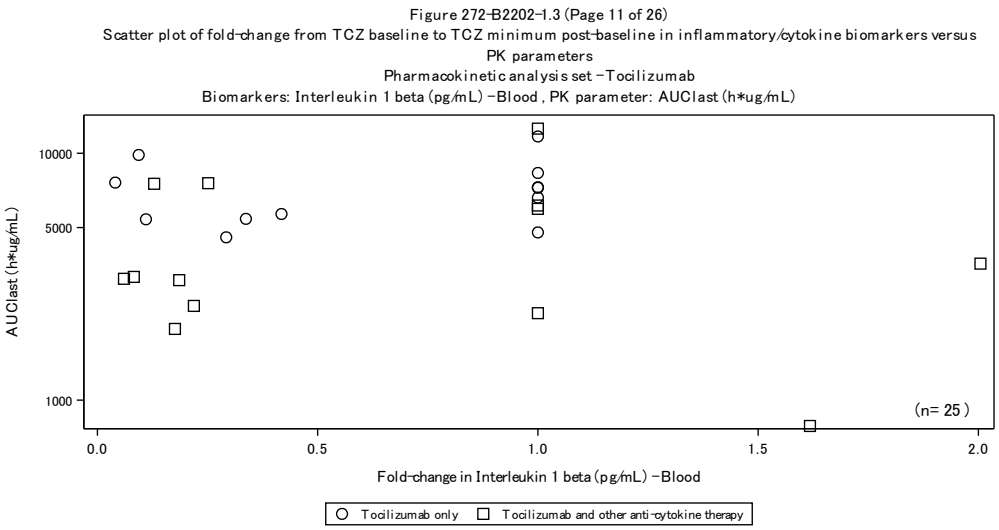


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-6　トシリズマブの AUC_{last} と IL-1β 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

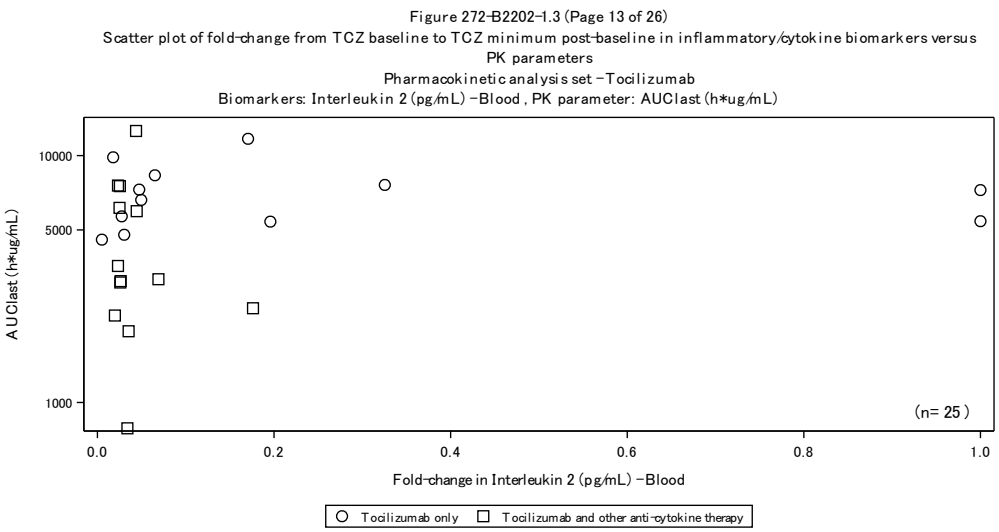


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-7　トシリズマブの AUC_{last} と IL-2変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)



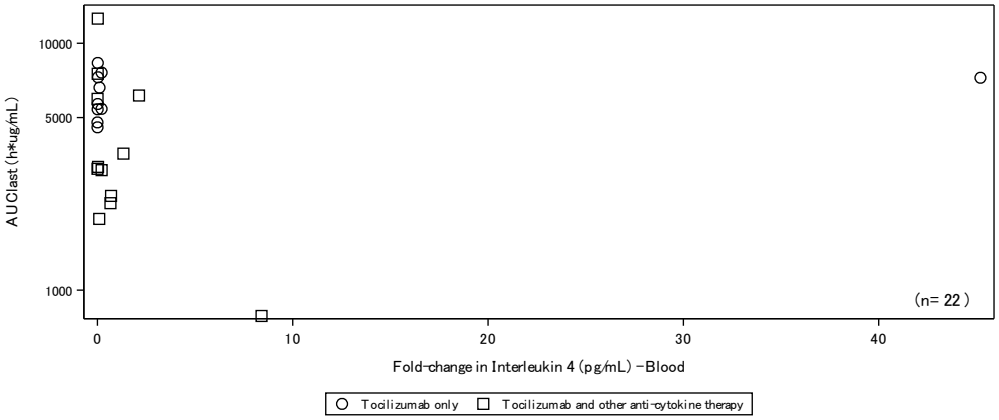
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-8　トシリズマブの AUC_{last} と IL-4変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 15 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 4 (pg/mL) -Blood , PK parameter: AUClast (h*ug/mL)



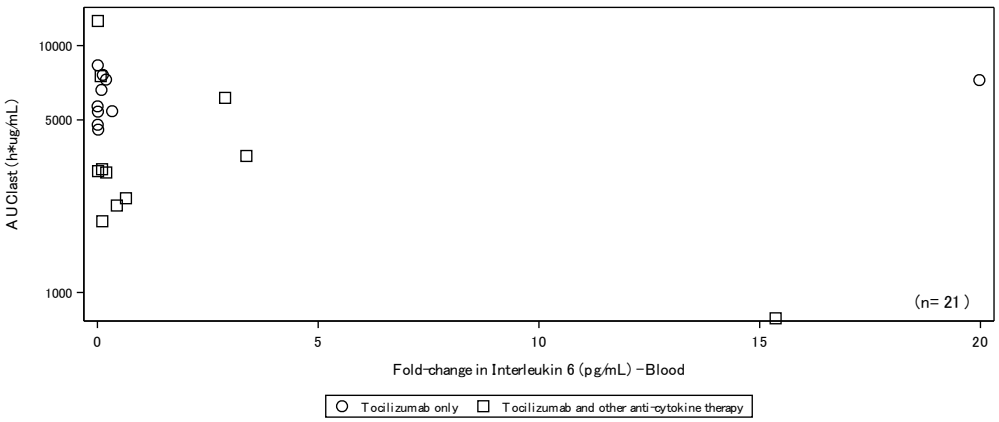
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-9　トシリズマブの AUC_{last} と IL-6変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 17 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 6 (pg/mL) -Blood , PK parameter: AUClast (h*ug/mL)

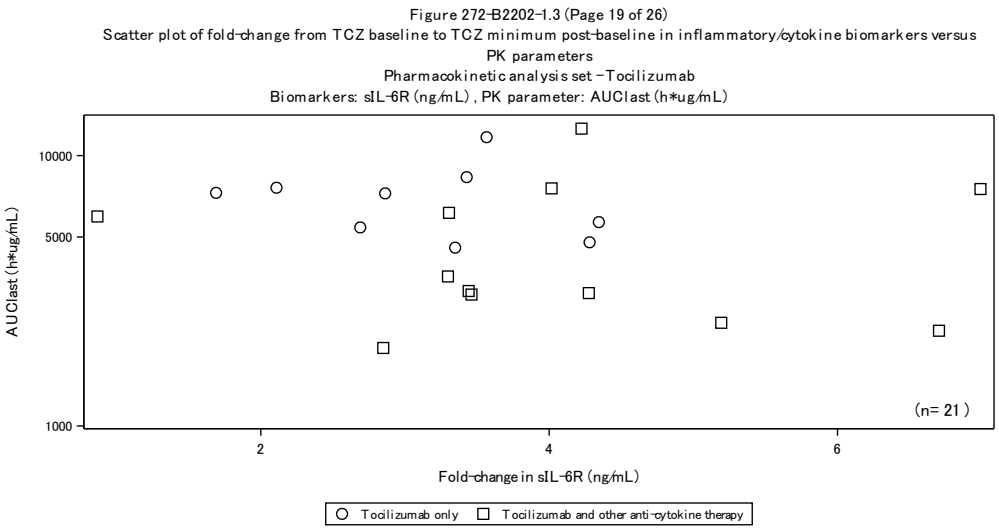


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-10　トシリズマブの AUC_{last} と sIL-6R 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

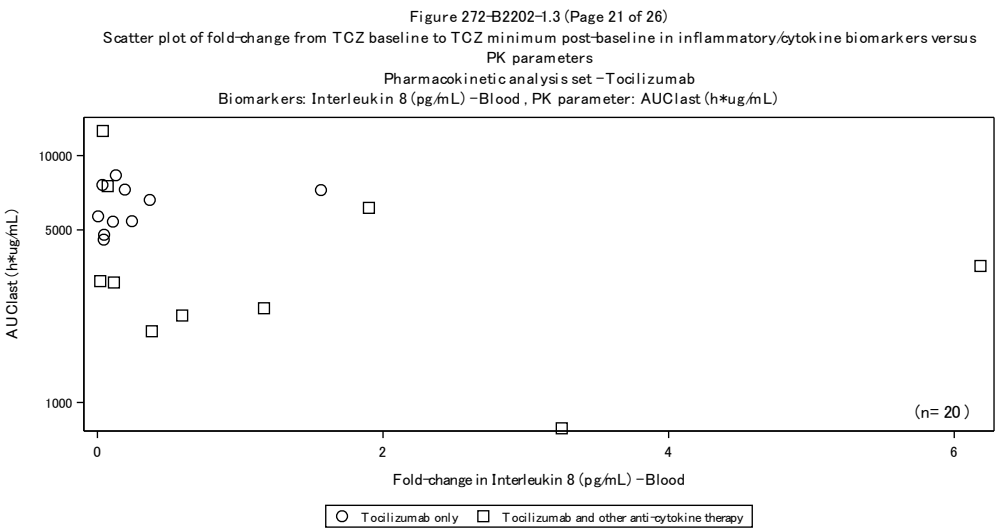


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-11　トシリズマブの AUC_{last} と IL-8変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

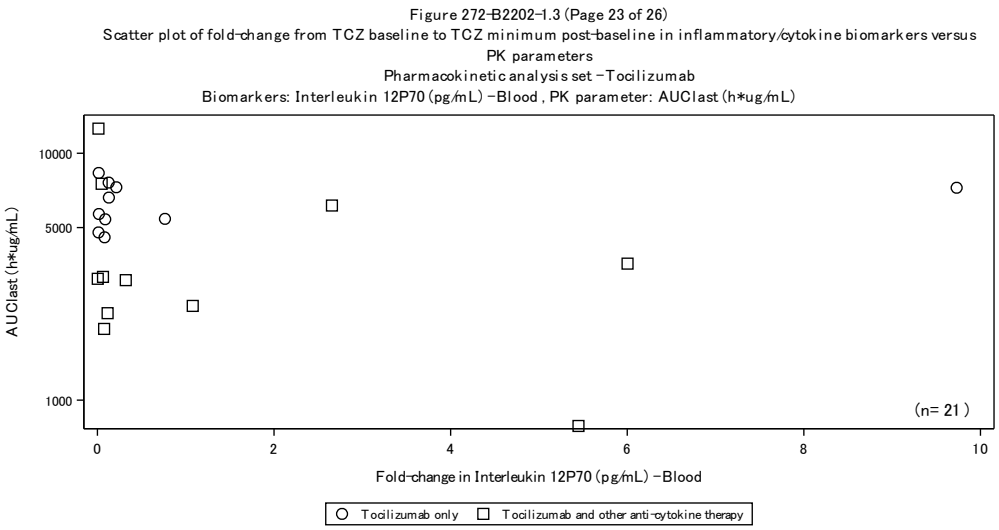


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-12　トシリズマブの AUC_{last} と IL-12P70変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

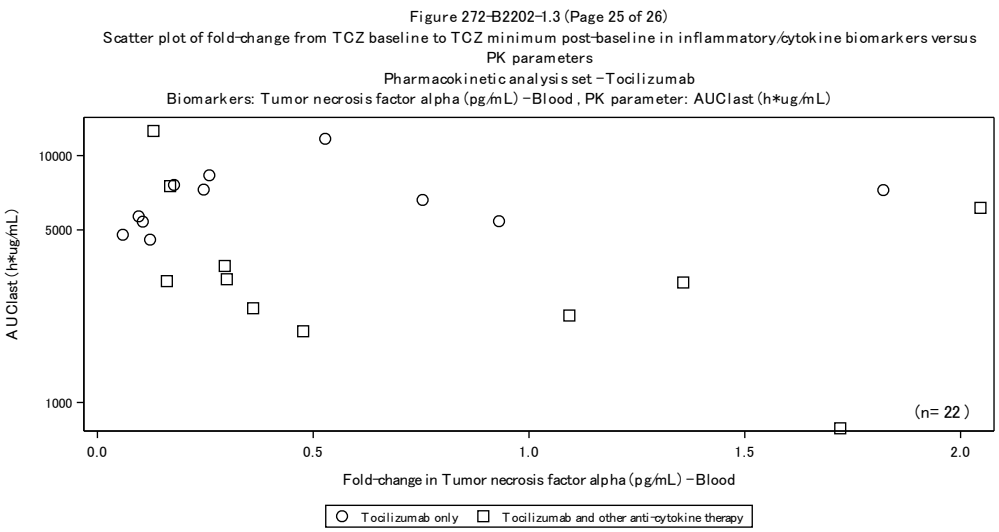


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-13　トシリズマブの AUC_{last} と TNF-α 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)



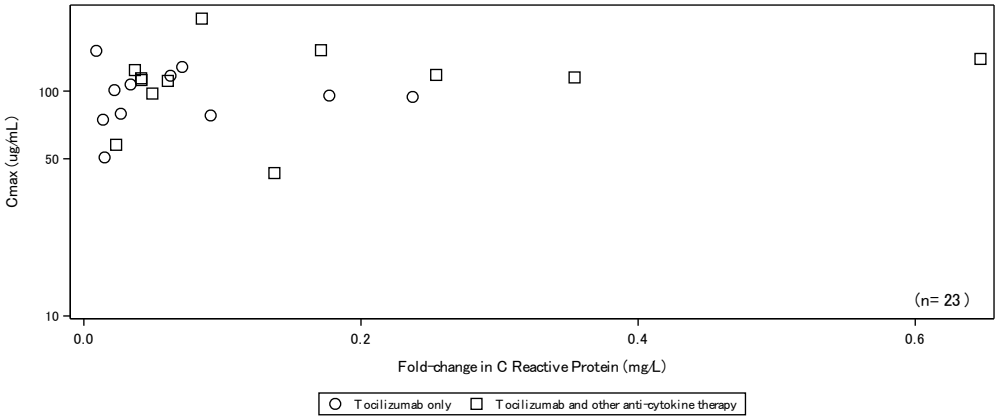
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-14　トシリズマブの C_{max} と CRP 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 2 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: C Reactive Protein (mg/L), PK parameter: Cmax (ug/mL)



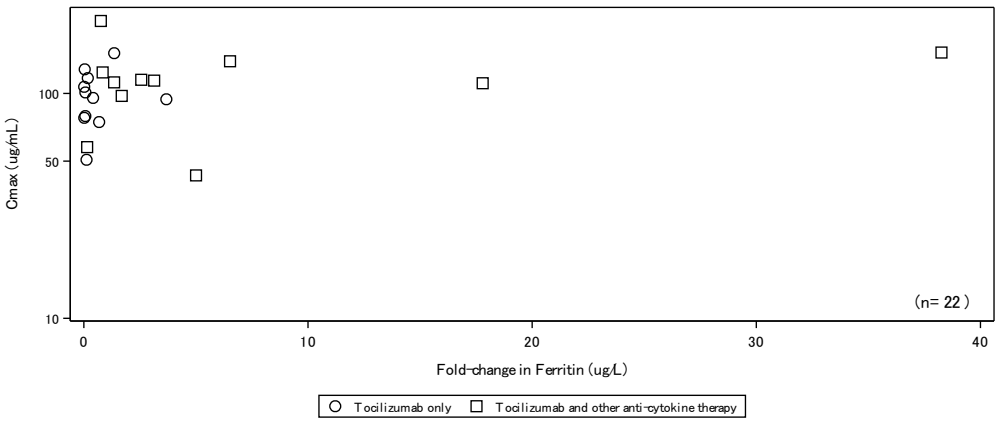
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@/main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-15　トシリズマブの C_{max} と Ferritin 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 4 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Ferritin (ug/L), PK parameter: Cmax (ug/mL)



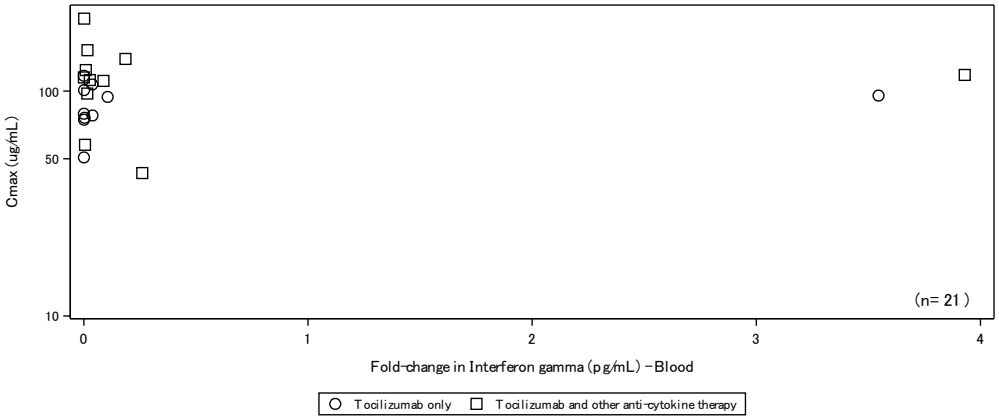
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@/main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-16　トシリズマブの C_{max} と IFN-γ 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 6 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set-Tocilizumab
Biomarkers: Interferon gamma (pg/mL)-Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



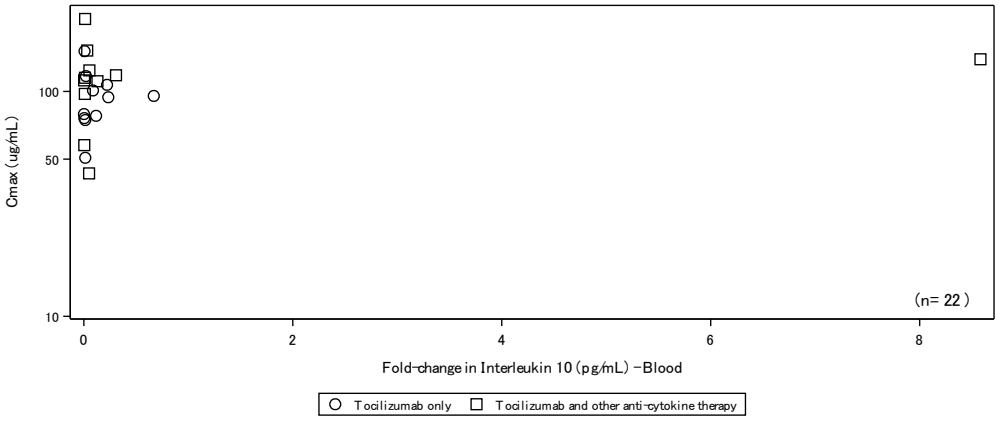
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@/main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-17　トシリズマブの C_{max} と IL-10変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 8 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set-Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 10 (pg/mL)-Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



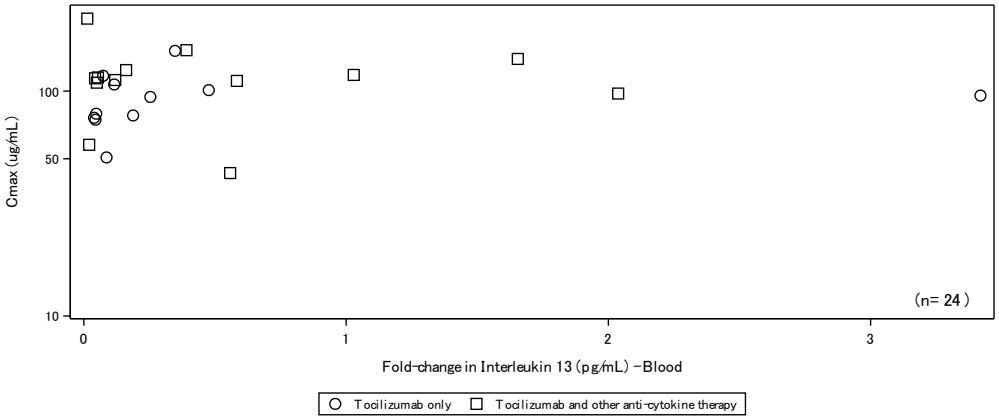
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@/main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-18　トシリズマブの C_{max} と IL-13変動比との関係

Tocilizumab SCP－Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 10 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set－Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 13 (pg/mL) －Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



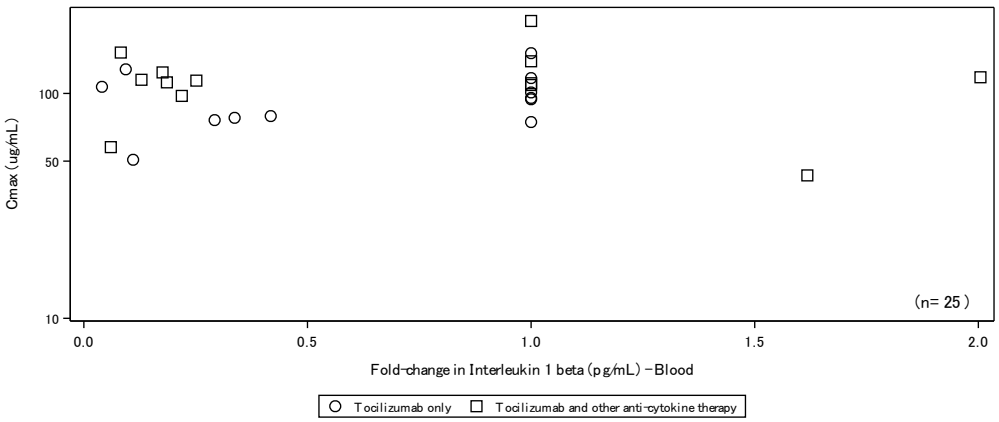
－Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
－Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
－TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
－TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-19　トシリズマブの C_{max} と IL-1β 変動比との関係

Tocilizumab SCP－Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 12 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set－Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 1 beta (pg/mL) －Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)

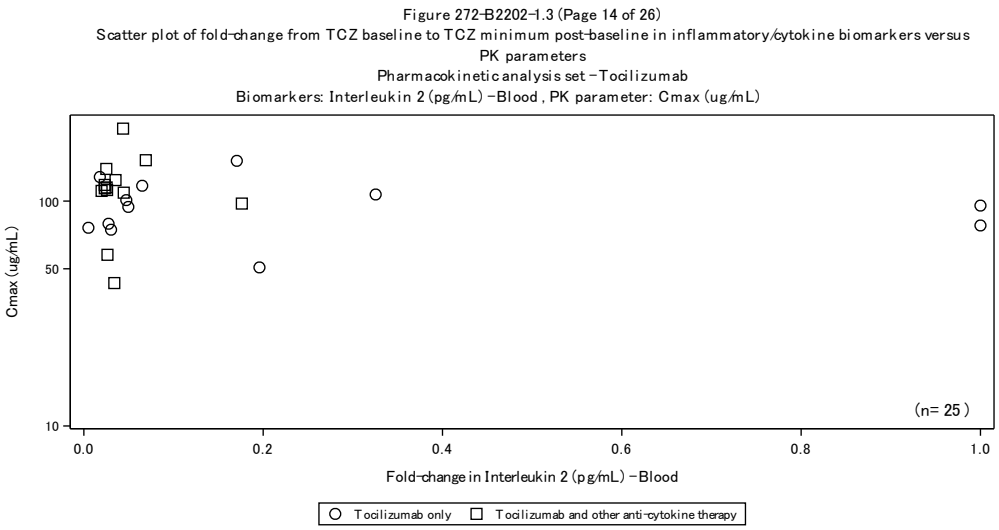


－Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
－Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
－TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
－TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-20　トシリズマブの C_{max} と IL-2変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

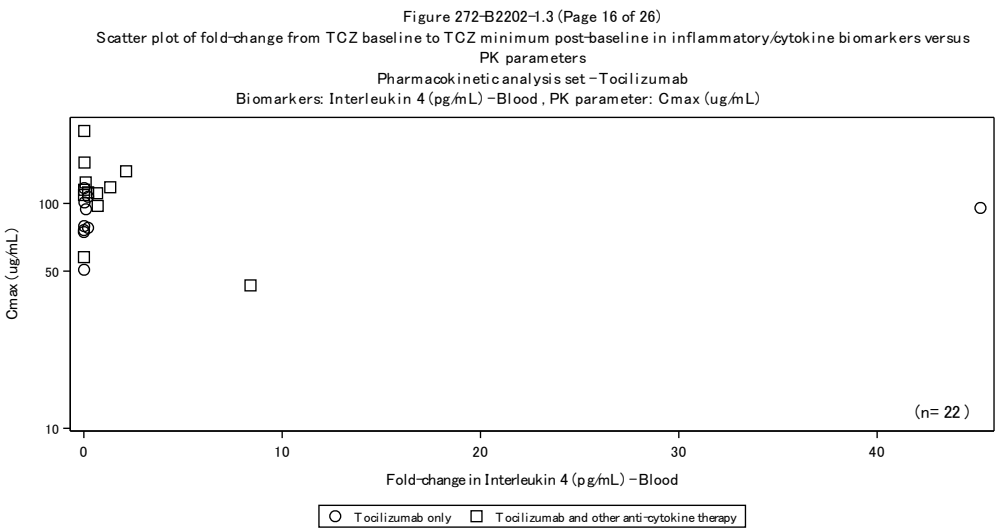


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-21　トシリズマブの C_{max} と IL-4変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)



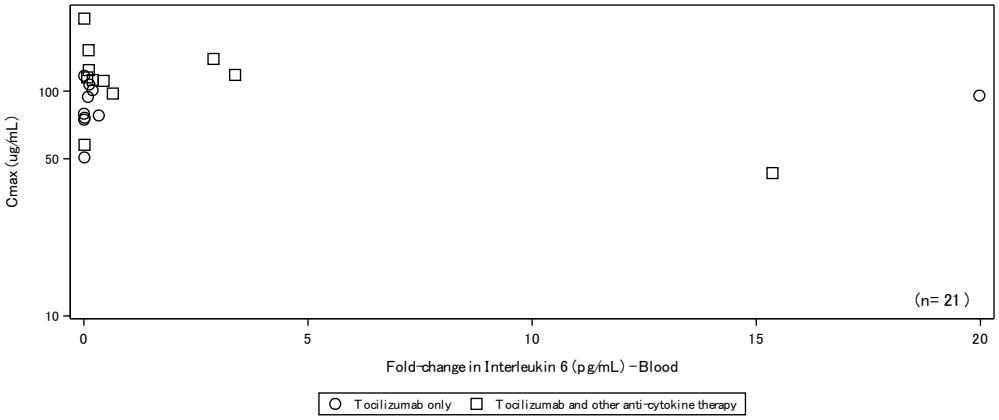
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-22　トシリズマブの C_{max} と IL-6変動比との関係

Tocilizumab SCP－Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 18 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set－Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 6 (pg/mL) －Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



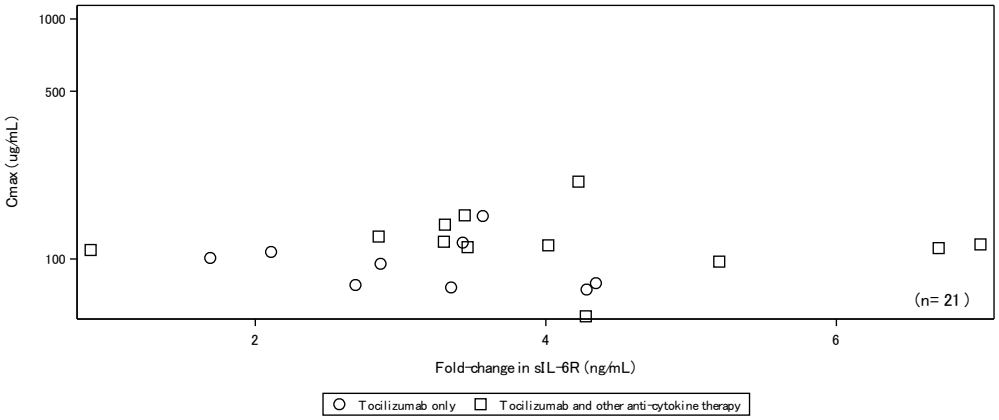
－Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
－Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
－TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
－TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-23　トシリズマブの C_{max} と sIL-6R 変動比との関係

Tocilizumab SCP－Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 20 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set－Tocilizumab
Biomarkers: sIL-6R (ng/mL) , PK parameter: Cmax (ug/mL)



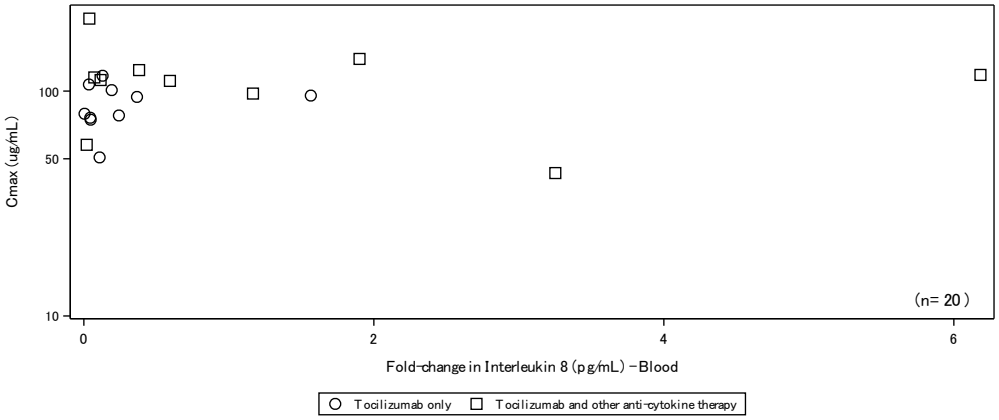
－Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
－Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
－TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
－TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-24　トシリズマブの C_{max} と IL-8変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 272-B2202-1.3 (Page 22 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set-Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 8 (pg/mL)-Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



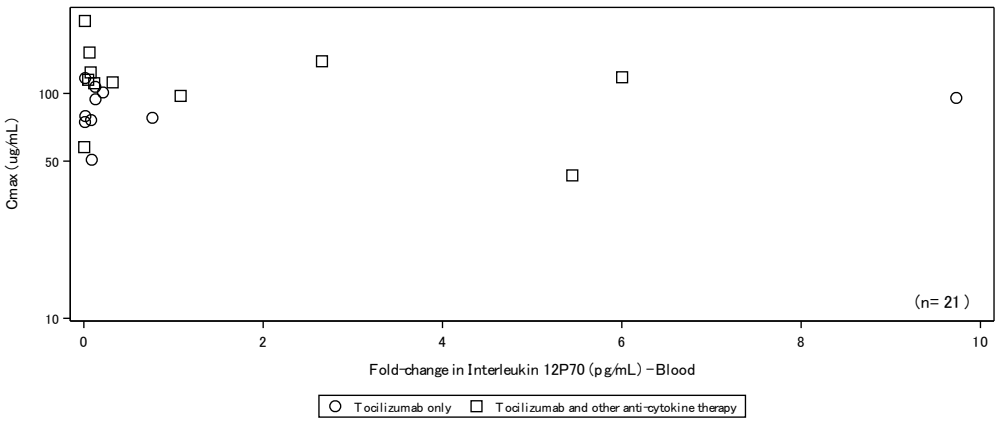
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-25　トシリズマブの C_{max} と IL-12P70変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

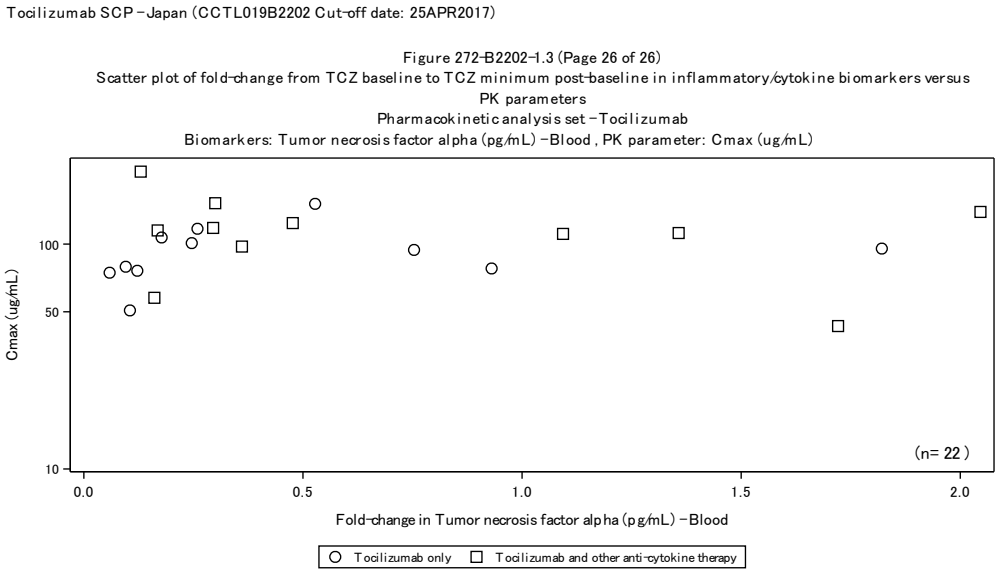
Figure 272-B2202-1.3 (Page 24 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set-Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 12P70 (pg/mL)-Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/7 04JUL18:06:32　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.1.6-26　トシリズマブの C_{max} と TNF-α 変動比との関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-B2202-1.3を再掲]

2.7.2.2.2　成人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（C2201試験）

（資料番号5.3.5.3-1）

2.7.2.2.2.1　試験デザイン

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の成人患者は，B2202試験と同じ CRS 管理のアルゴリズム（ただし，日本人患者の追加投与期間は含まない）に従って治療を行った。CRS 発症患者におけるトシリズマブの薬物動態の検討を行うために，トシリズマブ投与時点（Day 1）を起点として1回目投与時には Day 1（投与後5～15分），Day 1（投与後1時間 ± 15分），Day 2 ± 2時間，Day 3 ± 4時間，Day 7 ± 1日，2回目投与時には Day 1（投与前），Day 1（投与後5～15分），Day 2 ± 2時間，Day 3 ± 4時間，Day 7 ± 1日に採血を実施し，トシリズマブ濃度が測定された13症例を薬物動態解析対象例とした。

2.7.2.2.2.2　血清中トシリズマブ濃度推移

トシリズマブの投与量は，B2202試験と同様に体重30 kg 以上の場合は8 mg/kg，30 kg 未満の場合は12 mg/kg と規定されており，C2201試験では全ての患者が，グループ2. トシリズマブ 7.0 - <9.0 mg/kg で投与された。C2201試験で得られた血清中トシリズマブ濃度の要約統計量一覧を表 2.7.2.2.2.2-1に示す。なお， 2017年3月8日時点でカットオフしたデータを用いた。

トシリズマブ初回投与時の投与後5～15分における血清中トシリズマブ濃度の中央値（最小値～最大値，患者数，算術平均値）は104 μg/mL (91.2～154 μg/mL，N = 7，111 μg/mL)であった。投与後1時間 ± 15分では99.6 μg/mL (79.8～149 μg/mL，N = 8，106 μg/mL)であった。投与後22～26時間では64.4 μg/mL (33.9～154 μg/mL，N = 9，75.7 μg/mL)であった。投与後44～52時間では46.4 μg/mL (29.9～108 μg/mL，N = 7，55.9 μg/mL)であった。投与後120～168時間では38.9 μg/mL (15.7～42.7 μg/mL，N = 3，32.4 μg/mL)であった。

改善が認められなかった際に2回目のトシリズマブが投与された患者の投与前の血清中トシ

リズマブ濃度の中央値（最小値～最大値，患者数，算術平均値）は42.6 μg/mL (31.0～105 μg/mL，N = 4，55.3 μg/mL)であった。投与後5～15分では155 μg/mL (126～293 μg/mL，N = 6，175 μg/mL)であった。投与後22～26時間では110 μg/mL (72.5～195 μg/mL，N = 6，113 μg/mL)であった。投与後120～168時間では36.6 μg/mL (20.7～122 μg/mL，N = 4，54.0 μg/mL)であった。

表 2.7.2.2.2.2-1 血清中トシリズマブ濃度の要約統計量

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
First injection	D1 (5-15 min post Toci infusion)	n		7			
		m		7			
		Mean (SD)		111 (21.7)			
		CV%		19.5			
		Geo-mean		110			
		Geo-CV%		18.3			
		Median		104			
		Min - Max		91.2-154			
First injection	D1 (1h+/-15 min post Toci infusion)	n		8			
		m		8			
		Mean (SD)		106 (23.4)			
		CV%		22.0			
		Geo-mean		104			
		Geo-CV%		21.4			
		Median		99.6			
		Min - Max		79.8-149			
First injection	D2 +/- 2h	n		9			
		m		9			
		Mean (SD)		75.7 (38.0)			
		CV%		50.2			
		Geo-mean		68.2			
		Geo-CV%		51.2			
		Median		64.4			
		Min - Max		33.9-154			
First injection	D3 +/- 4h	n		7			
		m		7			
		Mean (SD)		55.9 (27.7)			
		CV%		49.6			

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
		Geo-mean		51.0			
		Geo-CV%		47.0			
		Median		46.4			
		Min - Max		29.9-108			
First injection	D7 +/- 1d	n		3			
		m		3			
		Mean (SD)		32.4 (14.6)			
		CV%		45.1			
		Geo-mean		29.7			
		Geo-CV%		59.8			
		Median		38.9			
		Min - Max		15.7-42.7			

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
Second injection	D1 (pre-dose second Toci infusion)	n		4			
		m		4			
		Mean (SD)		55.3 (34.8)			
		CV%		62.9			
		Geo-mean		48.5			
		Geo-CV%		62.5			
		Median		42.6			
		Min - Max		31.0-105			
Second injection	D1 (5-15 min post second Toci infusion)	n		6			
		m		6			
		Mean (SD)		175 (65.3)			
		CV%		37.4			
		Geo-mean		166			
		Geo-CV%		34.9			
		Median		155			
		Min - Max		126-293			

PK profile	Scheduled sampling timepoint	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
Second injection	D2 +/- 2h	n		6			
		m		6			
		Mean (SD)		113 (44.4)			
		CV%		39.1			
		Geo-mean		107			
		Geo-CV%		37.1			
		Median		110			
		Min - Max		72.5-195			
Second injection	D7 +/- 1d post second Toci infusion	n		4			
		m		4			
		Mean (SD)		54.0 (46.1)			
		CV%		85.4			
		Geo-mean		42.7			
		Geo-CV%		87.7			
		Median		36.6			
		Min - Max		20.7-122			

- The 'n' is the number of patients with evaluable values.
- The 'm' is the number of non-zero concentrations.
- Below the limit of quantitation values (< 0.1 µg/mL) have been set to zero.
- Zero concentrations are considered as missing in Geo-mean and Geo-CV% calculations.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/tpkconc_toci.sas@@/main/6 05JUL18:08:52
Final

[5.3.5.1-1 Table 272-C2201-2.1を再掲]

2.7.2.2.2.3 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ

モデルに依存しない方法で解析した血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（AUC_{last}，$AUC_{0\text{-}Day2}$，$AUC_{0\text{-}Day3}$，C_{max}，T_{max}，$T_{1/2}$）の要約統計量を，トシリズマブ投与回数ごとに表 2.7.2.2.2.3-1～表 2.7.2.2.2.3-2に示す(AUC_{inf}，V_z，CL，MRT については算出できなかった)。

初回投与後の C_{max} の中央値（最小値～最大値，患者数，算術平均値）は107 µg/mL (53.6～154 µg/mL，N = 8，102 µg/mL)であった。$AUC_{0\text{-}Day3}$は2780 hr•µg/mL (1090～4480 hr•µg/mL，N = 6，2840 hr•µg/mL)であった。

表 2.7.2.2.2.3-1 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（トシリズマブ初回投与時）

PK profile: First injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
AUClast (h*ug/mL)	n		8			

PK profile: First injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
	Mean (SD)		4180 (3900)			
	CV%		93.4			
	Geo-mean		2030			
	Geo-CV%		348.1			
	Median		3530			
	Min - Max		135 - 10100			
AUC0-D2 (h*ug/mL)	n		6			
	Mean (SD)		1420 (821)			
	CV%		58.0			
	Geo-mean		1130			
	Geo-CV%		100.4			
	Median		1640			
	Min - Max		273 - 2510			
AUC0-D3 (h*ug/mL)	n		6			
	Mean (SD)		2840 (1290)			
	CV%		45.2			
	Geo-mean		2560			
	Geo-CV%		56.2			
	Median		2780			
	Min - Max		1090 - 4480			
Cmax (ug/mL)	n		8			
	Mean (SD)		102 (33.7)			
	CV%		33.1			
	Geo-mean		96.4			
	Geo-CV%		38.1			
	Median		107			
	Min - Max		53.6 - 154			
Tmax (h)	n		8			
	Median		3.92			
	Min - Max		1.17 – 56.5			
T1/2 (h)	n		3			
	Mean (SD)		79.9 (25.4)			
	CV%		31.8			
	Geo-mean		77.3			
	Geo-CV%		32.4			
	Median		75.3			
	Min - Max		57.1 - 107			

- The 'n' is the number of patients with corresponding evaluable PK parameters.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/ttocipkdose.sas@@/main/8 05JUL18:08:53
Final

[5.3.5.1-1 Table 272-C2201-1.1を再掲]

表 2.7.2.2.2.3-2 血清中トシリズマブの薬物動態パラメータ（トシリズマブ2回目投与時）

PK profile: Second injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
AUClast (h*ug/mL)	n		6			
	Mean (SD)		10700 (8500)			
	CV%		79.1			

PK profile: Second injection

Parameter	Statistics	Tocilizumab <7.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 7.0-<9.0 mg/kg N=13	Tocilizumab 9.0-<11.0 mg/kg N=0	Tocilizumab 11.0-<13.0 mg/kg N=0	Tocilizumab >=13.0 mg/kg N=0
	Geo-mean		8730			
	Geo-CV%		76.2			
	Median		8460			
	Min - Max		3690 - 27300			
AUC0-D2 (h*ug/mL)	n		6			
	Mean (SD)		2910 (1590)			
	CV%		54.6			
	Geo-mean		2560			
	Geo-CV%		61.3			
	Median		2520			
	Min - Max		1050 - 5670			
AUC0-D3 (h*ug/mL)	n		5			
	Mean (SD)		5520 (2830)			
	CV%		51.2			
	Geo-mean		5020			
	Geo-CV%		51.2			
	Median		4880			
	Min - Max		2740 - 10200			
Cmax (ug/mL)	n		6			
	Mean (SD)		166 (75.4)			
	CV%		45.4			
	Geo-mean		152			
	Geo-CV%		48.8			
	Median		154			
	Min - Max		76.3 - 293			
Tmax (h)	n		6			
	Median		1.77			
	Min - Max		1.05 - 25.2			

- The 'n' is the number of patients with corresponding evaluable PK parameters.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/ttocipkdose.sas@@/main/8 05JUL18:08:53
Final

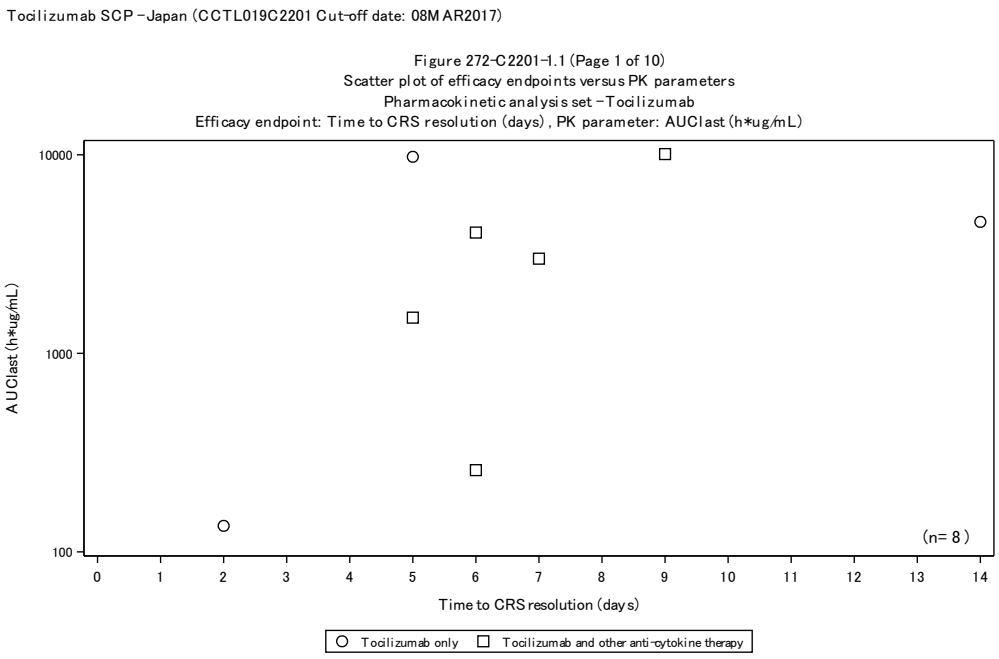
[5.3.5.1-1 Table 272-C2201-1.1を再掲]

2.7.2.2.2.4 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）との関係を図 2.7.2.2.2.4-1～図 2.7.2.2.2.4-10に示す。

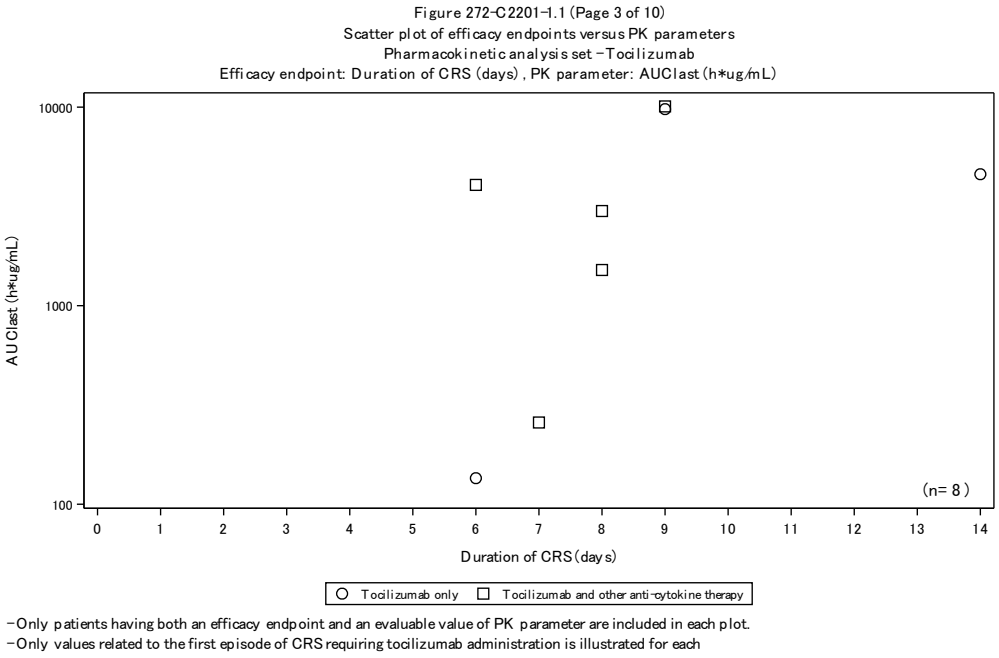
本剤を2回投与される患者が存在するものの，初回投与時の AUC_{last} 及び C_{max} と有効性エンドポイントとの間に一定の傾向は認められず，1回の投与量としては CRS の症状改善に必要な量の本剤が，CRS を発症した再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の成人患者に投与されていると考えられる。

図 2.7.2.2.2.4-1　トシリズマブの AUC_{last} と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との関係



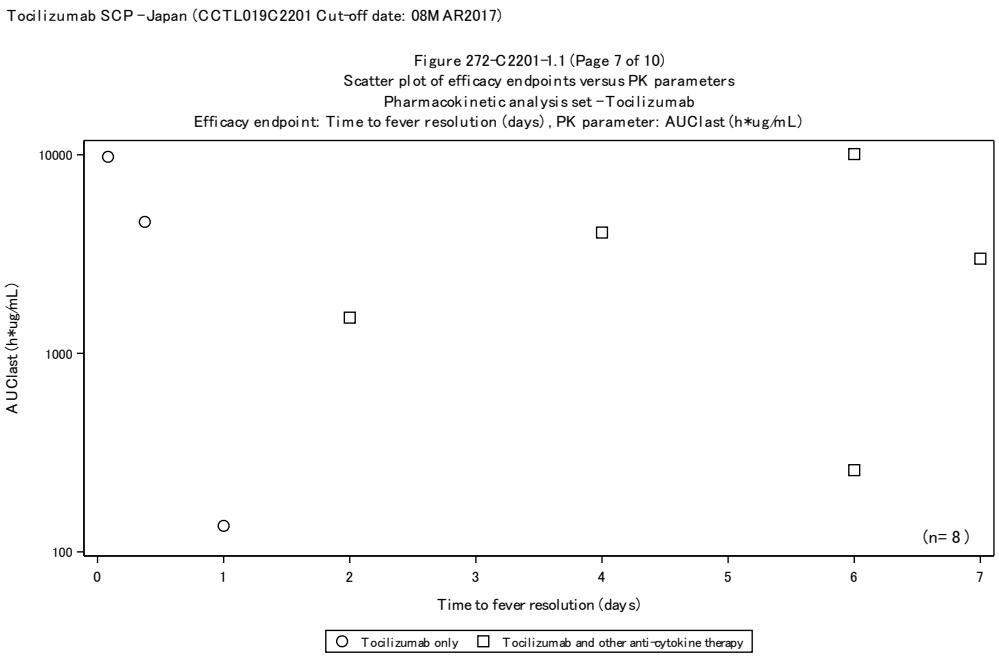
[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-2　トシリズマブの AUC_{last} と CRS の持続期間との関係



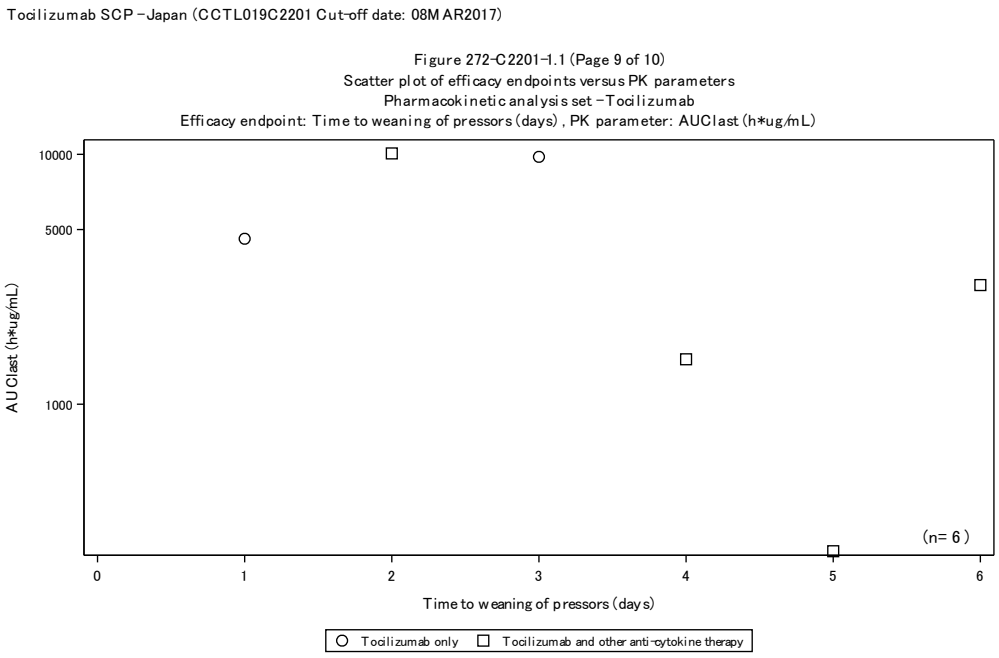
[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-3　トシリズマブの AUC_{last} と抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間との関係



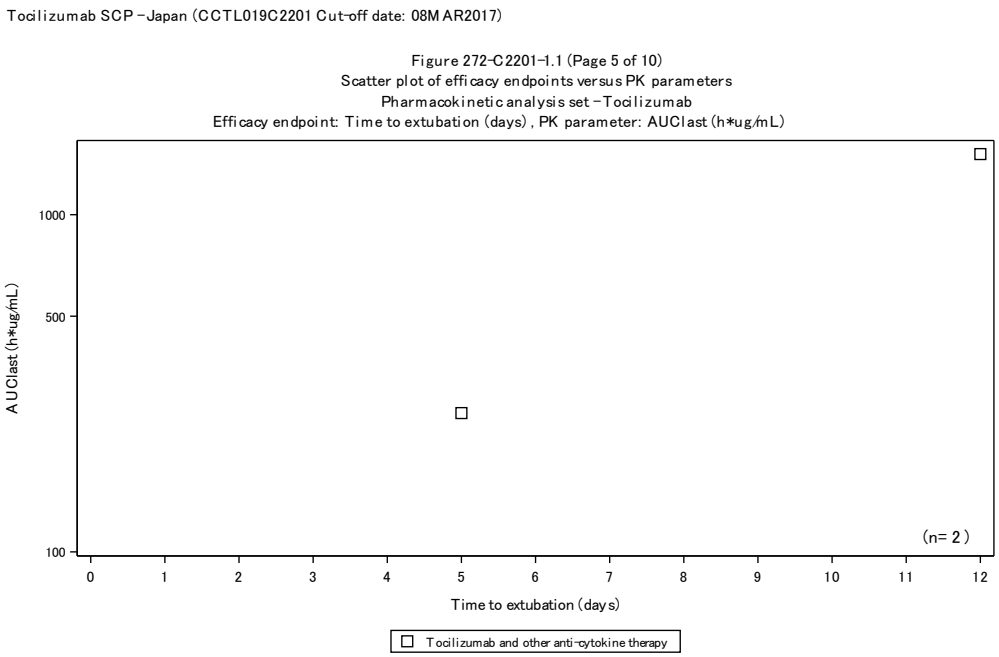
[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-4　トシリズマブの AUC_{last} と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との関係



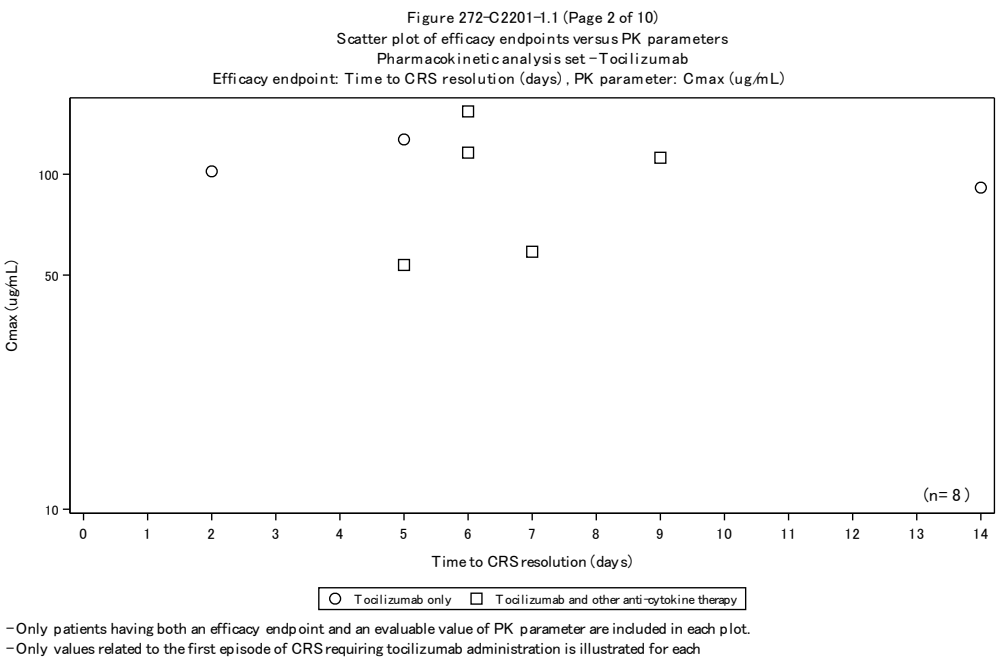
[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-5　トシリズマブの AUC_{last} と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関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

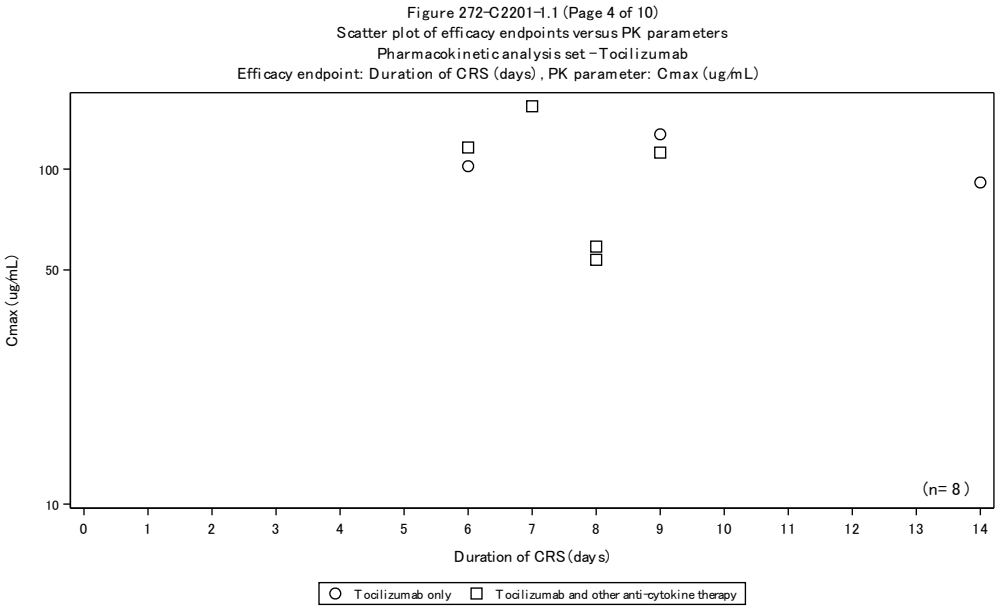
図 2.7.2.2.2.4-6　トシリズマブの C_{max} とトシリズマブ投与から，CRS から回復したと判断されるまでの期間との関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-7　トシリズマブの C_{max} と CRS の持続期間との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

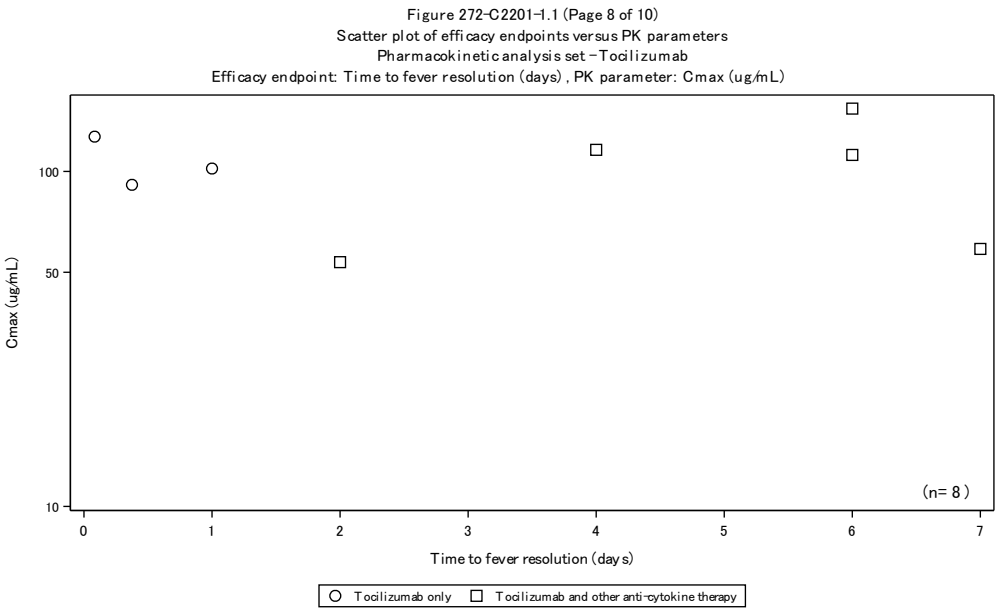


-Only patients having both an efficacy endpoint and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsctpkparm.sas@@/main/4 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-8　トシリズマブの C_{max} と抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間との関係

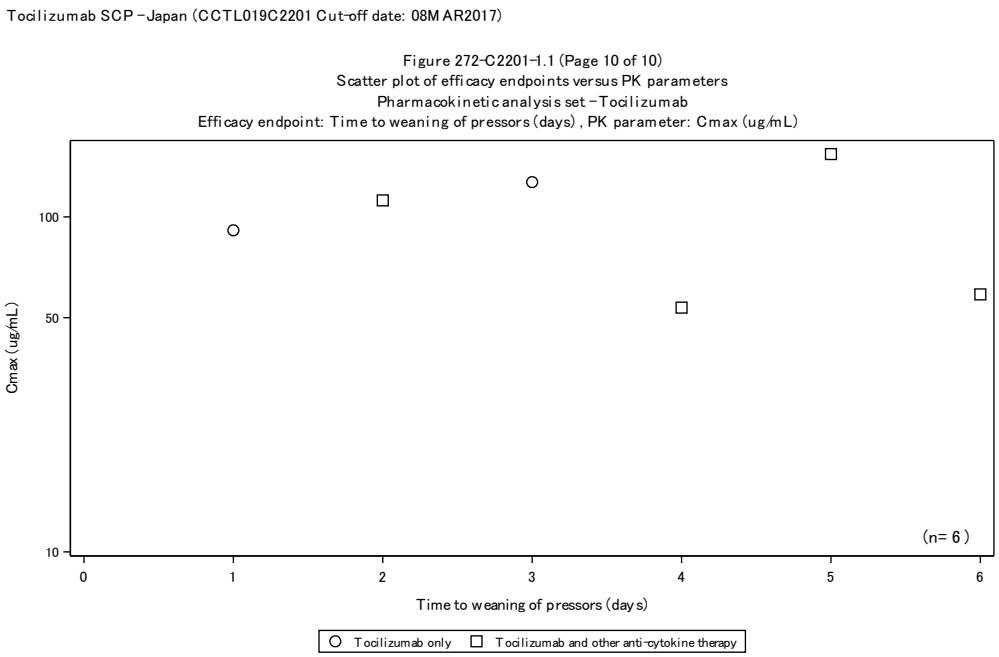
Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)



-Only patients having both an efficacy endpoint and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsctpkparm.sas@@/main/4 04JUL18:07:19　Final

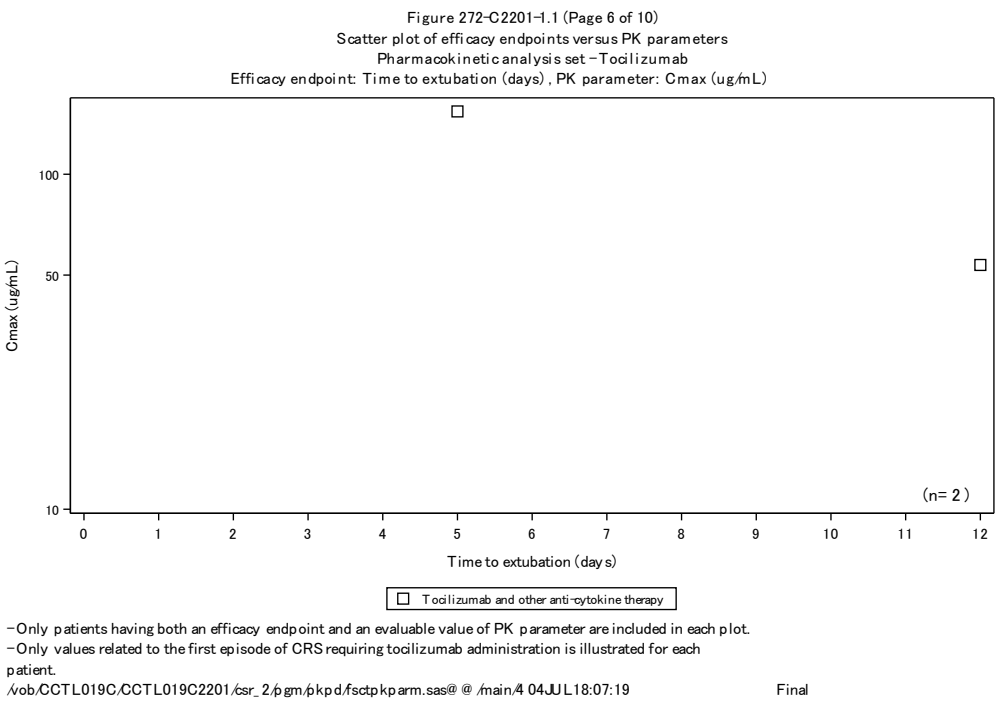
[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-9　トシリズマブの C_{max} と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との関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

図 2.7.2.2.2.4-10　トシリズマブの C_{max} と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関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.1を再掲]

2.7.2.2.2.5　血清中トシリズマブ濃度と体温の関係

トシリズマブ投与時の血清中トシリズマブ濃度と体温の関係を患者ごとに5.3.5.3-1 Figure272-C2201-2.2に示す。

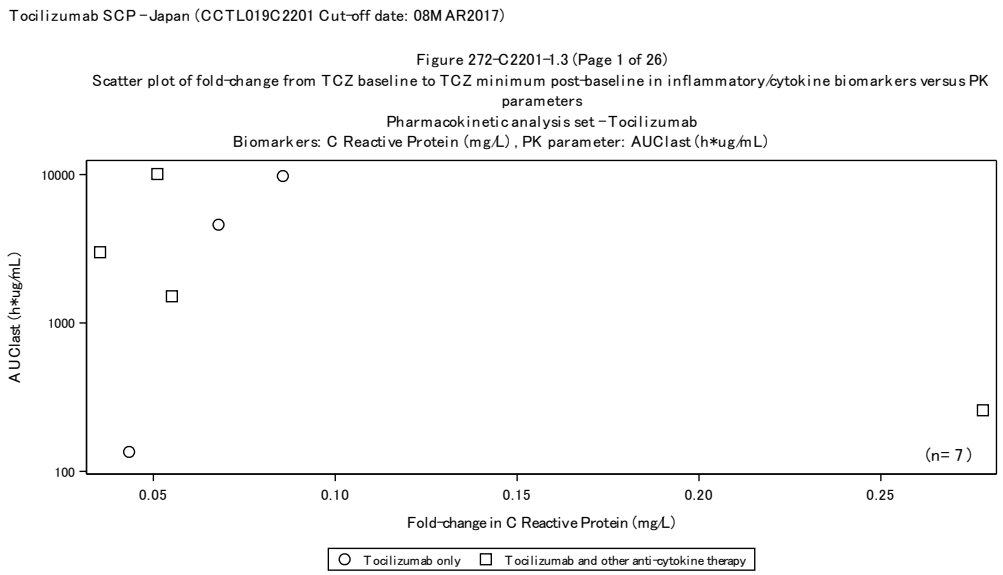
トシリズマブの投与により，速やかに体温が低下する患者，低下まで時間を要する患者が存在した。体温低下の幅にも患者間で差が存在し，血清中トシリズマブ濃度と体温低下の関係が一様でないことが示された。

2.7.2.2.2.6　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，以下，TCZ minimum post-baseline／CRS 発現時からトシリズマブ初回投与までの最大値，以下，TCZ baseline）との関係を図 2.7.2.2.2.6-1～図 2.7.2.2.2.6-26に示す。

トシリズマブ投与により，sIL-6R は上昇し，関節リウマチ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（CRP，Ferritin，IFN-γ，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，IL-12P70，TNF-α）では，多くの患者でトシリズマブ投与により，バイオマーカー値は低下したが，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。

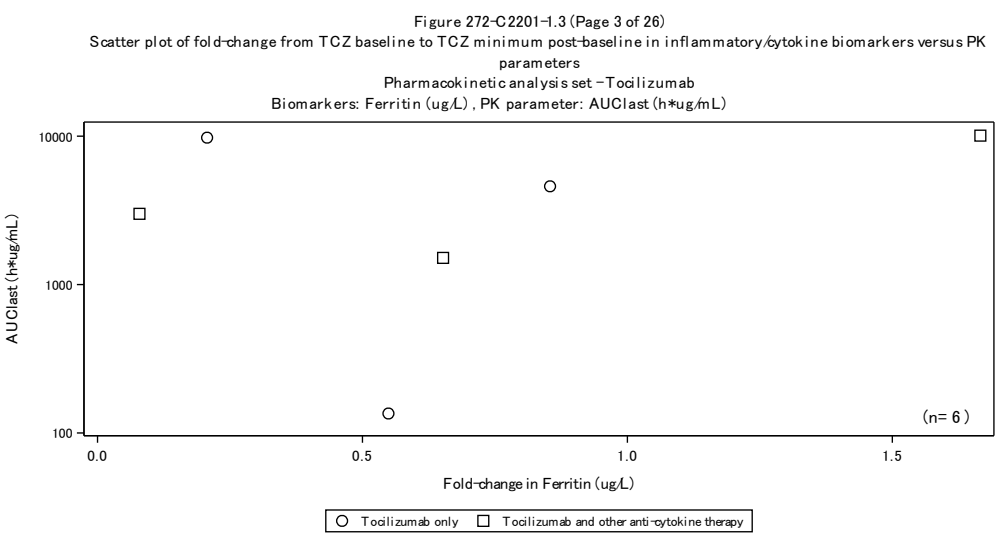
図 2.7.2.2.2.6-1　トシリズマブの AUC_{last} と CRP 変動比との関係



[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-2　トシリズマブの AUC_{last} と Ferritin 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

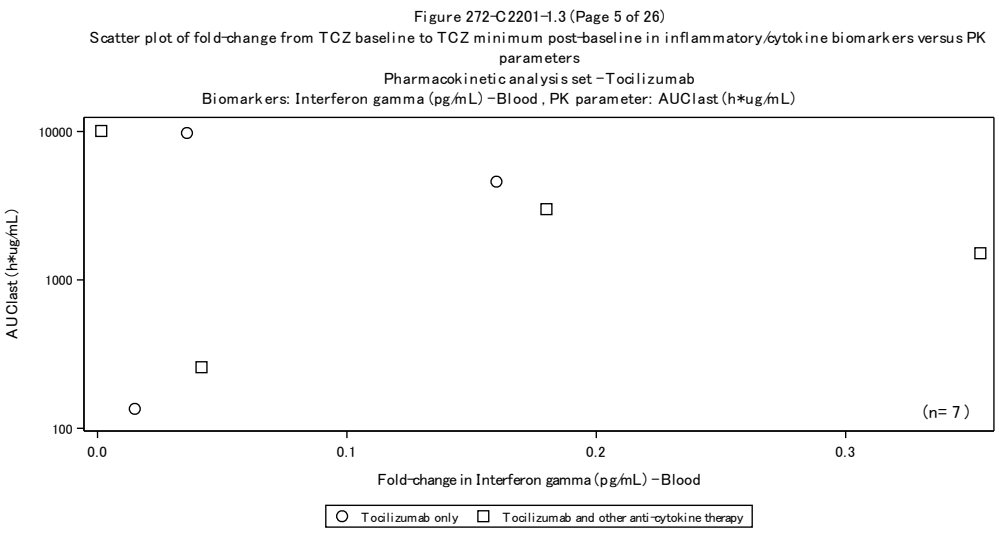


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-3　トシリズマブの AUC_{last} と IFN-γ 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)



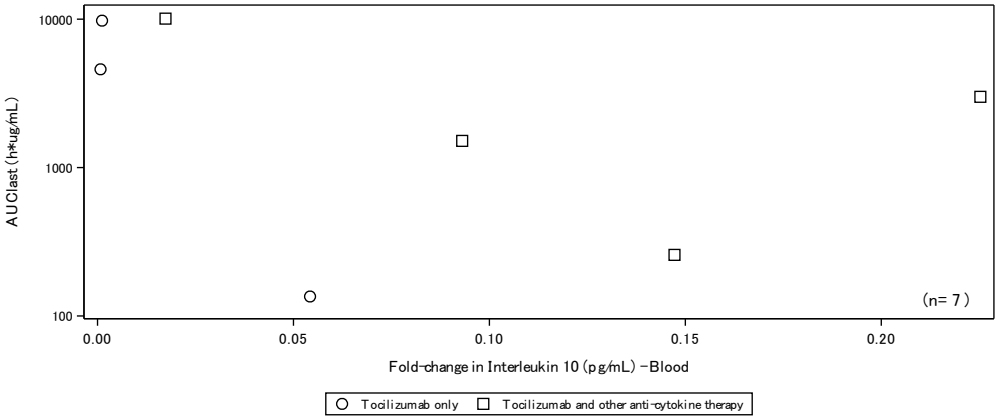
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-4　トシリズマブの AUC_{last} と IL-10変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 7 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 10 (pg/mL) -Blood , PK parameter: AUClast (h*ug/mL)



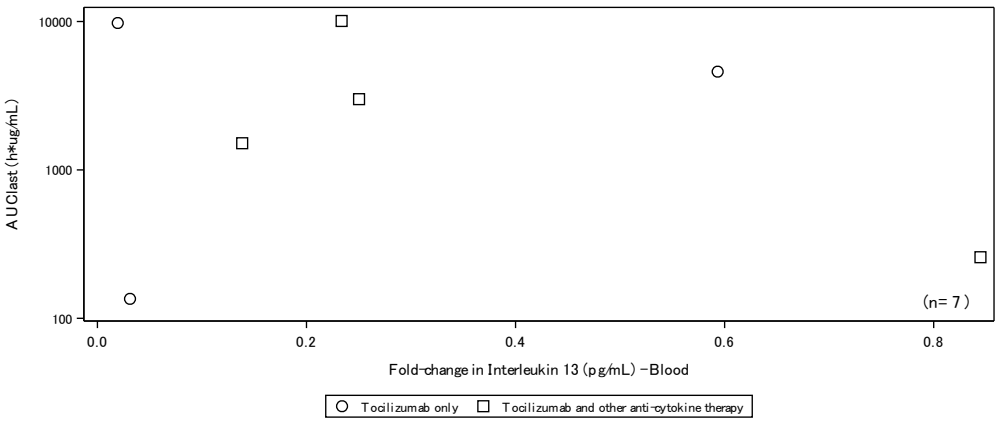
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-5　トシリズマブの AUC_{last} と IL-13変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 9 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 13 (pg/mL) -Blood , PK parameter: AUClast (h*ug/mL)

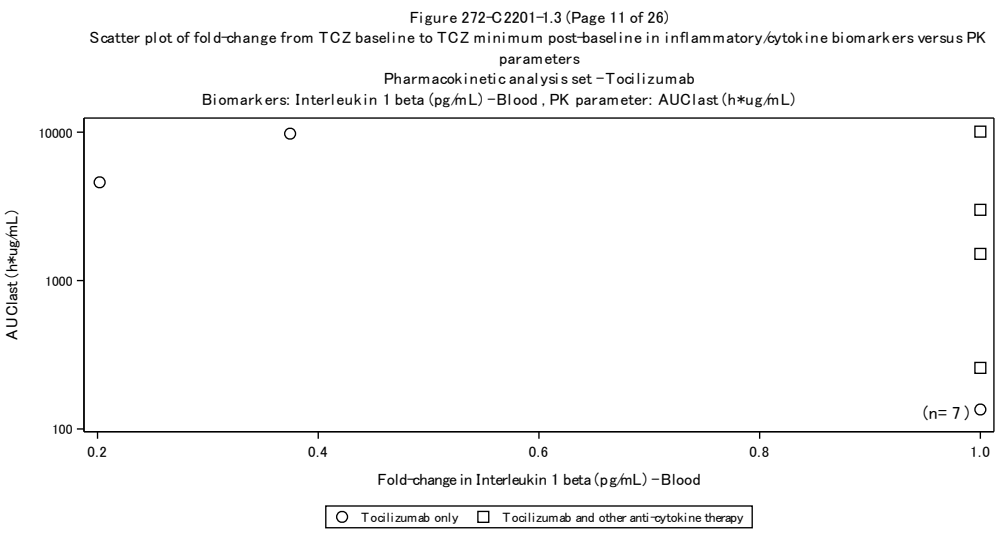


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-6　トシリズマブの AUC_{last} と IL-1β 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

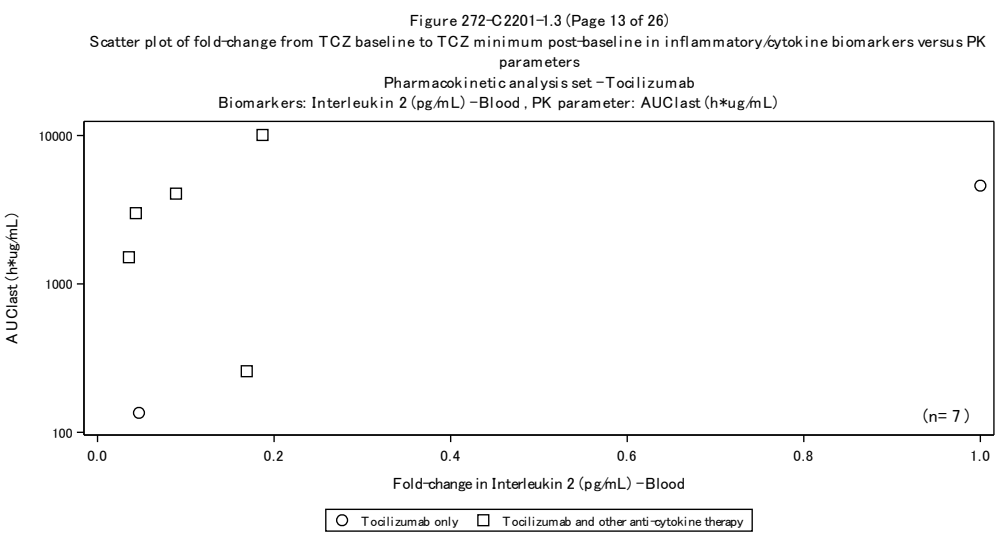


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-7　トシリズマブの AUC_{last} と IL-2変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

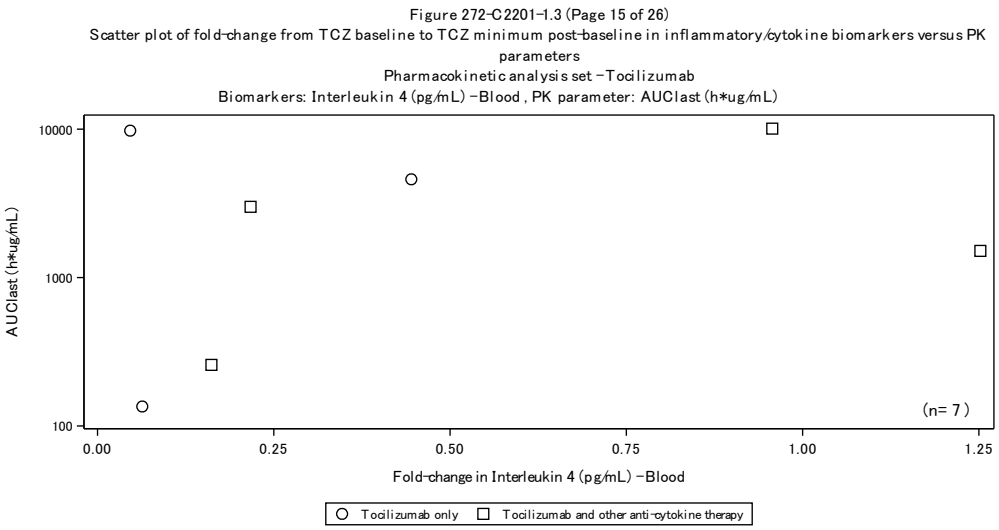


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-8　トシリズマブの AUC_{last} と IL-4変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

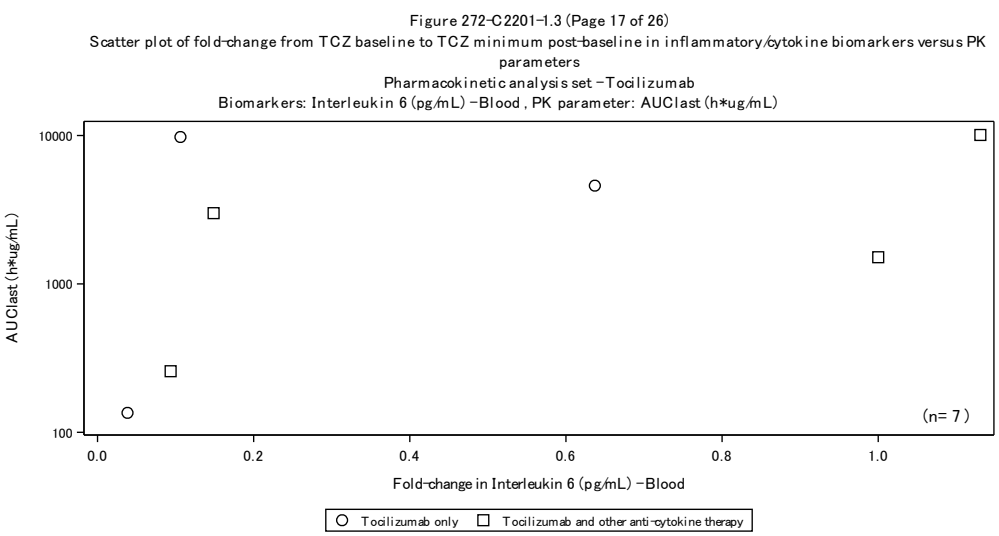


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-9　トシリズマブの AUC_{last} と IL-6変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

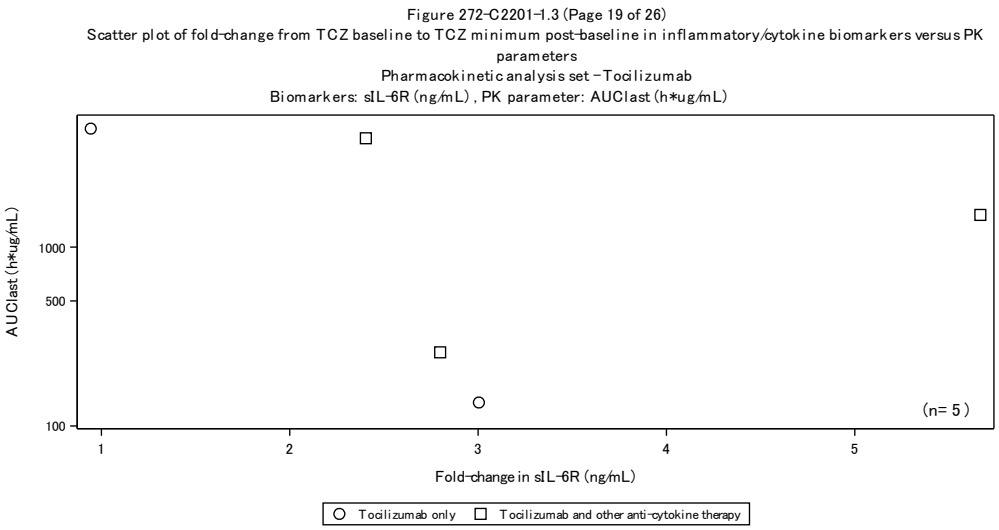


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-10　トシリズマブの AUC_{last} と sIL-6R 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

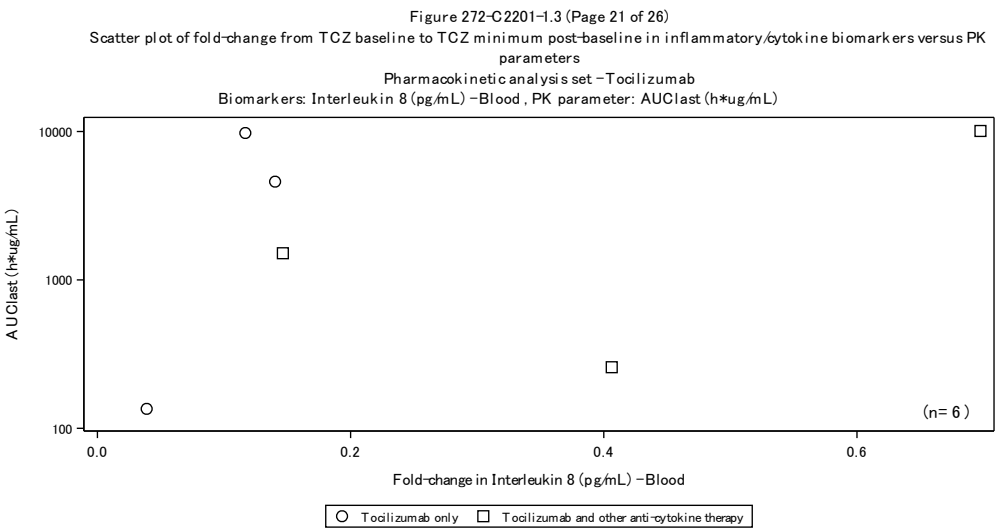


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-11　トシリズマブの AUC_{last} と IL-8変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

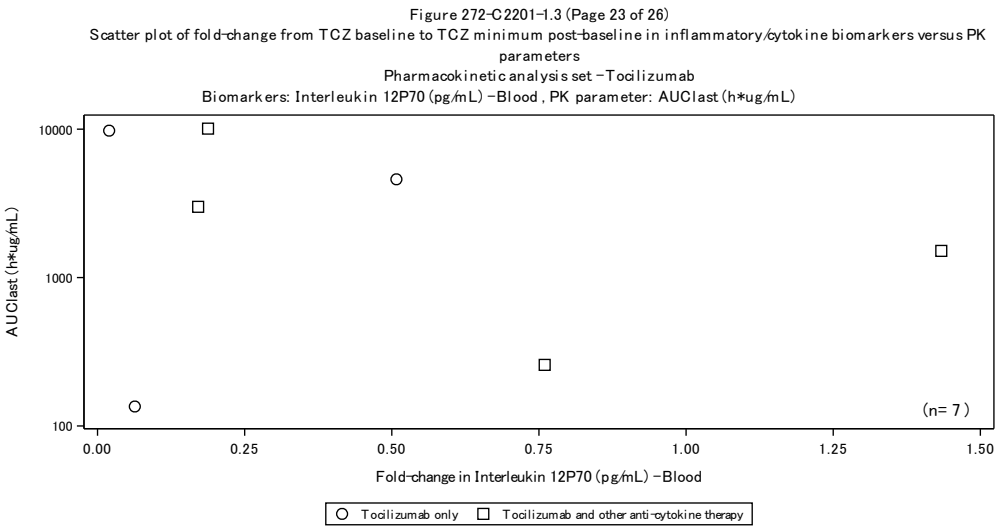


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-12　トシリズマブの AUC_{last} と IL-12P70変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

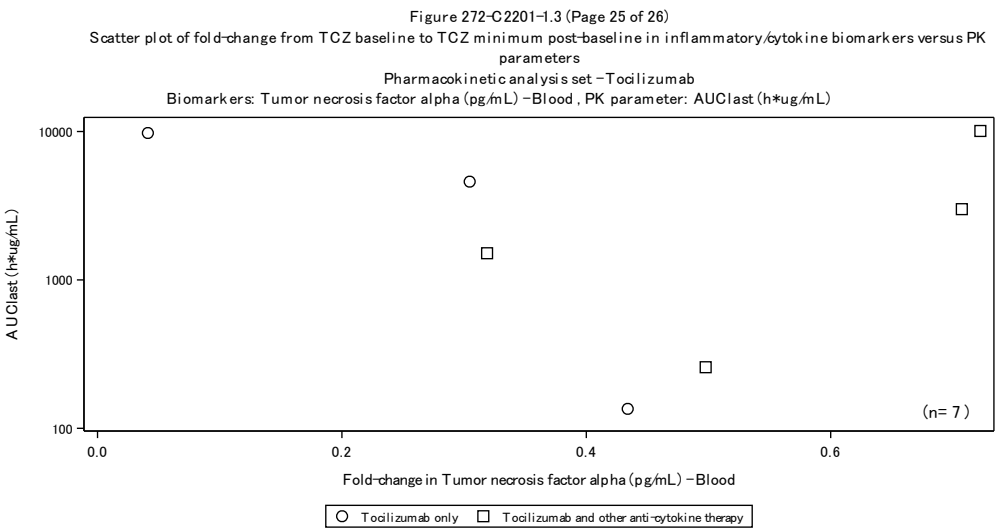


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-13　トシリズマブの AUC_{last} と TNF-α 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)



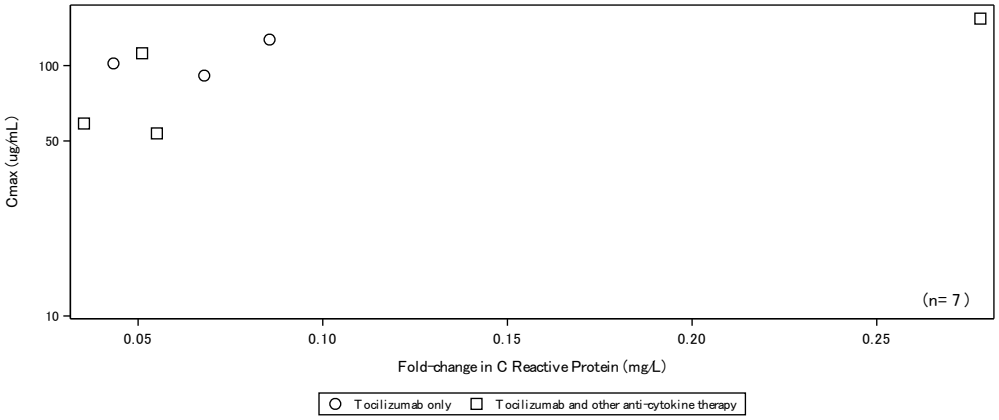
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-14　トシリズマブの C_{max} と CRP 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 2 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: C Reactive Protein (mg/L) , PK parameter: Cmax (ug/mL)



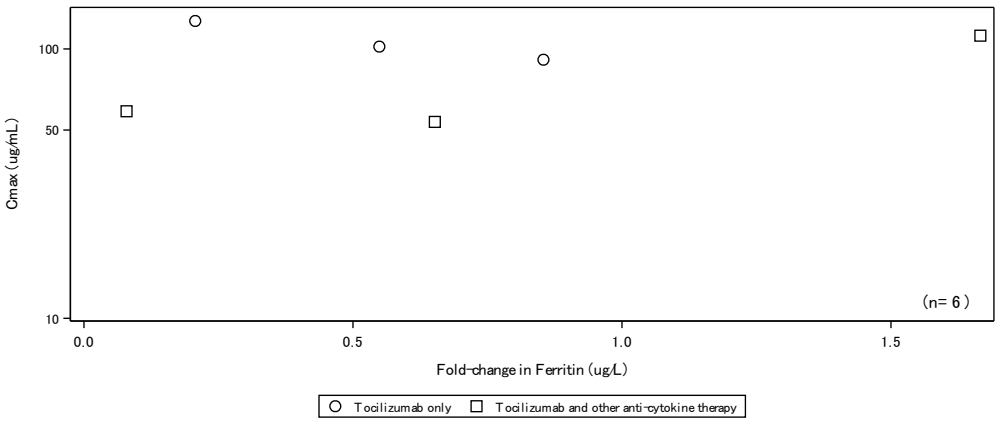
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-15　トシリズマブの C_{max} と Ferritin 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 4 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Ferritin (ug/L) , PK parameter: Cmax (ug/mL)



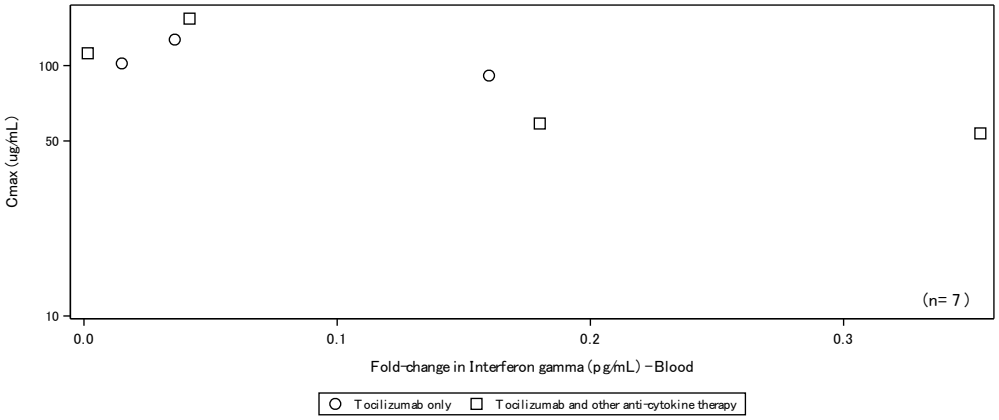
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-16　トシリズマブの C_{max} と IFN-γ 変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 6 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interferon gamma (pg/mL) -Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



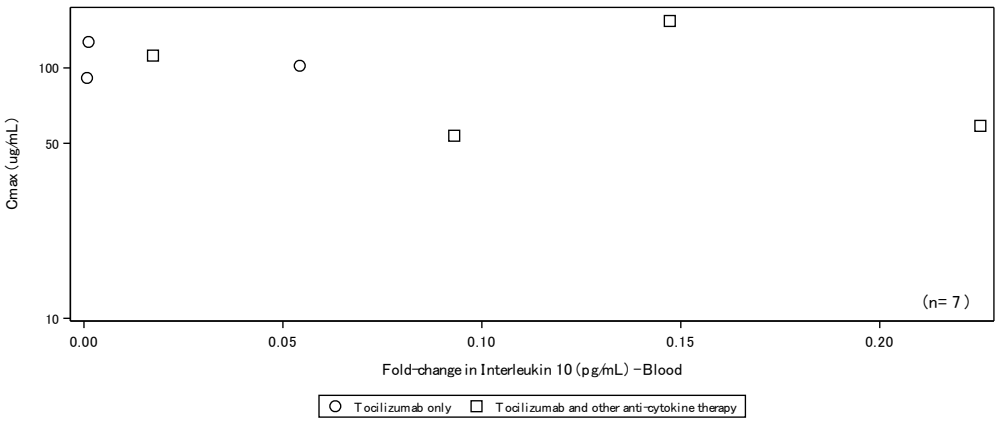
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-17　トシリズマブの C_{max} と IL-10変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 8 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 10 (pg/mL) -Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)

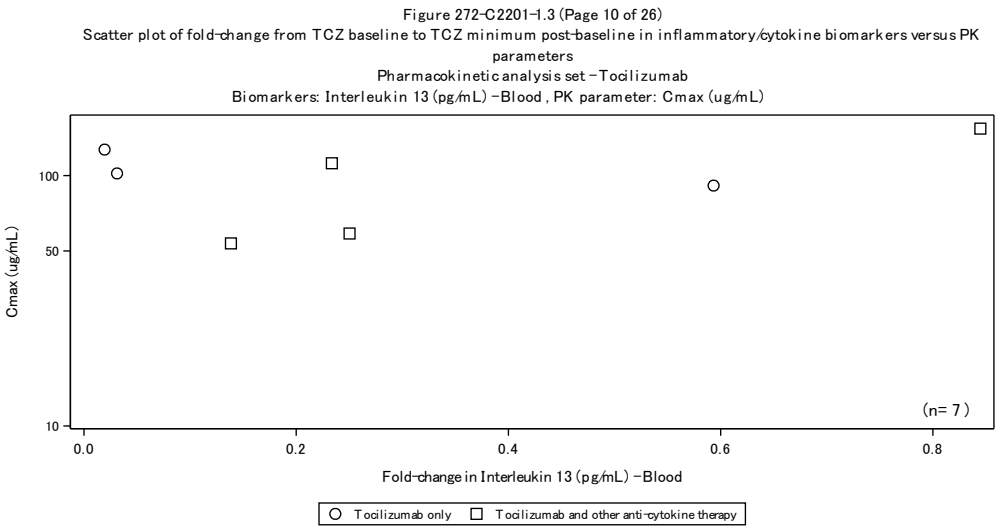


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-18　トシリズマブの C_{max} と IL-13変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

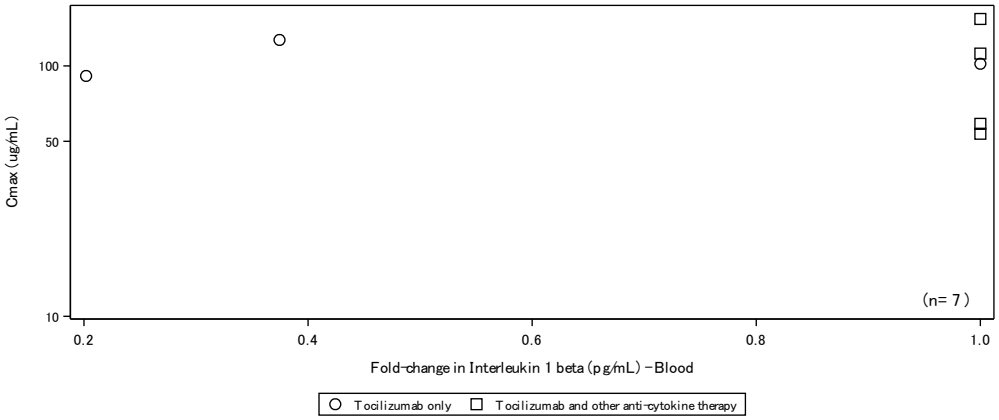


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:18　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-19　トシリズマブの C_{max} と IL-1β 変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)



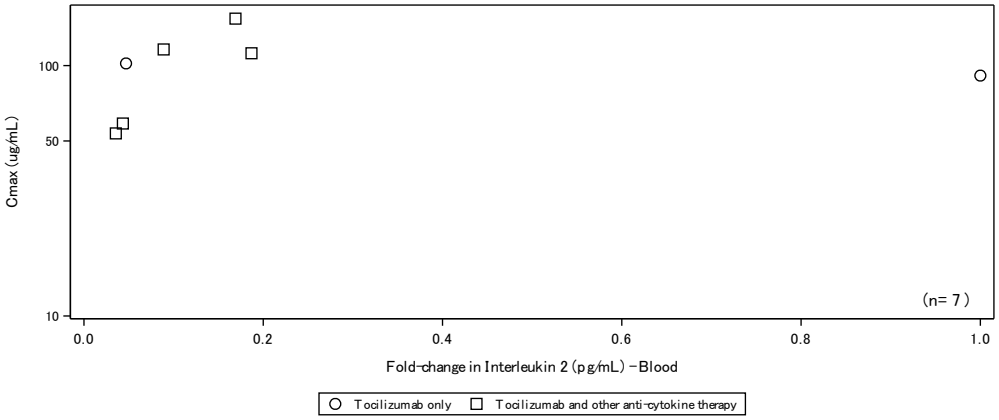
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-20　トシリズマブの C_{max} と IL-2変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 14 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 2 (pg/mL) -Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



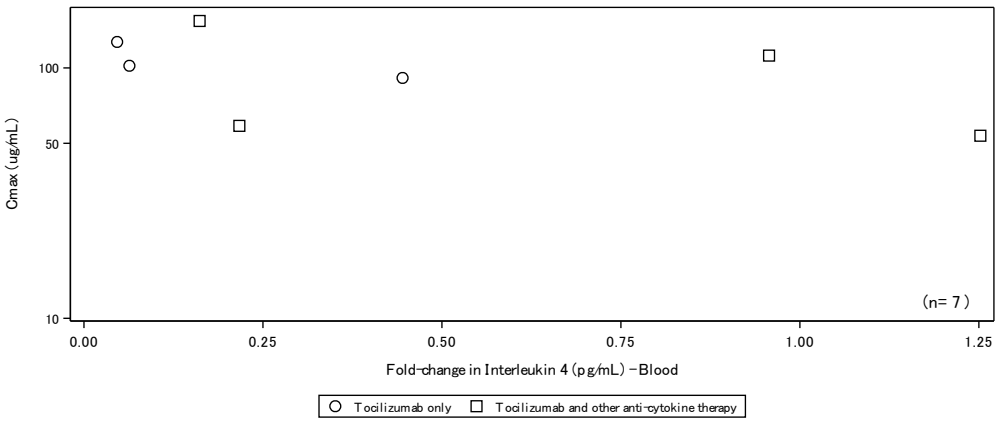
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-21　トシリズマブの C_{max} と IL-4変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 16 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 4 (pg/mL) -Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



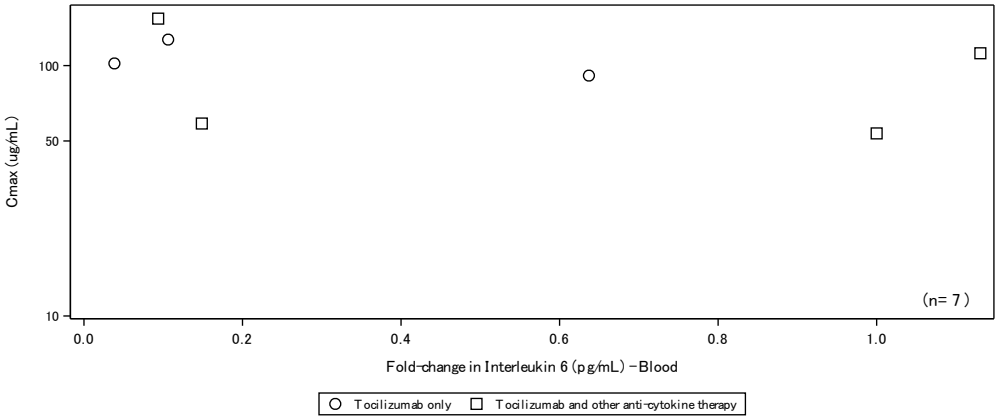
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-22　トシリズマブの C_{max} と IL-6変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 18 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: Interleukin 6 (pg/mL) -Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



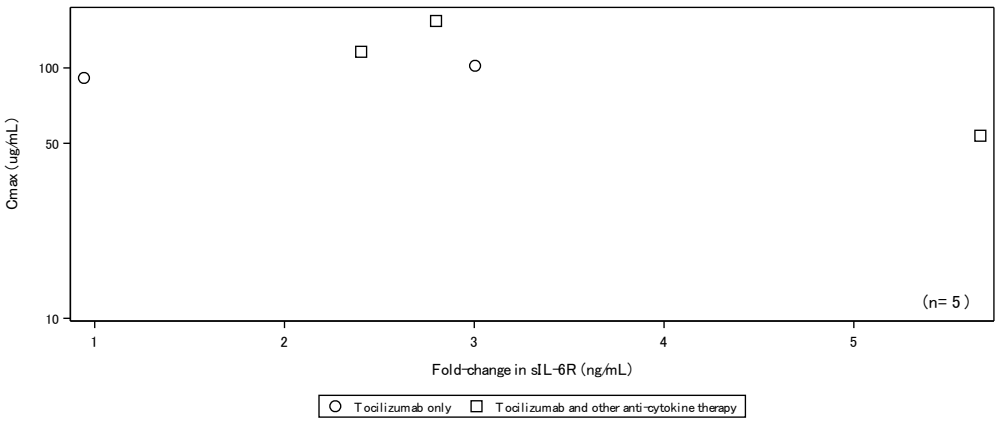
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-23　トシリズマブの C_{max} と sIL-6R 変動比との関係

Tocilizumab SCP -Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 20 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set -Tocilizumab
Biomarkers: sIL-6R (ng/mL) , PK parameter: Cmax (ug/mL)

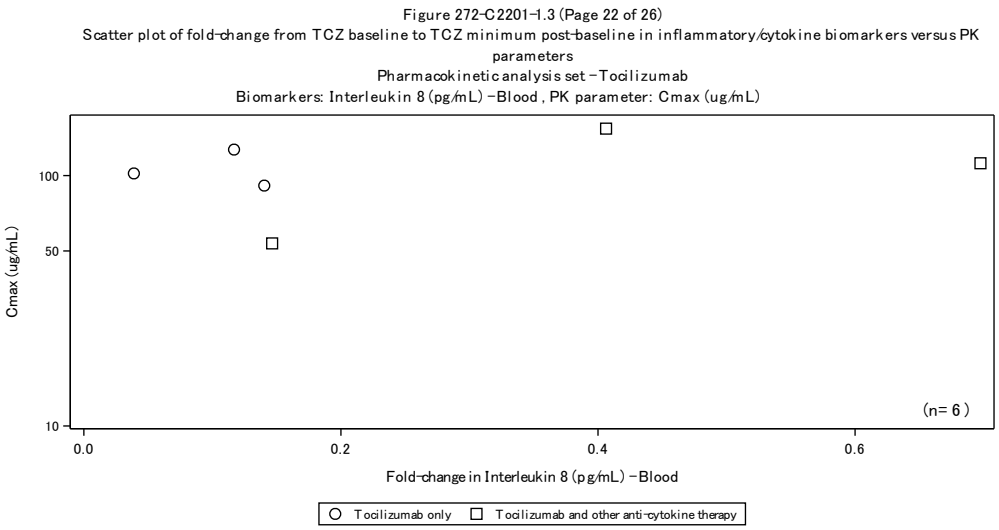


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-24　トシリズマブの C_{max} と IL-8変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

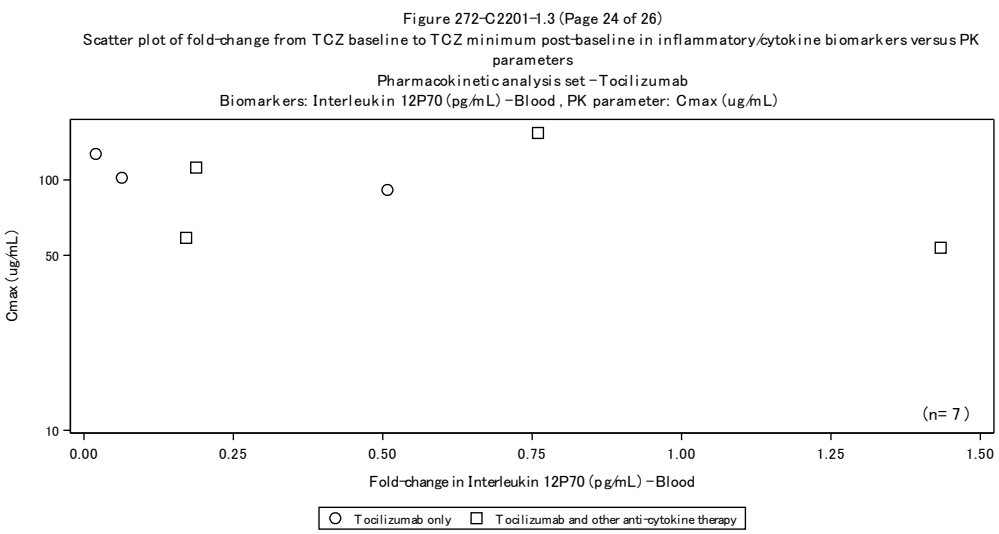


-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-25　トシリズマブの C_{max} と IL-12P70変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)



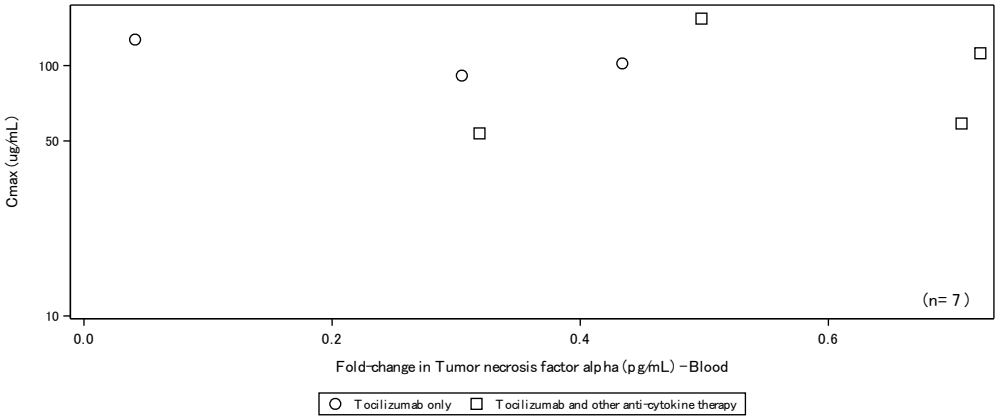
-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@ /main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

図 2.7.2.2.2.6-26　トシリズマブの C_{max} と TNF-α 変動比との関係

Tocilizumab SCP-Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 272-C2201-1.3 (Page 26 of 26)
Scatter plot of fold-change from TCZ baseline to TCZ minimum post-baseline in inflammatory/cytokine biomarkers versus PK parameters
Pharmacokinetic analysis set-Tocilizumab
Biomarkers: Tumor necrosis factor alpha (pg/mL)-Blood , PK parameter: Cmax (ug/mL)



-Only patients having both a fold-change in inflammatory/cytokine biomarker and an evaluable value of PK parameter are included in each plot.
-Only values related to the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is illustrated for each patient.
-TCZ baseline is defined as the maximum value assessed on or after the start date of CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
-TCZ minimum post-baseline is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/pkpd/fsct_tcz_tczmin.sas@@/main/6 04JUL18:07:19　Final

[5.3.5.1-1 Figure 272-C2201-1.3を再掲]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 B2202試験と C2201試験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

再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とした B2202試験及び再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の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を比較した。その結果，B2202試験における血清中トシリズマブ濃度の中央値は投与後5～15分ではグループ2で107 μg/mL，グループ4で120 μg/mL，投与後1時間 ± 15分ではグループ2で99.3 μg/mL，グループ4で117 μg/mL，投与後22～26時間ではグループ2で65.1 μg/mL，グループ4で55.7 μg/mL，投与後44～52時間ではグループ2で48.5 μg/mL，グループ4で35.2 μg/mL であり，C2201試験でも投与後5～15分で104 μg/mL，投与後1時間 ± 15分で99.6 μg/mL，投与後22～26時間で64.4 μg/mL，投与後44～52時間で46.4 μg/mL とほぼ同様の値であった。薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}Day3}$の中央値）に関しても B2202試験では，それぞれグループ2で108 μg/mL，グループ4で115 μg/mL，グループ2で3090 hr•μg/mL，グループ4で3140 hr•μg/mL であり，C2201試験でも，それぞれ107 μg/mL，2780 hr•μg/mL とほぼ同様な値が得られ，2試験間で差は認められなかった。以上の結果より，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。

2.7.2.3.2 CRS と関節リウマチ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 B2202試験及び C2201試験における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分の血清中トシリズマブ濃度は B2202試験のグループ2で99.3 μg/mL，グループ4で117 μg/mL，投与後44～52時間の血清中トシリズマブ濃度はグループ2で48.5 μg/mL，グループ4で35.2 μg/mL であり，C2201試験でも，それぞれ99.6 μg/mL，46.4 μg/mL であった。これ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：82.54 μg/mL，48.94 μg/mL：RA/JIA 申請時資料概要の2.7.2.2.4.1.1，表2.7.2.2.4.1.1-1）とほぼ同じ値であった。以上の結果より，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る。

2.7.2.3.3 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例であり，トシリズマブ初回投与用量はグループ4，トシリズマブ 11.0 - <13.0 mg/kg 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投与後5～15分における血清中トシリズマブ濃度は122 μg/mL（グループ4の中央値，最小値～最大値，患者数，算術平均値は120 μg/mL，112～210 μg/mL，N = 4，141 μg/mL)であった。投与後1時間 ± 15分では118 μg/mL (グループ4は117 μg/mL ，110～210 μg/mL，N = 4，139 μg/mL)，投与後22～26時間では60.6 μg/mL (グループ4は55.7 μg/mL ，43.2～84.7 μg/mL，N = 6，60.3 μg/mL)とグループの中央値とほぼ同じ値を示していた。また初回投与後の $AUC_{0\text{-}Day2}$も2170 hr•μg/mL (グループ4は2050 hr•μg/mL，342～3650 μg/mL，N = 6，1790 hr•μg/mL)とグループの中央値とほぼ同じ値を示していた。以上の結果より，日本人1例のみの検討ではあるものの，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。

B2202試験において，トシリズマブが投与された日本人症例が新たに3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）。その結果，B2202試験での日本人症例は4例となり，トシリズマブ初回投与用量はグループ2，トシリズマブ7.0 – <9.0 mg/kg に2例，グループ4，トシリズマブ11.0 – <13.0 mg/kg に2例となった。このグループ2の日本人2例におけるトシリズマブ初回投与時の投与後5～15分における血清中トシリズマブ濃度は104 μg/mL と94.9 μg/mL，投与後1時間 ± 15分では104 μg/mL と86.6 μg/mL，投与後22～26時間では71.6 μg/mL と54.3 μg/mL であった。また初回投与後の $AUC_{0\text{-}Day2}$は2070 hr•μg/mL と1670 hr•μg/mL であった。グループ4の日本人2例におけるトシリズマブ初回投与時の投与後5～15分における血清中トシリズマブ濃度は122 μg/mL と122 μg/mL，投与後1時間 ± 15分では118 μg/mL と120 μg/mL，投与後22～26時間では60.6 μg/mL と56.4 μg/mL であった。また初回投与後の $AUC_{0\text{-}Day2}$は2170 hr•μg/mL と2120 hr•μg/mL であった。新たに得られた3例の血清中トシリズマブ濃度と $AUC_{0\text{-}Day2}$は最初の日本人症例（グループ4の1例）とほぼ同じ値を示しており，最初の日本人症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。

また，C2201試験においても，トシリズマブが投与された日本人症例が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）。この2例はグループ2，トシリズマブ 7.0 - <9.0 mg/kg で投与された。この日本人2例におけるトシリズマブ初回投与時の投与後5～15分における血清中トシリズマブ濃度は169 μg/mL と130 μg/mL，投与後1時間 ± 15分では163 μg/mL と139 μg/mL，投与後22～26時間では88.7 μg/mL と83.5 μg/mL であった。また初回投与後の $AUC_{0\text{-}Day2}$は2940 hr•μg/mL と2630 hr•μg/mL であった。この2例の血清中トシリズマブ濃度と $AUC_{0\text{-}Day2}$は上述の B2202試験の日本人4症例に比較し，僅かに高値を示したが，大きな差はないと考えられた。トシリブマブの薬物動態には，がん種及び小児/成人による差はないことから，C2201試験においても，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。

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）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CART-19	CD19 redirected autologous T cells	CD19 再指向性自家 T 細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTL019	—	開発コード若しくは CAR 発現生 T 細胞を主成分とする細胞加工製品
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
IFN-γ	interferon-gamma	インターフェロン-ガンマ
IL	interleukin	インターロイキン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
sIL-6R	soluble interleukin-6 receptor	可溶性インターロイキン 6 受容体
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ
TCZ baseline	tocilizumab baseline	CRS 発現時からトシリズマブ初回投与までの最大値
TCZ minimum post-baseline	tocilizumab minimum post-baseline	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
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群

目次

頁
2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 5
2.7.3.1.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 10
2.7.3.2.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1　試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1　患者の内訳 13
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性 14
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 16
2.7.3.3.2.1　トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間 16
2.7.3.3.2.2　CRS の持続期間 19
2.7.3.3.2.3　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 22
2.7.3.3.2.4　炎症マーカー及びサイトカインの推移 23
2.7.3.3.2.5　C2201 試験の追加データカットオフ時の有効性の評価 40
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 42
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 43
2.7.3.6　参考文献 43
2.7.3.7　付録 45
2.7.3.7.1　治験開始時の患者特性 45
2.7.3.7.1.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 45
2.7.3.7.1.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 60
2.7.3.7.2　個別患者の炎症マーカー及びサイトカインパラメーターの推移 69
2.7.3.7.2.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 69
2.7.3.7.2.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 97

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

サイトカイン放出症候群（Cytokine Release Syndrome，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がサイトカインを放出することによって引き起こされ，ときには生命を脅かすこともある症候群である。

CRS は，臨床症状として，軽度又は中等度のインフルエンザ様症状（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，大量のサイトカイン放出により，高度の低血圧，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。これらの高度な症状は急激な発症を特徴とし，死亡に至る不可逆的な合併症（心機能不全，急性呼吸窮迫症候群，多臓器不全など）を発症することがあるため，緊急処置を必要とする。

ノバルティス ファーマ株式会社（以下，ノバルティス社）は B 細胞性悪性腫瘍に対する新規遺伝子治療製品として，患者自身から T 細胞を採取し，ex vivo で活性化，遺伝子導入及び増殖させた後に，その T 細胞（CTL019）を患者へもどす治療，すなわち，キメラ抗原受容体 T 細胞（Chimeric Antigen Receptor-T cell：CAR-T）療法の開発を行った（開発コード番号：CTL019）。CTL019は，抗 CD19抗体単鎖可変領域フラグメントと細胞内シグナリングドメインとして CD3-zeta 及び CD137（4-1BB）を結合させたキメラ抗原受容体（CAR）を発現し，B 細胞表面に発現している CD19を特異的に認識して腫瘍細胞を破壊する。

CTL019輸注後，患者は高頻度で CRS を発症することが知られており[1)]，CRS 発症後には Interleukin-6（IL-6）と Interferon-gamma（IFN-γ）が著明に上昇することが明らかになっている。CRS の症状は，細胞輸注を受けてから通常1～22日後に生じ，高熱，悪寒，筋肉痛／関節痛，悪心／嘔吐／食欲不振，疲労，頭痛，脳症，低血圧，呼吸困難，頻呼吸，低酸素症などが発現する。腎不全／腎障害，高ビリルビン血症，及び ALT 又は AST 上昇も発現する場合がある。これまで支持療法と抗サイトカイン療法（全身性ステロイド［コルチコステロイド］，抗 IL-6／IL-6レセプター抗体などの抗サイトカイン抗体など）が CRS の効果的な管理に用いられてきた。抗 IL-6レセプター抗体であるトシリズマブの投与では，ほとんどの患者で速やかな症状改善効果が認められる。一方，1回のトシリズマブの投与では十分な効果が得られず，回復までに2回又は3回のトシリズマブ投与を要する場合もある[1)]。

本項では，本邦での CAR-T 療法に伴う CRS に対するトシリズマブの効能追加のための承認事項一部変更承認申請を裏付ける資料として，主として，再発性及び難治性の B 細胞性急性リンパ芽球白血病（ALL）の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験（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（C2201試験）の成績に基づく臨床的有効性について要約した。また，再発又は難治性の CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する1～24歳の小児患者を対象とした海外第 I／IIa 相試験（B2101J 試験），化学療法抵抗性又は難治性の 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 相試験（B2102J 試験）及び再発性又は難治性の B 細胞 ALL 小児患者を対象とした海外第 II 相試験（B2205J 試験）は参考とした。本項では，評価試験である B2202試験及び C2201試験のトシリズマブの結果について記載する。

なお，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 B2102J 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。

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

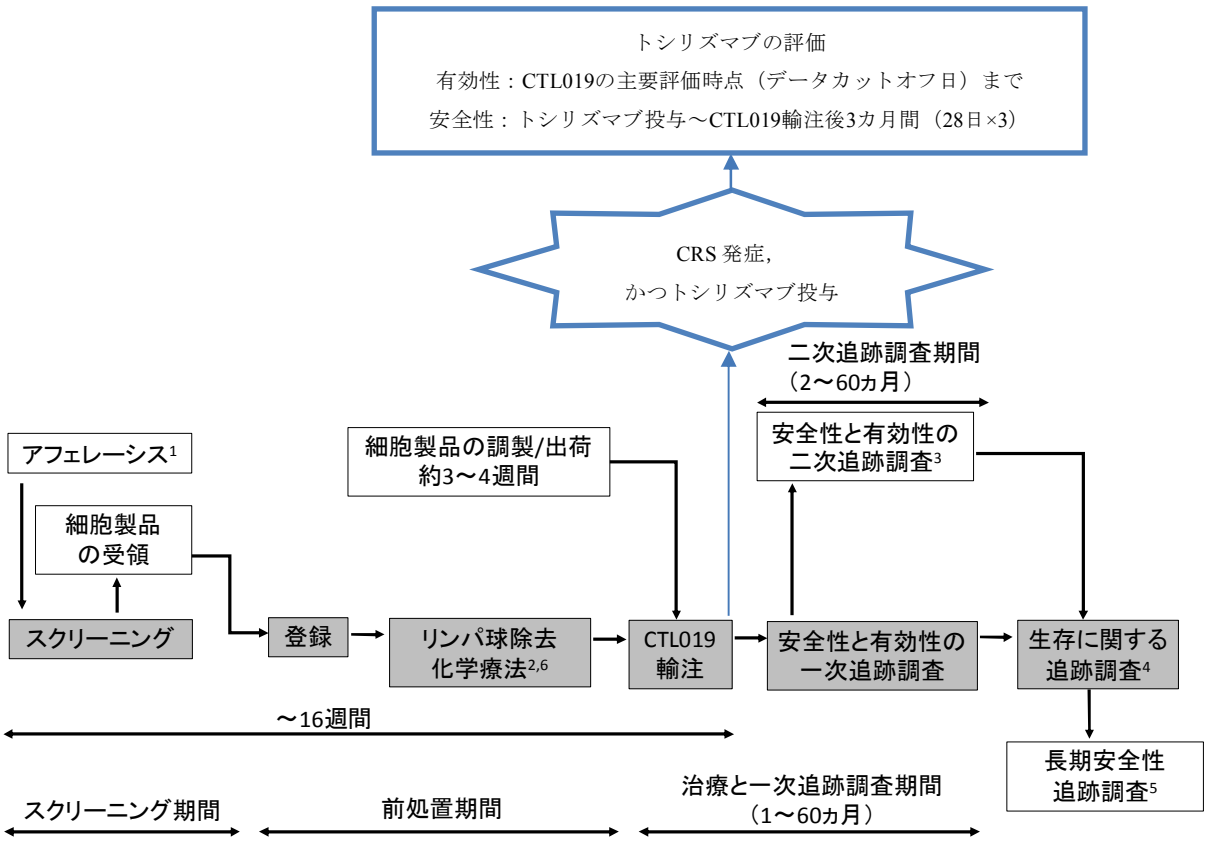
国内／外国	試験番号	相(依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数（登録/輸注）	トシリズマブ投与例数（日本人例数）	<資料区分>
国際共同	B2202	II(ノバルティス社)	単群非盲検多施設共同	小児で再発及び難治性の B 細胞性 ALL 患者［年齢：3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）］	登録：92 輸注：75	28（1）	<評価>
	C2201	II(ノバルティス社)	単群非盲検多施設共同	再発又は難治性で，自家幹細胞移植後に再発又は増悪したか，あるいは自家幹細胞移植に適応のない成人 DLBCL 患者	登録：147 輸注：99	15（0）	<評価>

[5.2を改変]

2.7.3.1.1　B2202試験（ALL 小児患者）

小児 ALL 患者を対象に，CTL019の有効性，安全性の評価及び細胞動態の検証を目的とした第 II 相単群多施設国際共同試験として実施された。この試験の中で，CTL019輸注後，CRS が発現した患者にトシリズマブを投与した際の有効性を評価した。CRS は，トシリズマブ投与に至った初回の CRS を評価した。試験デザインを図 2.7.3.1.1-1に示す。主解析のデータカットオフ日時点（2017年4月25日）までの結果を用いて評価した。トシリズマブの投与方法，用量は，CRS 管理のアルゴリズム（表 2.7.3.1.1-1）によって規定された。

図 2.7.3.1.1-1　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]

表 2.7.3.1.1-1　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 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，低用量の昇圧剤，解熱薬 ・TLS による合併症のモニタリングと管理

段階	症状・状況及び 治療内容
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（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見られない場合
	・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時間以内に改善が見られない場合，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時間以内に見られない場合，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見られない場合
	・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時間以内に見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見られない場合
	・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]

表 2.7.3.1.1-2　高用量昇圧剤

「高用量」昇圧剤の定義	
昇圧剤	3時間以上の投与
ノルエピネフリン単剤	0.2 mcg/kg/分以上
ドーパミン単剤	10 mcg/kg/分以上
フェニレフリン単剤	200 mcg/分以上
エピネフリン単剤	0.1 mcg/kg /分
バソプレシンを使用する場合	バソプレシン+ノルエピネフリン等価（NE）で0.1 mcg/kg /分以上の場合は高用量（VASST 式で計算）
昇圧剤と併用する場合（バソプレシン以外）	ノルエピネフリン等価で20 mcg/分以上（VASST 式で計算）
VASST（Vasopressin and Septic Shock Trial）等価の式 ノルエピネフリン等価用量 = ［ノルエピネフリン（mcg/分）］ + ［ドーパミン（mcg/kg/分）÷ 2］ + ［エピネフリン（mcg/分）］ + ［フェニレフリン（mcg/分）÷ 10］の式[2)] 注：小児の場合，体重で調節すること	

[5.3.5.3-1 Protocol CCTL019B2202-v05-for CRS Table 6-2を改変]

なお，B2202試験では，日本人患者の追加登録期間（20■年■月■日治験実施計画書改訂5版）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。変更箇所を表 2.7.3.1.1-3に示す。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回目のトシリズマブ投与を明確化した。

表 2.7.3.1.1-3　CRS 管理のアルゴリズムの変更箇所（20■年■月■日治験実施計画書改訂5版，日本のみ適応）

段階	症状・状況及び治療内容
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見られない場合
	・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時間以内に改善が見られない場合，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 ・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見られない場合
	・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
	・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，トシリズマブの3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
	・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 6-2を改変]

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，トシリズマブの投与に至った初回の 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（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。

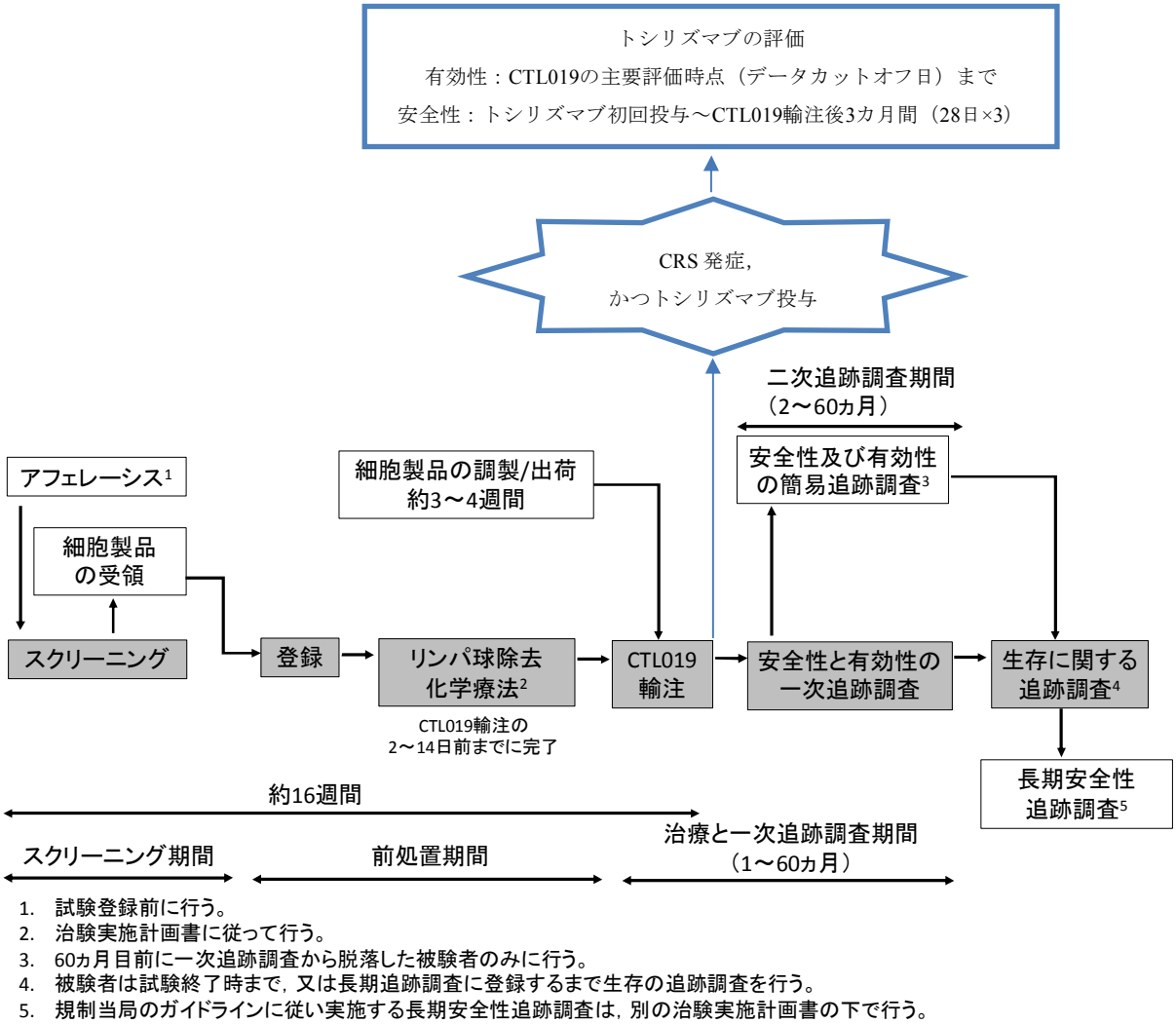
2.7.3.1.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

DLBCL 成人患者を対象に，CTL019の有効性，安全性の評価及び細胞動態の検証を評価することを目的とした第 II 相単群多施設国際共同試験として実施された。この試験の中で，CTL019輸注後に CRS が発現した患者に対してトシリズマブを投与した際の有効性を評価した。CRS は，トシリズマブ投与に至った初回の CRS を評価した。試験デザインを図 2.7.3.1.2-1に示す。主解析のデータカットオフ日（2017年3月8日）までの結果を用いて評価した。

トシリズマブの投与方法，用量は，B2202試験と同じ CRS 管理のアルゴリズム（表 2.7.3.1.1-1及び表 2.7.3.1.1-3）によって規定された。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。

評価項目は，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，トシリズマブの投与に至った初回 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，炎症マーカー及びサイトカインの推移とした。

図 2.7.3.1.2-1　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]

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　B2202試験（ALL 小児患者）

B2202試験の主解析のデータカットオフ日（2017年4月25日）時点で，92例が試験に登録され，75例が CTL019を輸注された。CTL019輸注患者の内，CRS は58/75例（77.3%）に発現し，Grade 3が16/75例（21.3%），Grade 4が19/75例（25.3%）であった（CTL019療法に関連する CRS の分類は，表 2.7.4.1.1.2-1を参照）。CRS の管理は，CRS 治療アルゴリズムに従い実施された。CTL019輸注から CRS 発現までの期間の中央値（最小値～最大値）は3.0（1～22）日で，CRS の持続期間の中央値（最小値～最大値）は8.0（1～36）日間であった。CRS を発現した28/58例（48.3%）が，トシリズマブ等の全身性抗サイトカイン療法を必要とした（コルチコステロイド使用の有無を問わない）。トシリズマブ投与を1回以上受けた患者は28例であった。この28例全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。

トシリズマブの有効性成績を表 2.7.3.2.2-1に示す。

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の中央値［95%信頼区間（95%CI）］は，5.0（4.0，7.0）日（最小値～最大値：2～29日），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。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，2.000（0.09～25.00）日，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の中央値（最小値～最大値）は，3.000（0.04～14.00）日，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の中央値（最小値～最大値）は，6.000（3.00～18.00）日であった。

炎症マーカー及びサイトカインの値では，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，以下，TCZ minimum post-baseline／CRS 発現時からトシリズマブ初回投与までの最大値，以下，TCZ baseline）の中央値は，C Reactive Protein（CRP）：0.0494，Ferritin：0.7579，IFNγ：0.0087，IL-10：0.0312，IL-13：0.1158，IL-1β：0.4178，IL-2：0.0437，IL-4：0.0405，IL-6：0.0747，可溶性インターロイキン6受容体（sIL-6R）：3.4416，IL-8：0.1904，IL-12P70：0.0882，Tumor necrosis factor alpha（TNFα）：0.2998であった。トシリズマブにより，sIL-6R 値の上昇とそれ以外の炎症マーカー及びサイトカインの値の下降が認められた。

2.7.3.2.2 C2201試験（DLBCL 成人患者）

C2201試験の主解析のデータカットオフ日（2017年3月8日）時点で，登録された147例の患者の内，99例が CTL019を輸注された。その内，CRS は57/99例（57.6%）に発現し，Grade 3が15/57例（15.2%），Grade 4が8/57例（8.1%）であった。CTL019輸注から CRS 発現時期の中央値（最小値～最大値）は，3（1～51）日後で，CRS 持続期間の中央値は7（2～30）日間であった。患者の16/57例（28.1%）がコルチコステロイド又は全身性サイトカイン療法としてのトシリズマブの投与を必要とし，トシリズマブの投与を1回以上受けた患者は15例であった。この15例全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。

トシリズマブの有効性成績を表 2.7.3.2.2-1に示す。

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の中央値（95%CI）は，6.0（3.0，7.0）日（最小値～最大値：2～14日），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。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，1.000（0.08～7.00）日，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の中央値（最小値～最大値）は，4.000（1.00～10.00）日，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の中央値（最小値～最大値）は，10.000（3.00～20.00）日であった。

炎症マーカー及びサイトカインの値の変動比の中央値は，CRP：0.0679，Ferritin：0.7531，IFNγ：0.0359，IL-10：0.0568，IL-13：0.1385，IL-1β：1.0000，IL-2：0.0865，IL-4：0.2171，IL-6：0.3256，sIL-6R：2.6013，IL-8：0.4063，IL-12P70：0.2057，TNFα：0.4339であった。トシリズマブにより sIL-6R 値は上昇し，IL-1β は変化しなかったが，それ以外の炎症マーカー及びサイトカインの値の下降が認められた。

表 2.7.3.2.2-1　有効性成績の結果一覧（B2202試験，C2201試験）

	B2202試験		C2201試験	
対象	ALL 小児患者		DLBCL 成人患者	
例数	28例		15例	
トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間（日） 中央値（95%CI）［最小値~最大値］				
	28例	5.0 (4.0, 7.0) [2~29]	15例	6.0 (3.0, 7.0) [2~14]
CRS の持続期間（日） 中央値（95%CI）［最小値~最大値］				
	28例	9.5 (8.0, 13.0) [5~29]	15例	8.0 (6.0, 9.0) [4~14]
抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間（日） 中央値（最小値~最大値）				
	25例	2.000 (0.09~25.00)	14例	1.000 (0.08~7.00)
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（日） 中央値（最小値~最大値）				
	24例	3.000 (0.04~14.00)	10例	4.000 (1.00~10.00)
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（日） 中央値（最小値~最大値）				
	10例	6.000 (3.00~18.00)	6例	10.000 (3.00~20.00)
炎症マーカー及びサイトカインの変動比 中央値（最小値~最大値）				
CRP (mg/L)	27例	0.0494 (0.009~0.647)	13例	0.0679 (0.0~69.400)
Ferritin (μg/L)	27例	0.7579 (0.015~38.261)	10例	0.7531 (0.1~5.290)
IFNγ (pg/mL)	27例	0.0087 (0.000~3.930)	15例	0.0359 (0.0~0.466)
IL-10 (pg/mL)	27例	0.0312 (0.001~8.582)	15例	0.0568 (0.0~0.346)
IL-13 (pg/mL)	27例	0.1158 (0.013~3.419)	15例	0.1385 (0.0~1.000)
IL-1β (pg/mL)	27例	0.4178 (0.040~2.005)	15例	1.0000 (0.2~1.188)
IL-2 (pg/mL)	27例	0.0437 (0.005~1.000)	15例	0.0865 (0.0~1.000)
IL-4 (pg/mL)	27例	0.0405 (0.002~45.210)	15例	0.2171 (0.0~1.432)
IL-6 (pg/mL)	27例	0.0747 (0.003~19.975)	15例	0.3256 (0.0~2.004)
sIL-6R (ng/mL)	23例	3.4416 (0.866~6.992)	8例	2.6013 (0.9~5.667)
IL-8 (pg/mL)	27例	0.1904 (0.005~6.184)	15例	0.4063 (0.0~2.385)
IL-12P70 (pg/mL)	27例	0.0882 (0.004~9.730)	15例	0.2057 (0.0~1.434)
TNFα (pg/mL)	27例	0.2998 (0.059~2.046)	15例	0.4339 (0.0~1.126)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-2.1，Table 273-B2202-3.1，Table 273-B2202-4.1，Table 273-B2202-4.2，Table 273-B2202-4.3，Table 273-C2201-2.1，Table 273-C2201-3.1，Table 273-C2201-4.1，Table 273-C2201-4.2，Table 273-C2201-4.3を改変]

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　患者の内訳

試験対象集団の患者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-1に示す。B2202試験は28例，C2201試験は15例がトシリズマブの投与を少なくとも1回受けた。B2202試験は28例全例，C2201試験は15例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象となった。薬物動態解析対象は，評価できる測定値を持つ患者を対象とし，B2202試験は27例，C2201試験は13例であった。

データカットオフ日（B2202試験：2017年4月25日，C2201試験：2017年3月8日）時点での，トシリズマブの投与を受けた患者の治験中の状況を表 2.7.3.3.1.1-2に示す。

CTL019輸注後，1～60カ月を treatment and primary follow-up 期間とし，60カ月前に primary follow-up から脱落した患者の2～60カ月は secondary follow-up phase として評価した。その後，survival follow-up phase へ移行し，試験終了時あるいは long term follow-up 試験へ移行するまで調査した。詳細は2.7.6の各試験の個々の試験のまとめを参照。

B2202試験において，CTL019輸注後のトシリズマブ投与例28例では，10例（35.7%）が試験を継続中であり，18例（64.3%）が試験を中止した。輸注後の中止理由は，CTL019の効果不十分（10例，35.7%），死亡（4例，14.3%），新たな抗腫瘍療法の開始（4例，14.3%）であった。

C2201試験において，CTL019輸注後のトシリズマブ投与例15例では，3例（20.0%）が試験を継続中であり，12例（80.0%）が試験を中止した。輸注後の中止理由は，死亡（8例，53.3%），疾患進行（3例，20.0%），新たな抗腫瘍療法の開始（1例，6.7%）であった。

表 2.7.3.3.1.1-1　トシリズマブを投与した患者の内訳

Analysis set	B2202試験　N=28 例数（%）	C2201試験　N=15 例数（%）
Full analysis set – Tocilizumab	28 (100)	15 (100)
Safety set - Tocilizumab	28 (100)	15 (100)
Pharmacokinetic analysis set - Tocilizumab	27 (96.4)	13 (86.7)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-1.2，Table 273-C2201-1.2を改変]

表 2.7.3.3.1.1-2　トシリズマブを投与した患者の治験中の状況

Disposition Reason	B2202試験　N=28 例数（%）	C2201試験　N=15 例数（%）
Entered treatment and primary follow-up phase (i.e. CTL019 infused)	28 (100)	15 (100)
Follow-up ongoing	10 (35.7)	3 (20.0)
Completed treatment and primary follow-up phase	0	0
Discontinued treatment and primary follow-up phase	18 (64.3)	12 (80.0)
Lack of efficacy	10 (35.7)	—
Progressive Disease	—	3 (20.0)
Death	4 (14.3)	8 (53.3)
New therapy for study indication	4 (14.3)	1 (6.7)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-1.1，Table 273-C2201-1.1を改変]

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

B2202試験及びC2201試験の治験開始時の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1に示す。

B2202試験の年齢の中央値（最小値～最大値）は，13.0歳（4.0～23.0歳）であり，10歳未満9例（32.1%)，10歳以上18歳未満14例（50.0%），18歳以上5例（17.9%）であった。性別は女性11例（39.3%），男性17例（60.7%），人種は白人21例（75.0%），アジア人1例（3.6%），その他6例（21.4%）であり，アジア人の1例は日本人であった。体重の中央値（最小値～最大値）は，44.2 kg（16.6～137.0 kg）であった。日本人の1例は1[redacted]歳の男性であり，体重は[redacted] kgであった。

C2201試験の年齢の中央値（最小値～最大値）は56.0歳（32.0～68.0歳）であり，その内訳は，40歳未満2例（13.3%），40歳以上65歳未満11例（73.3%），65歳以上2例（13.3%）であった。性別は女性7例（46.7%），男性8例（53.3%）であり，人種は白人13例（86.7%），黒人1例（6.7%），その他1例（6.7%）であり，日本人患者は含まれなかった。体重は中央値（最小値～最大値）76.4 kg（51.0～143.8 kg）であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　治験開始時の人口統計学的特性

	B2202試験 （ALL 小児患者）	C2201試験 （DLBCL 成人患者）
例数	N=28	N=15
年齢 中央値（最小値~最大値）（歳）	13.0 (4.0, 23.0)	56.0 (32.0, 68.0)
性別　例数（%）	女性11 (39.3) 男性17 (60.7)	女性7 (46.7) 男性8 (53.3)
人種　例数（%）	白人21 (75.0) アジア人1 (3.6) その他6 (21.4)	白人13 (86.7) 黒人1 (6.7) その他1 (6.7)
体重 中央値（最小値~最大値）（kg）	44.2 (16.6, 137.0)	76.4 (51.0, 143.8)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-1.3，Table 273-C2201-1.3を改変]

B2202試験，C2201試験の治験開始時の原疾患特性を表 2.7.3.7.1.1-1及び表 2.7.3.7.1.2-1に，治験開始時の関連する既往症を表 2.7.3.7.1.1-2及び表 2.7.3.7.1.2-2に示す。B2202試験，C2201試験の抗新生物薬治療歴（手術，放射線療法，薬物療法，造血幹細胞移植）は5.3.5.3-1 Listing 273-B2202-2.1～Listing 273-B2202-2.4，5.3.5.3-1 Listing 273-C2201-2.1～Listing 273-C2201-2.4に示した。

B2202試験及びC2201試験のトシリズマブの投与に至ったCRSの発現状況及び治療状況を表2.7.3.3.1.2-2に示す。

B2202試験のCRSは，CTL019を輸注した75例中58例（77.3%）に発現し，CRS Grade 3は16例（21.3%），CRS Grade 4は19例（25.3%）であった。この内，トシリズマブの投与に至ったCRSは，28/58例（48.3%）であり，CRS GradeはGrade 2が1例（3.6%），Grade 3が8例（28.6%），Grade 4が19例（67.9%）であった。CTL019の輸注からトシリズマブの投与に至ったCRS発現までの期間の中央値（最小値～最大値）は，2.0（1～22）日であった。

C2201試験のCRSはCTL019を輸注した99例中，57例（57.6%）に認められ，Grade 3のCRSは15例（15.2%），Grade 4のCRSは8例（8.1%）であった。C2201試験のトシリズマブの投与に至ったCRSは，15/57例（26.3%）に認められ，CRS GradeはGrade 2が1例（6.7%），Grade 3が6例（40.0%），Grade 4が8例（53.3%）であった。CTL019の輸注からトシリズマブの投与に至ったCRS発現までの期間の中央値（最小値～最大値）は，2.0（2～7）日であった。

表 2.7.3.3.1.2-2　トシリズマブの投与に至った CRS の背景

	B2202	C2201
対象	ALL 小児患者	DLBCL 成人患者
CRS 発現トシリズマブ投与 例数（%）	28 (100)	15 (100)
Maximum CRS grade 例数（%）		
Grade 2	1 (3.6)	1 (6.7)
Grade 3	8 (28.6)	6 (40.0)
Grade 4	19 (67.9)	8 (53.3)
Fatal	0	0
CTL019輸注から CRS 発現までの期間 中央値（最小値~最大値）（日）	2.0 (1~22)	2.0 (2~7)
CRS 発現からトシリズマブ投与までの期間中央値（最小値~最大値）（日）	5.0 (1~18)	2.0 (1~7)
発熱発現例数（%）	26 (92.9)	14 (93.3)
集中治療室（ICU）入室例数（%）	27 (96.4)	14 (93.3)
介入が必要な低血圧発現例数（%）	26 (92.9)	14 (93.3)
高用量昇圧剤使用例数（%）	19 (67.9)	5 (33.3)
酸素補給例数（%）	25 (89.3)	13 (86.7)
挿管例数（%）	10 (35.7)	8 (53.3)
全身性抗サイトカイン療法を受けた例数（%）	28 (100)	15 (100)
トシリズマブ	28 (100)	15 (100)
1 dose	17 (60.7)	6 (40.0)
2 doses	8 (28.6)	9 (60.0)
3 doses	3 (10.7)	0
4 doses	0	0
>4 doses	0	0
Siltuximab	5 (17.9)	0
Corticosteroids	14 (50.0)	10 (66.7)
Other	2 (7.1)	0
トシリズマブ単剤の投与を受けた例数（%）	14 (50.0)	5 (33.3)
1 dose	13 (46.4)	4 (26.7)
2 dose	1 (3.6)	1 (6.7)
トシリズマブとその他の抗サイトカイン療法の併用投与を受けた例数（%）	14 (50.0)	10 (66.7)
トシリズマブ＋Corticosteroids	9 (32.1)	10 (66.7)
トシリズマブ＋Siltuximab＋Corticosteroids	3 (10.7)	0
トシリズマブ＋Siltuximab＋Corticosteroids＋Etanercept	1 (3.6)	0
トシリズマブ＋Siltuximab＋Corticosteroids＋Etanercep ＋ Infliximab ＋ Methylprednisolone ＋ Hydrocortisone	1 (3.6)	0

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-2.1，Table 273-C2201-2.1，Listing 273-B2202-4.5，Listing 273-B2202-3.1，Listing 273-C2201-4.5，Listing 273-C2201-3.1を改変]

B2202試験及び C2201試験の CRS 発現時からトシリズマブ初回投与までの最大値（TCZ baseline）の炎症マーカー及びサイトカインパラメーター（CRP，Ferritin，IFNγ，IL-10，IL-13，IL-1B，IL-2，IL-4，IL-6，sIL-6R，IL-8，IL-12P70，TNFα）の値の要約は表 2.7.3.3.2.4-1及び表 2.7.3.3.2.4-2に示した。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　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 の回復は，24時間以上平熱（38.6℃ 未満）が持続し，24時間以上昇圧剤を服用する必要がないと治験責任医師／分担医師が判断した日（CRS の終了日）と定義した。

トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に示し，Kaplan-Meier 法を用いた解析結果を B2202試験は図 2.7.3.3.2.1-1に C2201試験は図 2.7.3.3.2.1-2に示す。

また，抗サイトカイン療法として，トシリズマブのみを使用した患者のトシリズマブ投与時から CRS 回復と判断される時点までの期間の要約を表 2.7.3.3.2.1-2に示し，Kaplan-Meier 法を用いた解析結果を B2202試験は図 2.7.3.3.2.1-3に C2201試験は図 2.7.3.3.2.1-4に示す。

B2202試験で，トシリズマブ投与に至った初回 CRS の発症患者は28例であり，全例（100%）が回復した。トシリズマブ投与から CRS 回復判断までの期間の中央値（95%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 回復判断までの期間は11日であった。また，CRS の抗サイトカイン療法としてトシリズマブを単剤で使用した患者は14例であり，全例が回復した。CRS の抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみを使用した患者の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，3.5（3.0，5.0）日（最小値～最大値：2～11日）であった。

C2201試験で，トシリズマブ投与に至った初回 CRS の発症患者は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。また，CRS の抗サイトカイン療法としてトシリズマブを単剤で使用した患者は5例であり，全例が回復した。CRS の抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみを使用した患者の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，3.0（2.0，14.0）日（最小値～最大値：2～14日）であった。

B2202試験及び C2201試験，いずれの試験でもトシリズマブ単剤で使用した場合とその他の抗サイトカイン療法とトシリズマブを併用して使用した場合において，トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間には特筆すべき違いはなかった。

表 2.7.3.3.2.1-1　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の要約

	B2202試験 N=28	C2201試験 N=15
トシリズマブ投与に至った初回の CRS 発症例数（%）	28 (100)	15 (100)
CRS 回復例数（%）	28 (100)	14 (93.3)
25 Percentiles (95% CI)（日）	3.5 (2.0, 5.0)	3.0 (2.0, 6.0)
50 Percentiles (95% CI)（日）	5.0 (4.0, 7.0)	6.0 (3.0, 7.0)
75 Percentiles (95% CI)（日）	10.0 (5.0, 14.0)	7.0 (6.0, 14.0)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.1，Table 273-C2201-4.1を改変]

表 2.7.3.3.2.1-2　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の要約
（抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみ投与）

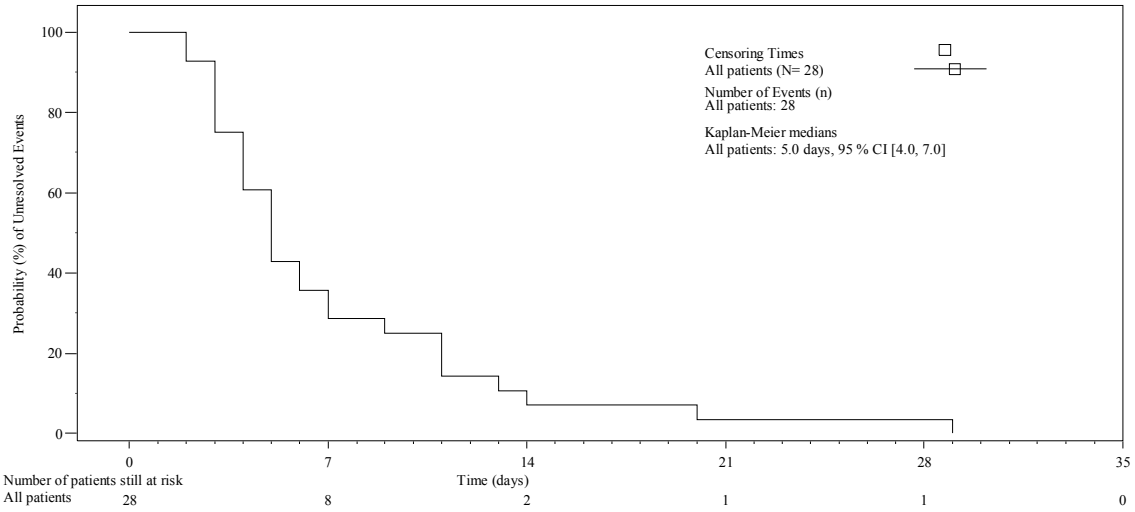
	B2202試験 N=14	C2201試験 N=5
トシリズマブ投与に至った初回の CRS 発症例数（%）	14 (100)	5 (100)
CRS 回復例数（%）	14 (100)	5 (100)
25 Percentiles (95% CI)（日）	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 5.0)
50 Percentiles (95% CI)（日）	3.5 (3.0, 5.0)	3.0 (2.0, 14.0)
75 Percentiles (95% CI)（日）	5.0 (3.0, 11.0)	5.0 (2.0, 14.0)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.4，Table 273-C2201-4.4を改変]

図 2.7.3.3.2.1-1　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のカプラン-マイヤー解析（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-4.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of time to resolution of first cytokine release syndrome requiring tocilizumab administration
Full analysis set - Tocilizumab



- 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.

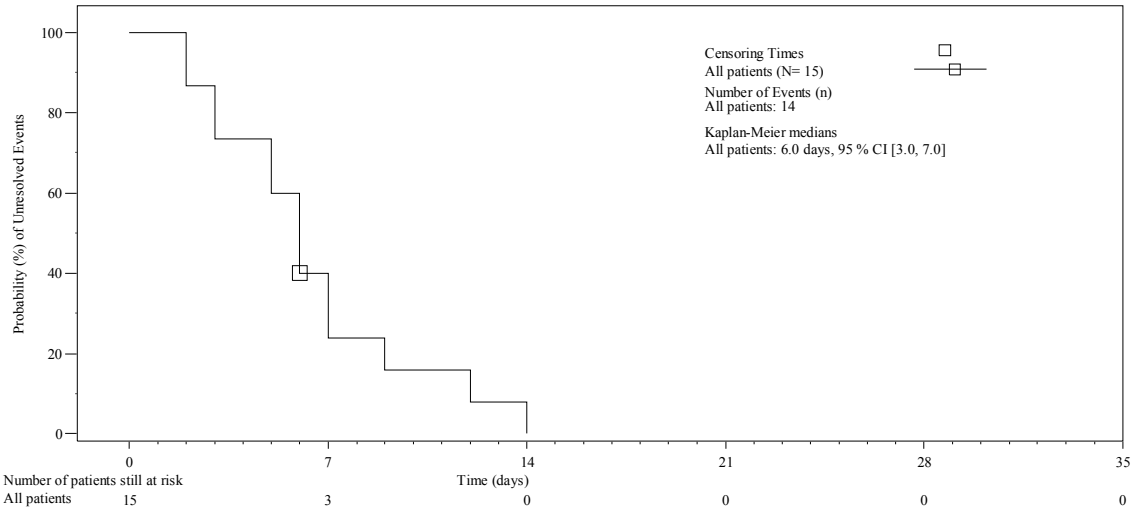
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_km_01.sas@@/main/5 31OCT17:10:46　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-4.1を再掲]

図 2.7.3.3.2.1-2　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のカプラン-マイヤー解析（C2201試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-4.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of time to resolution of first cytokine release syndrome requiring tocilizumab administration
Full analysis set - Tocilizumab



- 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.

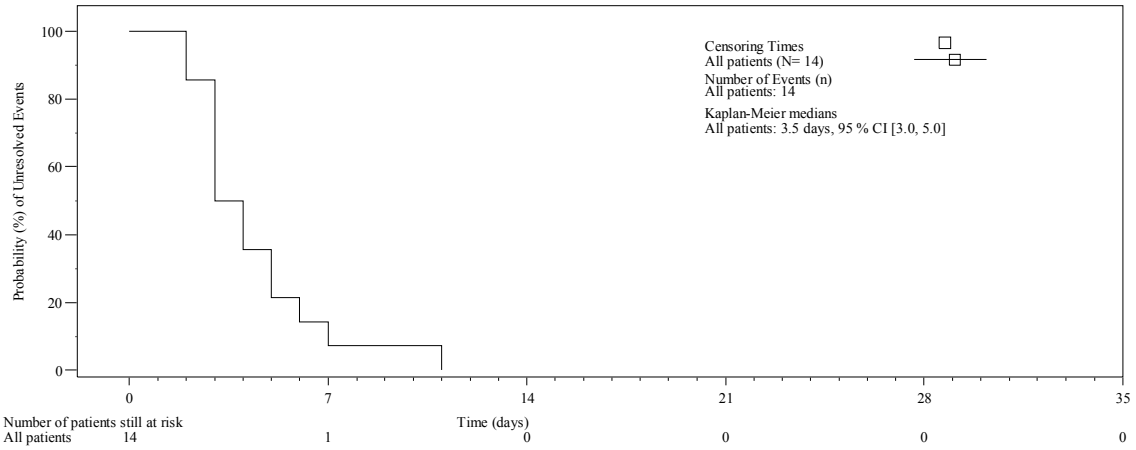
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_km_01.sas@@/main/1 31OCT17:10:52　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-4.1を再掲]

図 2.7.3.3.2.1-3　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のカプラン-マイヤー解析（抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみ投与）（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-4.3 (Page 1 of 1)
Subgroup analysis: Kaplan-Meier plot of time to resolution of first cytokine release syndrome requiring tocilizumab administration
Full analysis set - Tocilizumab - Patients used tocilizumab only

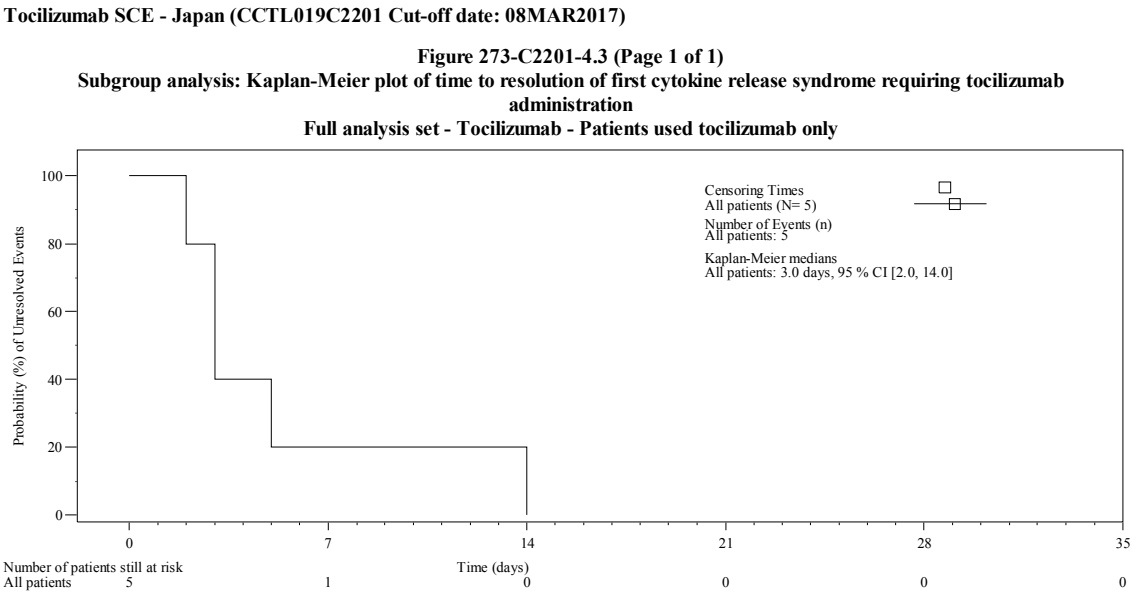


- Only patients from the full analysis set for tocilizumab who have never used other anti-cytokine therapies for the first episode of CRS requiring tocilizumab administration are included in this subgroup analysis.
- Only the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is summarized for 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_03.sas@@/main/6 31OCT17:10:46　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-4.3を再掲]

図 2.7.3.3.2.1-4　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のカプラン-マイヤー解析（抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみ投与）（C2201試験）



[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-4.3を再掲]

2.7.3.3.2.2　CRS の持続期間

トシリズマブの投与に至った初回の CRS の発現日から回復判断日までの期間（CRS の持続期間）の要約を表 2.7.3.3.2.2-1に示し，Kaplan-Meier 法を用いた解析結果を B2202試験は図 2.7.3.3.2.2-1に，C2201試験は図 2.7.3.3.2.2-2に示す。また，トシリズマブの投与に至った初回の CRS の抗サイトカイン療法として，トシリズマブのみを使用した患者の CRS の持続期間の要約を表 2.7.3.3.2.2-2に示し，Kaplan-Meier 法を用いた解析結果を B2202試験は図 2.7.3.3.2.2-3に，C2201試験は図 2.7.3.3.2.2-4に示す。

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。また，CRS の抗サイトカイン療法としてトシリズマブを単剤で使用した患者の CRS の持続期間の中央値（95%CI）は，8.5（7.0，12.0）日（最小値～最大値：6～22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。また，CRS の抗サイトカイン療法としてトシリズマブを単剤で使用した患者の CRS の持続期間の中央値（95%CI）は，6.0（4.0，14.0）日（最少値～最大値：4～14日）であった。

B2202試験及び C2201試験，いずれの試験でもトシリズマブ単剤で使用した場合とその他の抗サイトカイン療法とトシリズマブを併用して使用した場合において，CRS の持続期間は同程度であった。

表 2.7.3.3.2.2-1　トシリズマブ投与に至った初回 CRS の持続期間の要約

	B2202試験 N=28	C2201試験 N=15
トシリズマブ投与に至った初回 CRS 発症例数（%）	28 (100)	15 (100)
CRS 回復例数（%）	28 (100)	14 (93.3)
25 Percentiles (95% CI)（日）	8.0 (6.0, 9.0)	6.0 (4.0, 8.0)
50 Percentiles (95% CI)（日）	9.5 (8.0, 13.0)	8.0 (6.0, 9.0)
75 Percentiles (95% CI)（日）	17.0 (11.0, 21.0)	9.0 (8.0, 14.0)

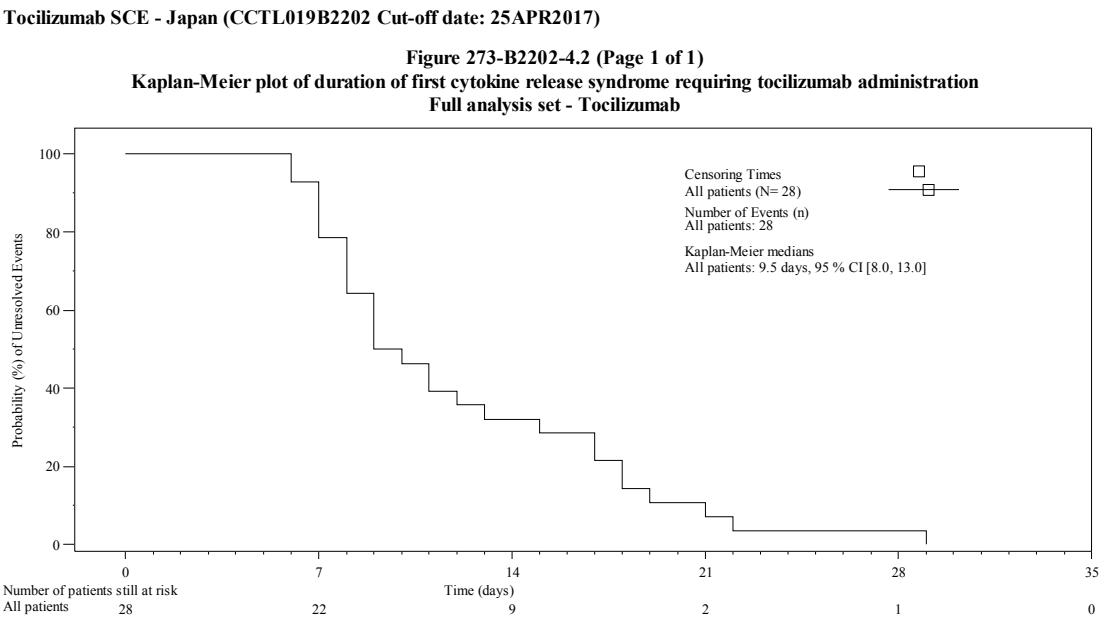
[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.2，Table 273-C2201-4.2を改変]

表 2.7.3.3.2.2-2　トシリズマブ投与に至った初回 CRS の持続期間の要約（抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみ投与）

	B2202試験 N=14	C2201試験 N=5
トシリズマブ投与に至った初回 CRS 発症例数（%）	14 (100)	5 (100)
CRS 回復例数（%）	14 (100)	5 (100)
25 Percentiles (95% CI)（日）	7.0 (6.0, 8.0)	6.0 (4.0, 9.0)
50 Percentiles (95% CI)（日）	8.5 (7.0, 12.0)	6.0 (4.0, 14.0)
75 Percentiles (95% CI)（日）	12.0 (8.0, 22.0)	9.0 (4.0, 14.0)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.5，Table 273-C2201-4.5を改変]

図 2.7.3.3.2.2-1　トシリズマブ投与に至った初回の CRS の持続期間のカプラン-マイヤー解析（B2202試験）



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

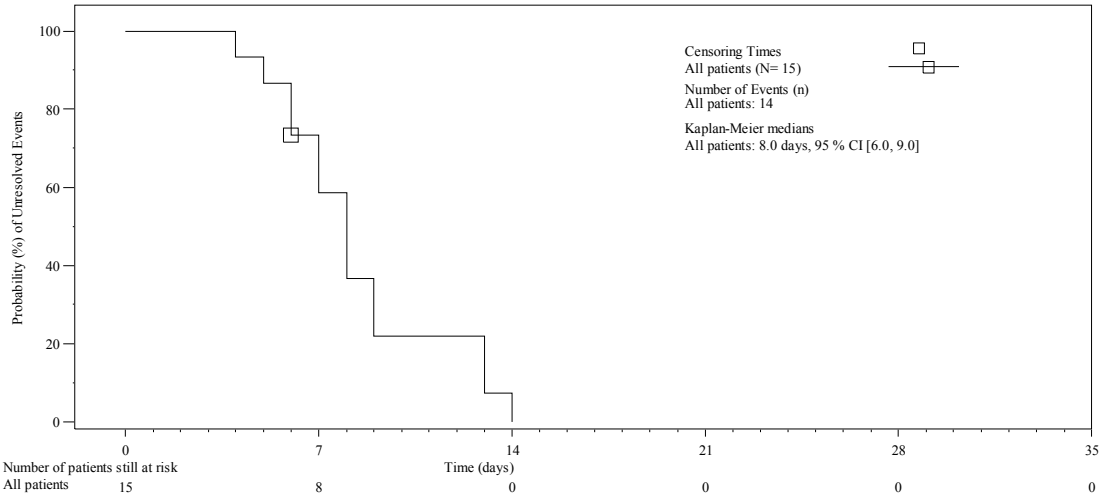
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_km_02.sas@@/main/4 31OCT17:10:46　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-4.2を再掲]

図 2.7.3.3.2.2-2　トシリズマブ投与に至った初回の CRS の持続期間のカプラン-マイヤー解析（C2201試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-4.2 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of first cytokine release syndrome requiring tocilizumab administration
Full analysis set - Tocilizumab



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

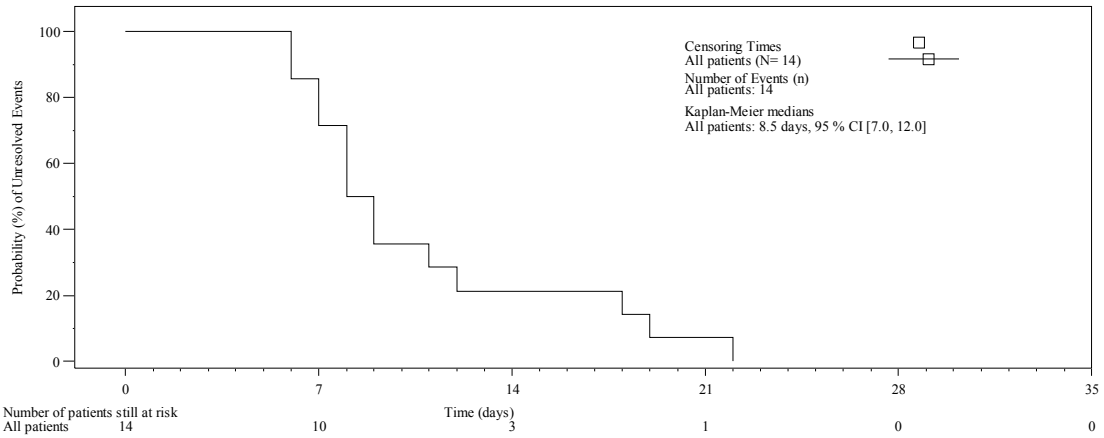
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_km_02.sas@@/main/1 31OCT17:10:52　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-4.2を再掲]

図 2.7.3.3.2.2-3　トシリズマブ投与に至った初回の CRS の持続期間のカプラン-マイヤー解析（抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみ投与）（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-4.4 (Page 1 of 1)
Subgroup analysis: Kaplan-Meier plot of duration of first cytokine release syndrome requiring tocilizumab administration
Full analysis set - Tocilizumab - Patients used tocilizumab only

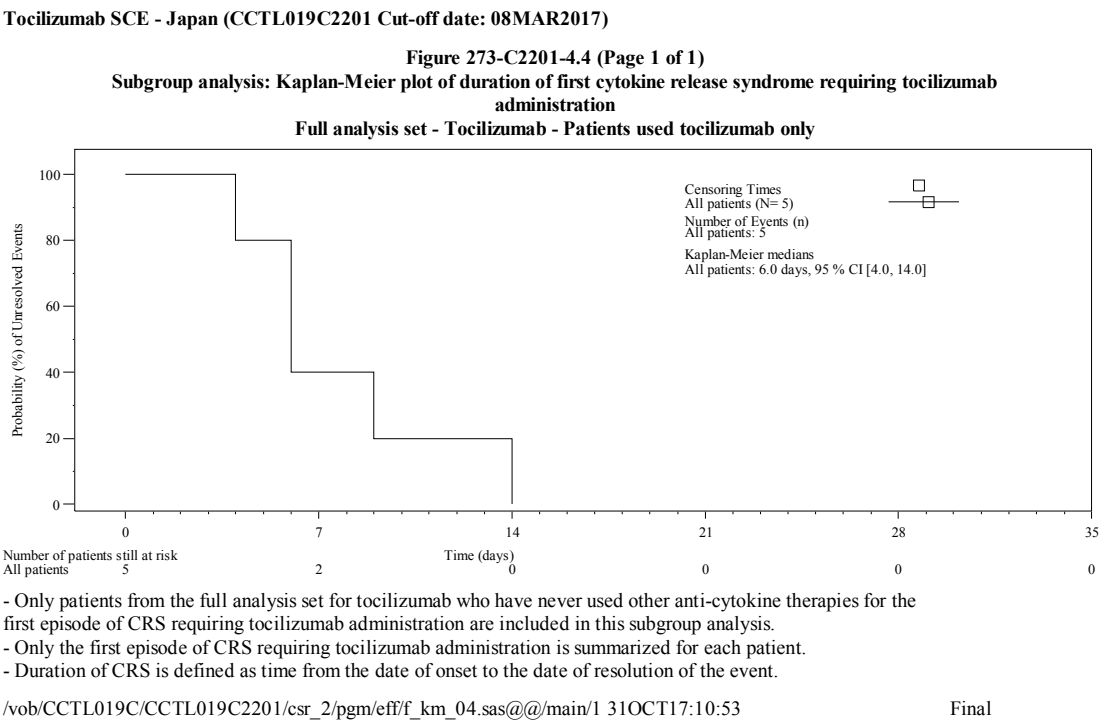


- Only patients from the full analysis set for tocilizumab who have never used other anti-cytokine therapies for the first episode of CRS requiring tocilizumab administration are included in this subgroup analysis.
- Only the first episode of CRS requiring tocilizumab administration is summarized for each patient.
- Duration of CRS is defined as time from the date of onset to the date of resolution of the event.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_km_04.sas@@/main/6 31OCT17:10:47　Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-4.4を再掲]

図 2.7.3.3.2.2-4　トシリズマブ投与に至った初回の CRS の持続期間のカプラン-マイヤー解析（抗サイトカイン療法としてトシリズマブのみ投与）（C2201試験）



[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-4.4を再掲]

2.7.3.3.2.3　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，昇圧剤離脱及び気管挿管チューブの抜管まで期間の要約を表 2.7.3.3.2.3-1に示す。また，トシリズマブの投与に至った初回の CRS の治療において，トシリズマブのみを使用した患者の CRS の抗サイトカイン療法開始から解熱，昇圧剤離脱及び気管挿管チューブの抜管まで期間の要約を表 2.7.3.3.2.3-2に示す。患者ごとの体温の推移を，B2202試験は5.3.5.3-1 Figure 272-B2202-2.2に，C2201試験は5.3.5.3-1 Figure 272-C2201-2.2に示した。

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例で評価され，2.000（0.09～25.00）日であり，C2201試験は14例で評価され，1.000（0.08～7.00）日であった。また，CRS の治療にトシリズマブのみを使用した患者では，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13例で評価され，2.000（0.09～6.00）日であり，C2201試験は5例で評価され，0.375（0.08～2.00）日であった。

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例で評価され，3.000（0.04～14.00）日であり，C2201試験は10例で評価され，4.000（1.00～10.00）日であった。また，CRS の治療にトシリズマブのみを使用した患者では，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11例で評価され，2.000（0.04～6.00）日であり，C2201試験は2例で評価され，2.000（1.00～3.00）日であった。

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例で評価され，6.000（3.00～18.00）日であり，C2201試験は6例で評価され，10.000（3.00～20.00）日であった。また，CRS の治療にトシリズマブのみを使用した患者では，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の中央値は，B2202試

験は1例で評価され，5.000日であり，C2201試験では評価例は認められなかった。

B2202試験及び C2201試験，いずれの試験でも，トシリズマブ単剤で使用した場合と，トシリズマブとトシリズマブ以外の抗サイトカイン療法を併用して使用した場合において，抗サイトカイン療法開始から解熱，昇圧剤離脱，抜管までの期間は，大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.2.3-1　トシリズマブの投与に至った初回 CRS における抗サイトカイン療法開始から解熱，昇圧剤離脱及び気管挿管チューブの抜管まで期間の要約

	B2202試験 N=28	C2201試験 N=15
解熱までの期間		
評価例数	25	14
期間（日）の中央値（最小値~最大値）	2.000 (0.09~25.00)	1.000 (0.08~7.00)
昇圧剤離脱までの期間		
評価例数	24	10
期間（日）の中央値（最小値~最大値）	3.000 (0.04~14.00)	4.000 (1.00~10.00)
気管挿管チューブの抜管まで期間		
評価例数	10	6
期間（日）の中央値（最小値~最大値）	6.000 (3.00~18.00)	10.000 (3.00~20.00)

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.3，Table 273-C2201-4.3を改変]

表 2.7.3.3.2.3-2　トシリズマブの投与に至った初回 CRS における抗サイトカイン療法開始から解熱，昇圧剤離脱及び気管挿管チューブの抜管まで期間の要約（トシリズマブのみ投与）

	B2202試験 N=14	C2201試験 N=5
解熱までの期間		
評価例数	13	5
期間（日）の中央値（最小値~最大値）	2.000 (0.09~6.00)	0.375 (0.08~2.00)
昇圧剤離脱までの期間		
評価例数	11	2
期間（日）の中央値（最小値~最大値）	2.000 (0.04~6.00)	2.000 (1.00~3.00)
気管挿管チューブの抜管まで期間		
評価例数	1	0
期間（日）の中央値（最小値~最大値）	5.000	—

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-4.6，Table 273-C2201-4.6を改変]

2.7.3.3.2.4　炎症マーカー及びサイトカインの推移

炎症マーカーとサイトカインパラメーターである CRP，Ferritin，IFNγ，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，sIL-6R，IL-8，IL-12P70，TNFα の変動比を B2202試験は表 2.7.3.3.2.4-1に，C2201試験は表 2.7.3.3.2.4-2に示した。各パラメーターの TCZ baseline と TCZ minimum post-baseline の分布を B2202試験は図 2.7.3.3.2.4-1に，C2201試験は図 2.7.3.3.2.4-2に示した。また，個別患者の１カ月間の推移を B2202試験は図 2.7.3.7.2.1-1に，C2201試験は図 2.7.3.7.2.2-1に示した。B2202試験の日本人患者1例の推移図は，図 2.7.3.7.2.1-1の4ページ目（Patient ID_1252003）を参照。

B2202試験の変動比の中央値は，CRP：0.0494，Ferritin：0.7579，IFNγ：0.0087，IL-10：0.0312，IL-13：0.1158，IL-1β：0.4178，IL-2：0.0437，IL-4：0.0405，IL-6：0.0747，sIL-6R：

3.4416，IL-8：0.1904，IL-12P70：0.0882，TNFα：0.2998であった。

C2201試験の変動比の中央値は，CRP：0.0679，Ferritin：0.7531，IFNγ：0.0359，IL-10：0.0568，IL-13：0.1385，IL-1β：1.0000，IL-2：0.0865，IL-4：0.2171，IL-6：0.3256，sIL-6R：2.6013，IL-8：0.4063，IL-12P70：0.2057，TNFα：0.4339であった。

表 2.7.3.3.2.4-1　炎症マーカーとサイトカインパラメーターの変動比（B2202試験）

	CRP (mg/L)	Ferritin (μg/L)	IFNγ (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-13 (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	sIL-6R (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-12P70 (pg/mL)	TNFα (pg/mL)
	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28	N=28
TCZ baseline n	27	27	27	27	27	27	27	27	27	23	27	27	27
Mean	358.50	70787.06	26765.94	173.58	12.74	4.64	78.49	9.95	2961.30	24.53	2701.42	13.35	29.79
SD (CV%)	444.648 (124.029)	147466.258 (208.324)	27648.154 (103.296)	238.768 (137.557)	11.109 (87.204)	6.055 (130.401)	89.967 (114.626)	11.811 (118.654)	3186.710 (107.612)	12.183 (49.664)	4833.132 (178.911)	18.951 (141.975)	19.962 (67.014)
TCZ minimum post-baseline n	27	27	27	27	27	27	27	27	27	23	27	27	27
Mean	21.41	30404.43	1353.19	8.06	2.42	1.12	2.54	1.53	626.67	79.82	568.10	1.22	11.99
SD (CV%)	21.041 (98.287)	59010.697 (194.086)	4491.283 (331.902)	11.990 (148.820)	2.986 (123.465)	0.797 (71.174)	0.760 (29.910)	2.971 (194.364)	1091.803 (174.222)	28.225 (35.362)	1088.482 (191.602)	1.448 (118.830)	13.413 (111.879)
Fold-change from TCZ baseline n	27	27	27	27	27	27	27	27	27	23	27	27	27
Median	0.0494	0.7579	0.0087	0.0312	0.1158	0.4178	0.0437	0.0405	0.0747	3.4416	0.1904	0.0882	0.2998
Min, Max	0.009, 0.647	0.015, 38.261	0.000, 3.930	0.001, 8.582	0.013, 3.419	0.040, 2.005	0.005, 1.000	0.002, 45.210	0.003, 19.975	0.866, 6.992	0.005, 6.184	0.004, 9.730	0.059, 2.046

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-5.1を改変]

表 2.7.3.3.2.4-2　炎症マーカーとサイトカインパラメーターの変動比（C2201試験）

	CRP (mg/L)	Ferritin (μg/L)	IFNγ (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-13 (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	sIL-6R (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-12P70 (pg/mL)	TNFα (pg/mL)
	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15	N=15
TCZ baseline n	13	10	15	15	15	15	15	15	15	8	15	15	15
Mean	474.29	13032.33	9517.45	206.10	10.54	1.57	70.51	11.89	1970.77	32.63	1340.40	17.49	33.92
SD (CV%)	757.085 (159.624)	27682.942 (212.417)	13536.103 (142.224)	438.974 (212.994)	12.991 (123.245)	1.301 (82.755)	113.811 (161.401)	37.174 (312.664)	3870.786 (196.409)	17.764 (54.444)	3609.591 (269.292)	44.122 (252.234)	39.082 (115.230)
TCZ minimum post-baseline	13	10	15	15	15	15	15	15	15	8	15	15	15
Mean	53.01	5264.32	276.23	7.98	1.39	1.05	2.33	1.04	721.52	84.11	2362.27	2.71	11.12
SD (CV%)	111.365 (210.092)	5560.071 (105.618)	678.816 (245.742)	19.490 (244.108)	1.623 (117.109)	0.694 (66.339)	0.000 (0.000)	1.843 (177.504)	1491.607 (206.732)	37.104 (44.112)	8731.218 (369.612)	3.750 (138.410)	13.898 (125.016)
Fold-change from TCZ baseline n	13	10	15	15	15	15	15	15	15	8	15	15	15
Median	0.0679	0.7531	0.0359	0.0568	0.1385	1.0000	0.0865	0.2171	0.3256	2.6013	0.4063	0.2057	0.4339
Min, Max	0.0, 69.400	0.1, 5.290	0.0, 0.466	0.0, 0.346	0.0, 1.000	0.2, 1.188	0.0, 1.000	0.0, 1.432	0.0, 2.004	0.9, 5.667	0.0, 2.385	0.0, 1.434	0.0, 1.126

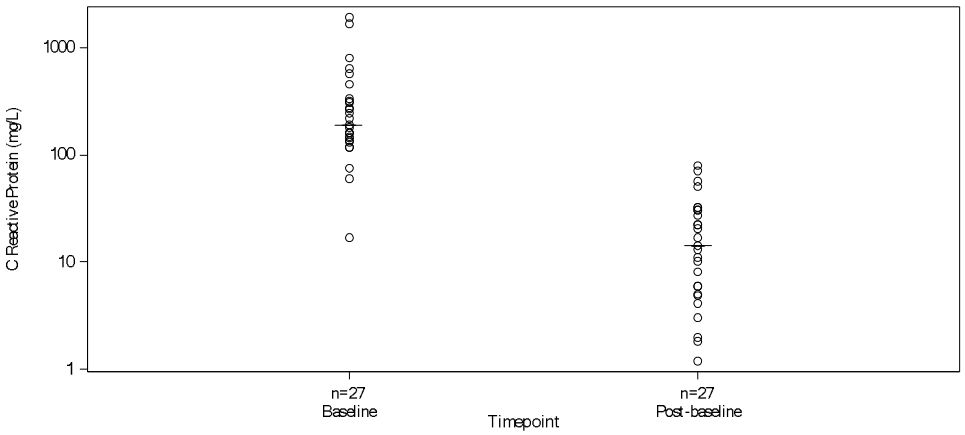
[5.3.5.3-1 Table 273-C2201-5.1を改変]

図 2.7.3.3.2.4-1　炎症マーカーとサイトカインパラメーターの TCZ baseline と TCZ minimum post-baseline の分布（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 1 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : C Reactive Protein (mg/L)



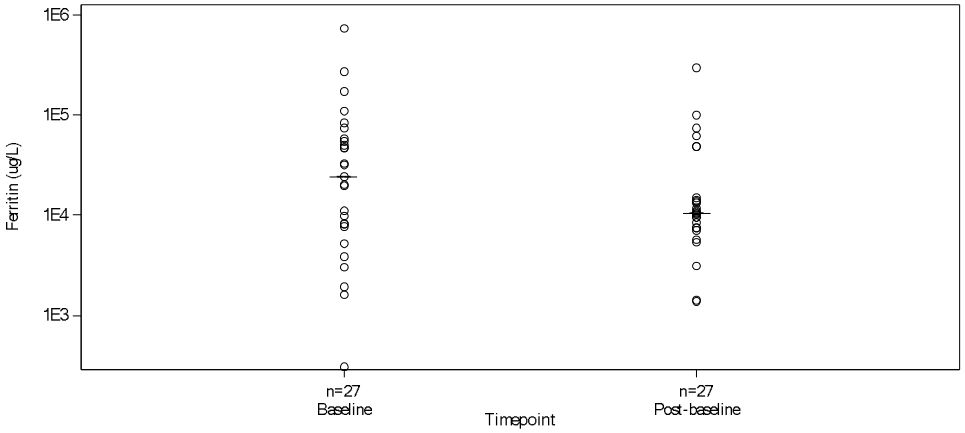
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35　Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 2 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Ferritin (ug/L)

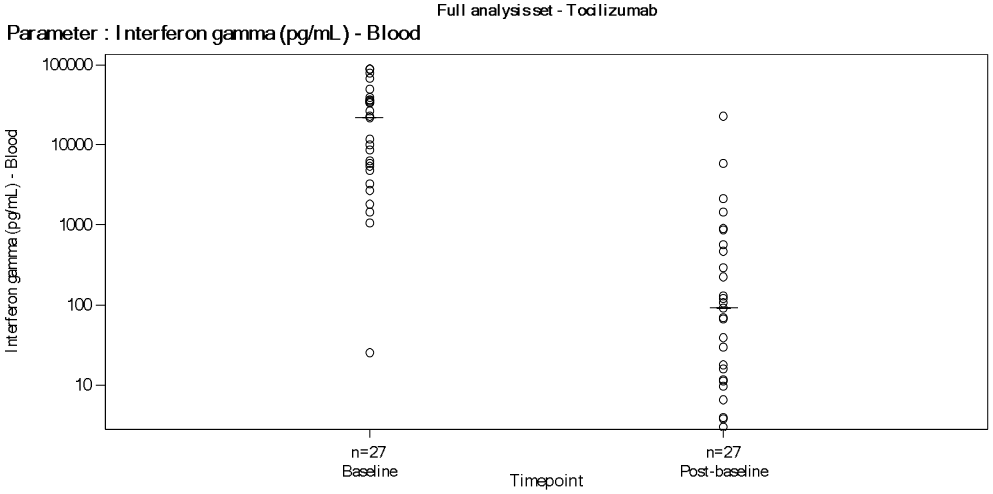


- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35　Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 3 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

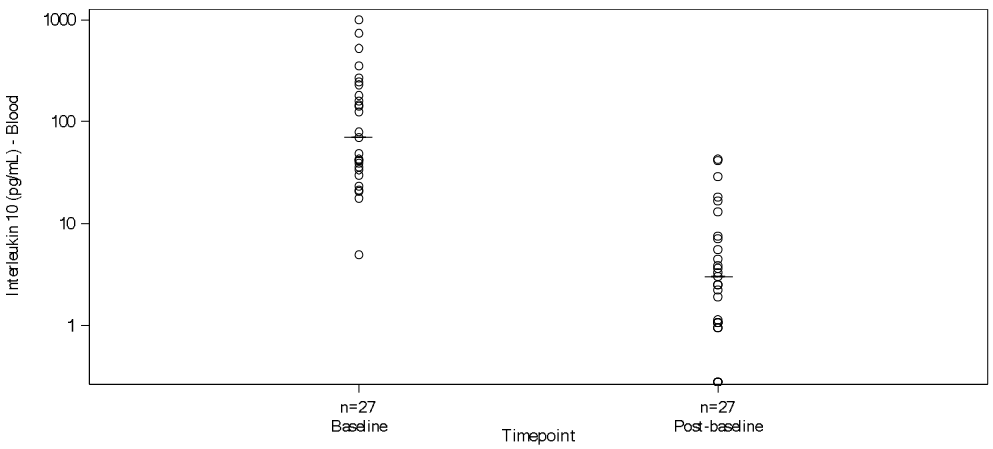


- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5* LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 4 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab



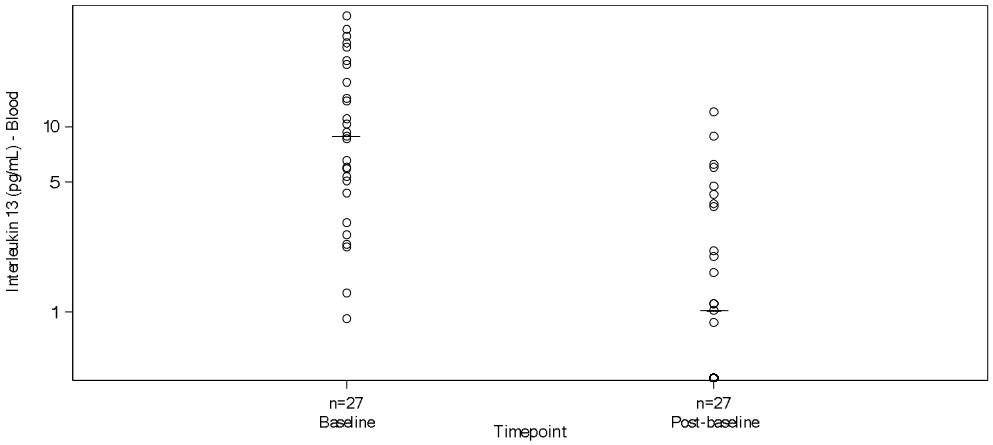
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5* LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 5 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 13 (pg/mL) - Blood



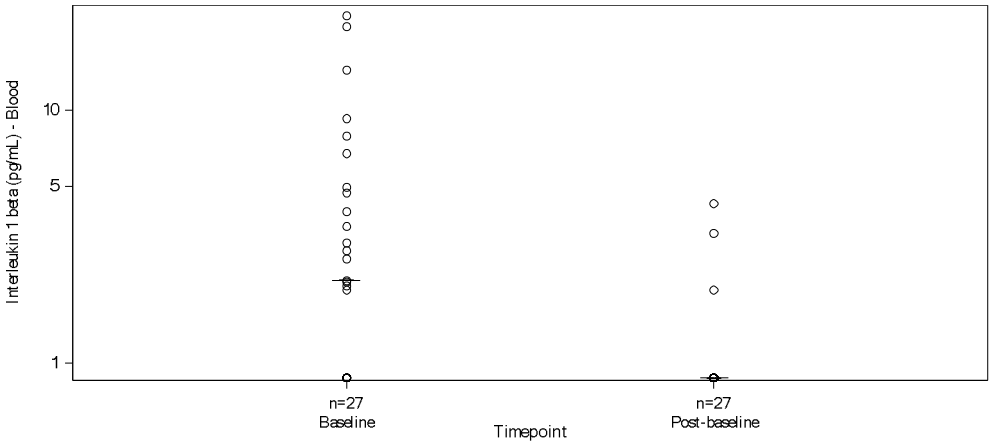
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5* LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 6 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 1 beta (pg/mL) - Blood



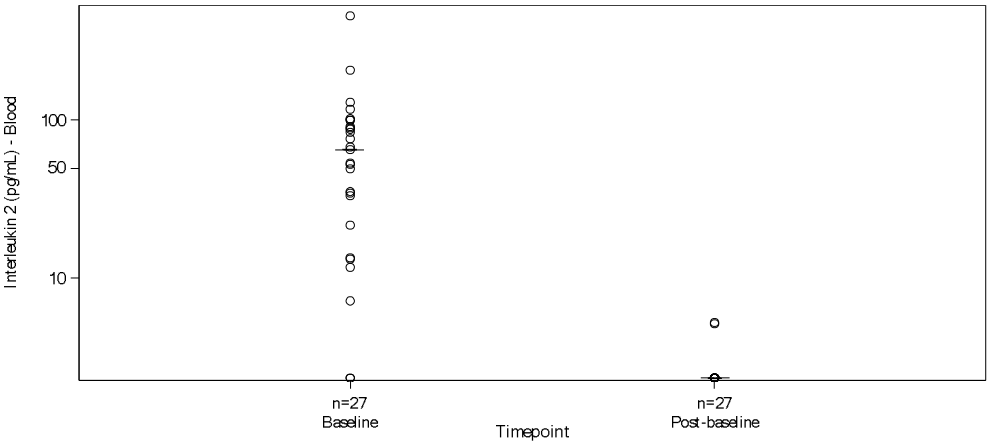
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5* LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 7 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 2 (pg/mL) - Blood



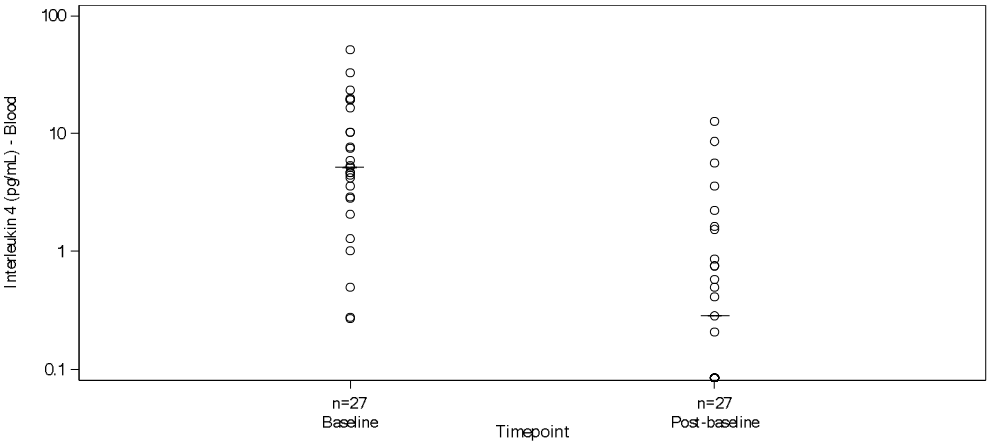
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 8 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 4 (pg/mL) - Blood



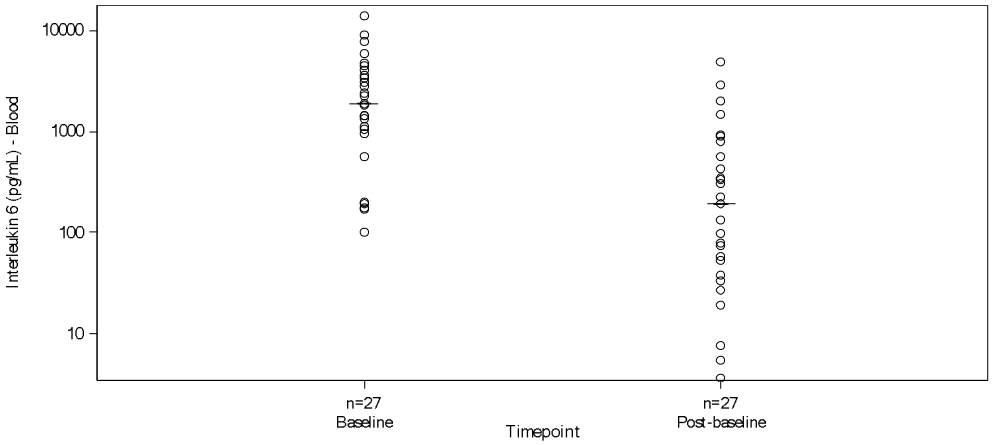
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 9 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 6 (pg/mL) - Blood



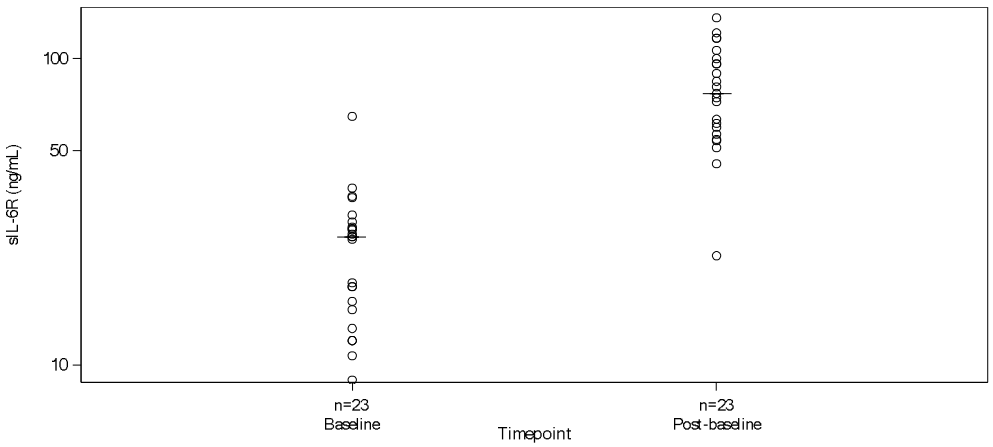
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 10 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : sIL-6R (ng/mL)



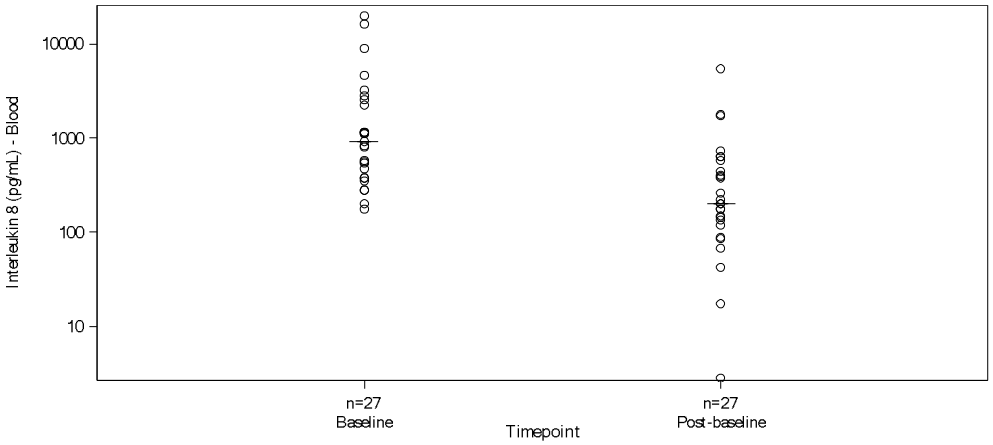
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 11 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 8 (pg/mL) - Blood



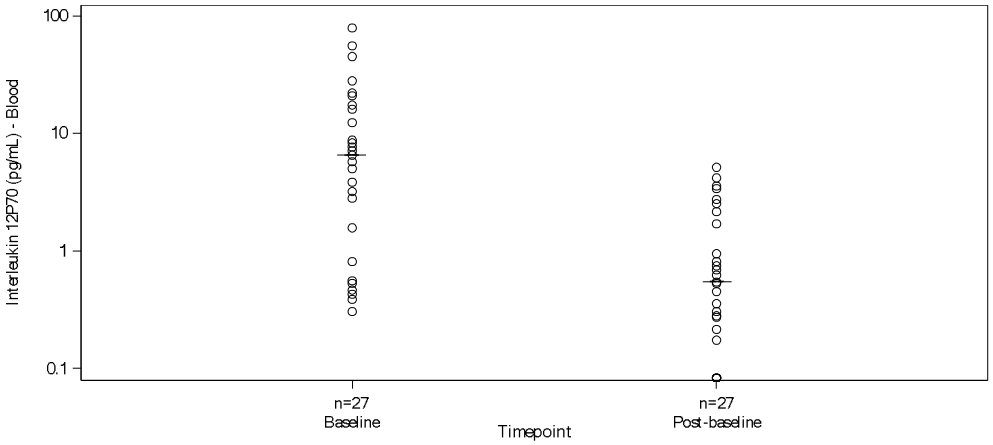
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5* LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 12 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 12P70 (pg/mL) - Blood

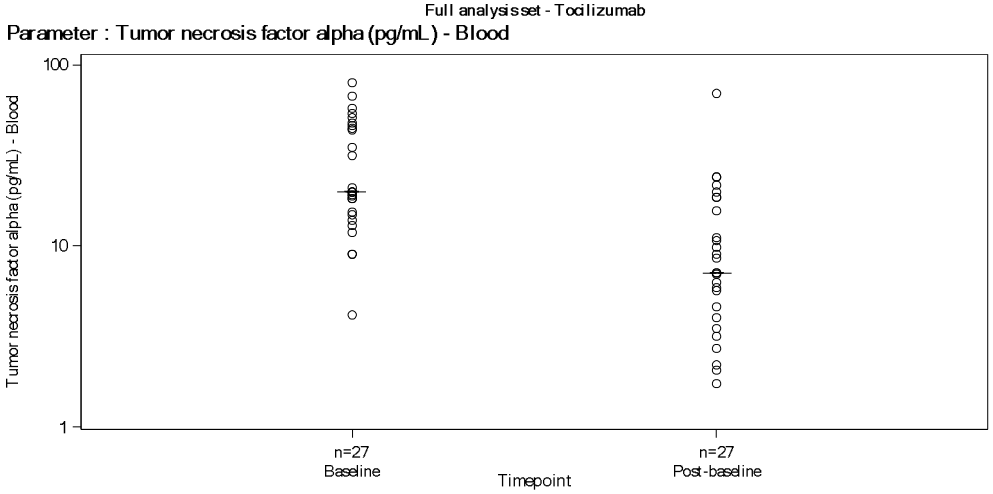


- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5* LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.2 (Page 13 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab



- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/8 29SEP17:19:35 Final

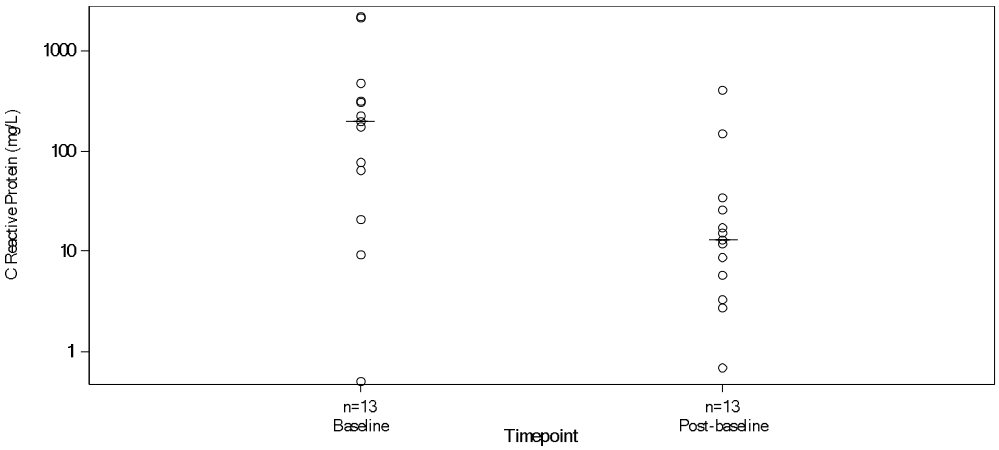
[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-5.2を再掲]

図 2.7.3.3.2.4-2　炎症マーカーとサイトカインパラメーターの TCZ baseline と TCZ minimum post-baseline の分布（C2201試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 1 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : C Reactive Protein (mg/L)



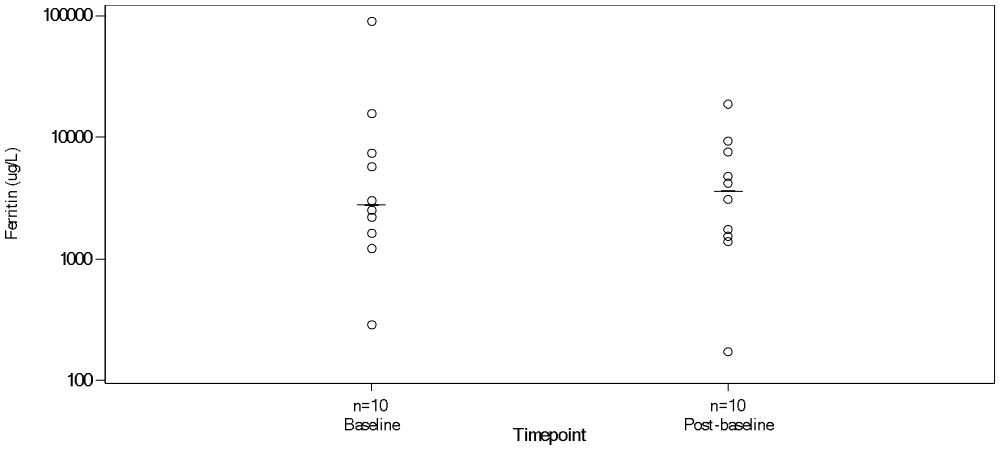
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09　Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 2 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Ferritin (ug/L)



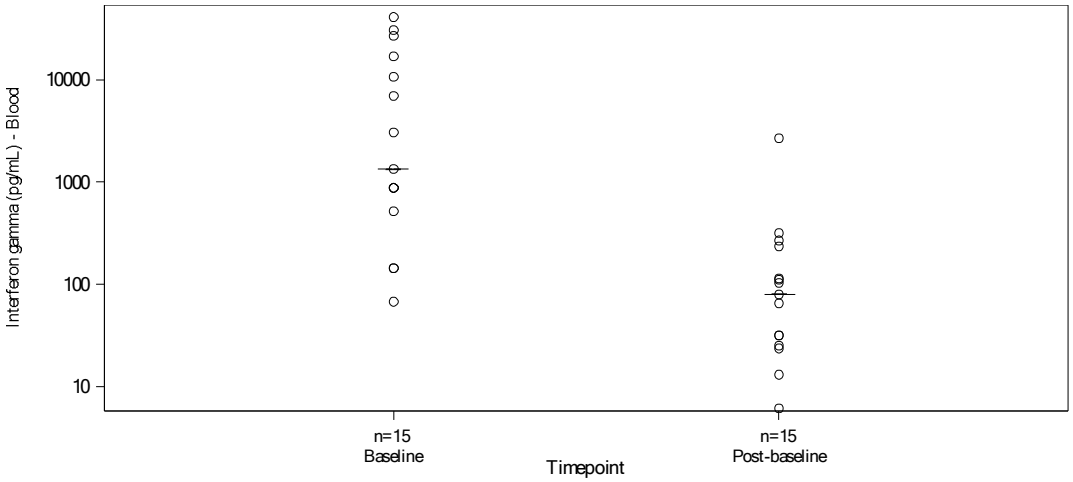
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09　Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 3 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interferon gamma (pg/mL) - Blood



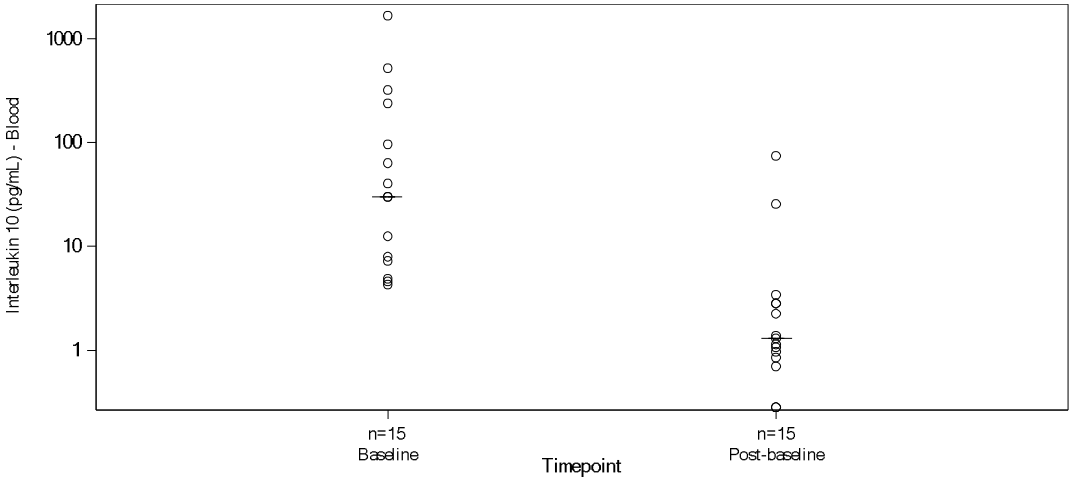
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 4 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 10 (pg/mL) - Blood



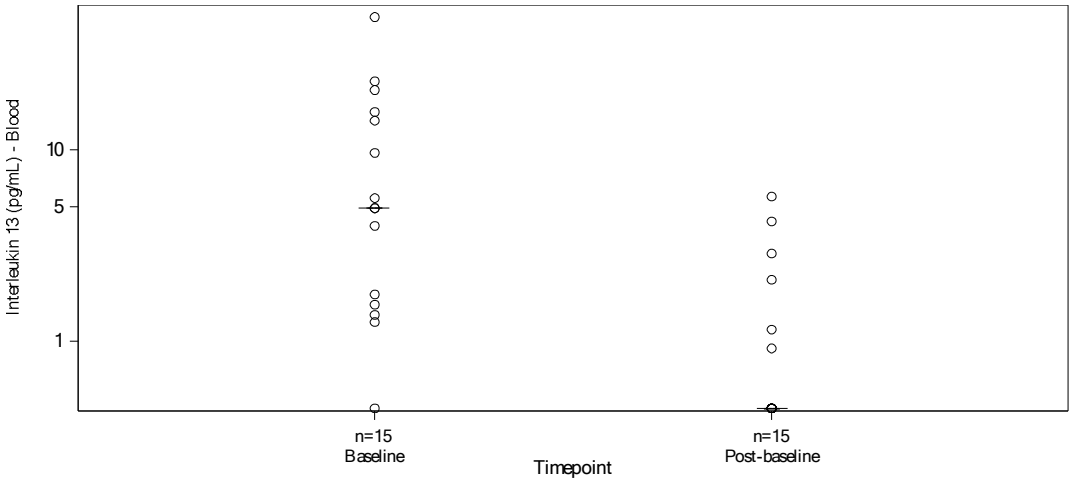
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 5 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 13 (pg/mL) - Blood



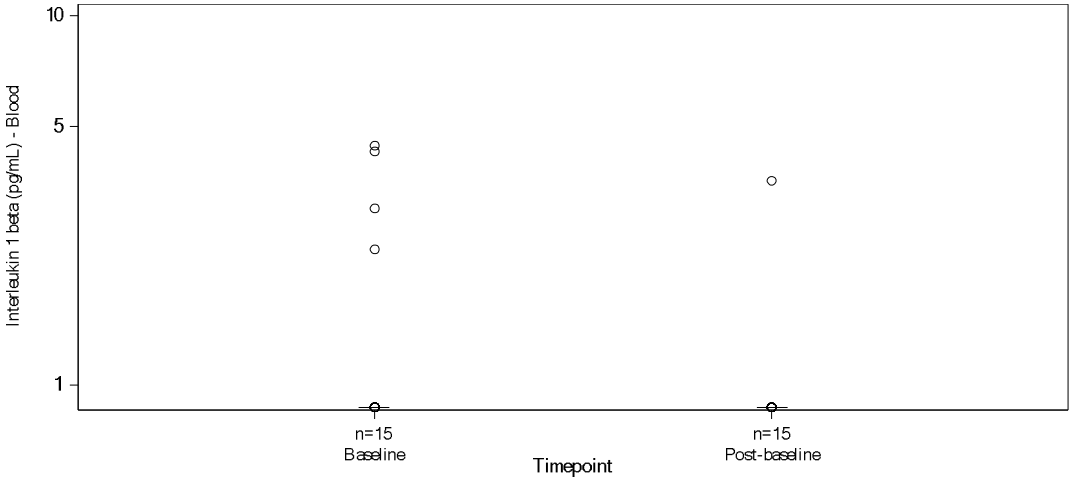
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 6 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 1 beta (pg/mL) - Blood



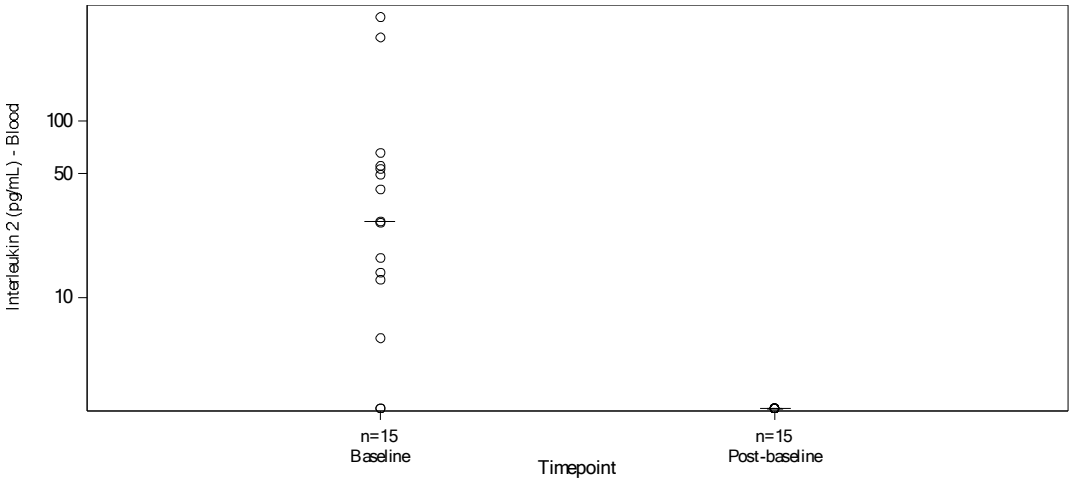
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 7 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 2 (pg/mL) - Blood



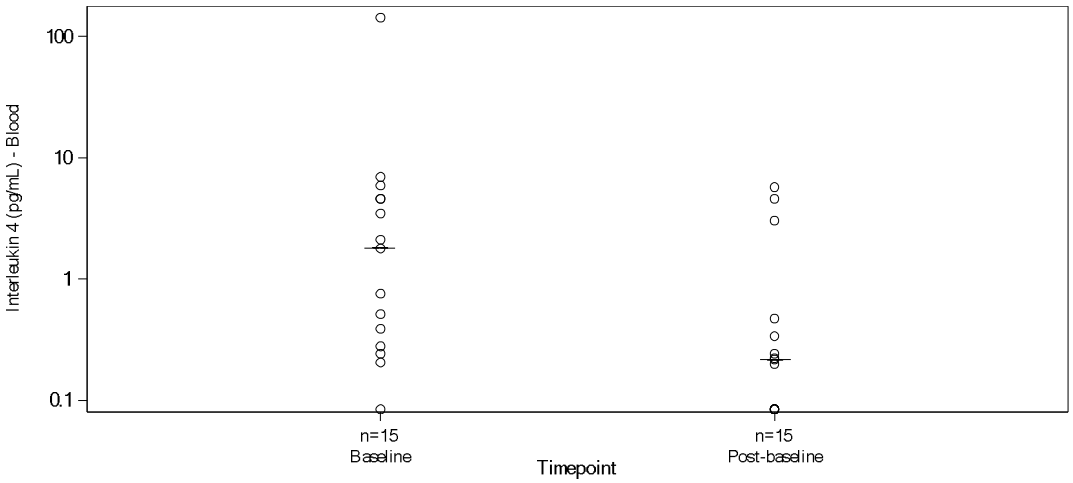
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 8 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 4 (pg/mL) - Blood



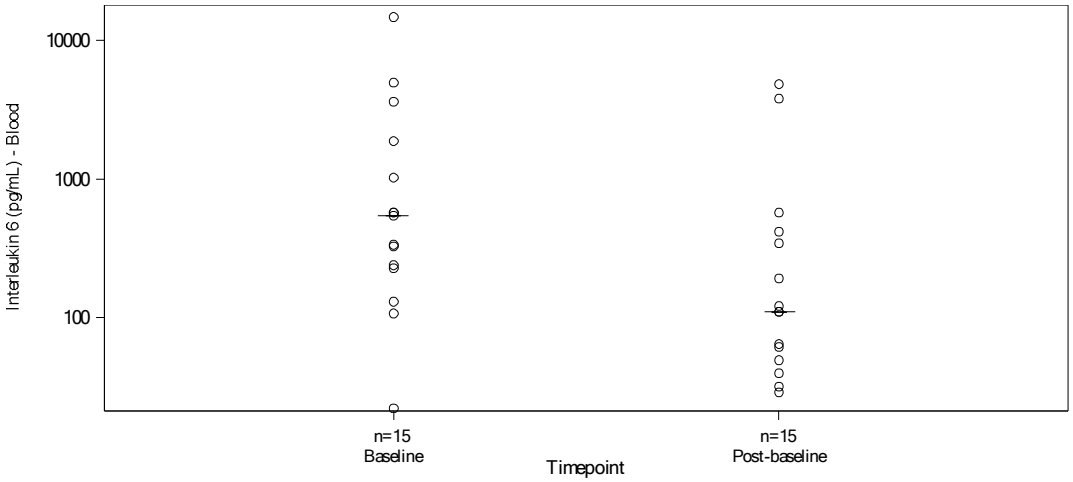
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 9 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 6 (pg/mL) - Blood



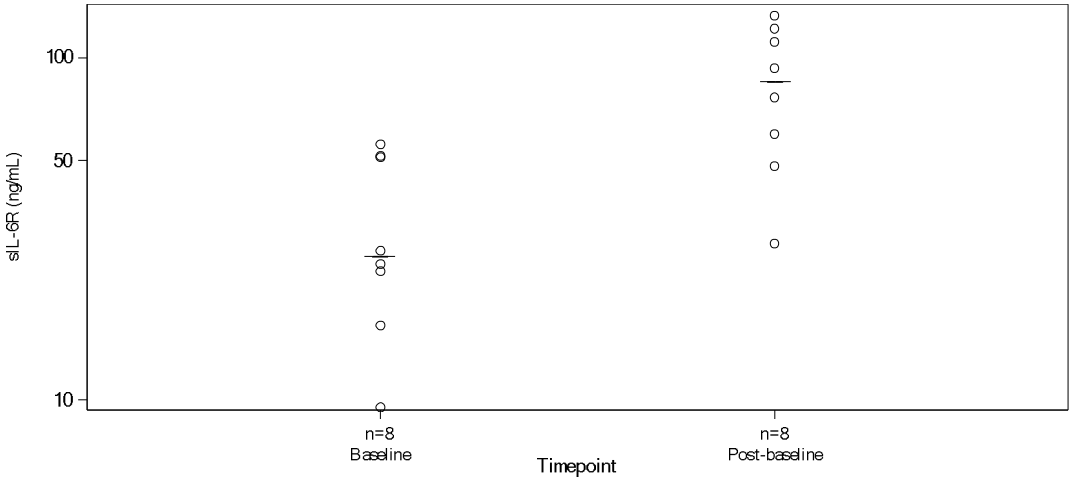
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 10 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : sIL-6R (ng/mL)



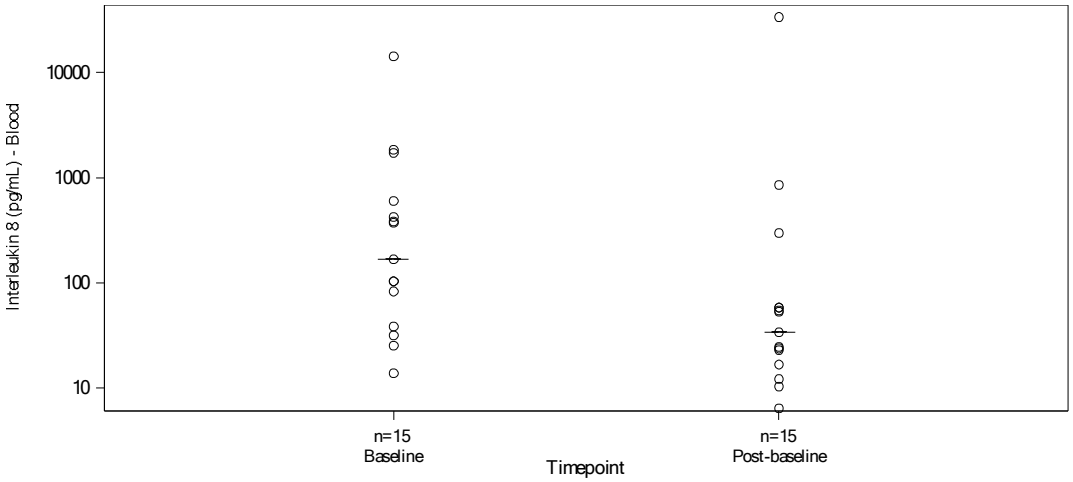
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.2 (Page 11 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 8 (pg/mL) - Blood



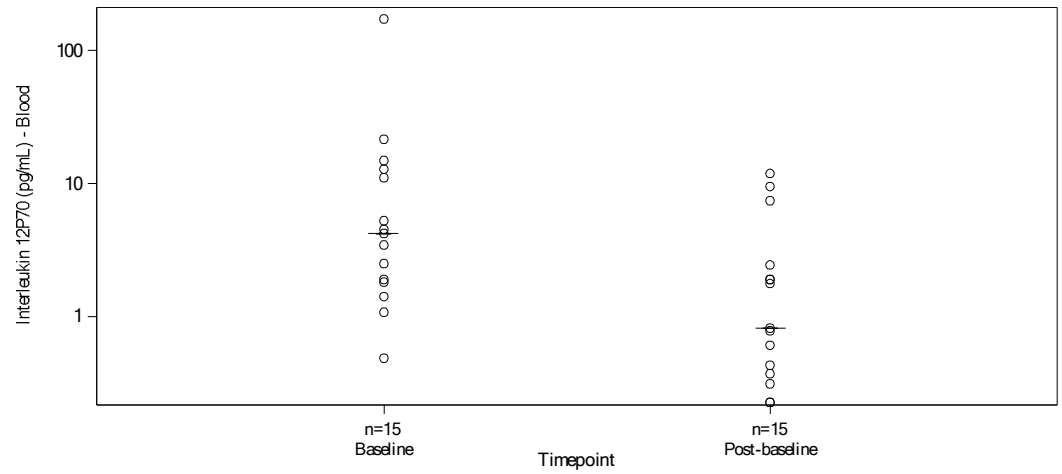
- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

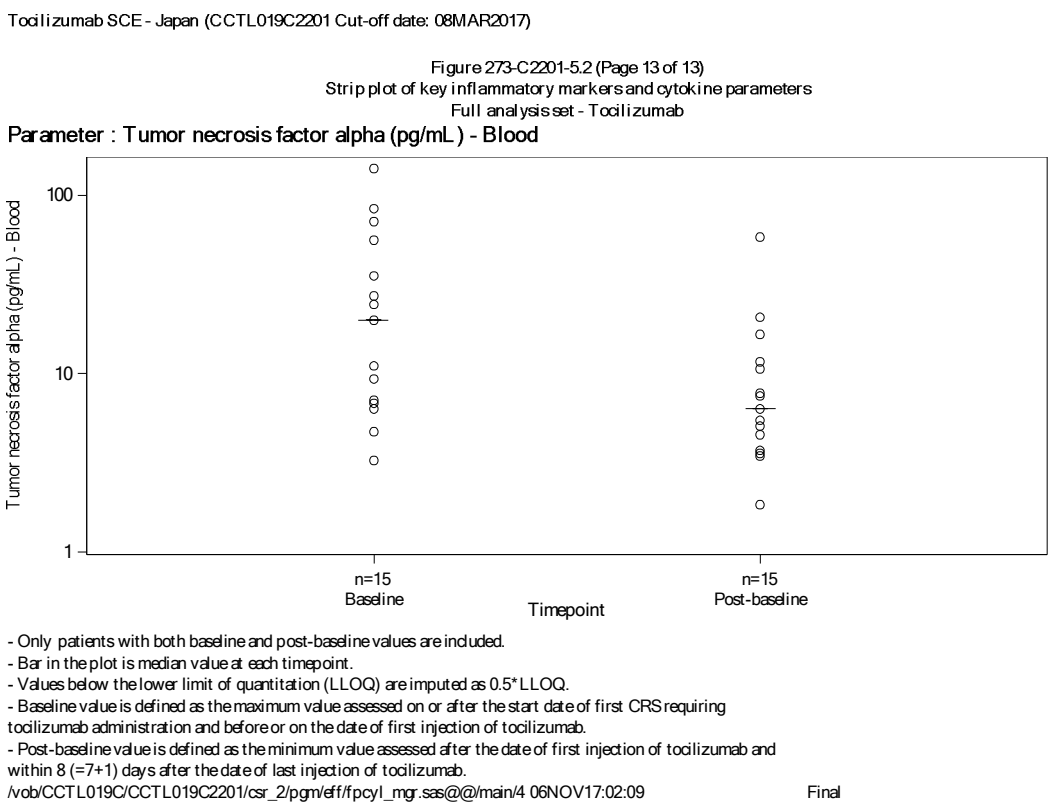
Figure 273-C2201-5.2 (Page 12 of 13)
Strip plot of key inflammatory markers and cytokine parameters
Full analysis set - Tocilizumab

Parameter : Interleukin 12P70 (pg/mL) - Blood



- Only patients with both baseline and post-baseline values are included.
- Bar in the plot is median value at each timepoint.
- Values below the lower limit of quantitation (LLOQ) are imputed as 0.5*LLOQ.
- Baseline value is defined as the maximum value assessed on or after the start date of first CRS requiring tocilizumab administration and before or on the date of first injection of tocilizumab.
- Post-baseline value is defined as the minimum value assessed after the date of first injection of tocilizumab and within 8 (=7+1) days after the date of last injection of tocilizumab.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/fpcyl_mgr.sas@@/main/4 06NOV17:02:09 Final



[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-5.2を再掲]

2.7.3.3.2.5 C2201試験の追加データカットオフ時の有効性の評価

C2201試験の追加データカットオフを行い，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日であった。解析結果は5.3.5.3-3に示した。

トシリズマブの投与を1回以上受けた患者は16例で，申請時より1例追加された。この16例全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。

年齢の中央値（最小値～最大値）は55.5歳（32.0～68.0歳）であり，その内訳は，40歳未満3例（18.8%），40歳以上65歳未満11例（68.8%），65歳以上2例（12.5%）であった。性別は女性8例（50.0%），男性8例（50.0%）であり，人種は白人14例（87.5%），黒人1例（6.3%），その他1例（6.3%）であり，日本人患者は含まれなかった。体重は中央値（最小値～最大値）73.3 kg（51.0～143.8 kg）であった。

C2201試験のトシリズマブの投与に至った CRS の発現状況及び治療状況を表 2.7.3.3.2.5-1に示す。

表 2.7.3.3.2.5-1　トシリズマブの投与に至った CRS の背景（C2201試験，データカットオフ日 2017年12月8日）

	C2201試験
対象	DLBCL 成人患者
CRS 発現トシリズマブ投与 例数（%）	16 (100)
Maximum CRS grade 例数（%）	
Grade 3	7 (43.8)
Grade 4	9 (56.3)
Fatal	0
CTL019輸注から CRS 発現までの期間 中央値（最小値~最大値）（日）	2.0 (2~7)
CRS 発現からトシリズマブ投与までの期間中央値（最小値~最大値）（日）	2.5 (1~7)
発熱発現例数（%）	15 (93.8)
集中治療室（ICU）入室例数（%）	15 (93.8)
介入が必要な低血圧発現例数（%）	15 (93.8)
高用量昇圧剤使用例数（%）	6 (37.5)
酸素補給例数（%）	14 (87.5)
挿管例数（%）	8 (50.0)
全身性抗サイトカイン療法を受けた例数（%）	16 (100)
トシリズマブ	16 (100)
1 dose	6 (37.5)
2 doses	10 (62.5)
3 doses	0
4 doses	0
>4 doses	0
Siltuximab	0
Corticosteroids	11 (68.8)
Other	0
トシリズマブ単剤の投与を受けた例数（%）	5 (31.25)
1 dose	4 (25.00)
2 dose	1 (6.25)
トシリズマブとその他の抗サイトカイン療法の併用投与を受けた例数（%）	11 (68.75)
トシリズマブ＋Corticosteroids	11 (68. 75)

[5.3.5.3-3 Table 273-C2201-2.1，Listing 273-C2201-4.5，Listing 273-C2201-3.1を改変]

トシリズマブの有効性成績の結果の一覧を表 2.7.3.3.2.5-2に示す。有効性の結果は，申請時より1例追加されたことによっても，申請時の結果と変わらなかった。

表 2.7.3.3.2.5-2　有効性成績の結果一覧（C2201試験，データカットオフ日2017年12月8日）

	C2201試験	
対象	DLBCL 成人患者	
例数	16例	
トシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間（日） 中央値（95%CI）［最小値~最大値］	16例	6.0 (3.0, 7.0) [2~14]
CRS の持続期間（日） 中央値（95%CI）［最小値~最大値］	16例	8.0 (6.0, 13.0) [4~14]
抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間（日） 中央値（最小値~最大値）	14例	1.000 (0.08~7.00)
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（日） 中央値（最小値~最大値）	11例	4.000 (1.00~10.00)
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（日） 中央値（最小値~最大値）	6例	10.000 (3.00~20.00)
炎症マーカー及びサイトカインの変動比 中央値（最小値~最大値）		
CRP (mg/L)	14例	0.0679 (0.0~69.400)
Ferritin (μg/L)	11例	0.8540 (0.1~5.290)
IFNγ (pg/mL)	16例	0.0306 (0.0~0.394)
IL-10 (pg/mL)	16例	0.0560 (0.0~0.346)
IL-13 (pg/mL)	16例	0.1234 (0.0~1.000)
IL-1β (pg/mL)	16例	1.0000 (0.2~1.188)
IL-2 (pg/mL)	16例	0.0784 (0.0~1.000)
IL-4 (pg/mL)	16例	0.1893 (0.0~1.432)
IL-6 (pg/mL)	16例	0.2234 (0.0~2.004)
sIL-6R (ng/mL)	10例	2.8042 (0.9~5.667)
IL-8 (pg/mL)	16例	0.3216 (0.0~2.385)
IL-12P70 (pg/mL)	16例	0.1967 (0.0~1.085)
TNFα (pg/mL)	16例	0.4210 (0.0~1.126)

[5.3.5.3-3 Table 273-C2201-2.1，Table 273-C2201-3.1，Table 273-C2201-4.1，Table 273-C2201-4.2，Table 273-C2201-4.3を改変]

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

申請時のデータカットオフ後，日本人患者の追加登録期間に，日本人の CTL019輸注後のトシリズマブの投与に至った CRS 発現は，B2202試験で3例に，C2201試験で2例に認められた。そこで，それぞれの試験で，日本人における追加部分集団解析を行った（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）。解析結果は5.3.5.3-2に示した。

B2202試験の日本人4例（申請時に用いた対象集団に含まれる1例を含む）全例を安全性解析対象，薬物動態解析対象及び有効性解析対象とした。

B2202試験4例の年齢（最小値～最大値）は5～24歳であった。性別は男性2例，女性2例であり，体重（最小値～最大値）は14.4～44.4 kg であった。

B2202試験のトシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間（最小値～最大値）は，3～15日（4例）であり，CRS の持続期間（最小値～最大値）は，11～18日（4例）であり，抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間（最小値～最大値）は，1～4日（4例），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（最小値～最大値）は，2～13日（4例），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（最小値～最大値）は，5～14日（3例）であった。CRS は全例で回復した。

B2202試験の日本人患者は申請時の B2202試験の全体集団と同様の有効性を示した。

C2201試験の日本人2例全例を安全性解析対象，薬物動態解析対象及び有効性解析対象とした。

C2201試験2例の年齢は6[redacted]，3[redacted]歳であった。性別は女性1例，男性1例であり，体重は[redacted]，[redacted] kg であった。

C2201試験のトシリズマブ投与から CRS 回復判断時点までの期間は，5及び3日であり，CRS の持続期間は，9及び4日であり，抗サイトカイン療法開始から解熱までの期間は，6及び4日であった。両患者とも昇圧剤及び気管挿管チューブは使用されなかった。両患者とも CRS は回復した。

C2201試験の日本人患者は申請時の C2201試験の全体集団と同様の有効性を示した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

トシリズマブは，IL-6の生物学的作用を阻害することにより薬効を示すことが期待され，IL-6が関与する炎症性疾患に対する治療薬として開発が進められてきた。トシリズマブは，静注用製剤では，本邦においてキャッスルマン病，関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎に対して承認されており，米国及び欧州では，関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎に対して承認されており，さらに米国では CAR-T 細胞療法に伴う CRS に対しても承認されている。

米国の全身型若年性特発性関節炎における推奨用量にて実施された再発性及び難治性の ALL の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験（B2202試験）及び再発又は難治性の DLBCL 成人患者を対象とした国際共同第 II 相試験（C2201試験）において，トシリズマブの CRS に対する有効性及び安全性が確認された。また，CRS 発症患者のトシリズマブの薬物動態評価にでは，これまで承認された疾患（キャッスルマン病，関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎）の患者と CRS 発症患者間の違い，小児患者と成人患者間の違い，日本人と日本人以外の患者間の違いは認められなかった（2.7.2参照）。

以上より，CRS におけるトシリズマブの推奨用法用量は，「患者の体重が30 kg 未満の場合は12 mg/kg を静注し，患者の体重が30 kg 以上の場合は8 mg/kg を静注」とすることが妥当と判断する。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

当該効能で，効果の持続に関する検討及び耐薬性（経時的な効果の減弱）の検討は行っていない。

2.7.3.6　参考文献

1） Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, et al. Cytokine Release

Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Crit Care Med. 2017 Feb;45(2):e124-e131.

2) Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):877-87.

2.7.3.7 付録

2.7.3.7.1 治験開始時の患者特性

2.7.3.7.1.1 B2202試験（ALL 小児患者）

表 2.7.3.7.1.1-1 治験開始時の原疾患特性（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Table 273-B2202-1.5

Primary disease history and prior antineoplastic therapies

Full analysis set - Tocilizumab

Disease history	All patients N=28
Diagnosis of disease - n (%)	
ALL B-CELL	28 (100)
Age at initial diagnosis (years)	
n	28
Mean	8.7
SD	5.73
Median	8.0
Minimum	0
Maximum	21
Age at initial diagnosis category (years) - n (%)	
<10	16 (57.1)
>=10	12 (42.9)
Prior Hematopoietic Stem Cell Transplant (SCT) - n (%)	
0	12 (42.9)
1	14 (50.0)
2	2 (7.1)
Disease status - n (%)	
Primary refractory	2 (7.1)
Relapsed disease	26 (92.9)

Disease history	All patients N=28
Number of previous complete remissions	
n	28
Mean	2.5
SD	1.50
Median	2.0
Minimum	0
Maximum	6
Number of previous lines of therapies	
n	28
Mean	3.3
SD	1.56
Median	3.0
Minimum	1
Maximum	6
Time since initial diagnosis to first relapse (months) [1]	
n	26
Mean	31.8
SD	16.28
Median	30.7
Minimum	1.0
Maximum	58.8
Time since initial diagnosis to first relapse category (months) - n (%) [1]	
<18	6 (23.1)
18 to 36	8 (30.8)
>36	12 (46.2)

Disease history	All patients N=28
Time since most recent relapse to CTL019 infusion (months) [1]	
n	26
Mean	4.9
SD	3.46
Median	3.5
Minimum	1.5
Maximum	13.8

- Primary refractory: Never had a morphologic complete remission (CR) prior to the study; Relapsed disease: Had at least one relapse prior to the study.

- [1] Calculated for relapsed disease patients only.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/saf/tadzc.sas@@/main/5 31OCT17:11:31 Final

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-1.5を再掲]

表 2.7.3.7.1.1-2 治験開始時の関連する既往症（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Table 273-B2202-1.4

Relevant medical histories by primary system organ class and preferred terms

Full analysis set - Tocilizumab

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Any Primary System Organ Class	
-Total	28 (100)
Blood And Lymphatic System Disorders	
-Total	16 (57.1)
Thrombocytopenia	8 (28.6)
Anaemia	7 (25.0)
Neutropenia	5 (17.9)
Pancytopenia	5 (17.9)
Febrile Neutropenia	4 (14.3)
Lymphadenopathy	3 (10.7)
Leukocytosis	2 (7.1)
Leukopenia	2 (7.1)
Lymphocytosis	1 (3.6)
Lymphopenia	1 (3.6)
Nucleated Red Cells	1 (3.6)
Cardiac Disorders	
-Total	5 (17.9)
Tachycardia	3 (10.7)
Aortic Valve Incompetence	1 (3.6)
Cardiomyopathy	1 (3.6)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	
-Total	6 (21.4)
Trisomy 21	3 (10.7)
Atrial Septal Defect	1 (3.6)
Kidney Duplex	1 (3.6)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutation	1 (3.6)
Neurofibromatosis	1 (3.6)
Von Willebrand's Disease	1 (3.6)
Endocrine Disorders	
-Total	1 (3.6)
Hypothyroidism	1 (3.6)
Eye Disorders	
-Total	2 (7.1)
Vision Blurred	1 (3.6)
Visual Impairment	1 (3.6)
Gastrointestinal Disorders	
-Total	17 (60.7)
Nausea	7 (25.0)
Stomatitis	6 (21.4)
Vomiting	5 (17.9)
Neutropenic Colitis	3 (10.7)
Abdominal Pain	2 (7.1)
Constipation	2 (7.1)
Gastrooesophageal Reflux Disease	2 (7.1)
Abdominal Pain Upper	1 (3.6)
Anal Fistula	1 (3.6)
Anal Inflammation	1 (3.6)
Anal Ulcer	1 (3.6)
Ascites	1 (3.6)
Diarrhoea	1 (3.6)
Dry Mouth	1 (3.6)
Dyspepsia	1 (3.6)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (3.6)
Gastrointestinal Tract Irritation	1 (3.6)
Gingival Bleeding	1 (3.6)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Gingival Disorder	1 (3.6)
Odynophagia	1 (3.6)
Oral Pain	1 (3.6)
Pancreatitis	1 (3.6)
Pancreatitis Acute	1 (3.6)
Pancreatitis Haemorrhagic	1 (3.6)
Perianal Erythema	1 (3.6)
Periodontal Disease	1 (3.6)
Rectal Fissure	1 (3.6)
General Disorders And Administration Site Conditions	
-Total	9 (32.1)
Pyrexia	6 (21.4)
Fatigue	4 (14.3)
Non-Cardiac Chest Pain	2 (7.1)
Pain	2 (7.1)
Axillary Pain	1 (3.6)
Catheter Site Pain	1 (3.6)
Chills	1 (3.6)
Developmental Delay	1 (3.6)
Oedema	1 (3.6)
Hepatobiliary Disorders	
-Total	9 (32.1)
Cholelithiasis	2 (7.1)
Chronic Hepatitis	1 (3.6)
Drug-Induced Liver Injury	1 (3.6)
Hepatic Cyst	1 (3.6)
Hepatitis	1 (3.6)
Hepatomegaly	1 (3.6)
Hepatosplenomegaly	1 (3.6)
Venoocclusive Liver Disease	1 (3.6)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Immune System Disorders	
-Total	16 (57.1)
Drug Hypersensitivity	9 (32.1)
Hypogammaglobulinaemia	3 (10.7)
Anaphylactic Reaction	2 (7.1)
Food Allergy	2 (7.1)
Graft Versus Host Disease	2 (7.1)
Graft Versus Host Disease In Skin	2 (7.1)
Seasonal Allergy	2 (7.1)
Allergy To Immunoglobulin Therapy	1 (3.6)
Graft Versus Host Disease In Gastrointestinal Tract	1 (3.6)
Immunodeficiency Common Variable	1 (3.6)
Infections And Infestations	
-Total	21 (75.0)
Ear Infection	3 (10.7)
Pneumonia	3 (10.7)
Bronchopulmonary Aspergillosis	2 (7.1)
Escherichia Sepsis	2 (7.1)
Herpes Zoster	2 (7.1)
Oral Herpes	2 (7.1)
Staphylococcal Bacteraemia	2 (7.1)
Staphylococcal Infection	2 (7.1)
Urinary Tract Infection	2 (7.1)
Adenovirus Infection	1 (3.6)
Aspergillus Infection	1 (3.6)
Bk Virus Infection	1 (3.6)
Bacteraemia	1 (3.6)
Bacterial Sepsis	1 (3.6)
Bronchitis	1 (3.6)
Cellulitis	1 (3.6)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Clostridium Difficile Infection	1 (3.6)
Enterobacter Sepsis	1 (3.6)
Enterococcal Bacteraemia	1 (3.6)
Gingivitis	1 (3.6)
Herpes Virus Infection	1 (3.6)
Impetigo	1 (3.6)
Lung Infection	1 (3.6)
Molluscum Contagiosum	1 (3.6)
Muscle Abscess	1 (3.6)
Neisseria Infection	1 (3.6)
Oral Candidiasis	1 (3.6)
Paronychia	1 (3.6)
Parotitis	1 (3.6)
Pathogen Resistance	1 (3.6)
Pilonidal Cyst	1 (3.6)
Respiratory Tract Infection	1 (3.6)
Rhinovirus Infection	1 (3.6)
Sinusitis	1 (3.6)
Skin Candida	1 (3.6)
Soft Tissue Infection	1 (3.6)
Streptococcal Bacteraemia	1 (3.6)
Streptococcal Infection	1 (3.6)
Streptococcal Sepsis	1 (3.6)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (3.6)
Vaginal Cellulitis	1 (3.6)
Varicella	1 (3.6)
Viral Infection	1 (3.6)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	
-Total	10 (35.7)
Transfusion Reaction	7 (25.0)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Fall	1 (3.6)
Infusion Related Reaction	1 (3.6)
Laceration	1 (3.6)
Post Lumbar Puncture Syndrome	1 (3.6)
Procedural Anxiety	1 (3.6)
Toxicity To Various Agents	1 (3.6)
Transfusion-Related Acute Lung Injury	1 (3.6)
Investigations	
-Total	11 (39.3)
Platelet Count Decreased	3 (10.7)
Aspartate Aminotransferase Increased	2 (7.1)
Transaminases Increased	2 (7.1)
Activated Partial Thromboplastin Time Prolonged	1 (3.6)
Alanine Aminotransferase Decreased	1 (3.6)
Alanine Aminotransferase Increased	1 (3.6)
Amino Acid Level Decreased	1 (3.6)
Basophil Count Increased	1 (3.6)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	1 (3.6)
Blood Fibrinogen Increased	1 (3.6)
Blood Magnesium Decreased	1 (3.6)
Blood Phosphorus Increased	1 (3.6)
Blood Testosterone Increased	1 (3.6)
Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio Increased	1 (3.6)
Blood Uric Acid Increased	1 (3.6)
Bronchoalveolar Lavage	1 (3.6)
Cardiac Murmur	1 (3.6)
Epstein-Barr Virus Test Positive	1 (3.6)
Intelligence Test Abnormal	1 (3.6)
International Normalised Ratio Increased	1 (3.6)
Lymphocyte Count Decreased	1 (3.6)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Mean Platelet Volume Increased	1 (3.6)
Metamyelocyte Count Increased	1 (3.6)
Monocyte Count Increased	1 (3.6)
Prothrombin Time Prolonged	1 (3.6)
Red Cell Distribution Width Increased	1 (3.6)
Roseolovirus Test Positive	1 (3.6)
Spleen Palpable	1 (3.6)
White Blood Cell Count Decreased	1 (3.6)
White Blood Cell Count Increased	1 (3.6)
Metabolism And Nutrition Disorders	
-Total	18 (64.3)
Hyperglycaemia	6 (21.4)
Decreased Appetite	4 (14.3)
Obesity	4 (14.3)
Vitamin D Deficiency	2 (7.1)
Adult Failure To Thrive	1 (3.6)
Dehydration	1 (3.6)
Diabetes Mellitus	1 (3.6)
Fluid Overload	1 (3.6)
Glucose Tolerance Impaired	1 (3.6)
Haemochromatosis	1 (3.6)
Hyperkalaemia	1 (3.6)
Hyperphosphataemia	1 (3.6)
Hypertriglyceridaemia	1 (3.6)
Hyperuricaemia	1 (3.6)
Hypo Hdl Cholesterolaemia	1 (3.6)
Hypokalaemia	1 (3.6)
Hyponatraemia	1 (3.6)
Hypovitaminosis	1 (3.6)
Iron Overload	1 (3.6)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Malnutrition	1 (3.6)
Tumour Lysis Syndrome	1 (3.6)
Type 1 Diabetes Mellitus	1 (3.6)
Weight Gain Poor	1 (3.6)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	
-Total	12 (42.9)
Arthralgia	6 (21.4)
Back Pain	4 (14.3)
Osteonecrosis	4 (14.3)
Pain In Extremity	4 (14.3)
Musculoskeletal Pain	2 (7.1)
Bone Pain	1 (3.6)
Groin Pain	1 (3.6)
Muscle Tightness	1 (3.6)
Muscular Weakness	1 (3.6)
Musculoskeletal Discomfort	1 (3.6)
Myopathy	1 (3.6)
Myositis	1 (3.6)
Scleroderma	1 (3.6)
Tendon Discomfort	1 (3.6)
Vertebral Wedging	1 (3.6)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	
-Total	3 (10.7)
B-Cell Type Acute Leukaemia	1 (3.6)
Cancer Pain	1 (3.6)
Central Nervous System Leukaemia	1 (3.6)
Leukaemia Recurrent	1 (3.6)
Nervous System Disorders	
-Total	14 (50.0)
Headache	5 (17.9)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Neuralgia	3 (10.7)
Neuropathy Peripheral	3 (10.7)
Peroneal Nerve Palsy	2 (7.1)
Seizure	2 (7.1)
Cerebral Haemorrhage	1 (3.6)
Cognitive Disorder	1 (3.6)
Dystonia	1 (3.6)
Hypoaesthesia	1 (3.6)
Hypotonia	1 (3.6)
Lethargy	1 (3.6)
Leukoencephalopathy	1 (3.6)
Loss Of Consciousness	1 (3.6)
Presyncope	1 (3.6)
Somnolence	1 (3.6)
Tonic Convulsion	1 (3.6)
Psychiatric Disorders	
-Total	11 (39.3)
Depression	6 (21.4)
Anxiety	4 (14.3)
Insomnia	3 (10.7)
Sleep Disorder	3 (10.7)
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	2 (7.1)
Agitation	1 (3.6)
Anxiety Disorder	1 (3.6)
Drug Use Disorder	1 (3.6)
Suicidal Ideation	1 (3.6)
Suicide Attempt	1 (3.6)
Renal And Urinary Disorders	
-Total	6 (21.4)
Polyuria	2 (7.1)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Acute Kidney Injury	1 (3.6)
Cystitis Haemorrhagic	1 (3.6)
Dysuria	1 (3.6)
Glycosuria	1 (3.6)
Renal Cyst	1 (3.6)
Renal Failure	1 (3.6)
Reproductive System And Breast Disorders	
-Total	4 (14.3)
Menstruation Irregular	1 (3.6)
Polymenorrhoea	1 (3.6)
Vaginal Haemorrhage	1 (3.6)
Vulval Disorder	1 (3.6)
Vulvovaginal Pain	1 (3.6)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	
-Total	11 (39.3)
Asthma	5 (17.9)
Epistaxis	4 (14.3)
Atelectasis	2 (7.1)
Dyspnoea	2 (7.1)
Acute Respiratory Distress Syndrome	1 (3.6)
Apnoea	1 (3.6)
Bronchial Hyperreactivity	1 (3.6)
Cough	1 (3.6)
Nasal Congestion	1 (3.6)
Oropharyngeal Pain	1 (3.6)
Pleural Effusion	1 (3.6)
Pulmonary Embolism	1 (3.6)
Sleep Apnoea Syndrome	1 (3.6)
Tachypnoea	1 (3.6)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
-Total	10 (35.7)
Rash	5 (17.9)
Petechiae	2 (7.1)
Acanthosis Nigricans	1 (3.6)
Acne	1 (3.6)
Alopecia	1 (3.6)
Dermatitis Atopic	1 (3.6)
Dry Skin	1 (3.6)
Ecchymosis	1 (3.6)
Eczema	1 (3.6)
Erythema	1 (3.6)
Hirsutism	1 (3.6)
Ingrowing Nail	1 (3.6)
Nail Discolouration	1 (3.6)
Pruritus	1 (3.6)
Rash Follicular	1 (3.6)
Rash Maculo-Papular	1 (3.6)
Skin Discolouration	1 (3.6)
Skin Lesion	1 (3.6)
Surgical And Medical Procedures	
-Total	7 (25.0)
Central Venous Catheterisation	3 (10.7)
Catheter Removal	2 (7.1)
Adenoidectomy	1 (3.6)
Arterial Ligation	1 (3.6)
Cholecystectomy	1 (3.6)
Ear Tube Insertion	1 (3.6)
Hip Arthroplasty	1 (3.6)
Vascular Disorders	
-Total	9 (32.1)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=28 n (%)
Hypertension	4 (14.3)
Hypotension	2 (7.1)
Jugular Vein Thrombosis	1 (3.6)
Orthostatic Hypotension	1 (3.6)
Pallor	1 (3.6)
Raynaud's Phenomenon	1 (3.6)
Thrombosis	1 (3.6)
Venous Thrombosis	1 (3.6)
Venous Thrombosis Limb	1 (3.6)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the 'All patients' column.
- MedDRA version 20.0 has been used for the reporting.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/saf/tmhsocpt1.sas@@/main/7 31OCT17:11:30 Final

[5.3.5.3-1 Table 273-B2202-1.4を再掲]

2.7.3.7.1.2 C2201試験（DLBCL 成人患者）

表 2.7.3.7.1.2-1 治験開始時の原疾患特性（C2201試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Table 273-C2201-1.5

Primary disease history and prior antineoplastic therapies

Full analysis set - Tocilizumab

Disease history	All patients N=15
Primary site of cancer - n(%)	
Lymphoma: non-hodgin's disease	15 (100)
Bone marrow involvement at initial diagnosis - n(%)	
No	8 (53.3)
Yes	6 (40.0)
Missing	1 (6.7)
Bone marrow involvement at study entry - n(%)	
No	12 (80.0)
Yes	3 (20.0)
Predominant histology/cytology - n(%)	
Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)	15 (100)
Stage at initial diagnosis - n(%)	
Stage II	2 (13.3)
Stage III	1 (6.7)
Stage IV	12 (80.0)
Stage at study entry - n(%)	
Stage II	2 (13.3)
Stage III	2 (13.3)
Stage IV	11 (73.3)
IPI at initial diagnosis - n(%)	
<2 risk factors	2 (13.3)
>=2 risk factors	11 (73.3)
Unknown	2 (13.3)
IPI at study entry - n(%)	

Disease history	All patients N=15
<2 risk factors	3 (20.0)
>=2 risk factors	12 (80.0)
Prior Hematopoietic Stem Cell Transplant (SCT) - n(%)	
No	10 (66.7)
Yes	5 (33.3)
Molecular subtype - n(%)	
Germinal center B-cell type	8 (53.3)
Activated B-cell type	7 (46.7)
Double/Triple hits in MYC/BCL2/BCL6 genes - n(%)	
CMYC+BCL2	4 (26.7)
CMYC+BCL6	1 (6.7)
Negative	6 (40.0)
Not done	4 (26.7)
Disease status - n (%)	
Refractory to all lines without prior HSCT	2 (13.3)
Refractory to last line but not all lines with prior HSCT	1 (6.7)
Refractory to last line but not all lines without prior HSCT	4 (26.7)
Relapsed to last line with prior HSCT	4 (26.7)
Relapsed to last line without prior HSCT	4 (26.7)
Time since most recent relapse/progression to CTL019 infusion (months)	
n	15
Mean	5.5
SD	2.26
Median	5.4
Minimum	2.2
Maximum	10.2
Number of prior lines of anti-neoplastic therapy - n(%)	
1	1 (6.7)
2	6 (40.0)
3	6 (40.0)

Disease history	All patients N=15
4	2 (13.3)

[5.3.5.3-1 Table 273-C2201-1.5を再掲]

表 2.7.3.7.1.2-2 治験開始時の関連する既往症（C2201試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Table 273-C2201-1.4

Relevant medical histories by primary system organ class and preferred terms

Full analysis set - Tocilizumab

Primary system organ class Preferred term	All patients N=15 n (%)
Any primary system organ class	
-Total	15 (100)
Blood and lymphatic system disorders	
-Total	4 (26.7)
Anaemia	4 (26.7)
Microcytic anaemia	1 (6.7)
Pancytopenia	1 (6.7)
Thrombocytopenia	1 (6.7)
Cardiac disorders	
-Total	3 (20.0)
Coronary artery disease	1 (6.7)
Extrasystoles	1 (6.7)
Supraventricular tachycardia	1 (6.7)
Endocrine disorders	
-Total	1 (6.7)
Thyroid disorder	1 (6.7)
Eye disorders	
-Total	1 (6.7)
Glaucoma	1 (6.7)
Gastrointestinal disorders	
-Total	8 (53.3)
Nausea	3 (20.0)
Abdominal pain	2 (13.3)
Constipation	2 (13.3)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=15 n (%)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (13.3)
Ascites	1 (6.7)
Diarrhoea	1 (6.7)
Dysphagia	1 (6.7)
Irritable bowel syndrome	1 (6.7)
General disorders and administration site conditions	
-Total	4 (26.7)
Fatigue	3 (20.0)
Oedema peripheral	2 (13.3)
Oedema	1 (6.7)
Hepatobiliary disorders	
-Total	2 (13.3)
Cholelithiasis	1 (6.7)
Hyperbilirubinaemia	1 (6.7)
Immune system disorders	
-Total	1 (6.7)
Drug hypersensitivity	1 (6.7)
Infections and infestations	
-Total	6 (40.0)
Herpes zoster	2 (13.3)
Atypical pneumonia	1 (6.7)
Dengue fever	1 (6.7)
Diverticulitis	1 (6.7)
Measles	1 (6.7)
Mumps	1 (6.7)
Tuberculosis	1 (6.7)
Upper respiratory tract infection	1 (6.7)
Varicella	1 (6.7)
Injury, poisoning and procedural complications	
-Total	1 (6.7)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=15 n (%)
Venom poisoning	1 (6.7)
Investigations	
-Total	7 (46.7)
Platelet count decreased	3 (20.0)
White blood cell count decreased	3 (20.0)
Arthroscopy	1 (6.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (6.7)
Colonoscopy	1 (6.7)
Electrocardiogram qt prolonged	1 (6.7)
Lymphocyte count decreased	1 (6.7)
Mammogram	1 (6.7)
Transaminases increased	1 (6.7)
Weight decreased	1 (6.7)
Metabolism and nutrition disorders	
-Total	6 (40.0)
Hypomagnesaemia	2 (13.3)
Type 2 diabetes mellitus	2 (13.3)
Diabetes mellitus	1 (6.7)
Hypercalcaemia	1 (6.7)
Hypercholesterolaemia	1 (6.7)
Hyperglycaemia	1 (6.7)
Hyperlipidaemia	1 (6.7)
Hypokalaemia	1 (6.7)
Hyponatraemia	1 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
-Total	5 (33.3)
Back pain	2 (13.3)
Fibromyalgia	1 (6.7)
Intervertebral disc protrusion	1 (6.7)
Muscular weakness	1 (6.7)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=15 n (%)
Pain in extremity	1 (6.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	
-Total	2 (13.3)
Prostate cancer	1 (6.7)
Tumour pain	1 (6.7)
Nervous system disorders	
-Total	6 (40.0)
Neuropathy peripheral	4 (26.7)
Headache	1 (6.7)
Lethargy	1 (6.7)
Paraesthesia	1 (6.7)
Seizure	1 (6.7)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	
-Total	1 (6.7)
Gestational diabetes	1 (6.7)
Psychiatric disorders	
-Total	2 (13.3)
Alcohol abuse	1 (6.7)
Anxiety disorder	1 (6.7)
Depression	1 (6.7)
Generalised anxiety disorder	1 (6.7)
Insomnia	1 (6.7)
Renal and urinary disorders	
-Total	2 (13.3)
Chronic kidney disease	2 (13.3)
Acute kidney injury	1 (6.7)
Nephrolithiasis	1 (6.7)
Reproductive system and breast disorders	
-Total	2 (13.3)
Benign prostatic hyperplasia	1 (6.7)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=15 n (%)
Nipple disorder	1 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
-Total	6 (40.0)
Asthma	1 (6.7)
Cough	1 (6.7)
Dyspnoea	1 (6.7)
Dyspnoea exertional	1 (6.7)
Hiccups	1 (6.7)
Pleural effusion	1 (6.7)
Pulmonary embolism	1 (6.7)
Wheezing	1 (6.7)
Surgical and medical procedures	
-Total	6 (40.0)
Appendicectomy	1 (6.7)
Central venous catheterisation	1 (6.7)
Coronary artery bypass	1 (6.7)
Female sterilisation	1 (6.7)
Hernia repair	1 (6.7)
Hysterectomy	1 (6.7)
Knee arthroplasty	1 (6.7)
Shoulder operation	1 (6.7)
Small intestinal resection	1 (6.7)
Stent placement	1 (6.7)
Toe operation	1 (6.7)
Ureteral stent insertion	1 (6.7)
Vascular disorders	
-Total	9 (60.0)
Hypertension	6 (40.0)
Deep vein thrombosis	2 (13.3)
Essential hypertension	1 (6.7)

Primary system organ class Preferred term	All patients N=15 n (%)
Hypotension	1 (6.7)

- Primary system organ classes are presented alphabetically;
preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the "All patients" column.
- MedDRA version 20.0 have been used for the reporting.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/saf/tmhsocpt1.sas@@/main/2 31OCT17:11:21 Final

[5.3.5.3-1 Table 273-C2201-1.4を再掲]

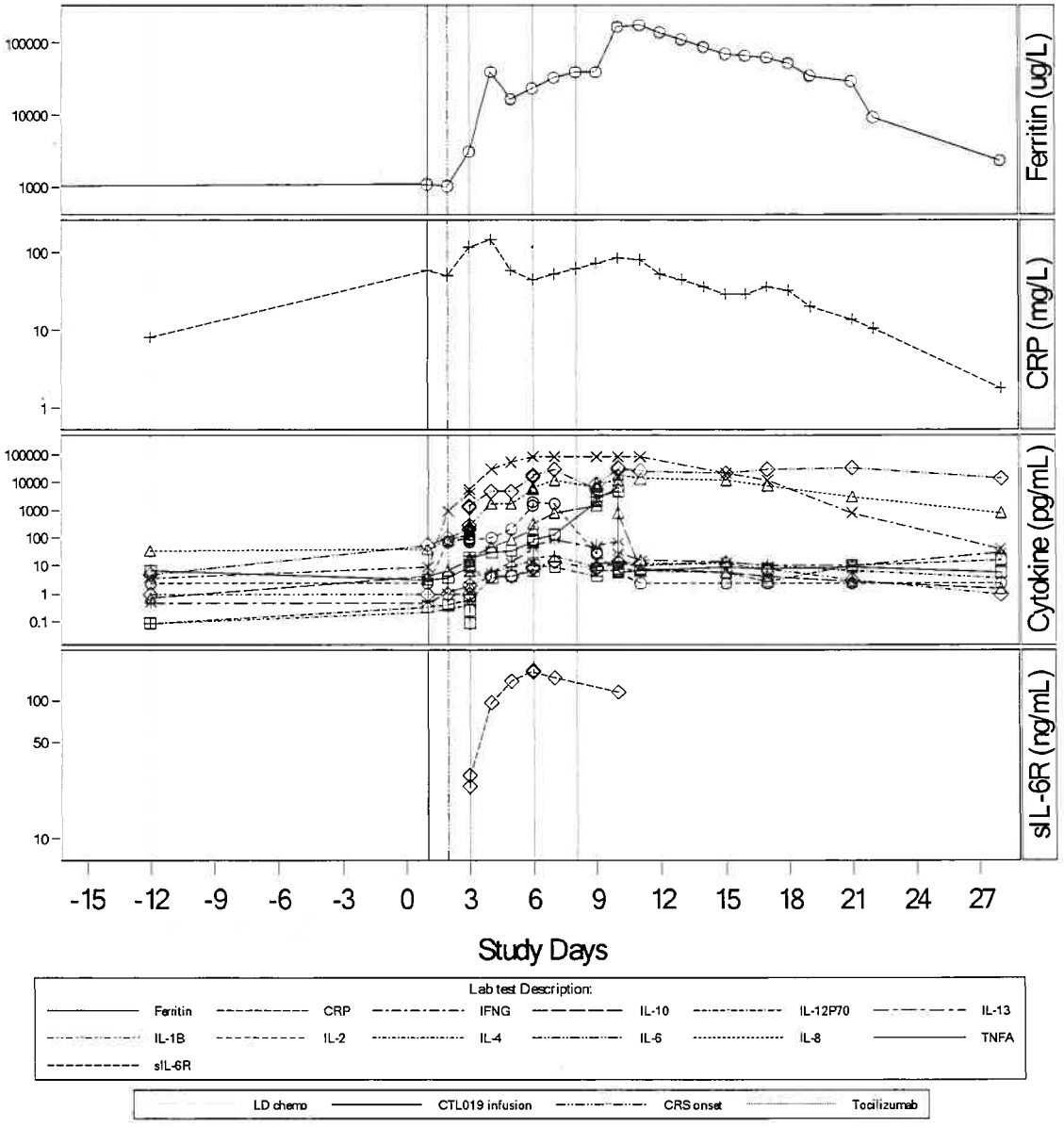
2.7.3.7.2　個別患者の炎症マーカー及びサイトカインパラメーターの推移

2.7.3.7.2.1　B2202試験（ALL 小児患者）

図 2.7.3.7.2.1-1　個別患者の炎症マーカー及びサイトカインパラメーター推移（B2202試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

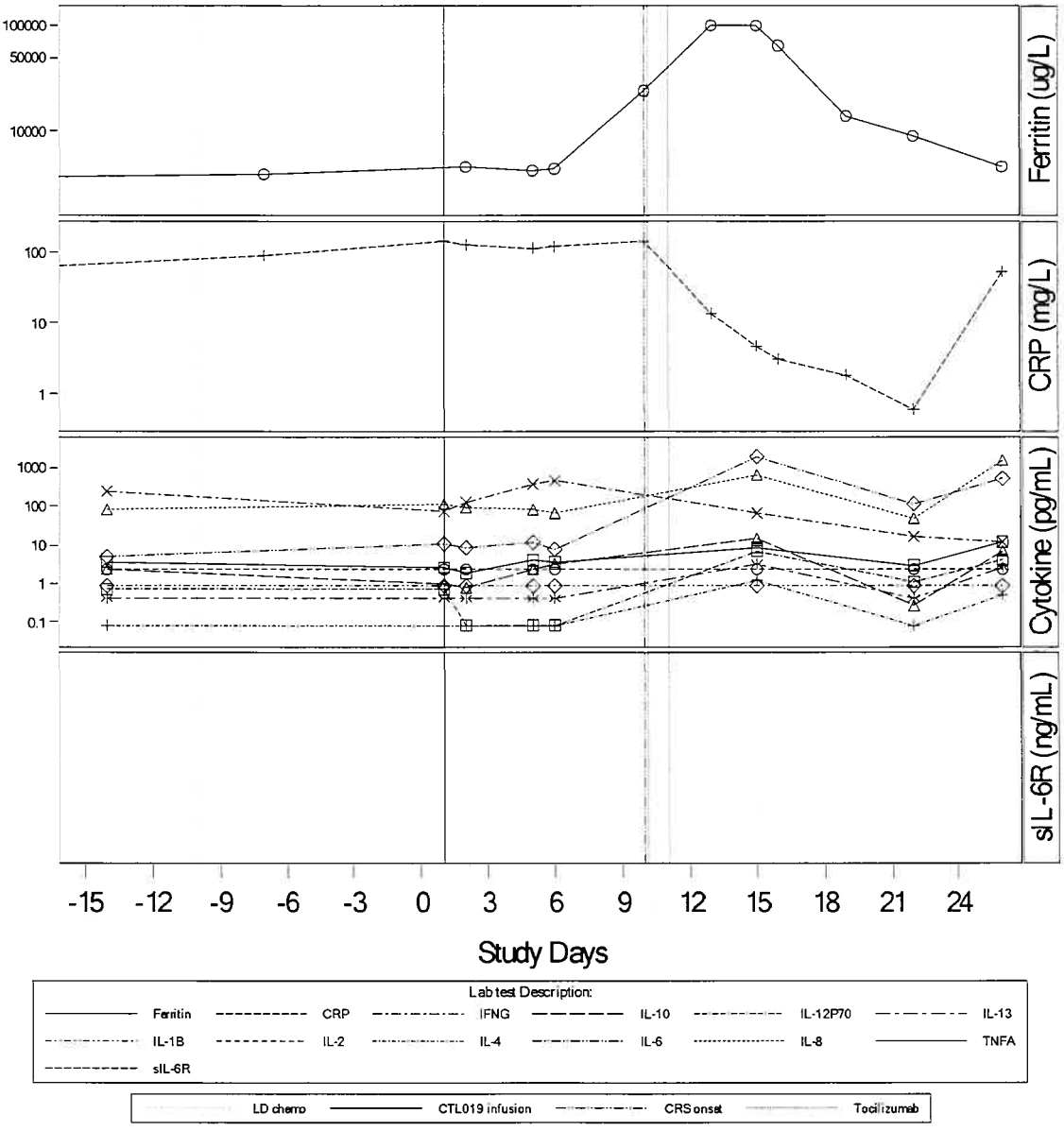
Figure 273-B2202-5.1 (Page 1 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34　Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

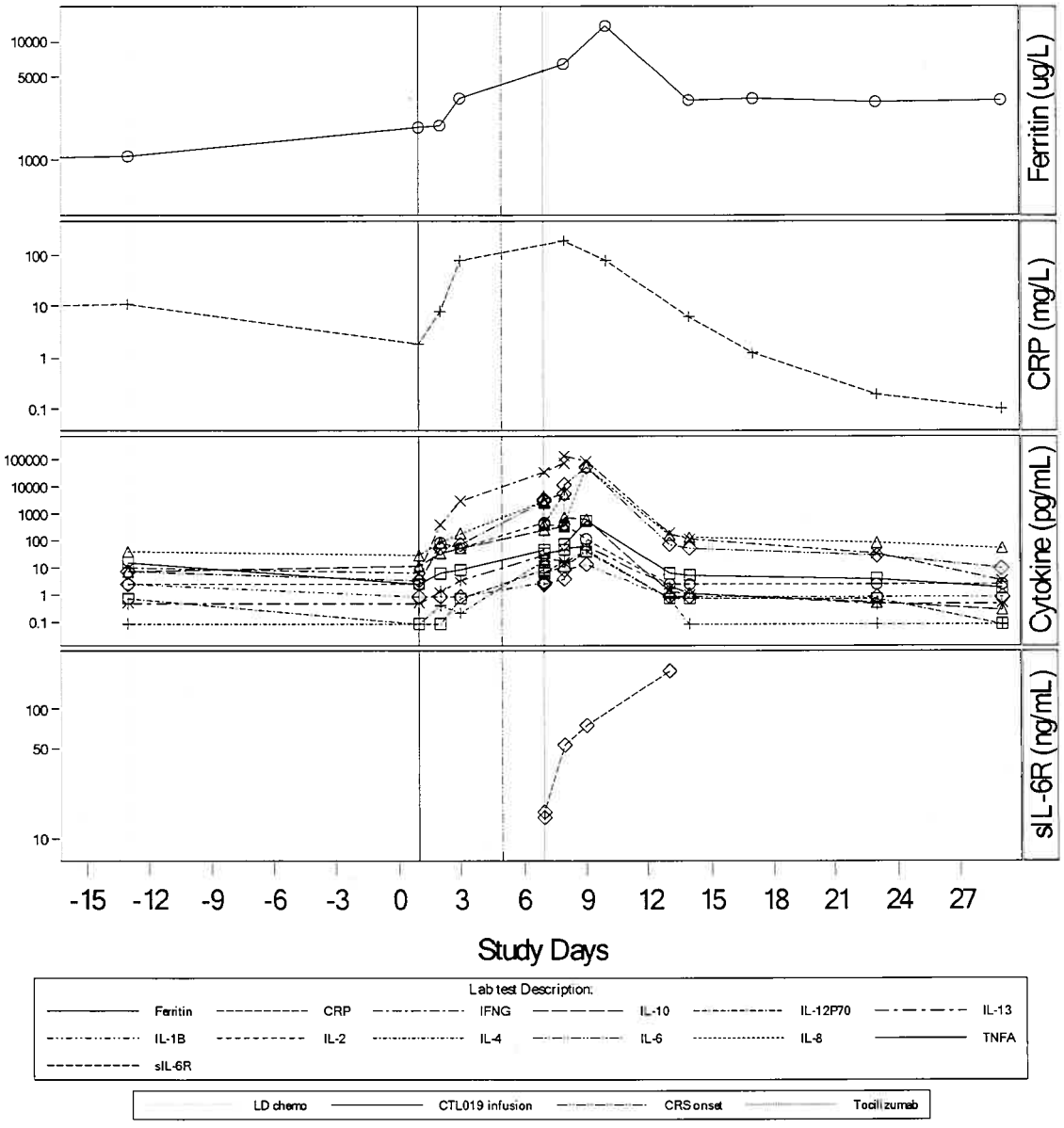
Figure 273-B2202-5.1 (Page 2 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

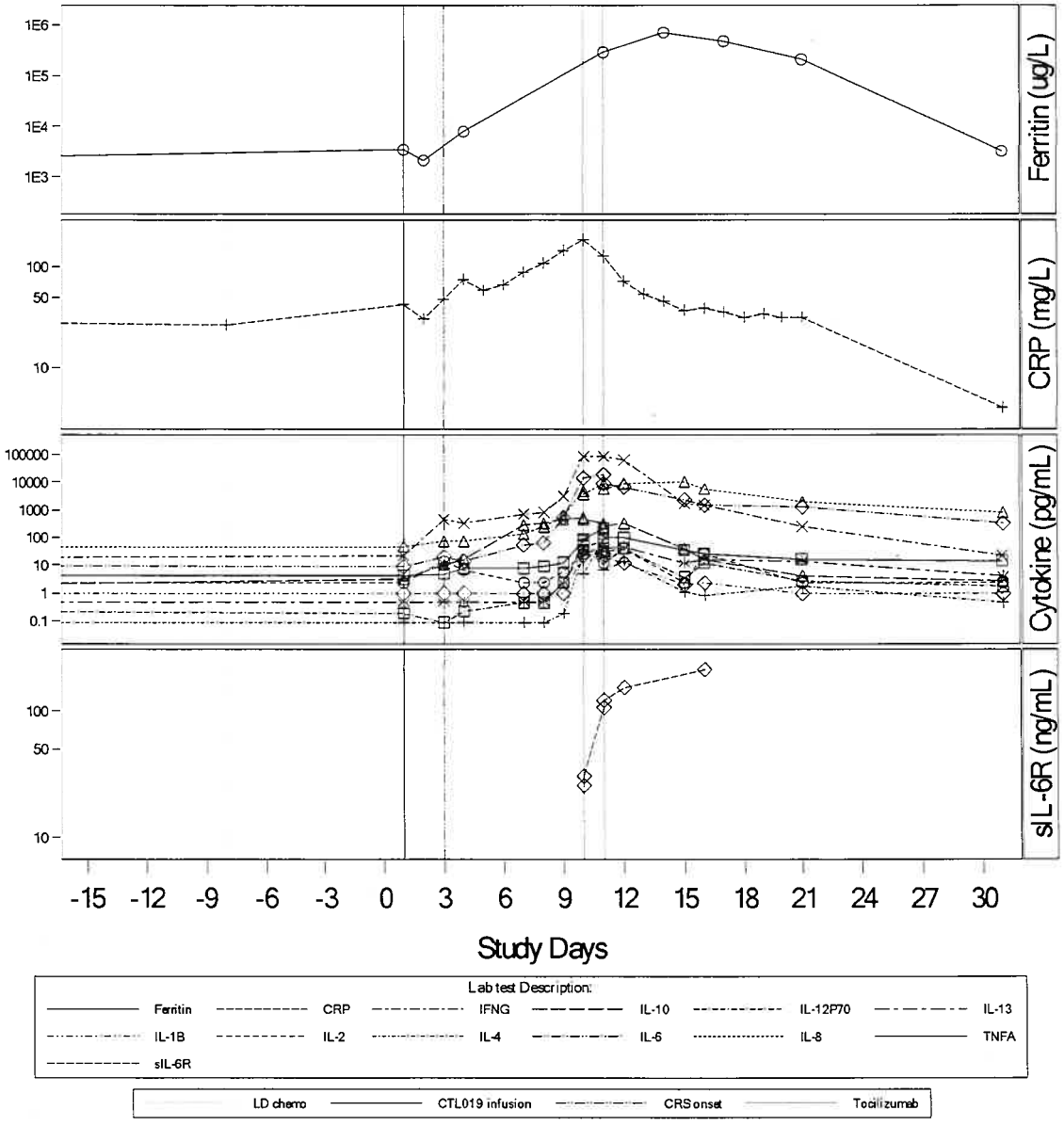
Figure 273-B2202-5.1 (Page 3 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5* LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

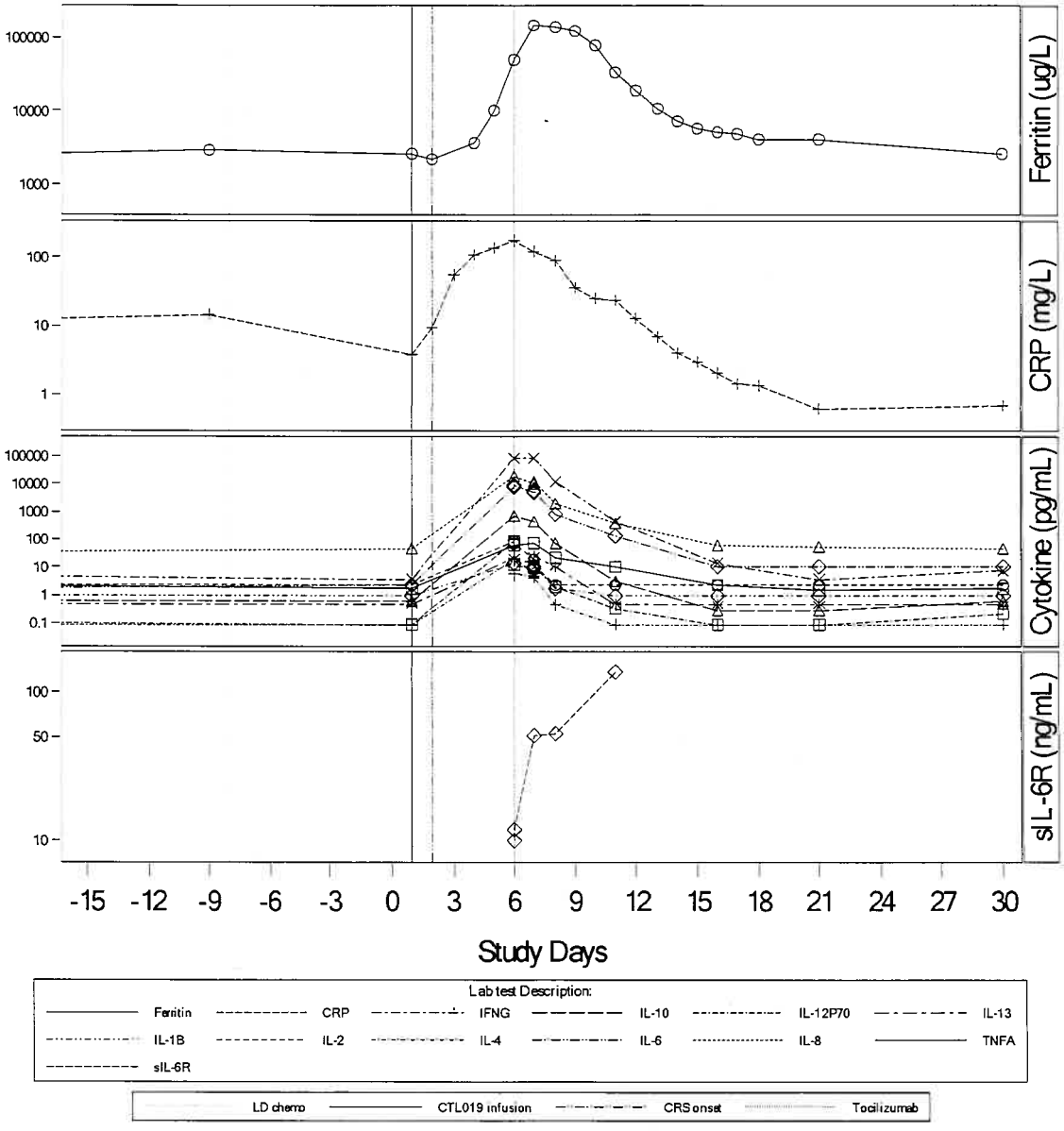
Figure 273-B2202-5.1 (Page 4 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

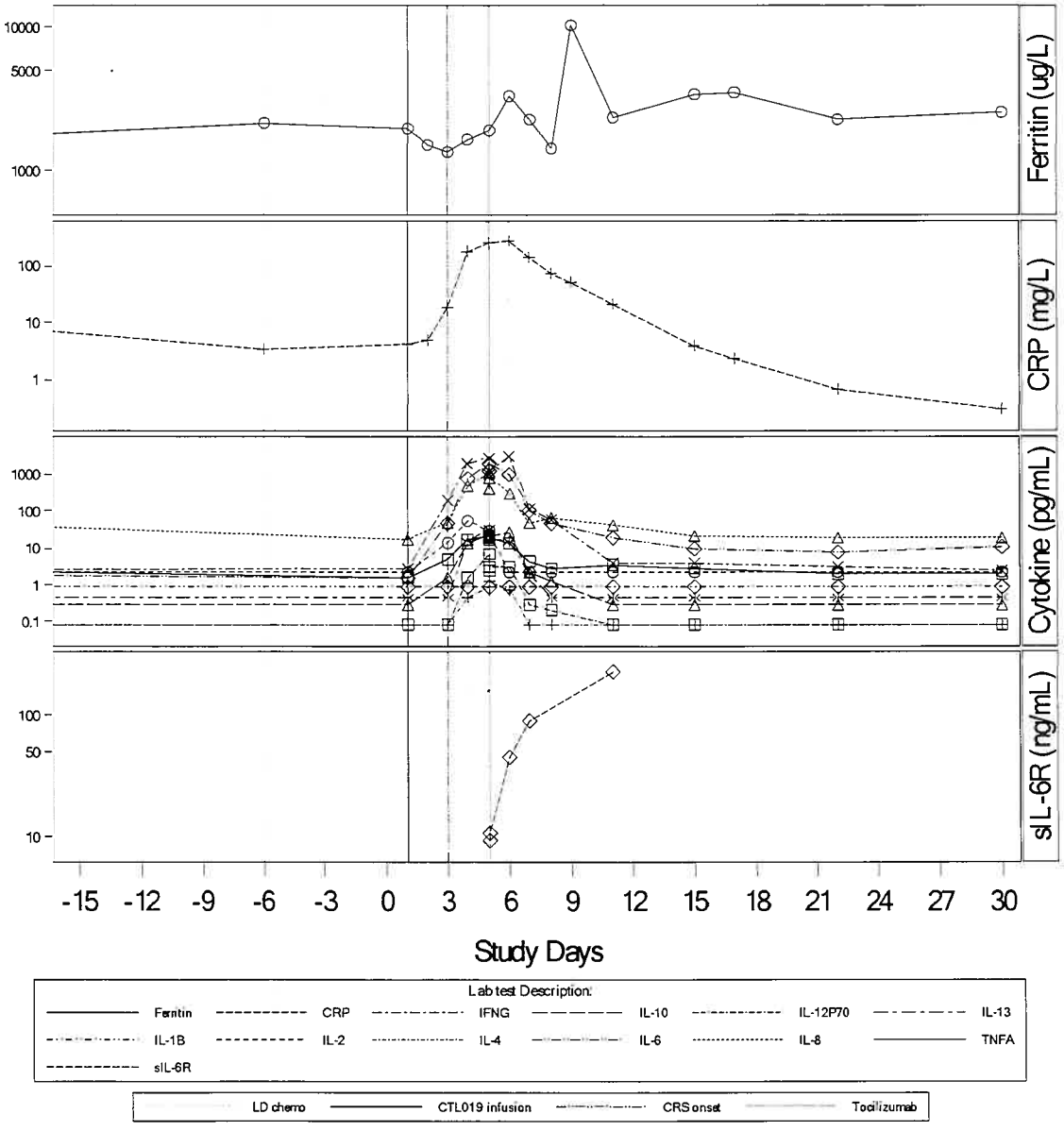
Figure 273-B2202-5.1 (Page 5 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5* LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

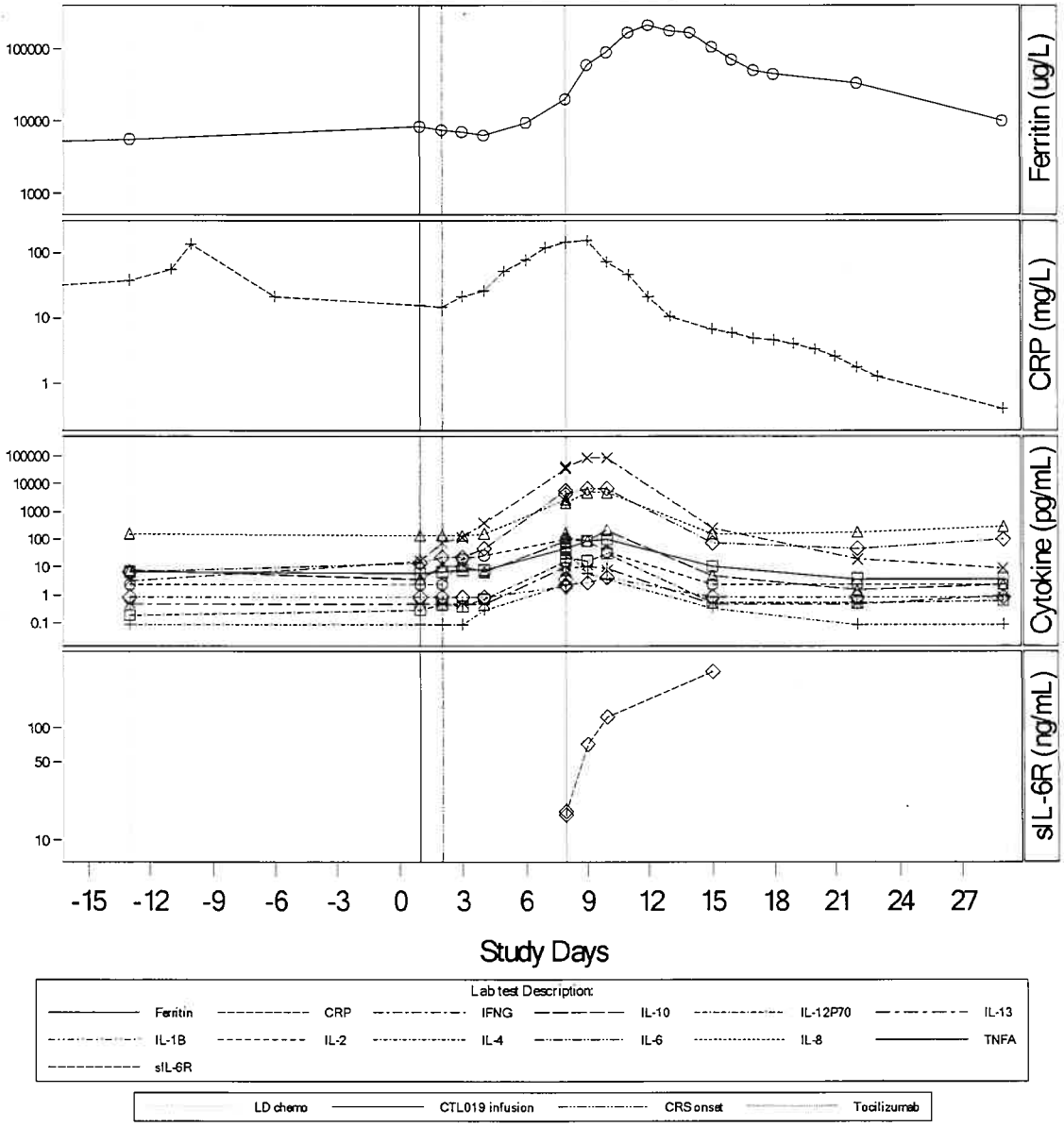
Figure 273-B2202-5.1 (Page 6 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

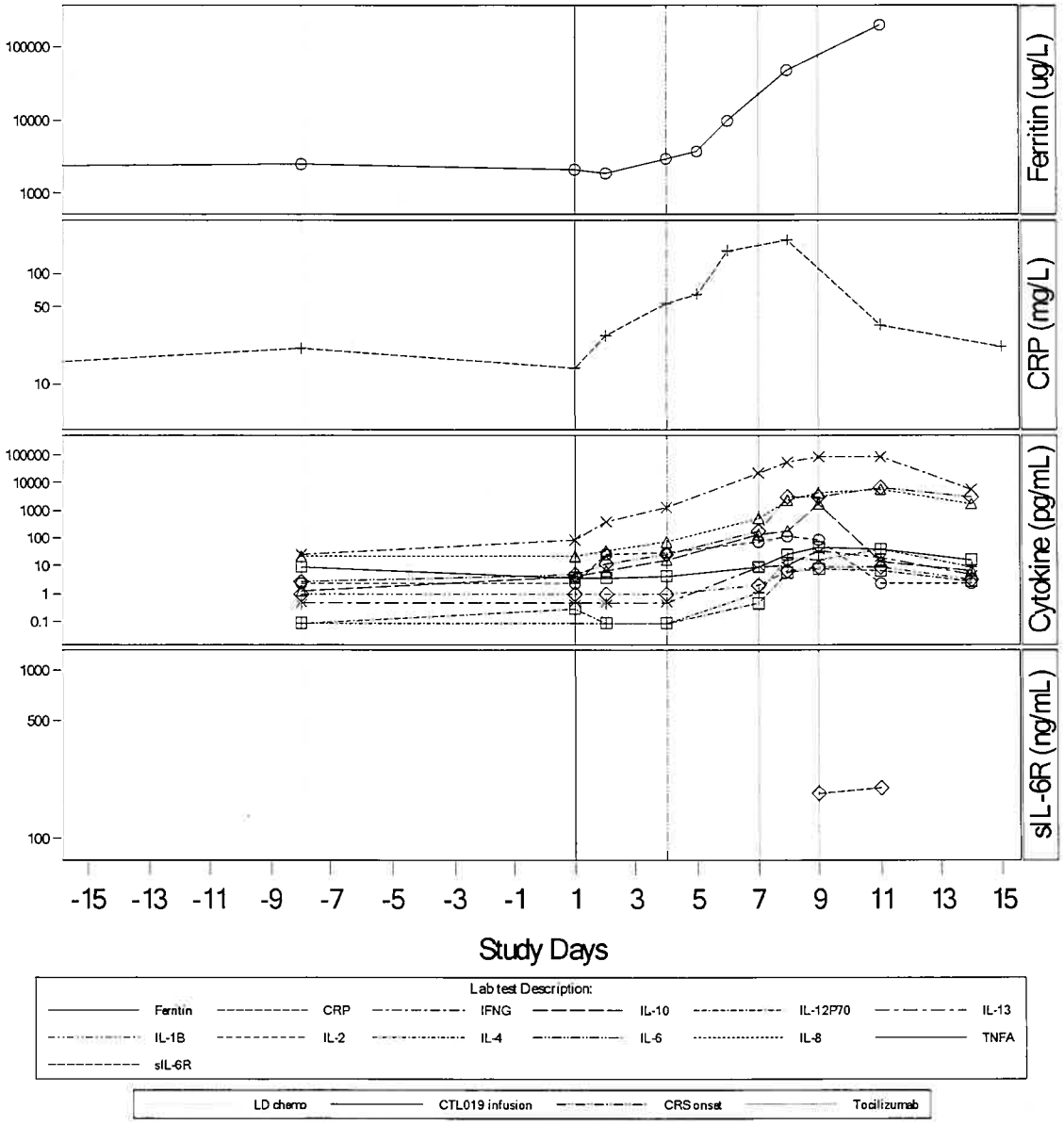
Figure 273-B2202-5.1 (Page 7 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

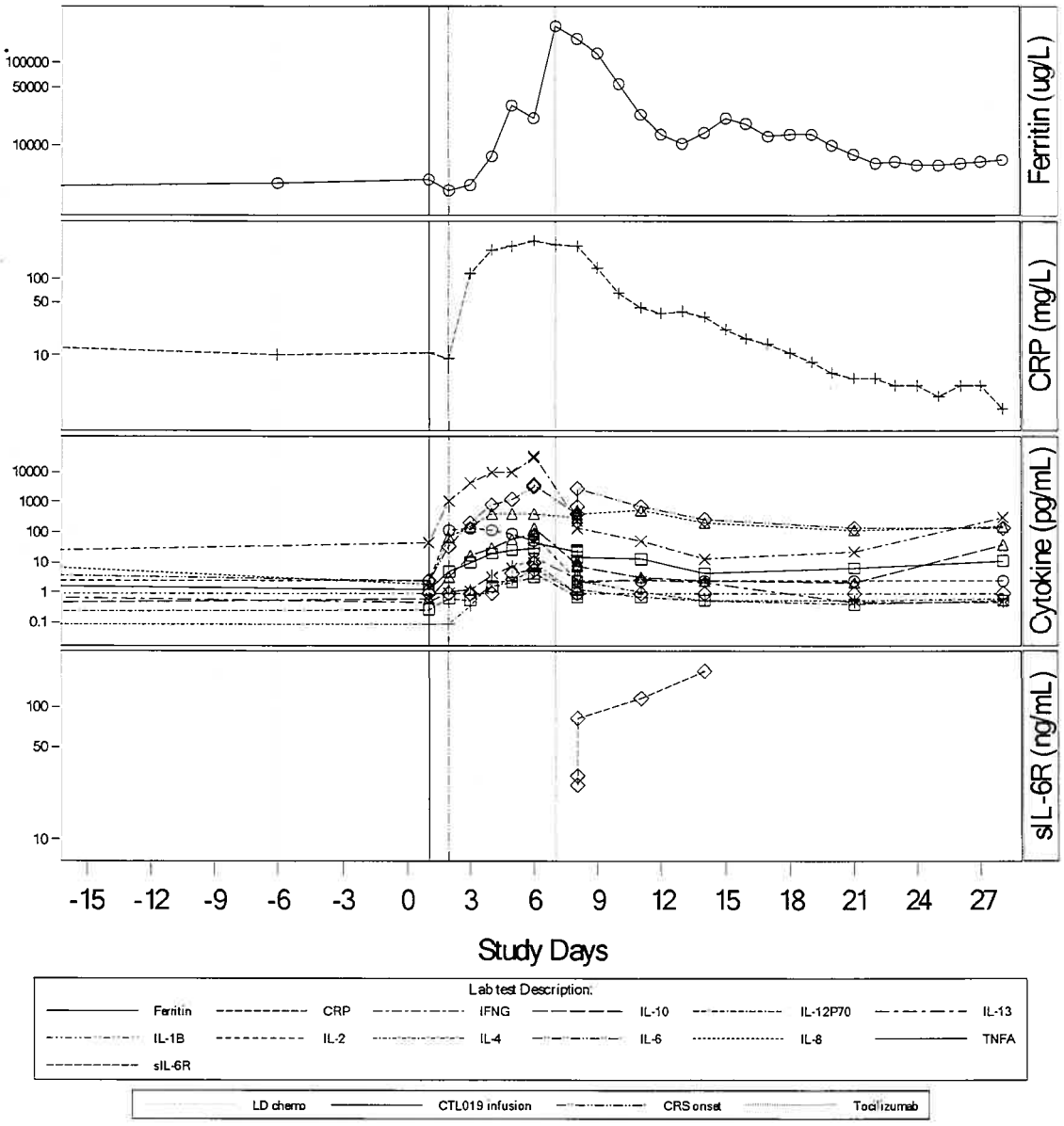
Figure 273-B2202-5.1 (Page 8 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

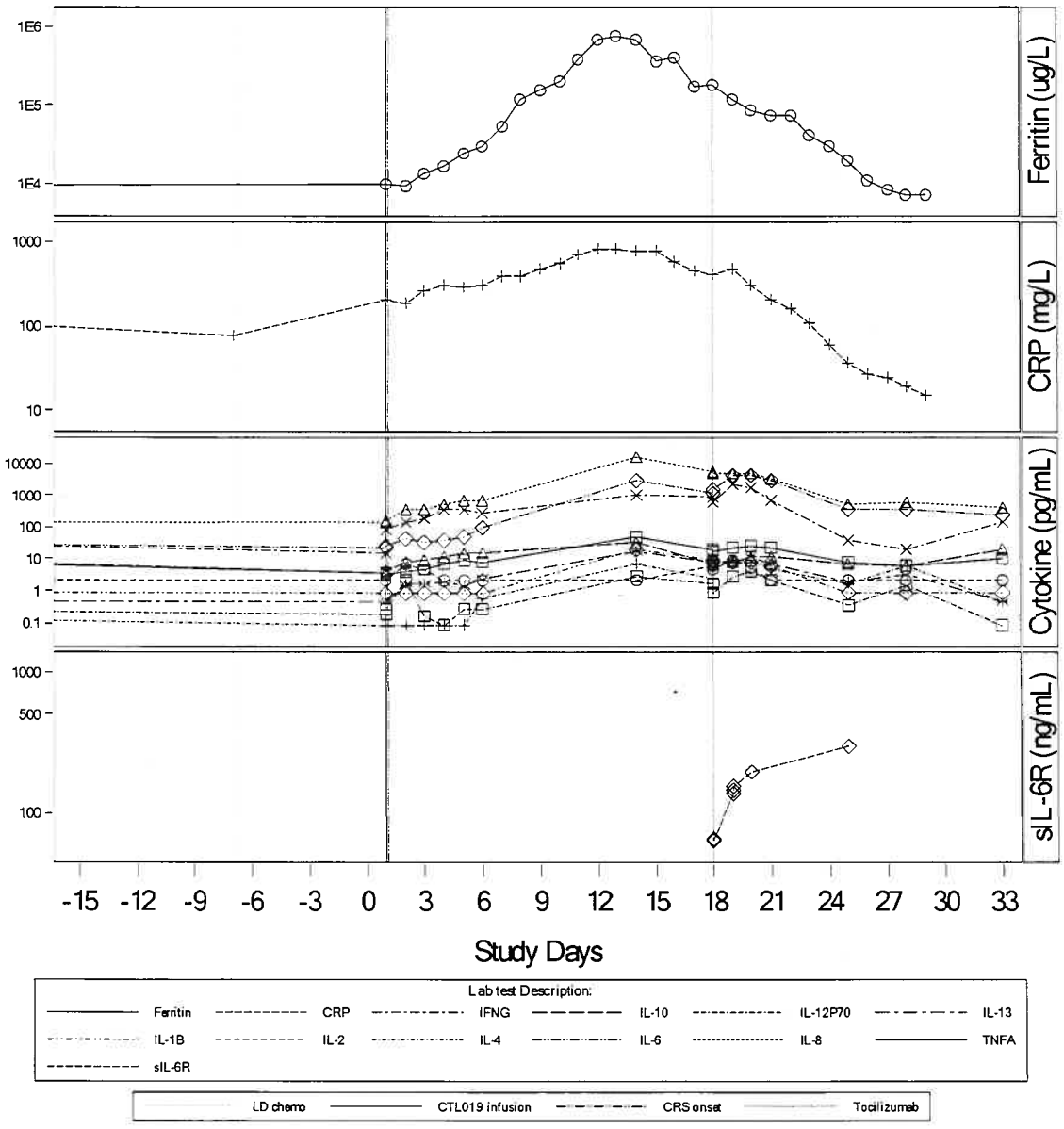
Figure 273-B2202-5.1 (Page 9 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

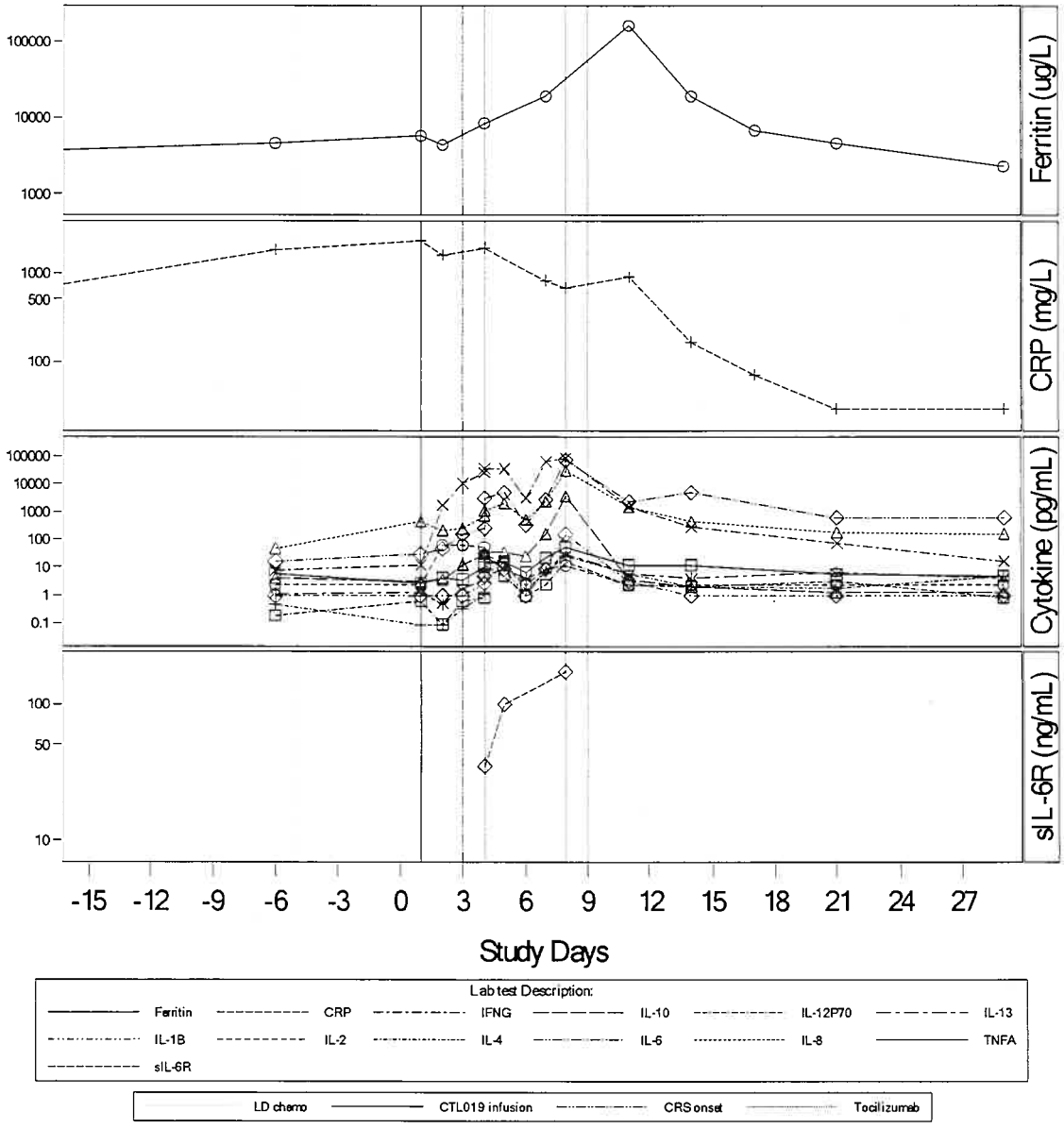
Figure 273-B2202-5.1 (Page 10 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

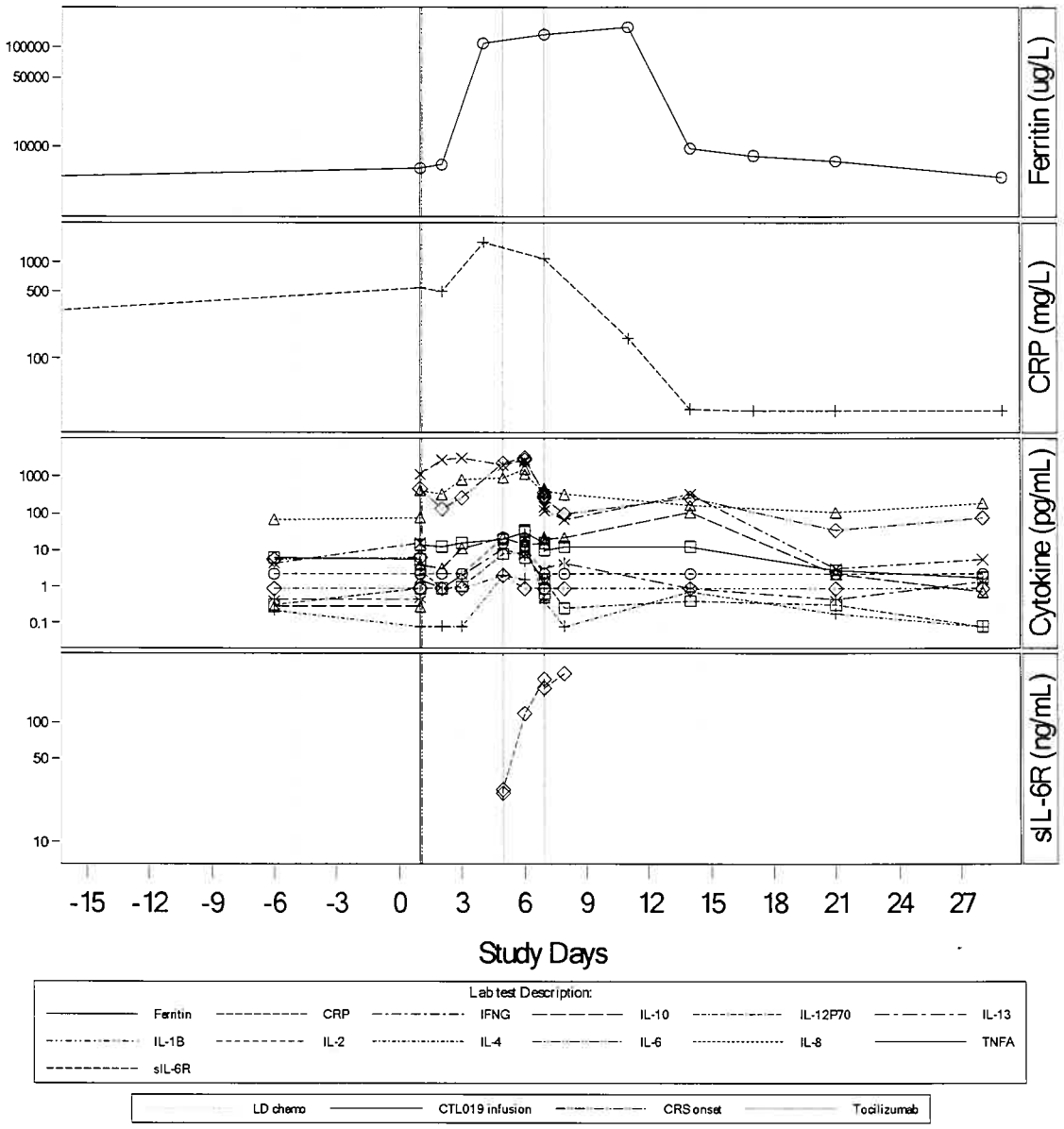
Figure 273-B2202-5.1 (Page 11 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

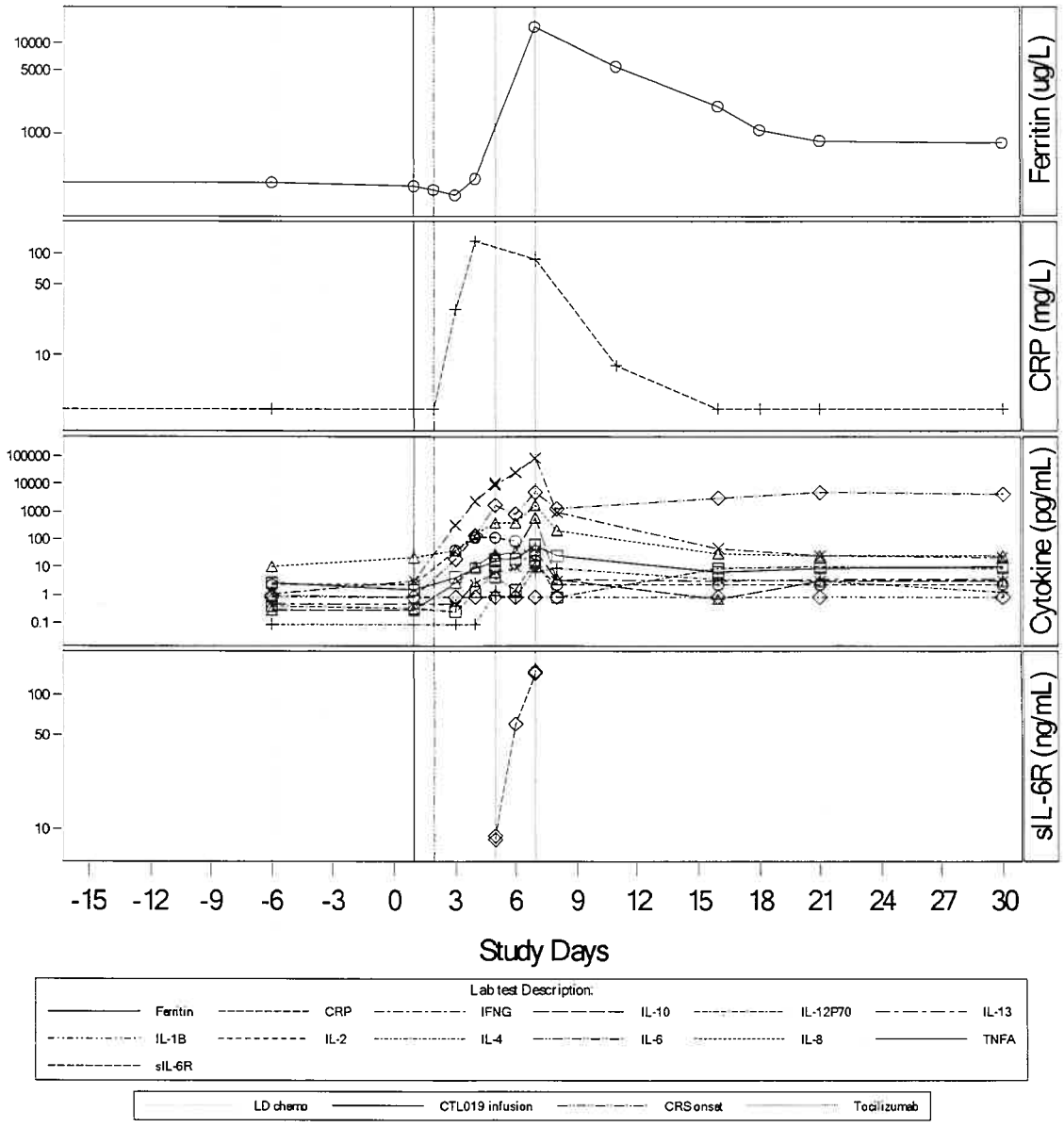
Figure 273-B2202-5.1 (Page 12 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

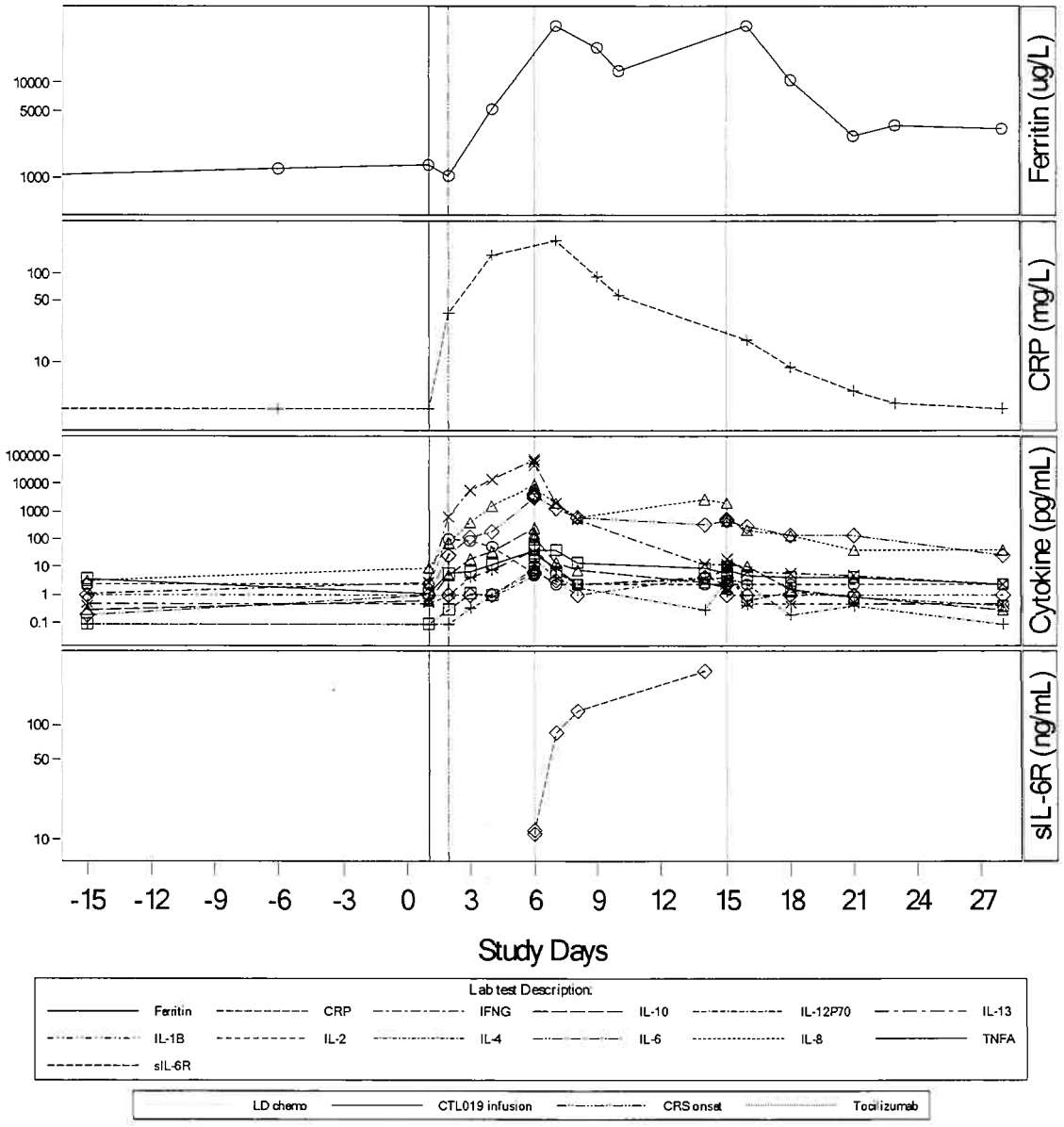
Figure 273-B2202-5.1 (Page 13 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

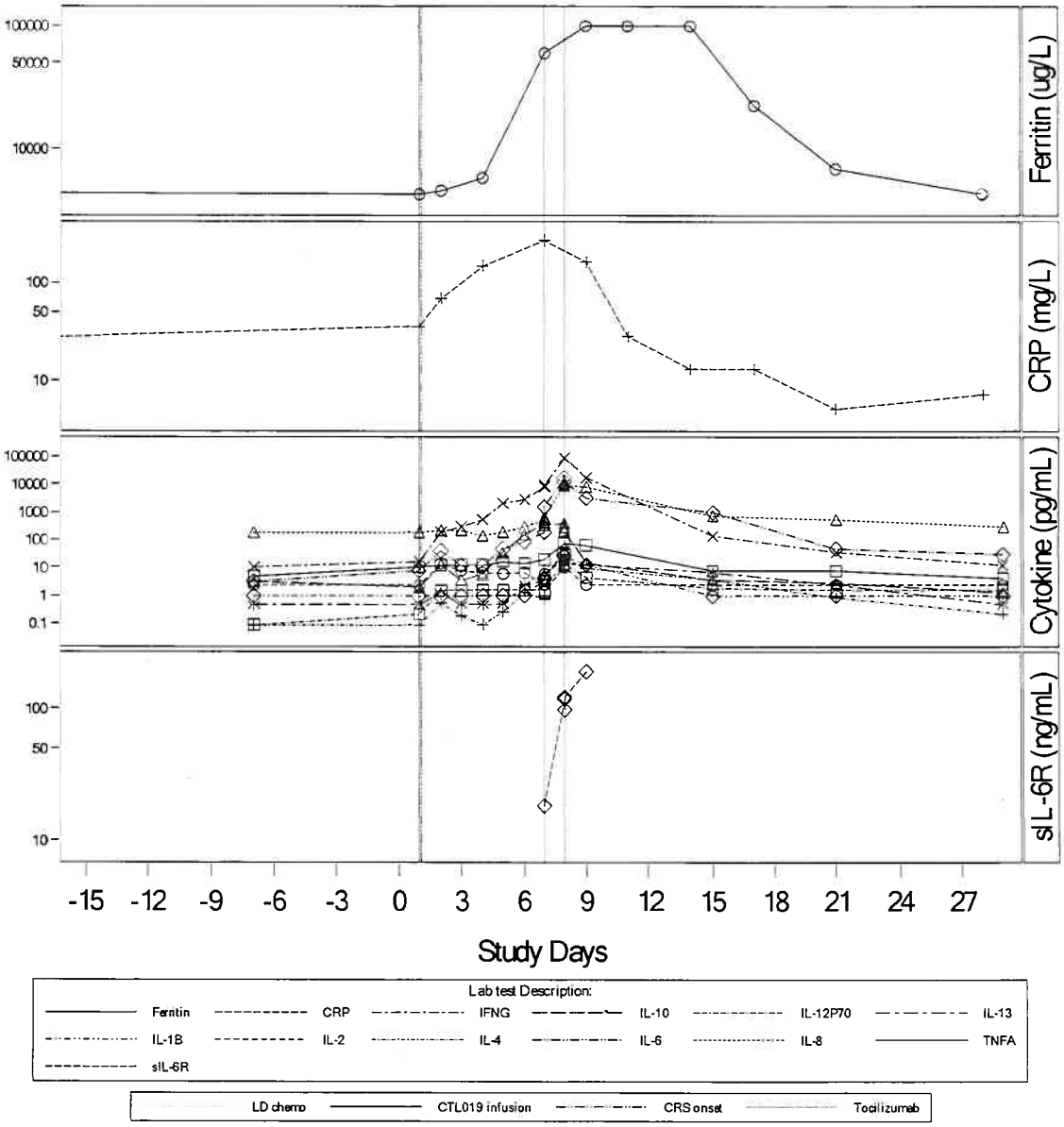
Figure 273-B2202-5.1 (Page 14 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

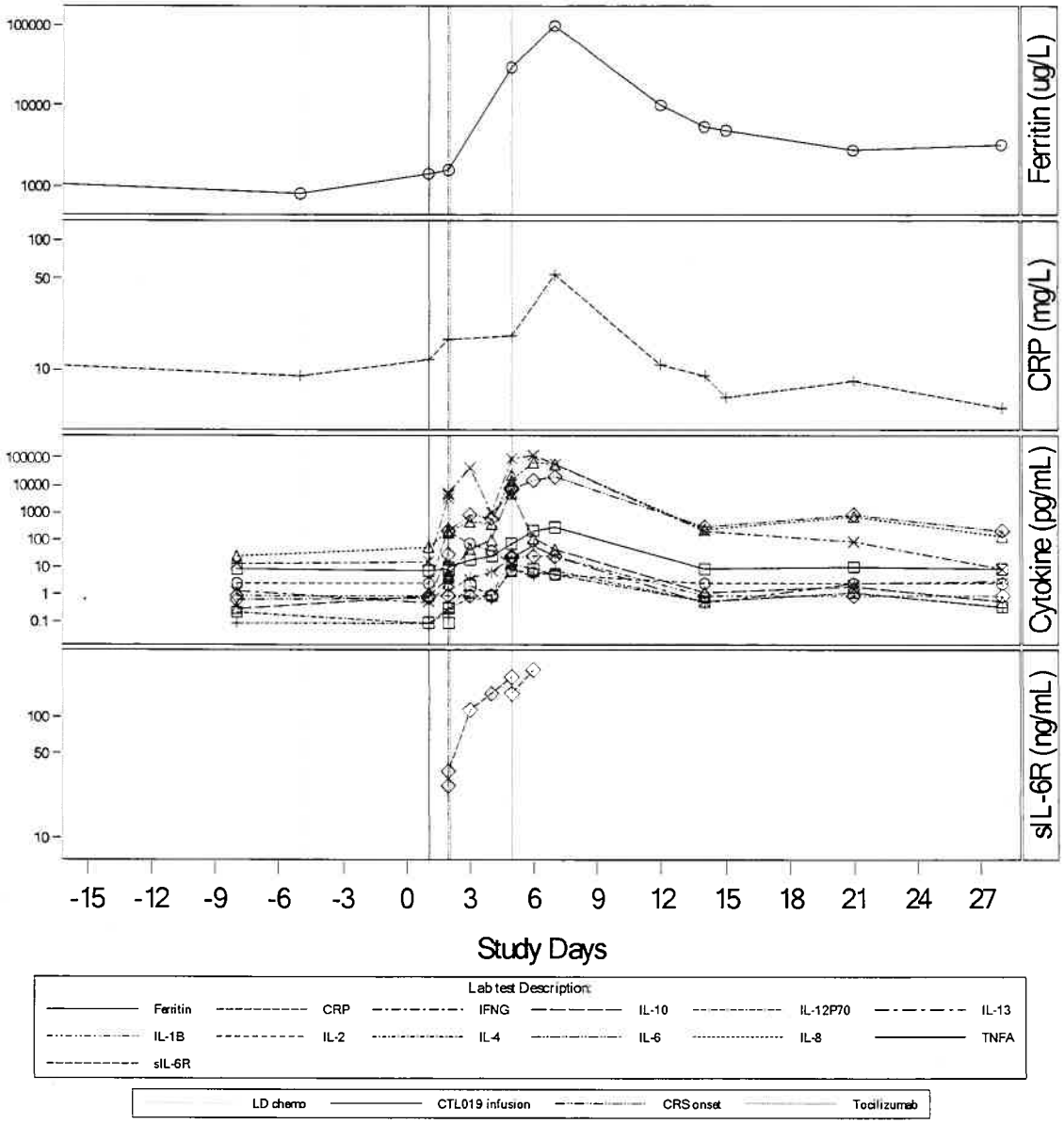
Figure 273-B2202-5.1 (Page 15 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

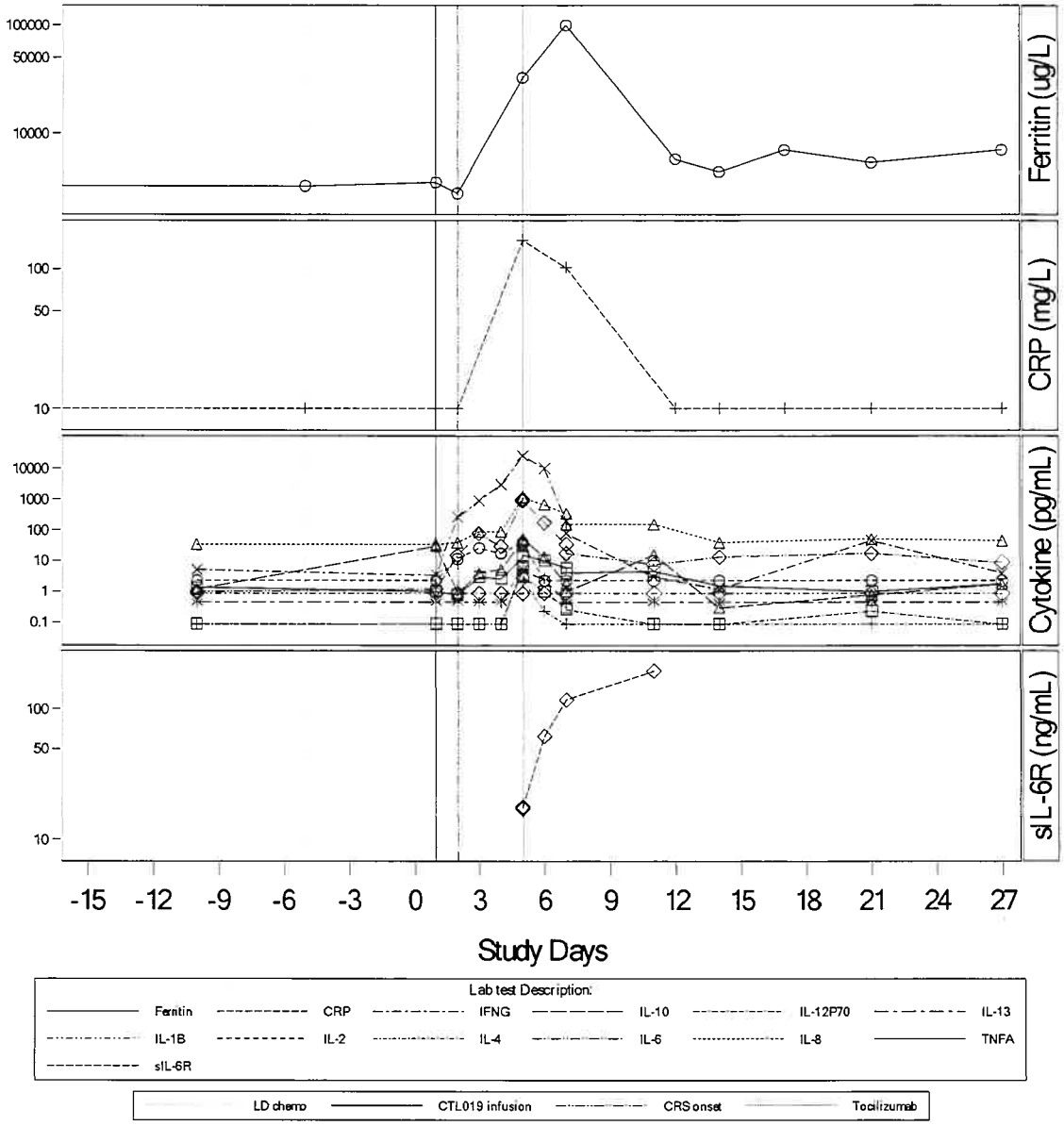
Figure 273-B2202-5.1 (Page 16 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

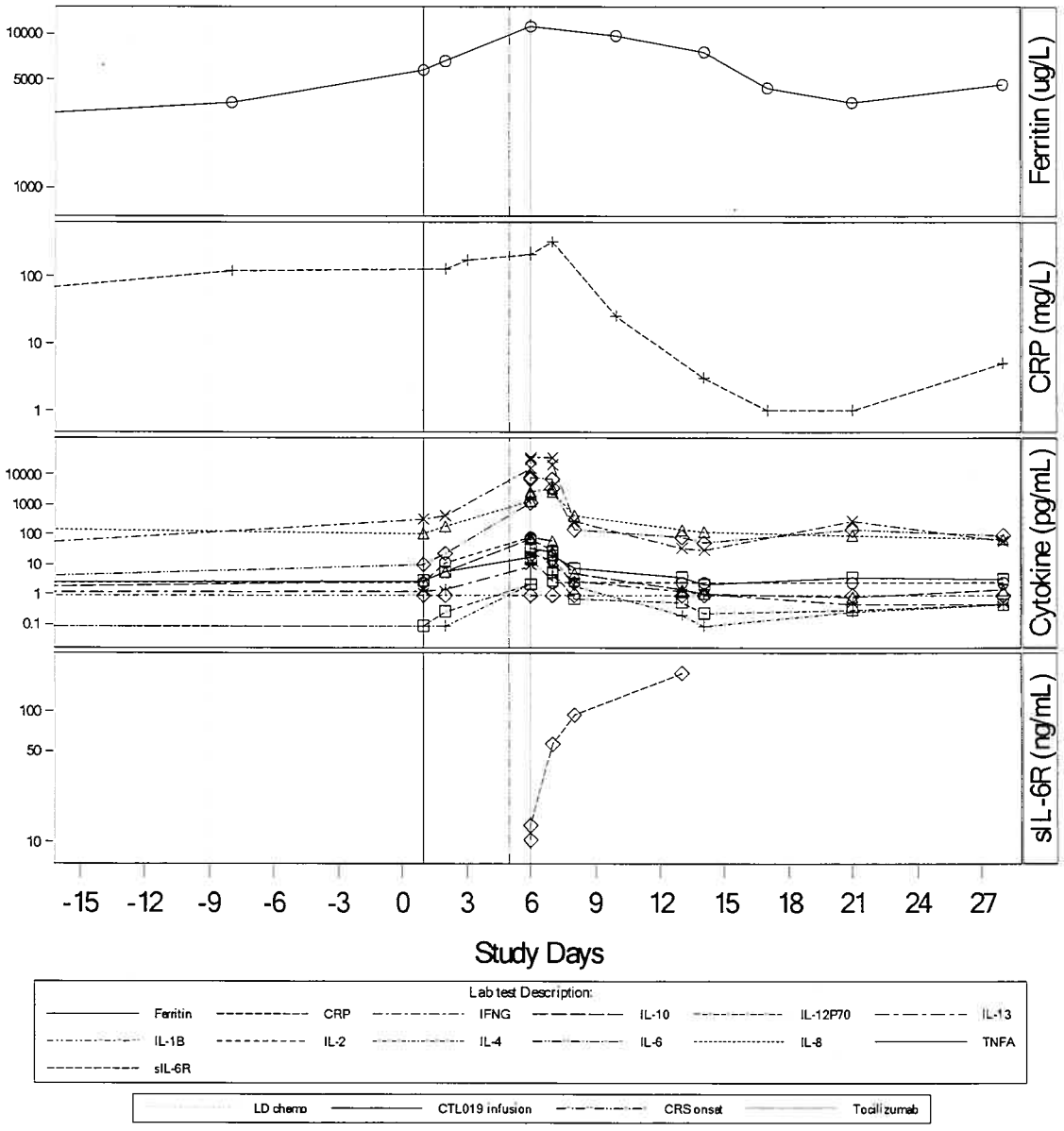
Figure 273-B2202-5.1 (Page 17 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

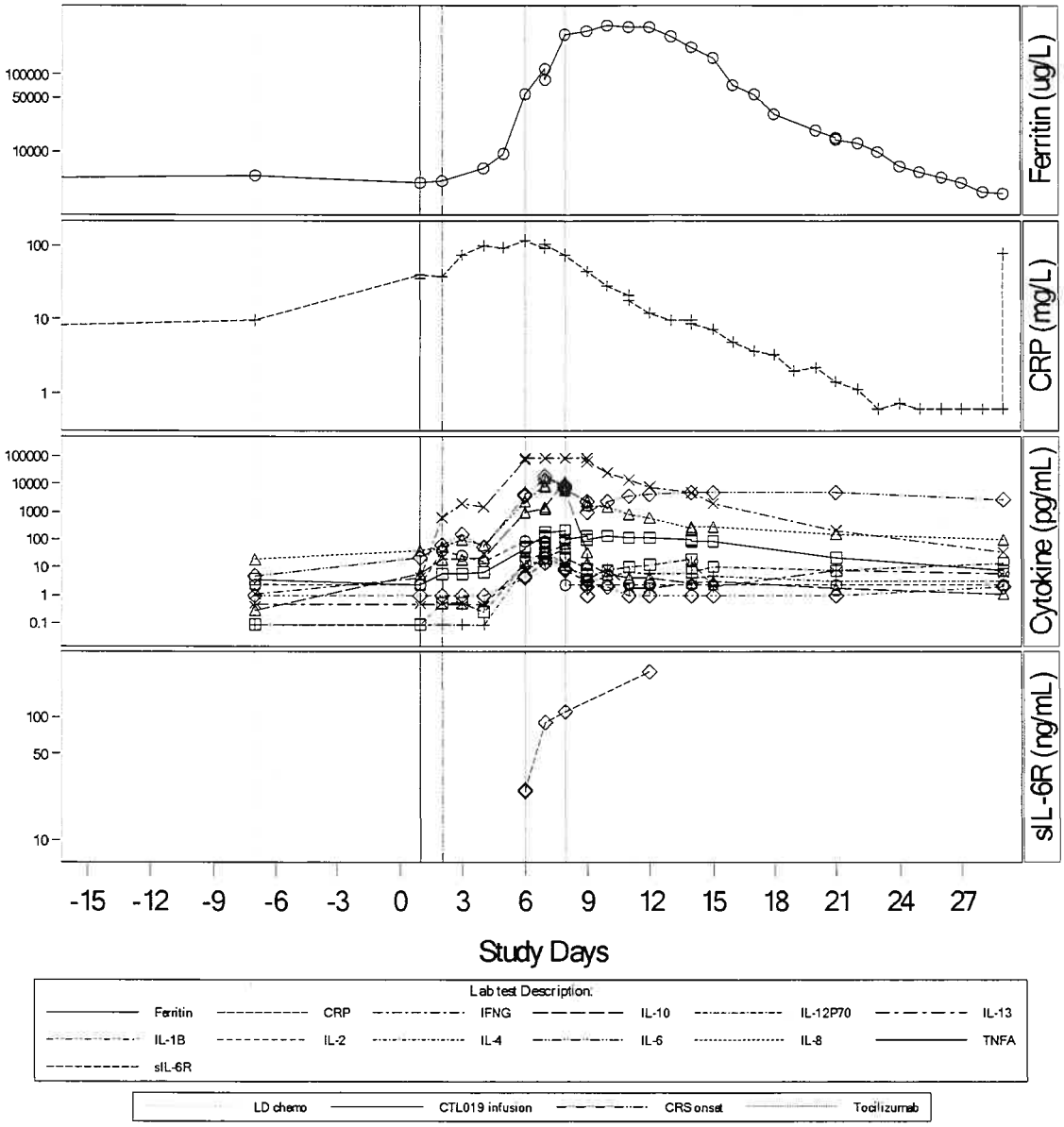
Figure 273-B2202-5.1 (Page 18 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

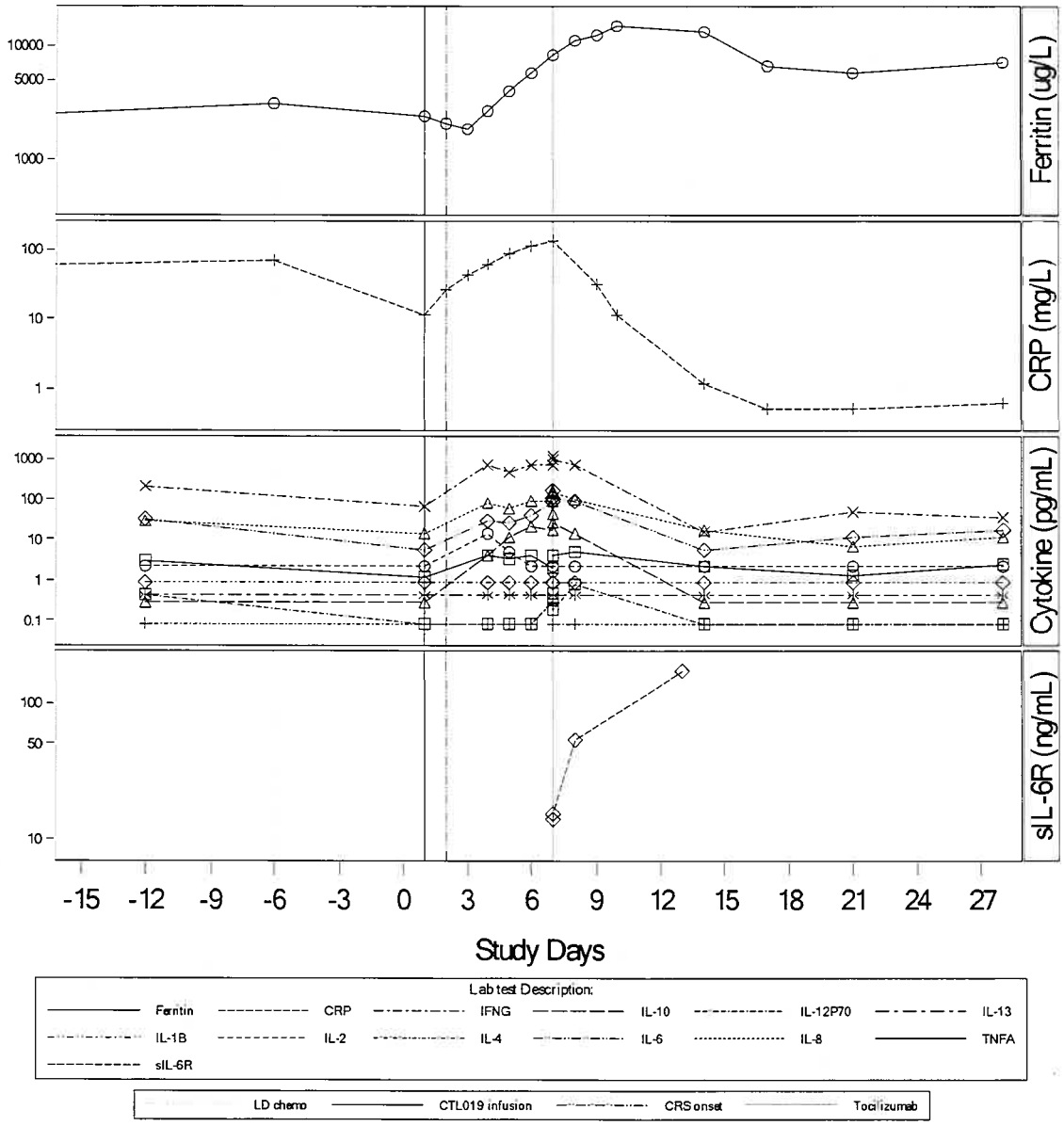
Figure 273-B2202-5.1 (Page 19 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

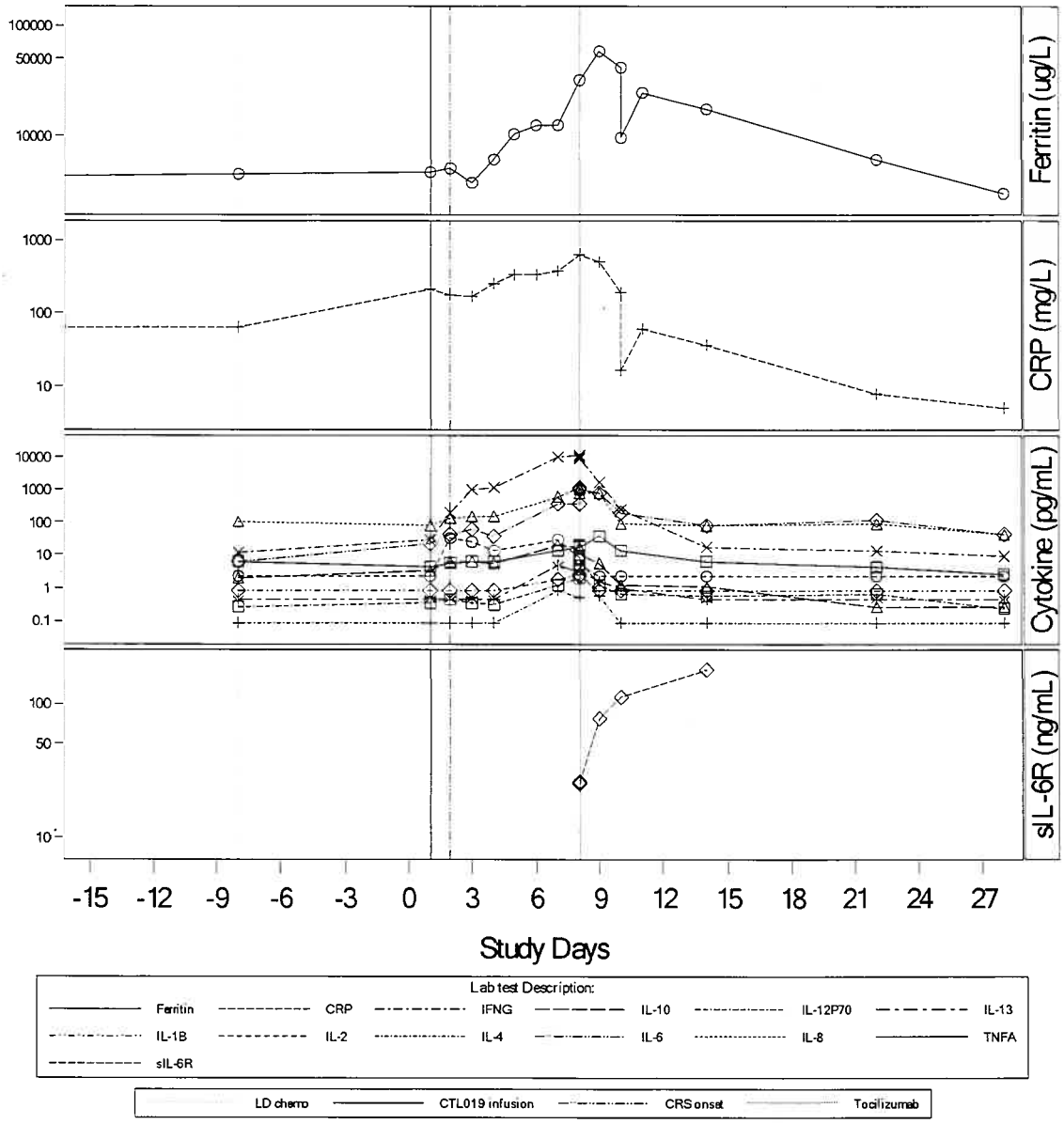
Figure 273-B2202-5.1 (Page 20 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5* LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

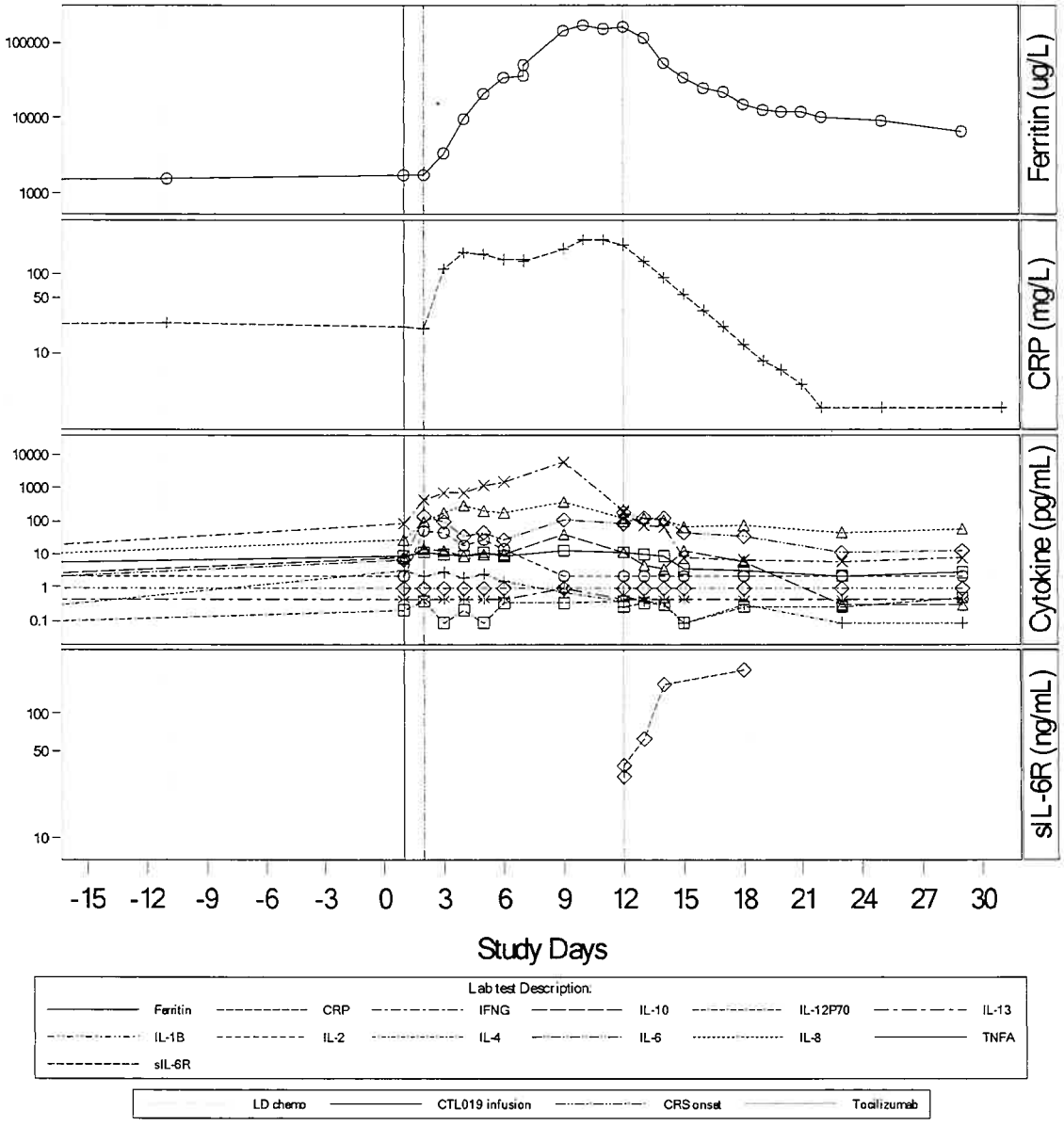
Figure 273-B2202-5.1 (Page 21 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:34 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

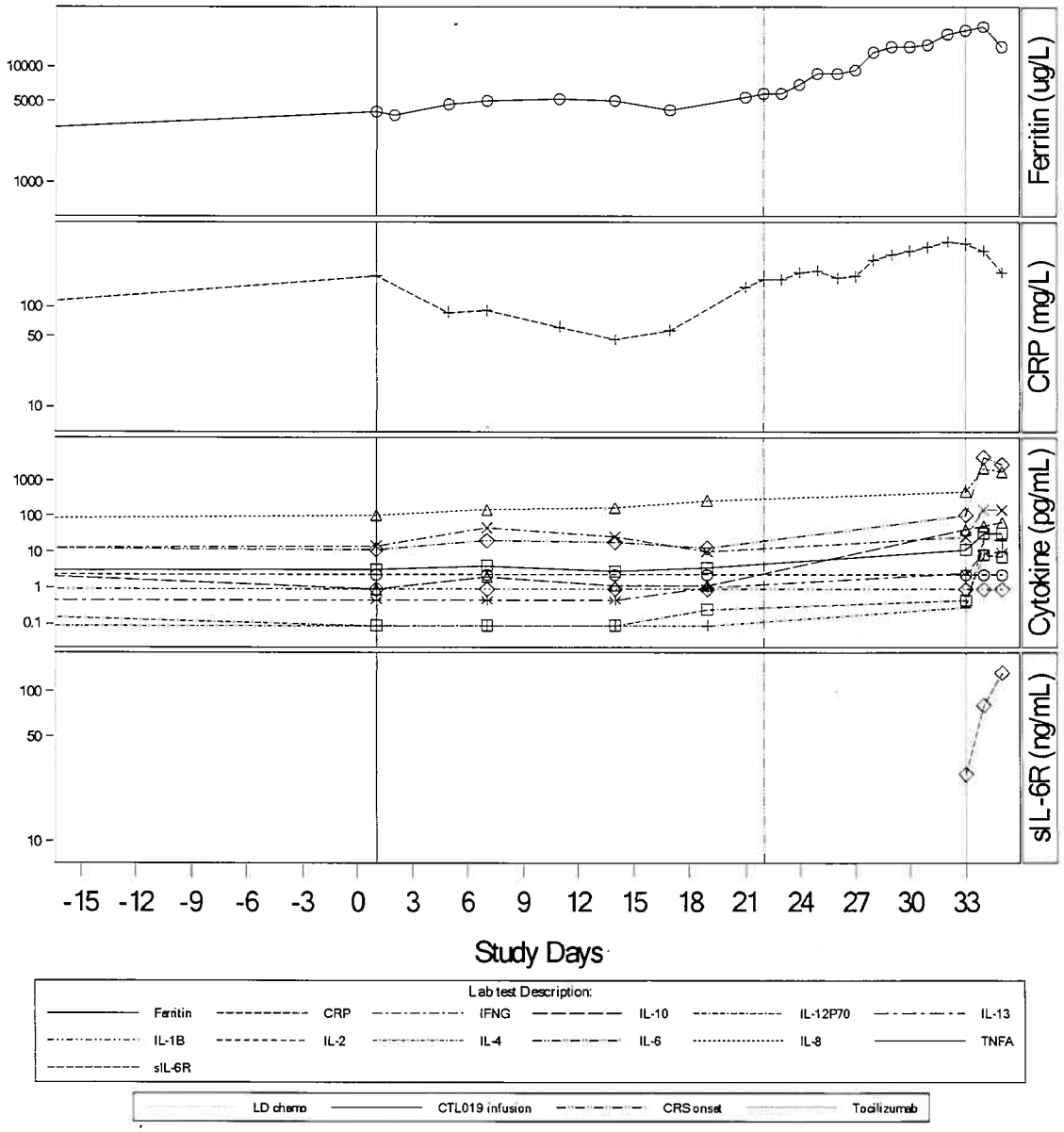
Figure 273-B2202-5.1 (Page 22 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

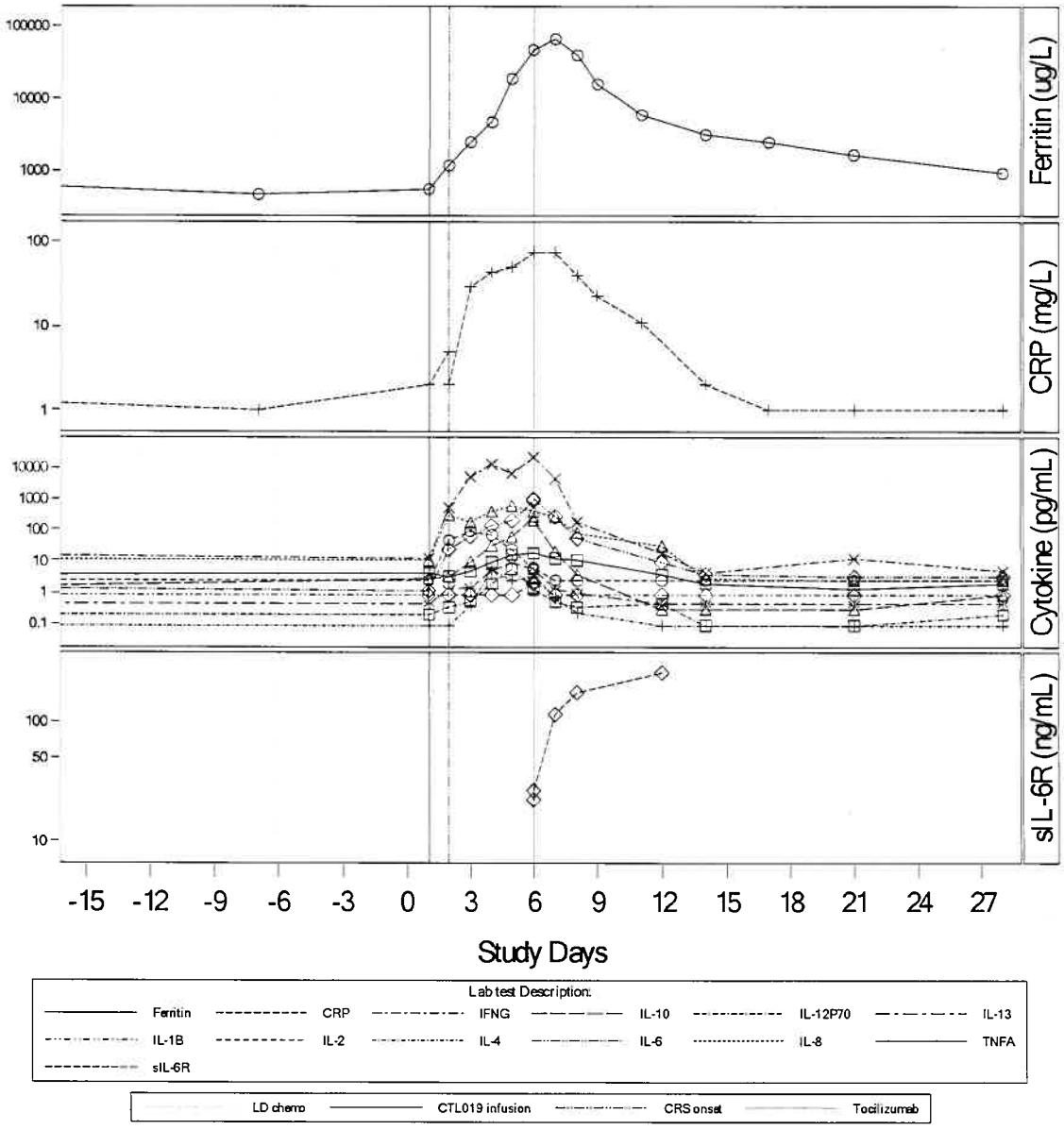
Figure 273-B2202-5.1 (Page 23 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

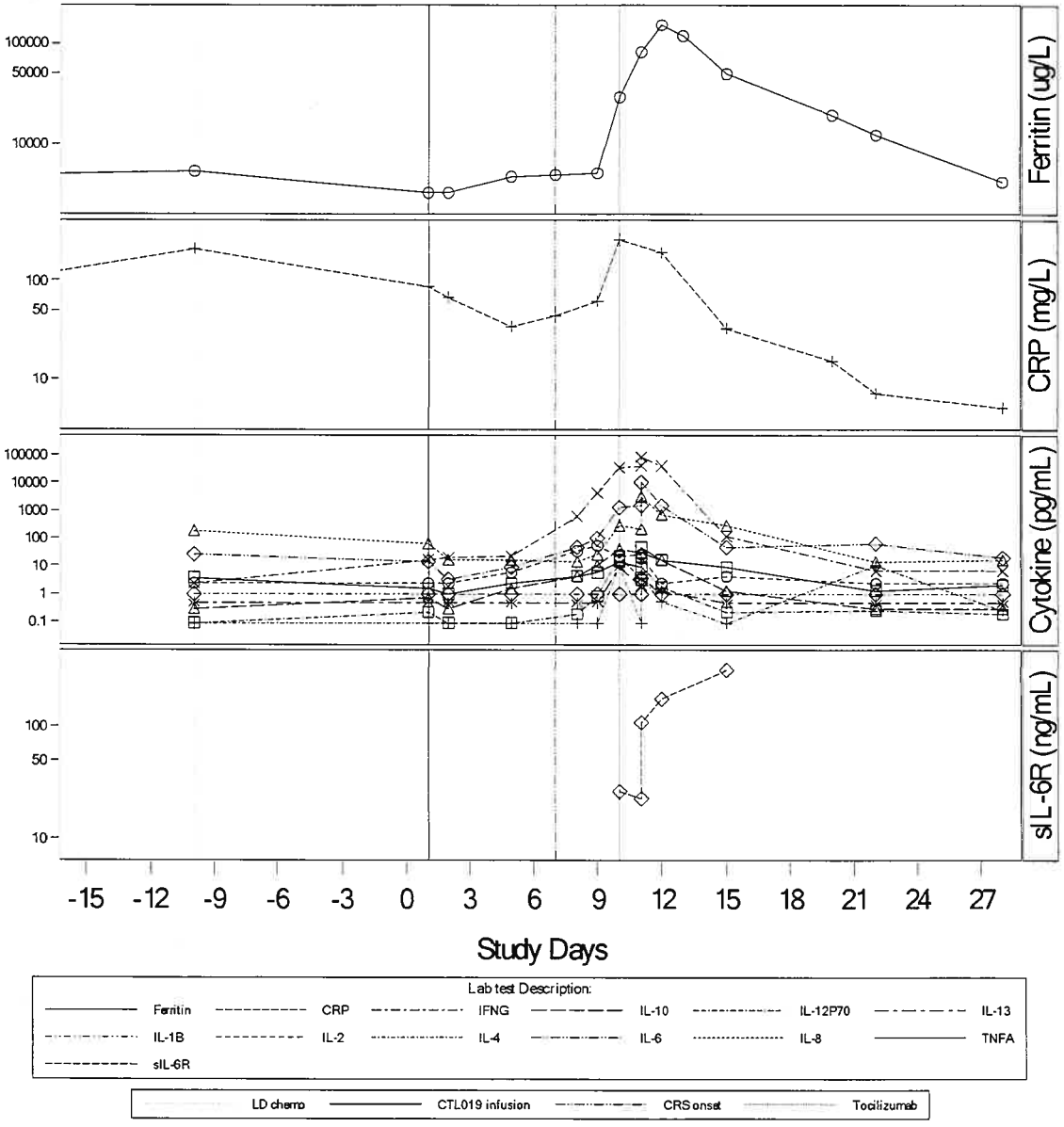
Figure 273-B2202-5.1 (Page 24 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

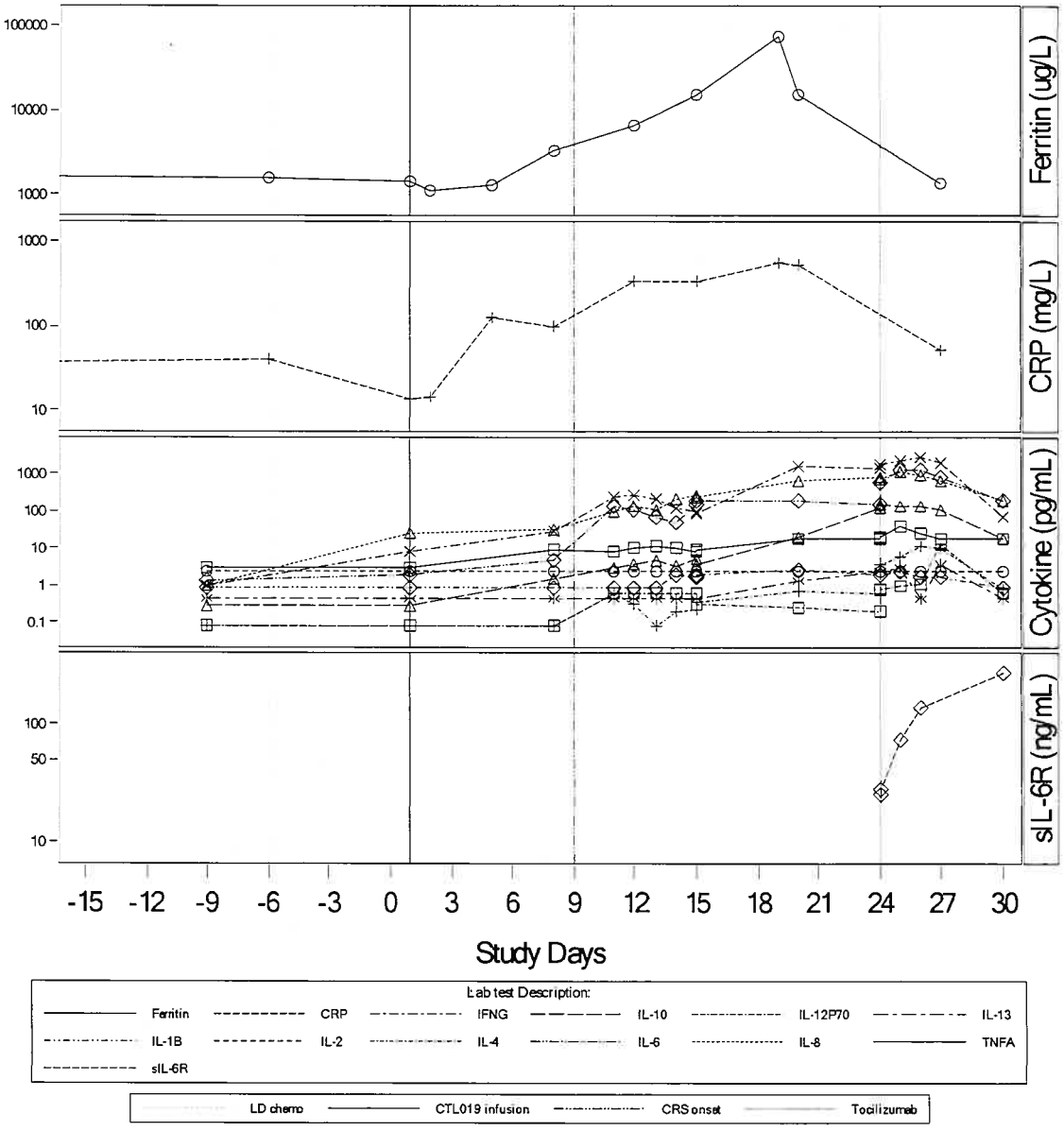
Figure 273-B2202-5.1 (Page 25 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5* LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

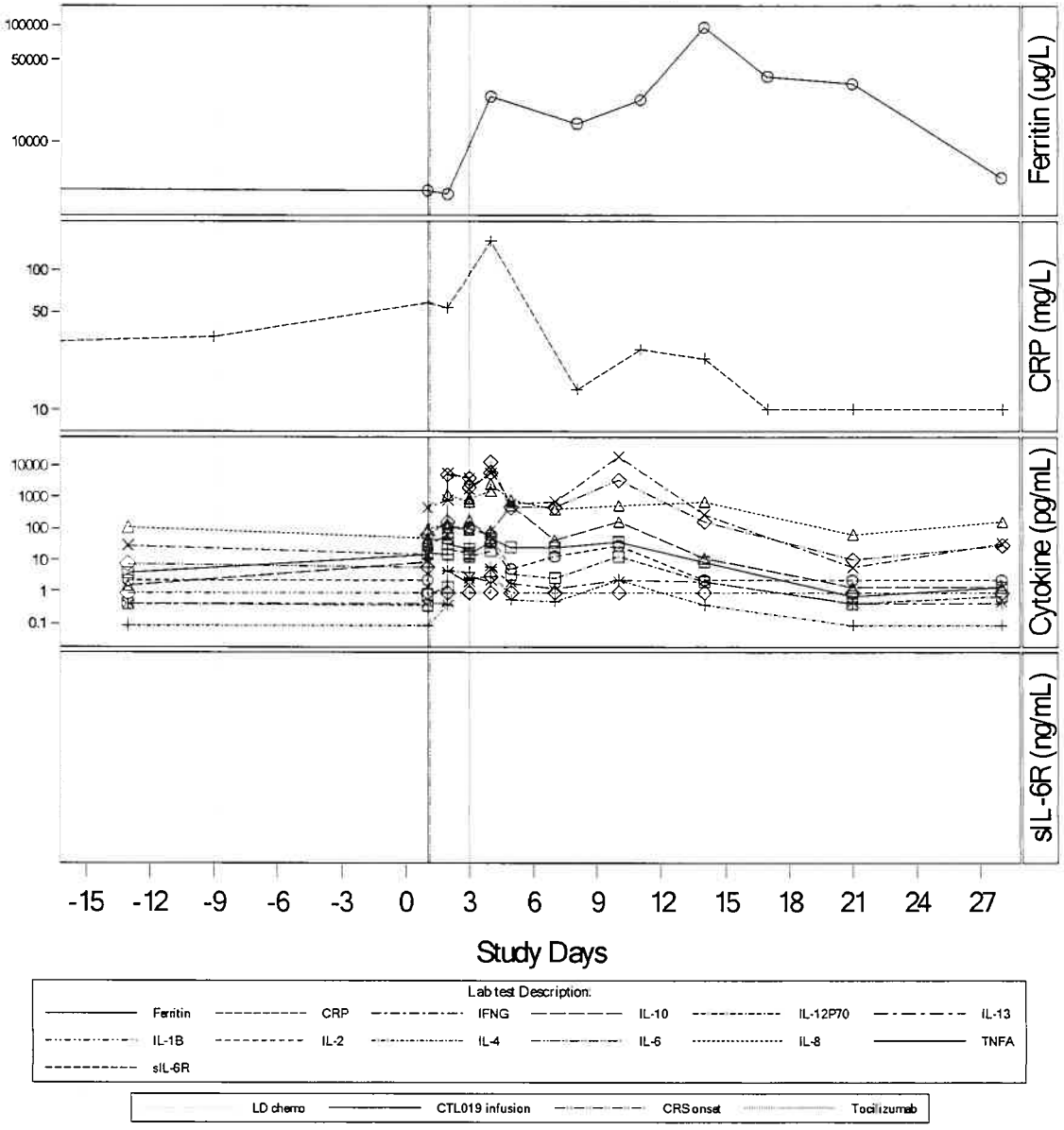
Figure 273-B2202-5.1 (Page 26 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

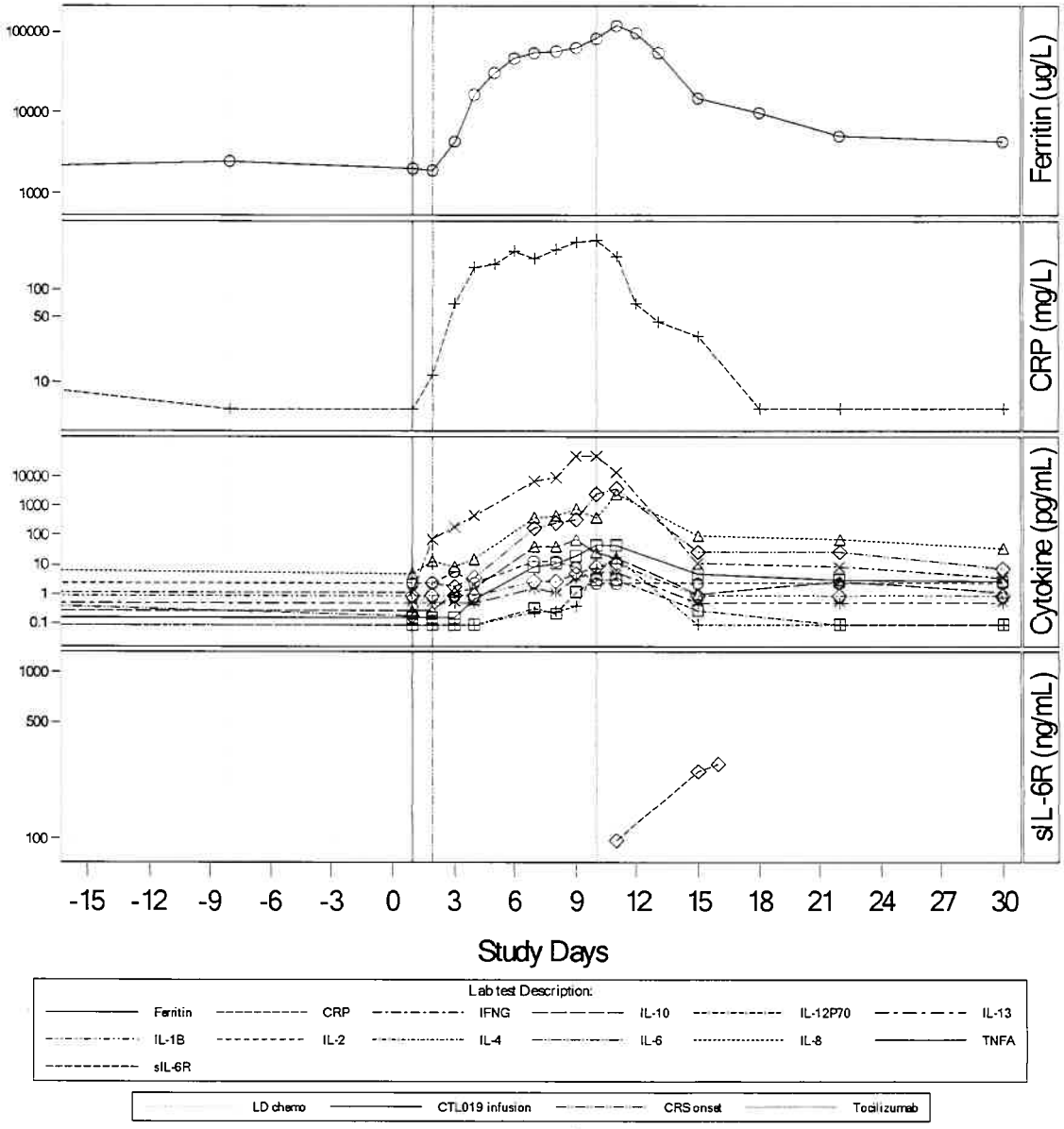
Figure 273-B2202-5.1 (Page 27 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Figure 273-B2202-5.1 (Page 28 of 28)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 2, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5* LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/6 29SEP17:19:35 Final

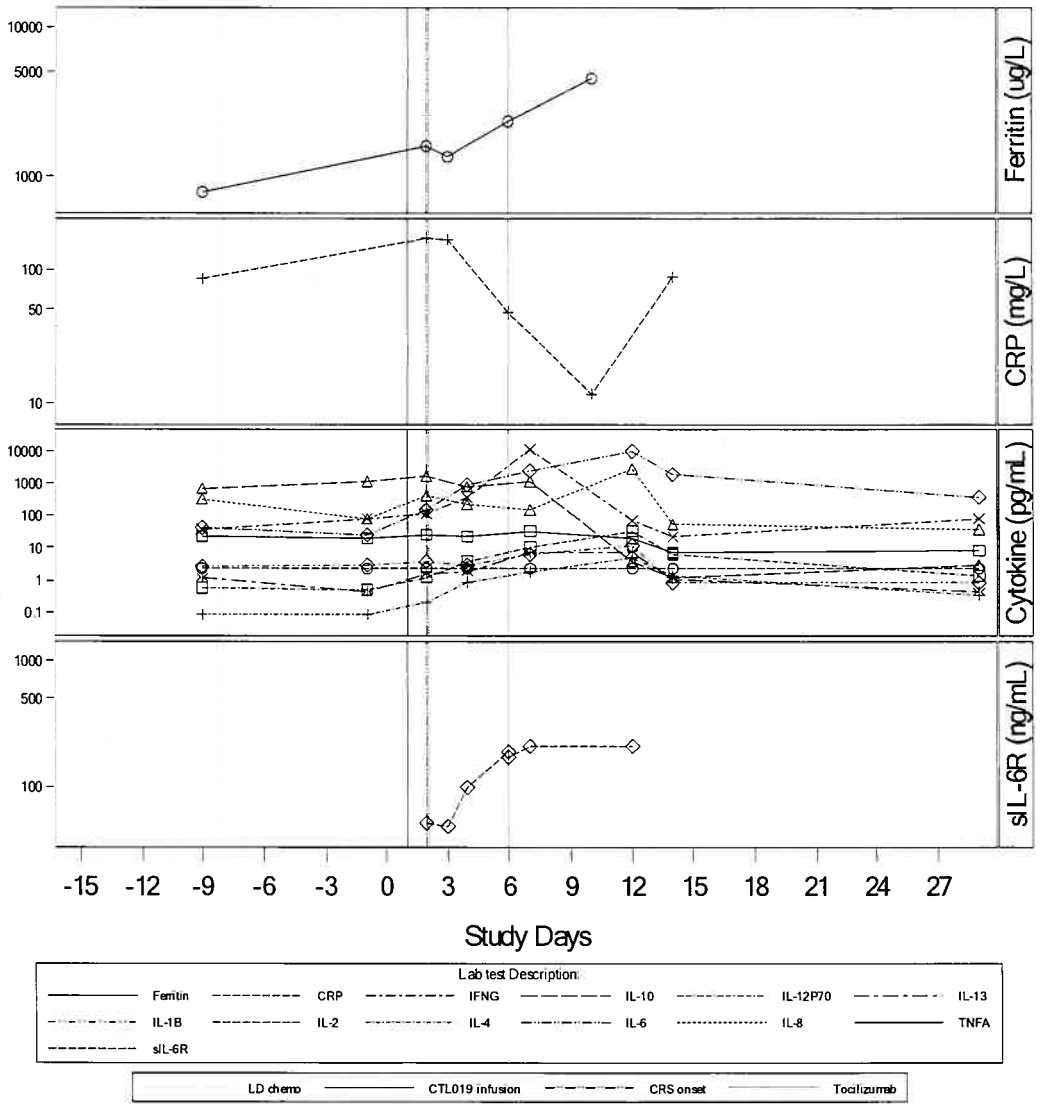
[5.3.5.3-1 Figure 273-B2202-5.1を再掲]

2.7.3.7.2.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

図 2.7.3.7.2.2-1　個別患者の炎症マーカー及びサイトカインパラメーター推移（C2201試験）

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

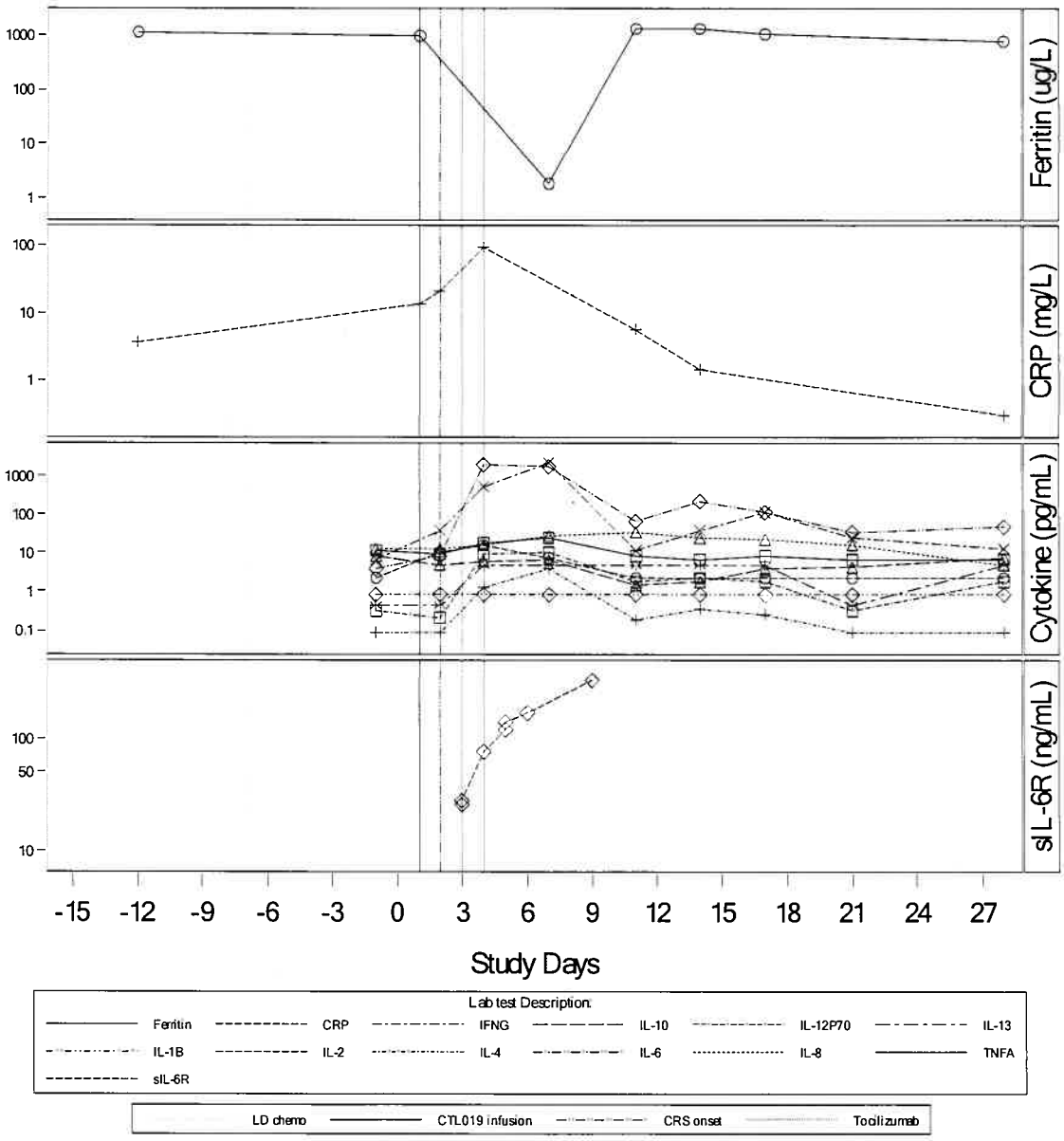
Figure 273-C2201-5.1 (Page 1 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08　Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

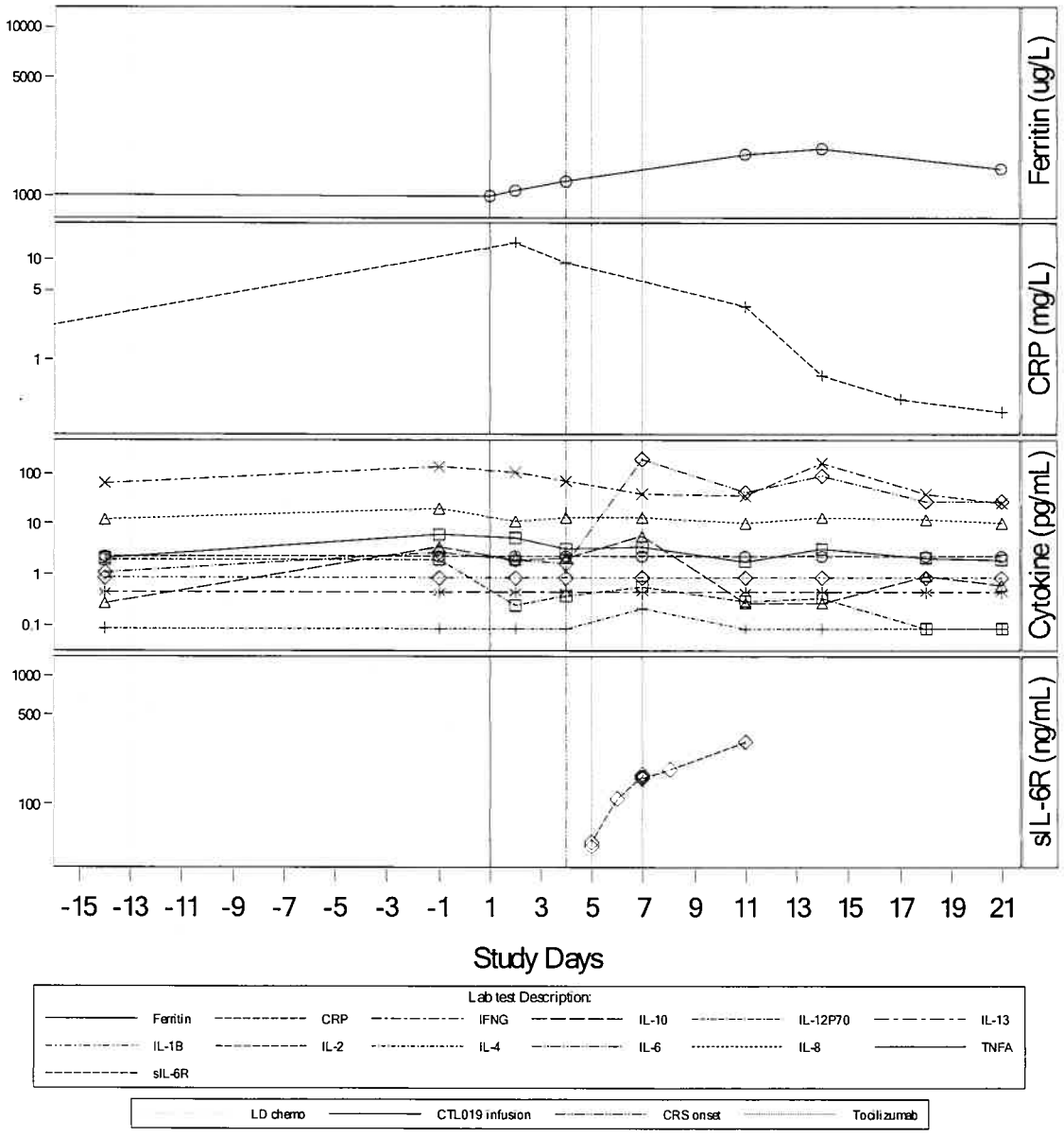
Figure 273-C2201-5.1 (Page 2 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

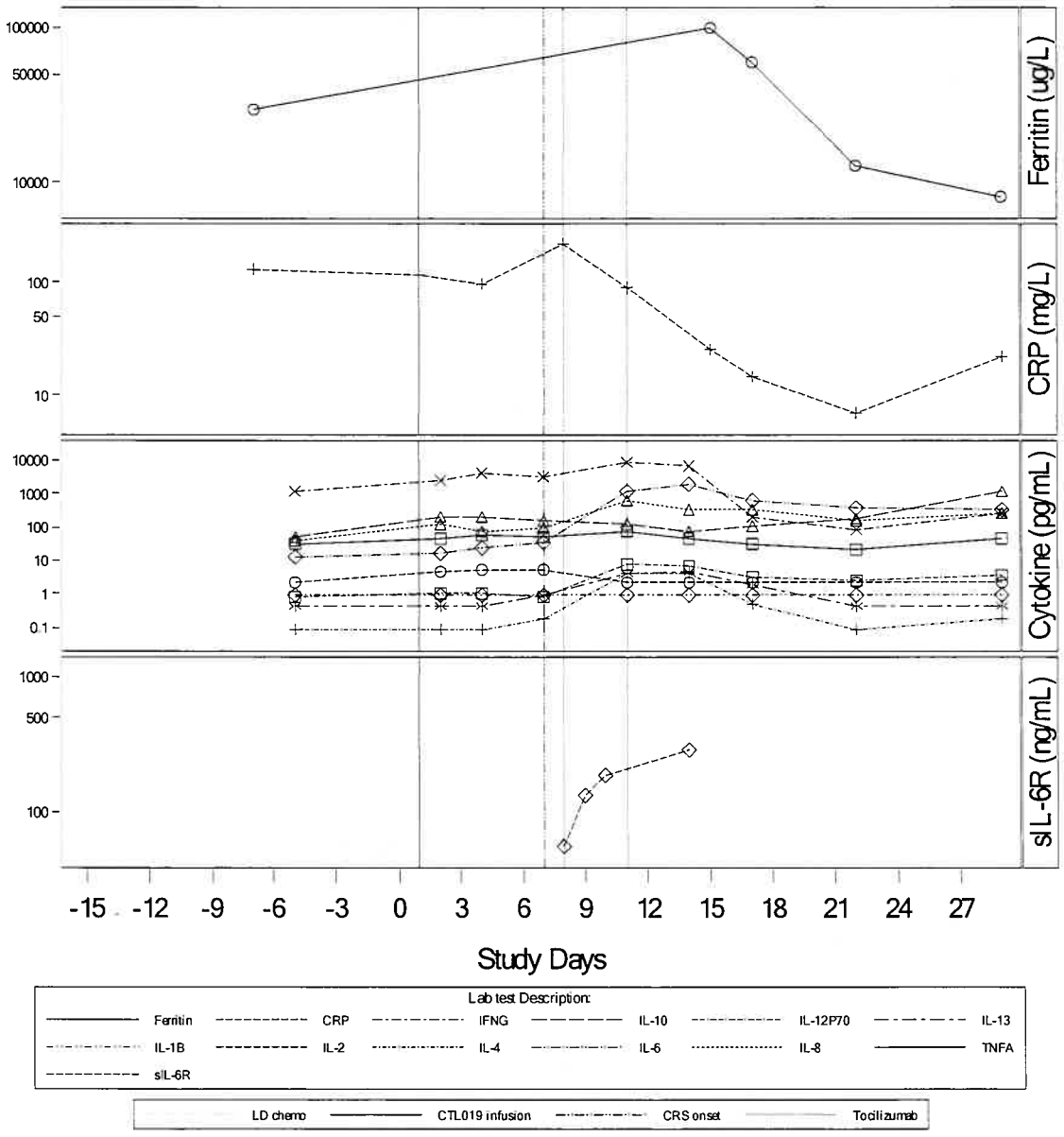
Figure 273-C2201-5.1 (Page 3 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

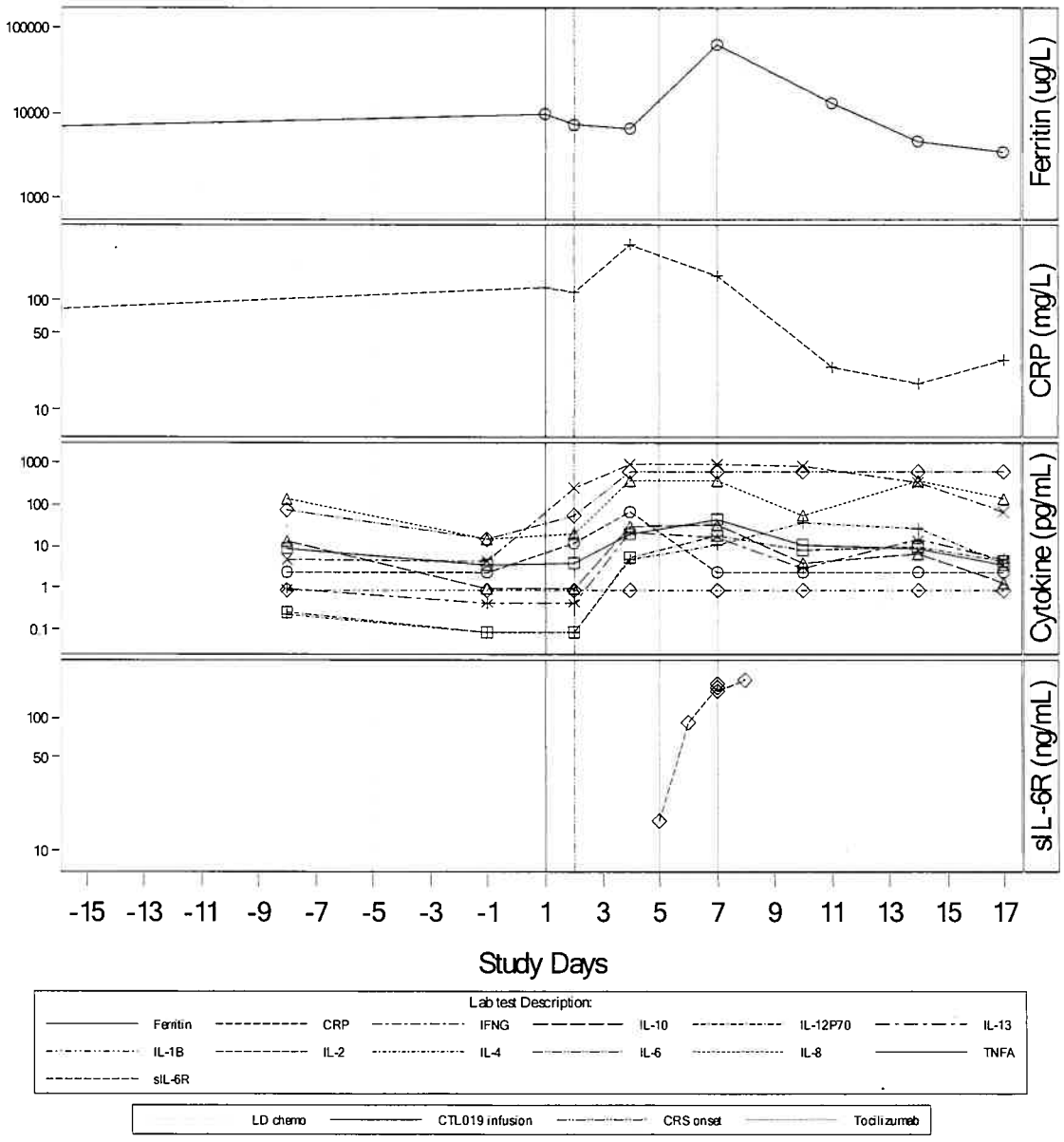
Figure 273-C2201-5.1 (Page 4 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

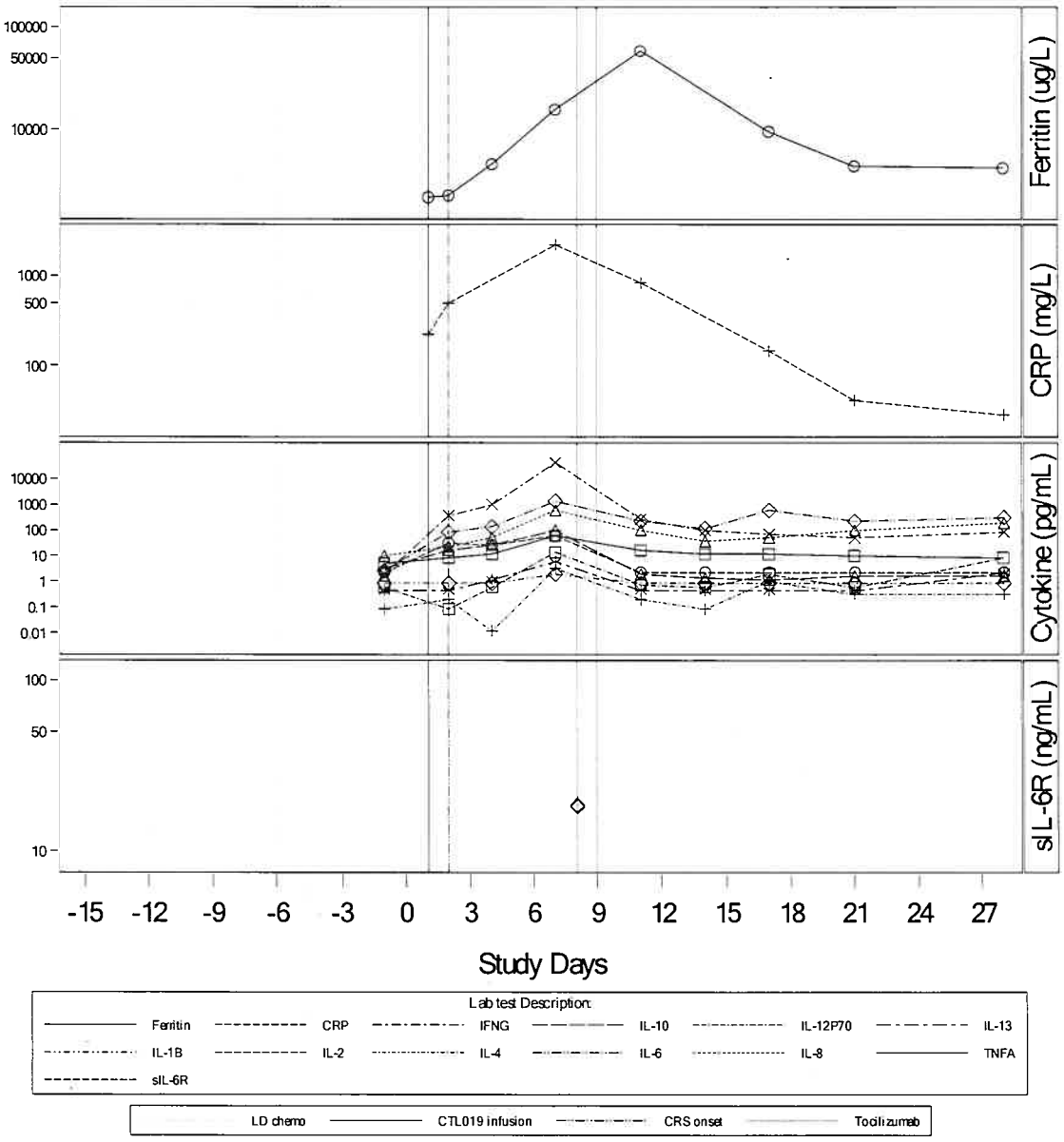
Figure 273-C2201-5.1 (Page 5 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

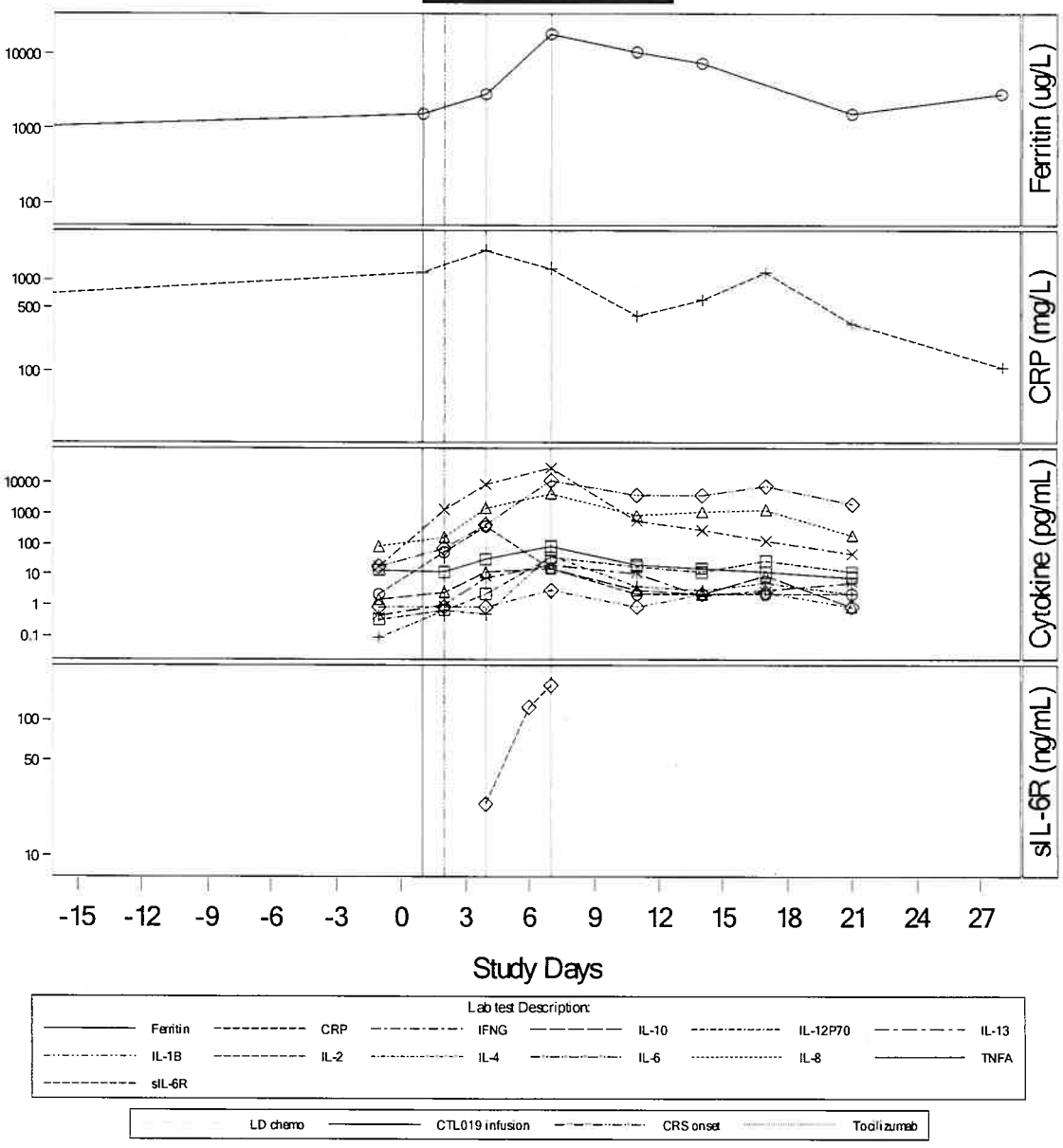
Figure 273-C2201-5.1 (Page 6 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

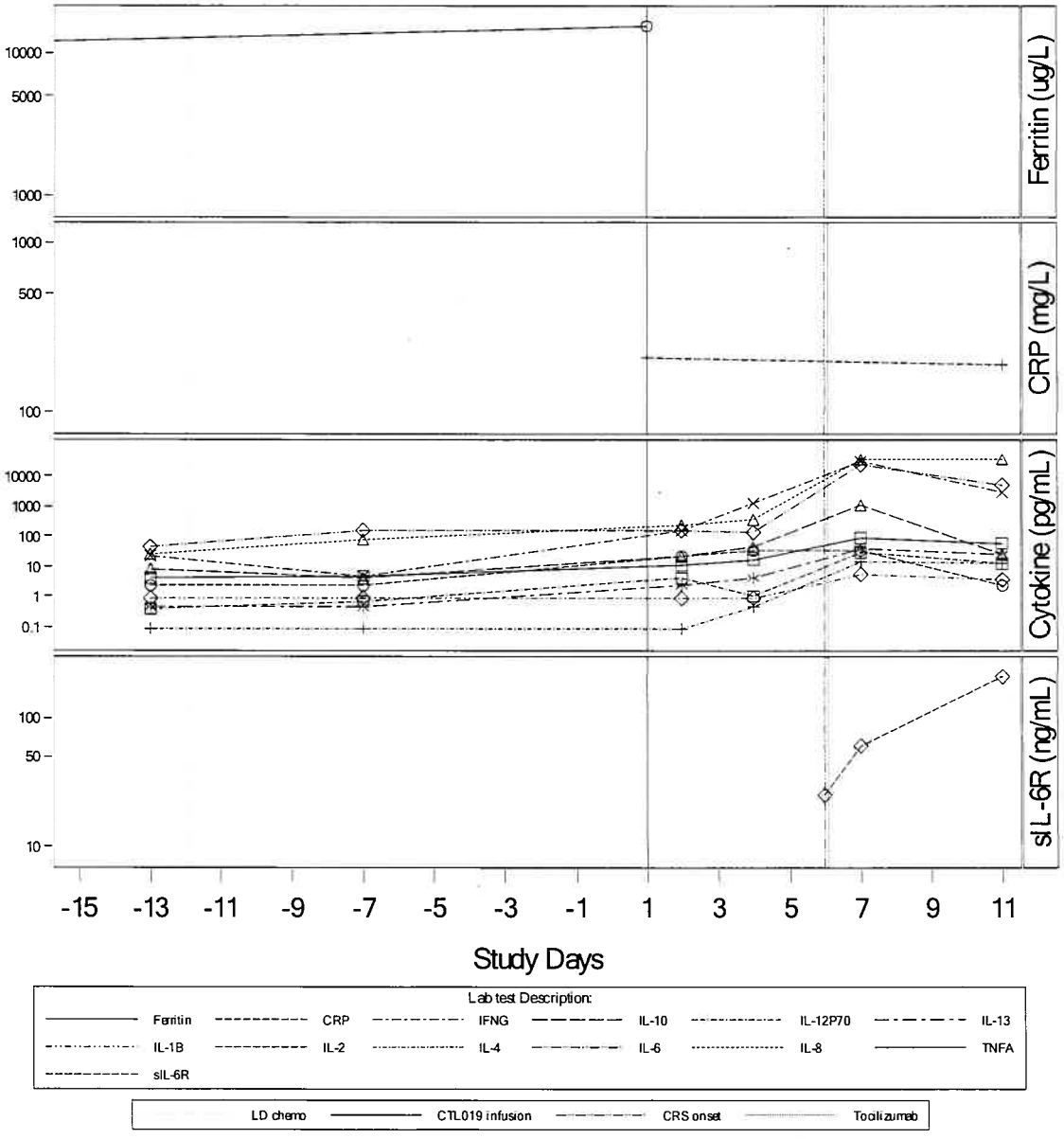
Figure 273-C2201-5.1 (Page 7 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

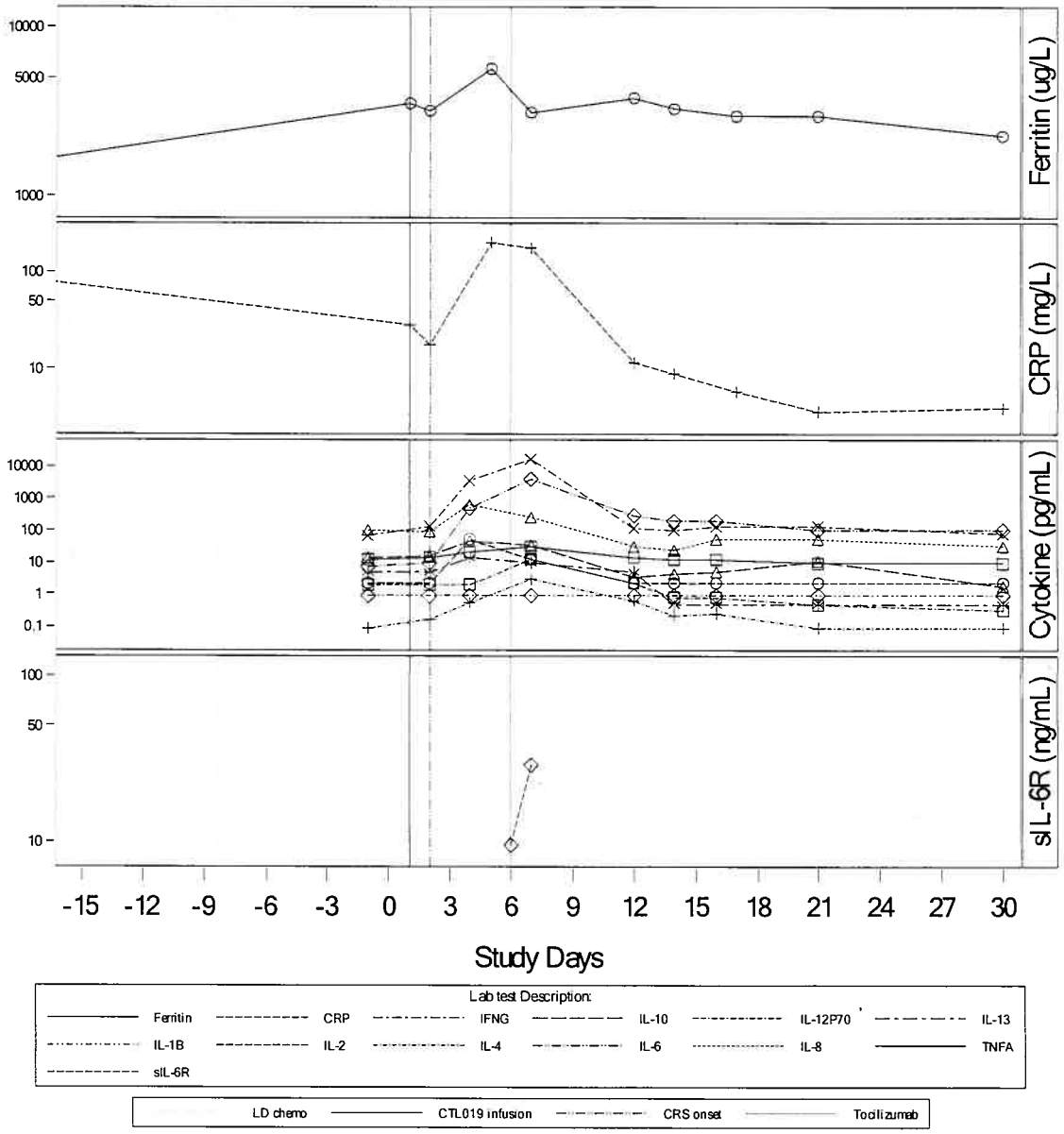
Figure 273-C2201-5.1 (Page 8 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 4, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

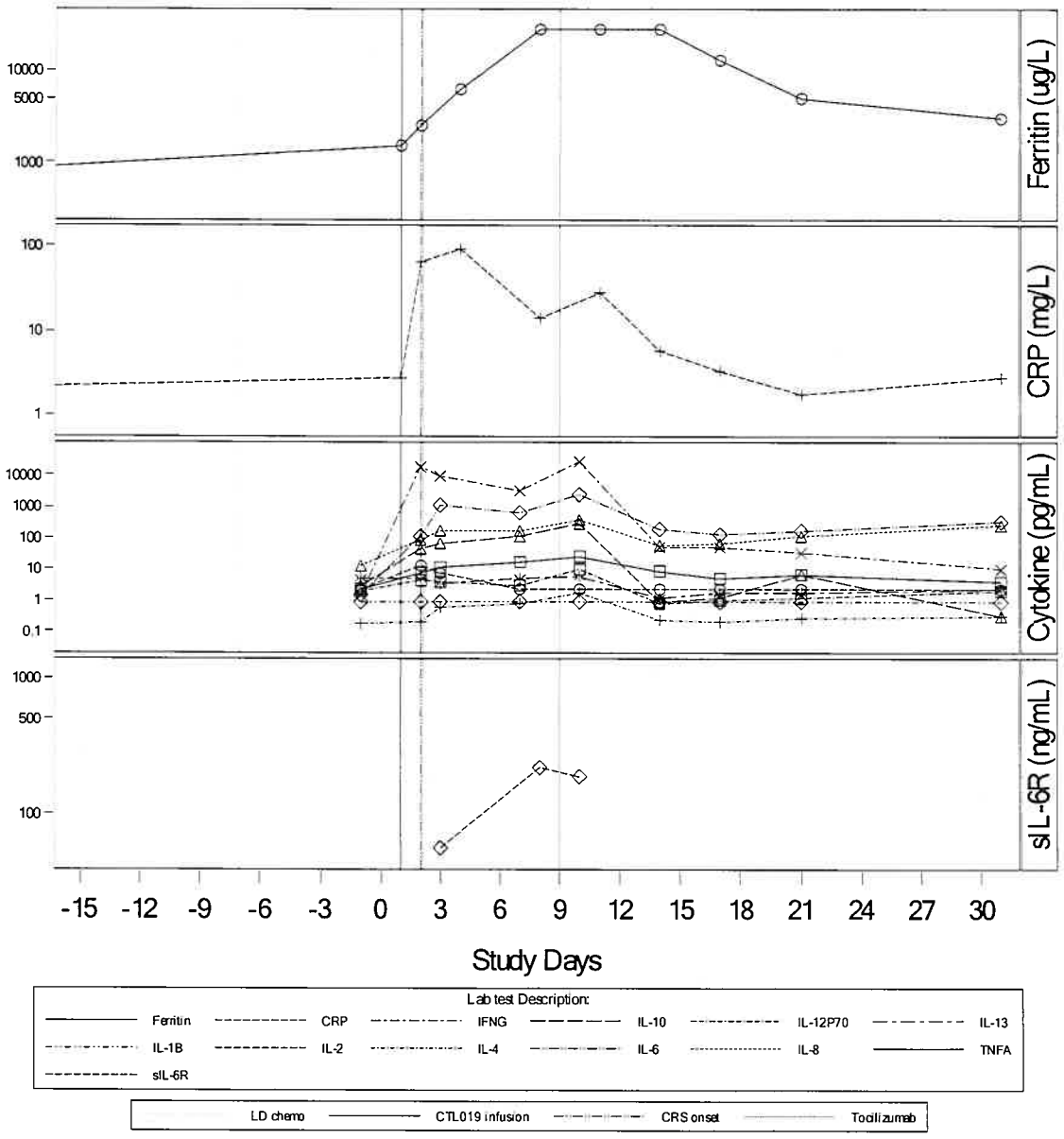
Figure 273-C2201-5.1 (Page 9 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

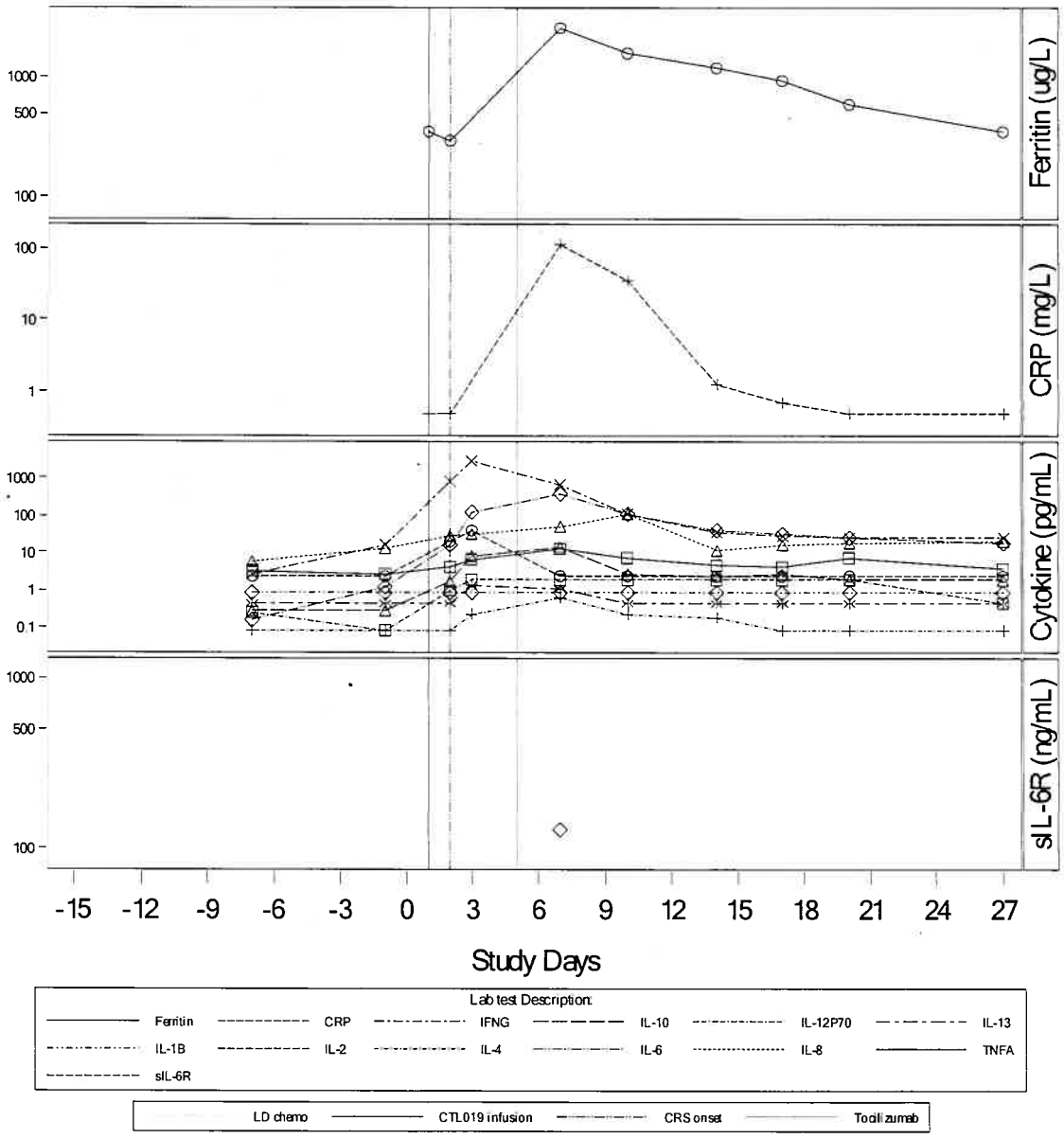
Figure 273-C2201-5.1 (Page 10 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

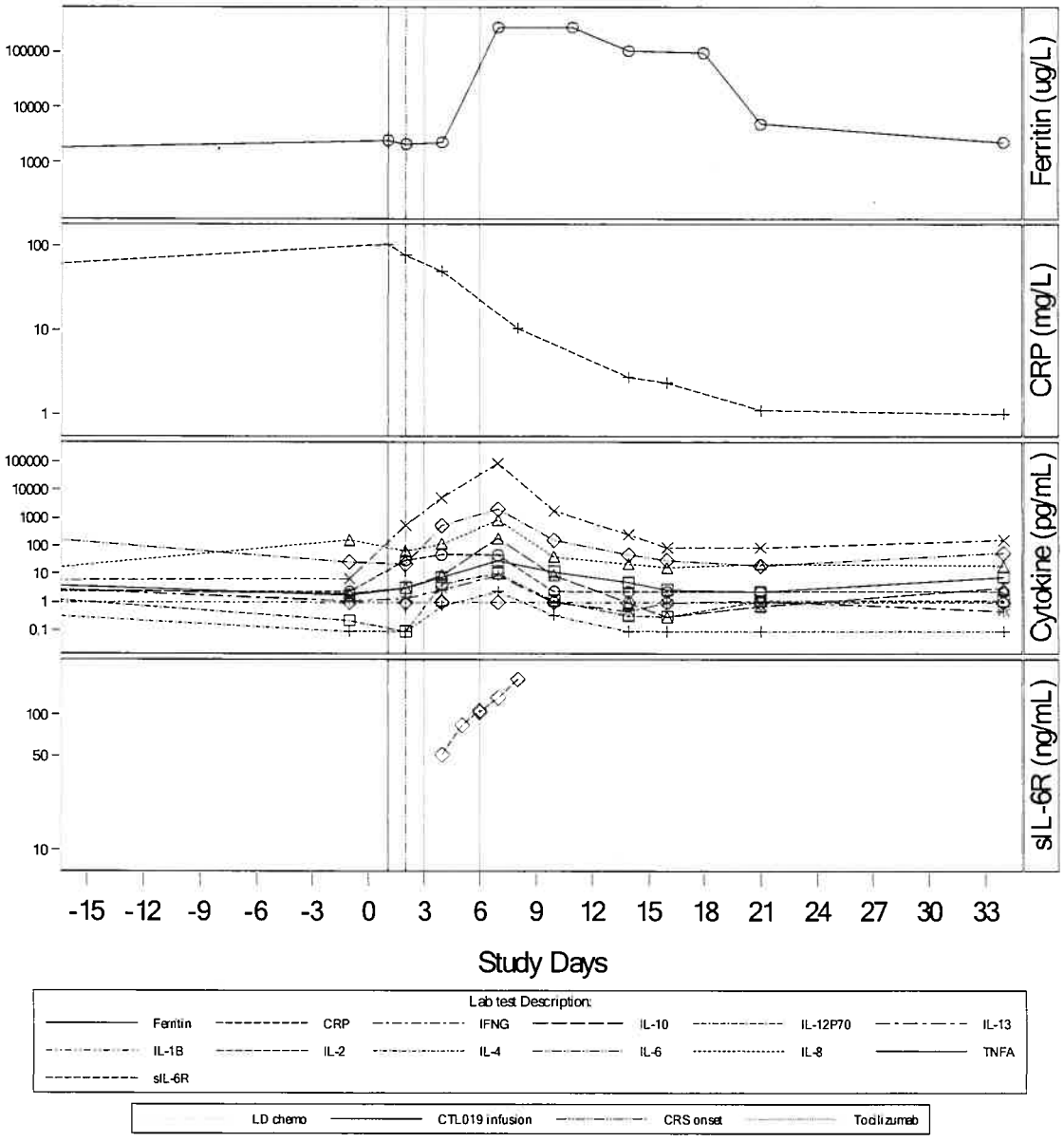
Figure 273-C2201-5.1 (Page 11 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

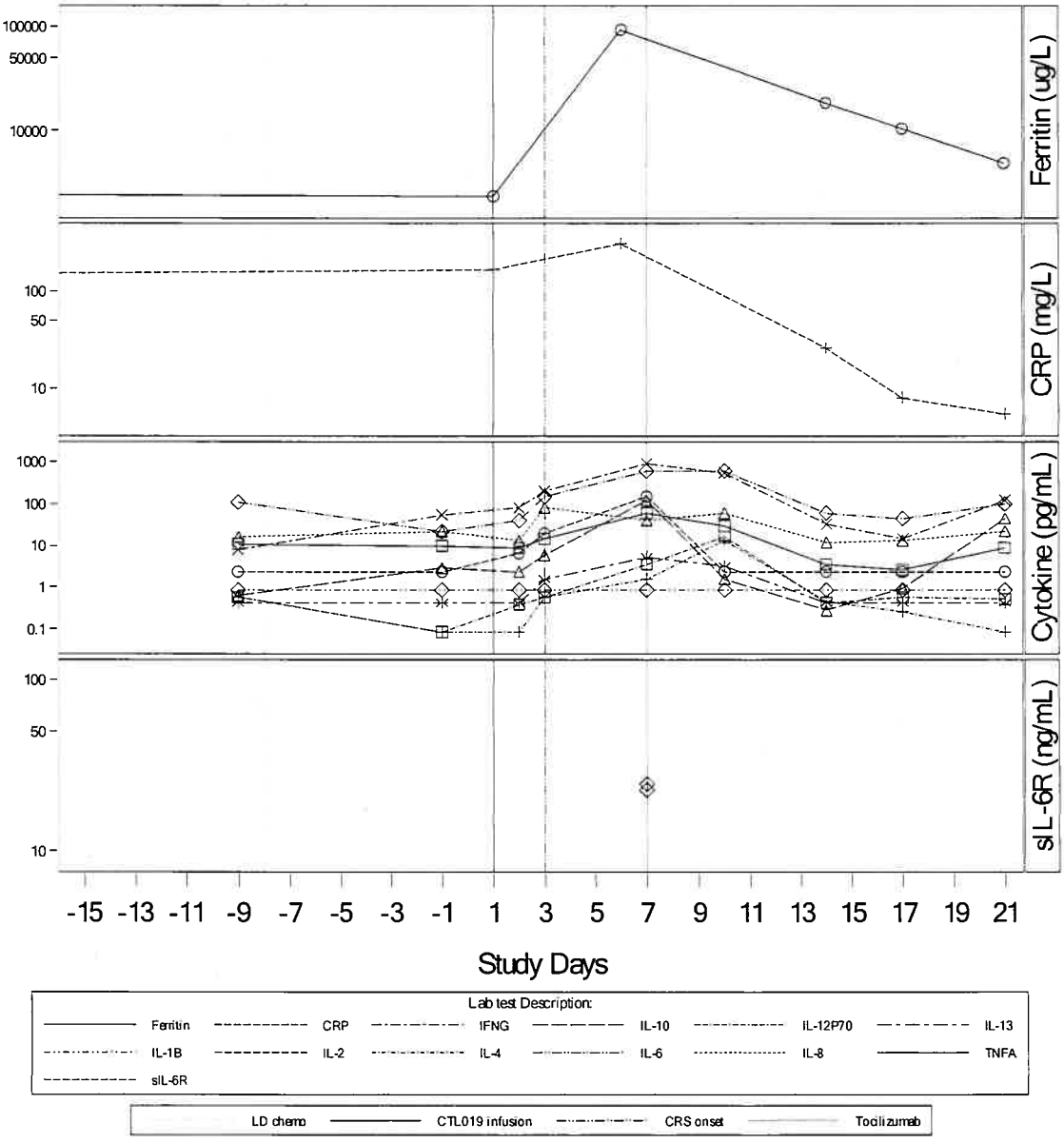
Figure 273-C2201-5.1 (Page 12 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

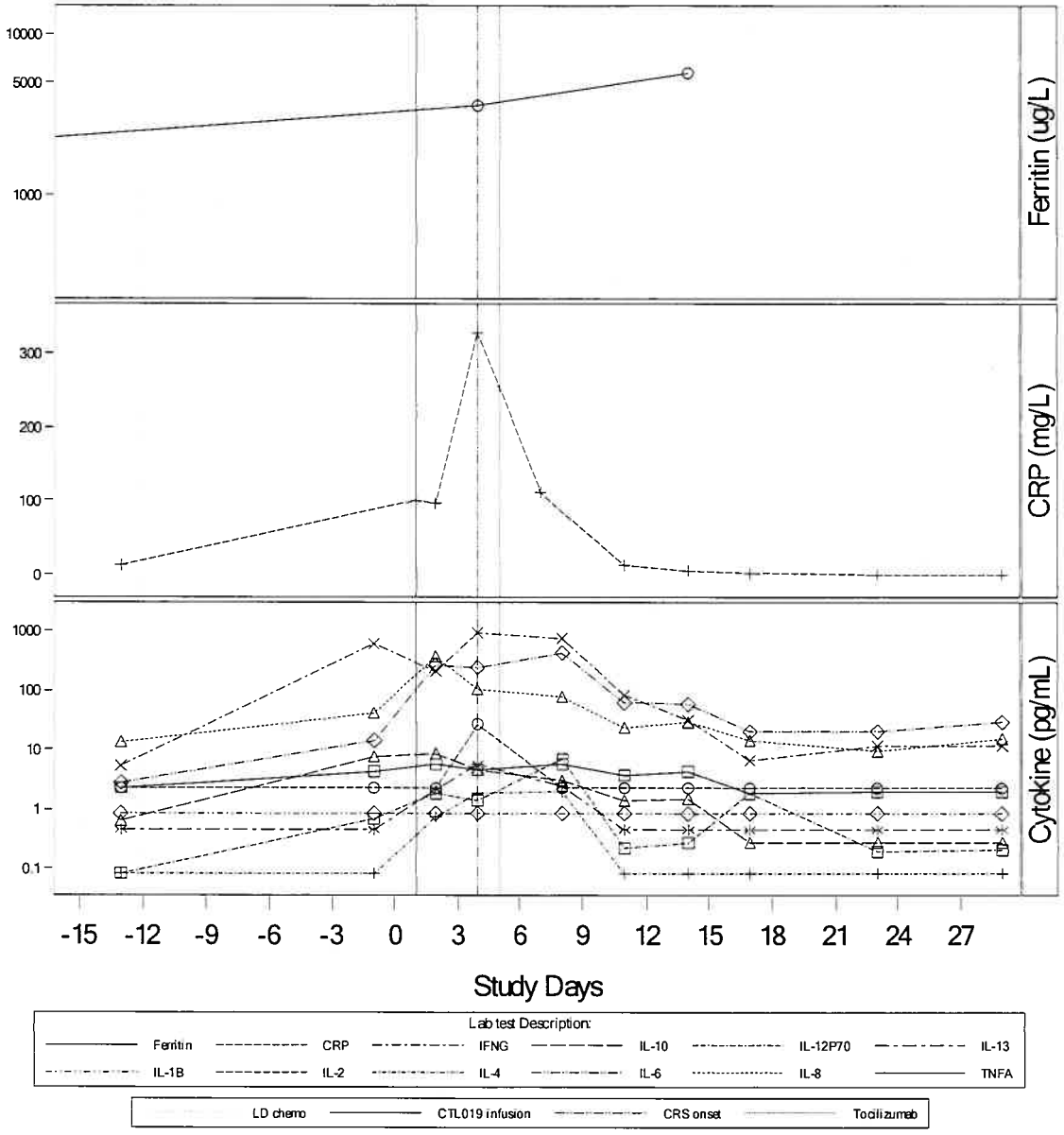
Figure 273-C2201-5.1 (Page 13 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

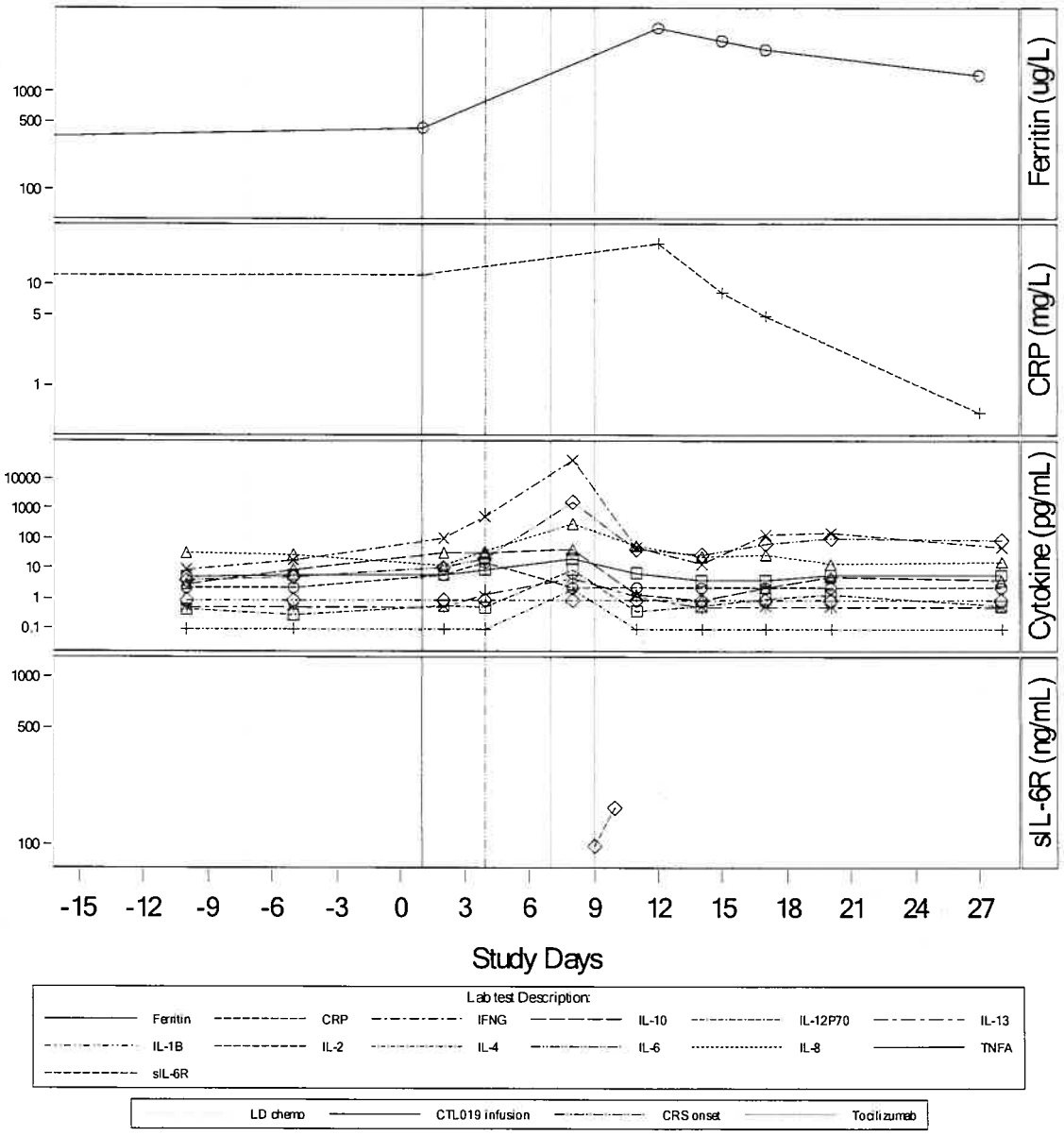
Figure 273-C2201-5.1 (Page 14 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 3, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

Tocilizumab SCE - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Figure 273-C2201-5.1 (Page 15 of 15)
Individual patient time-profile for key inflammatory markers and cytokine parameters within month 1
Full analysis set - Tocilizumab
Maximum CRS grade: Grade 2, Patient ID: [redacted]



- Study day is with respect to the first CTL019 infusion date.
- Values below LLOQ are imputed by 0.5*LLOQ. Values above ULOQ are imputed by ULOQ
/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/eff/f_time_cyt1m.sas@@/main/3 06NOV17:02:08 Final

[5.3.5.3-1 Figure 273-C2201-5.1を再掲]

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）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ATC Class	Anatomical Therapeutic Chemical Classification	解剖治療化学分類法
CAR	Chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CRS	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTCAE	Common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CD	Cluster of Differentiation	分化抗原群
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
IFN-γ	Interferon-gamma	インターフェロン-ガンマ
IL	Interleukin	インターロイキン
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
PT	Preferred term	基本語
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SOC	System organ class	器官別大分類

目次

頁
2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 6
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2　有害事象 10
2.7.4.2.1　有害事象の解析 10
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 10
2.7.4.2.1.1.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 10
2.7.4.2.1.1.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 13
2.7.4.2.1.1.3　参考資料 15
2.7.4.2.1.2　死亡 16
2.7.4.2.1.2.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 16
2.7.4.2.1.2.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 17
2.7.4.2.1.2.3　参考資料 18
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.3.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 20
2.7.4.2.1.3.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 23
2.7.4.2.1.3.3　参考資料 24
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 25
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.6　日本人患者での安全性プロファイル 25
2.7.4.2.1.7　ALL 小児患者と DLBCL 成人患者の安全性 30
2.7.4.2.1.8　C2201 試験の追加データカットオフ時の安全性の評価 31
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 35
2.7.4.3　臨床検査値の評価 36
2.7.4.3.1　B2202 試験（ALL 小児患者） 36
2.7.4.3.2　C2201 試験（DLBCL 成人患者） 36
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.7.4.5.1　内因性要因 37
2.7.4.5.2　外因性要因 37
2.7.4.5.3　薬物相互作用 37

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 37
2.7.4.5.5 過量投与 37
2.7.4.5.6 薬物乱用 38
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 38
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 38
2.7.4.6 市販後データ 38
2.7.4.7 付録 39
2.7.4.7.1 死亡例一覧 39
2.7.4.7.1.1 B2202 試験（ALL 小児患者） 39
2.7.4.7.1.2 C2201 試験（DLBCL 成人患者） 41
2.7.4.7.1.3 B2205J 試験（ALL 小児患者） 45
2.7.4.7.1.4 B2101J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する小児患者） 46
2.7.4.7.1.5 B2102J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する成人患者） 47

2.7.4　臨床的安全性

本項は，本邦での CAR-T 療法に伴う CRS に対するトシリズマブの効能追加のための承認事項一部変更承認申請を裏付ける資料として提出するもので，主として，再発性及び難治性の ALL の小児患者を対象とした国際共同第 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）の成績に基づく臨床的安全性について要約したものである。また，再発又は難治性の CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する1～24歳の小児患者を対象とした海外第 I 相試験（以降，B2101J 試験），再発又は難治性の CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する18歳超の成人患者を対象とした海外第 I 相試験（以降，B2102J 試験）及び再発性又は難治性の B 細胞 ALL に罹患している小児患者を対象とした海外第 II 相試験（以降，B2205J 試験）は参考資料とした。

なお，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 B2102J 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。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1に示す（各試験の概要は2.7.3.1.1項参照）。安全性の主要評価に用いたデータのカットオフ日は，B2202試験は2017年4月25日，C2201試験は2017年3月8日であった。参考として評価に用いたデータのカットオフ日は，B2101J 試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B2102J 試験は2015年7月[redacted]日，B2205J 試験は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた試験一覧

国内／外国	試験番号	相（依頼者）	試験デザイン	対象	被験者数（目標/登録/輸注）	トシリズマブ投与例数（日本人例数）	<資料区分>
国際共同	B2202	II（ノバルティス社）	単群非盲検多施設共同	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）］	目標（登録/CTL019輸注）：95/75 登録：92 CTL019輸注：75	28（1）	<評価>
	C2201	II（ノバルティス社）	単群非盲検多施設共同	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 患者	目標（登録/CTL019輸注）：118/86 登録：147 CTL019輸注：99	15（0）	<評価>
外国	B2101J	I（ペンシルベニア大学）	単群非盲検単施設	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）	目標（登録/CTL019輸注）：72/62 登録：73 CTL019輸注：62	17（0）	<参考>
	B2102J	I（ペンシルベニア大学）	単群非盲検単施設	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	目標登録：20 登録：CLL 患者18，ALL 患者8 輸注：CLL 患者14，ALL 患者6	6（0）	<参考>

国内／外国	試験番号	相（依頼者）	試験デザイン	対象	被験者数（目標/登録/輸注）	トシリズマブ投与例数（日本人例数）	<資料区分>
	B2205J	II（ノバルティス社）	単群非盲検多施設	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）］	目標（登録/CTL019輸注）：67/50 登録：35 CTL019輸注：29	7（0）	<参考>

[5.2を改変]

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

本項では，評価資料である，B2202試験及び C2201試験について記載する。

(1) 有害事象の定義

有害事象は，いずれの試験でも，同意説明文書／アセント文書に署名した後に発現したすべての望ましくない徴候，症状又は臨床状態の発現（又は既存の徴候，症状又は病態の悪化）の内，トシリズマブ初回投与日同日以降に発生した事象とした。なお，有害事象は発現時間を特定していないため，トシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象も含む。

有害事象とトシリズマブの関連性は，いずれの試験でも評価しなかった。

臨床検査値異常は，それ自体で有害事象とみなされる臨床検査値異常（臨床的に重要と考えられる，臨床的徴候又は症状を伴う，併用治療を必要とする，又は治験製品の用量変更を要する）は有害事象とした。

重篤な有害事象は，死亡又は生命を脅かすもの，永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの，先天異常／先天的欠損症を来すもの，医学的に重要なもの，すなわち患者を危険にさらすか，又は上記の転帰に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの，入院又は入院期間の延長を要するもの（ただし，以下の場合を除く：対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合，対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって，同意説明文書／アセント文書取得以降に悪化していない場合，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院であって，全身状態の悪化を伴わない場合）とした。

(2) 有害事象の評価基準

有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）第20.0版，及び有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.03版に従って評価した。CTCAE 分類に記載のない有害事象の場合は，Grade 1～4に相当する重症度（軽度，中等度，高度及び生命を脅かす）を使用した。CTCAE Grade 5（死亡）は使用せず，死亡に関する情報として収集した。有害事象の内，CTL019療法に関する CRS の Grade は，CRS に関する Penn 尺度（PGS-CRS）（表 2.7.4.1.1.2-1）を用いて評価した。

表 2.7.4.1.1.2-1　CTL019療法に関連するCRSのGrade：CRSに関するPenn尺度（PGS-CRS）

IL-6とIFNγの著明な増加，程度は低いがTNFの増加 症状はALL患者に細胞輸注してから1～14日目までに生じる 症状の例：高熱，悪寒，筋肉痛，関節痛，悪心，嘔吐，食欲不振，疲労，頭痛，低血圧，脳症，呼吸困難，頻呼吸，低酸素症			
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
軽度の反応; 解熱剤や制吐薬などの支持療法で治療	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のクレアチニン又はGrade 3の肝機能検査）があり，他に原因がない場合。 好中球減少を伴う発熱などCRS関連の症状のため入院	重度の反応; CRSに関連し，他に原因がないGrade 4のLFT（肝機能検査値）又はGrade 3のクレアチニンなど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くが，補液や低用量の昇圧薬で治療する低血圧，新鮮冷凍血漿（FFP）又はクリオプレシピテート又は濃縮フィブリノゲン製剤を必要とする凝固障害，酸素補給（鼻カニューレ酸素，高流量酸素，経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）又はバイレベル気道陽圧（BiPAP））を必要とする低酸素症を含む。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のCRSと考えられる。	生命を脅かす合併症; 高用量の昇圧薬（表2.7.3.1.1-2参照）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など

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

(3) 有害事象の収集

トシリズマブの安全性評価期間は，治験実施計画書では規定していなかった。治験実施計画書で示しているトシリズマブの投与回数（最大3回）及び，トシリズマブの薬物動態からトシリズマブが血中から確実に消失している期間を考慮し，トシリズマブ初回投与日同日以降，CTL019輸注後3カ月目（CTL019の主要評価時点，28日×3カ月）までを集計した。

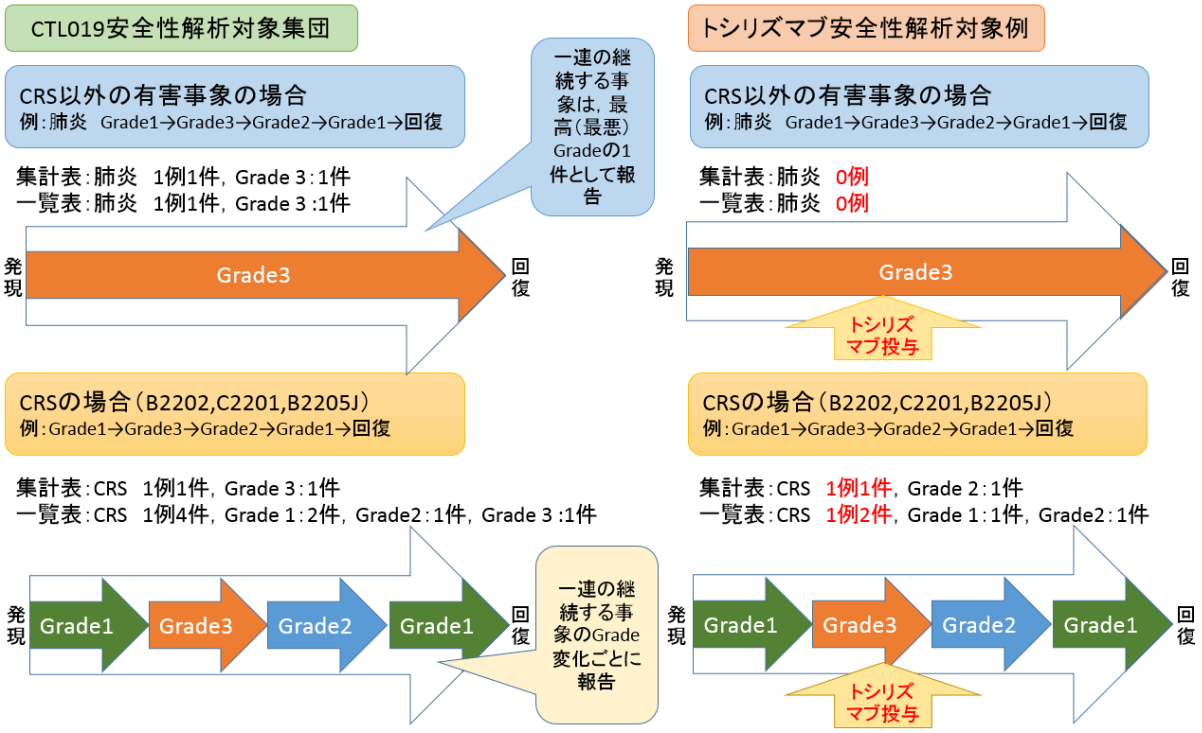
有害事象は，原則として，同一症例で同一の有害事象が複数回発現した場合は，最高（最悪）Gradeの1件として集計した。一連の継続する有害事象では，症状の悪化（Grade悪化）は有害事象として報告された。

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B2102J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（図 2.7.4.1.1.2-1）。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。

図 2.7.4.1.1.2-1　一連の継続する有害事象の集計の概念図



2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

安全性解析対象例は，トシリズマブを少なくとも1回投与された患者とした。トシリズマブの曝露状況を表 2.7.4.1.2-1に示す。

B2202試験の CTL019の安全性解析対象集団（N=75）で CRS を発現した58/75例（77.3%）の内，28/58例（48.3%）にトシリズマブを投与した（2.7.6参照）。これらの投与例をトシリズマブの安全性解析対象例とした。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。初回投与量は，7 mg/kg 未満1/28例（3.6%），7.0 mg/kg 以上9.0 mg/kg 未満20/28例（71.4%），9.0 mg/kg 以上11.0 mg/kg 未満0/28例，11.0 mg/kg 以上13.0 mg/kg 未満7/28例（25.0%），13.0 mg/kg 以上0/28例であった。トシリズマブの初回投与から最終投与までの期間の中央値（範囲）は1.0日（1～10日）であった。累積投与量の中央値（範囲）は8.225 mg/kg（6.94～36.00 mg/kg）であった。日本人の1例は，12.0 mg/kg の用量で2回投与を受けた。

C2201試験の CTL019の安全性解析対象集団（N=99）で CRS を発現した57/99例（57.6%）の内，15/57例（26.3%）にトシリズマブを投与した（2.7.6参照）。これらの投与例をトシリズマブの安全性解析対象例とした。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。初回投与量は15例全例（100.0%）が7.0 mg/kg 以上9.0 mg/kg 未満であり，7 mg/kg 未満及び9.0 mg/kg 以上を投与した患者は認められなかった。トシリズマブの初回投与から最終投与までの期間の中央値（範囲）は2.0日（1～8日）であった。累積投与量の中央値（範囲）は16.000 mg/kg（8.00～17.20 mg/kg）であった。

表 2.7.4.1.2-1　トシリズマブ投与を要した初回の CRS の間の曝露状況の要約（トシリズマブ安全性解析対象例）

	B2202試験 N=28	C2201試験 N=15
曝露期間（日）中央値（範囲）	1.0 (1~10)	2.0 (1~8)
投与回数ごとの例数（%）	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（範囲）	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]

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

B2202試験及び C2201試験のトシリズマブ安全性解析対象例は，トシリズマブ有効性解析対象例と同じであった。人口統計学的特性及び治験のベースライン時特性は2.7.3.3.1.1に示した。

併用薬の要約を B2202試験は5.3.5.3-1 Table 274-B2202-1.1に，C2201試験は5.3.5.3-1 Table 274-C2201-1.1示した。

CRS に対して投与された抗サイトカイン療法の要約を B2202試験は表 2.7.4.1.3-1に，C2201試験は表 2.7.4.1.3-2に示す。トシリズマブが投与された患者は，B2202試験では，Grade 1/2の CRS で1/28例，Grade 3の CRS で8/28例，Grade 4の CRS で19/28例であり，C2201試験では，Grade 1/2の CRS で1/15例，Grade 3の CRS で6/15例，Grade 4の CRS で8/15例であった。両試験とも，CRS 管理アルゴリズムに従い，その他の抗サイトカイン療法薬がトシリズマブと併用された。

表 2.7.4.1.3-1　抗サイトカイン療法の要約（PGS-CRS Grade 別）（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

ATC Class Preferred term	Grade 1/2 N=1 n (%)	Grade 3 N=8 n (%)	Grade 4 N=19 n (%)	All patients N=28 n (%)
Number of patients with at least one anti-cytokine medication	1 (100)	8 (100)	19 (100)	28 (100)
INTERLEUKIN INHIBITORS	1 (100)	8 (100)	19 (100)	28 (100)
TOCILIZUMAB	1 (100)	8 (100)	19 (100)	28 (100)
SILTUXIMAB	0	0	5 (26.3)	5 (17.9)
MULTIPLE[*1]	0	2 (25.0)	15 (78.9)	17 (60.7)
METHYLPREDNISOLONE	0	2 (25.0)	12 (63.2)	14 (50.0)
HYDROCORTISONE	0	1 (12.5)	6 (31.6)	7 (25.0)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	0	0	3 (15.8)	3 (10.7)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	0	0	2 (10.5)	2 (7.1)
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF-) INHIBITORS	0	0	2 (10.5)	2 (7.1)
ETANERCEPT	0	0	2 (10.5)	2 (7.1)
INFLIXIMAB	0	0	1 (5.3)	1 (3.6)

[*1] 複数の Anatomical Therapeutic Chemical Classification（ATC Class）に分類される薬剤

[5.3.5.3-1 Table 274-B2202-1.2を改変]

表 2.7.4.1.3-2　抗サイトカイン療法の要約（PGS-CRS Grade 別）（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

ATC Class Preferred term	Grade 1/2 N=1 n (%)	Grade 3 N=6 n (%)	Grade4 N=8 n (%)	All patients N=15 n (%)
Number of patients with at least one anti-cytokine medication	1 (100)	6 (100)	8 (100)	15 (100)
INTERLEUKIN INHIBITORS	1 (100)	6 (100)	8 (100)	15 (100)
TOCILIZUMAB	1 (100)	6 (100)	8 (100)	15 (100)
MULTIPLE[*1]	0	2 (33.3)	7 (87.5)	9 (60.0)
METHYLPREDNISOLONE	0	1 (16.7)	6 (75.0)	7 (46.7)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	0	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (20.0)

[*1] 複数の Anatomical Therapeutic Chemical Classification（ATC Class）に分類される薬剤
[5.3.5.3-1 Table 274-C2201-1.2を改変]

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　B2202試験（ALL 小児患者）

有害事象の要約を5.3.5.3-1 Table 274-B2202-2.1に示した。全 Grade で10%以上に認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.1-1に示す。なお，前述のとおり，トシリズマブと有害事象の関連性は評価していない。

有害事象は28例全例（100.0%）に認められ，全 Grade で多く認められた器官別大分類（SOC）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%以上に認められた基本語（PT）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。

Grade 3/4で20%以上に認められた PT は，CRS20例（71.4%），好中球数減少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6例（21.4%），急性腎障害6例（21.4%），白血球数減少6例（21.4%）であった。

B2202試験での CRS に関連する情報の一覧を5.3.5.3-1 Listing 273-B2202-4.1～Listing 273-B2202-4.6に示した。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，治験責任医師により，初回の CRS 発現（CTL019輸注後1日目）後，トシリズマブを投与（CTL019輸注後3日目）して回復（CTL019輸注後7日目）した。その後 CRS が再発（CTL019輸注後10日目）したと判断された。再発した CRS は，トシリズマブ投与はされず，回復（CTL019輸注後14日目）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。

表 2.7.4.2.1.1.1-1　10%以上に認められた有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	28	(100.0)	1	(3.6)	26	(92.9)
血液およびリンパ系障害	15	(53.6)	8	(28.6)	2	(7.1)
貧血	6	(21.4)	2	(7.1)	0	
播種性血管内凝固	3	(10.7)	1	(3.6)	0	
発熱性好中球減少症	3	(10.7)	3	(10.7)	0	
貪食細胞性組織球症	3	(10.7)	1	(3.6)	1	(3.6)
心臓障害	9	(32.1)	3	(10.7)	1	(3.6)
徐脈	3	(10.7)	0		0	
左室機能不全	3	(10.7)	3	(10.7)	0	
胃腸障害	20	(71.4)	6	(21.4)	1	(3.6)
腹痛	6	(21.4)	0		0	
嘔吐	6	(21.4)	1	(3.6)	0	
便秘	5	(17.9)	0		0	
下痢	4	(14.3)	0		0	
悪心	3	(10.7)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(53.6)	1	(3.6)	2	(7.1)
発熱	8	(28.6)	1	(3.6)	0	
顔面浮腫	4	(14.3)	0		0	
末梢性浮腫	4	(14.3)	0		0	
全身性浮腫	3	(10.7)	0		0	
肝胆道系障害	9	(32.1)	1	(3.6)	2	(7.1)
高ビリルビン血症	4	(14.3)	1	(3.6)	0	
免疫系障害	23	(82.1)	4	(14.3)	16	(57.1)
サイトカイン放出症候群	22	(78.6)	4	(14.3)	16	(57.1)
低γグロブリン血症	5	(17.9)	1	(3.6)	0	
臨床検査	21	(75.0)	4	(14.3)	12	(42.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(28.6)	4	(14.3)	2	(7.1)
好中球数減少	8	(28.6)	0		8	(28.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(25.0)	5	(17.9)	0	
血中ビリルビン増加	6	(21.4)	4	(14.3)	0	
白血球数減少	6	(21.4)	3	(10.7)	3	(10.7)
リンパ球数減少	5	(17.9)	2	(7.1)	3	(10.7)
血小板数減少	5	(17.9)	2	(7.1)	2	(7.1)

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	(14.3)	1	(3.6)	0	
血中クレアチニン増加	4	(14.3)	2	(7.1)	1	(3.6)
血中フィブリノゲン減少	3	(10.7)	0		1	(3.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(10.7)	1	(3.6)	0	
心電図 QT 延長	3	(10.7)	1	(3.6)	1	(3.6)
代謝および栄養障害	23	(82.1)	11	(39.3)	5	(17.9)
低カリウム血症	8	(28.6)	3	(10.7)	1	(3.6)
高血糖	6	(21.4)	3	(10.7)	0	
低カルシウム血症	6	(21.4)	3	(10.7)	0	
高尿酸血症	4	(14.3)	1	(3.6)	0	
低アルブミン血症	4	(14.3)	1	(3.6)	0	
低マグネシウム血症	4	(14.3)	0		0	
低リン酸血症	4	(14.3)	1	(3.6)	1	(3.6)
食欲減退	3	(10.7)	1	(3.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害	11	(39.3)	1	(3.6)	1	(3.6)
背部痛	4	(14.3)	0		0	
四肢痛	3	(10.7)	0		0	
神経系障害	19	(67.9)	6	(21.4)	2	(7.1)
頭痛	6	(21.4)	0		0	
振戦	4	(14.3)	0		0	
浮動性めまい	3	(10.7)	0		0	
脳症	3	(10.7)	2	(7.1)	0	
傾眠	3	(10.7)	1	(3.6)	0	
精神障害	12	(42.9)	3	(10.7)	0	
不安	3	(10.7)	2	(7.1)	0	
譫妄	3	(10.7)	1	(3.6)	0	
腎および尿路障害	11	(39.3)	3	(10.7)	5	(17.9)
急性腎障害	7	(25.0)	3	(10.7)	3	(10.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19	(67.9)	7	(25.0)	7	(25.0)
低酸素症	7	(25.0)	3	(10.7)	2	(7.1)
肺水腫	5	(17.9)	3	(10.7)	0	
胸水	4	(14.3)	2	(7.1)	0	
咳嗽	3	(10.7)	0		0	
呼吸不全	3	(10.7)	0		3	(10.7)
頻呼吸	3	(10.7)	2	(7.1)	0	

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	9	(32.1)	1	(3.6)	0	
水疱	3	(10.7)	0		0	
血管障害	11	(39.3)	7	(25.0)	1	(3.6)
高血圧	7	(25.0)	4	(14.3)	0	
低血圧	6	(21.4)	4	(14.3)	1	(3.6)

[*1]CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。
[5.3.5.3-1 p6559 Table 274-B2202-2.1を改変]

2.7.4.2.1.1.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

有害事象の要約を5.3.5.3-1 Table 274-C2201-2.1に示した。全 Grade で10%以上に認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.2-1に示す。なお，前述のとおり，トシリズマブと有害事象の関連性は評価していない。

有害事象は15例全例（100.0%）に認められ，全 Grade で多く認められた SOC 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 PT 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。

Grade 3/4で20%以上に認められた PT は，CRS8例（53.3%），血小板数減少7例（46.7%），低血圧6例（40.0%），貧血5例（33.3%），急性腎障害4例（26.7%），低リン酸血症4例（26.7%），血中クレアチニン増加3例（20.0%），白血球数減少3例（20.0%），血小板減少症3例（20.0%），血中フィブリノゲン減少3%（20.0%），好中球数減少3例（20.0%）であった。

C2201試験での CRS に関連する情報の一覧を5.3.5.3-1 Listing 273-C2201-4.1～Listing 273-C2201-4.6に示した。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。

表 2.7.4.2.1.1.2-1　10%以上に認められた有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=15					
Primary system organ class	All grades		Grade 3		Grade 4	
Preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	15	(100.0)	2	(13.3)	13	(86.7)
血液およびリンパ系障害	10	(66.7)	4	(26.7)	5	(33.3)
貧血	5	(33.3)	4	(26.7)	1	(6.7)
播種性血管内凝固	3	(20.0)	2	(13.3)	0	
血小板減少症	3	(20.0)	0		3	(20.0)
好中球減少症	2	(13.3)	0		2	(13.3)
心臓障害	4	(26.7)	2	(13.3)	1	(6.7)
心房細動	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
胃腸障害	10	(66.7)	3	(20.0)	0	
下痢	5	(33.3)	0		0	
悪心	3	(20.0)	0		0	
腹部膨満	2	(13.3)	0		0	
腹痛	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
便秘	2	(13.3)	0		0	
嚥下障害	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(60.0)	2	(13.3)	1	(6.7)
全身性浮腫	3	(20.0)	1	(6.7)	0	
末梢性浮腫	3	(20.0)	0		0	
免疫系障害	8	(53.3)	2	(13.3)	6	(40.0)
サイトカイン放出症候群	8	(53.3)	2	(13.3)	6	(40.0)
感染症および寄生虫症	8	(53.3)	5	(33.3)	2	(13.3)
菌血症	2	(13.3)	2	(13.3)	0	
敗血症	2	(13.3)	0		2	(13.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(20.0)	0		0	
挫傷	2	(13.3)	0		0	
臨床検査	13	(86.7)	3	(20.0)	9	(60.0)
血小板数減少	7	(46.7)	0		7	(46.7)
血中クレアチニン増加	4	(26.7)	3	(20.0)	0	
白血球数減少	4	(26.7)	1	(6.7)	2	(13.3)
血中フィブリノゲン減少	3	(20.0)	3	(20.0)	0	
好中球数減少	3	(20.0)	0		3	(20.0)
体重減少	3	(20.0)	2	(13.3)	0	

	All patients N=15					
Primary system organ class	All grades		Grade 3		Grade 4	
Preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(13.3)	0		1	(6.7)
血中免疫グロブリンG減少	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
血中尿酸増加	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
体重増加	2	(13.3)	2	(13.3)	0	
代謝および栄養障害	10	(66.7)	10	(66.7)	0	
高血糖	4	(26.7)	2	(13.3)	0	
低リン酸血症	4	(26.7)	4	(26.7)	0	
高カルシウム血症	2	(13.3)	0		0	
神経系障害	10	(66.7)	3	(20.0)	2	(13.3)
脳症	3	(20.0)	0		2	(13.3)
失語症	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
精神障害	6	(40.0)	3	(20.0)	0	
錯乱状態	2	(13.3)	0		0	
精神状態変化	2	(13.3)	2	(13.3)	0	
腎および尿路障害	7	(46.7)	1	(6.7)	3	(20.0)
急性腎障害	6	(40.0)	1	(6.7)	3	(20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(60.0)	2	(13.3)	2	(13.3)
低酸素症	3	(20.0)	1	(6.7)	0	
無気肺	2	(13.3)	0		0	
呼吸困難	2	(13.3)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	6	(40.0)	1	(6.7)	0	
紅斑	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
点状出血	2	(13.3)	0		0	
血管障害	8	(53.3)	6	(40.0)	1	(6.7)
低血圧	7	(46.7)	5	(33.3)	1	(6.7)

[*1]CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。
[5.3.5.3-1 p6568 Table 274-C2201-2.1を改変]

2.7.4.2.1.1.3　参考資料

(1) B2205J 試験（ALL 小児患者）

有害事象一覧を5.3.5.3-1 p6735 Table 274-B2205J-2.1に示した。有害事象の集計は行っていない。

B2205J 試験での CRS に関連する情報の一覧を5.3.5.3-1 Listing 273-B2205J-4.1～Listing 273-B2205J-4.6に示した。本試験で，トシリズマブ初回投与日同日以降に認められた CRS は4例であった。治験責任医師が初回の CRS 回復後に，CRS が再発したと判断した事象は認められなかった。4例の CRS は，初回の CRS が継続している中で，Grade 変化（上昇3例，下降1例）に

より有害事象として報告された事象であり，初回の CRS と一連の事象であった。

(2) B2101J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する小児患者）

有害事象一覧を5.3.5.3-1 p6764 Table 274-B2101J-2.1に示した。有害事象の集計は行っていない。

B2101J 試験での CRS に関連する情報の一覧を5.3.5.3-1 Listing 273-B2101J-4.1～Listing 273-B2101J-4.6に示した。本試験で，トシリズマブ初回投与日同日以降に認められた CRS は1例（Patient ID [redacted]）であった。本事象は，初回の CRS 発現（CTL019輸注後2日目）後，トシリズマブ投与（CTL019輸注後4日目）し，回復した（CTL019輸注後14日目）後に，CRS が再発（CTL019輸注後55日目）したと治験責任医師により判断された。再発した CRS は，トシリズマブ投与をされず，回復（CTL019輸注後58日目）した。

(3) B2102J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する成人患者）

有害事象一覧を5.3.5.3-1 p6831 Table 274-B2102J-2.1に示した。有害事象の集計は行っていない。

B2102J 試験での CRS に関連する情報の一覧を5.3.5.3-1 Listing 273-B2102J-4.1～Listing 273-B2102J-4.2に示した。本試験で，トシリズマブ初回投与日同日以降に CRS は認められなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　B2202試験（ALL 小児患者）

死亡の一覧を表 2.7.4.7.1.1-1に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

CTL019を輸注後，CRS を発現してトシリズマブを投与した患者28例における死亡例は10例（35.7%）であり，この内，トシリズマブの安全性評価期間（CTL019輸注後3カ月目まで）の死亡例は4例（14.3%）であった。トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧を表 2.7.4.2.1.2.1-1に示す。死因は疾患進行による死亡が1例，その他が3例（脳炎，脳出血，全身性真菌症）であった。以下に死因が疾患進行ではない死亡患者の詳細を示す。

- 脳炎（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注翌日（CTL019 Day 2）に CRS が発現し，CTL019 Day 3にトシリズマブを投与した。CRS の臨床的改善がみられなかったことから，CTL019 Day 6に2回目の，CTL019 Day 8に3回目のトシリズマブを投与した。CTL019 Day 22に CRS は回復した。CTL019 Day 30に脳炎が発現し，CTL019 Day 53に死亡した。治験責任医師は，脳炎については CTL019及びリンパ球除去化学療法のいずれか又は両方と関連ありと判断し，脳炎の原因に CART 細胞，ヒトヘルペスウイルス（HHV）6感染，又は自己免疫性抗体が寄与したと判断した。

- 脳出血（Patient ID_[redacted]）：CTL019の輸注後4日目（CTL019 Day 4）に CRS が発現し，CTL019 Day 7に1回目のトシリズマブの投与をした。CRS の臨床的改善がみられなかったことから，CTL019 Day 9に2回目のトシリズマブを投与した。CTL019 Day 13に CRS は回復した。CTL019 Day 15に脳出血が発現し，同日死亡した。治験責任医師は，脳出血についてはCTL019及びリンパ球除去化学療法のいずれか又は両方と関連ありと判断し，また，ALL，前治療の化学療法，血小板減少症，凝血異常，腹部コンパートメント症候群，持続的静静脈血液濾過（CVVH），及び高血圧が脳出血のその他の可能性のある寄与因子であると判断した。

- 全身性真菌症（Patient ID_[redacted]）：CTL019の輸注翌日（CTL019 Day 2）以降，口内炎，潰瘍性歯肉炎，口腔カンジダ症，発熱，グラニュリカテラ感染，副鼻腔炎，ストマトコッカス感染 - ロシア・ムシラジノーサ感染を伴う口内炎，口唇潰瘍，口腔ヘルペス，単純ヘルペ

スウイルス1型感染，ヒトヘルペスウイルス6感染及び全身性カンジダを発現し，感染症に対する治療が継続された。CTL019の輸注後22日目（CTL019 Day 22）に CRS（Grade 2）が発現し，CTL019 Day 33に Grade 3に悪化したことからトシリズマブが投与された。CTL019 Day 34にはブドウ球菌感染と診断され，CTL019 Day 35には CRS が Grade 2に改善した。その後，嗜眠，社会逃避行動，急性腎障害，頻尿，尿失禁，激越，振戦，傾眠，易刺激性，不活発，幻覚が発現した。CRS は CTL019 Day 43に回復した。CTL019の輸注後62日目（CTL019 Day 62），全身性真菌症及び併発した汎血球減少症が原因で死亡した。治験責任医師は，全身性カンジダ，CRS，カンジダ感染（真菌感染 - カンジダ・ギリエルモンディ），幻覚，及び不活発については CTL019と関連ありと判断した。

表 2.7.4.2.1.2.1-1　トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Country/Patient identifier	Age/Sex/Race	初回 CRS 発現日 CTL019/Tocilizumab	トシリズマブ投与日 CTL019/Tocilizumab	初回 CRS 回復日 CTL019/Tocilizumab	死亡日 CTL019/Tocilizumab	死因	Preferred term
CAN/[redacted]	[redacted]/F/White	2/-1	3/1, 6/4, 8/6	22/20	53/51	その他：脳炎	脳炎
USA/[redacted]	[redacted]/M/White	4/-3	7/1, 9/3	13/7	15/9	その他：急性の実質出血	脳出血
USA/[redacted]	1[redacted]/F/White	22/-11	33/1	43/11	62/30	その他：播種性真菌感染	全身性真菌症
USA/[redacted]	1[redacted]/M/White	1/-17	18/1	19/2	72/55	疾患進行	急性リンパ性白血病

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2202-2.3，Listing 273-B2202-4.1を改変]

2.7.4.2.1.2.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

死亡の一覧を表 2.7.4.7.1.2-1に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

CTL019輸注後，CRS を発現してトシリズマブを投与した患者15例における死亡例は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であった。トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧を表 2.7.4.2.1.2.2-1に示す。死因は疾患進行が8例，その他が1例であった。以下に死因が疾患進行ではない死亡患者の詳細を示す。

- 敗血症（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注後4日目（CTL019 Day 4）に CRS が発現し，CTL019 Day 5にトシリズマブを投与した。CRS の臨床的改善がみられなかったことから，CTL019 Day 7に2回目のトシリズマブを投与した。CTL019 Day 10に CRS は回復した。CTL019 Day 37に敗血症を発症し，CTL019 Day 41に死亡した。死亡に寄与した原因はリンパ腫の進行であった。

表 2.7.4.2.1.2.2-1　トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧（C2201試験）
（トシリズマブ安全性解析対象例）

Country/Patient identifier	Age/Sex/Race	初回 CRS 発現日 CTL019/Tocilizumab	トシリズマブ投与日 CTL019/Tocilizumab	初回 CRS 回復日 CTL019/Tocilizumab	死亡日 CTL019/Tocilizumab	死因	Preferred term
AUS/[redacted]	5[redacted]/M/White	2/-1	3/1, 4/2	8/6	56/54	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
AUS/[redacted]	4[redacted]/F/White	4/-1	5/1, 7/3	10/6	41/37	その他：敗血症	敗血症
CAN/[redacted]	4[redacted]/F/White	2/1	2/1, 9/8	10/9	72/71	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
USA/[redacted]	5[redacted]/M/White	7/-1	8/1, 11/4	19/12	63/56	疾患進行	びまん性大細胞型細胞リンパ腫
USA/[redacted]	6[redacted]/M/White	2/-3	5/1, 7/3	9/5	22/18	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
USA/[redacted]	5[redacted]/M/White	2/-6	8/1, 9/2	14/7	67/60	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Unknown	2/-2	4/1, 7/4	9/6	81/78	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
USA/[redacted]	5[redacted]/F/Black	6/1	6/1	継続	11/6	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
USA/[redacted]	4[redacted]/F/White	3/-4	7/1	11/5	23/17	疾患進行	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

[5.3.5.3-1 Listing 274-C2201-2.3，Listing 273-C2201-4.1を改変]

2.7.4.2.1.2.3　参考資料

(1) B2205J 試験（ALL 小児患者）

トシリズマブ安全性解析対象例のすべての死亡の一覧を表 2.7.4.7.1.3-1に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。CTL019輸注後，CRS を発現してトシリズマブを投与した患者7例における死亡例は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。トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧を表 2.7.4.2.1.2.3-1に示す。死因は2例とも疾患進行であった。

表 2.7.4.2.1.2.3-1　トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧（B2205J 試験）
（トシリズマブ安全性解析対象例）

Country/Patient identifier	Age/Sex/Race	初回 CRS 発症日 CTL019/Tocilizumab	トシリズマブ投与日 CTL019/Tocilizumab	初回 CRS 回復日 CTL019/Tocilizumab	死亡日 CTL019/Tocilizumab	死因	Preferred term
USA/[redacted]	1[redacted]/F/White	2/-7	9/1, 10/2	11/3	11/3	疾患進行	急性リンパ性白血病
USA/[redacted]	1[redacted]/M/White	10/-1	11/1, 13/3, 24/14	36/26	36/26	疾患進行	急性リンパ性白血病

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2205J-2.3，Listing 273-B2205J-4.1を改変]

(2) B2101J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する小児患者）

すべての死亡の一覧を表 2.7.4.7.1.4-1に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

トシリズマブ安全性解析対象例17例における死亡例は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。トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧を表 2.7.4.2.1.2.3-2に示す。死因は1例が疾患進行，1例がその他であった。以下に死因が疾患進行ではない死亡患者の詳細を示す。

- 敗血症（Patient ID_[redacted]）：表皮ブドウ球菌による菌血症（敗血症），中枢神経系出血の疑い，及び疾患進行により死亡した。CTL019輸注翌日（CTL019 Day 2）に CRS が発現し，CTL019 Day 15に1回目のトシリズマブを投与し，CTL019 Day 18に2回目のトシリズマブを投与された。CTL019 Day 19に，CTL019の抗腫瘍効果は無効と判定されたが，CTL019 Day 26に疾患コントロールの試みとして，2回目の CTL019輸注を行った。CTL019 Day 27に低血圧が悪化し，同日，トシリズマブの3回目の投与を行った。疾患評価で抗腫瘍効果は認められなかった。CTL019 Day 31にアシドーシス，急性腎障害及び中枢神経系出血の可能性ありと診断された。乳酸量が多かったことから敗血症が示唆された。CTL019 Day 32にトシリズマブの4回目の投与を行った。CTL019 Day 32に患者は完全に無反応で瞳孔の固定／散大が認められ，臨床評価により頭蓋内出血が示唆され，死亡した。CRS は，死亡時点で継続中であった。

表 2.7.4.2.1.2.3-2　トシリズマブの安全性評価期間中の死亡例一覧（B2101J 試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Country/ Center/ Patient identifier	Age/Sex/Race	初回 CRS 発症日 CTL019/Tocilizumab	トシリズマブ投与日 CTL019/Tocilizumab	初回 CRS 回復日 CTL019/Tocilizumab	死亡日 CTL019/Tocilizumab	死因	Preferred term
USA/ [redacted]	[redacted]/F/ Caucasian	2/-3	5/1 12/8 19/15	14/10	70/66	疾患進行	—
USA/ [redacted]	2[redacted]/M/ Caucasian	2/-13	15/1, 18/4, 27/13 32/18	32/18	32/18	その他：敗血症	敗血症

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2101J-2.3，Listing 273-B2101J-4.1を改変]

(3) その他：B2102J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する成人患者）

すべての死亡の一覧を表 2.7.4.7.1.5-1に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

トシリズマブ安全性解析対象例18例における死亡例は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。

(4) B2203J 試験（ALL 成人患者）

B2203J 試験のトシリズマブ安全性解析対象例の個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。なお，本試験は，データカットオフをしておらず，ノバルティス社の安全性データベース（ARGUS）の情報より個別患者の詳細を作成した。

トシリズマブ安全性解析対象例における死亡例は5例であった。以下に死亡患者の詳細を示す。

- CRS，及びインフルエンザウイルス感染（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注日の翌日に CRS を発現し，CTL019輸注後4日目にトシリズマブが投与され，CTL019投与後6日目に死亡した。治験責任医師は，本事象はインフルエンザと併発した CRS 及び気腫性胆嚢炎と判断した。治験責任医師は，CRS 及びインフルエンザは重篤（致命的，生命を脅かす，入院）と判断した。治験責任医師は，CRS 及びインフルエンザは，CTL019と関連ありと判断した。
- 頭蓋内出血（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注後5日目に CRS を発現し，CTL019輸注後13日目にトシリズマブが投与された。CRS はトシリズマブの投与後に改善され，サイトカインに指向性を示す抗サイトカイン療法をさらに行う必要はなかった。CTL019輸注後17日目

に頭蓋内出血により死亡した。

- CRS，肺炎及び敗血症（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注日同日に CRS を発現し，CTL019輸注後3日目にトシリズマブが投与され，CTL019輸注後4日目にステロイド剤の投与が開始された。CTL019輸注後6日目に2回目のトシリズマブが投与され，CTL019輸注後7目には平熱となったが，フェリチンの上昇は継続していた。CTL019輸注後11日目に入院し，CTL019輸注後12日目にトシリズマブが追加投与された。CTL019輸注後13日目にフェリチンが低下し始めた。同日の胸部 CT では，広範囲にわたり，肺底部に大きな多発性の浸潤影が認められ，これは多巣性肺炎を示していると考えられた。CTL019輸注後16日目に患者は死亡した。
- CRS 及び敗血症（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注日同日に CRS を発現し，CTL019輸注後3日目にトシリズマブが投与された。CTL019輸注後4日目にトシリズマブが追加投与された。CTL019輸注後5日目に CRS に起因する進行性ショックに対し，siltuximab 及びソル・メドロール500 mg が投与された。ストレスドーズの少量ステロイド剤の負荷投与が継続された。CTL019輸注後14日目に本患者は臨床的に改善した。CTL019輸注後15日目に低血圧及び頻脈となり，心房細動に対して除細動を行い，昇圧薬による支持療法の再開が必要となった。低血圧が持続し，回帰熱が発現した。同日に敗血症も発現したが，その時点の臨床所見は，心臓，血液量減少（失血，透析）などのいくつかの要因に起因するショックであり，再発性 CRS の関与を否定できなかった。その後，2回目の siltuximab の投与が行われ，ストレスドーズの少量ステロイド剤の投与，DIC の管理及び広域抗生物質が継続された。CTL019輸注後16日目に患者は死亡した。
- 酸血症及び敗血症（Patient ID_[redacted]）：CTL019輸注日の翌日に CRS を発現し，CTL019輸注後2日目にトシリズマブが投与された。CTL019輸注後3日目に状態が改善した。CTL019輸注後8日目に相対的な低血圧，譫妄の持続，間欠熱及び血清フェリチン増加が認められ，トシリズマブの2回目の投与が行われ，続いてヒドロコルチゾンが投与された。この時点で感染症の併発が懸念された。患者は CTL019輸注後11日目に死亡した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 B2202試験（ALL 小児患者）

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3.1-1に示す。また，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.3-1 p6676 Table 274-B2202-2.2に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2に示した。なお，前述のとおり，トシリズマブと有害事象の関連性は評価していない。

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。

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]）は，治験責任医師により初回の 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。

表 2.7.4.2.1.3.1-1　重篤な有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Table 274-B2202-2.2 Serious adverse events, regardless of relationship to tocilizumab, by primary system organ class, preferred term and maximum CTC grade Safety set – Tocilizumab

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	25	(89.3)	7	(25.0)	18	(64.3)
血液およびリンパ系障害	5	(17.9)	3	(10.7)	1	(3.6)
凝血異常	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
播種性血管内凝固	1	(3.6)	0		0	
発熱性好中球減少症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
貪食細胞性組織球症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
汎血球減少症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
心臓障害	3	(10.7)	1	(3.6)	1	(3.6)
第一度房室ブロック	1	(3.6)	0		0	
心不全	1	(3.6)	0		1	(3.6)
左室機能不全	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
胃腸障害	3	(10.7)	1	(3.6)	1	(3.6)
腹部コンパートメント症候群	1	(3.6)	0		1	(3.6)
便秘	1	(3.6)	0		0	
膵炎	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(7.1)	0		2	(7.1)
多臓器機能不全症候群	2	(7.1)	0		2	(7.1)
全身性炎症反応症候群	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
肝胆道系障害	1	(3.6)	0		1	(3.6)
胆汁うっ滞	1	(3.6)	0		1	(3.6)
免疫系障害	20	(71.4)	4	(14.3)	16	(57.1)
サイトカイン放出症候群	20	(71.4)	4	(14.3)	16	(57.1)
感染症および寄生虫症	7	(25.0)	3	(10.7)	3	(10.7)
脳炎	2	(7.1)	0		2	(7.1)
気管支肺アスペルギルス症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
ウイルス性脳炎	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
肺真菌症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
ライノウイルス感染	1	(3.6)	0		0	
軟部組織感染	1	(3.6)	1	(3.6)	0	

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害，中毒および処置合併症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
血管麻痺症候群	1	(3.6)	0		1	(3.6)
臨床検査	1	(3.6)	0		1	(3.6)
心電図 QT 延長	1	(3.6)	0		1	(3.6)
代謝および栄養障害	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
高ナトリウム血症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
腫瘍崩壊症候群	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
出血性関節症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
横紋筋融解症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
神経系障害	4	(14.3)	2	(7.1)	1	(3.6)
脳出血	1	(3.6)	0		1	(3.6)
認知障害	1	(3.6)	0		0	
構語障害	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
脳症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
腎および尿路障害	5	(17.9)	2	(7.1)	3	(10.7)
急性腎障害	4	(14.3)	2	(7.1)	2	(7.1)
腎不全	1	(3.6)	0		1	(3.6)
腎尿細管壊死	1	(3.6)	0		1	(3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7	(25.0)	3	(10.7)	4	(14.3)
低酸素症	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
呼吸不全	2	(7.1)	0		2	(7.1)
急性呼吸窮迫症候群	1	(3.6)	0		1	(3.6)
急性呼吸不全	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
呼吸困難	1	(3.6)	0		1	(3.6)
胸水	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
肺水腫	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
血管障害	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
低血圧	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of 'All grades' column, as reported in the 'All patients' column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 20.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/saf/tadae_ser.sas@@/main/9 31OCT17:11:35　Final

*1: The grading of CRS and GVHD will be based on the protocol-specific grading scales

[5.3.5.3-1 p6566 Table 274-B2202-2.2を再掲]

2.7.4.2.1.3.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3.2-1に示す。また，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.3-1 p6729 Table 274-C2201-2.2に，個別患者の詳細を2.7.6.2.2に示した。なお，前述のとおり，トシリズマブと有害事象の関連性は評価していない。

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。

表 2.7.4.2.1.3.2-1　重篤な有害事象の要約（CTC-AE Grade 別*1）（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Table 274-C2201-2.2 Serious adverse events, regardless of relationship to tocilizumab, by primary system organ class, preferred term and maximum CTC grade Safety set – Tocilizumab

	All patients N=15					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	12	(80.0)	2	(13.3)	9	(60.0)
心臓障害	2	(13.3)	1	(6.7)	1	(6.7)
心房細動	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
心停止	1	(6.7)	0		1	(6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(6.7)	0		1	(6.7)
多臓器機能不全症候群	1	(6.7)	0		1	(6.7)
肝胆道系障害	1	(6.7)	0		1	(6.7)
肝不全	1	(6.7)	0		1	(6.7)
免疫系障害	6	(40.0)	1	(6.7)	5	(33.3)
サイトカイン放出症候群	6	(40.0)	1	(6.7)	5	(33.3)
感染症および寄生虫症	4	(26.7)	2	(13.3)	2	(13.3)
敗血症	2	(13.3)	0		2	(13.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(6.7)	0		1	(6.7)
肺炎	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
シュードモナス感染	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
ブドウ球菌感染	1	(6.7)	0		0	

	All patients N=15					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	2	(13.3)	0		2	(13.3)
肝機能検査値上昇	1	(6.7)	0		1	(6.7)
好中球数減少	1	(6.7)	0		1	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
ミオパチー	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
神経系障害	2	(13.3)	1	(6.7)	1	(6.7)
脳症	1	(6.7)	0		1	(6.7)
虚血性脳梗塞	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
代謝性脳症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
精神障害	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
精神状態変化	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
腎および尿路障害	3	(20.0)	0		2	(13.3)
急性腎障害	3	(20.0)	0		2	(13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(13.3)	1	(6.7)	1	(6.7)
咽頭出血	1	(6.7)	0		1	(6.7)
誤嚥性肺炎	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
肺塞栓症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
血管障害	2	(13.3)	2	(13.3)	0	
深部静脈血栓症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
低血圧	1	(6.7)	1	(6.7)	0	

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of "All grades" column, as reported in the "All patients" column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 20.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

/vob/CCTL019C/CCTL019C2201/csr_2/pgm/saf/tadae_ser.sas@@/main/3 31OCT17:11:25　Final

*1: The grading of CRS and GVHD will be based on the protocol-specific grading scales

[5.3.5.3-1 p6573 Table 274-C2201 -2.2を再掲]

2.7.4.2.1.3.3　参考資料

(1) B2205J 試験（ALL 小児患者）

B2205J 試験のトシリズマブ安全性解析対象例での重篤な有害事象一覧を5.3.5.3-1 p6762 Table 274-B2205J-2.2に示し，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

本試験で，トシリズマブ初回投与日同日以降に認められた重篤な CRS は3例であった。治験責任医師が初回の CRS 回復後に，CRS が再発したと判断した事象は認められなかった。3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) B2101J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する小児患者）

B2101J 試験のトシリズマブ安全性解析対象例での重篤な有害事象一覧を5.3.5.3-1 p6822 Table 274-B2101J-2.2に示し，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

本試験で，トシリズマブ初回投与日同日以降に認められた重篤な CRS は1例（Patient ID_[redacted]）であった。本事象は，治験責任医師が初回の CRS 回復後に，CRS が再発したと判断した。

(3) B2102J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する成人患者）

B2102J 試験のトシリズマブ安全性解析対象例での重篤な有害事象一覧を5.3.5.3-1 p6844 Table 274-B2102J-2.2に示し，個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。

本試験で，トシリズマブ初回投与日同日以降に重篤な CRS は認められなかった。

(4) B2203J 試験（ALL 成人患者）

B2203J 試験のトシリズマブ安全性解析対象例での重篤な有害事象の個別患者の詳細を2.7.6.2.2項に示した。本試験で，重篤な有害事象は20例に認められた。

2.7.4.2.1.4　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 発生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。

2.7.4.2.1.5　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。

2.7.4.2.1.6　日本人患者での安全性プロファイル

トシリズマブが投与された日本人患者は，B2202試験の1例（Patient ID_[redacted]）であった。当該患者は CTL019輸注後3日目に，Grade 2の CRS が発現した。CTL019輸注後9日目に播種性血管内凝固が発現し，ICU に移送された。CTL019輸注後10日目にトシリズマブを12.0 mg/kg を投与し，同日，CRS が Grede 4に悪化し，CTL019輸注後11日目に腫瘍崩壊症候群（Grade 3）が発現したため，トシリズマブ（12 mg/kg）の2回目の投与が行われた。CRS に対してノルエピネフリン，メチルプレドニゾロン，ダルテパリン，バソプレシン，類似体，及びドーパミンの投与が継続された。CTL019輸注後20日目に CRS は回復した。

トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した有害事象は，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，白血球数減少であった。重篤な有害事象は CRS（最高 Grade：Grade 4）であった。日本人にのみ認められた Grade 3/4の有害事象はなかった。

申請時のデータカットオフ後，日本人患者の追加登録期間に，日本人の CTL019輸注後のトシリズマブの投与に至った CRS 発現は，B2202試験で3例に，C2201試験で2例に認められた。そこで，それぞれの試験で，日本人における追加部分集団解析を行った（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）。

B2202試験の日本人4例（申請時に用いた対象集団に含まれる1例を含む）及び C2201試験の2例，全例を安全性解析対象，薬物動態解析対象及び有効性解析対象とした。

B2202試験の日本人患者集団で，有害事象は4例全例に認められた。有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6-1に示した。最も発現率の高かった有害事象は CRS，肝機能異常及び白血球数減少，各4例（100%）であった。4例の CRS はすべて，トシリズマブ投与前に発現した初回の CRS が継続している中で Grade 変化（上昇4例）により有害事象として報告された一連の事象であり，すべて回復に至った。

B2202試験の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6-2に示した。重篤な有害事象は4例全例に認められた。最も発現率の高かった重篤な有害事象は CRS4例（100%）であった。4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，全例で回復した。その他の重篤な有害事象としてはウイルス性脳炎と細菌性髄膜炎が同一症例（1例，25%）に認められた。当該患者は2回トシリズマブを投与しており，いずれの事象もトシリズマブ初回投与37日目（最終投与33日目）に発現した。初回投与66日目（最終投与62日目）に，ウイルス性脳炎は回復傾向を示し，細菌性髄膜炎は回復した。なお，当該患者はこれらの事象の転帰判断日に死亡しており，死亡理由は疾患進行であった。

B2202試験の死亡は，前述の1例に認められた。

B2202試験の日本人患者集団では，申請時の B2202試験の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。

表 2.7.4.2.1.6-1　日本人患者に認められた有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=4					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	4	(100.0)	0		4	(100.0)
血液およびリンパ系障害	2	(50.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
好中球減少症	2	(50.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
低フィブリノゲン血症	1	(25.0)	0		0	
心臓障害	3	(75.0)	0		1	(25.0)
心機能障害	2	(50.0)	0		0	
心不全	1	(25.0)	0		1	(25.0)
胃腸障害	3	(75.0)	0		0	
膵炎	2	(50.0)	0		0	
便秘	1	(25.0)	0		0	
悪心	1	(25.0)	0		0	
肝胆道系障害	4	(100.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
肝機能異常	4	(100.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
免疫系障害	4	(100.0)	1	(25.0)	3	(75.0)

	All patients N=4					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
サイトカイン放出症候群	4	(100.0)	1	(25.0)	3	(75.0)
低γグロブリン血症	1	(25.0)	0		0	
感染症および寄生虫症	4	(100.0)	0		1	(25.0)
菌血症	1	(25.0)	1	(25.0)	0	
BK ウイルス感染	1	(25.0)	0		0	
ウイルス性脳炎	1	(25.0)	0		1	(25.0)
細菌性髄膜炎	1	(25.0)	1	(25.0)	0	
外耳炎	1	(25.0)	0		0	
ウイルス性尿路感染	1	(25.0)	0		0	
臨床検査	4	(100.0)	1	(25.0)	3	(75.0)
白血球数減少	4	(100.0)	2	(50.0)	2	(50.0)
血中フィブリノゲン減少	2	(50.0)	0		0	
好中球数減少	2	(50.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(25.0)	1	(25.0)	0	
血小板数減少	1	(25.0)	1	(25.0)	0	
血清フェリチン増加	1	(25.0)	0		0	
代謝および栄養障害	2	(50.0)	1	(25.0)	1	(25.0)
腫瘍崩壊症候群	2	(50.0)	2	(50.0)	0	
代謝性アシドーシス	1	(25.0)	0		1	(25.0)
神経系障害	1	(25.0)	0		0	
痙攣発作	1	(25.0)	0		0	
腎および尿路障害	2	(50.0)	0		2	(50.0)
急性腎障害	2	(50.0)	0		2	(50.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(100.0)	1	(25.0)	2	(50.0)
低酸素症	3	(75.0)	1	(25.0)	2	(50.0)
口腔咽頭痛	1	(25.0)	0		0	
胸水	1	(25.0)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	(25.0)	0		0	
そう痒症	1	(25.0)	0		0	
血管障害	1	(25.0)	0		1	(25.0)
低血圧	1	(25.0)	0		1	(25.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of 'All grades' column, as reported in the 'All patients' column.

	All patients N=4					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 21.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

[5.3.5.3-2 p555 Table 274-B2202-2.1j を再掲]

*1CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。

表 2.7.4.2.1.6-2　日本人患者に認められた重篤な有害事象の要約（CTC-AE Grade 別*1）（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=4					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	4	(100.0)	1	(25.0)	3	(75.0)
免疫系障害	4	(100.0)	1	(25.0)	3	(75.0)
サイトカイン放出症候群	4	(100.0)	1	(25.0)	3	(75.0)
感染症および寄生虫症	1	(25.0)	0		1	(25.0)
ウイルス性脳炎	1	(25.0)	0		1	(25.0)
細菌性髄膜炎	1	(25.0)	1	(25.0)	0	

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of 'All grades' column, as reported in the 'All patients' column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 21.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

[5.3.5.3-2 p557 Table 274-B2202-2.2j を再掲]

*1CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。

C2201試験の日本人患者集団で，有害事象は2例全例に認められた。有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6-3に示した。2例ともに認められた有害事象は CRS のみであった。2例の CRS はすべて，トシリズマブ投与前に発現した初回の CRS が継続している中で Grade 変化（上昇2例）により有害事象として報告された一連の事象であり，すべて回復に至った。

C2201試験の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6-4に示した。重篤な有害事象は2例全例に認められた（貪食細胞性組織球症，汎血球減少症，サイトカイン放出症候群，腫瘍崩壊症候群，各1例）。2例ともに認められた重篤な有害事象はなかった。

C2201試験の死亡は，1例に認められた。当該患者は，サイトカイン放出症候群に対しトシリ

ズマブ（1回目）を投与するも，重篤な有害事象として，サイトカイン放出症候群（トシリズマブ初回投与2日目発現－3日目回復），貪食細胞性組織球症（トシリズマブ初回投与2日目発現－34日目回復），腫瘍崩壊症候群（トシリズマブ初回投与3日目発現－24日目回復）を発現し，トシリズマブ（2回目，トシリズマブ初回投与3日後）を投与した。トシリズマブ初回投与37日目（最終投与34日目）に疾患進行のため死亡した。

C2201試験の日本人患者集団では，申請時の C2201試験の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。

表 2.7.4.2.1.6-3　日本人患者に認められた有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=2					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	2	(100.0)	0		2	(100.0)
血液およびリンパ系障害	2	(100.0)	0		2	(100.0)
貧血	1	(50.0)	0		1	(50.0)
播種性血管内凝固	1	(50.0)	0		0	
貪食細胞性組織球症	1	(50.0)	0		1	(50.0)
白血球減少症	1	(50.0)	1	(50.0)	0	
好中球減少症	1	(50.0)	0		1	(50.0)
汎血球減少症	1	(50.0)	0		1	(50.0)
血小板減少症	1	(50.0)	0		1	(50.0)
眼障害	1	(50.0)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(50.0)	0		0	
胃腸障害	1	(50.0)	0		0	
下痢	1	(50.0)	0		0	
免疫系障害	2	(100.0)	2	(100.0)	0	
サイトカイン放出症候群	2	(100.0)	2	(100.0)	0	
感染症および寄生虫症	2	(100.0)	0		0	
細菌感染	1	(50.0)	0		0	
真菌感染	1	(50.0)	0		0	
気道感染	1	(50.0)	0		0	
代謝および栄養障害	2	(100.0)	1	(50.0)	1	(50.0)
低カリウム血症	1	(50.0)	1	(50.0)	0	
腫瘍崩壊症候群	1	(50.0)	0		1	(50.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of "All grades" column, as reported in the "All patients" column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 21.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

[5.3.5.3-2 p874 Table 274-C2201-2.1j を再掲]
*1CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。

表 2.7.4.2.1.6-4　日本人患者に認められた重篤な有害事象の要約（CTC-AE Grade 別*1）（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=2		
SOC	All grades	Grade 3	Grade 4
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients with at least one AE	2 (100.0)	0	2 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (100.0)	0	2 (100.0)
貪食細胞性組織球症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
汎血球減少症	1 (50.0)	0	1 (50.0)
免疫系障害	1 (50.0)	1 (50.0)	0
サイトカイン放出症候群	1 (50.0)	1 (50.0)	0
代謝および栄養障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (50.0)	0	1 (50.0)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of "All grades" column, as reported in the "All patients" column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 21.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

[5.3.5.3-2 p875 Table 274-C2201-2.2j を再掲]
*1CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。

2.7.4.2.1.7　ALL 小児患者と DLBCL 成人患者の安全性

B2202試験及び C2201試験のいずれの試験においても，トシリズマブ安全性解析対象例での最も高い発現率の全 Grade の有害事象は CRS であり，B2202試験の ALL 小児患者では22/28例（78.6%），C2201試験の DLBCL 成人患者では8/15例（53.3%）であった。また，最も高い発現率の全Gradeの重篤な有害事象もCRSであり，ALL小児患者では20/28例（71.4%），DLBCL成人患者では6/15例（40.0%）であった。ALL 小児患者では，トシリズマブ初回投与日同日以降に発現した CRS22例中，1例は，初回の CRS にトシリズマブを投与して回復した後，その3日後に CRS が再発した。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。DLBCL 患者では，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。

ALL 小児患者において，CRS を除く，発現率25%を超える有害事象は，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%），発熱8/28例（28.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7/28例（25.0%），急性腎障害7/28例（25.0%），高血圧7/28例（25.0%），低酸素症7/28例（25.0%）であった。

DLBCL 成人患者において，CRS を除く，発現率25%を超える有害事象は，血小板数減少7/15例（46.7%），低血圧7/15例（46.7%），急性腎障害6/15例（40.0%），下痢5例（33.3%），貧血5例（33.3%），血中クレアチニン増加4例（26.7%）高血糖4/15例（26.7%），低リン酸血症4/15例（26.7%），白血球数減少4/15例（26.7%）であった。

B2202試験の ALL 小児患者，C2201試験の DLBCL 成人患者において認められたトシリズマブ初回投与日同日以降に発現した有害事象は，CTL019の安全性解析対象集団によって認められた有害事象（2.7.6参照）と類似していた。

2.7.4.2.1.8　C2201試験の追加データカットオフ時の安全性の評価

C2201試験の追加データカットオフを行い，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日であった。解析結果は5.3.5.3-3に示した。

トシリズマブの投与を1回以上受けた患者は16例で，申請時より1例追加された。この16例全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。

有害事象は16例全例に認められた。10%以上に認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.8-1 に示した。

全 Grade で20%以上に認められた PT は，申請時のデータカットオフ時点（2017年3月8日）で認められた PT と同様であった。

C2201試験での CRS に関連する情報の一覧を5.3.5.3-3 Listing 273-C2201-4.1～Listing 273-C2201-4.6に示した。追加された1例で認められた CRS は，初回の CRS が継続している中で，Grade 上昇により有害事象として報告された，初回の CRS と一連の事象であり，回復した。

表 2.7.4.2.1.8-1　10%以上に認められた有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（C2201試験，データカットオフ日2017年12月8日）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=16					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	16	(100.0)	2	(12.5)	14	(87.5)
血液およびリンパ系障害	11	(68.8)	5	(31.3)	5	(31.3)
貧血	6	(37.5)	5	(31.3)	1	(6.3)
播種性血管内凝固	3	(18.8)	2	(12.5)	0	
血小板減少症	3	(18.8)	0		3	(18.8)
好中球減少症	2	(12.5)	0		2	(12.5)
心臓障害	6	(37.5)	2	(12.5)	3	(18.8)
心停止	3	(18.8)	0		3	(18.8)
心房細動	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
胃腸障害	11	(68.8)	3	(18.8)	0	

	All patients N=16					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下痢	5	(31.3)	0		0	
悪心	3	(18.8)	0		0	
腹部膨満	2	(12.5)	0		0	
腹痛	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
便秘	2	(12.5)	0		0	
嚥下障害	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(68.8)	2	(12.5)	1	(6.3)
全身性浮腫	4	(25.0)	1	(6.3)	0	
末梢性浮腫	4	(25.0)	0		0	
肝胆道系障害	4	(25.0)	2	(12.5)	1	(6.3)
高ビリルビン血症	2	(12.5)	2	(12.5)	0	
免疫系障害	9	(56.3)	2	(12.5)	7	(43.8)
サイトカイン放出症候群	9	(56.3)	2	(12.5)	7	(43.8)
感染症および寄生虫症	9	(56.3)	6	(37.5)	2	(12.5)
菌血症	2	(12.5)	2	(12.5)	0	
敗血症	2	(12.5)	0		2	(12.5)
傷害，中毒および処置合併症	3	(18.8)	0		0	
挫傷	2	(12.5)	0		0	
臨床検査	14	(87.5)	3	(18.8)	10	(62.5)
血小板数減少	8	(50.0)	0		8	(50.0)
白血球数減少	5	(31.3)	1	(6.3)	3	(18.8)
血中クレアチニン増加	4	(25.0)	3	(18.8)	0	
血中フィブリノゲン減少	4	(25.0)	4	(25.0)	0	
好中球数減少	4	(25.0)	1	(6.3)	3	(18.8)
体重減少	3	(18.8)	2	(12.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(12.5)	0		1	(6.3)
血中免疫グロブリン G 減少	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
血中尿酸増加	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
体重増加	2	(12.5)	2	(12.5)	0	
代謝および栄養障害	11	(68.8)	11	(68.8)	0	
高血糖	4	(25.0)	2	(12.5)	0	
低リン酸血症	4	(25.0)	4	(25.0)	0	
高カルシウム血症	2	(12.5)	0		0	

	All patients N=16					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低カルシウム血症	2	(12.5)	0		0	
神経系障害	12	(75.0)	3	(18.8)	3	(18.8)
脳症	3	(18.8)	0		2	(12.5)
失語症	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
精神障害	8	(50.0)	3	(18.8)	0	
錯乱状態	3	(18.8)	0		0	
激越	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
精神状態変化	2	(12.5)	2	(12.5)	0	
腎および尿路障害	7	(43.8)	1	(6.3)	3	(18.8)
急性腎障害	6	(37.5)	1	(6.3)	3	(18.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10	(62.5)	2	(12.5)	3	(18.8)
低酸素症	3	(18.8)	1	(6.3)	0	
無気肺	2	(12.5)	0		0	
呼吸困難	2	(12.5)	0		0	
胸水	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
皮膚および皮下組織障害	6	(37.5)	1	(6.3)	0	
紅斑	2	(12.5)	1	(6.3)	0	
点状出血	2	(12.5)	0		0	
血管障害	10	(62.5)	6	(37.5)	2	(12.5)
低血圧	9	(56.3)	5	(31.3)	2	(12.5)
高血圧	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of "All grades" column, as reported in the "All patients" column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 20.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

[5.3.5.3-3 p1638 Table 274-C2201-2.1を改変]

[*1]CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。

追加データカットオフ時の死亡の一覧を表 2.7.4.7.1.2-2に示した。CTL019輸注後，CRS を発現してトシリズマブを投与した患者16例のトシリズマブの安全性評価期間の死亡は10例（62.5%）であった。追加データカットオフにおいて追加された死亡例は1例であった。当該患者は，トシリズマブの投与後に CRS の回復を認め，その後トシリズマブの安全性評価期間中に疾患進行によって死亡した（表 2.7.4.2.1.8-2）。

表 2.7.4.2.1.8-2　2017年12月8日データカットオフで追加されたトシリズマブの安全性評価期間中の死亡例（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Country/ Patient identifier	Age/Sex/ Race	初回 CRS 発現日 CTL019/Tocilizumab	トシリズマブ投与日 CTL019/Tocilizumab	初回 CRS 回復日 CTL019/Tocilizumab	死亡日 CTL019/Tocilizumab	死因	Preferred term
DEU/ [redacted]	3[redacted]/F/ White	2/-6	8/1	14/7	51/44	疾患進行	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

[5.3.5.3-3 Listing 274-C2201-2.3，Listing 273-C2201-4.1，Listing 273-C2201-3.1を改変]

C2201試験の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.8-3に示し，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.3-3 p1692 Listing 274-C2201-2.2に示した。

重篤な有害事象は，全 Grade で13例（81.3%）に認められた。3例以上に認められた全 Grade の重篤な有害事象は CRS7例（43.8%），急性腎障害3例（18.8%）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 CRS6例（37.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.8-3　重篤な有害事象の要約（CTC-AE Grade 別[*1]）（C2201試験，データカットオフ日2017年12月8日）（トシリズマブ安全性解析対象例）

	All patients N=16					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients with at least one AE	13	(81.3)	2	(12.5)	10	(62.5)
心臓障害	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)
心房細動	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
心停止	1	(6.3)	0		1	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(6.3)	0		1	(6.3)
多臓器機能不全症候群	1	(6.3)	0		1	(6.3)
肝胆道系障害	1	(6.3)	0		1	(6.3)
肝不全	1	(6.3)	0		1	(6.3)
免疫系障害	7	(43.8)	1	(6.3)	6	(37.5)
サイトカイン放出症候群	7	(43.8)	1	(6.3)	6	(37.5)
感染症および寄生虫症	4	(25.0)	2	(12.5)	2	(12.5)
敗血症	2	(12.5)	0		2	(12.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(6.3)	0		1	(6.3)
肺炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
シュードモナス感染	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
ブドウ球菌感染	1	(6.3)	0		0	

	All patients N=16					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(6.3)
肝機能検査値上昇	1	(6.3)	0		1	(6.3)
好中球数減少	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
ミオパチー	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
神経系障害	4	(25.0)	2	(12.5)	2	(12.5)
脱髄性多発ニューロパチー	1	(6.3)	0		1	(6.3)
脳症	1	(6.3)	0		1	(6.3)
虚血性脳梗塞	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
代謝性脳症	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
てんかん重積状態	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
精神障害	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
精神状態変化	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
腎および尿路障害	3	(18.8)	0		2	(12.5)
急性腎障害	3	(18.8)	0		2	(12.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(18.8)	1	(6.3)	2	(12.5)
窒息	1	(6.3)	0		1	(6.3)
咽頭出血	1	(6.3)	0		1	(6.3)
誤嚥性肺炎	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
肺塞栓症	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
血管障害	2	(12.5)	2	(12.5)	0	
深部静脈血栓症	1	(6.3)	1	(6.3)	0	
低血圧	1	(6.3)	1	(6.3)	0	

- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of "All grades" column, as reported in the "All patients" column.

- A patient with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

- Only AEs occurring during on-treatment period for tocilizumab are summarized.

- MedDRA version 20.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

[5.3.5.3-3 p1643 Table 274-C2201-2.2を再掲]

[*1]CRS と移植片対宿主病（GVHD）は，治験実施計画書に規定したスケールでグレード分類した。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

全ての試験の死亡例及び重篤な有害事象発現例の叙述は2.7.6.2.2項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 B2202試験（ALL 小児患者）

B2202試験のトシリズマブベースライン（CRS 発症からトシリズマブ投与直前までの最大値）とトシリズマブ安全性評価期間の最悪値の血液学的及び生化学的臨床検査値の CTC-AE Grade で評価したシフトテーブルを，血液学的検査は5.3.5.3-1 Table 274-B2202-3.1に，生化学的臨床検査は5.3.5.3-1 Table 274-B2202-3.3に示す。なお，本試験では，抗トシリズマブ抗体の測定は実施していない。

血液学的検査において，トシリズマブベースラインの Grade から悪化（Grade 3以上へ変化）が認められた項目は，活性化部分トロンボプラスチン時間，フィブリノーゲン，ヘモグロビン（減少），白血球数（上昇，減少）リンパ球数（上昇，減少），好中球数，血小板数及びプロトロンビン時間 国際標準比であった。この内，Grade が2段階以上悪化した項目とその例数はフィブリノーゲン14/28例，白血球数（上昇）1/28例，白血球数（減少）1/28例，リンパ球数（減少）5/28例，好中球数2/28例，血小板数2/28例及びプロトロンビン時間 国際標準比2/28例であった。

生化学的臨床検査において，トシリズマブベースラインの Grade から悪化（Grade 3以上へ変化）が認められた項目は，アラニンアミノ基転移酵素（GPT），アルブミン，アスパラギン酸アミノ基転移酵素（GOT），ビリルビン，クレアチニン，血糖（上昇），マグネシウム（上昇，減少），リン酸，カリウム（減少），ナトリウム（上昇，減少），尿酸であった。この内，Grade が2段階以上悪化した項目と例数は，アラニンアミノ基転移酵素（GPT）9/28例，アルブミン1/28例，アスパラギン酸アミノ基転移酵素（GOT）11/28例，ビリルビン7/28例，クレアチニン3/28例，血糖（上昇）4/28例，マグネシウム上昇3/28例，マグネシウム減少1/28例，リン酸4/28例，カリウム（減少）8/28例，ナトリウム上昇1/28例，ナトリウム減少2/28例，尿酸3/28例であった。

2.7.4.3.2 C2201試験（DLBCL 成人患者）

C2201試験のトシリズマブベースライン（CRS 発症からトシリズマブ投与直前までの最大値）とトシリズマブ安全性評価期間の最悪値の血液学的及び生化学的臨床検査値の CTC-AE Grade で評価したシフトテーブルを血液学的検査は5.3.5.3-1 Table 274-C2201-3.1に，生化学的臨床検査は5.3.5.3-1 Table 274-C2201-3.3に示す。なお，本試験では，抗トシリズマブ抗体の測定は実施していない。

血液学的検査において，トシリズマブベースラインの Grade から悪化（Grade 3以上へ変化）が認められた項目は，フィブリノーゲン，ヘモグロビン（減少），白血球数（減少）リンパ球数（減少），好中球数，血小板数であった。この内，Grade が2段階以上悪化した項目とその例数は，フィブリノーゲン4/15例，白血球数（減少）1/15例，リンパ球数（減少）1/15例，好中球数3/15例，血小板数4/15例であった。

生化学的臨床検査において，トシリズマブベースラインの Grade から Grade 3以上へ変化が認められた項目は，アラニンアミノ基転移酵素（GPT），アルブミン，アルカリフォスファターゼ，アスパラギン酸アミノ基転移酵素（GOT），ビリルビン，クレアチニン，血糖（上昇），マグネシウム（上昇），リン酸，カリウム（上昇，減少），ナトリウム（減少）であった。この内，Grade が2段階以上悪化した項目とその例数は，アラニンアミノ基転移酵素（GPT）3/15例，アスパラギン酸アミノ基転移酵素（GOT）3/15例，ビリルビン2/15例，クレアチニン3/15例，血糖（上昇）3/15例，マグネシウム上昇3/15例，リン酸2/15例，カリウム（上昇）1/15例，カリウム減少1/15例，ナトリウム減少1/15例であった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

B2202試験及び C2201試験のバイタルサインの一覧を5.3.5.3-1 Listing 274-B2202-4.1及び5.3.5.3-1 Listing 274-C2201-4.1に，12誘導心電図評価を5.3.5.3-1 Listing 274-B2202-5.1及び5.3.5.3-1 Listing 274-C2201-5.1に，心臓画像を5.3.5.3-1 Listing 274-B2202-6.1及び5.3.5.3-1 Listing 274-C2201-6.1に，カルノフスキー・パフォーマンスステータスを5.3.5.3-1 Listing 274-B2202-7.1及び5.3.5.3-1 Listing 274-C2201-7.1に示した。

ALL 患者，DLBCL 患者の CTL019輸注後の CRS 発現時にトシリズマブを投与するという用法より，厳密な評価は実施できなかったが，トシリズマブ投与による臨床的な安全性に関わる明らかな徴候は見出されなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因に関する安全性データの解析は今回の一部変更承認申請を裏付ける臨床試験では実施しなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に関する安全性データの解析は今回の一部変更承認申請を裏付ける臨床試験では実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する安全性データの解析は今回の一部変更承認申請を裏付ける臨床試験では実施しなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験では除外基準にて妊婦，授乳中の女性を除外すること，また，妊娠可能な女性と男性参加者では治験期間中の避妊を定めている。そのため，薬剤による流産，奇形発生等の影響について妊婦及び授乳中の女性に対する新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

B2202試験，C2201試験の治験実施計画書に規定された1回あたりの最大投与量である800 mg を超え，過量投与となった患者が B2202試験で3例（Patient ID_[redacted]：1096 mg/1回［8 mg/kg］，Patient ID_[redacted]：837.6 mg/1回［8 mg/kg］，Patient ID_[redacted]：818.92 mg/1回［6.94 mg/kg］），C2201例で2例（Patient ID_[redacted]：856 mg/1回［8.00 mg/kg］，Patient ID_[redacted]：1150 mg/1回［8.00 mg/kg を2回］）認められた。［トシリズマブ投与量（5.3.5.3-1 Listing 273-B2202-3.1，Listing 273-C2201-3.1）及び体重（5.3.5.3-1 Listing 273-B2202-1.3，Listing 273-C2201-1.3）より算出］

この内，トシリズマブ投与同日以降に重篤な有害事象を発現した患者は，B2202試験では Patient ID_[redacted]で CRS（転帰：回復），低血圧（転帰：回復），低酸素症（転帰：回復），Patient ID_[redacted]で CRS（転帰：回復）であった。C2201試験では，Patient ID_[redacted]でシュードモナス感染（転帰：回復），ブドウ球菌感染（転帰：回復），肺炎（転帰：回復）であった。B2202試験で2例に認められた CRS は，トシリズマブ投与前に発現した CRS が，トシリズマブが投与同日，投与前に Grade が上昇したために重篤な有害事象として挙げられた事象であった。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。詳細は2.7.6.2.2項参照。

2.7.4.5.6 薬物乱用

非臨床試験において，特異的な中枢神経作用は認められていないことから，トシリズマブには薬物依存性はないものと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ALL 患者，DLBCL 患者を対象として，トシリズマブの離脱症状，反跳現象を評価するために計画された試験は行われていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ALL 患者，DLBCL 患者を対象として，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能を評価するために計画された試験は行われていない。

2.7.4.6 市販後データ

本邦において，トシリズマブは点滴静注用製剤として2005年4月に「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。」の効能・効果により製造販売承認を取得した。その後，2008年4月に「関節リウマチ（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」及び「全身型若年性特発性関節炎」の効能・効果の追加承認を取得し，いずれも再審査期間が終了している。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　死亡例一覧

2.7.4.7.1.1　B2202試験（ALL 小児患者）

表 2.7.4.7.1.1-1　死亡例一覧（B2202試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Listing 274-B2202-2.3 (Page 1 of 2)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death	Death date	Study day C/T		Type	Reason for death/ Preferred term
BEL/[redacted]	[redacted]/M/Ot		[redacted]	331/326	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
CAN/[redacted]	[redacted]/F/Wh		[redacted]	53/51		Primary	OTHER:ENCEPHALITIS/Encephalitis
ESP/[redacted]	2[redacted]/F/Ot		[redacted]	310/303	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
USA/[redacted]	[redacted]/M/Wh		[redacted]	506/497	+	Primary	OTHER:BACTERIAL LUNG INFECTION/Lower respiratory tract infection bacterial
					+	Contributing	CHRONIC LUNG DISEASE/Lung disorder
USA/[redacted]	[redacted]/M/Wh		[redacted]	15/9		Primary	OTHER:ACUTE PARENCHYMAL HEMORRHAGE/ Cerebral haemorrhage
						Contributing	THROMBOCYTOPENIA/Thrombocytopenia
USA/[redacted]	[redacted]/M/Wh		[redacted]	263/252	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
USA/[redacted]	1[redacted]/F/Wh		[redacted]	62/30		Primary	OTHER:DISSEMINATED FUNGAL INFECTION/ Systemic mycosis
						Contributing	PANCYTOPENIA/Pancytopenia
USA/[redacted]	1[redacted]/M/Wh		[redacted]	72/55		Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
USA/[redacted]	2[redacted]/F/Am		[redacted]	464/461	+	Primary	OTHER:PATIENT WITHDRAW CONSENT, CANNOT

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 20.0 has been used for the reporting.

/csr_5/pgm/saf/ldeath.sas@@/main/7-31OCT2017:11:25　Final

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019B2202 Cut-off date: 25APR2017)

Listing 274-B2202-2.3 (Page 2 of 2)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death date	Study day C/T		Type	Reason for death/ Preferred term
						PROVIDE CAUSE OF DEATH/Death
USA/[redacted]	1[redacted]/M/Wh	[redacted]	123/100	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 20.0 has been used for the reporting.

/csr_5/pgm/saf/ldeath.sas@@/main/7-31OCT2017:11:25　Final

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2202-2.3を再掲]

2.7.4.7.1.2　C2201試験（DLBCL 成人患者）

表 2.7.4.7.1.2-1　死亡例一覧（C2201試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Listing 274-C2201-2.3 (Page 1 of 2)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death			
		Death date	Study day C/T	Type	Reason for death/ Preferred term
AUS/[redacted]	5[redacted]/M/Wh	[redacted]	56/54	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
AUS/[redacted]	4[redacted]/F/Wh	[redacted]	41/37	Primary	SEPSIS/Sepsis
				Contributing	PROGRESSION OF LYMPHOMA/Lymphoma
CAN/[redacted]	4[redacted]/F/Wh	[redacted]	72/71	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	5[redacted]/M/Wh	[redacted]	63/56	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Wh	[redacted]	22/18	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
				Contributing	CYTOKINE RELEASE SYNDROME/Cytokine release syndrome
USA/[redacted]	5[redacted]/M/Wh	[redacted]	67/60	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Un	[redacted]	81/78	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	5[redacted]/F/Bl	[redacted]	11/6	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	4[redacted]/F/Wh	[redacted]	23/17	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 20.0 has been used for the reporting.

/csr_2/pgm/saf/ldeath.sas@@/main/5-07MAR2018: 7:46　　Final

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08MAR2017)

Listing 274-C2201-2.3 (Page 2 of 2)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death date	Study day C/T	Type	Reason for death/ Preferred term
					lymphoma
				Contributing	CARDIAC ARREST/Cardiac arrest

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 20.0 has been used for the reporting.

/csr_2/pgm/saf/ldeath.sas@@/main/5-07MAR2018: 7:46　　Final

[5.3.5.3-1 Listing 274-C2201-2.3を再掲]

表 2.7.4.7.1.2-2　死亡例一覧（C2201試験，データカットオフ日2017年12月8日）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08DEC2017)

Listing 274-C2201-2.3 (Page 1 of 2)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death	Death: Death date	Study day C/T		Death: Type	Death: Reason for death/ Preferred term
AUS/[redacted]	5[redacted]/M/Wh		[redacted]	56/54		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
AUS/[redacted]	5[redacted]/M/Wh		[redacted]	205/200	+	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
AUS/[redacted]	4[redacted]/F/Wh		[redacted]	41/37		Primary	SEPSIS/Sepsis
						Contributing	PROGRESSION OF LYMPHOMA/Lymphoma
AUT/[redacted]	3[redacted]/F/Wh		[redacted]	110/109	+	Primary	GASTROINTESTINAL BLEEDING DUE TO DUODENAL ULCUS/Duodenal ulcer haemorrhage
CAN/[redacted]	4[redacted]/F/Wh		[redacted]	72/71		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
DEU/[redacted]	3[redacted]/F/Wh		[redacted]	51/44		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
ITA/[redacted]	3[redacted]/M/Wh		[redacted]	171/167	+	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	5[redacted]/M/Wh		[redacted]	63/56		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Wh		[redacted]	22/18		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 20.1 has been used for the reporting.

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019C2201 Cut-off date: 08DEC2017)

Listing 274-C2201-2.3 (Page 2 of 2)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death	Death: Death date	Study day C/T		Type	Reason for death/ Preferred term
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Wh		[redacted]	22/18		Contributing	CYTOKINE RELEASE SYNDROME/Cytokine release syndrome
USA/[redacted]	4[redacted]/F/Wh		[redacted]	97/95	+	Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	5[redacted]/M/Wh		[redacted]	67/60		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Un		[redacted]	81/78		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	5[redacted]/F/Bl		[redacted]	11/6		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
USA/[redacted]	4[redacted]/F/Wh		[redacted]	23/17		Primary	STUDY INDICATION/Diffuse large b-cell lymphoma
						Contributing	CARDIAC ARREST/Cardiac arrest

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 20.1 has been used for the reporting.

/csr_7/pgm/saf/ldeath.sas@@/main/1-20JUN2018:12:27　　Final

[5.3.5.3-3 Listing 274-C2201-2.3を再掲]

2.7.4.7.1.3　B2205J 試験（ALL 小児患者）

表 2.7.4.7.1.3-1　死亡例一覧（B2205J 試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019B2205J Cut-off date: [redacted]20[redacted])

Listing 274-B2205J-2.3 (Page 1 of 1)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Patient identifier	Age/ Sex/ Race	Death date	Study day C/T		Death Type	Reason for death/ Preferred term
USA/[redacted]	1[redacted]/F/Wh	[redacted]	11/3		Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
USA/[redacted]	1[redacted]/F/Wh	[redacted]	125/123	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
			125/123	+	Contributing	BACTERIAL SEPSIS/Bacterial sepsis
USA/[redacted]	1[redacted]/M/Wh	[redacted]	36/26		Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
USA/[redacted]	[redacted]/M/Wh	[redacted]	210/204	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia
USA/[redacted]	[redacted]/F/Wh	[redacted]	102/75	+	Primary	STUDY INDICATION/Acute lymphocytic leukaemia

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 19.0 has been used for the reporting.

/csr_3/pgm/saf/ldeathb2205j.sas@@/main/14-31OCT2017: 2:11　　Final

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2205J-2.3を再掲]

2.7.4.7.1.4　B2101J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する小児患者）

表 2.7.4.7.1.4-1　死亡例一覧（B2101J 試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019B2101J Cut-off date: [redacted]20[redacted])

Listing 274-B2101J-2.3 (Page 1 of 1)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Center/ Patient	Age/ Sex/ Race	Date of death	Study day C/T		During survival follow-up	Reason for death/ Preferred term
USA/[redacted]	[redacted]/F/Ca	[redacted]	995/723	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	[redacted]/F/Ca	[redacted]	70/66		Y	Study indication/
USA/[redacted]	1[redacted]/F/Ca	[redacted]	138/133	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	2[redacted]/M/Ca	[redacted]	691/686	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	[redacted]/F/Ca	[redacted]	133/123	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	[redacted]/M/Ca	[redacted]	626/620	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	1[redacted]/M/Ca	[redacted]	405/400	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	1[redacted]/M/Ca	[redacted]	418/412	+	Y	Study indication/
USA/[redacted]	2[redacted]/M/Ca	[redacted]	32/18		N	Other :SEPSIS/Sepsis

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 18.1 has been used for the reporting.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2101J/csr_3/pgm/saf/ldeathb2101j.sas@@/main/9 31OCT17:00:41　Final

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2101J-2.3を再掲]

2.7.4.7.1.5　B2102J 試験（CD19+B 細胞悪性腫瘍を有する成人患者）

表 2.7.4.7.1.5-1　死亡例一覧（B2102J 試験）（トシリズマブ安全性解析対象例）

Tocilizumab SCS - Japan (CCTL019B2102J Cut-off date: [redacted]JUL2015)

Listing 274-B2102J-2.3 (Page 1 of 1)
Deaths
Safety set - Tocilizumab

Country/ Center/ Patient	Age/ Sex/ Race	Date of death	Study day C/T		During Survival Follow-up	Reason for death/ Preferred term
USA/[redacted]	5[redacted]/M/Ca	[redacted]	639/629	+	N	Other :PSEUDOMONAS INFECTION/Pseudomonas infection
USA/[redacted]	6[redacted]/M/Ca	[redacted]	185/176	+	N	Other :MYOCARDIAC INFARCTION SECONDARY TO PULMONARY EMBOLISM/Myocardial infarcti
USA/[redacted]	5[redacted]/M/Ca	[redacted]	312/303	+	Y	Other :SEPSIS./Sepsis
USA/[redacted]	2[redacted]/M/Ca	[redacted]	302/294	+	Y	Study indication/

- Study day C/T is relative to the first day of CTL019/Tocilizumab.
- '+' event occurred outside of the on-treatment period for tocilizumab.
- MedDRA version 18.0 has been used for the reporting.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2102J/csr_2/pgm/saf/ldeathb2102j.sas@@/main/7 31OCT17:04:19　Final

[5.3.5.3-1 Listing 274-B2102J-2.3を再掲]

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）

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

目次

頁

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1で引用した文献
該当なし。

(2) 2.7.2で引用した文献
該当なし。

(3) 2.7.3で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照。

(4) 2.7.4で引用した文献
該当なし。

(5) 2.7.6で引用した文献
該当なし。