

令和3年3月5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] リソカブタゲン マラルユーセル  
[販売名] ブレヤンジ静注  
[申請者] セルジーン株式会社  
[申請日] 令和2年6月22日 (製造販売承認申請)

### 【審議結果】

令和3年2月17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

- 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。
- 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
7	8	なお、本品にはCARとともに、遺伝子導入率を評価するための細胞表面マーカーとしてEGFRt*が遺伝子導入される。	なお、本品にはCARとともに、遺伝子導入率を評価するための細胞表面マーカーとしてEGFRtが遺伝子導入される。
7	脚注	<p>*非機能性の細胞表面タンパク質である部分型ヒト上皮成長因子受容体。EGFRは4つの細胞外ドメイン(I~IV)、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインからなるが、EGFRtは[REDACTED]がな い。</p>	(なし)
別記		RCL	RCR

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和 3 年 2 月 2 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] プレヤンジ静注

[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] リソカブタグン マラルユーセル

[申 請 者] セルジーン株式会社

[申請年月日] 令和 2 年 6 月 22 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を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 7 号、平成 30 年 10 月 1 日付け薬生機審発 1001 第 1 号

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性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、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、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く、自家造血幹

細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- ・ 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では2回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に1回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかつた又は治療後に再発した
- ・ 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の1回以上を含む、通算2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかつた又は化学療法後に再発した
- ・ 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に2回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかつた又は化学療法後に再発した

[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。

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、1～10°C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

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130°C以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして30 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として300 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生T細胞としてCD8陽性細胞（20×10<sup>6</sup>～50×10<sup>6</sup>個）及びCD4陽性細胞（20×10<sup>6</sup>～50×10<sup>6</sup>個）を、合計細胞数が体重を問わず100×10<sup>6</sup>個を目標（範囲：44×10<sup>6</sup>～100×10<sup>6</sup>個）に、CD8陽性細胞及びCD4陽性細胞の細胞数の比が1（範囲：0.8～1.2）となるよう、CD8陽性細胞を静脈内投与した後にCD4陽性細胞を静脈内投与する。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。

## 審査報告 (1)

令和 2 年 12 月 14 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] ブレヤンジ静注

[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] リソカブタゲン マラルユーセル

[申 請 者] セルジーン株式会社

[申請年月日] 令和 2 年 6 月 22 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、患者の白血球アフェレーシス産物から選別した CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて、CD19 を標的とするキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を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]

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

非動員末梢血单核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

白血球アフェレーシス産物を、梱包して冷蔵した状態で本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保管

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで凍結した状態で保管する。

4. 投与前の処置

リンパ球枯渇化学療法を行う。

1) フルダラビンリン酸エステルとして  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、及びシクロホスファミド（無水物換算）として  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

2) リンパ球枯渇化学療法終了 2～7 日後に本品を投与する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞（CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分）として目標投与数  $100 \times 10^6$  個（体重問わず）を単回静脈内投与する。なお、実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。

[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 .....	7
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
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.....	15
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 .....	18
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 .....	21
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.....	24
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 .....	64
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 CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識する CAR を導入し培養・増殖させた各 T 細胞から構成され、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た CAR は、CD19 を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト IgG4 ヒンジドメイン、ヒト CD28 膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト 4-1BB 及びヒト CD3ζ から構成される。なお、本品には CAR とともに、遺伝子導入率を評価するための細胞表面マーカーとして EGFRt が遺伝子導入される。本品が 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、「アグレッシブ B 細胞性非ホジキンリンパ腫」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 7 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、腫瘍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、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 のうち本邦の悪性リンパ腫患者全体の約 45% を占める DLBCL 等は大細胞型 B 細胞リンパ腫に該当する。DLBCL は、*de novo* で発症することもあれば FL 等の低悪性度 NHL からの形質転換として発症することもある。DLBCL 以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫には、B 細胞性の NHL の 2~3% を占める PMBCL 等がある。再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する治療法は組織型により異なり、DLBCL に対しては、大量化学療法の適応がある場合は、大量化学療法と自家 HSCT が推奨されている。本邦では、2 レジメン以上の化学療法歴のある患者に対する追加の化学療法は確立されていないが、本品と類似の CART 細胞であるチサゲンレクルユーセル（販売名：キムリア点滴静注）が 2019 年 3 月に承認されている。

本品については、海外において、Juno 社により、再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象とした第 I 相試験（017001 試験）が 2016 年 1 月から実施された。その後、申請者により、再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（BCM-001 試験）が 2018 年 6 月から実施された。

米国では、017001 試験を主要な試験成績として、2019 年 12 月に本品の承認申請が行われた。なお、米国においては、2016 年 12 月に Breakthrough Therapy に指定された。

本邦においては、BCM-001 試験への患者の組入れが 20 [ ] 年 [ ] 月から開始された。

今般、017001 試験及び BCM-001 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 から分離した CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に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、細胞培養により増殖させた 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、HIV-1 に由来し、増殖能を欠損させた遺伝子組換え self-inactivating 型 LTR を有するレンチ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 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 IgG4 由来のヒンジ領域、ヒト CD28 由来の膜貫通ドメイン領域、ヒト 4-1BB 及びヒト CD3ζ 由来の細胞内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、HIV-1 由来の LTR、パッケージングシグナル ( $\Psi$ )、[REDACTED] 及び [REDACTED] 並びに抗 CD19 CAR 導入遺伝子、EGFRt をコードする配列及び [REDACTED] に挿入されたヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体  $\alpha$  鎮の N 末端シグナルペプチド配列からなり、HIV-1 ゲノムの大半は削除されている。また、ウイルスベクター產生に必要な、Gag/Pol、Rev 及び VSV-G の遺伝子はそれぞれ異なるプラスミドベクターに分割されており、RCL が相同組換えにより產生されないようデザインされている。

#### 2.1.1 プラスミド

ウイルスベクターの製造には、トランスマーカープラスミド及び 3 つのヘルパープラスミドが使用される。各プラスミドは [REDACTED] 又は [REDACTED] の制御下において抗 CD19CAR、Gag/Pol、Rev 又は VSV-G の遺伝子をそれぞれ含む。プラスミド管理項目として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、無菌、マイコプラズマ及び [REDACTED] が設定されている。

#### 2.1.2 ウイルスベクター產生用の細胞基材の調製及び管理

ウイルスベクターの產生用細胞として、HEK293T/17 細胞が使用されている。ATCC より入手した HEK293T/17 細胞 ([REDACTED]; [REDACTED]) を起源とし、MCB 及び WCB が調製された。

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

表 1 外来性感染性物質に対する試験

<i>in vitro</i> ウイルス試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞及び HeLa 細胞)
<i>in vivo</i> ウイルス試験 (乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵)
ウシウイルス試験 (BAV、BTV、BRSV、BPV、BVDV、PI3、IBRV、REO3 及び RABV)
ブタウイルス試験 (PPV、TGEV、PAV、BVDV、RABV、REO3 及び HEV)
ウシボリオーマウイルス試験
ヒトウイルス試験 (HSV-1/2、PVB19、EBV、SV40、HHV5 (CMV)、HHV6、HHV7、HHV8、HBV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1/2、HCV 及び HAV)
逆転写酵素活性試験
電子顕微鏡観察
無菌試験
マイコプラズマ否定試験
エンドトキシン試験

### 2.1.3 ウィルスベクターの製造方法

ウィルスベクターの製造工程は、WCB の培養、形質転換・[REDACTED]、ウィルスベクターのハーベスト、清澄化・[REDACTED]・濃縮、調整・[REDACTED]、[REDACTED]、充填、凍結・保管及び試験の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] の各工程とされている。

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

### 2.1.4 ウィルスベクターの外来性感染性物質の安全性評価

ウィルスベクターの製造工程で使用される HEK293T/17 細胞以外の生物由来原料等は表 2 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準に適合している。

表 2 HEK293T/17 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
FBS①	ウシ	血液	[REDACTED]
FBS②	ウシ	血液	[REDACTED]
ウシ血清	ウシ	血液	[REDACTED]
FBS③	ウシ	血液	[REDACTED]
ウシ乳タンパク質	ウシ	乳	[REDACTED]

ウィルスベクターの生産培養終了後の [REDACTED] 又は [REDACTED] に対し、製造ロットごとに 2.1.7 に示すとおり外来性ウイルス試験、マイコプラズマ、[REDACTED] 及び RCL 試験が実施される。また、[REDACTED] に対し、無菌試験及び RCL 試験が実施されている。

以上の試験は、ウィルスベクターの規格試験として設定されている。

### 2.1.5 ウィルスベクターの製造工程の開発の経緯

ウィルスベクターの開発過程における主な変更点は表 3 及び 4 のとおりである。

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

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている。

表3 ウイルスベクターの製造工程の変更

製法	変更等
製法 A から製法 B	[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED]の変更
製法 B から製法 C	[REDACTED]及び[REDACTED]の変更

表4 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	[REDACTED]試験及び	[REDACTED]試験
製法 B	[REDACTED]試験及び	[REDACTED]試験
製法 C (申請製法)	[REDACTED]試験及び	[REDACTED]試験

## 2.1.6 ウイルスベクターの特性

### 2.1.6.1 構造及び特性

実施された特性解析は表5のとおりである。

表5 特性解析における評価項目

ウイルスベクターに対する試験	ウイルスベクターの構造 (形態、粒子サイズ、核酸エレメント)、構造タンパク質及び酵素タンパク質の発現 ([REDACTED]タンパク質、逆転写酵素、インテグラーーゼ、プロテアーゼ及びVSV-Gタンパク質)、[REDACTED]力値 (遺伝子導入細胞中の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、全粒子と感染性粒子の比、[REDACTED]、不純物 (宿主細胞由来DNA、宿主細胞由来タンパク質、プラスミド由来DNA、残存 不純物A*、残存 BSA)
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	ベクターコピー数、CAR 発現率、IFN- $\gamma$ 産生能、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (4.2.1 参照)

### 2.1.6.2 製造工程由来不純物

RCL、宿主細胞由来DNA、宿主細胞由来タンパク質、プラスミド由来DNA、不純物A\*、BSA、不純物B\*、不純物C\* 及び 不純物D\* が製造工程由来不純物とされた。RCL 及び不純物D\* を除くいずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。RCL は EOP 及びバルクウイルスベクターに対して、不純物D\* はウイルスベクター溶液に対する試験により管理されている。

## 2.1.7 ウイルスベクターの管理

ウイルスベクターの規格及び試験方法として、性状、確認試験 ([REDACTED]法)、pH、純度試験 (宿主細胞由来DNA、プラスミド由来DNA 及び宿主細胞由来タンパク質)、エンドトキシン、無菌 ([REDACTED]及び [REDACTED])、マイコプラズマ ([REDACTED])、ウイルス試験 ([REDACTED]に対する外来性ウイルス試験 ([REDACTED]、in vitro ウイルス試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞及びHEK293 細胞) 及びウシウイルス試験 (CPE 及び HAD ([REDACTED]細胞及び [REDACTED]細胞)、並びに免疫蛍光染色 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED]))))、RCL ([REDACTED]法) ([REDACTED]及び [REDACTED])、[REDACTED]力値 ([REDACTED]及び [REDACTED]に対する遺伝子導入細胞中の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED]力値 (遺伝子導入細胞の [REDACTED]、[REDACTED])) が設定されている。

\* 承認情報提供時に置換え



### 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が実施され、必要に応じてHBV、HCV及びHIV感染症検査が実施される。

#### 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7のとおりであり、いずれも生物由来原料基準へ適合することが確認されている。

表7 製造工程で使用される患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等

原料等名	動物	由来又は使用部位	使用工程
抗[REDACTED]抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[REDACTED]
抗[REDACTED]抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[REDACTED]
抗[REDACTED]抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[REDACTED]
抗[REDACTED]抗体	マウス	ハイブリドーマ細胞	[REDACTED]
ヒト血清アルブミン①	ヒト	血液	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
ヒト血清アルブミン②	ヒト	血液	[REDACTED]
FBS	ウシ	血液	[REDACTED]

#### 2.2.4 製造工程の開発の経緯

構成細胞及び製品の開発過程における主な変更点は表8のとおりである。なお、非臨床試験及び臨床試験に使用された構成細胞の製法は表9のとおりであり、製造販売される製品の製法は製法プロセスv4である。

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

製造工程の開発にはQbDの概念が利用されている。

表8 構成細胞の製造工程の変更

製法	主な変更等
製法プロセスv1から製法プロセスv2	[REDACTED]、[REDACTED]の変更
製法プロセスv2から製法プロセスv3	[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の変更
製法プロセスv3から製法プロセスv4	[REDACTED]、[REDACTED]の変更、[REDACTED]の追加

表9 各非臨床試験及び臨床試験に使用された構成細胞の製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法プロセスv1	非臨床試験、017001試験
製法プロセスv2	非臨床試験、017001試験
製法プロセスv3	非臨床試験、017001試験
製法プロセスv4(申請製法)	非臨床試験、017001試験及びBCM001試験

## 2.2.5 特性

### 2.2.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 10 のとおりである。

表 10 構成細胞の特性解析における評価項目

構造及び物理的化学的特性	抗 CD19 CAR の構造 (アミノ酸配列、構造・サイズ、[REDACTED] )、形質導入率、ベクターコピーネ、細胞あたりの CAR 発現数、免疫表現型 ([REDACTED] 、T 細胞 (CD3 陽性細胞、CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞)、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] )、T 細胞サブセット解析 ([REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] )、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析 (4.2.1 参照)、EGFRt 発現
生物学的特性	CD19 結合活性、CD19 抗原特異的刺激応答性 IFN-γ 產生量、CD19 抗原特異的刺激応答性増殖反応、T 細胞機能関連サイトカイン解析、CD19 抗原特異的細胞傷害活性
純度	細胞生存率、目的外細胞 ([REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] 、[REDACTED] )、赤血球、血小板、残存ウイルスベクター、[REDACTED] タンパク質、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、プラスミド由来 DNA、BSA、不純物 A* 、不純物 E* 、不純物 F* 、不純物 G* 、不純物 H* 、不純物 I* 、不純物 J* 、不純物 K* 、不純物 L* 、不純物 M* 、不純物 N* 、不純物 O* 、不純物 P* 、不純物 Q* 、不純物 R* が製造工程由来不純物とされた。

### 2.2.5.2 製造工程由来不純物

残存ウイルスベクター、[REDACTED] タンパク質、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、プラスミド由来 DNA、BSA、不純物 A\* 、不純物 E\* 、不純物 F\* 、不純物 G\* 、不純物 H\* 、不純物 I\* 、不純物 J\* 、不純物 K\* 、不純物 L\* 、不純物 M\* 、不純物 N\* 、不純物 O\* 、不純物 P\* 、不純物 Q\* 、不純物 R\* が製造工程由来不純物とされた。

不純物 G\* は、製品の規格及び試験方法により管理される。その他の製造工程由来不純物については、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

残存ウイルスベクターに対する製造工程の除去性能は、製法プロセス v4 で評価され、最終製品中の残存量は定量限界 ([REDACTED]/mL) 未満であることが確認されている。

## 2.2.6 製品の管理

CD8 陽性 T 細胞バイアル及び CD4 陽性 T 細胞バイアルの規格及び試験方法として、性状、確認試験 ([REDACTED] 法)、純度試験 (細胞生存率、ベクターコピーネ、残留ビーズ)、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌、CD3 陽性細胞率、CD4 陽性細胞率 (CD4 陽性 T 細胞バイアルのみ)、CD8 陽性細胞率 (CD8 陽性 T 細胞バイアルのみ)、生物活性 (IFN-γ 產生能) 及び含量 (抗 CD19 CAR T 細胞数 (生細胞として)) が設定されている。また、CD8 陽性 T 細胞バイアル及び CD4 陽性 T 細胞バイアルを組み合わせた製品の規格として、各バイアルの含量を合計した量が設定されている。

\* 承認情報提供時に置換え

### 2.2.7 製品の安定性

製品の主な安定性試験の概略は、表 11 のとおりである。

表 11 製品の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	製法	由来	保存条件	実施期間	保存形態	バイアル容量		
長期保存試験	3	申請製法	健康成人	−130°C以下	12 カ月 <sup>*1</sup>	環状オレフ イン共重合 体製バイア ル	5 mL		
	1	申請製法 <sup>*2</sup>	患者		カ月 <sup>*3</sup>				
苛酷試験	2	申請製法 <sup>*2</sup>	健康成人	███████████ ███████████ ███████████ ███████████	███████████ ███████████ ███████████ ███████████				
	4		患者						
使用時安定性試験	2	申請製法 <sup>*2</sup>	健康成人	15～25°C	██████				

\*1 : 24 カ月まで安定性試験を継続中。

\*2 : ██████████で製造された。

\*3 : 18 カ月まで安定性試験を継続中。

長期保存試験では、いずれの検体も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。

苛酷試験では、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████が評価され、███████████、███████████では███████████及び███████████の低下が認められ、███████████では███████████に低下が認められた。███████████保管した際には███████████及び███████████の低下が認められた。

使用時安定性試験では、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████及び███████████が評価され、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、環状オレフィン共重合体製バイアルを用いて−130°C以下で保存するとき、12 カ月とされた。また、融解後、常温で 2 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 の概念が利用され、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 CQA

███████████、███████████、███████████、███████████、███████████  
███████████、███████████、███████████、███████████及び███████████、エ  
ンドトキシン、マイコプラズマ、無菌、RCL、外来性ウイルス及びTSE

- CD8 陽性 T 細胞バイアル及び CD4 陽性 T 細胞バイアル並びに製品の CQA

███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████  
███████████、███████████、███████████、███████████、███████████、███████████  
███████████、マイコプラズマ、無菌及びエンドトキシン

- ・ 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の管理方法が策定された（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。

## 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、*in vivo* 試験及び副次的薬理試験成績が提出された。

### 3.1 *in vitro* 試験

#### 3.1.1 FMC63 scFv の結合特性解析（CTD 4.2.1.1.1）

本品の CAR の CD19 結合部位である FMC63 scFv の結合特性を検討した結果は以下のとおりであった。

- ・ K562 細胞に強制発現させた CD19 に対する FMC63 scFv の結合性が結合平衡除外法により評価され、FMC63 scFv と当該 CD19 の結合親和性（Kd 値）は 0.9 nmol/L と推定された。
- ・ FMC63 scFv とヒト CD19 の平衡解離定数が表面プラズモン共鳴法により評価され、平衡解離定数は 21 nmol/L と推定された。
- ・ Pepscan によるエピトープ部位解析の結果、FMC63 scFv はヒト CD19 の 2 つの不連続なエピトープ部位（113VNVEGSGELFR123 残基及び 129LGGLGCGLKNR139 残基）に結合していた。

#### 3.1.2 本品の CAR エンドドメイン活性の *in vitro* 評価（CTD 4.2.1.1.2）

CAR のシグナル伝達における細胞内シグナルドメインの役割について、4 種類（NF-κB、Nur77、NFAT 及び AP-1）の Jurkat T 細胞レポーター株<sup>1)</sup> に対し、正常に機能する CAR 又は CD3ζ もしくは 4-1BB が変異した CAR を発現させ、ヒト CD19 又は BCMA を発現する K562 細胞と共に培養した際の TdT Tomato 蛍光を指標とすることにより評価された。

正常に機能する CAR が導入された Jurkat T 細胞レポーター株と CD19 を発現した K562 細胞を共培養したとき、全ての CAR 発現 Jurkat T 細胞レポーター株において TdT Tomato 蛍光が認められた。一方、CD3ζ が変異した CAR が導入された Jurkat T 細胞レポーター株と CD19 を発現した K562 細胞を共培養したときには、NF-κB レポーター株では正常な CAR と比べ弱い TdT Tomato 蛍光が認められたもの、他

<sup>1)</sup> Nur77、NFAT、AP-1 又は NF-κB 活性化を検出できるように代替蛍光性赤色タンパク質を発現させた細胞株。JCAR017 細胞の CAR が CD19 に結合することで T 細胞活性化シグナルが惹起されるか否かを確認できるように、NFAT、AP-1、NF-κB 応答性プロモーター要素又は Nur77 プロモーターのいずれかと相関して TdT Tomato 蛍光を発するよう Jurkat T 細胞株を遺伝子組換え操作して作製された。

の3種類のレポーター株ではTdTomato蛍光は認められなかった。また、4-1BBが変異したCARを発現したJurkat T細胞レポーター株とCD19を発現したK562細胞を共培養したときには、Nur77、NFAT及びAP-1レポーター株ではTdTomato蛍光が認められ、NF-κBレポーター株では正常なCARを発現した細胞と比べ弱いTdTomato蛍光が認められた。なお、いずれのCARを発現したJurkat T細胞レポーター株においても、BCMAを発現したK562細胞と共に培養した場合には、TdTomato蛍光は認められなかつた。

### 3.1.3 CD19発現細胞による本品の活性化（CTD 4.2.1.1.3）

健康人2名に由来するT細胞から作製した本品又は偽形質導入細胞（当該健康人1名由来のCARを発現させていない培養T細胞）を、CD19を発現するヒト由来標的細胞株5種類（Daudi、Raji、Nalm-6、Granta-519及びJeKo-1）<sup>2)</sup>と共に培養し、培養上清中のサイトカイン（IFNγ、IL-2及びTNFα）量並びにCD25及びCD69の発現が評価された。本品とCD19を発現する5種のヒト由来標的細胞株を共培養したとき、全ての組合せにおいて、培養上清中のサイトカイン量、並びにCD25及びCD69を発現するT細胞の割合が増加した。一方、偽形質導入細胞とCD19を発現する5種のヒト由来標的細胞株を共培養した場合には、培養上清中のサイトカイン量に変化はなかつた。

### 3.1.4 FL及びPMBCL株に対する作用（CTD 4.2.1.1.4及びCTD 4.2.1.1.5）

健康人に由来するT細胞から作成した本品及び偽形質導入細胞（当該健康人由来のCARを発現させていないT細胞）を作成し、濾胞性リンパ腫患者由来の細胞株又はPMBCL患者由来の細胞株と共に培養（16～18時間）し、培養上清中のサイトカイン（IFNγ、IL-2及びTNFα）量、CD25及びCD69の発現が評価された。本品をFL患者由来の細胞株又はPMBCL患者由来の細胞株と共に培養した結果、培養上清中のサイトカイン量、並びにCD25及びCD69を発現するT細胞の割合が増加した。また、本品又は偽形質導入細胞と各細胞株を共培養（16～18時間）したときの生存率を比較した結果、偽形質導入細胞と比べ、本品とFL患者由来の細胞株又はPMBCL患者由来の細胞株を共培養した場合の生存率に低下が認められた。

### 3.1.5 患者由来の本品の*in vitro*細胞傷害活性（CTD 4.2.1.1.6）

NHL患者2例由来の本品とCD19陽性K562細胞又はCD19陰性K562細胞とを共培養（6日間）し、K562細胞数の増減により本品の細胞傷害活性が評価された。CD19陰性K562細胞数は本品との共培養により細胞数が15倍以上に増加したが、CD19陽性K562細胞は本品との共培養により細胞数が14～32%と低下した。

### 3.1.6 NHL患者由来の本品のCAR6日間刺激による増殖能（CTD 4.2.1.1.7、CTD 4.2.1.1.8、CTD 4.2.1.1.9及びCTD 4.2.1.1.10<sup>3)</sup>）

NHL患者由来の本品に含まれるCD8陽性T細胞及びCD4陽性T細胞を、単独（それぞれ $2 \times 10^4$ 個）又はCD4陽性T細胞：CD8陽性T細胞比を1:1（各細胞成分を $1 \times 10^4$ 個、合計 $2 \times 10^4$ 個）の割合で培養（6日間）

<sup>2)</sup> 標的細胞株のCD19発現密度は、31,657～806,265個/細胞までの範囲にあつた。

<sup>3)</sup> CTD 4.2.1.1.8、4.3.1.1.9及び4.2.1.1.10は参考資料。

し、CARに対する持続的刺激下<sup>4)</sup>でCD8陽性T細胞及びCD4陽性T細胞の細胞増殖が、Nexcelom Celigo High Throughput Micro-Well Image Cytometerを用いて測定された。CD8陽性T細胞又はCD4陽性T細胞を単独で培養したとき、CD8陽性T細胞数は4～5.9倍、CD4陽性T細胞数は3.1～13.3倍増加した。また、CD8陽性T細胞及びCD4陽性T細胞を1：1の割合で培養した場合には、6.2～16.5倍増加した。

### 3.2 *in vivo* 試験

#### 3.2.1 *in vivo* 薬効薬理試験（CTD 4.2.1.1.11）

ヒト CD19 陽性 B 細胞リンパ腫細胞 (Raji 細胞) を移植した免疫不全マウス (マウスリンパ腫モデル) を用いて、本品のヒト CD19 陽性 B 細胞リンパ腫細胞に対する抗腫瘍効果が評価された。マウスへのヒト CD19 陽性 B 細胞リンパ腫細胞の移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 7 日に本品 3 用量（低用量群： $1.25 \times 10^5$  個/匹、中用量群： $5 \times 10^5$  個/匹、高用量群： $2 \times 10^6$  個/匹）、対照群には形質導入されていない陰性対照製品  $2 \times 10^6$  個がそれぞれ静脈内投与され、第 100 日までのマウスの体重、腫瘍量、生存率が検討された。対照マウス群及び低用量群ではベースラインから 15～30% 体重が減少した。一方で、中用量群及び高用量群ではマウスの体重は維持され、他の群と比較して腫瘍量の減少及び生存期間の延長が認められた。

### 3.3 副次的薬理試験

#### 3.3.1 ヒト、ヒト以外の靈長類及びマウスの CD19 アミノ酸配列の比較（CTD 4.2.1.2.1<sup>5)</sup>）

ヒト、NHP2 種（アカゲザル及びカニクイザル）及びマウスの CD19 アミノ酸配列について、Clustal omega アルゴリズムによるマルチプルシーケンスアライメントにより配列の類似性が評価された。

ヒト及びマウスの CD19 アミノ酸配列は全体で 67%、細胞外領域では 58% 同一であった。NHP2 種の配列は 100% 同一であり、ヒトの配列全体とは 92%、細胞外領域とは 88% 同一であった。また、FMC63 scFv が結合するヒト CD19 エピトープのアミノ酸配列には、ヒトとアカゲザル又はマウスとの間には複数の差異が存在することが確認された。

#### 3.3.2 本品の動物種間交差反応試験（CTD 4.2.1.2.2）

本品とヒト、NHP 及びマウス由来の蛍光標識した CD19 発現細胞 (Raji 細胞、Cyno B 細胞及び A20 細胞) を共培養し、蛍光プレートリーダーを用いて本品の細胞傷害能活性が評価された。本品の細胞傷害活性はヒト由来 CD19 発現細胞に対しては認められたが、NHP 由来 CD19 発現細胞及びマウス由来 CD19 発現細胞に対しては認められなかった。

また、本品とヒト、NHP 及びマウス由来の CD19 発現細胞に対する FMC63 scFv の結合性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、FMC63 scFv はヒト由来の CD19 発現細胞には結合したが、NHP 及びマウス由来の CD19 発現細胞には結合しなかった。

#### 3.3.3 ヒト細胞膜タンパク質発現細胞を用いた FMC63 scFv-Fc の結合プロファイル評価（CTD 4.2.1.2.3<sup>6)</sup>）

<sup>4)</sup> CAR に対する刺激は、本品の CAR の細胞外領域に特異的な抗イディオタイプ抗体により行った。

<sup>5)</sup> CTD 4.2.1.2.1 は参考資料。

<sup>6)</sup> CTD 4.2.1.2.3 は参考資料。

FMC63 scFv と Fc の融合タンパク質 (FMC63 scFv-Fc) 及び 4,417 種類のヒトタンパク質を個別に発現する固定化ヒト HEK 細胞を用いて CD19 以外の細胞膜タンパク質への本品の結合が評価された。

FMC63scFv-Fc に特異的に結合するタンパク質として、CD19 及び phosphorylase kinase regulatory subunit beta が同定された。しかしながら、phosphorylase kinase regulatory subunit beta は細胞外ドメインを有さないと考えられることから、生体内で FMC63scFv-Fc が結合する可能性は低いと申請者は判断している。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本品の効果について

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* 試験の結果、本品は CD19 抗原依存的に IFN- $\gamma$  等のサイトカインを分泌し、細胞増殖能を示した。また、本品は CD19 を発現する細胞に対して特異的に細胞傷害性を示した。

*in vivo* 試験の結果、マウスリンパ腫モデルへの本品投与により、マウスの体重は維持され、腫瘍量の減少及び生存期間の延長が認められた。

副次的薬理試験の結果、本品はヒト CD19 に対しては結合するが、マウス又は NHP の CD19 には結合しなかった。

以上の結果より、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。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 3.R.2 本品と EGFR 阻害作用を有する薬剤との相互作用について

機構は、本品の細胞表面上には EGFRt が発現していることから、抗 EGFR 抗体薬等の EGFR 阻害作用を有する薬剤が本品を選択的に枯渇させる可能性がないか、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

マウスリンパ腫モデルを用いて、本品を静脈内投与した後に抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブを投与し、フローサイトメトリー法により末梢血中及び脾臓中の本品を測定した結果、骨髓及び末梢血から本品は検出されなかった。また、セツキシマブ投与群では本品の枯渇に起因すると考えられる腫瘍量の増加及び生存率低下が観察された。したがって、抗 EGFR 抗体薬は骨髓、末梢血中及び脾臓中の本品を枯渇させると考えられる。

添付文書の【相互作用】の項において、本品投与後に抗 EGFR 抗体薬を投与する際の注意喚起を行う。

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本品を投与した薬理試験、レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析、IL-2 依存的 *in vitro* 細胞増殖解析、FMC63 scFv のヒト組織交差反応性試験、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細胞から製造されるCAR T細胞製品であり、動物に投与すると移植片対宿主病が生じること、及び本品のCARはヒトCD19を特異的に認識するマウス由来scFvであり実験動物のCD19と結合しない（3.3.2参照）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して、*in vivo* 毒性試験は実施されなかった。

##### 4.1.1 マウスリンパ腫モデルに本品を投与した試験（CTD 4.2.1.1.11）

マウスリンパ腫モデルに本品を最大で $2 \times 10^6$ 個まで単回静脈内投与した試験（3.2.1参照）において、体重及び生存率が評価され、本品投与に起因する毒性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

レンチウイルスベクターの染色体への組込みに伴う本品のがん化の可能性を評価するため、レンチウイルスベクターの遺伝子挿入解析及び本品の *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析が実施された。

##### 4.2.1 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入解析（CTD 4.2.3.3.1.1）

次世代シーケンサーを用いた解析により、遺伝子挿入部位が確認され（表 12）、がん原遺伝子、がんに関連した共通の遺伝子導入部位及び増殖制御に関連する領域への影響の増大を示唆する結果は認められなかった。以上より、申請者はベクターによる遺伝子挿入に起因する本品のがん化のリスクは低いと説明している。

表 12 レンチウイルスベクターの遺伝子挿入部位解析

試験系及び試験方法	結果
本品から抽出したゲノム DNA について、次世代シーケンサーによる遺伝子挿入部位の同定が実施された。	<ul style="list-style-type: none"><li>野生型レンチウイルスと同様の挿入パターン（活性化クロマチンマークを含む領域、活性転写領域及び高い GC 含量を有する領域への挿入）が認められた。</li><li>がん原遺伝子、がんに関連した共通の遺伝子及び増殖制御に関連する遺伝子への選択的な挿入は認められなかった。</li></ul>

##### 4.2.2 *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析（CTD 4.2.3.4.3.1）

本品をIL-2存在下及び非存在下で培養した*in vitro* 増殖性試験（表13）において、IL-2非依存性の細胞増殖は認められなかった。

表 13 本品の *in vitro* IL-2 依存的細胞増殖解析

試験系及び試験方法	結果
本品を IL-2 存在下及び非存在下で培養し 61 日まで細胞生存率等が評価された。	IL-2 存在下では培養9日から細胞生存率の一貫した低下が認められた。一方、IL-2非存在下では細胞生存率の急速な低下が認められた。

#### 4.3 FMC63 scFv のヒト組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7.1）

ヒト組織パネルを用いたFMC63 scFvの交差反応性試験が実施され、ヒト組織における既知のCD19の発現と一致してリンパ組織の単核球並びに膀胱、腎臓、尿管及び子宫内膜の単核球に染色像が認められた。また、肝細胞、食道上皮細胞、扁桃上皮細胞、子宫頸部上皮細胞、胸腺及び唾液腺でも染色像が認められたが、これらの組織ではCD19の発現が報告されていないこと、及びヒト細胞膜タンパク質発現細

胞を用いたFMC63 scFv-Fcの結合プロファイル評価の結果、CD19以外に意義のあるターゲットが同定されていない（3.3.3参照）ことから、これらの組織における染色像は毒性学的意義に乏しい所見であると申請者は説明している。

#### 4.4 不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある製造工程由来の不純物は、残存ウイルスベクター、[REDACTED]タンパク質、宿主細胞由来DNA、宿主細胞由来タンパク質、プラスミド由来DNA、BSA、不純物A\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\*、不純物I\*、不純物J\*、不純物K\*、不純物L\*、不純物M\*、不純物N\*、不純物O\*、不純物P\*、不純物Q\*及び不純物R\*である。

申請者は、臨床投与量における本品中のこれらの不純物の残存量を踏まえ、各不純物について臨床使用経験、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。

#### 4.5 副成分の安全性評価

本品の副成分は、複合電解質液、CryoStor CS10及びヒト血清アルブミン液である。申請者は、臨床投与量における本品中のこれらの副成分の含有量を踏まえ、各副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。

#### 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考える。

##### 4.R.1 生殖発生毒性について

機構は、本品を妊婦に投与した場合及び本品を投与された女性が妊娠した場合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。

母体のT細胞は出生児で検出されることが報告されている（Lab Invest 2006; 86: 1185-92）ことから、理論的には、胎盤を介して胎児血液中に本品が移行し、出生児にB細胞形成不全を引き起こす可能性が示唆されるが、本品が胎児及び出生児に及ぼす影響に対する知見は現時点では確立していないと考える。加えて、本品の投与前に実施されるLD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使用による胎児の先天異常等の発生毒性のリスクが知られている。以上を踏まえ、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、本品の治験安全性最新報告（データカットオフ日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）において、本品投与後の妊娠又は妊娠中に本品が投与された症例は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、現時点で本品の生殖発生毒性に関する情報は非常に限ら

れていることから、製造販売後において本品が妊婦に投与された例を確認した場合には、胎児への影響について情報収集することが必要と考える。

## 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非臨床試験（3.2.1 参照）、017001 試験及びBCM-001 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 4.2.2.1.1）

マウスリンパ腫モデルに本品を3用量で単回静脈投与した際の末梢血中の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（3.2.1参照）。

末梢血中のCAR発現T細胞数は、低用量群及び中用量群では投与後14日目に、高用量群では投与後8日目に最大となった。その後、全ての群において末梢血中のCAR発現T細胞数は減少した。

## 5.2 体内動態

### 5.2.1 017001 試験（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）

末梢血中の本品由来の遺伝子量の推移が、017001 試験の 238 例の DLBCL 患者において検討された。017001 試験における本品の用量・用法は以下に示すとおりである。本品由来の遺伝子量は、本品投与前、投与後 1、4、8、11、15、22、29、60、90、180、270、365、545、730 日に採取された末梢血を検体とし、qPCR 法（検出限界：5 copies/reaction）により測定された。また、本品投与後 29 日以降の末梢血中に本品由来の遺伝子が検出された患者を対象に、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-28}$  及び  $t_{max}$  が算出された。

- 用量レベル 1：抗 CD19 CAR T 細胞として  $50 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $25 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $25 \times 10^6$  個）（単回投与：DL1S、2 回投与<sup>7)</sup>：DL1D）
- 用量レベル 2：抗 CD19 CAR T 細胞として  $100 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個）、単回投与（DL2S）
- 用量レベル 3：抗 CD19 CAR T 細胞として  $150 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $75 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $75 \times 10^6$  個）、単回投与（DL3S）

末梢血中の本品由来の遺伝子量の推移図を図1に、末梢血中の本品由来の遺伝子量から算出した体内動態パラメータの中央値を表14に示す。本品の単回投与後、末梢血中の本品由来の遺伝子量は増加し、その後二相性に低下した。末梢血中の本品由来の遺伝子量の $C_{max}$  及び  $AUC_{0-28}$  は、用量によらず同程度の値であった。本品が2回投与（DL1D）された患者（6名）における2回目投与後の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-28}$  には、初回投与時に対する明らかな上昇は認められなかった。また、再投与サイクルを受けた患者（11例）<sup>8)</sup> 又は追加サイクルを受けた患者（7例）<sup>9)</sup> における再投与又は追加投与後の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-28}$  は、初回投与時よりも低い傾向が認められた。

本品の体内動態と有効性の関連性が検討された。奏効が得られた患者（175名）の $C_{max}$  の中央値は 33,121.6 copies/ $\mu$ g、 $AUC_{0-28}$  の中央値は 258,584.8 day·copies/ $\mu$ g であり、奏効が得られなかった患者（50名）

<sup>7)</sup> 本品の初回投与から 14 日後に 2 回目の投与を行った。

<sup>8)</sup> 再投与サイクル：本品による CR 後に PD が認められた患者に対して、本品が再投与された。本品の初回投与から 14 日後に 2 回目の投与を行った。

<sup>9)</sup> 追加サイクル：最初の効果判定後に SD 又は PR が最良治療効果であった患者に対して、本品が再投与された。

の $C_{max}$ の中央値は8,160.0 copies/ $\mu$ g、 $AUC_{0-28}$ の中央値は99,966.3 day·copies/ $\mu$ gであった。また、 $t_{max}$ の中央値は、奏効が得られた患者で11.0日、奏効が得られなかった患者で14.0日であった。

また、本品の体内動態と安全性の関連性が検討された。CRS（全グレード）を発現した患者（95例）の $C_{max}$ の中央値は43,756.1 copies/ $\mu$ g、 $AUC_{0-28}$ の中央値は380,670.8 day·copies/ $\mu$ gであり、発現しなかった患者（143例）の $C_{max}$ の中央値は18,937.0 copies/ $\mu$ g、 $AUC_{0-28}$ の中央値は157,771.7 day·copies/ $\mu$ gであった。同様にiiNT（全グレード）を発現した患者（70例）の $C_{max}$ の中央値は66,606.6 copies/ $\mu$ g、 $AUC_{0-28}$ の中央値は622,692.3 day·copies/ $\mu$ gであり、発現しなかった患者（168例）の $C_{max}$ の中央値は19,235.9 copies/ $\mu$ g、 $AUC_{0-28}$ の中央値は160,665.9 day·copies/ $\mu$ gであった。

以上より、申請者は、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-28}$ について、奏効が得られなかった患者に対し奏効が得られた患者では高い値を示す傾向にあったと説明している。同様に、CRS及びiiNTを発現しなかった患者に対しCRS及びiiNTを発現し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。

表14 017001試験における用法・用量別の本品由来の遺伝子の細胞動態パラメータ

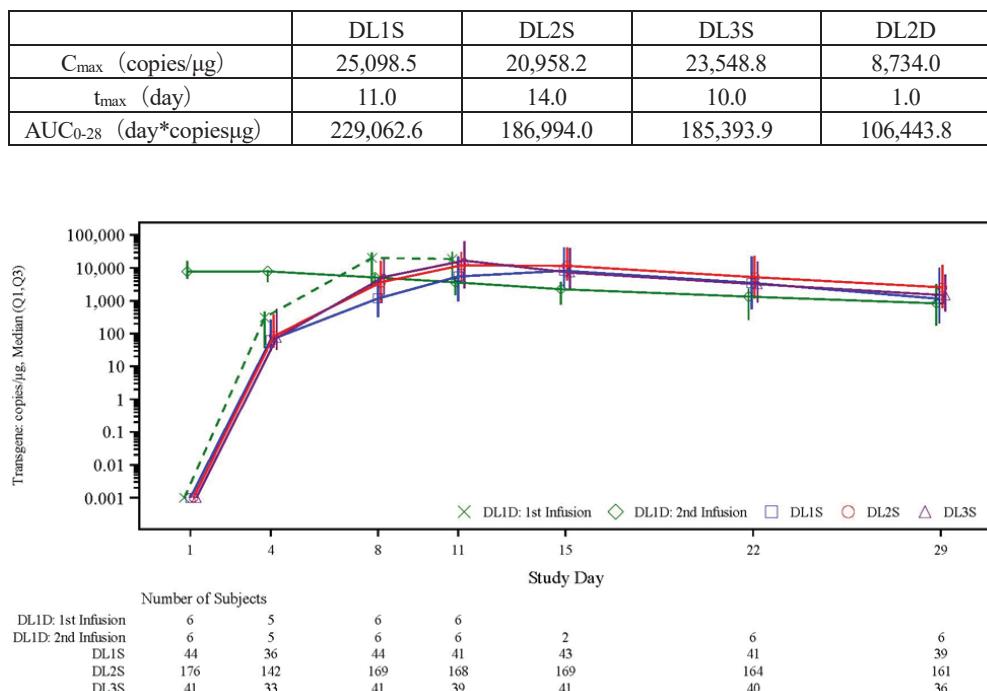


図1 017001試験における用法・用量別の本品由来の遺伝子量の推移

### 5.2.2 BCM-001 試験 (CTD 5.3.5.2-3)

末梢血中の本品由来の遺伝子量の推移が、BCM-001 試験の 35 例の再発又は難治性の B 細胞 NHL 患者において検討された。BCM-001 試験では、本品  $100 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個）が単回投与された。末梢血中の本品由来の遺伝子量は、本品投与前、投与後 1、4、8、11、15、22、29、60、90、180、270、365、545、730 日に採取された末梢血を検体とし、qPCR（検出限界：5 copies/reaction）法により測定された。本品投与後 29 日以降において、末梢血中に本品由来の遺伝子が検出された患者を対象に、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-28}$  及び  $t_{max}$  が算出された。

末梢血中の本品由来の遺伝子量の推移図を図2に、末梢血中の本品由来の遺伝子量から算出した体内

動態PKパラメータの中央値を表15に示す<sup>10)</sup>。申請者は、欧州の患者が組み入れられたコホート1と本邦の患者が組み入れられたコホート3の体内動態パラメータは同様の傾向を示したと説明している。

本品の体内動態と有効性の関連性が検討された。コホート1における奏効が得られた患者（22名）のC<sub>max</sub>の中央値は20,875.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は209,244.6 day·copies/μgであり、奏効が得られなかつた患者（12名）のC<sub>max</sub>の中央値は35,331.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は354,984.3 day·copies/μgであった。コホート3における奏効が得られた患者（7名）のC<sub>max</sub>の中央値は63,569.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は319,880.8 day·copies/μgであり、奏効が得られなかつた患者（3名）のC<sub>max</sub>の中央値は29,554.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は476,366.9 day·copies/μgであった。

また、本品の体内動態と安全性の関連性が検討された<sup>11)</sup>。コホート1におけるCRS（全グレード）を発現した患者（12例）のC<sub>max</sub>の中央値は38,472.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は490,595.7 day·copies/μgであり、発現しなかつた患者（22例）のC<sub>max</sub>の中央値は25,641.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は220,287.6 day·copies/μgであった。コホート1における神経毒性（全グレード）を発現した患者（6例）のC<sub>max</sub>の中央値は49,474.5 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は490,595.7 day·copies/μgであり、発現しなかつた患者（28例）のC<sub>max</sub>の中央値は25,641.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は220,287.6 day·copies/μgであった。また、コホート3におけるCRS（全グレード）を発現した患者（5例）のC<sub>max</sub>の中央値は63,569.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は534,192.1 day·copies/μgであり、発現しなかつた患者（5例）のC<sub>max</sub>の中央値は29,554.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は319,880.8 day·copies/μgであった。コホート3における神経毒性（全グレード）を発現した患者（1例）のC<sub>max</sub>の値は63,569.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の値は692,060.0 day·copies/μgであり、発現しなかつた患者（9例）のC<sub>max</sub>の中央値は29,554.0 copies/μg、AUC<sub>0-28</sub>の中央値は319,880.8 day·copies/μgであった。

申請者は、BCM-001試験の患者数は少なく、体内動態パラメータには個体間変動が認められたものの、本品の体内動態と有効性及び安全性の関連性について、BCM-001試験は017001試験と同様の傾向を示したと説明している。

表15 BCM-001 試験におけるコホート別の本品由来の遺伝子の細胞動態パラメータ

	コホート1 (欧州)	コホート3 (日本)	全体
C <sub>max</sub> (copies/μg)	28,004.0	46,561.5	29,414.5
t <sub>max</sub> (day)	10.0	12.0	10.0
AUC <sub>0-28</sub> (day·copies/μg)	298,106.0	398,123.9	325,344.6

10) データカットオフ日：2019年9月13日。

11) データカットオフ日：2020年6月19日。

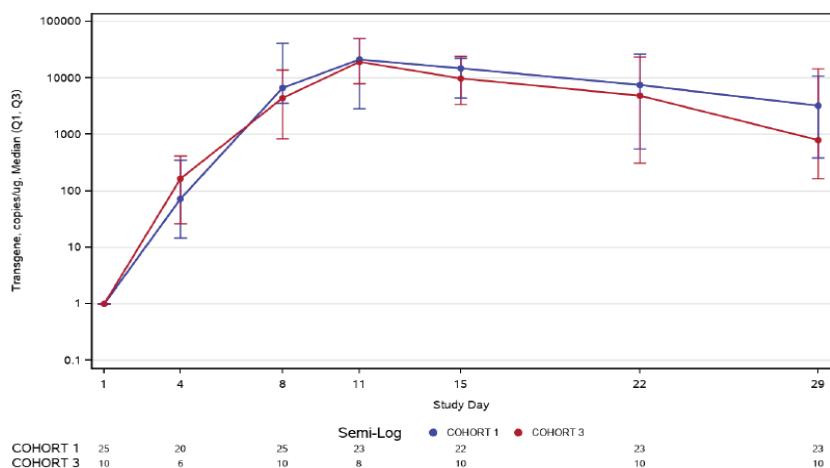


図2 BCM-001試験にコホート別の本品由来の遺伝子量の推移

## 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け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 16 に示す海外 I 相試験 1 試験及び国際共同第 II 相試験 1 試験の計 2 試験の成績が提出された。

表 16 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	海外	017001	I	再発又は難治性の B 細胞性 NHL	427	抗 CD19 CAR T 細胞として以下の用量を静脈内投与 DL1S : $50 \times 10^6$ 個を単回投与 DL2S : $100 \times 10^6$ 個を単回投与 DL3S : $150 \times 10^6$ 個を単回投与 DL1D : $50 \times 10^6$ 個を 2 回投与	有効性 安全性
	国際共同	BCM-001	II	再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL	69	抗 CD19 CAR T 細胞として $100 \times 10^6$ 個を単回静脈内投与	有効性 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

##### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 : 017001 試験 <2016 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 8 月 12 日] >)

再発又は難治性 B 細胞性 NHL 患者（目標登録症例数：274 例（DE 群及び DF 群の合計：174 例、DC 群：100 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、米国の 14 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な選択・除外基準

<選択基準>
• 再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DLBCL コホート : DLBCL*、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う HGBCL、PMBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）による治療を受けており、かつ 2 レジメン以上の化学療法又は自家 HSCT を受けた患者。</li> <li>➤ MCL コホート : 1 レジメン以上の化学療法歴がある MCL 患者。</li> </ul>
• Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に従い、PET 陽性疾患を有する患者。
• ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者**。
<除外基準>
• 白血球アフェレーシスの実施前 90 日以内の同種 HSCT の実施歴がある患者、実施前 6 カ月以内にアレムツズマブを投与された患者、実施前 3 カ月以内にフルダラビン又はクラドリビンを投与された患者。
• 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。
• 悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみの患者。

\* : *de novo* 又は tiNHL

\*\* : 治験実施計画書第 5 版の改訂まで、ECOG PS スコアが 2 の患者も登録可能であった。

本試験には以下の 2 つのコホートが設定された。

- DLBCL コホート : 2 レジメン以上の化学療法歴がある DLBCL、HGBCL、PMBCL 及び FL3B 患者
- MCL コホート : 1 レジメン以上の化学療法歴がある MCL 患者

各コホートには DF 群、DE 群及び DC 群が設定され、各群の目的はそれぞれ以下のとおりとされた。

- DF 群 : mCRM (Contemp Clin Trials 2016; 48: 153-165) を用いて各投与量における DLT 及び CR を推定し、安全性及び最適な抗腫瘍効果を得るために必要な本品の用法及び用量又は使用方法を評価。
- DE 群 : DF 群で安全性及び有効性が確認された用法及び用量又は使用方法での本品の有効性及び安全性を評価。
- DC 群 : DF 群及び DE 群で得られた情報に基づき、治験運営委員会の勧告に基づき推奨される用法及び用量又は使用方法での本品の安全性及び有効性を更に評価。

本試験は、前治療期（スクリーニング後、白血球アフェレーシスから LD 化学療法までの期間、本品製造期間）、治療期（LD 化学療法開始から本品投与後 29 日目まで）、治療後追跡調査期（本品投与後 30 日目～2 年間）及び長期追跡調査（本品投与後最大 15 年間）から構成された。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置としてシクロホスファミド 300 mg/m<sup>2</sup> 及びフルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup> をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療（ブリッジング化学療法）が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤（1 日あたり 300 mg/m<sup>2</sup> 以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

DF 群、DE 群及び DC 群における本品の用法及び用量又は使用方法は以下のとおりであった。なお、本品の投与は、CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞の順に、別々に静脈内投与するとされた。

<本品の用法及び用量又は使用方法>

DL1S : 抗 CD19 CAR T 細胞として  $50 \times 10^6$  個 (CD8 陽性 T 細胞  $25 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $25 \times 10^6$  個) を単回静脈内投与

DL2S : 抗 CD19 CAR T 細胞として  $100 \times 10^6$  個 (CD8 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個) を単回静脈内投与

DL3S：抗 CD19 CAR T 細胞として  $150 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $75 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $75 \times 10^6$  個）を単回静脈内投与

DL1D：抗 CD19 CAR T 細胞として  $50 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $25 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $25 \times 10^6$  個）を静脈内投与し、投与後 14 日目に同量を投与。2 回目の投与前に LD 化学療法は実施しない。

本試験では投与群（DF 群、DE 群及び DC 群）並びに用法及び用量又は使用方法は段階的に追加及び決定された。また、試験途中に症例数の変更もなされた。それぞれの経緯は以下のとおりである。

- DF 群のみ、用法及び用量又は使用方法は DL1S で試験を開始（DF 群の目標症例数は最大で 70 例）
- 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日：用法及び用量又は使用方法として DL2S 及び DL1D を追加。また DF 群の目標症例数を最大 90 例に変更
- 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日：DE 群を追加。用法及び用量又は使用方法として DL3S を追加。また DF 群の目標症例数を最大 114 例、DF 群と DE 群を併せた目標症例数を最大 144 例に変更
- 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日：DC 群を追加。また DC 群の目標症例数を最大 100 例、DF 群と DE 群を併せた目標症例数を最大 174 例に変更
- 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日及び 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日：DLBCL コホートの DC 群で推奨する用法及び用量又は使用方法を決定するため、DF 群及び DE 群における DL1S 及び DL2S の有効性及び安全性等が手順に則り治験運営委員会により評価された。本品投与後 3 カ月の全奏効割合において DL2S が DL1S に対し高い傾向があること及び Grade3 以上の CRS 又は神経障害の発現割合において DL2S が DL1S に対し高い傾向は認められないこと等より、治験運営委員会の勧告に従い、DLBCL コホートの DC 群で推奨する用法及び用量又は使用方法として DL2S が選択された。
- 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日：DC 群の目標症例数を少なくとも 100 例に変更

427 例が登録され、スクリーニング不適格の 61 例及びスクリーニングに適格だが同意が得られなかつた 1 例を除く 365 例（DLBCL コホート：341 例、MCL コホート：24 例）のうち、3 例（DLBCL コホート：白血球アフェレーシス実施前に死亡が 1 例、同意撤回が 1 例、データカットオフの時点で白血球アフェレーシス未実施 1 例）が離脱し、スクリーニング不適格の 61 例のうち 7 例（DLBCL コホート 6 例、MCL コホート 1 例）を含めて 369 例（DLBCL コホート：344 例、MCL コホート：25 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、57 例（DLBCL コホート 50 例：疾患進行による死亡 33 例、疾患関連合併症 6 例、選択基準に不適合 3 例、本品投与に不適格 2 例、同意撤回 2 例、その他 2 例<sup>12)</sup>、製造失敗 2 例、MCL コホート 7 例：疾患進行による死亡 3 例、本品投与に不適格 3 例、適格基準に不適合 1 例）が離脱し、LD 化学療法及び本品投与に適格とされた 312 例（DLBCL コホート 294 例、MCL コホート 18 例）のうち本品が投与された 286 例（DLBCL コホート 269 例（DL1S：45 例、DL2S：177 例、DL3S：41 例、DL1D：6 例）、MCL コホート 17 例（DL1S：6 例、DL2S：11 例））が主たる安全性の解析対象集団とされた。なお、本品の品質規格に適合しない規格外製品が投与された 26 例（DLBCL コホート 25 例、MCL コホート 1 例）は主たる安全性の解析対象集団から除外された。また、DLBCL コホートの DF 群及び DE 群の 139 例に対し DLT 解析が行われた。

DLBCL コホートにおいて本品が投与された 269 例において、本品投与前の PET 陽性病変が認められなかつた 4 例、病勢コントロールのための治療が行われたが本品投与前に PET 又は CT による評価が行

<sup>12)</sup> 状態が急速に悪化し緩和治療を受けた 1 例及び他の治療法を選択した 1 例。

われなかつた 6 例、開発当初の製造方法（製法プロセス v1）で製造された本品を投与された 3 例を除く 256 例（DL1S : 40 例、DL2S : 169 例、DL3S : 41 例、DL1D : 6 例）が DLBCL 有効性解析対象集団とされた。そのうち DL2S に登録された 133 例が PAS 集団<sup>13)</sup> とされ、主たる有効性評価集団とされた。

有効性の主要評価項目は、NHL の治療効果判定として確立しており、広く用いられている Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合とされた。本試験の有効性の主たる解析時点は 2019 年 4 月 12 日データカット時点とされ、主要評価項目の結果は表 18 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 74.4% [66.2, 81.6] であり、95%CI の下限が事前に規定された閾値全奏効割合 40%<sup>14)</sup> を上回った。また、2019 年 8 月 12 日データカット時点の全奏効割合の結果は、2019 年 4 月 12 日データカット時点の結果から変化はなかった。なお、以降は 2019 年 8 月 12 日データカット時点の結果を示す。

表 18 奏効割合の結果（独立審査委員会の判定、PAS 集団、2019 年 4 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)
PAS 集団（DL2S）	
133 例	
CR	72 (54.1)
PR	27 (20.3)
SD	13 (9.8)
PD	14 (10.5)
Non-PD*	2 (1.5)
評価されず	5 (3.8)
全奏効（CR+PR）	99
(全奏効割合 [95% CI <sup>a</sup> ] (%) )	(74.4 [66.2, 81.6] )

a : Clopper-Pearson 法

\* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出では、non-PD は非奏効とした。

<sup>13)</sup> DLBCL コホートの DL2S のうち、DLBCL 又は HGL の患者で、同種 HSCT 歴がなく、LD 化学療法前の ECOG PS スコアが 1 以下で、独立審査委員会の判定に基づき本品投与前に PET 陽性疾患が認められ、本品の適合製品を投与された患者。なお、病勢コントロールのためのリンパ腫治療後、ベースラインの PET/CT 評価を再度実施されなかつた患者は除外された。

<sup>14)</sup> 2 レジメン以上の治療歴のあるアグレッシブ大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する標準的な併用及び単剤の化学療法の有効性は、全奏効割合及び CR 割合がそれぞれ 12%～46% 及び 6%～38% (Lancet Oncol 2012; 13:696-706, Ann Hematol 2012; 91:1013-1022 等) と報告されており、これらの公表論文のデータを用いたメタ解析において、推定された全奏効割合 [95%CI] 及び CR 割合 [95%CI] は、それぞれ 30% [24, 38]、及び 19% [13, 26] であった。また、化学療法に対する最良効果が PD 若しくは SD である、又は自家 HSCT から 12 カ月以内に再発した DLBCL を有する、かつ、前治療として抗 CD20 モノクローナル抗体 (CD20 隱性の場合を除く) 及びアントラサイクリン系薬剤による治療歴がある DLBCL 患者 636 例を対象としたレトロスペクティブ研究 (Blood 2017; 130: 1800-1808) の結果、全奏効割合（範囲）及び CR 割合（範囲）はそれぞれ 26% (21%～31%) 及び 7% (3%～15%) と報告されていた。以上を踏まえ、全奏効割合の閾値は 40% と設定された。

また、DLBCL 有効性解析対象集団における奏効割合の結果は表 19 のとおりであった。

表 19 奏効割合の結果（独立審査委員会の判定、DLBCL 有効性解析対象集団、2019 年 8 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)				
	DL1S 40 例	DL2S 169 例	DL3S 41 例	DL1D 6 例	全体 256 例
CR	24 (60.0)	88 (52.1)	21 (51.2)	3 (50.0)	136 (53.1)
PR	3 (7.5)	37 (21.9)	9 (22.0)	1 (16.7)	50 (19.5)
SD	6 (15.0)	17 (10.1)	4 (9.8)	1 (16.7)	28 (10.9)
PD	4 (10.0)	17 (10.1)	6 (14.6)	1 (16.7)	28 (10.9)
Non-PD*	1 (2.5)	2 (1.2)	1 (2.4)	0	4 (1.6)
評価されず	2 (5.0)	8 (4.7)	0	0	10 (3.9)
全奏効 (CR+PR)	27 (67.5)	125 (74.0)	30 (73.2)	4 (66.7)	186 (72.7)
(全奏効割合 [95% CI <sup>a</sup> ] )	[50.9, 81.4]	[66.7, 80.4]	[57.1, 85.8]	[22.3, 95.7]	[66.8, 78.0]

a : Clopper-Pearson 法

\* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出では non-PD を非奏効とした。

DLT 評価期間<sup>15)</sup>において、DLBCL コホートの DF 群及び DE 群の 9/139 例に DLT (DL1S : 6 例、DL2S : 2 例、DL3S : 1 例) が認められ、MTD には達しなかった。

安全性について、DLBCL 安全性解析対象集団 269 例において、本品の投与期間中及び投与後から 30 日以内の死亡は、3 例に認められた。死因は、びまん性肺胞障害、敗血症性ショック、心筋症が各 1 例であった。このうち、びまん性肺胞障害<sup>16)</sup> 及び心筋症<sup>17)</sup> の各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 30 日目までに病勢進行により 6 例が死亡した。また、本品の最終投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、8/269 例 (3.0%) に認められた。死因は、進行性多巣性白質脳症が 2 例、肺出血、多臓器機能不全症候群、白質脳症、骨髄異形成症候群、敗血症性ショック及び死亡が各 1 例であった。このうち、進行性多巣性白質脳症<sup>18)</sup>、肺出血<sup>19)</sup>、多臓器機能不全症候群<sup>20)</sup> の各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 31 日目以降に、病勢進行により 99 例が、その他の原因により 3 例（試験と関連のない脳卒中、肺炎及びびまん性腹腔内虚血）が死亡し、死因不明の 4 例の死亡が報告された。

15) 本品投与後 28 日間とされ、DL1D の本品 2 回目投与後 28 日間も DLT 評価期間とされた。

16) 8 歳、男性、用量 DL1S、原疾患は DLBCL、本品投与後 1 日目に Grade 3 のレンサ球菌性菌血症を発症し、2 日目に Grade 4 の好中球減少症、3 日目に Grade 4 の血小板減少症を発症。18 日目に Grade 4 のびまん性肺胞障害を発症。23 日目に死亡した。

17) 5 歳、女性、用量 DL2S、原疾患は DLBCL、本品投与後 4 日目に Grade 4 の心筋症を発症し、心停止に至ったが蘇生し、ICU で治療が行われたが、7 日目に死亡した。

18) 6 歳、女性、用量 DL2S、原疾患は DLBCL、本品投与後 710 日目に進行性多巣性白質脳症を発症し、775 日目に死亡した。

19) 6 歳、男性、用量 DL2S、原疾患は HGBCL、本品投与後 4 日目に Grade 4 の CRS を発症し、6 日目に Grade 4 の急性呼吸不全を発症。12 日目に Grade 4 の急性腎障害、23 日目に Grade 4 の胃腸出血を発症し、31 日目に Grade 4 の肺出血を発症。33 日目に死亡した。

20) 7 歳、男性、用量 DL2S、原疾患は HGBCL、本品投与前から Grade 3 の好中球減少症及び血小板減少症が認められた。6 日目に血小板減少症が Grade 4 に悪化、8 日目に好中球減少症が Grade 4 に悪化したが、薬剤投与等により改善。78 日目に Grade 2 の肺炎を発症。治療が行われるも 82 日目に Grade 4 の敗血症を発症。人工呼吸器管理が行われたが、85 日目に多臓器機能不全症候群を発症し、死亡した。

MCL コホートで本品が投与された 17 例において、本品の投与期間中及び投与後から 30 日以内の死亡は 1 例認められた。死因は TLS<sup>21)</sup> で、本品との因果関係は否定されなかった。本品の最終投与後 31 日目以降の有害事象による死亡が 1 例認められた。死因はびまん性肺胞障害で、本品との因果関係は否定された。

### 6.1.2 國際共同試験

#### 6.1.2.1 國際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : BCM-001 試験<2018 年 6 月～実施中 [データカットオフ日：2020 年 6 月 19 日] >)

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者（目標症例数：72 例（コホート 1：34 例、コホート 2：28 例、コホート 3：10 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国際共同第Ⅱ相試験が、国内外 10 カ国 14 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 20 のとおりであった。

表 20 主な選択・除外基準

<選択基準>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL を有する患者。<ul style="list-style-type: none"><li>➢ コホート 1 : WHO 分類（2016 年）（Blood 2016; 127: 2375-90）に基づき、DLBCL*、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 2 レジメン以上の化学療法を受けた患者。</li><li>➢ コホート 2 : WHO 分類（2016 年）（Blood 2016; 127: 2375-90）に基づき、DLBCL* 又は DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）を含む 1 レジメンの化学療法を受けた HSCT 不適応の患者。</li><li>➢ コホート 3（日本のみ）：コホート 1 又は 2 の適格性基準を満たす患者。</li></ul></li><li>• 直近の再発で組織学的に診断が確認されている患者</li><li>• ECOG PS が 0 又は 1 の患者**。</li></ul>
<除外基準>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 過去に CD19 標的療法を受けた患者。過去に HSCT を受けた患者（コホート 2 のみ）。</li><li>• T 細胞/組織球豊富大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性皮膚大細胞型 B 細胞リンパ腫、PMBCL、加齢性 EBV 陽性 DLBCL 及びバーキットリンパ腫を有する患者。</li></ul>

\* : *de novo* 又は TFL

\*\* : 治験実施計画書第 2 版の改訂で、ECOG PS スコアが 2 の患者は、年齢、全身状態又は併存疾患により高用量化学療法及び HSCT に不適応で、他の全ての選択/除外基準に適合している場合のみコホート 2 及び 3 のみに登録可能に変更された。

本試験は、前治療期（スクリーニング後、白血球アフェレーシスから LD 化学療法までの期間、本品製造期間）、治療期（LD 化学療法開始後から本品投与後 29 日目まで）、治療後追跡調査期（本品投与後 30 日～2 年間）から構成された。

本品の用法及び用量は、抗 CD19 CAR T 細胞として  $100 \times 10^6$  個（CD8 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個、CD4 陽性 T 細胞  $50 \times 10^6$  個）を単回静脈内投与とされた。

また、生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置としてシクロホスファミド  $300 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビン  $30 \text{ mg/m}^2$  をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を

21) 7 歳、男性、原疾患は MCL、本品投与後 9 日目に Grade 2 の急性腎障害、10 日目に Grade 2 のショック、Grade 2 の CRS 及び Grade 4 の TLS を発症した。ICU にて持続血液透析及び血行動態管理を受けるも CRS が Grade 4 に悪化し、本品投与後 12 日目に死亡した。

行うこととされた。LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。本品の製造期間中に、病勢コントロールのためのブリッジング化学療法が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤（1 日あたり  $300 \text{ mg/m}^2$  以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。この場合、患者は PET 陽性病変を有し、LD 化学療法及び本品投与前に関連する適格性基準を満たす必要があった。

コホート 1 及び 3 では 69 例（コホート 1 : 53 例、コホート 3 : 16 例）が登録され、スクリーニング不適格の 10 例を除く 59 例（コホート 1 : 45 例、コホート 3 : 14 例）が白血球アフェレーシスを受けた後に、8 例（疾患進行による死亡 4 例、有害事象 1 例（ブリッジング化学療法後に発現した Grade 4 の好中球減少性敗血症）、適格基準に不適合 2 例、製造失敗 1 例）が離脱し、LD 化学療法の後に本品の投与を受けた 46 例（コホート 1 : 36 例、コホート 3 : 10 例）が主な有効性及び安全性解析対象集団とされた。本品の品質規格に適合しない規格外製品が投与された 5 例は、主な有効性及び安全性解析対象集団からは除外された。なお、試験途中で本品の製造に使用するウイルスベクターの供給元の変更に伴いウイルスベクターの供給が制限されたこと等から、コホート 1 の患者登録が優先的に行われた結果、コホート 2 には患者は登録されなかった。

主要評価項目は、Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合と設定された。本試験の有効性の主たる解析時点は 2019 年 9 月 13 日データカットオフ時とされ<sup>22)</sup>、主要評価項目の結果は表 21 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 58.8% [40.7, 75.4] であり、閾値 40%<sup>23)</sup>に対して統計的に有意であった。また、コホート 3(日本人 10 例)の全奏効割合[95%CI] は 70.0% [34.8, 93.3] であった。

<sup>22)</sup> 有効性の主要解析は、少なくともコホート 3 の日本人 10 例の被験者に本品の適合製品を投与し、これらの投与被験者を 3 カ月間以上、あるいは死亡、PD 又は治験の中止まで追跡調査した後に、有効性評価可能集団の対象となる被験者が、コホート 1、2 及び 3 を併合したときに少なくとも 34 例となった時点で行うこととされた。

<sup>23)</sup> 2 レジメン以上の化学療法歴のあるアグレッシブ大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する標準的な併用及び単剤の化学療法の有効性は、全奏効割合及び CR 割合が 12%~46% 及び 6%~38% (Lancet Oncol 2012; 13 :696-706、Ann Hematol 2012; 91 :1013-1022 等) と報告されており、これらの公表論文のデータを用いたメタ解析において、推定された全奏効割合 [95%CI] 及び CR 割合 [95%CI] はそれぞれ 30% [24, 38]、19% [13, 26] であった。さらに、再発又は難治性の状態は予後因子となることを考慮し、前述のメタ解析の患者を再発患者と難治性患者に分類して、017001 試験の予備的解析結果からの患者の分布（再発患者 55%、難治性患者 45%）を用いた加重統計見積（Blood Cancer J 2016; 6: e473）を実施した結果、全奏効割合 [95%CI] 及び CR 割合 [95%CI] は、それぞれ 28% [16%, 40%] 及び 14% [6%, 24%] であった。以上より、従来の既存治療での全奏効割合は 40% を超えないと考えられたことから、閾値は 40% と設定された。

表21 奏効割合の結果（独立審査委員会判定、2019年9月13日データカットオフ）

	例数		
	コホート1 24例	コホート3 10例	全体 34例
CR	7 (29.2)	5 (50.0)	12 (35.3)
PR	6 (25.0)	2 (20.0)	8 (23.5)
SD	6 (25.0)	0	6 (17.6)
Non-PD*	1 (4.2)	0	1 (2.9)
PD	4 (16.7)	3 (30.0)	7 (20.6)
全奏効 (CR+PR) (全奏効割合 [95% CI <sup>a</sup> ] )	13 (54.2) [32.8, 74.4]	7 (70.0) [34.8, 93.3]	20 (58.8) [40.7, 75.4]
片側p値 <sup>b</sup>	-	-	0.020

a : Clopper-Pearson 法

b : 有意水準片側 0.025、正確二項検定

\* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出では non-PD を非奏効とした。

2020 年 6 月 19 日データカットオフ時点における奏効割合の結果は表 22 のとおりであり、全奏効割合 [95%CI] は 63.0% [47.5, 76.8] であった。また、コホート 3 (日本人 10 例) の全奏効割合 [95%CI] は 70.0% [34.8, 93.3] であった。

表22 奏効割合の結果（独立審査委員会判定、2020年6月19日データカットオフ）

	例数		
	コホート1 36例	コホート3 10例	全体 46例
CR	12 (33.3)	5 (50.0)	17 (37.0)
PR	10 (27.8)	2 (20.0)	12 (26.1)
SD	7 (19.4)	0	7 (15.2)
Non-PD*	1 (2.8)	0	1 (2.2)
PD	6 (16.7)	3 (30.0)	9 (19.6)
全奏効 (CR+PR) (全奏効割合 [95% CI <sup>a</sup> ] )	22 (61.1) [43.5, 76.9]	7 (70.0) [34.8, 93.3]	29 (63.0) [47.5, 76.8]

a : Clopper-Pearson 法

\* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出では non-PD を非奏効とした。

安全性について、最終投与後 30 日目までの有害事象による死亡は、1 例（コホート 1）に認められた。死因は呼吸不全<sup>24)</sup>であり、本品との因果関係は否定されなかった。最終投与後 30 日目までに、疾患進行による死亡は認められなかった。本品の最終投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、2 例（コホート 1、コホート 3 各 1 例）に認められ、死因はカンジダ性敗血症、多臓器機能不全症候群が各 1 例であった。このうち、カンジダ性敗血症<sup>25)</sup>の 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 31 日目以降に、疾患進行により 19 例が死亡した。

## 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、017001 試験の第 II 相部分の DLBCL コホート、BCM-001 試験のコホート 1 及び 3 であると判断し、当該成績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、BCM-001 試験のコホート 3 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、PMBCL、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 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、再発性又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫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。

017001 試験及び BCM-001 試験において、奏効が得られることにより腫瘍を縮小させ、随伴症状の改善が期待されること及び再発（病勢進行）が遅れることで、OS の延長も期待できる（Bone Marrow Transplant 2016; 51: 51-7）ことから、全奏効割合を主要評価項目として設定した。全奏効割合は、NHL での効果判定として確立しており、広く用いられている Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による最良治療効果が CR 又は PR の患者の割合とした。

017001 試験において、有効性の主たる解析時点（2019 年 4 月 12 日データカットオフ）の主解析の PAS 集団（133 例）における全奏効割合 [95%CI] (%) は 74.4 [66.2, 81.6] であり、事前に設定した有効性の基準（40%）を上回る結果が得られた。また、2019 年 8 月 12 日カットオフ時点における DLBCL 有効性解析対象集団（256 例）における全奏効割合 [95%CI] (%) は 72.7 [66.8, 78.0] であった。

<sup>24)</sup> 6 岁、男性、原疾患は DLBCL、本品投与後 2 日目に Grade 2 の毛細血管漏出症候群、Grade 2 の錯乱状態、Grade 3 の末梢性浮腫、4 日目に Grade 3 の CRS を発症し、6 日目に神経症状が悪化したため ICU に移送された。7 日目に CRS 及び毛細血管漏出症候群は Grade 4 に悪化、11 日目に Grade 4 の呼吸不全、14 日目に Grade 4 のカンジダ性敗血症を発症し、15 日目に呼吸不全のため死亡した。

<sup>25)</sup> 5 岁、男性、原疾患は DLBCL、本品投与後 3 日目に Grade 1 の CRS を発症し、5 日目に Grade 3 に悪化したため ICU に移送された。CRS は消失したが、13 日目に痙攣発作を発症し、19 日目に Grade 4 の貪食細胞性組織球症及びマクロファージ活性化症候群、22 日目に敗血症を発症。29 日目に Grade 4 のカンジダ性敗血症と診断され、43 日目に死亡した。

DOT 及び OS については、2019年8月12日カットオフ時点の DOT の中央値 [95%CI] (ヶ月) は推定不能 [8.6, 推定不能] であり、OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 21.1 [13.3, 推定不能] であった(図3)。

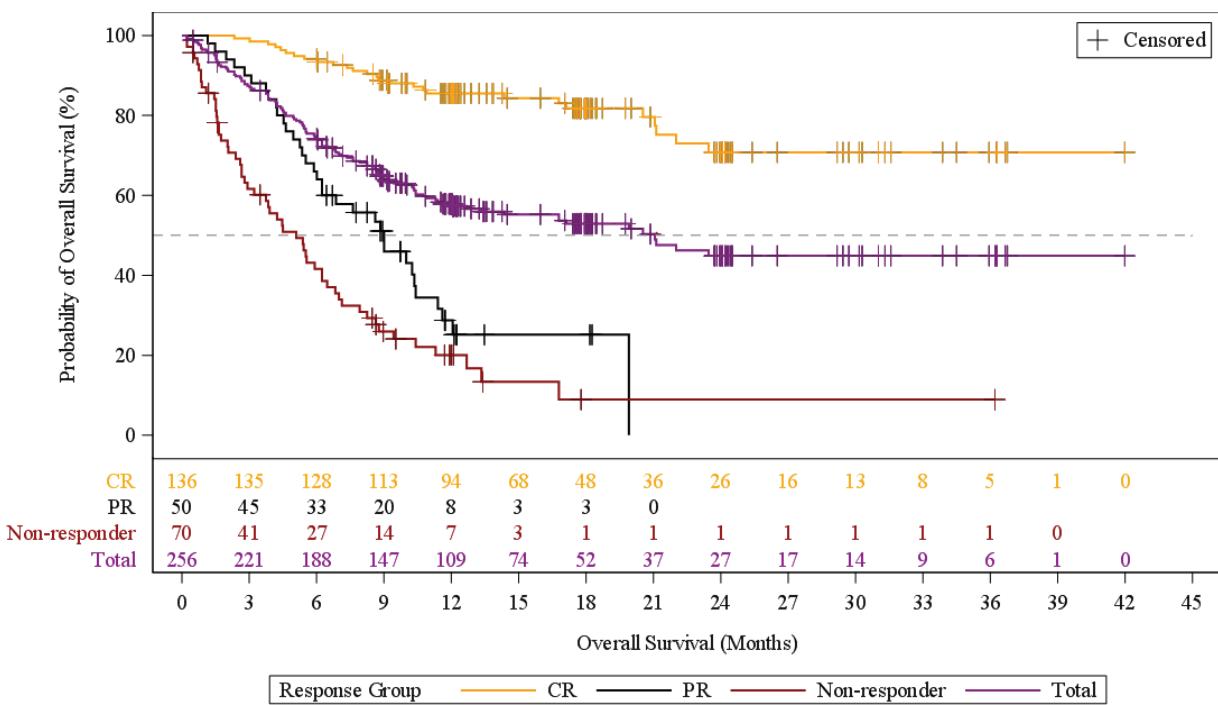


図3 17001試験のDLBCLコホートにおける奏効別のOSのKaplan-Meier曲線

(DLBCL有効性解析対象集団、2019年8月12日データカットオフ)

BCM-001試験の有効性の主たる解析時点(2019年9月13日データカットオフ)の全奏効割合[95%CI]は58.8% [95%CI : 40.7, 75.4] であり、閾値40%に対して統計的に有意であった。また、2020年6月19日カットオフ時点におけるコホート1及び3での全奏効割合 [95%CI] (%) は 63.0 [47.5, 76.8] であった。さらに、DOT の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 8.38 [2.23, 評価不能] であった。OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 14.7 [6.28, 評価不能] であった。

2レジメン以上の化学療法歴のある再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者に関する臨床試験の報告 (Lancet Oncol 2012; 13:696-706、Lancet Haematol 2019; 6: e254-e265等) を用いたメタ解析<sup>26)</sup>における全奏効割合 [95%CI] は 31.2% [25.3%, 37.8%] であり、OS の中央値の範囲は 7.9~13.4ヶ月であったことに基づくと、017001試験及びBCM-001試験で本品の有効性が示される結果が得られたと考える。

また、BCM-001試験のコホート3(日本人10例)において、全奏効割合は70.0% (CR割合50.0%、PR割合20.0%) であり、DOT の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 9.07 [2.10, 評価不能] 及び OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) は 14.72 [1.71, 評価不能] であったことから、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。

<sup>26)</sup> Medline、Embase、CDSR 等のデータベース及び American Society of Clinical Oncology 等のウェブサイトにおいて、2000年1月～2019年4月までの公表論文から、”Diffuse large B cell lymphoma”及び”DLBCL”等の検索用語で抽出し、2レジメン以上の化学療法歴のある再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する化学療法の奏効割合を報告した臨床試験が特定された。

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。

017001 試験及び BCM-001 試験における組織型別の奏効割合の結果は、それぞれ表 23 及び表 24 のとおりであり、一部の組織型は被験者数が少ないと解釈には注意が必要であるが、いずれの組織型においても臨床的に意義のある有効性の結果が得られ、全体と同様の有効性が認められた。

表 23 組織型別の有効性の結果  
(017001 試験 DLBCL コホート、2019 年 8 月 12 日データカットオフ)

	DLBCL	HGBCL	tiNHL	FL3B	PMBCL	全体	
	131 例	33 例	TFL 57 例	TFL 以外 18 例	3 例	14 例	256 例
全奏効割合	CR+PR n (%)	89 (67.9)	25 (75.8)	48 (84.2)	11 (61.1)	2 (66.7)	11 (78.6)
	[95% CI <sup>a</sup> ]	[59.2, 75.8]	[57.7, 88.9]	[72.1, 92.5]	[35.7, 82.7]	[9.4, 99.2]	[49.2, 95.3]
CR 割合	CR n (%)	64 (48.9)	20 (60.6)	36 (63.2)	7 (38.9)	2 (66.7)	7 (50.0)
	[95% CI <sup>a</sup> ]	[40.0, 57.7]	[42.1, 77.1]	[49.3, 75.6]	[17.3, 64.3]	[9.4, 99.2]	[23.0, 77.0]

a : Clopper-Pearson 法

表 24 組織型別の有効性の結果  
(BCM-001 試験、2020 年 6 月 19 日データカットオフ)

	DLBCL	HGBCL	tiNHL (TFL のみ)	FL3B	全体
	30 例	4 例	10 例	2 例	46 例
全奏効割合	CR+PR n (%)	17 (56.7)	2 (50.0)	8 (80.0)	2 (100)
	[95% CI <sup>a</sup> ]	[37.4, 74.5]	[6.8, 93.2]	[44.4, 97.5]	[15.8, 100]
CR 割合	CR n (%)	9 (30.0)	2 (50.0)	4 (40.0)	2 (100)
	[95% CI <sup>a</sup> ]	[14.7, 49.4]	[6.8, 93.2]	[12.2, 73.8]	[15.8, 100.0]

a : Clopper-Pearson 法

BCM-0001 試験で検討されなかった PMBCL 及び tiNHL (TFL 以外) 、並びに BCM-001 試験において日本人が組み入れられなかった HGBCL 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。

- PMBCL、tiNHL (TFL 以外) 及び HGBCL を含む大細胞型 B 細胞性リンパ腫のほとんどで CD19 が発現していると報告されており (Am J Hematol 2016;91: E436-41、Am J Pathol 1995;146: 735-41 等) 、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。
- PMBCL、tiNHL (TFL 以外) 及び HGBCL は、国内外の診療ガイドライン等より、背景や疾患特性、診断及び治療体系において、国内外で大きな差は認められていないこと。
- 017001 試験及び BCM-001 試験 (外国人患者) において、PMBCL、tiNHL (TFL 以外) 及び HGBCL で他の組織型と同様の有効性が認められていること。

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、BCM-001 試験及び 017001 試験の結果から、再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 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.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、骨髓抑制、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、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 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。

017001 試験（DLBCL コホート）における安全性の概要（2019 年 8 月 12 日データカットオフ）は、表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の概要（017001 試験（DLBCL コホート））

	例数 (%)
	269 例
全有害事象	267 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	213 (79.2)
重篤な有害事象	122 (45.4)
死亡に至った有害事象	7 (2.6)

017001 試験（DLBCL コホート）における発現率が 20% 以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 発現率が 20% 以上の有害事象（017001 試験（DLBCL コホート））

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	267 (99.3)	213 (79.2)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	169 (62.8)	161 (59.9)
貧血	129 (48.0)	101 (37.5)
血小板減少症	84 (31.2)	72 (26.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	119 (44.2)	4 (1.5)
胃腸障害		
悪心	90 (33.5)	4 (1.5)
下痢	71 (26.4)	1 (0.4)
便秘	62 (23.0)	0
嘔吐	56 (20.8)	1 (0.4)
神経系障害		
頭痛	80 (29.7)	3 (1.1)
浮動性めまい	60 (22.3)	1 (0.4)
代謝および栄養障害		
食欲減退	76 (28.3)	7 (2.6)
呼吸器、胸郭及び縫隔障害		

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	57 (21.2)	0
免疫系障害		
CRS	113 (42.0)	6 (2.2)
血管障害		
低血圧	60 (22.3)	8 (3.0)

017001 試験 (DLBCL コホート)において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、CRS44 例 (16.4%)、脳症 14 例 (5.2%)、好中球減少症 11 例 (4.1%)、FN、血小板減少症、発熱各 10 例 (3.7%)、失語症 9 例 (3.3%)、肺炎、錯乱状態、低血圧各 8 例 (3.0%) であった。このうち、CRS 44 例、脳症 12 例、失語症 9 例、錯乱状態 8 例、好中球減少症、血小板減少症各 6 例、FN5 例、肺炎、低血圧各 4 例、発熱 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本品投与後の死亡は 122 例 (45.4%) (疾患進行 105 例、有害事象 10 例、不明 4 例、その他 3 例 (試験に関連のない脳卒中、肺炎、びまん性腹腔内虚血) ) 認められた。

017001 試験 (MCL コホート) における安全性の概要 (2019 年 8 月 12 日データカットオフ) は、表 27 のとおりであった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 4 例で、いずれも本品との因果関係は否定されなかった。

表 27 安全性の概要 (017001 試験 (MCL コホート) )

	例数 (%)
	17 例
全有害事象	17 (100)
Grade 3 以上の有害事象	14 (82.4)
重篤な有害事象	10 (58.8)
死亡に至った有害事象	1 (5.9)

BCM-001 試験 (コホート 1 及び 3) における安全性の概要 (データカットオフ日 : 2020 年 6 月 19 日) は、表 28 のとおりであった。

表 28 安全性の概要 (BCM-001 試験 (コホート 1 及び 3) )

	例数 (%)		
	コホート1 36 例	コホート3 10 例	全体 46例
全有害事象	36 (100)	10 (100)	46 (100)
Grade 3 以上の有害事象	34 (94.4)	9 (90.0)	43 (93.5)
重篤な有害事象	18 (50.0)	2 (20.0)	20 (43.5)
死亡に至った有害事象	2 (5.6)	1 (10.0)	3 (6.5)

BCM-001 試験 (コホート 1 及び 3) における発現率が 20%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 発現率が 20%以上の有害事象 (BCM-001 試験 (コホート 1 及び 3) )

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	46 (100)	43 (93.5)

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	41 (89.1)	39 (84.8)
貧血	26 (56.5)	18 (39.1)
血小板減少症	25 (54.3)	16 (34.8)
白血球減少症	17 (37.0)	16 (34.8)
免疫系障害		
CRS	19 (41.3)	2 (4.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	20 (43.5)	0

BCM-001 試験(コホート 1 及び 3)において、発現率が 10%以上の重篤な有害事象は、CRS 7 例(15.2%)、錯乱状態 5 例 (10.9%) であり、本品との因果関係が否定されなかった。

死亡は 22 例 (疾患進行 19 例、有害事象 3 例) に認められた。

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。

017001 試験 (DLBCL コホート) の組織型別の安全性の概要は表 30 のとおりであった。017001 試験 (DLBCL コホート) において 40%以上に認められた全 Grade の有害事象は、好中球減少症 (DLBCL : 63.5%、HGBCL : 66.7%、TFL : 60.0%、tiNHL (TFL 以外) : 72.2%、FL3B : 100%、PMBCL : 40.0% (以下同順))、貧血 (50.4%、41.7%、45.0%、61.1%、33.3%、40.0%)、疲労 (44.5%、33.3%、51.7%、33.3%、66.7%、46.7%)、CRS (42.3%、38.9%、43.3%、44.4%、0%、46.7%) であった。また、発現割合が他の全ての組織型よりも 20%以上高かった事象は、血小板減少症 (tiNHL (TFL 以外) : 55.6%) のみであった。

表 30 組織型別の安全性の概要 (017001 試験 DLBCL コホート)

	例数 (%)			
	DLBCL 137 例	HGBCL 36 例	tiNHL	
			TFL 60 例	TFL 以外 18 例
全有害事象	136 (99.3)	36 (100)	59 (98.3)	18 (100)
Grade 3 以上の有害事象	108 (78.8)	30 (83.3)	48 (80.0)	14 (77.8)
重篤な有害事象	65 (47.4)	14 (38.9)	24 (40.0)	9 (50.0)
死亡に至った有害事象	3 (2.2)	3 (8.3)	1 (1.7)	0
	FL3B 3 例	PMBCL 15 例	全体 269 例	
全有害事象	3 (100)	15 (100)	267 (99.3)	
Grade 3 以上の有害事象	3 (100)	10 (66.7)	213 (79.2)	
重篤な有害事象	0	10 (66.7)	122 (45.4)	
死亡に至った有害事象	0	0	7 (2.6)	

BCM-001 試験の組織型別の安全性の概要は、表 31 のとおりであった。BCM-001 試験の全体で 40%以上に認められた全 Grade の有害事象は、好中球減少症 (DLBCL : 93.3%、HGBCL : 100.0%、TFL : 70.0%、FL3B : 100.0% (以下同順))、貧血 (56.7%、75.0%、60.0%、0%)、血小板減少症 (56.7%、50.0%、60.0%、0%)、発熱 (43.3%、75.0%、40.0%、0%)、CRS (30.0%、75.0%、60.0%、50.0%) であった。発現割合

が他の全ての組織型よりも 20%以上高かった事象は、発熱（HGBCL：75.0%）及び失語症（HGBCL：50.0%）のみであった。

表 31 組織型別の安全性の概要（BCM-001 試験）

	例数 (%)				
	DLBCL	HGBCL	tiNHL (TFL のみ)	FL3B	全体
	30 例	4 例	10 例	2 例	46 例
全有害事象	30 (100)	4 (100)	10 (100)	2 (100)	46 (100)
Grade 3 以上の有害事象	29 (96.7)	4 (100)	8 (80.0)	2 (100)	43 (93.5)
重篤な有害事象	12 (40.0)	4 (100)	4 (40.0)	0	20 (43.5)
死亡に至った有害事象	1 (3.3)	1 (25.0)	1 (10.0)	0	3 (6.5)

一部の組織型の患者数が少なく、組織型別の安全性の差異を厳密に検討するには困難であるものの、017001試験（DLBCLコホート）及びBCM-001試験において、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。

日本人患者（BCM-001 試験のコホート 3）での発現割合が外国人患者（BCM-001 試験のコホート 1、017001 試験（DLBCL コホート）の全体集団のいずれか又は両方）と比較して 10%を超えて高かった全 Grade 及び Grade3 以上の有害事象を表 32 に示す。

表 32 国内外での安全性の概要及び日本人患者での発現割合が外国人患者と比較して 10%を超えて高かった有害事象（017001 試験（DLBCL コホート）、BCM-001 試験）

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)		
	日本人患者（BCM-001 試験のコホート 3）	外国人患者（BCM-001 試験のコホート 1）	外国人患者（017001 試験（DLBCL コホート）の全体集団）
	10 例	36 例	269 例
全有害事象	10 (100)	36 (100)	267 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	9 (90.0)	34 (94.4)	213 (79.2)
重篤な有害事象	2 (20.0)	18 (50.0)	122 (45.4)
死亡に至った有害事象	1 (10.0)	2 (5.6)	7 (2.6)
10%を超えて高かった有害事象			
白血球減少症	9 (90.0)	8 (22.2)	44 (16.4)
好中球減少症	9 (90.0)	32 (88.9)	169 (62.8)
血小板減少症	9 (90.0)	16 (44.4)	84 (31.2)
貧血	8 (80.0)	18 (50.0)	129 (48.0)
CRS	5 (50.0)	14 (38.9)	113 (42.0)
疲労	4 (40.0)	2 (5.6)	119 (44.2)
低フィブリノゲン血症	4 (40.0)	1 (2.8)	3 (1.1)
アレルギー性輸血反応	2 (20.0)	0	0
10%を超えて高かった Grade3 以上の有害事象			
好中球減少症	9 (90.0)	30 (83.3)	161 (59.9)
白血球減少症	8 (80.0)	8 (22.2)	39 (14.5)
貧血	7 (70.0)	11 (30.6)	101 (37.5)
血小板減少症	7 (70.0)	9 (25.0)	72 (26.8)
低フィブリノゲン血症	2 (20.0)	1 (2.8)	2 (0.7)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

017001 試験及び BCM-001 試験では、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白血球減少症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、017001 試験及び BCM-001 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：

申請者は、以下のように説明している。CRS として MedDRA PT 「サイトカイン放出症候群」を検討した。

また、017001 試験及び BCM-001 試験では、表 33 に示す Lee の基準 (Blood 2014; 124: 188-95) に基づく CRS の Grade の定義を用いた。

表 33 CRS の Grade の定義

Grade 1	軽度の症状 体温 38.5°C 以上
Grade 2	中等度の症状 静脈内輸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、 又は酸素要求量が FiO <sub>2</sub> 40%未満、 又は Grade 2 の臓器毒性
Grade 3	重度の症状 高用量もしくは複数の昇圧剤を要する低血圧、 又は酸素要求量が FiO <sub>2</sub> 40%以上、 又は Grade 3 の臓器毒性もしくは Grade 4 の高トランスマニナーゼ血症
Grade 4	生命を脅かす症状 人工呼吸器を要する、 又は Grade 4 の臓器毒性（高トランスマニナーゼ血症は除く）
Grade 5	死亡

017001 試験及び BCM-001 試験における CRS に関する事象の発現状況は、表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 CRS の発現状況（017001 試験及び BCM-001 試験）

	例数 (%)		
	017001 試験 (DLBCL コホート) (269 例)	017001 試験 (MCL コホート) (17 例)	BCM-001 試験 (46 例)
全有害事象	113 (42.0)	9 (52.9)	19 (41.3)
Grade 3 以上の有害事象	6 (2.2)	1 (5.9)	2 (4.3)
重篤な有害事象	44 (16.4)	4 (23.5)	7 (15.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0

表 35 Grade 3 以上の CRS を発現した患者一覧（017001 試験及び BCM-001 試験）

年齢	性別	Grade	重篤性	因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	転帰	トシリズマブ 投与の有無/回数
017001 試験 (DLBCL コホート)								
7	男	3	重篤	あり	9	1	軽快	あり/1
		3	重篤	あり	11	1	軽快	
6	男	4	重篤	あり	4	—	未回復	あり/2
2	男	3	重篤	あり	8	2	未回復	
		4	重篤	あり	9	8	回復	あり/2
1	男	3	非重篤	あり	12	1	軽快	あり/1
4	男	3	重篤	あり	3	6	回復	あり/2
6	男	3	重篤	あり	5	2	軽快	あり/1
017001 試験 (MCL コホート)								
7	男	4	重篤	あり	11	—	未回復	あり/2
BCM-001 試験								
6	男	4	重篤	あり	7	—	未回復	あり/2
5	男	4	重篤	あり	5	7	回復	あり/4

なお、現時点において、死亡に至った CRS は報告されていない。

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）（日）は、017001 試験 (DLBCL コホート)、017001 試験 (MCL コホート) 及び BCM-001 試験において、それぞれ 5.0 (1~14)、7.0 (2~10) 及び 4.0 (2~14) であった。

## ② CRS の発現及び重症化に関するリスク因子：

CRS は活性化されたリンパ球等から放出される炎症性サイトカイン (IFN- $\gamma$  等) によって引き起こされる全身性炎症反応であり、高腫瘍量及びベースライン時の炎症性サイトカイン高値は、CRS の発現頻度の増加と関連していると報告されている (Blood 2014; 124: 188-95 及び Bone Marrow Transplant 2019;54:780-4)。本品の臨床試験データに基づき CRS の予測因子を検討した結果、高腫瘍量 (LD 化学療法開始前の病変の二方向積和又は LDH が高値)、CRP 高値及び LD 化学療法開始前の病勢コントロールを目的とした抗がん治療が実施されたサブグループにおいて、CRS の発現割合が高く、重症度が高くなることが示唆された。

## ③ CRS の管理について：

017001 試験及び BCM-001 試験での CRS の管理アルゴリズムは、表 36 のとおりであった。

表 36 CRS の管理アルゴリズム（017001 試験及び BCM-001 試験）

	対処法
本品の投与後	<ul style="list-style-type: none"> <li>治験実施計画書に従って CRS 症状（発熱、血行動態不安定、低酸素症）をモニタリングし、神経学的評価を行う。</li> <li>血清 CRP、フェリチン及び凝固パラメータをモニタリングする。</li> <li>綿密なモニタリングのために入院を検討する。</li> </ul>
一次治療 ① 本品投与後 72 時間未満に 38.5°C 以上の発熱、又は CRS Grade 2 以上の何らかの徵候又は症状が発現した場合 ② 本品投与後 72 時間以降に 38°C 以上の発熱があった場合で対症療法等を行った後に CRS が臨床的に進行又は急激に増悪した場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRS Grade 1 :           <ul style="list-style-type: none"> <li>①の場合：トリソルマブ 8 mg/kg（単独又はデキサメタゾン 10 mg・24 時間毎を併用）の静脈内投与を検討する。</li> <li>②の場合：対症療法を行う。</li> </ul> </li> <li>CRS Grade 2 :           <ul style="list-style-type: none"> <li>①の場合：トリソルマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 10 mg・12～24 時間毎を静脈内投与する。</li> <li>②の場合：トリソルマブ 8 mg/kg（単独又はデキサメタゾン 10 mg・12～24 時間毎を併用）を静脈内投与する。</li> </ul> </li> <li>CRS Grade 3 : トリソルマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 10 mg・12 時間毎を静脈内投与する。</li> <li>CRS Grade 4 : トリソルマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 20 mg・6 時間毎を静脈内投与する。</li> <li>一次治療で 24 時間以内に CRS が改善しないか急速に進行した場合：二次治療を開始する。</li> </ul>
二次治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 回目のトリソルマブ 8 mg/kg 及びデキサメタゾン 20 mg・6～12 時間毎を静脈内投与する。</li> <li>臨床的増悪の他の原因を検討する（例：敗血症、副腎機能不全）</li> </ul> <p>二次治療で 24 時間以内に CRS が改善しないか急速に進行した場合：三次治療を開始する。</p>
三次治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>メチルプレドニゾロン 2 mg/kg を投与し、その後 2 mg/kg を 1 日 4 回に分けて投与する（7 日以内に漸減）。</li> <li>他の抗 IL-6 薬の使用を検討する。</li> </ul> <p>以上の治療後も CRS が持続する場合：四次治療を開始する。</p>
四次治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>シクロホスファミド（1.5 g/m<sup>2</sup>）等による抗 T 細胞療法を検討する。</li> </ul>
他の留意事項*	<ul style="list-style-type: none"> <li>デキサメタゾン投与を開始した場合は、少なくとも 3 回投与、又は CRS 及び関連する神経症状が消失するまで投与すること。</li> <li>CRS Grade 1 : 痙攣発作の予防（例：レバチラセタムの投与）を検討する。</li> <li>CRS Grade 2 : 発熱及び症状が消失するまで、入院下で頻回にモニタリングを実施し、神経学的評価と対症療法（酸素補給、静脈内輸液及び積極的な電解質補充、解熱薬、低用量の昇圧薬）を行う。痙攣発作の予防（例：レバチラセタムの投与）を開始し、神経毒性が認められる場合は脳波モニタリングを検討する。</li> <li>CRS Grade 3 以上 : ICU においてモニタリング、対症療法、血行動態及び呼吸の補助、神経学的評価を行う。痙攣発作の予防（例：レバチラセタムの投与）を開始し、神経毒性が認められる場合は脳波モニタリングを検討する。</li> <li>（BCM-001 試験のみ）CRS Grade 3 以上 : 血球貪食性リンパ組織球症の可能性を除外するため、フェリチン、トリグリセリド及びフィブリノゲンの数値を観察し、骨髄穿刺を実施して誘発因子である感染症併発の可能性を検討する。</li> </ul>

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、本品投与後に CRS が多く発現しており、重篤な 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 の発現が認められている場合があることを考慮すると、入院管理下で本品を投与し、特に投与後早期には綿密なモニタリングを行う必要がある。CRS の発現状況及び臨床試験における CRS 管理方法については、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。

血球貪食性リンパ組織球症として MedDRA PT「貪食細胞性組織球症」に該当する事象を集計したところ、表 37 のとおりであった。。

表37 血球貪食性リンパ組織球症を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	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
BCM-001	6	男	貪食細胞性組織球症	3	重篤	8	あり	あり
		男	貪食細胞性組織球症	4	重篤	15	あり	あり
	5	男	貪食細胞性組織球症	4	重篤	9	あり	あり

血球貪食性リンパ組織球症は、重度又は生命を脅かす CRS と関連しており、既承認の抗 CD19 CAR T 細胞療法でも認められ、CD8 陽性 T 細胞の過剰な活性化が原因とされている (Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28: 277-92)。本品の臨床試験で血球貪食性リンパ組織球症を発現した 2 例は、いずれも Grade 3 又は 4 の CRS が認められていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の臨床試験において、本品との因果関係が否定されない重篤な血球貪食性リンパ組織球症が認められており、既承認の抗 CD19 CAR T 細胞療法でも認められていることから、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。

神経障害に関連する事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する事象を検討した結果、017001 試験及び BCM-001 試験における発現状況は表 38、39 及び 40 のとおりであった。

表 38 神経障害の発現状況 (017001 試験及び BCM-001 試験)

	例数 (%)		
	017001 試験 (DLBCL コホート) 269 例	017001 試験 (MCL コホート) 17 例	BCM-001 試験 46 例
全有害事象	200 (74.3)	10 (58.8)	23 (50.0)
Grade 3 以上の有害事象	40 (14.9)	3 (17.6)	5 (10.9)
重篤な有害事象	53 (19.7)	3 (17.6)	7 (15.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	0	0

表 39 5%以上に認められた神経障害の発現状況  
(017001 試験 (DLBCL コホート)

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	269 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
<b>神経系障害</b>		
頭痛	80 (29.7)	3 (1.1)
浮動性めまい	60 (22.3)	1 (0.4)
振戦	41 (15.2)	0
失語症	22 (8.2)	3 (1.1)
脳症	19 (7.1)	12 (4.5)
嗜眠	15 (5.6)	0
<b>精神障害</b>		
錯乱状態	39 (14.5)	2 (0.7)
不眠症	36 (13.4)	1 (0.4)
不安	27 (10.0)	0

表 40 2 例以上に認められた神経障害の発現状況 (BCM-001 試験)

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
<b>神経障害</b>		
頭痛	7 (15.2)	0
振戦	5 (10.9)	1 (2.2)
失語症	4 (8.7)	3 (6.5)
浮動性めまい	2 (4.3)	0
記憶障害	2 (4.3)	1 (2.2)
傾眠	2 (4.3)	0
<b>精神障害</b>		
錯乱状態	7 (15.2)	3 (6.5)
譫妄	3 (6.5)	2 (4.3)
うつ病	2 (4.3)	0
失見当識	2 (4.3)	1 (2.2)

017001 試験 (MCL コホート) では、2 例以上に認められた事象は、頭痛、不眠症各 4 例、不安 3 例、うつ病 2 例であった。

神経障害による死亡は 017001 試験 (DLBCL コホート) に 1 例 (白質脳症) 認められたが、本品との因果関係は否定された。

また、017001 試験及び BCM-001 試験において、Grade 3 以上の神経障害を発現した患者の詳細は、表 41 のとおりであった。

表 41 Grade 3 以上の神経障害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
<b>017001 試験 (DLBCL コホート)</b>								
71	男	脳症	3	非重篤	6	5	あり	回復
71	男	脳症	4	重篤	11	—	あり	未回復
66	男	錯乱状態	3	重篤	8	5	あり	軽快
71	男	譫妄	3	非重篤	4	—	あり	未回復
55	男	不眠症	3	非重篤	23	34	あり	軽快
33	男	精神状態変化	3	重篤	9	15	あり	軽快
33	男	失語症	3	重篤	15	2	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
4	女	激越	3	非重篤	7	3	あり	回復
		構語障害	3	非重篤	7	3	あり	回復
		脳症	3	重篤	7	9	あり	回復
1	男	激越	3	重篤	34	3	あり	回復
		精神状態変化	3	重篤	34	3	あり	回復
6	女	失神	3	重篤	64	4	なし	回復
3	女	痙攣発作	4	重篤	14	15	あり	回復
4	男	脳症	3	重篤	44	5	あり	軽快
7	男	脳症	3	重篤	11	4	あり	軽快
		脳症	3	重篤	8	6	あり	軽快
8	男	激越	3	重篤	10	2	あり	回復
		激越	3	重篤	21	2	あり	回復
		傾眠	3	重篤	20	—	あり	未回復
5	男	脳症	4	重篤	8	—	あり	未回復
5	男	頭痛	3	非重篤	3	4	あり	軽快
6	女	うつ病	3	重篤	42	83	なし	回復
		白質脳症	3	重篤	51	16	なし	未回復
7	男	白質脳症	4	重篤	66	6	なし	未回復
		白質脳症	5	重篤	71	1	なし	死亡
		失神	3	重篤	34	2	なし	回復
		失語症	3	重篤	14	2	あり	回復
		失語症	3	非重篤	21	2	あり	回復
6	女	脳症	3	重篤	14	18	あり	軽快
		傾眠	3	非重篤	15	6	あり	回復
		傾眠	3	非重篤	27	3	あり	軽快
		傾眠	3	非重篤	30	—	あり	未回復
4	男	脳症	3	重篤	12	4	あり	軽快
		脳症	4	重篤	16	2	あり	軽快
6	女	白質脳症	4	重篤	30	49	なし	軽快
		白質脳症	3	重篤	78	71	なし	軽快
2	男	意識レベルの低下	3	非重篤	23	3	あり	軽快
		脳症	3	非重篤	17	11	あり	軽快
		痙攣発作	3	重篤	16	2	あり	回復
7	女	失神	3	非重篤	2	4	あり	回復
5	男	頭痛	3	非重篤	4	3	なし	軽快
7	男	錯乱状態	3	非重篤	10	5	あり	軽快
6	女	両麻痺	3	重篤	14	—	なし	未回復
6	女	意識レベルの低下	3	重篤	6	8	あり	軽快
		顔面麻痺	3	重篤	12	2	あり	回復
1	男	幻覚	4	重篤	33	2	なし	回復
		頭痛	3	非重篤	12	3	あり	回復
7	男	失神	3	重篤	1	2	なし	回復
		失神	3	重篤	83	3	なし	回復
7	女	脳症	3	重篤	2	9	あり	回復
		構語障害	3	非重篤	3	—	なし	未回復
6	男	精神状態変化	3	重篤	26	—	なし	未回復
5	男	構語障害	3	非重篤	18	2	あり	軽快
7	女	失神	3	非重篤	32	1	なし	回復
6	女	失神	3	重篤	12	2	なし	回復
6	男	浮動性めまい	3	非重篤	17	19	あり	軽快
		激越	3	重篤	10	3	あり	回復
		失語症	3	重篤	10	3	あり	回復
		失見当識	3	重篤	10	3	あり	回復
6	女	脳症	3	重篤	8	5	あり	軽快
6	男	脳症	3	非重篤	18	—	なし	未回復

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
5	女	神経根圧迫	3	非重篤	6	4	なし	軽快
7	女	精神状態変化	3	重篤	9	3	あり	回復
6	男	運動失調	3	非重篤	5	2	あり	軽快
		精神状態変化	3	非重篤	5	2	あり	回復
017001 試験 (MCL コホート)								
5	男	失神	3	非重篤	9	1	なし	回復
		失神	3	重篤	22	1	あり	回復
6	女	精神状態変化	3	重篤	9	3	あり	回復
6	女	脳症	3	重篤	8	2	あり	回復
BCM-001 試験								
5	女	失語症	3	重篤	8	4	あり	回復
		振戦	3	重篤	8	4	あり	回復
		錯乱状態	3	重篤	6	2	あり	未回復
6	男	意識レベルの低下	3	重篤	6	2	あり	未回復
		意識レベルの低下	4	重篤	7	—	あり	未回復
		昏迷	3	重篤	6	2	あり	未回復
6	女	失語症	3	重篤	7	13	あり	回復
		精神緩慢	3	重篤	7	13	あり	回復
		失語症	3	重篤	9	2	あり	回復
		錯乱状態	3	重篤	9	9	あり	回復
		譫妄	4	重篤	18	—	あり	未回復
5	男	失見当識	3	重篤	9	9	あり	回復
		妄想症	4	非重篤	30	5	あり	回復 (後遺症あり)
		痙攣発作	3	重篤	13	2	あり	回復
		錯乱状態	3	重篤	16	4	あり	回復
7	男	譫妄	3	重篤	18	3	あり	回復
		記憶障害	3	重篤	17	3	あり	回復

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）（日）は、017001 試験 (DLBCL コホート) 、017001 試験 (MCL コホート) 及び BCM-001 試験において、それぞれ 5.0 (1~90) 、4.0 (1~15) 及び 9.0 (1~81) であった。

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、本品投与による神経障害の発現率は高く、死亡及び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し、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 MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計したところ、表 42 及び表 43 のとおりであった。

表 42 2%以上に認められた感染症の発現状況  
(017001 試験 (DLBCL コホート) )

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	110 (40.9)	33 (12.3)
肺炎	16 (5.9)	8 (3.0)
上気道感染	12 (4.5)	1 (0.4)
カンジダ感染	11 (4.1)	0
副鼻腔炎	10 (3.7)	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	9 (3.3)	1 (0.4)
ライノウイルス感染	9 (3.3)	0
尿路感染	9 (3.3)	4 (1.5)
口腔カンジダ症	6 (2.2)	0

表 43 2 例以上に認められた感染症の発現状況 (BCM-001 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	17 (37.0)	7 (15.2)
カンジダ性敗血症	2 (4.3)	2 (4.3)
蜂巣炎	2 (4.3)	1 (2.2)
肺感染	2 (4.3)	1 (2.2)
肺炎	2 (4.3)	2 (4.3)

また、017001 試験 (MCL コホート) では、感染症は 7/17 例 (41.2%) に認められ、Grade 3 以上の事象は 1 例（眼窩周囲蜂巣炎）が認められた。

死亡に至った感染症は、017001 試験 (DLBCL コホート) で 2 例（敗血症ショック及び進行性白質脳症 (PML) ）、BCM-001 試験で 1 例（カンジダ性敗血症）に認められた。

重篤な感染症は、017001 試験 (DLBCL コホート) では、肺炎 8 例、敗血症 4 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染及び敗血症性ショック各 3 例、レンサ球菌性菌血症 2 例、虫垂炎、細菌性敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、結膜炎、CMV 感染、CMV 血症、腸球菌性菌血症、エンテロウイルス感染、インフルエンザ、パラインフルエンザウイルス感染、進行性多巣性白質脳症、ブドウ球菌性菌血症、全身性カンジダ、上気道感染及び尿路感染各 1 例、017001 試験 (MCL コホート) では、憩室炎及び眼窩周囲蜂巣炎各 1 例が認められた。BCM-001 試験ではカンジダ性敗血症 2 例、蜂巣炎、クロストリジウム性大腸炎、医療機器関連敗血症、肺炎及びブドウ球菌性敗血症各 1 例が認められた。

また、017001 試験及び BCM-001 試験において、HHV の再活性化が認められた患者は表 44 のとおりであった。なお、肝炎ウイルスの再活性化又は悪化、並びに HIV の悪化は認められなかった。

表44 HHVの再活性化が認められた患者一覧  
(017001試験及びBCM-001試験)

年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
017001 試験 (DLBCL コホート)							
6	女	CMV 感染	2	非重篤	22	なし	回復
4	男	帯状疱疹	1	非重篤	42	なし	回復
6	男	帯状疱疹	2	非重篤	64	なし	回復

年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
8	男	単純ヘルペス	2	非重篤	10	なし	未回復
5	男	CMV 血症	2	重篤	1	なし	回復
5	男	CMV 感染	2	非重篤	35	なし	回復
		CMV 血症	2	非重篤	2	あり	回復
6	男	単純ヘルペス	2	非重篤	2	あり	回復
		HHV6 感染	2	非重篤	2	あり	回復
6	女	CMV 感染	3	重篤	24	なし	回復
5	男	CMV 感染	1	非重篤	35	なし	回復
6	女	帯状疱疹	2	非重篤	144	なし	回復
BCM-001 試験							
5	男	水痘帯状疱疹ウイルス感染	2	非重篤	46	なし	回復

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。肝炎ウイルスの再活性化又は悪化、HIV の悪化については臨床試験で認められていないが、再活性化又は悪化のリスクの高い患者は臨床試験において除外されていたことから、添付文書等において、臨床試験における本品の投与対象を医療現場に適切に情報提供し、注意喚起する必要がある。

#### 6.R.3.2.5 骨髓抑制

申請者は、本品投与による骨髓抑制について、以下のように説明している。

骨髓抑制に関連する事象として、赤血球減少、好中球減少、血小板減少及び汎血球減少に分類のうえ、表 45 に示す事象を検討したところ、表 46 のとおりであった。

表 45 骨髓抑制として集計した事象一覧

分類	MedDRA PT (MedDRA/J version 21.0)
赤血球減少	貧血、大球性貧血、巨赤芽球性貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高色素性貧血、低色素性貧血、白赤芽球性貧血、小球性貧血、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、赤血球数減少、鉄芽球性貧血
好中球減少	無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、良性民族性好中球減少症、周期性好中球減少症、FN、フェルティ症候群、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性敗血症、好中球減少性感染、好中球数減少
血小板減少	後天性無巨核球性血小板減少症、巨核球減少、血小板数減少、血小板成熟停止、血小板生成減少、血小板毒性、血小板減少症
汎血球減少	再生不良性貧血、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性汎血球減少症、二血球減少症、骨髓機能不全、有熱性骨髓無形成、全血球数減少、汎血球減少症、シュワッハマン・ダイアモンド症候群

表 46 骨髓抑制の発現状況（017001 試験及び BCM-001 試験）

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	017001 試験 (DLBCL コホート)		017001 試験 (MCL コホート)		BCM-001 試験 46 例	
	269 例	全 Grade	Grade 3 以上	17 例	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	206 (76.6)	194 (72.1)	12 (70.6)	10 (58.8)	44 (95.7)	41 (89.1)
好中球減少症	169 (62.8)	161 (59.9)	7 (41.2)	6 (35.3)	41 (89.1)	39 (84.8)
貧血	129 (48.0)	101 (37.5)	9 (52.9)	7 (41.2)	26 (56.5)	18 (39.1)
血小板減少症	84 (31.2)	72 (26.8)	6 (35.3)	6 (35.3)	25 (54.3)	16 (34.8)
FN	25 (9.3)	24 (8.9)	3 (17.6)	2 (11.8)	8 (17.4)	8 (17.4)
汎血球減少症	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
骨髓機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

重篤な骨髓抑制は、017001 試験 (DLBCL コホート) では 25/269 例 (9.3%) に認められ、事象の内訳は、好中球減少症が 11 例、FN 及び血小板減少症が各 10 例、貧血が 5 例、汎血球減少症及び骨髓機能不全が各 1 例に、017001 試験 (MCL コホート) では 2/17 例 (11.8%) に認められ、事象の内訳は貧血、血小板減少症、FN が各 1 例であった。BCM-001 試験では 5/46 (10.9%) に認められ、FN が 4 例、好中球数減少、貧血及び血小板減少症が各 1 例に認められた。

さらに、骨髓抑制の発現時期、継続期間及び回復期間は、表 47 のとおりであった。

表 47 骨髓抑制の発現時期、継続期間及び回復期間

分類	試験	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)
		017001 <sup>a)</sup>	BCM001		
赤血球減少	017001 <sup>a)</sup>	6.0 (1~55)	5.5 (1~35)	8.0 (1~272)	14.5 (2~280)
	BCM001	4.0 (1~72)	4.0 (1~83)	17.0 (1~198)	28.0 (6~221)
好中球減少	017001 <sup>a)</sup>	4.0 (1~47)	14.0 (1~37)	8.0 (1~542)	12.0 (1~552)
	BCM001	9.0 (1~47)	19.0 (6~31)	14.0 (1~161)	16.0 (2~163)
血小板減少	017001 <sup>a)</sup>	21.0 (1~259)	33.0 (6~315)	35.5 (4~260)	50.5 (7~331)
	BCM001	16.0 (1 例)	—	39.0 (1 例)	—
汎血球減少	017001 <sup>a)</sup>	9.0 (1 例)	—	—	—
	BCM001	—	—	—	—

<sup>a)</sup> DLBCL コホート

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髓抑制が認められていること等から、本品投与による骨髓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髓抑制の発現状況、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、骨髓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 48 のとおりであった。なお、本品の臨床試験では、前投薬として本品投与 30～60 分前にアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン塩酸塩等（又は別の H1 抗ヒスタミン薬）を投与する旨が規定されていた。

表 48 いずれかの試験で 2 例以上に認められた過敏症の発現状況  
(017001 試験及び BCM-001 試験)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	017001 試験 (DLBCL コホート) 269 例		017001 試験 (MCL コホート) 17 例		BCM-001 試験 46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	39 (14.5)	1 (0.4)	4 (23.5)	1 (5.9)	10 (21.7)	1 (2.2)
発疹	13 (4.8)	0	1 (5.9)	0	2 (4.3)	0
注入に伴う反応	5 (1.9)	0	1 (5.9)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
過敏症	3 (1.1)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0	0	0	1 (2.2)	0
膿疱性皮疹	2 (0.7)	0	1 (5.9)	0	0	0
陰嚢浮腫	2 (0.7)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)		0	0	2 (4.3)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	2 (4.3)	0

また、017001 試験及び BCM-001 試験において Grade 3 以上の過敏症を発現した患者の詳細は、表 49 のとおりであった。重篤な過敏症は 017001 試験 (MCL コホート) の 1 例で認められ、死亡に至った過敏症は認められなかった。

表 49 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
017001 試験 (DLBCL コホート)								
5	女	班状丘疹状皮疹	3	非重篤	22	5	なし	回復
017001 試験 (MCL コホート)								
7	男	ショック	4	重篤	10	—	あり	未回復
BCM-001 試験								
6	男	班状丘疹状皮疹	3	非重篤	15	—	あり	未回復

017001 試験 (DLBCL コホート)、017001 試験 (MCL コホート) 及び BCM-001 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 6.0 (1～72)、5.5 (4～10) 及び 11.5 (2～41) 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 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γグロブリン血症に関連する事象として、MedDRA PT の「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 減少」、「血中免疫グロブリン G 減少」、「血中免疫グロブリン M 減少」、「低γグロブリン血症」、「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 50 のとおりであった。017001 試験 (MCL コホート) では、低γグロブリン血症が 2/17 例 (11.8%) に認められた。

表 50 低又は無γグロブリン血症の発現状況  
(017001 試験 (DLBCL コホート) 及び BCM-001 試験)

PT (MedDRA Version 21.0)	例数 (%)			
	017001 試験 (DLBCL コホート) 269 例		BCM-001 試験 46 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	37 (13.8)	0	7 (15.2)	0
低γグロブリン血症	37 (13.8)	0	6 (13.0)	0
免疫グロブリン減少	0	0	1 (2.2)	0

また、017001 試験及び BCM-001 試験において、本品投与により死亡に至った、重篤又は Grade 3 以上の低γグロブリン血症は認められなかった。

017001 試験 (DLBCL コホート)、017001 試験 (MCL コホート) 及び BCM-001 試験において、本品投与から低γ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 24.0 (1~86)、59.0 (34~84) 及び 22.0 (7~300) であった。

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、本品投与後に Grade 3 以上の低γグロブリン血症は認められなかつたものの、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、及び抗 CD19 CAR T 細胞投与により体内の B 細胞が枯渇する可能性があること等を考慮すると、本品投与による低γ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γグロブリン血症の発現状況について情報提供とともに、低γグロブリン血症が発現した場合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.3.2.8 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 PT の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。本品の投与後に TLS が認められた患者の詳細は表 51 のとおりである。BCM-001 試験では TLS の発現は認められなかった。

表51 TLSを発現した患者一覧（017001試験）

	年齢	性別	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本品との 因果関係	転帰
DLBCL コホート	2	男	3	非重篤	1	5	なし	回復
	5	男	3	非重篤	1	30	あり	回復
MCL コホート	7	男	4	重篤	10	3	あり	未回復
			5	重篤	12	1	あり	死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

017001 試験において、因果関係が否定されない TLS が 2 例に認められており、1 例は死亡に至っていること、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。

二次性悪性腫瘍（骨髄異形成症候群を含む）について、MedDRA SMQ で「前癌状態」及び「悪性疾患」に該当し、その後の判定委員会による医学的レビュー<sup>27)</sup>に基づき特定された事象を検討した結果、二次性悪性腫瘍を発現した患者は表 52 のとおりであった。

表52 重篤又はGrade3以上の二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

年	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤/ 非重篤	発現時期 (日)	本品との 因果関係	転帰
017001 試験 (DLBCL コホート)							
7	女	肺扁平上皮癌	2	重篤	546	なし	回復
7	男	虫垂新生物	3	重篤	271	なし	回復
5	男	骨髄異形成症候群	4	重篤	490	あり	未回復
5	男	扁平上皮癌	2	重篤	約 450	なし	回復
5	男	膀胱移行上皮癌	2	重篤	601	なし	回復 (後遺症あり)
7	男	基底細胞癌	2	重篤	72	なし	回復
6	男	基底細胞癌	1	重篤	175	なし	回復
7	男	基底細胞癌	2	重篤	654	なし	回復
6	男	骨髄異形成症候群	4	重篤	732	なし	未回復
7	男	基底細胞癌	3	重篤	95	なし	回復
		基底細胞癌	3	重篤	291	なし	回復
		基底細胞癌	3	重篤	459	なし	回復
7	女	骨髄異形成症候群	3	重篤	106	なし	未回復
7	男	基底細胞癌	3	重篤	115	なし	回復
		基底細胞癌	3	重篤	約 150	なし	回復
		骨髄異形成症候群	3	重篤	174	なし	未回復
		扁平上皮癌	3	重篤	115	なし	回復
		扁平上皮癌	3	重篤	265	なし	回復
7	男	骨髄異形成症候群	3	重篤	336	なし	未回復

27) 本品投与前のベースラインの状態を反映した有害事象は、本品投与後にベースラインからの悪化が認められない限り選択しない等の方針で選択された事象に対し審査が行われた。

年	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	重篤/ 非重篤	発現時期（日）	本品との 因果関係	転帰
		骨髓異形成症候群	5	重篤	670	なし	死亡
4	男	末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明	4	重篤	30	あり	未回復
7	男	急性骨髓性白血病	4	重篤	101	なし	未回復
6	女	ボーエン病	2	非重篤	1	なし	回復
		扁平上皮癌	2	非重篤	1	なし	回復
8	男	扁平上皮癌	2	重篤	354	なし	回復
		扁平上皮癌	2	重篤	441	なし	回復
7	女	基底細胞癌	2	重篤	191	なし	回復
6	女	骨髓異形成症候群	4	重篤	70	なし	未回復
6	女	子宮内膜腺癌	2	重篤	68	なし	回復
017001 試験 (MCL コホート)							
6	女	肺腺癌	3	重篤	192	なし	回復
6	男	扁平上皮癌	2	重篤	280	なし	回復
BCM-001 試験							
5	女	肺腺癌	3	重篤	198	なし	未回復

017001 試験及び BCM-001 試験で、本品との関連性が否定できないと判断された二次性悪性腫瘍は 017001 試験の 2 例（末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明<sup>28)</sup> 及び骨髓異形成症候群各 1 例）であったが、いずれの事象も、腫瘍生検の結果から、クローン性 CAR T 細胞増殖性障害又は遺伝子導入による悪性形質転換とは一致しないと考えられた。また、骨髓異形成症候群の 1 例は、本品投与から約 1 年 4 カ月後に認められており、早期の治療誘発性骨髓異形成症候群の典型ではないと考えられた。

上記の二次性悪性腫瘍の種類及び頻度は、HSCT や二次発がんとの関連が知られている薬剤による前治療歴が多い患者集団で予想される二次発がんの発現割合の範囲内であった。また、発現時期については、本品投与後 30～732 日までと幅広く、発現時期に関する特定の傾向は認められておらず、共通の発がん機序等は示唆されなかった。以上より、現時点では、本品と二次性悪性腫瘍との積極的な関連性を示唆する情報は得られていない。

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、本品投与後早期に発現し、本品との因果関係が否定できない事象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、「再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定されていた。

<sup>28)</sup> 2 部位（胸部及び頭皮）の腫瘍検体から、qPCR 法によって CAR 陽性細胞が検出されたが（それぞれ 256 copies/ug 及び 1189 copies/ug）、細胞数は腫瘍検体の 0.1%未満であった。また、CAR 陽性細胞はポリクローナルであり、2 部位での腫瘍細胞中に同じ CAR 陽性細胞を起源とすると考えられる細胞は認められなかった。腫瘍生検時には末梢血中に、投与した本品の CAR 遺伝子が qPCR 法 (5087 copies/ug) とフローサイトメトリー法 (7.7 cells/ul) で検出された。以上の理由から、腫瘍検体から CAR 陽性細胞が検出されたが、検出されたのは本品投与時の細胞と考えられ、CAR 陽性細胞の腫瘍性増殖は否定的であると考えられた。

また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項に、「臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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」が設定されていた。

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、017001 試験及び BCM-001 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】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）**

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、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、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く、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した
- 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>（下線部追加）

- 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医又検査施設における検査により、Grade 3B と診断された患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型及び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

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。

本品の臨床的位置づけについて、NCCN ガイドライン（v.4.2020）において、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、PMBCL、TFL 及び HGBCL を含む）に対して、抗 CD19 CAR T 細胞の投与が推奨される（Category 2A<sup>29)</sup>）旨が記載されている。

<sup>29)</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。

017001 試験及び BCM-001 試験の結果から、2 レジメン以上の化学療法歴がある再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫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 2 レジメン以上の化学療法歴がある再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

本品の【効能、効果又は性能】は、WHO 分類（改訂版第 4 版）を参考に、大細胞型 B 細胞リンパ腫と設定した。ただし、WHO 分類（改訂版第 4 版）に基づく大細胞型 B 細胞リンパ腫とされる組織型のうち、PCNSL は国内外の診療ガイドラインにおいて DLBCL 等の他の組織型と標準療法が大きく異なっており、017001 試験及び BCM-001 試験（コホート 1 及び 3）から除外されていたため、本品の有効性及び安全性は確立しておらず投与は推奨できないと考える。また、WHO 分類（改訂版第 4 版）に基づく大細胞型 B 細胞リンパ腫のうち、017001 試験及び BCM-001 試験（コホート 1 及び 3）の対象とならなかった PCNSL 以外の組織型について、本品の有効性及び安全性は確立されていないが、本品の作用機序を考慮すると、CD19 を発現している組織型に対する本品の有効性は期待できると考える。さらに、017001 試験及び BCM-001 試験の対象とされた FL3B は、WHO 分類（改訂版第 4 版）に基づく大細胞型 B 細胞リンパ腫には含まれていないが、びまん化領域の組織像は DLBCL と同様であり、FL3B に対する治療法は DLBCL の治療法に準じることが NCCN ガイドライン（v.4.2020）等で推奨されていることから、【効能、効果又は性能】の大細胞型 B 細胞リンパ腫に含めている。

また、本品の投与が推奨される患者の化学療法歴について、017001 試験及び BCM-001 試験において 2 レジメン以上の化学療法歴がある再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対し有効性が期待できる結果が得られていること、及び TFL 患者では形質転換後の化学療法歴が 1 レジメンのみであった 5 例で奏効が認められた（tiNHL 患者（TFL 以外）では、いずれも形質転換後の化学療法歴が 2 レジメン以上であった）ことを踏まえ、【効能、効果又は性能】において以下を設定する。

- 2 レジメン以上の化学療法歴があり、化学療法が無効又は治療後に再発した患者であること。
- TFL の場合は、形質転換後の 1 レジメン以上を含む、通算 2 レジメン以上の化学療法歴があり、形質転換後化学療法が無効又は治療後に再発した患者であること。

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、017001試験及びBCM-001試験に基づき設定することは概ね可能だが、組織型及び化学療法歴に関しては、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。

017001試験及びBCM-001試験において本品の有効性及び安全性が確認されたDLBCL、PMBCL、HGBCL、tiNHL及びFL3Bが本品の投与対象となる組織型であることを、【効能、効果又は性能】に明記することが適切と考える。また、濾胞性リンパ腫であるFL3Bは、WHO分類（改訂版第4版）に基づく大細胞型B細胞リンパ腫には含まれていないことから、大細胞型B細胞リンパ腫と区別して記載することが適切と考える。さらに、FL3B以外の濾胞性リンパ腫については、国内外の診療ガイドラインにおいて治療体系がFL3Bとは異なり大細胞型B細胞リンパ腫とは明確に区別されていること、並びに017001試験及びBCM-001試験において当該患者は対象とされていなかったことを考慮すると、FL3B以外の濾胞性リンパ腫患者に対する本品の投与は推奨されないと考える。以上を踏まえると、濾胞性リンパ腫の患者に対して本品を投与する際には、本品の投与前に、FL3Bであることを明確に確定させる必要があると考えられる。したがって、濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医又検査施設における検査に

よりFL3Bと診断された患者に本品を投与することを、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞に明記することが適切と考える。

本品の投与が推奨される患者の化学療法歴については、017001試験におけるTFL以外のtiNHL患者の化学療法歴を踏まえ、本品の投与対象となるTFL以外のtiNHL患者の化学療法歴が、形質転換後の化学療法歴が2レジメン以上であることを【効能、効果又は性能】に明記することが適切と考える。

さらに、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 HSCT について

申請者は、本品投与後の HSCT について、以下のように説明している。

017001 試験において、12 例の被験者に対し本品投与後に HSCT（全て同種 HSCT）が実施され、BCM-001 試験では本品投与後に HSCT を受けた被験者はいなかった。

017001 試験では、PD/再発後、又は次の抗がん剤治療後の有効性評価は治験実施計画書に規定されておらず、本品投与後に同種 HSCT を受けた 12 例中 10 例についてはデータが得られていない。残りの 2 例は本品投与後に PR が得られ、同種 HSCT 後の治験責任医師の評価に基づく最良効果は PR であった。2019 年 8 月 12 日データカットオフ時点で 2 例が疾患進行により死亡し（同種 HSCT 後 95 日及び 505 日）、10 例が生存していた。生存期間の範囲は、本品投与後からは 258～1,102 日、同種 HSCT 後からは 58～983 日であった。なお、本品投与後に施行された同種 HSCT を含む抗がん剤治療後に発現した有害事象について、治験責任医師が本品と関連ありと判断した有害事象は報告されなかった。

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 HSCT が施行された患者の情報は限られており、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 同種 HSCT の治療歴のある患者について

申請者は、同種 HSCT の治療歴のある患者について、以下のように説明している。

017001 試験の DLBCL 安全性解析対象集団では、同種 HSCT 歴あり（9 例）と同種 HSCT 歴なし（260 例）の有害事象全体の発現割合は同程度であったが、Grade3 以上の有害事象の発現割合は同種 HSCT 歴あり（100%）で同種 HSCT 歳なし（78.5%）と比べて高く、同種 HSCT 歳なしの患者に比べて同種 HSCT 歳ありの患者で発現割合が 20% 以上高かった Grade3 以上の有害事象は、好中球減少症（88.9% vs. 58.8%）であった。本品との関連性が否定できない Grade3 以上の有害事象の発現割合は、同種 HSCT 歳なしの患者（35.4%）で同種 HSCT 歳ありの患者（11.1%）と比較して高かった。特に注目すべき有害事象である CRS 及び神経障害の発現割合に明らかな差は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

017001 試験において、同種 HSCT の治療歴のある患者で Grade3 以上の有害事象の発現割合が高い傾向が認められているが、安全性プロファイルに明確な差異は認められていない。しかしながら、現時点

で同種 HSCT の治療歴のある患者における本品の投与経験は限られていることから、当該患者に対して本品を投与した際の本品の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 6.R.4.4 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。

- 017001試験及びBCM-001試験の下記の結果から、CD19抗原のIHC染色検査における低値/検出不能の判定はCD19抗原が発現していないことを必ずしも意味せず、IHC染色検査で検出できないレベルのCD19抗原が細胞表面に発現している可能性がある。さらに、現時点では、CAR T細胞が結合して活性化するために必要な腫瘍細胞の抗原についての正確な閾値は不明である (Nat Commun 2019; 10: 3137)。以上を踏まえると、CD19の発現レベルが既存の検査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。
  - 017001試験及びBCM-001試験において、探索的目的でベースラインの腫瘍検体を用いてCD19抗原の発現をIHC法で評価した43例（017001試験：5例、BCM-001試験：38例）において、CD19抗原が低値/検出不能であった被験者はBCM-001試験のコホート1の1例のみであったが、奏効(PR)が認められている。
- 大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL、PMBCL、HGBCL、tNHL等)及びFL3Bにおいては、大半がCD19抗原陽性であることが報告されている (Am J Hematol 2016;91: E436-41、Am J Pathol 1995;146: 735-41等)。

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することが可能となるよう、予測の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.4.5 続発性の CNS リンパ腫の病変を有する患者に対する本品の投与について

申請者は、以下のように説明している。

017001試験において、続発性のCNSリンパ腫の病変を有する患者6例の全奏効割合及びCR割合はいずれも50.0% (95%CI : 11.8~88.2) であり、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。また、安全性については、DLBCL安全性解析対象集団で本品投与時にリンパ腫による続発性CNS病変ありの患者（7例）となしの患者（262例）での有害事象全体の発現割合は同程度であり、Grade 3以上の有害事象の発現割合は、続発性CNS病変ありの患者（100% (7/7例)）となしの患者（78.6% (206/262例)）と比較して高かったが、CRS、神経障害等の発現状況に大きな違いはなかった。BCM-001試験では、続発性CNSリンパ腫を有する患者は組み入れられなかつた。以上より、続発性のCNSリンパ腫の病変を有する患者に対する本品の投与は推奨できると考える。

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。しかしながら、現時点での続発性CNSリンパ腫の病変を有す

る患者における本品の投与経験は限られていることから、当該患者に対して本品を投与した際の本品の安全性等については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 6.R.4.6 本品以外の抗 CD19 CAR T 細胞による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、本品以外の抗CD19 CAR T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。

本品の臨床試験において、本品以外の抗CD19 CAR T細胞による治療歴を有する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。なお、017001試験では、本品の初回投与でCRを達成したが、その後PDが認められた場合に、治験担当医師の判断により本品の再投与が16例の患者に実施（再投与サイクル）され、再投与後の全奏効割合は18.8%（3/16例）、CR割合は12.5%（2/16例）であり、再投与の安全性プロファイルは初回投与とおおむね同様であった。奏効割合が低いこと等から、017001試験での本品の再投与サイクルは中止となっている。

以上より、本品以外の抗CD19 CAR T細胞による治療歴のある患者に対する本品の投与経験はないものの、他の治療選択肢がない患者が、本品によりベネフィットを得られる可能性は否定できない。したがって、本品以外の抗CD19 CAR T細胞による治療歴のある患者に対する本品の使用経験はない旨を、資材等を用いて医療現場に情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、本品以外の抗CD19 CAR T細胞による治療歴のある患者に対する本品の投与経験はないこと、017001試験において本品の再投与サイクルが奏効割合が低いこと等から中止となったことを踏まえると、本品以外の抗CD19 CAR T細胞による治療歴のある患者に対する本品の投与は推奨できないと考える。また、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、効能又は性能】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  
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  
白血球アフェレーシス産物を、梱包して冷蔵した状態で本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保管  
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで凍結した状態で保管する。
4. 投与前の処置  
リンパ球枯渇化学療法を行う。

- 1) フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m<sup>2</sup>、及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。
  - 2) リンパ球枯渇化学療法終了 2~7 日後に本品を投与する。
5. 本品の投与  
投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞（CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分）として目標投与数  $100 \times 10^6$  個（体重問わず）を単回静脈内投与する。なお、実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。

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。  
患者の細胞採取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。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、リンパ球枯渇化学療法、本品の投与といった一連の手順を延期すること。

- ・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- ・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
- ・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

#### 本品の投与

1. 本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。  
また、CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分の 2 種のバイアルを同時に解凍すること。
4. 本品の投与 30~60 分前に、注入反応のリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬を投与すること。なお、全身コルチコステロイドの予防投与は本品の活性を妨げる可能性があるため、行わないこと。
5. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
6. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保管条件下からバイアルを取り出してから 2 時間以内に本品の投与を完了させること。
7. CD8 陽性細胞成分及び CD4 陽性細胞成分の 2 種のバイアルは、別々に扱うこと。
8. 各バイアル用のシリンジを準備し、患者識別情報が記載されたラベルをそれぞれのシリンジに貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。また、投与量が 2.5 mL 未満の場合、5 mL のシリンジを使用しないこと。
9. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
10. 投与前及び回復期間中は、少なくとも 2 回分のトリリズマブ（遺伝子組換え）及び救急処置用品を用意すること。
11. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。

12. 本品は、CD8 陽性細胞成分から投与すること。
13. 本品は、約 0.5 mL/分の速度で静脈内投与すること。
14. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。各医療機関の手順に従って感染性物質として破棄すること。
15. 本品の投与後にサイトカイン放出症候群及び神経毒性に関連した徵候や症状が発現することがあるため、投与後 1 週間は適切な医療施設で患者を 2~3 回モニタリングすること。
16. 投与後少なくとも 4 週間までに何らかの症状が認められた場合、適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示すること。

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。

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、1~10°Cに設定された保冷輸送箱に梱包して冷蔵した状態で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保管

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130°C以下）凍結した状態で凍結保存保管する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、必要に応じて、本品投与の 2 日前から 7 日前までに以下のリンパ球枯渇化学療法を行う。

1) フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

2) リンパ球枯渇化学療法終了 2~7 日後に本品を投与する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞 (20 × 10<sup>6</sup> ~ 50 × 10<sup>6</sup> 個) 成分及び CD4 陽性細胞 (20 × 10<sup>6</sup> ~ 50 × 10<sup>6</sup> 個) 成分) として目標投与数を、合計細胞数が体重を問わず 100 × 10<sup>6</sup> 個を目標（範囲：44 × 10<sup>6</sup> ~ 100 × 10<sup>6</sup> 個）に（体重問わず）を、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1 (範囲：0.8 ~ 1.2) となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する単回静脈内投与する。実際の投与細胞数及び投与量は、出荷証明書を参照する。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する使用上の注意>

患者の細胞採取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。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球枯渇化学療法又は、本品の投与といった一連の手順を延期すること。

- ・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- ・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
- ・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

前処置

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。

本品の投与

1. 本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。  
また、CD8陽性細胞成分及びCD4陽性細胞成分の2種のバイアル（最大各4本）を同時に解凍すること。
4. 本品の投与30～60分前に、注入反応のリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。なお、全身コルチコステロイドの予防投与は本品の活性を妨げる可能性があるため、行わないこと。
5. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
6. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保管条件下からバイアルを取り出してから2時間以内に本品の投与を完了させること。
7. CD8陽性細胞成分及びCD4陽性細胞成分の2種のバイアルは、別々に扱うこと。
8. 各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備し、患者識別情報が記載されたラベルをそれぞれのシリンジに貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。  
また、投与量が2.5mL未満の場合、5mLのシリンジを使用しないこと。
9. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
10. 投与前及び回復期間中は、少なくとも2回分のトシリズマブ（遺伝子組換え）及び救急措置の準備をしておくこと処置用品を用意すること。
11. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること
12. 本品は、CD8陽性細胞成分から投与すること。
13. 本品は、約0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。

14. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として破棄すること。
15. ~~本品の投与後にサイトカイン放出症候群及び神経毒性に関連した微候や症状が発現することがあるため、投与後1週間は適切な医療施設で患者を2～3回モニタリングすること。~~
16. ~~投与後少なくとも4週間までに何らかの症状が認められた場合、適切な医療施設で診察を受けるよう患者に指示すること。~~

#### 6.R.5.1 本品及びLD化学療法の用法及び用量について

申請者は、本品及びLD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LD化学療法の用法及び用量について>

本品及びLD化学療法の用法及び用量については、以下の理由から設定した。

- LD化学療法としてフルダラビン及びシクロホスファミドを投与した後に抗CD19 CAR T細胞を投与した患者において、LD化学療法としてシクロホスファミドのみを投与した後に抗CD19 CAR T細胞を投与した場合に比べて抗CD19 CAR T細胞の増殖、持続性及び抗腫瘍効果の改善がみられたことが報告されており（Sci Transl Med 2016; 8: 355ra116）、抗CD19 CAR T細胞を用いた治療の前処置のLD化学療法においてフルダラビン及びシクロホスファミドの併用が有用と考えること。また、フルダラビン30mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド300mg/m<sup>2</sup>を3日間投与した後に抗CD19 CAR T細胞を投与した患者で抗腫瘍効果認められ、神經障害は一過性であったことが報告されていること（Molecular Therapy 2014; 22: S295）。
- 017001試験において、本品50又は100×10<sup>6</sup>個を単回静脈内投与（DL1S又はDL2S）した患者におけるCRS及び神經障害の発現割合は、本品150×10<sup>6</sup>個を単回静脈内投与（DL3S）した患者よりも低い<sup>30)</sup>こと、及び本品100×10<sup>6</sup>個の単回静脈内投与（DL2S）は本品50×10<sup>6</sup>個の単回静脈内投与（DL1S）よりも有効性等が期待できるとして推奨する用法及び用量又は使用方法に選択されており、多くの患者（65.8%、269例中177例）での投与実績があること。なお、本品50×10<sup>6</sup>個を14日間隔で2回静脈内投与（DL1D）した患者において、2回目の投与では抗CD19 CAR T細胞の生体内での明らかな増加が認められなかつたため、本品を2回投与するDL1Dの検討は中断されたこと。
- 017001試験及びBCM-001試験において、日本人を含む再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫患者に対し、LD化学療法としてフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>及びシクロホスファミド300mg/m<sup>2</sup>を3日間投与した後に、本品を100×10<sup>6</sup>個の用量で投与された際の有効性及び安全性が確認されたこと。
- 017001試験において単回静脈内投与（DL1S、DL2S又はDS3S）された本品の各細胞の最低投与量は20×10<sup>6</sup>個であり、最低合計投与量は44×10<sup>6</sup>個であったこと。

<sup>30)</sup> 全GradeのCRSの発現割合はDL1S:40.0%、DL2S:37.3%、DL3S:63.4%、全Gradeの治験責任医師により特定された神經毒性の発現割合はDL1S:22.2%、DL2S:29.9%、DL3S:39.0%であり、DL3SではDL1S及びDL2Sよりも高かった。また、Grade3以上の感染症の発現割合も、DL3SではDL2S及びDL1Sよりも高かった（DL1S:8.9%、DL2S:11.3%、DL3S:22.0%）。

また、CD8 陽性 T 細胞と CD4 陽性細胞の投与細胞数の比について、本品は CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞を別々に製造し、患者に投与する各細胞数の比をコントロールする製品である。非臨床試験より、CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の比が規定された抗 CD19 CAR T 細胞は、非選択的に構成された T 細胞に由来する抗 CD19 CAR T 細胞に比べて抗腫瘍活性が増強されることが報告されている (Leukemia 2016; 30: 492-500)。また、Juno 社で本品より先行して開発された、CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の比が規定されなかった抗 CD19 CAR T 細胞製品の臨床試験等より、高用量の CD8 陽性 T 細胞の投与と神経障害等との関連性が示唆されている。以上を踏まえ、017001 試験の DLBCL コホートの本品の CD8 陽性 T 細胞と CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の比の中央値が 1 であること及び比の範囲が約 94% の患者において 0.7~1.3 であったこと等より、本品における CD8 陽性 T 細胞と CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の比として 1 (範囲 : 0.8~1.2) を設定した。

さらに、CD8 陽性 T 細胞が主に抗腫瘍活性を有する一方で、CD4 陽性 T 細胞は CD8 陽性 T 細胞の細胞遊走能、細胞障害活性等を促進することを示唆する報告 (Exp Med 1999; 189: 753-6、Cancer Res 2010; 70: 8368-77 等) を踏まえ、017001 試験及び BCM-001 試験での本品の投与において CD8 陽性 T 細胞から投与することとされていた。したがって、本品の投与は CD8 陽性 T 細胞から投与することが適切と考える。

#### <LD 化学療法の実施について>

017001 試験及び BCM-001 試験では、LD 化学療法の開始基準として、PET 陽性病変があること、適切な臓器能や活動性感染症、妊娠に関する適格性基準を満たしていること、及び前治療の影響がウォッシュアウトされていることが設定されていた。また、BCM-001 試験では、呼吸不全により死亡に至った患者の報告を踏まえ、ECOG PS2への悪化及び急速な臨床状態の悪化又は急激な進行の所見がある場合は LD 化学療法及び本品の投与を実施すべきではない旨の基準が追記された。なお、017001 試験及び BCM-001 試験において本品が投与された患者は全て本品投与前に LD 化学療法が実施されており、LD 化学療法を実施していない患者に対する本品の投与の経験はない。

本品投与前の LD 化学療法は原則的に必要であるものの、実臨床では LD 化学療法実施前の患者において様々な状況が想定されることから、患者の状態を考慮して LD 化学療法の実施を判断することを【用法及び用量又は使用方法】に記載するとともに、添付文書の【臨床成績】の項に臨床試験において実施された LD 化学療法を記載し情報提供する。

#### <本品の外来での投与について>

017001 試験の DLBCL コホートにおいて本品を外来で投与<sup>31)</sup>された 25 例に認められた有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、本品を入院下で投与された 244 例で認められた有害事象の発現状況と同様であった (BCM-001 試験において本品を外来で投与された患者はいなかった)。以上より、本品投与後の有害事象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ことにより、本品を外来で投与することも可能であることが示唆された。

<sup>31)</sup> 017001 試験では、本品の初回投与日が試験中の入院期間と重複していなかった場合、患者は外来で治療を受けたとみなされた。

表 53 本品の外来投与での安全性の概要及び入院の状況（017001 試験（DLBCL コホート））

	例数 (%)	
	017001 試験（DLBCL コホート）の外来 投与集団 25 例	017001 試験（DLBCL コホート）の入院 投与集団 244 例
全有害事象	25 (100)	242 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	17 (68.0)	196 (80.3)
重篤な有害事象	18 (72.0)	104 (42.6)
死亡に至った有害事象	0	7 (2.9)
CRS	12 (48.0)	101 (41.4)
Grade 3 以上の CRS	1 (4.0)	5 (2.0)
iiNT	11 (44.0)	69 (28.3)
Grade 3 以上の iiNT	2 (8.0)	25 (10.2)
入院ありの割合%	18 (72.0)	244 (100)
初回入院時期（日） 中央値（範囲）	5.0 (3~22)	—
初回入院 <sup>a)</sup> 期間 <sup>b)</sup> （日） 中央値（範囲）	6.0 (2~23)	11.0 (3~88)
初回入院 <sup>a)</sup> における ICU 入室ありの割合%	1 (4.0)	18 (7.4)

<sup>a)</sup>：入院下で投与の場合は、本品投与の為の入院、<sup>b)</sup>：入院下で投与の場合は、本品投与後から退院までの期間

また、本品投与後の安全性モニタリングについて、017001 試験及び BCM-001 試験において認められた CRS 及び神経障害の多くが本品投与後の 1 週間以内に発現しており、017001 試験において iiNT を発現した患者の 72.5% (58/80 例) では、iiNT の発現に先行して CRS が発現していたことから、CRS 及び神経障害について、本品投与後 1 週間のモニタリングが重要であると考えられる。また、017001 試験及び BCM-001 試験において、本品投与後 1 週間以内に少なくとも 2 回の血液検査を含む詳細な安全性モニタリングがなされていたことから、製造販売後においても臨床試験と同様に投与後 1 週間は 2~3 回のモニタリングを、本品を投与した医療機関で実施することが適切であると考える。

#### <本品の再投与について>

017001 試験では、本品  $50 \times 10^6$  個を 14 日間隔で 2 回静脈内投与する DL1D 以外に、本品投与後に CR が認められた後に PD が認められた場合又は本品投与後の初回治療効果判定後の BOR が SD 又は PR であった場合に限り本品の再投与が認められていた。

本品投与後に CR が認められた後に PD が認められ本品が再投与された 16 例のうち 3 例で奏効 (CR: 1 例、PR: 2 例) が認められ、残りの 13 例は奏効に達しなかった (SD: 3 例、PD: 10 例)。また、本品投与後の初回治療効果判定後の BOR が SD 又は PR であり本品が再投与された 7 例のうち 2 例で奏効 (CR: 2 例) が認められ、残りの 5 例は奏効に達しなかった (PD: 5 例)。これらより、本品が再投与によりさらなるベネフィットが得られる可能性が低いため、017001 試験実施計画書を改訂し、本品投与後に CR を達成しなかった患者に対する本品の再投与の規定を削除した。

以上より、017001 試験のデータに基づき本品の再投与によるベネフィット・リスクを評価することは困難であることから、資材において、本品の再投与による有効性及び安全性は確立していない旨を記載する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品及び LD 化学療法の用法及び用量について、相談者の説明は理解可能である。ただし、本品は CD8 陽性 T 細胞バイアル及び CD4 陽性 T 細胞バイアルから構成されることを踏まえ、患者に投与する CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の範囲、各投与細胞数の合計の範囲及び投与細胞数の比は重要な情報であることから、【用法及び用量又は使用方法】に明記する必要がある。また、017001 試験及び BCM-001 試験では本品の投与において CD8 陽性 T 細胞から投与が行われており、本品投与時の CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与順序は重要な情報であることから、【用法及び、用量又は使用方法】に明記する必要がある。

LD 化学療法の実施について、本品の投与対象となる患者において、白血球アフェレーシス後の本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療（ブリッジング化学療法）が実施される場合があること等を踏まえると、本品の生体内での生着促進等を目的に LD 化学療法を実施する際には、事前に患者の状態を確認したうえで、患者の状態に応じた LD 化学療法を実施すること等について【用法及び、用量又は使用方法】に明記する必要があると考える。

本品の外来投与について、本品の投与後早期に CRS、神経障害等の有害事象が多く発現しており、重篤な事象も認められていることを考慮すると、外来投与については安全性上の懸念があると考えられることから、本品の投与は入院管理下で実施し、綿密なモニタリングを行う必要があると考える（6.R.3.2.1 及び 6.R.3.2.3 参照）。したがって、本品投与後の安全性モニタリングが適切に行われるよう＜用法及び、用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞を修正するとともに、添付文書の＜重要な基本的注意＞及び資材等で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。

また、本品の再投与については、投与経験が限られており、本品の再投与による有効性及び安全性は確立していないことから、現時点では推奨できないと考える。当該情報は重要であるため、【用法及び、用量又は使用方法】に疾患増悪後にも本品を再投与しないことについて明記する必要がある。

その他の事項について、上記の相談者の説明は理解可能である。

## 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等を検討することを目的とし、本品が投与された全ての再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫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、017001 試験及び BCM-001 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が予想されるリスクとして「CRS」、「神経毒性」、「感染症」、「低γグロブリン血症」、「マクロファージ活性化症候群（血球貪食性リンパ組織球症）」、「腫瘍崩壊症候群」、「血球減少（骨髄機能不全を含む）」、「自己免疫障害」、「移植片対宿主病の増悪」、「二次発がん（レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む）」、「脳浮腫」を、加えて本品の不足している情報として「妊娠及び授乳への影響」、「長期の安全性」及び「小児への投与」を設定する。

調査予定症例数については、長期観察の重要性を考慮し、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 2 年間）及び安全性の検討事項に設定したリスクの 017001 試験及び BCM-001 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、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全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、「過敏症」についても検討することが適切であると考える。

調査予定症例数及び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け入れ可能と考える。

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」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相試験（017001 試験）

DLBCL コホートにおいて、有害事象は全体で 267/269 例（99.3%）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、201/269 例（74.7%）に認められた。発現率が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 54 及び 55 のとおりであった。

表 54 発現率が 10%以上の有害事象（017001 試験 DLBCL コホート DL2S、DL1S、DL1D 群）

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	DL2S (177 例)		DL1S (45 例)		DL1D (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	177 (100)	140 (79.1)	44 (97.8)	36 (80.0)	6 (100)	5 (83.3)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	110 (62.1)	106 (59.9)	31 (68.9)	28 (62.2)	5 (83.3)	5 (83.3)
貧血	80 (45.2)	64 (36.2)	24 (53.3)	20 (44.4)	3 (50.0)	1 (16.7)
血小板減少症	55 (31.1)	49 (27.7)	14 (31.1)	13 (28.9)	4 (66.7)	3 (50.0)
白血球減少症	30 (16.9)	26 (14.7)	10 (22.2)	10 (22.2)	1 (16.7)	1 (16.7)
FN	13 (7.3)	13 (7.3)	5 (11.1)	4 (8.9)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	81 (45.8)	4 (2.3)	19 (42.2)	0	2 (33.3)	0
発熱	33 (18.6)	0	6 (13.3)	0	1 (16.7)	0
末梢性浮腫	26 (14.7)	1 (0.6)	9 (20.0)	0	0	0
悪寒	16 (9.0)	0	6 (13.3)	0	2 (33.3)	0
疼痛	20 (11.3)	0	5 (11.1)	1 (2.2)	0	0
無力症	15 (8.5)	4 (2.3)	1 (2.2)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	57 (32.2)	4 (2.3)	15 (33.3)	0	3 (50.0)	0
下痢	48 (27.1)	1 (0.6)	9 (20.0)	0	3 (50.0)	0
便秘	39 (22.0)	0	12 (26.7)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	30 (16.9)	1 (0.6)	12 (26.7)	0	2 (33.3)	0
腹痛	31 (17.5)	4 (2.3)	6 (13.3)	1 (2.2)	0	0
消化不良	10 (5.6)	0	2 (4.4)	0	1 (16.7)	0
腹部膨満	6 (3.4)	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	0
小腸閉塞	1 (0.6)	0	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害						
頭痛	56 (31.6)	3 (1.7)	11 (24.4)	0	1 (16.7)	0
浮動性めまい	39 (22.0)	1 (0.6)	11 (24.4)	0	2 (33.3)	0

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	DL2S (177例)		DL1S (45例)		DL1D (6例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
振戦	29 (16.4)	0	3 (6.7)	0	0	0
脳症	8 (4.5)	5 (2.8)	6 (13.3)	4 (8.9)	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	50 (28.2)	6 (3.4)	15 (33.3)	0	1 (16.7)	0
低カリウム血症	40 (22.6)	5 (2.8)	6 (13.3)	1 (2.2)	0	0
低マグネシウム血症	32 (18.1)	0	11 (24.4)	0	0	0
低リン酸血症	15 (8.5)	10 (5.6)	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0
脱水	14 (7.9)	2 (1.1)	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (16.7)	0
高脂血症	2 (1.1)	0	0	0	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	41 (23.2)	0	9 (20.0)	0	0	0
呼吸困難	26 (14.7)	2 (1.1)	5 (11.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	12 (6.8)	0	3 (6.7)	0	1 (16.7)	0
低酸素症	8 (4.5)	1 (0.6)	5 (11.1)	2 (4.4)	0	0
鼻出血	12 (6.8)	1 (0.6)	0	0	1 (16.7)	0
無気肺	2 (1.1)	0	5 (11.1)	0	0	0
頻呼吸	3 (1.7)	0	0	0	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	19 (10.7)	1 (0.6)	9 (20.0)	1 (2.2)	1 (16.7)	0
関節痛	17 (9.6)	1 (0.6)	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0
四肢痛	14 (7.9)	1 (0.6)	4 (8.9)	1 (2.2)	1 (16.7)	0
側腹部痛	6 (3.4)	0	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (16.7)	0
免疫系障害						
CRS	66 (37.3)	5 (2.8)	18 (40.0)	1 (2.2)	3 (50.0)	0
低γグロブリン血症	28 (15.8)	0	3 (6.7)	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症						
肺炎	13 (7.3)	6 (3.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (16.7)	0
クロストリジウム・デイフィシレ感染	6 (3.4)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (16.7)	0
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0
血管障害						
低血圧	41 (23.2)	8 (4.5)	10 (22.2)	0	0	0
高血圧	20 (11.3)	5 (2.8)	10 (22.2)	4 (8.9)	1 (16.7)	0
深部静脈血栓症	5 (2.8)	2 (1.1)	4 (8.9)	0	1 (16.7)	0
精神障害						
錯乱状態	25 (14.1)	1 (0.6)	5 (11.1)	0	0	0
不眠症	26 (14.7)	1 (0.6)	5 (11.1)	0	0	0
不安	17 (9.6)	0	9 (20.0)	0	0	0
心臓障害						
洞性頻脈	23 (13.0)	0	11 (24.4)	0	2 (33.3)	0
皮膚および皮下組織障害						
寝汗	13 (7.3)	0	2 (4.4)	0	1 (16.7)	0
発疹	6 (3.4)	0	3 (6.7)	0	2 (33.3)	0
皮膚乾燥	3 (1.7)	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	0
斑状出血	1 (0.6)	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	0
腎および尿路障害						
尿失禁	5 (2.8)	0	3 (6.7)	0	0	0
眼障害						
結膜出血	0	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (16.7)	0
生殖系および乳房障害						
良性前立腺肥大症	4 (2.3)	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	0

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	DL2S (177例)		DL1S (45例)		DL1D (6例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
悪性胸水	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)

表 55 発現率が 10%以上の有害事象 (017001 試験 DLBCL コホート DL3S 群、全体)

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	DL3S (41例)		全体 (269例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	40 (97.6)	32 (78.0)	267 (99.3)	213 (79.2)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	23 (56.1)	22 (53.7)	169 (62.8)	161 (59.9)
貧血	22 (53.7)	16 (39.0)	129 (48.0)	101 (37.5)
血小板減少症	11 (26.8)	7 (17.1)	84 (31.2)	72 (26.8)
白血球減少症	3 (7.3)	2 (4.9)	44 (16.4)	39 (14.5)
FN	7 (17.1)	7 (17.1)	25 (9.3)	24 (8.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	17 (41.5)	0	119 (44.2)	4 (1.5)
発熱	5 (12.2)	0	45 (16.7)	0
末梢性浮腫	7 (17.1)	0	42 (15.6)	1 (0.4)
悪寒	7 (17.1)	0	31 (11.5)	0
疼痛	0	0	25 (9.3)	1 (0.4)
無力症	6 (14.6)	1 (2.4)	22 (8.2)	5 (1.9)
胃腸障害				
恶心	15 (36.6)	0	90 (33.5)	4 (1.5)
下痢	11 (26.8)	0	71 (26.4)	1 (0.4)
便秘	10 (24.4)	0	62 (23.0)	0
嘔吐	12 (29.3)	0	56 (20.8)	1 (0.4)
腹痛	7 (17.1)	0	44 (16.4)	5 (1.9)
消化不良	3 (7.3)	0	16 (5.9)	0
腹部膨満	3 (7.3)	0	11 (4.1)	0
小腸閉塞	0	0	2 (0.7)	0
神経系障害				
頭痛	12 (29.3)	0	80 (29.7)	3 (1.1)
浮動性めまい	8 (19.5)	0	60 (22.3)	1 (0.4)
振戦	9 (22.0)	0	41 (15.2)	0
脳症	4 (9.8)	2 (4.9)	19 (7.1)	12 (4.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	10 (24.4)	1 (2.4)	76 (28.3)	7 (2.6)
低カリウム血症	6 (14.6)	0	52 (19.3)	6 (2.2)
低マグネシウム血症	7 (17.1)	0	50 (18.6)	0
低リン酸血症	9 (22.0)	5 (12.2)	27 (10.0)	16 (5.9)
脱水	4 (9.8)	0	22 (8.2)	3 (1.1)
高脂血症	1 (2.4)	0	4 (1.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	7 (17.1)	0	57 (21.2)	0
呼吸困難	5 (12.2)	0	36 (13.4)	2 (0.7)
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	17 (6.3)	0
低酸素症	2 (4.9)	0	15 (5.6)	3 (1.1)
鼻出血	0	0	13 (4.8)	1 (0.4)
無気肺	0	0	7 (2.6)	0
頻呼吸	0	0	4 (1.5)	0

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	DL3S (41例) 全Grade	Grade 3以上	全体 (269例) 全Grade	Grade 3以上
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>				
背部痛	4 (9.8)	1 (2.4)	33 (12.3)	3 (1.1)
関節痛	6 (14.6)	0	26 (9.7)	2 (0.7)
四肢痛	1 (2.4)	0	20 (7.4)	2 (0.7)
側腹部痛	2 (4.9)	0	11 (4.1)	1 (0.4)
<b>免疫系障害</b>				
CRS	26 (63.4)	0	113 (42.0)	6 (2.2)
低γグロブリン血症	5 (12.2)	0	37 (13.8)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>				
肺炎	1 (2.4)	1 (2.4)	16 (5.9)	8 (3.0)
クロストリジウム・ディフ イシレ感染	1 (2.4)	0	9 (3.3)	1 (0.4)
上咽頭炎	1 (2.4)	0	2 (0.7)	0
<b>血管障害</b>				
低血圧	9 (22.0)	0	60 (22.3)	8 (3.0)
高血圧	6 (14.6)	3 (7.3)	37 (13.8)	12 (4.5)
深部静脈血栓症	1 (2.4)	0	11 (4.1)	2 (0.7)
<b>精神障害</b>				
錯乱状態	9 (22.0)	1 (2.4)	39 (14.5)	2 (0.7)
不眠症	5 (12.2)	0	36 (13.4)	1 (0.4)
不安	1 (2.4)	0	27 (10.0)	0
<b>心臓障害</b>				
洞性頻脈	6 (14.6)	0	42 (15.6)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
寝汗	0	0	16 (5.9)	0
発疹	2 (4.9)	0	13 (4.8)	0
皮膚乾燥	3 (7.3)	0	8 (3.0)	0
斑状出血	0	0	3 (1.1)	0
<b>腎および尿路障害</b>				
尿失禁	5 (12.2)	0	13 (4.8)	0
<b>眼障害</b>				
結膜出血	0	0	2 (0.7)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>				
良性前立腺肥大症	1 (2.4)	0	7 (2.6)	0
良性、悪性および詳細不明の新 生物(囊胞およびポリープを含 む)	0	0	0	0
悪性胸水	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)

MCL コホートにおいて、有害事象は全体で 17/17 例 (100%) 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、14/17 例 (82.4%) に認められた。発現率が全 Grade で 20%以上の有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 全体での発現率が 20%以上の有害事象 (017001 試験 MCL コホート DL2S、DL1S、全体)

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)				全体 (17 例)	
	DL2S (11例) 全 Grade	Grade 3 以上	DL1S (6例) 全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	11 (100)	10 (90.9)	6 (100)	4 (66.7)	17 (100)	14 (82.4)
<b>血液及びリンパ系障害</b>						
貧血	6 (54.5)	5 (45.5)	3 (50.0)	2 (33.3)	9 (52.9)	7 (41.2)
好中球減少症	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (41.2)	6 (35.3)

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	DL2S (11例)		DL1S (6例)		全体 (17例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血小板減少症	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (35.3)	6 (35.3)
FN	3 (27.3)	2 (18.2)	0	0	3 (17.6)	2 (11.8)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (33.3)	0	4 (23.5)	1 (5.9)
低マグネシウム血症	1 (9.1)	0	2 (33.3)	0	3 (17.6)	0
血管障害						
低血圧	4 (36.4)	0	0	0	4 (23.5)	0
免疫系障害						
CRS	7 (63.6)	1 (9.1)	2 (33.3)	0	9 (52.9)	1 (5.9)
神経系障害						
頭痛	3 (27.3)	0	1 (16.7)	0	4 (23.5)	0
不眠症	3 (27.3)		1 (16.7)		4 (23.5)	
不安	3 (27.3)				3 (17.6)	
筋骨格系および結合組織障害						
筋力低下	2 (18.2)	0	2 (33.3)	0	4 (23.5)	0
背部痛	1 (9.1)	0	2 (33.3)	1 (9.1)	3 (17.6)	1 (5.9)
頸部痛	0	0	2 (33.3)	0	2 (11.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (50.0)	0	5 (29.4)	1 (5.9)
精神障害						
不眠症	3 (27.3)	0	1 (16.7)	0	4 (23.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
寝汗	0	0	2 (33.3)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
腎および尿路障害						
急性腎障害	3 (27.3)	0	1 (16.7)	0	4 (23.5)	0

DLBCL コホートにおいて、重篤な有害事象は 122/269 例 (45.4%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS44 例 (16.4%)、脳症 14 例 (5.2%)、好中球減少症 11 例 (4.1%)、FN、血小板減少症、発熱各 10 例 (3.7%)、失語症 9 例 (3.3%)、肺炎、錯乱状態、低血圧各 8 例 (3.0%)、精神状態変化 7 例 (2.6%)、貧血 5 例 (1.9%)、失神、敗血症、激越各 4 例 (1.5%)、振戦、クロストリジウム・ディフィシレ感染、敗血症性ショック、無力症、腹痛、呼吸不全、脱水、急性腎障害各 3 例 (1.1%) であった。このうち、CRS44 例、脳症 12 例、失語症 9 例、錯乱状態 8 例、精神状態変化、好中球減少症、血小板減少症各 6 例、FN5 例、激越、肺炎、低血圧各 4 例、振戦、敗血症各 3 例、発熱、急性腎障害各 2 例、貧血、無力症、脱水各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

MCL コホートにおいて、重篤な有害事象は 10/17 例 (58.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS4 例で、いずれも本品との因果関係は否定されなかった。

## 8.2 国際共同第Ⅱ相試験（BCM-001 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は 42/46 例 (91.3%) に認められた。発現率が全 Grade で 10%以上の有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 発現率が 10%以上の有害事象（BCM-001 試験）

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	コホート 1 (36 例)		コホート 3 (10 例)		全体 (46 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100.0)	34 (94.4)	10 (100.0)	9 (90.0)	46 (100.0)	43 (93.5)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	32 (88.9)	30 (83.3)	9 (90.0)	9 (90.0)	41 (89.1)	39 (84.8)
貧血	18 (50.0)	11 (30.6)	8 (80.0)	7 (70.0)	26 (56.5)	18 (39.1)
血小板減少症	16 (44.4)	9 (25.0)	9 (90.0)	7 (70.0)	25 (54.3)	16 (34.8)
白血球減少症	8 (22.2)	8 (22.2)	9 (90.0)	8 (80.0)	17 (37.0)	16 (34.8)
リンパ球減少症	9 (25.0)	7 (19.4)	0	0	9 (19.6)	7 (15.2)
FN	8 (22.2)	8 (22.2)	0	0	8 (17.4)	8 (17.4)
低フィブリノゲン血症	1 (2.8)	1 (2.8)	4 (40.0)	2 (20.0)	5 (10.9)	3 (6.5)
後天性アンチトロンビンIII欠乏症	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
好酸球増加症	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	19 (52.8)	0	1 (10.0)	0	20 (43.5)	0
疲労	2 (5.6)	0	4 (40.0)	0	6 (13.0)	0
末梢性浮腫	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	3 (6.5)	1 (2.2)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
注入部位発疹	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.2)	1 (2.2)
免疫系障害						
CRS	14 (38.9)	2 (5.6)	5 (50.0)	0	19 (41.3)	2 (4.3)
低γグロブリン血症	4 (11.1)	0	2 (20.0)	0	6 (13.0)	0
胃腸障害						
便秘	7 (19.4)	0	1 (10.0)	0	8 (17.4)	0
下痢	5 (13.9)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	6 (13.0)	1 (2.2)
悪心	5 (13.9)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (13.0)	1 (2.2)
腹痛	4 (11.1)	1 (2.8)	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)
嘔吐	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	3 (6.5)	0
メレナ	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
神経系障害						
頭痛	7 (19.4)	0	0	0	7 (15.2)	0
振戦	5 (13.9)	1 (2.8)	0	0	5 (10.9)	1 (2.2)
失語症	4 (11.1)	3 (8.3)	0	0	4 (8.7)	3 (6.5)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
感染症および寄生虫症						
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
代謝及び栄養障害						
低マグネシウム血症	6 (16.7)	0	1 (10.0)	0	7 (15.2)	0
低カリウム血症	5 (13.9)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	6 (13.0)	1 (2.2)
食欲減退	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	2 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害						
骨痛	4 (11.1)	0	0	0	4 (8.7)	0
四肢痛	4 (11.1)	0	0	0	4 (8.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	2 (4.3)	0
発疹	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	2 (4.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	4 (11.1)	0	0	0	4 (8.7)	0
しゃっくり	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	3 (6.5)	0
低酸素症	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (4.3)	2 (4.3)
精神障害						
錯乱状態	6 (16.7)	3 (8.3)	1 (10.0)	0	7 (15.2)	3 (6.5)
譫妄	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (10.0)	0	3 (6.5)	2 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症						

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	コホート 1 (36 例)		コホート 3 (10 例)		全体 (46 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
アレルギー性輸血反応	0	0	2 (20.0)	0	2 (4.3)	0
処置後出血	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)						
腫瘍周囲浮腫	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.2)	1 (2.2)

重篤な有害事象は、20/46 例 (43.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS7 例 (15.2%)、錯乱状態 5 例 (10.9%)、FN、失語症、振戻各 4 例 (8.7%)、貪食細胞性組織球症、カンジダ性敗血症、記憶障害、傾眠、譫妄、失見当識、腹痛各 2 例 (4.3%) であった。このうち、CRS7 例、錯乱状態 5 例、失語症、振戻各 4 例、FN3 例、記憶障害、傾眠、譫妄、失見当識、貪食細胞性組織球症、カンジダ性敗血症各 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 5.3.5.2.3) 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 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」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、tiNHL、HGBCL 及び FL3B 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3年2月1日

### 申請品目

[販売名]	ブレヤンジ静注
[一般的名称]	リソカブタゲン マラルユーセル
[申請者]	セルジーン株式会社
[申請年月日]	令和2年6月22日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 患者を対象とした 017001 試験及び BCM-001 試験において、主要評価項目である全奏効割合について、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、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 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、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 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、017001 試験及び BCM-001 試験に組み入れられた患者の組織型及び前治療歴の詳細等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、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。

- ・ 国内診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編））では、対象となる病型の難治性又は再発の患者のうち自家造血幹細胞移植の適応のある患者に対しては自家 HSCT を併用した大量化学療法を行うことが推奨されていることから、難治性又は再発の患者のうち自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に対して本品の投与が推奨されると考えられること。
- ・ 本品の投与対象となる FL3B 患者の化学療法歴について、FL3B と診断された後の化学療法歴が 2 回以上であることを明確にする必要があること。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、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、以下のように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、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、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く、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- ・ 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した
- ・ 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した
- ・ 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

<効能、効果又は性能に関する使用上の注意>

- ・ 濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、Grade 3Bと診断された後に、2回以上の化学療法により完全奏効が得られなかつた又は治療後に再発した患者に投与すること。
- ・ 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。

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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、LD 化学療法及び本品投与時の infusion reaction に関する注意喚起の内容等を整備した上で、【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。

##### 【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、1～10°C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

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130°C以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10<sup>6</sup>～

$50 \times 10^6$  個) 及び CD4 陽性細胞 ( $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$  個) を、合計細胞数が体重を問わず  $100 \times 10^6$  個を目標 (範囲 :  $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$  個) に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1 (範囲 : 0.8~1.2) となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。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する使用上の注意>

患者の細胞採取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。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- ・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象（肺障害、心障害、低血圧等）の持続
- ・コントロール不良な活動性の感染症、炎症性疾患
- ・活動性の移植片対宿主病（GVHD）

#### 前処置

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。

#### 本品の投与

1. 本品の輸送容器の患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
2. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。
3. 本品の解凍時に、外箱及び全てのバイアルの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。  
また、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の 2 種のバイアル（最大各 4 本）を同時に解凍すること。
4. 本品の投与 30~60 分前に、infusion reaction のリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬を投与すること。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、トリリズマブ（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. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
7. 室温で完全に融解してから本品を投与すること。また、凍結保存条件下からバイアルを取り出してから 2 時間以内に本品の投与を完了させること。融解後の再凍結は行わないこと。
8. CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の 2 種のバイアルは、別々に扱うこと。
9. 各バイアルの出荷証明書に記載されている量を確認し、各バイアル用の適切なサイズのシリンジを準備し、患者識別情報が記載されたラベルをそれぞれのシリンジに貼付する。各バイアルの内容物を各シリンジで採取し、採取した量が出荷証明書に記載されている量と一致していることを確認すること。

10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
12. 本品の投与時には、シリンジの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
13. 本品は、CD8 陽性細胞から投与すること。
14. 本品は、約 0.5mL/分の速度で静脈内投与すること。
15. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

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おける安全性の検討事項として「過敏症」を追加することが必要であると判断した。

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。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえて製造販売後調査計画を整備するよう申請者に求め、申請者より表 63 に示す製造販売後調査の骨子（案）が提出されたので、これを了承した。なお、申請者より、本品の投与対象となる患者の適応範囲が成人であり、小児に使用されることは想定されないことから、申請時に設定していた「小児への投与」は削除する旨説明された。

**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等を検討すること
調査方法	全例調査方式 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	再発または難治性の DLBCL、PMBCL、HGBCL、tiNHL 及び FL3B 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、マクロファージ活性化症候群（血球貪食性リンパ組織球症）、TLS、血球減少（骨髄機能不全を含む）、自己免疫障害、移植片対宿主病の増悪、二次発がん（レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入変異に起因する発がんを含む）、過敏症、脳浮腫、妊娠及び授乳への影響及び長期の安全性

## 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 号及び薬食機参発 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・動物由来成分は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。また、ウイルスベクターの製造に用いられるHEK293T/17細胞から調製されたMCB及びWCBについては、広範なウイルス試験が実施されており、特段の問題はないと考えられること。

## 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	訂正前	訂正後
33	16	OS の中央値の範囲は <u>7.9～13.4</u> カ月	OS の中央値の範囲は <u>3.4～9.4</u> カ月
36	7	不明 4 例	不明 4 例（有害事象名が死亡として報告された 1 例含む）
49	表 49	下表のとおり	

<訂正前>

表 49 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
017001 試験 (DLBCL コホート)								
5	女	斑状丘疹状皮疹	3	非重篤	22	5	なし	回復
017001 試験 (MCL コホート)								
7	男	ショック	4	重篤	10	—	あり	未回復
BCM-001 試験								
6	男	斑状丘疹状皮疹	3	非重篤	15	—	あり	未回復

<訂正後>

表 49 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
017001 試験 (DLBCL コホート)								
5	女	斑状丘疹状皮疹	3	非重篤	22	6	なし	回復
017001 試験 (MCL コホート)								
7	男	ショック	4	重篤	10	—	あり	未回復
BCM-001 試験								
6	男	斑状丘疹状皮疹	3	非重篤	15	—	あり	未回復

## 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、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、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く、自家造血幹細胞移植の適応がない患者又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者で、以下のいずれかを満たす場合に限る。

- 形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫以外の大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の患者では、初発の患者では 2 回以上の化学療法歴、再発の患者では再発後に 1 回以上の化学療法歴があり、化学療法により完全奏効が得られなかった又は治療後に再発した
- 濾胞性リンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後の 1 回以上を含む、通算 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した
- 濾胞性リンパ腫以外の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が形質転換した形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫の場合には、形質転換後に 2 回以上の化学療法歴があり、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は化学療法後に再発した

## [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。

### 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、1～10°C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

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-130°C以下）で凍結保存する。

### 4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の 2 日前から 7 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。

フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。

### 5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（20×10<sup>6</sup>～

$50 \times 10^6$  個) 及び CD4 陽性細胞 ( $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$  個) を、合計細胞数が体重を問わず  $100 \times 10^6$  個を目標 (範囲 :  $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$  個) に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1 (範囲 : 0.8 ~1.2) となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。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]

略語	英語	日本語
AP	activator protein	活性化タンパク質
ATCC	American Type Culture Collection	
AUC <sub>0-28</sub>	Area under the concentration-time curve through 28 days after infusion	投与から投与 28 日後までの曲線下面積
BAV	bovine adenovirus	ウシアデノウイルス
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
BCM-001 試験		JCAR017-BCM-001 試験
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
BTv	bluetongue virus	ブルータングウイルス
[ ]細胞	[ ] cell	[ ] 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
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
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
Cmax	Maximum observed concentration	最高血中濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPE	cytopathic effect	細胞変性効果
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	奏効持続期間
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸がん臨床試験グループ パフオーマンスステータス
[ ]	[ ]	[ ]
EGFRt	Truncated epidermal growth factor receptor	部分型ヒト上皮成長因子受容体
EOP	end of product cell	製造終了後細胞
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FL3B	follicular lymphoma grade 3B	濾胞性リンパ腫 グレード 3B
FMC63 scFv		抗 CD19 マウスマノクローナル抗体 (マウスマハイブリドーマ細胞株 FMC63) 由来の単鎖可変領域
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
GC	genome copy	
HAD	haemadsorption	赤血球吸着
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

HEV	hepatitis E virus	E型肝炎ウイルス
HEK293T/17 細胞	human embryonic kidney 293T/17	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293T/17
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
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
HSV	herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
IBRV	Infectious bovine rhinotracheitis virus	ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス
ICU	intensive care unit	集中治療室
IFN- $\gamma$	interferon-gamma	インターフェロン $\gamma$
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織染色
iiNT		治験責任医師により特定された神経毒性
IL	interleukin	インターロイキン
Juno社	Juno Therapeutics, Inc.	
K562 細胞		ヒト慢性骨髓性白血病細胞
LD 化学療法	Lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
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 Japanese version	ICH国際医薬品用語集
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MRC-5 細胞		ヒト胎児肺線維芽細胞
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCNガイド ライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas	
NFAT	nuclear factor of activated T-cells	活性化T細胞核因子
NF- $\kappa$ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	活性化B細胞の核因子 $\kappa$ 軽鎖エンハンサー
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NHP	non-human primate	ヒト以外の靈長類
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NKT 細胞	natural killer T cell	ナチュラルキラーティー細胞
Nur77	nuclear hormone receptor-77	核ホルモン受容体-77
OS	overall survival	全生存期間
PAS集団	Primary analysis set	主解析対象集団
PAV	porcine adenovirus	ブタアデノウイルス
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血单核細胞
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission 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
PCNSL	Primary DLBCL of the CNS	中枢神経系原発びまん性大細胞型B細胞

		リンパ腫
PT	preferred term	基本語
PVB19	human parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RABV	rabies virus	狂犬病ウイルス
RCR	replication competent lentivirus	増殖性レンチウイルス
REO	reovirus	レオウイルス
RRE	Rev-responsive element	Rev 応答エレメント
scFv	single-chain variable fragment	単鎖可変領域
SD	stable disease	安定
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	ブタ伝染性胃腸炎ウイルス
tiNHL	transformed indrent non-Hodgkin lymphoma	形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫
t <sub>max</sub>	Time to maximum observed concentration	最高レベル到達時間
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壞死因子
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
VSV-G	glycoprotein of the vesicular stomatitis virus	水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
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 アミド	Cyclophosphamide Hydrate	シクロホスファミド水和物
承認申請		製造販売承認申請
セツキシマブ	Cetuximab (Genetical Recombination)	セツキシマブ (遺伝子組換え)
トリシリズマブ	Tocilizumab (Genetical Recombination)	トリシリズマブ (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		ブレヤンジ静注