

令和 4 年 8 月 3 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル
[販 売 名] キムリア点滴静注
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 日] 令和 3 年 11 月 29 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 4 年 8 月 3 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、承認して差し支えない。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。

本承認申請の承認条件

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

審査報告書

令和4年7月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] キムリア点滴静注
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月29日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

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

[申請区分] (3) 新効能再生医療等製品
[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(28再)第3号、平成28年5月25日付け薬生機発0525第1号)
[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の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]

1. 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合

2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では全身療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に全身療法を 1 回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ μ L 未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。

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

- 1) シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m²を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミドによる Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m²を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

1) シクロホスファミド（無水物として） 250 mg/m^2 を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m^2 を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) シクロホスファミドによる Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m^2 を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

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

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

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

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

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

[承認条件]

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

審査報告(1)

令和4年5月24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] キムリア点滴静注
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月29日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

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

[申請時の効能、効果又は性能]

- 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

(下線部追加)

[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>

- 白血球アフェレーシス

十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は -120°C 以下で凍結保存する。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は -120°C 以下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が~~1,000/ μL~~ を超える場合、本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、【臨床成績】の項を参照し、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μL 未満等の重度の血球減少を認める患者では、リンパ球除去化学療法を省略してもよい。

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

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

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

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

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

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

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

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

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

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

（下線部追加、取消線部削除）

[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.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
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.....	5
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.....	5
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.....	6
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.....	6
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.....	17
8. 臨床試験において認められた有害事象等.....	18
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.....	19
10. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

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

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

本邦では、本品は、平成 31 年 3 月に「再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病」及び「再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」¹⁾ を適応対象として承認されている。

なお、本品は、「CD19 陽性濾胞性リンパ腫」を予定される【効能、効果又は性能】として、平成 28 年 5 月 25 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（28 再）第 3 号）。

1.2 開発の経緯等

申請者により、B 細胞リンパ腫の一種である FL に対し、再発又は難治性の FL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（E2202 試験）が、2018 年 11 月から実施された。

米国及び欧州では、E2202 試験の成績に基づき、2021 年 8 月に再発又は難治性の FL の効能、効果又は性能を追加する本品の一変申請が行われており、欧州では 2022 年 4 月に「Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy.」を効能、効果又は性能として承認され、米国では審査中である。

本邦においては、申請者により、E2202 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、E2202 試験の成績に基づき、再発又は難治性の FL に関する【効能、効果又は性能】を追加する本品の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床安全性に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 令和 3 年 4 月に「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」に変更された。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「製品の体内動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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 1 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	E2202	II	再発又は難治性の FL 患者	98 例	抗 CD19 CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個を単回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、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 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : E2202 試験 <2018 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 3 月 29 日] >)

再発又は難治性の FL 患者 (目標登録症例数 113 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、本邦を含む 12 カ国の 30 施設 (日本 3 施設) で実施された。主な選択・除外基準は、表 2 のとおりであった。

表 2 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">以下のいずれかを満たす再発又は難治性の FL (グレード 1~3A) の 18 歳以上の患者。<ul style="list-style-type: none">➤ 二次治療以降の全身療法 (抗 CD20 抗体及びアルキル化剤を含む) に難治性、又は二次治療以降の全身療法終了後 6 カ月以内に再発。➤ 抗 CD20 抗体による維持療法 (二次治療以降の全身療法 (抗 CD20 抗体及びアルキル化剤を含む) 終了後) の実施中、又は終了後 6 カ月以内の再発。➤ 自家 HSCT 後の再発。ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">組織学的形質転換の所見、グレード 3B の FL。同種 HSCT、がんに対する遺伝子治療、養子 T 細胞療法又は CD19 を標的とした治療の実施歴のある患者。悪性腫瘍の活動性の CNS 浸潤のある患者。

本試験は、スクリーニング期 (スクリーニング及び白血球アフェレーシスから登録まで)、前処置期 (登録後から LD 化学療法までの期間、本品製造期間)、治療・追跡調査期 (本品投与後から本品投与後 24 カ月まで) から構成された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR 発現生 T 細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。

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、本品投与の2日前までに前処置として以下のLD化学療法を完了しておくこととされた。ただし、末梢血白血球数が1,000/ μ L未満等、患者の状態に応じて治験責任医師の判断によりLD化学療法を省略してよいとされた。

<LD化学療法>

- シクロホスファミド 250 mg/m²及びフルダラビン 25 mg/m²をいずれも1日1回3日間点滴静脈内投与
- シクロホスファミドによるGrade 4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はシクロホスファミドを含むレジメンに対して抵抗性の場合、ベンダムスチン 90 mg/m²を1日1回、2日間連続で点滴静脈内投与

スクリーニング期及び前処置期に、病勢コントロールのために、治験責任医師により適切と判断された化学療法（ブリッジング療法）を行うことが許容された。

本試験の目標症例数は、本試験の主要評価項目であるCR割合の期待値を30%、閾値を15%として有意水準片側2.5%の下で検出力90%を確保するための症例数は90例と算出され、製造失敗や被験者の状態の悪化等の理由によって登録被験者の20%が投与を受けないとの仮定のもと、目標登録症例数は113例、目標投与例数は90例と設定された。

白血球アフェレーシスを受け、アフェレーシス産物が受入基準を満たした98例が登録されたが、1例は本品投与前に受けたブリッジング療法により奏効が得られたため、治験責任医師の判断により治験が中止された。本品の投与を受けた97例全例が安全性の解析対象集団、ベースライン時にIRC判定による測定可能病変が認められなかった3例を除く94例が有効性解析対象集団とされた。日本人は9例が登録され、全例に本品が投与され、1例はベースライン時にIRC判定による測定可能病変が認められなかった。

有効性について、本試験の主要評価項目はLugano分類（J Clin Oncol 2014, 32: 3059-68）に基づくIRC判定によるCR割合とされた。

本品の投与を受けた最初の約50例の患者が投与から少なくとも6カ月間の追跡調査を完了するか又は早期に試験を中止した時点において、有効性を確認するための中間解析を実施する計画とされた。中間解析（2020年5月26日データカットオフ）における主要評価項目の結果は表3のとおりであり、IRCの判定に基づくCR割合 [99.5% CI] (%) は65.4 [45.1, 82.4] と、閾値15%²⁾に対して統計的に有意であった。

²⁾ 2ライン以上の治療歴のある再発又は難治性FL患者にidelalisibを投与した試験では、CR割合が14%であったことから（Haematologica 2017; 102: e156-9）閾値を15%と設定した。

表 3 中間解析時の最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2020 年 5 月 26 日データカットオフ）

	例数 (%)
	52 例
CR	34 (65.4)
PR	9 (17.3)
SD	1 (1.9)
PD	7 (13.5)
不明	1 (1.9)
CR 割合 [99.5%CI] (%) *1	65.4 [45.1, 82.4]
p 値 (片側) *2	<0.0001
奏効 (CR 又は PR)	43
奏効割合 [95%CI] (%) *1	82.7 [69.7, 91.8]

*1 : Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 0.25%、閾値 15%に対する二項検定、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法として O'Brien-Fleming 型の Lan-DeMets の α 消費関数法が用いられた。

本品の投与を受けた約 90 例の患者が投与から少なくとも 6 カ月間の追跡調査を完了するか又は早期に試験を中止した時点において、主解析を行うこととされた。主解析（2020 年 9 月 28 日データカットオフ）における主要評価項目の結果は表 4 のとおりであり、IRC の判定に基づく CR 割合 [95% CI] (%) は 66.0 [55.5, 75.4] であった。

表 4 主解析時の最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2020 年 9 月 28 日データカットオフ）

	例数 (%)
	94 例
CR	62 (66.0)
PR	19 (20.2)
SD	3 (3.2)
PD	9 (9.6)
不明	1 (1.1)
CR 割合 [95%CI] (%) *1	66.0 [55.5, 75.4]
奏効 (CR 又は PR)	81
奏効割合 [95%CI] (%) *1	86.2 [77.5, 92.4]

*1 : Clopper-Pearson 法

また、本品の投与を受けた約 90 例の患者が投与から少なくとも 12 カ月間の追跡調査を完了するか又は早期に試験を中止した時点において追跡調査解析（2021 年 3 月 29 日データカットオフ）が実施され、追跡調査解析における主要評価項目の結果は表 5 のとおりであった。日本人集団における CR 割合 [95% CI] (%) は 100 [63.1, 100.0] であった。

表 5 追跡調査解析時の最良治療効果（IRC 判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 29 日データカットオフ）

	例数 (%)
	94 例
CR	65 (69.1)
PR	16 (17.0)
SD	3 (3.2)
PD	9 (9.6)
不明	1 (1.1)
CR 割合 [95%CI] *1	69.1 [58.8, 78.3]
奏効 (CR 又は PR)	81
奏効割合 [95%CI] (%) *1	86.2 [77.5, 92.4]

*1 : Clopper-Pearson 法

安全性（2021 年 3 月 29 日データカットオフ）について、本品投与後の死亡は 7 例認められ、いずれも本品投与後 30 日以降であった。死因について、病勢進行による死亡は 5 例、有害事象による死亡は 1 例（CRS³⁾、日本人）、その他の原因による死亡は 1 例（安楽死⁴⁾）であった。CRS の 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 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 FL 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.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、再発又は難治性の FL 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。

E2202 試験の対象とされた再発又は難治性の FL について、CR が得られた患者の予後は良好であると報告（Haematologica 2017; 102: e156-9 等）されていること等を考慮すると、当該疾患において CR が得られることは臨床的に意義があると考えたことから、E2202 試験の主要評価項目として CR 割合を設定した。なお、奏効の判定基準としては、国際的に用いられている Lugano 基準を用いることとした。

³⁾ 71 歳男性、本品投与後 7 日目に CRS (Grade 1) が発現し 30 日目に回復した。口内炎、肺炎、貧血、血小板数減少及び好中球減少症が発現し持続する中、345 日目に脳症 (Grade 3)、高サイトカイン血症、敗血症及び血圧低下が発現した。抗生物質、デキサメタゾン、ノルアドレナリン投与及び人工呼吸管理が行われるが状態は悪化。治験担当医師により、CRS による症状で、本品との関連ありと診断された。トシリズマブ、高用量コルチコステロイド及びバソプレシンが投与され、374 日目にアダリムマブ及び抗胸腺細胞免疫グロブリンが投与されたが、375 日目に死亡した。血中 CAR 導入遺伝子レベルは本品投与後 3 カ月時点で 96 copies/μg であったが、6 カ月時点及び 9 カ月時点は定量下限以下であった。12 カ月時点（死亡の 2 週間前）及び死亡時の測定検体は採取されておらず、本品との関連性を裏付ける検査結果は得られなかった。また、剖検の結果、マクロファージ活性化症候群が確認された。FL の再発を示唆する所見は認められなかった。脳を含むマクロファージ凝集部位の CD19 免疫組織染色では CD19 陽性細胞は認められず、本品との関連性を特定するには至らなかった。

⁴⁾ 51 歳女性、本品投与後 4 日目に CRS (Grade 1) が発現し、翌日に Grade 2 に悪化した。トシリズマブが投与され、9 日目に回復したが、同日に ICANS (Grade 1) が発現し、11 日目に Grade 4 に悪化した。治療により 16 日目に回復した。12 日目にヒトヘルペスウイルス 6 脳炎を発現し、21 日目に回復した。本品投与から約 8 カ月後に、非流暢性失語症及び軽度の左不全麻痺が認められた。治験担当医師により PML (Grade 2)、本品との因果関係ありと判断された。265 日目に PML は Grade 3 に悪化し、神経症状の進行により被験者は安楽死を選択し、302 日目に死亡した。なお、PML の確定診断は行われていない。

E2202 試験の中間解析（2020年5月26日データカットオフ）において、IRCの判定に基づくCR割合 [99.5%CI]（%）は65.4 [45.1, 82.4] であり、事前に設定した有効性の基準（15%）を上回る結果が得られた。さらに、主解析（2020年9月28日データカットオフ）及び追跡調査解析（2021年3月29日データカットオフ）におけるIRCの判定に基づくCR割合 [95%CI]（%）は、それぞれ66.0 [55.5, 75.4] 及び69.1 [58.8, 78.3] であった。

副次評価項目については、追跡調査解析（2021年3月29日データカットオフ）のDORの中央値 [95%CI]（カ月）は推定不能 [15.6, 推定不能] であり、PFSの中央値 [95%CI]（カ月）は18.4 [12.3, 推定不能] であった。また、追跡調査解析（2021年3月29日データカットオフ）のOSの中央値は推定できず、全生存割合 [95%CI]（%）は、12カ月時点では95.3 [88.0, 98.2]、18カ月時点では91.6 [81.7, 96.2] であった。

再発又は難治性のFL患者に関する臨床試験の報告（Lancet Oncol 2020; 21:1433-42、Lancet Oncol 2016; 17:1081-93等）におけるCR割合は9.4~46%、PFSの中央値の範囲は10.9~39.4カ月、OSの中央値の範囲は49.1~109.7カ月、2年全生存割合は86~93%であること、及びFLにおいて治療を重ねるごとにCR割合等の有効性が低下することが報告されていること（Ann Hematol 2020; 99: 2133-9）を踏まえると、E2202 試験において本品の有効性が示される結果が得られたと考える。

また、日本人患者（8例）におけるCR割合 [95%CI]（%）は100 [63.1, 100.0] であり、DORの中央値 [95%CI]（カ月）は推定不能 [6.5, 推定不能]、PFSの中央値 [95%CI]（カ月）は推定不能 [9.5, 推定不能]、OSの中央値 [95%CI]（カ月）は推定不能 [12.3, 推定不能] 及び12カ月時点での全生存割合 [95%CI]（%）は100 [100.0, 100.0] であったことから（2021年3月29日データカットオフ）、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。

機構は、上記の申請者の説明は理解可能であり、E2202 試験の結果から、再発又は難治性のFLに対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

6.R.2 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、再発又は難治性のFL患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の【効能、効果又は性能】承認時に注意が必要と判断された有害事象⁵⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認の【効能、効果又は性能】と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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、FL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.2.1 本品の安全性プロファイルについて

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。

E2202 試験における安全性の概要（2021年3月29日データカットオフ）は、表6のとおりであった。

⁵⁾ CRS、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（平成31年2月4日付け審査報告書 キムリア点滴静注）

表 6 安全性の概要 (E2202 試験、安全性解析対象集団、2021 年 3 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体	
	97 例	
全有害事象	96 (99.0)	
Grade 3 以上の有害事象	76 (78.4)	
重篤な有害事象	42 (43.3)	
本品投与後 30 日以内の死亡	0	
本品投与後 30 日超の死亡	7 (7.2)	

E2202 試験における重篤な有害事象の発現状況は、「8.1 国際共同第 II 相試験 (E2202 試験)」の項のとおりであった。

また、申請者は、本品の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

E2202 試験における日本人集団及び外国人集団の安全性の概略は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の国内外差の概要 (E2202 試験、安全性解析対象集団、2021 年 3 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人集団 9 例	外国人集団 88 例
全有害事象	9 (100)	87 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	9 (100)	67 (76.1)
重篤な有害事象	2 (22.2)	40 (45.5)
本品投与後 30 日以内の死亡	0	0
本品投与後 30 日超の死亡	1 (11.1)	6 (6.8)

外国人集団と比較して、日本人集団で発現率が 20%以上高かった全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 日本人集団での発現割合が外国人集団と比較して 20%以上高かった有害事象 (E2202 試験、安全性解析対象集団、2021 年 3 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	日本人集団 9 例	外国人集団 88 例
低 γ グロブリン血症	5 (55.6)	9 (10.2)
口内炎	3 (33.3)	0
リンパ球減少症	3 (33.3)	5 (5.7)
血小板減少症	4 (44.4)	15 (17.0)
好中球減少症	6 (66.7)	35 (39.8)
低リン血症	3 (33.3)	6 (6.8)
FN	3 (33.3)	9 (10.2)
Grade 3 以上の有害事象		
低リン血症	3 (33.3)	2 (2.3)
リンパ球減少症	3 (33.3)	5 (5.7)
好中球減少症	6 (66.7)	35 (39.8)
FN	3 (33.3)	9 (10.2)

日本人の被験者数は限られており、本品の安全性の国内外差を比較するには限界があるものの、本品の安全性プロファイルに日本人集団と外国人集団で明らかな違いは認められなかった。

さらに、申請者は、FL を対象とした E2202 試験における本品の用法及び用量が、既承認の【効能、効果又は性能】である DLBCL を対象とした C2201 試験における本品の用法及び用量と同様であることを踏まえ、FL と既承認の【効能、効果又は性能】である DLBCL との本品の安全性の違いについて、以下のように説明している。

FL を対象とした E2202 試験と DLBCL を対象とした C2201 試験⁶⁾の安全性の概要は表 9 のとおりであった。

表 9 既承認効能 (DLBCL) を対象とした臨床試験との安全性の比較 (E2202 試験 (2021 年 3 月 29 日データカットオフ) 及び C2201 試験 (2017 年 12 月 8 日データカットオフ)、安全性解析対象集団)

	例数 (%)	
	E2202 試験 97 例	C2201 試験 111 例
全有害事象	96 (99.0)	111 (100)
Grade 3 以上の有害事象	76 (78.4)	99 (89.2)
重篤な有害事象	42 (43.3)	72 (64.9)
死亡に至った有害事象	2 (2.1)	9 (8.1)
CRS	48 (49.5)	64 (57.7)
神経障害 (SOC「神経系障害」 又は SOC「精神障害」)	42 (43.3)	68 (61.3)
感染症	48 (49.5)	60 (54.1)
血球減少症	76 (78.4)	85 (76.6)

C2201 試験と比較して E2202 試験において発現率が 5%以上高かった有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 C2201 試験と比較して E2202 試験において発現率が 5%以上高かった有害事象 (E2202 試験 (2021 年 3 月 29 日データカットオフ) 及び C2201 試験 (2017 年 12 月 8 日データカットオフ)、安全性解析対象集団)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)	
	E2202 試験 97 例	C2201 試験 111 例
好中球減少症	41 (42.3)	22 (19.8)
リンパ球減少症	8 (8.2)	1 (0.9)
血小板減少症	19 (19.6)	14 (12.6)
リンパ球数減少	9 (9.3)	3 (2.7)
低 γ グロブリン血症	14 (14.4)	9 (8.1)
SARS-Cov-2 検査陰性	6 (6.2)	0
白血球減少症	8 (8.2)	3 (2.7)
筋痙縮	7 (7.2)	2 (1.8)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	41 (42.3)	22 (19.8)
リンパ球減少症	8 (8.2)	0
白血球減少症	8 (8.2)	1 (0.9)
リンパ球数減少	8 (8.2)	2 (1.8)

C2201 試験と比較して E2202 試験において発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (E2202 試験 : 8/97 例 (8.2%)、C2201 試験 : 4/111 例 (3.6%)、以下同順)、扁平上皮癌 (2/97 例 (2.1%)、0%) 及び胸水 (2/97 例 (2.1%)、0%) であった。また、C2201 試験と比較して E2202 試験において発

⁶⁾ 再発又は難治性の成人 DLBCL 患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験。本品の用法及び用量は、CAR 発現 T 細胞として 5.0×10^8 個 (許容用量 $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個) を目標用量として単回静脈内投与することとされた。(平成 31 年 2 月 4 日付け審査報告書 キムリア点滴静注)

現率が高かった死亡に至った有害事象は、急性呼吸不全(1/97例(1.0%)、0%)及びCRS(1/97例(1.0%)、0%)であった。

以上、E2202試験で確認された本品の安全性プロファイルは既承認の【効能、効果又は性能】で認められた安全性プロファイルと同様であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

E2202試験では、CRS等の重篤な有害事象が高頻度に認められており、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。安全性の国内外差について、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が、外国人集団と比較して日本人集団では低 γ グロブリン血症等の発現割合が高いことから、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。

また、既承認の【効能、効果又は性能】であるDLBCLを対象としたC2201試験と比較してE2202試験で発現率が高かった好中球減少症等についても注意が必要である。

一方で、上記の有害事象はいずれも本品の既知の有害事象であること、既に添付文書において定期的に血液検査を実施することが注意喚起されていること等を考慮すると、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、FL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 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の一変申請時の【効能、効果又は性能】は、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定されていた。

また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項に、「2回以上の治療が無効又は治療後に再発した患者に投与すること。」が設定されていた。

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 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【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>を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能、効果又は性能】(本一変申請時より下線部追加)

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

- 初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>(本一変申請時より下線部追加、取消線部削除)

2回以上の治療が無効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。

6.R.3.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

本品の臨床的位置付けについて、国内外の診療ガイドラインにおいて、FLに対する本品の記載はなかった。

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。

E2202 試験において、2 つ以上の前治療歴がある再発又は難治性の FL 患者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、本品は当該患者に対する新たな治療選択肢になると考える。したがって、本品の【効能、効果又は性能】として「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を設定するとともに、E2202 試験の対象は 2 つ以上の前治療歴がある再発又は難治性の FL 患者であったことを踏まえ、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞に以下を記載する。

- 2 回以上の治療が無効又は治療後に再発した患者に投与すること。

機構は、申請者に対し、E2202 試験で除外基準に設定されていた FL のグレード 3B に本品の投与が推奨されるのか説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

FL のグレード 3B に対する本品の使用経験は以下のとおり限られており、本品の投与を推奨できるデータは得られていないことから、添付文書の【臨床成績】の項に、E2202 試験では FL のグレード 1、2 及び 3A を組み入れたことを記載する。

- 再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL を対象に二次治療としての本品と標準治療を比較検討した H2301 試験において、FL のグレード 3B の患者 5 例に本品が投与され、2 例で奏効（PR 及び CR 各 1 例）が認められ、安全性プロファイルは既承認の【効能、効果又は性能】において認められたものと同様であった。
- CIBMTR レジストリからの製造販売後データ（データカットオフ日：20██年██月██日）より、海外において本品が投与された FL のグレード 3B の患者は 1 例であり、PR が認められ、安全性について CRS（Grade 1）の発現が報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の【効能、効果又は性能】について、E2202 試験に基づき設定することは概ね可能である。ただし、前治療歴について、本品の投与により CRS 等の重篤な有害事象が発現する可能性は極めて高いことを考慮すると、E2202 試験で対象となった FL 患者以外の患者に対する本品の投与は推奨されず、E2202 試験の対象患者の前治療歴を【効能、効果又は性能】において明確にする必要があると考える。また、組織型について、FL のグレード 3B に対し本品の投与を推奨できるデータは得られていないと考える。以上を踏まえ、E2202 試験の対象患者の組織型及び前治療歴の詳細を添付文書の【臨床成績】の項に記載し、以下を＜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。

- 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。

6.R.3.2 CD19 を標的とした CAR T 細胞治療歴のある患者に対する本品の投与について

申請者は、CD19 を標的とした CAR T 細胞による治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する本品の投与について、以下のように説明している。

本品の臨床試験及び製造販売後において、当該患者に対する本品の投与経験はなく、当該患者に対して本品を投与した際の有効性及び安全性は確立されていないことから、本品の投与は推奨できないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

6.R.4 用法及び用量又は使用方法について

本品の一変申請時の【用法及び用量又は使用方法】について、既承認の【用法及び用量又は使用方法】からの変更点は以下である。

① 「5. 投与前の前処置」における LD 化学療法を実施する条件等の記載について、以下のとおり設定する（既承認の【用法及び用量又は使用方法】より下線部追加、取消線部削除）。

「本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μ Lを超える場合、本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、【臨床成績】の項を参照し、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μ L未滿等の重度の血球減少を認める患者では、リンパ球除去化学療法を省略してもよい。」

② 「5. 投与前の前処置」に FL に係る LD 化学療法の用法及び用量として以下を設定する。

- シクロホスファミド（無水物として）250 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- シクロホスファミドによる Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m²を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

③ 「6. 本品の投与」に FL に係る本品の用法及び用量として以下を設定する。

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

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 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】を以下のように記載整備して設定することが適切と判断した。

【用法及び用量又は使用方法】（本一変申請時より下線部追加、取消線部削除）

<医療機関での白血球アフエレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフエレーシス

十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフエレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフエレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

3. 白血球アフェレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、~~【臨床成績】の項を参照し、~~前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/ μ L 未満等の重度の血球減少を認める患者では、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができるとしてもよい。

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

- 1) シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m²を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミドによる Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m²を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

- 1) シクロホスファミド（無水物として）250 mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m²を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) シクロホスファミドによる Grade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m²を 1 日 1 回 2 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

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

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

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

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

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

6.R.4.1 本品並びにLD化学療法の用法及び用量について

申請者は、本品の【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。

E2202試験の本品並びにLD化学療法の用法及び用量は、再発又は難治性のDLBCLを対象としたC2201試験で本品の有効性及び安全性が確認されたこと等に基づき設定した。

E2202試験の結果、日本人を含む再発又は難治性のFL患者に対し、本品投与の2～6日前までにLD化学療法⁷⁾を実施し、その後本品をCAR発現生T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）投与した結果本品の有効性及び安全性が示されたことから、当該試験の用法及び用量に基づき本品の【用法及び用量又は使用方法】を設定した。

また、LD化学療法については、E2202試験におけるLD化学療法の実施条件及びLD化学療法完了から本品投与までの間隔がC2201試験⁸⁾と同一ではないことを踏まえ、添付文書の【臨床成績】の項に臨床試験におけるLD化学療法の詳細を記載した上で、【臨床成績】の項を参照にする旨及び重度の血球減少が認められた患者ではLD化学療法を省略できる旨を【用法及び用量又は使用方法】に追記する。

機構が考察した内容は、以下の通りである。

上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、E2202試験では患者の状態によりLD化学療法を省略してよいとされており、LD化学療法の実施は患者の状態に応じて検討されていたこと等から、【用法及び用量又は使用方法】に患者の状態によりLD化学療法を省略することができることを明記した上で記載を整備することが適切と判断した。また、LD化学療法に関し【臨床成績】の項を参照する旨については、【用法及び用量又は使用方法】に追記するのではなく、前処置に係る＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞を整備して以下のとおり設定することが適切と判断した。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞（抜粋）（本一変申請時より下線部追加、取消線部削除）

- 前処置

末梢血中の白血球数が~~1,000/ μ L~~超の場合、移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与し、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施で用いられた化学療法剤については、【臨床成績】の項を参照すること。

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FL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。

⁷⁾ 以下のいずれかのLD化学療法を実施した。なお、末梢血白血球数が1,000/ μ L未満等、患者の状態に応じて治験責任医師の判断によりLD化学療法は省略可能とされた。

- シクロホスファミド 250 mg/m²及びフルダラビン 25 mg/m²をいずれも1日1回3日間点滴静脈内投与
- シクロホスファミドによるGrade4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はシクロホスファミドを含むレジメンに対して抵抗性の場合、ベンダムスチン 90 mg/m²を1日1回、2日間連続で点滴静脈内投与

⁸⁾ 本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1,000/ μ Lを超える場合にLD化学療法が実施された。また、LD化学療法完了から本品投与までに2～14日の間隔が設けられた。

本調査の安全性の検討事項については、E2202 試験において認められた本品の安全性プロファイルが既承認の【効能、効果又は性能】で認められた安全性プロファイルと同様であったこと（6.R.2.1 参照）から、既承認の【効能、効果又は性能】に係る製造販売後調査において安全性検討事項⁹⁾として設定されている事象と同一の事象を設定した。

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3年間）及びE2202 試験において発現が認められた安全性検討事項の発現割合を考慮し、200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、最長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。

日本人のFL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FL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、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入れ可能と考える。

製造販売後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 国際共同第Ⅱ相試験（E2202 試験）

有害事象は96/97例（99.0%）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、76/97例（78.4%）に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は表11のとおりであった。

⁹⁾ CRS、感染症、重篤な神経系事象、TLS、正常B細胞の持続的枯渇/低 γ グロブリン血症、血球減少症を含む血液学的疾患、二次性悪性腫瘍、移植片対宿主病の悪化、脳浮腫、自己免疫疾患の新規発症又は増悪、感染因子の伝播、妊婦及び授乳婦への使用、HBV/HCV/HIV患者への使用、活動性の中樞神経系浸潤を有する患者への使用、長期安全性

表 11 全体での発現割合が 10%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

PT (MedDRA/J ver.24.0)	例数 (%)			
	日本人集団 9 例		全体 97 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	9 (100)	96 (99.0)	76 (78.4)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	6 (66.7)	6 (66.7)	41 (42.3)	41 (42.3)
貧血	1 (11.1)	1 (11.1)	25 (25.8)	16 (16.5)
血小板減少症	4 (44.4)	2 (22.2)	19 (19.6)	11 (11.3)
FN	3 (33.3)	3 (33.3)	12 (12.4)	12 (12.4)
胃腸障害				
下痢	2 (22.2)	1 (11.1)	21 (21.6)	1 (1.0)
悪心	0	0	15 (15.5)	2 (2.1)
便秘	1 (11.1)	0	14 (14.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	1 (11.1)	0	19 (19.6)	1 (1.0)
疲労	0	0	16 (16.5)	3 (3.1)
免疫系障害				
CRS	6 (66.7)	1 (11.1)	48 (49.5)	1 (1.0)
低γグロブリン血症	5 (55.6)	0	14 (14.4)	1 (1.0)
臨床検査				
白血球数減少	0	0	21 (21.6)	17 (17.5)
好中球数減少	1 (11.1)	1 (11.1)	17 (17.5)	17 (17.5)
血小板数減少	1 (11.1)	1 (11.1)	10 (10.3)	6 (6.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	1 (11.1)	0	10 (10.3)	0
神経系障害				
頭痛	2 (22.2)	0	24 (24.7)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	0	0	12 (12.4)	0

重篤な有害事象は 42/97 例 (43.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 19 例 (19.6%)、肺炎 8 例 (8.2%)、FN 6 例 (6.2%)、発熱 3 例 (3.1%)、脳症、注入に伴う反応、好中球減少症、胸水及び扁平上皮癌各 2 例 (2.1%) であった。CRS 18 例、肺炎 3 例、FN 及び脳症各 2 例、急性腎障害、菌血症、胃腸潰瘍、舌炎、ICANS、注入に伴う反応、悪性黒色腫、筋痙縮、悪心、好中球減少症、直腸周囲膿瘍、ヘモフィルス性肺炎、PML、発熱、敗血症、扁平上皮癌、口内炎及び嘔吐各 1 例は、本品との関連が否定されなかった。

日本人集団において、重篤な有害事象は 2/9 例 (22.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、胃腸潰瘍、口内炎、CRS、肺炎、菌血症、敗血症、脳症、急性腎障害及び気胸各 1 例 (11.1%) であった。このうち、CRS、肺炎、敗血症、菌血症、脳症、口内炎、胃腸潰瘍及び急性腎障害各 1 例は、本品との関連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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）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、FL 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4年7月13日

申請品目

[販売名] キムリア点滴静注
[一般的名称] チサゲンレクルユーセル
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月29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.1 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FL患者を対象としたE2202試験において、主要評価項目であるCR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FL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.2 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のFL患者に対する本品投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の【効能、効果又は性能】承認時に注意が必要と判断された有害事象¹⁰⁾と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認の【効能、効果又は性能】と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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、FL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。

¹⁰⁾ CRS、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（平成31年2月4日付け審査報告書 キムリア点滴静注）

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.3 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、E2202試験の対象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、本申請に係る本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり、以下のように設定することが適切であると考えた。

【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

- 初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように本申請に係る本品の【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.4 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】の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり、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】(既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

<医療機関での白血球アフエレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフエレーシス

十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフエレーシス産物の凍結保存

採取後速やかに白血球アフエレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

3. 白血球アフエレーシス産物の輸送

凍結保存した白血球アフエレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。

5. 投与前の前処置

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

- (1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法
 - 1) シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - 2) シクロホスファミドによるGrade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド 150 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - (2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法
 - 1) シクロホスファミド（無水物として）250 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - 2) シクロホスファミドによるGrade 4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 mg/m²を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 注) GradeはCTCAE v.4.03に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

- (1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。
 - 体重50 kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
 - 体重50 kg超の場合には、CAR発現生T細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）
- (2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合
通常、成人には、CAR発現生T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個（体重問わず）を単回静脈内投与する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記のように【用法及び用量又は使用方法】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

製造販売後調査計画について、申請時には、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ての FL 患者を対象とする、調査予定症例数 200 例、観察期間を最大 8 年間とする製造販売後調査計画案が提示されていた。

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、製造販売後調査の計画については、申請者の計画どおり設定することで差し支えないと判断した。

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、専門協議での議論に加え、以下の点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 12 に示す製造販売後調査の骨子（案）が提出されたため、これを了承した。

- E2202 試験において同種 HSCT の治療歴のある患者及び活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への本品の投与経験はなかったことから、当該患者への本品の投与は推奨されず、FL 患者に対する本品の安全性の検討事項から「移植片対宿主病の悪化」及び「活動性の中枢神経系浸潤を有する患者への使用」は削除することが適切と考えられること。

表 12 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	本品の安全性及び有効性の評価
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	再発又は難治性の FL 患者
観察期間	最長 8 年間
予定症例数	200 例
主な調査項目	<安全性の検討事項> CRS、感染症、重篤な神経系事象、TLS、正常 B 細胞の持続的枯渇/低 γ グロブリン血症、血球減少症を含む血液学的疾患、二次性悪性腫瘍、脳浮腫、自己免疫疾患の新規発症又は増悪、感染因子の伝播、妊婦及び授乳婦への使用、HBV/HCV/HIV 患者への使用、長期安全性

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
10	13	再発又は難治性の FL 患者に関する臨床試験の報告（Lancet Oncol 2020; 21:1433-42、Lancet Oncol 2016; 17:1081-93 等）における CR 割合は 9.4～46%、PFS の中央値の範囲は 10.9～39.4 カ月、OS の中央値の範囲は 49.1～109.7 カ月、2 年全生存割合は 86～93% であること、及び FL において治療を重ねるごとに CR 割合等の有効性が低下することが報告されていること（Ann Hematol 2020; 99: 2133-9）を踏まえると、E2202 試験において本品の有効性が示される結果が得られたと考える。	再発又は難治性の FL 患者に関する臨床試験の報告（Lancet Oncol 2020; 21:1433-42、Lancet Oncol 2016; 17:1081-93 等）における CR 割合は 4～46%、PFS の中央値の範囲は 10.9～39.4 カ月、OS の中央値の範囲は 49.1～109.7 カ月、2 年全生存割合は 86～93% であること、及び FL において治療を重ねるごとに CR 割合等の有効性が低下することが報告されていること（Ann Hematol 2020; 99: 2133-9）を踏まえると、E2202 試験において本品の有効性が示される結果が得られたと考える。

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、承認申請された効能、効果又は性能及び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「CD19 陽性濾胞性リンパ腫」を予定される効能、効果又は性能として希少疾病用再生医療等製品に指定されていることから、今回追加する効能、効果又は性能に対して再審査期間は 10 年が適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

- 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では全身療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に全身療法を 1 回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

(下線部追加)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス
十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。
2. 白血球アフェレーシス産物の凍結保存
採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は -120°C 以下で凍結保存する。
3. 白血球アフェレーシス産物の輸送
凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は -120°C 以下で凍結保存する。
5. 投与前の前処置
本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ を超える場合、本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が $1,000/\mu\text{L}$ 未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。

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

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

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

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

注) Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。

6. 本品の投与
投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

- (1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合
通常、25歳以下（投与時）の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。
 - 体重 50 kg 以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
 - 体重 50 kg 超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（体重問わず）

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

（下線部追加、取消線部削除）

[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
C2201 試験		CCTL019C2201 試験
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
CI	confidence interval	信頼区間
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research	
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DOR	duration of response	奏効期間
E2202 試験		CCTL019E2202 試験
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO Clinical Practice Guidelines	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
H2301 試験		CCTL019H2301 試験
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN guidelines	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology	
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
scFv	single-chain variable fragment	単鎖可変領域

アダリムマブ	adalimumab (genetical recombination)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
シクロホスファミド	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
トシリズマブ	tocilizumab (genetical recombination)	トシリズマブ (遺伝子組換え)
バソプレシン	vasopressin	合成バソプレシン
フルダラビン	fludarabine phosphate	フルダラビンリン酸エステル
ベンダムスチン	bendamustine hydrochloride	ベンダムスチン塩酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
海外診療ガイドライン		NCCN guidelines 及び ESMO clinical practice guidelines
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 日本血液学会編
承認申請		製造販売承認申請
本品		キムリア点滴静注