# 2　B2205J 試験

## 2.1　死亡

**被験者番号** [redacted]

**死亡に至った事象**：急性リンパ性白血病

**重篤な有害事象（PT）**：蜂巣炎，サイトカイン放出症候群，呼吸不全，及び腎不全

**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，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：**1[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**肺炎及び大腸菌性菌血症

**合併症：**脱毛症，肺真菌症（治療薬にミカファンギンを含む），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高血糖，血中ビリルビン増加，及び低カルシウム血症

**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を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−21），出血性膀胱炎（Grade 4）を伴うヒトポリオーマウイルス感染（Grade 4）と診断された。フェナゾピリジン，オキシブチニン塩酸塩，バラシクロビル，及びシドフォビルが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−29），右眼窩蜂巣炎（Grade 3）と診断され，被験者は入院した（入院日は不明）。両側の肘及び大腿に硬結を伴う疼痛もみられた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），白血球（WBC）数は 0.1 k/μL であった。アムホテリシン B，バンコマイシン，セフェピム，及びメトロニダゾールベンゾアートが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−27），蜂巣炎が消失した。シタラビン（500 mg/m$^2$，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−7］から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−6］）及びエトポシド（150 mg/m$^2$，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−7］から 20[redacted] 年 [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−3），味覚異常（Grade 1）が発現し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），うつ病（Grade 2）が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），2.3 × 10$^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において，血小板数は 40 × 10$^9$/L（Grade 3）であり，好中球絶対数（ANC）は 0（Grade 4），クレアチニン値は 23 μmol/L，血中尿素窒素（BUN）は 6.07 mmol/L，血圧の範囲は 128/92 mm/Hg～140/102 mm/Hg，酸素飽和度の範囲は 94%～99%，及び脈拍数の範囲は 96 拍/分（bpm）～114 bpm であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は入院の上，CTL019 の輸注を受けたが，低酸素症（Grade 2）が発現し，酸素飽和度は 88%であった。また，頻脈及び高熱を呈し，脈拍数は 114 bpm，及び体温は 39.8°C であった。解熱剤が投与されたほか，酸素吸入も実施された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），

サイトカイン放出症候群（Grade 2，最高 Grade は 4）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血小板減少症（44 × $10^9$/L）（Grade 3）及び好中球減少症（ANC：0）（Grade 4）が認められた。血小板輸血が行われた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），錯乱状態（Grade 2）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 3 に悪化した。症状が進行したことに伴い，翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低酸素症が Grade 3 に悪化し，さらに低血圧（Grade 4）が認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），挿管が行われた。酒石酸水素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，サイトカイン放出症候群及び発熱が Grade 4 に悪化し，体温は 41°C であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），呼吸窮迫が増加し，呼吸不全，血尿（いずれも Grade 4），及び乏尿（Grade 3）と診断された。アトロピン，エタネルセプト，フロセミド，アルプロスタジル，及びシドフォビルが投与された。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低酸素症が消失した。症状のさらなる進行が認められ，CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頻脈（Grade 1）が発現し，脈拍数は 121 bpm であった。また，1 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），腎不全（Grade 4）（クレアチニン値：234 μmol/L［Grade 2］，BUN：26.42 mmol/L），鼻出血，及び喀血（いずれも Grade 4）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血液透析カテーテルが挿入された。持続的腎代替療法が実施されたほか，エピネフリン，バソプレシン及びその類似体であるノルエピネフリンが投与された。トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，エタネルセプトが投与されたほか，2 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。実施医療機関で行われたフローサイトメトリーの結果，末梢血中の芽球上に CD20 の発現が確認されたほか，芽球数の増加がみられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，一次追跡調査期から除外され，白血病のさらなるコントロールのためにリツキシマブ及びデキサメタゾンが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），体液過剰であることが判明し，換気法が対流換気法から振動換気法に切り替えられた。腫瘍崩壊症候群（TLS）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，中心静脈ラインカテーテルが挿入された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），BK ウイルス関連出血性膀胱炎及び腎不全を伴う急速に進行した ALL が原因で死亡した。味覚異常，うつ病，好中球減少症，血小板減少症，錯乱状態，低血圧，サイトカイン放出症候群，乏尿，出血性膀胱炎，ヒトポリオーマウイルス感染，血尿，頻脈，血中クレアチニン増加，腎不全，鼻出血，及び喀血は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，錯乱状態は 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は CTL019 と関連ありと判断したが，呼吸不全，腎不全，及び蜂巣炎は CTL019 と関連なしと判断した。

## 2.2　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，血小板減少症，易刺激性，気力低下，激越 - 2 件，幻覚 - 2 件，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

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**1[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**腕神経叢損傷及び両側精巣摘除

**合併症：**悪心，上気道咳症候群，低γグロブリン血症，咳嗽，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，貧血，及び血小板減少症（Grade 1）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

**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 20[redacted]年[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−31）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−15）にかけて，血小板減少症の Grade が Grade 1 と Grade 4 の間で変動した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），1.5 × 10$^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，血圧の範囲は 105/63 mmHg～118/72 mmHg であり，酸素飽和度の範囲は 98%～100%，血小板数は 136 × 10$^9$/L（Grade 1），BUN は 6.43 mmol/L，及びクレアチニン値は 26 µmol/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイトカイン放出症候群（Grade 1，最高 Grade は 4）が発現し，被験者は入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），最初に発現した症状は頻脈（Grade 2）及び高熱（体温：39.5°C）であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脈拍数は 122 拍/分（bpm）であり，呼吸困難（Grade 3）及び不安（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，呼吸困難が Grade 2 に改善した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血小板減少症が Grade 2 に悪化し，血小板数は 59 × 10$^9$/L であった。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，悪寒（Grade 1）が発現した。セフェピム，パラセタモール，イブプロフェン，及びロラゼパムが投与された。

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，低血圧（Grade 4），頭痛（Grade 2），気力低下，及び易刺激性（いずれも Grade 1）が発現したほか，血小板減少症が Grade 4 に悪化した。バンコマイシン，トブラマイシン，フェンタニル，及びボリコナゾールが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），不安が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイトカイン放出症候群がさらに Grade 4 に悪化し，急性腎障害（Grade 4）（BUN：5.36 mmol/L，クレアチニン値：58 µmol/L），低酸素症（Grade 4），幻覚（Grade 1），

錯乱状態（Grade 2），及び激越が発現したほか，血小板減少症が Grade 3（血小板数：$26 \times 10^9$/L）に改善し，頻脈が Grade 3（脈拍数：143 bpm）に悪化し，血圧は 126/53 mmHg であった。メチルプレドニゾロン，エピネフリン，及び酒石酸水素ノルエピネフリンが投与された。挿管が行われて高頻度振動換気（HFOV）が施行されたほか，持続的腎代替療法が実施され，1 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。酸素吸入及び昇圧薬も投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），易刺激性及び気力低下が消失した。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，悪寒及び頭痛が消失し，口腔内出血及び鼻出血（いずれも Grade 3）に対して新鮮凍結血漿，クリオプレシピテート（第 I 因子，第 VIII 因子，及び第 XIII 因子），フォンウィルブランド因子，全血，及び血小板が投与されたほか，エタネルセプトが投与され，2 回目のトシリズマブ（8 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，血小板減少症が Grade 2 に改善した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血小板数は $40 \times 10^9$/L（Grade 3）であった。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，幻覚及び激越が消失した。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，錯乱状態，低酸素症，低血圧，及び呼吸困難が消失し，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に改善し，2 件目の激越（Grade 2）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻脈が消失した。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血小板減少症が Grade 3（血小板数：$40 \times 10^9$/L）に悪化し，脈拍数は 97 bpm であった。CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血小板減少症が Grade 2 に改善し，Grade 2 の増加が認められた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），2 件目の幻覚（Grade 2）が発現した。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血小板減少症が Grade 1 に改善し，血小板数は $71 \times 10^9$/L（Grade 2）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），幻覚及び激越が消失した。CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2 件目の頭痛（Grade 2）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血小板減少症が消失した。CTL019 の輸注から 30 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，頭痛が消失した。CTL019 の輸注から 32 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，被験者は退院した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 61 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，急性腎障害が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中尿素増加が消失した。CTL019 の輸注から 255 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，骨髄検査により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，生存に関する追跡調査期に組み入れられた。

治験責任医師は，幻覚及び錯乱状態は 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，易刺激性，及び気力低下は CTL019 と関連ありと判断した。血小板減少症はリンパ球除去化学療法と関連ありと判断したが，激越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，痙攣発作，及びロタウイルス感染

**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，痙攣発作，及びロタウイルス感染

**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：**[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**出血性膵炎及び軟部組織感染

**合併症：**ビタミン B12 欠乏及び痙攣発作（Grade 2，20[redacted]年より）

**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を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−7）より被験者は入院し，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−3），発熱（Grade 2）が発現した。バンコマイシン，ボリコナゾール，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 1），$1.6 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，WBC 数は $0.1 \times 10^9$/L（Grade 4）であり，脈拍数の範囲は 90 拍/分（bpm）～118 bpm，血圧の範囲は 91/54 mm/Hg～116/65 mmHg 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 4）が発現し，発熱は Grade 2（体温：39.7°C）の状態が継続した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），最初に発現した症状は，低血圧（Grade 1）（血圧：110/40 mmHg），疲労，及び心電図検査により確認された洞性頻脈（脈拍数：138 bpm）であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），発熱が Grade 3 に悪化し，体温は 40.5°C であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），動脈ラインが挿入された。バンコマイシン，ボリコナゾール，ピペラシリン・タゾバクタム，トブラマイシン，ダプトマイシン，ノルエピネフリン，エピネフリン，パラセタモール，及びバソプレシンが投与されたが，血圧は依然として不安定であり，1 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。

CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，発熱が Grade 2 に改善し，体温は 39.4°C であった。また，低酸素症が発現した。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，2 回目のトシリズマブ（4 mg/kg）が投与されたほか，エタネルセプトが投与された。酸素及び低用量の昇圧薬も投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左側の震えを伴う痙攣発作（Grade 2）が発現し，これは強直性間代性運動に進展したほか，発熱が Grade 3（体温：40.5°C）に悪化した。その結果，トシリズマブ（8 mg/kg）が再度投与されたほか，動脈ライン挿入及び気管内挿管が行われた。ロラゼパム，レベチラセタム，及びジアゼパムが投与された。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，疲労及び痙攣発作が消失し，血圧は 101/45 mmHg であった。翌日

（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），洞性頻脈及び発熱が消失し，脈拍数は 99 bpm であり，体温は 36.1℃ であった。

CTL019 の輸注から 9 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，低酸素症が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，不安（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は退院した。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，不安が消失し，浮動性めまい及び頭痛（いずれも Grade 1）が認められた。CTL019 の輸注から 30 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，浮動性めまい及び頭痛が消失した。

CTL019 の輸注から 110 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，下痢，2 件目の浮動性めまい（いずれも Grade 1），悪心，嘔吐（いずれも Grade 2），及び腹痛が発現し，ロタウイルス感染（Grade 3）及び脱水（Grade 3）と診断され，被験者は入院した。輸液による電解質補充療法が実施されたほか，オンダンセトロンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脱水が消失した。CTL019 の輸注から 112 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，悪心及びロタウイルス感染が消失し，被験者は退院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），嘔吐が消失した。CTL019 の輸注から 114 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，浮動性めまいが消失した。CTL019 の輸注から 142 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，下痢が消失した。被験者は，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点で一次追跡調査期であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 と関連ありと判断したが，痙攣発作及びロタウイルス感染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，急性腎障害，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，肺炎，及び貧血

**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，白人

**既往歴：**橈骨骨折，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，悪心，疲労，下痢，及び内出血発生の増加傾向

**合併症：**続発性甲状腺機能低下症，メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子突然変異，末梢性ニューロパチー，白質病変，骨痛，便秘，発熱，咳嗽，無気肺，胸水，汎血球減少症，貧血（Grade 2，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～），低アルブミン血症，低カリウム血症，高血糖，及びプロトロンビン時間延長

**事象の詳細：**

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスを受けた。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），貧血（Grade 3）と診断された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），$2.5 \times 10^8$ 個の CAR19 発現生 T 細胞が輸注された。輸注時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において，RBC 数は $2.62 \times 10^{12}$/L であり，WBC 数は $0.7 \times 10^9$/L（Grade 4），血小板数は $27 \times 10^9$/L（Grade 3），ANC は $0.25 \times 10^9$/L（Grade 4），ヘモグロビン値は 78 g/L，クレアチニン値は 49 µmol/L，BUN は 4.28 mmol/L，酸素飽和度は 100%，脈拍数の範囲は 68 拍/分（bpm）～98 bpm，血圧の範囲は 93/50 mmHg～105/63 mmHg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），サイトカイン放出症候群（Grade 2，最高 Grade は 4）が発現したため，被験者は入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），最初に発現した症状は，倦怠感，頻脈（脈拍数：98 bpm），疲労（すべて Grade 2），頭痛（Grade 1），低血圧（血圧：93/50 mmHg），血小板減少症（血小板数：$27 \times 10^9$/L）（いずれも Grade 3），悪心，嘔吐，及び発熱（体温：39.4°C）（すべて Grade 2）であった。塩化ナトリウム，パラセタモール，ロラゼパム，セフェピム，posaconazole，オンダンセトロン，バンコマイシン，トブラマイシン，モルヒネ，及びオキシコドンが投与されたほか，酸素吸入が実施された。CTL019 の輸注翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），悪寒（Grade 1）が発現し，貧血が Grade 2（RBC 数：$2.12 \times 10^{12}$/L，ヘモグロビン：63 g/L）に改善し，ノルエピネフリン及びエピネフリンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），悪寒が無処置で消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化した。症状がさらに進行したことから，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症（Grade 4）を呈し，急性腎障害（Grade 4）と診断された。エタネルセプト，ミカファンギン，メチルプレドニゾロン，及び持続性の低血圧の治療を目的としたバソプレシンが投与されたほか，1 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。挿管が待機的に行われ，サイトカイン放出症候群に伴う水分過負荷及び急性腎障害が発現したため，持続的腎代替療法（CRRT）が開始された。

CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貧血が Grade 3 に悪化し，RBC 数は $2.57 \times 10^{12}$/L であり，ヘモグロビン値は 76 g/L であった。また，BUN は 2.86 mmol/L であり，クレアチニン値は 22 µmol/L であった。トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，トブラマイシンが投与されたほか，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びノルエピネフリンが投与された。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。同日，発熱（体温：39.6°C，Grade 2）が認められ，貧血が Grade 1 に改善して同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。バンコマイシンが投与されたほか，セフェピムの投与が継続された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻脈が消失した。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2 件目の貧血（Grade 3）と診断された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低酸素症が消失し，肺炎（Grade 2）と診断され，RBC 数は $2.59 \times 10^{12}$/L であり，ヘモグロビン値は 77 g/L であった。ピペラシリン・タゾバクタムが投与された。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，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），急性腎障害が消失し，クレアチニン値は 65 µmol/L であり，BUN は 6.07 mmol/L であった。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低血圧が消失し

た。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），貧血が Grade 2 に改善し，その翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Grade 3（RBC 数：$2.69 \times 10^{12}$/L，ヘモグロビン値：80 g/L）に再び悪化した。

CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，頭痛が消失した。CTL019 の輸注から 21 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，貧血が Grade 2 に改善し，RBC 数は $3.2 \times 10^{12}$/L であり，ヘモグロビン値は 96 g/L であった。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，嘔吐が消失した。CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，倦怠感，疲労，及び肺炎が消失した。CTL019 の輸注から 42 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，悪心が消失した。CTL019 の輸注から 84 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，貧血が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），骨髄検査の結果，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 124 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，進行性 ALL 及び寄与因子としての細菌性敗血症が原因で死亡した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，急性腎障害，及び低酸素症は CTL019 と関連ありと判断したが，貧血及び肺炎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，錯乱状態，好中球減少症，及び貧血

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日から 9 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**1[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**ヘルニア修復及び精巣固定

**合併症：**不安（Grade 2，20[redacted]年より）及び末梢性感覚ニューロパチー（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より）

**事象の詳細：**

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスを受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−36），脈拍数は 98 拍/分（bpm）であり，血圧は 140/58 mmHg，酸素飽和度は 98%，ヘモグロビンは 137 g/L，クレアチニン値は 66 µmol/L，BUN は 4.28 mmol/L，国際標準比（INR）は 1.30（Grade 1），プロトロンビン時間は 12.9 秒，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 37.5 秒（Grade 1），ANC は $7.92 \times 10^{9}$/L であった。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），$1.2 \times 10^{8}$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，WBC 数は $95.1 \times 10^{9}$/L，芽球比率は 97%であり，浮動性めまい（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，発熱（Grade 2），下痢

（Grade 2），及び悪心（Grade 3）が発現し，血清フェリチンは 16500 µg/L，芽球比率は 98%，及び C− 反応性蛋白は 160 mg/L であった。パラセタモール，セフェピム，ホスアプレピタント，ジフェンヒドラミン，プロメタジン，及びアプレピタントが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群（Grade 2，最高 Grade は 4）が発現したため被験者は入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），最初に発現した症状は，低酸素症（Grade 3）（その後，Grade 4 に悪化），錯乱状態（Grade 1），好中球減少症（Grade 4），急性腎障害（Grade 4），肺水腫（Grade 4），発熱の Grade 3（体温：40.9°C）への悪化，低血圧（Grade 4），頻脈（Grade 3），咳嗽（Grade 1），食欲減退（Grade 3），及び呼吸困難（Grade 4）であった。トリプルルーメン透析カテーテルが留置され，人工呼吸器が装着されたほか，腎代替療法及び経鼻カテーテルによる酸素補給が行われた。塩化ナトリウムが投与され，酒石酸水素ノルエピネフリンが投与されたほか，パラセタモール及びセフェピムの投与が継続された。症状が進行したことに伴い，CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に左室機能不全（Grade 3）が発現し，血圧は 93/49 mmHg であり，脈拍数は 129 bpm 及び 136 bpm，酸素飽和度は 97%，ANC は $0.1 \times 10^9$/L（Grade 4），クレアチニン値は 79 µmol/L，BUN は 8.21 mmol/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），気管内挿管及び動脈ライン留置が行われ，1 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与されたほか，エピネフリンが投与された。

CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，気管出血（Grade 2）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），バソプレシン並びにエタネルセプトの 1 回目の投与，及びトシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。ミルリノンも投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），INR は 1.30（Grade 1）であり，プロトロンビン時間は 12.8 秒，APTT は 37.9 秒（Grade 1）であった。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸水（Grade 2）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），2 回目のエタネルセプトが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），メチルプレドニゾロンが 2 回投与された。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貧血（Grade 3）が認められ，ヘモグロビンは 74 g/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），3 回目のメチルプレドニゾロンが投与された。

CTL019 の輸注から 21 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，気管出血が Grade 3 に悪化した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），間質性肺疾患（Grade 4）が発現し，3 回目のエタネルセプトが投与された。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，3 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。CTL019 の輸注から 26 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，4 回目のエタネルセプトが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は，骨髄に腫瘍が浸潤している可能性が高い非寛解として報告された。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，難治性の B 細胞性 ALL に罹患していることが判明し，CD19 陰性芽球の増加がみられ（芽球比率は約 70%），5 回目のエタネルセプトが投与された。浮動性めまい，急性腎障害，咳嗽，サイトカイン放出症候群，食欲減退，肺水腫，発熱，下痢，悪心，錯乱状態，低血圧，頻脈，低酸素症，呼吸困難，好中球減少症，左室機能不全，貧

血，気管出血，胸水，及び間質性肺疾患は，最後に入手された報告書の時点で継続中であった。腫瘍崩壊症候群（TLS）は認められなかった。CTL019 の輸注から 35 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ALL が原因で死亡した。

治験責任医師は，錯乱状態及び貧血はリンパ球除去化学療法と関連ありと判断し，サイトカイン放出症候群及び好中球減少症は CTL019 と関連ありと判断した。

**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，上気道感染，譫妄，易刺激性，及び嚥下障害

**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：**点状出血，鼻出血，ライノウイルス感染，エンテロコッカス検査陽性，鼻閉，咳嗽，肝脾腫大，発熱，上気道感染，蒼白，中心静脈カテーテル留置，腫瘍崩壊症候群，高尿酸血症−2 件，悪心，コロナウイルス感染，RS ウイルス感染，カンジダ検査陽性，舌病変，及び舌・口唇の変色

**合併症：**鼻漏，血管腫，挫傷，血小板減少症，貧血，血中乳酸脱水素酵素増加，頻脈，便秘，及び脱毛症

**事象の詳細：**

本被験者は，CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスを受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−32），易刺激性（Grade 1）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−6），白血球減少症（Grade 4）が発現し，WBC 数は $0.30 \times 10^9$/L（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−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），低酸素症（Grade 3）及び発熱（Grade 2）を伴う発熱性好中球減少症（Grade 3）が認められた。バンコマイシン及びアジスロマイシンが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻呼吸（Grade 3）がみられ，肺炎（Grade 2）と診断された。バンコマイシン及びアジスロマイシンが投与されたほか，酸素が投与された。発現日同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻呼吸及び発熱が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $0.8 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脈拍数の範囲は 106 拍/分（bpm）～128 bpm であり，血圧の範囲は 105/81 mmHg～95/47 mmHg，酸素飽和度の範囲は 96%～99%，体温の範囲は 36.2°C～37.2°C，WBC 数は 0（Grade 4）であり，肺炎が消失したと報告された。CTL019 の輸注翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から輸注 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にかけて，サイトカイン放出症候群（Grade 1 と Grade 3 の間で変

動）の発現により被験者は入院した。最初に発現した症状には高熱（体温の範囲：38.4°C～40.7°C，血圧の範囲：70/30 mmHg～104/48 mmHg）があり，この期間中に頻呼吸及び頻脈が発現し，胸部 X 線検査によりびまん性肺野陰影増加及び右胸水が確認された。

CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，依然として発熱を認め，悪寒がみられ，体調が悪そうであった。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 に悪化したほか，血中クレアチニン増加と血中尿素増加（いずれも Grade 3）を伴う腎機能障害（Grade 3）及び呼吸窮迫（Grade 4）が発現した。症状が進行したことに伴い，高熱（体温：40.4°C），低血圧，及び頻脈を呈した。挿管が行われ，エピネフリン及びノルエピネフリンが投与されたほか，1 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与され，また昇圧薬及び酸素が投与された。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，易刺激性が消失したほか，発熱が消失し，体温は 37.1°C であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱性好中球減少症が消失したと報告され（体温：37.4°C），サイトカイン放出症候群が Grade 3 に改善したが，腎機能の持続的な悪化がみられた。

CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低血圧が消失し，血圧は 100/53 mmHg であった。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，抜管が行われ，呼吸窮迫が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群がさらに Grade 2 に改善した。譫妄（Grade 2）及び 2 件目の易刺激性（Grade 1）が発現した。オランザピンが投与された。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，退院となった。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，嚥下障害（Grade 3）が発現した。CTL019 の輸注から 18 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。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。嚥下障害に対して言語療法が実施された。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腎機能障害，及び血中尿素増加が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中クレアチニン増加が消失し，クレアチニン値は 34 µmol/L であり，血中尿素窒素は 5.36 mmol/L であった。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，譫妄が消失し，白血球減少症が Grade 3 に改善した。CTL019 の輸注から 56 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，嚥下障害が消失し，2 件目の白血球減少症（Grade 2）が認められ，WBC 数は $2.20 \times 10^9$/L（Grade 2）であった。免疫グロブリンが投与された。

CTL019 の輸注から 85 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球減少症及び易刺激性が消失したと報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），上気道感染（Grade 1）と診断されたが，これは無処置で 20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に消失した。CTL019 の輸注から 129 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，骨髄中・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 209 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ALL が原因で死亡した。

治験責任医師は，上気道感染及び嚥下障害は 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は CTL019 と関連ありと判断したが，易刺激性及び譫妄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 - 2 件，低酸素症 - 2 件，気管支肺アスペルギルス症，サイトカイン放出症候群，及び肺炎

**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 - 2 件目，肺炎，ブドウ球菌感染，及び意識レベルの低下

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日から 9 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**末梢性ニューロパチー

**合併症：**過敏症（バンコマイシン）及び悪心

**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を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−34），発熱性好中球減少症（Grade 3）及び低酸素症（Grade 2）が認められ，被験者は入院した（入院日不明）。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），気管支肺アスペルギルス症（Grade 3）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胸部 X 線検査で右肺に陰影が認められ，CT 検査では両側に陰影及び硬化が確認され，ガラクトマンナン検査で陽性の結果が得られた。リネゾリド，セフタジジム，ミカファンギン，Bactrim，及びボリコナゾールが投与されたほか，酸素が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−30），胸部 X 線検査の結果，両側胸水（Grade 2）が認められた。発熱性好中球減少症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−33）に消失した。フロセミドが投与された。低酸素症及び胸水は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−26）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−20）に退院した。経過観察のための CT 検査の結果，進行性縦隔リンパ節腫脹が確認された。両側気腔疾患に著明な改善がみられたが，特に左下葉に硬化が残存していた。気管支肺アスペルギルス症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−12）に消失した。シクロホスファミド（500 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−14］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−13］）及びフルダラビン（30 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−14］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。しかし末梢血において芽球数増加が依然として確認されたことから，シタラビン（500 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−6］）及びエトポシド（150 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−5］）による別の化学療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $0.2 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において，WBC 数は $0.90 \times 10^9$/L（Grade 4）であり，ANC は 0（Grade 4），脈拍数の範囲は 118 拍/分（bpm）～139 bpm，酸素飽和度の範囲は 98%～100%であった。CTL019 の

輸注から 9 日後の 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，被験者は入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），最初に発現した症状は，2 件目の発熱性好中球減少症（Grade 3）（体温：38.9°C，ANC：0）及び洞性頻脈（Grade 1）であった。また，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に咳嗽（Grade 1）も発現した。ゲンタマイシン及びセフェピムが投与されたほか，パラセタモールの投与（疼痛及び発熱の予防のために開始されていた）が継続された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ANC は 0（Grade 4）であり，脈拍数は 138 bpm であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 1）が発現した。オンダンセトロン塩酸塩の投与（悪心及び嘔吐の予防のために開始されていた）が継続された。咳嗽及び嘔吐は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

症状が進行したことに伴い，CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に呼吸窮迫が悪化し，2 件目の低酸素症（Grade 3）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頭痛（Grade 1）が発現したが，これは無処置で発現日に消失した。酸素療法が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胸部 X 線検査により胸水を伴う斑状結節影が確認され，多発性肺炎（Grade 3）と診断され，WBC 数は $2.30 \times 10^9$/L（Grade 2）であり，ANC は 0（Grade 4）であった。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸水（Grade 1）及び嘔吐（Grade 1）と診断された。アムホテリシン B リポソーム製剤，ボリコナゾール，レボフロキサシン，カスポファンギン，及びフロセミドが投与されたほか，酸素療法（強化された呼吸補助）が継続された。熱が持続的に認められた（体温：40.5°C）ほか，頻脈及び頻呼吸がみられた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），事象（嘔吐）が Grade 2 に悪化したが，プロメタジンの投与後に消失した。

CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血液培養検査でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の存在が確認され，ブドウ球菌感染（Grade 1）と診断された。リネゾリド，Bactrim，及びボリコナゾールが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ブドウ球菌感染が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頬及び腕に紅斑性皮疹（紅斑性皮疹）（Grade 1）が発現した。CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CT 検査の結果，多発性肺炎の進行，混合型肺水腫，及び左胸水のわずかな増加を伴う中等度の右胸水が確認された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），Grade 1 の嘔吐が発現したが，これは無処置で発現日に消失した。

CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，四肢に散在性淡紅色斑（斑状皮疹）（Grade 1），左胸郭上部に角張った紫色の斑病変（斑）が出現した。1 回目のトシリズマブ（200 mg）が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱性好中球減少症及び斑が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），意識レベルの低下（Grade 1）が認められたが，これは無処置で発現日に消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群も消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，末梢血中の芽球評価に基づいて非寛解と判定された。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。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），維持液及び低用量 ARA−C が投与された。

治験責任医師によれば，被験者は疾患進行のために本試験から離脱し，姑息的化学療法を必要とした。洞性頻脈，悪心，低酸素症，肺炎，胸水，及び斑状皮疹は，最後に入手された報告書の時点で継続中であった。CTL019 の輸注から 101 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，進行性 ALL が原因で死亡した。

治験責任医師は，2 件目の発熱性好中球減少症，2 件目の低酸素症，ブドウ球菌感染，及び意識レベルの低下は，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は CTL019 と関連ありと判断し，肺炎はリンパ球除去化学療法と関連ありと判断した。しかし 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 1 件目の低酸素症は関連なしと判断した。

# 3　C2201 試験

## 3.1　死亡

**被験者番号** [redacted]

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**ブドウ球菌性菌血症，サイトカイン放出症候群，気道感染，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，気道感染，単純ヘルペス，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：**5[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**冠動脈バイパス移植

**合併症：**冠動脈疾患及び喘鳴

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−106），中心静脈カテーテル（ヒックマンカテーテル）の *in situ* 挿入が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−73），ヒックマンライン感染及びそれに伴う敗血症が発現したため入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血液培養の結果，グラム陽性球菌が確認され，ブドウ球菌性菌血症（Grade 4）と診断された。さらにこの日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右内頚静脈血栓症（Grade 3）及び肺炎（Grade 2）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−71），中心静脈カテーテルが抜去された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−70），血液培養の結果，ブドウ球菌性菌血症が確認された。治療薬はバンコマイシン，フルクロキサシリン，ピペラシリン・タゾバクタム，アジスロマイシン，アモキシシリン・クラブラン酸，オセルタミビル，及びエノキサパリンを含んだ。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−67），退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−64），肺炎が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−57），ブドウ球菌性菌血症が消失した。

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，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間，1 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−11），左室駆出率は 58%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−7）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）にかけて，シクロホスファミド（累積投与量：1650 mg）及びフルダラビン（累積投与量：165 mg）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 5.1000 × $10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），輸注前において，クレアチニン値は 69 µmol/L（RR：70～110 µmol/L），尿素は 4.60 mmol/L（RR：3～8 mmol/L），白血球（WBC）数は 2.1 × $10^9$/L（RR：4～10 × $10^9$/L），

ヘモグロビン値は 94 g/L（RR：130～170 g/L），ヘマトクリットは 0.26（RR：0.4～0.5），赤血球（RBC）数は 2.98 × $10^{12}$/L（RR：4.5～5.5 × $10^{12}$/L），血圧は 120/70 mmHg，及び体温は 36.4°C であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），最初に現れた症状は低血圧（血圧：115/60 mmHg）であり，体温は 38.1°C であった。X 線検査の結果，右側中下肺野に非典型的な浸潤影が認められて気道感染（Grade 3）と診断され，これによって入院期間が延長された（CTL019 の輸注を受けるために 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院した）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3），体温は朝が 38.7°C で，午後まで徐々に 39.9°C まで上昇した。頻脈（心拍数：140 bpm）が認められ，室内気吸入時酸素飽和度は 92%，CRP は 75.6 mg/L，動脈血酸素分圧は 72 mmHg であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）にトシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），動脈血酸素分圧は 78 mmHg（RR：80～100 mmHg），CRP は 93 mg/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），クレアチニン値は 278 µmol/L（RR：60～110 µmol/L）で，急性腎障害（Grade 2）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6），病態に改善がみられなかったことから，集中治療室（ICU）に移送され，挿管が行われて酸素療法（CPAP，最高供給濃度：35%）が開始された。加えてラニチジン，セフトリアキソン，アジスロマイシン，ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン，ゲンタマイシン，エノキサパリン，ヘパリン，フロセミド，メトプロロール，メトロニダゾール，ノルエピネフリン（低用量），アルブミン（ヒト），濃厚赤血球輸血，パラセタモール，バラシクロビル，及びメチルプレドニゾロンが投与されたほか，輸液蘇生も実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），胸部 X 線検査の結果，右側中下肺野に持続性の濃い硬化と右側少量胸水が確認された。右側中肺野に含気の改善が認められ，高熱が消失した（体温：38.5°C）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8），血圧は安定し，抜管が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9），サイトカイン放出症候群に対して投与を開始したメチルプレドニゾロンの漸減を完了した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），急性腎障害が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14），口唇に病変が発現し，単純ヘルペス（Grade 2；スワブ検査陽性により確認）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），WBC 数は 2.7 × $10^{9}$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17），貧血（Grade 2，ヘモグロビン値：76 g/L，ヘマトクリット：0.22，及び RBC 数：2.31 × $10^{12}$/L）が認められ，WBC 数は 1.6 × $10^{9}$/L であった。（ヘルペス感染に対して）バラシクロビルが投与されたほか，（貧血に対して）濃厚赤血球輸血も実施された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28），気道感染が消失し，WBC 数は 5.7 ×

$10^9$/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ヘモグロビン値は 99 g/L，ヘマトクリットは 0.28，及び RBC 数は $2.88 \times 10^{12}$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 37），息切れが発現した（4 日間持続）。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），縦隔及び右肺のリンパ腫が再発し，両側胸水を伴う主気管支閉塞及び部分的な気管閉塞と，非代償性うっ血性心不全を伴う部分的な上大静脈閉塞を引き起こしていることが報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 51），本被験者は疾患進行により入院した。貧血及び好中球減少症が判明し，2 単位の濃厚赤血球輸血が実施された。治療薬はフロセミド，ステロイド剤，及びミダゾラムを含んだ。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 56），試験対象疾患が原因で死亡した。剖検は実施されなかった。単純ヘルペス，貧血，及び頚静脈血栓症は，死亡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については CTL019 と関連ありと判断したが，気道感染，急性腎障害，単純ヘルペス，及び貧血については CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。 治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症については，事象消失時には CTL019 輸注もリンパ球除去化学療法も実施されていなかったことから，CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**敗血症

**重篤な有害事象（PT）：**頻脈，発熱性好中球減少症，血小板数減少，疲労，尿路感染，リンパ管閉塞，サイトカイン放出症候群，肺塞栓症，深部静脈血栓症，誤嚥性肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，及び敗血症

**試験中止に至った有害事象(PT)：**誤嚥性肺炎

**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，嚥下障害，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，及び敗血症

**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：**4[redacted] 歳，女性，白人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**不安障害，低血圧，悪心，及び便秘

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−132），嘔吐及び頭痛（両方とも Grade 2）が発現した。

スクリーニング時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血圧は 102/73 mmHg，脈拍数は 98 拍/分，白血球（WBC）数は $5.80 \times 10^9$/L（RR：4～$10 \times 10^9$/L），好中球絶対数（ANC）は $4.40 \times 10^9$/L（RR：2～$7 \times 10^9$/L），及び血小板数は $136 \times 10^9$/L（RR：150～$400 \times 10^9$/L）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−116），本被験者は頻脈（Grade 2）を呈した状態で入院し，心拍数は 140 拍/分，血圧は 75/40 mmHg であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱性好中球減少症

（Grade 4）とも診断され，心モニタリング下に置かれた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血小板数減少（Grade 4，$40 \times 10^9$/L）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ANC は $0.20 \times 10^9$/L であった。治療は血小板輸血を含んだ。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−108），発熱性好中球減少症は治験責任医師によって消失したとみなされ，同日の ANC 値は $0.1 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−105），頻脈が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−84），血小板数減少が消失した（血小板数：$121 \times 10^9$/L）。退院の詳細の報告はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−67），疲労（Grade 2）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−65），全身倦怠及び発熱が発現したため，本被験者は入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），入院中に，尿路感染（Grade 3）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−63），中間尿培養の結果，大腸菌が陽性であった。治療薬はゲンタマイシン，ピペラシリン・タゾバクタム，及びアモキシシリン・クラブラン酸を含んだ。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−63），疲労が消失し，退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−59），尿路感染が消失した。

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] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間，2 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−13）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−11）にかけて，シクロホスファミド（累積投与量：1380 mg）及びフルダラビン（累積投与量：138 mg）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），本被験者は入院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $3.0280 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），体重減少（Grade 1）が認められた。疼痛を伴う左耳下腺領域の急性腫脹が発現した（日付不明）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4），リンパ管閉塞（Grade 3）と診断された。治療薬はメチルプレドニゾロンを含んだ。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）と診断された。最初に現れた症状は低血圧（Grade 4，血圧：85/60 mmHg）及び頭痛の増強であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），リンパ節症（Grade 3）とも診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），頚部腫脹が増大した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頚部軟部組織の CT 検査により，頚部中央の高さから左耳に至る左頚部腫脹が確認され，左耳下腺は肥大し腫大した複数の耳下腺内リンパ節が認められたことから浸潤性リンパ腫が示唆された。また左鎖骨上窩リンパ節腫脹が認められ（測定された最大短径：11 mm），顕著な 1 cm 未満の左頚部リンパ節及び気管の左側部分の軽度の消失を伴う左副咽頭間隙の腫脹，副鼻腔及び乳突蜂巣の含気は十分であったことから，左頚部腫脹は疾患進行に起因すると結論された。左声帯麻痺が報告された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ICU に移送され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）にトシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。ピペラシリン・タゾバクタム，ラクテック，メタラミノール，メチルプレドニゾロン，ノルエピネフリン（低用量），及びバンコマイシンが投与されたほか，プロポフォール投与，輸液蘇生，メタラミノール投与，及び持続的気道陽圧法による酸素補給（最大供給酸

素濃度：60%）も実施された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低血圧が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6），サイトカイン放出症候群及び閉塞性リンパ節腫脹の徴候のために挿管が行われ，メチルプレドニゾロンの漸減が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7），トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8），抜管が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10），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），嚥下障害（Grade 3）及び発声障害（Grade 2）と診断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頚部リンパ節の生検により，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14），リンパ節症が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16），ICU から退室した。その後，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），息切れが発現し，CT 検査の結果，肺塞栓症（pulmonary embolism）に加え右総大腿静脈に外腸骨静脈にまで及ぶ血栓（深部静脈血栓症；両方とも Grade 3）が認められ，その後，低酸素状態を呈した。治療薬はエノキサパリン を含んだ。頚部病変のサイズが大きくて気道閉塞を引き起こしていること，及び tisagenlecleucel 又はステロイドの投与後も病変の縮小が認められなかったことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18）に局所放射線療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22），治療効果は「安定」であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23），肺塞栓症が Grade 2 に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32），誤嚥性肺炎（Grade 3）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），メチルプレドニゾロンが中止され，セフトリアキソンが投与されたほか，サルブタモールも投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36），頚部の CT 検査の結果，リンパ節腫瘤に起因する頭蓋底内頚静脈セグメントの閉塞が確認された。肺血管造影の結果，右主肺動脈並びに上葉及び下葉動脈内の肺塞栓症，及び過敏性肺炎が疑われる肺の斑状すりガラス様変化が確認された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），WBC 数は 2.9 × $10^9$/L（RR：4～10 × $10^9$/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37），敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（両方とも Grade 4）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），胸部 X 線検査の結果，両側性無気肺及び左下葉虚脱が確認された。ポリメラーゼ連鎖反応法による検査によってニューモシスチス・イロベチイ肺炎が確認された（日付不明）。治療薬はヒドロコルチゾン，ピペラシリン・タゾバクタム，リンコマイシン，及びプリマキンを含んだ。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41），発熱（体温：38.8°C），低血圧（89/47 mmHg），血液混入吐物，重度の息切れ，高炭酸ガス血症を伴う低酸素症，酸素流量 15 L において酸素飽和度低下，及び呼吸不全が発現した。血液培養の結果，大腸菌が陽性であり，WBC 数は 3.010 × $10^9$/L であった。動脈血カルボキシヘモグロビン値は 1.4%，動脈血 pH は 7.28 であった。その後，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，ICU への入室と緊急挿管を要した呼吸障害が発現した。瞳孔散大が認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），敗血症が原因で死亡した。死亡に寄与した原因はリンパ腫の進行であった。剖検は実施されなかった。

リンパ管閉塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症，誤嚥性肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，体重減少，嘔吐，頭痛，発声障害，及び嚥下障害は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，リンパ管閉塞及び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。治験責任医師は，肺塞栓症，深部静脈血栓症，誤嚥性肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症，及び嚥下障害については CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。治験責任医師は，頻脈，発熱性好中球減少症，血小板数減少，疲労，及び尿路感染については，事象消失時には CTL019 輸注もリンパ球除去化学療法も実施されていなかったことから，CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**発熱，発熱性好中球減少症，肝機能検査値上昇，急性腎障害，ミオパチー，及び敗血症

**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，好中球数減少，及び敗血症

**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：**4[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**妊娠糖尿病，末梢性浮腫，腹水，呼吸困難，嚥下障害，及び異型肺炎

**合併症：**背部痛，胸水，咳嗽，腹痛，深部静脈血栓症，疲労，胆石症，及びトランスアミナーゼ上昇

**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] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間，1 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−37），発熱（Grade 1）が発現したため，本被験者は入院した。尿及び血液の培養結果は陰性であり，胸部 X 線検査の結果，顕著な所見は認められなかった。セフトリアキソン，アジスロマイシン，ピペラシリン・タゾバクタムが投与されたほか，予防のためにトリメトプリム・スルファメトキサゾールも投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−31），発熱が消失し，退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−17），発熱性好中球減少症（Grade 3）及び腸球菌性尿路感染（Grade 2）が発現し，本被験者は入院した。体温は 38.3°C，好中球絶対数（ANC）は 0.2（単位及び RR の報告なし）であり，尿培養の結果，エンテロコッカス・フェシウム陽性であった（日付不明）。ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン，及びプレガバリンが投与されたほか，予防的にトリメトプリム・スルファメトキサゾール及びフィルグラスチムも投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−14），発熱性好中球減少症及び腸球菌性尿路感染が消失し，退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5）にかけて，シクロホスファミ

ド（累積投与量：1425 mg）及びフルダラビン（累積投与量：142.50 mg）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 $2.7 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），輸注前において，総ビリルビン値は 17 µmol/L（RR：0～21 µmol/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値は 23 U/L （RR：0～35 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値は 40 U/L（Grade 1，RR：0～28 U/L），アルカリホスファターゼ（ALP）値は 50 U/L（RR：40～120 U/L），尿素値は 4.70 mmol/L（RR：2.50～6.70 mmol/L），クレアチニン値は 51 µmol/L （RR ： 50～98 µmol/L），白血球（WBC）数は $0.80 \times 10^9$/L （RR ：4～$11 \times 10^9$/L），ANC は $0.40 \times 10^9$/L（RR：2～$7.50 \times 10^9$/L），ヘモグロビン値は 65 g/L（RR：115～165 g/L），血小板数は $72 \times 10^9$/L（RR：150～$400 \times 10^9$/L），ヘマトクリットは 0.19（RR：0.37～0.47），及び体温は 36.5°C であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），CTL019 の輸注を受けるための入院期間中に発熱（Grade 2）が発現し，貧血（Grade 3）も発現した。濃厚赤血球輸血が行われ，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），溶血性輸血反応（Grade 3）が認められた。Flebobag Ringer's lactate，ピペラシリン・タゾバクタム，パラセタモールが投与されたほか，予防的にファムシクロビルも投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），溶血性輸血反応が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），最初に現れた症状は高熱（体温：39.8°C）及び低血圧（血圧：99/61 mmHg）で，脈拍数は 148 拍/分であった。その後，サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）と診断された。トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われ，集中治療室（ICU）に移送されて酸素療法（経鼻カテーテルにより 3 L/分）が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3），貧血が消失した。体温は 38.9°C，血圧は 90/58 mmHg，酸素飽和度は 97%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5），体温は 39.3°C であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8），体温は 39.8°C であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），肝機能検査値上昇（Grade 4，総ビリルビン値：228 µmol/L，AST 値：52 U/L，ALT 値：55 U/L，及び ALP 値：54 U/L）及び貧血（Grade 4，RBC 数：$1.81 \times 10^{12}$/L，ヘマトクリット：0.14，及びヘモグロビン値：52 g/L）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9），クレアチニン値は 163 µmol/L であり，急性腎障害（Grade 4）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），上部消化管出血，挫傷（両方とも Grade 2），腹部膨満，血便排泄（両方とも Grade 1）が発現したほか，尿中血（Grade 1）も認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ヘモグロビン値は 60 g/L，総ビリルビン値は 171 µmol/L，AST 値は 1391 U/L，ALP 値は 152 U/L，ALT 値は 477 U/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），尿中血陽性及び血便排泄が消失した。トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。さらに，腫瘍崩壊症候群の予防のためにラスブリカーゼが投与された。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ヘモグロビン値は 67 g/L，血小板数は $14 \times 10^9$/L，及びヘマトクリットは 0.20 であった。Pantoprazole が投与されたほか，予防的に濃厚赤血球，血小板，血漿，

及びクリオプレシピテート，並びにジフェンヒドラミン配合剤も投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），播種性血管内凝固（Grade 3）が発現した。同日，総ビリルビン値は 104 µmol/L，AST 値は 1195 U/L，ALT 値は 337 U/L，ALP 値は 95 U/L，及びクレアチニン値は 249 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）から，急性腎障害に対して腎代替療法を開始した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 12］まで）。ノルエピネフリン（低用量），モルヒネ，バンコマイシン，メチルプレドニゾロン，アシクロビル, 及びプレガバリンが投与されたほか，予防的に Flebobag Ringer's lactate による輸液蘇生，ピペラシリン・タゾバクタム，パラセタモール，及びアシクロビルの投与も行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10），サイトカイン放出症候群及び播種性血管内凝固が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11），総ビリルビン値は 59 µmol/L，AST 値は 530 U/L，及び ALT 値は 199 U/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），上部消化管出血及び貧血が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13），肝機能検査値上昇が消失した（総ビリルビン値：36 µmol/L，AST 値：69 U/L）。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血液透析が開始された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脈拍数が基準値の範囲となった（70 拍/分）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20），好中球数減少（Grade 4，ANC：0）が認められた。顆粒球コロニー刺激因子製剤が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22），メチルプレドニゾロン（CRS のために開始）の漸減が完了した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33），ANC は 0.10 × $10^9$/L であったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 38）は 0.20 × $10^9$/L に増加した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 50）にかけて，クレアチニン値の範囲は 127 µmol/L と 552 µmol/L の間であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30），B 細胞形成不全（Grade 3）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 35），免疫グロブリン静注療法が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 40），好中球数減少が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 44），退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 56），急性腎障害が消失し，血液透析が中止された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），クレアチニン値は 229 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 57），脱力増悪を呈し，独歩が不能で，ステロイド剤との関連が疑われるミオパチー（Grade 3）が発現したため，本被験者は入院した。核磁気共鳴画像法（MRI）の結果，脊髄圧迫は認められなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 63），発熱を呈し，敗血症（Grade 4）と診断された。同日，ICU に移送された。血圧は 60/42 mmHg で，血液培養の結果，黄色ブドウ球菌検査陽性（Grade 3）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），好中球減少性大腸炎（盲腸炎；Grade 3）と診断され，再度の好中球数減少（Grade 3, ANC：0.80 × $10^9$/L）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 66）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 67），血液培養の結果，増殖は認められなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 67），好中球数減少が Grade 4 に悪化した（ANC：0.40 × $10^9$/L）。ヒドロモルフォン，メチルプレドニゾロン，セフタジジム，ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン，セファゾリン，顆粒球コロニー刺激因子製剤，及びメトロニダゾールが投与されたほか，ノルエピネフリン，ヒトアルブミン，及び Flebobag Ringer's lactate も投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 71），敗血症が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 72），試験対象疾患が原因で死亡した。剖検は実施されなかった。ミオパチー，好中球数減少，好中球減少性大腸炎，形成不全，腹部膨満，及び挫傷は，死亡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，肝機能検査値上昇，及び急性腎障害についてはCTL019 と関連ありと判断したが，ミオパチー及び敗血症については CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。治験責任医師は，好中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た。治験責任医師は，発熱及び発熱性好中球減少症については，事象消失時には CTL019 輸注もリンパ球除去化学療法も実施されていなかったことから，CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。発熱性好中球減少症のその他の寄与因子として疾患進行が認められ，敗血症及びミオパチーは詳細不明のステロイド剤に関連した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**発熱性好中球減少症，好中球数減少，サイトカイン放出症候群，低酸素症，脳症，及び咽頭出血

**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，血小板数減少，脳症，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 輸注日から 6 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**5[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**小球性貧血，高カルシウム血症，及び低ナトリウム血症

**合併症：**貧血，血小板数減少（Grade 1），体重減少，急性腎障害，慢性腎臓病，及び疲労

**事象の詳細：**

白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間，ゲムシタビン，リツキシマブ，及びオキサリプラチンからなる 1 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。リンパ球除去化学療法は実施されなかった。

スクリーニング時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），白血球（WBC）数は 3.4 $\times 10^9$/L（RR：3.5～11 $\times 10^9$/L），好中球絶対数（ANC）は 2.15 $\times 10^9$/L（RR：1.12～6.72 $\times 10^9$/L），及び血小板数は 134 $\times 10^9$/L（RR：150～450 $\times 10^9$/L）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−38），発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低血圧（Grade 3）も発現した。尿培養の結果は陰性であった。セフェピムが投与されたが，解熱しなかった。バンコマイシン，シプロフロキサシン，ピペラシリン・タゾバクタム，及びメチルプレドニゾロンの投与が開始されたほか，予防的にアシクロビル，フルコナゾール，及びトリメトプリム・スルファメトキサゾール の投与が継続された。血行動態は安定しており，熱はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月

[redacted] 日（Day−37），頻脈（Grade 3）を呈した。シプロフロキサシン及びバンコマイシンの投与が中止され，モキシフロキサシン及びプレドニゾロンの投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−34），発熱性好中球減少症，低血圧，及び頻脈が消失し，退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7），血小板数減少（Grade 4，$11 \times 10^9$/L）が発現し，WBC 数減少（Grade 4，$0.7 \times 10^9$/L）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5），CTL019 の輸注を受けるため，本被験者は入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発疹及び発熱（Grade 1）が発現し，CTL019 の輸注は延期された。血小板輸血が行われた（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−4），胸部 X 線検査の結果，肺炎に一致する結節影が確認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−3），発熱が Grade 2 に悪化し，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），CT 検査によりアスペルギルス感染の可能性がある両側の肺結節影が確認された。気管支肺胞洗浄検査ではアスペルギルス抗原価が 2.796（RR：0.5 未満，単位の報告なし）であったが，血清及び血液培養では陰性であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−2），発熱が Grade 1 に改善した（体温：39°C）。

同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），再度の発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），好中球数減少（Grade 4，ANC：$0.23 \times 10^9$/L）と診断された。予防的にアシクロビル，フルコナゾール，トリメトプリム・スルファメトキサゾール，posaconazole，及びバンコマイシンの投与が継続された。腫瘍崩壊症候群の予防のために輸注の前にアロプリノールが投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $3.3000 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日，輸注前において，WBC 数は $0.4 \times 10^9$/L，ANC は $0.26 \times 10^9$/L（RR：1.37～$8.25 \times 10^9$/L），血小板数は $13 \times 10^9$/L，カリウム値は 4.40 mmol/L（RR：3.50～5 mmol/L），クレアチニン値は 88.4 µmol/L（RR：44.2～123.8 µmol/L），カルシウム値は 1.55 mmol/L（RR：2.10～2.54 mmol/L），及びリン酸塩値は 0.42 mmol/L（RR：0.81～1.42 mmol/L）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低血圧（Grade 2）が発現し，血圧は 93/60 mmHg で脈拍数は 118 拍/分であった。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高熱（体温：39.1°C）とともに頻脈（Grade 3，脈拍数：123 拍/分）を呈した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），サイトカイン放出症候群（Grade 3）と診断された（最高 Grade は 4）。最初に現れた症状は高熱（最高体温：39.4°C），呼吸困難（Grade 1），低酸素症（Grade 4，酸素飽和度：97%），頻呼吸，及び胸水（Grade 1）であった。CT ではすりガラス陰影が依然として認められた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腫瘍崩壊症候群（Grade 3）が発現し，ICU に移送されて胸膜穿刺が行われ（培養結果は陰性），トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。ICU に入室した日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），カリウム値は 3.60 mmol/L，クレアチニン値は 106.1 µmol/L，カルシウム値は 1.62 mmol/L，尿酸値は 160.6 µmol/L，及びリン酸塩値は 0.81 mmol/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高熱（体温の最低測定値：35.9°C）が消失した。治療薬はフェニレフリン（低用量），ドーパミン（高用量），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（100 mg），アロプリノール，ラスブリカーゼ，フィルグラスチム，ピペ

ラシリン・タゾバクタム，及びバンコマイシンを含んだ。輸液蘇生も実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9），胸水が Grade 3 に悪化したため，胸部造瘻術が施行された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血中乳酸脱水素酵素（LDH）は 4500（単位及び RR の報告なし）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10），発熱性好中球減少症が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），精神状態変化（錯乱の発症）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11），播種性血管内凝固（Grade 3）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頭部 CT 検査により非特異的な脳室周囲白質低密度域（おそらく微小血管性虚血性疾患に関連する）が確認された。LDH は 4200，プロトロンビン時間は 49.1，及びフィブリノゲンは 71 であった（単位及び RR の報告なし）。脳室及び脳底槽はサイズ，形状ともに正常であった。頭蓋冠及び頭蓋底は，X 線写真上は正常であった。副鼻腔及び乳突蜂巣の含気は正常であった。急性の頭蓋内異常（具体的には頭蓋内出血，圧排効果，正中線偏位又は脳浮腫の所見）は認められなかった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血小板数は $14 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）にかけて，カリウム値の範囲は 4.70 mmol/L～5.10 mmol/L，クレアチニン値の範囲は 132.6 µmol/L～406.6 µmol/L（最高値は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に認められた），カルシウム値の範囲は 1.57 mmol/L～1.65 mmol/L，リン酸塩値の範囲は 1.13 mmol/L～1.42 mmol/L，及び尿酸値の範囲は 113 µmol/L～202.2 µmol/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12），脳磁気共鳴画像法により，左中心傍小葉に拡散制限を示す点状病変，及び小さい左上顎洞貯留嚢胞を伴う T2 強調画像における脳室周囲白質の軽度の非特異的高信号域が確認され，脳症（Grade 4）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13），フィブリノゲンは 81，LDH は 4320 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14），咽頭出血（Grade 4）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化した。フィブリノゲンは 104，プロトロンビン時間は 43.5 であった（単位及び RR の報告なし）。気道確保のために挿管が行われた（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。濃厚赤血球，ピペラシリン・タゾバクタム，メチルプレドニゾロン，フィルグラスチムが投与されたほか，予防的にバンコマイシン，アシクロビル，フルコナゾール，及びトリメトプリム・スルファメトキサゾールの投与が継続された。精神状態が改善し始めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），フィブリノゲンは 133，LDH は 2900 であった。頻脈が消失した（脈拍数：122 拍/分）。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），酸素療法が行われ，咽頭出血，呼吸困難，及び低酸素症が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17），血中クレアチニン増加（Grade 3，クレアチニン値：406.6 µmol/L）と診断され，透析が開始された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脳波検査（EEG）を実施し，これにより昏迷状態を伴う脳症の診断が確認されるとともに，基礎律動が 4～6 Hz で基礎律動のサプ

レッション期間が混在することが確認された。基礎律動の徐化とサプレッションの期間の存在は薬物の作用に起因した。プロポフォールが中止され，再 EEG により，限局性，一側性，又はてんかん波形様活動は認められないことが確認されたほか，痙攣発作は記録されなかった。LDH は 1929 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18），血中クレアチニン増加が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが減量され（50 mg）昇圧薬が中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19），サイトカイン放出症候群が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腫瘍崩壊症候群が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），カリウム値は 4.20 mmol/L，クレアチニン値は 79.6 µmol/L，カルシウム値は 2.07 mmol/L，リン酸塩値は 1.13 mmol/L，及び尿酸値は 35.7 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21），メチルプレドニゾロンの用量が 25 mg に漸減された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18），血小板数は $15 \times 10^9$/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血小板数減少が Grade 3 に改善し，抜管が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54）にかけて，メチルプレドニゾロンの用量が漸減された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 25），血小板数減少が Grade 4 に悪化した（血小板数：$32 \times 10^9$/L）。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脳の CT 検査（造影剤不使用）により，脳室周囲白質及び皮質下白質に，発症時期不明な虚血性小血管疾患を示す非特異的な散在性低吸収域が確認された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29），血小板数は $16 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 41），ICU から退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 45），好中球数減少が Grade 3 に改善した（ANC：$0.51 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 48），ANC は $0.52 \times 10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 49），好中球数減少が Grade 4 に悪化した（ANC：$0.44 \times 10^9$/L）。フィルグラスチムの投与が継続されたほか，予防的にバンコマイシン，ピペラシリン・タゾバクタム，アシクロビル，フルコナゾール，及びトリメトプリム・スルファメトキサゾールも投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 50），好中球数減少が Grade 3 に改善した（ANC：$0.74 \times 10^9$/L）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54），好中球数減少が Grade 4 に悪化し（ANC：$0.30 \times 10^9$/L），C-反応性蛋白が 112 であった（単位及び RR の報告なし）。フィルグラスチムの投与が継続された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 60），PET スキャンの結果，いくつかの軟組織，骨，又は骨髄病変を伴う，広汎で顕著な数，サイズ，及び代謝活性の進行が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 61），好中球数減少が Grade 3 に改善し（ANC：$0.52 \times 10^9$/L），その後の管理のために退院してホスピスケアに移った。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本試験の一次追跡調査期が中止されて生存に関する追跡調査期に組み入れられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 63），疾患進行が原因で死亡した。剖検は実施されなかった。

低血圧及び脳症は死亡時点で消失中であった。好中球数減少，WBC 数減少，播種性血管内凝固，及び頻呼吸は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，好中球数減少及び血小板数減少については 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た（注：ただしリンパ球除去化学療法は実施されていない）。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，低酸素症，脳症，咽頭出血，及び腫瘍崩壊症候群については CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，咽頭出血は血小板低値に起因すると報告した。治験責任医師は，発熱性好中球減少症については，CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**急性腎障害，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，発熱性好中球減少症，錯乱状態，クロストリジウム・ディフィシレ感染，嚥下障害，脳症，ジスキネジア，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 輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**6[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**腎結石症及び前立腺癌

**合併症：**高血糖，高血圧，貧血，慢性腎臓病，2 型糖尿病，末梢性浮腫，筋力低下，末梢性ニューロパチー，低マグネシウム血症，低カリウム血症，疲労，血小板数減少（Grade 3），及び白血球数減少（Grade 1）

**事象の詳細：**

CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシス採取を行った後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間，1 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。スクリーニング時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のクレアチニン値は 107 µmol/L（RR：53～114.9 µmol/L），白血球（WBC）数は $2.50 \times 10^9$/L（RR：4.5～$11 \times 10^9$/L），好中球絶対数（ANC）は $1.1 \times 10^9$/L（RR：1.8～$7.70 \times 10^9$/L），血小板数は $49 \times 10^9$/L（RR：150～$400 \times 10^9$/L），体温は 36.5°C，血圧は 132/60 mmHg，及び脈拍数は 74 bpm であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−26）に，血中クレアチニン増加（Grade 2）が認められた。フロセミドの投与が開始された（日付不明）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−8）のクレアチニン値は 2.27 mg/dL（RR：0.7～1.3 mg/dL）で，急性腎障害（Grade 2）の診断により入院した。同日の腎臓超音波検査で両側水腎症が認められ，右側の方が左側よりも強かった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）に両側腎瘻チューブ留置が行われた。水分補給療法を行われ，アロプリノールが投与されたが，フロセミドが中断された。治験責任医師は，急性腎障害とフロセミドとの関連を疑った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−3）に，リンパ球除去化学療法としてシクロホスファミド及びフルダラビンを投与し，総投与量はそれぞれ 1440 mg 及び 144 mg であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）のクレアチニン値は 158 μmol/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−2）に，急性腎障害及び血中クレアチニン増加は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $2.7975 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の C-反応性蛋白（CRP）は 133 mg/dL（RR：10 mg/dL 未満）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に Grade 3 のサイトカイン放出症候群と診断され，Grade は最高で 4 に達し，最初に現れた症状は発熱性好中球減少症（Grade 3，ANC：$2.20 \times 10^9$/L）及び高 Grade の発熱（体温：39.4°C）であった。消化管，尿，血液，及びカテーテル部位も同時感染したが，血液培養は陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）に低血圧及び頻脈（両方とも Grade 3，血圧：103/55 mmHg，脈拍数：120 bpm），食欲減退（Grade 1），錯乱状態（Grade 2），及び低ナトリウム血症（Grade 1）が発現した。レボフロキサシン，パラセタモール，セフトリアキソン，及びセフェピムが投与されたほか，静注輸液による輸液蘇生も実施された。

下痢及び腹痛が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）の血液培養及び PCR は，クロストリジウム・ディフィシレ感染（Grade 3）陽性で，CRP 値は 317.7 mg/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に血中クレアチニン増加（Grade 3）が認められ，クレアチニン値は 123.8 μmol/L で，既存の病態（白血球数減少）は Grade 4 に増悪し，WBC 数は $0.40 \times 10^9$/L であった。メトロニダゾール及びフィルグラスチムが投与された。

入院中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に高熱（体温：39.1°C）が発現し，失見当識の増悪，脳症（Grade 4），低酸素症（Grade 3），及び頻呼吸が認められた。その後，呼吸不全（Grade 4）の診断にて ICU に移送された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に呼吸困難が増悪し，気道確保のため挿管されたほか，最大酸素需要量 7 L/分（高流量）で酸素補給療法が行われた。心電図（ECG）では上室性頻脈（脈拍数 160～170 bpm）が認められた。メトプロロール及びパラセタモールが投与された。再度行った ECG では洞性頻脈が認められ，脈拍数は 140 bpm であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には振戦及び舌の不随意運動を訴え，サイトカイン放出症候群及び低血圧の Grade 4 への増悪と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，悪心及び嚥下障害も発現し（両方とも Grade 2），食欲減退は Grade 3 に悪化した。CRP は 324.2 mg/L で，胸部 X 線検査では著明な肺水腫は認められず，血液培養は陰性であった。ノルエピネフリン（高用量），バンコマイシン，オンダンセトロン，メチルプレドニゾロン，バソプレシン，及び類似体が投与され，完全非経口栄養法及びトシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）にジスキネジア（Grade 2）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発熱性好中球減少症は消失した。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に播種性血管内凝固（Grade 2）と診断され，既存の病態である血小板数減少は Grade 4 に悪化した（血小板数：$11 \times 10^9$/L）。ミオクローヌス単収縮も発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のクレアチニン値は 226 μmol/L，CRP は 163.8 mg/L で，トシリズマブの

効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われ，血小板も輸血された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高熱は消失した（体温：36.7°C）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）の一般的身体検査で，頻脈（脈拍数：102～124 bpm），駆出雑音，摩擦音，クリック及びギャロップ，浮腫を伴う腹部膨満，末梢性浮腫（3+LE），及び陰嚢浮腫が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に脳波が測定され，てんかん重積状態（Grade 3）と診断された。ロラゼパム，バルプロ酸，及びラコサミドが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低血圧は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）にサイトカイン放出症候群は後遺症を残して消失した。胸部 X 線検査では，右肺基底部の無気肺及び滲出液が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，急性腎障害（Grade 4）の別のエピソードと診断され，透析が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）のクレアチニン値は 168 µmol/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に血中クレアチニン増加は消失し，クレアチニン値は 111 µmol/L であり，PICC ライン培養及び尿培養ではカンジダ感染（Grade 3）が認められ，CRP は 18.30 mg/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の MRI では，右上前頭回，左後頭葉，及び左小脳半球に急性梗塞が認められ，塞栓源と疑われた。アムホテリシン B，リポソーム，及びカスポファンギンが投与された。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にクロストリジウム・ディフィシレ感染は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）の WBC 数は $0.9 \times 10^9$/L，ANC は $0.21 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）の腹部及び骨盤 CT 検査では，腹水，胆石症，後腹膜のびまん性浮腫，及び腹壁組織中の腸間膜は安定しており，肝腫大も安定していたため，リンパ腫の脾臓浸潤の可能性は低かった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に，播種性血管内凝固，呼吸不全，低酸素症，食欲減退，頻脈，及びカンジダ感染は消失し，脈拍数は 125 bpm，WBC 数は $0.9 \times 10^9$/L，及び ANC は $0.13 \times 10^9$/L であった。一般的身体検査及び神経学的検査では，いくつかの運動神経及び感覚神経の機能不全，全身性浮腫，重症全身浮腫，ドップラー検査での脛骨動脈拍未検出，及び上肢及び下肢の指の壊死を伴う上肢及び下肢のチアノーゼが認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のクレアチニン値は 88.4 µmol/L で，透析が中止された。抜管されメチルプレドニゾロンの漸減が中止された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者の反応はごくわずかであった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に悪心及び低ナトリウム血症が消失し，本被験者は ICU から退院しホスピスケアに移った。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22），本被験者は試験対象疾患により死亡した。剖検を実施したかどうかは不明であった。錯乱状態，白血球数減少，嚥下障害，脳症，ジスキネジア，血小板数減少，急性腎障害，及びてんかん重積状態は，死亡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，発熱性好中球減少症，錯乱状態，白血球数減少，脳症，ジスキネジア，及び血小板数減少については，CTL019 との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，嚥下障害，及びカンジダ感染については，関連なしと判断し

た。急性腎障害の消失時には CTL019 を投与していなかったため，治験責任医師は，本事象と CTL019 又はリンパ球除去化学療法とは関連なしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**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，錯乱状態，失語症，精神状態変化，発熱性好中球減少症，及び菌血症

**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：**5[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**アルコール乱用及び深部静脈血栓症（PICC に続発する左右上肢の DVT）

**合併症：**頭痛，血小板減少症，貧血，白血球数減少，うつ病，不眠症，全般性不安障害，本態性高血圧症，末梢性ニューロパチー，背部痛，四肢痛，汎血球減少症，労作性呼吸困難，錯感覚，血中アルカリホスファターゼ増加，及び心電図 QT 延長

**事象の詳細：**

CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシス採取が行われた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間に，3 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）に，リンパ球除去化学療法としてシクロホスファミド及びフルダラビンが投与され，総投与量はそれぞれ 1605 mg 及び 159 mg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−1）に入院し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $4.0600 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の輸注前の体温は 36.7°C，血圧は 142/99 mmHg，及びクレアチニン値は 70.7 µmol/L（RR：58.3～110.5 µmol/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に，左胸壁の筋骨格痛（Grade 1）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に Grade 1 のサイトカイン放出症候群と診断され，Grade は最高で 4 に達した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に最初に現れた症状は，悪寒を伴う発熱（体温：39.6°C），起立性低血圧，低酸素症，無力症（すべて Grade 2），及び錯乱状態（Grade 1）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に不安定歩行（歩行障害，Grade 2）が発現した。輸液蘇生が実施され，経鼻カニューレから酸素 6 L/分が投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に起立性低血圧は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）に頻呼吸（Grade 2）が発現し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に悪心（Grade 1）が発現した。パラセタモール，ペチジン，プロクロルペラジン，セレコキシブ，アジスロマイシン，及びセフェピムが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に，呼吸困難（Grade 2），胸水（Grade 1），頭痛，及び低血圧の別のエピソード（両方とも Grade 1）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に発熱は消失し，体温

は 37.7℃ であった。その後，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の体温は 39.6°C，C-反応性蛋白は 220（単位及び正常範囲の報告なし），及び血圧は 88/56 mmHg で，血中クレアチニン増加（Grade 1，103.4 µmol/L）も認められた。入院中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に，サイトカイン放出症候群，低血圧，及び血中クレアチニン増加が Grade 3 に悪化し，クレアチニン値は 297 µmol/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に転倒（Grade 2）及び精神状態変化を伴う失語症（両方とも Grade 3）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の頭部 CT 検査（造影剤不使用）では急性頭蓋内疾患は認められなかったが，頭蓋冠骨転移の著しい進行が認められた。胸部 X 線検査では，浸潤は認められなかった。ドーパミン（高用量），メチルプレドニゾロン，サルブタモール，及びアンピシリンも投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）にトシリズマブ（8.6 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に転倒は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に急性腎障害（Grade 3）と診断され，クレアチニン値は 233.4 µmol/L であり，サイトカイン放出症候群の Grade 4 への増悪及び呼吸性アシドーシスが発現したため，ICU に移送された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に挿管された。トシリズマブの効果発現を待つ間に，臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（8.6 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。ドーパミン（高用量），メチルプレドニゾロン，輸液蘇生，ミカファンギン，及びセフタジジムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）にミオクローヌス（Grade 2）が発現し，無反応で，痙攣発作の可能性があったためレベチラセタムが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の脳波検査でびまん性脳症が明らかになったため，クエチアピンが投与された。鎮静のために，ミダゾラムも投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中尿酸増加（Grade 3，尿酸値：475.8 µmol/L）が発現したため，アロプリノール及びラスブリカーゼが投与され，本事象は同日消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に低血圧は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）にサイトカイン放出症候群は消失した（血圧：117/71 mmHg，体温：37.1°C，クレアチニン値：507.4 µmol/L）。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の尿酸値は 35.7 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に頻呼吸は消失し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に自己抜管された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に失語症及びミオクローヌスは消失し，ICU から退室した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に血中クレアチニン増加は Grade 2 に改善し，クレアチニン値は 350.9 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に低酸素症は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に悪寒は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）に呼吸困難は消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），メチルプレドニゾロンの漸減が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 25）に精神状態変化は消失し，メチルプレドニゾロンの投与が中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）に錯乱状態は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に疾患進行と診断された。この時点では，クレアチニン値は 115.8 µmol/L に改善された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 34）に胸水は消失した。

同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱性好中球減少症（Grade 3）が発現し，体温は 38.6°C であった。セフェピム，レボフロキサシン，免疫グロブリン及びフィルグラスチムが投与された。20[redacted] 年 [redacted]

月 [redacted] 日（Day 37）に発熱性好中球減少症は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 39）に急性腎障害は消失し，クレアチニン値は 100.8 µmol/L で，本被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 45）に菌血症（Grade 3）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 48）の胸部，腹部及び骨盤 CT では，縦隔リンパ節のサイズの増大及び多数の肝病変の増大と，胃肝隔膜靭帯内，門脈周囲領域，後腹膜内，及び両側腸骨血管及び閉鎖血管に沿ったリンパ節症の増悪が認められた。また，両側腎内の低吸収病変のサイズ増加（リンパ腫の浸潤を示唆），視覚化した体軸骨格及び体肢骨格を通して溶解性病変の外観の肉眼的安定，左寛骨臼後部に沿った疾患の増大を伴う右腰筋及び梨状筋群の病変の安定，及び胆嚢炎を示唆する中等度の胆嚢周囲液貯留も認められた。疾患進行により，左坐骨神経痛の増悪が発現した。レボフロキサシン，ボリコナゾール，バンコマイシン，及びガバペンチンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 49）に菌血症は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 67）に，本被験者は試験対象疾患により死亡した。

本被験者の死亡時に，悪心，頭痛，血中クレアチニン増加，歩行障害，筋骨格系胸痛，及び無力症は継続中であった。剖検は実施されなかった。

治験責任医師は，錯乱状態，サイトカイン放出症候群，失語症，精神状態変化，発熱性好中球減少症，及び菌血症については，CTL019 と関連ありと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**代謝性脳症，サイトカイン放出症候群，急性腎障害，虚血性脳梗塞，心房細動，及び低血圧

**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，錯乱状態，激越，代謝性脳症，及び腸球菌感染

**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：**6[redacted] 歳，男性，人種不明

**既往歴：**肩関節手術（両側），虫垂切除，椎間板突出，及びヘルニア修復（両側）

**合併症：**胃食道逆流性疾患及び期外収縮

**事象の詳細：**

輸注前のスクリーニング時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の血圧は 142/97 mmHg，酸素飽和度は 98%，体温は 37.1°C，クレアチニン値は 85.7 µmol/L（RR：58.3～110.5 µmol/L），好中球絶対数（ANC）は $4.07 \times 10^9$/L（RR：$1.60 \sim 8.25 \times 10^9$/L），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 33 s（RR：22～37 s），及び国際標準比（INR）は 1.05（RR：0.86～1.14）であった。

CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシス採取を行った後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間に，2 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−36），血中クレアチニン増加（Grade 2）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 28 日（Day−34）のクレアチニン値は 166.2 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−34）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−32）に，リンパ球除去化学療法としてシクロホスファミド及びフルダラビンが投与され，総投与量はそれぞれ 1500 mg 及び 150 mg であった。クレアチニン値の上昇及び疾患進行が認められ，被験者は腫瘍崩壊症候群及びサイトカイン放出症候群のリスクが高いと考えられたため，輸注の延期が決定された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−22）のリンパ球数は輸注に適するほど低いと考えられず，フルダラビン及びシクロホスファミドの 1 回目の投与が奏効しており，クレアチニン値も安定していたため，本被験者は輸注に進む前に，リンパ球除去化学療法の 2 回目のコースからベネフィットが得られると考えられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−21）に，低血圧及び疲労（両方とも Grade 2）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−13）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−11）に，リンパ球除去化学療法としてシクロホスファミド及びフルダラビンが投与され，総投与量はそれぞれ 1500 mg 及び 150 mg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−8）に心房細動（Grade 2）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−4）に，本被験者にクロルプロマジン（しゃっくりの治療のため投与）に続発すると考えられる幻聴及び幻視が発現したため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−4）に本剤の投与が中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $4.1400 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。CTL019 投与のための入院中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に，発熱性好中球減少症（Grade 3，体温：39.7°C）及び譫妄を伴う錯乱状態（Grade 1）が発現し，Grade 1 のサイトカイン放出症候群と診断され，Grade は最高で 4 に達した。セフポドキシム及びセフェピムが投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に，サイトカイン放出症候群は Grade 2 に悪化し，体温は 39.7°C であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に，低血圧は Grade 3 に悪化し，血圧は 115/85 mmHg であった。同日の体温は 39.4°C で，集中治療室（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）の 1 回目の投与が行われ，高熱は消失した。パラセタモール及びバンコマイシンが投与され，輸液蘇生が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に記録した最高体温は 38.1°C であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に高血糖（Grade 2）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）の脳波検査で確認した結果，代謝性脳症（Grade 3）と診断された。EEG は Δ 波-θ 波の全般性徐波により異常を示した。この記録から，この脳症の考えられる原因として，非痙攣性てんかん重積状態は除外された。インスリンアスパルトが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），激越（Grade 3），血中ブドウ糖減少（Grade 1），運動失調，四肢の震え，及び譫妄の増加が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に低酸素症（Grade 2）が発現し，酸素飽和度値は 98%で，サイトカイン放

出症候群は Grade 3 に悪化した。挿管の上人工呼吸器が装着された。酸素補給療法を最大酸素補給値 60%で行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に血中クレアチニン増加（Grade 3，クレアチニン値：139 µmol/L）が認められ，サイトカイン放出症候群は Grade 4 に悪化した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，トシリズマブの効果発現を待つ間に，臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与が行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，発熱性好中球減少症及び錯乱状態は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）の磁気共鳴画像法（MRI）で両側の虚血性梗塞が認められ，APTT は 45 s，INR は 1.27 であった。病因は不明であったが，神経学的には悪性腫瘍に伴う粥状塞栓／心原性塞栓性の凝固亢進状態が懸念されたため，ビタミン K が投与された。造影剤未使用の頭部／頸部の磁気共鳴血管造影（MRA），及びマイクロバブルを用いる超音波検査が計画された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の頸部 MRA では，頸部主幹動脈の開存，開存性の頸部主幹動脈内の順行性血流，分岐部近くの近位内頸動脈の軽度かつ局所的な狭窄（狭窄は 10%未満）が認められた。頭部 MRA では，頭蓋内主幹動脈の大きな開存が認められ，動脈瘤又は狭窄はなく軽度の右椎骨動脈形成不全があり，前交通動脈は開存性で，中等度の前頭篩骨の副鼻腔粘膜肥厚が確認された。両側小脳の虚血性梗塞（虚血性脳梗塞，Grade 3）と診断された。梗塞は，おそらく播種性血管内凝固の経過における出血と懸念された。クリオプレシピテート及び血小板 2 単位が投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の C-反応性蛋白は 130 mg/L（RR：0～8 mg/L）で，乏尿ないし無尿の急性腎障害（Grade 4）が発現し，クレアチニン値は 350.9 µmol/L，及び尿素は 24.99 mmol/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に低血圧は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）の心エコー図は正常で，駆出分画率は 60～65%であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，サイトカイン放出症候群は Grade 4 から Grade 2 に改善し，体温は 36.8°C であった。完全非経口栄養法，セフェピム，ミカファンギン，メチルプレドニゾロンコハク酸エステル，ノルエピネフリン（低用量），プレドニゾン，クエチアピン，オランザピン，ロラゼパム，メトプロロール，グルカゴン，及びアミオダロンが投与され，血小板輸血も開始された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にサイトカイン放出症候群は消失し，本被験者は ICU から退室した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に透析が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）に，両側下肢に点状出血性皮疹（点状出血，Grade 1）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）の APTT は 33 s，INR は 1.16 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15），頭部 CT の結果，頭蓋内出血は認められず，前篩骨蜂巣の陰影の外観は比較的安定していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）に血中クレアチニン増加は Grade 2 に改善し，クレアチニン値は 163.5 µmol/L で，急性腎障害は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に点状出血は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）にバンコマイシン耐性腸球菌感染（Grade 3）が発現した。シナシッド，フルコナゾール，ピペラシリン・タゾバクタム，及びリネゾリドが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24），酸素療法が中止され抜管された。20[redacted]年

[redacted]月[redacted]日（Day 33）に高血糖は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）に，腸球菌感染及び低酸素症は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）にメチルプレドニゾロンの漸減が中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）に代謝性脳症は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）に透析が中止された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に激越は消失し，本被験者は退院した。

左脚疼痛が発現し（日付不明），心房細動が Grade 3 に増悪し，急速な心室反応が発現したため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）に入院した。また，亜急性の尿細管壊死も発現したと報告された。同日に，低血圧の別のエピソード（Grade 3）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の胸部 X 線検査では左胸水に改善がみられたが，肺水腫が認められた。トロポニンの最高値は 0.086～0.122（単位の報告なし）であった（日付不明）。本被験者に改善がみられなかったため，ICU に移送された。ジルチアゼム，メトプロロール，アルブミン，ノルエピネフリン，プレドニゾン，フェニレフリン，エスモロール，バソプレシン，アミオダロン，類似体，及び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，水分補給療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）に低血圧は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 65）に疾患進行と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）に心房細動は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 74）のクレアチニン値は 114 µmol/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）に，本被験者は試験対象疾患により死亡した。剖検が実施された（報告はなかった）。本被験者の死亡時に，虚血性脳梗塞は消失しつつあり，血中クレアチニン増加及び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，発熱性好中球減少症，錯乱状態，激越，代謝性脳症，腸球菌感染，急性腎障害，虚血性脳梗塞，心房細動，及び低血圧については，CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，虚血性脳梗塞に対するその他の可能性のある寄与因子は，悪性腫瘍に伴う粥状塞栓／心原性塞栓性の凝固亢進状態であると判断した。心房細動に対するその他の可能性のある寄与因子は，坐骨神経のインピンジメントによる疼痛であると報告した。低血圧に対するその他の可能性のある寄与因子は，合併症（脱水，亜急性の尿細管壊死の利尿期）の疾患進行及び急性尿細管壊死の多尿期であった。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**発熱–2 件，発熱性好中球減少症，脱水，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

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日から 5 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**5[redacted]歳，女性，黒人

**既往歴：**左足母指の手術及び右肩の関節鏡検査

**合併症：**喘息，糖尿病，末梢性ニューロパチー，憩室炎，高血圧，及び便秘

**事象の詳細：**

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−89）に発熱（1 件目，Grade 2）が発現して入院した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発熱（1 件目）は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−86）に本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−52）に脱力，発熱，悪心，頻脈及び低血圧が発現し，発熱性好中球減少症（Grade 3）の診断で入院した。血液培養では，レンサ球菌種の増殖が明らかになった（日付不明）。メロペネム，フルコナゾール，バンコマイシン，ピペラシリン・タゾバクタム，オンダンセトロン，プロクロルペラジン，及びダプトマイシンが投与された。リンパ腫の管理のためベンダムスチンも投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−43）に発熱性好中球減少症は消失した。

CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシス採取を行った後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造を待つ間，1 種類の抗腫瘍療レジメンによるブリッジング療法が実施された。ブリッジング療法（化学療法）の各コースの開始時に，発熱，寝汗，疼痛，及び傾眠が発現した。本被験者は，化学療法の実施時には解熱したが，各治療コースの間には発熱が再発した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−40）に本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−33）に発熱（2 件目，Grade 1）が発現して入院したが，同日に消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の脳 MRI では，リンパ腫の骨髄浸潤又は治療関連の変化に一致する，頭蓋内実質又は軟膜疾患，及び持続性，びまん性，及び異質性の骨髄の T1 信号低下のエビデンスは認められなかった。本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−18）に退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−15）に脱水（Grade 3）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−12）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−11）にリンパ球除去化学療法としてベンダムスチンが投与され，総投与量は 250 mg であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−11）に脱水は消失した。

発熱，錯乱，脱力，及び疼痛はすべて疾患進行に起因するため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）に計画していた CTL019 の輸注が延期された。麻薬の用量を増量する必要があったが，これらは錯乱及び傾眠に寄与した。同日の LDH は 8515 IU/L（正常値：82～192 IU/L），フェリチンは 46970 ng/mL，CRP は 49.28 mg/dL であった。同日に実施された骨髄生検では，広範囲にわたる浸潤と骨髄壊死が認められた。メチルプレドニゾロンが投与され，速やかに解熱した。LDH 低下及び疼痛は消失し，機能の状態が改善した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）の腹部超音波検査では肝腫大が認められ，右上腹部の超音波検査及び骨髄生検では，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と，壊死を伴う広範囲のびまん性骨髄浸潤が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $3.0000 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の輸注前の体温は 37°C，血圧は 146/84 mmHg であった。CTL019 輸注の翌日には発熱が持続し，心拍数は大きく変動したが主に頻脈であり，低血糖のエピソード，高血圧から低血圧への変化，思考散乱性言語，及び譫妄が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）の頭部 CT で

は，軽度の全般的な実質容積減少，及び慢性の微小血管性虚血が認められ，両側後篩骨蜂巣の新たな粘膜肥厚及び蝶形骨洞の粘膜肥厚増大も伴っていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）にサイトカイン放出症候群が発現し，Grade は最高で 4 に達し，最初に現れた症状は低血圧であった。集中治療室（ICU）に移送され挿管された。この臨床像に対して最も予想される原因は疾患進行と考えられたが，鑑別診断には敗血症及びサイトカイン放出症候群も含まれた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にトシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が実施された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高熱（体温：39.4°C）が発現し，血圧は 77/62 mmHg（心機能検査の結果の記述なし），WBC 数は $0.2 \times 10^9$/L，及び ANC は $0.07 \times 10^9$/L であった。トシリズマブの効果発現を待つ間に，臨床的改善がみられなかったことから，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にメチルプレドニゾロンが投与された。しかし，乳酸アシドーシスの増悪，血行動態不安定，深い昏睡，及び水分過負荷の悪化が続いた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）の胸部 X 線検査では，両側胸水の増加が検出された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），持続的静静脈血液透析が開始された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に強直性間代性痙攣発作が発現し，心停止となったが，短時間の心肺蘇生法を実施したところ，蘇生した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）の胸部 X 線検査では，持続性の両側肺水腫が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）の胸骨骨髄穿刺では，形態学的にリンパ腫細胞が疑われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に抜管して ICU から退室した。ノルエピネフリン（高用量），トリメトプリム・スルファメトキサゾール，フェニレフリン，メロペネム，バンコマイシン，バソプレシン，及び類似体が投与され，完全非経口栄養法，人工呼吸器による酸素補給（最大値 50%），及び乳酸化リンゲルによる輸液蘇生が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に，本被験者は試験対象疾患と大幅な乳酸脱水素酵素増加及び乳酸アシドーシスにより死亡した。

同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の本被験者の死亡前に，胸骨骨髄穿刺を行ったところ，悪性 B 細胞の持続浸潤が認められた。治験責任医師の評価によると，骨髄浸潤の所見は上述の臨床症状とともに，前回の DLBCL の再発時に本被験者に認められたものと同様であるため，死因は DLBCL の進行と関連している可能性があることが示唆される。サイトカイン放出症候群は，本被験者の死亡時に継続中であった。

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。2 件の発熱，発熱性好中球減少症，及び脱水の発現時には，CTL019 もリンパ球除去化学療法も投与していなかったため，治験責任医師は，これらの事象と CTL019 又はリンパ球除去化学療法との間に関連なしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群，精神状態変化，心停止，及び多臓器機能不全症候群

**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，及び精神状態変化
**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：**4[redacted]歳，女性，白人
**既往歴：**高脂血症，女性不妊，肺塞栓症，及びダブル J 型留置尿管ステント挿入による膀胱鏡検査
**合併症：**報告なし
**事象の詳細：**

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−58）に，不安，うつ病（両方とも Grade 2），及び悪心（Grade 1）が発現した。

CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシス採取を行った後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造の待機期間中に，ブリッジング療法は実施されなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7）に，リンパ球除去化学療法としてベンダムスチンが投与され，総投与量は 336 mg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−2）に疲労（Grade 1）及び腹部膨満（Grade 2，病因不明）が発現し，持続中の悪心は Grade 2 に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，本被験者は治験治療を受けるために入院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $3.9380\times10^{8}$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），輸注前の総ビリルビン値は 13.7 µmol/L（RR：5.1～20.5 µmol/L），体温は 36.9°C，及び血圧は 109/71 mmHg であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に持続中の悪心は Grade 1 に改善した。入院中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）にサイトカイン放出症候群と診断され，Grade は最高で 3 に達し，最初に現れた症状は高熱（体温：38.7°C）及び頻呼吸（Grade 1）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，経鼻カニューレから 100%酸素が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に呼吸困難（Grade 2）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に嘔吐（Grade 1）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に低血圧（Grade 3）が発現したため集中治療室（ICU）に移送され，酸素療法が継続された。同日，トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高熱及び呼吸困難は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）の体温は 37°C で，高ビリルビン血症（Grade 2）が認められ，総ビリルビン値は 54.7 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に精神状態変化（Grade 3）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に脳症（Grade 2）と診断され，高ビリルビン血症は Grade 3 に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に腰椎穿刺を行ったが，リンパ腫，CNS 感染の徴候，又は感染原因は示されなかった。脳波では，全般的な機能障害が示されたが，発作活動はなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の被験者の総ビリルビン値は 140.2 µmol/L であった。セルトラリン，オンダンセトロン，バンコマイシン，プ

ロクロルペラジン，パラセタモール，オランザピン，及びノルエピネフリン（低用量）が投与され，輸液蘇生も実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）にサイトカイン放出症候群は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）に高ビリルビン血症は Grade 2 に改善し，総ビリルビン値は 70.1 µmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19），Grade 2 の高ビリルビン血症が継続した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者は ICU から退室した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）の夜の時点で本被験者は覚醒しており，コミュニケーションもとれ，疼痛もなかった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症（Grade 2）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の早朝に本被験者の状態が急速に悪化し，低血圧及び低酸素症が増悪したため，再び ICU に移送されたが，心停止（Grade 4）が発現したため，再び ICU に移送された。蘇生に成功し，人工呼吸器が装着された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），多臓器機能不全症候群（Grade 4）が発現した。塩化カルシウム，炭酸水素ナトリウム，アミカシン，フェニレフリン，バソプレシン，バンコマイシン，及びノルエピネフリンにて治療した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）には極度の疼痛が発現し，腹部穿孔又は腸壊死のいずれかが疑われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者は試験対象疾患により死亡した。肉眼的剖検では，終末期の各事象の原因として，壊死を伴う腸管外の巨大な腹部腫瘤が認められたと報告された。

腹部膨満，不安，うつ病，疲労，悪心，頻呼吸，嘔吐，低血圧，精神状態変化，脳症，高ビリルビン血症，低酸素症，心停止，及び多臓器機能不全症候群は死亡時に継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群については，CTL019，リンパ球除去化学療法，又はその両方と関連ありと判断し，精神状態変化及び脳症については CTL019 と関連ありと判断したが，心停止及び多臓器機能不全症候群との関連はなしと判断した。

## 3.2　重篤な有害事象

**被験者番号** [redacted]

**重篤な有害事象（PT）：**医療機器位置異常，脱水及び肝不全

**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，血小板数減少，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：**3[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**結核，及びステント留置

**合併症：**報告なし

**事象の詳細：**

CTL019B2206 試験の白血球アフェレーシス採取後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造の待機期間中に，2 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−23）に，ステントの位置異常（医療機器位置異常；Grade 3）が生じた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院し，胆管瘻造設術を受けた。外瘻術を受けた（日付不明）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−20）に，医療機器位置異常が消失し，退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）にシクロホスファミド（累積投与量 1196.28 mg）及びフルダラビン（累積投与量 119.64 mg）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−6）に，食物及び液体の摂取困難が生じ，脱水（Grade 4）により入院した。乳酸リンゲル液及び 0.9%塩化ナトリウムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−1）に発熱（Grade 1，体温：38°C）があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $2.8593 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の輸注前の体温は 36.2°C，総ビリルビン値は 50.8 µmol/L（RR：0～20.5 µmol/L），アルカリホスファターゼ（ALP）は 396 U/L（RR：35～105 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 137 U/L（RR：0～35 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 167 U/L（RR：0～35 U/L），血小板数は $102 \times 10^9$/L（RR：150～$350 \times 10^9$/L），ヘモグロビン値は 98 g/L（RR：120～160 g/L），赤血球（RBC）数は $3.4 \times 10^{12}$/L（RR：3.8～$5.2 \times 10^{12}$/L），ヘマトクリットは 0.28（RR：0.35～0.47）であった。

CTL019 輸注のための入院中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に，Grade 3 のサイトカイン放出症候群と診断され，同症候群は最高で Grade 4 に達した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），最初に現れた症状は低血圧（血圧：100/80 mmHg）であり，体温は 39°C で，集中治療室（ICU）に移送された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），トシリズマブの 1 回目の投与（7.7 mg/kg）が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に，$38 \times 10^9$/L の血小板数減少（Grade 3）が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）にはサイトカイン放出症候群が Grade 4 に悪化し，血中ビリルビン増加（Grade 3）及び

血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3；ALP：533 U/L）も認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に ICU を出た。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に発熱が消失し，体温は 36.7°C であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血小板数減少が Grade 4 に悪化したほか（血小板数：19 × $10^9$/L），リンパ腫の進行が原因として疑われる急性肝不全（肝不全；Grade 4）と診断され，総ビリルビン値は 122.8 µmol/L，AST は 104 U/L，ALT は 47 U/L，ALP は 557 U/L であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善がみられなかったため，トシリズマブの 2 回目の投与（7.4 mg/kg）が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に，サイトカイン放出症候群が Grade 3 に改善した。パラセタモール，メタミゾール，ノルエピネフリン（高用量），アミカシン，ヒトアルブミン，及びコルチゾンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に治験責任医師により血中アルカリホスファターゼ増加の消失が報告されたが，ALP は 386 U/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）に血中ビリルビン増加が消失し，総ビリルビン値は 38 µmol/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）に，対象疾患に対する新たな投与（低用量の Venetoclax）を受けるために本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期に移行された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に，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）に貧血（Grade 3）が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）に，血小板数減少が Grade 3 に改善し，血小板数は 29 × $10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）の血小板数は 44 × $10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）に血小板数減少が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のヘモグロビン値は 82 g/L，RBC は 2.7 × $10^{12}$/L，ヘマトクリットは 0.23 であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），疾患進行と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）に，脱水及び肝不全が消失し，本被験者は退院した。貧血は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）に消失し，ヘモグロビン値は 105 g/L，RBC は 3.5 × $10^{12}$/L，ヘマトクリットは 0.31 であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）の血小板数は 173 × $10^9$/L であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 3 月 8 日）の時点で二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，脱水，肝不全，血小板数減少，及び貧血については関連なしと判断した。医療機器位置異常については，当該事象の消失時点で CTL019 及びリンパ球除去化学療法のいずれも投与されていなかったため，リンパ球除去化学療法と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–2 件，硬膜下血腫，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，血小板数減少，好中球減少症，及び貧血

**サイトカイン放出症候群の発現時期**：CTL019 最終輸注日の翌日

**治療群**：CTL019

**被験者背景**：5[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**デング熱，及び悪心

**合併症：**良性前立腺肥大症，貧血（Grade 2），高血圧，嗜眠，下痢，及び腹痛（Grade 2；20[redacted]年に発症；原因は報告されず）

**事象の詳細：**

スクリーニング時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の好中球絶対数（ANC）は $13.2 \times 10^9$/L（RR：2～$7 \times 10^9$/L）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の白血球アフェレーシス採取後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物は製造施設で受領された。CTL019 の製造の待機期間中に，1 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−108）に 1 件目の発熱性好中球減少症（Grade 3；ANC：$0.1 \times 10^9$/L）を呈した状態で入院した。ピペラシリン・タゾバクタム及びロキシスロマイシンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−106）に 1 件目の発熱性好中球減少症が消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の ANC は $0.7 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−104）に退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−98）に不明瞭発語，顔面右側の麻痺，及び右上肢の脱力が発現し，消失まで 30 分間持続した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脳の CT 検査で異常はみられなかったが，MRI により両側性の浅い亜急性硬膜下血腫及びより小さいクモ膜下成分が示され，硬膜下血腫（Grade 2）の診断を受けて入院した。腰椎穿刺を受けたが，脳脊髄液にリンパ腫の浸潤は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−93），本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−62）に硬膜下血腫が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）にシクロホスファミド（累積投与量 1410 mg）及びフルダラビン（累積投与量 141 mg）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−6）に体温が 38.4°C に急上昇し，息切れを伴う難治性しゃっくりが認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）に 2 件目の発熱性好中球減少症（Grade 4）を呈した状態で入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の ANC は 0 であった。ピペラシリン・タゾバクタム，ゲンタマイシン，及びアミカシンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $3.1447 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の輸注前の体温は 36.5°C，ANC は 0，ヘモグロビン値は 87 g/L（RR：130～170 g/L），血小板数は $163 \times 10^9$/L（150～$400 \times 10^9$/L），ヘマトクリットは 0.26（RR：0.40～0.50），赤血球（RBC）数は $2.82 \times 10^{12}$/L（RR：4.5～$5.5 \times 10^{12}$/L）であった。

CTL019 輸注のための入院中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）にサイトカイン放出症候群が発現した。同症候群は最高で Grade 3 に達し，最初に現れた症状は低血圧であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の体温は 38°C で，C-反応性蛋白は 21.6 mg/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に高熱（体温：39.1°C；C-反応性蛋白：30.1 mg/L）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に ICU に移送された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に譫妄，頻脈（最高 170 bpm），発熱（体温：

38.4°C），努力性呼吸（酸素飽和度 92%），及び大量の水様便（下痢）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の胸部 X 線検査により，小さな左胸水を伴う心臓後部の虚脱及び硬化の悪化，軽度の右基底部の無気肺が認められたほか，ECG により上室性頻脈が示された。ヒトアルブミン，バンコマイシン，第一リン酸カリウム，（無水）第一リン酸ナトリウム，及びアムロジピンが投与されたほか，輸液蘇生が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）にトシリズマブ（8 mg/kg）が投与され，高熱が消失した（体温：38°C）。同日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日），2 件目の発熱性好中球減少症が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に本被験者は ICU を退室した。

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に血小板数減少（Grade 3）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 21）に好中球減少症（Grade 4；ANC：$0.4 \times 10^9$/L）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の血小板数は $25 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 28）に貧血（Grade 3）が認められた。血小板及び濃厚赤血球輸血が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）に貧血及び好中球減少症が消失し，ヘモグロビン値は 84 g/L，RBC は $2.69 \times 10^{12}$/L，ヘマトクリットは 0.24，ANC は $1.1 \times 10^9$/L となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）に血小板数減少が消失した（血小板数：$60 \times 10^9$/L）。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 3 月 8 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，2 件目の発熱性好中球減少症，貧血，血小板数減少，好中球減少症については関連なしと判断した。治験責任医師は，1 件目の発熱性好中球減少症，硬膜下血腫についてリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。1 件目の発熱性好中球減少症及び硬膜下血腫の消失時点で CTL019 は被験者に投与されていなかったため，治験責任医師はこれらの事象について CTL019 と関連なしと判断した。治験責任医師は，硬膜下血腫については Clexane と関連ありと判断した。

**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，貧血，皮膚感染，化膿性分泌物，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：**6[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**水痘（水疱瘡），ムンプス，麻疹，しゃっくり，悪心，足の末梢性ニューロパチー（化学療法中に両足に発現），及び帯状疱疹

**合併症：**緑内障，高血圧，白血球数減少，血小板数減少，リンパ球数減少，及び高コレステロール血症

**事象の詳細：**

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の白血球アフェレーシス採取後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物が製造施設で受領されたが，製造工程で受け入れ可能な CTL019 最終産物を製造することができなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 2 回目の白血球アフェレーシス採取が行われた。白血球アフェレーシス産物が製造施設で受領され，製造に成功した。CTL019 の製造の待機期間中に，2 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）にベンダムスチン（累積投与量 352 mg）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 $4.2088 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の輸注前の白血球（WBC）数は $3 \times 10^9$/L（RR：4～$11 \times 10^9$/L），ANC は $2.49 \times 10^9$/L（RR：1.80～$8.25 \times 10^9$/L），体温は 37.17°C，血圧は 130/69 mmHg，脈拍は 88 bpm，及び酸素飽和度は 96%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に貧血（Grade 2）が認められ，赤血球（RBC）数は $3.65 \times 10^{12}$/L（RR：4.30～$5.80 \times 10^{12}$/L），ヘモグロビン値は 120 g/L（RR：135～175 g/L），及びヘマトクリットは 0.35（RR：0.40～0.52）であった。

入院中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）にサイトカイン放出症候群と診断された。同症候群は最高で Grade 3 に達し，最初に現れた症状は高熱（体温：39.33°C），低血圧，脈拍は 106 bpm，及び酸素飽和度は 96%であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の創傷培養によりメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）が認められたほか，皮膚感染（Grade 2），頬，頭部及び左胸壁の化膿性皮膚病変（多発性の硬い皮下結節）（化膿性分泌物；Grade 2）と診断され，WBC は $2.70 \times 10^9$/L，ANC は $2.43 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）のヘモグロビン値の範囲は 92～126 g/L，RBC の範囲は 2.79～$3.81 \times 10^{12}$/L，ヘマトクリットの範囲は 0.26～0.35 であった。輸液蘇生が実施され，パラセタモール，バンコマイシン，ムピロシン，Flebobag 乳酸リンゲル液，及びイブプロフェンが投与されたほか，セフェピム及びドキシサイクリンの予防的投与が実施された。さらに，創傷サイズがわずかに縮小した結果，排膿が減少した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）の WBC は $2.90 \times 10^9$/L，ANC は $2.41 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4），頻呼吸により酸素飽和度が 87%に低下し，低酸素症及び呼吸困難（いずれも Grade 3）が認められた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），体温は 39.44°C（37.3°C に低下），血圧は 117/57 mmHg，脈拍は 111 bpm，及び酸素飽和度は 96%であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）の胸部 X 線検査により，基底部の無気肺の増強を伴う小さな左胸水が示された。低血圧（血圧：91/54 mmHg）（Grade 3），肺水腫（Grade 3），水分過負荷による急性呼吸窮迫，及び 39.61°C の体温も認められた。フロセミド及びサルブタモールが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低酸素症，呼吸困難，及び低血圧が消失したが，被験者は錯乱状態（Grade 1）にあった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），トシリズマブの 1 回目の投与（8 mg/kg）が実施され，集中治療室（ICU）に移送されて酸素療法（NRB による 100%酸素）が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）の胸部 X 線検査により，軽度の肺水腫を伴う新規の小さな右胸水が

認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肺水腫が消失し，本被験者は ICU を退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）にサイトカイン放出症候群，錯乱状態，及び発熱（体温：36.94°C）が消失し，血圧は 147/80 mmHg，脈拍は 93 bpm，酸素飽和度は 98%であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の WBC は $2.10 \times 10^9$/L，ANC は $1.45 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に皮膚感染及び化膿性分泌物が消失し，WBC は $3.20 \times 10^9$/L，ANC は $0.99 \times 10^9$/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）に貧血が消失し，RBC は $4.15 \times 10^{12}$/L，ヘマトクリットは 0.35，及びヘモグロビン値は 136 g/L であった。本被験者は，データカットオフ日（2017 年 3 月 8 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及び錯乱状態については CTL019 と関連ありと判断したが，貧血，皮膚感染，及び化膿性分泌物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 – 2 件，背部痛 – 2 件，大腸炎，発熱性好中球減少症 – 1 件目，サイトカイン放出症候群，及びクロストリジウム・ディフィシレ感染

**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 – 2 件目，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少，及びクロストリジウム・ディフィシレ感染

**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：**4[redacted] 歳，女性，白人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**薬物過敏症（サルファ剤，バンコマイシンアレルギー），過敏性腸症候群，及び乳頭障害（陥没乳頭）

**事象の詳細：**

スクリーニング時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の白血球（WBC）数は $4.20 \times 10^9$/L（RR：4～$10 \times 10^9$/L），好中球絶対数（ANC）は $3.07 \times 10^9$/L（RR：1.60～$6.10 \times 10^9$/L），血小板数は $97 \times 10^9$/L（RR：150～$400 \times 10^9$/L）及び体温は 36.8°C であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月，大腸炎（Grade 3）が発現し，本被験者は入院した（日付不明）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−115）の骨盤／腹部 CT 検査により，痕跡量の心嚢液，限局性大腸炎を疑わせる上行結腸の結腸壁の肥厚，リンパ節腫瘤を伴う左腎嚢胞が示された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 1 件目の発熱及び 1 件目の背部痛（いずれも Grade 2）が発現した。治験責任医師の報告によると，この 1 件目の発熱は限局性大腸炎に起因するものであった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−113）の尿培養により泌尿生殖器の細菌叢が示された。パラセタモール，塩酸セフェピム，ヘパリン，ヒドロコドン-アセトアミノフェン（Procet），イブプロフェン，モルヒネ，オンダンセトロン，イオヘキソール，及び乳酸リンゲル液が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−113）に 1 件目の発熱，1 件目の背部痛，及び大腸炎が消失し，退院した。

CTL019B2206 試験の白血球アフェレーシス採取後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物が製造施設で受領された。CTL019 の製造の待機期間中に，2 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−53）に 2 回目の発熱及び 2 件目の背部痛（いずれも Grade 3）が発現し，本被験者は入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−50）の陽電子放射断層撮影（PET）により，腫脹し，代謝が亢進したリンパ節（主に後腹膜リンパ節）の数及びサイズの増大，並びに代謝が亢進した新たな沈着物が示された。セフェピム，オンダンセトロン，ヒドロモルフォン，ケトロラク，デキサメタゾン，及びジフェンヒドラミンが投与され，バンコマイシン及びレボフロキサシンの予防的投与も実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−49）に 2 件目の発熱及び 2 件目の背部痛が消失し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−44），本被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−6），1 件目の発熱性好中球減少症（Grade 3），血小板数減少（Grade 4），及び白血球数減少（Grade 4）を呈した状態で，本被験者は入院した（体温：38.8°C；血小板数：$17 \times 10^9$/L；WBC：$0.10 \times 10^9$/L）。セフェピム及びバンコマイシンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5）に 1 件目の発熱性好中球減少症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−1）に 1 件目の疲労（Grade 2）が発現し，好中球数減少（Grade 4；ANC：$0.01 \times 10^9$/L）が認められた。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 $3.0029 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の輸注前の脈拍は 98 bpm，酸素飽和度は 99%，血圧は 109/73 mmHg であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（最高で Grade 3 に到達，最初に現れた症状は最高体温 40.6°C の高熱），2 件目の発熱性好中球減少症（Grade 3；ANC：0），及び 1 件目の低血圧（Grade 2；血圧：97/62 mmHg；脈拍：124 bpm）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に疲労が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），継続中であった 1 件目の低血圧が Grade 3 に悪化し，体温は 40.6°C であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）にトシリズマブの 1 回目の投与（8 mg/kg）が行われたほか，集中治療室（ICU）に移送され，酸素療法（経鼻カニューレにより 2 L/分）が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に 1 件目の低血圧が消失した（血圧：111/99 mmHg；脈拍：107 bpm）。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 2 件目の疲労（Grade 3）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）にサイトカイン放出症候群が Grade 3 に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），2 件目の低血圧及び頻脈（いずれも Grade 3）が認められ，トシリズマブの 2 回目の投与（8 mg/kg）が行われた。ノルエピネフリン（高用量），ドーパミン，メチルプレドニゾロン，塩化ナトリウム，及び normosol（plasma-lyte A 急速静注）が投与され，輸液蘇生も実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に 1 件目の呼吸困難（Grade 2）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（Grade 3）が発現し，WBC は $0.20 \times 10^9$/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のクロストリジウム・ディフィシレ毒素検査の結果は陽性であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）の血圧は

108/67 mmHg，脈拍は 111 bpm，酸素飽和度は 98%，及び体温は 39.6°C（36.6°C に改善）であった。バンコマイシン及びメトロニダゾールが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），2 件目の低血圧が消失した（血圧：108/67 mmHg；脈拍：111 bpm）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に発熱が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にサイトカイン放出症候群及び 2 件目の発熱性好中球減少症が消失し（体温：38.6°C），本被験者は ICU を退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に 1 件目の呼吸困難が消失し，継続中であった 2 件目の疲労が Grade 2 に改善した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に 2 件目の呼吸困難（Grade 1）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頻脈が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に好中球数減少が Grade 3 に改善した（ANC：$55 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）に血小板数減少が Grade 3 から Grade 4 の間を推移し，その間の血小板数の範囲は $20 \times 10^9$/L～$35 \times 10^9$/L であった。血小板及び濃厚赤血球輸血が行われた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に白血球数減少が Grade 2 から Grade 3 の間を推移し，その間の白血球数の範囲は $1.2 \times 10^9$/L～$2.2 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）に 2 件目の呼吸困難が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に，継続中であった好中球数減少が Grade 4 に悪化した（ANC：$0.49 \times 10^9$/L）。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）にクロストリジウム・ディフィシレ感染が Grade 2 に改善し，WBC は $1.20 \times 10^9$/L であった。メトロニダゾールの投与が継続された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に白血球数減少が Grade 4 に悪化した（WBC：$0.90 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に 2 件目の疲労が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）にクロストリジウム・ディフィシレ感染が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 27）に，継続中であった血小板数減少が Grade 4 に悪化した（血小板数：$12 \times 10^9$/L）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に疾患進行と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 31）に血小板数減少及び白血球数減少が Grade 3 に改善した（血小板数：$32 \times 10^9$/L；WBC：$1.10 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 34）に血小板数減少が Grade 4 に再度悪化した（血小板数：$20 \times 10^9$/L）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）に，疾患進行により本試験の一次追跡調査期を中止され，二次追跡調査期に移行した。好中球数減少，血小板数減少，及び白血球数減少は，最後に入手された報告書の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 3 月 8 日）の時点で二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，クロストリジウム・ディフィシレ感染，好中球数減少，血小板数減少，及び白血球数減少については関連なしと判断した。2 件の発熱，2 件の背部痛，大腸炎，1 件目の発熱性好中球減少症については，当該事象の発現時点で CTL019 及びリンパ球除去化学療法のいずれも被験者に投与されていなかったため，CTL019 及びリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。サイトカイン放出症候群の発現に寄与した可能性のある他の要因には感染

があり，クロストリジウム・ディフィシレ感染の発現に寄与した可能性のある他の要因には好中球減少症があった。

**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，血中ビリルビン増加，シュードモナス感染，ブドウ球菌感染，及び肺炎

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**易刺激性，サイトカイン放出症候群，失語症，錯乱状態 – 2 件，振戦，貧血，上気道感染，シュードモナス感染，ブドウ球菌感染，菌血症，蜂巣炎，肺炎，真菌性尿路感染，及びサイトメガロウイルス感染

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日から 3 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**6[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**子宮摘出術，帯状疱疹，蛇毘虫の分泌毒液中毒，膝関節形成（左右），乳房撮影，結腸内視鏡検査，高ビリルビン血症，及び中心静脈カテーテル留置

**合併症：**甲状腺障害（甲状腺機能低下症），胃食道逆流性疾患，高血圧，痙攣発作，上気道感染，浮腫，2 型糖尿病，及び低マグネシウム血症

**事象の詳細：**

CTL019B2206 試験の白血球アフェレーシス採取後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物が製造施設で受領された。CTL019 の製造の待機期間中に，1 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−7）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−5）にシクロホスファミド（累積投与量 750 mg/m$^2$）及びフルダラビン（累積投与量 75 mg/m$^2$）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 $2.9274 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の輸注前の体温は 36.6°C，赤血球（RBC）数は $2.85 \times 10^{12}$/L（RR：4～$5.5 \times 10^{12}$/L），ヘマトクリットは 0.27（RR：0.37～0.47），ヘモグロビン値は 90 g/L（RR：120～160 g/L），総ビリルビン値は 29.1 µmol/L（RR：3.4～22.2 µmol/L），白血球（WBC）数は $1.7 \times 10^9$/L（RR：4～$11 \times 10^9$/L），及び好中球絶対数（ANC）は $1.16 \times 10^9$/L（RR：1.7～$7.3 \times 10^9$/L）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に易刺激性（Grade 2）が発現し，クロナゼパムを含む治療が実施された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に易刺激性が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に悪心（Grade 2）及び背部痛が発現したほか，サイトカイン放出症候群と診断された。同症候群は最高で Grade 2 に達し，最初に現れた症状は発熱（Grade 2；体温：39°C），悪寒（Grade 2），頭痛，及び疲労であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に嘔吐（Grade 1），食欲減退（Grade 1），及び呼吸困難（Grade 2）が発現し，胸部 X 線検査により肺水腫（Grade 1）が示された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中ビリルビン増加（Grade 3；総ビリルビン値：29.1 µmol/L）が認められ，入院に至った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に失語症及

び 1 件目の錯乱状態（いずれも Grade 1）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），トシリズマブの 1 回目の投与（8 mg/kg）が行われた。ペチジン，セフェピム，イブプロフェン，オンダンセトロン，プロメタジン，バンコマイシン，フロセミド，プロクロルペラジン，ジフェンヒドラミン，及びサルブタモールが投与されたほか，経鼻カニューレを介する酸素補給（最大補給レベルは 8 L/分）も実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に食欲減退，失語症，1 件目の錯乱状態，悪寒，及び悪心が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に呼吸窮迫（Grade 2）と診断された。膀胱カテーテル留置も行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱（体温：37.5℃）が消失し，サイトカイン放出症候群が後遺症を残して消失した。トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善がみられなかったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）から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）に呼吸窮迫が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に嘔吐が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に振戦（Grade 1）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に 2 件目の錯乱状態（Grade 1）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に振戦が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に血中ビリルビン増加，呼吸困難，及び 2 件目の錯乱状態（Grade 1）が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の総ビリルビン値は 66.7 μmol/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に肺水腫が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）に貧血（Grade 2）が認められた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の RBC は $2.65 \times 10^{12}$/L，ヘマトクリットは 0.25，ヘモグロビン値は 84 g/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 53）に貧血が Grade 2 から Grade 3 の間を推移した。血小板及び濃厚赤血球輸血が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）に上気道感染（Grade 1）と診断された。アシクロビル，ジフェンヒドラミン配合剤，及びミノサイクリンを含む治療が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 39）に上気道感染が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）に鼻及び臀部の下，手首に明赤色の皮膚病変（紅斑；Grade 3）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 43）の血液培養は黄色ブドウ球菌陽性で，シュードモナス感染（Grade 3）及びブドウ球菌感染（Grade 2）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 44）に鼻の下及び両前腕上の新たな皮膚病変，並びに左臀部の創傷（蜂巣炎；Grade 2）及び菌血症（Grade 3；グラム陰性桿菌）を呈した状態で入院した。WBC は 0.9（RR：4～11），ANC は 0.16 であった（日付不明）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 46）に中心静脈カテーテルが抜去された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 47）の皮膚の創傷培養はシュードモナス陽性で，皮膚のパンチ生検による組織 FNA ／培養で中程度の緑膿菌が示された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 50）に肺炎（Grade 3）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 52）の尿培養により酵母菌が示され，真菌性尿路感染（Grade 1）と診断された。（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の）全事象の治療には，レボフロキサシン，バラシクロビル，セフェピム，アシクロビル，クリンダマイシン，セフタジジム，シプロフロキサシン，及び

フルコナゾールが含まれていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54）に気管支鏡検査を受けた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にシュードモナス感染，ブドウ球菌感染，及び肺炎が消失し，退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 61）に菌血症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 63）に臀部の潰瘍（皮膚潰瘍；Grade 3）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に蜂巣炎が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 65）に紅斑が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 69）に真菌性尿路感染が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にサイトメガロウイルス感染（Grade 1）と診断された。バルガンシクロビルを含む治療が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 77）にサイトメガロウイルス感染が消失した。貧血及び皮膚潰瘍は，最後に入手された報告書の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 3 月 8 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及び血中ビリルビン増加については CTL019 と関連ありと判断したが，易刺激性，失語症，2 件の錯乱状態，振戦，貧血，上気道感染，シュードモナス感染，ブドウ球菌感染，蜂巣炎，菌血症，肺炎，真菌性尿路感染，及びサイトメガロウイルス感染については CTL019 及びリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**重篤な有害事象（PT）：**肺感染，脊髄圧迫，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
**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：**3[redacted] 歳，男性，白人
**既往歴：**報告なし
**合併症：**腫瘍疼痛，高血圧，線維筋痛，上室性頻脈
**事象の詳細：**

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の白血球アフェレーシス採取後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録された。白血球アフェレーシス産物が製造施設で受領された。CTL019 の製造の待機期間中に，2 種類の抗腫瘍レジメンによるブリッジング療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−12）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−11）にベンダムスチン（累積投与量 400 mg/m$^2$）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−50）に発熱性好中球減少症（Grade 2）が発現し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−49）に本被験者は入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−47）に CT 検査により肺感染（Grade 3）が確認された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），白血球（WBC）数は 0.19×10$^9$/L，好中球絶対数（ANC）は 0.10×10$^9$/L であった。メロペネムとレボフロキサシンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−45）に発熱性好中球減少症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−40）に肺感染は消失し，本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−30）に脊髄圧迫（Grade 3）が発現し，翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に本被験者は入院した。放射線療法が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−17）に脊髄圧迫が消失し，本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−1）に，体温は 37.4°C で血圧は 100/60 mmHg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に 3.1000×$10^8$個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の輸注前の白血球（WBC）数は 0.33 × $10^9$/L（RR：4.8～10.8 × $10^9$/L），ANC は 0.20 × $10^9$/L（RR：1.90～8 × $10^9$/L）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）に高熱（39°C）及び再発性偏頭痛が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）MRI により中枢神経系変化に所見がないことが確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4），治験治療のために入院している期間中に，サイトカイン放出症候群と診断された。同症候群は最高で Grade 4 に達し，最初に現れた症状は高熱（体温：40°C），及び低血圧（血圧：115/70 mmHg）であった。肺毛細血管症候群により低酸素状態に至り，呼吸数の上昇と軽度の傾眠を呈した。パラセタモールとモルヒネが投与され，輸液蘇生とともに酸素療法（最高供給濃度：8L/min）が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に，トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），体温は 39.4°C で，C-反応性蛋白は 479 mg/dL（RR：0～5 mg/dL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）にサイトカイン放出症候群は消失し，本被験者は退院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血圧は 110/70 mmHg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95），疾患進行と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105），本被験者は疾患進行により一次追跡調査期に試験中止となった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 と関連ありとし，サイトカイン放出症候群については，疾患進行も寄与因子と成り得ると判断した。治験責任医師は，肺感染，及び脊髄圧迫の発現前に CTL019 及びリンパ球除去化学療法は実施されていなかったため，CTL019 及びリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。

# 4　B2101J 試験

## 4.1　死亡

**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）：**低酸素症，急性呼吸窮迫症候群，発熱性好中球減少症−1 件目，サイトカイン放出症候群−2 件，毛細血管漏出症候群，低血圧，急性腎障害，及び医療機器関連感染

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**発熱性好中球減少症−2 件，サイトカイン放出症候群−2 件，腫瘍崩壊症候群−2 件，医療機器関連感染，血小板数減少，及び肺感染

**サイトカイン放出症候群の発現時期（1 件目）：**CTL019 初回輸注日の翌日

**サイトカイン放出症候群の発現時期（2 件目）：**CTL019 最終輸注日の翌日／CTL019 初回輸注日から 54 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**播種性カンジダ症，胃腸出血，右鎖骨下静脈血栓症，上肢深部静脈血栓症，化学療法による心筋症，副鼻腔洞開窓，多臓器不全，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，気管切開，敗血症性ショック，腎不全，アデノウイルス感染，ステロイド誘発性高血糖，心停止，急性呼吸不全，及び高血圧

**合併症：**腸骨静脈深部静脈血栓症，甲状腺機能低下症，慢性呼吸不全，高血糖，副腎機能不全，肝腫大，第 7 脳神経麻痺，及び脾腫

**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] 日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），$1.45 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に頻脈（1 件目；Grade 1；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発現），発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3），低酸素症（Grade 4），及び急性呼吸窮迫症候群（Grade 4）により，サイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。発熱性好中球減少症（1 件目）のため，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に計画されていた CTL019 の 2 回目の輸注は実施されなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），毛細血管漏出症候群及び低血圧（両事象とも Grade 4）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に胸水（Grade 1）と診断された。胸部 X 線検査により肺水腫が示された（日付不明）。X 線画像上の肺の異常な浸潤像により，急性呼吸窮迫症候群の所見が確認された。ゲンタマイシン，バンコマイシン，フロセミド，ドーパミン，エピネフリン，ヒドロコルチゾン，クロロチアジド，及び塩化ナトリウム（維持液として）が投与されたほか，トシリズマブ 280 mg の 3 回投与（同年 [redacted] 月 [redacted] 日，[redacted] 月 [redacted] 日，[redacted] 月 [redacted] 日），メチルプレドニゾロン 68 mg の投

与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），メチルプレドニゾロン 34 mg の投与（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），酸素補給（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），及び挿管（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が実施された。気管内吸引物の培養により，緑膿菌感染が確定された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に発熱性好中球減少症（1 件目）及び頻脈（1 件目）が消失し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）に胸水が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），発熱性好中球減少症（2 件目；Grade 3）と診断され，セフェピムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に発熱性好中球減少症（2 件目）が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），腫瘍崩壊症候群（1 件目；Grade 3）及び血中クレアチニン増加（クレアチニン値：71 µmol/L；Grade 2）と診断された。パラセタモール，アロプリノール（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日まで），及びラスブリカーゼ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）にサイトカイン放出症候群（1 件目）及び腫瘍崩壊症候群（1 件目）が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）の血中クレアチニン値は 88 µmol/L で，翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に急性腎障害（Grade 2）と診断された（クレアチニン値：0.7）。維持液として Osmotan，脂肪乳剤，アミノ酸–炭水化物が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）に急性腎障害が消失した（クレアチニン値：0.5）。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に血中クレアチニン増加が消失した（クレアチニン値：35 µmol/L）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に医療機器関連感染（Grade 4）（医師報告用語：感染，Grade 4 の好中球カテーテル関連グラム陰性桿菌ステノトロフォモナス感染）が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に血小板数減少（血小板数：$15 \times 10^9$/L，Grade 4）と診断された。コトリモキサゾール（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），バンコマイシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），メチルプレドニゾロン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），ピペラシリン・タゾバクタム（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与されたほか，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から血小板輸血が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）に毛細血管漏出症候群及び低血圧が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）に，カテーテル関連感染のために末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）ライン及びポートが除去された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）に急性呼吸窮迫症候群が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）に医療機器関連感染が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）に腫瘍崩壊症候群（2 件目；Grade 3）と診断され，翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肺感染（Grade 3）（医師報告用語：感染：肺病変：シュードモナス及びステノトロフォモナス感染）及び疾患再発と診断された。コトリモキサゾール（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），セフェピム（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），アロプリノール及びラスブリカーゼが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）に腫瘍崩壊症候群（2 件目）が消失した。

2 回目の輸注の前に，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）のデキサメタゾン（累積投与量は未報告），20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）の L–アスパラギナーゼ（累積投与

量：7100 単位），並びに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 51）のメトトレキサート（累積投与量：15 mg）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 54）に $4.35 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。CTL019 の最終輸注日の翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 55）に，高熱及び頻脈（Grade 2）（2 件目；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発現）を呈し，サイトカイン放出症候群（2 件目；Grade 3）と診断され，入院が継続された。栄養補給（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が実施された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱（Grade 1）が発現した。酸素補給（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が実施された。血液培養では感染の併発は示されなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 57）に頻脈（2 件目）及び発熱が消失し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にサイトカイン放出症候群（2 件目）が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 68）に疾患進行と診断され，疾患進行により本試験が中止された。低酸素症，血小板数減少，及び肺感染は，試験中止時点で継続中であった。CTL019 の最終輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 70），本被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，低酸素症，急性呼吸窮迫症候群，2 件の発熱性好中球減少症，2 件のサイトカイン放出症候群，毛細血管漏出症候群，低血圧，2 件の腫瘍崩壊症候群，急性腎障害，及び血小板数減少については CTL019 と関連ありと判断した。また，治験責任医師は，肺感染及び医療機器関連感染については CTL019 と関連なしと判断した。

**被験者番号** [redacted]

**死亡**：医療機器関連感染−2 件目，及び中枢神経系出血

**重篤な有害事象（PT）**：サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症−3 件，低酸素症，医療機器関連感染−2 件，急性腎障害−2 件，低血圧，播種性血管内凝固，アシドーシス，及び中枢神経系出血

**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，発熱性好中球減少症−3 件，医療機器関連感染−2 件，及び中枢神経系出血

**サイトカイン放出症候群の発現時期**：CTL019 初回輸注日の翌日／CTL019 の 2 回目輸注日

**治療群**：CTL019

**被験者背景**：2[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴**：両側肺塞栓症，PEG−アスパラギナーゼによる膵炎，胃食道逆流性疾患，便秘，悪心，類骨骨腫，下肢の紫色斑，手骨折，鎖骨骨折，深部静脈血栓症，喘息，心障害，及び輸血反応

**合併症**：1 型糖尿病（医師報告用語：PEG−アスパラギナーゼによるインスリン依存性糖尿病），睡眠障害，高血圧，肺腫瘤（医師報告用語：多発性肺結節），膵外分泌機能不全，骨痛，及び肺門周囲無気肺

**事象の詳細**：

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，眼の MRI 所見（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び眼底検査所見（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき，中枢神経系 3（CNS−3）コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）にシクロホスファミド（累積投与量：1960 mg），及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−5）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−2）にフルダラビン（累積投与量：230 mg）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 $1.13 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に $3.39 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3）及び悪寒（Grade 1）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発現）を呈してサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。ゲンタマイシン及びレベチラセタムの予防的投与が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に悪寒が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に発熱性好中球減少症（1 件目）が消失した（好中球絶対数：0）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に発熱性好中球減少症（2 件目；Grade 3）及び低酸素症（Grade 4）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にバンコマイシンの投与及び酸素補給が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に持続陽圧呼吸療法（CPAP）を開始するために ICU に移送され，呼吸窮迫の悪化及び呼吸困難のため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に挿管が行われた。難治性 ALL と，LD 化学療法に対する反応がごく短時間であったため，白血球数の急速な増加，及び脾腫に伴う腹部不快感の悪化を来した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に CAR 発現生 T 細胞は検出されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に，血液培養の陽性結果により *Granulicatella adiacens* 性菌血症による医療機器関連感染（Grade 3）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の白血球数は $108.8 \times 10^9$/L，芽球の割合は 100%，好中球絶対数は 0 であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）に，血液培養の陽性結果により表皮ブドウ球菌による医療機器関連感染（Grade 5）と診断された。アンピシリン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），メロペネム及びシプロフロキサシン（両薬剤とも同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），イミペネム−シラスタチン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），及びバンコマイシン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に腎機能低下及び尿量減少を呈し，クレアチニン増加（1 件目；Grade 1）が発現したほか，急性腎障害（1 件目；Grade 2）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブの最初の投与（640 mg）を受けた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に血中クレアチニン増加（1 件目）が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18）に低血圧（Grade 3）及び血中クレアチニン増加（2 件目；Grade 1）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にトシリズマブの 2 回目の投与（640 mg）を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に *Granulicatella adiacens* による医療機器関連感染が消失した（白血球数：$8.5 \times 10^9$/L；好中球絶対数：0）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）に急性腎障害（1 件目）及び血中クレアチニン増加（2 件目）が消失した。20[redacted]年[redacted]

月 [redacted] 日（Day 25）に発熱性好中球減少症（2 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に頻脈及び血圧が改善し，ほぼ 24 時間にわたる解熱を示したのち，38.9°C に再度上昇した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に，CTL019 の抗腫瘍効果は無効と判定されたが，CTL019 の最初の輸注後に部分奏効が得られたことから，疾患コントロールの最後の試みとして，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）に $3.39 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された（unscheduled treatment）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 27）に Grade 3 の低血圧が Grade 4 に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にトシリズマブの 3 回目の投与（640 mg）が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に発熱性好中球減少症（3 件目；Grade 3）が発現したが，その日のうちに消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）に播種性血管内凝固（Grade 3）が発現した。被験者の反応が低下したが，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の頭部 CT では出血の可能性が除外された。疾患評価で抗腫瘍効果は認められなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），アシドーシス（Grade 4），急性腎障害（2 件目；Grade 4），及び中枢神経系出血（Grade 5）の可能性ありと診断された。乳酸量が多かったことから敗血症が示唆された。メチルプレドニゾロン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），ノルエピネフリン，エピネフリン，バソプレシン，メチルプレドニゾロン，ヒドロコルチゾンが投与されたほか，腎代替療法，フロセミド，フィトメナジオン，クリオプレシピテート，及び新鮮凍結血漿の投与が実施された。急性腎障害及びアシドーシスのために透析（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）を受けたことが報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 32）に抜管され，トシリズマブの 4 回目の投与（640 mg）が行われた。

CTL019 の最終輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 32）に，被験者は完全に無反応で瞳孔の固定／散大が認められ，臨床評価により頭蓋内出血が示唆された。表皮ブドウ球菌による菌血症（敗血症），中枢神経系出血の疑い，及び疾患進行により死亡した。

サイトカイン放出症候群，低酸素症，表皮ブドウ球菌による医療機器関連感染，低血圧，急性腎障害，播種性血管内凝固，中枢神経系出血，及びアシドーシスは，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，3 件の発熱性好中球減少症，低酸素症，低血圧，播種性血管内凝固，及び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。また，治験責任医師は，*Granulicatella adiacens* による医療機器関連感染，表皮ブドウ球菌による医療機器関連感染，2 件の急性腎障害，中枢神経系出血，及びアシドーシスについては CTL019 と関連なしと判断した。

## 4.2　重篤な有害事象

**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，サイトカイン放出症候群，発熱−2 件，低血圧，毛細血管漏出症候群，播種性血管内凝固，急性呼吸窮迫症候群，脱水，及びサルモネラ菌性胃腸炎−3 件目

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**発熱性好中球減少症−2 件，サイトカイン放出症候群，肺炎，白血球数減少，血小板数減少，リンパ球数減少，好中球数減少−2 件目，上気道感染，頭痛，サルモネラ菌性胃腸炎−4 件，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎−2 件，インフルエンザ，RS ウイルス感染，及び副鼻腔炎

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 初回輸注日から 2 日後／CTL019 の 2 回目輸注日の翌日／CTL019 の 3 回目の輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**両側四肢筋膜炎，筋膜切開，慢性悪心，腹痛，レンサ球菌性敗血症，口腔カンジダ症，及びレッドマン症候群

**合併症：**胃食道逆流性疾患，僧帽弁閉鎖不全症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，便秘，及び関節痛

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた。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 $5.77 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に $1.10 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に $2.20 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 3 回目に輸注された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に悪心（1 件目；Grade 1）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に $2.20 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞からなる 3 回目の輸注が実施され，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3；好中球絶対数：$0.77 \times 10^9$/L），発熱（Grade 1）（1 件目；低 Grade ；体温：37.1°C），悪寒（Grade 1），腹痛（1 件目；Grade 2），頻脈（Grade 2）（心拍数：127 bpm），及び嘔吐（1 件目；Grade 1）を呈し，サイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。パラセタモール，イブプロフェン，クエン酸マグネシウム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），セフェピム，及びゲンタマイシンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に悪心（1 件目），悪寒，頻脈，及び発熱（1 件目）が消失した（体温：36.9°C）。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），嘔吐（1 件目）が消失し，低酸素症（Grade 2）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に低酸素症が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低血圧，毛細血管漏出症

候群，急性呼吸窮迫症候群（すべて Grade 4），播種性血管内凝固，肺炎（両事象とも Grade 2），代謝性アシドーシス（Grade 3）と診断され，ICU に移送された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）の胸部 X 線検査により左肺下葉の浸潤が認められ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に実施した X 線検査では，これがホワイトアウト像に進行していた。X 線画像上の肺の異常な浸潤像には，びまん及び急性呼吸窮迫症候群様所見であった。フィトメナジオン，ドーパミン，ノルエピネフリン，リン酸二カリウム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），アミカシン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），エピネフリン，バンコマイシン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），Bactrim（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），シラスタチン–イミペネム（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），バソプレシン，エタネルセプト（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），フロセミド，ドブタミン，メチルプレドニゾロン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 7］；60 mg，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 8］；70 mg，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day 11］；16.8 mg，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 14］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day 17］；9 mg），ヒトアルブミン，新鮮凍結血漿，アミノ酸–炭水化物（栄養補給として；同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），クリオプレシピテート，及びグルコース（維持液として；同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。酸素吸入（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）及び挿管（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が行われた。血液培養では感染の併発は示されなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）の D–ダイマーは 3.68 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に腹痛（1 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）にはトシリズマブ（260 mg）も投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に発熱性好中球減少症（1 件目）及び代謝性アシドーシスが消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）のフィブリノゲンは 56 であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），フィブリノゲンは 212，国際標準比は 1.13 で，播種性血管内凝固が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）にサイトカイン放出症候群が消失し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に肺炎が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に毛細血管漏出症候群が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に低血圧及び急性呼吸窮迫症候群が消失した（心拍数：115；呼吸数：22）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に経鼻カニューレによる酸素吸入が行われた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）に白血球数減少（Grade 4）（白血球数：$0.7 \times 10^9$/L），血小板数減少（Grade 3）（血小板数：$33 \times 10^9$/L），好中球数減少（Grade 4）（1 件目；好中球絶対数：$0.26 \times 10^9$/L），及びリンパ球数減少（Grade 4）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に血小板輸血が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 27）に ICU を退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）にヒト免疫グロブリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 45）に好中球数減少（1 件目）が消失した（好中球絶対数：$1.84 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 45）の白血球数は $2.3 \times 10^9$/L，絶対リンパ球数は $0.12 \times 10^9$/L，血小板数は $62 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 46）に退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 59）に血小板数減少が消失した（血小板数：$167 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 94）に好中球数減少（2 件目，Grade 4）と診断されたが，治療の報告はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）に上気道感染（Grade 2）と診断された。アジスロマイシン（20[redacted]年[redacted]月の日付不明から 20[redacted]年[redacted]月の日付不明）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）に上気道感染が消失し（白血球数：$16.74 \times 10^9$/L），同日に免疫グロブリンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 131）に腹痛（2 件目；Grade 2），下痢（1 件目；Grade 2），頭痛（Grade 1），及び発熱（2 件目，Grade 1）が発現し，本被験者は入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サルモネラ菌性胃腸炎（1 件目，Grade 2）と診断され，頭痛が消失した。シプロフロキサシン（20[redacted]年[redacted]月の日付不明から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），メトロニダゾール，及びセフェピムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 133）に腹痛（2 件目），発熱（2 件目），及び下痢（1 件目）が消失し，退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 139）にサルモネラ菌性胃腸炎（1 件目）が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 158）に下痢（2 件目；Grade 3）及び食欲減退（Grade 2）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 161）に腹痛（3 件目，Grade 2）及び嘔吐（2 件目，Grade 1）が発現したが，その日のうちに消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162）にサルモネラ菌性胃腸炎（2 件目；Grade 3）と診断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），悪心（2 件目；Grade 3）及び脱水（Grade 2）が発現し，本被験者は入院した。セフトリアキソン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），アモキシシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月の日付不明），及び塩化ナトリウムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 166）に下痢（2 件目），食欲減退，腹痛（3 件目），悪心（2 件目），及び脱水が消失し，退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 167）にサルモネラ菌性胃腸炎（2 件目）が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）に発熱，痙攣，下痢（非血性），及び 4 件の嘔吐を伴う悪心が発現し，サルモネラ菌性胃腸炎（3 件目；Grade 3）と診断された。本被験者は入院した（日付不明）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）の便培養によりアンピシリン感受性の C 群サルモネラが確認されたが，クロストリジウム・ディフィシレは陰性であった。セフトリアキソン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）にリンパ球数減少が消失した（絶対リンパ球数：$1.12 \times 10^9$/L）。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の白血球数は $1.9 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）にサルモネラ菌性胃腸炎（3 件目）が消失し，本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）にサルモネラ菌性胃腸炎（4 件目；Grade 2）及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 件目；Grade 2）と診断された。メトロニダゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びシプロフロキサシン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 215）にサルモネラ菌性胃腸炎（4 件目）及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 件目）が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237）にクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2 件目；Grade 2）と診断された。メトロニダゾール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 251）にクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2 件目）が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），RS ウイルス感染（Grade 2），インフルエンザ（Grade 2）（医師報告用語：A 型インフルエンザ感染），腹痛（4 件目；Grade 2），及び発熱性好中球減少症（2 件目；

Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。サルモネラを含む便培養は依然として陰性であった。セフェピム，ゲンタマイシン，及びオセルタミビル（同年 ■月 ■日から ■月 ■日）が投与された。20■年 ■月 ■日（Day 253）に発熱性好中球減少症（2 件目）が消失した。20■年 ■月 ■日（Day 255）に RS ウイルス感染及び腹痛（4 件目）が消失し，本被験者は退院した。2012 年 ■月 ■日（Day 256）にインフルエンザが消失した。免疫グロブリン（20■年 ■月 ■日から ■月 ■日）が投与された。

20■年 ■月 ■日（Day 364）に好中球数減少（2 件目）が消失した（好中球絶対数：$1.67 \times 10^9$/L）。20■年 ■月 ■日（Day 365）に副鼻腔炎（Grade 2）が発現し，Augmentin（同年 ■月の日付不明から ■月の日付不明）が投与された。同日（20■年 ■月 ■日）に副鼻腔炎が消失した。

20■年 ■月 ■日（Day 730）に白血球数減少が消失した（白血球数：$4.5 \times 10^9$/L）。治験実施計画書に従って本試験を完了した。

治験責任医師は，1 件目の発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，1 件目の発熱，低血圧，毛細血管漏出症候群，播種性血管内凝固，急性呼吸窮迫症候群，肺炎，白血球数減少，血小板数減少，リンパ球数減少，2 件目の好中球数減少については CTL019 と関連ありと判断した。また，治験責任医師は，2 件目の発熱，脱水，4 件のサルモネラ菌性胃腸炎，2 件目の発熱性好中球減少症，上気道感染，頭痛，2 件目のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，インフルエンザ，RS ウイルス感染，及び副鼻腔炎については CTL019 と関連なしと判断した。

**被験者番号** ■■■■■■■■

**重篤な有害事象（PT）：**発熱−2 件，サイトカイン放出症候群−2 件，脳症−2 件，会話障害，発熱性好中球減少症−3 件，凝血異常−2 件，毛細血管漏出症候群−2 件，急性呼吸窮迫症候群，低血圧−2 件，左室機能不全−2 件，腸球菌性菌血症，クレブシエラ感染，急性呼吸不全，及び高血圧

**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，頭痛−3 件，脳症−2 件，会話障害，精神状態変化，運動失調，幻覚，血小板数減少−2 件，白血球数減少−2 件，リンパ球減少症−2 件，好中球数減少，発熱性好中球減少症−3 件，腸球菌性菌血症，及びクレブシエラ感染

**サイトカイン放出症候群の発現時期（1 件目）：**CTL019 初回輸注日から 4 日後

**サイトカイン放出症候群の発現時期（2 件目）：**CTL019 の 2 回目輸注日の翌日／CTL019 初回輸注日から 268 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**■歳，女性，白人

**既往歴：**喘息，アンピシリンアレルギー，水頭症，胃瘻造設術，ブドウ球菌性敗血症，腫瘍崩壊症候群，白質脳症，スティーブンス・ジョンソン症候群，気管切開，副鼻腔炎，肺炎球菌性

菌血症，中枢神経系病変，皮膚移植片対宿主病，クレブシエラ性菌血症，体軸及び体肢骨格の（悪性）骨病変

**合併症：**脳室腹腔短絡，及び甲状腺機能低下症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた。CTL019 の初回輸注前に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 $8.6 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。同日に Grade 2 の発熱（1 件目）が発現し，本被験者は入院した。セフォタキシムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）に発熱（1 件目）が消失し，本被験者は退院した。CTL019 の輸注から 4 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に発熱（2 件目；Grade 2），食欲減退（1 件目，Grade 3），疲労（Grade 1），及び悪寒（Grade 1）（1 件目；同日に消失）を呈してサイトカイン放出症候群（1 件目；Grade 2）と診断され，本被験者は入院した。血液培養では感染の併発は示されなかった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），体温は 40.5°C で，頭痛（1 件目）及び頻脈（1 件目）が発現した（両事象とも Grade 2）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に頻脈（1 件目）が消失したほか，悪心（1 件目）及び嘔吐（1 件目）が発現し（両事象とも Grade 2），脳症（1 件目；Grade 3）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脳の CT 検査により両側前頭頭頂領域に種々の濃度が混在した硬膜下液体貯留と，脳室の拡大による脳実質サイズの減少と思われる所見が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）に会話障害（Grade 3）と診断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に運動失調（Grade 2）が発現した。ジフェンヒドラミン，オンダンセトロン，パラセタモール，セフェピム，ゲンタマイシン，ヒドロモルフォンが投与されたほか，維持液として電解質及びグルコース（同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日）が投与され，栄養補給（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が行われた。サイトカイン放出症候群（1 件目）のために CTL019 の輸注が一時中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に発熱（2 件目），サイトカイン放出症候群（1 件目），脳症（1 件目），及び会話障害が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に頭痛（1 件目）が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に幻覚（Grade 1）が発現したが，治療の報告はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）に運動失調及び幻覚が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）に嘔吐（1 件目）が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に食欲減退（1 件目）及び悪心（1 件目）が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）に疲労が消失した。本被験者は退院した（日付不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）に血小板数減少（1 件目；Grade 3），白血球数減少（1 件目；Grade 1），及びリンパ球減少症（Grade 3）（1 件目；絶対リンパ球数：$0.23 \times 10^9$/L）と診断された。治療は報告されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）に血小板数減少（1 件目），白血球数減少（1 件目），及びリンパ球減少症（1 件目）が消失した（血小板数：$164 \times 10^9$/L，白血球数：$6.2 \times 10^9$/L，絶対リンパ球数：$1.53 \times 10^9$/L）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）に血小板数減少（2 件目；Grade 4）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 245）に白血球数減少（2 件目；Grade 4）と診断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に疾患再発と診断された。血小板が投与された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；血小板数減少は継続）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252）に好中球数減少（Grade 4）と診断された。

CTL019 の 2 回目の輸注前に，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 260）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 261）のシクロホスファミド（累積投与量：920 mg）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 260）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 263）のフルダラビン（累積投与量：110 mg）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 261）に発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 263）に頭痛（2 件目，Grade 2）が発現し，セフェピム，ゲンタマイシン，及びヒドロモルフォンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 263）に発熱性好中球減少症（1 件目）及び頭痛（2 件目）が消失し，本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 267），$2.59 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。

CTL019 の輸注日の翌日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268）に発熱性好中球減少症（Grade 4）（2 件目；好中球絶対数：86/μL），悪寒（2 件目；Grade 1），嘔吐（2 件目；Grade 2），悪心（2 件目；Grade 2），頻脈（2 件目；Grade 2），及び頭痛（3 件目；Grade 2）を呈し，サイトカイン放出症候群（2 件目；Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。血液培養では感染の併発は示されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268）に悪寒（2 件目）及び嘔吐（2 件目）が消失した。パラセタモールが投与され，オキシコドンの投与が継続された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 269）に頭痛（3 件目）が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脳症（2 件目；Grade 3）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 270）に胃腸及び肺出血を伴う凝血異常（1 件目；Grade 3）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 271）に毛細血管漏出症候群（1 件目；Grade 4）が発現し，ICU に移送された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の頭部 CT 検査では，急性頭蓋内出血も脳室サイズの変化も認められなかった。脳波検査で間欠性深部脳波と思われる所見が認められたが，発作活動は認められなかった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），急性呼吸窮迫症候群（Grade 4）及び低血圧（1 件目；Grade 4）が発現し，食欲減退（2 件目；Grade 3）と診断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）に左室機能不全（1 件目，Grade 2）が発現し，悪心（2 件目）が消失した。トシリズマブ 196 mg（同年[redacted]月[redacted]日［Day 273］から[redacted]月[redacted]日［Day 274］），メチルプレドニゾロン 12.4 mg（同年[redacted]月[redacted]日［Day 274］から[redacted]月[redacted]日［Day 275］），メチルプレドニゾロン 6 mg（同年[redacted]月[redacted]日［Day 275］から[redacted]月[redacted]日［Day 276］），エピネフリン，ドーパミン，ノルエピネフリン，ミルリノンが投与されたほか，維持液としての静脈内輸液（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），栄養補給（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），酸素補給（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），新鮮凍結血漿及びクリオプレシピテートの投与が実施された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで挿管された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 275）に頻脈（2 件目）及び発

熱性好中球減少症（2 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 276）にリンパ球減少症（2 件目；Grade 4），肺水腫（Grade 1），及び嘔吐（3 件目；同日に消失，Grade 1）と診断された。CT 検査により，肺実質のすりガラス陰影が示され，急性呼吸窮迫症候群様のびまん性肺水腫が確認された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に毛細血管漏出症候群（1 件目）及び低血圧（1 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 278）に肺水腫が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頻脈（3 件目；Grade 2）が発現したが，その日のうちに消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 281）に急性呼吸窮迫症候群が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 282）に脳症（2 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 283）にサイトカイン放出症候群（2 件目），凝血異常（1 件目），及び左室機能不全（1 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 285）に ICU を退室した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 286）に発熱を来した。血液培養の結果は腸球菌陽性で，腸球菌性菌血症（Grade 3）と診断された。リネゾリド（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 295）に腸球菌性菌血症が消失し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 301）に急性呼吸不全（Grade 4），発熱性好中球減少症（3 件目；Grade 3；好中球絶対数：0），クレブシエラ感染（Grade 3），精神状態変化（Grade 2），凝血異常（2 件目；Grade 2），低血圧（2 件目；Grade 4），及び毛細血管漏出症候群（2 件目；Grade 4）が発現した。パラセタモール，リネゾリド（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），エピネフリン，ドーパミンが投与されたほか，塩化ナトリウム急速静注，経鼻カニューレによる酸素吸入，CPAP，及びバイレベル気道陽圧呼吸（BIPAP）療法が実施された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱性好中球減少症（3 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 303）に凝血異常（2 件目）が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に左室機能不全（2 件目；Grade 2）が発現し，ミルリノンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 305）に低血圧（2 件目）及び毛細血管漏出症候群（2 件目）が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高血圧（Grade 3）が発現し，ニカルジピン及びラベタロールが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 307）に精神状態変化が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 308）の骨髄穿刺及び生検では無形成性骨髄が示され，造血の所見はみられなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 309）に高血圧が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 311）に左室機能不全（2 件目）が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 312）に急性呼吸不全が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 318）にクレブシエラ感染が消失した。

新たな抗がん療法を受けるために 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 323）に本試験が中止された。血小板数減少（2 件目），白血球数減少（2 件目），好中球数減少，食欲減退（2 件目），及びリンパ球減少症（2 件目）は，試験中止時点で継続中であった。CTL019 の最終輸注から 728 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 995）に疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，2 件の発熱，2 件のサイトカイン放出症候群，1 件目及び 3 件目の頭痛，2 件の脳症，会話障害，運動失調，幻覚，1 件目の血小板数減少，1 件目の白血球数減少，2 件のリン

パ球減少症，好中球数減少，2 件目及び 3 件目の発熱性好中球減少症，2 件の凝血異常，2 件の毛細血管漏出症候群，急性呼吸窮迫症候群，2 件の低血圧，2 件の左室機能不全，クレブシエラ感染，急性呼吸不全，高血圧，精神状態変化について CTL019 と関連ありと判断した。また，治験責任医師は，2 件目の血小板数減少，2 件目の白血球数減少，2 件目の頭痛，1 件目の発熱性好中球減少症，及び腸球菌性菌血症については CTL019 と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，レンサ球菌感染，低血圧，毛細血管漏出症候群，及び脳症

**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，レンサ球菌感染，発熱性好中球減少症−2 件，頭痛，脳症，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症

**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：**肺胞出血

**合併症：**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び末梢性ニューロパチー

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −7）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −5）にシクロホスファミド（累積投与量：1140 mg）及びフルダラビン（累積投与量：112.5 mg）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 $4.13 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が単回輸注された。CTL019 の輸注翌日の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に高熱，頻脈（Grade 2），悪心（Grade 1），鼻閉，咳嗽，経口摂取減少を呈してサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。血液培養によりグラム陽性球菌（*Streptococcus mitis*）が示され，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にレンサ球菌感染（Grade 3）と診断された。ゲンタマイシン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），バンコマイシン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），及びセフェピム（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与された。レンサ球菌感染のため，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に計画されていた CTL019 の 2 回目の輸注は実施されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）にレンサ球菌感染が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3）及び頭痛（Grade 2）と診断された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），低血圧（Grade 4；血圧：80/41 mmHg），毛細血管漏出症候群（Grade 4），低酸素症（Grade 3；酸素飽和度：90%），疼痛（Grade 3），嘔吐（Grade 1），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 1）が発現し，ICU に移送された。セフェピム，ゲンタマイ

シン，及びバンコマイシンの投与が継続され，コトリモキサゾール，イミペネム–シラスタチン，ドーパミン，ヒドロモルフォン，ノルエピネフリンの投与，並びに塩化ナトリウム急速静注（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）にトシリズマブ（320 mg）が投与されたほか，経鼻カニューレによる酸素吸入（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が実施された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱性好中球減少症（1 件目）が消失した（好中球絶対数：$0.03 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に国際標準比増加（Grade 2）が発現し，低酸素症及び嘔吐が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に発熱性好中球減少症（2 件目；Grade 3；好中球絶対数：$0.04 \times 10^9$/L）と診断され，ゲンタマイ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 9）に錯乱，喚語困難，及び脳症（Grade 3）が発現したが，治療の報告はなかった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱性好中球減少症（2 件目），頭痛，及び国際標準比増加が消失した。栄養補給として脂肪（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）の投与を受けたほか，完全静脈栄養としてアミノ酸–炭水化物（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に改善し始め，完全な文章を話すことが可能となった。同日に頻脈，低血圧，及び毛細血管漏出症候群が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）にサイトカイン放出症候群，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，及び疼痛が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に脳症が消失し，本被験者は ICU を退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）に悪心が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に，本被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）に白血球数減少（白血球数：$0.3 \times 10^9$/L），血小板数減少，好中球数減少（好中球絶対数：$0.12 \times 10^9$/L），及びリンパ球減少症（絶対リンパ球数：$0.11 \times 10^9$/L；すべて Grade 4）と診断され，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に血小板輸血を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 44）に疾患再発と診断され，疾患進行を理由に本試験が中止された。白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症は，試験中止時点で継続中であった。

CTL019 の最終輸注から 137 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 138），本被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，レンサ球菌感染，2 件の発熱性好中球減少症，頭痛，低血圧，毛細血管漏出症候群，脳症，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症については CTL019 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，サイトカイン放出症候群，アナフィラキシー反応，低血圧，低酸素症，全身性強直性間代性発作，脳症，及び胸水

**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，頭痛，全身性強直性間代性発作，脳症，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症

**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，白人

**既往歴：**腎不全

**合併症：**無月経，異痛症，末梢性ニューロパチー，背部痛，術後卵巣機能不全，及び低γグロブリン血症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −9）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）にシクロホスファミド（累積投与量：1280 mg）及びエトポシド（累積投与量：294.4 mg）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 $1.72 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が単回輸注された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に発熱性好中球減少症（Grade 3）を呈しサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。アズトレオナム及びバンコマイシンが投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），バンコマイシンとの関連が疑われるアナフィラキシー反応（Grade 4）が発現した。ゲンタマイシン，クリンダマイシン，パラセタモール，エピネフリン，塩化ナトリウム，及びリネゾリドが投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），アナフィラキシー反応が消失した。維持液としてデキストロース−塩化ナトリウムの投与を受けた（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）に疲労（Grade 1）及び食欲減退（Grade 3）が発現した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に頭痛（Grade 2）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に低血圧（Grade 4）（血圧：87/56 mmHg）及び頻脈（Grade 1）（脈拍：119 bpm）と診断されて，ICU に移送された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に悪心（Grade 3）及び低酸素症（Grade 4）が発現し，挿管（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）を要した。オキシコドン，塩化ナトリウム，昇圧薬（デキストロースを加えたドーパミン，ノルエピネフリン）が投与されたほか，栄養補給（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）及び酸素吸入（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に頭痛が消失した。

同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に全身性強直性間代性発作（Grade 3）が発現した。この発作は電解質異常（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のナトリウム値は 131 mmol/L，カリウム値は 35 mmol/L）によって引き起こされた可能性があると報告された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）に脳症（Grade 3）及び両側胸水（Grade 4）が発現し，この画像診断から急性呼吸窮迫症候群が確認された。この胸水により低酸素症に至ったと報告された。錯乱が 3 日間にわたって発現し，時折単語を発する以外は話せなかった。レベチラセタム及びロラゼパムが投与されたほか，人工呼吸（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），トシリズマブ 380 mg 投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），及び挿管（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が行われた。血液培養では感染の併発は示されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）に発熱性好中球減少症，頻脈，及び全身性強直性間代性発作が消失し，翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の好中球絶

対数は 0.08 × $10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）にサイトカイン放出症候群及び低血圧が消失した（血圧：121/82 mmHg）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に脳症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に疲労及び胸水が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）に低酸素症が消失し，本被験者は ICU を退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23），本被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に白血球数減少（Grade 3；白血球数：1 × $10^9$/L），血小板数減少（Grade 3；血小板数：31 × $10^9$/L），好中球数減少（Grade 4；好中球絶対数：0.37 × $10^9$/L），及びリンパ球減少症（Grade 3；絶対リンパ球数：0.21 × $10^9$/L）と診断されたが，治療の報告はなかった。

新たな抗がん療法を受けるため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 40）に本試験が中止された。食欲減退，悪心，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症は，試験中止時点で継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で生存していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，頭痛，低血圧，低酸素症，全身性強直性間代性発作，脳症，胸水，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症については CTL019 と関連ありと判断した。また，治験責任医師は，アナフィラキシー反応については CTL019 と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，サイトカイン放出症候群，低血圧，脳症，無呼吸，呼吸性アルカローシス，呼吸窮迫，及び凝血異常

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**発熱性好中球減少症，頭痛，サイトカイン放出症候群，脳症，浮動性めまい，腫瘍崩壊症候群，筋力低下，リンパ球減少症，口腔カンジダ症，血小板数減少，白血球数減少−2 件，好中球数減少−2 件，及び気管支炎

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 初回輸注日の翌日／CTL019 の 2 回目輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**肺塞栓症，及びアデノイド切除

**合併症：**病的肥満，骨壊死，喘息，及び低 γ グロブリン血症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）の Cytoxan（累積投与量：2400 mg）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −5）のフルダラビン（累積投与量：300 mg）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 1.94 × $10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2），5.80 × $10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。同日に発熱性好中球

減少症（Grade 4；好中球絶対数：$0.15 \times 10^9$/L）及び頭痛（Grade 1）が発現してサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。血液培養では感染の併発は示されなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），譫妄及び幻覚を含む顕著な錯乱を伴う精神状態変化が発現し，脳症（Grade 3），低血圧（Grade 4）（血圧：80/40 mmHg），洞性頻脈（Grade 4），浮動性めまい（Grade 1），国際標準比増加（Grade 3）（国際標準比：1.44）と，浮動性めまいによる転倒（Grade 1）を来した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ICU に移送され，同日から免疫グロブリンの投与が開始された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に浮動性めまいが消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に食欲減退（Grade 3），嘔吐（Grade 2），及び悪心（Grade 1）（その日のうちに消失）が発現し，無呼吸（Grade 3）及び呼吸性アルカローシス（Grade 3）が発現した。BIPAP が実施された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に活性化部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 3）（部分トロンボプラスチン時間：40.7 秒）と診断され，嘔吐及び無呼吸が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に呼吸性アルカローシスが消失し，同日に呼吸窮迫（Grade 4）及び血中フィブリノゲン減少（Grade 4）が発現した。CT 検査により，急性呼吸窮迫症候群及びその他の肺の異常が確認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に凝血異常（Grade 3）及び腫瘍崩壊症候群（Grade 3）と診断された。粘膜からの出血が認められた。パラセタモール（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），セフェピム，ゲンタマイシン，ドーパミン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），ノルエピネフリン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），塩化ナトリウム急速静注，トシリズマブ 800 mg（同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 6］及び [redacted] 月 [redacted] 日［Day 9］），エピネフリン，ラスブリカーゼ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），flebobag 乳酸リンゲル液が投与されたほか，維持液としての静脈内輸液（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），新鮮凍結血漿，アルブミン，クリオプレシピテート，血小板が投与され，栄養補給（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），侵襲的換気による酸素補給（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），及び挿管（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に発熱性好中球減少症が消失した（好中球絶対数：$0.01 \times 10^9$/L）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に低血圧，洞性頻脈，呼吸窮迫，及び腫瘍崩壊症候群が消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）にサイトカイン放出症候群が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に脳症，国際標準比増加，及び血中フィブリノゲン減少が消失した（国際標準比：1.09；フィブリノゲン：1.11 g/L）。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低酸素症（Grade 1）が発現した。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が消失し（部分トロンボプラスチン時間：32.7 秒），筋力低下（Grade 2）が発現した。理学療法が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に頭痛及び凝血異常が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に食欲減退が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に，本被験者は ICU を退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に低酸素症が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）にリンパ球減少症（Grade 3）（絶対リンパ球数：$0.37 \times 10^9$/L）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 37）に，本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 52）に口腔カンジダ症（Grade 2）と診断され，フルコナゾール（同年[redacted]月の日付不明から[redacted]月の日付不明）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87）に口腔カンジダ症が消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血小板数減少（Grade 1）（血小板数：$125 \times 10^9$/L）及び白血球数減少（1 件目；Grade 3）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 120）に好中球数減少（1 件目；Grade 4；好中球絶対数：$0.26 \times 10^9$/L）と診断された。治療は報告されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）に白血球数減少（1 件目）及び好中球数減少（1 件目）が消失した（白血球数：$4 \times 10^9$/L，好中球絶対数：$2.74 \times 10^9$/L）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）に好中球数減少（2 件目；Grade 4；好中球絶対数：$0.22 \times 10^9$/L）及び白血球数減少（2 件目；Grade 3；白血球数：$1 \times 10^9$/L）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 214）に気管支炎（Grade 1）と診断され，レボフロキサシン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 217）に気管支炎が消失した（白血球数：$2.3 \times 10^9$/L）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 238）に筋力低下，好中球数減少（2 件目），及び白血球数減少（2 件目）が消失した（白血球数：$5.6 \times 10^9$/L）。

新たな抗がん療法（骨髄移植）を受けるため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 255）に本試験が中止された。リンパ球減少症及び血小板数減少は，試験中止時点で継続中であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 688）に疾患再発と診断された。

CTL019 の最終輸注から 689 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 691）に疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，頭痛，サイトカイン放出症候群，低血圧，脳症，浮動性めまい，無呼吸，呼吸性アルカローシス，呼吸窮迫，凝血異常，腫瘍崩壊症候群，筋力低下，リンパ球減少症，口腔カンジダ症，血小板数減少，2 件の白血球数減少，2 件の好中球数減少，及び気管支炎については CTL019 と関連ありと判断した。

**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，発熱性好中球減少症，低血圧，毛細血管漏出症候群，播種性血管内凝固，脳症，医療機器内血栓，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，頭痛，嚥下障害，激越，脳症，カンジダ感染，白血球数減少−2 件，及びリンパ球減少症

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 初回輸注日から 2 日後／CTL019 の 2 回目輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**黄斑剥離，溶血性尿毒症症候群，毛細血管漏出症候群，及び三叉神経痛

**合併症：**報告なし

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]

日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1640 mg）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −5）にフルダラビン（累積投与量：200 mg）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 $1.69 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に $5.07 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。CTL019 の輸注翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に，頻脈（1 件目；Grade 1），動悸（Grade 1），及び発熱性好中球減少症（Grade 4；好中球絶対数：572/μL）を呈するサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。頻脈（1 件目）及び動悸は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。CT 検査ではすりガラス陰影が認められ，急性呼吸窮迫症候群様の肺の異常が確認された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）には頭痛（Grade 1）も発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に低血圧（Grade 4）（血圧：50/20 mmHg），毛細血管漏出症候群（Grade 4），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 3；部分トロンボプラスチン時間：54.4 秒），及び頻脈（2 件目，Grade 4）と診断されたため，本被験者は ICU に移送された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）にトシリズマブ（440 mg）の初回投与及び酸素補給が実施され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）にヒドロコルチゾン（42 mg）が投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に播種性血管内凝固（Grade 3）及び血中フィブリノゲン減少（Grade 4）と診断され，嚥下障害（Grade 3）が発現した。粘膜出血も認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に激越（Grade 2）が発現し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に脳症（Grade 3）と診断された。食欲減退（Grade 3；同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）も発現した。パラセタモール，オキシコドン，ノルエピネフリン，バソプレシン，ドーパミン，ヒトアルブミン，ジフェンヒドラミン，リドカイン，アルミニウム／マグネシウム／シメチコン合剤，及びフロセミド（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）にトシリズマブ（440 mg）の 2 回目の投与が行われたほか，クリオプレシピテート，新鮮凍結血漿，血小板（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），維持輸液としての塩化ナトリウム（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），及び維持輸液としての静注液（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）の投与，及び栄養補給（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が実施された。血液培養では感染の併発は示されなかった。発熱性好中球減少症及び頻脈（2 件目）は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に消失した。

翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の好中球絶対数は $1.33 \times 10^9$/L，血圧は 146/81 mmHg で，低血圧は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に医療機器内血栓（Grade 3）と診断され，サイトカイン放出症候群は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に頻呼吸（Grade 2）及び低酸素症（Grade 3）が発現し，胸水（Grade 2）と診断された。経鼻カニューレから CPAP を行った。毛細血管漏出症候群は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に活性化部分トロンボプラスチン時間延長は Grade 2 に改善し（部分トロンボプラスチン時間：62.6 秒），カンジダ感染

（Grade 2）と診断された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の白血球数は $8.2\times10^9$/L であった。カスポファンギン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）及びメラトニンが投与され，エアロゾルマスクを装着した（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）。脳症，低酸素症，及び頻呼吸は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に消失し，本被験者は ICU から退室した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に活性化部分トロンボプラスチン時間延長は Grade 1 に改善した。播種性血管内凝固は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）に消失した。活性化部分トロンボプラスチン時間延長は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）に消失した。激越及びカンジダ感染は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）に消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に嚥下障害は消失し，本被験者は退院した。頭痛及び血中フィブリノゲン減少は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に消失した。胸水は 20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 31）に白血球数減少（1 件目；Grade 2）と診断されたが，治療の報告はなかった。医療機器内血栓は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）に消失した。白血球数減少（1 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 58）に消失し，白血球数は $4.4\times10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 80）に白血球数減少（2 件目；Grade 1）（白血球数：$3.3\times10^9$/L）及びリンパ球減少症（Grade 2；絶対リンパ球数：$0.69\times10^9$/L）と診断されたが，治療の報告はなかった。白血球数減少（2 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 123）に消失した。リンパ球減少症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 123）に消失し，リンパ球数は $1.19\times10^9$/L であった。

本被験者は，治験実施計画書に従って試験を終了した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，頭痛，低血圧，毛細血管漏出症候群，播種性血管内凝固，嚥下障害，激越，脳症，医療機器内血栓，低酸素症，カンジダ感染，2 件の白血球数減少，及びリンパ球減少症については CTL019 と関連ありと判断した。

**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，発熱性好中球減少症−1 件目，毛細血管漏出症候群，脳症，急性呼吸窮迫症候群，低血圧，低フィブリノゲン血症，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−2 件，頭痛−3 件，錯乱状態，脳症，白血球数減少，リンパ球減少症，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 初回輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**便秘及び末梢性ニューロパチー

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −41）から 20[redacted] 年 [redacted] 月にヒドロキシウレア（累積投与量：500 mg），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]

日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1220 mg），及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −5）にフルダラビン（累積投与量：148 mg）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，$5.41 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。輸注日の翌日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）にサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。発熱性好中球減少症（1 件目，Grade 4）（好中球絶対数：$0.99 \times 10^9$/L），悪心（Grade 2），及び頭痛（1 件目，Grade 2）が発現した。発熱性好中球減少症（1 件目）のため，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に計画していた CTL019 の 2 回目の輸注は行われなかった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に錯乱（Grade 1）も発現した。オキシコドンが投与された。頭痛（1 件目）及び錯乱状態は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に，毛細血管漏出症候群（Grade 4），脳症（Grade 3），及び頻脈（Grade 2）と診断された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に急性呼吸窮迫症候群（Grade 4），低血圧（Grade 4），低フィブリノゲン血症（Grade 3；フィブリノゲン：1.27 g/L），急性腎障害（Grade 3），G 代謝性アシドーシス（Grade 3），国際標準比増加（Grade 3），及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 1；部分トロンボプラスチン時間：57.1 秒）と診断され，同日に ICU に移送され挿管された。代謝性アシドーシスは同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。X 線画像上の肺の異常な浸潤像より，急性呼吸窮迫症候群様所見が確認された。血液培養では感染の併発は示されなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に胸水（Grade 2）と診断された。パラセタモール，セフェピム，0.9%塩化ナトリウム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ノルエピネフリン，サルブタモール，エピネフリン，グルコン酸カルシウム，バソプレシン，及びヒドロコルチゾンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）にトシリズマブ（300 mg），酸素（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日に酸素補給の実施），維持輸液としての静注液（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），濃厚赤血球，血小板（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），新鮮凍結血漿，ヒトアルブミン，及びクリオプレシピテートも投与された。悪心は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に高尿酸血症（Grade 1；尿酸：369 µmol/L）と診断され，頻脈及び国際標準比増加は同日に消失した。発熱性好中球減少症（1 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に消失した。サイトカイン放出症候群，毛細血管漏出症候群，低血圧，活性化部分トロンボプラスチン時間延長は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に消失し，部分トロンボプラスチン時間は 32.4 秒であった。急性呼吸窮迫症候群は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に消失したため，抜管された。胸水は翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に発熱性好中球減少症（2 件目，Grade 3）（好中球絶対数：$0.53 \times 10^9$/L）と診断され，リネゾリドが投与された。高尿酸血症及び発熱性好中球減少症（2 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の尿酸は 268 µmol/L

であった。脳症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）に消失した。低フィブリノゲン血症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）に消失し，本被験者は ICU から退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に白血球数減少（Grade 2；白血球数：$2.3 \times 10^9$/L）と診断されたが，急性腎障害は消失し，本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 43）にリンパ球減少症（Grade 3）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 67）に，好中球数減少（Grade 4；好中球絶対数：$1.22 \times 10^9$/L）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 108）に免疫グロブリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 109）に頭痛（2 件目；Grade 1）が発現した。イブプロフェンが投与された。頭痛（2 件目）は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 128）に $1.62 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が再度輸注された。この再輸注は本被験者が血球数の消失が不完全な寛解の状態で行われた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頭痛（3 件目；Grade 1）が発現したが，治療の報告はなかった。リンパ球減少症及び頭痛（3 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 130）に消失し，絶対リンパ球数は $0.95 \times 10^9$/L であった。好中球数減少は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 185）に消失し，好中球絶対数は $1.72 \times 10^9$/L であった。白血球数減少は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 190）に消失し，白血球数は $5 \times 10^9$/L であった。

新たな抗がん療法を受けるため，本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 190）に試験が中止された。

本被験者は，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で生存していた。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，2 件の発熱性好中球減少症，3 件の頭痛，錯乱状態，毛細血管漏出症候群，脳症，急性呼吸窮迫症候群，低血圧，低フィブリノゲン血症，急性腎障害，白血球数減少，リンパ球減少症，及び好中球数減少については，CTL019 と関連ありと判断した。

**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，発熱性好中球減少症，左室機能不全，毛細血管漏出症候群，低酸素症，医療機器関連感染，肺感染，心肺停止，低カリウム血症，及び精神状態変化

**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，頭痛，錯乱状態，医療機器関連感染，肺感染，白血球数減少，血小板数減少，リンパ球減少症，好中球減少症，及び精神状態変化

**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：**[redacted] 歳，女性，白人

**既往歴：**末梢性ニューロパチー及び鼻出血

**合併症：**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び全身性疼痛

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1200 mg）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −4）にフルダラビン（累積投与量：150 mg）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，$7.88\times10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が単回輸注された。同日にサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。発熱性好中球減少症（Grade 3；好中球絶対数：0），悪寒（1 件目，同日に消失；Grade 1），及び頻脈（1 件目；Grade 1；心拍数：145 bpm）が発現した。ゲンタマイシン，クリンダマイシン，アズトレオナム，パラセタモール，及びカスポファンギンが投与された。発熱性好中球減少症が発現したため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に計画していた CTL019 の 2 回目の輸注は行わなかった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に間欠的な頭痛（Grade 3），悪心（Grade 3），嘔吐（Grade 2），及び頻呼吸（Grade 2）が発現した。ヒドロモルフォンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に食欲減退（Grade 3）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に頻脈（1 件目）は消失したが，錯乱状態（Grade 1）が発現した。悪心は翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。栄養補給（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に頻脈（2 件目；Grade 2）が発現した。錯乱状態は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に悪寒（2 件目；Grade 1）が発現したが，同日に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に，毛細血管漏出症候群（Grade 3）及び低酸素症（Grade 3）が発現した。低酸素症（Grade 3）と，頻呼吸及び酸素需要量の増加を伴う呼吸状態の悪化のため，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），本被験者は ICU に移送された。胸部 X 線検査では心拡大及び肺水腫が認められ，輸液過剰及び体重増加を伴った。酸素が投与され（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に酸素補給の実施），20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）にトシリズマブ（300 mg）が 1 回投与された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の心エコー検査では軽度／中等度の左室機能不全が認められ，左室内径短縮率（SF）は 24%，駆出率は<50%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）に左室機能不全（Grade 2）と診断され，フロセミド及びミルリノンが投与された。嘔吐は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に消失した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の頭部 CT 検査では，活動性出血又は急性頭蓋内病変は認められなかった。発熱性好中球減少症は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。低酸素症は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に行った心エコー検査では，心機能は SF 34%に改善していた。血液培養では感染の併発は示されなかった。サイトカイン放出症候群，左室機能不全，頻呼吸，及び毛細血管漏出症候群は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失し，本被験者は ICU から退室した。頻脈（2 件目）及び食欲減退は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）に消失した。頭痛は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）に肺感染（Grade 3）と診断され，低酸素症（Grade 3）が発現し，本被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に，医療機器閉塞（Grade 1）及び *Stenotrophomonas maltophilia* 医療機器関連感染（Grade 3）が発現した。アルテプラーゼが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に白血球数減少（Grade 4；白血球数：$0 \times 10^9$/L），血小板数減少（Grade 4），リンパ球減少症（Grade 4；絶対リンパ球数：0），及び好中球減少症（Grade 4；好中球絶対数：0）と診断された。血小板（同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日），コトリモキサゾール（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），レボフロキサシン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），及び酸素（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与された。医療機器閉塞及び医療機器関連感染は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32）に消失した。低酸素症は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）の胸部 CT 検査で，肺感染の悪化が確認され，カスポファンギン（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与された。肺感染は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 52）に消失し，低カリウム血症（Grade 3；カリウム：2.8 mmol/L）と診断された。本被験者は 2014 年[redacted]月[redacted]日（Day 53）に退院したが，肺感染は認められなかった（肺生検により確認）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）に心肺停止（Grade 4）及び精神状態変化（Grade 2；グラスゴー昏睡スコア 8），低カリウム血症の Grade 4 への悪化，Grade 4（カリウム：1.8 mmol/L）により本被験者は入院し，心肺蘇生が行われた。心電図記録で心室細動が認められたため，除細動が 2 回行われた。エピネフリンが投与され，異所性心拍動を伴う洞調律が消失した。エピネフリン，精神状態変化に対する非薬物療法（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日），及び塩化カリウムが投与された。心肺停止は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。臨床検査の結果，動脈血ガス pH は 7.45 であった。心エコー検査では LV SF は 17%から 20%であり，再度実施した心エコー検査では軽度の左室拡張が認められ，SF は 27%から 29%（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った心エコー検査と比較して軽度低下）であった。低カリウム血症及び精神状態変化は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 55）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）の心臓 MRI では，軽度の左室拡張，境界域の収縮機能，軽度の MR，及び拡張機能を伴う心筋症の持続のエビデンスが認められたが，左室機能は安定していた。本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）に退院した。好中球減少症及び白血球数減少は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）に疾患再発と診断され，同日に試験が中止された。血小板数減少及びリンパ球減少症は，試験中止時に継続中であった。

CTL019 の最終輸注から 132 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 133）に，本被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，発熱性好中球減少症，頭痛，錯乱状態，左室機能不全，毛細血管漏出症候群，低酸素症，医療機器関連感染，肺感染，白血球数減少，好中球減少

症，血小板数減少，リンパ球減少症，及び低カリウム血症については，CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，心肺停止及び精神状態変化については，CTL019 と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，発熱性好中球減少症−1 件目，毛細血管漏出症候群，低血圧，播種性血管内凝固，低酸素症，脳症，及び熱傷

**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，頭痛，錯乱状態，脳症，激越，浮動性めまい−2 件，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少−2 件，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，白人

**既往歴：**痙攣発作及び高血圧

**合併症：**頻脈（Grade 1）

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1360 mg）及び Day −8（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から Day −5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にフルダラビン（累積投与量：160 mg）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，$1.22 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。CTL019 の輸注翌日の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）にサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 4）（好中球絶対数：$0.25 \times 10^9$/L），洞性頻脈（Grade 2）の悪化，及び頭痛（Grade 1）が発現した。発熱性好中球減少症（1 件目）のため，同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に計画していた CTL019 の 2 回目の輸注は実施されなかった。発熱（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 38 から 41.5°C）及び頻脈（脈拍数：160）は持続した。血液培養では感染の併発は示されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に，悪心（1 件目；Grade 2）及び錯乱状態（Grade 1）が発現した。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に嘔吐（1 件目；Grade 2）及び食欲減退（Grade 3）が発現し，毛細血管漏出症候群（Grade 4）と診断されたが，悪心（1 件目）及び錯乱状態は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に低血圧（Grade 4；血圧：50/20），播種性血管内凝固（Grade 3），低酸素症（Grade 4），及び胸水（Grade 1）と診断され，ICU に移送された。点状出血を認めたが，その他の出血を認めなかった。ゲンタマイシン，セフェピム，オキシコドン，ノルエピネフリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），エピネフリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月

[redacted]日），トシリズマブ（360 mg，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，［Day 7］）が投与され，塩化ナトリウムの急速静注（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），酸素補給（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），濃厚赤血球（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），新鮮凍結血漿，血小板（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日），栄養補給として完全非経口栄養（アミノ酸–炭水化物）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が投与され，挿管された（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）。頭痛及び嘔吐（1 件目）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に消失し，頻脈（120）は改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に発熱性好中球減少症（1 件目）は Grade 3 に改善し，好中球絶対数は 0 であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に上室性頻脈（Grade 1）と診断されたが，発熱性好中球減少症（1 件目）及び上室性頻脈は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に嘔吐（2 件目；Grade 2）及び悪心（2 件目；Grade 2）が発現し，サイトカイン放出症候群，毛細血管漏出症候群，及び低血圧は消失した。洞性頻脈，播種性血管内凝固，胸水，及び嘔吐（2 件目）は翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14），低酸素症が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に，発熱性好中球減少症（2 件目；Grade 3）（好中球絶対数：$0.01 \times 10^9$/L），脳症（Grade 3），及び激越（Grade 2）と診断された。ゲンタマイシン及びハロペリドール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が投与された。発熱性好中球減少症（2 件目）は翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。悪心（2 件目）及び激越は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）に消失し，本被験者は ICU から退室した。脳症は翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）に浮動性めまい（1 件目；Grade 1）が発現したが，同日に消失した。食欲減退は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）に消失した。本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に白血球数減少（Grade 4；白血球数：$0.1 \times 10^9$/L），血小板数減少（Grade 4），好中球数減少（1 件目；Grade 4）（好中球絶対数：0），及びリンパ球数減少（Grade 4；絶対リンパ球数：$0.09 \times 10^9$/L）と診断された。ペグフィルグラスチムが投与され，血小板が輸血された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 38）に，浮動性めまい（2 件目；Grade 1）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）に，本被験者は熱傷（Grade 2；右前腕，右胸部，及び左手の熱傷）及び疼痛（Grade 2）のため救急部を受診し，入院した。ナイスタチン，シルバデン，セフェピム，静注液，オキシコドン，及びヒドロモルフォンが投与された。疼痛は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）に消失し，本被験者は退院した。浮動性めまい（2 件目）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）に消失した。好中球数減少（1 件目）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94）に消失し，好中球絶対数は $1.93 \times 10^9$/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）に Grade 4 の好中球数減少（2 件目）（好中球絶対数：$0.78 \times 10^9$/L）と診断されたが，治療の報告はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，免疫グロブリンが投与された。白血球数減少及び好中球数減少（2 件目）は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）に消失し，

白血球数は 9.5 × $10^9$/L，好中球絶対数は 6.88 × $10^9$/L であった。リンパ球数減少は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 204）に消失し，絶対リンパ球数は 1.44 × $10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 269）に疾患再発と診断され，疾患進行を理由に試験が中止され，代替療法が模索された。血小板数減少は，試験中止時に継続中であった。CTL019 の最終輸注から 625 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 626）に，本被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，2 件の発熱性好中球減少症，頭痛，錯乱状態，毛細血管漏出症候群，低血圧，播種性血管内凝固，低酸素症，脳症，激越，2 件の浮動性めまい，白血球数減少，血小板数減少，2 件の好中球数減少，及びリンパ球数減少については，CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，熱傷については CTL019 と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，発熱性好中球減少症−1 件目，低血圧，毛細血管漏出症候群，低酸素症，脳症，及び痙攣発作

**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，頭痛，脳症，痙攣発作，白血球数減少−4 件，好中球数減少，リンパ球減少症−3 件，及び副鼻腔炎

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の初回輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**1[redacted] 歳，女性，白人

**既往歴：**ウイルス血症，腎不全，高血圧，移植片対宿主病，膜型肺による体外酸素加法，急性腎障害，脳梗塞，血胸，及び気管切開

**合併症：**骨壊死，早発閉経，及びビタミン D 欠乏

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた。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 6.45 × $10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。CTL019 の輸注翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）にサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。頭痛（Grade 3），発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3）（体温は 103ºF，好中球絶対数は 0.96 × $10^9$/L），頻脈（Grade 2）（143），悪心（Grade 1），及び嘔吐（Grade 1）が発現した。血液培養では感染の併発は示されなかった。嘔吐は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に食欲減退（Grade 3），活性化部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 3）（部分トロンボプラスチン時間：38.2 秒），及び国際標準比増加（Grade 1）と診断され，悪心は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に低血圧（Grade 4）（60/30），毛細血管漏出症候群（Grade 4），凝血異常（Grade 2），及び低酸素症（Grade 3）が発現したため，ICU に移送された。バンコマイシン，ゲンタマイシン，セフェピム，ヒドロモルフォン，ノルエ

ピネフリン，エピネフリン，ヒトアルブミン，及び塩化ナトリウムの急速静注（同年 ▌月 ▌日，同年 ▌月 ▌日，同年 ▌月 ▌日），及び酸素が投与された（同年 ▌月 ▌日から ▌月 ▌日）。同日（20▌年 ▌月 ▌日）にトシリズマブ（340 mg）が初回投与され，発熱性好中球減少症（1 件目）及び頻脈は消失した。

20▌年 ▌月 ▌日（Day 6）に，発熱性好中球減少症（2 件目；Grade 3），血中フィブリノゲン減少（Grade 2），及び胸水（Grade 1）と診断された。同日（20▌年 ▌月 ▌日）の胸部 X 線検査では，軽度の左室機能不全を伴う両側無気肺が認められた。20▌年 ▌月 ▌日（Day 7）に脳症（Grade 3）が発現した。同日（20▌年 ▌月 ▌日）にトシリズマブの 2 回目の投与（340 mg）及びヒドロコルチゾン（66 mg）の投与が実施されたほか，栄養補給が行われた（20▌年 ▌月 ▌日から 20▌年 ▌月 ▌日）。20▌年 ▌月 ▌日（Day 8）に攣縮を伴う精神状態変化が認められたほか，痙攣発作（Grade 2）が発現した。同日（20▌年 ▌月 ▌日）の脳波計で全身性強直性間代性発作が確認されたが，医療治療を行うことなく 5 分間で消失した。レベチラセタム（同年 ▌月 ▌日から ▌月 ▌日），ロラゼパム（同年 ▌月 ▌日から ▌月 ▌日，同年 ▌月 ▌日から ▌月 ▌日），及びクロバザム（同年 ▌月 ▌日から ▌月 ▌日）が投与された。その後，症候性又は無症候性の痙攣発作は観察されなかったと報告された。発熱性好中球減少症（2 件目）及び痙攣発作は同日（20▌年 ▌月 ▌日）に消失し，好中球絶対数は 468 であった。国際標準比増加，低血圧，及び毛細血管漏出症候群は 20▌年 ▌月 ▌日（Day 10）に消失し，サイトカイン放出症候群，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，胸水，及び血中フィブリノゲン減少は 20▌年 ▌月 ▌日（Day 11）に消失した。20▌年 ▌月 ▌日（Day 13）に精神状態が改善され，低酸素症，凝血異常，及び脳症は消失した。翌日（20▌年 ▌月 ▌日），本被験者は ICU から退室した。頭痛は 20▌年 ▌月 ▌日（Day 15）に消失した。食欲減退は 20▌年 ▌月 ▌日（Day 18）に消失し，本被験者は退院した。

20▌年 ▌月 ▌日（Day 30）に，白血球数減少（1 件目，Grade 3）（白血球数：$1.8 \times 10^9$/L）及びリンパ球減少症（1 件目；Grade 3）（絶対リンパ球数：$0.25 \times 10^9$/L）と診断された。治療の報告はなかった。白血球数減少（1 件目）は 20▌年 ▌月 ▌日（Day 115）に消失し，白血球数は $4.7 \times 10^9$/L であった。

20▌年 ▌月 ▌日（Day 115）に，$1.94 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が再度輸注された。この再輸注は，本被験者が血球数の回復が不完全な寛解の状態で行われた。

20▌年 ▌月 ▌日（Day 127）に白血球数減少（2 件目；Grade 2）と診断されたが，治療の報告はなかった。白血球数減少（2 件目）は，20▌年 ▌月 ▌日（Day 160）に消失した（白血球数：$5.1 \times 10^9$/L）。20▌年 ▌月 ▌日（Day 191）に，白血球数減少（3 件目；Grade 2）及び好中球数減少（Grade 1；好中球絶対数：$1.82 \times 10^9$/L）と診断された。治療の報告はなかった。免疫グロブリンが投与された（20▌年 ▌月 ▌日）。好中球数減少は 20▌年 ▌月 ▌日（Day 223）に消

失し，好中球絶対数は $1.25 \times 10^9$/L であった。リンパ球減少症（1 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 251）に消失し，絶対リンパ球数は $1.27 \times 10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 275）にリンパ球減少症（2 件目；Grade 2）（絶対リンパ球数：$0.61 \times 10^9$/L）と診断されたが，治療の報告はなかった。白血球数減少（3 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 275）に消失し，白血球数は $4.7 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 309）に白血球数減少（4 件目；Grade 1；白血球数：$4.3 \times 10^9$/L）と診断された。治療の報告はなかった。リンパ球減少症（2 件目）は 2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 344）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 370）にリンパ球減少症（3 件目；Grade 1；絶対リンパ球数：$1.04 \times 10^9$/L）と診断された。免疫グロブリンの投与が開始された［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）］。白血球数減少（4 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 479）に消失し，白血球数は $6.3 \times 10^9$/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から免疫グロブリンが再投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に副鼻腔炎（Grade 1）と診断された。ロラタジン及びレボフロキサシンが投与された。本被験者は，治験実施計画書に従って試験を終了した。リンパ球減少症（3 件目）及び副鼻腔炎は，試験終了時に継続中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，2 件の発熱性好中球減少症，頭痛，低血圧，毛細血管漏出症候群，低酸素症，脳症，痙攣発作，3 件のリンパ球減少症，4 件の白血球数減少，好中球数減少，及び副鼻腔炎については，CTL019 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−1 件目，サイトカイン放出症候群，低血圧，及び脳症

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

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 初回輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**良性頭蓋内圧亢進

**合併症：**頭痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −6）にシクロホスファミド（累積投与量：1200 mg）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −4）にフルダラビン（累積投与量：140 mg）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，$8.35 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。Day 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頭痛（Grade 2）が発現した。CTL019 の初回輸注翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）にサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，発熱性好中球減少症（1 件目；Grade 3）と，夜間に下肢痛が発現したため入院した。オキシコドン，ゲンタマイシン，及びセフェピムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に計画していた CTL019 の 2 回目の輸注は，発熱性好中球減少症（1 件目）のため一時中断された。発熱性好中球減少症（1 件目）は Day 3（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に，$2.50 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。同日の好中球絶対数は $0.04 \times 10^9$/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に洞性頻脈（Grade 1）が認められ，食欲減退（Grade 1），悪心（Grade 1），及び発熱性好中球減少症（2 件目；Grade 3）と診断された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に脳症（Grade 3），低血圧（Grade 4；収縮期血圧：70），及び頻呼吸（Grade 1）と診断され，嘔吐（Grade 1）が発現したため，本被験者は ICU に移送された。

バンコマイシン，エピネフリン，ノルエピネフリン，トシリズマブ 280 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 6］），グルコン酸カルシウム（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），新鮮凍結血漿，濃厚赤血球，塩化ナトリウム（すべて 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），及びヒトアルブミン（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。嘔吐は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。発熱性好中球減少症（2 件目），洞性頻脈，低血圧，及び頻呼吸は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の好中球絶対数は $0.42 \times 10^9$/L であった。サイトカイン放出症候群は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。血液培養では感染の併発は示されなかった。食欲減退及び脳症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に消失した。本被験者は翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。頭痛及び悪心は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に，白血球数減少（Grade 3；白血球数：$1.6 \times 10^9$/L），好中球数減少（Grade 3；好中球絶対数：$0.75 \times 10^9$/L），及びリンパ球減少症（Grade 3；絶対リンパ球数：$0.45 \times 10^9$/L）と診断された。治療の報告はなかった。免疫グロブリンの投与が開始された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。好中球数減少は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 105）に消失し，好中球絶対数は $1.91 \times 10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 106）に $2.50 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が再度輸注された。この再輸注は，本被験者が完全寛解の状態で行った。リンパ球減少症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 116）に消失し，絶対リンパ球数は $1.02 \times 10^9$/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 147）の白血球数は $6.1 \times 10^9$/L であった。

新たな抗がん療法を開始するため，本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 157）に試験が中止された。白血球数減少は，試験中止時に継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で生存していた。

治験責任医師は，頭痛，2 件の発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，低血圧，脳症，白血球数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症については，CTL019 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，サイトカイン放出症候群，脳症，低血圧，毛細血管漏出症候群，凝血異常，発熱，腹痛，頭痛−4 件目，及び心房血栓症

**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，脳症，頭痛−4 件，尿路感染，白血球数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症

**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，黒人

**既往歴：**経腟分娩，中心静脈アクセスデバイスに起因する血栓症，メトトレキサート毒性（精神状態変化），及び単純ヘルペス性髄膜脳炎

**合併症：**月経過多

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1720 mg）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −8）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −5）にフルダラビン（累積投与量：210 mg）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，$1.86 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，Day 2）に，サイトカイン放出症候群（Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。頭痛（1 件目）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には Grade 1 であったが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Grade 3 に悪化した），疼痛（Grade 3），悪心（Grade 2），悪寒（Grade 1），低血圧（1 件目；Grade 1），及び発熱性好中球減少症（Grade 4）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に悪寒及び低血圧（1 件目）は消失し，白血球数は $0.1 \times 10^9$/L，好中球絶対数は $0.06 \times 10^9$/L であった。血液培養では感染の併発は示されなかった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に計画していた CTL019 の 2 回目の輸注は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）が発現したため行われなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）に嘔吐（Grade 1）が発現し，頻脈（Grade 1）及び食欲減退（Grade 3）と診断された。ゲンタマイシン，セフェピム，塩化ナトリウム，バラシクロビル，アシクロビル，完全非経口栄養，ロラゼパム，及びオキシコドンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に，進行性の激越及び精神状態変化を伴う脳症（Grade 3），及び低血圧（2 件目；Grade 1）と診断された。頭痛（1 件目）及び嘔吐は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。低血圧（2 件目）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）には次第に低血圧となり，低血圧（3 件目；Grade 4；血圧：70/30 mmHg），毛細血管漏出症候群

（Grade 4），凝血異常（Grade 3），血中フィブリノゲン減少（Grade 2），及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（APTT）（1 件目；Grade 3）と診断され，本被験者は ICU に移送された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の部分トロンボプラスチン時間は 72.1 秒，ヘモグロビンは 75 g/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）にトシリズマブ 520 mg が投与されたほか，RBC，血小板（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ヒトアルブミン，血漿，クリオプレシピテート，ノルエピネフリン及びフィトメナジオンが投与された。頻脈及び発熱性好中球減少症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に消失し，低血圧（3 件目）及び毛細血管漏出症候群は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に消失した。サイトカイン放出症候群及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（1 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に消失した。凝血異常は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に消失し，本被験者は ICU から退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に APTT 延長（2 件目；Grade 1）と診断された。活性化部分トロンボプラスチン時間延長（2 件目）は翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。悪心，脳症，及び食欲減退は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に消失し，本被験者は退院した。本被験者の精神状態は，退院前にベースラインに戻ったと報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に頭痛（2 件目；Grade 1）が発現した。疼痛及び頭痛（2 件目）は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 27）に腹痛（Grade 2）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）には，前日からの悪心，嘔吐，及び発熱（Grade 1；体温：38.1°C）を伴う難治性の下腹部痛のため救急部に入院し，尿路感染（Grade 1），骨盤内炎症性疾患（Grade 1），及び頭痛（3 件目；Grade 2）と診断された。頭痛（3 件目）は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。本被験者は，発熱のため入院し（日付不明），尿検査では白血球陽性であった。超音波検査では虫垂炎は認められず，血液培養は陰性であった。白血球数は 1.5，血小板数は 146，ヘモグロビンは 10.5，及び好中球絶対数は 675 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，バンコマイシン，ゲンタマイシン，セフェピム，モルヒネ，ドキシサイクリン，セフォキシチン，及びシプロフロキサシンが投与された。発熱は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に消失した。腹痛は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）に消失し，本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 31）に，白血球数減少（Grade 3；白血球数：$1.7 \times 10^9$/L），好中球数減少（Grade 3；好中球絶対数：$0.53 \times 10^9$/L），及びリンパ球減少症（Grade 3；絶対リンパ球数：$0.46 \times 10^9$/L）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）の臨床検査の結果では，白血球数はさらに $1.6 \times 10^9$/L に減少した。日付不明日の尿培養では，抗生物質による治療後に白血球は陰性化し，尿路感染は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 36）に消失した。治療の報告はなかった。骨盤内炎症性疾患は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 89）に頭痛（4 件目；Grade 2），うっ血，咽喉痛，悪心，低 Grade の発熱（体温：38.1°C），及びウイルス性上気道感染（の可能性）が発現し，入院となった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に嘔吐（Grade 1）も発現したが，同日に消失した。メトクロプラミド及

びケトロラクが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 91）に本被験者は退院した。頭痛（4 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 93）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 129）に，ルーチンの心エコー検査で検出された右心房内腫瘤（心房血栓症）（Grade 3）のため入院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に APTT 延長（3 件目；Grade 2）と診断され，血中フィブリノゲン減少は消失した。APTT は 70.6，血中フィブリノゲンは 268 mg/dL，プロトロンビン時間は 14.0 秒，及び D ダイマーは 1.92 であった。同日に再度測定した APTT は 28.5 であった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長（3 件目）は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 131）の心臓 MRI では，血栓と一致する右心房内腫瘤が認められた。エノキサパリン及びアルテプラーゼが投与された。心房血栓症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 134）に消失し，APTT 延長（4 件目；Grade 1）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 135）に本被験者は退院した。好中球数減少は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 143）に消失し，好中球絶対数は $2.2 \times 10^9$/L であった。

新たな抗がん療法を開始するため，本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 143）に試験が中止された。白血球数減少，リンパ球減少症，及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（4 件目）は，試験中止時に継続中であった。本被験者は，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で生存していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，脳症，低血圧，毛細血管漏出症候群，凝血異常，発熱，腹痛，最初の 3 件の頭痛，尿路感染，白血球数減少，好中球数減少，及びリンパ球減少症については CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，4 件目の頭痛及び心房血栓症については CTL019 と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，左室機能不全，サイトカイン放出症候群，及び低血圧

**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，リンパ球減少症，血小板数減少−2 件，及び白血球数減少

**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，男性，白人

**既往歴：**サイトメガロウイルス感染，肝新生物（EBV 関連の肝平滑筋腫瘍），腎癌，貧血，皮膚移植片対宿主病，腎不全，クリプトコッカス性肺炎，カンジダ・アルビカンス感染，ブドウ球菌性菌血症，水痘帯状疱疹ウイルス感染，血小板減少性紫斑病，パラインフルエンザウイルス性肺炎，複数菌による敗血症，うつ病，両側白内障，成長障害，アスペルギルス感染，胃腸出血，直腸出血，肝腫瘍切除，鼡径部ヘルニア修復，腎摘除，肺炎球菌性敗血症，及び細菌性敗血症

**合併症：**フィラデルフィア染色体陽性，閉塞性細気管支炎，及び左室機能不全

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，登録時の残存ドナーキメリズムが 0%であったため，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1040 mg）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −5）にフルダラビン（累積投与量：130 mg）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，$8.40 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞が単回輸注された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群（Grade 3）と診断され，本被験者は入院した。発熱性好中球減少症（Grade 3；好中球絶対数：$0.59 \times 10^9$/L），悪寒（Grade 1），洞性頻脈（Grade 2），及び疲労が発現し，持続する合併症である Grade 2 の左室機能不全が Grade 3 に悪化した。血液培養では感染の併発は示されなかった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の心エコー検査では，ベースラインの左室内径短縮率（24%から 19%）及び駆出率（41%から 35%）の軽度低下が認められたが，心機能には有意な変化はなく，本被験者は ICU に移送された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に計画していた CTL019 の 2 回目の輸注は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）が発現したため行われなかった。セフェピム，ゲンタマイシン，バンコマイシン，ドーパミン，ノルエピネフリン，及びヒドロコルチゾン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 6］は 100 mg，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 6］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day 7］は 17 mg，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 7］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day 8］は 8.6 mg，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 8］は 4.3 mg，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 9］は 1.7 mg）が投与された。完全非経口栄養（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），トシリズマブの投与（220 mg，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 6］），及び塩化ナトリウムの急速静注（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行った。悪寒は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に徐々に頻脈（164 拍／分）となり，低血圧（Grade 4；血圧：70/30）が発現した。発熱性好中球減少症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に消失した。洞性頻脈，サイトカイン放出症候群，及び低血圧は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に再度実施した心エコー検査では，左室内径短縮率は 33%，駆出率は 56%から 62%であり，左室機能不全は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に本被験者は ICU から退室し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）にリンパ球減少症（Grade 4），血小板数減少（1 件目；Grade 3）（血小板数：$44 \times 10^9$/L），及び白血球数減少（Grade 3；白血球数：$1.7 \times 10^9$/L）と診断された。血小板を輸血した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。免疫グロブリンの投与が開始された（20[redacted] 年 [redacted] 月の日付不明日から）。血小板数減少（1 件目）及び白血球数減少は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 70）に消失し，血小板数は $218 \times 10^9$/L，白血球数は $6.6 \times 10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 140）に血小板数減少（2 件目；Grade 4）（血小板数 $19 \times 10^9$/L）と診断され，同日に血小板を輸血した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 142）に疾患再発と診断され，疾患進行により試験が中止された。リンパ球減少症及び血小板数減少（2 件目）は，試験中止時に継続中であった。

CTL019 の輸注から 404 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 405）に，本被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，左室機能不全，サイトカイン放出症候群，低血圧，リンパ球減少症，2 件の血小板数減少，及び白血球数減少については CTL019 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，サイトカイン放出症候群，低血圧，脳症，低酸素症，播種性血管内凝固，徐脈，及び食欲減退

**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，脳症，白血球数減少，血小板数減少，好中球数減少−2 件，リンパ球減少症，及び頭痛

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 初回輸注日の翌日／CTL019 の 2 回目輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**1[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**骨痛，背部痛，腰痛，好中球減少症，疲労，ステロイド関連の気分変動，不安，及び肥満

**合併症：**弱視，斜視，pegasparase に対する過敏症，口周囲及び肛門周囲単純ヘルペス，便秘，及び免疫グロブリン製剤に対するアレルギー

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた後，2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −6）にシクロホスファミド（累積投与量：1800 mg）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −4）にフルダラビン（累積投与量：210 mg）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 $1.59 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に $4.77 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。同日に発熱性好中球減少症（Grade 3；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，好中球絶対数は $0.65 \times 10^9$/L），悪寒（1 件目；Grade 1），及び頻脈（Grade 1）を呈するサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，心拍数は 120 から 130 bpm であった。ゲンタマイシンが投与され，血液培養は陰性であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に頻呼吸（Grade 2）が発現したが，悪寒（1 件目）は消失した。セフェピム及び免疫グロブリンの投与が開始された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に低血圧（Grade 2；血圧：70/40 mmHg）が発現し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に Grade 4 に悪化した（血圧：70/50 mmHg）。同日に，高熱及び悪寒（2 件目；

Grade 1）のある状況で精神状態変化が発現し，脳症（Grade 2）と診断された。パラセタモールが投与されたところ，悪寒（2 件目）は同日に消失した。さらに，血圧は 80 から 90/40 から 50 mmHg に改善した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に低酸素症（Grade 3）及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長（1 件目；Grade 1）が発現し，血圧が 70/30 mmHg となったため入院した。同日（2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にトシリズマブ（560 mg）の初回投与が行われ，塩化ナトリウム，ヒトアルブミン，濃厚赤血球，ノルエピネフリン，バソプレシン，及びヒドロコルチゾン（15 mg，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が投与された。頻脈は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に消失した。また，フロセミド及び酸素（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に酸素補給の実施）が投与され，呼吸器治療（医師報告用語：BIPAP，同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日）が行われた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に播種性血管内凝固（Grade 2）及び血中フィブリノゲン減少（Grade 3）と診断され，フィブリノゲン値は 1.38 g/L であった。新鮮凍結血漿，血小板（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），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。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に徐脈（Grade 2）が発現し，心拍数は 30 bpm で，洞休止を伴った。硫酸マグネシウム及びグルコン酸カルシウムが投与された。発熱性好中球減少症は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。低血圧は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に発熱（Grade 1；体温：37.2°C）が発現した。活性化部分トロンボプラスチン時間延長（1 件目），徐脈，及び発熱は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）消失した。サイトカイン放出症候群は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に消失し，同日に下痢（Grade 1）が発現したが，本事象は翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に食欲減退（Grade 3）が発現したため，入院延長となった。頻呼吸は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に消失し，同日に ICU から退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）のフィブリノゲン値は 1.77 g/L であった。播種性血管内凝固及び血中フィブリノゲン減少は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。ドロナビノール，アミノ酸–炭水化物が投与された。本被験者はベースラインの精神状態に戻り，脳症及び低酸素症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に体重減少（Grade 1）と診断されたが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 19）に消失した。同日に，活性化部分トロンボプラスチン時間延長（2 件目；Grade 2）が発現した。食欲減退は Day 21（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）に本被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 31）に白血球数減少（Grade 2），血小板数減少（Grade 2；血小板数：$61 \times 10^9$/L），好中球数減少（1 件目，Grade 4；好中球絶対数：$0.34 \times 10^9$/L），及びリンパ球減少症（Grade 3；絶対リンパ球数：$0.23 \times 10^9$/L）と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）に頭痛（Grade 1）が発現したためパラセタモールが投与され，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 58）の血小板数は $187 \times 10^9$/L，好中球絶対数は $1.98 \times 10^9$/L で，血小板数

減少及び好中球数減少（1 件目）は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 91）に疾患再発と診断された。

同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に好中球数減少（2 件目；Grade 4）（好中球絶対数：$0.24 \times 10^9$/L）と診断されたが，治療の報告はなかった。活性化部分トロンボプラスチン時間延長（2 件目）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 112）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 120）に疾患進行を理由に本試験が中止された。国際標準比増加，白血球数減少，リンパ球減少症，及び好中球数減少（2 件目）は，試験中止時に継続中であった。

CTL019 の最終輸注から 416 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 418）に，本被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，低血圧，脳症，低酸素症，播種性血管内凝固，徐脈，食欲減退，白血球数減少，血小板数減少，2 件の好中球数減少，リンパ球減少症，及び頭痛については CTL019 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，サイトカイン放出症候群，低血圧，呼吸不全，脳症，急性腎障害，播種性血管内凝固，痙攣発作−3 件，左室機能不全，及び発熱

**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，幻覚，脳症，痙攣発作−3 件，譫妄，血小板数減少，眼振，リンパ球減少症，白血球数減少，好中球数減少，口腔カンジダ症，結膜炎，上気道感染−2 件，爪囲炎，RS ウイルス感染，爪感染，及びライノウイルス感染

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 初回輸注日の翌日／CTL019 の 2 回目輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**末梢性ニューロパチー，クレブシエラ性敗血症，白質脳症，耳下腺炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，急性副鼻腔炎，モラクセラ・カタラーリス性副鼻腔炎，ストレプトコッカス・ビリダンス感染，気管支反応性亢進，アキレス腱断裂，抗赤血球抗体陽性，鼓膜切開，及び唾液腺嚢胞

**合併症：**不安，慢性頭痛，股関節痛，アスパラギナーゼアレルギー，フェンタニルアレルギー，トリメトプリム・スルファメトキサゾールアレルギー，テガダームアレルギー，バンコマイシンアレルギー，白血病関連の慢性疼痛，及び唾液腺嚢胞

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本試験に登録され，non-allo コホートに割り付けられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に白血球アフェレーシスを受けた後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）にシクロホスファミド（累積投与量：1280 mg）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −8）か

ら 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −5）にフルダラビン（累積投与量：150 mg）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 $6.88 \times 10^7$ 個の CAR 発現生 T 細胞の初回輸注が行われ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に $2.07 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）にサイトカイン放出症候群（Grade 4）と診断され，本被験者は入院した。疲労（Grade 1），頻脈（Grade 1；心拍数：114 bpm）及び嘔吐（1 件目；Grade 1）が発現したが同日に消失したほか，発熱性好中球減少症（Grade 3；好中球絶対数：0）が発現した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に悪心（Grade 2）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に食欲減退及（Grade 3）び嘔吐（2 件目；Grade 1）が発現したが，同日に消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に幻覚（Grade 1）及び悪寒（Grade 1）が発現したが，両事象とも同日に消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に活性化部分トロンボプラスチン時間延長（Grade 1）も発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に低血圧（Grade 4；血圧：70/30 mmHg），呼吸不全（Grade 4），脳症（Grade 3），急性腎障害（Grade 3），頻呼吸（Grade 2），血中クレアチニン増加（Grade 3），及び肺水腫（Grade 1）が発現し，ICU に移送された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に，播種性血管内凝固（Grade 3）及び国際標準比増加（Grade 2）が発現した。血液培養では感染の併発は示されなかった。ゲンタマイシン，セフェピム，ノルエピネフリン，塩化ナトリウムの急速静注，リネゾリド，ヒドロコルチゾン，イミペネム−シラスタチン，エピネフリン，ドブタミン，フロセミド，及びバソプレシンが投与され，完全非経口栄養（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）にトシリズマブ（340 mg），酸素（同年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 月 [redacted] 日），血小板（同年 [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日，同年 [redacted] 月 [redacted] 日），ヒトアルブミン，新鮮凍結血漿，及びクリオプレシピテートが投与されたほか，BIPAP が実施された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に発熱性好中球減少症は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）にメチルプレドニゾロン（84 mg）及び siltuximab（400 mg）が投与され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）にメチルプレドニゾロン（44 mg）が投与された。頻脈及び頻呼吸は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，高尿酸血症（Grade 2）及びカテーテル留置部位出血（Grade 1）（医師報告用語：出血：ポートサイト）が発現した。カテーテル留置部位出血は同日に消失した。国際標準比増加は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に消失した。同日の尿酸値は 9.9 mg/dL であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11）に高尿酸血症は消失し，尿酸値は 48 μmol/L であったが，胸水（Grade 1），右耳出血（Grade 2）（医師報告用語：出血；右耳），及び点状出血（Grade 1）（医師報告用語：点状出血性皮疹，全身）が発現した。耳出血は同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。活性化部分トロンボプラスチン時間延長は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）に消失した。低血圧は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に消失し

た。サイトカイン放出症候群は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）に消失し，本被験者は ICU から退室した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）に痙攣発作（1 件目；Grade 4）が発現した。これは脳波（EEG）にて確認された。フェニトイン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びフェノバルビタール（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）が投与され，挿管された（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）に痙攣発作（1 件目）は消失した。左室機能不全（Grade 3）と診断されたため，ミルリノンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に播種性血管内凝固は消失した。高血圧（Grade 2）が発現した。胸水は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）に洞性頻脈（Grade 2；心拍数：140 bpm）が発現し，持続中の高血圧は Grade 3 に悪化した（血圧：127/83 mmHg）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）の心エコー検査では心機能障害が持続していたが，駆出率は 50%に改善した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）に低血圧（Grade 1）が発現したが，同日に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）の胸部 X 線検査で，右側胸水の増加及び肺水腫が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）に，血小板数減少（Grade 4），好中球数減少（Grade 4；好中球絶対数：$0.29 \times 10^9$/L），及び白血球数減少（Grade 3）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32）に，痙攣発作（2 件目，Grade 3）及び眼振（Grade 1）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の EEG では，左間代性発作が認められた。痙攣発作（2 件目）及び眼振は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。洞性頻脈は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）に消失した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に EEG で痙攣発作（3 件目；Grade 3）の発現が確認され，無症候性の痙攣発作，吐血（Grade 1），及び口腔内出血（Grade 1）も認められた。痙攣発作（3 件目），吐血，及び口腔内出血はすべて同日に消失した。肺水腫は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37）にリンパ球減少症（Grade 2）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 39）に譫妄（Grade 2）が発現したため，クエチアピンフマル酸が投与された。呼吸不全は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 40）に消失した。急性腎障害及び点状出血は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）に消失した。血中クレアチニン増加は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）に消失し，クレアチニンは 44 μmol/L であった。同日の絶対リンパ球数は $1.44 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）にリンパ球減少症は Grade 3 に悪化したが，好中球数減少は消失した。脳症及び白血球数減少は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 47）にリンパ球減少症は Grade 2 に改善した。譫妄は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）に口腔カンジダ症（Grade 2）と診断された。エナラプリル及びメチルロザニリン塩化物［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年（日付不明）］が投与され，メチルプレドニゾロン 20.8 mg を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）及びメチルプレドニゾロン 10.4 mg を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）が投与されたほか，血小板（同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月[redacted]日，同年[redacted]月[redacted]日から[redacted]月

[redacted]日）が輸血された。高血圧は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）に消失した。血小板数減少は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 60）に消失し，血小板数は $173 \times 10^9$/L であった。口腔カンジダ症は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）に消失し，本被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に結膜炎（Grade 1）が発現したが，治療の報告はなかった。結膜炎は 20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失した。左室機能不全は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）に消失した。悪心及びリンパ球減少症は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）に消失し，絶対リンパ球数は $1.11 \times 10^9$/L であった。疲労及び食欲減退は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170）に免疫グロブリンが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 226）に嵌入爪（Grade 2）（医師報告用語：嵌入爪）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）に上気道感染（Grade 1）（1 件目）と診断されたが，治療の報告はなかった。上気道感染（1 件目）は 20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に RS ウイルス感染（Grade 1）と診断され，サルブタモールが投与された（20[redacted]年[redacted]月，投与期間は不明）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 273）に爪囲炎（Grade 2）（医師報告用語：爪囲炎：左足の母指）が発現した。同日に，免疫グロブリンも投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 287）に，RS ウイルス感染及び爪囲炎は消失したが，G 白血球数減少（Grade 1；白血球数：$4.2 \times 10^9$/L）及び好中球数減少（Grade 3；好中球絶対数：$0.8 \times 10^9$/L）と診断された。白血球数減少及び好中球数減少は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 317）に消失し，好中球絶対数は $4.15 \times 10^9$/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 368）に免疫グロブリンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に爪感染（Grade 2）（医師報告用語：感染：足指爪）と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 414）にライノウイルス感染（Grade 1）（医師報告用語：ライノウイルス／エンテロウイルス）と診断された。オーグメンチンが投与された（20[redacted]年[redacted]月，投与期間は不明）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 419）に爪感染及びライノウイルス感染は消失したが，発熱（Grade 1）が発現した。本被験者は入院し，ピペラシリン・タゾバクタムが投与された。免疫グロブリンも投与された。発熱は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 420）に退院した。嵌入爪は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 468）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 555）に上気道感染（2 件目；Grade 1）と診断されたが，20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失した。本被験者は，データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で本試験を継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症，サイトカイン放出症候群，幻覚，低血圧，呼吸不全，脳症，急性腎障害，播種性血管内凝固，3 件の痙攣発作，左室機能不全，血小板数減少，眼振，リンパ球減少症，口腔カンジダ症，結膜炎，白血球数減少，及び好中球数減少については CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，2 件の上気道感染，譫妄，RS ウイルス感染，爪囲炎，爪感染，ライノウイルス感染，及び発熱については CTL019 と関連なしと判断した。

# 5　B2102J 試験

## 5.1　死亡

**被験者番号** [redacted]

**死亡：**シュードモナス感染

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群，低血圧，発熱 - 2 件目，シュードモナス感染，及び蜂巣炎

**試験中止に至った有害事象(PT)：**発熱 - 1 件目，及び悪寒

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 - 2 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 - 2 件，サイトカイン放出症候群，強膜出血，リンパ球数減少，上気道感染，白血球数減少，蜂巣炎，錯乱状態，シュードモナス感染，及び肺炎

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日の 6 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**5[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**基底細胞癌，肺炎，及びウイルス感染

**合併症：**不眠症（20[redacted]年[redacted]月より），副鼻腔炎，貧血，汎血球減少症，低γグロブリン血症，腎不全，関節痛，好中球数減少，及び薬物過敏症（Benadryl）

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−43）に白血球アフェレーシスを受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）にシクロホスファミド（1230 mg の用量で 1 日間投与）及びペントスタチン（8 mg の用量で 1 日間投与）からなるリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 59 U/L（Grade 1）であり，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 135 U/L（Grade 1），血小板数は $14 \times 10^9$/L（Grade 4），ヘモグロビンは 77 g/L（Grade 3），白血球（WBC）数は $3.2 \times 10^9$/L（Grade 1），好中球数は $2.02 \times 10^9$/L，赤血球（RBC）数は $2.56 \times 10^{12}$/L，リンパ球数は $0.77 \times 10^9$/L（Grade 2），体温は 36.4°C，及び血圧は 164/83 mmHg であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $1.70 \times 10^8$ 個（$2 \times 10^6$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），発熱及び悪寒（両方とも最高 Grade は 1）が認められ，体温は 36.7°C であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），発熱が Grade 2 に悪化した。体温の範囲は 39.0°C～40.0°C であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），不安が発現し，最高 Grade は 1 であった。発熱及び悪寒が発現したため，その後に予定されていた CTL019 の輸注は行われなかった。CTL019 の最終輸注日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。パラセタモールが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），発熱，悪寒，及び不安が消失した。

CTL019 の最終輸注から 6 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現したため被験者は入院し，発熱及び低血圧（両方とも最高 Grade は 2）を呈し，体温は 37.3°C であり，血圧は 56/32 mmHg であった。最初に現れた症状として頭部ふらふら感もあったほか，食欲不振（Grade 2）もあった。嗜眠状態にあり，起立・歩行が困難で，発汗がみられた。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。フェニレフリン，ドーパミン，パラセタモール，ヒドロモルフォン，オキシコドン，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，及びトシリズマブが投与され，経鼻カニューレによる酸素補給及び輸液蘇生が行われたほか，塩化ナトリウム及び乳酸リンゲル液が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），低血圧が消失した。CTL019 の最終輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，錯乱状態（最高 Grade は 3）及び 2 件目の不安（最高 Grade は 2）が発現したほか，AST 増加（877 U/L，最高 Grade は 4）及び ALT 増加（210 U/L，Grade 2）が認められた。ロラゼパム及び乳酸ハロペリドールが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），臨床検査の結果，RBC 数は $2.77 \times 10^{12}$/L であり，ヘモグロビンは 85 g/L（Grade 2），血小板数は $9 \times 10^{9}$/L（Grade 4）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱及びサイトカイン放出症候群が消失したが，強膜出血（最高 Grade は 1）が生じた。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，強膜出血が消失した。CTL019 の最終輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ALT 増加（最高 Grade は 3）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 に改善した。CTL019 の最終輸注から 14 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及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が消失したとみなされた。CTL019 の最終輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，臨床検査の結果，AST は 80 U/L（Grade 1）であり，ALT は 157 U/L（Grade 1）であった。

CTL019 の最終輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，錯乱状態が消失した。CTL019 の最終輸注から 42 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少（最高 Grade は 1）が認められた。CTL019 の最終輸注から 48 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少が悪化し，最高 Grade は 2 であった。

CTL019 の最終輸注から 56 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少が再び改善し，WBC 数は $3.1 \times 10^{9}$/L（Grade 1）であった。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 127 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少が Grade 3 に悪化し，WBC 数は $1.7 \times 10^{9}$/L（Grade 3）であった。CTL019 の最終輸注から 155 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少が再度改善し（最高 Grade は 2），WBC 数は $2.4 \times 10^{9}$/L（Grade 2）であったが，リンパ球数減少が認められ（最高 Grade は 4），リンパ球数は $0.14 \times 10^{9}$/L（Grade 4）であった。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 175 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，上気道感染（最高 Grade は 2）が発現した。CTL019 の最終輸注から 183 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少がさらに Grade 1 に改善し［WBC 数：$3.1 \times 10^{9}$/L（Grade 1）］，2 件目の AST 増加（224 U/L）及び ALT 増加（346 U/L）（両方とも最高 Grade は 3）が認められた。CTL019 の最終輸注から 190 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，上気道感染が消失した。リンパ球数減少及び白血球数減少は，最後に入手された報告書の時点で継続中で

あった。CTL019 の最終輸注から 288 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，AST は 41 U/L であった。

CTL019 の最終輸注から 303 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，蜂巣炎（最高 Grade は 3）が発現して被験者は入院した。バンコマイシンが投与された。CTL019 の最終輸注から 453 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，皮膚生検に由来する合併症を発症し，シュードモナス感染（最高 Grade は 5）を理由に被験者は入院した。限局性の壊死性皮膚病変が広範に現れ，壊死性皮膚病変に二次感染が繰り返し生じた。プラミペキソール塩酸塩が投与された。CTL019 の最終輸注から 483 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肺炎（最高 Grade は 3）が発現した。手術が施行され，左肺に排液チューブが留置された。シュードモナス感染，蜂巣炎，肺炎，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は，最後に入手された報告書の時点で継続中であった。CTL019 の最終輸注から 638 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，シュードモナス感染が原因で死亡した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，低血圧，2 件の発熱，悪寒，リンパ球数減少，2 件のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肺炎，2 件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，白血球数減少，錯乱状態，及びシュードモナス感染と CTL019 との間には関連がありと判断したが，強膜出血及び蜂巣炎と CTL019 との間には関連はなしと判断した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**肺塞栓症に伴う心筋梗塞

**重篤な有害事象（PT）：**真菌性肺炎，貧血，サイトカイン放出症候群，心筋梗塞，及び肺塞栓症

**試験中止に至った有害事象（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，悪寒，呼吸困難，頻脈，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 - 2 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，白血球数減少 - 2 件，激越，リンパ球減少症，好中球減少症，腫瘍崩壊症候群，真菌性肺炎，不安，うつ病，心筋梗塞，及び肺塞栓症

**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：**6[redacted] 歳，男性，白人

**既往歴：**良性前立腺肥大症，変形性関節症，胆石症，及び好中球減少症

**合併症：**冠動脈疾患，末梢動脈閉塞性疾患，副甲状腺機能亢進症，再生不良性貧血（Grade 3），自己免疫性溶血性貧血（Grade 3），血小板数減少，高血圧，血中コレステロール増加，腹痛，悪心，疲労，良性前立腺肥大症，不眠症，及び高血糖

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−43）に白血球アフェレーシスを受けてから，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−6）にフルダラビン（114 mg の用量で 3 日間投与）及びシクロホスファミド

（1128 mg の用量で 3 日間投与）からなるリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），ヘモグロビンは 73 g/L（Grade 3）であり，白血球（WBC）数は $7.5 \times 10^9$/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 33 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 78 U/L（Grade 1），体温は 36.4°C，血圧は 98/55 mmHg であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $1.18 \times 10^8$ 個（$1.5 \times 10^6$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現した。サイトカイン放出症候群が発現したため，その後に予定されていた CTL019 の輸注は行われなかった。CTL019 の最終輸注日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）であった。最初に現れた症状には低 Grade の発熱（体温：38.5°C，Grade 2），呼吸困難，低血圧，頻脈，倦怠感があり，好中球減少症（最高 Grade は 4）が認められた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），臨床検査の結果，WBC 数は $3.8 \times 10^9$/L（Grade 1）であり，好中球数は $0.08 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。酸素補給が行われたほか，パラセタモール及びフィルグラスチムが投与された。CTL019 の最終輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群の一部として悪寒（最高 Grade は 1）が認められたが，これは無処置で翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

CTL019 の最終輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少（Grade 3）が認められた。CTL019 の最終輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減少が悪化し（最高 Grade は 4），サイトカイン放出症候群の一部としてリンパ球減少症（最高 Grade は 4），呼吸困難（最高 Grade は 3），頻脈（最高 Grade は 2）も発現したほか，不安（最高 Grade は 2）も認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胸部 X 線検査の結果，中等度のうっ血性心不全と一致する徴候が確認された。呼吸困難，低酸素症，及び低血圧のため胸部 X 線検査が再度実施され，その結果，境界域の肺水腫が確認された。サイトカイン放出症候群及び呼吸困難を理由に被験者は入院した。酸素補給が行われ，室内気での酸素飽和度は 99%であった。メトプロロール酒石酸塩が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻脈が消失した。CTL019 の最終輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，臨床検査の結果，WBC 数は $0.2 \times 10^9$/L（Grade 4）であり，好中球数は $0.04 \times 10^9$/L（Grade 4），リンパ球数は $0.16 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腫瘍崩壊症候群（最高 Grade は 3）の徴候がみられたほか，激越（最高 Grade は 2）が発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），胸部 X 線検査の結果，斑状影増加，気管支周囲肥厚像，心原性肺水腫，中等度のうっ血性心不全，両肺底部無気肺，両側胸水（Grade 2）が確認された。経鼻カニューレによる酸素補給及び輸液が行われたほか，低用量昇圧薬，パラセタモール，サルブタモール，フロセミド，ヒドロコルチゾン，イプラトロピウム，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，ノルエピネフリン，フィルグラスチム，トシリズマブ，アロプリノール，及びロラゼパムが投与された。

CTL019 の最終輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，激越が消失し，AST 増加（最高 Grade は 3）が認められた。CTL019 の最終輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腫瘍崩壊症候群及び呼

吸困難が消失した。CTL019 の最終輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，臨床検査の結果，AST は 331 U/L（Grade 3）であり，ALT は 173 U/L（Grade 2）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失し，うつ病（最高 Grade は 2）が発現した。トラゾドンが投与された。CTL019 の最終輸注から 16 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。CTL019 の最終輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は退院した。CTL019 の最終輸注から 31 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，うつ病が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，AST 値は 34 U/L であった。

CTL019 の最終輸注から 59 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，好中球減少症が Grade 2 に改善し，胸水が消失した。フィルグラスチムが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），白血球数減少が消失したとみなされた。CTL019 の最終輸注から 115 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，好中球減少症が消失し，好中球数は $10.26 \times 10^9$/L であり，WBC 数は $10.8 \times 10^9$/L であった。CTL019 の最終輸注から 140 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，発熱を呈し，真菌性肺炎（最高 Grade は 3）と診断され被験者は入院した。パラセタモール，カスポファンギン，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。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸部 X 線検査の結果，中心の空洞形成を伴う右下葉肺炎の診断が確定された。CTL019 の最終輸注から 147 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2 件目の白血球数減少（最高 Grade は 4）が認められた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ALT 増加（最高 Grade は 2）及び 2 件目の AST 増加（最高 Grade は 2）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，WBC 数は $0.9 \times 10^9$/L（Grade 4）であり，AST 値は 74 U/L（Grade 1），ALT 値は 126 U/L（Grade 1）であった。CTL019 の最終輸注から 151 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は退院した。CTL019 の最終輸注から 178 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貧血（最高 Grade は 4）が発現したため被験者は入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヘモグロビン値は 54 g/L（Grade 4）であった。濃厚赤血球（300 mL）が輸血された。

CTL019 の最終輸注から 183 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，息切れ及び低酸素状態を呈して転倒したことから被験者は入院した。経胸壁心エコー検査の結果，重度の機能障害を伴う重度の右室拡大，肺血栓を示唆する心室中隔の運動と右室圧負荷が確認され，肺塞栓症（最高 Grade は 4）及び心筋梗塞（最高 Grade は 5）と診断された。バイタルサインの測定の結果，心拍数の範囲は 80～100 bpm であり，呼吸数の範囲は 10～40 回/分，経鼻カニューレによる 60%酸素投与下での酸素飽和度の範囲は 97～99%であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肺塞栓症に続発する心筋梗塞が原因で死亡した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，貧血，白血球数減少，真菌性肺炎，及びリンパ球減少症は，死亡時点で継続中であった。

治験責任医師は，1 件目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，2 件の白血球数減少，リンパ球減少症，好中球減少症，腫瘍崩壊症候群，サイトカイン放出症候群，呼吸困難，頻脈，激越，及び悪寒と CTL019 には関連がありと判断したが，2 件目のアスパラギン酸アミノト

ランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，真菌性肺炎，貧血，心筋梗塞，不安，うつ病，及び肺塞栓症と CTL019 との間には関連はなしと判断した。

## 5.2　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，頭痛，錯乱状態，及び貪食細胞性組織球症

**試験中止に至った有害事象（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，貧血，血小板減少症，好中球減少症，血中ビリルビン増加，皮膚乳頭腫，錯乱状態，及び貪食細胞性組織球症

**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：**5[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**心障害，補体成分 C3 減少，タバコ使用

**合併症：**高血圧，高脂血症，悪心，消化不良，疲労，労作性呼吸困難，群発頭痛（Grade 1），うつ病，不眠症，血中コレステロール増加，季節性アレルギー，胃食道逆流性疾患，皮膚乳頭腫，及び過敏症（サルファ剤）

**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を受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −36）にリツキシマブ（800 mg の用量で 1 日間投与），20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−35）にフルダラビン（162 mg の用量で 3 日間投与）及びシクロホスファミド（1614 mg の用量で 3 日間投与）によるリンパ球除去化学療法を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），血小板数は $85 \times 10^9$/L（Grade 1）であり，ヘモグロビンは 105 g/L（Grade 1），白血球（WBC）数は $3.6 \times 10^9$/L（Grade 1），好中球数は $1.06 \times 10^9$/L（Grade 2），血中ビリルビンは 15.00 µmol/L，及び血圧は 122/66 mmHg であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $8.64 \times 10^7$個（$9.6 \times 10^5$個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現して被験者は入院した。最初に現れた症状には頭痛（Grade 1）及び呼吸困難（Grade 2）があった。サイトカイン放出症候群が発現したため，その後に予定されていた CTL019 の輸注は行われなかった。CTL019 の最終輸注日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。塩化ナトリウム及び乳酸リンゲル液が投与されたほか，トシリズマブが投与された。

翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），貪食細胞性組織球症（最高 Grade は 4）が発現していることが判明した。悪心，発熱（103.7°F），著明な体重減少を伴わない食欲減退が認められ，脈拍数は 110 拍/分であり，酸素飽和度は 98%であった。また，貧血［最高 Grade は 4，ヘモグロビン：64 g/L（Grade 4）］及び血小板減少症［血小板数：$41 \times 10^9$/L（Grade 3）］もみられた。静脈内輸液が行われ，血小板（317 mL）及び濃厚赤血球（300 mL）が輸血されたほか，パラセタモール及びテマゼパムが投与され，ゾルピデム酒石酸塩の投与が継続された。輸液中，血圧が 80/50 mmHg に低下した。症状は比較的無症状であったが，低血圧の状態が続いた。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]

日），6 L の輸液により蘇生がなされた。4 日後，血圧が安定したが，依然として熱があった（体温：103.70°F）。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頻呼吸及び気管支痙攣も認められ（呼吸数：44 回/分），呼吸困難（最高 Grade は 2）と診断され，呼吸困難に対してメチルプレドニゾロンが投与された。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

CTL019 の最終輸注から 2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，好中球減少症［最高 Grade は 4，好中球数：$0.44 \times 10^9$/L（Grade 4）］，血小板減少症［最高 Grade は 4，血小板数：$36 \times 10^9$/L（Grade 3）］，血中ビリルビン増加（最高 Grade は 1，22.23 µmol/L）が認められた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），体温は 40.4°C であった。フィルグラスチム，サルブタモール，イプラトロピウム，フルチカゾン・サルメテロール，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，及びリドカインが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），白血球減少症（最高 Grade は 4）が発現し，WBC 数は $0.9 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。CTL019 の最終輸注から 9 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。CTL019 の最終輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，経鼻カニューレによる酸素補給及び輸液が行われた。CTL019 の最終輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，貪食細胞性組織球症が消失したが，不安（最高 Grade は 1）が発現した。ロラゼパムが投与された。CTL019 の最終輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，不眠症，不安，呼吸困難が消失し，被験者は退院した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），白血球減少症及び好中球減少症が消失し，WBC 数は $9.5 \times 10^9$/L であり，好中球数は $8.45 \times 10^9$/L であった。

CTL019 の最終輸注から 32 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，錯乱状態（最高 Grade は 2）を呈して翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に被験者は入院した。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，錯乱状態が消失した。CTL019 の最終輸注から 36 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血小板減少症及び貧血が消失したと報告され，ヘモグロビンは 102 g/L（Grade 1）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血小板数は $120 \times 10^9$/L（Grade 1）であった。CTL019 の最終輸注から 90 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，皮膚乳頭腫（最高 Grade は 1）が発現した。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 120 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，皮膚乳頭腫が消失した。CTL019 の最終輸注から 185 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CT 検査の結果，本疾患の進行（後腹膜・下大静脈領域に新規病変）が確認された。CTL019 の最終輸注から 269 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2 件目の頭痛（最高 Grade は 2）を呈した状態で被験者は入院した。脳 MRI では所見を認めなかった（日付不明）。インターベンショナル疼痛管理により右眼窩上神経がブロックされたが，疼痛緩和には至らなかった。ヒドロモルフォン塩酸塩が投与された。CTL019 の最終輸注から 275 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，頭痛が消失し，被験者は退院した。

血中ビリルビン増加は，最後に入手された報告書の時点で継続中であった。CTL019 の最終輸注から 311 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，敗血症が原因で死亡した。

治験責任医師は，貧血，皮膚乳頭腫，サイトカイン放出症候群，血小板減少症，好中球減少症，及び貪食細胞性組織球症と CTL019 との間には関連がありと判断したが，錯乱状態，血中ビリルビン増加，及び頭痛と CTL019 との間には関連はなしと判断した。

**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

**試験中止に至った有害事象（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，錯乱状態，サイトカイン放出症候群，貧血，プロトロンビン時間延長，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加

**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：**4[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**睡眠時無呼吸症候群，頭痛，薬物過敏症（セフタジジム），末梢性ニューロパチー，不安（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月より発現し，クロナゼパム及びロラゼパムにより治療），好中球減少症（Grade 4），白血球数減少（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より，Grade 4），血小板減少症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より，Grade 4），及び胃食道逆流性疾患

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−36）に白血球アフェレーシスを受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−8）にクロファラビン（60 mg の用量で 1 日間投与）からなるリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $6.75 \times 10^7$ 個（$8 \times 10^5$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ヘモグロビン値は 99 g/L（Grade 2）であり，好中球数は $0 \times 10^9$/L（Grade 4），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 88 U/L（Grade 1），体温は 36.8°C であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），サイトカイン放出症候群（最高 Grade は 4）が発現したため被験者は入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），貧血（最高 Grade は 3）及び発熱性好中球減少症（最高 Grade は 3）も認められ，好中球数は $0.10 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。最初に現れた症状には，低血圧（Grade 2，血圧：124/68 mmHg），頻脈（Grade 2），発熱（体温：38.80°C），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びインフルエンザ様症状があった。サイトカイン放出症候群及び発熱性好中球減少症が発現したため，その後に予定されていた CTL019 の輸注は行われなかった。CTL019 の最終輸注日は同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。CTL019 の最終輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ヘモグロビンは 74 g/L（Grade 3）であった。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

CTL019 の最終輸注から 3 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，錯乱状態（最高 Grade は 2）が報告された。処置の報告はなかった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ヘモグロビン値は 71 g/L（Grade 3）であり，持続性の発熱（体温：39.4°C）のため集中治療室に移送された。経鼻カニューレによる酸素補給

が行われ，低用量昇圧薬が投与されたほか，輸液及び濃厚赤血球輸血（2100 mL）が実施された。トシリズマブ，コルチコステロイド，ノルエピネフリン，パラセタモールが投与された。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），錯乱状態が消失した。CTL019 の最終輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，既存の不安が Grade 2 に悪化したが，これはロラゼパム及びクロナゼパムの投与後に同日に消失した。

CTL019 の最終輸注から 6 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，発熱性好中球減少症が消失した。CTL019 の最終輸注から 9 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。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），プロトロンビン時間延長（最高 Grade は 1）が認められた。CTL019 の最終輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，プロトロンビン時間延長が無処置で消失した。CTL019 の最終輸注から 27 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ALT 増加（最高 Grade は 1，84 U/L）が認められた。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 31 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は退院した。貧血及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は，最後に入手された報告書の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，サイトカイン放出症候群，錯乱状態，貧血，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と CTL019 との間には関連がありと判断したが，プロトロンビン時間延長と CTL019 との間には関連はなしと判断した。

**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，腫瘍崩壊症候群，肺水腫，及び鼻出血

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 最終輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**深部静脈血栓症，発熱性好中球減少症，扁桃摘出，及び幽門狭窄

**合併症：**薬物過敏症（Phenergan 及びアスパラギナーゼ），発熱（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より，Grade 1），白血球数減少，血小板減少症，好中球減少症（すべて 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より，すべて Grade 4），及びリンパ球減少症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−47）に白血球アフェレーシスを受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）にシクロホスファミド（3570 mg の用量で 4 日間投与）からなるリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−3），好中球減少性発熱が発現したため被験者は入院し，パラセタモールが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−1），発熱がなくなり，好中球数は $0.24 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1），高血糖（最高 Grade は 1）が認め

られ，血糖値は 5.9 mmol/L であり，好中球数は $0.02 \times 10^9$/L（Grade 4），ヘモグロビンは 94 g/L（Grade 2），及び体温は 36.90°C であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に $2.76 \times 10^7$ 個（$3.6 \times 10^5$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）に $8.27 \times 10^7$ 個（$1.1 \times 10^6$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が 2 回目に輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に $1.65 \times 10^8$ 個（$2.2 \times 10^6$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が 3 回目に輸注された。治験実施計画書に従って治験治療を完了し，CTL019 の最終輸注日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）であった。

CTL019 の最終輸注翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2 件目の好中球減少性発熱［最高 Grade は 3，体温：39.7°C，好中球数：$0.02 \times 10^9$/L（Grade 4）］及びサイトカイン放出症候群（最高 Grade は 3）が発現した。最初に現れた症状には呼吸困難及び頻脈があった。経鼻カニューレによる酸素補給が行われた。被験者は入院中，下痢，間欠性胸痛，徐脈（すべて Grade 1），無気肺（Grade 3）も発現し，血糖値は 6.1 mmol/L（Grade 1）であった。CTL019 の最終輸注から 3 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，咳嗽（最高 Grade は 1）が発現した。ベンゾカインが投与された。CTL019 の最終輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸水（最高 Grade は 2）が認められた。トシリズマブ及びメチルプレドニゾロンが投与された。CTL019 の最終輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肺水腫（最高 Grade は 1）が発現した。フロセミドが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腫瘍崩壊症候群（最高 Grade は 3）が発現したほか，高血糖が悪化し（最高 Grade は 2），血糖値は 10.6 mmol/L（Grade 2）であった。アロプリノールが投与された。

CTL019 の最終輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，下痢が消失したほか，高血糖が改善し，最高 Grade は 1 であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），サイトカイン放出症候群が消失した。CTL019 の最終輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，咳嗽が消失した。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肺水腫が消失した。CTL019 の最終輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血糖値は 6 mmol/L（Grade 1）であった。CTL019 の最終輸注から 21 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腫瘍崩壊症候群が消失した。CTL019 の最終輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，徐脈が消失し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に胸部不快感が消失した。CTL019 の最終輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，鼻出血（最高 Grade は 1）が認められた［ヘモグロビン値：94 g/L（Grade 2）］が，これは無処置で同日に消失した。ベンゾカイン，フロセミド，ロペラミドが投与された。CTL019 の最終輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は退院となった。無気肺，胸水，及び高血糖は，最後に入手された報告書の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，腫瘍崩壊症候群，及び肺水腫と CTL019 との間には関連がありと判断したが，鼻出血と CTL019 とのには関連はなしと判断した。

**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

**試験中止に至った有害事象（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，血小板数減少 - 2 件目，好中球減少症，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：**7[redacted]歳，男性，白人

**既往歴：**好中球減少症（2011 年 7 月 25 日）

**合併症：**糖尿病，背部痛，末梢性ニューロパチー，うつ病，胃食道逆流性疾患，腓骨神経麻痺，不眠症，及びリンパ球数減少（Grade 3，20[redacted]年より）

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−40）に白血球アフェレーシスを受けてから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）にシクロホスファミド（3720 mg の用量で 4 日間投与）からなるリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に $7.63 \times 10^7$ 個（$8.1 \times 10^5$ 個/kg）の CAR 発現生 T 細胞が初回輸注された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2），サイトカイン放出症候群（発熱）（最高 Grade は 3）が発現して被験者は入院した。サイトカイン放出症候群が発現したため，その後に予定されていた CTL019 の輸注は行われなかった。CTL019 の最終輸注日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。最初に現れた症状には高 Grade の発熱及び嗜眠があり，感染とは診断されなかった。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。パラセタモール及びトシリズマブが投与された。

CTL019 の最終輸注から 2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数減少（最高 Grade は 3）及び錯乱状態（最高 Grade は 3）が認められた。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），好中球減少症（最高 Grade は 4）が発現した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），トシリズマブ（360 mg 1 回投与）の 1 回目の投与が行われ，錯乱状態が消失した。血小板輸血（194 mL）も実施された。CTL019 の最終輸注から 5 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数は $49 \times 10^9$/L（Grade 3）であった。

CTL019 の最終輸注から 7 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，発熱が悪化した。トシリズマブの効果発現を待つ間に臨床的改善がみられなかったことから，トシリズマブ（380 mg 1 回投与）の 2 回目の投与が行われ，その後に注意力及び見当識が消失した。CTL019 の最終輸注から 9 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，好中球数は $0.48 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。CTL019 の最終輸注から 11 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数減少が消失した（$100 \times 10^9$/L，Grade 1）。CTL019 の最終輸注から 14 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数は $159 \times 10^9$/L であった。CTL019 の最終輸注から 15 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，被験者は退院となった。CTL019 の最終輸注から 30 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，再び血小板減少状態にあること（血小板数減少）が確認され（最高 Grade は 3），血小板数は $63 \times 10^9$/L（Grade 2）であった。処置の報告はなかった。CTL019 の最終輸注から 65 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，好中球減少症及び血小板数減少（2 件目）が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，血小板数は $119 \times 10^9$/L（Grade 1）であり，好中球数は

$1.92 \times 10^9$/L であった。CTL019 の最終輸注から 368 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は疾患進行のため本試験が中止された。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，2 件目の血小板数減少，好中球減少症，及び錯乱状態と CTL019 との間に関連がありと判断した。

# 6　B2203J 試験（ARGUS Listing）

## 6.1　死亡

**被験者番号** [redacted]

**死亡：**サイトカイン放出症候群（Grade 5），及びインフルエンザウイルス感染（Grade 5）

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群（Grade 5），及びインフルエンザウイルス感染（Grade 5）

**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：**6[redacted]歳，男性

**既往歴：**ペニシリンアレルギー，及びタバコ使用

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CAR 発現生 T 細胞が輸注されたが，合併症はなかった。本被験者は，31 時間後に 101.5 の発熱，脱力及び疲労のため救急科（ER）を受診し，ER 到着前に自宅で精神状態変化があったと報告された。ER 滞在中に精神状態は消失したが，発熱（103）は持続した。本被験者は入院し，高熱及び悪寒が持続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の血液検査で，B 型インフルエンザ感染が明らかになった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，精神状態変化，酸素需要量の増加，及び高熱の持続のため内科集中治療室（MICU）に移送された。集中治療室（ICU）滞在中に体温は 105 まで上昇し，低血圧が発現して昇圧薬による支持療法が必要となった。低血圧，発熱及び精神状態変化のためトシリズマブが投与された。本事象は CRS で，T 細胞と関連があると考えられた。B 型インフルエンザ検査も陽性であった。

また，低用量の昇圧薬による支持療法が必要な CRS が持続したため，ストレスドーズのステロイド剤ソル・メドロールが投与された。本投与にもかかわらず，低血圧が次第に悪化し，挿管及び昇圧薬による支持療法の強化が必要となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，超音波検査を病床で実施したところ，気腫性胆嚢炎が認められた。胆嚢像は著しい異常であった。胆嚢周囲には液体貯留を伴う著しい胆嚢壁肥厚と，胆嚢壁内に軽度の充血が認められた。胆嚢壁内のガスを示唆するリングダウン・アーチファクトが見られる，重要な画像が確認された。3 種類の昇圧薬の投与中に，ドレーンを留置するため IR に移送された。本被験者の状態は悪化し，蘇生不能指示（DNRC）に進行した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は死亡した。死亡後の評価では，胆嚢は正常であることが明らかになった。この報告時には胆嚢感染は寄与因子ではないと考えられ，治験責任医師は，胆嚢感染は有害事象／重篤な有害事象ではないことを確認した。

治験責任医師は，本事象はインフルエンザと併発した CRS 及び気腫性胆嚢炎と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群及びインフルエンザは重篤（致命的，生命を脅かす，入

院）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群及びインフルエンザは，CTL019 と関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた（初回報告の発行前）：新規事象のインフルエンザ，胆嚢感染，死亡の詳細及び臨床検査値を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：死亡後に実施した評価及び治験責任医師のコメントを更新した。追跡調査データの照合報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：治験責任医師は，死亡日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であることを確認した（以前の報告では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。追跡調査データの照合報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：治験責任医師の確認に従い，胆嚢感染を削除した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**頭蓋内出血（Grade 5）

**重篤な有害事象（PT）**：頭蓋内出血（Grade 5），及びサイトカイン放出症候群（Grade 4）

**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：**6[redacted] 歳，男性

**既往歴：**肺炎，末梢血管障害，狭窄を伴わない大動脈硬化症，幹細胞移植（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），
移植片対宿主病，疲労及び関節脱臼（19[redacted] 年）

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，輸注用量として 4.99x10^7 個の CAR 発現生 T 細胞で開始した。輸注に関連する毒性は認められなかった。本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで比較的安定しており，体温及び血圧も正常であったが，低 Grade の間欠的な発熱（99～99.5）が発現し始め，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで続いた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで体温は 100.4 から 103.8 の範囲で徐々に上昇し，これらの発熱にはアセトアミノフェンが奏効し，血圧も安定していた。この期間中は他に異常もなく，室内気下で血行動態も安定していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，102.2～105.3 の発熱がさらに持続するようになり，アセトアミノフェン及びアイスパックは以前のようには奏効せず，悪寒が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，持続性発熱が認められた（体温は 105.3 まで上昇）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低酸素症が発現し，酸素需要量が増加し，息切れも認められ，呼吸数は 38 まで増加した。酸素飽和度が 80%にまで低下し続けたため，NRB で治療された。胸部 X 線画像では肺水腫の疑いがあったため，ラシックス 40 mg が投与された。血圧は維持されたが，心拍数は 150s まで増加した。飽和度 80%が継続したため，酸素投与から離脱できなかった。トシリズマブ 8 mg/kg が投与され，低酸素性呼吸不全の治療のため ICU に移送された。輸液管理及びトシリズマブ 8 mg/kg により最初は改善がみられたが，状態が悪化し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の早朝に挿管及び人工呼吸器が必要となった。この期間中に頻脈が認められたが，血圧は安定して上昇した。挿管後にフェンタニルの投与と密接に相関して血圧が低下した。昇圧薬による支持療法及び降圧治療が間欠的に必要となった。ECHO では駆出分画率は

正常であった。胸部画像は，感染症あるいは水分過負荷と一致していた。気管支鏡検査が実施されたが，感染源を特定できなかった。炎症の臨床マーカー（フェリチン及び CRP）は，CRS の臨床徴候及び症状と相関していた。この報告時には，サイトカインのプロファイルの探索的評価が保留された。肺の症状は改善し（人工呼吸器の FIO2 が低下，胸部 X 線上の異常が消失），解熱した。所見では，発熱及び毛細血管漏出（低酸素症）を伴う CRS（Grade 4）であった。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのサイトカイン放出症候群の一症状として，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のフェリチンの範囲は 2872 ng/mL から最高 642,105 ng/mL で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの範囲は，200,000 ng/mL であった。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにクレアチニン値及び BUN も上昇し，肝機能検査値上昇も認められた。挿管後の経過は，ATN に起因すると考えられる乏尿性急性腎障害（AKI）を合併してアシドーシス状態となり，重炭酸塩の点滴が必要となった。また，細菌培養検査及びウイルス検査は陰性であったが，潜在的な感染症をカバーするため，広域抗菌薬の経験的投与が行われた。サイトカイン放出症候群はトシリズマブの投与後に改善され，サイトカインに指向性を示す抗サイトカイン療法をさらに行う必要はなかった。服用中の薬剤はアセトアミノフェン，ラシックス及びトシリズマブであった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで引き続き挿管されたが，肺及び血行動態の所見の改善が継続した。乏尿性腎不全が持続したため，HD カテーテルの留置後に血液透析が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の早朝に痙攣発作が発現したが，一過性のためさらなる治療は要せず，事後対応であった。同日の午後，著しい高血圧の経過中に，血小板が 18 となり（尿毒症による機能障害の可能性あり），無反応となった。頭部 CT では，外科的治療が適応にならない広範囲にわたる硬膜下及び頭蓋内出血が認められた。家族は緩和ケアを受けることを決定し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜，本被験者は終末期抜管後に死亡した。

治験責任医師は，この SAE は Grade 5 の頭蓋内出血と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（生命を脅かす）及び頭蓋内出血（致命的，生命を脅かす，入院）は重篤と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 4）及び頭蓋内出血については CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，CRS は既知の事象であるが，頭蓋内出血は既知の事象ではないと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：死亡の詳細，事象の詳細，診断検査の詳細及び治療の詳細を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け，臨床検査の詳細及び既往歴を更新した。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**サイトカイン放出症候群（Grade 5），肺炎（Grade 5），及び敗血症（Grade 5）

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群（Grade 5），肺炎（Grade 5），及び敗血症（Grade 5）

**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：**5[redacted]歳，女性

**既往歴：**貧血，汎血球減少症，好中球減少性発熱，髄外疾患（腹部／右乳房），悪心，既往歴（PMH）は軽度の皮膚，両眼，肝臓，肺，膣の移植片対宿主病（GVHD），不安，うつ病及び低γグロブリン血症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，輸注用量として 5.0x10^8 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注されたが，合併症はなかった。観察期間中に悪寒が発現し始め，本被験者は CTRC から病院に直接入院した。約 12 時間後に発熱が始まり，102.9 まで上昇した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，間欠熱が持続し，酸素需要量の増加及び精神状態変化のためトシリズマブ（8 mg/kg）が投与され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ステロイド剤の投与が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，体温が 103.7 であったため，トシリズマブ（8 mg/kg）が追加投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には平熱となったが，フェリチンの上昇は継続し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には 100,000（13～150）超となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，100% 非再呼吸マスクを装着され，MICU に移送された。

本被験者は MICU に入院後，ソル・メドロール 100 mg が静脈内投与され挿管された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した気管内チューブの呼吸器培養では，緑膿菌が多数検出された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に低血圧となったため，昇圧薬による支持療法が開始され，ソル・メドロール 500 mg が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，エタネルセプトが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，トシリズマブ（8 mg/kg）が追加投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にフェリチンが低下し始めた（69,940 ng/mL）。同日の胸部 CT では，広範囲にわたり，肺底部に大きな多発性の浸潤影が認められ，これは多巣性肺炎を示していると考えられた。MICU にとどまり昇圧薬による支持療法が行われ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで挿管された。本被験者の家族が，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午前 01:24 に本被験者の DNR C を希望したため，昇圧薬の投与が午前 01:30 に中止され，午前 01:59 に抜管された。本被験者は，午前 02:04 に病床で家族立ち合いのもと死亡した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 5），肺炎（Grade 5）及び敗血症（Grade 5）は，重篤（致命的）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 5）は既知の事象であり，CTL019 と関連の可能性ありと判断した。治験責任医師は，肺炎（Grade 5）及び敗血症（Grade 5）は既知の事象であり，CTL019 の CTL019 と関連の可能性ありと判断した。追跡調査データの照合報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた：新規事象（敗血症），事象の詳細及び関連を更新した。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた：重症度の Grade 及び敗血症の重篤の基準を，致命的，Grade 5 に更新した（以前は未知の事象で，ノバルティス社の安全性担当医師は医学的に重要と判断した）。

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**サイトカイン放出症候群（Grade 5），及び敗血症（Grade 5）

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群（Grade 5），及び敗血症（Grade 5）

**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：**3[redacted]歳，男性

**既往歴：**扁桃摘出（小児期に実施），鼓膜チューブ挿入／耳チューブ挿入（小児期に実施），化学療法，及び原発性難治性急性リンパ芽球性白血病（20[redacted]年）

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，リンパ球除去化学療法としてシトキサン 300 mg/m$^2$ が 12 時間ごとに 6 回投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CAR 発現生 T 細胞が輸注されたが，合併症はなかった。同日，本被験者にサイトカイン放出症候群（Grade 3）が発現した。CTL019 の輸注から約 6 時間後，低 Grade の発熱のため本被験者は入院し，サイトカイン放出症候群の症状が観察された。その日の夜から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 103.1 までの発熱と頭痛及び頻脈（心拍数は 130s）が続いた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にフェリチン値は 50951 ng/mL に上昇し（正常値：30～400），クレアチニン値は 0.78 mg/dL（正常値：0.64～1.27），乳酸脱水素酵素（LDH）は 984 U/L（正常値：98～192），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 585 U/L（正常値：15～41），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 449 U/L（正常値：17～63），白血球数（WBC）は 300/uL（正常値：4000～11000）であった。

持続性発熱，頻脈，2 L の酸素（O2）需要量及び 100s/60s の範囲の血圧を伴う進行性の CRS のため，サイトカインに指向性を示す抗サイトカイン療法として，トシリズマブ 8 mg/kg 及びステロイド剤が投与された。さらに，右肩の脱力及び不快感も発現した。神経科に助言を求めたところ，診察の結果，腕神経叢の上神経幹領域に病変が局在していた。神経画像は頚部及び肩の頭部コンピュータ断層撮影スキャン（CT）及び核磁気共鳴映像スキャン（MRI）で，すべて正常であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day+4）に，回帰熱，頻脈及び収縮期血圧が 90s，100s の低血圧が発現した。肩の脱力も持続し，ソル・メドロール 500 mg が投与されたほか，トシリズマブ 8 mg/kg の 2 回目の投与が行われた。フェリチン値は 97033 ng/mL，C-反応性蛋白（CRP）は 156.1 mg/L（正常値：7.4 未満），クレアチニン値は 0.81 mg/dL，LDH は 1967 U/L，AST は 611 U/L，ALT は 458 U/L，及び WBC は 300/uL であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に頻脈が発現し（サイトカイン放出症候群の一症状として），より綿密な観察を行うため MICU に移送された（血圧 80s 100s 及び持続性頻脈のため）。MAP を 60 超に維持するため，2 種類の昇圧薬（レボフェド及びバソプレシン）による投与が開始された。サイトカイン放出症候群に起因する進行性ショックに対し，siltuximab 及びソル・メドロール 500 mg が投与された。ストレスドーズの少量ステロイド剤の負荷投与が継続されたところ，平熱となったが，

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day +8）までは昇圧薬の間欠的投与が必要であった。同日のフェリチン値は 100000 ng/mL，クレアチニン値は 0.88 mg/dL，LDH は 1872 U/L，AST は 801 U/L，ALT は 589 U/L，WBC は 200/uL であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，急性腎障害（Grade 3）が発現し，進行性の乏尿性腎不全が発現し，頻呼吸も増加した。その後挿管し，持続的静静脈血液透析（CVVHD）が開始された。フェリチン値は 100000 ng/mL 超，クレアチニン値は 2.02 mg/dL，LDH は 3569 U/L，AST は 746 U/L，ALT は 400 U/L，WBC は 200/uL であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降は平熱で，臨床検査の結果はフェリチン値が 100000 ng/mL 超，クレアチニン値が 2.83 mg/dL，LDH が 4004 U/L，AST が 733 U/L，ALT が 390 U/L，WBC が 800/uL であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に頻脈が続くため挿管し，昇圧薬による支持療法は離脱した。フェリチン値は 100000 ng/mL 超，CRP は 14.5 mg/L，クレアチニン値は 4.75 mg/dL，LDH は 4559 U/L，AST は 841 U/L，ALT は 475 U/L，WBC は 3200/uL であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のフェリチン値は依然として 100000 ng/mL 超に上昇し，CRP は 11.6 mg/L，クレアチニン値は 4.60 mg/dL，LDH は 5551 U/L，WBC は 2900/uL であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のフェリチン値は 100000 ng/mL 超，CRP は 9.6 mg/L，クレアチニン値は 2.95 mg/dL，LDH は 5636 U/L，AST は 841 U/L，ALT は 510 U/L，WBC は 1700/uL であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に抜管したが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day +11）に再び挿管した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のフェリチン値は 78984 ng/mL，CRP は 7.5 mg/L，クレアチニン値は 2.02 mg/dL，LDH は 5109 U/L，AST は 684 U/L，ALT は 470 U/L，WBC は 500/uL であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の CRP は 5.1 mg/L，クレアチニン値は 2.05 mg/dL，LDH は 3951 U/L，AST は 592 U/L，ALT は 397 U/L，WBC は 700/uL であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のフェリチン値は 44612 ng/mL，CRP は 5.1 mg/L，クレアチニン値は 2.10 mg/dL，LDH は 4089 U/L，AST は 631 U/L，ALT は 415 U/L，WBC は 900/uL であった。本被験者は臨床的に改善し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day +14）に抜管された。この段階では，発熱は消失し，血圧は安定しており，さらなる出血のエビデンスもなかった（ただし，CVVHD を要する進行性の急性腎障害はあった）。同日のフェリチン値は 37454 ng/mL，CRP は 3.9 mg/L，クレアチニン値は 2.09 mg/dL，LDH は 3497 U/L，AST は 586 U/L，ALT は 356 U/L，WBC は 600/uL であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（早朝）に低血圧及び頻脈となり，心房細動に対して除細動を行い，昇圧薬による支持療法の再開が必要となった。無脈性電気活動（PEA）が停止したため，心肺蘇生法（CPR）が約 20 分間行われたところ蘇生し，当初は改善した。フェリチン値は 32022 ng/mL，CRP は 4.7 mg/L，クレアチニン値は 2.67 mg/dL，LDH は 3497 U/L，AST は 502 U/L，ALT は 303 U/L，WBC は 300/uL であった。低血圧が持続し，回帰熱が発現した。同日に敗血症も発現したが，その時点の臨床所見は，心臓，血液量減少（失血，透析）などのいくつかの要因に起因するショックであり，再発性サイトカイン放出症候群の関与を否定できなかった。その後，2 回目の siltuximab の投与が行われ，ストレスドーズの少量ステロイド剤の投与，DIC の管理及び広域抗生物質が継続された（これらは数日間行われた）。血液培養を実施したところ，グラム陰性

桿状菌の菌血症が検出された。その後の 24 時間に再び難治性低血圧が進行し，多因子性と考えられると報告された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のフェリチン値は 19437 ng/mL，CRP は 10.9 mg/L，クレアチニン値は 3.48 mg/dL，LDH は 2302 U/L，AST は 314 U/L，ALT は 147 U/L，WBC は 300/uL であった。昇圧薬による最大限の支持療法の途中で，本被験者及びその家族が抜管を希望したためケアが中止され，本被験者は Grade 5 のサイトカイン放出症候群及び Grade 5 の敗血症のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に死亡したと報告された。剖検の実施の有無に関する報告はなかった。

本事象による CTL019 に対する措置の報告はなかった。サイトカイン放出症候群及び敗血症の転帰は致命的であった。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群及び敗血症（致命的，入院）は，重篤と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 との関連ありと判断し，敗血症は CTL019 と関連の可能性があると判断した。追跡調査報告をライセンスパートナーから 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にノバルティス社に提出した：併用薬，治療薬，臨床検査の詳細，転帰，重篤度，事象の臨床経過を更新し，事象の用語（敗血症）を追加した。ライセンスパートナーから追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受け，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にノバルティス社に提出した：敗血症の発現日，関連及び予測性を更新した。

**被験者番号** [redacted]

**死亡：**酸血症（Grade 5），及び敗血症（Grade 5）

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群（Grade 4），酸血症（Grade 5），及び敗血症（Grade 5）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 最終輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**5[redacted] 歳，女性

**既往歴：**乳房嚢胞吸引，帝王切開及び鼠径部ヘルニア修復

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，リンパ球除去化学療法として，シトキサン 300 mg/m$^2$ が 12 時間ごとに 6 回投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施したベースラインの骨髄生検では，CD19 陽性芽球が 90%認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，5.00x10^7 個の CAR 発現生 T 細胞を輸注したが，合併症はなかった。状態は比較的安定しており，体温も正常であったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜に間欠熱（範囲：102.5～103.8）が発現し始め，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の終日持続した。

体温は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午前 6:45 に最大 105.0 となり，同時に精神状態の低下／錯乱も認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午後には急性低酸素症となり，酸素飽和度は 88%まで低下した。発熱は譫妄を伴った。同時間中に低血圧となり，午後 1:45 頃の血圧は 92/52 と低かった。静注輸液及び非再呼吸マスクが奏効し，状態は速やかに改善した。血液培養では黄色ブドウ球菌陽性で

あったため，バンコマイシンの静脈内投与が開始された。トシリズマブがオーダーされたが，状態が改善したため投与されなかった。徐々に酸素 4 L に離脱したが，再び酸素飽和度が低下し，3 L の輸液蘇生後に，100% NRB が必要となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夕方に再び状態が悪化したため，ICU に緊急移送される必要があった。MICU 到着時の酸素 5 L 投与中の酸素飽和度は 100%で，午前 5:00 の体温は 103.0 であった。所見は，MRSA 菌血症による敗血症（ポート感染の懸念があったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にポートを除去した）及び肺炎（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の X 線で右肺下葉に浸潤像を認めた）と報告された。発熱及び低血圧に寄与していると考えられるサイトカイン放出症候群の懸念があったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午後 6:15 にトシリズマブ 8 mg/kg の単回投与が必要となった。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にはクロストリジウム・ディフィシレ（C.diff）陽性大腸炎及び下痢と診断された。状態が改善したため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腫瘍科病床に戻った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の血液培養は陰性であった。間欠熱及び譫妄が持続した。酸素投与は安定していたが，頻呼吸であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸部 X 線では，肺炎の増悪が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午前 6:46 に，相対的な低血圧，譫妄の持続，間欠熱及び血清フェリチン増加が認められ，トシリズマブの 2 回目の投与が行われ，続いてヒドロコルチゾンが投与された。特筆すべきは，この時点で感染症の併発が懸念されたことである。イレウスが発現し（C.diff 大腸炎の状況下で），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に播種性発疹に対して皮膚生検を実施したところ，皮下組織に細菌のコロニー（グラム陽性球菌）が検出され，隣接組織は壊死していた。外科に助言を求めたところ，腹部 CT が推奨され，抗生物質のカバーの範囲を拡大し，メロペネム及びバンコマイシンに加えてフラジルが静脈内投与された。神経学的精査の一環として実施した頭部 CT 及び CSF の評価結果は正常範囲内であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ソル・メドロールの投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜に無反応及び低酸素状態となった。MICU に緊急移送され，挿管された。ICU の強力な支持療法にもかかわらず，深刻な酸血症に陥った。コントロール不良の酸血症の経過中に難治性低血圧が発現した。症状が改善しない中，本被験者の夫は試験中止を決定した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午前 1 時頃に終末期抜管を行い，その後間もなく死亡した。剖検の詳細は不明であった。CTL019 に対する措置は取られなかった。

酸血症（Grade 5），敗血症（MRSA／肺炎／C.diff）（Grade 5）及びサイトカイン放出症候群（Grade 4）は重篤な有害事象であった。治験責任医師はこれらの事象は重篤（死亡，生命を脅かす，入院，医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，敗血症とは CTL019 と関連なし，敗血症（MRSA／肺炎／C.diff）（Grade 5）は「既知」の事象と判断した。治験責任医師は，酸血症は CTL019 と関連の可能性がないとし，酸血症との関連は疑わず，本事象は「予測できない」事象と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 と明らかに関連があるとし，サイトカイン放出症候群と CTL019 との関連を疑い，本事象は「既知」の事象であると判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：既往歴，併用薬，治療薬，臨床検査データ，事象

の詳細，臨床経過及び死亡の詳細を更新した。追跡調査データの照合報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：心内膜炎に関する情報を更新した（偶発的所見を削除）。

## 6.2　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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 最終輸注日から 7 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**6[redacted]歳，男性

**既往歴：**移植片対宿主病，貧血及び血小板減少症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，輸注用量として 4.24x10^7 個（総細胞数 2.5x10^8 個）の CAR 発現生 T 細胞で開始したが，合併症はなかった。Day+8 に 102.6 F の発熱が生じたため ER を受診した。本被験者は入院時診断時，発熱性好中球減少症（Grade 3）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に低酸素症（サイトカイン放出症候群の一症状として），急性腎障害（Grade 3）及び腫瘍崩壊症候群（Grade 3）のため MICU に移送された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にトシリズマブが 2 回投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，高用量ステロイド剤が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，発熱が消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に MICU を退室して一般病床に移った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は退院した。退院時に腫瘍崩壊症候群が消失し，急性腎障害は継続していたが消失しつつあった。本事象により，CTL019 に対する措置は取らなかった。

治療は照射及び白血球除去シングルドナー血小板，及びベナドリルであった。サイトカイン放出症候群の転帰の報告はなかった。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（入院）は重篤と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は既知の事象であり，CTL019 と関連の可能性ありと報告した。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた（以前の報告の発行前）：臨床検査の詳細及び臨床情報を更新した。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた（以前の報告の発行前）：臨床検査の詳細及び臨床情報を更新した。

**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

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 最終輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**5[redacted]歳，女性

**既往歴：**貧血，汎血球減少症及び発熱性好中球減少症

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年に急性リンパ芽球性白血病と診断された。約 5 年間は寛解状態であったが，20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に再発したため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，輸注用量として 5.0x10^8 個（静脈内投与）の CAR 発現生

T 細胞で開始した。同日の輸注から 7 時間以内に体温は 103.1°F となったと ER に報告し，本被験者は入院した。入院後に高熱（最高 105.5），低血圧及び精神状態変化が発現した。同日，本被験者はサイトカイン放出症候群と診断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にトシリズマブ（×2）が投与されたが，最終的には低血圧のため MICU に移送された。さらに，昇圧薬が投与されたところ，血圧は正常化した。本被験者は平熱となり（日付不明），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に MICU から退室した。本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完全に消失した。本被験者には LFT（Grade 3）も発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は退院した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は重篤（入院）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 と関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：退院日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び本事象の転帰を報告無しから，完全に消失（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日から 7 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted] 歳，男性

**既往歴：**筋肉及び関節痛，汎血球減少症，好中球減少症及び頭痛

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CAR 発現生 T 細胞を輸注したが，合併症はなかった。CTL019 輸注直後の 12～24 時間は比較的安定していた。スパイク型の発熱が毎日現れ始め，その後 1 日に複数回発現するようになった。頻脈は悪化し，血圧も弱くなった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜及び 19 日には 104～106 の発熱が持続し，アセトアミノフェンは奏効しなかった。低血圧（80s/40s）が発現したが，輸液が奏効した。解熱薬及びアイスパックに不応で，冷却ブランケット及び綿密な観察が必要となった。このため，MICU（内科集中治療室）に移送された。MICU に移送後は，非常に強力な輸液蘇生が行われたが，血圧は非常に低かった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の朝，昇圧薬が約 1 時間投与され，急速に減量された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，徐々に低酸素状態，頻呼吸及び低血圧となった。FIO2 は 100%で，BiPAP 及び昇圧薬が使用された。体温は概ね 103 以上で，急速に悪化した。その後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午後 5:35，トシリズマブが投与された。その後の 6 時間も発熱及び低血圧が持続したが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午前 12:00 以降は平熱であった。酸素需要量は最小限で，その時点では酸素 2 L が経鼻カニューレから投与された。血圧は正常化し，その時点では昇圧薬も中止していた。本事象の転帰の報告はなかった。

治験責任医師は，Grade 3 のサイトカイン放出症候群は重篤（医学的に重要）と報告した。治験責任医師は，Grade 3 のサイトカイン放出症候群は CTL019 と関連の可能性ありと判断した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日から 11 日後

**治療群：**CTL019

**既往歴：**不安，疼痛症候群，及び疲労

**被験者背景：**2[redacted]歳，男性

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，5x10^7 個の CAR 発現生細胞が輸注されたが，合併症はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の早朝まで状態は比較的安定しており，体温も正常であったが，その後間欠熱（範囲：100.5～102.8）が発現した。この体温は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで続いた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで間欠熱は続いた（範囲：100.6～103.3）。この期間中，血圧，心拍数及び酸素飽和度は安定していた。臨床的な炎症マーカー（フェリチン及び CRP）はサイトカイン放出症候群の臨床徴候及び症状と相関していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の早朝には徐々に低酸素状態となり，酸素飽和度は室内気下で 91%に低下し，呼吸数も 30 回前半であった。本被験者はサイトカイン放出症候群（Grade 3）と診断された。経鼻カニューレで酸素 2～3 L が投与され，飽和度は 99%まで上昇した。これらの症状のため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の朝にはトシリズマブ 8 mg/kg の単回投与が必要となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午前 9:30 まで経鼻カニューレで酸素 2～3 L の投与が継続されたところ，酸素飽和度の範囲は 94～99%であった。この期間中はその他のバイタルサインも安定していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午前 10:00 の時点で室内気下に戻すことができ，酸素飽和度は室内気下 93～98%で安定していた。この報告日時点も間欠熱（範囲：100.6～103.3）は持続していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には平熱となり，この報告日時点も平熱であった。本被験者は医学的に安定しており，臨床的な炎症マーカー（フェリチン及び CRP）も 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日からこの報告日まで低下したが，これは本事象の消失と相関している。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午後（CTL019 輸注から 16 日後），本被験者の妻は，本被験者に 2～3 日間，短期間の記憶喪失及び錯乱が発現したと述べた。5～10 分以内に本被験者に明らかな痙攣発作が発現した（原因不明）。強直性間代性発作が発現したため，呼吸療法が指示された。「NP」の到着時，本被験者は痙攣発作後に見えた（傾眠，命令に従わない，言語反応なし，瞳孔反応）。落ち着きのなさ及び激越が発現したため，Ativan 1 mg が投与された。感染症の精査を行い，神経科に助言を求めたところ，ルーチンの EEG，Keppra 1 gm の負荷投与及び 500 mg 1 日 2 回静脈内投与，髄膜炎に対する抗生物質の経験的投与，HSV 脳炎に対するアシクロビルの経験的投与が推奨された。本被験者には血小板減少症も発現したため，血小板が 3 単位投与された。MICU に移送され，潜在的な感染症は治療された。MICU で頭部 CT が行われたが，出血はなく，明らかな

異常もなかった。本被験者は命令に従うことができず，攻撃的になったため，他の神経学的検査（すなわち LP）ができなかった。髄膜炎／脳炎の懸念があり，著しい激越が発現した。非緊急的に挿管されたため，LP を安全に行えた。MICU の主要チーム及び神経科医が腰椎穿刺（LP）を複数回試みたが，CSF を採取できなかった。このため，レジデントはオンマイヤー穿刺について相談した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に LP に成功したが，悪性のエビデンスは認められなかった。CSF を培養したが，細菌，真菌又は白血球は認められなかった。EEG，脳 MRI，HSV 及び C.difficile 培養はすべて陰性であったため，髄膜炎は否定された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午後に抜管し，一般病床に戻った。痙攣発作活動，記憶喪失及び錯乱は既知の事象であり，サイトカイン放出症候群の消失と関連していると考えられる。

治験責任医師は，Grade 3（医学的に重要）のサイトカイン放出症候群は重篤と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 の投与との関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：本事象の詳細，臨床経過，臨床検査データ，治療及び転帰を更新した。

**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（Grade 3）及びサイトカイン放出症候群（Grade 4）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日の翌日及び 476 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted] 歳，男性

**事象の詳細：**

本被験者は，シクロホスファミド（総投与量は 3600 mg，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）が静脈内投与された。併用薬が報告された。入院日は不明であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CTL019 輸注用量の 10%（CAR 発現生 T 細胞 2.0E+07）が輸注されたが，合併症はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CTL019 輸注用量の 30%（総細胞量 3.0E+08）が輸注されたが，合併症はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にサイトカイン放出症候群（Grade 3，1 件目）が発現し，高熱を伴ったため，60%の輸注が保留された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで高熱及び頻脈が持続し，低血圧のため静脈内補液が必要となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，低血圧（収縮期血圧は 70's）に起因するサイトカイン放出症候群（Grade 3）が発現し，補液の急速静注もほとんど奏効しなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 09:27 にトシリズマブ 650 mg が投与され，続いて 14:08 に siltuximab 900 mg が投与され，23:46 に 2 回目のトシリズマブ 650 mg が投与された。ストレスドーズのステロイド剤の負荷投与が開始された（ヒドロコルチゾン 100 mg，その後は 50 mg を 6 時間ごと）。MICU に移送され，レボフェド（低用量）の投与が開始されたが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に終了した。好中球減少症及び高熱のため，経験的抗菌薬を継続したが，活動性感染症のエビデンスは認められなかった。神経学的には完全な状態であり，

見当識は x 3 であった。Grade 3 の CRS（1 件目）が発現した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，高熱，頻脈を伴う，低血圧に対する IVF の急速静注，トシリズマブが 2 回投与，siltuximab，ストレスドーズのステロイド剤，低用量の昇圧薬）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に同種幹細胞移植を受け，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に DLI が行われたが，その後再発した。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，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は退院した。臨床 CRS は CRP 及びフェリチンの上昇と相関していると報告された。

20[redacted] 年 [redacted] 月に UPCC 21413 試験の再投与コホートに組み入れた。フルダラビン及びシトキサンによるリンパ球除去化学療法が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CAR 発現生 T 細胞の輸注量の 10%が輸注された（CAR 発現生 T 細胞量 5.0E+07，総細胞 3.68E+08）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の朝，100.9F の発熱があったため（Grade 2 の CRS），その後の CAR 発現生 T 細胞の輸注は保留された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，Grade 2 の CRS（発熱）（2 件目）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血圧に対する IVF はほとんど奏効せず，Grade 3 の CRS のためトシリズマブが投与された（640 mg 静脈内投与）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の遅くにも低血圧は持続し，ICF 蘇生の実施中の浮腫により酸素療法（最高 4 L NC）が必要となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヒドロコルチゾンの投与が開始された（100 mg を 8 時間ごとに静脈内投与）。綿密に観察するため ICU に移送された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，Grade 3 の CRS が発現した（重症度上昇）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 19:38，昇圧薬による支持療法のためノルエピネフリン（最高 17 mcg/分）の投与が開始された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 06:39，バソプレシンが追加された（最大 0.03 単位/分）（Grade 4 の CRS）。昇圧薬の必要性及び酸素需要量がある状況下で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，トシリズマブの 2 回目の投与が行われた（640 mg 静脈内投与）。本被験者に改善がみられたため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の早朝までに昇圧薬の投与が中止され，ICU から退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヒドロコルチゾンの投与が中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，Grade 4 の CRS（2 件目の発現）が完全に消失した。

治験責任医師は，1 件目の Grade 3 の CRS（生命を脅かす，入院）及び 2 件目の Grade 4 の CRS（生命を脅かす，入院，医学的に重要）は，重篤と判断した。治験責任医師は，CRS は（両発現とも）CTL019 及びフルダラビンと明らかに関連があり（疑われる），既知の事象であると判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：事象の転帰及び退院日を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：事象の重篤度及び臨床経過を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：併用薬の詳細，CTL019 の詳細及び治療薬の詳細を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：Grade 4 の CRS（2 件目）に関する詳細を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日から 11 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted]歳，男性

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CTL019 を輸注量の 10%（CTL019 導入生細胞数 5x10e6）輸注されたが合併症はなく，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CTL019 を輸注量の 30%（CAR 発現生 T 細胞数 1.5x10e7）輸注されたが合併症はなく，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CTL019 を輸注量の 60%（CAR 発現生 T 細胞数 3.0x10e7）輸注されたが，合併症はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の Tmax は 102.6 であった。発熱は持続し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，本事象は低血圧（86/50）のため Grade 3 のサイトカイン放出症候群と診断されたが，輸液の急速静注はほとんど奏効しなかった。フェリチンは最高 47,789 に達した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 13:50，トシリズマブ 8 mg/kg が投与された。さらに，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には，ヒドロコルチゾン 100 mg が 8 時間ごとに投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 17:34 には解熱し，血圧は 103/61 であった。回復が進み，サイトカインの放出は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に止まり，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は退院した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）は重篤（入院，医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）は CTL019 治療との関連が疑われると判断した。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた：臨床検査データ，退院日及び臨床経過を更新した。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた：サイトカイン放出症候群の発現日を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に更新した（以前は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日と報告）。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた：CTL019 の輸注日を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**3[redacted]歳，男性

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は入院の上，CTL019 の輸注量の 10%（総細胞数 5e8，C 生 T 細胞数 5e7）を輸注されたが合併症はなかった。翌日の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，103 F まで発熱したため（Grade 2 の CRS），輸注量の 30%及び 60%の輸注が中止された。高熱を呈し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には 106.2 F まで上昇したが，その他は安定していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の朝，SpO2 は 91%であった。低酸素状態となり，経鼻カニューレからの酸素補給が必要となった（Grade 3 の CRS）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のみ酸素需要量が最高 2 L に達したため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 03:59 にトシリズマブ 625 mg が静脈内投与された。速やかに消失し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午後までに平熱となり，酸素補給は必要なかった。特筆すべきは，本 CRS 事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Grade 3 の事象となった

ことである。CRS は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで Grade 2 であった。CRS は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで Grade 3 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，Grade 3 の CRS が完全に消失した。

治験責任医師は，Grade 3 の CRS は重篤（医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，Grade 3 の CRS と CTL019 との関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：本被験者は抗サイトカイン療法を受けていなかったため，抗サイトカイン療法の詳細を削除した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：本事象の転帰及び臨床経過を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted] 歳，男性

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリンパ球除去化学療法を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CTL019 の輸注量の 10%（総細胞数 2.32e8，CAR 発現生 T 細胞数 5e7）を輸注したが，合併症はなかった。その後，夜に Grade 2 のサイトカイン放出症候群に合致する高熱が発現したため，その後の CTL019 の輸注は保留した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜に酸素需要量が増加したため，ICU に移送された。サイトカイン指向性の抗サイトカイン療法（ヒドロコルチゾン 100 mg，トシリズマブ 530 mg，siltuximab 825 mg）が行われた。この時点で本 SAE はサイトカイン放出症候群（Grade 3）であるが，特筆すべきは，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象が Grade 3 の事象になったことである。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点では平熱で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は退院した。本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に消失した。本事象は重篤（医学的に重要）と判断された。本事象は CTL019 と明らかに関連は否定できないと報告された。追跡調査報告（報告数 2 件）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：本被験者の臨床状態，退院日，転帰及び消失日を更新した。

**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（Grade 3），及び痙攣発作（Grade 2）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted] 歳，男性

**既往歴：**脳血管発作

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，CTL019 の輸注用量の 10%（総細胞数 1.75e8，CAR 発現生 T 細胞数 4.1e7），30%（総細胞数 5.24e8，CAR 発現生 T 細胞数 1.23e8）及び 60%（総細胞数 1.05e9，CAR 発現生 T 細胞数 2.46e8）が輸注されたが，合併症はなかった。本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで安定していたが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発熱し始め，最高で 104.9 F に達した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日夜 10:45 に経鼻カニューレからの酸素補給が必要となり，Grade 3 の事象となった。血圧低下（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午前 02:27 には 98/40 まで低下）及び酸素需要のため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午前 10:34，トシリズマブ 480 mg が単回投与された。トシリズマブの投与から 24 時間以内に平熱となり，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にはサイトカイン放出症候群が消失した。本事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Grade 2 として発現し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Grade 3 となった。

実施医療機関は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にこの Grade の変化を確認した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日は Grade 3 であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の午後 07:00 に目覚めて腹痛を訴え，続いて痙攣発作が発現し始め（Grade 2 の痙攣発作，頭部の右側への偏位及び眼球の偏位），全身が硬直していった。本被験者の父親及び CNA が本被験者を支えて，ベッドに横たえることができた。エピソードは 3～5 分持続し，自然に止まった。その後，頻呼吸（w/RR は 40s）が認められ，90s に脱塩し，通常よりも明らかに過眠であったが，質問に答える／命令に従うことはできた。神経学的検査の報告では病巣はなかった。このエピソードの後に Ativan 1 mg が投与された。その後，さらに高レベルのケアを行うため，MICU に移送された。20[redacted]年に痙攣発作／脳卒中のエピソードが 1 件生じたが，これはアスパラギナーゼに起因するものであった。アスパラギナーゼを中止したところ，それ以降，痙攣発作は生じなかった。本被験者は，過去に抗痙攣発作薬を投与された経験はないと考えられた。実施医療機関は，本事象を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に認識している。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の CT 検査では，左前頭頭頂領域に脳軟化領域が存在し，陳旧性梗塞に一致する軽度の容積減少を伴っていたが，頭蓋内出血又は腫瘤の所見はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の頭部 MRI は異常であった（右前脳溝異常及び実質信号異常）。所見では，ウイルス性の髄膜脳炎／脳炎の可能性が最も高い。この他にも，可能性は低いが特に治療に関連のある，又は痙攣発作活動に続発する炎症性の病因も考えられる。CSF との相関分析が推奨される。本被験者の基礎疾患の血液悪性腫瘍に続発するびまん性の骨髄信号異常の可能性と考えられ，C2 椎体内では局所性の骨髄信号異常が強かった。左頭頂葉でもっとも顕著な脳軟化領域は慢性的な可能性のものであり，陳旧性虚血病変に起因する可能性がある。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 19:10 に，全般性強直性間代性発作が発現した。痙攣発作の持続時間は 3～5 分で，自然に消失し，再発はなかった（Grade 2 の痙攣発作は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に消失した）。痙攣発作が観察された後は嗜眠状態で，見当識も不良であった。Ativan 及びレベチラセタムが投与され，MICU で 2 日間観察した。MRI の読影結果，髄膜脳炎／脳炎の疑いがある状況下で，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にヒドロコルチゾンの投与が開始された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，腰椎穿刺が行われた結果，CSF HSV 陰性，細胞学的検査及びフローサイトメトリー陰性であった。ステロイド剤を漸減し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。本被験者はベースラインの精神状態に戻った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は退院した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）及び痙攣発作（Grade 2）は重篤（医学的に重要）と判断した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）及び痙攣発作（Grade 2）と，CTL019 との明らかに関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：既往歴の脳卒中，新規事象の痙攣発作（Grade 2），臨床検査データ及び治療薬を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：事象の転帰，既往歴及び治療薬を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：臨床検査データ，治療製品及び退院日を更新した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けたデータの内部照査が行われた後，症例の重要な修正が行われた：既往歴を削除した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：本事象の臨床経過を更新した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：CRS の治療薬及び臨床経過を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**3[redacted] 歳，男性

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にリンパ球除去化学療法を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CTL019 の輸注用量の 10%（5.0e7，総細胞数 2.91e8）が輸注されたが，忍容性は良好であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CTL019 の輸注用量の 30%（5.0e8，総細胞数 8.74e89）が輸注されたが，忍容性はあった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に始まった発熱のため，輸注量の 60%が保留された。発熱は持続した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の午後近くには呼吸数が 44 回／分に増加した。経鼻カニューレから 2 L の酸素投与が開始された。同日のその後に本被験者が息詰まり及び呼吸困難を訴え，新たに発疹が発現した。評価及び精査のため，耳鼻咽喉科の医師が往診した。本被験者の発疹及び喉頭浮腫の鑑別診断は薬物アナフィラキシーであったが，CRS の関与も否定できなかった。アナフィラキシー及び CRS に対する治療が行われた。その時点で，本被験者は左胸部の絞扼感も訴えた。呼吸数が増加したため，酸素を 6 L／分に増量された。喉頭浮腫のため，同日の 18:34 にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 100 mg が投与された。同日の 18:55 にトシリズマブ 615 mg が投与された。本被験者が MICU に移送された。本被験者の状態が改善されたため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，元の病棟に移送された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CRS（Grade 2）が発現し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CRS（Grade 3）が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には平熱となったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群（Grade 3）が完全に消失した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は重篤（入院，生命を脅かす）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は CTL019 と関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：臨床検査の詳細，入院の詳細（退院日）及び事象の詳細を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**4[redacted]歳，男性，白人

**事象の詳細：**

本被験者は，白血球数が 0.1 未満であったため，CTL019 の初回輸注前にリンパ球除去化学療法は行われなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 11:25 に CTL019 の輸注用量の 10%（CAR 発現生 T 細胞量 4.40E+07，総細胞量 6.81E+08）が輸注され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 11:21 に CTL019 の輸注用量の 30%（CAR 発現生 T 細胞量 1.32E+08，総細胞量 2.04E+09）が輸注された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜に高熱を発し（最高 102.9），血圧が低下したため，静注輸液 NS を急速静注した。高熱及び低血圧のため，CTL019 の輸注用量の 60%が中止された。本被験者はサイトカイン放出症候群（Grade 3）と診断された。終日低血圧であったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日は終日にわたり，静注輸液（6 L）が数回投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 16:06 にトシリズマブ（720 mg）が投与され，昇圧薬による支持療法のため MICU に移送された（ノルエピネフリンを最高 3 mcg/分の速度で静脈内投与）。酸素補充療法は必要なかった。平熱となったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に MICU から退室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜に発熱（最高 102.8 F）が始まり，骨痛も併発した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，再度 MICU に入室した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に酸素補給（最高 6 L NC）が必要となり，同日 10:04 にトシリズマブ（720 mg）が投与され，ノルエピネフリンの投与が最高 10 mcg/分の速度で開始され，バソプレシンが最高 0.03 単位／分の速度で投与された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のみ）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，13:04 に siltuximab 1000 mg が静脈内投与され，13:04 にヒドロコルチゾン 100 mg が静脈内投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群（Grade 3）の転帰は完全に消失と報告された。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）は重篤（医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）は CTL019 と関連はありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：本事象の転帰ならびに臨床経過を更新した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に追跡調査報告を受けた：アフェレーシス後の化学療法を更新し，CAR 発現 T 細胞の輸注量，併用薬及び CRS の転帰を修正した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**2[redacted]歳，男性，白人

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にアフェレーシス療法を受け，その後 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にシタラビン 6510 mg が 4 回投与された他，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にメトトレキサート 2170 mg が投与された。CTL019 の輸注の前に，シクロホスファミド（1080 mg を静脈内投与）が 2 日間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），フルダラビン（65 mg を静脈内投与）が 4 日間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は入院下で，CART19 の 10%（総細胞数 6.71E+08，CART19 細胞用量 5.0E+07）の輸注を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜遅くに CRS（Grade 2）が発現し，103.6 F まで発熱した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には 105.4 F まで発熱した。本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，Grade 3 となった。POX が 79%まで低下したため，酸素補給（最高 5 L/min NC）が必要となり，18:57 には血圧が 69/48 まで低下したためノルエピネフリン（最高用量 7 mcg/分）の投与を要した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 14:14 及び同日の 18:10 にトシリズマブ（740 mg 静脈内投与）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヒドロコルチゾンの投与（100 mg を 8 時間ごとに投与）が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 08:10 にノルエピネフリンから離脱した。CRS は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に消失し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にヒドロコルチゾンの投与が中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は退院した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は重篤（医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）は CTL019 と関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：事象の転帰，併用薬，臨床検査結果，治療薬及び本事象の臨床経過を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**3[redacted]歳，男性，白人

**事象の詳細：**

本被験者は，リンパ球除去化学療法として，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にフルダラビン（60 mg を 24 時間ごとに 4 回静脈内投与）が投与され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にシクロホスファミド（995 mg を 24 時間ごとに 2 回静脈内投与）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CTL019 の輸注用量の 10%（CAR 発現生 T 細胞数 5.0E+07，総細胞数 4.59E+08）の輸注を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の夜の 23:39，Grade 2 の CRS が発現し，102.2 F まで発熱した（CRS, Grade 2）。その後の輸注が保留された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の朝 07:00，SpO2 が 87%に減少した後，経鼻カニューレからの酸素補給が必要となり，低血圧に対する支持療法として投与された IVF による体液量過剰の発現が懸念された。より綿密に観察するため（最大酸素需要量は 4 L/分 NC），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に MICU に移送された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 09:41 及び 12:05 に，トシリズマブ（680 mg 静脈内投与）が 2 回投与され，ヒドロコルチゾン 100 mg の 8 時間ごと投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血圧が 75/43 に低下したため，ノルエピネフリン（最高用量 4 mcg/分）が必要となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本被験者は MICU を退室したが，血圧及び酸素需要量は安定しており，解熱した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱，低血圧及び低酸素症が再発し，ケアの継続のため ICU に戻った。同日の 10:54 にトシリズマブ（800 mg 静脈内投与）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，非再呼吸マスクが必要となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ノルエピネフリンの投与（最高用量 6 mcg/分）が再開され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にノルエピネフリンの投与が中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，高流量経鼻カニューレ（最高 45 L/分）が開始され，その後 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に経鼻カニューレ（2～5 L）に切り替えた。

2016 年 6 月 27 日に腫瘍科病床に移送された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，ヒドロコルチゾンの投与が中止された。本被験者は 2016 年 7 月 18 日に退院した。退院時に posaconazole 300 mg の毎日経口投与が予防的に処方された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，サイトカイン放出症候群（Grade 2）が発現した。CRS の Grade は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Grade 2 から Grade 3 に上昇した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，サイトカイン放出症候群（Grade 3）が完全に消失した。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群は重篤（医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，サイトカイン放出症候群（Grade 3）は CTL019 と関連ありと判断した。追跡調査報告を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に受けた：終了日，退院情報，posaconazole 300 mg 毎日経口投与及び臨床検査結果を更新した。

**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（Grade 3）

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**3[redacted] 歳，女性

**事象の詳細：**

本被験者は，リンパ球除去化学療法を行うため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，シトキサン（770 mg を毎日静脈内投与），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にフルダラビン（46 mg を毎日静脈内投与）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CTL019 の輸注用量の 10%（CAR 発現生 T 細胞量 5.0E+07，総細胞量 8.33E+08）が輸注された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発熱したため（最高 103.1 F），30%及び 60%の輸注が中止された。Grade 2 の CRS と診断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 09:53 には最も高熱となり（105.8 F），CRS の Grade は Grade 3 に上昇した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 09:54 には，経鼻カニューレから最大 2 L/分の酸素補給も必要となった。このため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 10:49 にトシリズマブ 400 mg が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にヒドロコルチゾンの投与が開始された（100 mg を 8 時間ごとに投与）。発熱は速やかに消失し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 17:07 までに酸素補給が中止された。本被験者は腫瘍科病床に留まり，ICU には移送されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日には，CRS（Grade 3）が完全に消失した。

治験責任医師は，本事象は重篤（医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，CRS（Grade 3）は CTL019 と関連ありと判断した。

**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（Grade 3），及び脳症

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 の最終輸注日の翌日

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**4[redacted]歳，女性，白人

**既往歴：**なし

**合併症：**フォンウィルブランド病，橋本病，自律神経症候群及び線維筋痛

**事象の詳細：**

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までリンパ球除去化学療法としてシトキサンが 2 日間投与（1065 mg を 24 時間ごとに静脈内投与）され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までフルダラビンが 4 日間投与（65 mg を 24 時間ごとに静脈内投与）された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CTL019 の輸注量の 10%（CAR 発現生 T 細胞用量は 5.0E7，総細胞数は 2.94E8）が輸注された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，CRS（Grade 3）と診断され，体温が 102.6 F に上昇し，酸素補給（2 L/分 NC）が行われた。その後の CTL019 の輸注は発熱のため保留された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで室内気下で安定していたが，発熱を伴った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，新たに酸素需要量が 3 L NC となり，頻呼吸を伴い，錯乱が新たに発現した（報告では，「意味不明の発声，見当識は x 3」）。血圧が 90s/50s であったため，乳酸加リンゲル液が 2 L 追加投与され（IVF 計 3 L），110s/60s に改善した。本被験者はこのユニット到着時に愁訴を否定し，息切れ，胸痛，咳嗽，頭部ふらふら感，腹痛及び悪心も否定した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の胸部 X 線では，LLL に肺炎に対する無気肺が懸念される斑点状陰影が認められ，尿検査結果は，偶発的細菌（範囲：なし～まれ），出芽酵母（範囲：陰性），赤血球（RBC）は 5～10（正常値：0～2），及び白血球（WBC）は 20～50（正常値：0～2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，クレアチニン値は 3.23 mg/dL（正常範囲：0.44～1.03 mg/dL）であった。酸素需要量が増加し続け，ベンチマスクが必要となったため，その後 100%非再呼吸マスク（NRB）が装着され，呼吸数は 30 s～40 s であった。その後，血圧が 80s/40s に低下したため，直ちに MICU に移送された。CRS（Grade 3）が懸念されたため，16:46 に生理食塩水（NS）1 L 及びトシ

リズマブ 8 mg/kg（840 mg 静脈内投与）が投与された。ヒドロコルチゾン 100 mg の 8 時間ごとの投与が 18:09 に開始された。MICU 到着時の呼吸数は 20 s で，本被験者自身及び本被験者の配偶者によると，精神状態はベースラインに回復した。直ちに 4 L NC に離脱し，酸素飽和度は 94～96%，心拍数は 100s であり，平熱であった。血圧は 90s/50s であったため乳酸加リンゲル液を 2 L 追加投与されたところ（IVF は計 3 L），110s/60s に改善した。本被験者は，このユニット到着時に愁訴を否定し，息切れ，胸痛，咳嗽，頭部ふらふら感，腹痛及び悪心も否定した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から，錯乱及び精神状態の増悪の期間があり，失見当識及び譫妄を伴う脳症が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に腫瘍科病床に戻り，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に解熱した。同日，CRS（Grade 3）が完全に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ソル・メドロール 1000 mg が単回静脈内投与され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 100 mg が毎日静脈内投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，脳症が完全に消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，本被験者は退院した。

治験責任医師は，CRS 及び脳症は重篤（入院，医学的に重要）と判断した。治験責任医師は，CRS 及び脳症と CTL019 と関連ありと判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に追跡調査報告を受けた：臨床検査の詳細（WBC，ヘモグロビン，血小板，ANC，フェリチン，CRP，クレアチニン）及び退院の詳細を更新し，治験責任医師の詳細を追加し，事象の転帰と消失日を更新した。追跡調査報告を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた：新規事象として脳症を更新した。

# Table of Contents

日本人部分集団追加解析時（B2202試験：20[redacted]年4月[redacted]日，C2201試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） ..... 2

B2202試験 ..... 2

1.1 死亡 ..... 2

被験者番号 [redacted] ..... 2

1.2 重篤な有害事象 ..... 6

被験者番号[redacted] ..... 6

被験者番号[redacted] ..... 10

被験者番号[redacted] ..... 12

C2201試験 ..... 16

1.1 死亡 ..... 16

被験者番号 [redacted] ..... 16

1.2 重篤な有害事象 ..... 17

被験者番号 [redacted] ..... 17

**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）で，CTL019 輸注後にサイトカイン放出症候群を発現し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の叙述を示した。B2202 試験のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日で，本文書では日本人被験者のみを含めた。

# 1　B2202 試験

## 1.1　死亡

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**急性リンパ芽球性白血病

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群，細菌性髄膜炎，ウイルス性脳炎

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**腫瘍崩壊症候群，サイトカイン放出症候群，好中球減少症，白血球数減少，痙攣発作-2 件，菌血症，細菌性髄膜炎，ウイルス性脳炎

**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，アジア人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**季節性アレルギー，便秘，胃炎，咳嗽，貧血，低γグロブリン血症，血小板減少症

**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] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低γグロブリン血症に対して免疫グロブリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に，腫瘍崩壊症候群（Grade 2）を発現し，フェブキソスタットが投与された。シクロホスファミド（500 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−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 0.8635 × 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，フェリチンは 7027.70 µg/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 24 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 31 U/L（Grade 1），アルカリホスファターゼ（ALP）は 478 U/L，総ビリルビンは 8.6 µmol/L，フィブリノゲンは 7.93 g/L，血中尿素窒素（BUN）は 2.86 mmol/L，クレアチニンは 24.8 µmol/L，C-反応性蛋白（CRP）は 183 mg/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，Grade 1 のサイトカイン放出症候群

（CRS）が発現し，Grade は最高で 4 に達した。輸注から 6 時間後，初発症状は発熱（体温の範囲は 37°C から 39.8°C）及び低血圧（血圧の範囲は 102/52 mmHg から 114/85 mmHg）であった。パラセタモール及びセフォゾプランが投与された。CTL019 の輸注日の翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，好中球減少症（Grade 4）及び白血球数減少（Grade 4）を発現した。CTL019 の輸注から 3 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，体温は 40.6°C で WBC 数は $0.13 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血清フェリチン増加（Grade 2）を発現しフェリチン濃度は 20018.1 µg/L で，下痢（Grade 2）を発現した。下痢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 4 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常（Grade 2）が発現し，AST が 107 U/L（Grade 2），ALT が 100 U/L（Grade 2）であった。グリチルリチン酸カリウム及びロペラミドが投与された。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CRS 及び肝機能異常が Grade 3 へ悪化し，CRS は重篤となり，CRP は 243 mg/L，AST は 142 U/L（Grade 2），ALT は 96 U/L（Grade 2）で，低酸素症（Grade 3）-1 件目を発現した。発熱が持続し体温は 40.6°C であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者は ICU に移送された。酸素吸入，輸液蘇生（生理食塩水），及び非経口完全栄養が実施され，CRS に対してドーパミン及びアンチトロンビン III の投与並びにトシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。メチルプレドニゾロンの投与が開始された。下痢に対してエンテロコッカス・フェカリスが投与された。

CTL019 の輸注から 7 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球絶対数（ANC）は 0（Grade 4）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），メチルプレドニゾロンが中止された。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，腫瘍崩壊症候群は Grade 3 に悪化した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中フィブリノゲン減少（Grade 2）を発現しフィブリノゲンは 1.64 g/L（Grade 1）であった。CRS に対してフルルビプロフェンが投与された。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，急性腎障害（Grade 3）を発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），酸素飽和度は 92%で 2 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。CRS に対してドーパミンの投与が継続され，CRS 及び血中フィブリノゲン減少に対し第 I 因子（フィブリノゲン）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低γグロブリン血症に対して免疫グロブリンが投与された。

CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CRS，低酸素症-1 件目，急性腎障害が Grade 4 に悪化し，酸素飽和度は 96%，血圧は 110/62 mmHg，CRP は 59 mg/L，BUN は 16.78 mmol/L，クレアチニンは 125.5 µmol/L（Grade 2）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），透析機器挿入及び気管内挿管（努力性呼吸及び頻呼吸のため）が行われた。ドーパミンの投与が中止された。腫瘍崩壊症候群に対してラスブリカーゼが投与されフェブキソスタットの投与が継続された。CRS に対してノルエピネフリン，CRS 及び血栓予防としてナファモスタット，感染予防としてメロペネムが投与され，CRS の発熱及び感染予防としてセフォゾプランの投与が継続された。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血行力学的状態が改善し，メチルプレドニゾロンの投与が再開された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血圧が安定し，ノルエピネフリンの投与が中止された。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CRS は消失し，体温は 36.6°C で，CRP

は 74 mg/L であった。退院の詳細は報告されなかった。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常は Grade 2 に改善し AST は 104 U/L（Grade 2），ALT は 58 U/L（Grade 1）で，血中フィブリノゲン減少は消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），痙攣発作-1 件目（Grade 2）を発現し，チオペンタール及びミダゾラムが投与され，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に痙攣発作-1 件目が消失した。

CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血液培養の結果，グラム陽性球菌が検出され菌血症（Grade 3）と診断され，WBC 数は $0.17 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，腫瘍崩壊症候群は消失した。菌血症に対してテイコプラニンが，肝機能不全に対してウルソデオキシコール酸が投与された。CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，フィブリノゲンは 2.71 g/L であった。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，体温は 37.9℃ で，血液培養の結果，グラム陽性球菌が検出された。菌血症に対してダプトマイシンが投与された。CT 検査では感染源は同定できなかったが，経食道心エコーにより感染性心内膜炎は除外された。CTL019 の輸注から 21 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血液培養の結果，グラム陽性球菌は検出されなかった。CTL019 の輸注から 22 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症-1 件目が消失し，酸素飽和度は 100%となり抜管された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱を呈した。セフェピム及びアムホテリシン B が投与され，菌血症に対してメロペネムの投与が継続された。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血液培養の結果，グラム陽性球菌が再度検出された。

CTL019 の輸注から 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血清フェリチン増加が消失し，体温は 38.2℃ で，フィブリノゲンは 4.79 g/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），骨髄穿刺液には芽球はみられなかった。好中球減少症に対してレノグラスチムが，菌血症に対してチゲサイクリンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血球回復がみられなかったため，顆粒球輸血を受けた。菌血症に対してアムホテリシン B が投与された。CTL019 の輸注から 38 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血液培養の結果，グラム陽性球菌が再度検出された。CTL019 の輸注から 40 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，意識レベルの低下が認められた。アシクロビル（ヘルペス予防として）が投与された。CTL019 の輸注から 41 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CT 検査により水頭症，脳室拡大，脳室周囲白質軟化症（PVL）が認められた。脳 MRI では脳室周囲灰白質の異常な T2 延長及び脳梁膨大部の右側で拡散強調画像（DWI）にまばらに高い信号強度が確認された。FLAIR 像では，シルヴィウス溝辺りの脳溝でわずかに高信号強度が疑われた。側脳室の脈絡叢では，T2 強調画像における信号の減弱が輸血後の変化としてみられたが，脳室壁からの出血やくも膜下出血はみられなかった。腰椎穿刺が行われ，脳脊髄液（CSF）塗抹検査によりグラム陽性球菌 2+が検出され，エンテロコッカス・フェシウムが検出された。CSF の分析により，グルコースは 12mg/dL，総蛋白は 125.9 mg/dL，好塩基球及び好酸球は 0%，リンパ球は 73%，単球は 1%，好中球は 26%，WBC 数は $13 \times 10^3$/mm$^3$，赤血球（RBC）数は 0，ヒトヘルペスウイルス 6（HHV6）は $1.48 \times 10^6$ copies/μg DNA であった。末梢血では HHV6 は $1.1 \times 10^5$ copies/μg DNA で

あった。これら所見と WBC 数が 0.13 × $10^9$/L（Grade 4）から，腸球菌性髄膜炎（細菌性髄膜炎；Grade 3）及び HHV6 脳炎（ウイルス性脳炎；Grade 4）と診断された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脊髄ドレナージが開始された。細菌性髄膜炎に対してバンコマイシン及びリネゾリドが，ニューモシスチス・イロベチイ予防として Bactrim が，菌血症に対してチゲサイクリンが投与された。

CTL019 の輸注から 42 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，骨髄穿刺液には芽球はみられなかった。CTL019 の輸注から 43 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症-2 件目（Grade 4）を発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），気管内挿管が行われた。ウイルス性脳炎に対してホスカルネットが投与された。同日，CSF 塗抹検査では陰性で，培養ではエンテロコッカス・フェシウムが再度検出された。CSF の分析により，グルコースは 9mg/dL，総蛋白は 128.3 mg/dL，好塩基球及び好酸球は 0%，リンパ球は 90%，単球は 0%，好中球は 10%，WBC 数は 50 × $10^3$/$mm^3$，赤血球（RBC）数は 12 であった。脳ヘルニアを発現するリスクがあった。CTL019 の輸注から 44 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，脊髄ドレナージが抜去され，脳室ドレナージが挿管された。上気道狭窄がみられた。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），CT 検査では HHV6 脳炎の所見は認められず，水頭症及び脳室拡大の重症度には変化は認められず，PVL はわずかに悪化していた。CSF の分析により，グルコースは 38 mg/dL，総蛋白は 62 mg/dL，好塩基球及び好酸球は 0%，リンパ球は 17%，単球は 38%，好中球は 45%，WBC 数は 4 × $10^3$/$mm^3$，赤血球（RBC）数は 0 であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び同年 [redacted] 月 [redacted] 日，菌血症のため顆粒球輸血を受けた。CTL019 の輸注から 47 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CSF 塗抹検査は陰性で，血液培養の結果，増殖は認められなかった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脳 MRI では水頭症のわずかな改善がみられたが，拡張がまだみられた。高信号が両側の海馬及び尾状核辺りにみられ，これは HHV6 脳炎及び細菌性髄膜炎の混合像と考えられた。CTL019 の輸注から 49 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，HHV6 が血球に（3.33 × $10^4$copies/μg DNA）検出されたが，血漿及び CSF には検出されなかった。

CTL019 の輸注から 51 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球減少症が消失し，白血球数減少は Grade 3 に改善し，WBC 数は 1.07 × $10^9$/L であった。CTL019 の輸注から 52 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，痙攣発作-2 件目（Grade 2）を発現した。レベチラセタム及びロクロニウムが投与された。CTL019 の輸注から 53 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，痙攣発作-2 件目が消失し，筋硬直を発現した。痙攣予防としてレベチラセタム，細菌性髄膜炎に対してリネゾリドの投与が継続され，好中球減少症の予防にレノグラスチムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，脳室ドレナージが交換された。CTL019 の輸注から 57 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，体温は 36.9°C で ANC は 1.72 × $10^9$/L であった。CTL019 の輸注から 58 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，白血球数減少が消失した。菌血症に対してメロペネムが投与され，ウイルス性脳炎に対してホスカルネットの投与が継続された。CTL019 の輸注から 62 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，末梢血中芽球評価の結果，疾患再発（異常な芽球が確認）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，二次追跡調査期に移行した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），WBC 数は 5.95 × $10^9$/L，ANC は 5.59 × $10^9$/L，AST は

62 U/L（Grade 1），ALT は 123 U/L（Grade 2），ALP は 2326 U/L（Grade 1），総ビリルビンは 17.1 µmol/L，BUN は 4.64 mmol/L，クレアチニンは 92.8 µmol/L（Grade 1）であった。CTL019 の輸注から 64 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，骨髄検査でも疾患再発が確認された。痙攣予防としてレベチラセタムの投与が継続され，下痢に対してロペラミドが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血液培養及び CSF はいずれも HHV6 が陰性であった。シタ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 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。CTL019 の輸注から 68 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低血圧（Grade 4）を発現し血圧は 60/35 mmHg であった。フェニレフリンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脊髄ドレナージが再度施行された。プレドニゾロンからなる新たな抗がん療法を受けた（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

CTL019 の輸注から 70 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，菌血症及び細菌性髄膜炎が消失し，透析が中止され，脊髄ドレナージが抜去され，抜管された後 ICU から退室した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心不全及び代謝性アシドーシス（いずれも Grade 4）を発現した。心不全に対してエピネフリンが，代謝性アシドーシスに対して炭酸水素ナトリウムが投与され，低血圧に対してフェニレフリン，痙攣の予防としてレベチラセタム，菌血症に対してメロペネムの投与が継続された。心肺蘇生が実施された。同日，ALL の進行が原因で本被験者は死亡した。下痢，肝機能異常，低酸素症-2 件目，急性腎障害，低血圧，心不全，代謝性アシドーシスは死亡時点で継続中であった。ウイルス性脳炎は死亡時点では消失中であった。

治験責任医師は，腫瘍崩壊症候群，CRS，好中球減少症，白血球数減少，菌血症，細菌性髄膜炎，ウイルス性脳炎，痙攣発作-2 件目については CTL019 と関連ありと判断し，痙攣発作-1 件目は CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。細菌性髄膜炎及びウイルス性脳炎は，CTL019 の輸注後の遷延性の骨髄抑制によるものであった。

## 1.2　重篤な有害事象

**被験者番号 [redacted]**

申請時に用いた 2017 年 4 月 25 日カットオフ日以降に追加された情報は太字で示した。

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群，上気道感染

**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，白血球数減少，好中球数減少，腫瘍崩壊症候群，外耳炎，鼻咽頭炎-2 件，中耳炎-2 件，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，**心電図 T 波逆転**，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，**同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）** CTL019B2206 試験で白血球アフェレーシスによる採取を受けた。CTL019 の輸注のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−14）に入院し，サイトカイン放出症候群（CRS）及び**播種性血管内凝固**（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.**5 µmol/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 36 U/L（Grade 1），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 28 U/L，アルカリホスファターゼ（ALP）は 902 U/L，総ビリルビンは 6.8 µmol/L，フィブリノゲンは 3.39 g/L，フェリチンは 3446.7 µg/L，プロトロンビン時間（PT）は 12.7%，**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），**C-反応性蛋白（CRP）は 42 mg/L** であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の CTL019 の輸注から 6 時間後に，発熱を発現した（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 CRS（最高 Grade は 4）を発現した。中心静脈栄養が行われた。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に低血圧（92/67 mmHg）が発現した。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）を発現した。

CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症（Grade 4）を発現し，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（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。酸素吸入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 CRS は Grade 4 に悪化し，急性腎障害（Grade 4）を発現し，BUN は 11.78 mmol/L，クレアチニンは 114 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，ノルエピネフリン，**アンチトロンビン III** 及びダルテパリンの投与が継続された。**酸素飽和度は 94%で**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），血中フィブリノゲン減少（Grade 2）**及び血清フェリチン増加（Grade 2）**が発現し，AST は 1489 U/L（Grade 4），ALT は 203 U/L（Grade 3），及び ALP は 320 U/L，**総ビリルビンは 17.1**

**μmol/L，フィブリノゲンは 226 mg/dL，フェリチンは 298898.2 μg/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.**1** 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。持続的血液透析濾過（透析）が行われ，**CRS 及び DIC に対して第** 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，**肝機能不全に対してグリチルリチン酸カリウムが投与された。**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。CRS に対して**ドーパミンが投与され，**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。**翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），フィブリノゲンは 2.24 g/L であった。**メチルプレドニゾロン，ノルエピネフリン，**ダルテパリン及びナファモスタット**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 75.1 μmol/L であった。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 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 64.5 μmol/L であった。**血圧及び脈拍は安定していた。**

CTL019 の輸注から 19 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CRS 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，**AST は 564 U/L（Grade 3），ALT は 117 U/L（Grade 2），ALP は 902 U/L，総ビリルビンは 66.7 μmol/L（Grade 3）であった。**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。CRS，腎保護，及び急性腎障害に対してカルペリチドが投与され，CRS 及び DIC に対してトロンボモジュリン α が投与された。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 に改善した。**CTL019 の輸注から 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，肝機能異常が Grade 1 に改善した。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 28 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，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，**APTT は 34.2 秒，PT は 11.8%であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血清フェリチン増加は消失した。CTL019 の輸注から 34 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，胸部 X 線検査は正常で胸水はほとんど消失した。**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 43 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，酸素飽和度は 97%であった。**

CTL019 の輸注から 44 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に外耳炎（Grade 2）を発現し，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，**透析は中止された。**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た。**同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），BUN は 4.28 mmol/L，クレアチニンは 43.3µmol/L 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 $0.44 \times 10^9$/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 $0.82 \times 10^9$/L であった。低 γ グロブリン血症に対して免疫グロブリンが投与された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から；データカットオフ日時点では継続中）。

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，**ANC は $1.47 \times 10^9$/L であった。CTL019 の輸注から 251 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，鼻咽頭炎-1 件目（Grade 1）を発現した。CTL019 の輸注から 311 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，鼻咽頭炎-1 件目は処置を行うことなく消失した。CTL019 の輸注から 323 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，鼻咽頭炎-2 件目（Grade 1）を発現した。ガレノキサシン，デキストロメトルファン，及びカルボシステインが投与された。CTL019 の輸注から 341 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，鼻咽頭炎-2 件目が消失した。CTL019 の輸注から 369 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，中耳炎-1 件目（Grade 2）を発現した。アモキシシリン，カルボシステイン，及びオフロキサシンが投与された。CTL019 の輸注から 417 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，中耳炎-1 件目が消失した。CTL019 の輸注から 501 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，中耳炎-2 件目（Grade 2）を発現した。アモキシシリン，カルボシステイン，オフロキサシン及び抗生物質耐性の乳酸菌が投与された。CTL019 の輸注から 532 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，中耳炎-2 件目が消失した。**

**CTL019 の輸注から 590 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，上気道感染（Grade 2）を発現し，発熱を呈した。CTL019 の輸注から 624 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，上気道感染は Grade 3 に悪化し，体温は 39°C，WBC 数は $7.59 \times 10^9$/L，CRP は 108 mg/L，AST は 98 U/L（Grade 2），ALT は 119 U/L（Grade 2），ALP は 1036 U/L，総ビリルビンは 6.8 µmol/L，フェリチンは 4457.6 µg/L であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），上気道感染により入院した。CRP がさらに 11.35 mg/dL まで増加し，セフトリアキソン及びミノサイクリンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），完全寛解であった。CTL019 の輸注から 626 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CRP は 23.18 mg/dL であった。CTL019 の輸注から 627 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から発熱はなく，全身状態は安定した。CTL019 の輸注から 629 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CRP は 5.09 mg/dL であった。CTL019 の輸注から 631 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 632 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，上気道感染は Grade 2 に改善した。上気道感染はデータカットオフ日時点（20[redacted]**

**年 [redacted] 月 [redacted] 日）では継続中であった。**本被験者は，データカットオフ日時点（**20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日日）**で一次追跡調査期にあった。

治験責任医師は，CRS，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，**鼻咽頭炎-2 件，中耳炎-2 件，及び上気道感染**については関連なしと判断した。**上気道感染に対するその他の可能性のある寄与因子は低 γ グロブリン血症で，感染に影響を受けやすい状態であった。**

**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）：**好中球数減少，血小板減少症，サイトカイン放出症候群，白血球数減少，BK ウイルス感染

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日から 3 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**[redacted]歳，男性，アジア人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**便秘，湿疹

**治療歴：**4 ラインの前治療歴あり。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。シクロホスファミド（500 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−28］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−27］）及びフルダラビン（30 mg/m$^2$，同年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day−28］から [redacted] 月 [redacted] 日［Day−25］）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 0.1651 × 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 0.06 × 10$^9$/L（Grade 4），血小板数は 43 × 10$^9$/L（Grade 3），国際標準比（INR）は 1.27，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 38 秒（Grade 1），フィブリノゲンは 3.99 g/L，D ダイマーは 1.3 µg/mL，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 133 U/L（Grade 2），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 85 U/L（Grade 1）で，アルカリホスファターゼ（ALP）は 1331 U/L（Grade 1）で，総ビリルビンは 10.3 µmol/L で，プロトロンビン時間は 1.27%であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高血圧（Grade 2）を発現し，血圧の範囲は 170/109 mmHg 及び 112/80 mmHg であった。

CTL019 の輸注の翌日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球数減少（Grade 4），白血球数減少（Grade 4，WBC 数は 0.1 × 10$^9$/L）及び血小板減少症（Grade 4，血小板数は 16 × 10$^9$/L）を発現した。CTL019 の輸注から 3 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（CRS）を発現し，Grade は最高で 4 に達した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），初発症状として，37.1°C から 39.1°C での発熱があった。本被験者は CRS により入院した（日付不明）。CRS に対してパラ

セタモール，メトクロプラミド，アンチトロンビン III が投与された。CTL019 の輸注から 5 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，播種性血管内凝固（Grade 2）を発現し，INR は 1.46，APTT は 50.2 秒（Grade 1），フィブリノゲンは 4.2 g/L，D ダイマーは 1.9 µg/mL，プロトロンビン時間は 1.46%であった。非経口完全栄養が行われ，高血圧に対してフロセミドが投与された。CTL019 の輸注から 8 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常（Grade 3）を発現し，ALT は 300 IU/L，AST は 807 IU/L であった。肝機能異常に対してグリチルリチン酸カリウムが投与された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血尿及び蛋白尿（いずれも Grade 1）が認められた。

CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，総ビリルビンは 42.8 µmol/L（Grade 2），ALT は 190 U/L（Grade 3），AST は 376 U/L（Grade 3），及び ALP は 773 U/L であった。CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CRS は Grade 4 に悪化し重篤となり，低酸素症（Grade 4）を発現し，酸素飽和度は 91%であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者は ICU に移送され低血圧を発現した。気管内挿管され酸素吸入が行われ，輸液蘇生（グルコン酸カルシウム-グルコース-塩化マグネシウム-塩化カリウム-リン酸二水素カリウム-酢酸ナトリウム-塩化ナトリウム）が行われ，ノルエピネフリンが投与された。トシリズマブ（12 mg/kg）の投与が行われた。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血圧は安定し，ノルエピネフリンの投与が中止された。高血圧及び低血圧を交互に発現した。CRS に対してヒトアルブミンが投与された。CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CRS 及び白血球数減少が消失した。腫瘍崩壊症候群は認められなかった。播種性血管内凝固には第 I 因子（フィブリノゲン）が，高血圧にはフロセミドが投与された。CTL019 の輸注から 14 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，体温は 35.7°C であった。

CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，本被験者の呼吸状態は安定し，抜管された。同日（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投与された。CTL019 の輸注から 16 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低酸素症が Grade 3 に改善した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心機能障害（Grade 1）を発現した。高血圧に対してニカルジピンが投与され，フロセミドの投与が継続された。CTL019 の輸注から 18 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，一般病床に移され再度白血球数減少（Grade 4，WBC 数は $0.62 \times 10^9$/L）を発現した。CTL019 の輸注から 20 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，播種性血管内凝固及び低酸素症は消失し，プロトロンビン時間は 1.2%で，APTT は 30.8 秒，フィブリノゲンは 211 mg/dL，D ダイマーは 31.7 µg/mL，酸素飽和度は 100%であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），高血圧が消失した。CTL019 の輸注から 24 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常が Grade 2 に改善され，ALT は 83 U/L（Grade 1）及び AST は 93 U/L（Grade 1）であった。CTL019 の輸注から 29 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血圧は 128/70 mmHg，INR は 1.21，APTT は 34.90 秒，フィブリノゲンは 2.13 g/L，D ダイマーは 3.2 µg/mL であった。

CTL019 の輸注から 45 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，BK ウイルス感染（Grade 1）を発現した。白血球数減少及び好中球数減少に対してレノグラスチムが，心機能障害に対してフロセミド及びスピロノラクトンが投与された。CTL019 の輸注から 55 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，白血球数減

少及び好中球数減少が Grade 3 に改善され，WBC 数は $1.18 \times 10^9$/L，ANC は $0.75 \times 10^9$/L であった。CTL019 の輸注から 58 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，血尿及び蛋白尿が消失した。複数回の血小板輸血を受けた。CTL019 の輸注から 65 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血小板減少症が消失した。肝機能異常に対してグリチロンが投与された。CTL019 の輸注から 86 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，BK ウイルス感染，白血球数減少，好中球数減少が消失し，WBC 数は $4.49 \times 10^9$/L，ANC は $2.47 \times 10^9$/L であった。CTL019 の輸注から 99 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血小板数は $154 \times 10^9$/L（Grade 1）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，治験責任医師の判断により本試験の一次追跡調査期が中止され，二次追跡調査期に移行した。

CTL019 の輸注から 105 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血小板数は $146 \times 10^9$/L（Grade 1）であった。同日（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。CTL019 の輸注から 110 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，心機能障害が消失した。

L-アスパラギナーゼ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ボルテゾミブ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），シクロホスファミド（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），シタラビン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ダウノルビシン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），メトトレキサート（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），プレドニゾロン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から；データカットオフ日時点で継続中）及びビンクリスチン（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）からなる新たな抗がん療法が実施された。CTL019 の輸注から 139 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常が消失した。本被験者は，データカットオフ日時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で二次追跡調査中であった。

治験責任医師は，好中球数減少，血小板減少症，CRS，白血球数減少，及び BK ウイルス感染については，CTL019 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，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，好中球減少症，白血球数減少，ウイルス性尿路感染

**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：**2[redacted] 歳，女性，アジア人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**低γグロブリン血症，副腎機能不全

**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−80）に，発熱性好中球減少症（Grade 3）を発現し入院し，好中球数は 0，白血球（WBC）数は $0.2 \times 10^3/\mu L$ であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−76）に，血中 β-D-グルカン濃度は高く，好中球数は $0.07 \times 10^3/\mu L$，WBC 数は $0.2 \times 10^3/\mu L$ であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），カンジダ及びアスペルギルス抗原検査は陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−71）に，好中球数は $3.01 \times 10^3/\mu L$ で，WBC 数は $3.2 \times 10^3/\mu L$ であった。セフェピム，アムホテリシン B リポソーム製剤，ボリコナゾールが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−68）に，発熱性好中球減少症が消失し，好中球数は $3.91 \times 10^3/\mu L$，WBC 数は $4.2 \times 10^3/\mu L$ で，本被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−47），β-D-グルカン検査は陰性であった。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 $1.1198 \times 10^8$ 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，WBC 数は $0.85 \times 10^9/L$（Grade 4），好中球絶対数（ANC）は $0.68 \times 10^9/L$（Grade 3），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 13 U/L で，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 5 U/L，アルカリホスファターゼ（ALP）は 157 U/L，総ビリルビンは 8.6 μmol/L，血小板数は $207 \times 10^9/L$，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 35.5 秒（Grade 1），フィブリノゲンは 3.34 g/L，プロトロンビン時間（PT）は 12.3 秒，フィブリン D-ダイマーは 0.6 μg/mL，C-反応性蛋白（CRP）は 14 mg/L，血中乳酸脱水素酵素（LDH）は 128 U/L，及びアンチトロンビン III は 82%であった。

CTL019 の輸注から 8 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（CRS）を発現し，Grade は最高で 3 に達した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），高熱（40.3°C）を呈し悪心（Grade 1）を発現した。フィブリン D ダイマーは 7.6 μg/mL，CRP は 3.3 mg/dL，及びアンチトロンビン III は 78%であった。非経口完全栄養が開始され，パラセタモール及びメトクロプラミドが投与された。CTL019 の輸注から 9 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，症状が進行し，高熱（体温は 40.4°C）が持続された状態で低血圧を発現し，CRS は重篤化し Grade 3 へ悪化し入院に至った。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），肝機能異常（Grade 2）を発現し，AST は 197 U/L（Grade 3），ALT は 60 U/L（Grade 1）であり悪心は消失した。ICU に入室し輸液蘇生が実施された。ノルエピネフリン，ドーパミン，アンチトロンビン III が投与され，トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与が行われた。CRP は 8.3 mg/dL，LDH は 469 IU/L，フィブリン D ダイマーは 40 μg/mL であった。

CTL019 の輸注から 10 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，低フィブリノゲン血症（Grade 2），好中球減少症（Grade 4），及び白血球数減少（Grade 4）を発現し，フィブリノゲンは 1.63 g/L（Grade 1），ANC は $0.12 \times 10^9/L$，WBC 数は $0.2 \times 10^9/L$，CRP は 10.2 mg/dL，LDH は 575 IU/L，フィブリン D ダイマーは 129.4 μg/mL であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），血圧は 75/31 mmHg であった。ヒトアルブミン，第 I 因子（フィブリノゲン），及びメチルプレドニゾロンが投与された。

CTL019 の輸注から 11 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，APTT は 51.7 秒（Grade 1），フィブリノゲンは 1.56 g/L（Grade 1），CRP は 56 mg/L，LDH は 615 U/L，D ダイマー量は 40 μg/mL，体温は 37.1°C であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血圧は安定した。播種性血管内凝固を発現した（日付不明）。CTL019 の輸注から 12 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，好中球減少症及び白血球数減少が Grade 3 に改善され，WBC 数は 1.11 × $10^9$/L，ANC は 0.87 × $10^9$/L であり，一般病床に移った。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血小板数減少（Grade 3，WBC 数 43 × $10^9$/L）を発現し，LDH は 444 U/L，CRP は 29 mg/L，フィブリノゲンは 0.85 g/L（Grade 3），APTT は 57.3 秒（Grade 2）であった。発熱が再発し，体温は 38.8°C であった。トシリズマブ（8 mg/kg）の 2 回目の投与及び酸素吸入が行われた。水分過負荷に対してフロセミドが投与された。

CTL019 の輸注から 13 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，BK ウイルス性尿路感染（ウイルス性尿路感染；Grade 1）及び心機能障害（Grade 1）を発現し，WBC 数は 1.96 × $10^9$/L（Grade 3）及び ANC は 1.06 × $10^9$/L（Grade 2）であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），APTT は 40 秒（Grade 1），フィブリノゲンは 1.95g/L（Grade 1），フィブリン D ダイマーは 264 μg/mL，LDH は 396 U/L，D ダイマー量は 1.5 mg/dL，CRP は 15 mg/L，血圧は 102/64 mmHg であった。ドーパミンが投与され第 I 因子（フィブリノゲン）の投与が継続された。感染予防としてボリコナゾール及び Bactrim が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のその後に体温は正常（36.5°C）になった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），呼吸状態が安定し酸素吸入が中止された。CTL019 の輸注から 15 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血小板数減少が消失し，LDH は 226 U/L であった。CTL019 の輸注から 17 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，低フィブリノゲン血症が消失し，フィブリノゲンは 2.11 g/L，フィブリン D ダイマーは 7.2 μg/mL，CRP は 2 mg/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），APTT は 21.3 秒，アンチトロンビン III は 140%であった。肝機能不全に対してグリチルリチン酸カリウムが投与され，ドーパミン及びメチルプレドニゾロンの投与が継続された。CTL019 の輸注から 23 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，CRS が消失し，体温は 36.4°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 25 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，肝機能異常が消失し，AST は 22 U/L であった。CTL019 の輸注から 27 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，総ビリルビンは 6.8 μmol/L，AST は 22 U/L，ALP は 178 U/L であった。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心機能障害が消失した。CTL019 の輸注から 72 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，ウイルス性尿路感染，白血球数減少，好中球減少症が消失し，WBC 数は 2.98 × $10^9$/L，ANC は 1.61 × $10^9$/L，ALT は 7 U/L であった。CTL019 の輸注から 91 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，骨髄検査では完全寛解が認められた。CTL019 の輸注から 119 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，血小板数は 201 × $10^9$/L であった。

低 γ グロブリン血症に対して免疫グロブリンが投与された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からデータカットオフ日時点では継続中であった）。本被験者は，データカットオフ日時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で一次追跡調査中であった。

治験責任医師は，CRS，好中球減少症，白血球数減少，ウイルス性尿路感染についてはCTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は発熱性好中球減少症については発熱性好中球減少症の消失時に CTL019 又はリンパ球除去化学療法ともに被験者への投与が行われていなかったために，いずれとも関連なしと判断した。発熱性好中球減少症は抗菌薬の影響によるものと判断された。

**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（C2201 試験）で，CTL019 輸注後にサイトカイン放出症候群を発現し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の叙述を示した。C2201 試験のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日で，本文書では日本人被験者のみを含めた。

# 1　C2201 試験

## 1.1　死亡

**被験者番号 [redacted]**

**死亡：**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**重篤な有害事象（PT）：**サイトカイン放出症候群，貪食細胞性組織球症，腫瘍崩壊症候群

**臨床的に注目すべき有害事象（PT）：**細菌感染-3 件目，サイトカイン放出症候群，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，貪食細胞性組織球症，腫瘍崩壊症候群，真菌感染

**サイトカイン放出症候群の発現時期：**CTL019 輸注日から 7 日後

**治療群：**CTL019

**被験者背景：**3[redacted] 歳，男性，アジア人

**既往歴：**報告なし

**合併症：**便秘，皮膚乾燥，消化不良，癌疼痛，眼乾燥，胃炎，蕁麻疹

**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た。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院し，翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，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−57），細菌感染（Grade 2）を発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−51），WBC は $1.80 \times 10^9$/L（Grade 3），ANC は $0.83 \times 10^9$/L（Grade 3）で，セフェピムが投与され，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−47）に細菌感染は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−27），2 件目の細菌感染（Grade 2）を発現し，ピペラシリン・タゾバクタム，メロペネム，カスポファンギンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−14）に細菌感染は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−4）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day−2）にかけて，シクロホスファミド（累積投与量：1500 mg）及びフルダラビン（累積投与量：150 mg）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 $2 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に Grade 2 のサイトカイン放出症候群（CRS）を発現し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に Grade は最高で 3 に達し，初発症状は発熱（40.3°C）及び肺うっ血で入院が

継続され，同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，CRS に対してパラセタモール及びクロルフェニラミンが投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（Grade 2）を発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9），3 件目の細菌感染（Grade 2）を発現した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），細菌感染に対してバンコマイシン及びメロペネムが，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎に対してメトロニダゾールが，CRS に対してトシリズマブ（8 mg/kg）が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10），CRS が Grade 3 に悪化し，発熱（39°C）が持続し貪食細胞性組織球症（Grade 4）が疑われた。フィブリン D ダイマーは 6.0 µg/ml（高値），フィブリノゲンは 4.38 g/L（高値），ANC は $0.89\times10^9$/L（Grade 3）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11），腫瘍崩壊症候群（Grade 4）及び播種性血管内凝固（Grade 2）を発現した。酸素吸入が行われ，フェブキソスタット及びトロンボモジュリンαが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）にクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が消失した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），2 回目のトシリズマブ（8 mg/kg）が投与され，持続的血液透析濾過が行われ，ラスブリカーゼ，デキサメタゾン，レノグラスチムが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18），真菌感染（Grade 2）を発現しアムホテリシン B 及びカスポファンギンが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28），フィブリン D ダイマーは 4.2 µgm/ml（高値），フィブリノゲンは 2.29 g/L（高値），ANC は $0.02\times10^9$/L（Grade 4）であり，播種性血管内凝固は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 32），腫瘍崩壊症候群が消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 35），細菌感染が消失した。CTL019 輸注から 36 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，CT 検査では疾患進行が認められた。CTL019 の輸注から 42 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，貪食細胞性組織球症が消失した。

CTL019 輸注から 43 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，二次追跡調査期に移行した。デキサメタゾン，シクロホスファミドからなる新たな抗がん療法を受けた。CTL019 輸注から 45 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，疾患進行が原因で本被験者は死亡した。

治験責任医師は，CRS，貪食細胞性組織球症，腫瘍崩壊症候群は CTL019 と関連ありと判断したが，細菌感染-3 件目，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，真菌感染はリンパ球除去化学療法と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）：**汎血球減少症

**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，気道感染-2 件目，血小板減少症，好中球減少症，貧血

**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：**6[redacted] 歳，女性，アジア人

**既往歴**：胆石症

**合併症**：報告なし

**治療歴**：2 ラインの前治療歴あり。自家幹細胞移植歴あり。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。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，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−55）から輸注前までに，4 件のリンパ球減少症（Grade 3），3 件の白血球減少症（Grade 3），3 件の血小板減少症（Grade 3），2 件の好中球減少症（Grade 3），1 件の貧血（Grade 3），1 件のリンパ球減少症（Grade 4），1 件の白血球減少症（Grade 4），及び 1 件の血小板減少症（Grade 4）を発現した。好中球減少症に対してフィルグラスチムが投与された。血小板輸血及び赤血球輸血が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−46）に，1 件目の気道感染（Grade 1）を発現し，セフェピム，パラセタモール，ラクテックが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−39）に，気道感染が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−6）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day−4）にかけて，シクロホスファミド（累積投与量：1110 mg）及びフルダラビン（累積投与量：111 mg）からなるリンパ球除去化学療法が実施された。輸注日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した，輸注前の臨床検査の結果，カリウムは 4.0 mmol/L，WBC 数は $1.5 \times 10^9$/L（Grade 3），ヘモグロビンは 70 g/L（Grade 3），リンパ球絶対数は $0.08 \times 10^9$/L（Grade 4），及び ANC は $1.35 \times 10^9$/L（Grade 2）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に，$2.44 \times 10^8$ 個の CAR 発現生 T 細胞が輸注された。輸注当日の輸注後に Grade 1 のサイトカイン放出症候群（CRS）を発現し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に最高で Grade 3 に達した。初発症状は 38.6°C 超の発熱であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に，WBC 数は $0.9 \times 10^9$/L（Grade 4），ANC は $0.52 \times 10^9$/L（Grade 3），リンパ球絶対数は $0.13 \times 10^9$/L（Grade 4）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）に，WBC 数は $1.5 \times 10^9$/L（Grade 3），ANC は $0.24 \times 10^9$/L（Grade 4），リンパ球絶対数は $0.66 \times 10^9$/L（Grade 2）であった。同日に CRS が Grade 3 に悪化し，トシリズマブ（8 mg/kg）の 1 回目の投与及び酸素吸入が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）に，CRS は Grade 1 に改善した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に，赤血球輸血が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）に，CRS は消失した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に，ヘモグロビンは 95 g/L（Grade 2），ANC は $0.84 \times 10^9$/L（Grade 3）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に，血小板減少症（Grade 4）及び好中球減少症（Grade 4）を発現した。複数回の血小板輸血が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）に，貧血（Grade 3）を発現した。翌日（Day 21）に，ヘモグロビンは 76 g/L（Grade 3）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）に，気道感染（Grade 1）を発現し，詳細不明の薬剤が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51）に，気道感染が消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）に，汎血球減少症（Grade 4）を発現し，貧血が Grade 4 に悪化した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）に，骨髄穿刺による骨髄像は低形成を示した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）に，WBC 数は $2.1 \times 10^9$/L（Grade 2），RBC 数は $2.67 \times 10^{12}$/L（低値），ヘモグロビン

は 82 g/L（Grade 2），血小板数は $34 \times 10^9$/L（Grade 3）であった。輸血及び血小板輸血が数回行われた。

最後の報告書が作成された時点で，汎血球減少症，血小板減少症，及び貧血は継続中であり，一次追跡調査中であった。

治験責任医師は，サイトカイン放出症候群，血小板減少症，好中球減少症，貧血，及び汎血球減少症は CTL019 と関連ありと判断した。治験責任医師は，気道感染は CTL019 又はリンパ球除去化学療法と関連なしと判断した。