

**キムリア点滴静注 製造販売後データベース調査
(CCTL019E1401, 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫)
の中間集計結果**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、キムリア点滴静注製造販売後データベース調査（CCTL019E1401, 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫）の中間集計結果を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（DR's Net）に掲載致しました。

<留意点>

- 2022年8月～2024年5月の間で収集された情報です
- 中間の結果であるため、今後、結果は更新されます
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2024年3月改訂（第9版）※ 抜粋

【効能、効果又は性能】

3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

【用法及び用量又は使用方法】

<医療機関での受入れ～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。
 - (2) 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 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、再投与はしないこと。
- (2) 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。
-

※本品の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

目 次

目 次	3
表 一 覧	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	7
3 結果	8
3.1 対象患者及び施設数	8
3.2 症例構成	8
3.3 患者背景	9
3.4 原疾患の特性	12
3.5 安全性	15
3.5.1 有害事象発現状況	15
3.5.2 死亡	22
3.6 有効性	23
4 考察	23
4.1 調査結果の概要及び考察	23
4.1.1 安全性	23
4.1.2 有効性	24
5 結論	24

表 一 覧

Table 3-1	症例構成（調査用データセット全症例-FL）	8
Table 3-2	人口統計学的及び他の基準値の特性（キムリア投与集団-FL）	9
Table 3-3	人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団-FL）	11
Table 3-4	原疾患の特性（キムリア投与集団-FL）	12
Table 3-5	有害事象の概要（安全性解析対象集団-FL）	16
Table 3-6	有害事象の概要（安全性解析対象集団-FL）	18
Table 3-7	有害事象の概要（安全性解析対象集団-FL）	19
Table 3-8	有害事象の概要（安全性解析対象集団-FL）	21
Table 3-9	死亡（安全性解析対象集団-FL）	22

1 調査の要約

調査の標題	キムリア点滴静注 製造販売後データベース調査（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫, CCTL019E1401）
キーワード	日本, チサゲンレクルユーセル, 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫, 非介入試験, 製造販売後データベース調査
根拠及び背景	<p>キムリア点滴静注（以下、本品）は、レンチウイルスベクターを用いて 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り、2019 年 3 月 26 日に再発又は難治性の CD19 陽性の B-ALL 及び再発又は難治性の CD19 陽性の DLBCL を適応として承認された。さらに、2021 年 4 月に一変申請で「CD19 陽性の」が削除され「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」に適応症が変更された。また、再発又は難治性の FL を適応として、効能、効果又は性能に関する一変申請を行い、2022 年 8 月 26 日に承認を取得した。</p> <p>本品は、本邦で初めて承認された CAR-T 療法であり、2019 年に B-ALL 及び DLBCL を適応として承認された際に、承認条件として「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」ことが付与された。そのため、再発又は難治性の CD19 陽性の B-ALL 患者及び再発又は難治性の DLBCL 患者に本品を投与した際の安全性及び有効性を評価することを目的とした、製造販売後データベース調査（CCTL019B1401 試験）を実施中である。</p> <p>再発又は難治性の FL についても同様に、国内での治験症例が限られていることから、再発又は難治性の FL 患者に本品を投与した際の安全性及び有効性を評価することを目的とした製造販売後データベース調査（CCTL019E1401 試験、以下、本調査）を実施することとした。本調査では、CAR-T 療法である本品による治療を受けた FL 患者約 200 例から、長期の安全性及び有効性データを収集することを目的としている。</p>
調査の課題及び目的	<p>使用実態下で、本品を成人の再発又は難治性の FL 患者に投与したときの、安全性及び有効性を検討する。</p> <p>主要目的に安全性評価を設定し、主要評価項目は安全性検討事項を含む有害事象の種類と発現頻度、及び長期安全性（投与後 1 年ごとの有害事象の種類と発現頻度）とした。副次目的は、有効性評価及び妊娠評価を設定し、副次評価項目は有効性評価項目及び妊娠を設定した。</p>
調査の対象となる安全性検討事項	<p>重要な特定されたリスク：</p> <p>サイトカイン放出症候群、感染症、重篤な神経系事象、腫瘍崩壊症候群、正常 B 細胞の持続的枯渇／低 γ グロブリン血症、血球減少症を含む血液学的疾患</p> <p>重要な潜在的なリスク：</p> <p>二次性悪性腫瘍（ベクター挿入部位オリゴクローン／単クローン性を含む）</p>

	<p>重要な不足情報：</p> <p>脳浮腫，自己免疫疾患の新規発症又は増悪，感染因子の伝播，妊婦及び授乳婦への使用，HBV / HCV / HIV 患者への使用，長期安全性</p>
調査に用いるデータベースの概要	日本語版 FormsNet3
調査の対象期間（データ期間）	FL 患者に対する本品 1 例目の投与日（2022 年 11 月 21 日）を開始日とし，本品の 1 例目の投与日から 8 年後を終了日とする。
調査デザイン	<p>本調査は，JSTCT 及び JDCHCT が，「造血細胞移植および細胞治療の全国調査」として収集するデータの二次利用による，非介入の調査である（製造販売後データベース調査）。</p> <p>本調査のデータは，CIBMTR 所有の日本語版 FormsNet3 に蓄積される患者データのうち，本調査の対象集団に該当する患者データを JDCHCT より入手する。</p>
調査の対象者の範囲	<p>選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内の本品提供可能医療機関で FL を対象として本品を投与した患者 <p>除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ノバルティス社が依頼する介入試験（CCTL019E2202）で本品による治療を受けた患者及び長期追跡試験 CCTL019A2205B で追跡調査中の患者 規格外チサゲンレクルユーセルの投与を受けた患者
対象患者	本品が投与された成人の再発又は難治性の FL 患者
曝露・対照の定義及びそれに用いる事項	<p>曝露群の定義：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内の本品提供可能医療機関で FL を対象に本品（規格外チサゲンレクルユーセルを除く）を投与した群 <p>対照群の定義：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本調査で対照群は設定しない
アウトカムの定義及びそれに用いる事項	本調査のアウトカム（安全性及び有効性評価項目）は下記解析を行う項目及び方法に記載する。なお，本調査は医療情報のデータベース等を用いた一般的な製造販売後データベース調査とは異なり，日本語版 FormsNet3 に入力された曝露群のデータ全般を用いて本品の安全性及び有効性を包括的に評価することを目的にしており，ある特定の研究課題に対するアウトカムを病名や治療薬，診療行為等の情報を組み合わせて定義する必要はない。
解析を行う項目及び方法	本調査データの統計解析は主として記述的なものとする。安全性の検討については，安全性検討事項を含む有害事象と妊娠を評価する。有効性の検討については，奏効率，奏効期間，無再発生存期間，無増悪生存期間，及び全生存期間を評価する。
結果	2022 年 8 月 26 日に再発又は難治性の FL を適応として，効能，効果又は性能に関する製造販売承認事項一部変更の承認を取得し，当該調査単位期間終了日（2024 年 8 月 12 日）までに 41 例の症例データを入手した（デ

	<p>一タカットオフ日：2024年5月13日）。キムリア投与集団は41例、安全性解析対象集団は26例であった。</p> <p>患者背景：</p> <p>キムリア投与集団41例では、男性は53.7%（22例）、女性は46.3%（19例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は63.2（±8.90）歳、中央値（範囲）は64.0（37～76）歳であり、40歳以上65歳未満の症例が51.2%（21例）、65歳以上の高齢者が46.3%（19例）であった。投与前のECOGスコア82.9%（34例）が0、14.6%（6例）が1であった。</p> <p>安全性：</p> <p>安全性解析対象集団26例において、投与後全期間に発現した安全性検討事項の有害事象は、サイトカイン放出症候群84.6%（22例）、神経毒性7.7%（2例）、低ガンマグロブリン血症50.0%（13例）、及び臨床的に重大な感染症11.5%（3例）であり、腫瘍崩壊症候群及び二次性悪性腫瘍は認められなかった。その他の毒性は3.8%（1例）、Grade3又はGrade4の臓器毒性（投与後6ヵ月までの報告）は7.7%（2例）であった。また、臨床検査値異常として、血球減少が92.3%（24例）、持続性血球減少が53.8%（14例）に認められた。</p> <p>現時点で得られている本調査のデータは、症例数が少数、かつ安全性解析対象集団で12ヵ月超のデータが得られた症例は5例であり観察期間が短期間、加えて収集項目が限定的であるため臨床試験結果との比較が困難であるが、新たな懸念すべき安全性の問題はなかった。</p> <p>有効性：</p> <p>本報告では、症例データの蓄積状況（症例数、追跡期間）を踏まえ、有効性解析は実施していない。</p>
結論	本調査は実施中であり、得られた結果が限定的であるものの、現時点までに収集した情報から追加の措置の必要性はないと考えている。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
B-ALL	B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	B細胞性急性リンパ芽球性白血病
CAR	Chimeric Antigen Receptor	キメラ抗原受容体
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor-T	キメラ抗原受容体発現 T細胞
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research	-
DLBCL	Diffuse Large B-cell Lymphoma	びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FormsNet3	-	CIBMTRが所有するレジストリデータベース
HBV	Hepatitis B Virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C Virus	C型肝炎ウイルス

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
JDCHCT	The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation	日本造血細胞移植データセンター
JSTCT	Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy	日本造血・免疫細胞療法学会

3 結果

3.1 対象患者及び施設数

本品は、2022年8月26日に再発又は難治性のFLを適応として、効能、効果又は性能に関する製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。

当該調査単位期間終了日（2024年8月12日）における直近のデータカットオフ日（2024年5月13日）までに本調査の対象症例として本品はFL患者94例に投与され、そのうち21医療機関から41例の症例データを入手した。

3.2 症例構成

調査用データセット全症例を対象とした症例構成及び解析対象集団を [Table 3-1](#) に示す。

キムリア投与集団には、調査用データセット全症例41例が含まれた。

安全性解析対象集団は、キムリア投与集団41例から15例を除外した26例であった。除外理由はいずれも採用条件「本品投与後の安全性追跡データが得られた症例」に抵触したためであり、データカットオフ時点で安全性追跡データは得られていなかった。

Table 3-1 症例構成（調査用データセット全症例 - FL）

解析対象集団	
除外症例	FL
理由別除外症例	n
調査用データセット全症例	41
上記集団からの除外症例 (下記いずれかの理由)	0
採用条件 1 に抵触	0
採用条件 2 に抵触	0
採用条件 3 に抵触	0
採用条件 4 に抵触	0
キムリア投与集団	41
上記集団からの除外症例 (下記いずれかの理由)	15
採用条件 5 に抵触	15
安全性解析対象集団	26
上記集団からの除外症例 (下記いずれかの理由)	2
採用条件 6 に抵触	2
有効性解析対象集団	24

Source: Table AS_T001f

日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）より受領したデータセットのうち、本調査の対象疾患に合致する症例のデータセットを調査用データセットとした。

複数の除外理由に該当する症例はそれぞれの除外理由でカウントした。

採用条件 1：国内の本品提供可能医療機関で治療を受けた症例

採用条件 2：本品の本邦承認日（2019年3月26日）以降に本品を投与した症例

採用条件 3：本品投与前の基本データが得られた症例（Form 4000 完了）

採用条件 4：対象疾患が国内で承認された適応症内であった症例（Form 2402 完了）

採用条件 5：本品投与後の安全性追跡データが得られた症例（Form 4100 完了）

採用条件 6：本品投与後の有効性追跡データが得られた症例（Form 4100 及び Form 2118 完了）

3.3 患者背景

キムリア投与集団での、人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 3-2](#) 示す。

キムリア投与集団 41 例のうち、男性は 53.7%（22 例）、女性は 46.3%（19 例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 63.2（± 8.90）歳、中央値（範囲）は 64.0（37～76）歳であり、40 歳以上 65 歳未満の症例が 51.2%（21 例）、65 歳以上の高齢者が 46.3%（19 例）であった。投与前の ECOG スコアは 82.9%（34 例）が 0、14.6%（6 例）が 1 であった。細胞治療製品採取日から投与日までの期間の平均値（標準偏差）は 85.1（± 25.85）日、中央値（範囲）は 83.0（46～152）日であった。また、本品の投与回数はいずれの症例も 1 回であった。

安全性解析対象集団での、人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 3-3](#) に示す。安全性解析対象集団 26 例の人口統計学的及び他の基準値の特性は、キムリア投与集団と同様であった。

Table 3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（キムリア投与集団 - FL）

	FL N=41
投与時の年齢 (歳)	
症例数	41
平均値 (標準偏差)	63.2 (8.90)
中央値 (最小値 - 最大値)	64.0 (37 - 76)
投与時の年齢 カテゴリー 1 - n (%)	
3 歳未満	0
3 歳以上 ~ 10 歳未満	0
10 歳以上 ~ 18 歳未満	0
18 歳以上	41 (100)
投与時の年齢 カテゴリー 2 - n (%)	
40 歳未満	1 (2.4)
40 歳以上 ~ 65 歳未満	21 (51.2)
65 歳以上	19 (46.3)
投与時の年齢 カテゴリー 3 (小児 - JP) - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	41 (100)

	FL N=41
投与時の年齢 カテゴリー 4 (小児 - EU*) - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	41 (100)
投与時の年齢 カテゴリー 5 (高齢者 - JP) - n (%)	
65 歳未満	22 (53.7)
65 歳以上	19 (46.3)
投与時の年齢 カテゴリー 6 (後期高齢者 - JP) - n (%)	
75 歳未満	39 (95.1)
75 歳以上	2 (4.9)
性別 - n (%)	
男	22 (53.7)
女	19 (46.3)
人種 - n (%)	
アジア系	41 (100)
人種の詳細 - n (%)	
日本人	41 (100)
主な居住国 - n (%)	
日本	41 (100)
投与前の Karnofsky / Lansky スコア - n (%)	
90 又は 100	32 (78.0)
80	3 (7.3)
70 以下	0
不明・未記載	6 (14.6)
投与前の ECOG スコア - n (%)	
0	34 (82.9)
1	6 (14.6)
2	0
3	0
4	1 (2.4)
細胞治療製品採取日から投与日までの期間 (日)	
症例数	41
平均値 (標準偏差)	85.1 (25.85)
中央値 (最小値 - 最大値)	83.0 (46 - 152)

Source: Table DM_T001f

キムリア初回投与時の情報を集計した。

* EU 規制要件の小児の定義に基づき設定した。

Table 3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団 - FL）

	FL N=26
投与時の年齢 (歳)	
症例数	26
平均値 (標準偏差)	62.2 (9.50)
中央値 (最小値 - 最大値)	63.5 (37 - 74)
投与時の年齢 カテゴリー 1 - n (%)	
3 歳未満	0
3 歳以上 ~ 10 歳未満	0
10 歳以上 ~ 18 歳未満	0
18 歳以上	26 (100)
投与時の年齢 カテゴリー 2 - n (%)	
40 歳未満	1 (3.8)
40 歳以上 ~ 65 歳未満	13 (50.0)
65 歳以上	12 (46.2)
投与時の年齢 カテゴリー 3 (小児 - JP) - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	26 (100)
投与時の年齢 カテゴリー 4 (小児 - EU*) - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	26 (100)
投与時の年齢 カテゴリー 5 (高齢者 - JP) - n (%)	
65 歳未満	14 (53.8)
65 歳以上	12 (46.2)
投与時の年齢 カテゴリー 6 (後期高齢者 - JP) - n (%)	
75 歳未満	26 (100)
75 歳以上	0
性別 - n (%)	
男	13 (50.0)
女	13 (50.0)
人種 - n (%)	
アジア系	26 (100)
人種の詳細 - n (%)	
日本人	26 (100)
主な居住国 - n (%)	
日本	26 (100)
投与前の Karnofsky / Lansky スコア - n (%)	
90 又は 100	19 (73.1)
80	2 (7.7)
70 以下	0
不明・未記載	5 (19.2)
投与前の ECOG スコア - n (%)	

	FL N=26
0	21 (80.8)
1	4 (15.4)
2	0
3	0
4	1 (3.8)
細胞治療製品採取日から投与日までの期間 (日)	
症例数	26
平均値 (標準偏差)	84.6 (20.18)
中央値 (最小値 - 最大値)	83.5 (55 - 125)

Source: Table DM_T002f

キムリア初回投与時の情報を集計した。

* EU 規制要件の小児の定義に基づき設定した。

3.4 原疾患の特性

キムリア投与集団の原疾患の特性を Table 3-4 に示す。キムリア投与集団 41 例の原疾患診断時のリンパ腫組織型の分類は、「濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA 濾胞中心リンパ腫)」が 34.1% (14 例)、「濾胞性リンパ腫：混合型、小分割および大細胞 (Grade II 濾胞中心リンパ腫)」が 24.4% (10 例)、「濾胞性リンパ腫：小分割細胞優位型 (Grade I 濾胞中心リンパ腫)」が 17.1% (7 例) 等であった。投与前の疾患状態の分類は、再発が 70.7% (29 例)、形態学的完全寛解が 17.1% (7 例)、初発難治性が 12.2% (5 例) であり、原疾患診断時の年齢の平均値 (標準偏差) は 56.1 (± 9.02) 歳、中央値 (範囲) は 58.0 (34~71) 歳であった。

Table 3-4 原疾患の特性 (キムリア投与集団 - FL)

	FL N=41
原疾患診断時のリンパ腫組織型 - n (%)	
濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA 濾胞中心リンパ腫)	14 (34.1)
濾胞性リンパ腫：混合型、小分割および大細胞 (Grade II 濾胞中心リンパ腫)	10 (24.4)
濾胞性リンパ腫：小分割細胞優位型 (Grade I 濾胞中心リンパ腫)	7 (17.1)
濾胞性リンパ腫：(Grade 不明)	2 (4.9)
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明)	1 (2.4)
濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA か IIIB が明らかでない)	1 (2.4)
濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIB 濾胞中心リンパ腫)	1 (2.4)
不明・未記載	5 (12.2)
投与前のリンパ腫組織型 - n (%)	
濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA 濾胞中心リンパ腫)	15 (36.6)
濾胞性リンパ腫：混合型、小分割および大細胞 (Grade II 濾胞中心リンパ腫)	10 (24.4)
濾胞性リンパ腫：小分割細胞優位型 (Grade I 濾胞中心リンパ腫)	7 (17.1)
濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIB 濾胞中心リンパ腫)	4 (9.8)

	FL N=41
濾胞性リンパ腫： (Grade 不明)	3 (7.3)
濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA か IIIB が明らかでない)	2 (4.9)
原疾患診断時のダブル/トリプルヒット - n (%) [1]	
ダブル/トリプルヒット	0
MYC 再構成 + BCL2 再構成	0
MYC 再構成 + BCL6 再構成	0
MYC 再構成 + BCL2 再構成 + BCL6 再構成	0
どちらでもない	4 (9.8)
不明・未記載	37 (90.2)
投与前の組織学的形質転換 - n (%)	
形質転換なし	38 (92.7)
慢性リンパ性白血病からの形質転換	0
別のリンパ腫組織型 (慢性リンパ性白血病以外) からの形質転換	3 (7.3)
投与前の疾患状態 - n (%)	
初回無治療	0
初回寛解導入不能 - resistant	4 (9.8)
初回寛解導入不能 - sensitive	0
初回寛解導入不能 - sensitivity unknown	1 (2.4)
初回完全寛解	0
第2完全寛解	2 (4.9)
第3以上の完全寛解	5 (12.2)
初回再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む)	0
初回再発 - resistant	2 (4.9)
初回再発 - sensitive	1 (2.4)
初回再発 - sensitivity unknown	1 (2.4)
第2再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む)	2 (4.9)
第2再発 - resistant	1 (2.4)
第2再発 - sensitive	6 (14.6)
第2再発 - sensitivity unknown	0
第3以上の再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む)	1 (2.4)
第3以上の再発 - resistant	4 (9.8)
第3以上の再発 - sensitive	9 (22.0)
第3以上の再発 - sensitivity unknown	2 (4.9)
投与前の疾患状態の分類 - n (%)	
初発難治性	5 (12.2)
再発	29 (70.7)
形態学的完全寛解	7 (17.1)
原疾患診断時の年齢 (歳)	
症例数	41
平均値 (標準偏差)	56.1 (9.02)
中央値 (最小値 - 最大値)	58.0 (34 - 71)

	FL N=41
原疾患診断日から投与日までの期間 (日)	
症例数	41
平均値 (標準偏差)	2561.5 (1795.84)
中央値 (最小値 - 最大値)	2269.0 (183 - 8996)
原疾患診断時の臓器病変のステージ - n (%)	
I	2 (4.9)
II	3 (7.3)
III	11 (26.8)
IV	17 (41.5)
不明・未記載	8 (19.5)
原疾患診断時の全身症状 (B 症状) - n (%)	
いいえ / 無	24 (58.5)
はい / 有	4 (9.8)
不明・未記載	13 (31.7)
原疾患診断時の節外性病変 - n (%)	
いいえ / 無	12 (29.3)
はい / 有	19 (46.3)
骨髄	9 (22.0)
脾臓	5 (12.2)
骨	2 (4.9)
心膜	1 (2.4)
肝臓	1 (2.4)
胸膜	1 (2.4)
副腎	0
心臓	0
消化 (GI) 管	0
皮膚	0
硬膜外腔	0
肺	0
脳	0
脳脊髄液 (CSF)	0
腎臓	0
軟膜病変	0
その他の部位	6 (14.6)
不明・未記載	10 (24.4)

Source: Table DC_T001f

[1] FISH 検査による MYC 再構成, BCL2 再構成及び BCL6 再構成の結果に基づく。

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象集団 26 例に認められた、投与後 100 日以内に発現した有害事象の概要を Table 3-5 に、投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に発現した有害事象の概要を Table 3-6 に、投与後 12 ヶ月超に発現した有害事象の概要を Table 3-7 に、投与後全期間に発現した有害事象の概要を Table 3-8 に示す。なお、発現日が不明・未記載の事象は、投与後全期間の集計を除き、発現時期別集計に含めていない。また、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性は投与後 6 ヶ月までの報告となっていることから、発現時期別集計は投与後 12 ヶ月以内までとした。臨床検査値異常では、血球減少を本品投与時、持続性血球減少を投与後 30 日時点の結果で集計していることから、臨床検査値異常（血球減少及び持続性血球減少）の発現時期別集計は投与後 100 日以内までとした。

投与後 100 日以内

安全性解析対象集団 26 例で投与後 100 日以内のデータが収集された症例 26 例に認められた安全性検討事項の有害事象は、サイトカイン放出症候群 84.6% (22 例)、神経毒性 7.7% (2 例)、低ガンマグロブリン血症 11.5% (3 例)、及び臨床的に重大な感染症 7.7% (2 例) であり、腫瘍崩壊症候群及び二次性悪性腫瘍は認められなかった。その他の毒性は 3.8% (1 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性（投与後 6 ヶ月までの報告）は 7.7% (2 例) であった。また、臨床検査値異常（投与後 100 日以内及び全期間のみ集計）として、血球減少が 92.3% (24 例) [好中球 88.5% (23 例)、血小板 46.2% (12 例)] に、持続性血球減少が 53.8% (14 例) [好中球 38.5% (10 例)、血小板 30.8% (8 例)] に認められた。

投与後 100 日超から 12 ヶ月以内

安全性解析対象集団 26 例で投与後 100 日超から 12 ヶ月以内のデータが収集された症例 20 例に認められた安全性検討事項の有害事象は、低ガンマグロブリン血症 5.0% (1 例) 及び臨床的に重大な感染症 5.0% (1 例) であり、サイトカイン放出症候群、神経毒性、腫瘍崩壊症候群、二次性悪性腫瘍、その他の毒性、及び Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性（投与後 6 ヶ月までの報告）は認められなかった。

投与後 12 ヶ月超

安全性解析対象集団 26 例で投与後 12 ヶ月超のデータが収集された症例 5 例では、安全性検討事項の有害事象は認められなかった。

投与後全期間

安全性解析対象集団 26 例で投与後全期間にデータが収集された症例 26 例に認められた安全性検討事項の有害事象は、サイトカイン放出症候群 84.6% (22 例)、神経毒性 7.7% (2 例)、低ガンマグロブリン血症 50.0% (13 例)、及び臨床的に重大な感染症 11.5% (3 例) であり、腫瘍崩

壊症候群及び二次性悪性腫瘍は認められなかった。その他の毒性は 3.8% (1 例) , Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) は 7.7% (2 例) であった。また, 臨床検査値異常 (投与後 100 日以内及び全期間のみ集計) として, 血球減少が 92.3% (24 例) [好中球 88.5% (23 例) , 血小板 46.2% (12 例)] に, 持続性血球減少が 53.8% (14 例) [好中球 38.5% (10 例) , 血小板 30.8% (8 例)] に認められた。

Table 3-5 有害事象の概要 (安全性解析対象集団 - FL)

発現時期: 投与後 100 日以内

	FL N=26 n (%)
サイトカイン放出症候群	22 (84.6)
神経毒性	2 (7.7)
低ガンマグロブリン血症	3 (11.5)
腫瘍崩壊症候群	0
その他の毒性	1 (3.8)
Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1]	2 (7.7)
心血管	0
Grade 3	0
Grade 4	0
消化器	0
Grade 3	0
Grade 4	0
腎臓	1 (3.8)
Grade 3	0
Grade 4	1 (3.8)
肝臓	0
Grade 3	0
Grade 4	0
肺	1 (3.8)
Grade 3	0
Grade 4	1 (3.8)
筋骨格	0
Grade 3	0
Grade 4	0
神経系	0
Grade 3	0
Grade 4	0
その他	1 (3.8)
Grade 3	1 (3.8)
Grade 4	0
臨床的に重大な感染症	2 (7.7)

発現時期：投与後 100 日以内

	FL N=26 n (%)
細菌感染症	0
真菌感染症	0
ウイルス感染症	1 (3.8)
寄生虫感染症	0
感染症 - その他の微生物	0
感染症 - 微生物不明・未記載	1 (3.8)
二次性悪性腫瘍	0
血球減少 [2]	24 (92.3)
好中球	23 (88.5)
血小板	12 (46.2)
持続性血球減少 [3]	14 (53.8)
好中球	10 (38.5)
血小板	8 (30.8)

Source: Table AE_T001f

N は投与後追跡期間が各発現時期の開始時点よりも長い症例数を示す。

キムリア初回投与日以降に発現した有害事象を集計した。

[1] 最高 Grade に基づいて集計した。なお、臓器毒性の報告は投与後 6 ヶ月までに限られた。

[2] 血球減少（好中球，血小板）は初回投与時に好中球数が $500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) を下回った症例，血小板数が $20 \times 10^9/\text{L}$ を下回った症例を集計した。[3] 持続性血球減少（好中球，血小板）は初回投与後 30 日時点で血球数が一度も回復していなかった症例を集計した（初回投与後 30 日前に死亡した症例は除く）。なお，好中球数の回復は 3 回の検査値が $500/\text{mm}^3$ 以上に到達して持続していた場合とされ，血小板数の回復は $20 \times 10^9/\text{L}$ 以上に到達した場合とされた。

Table 3-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団 - FL）

発現時期：投与後 100 日超～12 ヶ月以内

	FL N=20 n (%)
サイトカイン放出症候群	0
神経毒性	0
低ガンマグロブリン血症	1 (5.0)
腫瘍崩壊症候群	0
その他の毒性	0
Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1]	0
心血管	0
Grade 3	0
Grade 4	0
消化器	0
Grade 3	0
Grade 4	0
腎臓	0
Grade 3	0
Grade 4	0
肝臓	0
Grade 3	0
Grade 4	0
肺	0
Grade 3	0
Grade 4	0
筋骨格	0
Grade 3	0
Grade 4	0
神経系	0
Grade 3	0
Grade 4	0
その他	0
Grade 3	0
Grade 4	0
臨床的に重大な感染症	1 (5.0)
細菌感染症	0
真菌感染症	0
ウイルス感染症	1 (5.0)
寄生虫感染症	0
感染症 - その他の微生物	0
二次性悪性腫瘍	0

発現時期：投与後 100 日超～12 ヶ月以内

	FL N=20 n (%)
血球減少 [2]	--
好中球	--
血小板	--
持続性血球減少 [3]	--
好中球	--
血小板	--

Source: Table AE_T001f

N は投与後追跡期間が各発現時期の開始時点よりも長い症例数を示す。

キムリア初回投与日以降に発現した有害事象を集計した。

[1] 最高 Grade に基づいて集計した。なお、臓器毒性の報告は投与後 6 ヶ月までに限られた。

[2] 血球減少（好中球，血小板）は初回投与時に好中球数が 500 /mm³ (0.5 × 10⁹ /L) を下回った症例，血小板数が 20 × 10⁹ /L を下回った症例を集計した。[3] 持続性血球減少（好中球，血小板）は初回投与後 30 日時点で血球数が一度も回復していなかった症例を集計した（初回投与後 30 日前に死亡した症例は除く）。なお，好中球数の回復は 3 回の検査値が 500 /mm³ 以上に到達して持続していた場合とされ，血小板数の回復は 20 × 10⁹ /L 以上に到達した場合とされた。**Table 3-7 有害事象の概要（安全性解析対象集団 - FL）**

発現時期：投与後 12 ヶ月超

	FL N=5 n (%)
サイトカイン放出症候群	0
神経毒性	0
低ガンマグロブリン血症	0
腫瘍崩壊症候群	0
その他の毒性	0
Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1]	--
心血管	--
Grade 3	--
Grade 4	--
消化器	--
Grade 3	--
Grade 4	--
腎臓	--
Grade 3	--
Grade 4	--
肝臓	--
Grade 3	--
Grade 4	--

発現時期：投与後 12 ヶ月超

	FL N=5 n (%)
肺	--
Grade 3	--
Grade 4	--
筋骨格	--
Grade 3	--
Grade 4	--
神経系	--
Grade 3	--
Grade 4	--
その他	--
Grade 3	--
Grade 4	--
臨床的に重大な感染症	0
細菌感染症	0
真菌感染症	0
ウイルス感染症	0
寄生虫感染症	0
感染症 - その他の微生物	0
二次性悪性腫瘍	0
血球減少 [2]	--
好中球	--
血小板	--
持続性血球減少 [3]	--
好中球	--
血小板	--

Source: Table AE_T001f

N は投与後追跡期間が各発現時期の開始時点よりも長い症例数を示す。

キムリア初回投与日以降に発現した有害事象を集計した。

[1] 最高 Grade に基づいて集計した。なお、臓器毒性の報告は投与後 6 ヶ月までに限られた。

[2] 血球減少（好中球，血小板）は初回投与時に好中球数が $500 /\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9 /\text{L}$) を下回った症例，血小板数が $20 \times 10^9 /\text{L}$ を下回った症例を集計した。[3] 持続性血球減少（好中球，血小板）は初回投与後 30 日時点で血球数が一度も回復していなかった症例を集計した（初回投与後 30 日前に死亡した症例は除く）。なお，好中球数の回復は 3 回の検査値が $500 /\text{mm}^3$ 以上に到達して持続していた場合とされ，血小板数の回復は $20 \times 10^9 /\text{L}$ 以上に到達した場合とされた。

Table 3-8 有害事象の概要（安全性解析対象集団 - FL）

発現時期：投与後全期間

	FL N=26 n (%)
サイトカイン放出症候群	22 (84.6)
神経毒性	2 (7.7)
低ガンマグロブリン血症	13 (50.0)
腫瘍崩壊症候群	0
その他の毒性	1 (3.8)
Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1]	2 (7.7)
心血管	0
Grade 3	0
Grade 4	0
消化器	0
Grade 3	0
Grade 4	0
腎臓	1 (3.8)
Grade 3	0
Grade 4	1 (3.8)
肝臓	0
Grade 3	0
Grade 4	0
肺	1 (3.8)
Grade 3	0
Grade 4	1 (3.8)
筋骨格	0
Grade 3	0
Grade 4	0
神経系	0
Grade 3	0
Grade 4	0
その他	1 (3.8)
Grade 3	1 (3.8)
Grade 4	0
臨床的に重大な感染症	3 (11.5)
細菌感染症	0
真菌感染症	0
ウイルス感染症	2 (7.7)
寄生虫感染症	0
感染症 - その他の微生物	0
感染症 - 微生物不明・未記載	1 (3.8)

発現時期：投与後全期間

	FL N=26 n (%)
二次性悪性腫瘍	0
血球減少 [2]	24 (92.3)
好中球	23 (88.5)
血小板	12 (46.2)
持続性血球減少 [3]	14 (53.8)
好中球	10 (38.5)
血小板	8 (30.8)

Source: Table AE_T001f

Nは投与後追跡期間が各発現時期の開始時点よりも長い症例数を示す。

キムリア初回投与日以降に発現した有害事象を集計した。

[1] 最高 Grade に基づいて集計した。なお、臓器毒性の報告は投与後 6 ヶ月までに限られた。

[2] 血球減少（好中球，血小板）は初回投与時に好中球数が $500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) を下回った症例，血小板数が $20 \times 10^9/\text{L}$ を下回った症例を集計した。[3] 持続性血球減少（好中球，血小板）は初回投与後 30 日時点で血球数が一度も回復していなかった症例を集計した（初回投与後 30 日前に死亡した症例は除く）。なお，好中球数の回復は 3 回の検査値が $500/\text{mm}^3$ 以上に到達して持続していた場合とされ，血小板数の回復は $20 \times 10^9/\text{L}$ 以上に到達した場合とされた。

3.5.2 死亡

安全性解析対象集団 26 例の死亡の状況を [Table 3-9](#) に示す。投与後全期間でデータが収集された症例 26 例のうち 3.8%（1 例）が死亡した。

当該死亡例の主な死因は原疾患（輸注実施対象疾患の再発・持続・進行／増悪）であった。副死因は，サイトカインリリース症候群並びに臓器不全（肺不全及び腎不全）であった。

Table 3-9 死亡（安全性解析対象集団 - FL）

発現時期：投与後全期間

	FL N=26 n (%)
死亡 (死因問わず)	1 (3.8)
主な死因	
原疾患 (輸注実施対象疾患の再発・持続・進行 / 増悪)	1 (3.8)
原疾患以外	0
副死因	
原疾患 (細胞治療実施対象疾患の再発・持続・進行 / 増悪)	0
原疾患以外	1 (3.8)
サイトカインリリース症候群	1 (3.8)
臓器不全	1 (3.8)

発現時期：投与後全期間

	FL N=26 n (%)
肺不全	1 (3.8)
腎不全	1 (3.8)

Source: Table AE_T014f

Nは投与後追跡期間が各発現時期の開始時点よりも長い症例数を示す。

キムリア初回投与日以降に認められた死亡を集計した。

主な死因は単一選択、副死因は複数選択可であった。

3.6 有効性

本報告では、症例データの蓄積状況（症例数、追跡期間）を踏まえ、有効性解析は実施していない。

4 考察

4.1 調査結果の概要及び考察

現時点までに集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 2022年8月26日に再発又は難治性のFLを適応として、効能、効果又は性能に関する製造販売承認事項一部変更の承認を取得し、当該調査単位期間終了日（2024年8月12日）までに41例の症例データを入手した（データカットオフ日：2024年5月13日）。キムリア投与集団は41例、安全性解析対象集団は26例であった。安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性はキムリア投与集団と同様であった。
- キムリア投与集団41例では、男性は53.7%（22例）、女性は46.3%（19例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は63.2（±8.90）歳、中央値（範囲）は64.0（37～76）歳であり、40歳以上65歳未満の症例が51.2%（21例）、65歳以上の高齢者が46.3%（19例）であった。投与前のECOGスコア82.9%（34例）が0、14.6%（6例）が1であった。
- 承認時までの再発又は難治性の成人FL患者を対象とした臨床試験（E2202試験、97例）では、男性は66.0%（64例）、女性は34.0%（33例）、年齢の中央値（範囲）は57.0（29～73）歳、投与前のECOGスコアは56.7%（55例）が0、40.2%（39例）が1、3.1%（3例）が2であった。

4.1.1 安全性

- 安全性解析対象集団26例において、投与後全期間に発現した安全性検討事項の有害事象は、サイトカイン放出症候群84.6%（22例）、神経毒性7.7%（2例）、低ガンマグロブリン血症50.0%（13例）、及び臨床的に重大な感染症11.5%（3例）であり、腫瘍崩壊症候群及び二次性悪性腫瘍は認められなかった。その他の毒性は3.8%（1例）、Grade 3又はGrade 4の臓器

毒性（投与後6ヵ月までの報告）は7.7%（2例）であった。また、臨床検査値異常として、血球減少が92.3%（24例）、持続性血球減少が53.8%（14例）に認められた。

- 承認時までの再発又は難治性の成人FL患者を対象とした臨床試験（E2202試験）での有害事象発現割合は、サイトカイン放出症候群49.5%（48/97例）、重篤な神経系事象11.3%（11/97例）、正常B細胞の持続的枯渇/低ガンマグロブリン血症16.5%（16/97例）、腫瘍崩壊症候群2.1%（2/97例）、感染症49.5% [48/97例、うち重篤な事象は17.5%（17/97例）]、二次性悪性腫瘍（ベクター挿入部位オリゴクローン/単クローン性を含む）4.1%（4/97例）、及び血球減少症を含む血液学的疾患（造血障害による血球減少症）78.4%（76/97例）であった。

安全性のまとめ

- 現時点で得られている本調査のデータは、症例数が少数、かつ安全性解析対象集団で12ヵ月超のデータが得られた症例は5例であり観察期間が短期間、加えて収集項目が限定的であるため臨床試験結果との比較が困難であるが、新たな懸念すべき安全性の問題はなかった。安全性検討事項の有害事象であるサイトカイン放出症候群及び低ガンマグロブリン血症に関して、本調査のデータでは承認時までのデータに比べ発現割合が高い傾向が認められたが、症例数が少数であり、重篤性等の詳細情報は収集されておらず評価に限界がある。サイトカイン放出症候群及び低ガンマグロブリン血症は本品の作用機序から想定される副作用であり、添付文書内でもそれぞれ「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。」の警告及び「患者の状態を十分に観察し、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。」の注意喚起を既に行っている。その他の安全性検討事項の有害事象についても添付文書で注意喚起を行っており、現時点で特段対処すべき問題点はないと判断した。

4.1.2 有効性

該当なし

5 結論

本調査は実施中であり、得られた結果が限定的であるものの、現時点までに収集した情報から追加の措置の必要性はないと考えている。