

平成31年2月20日  
医薬・生活衛生局  
医療機器審査管理課

## 審議結果報告書

[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル  
[販売名] キムリア点滴静注  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請日] 平成30年4月23日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成31年2月20日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

#### 承認条件

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

## 審査報告書

平成 31 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] キムリア点滴静注  
[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル  
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 23 日  
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19 を特異的に認識するキメラ抗原受容体発現遺伝子を患者由来の T 細胞に導入した再生医療等製品である。

[申 請 区 分] (1 の 1) 新再生医療等製品  
[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：（28 再）第 3 号、平成 28 年 5 月 25 日付け薬生機発 0525 第 1 号）  
[審査担当部] 再生医療製品等審査部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病並びに再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

### [効能、効果又は性能]

1. 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合に限る。
  - 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合
  - 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合
  - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
2. 再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。

- 初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

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

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

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

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法

- 1) シクロホスファミド水和物 500 mg/m<sup>2</sup>を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m<sup>2</sup>を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物によるGrade 4<sup>注)</sup>の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m<sup>2</sup>を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

- 1) シクロホスファミド水和物 250 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミド水和物によるGrade 4<sup>注)</sup>の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミド水和物に抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m<sup>2</sup>を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) GradeはCTCAE v4.03に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

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

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

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

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

[承認条件]

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

## 審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 19 日

### 申請品目

- [販売名] キムリア点滴静注  
[類別] ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] 未定  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 23 日  
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19 を特異的に認識するキメラ抗原受容体発現遺伝子を患者由来の T 細胞に導入した再生医療等製品である。

- [申請時の効能、効果又は性能] CD19 陽性再発又は難治性の下記疾患：  
1. B 細胞性急性リンパ芽球性白血病  
2. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

### [申請時の用法及び用量又は使用方法]

#### <医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

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

#### <医療機関での受入れ～輸注>

4. 本品の受領及び保存  
凍結した状態にて本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下で凍結保存する。
5. 輸注前の前処置  
前処置の化学療法の特性或患者の状態を考慮の上、前処置から本品輸注までに必要な間隔を設定する。
6. 本品の輸注  
輸注直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内輸注する。
  - CD19 陽性再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合  
通常、25 歳以下（輸注時）の患者には、体重に応じて以下の投与量のいずれかを選択し、単回静脈内輸注する。
  - 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.2\sim 5.0\times 10^6$  個/kg
  - 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.1\sim 2.5\times 10^8$  個（体重問わず）

- CD19 陽性再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合  
通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として  $0.6\sim 6.0\times 10^8$  個（体重問わず）を単回静脈内輸注する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 .....	4
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略 .....	14
4. 効能、効果又は性能に関する資料及び審査の概略 .....	15
5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略 .....	17
6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略 .....	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	23
8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略 .....	69
9. 臨床試験において認められた有害事象等 .....	70
10. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	75
11. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	76

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

### 1.1 申請品目の概要

本品は、患者末梢血由来の T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識する CAR を導入し、培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、点滴で静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入される CAR は、CD19 を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト CD8α ヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナル伝達ドメインである CD3-ε 及び 4-1BB から構成され、CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、CD19 陽性の B 細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が長期に持続することが期待される。

なお、本品は、「CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病」及び「CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を予定される効能、効果又は性能として、平成 28 年 5 月 25 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(28 再) 第 3 号)。

### 1.2 開発の経緯等

#### 1.2.1 小児及び思春期・若年成人 (AYA) の B-ALL に対する本品の開発について

海外において、Penn により、2012 年 3 月から小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者等を対象とした第 I / II a 相試験 (B2101J 試験) が実施された。その後、申請者は本品の開発について Penn とライセンス契約を締結し、申請者により、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 又は B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした海外第 II 相試験 (B2205J 試験)、及び小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象にした国際共同第 II 相試験 (B2202 試験) が、それぞれ 2014 年 8 月及び 2015 年 4 月から実施された。

米国では、B2202 試験を主要な試験成績として、2017 年 2 月に B-ALL に対する本品の承認申請が行われ、2017 年 8 月に「KYMRIAH is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of: Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.」を効能、効果又は性能として承認された。欧州では、B2202 試験を主要な試験成績として、2017 年 11 月に本品の承認申請が行われ、2018 年 8 月に「Kymriah is indicated for the treatment of: Paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.」を効能、効果又は性能として承認された。

なお、2018 年 10 月時点において、本品は、小児及び AYA の B-ALL に関する効能、効果又は性能にて、米国、欧州の他にカナダ及びスイスで承認されている。

本邦においては、申請者により、B2202 試験への患者の組入れが 20●●年●●月から開始された。今般、B2202 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

#### 1.2.2 DLBCL に対する本品の開発について

海外において、Penn により、2014 年 3 月から再発又は難治性の NHL の 18 歳以上の成人患者を対象とした第 II a 相試験 (A2101J 試験) が実施された。その後、申請者により、再発又は難治性の DLBCL の



は αCD19CAR をそれぞれ発現する遺伝子断片が作製され、これらの遺伝子断片をクローニングベクターにそれぞれ挿入することにより4つの遺伝子発現構成体が作製された。当該発現構成体を大腸菌 (Stb13株) に導入することにより形質転換した大腸菌から目的とする表現型を有するクローン株が選択され、当該大腸菌を起原とし、各プラスミドベクターの MCB が調製された。

MCB の特性解析及び管理試験として、宿主細胞確認、宿主細胞純度、溶菌フェージ、XXXXXXXXXX、DNA 均質性、確認試験、制限酵素マッピング、プラスミド配列、生存率及びプラスミド保持率に係る試験が実施され、基準に適合することが確認された。

### 2.1.2.2 プラスミドの管理

プラスミド管理項目として、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、エンドトキシン、XXXX及びバイオバーデンが設定されている。

### 2.1.3 ウイルスベクター産生用の細胞基材の調製及び管理

ウイルスベクターの産生用細胞として、293T 細胞が使用されている。ATCC より入手した 293T 細胞 (SD-3515; XXXXXXXXXX) を起原とし、MCB 及び WCB が調製された。

MCB 及び WCB に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感感染性物質に対する試験は表 1 のとおりである。これらの試験の結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

表 1 外来性感感染性物質に対する試験

<i>in vivo</i> ウイルス試験 (乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵)
<i>in vitro</i> ウイルス試験 (Vero 細胞、MRC-5 細胞、HeLa 細胞及び HEK293 細胞)
<i>in vitro</i> ウシウイルス試験 (BVDV、BAV、BPV、IBR 及び PI3)
<i>in vitro</i> プタウイルス試験 (PPV)
透過型電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
プタサーコウイルス (1 型及び 2 型) 試験
ウシポリオーマウイルス試験
アデノ随伴ウイルス (1 型、2 型、3B 型、4 型及び 6 型) 試験
ヒトウイルス試験 (CMV、EBV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2、HHV-6、HHV-7、HHV-8、BKV、JCV、HBV、SV40、PVB19、HSV-1、HSV-2、HAV、HCV、HBov、KIPyV 及び WUPyV)
無菌試験
マイコプラズマ試験

### 2.1.4 ウイルスベクターの製造方法

ウイルスベクターの製造工程は、WCB の解凍、細胞培養、プラスミドトランスフェクション、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ハーベスト、清澄化、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXX、XXXX・限外ろ過、XXXX、XXXX、無菌ろ過、XXXX、充填、保管及び試験の各工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXの各工程とされている。

ウイルスベクターの製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.5 ウイルスベクターの外来性感染性物質の安全性評価

ウイルスベクターの製造工程に使用される 293T 細胞以外の生物由来原料等は、表 2 のとおりである。

FBS は、ニュージーランド又はオーストラリアを原産国とする健康なウシの血液に由来し、 $\gamma$  線照射により病原体の不活化が行われたものであり、外来性ウシウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が実施されている。

ガゼイン加水分解物は、オーストラリア及びニュージーランドを原産国とする健康なウシの乳に由来し、使用時にフィルターでろ過され、高温加熱滅菌処理がされる。

表 2 293T 細胞以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
FBS	ウシ	血液	████████████████████
ガゼイン加水分解物	ウシ	乳	████████████████████

ウイルスベクターの生産培養終了後の未精製バルクハーベスト又は EoPC に対し、製造ロットごとに表 3 の外来性感染性物質の試験が実施される。また、バイオバーデンを除く表 3 に示す試験は、ウイルスベクターの規格試験として設定されている。(2.R.1 参照)

表 3 ウイルスベクターの未精製バルクハーベスト及び EoPC における外来性感染性物質に対する管理項目

外来性ウイルス試験 ( <i>in vitro</i> ウイルス試験 (Vero 細胞、MRC-5 細胞及び HEK293 細胞))
ウシウイルス試験 (CPE 及び HAD (BT 細胞及び Vero 細胞)、免疫蛍光染色 (BAV、BPV、BRSV、BTV、BVDV、Reo3 及び Rabies))
マイコプラズマ
バイオバーデン
RCL 試験 (██████████細胞との共培養後の██████████に対する██████████試験)

### 2.1.6 ウイルスベクターの製造工程の開発の経緯

ウイルスベクターの開発過程における主な変更点は、表 4 及び 5 のとおりである。製造販売される製品の製造には、製法 X\* のウイルスベクターが使用される。

これらのウイルスベクターの遺伝子及び製造工程の変更に伴い、変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、ウイルスベクターの同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている。

表 4 ウイルスベクターの開発の経緯

製法	使用目的	遺伝子改変の特徴等
製法	薬理試験	
製法	安全性試験、薬物動態試験、薬理試験、臨床試験	
製法	臨床試験	
製法X*	臨床試験、製造販売	SIN 型レンチウイルスベクター 4 プラスミドベクターシステム (導入遺伝子、Gag/Pol、Rev 及び VSV-G)、コドン最適化 Gag/Pol、

表 5 ウイルスベクターの製造工程の変更

製法	変更等
製法から 製法 X*	及びの変更並びにの追加
製法X*	の追加

## 2.1.7 ウイルスベクターの特性

### 2.1.7.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 6 のとおりである。

表 6 特性解析における評価項目

ウイルスベクターに対する試験	ベクター濃度、ベクター粒子数 (コピー数)、力価、粒子対感染性比、力価、MOI、総残存 DNA、宿主細胞由来 DNA、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、残存 BSA、マイコプラズマ、 <i>in vitro</i> ウイルス、ウシウイルス、RCL、バイオバーデン、エンドトキシン
遺伝子改変した構成細胞に対する試験	αCD19CAR 発現 T 細胞の細胞傷害活性、CTL019 導入 T 細胞の細胞傷害活性、αCD19CAR 発現 T 細胞のサイトカイン産生、αCD19CAR 発現 T 細胞の増殖及び生存、αCD19CAR 発現 T 細胞の <i>in vitro</i> 増殖性試験及びウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (4.1.1、6.2.1 及び 6.2.3 参照)

### 2.1.7.2 製造工程由来不純物

RCL、宿主細胞由来 DNA、プラスミド由来 DNA、不純物A\*、不純物B\*、宿主細胞由来タンパク質及び不純物C\* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。RCL については、EoPC 及びベクター溶液に対して試験を行い管理している。

### 2.1.8 ウイルスベクターの管理

ウイルスベクターの規格及び試験方法として、コピー数、性状、確認試験 (法)、純度試験 (不純物B\*、不純物A\*、宿主細胞由来 DNA 及びプラスミド由来 DNA)、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ、ウイルス試験 (未精製バルクハーベストに対する外来性ウイルス試験及びウシウイルス試験)、RCL (感染性試験)、ウイルス力価及び粒子対感染性比が設定されている。

## 2.2 構成細胞及び製品

### 2.2.1 製品及び処方並びに製品設計

製品は、凍結バッグ<sup>1)</sup>あたり、用法及び用量又は使用方法に定める、患者体重に応じた CAR 発現生 T 細胞数となるよう調製した構成細胞を含有する。製品には、複合電解質、デキストロース、塩化ナトリウム、ヒト血清アルブミン、デキストラン 40 及び DMSO が副成分として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

構成細胞及び製品の製造工程は、白血球アフェレーシス産物の解凍・洗浄、CD3/CD28 磁気ビーズ、遺伝子導入工程、遺伝子導入細胞培養、ハーベスト、調製、充填、凍結、保管及び試験の各工程からなる。

重要工程は、

の各工程とされている。

構成細胞及び製品の製造工程は、実生産スケールでプロセス評価が実施された。なお、申請製法でのプロセス評価後に、規格を逸脱した製品が認められたため、変更後のにより再度プロセス評価が実施された。

なお、本邦における申請製法と同一の方法で承認された米国において、製造販売後に複数のロットでが規格を逸脱したため、当該製造工程における製品の品質特性に対する評価が実施され、の規格値が見直された。(2.R.2 参照)

### 2.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

#### 2.2.3.1 患者由来末梢血単核球

製品の原料となる患者由来末梢血単核球は、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）のヒト細胞組織原料基準における採取方法、記録等に係る要件に適合するものである。アフェレーシス実施前に医療機関において患者に対して問診と血清学的検査（HBV、HCV 及び HIV）が実施される。

採取されたアフェレーシス産物の調製時に使用されるヒト血清アルブミンは、本邦で製造販売承認を受けた医薬品が用いられる。

#### 2.2.3.2 患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等

製造工程で使用される生物由来原料等は、表 7 のとおりである。

ヒト血清アルブミン①は、問診により適格性が確認された提供者から採取された血漿に由来し、血漿又は血漿プールに対する血清学的検査（HBV、HCV 及び HIV）及び核酸増幅検査（HBV、HCV 及び HIV）により陰性であることが確認されている。ヒトトランスフェリンは、問診により適格性が確認された提供者から採取された血漿に由来し、血漿／血清又は血漿プールに対する血清学的検査（HBV、HCV、HIV 及び梅毒）及び核酸増幅検査（HBV、HCV、HIV 及び PB19）により陰性であることが確認されている。その製造工程において、低温エタノール分画及び加熱処理によるウイルス等の不活化又は除去が行われ

<sup>1)</sup> 容量の異なる 2 種類のバッグとされ、最大それぞれ mL 又は mL が充填される。

る。(2.R.3 参照)

ヒト血清アルブミン②は、本邦で製造販売承認を受けた医薬品と容量のみが異なるものが使用される。

カザミノ酸は、ニュージーランド又はオーストラリアを原産国とする健康なウシの乳に由来し、使用時に高温加熱処理によりウイルス等の不活化又は除去が行われる。

ヒトオフクロット血清は、問診により適格性が確認された提供者から採取された血液に由来し、血液又は血液プールに対する血清学的検査 (HBV、HCV、HIV 及び梅毒) 及び核酸増幅検査 (HBV、HCV 及び HIV) により陰性であることが確認されている。その製造工程において、加熱及びγ線照射によりウイルス等の不活化又は除去が行われる。

抗[ ]抗体及び抗[ ]抗体は、マウスハイブリドーマを細胞基材として製造され、MCB、EoPC 及び未精製バルクハーベストにおいて外来性感染性物質の試験 (*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、マウス抗体産生試験、ウシウイルス試験、ウシポリオーマウイルス試験、プタウイルス試験、電子顕微鏡観察、XC プラーク試験、S+L-フォーカス試験、*Mus Dummi* 細胞感染性試験 (直接法及び拡張法)、293T 細胞感染性試験、MVM 試験及びマイコプラズマ) が実施される。その製造工程において、ウイルス等の不活化又は除去が行われる。

これらの原料等について、ヒト血清アルブミン①及びヒトトランスフェリンを除き、生物由来原料基準 (平成 15 年厚生労働省告示第 210 号) に適合することが確認されている。

表 7 製造工程で使用される患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等

原料等名	動物	使用部位	使用工程
ヒト血清アルブミン①	ヒト	血液	[ ]
ヒトトランスフェリン	ヒト	血液	[ ]
ヒト血清アルブミン②	ヒト	血液	[ ]
カザミノ酸	ウシ	乳	[ ]
ヒトオフクロット血清	ヒト	血液	[ ]
抗[ ]抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[ ]
抗[ ]抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[ ]

#### 2.2.4 製造工程の開発の経緯

構成細胞及び製品の開発過程における主な変更点は表 8 のとおりである。なお、各臨床試験に使用された構成細胞の製法は表 9 のとおりである。製造販売される製品には、製法 D で製造された構成細胞が使用される。

これらの製法変更に伴い、製法の変更前後において品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、構成細胞の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている。

表 8 構成細胞の製造工程の変更

製法	変更等
製法 A から製法 B	製法Xから[ ]へ変更、[ ]に変更及び[ ]の変更等
製法 B から製法 C	[ ]の追加、[ ]による[ ]工程の追加、[ ]から[ ]への変更、[ ]の追加、[ ]処理の追加、[ ]作業の追加並びに[ ]の追加等
製法 C から製法 D	[ ]工程を[ ]に標準化、[ ]の標準化、[ ]の変更、[ ]の追加等

表 9 各臨床試験に使用された構成細胞の製法

製法	変更等
製法 A	[ ]試験 [ ]試験 [ ]試験 [ ]試験
製法 B	[ ]試験 [ ]試験 [ ]試験
製法 C	[ ]試験 [ ]試験 [ ]試験

## 2.2.5 特性

### 2.2.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 10 のとおりである。

表 10 構成細胞の特性解析における評価項目

構造及び物理化学的特性	導入遺伝子解析、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析・挿入突然変異解析 (6.2.3 参照)、免疫表現型 (T 細胞、B 細胞、単球及び NK 細胞)、T 細胞サブセット解析 (CAR、CD4、CD8、[ ]、生存率、遺伝子導入数、CAR 発現割合及び [ ]
生物学的特性	[ ]、CD19 抗原特異的刺激性 IFN- $\gamma$ 分泌量、CD19 抗原特異的細胞傷害活性及び細胞増殖能
純度	目的外細胞 (B 細胞系列細胞、単球、顆粒球、NK 細胞及び赤血球)、死細胞、RCL、残存ウイルスベクター、[ ]、オフクロット血清、[ ]、ヒトトランスフェリン、[ ]、[ ]及び [ ]

## 2.2.6 製造工程の評価

### 2.2.6.1 ベリフィケーション

製造工程に関して、現時点で工程の変動要因を明確に特定できていないものの、目的とする品質が製造毎に確保できるよう、ベリフィケーションによる品質管理戦略が構築されている。ベリフィケーションにおけるモニタリング項目として、アフェレーシス産物等の原料の品質特性の変動により生じる品質リスクを踏まえ、重要な製造工程パラメータ及び工程内管理試験、構成細胞の規格及び試験方法に加え、表 11 に示す [ ] 構成細胞に対する特性解析が設定されている。(2.R.2 参照)



機構は、本品の製造におけるウイルスベクターの品質の重要性を踏まえ、以下の点について申請者に対応を求めた。

ウイルスベクターの製造においては、ウイルスベクターの製造工程に由来し本品中に混入するおそれのあるウイルス等に対する安全性を確保するために、生物由来原料等の管理及び工程内管理試験を適切に行う必要がある。また、自己由来細胞に遺伝子導入が適切に行われるためには、ウイルスベクターの性能の管理も必要である。そのため、ウイルスベクターの品質管理としては、ウイルスベクターに対する管理試験のみでは不十分であり、原料等及び工程パラメータの管理を含めた適切な品質管理戦略を構築し、品質を保証する必要がある。品質保証においては、一貫した品質が得られるよう製造工程における工程評価・プロセスバリデーションを実施する必要がある。したがって、ウイルスベクターを製造の材料と見なすのではなく、重要中間製品と位置づけ、その製造工程も本製品の製造工程の一部として管理することが必要である。重要中間製品の管理方法として、原薬相当の位置づけとし、その品質は別紙規格を立てて規定することが必要である。さらに、ウイルスベクターの製造工程に外来性ウイルス等に対する不活化及び除去効果が期待できる工程がないことから、未精製バルクハーベストに対し実施している外来性感染性物質の試験は規格として管理する必要がある。

申請者は、ウイルスベクターの製造に係るプロセスバリデーションの成績、試験方法に関する分析法バリデーションの成績を提出するとともに規格設定の妥当性を説明し、以下のように述べた。

ウイルスベクターの製造工程を本製品の製造工程の一部と位置づけて管理するとともに、未精製バルクハーベストに対して実施するウイルス試験及びマイコプラズマ試験を含め、ウイルスベクターに対して実施する品質試験を、別紙規格として立てて管理する。その上で、ウイルスベクターの製造管理及び品質管理を適切に実施する。

機構は、申請者の回答を了承し、ウイルスベクターの品質は適切に管理されると判断した。

## 2.R.2 製品の品質管理戦略について

機構は、本邦での申請製法と同一の製法で承認された米国において、製造販売後に複数のロットで[ ]が規格を逸脱していたことに関し(2.2.2 参照)、製造方法に問題がないか、またそれらの製品における品質特性に違いがないか等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国で[ ]が規格を逸脱した製品(最低値は小児 ALL で[ ]%、DLBCL で[ ]%)について、以下のように説明した。

CAR 発現生 T [ ]及び IFN- $\gamma$  分泌能は、これまでのロットと大きく異なっておらず、また、臨床試験では[ ]の規格値を満たさないロットでも臨床的有効性が確認されている。そのため、最終製品の[ ]は、投与後の生体内での細胞増殖性、並びに臨床試験での有効性及び安全性に対し明確な相関性はないと判断している。したがって、米国で製造販売後に認められた[ ]が規格を逸脱した製品は、治験製品と一貫した品質を有していると考え、米国での[ ]の承認規格は治験製品の規格値より厳格に設定されていたため、[ ]の規格を治験製品と同一の規格値に変更することとし、本邦の規格も同一とする。なお、米国において製造販売後に規格の逸脱が高頻度で生じた原因について詳細な調査を実施したが、明確な原因の特定に至っていない。引き続き、規格が逸脱するリ

スクを低減化する方策を複数講じる。

機構は、以下のように考え、申請者に対応を求めた。

申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、プロセスバリデーションにおいても[REDACTED]で工程性能の変動に起因する規格からの逸脱が認められており、自己に由来する原料を用いて製造することによる変動因子の管理の困難さ、工程評価の結果のばらつきから、現時点では幅広の管理とならざるを得ない難しさがある。そのため、実生産において目的とする製品品質特性が恒常的に得られることが検証できているとは現時点で判断できず、今後の製造においてベリフィケーションにより本製品の品質確保を行うことが必要と考える。特に、現時点で、有効性との関連性が想定される pCQA についても、品質管理戦略に含めて管理する必要があると考える。

申請者は、規格値を厳格に管理することは困難であるため、本製品は pCQA の項目も含め[REDACTED]で確認できるようベリフィケーションにより管理することとし、今後、データが収集され次第、pCQA の位置づけを整理し、管理方法を見直すと述べた。

機構は、現時点では規格値の厳格な管理が困難である点は理解し、[REDACTED]のベリフィケーションにより慎重に管理することで本製品の品質確保は可能と考え、申請者の回答を了承した。

### 2.R.3 ヒト血清アルブミン及びヒトトランスフェリンのウイルス安全性の確保について

承認申請時、構成細胞の培養等の製造に使用するヒト血清アルブミン①及びヒトトランスフェリンについて、それらの製造工程のウイルス不活化／除去能に関する詳細な工程評価結果が提示されていなかった。

機構は、当該原料等の製造工程のウイルス不活化／除去能の評価結果について、具体的なデータに基づき説明するよう申請者に求めたが、申請者より、現時点で確認中との回答を得た。

ヒト血清アルブミン①及びヒトトランスフェリンのウイルス安全性確保については、審査報告(2)で報告する。

## 3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 ウイルスベクターの安定性

ウイルスベクターの主な安定性試験の概略は、表 12 のとおりである。

表 12 ウイルスベクターの主要な安定性試験の概略

試験名*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	8	-90~-60°C	[REDACTED] <sup>2,3</sup>	プロモブチルゴム栓及びガラス製バイアル
加速試験	1	-20°C	[REDACTED]	
苛酷試験	2	[REDACTED]°C	[REDACTED]	
	2	[REDACTED]°C	[REDACTED]	
	2	[REDACTED]°C	[REDACTED]	

\*1: [REDACTED]

\*2: [REDACTED]

\*3: [REDACTED]

長期保存試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]カ月で[REDACTED]の明らかな減少が認められた。



#### 4.1 効能、効果又は性能を裏付ける試験

##### 4.1.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.1.1-1)

本品の効力を裏付ける *in vitro* 試験として表 14 に示す試験が実施された。このほか、品質に係る特性解析として、表 10 に示す試験が実施されている。(2.2.5.1 参照)

表 14 *in vitro* 試験の要約

試験名	主要な所見
K562-CD19 に対する本品の細胞傷害活性 (n=3)	CD19 遺伝子を導入していない K562 細胞 (Kwt) 又は CD19 遺伝子を導入した K562 細胞 (K562-CD19) 共培養下における、本品の CD19 陽性細胞特異的な細胞傷害活性が評価された。本品は、Kwt には細胞傷害活性を示さなかったが、K562-CD19 には細胞傷害活性を示した。
TCR $\zeta$ ドメインが $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞のヒト B-ALL 腫瘍細胞に対する細胞傷害活性に与える影響評価 (n=3)	本品又は不完全な TCR $\zeta$ ドメインを有する $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞をヒト B-ALL 腫瘍細胞と共培養した際のヒト B-ALL 腫瘍細胞に対する細胞傷害活性が評価された。本品は、ヒト B-ALL 腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を示した。一方、不完全な TCR $\zeta$ ドメインを有する $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞はヒト B-ALL 腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を示さなかった。
K562-CD19 共培養下における種々の $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞のサイトカイン産生 (n=2)	K562-CD19 共培養下における、本品及び本品とは構造の異なる $\alpha$ CD19CAR を発現した T 細胞のサイトカイン産生量が評価された。本品は、4-1BB を発現していない $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞と比較し、Th2 型サイトカインである IL-4 及び IL-10 の分泌量が少なかった。また、K562-CD19 との共培養下では、Kwt と共培養したときよりも、本品からの IFN- $\gamma$ の産生量が増加した。
CD19 抗原非存在下での種々の $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞の増殖及び生存 (n $\geq$ 3)	本品及び本品とは構造の異なる $\alpha$ CD19CAR を発現した T 細胞を IL-2 存在下で培養し、経時的な細胞数を評価した。本品は、4-1BB を発現していない $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞と比較し、優れた増殖能と生存能を有することが示唆された。

##### 4.1.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.1-2)

*in vivo* 試験として表 15 に示す試験が実施された。

表 15 *in vivo* 試験の要約

動物種	主要な所見
NOD/SCID- $\beta_2m^{null}$ マウス (n=7~10)	初代培養ヒト B-ALL 細胞を移植した免疫不全マウスに本品 $2 \times 10^6$ 個を投与した際に、1~4 週間後の末梢血中の腫瘍細胞数の減少が認められた。
NOD/SCID- $\gamma_c^{-/-}$ マウス (n $\geq$ 4)	初代培養ヒト B-ALL 細胞を移植した免疫不全マウスに本品又は本品とは構造の異なる $\alpha$ CD19CAR を発現した T 細胞 $8 \times 10^6$ 個を投与した際に、他の $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞と比較して、本品を投与した群では投与 4 週間後の末梢血中により多くの CAR 発現 T 細胞が認められた。また、本品を投与された群の無病生存期間は他の $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞を投与された群と比較して有意に延長した (log-rank test, p=0.009)。

#### 4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の腫瘍に対する効果について、以下のように説明している。

*in vitro* 試験の結果、本品は、CD19 抗原依存的に IFN- $\gamma$  等のサイトカイン分泌及び細胞増殖能を示した。また、本品は、これら CD19 発現細胞を特異的に認識し細胞傷害性を示した。

*in vivo* 試験の結果、ヒト B-ALL 腫瘍細胞を移植した担癌モデルマウスに本品を投与したとき、本品は持続的に生存し、また、マウスの無病生存期間の有意な延長が認められた。

以上より、本品は B 細胞性腫瘍細胞を特異的に認識し、細胞傷害活性を示すと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の体内動態を評価するための非臨床試験は実施されていない。申請者は、NOG マウスにヒト B-ALL 細胞を移植した担癌モデルマウスを用いた毒性試験 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3) 及び非臨床薬理試験 (CTD 4.2.1.1-2) の試験成績に基づき、本品の体内分布及び生存期間について以下のように説明した。

### 5.1. 非臨床体内動態

#### 5.1.1. 毒性試験 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

$\alpha$ CD19- $\zeta$  CAR 及び本品と同一の  $\alpha$ CD19-BB- $\zeta$  CAR を導入した 2 種類の  $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞を 1 : 1 で混合した被験製品 ( $1 \times 10^6$ 、 $5 \times 10^6$  又は  $20 \times 10^6$  個) を、担癌モデルマウス (各 n=16) へ静脈内投与したときの各臓器への分布が、PCR 法により評価された。その結果、脾臓、肺、腎臓、骨髄、肝臓、脳、心臓及び血液において本品由来の DNA が検出された。十分なデータが得られている脾臓、肺、腎臓及び骨髄の評価結果は表 16 のとおりであった。

表 16 体内分布の評価結果 (検出された動物数/評価できた動物数)

用量 (個/body)	観察期間*1 (日)	$\alpha$ CD19- $\zeta$ CAR*2				$\alpha$ CD19-BB- $\zeta$ CAR*2			
		脾臓	肺	腎臓	骨髄	脾臓	肺	腎臓	骨髄
$1 \times 10^6$	21	0/4	0/3	0/4	0/1	0/3	0/3	0/4	2/3
	35	0/4	0/3	0/3	0/2	2/4	1/4	0/2	0/1
	196	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
$5 \times 10^6$	21	1/4	2/3	1/4	1/2	1/4	2/3	0/3	0/1
	35	0/4	3/4	0/3	0/1	0/4	2/3	0/3	0/2
	196	1/3	1/2	0/4	1/2	1/2	0/1	1/5	1/2
$20 \times 10^6$	21	3/3	4/4	4/4	1/1	4/4	3/3	4/4	0/0
	35	3/3	4/4	3/4	3/3	3/3	4/4	2/3	3/3
	196	0/1	0/3	0/3	0/2	0/1	0/3	0/3	0/3

\*1: CAR 発現 T 細胞投与後の日数。ヒト B-ALL 細胞移植後 21 日目に被験細胞を投与した。

\*2: 検出下限は 10 copy/ $\mu$ g DNA

#### 5.1.2 非臨床薬理試験 (CTD4.2.1.1-2)

NOG マウス及びヒト B-ALL 細胞を移植した NOG マウス (担癌モデルマウス) (いずれも n $\geq$ 4) に  $8 \times 10^6$  個の本品を投与したときの、4 週間後の末梢血中の本品の有無が、FCM を用いて評価された。その結果、ヒト B-ALL 細胞の移植の有無にかかわらず本品が検出された。

## 5.2 臨床薬理試験

B2202 試験及び B2205J 試験から得られた本品の体内動態に関する情報を併合することにより、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者での治療効果別の本品の体内動態が検討された (図 1)。

末梢血中の CAR 遺伝子量について、CR/CRi が得られた患者 (80 例) では投与初期に速やかに上昇し、10 日目付近で最大値 ( $C_{max}$  の幾何平均値 32,700 copies/ $\mu$ g DNA) を示した。一方、CR/CRi が得られなかった患者 (11 例) では、CR/CRi が得られた患者に比べ緩やかに上昇し、20 日目付近で最大値 ( $C_{max}$  の幾何平均値 19,500 copies/ $\mu$ g DNA) を示した。いずれの患者においても、末梢血中の CAR 遺伝子量は二相性に低下した。

体内での生存期間の指標となる最終定量可能時点 ( $T_{last}$ ) の最大値は、CR/CRi が得られた患者及び CR/CRi が得られなかった患者で、それぞれ本品投与後 617 日及び 376 日であった。

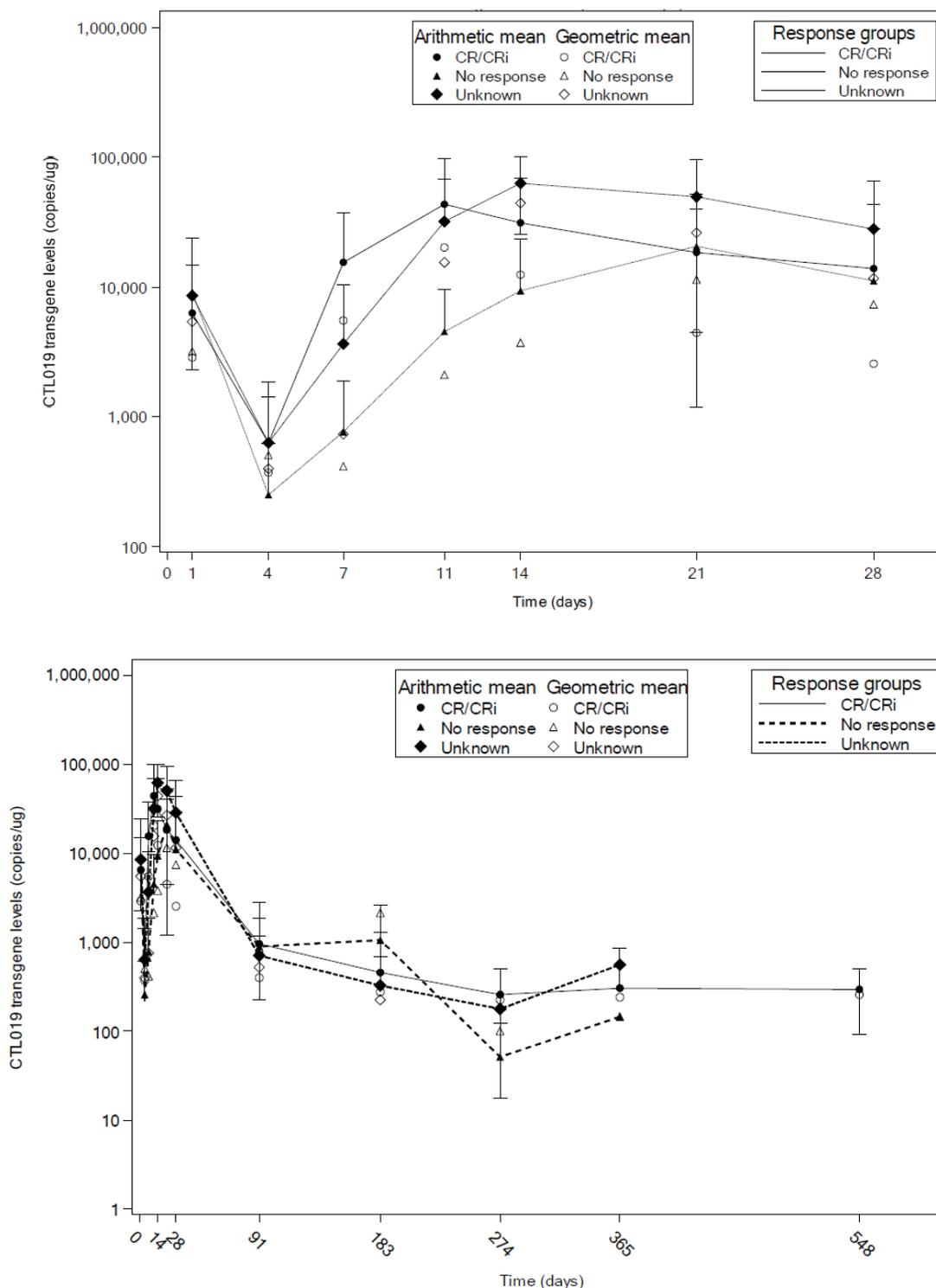


図1 B2202 試験及び B2205J 試験における末梢血中 CAR 遺伝子量の推移 (上図: 28 日目まで、下図: 548 日目まで)

C2201 試験のデータを用いて、再発又は難治性の DLBCL 患者での治療効果別の本品の体内動態が検討された (図 2)。

末梢血中 CAR 遺伝子量は、投与初期に速やかに上昇し、CR/PR が得られた患者 (35 例) 及び CR/PR が得られなかった患者 (58 例) では、9 日目付近で最大値 ( $C_{max}$  の幾何平均値 6,210 copies/ $\mu$ g DNA 及び 5,100 copies/ $\mu$ g DNA) を示した後、緩やかに二相性に低下した。

体内での生存期間の指標となる最終定量可能時点 ( $T_{last}$ ) の最大値は、CR/PR を得られた患者及び CR/PR

を得られなかった患者で、それぞれ本品投与後 693 日及び 374 日であった。

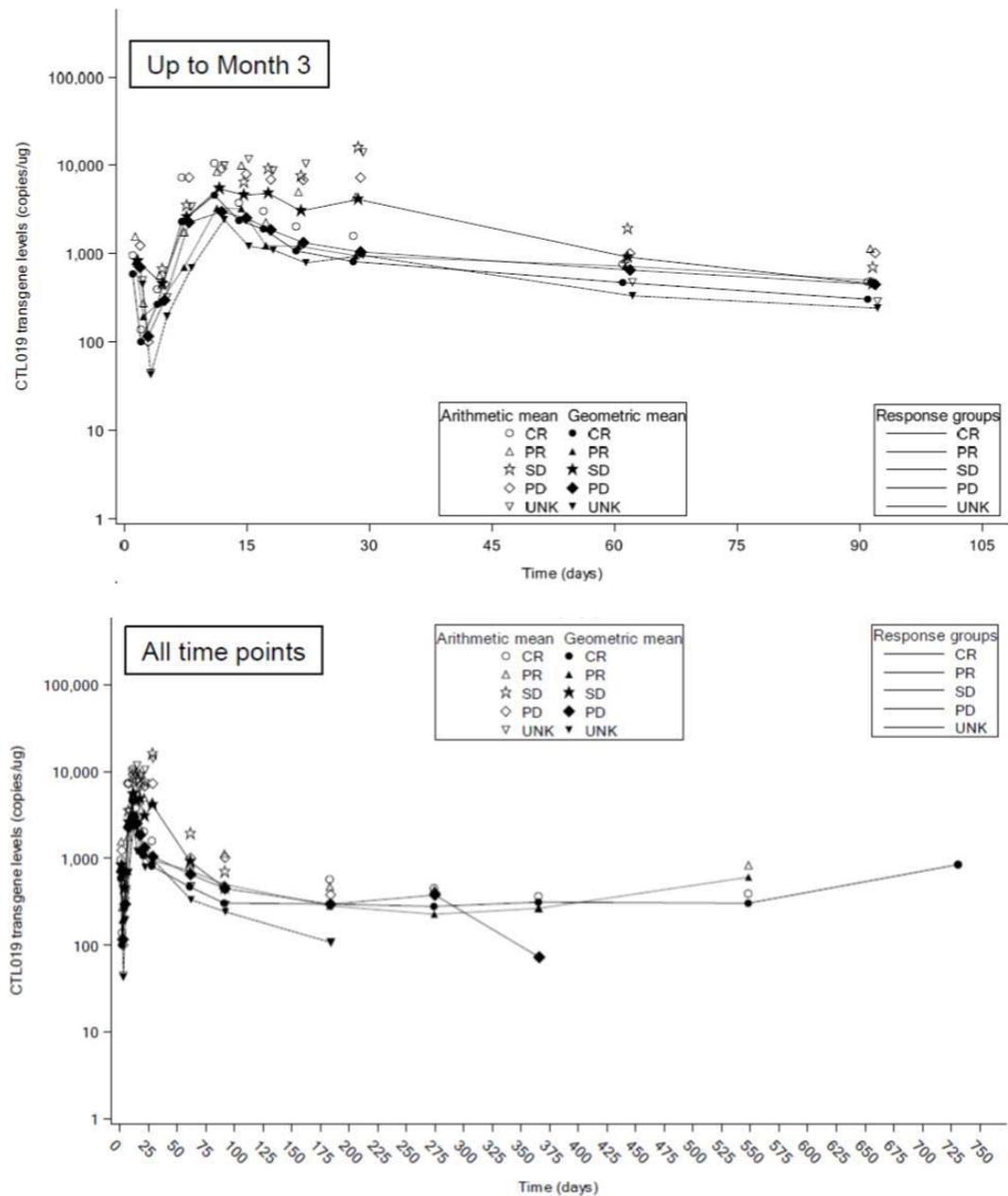


図2 C2201 試験における末梢血中 CAR 遺伝子量の推移 (上図：90 日目まで、下図：730 日目まで)

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態及び生存期間について以下のように説明している。

毒性試験において、脾臓、肺、腎臓及び骨髄のほか、データは少ないものの肝臓、脳、心臓及び血液においても本品由来の DNA が検出された例があったことから、本品は静脈内投与後広く組織へ分布すると考えられる。また、 $20 \times 10^6$  個投与群において、本品投与 35 日後に、1 例を除きすべての動物で脾臓、肺、腎臓及び骨髄で本品由来の DNA が検出されていること、非臨床薬理試験の結果、本品投与 4 週間後に末梢血中に本品由来の DNA が検出されていることから、本品は生体内で一定期間生存すると考えられる。

臨床薬理試験における末梢血中 CAR 遺伝子量測定の結果から、両疾患患者において、奏効・非奏効にかかわらず、本品は投与後急速に増殖後、緩やかな二相性の減少を示し、長期にわたり生存すると考えられる。

また、DLBCL 患者における  $C_{max}$  は小児及び AYA の B-ALL 患者に比べて低かった。これは、両疾患のがん細胞の局在部位の違いが影響した可能性があると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、NOG マウスを用いた毒性試験、本品を含む種々の  $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞の *in vitro* 増殖性試験、組織交差性試験、レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析の試験の成績、並びに不純物及び副成分の安全性を評価した資料が提出された。

### 6.1 免疫不全マウスを用いた毒性試験 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

NOG マウス及びヒト B-ALL 細胞を移植した NOG マウスに、本品及び  $\alpha$ CD19- $\zeta$  CAR を発現させた T 細胞を 1 : 1 で混合した被験製品 ( $1 \times 10^6$ 、 $5 \times 10^6$  又は  $20 \times 10^6$  個) を投与した結果、被験製品投与に関連した毒性は認められず、造腫瘍性を示唆する細胞増殖も認められなかった (表 17)。

表 17 免疫不全マウスを用いた毒性試験

試験系	投与経路	観察期間*	B-ALL 細胞移植	被験細胞	用量 (個/body)	動物数 (例)	主な所見	添付資料 (CTD 番号)
NOG マウス	静脈内	CAR 発現 T 細胞投与後 21 日 35 日 196 日	有	被験製品	$20 \times 10^6$	16	B-ALL 細胞を移植した群では、B-ALL の増殖とそれに伴う変化が認められた。また、被験製品投与群及びモック T 細胞投与群では、GVHD に伴う一般状態の変化及び病理組織学的所見が認められた。被験製品による毒性は認められなかった。	4.2.2.3-1 4.2.2.3-2 4.2.2.3-3
			有	被験製品	$5 \times 10^6$	16		
			有	被験製品	$1 \times 10^6$	16		
			有	モック T 細胞	$20 \times 10^6$	16		
			有	モック T 細胞	$5 \times 10^6$	16		
			有	モック T 細胞	$1 \times 10^6$	16		
			有	—	0	4		
		無	被験製品	$20 \times 10^6$	4			

\* : ヒト B-ALL 細胞移植後 21 日目に被験細胞が投与された。

## 6.2 その他の安全性

### 6.2.1 $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞の *in vitro* 増殖性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2、4.2.3.7.7-3)

ヒト由来  $\alpha$ CD19CAR 発現 T 細胞の増殖性試験において、制御不能な細胞増殖はみられなかった (表 18)。

表 18 αCD19CAR 発現 T 細胞の *in vitro* 増殖性試験

試験名	被験細胞*	培養期間 (日)	結果	添付資料 (CTD 番号)
健康ドナー由来末梢血リンパ球を用いた増殖性試験	αCD19-BB-ζ 又は αCD19-ζ を導入した健康ドナーの末梢血リンパ球	38	αCD19-BB-ζ 発現 T 細胞では αCD19-ζ 発現 T 細胞より長期間増殖性が維持され、28 日目以降に細胞生存率の低下が認められた。	4.2.3.7.7-1
慢性リンパ性白血病患者由来末梢血リンパ球を用いた増殖性試験	αCD19-BB-ζ を導入した慢性リンパ性白血病患者の末梢血リンパ球	28	培養 21~28 日目に細胞生存率が低下し、細胞死が認められた。	4.2.3.7.7-2
健康ドナー及び有毛細胞性白血病患者由来末梢血リンパ球を用いた増殖性試験	αCD19-BB-ζ を導入した健康ドナー又は有毛細胞性白血病患者の末梢血リンパ球	33	培養 18~20 日目に細胞生存率が低下し、細胞死が認められた。	4.2.3.7.7-3

\* : αCD19-BB-ζ は LTG119 ベクターを用いて、αCD19-ζ は LTG118 ベクターを用いて、各々遺伝子導入された。

### 6.2.2 組織交差反応性試験 (添付資料 CTD 4.2.3.7.7-4、4.2.3.7.7-5、4.2.3.7.7-6)

ヒト膜タンパク質に対する CD19scFv の交差反応性試験が実施された。また、臨床試験において本品投与後に一過性の中樞神経系の有害事象が認められていることから、本品投与との関連性を明らかにする目的で、ヒト及びサル脳の組織を用いて CD19scFv の交差反応性及び CD19 発現が検討された(表 19)。

表 19 組織交差反応性試験

試験名	試験方法	結果	添付資料 (CTD 番号)
ヒト膜タンパク質に対する CD19scFv の交差反応性試験	HEK293* 細胞を用いたタンパク質アレイ	CD19 以外のいずれの膜タンパク質にも、マウス CD19CARscFv の結合は認められなかった。	4.2.3.7.7-4
ヒト及びサルの脳組織を用いた CD19 発現の検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫組織化学的検査</li> <li><i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法</li> <li>RT-PCR 法</li> </ul>	ヒト及びカニクイザルの脳組織 (大脳及び小脳) にマウス CD19CARscFv の結合は認められなかった。また CD19 タンパク質及び遺伝子発現は認められなかった。	4.2.3.7.7-5 4.2.3.7.7-6

\* : HEK293 細胞は約 3,550 種類の完全長のヒト膜タンパクを発現している

### 6.2.3 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (添付資料 CTD 4.2.3.7.7-7、4.2.3.7.7-8)

本品の遺伝子挿入部位及び分布を特定する目的で、INSPIRED 及び GENE-IS を用いた解析が実施された (表 20)。その結果、遺伝子挿入部位には高度な多クローン性が認められ、典型的なレンチウイルスベクターの挿入様式 (DNase I 高感受性部位、CpG アイランド及び GC リッチな部位近傍への挿入) を示した。

表 20 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析

試験系	試験方法	結果	添付資料 (CTD 番号)
INSPIRED を用いた解析	小児の B-ALL 患者 (6 例)、DLBCL 患者 (6 例) 又は健康ドナー (2 例) 由来の本品について、Bushman laboratory 法による挿入部位の配列の特定と、INSPIRED 解析パイプライン <sup>*1</sup> を用いた遺伝子挿入部位解析が実施された。	解析されたすべての遺伝子挿入部位には高度な多クローン性が認められた。また、がん遺伝子等の発がんリスクが懸念される遺伝子の近傍への特異的な遺伝子挿入は認められず、単一クローン細胞の選択的な増殖も認められなかった。	4.2.3.7.7-7
GENE-IS を用いた解析	小児の B-ALL 患者 (6 例)、DLBCL 患者 (6 例) 又は健康成人 (2 例) 由来の本品について、Genewerk Shearing-Extension Primer Tag Selection/ Ligation-Mediated PCR 法による挿入部位配列の特定と、GENE-IS 解析パイプライン <sup>*2</sup> を用いた遺伝子挿入部位解析が実施された。	解析されたすべての遺伝子挿入部位には高度な多クローン性が認められた。また、がん遺伝子等の発がんリスクが懸念される遺伝子の近傍への特異的な遺伝子挿入は認められず、そのような細胞の選択的な増殖も認められなかった。	4.2.3.7.7-8

\*1 : Mol Ther Methods Clin Dev 2016; 4: 17-26 及び Mol Ther Methods Clin Dev 2017; 4: 39-49

\*2 : Mol Ther Nucleic Acids 2017; 6: 133-39

#### 6.2.4 不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある不純物は、不純物G\*、不純物D\*、不純物F\*、不純物I\*、不純物E\*、トランスフェリン、不純物N\*、不純物O\* 及び培地成分 (不純物H\*、不純物K\*、不純物J\*、不純物L\* の成分) である。申請者は、これらの不純物について、推定又は実測による残存量に対し許容一日投与量、薬理活性濃度又は生理学的濃度に基づく安全性評価を実施し、これらの不純物がヒトに対する安全性上のリスクを与えるものではないと考察している。

#### 6.2.5 副成分の安全性評価

本品の副成分のうち、医薬品における使用前例のない成分又は使用前例を超える量が含まれる成分は複合電解質液、DMSO、10%デキストラン 40・5%デキストロース液に含有されるデキストラン 40 及び 25%ヒト血清アルブミン液に含有されるヒト血清アルブミンである。申請者は、これらの成分について、文献情報、臨床的使用経験及び生理学的濃度等に基づく安全性評価を実施し、これらの副成分の安全性上の懸念はないと考察している。

#### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと考える。

##### 6.R.1 本品が正常組織に影響を及ぼす可能性について

機構は、本品が正常組織に影響を及ぼす可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、本品は CD19 に対して特異的に高い傷害活性を示し、CD19 を発現しない正常組織に対して影響を及ぼさないと考える。

- 交差反応性試験において本品に導入したものと同等の scFv が CD19 に高い結合活性を示し CD19 以外には結合しないことが示されたこと。
- *in vitro* サイトカイン放出試験 (4.1.1 参照) において標的細胞が K562-CD19 である場合にのみ T 細胞サブグループに応じたサイトカイン放出パターンを示したこと。

- *in vitro* 細胞傷害活性試験 (4.1.1 参照) において CD19 陽性細胞に対してのみ細胞傷害性が認められたこと。

また、CD19 は初期発生から形質細胞へ分化する前までの B 細胞上で発現しているが、多能性造血幹細胞及び B 細胞以外の正常組織では、樹状細胞のサブセットにおいてわずかに遺伝子発現が認められるのみである (Blood 2005; 105: 3087-93、Blood 1988; 71: 13-29 及び Annu Rev Immunol 2000; 18: 393-422)。このように正常組織における CD19 の発現は限局的であることから、本品が B 細胞性腫瘍に対し比較的安全に効果を示すことが期待される。実際に本品の投与により CD19 陽性 B 細胞が唯一影響を受ける正常細胞であるという臨床上の知見が蓄積されている (Molecular Therapy-Oncolytics 2016; 3: 16011)。

機構は申請者の説明を了承した。

## 6.R.2 生殖発生毒性について

機構は、本品を妊婦に投与した際の胎児への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CD19 陽性 B 細胞が妊娠維持や胎児発生に及ぼす影響は明らかではないものの、CD19 ノックアウトマウスでは繁殖に問題は認められていないことから (The Jaxson Laboratory Mouse Strain Datasheet-006785)、本品を妊婦に投与した際に妊婦の CD19 陽性 B 細胞が減少することに起因する胎児への影響について特段の懸念はないと考える。

ただし、ヒト胎盤は血球細胞に対して完全な障壁とはならないため、母体血液中に存在する細胞が妊娠中に胎児へと移行し、胎児の免疫系や臓器へ取り込まれ、母体由来の細胞とマイクロキメリズムを生じる可能性がある (Lab invest 2006; 86: 1185-92 及び Best Pract Res Clin Obset Gynaecol 2016; 31: 121-30)。マイクロキメリズムはヒトの生涯を通じて存在し、自己炎症性疾患の誘発や永続化に関与する。したがって、免疫的に活性化された本品が胎盤透過により胎児に移行し、B 細胞の減少を生じる可能性があると考え。現時点において、本品を妊婦に投与した際の胎児における B 細胞の減少又は自己免疫疾患の発症に対する本品の影響は不明であるが、そのリスクを完全に否定することはできないと考える。

なお、申請者の安全性データベース (データカットオフ: 20●●年●●月●●日) にて妊娠症例を検索したところ、2 例が検出された。1 例は、本品投与約 3 カ月半後に妊娠が判明し、中絶を行った女性患者であり、胎盤及び死亡胎児の病理学的検査では組織学的異常は認められていない。他の 1 例は、本品の投与を受けた男性患者のパートナーが約 2 年後に健常な新生児を出産した事例である。これらの症例からは安全性の懸念は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、現時点で本品の生殖発生毒性に関する情報は非常に限られていることから、製造販売後において本品が妊婦に投与された例を確認した場合には、胎児への影響について情報収集することが必要と考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す国際共同第 II 相試験 2 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、表 21 に示す海外第 I 相試験、海外第 I / II a 試験及び海外第 II 相試験各 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。

表 21 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略*	主な評価項目
評価	国際共同	B2202	II	再発又は難治性の B-ALL 患者 (3 歳 (スクリーニング時) 以上～21 歳以下 (初回診断時))	92 例	以下の用量で単回投与 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重 50 kg 以下の場合            目標用量：<math>2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6</math> 個/kg            許容用量：<math>0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6</math> 個/kg</li> <li>• 体重 50 kg 超の場合            目標用量：<math>1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8</math> 個            許容用量：<math>0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8</math> 個</li> </ul>	有効性 安全性
		C2201	II	再発又は難治性の DLBCL 患者 (18 歳以上)	165 例	以下の用量で単回投与 目標用量： $5.0 \times 10^8$ 個 許容用量： $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個	有効性 安全性
	海外	B2205J	II	再発又は難治性の B-ALL 及び B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者 (3 歳 (スクリーニング時) 以上～21 歳以下 (初回診断時))	35 例	B2202 試験と同一	有効性 安全性
参考	海外	B2102J	I	再発又は難治性の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫の患者 (18 歳以上)	26 例	以下の用量を 3 回に分割投与 目標用量： $5.0 \times 10^9$ 個 許容用量： $1.5 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ 個	安全性
		B2101J	I / II a	再発又は難治性の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫患者 (1～24 歳)	73 例	$1.5 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ 個を 3 回に分割投与	有効性 安全性
		A2201	II	再発又は難治性の CLL 患者 (18 歳以上)	30 例	低用量 ( $1.0 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^7$ 個) 又は高用量 ( $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個) を単回投与	安全性

\*：本品の投与経路は静脈内投与、目標用量：本品の製造において目標とされる本品の用量、許容用量：投与が許容される本品の用量

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「9. 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同臨床試験

#### 7.1.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : B2202 試験 < 2015 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 4 月 25 日] >)

3 歳 (スクリーニング時) ～21 歳以下 (B-ALL の初回診断時)<sup>3)</sup> の再発又は難治性<sup>4)</sup> の B-ALL 患者 (目標登録例数 : 95 例、目標投与例数 : 76 例) を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 カ国 25 施設で実施された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重 50 kg 以下の場合には目標用量  $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg (許容用量 :  $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$  個/kg)、体重 50 kg 超の場合には目標用量  $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個 (許容用量 :  $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$  個) を単回静脈内投与することとされた。

<sup>3)</sup> 3～23 歳までの患者が組み入れられた。

<sup>4)</sup> 以下の①～⑥のいずれかに該当する患者が組み入れられることとされた

①2 回以上の骨髄再発が認められた、②同種 HSCT 後に骨髄再発し、本品投与時点で同種 HSCT から 6 カ月以上経過している、③同種 HSCT の適応がない、④初発の ALL に対し標準的な同一化学療法内で 2 サイクル施行後に CR が得られない、⑤再発した ALL に対する 1 サイクルの化学療法を施行後に CR が得られない、⑥フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、TKI 不耐又は禁忌、2 種類以上の TKI を受けても奏効が得られない。

また、本品製造期間中（試験への登録から LD 化学療法前まで）の患者の病状を安定させるために、治験責任医師により選択された化学療法（ブリッジング療法）を行うことが許容された。さらに、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の輸注予定日の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合、本品投与の 2 日前までに前処置として以下の LD 化学療法を完了しておくこととされた。

#### <LD 化学療法>

- シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 4 日間点滴静注。
- シクロホスファミド及びフルダラビンの投与が困難な患者<sup>5)</sup> には、シタラビン 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注。

B2202 試験に登録された 92 例に対し白血球アフェレーシスが行われ、75 例に本品が投与された<sup>6)</sup>。本品が投与された全例が有効性の解析対象集団とされ、また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。なお、LD 化学療法は 72/75 例<sup>7)</sup> (96.0%) で施行された。

B2202 試験の主要評価項目には、IRC により判定される、NCCN ガイドライン 2013 年度版を参考に申請者が作成した以下の効果判定基準に基づく寛解率（CR 又は CRi を達成した患者の割合）が設定された。また、試験開始時には、中間解析は計画されず、本品が投与された患者 50 人において 6 カ月以上の追跡調査期間が経過した時点で効果判定を行うこととされた。

#### <効果判定基準>

以下の定義に基づき CR、CRi、無効、再発及び不明の 5 つに分類することとされた。

- CR の定義：下記の条件をすべて満たす。
  - 骨髄中の芽球数が 5%未満
  - 末梢血中の好中球数が  $1 \times 10^9$ /L 超、かつ血小板数  $100 \times 10^9$ /L 超、かつ芽球細胞が 1%未満
  - 髄外病変の臨床的所見がない、かつ追加評価（腰椎穿刺、中枢神経系の画像検査等）が行われた場合には、追加評価で寛解状態を示していること
  - 輸血に非依存性（疾患評価のための末梢血検体採取前 7 日以内に血小板輸血又は好中球輸血を受けていない）であること
- CRi の定義：下記の条件以外は、CR の条件をすべて満たす。
  - 末梢血中の好中球数が  $1 \times 10^9$ /L 以下、又は血小板数  $100 \times 10^9$ /L 以下、又は疾患評価のための末梢血の検体採取前 7 日以内に血小板又は好中球輸血あり
- 無効の定義：CR 又は CRi を達成しない
- 再発の定義：CR 又は CRi を達成した患者で、末梢血中に 1%以上の芽球を再度認める、骨髄中に 5%以上の芽球を再度認める、又は髄外病変を再度認める
- 不明の定義：ベースライン評価又は効果判定を実施しなかった、効果判定が不完全、判定不能もしくは規定された期間内で実施しなかった（ただし、明らかに再発と考えられる場合には、再発と判定する）

<sup>5)</sup> シクロホスファミドによる Grade 4 の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者。

<sup>6)</sup> 本品投与前の脱落例は 17 例 (18.5%) であり、脱落の理由は、死亡及び製造失敗各 7 例、並びに本品の投与前に発現した有害事象の発現により本品の投与ができなかった 3 例（全身性真菌症、移植片対宿主病及び真菌性肺炎各 1 例）であった。また、登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は 45 日（30 日～105 日）であった。

<sup>7)</sup> LD 化学療法後から本品の投与までの期間に死亡（呼吸不全）が 1 例認められた。

また、試験開始後に以下の治験実施計画書の改訂（20●●年●●月●●日付け）が行われた。

- B2202 試験のカットオフデータ（20●●年●●月時点）及び公表論文（N Engl J Med 2013; 368:1509-18、N Engl J Med 2014; 371:1507-17）に基づき、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者では、本品の投与後 3 カ月以内に CR 又は CRi が得られることが想定されたことから、主要評価項目とされた寛解率を評価するための調査期間が 6 カ月間から 3 カ月間に変更された。
- 本品の輸注を受けた最初の 50 例の患者が輸注から 3 カ月間の追跡調査を完了又は早期に試験を中止した時点で、米国での承認申請を行うための有効性評価を目的とした中間解析を 1 回実施することとされた。また、最終解析は、本品を投与されたすべての被験者（目標投与例数 76 例）が輸注から 3 カ月間の追跡調査を完了又は早期に試験を中止した時点で実施することとされた。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間及び最終解析における有意水準を O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき算出することとされた。
- 本品の製造施設は、試験開始時には米国の 1 施設のみであったが、ドイツの 1 施設が追加となったことから、ドイツで製造された本品の輸注を受けた患者（最大 14 例）における本品の有効性、安全性等を評価することを目的として、目標登録例数が 78 例から 95 例に変更された。

さらに、治験実施計画書の改訂（20●●年●●月●●日付け）が行われ、日本人患者（少なくとも 5 例）における本品の有効性及び安全性を検討することとされた。なお、日本人患者の組入れは 20●●年●●月●●日から開始された。

有効性について、20●●年●●月●●日をデータカットオフ日として中間解析が実施され、主要評価項目として設定された IRC 判定による寛解率は表 22 のとおりであり、寛解率の 98.9%CI の下限値（64.5%）は予め設定された閾値寛解率 20%<sup>8)</sup> を上回った。

表 22 寛解率の中間解析結果  
（IRC 判定、中間解析時点の有効性の対象集団、20●●年●●月●●日データカットオフ）

	例数 (%)
	全体集団 50 例
CR	34 (68.0)
CRi	7 (14.0)
NR	4 (8.0)
不明	5 (10.0)
寛解 (CR+CRi) (寛解率 [98.9%CI*] (%))	41 (82.0 [64.5, 93.3])

\* : Clopper-Pearson 法

また、2017 年 4 月 25 日をデータカットオフ日として最終解析が実施され、最終解析時点における寛解率は表 23 のとおりであった。

<sup>8)</sup> 小児及び AYA の 2 つ以上の化学療法歴のある再発又は難治性の B-ALL 患者を対象としたクロファラビンの臨床試験において、寛解率は 20%と報告されていた（J Clin Oncol. 2006; 24: 1917-23）ことから、閾値は 20%と設定された。

表 23 寛解率の最終解析結果  
(IRC 判定、有効性の解析対象集団、2017年4月25日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 75 例	日本人集団 2 例
CR	45 (60.0)	0
CRi	16 (21.3)	1 (50.0)
NR	6 (8.0)	1 (50.0)
不明	8 (10.7)	0
寛解 (CR+CRi)	61	1
(寛解率 [95%CI*] (%))	(81.3 [70.7, 89.4])	(50.0 [1.3, 98.7])

\* : Clopper-Pearson 法

さらに、2017年4月25日をデータカットオフ日として日本人患者における本品の有効性及び安全性を検討する目的の追加解析が実施され、寛解率は表 24 のとおりであった。

表 24 寛解率の追加解析結果  
(IRC 判定、有効性の解析対象集団、2017年4月25日データカットオフ)

	例数 (%)
	日本人集団 6 例
CR	3 (50.0)
CRi	1 (16.7)
NR	2 (33.3)
不明	0
寛解 (CR+CRi)	4
(寛解率 [95%CI*] (%))	(66.7 [22.3, 95.7])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本品投与後から 30 日以内に 2/75 例 (2.7%) の死亡が認められた。死因は、疾患進行及び脳出血各 1 例であり、そのうち脳出血 1 例<sup>9)</sup> では、本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係は否定されなかった。また、本品投与後 30 日超において、17/75 例 (22.7%) の死亡が認められ、死因は疾患進行 12 例、脳炎、全身性真菌症、細菌性下気道感染、肝胆道系疾患及び死因不明各 1 例であり、そのうち、脳炎 1 例は本品及び LD 化学療法のいずれか又は両方との因果関係が否定されず、全身性真菌症 1 例<sup>10)</sup> については本品との因果関係が否定されなかった。日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった。

<sup>9)</sup> 67歳男性。ダウン症候群の合併あり。本品の投与後 4 日目に CRS、FN、7 日目に機械換気を要する低酸素血症及び高用量の昇圧剤を要する低血圧を発現した。トシリズマブの投与を開始するも、9 日目に播種性血管内凝固症候群、12 日目には持続的静脈血液濾過透析を要する腎障害、13 日目には腹部コンパートメント症候群を発症し、15 日目に脳出血により死亡した。

<sup>10)</sup> 67歳女性。複数回のウイルス、細菌及び真菌感染、発熱性好中球減少症並びに敗血症性ショックの発現を前処置期に認めた。本品投与後 3 日目に Grade 3 の *gramlicatella* 感染を認め、抗菌薬の投与が開始された。4 日目には Grade 4 の白血球数減少を認め、13 日目には Grade 3 の単純ヘルペスウイルス 1 型及びヒトヘルペスウイルス 6 型感染、17 日目には Grade 3 の全身性カンジダ感染症を認めた。32 日目は低酸素血症を認めたため、酸素マスクによる酸素投与を開始し、Grade 3 の CRS に対してトシリズマブが投与された。42 日目には Grade 1 の幻覚を認めたが、CRS は回復した。61 日目に全身性真菌症のため死亡した。

### 7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-4: C2201 試験<2015年7月～実施中 [データカットオフ日: 2017年12月8日] >)

18歳以上の再発又は難治性<sup>11)</sup>の成人 DLBCL 患者<sup>12)</sup> (目標登録症例数: 118例 (主要コホート<sup>13)</sup> 100例及びコホート A<sup>14)</sup> 18例)、目標投与例数: 95例 (主要コホート 80例及びコホート A 15例)を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む10カ国27施設で実施された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、目標用量  $5.0 \times 10^8$  個 (許容用量:  $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$  個) を単回静脈内投与することとされた。

また、本品製造期間中 (試験への登録から LD 化学療法前まで) の患者の病状を安定させるために、治験責任医師により選択された化学療法 (ブリッジング療法) を行うことが許容された。さらに、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の投与予定日の1週間以内の末梢血白血球数が  $1,000/\mu\text{L}$  を超える場合、本品投与の2日前までに前処置として以下の LD 化学療法を完了しておくこととされた。

#### <LD 化学療法>

- シクロホスファミド  $250 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビン  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回3日間点滴静注
- シクロホスファミド及びフルダラビンの投与が困難な患者<sup>15)</sup> には、ベンダムスチン  $90 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回2日間点滴静注

C2201 試験の主要評価項目は、IRC が判定する、国際悪性リンパ腫会議により纏められた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく奏効率 (CR 又は PR が達成された患者の割合) と設定され、本品の投与を受けた最初の 50 例の患者が投与から 6 カ月間の追跡調査を完了するか又は早期に試験を中止した時点のいずれかにおいて、有効性評価を目的とした1回の中間解析を実施することとされた。さらに、本品を投与されたすべての患者 (目標投与例数 80 例) が投与から 3 カ月間の追跡調査を完了するか又は早期に試験を中止した時点のいずれかで主要解析を実施することとされた。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間及び主要解析における有意水準を O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき算出することとされた。

C2201 試験では、治験開始後に治験実施計画書の改訂 (20●●年●●月●●日) が行われ、主な改訂内容は以下のとおりであった。

- Penn で実施された臨床研究において、DLBCL では本品の投与後 3 カ月以内に CR が得られることが想定されたことから、主要評価項目とされた奏効率を評価するための調査期間が 6 カ月間から 3 カ月間に変更された。

<sup>11)</sup> 2 つ以上の化学療法歴 (リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む) があり、かつ自家 HSCT 施行後に再発した又は自家 HSCT の適応とならない患者が組み入れられた。

<sup>12)</sup> 組織学的形質転換を来した濾胞性リンパ腫の患者も組み入れられた。

<sup>13)</sup> 米国の製造施設で製造された本品を投与されたコホート。

<sup>14)</sup> ドイツの製造施設で製造された本品を投与されたコホート。

<sup>15)</sup> シクロホスファミドによる Grade 4 の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドを含む化学療法に抵抗性を示した患者。

- 本品の第2の製造施設（ドイツ）で製造された本品の臨床的プロファイルを評価することを目的としたコホートAを追加した。ただし、主要解析は米国での製造施設で製造された患者（主要コホート）を対象に実施することとされた。

さらに、治験実施計画書の改定（2017年11月1日）が行われ、日本人患者（目標登録例数13例）における本品の有効性及び安全性を検討することとされた。なお、日本人患者の組入れは2017年11月1日から開始された。

中間解析時点（2017年11月1日データカットオフ）で、登録された141例に対し白血球アフェレーシスが実施され、85例（主要コホート：82例及びコホートA：3例）に本品が投与された。そのうち、主要コホートにおいて本品投与後3カ月の追跡調査（又は早期に中止）が行われた51例が有効性の解析対象集団とされた。

さらに、主要解析時点（2017年3月8日データカットオフ）で、登録された147例に対し白血球アフェレーシスが実施され、99例（主要コホート：92例及びコホートA：7例）に本品が投与された<sup>16)</sup>。そのうち、主要コホートにおいて本品の投与後3カ月までの追跡調査（又は早期に中止）が行われた81例が有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、2017年11月1日をデータカットオフ日として中間解析が実施され、主要評価項目として設定されたIRC評価による奏効率は表25のとおりであり、奏効率の99.06%CIの下限值（39.8%）は予め設定された奏効率20%<sup>17)</sup>を上回った。

表 25 有効性の中間解析結果  
(IRC 判定、中間解析対象集団、2017年11月1日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 51例	日本人集団 2例
CR	22 (43.1)	1 (50.0)
PR	8 (15.7)	1 (50.0)
SD	6 (11.8)	0
PD	12 (23.5)	0
不明	3 (5.9)	0
奏効 (CR+PR)	30	2
(奏効率 [99.06%CI*] (%))	(58.8 [39.8, 76.1])	(100 [6.9, 100])

\* : Clopper-Pearson 法

また、2017年3月8日をデータカットオフ日として主要解析が実施され、主要解析時点における奏効率は表26のとおりであった。

<sup>16)</sup> 本品輸注前の脱落例は43例（29.3%）であり、主な試験脱落理由は死亡16例、主治医判断12例及び製造失敗9例であった。また、登録から本品投与までの期間の中央値（範囲）は54日（30日～357日）であった。

<sup>17)</sup> 再発又は難治性のDLBCL患者を対象としたイブルチニブ等の臨床試験において、奏効率は14%～21.7%と報告されていた（Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10: 192-6、Hematology 2008; 13: 261-6、Blood 2012; 120: Abstract 686）ことから、閾値は20%と設定された。

表 26 有効性の主要解析結果  
(IRC 判定、有効性の解析対象集団、2017 年 3 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 81 例	日本人集団 2 例
CR	32 (39.5)	1 (50.0)
PR	11 (13.6)	1 (50.0)
SD	11 (13.6)	0
PD	18 (22.2)	0
不明	9 (11.1)	0
奏効 (CR+PR)	43	2
(奏効率 [95%CI*] (%))	(53.1 [41.7, 64.3])	(100 [15.8, 100])

\* : Clopper-Pearson 法

また、2017 年 12 月 8 日データカットオフ日として追加解析が実施され、追加解析時点における奏効率は表 27 のとおりであった。なお、追加解析時点 (2017 年 12 月 8 日データカットオフ) で、C2201 試験に登録された 165 例 (主要コホート : 145 例、コホート A : 19 例) に対して白血球アフェレーシスが実施され、111 例 (主要コホート : 95 例、コホート A : 16 例) に本品が投与された。うち、主要コホートにおいて本品投与後 3 カ月の追跡調査 (又は早期に中止) が行われた 93 例が追加解析における有効性の解析対象集団とされ、本品が投与された 111 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

表 27 有効性の追加解析結果 (IRC 判定、有効性の解析対象集団、2017 年 12 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 93 例	日本人集団 3 例
CR	37 (39.8)	1 (33.3)
PR	11 (11.8)	1 (33.3)
SD	14 (15.1)	0
PD	24 (25.8)	1 (33.3) *1
不明	7 (7.5)	0
奏効 (CR+PR)	48	2
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(51.6 [41.0, 62.1])	(66.7 [9.4, 99.2])

\*1 : 試験組入れ時には DLBCL と診断されていたが、本品の投与の 1 カ月後に神経内分泌腫瘍と診断された

\*2 : Clopper-Pearson 法

さらに、2017 年 12 月 8 日をデータカットオフ日として日本人患者における本品の有効性及び安全性を検討する目的の追加解析が実際され、奏効率は表 28 のとおりであった。

表 28 奏効率の追加解析結果  
(IRC 判定、有効性の解析対象集団、2017 年 12 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)
	日本人集団 9 例
CR	5 (55.6)
PR	2 (22.2)
SD	0
PD	2 (22.2)
奏効 (CR+PR)	7
(奏効率 [95%CI*] (%))	(77.8 [40.0, 97.2])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本品投与後から 30 日以内において、3/111 例 (2.7%) の死亡が認められた。死因は、疾患進行 3 例であり、いずれも本品又は LD 化学療法との因果関係は否定された。また、本品投与後 30

日超において、50/111例（45.0%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行42例、多臓器機能不全症候群2例、脳出血、出血性十二指腸潰瘍、神経内分泌癌、肺出血、慢性腎臓病及び敗血症各1例であり、そのうち肺出血1例<sup>18)</sup>は本品及びLD化学療法のいずれか又は両方との因果関係が否定されなかった。日本人患者において、有害事象による死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：B2205J 試験<2014年8月～実施中 [データカットオフ日：2014年12月31日]>）

3歳（スクリーニング時）～21歳以下（B-ALLの初回診断時）<sup>19)</sup>の再発又は難治性<sup>20)</sup>のB-ALL患者（目標登録症例数：67例、目標投与例数：50例）を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1カ国9施設で実施された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、体重50kg以下の場合には、目標用量 $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg（許容用量： $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg）、体重50kg超の場合には、目標用量 $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（許容用量： $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与することとされた。また、本品製造期間中（登録後からLD化学療法前まで）の患者の病状を安定させるために、治験責任医師により適切と判断された化学療法（ブリッジング療法）を行うことが許容された。さらに、本品の生着と増殖を促進することを目的として、本品の投与予定日の1週間以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の2日前までに、前処置として以下のLD化学療法を完了しておくこととされた。

#### <LD化学療法>

- シクロホスファミド  $500 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビン  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回4日間点滴静注
- シクロホスファミド及びフルダラビンの投与が困難な患者<sup>21)</sup>には、シタラビン  $500 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$  を1日1回3日間点滴静注

登録された35例に対し白血球アフェレーシスが行われ、29例に本品が投与された<sup>22)</sup>。本品が投与された全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

主要評価項目は、IRCにより判定される、B2202試験と同一の効果判定基準に基づく本品投与6カ月以内の寛解率（CR又はCRiを達成した患者の割合）と設定された。

<sup>18)</sup> 67歳男性。消化管出血の既往あり。本品投与後1日目にGrade2のCRSを認めた。3日目にはCRSはGrade3に悪化し、 $40.4^\circ\text{C}$ の発熱を認めた。5日目には集中治療室に入室するも、11日目にはCRSは回復したため集中治療室から退室した。14日目には低血圧、低酸素血症、精神状態の変化等を伴う2回目のCRSを認めた。23日目にはGrade4の血小板数減少を認め、血小板輸血を行った。30日目にはCRSは回復した。34日目にもGrade4の血小板数減少を認め、血小板輸血を行った。37日目にGrade3の消化管出血、Grade4の腫瘍出血及び肺出血を認めた。45日に再び腫瘍出血及び肺出血を認め、輸血、エピネフリン投与及び心肺蘇生などを行うも死亡した。

<sup>19)</sup> 3～25歳までの患者が組み入れられた。

<sup>20)</sup> 以下の①～⑥のいずれかに該当する患者が組み入れられることとされた

① 2回以上の骨髄再発が認められた、②同種HSCT後に骨髄再発し、同種HSCTから6カ月以上経過している、③同種HSCTの適応がない、④初発のALLに対し標準的な同一化学療法内で2サイクル施行後にCRが得られない、⑤再発したALLに対する1サイクルの化学療法を施行後にCRが得られない、⑥フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、TKI不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。

<sup>21)</sup> シクロホスファミドによるGrade4の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者。

<sup>22)</sup> 本品輸注前の脱落例は6例（17.1%）であり、試験脱落の理由は死亡4例及び製造失敗2例であった。また、登録から本品輸注までの期間の中央値（範囲）は37日（24日～86日）であった。

試験開始後に治験実施計画書の改訂（20●●年●●月●●日付け）が行われ、B2205J 試験に登録され Penn で製造された本品を投与された少なくとも 50 例で 6 カ月以上の追跡調査期間が終了又は B2205J 試験を早期中止した時点で中間解析を実施することとされた。また、B2205J 試験に登録され Penn 及び申請者により製造された本品を投与された全例で 6 カ月以上の追跡調査期間が終了又は B2205J 試験を早期中止した時点で最終解析を実施することとされた。なお、中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間及び最終解析における有意水準を O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づき算出することとされた。

有効性について、20●●年●●月●●日をデータカットオフ日として中間解析が実際され、主要評価項目として設定された IRC 判定による寛解率は表 29 のとおりであり、寛解率の 98.95%CI の下限値（43.6%）は予め設定された閾値寛解率 20%<sup>23)</sup> を上回った。

**表 29 寛解率の中間解析結果**  
(IRC 判定、中間解析時点の有効性の解析対象集団、20●●年●●月●●日データカットオフ)

	例数 (%)
	29 例
CR	18 (62.1)
CRi	2 (6.9)
NR	7 (24.1)
不明	2 (6.9)
寛解 (CR+CRi)	20
(寛解率 [98.95%CI*] (%))	(69.0 [43.6, 88.1])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本品投与後から 30 日以内において、2/29 例（6.9%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行及び塞栓性脳卒中各 1 例であり、そのうち、塞栓性脳卒中 1 例<sup>24)</sup> は本品との因果関係は否定されたが、LD 化学療法との因果関係は否定されなかった。また、本品投与後 30 日超において、8/29 例（27.6%）の死亡が認められた。死因はいずれも疾患進行であった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外臨床試験

#### 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : B2102J 試験<2010 年 3 月～2015 年 7 月>)

18 歳以上の再発又は難治性<sup>25)</sup> の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫患者（目標登録例数：30 例）を対象に、本品の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1 カ国 1 施設で実施された。

用法及び用量又は使用方法は、目標用量  $5.0 \times 10^9$  個（許容用量： $1.5 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$  個）を 3 回に分割し（全細胞用量の 1 回目：10%、2 回目：30%、3 回目：60%）、静脈内投与することとされた。

<sup>23)</sup> 小児及び AYA の 2 つ以上の化学療法歴のある再発又は難治性の B-ALL 患者を対象としたクロファラビンの臨床試験において、寛解率は 20%と報告されていたことから（J Clin Oncol. 2006; 24: 1917-23）、閾値は 20%と設定された。

<sup>24)</sup> ●●歳女性。LD 化学療法として、シクロホスファミド及びフルダラビンの投与を受けた。本品投与後 2 日目に CRS 及び Grade 3 の FN を認めた。本品投与後 6 日目に便培養にてクロストリジウム・ディフィシル感染を認めた。抗菌剤等で治療し、本品投与後 17 日目に FN は回復した。本品投与後 21 日目に再び Grade 3 の FN を認め、本品投与後 24 日目には Grade 4 の塞栓性脳卒中、Grade 2 の錯乱状態等を認め、気管内挿管が行われた。同日の CT 検査では脳出血、心エコーでは左心房に腫瘤を認め、31 日目に塞栓性脳卒中にて死亡した。剖検の結果、心房内に認められた凝血塊はムコールに感染していた。

<sup>25)</sup> HSCT を含む標準的な治療選択肢のない患者が組み入れられた。

安全性について、本品投与後から30日以内において、死亡は認められなかった。また、本品投与後30日超において、8/20例（40.0%）の死亡が認められ、死因は、心筋梗塞、移植片対宿主病、シェードモナス感染、敗血症、腺癌、出血、原因不明及び疾患進行各1例であった。うち、シェードモナス感染1例<sup>26)</sup>は本品との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱa 相試験（CTD 5.3.5.2-3：B2101J 試験<2012年3月～実施中 [データカットオフ日：20( )年( )月( )日] >）

1～24歳までの再発又は難治性<sup>25)</sup>のB細胞性の白血病及び悪性リンパ腫患者（目標登録例数：86例）を対象に、本品の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1カ国1施設で実施された。

用法及び用量又は使用方法は、 $1.5 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ 個を3回に分割し（全細胞用量の1回目：10%、2回目：30%、3回目：60%）、静脈内投与することとされた。

安全性について、本品の最終投与後30日以内において、死亡は3/56例（5.4%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、本品との因果関係は否定された。

#### 7.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-2：A2201 試験<2013年1月～実施中 [データカットオフ日：20( )年( )月( )日] >）

18歳以上の再発又は難治性<sup>27)</sup>のCLL患者（目標登録例数：30例）を対象に、本品の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1カ国1施設で実施された。

用法及び用量又は使用方法は、低用量（ $1.0 \sim 5.0 \times 10^7$ 個）又は高用量（ $1.0 \sim 5.0 \times 10^8$ 個）を単回静脈内投与された。

安全性について、本品投与後から30日以内において、死亡は認められなかった。また、本品投与後30日超において、9/28例（32.1%）の死亡が認められた。死因は、疾患進行7例、低酸素症及び疾患進行/処置後感染（骨髄穿刺部位の感染）各1例であった。うち、低酸素症1例<sup>28)</sup>及び処置後感染1例は本品との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、小児及びAYAのB-ALL、並びにDLBCLに対する本品の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の2つの国際共同第Ⅱ相試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

- 小児及びAYAの再発又は難治性のB-ALL患者を対象としたB2202試験
- 再発又は難治性のDLBCL患者を対象としたC2201試験

また、日本人患者に対する本品の有効性及び安全性については、日本人患者における本品の有効性及

<sup>26)</sup> ●歳男性のCLL患者。本品投与後639日目の死亡。

<sup>27)</sup> 2つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

<sup>28)</sup> ●歳男性のCLL患者。本品投与後3日目にGrade3の肺臓炎及びGrade2の発熱を認めた。4日目にGrade4の呼吸困難を認め、集中治療室に入室した。5日目のCT検査の結果、化学療法に伴う肺臓炎と診断された。副腎皮質ステロイド投与等にて肺臓炎は改善し、患者は退院した（日付不明）。その後、本品投与後62日目に低酸素血症を認め、気管内挿管を行った。63日目の気管支鏡検査では両肺出血を認めた。高用量の副腎皮質ステロイドにて治療するも、72日目に低酸素血症にて死亡した。

び安全性を検討することを目的とした B2202 試験及び C2201 試験の日本人コホートの情報に基づき検討することとした。

## 7.R.2 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL における有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、B2202 試験の主要評価項目、並びに小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL の患者に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

B2202 試験の対象とされた小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者の予後は不良で全生存期間の中央値は 3～6 カ月程度と報告 (J Clin Oncol 2010; 28: 648-54 等) されている。OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において寛解が得られることは臨床的に意義があり、B2202 試験の主要評価項目として寛解率を設定したことは適切と考える。

なお、B2202 試験の効果判定基準については、試験計画時の ALL の国際ワーキンググループ (IWG) ガイドライン (J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9) 及び米国血液学会の報告 (Blood 2007; 109: 1810-6) に基づき作成された NCCN ガイドライン 2013 年版を参考に、独自の基準を設定した。NCCN ガイドラインと B2202 試験の基準との主な差異及びその差異が生じた理由は表 30 のとおりである。

表 30 NCCN ガイドラインと B2202 試験との間での効果判定基準 (抜粋) の主な差異

差異がある項目	NCCN ガイドライン	B2202 試験	差異が生じた理由
判定基準の分類	「CR」、「CRi」、「難治性」、「病態進行」、「再発」の 5 分類	「CR」、「CRi」、「無効」、「再発」の 4 分類	本品の有効性を評価する上で、「難治性」と「病態進行」を区別する必要はないことから、いずれも「無効」と評価することとした。
CR の定義 (髄外病変)	髄外病変を認めないこと。	<ul style="list-style-type: none"> <li>髄外病変に起因すると考えられる臨床的所見 (診察及び中枢神経系症状の評価) がないこと。</li> <li>追加評価 (腰椎穿刺検査、中枢神経系画像検査、生検等の脳脊髄液検査等) が行われた場合には、追加評価で寛解状態が確認されていること。</li> </ul>	NCCN ガイドラインでは明確な定義がないことから、定義を明確にした。
CR の定義 (3 血球系統の造血)	3 血球系統の造血を認めること。	末梢血の検体採取前の 7 日以内に血小板又は好中球輸血を受けていない状態で、末梢血の血球数が回復していること。	NCCN ガイドラインで明確な定義がないことから、定義を明確にした。

B2202 試験の有効性の中間解析において、事前に設定された閾値寛解率を有意に上回る結果が認められた (7.1.1.1 参照) ことに加え、以下の点等を考慮すると、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者に対する本品の有効性は期待できると考える。

- 小児及び AYA の再発又は難治性の ALL 患者において骨髄 MRD 陰性が得られることにより良好な予後が期待できると報告 (Lancet 2001; 358: 1239-41 等) されているが、B2202 試験では MRD 陰性<sup>29)</sup>

<sup>29)</sup> 中央検査機関において FCM 法により測定され、0.01%未満を MRD 陰性とされた。

を伴う寛解が得られた患者は 61/75 例 (81.3%) であり、特に本品の投与後 3 カ月以内に CR 又は CRi が得られたすべての患者で骨髄 MRD 陰性を達成していること。

- 寛解を達成した患者における寛解持続期間の中央値は、寛解持続割合が 50%に到達していないため算出できず (追跡期間中央値: 9.92 カ月)、持続した寛解が得られていること。
- 小児及び AYA の再発又は難治性の ALL 患者の OS (中央値) は 3~6 カ月程度であると報告 (J Clin Oncol 2010; 28: 648-54、J Clin Oncol 2010; 28: 2339-47 等) されているが、B2202 試験の 75 例の本品投与例の最終解析時点における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は 19.1 [15.2, 算出できず]、12 カ月生存率 [95%CI] (%) は 76.4 [62.7, 85.5] であり、OS についても過去の報告と比較して本品の有効性が期待できる成績が得られていること。なお、生存期間の swimmer's plot は、図 3 のとおりであった。

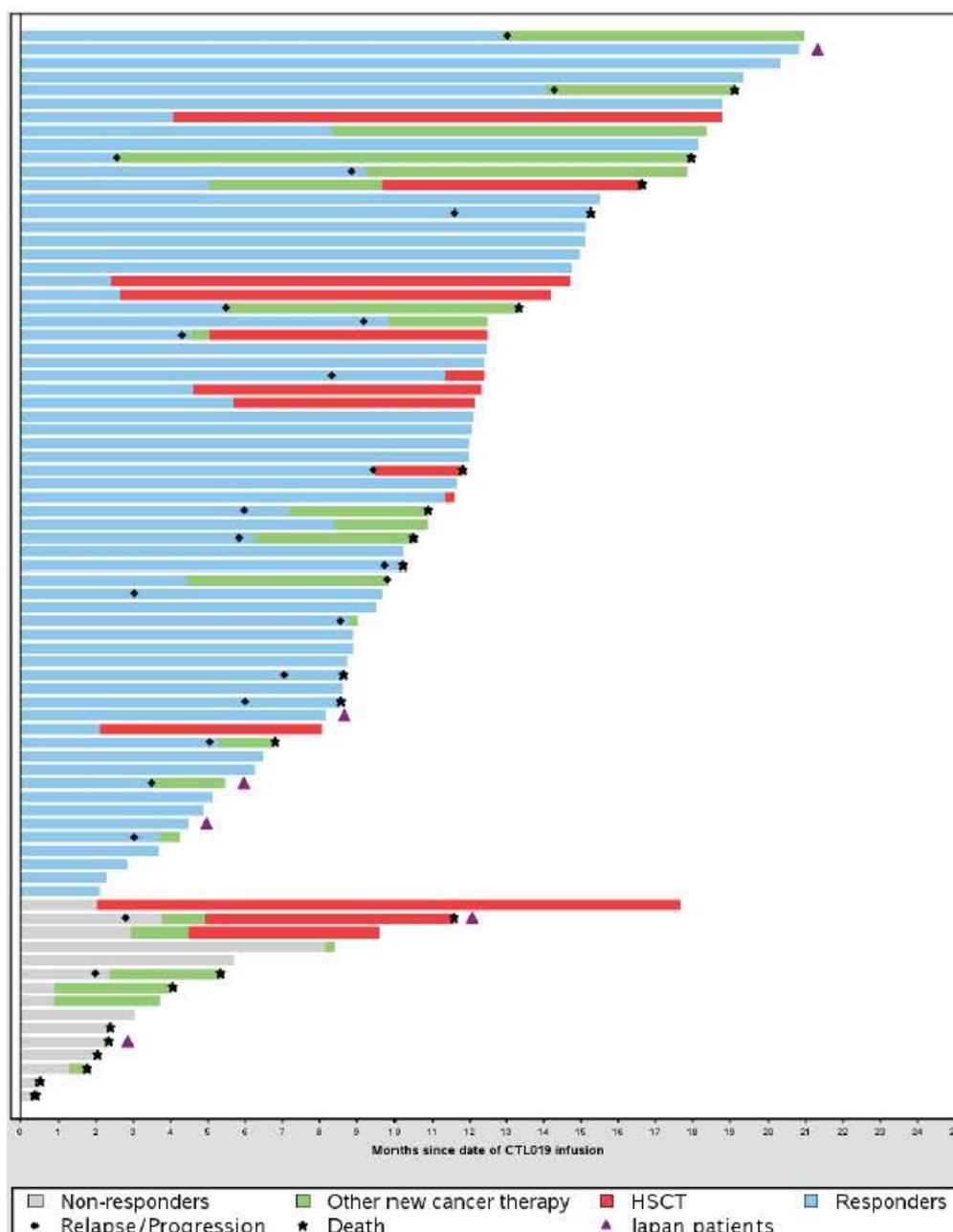


図 3 B2202 試験の swimmer's plot  
(データカットオフ日は外国人: 2017年4月25日、日本人: 2017年4月25日)

- 年齢区分に係わらず本品の有効性が期待でき、特に予後不良（小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版日本小児血液・がん学会等）とされる 10 歳以上の患者においても高い奏効率が得られていること（表 31）。

表 31 年齢別の解析結果  
(中央判定、有効性の解析対象集団、2017 年 4 月 25 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	10 歳未満 31 例	10 歳以上 18 歳未満 31 例	18 歳以上 13 例
CR	16 (51.6)	22 (71.0)	7 (53.8)
CRi	8 (25.8)	5 (16.1)	3 (23.1)
No response	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (15.4)
Unknown	4 (12.9)	3 (9.7)	1 (7.7)
寛解 (CR+CRi)	24	27	10
(寛解率 [95%CI*] (%))	(77.4 [58.9, 90.4])	(87.1 [70.2, 96.4])	(76.9 [46.2, 95.0])

\* : Clopper-Pearson 法

- 一般に予後不良と考えられる下記の集団においても本品の有効性が期待できる結果が得られていること。
  - HSCT 治療歴のある患者及び HSCT 治療歴のない患者において、寛解がそれぞれ 38/46 例 (82.6%) 及び 23/29 例 (79.3%) で認められ、HSCT 実施後の再発又は難治性の患者においても HSCT 治療歴のない患者と同等の有効性が期待できること。
  - 2 つ以上の化学療法を受けても CR が得られない難治性の患者において、寛解が 5/6 例 (83.3%) で認められたこと。
  - 高リスクの遺伝子変異<sup>30)</sup> を有する患者において、寛解が 22/28 例 (78.6%) で認められたこと。
  - ダウン症候群の合併がある患者において、寛解が 5/6 例 (83.3%) で認められたこと。
- B2202 試験の追加解析 (2017 年 4 月 25 日データカットオフ) の結果、日本人患者 6 例のうち、4 例で寛解 (CR : 3 例、CRi : 1 例) が認められ、寛解率 [95%CI] (%) は 66.7 [22.3, 95.7] であり (7.1.1.1 参照)、4 例全例で骨髄 MRD 陰性を達成した。加えて、CR が得られた 3 例のうち、1 例は本品の投与後 106 日目に再発したが、2 例は無再発で生存中 (本品の投与後 120 及び 169 日) であること (図 3) を考慮すると、日本人患者においても本品の有効性は期待できると考えること。

機構は、上記の申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、B2202 試験の対象となった患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.2 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者における LD 化学療法について

B2202 試験では、本品の投与予定日の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合、LD 化学療法を施行することが規定されていた (7.1.1.1 参照)。申請者は、LD 化学療法の臨床的意義、LD 化学療法に用いる抗悪性腫瘍剤の選択理由及び LD 化学療法別の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

<LD 化学療法の臨床的意義について>

本品の投与前に化学療法を行うことで、自然免疫能の強化 (Ann Oncol 1996; 7: 827-35)、サイトカインの利用の増大 (Nat Immunol 2001; 2: 1032-9)、制御性 T 細胞 (J Exp Med 2002; 195:485-94) 及び骨髄由来

<sup>30)</sup> BCR-ABL 融合遺伝子、MLL 遺伝子再構成等を有する患者

免疫抑制細胞数が減少し (J Exp Med 2002; 195: 485-94 及び Eur J Immunol 2001; 31: 2642-51)、CAR 発現 T 細胞の生着と生体内の増殖が促進され、本品の抗腫瘍効果の増強が期待できると考える。

<LD 化学療法に用いる抗悪性腫瘍剤について>

骨髄非破壊的移植による同種 HSCT での投与経験及び Penn における本品の臨床試験での投与経験から、シクロホスファミド及びフルダラビン、又はシクロホスファミド及びフルダラビンの投与が適さない患者ではシタラビン及びエトポシドを投与するレジメンを選択した。

<LD 化学療法の有効性及び安全性について>

同一の LD 化学療法を行うこととした B2202 試験及び B2205J 試験の結果を併合して解析した。

B2202 試験及び B2205J 試験において、LD 化学療法を受けた患者は 99 例 (シクロホスファミド及びフルダラビンの併用投与 : 97 例、シタラビン及びエトポシドの併用投与 : 2 例) であった。

シクロホスファミド及びフルダラビンを規定どおりの用法・用量で投与されたのは 87 例であり、10 例では減量された。また、シタラビン及びエトポシドの併用投与を受けた患者 2 例は、規定どおりの用法・用量で投与された。

シクロホスファミド及びフルダラビンの有効性について、併用投与を受けた 97 例のうち、併用投与後に白血球数が測定され末梢血白血球数が 1,000/μL 以下であったのは 79 例 (81.4%) であった。また本品の投与により CR が 58 例 (59.8%)、CRi が 20 例 (20.6%) で認められ、寛解率 [95%CI] (%) は 80.4 [71.1, 87.8] であった。

シクロホスファミド及びフルダラビンの安全性について、併用投与された患者 (97 例) の安全性の概要及び本品の投与から 8 週間以内に発現した本品の投与に際して特に注意を要する有害事象 (CRS、TLS、FN、感染、神経障害及び骨髄抑制<sup>31)</sup>) の発現状況は、表 32 及び 33 のとおりであった。シクロホスファミド及びフルダラビンを併用投与された患者で、本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現率が明確に高くなる等の懸念はなく、安全性について特段の注意を要する状況ではないと考える。

表 32 安全性の概要 (B2202 試験及び B2205J 試験)

	例数 (%)
	97 例
全有害事象	97 (100)
Grade 3 以上の有害事象	83 (85.6)
死亡に至った有害事象	6 (6.2)
重篤な有害事象	74 (76.3)

表 33 特に注意を要する有害事象 (B2202 試験及び B2205J 試験)

	例数 (%)	
	97 例	
	全 Grade	Grade 3 又は 4
CRS	78 (80.4)	41 (42.3)
TLS	2 (2.1)	2 (2.1)
FN	35 (36.1)	35 (36.1)
感染症	41 (42.3)	18 (18.6)
神経障害	35 (36.1)	10 (10.3)
骨髄抑制	36 (37.1)	31 (32.0)

<sup>31)</sup> 本品の投与後 28 日目までに回復しない事象を集計した。

シタラビン及びエトポシドの有効性について、併用投与を受けた2例<sup>32)</sup>では、本品の投与時に末梢白血球数がそれぞれ140及び600/ $\mu$ Lと、リンパ球数の減少を達成したものの、2例ともに原疾患の増悪により本品の投与後10日目に死亡したため、有効性の評価が困難であった。

シタラビン及びエトポシドの安全性について、B2202試験の1例でGrade3の嘔吐及び血中フィブリノゲン減少が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。シタラビン及びエトポシドを併用投与された患者は少なく、評価に限界があるものの、現時点で特段の注意を要する状況ではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与予定日の1週間以内の末梢白血球数が1,000/ $\mu$ Lを超える場合にはLD化学療法を実施することが規定されており、実施しなかった場合との比較はできていないことから、LD化学療法が本品の有効性及び安全性に与える影響については明確になっていない。

しかしながら、以下の点を考慮すると、本品の投与予定日の1週間以内の末梢白血球数が1,000/ $\mu$ Lを超える場合には、LD化学療法(シクロホスファミド及びフルダラビン、又はシタラビン及びエトポシド)を行うことが推奨されると考える。

- 公表論文に基づき、本品の投与前にLD化学療法を行うことで有効性が期待できるとの上記の申請者の説明には一定の理解が可能であること。
- B2202試験及びB2205J試験において、シクロホスファミド及びフルダラビンの併用投与により末梢白血球数の減少が認められ、さらに本品の有効性が期待できる成績が得られていること。
- B2202試験及びB2205J試験では、シタラビン及びエトポシドの併用投与を受けたのは2例のみであり、いずれの患者も本品の投与後10日目に死亡していることから、シタラビン及びエトポシドの併用投与が本品の有効性に与える影響については不明である。しかしながら、シタラビン及びエトポシドの併用投与により末梢白血球数が減少することが確認されていること、医療現場においてはシクロホスファミド及びフルダラビンの投与が困難な患者が一定数いることを考慮すると、LD化学療法としてシタラビン及びエトポシドの併用投与の選択肢を残すべきと考えること。
- LD化学療法の安全性についても、現時点で特段の注意を要する状況ではなく、忍容可能であること。

### 7.R.3 再発又は難治性のDLBCLにおける有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性のDLBCL患者に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.3.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、C2201試験の主要評価項目及び再発又は難治性のDLBCL患者に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

C2201試験の対象とされた再発又は難治性のDLBCL患者に対して、奏効が得られた患者の予後は良好であると報告(Bone Marrow Transplant 2016; 51: 51-7等)されていること等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えたことから、C2201試験の主要評価項目として奏効率を設定した。なお、奏効率の判定基準としては、国際的に用いられているLugano基準を用いるこ

<sup>32)</sup> いずれもシタラビンとエトポシドの治療歴を有していた。

ととした。

C2201 試験の有効性の中間解析において、事前に設定された閾値奏効率を有意に上回る奏効率が認められた(7.1.1.2 参照) ことに加え、以下の点等を考慮すると、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本品の有効性は期待できると考える。

- 奏効が得られた患者における奏効持続期間の中央値は、奏効持続割合が 50%に到達していないため算出できず(追跡期間中央値:13.9 カ月)、持続した奏効が得られていること。
- 再発又は難治性の DLBCL の OS(中央値)が 4.4~6.3 カ月程度であると報告(Bone Marrow Transplant 2016; 51: 51-7 等) されているが、C2201 試験の 111 例の本品投与例の追加解析時点(2017 年 12 月 8 日データカットオフ) における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は 11.7 [6.6, 算出できず]、12 カ月生存率 [95%CI] (%) は 49.0 [38.5, 58.7] であり、OS についても過去の報告と比較して本品の有効性が期待できる成績が得られていること。なお、生存期間の swimmer's plot は、図 4 のとおりであった。

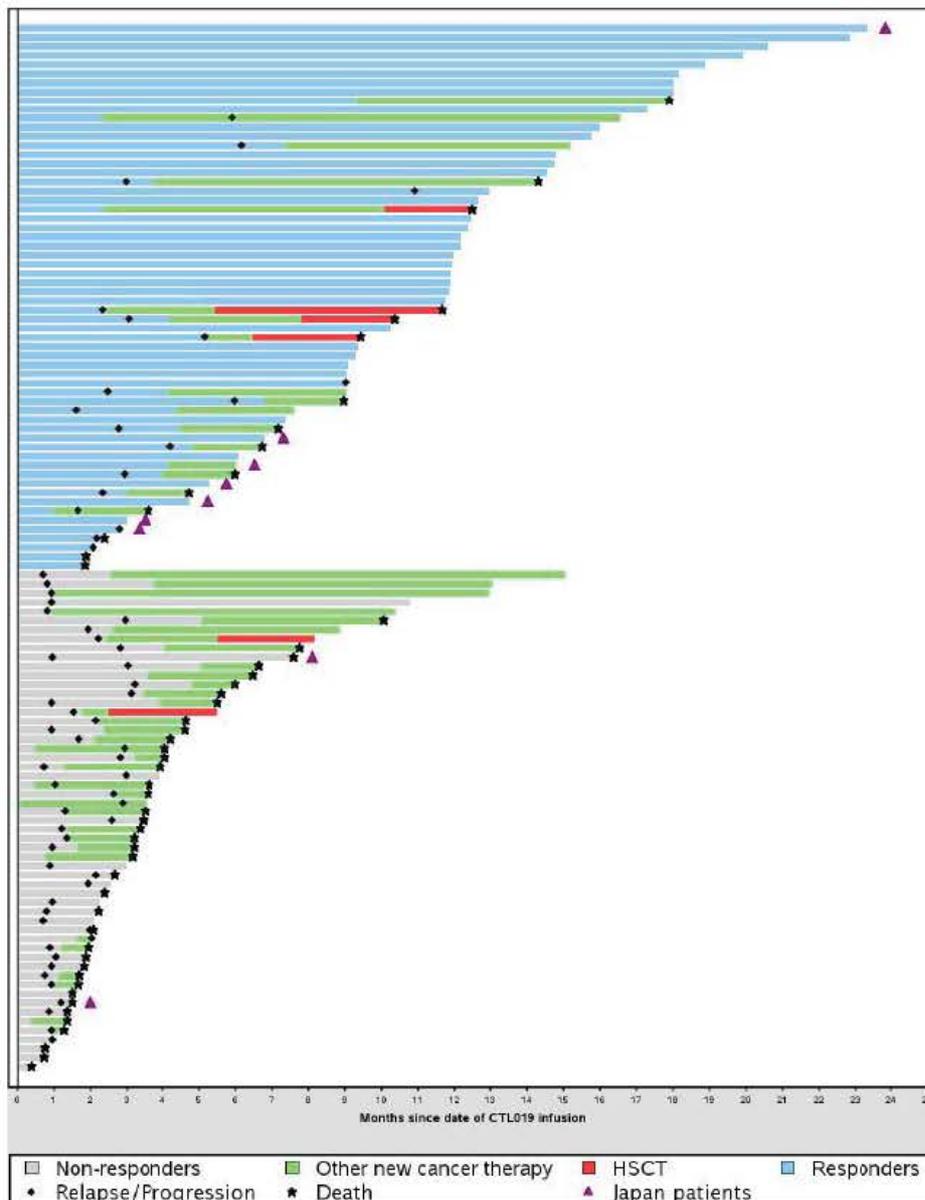


図 4 C2201 試験の swimmer's plot  
(データカットオフ日は外国人:2017 年 12 月 8 日、日本人:20●●年●●月●●日)

- 日本人患者（9例）における本品の有効性等を検討することを目的とする C2201 試験の日本人追加解析（2020年12月1日データカットオフ）の結果、7例で奏効（CR：5例、PR：2例）が認められ、奏効率 [95%CI] (%) は 77.8 [40.0, 97.2] であった（7.1.1.2 参照）。また、CR が得られた5例のうち、4例が無再発で生存中（本品の投与後 90、91、78 及び 550 日）であることを考慮すると、日本人患者においても本品の有効性は期待できると考えること。

機構は、上記の申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、C2201 試験の対象となった患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.3.2 DLBCL 患者における LD 化学療法について

C2201 試験では本品の投与予定日の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合、LD 化学療法を施行することが規定されていた（7.1.1.2 参照）。申請者は、LD 化学療法に用いる抗悪性腫瘍剤の選択理由及び LD 化学療法別の有効性及び安全性について、以下のように説明している。なお、DLBCL 患者における LD 療法の臨床的意義については、B-ALL 患者と同一である（7.R.2.2 参照）。

<LD 化学療法に用いる抗悪性腫瘍剤について>

CD19 陽性の非ホジキンリンパ腫患者に対する CAR-T 細胞療法の臨床開発においてシクロホスファミド及びフルダラビンが投与されていたことから（Sci Transl Med 2016; 8: 355ra116）、シクロホスファミド及びフルダラビンを選択した。さらに、シクロホスファミド及びフルダラビンの投与が適さない患者では、非ホジキンリンパ腫においてリンパ球を減少させる作用が強いと考えられたベンダムスチンの単独投与を選択した。

<LD 化学療法の有効性及び安全性について>

C2201 試験で LD 化学療法を受けた患者は 103 例（シクロホスファミド及びフルダラビンの併用投与：81 例<sup>33)</sup>、ベンダムスチン単独投与：22 例）であった。

有効性について、シクロホスファミド及びフルダラビンの併用投与、並びにベンダムスチンの単独投与を受けた患者のうち、規定どおりの用法・用量が投与されたのは、それぞれ 63 例及び 20 例、規定外の用法・用量で投与されたのは、それぞれ 17 例及び 2 例であった。

LD 化学療法別の奏効率の結果は、表 34 のとおりであった。

表 34 LD 化学療法別の解析結果（中央判定、2017年12月8日データカットオフ）

	例数 (%)	
	シクロホスファミド及びフルダラビン 68 例	ベンダムスチン 18 例
CR	28 (41.2)	7 (38.9)
PR	9 (13.2)	2 (11.1)
SD	10 (14.7)	3 (16.7)
PD	16 (23.5)	4 (22.2)
不明	5 (7.4)	2 (11.1)
奏効 (CR+PR)	37	9
(奏効率 [95%CI*] (%))	(54.4 [41.9, 66.6])	(50.0 [26.0, 74.0])

\* : Clopper-Pearson 法

<sup>33)</sup> 1 例では主治医の判断にてシクロホスファミドが単独投与された。

安全性について、安全性の概要及び本品の投与から 8 週間以内に発現した本品の投与に際して特に注意を要する有害事象（CRS、TLS、FN、感染、神経障害及び骨髄抑制<sup>34)</sup>）の発現状況は、表 35 及び 36 のとおりであった。

表 35 安全性の概要（C2201 試験）

	例数 (%)	
	シクロホスファミド及びフルダラビン 81 例	ベンダムスチン 22 例
全有害事象	81 (100)	22 (100)
Grade 3 以上の有害事象	71 (87.7)	21 (95.5)
死亡に至った有害事象	7 (8.6)	2 (9.1)
重篤な有害事象	51 (63.0)	16 (72.7)

表 36 特に注意を要する有害事象（C2201 試験）

	例数 (%)			
	シクロホスファミド及びフルダラビン 81 例		ベンダムスチン 22 例	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
CRS	44 (54.3)	15 (18.5)	15 (68.2)	6 (27.3)
TLS	0	0	0	0
FN	13 (16.0)	12 (14.8)	3 (13.6)	3 (13.6)
感染症	29 (35.8)	18 (22.2)	5 (22.7)	2 (9.1)
神経障害	16 (19.8)	10 (12.3)	5 (22.7)	2 (9.1)
骨髄抑制	35 (43.2)	26 (32.1)	9 (40.9)	6 (27.3)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の投与予定日の 1 週間以内の末梢白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合には LD 化学療法を実施することが規定されており、実施しなかった場合との比較ではできていないことから、LD 化学療法が本品の有効性等に与える影響については明確になっていない。

しかしながら、C2201 試験において、シクロホスファミド及びフルダラビンの併用投与又はベンダムスチンの単独投与のいずれにおいても本品の有効性が期待できる成績が得られていること等を考慮すると、本品の投与予定日の 1 週間以内の末梢白血球数が 1,000/ $\mu$ L を超える場合には、LD 化学療法（シクロホスファミド及びフルダラビン、又はベンダムスチンの単独投与）を行うことが推奨されたと考える。

#### 7.R.4 安全性について（有害事象については、「9. 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低 $\gamma$ -グロブリン血症及び TLS であり、本品の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

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

<sup>34)</sup> 本品の投与後 28 日目までに回復しない事象を集計した。

#### 7.R.4.1 小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者における本品の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、小児及び AYA の B-ALL 患者における本品の安全性について、以下のように説明している。B2202 試験における安全性の概要 (2017 年 4 月 25 日データカットオフ) は、表 37 のとおりであった。

表 37 安全性の概要 (B2202 試験)

	例数 (%)	
	75 例	
全有害事象	75 (100)	
Grade 3 又は 4 の有害事象	66 (88.0)	
重篤な有害事象	58 (77.3)	
本品投与後 30 日以内の死亡	2 (2.7)	
本品投与後 30 日超の死亡	17 (22.7)	

B2202 試験における発現率が 10%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 発現率が 10%以上の有害事象 (B2202 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (100)	66 (88.0)
血液及びリンパ系障害		
FN	27 (36.0)	27 (36.0)
貧血	23 (30.7)	9 (12.0)
心臓障害		
頻脈	17 (22.7)	3 (4.0)
胃腸障害		
嘔吐	22 (29.3)	1 (1.3)
悪心	19 (25.3)	2 (2.7)
下痢	18 (24.0)	1 (1.3)
便秘	14 (18.7)	0
腹痛	11 (14.7)	2 (2.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	30 (40.0)	10 (13.3)
疲労	16 (21.3)	0
免疫系障害		
CRS	58 (77.3)	35 (46.7)
低 $\gamma$ グロブリン血症	25 (33.3)	4 (5.3)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	9 (12.0)	2 (2.7)
臨床検査		
血小板数減少	23 (30.7)	14 (18.7)
好中球数減少	22 (29.3)	20 (26.7)
白血球数減少	21 (28.0)	14 (18.7)
AST 増加	20 (26.7)	11 (14.7)
ALT 増加	18 (24.0)	7 (9.3)
リンパ球数減少	16 (21.3)	15 (20.0)
血中ビリルビン増加	13 (17.3)	9 (12.0)
国際標準比増加	9 (12.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	29 (38.7)	11 (14.7)
低カリウム血症	20 (26.7)	11 (14.7)
低リン酸血症	18 (24.0)	9 (12.0)
低カルシウム血症	16 (21.3)	5 (6.7)
高尿酸血症	9 (12.0)	1 (1.3)
高血糖	8 (10.7)	4 (5.3)
筋骨格系及び結合組織障害		

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
四肢痛	13 (17.3)	1 (1.3)
背部痛	10 (13.3)	3 (4.0)
筋肉痛	10 (13.3)	0
関節痛	8 (10.7)	1 (1.3)
神経系障害		
頭痛	27 (36.0)	2 (2.7)
脳症	8 (10.7)	4 (5.3)
精神障害		
不安	12 (16.0)	2 (2.7)
譫妄	8 (10.7)	3 (4.0)
腎及び尿路障害		
急性腎障害	11 (14.7)	7 (9.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	18 (24.0)	14 (18.7)
咳嗽	17 (22.7)	0
肺水腫	12 (16.0)	7 (9.3)
鼻閉	9 (12.0)	0
胸水	8 (10.7)	3 (4.0)
頻呼吸	8 (10.7)	4 (5.3)
血管障害		
低血圧	22 (29.3)	15 (20.0)
高血圧	13 (17.3)	4 (5.3)

B2202 試験において、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、CRS 47 例 (69.0%)、FN 15 例 (20.0%)、低血圧 8 例 (10.7%)、発熱 7 例 (9.3%)、急性腎障害、低酸素症及び呼吸不全各 5 例 (6.7%) であった。うち、CRS 47 例、FN 13 例、低血圧 8 例、急性腎障害 4 例、発熱 3 例、並びに低酸素症及び呼吸不全各 2 例は本品との因果関係が否定されなかった。

本品投与後 30 日以内の死亡は 2 例 (疾患進行及び脳出血各 1 例) に認められ、脳出血の 1 例では本品との因果関係が否定されなかった。本品投与後 30 日超の死亡は 17 例 (疾患進行 12 例、脳炎、全身性真菌症、細菌性下気道感染、肝胆道系疾患及び不明各 1 例) であり、うち、脳炎及び全身性真菌症各 1 例では本品との因果関係が否定されなかった。

また、申請者は、本品の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

B2202 試験における日本人患者 (2017 年 1 月 1 日データカットオフ) 及び外国人患者 (2017 年 4 月 25 日データカットオフ) の安全性の概略は表 39 のとおりであった。

表 39 安全性の国内外差の概要 (B2202 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	6 例	73 例
全有害事象	6 (100)	73 (100)
Grade 3 以上の有害事象	6 (100)	64 (87.7)
重篤な有害事象	4 (66.7)	57 (78.1)
本品投与後 30 日以内の死亡	0	2 (2.7)

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少 (日本人患者 4 例 (66.7%)、外国人患者 20 例 (27.4%)、以下、同順)、肝機能異常 (4 例 (66.7%)、1 例 (1.4%))、低酸素症 (3 例 (50.0%)、17 例 (23.3%))、好中球減少症 (3 例 (50.0%)、5 例 (6.8%))、

血清フェリチン増加 (3例 (50.0%)、5例 (6.8%))、胸水 (2例 (33.3%)、6例 (8.2%))、播種性血管内凝固 (2例 (33.3%)、5例 (6.8%))、血中フィブリノゲン減少 (2例 (33.3%)、5例 (6.8%))、TLS (2例 (33.3%)、3例 (4.1%))、膵炎 (2例 (33.3%)、3例 (4.1%)) 及び心機能障害 (2例 (33.3%)、0例) であった。

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肝機能異常 (3例 (50.0%)、0例)、白血球数減少 (4例 (66.7%)、13例 (17.8%))、CRS (5例 (83.3%)、33例 (45.2%))、好中球減少症 (3例 (50.0%)、3例 (4.1%))、低酸素症 (3例 (50.0%)、13例 (17.8%))、急性腎障害 (2例 (33.3%)、6例 (8.2%)) 及び TLS (2例 (33.3%)、3例 (4.1%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2202 試験では、CRS 等の重篤な有害事象の発現が高率に認められており、小児及び AYA の再発又は難治性の B-ALL 患者に対する本品の投与にあつては、極めて慎重に患者の状態を観察し、有害事象が発現した際には、個々の事象に応じて対応する必要があると考える。また、日本人患者に対する本品の投与経験は限られており、本品の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で CRS 等の発現率の高い有害事象が認められていることから、日本人患者では、より慎重に有害事象の管理を行う必要があると考える。さらに、重篤な事象の発現率が高い CRS については、CRS が発現した際の対処法を含め、7.R.4.4.1 の項にて更に検討を行うこととした。

#### 7.R.4.2 再発又は難治性の DLBCL 患者における本品の安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、再発又は難治性の DLBCL 患者における本品の安全性について、以下のように説明している。

C2201 試験における安全性の概要 (2017 年 12 月 8 日データカットオフ) は、表 40 のとおりであった。

表 40 安全性の概要 (C2201 試験)

	例数 (%)
	111 例
全有害事象	111 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	99 (89.2)
重篤な有害事象	72 (64.9)
本品投与後 30 日以内の死亡	3 (2.7)
本品投与後 30 日超の死亡	50 (45.0)

C2201 試験における発現率が 10%以上の有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41 発現率が 10%以上の有害事象 (C2201 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (100)	99 (89.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	53 (47.7)	43 (38.7)
好中球減少症	22 (19.8)	22 (19.8)
FN	18 (16.2)	17 (15.3)
血小板減少症	14 (12.6)	13 (11.7)
心臓障害		
頻脈	12 (10.8)	3 (2.7)
胃腸障害		
下痢	35 (31.5)	1 (0.9)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)	
	111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	32 (28.8)	1 (0.9)
便秘	18 (16.2)	1 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	39 (35.1)	6 (5.4)
疲労	28 (25.2)	7 (6.3)
末梢性浮腫	17 (15.3)	0
悪寒	14 (12.6)	0
免疫系障害		
CRS	64 (57.7)	24 (21.6)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	13 (11.7)	2 (1.8)
臨床検査		
好中球数減少	38 (34.2)	37 (33.3)
白血球数減少	37 (33.3)	34 (30.6)
血小板数減少	37 (33.3)	31 (27.9)
血中クレアチニン増加	12 (10.8)	4 (3.6)
体重減少	12 (10.8)	3 (2.7)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	25 (22.5)	9 (8.1)
低マグネシウム血症	19 (17.1)	0
低リン酸血症	19 (17.1)	15 (13.5)
食欲減退	13 (11.7)	4 (3.6)
神経系障害		
頭痛	25 (22.5)	1 (0.9)
浮動性めまい	13 (11.7)	0
精神障害		
不安	12 (10.8)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	19 (17.1)	0
呼吸困難	19 (17.1)	5 (4.5)
血管障害		
低血圧	29 (26.1)	10 (9.0)

C2201 試験において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、CRS 30 例 (27.0%)、FN 9 例 (8.1%)、発熱 8 例 (7.2%)、急性腎障害、脳症及び疲労各 4 例 (3.6%) であった。うち、CRS 30 例、FN 及び発熱各 6 例、脳症 4 例、並びに急性腎障害及び疲労各 2 例は本品との因果関係が否定されなかった。

本品投与後 30 日以内の死亡は 3 例 (疾患進行 3 例) に認められ、いずれも本品との因果関係が否定された。本品投与後 30 日超の死亡は、50 例 (疾患進行 42 例、多臓器機能不全症候群 2 例、脳出血、出血性十二指腸潰瘍、神経内分泌癌、肺出血、慢性腎臓病及び敗血症各 1 例) であり、肺出血 1 例では本品との因果関係が否定されなかった。

また、申請者は、本品の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

C2201 試験における日本人患者 (20●●年●月●日データカットオフ) 及び外国人患者 (2017 年 12 月 8 日データカットオフ) の安全性の概略は表 42 のとおりであった。

表 42 安全性の国内外差の概要 (C2201 試験)

	例数 (%)	
	日本人集団 9 例	外国人集団 106 例
全有害事象	9 (100)	106 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (88.9)	95 (89.6)
重篤な有害事象	4 (44.4)	70 (66.0)
本品投与後 30 日以内の死亡	0	3 (2.8)

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退（日本人患者 3 例 (33.3%)、外国人患者 12 例 (11.3%)、以下、同順）、上咽頭炎（3 例 (33.3%)、5 例 (4.7%)）、リンパ球数減少（3 例 (33.3%)、2 例 (1.9%)）及び汎血球減少症（2 例 (22.2%)、2 例 (1.9%)）であった。

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（3 例 (33.3%)、1 例 (0.9%)）及び汎血球減少症（2 例 (22.2%)、1 例 (0.9%)）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C2201 試験では、CRS 等の重篤な有害事象の発現が高率に認められており、DLBCL 患者に対する本品の投与にあつては、極めて慎重に患者の状態を観察し、有害事象が発現した際には、個々の事象に応じて対応する必要があると考える。また、日本人患者に対する本品の投与経験は限られており、本品の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で汎血球減少等の発現率の高い有害事象が認められていることから、より慎重に有害事象の管理を行う必要があると考える。

#### 7.R.4.3 癌腫別の安全性の差異について

申請者は、小児及び AYA の B-ALL 患者と DLBCL 患者における本品の安全性の差異について、以下のように説明している。

B2202 試験（2017 年 4 月 25 日データカットオフ）及び C2201 試験（2017 年 12 月 8 日データカットオフ）における安全性の概要は、表 43 のとおりであった。

表 43 安全性の概要 (B2202 試験及び C2201 試験)

	例数 (%)	
	B2202 試験 75 例	C2201 試験 111 例
全有害事象	75 (100)	111 (100)
Grade 3 以上の有害事象	66 (88.0)	99 (89.2)
重篤な有害事象	58 (77.3)	72 (64.9)
本品投与後 30 日以内の死亡	2 (2.7)	3 (2.7)
本品投与後 30 日超の死亡	17 (22.7)	50 (45.0)

C2201 試験と比較して B2202 試験で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退（B2202 試験：38.7%、C2201 試験：11.7%、以下、同順）、低 $\gamma$ グロブリン血症（33.3%、8.1%）、ALT 増加（24.0%、0%）、AST 増加（26.7%、4.5%）、嘔吐（29.3%、9.0%）、FN（36.0%、16.2%）、CRS（77.3%、57.7%）、リンパ球数減少（21.3%、2.7%）、低カルシウム血症（21.3%、5.4%）及び低酸素症（24.0%、8.1%）であった。また、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、CRS（46.7%、21.6%）、FN（36.0%、

15.3%)、リンパ球数減少 (20.0%、1.8%)、低酸素症 (18.7%、3.6%)、AST 増加 (14.7%、0.9%)、食欲減退 (14.7%、3.6%)、低血圧 (20.0%、9.0%) 及び血中ビリルビン増加 (12.0%、1.8%) であった。

B2202 試験と比較して C2201 試験で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (C2201 試験 : 47.7%、B2202 試験 : 30.7%、以下、同順) であった。発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (38.7%、12.0%)、好中球減少症 (19.8%、4.0%) 及び白血球数減少 (30.6%、18.7%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2202 試験と C2201 試験の間で有害事象のプロファイルに明確な差異はないと考える。しかしながら、有害事象の発現率に 2 試験の間で差異があることには注意が必要であり、当該差異については資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.4.4 本品の安全性プロファイルの個別の事象について

機構は、以下の項では、主に B2202 試験及び C2201 試験における本品の安全性の結果を基に、発現率が高かった事象、重篤な有害事象が発現した事象に着目して検討を行った。

##### 7.R.4.4.1 CRS

申請者は、本品投与による CRS について、①臨床試験における CRS の発現状況、②CRS の発現及び重症化に関するリスク因子、③CRS に対する予防投与、及び④CRS が発現した際の管理について、それぞれ以下のように説明している。

##### ①臨床試験における CRS の発現状況：

CRS として、MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「ショック」、「マクロファージ活性化」及び「貪食細胞性組織球症」に該当する事象を集計したところ、表 44 のとおりであった。

PT*	例数 (%)			
	B2202 試験 75 例		C2201 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS (全体)	58 (77.3)	35 (46.7)	64 (57.7)	24 (21.6)
CRS	58 (77.3)	35 (46.7)	64 (57.7)	24 (21.6)
貪食細胞性組織球症	5 (6.7)	3 (4.0)	1 (0.9)	0

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