

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）を参考に、独自に作成

ヒト体細胞加工製品
チサゲンレクルユーセルキムリア[®]点滴静注

再生医療等製品

剤形	注射剤（細胞懸濁液）
規制区分	再生医療等製品
規格・含量	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 CAR発現生T細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/体重kg（患者体重50kg以下）又は $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（患者体重50kg超）を含有 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 CAR発現生T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個を含有
一般的名称	和名：チサゲンレクルユーセル 洋名：tisagenlecleucel（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 販売開始年月日：2019年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.pro.novartis.com/jp-ja/

本IFは2025年3月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)04987443380448

目 次

I. 概要に関する項目	1	IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7
I-1. 開発の経緯	1	IV-4. 力価	7
I-2. 製品の治療学的特性	3	IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7
I-3. 製品の製剤学的特性	3	IV-6. 製品の各種条件下における安定性	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	IV-7. 調製法及び解凍後の安定性	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
(1) 承認条件	4	IV-9. 溶出性	8
(2) 流通・使用上の制限事項	4	IV-10. 容器・包装	8
I-6. RMPの概要	4	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	8
II. 名称に関する項目	5	(2) 包装	8
II-1. 販売名	5	(3) 予備容量	8
(1) 和名	5	(4) 容器の材質	8
(2) 洋名	5	IV-11. 別途提供される資材類	8
(3) 名称の由来	5	IV-12. その他	8
II-2. 一般的名称	5	V. 治療に関する項目	9
(1) 和名（命名法）	5	V-1. 効能、効果又は性能	9
(2) 洋名（命名法）	5	V-2. 効能、効果又は性能に関連する注意	10
(3) システム	5	V-3. 用法及び用量又は使用方法	11
II-3. 構造式又は示性式	5	(1) 用法及び用量又は使用方法の解説	11
II-4. 分子式及び分子量	5	(2) 用法及び用量又は使用方法の 設定経緯・根拠	12
II-5. 化学名（命名法）又は本質	5	V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する 注意	13
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	V-5. 臨床成績	15
III. 構成細胞に関する項目	6	(1) 臨床データパッケージ	15
III-1. 物理化学的性質	6	(2) 臨床薬理試験	16
(1) 外観・性状	6	(3) 用量反応探索試験	16
(2) 溶解性	6	(4) 検証的試験	17
(3) 吸湿性	6	1) 有効性検証試験	17
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	2) 安全性試験	24
(5) 酸塩基解離定数	6	(5) 患者・病態別試験	24
(6) 分配係数	6	(6) 治療的使用	25
(7) その他の主な示性値	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調 査）、製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	25
III-2. 構成細胞の各種条件下における安定性	6	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	25
III-3. 構成細胞の確認試験法、定量法	6	(7) その他	25
IV. 製品に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	26
IV-1. 剤形	7	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
(1) 剤形の区別	7	VI-2. 薬理作用	26
(2) 製品の外観及び性状	7	(1) 原理・メカニズム	26
(3) 識別コード	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
(4) 製品の物性	7	(3) 作用発現時間・持続時間	32
(5) その他	7		
IV-2. 製品の組成	7		
(1) 構成細胞の含量及び副成分	7		
(2) 電解質等の濃度	7		
(3) 熱量	7		

VII.	体内動態に関する項目	33	(2) 腎機能障害患者	46	
VII-1.	細胞動態パラメータの推移	33	(3) 肝機能障害患者	46	
	(1) 治療上有効なレベル (濃度)	33	(4) 生殖能を有する者	47	
	(2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ	33	(5) 妊婦	47	
	(3) 中毒域	38	(6) 授乳婦	47	
	(4) 食事・併用薬の影響	38	(7) 小児等	48	
VII-2.	速度論的パラメータ	39	(8) 高齢者	48	
	(1) 解析方法	39	VIII-7.	相互作用	48
	(2) 吸収速度定数	39	(1) 併用禁忌とその理由	48	
	(3) 消失速度定数	39	(2) 併用注意とその理由	48	
	(4) クリアランス	39	VIII-8.	副作用・不具合	48
	(5) 分布容積	39	(1) 副作用の概要	48	
	(6) その他	39	(2) 重大な副作用と初期症状	49	
VII-3.	母集団 (ポピュレーション) 解析	39	(3) その他の副作用	51	
	(1) 解析方法	39	VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	52
	(2) パラメータ変動要因	39	VIII-10.	過量投与	53
VII-4.	吸収	40	VIII-11.	適用上の注意	53
VII-5.	分布	40	VIII-12.	その他の注意	54
	(1) 血液-脳関門通過性	40	(1) 臨床使用に基づく情報	54	
	(2) 血液-胎盤関門通過性	40	(2) 非臨床試験に基づく情報	54	
	(3) 乳汁への移行性	40	IX.	非臨床試験に関する項目	55
	(4) 髄液への移行性	40	IX-1.	薬理試験	55
	(5) その他の組織への移行性	40	(1) 薬効薬理試験	55	
	(6) 血漿蛋白結合率	40	(2) 安全性薬理試験	55	
VII-6.	代謝	40	(3) その他の薬理試験	55	
	(1) 代謝部位及び代謝経路	40	IX-2.	毒性試験	55
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	40	(1) 単回投与毒性試験	55	
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	(2) 反復投与毒性試験	55	
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	40	(3) 遺伝毒性試験	55	
VII-7.	排泄	40	(4) がん原性試験	55	
VII-8.	トランスポーターに関する情報	41	(5) 生殖発生毒性試験	55	
VII-9.	透析等による除去率	41	(6) 局所刺激性試験	55	
VII-10.	特定の背景を有する患者	41	(7) その他の特殊毒性	55	
VII-11.	その他	41	X.	管理的事項に関する項目	57
VIII.	安全性に関する項目	43	X-1.	規制区分	57
VIII-1.	警告内容とその理由	43	X-2.	有効期間	57
VIII-2.	禁忌・禁止内容とその理由	43	X-3.	包装状態での貯法	57
VIII-3.	効能、効果又は性能に関連する注意とその理由	43	X-4.	取扱い上の注意	57
VIII-4.	用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	43	X-5.	患者向け資材	57
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	44	X-6.	同一成分・同効薬	57
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	46	X-7.	国際誕生年月日	57
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
	(2) 腎機能障害患者	46	X-9.	効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	57
	(3) 肝機能障害患者	46			
	(4) 生殖能を有する者	47			
	(5) 妊婦	47			
	(6) 授乳婦	47			
	(7) 小児等	48			
	(8) 高齢者	48			

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	57
X-11. 再審査期間	57
X-12. 投薬期間制限に関する情報	58
X-13. 各種コード	58
X-14. 保険給付上の注意	58
X I. 文献	60
XI-1. 引用文献	60
XI-2. その他の参考文献	61
X II. 参考資料	62
XII-1. 主な外国での発売状況	62
XII-2. 海外における臨床支援情報	67
X III. 備考	69
XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	69
(1) 粉碎	69
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	69
XIII-2. その他の関連資料	69

<別紙>

- 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患者を対象と
した国際共同第Ⅱ相臨床試験における
不具合・副作用の種類別発現状況一覧
(B2202試験、ELIANA試験)
(データカットオフ：2017年4月) …… 71
- 2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型
B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同
第Ⅱ相臨床試験における不具合・副作用
の種類別発現状況一覧
(C2201試験、JULIET試験)
(データカットオフ：2017年12月) …… 77
- 3) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を
対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験に
おける不具合・副作用の種類別発現状況
一覧
(E2202試験、ELARA試験)
(データカットオフ：2021年3月) …… 82

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC _{0-xd}	AUC from time zero to day x	時間0からX日目までのAUC
B-ALL	acute B-cell lymphoblastic leukemia	B細胞性急性リンパ芽球性白血病
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
BOR	best overall response	最良総合効果
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CI	confidence interval	信頼区間
C _{last}	last observable level (concentration)	定量可能な最終レベル (濃度)
CLL	chronic lymphocytic/lymphoid leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	maximum level (concentration)	最高レベル (濃度)
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete remission / complete response	完全寛解 (小児ALLの場合) / 完全奏効 (DLBCL及びFLの場合)
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CRR	complete response rate	完全奏効率
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of remission / duration of response	寛解期間 (小児ALLの場合) / 奏効期間 (DLBCL及びFLの場合)
EAS	Efficacy Analysis Set	有効性解析対象集団
ECOG	eastern cooperative oncology group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EF-1 α	elongation factor 1-alpha	伸長因子1- α
EFS	event free survival	無イベント生存期間
E/T 比	effector target ratio	エフェクター/ターゲット比
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GFP	green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制調和国際会議
IEAS	Interim Efficacy Analysis Set	中間解析の有効性解析対象集団
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロン γ
IL	interleukin	インターロイキン

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MFI	median fluorescence intensity	—
MOI	multiplicity of infection	感染多重度
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NAT	nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
NR	no response	無効
ORR	overall remission rate / overall response rate	完全寛解率 (小児ALLの場合) / 全奏効率 (DLBCL及びFLの場合)
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
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PGK	phosphoglycerokinase	ホスホグリセロキナーゼ
POD24	progression of disease within 24 months from first-line anti-CD20 monoclonal antibody containing therapy	抗CD20抗体を含む一次治療から24ヵ月以内の疾患進行
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RBC	red blood cell counts (erythrocyte counts)	赤血球数
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
scFv	single chain antibody fragment	単鎖可変領域フラグメント
SD	stable disease	安定
TCR	T-cell receptor	T細胞受容体
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T _{last}	time of last quantifiable level (concentration)	最終定量可能時点
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
T _{max}	time to reach the maximum level (concentration)	最高レベル (濃度) 到達時間
T _{1/2}	terminal apparent elimination half-life	みかけの終末相消失半減
TTR	time to response	奏効までの期間
UbiC	Ubiquitin C	ユビキチンC
WBC	white blood cell	白血球

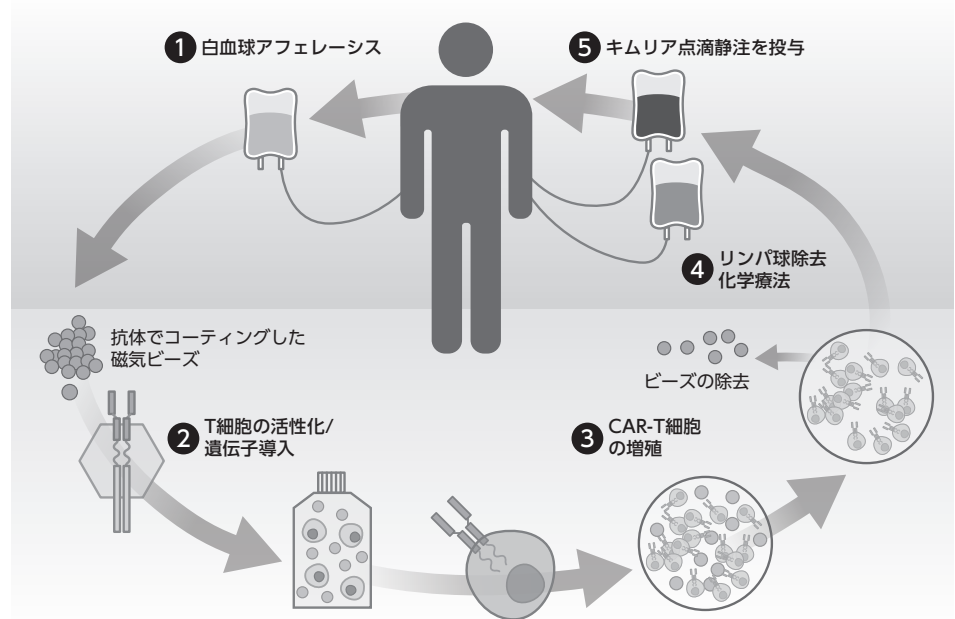
I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

キムリア点滴静注（以下、本品）は、*ex vivo*でレンチウイルスベクターを用いて、抗CD19キメラ抗原受容体（CAR）をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする細胞加工製品である。CARはCD19を特異的に認識するマウス抗CD19単鎖可変領域フラグメント（抗CD19 scFv）、ヒトCD8 α ヒンジ及び膜貫通領域、並びに4-1BB共刺激ドメイン及びシグナル伝達ドメインのTCR ζ （CD3 ζ ）から構成される。TCR ζ ドメインはT細胞の活性化と抗腫瘍作用の誘導に重要な役割を果たし、4-1BB共刺激ドメインはT細胞の増殖と持続性を増強する働きがある。CD19を発現した細胞をCAR発現生T細胞が認識すると、主要組織適合遺伝子複合体とは非依存的にT細胞の増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃、導入T細胞を持続させるシグナルが伝達される。このようにCAR発現生T細胞は患者体内で増殖しながらCD19を特異的に認識し、T細胞の細胞傷害活性によってB細胞性の腫瘍細胞を死滅させ、寛解・奏効が長期に持続すると考えられている。

本品による治療の概略は次のとおりである。白血球アフェレーシスにより患者から採取したT細胞は採取施設で凍結され細胞処理施設に送られ①、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入が行われる②。次いでCAR発現T細胞（CAR-T細胞）を*ex vivo*で培養増殖させ③、リンパ球除去化学療法を行った後④、患者へ本品を投与する⑤。投与されたCAR発現生T細胞がB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

治療の概略



本品は、2010年に米国のペンシルベニア大学において再発又は難治性のB細胞性腫瘍に対して臨床開発が開始された。ノバルティス社は、2012年に本品を用いた治療法の開発と実用化に向けペンシルベニア大学とライセンス契約を締結し、再発又は難治性のB細胞性腫瘍等に対する開発を開始した。

2014年8月に再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）又はリンパ腫患者を対象に海外第Ⅱ相臨床試験（B2205J試験）を開始した。さらに、2015年4月に再発又は難治性のB-ALL患者を対象としたB2202試験、2015年7月に再発又は難治性の成人のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象としたC2201試験を、日本を含む国際共同第Ⅱ相臨床試験として開始し、本品の有効性及び安全性が確認された。これらの試験結果に基づき、米国では2017年8月に「25歳までの難治性又は2回目以降の再発のB前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病」、2018年5月に「2回以上の全身治療歴を有する成人の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫」に対して承認を取得した。欧州においても2018年8月に「25歳までの小児及び若年成人の難治性又は移植後再発もしくは2回目以降の再発のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者」及び「2回以上の全身治療歴を有する成人の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者」に対して承認を取得した。

2018年11月に再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象としたE2202試験を日本を含む国際共同第Ⅱ相臨床試験として開始し、本品の有効性及び安全性が確認された。試験結果に基づき、欧州では2022年4月に「2回以上の全身治療歴を有する成人の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」に対して承認を取得した。米国においても2022年5月に「2回以上の全身治療歴を有する成人の再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」に対して承認を取得した。

本邦では、2016年5月に「CD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病、CD19陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、CD19陽性濾胞性リンパ腫」を対象として希少疾病用再生医療等製品に指定され、「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」を適応として2019年3月に製造販売承認を取得した。その後、効能、効果又は性能に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に関する記載を追加するとともに、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対してCD19抗原陽性の事前確認を求める規定を削除する一部変更承認申請を行い、2021年4月に承認を取得した。また、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を適応として、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2022年8月に承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的特性

- (1) 本品はB細胞表面のCD19を標的とするように遺伝子改変されたCARをコードする遺伝子を、患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする細胞加工製品である。
(「VI-2. (1) 原理・メカニズム」の項参照)
- (2) *in vitro*及び動物(マウス)実験で、本品の構成細胞であるCAR発現生T細胞は、抗CD19 scFvによりCD19陽性B細胞を特異的に認識し、完全長のTCR ζ ドメインを有することで細胞傷害活性を発揮することが示された。また、4-1BB共刺激ドメインを有することにより、種々の抗CD19 CAR-T細胞の中で最適な生存、増殖及び抗腫瘍効果を示した。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)の中間解析時において、主要評価項目とされた全寛解率(完全寛解又は血球数回復が不十分な完全寛解)[98.9%信頼区間(CI)]は、82.0% [64.5%、93.3%]であった。
主解析時(データカットオフ:2017年4月)において、Kaplan-Meier法で推定した全生存期間の中央値は19.1ヵ月 [95%CI: 15.2、NE]であった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)の中間解析時において、主要評価項目とされた奏効率(完全奏効又は部分奏効)[99.06%CI]は、58.8% [39.8%、76.1%]であった。
主解析時(データカットオフ:2017年3月)において、Kaplan-Meier法で推定した6ヵ月生存率は64.5% [95%CI: 51.5、74.8]であり、全生存期間の中央値は推定できなかった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (5) 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)の中間解析時において、主要評価項目とされた完全奏効率 [99.5%CI]は65.4% [45.1%、82.4%]であった。
12ヵ月追跡調査解析時点(データカットオフ:2021年3月)において、Kaplan-Meier法で推定した全生存率は、12ヵ月時点で95.3% [95%CI: 88.0、98.2]、18ヵ月時点で91.6% [95%CI: 81.7、96.2]であり、全生存期間の中央値は推定できなかった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (6) 重大な副作用として、サイトカイン放出症候群、神経系事象、感染症、低 γ グロブリン血症、血球減少、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれることがある。
(「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
適正使用推進のために作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料：適正使用ガイド 患者向け資料：B細胞性急性リンパ芽球性白血病／びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／濾胞性リンパ腫でキムリアの治療を受けられる方とご家族へ 患者向け資料：キムリア連絡カード （「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン チサゲンレクルユーセル （販売名：キムリア点滴静注）～B細胞性急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫～ （独立行政法人医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	<p>チサゲンレクルユーセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（保医発0521第5号：令和元年5月21日付）</p> <p>チサゲンレクルユーセルに係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について（保医発0826第3号：令和4年8月26日付）</p> <p>使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発0420第3号：令和3年4月20日付）</p> <p>使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発0304第6号：令和4年3月4日付）</p> <p>（「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）</p>

(2025年2月時点)

本品は、2016年5月に厚生労働大臣により、「CD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病、CD19陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、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〔指定番号：(28再)第3号〕の指定を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項
(1) 承認条件

21. 承認条件及び期限

- 21.1 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。
- 21.2 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。

(理由)

- 21.1 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と経験を持つ医師のもと、適切な対応が迅速に取られる等、緊急時においても十分な対応ができる医療施設において、本品を使用する必要があると考え、設定した。
- 21.2 全例調査に関しては「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

本品は、承認条件、最適使用推進ガイドラインの施設要件、医師要件に基づき使用の制限をしている。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「X-14. 保険給付上の注意」参照）

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	キムリア点滴静注
(2) 洋名	KYMRIAH® for i.v. infusions
(3) 名称の由来	KYMは「chimeric」に由来する。
II-2. 一般的名称	
(1) 和名(命名法)	チサゲンレクルユーセル
(2) 洋名(命名法)	tisagenlecleucel (INN)
(3) ステム	transduced (genetic modification) : -gen- lymphocytes/monocytes/APC (white cells) : -leu- cell therapy : -cel
II-3. 構造式又は示性式	該当しない
II-4. 分子式及び分子量	該当しない
II-5. 化学名(命名法) 又は本質	該当しない
II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	記号番号(開発コード) : CTL019、CART-19

Ⅲ. 構成細胞に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- | | |
|------------------------|-----------------|
| (1) 外観・性状 | 無色～わずかに黄色の細胞懸濁液 |
| (2) 溶解性 | 該当しない |
| (3) 吸湿性 | 該当しない |
| (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 | 該当しない |
| (5) 酸塩基解離定数 | 該当しない |
| (6) 分配係数 | 該当しない |
| (7) その他の主な示性値 | 該当しない |

Ⅲ-2. 構成細胞の各種条件下における安定性

該当しない

Ⅲ-3. 構成細胞の確認試験法、定量法

該当しない

IV. 製品に関する項目

IV-1. 剤形

- | | |
|---------------|----------------------|
| (1) 剤形の区別 | 注射剤（細胞懸濁液） |
| (2) 製品の外観及び性状 | 無色～わずかに黄色の細胞懸濁液（解凍時） |
| (3) 識別コード | 該当しない |
| (4) 製品の物性 | 該当資料なし |
| (5) その他 | 該当しない |

IV-2. 製品の組成

- (1) 構成細胞の含量及び副成分
- 本品は下記成分を含有する。

成分		含量	備考
構成細胞	CAR*発現生T細胞	$0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/体重kg（患者体重50kg以下）又は $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個（患者体重50kg超）	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
		$0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個	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
副成分	複合電解質液	31.25vol%	—
	5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液	31.25vol%	—
	25%ヒト血清アルブミン液	20vol%	採血国：米国等 採血方法：非献血
	10%デキストラン 40.5%デキストロース液	10vol%	—
	ジメチルスルホキシド	7.5vol%	—

*キメラ抗原受容体

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国等、採血方法：非献血）、ヒト血漿／血清由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、血漿由来ヒトAB血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ヒトトロネビン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

- (2) 電解質等の濃度
- 該当しない

- (3) 熱量
- 該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

目的外細胞、ビーズ等

IV-6. 製品の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	液体窒素気相下 ($\leq -120^{\circ}\text{C}$)	9ヵ月	9ヵ月まで規格内であった

試験項目：性状、純度試験、インターフェロン-ガンマ放出能、用量等

IV-7. 調製法及び解凍後の安定性

(調製法)

凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、 37°C の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。

複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。

本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。

本品解凍後に細胞洗浄しないこと。

本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。

静注用バッグの内容物をすべて投与すること。

(解凍後の安定性)

解凍後の有効期間は、室温で保存するとき、30分間である。

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

バッグ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バッグ：エチレン酢酸ビニル

IV-11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV-12. その他

本品を解凍し、ポリ塩化ビニル製の輸血セットを用いて投与の操作を行った後に、細胞数及び力価を評価したところ、判定基準に適合していた。

生物学的試験法

インターフェロン-ガンマ放出能

製品中の構成細胞の確認試験法

ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法

製品中の構成細胞の定量法

自動細胞測定法、フローサイトメトリー法

V. 治療に関する項目

V-1. 効能、効果又は性能

4. 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

(解説)

本品は、*ex vivo*でレンチウイルスベクターを用いて、抗CD19キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする細胞加工製品である。CAR発現生T細胞は、自身の活性化、増殖能及び持続性を有しており、主要組織適合遺伝子複合体に拘束されることなくCD19陽性B細胞に特異的に結合して細胞傷害活性を示し、B細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL) 及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)、再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2202試験) において本品の有用性が示された。そのため、これらの臨床試験の対象患者に基づき、効能、効果又は性能を設定した。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

また、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については当該患者に対する本品の使用経験が限られており、安全性及び有効性は確立されていないことから設定した。

V-2. 効能、効果又は性能に
関連する注意

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

〈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〉

- 5.1 25歳以下（投与時）の患者に使用すること。
- 5.2 フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.1参照]

（解説）

- 5.1 25歳超の再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者に対する使用経験は限られていることから、注意喚起した。
- 5.2 ごくまれにCD19陰性B-ALLが存在し、臨床試験においては試験登録3ヵ月以内にフローサイトメトリー法で骨髄又は末梢血の腫瘍細胞上にCD19の発現が確認されていることを選択基準の1つとしていたことから、注意喚起することとした。
- 5.3 B2202試験に組み入れられた患者の前治療歴等の詳細について熟知した上で、適応患者の選択を行う必要があることから設定した。B2202試験においては、再発又は難治性のB-ALL患者として、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（白血病）の活動性の中枢神経系（CNS）浸潤のある患者及び髄外単独病変の再発のある患者は除外された。
- ①2回以上の骨髄再発が認められた、②同種造血幹細胞移植（HSCT）後に骨髄再発し、本品投与時点で同種HSCTから6ヵ月以上経過している、③同種HSCTの適応がない、④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性、⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。

〈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〉

- 5.4 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、「17. 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。[17.1.2、17.1.3参照]

（解説）

- 5.4 DLBCL患者において、C2201試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等の詳細について熟知した上で、適応患者の選択を行う必要があることから設定した。18歳以上の再発又は難治性のDLBCL患者を対象としたC2201試験においては、以下の選択基準が設定された。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性のCNS浸潤のある患者は除外された。
- 2ライン^{注)}以上の化学療法〔リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む〕を受けたが再発又は難治性であり、かつ自家HSCT施行後に再発した又は自家HSCTの適応とならない患者
- 注) 救援化学療法後に自家HSCT併用大量化学療法を行った場合、1ラインとした。
- 本試験には、初発の濾胞性リンパ腫に対して化学療法が行われ、DLBCLに組織学的形質転換した後に1ラインの化学療法を受けた症例が3例組み入れられ、奏効（完全奏効：2例、部分奏効：1例）が認められた。
- FL患者において、E2202試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等の詳細について熟知した上で、適応患者の選択を行う必要があることから設定した。18歳以上の再発又は難治性のFL（グレード1、2、3A）患者を対象としたE2202試験においては、以下の①～③のいずれかに該当する患者が組み入れられた。なお、悪性腫瘍（リンパ腫）の活動性のCNS浸潤のある患者は除外された。

- ①二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）で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6ヵ月以内に再発した患者、
 ②抗CD20抗体による維持療法（①の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6ヵ月以内に再発した患者、③自家HSCT後に再発した患者

V-3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量又は
使用方法の設定
経緯・根拠

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50kg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50kg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。

初期の臨床試験である再発又は難治性のB細胞性腫瘍〔慢性リンパ性白血病（CLL）、成人ALL〕患者を対象とした海外第I相臨床試験（B2102J試験）並びに再発又は難治性のALL患者を対象とした海外第I/IIa相臨床試験（B2101J試験）では、非臨床試験結果を参考に、ヒトの総T細胞量に基づき、本品の用量を設定したが、安全性の観点から用法を3回分割投与（全細胞用量の10%、30%、60%）で開始した。これらの試験では多くの患者が投与後の発熱等により1回あるいは2回しか投与できなかったものの、1回の投与でも抗腫瘍効果が得られ、忍容性も認められた。また、本品を投与するとCAR発現生T細胞は急速に増殖するが、用量と曝露量に明らかな関係は認められず、B2102J試験及びB2101J試験では投与された幅広い用量範囲で抗腫瘍効果が認められた。

さらに再発又は難治性のB細胞性腫瘍（CLL、非ホジキンリンパ腫）に対する海外第II相臨床試験（A2201試験、A2101J試験）においても、本品の高い抗腫瘍効果がみられ、かつ副作用は管理可能であることが示唆された。これらの結果を踏まえ再発又は難治性のB-ALL患者を対象としたB2202試験及びB2205J試験、再発又は難治性の成人のDLBCL患者を対象としたC2201試験、再発又は難治性の成人のFL患者を対象としたE2202試験を開始し、これらの試験結果に基づき、用法及び用量又は使用方法を設定した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

<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、2及び3.

本品の製造にあたり、原材料である患者由来のTリンパ球を採取するため、医療機関で白血球アフエレーシスを行う必要がある。そのため、白血球アフエレーシスと白血球アフエレーシス産物の調製、凍結及び製造施設への輸送を用法及び用量又は使用方法として設定した。これらの手順の詳細については、製造販売業者が提供する「ノバルティス白血球アフエレーシス参照マニュアル」を参照すること。

<医療機関での受入れ～投与>

4. 解凍後の安定性試験の結果より、解凍後投与を完了するまでの有効期間は、室温で保存するとき30分間であること、また一度解凍した本品の再凍結後の安定性は確認されていないことから設定した。
5. 投与されたCAR発現生T細胞の生着とホメオスタシスに基づく生体内の増殖を促進するため、前処置のリンパ球除去化学療法によりリンパ球数を減少させる。本品投与前に適応症や使用するリンパ球除去化学療法の特性、患者の状態を考慮して、本品投与までに適切な間隔を空ける必要がある。

6. 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者に対する用量は、B2202試験、B2205J試験等の主要な臨床試験の有効性及び安全性データに基づき設定した。用量増加に伴う細胞動態パラメータの増加はみられず、臨床試験で検討した用量範囲におけるベネフィット・リスクバランスは良好であったことから、その範囲内で患者ごとに異なる用量を投与することは許容可能であると考えられる。これらのことから、体重50kg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を、体重50kg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）を用量とした。

再発又は難治性のDLBCL患者に対する用量は、C2201試験の有効性及び安全性データに基づき設定した。C2201試験で規定された許容用量はCAR発現生T細胞として $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個であったが、対象患者集団でのアンメットニーズが高いこと等のベネフィットを考慮して、実際にはこの規定用量範囲外であっても投与を行い、 $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個の範囲で有効性が認められた。

用量増加に伴う細胞動態パラメータの増加、用量－反応関係、曝露量－反応関係はみられず、投与された本品の用量範囲におけるベネフィット・リスクバランスは良好であったことから、CAR発現生T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個を用量とした。

再発又は難治性のFL患者に対する用量は、E2202試験の有効性及び安全性データに基づき、再発又は難治性のDLBCLと同一とした。E2202試験で規定された推奨用量は、C2201試験及びA2101J試験に基づき設定されている。C2201試験から得たデータを用いて、本品の用量と曝露量、細胞動態及び反応（有効性及び安全性）の関係を総合的に解析評価し、用量範囲全体でリスクを上回るベネフィットが得られていると判断された。また、A2101J試験の結果、本推奨用量の範囲で本品の高い抗腫瘍効果がみられ、副作用は管理可能であることが示唆された。これらの結果を踏まえ、E2202試験においてCAR発現T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個を推奨用量とした。

また、B-ALL患者、DLBCL患者及びFL患者に対する本品再投与の使用経験は限られており、安全性及び有効性は確立されていないことから、再投与しないよう設定した。

V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 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、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、「17. 臨床成績」の項を参照すること。[17.1.1-17.1.3参照]

(解説)

本品投与前にリンパ球除去化学療法によりリンパ球数を減少させることで、投与されたCAR発現生T細胞の生着と恒常性の維持に基づく生体内の増殖が促進される。また、恒常性の維持に必要なサイトカイン [インターロイキン (IL) -7やIL-15等] を競合的に利用する既存T細胞等（いわゆるサイトカインシンク）を除去する作用があることから、設定した。

7.2 投与

7.2.1 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。

- ・前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
- ・活動性の感染症が認められた場合
- ・急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
- ・原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

（解説）

本品投与後に高頻度に報告されている副作用を考慮し、上記の状態が認められた場合は回復するまで本品の投与を延期することを注意喚起した。

7.2.2 本品投与時に発現するinfusion reaction（そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、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対する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。特にサイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。[1.2、8.5、11.1.1、11.1.7参照]

（解説）

本品投与後にそう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等のinfusion reactionの発現が報告されていることから、症状を軽減させるため、臨床試験で使用した前投与の薬剤に基づき、注意喚起した。また、本品投与後にサイトカイン放出症候群（CRS）が高頻度に報告されており、緊急時に備えて投与前から静注用抗IL-6受容体制剤であるトシリズマブ（遺伝子組換え）を用意しておく必要があるため、注意喚起した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ 承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国際共同第II相	B2202 (ELIANA)	再発又は難治性のB-ALL [年齢：3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）] 投与例：75例（うち日本人2例）	非盲検、単群、多施設共同	有効性 安全性 細胞動態	[CAR発現生T細胞の目標用量] 体重50kg以下の患者では $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg、体重50kg超の患者では体重を問わず $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個 用量許容範囲： 体重50kg以下の患者では $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg、50kg超の患者では体重を問わず $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個 単回静脈内投与	◎
海外第II相	B2205J (ENSIGN)	再発又は難治性のB-ALL又は急性リンパ芽球性リンパ腫 [年齢：3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）] 投与例：29例	非盲検、単群、多施設共同	有効性 安全性 細胞動態	[CAR発現生T細胞の目標用量] 体重50kg以下の患者では $2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg、体重50kg超の患者では体重を問わず $1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個 用量許容範囲： 体重50kg以下の患者では $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg、50kg超の患者では体重を問わず $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個 単回静脈内投与	◎
海外第I/IIa相	B2101J	化学療法抵抗性又は難治性のCD19陽性のB細胞性腫瘍（白血病又はリンパ腫）（年齢：1～24歳） 投与例：62例	非盲検、単群、単施設	安全性 細胞動態 有効性	総細胞数として約 $1.5 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^9$ 個（約 $0.3 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ 個/kg） 1～3回分割投与	○
国際共同第II相	C2201 (JULIET)	再発又は難治性で自家HSCTに適応がないか、あるいは自家HSCT後に再発又は増悪した成人DLBCL 投与例：111例（うち日本人5例）	非盲検、単群、多施設共同	有効性 安全性 細胞動態	[CAR発現生T細胞の目標用量] 5.0×10^8 個 用量許容範囲： $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個 単回静脈内投与	◎
国際共同第II相	E2202 (ELARA)	再発又は難治性の成人FL 投与例：97例（うち日本人9例）	非盲検、単群、多施設共同	有効性 安全性 細胞動態	CAR発現生T細胞 $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個 単回静脈内投与	◎

◎：評価資料、○：参考資料

注）本品の承認されている「4. 効能、効果又は性能、6. 用法及び用量又は使用方法」（抜粋）は、以下のとおりである。

4. 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

6. 用法及び用量又は使用方法（抜粋）

6. 本品の投与

- 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）
- 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。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I / II a 相臨床試験 (B2101J試験、外国人のデータ) ¹⁾

<試験デザイン>

非盲検、単群、単施設

<対象>

1~24歳の化学療法抵抗性又は難治性のCD19陽性のB細胞性腫瘍（白血病又はリンパ腫）62例（non-CNS3* ALL患者56例、CNS3 ALL患者4例、リンパ腫患者2例）

<試験方法>

総細胞数として約 $1.5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^9$ 個（約 $0.3 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ 個/kg）を1回から3回に分割して投与した。

<試験結果>

- ・ non-CNS3 ALL患者56例における最後の投与日から28日時点（Day28）での治験責任医師判定に基づく完全寛解率 [ORR；完全寛解（CR）又は血球数回復が不完全な完全寛解（CRi）] は53例（94.6%）であり、48例（85.7%）がDay28に骨髄微小残存病変（MRD）陰性（MRD<0.01%）を伴うCR又はCRiを達成した。
- ・ non-CNS3 ALL患者56例のうち、副作用が全例に認められ、高頻度（80%超）に認められた副作用は白血球数減少53例（94.6%）、ヘモグロビン減少52例（92.9%）、CRS及び好中球数減少 各50例（89.3%）、血小板数減少49例（87.5%）、リンパ球減少症45例（80.4%）であった。
- ・ 本品の初回投与後に22例（39.3%）のnon-CNS3 ALL患者が死亡した。初回投与後30日以内の死亡は認められず、最終投与後から30日以内の死亡は3例（5.4%）に認められた。死因はすべて疾患進行であった。
- ・ non-CNS3 ALL患者56例のうち、重篤な有害事象は50例（89.3%）に認められた。高頻度（20%超）に発現した重篤な有害事象は、CRS 46例（82.1%）、発熱性好中球減少症40例（71.4%）、低血圧22例（39.3%）、脳症15例（26.8%）及び発熱13例（23.2%）であった。このうちCRS 46例（82.1%）、発熱性好中球減少症40例（71.4%）、低血圧21例（37.5%）、脳症15例（26.8%）及び発熱11例（19.6%）は、本品との関連ありと判断された。
- ・ 試験中止に至った有害事象は認められなかった。

*CNS3：脳脊髄液中の白血球数 ≥ 5 個/mm³及び赤血球数 <10 個/mm³、かつ芽球あり

注) 本品の承認されている「4. 効能、効果又は性能、6. 用法及び用量又は使用方法」（抜粋）は、以下のとおりである。

4. 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

6. 用法及び用量又は使用方法（抜粋）

6. 本品の投与

- (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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL

①海外第Ⅱ相臨床試験（B2205J試験、ENSIGN試験）²⁾

目的：再発又は難治性のB-ALL患者及びB細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同
実施国	米国
対 象	初発難治性又は化学療法難治性、同種HSCT後に再発又は同種HSCTに適応のない、B-ALL患者及びB細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者29例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・初発難治性（標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でもCRが得られない）、化学療法難治性（再発後に標準の化学療法を1サイクル受けた後でもCRが得られない）、同種HSCT後に再発、又は同種HSCTに適応なし、のいずれかに該当する患者 ・スクリーニング時に3歳以上かつ初回診断時に21歳以下 ・スクリーニング時に形態学的評価で骨髄リンパ芽球が5%以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系白血病（CNS3 ALL：脳脊髄液中≥ 5 WBC/mm³及び< 10 RBC/mm³に芽球細胞を検出）患者 ・抗CD19療法の治療歴がある患者
試験方法	<p>本品は、以下の目標用量にて単回静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重が50kg以下の患者ではCAR発現生T細胞として$2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$個/kg ・体重が50kgを超える患者では体重を問わずCAR発現生T細胞として$1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$個 <p>また、他の安全性に関する出荷基準をすべて満たしていれば、以下の許容用量での投与も可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重50kg以下の患者では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50kgを超える患者では体重を問わずCAR発現生T細胞として$0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$個 <p>本品の投与を受けた29例のうち、26例はペンシルベニア大学の製造施設で製造された本品を、3例は米国のMorris Plainsにあるノバルティス社の製造施設で製造された本品を投与された。</p>
主要評価項目	投与後6ヵ月以内のORR [最良総合効果（BOR）としてCR又はCRiが認められた患者の割合] とし、B-ALL患者ではIRC判定に基づくORR、B細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者では治験責任医師判定に基づくORRとした。
副次評価項目	<p>投与後6ヵ月時点の効果判定時までHSCTを受けることなく6ヵ月時点でCR又はCRiであった患者の割合</p> <p>6ヵ月後の効果判定時までCR又はCRiを達成し、その後寛解状態でHSCTを受けた患者の割合</p> <p>6ヵ月時点及び28日時点にフローサイトメトリー法を用いた中央検査機関による検査で骨髄MRD陰性（MRD$< 0.01\%$）の寛解が得られた患者の割合</p> <p>寛解期間（DOR）、無再発生存期間（RFS）、無イベント生存期間（EFS）及び全生存期間（OS）</p> <p>安全性、細胞動態</p>
解析方法	<p>主要評価項目（すべての製造施設で製造された本品の投与を受けた患者における投与後6ヵ月以内のORR）は、中間解析と主解析の2回の解析を伴う群逐次デザインのもと、全体の有意水準を片側2.5%として仮説検定を行う計画とした（帰無仮説：$p \leq 20\%$、対立仮説：$p > 20\%$）。各解析時点の有効中止境界はLan-DeMets（O'Brien-Fleming型）のα消費関数を用いて決定した。中間解析時に帰無仮説は棄却され、主要目的を達成した。本試験では、中間解析の成績を提示した。副次評価項目は、記述的な解析とし、要約統計量を適宜算出した。イベント発現までの期間に関する評価項目はKaplan-Meier法を用いて解析し、Kaplan-Meier曲線、期間の中央値、ある特定の時点でイベントが発現していない確率を適宜提示した。</p>

結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> 35例のB-ALL患者が登録され、B細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者は登録されなかった。35例中29例（82.9%）に本品が投与された。 IRC判定に基づく投与後6ヵ月以内のORRは69.0%（20/29例）[98.95%CI: 43.6、88.1; p<0.0001]であり、主要目的が達成された。正確な98.9%CIの下限は事前に規定した20%を超えた。 29例中18例（62.1%）[95%CI: 42.3、79.3]が、投与後6ヵ月以内に骨髄MRD陰性の寛解を達成した。 DOR及びRFSは中央値を推定できなかったが、6ヵ月時点の推定寛解維持率及び推定無再発生存率は66.4% [95%CI: 39.3、83.6]であった。 EFSの中央値は6.9ヵ月 [95%CI: 1.5、NE]であり、6ヵ月時点の推定無イベント生存率は55.0% [95%CI: 35.3、70.9]であった。 OSは中央値を推定できなかったが、6ヵ月時点の推定生存率は75.7% [95%CI: 55.7、87.6]であった。
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 副作用は29例中28例（96.6%）に認められ、高頻度（35%超）に認められた副作用は、CRS 26例（89.7%）、嘔吐13例（44.8%）、低γグロブリン血症12例（41.4%）、発熱、悪心、AST増加及び食欲減退各11例（37.9%）であった。 投与後30日以内の死亡は2例（6.9%）認められ、死因は疾患進行（1例）及び塞栓性脳卒中（1例）であった。投与後30日超の死亡は8例（27.6%）認められ、死因はすべて疾患進行であった。 重篤な有害事象は23例（79.3%）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象はCRS 20例（69.0%）、発熱性好中球減少症10例（34.5%）、低血圧4例（13.8%）、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、低酸素症、発熱及び痙攣発作各2例（6.9%）であった。このうち、CRS 20例（69.0%）、発熱性好中球減少症9例（31.0%）、低血圧4例（13.8%）、発熱及び低酸素症各2例（6.9%）は本品との関連ありと判断された。 投与後8週以内に試験中止に至った有害事象として塞栓性脳卒中1例（3.4%）が認められた。 投与後にCRSが発現するまでの期間の中央値（範囲）は4（1～20）日、CRS持続期間の中央値（範囲）は8.5（3～33）日間であった。CRSを発現した26例中7例（26.9%）は副腎皮質ステロイド剤を併用投与した患者を含め、トシリズマブ等の抗サイトカイン療法を必要とした。CRSに起因する死亡はなかった。 神経系事象（投与後8週以内）が9例（31.0%）に発現した。嚥下障害を発現した1例を除き、いずれの事象もグレード2以下であった。神経系事象に起因する死亡は認められなかった。また、脳浮腫は発現しなかった。

注) 本品の承認されている「4. 効能、効果又は性能」は、以下のとおりである。

4. 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

②国際共同第Ⅱ相臨床試験（B2202試験、ELIANA試験）^{3, 4)}

目的：再発又は難治性のB-ALL患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同
実施国	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ノルウェー、スペイン及び米国
対 象	再発、初発難治性又は化学療法難治性のB-ALL患者75例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・2回以上の骨髄再発、初発難治性（標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でもCRが得られない）、化学療法難治性（再発後に標準の化学療法を1サイクル受けた後でもCRが得られない）、同種HSCT後に再発、又は同種HSCTに適応なし、のいずれかに該当する患者 ・スクリーニング時に3歳以上かつ初回診断時に21歳以下 ・スクリーニング時の形態学的評価による骨髄のリンパ芽球が5%以上である患者 ・12週を超える余命が期待される患者 ・臓器機能が維持されている患者 ・スクリーニング時のperformance status (PS) がカルノフスキースコア（16歳以上の場合）又はランスキースコア（15歳以下の場合）で50以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・髄外単独病変の再発の患者 ・遺伝性の症候群の合併（ただしダウン症候群は除外されない）がある患者 ・パーキットリンパ腫/白血病の患者 ・悪性疾患の既往（ただし、皮膚又は子宮の上皮内癌で、根治目的の治療を受けており、活動性のエビデンスがない場合は試験に参加できる）がある患者 ・遺伝子療法の治療歴、抗CD19/抗CD3療法、又はその他の抗CD19療法の治療歴がある患者 ・グレード2からグレード4の急性又は広汎性の慢性GVHDの患者 ・活動性のCNS浸潤（注：CNS疾患の既往があっても、治療を受けて回復している場合は試験に参加可能とした）がある患者 ・スクリーニング前30日以内に治験薬の投与を受けている患者
試験方法	<p>本品は、以下の目標用量にて単回静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重が50kg以下の患者ではCAR発現生T細胞として$2.0 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$個/kg ・体重が50kgを超える患者では体重を問わずCAR発現生T細胞として$1.0 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$個 <p>また、他の安全性に関する出荷基準をすべて満たしていれば、以下の許容用量での投与も可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重50kg以下の患者では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50kgを超える患者では体重を問わずCAR発現生T細胞として$0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$個 <p>本品の投与を受けた75例のうち、63例は米国のMorris Plainsにあるノバルティス社の製造施設で製造された本品を、12例は欧州の製造施設で製造された本品を投与された。</p>
主要評価項目	IRC判定に基づく投与後3ヵ月のORR（BORとしてCR又はCRiを達成した患者の割合）
副次評価項目	骨髄MRD陰性（MRD<0.01%）の寛解が得られた患者の割合 投与6ヵ月後のORR、DOR、RFS、EFS、OS 患者報告アウトカム（PRO）、安全性、細胞動態
解析方法	<p>主要評価項目（すべての製造施設で製造された本品の投与を受けた患者における投与後3ヵ月以内のORR）は、中間解析と主解析の2回の解析を伴う群逐次デザインのもと、全体の有意水準を片側2.5%として仮説検定を行う計画とした（帰無仮説：$p \leq 20\%$、対立仮説：$p > 20\%$）。各解析時点の有効中止境界はLan-DeMets（O'Brien-Fleming型）のα消費関数を用いて決定した。中間解析時に帰無仮説は棄却され、主要目的を達成した。そのため、本試験の主解析の成績では、推論的解釈を伴う正式な仮説検定は行わず、正確な両側95%CIを提示した。</p> <p>主な副次評価項目は、主要目的が達成された場合に階層的検定手順に従って仮説検定を実施する計画とし、次の順序で検定した：1. 米国の製造施設で製造された本品の投与を受けた患者における投与後3ヵ月以内のORR（帰無仮説：$p \leq 20\%$、対立仮説：$p > 20\%$）、2. すべての製造施設で製造された本品の投与を受けた患者における骨髄MRD陰性寛解が得られた患者の割合（帰無仮説：$p \leq 15\%$、対立仮説：$p > 15\%$）、3. 米国の製造施設で製造された本品の投与を受けた患者における骨髄MRD陰性寛解が得られた患者の割合（帰無仮説：$p \leq 15\%$、対立仮説：$p > 15\%$）。中間解析時に階層的検定手順ですべての帰無仮説は棄却され、主な副次目的を達成した。</p>

解析方法		その他の副次評価項目は、記述的な解析とし、要約統計量を適宜算出した。イベント発現までの期間に関する評価項目はKaplan-Meier法を用いて解析し、Kaplan-Meier曲線、期間の中央値、ある特定の時点でイベントが発現していない確率を適宜提示した。また、主要評価項目について部分集団解析を実施した。
結果 (主解析のデータ カットオフ：2017 年4月)	有効性	<ul style="list-style-type: none"> 92例が試験に登録され、75例(81.5%)に本品が投与された。そのうち、48例(52.2%)が試験を継続しており、27例(29.3%)が試験を中止した。投与後の中止理由は、死亡11例(12.0%)、効果不十分9例(9.8%)、新たな抗腫瘍療法の開始5例(5.4%)、患者又はその保護者による決定2例(2.2%)であった。 本品を投与された最初の50例が3ヵ月間の追跡調査を完了又は試験を中止した時点で中間解析を実施した結果、主要評価項目であるIRC判定に基づくORRは82.0% [98.9%CI: 64.5, 93.3] であった。 主解析時点で、IRC判定に基づく投与後3ヵ月以内のORRは81.3% [95%CI: 70.7, 89.4] であった。事前に計画した感度分析の結果からは、ORRは63.5% (適格基準に合致し、本品投与前に脱落した患者も含めた解析) から82.4% (治験実施計画書の主要な要件に適合し、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者に対する解析) の範囲で、いずれの解析でも95%CIの下限は20%を超えており、主解析の頑健性が示された。 CRは75例中45例(60.0%)、CRiは16例(21.3%)に認められた。 75例中61例(81.3%) [95%CI: 70.7, 89.4] が、投与後3ヵ月以内に骨髄MRD陰性の寛解を達成した。 DOR又はRFSの中央値は推定できなかったが、IRC判定により6ヵ月及び12ヵ月時点でDOR又はRFSを達成した患者の割合はそれぞれ79.5% [95%CI: 65.1, 88.5]、58.5% [95%CI: 41.1, 72.5] であった。 EFSの中央値は推定できなかったが、IRC判定による6ヵ月及び12ヵ月時点の推定無イベント生存率はそれぞれ72.7% [95%CI: 59.9, 82.0]、50.5% [95%CI: 35.2, 63.9] であった。 OSの中央値は19.1ヵ月 [95%CI: 15.2, NE] であり、6ヵ月及び12ヵ月生存率はそれぞれ90.3% [95%CI: 80.7, 95.3]、76.4% [95%CI: 62.7, 85.5] であった。
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 副作用は75例中71例(94.7%)に認められ、高頻度(30%超)に認められた副作用は、CRS 58例(77.3%)であった。 投与後30日以内の死亡は2例(2.7%)に認められ、死因は疾患進行及び脳出血(各1例)であった。このうち、脳出血は本品及びリンパ球除去化学療法のいずれか又は両方との関連がありと判断された。投与後30日超の死亡は17例(22.7%)に認められ、死因は疾患進行が12例、感染症(脳炎1例、全身性真菌症1例、細菌性下気道感染1例)が3例及び肝胆道系疾患が1例であったが、1例の死因は不明であった。このうち、脳炎は本品及びリンパ球除去化学療法のいずれか又は両方との関連ありと判断され、全身性真菌症は本品との関連ありと判断された。 重篤な有害事象は58例(77.3%)に認められ、5例以上に認められた重篤な有害事象はCRS 47例(62.7%)、発熱性好中球減少症15例(20.0%)、低血圧8例(10.7%)、発熱7例(9.3%)、急性腎障害、低酸素症及び呼吸不全 各5例(6.7%)であった。このうち、CRS 47例(62.7%)、発熱性好中球減少症13例(17.3%)、低血圧8例(10.7%)、急性腎障害4例(5.3%)、発熱3例(4.0%)、低酸素症及び呼吸不全 各2例(2.7%)は本品との関連ありと判断された。 投与後8週以内に試験中止に至った有害事象としてカンジダ感染1例(1.3%)が認められ、本品との関連ありと判断された。投与後8週超から1年以内に試験中止に至った有害事象として心不全、心停止及び急性腎障害 各1例(1.3%)が認められ、いずれの事象も本品との関連を否定された。 投与後にCRSが発現するまでの期間の中央値(範囲)は3(1~22)日、CRS持続期間の中央値(範囲)は8(1~36)日間であった。CRSを発現した28例(48.3%)が、副腎皮質ステロイド剤の使用の有無を問わず、トシリズマブ等の抗サイトカイン療法を必要とした。 神経系事象は投与後8週以内に30例(40.0%)に認められ、このうちグレード3が9例(12.0%)、グレード4が1例(1.3%)であった。脳浮腫は認められなかった。

2) 再発又は難治性のDLBCL

国際共同第Ⅱ相臨床試験（C2201試験、JULIET試験）^{5, 6)}

目的：再発又は難治性のDLBCL患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同
実施国	米国、カナダ、オーストリア、ドイツ、イタリア、フランス、オランダ、オーストラリア、ノルウェー及び日本
対象	2ライン以上の化学療法を受けたが再発又は難治性で、かつ自家HSCT後に再発又は増悪したか、あるいは自家HSCTに適応のないDLBCL成人患者111例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の患者 ・ 12週間以上の余命が期待される患者 ・ 登録時に測定可能な病変を有し、臓器機能が維持され、スクリーニング時のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のPSが0又は1である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗CD19/抗CD3療法、又はその他の抗CD19療法の治療歴がある患者 ・ 遺伝子療法の治療歴がある患者 ・ 活動性のCNS浸潤がある患者 ・ 同種HSCTの治療歴がある患者 ・ 自家HSCTに適格であり、かつ自家HSCTに同意している患者 ・ 投与前2週間以内にリンパ球除去化学療法以外の化学療法の治療歴がある患者 ・ スクリーニング前30日以内に試験薬の投与を受けている患者 ・ 投与前2週間以内に放射線治療による前治療歴がある患者 ・ B型肝炎の活発な複製又はB型肝炎の既往感染、もしくは活動性C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス陽性の患者 ・ コントロール不良で急性の生命を脅かす、細菌、ウイルス又は真菌感染（投与前72時間以内の血液培養陽性）に罹患している患者 ・ スクリーニング前6ヵ月以内に不安定狭心症及び/又は心筋梗塞が認められた患者
試験方法	患者は主要コホート（米国のMorris Plainsにあるノバルティス社の製造施設で本品が製造された）又はコホートA（欧州の製造施設で本品が製造された）に登録された。CAR発現生T細胞を単回静脈内投与した。目標用量は、 5.0×10^8 個（用量許容範囲： $1.0 \times 10^8 \sim 5.0 \times 10^8$ 個）であった。
主要評価項目	全奏効率 [ORR ; BORが完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)]
副次評価項目	奏効期間 (DOR)、EFS、無増悪生存期間 (PFS)、OS及び奏効までの期間 (TTR)、PRO、安全性、細胞動態
解析方法	<p>主要評価項目（本品の投与を受けた主要コホートの患者におけるORR）は、中間解析と主解析の2回の解析を伴う群逐次デザインのもと、全体の有意水準を片側2.5%として仮説検定を行う計画とした（帰無仮説：$p \leq 20\%$、対立仮説：$p > 20\%$）。各解析時点の有効中止境界はLan-DeMets（O'Brien-Fleming型）のα消費関数を用いて決定した。中間解析時に帰無仮説は棄却され、主要目的を達成した。そのため、本試験の主解析及び12ヵ月アップデート解析の成績では、推論的解釈を伴う正式な仮説検定は行わず、正確な両側95%CIを提示した。</p> <p>副次評価項目は、記述的な解析とし、要約統計量を適宜算出した。イベント発現までの期間に関する評価項目はKaplan-Meier法を用いて解析し、Kaplan-Meier曲線、期間の中央値、ある特定の時点でイベントが発現していない確率を適宜提示した。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>< 中間解析 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 141例が試験に登録され、本品が投与されたのは85例（60.3%）であった。 ・ 投与後3ヵ月以上追跡調査された主要コホートの51例において、IRC判定に基づくORRは58.8%（30/51例）[99.06%CI: 39.8, 76.1]であった。

結果	有効性	<p><主解析（データカットオフ：2017年3月）></p> <ul style="list-style-type: none"> 147例が試験に登録され、本品が投与されたのは99例（67.3%）であった。そのうち、試験を継続中が64例（43.5%）、試験を中止したのは35例（23.8%）であった。投与後の中止理由は、死亡20例（13.6%）、疾患進行10例（6.8%）、患者による判断3例（2.0%）、治験責任医師の判断及び有害事象各1例（0.7%）であった。 投与後3ヵ月以上追跡調査（又は早期に中止）された主要コホートの81例において、IRC判定に基づくORRは53.1%（43/81例）[95%CI: 41.7、64.3]であり、32例（39.5%）がCR、11例（13.6%）がPRであった。事前に計画した感度分析の結果からは、ORRは34.4%（主要コホートのEASに本品投与前に脱落した患者も含めた解析）から53.8%（治験実施計画書に適合した対象集団に対する解析）の範囲で、いずれの解析でも95%CIの下限は20%を超えており、主解析の頑健性が示された。 DORの中央値は推定できなかった。奏効した患者における6ヵ月時点の推定奏効維持率は73.5% [95%CI: 52.0、86.6]であった。 OSの中央値は推定できなかった。6ヵ月時点の推定生存率は64.5% [95%CI: 51.5、74.8]であった。 HSCTを打ち切りとしたPFS（IRC判定に基づく）の中央値は2.9ヵ月 [95%CI: 2.2、6.2]、6ヵ月時点の推定無増悪生存率は40.0% [95%CI: 28.4、51.3]であった。 HSCTを打ち切りとしたEFS（IRC判定に基づく）の中央値は2.6ヵ月 [95%CI: 2.1、3.1]、6ヵ月時点の推定無イベント生存率は31.5% [95%CI: 21.2、42.2]であった。 主要コホートの奏効例43例におけるTTR（IRC判定に基づく）の中央値は0.9ヵ月 [95%CI: 0.9、1.0]であった。 <p><12ヵ月アップデート（データカットオフ：2017年12月）></p> <ul style="list-style-type: none"> 165例が試験に登録され、本品が投与されたのは111例（67.3%）であった。 IRC判定に基づくORRは51.6%（48/93例）[95%CI: 41.0、62.1]であり、37例（39.8%）がCR、11例（11.8%）がPRであった。 3ヵ月及び6ヵ月時点のORRはそれぞれ37.6%（CRは32.3%）、32.6%（CRは29.3%）であった。 DORの中央値は推定できなかった。6ヵ月及び12ヵ月時点の推定奏効維持率はそれぞれ68.2% [95%CI: 52.2、79.8]、65.1% [95%CI: 48.7、77.5]であった。 OSの中央値は11.7ヵ月 [95%CI: 6.6、NE]で、12ヵ月時点の推定生存率は49.0% [95%CI: 38.5、58.7]であった。 IRC判定に基づくPFSの中央値は2.9ヵ月 [95%CI: 2.2、4.2]であった。12ヵ月時点の推定無増悪生存率は33.7% [95%CI: 24.4、43.2]であった。
	安全性	<p><主解析（データカットオフ：2017年3月）></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用は99例中85例（85.9%）に認められ、高頻度（20%超）に認められた副作用はCRS 57例（57.6%）及び発熱23例（23.2%）であった。 投与後30日以内の死亡は3例（3.0%）認められ、死因はすべて疾患進行であった。投与後30日超の死亡は26例（26.3%）に認められ、このうち23例が疾患進行により、3例は肺出血、慢性腎臓病及び敗血症により死亡した。肺出血は本品及びリンパ球除去化学療法の内いずれか又は両方との関連ありと判断された。 重篤な有害事象は59例（59.6%）に認められ、3例以上に認められた重篤な有害事象はCRS 29例（29.3%）、発熱性好中球減少症及び発熱各7例（7.1%）、急性腎障害、錯乱状態、脳症及び疲労各3例（3.0%）であった。このうち、CRS 29例（29.3%）、発熱性好中球減少症6例（6.1%）、発熱5例（5.1%）、脳症3例（3.0%）、急性腎障害、疲労、好中球減少症及び好中球数減少各2例（2.0%）は本品との関連ありと判断された。 投与後8週以内に試験中止に至った有害事象が3例（3.0%）に発現し、その内訳は肺出血、発熱性好中球減少症及び誤嚥性肺炎が各1例（1.0%）であった。肺出血は本品及びリンパ球除去化学療法の内いずれか又は両方との関連ありと判断された。 投与後にCRSが発現するまでの期間の中央値（範囲）は3（1～51）日、CRS持続期間の中央値（範囲）は7（2～30）日間であった。23例がグレード3以上のCRSを発現したが、致死的な事象ではなかった。患者の28.1%が副腎皮質ステロイド剤又は抗サイトカイン療法としてのトシリズマブの投与を必要とした。 投与後8週以内に神経系事象が21例（21.2%）に認められ、8例（8.1%）がグレード3、4例（4.0%）がグレード4であった。 <p><12ヵ月アップデート（データカットオフ：2017年12月）></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用は111例中99例（89.2%）に認められた。 投与後30日以内の死亡は3例に認められ、主解析時から変更はなかった。投与後30日超の死亡は50例に認められ、このうち42例は疾患進行が原因であった。主解析時以降にその他の死因により死亡した5例（多臓器機能不全症候群2例、脳出血、出血性十二指腸潰瘍、神経内分泌癌各1例）はいずれも本品及びリンパ球除去化学療法との関連を否定された。 重篤な有害事象は72例（64.9%）に認められ、52例（46.8%）は本品との関連ありと判断された。

3) 再発又は難治性FL

国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2202試験、ELARA試験）^{7, 8)}

目的：再発又は難治性FL患者を対象に本品の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	単群、非盲検、多施設共同	
実施国	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ドイツ、スペイン、フランス、イギリス、イタリア、日本、オランダ、ノルウェー、米国	
対象	再発又は難治性FL成人患者97例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・本品投与前に中央検査機関の病理評価によりFL（グレード1、2、3A）であることが組織学的に確定している患者 ・再発又は難治性のFLとして、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ①二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）で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6ヵ月以内に再発 ②抗CD20抗体による維持療法（①の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6ヵ月以内に再発 ③自家HSCT後に再発 ・スクリーニング時の放射線検査により測定可能病変がある患者 ・スクリーニング時のECOG PSが0又は1の患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 以下のいずれかに1つでも該当する患者 ・組織学的形質転換の所見がある患者 ・グレード3BのFLと診断された患者 ・遺伝子療法の治療歴がある患者 ・養子T細胞療法の治療歴がある患者 ・同種HSCTの治療歴がある患者 ・悪性腫瘍の活動性のCNS浸潤がある患者 ・スクリーニング前30日以内、又は5半減期以内（いずれか長い方）に他の治療薬の投与を受けている患者 	
試験方法	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）を単回静脈内投与した。	
主要評価項目	IRC判定によるLugano分類（2014年版）の効果判定基準に基づく完全奏効率（CRR）	
副次評価項目	ORR（IRC判定によるBORがCR又はPR）、DOR、PFS、OS、PRO、安全性、細胞動態	
解析方法	<p>主要評価項目（本品の投与を受け、ベースライン時に測定可能病変が認められた患者におけるCRR）は、中間解析と主解析の2回の解析を伴う群逐次デザインのもと、全体の有意水準を片側2.5%として仮説検定を行う計画とした（帰無仮説：$p \leq 15\%$、対立仮説：$p > 15\%$）。各解析時点の有効中止境界はLan-DeMets（O'Brien-Fleming型）のα消費関数を用いて決定した。中間解析時に帰無仮説は棄却され、主要目的を達成した。そのため、本試験の主解析及び12ヵ月追跡調査解析の成績では、推論的解釈を伴う正式な仮説検定は行わず、正確な両側95%CIを提示した。</p> <p>副次評価項目は、記述的な解析とし、要約統計量を適宜算出した。イベント発現までの期間に関する評価項目はKaplan-Meier法を用いて解析し、Kaplan-Meier曲線、期間の中央値、ある特定の時点でイベントが発現していない確率を適宜提示した。</p>	
結果	有効性	<p><中間解析（データカットオフ日：2020年5月）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・IEAS 52例において、IRC判定に基づくCRRは65.4%（34/52例）[99.5%CI: 45.1、82.4]であった。中間解析時の片側有意水準0.0025で帰無仮説（CRR $\leq 15\%$）は棄却され（$p < 0.0001$）、主要目的を達成した。 <p><主解析（データカットオフ日：2020年9月）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・EAS 94例において、IRC判定に基づくCRRは66.0%（62/94例）[95%CI: 55.5、75.4]であった。また、ORRは86.2%（81/94例）[95%CI: 77.5、92.4]であり、62例（66.0%）がCR、19例（20.2%）がPRであった。 ・DOR、PFS、OSの中央値は推定できなかった。 <p><12ヵ月追跡調査解析（データカットオフ日：2021年3月）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・98例が試験に登録され、本品が投与されたのは97例であった。そのうち継続中が80例（81.6%）、試験中止が17例であった。投与後の中止理由は、死亡7例（疾患進行5例、有害事象1例、安楽死1例）、患者の判断5例（疾患進行4例、転院1例）、治験責任医師の判断4例（疾患進行3例、COVID-19感染1例）及び追跡不能1例であった。

結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> • EAS 94例において、IRC判定に基づくCRRは69.1% (65/94例) [95%CI: 58.8、78.3] であった。異なる解析対象集団を用いた補足的解析の結果も同様であり、頑健性が示された。 • IRC判定に基づくCRRの部分集団解析の結果、高リスク集団におけるCRRは59.0%以上であった (各集団のCRR; FLIPIスコア High: 63.2%、乳酸脱水素酵素高値: 61.0%、巨大病変有: 67.2%、POD24: 59.0%、直近治療に難治性: 68.9%、4ラインを超える前治療歴: 59.3%、Double refractory: 66.2%、自家HSCT後12カ月以内に再発: 60.0%) • ORRは86.2% (81/94例) [95%CI: 77.5、92.4] であり、異なる解析対象集団を用いた補足的解析及び高リスク集団を含む部分集団解析の結果で頑健性が確認された。 • DORの中央値は推定できず、9カ月時点の奏効維持率は76.0% [95%CI: 64.6、84.2] であった。全奏効例81例中22例 (CR: 11/65例、PR: 11/16例) で再発が認められた。また、CR又はPRを達成した患者の9カ月時点での奏効維持率はそれぞれ86.5%、25.9%であり、中央値はそれぞれ未達、3.3カ月であった。 • PFSイベント (疾患進行又は死亡) は94例中34例で報告され、12カ月時点の無増悪生存率は67.0% [95%CI: 56.0、75.8] であった。PFSの中央値は18.4カ月 [95%CI: 12.3、NE] と推定されたが、18カ月時点以降のリスク集合が小さいため解釈には注意が必要である。また、CR又はPRを達成した患者の12カ月時点での無増悪生存率はそれぞれ85.5%、25.7%であり、中央値はそれぞれ18.4カ月、6.0カ月であった。 • OSの中央値は推定できなかった。94例中7例の死亡が報告され、全生存率は12カ月時点で95.3% [95%CI: 88.0、98.2]、18カ月時点で91.6% [95%CI: 81.7、96.2] であった。
	安全性	<p><12カ月追跡調査解析 (データカットオフ日: 2021年3月) ></p> <ul style="list-style-type: none"> • 副作用は97例中76例 (78.4%) (グレード3以上: 46.4%) に認められ、比較的よくみられた (10%以上) 副作用はCRS (48.5%)、好中球減少症 (20.6%)、貧血 (13.4%)、低γグロブリン血症及び好中球数減少 (各10.3%) であった。 • 重篤な有害事象は42例 (43.3%) に認められた。主な重篤な有害事象 (5%以上) はCRS (19.6%)、肺炎 (8.2%)、発熱性好中球減少症 (6.2%) であった。また、重篤な副作用は29例 (29.9%) に認められた。2例以上に認められた重篤な副作用はCRS (18.6%)、肺炎 (3.1%)、脳症及び発熱性好中球減少症 (2.1%) であった。 • 死亡は7例 (7.2%) に認められ、いずれも投与後30日以降に死亡した。死因は5例が疾患進行、1例が有害事象、1例が安楽死であった。有害事象による死亡例は、汎血球減少症及び肺炎に関連した多臓器不全を起こし、375日目に死亡した。主な死因は、治験担当医師により本品投与から約1年後に発現したCRS (本品との関連あり) と判断された。本患者の血中CAR導入遺伝子レベルは本品投与後6カ月時点及び9カ月時点では定量下限以下となっており、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陽性細胞は認めず、本品との関連性を特定するには至らなかった。 • CRSは48例 (49.5%) に認められ、そのほとんどは投与後8週以内に発現し、本品との関連ありと判断された。投与後8週超のCRSは2例に認められ、うち1例は他の抗悪性腫瘍療法に切り替えた後の事象 (グレード1) であり、他の1例では致死的な事象 (グレード5) であった (上述の死亡例の経過及び因果関係評価等を参照)。投与から初回のCRS発現までの期間の中央値 (範囲) は4.0 (1~14) 日、持続期間の中央値 (範囲) は4.0 (1~24) 日であった。CRS患者の34.0%がトシリズマブを投与され、うち6.4%にコルチコステロイドが併用投与された。 • 重篤な神経系事象は11例 (11.3%) に認められ、2例がグレード3、1例がグレード4であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

<p>(6) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容</p>	<p>再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とした製造販売後臨床試験（B2202試験の継続試験）：実施中 試験の概要は、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照</p> <p>再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とした製造販売後臨床試験（C2201試験の継続試験）：実施中 試験の概要は、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照</p>
	<p>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）患者を対象とした製造販売後臨床試験（E2202試験の継続試験）：実施中 試験の概要は、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照</p> <p>レンチウイルスを用いたCAR T細胞療法を受けた患者の長期追跡試験（A2205B試験）：実施中 レンチウイルスを用いたCAR T細胞療法を受けた患者の遅発性有害事象のリスク評価及び長期有効性（ベクターの持続性を含む）を評価するために、最終投与後15年間にわたってモニタリングする。</p> <p>CTL019による治療を受ける再発又は難治性急性リンパ芽球性白血病の小児／若年成人患者を対象とした製造販売後臨床試験（B2001X試験）：実施 B2202試験の組み入れ締め切り後に、小児／若年成人の再発又は難治性のB-ALL患者に、本品による治療を受ける機会を提供し、追加の安全性及び有効性データを収集する。</p>
<p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要</p>	<p>びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者及びB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした製造販売後データベース調査（全例調査）：実施中 成人の再発又は難治性のDLBCL患者及び25歳以下のCD19陽性再発又は難治性のB-ALL患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。 （「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）</p> <p>濾胞性リンパ腫患者を対象とした製造販売後データベース調査（全例調査）：実施中 成人の再発又は難治性のFL患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。 （「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）</p>
<p>(7) その他</p>	<p>該当資料なし</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アキシカブタゲン シロルユーセル

リソカブタゲン マラルユーセル

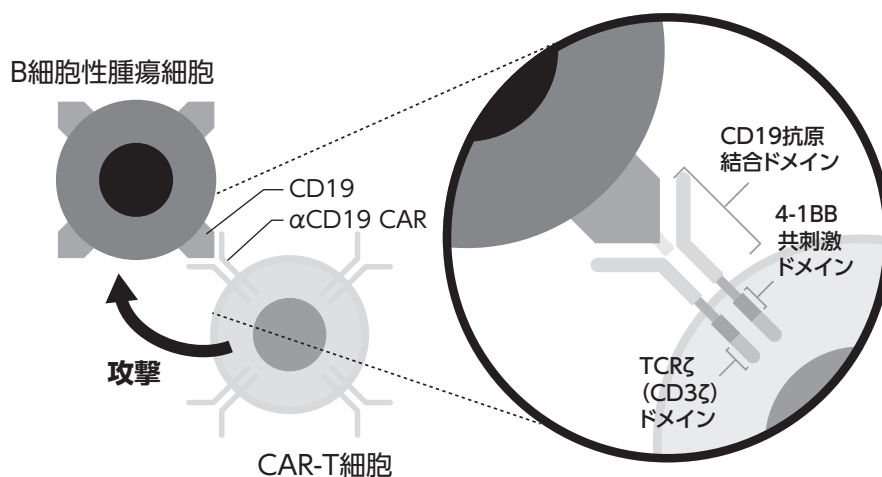
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム

本品の構成細胞であるCAR発現生T細胞は、抗CD19 (α CD19) キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入することにより、CD19を発現する細胞を特定して除去するものである。CARは、B細胞表面上に発現したCD19を特異的に認識するマウス由来の抗CD19単鎖可変領域フラグメント (scFv)、4-1BB共刺激ドメイン及びシグナル伝達領域のTCR ζ ドメインが融合した構造をとっている。TCR ζ ドメインは、T細胞受容体 (TCR) のシグナル伝達に不可欠な構成要素としてT細胞活性化及び抗腫瘍活性の誘導に極めて重要であり、4-1BB共刺激ドメインは、抗腫瘍効果を増強するとともに、CAR発現T細胞 (CAR-T細胞) の生存持続性を高める役割を担う。CAR-T細胞は、自身の活性化、増殖能及び生存持続性を有し、かつCD19を発現するB細胞性腫瘍に結合して細胞傷害活性を示すことで、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

CAR-T細胞表面上に存在するCAR構造の模式図

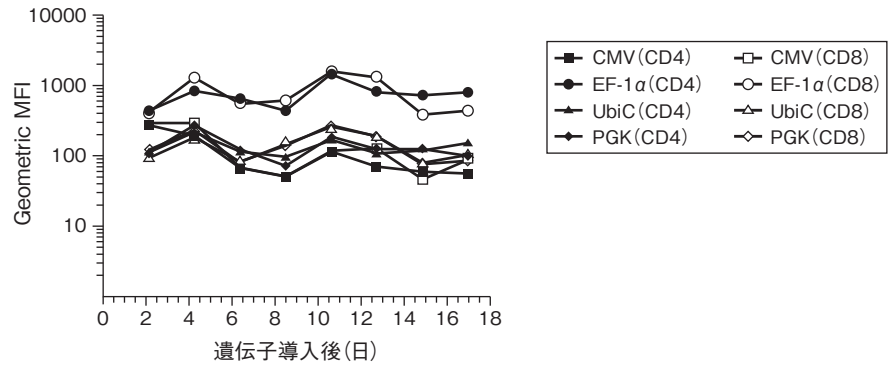


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 培養T細胞における遺伝子導入効率及び安定性 (*in vitro*)^{9, 10)}

T細胞への効率的かつ安定的な遺伝子導入が可能となるようにプロモーターの選択を行った。その結果、CD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞のいずれにおいても、伸長因子1 α (EF-1 α) プロモーターを組み込んだT細胞は、緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発現レベルが最も高く、安定であった。以上より、T細胞への導入遺伝子の発現プロモーターとして、EF-1 α を選択した。

ヒトT細胞 (CD4⁺又はCD8⁺) における4つの真核生物プロモーターによる遺伝子発現の比較

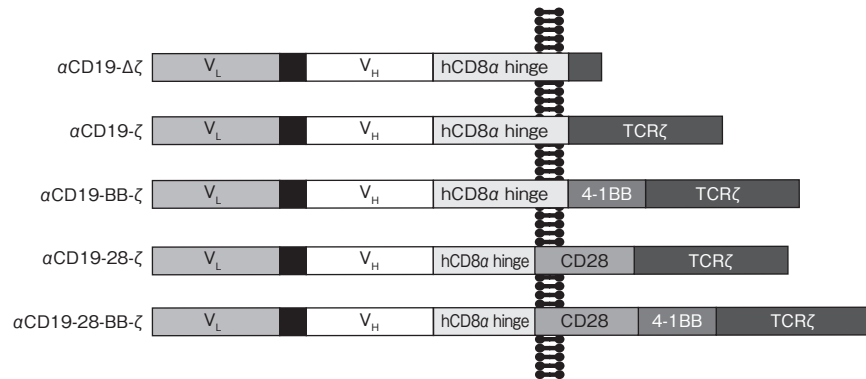


方法：初代培養ヒトCD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞に、GFPを組み込んだ4つの真核生物プロモーター [EF-1α、サイトメガロウイルス (CMV)、ユビキチンC (UbiC) 及びホスホグリセロキナーゼ (PGK)] をそれぞれ導入した。T細胞への遺伝子導入にはレンチウイルスベクターを用い、GFP蛍光強度で示される遺伝子発現レベルをフローサイトメトリー法にて経時的に測定した。なお、感染多重度 (MOI) は0.2とした。

2) 薬効を裏付ける試験に用いた各種αCD19 CARの構造^{9, 10)}

すべてのαCD19 CARはヒトCD19を認識するαCD19 scFvを有する。不完全なTCRζのシグナル伝達領域を有するαCD19-Δζ、完全長のTCRζドメインを有するαCD19-ζ、4-1BB共刺激ドメインを挿入したαCD19-BB-ζ (本品に導入されているCARと同じ構造)、CD28共刺激ドメインを挿入したαCD19-28-ζ、4-1BBとCD28の両共刺激ドメインを挿入したαCD19-28-BB-ζCARを作製した。

薬効を裏付ける試験に用いた各種αCD19 CARの模式図



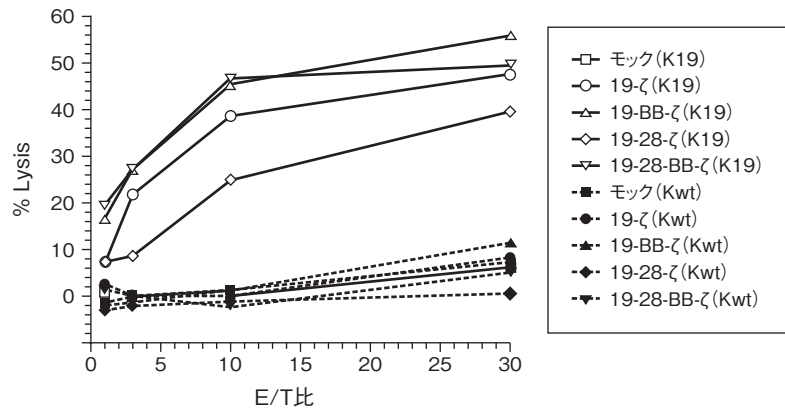
3) CD19特異的細胞傷害活性 (in vitro)

① K562細胞に対する細胞傷害活性^{9, 10)}

αCD19-BB-ζ CARをはじめとする各種αCD19 CAR-T細胞は、エフェクター/ターゲット (E/T) 比10でCD19遺伝子導入K562細胞 (K19) に対して30~50%の傷害活性を示したが、野生型CD19陰性K562細胞 (Kwt) に対しては傷害活性を示さなかった。

これにより、αCD19 CAR-T細胞は、CD19を特異的に認識すること、CD19を発現している細胞に対してのみ細胞傷害活性を有することが示された。

K19及びKwtに対する細胞傷害活性



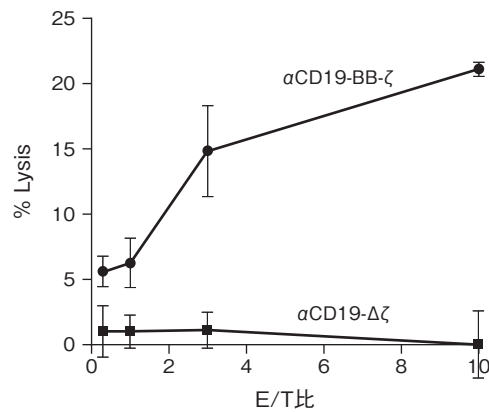
方法：⁵¹Cr標識したK562細胞（K19又はKwt） 5×10^3 個をRPMI培地とともに96ウェルプレートに播種した。所定のE/T比になるようにエフェクター細胞〔各種 α CD19 CAR-T細胞又はモックベクター（目的遺伝子を含まない空ベクター）を導入したT細胞〕を加え、培地量を200 μ L/ウェルに調整後、37°Cで4時間培養した。その後、上清を分取し放出した⁵¹Crの放射能を放射線測定器で測定した。1% Triton X-100により細胞を可溶化したときの放射能を100%として細胞傷害活性（%）の平均値（少なくとも3回以上の測定）を算出した。

②初代培養B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）CD19陽性腫瘍細胞に対する細胞傷害活性^{9, 10)}

α CD19-BB- ζ CAR-T細胞は、標的細胞である初代培養B-ALL CD19陽性腫瘍細胞に対して傷害活性を示したが、不完全なTCR ζ ドメインを有する α CD19- $\Delta\zeta$ CAR-T細胞では、標的細胞に対する傷害性を示さなかった。

これにより、完全長のTCR ζ ドメインが細胞傷害活性を発揮するために必須であることが示された。

初代培養B-ALL CD19陽性腫瘍細胞に対する細胞傷害活性

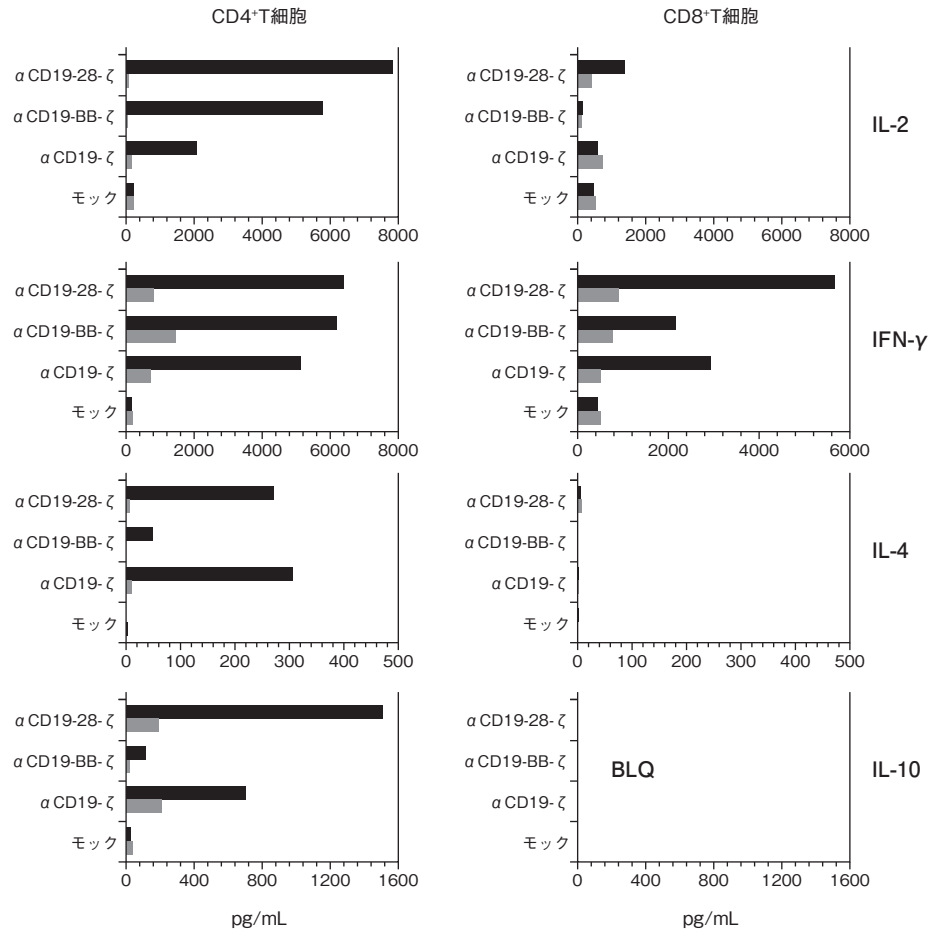


方法：標的細胞として⁵¹Cr標識した初代培養B-ALL CD19陽性腫瘍細胞をエフェクター細胞（ α CD19-BB- ζ CAR-T細胞又は α CD19- $\Delta\zeta$ CAR-T細胞）と所定のE/T比で混合培養した。1% Triton X-100により細胞を可溶化したときの放射能を100%として細胞傷害活性（%）の平均値及び標準誤差（3回の測定）を算出した。

4) サイトカイン産生に対する作用 (*in vitro*)^{9, 10)}

いずれの α CD19 CAR-T細胞においても、CD4⁺T細胞ではインターロイキン (IL) -2、IL-4、IL-10及びインターフェロン (IFN) - γ の分泌が、CD8⁺T細胞ではIFN- γ の分泌が認められた。CD4⁺T細胞における、ヘルパー T細胞2 (Th2) サイトカインであるIL-4及びIL-10の濃度は、 α CD19-BB- ζ CAR-T細胞でより低く、この結果は内在性の4-1BBとCD28の両受容体刺激時の反応を比較した過去の報告と一致していた¹¹⁾。

共刺激ドメインがCD4⁺又はCD8⁺T細胞のサイトカイン産生に与える影響

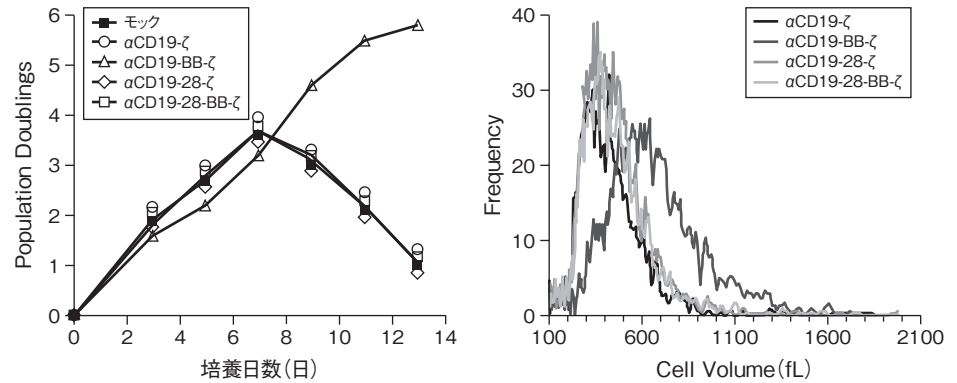


方法：各種 α CD19 CAR-T細胞を10日間以上増殖させた後、その 1×10^6 個をK19 (黒) 又はKwt (灰) と反応させ、上清を24時間後に回収し、フローサイトメトリー法を用いたサイトメトリックビーズアレイによりサイトカイン濃度を測定した。独立した2試験の代表値を示した。BLQ：定量限界未満

5) 抗原非依存的増殖作用 (*in vitro*)^{9, 10)}

α CD19-BB- ζ CAR-T細胞は、他の α CD19 CAR-T細胞と比較してCD19抗原非依存的に、増殖能及び生存能が亢進した。 α CD19-BB- ζ 共刺激ドメインによる抗原非依存的な活性は、内因性4-1BBの活性化によってT細胞の生存能が亢進することと一致している¹²⁾。

α CD3/ α CD28刺激後のCD19抗原非依存的増殖

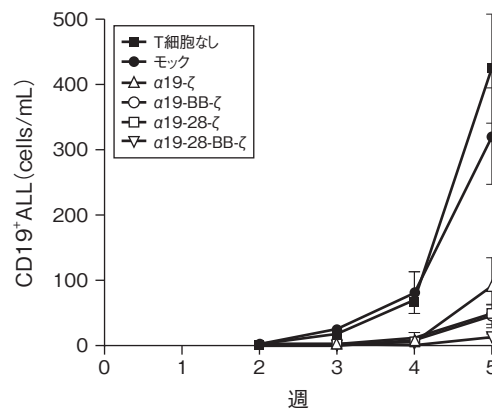


方法：T細胞をDay0に α CD3/ α CD28によりコーティングしたビーズで刺激後、Day1にGFPを共発現するように設計したレンチウイルスベクターを用いて α CD19 CAR遺伝子を導入した。IL-2 (100 IU/mL) を隔日添加しながら培養し、GFP陽性 α CD19 CAR-T細胞の細胞数を経時的にフローサイトメトリー法で解析した。また、粒度分布測定装置を用いて、培養8日目のGFP陽性 α CD19 CAR-T細胞の総細胞容積を測定した。左図は α CD19 CAR-T細胞の倍加数の経時変化を、右図は培養8日目における平均T細胞容積のヒストグラムを示す。独立した3試験以上の代表値を示した。

6) 患者由来白血病細胞異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)^{9, 13)}

α CD19 CAR-T細胞の処置群では、モックベクター導入T細胞注入群及びT細胞未注入群と比較して、投与1週間後より末梢血中のCD19陽性B-ALL腫瘍細胞が有意に減少した ($p < 0.01$)。

ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞移植モデルにおける抗腫瘍活性

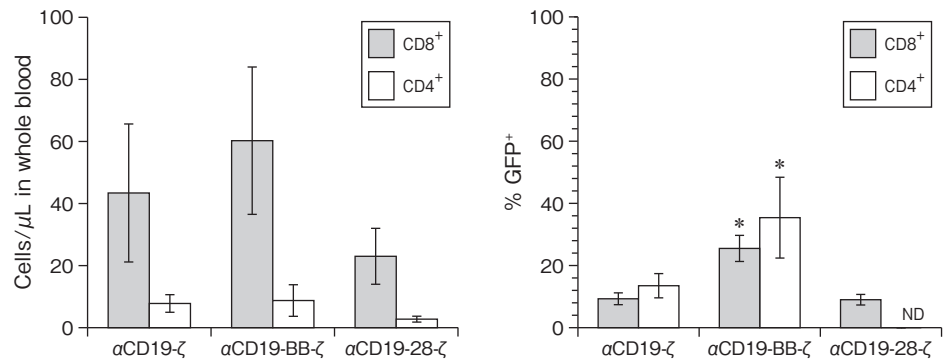


方法：免疫不全マウス (NOD-SCID- β_2^{μ}) に初代培養ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞 ($5 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$ 個) を静脈内に注入し、2週間後にリン酸緩衝生理食塩液 (T細胞なし、 $n=7$)、 2×10^6 個のモックベクター導入T細胞 ($n=9$) 又は各種 α CD19 CAR-T細胞 (それぞれ $n=10$) を単回静脈内投与した。投与1週間後より週1回、末梢血中のCD19陽性B-ALL腫瘍細胞数をフローサイトメトリー法により測定した (平均値及び標準誤差)。統計学的解析には、分散分析 (ANOVA) とScheffe検定を用いた。

7) 患者由来白血病細胞異種移植モデルにおける α CD19 CAR-T細胞の持続的発現 (マウス)^{9, 14)}

ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞を移植した免疫不全 (NOD-SCID- $\gamma_c^{-/-}$) マウスにおいて、 α CD19-BB- ζ CAR-T細胞を処置した群では、 α CD19- ζ CAR-T細胞又は α CD19-28- ζ CAR-T細胞を処置した群と比較して、CD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞のいずれも末梢血中で多く認められた。またいずれのT細胞についてもGFP陽性の割合 (T細胞全体に対する α CD19 CAR-T細胞の割合) が有意に高く ($p < 0.01$)、 α CD19-BB- ζ CAR-T細胞が他群の α CD19 CAR-T細胞よりも持続的に発現していることが示された。

ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞移植モデルにおける α CD19 CAR-T細胞の持続的発現



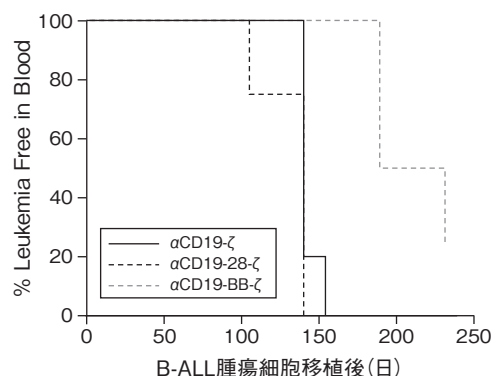
方法：免疫不全マウス (NOD-SCID- $\gamma_c^{-/-}$) (それぞれ $n \geq 4$) に初代培養ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞 (2×10^6 個) を静脈内に注入した。GFPを共発現するように設計したレンチウイルスベクターを用いて α CD19 CARをT細胞に遺伝子導入した。各種GFP陽性 α CD19 CAR-T細胞 (8×10^6 個) 及びGFP陰性モックベクター導入T細胞をおよそ1:1の割合で混合し、混合物を腫瘍細胞移植3週間後に単回静脈内投与した。投与4週間後の末梢血中におけるT細胞をフローサイトメトリー法にて評価した。左図は末梢血中のT細胞の絶対数をCD4⁺又はCD8⁺別に平均値及び標準誤差で示し、右図はCD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞におけるGFP陽性 α CD19 CAR-T細胞の割合 (%) を平均値及び標準誤差で示す (ANOVA、F検定)。

* $p=0.05$ (Scheffeの多重比較検定)

8) 患者由来白血病細胞異種移植モデルにおける無病生存期間延長効果 (マウス)^{9, 14)}

α CD19-BB- ζ CAR-T細胞を処置した群では、 α CD19- ζ CAR-T細胞又は α CD19-28- ζ CAR-T細胞を処置した群と比較して、無病生存期間 (中央値) に約7週間の延長 ($p=0.009$) が認められた。

ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞移植モデルにおける無病生存期間

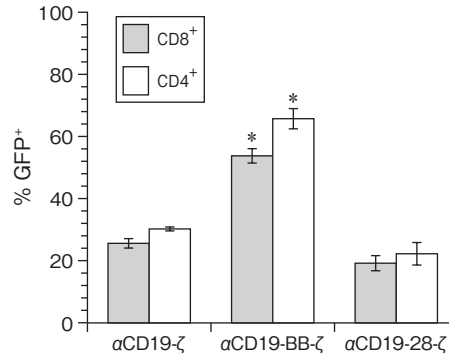


方法：免疫不全マウス (NOD-SCID- $\gamma_c^{-/-}$) (それぞれ $n \geq 4$) に初代培養ヒトCD19陽性B-ALL腫瘍細胞 (2×10^6 個) を静脈内に注入した。GFPを共発現するように設計したレンチウイルスベクターを用いて α CD19 CARをT細胞に遺伝子導入した。各種GFP陽性 α CD19 CAR-T細胞 (8×10^6 個) 及びGFP陰性モックベクター導入T細胞をおよそ1:1の割合で混合し、混合物を腫瘍細胞移植3週間後に単回静脈内投与した。週1回、末梢血中の白血病細胞の割合をフローサイトメトリー法にて評価した。対数順位検定により群間比較を行った。

9) 無処置免疫不全マウスにおける α CD19 CAR-T細胞の持続的発現^{9, 15)}

腫瘍細胞を移植していない免疫不全 (NOD-SCID- γ^+) マウスにおいて、 α CD19-BB- ζ CAR-T細胞を処置した群では、 α CD19- ζ CAR-T細胞又は α CD19-28- ζ CAR-T細胞を処置した群と比較して、CD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞のいずれの場合もGFP陽性の割合 (T細胞全体に対する α CD19 CAR-T細胞の割合) が有意に高かった ($p < 0.01$)。

無処置免疫不全マウスにおける α CD19 CAR-T細胞の抗原非依存的な持続的発現



無処置免疫不全マウス (NOD-SCID- γ^+) (それぞれ $n \geq 4$) に、各種GFP陽性 α CD19 CAR-T細胞 (8×10^6 個) 及びGFP陰性モックベクター導入T細胞をおよそ1:1の割合で混合し、単回静脈内投与した。投与4週間後の末梢血中におけるT細胞をフローサイトメトリー法にて評価した。CD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞におけるGFP陽性 α CD19 CAR-T細胞の割合 (%) を平均値及び標準誤差で示す (ANOVA、F検定)。

* $p < 0.05$ (Scheffeの多重比較検定)

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

VII-1. 細胞動態パラメータの推移

- (1) 治療上有効なレベル(濃度)
- (2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ

該当資料なし

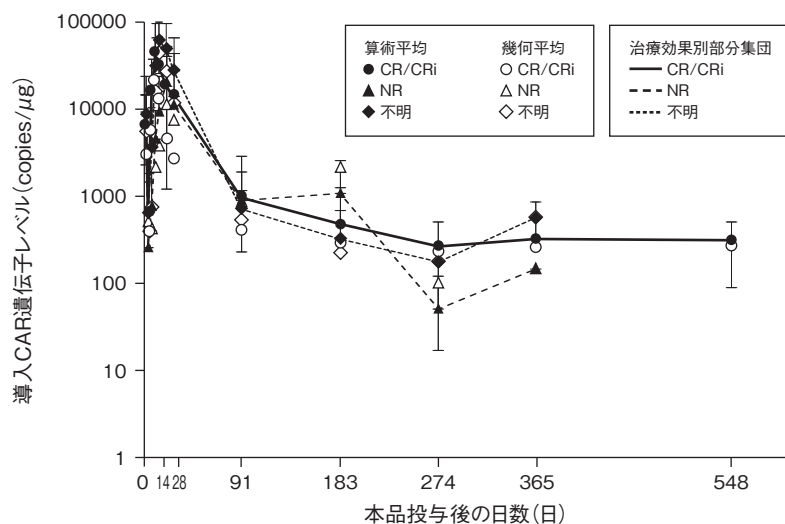
- 1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL) 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験) 及び海外第Ⅱ相臨床試験 (B2205J試験) の併合解析¹⁶⁾

本品を単回静脈内投与した後の細胞動態を28日目での治療効果別に測定した。

完全寛解 (CR) 及び血球数回復が不十分な完全寛解 (CRi) の患者における細胞動態は、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖 (Cmax) に達した後、緩やかな二相性の低下を示した。

定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 法で測定した併合解析のCmax及びAUC_{0-28d}の幾何平均値 (CV%) は、CR/CRi患者で32700 copies/μg DNA (163.4%) 及び300000 copies/μg DNA×day (193.4%)、無効 (NR) 患者で19500 copies/μg DNA (123.7%) 及び210000 copies/μg DNA×day (111.7%) であり、NR患者のデータ数は限られているものの、NR患者に比べてCR/CRi患者のAUC_{0-28d}及びCmaxはそれぞれ67.7%及び42.9%高かった。Tmaxの中央値 (範囲) は、CR/CRi患者では9.83 (0.01~27.8) 日であったが、NR患者では20 (0.0278~62.7) 日であり、NR患者ではCR/CRi患者に比べて増殖が遅いことが示唆された。T_{1/2}については、NR患者 (2.70日) に比べてCR/CRi患者 (21.7日) で長かった。CR/CRi患者では投与後最大617日までキメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子レベルを測定可能であり、最終定量可能時点 (T_{last}) の中央値は170日であったが、NR患者では投与後最大376日まで測定可能で、T_{last}の中央値は28.8日であった。

B-ALL患者における本品投与後の末梢血中導入CAR遺伝子レベルの
治療効果別の経時推移 (併合データ)



B-ALL患者における治療効果別の細胞動態パラメータ

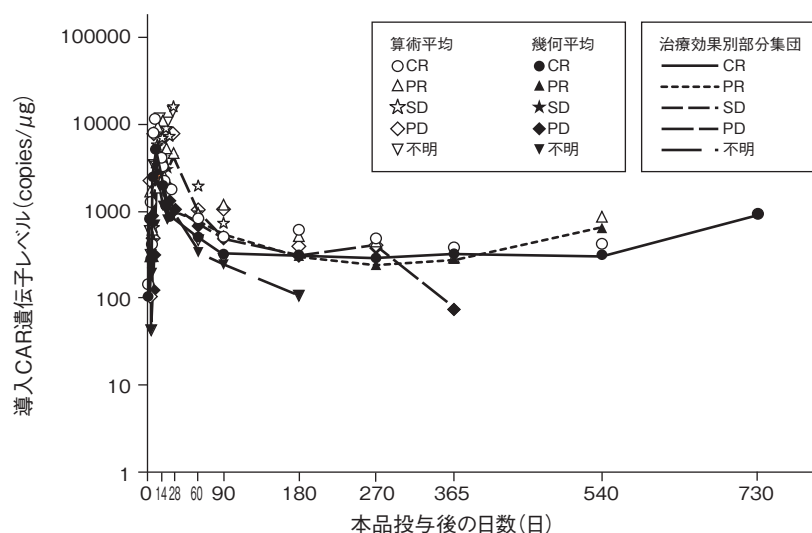
パラメータ	要約統計	CR/CRi n=80	NR n=11
AUC _{0-28d} (copies/μg DNA×day)	n 幾何平均 幾何平均CV%	78 300000 193.4	8 210000 111.7
AUC _{0-84d} (copies/μg DNA×day)	n 幾何平均 幾何平均CV%	66 463000 228.9	3 652000 131.0
C _{max} (copies/μg DNA)	n 幾何平均 幾何平均CV%	79 32700 163.4	10 19500 123.7
T _{max} (day)	n 中央値 [最小、最大]	79 9.83 [0.0111、27.8]	10 20.0 [0.0278、62.7]
T _{1/2} (day)	n 幾何平均 幾何平均CV%	65 21.7 196.8	3 2.70 154.4
C _{last} (copies/μg DNA)	n 幾何平均 幾何平均CV%	80 277 221.4	11 1580 269.1
T _{last} (day)	n 中央値 [最小、最大]	80 170 [17.8、617]	11 28.8 [13.9、376]

2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験)¹⁷⁾

本品を単回静脈内投与した後の完全奏効 (CR) 患者における細胞動態は、投与後初期に急速に増殖して9日目付近でC_{max}に達した後、緩やかな二相性の低下を示した。

奏効患者 [CR及び部分奏効 (PR)] 及び非奏効患者 [安定 (SD)、進行 (PD)、不明患者] におけるAUC_{0-28d}の幾何平均値 (CV%) はそれぞれ64300 copies/μg DNA×day (156.1%) 及び64800 copies/μg DNA×day (301.1%) であり、両患者集団で同程度であった。AUC_{0-84d}及びC_{max}についても、同様に奏効患者と非奏効患者の間で差はみられなかった。T_{max}の中央値 (範囲) は、奏効患者では9.83 (5.78 ~ 16.8) 日であったが、非奏効患者におけるT_{max}の中央値 (範囲) は8.86 (3.04 ~ 27.7) 日であり、奏効患者と非奏効患者で顕著な差はみられなかった。一方、T_{1/2}については、奏効患者及び非奏効患者での幾何平均値はそれぞれ91.3日及び15.4日であり、奏効患者で長い傾向がみられた。しかし、T_{1/2}については、非奏効患者では奏効患者よりも評価期間が短いことが影響している可能性があることに注意する必要がある。

DLBCL患者における本品投与後の末梢血中導入CAR遺伝子レベルの
治療効果別の経時推移



DLBCL患者における治療効果別の細胞動態パラメータ

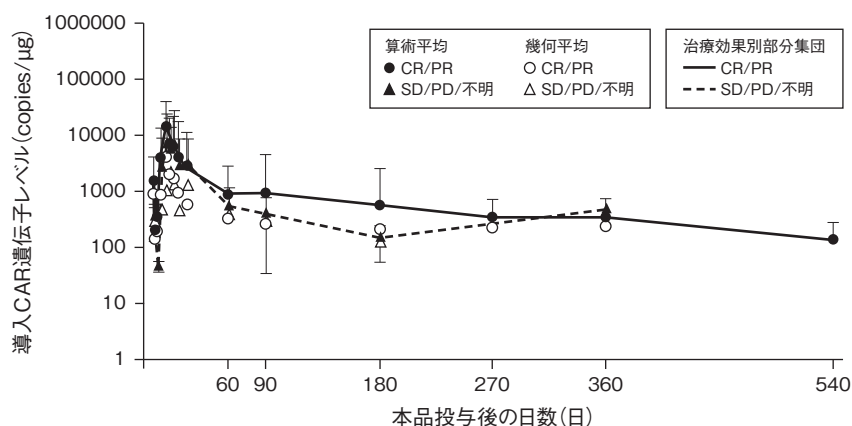
パラメータ	要約統計	CR/PR n=35	SD/PD/不明 n=58
AUC _{0-28d} (copies/μg DNA×day)	n 幾何平均 幾何平均CV%	33 64300 156.1	42 64800 301.1
AUC _{0-84d} (copies/μg DNA×day)	n 幾何平均 幾何平均CV%	32 96600 143.3	20 128000 172.5
Cmax (copies/μg DNA)	n 幾何平均 幾何平均CV% [最小、最大]	35 6210 226.1 [382、69900]	51 5100 372.6 [146、111000]
Tmax (day)	n 中央値 [最小、最大]	35 9.83 [5.78、16.8]	51 8.86 [3.04、27.7]
T _{1/2} (day)	n 幾何平均 幾何平均CV%	22 91.3 200.7	34 15.4 156.0
T _{last} (day)	n 中央値 [最小、最大]	35 289 [18.0、693]	48 57.0 [16.0、374]

3) 再発又は難治性濾胞性リンパ腫 (FL) 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)¹⁸⁾

本品を単回静脈内投与した後の細胞動態は、急速に増殖して10日目付近 (全体集団のTmax中央値) でCmaxを示した後、18ヵ月までの検討で緩やかな二相性の低下を示した。奏効例 (CR/PR) と非奏効例 (SD/PD/不明) で導入CAR遺伝子レベルの経時的推移は同様であった。また、最長558日間 (T_{last}最大値) の導入CAR遺伝子の持続が確認された。

全体集団のCmax、AUC_{0-28d}、及びAUC_{0-84d}の幾何平均 (幾何CV%) は、それぞれ5540 (406) copies/μg、49700 (421) copies/μg·days、及び108000 (246) copies/μg·daysであった。奏効例 (CR/PR) と非奏効例 (SD/PD) で比べた場合、Cmaxはそれぞれ6280 (331) copies/μg及び3000 (1190) copies/μg、AUC_{0-28d}はそれぞれ57500 (261) copies/μg·days及び20100 (18100) copies/μg·daysで非奏効例に比べて奏効例で幾何平均が大きかったが、各パラメータの幾何CV%が大きく、非奏効例の患者数が限られ、奏効例と非奏効例で個別値の範囲に重なりがみられたことから解釈には注意が必要である。また、AUC_{0-84d}は奏効例と非奏効例でそれぞれ112000 (221) copies/μg·days及び148000 (348) copies/μg·daysと同様であった。T_{1/2}についても幾何平均は非奏効例に比べ奏効例で大きかったが、非奏効例の個別値は奏効例の個別値のほぼ範囲内であった。Tmaxの中央値は奏効例で約10日、非奏効例で13日と同様であった。これらの結果から奏効例と非奏効例で個別値の範囲に重なりがみられ、細胞動態とBORの間に明らかな関連はないと考えられた。

FL患者における本品投与後の末梢血中導入CAR遺伝子レベルの 治療効果別の経時推移



FL患者における治療効果別の細胞動態パラメータ

パラメータ	要約統計	CR/PR n=81	SD/PD n=12
AUC _{0-28d} (copies/μg·days)	n 幾何平均 幾何CV% 中央値 [最小、最大]	66 57500 261 45700 [3510、1700000]	7 20100 18100 21900 [39.5、415000]
AUC _{0-84d} (copies/μg·days)	n 幾何平均 幾何CV% 中央値 [最小、最大]	52 112000 221 83700 [11300、4350000]	5 148000 348 306000 [15200、748000]
C _{max} (copies/μg)	n 幾何平均 幾何CV% 中央値 [最小、最大]	67 6280 331 5420 [260、131000]	8 3000 1190 1330 [196、58800]
T _{max} (days)	n 中央値 [最小、最大]	67 9.92 [2.62、28.0]	8 13.0 [7.73、16.0]
T _{1/2} (days)	n 幾何平均 幾何CV% 中央値 [最小、最大]	43 43.8 287 40.9 [2.94、601]	6 24.4 180 29.3 [2.91、103]
T _{last} (days)	n 中央値 [最小、最大]	73 191 [19.9、558]	10 107 [18.7、366]

E2202試験において、日本人患者9例中8例が細胞動態の解析対象となり、全例が奏効例であった。全体集団と同様、日本人患者でも投与後9日目付近（T_{max}中央値）でC_{max}を示した後、緩やかな低下を示した。また、全体集団と日本人患者でパラメータの幾何平均 [中央値]（最小値及び最大値）を比較したところ、C_{max}はそれぞれ5540 [5070]（171、131000）copies/μg及び3230 [2840]（548、30800）copies/μg、AUC_{0-28d}はそれぞれ49700 [44800]（39.5、1700000）copies/μg·days及び37000 [34700]（7940、319000）copies/μg·days、AUC_{0-84d}はそれぞれ108000 [83700]（4410、4350000）copies/μg·days及び62500 [59900]（23000、391000）copies/μg·daysであり、幾何平均と中央値は全体集団に比べて日本人患者で小さかったが、日本人患者の個別値は全体集団の個別値の範囲内であった。細胞動態に関して、全体集団と日本人患者で経時推移及びパラメータに明らかな違いはなかった。

4) 細胞動態パラメータに対する液性免疫原性の影響^{19, 20)}

本品の投与前及び単回静脈内投与後に血清検体を採取し、フローサイトメトリ法により血清中抗CAR抗体を測定した [単位：MFI (median fluorescence intensity)]。投与後いずれかの測定時点での抗CAR抗体のMFIが、B-ALL患者では投与前のMFIの2.1578倍、DLBCL患者では投与前のMFIの2.4573倍、FL患者では2.28倍を超えた場合に本品による免疫反応誘発又はブースト陽性と判定した。

①再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

B2202試験及びB2205J試験の併合解析において、88例（84.6%）の患者の本品投与前検体に抗CAR抗体が検出され、36例（34.6%）の患者で治療誘発性の免疫原性が検出された。

曝露量（AUC_{0-28d}、C_{max}）と投与前後の抗CAR抗体の関係について相関解析により検討したところ、決定係数 r^2 は投与前が0.002及び0.001未満、投与後が0.006及び0.011であり、関連性はみられなかった。また、投与後の抗CAR抗体の検出有無別で、CAR遺伝子レベルの時間推移及び細胞動態パラメータに差異はみられなかった。

抗CAR抗体が治療効果に及ぼす影響について評価した結果、投与前の抗CAR抗体は、CR/CRi患者とNR患者で同程度であり、投与による抗CAR抗体の誘発レベル（投与前からの最大変化率）も同様であった。抗CAR抗体が中央値以下と中央値超の場合の寛解期間のKaplan-Meier曲線は、投与後8ヵ月まで類似しており、それ以降はわずかな乖離であった。また、抗CAR抗体の無イベント生存期間（EFS）への影響については、EFSカテゴリー別にボックスプロットを用いて検討したところ、抗CAR抗体はEFSによらず同程度であり、Cox回帰分析を用いた検討においても、投与後の抗CAR抗体はEFSに顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。

以上のことから、B-ALL患者において、投与前及び投与後の抗CAR抗体は、本品の細胞動態及び有効性に対して影響しないと考えられた。

②再発又は難治性のDLBCL患者

C2201試験において、74例（91.4%）の患者の本品投与前検体で抗CAR抗体が検出され、76例（93.8%）の患者で投与後いずれかの時点で抗CAR抗体が検出された。ほとんどの患者は免疫反応誘発又はブースト陰性と判定されたが、5例の患者で陽性と判定された。

本品の投与前から存在する抗CAR抗体と初期の細胞動態（AUC_{0-28d}、Cmax）の関係性について相関解析により検討したところ、決定係数 r^2 はほぼゼロであり、投与前から存在する抗CAR抗体は細胞動態に影響を及ぼさないと考えられた。AUC_{0-28d}及びCmaxの幾何平均値（CV%）は、投与後の免疫反応誘発又はブースト陽性と判定された患者でそれぞれ149000 copies/ μ g DNA \times day（84.3%）及び8690 copies/ μ g DNA（147.6%）、陰性の患者で59100 copies/ μ g DNA \times day（203.5%）及び5120 copies/ μ g DNA（299.3%）であり、陽性の患者でそれぞれ152%及び70%高かった。

抗CAR抗体が治療効果に及ぼす影響についてボックスプロットにより評価した結果、本品の投与前から存在する抗CAR抗体レベルは治療効果によらず同程度であり、本品の治療効果に影響を及ぼさないと考えられた。また、抗CAR抗体のベースラインからの最大変化率を治療効果別に比較したところ、治療効果による差異はみられず、本品投与後の抗CAR抗体の変化率と治療効果の間に関連性はみられなかった。

以上のことから、DLBCL患者において抗CAR抗体は本品投与後の細胞動態及び治療効果に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

③再発又は難治性のFL患者

E2202試験において、27例（28.7%）の患者で誘発又はブースト陽性が認められ、56例（59.6%）で誘発又はブースト陽性は認められなかった。

細胞動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-28d}、及びAUC_{0-84d}）の幾何平均を誘発又はブースト陽性が認められた患者と認められなかった患者で比較した結果、Cmaxはそれぞれ6880 copies/ μ g及び4600 copies/ μ g、AUC_{0-28d}はそれぞれ43700 copies/ μ g \cdot days及び45600 copies/ μ g \cdot days、AUC_{0-84d}はそれぞれ131000 copies/ μ g \cdot days及び89700 copies/ μ g \cdot daysであった。この結果から、誘発又はブースト陽性の有無は本品の増殖及び持続に影響を及ぼさないと考えられた。有効性については、BORの奏効例（CR/PR）と非奏効例（SD/PD）でベースラインの抗CAR抗体（蛍光強度）及び投与後の変化[蛍光強度の変化（投与後/投与前）の最大値]をボックスプロットで比較した結果、BORとベースラインの抗CAR抗体及び投与後の変化の間に明らかな関連はないと考えられた。同様に、安全性についてCRS発現の有無とベースラインの抗CAR抗体及び投与後の変化の関係についても検討したが、明らかな関連はないと考えられた。

5) 細胞動態パラメータに対する細胞免疫原性の影響^{19, 20)}

CAR由来ペプチドに反応する患者から採取した末梢血単核球中の活性化T細胞を測定して、細胞免疫原性について検討した。活性化T細胞は、細胞染色及びフローサイトメトリー法により検出したインターフェロン- γ 陽性細胞の割合(%)として測定した。測定により得られたレスポンスをネットレスポンス(%)として、2つの異なるCARペプチドプール(プール1及びプール2)についてネットレスポンスを算出した。

①再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

B2202試験において、ネットレスポンスと曝露量(AUC_{0-28d}、C_{max})の関連性について相関解析により検討したところ、決定係数 r^2 は0.031以下であり、細胞免疫原性と曝露量の間に関連性はみられなかった。また、ネットレスポンスは本品の投与前から投与後12ヵ月までの間を通じて、測定時期によらずほぼ一定であった。さらに、プール1及びプール2ペプチドのCD4及びCD8 T細胞反応に関する最大ネットレスポンスを治療効果別にボックスプロットで比較したところ、治療効果による差異はみられなかったことから、細胞免疫原性は治療効果に影響しないことが示唆された。

②再発又は難治性のDLBCL患者

C2201試験において、ネットレスポンスと曝露量(AUC_{0-28d}、C_{max})の関連性について相関解析により検討したところ、決定係数 r^2 は0.072以下であり、細胞免疫原性と曝露量の間に関連性はみられなかった。また、ネットレスポンスは本品の投与前から投与後12ヵ月までの間を通じて測定時期によらずほぼ一定であった。さらに、プール1及びプール2ペプチドのCD4及びCD8 T細胞反応に関する最大ネットレスポンスを治療効果別にボックスプロットで比較したところ、治療効果による差異はみられなかったことから、細胞免疫原性は治療効果に影響しないことが示唆された。

③再発又は難治性のFL患者

E2202試験において、2種類のペプチドプールにおけるCD4及びCD8 T細胞に関するネットレスポンス(%)は、試験期間を通して中央値で0~0.07%と低値で推移した。投与後の最大反応(%)と細胞動態パラメータ(C_{max}及びAUC_{0-28d})の決定係数 r^2 は0.003~0.044で明らかな相関は認められなかった。また、BORの奏効例(CR/PR)と非奏効例(SD/PD)で投与後の最大反応(%)をボックスプロットで比較した結果、最大反応(%)とBORの間に明らかな関連はなかった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項を参照すること。

トシリズマブ及び副腎皮質ステロイド剤^{21, 22)}

①再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者*

B2202試験及びB2205J試験の併合解析において、本品単回静脈内投与後に84例(80.8%)でサイトカイン放出症候群(CRS)が発現し、35例(41.7%)にトシリズマブが、19例(22.6%)に副腎皮質ステロイド剤が投与された。

CR及びCRi患者では、トシリズマブが投与されなかった患者と比較して、投与された患者の本品のAUC_{0-28d}及びC_{max}は、それぞれ333%及び220%高かった。T_{max}については、トシリズマブ投与の有無による差はみられなかった。

副腎皮質ステロイド剤の投与の有無により患者間で、本品のC_{max}及びT_{max}に顕著な違いはみられなかった。AUC_{0-28d}については、副腎皮質ステロイド剤が投与されなかったCR及びCRi患者に比べ、投与されたCR及びCRi患者の方が68%高かった。

②再発又は難治性のDLBCL患者*

C2201試験において、本品単回静脈内投与後に16例（28.1%）で全身性抗サイトカイン療法が実施され、トシリズマブが1回又は2回投与された患者はそれぞれ6例又は9例、トシリズマブに加えて副腎皮質ステロイド剤が投与された患者は10例であった。1例はトシリズマブを投与されずに副腎皮質ステロイド剤のみが投与された。

トシリズマブが投与された患者における本品のCmaxの幾何平均値（CV%）は18700 copies/μg DNA（229.8%）であり、投与されなかった患者の4840 copies/μg DNA（273.6%）に比べて286%高かった。同様にAUC_{0-28d}についてもトシリズマブが投与された患者の方が219%高かった。Tmaxについては、トシリズマブ投与の有無にかかわらず約9日であった。

副腎皮質ステロイド剤の投与の有無別に本品の細胞動態パラメータを集計した結果、副腎皮質ステロイド剤が投与されなかった患者に比べて、投与された患者のAUC_{0-28d}は134%高かった。

③再発又は難治性のFL患者*

E2202試験において、97例中48例（49.5%）にCRSが認められた。このうち16例でトシリズマブが投与され、1回投与が8例、2回投与が5例、3回投与が3例であった。トシリズマブが投与された患者と投与されなかった患者でCmaxの幾何平均はそれぞれ18300 copies/μg及び4440 copies/μg、AUC_{0-28d}の幾何平均はそれぞれ137000 copies/μg・days及び39700 copies/μg・daysで、トシリズマブが投与されなかった患者に比べて投与された患者でCmax及びAUC_{0-28d}の幾何平均は大きかった。また、Tmaxの中央値はトシリズマブが投与された患者と投与されなかった患者でそれぞれ約9日及び11日と同様であった。

*CRS治療薬であるトシリズマブ及び副腎皮質ステロイド剤の本品の曝露量に対する影響の検討結果については、以下の点から解釈に注意が必要である。

(1) CRSは多くの場合、本品投与後初期の細胞増殖期に発現し、本品の曝露量がCmaxとなる時期にCRS治療薬が投与されること、(2) 本品投与後にCRSが発現しなかった患者に比べて発現した患者で本品のCmax及びAUCが高いこと及び本品の曝露量の増加に伴いCRSの発現率が增大すること（「VII-11.その他」の項参照）、(3) 母集団細胞動態解析によりトシリズマブが本品の細胞動態（増殖）に影響を及ぼさないことが示唆されている²³⁾ことから、トシリズマブ及び副腎皮質ステロイド剤を投与した患者で本品の曝露量が高くなる傾向については、これらのCRS治療薬の影響ではなく、本品の曝露量増加に伴いCRSの発現率が增大することと交絡している可能性が考えられる。

VII-2. 速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本品の細胞動態は、末梢血検体をqPCR法又はフローサイトメトリー法で測定して、ノンコンパートメント法により評価した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII-4. 吸収	該当しない
VII-5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	<p>該当資料なし <参考>動物データ (マウス) 免疫不全マウス (NOD-SCID-$\gamma_c^{-/-}$) にB-ALL腫瘍細胞を移植し (試験0日目)、3週間後にCAR発現T細胞 (CAR-T細胞) を1×10^6個、5×10^6個又は20×10^6個の用量で投与した (試験21日目)。CAR-T細胞は、レンチウイルスベクターとしてLTG118 (αCD19-ζ^*) 及びLTG119 (αCD19-BB-ζ^{**}) を用いて作製した2種類のCAR-T細胞の1:1の割合の混合物を用いた。投与後21日 (試験42日目) 及び35日 (試験56日目) に各4例の動物を屠殺して組織を採取し、試験終了時点 (試験217日目) に全例を屠殺して組織を採取した。採取した組織からDNAを抽出し、PCR法を用いてLTG118及びLTG119を測定した。</p> <p>20×10^6個の用量で投与した後21日目及び35日目において、35日目の1例の腎臓を除く全試料 (脾臓、肺、腎臓及び骨髄) でLTG118及びLTG119ベクターが検出された。5×10^6個又は1×10^6個の用量で投与した場合には、肺以外の組織ではほとんどT細胞は検出されなかった。投与後21日目及び35日目の組織中のベクター数 (copy/500 ng DNA) は脾臓、腎臓及び骨髄で同程度であったが、肺ではこれらの組織に比べて高い傾向がみられた。試験217日目には、LTG119ベクターは5×10^6個の用量で投与された1例の脾臓、腎臓及び骨髄で検出されたのみであり、骨髄、脾臓、腎臓の順に高かった。この1例におけるLTG118ベクター数は、骨髄に比べて脾臓で高く腎臓では検出されなかった。</p> <p>* 抗CD19単鎖可変領域フラグメント (scFv) 及びTCRζドメインで構築されるCAR **抗CD19 scFv、4-1BB共刺激ドメイン及びTCRζドメインで構築されるCAR (本品)</p>
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	本品は細胞加工製品であり、通常の医薬品と同様の代謝は受けないが、天然のリンパ球と同様に貪食等他のメカニズムにより消失すると考えられる。
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7. 排泄	該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

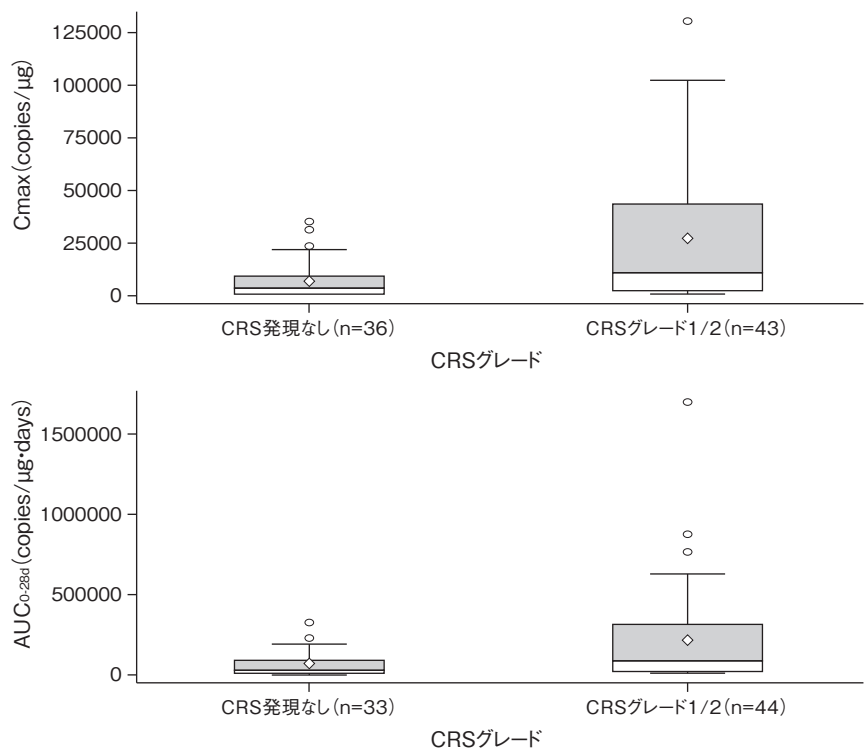
該当資料なし

VII-11. その他

再発又は難治性のFL患者における細胞動態パラメータとサイトカイン放出症候群の関係^{22, 24)}

E2202試験において、細胞動態とCRSの関係を検討するため、Cmax及びAUC_{0-28d}を、投与後8週以内のCRS発現有無の患者別にボックスプロット及び要約統計量で比較した。投与後8週以内ではグレード3以上のCRSの発現はなかった。投与後8週以内にCRSが発現しなかった患者とグレード1又は2のCRSが発現した患者でCmaxの幾何平均はそれぞれ2990 copies/ μ g及び10100 copies/ μ g、AUC_{0-28d}の幾何平均はそれぞれ27000 copies/ μ g \cdot days及び86200 copies/ μ g \cdot daysで、CRSが発現しなかった患者に比べて発現した患者でCmax及びAUC_{0-28d}の幾何平均は大きかった。Tmaxの中央値はCRSが発現しなかった患者と発現した患者でそれぞれ約13日及び9日と同様で、T_{last}の中央値もそれぞれ184日及び188日と同様であった。

FL患者における投与後8週以内のCRS発現と細胞動態パラメータの関係

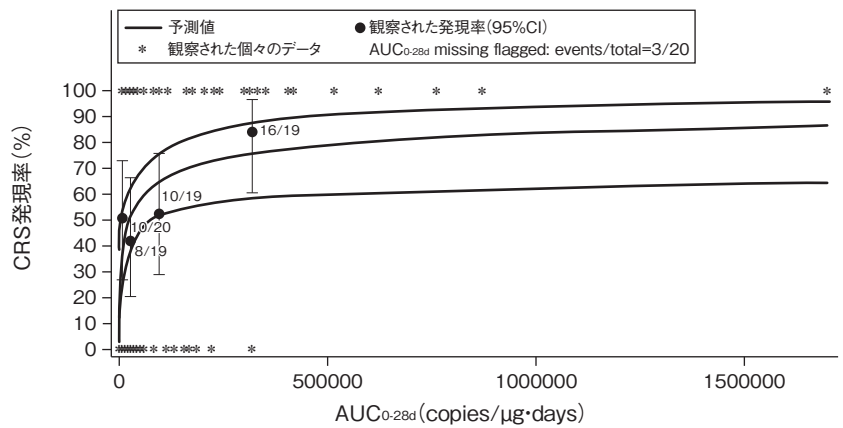
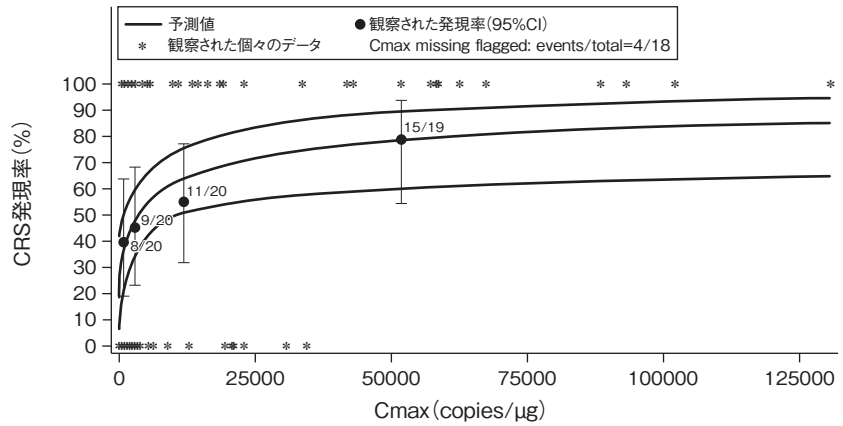


◇ : 平均値、○ : 四分位範囲の1.5倍の範囲外の値
上図 : Cmax、下図 : AUC_{0-28d}

E2202試験において、Cmax及びAUC_{0-28d}と投与後8週以内のCRS発現の関係をロジスティック回帰モデルで解析した。また、患者をパラメータの四分位数で4つのグループに分けて発現率を評価し、各グループで観察された発現率及び95%信頼区間 (CI) を示す。

解析の結果、細胞動態パラメータの2倍の増加に対するオッズ比 (95%CI) は、Cmaxで1.40 (1.131, 1.740)、AUC_{0-28d}で1.37 (1.083, 1.724) で、Cmax及びAUC_{0-28d}の増加に伴いCRS発現率が増大した。観察された発現率もCmax及びAUC_{0-28d}が大きくなるにつれ増大した。

FL患者におけるCmax及びAUC_{0-28d}と投与後8週以内のCRS発現に関するロジスティック回帰分析



モデル解析では細胞動態パラメータは対数値を使用し、モデル予測値と95%CIを曲線で示した。また、患者をパラメータの四分位数で分け、各グループでの発現率と95%CI、並びに、患者数 (イベントが発現した患者数/グループの患者数) を示した。

上図 : Cmax、下図 : AUC_{0-28d}

VIII. 安全性に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2.2、8.5、11.1.1参照]
- 1.3 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[8.6、8.11、11.1.2参照]

(解説)

- 1.1 投与前に化学療法を実施し、患者体内の防御免疫担当細胞を破壊するため、一時的に高度の易感染状態に陥ることから、感染症対策が重要である。また、投与が円滑に行われるためにチーム医療の体制が不可欠であり、院内外の連絡調整や投与後の患者のフォローアップが必要である。これらのことから、同種造血幹細胞移植（HSCT）及び造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師のもと、適切な対応が迅速に取られる等、緊急時においても十分な対応ができる医療施設において、本品を使用する必要があると考え、設定した。
- 1.2 活性化されたT細胞等から血中へ放出されるサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応であるサイトカイン放出症候群（CRS）は、患者体内でのキメラ抗原受容体（CAR）発現生T細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞の死滅の結果として発現する本品の作用機序から予測される標的毒性である。臨床試験においても重度のCRSの発現が報告されており、本品の治療において生命を脅かし得る最も注意すべき事象であるため、設定した。
- 1.3 本品投与後に神経系障害の発現が報告されており、脳症等の重篤又は死亡に至る可能性がある事象も報告されているため、設定した。

VIII-2. 禁忌・禁止内容とその理由

2. 禁忌・禁止

- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

(解説)

- 2.1 本品は再凍結できず、1回の使用量として全量投与する必要があることから、再使用禁止を設定した。
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴がある患者は、本品の投与によって過敏症が発現する可能性があるため、安全性の観点から設定した。
- 2.3 本品は自家用製品であるため、安全性の観点から設定した。

VIII-3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V-2. 効能、効果又は性能に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意と
その理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 8.2 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- 8.3 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
- 8.4 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。
- 8.5 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）の確認等、観察を十分に行うこと。[1.2、7.2.2、11.1.1参照]
- 8.6 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状（頭痛、脳症、意識障害、錯乱、不安、浮動性めまい、せん妄、失見当識、激越、振戦、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。[1.3、8.11、11.1.2参照]
- 8.7 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]
- 8.8 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
- 8.9 白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。[9.1.1、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.10 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.11 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[1.3、8.6、11.1.2参照]
- 8.12 製品が規格を満たさない等の理由により、製品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。[17.1.1-17.1.3参照]
- 8.13 CAR発現T細胞を含有する再生医療等製品において、製品投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている。製品との因果関係は明確ではないが、T細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現には注意すること。

(解説)

- 8.1 本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又はその家族に対して文書をもって説明し、同意を得た後、投与すべきであるため、設定した。
- 8.2 本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国等、採血方法：非献血）、ヒト血漿／血清由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、血漿由来ヒトAB血清（採血国：米国、採血方法：非献血）、ヒトトロンビン（採血国：米国、採血方法：非献血）、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されているため、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないことから、設定した。
- 8.3 白血球アフェレーシスは本品の原材料を採取するための手順であり、当該白血球の用途等について患者又はその家族に対して文書をもって説明し、同意が必要であるため、設定した。
- 8.4 既定の手順に従うことで臨床試験における有効性及び安全性の結果が得られているため、製造販売業者が提供するマニュアル（「ノバルティス白血球アフェレーシス参照マニュアル」、「適正使用ガイド」）等を参照する必要があることから、設定した。
- 8.5 CRSは本品の重要な特定されたリスクであり、臨床試験において高頻度に認められた。臨床試験において、CRSに対しては支持療法と静注用抗インターロイキン-6 (IL-6) 受容体制剤による抗サイトカイン療法が用いられ、臨床的に管理可能であった。CRSを管理する上で、その徴候に留意することが重要であるため、設定した。
- 8.6 本品投与後に、神経系障害の発現が報告されている。頭痛、脳症、意識障害、錯乱、不安、浮動性めまい、せん妄、失見当識、激越、振戦、痙攣発作、無言症、失語症等の神経系障害の発現に留意することが重要であるため、設定した。
- 8.7 一般的に、本品の治療対象となる患者は、化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、活動性の感染症を罹患している場合は、感染症の治療を優先する必要があると考え、設定した。
- 8.8 本品投与後数週間にわたり血球減少が続くことがあり、重度の血球減少も臨床試験で認められた。血球減少の継続は感染リスク上昇等と関連があるため、継続して注意が必要な事象と考え、設定した。
- 8.9 一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、B型又はC型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染又は既往を有する患者において、肝炎ウイルス及びHIVが再活性化又は増殖する可能性があることから、設定した。
- 8.10 一般に、腫瘍崩壊症候群 (TLS) は腫瘍量が多く、増殖速度の速い腫瘍に対して化学療法を用いた場合に高頻度に発現する。本品による治療では腫瘍の崩壊に伴い核酸、カリウム等の細胞内の成分が血液中に急速に放出され、TLSを生じる可能性があるため、標準的な支持療法による処置が必要と考え、設定した。
- 8.11 臨床試験において、意識変容、意識低下、協調運動障害をはじめとした神経系事象が認められたことから、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合に注意する必要があるため、設定した。

<参考>

米国添付文書においては、本品投与後少なくとも8週間は自動車の運転及び危険を伴う業務や活動（重機又は危険を伴う可能性のある機械の操作等）に従事しないように患者に指導することが推奨されている。

米国添付文書 (KYMRIAH suspension for intravenous infusion, 2024年12月版)

- 8.12 規格不適合・細胞増殖不良等の理由から一定の割合で製品が提供できない可能性があるため、設定した。
- 8.13 CAR-T細胞製品との因果関係は明確ではないものの、本品を含むCAR-T細胞製品の投与後にCAR陽性のT細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が認められた症例が複数確認されたため、設定した。

<参考>

各臨床試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった数

- ・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を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験に登録された92例^{注)}中11例は、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった。⁴⁾
- ・再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験に登録された165例^{注)}中24例は、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった。⁵⁾
- ・再発又は難治性の濾胞性リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験で白血球アフェレーシスが成功した104例のうち6例は、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった。⁷⁾

注) 本試験の適格性基準を満たし、かつ、アフェレーシス産物が製造のための受入基準を満たした例数。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。肝炎ウイルスが再活性化する可能性があり、ウイルスの再活性化による悪化があらわれる可能性がある。
[8.9、11.1.3参照]

9.1.2 HIVの感染者

ウイルスが増加する可能性があり、ウイルスの増加による悪化があらわれる可能性がある。[8.9、11.1.3参照]

9.1.3 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により感染症が増悪する可能性がある。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。[8.7、11.1.3参照]

(解説)

9.1.1 一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、B型又はC型肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者において、肝炎ウイルスが再活性化又は増殖する可能性があることから、設定した。

9.1.2 一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、HIVの感染又は既往を有する患者において、HIVが再活性化又は増殖する可能性があることから、設定した。

9.1.3 一般的に、本品の治療対象となる患者は、化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、活動性の感染症を罹患している場合は、感染症の治療を優先する必要があると考え、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(解説)

本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されていないが、潜在的リスクとして免疫的に活性化されたCAR発現生T細胞が胎盤を通過する可能性があり、B細胞リンパ球減少症を含む胎児毒性を引き起こす可能性があることから、設定した。

<参考>

本品投与後の適切な避妊期間を判断できるデータは得られていないが、B2202試験、C2201試験及びE2202試験において、妊娠する可能性がある女性に対して、投与後12ヵ月間以上、かつ定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでの期間は避妊を行うよう指導されていた。通常精液には白血球が含まれ、精液を通じて男性患者のパートナーへCAR-T細胞が伝達される可能性がある。そのためB2202試験、C2201試験及びE2202試験では、男性患者においても、投与後12ヵ月間以上、かつqPCR法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでの期間は避妊を行うよう指導されていた。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されていないが、潜在的リスクとして免疫的に活性化されたCAR発現生T細胞が胎盤を通過する可能性があり、B細胞リンパ球減少症を含む胎児毒性を引き起こす可能性があることから、設定した。

<参考>

本品投与後の適切な避妊期間を判断できるデータは得られていないが、B2202試験、C2201試験及びE2202試験において、妊娠する可能性がある女性に対して、投与後12ヵ月間以上、かつ定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでの期間は避妊を行うよう指導されていた。通常精液には白血球が含まれ、精液を通じて男性患者のパートナーへCAR-T細胞が伝達される可能性がある。そのためB2202試験、C2201試験及びE2202試験では、男性患者においても、投与後12ヵ月間以上、かつqPCR法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでの期間は避妊を行うよう指導されていた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

本品の乳汁移行性は不明であり、本品投与後の授乳に関する安全性は確立していないことから、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈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〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

B細胞性急性リンパ芽球性白血病では低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施しておらず、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫では小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しており、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があるため、設定した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

医薬品等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらず可能性がある。

(解説)

本品と生ウイルスワクチンを用いた予防接種との併用に関する安全性は確立していないため、設定した。本品投与後の免疫機能の回復までは、生ウイルスワクチンを用いた予防接種の併用は推奨されない。

VIII-8. 副作用・不具合

(1) 副作用の概要

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用と
初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群 (60%)

高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）を含む）等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。[1.2、7.2.2、8.5参照]

11.1.2 神経系事象

脳症（11%）等の神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）があらわれることがあるので、頭痛、意識低下、錯乱、不安、浮動性めまい、せん妄、失見当識、振戦、痙攣発作、失語症等の症状があらわれ、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.3、8.6、8.11参照]

11.1.3 感染症 (18%)

細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7、8.9、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.4 低 γ グロブリン血症 (21%)

B細胞無形成、低 γ グロブリン血症又は無 γ グロブリン血症があらわれることがある。異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。

11.1.5 血球減少

本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（29%）、白血球減少症（26%）、リンパ球減少症（29%）、血小板減少症（30%）及び貧血（11%）が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。[8.8参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (2%)

血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.10参照]

11.1.7 Infusion reaction (1%)、アナフィラキシー（頻度不明）[7.2.2参照]

(解説)

11.1.1 CRSは本品投与後初期に高頻度に発現しており、患者の状態を十分に観察する必要があるため、重大な副作用に記載した。主な随伴症状には、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害〔心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）を含む〕等が含まれる。CRSに対しては支持療法と静注用抗IL-6受容体製剤による抗サイトカイン療法が用いられており、ほとんどの患者で速やかに症状が消失した。異常が認められた場合には、以下のサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。

＜キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム＞

以下の管理アルゴリズム以外に医療施設もしくは学会等で作成されたCRS管理方法を有している場合、必要に応じてそれらを参照してください。

CRSの重症度	対症療法	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド剤
対症療法のみを必要とする 軽度の全身症状： ・微熱、疲労、食欲不振等	他の原因（例：感染症）を除外した後、解熱剤、制吐薬、鎮痛薬等で個々の症状を治療する。 好中球減少症が認められた場合、標準的な管理方法に従い、抗菌薬を適宜投与する。	—	—
中等度の介入を必要とする 症状： ・高熱 ・低酸素症 ・軽度の血圧低下	解熱剤、酸素投与、輸液、症状に応じ低用量の昇圧剤を投与する。	対症療法後に症状の改善が認められない場合、トシリズマブを1時間以上かけて静注する。 体重が30kg未満の場合： 12mg/kg 体重が30kg以上の場合： 8mg/kg（最大800mgまで）	トシリズマブ投与後12～18時間以内に症状の改善が認められない場合、昇圧剤及び酸素投与が不要になるまで2mg/kg/日のメチルプレドニゾロン（又は等価用量のステロイド）を連日静注し、その後漸減する。
積極的な介入を必要とする 症状： ・高流量酸素投与を必要とする低酸素症 ・高用量又は複数の昇圧剤を必要とする低血圧	高流量酸素投与 輸液及び高用量の昇圧剤 標準的な管理方法に従い、臓器障害を治療する。	症状の改善が認められない場合は、投与間隔を8時間以上空けて、必要に応じてトシリズマブを追加する。 （最大で計4回）	
生命を脅かす症状： ・輸液と昇圧剤投与を行っても改善しない不安定な循環動態 ・呼吸状態の悪化 ・急激な症状の悪化	人工呼吸器 輸液及び高用量の昇圧剤 標準的な管理方法に従い、臓器障害を治療する。		

*トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの最新の電子添文や適正使用ガイド等を熟読してください。

- 11.1.2 神経系事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）の多くは本品投与後8週以内に報告されている。頭痛、意識低下、錯乱、不安、浮動性めまい、せん妄、失見当識、振戦、痙攣発作、失語症等の事象の発現メカニズムについては解明されていないが、臨床試験において、脳症の多くはCRSが発現している間もしくはCRSからの回復中に発現していることから、CRSとともに注意すべき事象と考え、重大な副作用に記載した。
- 11.1.3 細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがある。ほとんどは抗菌薬、抗ウイルス薬、標準的な補助療法により管理可能であったが、臨床試験において死亡に至った例が報告されているため、重大な副作用に記載した。また、好中球減少症に罹患した患者では、その重症度や期間に依存して重篤な感染症の発現リスクや潜在的に感染症（細菌、真菌、ウイルス）を発症するリスクが上昇している。好中球減少時に発熱すると、急激に重症化して死に至る危険性があるため注意喚起した。さらに、一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い。したがって、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVに感染する可能性があることから注意喚起した。
- 11.1.4 CD19を標的とする本品は正常なCD19陽性B細胞も消失させるため、B細胞形成不全が起こることがあり、その結果としてB細胞無形成、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症が生じる可能性がある。これらは感染リスクを上昇させるため、異常が認められた場合は、免疫グロブリン補充療法等を考慮する必要があると考え、重大な副作用に記載した。
- 11.1.5 本品投与後28日目までに回復しない血球減少（好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、貧血等）があらわれることがあり、重度の血球減少も臨床試験において認められたことから、重大な副作用に記載した。

- 11.1.6 本品による治療では腫瘍細胞の崩壊に伴い、それらの細胞より核酸、カリウム等の電解質、酸等が血液中に急速に放出され、TLSを生じる可能性がある。一般にTLSは、腫瘍量が多く、増殖速度の速い腫瘍に対して化学療法を用いた場合によく発現するため、標準的な支持療法による処置が必要と考え、重大な副作用に記載した。
- 11.1.7 外国において、本品投与直後にInfusion reaction及びアナフィラキシーの発現が報告された。また、本品の副成分として含まれているジメチルスルホキシド、デキストランはアナフィラキシーを誘発する可能性が知られている。Infusion reaction及びアナフィラキシーは、直ちに治療を必要とする医学的に重要な事象であり、生命を脅かす可能性があることから、重大な副作用として追記した。

(3) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10～20%未満	10%未満	頻度不明
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	腫瘍出血	—
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少	血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、凝血異常、リンパ球数減少、播種性血管内凝固	—
免疫系障害	—	—	移植片対宿主病、過敏症
代謝及び栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退、低リン血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、高血糖、低ナトリウム血症、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高リン血症、高ナトリウム血症、水分過負荷	—
精神障害	—	不安、睡眠障害、せん妄	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、振戦、運動機能障害、痙攣発作、失語症、虚血性脳梗塞、脳出血	神経痛
眼障害	—	結膜出血、網膜出血	—
心臓障害	頻脈	心不全、心房細動、心停止	—
血管障害	低血圧	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	—	咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺水腫、頻呼吸、咽頭出血、肺出血	鼻出血
胃腸障害	—	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、口内乾燥、腹水、口腔内出血、肛門出血、胃腸出血、吐血、大腸出血、メレナ、口腔血性水疱	—
肝胆道系障害	—	高ビリルビン血症	—

	10～20%未満	10%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	—	発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、そう痒症、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血、血性水疱、紫斑	—
筋骨格系障害	—	筋骨格痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、頸部痛、関節痛、筋肉痛	—
腎及び尿路障害	—	急性腎障害、血尿、出血性膀胱炎	—
全身障害	発熱、疲労	顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、四肢痛、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患、多臓器機能不全症候群、カテーテル留置部位出血、粘膜出血	—
傷害、中毒及び処置合併症	—	挫傷、処置後出血、硬膜下血腫	—
臨床検査	—	体重減少、血中クレアチニン増加、AST増加、ALT増加、ALP増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、フィブリンDダイマー増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長	—

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患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験における不具合・副作用の種類別発現状況一覧 (B2202試験、ELIANA試験)

別紙参照

2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験における不具合・副作用の種類別発現状況一覧 (C2201試験、JULIET試験)

別紙参照

3) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験における不具合・副作用の種類別発現状況一覧 (E2202試験、ELARA試験)

別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 血清学的検査への影響

本品は HIV-1 を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV 核酸増幅検査 (NAT) で偽陽性になるおそれがある。

(解説)

本品は HIV-1 を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されており、HIV 核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test、NAT) で偽陽性になるおそれがあるため、設定した。

VIII-10. 過量投与

VIII-11. 適用上の注意

設定されていない

14. 適用上の注意

14.1 調製時の注意

- 14.1.1 調製前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。
- 14.1.2 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
- 14.1.3 本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。
- 14.1.4 本品解凍後に細胞洗浄しないこと。

14.2 投与時の注意

- 14.2.1 投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。
- 14.2.2 本品（静注用バッグ）に損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
- 14.2.3 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
- 14.2.4 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。注入速度は約10～20mL/分とし、投与量や体重に応じて調節すること。
- 14.2.5 本品の投与前に、生理食塩水にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩水10～30mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

(解説)

- 14.1.1 本品は自家用製品であり、原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与できないため、調製前に本品のラベルを用いて静注用バッグの本人確認を行うことを注意喚起した。
- 14.1.2 安定性試験の結果より、37℃の保管は避けることとし、同時に複数のバッグを解凍すると1つ目のバッグを投与する間に2つ目以降のバッグが有効期間を超過する可能性があると考え、設定した。
- 14.1.3 解凍してから30分以内に静脈内投与を完了するよう注意喚起した。
- 14.1.4 本品解凍後に細胞洗浄することはCAR発現生T細胞の活性に影響を及ぼす可能性があるため、注意喚起した。
- 14.2.1 本品は自家用製品であり、原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与できないため、投与前に本品のラベルを用いて静注用バッグの本人確認を行うことを注意喚起した。
- 14.2.2 本品の静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、汚染のリスクが否定できないため、設定した。また、本品は製造工程でヒト及び動物由来の原材料を使用しており、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、感染性物質としての廃棄方法について注意喚起した。
- 14.2.3 本品はあらかじめ必要量が充填されているため、静注用バッグの内容物をすべて投与する必要がある。
- 14.2.4 本品の構成細胞は白血球除去フィルターにより除去されるため、設定した。また、注入速度は臨床試験で規定した内容に基づき、設定した。
- 14.2.5 点滴チューブに吸着することを防ぐため、点滴静注の一般的な注意喚起として、生理食塩水によるプライミングを設定した。また、本品に充填された必要量をできるだけ投与するために、バックプライミングについて設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。

15.1.2 「17. 臨床成績」の項に示す臨床試験では、活動性の中樞神経系への浸潤（白血病又はリンパ腫）のある患者は対象から除外している。小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B2101J試験）では、4例の活動性の中樞神経系の浸潤を有する患者に本品を投与した結果、3例でサイトカイン放出症候群及び一過性の中樞神経系事象が発現した。残りの1例は本品投与後に原疾患の進行により死亡した。
[17.1.1-17.1.3参照]

15.1.3 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

（解説）

15.1.1 本品による治療を受けた患者の血液、臓器、組織及び細胞の移植に関する安全性は確立していないため、設定した。

15.1.2 本品の主要な臨床試験では、活動性の中樞神経系への浸潤（白血病又はリンパ腫）のある患者を対象から除外しており、活動性の中樞神経系の浸潤のある患者での本品のリスク・ベネフィットは確立していない。本情報は、本品を適切に投与する上で重要な情報であると考え、小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象としたB2101J試験で得られている4例の情報と共に記載した。

15.1.3 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されており、本品投与後長期間にわたり経過観察を行う必要がある。本情報は、本品を適切に投与する上で重要な情報であると考え、記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

- | | |
|--------------|---------------------|
| (1) 薬効薬理試験 | 「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照 |
| (2) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) その他の薬理試験 | 該当資料なし |

Ⅸ-2. 毒性試験

- | | |
|--------------|---|
| (1) 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし
＜参考＞ <i>in vitro</i> データ
遺伝子導入に使用されるレンチウイルスベクターによる挿入変異を検討するため、B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）患者、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者及び健康ドナーから作製したキメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T細胞）について、レンチウイルスベクターによる遺伝子挿入部位解析を実施した。その結果、遺伝子挿入様式はレンチウイルスベクターによる典型的なものであった。また、遺伝子挿入部位には多クローン性が認められ、がん遺伝子等の発がんリスクが懸念される遺伝子近傍への特異的な遺伝子挿入はみられず、またそのような細胞が選択的に増殖することはなかった。 |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし
＜参考＞動物データ（マウス）
ヒトB-ALL腫瘍細胞を移植した免疫不全マウスにαCD19 CAR-T細胞を1個体あたり 1×10^6 、 5×10^6 、又は 20×10^6 個の用量で投与した。モック（ベクターなし）T細胞を投与した群と比較して、αCD19 CAR-T細胞では、制御不能なT細胞の増殖を示唆する変化は認められなかった（試験方法の詳細については「Ⅸ-2. (7) 2) 免疫不全マウスを用いた毒性試験」の項参照）。 |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (6) 局所刺激性試験 | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 1) 増殖性試験 (<i>in vitro</i>)
健康ドナー及び白血病患者から採取した末梢血からαCD19 CAR-T細胞を作製し、T細胞の増殖性を検討したが、いずれの細胞由来のCAR-T細胞においても制御不能な細胞増殖は認められなかった。 |

2) 免疫不全マウスを用いた毒性試験

レンチウイルスベクターを使用して、 α CD19- ζ *及び α CD19-BB- ζ **を遺伝子導入し、2種類の α CD19 CAR-T細胞を作製した。ヒトB-ALL腫瘍細胞を移植した免疫不全(NOD-SCID- γ_c^{δ})マウスに、2種類の α CD19 CAR-T細胞を1:1の比率で混合し、投与した際の毒性について検討した。ヒトB-ALL腫瘍細胞を移植した3週間後に各群雌雄16匹に対して、 α CD19 CAR-T細胞(1個体あたり 20×10^6 、 5×10^6 、 1×10^6 細胞の3群)及びモック(ベクターなし)T細胞(1個体あたり 20×10^6 、 5×10^6 、 1×10^6 細胞の3群)を静脈内投与した。また、ヒトB-ALL腫瘍細胞の単独投与群(雌雄4匹)及び α CD19 CAR-T細胞の単独投与群(1個体あたり 20×10^6 細胞、雌雄4匹)を設けた。

途中死亡例が37例認められ、このうち原因不明の1例を除いた死亡の原因は、移植片対宿主病(GVHD)又は白血病の進行によるものと考えられた。一般状態の変化として認められた主な変化は、GVHDを起因とするもの(脱毛、円背位及び自発運動の低下)、並びに白血病の進行に伴うもの(嗜眠及び被毛の状態異常)であり、モックT細胞投与群と比較して、 α CD19 CAR-T細胞投与に関連する変化は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、モックT細胞投与群と比較して、 α CD19 CAR-T細胞の投与による有意な変化は認められなかった。 α CD19 CAR-T細胞投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査で認められた主な変化(肝臓、肺、腎臓、脾臓、膵臓又は耳介)はB-ALL腫瘍細胞の増殖又はGVHDに伴う変化であり、 α CD19 CAR-T細胞による変化は認められなかった。また、モックT細胞群と比較して、 α CD19 CAR-T細胞群では制御不能な細胞増殖を示唆する変化は認められなかった。

以上のことから、B-ALL腫瘍細胞を移植した免疫不全マウスに α CD19 CAR-T細胞を投与した結果、主要な変化は白血病の進行又はGVHDに伴う変化であり、 α CD19 CAR-T細胞に関連した毒性は認められなかった。

* 抗CD19単鎖可変領域フラグメント(scFv)及びTCR ζ ドメインで構築されるCAR

**抗CD19 scFv、4-1BB共刺激ドメイン及びTCR ζ ドメインで構築されるCAR(本品)

3) 組織交差性試験

ヒト膜タンパク質に対するCD19 scFvの非特異的結合を評価するため、約3550種の完全長のヒト膜タンパク質を発現しているHEK293細胞を用いて交差反応性試験を実施した。その結果、CD19以外のいずれの膜タンパク質にも、マウスCD19 CAR scFvの結合は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	再生医療等製品
X-2. 有効期間	有効期間：9ヵ月（安定性試験結果に基づく） 直接容器に記載された使用期限内に使用すること。
X-3. 包装状態での貯法	液体窒素気相下又は-120℃以下
X-4. 取扱い上の注意	「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量又は使用方法」を参照すること。 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「ノバルティス白血球アフェレーシス参照マニュアル」、「適正使用ガイド」等を参照すること。
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：なし 患者用資材：「B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）でキムリアの治療を受けられる方とそのご家族へ」 「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）でキムリアの治療を受けられる方とそのご家族へ」 「濾胞性リンパ腫（FL）でキムリアの治療を受けられる方とそのご家族へ」 「キムリア連絡カード」 「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII-2. その他の関連資料」の項参照
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 同 効 薬：アキシカブタゲン シロルユーセル リソカブタゲン マラルユーセル
X-7. 国際誕生年月日	2017年8月30日（米国）
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 承認番号：23100FZX00002000 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 販売開始年月日：2019年5月22日
X-9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	効能、効果又は性能の一部変更：2021年4月20日 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に関する記載を追加するとともに、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対してCD19抗原陽性の事前確認を求める規定を削除した。 効能、効果又は性能の追加：2022年8月26日（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫）
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
X-11. 再審査期間	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、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫： 10年 2019年3月26日～2029年3月25日（希少疾病用再生医療等製品） 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫： 10年 2022年8月26日～2032年8月25日（希少疾病用再生医療等製品）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 コード
キムリア点滴静注	4900402X1020	197004301	629700401

X-14. 保険給付上の注意

(1) キムリア点滴静注については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するように十分留意すること。

(保医発0521第5号：令和元年5月21日付より抜粋)

(2) 本製品の投与開始に当たっては、次に掲げる施設のうち、該当するものを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載)

ア 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）を有する施設

イ 認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有する施設

(保医発0826第3号：令和4年8月26日付より抜粋)

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

本製品の効能、効果又は性能に関連する使用上の注意において「CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること」と記載されているため、診療報酬明細書の摘要欄に、CD19抗原が陽性であることを確認した検査の実施年月日について記載すること。

(保医発0420第3号：令和3年4月20日付より抜粋)

②本製品の原料採取に伴い、患者から末梢血単核球を採取した場合は、医科点数表区分番号「K921-3」末梢血単核球採取（一連につき）「2」採取、細胞調整及び凍結保存を行う場合を算定できるものであること。

なお、本算定は原則として1回までとする。

(保医発0304第6号：令和4年3月4日付より抜粋)

③本製品を患者に投与した場合は、医科点数表区分番号「K922-2」CAR発現生T細胞投与（一連につき）を算定できるものであること。

なお、本算定は原則として1回までとする。

(保医発0420第3号：令和3年4月20日付より抜粋)

K921-3 末梢血単核球採取（一連につき）

1 採取のみを行う場合 14,480点

2 採取、細胞調製及び凍結保存を行う場合 19,410点

K922-2 CAR発現生T細胞投与（一連につき） 30,850点

注1 6歳未満の乳幼児の場合は、乳幼児加算として、26点を所定点数に加算する。

2 CAR発現生T細胞投与に当たって使用した輸血用バッグ及び輸血用針は、所定点数に含まれるものとする。

(令和4年厚生労働省告示第54号より抜粋)

K921-3 末梢血単核球採取（一連につき）

(1) 「1」の採取のみを行う場合は、アキシカブタゲン シロルユーセル又はリソカブタゲン マラルユーセルの投与を予定している患者に対して、末梢血単核球採取を行った場合に患者1人につき1回に限り算定する。

(2) 「2」の採取、細胞調製及び凍結保存を行う場合は、チサゲンレクルユーセルの投与を予定している患者に対して、末梢血単核球採取を行った場合に患者1人につき1回に限り算定する。

K922-2 CAR発現生T細胞投与（一連につき）

アキシカブタゲン シロルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル又はチサゲンレクルユーセルを投与した場合に患者1人につき1回に限り算定する。

（保医発0304第1号：令和4年3月4日付より抜粋）

最新情報に関しては、厚生労働省保険局又は医薬・生活衛生局の通知を確認すること。

(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html>)

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 社内資料：化学療法抵抗性又は難治性のCD19陽性の白血病及びリンパ腫患者を対象とするTCR ζ 及び4-1BBシグナル伝達ドメインが融合した抗CD19を発現するよう設計された自家T細胞の第I/IIa相臨床試験（B2101J試験）（2019年3月26日承認、CTD2.7.6-4.2.4） | 〔20190056〕 |
| 2) 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験（B2205J試験）（2019年3月26日承認、CTD2.7.6-4.2.2） | 〔20190057〕 |
| 3) Maude, S.L. et al. : N. Engl. J. Med. 2018; 378(5): 439-448 (PMID : 29385370) | 〔20190021〕 |
| 4) 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験（B2202試験）（2019年3月26日承認、CTD2.7.6-4.2.1） | 〔20190033〕 |
| 5) 社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験（C2201試験）（2019年3月26日承認、CTD2.7.6-4.2.3） | 〔20190015〕 |
| 6) Schuster, S.J. et al. : N. Engl. J. Med. 2019; 380(1): 45-56 (PMID : 30501490) | 〔20190022〕 |
| 7) 社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者を対象とするTisagenlecleucelの有効性及び安全性を評価する第II相単群多施設試験（E2202試験）（2022年8月26日承認、CTD2.7.6-4.2.1） | 〔20220322〕 |
| 8) Fowler, N.H. et al. : Nat. Med. 2022; 28(2): 325-332 (PMID: 34921238) | 〔20220315〕 |
| 9) Milone, M.C. et al. : Mol. Ther. 2009; 17(8): 1453-1464 (PMID: 19384291) | 〔20190018〕 |
| 10) 社内資料： α CD19 CAR発現T細胞のin vitro薬理試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.2-2.1） | 〔20190058〕 |
| 11) Shuford, W.W. et al. : J. Exp. Med. 1997; 186(1): 47-55 (PMID: 9206996) | 〔20190019〕 |
| 12) Pulle, G. et al. : J. Immunol. 2006; 176(5): 2739-2748 (PMID: 16493029) | 〔20190020〕 |
| 13) 社内資料：患者由来白血病細胞異種移植モデル（マウス）における α CD19 CAR発現T細胞の抗腫瘍効果（2019年3月26日承認、CTD2.6.2-2.2.2） | 〔20190059〕 |
| 14) 社内資料：患者由来白血病細胞異種移植モデル（マウス）における α CD19 CAR発現T細胞の持続的発現、無病生存期間延長効果（2019年3月26日承認、CTD2.6.2-2.2.3, 2.2.4） | 〔20190060〕 |
| 15) 社内資料：無処置免疫不全マウスにおける α CD19 CAR発現T細胞の持続的発現（2019年3月26日承認、CTD2.6.2-2.2.5） | 〔20190074〕 |
| 16) 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者における細胞動態（B2202試験及びB2205J試験の併合解析）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2-3.2） | 〔20190016〕 |
| 17) 社内資料：再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）成人患者における細胞動態（C2201試験）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2-2.2.3） | 〔20190017〕 |
| 18) 社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態（E2202試験）（2022年8月26日承認、CTD 2.7.2-2.1） | 〔20220323〕 |

- 19) 社内資料：細胞動態パラメータに対する免疫原性の影響（2019年3月26日承認、CTD2.7.2-4.1, 4.2） [20190061]
- 20) 社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態パラメータに対する免疫原性の影響（2022年8月26日承認、CTD2.7.2-4.1） [20220324]
- 21) 社内資料：細胞動態パラメータに対するトシリズマブ及び副腎皮質ステロイド剤投与の影響（2019年3月26日承認、CTD2.7.2-3.2.2, 3.3.1） [20190062]
- 22) 社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態パラメータに対するトシリズマブ投与の影響（2022年8月26日承認、CTD2.7.2-2.3.7） [20220325]
- 23) Stein, A.M. et al. : CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2019; 8(5): 285-295 (PMID: 30848084) [20220316]
- 24) 社内資料：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）成人患者における細胞動態パラメータとサイトカイン放出症候群の関係（ロジスティック回帰モデルによる解析）（2022年8月26日承認、CTD2.7.2-2.6.2） [20220326]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2025年1月現在、キムリア点滴静注は米国、欧州など世界40ヵ国以上で承認されている。本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 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）500mg/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30mg/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500mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド150mg/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）250mg/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25mg/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90mg/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50kg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50kg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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2025年2月時点）

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	KYMRIAH (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion
剤形・含量	<p>Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL (up to 25 years of age): A single dose of KYMRIAH contains 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg of body weight for patients 50 kg and below or 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR-positive viable T cells for patients above 50 kg, suspended in one to three patient-specific infusion bag(s) [see How Supplied/Storage and Handling (16)].</p> <p>Adult r/r DLBCL and r/r FL: A single dose of KYMRIAH contains 0.6 to 6.0 x 10⁸ CARpositive viable T cells, which may be suspended in one to three patient-specific infusion bag(s) [see How Supplied/Storage and Handling (16)].</p> <p>See the CoA for actual cell count. The volume in the infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL.</p>
承認年月	2017年8月
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE KYMRIAH is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of:</p> <p>1.1 Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.</p> <p>1.2 Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma. Limitation of Use: KYMRIAH is not indicated for treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.</p> <p>1.3 Adult Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Adult patients with relapsed or refractory (r/r) follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy.</p> <p>This indication is approved under accelerated approval based on response rate and duration of response [see Clinical Studies (14.3)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).</p>

用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For autologous use only. For intravenous use only.</p> <p>2.1 Dosage in Pediatric and Young Adult Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia KYMRIAH is provided as a single-dose for infusion containing a suspension of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells. Based on the patient weight reported at the time of leukapheresis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients 50 kg or less: administer 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight. - Patients above 50 kg: administer 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR-positive viable T cells. <p>2.2 Dosage in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma and Follicular Lymphoma KYMRIAH is provided as a single-dose for infusion containing a suspension of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells.</p> <ul style="list-style-type: none"> - For adult patients: administer 0.6 to 6.0 x 10⁸ CAR-positive viable T cells.
-------	--

(2024年12月改訂)

国名	欧州
販売会社	Novartis
販売名	Kymriah 1.2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cells dispersion for infusion
剤形・含量	<p>2.2 Qualitative and quantitative composition Each patient-specific infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel at a batch-dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR-positive viable T cells). The medicinal product is packaged in one or more infusion bags overall containing a cell dispersion of 1.2 x 10⁶ to 6 x 10⁸ CAR-positive viable T cells in a cryopreservative solution. The cellular composition and the final cell number varies between individual patient batches. In addition to T cells, natural killer (NK) cells may be present. Each infusion bag contains 10–30 mL or 30–50 mL of cell dispersion. The quantitative information of medicinal product, including the number of infusion bags (see section 6) to be administered, is presented on the batch specific documentation accompanying the medicinal product for treatment.</p> <p><u>Excipients with known effect</u> This medicinal product contains 2.43 mg sodium per mL and 24.3 to 121.5 mg sodium per dose. Each bag contains 11 mg dextran 40 and 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) per mL.</p> <p>For the full list of excipients, see section 6.1.</p> <p>3. PHARMACEUTICAL FORM Dispersion for infusion A colourless to slightly yellow dispersion</p>
承認年月	2018年8月

<p>効能・効果</p>	<p>4.1 Therapeutic indications Kymriah is indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paediatric and young adult patients up to and including 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse. • Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy. • Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy.
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 Posology and method of administration Kymriah must be administered in a qualified treatment centre. Therapy should be initiated under the direction of and supervised by a healthcare professional experienced in the treatment of haematological malignancies and trained for administration and management of patients treated with the medicinal product.</p> <p>In the event of cytokine release syndrome (CRS), at least one dose of tocilizumab and emergency equipment must be available per patient prior to infusion. The treatment centre must have access to additional doses of tocilizumab within 8 hours. In the exceptional case where tocilizumab is not available due to a shortage that is listed in the European Medicines Agency shortage catalogue, suitable alternative measures to treat CRS instead of tocilizumab must be available prior to infusion.</p> <p>Manufacture and release of Kymriah usually takes about 3-4 weeks.</p> <p><u>Posology</u> Kymriah is intended for autologous use only (see section 4.4). Treatment consists of a single dose for infusion containing a dispersion for infusion of CAR-positive viable T cells in one or more infusion bags.</p> <p><u>Dose in paediatric and young adult B-cell ALL patients</u> The concentration of CARpositive viable T cells is dependent on indication and patient body weight.</p> <ul style="list-style-type: none"> - For patients 50 kg and below: The dose is within a range of 0.2 to 5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight. - For patients above 50 kg: The dose is within a range of 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR-positive viable T cells (non-weight based). <p><u>Dose in adult DLBCL and FL patients</u> - The dose is within a range of 0.6 to 6 x 10⁸ CAR-positive viable T cells (non-weight based).</p> <p>See the accompanying batch specific documentation for additional information pertaining to dose.</p>

(2024年11月改訂)

ⅩⅡ-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本品の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪州ADEC分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2024年12月改訂)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no available data with KYMRIAH use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with KYMRIAH to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. It is not known if KYMRIAH has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Therefore, KYMRIAH is not recommended for women who are pregnant, and pregnancy after KYMRIAH administration should be discussed with the treating physician. Report pregnancies to Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of KYMRIAH in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. A risk to the breastfed infant cannot be excluded. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KYMRIAH and any potential adverse effects on the breastfed infant from KYMRIAH or from the underlying maternal condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Pregnancy status of females with reproductive potential should be verified. Sexually-active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with KYMRIAH. <u>Contraception</u> See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with KYMRIAH. <u>Infertility</u> There are no data on the effect of KYMRIAH on male and female fertility.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2025年1月改訂)

オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本品の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

〈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〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年12月改訂)	<p>小児の効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照。</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of KYMRIAHA have been established in pediatric patients with r/r B-cell ALL. Use of KYMRIAHA is supported by a single-arm trial [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>] that included 61 pediatric patients with r/r B-cell precursor ALL in the following age groups: 40 children (ages 2 years to less than 12 years) and 21 adolescents (ages 12 years to less than 17 years). No differences in efficacy or safety were observed between the different age subgroups or in comparison to the young adults in the trial.</p> <p>The safety and efficacy of KYMRIAHA in pediatric patients with r/r DLBCL and r/r FL have not been established.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎 該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 該当しない

XIII-2. その他の関連資料

1) 適正使用推進のために作成されている資料

①医療従事者向け資料

・「適正使用ガイド」

URL : <https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/kymriah/document>

②患者向け資料

・「B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）でキムリアの治療を受けられる方とご家族へ」

・「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）でキムリアの治療を受けられる方とご家族へ」

・「濾胞性リンパ腫（FL）でキムリアの治療を受けられる方とご家族へ」

・「キムリア連絡カード」

URL : <https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/kymriah/material>

本品では日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）を参考に、独自にIFを作成した。作成にあたっては、記載要領2018（2019年更新版）から以下の項目変更を行った。

章	本IF	IF記載要領2018（2019年更新版）
II-2.	<u>一般的名称</u>	一般名
III.	<u>構成細胞</u> に関する項目	有効成分に関する項目
III-2.	<u>構成細胞</u> の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
III-3.	<u>構成細胞</u> の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
IV.	<u>製品</u> に関する項目	製剤に関する項目
IV-1.	(2) <u>製品</u> の外観及び性状	(2) 製剤の外観及び性状
	(4) <u>製品</u> の物性	(4) 製剤の物性
IV-2.	<u>製品</u> の組成	製剤の組成
	(1) <u>構成細胞</u> の含量及び副成分	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
IV-6.	<u>製品</u> の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
IV-7.	調製法及び解凍後の安定性	調製法及び溶解後の安定性
V-1.	効能、 <u>効果</u> 又は性能	効能又は効果
V-2.	効能、 <u>効果</u> 又は性能に関連する注意	効能又は効果に関連する注意
V-3.	用法及び用量又は使用方法	用法及び用量
	(1) 用法及び用量又は使用方法の解説	(1) 用法及び用量の解説
	(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
V-4.	用法及び用量又は使用方法に関連する注意	用法及び用量に関連する注意
VI-2.	(1) <u>原理・メカニズム</u>	(1) 作用部位・作用機序
VII.	<u>体内動態</u> に関する項目	薬物動態に関する項目
VII-1.	<u>細胞動態パラメータ</u> の推移	血中濃度の推移
	(1) 治療上有効なレベル（濃度）	(1) 治療上有効な血中濃度
	(2) 臨床試験で確認された細胞動態パラメータ	(2) 臨床試験で確認された血中濃度
VII-2.	<u>速度論的パラメータ</u>	薬物速度論的パラメータ
VIII.	<u>安全性</u> に関する項目	安全性（使用上の注意等）に関する項目
VIII-2.	禁忌・禁止内容とその理由	禁忌内容とその理由
VIII-3.	効能、 <u>効果</u> 又は性能に関連する注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII-4.	用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII-8.	副作用・不具合	副作用
	(1) <u>副作用の概要</u>	(1) 重大な副作用と初期症状
	(2) <u>重大な副作用と初期症状</u>	(2) その他の副作用
	(3) <u>その他の副作用</u>	項目設定なし
X-9.	効能、 <u>効果</u> 又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験における不具合・副作用の種類別発現状況一覧 (B2202試験、ELIANA試験) (データカットオフ: 2017年4月)

対象例数	n=75		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
全事象	71(95)	20(27)	35(47)
血液およびリンパ系障害	33(44)	21(28)	7(9)
発熱性好中球減少症	20(27)	19(25)	1(1)
貧血	13(17)	3(4)	0
血小板減少症	5(7)	1(1)	4(5)
播種性血管内凝固	5(7)	1(1)	0
凝血異常	3(4)	1(1)	0
貪食細胞性組織球症	5(7)	2(3)	1(1)
好中球減少症	4(5)	0	3(4)
脾腫	1(1)	0	0
リンパ球減少症	2(3)	2(3)	0
汎血球減少症	1(1)	1(1)	0
好酸球増加症	1(1)	0	0
心臓障害	19(25)	5(7)	2(3)
頻脈	18(24)	2(3)	1(1)
心不全	4(5)	3(4)	1(1)
僧帽弁閉鎖不全症	1(1)	0	0
耳および迷路障害	1(1)	0	0
耳痛	1(1)	0	0
眼障害	5(7)	0	0
眼充血	2(3)	0	0
結膜出血	1(1)	0	0
視力障害	1(1)	0	0
眼窩周囲浮腫	1(1)	0	0
網膜出血	1(1)	0	0
胃腸障害	24(32)	6(8)	1(1)
嘔吐	10(13)	0	0
悪心	10(13)	1(1)	0
下痢	8(11)	0	0
便秘	2(3)	0	0
腹痛	8(11)	2(3)	0
腹部膨満	1(1)	0	0
腹水	3(4)	0	0
膵炎	1(1)	1(1)	0
胃腸音異常	2(3)	0	0
腹部コンパートメント症候群	1(1)	0	1(1)
裂肛	1(1)	0	0
肛門出血	1(1)	0	0
口内乾燥	1(1)	0	0
嚥下障害	1(1)	1(1)	0

対象例数	n=75		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
小腸炎	1(1)	0	0
腸炎	1(1)	0	0
胃腸出血	1(1)	0	0
歯肉紅斑	1(1)	0	0
吐血	1(1)	0	0
口唇浮腫	1(1)	0	0
メレナ	1(1)	1(1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31(41)	6(8)	4(5)
発熱	19(25)	5(7)	2(3)
疲労	9(12)	0	0
悪寒	3(4)	0	0
顔面浮腫	5(7)	1(1)	0
末梢性浮腫	3(4)	1(1)	0
全身性浮腫	2(3)	0	0
疼痛	1(1)	1(1)	0
インフルエンザ様疾患	1(1)	0	0
多臓器機能不全症候群	2(3)	0	2(3)
カテーテル留置部位出血	1(1)	0	0
胸部不快感	1(1)	1(1)	0
限局性浮腫	1(1)	0	0
不活発	1(1)	0	0
全身性炎症反応症候群	1(1)	1(1)	0
肝胆道系障害	9(12)	1(1)	2(3)
高ビリルビン血症	3(4)	1(1)	0
胆嚢腫大	1(1)	0	0
肝機能異常	2(3)	0	1(1)
肝腫大	1(1)	0	0
胆道障害	1(1)	0	0
胆汁うっ滞	1(1)	0	1(1)
黄疸眼	1(1)	0	0
免疫系障害	66(88)	19(25)	19(25)
サイトカイン放出症候群	58(77)	16(21)	19(25)
低γグロブリン血症	29(39)	3(4)	0
免疫不全症	4(5)	4(5)	0
分類不能型免疫不全症	1(1)	0	0
選択的IgGサブクラス欠損症	1(1)	0	0
感染症および寄生虫症	21(28)	13(17)	4(5)
詳細不明な感染体による感染症	6(8)	1(1)	2(3)
ウイルス感染症	7(9)	7(9)	0

対象例数	n=75		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
細菌感染症	5(7)	3(4)	0
真菌感染症	5(7)	2(3)	2(3)
傷害、中毒および処置合併症	4(5)	0	1(1)
挫傷	2(3)	0	0
処置による疼痛	1(1)	0	0
創傷	1(1)	0	0
血管麻痺症候群	1(1)	0	1(1)
臨床検査	32(43)	10(13)	14(19)
血小板数減少	12(16)	3(4)	4(5)
好中球数減少	10(13)	2(3)	6(8)
白血球数減少	12(16)	0	7(9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13(17)	5(7)	2(3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(15)	4(5)	0
リンパ球数減少	11(15)	6(8)	4(5)
血中ビリルビン増加	11(15)	8(11)	0
国際標準比増加	7(9)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6(8)	1(1)	0
血中フィブリノゲン減少	5(7)	0	1(1)
C-反応性蛋白増加	1(1)	0	0
血清フェリチン増加	3(4)	0	0
血中クレアチニン増加	4(5)	2(3)	1(1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(3)	1(1)	0
血中尿酸増加	2(3)	0	0
体重増加	3(4)	1(1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(3)	1(1)	1(1)
フィブリンDダイマー増加	1(1)	0	0
リパーゼ増加	1(1)	0	0
酸素飽和度低下	1(1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2(3)	0	0
尿量減少	2(3)	1(1)	1(1)
アミラーゼ増加	1(1)	0	0
血中重炭酸塩減少	1(1)	0	0
呼吸音異常	1(1)	0	0
凝固検査異常	1(1)	0	0
ヘモグロビン減少	1(1)	1(1)	0
心音異常	1(1)	0	0

対象例数	n=75		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
B型肝炎ウイルス検査陽性	1(1)	0	0
プロトロンビン時間延長	1(1)	0	0
トロポニン増加	1(1)	1(1)	0
体重減少	1(1)	0	0
代謝および栄養障害	30(40)	18(24)	5(7)
食欲減退	15(20)	6(8)	1(1)
低カリウム血症	9(12)	6(8)	0
低リン酸血症	10(13)	5(7)	1(1)
低カルシウム血症	9(12)	3(4)	0
低アルブミン血症	5(7)	1(1)	0
高尿酸血症	4(5)	1(1)	0
高血糖	2(3)	2(3)	0
水分過負荷	6(8)	4(5)	0
高リン酸塩血症	3(4)	0	0
腫瘍崩壊症候群	3(4)	3(4)	0
高カルシウム血症	1(1)	1(1)	0
高カリウム血症	1(1)	1(1)	0
高ナトリウム血症	2(3)	0	1(1)
代謝性アシドーシス	2(3)	0	1(1)
アシドーシス	1(1)	1(1)	0
高トリグリセリド血症	2(3)	1(1)	1(1)
栄養障害	2(3)	2(3)	0
脱水	1(1)	0	0
高乳酸血症	1(1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15(20)	1(1)	1(1)
四肢痛	6(8)	0	0
背部痛	1(1)	1(1)	0
筋肉痛	7(9)	0	0
関節痛	3(4)	0	0
筋骨格痛	2(3)	0	0
筋痙縮	1(1)	0	0
横紋筋融解症	1(1)	0	1(1)
神経系障害	27(36)	7(9)	3(4)
頭痛	13(17)	2(3)	0
脳症	16(21)	5(7)	1(1)
振戦	3(4)	0	0
味覚異常	1(1)	0	0
痙攣発作	2(3)	1(1)	0
脳出血	2(3)	0	2(3)
神経学的代償不全	1(1)	0	1(1)

対象例数	n=75		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
視野欠損	1(1)	0	0
製品の問題	1(1)	0	0
医療機器閉塞	1(1)	0	0
精神障害	16(21)	3(4)	0
譫妄	14(19)	3(4)	0
不安	1(1)	0	0
睡眠障害	1(1)	0	0
腎および尿路障害	16(21)	3(4)	4(5)
急性腎障害	11(15)	3(4)	4(5)
排尿困難	2(3)	0	0
血尿	1(1)	0	0
頻尿	1(1)	0	0
出血性膀胱炎	1(1)	0	0
失禁	1(1)	0	0
尿意切迫	1(1)	0	0
尿路障害	1(1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26(35)	8(11)	9(12)
低酸素症	11(15)	5(7)	3(4)
咳嗽	2(3)	0	0
肺水腫	9(12)	4(5)	1(1)
鼻閉	1(1)	0	0
胸水	8(11)	2(3)	1(1)
頻呼吸	7(9)	3(4)	0
呼吸不全	3(4)	0	3(4)
呼吸困難	2(3)	2(3)	0
口腔咽頭痛	2(3)	0	0
鼻漏	2(3)	0	0
呼吸窮迫	3(4)	0	1(1)
急性呼吸窮迫症候群	2(3)	0	2(3)
無気肺	2(3)	1(1)	0
急性呼吸不全	1(1)	1(1)	0
徐呼吸	1(1)	1(1)	0
肺浸潤	1(1)	1(1)	0
咽頭出血	1(1)	0	0
呼吸障害	1(1)	0	0
喘鳴	1(1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	14(19)	2(3)	0
発疹	1(1)	0	0
そう痒症	2(3)	0	0
皮膚乾燥	2(3)	0	0

対象例数	n=75		
	全グレード	グレード3	グレード4
グレード	n(%)		
紅斑	3(4)	0	0
水疱	2(3)	0	0
多汗症	1(1)	0	0
丘疹性皮疹	2(3)	0	0
湿疹	1(1)	0	0
点状出血	2(3)	1(1)	0
皮膚変色	1(1)	0	0
皮膚潰瘍	1(1)	0	0
皮膚炎	1(1)	0	0
そう痒性皮疹	1(1)	0	0
レッドマン症候群	1(1)	1(1)	0
痂皮	1(1)	0	0
皮膚壊死	1(1)	1(1)	0
血管障害	22(29)	9(12)	6(8)
低血圧	19(25)	7(9)	6(8)
高血圧	5(7)	1(1)	0
毛細血管漏出症候群	2(3)	1(1)	0
血栓症	1(1)	0	0
末梢性虚血	1(1)	0	0

MedDRA ver. 20.0

2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験における不具合・副作用の種類別発現状況一覧 (C2201試験、JULIET試験) (データカットオフ：2017年12月)

対象例数	n=111		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
全事象	99(89)	36(32)	34(31)
血液およびリンパ系障害	42(38)	28(25)	9(8)
貧血	21(19)	15(14)	1(1)
好中球減少症	7(6)	4(4)	3(3)
発熱性好中球減少症	14(13)	13(12)	1(1)
血小板減少症	4(4)	1(1)	3(3)
播種性血管内凝固	2(2)	2(2)	0
白血球減少症	1(1)	0	0
汎血球減少症	2(2)	2(2)	0
骨髄機能不全	2(2)	0	2(2)
貪食細胞性組織球症	1(1)	0	0
リンパ節痛	1(1)	0	0
リンパ節症	1(1)	1(1)	0
心臓障害	19(17)	5(5)	2(2)
頻脈	13(12)	3(3)	0
心房細動	3(3)	1(1)	0
心停止	1(1)	0	1(1)
心不全	1(1)	0	1(1)
上室性頻脈	1(1)	1(1)	0
心室性期外収縮	1(1)	0	0
眼障害	5(5)	0	0
視力障害	3(3)	0	0
眼痛	1(1)	0	0
眼部腫脹	1(1)	0	0
光視症	1(1)	0	0
胃腸障害	30(27)	3(3)	0
下痢	11(10)	1(1)	0
悪心	10(9)	1(1)	0
腹痛	4(4)	0	0
嘔吐	1(1)	0	0
口内乾燥	1(1)	0	0
口内炎	3(3)	0	0
嚥下障害	1(1)	0	0
大腸炎	1(1)	1(1)	0
口腔内出血	1(1)	0	0
肛門失禁	1(1)	0	0
口の感覚鈍麻	1(1)	0	0
大腸出血	1(1)	0	0
嚥下痛	1(1)	0	0

対象例数	n=111		
	全グレード	グレード3	グレード4
グレード	n(%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	52(47)	7(6)	0
発熱	28(25)	4(4)	0
疲労	15(14)	4(4)	0
末梢性浮腫	4(4)	0	0
悪寒	9(8)	0	0
無力症	3(3)	0	0
インフルエンザ様疾患	5(5)	0	0
疼痛	2(2)	0	0
全身性浮腫	2(2)	0	0
歩行障害	2(2)	0	0
末梢腫脹	2(2)	0	0
顔面浮腫	1(1)	0	0
異常感	1(1)	0	0
低体温	1(1)	0	0
肝胆道系障害	2(2)	0	0
肝臓痛	1(1)	0	0
肝毒性	1(1)	0	0
免疫系障害	67(60)	17(15)	9(8)
サイトカイン放出症候群	64(58)	15(14)	9(8)
低γグロブリン血症	13(12)	3(3)	0
免疫不全症	2(2)	1(1)	0
感染症および寄生虫症	17(15)	12(11)	0
詳細不明な感染体による感染症	13(12)	8(7)	0
細菌感染症	2(2)	1(1)	0
真菌感染症	2(2)	2(2)	0
ウイルス感染症	1(1)	0	0
原虫感染症	1(1)	1(1)	0
傷害、中毒および処置合併症	5(5)	0	0
挫傷	1(1)	0	0
転倒	1(1)	0	0
注入に伴う反応	2(2)	0	0
処置後出血	1(1)	0	0
臨床検査	44(40)	14(13)	23(21)
好中球数減少	22(20)	6(5)	16(14)
血小板数減少	19(17)	1(1)	12(11)
白血球数減少	17(15)	5(5)	10(9)
血中クレアチニン増加	7(6)	4(4)	0
体重減少	3(3)	1(1)	0

対象例数	n=111		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1)	0	0
C-反応性蛋白増加	4(4)	1(1)	0
フィブリンDダイマー増加	4(4)	1(1)	0
血清フェリチン増加	4(4)	1(1)	0
血中フィブリノゲン減少	2(2)	2(2)	0
体重増加	2(2)	2(2)	0
血中ビリルビン増加	1(1)	1(1)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(1)	1(1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2(2)	1(1)	0
血中尿酸増加	1(1)	1(1)	0
尿量減少	1(1)	1(1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1(1)	0	0
血中フィブリノゲン増加	1(1)	0	0
クロストリジウム検査陽性	1(1)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1)	1(1)	0
肝酵素上昇	1(1)	0	0
肝機能検査値上昇	1(1)	0	1(1)
代謝および栄養障害	14(13)	8(7)	0
低カリウム血症	4(4)	0	0
低マグネシウム血症	4(4)	0	0
低リン酸血症	2(2)	2(2)	0
食欲減退	2(2)	2(2)	0
低ナトリウム血症	1(1)	1(1)	0
低カルシウム血症	1(1)	0	0
高カルシウム血症	1(1)	0	0
高血糖	1(1)	0	0
低アルブミン血症	2(2)	2(2)	0
水分過負荷	2(2)	1(1)	0
高リン酸塩血症	1(1)	0	0
腫瘍崩壊症候群	1(1)	1(1)	0
筋骨格系および結合組織障害	12(11)	0	0
関節痛	3(3)	0	0
四肢痛	3(3)	0	0
筋肉痛	1(1)	0	0
筋骨格痛	1(1)	0	0

対象例数	n=111		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
頸部痛	2(2)	0	0
側腹部痛	2(2)	0	0
筋骨格系胸痛	1(1)	0	0
滑液包炎	1(1)	0	0
筋骨格硬直	1(1)	0	0
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)	2(2)	0	1(1)
腫瘍フレア	1(1)	0	0
腫瘍出血	1(1)	0	1(1)
神経系障害	31(28)	6(5)	4(4)
頭痛	10(9)	1(1)	0
脳症	13(12)	5(5)	4(4)
浮動性めまい	6(5)	0	0
錯感覚	2(2)	0	0
失語症	3(3)	1(1)	0
振戦	1(1)	0	0
痙攣発作	1(1)	1(1)	0
味覚異常	1(1)	0	0
錐体外路障害	1(1)	0	0
末梢性ニューロパチー	1(1)	0	0
脳浮腫	1(1)	0	0
測定障害	1(1)	0	0
筋緊張低下	1(1)	0	0
虚血性脳梗塞	1(1)	1(1)	0
髄膜障害	1(1)	0	1(1)
多発ニューロパチー	1(1)	1(1)	0
昏迷	1(1)	0	1(1)
精神障害	6(5)	2(2)	0
不安	3(3)	0	0
譫妄	3(3)	2(2)	0
腎および尿路障害	7(6)	1(1)	3(3)
急性腎障害	6(5)	1(1)	3(3)
尿失禁	2(2)	0	0
尿閉	1(1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19(17)	2(2)	4(4)
咳嗽	3(3)	0	0
呼吸困難	8(7)	2(2)	0
低酸素症	6(5)	2(2)	1(1)
胸水	2(2)	1(1)	0

対象例数	n=111		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
口腔咽頭痛	1(1)	0	0
鼻漏	1(1)	0	0
発声障害	1(1)	0	0
頻呼吸	3(3)	0	0
湿性咳嗽	1(1)	0	0
肺水腫	1(1)	1(1)	0
呼吸不全	1(1)	0	1(1)
窒息	1(1)	0	1(1)
咽頭出血	1(1)	0	1(1)
肺出血	1(1)	0	1(1)
皮膚および皮下組織障害	17(15)	0	0
寝汗	3(3)	0	0
点状出血	2(2)	0	0
そう痒症	2(2)	0	0
発疹	2(2)	0	0
多汗症	3(3)	0	0
皮膚病変	1(1)	0	0
乾癬	1(1)	0	0
蕁麻疹	1(1)	0	0
紫斑	1(1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(1)	0	0
皮膚腫瘍	1(1)	0	0
血管障害	23(21)	6(5)	3(3)
低血圧	23(21)	6(5)	3(3)
高血圧	1(1)	1(1)	0
ほてり	1(1)	0	0
起立性低血圧	1(1)	0	0
毛細血管漏出症候群	1(1)	0	0

MedDRA ver. 20.1

3) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験における
不具合・副作用の種類別発現状況一覧（E2202試験、ELARA試験）（データカットオフ：2021年3月）

対象例数	n=97		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
全事象	76(78)	20(21)	24(25)
血液およびリンパ系障害	32(33)	14(14)	15(15)
好中球減少症	20(21)	11(11)	9(9)
貧血	13(13)	7(7)	0
血小板減少症	7(7)	0	5(5)
発熱性好中球減少症	6(6)	5(5)	1(1)
白血球減少症	4(4)	2(2)	2(2)
リンパ球減少症	4(4)	4(4)	0
汎血球減少症	3(3)	0	2(2)
骨髄機能不全	1(1)	0	1(1)
凝血異常	1(1)	1(1)	0
溶血	1(1)	0	0
心臓障害	3(3)	0	0
心房細動	1(1)	0	0
徐脈	1(1)	0	0
心毒性	1(1)	0	0
耳および迷路障害	1(1)	0	0
耳痛	1(1)	0	0
胃腸障害	11(11)	5(5)	0
悪心	6(6)	2(2)	0
下痢	4(4)	1(1)	0
嘔吐	3(3)	0	0
口内炎	2(2)	1(1)	0
胃腸潰瘍	1(1)	1(1)	0
胃食道逆流性疾患	1(1)	0	0
舌炎	1(1)	1(1)	0
口腔血性水疱	1(1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18(19)	4(4)	0
疲労	7(7)	3(3)	0
発熱	6(6)	1(1)	0
無力症	3(3)	0	0
悪寒	1(1)	0	0
低体温	1(1)	0	0
粘膜出血	1(1)	0	0
末梢性浮腫	1(1)	0	0
疼痛	1(1)	0	0
免疫系障害	52(54)	1(1)	0
サイトカイン放出症候群*	47(48)	0	0
低γグロブリン血症	10(10)	1(1)	0
血球貪食性リンパ組織球症	1(1)	1(1)	0

*E2202試験において、死亡に至ったCRS（グレード5）が1例（1%）に認められた。
（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

対象例数	n=97		
	全グレード	グレード3	グレード4
グレード	n(%)		
感染症および寄生虫症	13(13)	8(8)	0
肺炎	3(3)	2(2)	0
副鼻腔炎	2(2)	0	0
尿路感染	2(2)	0	0
菌血症	1(1)	1(1)	0
細気管支炎	1(1)	0	0
大腸菌性敗血症	1(1)	1(1)	0
インフルエンザ	1(1)	0	0
大腸感染	1(1)	0	0
上咽頭炎	1(1)	0	0
好中球減少性敗血症	1(1)	1(1)	0
口腔ヘルペス	1(1)	0	0
直腸周囲膿瘍	1(1)	0	0
ヘモフィルス性肺炎	1(1)	1(1)	0
進行性多巣性白質脳症	1(1)	1(1)	0
前立腺感染	1(1)	0	0
敗血症	1(1)	1(1)	0
ブドウ球菌性敗血症	1(1)	1(1)	0
傷害、中毒および処置合併症	5(5)	2(2)	0
注入に伴う反応	2(2)	1(1)	0
挫傷	1(1)	0	0
頭部損傷	1(1)	0	0
橈骨骨折	1(1)	0	0
硬膜下血腫	1(1)	1(1)	0
臨床検査	19(20)	5(5)	11(11)
好中球数減少	10(10)	4(4)	5(5)
白血球数減少	8(8)	4(4)	2(2)
リンパ球数減少	6(6)	2(2)	3(3)
血小板数減少	6(6)	2(2)	2(2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1)	1(1)	0
アミラーゼ増加	1(1)	0	1(1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1)	0	1(1)
血中クレアチニン増加	1(1)	0	0
リンパ球数増加	1(1)	0	0
体重減少	1(1)	0	0
代謝および栄養障害	10(10)	2(2)	1(1)
食欲減退	3(3)	0	0
食欲障害	1(1)	0	0
高フェリチン血症	1(1)	0	0
高ナトリウム血症	1(1)	0	1(1)
高リン血症	1(1)	0	0
低アルブミン血症	1(1)	1(1)	0

対象例数	n=97		
	全グレード	グレード3	グレード4
	n(%)		
低ナトリウム血症	1(1)	0	0
低リン血症	1(1)	1(1)	0
腫瘍崩壊症候群	1(1)	1(1)	0
筋骨格系および結合組織障害	9(9)	0	0
筋肉痛	3(3)	0	0
筋痙縮	2(2)	0	0
関節痛	1(1)	0	0
骨痛	1(1)	0	0
滑液包炎	1(1)	0	0
筋力低下	1(1)	0	0
四肢痛	1(1)	0	0
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)	1(1)	0	0
悪性黒色腫	1(1)	0	0
扁平上皮癌	1(1)	0	0
神経系障害	15(15)	1(1)	1(1)
頭痛	7(7)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	4(4)	0	1(1)
脳症	3(3)	1(1)	0
異常感覚	1(1)	0	0
ジスキネジア	1(1)	0	0
振戦	1(1)	0	0
精神障害	1(1)	0	0
不眠症	1(1)	0	0
腎および尿路障害	2(2)	0	1(1)
急性腎障害	1(1)	0	1(1)
排尿困難	1(1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1)	0	0
呼吸困難	1(1)	0	0
湿性咳嗽	1(1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2(2)	0	0
血性水疱	1(1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(1)	0	0
血管障害	4(4)	0	0
低血圧	4(4)	0	0

MedDRA version 24.0

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

KYM00006ZG0004(TG)