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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 概要

中外製薬株式会社

NOVARTIS

キムリア点滴静注

2.7.6　個々の試験のまとめ（CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病，CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）

作成日:　2018 年 3 月 22 日

ノバルティス
Confidential
ノバルティスの許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 6
1　生物薬剤学試験 7
2　臨床薬物動態（PK）試験 7
3　臨床薬力学（PD）試験 7
4　有効性及び安全性試験 7
4.1　申請する適応症に関する比較対照試験 7
4.2　非対照試験 7
4.2.1　B2202 試験（評価資料） 7
4.2.2　B2205J 試験（参考資料） 22
4.2.3　C2201 試験（評価資料） 34
4.2.4　B2101J 試験（参考資料） 46
4.3　その他の臨床試験 56
4.3.1　B2102J 試験（参考資料） 56

表 一 覧

Table 4-1　安全性の概要：CTL019 輸注後（B2202 試験，Safety set） 17
Table 4-2　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（B2202 試験，Safety set） 17
Table 4-3　安全性の概要：CTL019 輸注後（B2205J 試験，Safety set） 29
Table 4-4　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（B2205J 試験，Safety set） 30
Table 4-5　安全性の概要：CTL019 輸注後（C2201 試験，Safety set） 41
Table 4-6　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（C2201 試験，Safety set） 42
Table 4-7　安全性の概要（Non-CNS3 ALL 患者）：CTL019 輸注後（B2101J 試験, Safety set） 52
Table 4-8　CTL019 輸注後の有害事象の発現率（All grades で 10%以上）（B2101J 試験，Safety set） 52
Table 4-9　安全性の概要：CTL019 輸注後（B2102J 試験，Safety set） 62
Table 4-10　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（B2102J 試験，Safety set） 62

図 一 覧

Figure 4-1 試験デザイン（B2202 試験） 10
Figure 4-2 試験デザイン（B2205J 試験） 24
Figure 4-3 試験デザイン（C2201 試験） 36
Figure 4-4 試験デザイン（B2101J 試験） 47
Figure 4-5 試験デザイン（B2102J 試験） 57

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	臨床的に注目すべき有害事象
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALT	alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase/SGPT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase/glutamic oxaloacetic transaminase/SGOT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC0-xd	AUC from time zero to day x	時間 0 から x 日目までの AUC
AUC0-Tmax	area under the concentration-time curve from time 0 to Tmax	時間 0 から Tmax までの濃度 - 時間曲線下面積
AUCTmax-xd	AUC from Tmax to day x	Tmax から x 日目までの AUC
B-ALL	acute B cell lymphoblastic leukemia	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
4-1 BB	－	TNF スーパーファミリーに属し活性化 T リンパ球に発現するタイプ II 膜貫通型糖蛋白
BOR	best overall response	最良総合効果
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic/lymphoid leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	maximum level (concentration)	最高レベル（濃度）
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR [a)]	complete remission	完全寛解（小児 ALL の場合）
CR [b)]	complete response	完全奏効（DLBCL の場合）
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CSF	cerebral spinal fluid	脳脊髄液
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR [a)]	duration of remission	寛解期間（小児 ALL の場合）
DOR [b)]	duration of response	奏効期間（DLBCL の場合）
EAS	efficacy analysis set	有効性解析対象集団
ECOG	Eastern cooperative oncology group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EQ-5D	European quality of life 5 dimensions	－
EU	European union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FACT-Lym	functional assessment of cancer therapy-lymphoma	－

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植（同種 SCT 及び自家 SCT の両方を指す）
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IEAS	interim efficacy analysis set	中間の有効性解析対象集団
IFG	interferon gamma	インターフェロンγ
IL	interleukin	インターロイキン
IP10	interferon gamma-induced protein 10	－
IRC	independent review committee	独立審査委員会
LD	lymphodepleting	リンパ球除去
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MIG	monokine induced by interferon gamma	－
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	national comprehensive cancer network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
NR	no response	無効
ORR [a)]	overall remission rate	完全寛解率（小児 ALL の場合）
ORR [b)]	overall response rate	全奏効率（DLBCL の場合）
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PedsQL	pediatric quality of life questionnaire	－
Penn	University of Pennsylvania	ペンシルベニア大学
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
Ph+	philadelphia chromosome positive	フィラデルフィア染色体陽性
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	－
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RCL	replication-competent lentivurus	複製能を有するレンチウイルス
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction	逆転写酵素 PCR

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCT	stem cell transplantation	幹細胞移植
SD [a)]	stable disease	安定
SD [b)]	standard deviation	標準偏差
SF-36	short form 36 health survey	－
SOC	system organ class	器官別大分類
TCR	T-cell receptor	T 細胞受容体
Tlast	time of last quantifiable level (concentration)	最終定量可能時点
Tmax	time to reach the maximal level (concentration)	最高レベル（濃度）到達時間
TNF	tumor necrosis factors	腫瘍壊死因子
TTR	time to response	奏効までの期間
T1/2	terminal apparent elimination half-life	みかけの終末相消失半減期
UNK	unknown	効果不明
VSV-G	vesicular stomatitis virus glycoprotein	水疱性口内炎ウイルスの糖蛋白質

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	本書では，治験実施計画書番号について，以下のとおり省略記載とした。 例） CTL019B2205J→B2205J 試験
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
治験治療	CTL019 又はリンパ球除去化学療法
小児 ALL	若年成人 B 細胞性 ALL を含む 1 歳から 25 歳までの B 細胞性 ALL

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし

4.2 非対照試験

4.2.1 B2202 試験（評価資料）

4.2.1.1 試験概要

試験の標題

A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 25 医療機関（オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，イタリア，日本，ノルウェー，スペイン，及び米国）

試験期間

2015 年 4 月 [redacted] 日（最初の被験者の来院日）～実施中

本書では，主解析のデータカットオフ日時点（2017 年 4 月 25 日）までの結果を示す。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発又は難治性の小児 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（acute B cell lymphoblastic leukemia, B-ALL）患者を対象に，米国及び欧州の製造施設で製造された CTL019 の有効性を，CTL019 を輸注された被験者における独立審査委員会（IRC）判定に基づく輸注後 3 ヵ月の完全寛解率（overall remission rate，ORR）に基づき評価する。ORR は完全寛解（complete remission，CR）又は血球数回復が不完全な CR（CR with incomplete blood count recovery，CRi）を達成した被験者の割合と定義した。

重要な副次目的

- 米国の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者における 3 ヵ月以内の ORR を評価する。
- 米国及び欧州の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者における骨髄微小残存病変（minimal residual disease，MRD）陰性寛解が得られた被験者の割合を評価する。
- 米国の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者における骨髄 MRD 陰性寛解が得られた被験者の割合を評価する。

その他の副次目的

- CTL019 輸注から 6 ヵ月後の効果判定時までに造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）を受けることなく，6 ヵ月時点で CR 又は CRi であった被験者の割合を評価する。
- 6 ヵ月後の効果判定までに CR 又は CRi を達成し，かつその後寛解状態で HSCT を受けた被験者の割合を評価する。
- 寛解期間（duration of remission，DOR），無再発生存期間（relapse-free survival，RFS），無イベント生存期間（event-free survival，EFS），全生存期間（overall survival，OS）を評価する。
- 輸注後 28 日時点 ± 4 日の治療効果を評価する。
- ベースライン時の腫瘍量が治療効果に与える影響を評価する。
- 中央検査機関による輸注前及び輸注後 28 日時点 ± 4 日の骨髄 MRD 評価（フローサイトメトリー法），並びに各実施施設での HSCT 前の骨髄 MRD 評価［フローサイトメトリー法又はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法］により治療効果の質を評価する。
- CTL019 の安全性を評価する。
- 組織［血液，骨髄，脳脊髄液（cerebrospinal fluid，CSF），及び可能であればその他の組織］内の *in vivo* における CTL019 の細胞動態プロファイル（導入遺伝子レベル，持続，トラフィッキング）を検討する。
- CTL019 に対する免疫原性の発現率を明らかにする。
- 患者報告アウトカム（PRO）を測定し CTL019 の効果を評価する。

- サイトカイン放出症候群（CRS）を予測するためのスコアを導出する。
- CRS にとって重要と考えられる可溶性免疫因子のプロファイルを評価する。
- 安全性モニタリングのため，CTL019 輸注前後の B 細胞及び T 細胞（末梢血及び骨髄中）のレベルを評価する。
- 欧州の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者における，有効性，安全性，及び *in vivo* の細胞動態を評価する。

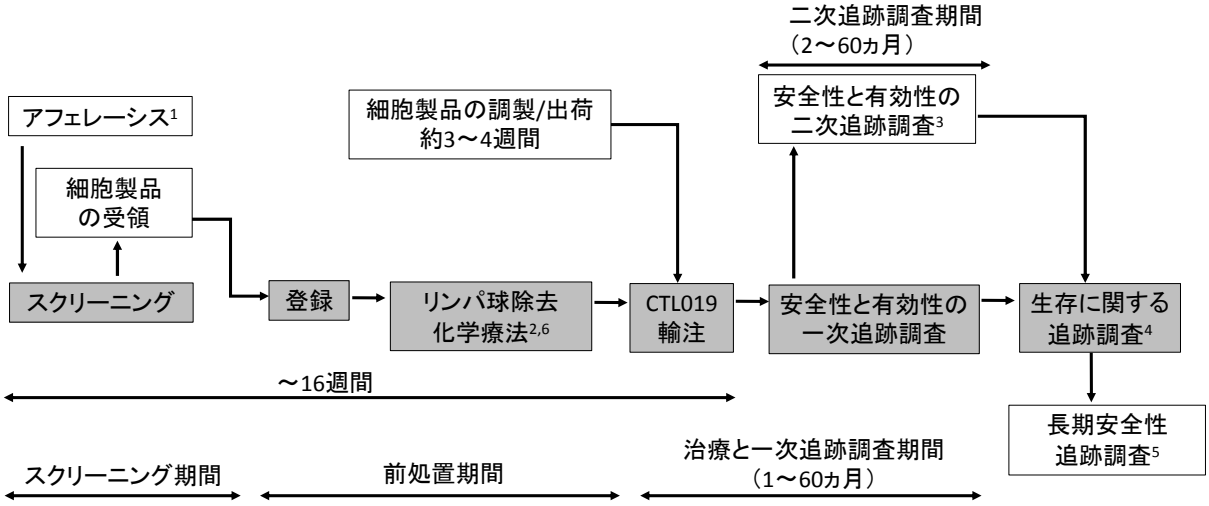
探索的目的

- 腫瘍のクローン進化の発現頻度及びパターンを評価する。
- T 細胞のトラフィッキングを検討する。
- 抗サイトカイン療法が CRS，CTL019 の細胞動態／薬力学的パラメータ，及び腫瘍縮小効果に与える作用を検討する。
- 次の関係を定量化する。
  1. CTL019 細胞製品と白血球アフェレーシス産物の遺伝子発現プロファイル
  2. その他の細胞製品と白血球アフェレーシス産物の特性と臨床評価項目（有効性，安全性，及び細胞動態）
- CRS，初期腫瘍量，抗腫瘍効果，及び細胞動態／薬力学的パラメータの関連を探索的に検討する。
- 臨床検体や患者由来の異種移植モデルを用いて，被験者の転帰とゲノムの相関関係を検討する。
- 医療資源の利用について検討する。

試験方法

本試験は，再発又は難治性の小児 ALL 患者を対象に CTL019 の有効性及び安全性を検討する，単群，非盲検，多施設，第 II 相試験である。本試験は，1）スクリーニング期，2）前処置期［登録，CTL019 製造及びリンパ球除去（lymphodepleting，LD）化学療法］，3）治療と一次追跡調査期，4）二次追跡調査期，及び 5）生存に関する追跡調査期から構成された。全試験期間は 5 年間である。安全性は試験期間を通して評価することとした。なお，別の治験実施計画書の下で輸注後 15 年間にわたり，長期の安全性追跡調査を行うこととした。また，登録後から LD 化学療法前までの CTL019 の製造を待っている期間に被験者の病状を安定させるために化学療法や抗 CD20 抗体等による治療（ブリッジング療法）を許容した（Figure 4-1）。

Figure 4-1　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. 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。

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2202 試験 2017-Figure 9-1

目標被験者数

目標登録例数：95 名

目標輸注例数：76 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

初発難治性（>2 レジメンの化学療法を受けても CR が得られない）又は化学療法難治性（再発後に>1 レジメンの化学療法を受けても CR が得られない），同種 HSCT 後に再発又は同種 HSCT に適応のない小児（スクリーニング時に 3 歳以上，初回診断時に 21 歳以下）B-ALL 患者を対象とした。また，スクリーニング時の形態学的評価による骨髄のリンパ芽球が 5%以上である，余命が 12 週を超える，臓器機能が維持されている，及びスクリーニング時の全身状態（PS）がカルノフスキースコア（16 歳以上の場合）又はランスキースコア（15 歳以下の場合）で 50 以上の患者を対象とした。すべての適格性基準を確認した後に，ノバルティスの製造施設で，各患者の非動員単核球細胞の白血球アフェレーシス産物を受領することとした。

主要な除外基準としては，髄外単独病変の再発，遺伝性の症候群の合併（ただしダウン症候群は除外されない），バーキットリンパ腫／白血病，悪性疾患の既往（ただし，皮膚又は子宮の上皮内癌で，根治目的の治療を受けており，活動性のエビデンスがない場合は試験に参加できる），遺伝子療法の治療歴，抗 CD19／抗 CD3 療法，又は，その他の抗 CD19 療法の治療歴，Grade 2 から Grade 4 の急性又は広汎性の慢性移植片対宿主病（graft versus host disease，GVHD），活動性

の中枢神経系（CNS）浸潤（注：CNS 疾患の既往があっても，治療を受けて回復している場合は試験に参加可能とした），スクリーニング前 30 日以内に治験薬の投与を受けている患者とした。

治験治療

CTL019

用法及び投与方法

CTL019 は，以下の目標用量にて単回輸注した。

- 体重が 50 kg 以下の患者では CAR 発現生 T 細胞として 2.0 ～ 5.0 × 10^6 個/kg
- 体重が 50 kg を超える患者では体重を問わず CAR 発現生 T 細胞として 1.0 ～ 2.5 × 10^8 個

また，他の安全性に関する出荷基準をすべて満たしていれば以下の範囲での輸注も可能とした。

- 体重 50 kg 以下の患者では CAR 発現生 T 細胞として 0.2～5.0× 10^6 個/kg
- 体重 50 kg を超える患者では体重を問わず CAR 発現生 T 細胞として 0.1～2.5× 10^8 個

観察期間

CTL019 輸注後 60 ヵ月間

評価項目

- 有効性
  - 主要評価項目は，IRC 判定に基づく輸注後 3 ヵ月の ORR（BOR として CR 又は CRi を達成した被験者の割合）とした。
  - 主な副次評価項目として，米国の製造施設で製造された CTL019 を輸注された被験者における 3 ヵ月以内の ORR，米国及び欧州の製造施設で製造された CTL019 を輸注された被験者における骨髄 MRD 陰性寛解が得られた被験者の割合，及び米国の製造施設で製造された CTL019 を輸注された被験者における骨髄 MRD 陰性寛解が得られた被験者の割合とした。
  - 他の副次評価項目として輸注 6 ヵ月後の ORR，DOR，RFS，EFS，OS，PRO とした。
- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，死亡，及び免疫原性が報告された被験者の割合とした。なお，臨床的に注目すべき有害事象として，「CRS」，「腫瘍崩壊症候群」，「発熱性好中球減少症」，「感染」，「精神神経事象」，及び「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」を評価した。
  - その他の安全性評価は，血液学的検査，血液生化学的検査，成長データ，思春期段階，妊娠，心臓評価（心電図及び心画像検査），PRO，バイタルサイン，複製能を有するレンチウイルス（replication-competent lentivirus，RCL），及びカルノフスキー／ランスキー患者状態スコアとした。

- 細胞動態
  - 末梢血中（骨髄及び可能であれば CSF）における CAR 遺伝子レベルを測定し，CTL019 の増殖の程度と持続性について検討した。
- バイオマーカー
  - バイオマーカー評価は，CRS に関連する血清サイトカイン，ALL 腫瘍細胞のクローン変化，及び正常 B 細胞数の計測を行った。免疫表現型及びディープシーケンシングによるクローン進化とした。
- 患者報告アウトカム
  - Pediatric quality of life questionnaire（PedsQL）と European quality of life 5 dimensions（EQ-5D）を用いて PRO を評価した。
- 入院に関する医療資源の利用

統計手法

- 解析対象集団
  - Enrolled set：本試験に登録されたすべての被験者。登録は，すべての組入れ基準を満たし，除外基準に抵触しないことが確認され，製造施設が白血球アフェレーシス産物を受領した時点とした。
  - Full analysis set（FAS）：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者
  - Interim efficacy analysis set（IEAS）：CTL019 の輸注を受けた最初の 50 名。主要評価項目の中間解析に用いた。
  - Safety set：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者
  - Per protocol set：IEAS 又は FAS の部分集団であり，治験実施計画書の主要な要件に適合し，治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者
  - Pharmacokinetic analysis set：FAS に含まれる被験者のうち，CTL019 の細胞動態データが評価可能なサンプルを少なくとも 1 検体は採取した被験者
  - Tocilizumab pharmacokinetic analysis set：FAS に含まれる被験者のうち，トシリズマブが 1 回以上投与され，トシリズマブの体内動態濃度データが 1 つ以上収集された被験者
- 有効性

  主要評価項目は，帰無仮説を ORR が 20%以下，対立仮説を ORR が 20%を超えるとし，全体の有意水準を片側 2.5%として検定を行う計画とした。ORR は，Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（confidence interval，CI）とともに要約した。有効中止境界は Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数を用いて決定し，検定の正確な p 値が α 消費関数に従って事前に規定した p 値の境界値を下回る場合に本試験の主要目的は達成された。有効性の主要評価項目である ORR は，IRC 評価に基づき，中間解析時及び今回の更新された解析（主解析）時にそれぞれ IEAS 及び FAS のデータを対象に解析した。

第 1 の主な副次評価項目は，階層的検定手順のもと，ファミリーワイズの第 1 種過誤率を片側 2.5%の水準に制御するため，主要目的を達成した場合に仮説検定を行う計画とした。米国の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けたすべての被験者を対象に，帰無仮説を ORR が 20%以下，対立仮説を ORR が 20%を超えるとする検定を実施した。主要評価項目と同じ統計手法を適用した。

第 2 の主な副次評価項目は，階層的検定手順のもと，ファミリーワイズの第 1 種過誤率を片側 2.5%の水準に制御するため，主要目的と第 1 の主な副次目的の両方を達成した場合に仮説検定を行う計画とした。米国及び欧州の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けたすべての被験者を対象に，帰無仮説を骨髄 MRD 陰性寛解率が 15%以下，対立仮説を骨髄 MRD 陰性寛解率が 15%を超えるとし，全体の有意水準を片側 2.5%として検定を実施した。第 1 種過誤率は，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数を用いて 2.5%の水準に制御した。本評価項目は，α 消費関数により決定された被覆水準を伴う Clopper-Pearson の正確な両側信頼区間とともに要約した。

第 3 の主な副次評価項目は，階層的検定手順のもと，ファミリーワイズの第 1 種過誤率を片側 2.5%の水準に制御するため，主要目的と第 1／第 2 の主な副次目的のすべてを達成した場合に仮説検定を行う計画とした。米国の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けたすべての被験者を対象に，帰無仮説を骨髄 MRD 陰性寛解率が 15%以下，対立仮説を骨髄 MRD 陰性寛解率が 15%を超えるとする検定を実施した。第 2 の主な副次評価項目と同じ統計手法を適用した。

その他の副次及び探索評価項目は，平均，標準偏差，95% CI 等の要約統計量で記述した。イベント発現までの期間（DOR，RFS，EFS，及び OS）については，累積発生関数，Kaplan-Meier 曲線及びイベント発現までの期間中央値を必要に応じて提示した。

- 安全性

  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）version 20.0 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）20.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した（CRS 及び GVHD を除く）。有害事象は発現被験者数及び発現率を算出した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。Grade 5（死亡）は用いなかった。

  - 軽度：Grade 1
  - 中等度：Grade 2
  - 高度：Grade 3
  - 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

主解析のデータカットオフ日時点（2017 年 4 月 25 日）で，試験に登録されたのは 92 名，CTL019 を輸注されたのは 75 名（81.5%）であった。CTL019 輸注前に試験を脱落したのは 17 名（18.5%）で，試験脱落理由は死亡，CTL019 の製造失敗（各 7 名，7.6%）及び有害事象（3 名，3.3%）であった。CTL019 の輸注を受けた 75 名のうち，米国の製造施設からの CTL019 を輸注されたのは 63 名，欧州の製造施設からの CTL019 を輸注されたのは 12 名であった。登録された 92 名のうち試験を継続中が 48 名（52.2%）で，試験を中止したのは 27 名（29.3%）であった。輸注後の中止理由は，死亡（11 名，12.0%），効果不十分（9 名，9.8%），新たな抗腫瘍療法の開始（5 名，5.4%），被験者又はその保護者による決定（2 名，2.2%）であった。

人口統計学的及び背景の特性

FAS 全体（N=75）では，年齢の中央値（範囲）は 11（3～23）歳であり，男女比はほぼ同等であった。高リスクの染色体異常を有する被験者も含め，すべての被験者の PS が 50 以上であった。前治療のレジメン数の中央値は 3 であり，61.3%の被験者が同種 HSCT による前治療が奏効しなかった。初回診断時の年齢の中央値（範囲）は，6（0～21）歳であった。2 名がベースライン時にフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）であった。

直近の ALL 再発から CTL019 輸注までの期間の中央値（範囲）は，3.5（1.5～13.8）ヵ月で，大部分の被験者（92.0%）は再発性であった。

有効性の結果

- 主要評価項目
  - CTL019 を輸注された最初の 50 名が 3 ヵ月間の追跡調査を完了又は試験を中止した時点で中間解析を実施（データカットオフ日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）した結果，主要目的が達成された。
  - 中間解析時点では，主要評価項目である IRC 判定に基づく ORR は 82.0%（41/50 名）［95% CI: 68.6，91.4］であり，中間解析時の片側有意水準 0.0057 で帰無仮説（ORR ≤20%）は棄却され，統計学的に有意な結果が得られた（p<0.0001）。主解析時（データカットオフ日：2017 年 4 月 25 日）では，IRC 判定に基づく輸注後 3 ヵ月以内の ORR は 81.3%［95%: CI: 70.7，89.4］であった。IRC 評価は各実施施設の治験責任医師評価とほぼ一致した。ただし，1 名は，治験責任医師の評価は「CRi」であったが IRC 評価は「不明」であった。
  - 事前に計画した感度分析の結果からは，ORR は 63.5%（適格基準に合致し CTL019 輸注前に脱落した被験者も含めた解析）から 82.4%（Per protocol set に対する解析）の範囲で，いずれの解析でも 95% CI の下限は 20%を超えており，主解析の頑健性が示された。
- 副次評価項目
  - 本試験は，中間解析時点で 3 つの重要な副次目的をすべて達成した。

- CTL019 を輸注された 82.0%（41/50 名）［95% CI：68.6，91.4］が，輸注後 3 ヵ月以内に骨髄 MRD 陰性（MRD < 0.01%）を伴う CR 又は CRi を達成した。この 50 名は，すべて米国の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けていた。主解析のデータカットオフ日時点で，IRC 判定に基づく 3 ヵ月以内の ORR は 81.3%（61/75 名）［95% CI: 70.7, 89.4］であった。
- CTL019 輸注後データカットオフ日時点までに 6 ヵ月以上経過していた 66 名中 40 名（60.6%）が，HSCT を受けることなく輸注から 6 ヵ月時点で CR 又は CRi が持続していた。66 名中 6 名（9.1%）は CR 又は CRi を得た後，寛解状態のまま 6 ヵ月時点より前に HSCT を実施した。

- その他の副次評価項目
  - IRC 判定により，Day 28 に CR 又は CRi を達成した被験者の割合は，80.0%［95% CI：69.2，88.4］であった。Day 28 に CR 又は CRi を達成した全被験者は，1 名を除き，骨髄 MRD 陰性寛解も達成した（MRD < 0.01%）。
  - 事前に計画された部分集団解析により，主解析の頑健性及び一貫性が示された。
  - DOR 又は RFS の期間の中央値は推定できなかったが，IRC 判定により，6 ヵ月時点で DOR 又は RFS を達成した被験者の割合は，79.5%［95% CI：65.1，88.5］であった。寛解を示した被験者数が十分に存在する部分集団では，事前に計画された部分集団解析と主要解析とで DOR の結果は類似していた。
  - EFS の中央値は推定できなかったが，IRC 判定により，6 ヵ月時点の推定無イベント生存率は，72.7%［95% CI：59.9，82.0］であった。
  - OS の中央値は，19.1 ヵ月［95% CI：15.2，NE］であり，12 ヵ月生存率は，76.4%［95% CI：62.7，85.5］であった。
  - PedsQL 及び EQ-5D に基づく CTL019 輸注 3 ヵ月後及び 6 ヵ月後の PRO 改善は，CTL019 の臨床的有用性を裏付けるものであった。
  - 欧州の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者の有効性は，米国の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者の有効性の結果と一貫していた。

安全性の結果

（1）CTL019 輸注前の有害事象

- CTL019 の輸注を受けた Safety set（N=75）のうち，LD 化学療法を受けた被験者は 72 名（96.0%）であった。
- LD 化学療法を受けた 72 名のうち LD 化学療法中（CTL019 輸注前）に有害事象が 58 名（79.5%）に認められた。このうち Grade 3 の有害事象が 9 名（12.3%）で，Grade 4 の有害事象が 21 名（28.8%）であった。LD 化学療法中で，PT 別にて高頻度（10%超）に認められた

有害事象（All grades）は，悪心（11 名，15.1%），白血球数減少（10 名，13.7%），及び貧血（8 名，11.0%）であった。また副作用は 21 名（28.8%）に発現した。

- LD 化学療法を受けた 72 名のうち LD 化学療法中に呼吸不全により 1 名が死亡した。

（2）CTL019 輸注後の有害事象

- Safety set（N=75）での安全性の概要を Table 4-1 に示す。有害事象は全被験者に認められ，副作用は 71 名（94.7%）に認められた。Safety set において All grades の発現率が 10%以上の有害事象を Table 4-2 に示す。PT 別にて高頻度（30%超）に認められた有害事象（All grades）は，CRS（58 名，77.3%），発熱（30 名，40.0%），食欲減退（29 名，38.7%），発熱性好中球減少症及び頭痛（各 27 名，36.0%），低γグロブリン血症（25 名，33.3%），貧血及び血小板数減少（23 名，30.7%）であった。また，PT 別にて高頻度（30%超）に認められた副作用は，CRS（58 名，77.3%）であった。高頻度（5%超）に認められた Grade 4 の副作用は，CRS（19 名，25.3%），白血球数減少（7 名，9.3%），低血圧及び好中球数減少（各 6 名，8.0%），血小板数減少，リンパ球数減少及び血小板減少症（各 4 名，5.3%）であった。
- CTL019 輸注後 30 日以内の死亡は 2 名（2.7%）に認められ，死因は疾患進行及び脳出血（各 1 名）であった。このうち，脳出血は CTL019 及び LD 化学療法のいずれか又は両方との関連をありと判断された。また輸注後 30 日超の死亡は 17 名（22.7%）に認められ，死因は疾患進行が 12 名，感染症（脳炎 1 名，全身性真菌症 1 名，細菌性下気道感染 1 名）が 3 名，及び肝胆道系疾患が 1 名であったが，1 名の死因は不明であった。このうち，脳炎は CTL019 及び LD 化学療法のいずれか又は両方との関連をありと判断され，全身性真菌症は CTL019 との関連をありと判断された。
- 重篤な有害事象は 58 名（77.3%）に認められ，5 名以上に認められた重篤な有害事象（All grades）は CRS（47 名，62.7%），発熱性好中球減少症（15 名，20.0%），低血圧（8 名，10.7%），発熱（7 名，9.3%），急性腎障害，低酸素症及び呼吸不全（各 5 名，6.7%）であった。このうち，CRS（47 名，62.7%），発熱性好中球減少症（13 名，17.3%），低血圧（8 名，10.7%），急性腎障害（4 名，5.3%），発熱（3 名，4.0%），低酸素症（2 名，2.7%），及び呼吸不全（2 名，2.7%）は CTL019 との関連をありと判断された。また輸注後 8 週以内の重篤な有害事象の発現率（68.0%）と比較して，輸注後 8 週超から 1 年以内の重篤な有害事象の発現率は 31.4%と低かった。
- 輸注後 8 週以内では，試験中止に至った有害事象としてカンジダ感染（1 名，1.3%）が認められ，CTL019 との関連をありと判断された。輸注後 8 週超から 1 年以内で試験中止に至った有害事象として心不全，心停止及び急性腎障害（各 1 名，1.3%）が認められ，いずれの事象も LD 化学療法及び CTL019 との関連を否定された。

Table 4-1　安全性の概要：CTL019 輸注後（B2202 試験，Safety set）

	All patients N=75		
	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）
Number of patients with at least one AE	75（100）	17（22.7）	49（65.3）
Suspected to be study drug related	71（94.7）	20（26.7）	35（46.7）
Death within 30 days post-CTL019 infusion	2（2.7）	-	-
Death > 30 days post-CTL019 infusion	17（22.7）	-	-
Any time post-CTL019 infusion			
SAE	58（77.3）	21（28.0）	33（44.0）
Suspected to be study drug related	50（66.7）	19（25.3）	26（34.7）
Within 8 weeks post-CTL019 infusion			
SAE	51（68.0）	21（28.0）	25（33.3）
Suspected to be study drug related	49（65.3）	19（25.3）	24（32.0）
AESI	67（89.3）	26（34.7）	30（40.0）
Suspected to be study drug related	62（82.7）	20（26.7）	27（36.0）
AE leading to discontinuation	1（1.3）	0	1（1.3）
>8 weeks to 1 year post-CTL019 infusion		N=70	
SAE	22（31.4）	11（15.7）	11（15.7）
Suspected to be study drug related	5（7.1）	3（4.3）	2（2.9）

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2202 試験 2017-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.8

Table 4-2　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（B2202 試験，Safety set）

	All patients N=75		
SOC PT	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
合計	75（100）	17（22.7）	49（65.3）
血液およびリンパ系障害			
発熱性好中球減少症	27（36.0）	25（33.3）	2（2.7）
貧血	23（30.7）	9（12.0）	0
心臓障害			
頻脈	17（22.7）	2（2.7）	1（1.3）
胃腸障害			
嘔吐	22（29.3）	1（1.3）	0
悪心	19（25.3）	2（2.7）	0
下痢	18（24.0）	1（1.3）	0
便秘	14（18.7）	0	0
腹痛	11（14.7）	2（2.7）	0

一般・全身障害および投与部位の状態

SOC PT	All patients N=75 All grades n (%)	 Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)
発熱	30（40.0）	8（10.7）	2（2.7）
疲労	16（21.3）	0	0
免疫系障害			
CRS	58（77.3）	16（21.3）	19（25.3）
低γグロブリン血症	25（33.3）	4（5.3）	0
感染症および寄生虫症			
上気道感染	9（12.0）	2（2.7）	0
臨床検査			
血小板数減少	23（30.7）	7（9.3）	7（9.3）
好中球数減少	22（29.3）	5（6.7）	15（20.0）
白血球数減少	21（28.0）	1（1.3）	13（17.3）
AST 増加	20（26.7）	8（10.7）	3（4.0）
ALT 増加	18（24.0）	7（9.3）	0
リンパ球数減少	16（21.3）	10（13.3）	5（6.7）
血中ビリルビン増加	13（17.3）	9（12.0）	0
国際標準比増加	9（12.0）	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	29（38.7）	10（13.3）	1（1.3）
低カリウム血症	20（26.7）	9（12.0）	2（2.7）
低リン酸血症	18（24.0）	8（10.7）	1（1.3）
低カルシウム血症	16（21.3）	5（6.7）	0
低アルブミン血症	10（13.3）	1（1.3）	0
高尿酸血症	9（12.0）	1（1.3）	0
高血糖	8（10.7）	4（5.3）	0
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	13（17.3）	1（1.3）	0
背部痛	10（13.3）	3（4.0）	0
筋肉痛	10（13.3）	0	0
関節痛	8（10.7）	1（1.3）	0
神経系障害			
頭痛	27（36.0）	2（2.7）	0
脳症	8（10.7）	3（4.0）	1（1.3）
精神障害			
不安	12（16.0）	2（2.7）	0
譫妄	8（10.7）	3（4.0）	0
腎および尿路障害			
急性腎障害	11（14.7）	3（4.0）	4（5.3）
呼吸器，胸郭および縦隔障害			

SOC PT	All patients N=75 All grades n (%)	 Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)
低酸素症	18（24.0）	10（13.3）	4（5.3）
咳嗽	17（22.7）	0	0
肺水腫	12（16.0）	6（8.0）	1（1.3）
鼻閉	9（12.0）	0	0
胸水	8（10.7）	2（2.7）	1（1.3）
頻呼吸	8（10.7）	4（5.3）	0
血管障害			
低血圧	22（29.3）	8（10.7）	7（9.3）
高血圧	13（17.3）	4（5.3）	0

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2202 試験 2017-Table 14.3.1-1.1

以下に臨床的に注目すべき有害事象及びその他の安全性評価の結果を示す。

- CTL019 輸注後 8 週以内に発現した臨床的に注目すべき有害事象は 67 名（89.3%）に認められ，大部分（56 名，74.7%）が Grade 3/4 であった。最も高頻度に発現した臨床的に注目すべき有害事象（All grades）は，「CRS」（58 名，77.3%）で，次いで「感染」（32 名，42.7%）であった。Grade 3 の臨床的に注目すべき有害事象の中で発現率が高かった（20%超）のは，「発熱性好中球減少症」（24 名，32.0%），「CRS」及び「感染」（各 16 名，21.3%）であった。Grade 4 の臨床的に注目すべき有害事象の中で発現率が高かった（15%超）のは，「CRS」（19 名，25.3%），「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」（12 名，16.0%）であった。CRS の発現は，輸注後 8 週超で認められなかった。
- 「感染」は輸注後 8 週以内に 32 名（42.7%）に認められ，このうち Grade 3 が 16 名（21.3%），Grade 4 が 2 名（2.7%）であった。輸注後 8 週超から 1 年以内では 35 名（50.0%）に認められ，このうち 6 名が CTL019 との関連をありと判断された。「感染」は，標準的な支持療法及び抗菌薬により管理可能であり，骨髄増殖因子製剤を用いた被験者は少なかった。
- 「精神神経事象」は輸注後 8 週以内に 30 名（40.0%）に認められ，このうち Grade 3 が 9 名（12.0%），Grade 4 が 1 名（1.3%）であった。「精神神経事象」の大部分（24 名で 53 件）が CRS の発現中に認められ，CRS の消失直後にも 11 名で 19 件の「精神神経事象」の発現が認められた。脳浮腫は認められなかった。
- 「発熱性好中球減少症」は輸注後 8 週以内で 26 名（34.7%）に認められ，このうち 19 名（25.3%）で CTL019 との関連をありと判断された。
- 遷延性の好中球減少症（Day 28 までに消失しなかった Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常）が，40 名（53.3%）に認められた。このうち 18 名で Grade 3 又は 4 の感染が Day 28 以降に発現した。感染の大部分は抗菌薬等の処置により管理可能であった。好中球数低下を伴う感染が原

因により 1 名が死亡したが，本被験者は試験登録時点から好中球減少症が認められ，Day 28 以降及び死亡時も継続していた。

- Day 28 以降も持続する血小板減少症は，31 名（41.3%）に認められ，5 名が 3 ヵ月時点まで at risk（Grade 3/4 の血小板減少症が継続する）で，回復の推定率は 73.2%であった。1 名が 6 ヵ月時点まで同様の at risk で，回復の推定率は 83.9%であった。重度の出血はまれであったが，1 名が脳出血により死亡した。
- CRS の管理は，CRS 管理アルゴリズムに従い実施された。輸注後に CRS が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 3（1～22）日，CRS 持続期間の中央値（範囲）は 8（1～36）日間であった。CRS を発現した 28 名（48.3%）が，トシリズマブ等の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）。CRS を発現した被験者の約半数（60.3%）が，集中治療室への入室を必要とした。CRS の重症度は CRS や発熱の早期発現，並びに腫瘍量の多さと関連していた。
- 血清サイトカインの最高濃度は CRS の Grade と正の相関関係がみられた。
- 「腫瘍崩壊症候群」に対する標準的な予防投与が行われ，「腫瘍崩壊症候群」はほとんど認められなかった。
- CTL019 輸注後に，RCL はいずれの被験者からも検出されなかった。
- CTL019 輸注直後のアレルギー反応は認められなかった。
- CTL019 輸注後，挿入型変異による発がん性は認められなかった。

細胞動態及びバイオマーカーの結果

- CTL019 の輸注量は，体重が 50 kg 以下の被験者では CAR 発現生 T 細胞として 0.2 ～ 5.0 × 10^6 個/kg，体重が 50 kg を超える被験者では体重を問わず CAR 発現生 T 細胞として 0.1～2.5× 10^8 個であった。
- 末梢血中では，CAR 遺伝子の Cmax 及び Tlast は，無効（no response，NR）患者よりも CR/CRi の患者で高い傾向があった。
- CAR 遺伝子が Cmax に到達するまでの時間（Tmax）の中央値は，CR/CRi 患者で約 10 日，NR 患者では 20 日であった。
- CR/CRi 患者における CAR 遺伝子レベルの持続期間の中央値（範囲）は，168（19.8～617）日間であった。
- CR/CRi 患者における末梢血中の CAR 遺伝子レベルは，初期の急速な増殖後，緩徐な消失を示し，NR 患者と比較して，半減期が長かった。
- CR/CRi 患者では，トシリズマブ投与後も体内の CAR 遺伝子レベルは継続的に増殖及び持続した。
- 欧州の製造施設で製造された CTL019 の輸注を受けた被験者の CTL019 の細胞動態は，全対象集団（N=75）から得られた細胞動態と同様であった。

- CTL019 の輸注前から存在していた抗 CAR 抗体及び CTL019 の輸注後に誘発された免疫原性（液性及び細胞性）は，細胞動態及び臨床効果に影響を及ぼさなかった。
- B 細胞形成不全は，CR/CRi を達成した全被験者に認められた。NR 患者では 5 名中 3 名で Day 28 に B 細胞形成不全が認められた。B 細胞形成不全は，免疫グロブリン補充療法及びその他の標準的な治療法で管理された。
- B 細胞回復までの期間はデータカットオフ日時点で中央値に到達しなかった。寛解達成後，6 ヵ月時点で被験者の B 細胞が回復していない確率を Kaplan-Meier 法を用いて推定した結果，83.3%［95% CI:69.3，91.3］であった。

4.2.2　B2205J 試験（参考資料）

4.2.2.1　試験概要

試験の標題

A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 9 医療機関（米国）

試験期間

2014 年 8 月 14 日（最初の被験者の登録日）～実施中
本書では，中間解析のデータカットオフ日時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの結果を示す。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

再発又は難治性の小児 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（acute B cell lymphoblastic leukemia, B-ALL）患者及び小児リンパ芽球性リンパ腫患者を対象に，CTL019 輸注後 6 ヵ月以内の完全寛解率（overall remission rate，ORR）を指標として，CTL019 の有効性を評価する。ORR は完全寛解（complete remission，CR）又は血球数回復が不完全な CR（CR with incomplete blood count recovery，CRi）を達成した被験者の割合と定義した。

副次目的

- CTL019 輸注から 6 ヵ月後の効果判定時までに HSCT を受けることなく，6 ヵ月時点で CR 又は CRi であった被験者の割合を評価する。
- 6 ヵ月後の効果判定までに CR 又は CRi を達成し，かつその後寛解状態で HSCT を受けた被験者の割合を評価する。
- 寛解期間（duration of remission，DOR），無再発生存期間（relapse-free survival，RFS），無イベント生存期間（event-free survival，EFS），全生存期間（overall survival，OS）を評価する。

- CTL019 輸注後 6 ヵ月時点及び 28 日時点に，CR 又は CRi の最良総合効果（best overall response，BOR）を達成し，かつ中央検査機関による検査で，骨髄微小残存病変（minimal residual disease，MRD）陰性である被験者の割合により治療効果の質を評価する。
- 輸注後 28 日時点± 4 日の治療効果を評価する。
- ベースライン時の腫瘍量が治療効果に与える影響を評価する。
- CTL019 の安全性を評価する。
- 組織［血液，骨髄，脳脊髄液（cerebrospinal fluid，CSF），及び可能であればその他の組織］内の CTL019 の *in vivo* における細胞動態プロファイル（導入遺伝子レベル，持続，トラフィッキング）を検討する。
- CTL019 に対する免疫原性の発現率及び発現頻度を明らかにする。
- サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome，CRS）にとって重要と考えられる可溶性免疫因子プロファイルを評価する。
- 安全性モニタリングのため，CTL019 輸注前後の B 細胞及び T 細胞レベル（末梢血及び骨髄中）を評価する。

探索的目的

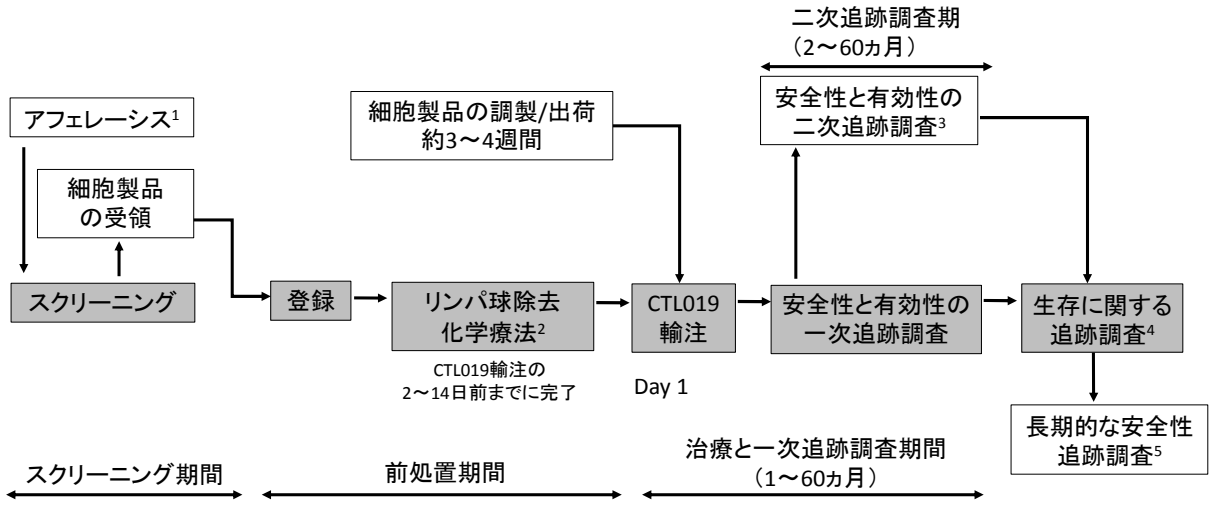
- 腫瘍のクローン進化について，発現頻度及びパターンを検討する。
- T 細胞のトラフィッキング（CTL019 免疫表現型検査）を検討する。
- 抗サイトカイン療法が CRS，CTL019 の細胞動態／薬力学，及び抗腫瘍効果に与える影響を検討する。
- 次の関係を定量化する：
  1）CTL019 細胞製品と白血球アフェレーシス産物の遺伝子発現プロファイル
  2）その他の細胞製品と白血球アフェレーシス産物の特性及び臨床評価項目（有効性，安全性，及び細胞動態）
- CRS，初期腫瘍量，抗腫瘍効果，及び細胞動態／薬力学的パラメータの関連性を検討する。
- 臨床検体や患者由来の異種移植片モデルを用いて，被験者の転帰とゲノムの相関関係を検討する。

試験方法

本試験は，再発又は難治性の小児 ALL 患者及び小児 B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者を対象に CTL019 の有効性及び安全性を検討する，単群，非盲検，多施設，第 II 相試験である。本試験に登録された対象集団に対する有効な治療法はないため，単群試験とした。本試験は，1）スクリーニング期，2）前処置期［登録，CTL019 製造及びリンパ球除去（lymphodepleting，LD）化学療法］，3）治療と一次追跡調査期，4）二次追跡調査期，及び 5）生存に関する追跡調査期か

ら構成された。安全性は治験期間を通して評価することとした。なお，別の治験実施計画書の下で輸注後 15 年間にわたり長期の安全性追跡調査を継続することとした。本試験に登録され，ペンシルベニア大学（Penn）の製造プロセスにより製造された CTL019 を輸注した全例が，輸注後 6 ヵ月経過又は本試験を早期中止した時点で，中間解析を実施する計画とした（Figure 4-2）。

Figure 4-2　試験デザイン（B2205J 試験）



1. 試験に登録する前に行う。
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. 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。

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2205J 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標登録例数：67 名

目標輸注例数：50 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

初回治療抵抗性又は化学療法難治性，同種 HSCT 後に再発又は同種 HSCT に適応のない，小児 B-ALL 患者及び小児 B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした。

治験治療

CTL019

用量及び投与方法

CTL019 は，以下の目標用量にて単回輸注した。

- 体重が 50 kg 以下の患者では CAR 発現生 T 細胞として 2.0 ～ 5.0 × 10^6 個/kg
- 体重が 50 kg を超える患者では体重を問わず CAR 発現生 T 細胞として 1.0 ～ 2.5 × 10^8 個

小児 ALL 患者を対象とした B2101J 試験の成績に基づき，目標用量を設定した。

観察期間

CTL019 輸注後 60 ヵ月間

評価項目

- 有効性
  - 主要評価項目は，CTL019 輸注後，6 ヵ月以内の ORR（BOR として CR 又は CRi が認められた被験者の割合）とし，小児 B-ALL 患者では IRC 判定に基づく ORR，小児 B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者では治験責任医師判定に基づく ORR とした。なお，CR 又は CRi が初めて確認された日から 4 週間（28 日）以上，末梢血及び髄外病変による評価（診察及び中枢神経系症状評価）で再発が確認されない場合に BOR を CR 又は CRi と判断した。また，骨髄又は CSF を評価した場合は，これらの評価でも寛解状態を確認することとした。B-ALL 患者の治験責任医師判定に基づく評価は，特定の有効性評価項目に関する感度分析として用いる計画とした。
  - 副次評価項目は，CTL019 輸注後 6 ヵ月時点の効果判定時までに HSCT を受けることなく，6 ヵ月時点に CR 又は CRi であった被験者の割合
  - 6 ヵ月後の効果判定時までに CR 又は CRi を達成し，かつその後寛解状態で HSCT を受けた被験者の割合
  - CTL019 輸注後 6 ヵ月時点及び 28 日時点にフローサイトメトリー法を用いた中央検査機関による検査で骨髄 MRD 陰性寛解が得られた被験者の割合
  - DOR，RFS，EFS，及び OS
- 安全性
  - 安全性評価は主に有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，死亡，妊娠，及び免疫原性が報告された被験者の割合に基づいて行った。なお，臨床的に注目すべき有害事象として，「CRS」，「腫瘍崩壊症候群」，「発熱性好中球減少症」，「感染」，「精神神経事象」，及び「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」を評価した。
  - その他の安全性評価は，血液学的検査，血液生化学的検査，成長データ，思春期段階，妊娠，心臓評価（心電図及び心画像検査），バイタルサイン，複製能を有するレンチウイルス（replication-competent lentivirus，RCL），及びカルノフスキー／ランスキー患者状態スコアとした。
- 細胞動態

  末梢血（及び骨髄並びに CSF）中の CAR 遺伝子（copies/μg DNA）を測定する。また末梢血中の CAR 遺伝子に由来する細胞動態パラメータとして，AUC0-Tmax，AUCTmax-

28d，AUCTmax-84d，AUC0-28d，AUC0-84d，Cmax，Tmax，T1/2，Clast，及び Tlast を算出した。骨髄中の CAR 遺伝子レベルを時点別に測定した。

- バイオマーカー

  バイオマーカー評価は，CRS に関連する血清サイトカイン，ALL 腫瘍細胞のクローン変化，及び正常 B 細胞数の計測を行った。バイオマーカー評価は探索的な目的があり，CTL019 輸注後の CAR 導入発現生 T 細胞の表現型評価及び炎症性又は免疫サイトカインの血清中濃度評価が含まれた。

統計手法

- 解析対象集団
  - Enrolled set：本試験に登録されたすべての被験者。登録は，すべての組入れ基準を満たし，除外基準に抵触しないことが確認され，製造施設が白血球アフェレーシス産物を受領した時点とした。
  - Full analysis set（FAS）：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者
  - Safety set：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者（FAS と同一）
  - Per protocol set：FAS の部分集団であり，治験実施計画書の主な要件に適合し，治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者
  - Pharmacokinetic analysis set：FAS のうち，CTL019 の細胞動態データが評価可能なサンプルを少なくとも 1 検体は採取した被験者
- 有効性

  主解析は，全体の片側有意水準 2.5%のもと，ORR が 20%を超えるか否かを検定することとした（すなわち，帰無仮説：$p \leq 0.2$，対立仮説：$p > 0.2$）。本試験では Penn 製造プロセスのもとで製造された CTL019 を輸注したすべての被験者が，6 ヵ月間の追跡調査を完了するか又は早期に中止した時点で 1 回の中間解析を計画し，Penn 又は Novartis 製造プロセスのもとで製造された CTL019 を輸注したすべての被験者が，6 ヵ月追跡調査を完了するか又は早期に中止した時点で最終解析を計画した。中間解析及び最終解析時の有意水準を決定するために，Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数（Lan and DeMets 1983）を用いて検定統計量の境界値を算出した。

  本中間解析では，ORR を推定し，Clopper-Pearson の正確な両側 98.95%信頼区間（CI）とともに要約した。ORR の正確な両側 98.95% CI の下限が 20%を超えた場合に，帰無仮説（ORR：20%以下）は棄却されることとした。
- 安全性

  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）version 19.0 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）19.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，

基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した［CRS 及び移植片対宿主病（graft versus host disease，GVHD）を除く］。有害事象は発現被験者数及び発現率を算出した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。Grade 5（死亡）は用いなかった。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

中間解析時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）で，試験に登録されたのは 35 名，CTL019 を輸注されたのは 29 名（82.9%）であった。CTL019 輸注前に試験を脱落したのは 6 名（17.1%）であった。試験脱落理由は，死亡（4 名，11.4%）及び CTL019 の製造失敗（2 名，5.7%）であった。CTL019 の輸注を受けた 29 名のうち，Penn の細胞及びワクチン製造施設からの CTL019 を輸注されたのは 26 名で，ノバルティス社 Morris Plains 製造施設からの CTL019 を輸注されたのは 3 名であった。登録された 35 名のうち試験を中止したのは 17 名（48.6%）で，試験を継続中が 8 名（22.9%）で，試験完了が 4 名（11.4%）であった。輸注後の中止理由は，効果不十分（14 名，40.0%）及び死亡（3 名，8.6%）であった。CTL019 輸注を受けた 29 名の追跡調査期間は，6 ヵ月未満が 14 名（48.3%）（継続中 1 名，死亡 3 名，効果不十分 10 名），6 ヵ月以上 12 ヵ月未満が 10 名（34.5%），12 ヵ月以上 24 ヵ月未満が 5 名（17.2%）であった。

人口統計学的及び背景の特性：

FAS 全体（N=29）では，年齢の中央値（範囲）は 12（3～25）歳であり，10 歳以上 18 歳未満は 13 名（44.8%），10 歳未満は 9 名（31.0%）であった。大部分の被験者（25 名，86.2%）は白人で，アジア人及びその他の人種は各 2 名（6.9%）であった。また女性の割合は 18 名（62.1%）であった。CTL019 製造時に登録された体重の中央値（範囲）は 42.6（16.2～84.0） kg であった。

ALL 初回診断時の年齢の中央値（範囲）は 7（1～19）歳であった。再発 ALL の被験者は 25 名（86.2%）であり，初回治療抵抗性又は化学療法難治性が各 2 名（6.9%）であった。過去に HSCT を 1 回受けた被験者は 15 名（51.7%）であり，2 名（6.9%）は HSCT を 2 回受けていた。過去に受けた治療レジメン数の中央値（範囲）は 3（1～9）であった。ALL 初回診断から初回再発までの期間の中央値（範囲）は，再発 ALL 及び化学療法難治性の被験者で 26（9～108）ヵ月であった。

有効性の結果

- 主要評価項目
  - FAS の IRC 判定に基づく輸注後 6 ヵ月以内の ORR は 69.0%（20/29 名）［98.95% CI: 43.6, 88.1; p<0.0001］であり，主要目的が達成された。正確な 98.9% CI の下限は事前に規定した 20%を超えた。
  - 感度分析においても主要評価項目の結果は支持された。ORR に IRC 判定と治験責任医師判定の間で差はなく，実施したすべての感度分析で ORR の 95% CI の下限は 20%を超えた。
- 副次評価項目
  - CTL019 を輸注された 29 名中 18 名（62.1%）［95% CI: 42.3，79.3］が，輸注後 6 ヵ月以内に骨髄 MRD 陰性（MRD% < 0.01%）寛解（CR 又は CRi）を達成した。輸注後 6 ヵ月以内に寛解が得られた 20 名中 18 名（90%）が骨髄 MRD 陰性寛解を達成した。
  - DOR 及び RFS は中央値を推定できなかったが，6 ヵ月時点の推定寛解維持率及び推定無再発生存率は 66.4%［95% CI: 39.3，83.6］であった。
  - EFS の中央値は，6.9 ヵ月［95% CI: 1.5，評価不能（NE））］であり，6 ヵ月時点の推定無イベント生存率は 55.0%［95% CI: 35.3，70.9］であった。
  - OS は中央値を推定できなかったが，6 ヵ月時点の推定生存率は 75.7%［95% CI: 55.7, 87.6］であった。

安全性の結果

（1）CTL019 輸注前の有害事象

- CTL019 の輸注を受けた Safety set（N=29）のうち，LD 化学療法を受けた被験者は 27 名（93.1%）であった。
- LD 化学療法を受けた 28 名のうち，LD 化学療法中（CTL019 輸注前）に有害事象が 23 名に認められた。このうち Grade 3 の有害事象が 5 名で，Grade 4 の有害事象が 8 名であった。LD 化学療法中で，PT 別にて高頻度（10%超）に認められた有害事象は，発熱性好中球減少症，白血球数減少，及び発熱（各 4 名，14.3%），貧血，好中球減少症，低酸素症，ALT 増加，及び低カリウム血症（各 3 名，10.7%）であった。
- LD 化学療法を受けた 28 名のうち，LD 化学療法中に多臓器機能不全症候群により 1 名が死亡した。

（2）CTL019 輸注後の有害事象

- Safety set（N=29）での安全性の概要を Table 4-3 に示す。有害事象は全被験者に認められ，副作用は 28 名（96.6%）に認められた。Safety set において All grades の発現率が 10%以上の有害事象を Table 4-4 に示す。PT 別にて高頻度（35%超）に認められた有害事象は，CRS（26

名，89.7%），嘔吐（15 名，51.7%），低γグロブリン血症，悪心，食欲減退，及び発熱（各 13 名，44.8%），ALT 増加，貧血，AST 増加，下痢，及び低カリウム血症（各 11 名，37.9%）であった。また，PT 別にて高頻度（35%超）に認められた副作用は，CRS（26 名，89.7%）で，次いで嘔吐（13 名，44.8%），低γグロブリン血症（12 名，41.4%），発熱，悪心，AST 増加，及び食欲減退（各 11 名，37.9%）であった。高頻度（5%超）に認められた Grade 4 の副作用は，CRS，低血圧，及び好中球数減少（各 6 名，20.7%），血小板数減少（5 名，17.2%），AST 増加及び白血球数減少（各 4 名，13.8%），低酸素症，急性腎障害，及び血小板減少症（各 2 名，6.9%）であった。

- CTL019 輸注後 30 日以内の死亡は 2 名（6.9%）認められ，死因は疾患進行（1 名）及び塞栓性脳卒中（1 名）であった。このうち，塞栓性脳卒中は LD 化学療法との関連をありと判断されたが，CTL019 との関連は否定された。また輸注後 30 日超の死亡は 8 名（27.6%）認められ，死因はすべて疾患進行であった。
- 重篤な有害事象は 23 名（79.3%）に認められ，2 名以上に認められた重篤な有害事象は CRS（20 名，69.0%），発熱性好中球減少症（10 名，34.5%），低血圧（4 名，13.8%），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，低酸素症，発熱，及び痙攣発作（各 2 名，6.9%）であった。このうち，CRS（20 名，69.0%），発熱性好中球減少症（9 名，31.0%），低血圧（4 名，13.8%），発熱及び低酸素症（各 2 名，6.9%）は CTL019 との関連をありと判断された。また輸注後 8 週以内の重篤な有害事象の発現率（79.3%）と比較して，輸注後 8 週超の重篤な有害事象の発現率は，33.3%と低かった。
- 輸注後 8 週以内では，試験中止に至った有害事象として塞栓性脳卒中（1 名，3.4%）が認められ，LD 化学療法との関連をありと判断されたが，CTL019 との関連は否定された。

Table 4-3　安全性の概要：CTL019 輸注後（B2205J 試験，Safety set）

	All patients N=29		
	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）
Number of patients with at least one AE	29（100）	4（13.8）	20（69.0）
Suspected to be study drug related	28（96.6）	7（24.1）	15（51.7）
Death within 30 days post-CTL019 infusion	2（6.9）	-	-
Death > 30 days post-CTL019 infusion	8（27.6）	-	-
Any time post-CTL019 infusion			
SAE	23（79.3）	8（27.6）	13（44.8）
Suspected to be study drug related	22（75.9）	9（31.0）	9（31.0）
Within 8 weeks post-CTL019 infusion			
SAE	23（79.3）	8（27.6）	12（41.4）
Suspected to be study drug related	22（75.9）	9（31.0）	9（31.0）
AESI	26（89.7）	10（34.5）	10（34.5）

	All patients N=29		
	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）
Suspected to be study drug related	26（89.7）	12（41.4）	7（24.1）
AE leading to discontinuation	1（3.4）	0	1（3.4）
>8 weeks to 1 year post-CTL019 infusion		N=21	
SAE	7（33.3）	6（28.6）	1（4.8）
Suspected to be study drug related	2（9.5）	1（4.8）	0

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2205J 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.8

Table 4-4　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（B2205J 試験，Safety set）

	All patients N=29		
SOC PT	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
合計	29（100）	4（13.8）	20（69.0）
血液およびリンパ系障害			
貧血	11（37.9）	6（20.7）	1（3.4）
発熱性好中球減少症	10（34.5）	10（34.5）	0
血小板減少症	7（24.1）	2（6.9）	5（17.2）
好中球減少症	6（20.7）	2（6.9）	4（13.8）
リンパ球減少症	3（10.3）	1（3.4）	1（3.4）
心臓障害			
頻脈	8（27.6）	2（6.9）	0
洞性頻脈	5（17.2）	0	0
胃腸障害			
嘔吐	15（51.7）	2（6.9）	0
悪心	13（44.8）	5（17.2）	0
下痢	11（37.9）	1（3.4）	0
腹痛	9（31.0）	1（3.4）	0
便秘	4（13.8）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	13（44.8）	2（6.9）	1（3.4）
疲労	9（31.0）	1（3.4）	0
悪寒	7（24.1）	0	0
免疫系障害			
CRS	26（89.7）	5（17.2）	6（20.7）
低γグロブリン血症	13（44.8）	1（3.4）	0
感染症および寄生虫症			
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3（10.3）	0	0

SOC PT	All patients N=29 All grades n (%)	 Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)
上気道感染	3（10.3）	1（3.4）	0
臨床検査			
ALT 増加	11（37.9）	7（24.1）	0
AST 増加	11（37.9）	3（10.3）	4（13.8）
白血球数減少	10（34.5）	4（13.8）	4（13.8）
血小板数減少	9（31.0）	0	6（20.7）
血中クレアチニン増加	8（27.6）	2（6.9）	0
好中球数減少	8（27.6）	0	7（24.1）
プロトロンビン時間延長	8（27.6）	1（3.4）	0
国際標準比増加	7（24.1）	1（3.4）	0
リンパ球数減少	5（17.2）	3（10.3）	1（3.4）
血中ビリルビン増加	3（10.3）	0	0
血中フィブリノゲン減少	3（10.3）	1（3.4）	1（3.4）
ヘモグロビン減少	3（10.3）	1（3.4）	0
トランスアミナーゼ上昇	3（10.3）	0	0
体重減少	3（10.3）	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	13（44.8）	10（34.5）	0
低カリウム血症	11（37.9）	3（10.3）	1（3.4）
高リン酸塩血症	6（20.7）	0	0
水分過負荷	4（13.8）	0	0
低リン酸血症	3（10.3）	2（6.9）	0
脱水	3（10.3）	2（6.9）	0
低アルブミン血症	3（10.3）	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	4（13.8）	0	0
四肢痛	4（13.8）	0	0
関節痛	3（10.3）	0	0
筋骨格痛	3（10.3）	0	0
神経系障害			
頭痛	8（27.6）	0	0
浮動性めまい	4（13.8）	0	0
精神障害			
錯乱状態	5（17.2）	0	0
不安	4（13.8）	1（3.4）	0
腎および尿路障害			
血尿	5（17.2）	2（6.9）	1（3.4）
急性腎障害	4（13.8）	0	3（10.3）
呼吸器，胸郭および縦隔障害			

SOC PT	All patients N=29 All grades n (%)	 Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)
咳嗽	7（24.1）	0	0
鼻出血	7（24.1）	2（6.9）	1（3.4）
低酸素症	7（24.1）	3（10.3）	3（10.3）
胸水	5（17.2）	1（3.4）	0
肺水腫	3（10.3）	2（6.9）	1（3.4）
皮膚および皮下組織障害			
多汗症	4（13.8）	0	0
点状出血	4（13.8）	0	0
嵌入爪	3（10.3）	0	0
発疹	3（10.3）	0	0
血管障害			
低血圧	10（34.5）	2（6.9）	7（24.1）
高血圧	6（20.7）	1（3.4）	0

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2205J 試験-Table 14.3.1-1.1

以下に臨床的に注目すべき有害事象及びその他の安全性評価の結果を示す。

- CTL019 輸注後 8 週以内に発現した Grade が 3 又は 4 である臨床的に注目すべき有害事象は，「CRS」（11 名，37.9%），「発熱性好中球減少症」（10 名，34.5%），「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」（7 名，24.1%），「感染」（3 名，10.3%），及び「精神神経事象」（1 名，3.4%）であった。「腫瘍崩壊症候群」の発現はなかった。
- 本試験で最も高頻度に発現した有害事象又は重篤な有害事象は，CRS であった。62.1%の被験者は CRS を発現しなかったかあるいは Grade 2 以下であり，主に支持療法により管理可能であった。輸注後に CRS が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 4（1～20）日，CRS 持続期間の中央値（範囲）は 8.5（3～33）日間であった。CRS を発現した 26 名中 7 名（26.9%）は，コルチコステロイドを併用投与した患者を含め，トシリズマブ等の抗サイトカイン療法を必要とした。CRS に起因する死亡はなく，輸注後 8 週超に CRS は発現しなかった。また，血清サイトカインのピーク値は，CRS の Grade と相関していた。
- Grade 4 の CRS を発現した被験者では，低 Grade の CRS を発現した被験者又は CRS を発現しなかった被験者と比較して，血清サイトカインの多くは平均ピーク値が高かった。Grade 4 の CRS を発現した被験者では，血清サイトカイン値は，CRS 発現後のトシリズマブ投与付近でピーク値だった。
- 臨床検査値による評価で Grade 3 又は 4 の好中球減少症が CTL019 輸注後 Day 28 までに消失しない被験者が 21 名（23.8%）に認められ，このうち 5 名に Grade 3 又は 4 の感染が発現した（Day 28 以降に発現）。また，21 名のうち 7 名で輸注後 3 ヵ月時点まで，1 名で輸注後 6 ヵ月時点まで高リスクの Grade 3 又は 4 の好中球減少症が継続した。輸注後 9 週時点以降は，

発熱性好中球減少症の発現率は低かった（4.8%，輸注後 8 週以内は 34.5%）。遷延性の血球減少症に起因する死亡は認められなかった。

- 「精神神経事象」（輸注後 8 週以内）が 9 名（31.0%）に発現した。嚥下障害を発現した 1 名を除き，いずれの事象も Grade 2 以下であった。「精神神経事象」に起因する死亡は認められなかった。また，脳浮腫は発現しなかった。
- CTL019 輸注後に，RCL はいずれの被験者からも検出されなかった。

細胞動態の結果：

- 無効（no response，NR）の患者数が限られているものの，NR 患者に比べて CR/CRi 患者で Cmax 及び AUC0-28d が高い傾向が認められた。Cmax に到達する時間（Tmax）の中央値は，CR/CRi 患者で約 8 日であり，NR 患者で約 20 日であった。「NR」とは，NCCN ガイドライン（NCCN 2013 v1）において，いずれの効果分類に必要な基準も達しない，又は再発とした。
- 持続性の指標と考えられる末梢血中の最終定量可能時点（Tlast）の中央値（範囲）は，CR/CRi 患者で 190（17.8～380）日であり，最長 380 日まで末梢血中の CAR 遺伝子が測定可能であった。
- CR/CRi 患者では，骨髄中の CAR 遺伝子レベルは輸注後最初の測定時点（28 日時点）に検出された後，経時的に減少した。CR/CRi 患者すべてにおいて，広範囲の導入遺伝子レベルが測定されたことから，CTL019 の骨髄腔へのトラフィッキングが示唆された。NR 患者では，28 日時点以降で CAR 遺伝子は測定できなかった。

4.2.3　C2201 試験（評価資料）

4.2.3.1　試験概要

試験の標題

A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

治験依頼者

ノバルティス社

治験実施医療機関

計 27 医療機関（米国，カナダ，オーストリア，ドイツ，イタリア，フランス，オランダ，オーストラリア，ノルウェー，及び日本）

試験期間

2015 年 7 月 29 日（最初の被験者の来院日）～実施中
本書では，主解析のデータカットオフ日時点（2017 年 3 月 8 日）までの結果を示す。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

2 種類以上の化学療法を受けたが再発又は難治性で，かつ自家造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）後に再発又は増悪したか，あるいは自家 HSCT に適応のないびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）成人患者を対象として，主要コホートにおける CTL019 の有効性を全奏効率（overall response rate，ORR）に基づき評価する。ORR は，完全奏効（complete response，CR）及び部分奏効（partial response，PR）の合計とし，Lugano 分類に基づき独立審査委員会（independent review committee，IRC）が判定する。

副次目的

- CTL019 の安全性，奏効までの期間（time-to-response，TTR），奏効期間（duration of overall response，DOR），無イベント生存期間（event-free survival，EFS），無増悪生存期間（progression-free survival，PFS），及び全生存期間（overall survival，OS）を評価し，組織学的サブグループ及び分子的サブグループ別に有効性及び安全性を評価する。
- 臨床効果別に要約された CTL019 の *in vivo* での細胞動態プロファイル，免疫原性，複製能を有するレンチウイルス（replication-competent lentivirus，RCL）の有無，コホート A

［ドイツにある Novartis の製造施設（以下，欧州の製造施設）で製造された CTL019 を輸注された被験者］における有効性及び安全性，並びに全輸注被験者での ORR を評価する。

探索的目的

- 主にバイオマーカー評価に関係したものであり，さまざまな細胞マーカーの発現及び免疫原性と臨床効果との関連性を評価する。CTL019 の細胞動態，サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome，CRS）の Grade，又は製品特性（例：遺伝子導入効率）と臨床効果の関連性についても検討する。
- CTL019 が医療資源の利用に及ぼす影響，部分集団における CTL019 の有効性，及び患者報告アウトカムを評価する。

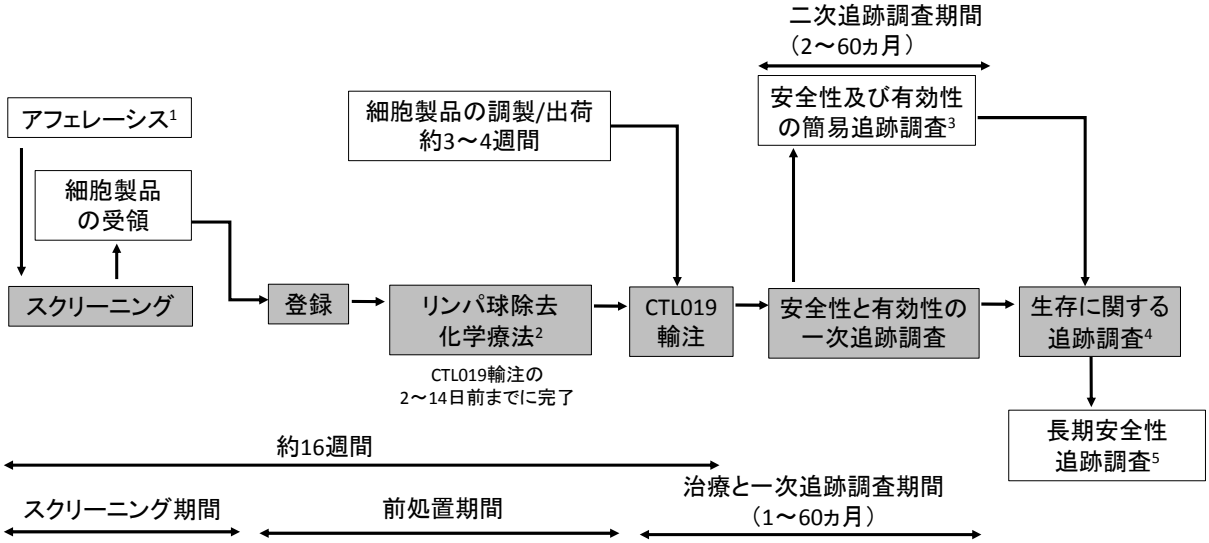
試験方法

本試験は，2 種類以上の化学療法を受けたが再発又は難治性で，かつ自家 HSCT 後に再発又は増悪したか，あるいは自家 HSCT に適応のない DLBCL 成人患者を対象として，CTL019 の有効性と安全性を評価する，単群，非盲検，多施設共同，第 II 相臨床試験である。本試験は，1）スクリーニング期，2）前処置期［登録，CTL019 製造及びリンパ球除去（lymphodepleting，LD）化学療法］，3）治療と一次追跡調査期，4）二次追跡調査期，5）生存に関する追跡調査期から構成された。全試験期間は 5 年間である。なお，別の治験実施計画書の下で輸注後 15 年間にわたり長期の安全性追跡調査を継続することとした。また，登録後から LD 化学療法前までの CTL019 の製造を待っている期間に被験者の病状を安定させるために，化学療法や抗 CD20 抗体等による治療（ブリッジング療法）を許容した（Figure 4-3）。

被験者は主要コホート又はコホート A に登録された。

- 主要コホート：米国の Morris Plains にある Novartis の製造施設（以下，米国の製造施設）で製造された CTL019 を輸注する。
- コホート A：欧州の製造施設で製造された CTL019 を輸注する。

Figure 4-3　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. 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。

Source：キムリア点滴静注申請資料-C2201 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標登録例数：118 名（主要コホートが 100 名，コホート A が 18 名）

目標輸注例数：95 名（主要コホートが 80 名，コホート A が 15 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験では，2 種類以上の化学療法を受けたが再発又は難治性，又は自家 HSCT が適さない DLBCL を有する 18 歳以上の成人患者で，余命が 12 週間以上ある患者を対象とした。対象患者は，登録時に測定可能な病変を有し，臓器機能が維持され，スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）が 0 又は 1 である患者を対象とした。各被験者の非動員単核球細胞のアフェレーシス産物が，製造施設で受領され受入れ可能な患者を対象とした。

主要な除外基準としては，抗 CD19／抗 CD3 療法，又は，その他の抗 CD19 療法の治療歴，遺伝子療法の治療歴，活動性の中枢神経系浸潤，同種 HSCT の治療歴，自家 HSCT に適格であり，かつ自家 HSCT に同意している，輸注前 2 週間以内の LD 化学療法以外の化学療法の治療歴，スクリーニング前 30 日以内に治験薬の投与を受けている，輸注前 2 週間以内の放射線治療による前治療歴，B 型肝炎の活発な複製又は B 型肝炎の既往感染，若しくは活動性 C 型肝炎，ヒト免疫不全ウイルス陽性の患者，コントロール不良で急性の生命を脅かす，細菌，ウイルス又は真菌感

染（輸注前 72 時間以内の血液培養陽性），及びスクリーニング前 6 ヵ月以内の不安定狭心症及び／又は心筋梗塞とした。

治験治療

CTL019

用量及び投与方法

CAR 発現生 T 細胞を単回静脈内輸注した。目標用量は，5.0×10^8 個（用量許容範囲：$1.0 \sim 5.0 \times 10^8$ 個）であった。

観察期間

CTL019 輸注後 60 ヵ月間

評価項目

- 有効性
  - ORR（CR 又は PR の合計），DOR，EFS，PFS，OS，及び TTR の抗腫瘍効果判定とした。
- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，死亡，免疫原性，及び臨床検査値異常の割合とした。なお，臨床的に注目すべき有害事象として，「CRS」，「腫瘍崩壊症候群」，「発熱性好中球減少症」，「感染」，「精神神経事象」，及び「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」を評価した。
  - その他の安全性評価は，血液学的検査，血液生化学的検査，妊娠，心臓評価（心電図及び心画像検査），及びバイタルサインとした。
- 細胞動態
  - 末梢血中［入手可能な場合，骨髄中及び脳脊髄液（cerebrospinal fluid，CSF）中］における CAR 発現細胞及び CAR 遺伝子レベルを測定した。血中の CTL019 の増殖及び血液，骨髄，及び CSF 中の CTL019 の持続性について検討した。
- バイオマーカー
  - バイオマーカー評価には探索的な性質があり，ベースライン生検検体の分子的特性解析及びそれらと臨床効果との相関及び臨床効果の予測可能性，バイオマーカー評価結果と有効性及び安全性の主要な転帰との相関解析，及び CTL019 の効果を予測するバイオマーカーの同定を行った。
- 患者報告アウトカム（PRO）
  - PRO はリンパ腫患者の QOL 評価に用いられている Fact-Lym（症状別モジュール）及び SF-36 に基づき評価した。
- 入院に関する医療資源の利用

統計手法

- 解析対象集団
  - Enrolled set：本試験に登録されたすべての被験者。登録は，すべての組入れ基準を満たし，除外基準に抵触しないことが確認され，製造施設が白血球アフェレーシス産物を受領した時点とした。被験者の白血球アフェレーシス産物が製造のための受入れ基準を満たせば，すべての組入れ基準を満たさなくても Enrolled set に含めた。
  - Full analysis set（FAS）：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者
  - Efficacy analysis set（EAS）：FAS の部分集団であり，データカットオフ日時点の 3 ヵ月（90 日）以上前に CTL019 輸注を受けた被験者
  - Safety set：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者（FAS と同一）
  - Per protocol set：EAS の部分集団であり，治験実施計画書の主な要件に適合し，治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者
  - Pharmacokinetic analysis set：FAS のうち，CTL019 の細胞動態データが評価可能なサンプルを少なくとも 1 検体は採取した被験者
  - Tocilizumab pharmacokinetic analysis set：FAS に含まれる被験者のうち，トシリズマブが 1 回以上投与され，トシリズマブの体内動態濃度データが 1 つ以上収集された被験者
- 有効性

  有効性の主要解析は，全体の片側有意水準 2.5%のもと，ORR が 20%を超えるか否かを検定することとした（すなわち，帰無仮説：$p \leq 0.2$，対立仮説：$p > 0.2$）。ORR は，Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（CI）とともに要約した。ORR に対する正確な両側 95% CI の下限が 20%を超えた場合，帰無仮説は棄却され，本試験の主要目的が達成されることとした。各解析時点の有効性の中止境界は Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数を用いて設定した（Lan and DeMets 1983）。

  副次及び探索評価項目は，平均，標準偏差，95% CI 等の要約統計量で記述した。イベント発現までの期間（DOR，EFS，TTR，及び OS）については，Kaplan-Meier 曲線及びイベント発現までの期間の中央値を提示した。
- 安全性

  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）version 20.0 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）20.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した（CRS を除く）。有害事象は発現被験者数及び発現率を算出した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。Grade 5（死亡）は用いなかった。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

主解析時点で，試験に登録されたのは 147 名，CTL019 を輸注されたのは 99 名（67.3%）であった。CTL019 輸注前に試験を脱落したのは 43 名（29.3%）で，輸注待機中が 5 名（3.4%）であった。CTL019 の輸注を受けた 99 名のうち，米国の製造施設からの CTL019 を輸注されたのは 92 名（主要コホート），欧州の製造施設からの CTL019 を輸注されたのは 7 名（コホート A）であった。登録された 147 名のうち試験を継続中が 64 名（43.5%），試験を中止したのは 35 名（23.8%）であった。輸注後の中止理由は，死亡（20 名，13.6%），疾患進行（10 名，6.8%），被験者による判断（3 名，2.0%），治験責任医師の判断及び有害事象（各 1 名，0.7%）であった。

人口統計学的特性及び背景の特性

FAS 全体（N=99）では，年齢の平均値（範囲）は 56（22～76）歳であった。また 63 名が男性，36 名が女性で男性が多かった。FAS のうち，47 名（47.5%）が自家 HSCT による前治療歴があった。大部分の被験者（76.8%）が試験登録時に stage III 又は IV の病変を有した。50 名（50.5%）は DLBCL に対し 3 レジメン以上の化学療法による前治療歴があり，51 名（51.5%）は直近の前治療が奏効しなかった。

有効性の結果

- 主要評価項目
  - 主要コホートで CTL019 輸注後 3 ヵ月以上追跡調査された 51 名において，中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）時点での IRC 判定による ORR は 58.8%（30/51 名）［95% CI: 44.2, 72.4］であり，片側有意水準 0.0047 で帰無仮説（ORR≤ 20%）は棄却され，統計的に有意であった（p<0.0001）。
  - CTL019 輸注後 3 ヵ月以上追跡調査（又は早期に中止）された主要コホートの 81 名において，IRC 判定による ORR は 53.1%（43/81）名［95% CI: 41.7, 64.3; p<0.0001（中間解析時に帰無仮説は棄却されたため，参考値として提示）］であり，32 名（39.5%）が CR，11 名（13.6%）が PR であった。IRC 判定による ORR と治験責任医師による効果判定の一致率は 83%であった。
  - 事前に規定した一連の感度分析の結果から，IRC 判定による ORR の主要解析の頑健性が示された。IRC 判定に基づく ORR は異なる解析対象集団においても一貫して 20%超（範囲：34.4%～53.8%）であり，すべての解析で正確な両側 95% CI の下限が 20%を超えた。

- 本試験の登録基準を満たした被験者のうち 67.3%が，CTL019 輸注を受けることが可能であった。

- 副次評価項目
  - 主解析のデータカットオフ日時点で，DOR は中央値を推定できなかった。奏効した被験者における 6 ヵ月時点の推定無イベント生存率は 73.5%［95% CI: 52.0，86.6］であった。
  - データカットオフ日時点で OS の中央値を推定できなかった。6 ヵ月時点の推定生存率は 64.5%［95% CI: 51.5，74.8］であった。
  - HSCT を打ち切りとした PFS（IRC 判定に基づく）の中央値は 2.9 ヵ月［95% CI: 2.2，6.2］，6 ヵ月時点の推定無増悪生存率は 40.0%［95% CI: 28.4，51.3］あった。
  - HSCT を打ち切りとした EFS（IRC 判定に基づく）の中央値は 2.6 ヵ月［95% CI: 2.1，3.1］，6 ヵ月時点の推定無イベント生存率は 31.5%［95% CI: 21.2，42.2］であった。
  - 主要コホートの奏効例 43 名における TTR（IRC 判定に基づく）の中央値は 0.9 ヵ月［95% CI: 0.9，1.0］であった。
  - 有効性の評価項目であるイベント発現までの期間の結果は，データカットオフ日時点での追跡調査期間が短かったため，結果の解釈には注意が必要である。
  - SF-36 及び FACT-Lym に基づき PRO を評価した結果，全般的な QOL 又は症状別モジュールによる評価はいずれも，CTL019 輸注から 3 ヵ月後に改善傾向がみられた。これらの結果は，CTL019 輸注で奏効が認められた被験者では，急性毒性期間の後，QOL が改善したことを示唆している。

安全性の結果

（1）CTL019 輸注前の有害事象

- CTL019 の輸注を受けた Safety set（N=99）のうち，ブリッジング療法を受けたのは 89 名（89.9%）で，LD 化学療法を受けたのは 92 名（92.9%）であった。CTL019 を輸注しなかった 1 名は，LD 化学療法中に疾患進行により死亡した。
- LD 化学療法を受けた 92 名のうち，75 名（81.5%）に有害事象が認められた。このうち Grade 3 が 20 名（21.7%）で，Grade 4 が 20 名（21.7%）であった。PT 別にて高頻度（10%超）に認められた有害事象は，貧血（19 名，20.7%），悪心（18 名，19.6%），好中球数減少及び白血球数減少（各 12 名，13.0%），及び疲労（11 名，12.0%）であった。
- 輸注前に試験中止した被験者は 43/147 名（29.3%），輸注をデータカットオフ日時点で予定されているが未実施である被験者は 5 名（3.4%）であった。主な中止理由は，死亡（16 名，10.9%），治験責任医師の判断（12 名，8.2%），及び CTL019 製品関連事象（9 名，6.1%）であった。

（2）CTL019 輸注後の有害事象

- Safety set（N=99）での安全性の概要を Table 4-5 に示す。有害事象は 1 名を除くすべての被験者（98 名）に認められ，このうち副作用は 85 名（85.9%）に認められた。Safety set において All grades の発現率が 10%以上の有害事象を Table 4-6 に示す。PT 別にて高頻度（20%超）に認められた有害事象は，CRS（57 名，57.6%），貧血（43 名，43.4%），好中球数減少（32 名，32.3%），血小板数減少（30 名，30.3%），下痢，悪心及び発熱（各 28 名，28.3%），疲労及び白血球数減少（各 27 名，27.3%），低血圧（24 名，24.2%），及び頭痛（21 名，21.2%）であった。また PT 別にて高頻度（20%超）に認められた副作用は CRS（57 名，57.6%）及び発熱（23 名，23.2%）であった。高頻度（5%超）に認められた Grade 4 の副作用は，好中球数減少（15 名，15.2%），血小板数減少（9 名，9.1%），CRS 及び白血球数減少（各 8 名，8.1%）であった。
- 輸注後 30 日以内の死亡は 3 名（3.0%）認められ，死因はすべて疾患進行であった。輸注後 30 日超の死亡は 26 名（26.3%）に認められ，このうち 23 名が疾患進行により，3 名は疾患進行以外の肺出血，慢性腎臓病，及び敗血症により死亡した。肺出血は CTL019 及び LD 化学療法のいずれか又は両方との関連をありと判断された。
- 重篤な有害事象は 59 名（59.6%）に認められ，3 名以上に認められた重篤な有害事象は CRS（29 名，29.3%），発熱性好中球減少症及び発熱（各 7 名，7.1%），急性腎障害，錯乱状態，脳症，及び疲労（各 3 名，3.0%）であった。このうち，CRS（29 名，29.3%），発熱性好中球減少症（6 名，6.1%），発熱（5 名，5.1%），脳症（3 名，3.0%），急性腎障害，疲労，好中球減少症，及び好中球数減少（各 2 名，2.0%）は CTL019 との関連をありと判断された。重篤な有害事象の発現率は，輸注後 8 週以内（50.5%）に比べて輸注後 8 週超（23.1%）で低かった。
- 輸注後 8 週以内では，試験中止に至った有害事象が 3 名（3.0%）に発現し，その内訳は肺出血，発熱性好中球減少症，及び誤嚥性肺炎が各 1 名（1.0%）であった。肺出血は CTL019 及び LD 化学療法のいずれか又は両方との関連をありと判断され，発熱性好中球減少症及び誤嚥性肺炎はいずれも LD 化学療法及び CTL019 との関連を否定された。

Table 4-5　安全性の概要：CTL019 輸注後（C2201 試験，Safety set）

	All patients N=99		
	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）
Number of patients with at least one AE	98（99.0）	28（28.3）	57（57.6）
Suspected to be study drug related	85（85.9）	33（33.3）	29（29.3）
Death within 30 days post-CTL019 infusion	3（3.0）	-	-
Death > 30 days post-CTL019 infusion	26（26.3）	-	-

Any time post-CTL019 infusion

	All patients N=99		
	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）
SAE	59（59.6）	26（26.3）	22（22.2）
Suspected to be study drug related	48（48.5）	24（24.2）	13（13.1）
Within 8 weeks post-CTL019 infusion			
SAE	50（50.5）	20（20.2）	18（18.2）
Suspected to be study drug related	43（43.4）	20（20.2）	12（12.1）
AESI	77（77.8）	33（33.3）	22（22.2）
Suspected to be study drug related	70（70.7）	28（28.3）	13（13.1）
AE leading to discontinuation	3（3.0）	1（1.0）	2（2.0）
>8 weeks to 1 year post-CTL019 infusion		N=78	
SAE	18（23.1）	12（15.4）	6（7.7）
Suspected to be study drug related	7（9.0）	6（7.7）	1（1.3）

Source: キムリア点滴静注申請資料-C2201 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-1.7, Table 14.3.1-1.8

Table 4-6　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（C2201 試験, Safety set）

SOC PT	All patients N=99 All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
合計	98（99.0）	28（28.3）	57（57.6）
血液およびリンパ系障害			
貧血	43（43.4）	34（34.3）	1（1.0）
好中球減少症	19（19.2）	7（7.1）	12（12.1）
発熱性好中球減少症	13（13.1）	11（11.1）	2（2.0）
血小板減少症	12（12.1）	1（1.0）	10（10.1）
心臓障害			
頻脈	11（11.1）	3（3.0）	0
胃腸障害			
下痢	28（28.3）	1（1.0）	0
悪心	28（28.3）	1（1.0）	0
便秘	15（15.2）	1（1.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	28（28.3）	5（5.1）	0
疲労	27（27.3）	6（6.1）	0
末梢性浮腫	16（16.2）	0	0
悪寒	13（13.1）	0	0
免疫系障害			
CRS	57（57.6）	15（15.2）	8（8.1）

SOC PT	All grades n (%)	All patients N=99 Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	12（12.1）	1（1.0）	0
臨床検査			
好中球数減少	32（32.3）	6（6.1）	25（25.3）
血小板数減少	30（30.3）	5（5.1）	21（21.2）
白血球数減少	27（27.3）	10（10.1）	16（16.2）
体重減少	10（10.1）	3（3.0）	0
代謝および栄養障害			
低カリウム血症	17（17.2）	5（5.1）	0
低マグネシウム血症	16（16.2）	0	0
低リン酸血症	15（15.2）	12（12.1）	0
食欲減退	11（11.1）	4（4.0）	0
神経系障害			
頭痛	21（21.2）	0	0
浮動性めまい	11（11.1）	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	15（15.2）	4（4.0）	0
咳嗽	14（14.1）	0	0
血管障害			
低血圧	24（24.2）	6（6.1）	2（2.0）

Source：キムリア点滴静注申請資料-C2201 試験-Table 14.3.1-1.1

以下に臨床的に注目すべき有害事象及びその他の安全性評価の結果を示す。

- CTL019 輸注後 8 週以内に臨床的に注目すべき有害事象の発現が 77 名（77.8%）に認められ，最も高頻度に認められた臨床的に注目すべき有害事象は「CRS」（57 名，57.6%）で，次いで「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」（36 名，36.4%）であった。発現した「CRS」はすべて CTL019 との関連をありと判断された。臨床的に注目すべき有害事象の発現率（Grade 3 及び Grade 4）は，「CRS」（15.2%及び 8.1%），「発熱性好中球減少症」（11.1%及び 2.0%），「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」（15.2%及び 12.1%），「感染」（18.2%及び 2.0%），「精神神経事象」（8.1%及び 4.0%），及び「腫瘍崩壊症候群」（1.0%及び 0%）であった。CRS の発現は，輸注後 8 週超で認められなかった。
- 本試験で最も高頻度に発現した有害事象又は重篤な有害事象は CRS であった。CRS は CTL019 の標的毒性（on-target toxicity）である。CRS は主に支持療法により管理可能であった。輸注後に CRS が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 3（1～51）日，CRS 持続期間の中央値（範囲）は 7（2～30）日間であった。23 名が Grade 3 以上の CRS を発現したが，致死的な事象ではなかった。被験者の 28.1%がコルチコステロイド又は抗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た。25 名が集中治療室と同レベルの治療を必要とした。CRS の Grade が高くなるリスクは，早期の発熱発現と関連していた。

- 血清中サイトカインのピーク濃度は CRS の Grade と相関した。
- 遷延性の好中球減少症（Day 28 までに消失しなかった Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常）が，24 名（24.2%）の被験者に認められた。Day 28 までに消失しなかった Grade 3 又は 4 の好中球数低下を発現した 24 名のうち 7 名が，Day 28 以降に Grade 3 又は 4 の感染を発現した。このような感染は標準的な抗菌薬等の補助療法で対処し，Day 28 以降に持続する好中球数低下を伴う感染による死亡はなかった。
- Day 28 以降に持続する血小板数低下が 40 名（40.4%）に認められた。Kaplan-Meier 解析で，Day 28 までに消失しない血小板数低下が回復しない確率は，3 ヵ月時点で 30.9%［95% CI: 13.1，50.7］であった。
- 輸注後 8 週以内では，「精神神経事象」が 21 名（21.2%）に認められ，8 名（8.1%）が Grade 3，4 名（4.0%）が Grade 4 であった。CRS 中に発現した事象の多くは支持療法で処置し，ほとんどが消失した。「精神神経事象」に起因する死亡はなかった。
- 「腫瘍崩壊症候群」の発現が 1 名（1.0%）に認められたが，標準的な治療により消失した。
- 輸注後 8 週以内に 34 名（34.3%）が「感染」を発現した。このうち 18 名（18.2%）が Grade 3，2 名（2.0%）が Grade 4 であった。「感染」は，標準的な支持療法及び抗菌薬を用いて処置され消失した。
- RCL は，いずれの被験者も輸注後には検出されなかった。

細胞動態及びバイオマーカーの結果

- 末梢血中における最大増殖（Cmax）及び Day 28 までの曝露量（AUC0-28d）は，奏効患者（CR/PR）及び非奏効患者［安定（stable disease，SD），進行（progressive disease，PD），及び効果不明（unknown，UNK）］で同様であった。細胞動態パラメータの個人変動は高かった。
- CTL019 の持続期間に関する指標である Tlast は，CR/PR の患者で 367 日間以下であり，中央値（範囲）は 180（56.9～367）日間であった。
- Cmax に到達するまでの期間（Tmax）の中央値は，奏効患者（CR 又は PR）及び非奏効患者（SD，PD，及び UNK）間で同様であった。
- 奏効患者に比べて非奏効患者での評価期間が短かったものの，末梢血中における CAR 遺伝子レベルの消失半減期（T1/2）は，最良総合効果が SD／PD／UNK であった患者と比較して CR/PR であった患者で長く，遺伝子レベルの低下が遅かった。
- トシリズマブの投与後も，CAR 遺伝子は継続的に増殖及び持続し続けた。
- 液性免疫原性：輸注前から存在していた抗 CAR 抗体及び輸注後に誘発された抗 CAR 抗体は，臨床結果及び細胞動態に影響を及ぼさなかった。

- 細胞性免疫原性：細胞性免疫原性は，3 ヵ月時点の奏効又は細胞動態に影響を及ぼさなかった。

4.2.4　B2101J 試験（参考資料）

4.2.4.1　試験概要

試験の標題

A Phase I/IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR zeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma

治験依頼者

ペンシルベニア大学

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2012 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の来院日）～実施中
本書では，中間解析のデータカットオフ日時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの結果を示す。

開発の相

第 I/IIa 相

目的

主要目的

以前に同種幹細胞移植（同種 HSCT）の前治療を受けていない又は同種 HSCT 後に残存するドナー細胞の生着率が 0%である被験者（no allo コホート），又は同種 HSCT 後にドナー細胞が少しでも残存しているが再発した被験者（allo コホート）を対象とし，CTL019 の安全性及び製造における用量規格への適合性を評価する。また RT-PCR 法による全血分析の結果を用いて，CTL019 の生存を経時的に定量化し，*in vivo* における CTL019 の増殖と持続性を評価する。

副次目的

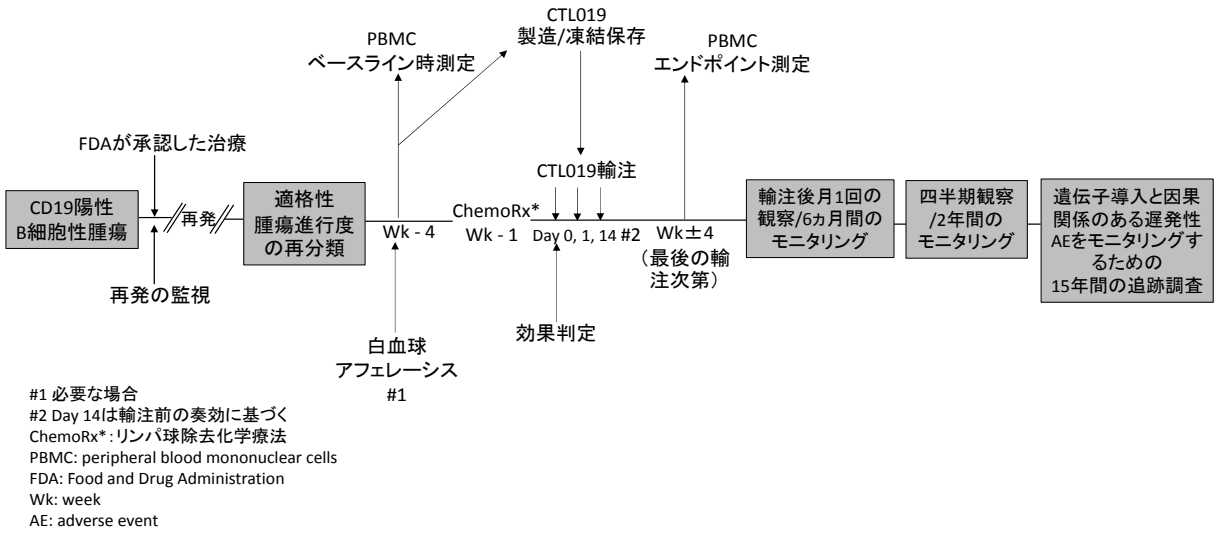
- 評価可能な疾患を有する被験者では，CTL019 輸注後の抗腫瘍効果を検討する。
- CTL019 を輸注後の細胞免疫原性及び液性免疫原性について検討し，免疫原性と CTL019 の細胞動態の関係性について評価する。
- CNS3 疾患を有する被験者コホート（CNS3 コホート）での安全性及び有効性を検討する。
- 腫瘍細胞が保管されている又は腫瘍細胞（ALL 患者）が入手可能な被験者において，CTL019 が *in vitro* で腫瘍細胞を死滅させるかどうかを評価する。

- CTL019 に関連する細胞亜集団（セントラルメモリーT 細胞，エフェクターメモリーT 細胞，及び制御性 T 細胞）を明らかにする。
- CTL019 及び TCRζ 発現細胞の相対的な生着レベルを経時的に測定して，CTL019 が TCRζ 陽性細胞より優れているかどうかを検討する。ただし，この比較は，TCRζ 発現細胞のみの製品を用いて輸注された被験者がいなかったため，本試験では行われなかった。

試験方法

本試験は CD19 陽性 B 細胞性腫瘍患者を対象に，CTL019 の安全性，忍容性，及び生着の可能性を検討する，単群，非盲検，第 I/IIa 相試験である。本試験は，1）スクリーニング期，2）治療／輸注期，及び 3）追跡調査期から構成された。治療／輸注期では，アフェレーシス（過去のアフェレーシス品が入手不可能な場合），リンパ球除去（LD）化学療法，かつ CTL019 輸注を実施した。被験者を，no allo コホート，allo コホート，及び CNS3（脳脊髄液中の白血球数 ≥ 5 個/mm^3 及び赤血球数 < 10 個/mm^3，かつ芽球あり）コホートの 3 つに層別化した。CTL019 の安全性，生着，及び持続性は，輸注後 4 週時点までは一定間隔で評価した。その後，輸注後 2～6 ヵ月時点までは月 1 回評価することとした。また，追跡調査は 2 年間行うこととした。なお，別の治験実施計画書の下で輸注後 15 年間にわたり長期の安全性追跡調査を継続することとした（Figure 4-4）。

Figure 4-4　試験デザイン（B2101J 試験）



Source：キムリア点滴静注申請資料-B2101J 試験 2017-Figure 9-1

目標被験者数

目標登録例数：86 名

目標輸注例数：72 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験では，CD19 陽性の白血病又はリンパ腫を有する 1～24 歳の患者を対象とした。また登録時に 12 週間を超える生存が見込める患者とした。CNS3 疾患を有する患者は CNS 疾患が治療によりコントロール可能である場合に適格とした。

主要な除外基準としては，コントロール不良な活動性の感染を有する患者，活動性 B 型又は C 型肝炎ウイルス感染を有する患者，治療に対して進行性を示す CNS3 疾患，又は CNS 毒性のリスクを増大させる可能性がある CNS 実質病変を伴う患者，及び妊婦又は授乳婦の患者とした。本治療の胎児への安全性は不明であり，妊娠の可能性がある女性患者は，輸注前の 48 時間以内に実施した血清妊娠検査又は尿妊娠検査の結果が陰性でなければならならないとした。

治験治療

CTL019

用量及び投与方法

総細胞数として，約 1.5×10^7～5×10^9 個（約 0.3×10^6～1.0×10^8 個/kg）を 1 回から 3 回に分割して輸注した。

観察期間

CTL019 輸注後 2 年間（その後，追跡調査試験において，最長 15 年間，年 1 回の評価を継続）

評価項目

- 有効性
  - 抗腫瘍効果は診療ガイドラインに従い，ベースライン時（CTL019 輸注の約 21 日前），化学療法実施後に輸注前の腫瘍量の測定を行うための再評価時，輸注後 4 週時点の効果判定時，再発のために CTL019 の再輸注を受けた場合は，最後の輸注日から 28 日時点（ただし，輸注後に寛解を達成している被験者は不要）に評価した。CTL019 輸注後 2 年間は 3 ヵ月毎，又は被験者が代替療法を必要とするまで評価を継続した。
- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，死亡，及び免疫原性が報告された被験者の割合に基づいて評価した。なお，臨床的に注目すべき有害事象として，「CRS」，「腫瘍崩壊症候群」，「発熱性好中球減少症」，「感染」，「精神神経事象」，及び「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」を評価した。
  - その他の安全性評価項目は，バイタルサイン，全身状態（カルノフスキー／ランスキー），心臓画像，及び血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査とした。
- 細胞動態

- 細胞動態評価用の検体は経時的に採取し，定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）法及びフローサイトメトリー法を用いて測定した。細胞動態のパラメータは，輸注後 28 日時点の抗腫瘍効果判定別に要約した。

統計手法

- 解析対象集団
  - Enrolled set：スクリーニングを実施してすべての組入れ基準を満たし本試験に登録されたすべての被験者
  - Full analysis set（FAS）：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者
  - Safety set：CTL019 の輸注を受けたすべての被験者（FAS と同一）
  - Pharmacokinetic analysis set：FAS のうち，CTL019 の細胞動態データが評価可能なサンプルを少なくとも 1 検体は採取した被験者
- 有効性

  原則，主要な解析では，allo コホート及び no allo コホートの再発又は難治性 ALL 患者を併合した。CNS3 コホート（4 名）及びリンパ腫を有する被験者（2 名）は別々に解析した。

  有効性は，初回の CTL019 輸注から再発が最初に認められた再発日又は追跡調査終了日のいずれか早い時点までのデータを要約した。イベント発現までの期間に関するすべての評価では HSCT を打ち切りとみなした。

  完全寛解（CR）又は血球数回復が不完全な完全寛解（CRi）が最初に認められた時点では，末梢血，骨髄，神経学的評価を伴う診察，腰椎穿刺による CSF 評価を含む，効果判定に対する一連の評価が必要とされた。CR/CRi が最初に認められた後，身体診察及び CNS 症状の評価により髄外病変の臨床所見が認められず，かつ末梢血中の芽球細胞が 1%未満であった場合には，臨床的 CR/CRi を維持したと考えた。
- 安全性

  安全性は主に有害事象の頻度に基づいて評価した。

  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）version 19.1 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）19.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 3.0 版に基づき評価した。有害事象は発現被験者数及び発現率を算出した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。
  - 軽度：Grade 1
  - 中等度：Grade 2

- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4
- 死亡：Grade 5

継続中の臨床試験から得た限定的な使用経験に基づき臨床的に注目すべき有害事象を選択し，その定義を設定した。CTL019 輸注後 8 週以内に発現した臨床的に注目すべき有害事象は，Group term 別及び PT 別に要約した。

試験成績

データカットオフ日時点（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）で，試験に登録されたのは CNS3 ALL 患者を除く non-CNS3 ALL 患者が 66 名で，CTL019 を輸注されたのは 56 名（84.8%）であった。CTL019 輸注前に試験を脱落したのは 10 名（15.2%）であった。CTL019 輸注前の脱落理由は，有害事象（3 名，4.5%），疾患進行（2 名，3.0%），同意撤回，死亡，治験責任医師の判断，製造工程におけるコンタミネーション（Administrative problems に分類），CTL019 の製造失敗（各 1 名，1.5%）であった。登録された 66 名のうち試験を中止したのは 35 名（53.0%），試験を継続中が 7 名（10.6%）で，試験完了が 14 名（21.2%）であった。輸注後の中止理由は，疾患進行（20 名，30.3%）及び新たな抗腫瘍療法の開始（15 名，22.7%）であった。

解析対象集団（FAS）には，non-CNS3 ALL 患者（56 名），CNS3 ALL 患者（4 名）及びリンパ腫患者（2 名）を含めた。本項では non-CNS3 ALL 患者の主要解析結果を記載した。

CTL019 の輸注を受けた non-CNS3 ALL 患者 56 名中 52 名（92.9%）が LD 化学療法を受けた。LD 化学療法レジメンでは，シクロホスファミド及びフルダラビンによる併用化学療法が最も多く行われた。本試験の開始後 28 日以内に，全被験者が輸注量の目標用量範囲である 1.5×10^7～5×10^9 個を 1 回から 3 回に分けて輸注された。試験開始後 28 日以内に輸注された総細胞数の合計の中央値（範囲）は，1.6×10^8（0.1～9.1×10^8）個であり，1 名のみが輸注を 3 回受けた。また，28 日時点以降の CTL019 の輸注も治験実施計画書で許容されており，試験全体では 19 名（34.0%）が 3 回以上の CTL019 の輸注を受け，いずれの被験者も総輸注量は規定用量の範囲内であった。

人口統計学的特性及びその他の特性

Non-CNS3 ALL 患者の FAS（N=56）では，年齢の中央値（範囲）は 11（1～24）歳で，大部分（83.9%）の被験者が白人であった。ほとんどの被験者は正常な日常生活（カルノフスキー／ランスキー尺度に基づく活動スコアで 80%以上）が可能であった。骨髄中の形態学的な芽球細胞割合の中央値（範囲）は，10%（0%～97.0%）であった。

有効性の結果

- Non-CNS3 ALL 患者 56 名における治験責任医師判定に基づく Day 28 での ORR は 94.6%（53 名）で，5.4%（3 名）で寛解が得られなかった。Non-CNS3 ALL 患者 56 名中 48 名（85.7%）

が Day 28 に骨髄 MRD 陰性を伴う CR 又は CRi を達成した。試験期間全体では骨髄 MRD 陰性を伴う寛解が得られた被験者の割合は 89.3%であった。

- Day 28 における ORR は，いずれの部分集団でも 80%以上であった。10 歳未満の部分集団には 1～3 歳の被験者が 1 名（1 歳）含まれた。また，いずれの部分集団でも 70%超の被験者に骨髄 MRD 陰性を伴う寛解が得られた。
- 寛解期間（DOR）の中央値は，33.4 ヵ月［95% CI: 8.0，NE］であった。
- 無イベント生存期間（EFS）の中央値は，28.8 ヵ月［95% CI: 8.6，NE］であった。
- 全生存期間（OS）追跡期間の中央値は 22.1 ヵ月（最長 54.8 ヵ月）で，OS の中央値は，37.9 ヵ月［95% CI: 22.7，NE］であった。推定生存率は，12 ヵ月時点で 78.6%［95% CI: 65.4，87.2］，24 ヵ月時点で 62.5%［95% CI: 47.8，74.1］であった。

安全性の結果

- Safety set（N=56）での安全性の概要を Table 4-7 に示す。有害事象及び副作用はいずれも全被験者に認められた。Safety set において All grades で発現率が 10%以上の有害事象を Table 4-8 に示す。PT 別にて高頻度（80%超）に認められた有害事象（All grades）は，白血球数減少（53 名，94.6%），ヘモグロビン減少（52 名，92.9%），好中球数減少（51 名，91.1%），CRS（50 名，89.3%），血小板数減少（49 名，87.5%），リンパ球減少症（46 名，82.1%）であった。また，PT 別にて高頻度（80%超）に認められた副作用（All grades）は，白血球数減少（53 名，94.6%），ヘモグロビン減少（52 名，92.9%），CRS 及び好中球数減少（各 50 名，89.3%），血小板数減少（49 名，87.5%），リンパ球減少症（45 名，80.4%）であった。
- CTL019 の初回輸注後に 22 名（39.3%）の non-CNS3 ALL 患者が死亡した。初回輸注後 30 日以内の死亡は認められず，最終輸注後から 30 日以内の死亡は 3 名（5.4%）に認められた。死因はすべて疾患進行であった。
- 重篤な有害事象は 50 名（89.3%）に認められ，高頻度（20%超）に認められた重篤な有害事象（All grades）は CRS（46 名，82.1%），発熱性好中球減少症（40 名，71.4%），低血圧（22 名，39.3%），脳症（15 名，26.8%），及び発熱（13 名，23.2%）であった。このうち，CRS（46 名，82.1%），発熱性好中球減少症（40 名，71.4%），低血圧（21 名，37.5%），脳症（15 名，26.8%），及び発熱（11 名，19.6%）は CTL019 との関連をありと判断された。重篤な有害事象の発現率は，輸注後 8 週以内（83.9%）に比べて輸注後 8 週超から 1 年以内（30.2%）で低かった。
- 試験中止に至った有害事象はみられなかった。

Table 4-7　安全性の概要（Non-CNS3 ALL 患者）：CTL019 輸注後（B2101J 試験, Safety set）

	Non-CNS3 ALL patients N=56			
	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）	Grade 5 n（%）
Number of patients with at least one AE	56（100）	11（19.6）	43（76.8）	0
Suspected to be study drug related	56（100）	10（17.9）	43（76.8）	0
All death post first CTL019 infusion	22（39.3）	-	-	-
Death within 30 days post first CTL019 infusion	0	-	-	-
Death within 30 days post last CTL019 infusion	3（5.4）	-	-	-
Any time post-CTL019 infusion				
SAE	50（89.3）	28（50.0）	19（33.9）	0
Suspected to be study drug related	47（83.9）	25（44.6）	19（33.9）	0
Within 8 weeks post-CTL019 infusion				
SAE	47（83.9）	27（48.2）	17（30.4）	0
Suspected to be study drug related	45（80.4）	25（44.6）	17（30.4）	0
AESI	50（89.3）	27（48.2）	16（28.6）	0
Suspected to be study drug related	50（89.3）	27（48.2）	16（28.6）	0
>8 weeks to 1 year post-CTL019 infusion		N=53		
SAE	16（30.2）	8（15.1）	2（3.8）	0
Suspected to be study drug related	10（18.9）	4（7.5）	2（3.8）	0

Source: キムリア点滴静注申請資料-B2101J 試験 2017-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-1.7

Table 4-8　CTL019 輸注後の有害事象の発現率（All grades で 10%以上）（B2101J 試験，Safety set）

	Non-CNS3 ALL patients N=56			
SOC PT	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）	Grade 5 n（%）
合計	56（100）	11（19.6）	43（76.8）	0
血液およびリンパ系障害				
リンパ球減少症	46（82.1）	19（33.9）	19（33.9）	0
発熱性好中球減少症	44（78.6）	36（64.3）	8（14.3）	0
心臓障害				
頻脈	26（46.4）	0	1（1.8）	0
洞性頻脈	12（21.4）	1（1.8）	1（1.8）	0
胃腸障害				
嘔吐	44（78.6）	4（7.1）	0	0
悪心	42（75.0）	8（14.3）	0	0

	Non-CNS3 ALL patients N=56			
SOC	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
PT	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
下痢	32（57.1）	1（1.8）	0	0
腹痛	18（32.1）	2（3.6）	0	0
便秘	8（14.3）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	27（48.2）	7（12.5）	0	0
疲労	25（44.6）	0	0	0
悪寒	22（39.3）	0	0	0
発熱	20（35.7）	1（1.8）	0	0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	11（19.6）	2（3.6）	0	0
免疫系障害				
CRS	50（89.3）	12（21.4）	14（25.0）	0
低γグロブリン血症	37（66.1）	0	0	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染	10（17.9）	0	0	0
副鼻腔炎	8（14.3）	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症				
処置による疼痛	9（16.1）	0	0	0
挫傷	6（10.7）	0	0	0
臨床検査				
白血球数減少	53（94.6）	18（32.1）	17（30.4）	0
ヘモグロビン減少	52（92.9）	13（23.2）	4（7.1）	0
好中球数減少	51（91.1）	14（25.0）	25（44.6）	0
血小板数減少	49（87.5）	8（14.3）	19（33.9）	0
AST 増加	42（75.0）	12（21.4）	4（7.1）	0
ALT 増加	40（71.4）	13（23.2）	4（7.1）	0
血中クレアチニン増加	20（35.7）	1（1.8）	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	19（33.9）	5（8.9）	0	0
国際標準比増加	15（26.8）	2（3.6）	0	0
血中ビリルビン増加	13（23.2）	5（8.9）	0	0
血中フィブリノゲン減少	10（17.9）	2（3.6）	2（3.6）	0
血中尿酸増加	9（16.1）	0	1（1.8）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	39（69.6）	20（35.7）	0	0
高リン酸塩血症	19（33.9）	0	0	0
低リン酸血症	13（23.2）	11（19.6）	1（1.8）	0
低カルシウム血症	10（17.9）	8（14.3）	0	0

	Non-CNS3 ALL patients N=56			
SOC	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
PT	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
低カリウム血症	10（17.9）	7（12.5）	3（5.4）	0
代謝性アシドーシス	8（14.3）	6（10.7）	0	0
高尿酸血症	7（12.5）	0	0	0
脱水	6（10.7）	1（1.8）	0	0
高血糖	6（10.7）	4（7.1）	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
四肢痛	13（23.2）	1（1.8）	0	0
関節痛	9（16.1）	0	0	0
筋肉痛	9（16.1）	0	0	0
神経系障害				
頭痛	42（75.0）	7（12.5）	0	0
脳症	15（26.8）	13（23.2）	0	0
浮動性めまい	10（17.9）	0	0	0
精神障害				
錯乱状態	12（21.4）	0	0	0
不眠症	7（12.5）	0	0	0
腎および尿路障害				
急性腎障害	6（10.7）	2（3.6）	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	31（55.4）	0	0	0
低酸素症	15（26.8）	8（14.3）	3（5.4）	0
鼻出血	14（25.0）	3（5.4）	0	0
鼻漏	12（21.4）	0	0	0
鼻閉	10（17.9）	0	0	0
頻呼吸	10（17.9）	0	0	0
胸水	7（12.5）	0	1（1.8）	0
皮膚および皮下組織障害				
点状出血	8（14.3）	0	0	0
丘疹性皮疹	7（12.5）	0	0	0
全身性そう痒症	6（10.7）	0	0	0
発疹	6（10.7）	0	0	0
紅斑性皮疹	6（10.7）	0	0	0
血管障害				
低血圧	29（51.8）	3（5.4）	15（26.8）	0
高血圧	11（19.6）	3（5.4）	0	0
毛細血管漏出症候群	10（17.9）	1（1.8）	9（16.1）	0

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2101J 試験 2017-Table 14.3.1-1.1

以下に臨床的に注目すべき有害事象の結果を示す。

- CTL019 輸注後 8 週以内で発現率が高かった（All grades で 50%以上）臨床的に注目すべき有害事象は「CRS」（50 名，89.3%），「発熱性好中球減少症」（42 名，75.0%），「精神神経事象」（28 名，50.0%）であった。大部分の臨床的に注目すべき有害事象は，Grade 3/4 であり，CTL019 との関連をありと判断された。
- 「精神神経事象」で PT 別に高頻度に発現した事象は，脳症（15 名，26.8%）及び錯乱状態（11 名，19.6%）であった。すべての事象は一過性であり，支持療法により管理可能であった。
- 以前の中間解析時のデータカットオフ日時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，臨床検査値に基づく Day 28 までに消失しない Grade 3/4 の血球減少症の割合は 40%（22 名）から 54.5%（30 名）であったが，本試験結果では，4～7 名を除き Grade 2 以下まで回復した。

細胞動態及び免疫原性の結果

- CR/CRi 患者では，CAR 遺伝子レベルが輸注後速やかに増殖し，約 11 日時点に最高濃度に達した後，経時的に低下した。
- 寛解者では，CTL019 の持続期間の中央値（範囲）は，251（18～784）日間であった。CTL019 は，最長 12 ヵ月まで骨髄検体から検出可能であった。
- 末梢血における CTL019 の最大増殖（Cmax）の程度及び持続性（AUC0-28d 及びその他の部分的 AUC）は，無効（NR）患者と比べて CR/CRi 患者で高かった（Cmax は約 60%，AUC0-28d は 67%）。フローサイトメトリー法で評価した細胞動態は，CR/CRi 患者と NR 患者とで大きく異なった。Cmax 及び AUC0-28d は，NR 患者と比較して CR/CRi 患者で，それぞれ 2291%及び 1468%高かった。
- 骨髄で測定された CAR 遺伝子レベルの細胞動態プロファイルは，末梢血で測定された細胞動態プロファイルと概して同等であった。CAR 遺伝子レベルは，初回測定時（28 日時点）に最高値が認められた後，徐々に低下し，最長 1 年間は測定可能であった。
- CR/CRi 患者では，CSF 中の CAR 遺伝子レベルは経時的に低下し，幾何平均値（CV%）は 3 ヵ月時点に 6390 copies/µg DNA（300.5%），6 ヵ月時点に 5030 copies/µg DNA（209.3%），9 ヵ月時点に 4310 copies/µg DNA（155.4%），及び 12 ヵ月時点に 4070 copies/µg DNA（102.6%）であった。NR 患者では，CSF 中の CAR 遺伝子レベルは測定不能であった。
- 輸注前の腫瘍量が多い被験者では，曝露量（AUC0-28d，Cmax）が高かった。
- 抗 CAR 抗体検査を評価された 49 名のうち，48 名が CTL019 輸注前から陽性を示し，12 名（26%）はベースライン時からの抗 CAR 抗体の増加を示した。1 名で輸注によって惹起された免疫応答が生じ，11 名で免疫応答性が亢進した。細胞持続性に対する明らかな抗体の影響は示唆されなかった。

4.3　その他の臨床試験

4.3.1　B2102J 試験（参考資料）

4.3.1.1　試験概要

試験の標題

Pilot study of redirected autologous T cells engineered to contain anti-CD19 attached to TCR-ζ and 4-1BB signaling domains in patients with chemotherapy resistant or refractory CD19+ leukemia and lymphoma

治験依頼者

ペンシルベニア大学

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2010 年 3 月 ■ 日（最初の被験者の来院日）～2015 年 7 月 ■日（最後の被験者の最終来院）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

化学療法抵抗性又は難治性で CD19 陽性の白血病とリンパ腫患者を対象として，TCR-ζ 及び 4-1BB 共刺激ドメインを発現する CAR 発現 T 細胞として 5×10^9（範囲：1.5×10^7～5×10^9）個輸注した場合の安全性及び製造における用量規格への適合性を評価する。

副次目的

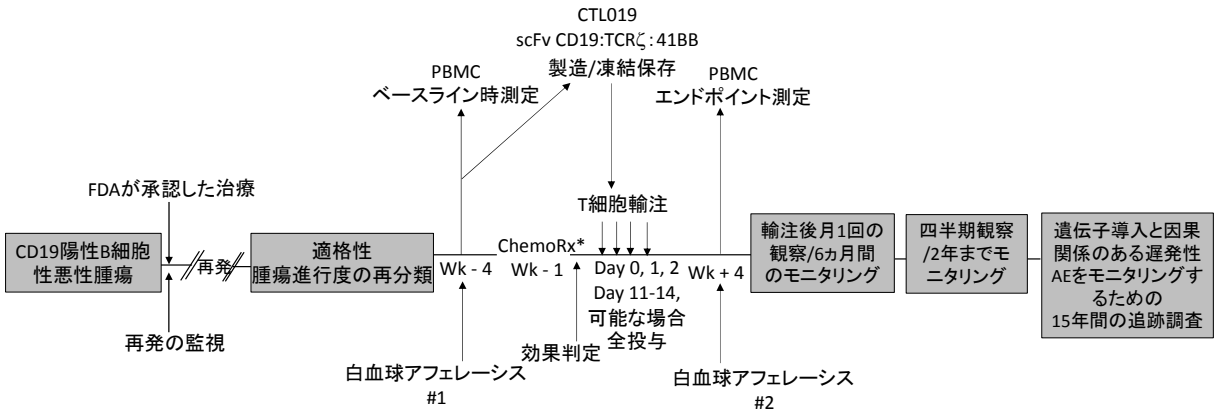
- プルーフ・オフ・メカニズム：4-1BB 共刺激ドメインを発現する第 2 世代 CAR 細胞が，患者体内での持続性を改善しているか検討する。
- プルーフ・オフ・コンセプト：B 細胞レベルを指標に CTL019 輸注の効果を検討する。
- プルーフ・オフ・バイオアクティビティ：全身性の可溶性免疫因子の変化を評価する。
- プルーフ・オフ・バイオアクティビティ：腫瘍量に対する CTL019 輸注の影響を評価する。
- CTL019 の抗腫瘍活性が生体内で保持されるか検討する。
- CTL019 に対する宿主免疫が応答するか検討する。

- CTL019 に関連する細胞亜集団（セントラルメモリーT 細胞，エフェクターメモリーT 細胞，及び制御性 T 細胞）を明らかにする。
- 生存率及び奏効率を評価する。
- 治験実施計画書に規定した目標用量に満たない用量を輸注した被験者を追跡調査する。

試験方法

本試験は，化学療法抵抗性又は難治性で CD19 陽性の白血病とリンパ腫患者を対象に，CTL019 の安全性，有効性，及び細胞動態を検討する，第 I 相，単群，単施設，非盲検試験である。本試験は，1）スクリーニング期，2）治療／輸注期，及び 3）追跡調査期から構成された。治療／輸注期では，アフェレーシス，LD 化学療法，かつ CTL019 輸注を実施した。また，追跡調査は 2 年間行うこととした。なお，別の治験実施計画書の下で輸注後 15 年間にわたり長期の安全性追跡調査を継続することとした（Figure 4-5）。

Figure 4-5　試験デザイン（B2102J 試験）



PBMC: peripheral blood mononuclear cells;　ChemoRx*: Fludarabine + Cyclophosphamide
Wk: week.

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2102J 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標登録例数：30 名
目標輸注例数：20 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験では，CD19 陽性の B 細胞性腫瘍と診断された 18 歳以上の患者で，有効な根治的治療法がなく，現在の治療法では予後不良である（生存期間は数ヵ月～2 年未満）患者を組入れた。具体的には，急性リンパ芽球性白血病（ALL），濾胞性リンパ腫，慢性リンパ性白血病（CLL），マントル細胞リンパ腫，B 細胞性前リンパ球性白血病，及びびまん性大細胞型リンパ腫を対象と

した。また白血球アフェレーシスが実施可能で，かつ白血球アフェレーシスに対する禁忌がない場合に適格とした。

主要な除外基準としては，妊婦又は授乳婦，コントロール不良な活動性の感染症を有する患者，活動性 B 型又は C 型肝炎を有する患者，ヒト免疫不全ウイルス感染症を有する患者，及び全身性ステロイド剤を併用している患者とした。また，過去に何らかの遺伝子治療製品の治療を受けた患者は除外した。悪性腫瘍の中枢神経浸潤が認められる患者は除外したが，中枢神経系の疾患に対する治療が行われ（登録 4 週間より前），効果が認められた場合は適格とした。

治験治療

CTL019

用量及び投与方法

CAR 発現 T 細胞として目標用量 5×10^9 個（範囲：1.5×10^7 個から 5×10^9 個）を静脈内輸注した。CTL019 の初回輸注は，目標用量の 10%，30%，及び 60%に分割し，それぞれ，Day 0，Day 1，及び Day 2 に行った。初回輸注時に安全性の懸念が発生せずかつ CTL019 の十分量が製造された被験者に対して，2 回目の輸注として Day 11 から Day 14 までに目標用量と同量（5×10^9 個）を輸注することとした。

観察期間

CTL019 輸注後 2 年間（その後，追跡調査試験において，最長 15 年間，年 1 回の評価を継続）

評価項目

- 有効性

  抗腫瘍効果判定及び CTL019 生着（免疫表現型，機能測定，及びサイトカイン解析）とした。
- 安全性
  - 有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，死亡，免疫原性，及びサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome，CRS）とした。
  - その他の安全性評価は，血液生化学的検査，血液学的検査，妊娠，心臓画像診断，及び Eastern Cooperative Oncology Group の performance status（PS）とした。被験者の白血球アフェレーシス産物からの CTL019 の製造における用量規格への適合性も評価した。
- 細胞動態
  - 末梢血及び骨髄中の各種細胞タイプの濃度及び CAR 遺伝子レベルを測定した。
- バイオマーカー
  - バイオマーカーは探索的な評価とした。

統計手法

- 解析対象集団

- Enrolled set：CTL019 輸注の有無にかかわらず，本試験の同意書に署名した後，登録されたすべての被験者
- Full analysis set（FAS）：CTL019 輸注を受けたすべての被験者
- Safety set：CTL019 輸注を受けたすべての被験者（FAS と同一）
- Pharmacokinetic analysis set：FAS のうち，細胞動態データが評価可能なサンプルを少なくとも 1 検体は採取した被験者

- 有効性
  本試験は探索的な性質であることから，主に記述的な統計解析を行う計画とした。質的データは分割表を用いて要約し，量的データは記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値）を用いて要約した。
- 安全性
  有害事象の標準化に際し MedDRA version 18.0 版を，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）18.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象の重症度は CTCAE version 3.0 版を用いて評価した（CRS を除く）。有害事象は発現被験者数及び発現率を算出した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。
  - 軽度：Grade 1
  - 中等度：Grade 2
  - 高度：Grade 3
  - 生命を脅かす有害事象：Grade 4
  - 死亡：Grade 5

試験成績

試験に登録されたのは CLL 患者が 18 名で ALL 患者が 8 名であり，CTL019 を輸注されたのは CLL 患者が 14 名（77.8%）で ALL 患者が 6 名（75.0%）であった。CTL019 輸注前に試験を脱落したのは CLL 患者では 4 名（22.2%）で ALL 患者では 2 名（25.0%）であった。試験脱落理由は，CLL 患者では疾患進行（2 名），同意撤回及び死亡（各 1 名）であり，ALL 患者では死亡及び CTL019 の製造失敗（各 1 名）であった。

人口統計学的特性

CTL019 の輸注を受けた CLL 患者では，全被験者（14 名）が白人で，2 名が女性，12 名が男性であった。また，年齢の平均値（SD）は 66.1（8.09）歳であった。一方，CTL019 の輸注を受けた ALL 患者（6 名）では，1 名の黒人被験者を除き全被験者が白人で，1 名が女性，5 名が男性であった。また，年齢の平均値（SD）は 50.2（15.77）歳であった。

有効性の結果

- CLL 患者の全奏効率（objective remission rate，ORR）は，最良総合効果（best overall response，BOR）として完全奏効（complete response，CR），血球数回復が不完全な CR（CR with incomplete blood count recovery，CRi）又は部分奏効（partial response，PR）が認められた被験者の割合とし，ALL 患者の ORR は，BOR として CR 又は CRi が認められた被験者の割合とした。FAS（N=20）において，ORR は，CLL 患者（N=14）では 42.9%［95% CI: 17.1，71.1］，ALL 患者（N=6）では 83.3%［95% CI: 35.9，99.6］であった。14 名の CLL 患者のうち，3 名（21.4%）が CR 又は CRi，3 名が PR，8 名が無効（no remission，NR）又は進行（progressive disease，PD）であった。6 名の ALL 患者のうち，4 名が CR，1 名が CRi 及び 1 名が NR/PD，CR 又は CRi の割合は 83.3%であった。また CR 又は CRi の被験者のうち，骨髄微小残存病変（minimal residual disease，MRD）陰性であった割合は 50.0%であった。
- 奏効期間の中央値は，CLL 患者では推定できなかったが，ALL 患者では 18.4 ヵ月であった。無増悪生存期間（progression free survival，PFS）については，CLL 患者の 7 名と ALL 患者の 3 名で，再発や死亡が発生し，PFS の中央値は，CLL 患者で 6.1 ヵ月，ALL 患者で 19.4 ヵ月であった。
- 無イベント生存期間（event free survival，EFS）について，CLL 患者の 9 名，ALL 患者の 3 名でイベントが発生し，EFS の中央値は，CLL 患者で 6.0 ヵ月，ALL 患者で 19.4 ヵ月であった。
- OS の中央値は，CLL 患者で 33.9 ヵ月，ALL 患者では推定できなかった。24 ヵ月時点の OS 率は，CLL 患者では 62.5%［95% CI: 31.5，82.6］，ALL 患者では 80.0%［95% CI: 20.4，96.6］であった。

製造の結果

- 本試験に登録された被験者のうち，CTL019 の出荷基準を満たした被験者は，CLL 患者では 18 名中 13 名，ALL 患者では 8 名中 6 名であった。低い遺伝子導入効率，50 copies/μg 超の水疱性口内炎ウイルスの糖蛋白質（vesicular stomatitis virus glycoprotein，VSV-G）DNA，及び 70%未満の細胞生存率等の理由により，4 名の CLL 患者及び 1 名の ALL 患者で CTL019 の出荷基準を満たさなかった。1 名の CLL 患者は白血球アフェレーシスを受けなかったため，CTL019 が出荷されなかった。さらに，1 名の ALL 患者が，汚染により CTL019 の製造を終了した。
- CTL019 の輸注を受けた被験者のうち，CLL 患者の 1 名は目標用量の下限値以下であったが，他のすべての被験者が目標用量範囲内の CTL019 輸注を受けた。
- CLL 患者では，CTL019 の細胞生存率の中央値は 91.3%，CD3 陽性細胞の割合の中央値は 99.1%，及び遺伝子導入効率の中央値は 20.1%であった。
- ALL 患者では，CTL019 の細胞生存率の中央値は 85.3%，CD3 陽性細胞の割合の中央値は 99.3%，及び遺伝子導入効率の中央値は 17.9%であった。

- 14 名の CLL 患者の白血球アフェレーシス産物の総細胞数の中央値（範囲）は，3.64×10^{10}（1.4×10^{9}～4.0×10^{11}）個であった。

安全性の結果

- Safety set［CLL 患者（N=14），ALL 患者（N=6）］での安全性の概要を Table 4-9 に示す。有害事象は CTL019 輸注を受けたすべての被験者に認められ，副作用は，CLL 患者では 13 名（92.9%），ALL 患者では 6 名（100%）に認められた。有害事象の多くは Grade 3 又は 4 であった（CLL 患者では 78.6%，ALL 患者では 100%）。Safety set［全患者（N=20）］において All grades の発現率が 10%以上の有害事象を Table 4-10 に示す。PT 別にて高頻度（40%超）に認められた有害事象は，CRS（14 名，70.0%），疲労（13 名，65.0%），発熱（12 名，60.0%），下痢（11 名，55.0%），貧血，好中球減少症，白血球数減少，及び低カリウム血症（各 10 名，50.0%），末梢性浮腫，血中アルブミン減少（各 9 名，45.0%）であった。また，PT 別にて高頻度（40%超）に認められた副作用は，CRS（14 名，70%），疲労（11 名，55%），発熱及び白血球数減少（10 名，50%），貧血及び好中球減少症（各 9 名，45.0%）であった。
- CTL019 輸注後 30 日以内の死亡は認められなかった。また輸注後 30 日超の死亡は，CLL 患者では 7 名（50.0%）に認められ，死因は心筋梗塞，移植片対宿主病（Graft versus host disease, GVHD），シュードモナス感染，敗血症，腺癌，出血及び原因不明であった。このうちシュードモナス感染は CTL019 との関連をありと判断された。一方，ALL 患者では 1 名（16.7%）の死亡が認められ，死因は疾患進行であった。
- CLL 患者で重篤な有害事象は 12 名（85.7%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は CRS（6 名，42.9%），発熱（4 名，28.6%），発熱性好中球減少症（3 名，21.4%），貧血，肺炎，肺塞栓症，及び腫瘍崩壊症候群（各 2 名，14.3%）であった。このうち，CRS（6 名，42.9%），発熱（4 名，28.6%），発熱性好中球減少症，肺炎及び腫瘍崩壊症候群（各 2 名，14.3%），貧血及び肺塞栓症（各 1 名，7.1%）は CTL019 との関連をありと判断された。ALL 患者では重篤な有害事象が全被験者に認められた。発現した重篤な有害事象は CRS（5 名，83.3%），発熱及び四肢痛（各 1 名，16.7%）であり，このうち四肢痛以外はいずれも CTL019 との関連をありと判断された。
- CLL 患者では試験中止に至った有害事象は，5 名（35.7%）に認められ，その内訳は CRS（3 名，21.4%），発熱（2 名，14.3%），及び悪寒（1 名，7.1%）であった。いずれも CTL019 との関連をありと判断された。ALL 患者では試験中止に至った有害事象は，4 名（66.7%）に認められ，その内訳は CRS（3 名，50.0%）及び発熱性好中球減少症（2 名，33.3%）であった。いずれも CTL019 との関連をありと判断された。

Table 4-9　安全性の概要：CTL019 輸注後（B2102J 試験，Safety set）

	CLL patients N=14			ALLpatients N=6		
	All grades n（%）	Grade 3/4 n（%）	Grade 5 n（%）	All grades n（%）	Grade 3/4 n（%）	Grade 5 n（%）
Number of patients with at least one AE	14（100）	11（78.6）	2（14.3）	6（100）	6（100）	0
Suspected to be study drug related	13（92.9）	11（78.6）	1（7.1）	6（100）	6（100）	0
Death within 30 days post-CTL019 infusion	0	-	-	0	-	-
Death >30 days post-CTL019 infusion	7（50.0）	-	-	1（16.7）	-	-
Any time post-CTL019 infusion						
SAE	12（85.7）	8（57.1）	2（14.3）	6（100）	5（83.3）	0
Suspected to be study drug related	11（78.6）	8（57.1）	1（7.1）	6（100）	5（83.3）	0
AE leading to discontinuation	5（35.7）	2（14.3）	0	4（66.7）	4（66.7）	0
AESI within 8 weeks post-CTL019 infusion	12（85.7）	12（85.7）	0	6（100）	6（100）	0
Suspected to be study drug related	11（78.6）	11（78.6）	0	6（100）	6（100）	0

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2102J 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.10

Table 4-10　CTL019 輸注後の有害事象発現率（All grades で 10%以上）（B2102J 試験，Safety set）

	All patients N=20			
SOC PT	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）	Grade 5 n（%）
合計	20（100）	2（10.0）	15（75.0）	2（10.0）
血液およびリンパ系障害				
貧血	10（50.0）	6（30.0）	3（15.0）	0
好中球減少症	10（50.0）	3（15.0）	7（35.0）	0
血小板減少症	8（40.0）	1（5.0）	6（30.0）	0
発熱性好中球減少症	6（30.0）	6（30.0）	0	0
リンパ球減少症	5（25.0）	1（5.0）	4（20.0）	0
心臓障害				
頻脈	7（35.0）	0	0	0
心房細動	3（15.0）	1（5.0）	0	0
胃腸障害				
下痢	11（55.0）	0	0	0
悪心	8（40.0）	0	0	0
胃食道逆流性疾患	6（30.0）	0	0	0

	All patients N=20			
SOC PT	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）	Grade 5 n（%）
便秘	4（20.0）	0	0	0
腹部膨満	3（15.0）	0	0	0
嘔吐	3（15.0）	0	0	0
腹痛	2（10.0）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	13（65.0）	2（10.0）	0	0
発熱	12（60.0）	1（5.0）	0	0
末梢性浮腫	9（45.0）	0	0	0
悪寒	8（40.0）	0	0	0
無力症	2（10.0）	1（5.0）	0	0
胸部不快感	2（10.0）	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2（10.0）	0	0	0
疼痛	2（10.0）	0	0	0
免疫系障害				
CRS	14（70.0）	7（35.0）	5（25.0）	0
低γグロブリン血症	2（10.0）	0	0	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	2（10.0）	1（5.0）	0	0
上気道感染	2（10.0）	0	0	0
臨床検査				
白血球数減少	10（50.0）	3（15.0）	6（30.0）	0
血中アルブミン減少	9（45.0）	0	0	0
血中カルシウム減少	7（35.0）	1（5.0）	0	0
血中ナトリウム減少	7（35.0）	2（10.0）	0	0
血中リン減少	6（30.0）	3（15.0）	1（5.0）	0
ALT 増加	5（25.0）	1（5.0）	0	0
AST 増加	5（25.0）	1（5.0）	1（5.0）	0
血中ブドウ糖増加	5（25.0）	0	0	0
血中マグネシウム減少	5（25.0）	0	0	0
好中球数減少	5（25.0）	0	4（20.0）	0
血中ブドウ糖減少	4（20.0）	0	0	0
リンパ球数減少	4（20.0）	0	4（20.0）	0
血小板数減少	4（20.0）	1（5.0）	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3（15.0）	0	0	0
血中ビリルビン増加	3（15.0）	0	0	0
血中クレアチニン増加	3（15.0）	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3（15.0）	0	0	0
血中尿酸増加	3（15.0）	0	1（5.0）	0
血中クロール減少	2（10.0）	0	0	0

	All patients N=20			
SOC PT	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）	Grade 5 n（%）
血中マグネシウム増加	2（10.0）	0	0	0
血中カリウム減少	2（10.0）	0	0	0
ヘモグロビン減少	2（10.0）	1（5.0）	0	0
総蛋白減少	2（10.0）	0	0	0
プロトロンビン時間延長	2（10.0）	0	0	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	10（50.0）	0	0	0
食欲減退	6（30.0）	0	0	0
高血糖	4（20.0）	0	0	0
低カルシウム血症	4（20.0）	4（20.0）	0	0
低マグネシウム血症	4（20.0）	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	4（20.0）	4（20.0）	0	0
低ナトリウム血症	3（15.0）	3（15.0）	0	0
低リン酸血症	3（15.0）	1（5.0）	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋力低下	2（10.0）	2（10.0）	0	0
筋骨格系胸痛	2（10.0）	0	0	0
神経系障害				
頭痛	7（35.0）	1（5.0）	0	0
浮動性めまい	4（20.0）	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2（10.0）	0	0	0
精神障害				
不安	6（30.0）	0	0	0
不眠症	6（30.0）	0	0	0
錯乱状態	5（25.0）	2（10.0）	0	0
うつ病	2（10.0）	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	6（30.0）	0	0	0
呼吸困難	5（25.0）	0	0	0
口腔咽頭痛	3（15.0）	0	0	0
低酸素症	2（10.0）	1（5.0）	1（5.0）	0
胸水	2（10.0）	0	1（5.0）	0
肺塞栓症	2（10.0）	0	2（10.0）	0
肺水腫	2（10.0）	1（5.0）	0	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	6（30.0）	0	0	0
多汗症	2（10.0）	0	0	0
紅斑性皮疹	2（10.0）	0	0	0
皮膚潰瘍	2（10.0）	0	0	0

	All patients N=20			
SOC PT	All grades n（%）	Grade 3 n（%）	Grade 4 n（%）	Grade 5 n（%）
血管障害				
低血圧	5（25.0）	1（5.0）	1（5.0）	0
高血圧	4（20.0）	0	0	0

Source：キムリア点滴静注申請資料-B2102J 試験-Table 14.3.1-1.1

以下に臨床的に注目すべき有害事象及びその他の安全性評価の結果を示す。

- 臨床的に注目すべき有害事象は主に CTL019 輸注後 8 週以内に発現した。それらの被験者の割合は，CLL 患者で 12 名（85.7%），ALL 患者で 6 名（100%）であった。臨床的に注目すべき有害事象の多くは CTL019 との関連をありと判断され（CLL 患者で 78.6%，ALL 患者で 100%），Grade 3 又は 4 であった。CLL 患者において，高頻度（30%超）に認められた臨床的に注目すべき有害事象は，「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」（8 名，57.1%），「CRS」及び「終末器官障害」（7 名，50.0%），「精神神経事象」（6 名，42.9%），「感染」（5 名，35.7%）であった。ALL 患者において，高頻度（30%超）に認められた臨床的に注目すべき有害事象は，「CRS」（6 名，100%），「Day 28 までに消失しない造血障害による血球減少症」（4 名，66.7%），「発熱性好中球減少症」，「精神神経事象」及び「終末器官障害」（2 名，33.3%）であった。Grade 3 又は 4 の「CRS」の発現率は，ALL 患者では 83.3%，CLL 患者では 35.7%と ALL 患者で高かった。いずれの被験者も抗サイトカイン療法により回復した。
- ほとんどの CLL 患者で，新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常が認められた。これらの異常は主に Grade 3 又は 4 で，CTL019 輸注に関連した CRS が原因と考えられた。新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常は，軽度（主に Grade 1 又は 2）であり，Grade 3 又は 4 は頻度が低かった。
- 発熱に加え，CRS に関連して体温以外のバイタルサインが変動した被験者も認められた。しかし，これらの変動が認められる被験者の割合は低く，支持療法により異常値は最終的に正常レベルに回復した。

細胞動態の結果

- CAR 遺伝子の経時的推移は，CLL 患者及び ALL 患者のどちらも，初期の急速な増殖後，二相性で消失した。
- CLL 患者では，CAR 遺伝子の Tmax の中央値（範囲）は 16（2～32）日で，T1/2 の中央値（範囲）は 23.5（9.90～64.9）日であった。Cmax の平均値（SD）は 66400（122000）copies/μg DNA で，AUC0-28d の平均値（SD）は 588000（885000）copies/μg DNA*day であった。

- ALL 患者では，CAR 遺伝子の Tmax の中央値（範囲）は 11（8～22）日で，T1/2 の中央値（範囲）は 19.1（7.90～47.0）日であった。Cmax の平均値（SD）は 72000（64200）copies/µg DNA で，AUC0-28d の平均値（SD）は 749000（958000）copies/µg DNA*day であった。
- CLL 患者では，AUC0-28d の中央値は，NR/PD となった患者と比較し，PR 及び CR/CRi の患者において高い傾向を示した。さらに，AUC0-84d の中央値及び Cmax は，NR/PD を示した患者と比較し，CR/CRi 及び PR を示した患者において高い傾向を示した。

バイオマーカーの結果

- CRS を発現した被験者において，CTL019 輸注後の血清サイトカイン値（IFG，IL10，IL2RA，IL6，IP10，及び MIG）は，ベースライン後の最大値と比較して増加した。増加率は，CRS Grade と相関があり，Grade 4 の CRS を発現した CLL 患者で最大であった。血清サイトカイン値は，CTL019 輸注後約 10 日時点に最大となり，CRS Grade に関係なく，28 日時点までにベースライン値又はベースライン値近辺まで回復した。
- 血清サイトカイン値のベースライン時からの変化率の中央値は，CTL019 輸注後に PR を示した CLL 患者で最大であり，次いで CR/CRi の患者で大きく，NR/PD の患者では中程度の増加であった。しかし，BOR が血清サイトカイン値に及ぼす影響については，BOR と CRS Grade による交絡のため，明確に評価できなかった。血清サイトカイン値は BOR に関係なく，CTL019 輸注後 28 日時点までにベースライン値近辺まで回復した。
- ALL 患者では，CTL019 輸注後に血清サイトカイン値の上昇が認められ，その値は，30 日時点までにベースライン値又はベースライン値近辺まで回復した。解析対象者数が少数であるため，血清サイトカイン値と CRS Grade との関連性は評価されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 有害事象の集計表

中外製薬株式会社

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

Table 274-B2202-2.1 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	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)
凝血異常	2	(7.1)	2	(7.1)	0	
リンパ球減少症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
好中球減少症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
汎血球減少症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
脾腫	1	(3.6)	0		0	
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	
頻脈	2	(7.1)	0		0	
第一度房室ブロック	1	(3.6)	0		0	
心不全	1	(3.6)	0		1	(3.6)
うっ血性心不全	1	(3.6)	0		0	
僧帽弁閉鎖不全症	1	(3.6)	0		0	
右室機能不全	1	(3.6)	0		0	
洞性徐脈	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
耳および迷路障害	1	(3.6)	0		0	
耳そう痒症	1	(3.6)	0		0	
内分泌障害	3	(10.7)	0		0	
副腎機能不全	2	(7.1)	0		0	
アンドロゲン欠乏症	1	(3.6)	0		0	
眼障害	5	(17.9)	0		0	
眼瞼浮腫	2	(7.1)	0		0	
結膜出血	1	(3.6)	0		0	
眼部腫脹	1	(3.6)	0		0	
眼窩周囲浮腫	1	(3.6)	0		0	
視力障害	1	(3.6)	0		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	

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上腹部痛	2	(7.1)	0		0	
腹水	2	(7.1)	0		0	
口腔内出血	2	(7.1)	0		0	
膵炎	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
腹部コンパートメント症候群	1	(3.6)	0		1	(3.6)
腹部膨満	1	(3.6)	0		0	
消化不良	1	(3.6)	0		0	
嚥下障害	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
胃腸出血	1	(3.6)	0		0	
胃腸音異常	1	(3.6)	0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(3.6)	0		0	
歯肉出血	1	(3.6)	0		0	
吐血	1	(3.6)	0		0	
イレウス	1	(3.6)	0		0	
口唇乾燥	1	(3.6)	0		0	
メレナ	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
肛門周囲痛	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
口内炎	1	(3.6)	1	(3.6)	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	
薬剤離脱症候群	2	(7.1)	0		0	
多臓器機能不全症候群	2	(7.1)	0		2	(7.1)
カテーテル留置部位出血	1	(3.6)	0		0	
カテーテル留置部位疼痛	1	(3.6)	0		0	
泣き	1	(3.6)	0		0	
疲労	1	(3.6)	0		0	
インフルエンザ様疾患	1	(3.6)	0		0	
限局性浮腫	1	(3.6)	0		0	
肝疾患による浮腫	1	(3.6)	0		0	
不活発	1	(3.6)	0		0	
全身性炎症反応症候群	1	(3.6)	1	(3.6)	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	
胆石症	2	(7.1)	0		0	
胆嚢腫大	2	(7.1)	0		0	
肝機能異常	2	(7.1)	0		1	(3.6)
胆道障害	1	(3.6)	0		0	
胆汁うっ滞	1	(3.6)	0		1	(3.6)
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)

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低γグロブリン血症	5	(17.9)	1	(3.6)	0	
薬物過敏症	1	(3.6)	0		0	
感染症および寄生虫症	16	(57.1)	8	(28.6)	3	(10.7)
カンジダ感染	2	(7.1)	0		0	
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	(7.1)	2	(7.1)	0	
脳炎	2	(7.1)	0		2	(7.1)
口腔感染	2	(7.1)	0		0	
ライノウイルス感染	2	(7.1)	0		0	
ブドウ球菌感染	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
アデノウイルス感染	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
肛門膿瘍	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
異型肺炎	1	(3.6)	0		0	
気管支肺アスペルギルス症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
感染性胆嚢炎	1	(3.6)	0		0	
結膜炎	1	(3.6)	0		0	
ウイルス性脳炎	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
限局性感染	1	(3.6)	0		0	
爪感染	1	(3.6)	0		0	
外耳炎	1	(3.6)	0		0	
爪囲炎	1	(3.6)	0		0	
肺真菌症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
軟部組織感染	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
ブドウ球菌性菌血症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
傷害，中毒および処置合併症	6	(21.4)	0		2	(7.1)
注入に伴う反応	2	(7.1)	0		0	
創傷	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
挫傷	1	(3.6)	0		0	
擦過傷	1	(3.6)	0		0	
処置による疼痛	1	(3.6)	0		0	
皮膚損傷	1	(3.6)	0		0	
皮膚創傷	1	(3.6)	0		0	
移植不全	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	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)
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)

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
血中免疫グロブリン M 減少	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
国際標準比増加	2	(7.1)	0		0	
リパーゼ増加	2	(7.1)	0		1	(3.6)
血清フェリチン増加	2	(7.1)	0		0	
体重増加	2	(7.1)	0		0	
アミラーゼ増加	1	(3.6)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.6)	0		0	
血中免疫グロブリンA減少	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
血中リン増加	1	(3.6)	0		0	
血中尿酸増加	1	(3.6)	0		0	
呼吸音異常	1	(3.6)	0		0	
C－反応性蛋白増加	1	(3.6)	0		0	
心雑音	1	(3.6)	0		0	
ヘモグロビン減少	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
心音異常	1	(3.6)	0		0	
免疫グロブリン減少	1	(3.6)	0		0	
プロトロンビン時間延長	1	(3.6)	0		0	
トランスアミナーゼ上昇	1	(3.6)	0		0	
トロポニン増加	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
尿量減少	1	(3.6)	0		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	
アシドーシス	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
水分過負荷	2	(7.1)	2	(7.1)	0	
高カルシウム血症	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
高ナトリウム血症	2	(7.1)	0		1	(3.6)
高リン酸塩血症	2	(7.1)	0		0	
高トリグリセリド血症	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
腫瘍崩壊症候群	2	(7.1)	2	(7.1)	0	
カルシウム欠乏	1	(3.6)	0		0	
ヘモジデリン沈着症	1	(3.6)	0		0	
高カリウム血症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高乳酸血症	1	(3.6)	0		0	
高マグネシウム血症	1	(3.6)	0		0	
低血糖	1	(3.6)	0		0	
低ナトリウム血症	1	(3.6)	0		0	
代謝性アシドーシス	1	(3.6)	0		1	(3.6)
多飲症	1	(3.6)	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	
関節痛	2	(7.1)	0		0	
出血性関節症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
筋固縮	1	(3.6)	0		0	
筋炎	1	(3.6)	0		0	
頚部痛	1	(3.6)	0		0	
横紋筋融解症	1	(3.6)	0		1	(3.6)
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	
脳出血	2	(7.1)	0		2	(7.1)
認知障害	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
健忘	1	(3.6)	0		0	
構語障害	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
全身性強直性間代性発作	1	(3.6)	0		0	
水頭症	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
知覚過敏	1	(3.6)	0		0	
嗜眠	1	(3.6)	0		0	
不全単麻痺	1	(3.6)	0		0	
神経痛	1	(3.6)	0		0	
錯感覚	1	(3.6)	0		0	
痙攣発作	1	(3.6)	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	
激越	2	(7.1)	0		0	
錯乱状態	2	(7.1)	0		0	
幻覚	2	(7.1)	0		0	
自動症	1	(3.6)	0		0	
幻視	1	(3.6)	0		0	
不眠症	1	(3.6)	0		0	
易刺激性	1	(3.6)	0		0	

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
睡眠障害	1	(3.6)	0		0	
社会逃避行動	1	(3.6)	0		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)
無尿	2	(7.1)	0		1	(3.6)
尿閉	2	(7.1)	0		0	
高窒素血症	1	(3.6)	0		0	
膀胱拡大	1	(3.6)	0		0	
失禁	1	(3.6)	0		0	
頻尿	1	(3.6)	0		0	
腎不全	1	(3.6)	0		1	(3.6)
腎尿細管壊死	1	(3.6)	0		1	(3.6)
尿失禁	1	(3.6)	0		0	
生殖系および乳房障害	4	(14.3)	1	(3.6)	0	
女性生殖器瘻	1	(3.6)	0		0	
会陰発疹	1	(3.6)	0		0	
腟出血	1	(3.6)	0		0	
腟潰瘍	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
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	
急性呼吸窮迫症候群	2	(7.1)	0		2	(7.1)
無気肺	2	(7.1)	2	(7.1)	0	
呼吸困難	2	(7.1)	1	(3.6)	1	(3.6)
口腔咽頭痛	2	(7.1)	0		0	
急性呼吸不全	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
徐呼吸	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
鼻出血	1	(3.6)	0		0	
鼻閉	1	(3.6)	0		0	
鼻部不快感	1	(3.6)	0		0	
口腔咽頭プラーク	1	(3.6)	0		0	
副鼻腔不快感	1	(3.6)	0		0	
咽頭紅斑	1	(3.6)	0		0	
咽頭滲出液	1	(3.6)	0		0	
咽頭出血	1	(3.6)	0		0	
咽頭浮腫	1	(3.6)	0		0	
呼吸性アシドーシス	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
呼吸障害	1	(3.6)	0		0	
喘鳴	1	(3.6)	0		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	
多汗症	2	(7.1)	0		0	
点状出血	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
そう痒症	2	(7.1)	0		0	
褥瘡性潰瘍	1	(3.6)	0		0	
紅斑	1	(3.6)	0		0	
寝汗	1	(3.6)	0		0	
発疹	1	(3.6)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	1	(3.6)	0		0	
丘疹性皮疹	1	(3.6)	0		0	
皮膚病変	1	(3.6)	0		0	
皮膚壊死	1	(3.6)	1	(3.6)	0	
皮膚潰瘍	1	(3.6)	0		0	
顔面腫脹	1	(3.6)	0		0	
社会環境	1	(3.6)	0		0	
非協力的な患者	1	(3.6)	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)
血栓症	2	(7.1)	1	(3.6)	0	
末梢性虚血	1	(3.6)	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 20.0 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2202/csr_5/pgm/saf/tadae.sas@@/main/11 29SEP17:19:41 Final

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	
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	

	All patients N=28					
SOC	All grades		Grade 3		Grade 4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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

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

Table 274-C2201-2.1 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					
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)
凝固因子欠乏症	1	(6.7)	0		0	
発熱性好中球減少症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
汎血球減少症	1	(6.7)	0		0	
心臓障害	4	(26.7)	2	(13.3)	1	(6.7)
心房細動	2	(13.3)	1	(6.7)	0	
徐脈	1	(6.7)	0		0	
心停止	1	(6.7)	0		1	(6.7)
頻脈	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
形成不全	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
眼障害	1	(6.7)	0		0	
眼刺激	1	(6.7)	0		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	
肛門失禁	1	(6.7)	0		0	
口内乾燥	1	(6.7)	0		0	
血便排泄	1	(6.7)	0		0	
口腔内出血	1	(6.7)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	(6.7)	0		0	
好中球減少性大腸炎	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
口腔内痛	1	(6.7)	0		0	
歯周病	1	(6.7)	0		0	
上部消化管出血	1	(6.7)	0		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	
疲労	1	(6.7)	1	(6.7)	0	

	All patients N=15					
Primary system organ class	All grades		Grade 3		Grade 4	
Preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歩行障害	1	(6.7)	0		0	
低体温	1	(6.7)	0		0	
多臓器機能不全症候群	1	(6.7)	0		1	(6.7)
疼痛	1	(6.7)	0		0	
末梢腫脹	1	(6.7)	0		0	
肝胆道系障害	3	(20.0)	1	(6.7)	1	(6.7)
胆嚢障害	1	(6.7)	0		0	
肝不全	1	(6.7)	0		1	(6.7)
高ビリルビン血症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
黄疸眼	1	(6.7)	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)
カンジダ感染	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
蜂巣炎	1	(6.7)	0		0	
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
サイトメガロウイルス感染	1	(6.7)	0		0	
腸球菌感染	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
単純ヘルペス	1	(6.7)	0		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	
上気道感染	1	(6.7)	0		0	
真菌性尿路感染	1	(6.7)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	3	(20.0)	0		0	
挫傷	2	(13.3)	0		0	
転倒	1	(6.7)	0		0	
頭部損傷	1	(6.7)	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	
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	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(6.7)	1	(6.7)	0	

	All patients N=15					
Primary system organ class	All grades		Grade 3		Grade 4	
Preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
血中ビリルビン増加	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
血中ブドウ糖減少	1	(6.7)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
血中乳酸増加	1	(6.7)	0		0	
尿中血陽性	1	(6.7)	0		0	
フィブリンDダイマー増加	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
ヘマトクリット増加	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
肝機能検査値上昇	1	(6.7)	0		1	(6.7)
リンパ球数減少	1	(6.7)	0		1	(6.7)
血清フェリチン増加	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
トロポニン増加	1	(6.7)	0		0	
尿量減少	1	(6.7)	1	(6.7)	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	
アシドーシス	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
食欲減退	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
水分過負荷	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
高カリウム血症	1	(6.7)	0		0	
高マグネシウム血症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
高ナトリウム血症	1	(6.7)	0		0	
高リン酸塩血症	1	(6.7)	0		0	
低アルブミン血症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
低カルシウム血症	1	(6.7)	0		0	
低カリウム血症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
低マグネシウム血症	1	(6.7)	0		0	
低蛋白血症	1	(6.7)	0		0	
腫瘍崩壊症候群	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(20.0)	1	(6.7)	0	
筋痙縮	1	(6.7)	0		0	
筋骨格痛	1	(6.7)	0		0	
ミオパチー	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
四肢痛	1	(6.7)	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	
浮動性めまい	1	(6.7)	0		0	
味覚異常	1	(6.7)	0		0	
ジスキネジア	1	(6.7)	0		0	
ホルネル症候群	1	(6.7)	0		0	
虚血性脳梗塞	1	(6.7)	1	(6.7)	0	

	All patients N=15					
Primary system organ class	All grades		Grade 3		Grade 4	
Preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝性脳症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
ミオクローヌス	1	(6.7)	0		0	
神経痛	1	(6.7)	0		0	
錯感覚	1	(6.7)	0		0	
坐骨神経痛	1	(6.7)	0		0	
てんかん重積状態	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
振戦	1	(6.7)	0		0	
第 6 脳神経麻痺	1	(6.7)	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	
激越	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
不眠症	1	(6.7)	0		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)
着色尿	1	(6.7)	0		0	
尿失禁	1	(6.7)	0		0	
尿閉	1	(6.7)	0		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	
発声障害	1	(6.7)	0		0	
口腔咽頭痛	1	(6.7)	0		0	
咽頭出血	1	(6.7)	0		1	(6.7)
胸水	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
誤嚥性肺炎	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
肺塞栓症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
肺水腫	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
呼吸窮迫	1	(6.7)	0		0	
呼吸不全	1	(6.7)	0		1	(6.7)
鼻漏	1	(6.7)	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	
水疱	1	(6.7)	0		0	
そう痒症	1	(6.7)	0		0	
丘疹性皮疹	1	(6.7)	0		0	
皮膚刺激	1	(6.7)	0		0	
皮膚病変	1	(6.7)	0		0	
皮膚潰瘍	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
蕁麻疹	1	(6.7)	0		0	
血管障害	8	(53.3)	6	(40.0)	1	(6.7)

	All patients N=15					
Primary system organ class	All grades		Grade 3		Grade 4	
Preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧	7	(46.7)	5	(33.3)	1	(6.7)
毛細血管漏出症候群	1	(6.7)	0		0	
深部静脈血栓症	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
高血圧	1	(6.7)	1	(6.7)	0	
末梢性虚血	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.sas@@/main/3 29SEP17:19:41 Final

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	
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.2 個別事象の詳細

中外製薬株式会社

Table of contents

Table of contents 1
1 B2202 試験 2
1.1 死亡 2
1.2 重篤な有害事象 36
2 B2205J 試験 81
2.1 死亡 81
2.2 重篤な有害事象 83
3 C2201 試験 95
3.1 死亡 95
3.2 重篤な有害事象 120
4 B2101J 試験 132
4.1 死亡 132
4.2 重篤な有害事象 137
5 B2102J 試験 172
5.1 死亡 172
5.2 重篤な有害事象 178
6 B2203J 試験（ARGUS Listing） 185
6.1 死亡 185
6.2 重篤な有害事象 194

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料（B2202 試験及び C2201 試験）及び参考資料（B2205J 試験，B2101J 試験，B2102J 試験及び B2203J 試験）で，CTL019 輸注後にサイトカイン放出症候群を発現した，又は発現が疑われた被験者の死亡及び重篤な有害事象の叙述のうち，トシリズマブが投与された被験者を試験ごとに示した。なお，同一被験者に死亡に至った事象とその他の重篤な有害事象が発現した場合は，死亡の項に叙述を示した。

以下に各試験のデータカットオフ日を示す。

B2202 試験：2017 年 4 月 25 日，B2205J 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，C2201 試験：2017 年 3 月 8 日，B2101J 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B2102J 試験：2016 年 7 月[redacted]日。なお，B2203J 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 Data より個別症例の詳細を作成した。

1　B2202 試験

1.1　死亡

被験者番号 [redacted]

死亡：脳炎

重篤な有害事象（PT）：低血圧，頻脈，サイトカイン放出症候群，血管麻痺症候群，貪食細胞性組織球症，多臓器機能不全症候群，全身性炎症反応症候群，横紋筋融解症，胆汁うっ滞，腎尿細管壊死，急性呼吸窮迫症候群，急性腎障害，脳症，脳炎，呼吸困難，及び高ナトリウム血症

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：貪食細胞性組織球症，血小板減少症，脳症，脳炎，サイトカイン放出症候群，結膜炎，限局性感染，振戦，及び好中球数減少

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，女性，白人

既往歴：レンサ球菌性，ブドウ球菌性，及び腸球菌性菌血症，発熱性好中球減少症，口腔ヘルペス，及び薬物過敏症（大腸菌由来アスパラギナーゼ）

合併症：神経痛，激越，肛門周囲紅斑，外陰腟痛，慢性好中球減少症（Grade 3，20[redacted]年[redacted]月より），上気道感染，湿疹，及び睡眠障害

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法として頭部照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日（Day−79），好中球絶対数（ANC）は 0.62×10^9/L であった。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−67），好中球数減少（Grade 4）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−62），血小板減少症（Grade 4）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−43），血小板減少症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−25），血小板減少症（Grade 4）が再び認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−12），ANC は 0（Grade 4）であった。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -12］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -11］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -12］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -9］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 0.8×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査の結果，白血球（WBC）数は 0.27×10^9/L（Grade 4），ANC は 0.08×10^9/L，血小板数は 40×10^9/L（Grade 3），体温は 37.3 C，クレアチニンは 30 μmol/L，及びナトリウムは 137 mmol/L であった。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Grade 2 のサイトカイン放出症候群（CRS，最高 Grade は 4）が発現し，入院した。低血圧（Grade 4）及び頻脈（Grade 4）を呈し，血小板減少症が Grade 4（血小板数：35×10^9/L）で持続した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），初発症状は高熱（体温：40.1°C）で，血圧は 93/42 mmHg，及び脈拍数は 135 bpm であった。ANC は 0.11×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，非常に急速な臨床的悪化を示し，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化した。進行性低酸素血症，呼吸困難，発熱（最高 40°C），及び低血圧（血圧：75/42 mmHg）を呈し，血管麻痺症候群及び貪食細胞性組織球症（両方とも Grade 4）と診断され，トシリズマブ（11.6 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ANC は 0.07×10^9/L であった。挿管が行われ，高流量酸素補給及び輸液蘇生が実施された。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が Grade 4 にさらに悪化し（体温：37.6°C），多臓器機能不全症候群（Grade 4）と診断された。フェンタニル，ノルエピネフリン，及びエピネフリンが投与された。多臓器機能不全症候群に対してメトラゾン及びフロセミドも投与された。気管内挿管による機械的換気が行われた。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，機械的換気を実施中に突然状態が悪化して顕著な低血圧を呈し，全身性炎症反応症候群（Grade 3）と診断された。フロセミドの投与が継続されたほか，メチルプレドニゾロンが投与され，頻脈に対してロラゼパムも投与された。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，横紋筋融解症（Grade 4）と診断され，トシリズマブ（11.1 mg/kg）の 2 回目の投与が行われたほか，ストレスドーズのヒドロコルチゾンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胆汁うっ滞（Grade 4），発疹（Grade 2），及び胃腸出血を伴う播種性血管内凝固（Grade 3）が発現した。同日，発疹が無処置で消失した。進行性の顕著な低血圧（血圧：79/38 mmHg）が発現し，昇圧薬の用量増量と輸血の補助を要した。血中フィブ

リノゲン減少（Grade 3，0.83 g/L）が認められた。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，結膜炎（Grade 2），腎尿細管壊死，急性呼吸窮迫症候群，及び急性腎障害（すべて Grade 4）と診断された。バンコマイシン及びメトロニダゾールが投与され，フロセミドの投与が継続されたほか，ラスブリカーゼが予防的に投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），バソプレシン（血圧悪化のため）及びエタネルセプト（CRS による臨床的悪化のため）が投与され，トシリズマブ（9.30 mg/kg）の 3 回目の投与が行われた。さらに，フェリチン値増加（40000 µg/L）と，クリオプレシピテート投与によるフィブリノゲン補充を必要としたフィブリノゲン値減少が発現した。サーモダイリューションカテーテルにより，末梢血管抵抗の極度の低下が示された。無尿を伴う急性腎障害が認められ，このために血液透析カテーテルが挿入され，持続的静脈静脈血液濾過が開始された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），siltuximab（14.0 mg/kg）が投与された。

CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，インフリキシマブ（200 mg）が投与され，メチルプレドニゾロンが増量された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ANC は 0.04×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頻脈が消失した。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血圧及び呼吸状態の改善が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ANC は 0.77×10^9/L（Grade 3）であり，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にはさらに 0.40×10^9/L（Grade 4）に低下した。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，播種性血管内凝固が消失し，ANC は 0.50×10^9/L（Grade 3）であった。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，手と口の震え（振戦；Grade 1）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），多臓器機能不全症候群及び血管麻痺症候群が消失し，ANC は 0.79×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，結膜炎，好中球数減少，及び低血圧が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頻脈（Grade 2）が発現した。

CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，好中球数減少（Grade 3，ANC：0.90×10^9/L）が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頻脈，急性呼吸窮迫症候群，及びサイトカイン放出症候群が消失し，抜管が行われた。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），無言症，失語症，傾眠，鈍麻及び昏迷が認められた。これらの症状は挿管中に使用された鎮静薬のクリアランスの遅延に起因すると判断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右足の限局性感染（Grade 1）と診断された。好中球数減少が Grade 2 に改善した。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，好中球数減少が Grade 4 に悪化した（ANC：0.14×10^9/L）。発熱（Grade 2）が認められた。脳症（Grade 3）と診断された。レボフロキサシン及びバンコマイシンが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），発熱及び貪食細胞性組織球症が消失した。

CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，急性腎障害が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にかけて，好中球数減少が Grade 3 と Grade 4 の間で変動した（ANC の範囲は 0.50×10^9/L［Grade 3］から 0.42×10^9/L［Grade 4］）。血小板輸血が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右足の真菌培養は陰性であったが，右足の細菌培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌

が認められ，頚静脈カテーテルの培養結果は小球菌が陽性であった（汚染の可能性が高い）。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日，血液培養，及びアデノウイルス，エプスタイン・バーウイルス（EBV），及びサイトメガロウイルス（CMV）の qPCR（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）検査の結果が陰性であった。大腿カテーテルの培養，呼吸器系ウイルスのマルチプレックス RT PCR を行った鼻吸引検体，及び右足の真菌培養はすべて陰性であった（日付不明）。CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，横紋筋融解症が消失した。この期間中の，CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日，ANC は 0.4×10^9/L であった。腰椎穿刺（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）の結果，WBC 数は 16/μL で，CSF 塗抹検査により T 細胞の 96%が典型的な活性の状態であり，post-CRS 脳症症候群と一致すると判断された。

CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，激越，及び不安を示すとともに，瞳孔不同（オピオイド離脱症候群に関連）が認められた。メロペネム，バンコマイシン，及びカスポファンギンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），脳症が消失した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，呼吸困難（Grade 4）が発現し，脳・脊髄の MRI の結果，辺縁系（海馬，海馬傍回，及び脳弓）に対称に位置する脳炎（Grade 4）が確認された。同日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），脳脊髄液の PCR 検査により，ヒトヘルペスウイルス 6（HHV；HHV6B）の存在が確認され，HHV6A，HHV7，水痘帯状疱疹ウイルス（VZV），John Cunningham（JC）ウイルス，BK ウイルス，EBV，単純ヘルペスウイルス（HSV1/2），及び CMV は陰性であった。ウイルス培養及びカンジダ／酵母菌培養は陰性で，グラム染色も陰性であった。本被験者は，入院した（日付不明）。血漿交換及び気管内挿管が行われ，リスペリドン，フェニトイン，フェノバルビタール，ペントバルビタール，レベチラセタム，オランザピン，アシクロビル，デキサメタゾン，Ativan，ラコサミド，及び塩化カルシウムが投与された。振戦が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），腎尿細管壊死が消失し，PCR 検査の結果，CSF 中の HSV1 及び HSV2 は陰性であった。アシクロビルが中止され，デキサメタゾンが投与された。右足の細菌培養は持続的に，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性であった。この期間中の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，多発性の部分発作（その後，頻度及び強度が悪化してんかん重積状態に進展）が発現した。

CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，ホスカルネットの投与が開始された。翌日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），PCR 検査で VZV，JC ウイルス，及び BK ウイルスが陰性であった。CSF の検査では，HHV6B が陽性で，HHV6A，HHV7，及び VZV は PCR で検出されなかった。尿培養は陰性で，気管内吸引物の培養は陰性であった。複数の抗てんかん薬の投与にも関わらずてんかん重積状態が持続したが，フェノバルビタールの投与により 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），胆汁うっ滞が消失した。CTL019 の輸注から 37 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，好中球数減少が Grade 2 に改善し，その後消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），高ナトリウム血症（Grade 4，ナトリウム値：170 mmol/L）が認められた。CTL019 の輸注から 49 日後の 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，脳の MRI では，線条体，海馬，及び脳弓の炎症は改善（FLAIR 像で T2 信号

の減弱）していたが，脳の同領域は萎縮及び硬化が進行していた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高ナトリウム血症が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），気管内吸引物の培養の結果，稀なコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が確認された。

CTL019 の輸注から 52 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，生命維持治療が中止され，脳炎が原因で死亡した。限局性感染，呼吸困難，全身性炎症反応症候群，及び血小板減少症は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，脳症及び脳炎については 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，HHV6 感染，又は自己免疫性抗体が寄与したと判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，低血圧，頻脈，血小板減少症，血管麻痺症候群，貪食細胞性組織球症，多臓器機能不全症候群，全身性炎症反応症候群，横紋筋融解症，胆汁うっ滞，腎尿細管壊死，急性呼吸窮迫症候群，急性腎障害，及び高ナトリウム血症については CTL019 と関連ありと判断したが，結膜炎，好中球数減少，振戦，限局性感染，及び呼吸困難については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

死亡：急性リンパ性白血病

重篤な有害事象（PT）：胃腸炎，大腸菌性菌血症，サイトカイン放出症候群，ウイルス性脳炎，尿路感染 - 2 件，菌血症 - 2 件，非心臓性胸痛，気管支浮腫，及び栄養障害

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，貧血，アデノウイルス感染，ウイルス性脳炎，幻視，振戦 - 2 件，健忘，尿路感染 - 2 件，及び菌血症 - 2 件

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：2[redacted] 歳，女性，その他

既往歴：報告なし

合併症：痙攣発作（Grade 1，20[redacted] 年 [redacted] 月より）

治療歴：5 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けてから，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−97），臨床検査の結果，白血球（WBC）数は 59.5×10^9/L であり，好中球絶対数（ANC）は 5.8×10^9/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），基礎疾患により入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−95），腹痛を伴う下痢が発現し，胃腸炎（Grade 2）と診断された。これは発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にパラセタモール，アミカシン，メロペネム，オンダンセトロン，及びセフトリアキソンの投与後に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），好中球減少症（Grade 4）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−49），退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−26），末梢性ニューロパチー - 下肢（Grade 3）及び錯感覚（Grade 2）が

認められ，ガバペンチンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−22），硬膜外血腫（Grade 2）が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−13），リンパ球除去化学療法のために入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），CTL019 の輸注の前に，食欲不振（食欲減退；Grade 3）と診断された。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -13］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -12］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -13］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -11］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−13），口腔ヘルペス（Grade 3）が認められた（WBC 数：0.3 × 10^9/L［Grade 4］，ANC：0.1 × 10^9/L［Grade 4］）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−11），大腸菌性菌血症（Grade 4，大腸菌性菌血症），肛門周囲紅斑（Grade 1），及び発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現した（体温：38°C，ANC：0［Grade 4］）。メロペネム及びバンコマイシンの経験的投与が行われた。血液培養によりグラム陰性桿菌の存在が確認され，中心静脈ラインの交換が行われた。アミカシン，ムピロシン，及びパラセタモールが投与されたほか，アシクロビルが予防的に投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7），大腸菌性菌血症，肛門周囲紅斑，及び発熱性好中球減少症が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胃腸炎（Grade 2）が発現した（ANC：0［Grade 4］）。免疫グロブリンが投与され，ホスカルネットが予防的に投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−1），胃腸炎が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 1 × 10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査の結果，ヘモグロビン値は 85 g/L（Grade 2），酸素飽和度は 100%，WBC 数は 0.1 × 10^9/L（Grade 4），及び ANC は 0.07 × 10^9/L（Grade 4）であった。中心静脈カテーテルが抜去された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状は低 Grade の発熱（最高 38.1°C）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頭痛及び知覚過敏（両方とも Grade 1）が発現し，これらは発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。バンコマイシン，アミカシン，及びパラセタモールの経験的投与が行われたほか，メタミゾール，posaconazole，コトリモキサゾール，及びアシクロビルが予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱が悪化し（体温：39.5°C），C-反応性蛋白増加（50.30 mg/L）が認められ，肺水腫（Grade 3）と診断された。パラセタモールが投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化した。持続性の発熱（39.3°C），尿量減少，体液平衡陽性，及び低血圧（収縮期血圧：80 mmHg）が認められ，ノルアドレナリン及びヒトアルブミン（利尿）の投与とともに酸素補給が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），トシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。知覚過敏（Grade 1）及び幻視（Grade 2）が発現し，幻視が発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。ノルアドレナリンが増量された。サイトカイン放出症候群に対してはメチルプレドニゾロンが投与されたほか，バンコマイシンが予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が消失したが，メチルプレドニゾロンの投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続された。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。アミカシンが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，振戦（1 件目，Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，知覚過敏が消失し，パラセタモール，サイトカイン放出症候群に対してのプレドニゾン，及び肺水腫に対してのヒトアルブミンが投与されたほか，バンコマイシンによる予防的投与が継続された。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，酸素補給が中止された。肺水腫に起因する肺ラ音が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで持続した。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，振戦（1 件目）が消失した。ホスカルネットが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで投与された。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貧血（Grade 3）（ヘモグロビン値：78 g/L［Grade 3］）が認められた。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肺水腫が消失し，重度の汎血球減少症が発現した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貧血が消失し，低 γ グロブリン血症に対してヒト免疫グロブリン G が投与された。

CTL019 の輸注から 31 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，非常に軽度の記憶障害を伴う既視感を訴えた。健忘（Grade 2）と診断され，振戦 - 2 回目（Grade 1）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脳の磁気共鳴画像法（MRI）の結果，両方の海馬（主に右側）に信号変化及び拡散制限を呈する病変を有する辺縁系脳炎が確認された。右前角に隣接して小さな嚢胞性病変（3 mm）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），アデノウイルス感染（Grade 3）と診断され，脳炎に対して免疫グロブリンが投与されたほか，アシクロビル及びアミカシンが予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，神経学的状態が記憶障害及び時間空間の失見当識を伴って悪化し，低 Grade の発熱（38°C）が認められた。免疫グロブリンとホスカルネットの投与に加え真菌予防のための posaconazole 及びアシクロビルの投与が継続された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腰椎穿刺によりサイトメガロウイルスとともに成熟リンパ球の存在が確認され，脳脊髄液（CSF）はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により HHV6 陽性，血液培養では PCR によりアデノウイルス陽性，HHV6 陰性の結果が得られ，ウイルス性脳炎（Grade 3）と診断された。サイトメガロウイルス感染に対して免疫グロブリン，ホスカルネット，及び cidofovir が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），貧血（Grade 3）が認められ，これは発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。CTL019 の輸注から 38 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貧血（Grade 3）（ヘモグロビン値：70 g/L［Grade 3］）が再び認められ，これは発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失したと報告された。CTL019 の輸注から 46 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，好中球減少症，健忘，及び振戦（2 件目）が消失した。CTL019 の輸注から 57 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），支持療法のために再入院した。CTL019 の輸注から 65 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ウイルス性脳炎が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），アデノウイルス感染が消失した。

CTL019 の輸注から 94 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，入院中の尿培養の結果，アシネトバクター・バウマニ及びエンテロコッカス・フェカリスが陽性であり，尿路感染（1 件目，Grade 3）と診断され，アモキシシリン・クラブラン酸（Augmentin）及びアミカシンが投与された。尿路カテーテル挿入が行われた（日付不明）。CTL019 の輸注から 103 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，尿培養の結果，エンテロコッカス・フェカリス及び緑膿菌が陽性で，血液培養の結果，エンテロコッカス・フェカリス及びステノトロフォモナス・マルトフィリアが陽性であったため，菌血症（1 件目，Grade 4）と診断された。ピペラシリン・タゾバクタム，コリスチン，バンコマイシン，anidulafungin，セフタジジム，メロペネム，及びリネゾリドが投与された。CTL019 の輸注から 116 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，菌血症（1 件目）が消失した。CTL019 の輸注から 133 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，尿路感染（1 件目）が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），退院した。

CTL019 の輸注から 163 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，不安（Grade 2）が発現し，非心臓性胸痛及び気管支周囲浮腫（両方とも Grade 1）を呈し入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），CT 血管造影により，主に右肺に気管支周囲肥厚が確認された。ピペラシリン・タゾバクタム及びアジスロマイシンが投与された。不安及び非心臓性胸痛が発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。CTL019 の輸注から 174 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，気管支浮腫が消失し，本被験者は退院した。

CTL019 の輸注から 253 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，食欲不振及び栄養障害（両方とも Grade 3）を呈し入院し，経鼻胃管が留置され経管栄養が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），不全対麻痺が原因で仙骨部に褥瘡（褥瘡性潰瘍，Grade 3）が発現した。不全対麻痺は，CTL019 の輸注前の，脊椎穿刺後に生じた硬膜外血腫によるものであると報告された。褥瘡性潰瘍に対して iruxol，カルメロース，及びアルギン酸カルシウムによる治療が行われた。CTL019 の輸注から 269 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱が発現した。尿培養の結果，緑膿菌及びエンテロコッカス・フェカリスが陽性であり，尿路感染（2 件目，Grade 3）と診断された。CTL019 の輸注から 274 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血液培養の結果，エンテロコッカス・フェカリスが陽性であり，菌血症（2 件目，Grade 3）と診断された。セフタジジム，バンコマイシン，及びコリスチンが投与された。CTL019 の輸注から 280 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血液培養の結果は陰性で，菌血症（2 件目）が消失した。CTL019 の輸注から 288 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，尿培養の結果は陰性で，尿路感染（2 件目）が消失した。CTL019 の輸注から 291 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，栄養障害が消失し，本被験者は退院した。

CTL019 の輸注から 296 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，末梢血中芽球評価の結果，疾患再発が確認され，入院した。モルヒネ及びプレドニゾンが投与された。CTL019 の輸注から 309 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，急性リンパ芽球性白血病が原因で死亡した。死亡時点において，末梢性ニューロパチー，錯感覚，硬膜外血腫，食欲不振，及び褥瘡性潰瘍は継続中で，口腔ヘルペスは消失中であった。

治験責任医師は，栄養障害については 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，サイトカイン放出症候群，幻視，及びウイルス性脳炎については CTL019 と関連ありと判断したが，胃腸炎，大腸菌性菌血症，2 件の振戦，貧血，健忘，アデノウイルス感染，2 件の尿路感染，2 件の菌血症，非心臓性胸痛，及び気管支浮腫については関連なしと判断した。栄養障害のその他の寄与因子は疾患進行及び抑うつ気分であると報告された。治験責任医師は，2 件の菌血症及び 2 件の尿路感染については過去に受けた化学療法（フルダラビン及びシクロホスファミド）との関連ありと判断した。

被験者番号 [redacted]

死亡：細菌性下気道感染

重篤な有害事象（PT）：鼻出血，口内炎，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，好中球減少性大腸炎，呼吸窮迫，及び左室機能不全

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，及び錯乱状態

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，白人

既往歴：喘息，高血圧，好中球減少性大腸炎，出血性膵炎，アデノウイルス感染，睡眠障害，栄養障害，耳感染，及び悪心

合併症：神経線維腫症，薬物過敏症（ペニシリン及び Biaxin），輸血反応（血小板及び濃厚赤血球），胃食道逆流性疾患（Grade 2），大動脈弁閉鎖不全症（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月より），疲労，食欲減退（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），背部痛，低γグロブリン血症，及び国際標準比増加

治療歴：4 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−23），鼻出血（Grade 3）と診断されて入院した。入院期間中の同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），口内炎（Grade 3）と診断された。トラネキサム酸，アシクロビル，カスポファンギン，メロペネム，及びモルヒネ（自己調節鎮痛法［PCA］）が投与されたほか，完全非経口栄養法が実施された。Bactrim 及びフルコナゾールが予防的に投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血小板輸血が行われた。鼻出血が消失し，退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−13），口内炎が消失した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -8］から[redacted]月[redacted]日［Day -7］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -8］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 0.7×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，脈拍数の範囲は 106 から 110 bpm，呼吸数の範囲は 22 から 24 回/分であり，臨床検査の結果，白血球（WBC）数は 0.10×10^9/L，好中球絶対数（ANC）は 0.06×10^9/L（両方とも Grade 4），総ビリルビンは 15 µmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 9.28 mmol/L，及びクレアチニンは 35 µmol/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），悪心（Grade 1）が発現した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），四肢痛（Grade 1，下腿及び足部）が発現し，同日，消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 2）が発現した。初発症状は頭痛（Grade 1），発熱性好中球減少症（Grade 3）（ANC：0［Grade 4］），発熱（体温：最高 40°C），及び食欲減退（Grade 3）であり，入院した。血液培養の結果，腸炎（盲腸炎）が確認された。ゲンタマイシン，アズトレオナム，クリンダマイシン，フルコナゾール，及びモルヒネが投与された。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血中ビリルビン増加（Grade 3）が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2）が認められた。経口摂取不良のために完全非経口栄養法が実施された。オンダンセトロン及びフィトメナジオンが投与された。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，錯乱状態（Grade 1）及び腹痛（Grade 3）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頭痛が消失した。発熱性好中球減少症に対してカスポファンギンが投与され，モルヒネの投与が継続された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頻呼吸（Grade 1）が発現し，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が消失した。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頻脈（脈拍数：145 bpm，呼吸数：58 回/分）が発現し，腎尿細管障害（BUN：3.93 mmol/L，クレアチニン：27 µmol/L［両方とも Grade 1］）と診断された。ウルソデオキシコール酸が投与されたほか，pantoprazole が予防的に投与された。発現日同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），腎尿細管障害が消失し，臨床検査の結果，WBC 数は 0.10×10^9/L であり，ANC は 0.05×10^9/L（両方とも Grade 4）であった。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CT 検査によって，好中球減少性大腸炎（Grade 3）が確認された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），不安（Grade 2）が発現し，頻呼吸及び頻脈の悪化を呈した。胸部 X 線検査によって肺水腫が確認され，呼吸窮迫（Grade 2）が認められた。尿検査値，ブドウ糖値，ビリルビン値，及び蛋白値の異常も認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），肝腫大及び脾腫（両方とも Grade 1）と診断された。メトロニダゾール，シプロフロキサシン，及びロラゼパムが投与されたほか，モルヒネの投与が継続された。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ICU に移送され，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），心エコー検査の結果，左室内径短縮率（FS）低下（SF：21%）及び駆出率低下（44%）の異常が認められ，左室機能不全（Grade 3）と診断された。フロセミド，ミルリノン，及びヒドロモルフォンが投与されたほか，トシリズマブ（12 mg/kg）の投与が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は 262 U/L（Grade 3）であった。発熱性好中球減少症が消失し，胸部 X 線検査によって肺水腫の改善が確認された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群，錯乱状態，頻呼吸，頻脈，及び呼吸窮迫が消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胃腸音異常（Grade 1）が発現し，不安及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が消失した。

CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，左室機能不全が消失し，心エコー検査の結果，左室内径短縮率は，29%で拡張は認められなかった。ヒドロモルフォンが投与され，フロセミドの投与が継続された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者は ICU から退室した。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，脾腫が消失した。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，悪心，好中球減少性大腸炎，胃腸音異常，及び血中ビリルビン増加が消失し（総ビリルビン：24 μmol/L），pantoprazole による予防的投与が継続され，心不全に対しエナラプリルによる予防的投与が開始された。CTL019 の輸注から 21 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肝腫大が消失した。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，食欲減退が消失した。メトロニダゾールが投与され，シプロフロキサシンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低 γ グロブリン血症に対して免疫グロブリンが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 30 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。CTL019 の輸注から 33 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腹痛が消失した。CTL019 の輸注から 153 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，新たな抗がん療法を開始するために本試験が中止され，生存に関する追跡調査期に組み入れられた。

シクロホスファミド（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），フルダラビン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），ヒト化 CTL019（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ブスルファン及びフルダラビン（両方とも 20[redacted] 年 [redacted] 月）からなる新たな抗がん療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），全身照射が行われ，同種幹細胞移植が実施された。

CTL019 の輸注から 505 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，細菌性下気道感染及び慢性肺疾患が原因で死亡した。治験責任医師は，発熱性好中球減少症及び錯乱状態については 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，サイトカイン放出症候群，呼吸窮迫，及び左室機能不全については CTL019 と関連あり，好中球減少性大腸炎についてはリンパ球除去化学療法と関連ありと判断した。治験責任医師は，鼻出血及び口内炎については CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。その他の可能性がある寄与因子は，発熱性好中球減少症及び好中球減少性大腸炎については ALL 及び前治療の白血病化学療法であると判断し，鼻出血及び口内炎については前治療の化学療法であると判断し，左室機能不全については大動脈弁閉鎖不全症であると判断した。

被験者番号 [redacted]

死亡：脳出血

重篤な有害事象（PT）：大腸菌性菌血症，サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，低酸素症，低血圧，播種性血管内凝固，急性腎障害，腹部コンパートメント症候群，及び脳出血

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，及び発熱性好中球減少症

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 3 日後

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，白人

既往歴：肥満，口内炎，肛門の炎症，ナイセリア感染，及び帯状疱疹

合併症：筋緊張低下，発育遅延，21 トリソミー，及び血小板減少症（Grade 4，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。入院期間中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−25），発熱（体温：39.3°C）が認められ，大腸菌性菌血症（Grade 3，血液培養の結果，大腸菌が陽性）と診断された。ゲンタマイシン，セフェピム，バンコマイシン，及び Primaxin が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−22），大腸菌性菌血症が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−14），退院した。

シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -8］から[redacted]月[redacted]日［Day -7］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -8］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 0.5×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の臨床検査の結果，白血球（WBC）数は 0.2×10^9/L（Grade 4），好中球絶対数（ANC）は 0.11×10^9/L（Grade 4），体温の範囲は 36.3°C から 36.8°C，脈拍数の範囲は 87 から 116 bpm，血圧の範囲は 85/47 mmHg から 130/55 mmHg，酸素飽和度の範囲は 99%から 100%，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 35.10 秒（Grade 1），プロトロンビン時間（PT）は 15.80 秒，フィブリノゲンは 2.48 g/L，血中尿素窒素（BUN）は 4.28 mmol/L，クレアチニンは 35 µmol/L，及び尿酸は 155 µmol/L であった。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），疲労（Grade 1）及び食欲減退（Grade 3）が発現し，頻脈（Grade 2，脈拍数：130 bpm）が認められ，頻脈は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状には発熱性好中球減少症（Grade 3）（体温：最高 39.9°C，ANC：0.07×10^9/L［Grade 4］）及び悪心（Grade 2）があり，入院した。ゲンタマイシン，バンコマイシン，及び Primaxin が投与されたほか，オンダンセトロンによる予防的投与が継続された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び頻脈（両方とも Grade 2）が認められ

た。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，尿量減少（Grade 3）及び悪寒（Grade 1）が発現し，悪寒は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。塩化ナトリウムが投与され，血小板輸血が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化し，低酸素症及び低血圧（血圧：70/30 mmHg）（両方とも Grade 4），国際標準比増加及び肺水腫（両方とも Grade 2），並びに胸水（Grade 3）が認められた。ドーパミン，エピネフリン，Flebobag 乳酸リンゲル液が投与されたほか，トシリズマブ（12 mg/kg）の 1 回目の投与が行われ，完全非経口栄養法が実施され，気管内挿管が行われた。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，熱（体温：40.2°C）が持続していた。血圧は 94/45 mmHg，PT は 20.6 秒，及び APTT は 43.8 秒（Grade 1）であった。コロイド溶液，血小板，及び赤血球が投与された。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，灌流低下が認められ，播種性血管内凝固（Grade 2）（血中フィブリノゲン：60 mg/dL［Grade 3］）が発現した。ノルエピネフリン，メチルプレドニゾロン，フィトメナジオン，及びクリオプレシピテートが投与されたほか，胸水に対して胸部造瘻術が行われた。血漿の投与及びトシリズマブ（12 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中クレアチニン増加（Grade 3）及び血中尿酸増加（Grade 1）が認められ，siltuximab が投与された。国際標準比増加が消失した。血中尿酸増加に対してアロプリノールが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肺水腫が消失し，臨床検査の結果，BUN は 21.06 mmol/L，クレアチニンは 106 µmol/L（Grade 2），及び尿酸は 381 µmol/L（Grade 1）であった。尿量減少に対してフロセミド及びクロロチアジドが投与された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱性好中球減少症，頻脈，及び低血圧が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），急性腎障害（Grade 4）が認められた。水分過負荷及び急性腎障害に対して持続的静静脈血液濾過（CVVH）が開始された。持続的腎代替療法が実施されたほか，フロセミドの投与が継続された。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高血圧（Grade 1）が認められ，呼吸不全を伴う腹部コンパートメント症候群（Grade 4）が発現した。血中尿酸増加が消失した。持続的腎代替療法が継続され，当該コンパートメント症候群に対して減圧のための開腹切開及び急性腎障害に対して血漿交換が行われた。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），APTT 延長及び血中クレアチニン増加が消失した（血中フィブリノゲン：60 mg/dL［Grade 2］）。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，高血圧が消失し（血圧：110/72 mmHg），APTT は 35 秒であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頭部 CT 検査により急性実質出血（脳出血；Grade 4）が確認された。

CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，脳出血並びに併発した血小板減少症及び凝血異常が原因で死亡した。疲労，食欲減退，胸水，尿量減少，悪心，低酸素症，播種性血管内凝固，急性腎障害，及び腹部コンパートメント症候群は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，低酸素症，低血圧，播種性血管内凝固，急性腎障害，腹部コンパートメント症候群，及び脳出血については 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，サイトカイン放出症候群については CTL019 と関連ありと判断したが，大腸菌性菌血症については関連なしと判断した。治験責任医師は，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，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。

被験者番号 [redacted]

死亡：急性リンパ性白血病

重篤な有害事象（PT）：発熱性好中球減少症 - 2 件，サイトカイン放出症候群，及び軟部組織感染

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，貧血，意識レベルの低下，傾眠，譫妄，落ち着きのなさ，血小板減少症，クロストリジウム・ディフィシレ感染，錯乱状態，好中球減少症，カンジダ感染，軟部組織感染，気分変化，上気道感染，リンパ球減少症，パラインフルエンザウイルス感染（Reported term: パラインフルエンザ B 感染 - 鼻腔），パラインフルエンザウイルス感染（Reported term: パラインフルエンザ B 感染に起因する好中球減少症），激越，及び歯肉炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，白人

既往歴：輸血関連急性肺障害

合併症：ヘモクロマトーシス，胃食道逆流性疾患，輸血反応（赤血球），気管支反応性亢進，注意欠陥多動性障害（Grade 1，20[redacted]年より），心筋症（Grade 2，20[redacted]年より），シタラビン類似体に対する薬物過敏症，汎血球減少症（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月より），及び血小板減少症（Grade 3，20[redacted]年[redacted]月より）

治療歴：6 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），好中球絶対数（ANC）は 0.81×10^9/L（Grade 3）であった。フィルグラスチムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−64），発熱性好中球減少症（1 件目，Grade 3）が認められ，本被験者は入院した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），体温は 39.8°C であった。セフェピムが投与されたほか，フィルグラスチムの投与が継続され，フルコナゾール及び Bactrim が予防的に投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−61），発熱性好中球減少症（1 件目）が消失し，本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−32），うっ血，咳嗽，及び咽喉痛が認められ，発熱性好中球減少症（2 件目，Grade 3）が発現したため入院した

（体温：39.2°C）。入院期間中，持続性の発熱が認められ，悪寒及び低血圧（菌血症が懸念された）が発現したが，血液培養の結果は陰性であった。フィルグラスチム，セフェピム，及びメロペネムが投与された。発熱は入院後 24 時間以内に消失し，再燃しなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−24），発熱性好中球減少症が消失し，本被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−12）に入院し，シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -11］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -10］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -11］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -8］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球（WBC）数は 2.2×10^9/L（Grade 2）であり，リンパ球絶対数は 0.83×10^9/L（Grade 1）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−8），白血球数減少及びリンパ球減少症（両方とも Grade 4）が認められた。セフェピム，ミカファンギン，及び免疫グロブリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7），食欲減退（Grade 2）が認められた。シプロヘプタジン塩酸塩が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5），低血圧及び頻脈（両方とも Grade 1）が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 0.6×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，血圧の範囲は 93/63 mmHg から 111/75 mmHg，脈拍数の範囲は 92 から 118 bpm，酸素飽和度の範囲は 99%から 100%であり，臨床検査の結果，WBC 数は 0.2×10^9/L（Grade 4），クレアチニンは 13 µmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 4.28 mmol/L，及び血小板数は 10×10^9/L（Grade 4）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現し，本被験者は ICU に移送された。初発症状には悪寒，嘔吐（両方とも Grade 2），発熱（Grade 4，体温：40.6°C），頻呼吸（140 s），及び意識レベルの低下（すべて Grade 3）があった。低血圧が Grade 3（血圧：79/37 mmHg）に悪化し，頻脈が Grade 2（心拍数：160 から 170 bpm の範囲）に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），貧血（Grade 3）（ヘモグロビン値：78 g/L［Grade 3］）が認められた。塩化ナトリウム，パラセタモール，エピネフリン，バンコマイシン，イブプロフェン，及びセフェピムが投与されたほか，濃厚赤血球輸血が行われた。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，悪心，傾眠，譫妄，落ち着きのなさ（すべて Grade 2），及び低酸素症（Grade 3）が発現し，肺浸潤（Grade 1）が認められた。ベナドリル，ブドウ糖，及びオンダンセトロン塩酸塩が投与されたほか，経鼻カニューレによる酸素補給が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），嘔吐が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），悪寒，意識レベルの低下，悪心，傾眠，譫妄，及び落ち着きのなさが消失し，血小板減少症（Grade 4，血小板数：10×10^9/L），急性腎障害（Grade 1，クレアチニン：30 µmol/L，BUN：5.36 mmol/L），及び水分過負荷（Grade 2）が認められた。フロセミドが投与され，血小板の投与が行われた。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸部不快感（Grade 3）が発現したが，これは同日，サルブタモールが投与された後に消失した。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，食欲減退が Grade 4 に悪化した。低血圧に対してデキストロース及び塩化ナトリウム，及び

発熱に対してパラセタモールが投与された。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，急性腎障害及び水分過負荷が消失し，dronabinol が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肺水腫及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（両方とも Grade 3）（WBC 数：0.3×10^9/L［Grade 4］），及び胸水（Grade 1）と診断され，錯乱状態（Grade 1）が認められた。肺浸潤が Grade 3 に悪化した。ピペラシリン・タゾバクタム，metronidazole benzoate，バンコマイシン，ミカファンギン，トブラマイシン，及びパラセタモールが投与された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，呼吸困難（Grade 3）が発現し，トシリズマブ（8.05 mg/kg）の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱及び錯乱状態が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群，肺水腫，及び呼吸困難が消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低血圧が消失した。好中球減少症（Grade 4）（ANC：0.15×10^9/L［Grade 4］）が認められ，リンパ球減少症が Grade 3 に改善した（リンパ球絶対数：0.38×10^9/L）。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），カンジダ感染（Grade 2）と診断され，左室機能不全（Grade 3，左室駆出率：28%）及び右室機能不全（Grade 1）が認められた。ミカファンギンの投与が継続されたほか，アシクロビルが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低酸素症が消失した。フロセミドが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肺浸潤が消失した。CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，カンジダ感染及び食欲減退が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻脈及び頻呼吸が消失した（脈拍数：116 bpm）。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血小板減少症が消失し，左胸壁の軟部組織感染（Grade 3）の可能性を除外するために入院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），左胸血腫ドレナージが施行され，貧血及びクロストリジウム・ディフィシレ感染が消失した。

CTL019 の輸注から 36 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，軟部組織感染が消失し，退院した。フロセミドが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），リンパ球減少症が消失した。CTL019 の輸注から 46 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，好中球減少症が消失した。CTL019 の輸注から 94 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，中心静脈カテーテル留置が行われ，Bactrim が予防的に投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），気分変化（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 106 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，上気道感染（Grade 2）が認められた。アジスロマイシンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），上気道感染が消失した。

CTL019 の輸注から 116 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，パラインフルエンザ B 感染 - 鼻腔（Grade 2，パラインフルエンザウイルス感染）及びパラインフルエンザ B 感染に起因する好中球減少症（Grade 4，パラインフルエンザウイルス感染）が認められた。フィルグラスチムが投与されたほか，免疫グロブリンも投与された。CTL019 の輸注から 121 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，パラインフルエンザ B 感染に起因する好中球減少症が消失した。CTL019 の輸注から 129 日後の 20[redacted] 年 [redacted]

月 [redacted] 日，白血球数減少が消失し，歯肉炎及び激越（両方とも Grade 1）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），激越が消失した。

CTL019 の輸注から 213 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，骨髄検査及び末梢血中芽球評価の結果，疾患再発が確認された。効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期から除外され，生存に関する追跡調査期に組み入れられた。

CTL019 の輸注から 262 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ALL が原因で死亡した。胸水，気分変化，歯肉炎，左室機能不全，及び右室機能不全は，死亡時点で継続中であった。パラインフルエンザ B 感染 - 鼻腔の転帰は，死亡時点で不明であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，意識レベルの低下，傾眠，譫妄，血小板減少症，錯乱状態，好中球減少症，貧血，及びリンパ球減少症については CTL019 と関連ありと判断し，落ち着きのなさ，クロストリジウム・ディフィシレ感染，及びカンジダ感染については 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たが，2 件の発熱性好中球減少症，軟部組織感染，気分変化，上気道感染，歯肉炎，パラインフルエンザウイルス感染，及び激越については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

死亡：全身性真菌症

重篤な有害事象（PT）：汎血球減少症，発熱性好中球減少症，敗血症性ショック，カンジダ感染，及びサイトカイン放出症候群

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，グラニュリカテラ感染，副鼻腔炎，ストマトコッカス感染，口腔ヘルペス，単純ヘルペス，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，カンジダ感染［真菌感染 - カンジダ・ギリエルモンディ感染，発疹 - 播種性カンジダ症］，全身性カンジダ，ブドウ球菌感染，感情不安定，注意力障害，失語症，社会逃避行動，嗜眠，激越，傾眠，易刺激性，幻覚，口腔カンジダ症，不活発，及び振戦

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 21 日後

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，女性，白人

既往歴：好中球減少性大腸炎，急性膵炎，急性腎障害（2 件，20[redacted] 年 [redacted] 月及び 20[redacted] 年 [redacted] 月），ブドウ球菌感染（20[redacted] 年 [redacted] 月），胆石症，胆嚢切除，肺塞栓症，自殺念慮，自殺企図，菌血症，腹痛，排尿困難，鼻出血，頻脈，バンコマイシンに対する注入部位反応，無呼吸，発疹，筋骨格不快感，歯肉出血，嚥下痛，転倒，頻呼吸，多尿，腟出血，及び傾眠

合併症：疼痛，不安，うつ病，骨壊死，肥満，関節痛，四肢痛，嘔吐，悪心，口内炎，口腔内痛，疲労，リンパ節症，悪寒，ざ瘡，輸血反応，発熱，不眠症，カテーテル留置部位疼痛，及び蒼白

治療歴：4 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。リンパ球除去化学療法は実施されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−90），汎血球減少症及び好中球減少症（好中球絶対数［ANC］：0.3×10^9/L）（両方とも Grade 4），並びに血小板数減少（Grade 3，28×10^9/L）が認められた。Posaconazole が予防的に投与されていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−88），白血球（WBC）数減少（Grade 3，1.2×10^9/L）が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−85），血小板数減少が Grade 4 に悪化した（血小板数：23×10^9/L）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−83），WBC 数減少が Grade 4 に悪化した（WBC 数：0.6×10^9/L）。血小板が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−79），咽喉痛，及び圧痛を伴うリンパ節腫脹を呈し，発熱性好中球減少症（Grade 3，体温：102°F）が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），入院し，濃厚赤血球輸血が行われた。ANC は 0（Grade 4）であった。Posaconazole，バンコマイシン，クリンダマイシン，及びセフェピムが投与されたほか，血小板が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−76），口唇外側に小水疱性病変が発現し，単純ヘルペス及び蜂巣炎（両方とも Grade 2）と診断された。Docosanol，Magic mouthwash，バラシクロビル，アシクロビル，及びピペラシリン・タゾバクタムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−72），発熱性好中球減少症が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−69），バラシクロビルが投与されたほか，アシクロビルが予防的に投与され，単純ヘルペスが消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−62），蜂巣炎が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−50），ストマトコッカス感染 - ロシア・ムシラジノーサ感染（血液）（Grade 3）と診断されたが，これは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−42）に消失した。ミカファンギンが予防的に投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−20），咳嗽（Grade 1）が認められ，敗血症性ショック及びストマトコッカス感染 - ロシア・ムシラジノーサ感染（血液）（両方とも Grade 4）（WBC 数：$< 0.1 \times 10^9$/L［Grade 4］），並びに悪寒及び発熱（39.4°C；両方とも Grade 2）を伴うパラインフルエンザウイルス感染（Grade 3；鼻咽頭スワブ検査の結果が陽性）が認められた。セフェピム，バンコマイシン，及びトブラマイシンが投与されたほか，輸液投与及び酸素補給が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−19），敗血症性ショックが消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），悪寒が消失した。メサドンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−17），発熱が消失した。咳嗽に対してサルブタモールが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 2×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，酸素飽和度の範囲は 98%から 100%で，呼吸数の範囲は 20 回/分から 24 回/分，クレアチニンは 46 µmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 6.43 mmol/L，及び血圧の範囲は 103/58 mmHg から 140/89 mmHg であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），口内炎（Grade 2），潰瘍性歯肉炎（Grade 3），及び口腔カンジダ症（Grade 1）が認められ，WBC 数は 0.1×10^9/L（Grade 4）であ

った。ミカファンギン及びクロルヘキシジングルコン酸塩が投与された。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱（Grade 1）及びグラニュリカテラ感染（Grade 3）が認められた。アシクロビル及びメトロニダゾールが投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，副鼻腔炎（Grade 3）が認められ，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（Grade 2）と診断され，WBC 数は 0.1×10^9/L（Grade 4）であった。口唇潰瘍が再発し，定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって単純ヘルペスウイルス 1 型 DNA が検出された。バンコマイシン，バラシクロビル，及び posaconazole が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），口腔ヘルペス（Grade 2）と診断された。ナイスタチンが投与された。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），単純ヘルペスウイルス 1 型感染及びヒトヘルペスウイルス 6 感染（両方とも Grade 3）が認められ，WBC 数は 0.1×10^9/L（Grade 4）であった。フィルグラスチム及び metronidazole benzoate が投与されたほか，バラシクロビル及びアシクロビルの投与が継続された。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，オキシメタゾリン，ピペラシリン・タゾバクタム，及びアジスロマイシンが投与された。

CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱（Grade 2）が認められたほか，血液培養で酵母菌（カンジダ・ギリエルモンディ）が検出された（全身性カンジダ；Grade 3）。アシクロビル，アジスロマイシン，フィルグラスチム，ミカファンギン，及びバンコマイシンが投与された。CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低酸素症（Grade 3）が認められた。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，感情不安定（Grade 2）及び注意力障害（Grade 1）が認められた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），尿失禁（Grade 1），間欠性低血圧，及び高血圧（両方とも Grade 2）が認められた。尿失禁及び低血圧は発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

CTL019 の輸注から 21 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）と診断された。スパイク熱，悪寒，及び低酸素血症を呈した状態で入院し，真菌感染 - カンジダ・ギリエルモンディ（カンジダ感染；Grade 4）と診断された。Posaconazole，アシクロビル，ミカファンギン，メロペネム，及びバンコマイシンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高血圧が消失した。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，頻呼吸（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，呼吸数は 36 回/分であった。アムホテリシン B リポソーム製剤が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），濃厚赤血球輸血が行われた。

CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱が Grade 3 に悪化し，カンジダ感染に対してミカファンギンが投与されたほか，血小板が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），呼吸困難（Grade 3）及び失語症（Grade 1）が発現した。失語症は発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。ホスカルネット及びパラセタモールが投与された。CTL019 の輸注から 31 日後の

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，鵞口瘡（口腔カンジダ症，Grade 2）及び発疹 - 播種性カンジダ症（カンジダ感染，Grade 4）が発現した。アムホテリシン B リポソーム製剤及びホスカルネットの投与が継続された。CTL019 の輸注から 32 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ルームエア呼吸下で末梢血酸素飽和度が 70%から 80%であり，非再呼吸式マスクが装着された。経皮的酸素飽和度が 70%に低下したほか，血液培養でカンジダ属の菌が確認された。熱が持続的に認められ，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化した。トシリズマブ（6.94 mg/kg）の投与が行われたほか，非再呼吸式マスクにより酸素補給が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ブドウ球菌感染（Grade 3）と診断された。汎血球減少が認められ，WBC 数は 0.1×10^9/L 未満であり，フィルグラスチムの投与が継続された。

CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群が Grade 2 に改善した。嗜眠（Grade 2）が発現し，社会逃避行動及び急性腎障害（両方とも Grade 2）が認められた。持続する感染に対してバンコマイシン及びアシクロビルが投与された。CTL019 の輸注から 37 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頻尿（Grade 2）が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），尿失禁（Grade 2）が認められ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にかけて，連日，顆粒球輸血が行われた。CTL019 の輸注から 39 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，激越，振戦，傾眠，及び易刺激性（すべて Grade 1）並びに不活発（Grade 2）が発現した。振戦及び不活発は発現日同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），社会逃避行動及び嗜眠が消失した。ストマトコッカス感染に対してセフェピムが投与された。CTL019 の輸注から 42 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，幻覚（Grade 1）が発現し，サイトカイン放出症候群が消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。幻覚は発現日同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。酸素補給が行われたほか，真菌感染に対してフルシトシン，アムホテリシン B リポソーム製剤，及びミカファンギン，ブドウ球菌感染に対してバンコマイシン，並びにフィルグラスチムが投与された。

汎血球減少症，好中球減少症，血小板数減少，咳嗽，口内炎，潰瘍性歯肉炎，口腔カンジダ症，グラニュリカテラ感染，副鼻腔炎，口腔ヘルペス，単純ヘルペス，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，低酸素症，感情不安定，注意力障害，頻呼吸，全身性カンジダ，呼吸困難，発疹 - 播種性カンジダ症，カンジダ感染 - 血液培養酵母菌（カンジダ・ギリエルモンディ）陽性，カンジダ感染 - 真菌感染（カンジダ・ギリエルモンディ），ブドウ球菌感染，急性腎障害，頻尿，尿失禁，激越，傾眠，易刺激性，白血球数減少，ストマトコッカス感染 - ロシア・ムシラジノーサ感染（血液），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，及びパラインフルエンザウイルス感染は，最後の報告書が作成された時点で継続中であった。

CTL019 の輸注から 61 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，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。好中球減少症，血小板数減少，咳嗽，ストマトコッカス感染，口内炎，潰瘍性歯肉炎，口腔カンジダ症，鵞口瘡（口腔カンジダ症），グラニュリカテラ感染，副鼻腔炎，口腔ヘルペス，単純ヘルペス，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，低酸素症，感情不安定，注意力障害，頻

呼吸，全身性カンジダ，呼吸困難，発疹 - 播種性カンジダ症，ブドウ球菌感染，急性腎障害，頻尿，尿失禁，激越，傾眠，易刺激性，白血球数減少，ストマトコッカス感染 - ロシア・ムシラジノーサ感染（血液），ロシア・ムシラジノーサ感染を伴う口内炎，及びパラインフルエンザウイルス感染は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，全身性カンジダ，サイトカイン放出症候群，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が，汎血球減少症，発熱性好中球減少症，敗血症性ショック，カンジダ感染 - 感染（発疹 - 播種性カンジダ症），口腔カンジダ症，鵞口瘡（口腔カンジダ症），グラニュリカテラ感染，副鼻腔炎，ストマトコッカス感染，口腔ヘルペス，単純ヘルペス，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，ブドウ球菌感染，感情不安定，注意力障害，浮動性めまい，失語症，社会逃避行動，嗜眠，激越，傾眠，易刺激性，及び振戦については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

死亡：急性リンパ性白血病

重篤な有害事象（PT）：疼痛，発熱 - 2 件，四肢痛，血中ビリルビン増加，サイトカイン放出症候群，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，腎不全，及び呼吸不全

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，脳症，精神状態変化，譫妄，激越，クレブシエラ性菌血症，腫瘍崩壊症候群，傾眠，貪食細胞性組織球症，異型肺炎，ブドウ球菌感染，及びカンジダ感染

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，男性，白人

既往歴：肝脾腫大，脱水，発熱，嘔吐，腹痛，身体痛，非心臓性胸痛，悪心，多尿，毛孔性皮疹，高血糖，皮膚変色，爪変色，頭痛，筋緊張，痙攣発作，ジストニア，口腔咽頭痛，不眠症，腋窩痛，鼡径部痛，背部痛，四肢痛，感覚鈍麻，筋力低下，神経痛，筋骨格痛，頻脈，筋炎，輸血反応，嗜眠，発疹，低ナトリウム血症，点状出血，レンサ球菌感染，及び口内乾燥

合併症：汎血球減少症，血小板減少症，貧血，トランスアミナーゼ上昇，うつ病（Grade 4，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），好中球減少症，1 型糖尿病，骨壊死，肥満，高血糖，無気肺（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），及び鼻出血

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−48），高血圧（Grade 2）が認められ，アムロジピンが投与された。ALL に対する化学療法のために入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−43），退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−36），発熱（1 件目，Grade 1，体温：38.7°C）及び重度の体

動時痛（Grade 2，疼痛）が発現した。セフェピム及びヒドロモルフォン塩酸塩が投与され，経過観察及び化学療法実施のために入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−30），発熱（1 件目）及び疼痛が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−27），退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−19），嗜眠（Grade 1）が発現したのに加えて発熱（2 件目，Grade 1，体温：38.3°C）が認められた。動作を妨げる下肢両側痛（Grade 1，四肢痛）が認められ，経過観察のために入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），精神状態変化（Grade 2）が認められた。セフェピムの投与が継続され，バンコマイシンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），精神状態変化が Grade 1 に改善した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱（2 件目）及び四肢痛が消失した。入院は継続された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−15），精神状態変化が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−13），真菌性肺炎（Grade 3）が認められ，posaconazole が投与された。ボリコナゾール及びカスポファンギンが予防的に投与された。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -4］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−4），真菌性肺炎が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−1），発熱（Grade 2，体温：38.3°C）が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 2 × 10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査の結果，白血球（WBC）数は 0.2 × 10^9/L（Grade 4），クレアチニンは 26 µmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 4.28 mmol/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 58 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 40 U/L，及び総ビリルビンは 21 µmol/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）と診断された。初発症状は発熱（体温の範囲は 37°C から 38°C）であった。バンコマイシンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中ビリルビン増加（Grade 3）が認められ，ウルソデオキシコール酸が投与された。

CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が Grade 2 に悪化し，発熱（体温：40.2°C）を伴った。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，トランスアミナーゼ上昇（Grade 1，ALT：56 U/L，AST：42 U/L）が認められ，ウルソデオキシコール酸の投与が継続された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肺水腫（Grade 4）が発現し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低酸素症（Grade 3）が認められた。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化した。利尿が必要な水分過負荷（Grade 3）が認められ，凝血異常及び精神状態変化（両方とも Grade 2），並びに呼吸窮迫及び脳症（両方とも Grade 3）が発現した。改良された酸素補給及び輸液管理を受けるため，PICU に移送された。パラセタモール，フロセミド，及びブメタニドが投与された。脳症が原因の錯乱が継続して認められた。

CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸部 X 線検査の結果，すりガラス様陰影及び肺に少量の液体貯留が確認され，血液培養の結果，表皮ブドウ球菌の存在が確認され，ブドウ球

菌検査陽性と診断され，これは同日，消失した。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血圧は安定し，バイレベル気道陽圧（BIPAP）が行われた。譫妄（Grade 3）及び激越（Grade 2）が発現し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3；276 U/L）が認められた。酸素補給が行われ，オランザピンが投与されたほか，バンコマイシンが予防的に投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），錯乱の期間がより頻繁になり激越の悪化を伴ったため，完全非経口栄養法が実施された。頻呼吸悪化及び呼吸仕事量増加のため，再び BIPAP が行われた。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血液培養の結果，肺炎桿菌の存在が確認され，クレブシエラ性菌血症（Grade 2）と診断されたほか，腫瘍崩壊症候群（Grade 3）も発現した。ラスブリカーゼが投与された。激越は改善したが錯乱が持続し，腎機能の悪化が認められた。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腫瘍崩壊症候群が消失し，メロペネムが投与され，膀胱カテーテル留置が行われた。

CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，傾眠及び腎不全（両方とも Grade 3）が認められ，クレアチニン及び BUN が継続して増加し尿量減少を伴った。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が消失した。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，トランスアミナーゼ上昇が消失した（ALT：18 U/L，AST：68 U/L［Grade 1］）。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），神経学的代償不全（Grade 4）が発現し，呼吸窮迫が Grade 4 に悪化した。腎機能に進行性の悪化がみられ，クレアチニンが 360 µmol/L（Grade 3）及び BUN が 64.62 mmol/L に上昇したが，尿量及び体液平衡がブメタニドの投与後に改善した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），神経学的代償不全及び呼吸窮迫が消失し，頻脈及び発熱が発現し，呼吸，神経，及び腎臓の状態が悪化し，高カリウム血症を伴った。動脈カテーテル留置，中心静脈カテーテル留置，及び気管内挿管が行われた。持続的静静脈血液透析（CVVHD）が開始された。呼吸不全（Grade 4）と診断され，サイトカイン放出症候群及び腎不全が Grade 4 に悪化した。胸部 X 線検査の結果，両肺底部無気肺を伴う播種性感染の疑いがある網状結節影（左側が右側より大）が認められ，貪食細胞性組織球症（Grade 3）と診断された。粘膜出血が報告された。トシリズマブ（7.9 mg/kg）の投与が行われた。

CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ブドウ球菌感染（Grade 2）と診断された。気管支鏡検査の結果，びまん性気管支炎と左下葉区域気管支内に気道を閉塞する血塊が確認されたが，気管支分岐は正常であり，胸部 CT 検査の結果は異型肺炎（Grade 1）と一致した。腎機能が透析により改善し，トシリズマブの投与により解熱した。レボフロキサシン（肺炎に対して）及びニカルジピン（高血圧に対して）が投与され，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失した。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，生理食塩水の急速静注，濃厚赤血球，及びノルエピネフリンを必要とした低血圧（Grade 3，血圧：106/58 mmHg）が発現したが，呼吸の状態は改善した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱（体温：38.6°C）が認められ，胸部 X 線検査の結果，含気量の改善が確認され，浮腫及び滲出液は認められなかった。異型肺炎

及び傾眠が消失した。譫妄の管理のために精神医学的評価が行われた。バンコマイシンの投与が継続された。

CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，経鼻カニューレが装着され，さらに挿管が行われて呼気終末陽圧（PEEP）（25%）が施行された。精神状態変化，呼吸不全，貪食細胞性組織球症，及び低血圧が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），クレアチニンの減少傾向がみられ，透析が中止され，発熱，血中ビリルビン増加，及びブドウ球菌感染が消失した。血液培養の結果，カンジダの存在が確認され，カンジダ感染（Grade 2）と診断された。CTL019 の輸注から 24 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腎不全が Grade 3 に改善した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肺水腫及び凝血異常が消失し，PICU から退室した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胆嚢腫大及び胆道障害（両方とも Grade 1）が認められ，これらは同日，消失した。カスポファンギンが投与された。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，カンジダ感染が消失した。CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，末梢血中芽球評価が不確定であるとの結果に基づいて非寛解例と判断された。

CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱（Grade 1）が発現し，クレブシエラ性菌血症が消失した。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与された。CTL019 の輸注から 32 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，譫妄が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期から除外され，二次追跡調査期に組み入れられた。

CTL019 の輸注から 39 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腎不全及び水分過負荷が消失した。CTL019 の輸注から 41 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，脳症及び発熱が消失した。CTL019 の輸注から 52 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 58 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱が Grade 2 に悪化した。CTL019 の輸注から 60 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，高血圧が消失した。CTL019 の輸注から 63 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。CTL019 の輸注から 65 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，再入院した。CTL019 の輸注から 71 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱が消失した。依然として入院したままであった。

同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ALL が原因で死亡した。嗜眠，低酸素症，及び激越は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，激越及びクレブシエラ性菌血症については 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，サイトカイン放出症候群，血中ビリルビン増加，精神状態変化，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，脳症，譫妄，腫瘍崩壊症候群，腎不全，貪食細胞性組織球症，及び呼吸不全については CTL019 と関連あり，傾眠についてはリンパ球除去化学療法と関連ありと判断したが，四肢痛，2 件の発熱，疼痛，ブドウ球菌感染，異型肺炎，及びカンジダ感染については関連なしと判断した。疼痛，2 件の発熱，及び四肢痛のその他の可能性のある寄与因子には疾患進行が含まれた。

被験者番号[redacted]

死亡：不明

重篤な有害事象（PT）：低血圧，サイトカイン放出症候群，認知障害，多臓器機能不全症候群，便秘，ライノウイルス感染 - 1 件目，薬物過敏症，ウイルス性上気道感染，悪心，レンサ球菌性咽頭炎，及び背部痛

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：ブドウ球菌性菌血症 - 2 件，認知障害，サイトカイン放出症候群，ライノウイルス感染 - 2 件，ウイルス性上気道感染，パラインフルエンザウイルス感染，及びレンサ球菌性咽頭炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 2 日後

治療群：CTL019

被験者背景：2[redacted]歳，女性，アメリカ先住民

既往歴：ステロイド誘発性高血糖，血栓症，及び強直性痙攣

合併症：ビタミン欠乏症，慢性肝炎（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），注意欠陥多動性障害（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），喘息（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），うつ病，末梢性ニューロパチー，背部痛（すべて Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），薬物使用障害（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），及び不安障害（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），臨床検査の結果，好中球絶対数（ANC）は 1.70×10^9/L，白血球（WBC）数は 2.4×10^9/L（Grade 2）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6），不眠症（Grade 2），発熱性好中球減少症（Grade 3，体温：38.2°C，ANC：0.10×10^9/L［Grade 4］），C-反応性蛋白（CRP）増加（Grade 4，CRP：1830 mg/L），及び血小板減少症（Grade 3，血小板数：12×10^9/L［Grade 4］）が発現した。

シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -5］から[redacted]月[redacted]日［Day -4］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -5］から[redacted]月[redacted]日［Day -2］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。パラセタモール，レボフロキサシン，バンコマイシン，ミカファンギン，及びゾルピデムが予防的に投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4），血液培養の結果，表皮ブドウ球菌が陽性であり，ブドウ球菌性菌血症（Grade 3）と診断された。レボフロキサシン及びバンコマイシンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−3），血小板輸血が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−2），ブドウ球菌性菌血症が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），入院して 1.7×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），酸素飽和度の範囲は 96%から 98%，血圧の範囲は 107/72 mmHg から 122/76 mmHg，体温の範囲は 35.9°C から 36.5°C，白血球（WBC）数は 0.10×10^9/L（Grade 4），

総ビリルビンは 24 μmol/L（Grade 1），アルブミン値は 23 g/L（Grade 2），血小板数は 12×10^9/L（Grade 4），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 28 U/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），発熱（体温：39.2℃）及び低酸素症（Grade 3）が認められ，精神状態変化（不明瞭な発語を伴う錯乱及び認知障害）及び認知障害（Grade 2）を伴う神経毒性症状が発現した。ブドウ球菌性菌血症に対してアジスロマイシン及びメロペネムが投与されたほか，ペンタミジン，サルブタモール，アシクロビル，及びボリコナゾールが予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現し，同時に血圧低下（低血圧，Grade 4），精神状態の低下，及び酸素要求量の増加が認められた。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化し，ICU に移送された。精神状態変化の悪化，進行性発熱，血圧は 57/49 mmHg であり，生理食塩水の急速静注及びドーパミン点滴を要した。肺水腫，低アルブミン血症（アルブミン値：19 g/L），及び高ビリルビン血症（すべて Grade 3）が認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血圧経過観察のための動脈カテーテル挿入と胸部 X 線検査が行われた。胸部 X 線検査の結果，浸潤影，肺門周囲索状影を伴うびまん性陰影の増強，少量の両側胸水，及び新たな心臓後方の無気肺が確認された。頻脈（最高 150 bpm），頻呼吸（47 回/分），及び低酸素症が発現し，トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われ，生理食塩水及び酸素（経鼻カニューレ）が投与された。ドーパミン，デクスメデトミジン塩酸塩，モルヒネ，ノルエピネフリン，及びオランザピンが投与され，輸液蘇生が実施された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，認知障害が Grade 3 に悪化した。サイトカイン放出症候群が Grade 2 に改善した。フロセミド，モルヒネ，メチルプレドニゾロン，並びにバソプレシン及びその類似体が投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），尿閉（Grade 2）及び食欲減退（Grade 3）が発現し，膀胱カテーテル留置が行われた。脂肪を含めた完全非経口栄養法が行われた。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ブドウ球菌性菌血症（1 件目，Grade 3）と診断された（WBC 数：0.10×10^9/L［Grade 4］）。AST 値は 72 U/L（Grade 1），血圧は 129/63 mmHg であった。レボフロキサシン及びバンコマイシンの投与が継続された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），認知障害が Grade 2 に改善し，ブドウ球菌性菌血症（1 件目）が消失したが，サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化し（血圧：69/45 mmHg），アシドーシス（Grade 4）とともにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が認められた。トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。アルブミン，ケタミン，及びプロポフォールが投与された。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，多臓器機能不全症候群（Grade 4）（呼吸不全，心不全，及び腎不全が含まれた）が発現し，トシリズマブ（8 mg/kg）の 3 回目の投与が行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），気管内挿管，透析カテーテル留置が行われ，持続的腎代替療法が実施されたほか，エピネフリン，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，メチルプレ

ドニゾロン，インスリン，及び塩化カルシウムが投与され，酸素療法が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），水分過負荷（Grade 3）が発現したが，アシドーシスが消失した。Siltuximab（11 mg/kg）が投与されたほか，ブメタニド及び炭酸水素ナトリウムが投与された。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，低血圧が消失したが，高血圧（Grade 3）が認められた。アムロジピン，ラベタロール，クロニジン，及びヒドララジンが投与された。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ブドウ球菌性菌血症（2 件目，Grade 3）と診断された。レボフロキサシン，リネゾリド，及びバンコマイシンが投与された。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ブドウ球菌性菌血症（2 件目）が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），食欲減退，低アルブミン血症，水分過負荷，及び発熱性好中球減少症が消失した。

CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群が Grade 2 に改善した。肺水腫及び尿閉が消失し，抜管が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），C-反応性蛋白増加，低酸素症，サイトカイン放出症候群，認知障害，及び多臓器機能不全症候群が消失し，CRP 値は 70 mg/L であった。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頭痛（Grade 2）が発現し，オキシコドンが投与された。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），AST は 32 U/L であった。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，高ビリルビン血症が消失した。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，末梢性浮腫（Grade 1）が認められた。CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頭痛，末梢性浮腫，及び血小板減少症が消失した。CTL019 の輸注から 31 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は退院した。CTL019 の輸注から 37 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，コントロール不良の腹痛（Grade 1）を呈した状態で入院し，便秘（Grade 2）と診断された。腹部 X 線検査により上行結腸中に便が確認され，CT 検査により骨盤内に少量の液体貯留及び非特異的な軽度の肝腫大が確認された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Senokot-S の投与後に便秘が消失し，本被験者は退院した。

CTL019 の輸注から 44 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，うっ血，発熱，及び全身倦怠を呈して入院し，ライノウイルス感染（1 件目，Grade 2；鼻咽頭スワブ検査の結果は陽性）と診断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頭痛（Grade 2）が発現した。入院期間中，便秘に対してマクロゴール及び多種類の細菌に対してレボフロキサシンが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 47 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ライノウイルス感染（1 件目）が消失し，退院した。CTL019 の輸注から 48 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，腹痛が消失した。CTL019 の輸注から 51 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頭痛が消失した。CTL019 の輸注から 63 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，高血圧が消失した。CTL019 の輸注から 98 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血中免疫グロブリン G 減少（Grade 2）が発現し，免疫グロブリンが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），免疫グロブリンの点滴速度の増加後，悪寒，低血圧，重度の頭痛，発熱，及び嘔吐が発現し，静注用免疫グロブリンに対する過敏症（薬物過敏症；Grade 3）により入院した。セフトリアキソン，メロペネム，モルヒネ，メチルプレドニゾ

ロン，セフェピム，及びジフェンヒドラミンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），そう痒症（Grade 2）が発現し，ヒドロキシジンが投与された。

CTL019 の輸注から 103 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，薬物過敏症及びそう痒症が消失し，退院した。CTL019 の輸注から 112 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，鼻漏，咳嗽，咽喉痛，及び倦怠感が発現し，ウイルス性上気道感染（Grade 3）を呈した状態で入院した。レボフロキサシンが投与され，Bactrim による予防的投与が継続された。CTL019 の輸注から 115 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ウイルス性上気道感染が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），退院した。CTL019 の輸注から 125 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，嘔吐及び脱水とともに悪心（Grade 2）が発現し，入院した。オンダンセトロン及びロラゼパムが投与された。CTL019 の輸注から 128 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，パラインフルエンザウイルス感染及びライノウイルス感染（2 件目，両方とも Grade 2）が発現し，WBC 数 2.7×10^9/L（Grade 2）及び ANC は 1.5×10^9/L（Grade 1）であった。オセルタミビルが投与された。CTL019 の輸注から 129 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。CTL019 の輸注から 132 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，再入院し，頭痛（Grade 2）が発現した。Koffex 及びスマトリプタンが投与された。CTL019 の輸注から 134 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，パラインフルエンザウイルス感染及びライノウイルス感染（2 件目）が消失した。CTL019 の輸注から 137 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，悪心が消失し，退院した。CTL019 の輸注から 161 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱，咽喉痛，咳嗽，耳痛，及び悪寒を呈した状態で入院し，レンサ球菌性咽頭炎（Grade 3）と診断された。メロペネム，Cepastat cherry，及びアジスロマイシンが投与された。発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），レンサ球菌性咽頭炎が消失し，退院した。

CTL019 の輸注から 183 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，背部痛（Grade 2）が発現し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），痛みの評価スケールが 10/10 の重度の背部痛を呈した状態で入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），（再発の疑いにより）生検が行われ，その結果は正常であった。ヒドロモルフォンが投与された。CTL019 の輸注から 185 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，背部痛が消失し，退院した。CTL019 の輸注から 352 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，骨髄検査及び末梢血中芽球評価の結果，疾患再発が確認され，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期から除外され，疾患再発を理由に同意が撤回された。同意撤回の時点で，不眠症は消失中であり，頭痛及び血中免疫グロブリン G 減少は継続中であった。

CTL019 の輸注から 463 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，原因不明で死亡した。

治験責任医師は，認知障害，サイトカイン放出症候群，及び低血圧については CTL019 と関連ありと判断し，多臓器機能不全症候群及びウイルス性上気道感染については 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たが，2 件のブドウ球菌性菌血症，背部痛，便秘，2 件のライノウイルス感染，薬物過敏症，悪心，パラインフルエンザウイルス感染，及びレンサ球菌性咽頭炎については関連なしと判断した。治験責任医師は，多臓器機能不全症候

群は，感染又は副腎機能不全が原因で悪化したと考えられるサイトカイン放出症候群に伴うものであると報告した。多臓器機能不全症候群のその他の可能性のある寄与因子は菌血症であった。

被験者番号 [redacted]

死亡：急性リンパ性白血病

重篤な有害事象（PT）：好中球減少症，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，譫妄，血小板減少症，呼吸不全，構語障害，及び第一度房室ブロック

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，血小板減少症，脳症，激越，譫妄，及び構語障害

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 8 日後

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，男性，白人

既往歴：アナフィラキシー反応，白質脳症，発熱，気管支肺アスペルギルス症，そう痒症，非心臓性胸痛，及び気管支肺胞洗浄検査

合併症：悪心，好中球減少症（Grade 2，20[redacted]年より），知能指数検査異常，腰椎穿刺後症候群，季節性アレルギー，不安（Grade 1，20[redacted]年より），不眠症，悪心，水分過負荷，気管支肺アスペルギルス症（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），有核赤血球，アラニンアミノトランスフェラーゼ減少（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），血中リン増加，血中マグネシウム減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，プロトロンビン時間延長，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，単球数増加，白血球数増加，血小板数減少（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），血中尿素窒素／クレアチニン比増加，血中フィブリノゲン増加，リンパ球数減少，好塩基球数増加，平均血小板容積増加，赤血球分布幅増加，及び後骨髄球数増加

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−10），好中球減少症（Grade 3）及び貧血（Grade 2）が発現したため入院し，既存の血小板減少症が Grade 4 に悪化した。血小板輸血が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−9），退院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 0.2×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血圧の範囲は 106/53 mmHg から 135/61 mmHg，脈拍数の範囲は 53 bpm から 115 bpm，酸素飽和度の範囲は 96%から 100%であり，臨床検査の結果，好中球絶対数（ANC）

は 0（Grade 4），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 23 U/L，及び血小板数は 26×10^9/L（Grade 3）であった。

CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日，発熱（Grade 1，WBC 数：0.2×10^9/L）が発現し，経過観察のために入院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱性好中球減少症（Grade 3；体温：38.2°C，WBC 数：0.3×10^9/L［Grade 3］）が認められた。セフェピムが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱性好中球減少症が消失した（体温：36.8°C，ANC：0.06×10^9/L［Grade 4］）。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1，AST：53 U/L）が認められた。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，AST は 67 U/L（Grade 1）であった。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現したため入院した。初発症状は発熱（体温：39.6°C）であった。オキシコドン及びセフトリアキソンが投与されたほか，バンコマイシンが予防的に投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻脈（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低酸素症及び肺水腫（両方とも Grade 2）が発現し，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化した。フロセミドが投与されたほか，経鼻カニューレによる高流量酸素補給が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日），複視及び疲労増悪が発現した。MRI の結果，両側の脳室周囲白質内に T2 強調画像における左右対称で不明確な高信号強度が認められ，脳症（Grade 2）と診断された。モルヒネが投与され，完全非経口栄養法が実施された。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，高血圧（Grade 2，血圧：138/62 mmHg）が認められ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2（AST：178 U/L）に悪化した。発熱に対してヒドララジン及びバンコマイシンが投与された。

CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，激越（Grade 2）が発現し，錯乱が認められ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 3（AST：313 U/L）に悪化した。ジアゼパム及びパラセタモールが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），臨床検査の結果，非常に顕著な血小板数減少（19×10^9/L［Grade 4］）が報告された。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，譫妄（Grade 3）が発現した。リスペリドン及びハロペリドールデカン酸エステルが投与された。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，心電図（ECG）検査によって QTc 延長（Grade 2，心電図 QT 延長）が確認されたほか，血小板減少症が Grade 4 で持続していたために血小板輸血が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胸部 X 線検査の結果，両側性の間質性肺野陰影の増加及び浮腫が確認された。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，呼吸数増加，頻呼吸，鼻腔開大，胸骨上陥凹，及び呼吸窮迫を呈し，呼吸不全（Grade 4）及び低血圧（Grade 2）が認められ，トシリズマブ（8 mg/kg）の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），呼吸窮迫及び譫妄に伴う激越により PICU に入室したほか，芽球の割合の低下（1%に低下）及びマクロファージ活性化症候群（MAS）が認められた。デクスメデトミジン塩酸塩，ミ

ダゾラム，ケタミン，及びエピネフリンが投与され，Bactrim が予防的に投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低血圧が消失した。

CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発語がより不明瞭になったためにクロニジンが投与され，経鼻カニューレによる酸素補給が行われた（血圧：141/87 mmHg）。サイトカイン放出症候群が消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，運動低下性構音障害（Grade 3）が発現し，激越及び譫妄に対してクエチアピンフマル酸塩が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），約 8 秒間の心拍動休止（酸素飽和度低下：80 s）に起因する胸痛，心電図（ECG）により PR 延長及び心電図 QTc 延長の疑いが認められ，徐脈（Grade 1）及び第一度房室ブロック（Grade 2）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），リスペリドンの投与が中止され，第一度房室ブロックが消失した。高血圧に対してクロニジン，エナラプリル，及びヒドララジンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），骨髄中・末梢血中芽球評価及びその他の髄外病変の結果に基づいて非寛解例と判断された。

CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，嚥下困難及び血性痰を伴う咳嗽が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），激越，呼吸不全，徐脈，及び高血圧が消失し，ICU から退室したが，入院したままであった。CTL019 の輸注から 32 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低酸素症が消失した。

CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期から除外され，生存に関する追跡調査期に組み入れられた。ミトキサントロン及びクロファラビンからなる新たな抗がん療法が実施された（20[redacted] 年 [redacted] 月；死亡時点において継続されていた）。

CTL019 の輸注から 122 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ALL が原因で死亡した。好中球減少症，貧血，発熱，頻脈，肺水腫，血小板減少症，脳症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，譫妄，及び構語障害は，死亡時点で継続中であった。心電図 QT 延長の転帰は，死亡時点で不明であった。

治験責任医師は，血小板減少症については 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，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，脳症，譫妄，及び呼吸不全については CTL019 と関連ありと判断したが，好中球減少症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，激越，構語障害，及び第一度房室ブロックについては関連なしと判断した。治験責任医師は，構語障害及び第一度房室ブロックはリスペリドンに，脳症はボリコナゾール（アスペルギルス感染に対して投与）に伴うものであると判断した。その他の可能性のある寄与因子は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，構語障害，譫妄，及び脳症については対象疾患の進行，及び呼吸不全についてはアスペルギルス感染（合併症）であった。

被験者番号 [redacted]

死亡：急性リンパ性白血病

重篤な有害事象（PT）：発熱性好中球減少症 - 2 件，サイトカイン放出症候群，及び膵炎

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，血小板数減少，白血球数減少，錯乱状態，好中球数減少，及びリンパ球数減少

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，その他

既往歴：免疫グロブリン療法アレルギー（Privigen），口内炎，出血性膀胱炎，及び静脈閉塞性肝疾患

合併症：分類不能型免疫不全症（後天性低γグロブリン血症），メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子突然変異，及び病原体耐性（基質特異性拡張型βーラクタマーゼ）

治療歴：3 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−63），発熱性好中球減少症（1 件目，Grade 3）（体温：38.9°C，好中球絶対数［ANC］：0.9×10^9/L［Grade 3］）が認められた。パラセタモール及びメロペネムが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱性好中球減少症（1 件目）が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−42），発熱性好中球減少症（2 件目，Grade 3，体温：38.9°C）を呈した状態で入院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ANC は 0.10×10^9/L（Grade 4）であった。シプロフロキサシン，アムホテリシン B，カスポファンギン，及びメロペネムが投与されたほか，ヒト免疫グロブリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−17），発熱性好中球減少症（2 件目）が消失した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -4］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 0.66×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，体温は 36.4°C，血圧は 86/45 mmHg で，臨床検査の結果，白血球（WBC）数は 0.07×10^9/L（Grade 4），総ビリルビンは 12 μmol/L，フィブリノゲンは 4.05 g/L，及び血小板数は 23×10^9/L（Grade 4）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状は高熱（体温：40°C）及び低血圧（血圧：93/50 mmHg）であった。パラセタモール及びイブプロフェンが投与された。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化した（血圧：85/34 mmHg）。錯乱状態（Grade 1）及び低リン酸血症（Grade 4）が認められ，ICU に移送され，トシリズマブ（12 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。グルコース 1-りん酸二ナトリウム，norepinephrine bitartrate，levosulpiride，モルヒネ，ブメタニド，及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与されたほか，輸液蘇生が実施され，パラセタモールの投与が

継続された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低リン酸血症が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），高流量経鼻カニューレ酸素療法が行われ，血中ビリルビン増加（Grade 3，総ビリルビンの範囲：99.2 から 123.1 µmol/L）が認められた。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化し，血中フィブリノゲン減少（Grade 4）が認められ，トシリズマブ（12 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。X 線浸潤影から急性呼吸窮迫症候群であることが確認された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），錯乱状態が消失した。エタネルセプト，norepinephrine bitartrate，levosulpiride，モルヒネ，ミダゾラム，バソプレシン，ブメタニド，フェンタニル，porcine insulin，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与されたほか，完全非経口栄養法が実施され，気管内挿管が行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），その後にトシリズマブ（12 mg/kg）の 3 回目の投与が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），siltuximab（11 mg/kg）の投与が行われ，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及び第 I 因子（フィブリノゲン；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日も投与）も投与された。

CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数減少（Grade 4）が認められ，ラスブリカーゼがサイトカイン放出症候群の治療に追加された。体温は 35.8°C，血圧は 99/69 mmHg であった。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，第 I 因子（フィブリノゲン）が再び投与された。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，白血球数減少（Grade 4）が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイトカイン放出症候群が消失し（血圧：105/76 mmHg），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの漸減が開始された。好中球数減少（Grade 4）が認められた。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，機械的換気が中止された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血中フィブリノゲン減少が消失した。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，リンパ球数減少（Grade 4）が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は ICU から退室したが，依然として入院したままであった。血小板輸血が行われた。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血中ビリルビン増加が消失した。CTL019 の輸注から 39 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，退院した。CTL019 の輸注から 63 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数減少及び白血球数減少が消失した。CTL019 の輸注から 140 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，好中球数減少が消失した。

CTL019 の輸注から 181 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，リンパ球数減少が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），骨髄検査によって疾患再発が確認されたため，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期が開始された。Inotuzumab からなる新たな抗がん療法が実施された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

CTL019 の輸注から 237 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，腹痛が発現して入院した。同日，リパーゼは 485 U/L（Grade 4）であった。超音波検査の結果，膵頭部に低エコー域が確認され，膵炎（Grade 3）と診断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），リパーゼは 266 U/L（Grade 4）であった。

パラセタモール及びトラマドール塩酸塩が投与されたほか，悪心の予防のために alizapride が投与された。CTL019 の輸注から 239 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院した。

CTL019 の輸注から 330 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ALL が原因で死亡した。膵炎は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，血小板数減少，白血球数減少，好中球数減少，及びリンパ球数減少については 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，サイトカイン放出症候群及び錯乱状態については CTL019 と関連ありと判断したが，2 件の発熱性好中球減少症及び膵炎については関連なしと判断した。治験責任医師は，膵炎は inotuzumab 投与との関連ありと判断した。

1.2　重篤な有害事象

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，肛門膿瘍，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，爪囲炎，ヘモグロビン減少，足部白癬，副鼻腔炎，及び胃腸炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，男性，白人

既往歴：喘息，薬物過敏症（アスパラギナーゼ），意識消失，嵌入爪，爪囲炎，耳感染，消化不良，ブドウ球菌感染，発熱性好中球減少症，皮膚移植片対宿主病，関節痛，アトピー性皮膚炎，副鼻腔炎，及び頭痛

合併症：食物アレルギー（魚介類），肥満，不安，睡眠障害，痔瘻，認知障害，貧血（Grade 3，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），及び血小板減少症（Grade 4，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）

治療歴：3 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−97），C-反応性蛋白増加（Grade 1）が認められ，値は 18.6 mg/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−12），リンパ球除去化学療法のために入院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−48），痔瘻（Grade 3）が発現した。フェンタニル，ニフェジピン，酸化亜鉛，及びマクロゴールが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−20），痔瘻が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 1.3 × 10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，血圧の範囲は 100/59 mmHg から 136/62 mmHg，白血球（WBC）数は 1.13 × 10^9/L（Grade 3），好中球絶対数（ANC）は 1.1 × 10^9/L（Grade 2），血小板数は 82 × 10^9/L（Grade 1），リンパ球絶対数は 0.01 × 10^9/L（Grade 4），ヘモグロビン値は 81 g/L（Grade 2），C-反応性蛋白値は 11.6 mg/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現した。発熱がみられ，体温は最高で 37.6°C であった。ピペラシリン・タゾバクタム，トブラマイシン，及びパラセタモールが投与された。

CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群が Grade 2 に悪化し，発熱（最高で 39.5°C）が持続していた。フルコナゾールが投与されたほか，トブラマイシンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群が

Grade 3 にさらに悪化し，発熱（最高で 40.8°C）が持続していた。サイトカイン放出症候群に対してバンコマイシン，メロペネム，パラセタモール，及びノルエピネフリンが投与され，トブラマイシンの投与が継続されたほか，酸素療法が実施された。また，肛門周囲痛に対してモルヒネが投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，トシリズマブ（8 mg/kg）の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血圧は 128/64 mmHg であり，ヘモグロビン減少（76 g/L），肛門周囲痛，及び肛門膿瘍（すべて Grade 3）が認められた。また，WBC 数は 0.17×10^9/L（Grade 4）であり，リンパ球数減少（0.07×10^9/L，Grade 4），好中球数減少（0.04×10^9/L，Grade 4），及び血小板数減少（58×10^9/L，Grade 2）が確認された。バンコマイシン及びパラセタモールの投与が継続された。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群が Grade 1 に改善し，リンパ球数減少が Grade 3 に改善し（リンパ球絶対数：0.2×10^9/L），血小板数減少が Grade 3 に悪化した（血小板数：48×10^9/L）。パラセタモール及びノルエピネフリンの投与が継続された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），リンパ球数減少が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失し，血小板数減少及びヘモグロビン減少が Grade 2 に改善し，肛門膿瘍に対してリドカインが投与された。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヘモグロビン値は 109 g/L（Grade 1）であり，血小板数は 55×10^9/L（Grade 2）であった。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肛門周囲痛が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にかけて，好中球数減少の Grade が Grade 3 と Grade 4 の間で変動し，ANC の範囲は 0.5×10^9/L から 0.4×10^9/L であった。また，血小板数減少の Grade も Grade 2 と Grade 3 の間で変動し，血小板数の範囲は 35×10^9/L から 52×10^9/L であった。この期間中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，すなわち CTL019 の輸注から 13 日後，C-反応性蛋白増加が消失し（C-反応性蛋白値：1.2 mg/L），リンパ球数減少（0.69×10^9/L，Grade 2）が認められた。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，リンパ球数減少が Grade 3 に悪化し，リンパ球絶対数は 0.4×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肛門膿瘍が消失し（ANC：0.46×10^9/L），退院した。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，右母趾に急性爪囲炎（Grade 2，爪囲炎）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），WBC 数は 1.86×10^9/L であり，ANC は 0.95×10^9/L であった（両方とも Grade 3）。セファレキシンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），リンパ球数減少及び血小板数減少が Grade 2 に改善し，リンパ球絶対数は 0.54×10^9/L，血小板数は 55×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，爪囲炎が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），好中球数減少が Grade 2 に，血小板数減少が Grade 1 に改善し，ANC は 1.37×10^9/L，血小板数は 98×10^9/L であった。低 γ グロブリン血症の予防を目的として，ヒト免疫グロブリンが投与された。

CTL019 の輸注から 54 日後の 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日，好中球数減少，血小板数減少，及びヘモグロビン減少が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），臨床検査の結果，ANC は 4.86×10^9/L であり，ヘモグロビン値は 136 g/L，血小板数は 271×10^9/L であった。

CTL019 の輸注から 160 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，足部白癬（Grade 1）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），WBC 数は 6.13×10^9/L であり，ANC は 4.97×10^9/L であった。クロトリマゾールが投与された。CTL019 の輸注から 232 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，足部白癬が消失した。

CTL019 の輸注から 234 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，副鼻腔炎（Grade 2）が発現し，アモキシシリン・クラブラン酸が投与された。CTL019 の輸注から 248 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，副鼻腔炎が消失した。

CTL019 の輸注から 262 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胃腸炎（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 271 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胃腸炎が消失した。リンパ球数減少は，最後に入手された報告時点で継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期に参加していた。

治験責任医師は，リンパ球数減少については 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，サイトカイン放出症候群及びヘモグロビン減少については CTL019 と関連ありと判断したが，肛門膿瘍，好中球数減少，血小板数減少，爪囲炎，足部白癬，副鼻腔炎，及び胃腸炎については関連なしと判断した。

被験者番号[redacted]

重篤な有害事象（PT）：溶血性貧血，発熱性好中球減少症 - 2 件，注入に伴う反応，細気管支炎，肺炎，パラインフルエンザウイルス感染，サイトカイン放出症候群，ブドウ球菌性敗血症，水頭症，及び医療機器関連感染

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，口腔感染，ブドウ球菌性敗血症，及び医療機器関連感染

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 の輸注日から 9 日後

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，白人

既往歴：血小板減少症，貧血，細菌性敗血症，大腸菌性敗血症，軟部組織感染，発熱性好中球減少症，口内炎，下痢，及び発熱

合併症：報告なし

治療歴：6 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に本試験への参加に同意した。同日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日），ヘモグロビン値の範囲は 43 g/L から 51 g/L であり，溶血性貧血（Grade 4）を呈した状態で入院した。翌日（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日），ヘモグロビン値は 37 g/L であった。メチルプレドニゾロン及び免疫グ

ロブリンが投与されたほか，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にかけて濃厚赤血球（PRBC）が輸血された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，溶血性貧血が消失して退院した。白血球アフェレーシスによる採取は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−56），低γグロブリン血症に対してヒト免疫グロブリンが投与された。同日，免疫グロブリンの注入に起因する注入に伴う反応及び発熱性好中球減少症（1 件目）（両方とも Grade 3）が発現した状態で入院し，体温は 39.1°C であった。セフトリアキソンナトリウム及びテイコプラニンが投与されたほか，Bactrim，アシクロビル，及びボリコナゾールが予防的に投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），注入に伴う反応及び発熱性好中球減少症（1 件目）が消失して退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−54），頭痛及び疲労（両方とも Grade 1）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−36），発熱を呈し（体温の範囲：37.8°C から 38.4°C），発熱性好中球減少症（2 件目），細気管支炎，及び肺炎（すべて Grade 3）を理由に入院し，白血球（WBC）数は 0.37×10^9/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頭痛が消失した。セフトリアキソン，メタミゾール，パラセタモール，イブプロフェン，ピペラシリン，クラリスロマイシン，ピペラシリン・タゾバクタム，ゲンタマイシン，テイコプラニン，メロペネム三水和物，及びアムホテリシン B リポソーム製剤が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−31），パラインフルエンザウイルス感染（Grade 3）が発現した。アシクロビル及び硫酸トブラマイシンが投与されたほか，Bactrim，ボリコナゾール，及びコトリモキサゾールが予防的に投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−14），発熱性好中球減少症（2 件目）が消失した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -10］から[redacted]月[redacted]日［Day -9］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -10］から[redacted]月[redacted]日［Day -7］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−8），発熱（Grade 2）及び嘔吐（Grade 1）が発現した。アミカシンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−7），パラインフルエンザウイルス感染及び嘔吐が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），C-反応性蛋白増加（Grade 3）が認められ，WBC 数は 0.01×10^9/L，C-反応性蛋白値は 88.6 mg/L であった。免疫グロブリンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6），発熱が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 0.8×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），体温の範囲は 35.4°C から 37.8°C，WBC 数は 0.01×10^9/L（Grade 4），C-反応性蛋白値は 142.3 mg/L であった。リネゾリド及びメタミゾールが発熱治療のために投与されたほか，アシクロビルが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，肺炎及び細気管支炎が後遺症を残して消失し，胸部 CT 検査で異常が認められた。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日午前 7：30，Grade 3 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状には，発熱（体温：38.8°C），低酸素症（Grade 2，酸素飽和度：89%），悪心（Grade 2），低血圧があった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），トシリズマブ（12 mg/kg）の 1

回目の投与が行われた。経鼻カニューレによる酸素療法が行われたほか，ジメンヒドリナート及びノルエピネフリンが投与され，アムホテリシン B が予防的に投与された。さらに，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に悪心が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），本被験者は ICU に移送された。トシリズマブ（12 mg/kg）の 2 回目の投与が行われたほか，シプロフロキサシンが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，本被験者は ICU から退室した。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，サイトカイン放出症候群，低酸素症，及び C-反応性蛋白増加が消失し，C-反応性蛋白値は 3.10 mg/L であった。

CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，口腔感染（Grade 2）が発現し，WBC 数は 0.26×10^9/L（Grade 4）であった。アムホテリシン B が投与され，同事象は翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，骨髄検査の結果，寛解が達成されていなかったことから非寛解例と判断され，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期から除外され，二次追跡調査期に組み入れられた。シタラビン，メトトレキサート，及びプレドニゾロンからなる新たな抗がん療法が実施された（すべての薬剤とも 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に投与）。CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，退院した。

CTL019 の輸注から 76 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，水頭症（Grade 3）が発現した。脳室ドレナージが施行された。CTL019 の輸注から 90 日後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，C-反応性蛋白値は 17 mg/dL であった。CTL019 の輸注から 92 日後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日，*Staphylococcus hemolyticus* 敗血症（Grade 4，ブドウ球菌性敗血症）と診断された。メロペネム，リネゾリド，リファンピシン，及びアムホテリシン B リポソーム製剤が投与された。シャント留置が行われた（日付不明）。CTL019 の輸注から 95 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，水頭症が Grade 4 に悪化し，シャント感染（医療機器関連感染，Grade 3）が発現した。本被験者は，ICU に入室した（日付不明）。バンコマイシンが投与された。CTL019 の輸注から 111 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，医療機器関連感染及びブドウ球菌性敗血症が消失し，翌日，水頭症が Grade 3 に改善した。退院時の詳細についての報告はなかった。

水頭症は最後に入手された報告時点で消失しており，疲労は継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群については CTL019 と関連ありと判断したが，溶血性貧血，2 件の発熱性好中球減少症，注入に伴う反応，細気管支炎，肺炎，パラインフルエンザウイルス感染，口腔感染，水頭症，医療機器関連感染，及びブドウ球菌性敗血症については関連なしと判断した。医療機器関連感染及びブドウ球菌性敗血症のその他の可能性のある寄与因子として，効果不十分が報告された。医療機器関連感染については，詳細不明の併用薬との関連が疑われた。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：発熱性好中球減少症−1 件目，サイトカイン放出症候群，気管支肺アスペルギルス症，及び胃腸炎

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：汎血球減少症，サイトカイン放出症候群，痙攣発作，爪感染，発熱性好中球減少症−2 件目，気管支肺アスペルギルス症，及び胃腸炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 4 日後

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，女性，白人

既往歴：中心静脈カテーテル留置，静脈血栓症，筋膿瘍，PEG-アスパラギナーゼ及びエルウィニアアスパラギナーゼに対する薬物過敏症，カテーテル除去，及び頚静脈血栓症

合併症：報告なし

治療歴：3 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の臨床検査値の好中球絶対数（ANC）は 2.22×10^9/L であった。Bactrim による予防的投与が実施され，免疫グロブリンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−83）に発熱性好中球減少症（1 件目，Grade 3）が発現し，体温は 38.4°C で入院した。ピペラシリン，スルバクタム，及びトブラマイシンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−81）に発熱性好中球減少症は消失し，本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−13）に，リンパ球除去化学療法及び CTL019 の輸注のため入院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -13］から[redacted]月[redacted]日［Day -12］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -13］から[redacted]月[redacted]日［Day -10］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に，1.2×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，体温の範囲は 36.8°C から 37°C，血圧の範囲は 86/50 mmHg から 95/42 mmHg，脈拍の範囲は 93 から 120 拍/分であった。臨床検査値の白血球（WBC）数は 0.08×10^9/L（Grade 4），赤血球（RBC）数は 2.22×10^{12}/L，及び血小板数は 34×10^9/L（Grade 3）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験責任医師は発熱（Grade 2）を報告し，メタミゾール及びパラセタモールが投与された。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，汎血球減少症（Grade 3）及び C-反応性蛋白増加（CRP：78.20 mg/L，Grade 3）が発現し，WBC 数は 0.02×10^9/L（Grade 4），血小板数は 36×10^9/L（Grade 3），RBC 数は 2.76×10^{12}/L，及び ANC は 0.01×10^9/L（Grade 4）であった。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，発熱は消失した。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現したほか，低酸素症（Grade 2）が発現し，酸素飽和度は 91%であったため，アミカシンの投与及び酸素補給が行われた。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に嘔吐及び悪心（両方とも Grade 2）が発現したため，レボメプロマジンマレイン酸塩及びリネゾリドが投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に痙攣発作（Grade 3），低血圧

（Grade 3，血圧：81/41 mmHg），肺水腫（Grade 3），及び無尿（Grade 4）が発現し，サイトカイン放出症候群は Grade 4 に悪化したため，本被験者は ICU に移送された。X 線写真の浸潤影は右肺の滲出液であることが確認された。臨床検査の結果は，CRP は 19.33 mg/dL（Grade 3），ANC は 0（Grade 4），及び体温は 38°C であった。ノルエピネフリン，フロセミド，及びフィルグラスチムにて治療され，酸素投与が継続された。さらに，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に悪心及び嘔吐は消失した。トシリズマブ（8 mg/kg）及びアムホテリシン B が投与されたほか，輸液蘇生が実施され，昇圧薬が投与された。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に症状のさらなる進行が認められ，凝血異常（Grade 3）が発現したため，アンチトロンビン III，インスリン，及びレベチラセタムが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に無尿は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に痙攣発作及び凝血異常は消失した。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群は消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肺水腫は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低血圧は消失し，血圧は 121/57 mmHg で，被験者は退院した。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に C-反応性蛋白増加は消失し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の WBC 数は 0.99×10^9/L，ANC は 0.01×10^9/L（両方とも Grade 4）であった。感染予防のため，Bactrim，アシクロビル，セフトリアキソン，アムホテリシン B リポソーム製剤，メタミゾール，パラセタモール，及びテイコプラニンが投与された。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，左足指の爪感染（Grade 1）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に lavanid が投与され，創傷治療（ポリヘキサニド圧迫ガーゼ）が行われた。CTL019 の輸注から 42 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，爪感染が消失した。感染予防としてセフトリアキソンナトリウムが投与された。CTL019 の輸注から 49 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱性好中球減少症（2 件目，Grade 3，体温：38.4°C）が発現し，ANC は 0.02×10^9/L（Grade 4）であった。セフタジジム，アミカシン，リネゾリド，メタミゾール，メロペネム，フィルグラスチム，及びアジスロマイシンが投与され，イブプロフェン及びアムホテリシン B が予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 59 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の胸部コンピュータ断層撮影（CT）で，気管支肺アスペルギルス症（Grade 3，右上葉のアスペルギルス症［4 × 3.2 cm］）と診断された。カスポファンギン及びボリコナゾールが投与された。CTL019 の輸注から 65 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，気管支肺アスペルギルス症は Grade 4 に悪化した。CTL019 の輸注から 71 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の胸部 CT で，アスペルギルス症（3.3 × 2.6 cm）が認められた。チゲサイクリンが投与され，シプロフロキサシン及びセフトリアキソンナトリウムが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 84 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱（Grade 2，体温：39.2°C）が発現したが，同日に消失した。CTL019 の輸注から 87 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，発熱（Grade 2，体温：38.6°C）が発現したが，同日に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に顆粒球輸血が複数回行わ

れた。CTL019 の輸注から 93 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，同一ドナーからの T 細胞除去造血幹細胞移植が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に気管支肺アスペルギルス症は Grade 3 に改善した。ペニシリンが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 104 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，汎血球減少症及び発熱性好中球減少症（2 件目）は消失し，ANC は 1.19×10^9/L（Grade 2），WBC 数は 2.3×10^9/L（Grade 2），血小板数は 55×10^9/L（Grade 2），及び RBC 数は 3.12×10^{12}/L であった。CTL019 の輸注から 108 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，被験者は退院した。

CTL019 の輸注から 109 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，気管支肺アスペルギルス症は Grade 2 に改善した。ボリコナゾールの投与が継続され，トリメトプリム，ペニシリン，及び Bactrim が予防的に投与された。CTL019 の輸注から 172 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，胃腸炎（Grade 3）が発現して入院した。ジメンヒドリナート及び電解液が投与された。CTL019 の輸注から 176 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に胃腸炎は消失し，本被験者は退院した。気管支肺アスペルギルス症は，最後に入手された報告時点で継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）時点で一次追跡調査期にあった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，痙攣発作，及び 2 件目の発熱性好中球減少症については，CTL019 と関連ありと判断したが，汎血球減少症，爪感染，1 件目の発熱性好中球減少症，気管支肺アスペルギルス症，及び胃腸炎については，関連なしと判断した。気管支肺アスペルギルス症のその他の可能性のある寄与因子は，CTL019 に関連した形成不全であった。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，白血球数減少，好中球数減少，腫瘍崩壊症候群，外耳炎，及びウイルス性上気道感染

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 2 日後

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，男性，アジア人

既往歴：報告なし

合併症：21 トリソミー，歯周病，胆石症，皮膚乾燥，及び貧血

治療歴：4 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。CTL019 の投与のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−14）に入院し，サイトカイン放出症候群及び DIC に対してアンチトロンビン III による予防的投与が開始された。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -8］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -8］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -5］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に，1×10^8個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，血圧の範囲は 91/53 mmHg から 120/52 mmHg，臨床検査値の白血球（WBC）数は 7.45×10^9/L，好中球絶対数（ANC）は 1.34×10^9/L（Grade 2），血中尿素窒素（BUN）は 4.64 mmol/L，クレアチニンは 57 µmol/L，及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 39.5 秒（Grade 1）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の CTL019 の輸注から 6 時間に，発熱が発現した（体温の範囲は 36.9°C から 38.8°C）。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日も発熱は持続し，体温は 40.1°C で，Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に低血圧（92/67 mmHg）が発現した。中心静脈栄養を行った。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，白血球数減少（Grade 4，WBC 数は 0.87×10^9/L）及び好中球数減少（Grade 4，ANC は 0.48×10^9/L）が発現した。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，低酸素症（Grade 4）が発現し，酸素飽和度は 95%に低下して，収縮期血圧が 80 mmHg に低下した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に播種性血管内凝固（DIC，Grade 2）が発現し，APTT は 51.4 秒（Grade 1），PT は 22.6 秒で，本被験者は ICU に移送された。酸素補給及び等張食塩液による輸液負荷治療が行われ，濃厚血球を輸血したほか，ドーパミン，ノルエピネフリン，ダルテパリン，及びパラセタモールが投与された。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，トシリズマブ（12 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にサイトカイン放出症候群は Grade 4 に悪化し，急性腎障害（Grade 4）と診断され，BUN は 11.78 mmol/L，クレアチニンは 114.0 µmol/L（Grade 2）で，収縮期血圧はさらに 66 mmHg に低下した。バソプレシン及び類似体が投与され，ドーパミン，ノルエピネフリン，及びダルテパリンの投与が継続された。酸素値は依然として低かったため，気管内挿管にて管理された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）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。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肝機能異常（Grade 4）及び血中フィブリノゲン減少（Grade 2）が発現し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 1489 U/L（Grade 4），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 203 U/L（Grade 3），及びアルカリホスファターゼは 320 U/L であった。アロプリノール及びメチルプレドニゾロンが投与され，動脈圧低下（最低 55 mmHg）に対してノルエピネフリンの投与が継続された。腸炎に対してクロストリジウム・ブチリカムが投与された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 2）が発現し，クレアチニンは 251 µmol/L（Grade 3），BUN は 21.78 mmol/L，及びフィブリノゲンは 1.16 g/L（Grade 2）であった。持続的血液濾過透析（透析）が行われ，第 I 因子（フィブリノゲン）及びナファモスタットが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の胸部 X 線検査で，胸水（Grade 1）が検出された。サイトカイン放出症候群に対して，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 の輸注から 13 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に血中フィブリノゲン減少は消失したが，

血中クレアチンホスホキナーゼ増加は Grade 3 に悪化したため，メチルプレドニゾロン及びノルエピネフリンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腫瘍崩壊症候群は消失し，循環不全及び呼吸不全は改善し，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は Grade 2 に改善し，クレアチニンは 75 µmol/L であった。オフロキサシンが投与され，ノルエピネフリン及びドーパミンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血清フェリチン増加（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は消失し，クレアチニンは 65 µmol/L であった。

CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群は消失した。ナファモスタット及びダルテパリンの投与が，それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続された。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肝機能異常は Grade 3 に改善し，ウルソデオキシコール酸が投与されたところ，さらに Grade 1 に改善した。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に血清フェリチン増加は消失し，血液ガス分析では本被験者は安定していたため，抜管された。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症は Grade 3 に改善し，サイトカイン放出症候群，腎保護，及び急性腎障害にはカルペリチドが投与され，サイトカイン放出症候群及び DIC にはトロンボモジュリン α が投与された。CTL019 の輸注から 24 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常は消失した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，播種性血管内凝固は消失した。CTL019 の輸注から 36 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，胸水は消失した。CTL019 の輸注から 41 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は ICU から退室した。

CTL019 の輸注から 44 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に外耳炎（Grade 2）と診断されたため，局所オフロキサシンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症は消失した。CTL019 の輸注から 45 日後（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，白血球数減少は Grade 3 に改善した。CTL019 の輸注から 51 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，急性腎障害は消失した。CTL019 の輸注から 52 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球数減少は Grade 3 に改善した。

CTL019 の輸注から 58 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球数減少は消失し，WBC 数は 2.11×10^9/L（Grade 2）であった。CTL019 の輸注から 66 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，外耳炎は消失した。CTL019 の輸注から 76 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球数減少は Grade 4 に悪化し，ANC は 0.44×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 80 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。CTL019 の輸注から 182 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に好中球数減少は Grade 3 に改善し，ANC は 0.83×10^9/L であった。免疫グロブリンが投与された。

CTL019 の輸注から 213 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球数減少は消失した。CTL019 の輸注から 251 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性上気道感染（Grade 1）が発現した。最後に入手された報告時点で，ウイルス性上気道感染は継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）時点で一次追跡調査期にあった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，白血球数減少，好中球数減少，腫瘍崩壊症候群，及び外耳炎については，CTL019 と関連ありと判断したが，ウイルス性上気道感染については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，ブドウ球菌感染，貪食細胞性組織球症，及び口腔感染

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，白人

既往歴：薬物過敏症（PEG アスパラギナーゼ），エプスタイン・バーウイルス検査陽性，ロゼオロウイルス検査陽性，移植片対宿主病，及び中心静脈カテーテル留置

合併症：伝染性軟属腫（Grade 1，20[redacted]年より）及びリンパ球減少症（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月より）

治療歴：4 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。サイトメガロウイルスの再活性に対してガンシクロビルの投与が行われており，免疫グロブリンが投与された。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -8］から[redacted]月[redacted]日［Day -7］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -8］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，CTL019 の投与を受けるため入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に，1×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，体温の範囲は 36°C から 36.4°C，血圧の範囲は 100/56 mmHg から 110/40 mmHg，臨床検査値の白血球（WBC）数は 0.40×10^9/L（Grade 4），好中球絶対数（ANC）は 0（Grade 4），血小板数は 35×10^9/L（Grade 3），血中尿素窒素（BUN）は 4 mmol/L，クレアチニンは 28 µmol/L，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 40 秒，及びフィブリノゲンは 2.90 g/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に B 細胞免疫不全症（Grade 3）が認められ，Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状は，発熱（体温の範囲は 39.5°C から 40°C），低血圧（血圧：103/33 mmHg），及び腎不全（Grade 2）であり，BUN は 3.10 mmol/L，クレアチニンは 27 µmol/L であった。Bactrim，バラシクロビル，及びアムホテリシン B リポソーム製剤による予防的投与が継続され，血圧を維持するため静脈内輸液が行われた。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に表皮ブドウ球菌感染（Grade 3，ブドウ球菌感染）が発現し，WBC 数は 0.40×10^9/L（Grade 4），ANC は 0（Grade 4）であった。ブドウ球菌感染に

はバンコマイシンが投与され，血液量減少症（サイトカイン放出症候群と関連）にはアルブミンが投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化したため，本被験者は ICU に移送された。低酸素症が発現したため，人工呼吸器で酸素が投与された。フロセミド及び抗血栓薬が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に貪食細胞性組織球症（Grade 1）及び播種性血管内凝固（Grade 2）が発現し，トシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。ノルエピネフリン，フロセミド，エピネフリン，ヒドロコルチゾン，及びメチルプレドニゾロンが投与され，カスポファンギンが予防的に投与された。また，血小板，赤血球，及び血漿を輸血されたほか，胃腸チューブ挿入，動脈カテーテル，膀胱カテーテル，及び気管内挿管も行われた。

CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，高ビリルビン血症（Grade 2）が発現した。血圧は 77/37 mmHg，WBC 数は 0.4×10^9/L，ANC は 0（両方とも Grade 4），APTT は 89 秒，及びフィブリノゲンは 1.30 g/L（両方とも Grade 2）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，透析機器挿入（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に除去）及び中心静脈カテーテル留置が行われた。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完全非経口栄養法が行われ，貪食細胞性組織球症に対して第 I 因子（フィブリノゲン）が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に播種性血管内凝固は消失した。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群は Grade 2 に改善して消失した。セフタジジム及びクリンダマイシンが予防的に投与された。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は ICU から退室した。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に高ビリルビン血症は消失し，ビリルビンは 24 µmol/L であった。アムホテリシン B 及びセフトリアキソンが予防的に投与された。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，貪食細胞性組織球症は消失した。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，腎不全は消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に口腔感染（Grade 2）が発現し，WBC 数は 0.40×10^9/L 未満（Grade 4）であった。クリンダマイシンが投与された。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に，ブドウ球菌感染は消失した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，口腔感染は消失した。免疫グロブリンが投与された。最後に入手された報告時点で，免疫不全症の転帰の報告はなかった。

CTL019 の輸注から 344 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験の一次追跡調査期が中止され，ALL に対する新たな抗がん療法が開始され，二次追跡調査期に入った。新たな抗がん療法として inotuzumab が投与された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

治験責任医師は，ブドウ球菌感染については，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，サイトカイン放出症候群及び貪食細胞性組織球症については，CTL019 と関連ありと判断したが，口腔感染については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：好中球減少症，副腎機能不全，気道感染，及びサイトカイン放出症候群

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，脳症，幻覚，ウイルス性上気道感染，及び胃腸炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 2 日後

治療群：CTL019

被験者背景：[redacted]歳，男性，白人

既往歴：薬物性肝障害及び中枢神経系白血病

合併症：視力障害及び甲状腺機能低下症

治療歴：6 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴 2 回あり。放射線療法として中枢神経系（CNS）照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を行った後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−77）の臨床検査値の白血球（WBC）数は 5.50×10^9/L，好中球絶対数（ANC）は 1.43×10^9/L（Grade 2）であった。抗がん療法として，PEG アスパラギナーゼ及びプレドニゾンが併用投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−70）に好中球減少症（Grade 4）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−60）に無力症及び頻脈が発現し，副腎機能不全及び気道感染（両方とも Grade 3）と診断されて，本被験者は入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の ANC は 0.1×10^9/L（Grade 4）であった。バンコマイシン，ピペラシリン・タゾバクタム，ヒドロコルチゾン，フィルグラスチム，及び Actocortin が経験的に投与され，アシクロビル及び Bactrim が予防的に投与された。鼻咽頭吸引液からライノウイルスが検出された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−46）に気道感染は消失し，本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−19）に好中球減少症は消失した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

本被験者は入院し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 1×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，体温の範囲は 36.2°C から 36.9°C，血圧の範囲は 91/54 mmHg から 123/58 mmHg であった。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現し，初発症状は発熱（体温：38.2°C），悪寒，体液貯留，及び肺水腫であった。パラセタモールが投与され，ピペラシリン・タゾバクタムが経験的に投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にサイトカイン放出症候群は Grade 3 に悪化し，発熱（体温：38.6°C），低血圧（血圧：96/52 mmHg），筋肉痛，好中球減少症（ANC：0.1×10^9/L，Grade

4），振戦，及び両側肺基底部のラ音を伴う肺水腫が認められ，経過観察のために本被験者はICU に移送された。細菌性敗血症の予防のため，バンコマイシン及びアミカシンが投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群がさらに Grade 4 に悪化したため，トシリズマブ（12 mg/kg）が投与され，フロセミド，アルブミン，イブプロフェン，及び高用量昇圧薬（ドーパミン及びノルエピネフリン）が投与された。副腎機能不全に対して，低用量ヒドロコルチゾンの投与が継続され，経鼻カニューレからの酸素投与が必要であった。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に幻覚（Grade 2）が発現し，脳症（Grade 2）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，重度の低血圧のため被験者の状態が悪化し，平均拡張期血圧の範囲は 35 から 45 mmHg であった。メチルプレドニゾロン，完全非経口栄養法，経鼻カニューレからの酸素が投与され，輸液蘇生が行われた。脳症及び幻覚は発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に昇圧薬の投与が中止されたが，ヒドロコルチゾンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肺水腫及びサイトカイン放出症候群は消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。免疫グロブリンが投与された。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は ICU から退室した。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。

CTL019 の輸注から 93 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性上気道感染（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 100 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性上気道感染は消失した。CTL019 の輸注から 114 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，副腎機能不全は消失した。

CTL019 の輸注から 129 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，胃腸炎（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 131 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，胃腸炎は消失した。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期にあった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群及び幻覚については，CTL019 と関連ありと判断したが，副腎機能不全，気道感染，好中球減少症，脳症，ウイルス性上気道感染，及び胃腸炎については，関連なしと判断した。気道感染及び好中球減少症は PEG アスパラギナーゼによる治療との関連ありと判断し，副腎機能不全はプレドニゾンによる治療と関連ありと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：発熱性好中球減少症−2 件，ブドウ球菌性菌血症，好中球減少性大腸炎，輸血反応，ブドウ球菌感染，サイトカイン放出症候群，低血圧，及び低酸素症

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症−2 件目，血小板数減少，好中球数減少，リンパ球数減少，白血球数減少，及び貧血

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，女性，白人

既往歴：脾触知，楔状椎，ブドウ球菌性菌血症，低血圧，高血糖，関節痛，尿路感染，骨壊死，裂傷，エンテロバクター性敗血症，及び股関節形成

合併症：フォンウィルブランド病，背部痛，重複腎，PEG アスパラギナーゼに対するアナフィラキシー反応，及びうつ病（Grade 1，20[redacted] 年 [redacted] 月より）

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−62）に発熱及び咽喉痛が発現し，発熱性好中球減少症（1 件目，Grade 3）の診断で入院し，好中球絶対数（ANC）は 0（Grade 4）であり，体温は最高で 40.2°C まで上昇した。セフタジジムが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の体温は 41.8°C で，血液培養ではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出され，ブドウ球菌性菌血症（Grade 3）が発現した。バンコマイシン及び塩化ナトリウムが投与された。入院中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−56）に腹痛を訴え，腹部 CT 検査で好中球減少性大腸炎（Grade 3）が明らかになった。metronidazole benzoate が投与され，ピペラシリン・タゾバクタムを予防的に投与し，完全非経口栄養法も投与した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−49）に発熱性好中球減少症（1 件目）及び好中球減少性大腸炎は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−47）にブドウ球菌性菌血症は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に被験者は退院し，ボリコナゾールによる予防的投与が開始された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−19）に，血小板輸血（Grade 2，輸血反応）に伴うメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染（Grade 3，ブドウ球菌感染）が発現して入院した。塩化ナトリウム及びジフェンヒドラミンが投与された。その発現日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の同日に，輸血反応は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に遺残の好中球減少性大腸炎（Grade 2）が発現した。metronidazole benzoate が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−14）にブドウ球菌感染は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に好中球減少性大腸炎は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−11），本被験者は退院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -8］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -8］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -5］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7）に悪心（Grade 2）が発現した。オンダンセトロン，ヒヨスチン，及びロラゼパムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−1）に疲労（Grade 1）が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に，1×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，バイタルサインの呼吸数の範囲は 18 から 20 拍/分，酸素飽和度の範囲は 96%から 100%，血圧の範囲は 103/58 mmHg から 116/70 mmHg，及び脈拍数の範囲は 82 から 108 bpm であり，臨床検査値の白血球（WBC）数は 0.1×10^9/L（Grade 4），好中球絶対数（ANC）は 0.04×10^9/L（Grade 4），リンパ球絶対数は 0.04×10^9/L（Grade 4），血小板数は 80×10^9/L

（Grade 1），及びヘモグロビン値は 90 g/L（Grade 2）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，頭痛及び筋肉痛（両方とも Grade 2）が発現した。

CTL019 の輸注の翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現したため，入院した。初発症状は，発熱性好中球減少症（2 件目，Grade 3）で，体温の範囲は 38.1°C から 39.4°C，ANC は 0.06×10^9/L（Grade 4）であり，また，食欲減退（Grade 1）及び頻脈（Grade 1，脈拍数：132 bpm）も発現した。バンコマイシン，ゲンタマイシン，セフェピム，メロペネム，モルヒネ，オキシコドン，及びコリンマグネシウムトリサリチル酸が投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，頭痛は消失した。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にサイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化したほか，低酸素症（Grade 3）及び輸液不応性の低血圧（Grade 3）が発現し，血圧の範囲は 50/30 mmHg から 112/53 mmHg，呼吸数は 40 拍/分，酸素飽和度は 89%，体温の範囲は 39.5°C から 40.6°C であった。IV ライン留置部位に出血が認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，生理食塩水の急速静注を複数回行われたほか，濃厚赤血球，グルコン酸カルシウム，及び経鼻カニューレからの酸素が投与され，本被験者は ICU に移送された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。ノルエピネフリン，バンコマイシン，ゲンタマイシン，及びセフェピムが投与され，経鼻カニューレから酸素が投与されたところ，発熱性好中球減少症（2 件目）は消失した。トシリズマブの投与後に解熱し，血圧は改善した。ノルエピネフリンを離脱し，病室に戻った。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，頻脈，低血圧，及び低酸素症は消失した。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にサイトカイン放出症候群は消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，本被験者は退院した。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，悪心は消失した。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，白血球数減少（Grade 4，WBC 数は 0.6×10^9/L），好中球数減少（Grade 4，ANC は 0.15×10^9/L），血小板数減少（Grade 2，血小板数は 60×10^9/L），貧血（Grade 2，ヘモグロビン値は 88 g/L），及びリンパ球数減少（Grade 3，リンパ球絶対数は 0.32×10^9/L）が発現した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，低 γ グロブリン血症に対してヒト免疫グロブリンが投与された。CTL019 の輸注から 30 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，筋肉痛及び食欲減退は消失した。CTL019 の輸注から 58 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及び疲労は消失し，WBC 数は 5×10^9/L，ANC は 3.54×10^9/L，及び血小板数は 261×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 84 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に貧血は消失し，ヘモグロビン値は 128 g/L であった。リンパ球数減少は，最後に入手された報告時点で継続中であった。

CTL019 の輸注から 139 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，対象疾患（ALL）に対する新たな抗がん療法を開始するため，本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期に入った。

新たな抗がん療法としてシクロホスファミド（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。全身照射が行われた（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。CTL019 の輸注から 147 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，同種造血幹細胞移植（HSCT）が実施された。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群については，CTL019 と関連ありと判断し，白血球数減少，貧血，血小板数減少，好中球数減少，リンパ球数減少，低血圧，低酸素症，及び 2 件目の発熱性好中球減少症については，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たが，1 件目の発熱性好中球減少症，ブドウ球菌性菌血症，好中球減少性大腸炎，輸血反応，及びブドウ球菌感染については，関連なしと判断した。2 件目の発熱性好中球減少症，好中球減少性大腸炎，ブドウ球菌性菌血症，注入に伴う反応，低血圧，低酸素症に対するその他の可能性のある寄与因子は，ALL 及び前治療の化学療法であり，ブドウ球菌感染に対するその他の可能性のある寄与因子は，汚染された血小板であった。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：低血圧，サイトカイン放出症候群，及び呼吸窮迫

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，貪食細胞性組織球症，脳症，感染性胆嚢炎，譫妄，ライノウイルス感染，ウイルス性胃腸炎，メタニューモウイルス感染，呼吸窮迫，インフルエンザ，及びコロナウイルス感染

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，男性，白人

既往歴：水痘，咳嗽，呼吸困難，筋骨格痛，体重増加不良，四肢痛，発熱，リンパ節症，便秘，中心静脈カテーテル留置，関節痛，口内炎，輸血反応，嘔吐，ライノウイルス感染，疲労，胸水，肺炎，無気肺，高血圧，斑状丘疹状皮疹，移植片対宿主病，発疹，カテーテル除去，悪心，白血球減少症，及び血小板減少症

合併症：骨痛，肝腫大，汎血球減少症，及び悪心（Grade 3，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より）

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 1.2×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，バイタルサインの酸素飽和度は 98%，脈拍数の範囲は 95 から 116 bpm，呼吸数は 24 回/分，及び血圧の範囲は 79/51 mmHg から 105/64 mmHg であり，心電図（ECG）パラメータの QTcF は 413.35 ms，平均心拍数は 81 bpm，平均 PR 時間は 120 ms，及び平均 QRS 時間は

86 ms であり，臨床検査値の白血球（WBC）数は 0.5 × 10^9/L（Grade 4），好中球絶対数（ANC）は 0.41 × 10^9/L（Grade 4），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 8 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 18 U/L，総ビリルビンは 7 µmol/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現し，入院した。初発症状は，高熱（体温：40°C），低血圧（Grade 4，血圧 79/44 mmHg），頻脈（Grade 3，脈拍数 127 bpm），及び頻呼吸（Grade 1，呼吸数 24 回/分）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（両方とも Grade 2）が発現し，AST は 108 U/L，ALT は 80 U/L（両方とも Grade 1）であった。本被験者は PICU に移送され，ノルエピネフリンが投与されたほか，セフェピム及びバンコマイシンによる予防的投与が開始された。

CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，サイトカイン放出症候群は Grade 3 に悪化し，マクロファージ活性化症候群（貪食細胞性組織球症，Grade 3），毛細血管漏出症候群（Grade 2），凝固検査異常及び嘔吐（両方とも Grade 1），及び血中ビリルビン増加（Grade 3）が発現した。発現日当日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，毛細血管漏出症候群は消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に食欲減退（Grade 3）が発現したため，経鼻胃管栄養により糖質，ミネラル，及び脂肪が投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，失語症を伴う脳症及び錯乱（脳症，Grade 1）が発現した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の腹部超音波による精密検査で，門脈周囲エコーの増強を伴う肝腫大（肝疾患による浮腫，Grade 2）が認められ，感染性胆嚢炎（Grade 2）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に呼吸窮迫が発現した。腹部単純撮影（KUB）像で左肺下葉肺胞の斑状陰影が認められたほか，胸部 X 線検査では肺水腫（Grade 1），少量の胸水（Grade 1）を伴う線状影，及び両肺基底部の斑状陰影が認められ，咳嗽（Grade 1）及び低酸素症（Grade 4）を伴った。経鼻空腸（NJ）栄養を行うため胃腸チューブを挿入され，バイレベル気道陽圧（BIPAP）を装着して酸素が投与され，トシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の胸部 X 線検査では，両肺基底部陰影の増強が認められ，呼吸仕事量増加が発現し，無気肺（Grade 3）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の凝固検査異常は消失していたが，譫妄及び悪心（両方とも Grade 1）が発現した。ウルソデオキシコール酸及びフロセミドが投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に頻呼吸，頻脈，及び低血圧は消失し，ロラゼパムが投与され，BIPAP 及びノルエピネフリンは離脱した。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，サイトカイン放出症候群，嘔吐，咳嗽，肺水腫，無気肺，胸水，及び悪心は消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に食欲減退は消失した。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に徐脈（Grade 1）及び心電図 QT 延長（Grade 3）が発現し，QTcF は 541.54 ms，平均心拍数は 52 bpm，平均 PR 時間は 138 ms，及び平均 QRS 時間は 86 ms であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に脳症，

譫妄，及び心電図 QT 延長は消失した。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，徐脈及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症は消失し，AST は 27 U/L であった。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失し，本被験者は退院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の ALT は 36 U/L であった。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，貪食細胞性組織球症及び血中ビリルビン増加は消失した。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝疾患による浮腫及び感染性胆嚢炎は消失した。

CTL019 の輸注から 57 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ライノウイルス感染（Grade 2）が発現した。セフェピム，パラセタモール，オキシコドン，及びモルヒネが投与された。CTL019 の輸注から 88 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性胃腸炎（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 90 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性胃腸炎は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に，ライノウイルス感染は消失した。CTL019 の輸注から 123 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，新たな抗がん療法を開始するため，完全寛解で本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期に入った。

新たな抗がん療法としてフルダラビン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及びメルファラン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。CTL019 の輸注から 129 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，同種幹細胞移植が実施された。

CTL019 の輸注から 132 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，メタニューモウイルス感染（Grade 3）が発現した。免疫グロブリン，セフェピム塩酸塩，バンコマイシン，カスポファンギン，アシクロビル，メルファラン，及びクロトリマゾールが投与された。CTL019 の輸注から 137 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，水分過負荷（Grade 3）及び頻脈（Grade 1）が発現した。フロセミドが投与された。CTL019 の輸注から 138 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱（Grade 3）及び努力性呼吸が発現し，肺音減少が認められ，酸素飽和度は 80%に低下した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に酸素飽和度低下（Grade 2）が発現した。酸素補給が行われた。CTL019 の輸注から 142 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，酸素飽和度低下は消失した。胸部 X 線検査では左側胸水（Grade 1）が認められ，呼吸窮迫（Grade 4）が発現した。持続陽圧呼吸療法（CPAP）が開始された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に PICU に移送され，生着症候群及び静脈閉塞性疾患（両方とも Grade 3）と診断された。ブメタニド，メチルプレドニゾロン，及びデフィブロタイドが投与された。CTL019 の輸注から 145 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の胸部 X 線検査では胸水は改善し，発熱は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に呼吸窮迫，水分過負荷，及び頻脈は消失し，CPAP を経鼻カニューレに変更された。

CTL019 の輸注から 147 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，静脈閉塞性疾患に対してデフィブロタイドが投与された。CTL019 の輸注から 154 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，生着症候群は消失した。CTL019 の輸注から 161 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，メタニューモウイルス感染は消失した。血球数減少の予防のため，顆粒球コロニー刺激因子が投与された。CTL019 の輸注から 166 日後の

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，静脈閉塞性疾患は消失した。CTL019 の輸注から 200 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，コロナウイルス感染（Grade 3）及びインフルエンザ（Grade 2）が発現した。オセルタミビル，及び免疫グロブリンが投与された。CTL019 の輸注から 214 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，コロナウイルス感染及びインフルエンザは消失した。胸水は最後に入手された報告時点で継続中であった。CTL019 の輸注から 270 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，被験者は寛解状態であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に胸水は消失した。

本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で二次追跡調査期にあった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，低血圧，貪食細胞性組織球症，感染性胆嚢炎，及び譫妄については，CTL019 と関連ありと判断したが，脳症，ライノウイルス感染，ウイルス性胃腸炎，メタニューモウイルス感染，呼吸窮迫，インフルエンザ，及びコロナウイルス感染については，関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，低血圧，急性腎障害，及び RS ウイルス肺炎

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，精神状態変化，貪食細胞性組織球症，激越−2 件，ブドウ球菌感染，錯乱状態−2 件，全身性強直性間代性発作，振戦，傾眠，貧血，譫妄，嚥下障害，脳症，耳感染，副鼻腔炎，ウイルス性胃腸炎，上気道感染，細気管支炎，RS ウイルス肺炎，及び中耳炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，女性，白人

既往歴：心房中隔欠損症，アデノイド切除，耳チューブ挿入，発熱，気管支炎，点状出血，ウイルス感染，腎不全，高アルカリホスファターゼ血症，頻発月経，口腔カンジダ症，失神寸前の状態，起立性低血圧，心雑音，腓骨神経麻痺，発熱性好中球減少症，トランスアミナーゼ上昇，肝炎，気道感染，蜂巣炎，歯肉障害，歯肉炎，斑状出血，貧血，肛門潰瘍，クロストリジウム・ディフィシレ感染，紅斑，口内炎，直腸裂，口腔の皮膚病変，皮膚カンジダ（左鼡径部及び会陰領域），リンパ球増加症，白血球増加症，低血圧，呼吸困難，急性呼吸窮迫症候群，レイノー現象，肺炎，及び外陰部障害

合併症：21 トリソミー，発疹，食欲減退（Grade 3，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），リンパ節症，消化管刺激症状，血小板減少症，腫瘍崩壊症候群（Grade 4，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），浮腫，悪心，頻脈，白血球減少症，便秘，成人 FTT，汎血球減少症，嘔吐，四肢静脈血栓症，低γグロブリン血症，輸血反応，末梢性ニューロパチー，処置に対する不安，睡眠時無呼吸症候群，蜂巣炎，及び脱毛症

治療歴：3 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月に発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現したが，同月（20[redacted] 年 [redacted] 月）に顆粒球コロニー刺激因子の投与後に消失した。レボフロキサシン及びメロペネムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7）に CTL019 の輸注のため入院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 2×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），臨床検査値の白血球（WBC）数は 0.1 × 10^9/L（Grade 4），血圧の範囲は 87/45 mmHg から 100/63 mmHg，酸素飽和度の範囲は 94%から 98%，呼吸数の範囲は 20 回/分から 24 回/分，クレアチニンは 77 µmol/L，及び血中尿素窒素（BUN）は 6.78 mmol/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に Grade 3 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状は発熱性好中球減少症及び低血圧（両方とも Grade 3）であり，体温は 39.9°C（一晩は 40°C 超），WBC 数は 0.1 × 10^9/L（Grade 4），及び血圧は 81/62 mmHg で，胸水（Grade 1）も認められた。血液培養は陰性であった。塩化ナトリウムが投与され，ゲンタマイシン，セフェピム，パラセタモール，及びバンコマイシンが投与された。フルコナゾール，ナイスタチン，クロルヘキシジングルコン酸塩，アロプリノール，及びレボグルタミドによる予防的投与が継続された。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に尿量減少（Grade 3）及び呼吸窮迫（Grade 2）が発現し，持続性気道陽圧及び血小板輸血が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頻呼吸（Grade 3）が発現し，呼吸数は 41 拍/分，体温は最高 40.2°C で，急性腎障害（Grade 1）と診断され，クレアチニンは 111 µmol/L，BUN は 3.57 mmol/L であった。また，低血圧は Grade 4 に悪化し，血圧は 89/53 mmHg であった。アルブミン，ノルエピネフリン，及び塩化ナトリウムが投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，貪食細胞性組織球症，水分過負荷，及び低酸素症（すべて Grade 2）と，精神状態変化及び食欲減退（両方とも Grade 3）が発現し，体温は 40.5°C であった。フロセミドが投与された。酸素が投与され，完全非経口栄養法が行われたほか，濃厚赤血球が輸血された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に呼吸仕事量増加が発現し，胸部 X 線検査では間質性肺水腫（Grade 2）が認められ，急性腎障害は Grade 2 に悪化し，ブドウ球菌感染（Grade 2）が発現し，WBC 数は 0.1 × 10^9/L（Grade 4）であった。また，錯乱状態（1 件目）及び激越（両方とも Grade 1）を伴う不眠症（Grade 2）と，血中クレアチニン増加（Grade 3）も発現し，クレアチニンは 182 µmol/L，BUN は 7.14 mmol/L であった。観血式血圧測定のため動脈カテーテル留置が行われ，トラゾドン及び塩化ナトリウムが投与された。錯乱状態（1 件目）は発現日当日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にバンコマイシンが投与されたところ，胸水，貪食細胞性組織球症，及びブドウ球菌感染は消失したが，サイトカイン放出症候群は Grade 4 に悪化した。症状はさらに進行し，急性腎障害は Grade 3 に悪化したほか，血中クレアチニン増加は Grade 4 に悪化し，クレアチニンは 3.72 から 4.19 mg/dL，BUN は 37 mg/dL であった。激越よりも傾眠傾向になり，会話や交流の欠如，及び疼痛刺激無反応であったほか，全身性強直性間代性発作及び四肢振戦（両方とも Grade 2）が発現し，高窒素血症（Grade 2），結膜出血，限局性浮腫（頭蓋骨底），顔面浮腫，及び眼窩周囲浮腫（すべて Grade 1）が認められた。ブメタニド及びノルエピネフリンが投与され，トシリズマブ（8.4 mg/kg）が投与された。呼吸補助を強化し，バイレベル気道陽圧が開始された。全身性強直性間代性発作は，発現日当日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にロラゼパム及びレベチラセタムの投与後に消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に心雑音（Grade 1）及び傾眠（Grade 3）が発現し，無尿（Grade 1）も認められたほか，尿量減少は Grade 4 に悪化し，クレアチニンは 5.52 mg/dL と著しく増加した。呼吸状態は悪化し続けた。メトラゾン，ヒドロクロロチアジド，及びノルエピネフリンが投与された。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群は Grade 3 に改善した。クレアチニンは有意に上昇し続けたが（6.17 mg/dL），尿量は改善した。被験者は自立した動作はできなかったが，平熱で昇圧薬の投与が中止された。低血圧，発熱性好中球減少症，及び無尿は消失したが，貧血（Grade 2）が発現した。オキシブチニンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に心雑音及びサイトカイン放出症候群は消失し，血小板及び濃厚赤血球を輸血されたほか，マンニトールが投与された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に頻呼吸は消失し，譫妄（Grade 2）及び錯乱状態（2 件目，Grade 1）が発現した。クロニジン，デクスメデトミジン塩酸塩，及び Flebobag 乳酸リンゲル液が投与され，食欲減退に対して完全非経口栄養法が行われ，人工呼吸器が装着された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に尿量減少及び激越（1 件目）は消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に有意な激越が持続し，譫妄及び四肢の震えを伴った。オランザピン及びラスブリカーゼが投与され，経鼻カニューレが装着された。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に高窒素血症は消失したが，四肢の活動亢進及び目的のない運動と，譫妄及び四肢の震えを伴う激越が持続し，無意識でいかなる刺激も気付かず，高血圧（Grade 2）が認められた。オランザピン及びラベタロールが投与され，レボフロキサシンが予防的に投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に錯乱状態（2 件目）は消失した。ニフェジピンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に限局性浮腫は消失した。

CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，嚥下障害（Grade 3）が発現した。言語聴覚療法が開始された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に水分過負荷及び低酸素症は消失し，激越（2 件目，Grade 2）が発現した。クロニジンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に傾眠は消失し，浮腫に対してブメタニドが投与された。CTL019 の輸注から 22 日

後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，呼吸窮迫は消失した。CTL019 の輸注から 24 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，高血圧は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に肺水腫は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に血中クレアチニン増加は Grade 3 に改善し，クレアチニンは 204 µmol/L で，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，嚥下障害は消失した。CTL019 の輸注から 30 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，激越（2 件目）は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に脳症（Grade 3）が発現した。

CTL019 の輸注から 35 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，振戦は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に急性腎障害及び脳症は消失した。CTL019 の輸注から 40 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，譫妄，食欲減退，顔面浮腫，眼窩周囲浮腫，及び精神状態変化は消失し，本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に不眠症は消失した。CTL019 の輸注から 91 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に貧血は消失し，ヘモグロビン値は 121 g/L であった。CTL019 の輸注から 123 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，結膜出血は消失した。

CTL019 の輸注から 185 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，耳感染（Grade 2）が発現した。セフジニル及びアモキシシリン・クラブラン酸が投与された。CTL019 の輸注から 237 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，耳感染は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に，鼻閉，咳嗽，及び副鼻腔炎（すべて Grade 2）が発現した。アモキシシリン・クラブラン酸及びグアイフェネシンが投与された。CTL019 の輸注から 391 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，副鼻腔炎は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）にウイルス性胃腸炎（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 452 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性胃腸炎は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に鼻閉は消失した。

CTL019 の輸注から 478 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，上気道感染（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 480 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症（酸素飽和度：70%から 79%），細気管支炎，及び一過性の気管支痙攣（両方とも Grade 3）が発現したが，同日に消失した。CTL019 の輸注から 481 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，RS ウイルス肺炎（Grade 3）と診断され入院した。パラセタモール，ジフェンヒドラミン，ブデソニド，フォルモテロール，アジスロマイシン，オロパタジン，フェニレフリン，酸素，及びアルブテロールの併用投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に上気道感染は消失した。

CTL019 の輸注から 486 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中耳炎（Grade 2）が発現したため，アジスロマイシンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症は消失した。CTL019 の輸注から 491 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，中耳炎は消失した。咳嗽及び RS ウイルス肺炎は，最後に入手された報告時点で継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期にあった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症 1 件目の錯乱状態，譫妄，貧血，2 件目の激越，及び脳症については，CTL019 及びリンパ球除去化学療法のいずれか又はその両方と関連ありと判断し，

サイトカイン放出症候群，貪食細胞性組織球症，低血圧，精神状態変化，急性腎障害，精神状態変化，1 件目の激越，全身性強直性間代性発作，振戦，傾眠，2 件目の錯乱状態，嚥下障害，及び RS ウイルス肺炎については，CTL019 と関連ありと判断したが，耳感染，ブドウ球菌感染，副鼻腔炎，ウイルス性胃腸炎，上気道感染，細気管支炎，及び中耳炎については，関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，心電図 QT 延長，及び出血性関節症

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症−3 件，認知障害，及び血小板減少症

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，女性，不明

既往歴：高血糖，口腔ヘルペス，及びアミノ酸濃度減少

合併症：喘息及びミオパチー

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）に間欠性の悪心（Grade 2）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）に間欠性の貧血及び発熱性好中球減少症（両方とも Grade 3）が発現し，体温は 38.1°C，好中球絶対数（ANC）は 0.40×10^9/L（Grade 4），白血球（WBC）数は 23.1×10^9/L，血小板数は 83×10^9/L（Grade 1），及びヘモグロビン値は 86 g/L（Grade 2）であった。濃厚赤血球が輸血され，セフェピム，ロラゼパム，グラニセトロンが投与されたほか，アムホテリシン B，バラシクロビル，アシクロビル，及び posaconazole が予防的に投与された。

本被験者は入院し，シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -5］から[redacted]月[redacted]日［Day -4］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -5］から[redacted]月[redacted]日［Day -2］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）に嘔吐（Grade 2）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−2）に白血球数減少（Grade 4）が発現し，発熱性好中球減少症は消失し，体温は 37.5°C で，本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 1.8×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日の WBC 数は 0.1×10^9/L（Grade 4）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に悪心が発現して経口摂取を維持できず，Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現し，初発症状は，発熱性好中球減少症（1 件目，Grade 4，体温の範囲は 36.3°C から 39.8°C）及び低血圧（血圧の範囲は 104/70 mmHg から 115/87 mmHg）であり，輸液蘇生が実施された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の心電図（ECG）で異常 T 波（Grade 2，心電図異常 T 波）及び QT 延長（Grade 1，心電図 QT 延長）

が認められ，入院となった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にサイトカイン放出症候群は Grade 2 に悪化した後，さらに Grade 3 に悪化し，体温の範囲は 38.1°C から 40.7°C，血圧は 90/40 mmHg，及び血小板数は 16×10^9/L（Grade 4）で，本被験者は ICU に移送された。セフェピムの投与が継続され，ドーパミン，ノルエピネフリン，バンコマイシン，及びバソプレシン類似体が投与されたほか，酸素療法が行われた。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に食欲減退（Grade 3）及び錯乱が発現し，認知障害（Grade 2）と診断された。間欠性の血小板減少症（Grade 3）も認められた。血小板が輸血されたほか，完全非経口栄養法（TPN）が投与され，セフェピム，エピネフリン，脂質，及びメロペネムが投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にも発熱は持続したが，感染源は明らかではなく，セレコキシブが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のバイタルサインの呼吸数は 49 回/分，脈拍数は 100 bpm，血圧は 124/63 mmHg，及び体温の範囲は 37.9°C から 41.3°C であった。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，サイトカイン放出症候群は Grade 4 に悪化し，不安（Grade 3）及び水分過負荷（Grade 3）が発現し，急性呼吸窮迫症候群（Grade 4）と診断された。症状が進行したため，人工呼吸器の処置時の鎮静としてベクロニウムを投与されたうえで気管内挿管され，利尿が行われたほか，ブメタニド，フロセミド，ケタミン，デクスメデトミジン塩酸塩，フェンタニル，及びミダゾラムが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブ（8.15 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。気管内チューブから明確な血性分泌物が認められた。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にトロポニン増加（Grade 3）が発現し，小児心エコー図では中等度から重度の左室収縮機能障害が認められ，駆出分画率は 33%であった。メチルプレドニゾロン及びミルリノンが投与された。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブ（8.15 mg/kg）の 2 回目の投与が行われ，発熱性好中球減少症（1 件目）は消失した。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に左室機能不全（Grade 3）が発現したが，サイトカイン放出症候群，認知障害，心電図異常 T 波，及び急性呼吸窮迫症候群は消失した。左室短縮率及び左室駆出率は正常範囲内（56%）で，洞調律は正常（77 bpm）であったが，心電図では左室機能の著しい改善（定性的に正常下限）が明らかになった。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，水分過負荷及びトロポニン増加は消失し，本被験者は ICU から退室した。CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に洞性徐脈（Grade 3，脈拍数：51 bpm）が発現し，心電図 QT 延長は Grade 4 に悪化した。循環器科から薬剤性の心筋症による影響が懸念されたため，posaconazole 及びグラニセトロンの投与が中止された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，左室機能不全は消失した。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，洞性徐脈は消失した。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発熱性好中球減少症（2 件目，Grade 3）が発現し，体温の範囲は 36.9°C から 38.9°C であったが，C-反応性蛋白増加は消失し，C-反応性蛋白は 30 mg/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月

[redacted] 日）に心電図 QT 延長及び発熱性好中球減少症（2 件目）は消失した。抗真菌薬としてイサブコナゾニウム硫酸塩が予防投与され，白血球数減少に対してフィルグラスチムが投与された。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，食欲減退は消失した。フェンタニル，プロポフォール，及びオキシコドンが投与され，血小板及び濃厚赤血球を輸血されたほか，ダプソン，アモキシシリン，バラシクロビル，及びオメプラゾールによる予防的投与が行われた。

CTL019 の輸注から 24 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，嘔吐は消失した。CTL019 の輸注から 36 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に右膝痛の増悪，膝蓋骨上の触知可能な滲出液，及び体重支持困難のため，本被験者は入院し，出血性関節症（Grade 3）と診断された。発熱性好中球減少症（3 件目，Grade 3）が発現した。セフェピム，モルヒネ，及びロラゼパムが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，右膝の関節鏡下洗浄及びデブリードマンが行われた。プロメタジン，ドロナビノール，バンコマイシン，プロポフォール，及びフェンタニルが投与され，理学療法が行われた。CTL019 の輸注から 42 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，発熱性好中球減少症（3 件目）は消失した。トラマドールが投与された。CTL019 の輸注から 44 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に血小板減少症は消失し，完全非経口栄養法が行われた。CTL019 の輸注から 48 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，出血性関節症は消失した。

悪心，貧血，白血球数減少，及び不安は，最後に入手された報告時点で継続中であった。CTL019 の輸注から 91 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の骨髄検査で，疾患再発が明らかになった。CTL019 の輸注から 93 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期が中止され，生存に関する追跡調査期に組み入れられた。CTL019 の輸注から 97 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，疾患再発を理由に同意を撤回した。

治験責任医師は，認知障害については，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，サイトカイン放出症候群については CTL019 と関連ありと判断したが，3 件の発熱性好中球減少症，血小板減少症，心電図 QT 延長，及び出血性関節症については，関連なしと判断した。治験責任医師は，心電図 QT 延長は，posaconazole 及びグラニセトロンによる治療との関連ありと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：四肢痛，末梢性浮腫，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，胸水，肺水腫，膵炎，低酸素症，鼻出血，ブドウ球菌性菌血症，及び注入に伴う反応

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，クロストリジウム・ディフィシレ感染，及びブドウ球菌性菌血症

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 6 日後

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，男性，白人

既往歴：低γグロブリン血症，好中球減少症，頭痛，関節痛，四肢痛，膵炎，汎血球減少症，季節性アレルギー，ビタミン D 欠乏，嘔吐，及び悪心

合併症：貧血，血小板減少症，うつ病，及び発疹

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−14）に四肢痛（下腿，Grade 2）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−12）に食欲減退（Grade 3）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−10）に口内炎（Grade 3）が発現した。口腔の補綴的前処置，ガバペンチン，及びオキシコドンの投与が実施された。

シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -10］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -9］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -10］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -7］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−10）の好中球絶対数（ANC）は 0.03×10^9/L（Grade 4）で，ふくらはぎの圧痛及び静脈拡張が発現し，最初に深部静脈血栓症が疑われた。パラセタモール，ジフェンヒドラミン，及びモルヒネが投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−9）に，末梢性浮腫（Grade 1）及び発熱性好中球減少症（39.4°C，Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。汎血球減少症に対して濃厚赤血球及び血小板を輸血され，白血球（WBC）数及び絶対単球数（AMC）が増加した。ドプラ超音波検査では血栓症のエビデンスは認められなかったが，その後の磁気共鳴映像法（MRI）では，白血病性浸潤及び併発の可能性がある骨髄炎に起因する，異常に拡散した骨髄信号強度と梗塞領域が認められた。レボフロキサシン，セフェピム，ヒドロモルフォン，パラセタモールが投与され，バンコマイシンが予防的に投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−6）に口内炎は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5）に発熱性好中球減少症は消失した。下肢の症状は入院期間中に有意に改善し，感染のエビデンスは確認されなかった。整形外科に助言を求めたが，コンパートメント症候群は認められなかった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に口内炎及び口腔内痛により食事の経口摂取量が減少したため，急速な経管栄養へ移行され，食欲増進のためマンニトールが投与された。ボリコナゾールが予防的に投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に，0.2×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査値の WBC 数は 0.1×10^9/L（Grade 4），プロトロンビン時間（PT）は 14.5 秒，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 30.9 秒，血小板数は 33×10^9/L（Grade 3）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に四肢痛及び末梢性浮腫は消失した。食欲不振に対してドロナビノールが投与され，免疫グロブリンが投与された。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本被験者は退院し，シプロフロキサシンを予防的に投与されたほか，必要に応じて急速な経鼻胃栄養が行われた。被験者の飲食状況は良好であり，体重はベースライン時の体重であった。

CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現した。初発症状は，発熱（Grade 4）であり，入院となった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の入院中に軽度の悪心，鼻汁，及び断続的な疼痛が発現した。血液培養では *Streptococcus parasanguinis* 及び *Micrococcus luteus* 陽性で，血中フィブリノゲン減少（Grade 2）が発現した。その後のバンコマイシン投与開始前の培養は陰性であったため，試験実施施設は，培養陽性が汚染による可能性が高いと判断した。セフェピム及びパラセタモールが投与された。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群は Grade 2 に悪化し，体温は 40.5°C まで上昇した。ドロナビノール，オンダンセトロン，トリリサート，及びオキシコドンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に軽度の低血圧及び錯乱が発現し，体温は 40.6°C まで上昇した。オキシコドン，及び塩化ナトリウムが投与されたほか，バンコマイシンが予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱（体温：40.6°C），低血圧，及び凝血異常が発現し，サイトカイン放出症候群は Grade 3 に悪化した。胸部 X 線検査では水分過負荷が認められ，便検査はクロストリジウム・ディフィシレ陽性であり，胸水，肺水腫，及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（すべて Grade 3）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にトシリズマブ（7.84 mg/kg）が投与された。メトロニダゾール，塩化カリウム，アルブミン，グルコン酸カルシウム，低用量エピネフリン，フィトメナジオン，炭酸水素ナトリウム，及びオキシコドンが投与された。高流量経鼻カニューレ（HFNC）による酸素補給が開始された。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に膵炎（Grade 3）が発現し，WBC 数は 0.21×10^9/L，ANC は 0.15×10^9/L（両方とも Grade 4）であった。非侵襲的人工呼吸（NIV）による呼吸補助の強化が必要となったほか，オキシコドン及びメチルプレドニゾロンが投与され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にクリオプレシピテートが投与された。この期間中の血清フィブリノゲンの範囲は 0.96 g/L（Grade 2）から 1.61 g/L（Grade 1）であった。ステロイド剤が奏効して発熱は速やかに消失し，血行動態，呼吸状態，及び凝血異常も改善した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にサイトカイン放出症候群は消失した。胸水及び肺水腫に伴う頻呼吸による呼吸不全のため，経鼻カニューレ（NC）からの酸素投与を継続した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。ヒドロモルフォン及び免疫グロブリンが投与された。

CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にアミラーゼ増加（Grade 1）が発現し，アミラーゼは 161 U/L であった。胃腸チューブ挿入及びヒドロモルフォンの投与が実施された。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血中フィブリノゲン減少は消失した。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，胸水及び肺水腫は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，嘔吐及び右上腹痛を伴う持続的な悪心が発現したほか，リパーゼ増加（Grade 1）も認められ，リパーゼは 418 U/L，アミラーゼは 140 U/L であった。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，リパーゼ増加は消失した。CTL019 の輸注から 21 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，オキシコド

ン及びスコポラミンパッチが投与された。被験者は補助を受けて歩行運動が行われ，ドロナビノール，ロラゼパム，サリチル酸コリン／サリチル酸マグネシウム，リン酸カリウム，塩化カルシウム，フロセミド，及びウルソデオキシコール酸が投与された。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，膵炎及びアミラーゼ増加は消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に被験者は退院し，オキシコドンの投与が継続された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に，食欲減退は消失した。

CTL019 の輸注から 172 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の骨髄検査及び末梢血芽球の評価で，疾患再発が明らかになった。CTL019 の輸注から 299 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期に入った。新たな抗がん療法として，メトトレキサート（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び inotuzumab（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。CTL019 の輸注から 304 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，3 時間にわたって鼻血（鼻出血，Grade 2）が発現し，低酸素症（Grade 3）も発現したため入院となった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，バルーン・パッキングが行われた。セフトリアキソンナトリウム，セフェピム，レボフロキサシンの投与及び輸液／電解質補充療法が実施された。CTL019 の輸注から 305 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症及び鼻出血は消失し，被験者は退院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，バルーン・パッキングが除去された。

CTL019 の輸注から 373 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ブドウ球菌性菌血症（Grade 3）が発現した。CTL019 の輸注から 375 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，注入に伴う反応（Grade 3）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に本被験者は入院し，低血圧，頻脈，及び酸素需要量増加のため小児集中治療室に移送された。本被験者は，ブドウ球菌感染，敗血症性ショックに一致する血行動態不安定，急性腎障害，及び再発のため重症と報告された。バンコマイシン，セフェピム，及びレボフロキサシンが投与され，血小板輸血が実施された。CTL019 の輸注から 377 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，注入に伴う反応は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にブドウ球菌性菌血症は消失した。クロストリジウム・ディフィシレ感染は，最後に入手された報告時点で継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，胸水，肺水腫，及び膵炎については，CTL019 と関連ありと判断したが，四肢痛，末梢性浮腫，発熱性好中球減少症，クロストリジウム・ディフィシレ感染，低酸素症，鼻出血，ブドウ球菌性菌血症，及び注入に伴う反応については，関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，急性呼吸不全，凝血異常，及び急性腎障害

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，傾眠，白血球数減少，及び好中球数減少

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，女性，白人

既往歴：白血球増加症，高血糖，及び高カリウム血症

合併症：黒色表皮腫，男性型多毛症，耐糖能障害，血中テストステロン増加，低 HDL コレステロール血症，高尿酸血症，腎嚢胞（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），肝嚢胞，及び高トリグリセリド血症

治療歴：1 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を行った後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -6］から[redacted]月[redacted]日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−1）に白血球数減少（1.17 × 10^9/L，Grade 3）及び好中球数減少（1.08 × 10^9/L，Grade 2）が発現して入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に，1.7 × 10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の呼吸数の範囲は 18 から 38 回/分，脈拍数の範囲は 93 から 132 bpm，血圧の範囲は 120/78 mmHg から 140/79 mmHg，及び酸素飽和度の範囲は 99%から 100%であり，臨床検査値のクレアチニンは 53 µmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 2.5 mmol/L，プロトロンビン時間（PT）の範囲は 13.8 から 13.9 秒，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の範囲は 32.3 から 49 秒（Grade 1），白血球（WBC）数は 1.22 × 10^9/L（Grade 3），及び好中球絶対数（ANC）は 1.07 × 10^9/L（Grade 2）であった。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に筋肉痛及び頻脈が発現し，Grade 1 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状は，発熱（Grade 1，体温：最高 38.5°C）及び低血圧（Grade 1，血圧：92/49 mmHg）であった。血液培養は陰性であった。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に筋肉痛及び洞性頻脈（両方とも Grade 1）が発現したほか，低血圧が Grade 3 に悪化し，血圧の範囲は 96/46 mmHg から 102/79 mmHg であった。生理食塩水 500 ml を 1 時間で急速静注したほか，パラセタモールが投与され，発熱に対してはピペラシリン・タゾバクタムが予防的に投与された。

CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，好中球数減少及びサイトカイン放出症候群は Grade 3 に悪化し，発熱性好中球減少症（Grade 3，体温：40.7°C）が発現して，ANC は 0.83 × 10^9/L であった。また，白血球数減少が Grade 4 に悪化し，WBC 数は 0.86 × 10^9/L であった。輸液蘇生が実施されたが，低血圧が持続し（血圧：最低で 96/46 mmHg），呼吸機能障害の徴候はみられなかった。動脈カテーテルが留置され，0.9%生理食塩水が急速静注されたほか，ノルエピネフリン，ヒトアルブミン，及びバンコマイシン（予防的）が投与された。本被験者は頻呼吸となり，呼吸数の範囲は最大 39 回/分で，酸素飽和度は 92%まで低下した。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，サイトカイン放出症候群は Grade 4 に悪化し，頻脈（Grade 2），頻呼

吸（Grade 3）及び急性呼吸不全（Grade 3）が発現し，呼吸数の範囲は 25 から 32 回/分，血圧は 103/44 mmHg，及び脈拍数の範囲は 156 から 183 bpm であった。経鼻カニューレから高流量酸素補給が行われ，バイレベル気道陽圧（BIPAP）による酸素療法を行ったほか，トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われ，ノルエピネフリンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱は Grade 2 に改善し，筋肉痛及び洞性頻脈は消失した。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に呼吸補助が強化されたほか，血圧が 78/38 mmHg と低かったため，血管作動薬のノルエピネフリンによる昇圧治療の強化が継続された。胸部 X 線検査では，左肺基底部の開通性を示す濃度はかなり低かった。メチルプレドニゾロン及びリネゾリドが投与された（予防的）。被験者は平熱であったが頻脈（126 から 185 bpm）及び頻呼吸が持続し，呼吸数の範囲は 21 から 41 回/分，酸素飽和度の範囲は 97%から 100%であった。血液培養は陰性のままであった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱は Grade 1 に改善し，急性呼吸不全は消失した。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にアシドーシス（Grade 3）及び凝血異常（Grade 3）が発現し，PT は 21.9 秒，APTT は 38.5 秒（Grade 1）であったほか，急性腎障害（Grade 3）も発現し，クレアチニンは 97 µmol/L，BUN は 4.64 mmol/L で，傾眠（Grade 2）も認められた。発熱は Grade 2 に悪化し，体温は 38.7°C まで上昇し，好中球数減少は Grade 4 に悪化した。発熱，低血圧，アシドーシス，凝血異常，及び急性腎障害のため，トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。メチルプレドニゾロン及びノルエピネフリンの投与が継続された。トシリズマブの 2 回目の投与後に血圧は改善したが，アシドーシスが増強し，腎機能は低下し続けた。Siltuximab（10 mg/kg）が投与され，濃厚赤血球が輸血されたほか，フロセミド及びフィトメナジオンが投与され，ピペラシリン・タゾバクタムによる予防的投与が継続された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の胸部 X 線検査では，右中下葉に無気肺又は肺炎と考えられる陰影領域が認められた。頻呼吸，発熱，及び発熱性好中球減少症は消失し，サイトカイン放出症候群は Grade 3 に改善した。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に頻脈は Grade 1 に改善し，WBC 数は 1.44×10^9/L（Grade 3）に改善したほか，脈拍数の範囲は 135 から 142 bpm であった。被験者は平熱で，わずかに低血圧であった。中心静脈カテーテルが留置され，クリオプレシピテートが投与されたほか，フロセミド及びノルエピネフリンが投与され，ピペラシリン・タゾバクタムによる予防的投与が継続された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，頻脈及び傾眠は消失した。サイトカイン放出症候群の症状はすべて改善した。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，アシドーシス及び好中球数減少はそれぞれ Grade 1 及び Grade 3 に改善し，ANC は 0.85×10^9/L（Grade 3）であった。クリオプレシピテートが投与され，メチルプレドニゾロンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，アシドーシス，低血圧，好中球数減少，及び白血球数減少は消失した。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群は消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に好中球数減少（1.46×10^9/L，Grade 2）が発現した。クリオプレシピテートが投与された。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，白血球数減少（3.87×10^9/L，Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に好中球数減少は Grade 3 に悪化し，ANC は 0.94×10^9/L であった。凝血異常は消失し，被験者は退院した。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，急性腎障害は Grade 2 に改善したほか，好中球数減少は消失し，ANC は 2.15×10^9/L であった。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，白血球数減少は Grade 2 に悪化し，WBC 数は 2.78×10^9/L，好中球数は 1.56×10^9/L（Grade 1）であった。好中球数減少は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球数減少（1.22×10^9/L，Grade 2）が認められた。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，急性腎障害は Grade 1 に改善した。CTL019 の輸注から 37 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に好中球数減少は消失し，ANC は 2.19×10^9/L で，白血球数減少は Grade 1 に改善し，WBC 数は 3.99×10^9/L であった。免疫グロブリンが投与された。CTL019 の輸注から 57 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，白血球数減少及び急性腎障害は消失し，WBC 数は 5.67×10^9/L であった。

CTL019 の輸注から 260 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の骨髄検査及び末梢血芽球の評価で，疾患再発が明らかになった。CTL019 の輸注から 267 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期に入った。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症については，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，サイトカイン放出症候群，急性呼吸不全，凝血異常，及び急性腎障害については，CTL019 と関連ありと判断したが，傾眠，白血球数減少，及び好中球数減少については，関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群及び心不全

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，クロストリジウム・ディフィシレ感染，譫妄，及び急性副鼻腔炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：2[redacted] 歳，女性，白人

既往歴：鼻出血，大腸菌性敗血症，好中球減少性大腸炎，腹水，膿痂疹，腓骨神経麻痺，腱不快感，高血糖，糖尿，末梢性ニューロパチー，不規則月経，ヘルペスウイルス感染，及び白血病再発

合併症：うつ病，不安（いずれも Grade 2，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より），PEG-アスパラギナーゼに対する薬物過敏症，喘息，頭痛（Grade 2，20[redacted] 年より），癌疼痛，輸血反応，及び鼻閉

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−6）に，CTL019 の輸注を受けるために入院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -5］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day -6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day -3］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 2.2 × 10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査では，白血球（WBC）数は 0.17 × 10^9/L，好中球絶対数（ANC）は 0.04 × 10^9/L（いずれも Grade 4），クレアチニンは 46 µmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 5.36 mmol/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 34 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 60 U/L，脈拍数の範囲は 71 bpm から 99 bpm，呼吸数の範囲は 12 回/分から 18 回/分，血圧の範囲は 116/82 mmHg から 121/73 mmHg であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現し，ICU に移送された。初発症状には嘔吐（Grade 2），悪心（Grade 2），頻脈（Grade 2；脈拍：118 bpm），及び発熱（Grade 3；体温：39.2°C）があった。オンダンセトロン，クエン酸フェンタニル，及びパラセタモールが投与された。

CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に低血圧（Grade 3）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の血圧は 97/37 mmHg で，サイトカイン放出症候群は Grade 2 で持続していた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査では，クレアチニンは 53 µmol/L，AST は 38 U/L，ALT は 46 U/L であった。ノルエピネフリンが投与された。特発性低酸素症及びそれに伴う頻呼吸が発現した。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には水分過負荷（Grade 3）が発現したほか，クレアチニン，AST，及び ALT 値の上昇を伴う電解質バランスの異常がみられ，被験者は錯乱して攻撃的な状態にあった。フロセミドが投与された。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化し，トシリズマブの 1 回目の投与（8 mg/kg）が行われた。症状が進行するにつれて急性腎障害（Grade 3）が発現したほか，肝機能異常（Grade 2）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にクロストリジウム・ディフィシレ感染（Grade 3）及び精神状態変化（譫妄，Grade 3）が発現した。metronidazole benzoate が投与されたほか，フロセミド，ノルエピネフリン，及びオンダンセトロンの投与が継続され，アシクロビル及びフルコナゾールの予防的投与が実施された。

CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の臨床検査では，WBC 数は 0.21 × 10^9/L（Grade 4），AST は 462 U/L（Grade 3），ALT は 392 U/L（Grade 3），総ビリルビンは 41 µmol/L（Grade 2），クレアチニンは 156 µmol/L，BUN は 10 mmol/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低血圧が消失し（血圧：99/70 mmHg），ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムが投与されたほか，メロペネム，ミカファンギンナトリウム，及びアシクロビルの予防的投与が

実施された。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサルブタモールが投与された。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に高血圧（Grade 2）が認められた。ヒドララジンが投与されたほか，肝障害に対してはフィトメナジオンが投与された。発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高血圧が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心電図に異常がみられ，心エコー検査により右室及び左室の重度の収縮機能低下が示され，心不全（Grade 4）と診断された。ヒドララジンの投与が継続されたほか，心不全に対してはミルリノンが投与され，譫妄に対してはゾルピデムが投与された。

CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群がさらに Grade 4 に悪化して呼吸不全（Grade 4）が認められたため，トシリズマブの 2 回目の投与（8 mg/kg）に加えて，心肺機能の悪化により挿管が行われ，気管内チューブによる酸素投与も行われた。サイトカイン放出症候群の治療としてメチルプレドニゾロンが投与されたほか，心不全の治療として硝酸イソソルビド，ドーパミン，ニトロプルシド，ブメタニド，エピネフリンが投与されるとともにヒドララジンの投与が継続され，さらにバンコマイシン及びメロペネムの予防的投与が実施された。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の脈拍は 134 bpm，呼吸数は 15 回/分で，硝酸イソソルビド，メチルプレドニゾロン，ドーパミン，ヒドララジン，及びメロペネムの投与が継続された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱及び譫妄が消失し，フロセミド，アムロジピンが投与され，アシクロビルの予防的投与が実施された。

CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にメチルプレドニゾロン，ヘパリン，フロセミド，クロロチアジド，及びアムロジピンが投与されたほか，サイトカイン放出症候群が消失し，心不全が Grade 3 に改善した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），呼吸不全が消失し，抜管された。CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性腎障害が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），クレアチニンは 76 µmol/L で，ミルリノン，カプトプリル，フロセミドが投与され，アシクロビルの予防的投与が実施された。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に心不全が Grade 2 にさらに改善した。水分過負荷に対してはフロセミドが投与されたほか，リシノプリルが投与された。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に頻脈が消失した。カルベジロールが投与された。CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に悪心，嘔吐，及びクロストリジウム・ディフィシレ感染が消失し，本被験者は退院した。CTL019 の輸注から 30 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に水分過負荷が消失した。CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肝機能異常が消失した。CTL019 の輸注から 36 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に心不全に対してはカルベジロール及びリシノプリルが投与された。CTL019 の輸注から 49 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に心不全が Grade 1 に改善した。CTL019 の輸注から 83 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に心不全が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に急性副鼻腔炎（Grade 2）が発現した。プソイドエフェドリン塩酸塩，フルチカゾン，アモキシシリン・クラブラン酸，アジスロマイシン，及びオキシメタゾリン

が投与された。CTL019 の輸注から 289 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に急性副鼻腔炎が消失した。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期を継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，譫妄，及び心不全については CTL019 と関連ありと判断したが，クロストリジウム・ディフィシレ感染及び急性副鼻腔炎については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，腫瘍崩壊症候群，胸水，上気道感染，発熱，及び RS ウイルス感染

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，RS ウイルス感染，上気道感染，認知障害，及び腫瘍崩壊症候群

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，男性，その他

既往歴：報告なし

合併症：高血圧，ビタミン D 欠乏，肺感染，食欲減退，神経痛（Grade 2；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より），貧血，血小板数減少（Grade 2；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より），低カリウム血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加

治療歴：3 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。リンパ球除去化学療法は実施されなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 1.215×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査では，好中球絶対数（ANC）は 0.03×10^9/L（Grade 4），白血球（WBC）数は 0.15×10^9/L（Grade 4）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。初発症状は発熱（体温：38.7°C から 39.6°C）であった。パラセタモールが投与されたほか，セフェピム及びバンコマイシンの予防的投与が実施された。血液培養の結果は陰性であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱性好中球減少症（Grade 3）が認められ，ANC は 0.01×10^9/L（Grade 4），最高体温は 39.9°C であった。セフェピム及びバンコマイシンの投与が継続されたほか，肺結節の既往歴に対しては posaconazole の予防的投与，及び輸液蘇生が実施された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にバンコマイシン，ペチジン，及びドーパミンが投与され，経鼻カニューレによる酸素投与も行われた。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化したほか，持続性の発熱（体温：39°C から 40.6°C），低血圧（33 mmHg という低い拡張期血圧が報告された），及び毛細血管漏出症候群

（Grade 3）が発現し，PICU に移送された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），胸部 X 線検査によりびまん性両側浸潤が示され，胸水（Grade 4）と診断された。バイレベル気道陽圧（BIPAP）が行われ，アミカシン，メロペネム，及び酢酸カリウムが投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にトシリズマブの 1 回目の投与（8 mg/kg）が行われたほか，生理食塩水，エピネフリン，ノルエピネフリン，酢酸ナトリウム，炭酸水素ナトリウム，及びリン酸ナトリウムが投与され，さらに不安／激越の治療としてロラゼパムが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発熱性好中球減少症が消失した。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に腫瘍崩壊症候群（Grade 3）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブの 2 回目の投与（8 mg/kg）及び挿管が行われ，メチルプレドニゾロン，バソプレシン，アロプリノール，及びフェンタニルが投与された。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に重度の毛細血管漏出症候群の管理のために持続的静静脈血液濾過（CVVH）が開始されたほか，塩化カルシウム及び第一リン酸カリウムが投与され，完全非経口栄養法が行われた。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に腫瘍崩壊症候群が消失した。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に胸水が消失し，抜管されたほか，メチルプレドニゾロンの投与が中止され，フロセミドの投与が開始された。平熱となった。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に認知障害（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に毛細血管漏出症候群及び認知障害が消失し，プレガバリンが投与され，CVVH が中止された。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に酢酸カリウムが投与され，サイトカイン放出症候群が消失して PICU から退室した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に熱はなく，体温は 37.3°C であった。

CTL019 の輸注から 98 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発熱（Grade 3；体温：39.4°C）により入院し，上気道感染（Grade 3）と診断されたほか，鼻吸引物の呼吸器ウイルスパネル検査により RS ウイルス感染（Grade 3）の存在が示された。パラセタモール，セフェピム，セフトリアキソン，メロペネム，バンコマイシン，及び免疫グロブリンが投与された。CTL019 の輸注から 100 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発熱が消失し，退院した。CTL019 の輸注から 107 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に上気道感染及び RS ウイルス感染が消失した。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期を継続中であった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症については 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（注：ただしリンパ球除去化学療法は実施されていない），2 件のサイトカイン放出症候群，胸水，腫瘍崩壊症候群，及び認知障害については CTL019 と関連ありと判断したが，上気道感染，発熱，及び RS ウイルス感染については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：発熱性好中球減少症及びサイトカイン放出症候群

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：発熱性好中球減少症及びサイトカイン放出症候群

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，男性，その他

既往歴：鼻出血，白血球数減少，頭痛，及び疲労

合併症：耳感染，左股関節虚血性壊死，鉄過剰，食欲減退（Grade 3，20[redacted]年[redacted]月より），血小板数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，霧視，及び関節痛

治療歴：2 ラインの前治療歴あり。幹細胞移植歴なし。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -5］から[redacted]月[redacted]日［Day -4］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day -5］から[redacted]月[redacted]日［Day -2］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）に CTL019 の輸注を受けるために入院したところ，悪心（Grade 2）が発現し，オンダンセトロンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）に頭痛（Grade 2）が発現し，モルヒネが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 1.7×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に低血圧（血圧の範囲は 101/62 mmHg から 116/64 mmHg）及び臓器機能不全（肝臓，腎臓）が発現し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 178 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 172 U/L（いずれも Grade 2），総ビリルビンは 9 µmol/L，クレアチニンは 42 µmol/L，アルブミンは 33 g/L（Grade 1），血中尿素窒素（BUN）は 1.43 mmol/L，白血球（WBC）数は 0.19×10^9/L（Grade 4）で，尿量減少を伴っていた。体温は 36.6°C から 36.9°C であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Grade 4 のサイトカイン放出症候群（CRS）により PICU に移送された。初発症状には発熱（Grade 3，体温の範囲：38.1°C から 39.6°C）及び発熱性好中球減少症（Grade 3）があり，好中球絶対数（ANC）は 0.23×10^9/L（Grade 4）であった。低血圧に対してはドーパミン及びノルエピネフリンの点滴が実施された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブの 1 回目の投与（8.2 mg/kg）が行われた。また，セフェピム及びバンコマイシンが投与され，輸液蘇生及びコルチコステロイドの投与も実施された。トシリズマブに対して良好な反応を示し，ドーパミン及びノルエピネフリンから離脱した。

CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にサイトカイン放出症候群が Grade 2 に改善した。発熱が持続していたが，血行動態学的に安定していた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低アルブミン血症（Grade 2）が発現したほか，既存の病態であった食欲減退が Grade 2 に改善した。ヒトアルミブミンが投与され，静脈栄養及び酸素療法を受けた。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に低アルブミン血症が消失した一方で，サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化し，低血圧（血圧：94/45 mmHg），呼吸窮迫，及び臓器機能不全の悪化を来し，ALT は 230 U/L（Grade 3），AST は 498 U/L（Grade 3），総ビリルビンは 55 µmol/L（Grade 2），クレアチニン

は 41 µmol/L，BUN は 3.57 mmol/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の超音波検査により微小な両側胸水が示され，呼吸窮迫を併発していたためにバイレベル気道陽圧（BIPAP）が開始された。播種性血管内凝固が認められた。トシリズマブの 2 回目の投与（8.2 mg/kg）が行われたほか，フロセミド，アミカシン，食欲不振に対して脂肪，頭痛に対してヒドロモルフォン，悪心に対してロラゼパムが投与され，ミカファンギンの予防的投与も実施された。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に頭痛が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高尿酸血症（Grade 1）が認められ，ラスブリカーゼ及びアロプリノールが投与されたが，治験責任医師は腫瘍崩壊症候群の有害事象を報告しなかった。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に高尿酸血症が消失し，CRS に対してメチルプレドニゾロン及び低血圧に対してはエピネフリンが投与され，持続的静静脈血液濾過（CVVH）が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が Grade 3 に改善したほか，精神状態変化が発現した。頭部 CT 検査で出血及びヘルニアは認められなかった。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にマクロファージ活性化症候群（MAS）を示す所見及びトリグリセリド上昇（1037 mg/dL）が認められた。アセトアミノフェン及びメトロニダゾールが投与された。CTL019 の輸注から 24 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に悪心が消失した。CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱が消失した。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群が消失し，本被験者は PICU から退室した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱性好中球減少症が消失した。CTL019 の輸注から 33 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に食欲減退が消失した。CTL019 の輸注から 37 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。免疫グロブリンが投与された。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期を継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群については 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たが，発熱性好中球減少症については関連なしと判断した。サイトカイン放出症候群のその他の可能性のある寄与因子は白血病及びウイルス感染があった。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群及び副鼻腔炎

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，リンパ球数減少，及び副鼻腔炎

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日の翌日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted] 歳，女性，白人

既往歴：気管支肺アスペルギルス症，アスペルギルス感染，及び動脈結紮

合併症：薬物過敏症（アスパラギナーゼ，Erwiniase，PEG-アスパラギナーゼ），好中球減少症，及び膣蜂巣炎

治療歴：6 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として全身照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験への参加に同意し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−10）に，予定していたリンパ球除去化学療法を受けるために入院した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−5］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−4］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−5］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−2］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 1.3×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日の白血球（WBC）数は 0.27×10^9/L（Grade 4），血圧の範囲は 95/64 mmHg から 115/65 mmHg，脈拍の範囲は 77 から 99 bpm であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）と診断され，初発症状には頭痛（Grade 2），発熱（体温の範囲：38.2°C から 41.1°C），及び低血圧（血圧：94/56 mmHg）があった。パラセタモールが投与されたほか，感染予防としてプリマキシン，バンコマイシン，及びアミカシンが投与された。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の体温の範囲は 40.3°C から 41.4°C であった。輸液蘇生が実施された。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に血圧低下（91/48 mmHg），輸液に対する低い反応性，及び 38.1°C から 40.8°C の体温を呈した状態で ICU に移送された。トシリズマブ投与（8 mg/kg）を受けたほか，ナルブフィン及びノルエピネフリンが投与された。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腹痛（Grade 2）が発現し，Spasfon が投与された。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群が消失し，血液部門に移された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に不安（Grade 3）が発現し，クロバザムが投与された。感染予防としてピペラシリン・タゾバクタムが投与された。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に不安が消失し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腹痛が消失した。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリンパ球数減少（Grade 3）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頭痛が消失した。IgG 補給としてヒト免疫グロブリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のリンパ球絶対数は 0.58×10^9/L（Grade 2）で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には 0.78×10^9/L（Grade 2）に増加した。CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。

CTL019 の輸注から 158 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に副鼻腔炎（Grade 2）が発現した。アモキシシリン・クラブラン酸，セフポドキシム，及びトリアムシノロンが投与され，感染予防としてフェノキシメチルペニシリンが投与された。CTL019 の輸注から 237 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に副鼻腔炎が Grade 3 に悪化し，入院した。セフォタキシム，セフタジジム，バンコマイシン，アムホテリシン B リポソーム製剤，ボリコナゾール，及びクリンダマイシンが投与され，感染予防としてセフロキシムの投与が行われた。CTL019 の輸注から 244 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に副鼻腔炎が消失した。CTL019 の輸注から 270 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリンパ球数減少が消失した。退

院の詳細は報告されなかった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期を継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群については CTL019 と関連ありと判断したが，リンパ球数減少及び副鼻腔炎については関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：皮下組織膿瘍，胸水，サイトカイン放出症候群 – 2 件，汎血球減少症，及び脳炎

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群 – 2 件，汎血球減少症，胸膜感染，脳炎，及び EEG 上の発作

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，男性，白人

既往歴：右胸膜肺炎，糖尿病（ステロイド誘発性），皮膚及び消化管移植片対宿主病，BK ウイルス感染（出血性膀胱炎），尿路感染，耳下腺炎，及び特発性強皮症

合併症：上腹部痛，及び毛巣嚢胞（殿裂膿瘍，仙尾部嚢胞；Grade 2）

治療歴：6 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法として頭部照射歴あり。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−103）に殿裂膿瘍（皮下組織膿瘍；Grade 3）が発現し，入院した。リネゾリド，ピペラシリン・タゾバクタム，プリマキシン，バンコマイシン，アミカシン，メトロニダゾール，メナテトレノン，シプロフロキサシン，シラスタチン-イミペネム，及びテイコプラニンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−95）に退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−81）に扁桃炎（Grade 2）が発現したが，アモキシシリン・クラブラン酸が投与され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−72）に消失した。また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−70）に真菌感染（Grade 2）が発現したが，アムホテリシン B，エコナゾール，エルタペネム，及びカスポファンギンが投与され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−63）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−21）に皮下組織膿瘍が消失した（MRI により確認）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−15）に入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−13）に好中球減少症（Grade 4）が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−11）に表皮ブドウ球菌によるカテーテル感染（医療機器関連感染；Grade 2）が発現し，シプロフロキサシン，メロペネム，バンコマイシン，及びピペラシリン・タゾバクタムが投与された。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day−9］から[redacted]月[redacted]日［Day−8］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年[redacted]月[redacted]日［Day−9］から[redacted]月[redacted]日［Day−6］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

入院中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5）に，コンピュータ断層撮影（CT）により両側胸水（Grade 3）が示された。メロペネム，ボリコナゾール，シプロフロキサシン，及びネフォパムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−2）に医療機器関連感染が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−1）に胸水が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 1.4×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の体温は 37.1°C，血圧は 103/62 mmHg，WBC 数は 0.10×10^9/L 未満（Grade 4），赤血球（RBC）数は 3.58×10^{12}/L，血小板数は 23×10^9/L（Grade 4）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（1 件目；最高 Grade は 3）が発現し，初発症状には発熱（体温：38.5°C），低血圧，及び軽微な左胸水があった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に胸膜感染（Grade 2）も発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にサイトカイン放出症候群（1 件目）が Grade 3 に悪化し（最高体温：40.6°C），ICU に移送された。ノルエピネフリン及びアミカシンが投与されたほか，ボリコナゾールの予防的投与，輸液蘇生，及び完全非経口栄養法が行われた。血液培養の結果は陰性であった。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の体温は 40.3°C で，トシリズマブの投与（8 mg/kg）及び経鼻カニューレによる酸素投与が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にメチルプレドニゾロンが投与され，高熱が消失した（体温：37.1°C）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の体温は 37.5°C であった。CTL019 の輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群（1 件目）が消失し，本被験者は ICU から退室した。

CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（2 件目；最高 Grade は 3）が発現し，初発症状には高熱（体温：39.2°C）及び低血圧があった。両側胸水も発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群（2 件目）が Grade 3 に悪化し（最高体温：39.9°C），本被験者は ICU に移送された。輸液蘇生及び経鼻カニューレによる酸素投与が行われた。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に高熱が消失し，本被験者は ICU から退室した。血液培養の結果は陰性であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にサイトカイン放出症候群（2 件目）が消失し，体温は 37.5°C であった。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に汎血球減少症（Grade 3）が認められ，WBC 数は 0.10×10^9/L（Grade 4），RBC 数は 4.10×10^{12}/L，血小板数は 14×10^9/L（Grade 4）であった。血小板輸血が開始された。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の骨髄検査によって「荒廃した（desertic）」骨髄が示され，白血病細胞は認められなかった（生検によりさらに確認）。バンコマイシン及びヒト免疫グロブリンが投与され，赤血球輸血が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にレノグラスチムの投与が開始された。CNS 障害の症状（コンタクト減少，失語，人の認識困難）が発現した（日付不明）。頭痛及び局在化の徴候はなかった。CTL019 の輸注から 65 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CT 検査（造影剤なし）が実施された。CT 検査の実施中及び実施後に両側脳出血（Grade 4）に一致する意識の悪化が認められ，脳炎（Grade 4）の診断に至った。ICU に移送されて挿管され，酸素療法を受けた。カスポファンギン，アムホテリシン B リポソーム製

剤，Bactrim，バンコマイシン，メチルプレドニゾロン，及びアシクロビルが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），当該被験者の状態は安定していて，血小板輸血を受け，脳出血が消失した。治験責任医師は，遷延する血小板減少症を含む CTL019 輸注後の骨髄無形成の持続が脳出血の発現に寄与した主な要因であると考えた。中枢神経系の MRI により，円形の境界を有する 2 つの結節を含む多数の病変が示された。中脳灰白質の T2 強調画像上で髄膜浸潤を示唆する高信号が認められた。CTL019 の輸注から 67 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の脳脊髄液（CSF）の検査により，赤血球数は 1 個で，髄液糖量は正常で，髄液蛋白の軽度増加（蛋白：0.57 g/L）が示された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に血清を用いたヒトヘルペスウイルス 6 のポリメラーゼ連鎖反応検査（HHV 6 B PCR 検査），脳脊髄液を用いた HHV 6 B PCR 検査，及び脳脊髄液を用いたトキソプラズマ症の PCR 検査が実施された。

CTL019 の輸注から 68 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に脳炎感染に関連する脳波（EEG）上の発作（Grade 3）と診断された。Bactrim，フェニトイン，メロペネム，ガンシクロビル，ピペラシリン・タゾバクタム，レベチラセタム，及びメチルプレドニゾロンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），PCR 検査の結果により脳脊髄液中の 6.25 log コピー/mL の HHV6 B（Grade 4）及びトキソプラズマ症（Grade 4）が示された。PCR 検査は血液中の HHV6 B も陽性（5.02 log コピー/mL）であった。血中免疫グロブリン G は 22.43 g/dL であった。テイコプラニン及びホスカルネットが投与された。

CTL019 の輸注から 76 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に T 細胞除去幹細胞ブーストを受けた。ガバペンチンが投与された。輸注から 79 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に抜管され，自発呼吸下に置かれた。本被験者は話したり，動いたりすることが可能で自律神経障害の危険性は低かったが，低体温，痙縮，及びコミュニケーション不能があった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），酸素療法を受け，血液検査の結果はトキソプラズマ症陰性であった。意識はあるが，錐体外路症候群及び喉頭ジスキネジアがあった。顕著な無形成が持続していて輸血依存であった。CTL019 の輸注から 84 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の MRI により病変の不変が示された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の CSF の分析により，蛋白は 1.15 g/L，グルコースは 3.5 mmol/L であることが示された。ジアゼパムが投与された。CTL019 の輸注から 85 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の WBC 数は 0.22×10^9/L（Grade 4），RBC 数は 2.78×10^{12}/L，血小板数は 31×10^9/L（Grade 3）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は ICU から退室した。最新の PCR の結果は，血液及び CSF 中のトキソプラズマ症陰性で，CSF 中の HHV6 も陰性であったが，血液中の HHV6 が陽性であった。

脳炎は，最後に入手された報告時点で消失していた。好中球減少症及び汎血球減少症は，最後に入手された報告時点で継続中であった。胸膜感染及び EEG 上の発作の転帰は最後に入手された報告時点で継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 4 月 25 日）の時点で一次追跡調査期を継続中であった。

治験責任医師は，2 件のサイトカイン放出症候群，脳炎，EEG 上の発作，及び汎血球減少症については CTL019 と関連ありと判断したが，皮下組織膿瘍，胸水，及び胸膜感染については CTL019 及びリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。脳炎のその他の可能性のある寄与因子は，過去の治療により引き起こされた免疫抑制があった。治験責任医師は，CTL019 輸注後の骨髄無形成の持続が脳炎の原因になったものと判断した。また，治験責任医師は，「CAR 発現生 T 細胞の極端な増殖を伴う極めて強い CRS が 2 件発現したこと」が汎血球減少症の原因になったものと判断した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象（PT）：帯状疱疹，急性リンパ性白血病，サイトカイン放出症候群，及び肺真菌症

臨床的に注目すべき有害事象（PT）：サイトカイン放出症候群，及び肺真菌症

サイトカイン放出症候群の発現時期：CTL019 輸注日から 4 日後

治療群：CTL019

被験者背景：1[redacted]歳，男性，白人

既往歴：各種物質毒性（メトトレキサート），帯状疱疹（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より），胃腸出血，レンサ球菌性敗血症，及び脳出血

合併症：ナッツ及びトマトに対する食物アレルギー，Movicol に対する薬物過敏症，高血圧，及び血中尿酸増加

治療歴：4 ラインの前治療歴あり。同種幹細胞移植歴あり。放射線療法歴なし。

事象の詳細：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加に同意し，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−74）に帯状疱疹（Grade 3）が発現し，アシクロビルナトリウムが投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院し，アシクロビルナトリウムの投与が継続された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−71）に発熱（Grade 1）が発現したが，その日のうちに消失した。尿素-クレゾール-スルホン酸ナトリウムの外用及び濃厚血小板の投与が実施されたほか，Glandomed 口内洗浄剤の予防的投与が開始された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に疼痛（Grade 2）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−66）にそう痒症（Grade 2）が発現し，塩酸ジフェンヒドラミンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−65）に悪性腫瘍の急速な進行（急性リンパ性白血病；Grade 4）が認められ，1.55 g/L の末梢血中芽球数（Grade 4），腎浸潤，骨痛，及び斑状肺浸潤が，酸素化の減少及び全般的状態の悪化が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発熱（Grade 2）を来したが，パラセタモールが投与され，その日のうちに消失した。ピペラシリン・タゾバクタムの予防的投与が実施された。デキサメタゾン，シタラビン，シクロホスファミド，及び PEG-L-アスパラギナーゼの投与も実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−63）に疼痛に対しては塩酸トラマドールが

投与されたほか，そう痒症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−59）に急性リンパ性白血病が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−30）に帯状疱疹が消失した。シクロホスファミド（500 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−9］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−8］）及びフルダラビン（30 mg/m^2，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−9］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−6］）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 1.8×10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の臨床検査では，白血球（WBC）数は 0.03×10^9/L（Grade 4）で，酸素飽和度は 98%であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に免疫グロブリン減少（Grade 2）が認められたが，ヒト免疫グロブリンの投与を受けて発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現し，初発症状には発熱（体温：40.7°C），筋緊張低下，低酸素症，末梢性疲労，及び肝機能障害があった。ノルエピネフリンが投与された。翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（CTL019 の輸注から 5 日後）にサイトカイン放出症候群が Grade 3，さらには Grade 4 に悪化し，免疫グロブリン減少（Grade 2）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症（Grade 2）が発現し，トシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。免疫グロブリン減少に対してはエピネフリン，ノルエピネフリン，テオフィリン，メタミゾール，及びヒト免疫グロブリンが投与され，ボーラス輸液及び経鼻カニューレによる酸素投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に免疫グロブリン減少が消失した。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群が消失し，アスペルギルス感染予防としてアムホテリシン B リポソーム製剤の投与が開始された。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に低酸素症が消失した。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胸部 CT 検査により左肺上葉のアスペルギルス感染が疑われた。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺真菌症（Grade 3）と診断され，アムホテリシン B リポソーム製剤及びボリコナゾールが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に免疫グロブリン減少（Grade 2）が再度認められたが，ヒト免疫グロブリンの投与を受けて発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の CT 検査により，左肺上葉の感染拡大が示された。CTL019 の輸注から 33 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の胸部 CT 検査により，左肺上葉のアスペルギルス感染の浸潤縮小が示され，カスポファンギン酢酸塩が投与された。CTL019 の輸注から 41 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に退院した。疼痛及び肺真菌症は，最後に入手された報告時点で継続中であった。

CTL019 の輸注から 247 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血液検査に基づく効果判定によって疾患再発が確認されたため，効果不十分を理由に本試験の一次追跡調査期が中止された。二次又は生存に関する追跡調査期に組み入れられず，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に同意を撤回した。

治験責任医師は，肺真菌症については 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，サイトカイン放出症候群については CTL019 と関連ありと判断したが，帯状疱疹及び急性リンパ性白血病については関連なしと判断した。