

令和 4 年 12 月 12 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医 療 機 器 審 査 管 理 課

## 審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] アキシカブタゲン シロルユーセル  
[販 売 名] イエスカルタ点滴静注  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申 請 日] 令和 4 年 4 月 27 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 12 月 12 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。残余期間（令和 13 年 1 月 21 日まで）を再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

#### 承認条件

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

## 審査報告書

令和4年11月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] イエスカルタ点滴静注  
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] アキシカプタゲン シロルユーセル  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年4月27日  
[形状、構造、成分、分量又は本質]

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

[申請区分] (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：(30再)第8号、平成30年10月1日付け薬生機審発1001第1号  
[審査担当部] 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、本品目の自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴の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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、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以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない

- ~~自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者~~

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

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

シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 本品の投与

通常、成人には抗CD19 CART細胞として2.0×10<sup>6</sup>個/kg（体重）を目安に（体重100kg以上の患者の最大投与量は2×10<sup>8</sup>個を）、5分以上かけて30分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(変更なし)

[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9月16日

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

## 申請品目

- [販売名] イエスカルタ点滴静注  
[類別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品  
[一般的名称] アキシカプトゲン シロルユーセル  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年4月27日  
[形状、構造、成分、分量又は本質]

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

## [申請時の効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を 12 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行したが奏効が得られなかった又は再発した患者若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

(下線部追加、取消線部削除)

## [申請時の用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

## 1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

## 2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

## 3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存する。

#### 4. 投与前の前処置

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

シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 5. 本品の投与

通常、成人には抗CD19 CART細胞として2.0×10<sup>6</sup>個/kg（体重）を目安に（体重100kg以上の患者の最大投与量は2×10<sup>8</sup>個を）、5分以上かけて30分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

（変更なし）

### [目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 .....	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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 .....	4
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 .....	4
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.....	4
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 .....	19
8.	臨床試験において認められた有害事象等 .....	19
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.....	21
10.	審査報告（1）作成時における総合評価 .....	21

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

### 1.1 申請品目の概要

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

本品に遺伝子導入される CAR は、CD19 を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト CD28（細胞外ドメインの一部、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインの一部）、並びに細胞内シグナル伝達ドメインであるヒト CD3 $\zeta$ （細胞内ドメインの一部）から構成され、CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、CD19 陽性の B 細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本邦では、本品は再発又は難治性の LBCL（DLBCL、PMBCL、tFL 及び HGBCL）で、2 レジメン以上の治療歴のある自家 HSCT 適応患者又は 1 レジメン以上の治療歴のある自家 HSCT 非適応患者を適用対象として 2021 年 1 月に承認されている。

なお、本品は、「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」、「原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫」、「形質転換濾胞性リンパ腫」及び「高悪性度 B 細胞リンパ腫」を予定される〔効能、効果又は性能〕として、平成 30 年 10 月 1 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(30 再) 第 8 号）。

### 1.2 開発の経緯等

Kite 社により、LBCL に対する本品の臨床開発として、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）が 2018 年 1 月から実施された。

米国では、ZUMA-7 試験を主要な試験成績として 2021 年 9 月に承認申請が行われ、2022 年 4 月に以下の効能、効果又は性能で承認された。

YESCARTA is indicated for the treatment of:

- Adult patients with large B-cell lymphoma that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy.
- Adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma.

Limitations of Use: YESCARTA is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.

欧州では、ZUMA-7 試験を主要な試験成績として 2021 年 11 月に本品の承認申請が行われ、2022 年 9 月現在、審査中である。

今般、ZUMA-7 試験の成績に基づき、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 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、「効力又は性能を裏付ける試験に関する資料」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り、「非臨床安全性に関する資料」は提出されていない。

## 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

新たな「製品の体内動態に関する資料」として ZUMA-7 試験成績が提出されたが、初回承認時に提出された試験成績と同様であることを確認した。

## 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 1 に示す海外第Ⅲ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	海外	ZUMA-7	Ⅲ	自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者	359 例 ①180 例 ②179 例	①本品群 抗 CD19 CAR T 細胞として $2 \times 10^6$ 個/kg (最小投与量 $1 \times 10^6$ 個/kg、体重 100 kg 超では最大 $2 \times 10^8$ 個) を単回静脈内投与 ②標準治療群 2~3 週間を 1 サイクルとした救済化学療法を 2~3 サイクル実施し、奏効が認められた場合に自家 HSCT 併用 HDCT を実施	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 海外臨床試験

##### 6.1.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : ZUMA-7 試験 < 2018 年 1 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 :

2021年3月18日] >)

自家 HSCT 適応の再発又は難治性の LBCL 患者（目標症例数：350 例<sup>1)</sup>（各群 175 例））を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 14 カ国 77 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>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の LBCL と診断された患者。<ul style="list-style-type: none"><li>➢ DLBCL*</li><li>➢ tFL</li><li>➢ HGBCL (<i>MYC</i> 並びに <i>BCL2</i> 又は <i>BCL6</i> の両方か一方の遺伝子再構成の有無を問わない)</li></ul></li><li>• 抗 CD20 モノクローナル抗体及びアントラサイクリン系薬剤を含む 1 レジメンの化学療法歴があり、難治性 (PD、SD、若しくは PR 達成後、治療後 12 カ月以内の PD 又は生検による残存病変の証明) 又は再発した (一次治療により CR 達成後 12 カ月以内の再発) 患者。</li><li>• ECOG PS が 0 又は 1 の患者。</li><li>• リンパ腫の中樞神経系浸潤の既往歴又は疑いのない患者。</li><li>• 救援化学療法が奏効した場合、自家 HSCT 併用 HDCT を施行する意思のある患者。</li></ul> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 自家 HSCT 歴又は同種 HSCT 歴がある患者。</li><li>• CD19 標的療法、CAR T 細胞療法又は他の遺伝子修飾された T 細胞療法の治療歴がある患者。</li><li>• CLL のリヒター形質転換又は PMBCL の既往歴がある患者。</li></ul>
---

\*: 以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。

DLBCL NOS、慢性炎症関連 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、THRLBCL

本品群の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として  $2 \times 10^6$  個/kg (最小投与量  $1 \times 10^6$  個/kg、体重 100 kg 超では最大  $2 \times 10^8$  個) を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、前処置としてシクロホスファミド  $500 \text{ mg/m}^2$  及びフルダラビン  $30 \text{ mg/m}^2$  をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与する LD 化学療法を行うこととされ、LD 化学療法の終了後 3 日目に本品を投与することとされた。本品の製造期間中に、患者の状態に応じ副腎皮質ステロイド投与が許容され、本品投与 5 日前までに完了することとされた。なお、本品投与後 50 日目の評価が奏効であり、その後病勢の進行が認められた被験者は、本品の再投与が可能とされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、治験責任医師の判断により救援化学療法 (R-ICE<sup>2)</sup>、R-ESHAP<sup>3)</sup>、R-GDP<sup>4)</sup>、R-DHAP<sup>5)</sup> 又は R-DHAX<sup>6)</sup> のいずれかを 2~3 サイクル投与 (1 サイクル 2~3 週

1) 主要評価項目である EFS の本品群の標準治療群に対するハザード比として 0.67 を仮定し、有意水準片側 2.5% の下、検出力約 90% を確保するために必要なイベント数として 250 イベントと算出され、目標イベント数を達成するために 350 例 (各群 175 例) が必要とされた。

2) リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を化学療法前に、イホスファミド (メスナ併用下)  $5,000 \text{ mg/m}^2$  24 時間持続投与を第 2 日目に、カルボプラチン AUC5 (最大用量 800 mg) を第 2 日目に、エトポシド  $100 \text{ mg/m}^2$  を第 1~3 日目にそれぞれ静脈内投与。

3) リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を第 1 日目に、エトポシド  $40 \text{ mg/m}^2$  を第 1~4 日目に、メチルプレドニゾロン  $500 \text{ mg}$  を第 1~4 日目又は第 1~5 日目に、シスプラチン  $25 \text{ mg/m}^2$  を第 1~4 日目に、シタラビン  $2,000 \text{ mg/m}^2$  を第 5 日目にそれぞれ静脈内投与。

4) リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を第 1 日目 (又は第 8 日目) に、ゲムシタビン  $1,000 \text{ mg/m}^2$  を第 1 日目及び第 8 日目に、デキサメタゾン  $40 \text{ mg}$  を第 1~4 日目に、シスプラチン  $75 \text{ mg/m}^2$  (又はカルボプラチン AUC5) を第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。

5) リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を化学療法前に、デキサメタゾン  $40 \text{ mg}$  を第 1~4 日目に、シスプラチン  $100 \text{ mg/m}^2$  を第 1 日目に、シタラビン  $2,000 \text{ mg/m}^2$  1 日 2 回を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。

6) リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  を化学療法前に、デキサメタゾン  $40 \text{ mg}$  を第 1~4 日目に、シスプラチン (又はオキサリプラチン)  $100 \text{ mg/m}^2$  24 時間持続投与を第 1 日目に、シタラビン  $2,000 \text{ mg/m}^2$  1 日 2 回を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。



間) し、救援化学療法 2 又は 3 サイクル後に奏効が認められた被験者には HSCT 併用 HDCT を実施<sup>7)</sup> することとされた。救援化学療法が奏効しなかった被験者は、治験実施計画書外で本品を含む既承認の CAR T 細胞療法等の後治療を受けることが可能とされた<sup>8)</sup>。

本試験の主要評価項目は、Lugano 分類 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく中央判定による無イベント生存期間 (無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間、以下、「EFS」) と設定された。

本試験に登録された 359 例が 1:1 の割合で無作為化された (本品群 180 例、標準治療群 179 例)。本品群では 2 例 (疾患進行、選択・除外基準に不適合各 1 例) を除く 178 例が白血球アフェレーシスを受け、6 例 (有害事象 2 例、死亡 2 例、疾患進行 1 例、選択・除外基準に不適合 1 例) を除く 172 例に LD 化学療法が実施され、2 例 (有害事象 2 例) を除く 170 例に本品が投与された。標準治療群では、11 例 (同意撤回 8 例、追跡困難 1 例、生検で病変陰性 1 例、PET で偽陽性であり化学療法に抵抗性でないと判明 1 例) を除く 168 例が 1 回以上の救援化学療法を受け、80 例 (44.7%) が治験責任医師により奏効と判定された。奏効例のうち 11 例 (疾患進行 9 例、有害事象 1 例、治験責任医師の判断 1 例) を除く 69 例が自家 HSCT 用の末梢血造血幹細胞を採取され、疾患進行となった 5 例を除く 64 例が HDCT を受け、2 例 (疾患進行、誤って別の治験に参加したために当該治験実施計画書外で自家 HSCT を施行各 1 例) を除く 62 例が治験実施計画書に従って自家 HSCT を受けた。無作為化された 359 例が有効性の解析対象集団とされた。また、本品群で本品の投与を受けた 170 例及び標準治療群で救援化学療法による標準治療を受けた 168 例が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目の EFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された (片側 p 値<0.0001、層別 log-rank 検定)。

表 3 EFS の結果 (中央判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
EFS イベント (%)	108 (60.0)	144 (80.4)
死亡 (%)	11 (6.1)	6 (3.4)
PD (%)	82 (45.6)	75 (41.9)
無作為化後 150 日以内の最良治療効果が SD (%)	4 (2.2)	0
新たなリンパ腫治療の開始 (%)	9 (5.0)	63 (35.2)
本品の再投与 (%)	2 (1.1)	0
中央値 [95%CI] (カ月)	8.3 [4.5, 15.8]	2.0 [1.6,2.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.398 [0.308, 0.514]	
片側 p 値*2	<0.0001	

\*1: 一次治療の治療効果 (一次治療抵抗性 (PD、SD 又は PR)、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発) 及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

\*2: 有意水準片側 2.5%、層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

7) 地域及び実施医療機関の基準に従って実施することとされた。

8) 標準治療群 179 例のうち、100 例 (55.8%) が標準治療後の新たなリンパ腫治療として本品を含む既承認の CAR T 細胞療法を受けた。

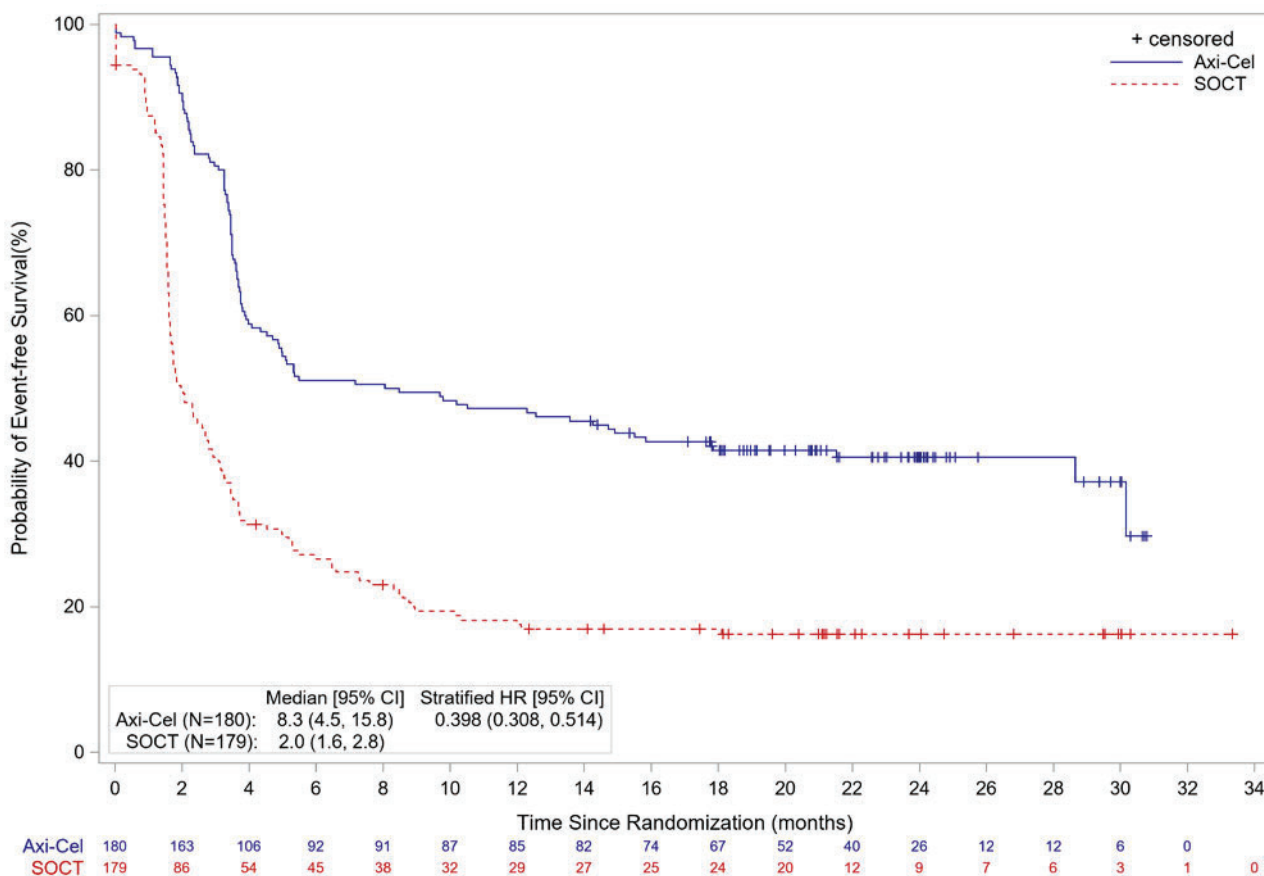


図1 EFSのKaplan-Meier曲線（有効性解析対象集団、2021年3月18日データカットオフ）

安全性について、試験期間中に死亡は142例（本品群64例、標準治療群78例）に認められた。疾患の進行が認められた患者は111例（本品群47例、標準治療群64例）、有害事象<sup>9)</sup>による死亡は21例（本品群14例、標準治療群7例）、有害事象の収集期間外で生じた死亡は22例（本品群10例、標準治療群12例）であった。有害事象による死亡のうち、本品群7例及び標準治療群5例は病勢進行（B細胞性リンパ腫）であり、それ以外の事象は本品群で7例（COVID-192例、B型肝炎再活性化、肺腺癌、心筋梗塞、進行性多巣性白質脳症、敗血症各1例）、標準治療群で2例（急性呼吸窮迫症候群、心停止各1例）に認められた。本品群の1例（B型肝炎再活性化<sup>10)</sup>）は本品との因果関係ありと判断され、標準治療群の2例はいずれも標準治療との因果関係ありと判断された。有害事象の収集期間外で生じた死亡

9) 無作為化150日後又はリンパ腫に対する新たな治療の開始のいずれか早い方までに発現又は悪化した有害事象を収集することとされ、無作為化150日以降は、特定の重篤な有害事象（神経系事象、血液学的事象、感染症、自己免疫疾患又は二次性悪性腫瘍に該当する重篤な有害事象）のみを収集することとされた。これらの事象の収集期間は、疾患進行又は本品群の被験者については15年後、標準治療群の被験者については5年後までのいずれか早い方までの期間とされた。また、生存データを得るために全被験者を5年間追跡することとされた。

10) 61歳、男性。ウイルス血症を伴うB型肝炎キャリアで、本品投与前の化学療法中にエンテカビルを投与開始されていた。スクリーニング時にはB型肝炎表面抗原陽性であったが、B型肝炎ウイルスは検出されなかった。本品投与後331日目にPCR法でB型肝炎ウイルスは検出されなかったが、末梢血のフローサイトメトリーによりB細胞リンパ球の枯渇が認められ、B細胞無形成の有害事象（Grade 4）と判断された。399日目に、高トランスアミナーゼ血症及び疲労を伴う黄疸が認められ、B型肝炎再活性化（Grade 3）を発現した。劇症肝不全に進行したため、入院にて血漿交換療法等の治療が行われるも状態が悪化し、422日目に死亡した。168日目に、外部のナースプラクティショナーが治験責任医師と協議することなく、被験者にエンテカビル投与を中止できる旨を伝えたとの通話記録があった。248日目の来院時にはエンテカビルの投与記録があったが、332日目の来院時にはなく、これらの来院日間のいずれかの時点でエンテカビル投与が中止されたと考えられた。

は、本品群で10例（COVID-19 2例、脳卒中、クロストリジウム・ディフィシレ感染/虚血性大腸炎、硬膜下血腫の自然進行、原因不明の呼吸不全、疾患進行による安楽死、肺感染、不明、同種 HSCT に関連する敗血症性ショック各1例）、標準治療群で12例（不明3例、COVID-19、敗血症各2例、心肺停止、特発性器質化肺炎、尿路性敗血症、過剰炎症反応、敗血症性ショック各1例）に認められ、いずれも本品又は標準治療との因果関係はなしと判断された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 審査方針について

本申請において、自家 HSCT 適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者に対する本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）が評価資料として提出されたが、日本人患者を対象とした臨床試験成績は得られていない。

機構は、日本人患者への本品の使用に際し、本品の有効性及び安全性を ZUMA-7 試験の成績に基づき評価することが可能か否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点等を考慮すると、ZUMA-7 試験の成績に基づき、日本人患者への使用における本品の有効性及び安全性について評価することは可能と考える。

- 本品の既承認効能である2レジメン以上の治療歴のある再発又は難治性の LBCL に係る承認申請時に提出した臨床試験（ZUMA-1 試験及び J201 試験）において、本品の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和2年11月17日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注」参照）。
- CD19 抗原陽性 B 細胞悪性腫瘍である LBCL では、治療ラインによらず CD19 抗原が維持されていること（Blood 1988; 71: 13-29、Clin Cancer Res 2011; 17: 6448-58 等）。
- 以下を踏まえると、ZUMA-7 試験の対象患者における本品の安全性に明確な国内外差が認められる可能性は低いと考えること。
  - 主に2レジメンの治療歴のある再発又は難治性の外国人 LBCL 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ZUMA-1 試験）と、2レジメンの治療歴のある再発又は難治性の日本人 LBCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J201 試験）との間で、本品の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められなかったこと（「令和2年11月17日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注」参照）。
  - ZUMA-7 試験の本品群と、ZUMA-1 試験及び J201 試験との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（6.R.3.1 参照）。
- 以下を踏まえると、治療ラインによらず、本品の体内動態に明確な国内外差は認められないと考えられること。
  - J201 試験における血中抗CD19 CAR T細胞濃度の $C_{max}$ 及び $AUC_{28d}$ は、ZUMA-1 試験と比べてやや低い傾向が認められたが、ZUMA-1 試験で奏効が得られた被験者の血中濃度の個体間変動の範囲内であったこと。
  - ZUMA-7 試験及び ZUMA-1 試験における本品の体内動態プロファイルは、試験間で類似していること。
- LBCL 患者の診断及び治療体系に、明確な国内外差は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の日本人 LBCL 患者を対象として本品の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られていないが、上記の申請者の説明について一定の理解は可能である。したがって、ZUMA-7 試験の成績に基づき、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の日本人 LBCL 患者における本品の臨床的有用性を評価することは可能であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

## 6.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対して、本品の有効性は示されたと判断した。

### 6.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、ZUMA-7 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に関する治療について、国内外の診療ガイドラインにおいて、救援化学療法（R-ICE、R-ESHAP、R-GDP、R-DHAP 等）を実施し奏効が得られた場合には HSCT 併用 HDCT を実施することが推奨されていることから、ZUMA-7 試験の対照群として当該推奨療法を行う標準治療群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、ZUMA-7 試験の主要評価項目として中央判定による EFS を設定した理由について、以下のように説明している。

EFS は、無作為化から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間として定義した。自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL の治療においては、救援化学療法による奏効が認められない場合は自家 HSCT 併用 HDCT を実施することなく新たなリンパ腫治療を開始することが推奨されており、当該新規リンパ腫治療の開始は二次治療失敗に該当するイベントである。したがって、標準治療群と比較して本品群で EFS の延長が認められることは臨床的意義があると考えたこと等から、主要評価項目として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。しかしながら、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対する治療効果の評価に際しては、PFS 及び OS も重要と考える。したがって、本品の有効性については、主要評価項目として設定された中央判定による EFS を中心に評価し、PFS 及び OS についても確認することとした。

### 6.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

ZUMA-7 試験において、有効性の主解析（2021年3月18日データカットオフ）における主要評価項目のEFSの結果（中央判定）は表3のとおりであり、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（6.1.1.1 参照）。

また、治験責任医師判定によるPFSについて、2021年3月18日データカットオフ時点の結果及びKaplan-Meier 曲線は、それぞれ表4及び図2のとおりであった。

表4 PFSの結果（治験責任医師判定、有効性解析対象集団、2021年3月18日データカットオフ）

	本品群 180例	標準治療群 179例
死亡又は増悪数（%）	96（53.3）	103（57.5）
中央値 [95%CI]（カ月）	14.7 [5.4, NE]	3.7 [2.9, 5.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.490 [0.368, 0.652]	

\*：一次治療の治療効果（一次治療抵抗性（PD、SD又はPR）、一次治療によりCRを達成後6カ月以内の再発、6カ月超12カ月以内の再発）及びsAAIPI（0又は1、2又は3）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出

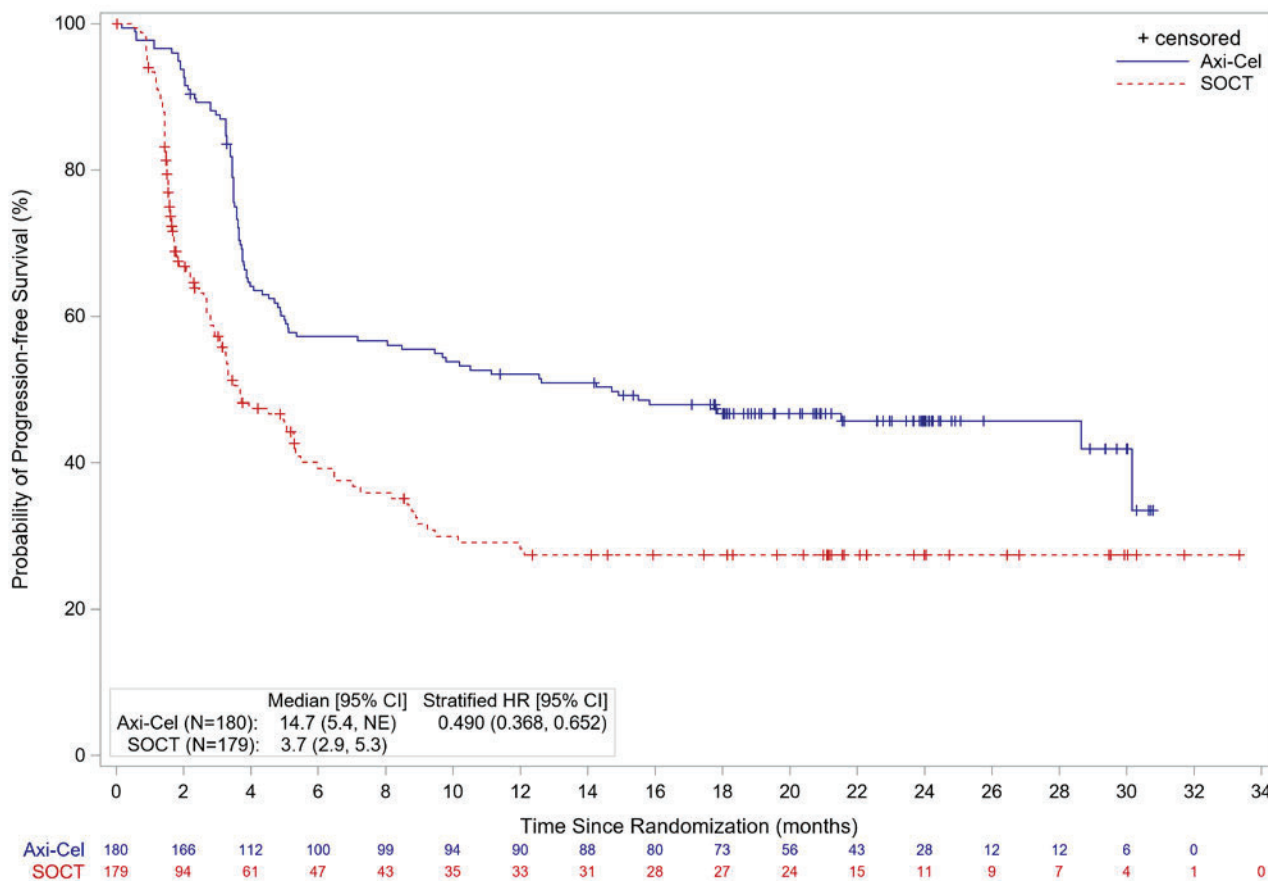


図2 PFSのKaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021年3月18日データカットオフ）

OSについて、2021年3月18日データカットオフ時点の結果及びKaplan-Meier 曲線は、それぞれ表5及び図3のとおりであった。

表 5 OS の結果 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
死亡数 (%)	72 (40.0)	81 (45.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [28.3, NE]	35.1 [18.5, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.730 [0.530, 1.007]	

\* : 一次治療の治療効果 (一次治療抵抗性 (PD, SD 又は PR)、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発) 及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

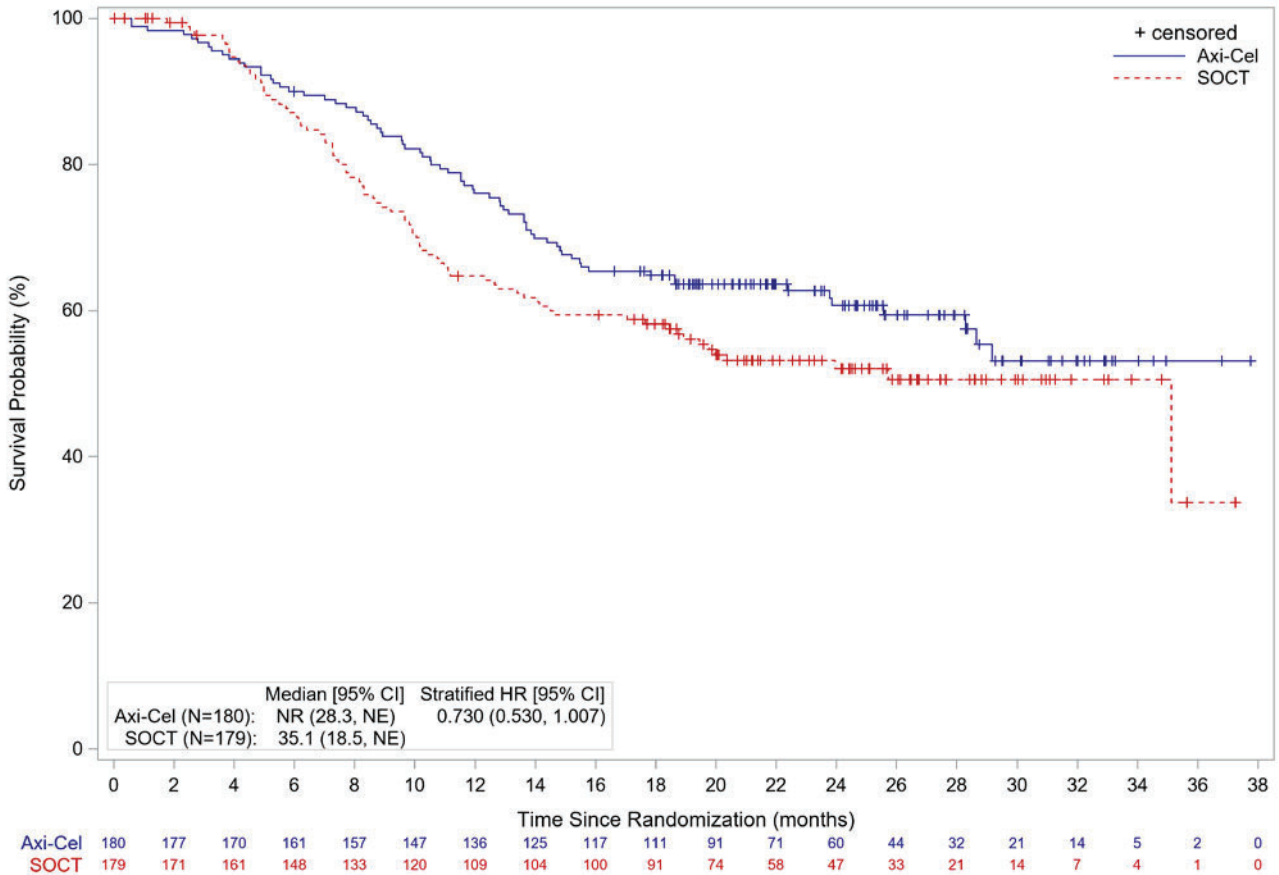


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ)

組織型別の有効性の結果は、表 6 のとおり<sup>11)</sup>であった。

11) 標準治療群において、中央判定では形質転換 CLL、ALK 陽性 LBCL 及び ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断された症例が各 1 例ずつ組み入れられた。

表 6 組織型<sup>\*1</sup>別の有効性の結果  
(中央判定、有効性解析対象集団、2021年3月18日データカットオフ)

	DLBCL NOS		tFL		HGBCL	
	本品群 110例	標準治療群 116例	本品群 19例	標準治療群 27例	本品群 43例	標準治療群 27例
EFS イベント (%)	68 (61.8)	97 (83.6)	10 (52.6)	24 (88.9)	23 (53.4)	18 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.4 [3.9, 14.9]	1.8 [1.6, 2.7]	28.6 [3.6, NE]	2.7 [1.6, 7.3]	21.5 [3.7, NE]	2.1 [1.5, 6.6]
完全奏効 (CR)	70	34	16	10	30	9
完全奏効割合 (%) [95% CI <sup>*2</sup> ] (%)	63.6 [53.9, 72.6]	29.3 [21.2, 38.5]	84.2 [60.4, 96.6]	37.0 [19.4, 57.6]	69.8 [53.9, 82.8]	33.3 [16.5, 54.0]
奏効 (CR 又は PR)	92	57	17	15	36	12
全奏効割合 (%) [95% CI <sup>*2</sup> ] (%)	83.6 [75.4, 90.0]	49.1 [39.7, 58.6]	89.5 [66.9, 98.7]	55.6 [35.3, 74.5]	83.7 [69.3, 93.2]	44.4 [25.5, 64.7]
	THRLBCL		Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL		原発性皮膚 DLBCL・下肢型	
	本品群 5例	標準治療群 6例	本品群 2例	標準治療群 0例	本品群 1例	標準治療群 0例
EFS イベント (%)	4 (80.0)	2 (33.3)	2 (100)		1 (100)	
中央値 [95%CI] (カ月)	3.7 [3.0, NE]	NE [5.0, NE]	3.6 [2.3, NE]		3.3	
完全奏効 (CR)	1	5	0		0	
完全奏効割合 (%) [95% CI <sup>*2</sup> ] (%)	20.0 [0.5, 71.6]	83.3 [35.9, 99.6]	0 [0.0, 84.2]		0 [0.0, 97.5]	
奏効 (CR 又は PR)	3	5	1		1	
全奏効割合 (%) [95% CI <sup>*2</sup> ] (%)	60.0 [14.7, 94.7]	83.3 [35.9, 99.6]	50.0 [1.3, 98.7]		100 [2.5, 100]	

\*1：組織型の判定は治験責任医師による。

\*2：Clopper-Pearson 法

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、以下の点等を踏まえ、ZUMA-7 試験の結果から自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者に対する本品の有効性は示されたと判断した。

- ZUMA-7 試験の主要評価項目とされた中央判定による EFS について、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと。
- ZUMA-7 試験の PFS の結果について、EFS と同様の傾向が認められたこと。
- ZUMA-7 試験において、標準治療群と比較して本品群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。

### 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、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 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、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象<sup>12)</sup>と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様にこれらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

<sup>12)</sup> 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 (令和 2 年 11 月 17 日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注)

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、LBCL 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、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者においても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について

申請者は、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者に対する本品の安全性について、以下のように説明している。

ZUMA-7 試験における安全性の概要（2021 年 3 月 18 日データカットオフ）、また、既承認効能に係る再発又は難治性の LBCL を対象とした海外 ZUMA-1 試験<sup>13)</sup> 及び国内 J201 試験<sup>14)</sup> の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

---

<sup>13)</sup> 再発又は難治性の LBCL 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海外非盲検非対照第 I /II 相試験。本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として  $2 \times 10^6$  個/kg（最小投与量  $1 \times 10^6$  個/kg、体重 100 kg 超では最大  $2 \times 10^8$  個）を単回静脈内投与することとされた（令和 2 年 11 月 17 日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注）。

<sup>14)</sup> 再発又は難治性の LBCL 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国内非盲検非対照第 II 相試験。本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CART 細胞として  $2 \times 10^6$  個/kg（最小投与量  $1 \times 10^6$  個/kg、体重 100 kg 超では最大  $2 \times 10^8$  個）を単回静脈内投与することとされた（令和 2 年 11 月 17 日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注）。



表 7 安全性の概要 (ZUMA-7 試験、ZUMA-1 試験及び J201 試験\*1、安全性解析対象集団)

	例数 (%)			
	ZUMA-7 試験		ZUMA-1 試験	J201 試験
	本品群 170 例	標準治療群 168 例	本品群 108 例	本品群 16 例
全有害事象	170 (100)	168 (100)	108 (100)	16 (100)
Grade 3 以上の有害事象	155 (91.2)	140 (83.3)	104 (96.3)	16 (100)
重篤な有害事象	85 (50.0)	77 (45.8)	58 (53.7)	13 (81.3)
死亡に至った有害事象	14 (8.2)	7 (4.2)	9 (8.3)	0
CRS*2	157 (92.4)		100 (92.6)	13 (81.3)
Grade 3 以上の CRS	11 (6.5)		12 (11.1)	1 (6.3)
神経系に関連する有害事象*3	138 (81.2)	104 (61.9)	95 (88.0)	6 (37.5)
Grade 3 以上の神経系に関連する有害事象	44 (25.9)	16 (9.5)	37 (34.3)	0
神経系事象*4	102 (60.0)	33 (19.6)	71 (65.7)	0
Grade 3 以上の神経系事象	36 (21.2)	1 (0.6)	34 (31.5)	0
血球減少症*5	136 (80.0)	135 (80.4)	98 (90.7)	16 (100)
Grade 3 以上の血球減少症	128 (75.3)	126 (75.0)	89 (82.4)	16 (100)
感染症*6	70 (41.2)	51 (30.4)	43 (39.8)	12 (75.0)
Grade 3 以上の感染症	24 (14.1)	19 (11.3)	29 (26.9)	2 (12.5)

- \*1 : ZUMA-7 及び ZUMA-1 試験 : 2021 年 3 月 18 日データカットオフ、J201 試験 : 2019 年 10 月 23 日データカットオフ。  
ZUMA-1 試験では、有害事象は白血球アフェレーシスの開始時から、重篤な有害事象は同意取得時から収集することとされた。また、有害事象及び重篤な有害事象の収集期間は本品の投与 3 カ月後までとされ、投与 3 カ月後以降は、投与 24 カ月後又は疾患進行が認められるまでのいずれか早い方まで、特定の重篤な有害事象 (ZUMA-7 試験と同一) のみを収集することとされた。
- \*2 : CRS と関連する事象として Case Report Form (CRF) に入力された事象を集計した。CRS が発現した場合には、CRF への報告事象名として「CRS」ではなく、「発熱」、「低血圧」等の CRS と判断した有害事象名を入力することとし、加えて、「発熱」、「低血圧」等の事象名が CRS と関連する事象である旨を入力していた。
- \*3 : MedDRA SOC の「神経系障害」又は「精神障害」に該当する有害事象
- \*4 : 表 8 に示す PT に該当する事象
- \*5 : MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」(狭域)、MedDRA PT 「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」及び「好中球数減少」並びに MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症」(広域) に該当する事象
- \*6 : MedDRA HLGT の「細菌感染症」、「クラミジア感染症」、「ウイルス感染症」、「詳細不明な感染体による感染症」、SMQ の「日和見感染」(狭域) 又は SMQ の「COVID-19」(狭域) に該当する事象

表 8 神経系事象として集計した事象一覧\*

異常運動行動、失算症、筋緊張亢進、後天性てんかん性失語症、感覚鈍麻、動作時振戦、急性弛緩性脊髄炎、味覚消失、味覚減退、運動低下、筋緊張低下、特殊言語症、攻撃性、特発性全般てんかん、激越、思考散乱、失認症、企図振戦、失書症、中間症候群、アカシジア、言語障害、運動感覚消失、嗜眠、無動、白質脳症、失読、閉じ込め症候群、異痛症、意識消失、意識変容状態、下位運動ニューロンの病変、健忘、健忘障害、記憶障害、無感覚、精神的機能障害、前向き健忘、精神状態変化、失外套症候群、小字症、失語症、混合性不安抑うつ障害、失声症、混合型妄想、失行症、不全単麻痺、失韻症、単麻痺、固定姿勢保持困難、モルバン症候群、運動失調、運動機能障害、アテトーゼ、運動ニューロン疾患、脱力発作、運動障害、聴覚保続、不随意性筋収縮、前兆、筋痙直、自己免疫性脳症、筋緊張性障害、脊髄炎、横断性脊髄炎、自律神経機能不全症候群、ミオクロニーてんかん、自律神経失調、ミオクローヌス、自律神経ニューロパチー、ミオトニー、自律神経発作、神経系障害、平衡障害、神経系損傷、神経痛、運動緩慢、神経学的代償不全、精神緩慢、神経学的症状、脳圧迫、神経筋ブロック、脳ヘルニア、神経筋痛、脳浮腫、神経筋毒性、脳幹症候群、ニューロミオパチー、心臓自律神経ニューロパチー、中枢神経系リンパ腫、神経性筋強直症、小脳性運動失調、神経毒性、非感染性脊髄炎、小脳症候群、眼振、大脳性運動失調、視神経乳頭色素沈着、脳うっ血、口下顎ジストニア、大脳障害、起立不耐性、脳浮腫治療、大脳静脈洞血栓症、錯感覚、頸原性回転性めまい、麻痺、腫瘍随伴性脊髄症、発作症状の変化、毛様体神経節炎、不全対麻痺、パラトニア、間代性痙攣、不全麻痺、発作性激痛症、間代、部分発作、不器用、認知障害、二次性全般化を伴う部分発作、昏睡、末梢神経麻痺、錯乱状態、末梢神経不全麻痺、意識変動、末梢性麻痺、局在性痙攣、小発作てんかん、協調運動異常、細胞毒性浮腫、歩行速度低下、音声衰弱症、下垂体卒中、譫妄、可逆性後白質脳症症候群、妄想、発作後状態、認知症、発作前状態、突進性歩行、意識レベルの低下、相貌失認、失見当識、精神運動非適応症候群、注意力障害、精神運動亢進、異常感覚、錐体路症候群、構語障害、表情減少、計算力障害、反復拮抗運動不全、反射異常、書字障害、安静時振戦、ジスキネジア、落ち着きのなさ、構音障害、逆行性健忘、ジストニア、右半球症候群、ジストニア振戦、鎮静、脳症、痙攣発作、てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、群発発作、てんかんの前兆、発作様現象、痙攣発作予防、本態性振戦、感覚運動障害、異所性脳出血、顔面上肢ジストニア発作、感覚障害、微細運動遅延、感覚消失、微細運動機能障害、単純部分発作、同時失認、認知障害発作、フォヴィル症候群、睡眠不足、前頭葉てんかん、言語緩慢、ファンブル、傾眠、歩行失行、会話障害、痙性歩行、全般起始非運動発作、脊髄浮腫、脊髄卒中、てんかん重積状態、全身性強直性間代性発作、性器異常感覚、昏迷、核上性麻痺、味覚障害、幻覚、側頭葉てんかん、幻聴、強直性間代性運動、幻味、強直性痙攣、幻嗅、強直肢位、共感覚性幻覚、中毒性脳症、触覚性幻覚、中毒性白質脳症、幻視、一過性てんかん性健忘、一過性全健忘、混合性幻覚、振戦、頭部不快感、片側運動失調、片側知覚不全、刺激無反応、片側知覚過敏、血管原性脳浮腫、椎骨脳底動脈卒中、片麻痺、中枢神経系に起因する回転性めまい、知覚過敏、前庭小脳性運動失調症候群、味覚過敏、視覚保続、運動過多、視空間障害、ヒペルパチー、刺激に対する過剰反応、過眠症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、免疫性脳炎、免疫介在性脳症、髄鞘内浮腫、視神経乳頭浮腫
--

\* : ZUMA-7 試験及び ZUMA-1 試験は MedDRA ver.23.1、J201 試験は MedDRA ver.21.0

ZUMA-7 試験において、本品群で標準治療群と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、発熱（本品群：158 例（92.9%）、標準治療群：43 例（25.6%）、以下、同順）、好中球減少症（75 例（44.1%）、29 例（17.3%））、低血圧（75 例（44.1%）、25 例（14.9%））、頭痛（70 例（41.2%）、43 例（25.6%）、悪寒（47 例（27.6%）、14 例（8.3%））、洞性頻脈（58 例（34.1%）、17 例（10.1%））、振戦（44 例（25.9%）、1 例（0.6%））、低酸素症（37 例（21.8%）、13 例（7.7%））、錯乱状態（40 例（23.5%）、4 例（2.4%））、咳嗽（42 例（24.7%）、18 例（10.7%））、脳症（29 例（17.1%）、2 例（1.2%））、失語症（36 例（21.2%）、0 例（0%））、傾眠（19 例（11.2%）、2 例（1.2%））、低 $\gamma$ グロブリン血症（19 例（11.2%）、1 例（0.6%））であった。

本品群で標準治療群と比較して発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（本品群：73 例（42.9%）、標準治療群：28 例（16.7%）、以下、同順）、脳症（20 例（11.8%）、0 例（0%））であった。

本品群で標準治療群と比較して発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（本品群：27 例（15.9%）、標準治療群：8 例（4.8%）、以下、同順）、脳症（17 例（10.0%）、1 例（0.6%））、低血圧（15 例（8.8%）、3 例（1.8%））、失語症（9 例（5.3%）、0 例（0%））であった。

自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL と既承認効能に対する本品の安全性プロファイルの違いについて、ZUMA-7 試験の本品群で ZUMA-1 試験と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は、洞性頻脈（ZUMA-7 試験：58 例（34.1%）、ZUMA-1 試験：21 例（19.4%）、以

下、同順)であった。ZUMA-7 試験の本品群で ZUMA-1 試験と比較して発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかった。ZUMA-7 試験の本品群で ZUMA-1 試験と比較して発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は発熱 (27 例 (15.9%)、6 例 (5.6%))、低血圧 (15 例 (8.8%)、3 例 (2.8%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ZUMA-7 試験において標準治療群と比較して本品群で発現割合の高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等には注意が必要である。また、ZUMA-7 試験の本品群について、既承認効能の再発又は難治性の LBCL を対象とした ZUMA-1 試験及び J201 試験と比較したときに安全性プロファイルの明らかな違いはみられなかったものの、本品投与後に 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。

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等を考慮すると、本品の投与にあたり、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、LBCL 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、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 患者においても本品は忍容可能であると判断した。

#### 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、以下のように設定されていた。

[効能、効果又は性能] (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を 12 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行したが奏効が得られなかった又は再発した患者若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

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

- 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、「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 [効能、効果又は性能] を以下のように設定することが適切と判断した。また、<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>を申請どおり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] (本一変申請時より下線部追加、取消線部削除)

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、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以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 化学療法を 1 回以上施行したが奏効が得られなかった又は再発した患者

#### 6.R.4.1 本品の臨床的位置づけ及び投与対象について

国内外の診療ガイドラインにおいて、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対し、NCCN ガイドラインには本品に関する記載があった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.5.2022) : 一次治療に難治性又は一次治療後 12 カ月以内に再発した LBCL に対して、本品の投与が推奨される (Category 1<sup>15)</sup>) 。

申請者は、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対する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。

自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に関する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、救援化学療法を実施し奏効が得られた場合には HSCT 併用 HDCT を実施することが推奨されている。しかしながら、当該推奨療法を実施した臨床試験 (J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90、J Clin Oncol 2014; 32: 3490-6 等) においても治癒に至る患者は約 20%に留まることや、推奨療法を開始したものの自家 HSCT 併用 HDCT を完遂できなかった患者の予後は不良であること等が報告されていることから、新たな治療法が求められている。以上の状況において、ZUMA-7 試験の結果から、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 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 (6.R.2 及び 6.R.3 参照)、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、既承認の内容も踏まえ、本品の投与対象となる患者の前治療歴が 1 レジメン以上である旨が明確になるよう [効能、効果又は性能] を設定する。

機構は、本品の申請 [効能、効果又は性能] においては、投与対象となる組織型として PMBCL が含まれている一方、ZUMA-7 試験では PMBCL は除外されていたことから、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の PMBCL 患者に対して本品の投与が推奨されるのかについて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

PMBCL については、一次治療後に実施される放射線療法が EFS イベントとみなされ、標準治療群において EFS が過小評価される可能性があることから、ZUMA-7 試験では除外した。しかしながら、既承

<sup>15)</sup> 高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。

認効能の再発又は難治性の LBCL を対象とした臨床試験において PMBCL に対する本品の有効性が確認されていること（「令和 2 年 11 月 17 日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注」参照）等を踏まえ、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の PMBCL 患者に対しても本品の投与は推奨できると考える。

また機構は、ZUMA-7 試験では初回治療による CR 達成後 12 カ月超経過して再発した患者は対象となっていなかったことから、当該患者に対して本品の投与が推奨されるか否かについて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

一次治療に難治性又は CR 達成後 12 カ月以内に再発した患者は、より遅くに再発した患者に比べ予後不良であることが報告（J Clin Oncol 2010; 28: 4184-90）されていることを踏まえ、ZUMA-7 試験では一次治療に難治性又は CR 達成後 12 カ月以内に再発した患者を対象として設定しており、一次治療による CR 達成後 12 カ月超経過して再発した自家 HSCT 適応患者に対する本品の投与経験はない。しかしながら、本品の作用機序等を考慮すると、一次治療により CR 達成後 12 カ月超経過して再発した自家 HSCT 適応患者に対しても治療選択肢の一つとして本品の投与は推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の〔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>の項について、ZUMA-7試験の結果等に基づき設定することが基本となるが、PMBCLに関する申請者の説明は理解可能である。一方で、一次治療によるCR達成後12カ月超経過して再発した自家HSCT適応患者を対象に本品と既存治療を比較した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本品の臨床的位置づけは不明と考える。したがって、ZUMA-7試験の対象となった再発患者が一次治療によりCRを達成して12カ月以内に再発した患者であることは、一次治療後に再発した患者に対する本品投与を判断する上で重要な情報であると考え。以上より、各試験の対象患者の組織型、前治療歴に加えて、ZUMA-7試験の対象となった再発患者は一次治療によりCRを達成して12カ月以内に再発した患者であること等を添付文書の〔臨床成績〕の項に記載し、〔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と考える。なお、〔効能、効果又は性能〕において「再発又は難治性のLBCL」が対象とされており、本品の投与対象となる患者は1レジメン以上の前治療歴を有することが明らかであることから、「化学療法を1回以上施行したが奏効が得られなかった又は再発した患者」の記載は不要であり削除することが適当と判断した。

#### 6.R.5 用法及び用量又は使用方法について

本申請において、本品の申請〔用法及び用量又は使用方法〕は、既承認と同一の内容が設定されていた。

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。

ZUMA-7 試験は既承認の〔用法及び用量又は使用方法〕で実施され、本品の有効性及び安全性が確認されたことから、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対しても、既

承認効能と同一の〔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＞を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、「6.R.2 有効性について」及び「6.R.3 安全性について」における検討も踏まえ、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対する本品の〔用法及び用量又は使用方法〕として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

## 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、以下の理由等から、既承認効能で実施中の、本品が投与された全ての患者を対象とした製造販売後データベース調査<sup>16)</sup>において、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL も対象に加えると説明している。

- ZUMA-7 試験の対象である自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL における本品の安全性プロファイルは、既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様であること (6.R.3.1 参照)。
- 国内診療ガイドラインでは 70 歳位の患者まで自家 HSCT の対象とされる旨が記載されていること等を踏まえ、製造販売後データベース調査で収集した患者のうち、1 レジメンの治療歴があり 70 歳未満である患者を抽出することで、収集された有効性に関する情報(最良治療効果、再発又は進行、生存等)を用いて実臨床下の日本人患者における自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL に対する本品の有効性を検討することが可能と考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の日本人 LBCL 患者に対して本品の投与経験がなく、製造販売後に当該患者に対する本品の有効性及び安全性の情報を収集することは重要であると考える。したがって、製造販売後に本品が投与された全ての患者の有効性及び安全性の情報を収集するとともに、得られた有効性及び安全性に関する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。

製造販売後の情報収集の方策については、本品の有効性及び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。

<sup>16)</sup> <安全性の検討事項>

CRS、血球貪食性リンパ組織球症、神経系事象、感染症、低 $\gamma$ グロブリン血症、血球減少、TLS、過敏症、二次性悪性腫瘍、妊娠及び授乳婦への使用、自己免疫疾患の発現又は増悪、長期安全性

## 8.1 海外第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）

有害事象は本品群及び標準治療群の全例に認められ、本品又は標準治療との因果関係が否定できない有害事象は、本品群で 163/170 例（95.9%）、標準治療群で 160/168 例（95.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（ZUMA-7 試験）

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	本品群 170 例		標準治療群 168 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	170 (100)	155 (91.2)	168 (100)	140 (83.3)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	75 (44.1)	73 (42.9)	29 (17.3)	28 (16.7)
貧血	71 (41.8)	51 (30.0)	91 (54.2)	65 (38.7)
血小板減少症	22 (12.9)	14 (8.2)	41 (24.4)	37 (22.0)
発熱性好中球減少症	4 (2.4)	4 (2.4)	46 (27.4)	46 (27.4)
胃腸障害				
下痢	71 (41.8)	4 (2.4)	66 (39.3)	7 (4.2)
悪心	69 (40.6)	3 (1.8)	116 (69.0)	9 (5.4)
便秘	34 (20.0)	0	58 (34.5)	0
嘔吐	33 (19.4)	0	55 (32.7)	1 (0.6)
腹痛	24 (14.1)	5 (2.9)	25 (14.9)	2 (1.2)
口内炎	5 (2.9)	0	29 (17.3)	3 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	158 (92.9)	15 (8.8)	43 (25.6)	1 (0.6)
疲労	71 (41.8)	11 (6.5)	87 (51.8)	4 (2.4)
悪寒	47 (27.6)	1 (0.6)	14 (8.3)	0
末梢性浮腫	20 (11.8)	0	28 (16.7)	1 (0.6)
倦怠感	17 (10.0)	0	9 (5.4)	0
免疫系障害				
低γグロブリン血症	19 (11.2)	0	1 (0.6)	0
臨床検査				
白血球数減少	46 (27.1)	43 (25.3)	37 (22.0)	31 (18.5)
好中球数減少	52 (30.6)	49 (28.8)	47 (28.0)	47 (28.0)
血小板数減少	30 (17.6)	12 (7.1)	64 (38.1)	60 (35.7)
リンパ球数減少	31 (18.2)	29 (17.1)	21 (12.5)	18 (10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (18.2)	1 (0.6)	16 (9.5)	3 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (14.1)	1 (0.6)	15 (8.9)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (9.4)	0	25 (14.9)	4 (2.4)
関節痛	19 (11.2)	1 (0.6)	14 (8.3)	1 (0.6)
筋力低下	19 (11.2)	6 (3.5)	10 (6.0)	0
神経系障害				
頭痛	70 (41.2)	5 (2.9)	43 (25.6)	2 (1.2)
振戦	44 (25.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
脳症	29 (17.1)	20 (11.8)	2 (1.2)	0
浮動性めまい	36 (21.2)	2 (1.2)	21 (12.5)	1 (0.6)
失語症	36 (21.2)	12 (7.1)	0	0
傾眠	19 (11.2)	5 (2.9)	2 (1.2)	0
精神障害				
錯乱状態	40 (23.5)	9 (5.3)	4 (2.4)	0
不眠症	21 (12.4)	0	26 (15.5)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	42 (24.7)	1 (0.6)	18 (10.7)	0
低酸素症	37 (21.8)	16 (9.4)	13 (7.7)	7 (4.2)
呼吸困難	14 (8.2)	5 (2.9)	20 (11.9)	2 (1.2)
しゃっくり	5 (2.9)	0	21 (12.5)	1 (0.6)

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	本品群 170 例		標準治療群 168 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝および栄養障害				
食欲減退	42 (24.7)	7 (4.1)	42 (25.0)	6 (3.6)
高血糖	27 (15.9)	7 (4.1)	17 (10.1)	5 (3.0)
低カリウム血症	44 (25.9)	10 (5.9)	49 (29.2)	11 (6.5)
低リン酸血症	45 (26.5)	31 (18.2)	29 (17.3)	21 (12.5)
低カルシウム血症	27 (15.9)	1 (0.6)	17 (10.1)	3 (1.8)
低アルブミン血症	22 (12.9)	1 (0.6)	12 (7.1)	0
低ナトリウム血症	21 (12.4)	10 (5.9)	8 (4.8)	4 (2.4)
低マグネシウム血症	20 (11.8)	1 (0.6)	34 (20.2)	4 (2.4)
心臓障害				
洞性頻脈	58 (34.1)	3 (1.8)	17 (10.1)	1 (0.6)
血管障害				
低血圧	75 (44.1)	19 (11.2)	25 (14.9)	5 (3.0)
腎および尿路障害				
急性腎障害	13 (7.6)	3 (1.8)	21 (12.5)	4 (2.4)

重篤な有害事象は、本品群で 85/170 例 (50.0%)、標準治療群で 77/168 例 (45.8%) に認められた。

本品群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 27 例 (15.9%)、脳症 17 例 (10.0%)、低血圧 15 例 (8.8%)、失語症 9 例 (5.3%)、肺炎 8 例 (4.7%)、B 細胞性リンパ腫 7 例 (4.1%)、錯乱状態 6 例 (3.5%)、傾眠及び振戦各 5 例 (2.9%)、発熱性好中球減少症、心房細動、頭痛、及び好中球減少症各 4 例 (2.4%) であった。このうち、発熱 24 例、脳症 17 例、低血圧 15 例、失語症 9 例、錯乱状態、傾眠、及び振戦各 5 例、肺炎及び心房細動各 4 例、頭痛及び好中球減少症各 3 例、及び発熱性好中球減少症 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。

標準治療群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 22 例 (13.1%)、発熱及び急性腎障害各 8 例 (4.8%)、B 細胞性リンパ腫及び血小板数減少各 5 例 (3.0%)、肺炎及び敗血症各 4 例 (2.4%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 19 例、急性腎障害 6 例、血小板数減少 5 例、発熱 4 例、敗血症 3 例、及び肺炎 2 例は、標準治療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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 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、本品目の自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 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、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の LBCL 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11月22日

### 申請品目

[販売名] イエスカルタ点滴静注  
[一般的名称] アキシカブタゲン シロルユーセル  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 令和4年4月27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、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL患者を対象としたZUMA-7試験において、主要評価項目とされた中央判定によるEFSについて、本品群で標準治療群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと等から、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL患者に対する本品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、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCL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、既承認効能に対する承認時に注意が必要と判断された有害事象<sup>17)</sup>と同様であり、本品の投与にあたっては、既承認効能と同様に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、LBCLの治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

---

<sup>17)</sup> 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 $\gamma$ グロブリン血症及びTLS(令和2年11月17日付け審査報告書 イエスカルタ点滴静注)

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、臨床試験の対象患者の組織型及び前治療歴に加えて、ZUMA-7試験の対象となった再発患者は一次治療によりCRを達成してから12カ月以内に再発した患者であること等を添付文書の「臨床成績」の項に記載し、「[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と判断した。

[効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

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

ただし、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。

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告(1)の「6.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の「[用法及び用量又は使用方法]」として既承認と同一の内容を設定することは可能と判断した。

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。

### 1.5 製造販売後調査計画(案)について

申請時には、自家HSCT適応の1レジメンの治療歴のある再発又は難治性のLBCLにおける本品の安全性プロファイルは既承認効能における本品の安全性プロファイルと同様である等の理由から、表10に示す製造販売後調査計画案が提示された。本品の初回承認時に計画された製造販売後データベース調査の対象患者を、1レジメン以上の治療歴のある再発又は難治性のLBCLにまで拡大し、本品が投与された全例を対象とする計画である。

機構は、既承認効能及び本申請における追加効能の患者を合わせて予定症例数を300例とすることで本品の再発又は難治性のLBCLに対する安全性及び有効性に関するデータの収集は可能であると考えた。

また、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」の項で検討したとおり、自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の日本人 LBCL 患者に対する本品の投与経験はないことから、日本人患者における本品の有効性及び安全性の情報を収集することは重要であり、この点について、追加効能の患者を抽出した解析を行うことも計画されていることから（審査報告（1）の 7.参照）、提示された製造販売後調査計画案は受入れ可能と判断した。これに加え、本調査で収集された情報は速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

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、製造販売後における自家 HSCT 適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性の日本人 LBCL 患者に対する本品の有効性及び安全性に関する情報について、当該患者に対する投与実績が一定程度集積され次第、医療現場に提供するように申請者に指示した。

申請者より、製造販売後データベース調査では初回承認から 3 年後より 1 年ごとに中間集計データを用いて有効性及び安全性を検討する計画であり、当該検討結果を医療現場に毎年提供する旨が説明されたため、機構はこれを了承した。

表 10 製造販売後調査の骨子

目 的	使用実態下における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 LBCL 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> CRS、神経系事象、感染症、低 $\gamma$ グロブリン血症、血球減少、TLS、二次性悪性腫瘍、血球貪食性リンパ組織球症、過敏症、妊婦及び授乳婦への使用、自己免疫疾患の発現又は増悪並びに長期安全性 <有効性> 最良治療効果、PFS、OS

## 2. 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

### 2.1 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。

### 2.2 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 5.3.5.1-1) 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。

### 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。なお、再審査期間は残余期間（令和13年1月21日まで）と設定する。

#### [効能、効果又は性能]

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

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

ただし、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以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 化学療法を1回以上施行したが奏効が得られなかった又は再発した患者

(下線部追加、取消線部削除)

#### [用法及び用量又は使用方法]

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

##### 1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

##### 2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

##### 3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存する。

##### 4. 投与前の前処置

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

シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m<sup>2</sup>を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### 5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CART 細胞として 2.0×10<sup>6</sup>個/kg（体重）を目安に（体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は 2×10<sup>8</sup>個を）、5分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(変更なし)

#### [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
AUC	area under the curve	血中濃度 時間曲線下面積
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
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLBCL NOS	diffuse large B-cell lymphoma, Not otherwise specified	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特 定型
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event free survival	無イベント生存期間
HDCT	high dose chemotherapy	大量化学療法
HGBCL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HLGT	high level group terms	高位グループ用語
HSCT	hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IPI	international prognostic index	国際予後指標
Kite 社	Kite Pharma, Inc.	
LBCL	large B-cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
LD 化学療法	lymphodepleting chemotherapy	リンパ球除去化学療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイド ライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell lymphomas	
NE	not evaluable	効果判定データがない、又は判定不能
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
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
PMBCL	primary mediastinal large B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
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
sAAIPI	second-line age-adjusted IPI	
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
SOC	system organ class	器官別大分類
tFL	transformed follicular lymphoma	形質転換濾胞性リンパ腫
THRLBCL	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	T 細胞/組織球豊富大細胞型 B 細胞リンパ 腫

TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ZUMA-1 試験		KTE-C19-101 試験
ZUMA-7 試験		KTE-C19-107 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド	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
フルダラビン	Fludarabine Phosphate	フルダラビンリン酸エステル
本品		イエスカルタ点滴静注