令 和 2 年 12月 3 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] アキシカブタゲン シロルユーセル

[販売名] イエスカルタ点滴静注

「申 請 者] 第一三共株式会社

「申 請 日] 令和2年3月30日(製造販売承認申請)

# 【審議結果】

令和2年12月3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。

## 審查報告書

令和 2 年 11 月 17 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] イエスカルタ点滴静注

[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 アキシカブタゲン シロルユーセル

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 令和2年3月30日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、遺伝子組換えレトロ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:(30 再)第8号、平成30年10月1日付け薬 生機審発1001第1号

[審查担当部] 再生医療製品等審查部

## 「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大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する有効性は示され、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]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

• びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、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回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

# [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 白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
- 白血球アフェレーシス産物の輸送 採取した白血球アフェレーシス産物を、2~8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ

# <医療機関での受入れ~投与>

3. 本品の受領及び保存 本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-150℃以下)で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

輸送する。

末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、 以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド(無水物として) $500 \text{ mg/m}^2 & 1 \text{ } 2 \text{ } 3 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 3 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 3 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 2 \text{ } 2 \text{ } 3 \text{ } 3 \text{ } 3 \text{ } 4 \text{ } 3 \text{ } 4 \text{ }$ 

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として  $2.0\times10^6$  個/kg(体重)を目安に(体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は  $2\times10^8$  個を)、5 分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

## 「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。

## 審查報告(1)

令和2年9月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下 のとおりである。

## 申請品目

[販売名] イエスカルタ点滴静注

「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] アキシカブタゲン シロルユーセル

[申 請 者] 第一三共株式会社

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、遺伝子組換えレトロ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]

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 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

白血球アフェレーシスにより、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輸送

採取した自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>

3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-150℃以下)で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド  $500 \text{ mg/m}^2$  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  $30 \text{ mg/m}^2$  を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として  $2.0\times10^6$  個/kg(体重)を目安に(体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は  $2\times10^8$  個を)単回静脈内投与する。

[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	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
4.	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	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	18
6.	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	21
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	65
8.	臨床試験において認められた有害事象等	65
9.	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	71
10.	審査報告(1)作成時における総合評価	71

# [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、遺伝子組換えガンマレトロウイルスベクターを用いて CD19 を 特異的に認識する CAR 遺伝子を導入し、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、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 CD28 (細胞外ドメインの一部、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインの一部)、並びに細胞内シグナル伝達ドメインであるヒト CD3 $\zeta$  (細胞内ドメインの一部) から構成され、CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。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期待される。

なお、本品は、「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」、「原発性縦隔(胸腺)大細胞型 B 細胞リンパ腫」、「形質転換濾胞性リンパ腫」及び「高悪性度 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 30 年 10 月 1 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:(30 再)第 8 号)。

# 1.2 開発の経緯等

悪性リンパ腫は造血幹細胞由来の血液細胞の一種である成熟リンパ球ががん化した腫瘍である。腫瘍細胞がリンパ節等のリンパ組織やリンパ節外の臓器で増殖し、腫瘤等の病変を形成する。症状は病変がある部位により異なるが、多くはリンパ節の腫大を生じ、発熱、食欲不振及び体重減少等の全身症状が認められる。悪性リンパ腫は組織学的にホジキンリンパ腫と NHL に大別される。NHL は B 細胞性と T 細胞性に大別され、その大半を CD19、CD20 等の特徴的な汎 B 細胞抗原が細胞表面に認められる B 細胞リンパ腫が占める。B 細胞性の NHL の病型分類は複雑であるが、以下の組織型が含まれている。

DLBCL は、大型の腫瘍細胞がびまん性の増殖を示す病型であり、本邦の悪性リンパ腫患者全体の約45%を占める。月単位で進行する中悪性度リンパ腫に分類される。

PMBCL は、DLBCL と同じく中悪性度リンパ腫に分類され、40 代の成人に好発し NHL 患者数の約 2 ~4%を占める。

TFL は、低悪性度リンパ腫である FL が DLBCL へ組織学的形質転換した病型であり、FL よりも悪性度が高い。FL は t (14;18) 染色体転座を基盤として緩徐な経過を示すが、遺伝子変異の蓄積により年間2~3%の頻度で DLBCL へ組織学的形質転換を来すことが知られている。

HGBCL は、急速に病態が進行する成熟 B 細胞リンパ腫として WHO 分類(2016 年)において導入された疾患単位である。多くはがん関連遺伝子である *MYC*(8q24)及び *BCL2*(18q21)又は *BCL6*(3q27)の遺伝子再構成を有する Double hit lymphoma 並びにこれらのすべてに遺伝子再構成が認められる Triple hit lymphoma を含めた"High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements"に分類される。 DLBCL の約 4~8%は HGBCL の大部分である Double hit lymphoma と推定され、その大半は CD19 及び CD20 陽性で形態学的に DLBCL と類似するが、病勢進行は日単位と極めて早く高悪性度リンパ腫に分類される。

本品については、海外において、NCI 及び Kite 社により、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者を対象とした第 I 相試験(NCI 09-C-0082 試験)が 20 年 月から実施された。その後、Kite 社により、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者を対象とした第 I / II 相試験(ZUMA-1 試

# 験)が20 年 月から実施された。

米国では、ZUMA-1 試験を主要な試験成績として、2017 年 10 月に「YESCARTA is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma.」を効能、効果又は性能として承認された。

欧州では、ZUMA-1 試験を主要な試験成績として、2018年8月に「YESCARTA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma(PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.」を効能、効果又は性能として承認された。

本邦では、申請者により、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL 患者を対象とした 国内第 II 相試験(J201 試験)が 2018 年 10 月から実施された。

今般、ZUMA-1 試験及び J201 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。

# 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本品の構成細胞は、アフェレーシスにより得られた患者由来の PBMC に含まれる T 細胞を活性化し、ウイルスベクターを用いてヒト CD19 に対する CAR を遺伝子導入し、培養することにより増殖させた T 細胞である。

## 2.1 ウイルスベクター

遺伝子導入に使用するウイルスベクターは、GALVのエンベロープを有し、MSCVのゲノムを基本骨格とする遺伝子組換えガンマレトロウイルスベクターである。ウイルスベクターにより導入される抗CD19 CAR 遺伝子は、抗CD19 マウスモノクローナル抗体(マウスハイブリドーマ細胞株 FMC63)由来のscFv、ヒト CD28 由来の細胞外ドメイン領域の一部、膜貫通ドメイン領域及び細胞内ドメイン領域の一部、並びにヒト CD3 (由来のシグナルドメイン領域をそれぞれコードする遺伝子からなる。

ウイルスベクターのゲノムは MSCV 由来の LTR、スプライシングドナー及びスプライシングアクセプター部位を含むパッケージングシグナル(Ψ)、並びに抗 CD19 CAR をコードする配列からなり、 由来の env 遺伝子及び gag-pol 遺伝子は含まないため、増殖能を欠損している。また、ウイルスベクター産生細胞においては、ウイルスベクターのゲノム配列、 由来 gag-pol 遺伝子及び 由来 env 遺伝子のウイルスベクター産生に係る 3 遺伝子配列が細胞ゲノム上の異なる位置に存在し、複製可能なウイルスが相同組換えにより産生されないようデザインされている。

## 2.1.1 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ゲノムの全長が、レトロウイルスベクターによって、MoMLV 由来 gag 及び pol 並びに GALV 由来 env を安定的に発現するマウス線維芽細胞由来 PG13 宿主細胞株(ATCC CRL-10686)に導入され、恒常的にウイルスベクターを産生し培養上清へ放出する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が順次、調製された。

MCB、WCB 及び EPC 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染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は-150<sup>°</sup>C以下で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

表 1 MCB、WCB 及び EPC の外来性感染性物質に対する試験

メーニュース・ロース・ロース・ロース・ロース・ロース・ロース・ロース・ロース・ロース・ロ
in vitro ウイルス試験(NIH3T3 細胞、MRC-5 細胞及び Vero 細胞)
in vivo ウイルス試験(乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵)
マウス抗体産生試験
<i>in vitro</i> ウシウイルス試験(BVDV、BAV5、BPV、BTV、BRSV、REO-3、PI3 及び RABV)
<i>in vitro</i> ブタウイルス試験(PPV、TGEV、PAV、PI3、RABV)
in vitro ヒトウイルス試験(SV40、HIV-1、HIV-2、HBV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、CMV、EBV、
HTLV-1、HTLV-2、PVB19、HCV 及び Ad)
透過型電子顕微鏡観察
延長 S+L-フォーカスアッセイ
延長 XC プラークアッセイ
無菌試験
マイコプラズマ試験

## 2.1.2 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の融解、拡大培養、ハーベスト及び 充填及び凍結、保管並びに試験の各工程からなる。

重要工程は、 及び の各工程とされている。

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

## 2.1.3 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で使用される PG13 細胞以外の生物由来原料等は表 2 のとおりであり、FBS①以外はいずれも生物由来原料基準への適合が確認されている。

FBS①は、米国を原産国とする健康なウシの血液に由来し、フィルターろ過により病原体の除去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が、ウイルス不活化・除去能が評価された工程は存在しない。なお、米国がOIE において BSE の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国として認定された 2013 年以前に採取されたものであるが、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」(平成 15 年 8 月 1 日付薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長通知)に従って評価した結果、BSE に関する一定の安全性を確保する目安を満たすことが確認されている。

表 2 PG13 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(1)	ウシ	血液	MCB の調製
FBS2	ウシ	血液	
FBS③	ウシ	血液	工程

EPC 及び拡大培養終了後のバルクハーベストを して得られたウイルスベクターに対しては、2.1.6 に示すとおり、ウイルスベクターの規格試験として外来性感染性物質に係る試験が実施される。

## 2.1.4 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製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、各非臨 床試験及び臨床試験に使用された製品の製法は表3のとおりである。

- 製法Bから製法C(申請製法):

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の製品の同等性/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3 各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられたウイルスベクターの製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験		
製法 A	試験		
製法 B	試験		
製法 C (申請製法)	試験、 試験		

## 2.1.5 ウイルスベクターの特性

## 2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表4のとおりである。

## 表 4 特性解析における評価項目

セルバンクに対する特性解析	MCB、WCB 及び EPC のプロウイルス DNA 配列
ウイルスベクターに対する特 性解析	ウイルスベクターゲノム配列、不純物(マウス 粒子、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、残存 BSA)、 □ ロピー数、 p30 タンパク質、 ■ タンパク質に対する力価比 粒子、宿主細胞由来 DNA、宿
ウイルスベクターにより遺伝 子改変した本品構成細胞に対 する特性解析	IFN-γ 産生能、細胞傷害活性、染色体へのウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (4.2.2 参照)

#### 2.1.5.2 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、BSA 及び RCR が製造工程由来不純物とされた。RCR 以外の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、RCR はウイルスベクターの規格及び試験方法により管理される。RCR の発現はこれまでに製造されたロットでは認められていない。

#### 2.1.6 ウイルスベクターの管理

 NIH/3T3 細胞)、力価 ( への遺伝子導入による抗 CD19 CAR 発現) 及び生物活性 (抗 CD19 CAR 発現 T 細胞の IFN-γ 産生能) が設定されている。

## 2.1.7 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5のとおりである。

表 5 ウイルスベクターの主要な安定性試験の概略

	X 5 7 17 7 7 7 VILY & X CILIFUR VI MINI							
試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態			
長期保存試験	製法 B	1	≦-65°C	■カ月				
文 州 休 仔 祇 峽	申請製法	7	≥-63 C	カ月*1,2				
加速試験	申請製法	3	$\mathbb{C}$					
苛酷試験	製法 B	1	<b></b> -℃		ポリオレフィン製凍結保存バッグ			
可日中科例火	申請製法	2	C					

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、 □■ □■ 時点で □■ の上昇が認められ、 □■ に変化が認められた。また、 □ □■ 時点で □■ の低下が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加え、■ 時点で 時点で ■ ■ ■ ■

の低下が認められた。

以上より、ウイルスベクターの有効期間は、ポリオレフィン製凍結保存バッグを用いて**2000**で 保存するとき、**3** カ月とされた。

## 2.2 製品

# 2.2.1 製品及び処方並びに製品設計

製品は、EVA 製 mL 凍結保存バッグ (液量:68 mL) あたり、用法及び用量又は使用方法に定める、 患者体重に応じた抗 CD19 CAR 発現 T 細胞数 (生細胞数として) となるよう調製された構成細胞を含有 する。製品には、CryoStor CS10、生理食塩液及びヒト血清アルブミンが副成分として含まれる。

## 2.2.2 製造方法

験・保管の各工程からなる。

重要工程は、■ 及び の各工程とされている。

製品の製造工程について、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。

# 2.2.3 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。

# 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 6 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準への適合が確認されている。

原料等名 動物 由来 使用工程 ヒト血清アルブミン① ヒト 血液 ヒト血清アルブミン② ヒト 血液 ヒトトランスフェリン ヒト 血液 抗抗抗体 マウス ハイブリドーマ細胞 ヒト血清アルブミン③ ヒト 血液

表 6 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

## 2.2.4 製造工程の開発の経緯

製品の開発過程における主な変更点は表7のとおりである。また、アフェレーシス検体から調製した

これらの製法変更に伴い、製法の変更前後において製品の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、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。

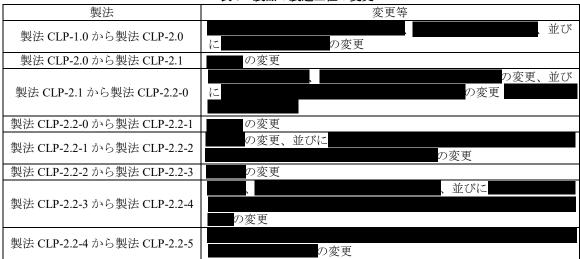


表 7 製品の製造工程の変更

表 8 非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法

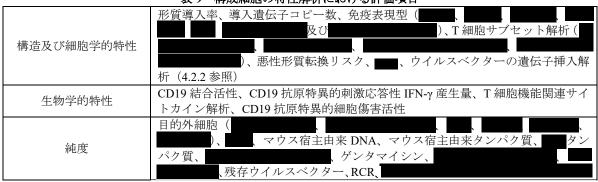
製法	の有無	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法 CLP-1.0		試験、試験
製法 CLP-2.0		試験、試験
製法 CLP-2.1		-
製法 CLP-2.2-0		試験
製法 CLP-2.2-1		試験
製法 CLP-2.2-2		試験
製法 CLP-2.2-3		試験、 試験
製法 CLP-2.2-4		-
製法 CLP-2.2-5		
(申請製法)		-

## 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9のとおりである。

表 9 構成細胞の特性解析における評価項目



## 2.2.5.2 製造工程由来不純物

不純物A\*、マウス宿主由来 DNA、マウス宿主由来タンパク質、 タンパク質、 不純物B\*、ゲンタマイシン、 不純物D\* 、 不純物E\* 、残存ウイルスベクター及び RCR が製造工程由来不純物とされた。

残存ウイルスベクター及び RCR を除く製造工程由来不純物について、製品中の推定残存量から算出された投与1回あたりの推定曝露量でのヒトへの安全性上の懸念は低いとされ、製造工程由来不純物に関する管理項目は設定されていない。

残存ウイルスベクターの製造工程での除去性能は、製法 CLP-2.2-4 で評価され、工程において最も濃縮される 工程後の検体において検出限界 (manage jamang /mL) 未満及び定量限界 (感染性試験; CAR copies/reaction) 未満であることが確認されている。

RCR は、製品の規格及び試験方法により管理される。

#### 2.2.6 製品の管理

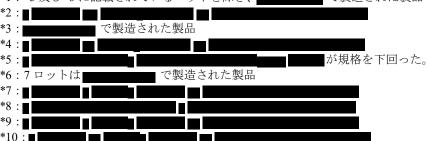
製品の規格及び試験方法として、性状、確認試験(遺伝子導入された CAR 遺伝子)、純度試験(細胞生存率、導入遺伝子コピー数、RCR)、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌、CD3 陽性細胞率、抗 CD19 CAR 発現 (形質導入率)、生物活性 (IFN-γ 産生)及び含量 (抗 CD19 CAR 発現 T 細胞数)が設定

## 2.2.7 製品の安定性

製品の主な安定性試験の概略は、表10のとおりである。

		AX 10 A	で四の工女な女に圧	- AOC -> MINH			
試験名	ロット数*1	製法	由来	保存条件	実施期間	保存形態	バッグ 容量
	2		DLBCL 患者		■ カ月*2		
	1*3	CLP-2.2-0	TFL 患者		カ月		mL
	1		MCL 患者		カ月		
	6		健康成人	]	■ カ月*4		mL
	2*5	CIDOO	DLBCL 患者		■カ月		
	1	CLP-2.2-2	TFL 患者	]	カ月		mL
長期保存試験	1		PMBCL 患者	< −150°C	カ月		
文 州 木 行 叶 帆	13*6		健康成人	≦—150°C -	力月*7	カ月*9 カ月 カ月 カ月 カ月 2カ月*10	mL
	4*8	CLP-2.2-3	健康成人		カ月*9		
	2		DLBCL 患者		カ月		
	1		TFL 患者		■カ月		mL
	3	CLP-2.2-4	健康成人		12 カ月*10		IIIL
	3*3	CLP-2.2-5 (申請製法)	健康成人		■ カ月*11		
加速試験	6	CLP-2.2-2	健康成人	$\mathbb{C}$			
	1	CLP-2.2-0	健康成人				
苛酷試験	1	CIDOO	健康成人	$\mathbb{C}$			mL
	3	CLP-2.2-2	健康成人	l ——			
使用時	3	CLP-2.2-2	健康成人	20 - 25°C	3 時間		
安定性試験	3	CLP-2.2-3	健康成人	20∼25℃	3 時間		mL
*1:*3 及び*6 に記載されているロットを除き、 で製造された製品							

表 10 製品の主要な安定性試験の概略



\*11:3 ロットで 12 カ月まで安定性試験を実施中である。

■ mLバッグを用いた長期保存試験及び加速試験では、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。

mL バッグを用いた長期保存試験では、 カ月時点で 及び の減少が認められた。なお、製法 CLP-2.2-2 で製造された DLBCL 患者由来検体 1 ロットについて、 カ月時点で が規格を下回った。当該ロットは容態の悪化した被験者から再アフェレーシスによって採取した検体を原料として製造されており、 の低下につながった原因は、アフェレーシス検体中の T 細胞の潜在的な生理活性の違いに起因すると結論付けられた。なお、製法 CLP-2.2-5 (申請製法)で製造した本品 3 ロットについて、長期保存試験が実施中である。

mLバッグを用いた苛酷試験では、 及び 及び の低下が認められた。 使用時安定性試験では、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。

以上より、製品の有効期間は、EVA 製凍結保存バッグ (■ mL バッグ) を用いて-150℃以下で保存するとき、12 カ月とされた。また、融解後、室温で 3 時間以内に投与を完了することとされた。

## 2.3 QbD

製品の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

• CQA の特定:

製造工程由来不純物及び製品特性について、本品の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、 以下の CQA が特定された。

▶ ウイルスベクターの COA

➤ 製品の CQA

、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 マイコプラズマ、無菌、RCR、エンドトキシン、ゲンタマイシン及び ᡯ締物A・

工程の特性解析:

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が 実施された。

管理方法の策定:

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格 及び試験方法の組合せにより本品の品質特性が適切に管理されていることが確認された(製造工程 由来不純物の管理については、2.2.5.2 参照)。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、ウイルスベクター及び製品の品質は適切に管理されていると判断した。

## 2.R.1 ウイルスベクターの MCB 調製時に使用された FBS のウイルスリスクについて

機構は、ウイルスベクターの MCB 調製時に、製造工程のウイルス不活化・除去能が評価されていない FBS が使用されていることから、当該原材料のウイルスリスクの評価結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点等を考慮すると、ウイルスベクターの MCB 調製時に当該原材料を使用した場合でも、一定のウイルス安全性は確保されていると考える。

- フィルターろ過した FBS に対し 9CFR に従ったウシウイルス否定試験が実施され、ウシ由来ウイルスの混入が否定されていること。
- 当該原材料を使用して調製された MCB に対し、ウシウイルスに感受性の高い指標細胞(BT 細胞及び Vero 細胞)を用いてウシウイルス否定試験を実施した結果、ウシウイルス(BVDV、BAV5、BPV、BTV、BRSV、REO-3、PI3 及び RABV)が検出されないことが確認されていること。

機構は、申請者の説明を踏まえると、当該原材料に起因するウイルスリスクは完全には否定できない ものの、そのリスクは極めて低いと考え、当該リスクについては許容可能と判断した。

# 3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、in vitro 試験及び in vivo 試験の成績が提出された。

# 3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

*in vitro* 試験として、黒色腫患者由来 PBMC から作製した抗ヒト CD19 CAR T 細胞の *in vitro* 試験 (表 11)、NHL 患者を対象とした NCI 09-C-0082 試験において製造された本品の品質に係る特性解析 (表 12) 及び抗マウス CD19 CAR T 細胞を用いた *in vitro* 試験 (表 13) が実施された。

表 11 黒色腫患者由来 PBMC から作製した抗ヒト CD19 CAR T 細胞\*1 の in vitro 試験の要約

	S通芯有由来 I bite n-5   P表 したがに 「 CDI y CAR I Mine	- 2//4
評価項目	概要	添付資料 (CTD 番号)
	2 例の黒色腫患者由来抗ヒト CD19 CAR T 細胞(1×10 <sup>5</sup> 個)を以下に示す	(CID iii //)
	CD19 陽性標的細胞又は CD19 陰性標的細胞とそれぞれ共培養したときの IFN-γ の産生量が ELISA 法により評価された。CD19 陽性標的細胞と共培	
	養した時のみ、IFN-γの産生量が増加した。	
黒色腫患者由来抗ヒ	< CD19 陽性標的細胞 >	
トCD19 CAR T 細胞の	<ul><li>慢性骨髄性白血病細胞 bv173</li><li>急性リンパ性白血病細胞 SupB15</li></ul>	
IFN-γ 産生	• CLL 細胞 (患者由来初代細胞)	
	<cd19 陰性標的細胞=""></cd19>	
	<ul><li>乳癌細胞 MDA231</li><li>肺癌細胞 A549</li></ul>	
	• T細胞白血病細胞 CCRF-CEM	4.2.1.1-1*2
	3 例の黒色腫患者由来抗ヒト CD19 CAR T 細胞(5×10 <sup>6</sup> 個/mL)を以下に	
	示す CFSE で蛍光標識した CD19 陽性標的細胞及び CMTMR で蛍光標識 した CD19 陰性標的細胞とそれぞれ共培養し、フローサイトメトリー法に	
	より CD19 陰性標的細胞に対する CD19 陽性標的細胞の生存細胞数の比率	
黒色腫患者由来抗ヒ	が算出され、細胞傷害活性が評価された。抗ヒト CD19 CAR T 細胞は CD19	
トCD19 CAR T 細胞の 細胞傷害活性	陽性標的細胞に対して細胞傷害活性を示し、抗ヒト CD19 CAR T 細胞数の増加により細胞傷害活性は増強された。	
	<cd19 陽性標的細胞=""></cd19>	
	• CLL 細胞(患者由来初代細胞、5×10 <sup>4</sup> 個)	
	< CD19 陰性標的細胞 > ■ T 細胞白血病細胞 CCRF-CEM(5×10⁴個)	
	1 // / / / / / / / / / / / / / / / / /	

<sup>\*1:</sup> NCI で採取された黒色腫患者由来 PBMC を用いて、本品と同一の抗ヒト CD19 CAR 遺伝子を導入し製法 CLP-1.0 で製造された。

<sup>\*2:</sup>参考資料として提出された(JImmunother 2009; 32: 689-702)。

表 12 NHL 患者由来 PBMC から作製した本品\*1 の in vitro 試験の要約

評価項目	概要	添付資料
<b>叶顺</b> 况日		(CTD 番号)
NHL 患者由来の本品のサブセット解析	15 例の NHL 患者由来の本品表面の CD3、CD4、CD8、CCR7 及び CD45RA の発現がフローサイトメトリー法により解析され、本品は CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 細胞及び CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 細胞から構成されていた。また、CCR7/CD45RA 発現解析の結果、本品は、主にセントラルメモリーT 細胞 (CD3 <sup>+</sup> CD19CAR <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup> CCR7 <sup>+</sup> ) 及びエフェクターメモリーT 細胞 (CD3 <sup>+</sup> CD19CAR <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup> CCR7 <sup>-</sup> ) から構成されていた。	4.2.1.1-2
NHL 患者由来の本品 による生理活性物質 の産生	15 例の NHL 患者由来の本品を以下に示す CD19 陽性標的細胞又は CD19 陰性標的細胞とそれぞれ共培養したときに産生されるサイトカイン、ケモカイン及びエフェクター分子*2 が、Luminex Assay により測定された。本品は、CD19 依存的に IFN-γ 等の生理活性物質を産生した。 < CD19 陽性標的細胞>	4.2.1.1-3

<sup>\*1:</sup>製法 CLP-2.0 で製造された。

表 13 マウス 脾臓由来 T 細胞から作製した抗マウス CD19 CAR T 細胞\*1の in vitro 試験の要約

表 13 マック 呼吸由来 1 神心がつ 1 P級 したがにマック CD19 CAR 1 神心 の in viiro 内級の安全						
評価項目	概要	添付資料 (CTD 番号)				
抗マウス CD19 CAR T 細胞の IFN-γ 産生	<ul> <li>抗マウス CD19 CAR T 細胞 (2.5×10<sup>4</sup>個) を以下に示すマウス CD19 陽性標的細胞又はマウス CD19 陰性標的細胞とそれぞれ共培養したときのIFN-γ の産生量が ELISA 法により評価された。抗マウス CD19 CAR T 細胞とマウス CD19 陽性標的細胞を共培養した時のみ、IFN-γ の産生量が増加した。</li> <li>&lt; CD19 陽性標的細胞&gt;         <ul> <li>マウス B 細胞リンパ腫細胞 38c13</li> <li>マウス CD19 発現ヒト白血病細胞 CD19-K562</li> <li>マウス脾臓細胞</li> </ul> </li> <li>&lt; CD19 陰性標的細胞&gt;         <ul> <li>マウス開藤細胞</li> </ul> </li> <li>&lt; CD19 陰性標的細胞&gt;         <ul> <li>マウス解離芽細胞 CCL12</li> <li>ヒト NGFR 発現ヒト白血病細胞 NGFR-K562</li> </ul> </li> </ul>	4.2.1.1-4*2				

<sup>\*1:</sup> ラット由来抗マウス CD19 抗体の scFv、マウス CD28 及び改変 CD3 $\zeta$  から構成される抗マウス CD19 CAR 遺伝子をマウス脾臓細胞に導入して作製された。

# 3.2 in vivo 試験

 $in\ vivo$  試験として、マウス脾臓由来 T 細胞から作製した抗マウス CD19 CAR T 細胞をマウスリンパ腫モデルに投与した、表 14 に示す試験が実施された。

<sup>\*2 :</sup> CD137、GM-CSF、グランザイム A、グランザイム B、IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、MIP-1α、MIP-1β、パーフォリン、sFAS、sFASL、TNF-α

<sup>\*2:</sup>参考資料として提出された(Blood 2010; 116: 3875-86)。

表 14 in vivo 試験の要約

	表 14 in vivo 試験の要約	
評価項目	概要	添付資料 (CTD 番号)
マウスリンパ腫モデル* <sup>1</sup> における抗マウス CD19 CAR T 細胞の特性解析	マウスリンパ腫モデル作製 1 日後に抗マウス CD19 CAR T 細胞*3 (6×10 <sup>6</sup> 個)を静脈内投与したときの、投与 8 日後に採取した脾臓中の CAR 発現 CD8 陽性 T 細胞数及び CD4 陽性 T 細胞数がフローサイトメトリー法により評価された。投与 8 日後の脾臓中の CAR 発現 CD8 陽性 T 細胞及び CAR 発現 CD4 陽性 T 細胞が検出された。	(CID iii //)
マウスリンパ腫モデル* <sup>1</sup> における抗マウス CD19 CAR T 細胞の正常 B 細 胞に与える影響	マウスリンパ腫モデル作製 1 日後に抗マウス CD19 CAR T 細胞*3 (6×106個) 又は陰性対照 CAR T 細胞*4を静脈内投与したときの、投与 8 日後に採取した脾臓中の正常 B 細胞 (B220 陽性 κ 軽鎖陽性)数がフローサイトメトリー法により評価された。抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されたマウスリンパ腫モデルでは正常 B 細胞は検出されなかったが、陰性対照 CAR T 細胞が投与されたマウスでは存在が確認された。また、上記とは別に抗マウス CD19 CAR T 細胞をマウスリンパ腫モデルに投与したとき、投与から 63、143、209 日後のいずれの時点でも脾臓から正常 B 細胞は検出されなかった。	
マウスリンパ腫モデル* <sup>1</sup> における抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗リンパ 腫効果 (腫瘍移植直後投 与)	以下の処置を行ったマウスリンパ腫モデルに対する抗マウス CD19 CAR T 細胞*3 の抗リンパ腫効果がマウスの生存率により評価された(各群5例)。 ・ 抗マウス CD19 CAR T 細胞 (6×106個)を静脈内投与、その投与直後及び翌日に IL-2を静脈内投与 ・ 陰性対照 CAR T 細胞*4 (6×106個)を静脈内投与、その投与直後及び翌日に IL-2を静脈内投与 ・ IL-2を静脈内投与 ・ IL-2を静脈内投与・ IL-2を静脈内投与・ 無処置 抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されたマウスは全例で投与後 140 日まで生存が確認されたが、陰性対照 CAR T 細胞が投与されたマウス及びいずれの CAR T 細胞も投与されなかったマウスはいずれも投与後 20日以内に死亡した。 また、上記と同一のマウスリンパ腫モデルを用いて、放射線全身照射によるリンパ球除去処置及び IL-2 投与が抗リンパ腫効果に与える影響がマウスの生存率により評価された(各群5例、無処置群のみ4例)。・ 放射線全身照射を行い、リンパ腫細胞投与翌日に抗マウス CD19 CAR T 細胞(6×106個)を静脈内投与、その投与直後及び翌日に IL-2を静脈内投与・ 放射線全身照射を行わず、リンパ腫細胞投与翌日に抗マウス CD19 CAR T 細胞(6×106個)を静脈内投与、その投与直後及び翌日に IL-2を静脈内投与・ 放射線全身照射を行い、リンパ腫細胞投与翌日に抗マウス CD19 CAR T 細胞(6×106個)を静脈内投与・ 放射線全身照射を行い、リンパ腫細胞投与翌日に抗マウス CD19 CAR T 細胞でよりによるリンパ球除去処置後に抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されたマウスは、全例が IL-2 投与の有無にかかわらず投与後100日まで生存した。一方、放射線全身照射を行わずに抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されたマウスは、全例が IL-2 投与の有無にかかわらず投与後100日まで生存した。一方、放射線全身照射を行わずに抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されたマウスは、いずれも投与後30日以内に死亡した。	4.2.1.1-4*5
マウス皮下リンパ腫モ デル* <sup>2</sup> における抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗リ ンパ腫効果 (リンパ腫生 着後投与)	ル下の処置を行ったマウス皮下リンパ腫モデルを用いて、生着後のリンパ腫皮下腫瘤に対する抗マウス CD19 CAR T 細胞*3 の抗リンパ腫効果がマウスの生存率により評価された(各群 5 例)。	

- IL-2 を静脈内投与、その翌日及び翌々日にも投与
- 無処置

抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されたマウスでは、IL-2 投与の有無にかかわらず生着したリンパ腫腫瘤は消失し投与後 50 日目まで生存したが、抗マウス CD19 CAR T 細胞が投与されなかったマウスでは、リンパ腫腫瘤は増大し、脾臓及びリンパ節への転移が認められた。

- \*1:正常な免疫機能を有する C3H/HeN-MTV-negative (C3H) マウスに、5 Gy の放射線全身照射によるリンパ球除去処置後、同日に同系のマウス B 細胞リンパ腫細胞 38c13 (10<sup>5</sup> 個) を腹腔内に投与し作製された。
- \*2:正常な免疫機能を有する C3H/HeN-MTV-negative (C3H) マウスに、5 Gy の放射線全身照射によるリンパ球除去処置後、同日に同系のマウス B 細胞リンパ腫細胞 38c13 (0.5×10<sup>6</sup>個) を皮下移植し作製された。
- \*3: ラット由来抗マウス CD19 抗体の scFv、マウス CD28 及び改変 CD3 $\zeta$  から構成される抗マウス CD19 CAR 遺伝子をマウス脾臓細胞に導入して作製された。
- \*4:ハプテン 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸を特異的に認識する SP6 抗体の scFv、マウス CD28 及び改変 CD3 から構成される遺伝子をマウス脾臓細胞に導入して作製された。
- \*5:参考資料として提出された(Blood 2010; 116: 3875-86)。

## 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の効果について、以下のとおり説明している。

 $in\ vitro$  試験により、抗ヒト CD19 CAR T 細胞は、CD19 依存的に IFN- $\gamma$  産生及び細胞傷害活性を示すことが確認された。また、 $in\ vivo$  試験において、放射線全身照射によるリンパ球除去処置を行った後に腹腔又は皮下に同系マウス B 細胞リンパ腫細胞が投与されたマウスに対し、抗マウス CD19 CAR T 細胞を単回静脈内投与することによって、リンパ腫に対する抗腫瘍効果及び生存期間の延長が認められた。抗腫瘍効果は、放射線全身照射によるリンパ球除去処置を行わなかったマウスでは認められなかった。なお、抗マウス CD19 CAR T 細胞投与後の IL-2 投与は、抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗腫瘍効果へ影響を与えなかった。

以上の非臨床薬理試験の結果より、本品は CD19 依存的に B 細胞悪性リンパ腫細胞を認識し、細胞傷害活性を示すと考える。また、本品が生体内で効果を発揮するためには、リンパ球除去処置が必須であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 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

非臨床安全性に関する資料として、マウスリンパ腫モデルに抗マウス CD19 CAR T 細胞を投与した薬理試験、本品の *in vitro* 増殖性試験、ガンマレトロウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析、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。

## 4.1 一般毒性の評価

本品はヒトT細胞から製造したCAR T細胞であり、動物に投与すると移植片対宿主病が生じること及び本品は実験動物のCD19と結合しないことから、実験動物を用いて本品の安全性を適切に評価することは困難とされ、*in vivo*毒性試験は実施されていない。一般毒性の評価としては、本品のサロゲートを用いた非臨床薬理試験において、限定的な安全性評価が実施された。

## 4.1.1 マウスリンパ腫モデルに抗マウス CD19 CAR T 細胞を投与した試験 (CTD 4.2.1.1-4)

本品の毒性評価のサロゲートとして、抗マウスCD19 CAR T細胞が作製され、マウスリンパ腫モデルに

抗マウスCD19 CAR T細胞6×106個を単回静脈内投与した試験(3.2参照)において、本品の一般毒性が評 価された。抗マウスCD19 CAR T細胞投与により正常B細胞の消失が認められたが、その他に明らかな毒 性を示唆する所見は認められなかった。

## 4.2 腫瘍形成及びがん化の可能性の評価

本品の造腫瘍性を評価する目的で、本品の in vitro 増殖性試験が実施された。また、ガンマレトロウイ ルスベクターの染色体への組み込みに伴う T細胞のがん化の可能性を評価するため、ガンマレトロウイ ルスベクターの遺伝子挿入解析が実施された。

## 4.2.1 本品の in vitro 増殖性試験 (CTD 3.2.S.3.1-1)

本品を で培養した in vitro 増殖性試験(表 15)において、制御不能な細胞増殖は認めら れず、造腫瘍性のリスクは示唆されなかった。

表 15 本品の III vitro 増加性試験							
試験名	被験細胞	培養期間 (日)	結果	添付資料 (CTD 番号)			
本品の in vitro 増殖性試験	健康成人ドナーの T 細胞 由来の本品		生細胞密度は検出限界 (************************************	3.2.S.3.1-1			

## 4.2.2 ガンマレトロウイルスベクターの遺伝子挿入解析(CTD 2.3.S)

■■■■●等を用いた解析により、遺伝子挿入部位及び分布が確認された(表 16)。その結 果、他のレトロウイルスベクターと同様に転写開始部位近傍及び■ 一への挿入の傾向 が認められたが、遺伝子挿入部位には 及び で高度な多様性が認められた。

申請者は、ベクターの遺伝子挿入によるT細胞のがん化のリスクについて、以下のように説明してい る。

遺伝子挿入部位に多様性が認められることから、本解析において遺伝子挿入部位の特性を完全に同定 することは不可能ではあるものの、本解析結果より、ウイルスベクターが優先的にがん遺伝子近傍へ挿 入される頻度は低いと考える。なお、挿入変異のリスクを管理する目的で、本品の細胞あたりの導入遺 伝子コピー数を製品の規格として設定している(2.2.6 参照)。

添付資料 試験系及び試験方法 結果 (CTD 番号) 遺伝子挿入は、転写開始部位近傍、特に 健康成人ドナー (■例) 由来の本品 (形質導入 ■に優先的に起こるこ とが示唆された。 出したゲノム DNA について、 エクソンへの挿入頻度は全遺伝子挿入部 位の %であった。 2.3.S よるゲノム座標及び遺伝子挿入部位の同定、並 遺伝子挿入部位は 及び ■を用いた で多様性が認められた。 レトロウイルス ■を示唆する遺伝子挿入部 同定が実施された。 位は認められなかった。

表 16 ガンマレトロウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析

# 4.3 不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある製造工程由来不純物は、宿主細胞由来DNA、宿主細胞由来タンパク質、 不純物B\* 、ウイルスベクタータンパク質 (■■タンパク質)、 不純物E\*

、木麻物A・、ゲンタマイシン及び木麻物・である。申請者は、これらの不純物について、実測による残存量に対し臨床使用経験、生理学的濃度等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。

## 4.4 副成分の安全性評価

本品の副成分は、CryoStor CS10、生理食塩液及び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、臨床使用経験等に基づく安全性評価を実施し、安全性上の懸念はないと考察している。ただし、本品投与時には、CryoStor CS10に含有されるカリウムの血中濃度が急激に増加することを避けるために、5分以上かけて本品を投与する必要があると説明している。

# 4.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判断した。

# 4.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、本品がヒトの正常組織に結合する可能性を検討する試験が実施されていないことを踏まえ、本品がヒトの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。

CD19は、B細胞系列にのみ発現し、造血幹細胞及びほとんどの形質細胞では発現していない (Immunol Res 2005; 31: 119-31) ことから、CD19発現細胞以外の意図しない細胞に結合 (以下、「オフターゲット結合」) する可能性は低いと考える。また、本品の臨床試験で認められた発現頻度又は重症度が高い有害事象 (CRS、神経系事象、血球減少症、感染症及び低γグロブリン血症) は、本品がCD19陽性細胞に結合することに起因するものと判断している。その他の有害事象がオフターゲット結合に起因する可能性は否定できないものの、臨床的に重大な事象は認められておらず、いずれも管理可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品が正常組織に及ぼす影響について、非臨床安全性の検討により得られている情報は限られている ものの、6.R.3 における検討及び本品と同一の抗 CD19 マウスモノクローナル抗体 (マウスハイブリドー マ細胞株 FMC63) 由来の scFv を有するチサゲンレクルユーセルの臨床使用経験を考慮し、安全性の観 点からは、本品の臨床使用は可能と判断した。

#### 4.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及び出生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ノックアウトマウスはB細胞を欠き、脾臓の胚中心形成不全、IgMの低値及びT細胞依存性抗原応答の低下が認められるものの、身体的異常はなく、繁殖可能であることが報告されていることから(The Jaxson Laboratory Mouse Strain Datasheet-006785)、本品を妊婦に投与又は投与した被験者が妊娠し、妊婦

のCD19陽性B細胞が減少した場合に、妊娠の維持や胚・胎児発生に影響する可能性は低いと考える。

一方、妊娠期間中は母体細胞が胎児血中及び組織に移行する maternal microchimerism が生じ (Int J Dev Biol 2010; 54: 531-43) 、胎児の肝臓、肺、心臓、胸腺、脾臓、副腎、腎臓、膵臓、脳及び生殖腺で母体の CD3+、CD19+、CD34+及び CD45+細胞が認められることが報告されている (Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 325.e1-e6.) 。したがって、本品を妊婦に投与又は投与した被験者が妊娠した場合に、本品が胎盤を通過し、胎児や出生児に B 細胞減少等の影響が生じる可能性は否定できないと考える。また、本品の投与前に実施されるリンパ球除去化学療法に用いられるシクロホスファミド及びフルダラビンの毒性も考慮すると、妊娠可能な女性に対しては、本品投与中及び投与後には一定期間の避妊を行うよう、添付文書において注意喚起する予定である。なお、申請者の安全性データベース(データカットオフ日: 2020 年 4 月 17 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 2 年 10 カ月後に妊娠が判明し、出生児に異常は認められなかった。他の1 例は、本品の投与を受けた男性患者であり、パートナーの妊娠の報告があったが、妊娠転帰は不明である。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、胎児及び出生児への影響について情報収集することが必要と考える。

# 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

マウスリンパ腫モデルを用いた単回静脈内投与薬理試験、ZUMA-1 試験及び J201 試験から得られた情報により、本品の体内動態が検討された。

## 5.1 非臨床体内動態(CTD 4.2.1.1-4)

マウスリンパ腫モデルを用いた単回静脈内投与薬理試験の試験成績(3.2 参照)に基づき、本品の体内動態及び残存期間が検討された。

抗マウス CD19 CAR 遺伝子を導入したマウス T 細胞  $6\times10^6$  個(形質導入率 65%、CAR 発現 T 細胞  $3.9\times10^6$  個に相当)をマウスリンパ腫モデルに静脈内投与し、脾臓における CAR 発現 T 細胞数がフローサイトメトリー法により測定された。その結果、CAR 発現 T 細胞は投与 8 日後には脾臓中で検出されたものの、投与 63 日後には検出されなかった。なお、脾臓以外の臓器について、抗マウス CD19 CAR T 細胞の残存の評価は実施されていない。

#### 5.2 臨床体内動態

# 5.2.1 ZUMA-1 試験(CTD 5.3.5.2-1)

血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の推移が、ZUMA-1 試験の 108 例(第 I 相部分:7 例、第 II 相部分:101 例)の患者において検討された(図 1)。ZUMA-1 試験では、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者を対象に、本品  $2.0\times10^6$  個/kg(体重が 100 kg を超える場合には、 $2.0\times10^8$  個/body の固定用量)が単回静脈内投与された。血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度は、本品投与 5 日前、本品投与後 7、14、28 日及び 3、6、9、12、15、18、24 カ月に採取された血液を検体とし、qPCR 法により測定された。

血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度は本品投与後速やかに上昇し、第 I 相部分及び第 II 相部分共に、投与後

8日 (中央値) で最大となった。その後は緩やかに減少し、投与後 3 カ月において、第 I 相部分では  $0\sim1.6$  個/ $\mu$ L、第 II 相部分では  $0\sim28.4$  個/ $\mu$ L まで減少した(図 1)。第 I 相部分における血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の  $C_{max}$  の中央値は 58.5 個/ $\mu$ L、抗 CD19 CAR T 細胞濃度の投与日から投与後 28 日までの曲線下面積(以下、「 $AUC_{28d}$ 」)の中央値は 767.2 個  $\cdot$  day/ $\mu$ L であった。第 II 相部分における  $C_{max}$  の中央値は 38.3 個/ $\mu$ L、 $AUC_{28d}$  の中央値は 453.4 個  $\cdot$  day/ $\mu$ L であった。

また、治療効果別の本品の体内動態が検討された(図 2)。CR/PR が得られた患者の  $C_{max}$  の中央値は 43.2 個/ $\mu$ L、AUC<sub>28d</sub> の中央値は 550.1 個·day/ $\mu$ L であり、CR/PR が得られなかった患者の  $C_{max}$  の中央値は 15.6 個/ $\mu$ L、AUC<sub>28d</sub> の中央値は 105.7 個·day/ $\mu$ L であった。また、24 カ月時点で CR/PR が持続していた患者のうち、24 カ月時点の血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度が測定された 32 例中 21 例 (66%) で抗 CD19 CAR T 細胞が検出された。以上より、申請者は、 $C_{max}$  及び AUC<sub>28d</sub> について、PR/CR が得られなかった患者と比較して PR/CR が得られた患者では高い値を示す傾向が認められたと説明している。

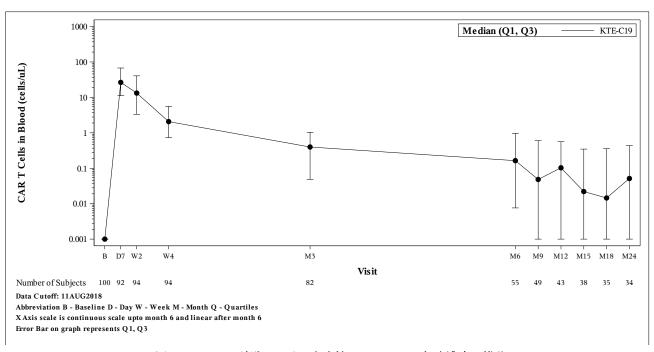


図1 ZUMA-1 試験における血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の推移

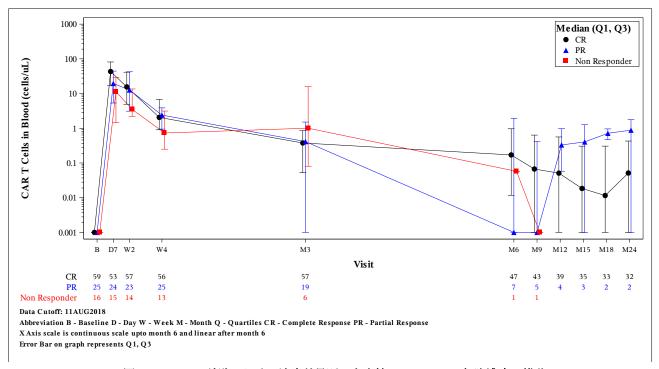


図 2 ZUMA-1 試験における治療効果別の血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の推移

## 5.2.2 J201 試験 (CTD 5.3.5.2-2)

血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の推移が、J201 試験の 16 例の患者において検討された。J201 試験では、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL 患者を対象に、本品  $2.0\times10^6$  個/kg(体重が 100 kg を超える場合には、 $2.0\times10^8$  個/body の固定用量)が単回静脈内投与された。血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度は、登録時、本品投与開始直前、本品投与後 8 日、2、4 週及び 3、6、9、12、15、18、24 カ月に採取された血液を検体とし、qPCR 法により測定された。

J201 試験においても、ZUMA-1 試験から得られた結果と同様に血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度は本品投与後速やかに上昇し、投与後 11 日(中央値)で最大となった。その後は減少し、投与後 3 カ月において、 $0\sim8.5$  個/ $\mu$ L まで減少した(図 3)。 $C_{max}$  の中央値は 12.7 個/ $\mu$ L、AUC $_{28d}$  の中央値は 187.5 個・ $day/\mu$ L であった。J201 試験では患者数が少なかったことから、奏効別の体内動態パラメータの比較は困難であった。また、J201 試験での血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の  $C_{max}$  及び AUC $_{28d}$  の中央値は ZUMA-1 試験と比較して低い傾向にあった。しかしながら、申請者は、血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の試験間差は個体間差に比べて小さく、ZUMA-1 試験と J201 試験の間で認められた体内動態パラメータの差は本品の有効性に影響を及ぼさないと説明している。

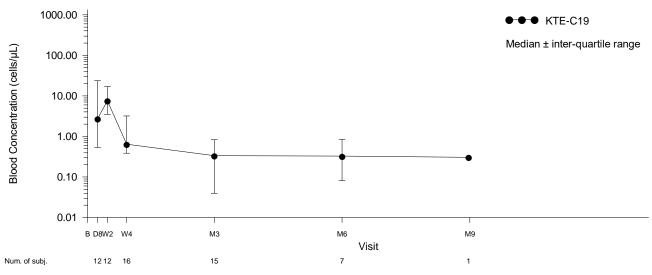


図3 J201 試験における血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度の推移

# 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の体内動態に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

# 6. 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 17 に示す海外 I / II 相試験 1 試験及び国内第 II 相試験 1 試験の計 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、表 17 に示す海外第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

	表 1/ 有効性及い女主性に関する職体的駅の一見						
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	海外	ZUMA-1	Ι/Π	第I相 再発又は難治性の DLBCL、 PMBCL 及び TFL 患者 第II相 コホート 1: 再発又は難治性 の DLBCL 患者 コホート 2: 再発又は難治性 の PMBCL 及び TFL 患者 コホート 3: 再発又は難治性 の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者	第 I 相 8 例 第 II 相 コホート 1: 81 例 コホート 2: 30 例 コホート 3: 42 例	CAR T 細胞として 2.0×10 <sup>6</sup> 個/kg(体重が 100 kg を超える 場合には 2.0×10 <sup>8</sup> 個/body の 固定用量)を単回静脈内投与	有効性 安全性
	国内	J201	П	再発又は難治性の DLBCL、 PMBCL、TFL 及び HGBCL 患 者	17 例	CAR T 細胞として 2.0×10 <sup>6</sup> 個/kg (体重が 100 kg を超える場合には 2.0×10 <sup>8</sup> 個/body の固定用量)を単回静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	0082	Ι	コホート 11~14 CD19 陽性の B 細胞性悪性リ ンパ腫患者	15 例 コホート11: 10 例 コホート12: 1 例 コホート13: 2 例 コホート14: 2 例	CAR T 細胞として以下の用量を単回静脈内投与コホート 11:2.0×10 <sup>6</sup> 個/kgコホート 12:6.0×10 <sup>6</sup> 個/kgコホート 13:2.0×10 <sup>6</sup> 個/kgコホート 14:2.0×10 <sup>6</sup> 個/kg	安全性

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、「8. 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。

# 6.1 評価資料

## 6.1.1 海外臨床試験

# 

再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者(目標登録症例数:第 I 相部分 6~24 例、第 II 相部分 142 例(コホート 1:72 例、コホート 2:20 例及びコホート 3:50 例)を対象に、本品の有効性及び 安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、第 I 相部分は海外 1 カ国 3 施設、第 II 相部分のコホート 1 は海外 1 カ国 20 施設、コホート 2 は海外 2 カ国 12 施設、コホート 3 は海外 4 カ国 25 施設で実施 された。主な選択・除外基準は、表 18 のとおりであった。

#### <選択基準>

- 組織検査で WHO 分類 (2008 年) に基づき DLBCL<sup>1)</sup>、PMBCL 又は TFL と診断された患者
- 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者
  - ▶ 一次化学療法に無効(最良効果がPDと判定された、又は4サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果がSDで、SDの期間が最終投与後6カ月未満である)。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。
  - ➤ 二次以降の化学療法に無効(最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に 最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である)。
  - ▶ 自家 SCT 後 12 カ月以内に PD と判定された又は再発した。
  - ▶ 自家 SCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。
- 抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法を含む一次治療を受けた患者。
- 中枢神経系 (central nervous system: CNS) リンパ腫がみられない患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

#### <除外基準>

- 同種幹細胞移植の実施歴がある患者。
- CD19 標的療法による治療歴がある患者。
- CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。

各相及びコホートの目的は、それぞれ以下のとおりとされた。

第 I 相部分: 再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者を対象に、コンディショニング化学療法 (生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として本品投与前に実施する)及 び本品の安全性の検討

第Ⅱ相部分のコホート1:再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討

第Ⅱ相部分のコホート 2: 再発又は難治性の PMBCL 及び TFL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性 を検討

第Ⅱ相部分のコホート 3: 再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者を対象に、本品の投与当日 にレベチラセタム 750 mg を 1 日 2 回経口又は静脈内投与し、本品の投与 2 日 後にトシリズマブ 8 mg/kg(最大 800 mg/body)を予防的に投与することで、 重度の CRS 及び神経障害の発現率を低下させることが可能かを検討

本品の用法及び用量又は使用方法は、CART細胞として目標用量  $2.0\times10^6$  ( $\pm20\%$ ) 個/kg (体重が 100 kg を超える場合には  $2.0\times10^8$  個/body の固定用量とし、許容最小用量は  $1.0\times10^6$  個/kg)を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、本品投与の5日前から3日間連続で前処置として以下のコンディショニング化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中(試験への登録からコンディショニング化学療法前まで)の患者の病状を安定させるための化学療法(ブリッジング化学療法)を行うことは許容されていなかった。 <コンディショニング化学療法の用法・用量>

シクロホスファミド 500 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも1日1回点滴静脈内投与

・T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫

・加齢性 Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL

<sup>1)</sup> DLBCL として以下の組織型が組入れ対象とされた。

<sup>·</sup> DLBCL 非特定型

<sup>·</sup>慢性炎症関連 DLBCL

第 I 相部分では 8 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けたが、1 例が疾患進行のため本試験から離脱し、7 例がコンディショニング化学療法と本品の投与を受けた。本品を投与された 7 例が安全性の解析対象集団とされ、目標用量未満( $1.6\times10^6$  個/kg 未満)の本品が投与された 1 例( $1.1\times10^6$  個/kg)を除く 6 例が DLT 評価対象集団<sup>2)</sup> とされた。

第 I 相部分の結果、本品を投与されてから 30 日目までの DLT 評価期間において、1/6 例で DLT (Grade 4 の脳症/Grade 4 の CRS) が認められたが、本品を目標用量で投与した際の忍容性は確認されたと安全性評価チームにより判断された。

第Ⅱ相部分のコホート1及び2では111例(コホート1:81例、コホート2:30例)が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けた。白血球アフェレーシスを受けた後に、8例(コホート1:疾患進行による死亡1例、Grade 3の小腸閉塞1例、Grade 3の脊柱管狭窄症1例、深部静脈血栓症1例、コホート2:疾患進行による死亡1例、Grade 3の低酸素血症/Grade 4の胸水貯留1例、腫瘍が縮小し測定可能な病変が消失した2例 $^{3}$ )が離脱し、103例(コホート1:77例、コホート2:26例)がコンディショニング化学療法を受けた。さらに、コホート2の2例(コンディショニング化学療法による腫瘍崩壊症候群による死亡1例、Grade 3の皮膚及び創部感染による敗血症1例)が離脱し、101例(コホート1:77例、コホート2:24例)が本品の投与を受け、有効性の解析対象集団とされた。

主要評価項目は、IWG 2007 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく主治医評価による奏効率 (CR 又は PR が達成された患者の割合) と設定された。

第Ⅱ相部分では、以下に示す2回の中間解析と1回の主解析が計画された。

- 1回目の中間解析は、無益性を解析することを目的として、コホート1で許容最小用量以上の投 与量で本品を投与された患者のうち 20 例が本品の投与 3 カ月後の効果判定を受けた時点で実施 することとされた。
- 2回目の中間解析は、早期有効中止を目的として、コホート1で許容最小用量以上の投与量で本品を投与された患者のうち50例が本品の投与後3カ月の効果判定を受けた時点で実施することとされた。
- 主解析は、コホート1及び2で許容最小用量以上の投与量で本品を投与された患者のうち、それ ぞれ72例及び20例が本品の投与後6カ月の効果判定を受けた時点で実施することとされた。

また、試験全体の第一種の過誤確率を 0.025 (片側) に制御するため、Song 及び Wang らの方法 (Statistics in Medicine 2007; 26: 3535-49 及び Pharmaceutical Statistics 2007; 6: 227-44) に従い、有意水準をコホート 1 の解析に 0.022 (片側)、全体集団(コホート 1 及び 2 の併合集団)の解析に 0.0075 (片側)とそれぞれ分配することとされた。 さらに、コホート 1 の解析の有意水準は、Lan-DeMets 法による Pocock 型の  $\alpha$  消費関数を用いて 2 回目の中間解析と主解析の 2 回の解析にそれぞれ 0.017 (片側)及び 0.011 (片側)

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 目標細胞数 (2.0×10<sup>6</sup> (±20%) 個/kg) を投与され本品の投与後少なくとも30日間追跡された、又は目標細胞数より少ない用量を投与されたが投与後30日間にDLTが発現した患者をDLT評価対象集団とすることとされた。

<sup>3)</sup> スクリーニング時のPET-CT検査で測定可能病変ありと判断されたが、コンディショニング化学療法開始前に再度実施された画像検査で測定可能病変がないと判断された。

と設定された。なお、1回目の中間解析における無益性の判定のための基準は $\beta$ 消費関数に基づき0.393 (片側) と設定された。

さらに、以下の報告に基づき閾値奏効率は20%と設定された。

- 再発又は難治性の NHL を対象とした過去の臨床試験(Br J Haematol 2005; 130: 363-72、Leuk Lymphoma 2012; 53: 836-41 等)において、奏効率が 0~23%と報告されていたこと。
- 再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者 (636 例) を対象とした、2 つの臨床試験 (LY.12 試験 (J Clin Oncol 2014; 32: 3490-6) 及び CORAL 試験 (Bone marrow Transplant 2016; 51: 51-7) )
   並びに海外のデータベース (MD アンダーソンがんセンター、メイヨー・クリニック及びアイオワ大学) の情報を統合解析した SCHOLAR-1 試験 (J Clin Oncol 2016; 34: suppl; abstr 7516、Blood 2017; 130: 1800-8) において、奏効率が 26%と報告されていたこと。

1回目の中間解析(20 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月 $\blacksquare$ 日データカットオフ)の結果は表19のとおりであり、無効中止の基準(コホート1のp値(片側)>0.393)に抵触せず、試験を継続することがDSMBより勧告された。

表19 奏効率の1回目の中間解析の結果(治験責任医師判定、2回 年■月■ 日データカットオフ)

なり		H / / N / I N / I	
	例数(%)		
<u> </u>	コホート1	コホート2	
	21 例*1	6 例	
CR	9 (42.9)	6 (100)	
PR	8 (38.1)	0	
SD	3 (14.3)	0	
PD	0	0	
評価されず	1 (4.8)	0	
奏効(CR+PR)	17		
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(81.0 [58.1, 94.6] )	6 (100 [54.1, 100] )	
p 値(片側)*3	< 0.0001	(100 [34.1, 100] )	

<sup>\*1:20</sup> 例目と 21 例目が同日に本品を投与されたことから、1 回目の中間解析はコホート 1 の 21 例が本品の投与 3 カ月後の効果判定を受けた時点で実施することとされた、\*2: Clopper-Pearson 法、\*3: 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、無益性判定のための基準は 0.393 (片側)

2回目の中間解析(2016年8月24日データカットオフ)の結果は表20のとおりであり、閾値奏効率20%に対する仮説検定において本試験の早期有効中止基準(コホート1のp値(片側)<0.017)に合致した。ただし、コホート1及び2への患者の組入れがほぼ完了していたことを考慮し、治験を継続することとされた。

表 20 奏効率の 2 回目の中間解析の結果 (治験責任医師判定、2016年8月24日データカットオフ)

	例数	(%)
_	コホート 1 51 例* <sup>1</sup>	コホート2 11 例
CR	24 (47.1)	8 (72.7)
PR	15 (29.4)	2 (18.2)
SD	8 (15.7)	0
PD	3 (5.9)	0
評価されず	1 (2.0)	1 (9.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%)) p 値 (片側) *3	39 (76.5 [62.5, 87.2] ) < 0.0001	10 (90.9 [58.7, 99.8] )

<sup>\*1:50</sup> 例目と51 例目が同日に本品を投与されたことから、2 回目の中間解析はコホート1の51 例が本品の

投与 3 カ月後の効果判定を受けた時点で実施することとされた、\*2: Clopper-Pearson 法、\*3: 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準(片側)0.017

主解析は、2017年1月27日をデータカットオフ日として実施され、結果は表21のとおりであった。

表 21 奏効率の主解析の結果(治験責任医師判定、2017年1月27日データカットオフ)

<b> </b>		C( 2011   171 21   7	<del>/////////////////////////////////////</del>
		例数(%)	
	コホート1	コホート2	コホート1及び2の併合
	72 例	20 例	92 例
CR	34 (47.2)	14 (70.0)	48 (52.2)
PR	24 (33.3)	3 (15.0)	27 (29.3)
SD	9 (12.5)	2 (10.0)	11 (12.0)
PD	4 (5.6)	0	4 (4.3)
評価されず	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)
奏効(CR+PR) (奏効率[95%CI*1](%)) p 値(片側)*2	58 (80.6 [69.5, 88.9] )	17 (85.0 [62.1, 96.8] )	75 (81.5 [72.1, 88.9] ) < 0.0001

<sup>\*1:</sup> Clopper-Pearson 法、\*2: 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準(片側) 0.0075

また、2017 年 8 月 11 日及び 2018 年 8 月 11 日をデータカットオフ日として追加解析(有効性の解析 対象とされた 101 例全例で、それぞれ 12 カ月及び 24 カ月の観察が終了した時点)が実施され、追加解 析時点における奏効率は表 22 及び 23 のとおりであった。

表 22 12 カ月の観察終了時の奏効率の結果(治験責任医師判定、2017年8月11日データカットオフ)

	例数(%)			
	コホート1	コホート2	コホート1及び2の併合	
	77 例	24 例	101 例	
CR	41 (53.2)	18 (75.0)	59 (58.4)	
PR	23 (29.9)	2 (8.3)	25 (24.8)	
SD	8 (10.4)	2 (8.3)	10 (9.9)	
PD	4 (5.2)	1 (4.2)	5 (5.0)	
評価されず	1 (1.3)	1 (4.2)	2 (2.0)	
奏効(CR+PR)	64	20	84	
(奏効率 [95%CI*] (%))	(83.1 [72.9, 90.7])	(83.3 [62.6, 95.3])	(83.2 [74.4, 89.9] )	

<sup>\*:</sup> Clopper-Pearson 法

表 23 24 カ月の観察終了時の奏効率の結果(治験責任医師判定、2018年8月11日データカットオフ)

	例数 (%)		
	コホート1	コホート2	コホート1及び2の併合
	77 例	24 例	101 例
CR	41 (53.2)	18 (75.0)	59 (58.4)
PR	23 (29.9)	2 (8.3)	25 (24.8)
SD	8 (10.4)	2 (8.3)	10 (9.9)
PD	4 (5.2)	1 (4.2)	5 (5.0)
評価されず	1 (1.3)	1 (4.2)	2 (2.0)
奏効(CR+PR)	64	20	84
(奏効率 [95%CI*] (%))	(83.1 [72.9, 90.7])	(83.3 [62.6, 95.3])	(83.2 [74.4, 89.9])

<sup>\*:</sup> Clopper-Pearson 法

また、重度の CRS 及び神経障害に対するトシリズマブ及びレベチラセタムの予防的投与の影響率を検討することとしたコホート 3 では、42 例が登録され、全例が白血球アフェレーシスを受けたが、2 例

(Grade 3 の胸水のため本試験から離脱した 1 例、本品の製造ができなかった 1 例)が離脱し、40 例がコンディショニング化学療法を受けた。さらに、2 例(病勢進行 1 例、コンディショニング化学療法後に敗血症により死亡 1 例)が離脱し、38 例が本品の投与を受け、コホート 3 の安全性解析対象集団とされた。コホート 3 の結果、CRS は 35/38 例(92.1%)(Grade 1:13 例、Grade 2:21 例、Grade 4:1 例)に認められ、神経障害は 33/38 例(86.8%)(Grade 1:9 例、Grade 2:9 例、Grade 3:13 例、Grade 4:1 例、Grade 5:1 例)に認められた。

安全性について、第 I 相部分並びに第 II 相部分のコホート 1 及び 2 において、本品の投与期間中及び 投与後から 24 カ月以内の死亡は、54/108 例に認められた。疾患進行による死亡例(46 例)及び病勢進 行が確認され次の化学療法を施行した後の死亡例(4 例)を除く患者の死因は、脳損傷、頭蓋内出血、貪 食細胞性組織球症及び肺塞栓各 1 例であり、うち、脳損傷<sup>4)</sup> 及び貪食細胞性組織球症<sup>5)</sup> 各 1 例では、本 品との因果関係が否定されなかった。

また、コホート3において、本品の投与期間中及び追跡期間中(データカットオフ日まで)の死亡は、18/38 例に認められた。病勢進行による死亡例(14 例)及び本品の投与後に同種幹細胞移植を実施し腎不全のため死亡した1例を除く患者の死因は、菌血症、壊死性肺炎及び脳浮腫各1例であり、うち、脳浮腫<sup>6)</sup>の1例では、本品との因果関係は否定されなかった。

## 6.1.2 国内臨床試験

6.1.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2: J201 試験 < 2018 年 10 月~実施中 [データカットオフ日: 2019 年 10 月 23 日] >)

再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL 患者(目標例数:16例(第1段階10例、第2段階6例))を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内6施設で実施された。主な選択・除外基準は、表24のとおりであった。

5) 6 歳、女性、原疾患は DLBCL、本品の投与当日から CRS (Grade 1) を発症、本品の投与後 1 日目に CRS が Grade 3 となる。6 日目に Grade 3 の脳症が発現。13 日目に Grade 3 の HHV-6 感染、15 日目に Grade 3 の肺感染、18 日目に高 ビリルビン (4.7 mg/dL)、22 日目に Grade 3 のパルボウイルス感染、28 日目に Grade 3 の尿路感染が発現した。29 日目に持続的に上昇するビリルビン (23.5 mg/dL)、脳症及び汎血球減少症のため骨髄生検が実施され貪食細胞性組織球症と診断される。40 日目に貪食細胞性組織球症により死亡した。

<sup>4) 6</sup> 歳、男性、原疾患は TFL、本品投与後 4 日目に Grade 3 の脳症、5 日目に Grade 4 の CRS を発症し、心停止となる。 心肺蘇生により約 15 分後に心拍再開となったが、Grade 4 の無酸素性脳損傷を発症した。34 日目に無酸素性脳損傷により死亡した。

<sup>6) 2</sup> 歳、男性、原疾患は PMBCL、本品の投与当日に CRS(Grade 1)を発症、本品の投与後 6 日目に CRS が Grade 3、 駆出率低下が Grade 3、血圧低下が Grade 2、錯乱状態 Grade 2 となる。7 日目に CRS、血圧低下、意識レベルの低下が いずれも Grade 4 となった。呼吸状態が悪化し人工呼吸が開始され、CT では脳浮腫が認められた。8 日目に脳死と判 定され、9 日目に脳浮腫により死亡した。

#### 表 24 主な選択・除外基準

#### <選択基準>

- 組織検査で WHO 分類 (2016 年) に基づき DLBCL<sup>7)</sup>、PMBCL、TFL 又は HGBCL と診断された患者
- 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者。
  - ▶ 一次化学療法に無効(最良効果が PD と判定された、又は4サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後6カ月未満である)。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。
  - ➤ 二次以降の化学療法に無効(最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に 最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である)。
  - ▶ 自家 SCT 後 12 カ月以内に PD 又は再発した。
  - ▶ 自家 SCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。
- 抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法歴のある患者
- TFL 患者では FL に対する化学療法歴があり、DLBCL に形質転換し、化学療法に抵抗性が認められる患者。
- 中枢神経系(CNS)リンパ腫が認められない患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

#### <除外基準>

- CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者。
- 同種幹細胞移植の実施歴がある患者。
- CD19 標的療法による治療歴がある患者。
- CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、CART細胞として目標用量  $2.0\times10^6$  ( $\pm20\%$ ) 個/kg (体重が 100 kg を超える場合には  $2.0\times10^8$  個/body の固定用量とし、許容最小用量は  $1.0\times10^6$  個/kg)を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、本品投与の5日前から3日間連続で前処置として以下のコンディショニング化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中(試験への登録からコンディショニング化学療法前まで)の患者の病状を安定させるための化学療法(ブリッジング療法)を行うことは許容されていなかった(ただし、副腎皮質ステロイドについては、プレドニゾロン換算で5 mg/day以上の投与が本品の投与前5日間を除き許容されていた)。

<コンディショニング化学療法の用法・用量>

• シクロホスファミド  $500 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビン  $30 \text{ mg/m}^2$  をいずれも 1 日 1 回点滴静脈内投与

本試験ではまず DLT の評価 (本品の投与から 28 日間が DLT 評価期間とされた) のため 3 例 (DLT が認められた場合には 6 例) を組み入れ、本品の忍容性を評価することとされた。その結果、DLT の評価対象とされた 3 例では DLT は認められなかった。

有効性の主要評価項目は、IWG 2007 基準(J Clin Oncol 2007 25: 579-86)に基づく主治医評価による奏効率(CR 又は PR が達成された患者の割合)と設定された。

有効性及び無益性の評価は、試験全体の第一種の過誤確率を 0.05 (両側) に制御するため、Mander らの方法 (Contemporary Clinical Trials 2010; 31: 572-78) に従い、以下に示す 2 段階で行うこととされた。

・血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫

<sup>7)</sup> DLBCL として以下の組織型が組入れ対象とされた。

<sup>・</sup>DLBCL 非特定型

<sup>・</sup>T細胞/組織球豊富型大細胞型 B細胞リンパ腫

<sup>・</sup>慢性炎症関連 DLBCL

<sup>·</sup> Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL 非特定型

第1段階として、最初の10例(DLTの評価対象となった3例を含む)の最良効果がCR又はPRと判定された、治験中止された又は本品の投与後3カ月の観察期間が終了した時点のうち、最も早い時点で中間解析を実施することとされた。中間解析の結果、10例中6例以上で奏効が確認された場合には本品を有効と判断し、奏効例が2例以下であった場合には無効中止、3~5例で奏効が認められた場合には第2段階としてさらに6例追加し、16例全例の結果を基に本品の有効性を判断することとされた。第2段階に進んだ場合には16例中8例以上で奏効が認められた場合には本品の有効性が示されたと判断することとされた8。

第1段階の解析のデータカットオフ目(2019年7月15日)までに17例が本試験に登録され白血球アフェレーシスを受け、2例(疾患進行により治験から離脱、データカットオフ時点で本品を製造中の各1例)を除く、15例に本品が投与された。さらに、本品の投与量が $1.0\times10^6$ 個/kg 未満であった1例及び奏効率の評価がなされていなかった3例を除く11例が有効性の解析対象集団とされた。

第1段階の解析は、有効性の解析対象集団 11例のうち、本品の投与順に最初の 10例を対象として実施された。主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効率の結果は表 25のとおりであり、事前に規定した 6例以上で奏効が得られたことから本品の有効性が示されたと判断した。

表 25 奏効率の第1段階の解析の結果(治験責任医師判定、2019年7月15日データカットオフ)

	例数(%)
	10 例
CR	3 (30.0)
PR	6 (60.0)
SD	1 (10.0)
PD	0
奏効(CR+PR)	9
(奏効率[95%CI*](%))	(90.0 [55.5, 99.7] )

<sup>\*:</sup> Clopper-Person法

なお、中間解析時点の11例全例での奏効率の結果は、表26のとおりであった。

表 26 奏効率の中間解析時点の結果(治験責任医師判定、2019年7月15日データカットオフ)

例数 (%)
11 例
4 (36.4)
6 (54.5)
1 (9.1)
0
10
(90.9 [58.7, 99.8] )

<sup>\*:</sup> Clopper-Person 法

<sup>8)</sup> 再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者 (636 例) を対象とした多施設共同研究 (SCHOLAR-1 試験 (Blood 2017; 130: 1800-8)) において奏効率が 26%と報告されていたことを根拠として、J201 試験の閾値奏効率は 26%と設定された。また、ZUMA-1 試験における奏効率が 82%であったことを根拠として、J201 試験の期待奏効率は保守的に 60%と仮定された。

さらに、2019 年 10 月 23 日をデータカットオフ日として、15 例 $^{9}$  を対象とした追加解析が実施され、その結果は表 27 のとおりであった。

表 27 奏効率の追加解析の結果(治験責任医師判定、2019年 10月 23日データカットオフ)

	例数 (%)
	15 例
CR	4 (26.7)
PR	9 (60.0)
SD	1 (6.7)
PD	1 (6.7)
奏効(CR+PR)	13
(奏効率[95%CI*](%))	(86.7 [59.5, 98.3] )

<sup>\*:</sup> Clopper-Pearson 法

安全性について、投与期間中又は追跡期間中(データカットオフ日まで)の死亡は 2/16 例(12.5%)に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

# 6.2 参考資料

## 6.2.1 海外臨床試験

# 6.2.1.1 海外第 I 相試験(CTD 5.3.5.2-3: NCI 09-C-0082 試験のコホート 11~14<20 年 月 ■ 月~実施中 [データカットオフ日: 20 年 月 ■ 日] >)

再発又は難治性のB細胞性の悪性リンパ腫患者(目標登録例数:72例)を対象に、コンディショニング化学療法後に本品を投与した際の安全性の検討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。なお、本試験は複数の用法・用量のコンディショニング化学療法と本品を組み合わせた14のコホート(コホート1~14)で構成されているが、申請製法と同様の製法(CLP-2.0)で製造された本品が投与された4コホート(コホート11~14)の結果が提出された。

各コホートにおけるコンディショニング化学療法と本品の用法・用量は、以下のとおりであった。 <コンディショニング化学療法の用法・用量>

- コホート11及び12:本品投与の5日前から3日間連続で、シクロホスファミド300 mg/m²及びフルダラビン30 mg/m²をいずれも1日1回点滴静脈内投与
- コホート13及び14:本品投与の5日前から3日間連続で、シクロホスファミド500 mg/m²及びフルダラビン30 mg/m²をいずれも1日1回点滴静脈内投与

## <本品の用法・用量>

- コホート11: 抗CD19 CAR T細胞として2.0×10<sup>6</sup>個/kgを1回静脈内投与
- コホート12: 抗CD19 CAR T細胞として6.0×106個/kgを1回静脈内投与
- コホート13: 抗CD19 CAR T細胞として2.0×10<sup>6</sup>個/kgを1回静脈内投与
- コホート14: 抗CD19 CAR T細胞として2.0×10<sup>6</sup>個/kgを1回静脈内投与

 $<sup>^{9)}</sup>$  第1段階の解析が実施された段階で既に17例が登録されていたが、2例(疾患進行により本品が投与されなかった1例及び本品の投与中にアナフィラキシーショックが発現し本品の投与量が $1.0\times10^6$ 個/kg 未満であった1例)を除いた15例を対象に有効性の解析が実施された。

コホート11~14には15例(コホート11:10例、コホート12:1例、コホート13:2例、コホート14:2例) が登録された。安全性の解析は、DLBCL、PMBCL及びTFL患者を対象とすることとされたため、MCLで あったコホート13の1例及びFLであったコホート14の1例を除外した13例を対象に実施された。

本試験では安全性評価としてDLTの発現が検討され、コホート11の3/10例(上室性及び結節性不整脈1例、傾眠/認知障害/神経障害(運動性)1例及び低血圧1例)及びコホート12の1/1例(錯乱1例)にDLTが認められた。

また、投与期間中又は追跡期間中(データカットオフ日まで)の死亡は3/13例に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

## 6.R 機構における審査の概略

## 6.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、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、ZUMA-1 試験の第 II 相部分のコホート 1 及び 2 であると判断し、当該コホートを中心に評価する方針とした。

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、日本人患者を対象とした J201 試験に 基づき検討することとした。

## 6.R.2 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、TFL、PMBCL 及び HGBCL 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。

## 6.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、DLBCL、TFL、PMBCL及び HGBCL 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。

ZUMA-1 試験及び J201 試験の対象において、奏効が得られることにより腫瘍を縮小させ、随伴症状の改善及び QOL 改善が期待されること等から、当該 2 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。なお、奏効率の評価方法としては、DLBCL、TFL、PMBCL 及び HGBCL の画像評価に通常用いられている IWG 2007 基準を採用した。

ZUMA-1 試験の 2 回目の中間解析の治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、76.5 [62.5, 87.2] であり、事前に設定した有効性の基準を上回る結果が得られた。さらに、24 カ月後の追加解析の結果でも奏効率 [95%CI] (%) は83.1 [72.9, 90.7] であった。

さらに、副次評価項目とされた DOR 及び OS の結果は、以下のとおりであった。

ZUMA-1 試験のコホート1及び2において、24カ月の観察が終了した時点でのDORの中央値[95%CI] (カ月)は、11.1[4.2,推定不能]であった。また、24カ月の観察が終了した時点でのOSの中央値[95%CI] (カ月)は、推定不能 [12.8,推定不能] であった(図 4)。

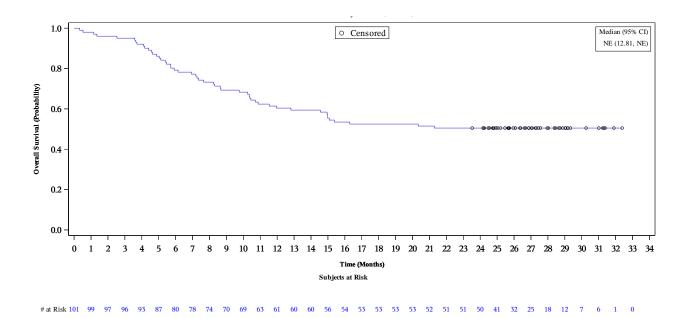


図 4 ZUMA-1 試験における OS の 24 カ月の観察が終了した時点の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2018 年 8 月 11 日データカットオフ)

再発又は難治性の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者 (636 例) を対象とした SCHOLAR-1 試験 (Blood 2017; 130: 1800-8) における奏効率は 26% (CR 率 7%、PR 率 18%) であり、OS 中央値が 6.3 カ月であったことに基づくと、ZUMA-1 試験では本品の有効性が示される結果が得られたと考える。

また、J201 試験についても、第1段階の解析の治験責任医師判定による奏効は9/10例で認められ、事前に設定した有効性の基準を上回る結果が得られており、日本人患者に対する本品の有効性が期待できる結果が得られていると考える。

さらに、機構は、組織型別の本品の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。 ZUMA-1 試験(101 例)の組織型(施設判定)の内訳は、DLBCL77 例(76.2%)、PMBCL8 例(7.9%)及び TFL16 例(15.8%)であった。また、組織型の中央判定が可能であった 84 例のうち、DLBCL with small B-cell lymphoma と判定され ZUMA-1 試験の対象となる組織型以外のリンパ腫と診断された 2 例を除く 82 例の組織型の内訳は、DLBCL69 例(68.3%)、PMBCL4 例(4.0%)、TFL9 例(8.9%)であり、施設判定で PMBCL であった 2 例及び TFL であった 4 例が、中央判定では DLBCL と判定された。また、WHO 分類(2016 年)で HGBCL に該当する患者を特定するため、検体の評価が可能であった 42 例の遺伝子検査を実施した結果、中央判定で DLBCL 及び TFL と判定されたそれぞれ 4 例及び 2 例が HGBCL と判定された。

ZUMA-1 試験における組織型(施設判定又は中央判定)別の奏効率の結果は、表 28 及び 29 のとおりであり、いずれの組織型の患者においても奏効例が認められ、本品の有効性が期待できる結果であった。

## 表 28 組織型(施設判定)別の奏効率の結果 (ZUMA-1 試験、治験責任医師判定、2018 年 8 月 11 日データカットオフ)

	(1 1 4 4 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	010   074 11   17 7 7	2 1 11 7 7
		例数(%)	
	DLBCL	PMBCL	TFL
	77 例	8 例	16 例
CR	41 (53.2)	6 (75.0)	12 (75.0)
PR	23 (29.9)	0	2 (12.5)
SD	8 (10.4)	1 (12.5)	1 (6.3)
PD	4 (5.2)	1 (12.5)	0
評価されず	1 (1.3)	0	1 (6.3)
奏効 (CR+PR)	64	6	14
(奏効率[95%CI*]%)	(83.1 [72.9, 90.7] )	(75.0 [34.9, 96.8])	(87.5 [61.7, 98.4]

<sup>\*:</sup> Clopper-Pearson 法

表 29 組織型 (中央判定) 別の奏効率の結果 (ZUMA-1 試験、2018 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数(%)			
	DLBCL	PMBCL	TFL	HGBCL
	65 例	4 例	7 例	6 例
CR	38 (58.5)	3 (75.0)	3 (42.9)	4 (66.7)
PR	17 (26.2)	0	2 (28.6)	2 (33.3)
SD	6 (9.2)	1 (25.0)	1 (14.3)	0
PD	3 (4.6)	0	0	0
評価されず	1 (1.5)	0	1 (14.3)	0
奏効(CR+PR)	55	3	5	6
(奏効率 [95%CI*] %)	(84.6 [73.5, 92.4] )	(75.0 [19.4, 99.4] )	(71.4 [29.0, 96.3] )	(100 [54.1, 100])

<sup>\*:</sup> Clopper-Pearson 法

J201 試験(15 例)の組織型(施設判定)の内訳は、DLBCL14 例、PMBCL1 例であった。また、全例で組織型の中央判定が可能であり、施設判定で PMBCL であった 1 例は中央判定で DLBCL と判定され、施設判定で DLBCL であった 1 例は中央判定で HGBCL $^{10}$  と判定されたことから、組織型(中央判定)の内訳は DLBCL14 例、HGBCL1 例であった。また、本品の投与量が  $1.0\times10^6$  個/kg 未満であったため有効性解析対象集団から除外された 1 例は、施設判定で TFL $^{11}$ 、中央判定で DLBCL であった。

各組織型別の有効性の結果は、以下のとおりであった。

- DLBCL14 例については、施設判定及び中央判定のいずれも 12/14 例で奏効が認められ、奏効率 [95%CI] (%) は 85.7 [57.2, 98.2] であった。
- PMBCL (施設判定) 1 例の効果判定は PR であった。
- **HGBCL**(中央判定) 1 例の効果判定は **CR** であった。
- TFL (施設判定) 1 例の効果判定は PD であった。

TFL について、日本人患者では本品の有効性を示す臨床試験成績は得られていないものの、申請者は、以下の点等から日本人においても本品の有効性は期待できると考えると説明している。

• TFL については、国内外ともに DLBCL に準じた治療がなされており、ZUMA-1 試験及び J201 試験 で DLBCL 患者に対して本品の有効性が期待できる結果が得られていること。

<sup>10)</sup> 施設判定では *MYC、BCL2* 及び *BCL6* の遺伝子再構成の有無が確認されておらず、DLBCL と判定されたが、中央判定では遺伝子検査の結果、HGBCL (double hit lymphoma) であることが確認された。

<sup>11)</sup> 初発時は FL であったが、9 年後に FL から DLBCL に形質転換したことが病歴から判明している。

• TFL では、形質転換後にも CD19 が発現していることが報告(Leuk Lymphoma 1995; 18: 385-97) されており、本品の作用機序を考慮すると、本品の有効性が期待できること。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、ZUMA-1 試験及び J201 試験の結果から DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

## 6.R.3 安全性について(有害事象については、「8. 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、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低γグロブリン血症、及びTLSであり、本品の投与にあたっては、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、本品の投与にあたって、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、DLBCL、PMBCL、TFL及び HGBCL 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。

# 6.R.3.1 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、本品の安全性について、以下のように説明している。

ZUMA-1 試験における安全性の概要(2018 年 8 月 11 日データカットオフ)は、表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2))

	例数 (%)
	108 例
全有害事象	108 (100)
Grade 3 以上の有害事象	106 (98.1)
重篤な有害事象	60 (55.6)
死亡に至った有害事象	4 (3.7)

**ZUMA-1** 試験(第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2)における発現率が 20%以上の有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 発現率が 20%以上の有害事象 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) )

器官別大分類	例数(%)			
基本語	108 例			
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade Grade 3 以			
全有害事象	108 (100)	106 (98.1)		
血液及びリンパ系障害				
貧血	73 (67.6)	49 (45.4)		
好中球減少症	48 (44.4)	42 (38.9)		
FN	39 (36.1)	35 (32.4)		
血小板減少症	38 (35.2)	26 (24.1)		
代謝及び栄養障害				
食欲減退	55 (50.9)	2 (1.9)		
低カルシウム血症	43 (39.8)	7 (6.5)		
低アルブミン血症	43 (39.8)	1 (0.9)		

器官別大分類	例数 (%)				
基本語	108 例				
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上			
低ナトリウム血症	38 (35.2)	12 (11.1)			
低カリウム血症	36 (33.3)	3 (2.8)			
低リン酸血症	31 (28.7)	20 (18.5)			
精神障害					
錯乱状態	29 (26.9)	10 (9.3)			
神経系障害					
頭痛	50 (46.3)	1 (0.9)			
脳症	40 (37.0)	25 (23.1)			
振戦	33 (30.6)	2 (1.9)			
浮動性めまい	23 (21.3)	0			
心臓障害					
頻脈	43 (39.8)	2 (1.9)			
血管障害					
低血圧	63 (58.3)	15 (13.9)			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
低酸素症	34 (31.5)	12 (11.1)			
咳嗽	31 (28.7)	0			
呼吸困難	23 (21.3)	2 (1.9)			
胃腸障害					
悪心	63 (58.3)	0			
下痢	48 (44.4)	5 (4.6)			
嘔吐	37 (34.3)	1 (0.9)			
便秘	32 (29.6)	0			
一般・全身障害及び投与部位の状態					
発熱	94 (87.0)	15 (13.9)			
疲労	57 (52.8)	3 (2.8)			
悪寒	40 (37.0)	0			
臨床検査					
好中球数減少	36 (33.3)	35 (32.4)			
白血球数減少	33 (30.6)	31 (28.7)			
血小板数減少	32 (29.6)	17 (15.7)			
ALT 增加	22 (20.4)	6 (5.6)			
リンパ球数減少	22 (20.4)	22 (20.4)			

ZUMA-1 試験(第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2)において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、脳症 20 例(18.5%)、肺感染及び発熱各 8 例(7.4%)、FN 及び肺炎各 6 例(5.6%)、B 細胞リンパ腫及び錯乱状態各 5 例(4.6%)、失語症、心房細動、心停止及び尿路感染各 4 例(3.7%)であった。うち、脳症 20 例、錯乱状態 5 例、失語症 4 例、肺感染 3 例、心房細動、心停止各 2 例、発熱、FN 各 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。

本品投与後24カ月までの死亡は54例(50.0%)(疾患進行46例、脳損傷、頭蓋内出血、貪食細胞性組織球症及び肺塞栓症各1例、疾患進行後に本品とは異なる治療開始後に死亡4例)に認められ、脳損傷及び貪食細胞性組織球症各1例では本品との因果関係が否定されなかった。

J201 試験における安全性の概要(データカットオフ日: 2019 年 10 月 23 日)は、表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要 (J201 試験)

	例数 (%)
	16 例
全有害事象	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	16 (100)
重篤な有害事象	13 (81.3)
死亡に至った有害事象	0

J201 試験における発現率が 20%以上の有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 発現率が 20%以上の有害事象 (J201 試験)

器官別大分類	例数(%)				
基本語	10	6 例			
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上			
全有害事象	16 (100)	16 (100)			
血液及びリンパ系障害					
貧血	7 (43.8)	5 (31.3)			
FN	7 (43.8)	7 (43.8)			
リンパ球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)			
好中球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)			
白血球減少症	4 (25.0)	4 (25.0)			
血小板減少症	4 (25.0)	2 (12.5)			
代謝及び栄養障害					
食欲減退	9 (56.3)	4 (25.0)			
神経系障害					
頭痛	5 (31.3)	0			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
低酸素症	4 (25.0)	1 (6.3)			
胃腸障害					
下痢	8 (50.0)	3 (18.8)			
悪心	8 (50.0)	0			
一般・全身障害及び投与部位の状態					
発熱	14 (87.5)	2 (12.5)			
倦怠感	6 (37.5)	0			
臨床検査					
血小板数減少	8 (50.0)	8 (50.0)			
ALT 増加	7 (43.8)	1 (6.3)			
AST 増加	7 (43.8)	1 (6.3)			
リンパ球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)			
好中球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)			
白血球数減少	5 (31.3)	5 (31.3)			

J201 試験において、発現率が 10%以上の重篤な有害事象は、発熱 11 例 (68.8%)、FN 及び下痢各 3 例 (18.8%)、低血圧、低酸素症及び好中球数減少各 2 例 (12.5%)であった。うち、発熱 11 例、下痢 3 例、低血圧、低酸素症及び好中球数減少各 2 例、FN1 例は本品との因果関係が否定されなかった。

死亡(データカットオフ日まで)は2例(12.5%)に認められ、いずれも疾患進行であり、有害事象による死亡は認められなかった。

また、申請者は、組織型別の本品の安全性について、以下のように説明している。

ZUMA-1 試験の組織型別(施設判定又は中央判定)の安全性の概要及び本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現状況は、表 34 及び 35 のとおりであった。

表 34 組織型 (施設判定) 別の安全性の概要及び本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現状況 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) )

		例数(%)	
	DLBCL	PMBCL	TFL
	84 例	8 例	16 例
全有害事象	84 (100)	8 (100)	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	83 (98.8)	8 (100)	15 (93.8)
重篤な有害事象	47 (56.0)	4 (50.0)	9 (56.3)
死亡に至った有害事象	7 (8.3) *	0	2 (12.5)
CRS	79 (94.0)	8 (100)	13 (81.3)
神経障害	56 (66.7)	4 (50.0)	12 (75.0)
感染症	35 (41.7)	4 (50.0)	6 (37.5)
血小板減少症	55 (65.5)	4 (50.0)	8 (50.0)
好中球減少症	74 (88.1)	6 (75.0)	13 (81.3)
貧血	60 (71.4)	3 (37.5)	10 (62.5)

<sup>\*:</sup>疾患進行による死亡5例を含む

表 35 組織型 (中央判定) 別の安全性の概要及び本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現状況 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) )

		例数	(%)	
_	DLBCL	PMBCL	TFL	HGBCL
	75 例	4 例	9 例	7 例
全有害事象	75 (100)	4 (100)	9 (100)	7 (100)
Grade 3 以上の有害事象	75 (100)	4 (100)	8 (88.9)	7 (100)
重篤な有害事象	44 (58.7)	2 (50.0)	6 (66.7)	4 (57.1)
死亡に至った有害事象	5 (6.7) *	0	2 (22.2)	0
CRS	69 (92.0)	4 (100)	7 (77.8)	6 (85.7)
神経障害	51 (68.0)	2 (50.0)	7 (77.8)	4 (57.1)
感染症	33 (44.0)	2 (50.0)	4 (44.4)	4 (57.1)
血小板減少症	46 (61.3)	3 (75.0)	5 (55.6)	5 (71.4)
好中球減少症	65 (86.7)	3 (75.0)	8 (88.9)	7 (100)
貧血	52 (69.3)	2 (50.0)	5 (55.6)	5 (71.4)

<sup>\*:</sup>疾患進行による死亡4例を含む

J201 試験の組織型別(施設判定又は中央判定)別の安全性の概要及び本品の投与に際して特に注意を要する有害事象の発現状況は、表 36 及び 37 のとおりであった。

表 36 組織型 (施設判定) 別の安全性の概要 (J201 試験)

		例数(%)	
_	DLBCL	PMBCL	TFL
	14 例	1 例	1 例
全有害事象	14 (100)	1 (100)	1 (100)
Grade 3 以上の有害事象	14 (100)	1 (100)	1 (100)
重篤な有害事象	11 (78.6)	1 (100)	1 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	0
CRS	11 (78.6)	1 (100)	1 (100)
神経障害	0	0	0
感染症	10 (71.4)	1 (100)	1 (100)
血小板減少症	10 (71.4)	1 (100)	1 (100)
好中球減少症	13 (92.9)	1 (100)	1 (100)
貧血	6 (42.9)	1 (100)	0

表 37 組織型(中央判定)別の安全性の概要(J201 試験)

	例数	(%)
_	DLBCL	HGBCL
	15 例	1 例
全有害事象	15 (100)	1 (100)
Grade 3 以上の有害事象	15 (100)	1 (100)
重篤な有害事象	12 (80.0)	1 (100)
死亡に至った有害事象	0	0
CRS	12 (80.0)	1 (100)
神経障害	0	0
感染症	11 (73.3)	1 (100)
血小板減少症	11 (73.3)	1 (100)
好中球減少症	14 (93.3)	1 (100)
貧血	7 (46.7)	0

DLBCL以外の組織型の患者数が少なく、組織型別の安全性の差異を検討するには限界があるものの、 ZUMA-1試験及びJ201試験の間で組織型別の有害事象の発現率に明らかな差異は認められなかった。

さらに、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。

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、血小板数減少 (日本人患者:8例(50.0%)、外国人患者:32例(29.6%)、以下、同順)、ALT 増加(7例(43.8%)、22例(20.4%))、AST 増加(7例(43.8%)、19例(17.6%))、リンパ球数減少(7例(43.8%)、22例(20.4%))、リンパ球減少症(6例(37.5%)、10例(9.3%))及び倦怠感(6例(37.5%)、4例(3.7%))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、血小板数減少 (8 例 (50.0%)、17 例 (15.7%))、リンパ球数減少 (7 例 (43.8%)、22 例 (20.4%))、リンパ球減少症 (6 例 (37.5%)、8 例 (7.4%))及び食欲減退 (4 例 (25.0%)、2 例 (1.9%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ZUMA-1 試験及び J201 試験では、CRS 等の重篤な有害事象が高率に認められており、本品の投与にあたっては、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、各有害事象に応じて集学的な対応を行う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は血小板数減少等で高い発現率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。

## 6.R.3.2 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 ZUMA-1 試験及び J201 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。

## 6.R.3.2.1 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、並びに③CRS 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:

ZUMA-1 試験及び J201 試験では、CRS が発現した場合には、Case Report Form (CRF) への報告事象 名として「CRS」ではなく、「発熱」、「低血圧」等の CRS と判断した有害事象名を入力することとし、 加えて、「発熱」、「低血圧」等の事象名が CRS と関連する事象である旨を入力していた。

したがって、CRS の発現状況については、CRS と関連する事象として CRF に入力された事象を集計 した。

また、ZUMA-1 試験及び J201 試験では、表 38 に示す CRS の Grade の定義 (Lee の基準 (Blood 2014: 124: 188-95) )を用いた。

症状が生命を脅かすものでなく、対症療法のみを要する Grade 1 (例:発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感) 中程度の介入を要し、反応する症状 酸素要求量が FiO2 40%未満、 Grade 2 又は補液もしくは低用量の単一の昇圧剤に対して反応する低血圧、 又は Grade 2 の臓器毒性 積極的な介入を要し、反応する症状 酸素要求量が FiO<sub>2</sub> 40%以上、 Grade 3 又は高用量若しくは複数の昇圧剤を要する低血圧、 又は Grade 3 の臓器毒性もしくは Grade 4 の高トランスアミナーゼ血症 生命を脅かす症状 Grade 4 換気補助を要する、 又は Grade 4 の臓器毒性(高トランスアミナーゼ血症は除く) Grade 5

表 38 CRS の Grade の定義

CRS の発現状況は、表 39 及び 40 のとおりであった。

表 39 CRS の発現状況(ZUMA-1 試験(第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2)及び J201 試験)

	例数(%)					
PT	ZUMA	A-1 試験	J201 試験			
(MedDRA ver.21.0)	10	8 例	16 例			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
CRS	100 (92.6)	12 (11.1)	13 (81.3)	1 (6.3)		
発熱	83 (76.9)	12 (11.1)	13 (81.3)	2 (12.5)		
低血圧	44 (40.7)	10 (9.3)	2 (12.5)	1 (6.3)		
頻脈	24 (22.2)	1 (0.9)	0	0		
低酸素血症	23 (21.3)	9 (8.3)	2 (12.5)	1 (6.3)		
悪寒	20 (18.5)	0	0	0		
洞性頻脈	8 (7.4)	0	0	0		
頭痛	5 (4.6)	0	1 (6.3)	0		
急性腎障害	4 (3.7)	3 (2.8)	0	0		
疲労	4 (3.7)	0	1 (6.3)	0		
筋肉痛	4 (3.7)	0	0	0		
嘔吐	4 (3.7)	0	1 (6.3)	0		
心房細動	3 (2.8)	2 (1.9)	0	0		

	例数 (%)					
PT		A-1 試験	J201 試験			
(MedDRA ver.21.0)	10	08 例	10	6 例		
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
下痢	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (18.8)	2 (12.5)		
呼吸困難	3 (2.8)	0	0	0		
駆出率減少	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0		
肺水腫	3 (2.8)	0	0	0		
急性左室不全	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0		
心房粗動	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0		
血中クレアチニン増加	2 (1.9)	0	0	0		
毛細血管漏出症候群	2 (1.9)	0	0	0		
食欲減退	2 (1.9)	0	0	0		
FN	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0		
倦怠感	2 (1.9)	0	1 (6.3)	0		
代謝性アシドーシス	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0		
アシドーシス	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0		
ALT 增加	1 (0.9)	0	1 (6.3)	1 (6.3)		
肛門失禁	1 (0.9)	0	0	0		
無力症	1 (0.9)	0	0	0		
心停止	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0		
咳嗽	1 (0.9)	0	0	0		
期外収縮	1 (0.9)	0	0	0		
貪食細胞性組織球症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0		
多汗症	1 (0.9)	0	0	0		
限局性浮腫	1 (0.9)	0	0	0		
鼻閉	1 (0.9)	0	0	0		
悪心	1 (0.9)	0	0	0		
性器浮腫	1 (0.9)	0	0	0		
末梢性浮腫	1 (0.9)	0	0	0		
乏尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0		
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	0	0		
呼吸数増加	1 (0.9)	0	0	0		
失神	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0		
頻呼吸	1 (0.9)	0	0	0		
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)	0	0	0		
トロポニン T 増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0		
AST 增加	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (6.3)	0		
血圧低下	0	0	1 (6.3)	0		
GGT 増加	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)		
酸素飽和度低下	0	0	1 (6.3)	0		
顎下腺腫大	0	0	1 (6.3)	0		
上室性頻脈	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)		

# 表 40 Grade 3 以上の CRS を発現した患者一覧 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) 及び J201 試験)

		(ZCIVIII I	man (N)	100000	T 10 06/2 - 14.	1 1 1 1 2 2 /	// U 0201   W0//	
年齢	性別	Grade	重篤性	因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	トシリズマブ 投与回数/日数	転帰
ZUMA-	1 試験	第I相部	分					
2	女	4	非重篤	あり	1	17	3/2,4,15	回復
ZUMA-	1 試験	第Ⅱ相部	分					
6	男	3	重篤	あり	4	6	_	回復
<b>4</b>	+-	3	非重篤	あり	2	7	1/5	回復
6	女	5	重篤	あり	35	7	_	死亡
7	男	3	重篤	あり	5	3	3/5,6,7	回復
6	男	3	重篤	あり	7	5	1/7	回復
5	女	4	重篤	あり	10	5	_	回復
6	男	3	非重篤	あり	5	3	_	回復
6	男	4	重篤	あり	7	2	1/7	回復
2	女	3	重篤	あり	14	5	_	回復
4	男	3	非重篤	あり	4	2	1/4	回復
5	男	3	重篤	あり	6	4	2/6,7	回復
6	男	4	重篤	あり	6	8	=	回復
J201 試	験							
5	男	4	重篤	あり	8	6	4/8,9*	未回復
			2.12					

<sup>\*:9</sup>日目にトシリズマブが3回投与された。

死亡に至った CRS は、ZUMA-1 試験で1例に認められた。

**ZUMA-1** 試験の第 I 相部分及び第 II 相部分において、本品の投与開始から **CRS** の初回発現までの時期の中央値(範囲)は、それぞれ 2.0 日( $1\sim4$  日)及び 2.0 日( $1\sim12$  日)であった。

J201 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの時期の中央値(範囲) は、2.0 日 (1~11 日) であった。

# ② CRS の管理アルゴリズムについて:

ZUMA-1 試験及び J201 試験での CRS の管理アルゴリズムは、表 41 のとおりであった。

表 41 CRS の管理アルゴリズム (ZUMA-1 試験及び J201 試験)

C., 1		<b>アルゴリズム(ZUMA-1 試験及び J20</b> トシリズマブ	
Grade	対処法	トシリスマフ ZUMA-1 試験	副腎皮質ステロイド
Grade 1	<ul><li>・施設の標準治療による対症療法を 行う。</li><li>・神経状態を注意深くモニタリング する。</li></ul>	<ul> <li>ZUMA-1 高級</li> <li>投与しない</li> <li>J201 試験</li> <li>24 時間後にも改善しない場合には、8 mg/kg(最大 800 mg/body)を静脈内投与する。</li> </ul>	• 投与しない。
Grade 2	<ul> <li>必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。</li> <li>低血圧に対し、補液(等張液 0.5~1.0 L)を行い、補液に反応しない場合には、昇圧剤の投与を行う。</li> <li>必要に応じて酸素投与を行う。</li> </ul>	<ul> <li>ZUMA-1 試験 広範囲な併存症を有する又は高齢者のみ、以下の対応を行う。</li> <li>● 8 mg/kg (最大 800 mg/body)を静脈内投与する。</li> <li>● 必要に応じて 4~6 時間ごとに24 時間に3 回まで反復投与する。</li> <li>● 型型に応じて 4~6 時間ごとに24 時間に3 回まで反復投与する。</li> <li>● 8 mg/kg (最大 800 mg/body)を静脈内投与する。</li> <li>● 8 mg/kg (最大 800 mg/body)を静脈内投与する。</li> <li>● 4 被要に応じて 8 時間ごとに反復投与する。</li> <li>● 投与回数は、24 時間で最大3回までとする。ただし、CRSの徴候及び症候に臨床的改善が認められない場合は、最大4回まで投与する。</li> <li>● 改善した場合には、投与中止す</li> </ul>	<ul> <li>トシリズマブ投与開始後 24 時間以内に改善が認められない場合は、メチルプレドニゾロン1 mg/kg(又は同等量のデキサメタゾン)を1日2回静脈内投与する。</li> <li>改善した場合には、漸減する。</li> </ul>
		る。	
	• 改善しない場合には、Grade 3 と同様	兼に管理する。	,
Grade 3	• 管理治療室又は ICU での管理を行 う。	• Grade 2 の場合と同様に管理する。	<ul><li>メチルプレドニゾロン 1 mg/kg (又は同等量のデキサメタゾン)を1日2回静脈内投与する。</li></ul>
			・ 改善した場合には、漸減する。
	<ul><li>改善しない場合には、Grade 4 と同様</li></ul>	策に管理する。 	
Grade 4	<ul><li>Grade 3 の場合と同様に管理する。</li><li>人工呼吸及び/又は腎代替療法を要する場合がある。</li></ul>	• Grade 2 の場合と同様に管理する。	• メチルプレドニゾロン1,000 mg を1日1回3日間静脈内投与す る。
			• 改善した場合には、漸減する。
	<u>J201 試験</u> <ul> <li>・ 改善しない場合は、他の免疫抑制剤 ○場合には ZUMA-1 試験及び I201 試験</li> </ul>		

特記しない場合には、ZUMA-1 試験及び J201 試験で共通

さらに、実施中の ZUMA-1 試験のコホート  $4^{12}$  において、CRS に対して早期に治療介入を行うことで重症化の抑制が期待される成績 $^{13}$  が得られていることから、本品の CCDS が改定され (Version  $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月  $\blacksquare$  日付け) )、CRS の管理アルゴリズムは表 42 のように変更された。

表 42 CRS の管理アルゴリズム (CCDS Version )

G :		の官座/ルコリスム (CCDS Versio			
Grade	対処法	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド		
Grade 1	<ul><li>・ 施設の標準治療による対症療法を行う。</li><li>・ 神経状態を注意深くモニタリングする。</li></ul>	• 24 時間後にも改善しない場合 には、Grade 2 と同様に管理す る。	• 3日後に改善しない場合、デキサメ タゾン 10 mg を 1 回静脈内投与す る。		
Grade 2	<ul> <li>必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。</li> <li>低血圧に対し、補液(等張液 0.5~1.0 L)を行い、補液に反応しない場合には、昇圧剤の投与を行う。</li> <li>必要に応じて酸素投与を行う。</li> </ul>	<ul> <li>8 mg/kg (最大 800 mg/body)を静脈内投与する。</li> <li>補液や酸素投与に反応しない場合は、必要に応じて 8 時間ごとに反復投与する。</li> <li>投与回数は、24 時間で最大 3 回までとする。ただし、CRS の徴候及び症候に臨床的改善がみられない場合は、最大 4 回まで投与する。</li> <li>改善した場合には、Grade 1 と同様に管理する。</li> </ul>	<ul> <li>デキサメタゾン 10 mg を 1 日 1 回 静脈内投与する。</li> <li>改善した場合、Grade 1 以下になる まで副腎皮質ステロイド投与を継 続し、Grade 1 以下になった場合 (CRS が消失した場合も含む)に は漸減する。</li> <li>改善しない場合、下記の相当の Grade の場合と同様に管理する。</li> </ul>		
Grade 3	• 管理治療室又は ICU での管理 を行う。	<ul> <li>Grade 2 の場合と同様に管理する。</li> <li>改善した場合には、改善したGrade の場合と同様に管理する。</li> </ul>	<ul> <li>デキサメタゾン 10 mg を 1 日 3 回 静脈内投与</li> <li>改善した場合、改善した Grade の 場合と同様に管理し、Grade 1 以下 になるまで副腎皮質ステロイド投 与を継続し、Grade 1 以下になった 場合(CRS が消失した場合も含む) には漸減する。</li> <li>改善しない場合、Grade 4 の場合と 同様に管理する。</li> </ul>		
Grade 4	<ul> <li>Grade 3 の場合と同様に管理する。</li> <li>人工呼吸及び/又は腎代替療法を要する場合がある。</li> </ul>	<ul> <li>Grade 2 の場合と同様に管理する。</li> <li>改善した場合には、改善したGrade の場合と同様に管理する。</li> </ul>	<ul> <li>メチルプレドニゾロン1,000 mg を 1日1回で3日間静脈内投与する。</li> <li>改善した場合、上記の相当の Grade の場合と同様に管理し、Grade1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、Grade1以下になった場合(CRSが消失した場合も含む)には漸減する。</li> <li>改善しない場合、メチルプレドニゾロン1,000 mg を1日2~3回、又は別の治療(免疫グロブリン静脈内投与等)を検討する。</li> </ul>		

# ③ CRS の発現及び重症化に関するリスク因子:

12

<sup>12)</sup> ZUMA-1 試験の第Ⅱ相部分に含まれる安全性管理コホートであり、CRS 及び神経障害に対してトシリズマブ、副腎皮質ステロイドで早期に治療介入(Grade 1 の段階から投与)した場合に、重症度を低下させることが可能かを評価するために実施中である。

<sup>13)</sup> Grade 3 以上の CRS の発現率は、コホート 1 及び 2 で 11.1%、コホート 4 で 2%であり、コホート 4 の奏効率は 73%、 CR 率は 51%であったことから、トシリズマブ及び副腎皮質ステロイドで早期に治療介入することにより CRS の管理がより容易となり、有効性についても低下することはないと判断された。

CRS は CAR T 細胞又は腫瘍細胞により放出される炎症性サイトカイン (IFN-γ等) によって引き起こされる全身性炎症反応である。現時点で、CRS の発現及び重症化に関わるリスク因子は特定できていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与による CRS の発現率は高く、重篤又は死亡に至った CRS も認められていること、さらに本品の投与開始から 2 日程度で CRS が発現することを考慮すると、特に本品の投与後早期には CRS の発現に注意が必要である。したがって、CRS の発現状況及び臨床試験における CRS 管理方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。さらに、本品の投与は、緊急時に素早く全身管理が可能な ICU 等を有する医療施設において、造血器悪性腫瘍及び CRS 等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行われるよう、添付文書等を用いて適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

# 6.R.3.2.2 血球貪食性リンパ組織球症について

申請者は、本品投与による血球貪食性リンパ組織球症について、以下のように説明している。

本品の臨床試験及び海外製造販売後に得られた安全性情報に基づくデータベース(データカットオフ日:2020年4月17日)を用いて、血球貪食性リンパ組織球症に関連する有害事象を集計したところ、表43のとおりであった。

			P 1 1 - 1 2 (P 1 - 2 )	71—71	M14/200 C 20 20			
試験名	年齢	性別	PT*	Grade	重篤/ 非重篤	発現時期(日)	CRS 発現の有無	本品との 因果関係
ZUMA-1	6	女	貪食細胞性組織球症	5	重篤	34	あり	あり
	6	女	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	29	あり	あり
	7	女	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	4	あり	あり
	6	女	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	不明	あり	あり
	7	男	血球貪食性リンパ組織球症	4	重篤	8	あり	あり
	5	男	血球貪食性リンパ組織球症	5	重篤	不明	あり	あり
海外	4	男	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	7	なし	あり
製造販売後	6	女	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	不明	あり	あり
	7	女	血球貪食性リンパ組織球症	5	重篤	不明	あり	あり
	6	男	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	不明	あり	あり
	不明	不明	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	不明	あり	あり
	6	不明	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	9	あり	あり
	6	男	血球貪食性リンパ組織球症	不明	重篤	不明	あり	あり

表43 血球食食性リンパ組織球症を発現した患者一覧

血球食食性リンパ組織球症は活性化T細胞やマクロファージ由来のサイトカインが発症及び病態形成に関与しており、CRSと臨床的な特徴が類似している。血球食食性リンパ組織球症を発現した患者では、CRSの発症が契機になっていると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>\*:</sup> ZUMA-1 試験は MedDRA ver.21.0、海外製造販売後は MedDRA ver.22.1

ZUMA-1 試験及び海外製造販売後において、本品との因果関係が否定されない血球貪食性リンパ組織球症が認められており、CRS とともに本品の投与に際しては血球貪食性リンパ組織球症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球貪食性リンパ組織球症の発現状況について情報提供するとともに、血球貪食性リンパ組織球症の発現時に適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

## 6.R.3.2.3 神経障害

申請者は、本品投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害として表 44 に該当する事象を集計したところ、表 45 のとおりであった。なお、J201 試験では、神経障害は認められなかった。

# 表 44 神経障害として集計した事象一覧 (MedDRA ver.21.0)

失算症、筋緊張亢進、後天性てんかん性失語症、感覚鈍麻、動作時振戦、味覚減退、アデノウイルス脳炎、運動低下、ア デノウイルス髄膜炎、筋緊張低下、味覚消失、特殊言語症、攻撃性、特発性全般てんかん、激越、思考散乱、失認症、企 図振戦、失書症、中間症候群、アカシジア、言語障害、運動感覚消失、嗜眠、無動、白質脳症、失読、閉じ込め症候群、 異痛症、意識消失、意識変容状態、下位運動ニューロンの病変、健忘、麻疹性髄膜炎、健忘障害、記憶障害、無感覚、精 神的機能障害、前向性健忘、精神状態変化、失外套症候群、小字症、失語症、混合性不安抑うつ障害、失声症、混合型妄 想、失行症、不全単麻痺、失韻症、単麻痺、固定姿勢保持困難、モルバン症候群、運動失調、運動機能障害、アテトーゼ、 運動ニューロン疾患、脱力発作、運動障害、聴覚保続、不随意性筋収縮、前兆、筋痙直、自己免疫性脳症、筋緊張性障害、 自律神経機能不全症候群、ミオクロニーてんかん、自律神経失調、ミオクローヌス、自律神経ニューロパチー、ミオトニ 一、自律神経発作、神経系障害、平衡障害、神経系損傷、バーグマンの三徴候、神経痛、運動緩慢、神経学的代償不全、 精神緩慢、神経学的症状、脳圧迫、神経筋ブロック、脳ヘルニア、神経筋痛、脳浮腫、神経筋毒性、脳幹症候群、ニュー ロミオパチー、心臓自律神経ニューロパチー、神経性筋強直症、小脳性運動失調、神経毒性、小脳症候群、眼振、大脳性 運動失調、視神経乳頭色素沈着、脳うっ血、ロ下顎ジストニア、大脳障害、起立不耐性、脳浮腫治療、錯感覚、頚原性回 転性めまい、麻痺、発作症状の変化、不全対麻痺、間代性痙攣、不全麻痺、間代、部分発作、不器用、二次性全般化を伴 う部分発作、昏睡、末梢神経麻痺、錯乱状態、末梢神経不全麻痺、意識変動、末梢性麻痺、局在性痙攣、小発作てんかん、 協調運動異常、黒色菌糸症脳膿瘍、細胞毒性浮腫、音声衰弱症、譫妄、可逆性後白質脳症症候群、妄想、発作後状態、認 知症、発作前状態、意識レベルの低下、相貌失認、失見当識、精神運動非適応症候群、注意力障害、精神運動亢進、異常 感覚、錐体路症候群、構語障害、表情減少、計算力障害、反射異常、書字障害、安静時振戦、ジスキネジア、落ち着きの なさ、構音障害、逆行性健忘、ジストニア、右半球症候群、ジストニア振戦、鎮静、脳症、痙攣発作、てんかん、群発発 作、てんかんの前兆、発作様現象、本態性振戦、感覚運動障害、異所性脳出血、感覚障害、微細運動遅延、感覚消失、微 細運動機能障害、単純部分発作、認知障害発作、睡眠不足、前頭葉てんかん、言語緩慢、ファンブル、傾眠、歩行失行、 会話障害、痙性歩行、脊髄浮腫、非痙攣性全般てんかん、てんかん重積状態、全身性強直性間代性発作、昏迷、異所性灰 白質、核上性麻痺、幻覚、側頭葉でんかん、幻聴、強直性間代性運動、幻味、強直性痙攣、幻嗅、強直肢位、共感覚性幻 **覚、中毒性脳症、触覚性幻覚、中毒性白質脳症、幻視、一過性全健忘、混合性幻覚、振戦、頭部不快感、刺激無反応、片** 側知覚過敏、血管原性脳浮腫、片麻痺、中枢神経系に起因する回転性めまい、知覚過敏、前庭小脳性運動失調症候群、味 覚過敏、視覚保続、運動過多、視空間障害、ヒペルパチー、エルシニア髄膜炎、過眠症

表 45 2%以上に認められた神経障害の発現状況 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) )

	例数	例数 (%)					
PT	ZUM	ZUMA-1 試験					
(MedDRA ver.21.0)	1	08 例					
	全 Grade	Grade 3 以上					
神経障害	72 (66.7)	35 (32.4)					
脳症	40 (37.0)	25 (23.1)					
振戦	33 (30.6)	2 (1.9)					
錯乱状態	29 (26.9)	10 (9.3)					
失語症	19 (17.6)	8 (7.4)					
傾眠	18 (16.7)	9 (8.3)					
激越	10 (9.3)	5 (4.6)					
記憶障害	8 (7.4)	0					
精神状態変化	7 (6.5)	3 (2.8)					
構語障害	5 (4.6)	2 (1.9)					
幻覚	5 (4.6)	0					
運動失調	4 (3.7)	1 (0.9)					
落ち着きのなさ	4 (3.7)	2 (1.9)					
痙攣発作	4 (3.7)	1 (0.9)					
譫妄	3 (2.8)	3 (2.8)					
注意力障害	3 (2.8)	2 (1.9)					
嗜眠	3 (2.8)	0					
会話障害	3 (2.8)	2 (1.9)					

また、ZUMA-1 試験において、重篤又は Grade 3 以上の神経障害を発現した患者の詳細は、表 46 のとおりであった。

表 46 重篤又は Grade 3 以上の神経障害を発現した患者一覧

		公 40 単局入は	Grade 3 %	クエットル H	一年日でルグ		見	
年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
ZUMA	-1 試験	第I相部分						
5	男	脳症	3	非重篤	5	2	あり	回復
		激越	3	非重篤	5	1	あり	回復
		落ち着きのなさ	3	非重篤	5	1	あり	回復
$\epsilon$	男	振戦	3	非重篤	5	1	あり	回復
		譫妄	3	非重篤	6	1	あり	回復
		傾眠	3	非重篤	6	1	あり	回復
$\epsilon$	男	脳症	3	非重篤	9	1	あり	回復
~	+-	脳症	4	重篤	1	16	あり	回復
2	女 -	傾眠	3	非重篤	1	2	なし	回復
ZUMA	-1 試験	第Ⅱ相部分						
		脳症	3	重篤	3	2	あり	回復
		失語症	3	非重篤	5	8	あり	回復
5	男	脳症	3	非重篤	5	11	あり	回復
		傾眠	3	非重篤	5	9	あり	回復
		脳症	3	非重篤	32	3	あり	回復
$\epsilon$	女	脳症	3	非重篤	9	1	あり	回復
4	男	精神状態変化	3	重篤	475	4	なし	回復
$\epsilon$	男	脳症	3	重篤	4	5	あり	回復
$\epsilon$	女	脳症	3	重篤	6	14	あり	回復
2	男	脳症	3	重篤	6	2	あり	回復
		脳症	3	重篤	2	1	あり	回復
4	女	脳症	4	重篤	4	13	あり	回復
_		痙攣発作	4	重篤	5	2	あり	回復

年齢	性別	PT	Grade	重篤性	発現時期	持続期間	本品との	転帰
		(MedDRA ver.21.0)	2		(日)	(日)	因果関係	
		白質脳症	3	重篤	9	17	あり	回復
6	男	脳症	3	重篤	6	8	あり	回復
5	男	脳症	3	重篤	6	1	あり	回復
3	女	脳症	3	重篤	8	8	あり	回復
5	女 -	傾眠	3	非重篤	6	13	あり	回復
_		脳症	3	重篤	8	7	あり	回復
6	男	脳症	3	重篤	6	7	あり	回復
	_	錯乱状態	3	非重篤	5	7	あり	回復
		構語障害	3	非重篤	5	2	あり	回復
6	男	脳症	3	重篤	5	7	あり	回復
	_	傾眠	3	非重篤	5	2	あり	回復
		落ち着きのなさ	3	非重篤	7	7	あり	回復
	-	失語症	3	重篤	4	6	あり	回復
6	女 -	錯乱状態	3	重篤	4	6	あり	回復
4	<u>ہ</u>	意識レベルの低下	3	重篤	4	6	あり	回復
		傾眠	3	重篤	4	6	あり	回復
	_	失語症	3	重篤	6	10	あり	回復
<i>(</i> =	男 <del>-</del>	錯乱状態	3	重篤	6	10	あり	回復
6	カ	脳症	3	重篤	6	10	あり	回復
	_	傾眠	3	重篤	6	9	あり	回復
		激越	3	重篤	10	3	あり	回復
	_	失語症	3	重篤	10	11	あり	回復
2	女	錯乱状態	3	重篤	10	8	あり	回復
	-	脳症	3	重篤	10	8	あり	回復
	-	傾眠	4	重篤	10	8	あり	回復
7	男	脳症	3	重篤	1	11	あり	回復
5	女		1	重篤	7	8	あり	回復
6	女	精神状態変化	2	重篤	-5	5	なし	回復
7	男	精神状態変化	3	非重篤	4	8	あり	回復
· <b>·</b>		錯乱状態	3	非重篤	6	3	あり	回復
6	男 -		3	重篤	6	4	あり	回復
		#乱状態	3	非重篤	5	17	あり	回復
	=	構語障害	3	非重篤	5	14	あり	回復
	-	精神状態変化	3	非重篤	5	17	あり	回復
5	女	会話障害	3	非重篤	6	14	あり	回復
5	<u> </u>	激越	3	非重篤	7	7	あり	回復
	=		3	非重篤	7	13	あり	回復
	-		3	重篤	7	14	あり	回復
			3	<u>里馬</u> 重篤	7	9	あり	回復
	-		3	非重篤	8	5	<u></u> あり	回復
6	男 -	新品が思 意識レベルの低下	3		9	3	<u></u> あり	
_	=		3	非重篤			あり	回復 回復
		会話障害		非重篤	9	3		
		失語症	3	非重篤	7	2	あり	回復
5	男_	運動失調	3	非重篤	7	2	あり	回復
		注意力障害	3	非重篤	7	2	あり	回復
	-	失語症	3	重篤	4	3	あり	回復
5	男 -	錯乱状態	3	重篤	4	7	あり	回復
_	-	香迷 香迷	3	非重篤	4	2	あり	回復
		錯乱状態	3	重篤	12	2	あり	回復
		脳症	3	非重篤	8	11	あり	回復
6	男_	傾眠	3	非重篤	12	4	あり	回復
		激越	3	重篤	47	2	なし	回復
	_	振戦	3	非重篤	3	10	あり	回復
2	女	脳症	3	重篤	4	6	あり	回復
	-	脳症	3	重篤	17	1	あり	回復

年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
		脳症	3	重篤	5	2	あり	回復
6	男	脳症	2	重篤	7	4	あり	回復
_	=	脳症	3	非重篤	219	6	なし	回復
<b>6</b>	+	脳症	3	重篤	4	3	あり	回復
6	女 -	脳症	3	重篤	9	3	あり	回復
6	男	脳症	3	非重篤	4	31	あり	回復
		錯乱状態	3	非重篤	1	12	あり	回復
	=	注意力障害	3	非重篤	1	12	あり	回復
6	女	精神運動亢進	3	非重篤	1	11	あり	回復
	_	激越	3	重篤	5	8	あり	回復
	_	譫妄	3	重篤	5	8	あり	回復
		錯乱状態	1	重篤	16	2	あり	回復
3	男	錯乱状態	3	非重篤	205	2	なし	回復
<del>-</del>	=	構語障害	2	重篤	205	1	なし	回復
3	男	失語症	3	非重篤	6	2	あり	回復

ZUMA-1 試験において、死亡に至った神経障害は認められなかった。

ZUMA-1 試験の第 I 相部分及び第 II 相部分において、本品の投与開始から神経障害の初回発現までの時期の中央値(範囲)は、それぞれ 4.5 日  $(2\sim5$  日)及び 5.0 日  $(1\sim17$  日)であった。

また、コホート3で検討することとしていた神経障害に対するトシリズマブ及びレベチラセタムの予防的投与の影響については、実施中のZUMA-1試験のコホート4以降の追加コホートの試験結果が得られた時点で検討する予定である。

機構は、J201 試験において神経障害が認められなかった理由及び日本人患者における神経障害の発現 リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ZUMA-1 試験と J201 試験では神経障害のモニタリング法、患者の背景(年齢、性別、病期、IFN-γの血清中濃度)、トシリズマブ及び副腎皮質ステロイドの投与率に明確な差異はない。また、J201 試験に組み入れられた患者における入院下での観察期間の中央値(範囲)は、39 日(27~302 日)であり、ZUMA-1 試験での神経障害の発現時期(表 46 参照)を考慮すると、J201 試験の観察期間も十分であったと考える。したがって、J201 試験で神経障害が発現しなかった理由は明確ではない。

しかしながら、日本人患者においても神経障害が発現する可能性は否定できず、添付文書等において 神経障害に関する注意喚起を行う必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

J201 試験では神経障害は認められていないものの、ZUMA-1 試験では本品投与による神経障害の発現率は高く、重篤な神経障害も認められていることから、本品の投与に際しては神経障害の発現に注意が必要である。また、臨床試験において認められた脳症等の重篤な神経障害については特に注意が必要であり、本品の投与後には患者の状態を注意深く観察する必要がある。したがって、臨床試験における神経障害の発現状況、発現事象の内訳等について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

# 6.R.3.2.4 感染症

申請者は、本品投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、本品の投与後に発現し、MedDRA~HLGT~o「細菌感染症」、「クラミジア感染症(その他の細菌感染症とは区別されたHLGT)」、「ウイルス感染症」、「真菌感染症」、「マイコバクテリア感染症(その他の細菌感染症とは区別されたHLGT)」及び「詳細不明な感染体による感染症」に該当するPT~を集計したところ、表 47 のとおりであった。

		例数(%)						
PT (MedDRA ver.21.0)		A-1 試験	J201 試験					
(MedDKA ver.21.0)	全 Grade	08 例 Grade 3 以上	全 Grade	6 例 Grade 3 以上				
感染症	45 (41.7)	30 (27.8)	12 (75.0)	2 (12.5)				
帯状疱疹	8 (7.4)	1 (0.9)	0	0				
肺炎	10 (9.3)	7 (6.5)	1 (6.3)	0				
肺感染	9 (8.3)	8 (7.4)	0	0				
上気道感染	9 (8.3)	0	3 (18.8)	0				
尿路感染	9 (8.3)	5 (4.6)	0	0				
副鼻腔炎	7 (6.5)	0	1 (6.3)	0				
上咽頭炎	1 (0.9)	0	3 (18.8)	0				
口腔ヘルペス	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (6.3)	0				
口腔カンジダ	0	0	1 (6.3)	0				
腹部感染	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)				
急性副鼻腔炎	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)				
毛包炎	0	0	1 (6.3)	0				
感染	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)				
咽頭炎	0	0	1 (6.3)	0				
腎盂腎炎	0	0	1 (6.3)	0				
皮膚感染	0	0	1 (6.3)	0				

死亡に至った感染症は認められなかった。

重篤な感染症は、ZUMA-1 試験では、肺感染 8 例、肺炎 6 例、尿路感染 4 例、菌血症及び大腸菌性菌血症各 2 例、細菌性敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、サイトメガロウイルス性小腸炎、医療機器関連敗血症、帯状疱疹、インフルエンザ、クレブシエラ感染、口腔ヘルペス、ブドウ球菌性肺炎、敗血症及びウイルス性上気道感染各 1 例、J201 試験では腹部感染 1 例が認められた。

また、ZUMA-1試験及びJ201試験において、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルスの再活性化が認められた 患者は表48のとおりであった。さらに、海外製造販売後には、ヒトヘルペスウイルス6脳炎3件、帯状疱 疹及び単純ヘルペス各2件、ヘルペス性髄膜脳炎、ヒトヘルペスウイルス6感染及び播種性帯状疱疹各1件 が認められている。

表48 ヘルペスウイルス、肝炎ウイルスの再活性化が認められた患者一覧 (ZUMA-1試験(第 I 相部分、第 II 相部分コホート1及び2)、J201試験及び海外製造販売後)

	(ZOMI	T-IN-MOSE (NA I JUHA) / NA II JUHA	1/1 - 41	11/202/	\ 3201 p-1000	人口14/12人足	W)LDI
年齢	性別	$\operatorname{PT}^*$	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
ZUMA	-1 試験						
	H	帯状疱疹	2	非重篤	251	なし	回復
6	男 -	ヘルペス後神経痛	1	非重篤	368	なし	回復
3	女	帯状疱疹	2	非重篤	51	なし	回復
6	男	口腔ヘルペス	2	非重篤	367	なし	回復
6	女	ヒトヘルペスウイルス6感染	3	非重篤	13	なし	回復
6	男	帯状疱疹	2	非重篤	723	なし	回復
	Ħ	帯状疱疹	2	非重篤	69	なし	回復
5	男 ·	帯状疱疹	1	非重篤	108	なし	回復
4	女	B型肝炎再活性化	1	非重篤	392	なし	未回復
~	1.	口腔ヘルペス	3	重篤	7	なし	回復
3	女	単純ヘルペス	1	非重篤	16	なし	回復
		帯状疱疹	2	非重篤	76	なし	回復
7	男 ·	帯状疱疹	2	非重篤	79	なし	回復
2	男	単純ヘルペス	2	非重篤	5	なし	回復
		口腔ヘルペス	3	非重篤	-5	なし	回復
2	女	口腔ヘルペス	2	非重篤	0	なし	未回復
6	男	帯状疱疹	2	重篤	93	あり	回復
2	女	帯状疱疹	2	非重篤	97	あり	回復
5	男	帯状疱疹	1	非重篤	89	なし	回復
6	男	帯状疱疹	3	重篤	152	なし	回復
		耳帯状疱疹	2	非重篤	184	なし	回復
5	女 -	ヘルペス後神経痛	2	非重篤	184	なし	回復
J201 試	験					-	
6	女	口腔ヘルペス	2	非重篤	83	なし	回復
	造販売	发				-	
3	男	帯状疱疹	不明	非重篤	不明	不明	不明
不明	不明	帯状疱疹	3	重篤	29	不明	未回復
4	男	単純ヘルペス	不明	非重篤	不明	 不明	不明
7	男	播種性帯状疱疹	不明	重篤	不明	不明	不明
不明	 不明	ヘルペス性髄膜脳炎	<u>- 77</u> 不明	重篤	 不明	不明	不明
6	女	ヒトヘルペスウイルス6脳炎	<u>- 77</u> 不明	重篤	 不明	あり	
5	女	ヒトヘルペスウイルス6感染		非重篤	25	不明	不明
			不明	重篤	不明	不明	回復
	男	ヒトヘルヘスワイルス6脳炎	/INP/I	# 257			
6 不明	男 不明	ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎 単純ヘルペス	不明	非重篤	不明	あり	 不明

<sup>\*:</sup> ZUMA-1 試験は MedDRA ver.21.0、ZUMA-1 試験以外は MedDRA ver.22.1

さらに、海外製造販売後に JC ウイルスの再活性化である進行性多巣性白質脳症 (PML) が 3 例に認められており、本品の CCDS (Version (20 年 月 月 日付け)) において、進行性多巣性白質脳症が注意喚起されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により死亡に至った感染症、Grade 3 以上の感染症及び重篤な感染症が認められていることを考慮すると、本品投与による感染症については注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

# 6.R.3.2.5 骨髄抑制

申請者は、本品投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として MedDRA SMQ(広域)の「造血障害による血球減少症」に該当する事象を集計したところ、表 49 のとおりであった。

表 49 骨髄抑制の発現状況 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) 及び J201 試験)

		例数	(%)	
PT		A-1 試験		1 試験
(MedDRA ver.21.0)	10	)8 例	1	6 例
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	101 (93.5)	95 (88.0)	16 (100)	16 (100)
貧血	73 (67.6)	49 (45.4)	7 (43.8)	5 (31.3)
好中球減少症	48 (44.4)	42 (38.9)	6 (37.5)	6 (37.5)
FN	39 (36.1)	35 (32.4)	7 (43.8)	7 (43.8)
血小板減少症	38 (35.2)	26 (24.1)	4 (25.0)	2 (12.5)
白血球減少症	20 (18.5)	18 (16.7)	4 (25.0)	4 (25.0)
リンパ球減少症	10 (9.3)	8 (7.4)	6 (37.5)	6 (37.5)
好中球数減少	36 (33.3)	35 (32.4)	7 (43.8)	7 (43.8)
白血球数減少	33 (30.6)	31 (28.7)	5 (31.3)	5 (31.3)
血小板数減少	32 (29.6)	17 (15.7)	8 (50.0)	8 (50.0)
リンパ球数減少	22 (20.4)	22 (20.4)	7 (43.8)	7 (43.8)

死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

重篤な骨髄抑制は、ZUMA-1 試験では FN が 6 例 (6%)、好中球減少症が 2 例 (2%)、血小板減少症が 1 例 (1%)に、J201 試験では FN が 3 例 (18.8%)及び好中球数減少が 2 例 (12.5%)に認められた。 さらに、骨髄抑制の発現時期、継続期間及び回復期間は、表 50 のとおりであった。

表 50 骨髄抑制の発現時期、継続期間及び回復期間

分類	試験名	発現時期 (本品の投与後日数) 中 央値(範囲)(日)	継続期間(日)中央値 (範囲)(日)	回復期間(日)中央値 (範囲)(日)
赤血球系	ZUMA-1	4.0 (1~113)	12.0 $(1\sim541)$	14.0 (3~545)
	J201	9.5 (2~26)	7.0 $(2\sim21)$	15.0 (11~36)
白血球系	ZUMA-1	3.0 (1~159)	44.5 (1~727)	54.0 (3~729)
	J201	2.0 (1~15)	17.0 (12~22)	27.5 (26~29)
血小板系	ZUMA-1	3.0 (1~85)	44.0 (1~366)	55.0 (1~374)
	J201	5.5 (1~72)	26.0 (26~26)	36.0 (36~36)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、重篤な骨髄抑制が認められていること等から、本品投与による骨髄抑制については注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況、発現時期等について、添付文書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。加えて、本品投与後は定期的に血液検査を行い、骨髄抑制が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

# 6.R.3.2.6 過敏症

申請者は、本品投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症として MedDRA SMQ (狭義) の「過敏症」に該当する事象を集計したところ、表 51 のとおりであった。なお、ZUMA-1 試験及び J201 試験では前投薬として、本品投与 1 時間前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン等を投与する旨が規定されていた。

表 51 いずれかの試験で認められた過敏症の発現状況 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) 及び J201 試験)

	例数(%)							
PT (MedDRA ver.21.0)		A-1 試験 18 例	J201 試験 16 例					
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上				
過敏症	22 (20.4)	1 (0.9)	4 (25.0)	1 (6.3)				
発疹	5 (4.6)	0	0	0				
注入に伴う反応	4 (3.7)	0	0	0				
斑状丘疹状皮疹	4 (3.7)	0	2 (12.5)	0				
アレルギー性鼻炎	3 (2.8)	0	0	0				
過敏症	2 (1.9)	0	1 (6.3)	0				
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	0	0				
口唇腫脹	1 (0.9)	0	0	0				
顔面浮腫	1 (0.9)	0	0	0				
陰嚢浮腫	1 (0.9)	0	0	0				
紅斑性皮疹	1 (0.9)	0	0	0				
ショック	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0				
アナフィラキシー反応	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)				
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (6.3)	0				

また、ZUMA-1 試験及び J201 試験において、重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52 重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者一覧

		及 32 里局人	3. Graue	3 外上ツ地	地域進せ元ウ	した心山	見	
年齢	性別	PT	Grade	重篤性	発現時期	持続期間	本品との	転帰
一一一	江土力リ	(MedDRA ver.21.0)	Grade	里馬江	(目)	(目)	因果関係	料公市
ZUMA	<b>A-</b> 1 試願	奂						
6	女	ショック	4	重篤	8	2	なし	回復
J201 計	式験							
7	男	アナフィラキシー反応	3	重篤	1	1	なし	回復

ZUMA-1 試験及び J201 試験において、死亡に至った過敏症は認められなかった。

**ZUMA-1** 試験及び J201 試験において、本品の投与から過敏症の初回発現までの期間の中央値(範囲)(日) は、それぞれ 7.0 日( $1\sim455$  日)及び 6.0( $1\sim36$  日)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により Grade 3 以上の過敏症及び重篤な過敏症が認められていることを考慮すると、本品投与による過敏症については注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況及び臨

床試験で規定された前投与の内容について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

# 6.R.3.2.7 低γグロブリン血症

申請者は、本品投与による低γグロブリン血症について、以下のように説明している。

低  $\gamma$  グロブリン血症として MedDRA PT の「血中免疫グロブリン A 異常」、「血中免疫グロブリン A 減少」、「血中免疫グロブリン D 減少」、「血中免疫グロブリン E 異常」、「血中免疫グロブリン E 減少」、「血中免疫グロブリン G 異常」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 異常」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低  $\gamma$  グロブリン血症」、「免疫グロブリン異常」、「免疫グロブリン減少」、「IgA 欠損性免疫不全症」、「選択的 IgG サブクラス欠損症」及び「IgM 欠損性免疫不全症」に該当する事象を集計したところ、表 53 のとおりであった。

表 53 低又は無γグロブリン血症の発現状況 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) 及び J201 試験)

	例数 (%)					
PT	ZUMA	<b>A</b> -1 試験	J201 試験 16 例			
(MedDRA Version 21.0)	10	08 例				
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
低又は無γグロブリン血症	17 (15.7)	0	3 (18.8)	2 (12.5)		
低γグロブリン血症	16 (14.8)	0	3 (18.8)	2 (12.5)		
血中免疫グロブリン G 減少	2 (1.9)	0	0	0		

また、J201 試験において、本品投与により Grade 3 以上の低  $\gamma$  グロブリン血症を発現した患者の詳細 は表 54 のとおりであった。

表 54 Grade 3 以上の低 γ グロブリン血症を発現した患者一覧 (J201 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA Version 21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
1	里	低γグロブリン血症	3	非重篤	46	あり	未回復
4	カ	低γグロブリン血症	3	非重篤	88	あり	未回復
4	男	低γグロブリン血症	3	非重篤	93	あり	未回復

ZUMA-1 試験及び J201 試験において、死亡に至った又は重篤な低  $\gamma$  グロブリン血症は認められなかった。

ZUMA-1 試験及び J201 試験において本品投与から低  $\gamma$  グロブリン血症の初回発現までの期間の中央値(範囲)(日)は、それぞれ 44.0 日(9~448)及び 93.0(46~94)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品投与により Grade 3 以上の低  $\gamma$  グロブリン血症が認められていることを考慮すると、本品投与による低  $\gamma$  グロブリン血症については注意が必要である。したがって、臨床試験における低  $\gamma$  グロブリン血症の発現状況、本品投与後は定期的に血清  $\gamma$  グロブリン値の測定を行うこと、及び低  $\gamma$  グロブリン血症が発現した場合の対応を、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

## 6.R.3.2.8 TLS

申請者は、本品投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS として MedDRA SMQ(狭域)の「腫瘍崩壊症候群」に該当する事象を集計した。なお、J201 試験では TLS の発現は認められなかった。

ZUMA-1 試験では、2 例に TLS の発現が認められた。本品の投与後に TLS が認められた患者の詳細は表 55 のとおりである。

表55 TLSを発現した患者一覧(ZUMA-1試験(第 I 相部分、第 II 相部分コホート1及び2))

			~ _ ,_ ,_		, H	(	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	71-74	, ,
年齢	性別	原疾患	臨床病期	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰	備考
5	男	DLBCL	Ш	3	非重篤	90	なし	死亡	本品の投与 84 日後に疾患進行 と判定された後に TLS が発現 し、163 日後に疾患進行のため 死亡した。
4	男	TFL	Ш	5	重篤	コンディショニング化学 療法の翌日に TLS が発現	なし	死亡	TLS が発現した翌日に死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ZUMA-1 試験において、因果関係は否定されているものの、本品投与後 1 例に TLS が認められていること、並びに本品と同様の作用機序を有する抗 CD19 CAR T 細胞であるチサゲンレクルユーセルにおいて注意が必要とされている事象であることから、本品投与時には TLS について注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について情報提供するとともに、TLS の発現時に適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供し注意喚起する必要があると考える。

#### 6.R.3.2.9 その他

# 6.R.3.2.9.1 二次性悪性腫瘍について

申請者は、二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

本品の臨床試験及び海外製造販売後に得られた安全性情報に基づくデータベース(データカットオフ日:2020年4月17日)を用いて、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を集計したところ、表 56 のとおりであった。

表56 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

				>t	10,0,00	1-10-11		
試験名	年齢	性別	原疾患	$\operatorname{PT}^*$	Grade	重篤/ 非重篤	発現時期	本品との 因果関係
7111111111	6	男	DLBCL	骨髄異形成症候群	4	重篤	176 日 (再投与から 42 日)	なし
ZUMA-1	3	女	DLBCL	骨髓異形成症候群	4	重篤	120 日	なし
	6	男	TFL	骨髓異形成症候群	4	重篤	574 日	なし
	6	女	不明	骨髓異形成症候群	不明	重篤	不明	不明
>= H	不明	不明	不明	骨髓異形成症候群	不明	重篤	2 カ月 24 日	不明
海外	不明	男	DLBCL	基底細胞癌	不明	重篤	不明	不明
製造販売後	5	男	DLBCL	急性白血病	不明	重篤	約2カ月	不明
	6	男	DLBCL	骨髓異形成症候群	不明	重篤	約4カ月	なし
							•	•

<sup>\*:</sup> ZUMA-1 試験は MedDRA ver.21.0、海外製造販売後は MedDRA ver.22.1

二次性悪性腫瘍の発生には多くの因子(年齢、遺伝的素因、化学療法歴等)が影響すること、現時点で本品の投与後に二次性悪性腫瘍を発現した患者数が少ないこと等を考慮すると、本品により二次性悪性腫瘍の発現リスクが増大するかは不明である。したがって、本品の製造販売後にも引き続き情報収集を行うこととする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

二次性悪性腫瘍については原疾患や化学療法歴との関連が否定できず、現時点で本品との関連は明らかではないと考える。しかしながら、本品との因果関係が否定できない事象の発現が認められていることを考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現については注意が必要であり、本品の製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

## 6.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の【効能、効果又は性能】は、「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫」と設定されていた。

また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項に以下の旨が設定されていた。

- 本品による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の 有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、 ZUMA-1 試験及び J201 試験に組み入れられた患者の前治療歴の詳細等を添付文書の臨床成績の項に記載し、本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

【効能、効果又は性能】(下線部追加又は修正)

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

• びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- <u>自家造血幹細胞移植に適応がある患者では、初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では</u> 再発後に化学療法を1回以上施行したが奏効が得られなかった又は治療後に再発した

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意> (下線部追加、取り消し線部削除)

◆ 本品による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とする こと。 • 臨床試験に組み入れられた患者の<u>組織型</u>、前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、 本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 6.R.4.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

国内外の診療ガイドラインにおける、悪性リンパ腫に対する本品の記載内容については、以下のとおりであった。

# <診療ガイドライン>

• NCCNガイドライン(v.4.2020): 2つ以上の化学療法歴のある大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL 非特定型、PMBCL、TFL及びHGBCLを含む)に対して、本品の投与が推奨される(Category 2A<sup>14)</sup>)。 また、SCTに適応がある患者で、SCT前の化学療法に対して部分奏効が認められた患者では本品を含む抗CD19 CAR T細胞が推奨される(Category 2A)

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び【効能、効果又は性能】について、以下のように説明している。 ZUMA-1 試験及び J201 試験において本品の有効性及び安全性が確認されたことから、本品は ZUMA-1 試験及び J201 試験の対象患者である少なくとも 1 つの標準的な治療が無効(難治性)又は治療後に再発した DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL に対する新たな治療選択肢になると考える。

また、ZUMA-1 試験及び J201 試験では、選択基準として自家 SCT 後に PD 又は再発した患者を設定したが、自家 SCT 後に再発した患者は 2 つ以上の化学療法を受けた患者であることから、自家 SCT に関して記載しなくとも、申請時の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>に含まれていると考える。なお、自家 SCT 後に PD 又は再発した患者等が臨床試験の対象患者であったことは重要な情報であることから、添付文書の【臨床成績】の項に ZUMA-1 試験及び J201 試験の対象患者の前治療歴の詳細を記載し、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>に以下を記載する。

• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の 有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、ZUMA-1 試験の第 II 相部分コホート 1 及び 2 に組み入れられた患者(101 例)では化学療法 歴が 1 つのみの患者が 3 例、2 つ以上の患者が 98 例(2 つ以上の化学療法に無効: 77 例、自家 SCT 後 に再発: 21 例)であり、J201 試験(16 例)では全例が 2 つ以上の化学療法歴を有する患者であったこと から、化学療法歴が 1 つのみの患者に対しても本品の投与が推奨できるか説明を求め、申請者は以下の ように説明した。

ZUMA-1 試験で化学療法歴が 1 つのみであった 3 例の詳細は、表 57 のとおりであり、いずれの患者も自家 SCT の治療歴はなかった。

56

<sup>&</sup>lt;sup>14)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

表57 化学療法歴が1つのみであった患者一覧(ZUMA-1試験)

年齢	性別	原疾患	病期	最良効果判定	奏効期間(カ月)	主な有害事象
7=	男	DLBCL	TV/	PR	2.07	低血圧(Grade 3)
	77	DLBCL	10	PR 2.07		低酸素症(Grade 3)
5	++	DLBCL	Ш	DD	1 0/	発熱(Grade 3)
3	5 女 DLB	DLBCL	DLBCL III	PR	1.84	貧血(Grade 3)
5	男	DLBCL	IV	PD	<u>-</u>	好中球減少症(Grade 3)

化学療法歴が 1 つのみであった 3 例の奏効率は 66.7%であり、以下の内容を考慮すると、化学療法歴 が 1 つのみの患者に対しても本品の投与が推奨されると考える。

- ZUMA-1 試験における奏効率は、化学療法歴が 2 つ以上であった 77 例では 85.7%、自家 SCT 後 に再発した 21 例では 76.2%であり、前治療数・内容によらず本品の有効性が期待できる結果であったこと。
- 化学療法歴が 1 つのみであった患者の奏効率は、ZUMA-1 試験の外部対照として設定している SCHOLAR-1 試験では 23.7%であり、ZUMA-1 試験で本品の有効性が期待できる結果が得られて いること。

さらに、国内診療ガイドラインでは、化学療法歴が1つのみの患者のうち、自家SCTに適応がある65歳以下の患者に対しては、化学療法を実施し奏効が認められる場合には自家SCTを併用した大量化学療法を行うことが推奨されている。しかしながら、以下の理由から、化学療法歴が1つのみの患者のうち自家SCTに適応がある患者に対しても本品の投与が推奨されると考える。なお、海外で、一次治療抵抗性又は一次治療奏効後に再発した大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL、TFL及びHGBCLを含む)患者に対する二次治療としての本品の有効性及び安全性を既存標準治療と比較することを目的とした第Ⅲ相試験(ZUMA-7試験)を実施中である。

• 化学療法歴が 1 つのみの患者のうち自家 SCT に適応がある患者の約半数が自家 SCT の施行に至っていないこと及び自家 SCT を併用した大量化学療法を行った場合でも治癒に至るのは約 40% であることが報告されていること (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 498-505 及び J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90) 等を考慮すると、化学療法歴が 1 つのみの患者のうち自家 SCT に適応がある患者に対する現行の治療の有効性には限界があること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の【効能、効果又は性能】について、ZUMA-1 試験及び J201 試験に基づき設定することは概ね可能だが、組織型及び前治療歴に関しては、以下の考えに基づき申請者案から変更する必要があると判断した。

組織型については、ZUMA-1 試験及び J201 試験の対象患者は、WHO 分類(2016 年)における大細胞型 B 細胞リンパ腫のうち DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL に該当する患者である。WHO 分類(2008年)から WHO 分類(2016年)への変更は多岐にわたり、今後は WHO 分類(2016年)に基づき組織診断を行うことになると想定されることから、本品の【効能、効果又は性能】についても、WHO 分類(2016年)に従い、本品の投与対象が大細胞型 B 細胞リンパ腫のうち DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL であることを明記することが適切と考える。

次に、前治療歴については、前治療歴が 1 つのみの患者のうち自家 SCT に適応がある患者については、化学療法で奏効が得られた後に自家 SCT の実施が推奨されていること及び当該患者を対象に本品と自家 SCT との有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、現時点で本品の投与は推奨できないと考える。したがって、自家 SCT に適応がある患者については、直近の治療後に再発又は難治性であることに加えて、前治療歴が 2 つ以上である場合に限り本品の投与対象とすることが適切である。一方、前治療歴が 1 つのみの患者のうち自家 SCT に適応がない患者については、国内診療ガイドラインにおいて推奨されている治療法がないことを考慮すると、本品の投与を制限する必要はないと考える。加えて、本品の対象患者の前治療歴については重要な情報であると考えることから、「自家造血幹細胞移植に適応がある患者では、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 回以上施行したが奏効が得られなかった又は治療後に再発した患者」が本品の推奨投与対象であることを【効能、効果又は性能】で明確にする必要がある。

さらに、ZUMA-1 試験及び J201 試験の対象患者の組織型及び前治療歴の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項に設定する必要がある。

### 6.R.4.2 本品投与後の SCT について

申請者は、本品投与後の SCT について、以下のように説明している。

ZUMA-1 試験では第Ⅱ相部分に組み入れられた患者のうち少なくとも 6 例<sup>15)</sup> が同種 SCT を受けたことが確認されている。しかしながら、SCT 後の経過が報告されておらず、本品投与後の SCT の有効性及び安全性は不明である。

J201試験では、3例(4回)で本品の投与後に同種SCT(すべて末梢血SCT)が実施されている。移植後の効果判定が実施された1例では効果判定はPDであった。また、1例はSCTの2カ月後に肝中心静脈閉塞症により死亡したが、本品との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で本品の投与後に SCT が施行された患者の情報は非常に限定的であり、本品の製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 6.R.4.3 本品の投与前に CD19 抗原を確認する必要性について

機構は、本品の投与前にCD19抗原の発現を確認する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下に示す理由から、本品の投与前にCD19抗原の発現を確認する必要はないと考える。

• ZUMA-1試験及びJ201試験の下記の結果から、CD19の発現を確認するために一般的に行われるIHC 法により本品の治療効果を予測することは困難であり、CD19の発現レベルがIHC法の検出感度を下回る場合であっても、本品の有効性が期待できると考えること。

<sup>15)</sup> PFS の解析において、6 例が SCT をイベントとして打ち切りとされていることが確認されている。

- ➤ ZUMA-1試験の第Ⅱ相部分に組み入れられた患者(101例)のうち、CD19抗原の発現をIHC法で評価可能であった82例(CD19抗原陽性集団:74例、CD19抗原陰性集団:8例)を対象に、CD19抗原発現の有無と本品の有効性の関係を後ろ向きに検討した。有効性について、24カ月時点の奏効率[95%CI](%)はCD19抗原陽性集団及びCD19抗原陰性集団でそれぞれ86.5[76.5~93.3]及び75.0[34.9~96.8]であり、第Ⅲ相部分の全患者の奏効率[95%CI](%)である83.2[74.4,89.9]と同程度であった。さらに、24カ月時点のKaplan-Meier法による生存率[95% CI](%)は、CD19抗原陽性集団及びCD19抗原陰性集団でそれぞれ52.7[40.8~63.3]及び62.5[22.9~86.1]であり、第Ⅲ相部分の全患者の50.5 [40.4~59.7]と同程度であった。
- ▶ J201試験では、ベースライン時点でCD19抗原陰性の患者が1例組み入れられており、最良効果はCRであった。
- 本品の投与対象となるDLBCL、PMBCL、TFL及びHGBCLは、いずれもB細胞由来のリンパ腫であるが、B細胞リンパ腫ではCD19を発現すると報告(Clin Cancer Res 2011; 17: 6448-58) されていることから、本品の投与対象となる患者では全例でCD19抗原が発現していると考えられること。
- 患者の状態が非常に重篤である場合や、検体採取が困難な部位に病変が存在する場合には、CD19抗原の発現を確認するための検体採取が困難となる場合も想定されること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能であり、現時点で本品の投与前に CD19 抗原の発現の有無を確認する 必要はないと考える。しかしながら、本品の有効性を事前に予測可能な方策については引き続き検討す る必要があると考える。

#### 6.R.4.4 CD19 を標的とした CAR T 細胞治療歴のある患者に対する本品の投与について

申請者は、CD19を標的とした本品以外のCART細胞による治療歴を有する患者に対する本品の投与について、以下のように説明している。

本品の臨床試験及び製造販売後において、当該患者に対する本品の投与経験はなく、当該患者に対して本品を投与した際の有効性及び安全性は不明である。

一般に、CD19を標的としたCAR T細胞治療によりCD19抗原が消失する可能性があるため、本品の投与は推奨されないと考える。

したがって、当該患者に対する本品の投与経験は限られており、本品の投与が推奨できないことを資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

当該患者に対して本品の投与が推奨されないとの上記の申請者の説明は受入れ可能であるが、当該内容は本品による治療を選択する際に非常に重要な情報であることから、資材のみでなく、本品の【効能、効果又は性能】において明確にする必要があると考える。

#### 6.R.5 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】は、以下のように設定されていた。 <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 白血球アフェレーシスにより、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輸送 採取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>

- 3. 本品の受領及び保存 本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-150℃以下)で凍結保存する。
- 4. 投与前の前処置

前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。 シクロホスファミド500 mg/m²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30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として  $2.0 \times 10^6$  個/kg(体重)を目安に(体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は  $2 \times 10^8$  個を)単回静脈内投与する。

また、<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項では、以下の旨が設定されていた。 患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

#### 前処置

1. 移植細胞の生着促進等の目的で、DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う 免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。臨床試験で用いられた化学療法剤 については、【臨床成績】の項を参照すること。

## 投与

- 2. 投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。
- 3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
  - 前処置の化学療法による重篤な副作用(特に肺障害、心障害、低血圧)が認められ、回復して いない場合
  - 活動性の感染症が認められた場合
  - 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病(GVHD)が認められた場合
- 4. 本品投与時に発現する infusion reaction (発熱、悪寒、悪心等) を軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
- 5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。

- 6. 凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
- 7. 本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
- 8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
- 9. 本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
- 10. 本品への放射線照射は行わないこと。
- 11. 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
- 12. 本品の投与前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
- 13. 投与は 5 分以上かけて行い 30 分を超えないこと。本品は融解後、室温下で 3 時間までは安定である。
- 14. 投与中、静注用バッグを穏やかに撹拌して、細胞が凝集しないようにすること。

機構は、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>を以下のように記載整備した上で、設定することが適切であると判断した。

【用法及び用量又は使用方法】(下線部追加)

<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 白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
- 白血球アフェレーシス産物の輸送 採取した白血球アフェレーシス産物を、2~8℃に設定された保冷輸送箱に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>

- 3. 本品の受領及び保存 本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-150℃以下)で凍結保存する。
- 4. 投与前の前処置

<u>リンパ球数が 100/μL 以上であることを確認し、</u>前処置として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド 500 mg/m² 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 30 mg/m² を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。 <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u>

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として  $2.0\times10^6$  個/kg(体重)を目安に(体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は  $2\times10^8$  個を)、5 分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。 なお、本品を再投与しないこと。

<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意> (下線部追加又は修正、取り消し線部削除) 患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

#### 前処置

1. 移植細胞の生着促進等の目的で、DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う 免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。<del>臨床試験で用いられた化学療法剤</del> <del>については、【臨床成績】の項を参照すること。</del>

## 投与

- 2. 投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。
- 3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
  - 前処置の化学療法による重篤な副作用(特に肺障害、心障害、低血圧)が認められ、回復していない場合
  - 活動性の感染症が認められた場合
  - 急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病(GVHD)が認められた場合
- 4. 本品投与時に発現する infusion reaction (発熱、悪寒、悪心等) を軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
- 5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。
- 6. 凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
- 7. 本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
- 8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
- 9. 本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
- 10. 本品への放射線照射は行わないこと。
- 11. 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
- 12. 本品の投与前に、生理食塩<u>液</u>にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、 バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩<u>液</u>で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与 すること。
- 13. 投与は 5 分以上かけて行い 30 分を超えないこと。本品は融解後、室温下で 3 時間までは安定であることから、融解後 3 時間以内に投与を完了すること。
- 14. 投与中、静注用バッグを穏やかに撹拌して、細胞が凝集しないようにすること。

# 6.R.5.1 本品及びコンディショニング化学療法の用法及び用量について

申請者は、本品及びコンディショニング化学療法の【用法及び用量又は使用方法】の設定根拠について、以下のように説明している。

<本品及びコンディショニング化学療法の用法及び用量について>

本品及びコンディショニング化学療法の用法及び用量については、以下の理由から ZUMA-1 試験及び J201 試験における用量及び用量を参考に設定した。

- NCI09-C-0082 試験では、コンディショニング化学療法と抗 CD19 CAR T 細胞数を組み合わせたコホートを複数実施し、コンディショニング化学療法によるリンパ球数の減少程度、DLT の発現、有効性の情報に基づき、最適なコンディショニング化学療法と抗 CD19 CAR T 細胞数が検討された。その結果、コホート 13 及び 14 において、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で、シクロホスファミド 500 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回点滴静脈内投与した後に、抗 CD19 CAR T 細胞 2.0×10<sup>6</sup> 個/kg を 1 回静脈内投与した際の安全性が確認された。また、有効性についても、本品を投与された DLBCL、PMBCL 及び TFL の 8/13 例で奏効(CR が 8 例、PR が 1 例)が認められた。
- NCI 09-C-0082 試験の結果に基づき設定された ZUMA-1 試験において、上記のコンディショニング 化学療法の後に、抗 CD19 CAR T 細胞を 2.0×10<sup>6</sup> 個/kg (体重) (体重 100 kg 以上の患者の最大投与 量は 2×10<sup>8</sup> 個)の用量で投与した際の忍容性が確認され、有効性についても期待できる成績が得ら れた。
- ZUMA-1 試験と同一の用法・用量でコンディショニング化学療法及び本品の投与が実施された J201 試験においても、日本人患者での有効性及び安全性が確認された。

## <本品の投与時間について>

本品の投与時間について、ZUMA-1 試験及び J201 試験では 30 分以内と設定されていたが、本品の<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項では、5 分以上かけて行い 30 分を超えないことと設定されていた。

機構は、本品の投与時間の設定の根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本品の室温での安定性が3時間まで確認されているが、5倍以上の安全域を持たせて、本品の投与時間の上限は30分を超えないことと設定した。実際のZUMA-1試験及びJ201試験における本品の投与時間(範囲) は $3\sim33$ 分及び $7\sim30$ 分 $^{16)}$ であった。

また、本品の副成分であるCryoStor CS10に含有されるカリウムの血中濃度が急激に増加することを避けるため、投与時間を5分以上と設定した。

#### <コンディショニング化学療法を実施する条件について>

ZUMA-1試験及びJ201試験では、コンディショニング化学療法の実施前にリンパ球数が100/μL以上であることを確認してコンディショニング化学療法を実施することとしていた。また、リンパ球数が100/μL

<sup>16)</sup> 投与中の有害事象 (アナフィラキシー反応) により約 20%が投与された時点で投与中止となった患者を除外した数値。なお、当該患者の投与時間は4分であった。

未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、コンディショニング化学療法を 実施することとしていた。

ZUMA-1試験及びJ201試験においては、本品を投与された全患者で、リンパ球数は100/μL以上であった。したがって、リンパ球数100/μL未満の患者に対しコンディショニング化学療法を実施した経験はないが、疾患進行の状況や臨床的経過等を総合的に勘案した上で、本品の投与が必要と判断された場合には、コンディショニング化学療法の実施を考慮すべきと考える。

## <本品の再投与について>

ZUMA-1 試験及び J201 試験では、本品の初回投与後に奏効が 3 カ月間持続し、再発後の腫瘍が CD19 陽性であることが確認され、全身状態が良好(各臨床試験の除外基準に該当しない、コンディショニングン化学療法による副作用から回復している)、本品に対する中和抗体がない等の基準に合致する場合に限り本品の再投与を認めていた。

その結果、ZUMA-1 試験では 12 例、J201 試験では 1 例で本品の再投与が行われた。再投与が行われた。 た患者の詳細は、表 58 のとおりであった。

しかしながら、本品の再投与が実施された患者は限定的であり、現時点では本品の再投与は推奨できないと考える。

表58 本品が再投与された患者一覧 本品の再投与後に認められた 試験名 年齢 性別 原疾患 最良効果判定 主な有害事象 リンパ球数減少、白血球数減少、CRS、低ナトリ 男 I 相部分 6■ DLBCL PR ウム血症、血小板数減少、発熱、低リン酸血症、 リンパ球数減少、CRS、FN、好中球数減少、白血 男 DLBCL PR 3 球数減少、貧血、高血糖、血小板数減少 リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少、 女 DLBCL SD 6 FN、低ナトリウム血症 リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少、 男 DLBCL PR 5 貧血、血小板数減少 リンパ球数減少、CRS、低リン酸血症、白血球数 男 TFL CR 減少、貧血、FN、好中球数減少、低ナトリウム 7 ZUMA-1 血症、高血圧 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、軟部組 Ⅱ相部分 2 男 DLBCL PD 織感染 男 DLBCL CR 振戦、好中球数減少 6 男 DLBCL PR FN、貧血 6 男 DLBCL CR 带状疱疹、胆囊炎 男 DLBCL PD 高カルシウム血症、精神状態変化 7 女 DLBCL CR 好中球減少症、心不全 5 リンパ球数減少、白血球数減少、好中球減少症、 男 ジスキネジア、吸啜反射不良、失語症、血小板減 **PMBCL** PD 3 少症 J201 試験 DLBCL CR FN、リンパ球減少症

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は理解可能である。また、本品の再投与については、投与経験が限られていることに加え、再発後の腫瘍が CD19 陽性であるか否か及び中和抗体の存在を確認する検査手法も確立して

おらず、現時点では推奨できないと考える。したがって、以下の点を【用法及び、用量又は使用方法】 において対応する必要があると考える。

- 本品の投与時間及び疾患増悪後にも本品を再投与しないことについては重要な情報であり、本品の【用法及び、用量又は使用方法】において明確にする必要がある。
- リンパ球除去化学療法を実施する前にリンパ球数が 100/μL 以上であることを確認し、リンパ球除去化学療法を実施すること。
- リンパ球除去化学療法の用量は患者の状態に応じて適宜減量できること。

## 7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本品の安全性を検討することを目的とし、本品が投与されたすべての再発又は難 治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL の患者を対象とする全例調査方式の製造販売後調査を計画 している。

本調査の安全性の検討事項については、ZUMA-1 試験及び J201 試験において認められた有害事象の発現状況等から本品の製造販売後に発現することが予想されるリスクとして「CRS」、「神経系事象」、「感染症」、「低γグロブリン血症」、「血球減少」、「腫瘍崩壊症候群」、「二次性悪性腫瘍」、「移植片対宿主病の悪化(同種造血幹細胞移植歴のある患者への使用)」を、加えて本品の不足している情報として「妊婦及び授乳婦への使用」、「自己免疫疾患の発現又は増悪」及び「長期安全性」を設定する。

調査予定症例数については、製造販売後の本品の予想使用患者数(本品の製造販売開始から3年間) 並びに安全性の検討事項に設定した各項目の ZUMA-1 試験における発現率を考慮し、300 例と設定した。 観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、1 症例あたり少なくとも5 年間、最大8年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本品を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後に本品が投与されたすべての患者を対象とする調査を実施し、情報収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

全例を対象とする調査の安全性の検討事項については、「6.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、「血球貪食性リンパ組織球症」及び「過敏症」についても検討することが適切であると考える。

調査予定症例数については、上記の検討事項、J201 試験における有害事象の発現率及び「6.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討を考慮し、再検討する必要があると考える。

観察期間については、申請者の提案のとおり設定することは受入れ可能と考える。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の安全性評価に関する専門協議での議論等も踏ま えた上で最終的に判断したい。

#### 8. 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「6.1 評価資料」及び「6.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

# 8.1 海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験)

# 8.1.1 第Ⅰ相部分、第Ⅱ相部分コホート1及び2

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象は、107/108 例(99.1%)に認められた。発現率が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 59 のとおりであった。

表 59 発現率が 10%以上の有害事象 (ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2) )

器官別大分類 基本語	例数(%) 108 例			
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上		
全有害事象	108 (100)	106 (98.1)		
血液及びリンパ系障害		,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		
貧血	73 (67.6)	49 (45.4)		
好中球減少症	48 (44.4)	42 (38.9)		
FN	39 (36.1)	35 (32.4)		
血小板減少症	38 (35.2)	26 (24.1)		
白血球減少症	20 (18.5)	18 (16.7)		
免疫系障害				
低γグロブリン血症	16 (14.8)	0		
・ 大謝及び栄養障害				
食欲減退	55 (50.9)	2 (1.9)		
低カルシウム血症	43 (39.8)	7 (6.5)		
低アルブミン血症	43 (39.8)	1 (0.9)		
低ナトリウム血症	38 (35.2)	12 (11.1)		
低カリウム血症	36 (33.3)	3 (2.8)		
低リン酸血症	31 (28.7)	20 (18.5)		
高血糖	20 (18.5)	5 (4.6)		
低マグネシウム血症	20 (18.5)	0		
脱水	13 (12.0)	3 (2.8)		
青神障害				
錯乱状態	29 (26.9)	10 (9.3)		
不安	15 (13.9)	1 (0.9)		
不眠症	13 (12.0)	0		
<b>神経系障害</b>				
頭痛	50 (46.3)	1 (0.9)		
脳症	40 (37.0)	25 (23.1)		
振戦	33 (30.6)	2 (1.9)		
浮動性めまい	23 (21.3)	0		
失語症	19 (17.6)	8 (7.4)		
傾眠	18 (16.7)	9 (8.3)		
心臓障害				
頻脈	43 (39.8)	2 (1.9)		
洞性頻脈	21 (19.4)	0		
血管障害				
低血圧	63 (58.3)	15 (13.9)		
高血圧	17 (15.7)	8 (7.4)		
乎吸器、胸郭及び縦隔障害				
低酸素症	34 (31.5)	12 (11.1)		
咳嗽	31 (28.7)	0		
呼吸困難	23 (21.3)	2 (1.9)		
胸水	17 (15.7)	2 (1.9)		
<b>胃腸障害</b>				
悪心	63 (58.3)	0		
下痢	48 (44.4)	5 (4.6)		
嘔吐	37 (34.3)	1 (0.9)		

器官別大分類	例数	(%)
基本語	10	8 例
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	32 (29.6)	0
腹痛	16 (14.8)	2 (1.9)
口内乾燥	13 (12.0)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	17 (15.7)	1 (0.9)
背部痛	16 (14.8)	1 (0.9)
筋肉痛	16 (14.8)	1 (0.9)
四肢痛	13 (12.0)	0
関節痛	11 (10.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	94 (87.0)	15 (13.9)
疲労	57 (52.8)	3 (2.8)
悪寒	40 (37.0)	0
末梢性浮腫	21 (19.4)	0
臨床検査		
好中球数減少	36 (33.3)	35 (32.4)
白血球数減少	33 (30.6)	31 (28.7)
血小板数減少	32 (29.6)	17 (15.7)
ALT 増加	22 (20.4)	6 (5.6)
リンパ球数減少	22 (20.4)	22 (20.4)
AST 増加	19 (17.6)	7 (6.5)
	17 (15.7)	0

重篤な有害事象は、60/108 例(55.6%)に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、脳症20 例(18.5%)、肺感染及び発熱各 8 例(7.4%)、FN 及び肺炎各 6 例(5.6%)、B 細胞リンパ腫及び錯乱状態各 5 例(4.6%)、失語症、心房細動、心停止及び尿路感染各 4 例(3.7%)、急性腎障害、激越、駆出率減少、低血圧、低酸素症及び傾眠各 3 例(2.8%)であった。このうち、脳症 20 例、錯乱状態 5 例、失語症 4 例、駆出率減少、低酸素症、肺感染及び傾眠各 3 例、急性腎障害、激越、心房細動及び心停止各 2 例、FN、低血圧及び発熱各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

# 8.1.2 第Ⅱ相部分コホート3

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 60 のとおりであった。

表 60 発現率が 10%以上の有害事象 (ZUMA-1 試験 (第II 相部分コホート 3) )

器官別大分類	例数(%)			
基本語	38 例			
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上		
全有害事象	38 (100)	37 (97.4)		
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	5 (13.2)	0		
カンジダ感染	4 (10.5)	0		
血液及びリンパ系障害				
貧血	21 (55.3)	15 (39.5)		
好中球減少症	19 (50.0)	17 (44.7)		
血小板減少症	12 (31.6)	10 (26.3)		
FN	11 (28.9)	10 (26.3)		
白血球減少症	4 (10.5)	2 (5.3)		

器官別大分類 基本語		牧(%) 38 例
医华丽 (MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害		
食欲減退	10 (26.3)	0
低カリウム血症	6 (15.8)	3 (7.9)
低マグネシウム血症	6 (15.8)	0
低リン酸血症	5 (13.2)	0
低アルブミン血症	4 (10.5)	1 (2.6)
低カルシウム血症	4 (10.5)	0
精神障害		
錯乱状態	17 (44.7)	5 (13.2)
不眠症	4 (10.5)	0
不安	4 (10.5)	0
神経系障害		
頭痛	19 (50.0)	2 (5.3)
振戦	16 (42.1)	0
脳症	13 (34.2)	9 (23.7)
失語症	8 (21.1)	2 (5.3)
浮動性めまい	5 (13.2)	0
傾眠	4 (10.5)	2 (5.3)
錯感覚	4 (10.5)	1 (2.6)
心臓障害		
頻脈	7 (18.4)	1 (2.6)
洞性頻脈	5 (13.2)	0
血管障害		
低血圧	23 (60.5)	9 (23.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	11 (28.9)	5 (13.2)
咳嗽	9 (23.7)	0
呼吸困難	5 (13.2)	1 (2.6)
胸水	5 (13.2)	3 (7.9)
胃腸障害		, , ,
下痢	16 (42.1)	1 (2.6)
悪心	15 (39.5)	0
嘔吐	10 (26.3)	1 (2.6)
便秘	7 (18.4)	0
嚥下障害	6 (15.8)	4 (10.5)
腹痛	5 (13.2)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	c (10.2)	1 (210)
筋肉痛	5 (13.2)	0
筋力低下	4 (10.5)	0
腎及び尿路障害	(10.0)	-
尿失禁	4 (10.5)	1 (2.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (10.5)	1 (2.0)
発熱	35 (92.1)	3 (7.9)
疲労	18 (47.4)	5 (13.2)
悪寒	10 (26.3)	0
末梢性浮腫	6 (15.8)	0
疼痛	5 (13.2)	1 (2.6)
歩行障害	4 (10.5)	1 (2.6)
臨床検査	T (10.3)	1 (2.0)
好中球数減少	10 (26.3)	8 (21.1)
白血球数減少	10 (26.3)	10 (26.3)
血小板数減少	9 (23.7)	8 (21.1)
ALT 増加	8 (21.1)	2 (5.3)
ALT 增加 AST 増加		
ASI 瑁加 血中アルカリホスファターゼ増加	7 (18.4)	2 (5.3)
	4 (10.5)	1 (2.6)
リンパ球数減少	4 (10.5)	4 (10.5)

重篤な有害事象は、23/38 例(60.5%)に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、脳症 7 例(18.4%)、低血圧 4 例(10.5%)、B 細胞性リンパ腫 3 例(7.9%)であった。このうち、脳症 7 例及び低血圧 3 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

# 8.2 国内第Ⅱ相試験(J201 試験)

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 61 のとおりであった。

表 61	<b>5 事象(.1201 試</b>	免境率24 10%	表 61
衣 01	害事象(J201 討	免現争か 10%	衣 01

器官別大分類	例数	
基本語		5 例
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	16 (100)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	3 (18.8)	0
上気道感染	3 (18.8)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	7 (43.8)	5 (31.3)
FN	7 (43.8)	7 (43.8)
リンパ球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)
好中球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)
白血球減少症	4 (25.0)	4 (25.0)
血小板減少症	4 (25.0)	2 (12.5)
好酸球増加症	2 (12.5)	0
免疫系障害		
低γグロブリン血症	3 (18.8)	2 (12.5)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9 (56.3)	4 (25.0)
低ナトリウム血症	3 (18.8)	1 (6.3)
低リン酸血症	3 (18.8)	3 (18.8)
高カルシウム血症	2 (12.5)	1 (6.3)
低血糖	2 (12.5)	0
低カリウム血症	2 (12.5)	0
精神障害		
不眠症	3 (18.8)	0
神経系障害		
頭痛	5 (31.3)	0
血管障害		
低血圧	3 (18.8)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	4 (25.0)	1 (6.3)
胃腸障害		
下痢	8 (50.0)	3 (18.8)
悪心	8 (50.0)	0
嘔吐	3 (18.8)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	2 (12.5)	1 (6.3)
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	2 (12.5)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	14 (87.5)	2 (12.5)
倦怠感	6 (37.5)	0

器官別大分類	例数(%)			
基本語	16 例			
(MedDRA ver.21.0)	全 Grade	Grade 3 以上		
疲労	2 (12.5)	0		
臨床検査				
血小板数減少	8 (50.0)	8 (50.0)		
ALT 増加	7 (43.8)	1 (6.3)		
AST 増加	7 (43.8)	1 (6.3)		
リンパ球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)		
好中球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)		
白血球数減少	5 (31.3)	5 (31.3)		
血中クレアチニン増加	2 (12.5)	0		
GGT 増加	2 (12.5)	2 (12.5)		

重篤な有害事象は、13/16 例(81.3%)に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱11 例(68.8%)、FN 及び下痢各 3 例(18.8%)、低血圧、低酸素症及び好中球数減少各 2 例(12.5%)であった。このうち、発熱11 例、下痢 3 例、低血圧、低酸素症及び好中球数減少各 2 例、FN1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

# 8.3 海外第 I 相試験(NCI 09-C-0082 試験(コホート 11~14))

有害事象は全例に認められ、本品との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 発現率が 10%以上の有害事象 (NCI 09-C-0082 試験)

	例数(%)		
	13	3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	
全有害事象	13 (100)	13 (100)	
血液/骨髓			
リンパ球減少	13 (100)	13 (100)	
ヘモグロビン減少	11 (84.6)	11 (84.6)	
好中球減少	11 (84.6)	11 (84.6)	
血小板減少	2 (15.4)	2 (15.4)	
心臟全般			
低血圧	4 (30.8)	3 (23.1)	
全身症状			
発熱(好中球減少がない)	8 (61.5)	3 (23.1)	
消化管			
嚥下障害	2 (15.4)	2 (15.4)	
感染			
発熱性好中球減少	6 (46.2)	6 (46.2)	
神経			
言語障害	11 (84.6)	7 (53.8)	
錯乱	6 (46.2)	6 (46.2)	
傾眠/意識レベルの低下	5 (38.5)	5 (38.5)	
神経障害:運動性	3 (23.1)	1 (7.7)	
精神病	3 (23.1)	2 (15.4)	
振戦	3 (23.1)	0	
認知障害	2 (15.4)	2 (15.4)	

重篤な有害事象は、10/13 例(76.9%)に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、言語

障害 8 例 (61.5%)、錯乱 6 例 (46.2%)、傾眠/意識レベルの低下 5 例 (38.5%)、発熱性好中球減少 4 例 (30.8%)、低血圧及び神経障害: 運動性各 3 例 (23.1%)、認知障害及び嚥下障害各 2 例 (15.4%) であった。このうち、言語障害 8 例、錯乱 6 例、傾眠/意識レベルの低下 5 例、低血圧及び神経障害: 運動性各 3 例、認知障害及び嚥下障害各 2 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

## 9. 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

# 9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.2-2)に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

# 10. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「再発又は難治性の大細胞型 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考える。したがって、DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL の治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

### 審査報告(2)

令和2年11月13日

### 申請品目

[販売名] イエスカルタ点滴静注

[一般的名称] アキシカブタゲン シロルユーセル

[申 請 者]第一三共株式会社[申請年月日]令和2年3月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

# 1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL 患者を対象とした ZUMA-1 試験及び J201 試験において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率について、事前に設定した有効性の基準を上回る結果が得られたこと等から、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経障害、感染症、骨髄抑制、過敏症、低γグロブリン血症及びTLSであり、本品の投与にあたっては、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、本品の投与にあたって、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、DLBCL、PMBCL、TFL及び HGBCL 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「6.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、ZUMA-1 試験及び J201 試験に組み入れられた患者の前治療歴の詳細等を添付文書の臨床成績の項に記載し、本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項は審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切であると考えた。しかしながら、その後、自家造血幹細胞移植の適応がない患者が本品の適応の範囲に含まれる旨についても【効能、効果又は性能】に明記することが適切と考えたこと等から、機構は本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項を以下のように記載整備した上で設定することが適切と判断した。

### 【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

• びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、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回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

#### 1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告(1)の「6.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

• 前処置としてリンパ球除去化学療法を実施する条件について、リンパ球数を 100/μL 以上に限定する 科学的根拠は乏しいと考えられること。 • 患者の全身状態等によっては、安全性の観点等から、リンパ球数にかかわらず、リンパ球除去化学療法の実施が適切ではない場合も想定されること。

機構は、以上のリンパ球除去化学療法及び「1.5 製造販売後調査計画(案)について」における移植 片対宿主病(GVHD)の悪化に対する専門委員の意見を踏まえ、【用法及び用量又は使用方法】及び 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項を以下のように整備した上で設定するととも に、添付文書の【臨床成績】の項に、臨床試験においてはリンパ球数が 100/µL 以上であることを確認し てリンパ球除去化学療法を実施することとしていたことを記載することが適切であると判断した。

### 【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 白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
- 白血球アフェレーシス産物の輸送 採取した白血球アフェレーシス産物を、2~8℃に設定された保冷輸送箱で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>

- 3. 本品の受領及び保存 本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-150℃以下)で凍結保存する。
- 4. 投与前の前処置

末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、 以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド(無水物として) $500 \text{ mg/m}^2$ 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 $30 \text{ mg/m}^2$ 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。

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として  $2.0\times10^6$  個/kg(体重)を目安に(体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は  $2\times10^8$  個を)、5 分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

### <用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供 するマニュアル等を参照すること。

## 前処置

1. 移植細胞の生着促進等の目的で、DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う 免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実 施については、【臨床成績】の項を参照すること。 投与

- 2. 投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。
- 3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
  - ・ 前処置の化学療法による重篤な副作用(特に肺障害、心障害、低血圧)が認められ、回復して いない場合
  - 活動性の感染症が認められた場合
- 4. 本品投与時に発現する infusion reaction (発熱、悪寒、悪心等) を軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
- 5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。
- 6. 凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
- 7. 本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
- 8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
- 9. 本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
- 10. 本品への放射線照射は行わないこと。
- 11. 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
- 12. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、 バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与 すること。
- 13. 本品は融解後、室温下で3時間までは安定であることから、融解後3時間以内に投与を完了すること。
- 14. 投与中、静注用バッグを穏やかに撹拌して、細胞が凝集しないようにすること。

機構は、上記のように【用法及び用量又は使用方法】及び<用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

# 1.5 製造販売後調査計画(案)について

申請時、申請者から使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とする、調査予定症例数 300 例、観察期間を最大 8 年間とする製造販売後調査計画が提示された。

機構は、審査報告(1)の「7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における 検討の結果、製造販売後調査計画については安全性の検討事項として「血球食食性リンパ組織球症」及 び「過敏症」を追加すること並びに本品の投与対象となる患者の適応範囲等を考慮して調査予定症例数を検討することが必要であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

• 安全性の検討事項「移植片対宿主病(GVHD)の悪化(同種造血幹細胞移植歴のある患者への使用)」 について、ZUMA-1 試験及び J201 試験において、同種造血幹細胞移植歴のある患者への本品の投与 経験はなく、同種造血幹細胞移植歴のある患者への本品の投与は推奨されないと考えられること等 を踏まえると、同種造血幹細胞移植歴のある患者に本品が投与されることは想定され難く、本品の 安全性の検討事項として適切ではない。

機構は、上記の議論に加え、申請者から提示された以下の説明を考慮し、表 63 に示す製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

#### <主な修正>

- 安全性の検討事項として「血球貪食性リンパ組織球症」及び「過敏症」を追加し、「移植片対宿主病の悪化(同種造血幹細胞移植歴のある患者への使用)」を削除する。
- 本品の投与対象となる患者の適応範囲等を考慮して調査予定症例数を再検討した結果、製造販売後の本品の予想使用患者数等に大きな変更はないと考えられることから、予定症例数を300例とする。

表 63 製造販売後調査計画の骨子(案)					
目 的	使用実態下における本品の安全性を検討すること				
	全例調査方式				
調査方法	Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) が所有するレジストリデータベース (FormsNet) に蓄積されるデータのうち、日本造血細胞移植データセンターを経由して本調査の対象集団に該当するデータを申請者が入手する。				
対象患者	再発又は難治性の DLBCL、TFL、PMBCL 及び HGBCL 患者				
観察期間	最長8年間				
予定症例数	300 例				
主な調査項目	<安全性の検討事項> CRS、神経系事象、感染症、低γグロブリン血症、血球減少、TLS、二次性悪性腫瘍、血球貪食性リンパ組織球症、過敏症、妊婦及び授乳婦への使用、自己免疫疾患の発現又は増悪並びに長期安全性				

表 63 製造販売後調査計画の骨子(案)

#### 1.6 その他

# 1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」(平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号)に基づき、以下の理由から、指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

- 本品の製造に用いられるヒト・動物由来成分のうち、ウイルスベクターの製造に用いる MCB の調製時に使用された FBS 以外の原料等について、いずれも生物由来原料基準に適合しており、感染症発症に係るリスクは極めて小さいと考えられること。
- ウイルスベクターの製造に用いる MCB の調製時に使用された FBS については、審査報告(1)の「2.R.1 ウイルスベクターの MCB 調製時に使用された FBS のウイルスリスクについて」の項における検討の結果、当該原材料に起因するウイルスリスクは完全には否定し得ないものの、そのリスクは極めて低く、当該リスクは許容可能と考えられること。

# 2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	<b>主工</b>	<b>计</b>
_ ` `		訂正前	訂正後
9	表 8	製法:製法 CLP-2.2-1	製法:製法 CLP-2.2-1
		使用された非臨床試験又は臨床試験:	使用された非臨床試験又は臨床試験: <u>-</u>
		試験	
52	表 52	下表のとおり	
57	29	組織型については、ZUMA-1 試験及び J201 試	組織型については、ZUMA-1 試験及び J201 試
		験の対象患者は、WHO 分類( <u>2016 年</u> )にお	験の対象患者は、WHO 分類( <u>改訂版第 4 版</u> )
		ける大細胞型 B 細胞リンパ腫のうち DLBCL、	における大細胞型 B 細胞リンパ腫のうち
		PMBCL、TFL 及び HGBCL に該当する患者で	DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL に該当す
		ある。WHO 分類( <u>2008 年</u> )から WHO 分類	る患者である。 WHO 分類 ( <u>第 4 版</u> ) から WHO
		( <u>2016 年</u> ) への変更は多岐にわたり、今後は	分類 ( <u>改訂版第4版</u> ) への変更は多岐にわた
		WHO 分類( <u>2016 年</u> )に基づき組織診断を行	り、今後は WHO 分類( <u>改訂版第 4 版</u> )に基
		うことになると想定されることから、本品の	づき組織診断を行うことになると想定される
		【効能、効果又は性能】についても、WHO分	ことから、本品の【効能、効果又は性能】につ
		類(2016年)に従い、本品の投与対象が大細	いても、WHO 分類( <u>改訂版第4版</u> )に従い、
		胞型 B 細胞リンパ腫のうち DLBCL、PMBCL、	本品の投与対象が大細胞型 B 細胞リンパ腫の
		TFL 及び HGBCL であることを明記すること	うち DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL で
		が適切と考える。	あることを明記することが適切と考える。

<訂正前>

表 52 重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者一覧

							-	
年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
ZUMA	<b>A-1 試</b> 懸	Ŕ						
$\epsilon$	女	ショック	4	重篤	8	2	なし	回復
J201 声	<b>式験</b>							
7	男	アナフィラキシー反応	3	重篤	1	1	<u>なし</u>	回復

<訂正後>

表 52 重篤又は Grade 3 以上の過敏症を発現した患者一覧

		>\ \(\mathcal{P}(\mathcal{P}) = \frac{\pi}{2}\/\mathcal{P}(\mathcal{P}) \(\mathcal{P}(\mathcal{P}) \)					<i>)</i>	
年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
ZUMA	<b>-1 試</b> 懸	<del>р</del>						
6	女	ショック	4	重篤	8	2	なし	回復
J201 診	<b>代験</b>							
7	男	アナフィラキシー反応	3	重篤	1	1	<u>あり</u>	回復

# 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用

再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品への指定は不要 と判断する。

### [効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

• びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ 腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、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回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

### 「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 白血球アフェレーシスにより、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輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2~8℃に設定された保冷輸送箱で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>

3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-150℃以下)で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、 以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド(無水物として) $500 \text{ mg/m}^2 & 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 0 \text{ } 3 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 1 \text{ } 0 \text{ } 3 \text{ } 1 \text{ }$ 

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CAR T 細胞として  $2.0\times10^6$  個/kg(体重)を目安に(体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は  $2\times10^8$  個を)、5 分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

### [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。

以上

# [略語等一覧]

上略語等一覧 略語 略語	英語	日本語
Ad	adenovirus	アデノウイルス
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ
BAV	bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BPV	bovine parvovirus	ウシパルボウイルス
BRSV	bovine respiratory syncytial virus	ウシRS ウイルス
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
BTV	bluetongue virus	ブルータングウイルス
BT 細胞		ウシ鼻甲介細胞
BVDV	bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CCR7	C-chemokine receptor-7	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
CD	cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
抗 CD19 CAR		抗 CD19 キメラ抗原受容体
CFSE	carboxyfluorescein diacetate succinimidyl	カルボキシフルオレセインスクシンイミ
	ester	ジルエステル
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMTMR	5-(and-6)-(((4-chloromethyl)benzoyl)amino) tetramethylrhodamine	5- (and-6) - (((4-クロロメチル) ベンゾ イル) アミノ) テトラメチルローダミン
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
DSMB	data safety monitoring board	データ安全性モニタリング委員会
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
EPC	end of product cell	製造終了後細胞
EVA	ethylene vinyl acetate	エチレン酢酸ビニル
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
GALV	gibbon ape leukemia virus	テナガザル白血病ウイルス
		/ / /* / / · H IIII// 1 / * / · ·
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage-colony stimulating factor	顆粒球単球コロニー刺激因子
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス

HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HHV	human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group terms	高位グループ用語
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFN-γ	interferon-gamma	インターフェロンγ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC 法	immunohistochemistry	免疫組織染色
IL	interleukin	インターロイキン
IWG	International Working Group	
J201 試験		KTEC19-A-J201 試験
JC	John Cunningham	
Kite 社	Kite Pharma, Inc.	
LTR	long terminal repeat	長い末端反復
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
	Japanese version	
MIP	macrophage inflammatory protein	
MoMLV	moloney murine leukemia virus	モロニーマウス白血病ウイルス
MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
MSCV	murine stem cell virus	マウス幹細胞ウイルス
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイド	National Comprehensive Cancer Network	
ライン	Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas	
NCI	National Cancer Institute	
NGFR	nerve growth factor receptor	神経成長因子受容体
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NIH3T3 細胞	<u> </u>	マウス胎児線維芽細胞
OIE	International Epizootic Office	国際獣疫事務局
OS	overall survival	全生存期間
PAV	porcine adenovirus	ブタアデノウイルス
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PET	positron emissiom tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI3	parainfluenza-3	パラインフルエンザウイルス3型
PMBCL	primary mediastinal large B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
PPV	porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	quality of life	生活の質
`	1 2	

qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RABV	rabies virus	狂犬病ウイルス
RCR	replication competent retrovirus	増殖性レトロウイルス
REO	reo virus	レオウイルス
scFv	single-chain variable fragment	単鎖可変領域
SCT	stem cell transplant	造血幹細胞移植
SD	stable disease	安定
sFAS	soluble FAS (receptor)	
sFASL	soluble FAS ligand	
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SV40	simian virus 40	シミアンウイルス 40
TFL	transformed follicular lymphoma	形質転換濾胞性リンパ腫
TGEV	transmissible gastroenteritis virus	伝染性胃腸炎ウイルス
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ZUMA-1 試験		KTE-C19-101 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
構成細胞		製品の構成要素となる細胞
シクロホスフ	Cyclophosphamide Hydrate	シクロホスファミド水和物
アミド		
承認申請		製造販売承認申請
トシリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トシリズマブ(遺伝子組換え)
フルダラビン	Fludarabine Phosphate	フルダラビンリン酸エステル
本品		イエスカルタ点滴静注