

**キムリア点滴静注 製造販売後データベース調査
(CCTL019B1401, 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病) 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（CCTL019B1401, 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病）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>

- 2019年3月～2023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 2023年8月改訂（第8版）※ 抜粋

【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

【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。

- (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細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法
 - 1) シクロホスファミド（無水物として） $250\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル $25\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 - 2) シクロホスファミドによるGrade 4^注の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 $90\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
注) GradeはCTCAE v.4.03に準じる。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、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 | 2 |
| 表 一 覧 | 2 |
| 1 調査の要約 | 4 |
| 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 | 14 |
| 3.5 抗腫瘍療法による前治療 | 25 |
| 3.6 リンパ球除去化学療法 | 30 |
| 3.7 キムリア投与後の追跡期間 | 31 |
| 3.8 併発症 | 32 |
| 3.9 安全性 | 33 |
| 3.9.1 有害事象発現状況 | 33 |
| 3.9.2 サイトカイン放出症候群 | 43 |
| 3.9.3 神経毒性 | 46 |
| 3.9.4 低ガンマグロブリン血症 | 49 |
| 3.9.5 腫瘍崩壊症候群 | 51 |
| 3.9.6 その他の毒性 | 51 |
| 3.9.7 Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 | 52 |
| 3.9.8 臨床的に重大な感染症 | 52 |
| 3.9.9 二次性悪性腫瘍 | 55 |
| 3.9.10 移植片対宿主病 | 56 |
| 3.9.11 死亡 | 56 |
| 3.9.12 妊娠 | 58 |
| 3.10 有効性 | 58 |
| 4 考察 | 59 |
| 4.1 調査結果の概要及び考察 | 59 |
| 4.1.1 安全性 | 59 |
| 4.1.2 有効性 | 61 |
| 5 結論 | 61 |

表 一 覧

| | | |
|-----------|--------------------|---|
| Table 3-1 | 症例構成（調査用データセット全症例） | 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） | 10 |
| 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） | 11 |
| Table 3-4 | 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団） | 13 |
| Table 3-5 | 原疾患の特性（キムリア投与集団-ALL） | 15 |
| Table 3-6 | 原疾患の特性（キムリア投与集団-DLBCL） | 18 |
| Table 3-7 | 原疾患の特性（安全性解析対象集団-ALL） | 20 |
| Table 3-8 | 原疾患の特性（安全性解析対象集団-DLBCL） | 23 |
| Table 3-9 | 抗腫瘍療法による前治療（キムリア投与集団-ALL） | 26 |
| Table 3-10 | 抗腫瘍療法による前治療（キムリア投与集団-DLBCL） | 27 |
| Table 3-11 | リンパ球除去化学療法（キムリア投与集団） | 31 |
| Table 3-12 | 追跡期間（安全性解析対象集団） | 32 |
| Table 3-13 | 併発症（キムリア投与集団） | 33 |
| Table 3-14 | 有害事象の概要（安全性解析対象集団） | 36 |
| Table 3-15 | 有害事象の概要（安全性解析対象集団） | 37 |
| Table 3-16 | 有害事象の概要（安全性解析対象集団） | 39 |
| Table 3-17 | 有害事象の概要（安全性解析対象集団） | 41 |
| Table 3-18 | サイトカイン放出症候群（安全性解析対象集団） | 43 |
| Table 3-19 | 神経毒性（安全性解析対象集団） | 46 |
| Table 3-20 | 他の毒性（安全性解析対象集団） | 50 |
| Table 3-21 | 臨床的に重大な感染症（安全性解析対象集団） | 52 |
| Table 3-22 | 死亡（安全性解析対象集団） | 56 |

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（再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫， CD19 陽性再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病， CCTL019B1401） |
| キーワード | 日本， チサゲンレクルユーセル， 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫， CD19 陽性再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病， 非介入試験， 製造販売後データベース調査 |
| 根拠及び背景 | キムリア点滴静注（以下， 本品）は， 遺伝子改変自家免疫細胞を用いた抗がん療法であり， 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。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を， 承認条件として付与された。上記に伴い， 本品が投与された症例を対象に， 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， 製造販売後データベース調査を実施することとした。その後， 2021 年 4 月に製造販売承認事項一部変更承認申請で「CD19 陽性の」が削除され「再発又は難治性の DLBCL」に適応が変更された。さらに， 2022 年 8 月に製造販売承認事項一部変更承認申請で「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」への適応が承認された。 |
| 調査の課題及び目的 | 使用実態下で， 本品を成人の再発又は難治性の DLBCL 及び 25 歳以下の CD19 陽性再発又は難治性の B-ALL に投与したときの， 安全性及び有効性を検討する。 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， 副次評価項目は疾患別に有効性評価項目及び妊娠を設定した。 |
| 調査に用いるデータベースの概要 | CIBMTR が所有するレジストリデータベース（FormsNet3）の日本語版 |
| 調査の対象期間（データ期間） | 本品 1 例目の投与日（2019 年 10 月 30 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 | 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）。 本調査のデータは， CIBMTR が所有するレジストリデータベース（FormsNet3）の日本語版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。 |
| 調査の対象者の範囲 | 選択基準： <ul style="list-style-type: none"> 国内の本品提供可能医療機関で国内承認適応症を対象に本品を投与した患者 除外基準： |

| | |
|--------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ノバルティス社が依頼する介入試験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 | <p>本品が投与された成人の再発又は難治性の DLBCL 患者</p> <p>本品が投与された 25 歳以下の CD19 陽性再発又は難治性の B-ALL 患者</p> |
| 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国内承認適応症を対象に本品（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 | <p>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としており、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。</p> |
| 解析を行う項目及び方法 | <p>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。特に規定しない限り、データは適応症別（B-ALL, DLBCL）に要約する。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、B-ALL 患者を対象に、寛解率、骨髄 MRD 陰性を伴う寛解率、寛解期間、無再発生存期間、無イベント生存期間、及び全生存期間を評価する。また、DLBCL 患者を対象に、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。</p> |
| 結果 | <p>2019 年 3 月 26 日に製造販売承認を取得し、当該調査単位期間終了日（2023 年 8 月 12 日）までに 340 例の症例データを入手した（データカットオフ日：2023 年 5 月 22 日）。キムリア投与集団は 323 例、安全性解析対象集団は 283 例、有効性解析対象集団は 242 例であった。</p> <p>患者背景：</p> <p>安全性解析対象集団の ALL 症例 52 例では、男性は 57.7%（30 例）、女性は 42.3%（22 例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 14.3（±7.45）歳、中央値（範囲）は 15.5（2～25）歳であった。52 例全例が 25 歳以下であり、18 歳未満の症例は 57.7%（30 例）含まれていた。投与前の Karnofsky / Lansky スコアは 90 又は 100 が 73.1%（38 例）、80 が 17.3%（9 例）、70 以下が 9.6%（5 例）であった。</p> <p>安全性解析対象集団の DLBCL 症例 231 例では、男性は 57.6%（133 例）、女性は 42.4%（98 例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 58.0（±10.82）歳、中央値（範囲）は 59.0（20～116）歳であった。40 歳以上 65 歳未満の症例が大半 [67.5%（156 例）] を占めた。65 歳以上の高齢者も 27.7%（64 例）含まれていた。投与前の ECOG スコアは 85.3%（197 例）が 0、12.6%（29 例）が 1 であった。</p> <p>安全性：</p> <p>安全性解析対象集団の ALL 症例 52 例において、投与後全期間に発現した</p> |

| | |
|-----------|---|
| | <p>安全性検討事項の有害事象は、サイトカイン放出症候群 71.2% (37 例)、神経毒性 11.5% (6 例)、低ガンマグロブリン血症 86.5% (45 例)、腫瘍崩壊症候群 7.7% (4 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) 11.5% (6 例)、臨床的に重大な感染症 28.8% (15 例)、及び移植片対宿主病 1.9% (1 例) であり、二次性悪性腫瘍は認められなかった。その他の有害事象では、その他の毒性が 5.8% [3 例: 播種性血管内凝固, pseudo-progression, 及び急性腎不全 (Grade 2) 各 1 例] に認められた。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% (48 例)、持続性血球減少が 57.7% (30 例) に認められた。</p> <p>安全性解析対象集団の DLBCL 症例 231 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 75.3% (174 例)、神経毒性 3.9% (9 例)、低ガンマグロブリン血症 66.7% (154 例)、腫瘍崩壊症候群 0.4% (1 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) 1.7% (4 例)、臨床的に重大な感染症 16.9% (39 例)、二次性悪性腫瘍 1.3% (3 例、うち 1 例は不明・未記載)、及び移植片対宿主病 0.4% (1 例) であった。その他の有害事象では、その他の毒性が 3.5% [8 例: 汎血球減少 2 例、並びに歯肉炎、アミラーゼ上昇 (Grade 4)、Low fibrinogenemia、末梢神経障害、腎障害、腎障害 (Grade 2)、及び肝機能障害各 1 例] に認められた。また、臨床検査値異常として、血球減少が 80.5% (186 例)、持続性血球減少が 54.1% (125 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: 有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p> |
| 結論 | <p>本調査は実施中であり、得られた結果は症例数が少数かつ観察期間が短期間、加えて収集項目が限定的であるものの、現時点までに収集した情報から、新たな懸念すべき安全性の問題はなく、追加の措置の必要性はないと考えている。</p> |
| 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) |
|---------|---|---------------------|
| ALL | Acute Lymphoblastic Leukemia | 急性リンパ芽球性白血病 |
| B-ALL | B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia | B細胞性急性リンパ芽球性白血病 |
| BCR-ABL | breakpoint cluster region gene-Abelson proto- | - |
| CAR | Chimeric Antigen Receptor | キメラ抗原受容体 |
| 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 | - |
| ICANS | Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome | 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 |
| 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 |
| non-GCB | non germinal center B-cell-like | 非胚中心 B細胞型 |

3 結果

3.1 対象患者及び施設数

本品は、2019年3月26日に製造販売承認を取得し、2019年5月22日に薬価収載された。当該調査単位期間（2023年8月12日）における直近のデータカットオフ日（2023年5月22日）までに本調査の対象症例として本品は448例に投与され、そのうち35医療機関（25施設）から340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。

キムリア投与集団は、調査用データセット全症例340例から17例を除外した323例（ALL 67例、DLBCL 256例）であった。除外理由はいずれも採用条件「対象疾患が国内で承認された適応症内であった症例」に抵触したためであった。除外された17例のうち16例は適応外の疾患への本品使用が認められたわけではなく、データカットオフ時点で対象疾患に関するデータ入力が未完了であり、対象疾患を確認するデータが得られていなかったために除外された（これら16例のうち15例では本品投与後の安全性及び有効性追跡データは得られていなかった）。残り1例は、対象疾患が「濾胞性リンパ腫：大細胞優位型（Grade IIIB 濾胞中心リンパ腫）」であり、本調査の対象ではないこと及び濾胞性リンパ腫に対する一部変更承認前に本品が投与された症例であったことから除外された。なお、データカットオフ後、当該症例の疾患に関する情報は医療機関での誤入力であることが判明した。当該症例は、Grade IIIB 濾胞性リンパ腫と DLBCL が併存する組織型であり、DLBCL として治療されたことが医療機関より確認された。

安全性解析対象集団は、キムリア投与集団323例から40例（ALL 15例、DLBCL 25例）を除外した283例（ALL 52例、DLBCL 231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。

有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団283例から41例（ALL 4例、DLBCL 37例）を除外した242例（ALL 48例、DLBCL 194例）であった。除外理由はいずれも採用条件「本品投与後の有効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有効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）

| 解析対象集団 | ALL | DLBCL | 全症例 |
|-------------------------|-----|-------|-----|
| 除外症例 | n | n | n |
| 理由別除外症例 | | | |
| 調査用データセット全症例 | -- | -- | 340 |
| 上記集団からの除外症例 (下記いずれかの理由) | -- | -- | 17 |

| 解析対象集団 | ALL | DLBCL | 全症例 |
|-------------------------|-----|-------|-----|
| 除外症例 | n | n | n |
| 理由別除外症例 | | | |
| 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 | -- | -- | 17 |
| キムリア投与集団 | 67 | 256 | 323 |
| 上記集団からの除外症例 (下記いずれかの理由) | 15 | 25 | 40 |
| 採用条件 5 に抵触 | 15 | 25 | 40 |
| 安全性解析対象集団 | 52 | 231 | 283 |
| 上記集団からの除外症例 (下記いずれかの理由) | 4 | 37 | 41 |
| 採用条件 6 に抵触 | 4 | 37 | 41 |
| 有効性解析対象集団 | 48 | 194 | 242 |

Source: Table AS_T001

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, 原疾患 ALL 又は DLBCL)

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 (ALL：Form 4100 及び Form 2111 完了, DLBCL：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](#) に示す。

キムリア投与集団 323 例のうち、ALL 症例は 67 例、DLBCL 症例は 256 例であった。

ALL 症例 67 例では、男性は 59.7% (40 例)、女性は 40.3% (27 例) であった。本品投与時の年齢の平均値 (標準偏差) は 14.2 (±7.02) 歳、中央値 (範囲) は 15.0 (2~25) 歳であった。67 例全例が 25 歳以下であり、18 歳未満の症例が 62.7% (42 例) 含まれていた。投与前の Karnofsky / Lansky スコアは 76.1% (51 例) が 90 又は 100 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 63.4 (±21.10) 日、中央値 (範囲) は 59.0 (11~160) 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。

DLBCL 症例 256 例では、男性は 57.0% (146 例)、女性は 43.0% (110 例) であった。本品投与時の年齢の平均値 (標準偏差) は 58.1 (±10.68) 歳、中央値 (範囲) は 59.0 (20~116) 歳であった。40 歳以上 65 歳未満の症例が大半 [68.0% (174 例)] を占めたが、65 歳以上の高齢者も 27.3% (70 例) 含まれていた。投与前の ECOG スコアは 85.2% (218 例) が 0、11.7% (30 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 69.3 (±36.02) 日、中央値 (範囲) は 63.0 (34~436) 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 283 例のうち、ALL 症例は 52 例、DLBCL 症例は 231 例であった。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。

有効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 3-4 に示す。有効性解析対象集団 242 例のうち、ALL 症例は 48 例、DLBCL 症例は 194 例であった。人口統計学的及び他の基準値の特性はそれぞれの安全性解析対象集団とほぼ同様であり、特記すべきものはなかった。

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）

| | ALL N=67 | DLBCL N=256 | 全症例 N=323 |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| 投与時の年齢 (歳) | | | |
| 症例数 | 67 | 256 | 323 |
| 平均値 (標準偏差) | 14.2 (7.02) | 58.1 (10.68) | 49.0 (20.43) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 15.0 (2 - 25) | 59.0 (20 - 116) | 56.0 (2 - 116) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 1 - n (%) | | | |
| 3 歳未満 | 3 (4.5) | 0 | 3 (0.9) |
| 3 歳以上 ~ 10 歳未満 | 17 (25.4) | 0 | 17 (5.3) |
| 10 歳以上 ~ 18 歳未満 | 22 (32.8) | 0 | 22 (6.8) |
| 18 歳以上 | 25 (37.3) | 256 (100) | 281 (87.0) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 2 - n (%) | | | |
| 40 歳未満 | 67 (100) | 12 (4.7) | 79 (24.5) |
| 40 歳以上 ~ 65 歳未満 | 0 | 174 (68.0) | 174 (53.9) |
| 65 歳以上 | 0 | 70 (27.3) | 70 (21.7) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 3 (小児 - JP) - n (%) | | | |
| 15 歳未満 | 31 (46.3) | 0 | 31 (9.6) |
| 15 歳以上 | 36 (53.7) | 256 (100) | 292 (90.4) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 4 (小児 - EU*) - n (%) | | | |
| 18 歳未満 | 42 (62.7) | 0 | 42 (13.0) |
| 18 歳以上 | 25 (37.3) | 256 (100) | 281 (87.0) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 5 (高齢者 - JP) - n (%) | | | |
| 65 歳未満 | 67 (100) | 186 (72.7) | 253 (78.3) |
| 65 歳以上 | 0 | 70 (27.3) | 70 (21.7) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 6 (後期高齢者 - JP) - n (%) | | | |
| 75 歳未満 | 67 (100) | 253 (98.8) | 320 (99.1) |
| 75 歳以上 | 0 | 3 (1.2) | 3 (0.9) |
| 性別 - n (%) | | | |
| 男 | 40 (59.7) | 146 (57.0) | 186 (57.6) |
| 女 | 27 (40.3) | 110 (43.0) | 137 (42.4) |
| 人種 - n (%) | | | |
| アジア系 | 67 (100) | 256 (100) | 323 (100) |

| | ALL N=67 | DLBCL N=256 | 全症例 N=323 |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 人種の詳細 - n (%) | | | |
| 日本人 | 66 (98.5) | 256 (100) | 322 (99.7) |
| 中国人 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 主な居住国 - n (%) | | | |
| 日本 | 65 (97.0) | 248 (96.9) | 313 (96.9) |
| 不明・未記載 | 2 (3.0) | 8 (3.1) | 10 (3.1) |
| 投与前の Karnofsky / Lansky スコア - n (%) | | | |
| 90 又は 100 | 51 (76.1) | 218 (85.2) | 269 (83.3) |
| 80 | 10 (14.9) | 26 (10.2) | 36 (11.1) |
| 70 以下 | 6 (9.0) | 6 (2.3) | 12 (3.7) |
| 不明・未記載 | 0 | 6 (2.3) | 6 (1.9) |
| 投与前の ECOG スコア - n (%) | | | |
| 0 | 51 (76.1) | 218 (85.2) | 269 (83.3) |
| 1 | 12 (17.9) | 30 (11.7) | 42 (13.0) |
| 2 | 3 (4.5) | 2 (0.8) | 5 (1.5) |
| 3 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 4 | 0 | 0 | 0 |
| 不明・未記載 | 0 | 6 (2.3) | 6 (1.9) |
| 細胞治療製品採取日から投与日までの期間 (日) | | | |
| 症例数 | 67 | 254 | 321 |
| 平均値 (標準偏差) | 63.4 (21.10) | 69.3 (36.02) | 68.1 (33.52) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 59.0 (11 - 160) | 63.0 (34 - 436) | 62.0 (11 - 436) |
| 不明・未記載 | 0 | 2 | 2 |

Source: Table DM_T001

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)

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------|---------------|-----------------|----------------|
| 投与時の年齢 (歳) | | | |
| 症例数 | 52 | 231 | 283 |
| 平均値 (標準偏差) | 14.3 (7.45) | 58.0 (10.82) | 50.0 (19.80) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 15.5 (2 - 25) | 59.0 (20 - 116) | 57.0 (2 - 116) |
| 投与時の年齢 カテゴリ - n (%) | | | |
| 3 歳未満 | 3 (5.8) | 0 | 3 (1.1) |
| 3 歳以上 ~ 10 歳未満 | 13 (25.0) | 0 | 13 (4.6) |
| 10 歳以上 ~ 18 歳未満 | 14 (26.9) | 0 | 14 (4.9) |
| 18 歳以上 | 22 (42.3) | 231 (100) | 253 (89.4) |

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|-------------------------------------|-------------|----------------|--------------|
| 投与時の年齢 カテゴリー 2 - n (%) | | | |
| 40 歳未満 | 52 (100) | 11 (4.8) | 63 (22.3) |
| 40 歳以上 ~ 65 歳未満 | 0 | 156 (67.5) | 156 (55.1) |
| 65 歳以上 | 0 | 64 (27.7) | 64 (22.6) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 3 (小児 - JP) - n (%) | | | |
| 15 歳未満 | 23 (44.2) | 0 | 23 (8.1) |
| 15 歳以上 | 29 (55.8) | 231 (100) | 260 (91.9) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 4 (小児 - EU*) - n (%) | | | |
| 18 歳未満 | 30 (57.7) | 0 | 30 (10.6) |
| 18 歳以上 | 22 (42.3) | 231 (100) | 253 (89.4) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 5 (高齢者 - JP) - n (%) | | | |
| 65 歳未満 | 52 (100) | 167 (72.3) | 219 (77.4) |
| 65 歳以上 | 0 | 64 (27.7) | 64 (22.6) |
| 投与時の年齢 カテゴリー 6 (後期高齢者 - JP) - n (%) | | | |
| 75 歳未満 | 52 (100) | 228 (98.7) | 280 (98.9) |
| 75 歳以上 | 0 | 3 (1.3) | 3 (1.1) |
| 性別 - n (%) | | | |
| 男 | 30 (57.7) | 133 (57.6) | 163 (57.6) |
| 女 | 22 (42.3) | 98 (42.4) | 120 (42.4) |
| 人種 - n (%) | | | |
| アジア系 | 52 (100) | 231 (100) | 283 (100) |
| 人種の詳細 - n (%) | | | |
| 日本人 | 52 (100) | 231 (100) | 283 (100) |
| 主な居住国 - n (%) | | | |
| 日本 | 50 (96.2) | 223 (96.5) | 273 (96.5) |
| 不明・未記載 | 2 (3.8) | 8 (3.5) | 10 (3.5) |
| 投与前の Karnofsky / Lansky スコア - n (%) | | | |
| 90 又は 100 | 38 (73.1) | 197 (85.3) | 235 (83.0) |
| 80 | 9 (17.3) | 25 (10.8) | 34 (12.0) |
| 70 以下 | 5 (9.6) | 5 (2.2) | 10 (3.5) |
| 不明・未記載 | 0 | 4 (1.7) | 4 (1.4) |
| 投与前の ECOG スコア - n (%) | | | |
| 0 | 38 (73.1) | 197 (85.3) | 235 (83.0) |
| 1 | 11 (21.2) | 29 (12.6) | 40 (14.1) |
| 2 | 2 (3.8) | 1 (0.4) | 3 (1.1) |
| 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 4 | 0 | 0 | 0 |
| 不明・未記載 | 0 | 4 (1.7) | 4 (1.4) |

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 細胞治療製品採取日から投与日までの期間 (日) | | | |
| 症例数 | 52 | 229 | 281 |
| 平均値 (標準偏差) | 62.0 (19.93) | 69.4 (37.36) | 68.0 (34.89) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 57.0 (11 - 160) | 63.0 (34 - 436) | 61.0 (11 - 436) |
| 不明・未記載 | 0 | 2 | 2 |

Source: Table DM_T002

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 3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (有効性解析対象集団)

| | ALL N=48 | DLBCL N=194 | 全症例 N=242 |
|------------------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| 投与時の年齢 (歳) | | | |
| 症例数 | 48 | 194 | 242 |
| 平均値 (標準偏差) | 13.8 (7.48) | 58.5 (10.50) | 49.7 (20.45) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 15.0 (2 - 25) | 59.0 (20 - 116) | 56.5 (2 - 116) |
| 投与時の年齢 カテゴリ 1 - n (%) | | | |
| 3 歳未満 | 3 (6.3) | 0 | 3 (1.2) |
| 3 歳以上 ~ 10 歳未満 | 13 (27.1) | 0 | 13 (5.4) |
| 10 歳以上 ~ 18 歳未満 | 13 (27.1) | 0 | 13 (5.4) |
| 18 歳以上 | 19 (39.6) | 194 (100) | 213 (88.0) |
| 投与時の年齢 カテゴリ 2 - n (%) | | | |
| 40 歳未満 | 48 (100) | 5 (2.6) | 53 (21.9) |
| 40 歳以上 ~ 65 歳未満 | 0 | 130 (67.0) | 130 (53.7) |
| 65 歳以上 | 0 | 59 (30.4) | 59 (24.4) |
| 投与時の年齢 カテゴリ 3 (小児 - JP) - n (%) | | | |
| 15 歳未満 | 23 (47.9) | 0 | 23 (9.5) |
| 15 歳以上 | 25 (52.1) | 194 (100) | 219 (90.5) |
| 投与時の年齢 カテゴリ 4 (小児 - EU*) - n (%) | | | |
| 18 歳未満 | 29 (60.4) | 0 | 29 (12.0) |
| 18 歳以上 | 19 (39.6) | 194 (100) | 213 (88.0) |
| 投与時の年齢 カテゴリ 5 (高齢者 - JP) - n (%) | | | |
| 65 歳未満 | 48 (100) | 135 (69.6) | 183 (75.6) |
| 65 歳以上 | 0 | 59 (30.4) | 59 (24.4) |
| 投与時の年齢 カテゴリ 6 (後期高齢者 - JP) - n (%) | | | |
| 75 歳未満 | 48 (100) | 191 (98.5) | 239 (98.8) |
| 75 歳以上 | 0 | 3 (1.5) | 3 (1.2) |
| 性別 - n (%) | | | |
| 男 | 27 (56.3) | 115 (59.3) | 142 (58.7) |
| 女 | 21 (43.8) | 79 (40.7) | 100 (41.3) |

| | ALL N=48 | DLBCL N=194 | 全症例 N=242 |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 人種 - n (%) | | | |
| アジア系 | 48 (100) | 194 (100) | 242 (100) |
| 人種の詳細 - n (%) | | | |
| 日本人 | 48 (100) | 194 (100) | 242 (100) |
| 主な居住国 - n (%) | | | |
| 日本 | 46 (95.8) | 186 (95.9) | 232 (95.9) |
| 不明・未記載 | 2 (4.2) | 8 (4.1) | 10 (4.1) |
| 投与前の Karnofsky / Lansky スコア - n (%) | | | |
| 90 又は 100 | 35 (72.9) | 166 (85.6) | 201 (83.1) |
| 80 | 8 (16.7) | 21 (10.8) | 29 (12.0) |
| 70 以下 | 5 (10.4) | 4 (2.1) | 9 (3.7) |
| 不明・未記載 | 0 | 3 (1.5) | 3 (1.2) |
| 投与前の ECOG スコア - n (%) | | | |
| 0 | 35 (72.9) | 166 (85.6) | 201 (83.1) |
| 1 | 10 (20.8) | 24 (12.4) | 34 (14.0) |
| 2 | 2 (4.2) | 1 (0.5) | 3 (1.2) |
| 3 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.4) |
| 4 | 0 | 0 | 0 |
| 不明・未記載 | 0 | 3 (1.5) | 3 (1.2) |
| 細胞治療製品採取日から投与日までの期間 (日) | | | |
| 症例数 | 48 | 192 | 240 |
| 平均値 (標準偏差) | 62.4 (20.59) | 71.1 (40.03) | 69.4 (37.10) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 58.0 (11 - 160) | 64.0 (34 - 436) | 63.0 (11 - 436) |
| 不明・未記載 | 0 | 2 | 2 |

Source: Table DM_T003

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

キムリア投与集団での ALL 症例の原疾患の特性を Table 3-5 に示す。ALL 症例 67 例の原疾患の分類は、「B 細胞性リンパ芽球性白血病／リンパ腫，非定型型」が 61.2% (41 例)，「BCR-ABL1 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病／リンパ腫，t(9:22)(q34.1;q11.2)」が 13.4% (9 例)，「KMT2A 再構成 B 細胞性リンパ芽球性白血病／リンパ腫，t(v;11q23.3)」及び「高二倍体性 (51~65 染色体) B 細胞性リンパ芽球性白血病／リンパ腫」が各 7.5% (5 例) 等であった。投与前の疾患状態の分類は，形態学的完全寛解が 49.3% (33 例)，再発が 47.8% (32 例)，初発難治性が 3.0% (2 例) であり，原疾患診断時の年齢の平均値 (標準偏差) は 11.1 (±7.23) 歳，中央値 (範囲) は 12.0 (0~24) 歳であった。

キムリア投与集団での DLBCL 症例の原疾患の特性を Table 3-6 に示す。DLBCL 症例 256 例の投与前のリンパ腫組織型は，「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫活性化 B 細胞タイプ (non-GCB)」が 25.0% (64 例)，「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫胚中心 B 細胞タイプ」が 22.3%

(57 例) , 「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明) 」が 18.8% (48 例) 等であった。投与前の疾患状態の分類は, 再発が 52.7% (135 例) , 初発難治性が 28.5% (73 例) , 形態学的完全寛解が 18.8% (48 例) であり, 原疾患診断時の年齢の平均値 (標準偏差) は 55.4 (± 10.62) 歳, 中央値 (範囲) は 56.0 (19~115) 歳であった。

安全性解析対象集団での ALL 症例の原疾患の特性を Table 3-7 に示す。ALL 症例 52 例の原疾患の分類は, 「B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 非定型型」が 59.6% (31 例) , 「BCR-ABL1 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫, t(9;22)(q34.1;q11.2)」が 13.5% (7 例) , 「KMT2A 再構成 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫, t(v;11q23.3)」が 9.6% (5 例) , 「高二倍体性 (51~65 染色体) B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫」が 7.7% (4 例) 等であった。投与前の疾患状態の分類は, 再発が 50.0% (26 例) , 形態学的完全寛解が 46.2% (24 例) , 初発難治性が 3.8% (2 例) であり, 原疾患診断時の年齢の平均値 (標準偏差) は 11.0 (± 7.63) 歳, 中央値 (範囲) は 12.0 (0~24) 歳であった。

安全性解析対象集団での DLBCL 症例の原疾患の特性を Table 3-8 に示す。DLBCL 症例 231 例の投与前のリンパ腫組織型は, 「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫活性化 B 細胞タイプ (non-GCB) 」が 25.5% (59 例) , 「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫胚中心 B 細胞タイプ」が 22.9% (53 例) , 「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明) 」が 18.6% (43 例) 等であった。投与前の疾患状態の分類は, 再発が 54.5% (126 例) , 初発難治性が 28.6% (66 例) , 形態学的完全寛解が 16.9% (39 例) であり, 原疾患診断時の年齢の平均値 (標準偏差) は 55.4 (± 10.79) 歳, 中央値 (範囲) は 56.0 (19~115) 歳であった。

Table 3-5 原疾患の特性 (キムリア投与集団 - ALL)

| | 全症例 N=67 |
|---|--------------------|
| 原疾患の分類 - n (%) | |
| B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫, 非定型型 | 41 (61.2) |
| BCR-ABL1 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫, t(9;22)(q34.1;q11.2) | 9 (13.4) |
| KMT2A 再構成 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫, t(v;11q23.3) | 5 (7.5) |
| 高二倍体性 (51~65 染色体) B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 5 (7.5) |
| TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (暫定病型) BCR-ABL1 様関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 4 (6.0) 2 (3.0) |
| TCF3-PBX1 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 1 (1.5) |
| 投与前の疾患状態 - n (%) | |
| 初回寛解導入不能 | 2 (3.0) |
| 初回完全寛解 (過去に骨髄又は骨髄外における再発なし) (CRi を含む) | 2 (3.0) |
| 第 2 完全寛解 (CRi を含む) | 14 (20.9) |
| 第 3 以上の完全寛解 (CRi を含む) | 17 (25.4) |
| 初回再発 | 10 (14.9) |
| 第 2 再発 | 17 (25.4) |
| 第 3 以上の再発 | 5 (7.5) |
| 初回無治療 | 0 |

| | 全症例 N=67 |
|--------------------------|-------------------|
| 投与前の疾患状態の分類 - n (%) | |
| 初発難治性 | 2 (3.0) |
| 再発 | 32 (47.8) |
| 形態学的完全寛解 | 33 (49.3) |
| 投与前の完全寛解の MRD 状態 - n (%) | |
| MRD 陰性 | 23 (34.3) |
| MRD 陽性 | 1 (1.5) |
| 検査未実施 | 4 (6.0) |
| 該当しない (完全寛解ならず) | 34 (50.7) |
| 不明・未記載 | 5 (7.5) |
| 原疾患診断時の年齢 (歳) | |
| 症例数 | 67 |
| 平均値 (標準偏差) | 11.1 (7.23) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 12.0 (0 - 24) |
| 原疾患診断日から投与前までの期間 (日) | |
| 症例数 | 67 |
| 平均値 (標準偏差) | 1162.8 (853.41) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 907.0 (72 - 3866) |
| 投与前の骨髄中の芽球 (%) | |
| 症例数 | 46 |
| 平均値 (標準偏差) | 13.3 (29.20) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 0.0 (0 - 99) |
| 不明・未記載 | 21 |
| 投与前の骨髄中の芽球 カテゴリー - n (%) | |
| 0% | 26 (38.8) |
| 0%超 - 5%未満 | 8 (11.9) |
| 5%以上 | 12 (17.9) |
| 不明・未記載 | 21 (31.3) |
| 投与前の骨髄外病変 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 50 (74.6) |
| はい / 有 | 6 (9.0) |
| 軟部組織 (軟部組織腫瘍 / 顆粒球肉腫) | 2 (3.0) |
| 中枢神経系 | 0 |
| 脳 (脳実質) | 0 |
| 脳脊髄液 (CSF) | 0 |
| 皮膚 | 0 |
| 精巣 / 卵巣 | 0 |
| 縦隔 | 0 |
| その他の部位 | 4 (6.0) |
| 不明・未記載 | 11 (16.4) |

| | 全症例 N=67 |
|--|-------------|
| 原疾患の診断から投与前までの間に認められた 11q23 異常 / MLL 再構成 - n (%) | |
| 陰性 | 61 (91.0) |
| 陽性 | 6 (9.0) |
| 原疾患の診断から投与前までの間に認められたフィラデルフィア染色体異常 - n (%) | |
| 陰性 | 57 (85.1) |
| 陽性 | 10 (14.9) |
| 基礎疾患 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 61 (91.0) |
| はい / 有 | 6 (9.0) |
| Down 症候群 | 4 (6.0) |
| Bloom 症候群 | 0 |
| Fanconi 貧血 | 0 |
| 再生不良性貧血 | 0 |
| その他の基礎疾患 | 2 (3.0) |

Source: Table DC_T001a

Table 3-6 原疾患の特性 (キムリア投与集団 - DLBCL)

| | 全症例 N=256 |
|--|--------------|
| 原疾患診断時のリンパ腫組織型 - n (%) | |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫活性化 B 細胞タイプ (non-GCB) | 64 (25.0) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫胚中心 B 細胞タイプ | 57 (22.3) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明) | 48 (18.8) |
| 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) | 7 (2.7) |
| 濾胞性リンパ腫：(Grade 不明) | 6 (2.3) |
| MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 | 5 (2.0) |
| 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) | 5 (2.0) |
| 濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA 濾胞中心リンパ腫) | 2 (0.8) |
| 濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIB 濾胞中心リンパ腫) | 2 (0.8) |
| その他の B 細胞リンパ腫 | 1 (0.4) |
| 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 | 1 (0.4) |
| 節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫 (MALT) | 1 (0.4) |
| 節性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (±単球様 B 細胞) | 1 (0.4) |
| 不明・未記載 | 56 (21.9) |
| 投与前のリンパ腫組織型 - n (%) | |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫胚中心 B 細胞タイプ | 87 (34.0) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫活性化 B 細胞タイプ (non-GCB) | 80 (31.3) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明) | 79 (30.9) |
| MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 | 5 (2.0) |
| 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 | 2 (0.8) |
| 高悪性度 B 細胞リンパ腫、非定型型 | 2 (0.8) |
| 慢性炎症に伴う DLBCL | 1 (0.4) |
| 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 | 2 (0.8) |
| MYC 再構成 + BCL2 再構成 | 1 (0.4) |
| MYC 再構成 + BCL6 再構成 | 1 (0.4) |
| MYC 再構成 + BCL2 再構成 + BCL6 再構成 | 0 |
| どちらでもない | 32 (12.5) |
| 不明・未記載 | 222 (86.7) |
| 投与前の組織学的形質転換 - n (%) | |
| 形質転換なし | 203 (79.3) |
| 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 | 53 (20.7) |

| | 全症例 N=256 |
|-------------------------------------|-------------------|
| 投与前の疾患状態 - n (%) | |
| 初回無治療 | 0 |
| 初回寛解導入不能 - resistant | 33 (12.9) |
| 初回寛解導入不能 - sensitive | 25 (9.8) |
| 初回寛解導入不能 - sensitivity unknown | 15 (5.9) |
| 初回完全寛解 | 4 (1.6) |
| 第2完全寛解 | 13 (5.1) |
| 第3以上の完全寛解 | 31 (12.1) |
| 初回再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む) | 5 (2.0) |
| 初回再発 - resistant | 26 (10.2) |
| 初回再発 - sensitive | 17 (6.6) |
| 初回再発 - sensitivity unknown | 8 (3.1) |
| 第2再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む) | 11 (4.3) |
| 第2再発 - resistant | 19 (7.4) |
| 第2再発 - sensitive | 12 (4.7) |
| 第2再発 - sensitivity unknown | 9 (3.5) |
| 第3以上の再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む) | 2 (0.8) |
| 第3以上の再発 - resistant | 10 (3.9) |
| 第3以上の再発 - sensitive | 8 (3.1) |
| 第3以上の再発 - sensitivity unknown | 8 (3.1) |
| 投与前の疾患状態の分類 - n (%) | |
| 初発難治性 | 73 (28.5) |
| 再発 | 135 (52.7) |
| 形態学的完全寛解 | 48 (18.8) |
| 原疾患診断時の年齢 (歳) | |
| 症例数 | 256 |
| 平均値 (標準偏差) | 55.4 (10.62) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 56.0 (19 - 115) |
| 原疾患診断日から投与前までの期間 (日) | |
| 症例数 | 256 |
| 平均値 (標準偏差) | 971.1 (1082.74) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 545.5 (12 - 8981) |
| 原疾患診断時の臓器病変のステージ - n (%) | |
| I | 18 (7.0) |
| II | 24 (9.4) |
| III | 26 (10.2) |
| IV | 116 (45.3) |
| 不明・未記載 | 72 (28.1) |
| 原疾患診断時の全身症状 (B症状) - n (%) | |
| いいえ / 無 | 97 (37.9) |
| はい / 有 | 44 (17.2) |
| 不明・未記載 | 115 (44.9) |

| | 全症例 N=256 |
|----------------------|--------------|
| 原疾患診断時の節外性病変 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 56 (21.9) |
| はい / 有 | 124 (48.4) |
| 消化 (GI) 管 | 34 (13.3) |
| 骨髄 | 32 (12.5) |
| 脾臓 | 17 (6.6) |
| 骨 | 16 (6.3) |
| 肺 | 11 (4.3) |
| 皮膚 | 9 (3.5) |
| 肝臓 | 8 (3.1) |
| 副腎 | 7 (2.7) |
| 胸膜 | 7 (2.7) |
| 脳 | 5 (2.0) |
| 腎臓 | 4 (1.6) |
| 軟膜病変 | 2 (0.8) |
| 脳脊髄液 (CSF) | 1 (0.4) |
| 心膜 | 0 |
| 心臓 | 0 |
| 硬膜外腔 | 0 |
| その他の部位 | 37 (14.5) |
| 不明・未記載 | 76 (29.7) |

Source: Table DC_T005d

[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。

Table 3-7 原疾患の特性 (安全性解析対象集団 - ALL)

| | 全症例 N=52 |
|--|-------------|
| 原疾患の分類 - n (%) | |
| B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫、非定型型 | 31 (59.6) |
| BCR-ABL1 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫、t(9;22)(q34.1;q11.2) | 7 (13.5) |
| KMT2A 再構成 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫、t(v;11q23.3) | 5 (9.6) |
| 高二倍体性 (51~65 染色体) B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 4 (7.7) |
| TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 3 (5.8) |
| TCF3-PBX1 関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 1 (1.9) |
| (暫定病型) BCR-ABL1 様関連 B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 | 1 (1.9) |

| | 全症例 N=52 |
|---------------------------------------|--------------------|
| 投与前の疾患状態 - n (%) | |
| 初回寛解導入不能 | 2 (3.8) |
| 初回完全寛解 (過去に骨髄又は骨髄外における再発なし) (CRi を含む) | 0 |
| 第 2 完全寛解 (CRi を含む) | 11 (21.2) |
| 第 3 以上の完全寛解 (CRi を含む) | 13 (25.0) |
| 初回再発 | 10 (19.2) |
| 第 2 再発 | 13 (25.0) |
| 第 3 以上の再発 | 3 (5.8) |
| 初回無治療 | 0 |
| 投与前の疾患状態の分類 - n (%) | |
| 初発難治性 | 2 (3.8) |
| 再発 | 26 (50.0) |
| 形態学的完全寛解 | 24 (46.2) |
| 投与前の完全寛解の MRD 状態 - n (%) | |
| MRD 陰性 | 19 (36.5) |
| MRD 陽性 | 1 (1.9) |
| 検査未実施 | 3 (5.8) |
| 該当しない (完全寛解ならず) | 28 (53.8) |
| 不明・未記載 | 1 (1.9) |
| 原疾患診断時の年齢 (歳) | |
| 症例数 | 52 |
| 平均値 (標準偏差) | 11.0 (7.63) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 12.0 (0 - 24) |
| 原疾患診断日から投与日までの期間 (日) | |
| 症例数 | 52 |
| 平均値 (標準偏差) | 1230.0 (897.77) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 1042.5 (72 - 3866) |
| 投与前の骨髄中の芽球 (%) | |
| 症例数 | 40 |
| 平均値 (標準偏差) | 15.2 (30.89) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 0.0 (0 - 99) |
| 不明・未記載 | 12 |
| 投与前の骨髄中の芽球 カテゴリー - n (%) | |
| 0% | 22 (42.3) |
| 0%超 - 5%未満 | 6 (11.5) |
| 5%以上 | 12 (23.1) |
| 不明・未記載 | 12 (23.1) |

| | 全症例 N=52 |
|--|-------------|
| 投与前の骨髄外病変 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 43 (82.7) |
| はい / 有 | 5 (9.6) |
| 軟部組織 (軟部組織腫瘍 / 顆粒球肉腫) | 2 (3.8) |
| 中枢神経系 | 0 |
| 脳 (脳実質) | 0 |
| 脳脊髄液 (CSF) | 0 |
| 皮膚 | 0 |
| 精巣 / 卵巣 | 0 |
| 縦隔 | 0 |
| その他の部位 | 3 (5.8) |
| 不明・未記載 | 4 (7.7) |
| 原疾患の診断から投与前までの間に認められた 11q23 異常 / MLL 再構成 - n (%) | |
| 陰性 | 46 (88.5) |
| 陽性 | 6 (11.5) |
| 原疾患の診断から投与前までの間に認められたフィラデルフィア染色体異常 - n (%) | |
| 陰性 | 44 (84.6) |
| 陽性 | 8 (15.4) |
| 基礎疾患 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 49 (94.2) |
| はい / 有 | 3 (5.8) |
| Down 症候群 | 3 (5.8) |
| Bloom 症候群 | 0 |
| Fanconi 貧血 | 0 |
| 再生不良性貧血 | 0 |
| その他の基礎疾患 | 0 |

Source: Table DC_T002a

Table 3-8 原疾患の特性（安全性解析対象集団 - DLBCL）

| | 全症例 N=231 |
|--|--------------|
| 原疾患診断時のリンパ腫組織型 - n (%) | |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫活性化 B 細胞タイプ (non-GCB) | 59 (25.5) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫胚中心 B 細胞タイプ | 53 (22.9) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明) | 43 (18.6) |
| 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) | 7 (3.0) |
| 濾胞性リンパ腫：(Grade 不明) | 6 (2.6) |
| MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 | 5 (2.2) |
| 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) | 5 (2.2) |
| 濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIA 濾胞中心リンパ腫) | 2 (0.9) |
| 濾胞性リンパ腫：大細胞優位型 (Grade IIIB 濾胞中心リンパ腫) | 2 (0.9) |
| その他の B 細胞リンパ腫 | 1 (0.4) |
| 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 | 1 (0.4) |
| 節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫 (MALT) | 1 (0.4) |
| 節性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (±単球様 B 細胞) | 1 (0.4) |
| 不明・未記載 | 45 (19.5) |
| 投与前のリンパ腫組織型 - n (%) | |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫胚中心 B 細胞タイプ | 77 (33.3) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫活性化 B 細胞タイプ (non-GCB) | 73 (31.6) |
| びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (起始細胞不明) | 71 (30.7) |
| MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 | 5 (2.2) |
| 中枢神経原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 | 2 (0.9) |
| 高悪性度 B 細胞リンパ腫、非定型型 | 2 (0.9) |
| 慢性炎症に伴う DLBCL | 1 (0.4) |
| 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 | 2 (0.9) |
| MYC 再構成 + BCL2 再構成 | 1 (0.4) |
| MYC 再構成 + BCL6 再構成 | 1 (0.4) |
| MYC 再構成 + BCL2 再構成 + BCL6 再構成 | 0 |
| どちらでもない | 31 (13.4) |
| 不明・未記載 | 198 (85.7) |
| 投与前の組織学的形質転換 - n (%) | |
| 形質転換なし | 182 (78.8) |
| 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 | 49 (21.2) |

| | 全症例 N=231 |
|-------------------------------------|-------------------|
| 投与前の疾患状態 - n (%) | |
| 初回無治療 | 0 |
| 初回寛解導入不能 - resistant | 30 (13.0) |
| 初回寛解導入不能 - sensitive | 21 (9.1) |
| 初回寛解導入不能 - sensitivity unknown | 15 (6.5) |
| 初回完全寛解 | 3 (1.3) |
| 第2完全寛解 | 11 (4.8) |
| 第3以上の完全寛解 | 25 (10.8) |
| 初回再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む) | 4 (1.7) |
| 初回再発 - resistant | 24 (10.4) |
| 初回再発 - sensitive | 14 (6.1) |
| 初回再発 - sensitivity unknown | 8 (3.5) |
| 第2再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む) | 11 (4.8) |
| 第2再発 - resistant | 18 (7.8) |
| 第2再発 - sensitive | 11 (4.8) |
| 第2再発 - sensitivity unknown | 9 (3.9) |
| 第3以上の再発 - untreated (骨髄又は骨髄外の再発を含む) | 2 (0.9) |
| 第3以上の再発 - resistant | 10 (4.3) |
| 第3以上の再発 - sensitive | 8 (3.5) |
| 第3以上の再発 - sensitivity unknown | 7 (3.0) |
| 投与前の疾患状態の分類 - n (%) | |
| 初発難治性 | 66 (28.6) |
| 再発 | 126 (54.5) |
| 形態学的完全寛解 | 39 (16.9) |
| 原疾患診断時の年齢 (歳) | |
| 症例数 | 231 |
| 平均値 (標準偏差) | 55.4 (10.79) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 56.0 (19 - 115) |
| 原疾患診断日から投与前までの期間 (日) | |
| 症例数 | 231 |
| 平均値 (標準偏差) | 941.3 (983.39) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 529.0 (12 - 6094) |
| 原疾患診断時の臓器病変のステージ - n (%) | |
| I | 15 (6.5) |
| II | 23 (10.0) |
| III | 24 (10.4) |
| IV | 109 (47.2) |
| 不明・未記載 | 60 (26.0) |
| 原疾患診断時の全身症状 (B症状) - n (%) | |
| いいえ / 無 | 91 (39.4) |
| はい / 有 | 42 (18.2) |
| 不明・未記載 | 98 (42.4) |

| | 全症例 N=231 |
|----------------------|--------------|
| 原疾患診断時の節外性病変 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 50 (21.6) |
| はい / 有 | 117 (50.6) |
| 消化 (GI) 管 | 32 (13.9) |
| 骨髄 | 32 (13.9) |
| 脾臓 | 17 (7.4) |
| 骨 | 15 (6.5) |
| 肺 | 10 (4.3) |
| 皮膚 | 9 (3.9) |
| 肝臓 | 8 (3.5) |
| 副腎 | 7 (3.0) |
| 胸膜 | 7 (3.0) |
| 脳 | 5 (2.2) |
| 腎臓 | 4 (1.7) |
| 軟膜病変 | 2 (0.9) |
| 脳脊髄液 (CSF) | 1 (0.4) |
| 心膜 | 0 |
| 心臓 | 0 |
| 硬膜外腔 | 0 |
| その他の部位 | 34 (14.7) |
| 不明・未記載 | 64 (27.7) |

Source: Table DC_T006d

[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 抗腫瘍療法による前治療

キムリア投与集団での ALL 症例 67 例の抗腫瘍療法による前治療を Table 3-9 に示す。造血細胞移植による前治療を受けた症例は 58.2% (39 例) で、その回数は 1 回が 19.4% (13 例)、2 回が 3.0% (2 例)、不明・未記載が 35.8% (24 例) であった。造血細胞移植及び手術以外の前治療は、あり 68.7% (46 例)、なし 14.9% (10 例)、及び不明・未記載 16.4% (11 例) であった。造血細胞移植及び手術以外の前治療の内訳は、全身治療 68.7% (46 例)、脊髄腔内治療 59.7% (40 例)、放射線治療 7.5% (5 例)、及び細胞治療 (CAR-T 細胞等) 1.5% (1 例) であった。全身治療による前治療のライン数は、1 が 68.7% (46 例)、不明・未記載が 16.4% (11 例) で、最も多かった全身治療レジメンは化学療法 61.2% (41 例) で、次いでブリナツモマブ (プリンサイト) 16.4% (11 例)、イノツズマブ 10.4% (7 例) であった。

キムリア投与集団での DLBCL 症例 256 例の抗腫瘍療法による前治療を Table 3-10 に示す。造血細胞移植による前治療を受けた症例は 38.7% (99 例) で、その回数は 1 回が 18.0% (46 例)、不明・未記載が 21.1% (54 例) であった。造血細胞移植以外の前治療は、あり 77.3% (198 例)、なし 2.7% (7 例)、及び不明・未記載 19.9% (51 例) であった。造血細胞移植以外の前治療の内訳は、全身治療 (内容問わず) 76.6% (196 例)、全身治療 (標準治療レジメン、追加治療の有

無問わず) 73.0% (187 例), 全身治療 (標準治療レジメンの 1 つとして報告されていない薬剤又は標準治療レジメンに追加された薬剤) 48.4% (124 例), 放射線治療 21.1% (54 例), 脊髄腔内治療 17.2% (44 例), 手術 3.5% (9 例), 細胞治療 (CAR-T 細胞等) 3.1% (8 例), 並びに眼内治療及びフォトフェレーシス各 0.4% (1 例) であった。全身治療による前治療のライン数は, 1 が 31.6% (81 例), 2 が 5.5% (14 例), 3 以上 39.5% (101 例), 不明・未記載 19.9% (51 例) であり, 最も多かった全身治療 (標準治療レジメン, 追加治療の有無問わず) は R-CHOP (リタキサン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾン) 53.9% (138 例), 次いで R-ESHAP (リツキシマブ, エトポシド, シタラビン, シスプラチン) 18.4% (47 例) であった。

Table 3-9 抗腫瘍療法による前治療 (キムリア投与集団 - ALL)

| | 全症例 N=67 |
|--------------------------|-------------|
| 造血細胞移植による前治療 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 28 (41.8) |
| はい / 有 | 39 (58.2) |
| 造血細胞移植による前治療の回数 - n (%) | |
| 0 | 28 (41.8) |
| 1 | 13 (19.4) |
| 2 | 2 (3.0) |
| 3 以上 | 0 |
| 不明・未記載 | 24 (35.8) |
| 造血細胞移植による前治療の細胞源 - n (%) | |
| 造血細胞移植なし | 28 (41.8) |
| 自家 | 0 |
| 同種 | 15 (22.4) |
| 自家及び同種 | 0 |
| 不明・未記載 | 24 (35.8) |
| 細胞治療による前治療 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 66 (98.5) |
| はい / 有 | 1 (1.5) |
| CAR-T 細胞治療 | 0 |
| その他の細胞治療 | 0 |
| 不明・未記載 | 1 (1.5) |
| 全身治療による前治療のライン数 | |
| 症例数 | 56 |
| 平均値 (標準偏差) | 0.8 (0.39) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 1.0 (0 - 1) |
| 不明・未記載 | 11 |

| | 全症例 N=67 |
|-------------------------------|-------------|
| 全身治療による前治療のライン数 カテゴリー - n (%) | |
| 0 | 10 (14.9) |
| 1 | 46 (68.7) |
| 2 | 0 |
| 3以上 | 0 |
| 不明・未記載 | 11 (16.4) |
| 前治療 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 10 (14.9) |
| はい / 有 | 46 (68.7) |
| 脊髄腔内治療 | 40 (59.7) |
| 全身治療 | 46 (68.7) |
| 化学療法 | 41 (61.2) |
| ブリナツモマブ (プリンサイト) | 11 (16.4) |
| イノツズマブ | 7 (10.4) |
| ダサチニブ (スプリセル) | 4 (6.0) |
| イマチニブ (グリベック) | 1 (1.5) |
| ポナチニブ (アイクルシグ) | 1 (1.5) |
| リツキシマブ (リツキサン) | 1 (1.5) |
| その他の全身投与された薬剤 | 5 (7.5) |
| 放射線治療 | 5 (7.5) |
| 細胞治療 (CAR-T 細胞など) | 1 (1.5) |
| 不明・未記載 | 11 (16.4) |

Source: Table PM_T001a

キムリア初回投与前の情報を集計した。

Table 3-10 抗腫瘍療法による前治療 (キムリア投与集団 - DLBCL)

| | 全症例 N=256 |
|-------------------------|--------------|
| 造血細胞移植による前治療 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 156 (60.9) |
| はい / 有 | 99 (38.7) |
| 不明・未記載 | 1 (0.4) |
| 造血細胞移植による前治療の回数 - n (%) | |
| 0 | 156 (60.9) |
| 1 | 46 (18.0) |
| 2 | 0 |
| 3以上 | 0 |
| 不明・未記載 | 54 (21.1) |

| | 全症例 N=256 |
|-------------------------------|--------------|
| 造血細胞移植による前治療の細胞源 - n (%) | |
| 造血細胞移植なし | 156 (60.9) |
| 自家 | 51 (19.9) |
| 同種 | 0 |
| 自家及び同種 | 0 |
| 不明・未記載 | 49 (19.1) |
| 細胞治療による前治療 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 254 (99.2) |
| はい / 有 | 2 (0.8) |
| CAR-T 細胞治療 | 0 |
| その他の細胞治療 | 0 |
| 不明・未記載 | 2 (0.8) |
| 全身治療による前治療のライン数 | |
| 症例数 | 205 |
| 平均値 (標準偏差) | 2.5 (1.85) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 2.0 (0 - 12) |
| 不明・未記載 | 51 |
| 全身治療による前治療のライン数 カテゴリー - n (%) | |
| 0 | 9 (3.5) |
| 1 | 81 (31.6) |
| 2 | 14 (5.5) |
| 3 以上 | 101 (39.5) |
| 不明・未記載 | 51 (19.9) |

| | 全症例 N=256 |
|--|--------------|
| 前治療 - n (%) | |
| いいえ / 無 | 7 (2.7) |
| はい / 有 | 198 (77.3) |
| 全身治療 (内容問わず) | 196 (76.6) |
| 全身治療 (標準治療レジメン, 追加治療の有無問わず) | 187 (73.0) |
| R-CHOP (リタキサン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) | 138 (53.9) |
| R-ESHAP (リツキシマブ、エトポシド、シタラビン、シスプラチン) | 47 (18.4) |
| R-DA-EPOCH (リツキシマブ、エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシン) | 39 (15.2) |
| R-GDP (リツキシマブ、ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン) | 38 (14.8) |
| DeVIC (デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン) | 37 (14.5) |
| BR (ベンダムスチン、リタキサン) | 17 (6.6) |
| R-ICE (リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) | 17 (6.6) |
| ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾン、シタラビン、シスプラチン) | 6 (2.3) |
| R-CVP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン) | 6 (2.3) |
| DA-EPOCH (エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシン) | 5 (2.0) |
| GDP (ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン) | 5 (2.0) |
| R-HD-MTX・ARA-C (リツキシマブ、高用量メトトレキサート、高用量シタラビン) | 5 (2.0) |
| R-MPV (リツキシマブ、高用量メトトレキサート、プロカルバジン、ビンクリスチン) | 4 (1.6) |
| ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) | 3 (1.2) |
| R-DHAP (リツキシマブ、デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン) | 3 (1.2) |
| HD-MTX・ARA-C (高用量メトトレキサートおよび高用量シタラビン) | 2 (0.8) |
| R-CHOEP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン) | 2 (0.8) |
| CHOEP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン) | 1 (0.4) |
| CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) | 1 (0.4) |
| DHAP (デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン) | 1 (0.4) |
| Hyper-CVAD (シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン) | 1 (0.4) |
| R-Hyper-CVAD と R-シタラビン+メトトレキサートの交互投与 | 1 (0.4) |
| R-Hyper-CVAD (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン) | 1 (0.4) |
| SMILE (ステロイド、メトトレキサート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ、エトポシド) | 1 (0.4) |
| 不明・未記載 | 1 (0.4) |
| 全身治療 (標準治療レジメンの1つとして報告されていない薬剤又は標準治療レジメンに追加された薬剤) | 124 (48.4) |
| Rituximab : リツキシマブ (リツキサン) | 93 (36.3) |
| Etoposide : エトポシド (VP-16、ベプシド) | 79 (30.9) |
| Cyclophosphamide : シクロホスファミド (エンドキサン) | 78 (30.5) |
| Cytarabine : シタラビン (Ara-C) | 48 (18.8) |

| | 全症例 N=256 |
|--|--------------|
| Vincristine : ビンクリスチン (VCR、オンコビン) | 39 (15.2) |
| Doxorubicin : ドキソルビシン (アドリアマイシン) | 36 (14.1) |
| Gemcitabine : ゲムシタビン (ジェムザール) | 23 (9.0) |
| Carboplatin : カルボプラチン | 22 (8.6) |
| Corticosteroids : コルチコステロイド | 22 (8.6) |
| Cisplatin : シスプラチン (シスプラチン、ブリプラチン、CDDP) | 21 (8.2) |
| High-dose Cytarabine : 高用量シタラビン (Ara-C) | 20 (7.8) |
| Bendamustine : ベンダムスチン (トレアキシ) | 13 (5.1) |
| Ifosfamide : イホスファミド (イホマイド) | 12 (4.7) |
| High-dose Methotrexate : 高用量メトトレキサート (静脈内投与>2.5 gm/m ² と定義) | 11 (4.3) |
| Obinutuzumab : オビヌツズマブ (ガザイバ) | 6 (2.3) |
| Methotrexate : メトトレキサート (MTX) | 2 (0.8) |
| Procarbazine : プロカルバジン | 2 (0.8) |
| Fludarabine : フルダラビン (フルダラ) | 1 (0.4) |
| Lenalidomide : レナリドミド (レブラミド) | 1 (0.4) |
| Mitoxantrone : ミトキサントロン (ノバントロン) | 1 (0.4) |
| Vinblastine : ビンブラスチン (エクザール, VLB) | 1 (0.4) |
| その他の全身投与された薬剤 | 72 (28.1) |
| 脊髄腔内治療 | 44 (17.2) |
| 眼内治療 | 1 (0.4) |
| 放射線治療 | 54 (21.1) |
| 手術 | 9 (3.5) |
| フォトフェレーシス | 1 (0.4) |
| 細胞治療 (CAR-T 細胞など) | 8 (3.1) |
| 不明・未記載 | 51 (19.9) |

Source: Table PM_T005d

キムリア初回投与前の情報を集計した。

3.6 リンパ球除去化学療法

キムリア投与集団での ALL 症例及び DLBCL 症例のキムリア投与前処置としてのリンパ球除去化学療法の状況を [Table 3-11](#) に示す。リンパ球除去化学療法として主に Cyclophosphamide : シクロホスファミド (エンドキサン) + Fludarabine : フルダラビンが用いられていた [全症例の 82.7% (267/323 例) : ALL 71.6% (48/67 例) , DLBCL 85.5% (219/256 例)] 。

Table 3-11 リンパ球除去化学療法（キムリア投与集団）

| | ALL N=67 n (%) | DLBCL N=256 n (%) | 全症例 N=323 n (%) |
|--|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| リンパ球除去化学療法 | | | |
| いいえ / 無 | 0 | 4 (1.6) | 4 (1.2) |
| はい / 有 | 67 (100) | 252 (98.4) | 319 (98.8) |
| Cyclophosphamide : シクロホスファミド (エンドキサン) + Fludarabine : フルダラビン | 48 (71.6) | 219 (85.5) | 267 (82.7) |
| Bendamustine : ベンダムスチン (トレアキシソ) | 0 | 18 (7.0) | 18 (5.6) |
| Fludarabine : フルダラビン | 8 (11.9) | 7 (2.7) | 15 (4.6) |
| Cyclophosphamide : シクロホスファミド (エンドキサン) | 0 | 4 (1.6) | 4 (1.2) |
| Carboplatin : カルボプラチン + Etoposide : エトポシド (VP-16、 ベプシド) + Ifosfamide : イホスファミド + その他の薬剤 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| Clofarabine : クロファラビン (エボルトラ) + その他の薬剤 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.3) |
| Cytarabine : シタラビン (Ara-C) + Etoposide : エトポシド (VP-16、ベプシド) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.3) |
| Cytarabine : シタラビン (Ara-C) + Fludarabine : フルダラビン | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| Cytarabine : シタラビン (Ara-C) + その他の薬剤 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| その他の薬剤 | 9 (13.4) | 1 (0.4) | 10 (3.1) |

Source: Table LD_T001

キムリア初回投与前の情報を集計した。

3.7 キムリア投与後の追跡期間

安全性解析対象集団でのキムリア投与後の追跡期間を [Table 3-12](#) に示す。

追跡期間の中央値（範囲）は、ALL 症例及び DLBCL 症例でそれぞれ 9.5（1～39）ヵ月及び 8.2（0～37）ヵ月であった。ALL 症例では追跡期間 6 ヶ月未満が 32.7%（17 例）、6 ヶ月以上 12 ヶ月未満が 23.1%（12 例）、12 ヶ月以上 24 ヶ月未満が 34.6%（18 例）、24 ヶ月以上が 9.6%（5 例）であり、DLBCL 症例では追跡期間 6 ヶ月未満が 39.4%（91 例）、6 ヶ月以上 12 ヶ月未満が 20.3%（47 例）、12 ヶ月以上 24 ヶ月未満が 30.7%（71 例）、24 ヶ月以上が 9.5%（22 例）であった。

Table 3-12 追跡期間（安全性解析対象集団）

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|-----------------------------|---------------|----------------|---------------|
| データカットオフ日までの期間 (ヵ月) | | | |
| 症例数 | 52 | 231 | 283 |
| 平均値 (標準偏差) | 25.7 (9.59) | 27.0 (7.61) | 26.7 (8.01) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 25.0 (6 - 41) | 26.4 (12 - 43) | 26.0 (6 - 43) |
| データカットオフ日までの期間 カテゴリ - n (%) | | | |
| 6 ヶ月未満 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 6 ヶ月以上 ~ 12 ヶ月未満 | 5 (9.6) | 0 | 5 (1.8) |
| 12 ヶ月以上 ~ 24 ヶ月未満 | 17 (32.7) | 95 (41.1) | 112 (39.6) |
| 24 ヶ月以上 | 29 (55.8) | 136 (58.9) | 165 (58.3) |
| 追跡期間 (ヵ月) | | | |
| 症例数 | 52 | 231 | 283 |
| 平均値 (標準偏差) | 11.0 (7.79) | 10.2 (7.84) | 10.3 (7.82) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 9.5 (1 - 39) | 8.2 (0 - 37) | 8.5 (0 - 39) |
| 追跡期間 カテゴリ - n (%) | | | |
| 6 ヶ月未満 | 17 (32.7) | 91 (39.4) | 108 (38.2) |
| 6 ヶ月以上 ~ 12 ヶ月未満 | 12 (23.1) | 47 (20.3) | 59 (20.8) |
| 12 ヶ月以上 ~ 24 ヶ月未満 | 18 (34.6) | 71 (30.7) | 89 (31.4) |
| 24 ヶ月以上 | 5 (9.6) | 22 (9.5) | 27 (9.5) |

Source: Table FU_T001

データカットオフ日までの期間 (ヵ月) = (データカットオフ日 - キムリア初回投与日 + 1) / 30.4375

追跡期間 (ヵ月) = [Min (データカットオフ日, 最終連絡日, 死亡日) - キムリア初回投与日 + 1] / 30.4375

データカットオフ日: 2023年05月22日

期間が0以下の場合, 起点日と同日 (期間1日) で打ち切りとして扱った。

3.8 併発症

キムリア投与集団での ALL 症例及び DLBCL 症例の併発症を [Table 3-13](#) に示す。

ALL 症例 67 例の併発症及び臓器障害は, いいえ/無が 86.6% (58 例), はい/有が 13.4% (9 例) であった。併発症及び臓器障害の内訳は, 過去の悪性腫瘍が 7.5% (5 例: 白血病 5 例及びその他の血液悪性腫瘍 1 例), 糖尿病及び中等度/重度の肝障害が各 3.0% (2 例), 心臓, 軽度の肝障害, 及び感染が各 1.5% (1 例) であった。

DLBCL 症例 256 例の併発症及び臓器障害は, いいえ/無が 87.9% (225 例), はい/有が 12.1% (31 例) であった。併発症及び臓器障害の内訳は, 糖尿病が 4.7% (12 例), 心臓が 2.0% (5 例), 過去の悪性腫瘍が 1.6% (4 例: 消化管悪性腫瘍 3 例及び乳がん 1 例), 軽度の肝障害及びリウマチが各 1.2% (3 例) 等であった。なお, HIV 陽性が 0.4% (1 例) 含まれた。

Table 3-13 併発症（キムリア投与集団）

| | ALL N=67 n (%) | DLBCL N=256 n (%) | 全症例 N=323 n (%) |
|-----------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 併発症及び臓器障害 | | | |
| いいえ / 無 | 58 (86.6) | 225 (87.9) | 283 (87.6) |
| はい / 有 | 9 (13.4) | 31 (12.1) | 40 (12.4) |
| 糖尿病 | 2 (3.0) | 12 (4.7) | 14 (4.3) |
| 心臓 | 1 (1.5) | 5 (2.0) | 6 (1.9) |
| 中等度/重度の肝障害 | 2 (3.0) | 2 (0.8) | 4 (1.2) |
| 軽度の肝障害 | 1 (1.5) | 3 (1.2) | 4 (1.2) |
| リウマチ | 0 | 3 (1.2) | 3 (0.9) |
| 感染 | 1 (1.5) | 2 (0.8) | 3 (0.9) |
| 不整脈 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.6) |
| 脳血管疾患 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.6) |
| 中等度/重度の腎障害 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| 消化性潰瘍 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| 炎症性腸疾患 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| 過去の悪性腫瘍 | 5 (7.5) | 4 (1.6) | 9 (2.8) |
| 白血病* | 5 (7.5) | 0 | 5 (1.5) |
| 消化管悪性腫瘍 | 0 | 3 (1.2) | 3 (0.9) |
| 乳がん | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| その他の血液悪性腫瘍 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.3) |
| HIV 陽性 | | | |
| いいえ / 無 | 65 (97.0) | 247 (96.5) | 312 (96.6) |
| はい / 有 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| 不明・未記載 | 2 (3.0) | 8 (3.1) | 10 (3.1) |
| 新型コロナウイルス感染症の既往 | | | |
| いいえ / 無 | 66 (98.5) | 256 (100) | 322 (99.7) |
| はい / 有 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 入院管理 | 0 | 0 | 0 |
| 入院管理及び人工換気 | 0 | 0 | 0 |

Source: Table CD_T001

キムリア初回投与前の情報を集計した。

* 「急性リンパ性白血病」「急性骨髄性白血病」「慢性リンパ性白血病」「慢性骨髄性白血病」は「白血病」として集計した。

3.9 安全性

3.9.1 有害事象発現状況

安全性解析対象集団 283 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 3-14](#) 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 3-15](#) に、投与後 12 ヶ月超に発現した有害事象の概要を [Table 3-16](#) に、投与後全期間に発現した有害事象の概

要を Table 3-17 に示す。なお、発現日が不明・未記載の事象は、発現時期別集計の各発現時期（投与後全期間は除く）に含めていない。

投与後 100 日以内

安全性解析対象集団 283 例において、投与後 100 日以内のデータが収集された症例 283 例のうち、ALL 症例は 52 例、DLBCL 症例は 231 例であった。安全性検討事項の有害事象のうち、二次性悪性腫瘍及び移植片対宿主病は認められなかった。

ALL 症例 52 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 69.2% (36 例)、神経毒性 11.5% (6 例)、低ガンマグロブリン血症 71.2% (37 例)、腫瘍崩壊症候群 5.8% (3 例)、その他の毒性 5.8% (3 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性（投与後 6 ヶ月までの報告）11.5% (6 例)、及び臨床的に重大な感染症 5.8% (3 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% (48 例) [好中球 86.5% (45 例)、血小板 57.7% (30 例)] に、持続性血球減少が 57.7% (30 例) [好中球 50.0% (26 例)、血小板 34.6% (18 例)] に認められた。

DLBCL 症例 231 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 73.2% (169 例)、神経毒性 3.9% (9 例)、低ガンマグロブリン血症 51.9% (120 例)、腫瘍崩壊症候群 0.4% (1 例)、その他の毒性 2.2% (5 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性（投与後 6 ヶ月までの報告）1.3% (3 例)、及び臨床的に重大な感染症 6.9% (16 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 80.5% (186 例) [好中球 76.6% (177 例)、血小板 50.6% (117 例)] に、持続性血球減少が 54.1% (125 例) [好中球 34.6% (80 例)、血小板 42.0% (97 例)] に認められた。なお、併発症に HIV 陽性がある 1 例において本品投与時に好中球減少が認められたが、本品投与後 23 日に回復が認められた。

投与後 100 日超から 12 ヶ月以内

安全性解析対象集団 283 例において、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 230 例のうち、ALL 症例は 45 例、DLBCL 症例は 185 例であった。安全性検討事項の有害事象のうち、サイトカイン放出症候群及び神経毒性は認められなかった。

ALL 症例 45 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 11.1% (5 例)、腫瘍崩壊症候群 2.2% (1 例)、臨床的に重大な感染症 22.2% (10 例)、及び移植片対宿主病 2.2% (1 例) であり、その他の毒性、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性（投与後 6 ヶ月までの報告）、及び二次性悪性腫瘍は認められなかった。

DLBCL 症例 185 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 9.7% (18 例)、その他の毒性 1.1% (2 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性（投与後 6 ヶ月までの報告）0.5% (1 例)、臨床的に重大な感染症 8.1% (15 例)、二次性悪性腫瘍 1.1% (2 例)、及び移植片対宿主病 0.5% (1 例) であり、腫瘍崩壊症候群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 283 例において、投与後 12 ヶ月超のデータが収集された症例 116 例のうち、ALL 症例は 23 例、DLBCL 症例は 93 例であった。安全性検討事項の有害事象のうち、神経毒性、腫瘍崩壊症候群、二次性悪性腫瘍、及び移植片対宿主病は認められなかった。

ALL 症例 23 例に認められた安全性検討事項の有害事象は、臨床的に重大な感染症 26.1% (6 例) であり、サイトカイン放出症候群、低ガンマグロブリン血症、及びその他の毒性は認められなかった。

DLBCL 症例 93 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、低ガンマグロブリン血症、及びその他の毒性各 1.1% (1 例)、並びに臨床的に重大な感染症 8.6% (8 例) であった。

投与後全期間

安全性解析対象集団 283 例において、投与後全期間でデータが収集された症例 283 例のうち、ALL 症例は 52 例、DLBCL 症例は 231 例であった。

ALL 症例 52 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 71.2% (37 例)、神経毒性 11.5% (6 例)、低ガンマグロブリン血症 86.5% (45 例)、腫瘍崩壊症候群 7.7% (4 例)、その他の毒性 5.8% (3 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) 11.5% (6 例)、臨床的に重大な感染症 28.8% (15 例)、及び移植片対宿主病 1.9% (1 例) であり、二次性悪性腫瘍は認められなかった。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% (48 例) [好中球 86.5% (45 例)、血小板 57.7% (30 例)] に、持続性血球減少が 57.7% (30 例) [好中球 50.0% (26 例)、血小板 34.6% (18 例)] に認められた。

DLBCL 症例 231 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 75.3% (174 例)、神経毒性 3.9% (9 例)、低ガンマグロブリン血症 66.7% (154 例)、腫瘍崩壊症候群 0.4% (1 例)、その他の毒性 3.5% (8 例)、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) 1.7% (4 例)、臨床的に重大な感染症 16.9% (39 例)、二次性悪性腫瘍 1.3% [3 例 (詳細情報が不明・未記載を含む, 3.9.9 項参照)]、及び移植片対宿主病 0.4% (1 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 80.5% (186 例) [好中球 76.6% (177 例)、血小板 50.6% (117 例)] に、持続性血球減少が 54.1% (125 例) [好中球 34.6% (80 例)、血小板 42.0% (97 例)] に認められた。

Table 3-14 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| サイトカイン放出症候群 | 36 (69.2) | 169 (73.2) | 205 (72.4) |
| 神経毒性 | 6 (11.5) | 9 (3.9) | 15 (5.3) |
| 低ガンマグロブリン血症 | 37 (71.2) | 120 (51.9) | 157 (55.5) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 3 (5.8) | 1 (0.4) | 4 (1.4) |
| その他の毒性 | 3 (5.8) | 5 (2.2) | 8 (2.8) |
| Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1] | 6 (11.5) | 3 (1.3) | 9 (3.2) |
| 心血管 | 2 (3.8) | 0 | 2 (0.7) |
| Grade 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 消化器 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | 3 (5.8) | 1 (0.4) | 4 (1.4) |
| Grade 3 | 2 (3.8) | 0 | 2 (0.7) |
| Grade 4 | 1 (1.9) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| 肺 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床的に重大な感染症 | 3 (5.8) | 16 (6.9) | 19 (6.7) |
| 細菌感染症 | 0 | 7 (3.0) | 7 (2.5) |
| 真菌感染症 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| ウイルス感染症 | 1 (1.9) | 5 (2.2) | 6 (2.1) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 1 (1.9) | 4 (1.7) | 5 (1.8) |
| 二次性悪性腫瘍 | 0 | 0 | 0 |

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|-------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 移植片対宿主病 | 0 | 0 | 0 |
| 急性 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性 | 0 | 0 | 0 |
| 血球減少 [2] | 48 (92.3) | 186 (80.5) | 234 (82.7) |
| 好中球 | 45 (86.5) | 177 (76.6) | 222 (78.4) |
| 血小板 | 30 (57.7) | 117 (50.6) | 147 (51.9) |
| 持続性血球減少 [3] | 30 (57.7) | 125 (54.1) | 155 (54.8) |
| 好中球 | 26 (50.0) | 80 (34.6) | 106 (37.5) |
| 血小板 | 18 (34.6) | 97 (42.0) | 115 (40.6) |

Source: Table AE_T001

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 3-15 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

発現時期：投与後 100 日超～12 ヶ月以内

| | ALL N=45 n (%) | DLBCL N=185 n (%) | 全症例 N=230 n (%) |
|-------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| サイトカイン放出症候群 | 0 | 0 | 0 |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 低ガンマグロブリン血症 | 5 (11.1) | 18 (9.7) | 23 (10.0) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| その他の毒性 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.9) |

発現時期 : 投与後 100 日超 ~ 12 ヶ月以内

| | ALL N=45 n (%) | DLBCL N=185 n (%) | 全症例 N=230 n (%) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1] | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| 心血管 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 消化器 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 肺 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床的に重大な感染症 | 10 (22.2) | 15 (8.1) | 25 (10.9) |
| 細菌感染症 | 1 (2.2) | 3 (1.6) | 4 (1.7) |
| 真菌感染症 | 2 (4.4) | 0 | 2 (0.9) |
| ウイルス感染症 | 5 (11.1) | 6 (3.2) | 11 (4.8) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 1 (2.2) | 3 (1.6) | 4 (1.7) |
| 感染症 - 微生物不明・未記載 | 2 (4.4) | 3 (1.6) | 5 (2.2) |
| 二次性悪性腫瘍 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.9) |
| 移植片対宿主病 | 1 (2.2) | 1 (0.5) | 2 (0.9) |
| 急性 | 1 (2.2) | 1 (0.5) | 2 (0.9) |
| 慢性 | 0 | 0 | 0 |

発現時期 :投与後 100 日超 ~ 12 ヶ月以内

| | ALL N=45 n (%) | DLBCL N=185 n (%) | 全症例 N=230 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_T001

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 3-16 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

発現時期 :投与後 12 ヶ月超

| | ALL N=23 n (%) | DLBCL N=93 n (%) | 全症例 N=116 n (%) |
|-------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
| サイトカイン放出症候群 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 低ガンマグロブリン血症 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 0 | 0 | 0 |
| その他の毒性 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |

発現時期 : 投与後 12 ヶ月超

| | ALL N=23 n (%) | DLBCL N=93 n (%) | 全症例 N=116 n (%) |
|------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
| 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 | -- | -- | -- |
| 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 | 6 (26.1) | 8 (8.6) | 14 (12.1) |
| 細菌感染症 | 2 (8.7) | 2 (2.2) | 4 (3.4) |
| 真菌感染症 | 2 (8.7) | 0 | 2 (1.7) |
| ウイルス感染症 | 2 (8.7) | 5 (5.4) | 7 (6.0) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - 微生物不明・未記載 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |
| 二次性悪性腫瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 移植片対宿主病 | 0 | 0 | 0 |
| 急性 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性 | 0 | 0 | 0 |

発現時期 :投与後 12 ヶ月超

| | ALL N=23 n (%) | DLBCL N=93 n (%) | 全症例 N=116 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_T001

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 3-17 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

発現時期 :投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|-------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| サイトカイン放出症候群 | 37 (71.2) | 174 (75.3) | 211 (74.6) |
| 神経毒性 | 6 (11.5) | 9 (3.9) | 15 (5.3) |
| 低ガンマグロブリン血症 | 45 (86.5) | 154 (66.7) | 199 (70.3) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 4 (7.7) | 1 (0.4) | 5 (1.8) |
| その他の毒性 | 3 (5.8) | 8 (3.5) | 11 (3.9) |

発現時期 : 投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 [1] | 6 (11.5) | 4 (1.7) | 10 (3.5) |
| 心血管 | 2 (3.8) | 0 | 2 (0.7) |
| Grade 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 消化器 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | 3 (5.8) | 2 (0.9) | 5 (1.8) |
| Grade 3 | 2 (3.8) | 1 (0.4) | 3 (1.1) |
| Grade 4 | 1 (1.9) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| 肺 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床的に重大な感染症 | 15 (28.8) | 39 (16.9) | 54 (19.1) |
| 細菌感染症 | 3 (5.8) | 12 (5.2) | 15 (5.3) |
| 真菌感染症 | 4 (7.7) | 0 | 4 (1.4) |
| ウイルス感染症 | 7 (13.5) | 16 (6.9) | 23 (8.1) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 2 (3.8) | 7 (3.0) | 9 (3.2) |
| 感染症 - 微生物不明・未記載 | 2 (3.8) | 4 (1.7) | 6 (2.1) |
| 二次性悪性腫瘍 | 0 | 3 (1.3) | 3 (1.1) |
| 移植片対宿主病 | 1 (1.9) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| 急性 | 1 (1.9) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| 慢性 | 0 | 0 | 0 |

発現時期:投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|-------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 血球減少 [2] | 48 (92.3) | 186 (80.5) | 234 (82.7) |
| 好中球 | 45 (86.5) | 177 (76.6) | 222 (78.4) |
| 血小板 | 30 (57.7) | 117 (50.6) | 147 (51.9) |
| 持続性血球減少 [3] | 30 (57.7) | 125 (54.1) | 155 (54.8) |
| 好中球 | 26 (50.0) | 80 (34.6) | 106 (37.5) |
| 血小板 | 18 (34.6) | 97 (42.0) | 115 (40.6) |

Source: Table AE_T001

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。

3.9.2 サイトカイン放出症候群

安全性解析対象集団 283 例において、サイトカイン放出症候群は、投与後 100 日以内に ALL 症例で 69.2% (36 例)、DLBCL 症例で 73.2% (169 例) に、投与後全期間に ALL 症例で 71.2% (37 例)、DLBCL 症例で 75.3% (174 例) に認められた。サイトカイン放出症候群の詳細を Table 3-18 に示す。

サイトカイン放出症候群が認められた ALL 症例 37 例の 78.4% (29 例) に治療が行われ、37 例全員が回復し、発現から回復までの期間の中央値（範囲）は 6.5 (2~32) 日であった。治療の内容はトシリズマブ投与が 78.4% (29 例)、コルチコステロイド投与が 29.7% (11 例)、その他の治療が 2.7% (1 例) であった。

サイトカイン放出症候群が認められた DLBCL 症例 174 例の 69.0% (120 例) に治療が行われ、94.8% (165 例) が回復し、発現から回復までの期間の中央値（範囲）は 7.0 (2~29) 日であった。治療の内容は、トシリズマブ投与が 67.2% (117 例)、コルチコステロイド投与が 7.5% (13 例)、コルチコステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 1000 mg/日又は同等）投与が 0.6% (1 例)、その他の治療が 1.7% (3 例) であった。

Table 3-18 サイトカイン放出症候群（安全性解析対象集団）

発現時期:投与後 100 日以内

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------|-------------|----------------|--------------|
| サイトカイン放出症候群 - n (%) | 36 (69.2) | 169 (73.2) | 205 (72.4) |

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---|--------------|----------------|--------------|
| 予防投与 - n (%) [1] | 2 (5.6) | 7 (4.1) | 9 (4.4) |
| アナキナラ | 0 | 0 | 0 |
| イタシチニブ | 0 | 0 | 0 |
| トシリズマブ | 2 (5.6) | 7 (4.1) | 9 (4.4) |
| その他の薬剤 | 1 (2.8) | 1 (0.6) | 2 (1.0) |
| 治療 - n (%) [1] | 29 (80.6) | 116 (68.6) | 145 (70.7) |
| アナキナラ | 0 | 0 | 0 |
| コルチコステロイド | 11 (30.6) | 13 (7.7) | 24 (11.7) |
| コルチコステロイド - パルス (メチルプレドニゾロン 1000 mg/日 または同等) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| ダサチニブ | 0 | 0 | 0 |
| エトポシド | 0 | 0 | 0 |
| シルツキシマブ | 0 | 0 | 0 |
| トシリズマブ | 29 (80.6) | 113 (66.9) | 142 (69.3) |
| 1 回 | 8 (22.2) | 35 (20.7) | 43 (21.0) |
| 2 回以上 | 21 (58.3) | 75 (44.4) | 96 (46.8) |
| 不明・未記載 | 0 | 3 (1.8) | 3 (1.5) |
| その他の治療 | 1 (2.8) | 3 (1.8) | 4 (2.0) |
| 投与日から発現日までの期間 (日) [1] [2] | | | |
| 症例数 | 36 | 169 | 205 |
| 平均値 (標準偏差) | 4.8 (2.45) | 3.5 (1.60) | 3.7 (1.84) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 4.0 (1 - 13) | 3.0 (1 - 12) | 4.0 (1 - 13) |
| 症状 - n (%) [1] | | | |
| 発熱 (100.4 °F 超 又は 38 °C 超) | 36 (100) | 168 (99.4) | 204 (99.5) |
| 治療を必要とする低血圧 | 6 (16.7) | 31 (18.3) | 37 (18.0) |
| 静脈内輸液 | 6 (16.7) | 25 (14.8) | 31 (15.1) |
| 昇圧剤 | 2 (5.6) | 20 (11.8) | 22 (10.7) |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| 最低限の酸素補給を必要とする低酸素症 (FiO2 40% 未満) | 9 (25.0) | 22 (13.0) | 31 (15.1) |
| 最低限以上の酸素補給を必要とする低酸素症 (FiO2 40% 以上) | 2 (5.6) | 8 (4.7) | 10 (4.9) |
| 陽圧換気による呼吸補助 - n (%) [1] | 3 (8.3) | 4 (2.4) | 7 (3.4) |
| マクロファージ活性化症候群 / 血球貪食性リンパ組織球症に関連 する徴候 - n (%) [1] | 0 | 2 (1.2) | 2 (1.0) |
| サイトカイン放出症候群の回復 - n (%) [1] | 36 (100) | 161 (95.3) | 197 (96.1) |

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------------|--------------|----------------|--------------|
| 発現日から回復日までの期間 (日) [1] [3] | | | |
| 症例数 | 36 | 160 | 196 |
| 平均値 (標準偏差) | 7.8 (5.74) | 8.0 (4.40) | 8.0 (4.66) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 6.5 (2 - 32) | 7.0 (2 - 29) | 7.0 (2 - 32) |
| 不明・未記載 | 0 | 1 | 1 |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|--|--------------|----------------|--------------|
| サイトカイン放出症候群 - n (%) | 37 (71.2) | 174 (75.3) | 211 (74.6) |
| 予防投与 - n (%) [1] | 2 (5.4) | 7 (4.0) | 9 (4.3) |
| アナキンラ | 0 | 0 | 0 |
| イタシチニブ | 0 | 0 | 0 |
| トシリズマブ | 2 (5.4) | 7 (4.0) | 9 (4.3) |
| その他の薬剤 | 1 (2.7) | 1 (0.6) | 2 (0.9) |
| 治療 - n (%) [1] | 29 (78.4) | 120 (69.0) | 149 (70.6) |
| アナキンラ | 0 | 0 | 0 |
| コルチコステロイド | 11 (29.7) | 13 (7.5) | 24 (11.4) |
| コルチコステロイド - パルス (メチルプレドニゾン 1000 mg/日 または同等) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.5) |
| ダサチニブ | 0 | 0 | 0 |
| エトポシド | 0 | 0 | 0 |
| シルツキシマブ | 0 | 0 | 0 |
| トシリズマブ | 29 (78.4) | 117 (67.2) | 146 (69.2) |
| 1 回 | 8 (21.6) | 38 (21.8) | 46 (21.8) |
| 2 回以上 | 21 (56.8) | 76 (43.7) | 97 (46.0) |
| 不明・未記載 | 0 | 3 (1.7) | 3 (1.4) |
| その他の治療 | 1 (2.7) | 3 (1.7) | 4 (1.9) |
| 投与日から発現日までの期間 (日) [1] [2] | | | |
| 症例数 | 36 | 169 | 205 |
| 平均値 (標準偏差) | 4.8 (2.45) | 3.5 (1.60) | 3.7 (1.84) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 4.0 (1 - 13) | 3.0 (1 - 12) | 4.0 (1 - 13) |
| 不明・未記載 | 1 | 5 | 6 |
| 症状 - n (%) [1] | | | |
| 発熱 (100.4 °F 超 又は 38 °C 超) | 37 (100) | 173 (99.4) | 210 (99.5) |
| 治療を必要とする低血圧 | 6 (16.2) | 31 (17.8) | 37 (17.5) |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---|--------------|----------------|--------------|
| 静脈内輸液 | 6 (16.2) | 25 (14.4) | 31 (14.7) |
| 昇圧剤 | 2 (5.4) | 20 (11.5) | 22 (10.4) |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| 最低限の酸素補給を必要とする低酸素症 (FiO2 40% 未満) | 9 (24.3) | 22 (12.6) | 31 (14.7) |
| 最低限以上の酸素補給を必要とする低酸素症 (FiO2 40% 以上) | 2 (5.4) | 8 (4.6) | 10 (4.7) |
| 陽圧換気による呼吸補助 - n (%) [1] | 3 (8.1) | 4 (2.3) | 7 (3.3) |
| マクロファージ活性化症候群 / 血球貪食性リンパ組織球症に関連する徴候 - n (%) [1] | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.9) |
| サイトカイン放出症候群の回復 - n (%) [1] | 37 (100) | 165 (94.8) | 202 (95.7) |
| 発現日から回復日までの期間 (日) [1] [3] | | | |
| 症例数 | 36 | 161 | 197 |
| 平均値 (標準偏差) | 7.8 (5.74) | 8.0 (4.41) | 8.0 (4.66) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 6.5 (2 - 32) | 7.0 (2 - 29) | 7.0 (2 - 32) |
| 不明・未記載 | 1 | 4 | 5 |

Source: Table AE_T004

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初発の有害事象（サイトカイン放出症候群）を集計した。

[1] 有害事象が報告された症例を集計対象とし、その症例数に対する割合を提示した。

[2] 初回投与日から初発の有害事象発現日までの期間を集計した。

[3] 有害事象の回復が報告された症例を集計対象とし、初発の有害事象発現日から回復日までの期間を集計した。

3.9.3 神経毒性

安全性解析対象集団 283 例において、神経毒性は、投与後 100 日以内及び投与後全期間にいずれも ALL 症例で 11.5% (6 例)、DLBCL 症例で 3.9% (9 例) に認められた。神経毒性の詳細を [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象集団 283 例において、神経毒性が認められた 15 例の 73.3% (11 例) に治療が行われ、治療の内容はコルチコステロイド投与 53.3% (8 例)、抗てんかん薬の投与が 40.0% (6 例)、トシリズマブ投与 26.7% (4 例) であった。神経毒性が認められた 15 例の 73.3% (11 例) が回復し、発現から回復までの期間は 11 例いずれも 1 日であった。

Table 3-19 神経毒性（安全性解析対象集団）

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|--------------|-------------|----------------|--------------|
| 神経毒性 - n (%) | 6 (11.5) | 9 (3.9) | 15 (5.3) |

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------------|---------------|----------------|--------------|
| 予防投与 - n (%) [1] | 4 (66.7) | 5 (55.6) | 9 (60.0) |
| アナキンラ | 0 | 0 | 0 |
| 抗てんかん薬 | 4 (66.7) | 2 (22.2) | 6 (40.0) |
| トシリズマブ | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 4 (26.7) |
| その他の薬剤 | 0 | 0 | 0 |
| 認知機能評価 - n (%) [1] | 0 | 5 (55.6) | 5 (33.3) |
| 評価方法 | | | |
| CARTOX | 0 | 0 | 0 |
| ICE | 0 | 5 (55.6) | 5 (33.3) |
| 最低スコア | | | |
| 0 - 2 | 0 | 1 (11.1) | 1 (6.7) |
| 3 - 6 | 0 | 0 | 0 |
| 7 - 9 | 0 | 3 (33.3) | 3 (20.0) |
| 10 | 0 | 0 | 0 |
| 評価完了できず | 0 | 1 (11.1) | 1 (6.7) |
| 治療 - n (%) [1] | 4 (66.7) | 7 (77.8) | 11 (73.3) |
| 抗てんかん薬 | 4 (66.7) | 2 (22.2) | 6 (40.0) |
| アナキンラ | 0 | 0 | 0 |
| コルチコステロイド | 2 (33.3) | 6 (66.7) | 8 (53.3) |
| シルツキシマブ | 0 | 0 | 0 |
| トシリズマブ | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 4 (26.7) |
| その他の治療 | 0 | 0 | 0 |
| 投与日から発現日までの期間 (日) [1] [2] | | | |
| 症例数 | 6 | 9 | 15 |
| 平均値 (標準偏差) | 19.5 (23.50) | 12.1 (17.61) | 15.1 (19.71) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 10.0 (7 - 67) | 5.0 (1 - 58) | 8.0 (1 - 67) |
| 症状 - n (%) [1] | | | |
| 脳浮腫 | 0 | 1 (11.1) | 1 (6.7) |
| 脳血管障害 (脳卒中) | 0 | 0 | 0 |
| 認知機能障害 | 1 (16.7) | 0 | 1 (6.7) |
| 意識レベルの低下 | 2 (33.3) | 4 (44.4) | 6 (40.0) |
| 運動ニューロン障害 | 3 (50.0) | 0 | 3 (20.0) |
| 運動障害 | 1 (16.7) | 2 (22.2) | 3 (20.0) |
| 人格変化 | 0 | 0 | 0 |
| 言語障害 | 3 (50.0) | 4 (44.4) | 7 (46.7) |
| てんかん発作 | 2 (33.3) | 1 (11.1) | 3 (20.0) |
| その他の症状 | 0 | 2 (22.2) | 2 (13.3) |

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------------|-------------|----------------|--------------|
| 神経毒性の回復 - n (%) [1] | 4 (66.7) | 7 (77.8) | 11 (73.3) |
| 発現日から回復日までの期間 (日) [1] [3] | | | |
| 症例数 | 4 | 7 | 11 |
| 平均値 (標準偏差) | 1.0 (0.00) | 1.0 (0.00) | 1.0 (0.00) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 1.0 (1 - 1) | 1.0 (1 - 1) | 1.0 (1 - 1) |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------------|---------------|----------------|--------------|
| 神経毒性 - n (%) | 6 (11.5) | 9 (3.9) | 15 (5.3) |
| 予防投与 - n (%) [1] | 4 (66.7) | 5 (55.6) | 9 (60.0) |
| アナキンラ | 0 | 0 | 0 |
| 抗てんかん薬 | 4 (66.7) | 2 (22.2) | 6 (40.0) |
| トシリズマブ | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 4 (26.7) |
| その他の薬剤 | 0 | 0 | 0 |
| 認知機能評価 - n (%) [1] | 0 | 5 (55.6) | 5 (33.3) |
| 評価方法 | | | |
| CARTOX | 0 | 0 | 0 |
| ICE | 0 | 5 (55.6) | 5 (33.3) |
| 最低スコア | | | |
| 0 - 2 | 0 | 1 (11.1) | 1 (6.7) |
| 3 - 6 | 0 | 0 | 0 |
| 7 - 9 | 0 | 3 (33.3) | 3 (20.0) |
| 10 | 0 | 0 | 0 |
| 評価完了できず | 0 | 1 (11.1) | 1 (6.7) |
| 治療 - n (%) [1] | 4 (66.7) | 7 (77.8) | 11 (73.3) |
| 抗てんかん薬 | 4 (66.7) | 2 (22.2) | 6 (40.0) |
| アナキンラ | 0 | 0 | 0 |
| コルチコステロイド | 2 (33.3) | 6 (66.7) | 8 (53.3) |
| シルツキシマブ | 0 | 0 | 0 |
| トシリズマブ | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 4 (26.7) |
| その他の治療 | 0 | 0 | 0 |
| 投与日から発現日までの期間 (日) [1] [2] | | | |
| 症例数 | 6 | 9 | 15 |
| 平均値 (標準偏差) | 19.5 (23.50) | 12.1 (17.61) | 15.1 (19.71) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 10.0 (7 - 67) | 5.0 (1 - 58) | 8.0 (1 - 67) |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 | DLBCL N=231 | 全症例 N=283 |
|---------------------------|-------------|----------------|--------------|
| 症状 - n (%) [1] | | | |
| 脳浮腫 | 0 | 1 (11.1) | 1 (6.7) |
| 脳血管障害 (脳卒中) | 0 | 0 | 0 |
| 認知機能障害 | 1 (16.7) | 0 | 1 (6.7) |
| 意識レベルの低下 | 2 (33.3) | 4 (44.4) | 6 (40.0) |
| 運動ニューロン障害 | 3 (50.0) | 0 | 3 (20.0) |
| 運動障害 | 1 (16.7) | 2 (22.2) | 3 (20.0) |
| 人格変化 | 0 | 0 | 0 |
| 言語障害 | 3 (50.0) | 4 (44.4) | 7 (46.7) |
| てんかん発作 | 2 (33.3) | 1 (11.1) | 3 (20.0) |
| その他の症状 | 0 | 2 (22.2) | 2 (13.3) |
| 神経毒性の回復 - n (%) [1] | 4 (66.7) | 7 (77.8) | 11 (73.3) |
| 発現日から回復日までの期間 (日) [1] [3] | | | |
| 症例数 | 4 | 7 | 11 |
| 平均値 (標準偏差) | 1.0 (0.00) | 1.0 (0.00) | 1.0 (0.00) |
| 中央値 (最小値 - 最大値) | 1.0 (1 - 1) | 1.0 (1 - 1) | 1.0 (1 - 1) |

Source: Table AE_T008

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初発の有害事象（神経毒性）を集計した。

[1] 有害事象が報告された症例を集計対象とし、その症例数に対する割合を提示した。

[2] 初回投与日から初発の有害事象発現日までの期間を集計した。

[3] 有害事象の回復が報告された症例を集計対象とし、初発の有害事象発現日から回復日までの期間を集計した。

3.9.4 低ガンマグロブリン血症

安全性解析対象集団 283 例において、低ガンマグロブリン血症は、投与後 100 日以内に ALL 症例で 71.2% (37 例)、DLBCL 症例で 51.9% (120 例) に、投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に ALL 症例で 11.1% (5 例)、DLBCL 症例で 9.7% (18 例) に、投与後 12 ヶ月超に DLBCL 症例で 1.1% (1 例) に、投与後全期間に ALL 症例で 86.5% (45 例)、DLBCL 症例で 66.7% (154 例) に認められ、投与後 12 ヶ月超に ALL 症例では認められなかった。低ガンマグロブリン血症の詳細を [Table 3-20](#) に示す。

ALL 症例について、投与後 100 日以内に低ガンマグロブリン血症が認められた 37 例のうち、免疫グロブリン補充療法は 97.3% (36 例) に施行され、10.8% (4 例) が回復した。投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に低ガンマグロブリン血症が認められた 5 例のうち、免疫グロブリン補充療法は 5 例全員に施行され、40.0% (2 例) が回復した。

DLBCL 症例について、投与後 100 日以内に低ガンマグロブリン血症が認められた 120 例のうち、免疫グロブリン補充療法は 54.2% (65 例) に施行され、5.0% (6 例) が回復した。投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に低ガンマグロブリン血症が認められた 18 例のうち、免疫グロブリン

補充療法は 33.3% (6 例) に施行され, 11.1% (2 例) が回復した。投与後 12 ヶ月超に低ガンマグロブリン血症が認められた 1 例に対して免疫グロブリン補充療法は施行されず, 未回復であった。

Table 3-20 他の毒性 (安全性解析対象集団)

発現時期: 投与後 100 日以内

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|-----------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 低ガンマグロブリン血症 | 37 (71.2) | 120 (51.9) | 157 (55.5) |
| 回復 [1] | 4 (10.8) | 6 (5.0) | 10 (6.4) |
| 免疫グロブリン補充療法 [1] | 36 (97.3) | 65 (54.2) | 101 (64.3) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 3 (5.8) | 1 (0.4) | 4 (1.4) |
| 最高 Grade | | | |
| Grade 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 2 (3.8) | 1 (0.4) | 3 (1.1) |
| Grade 5 | 0 | 0 | 0 |
| 回復 [1] | 3 (100) | 1 (100) | 4 (100) |
| その他の毒性 | 3 (5.8) | 5 (2.2) | 8 (2.8) |

発現時期: 投与後 100 日超 ~ 12 ヶ月以内

| | ALL N=45 n (%) | DLBCL N=185 n (%) | 全症例 N=230 n (%) |
|-----------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 低ガンマグロブリン血症 | 5 (11.1) | 18 (9.7) | 23 (10.0) |
| 回復 [1] | 2 (40.0) | 2 (11.1) | 4 (17.4) |
| 免疫グロブリン補充療法 [1] | 5 (100) | 6 (33.3) | 11 (47.8) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| 最高 Grade | | | |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 5 | 0 | 0 | 0 |
| 回復 [1] | 0 | - | 0 |
| その他の毒性 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.9) |

発現時期: 投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|--|----------------------|-------------------------|-----------------------|
|--|----------------------|-------------------------|-----------------------|

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|-----------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 低ガンマグロブリン血症 | 45 (86.5) | 154 (66.7) | 199 (70.3) |
| 回復 [1] | 12 (26.7) | 16 (10.4) | 28 (14.1) |
| 免疫グロブリン補充療法 [1] | 44 (97.8) | 100 (64.9) | 144 (72.4) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 4 (7.7) | 1 (0.4) | 5 (1.8) |
| 最高 Grade | | | |
| Grade 3 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| Grade 4 | 3 (5.8) | 1 (0.4) | 4 (1.4) |
| Grade 5 | 0 | 0 | 0 |
| 回復 [1] | 3 (75.0) | 1 (100) | 4 (80.0) |
| その他の毒性 | 3 (5.8) | 8 (3.5) | 11 (3.9) |

Source: Table AE_T012

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（低ガンマグロブリン血症，腫瘍崩壊症候群，その他の毒性）を集計した。

[1] 有害事象が報告された症例を集計対象とし，その症例数に対する割合を提示した。

3.9.5 腫瘍崩壊症候群

安全性解析対象集団 283 例において，腫瘍崩壊症候群は，投与後 100 日以内に ALL 症例で 5.8%（3 例），DLBCL 症例で 0.4%（1 例）に，投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に ALL 症例で 2.2%（1 例）に，投与後全期間に ALL 症例で 7.7%（4 例），DLBCL 症例で 0.4%（1 例）に認められ，ALL 症例で投与後 12 ヶ月超に，DLBCL 症例で投与後 100 日超から 12 ヶ月以内及び投与後 12 ヶ月超には認められなかった。腫瘍崩壊症候群の詳細を [Table 3-20](#) に示す。

安全性解析対象集団 283 例で投与後 100 日以内に腫瘍崩壊症候群が認められた 4 例（Grade 3 が 1 例，Grade 4 が 3 例）はいずれも回復したが，投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に発現した 1 例（Grade 4）は未回復であった。

3.9.6 その他の毒性

安全性解析対象集団 283 例において，その他の毒性は，投与後 100 日以内に ALL 症例 5.8%（3 例），DLBCL 症例 2.2%（5 例）に，投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に DLBCL 症例 1.1%（2 例）に，投与後 12 ヶ月超に DLBCL 症例 1.1%（1 例），投与後全期間に ALL 症例 5.8%（3 例），DLBCL 症例 3.5%（8 例）に認められ，投与後 100 日超から 12 ヶ月以内及び投与後 12 ヶ月超に ALL 症例では認められなかった。その他の毒性の状況を [Table 3-20](#) に示す。なお，安全性解析対象集団 283 例で認められたその他の毒性の有害事象は，汎血球減少 2 例，並びに播種性血管内凝固，pseudo-progression，急性腎不全（Grade 2），歯肉炎，アミラーゼ上昇（Grade 4），Low fibrinogenemia，末梢神経障害，腎障害，腎障害（Grade 2），及び肝機能障害各 1 例であった。

3.9.7 Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性

安全性解析対象集団 283 例において、Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性は、投与後 100 日以内に ALL 症例 11.5% (6 例) , DLBCL 症例 1.3% (3 例) に、投与後 100 日超から 12 ヶ月以内では DLBCL 症例 0.5% (1 例) に、投与後全期間では ALL 症例 11.5% (6 例) , DLBCL 症例 1.7% (4 例) に認められ、投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に ALL 症例では認められなかった。

安全性解析対象集団 283 例において、投与後 100 日以内に認められた Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性は、ALT 増加及び AST 増加が各 3 例 (いずれも ALL 2 例, DLBCL 1 例) , 新規の又は悪化する心不全, 心嚢液貯留, 及び脳症が各 1 例 (いずれも ALL) , 急性腎障害, 血中ビリルビン増加, 及び肺水腫が各 1 例 (いずれも DLBCL) であった。投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に認められた Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性は、ALT 増加及び AST 増加が各 1 例 (いずれも DLBCL) であった。

3.9.8 臨床的に重大な感染症

安全性解析対象集団 283 例において、臨床的に重大な感染症は、投与後 100 日以内に ALL 症例 5.8% (3 例) , DLBCL 症例 6.9% (16 例) に、投与後 100 日超から 12 ヶ月以内では ALL 症例 22.2% (10 例) , DLBCL 症例 8.1% (15 例) に、投与後 12 ヶ月超では ALL 症例 26.1% (6 例) , DLBCL 症例 8.6% (8 例) に、投与後全期間では ALL 症例 28.8% (15 例) , DLBCL 症例 16.9% (39 例) に認められた。臨床的に重大な感染症の詳細を [Table 3-21](#) に示す。

安全性解析対象集団 283 例において、投与後 100 日以内に認められた臨床的に重大な感染症 19 例の内訳は、細菌感染症が 7 例 (DLBCL のみ) , 真菌感染症が 1 例 (ALL) , ウイルス感染症が 6 例 (ALL 1 例, DLBCL 5 例) , その他の微生物が 5 例 (ALL 1 例, DLBCL 4 例) であった。投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に認められた臨床的に重大な感染症 25 例の内訳は、細菌感染症が 4 例 (ALL 1 例, DLBCL 3 例) , 真菌感染症が 2 例 (ALL のみ) , ウイルス感染症が 11 例 (ALL 5 例, DLBCL 6 例) , その他の微生物が 4 例 (ALL 1 例, DLBCL 3 例) , 微生物不明・未記載が 5 例 (ALL 2 例, DLBCL 3 例) であった。投与後 12 ヶ月超に認められた臨床的に重大な感染症 14 例の内訳は、細菌感染症が 4 例 (ALL 及び DLBCL 各 2 例) , 真菌感染症が 2 例 (ALL のみ) , ウイルス感染症が 7 例 (ALL 2 例, DLBCL 5 例) , 微生物不明・未記載が 1 例 (DLBCL) であった。

Table 3-21 臨床的に重大な感染症 (安全性解析対象集団)

発現時期: 投与後 100 日以内

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 臨床的に重大な感染症 | 3 (5.8) | 16 (6.9) | 19 (6.7) |

発現時期：投与後 100 日以内

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|---|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 細菌感染症 | 0 | 7 (3.0) | 7 (2.5) |
| 緑膿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| クロストリジウム・デフィシル (<i>Clostridium difficile</i>) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| エンテロコッカス (全種) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| コリネバクテリウム (<i>Corynebacterium jeikeium</i>) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 真菌感染症 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| カンジダ アルビカンス以外 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| ウイルス感染症 | 1 (1.9) | 5 (2.2) | 6 (2.1) |
| サイトメガロウイルス (CMV) | 0 | 4 (1.7) | 4 (1.4) |
| 水痘ウイルス | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 新型コロナウイルス (COVID-19 (SARS-CoV-2)) | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 1 (1.9) | 4 (1.7) | 5 (1.8) |

発現時期：投与後 100 日超 ~ 12 ヶ月以内

| | ALL N=45 n (%) | DLBCL N=185 n (%) | 全症例 N=230 n (%) |
|---|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 臨床的に重大な感染症 | 10 (22.2) | 15 (8.1) | 25 (10.9) |
| 細菌感染症 | 1 (2.2) | 3 (1.6) | 4 (1.7) |
| クロストリジウム・デフィシル (<i>Clostridium difficile</i>) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| エンテロコッカス (全種) | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| クレブシエラ (全種) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| 肺炎レンサ球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| 真菌感染症 | 2 (4.4) | 0 | 2 (0.9) |
| カンジダ アルビカンス | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| カンジダ アルビカンス以外 | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |

発現時期：投与後 100 日超 ~ 12 ヶ月以内

| | ALL N=45 n (%) | DLBCL N=185 n (%) | 全症例 N=230 n (%) |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| ウイルス感染症 | 5 (11.1) | 6 (3.2) | 11 (4.8) |
| 新型コロナウイルス (COVID-19 (SARS-CoV-2)) | 3 (6.7) | 3 (1.6) | 6 (2.6) |
| 水痘ウイルス | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| エンテロウイルス (分類特定なし) | 1 (2.2) | 0 | 1 (0.4) |
| JC ウイルス (進行性多巣性白質脳症 (PML)) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| ウイルス感染疑い | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 1 (2.2) | 3 (1.6) | 4 (1.7) |
| 感染症 - 微生物不明・未記載 | 2 (4.4) | 3 (1.6) | 5 (2.2) |

発現時期：投与後 12 ヶ月超

| | ALL N=23 n (%) | DLBCL N=93 n (%) | 全症例 N=116 n (%) |
|---|----------------------|------------------------|-----------------------|
| 臨床的に重大な感染症 | 6 (26.1) | 8 (8.6) | 14 (12.1) |
| 細菌感染症 | 2 (8.7) | 2 (2.2) | 4 (3.4) |
| エンテロコッカス (全種) | 1 (4.3) | 1 (1.1) | 2 (1.7) |
| コリネバクテリウム (Corynebacterium jeikeium) | 1 (4.3) | 0 | 1 (0.9) |
| メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |
| 真菌感染症 | 2 (8.7) | 0 | 2 (1.7) |
| カンジダ アルビカンス以外 | 1 (4.3) | 0 | 1 (0.9) |
| 真菌感染疑い | 1 (4.3) | 0 | 1 (0.9) |
| ウイルス感染症 | 2 (8.7) | 5 (5.4) | 7 (6.0) |
| 新型コロナウイルス (COVID-19 (SARS-CoV-2)) | 2 (8.7) | 4 (4.3) | 6 (5.2) |
| ライノウイルス (全種) | 1 (4.3) | 0 | 1 (0.9) |
| コロナウイルス (新型コロナウイルス (COVID-19 (SARS-CoV-2) を除く)) | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - 微生物不明・未記載 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.9) |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|--|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 臨床的に重大な感染症 | 15 (28.8) | 39 (16.9) | 54 (19.1) |
| 細菌感染症 | 3 (5.8) | 12 (5.2) | 15 (5.3) |
| エンテロкокカス (全種) | 2 (3.8) | 2 (0.9) | 4 (1.4) |
| クロストリジウム・デフィシル (Clostridium difficile) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| コリネバクテリウム (Corynebacterium jeikeium) | 1 (1.9) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| クレブシエラ (全種) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 肺炎レンサ球菌 (Streptococcus pneumoniae) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 真菌感染症 | 4 (7.7) | 0 | 4 (1.4) |
| カンジダ アルビカンス以外 | 2 (3.8) | 0 | 2 (0.7) |
| カンジダ アルビカンス | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 真菌感染疑い | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| ウイルス感染症 | 7 (13.5) | 16 (6.9) | 23 (8.1) |
| 新型コロナウイルス (COVID-19 (SARS-CoV-2)) | 5 (9.6) | 7 (3.0) | 12 (4.2) |
| サイトメガロウイルス (CMV) | 0 | 4 (1.7) | 4 (1.4) |
| 水痘ウイルス | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| ライノウイルス (全種) | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| エンテロウイルス (分類特定なし) | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| JC ウイルス (進行性多巣性白質脳症 (PML)) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| コロナウイルス (新型コロナウイルス (COVID-19 (SARS-CoV-2) を除く)) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| ウイルス感染疑い | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 寄生虫感染症 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 - その他の微生物 | 2 (3.8) | 7 (3.0) | 9 (3.2) |
| 感染症 - 微生物不明・未記載 | 2 (3.8) | 4 (1.7) | 6 (2.1) |

Source: Table AE_T014

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（臨床的に重大な感染症）を集計した。

3.9.9 二次性悪性腫瘍

安全性解析対象集団 283 例において、二次性悪性腫瘍は、DLBCL 症例では投与後全期間を通して 1.3% (3 例) に認められた。投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に 1.1% (2 例) に骨髄異形成

症候群が認められ、残りの 1 例は二次性悪性腫瘍に関する詳細が不明・未記載であった。ALL 症例では投与後全期間を通して二次性悪性腫瘍は認められなかった。

3.9.10 移植片対宿主病

安全性解析対象集団 283 例において、移植片対宿主病は、投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に ALL 症例で 2.2% (1 例) , DLBCL 症例で 0.5% (1 例) に認められ、投与後 100 日以内及び投与後 12 ヶ月超には認められなかった。

安全性解析対象集団 283 例で投与後 100 日超から 12 ヶ月以内に認められた移植片対宿主病 2 例の内訳は、いずれも急性移植片対宿主病であり、Grade 1 が 1 例 (ALL) , Grade 2 が 1 例 (DLBCL) であった。

3.9.11 死亡

安全性解析対象集団 283 例の死亡の状況を Table 3-22 に示す。投与後全期間でデータが収集された症例 283 例で、ALL 症例 52 例の 17.3% (9 例) , DLBCL 症例 231 例の 35.1% (81 例) が死亡した。

主な死因は、ALL 症例では、原疾患 (輸注実施対象疾患の再発・持続・進行/増悪) が 11.5% (6 例) , 原疾患以外が 5.8% [3 例: 急性移植片対宿主病, 神経毒性 (ICANS) , 及びその他の原因各 1 例] であった。主な死因が神経毒性 (ICANS) と報告された症例では、意識レベルの低下, 運動ニューロン障害, 及び言語障害が発現し、抗てんかん薬及びコルチコステロイドによる治療が施行されたが、本品投与後 176 日に死亡が認められた。副死因は中枢神経系不全が報告された。DLBCL 症例では、原疾患 (輸注実施対象疾患の再発・持続・進行/増悪) が 30.7% (71 例) , 原疾患以外が 2.6% (6 例: 急性移植片対宿主病及び臓器不全各 2 例, 慢性移植片対宿主病及び血管障害各 1 例) , 不明・未記載が 1.7% (4 例) であった。ほとんどの死因が原疾患によるものであった。

副死因は、ALL 症例では、原疾患 (細胞治療実施対象疾患の再発・持続・進行/増悪) が 7.7% (4 例) , 原疾患以外 11.5% (6 例: 臓器不全 3 例, 感染 2 例, 慢性移植片対宿主病及びその他の原因各 1 例) であった。DLBCL 症例では、原疾患 (細胞治療実施対象疾患の再発・持続・進行/増悪) が 6.9% (16 例) , 原疾患以外が 5.6% [13 例: 臓器不全 8 例, 神経毒性 (ICANS) , 感染, 及び出血各 2 例, 肺疾患及び悪性腫瘍各 1 例] であった。

Table 3-22 死亡 (安全性解析対象集団)

発現時期: 投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 死亡 (死因問わず) | 9 (17.3) | 81 (35.1) | 90 (31.8) |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 主な死因 | | | |
| 原疾患 (輸注実施対象疾患の再発・持続・進行 / 増悪) | 6 (11.5) | 71 (30.7) | 77 (27.2) |
| 原疾患以外 | 3 (5.8) | 6 (2.6) | 9 (3.2) |
| 急性移植片対宿主病 | 1 (1.9) | 2 (0.9) | 3 (1.1) |
| 慢性移植片対宿主病 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 神経毒性 (ICANS) | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 臓器不全 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| 肺不全 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 中枢神経系不全 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 血管障害 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| その他の血管障害 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| その他 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| その他の原因 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 不明・未記載 | 0 | 4 (1.7) | 4 (1.4) |

発現時期：投与後全期間

| | ALL N=52 n (%) | DLBCL N=231 n (%) | 全症例 N=283 n (%) |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 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) | 4 (7.7) | 16 (6.9) | 20 (7.1) |
| 原疾患以外 | 6 (11.5) | 13 (5.6) | 19 (6.7) |
| 慢性移植片対宿主病 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 神経毒性 (ICANS) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| 感染 | 2 (3.8) | 2 (0.9) | 4 (1.4) |
| 細菌感染 | 1 (1.9) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| 真菌感染 | 2 (3.8) | 0 | 2 (0.7) |
| ウイルス感染 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 肺疾患 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| その他の肺症候群 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 臓器不全 | 3 (5.8) | 8 (3.5) | 11 (3.9) |
| 静脈閉塞症・類洞閉塞症候群 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 心不全 | 1 (1.9) | 2 (0.9) | 3 (1.1) |
| 肺不全 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| 中枢神経系不全 | 1 (1.9) | 2 (0.9) | 3 (1.1) |
| 腎不全 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 複数の臓器不全 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| 悪性腫瘍 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 新しい悪性腫瘍 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 出血 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.7) |
| 肺出血 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 消化器出血 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| その他 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| その他の原因 | 1 (1.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 不明・未記載 | 0 | 53 (22.9) | 53 (18.7) |

Source: Table AE_T017

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。

3.9.12 妊娠

安全性解析対象集団 283 例のうち、男性症例は 163 例、女性症例は 120 例であった。

いずれの症例、あるいは症例のパートナーにおいても妊娠は認められなかった。

3.10 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

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。

- 2019年3月26日に製造販売承認を取得し、当該調査単位期間終了日（2023年8月12日）までに340例の症例データを入手した（データカットオフ日：2023年5月22日）。キムリア投与集団は323例、安全性解析対象集団は283例、有効性解析対象集団は242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。

ALL 症例

- 安全性解析対象集団の ALL 症例 52 例では、男性は 57.7%（30 例）、女性は 42.3%（22 例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 14.3（±7.45）歳、中央値（範囲）は 15.5（2～25）歳であった。52 例全例が 25 歳以下であり、18 歳未満の症例は 57.7%（30 例）含まれていた。投与前の Karnofsky / Lansky スコアは 90 又は 100 が 73.1%（38 例）、80 が 17.3%（9 例）、70 以下が 9.6%（5 例）であった。
- 承認時までの CD19 陽性の再発又は難治性の B-ALL を対象とした臨床試験 [国際共同第 II 相試験（以下、B2202 試験）及び海外第 II 相試験（以下、B2205J 試験）] の併合解析（104 例）では、男性は 51.9%（54 例）、女性は 48.1%（50 例）、本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 12.2（±5.46）歳、中央値（範囲）は 12.0（3～25）歳、投与前の Karnofsky / Lansky スコアは 100 が 33.7%（35 例）、90 が 33.7%（35 例）、80 が 18.3%（19 例）、70 が 7.7%（8 例）、60 が 2.9%（3 例）、50 が 3.8%（4 例）、50 未満が 0 例であった。

DLBCL 症例

- 安全性解析対象集団の DLBCL 症例 231 例では、男性は 57.6%（133 例）、女性は 42.4%（98 例）であった。本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 58.0（±10.82）歳、中央値（範囲）は 59.0（20～116）歳であった。40 歳以上 65 歳未満の症例が大半 [67.5%（156 例）] を占めたが、65 歳以上の高齢者も 27.7%（64 例）含まれていた。投与前の ECOG スコアは 85.3%（197 例）が 0、12.6%（29 例）が 1 であった。
- 承認時までの再発又は難治性の DLBCL を対象とした臨床試験（C2201 試験、99 例）では、男性は 63.6%（63 例）、女性は 36.4%（36 例）、本品投与時の年齢の平均値（標準偏差）は 54.0（±13.04）歳、中央値（範囲）は 56.0（22.0～76.0）歳、投与前の ECOG スコアは 54.5%（54 例）が 0、45.5%（45 例）が 1 であった。

4.1.1 安全性

ALL 症例

- 安全性解析対象集団の ALL 症例 52 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 71.2%（37 例）、神経毒性 11.5%（6 例）、低ガンマ

グロブリン血症 86.5% (45 例) , 腫瘍崩壊症候群 7.7% (4 例) , Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) 11.5% (6 例) , 臨床的に重大な感染症 28.8% (15 例) , 及び移植片対宿主病 1.9% (1 例) であり, 二次性悪性腫瘍は認められなかった。その他の有害事象では, その他の毒性が 5.8% [3 例: 播種性血管内凝固, pseudo-progression, 及び急性腎不全 (Grade 2) 各 1 例] に認められた。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% (48 例) , 持続性血球減少が 57.7% (30 例) に認められた。

- 承認時までの CD19 陽性の再発又は難治性の B-ALL を対象とした臨床試験 (B2202 試験及び B2205J 試験) の併合解析での有害事象発現割合は, サイトカイン放出症候群 80.8% (84/104 例) , 重篤な神経系事象 40.4% (42/104 例) , 正常 B 細胞の持続的枯渇/低ガンマグロブリン血症 37.5% (39/104 例) , 腫瘍崩壊症候群 3.8% (4/104 例) , 感染症 67.3% [70/104 例, うち重篤な事象は 31.7% (33/104 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) 1.0% (1/104 例) , 移植片対宿主病 1.0% (1/104 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) 69.2% (72/104 例) であった。

DLBCL 症例

- 安全性解析対象集団の DLBCL 症例 231 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 75.3% (174 例) , 神経毒性 3.9% (9 例) , 低ガンマグロブリン血症 66.7% (154 例) , 腫瘍崩壊症候群 0.4% (1 例) , Grade 3 又は Grade 4 の臓器毒性 (投与後 6 ヶ月までの報告) 1.7% (4 例) , 臨床的に重大な感染症 16.9% (39 例) , 二次性悪性腫瘍 1.3% (3 例, うち 1 例は不明・未記載) , 及び移植片対宿主病 0.4% (1 例) であった。その他の有害事象では, その他の毒性が 3.5% [8 例: 汎血球減少 2 例, 並びに歯肉炎, アミラーゼ上昇 (Grade 4) , Low fibrinogenemia, 末梢神経障害, 腎障害, 腎障害 (Grade 2) , 及び肝機能障害各 1 例] に認められた。また, 臨床検査値異常として, 血球減少が 80.5% (186 例) , 持続性血球減少が 54.1% (125 例) に認められた。
- 承認時までの再発又は難治性の DLBCL を対象とした臨床試験 (C2201 試験) での有害事象発現割合は, サイトカイン放出症候群 57.6% (57/99 例) , 重篤な神経系事象 24.2% (24/99 例) , 正常 B 細胞の持続的枯渇/低ガンマグロブリン血症 4.0% (4/99 例) , 腫瘍崩壊症候群 1.0% (1/99 例) , 感染症 52.5% [52/99 例, うち重篤な事象は 14.1% (14/99 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) 3.0% (3/99 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) 72.7% (72/99 例) であった。移植片対宿主病は認められなかった。

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、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。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「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。本調査のデータカットオフ時点では多くの症例で未回復であるものの、多くの症例が低ガンマグロブリン血症発現時には免疫グロブリン補充療法により適切に対処され、臨床的に重大な感染症の発現状況にも懸念は認められていないことから、現時点で特段対処すべき問題点はないと判断した。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

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

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。