



薬生機審発 0420 第 1 号
令和 3 年 4 月 20 日

各 都道府県
保健所設置市
特別区
衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

アキシカブタゲン シロルユーセルの最適使用推進ガイドライン
について

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、アキシカブタゲン シロルユーセル(販売名:イエスカルタ点滴静注)について、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン

アキシカブタゲン シロルユーセル

(販売名：イエスカルタ点滴静注)

～大細胞型 B 細胞リンパ腫～

令和3年4月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P.2
2. 本品の特徴、作用機序	P.4
3. 臨床成績	P.5
4. 施設について	P.12
5. 投与対象となる患者	P.14
6. 投与に際して留意すべき事項	P.16

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、日本遺伝子細胞治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：

イエスカルタ点滴静注（一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル）

対象となる効能、効果又は性能

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

対象となる用法及び用量又は使用方法：

<医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して

本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

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

シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CART細胞として 2.0×10⁶個/kg（体重）を目安に（体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は 2×10⁸個を）、5分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

製造販売業者： 第一三共株式会社

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、
体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

2. 本品の特徴、作用機序

イエスカルタ点滴静注（一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル。以下、「本品」という）は、患者末梢血由来の T 細胞に、遺伝子組換えガンマレトロウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識するキメラ抗原受容体（以下、「CAR」という）遺伝子を導入し、培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

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

本品の製造に先立ち白血球アフェレーシスを、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で本品の生着及び増殖を目的としたリンパ球除去化学療法（以下、「LD 化学療法」という）を行う必要があり、さらに本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な又は死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD 化学療法の実施中、本品の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師により、必要に応じて ICU 等において集学的な全身管理を含む適切な措置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「DLBCL」という）、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「PMBCL」という）、形質転換濾胞性リンパ腫（以下、「TFL」という）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（以下、「HGBCL」という）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

海外第 I/II 相試験（KTE-C19-101 試験）（ZUMA-1 試験）

18 歳以上の治療抵抗性又は再発の DLBCL、PMBCL 及び TFL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照海外第 I/II 相試験（KTE-C19-101 試験）（以下、「ZUMA-1 試験」という）が実施された。主な選択除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ 組織検査で WHO 分類（2008 年）に基づき DLBCL¹⁾、PMBCL 又は TFL と診断された患者・ 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者<ul style="list-style-type: none">> 一次化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は 4 サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。> 二次以降の化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。> 自家 SCT 後 12 カ月以内に PD と判定された又は再発した。> 自家 SCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。・ 抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法を含む一次治療を受けた患者。・ 中枢神経系（central nervous system: CNS）にリンパ腫病変が認められない患者。・ ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者。・ 同種幹細胞移植の実施歴がある患者。・ CD19 標的療法による治療歴がある患者。・ CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。
--

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6 ($\pm 20\%$) 個/kg（体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6 個/kg）を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中（試験への登録から LD 化学療法前まで）の患者の病状を安定させるための化学療法（ブリッジング化学療法）を行うことは許容されていなかった。

¹⁾ DLBCL として以下の組織型が組入れ対象とされた。

- ・ DLBCL 非特定型
- ・ T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫
- ・ 慢性炎症関連 DLBCL
- ・ 加齢性 Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL

(1) 前処置の化学療法 (LD 化学療法)

本品投与前の前処置としてリンパ球数が 100/ μ L 以上であることを確認して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が 100/ μ L 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、コンディショニング化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド (無水物として) (500 mg/m² を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注)、及びフルダラビンリン酸エステル (30 mg/m² を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注)

(2) ZUMA-1 試験の臨床成績

コホート 1 (DLBCL 患者) 及びコホート 2 (PMBCL 及び TFL 患者) について、主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準 (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく治験責任医師評価による奏効率 (完全奏効 (以下、「CR」という) 又は部分奏効 (以下、「PR」という) が達成された患者の割合) の 2 回目の中間解析時点²⁾の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 奏効率の 2 回目の中間解析の結果 (治験責任医師判定、2016 年 8 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	コホート 1 51 例	コホート 2 11 例
CR	24 (47.1)	8 (72.7)
PR	15 (29.4)	2 (18.2)
SD	8 (15.7)	0
PD	3 (5.9)	0
評価されず	1 (2.0)	1 (9.1)
奏効 (CR+PR)	39	10
(奏効率 [95%CI ^{*1)<td>(76.5 [62.5, 87.2])</td><td>(90.9 [58.7, 99.8])</td>}	(76.5 [62.5, 87.2])	(90.9 [58.7, 99.8])
p 値 (片側) ^{*2}	<0.0001	

*1: Clopper-Pearson 法、*2: 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準 (片側) 0.017

また、主解析の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 奏効率の主解析の結果 (治験責任医師判定、2017 年 1 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	コホート 1 72 例	コホート 2 20 例	コホート 1 及び 2 の 併合 92 例
CR	34 (47.2)	14 (70.0)	48 (52.2)
PR	24 (33.3)	3 (15.0)	27 (29.3)
SD	9 (12.5)	2 (10.0)	11 (12.0)
PD	4 (5.6)	0	4 (4.3)
評価されず	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)
奏効 (CR+PR)	58	17	75

²⁾ 早期有効中止を目的として、コホート 1 (DLBCL 患者) 51 例が本品の投与 3 カ月後の効果判定を受けた時点で実施することとされた。ただし、コホート 1 及び 2 への患者の組入れがほぼ完了していたことを考慮し、治験は継続された。

	例数 (%)		
	コホート 1 72 例	コホート 2 20 例	コホート 1 及び 2 の 併合 92 例
(奏効率 [95%CI ¹⁾] (%)) p 値 (片側) * ²	(80.6 [69.5, 88.9])	(85.0 [62.1, 96.8])	(81.5 [72.1, 88.9]) <0.0001

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準 (片側) 0.0075

ZUMA-1 試験における組織型 (施設判定又は中央判定) 別³⁾ の奏効率の結果は、表 4 及び 5 のとおりであった。

表 4 組織型 (施設判定) 別の奏効率の結果
(ZUMA-1 試験、治験責任医師判定、2018 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	DLBCL 77 例	PMBCL 8 例	TFL 16 例
CR	41 (53.2)	6 (75.0)	12 (75.0)
PR	23 (29.9)	0	2 (12.5)
SD	8 (10.4)	1 (12.5)	1 (6.3)
PD	4 (5.2)	1 (12.5)	0
評価されず ^a	1 (1.3)	0	1 (6.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI ^a] %)	64 (83.1 [72.9, 90.7])	6 (75.0 [34.9, 96.8])	14 (87.5 [61.7, 98.4])

* : Clopper-Pearson 法

表 5 組織型 (中央判定) 別の奏効率の結果
(ZUMA-1 試験、2018 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	DLBCL 65 例	PMBCL 4 例	TFL 7 例	HGBCL 6 例
CR	38 (58.5)	3 (75.0)	3 (42.9)	4 (66.7)
PR	17 (26.2)	0	2 (28.6)	2 (33.3)
SD	6 (9.2)	1 (25.0)	1 (14.3)	0
PD	3 (4.6)	0	0	0
評価されず ^a	1 (1.5)	0	1 (14.3)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI ^a] %)	55 (84.6 [73.5, 92.4])	3 (75.0 [19.4, 99.4])	5 (71.4 [29.0, 96.3])	6 (100 [54.1, 100])

* : Clopper-Pearson 法

³⁾ ZUMA-1 試験 (101 例) の組織型 (施設判定) の内訳は、DLBCL77 例 (76.2%)、PMBCL8 例 (7.9%) 及び TFL16 例 (15.8%) であった。また、組織型の中央判定が可能であった 84 例のうち、DLBCL with small B-cell lymphoma と判定され ZUMA-1 試験の対象となる組織型以外のリンパ腫と診断された 2 例を除く 82 例の組織型の内訳は、DLBCL69 例 (68.3%)、PMBCL4 例 (4.0%)、TFL9 例 (8.9%) であり、施設判定で PMBCL であった 2 例及び TFL であった 4 例が、中央判定では DLBCL と判定された。また、WHO 分類 (2016 年) で HGBCL に該当する患者を特定するため、検体の評価が可能であった 42 例の遺伝子検査を実施した結果、中央判定で DLBCL 及び TFL と判定されたそれぞれ 4 例及び 2 例が HGBCL と判定された。

国内第Ⅱ相試験 (KTEC19-A-J201 試験) (J201 試験)

20 歳以上の再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、TFL 及び HGBCL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国内第Ⅱ相試験 (KTEC19-A-J201 試験) (以下、「J201 試験」という) が実施された。主な選択除外基準は表 6 のとおりであった。

表 6 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ 組織検査で WHO 分類 (2016 年) に基づき DLBCL⁴⁾、PMBCL、TFL 又は HGBCL と診断された患者・ 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者。<ul style="list-style-type: none">> 一次化学療法に無効 (最良効果が PD と判定された、又は 4 サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である)。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。> 二次以降の化学療法に無効 (最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である)。> 自家 SCT 後 12 カ月以内に PD 又は再発した。> 自家 SCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。・ 抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法歴のある患者・ TFL 患者では FL に対する化学療法歴があり、DLBCL に形質転換し、化学療法に抵抗性が認められる患者。・ 中枢神経系 (CNS) にリンパ腫病変が認められない患者。・ ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者。・ 同種幹細胞移植の実施歴がある患者。・ CD19 標的療法による治療歴がある患者。・ CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6 ($\pm 20\%$) 個/kg (体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6 個/kg) を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中 (試験への登録から LD 化学療法前まで) の患者の病状を安定させるための化学療法 (ブリッジング化学療法) を行うことは許容されていなかった (ただし、副腎皮質ステロイドについては、プレドニゾン換算で 5 mg/day 以上の投与が本品の投与前 5 日間を除き許容されていた)。

(1) 前処置の化学療法 (LD 化学療法)

本品投与前の前処置としてリンパ球数が $100/\mu\text{L}$ 以上であることを確認して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が $100/\mu\text{L}$ 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニ

4) DLBCL として以下の組織型が組入れ対象とされた。

- ・ DLBCL 非特定型
- ・ 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫
- ・ T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫
- ・ 慢性炎症関連 DLBCL
- ・ Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL 非特定型

ターに実施可否を確認の上、コンディショニング化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は2日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が2週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド（無水物として）（500 mg/m²を1日1回、計3日点滴静注）、及びフルダラビンリン酸エステル（30 mg/m²を1日1回、計3日点滴静注）

(2) J201 試験の臨床成績

主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく主治医評価による奏効率（CR 又は PR という）が達成された患者の割合は第1段階の解析⁵⁾の結果は表7のとおりであった。

表7 奏効率の第1段階の解析の結果（治験責任医師判定、2019年7月15日データカットオフ）

	例数 (%)
	10例
CR	3 (30.0)
PR	6 (60.0)
SD	1 (10.0)
PD	0
奏効 (CR+PR)	9
(奏効率 [95%CI*] (%))	(90.0 [55.5, 99.7])

* : Clopper-Person法

また、追加解析の結果は表8のとおりであった。

表8 奏効率の追加解析の結果（治験責任医師判定、2019年10月23日データカットオフ）

	例数 (%)
	15例
CR	4 (26.7)
PR	9 (60.0)
SD	1 (6.7)
PD	1 (6.7)
奏効 (CR+PR)	13
(奏効率 [95%CI*] (%))	(86.7 [59.5, 98.3])

* : Clopper-Pearson 法

J201 試験における各組織型別の有効性の結果は、以下のとおりであった。

- DLBCL14例については、施設判定及び中央判定のいずれも12/14例で奏効が認められ、奏効率 [95%CI] (%) は85.7 [57.2, 98.2] であった。
- PMBCL（施設判定）1例の効果判定はPRであった。
- HGBCL（中央判定）1例の効果判定はCRであった。
- TFL（施設判定）1例の効果判定はPDであった。

⁵⁾ 本品の投与順に最初の10例を対象として実施された。10例中6例以上で奏効が認められた場合には本品を有効と判断されることとされた。

【安全性】

海外第 I/II 相試験 (KTE-C19-101 試験) (ZUMA-1 試験) (データカットオフ日: 2018 年 8 月 11 日)

第 I 相部分並びに第 II 相部分のコホート 1 及び 2 において、有害事象は 108/108 例 (100%) に認められ、副作用は 107/108 例 (99.1%) に認められた。発現率が 10% 以上の副作用は表 9 のとおりであった。

表 9 発現率が 10% 以上の副作用
(ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2))

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 108 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	107 (99.1)	71 (65.7)
血液及びリンパ系障害		
貧血	12 (11.1)	9 (8.3)
好中球減少症	16 (14.8)	13 (12.0)
FN	16 (14.8)	16 (14.8)
免疫系障害		
低 γ グロブリン血症	13 (12.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	20 (18.5)	1 (0.9)
精神障害		
錯乱状態	28 (25.9)	9 (8.3)
神経系障害		
頭痛	24 (22.2)	1 (0.9)
脳症	39 (36.1)	25 (23.1)
振戦	30 (27.8)	2 (1.9)
失語症	19 (17.6)	8 (7.4)
傾眠	17 (15.7)	8 (7.4)
心臓障害		
頻脈	34 (31.5)	1 (0.9)
洞性頻脈	16 (14.8)	0
血管障害		
低血圧	54 (50.0)	12 (11.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	30 (27.8)	9 (8.3)
胃腸障害		
悪心	18 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	11 (10.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	90 (83.3)	13 (12.0)
疲労	34 (31.5)	1 (0.9)
悪寒	36 (33.3)	0

第 I 相部分並びに第 II 相部分のコホート 1 及び 2 において、本品の投与期間中及び投与後から 24 カ月以内の死亡は、54/108 例に認められた。疾患進行による死亡例 (46 例) 及び病勢進行が確認され次の化学療法を施行した後の死亡例 (4 例) を除く患者の死因は、脳損傷、頭蓋内出血、貪食細胞性組織球症及び肺塞栓各 1 例であり、うち、脳損傷及び貪食細胞性組織球症各 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

国内第Ⅱ相試験 (KTEC19-A-J201 試験) (J201 試験) (データカットオフ日: 2019 年 10 月 23 日)

有害事象は16/16例 (100%) に認められ、副作用は16/16例 (100%) に認められた。発現率が10%以上の副作用は表10のとおりであった。

表 10 発現率が 10%以上の副作用 (J201 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	16 (100)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	2 (12.5)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	6 (37.5)	4 (25.0)
好中球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)
FN	4 (25.0)	4 (25.0)
白血球減少症	4 (25.0)	3 (18.8)
血小板減少症	4 (25.0)	2 (12.5)
リンパ球減少症	2 (12.5)	2 (12.5)
免疫系障害		
低γグロブリン血症	3 (18.8)	2 (12.5)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	2 (12.5)	0
神経系障害		
頭痛	2 (12.5)	0
血管障害		
低血圧	2 (12.5)	1 (6.3)
呼吸器、胸部及び縦隔障害		
低酸素症	2 (12.5)	1 (6.3)
胃腸障害		
下痢	5 (31.3)	2 (12.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	14 (87.5)	2 (12.5)
倦怠感	4 (25.0)	0
疲労	2 (12.5)	0
臨床検査		
好中球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)
血小板数減少	7 (43.8)	7 (43.8)
リンパ球数減少	5 (31.3)	5 (31.3)
白血球数減少	5 (31.3)	5 (31.3)
ALT 増加	2 (12.5)	1 (6.3)
AST 増加	2 (12.5)	1 (6.3)
GGT 増加	2 (12.5)	2 (12.5)

投与期間中又は追跡期間中 (データカットオフ日まで) の死亡は2/16例 (12.5%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

4. 施設について

本品の製造には白血球のアフェレーシスが必要なこと、LD化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(4)のすべてに該当する施設であること。

- (1) 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）又は認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。
- (2) 有害事象に対する全身管理が可能なICU等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1日につき）「1」特定集中治療室管理料 1から「4」特定集中治療室管理料 4のいずれかを届け出ている医療機関）。
- (3) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも1名の医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。
- (4) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

①-2 診断、治療、及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、以下の(1)～(3)のすべてに該当する医師が治療の責任者として1名配置されているとともに、(1)に該当する医師が1名以上配置されていること。

- (1) 医師免許取得後、6年以上の臨床経験を有し、うち3年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。
- (2) 造血細胞移植に関する内科研修による診療実績が通算1年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
- (3) 同種造血細胞移植の診療実績が5例以上あること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。特に、サイトカイン放出症候群（CRS）の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本品の有効性が確認されている。なお、組織型については WHO 分類改訂第四版（表 11）に基づく。

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

- DLBCL、PMBCL、TFL、HGBCL

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- 自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を 2 ライン以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 ライン以上施行したが奏効が得られなかった若しくは自家造血幹細胞移植後に再発した場合、又は自家造血幹細胞移植に適応がない患者

- ② 下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。

- リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者
- 中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変が認められる患者
- 同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者
- 慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者
- 過去 3 年以内に他の悪性疾患（悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、上皮内がん（例：子宮頸部、膀胱、乳房）又は濾胞性リンパ腫を除く）の既往歴のある患者
- 自家造血幹細胞移植に適応がない再発の患者で、化学療法歴が 1 ラインのみの場合

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Status が 2-4⁶⁾ の患者

6) ECOG Performance Status

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

- 制御不能又は静注による抗菌剤投与が必要な感染症を有している患者

表 11 大細胞型 B 細胞リンパ腫の組織分類 (WHO 分類改訂第四版)

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS (DLBCL・非特定型)	
Other lymphomas of large B cells (その他の大細胞型 B 細胞リンパ腫)	
<ul style="list-style-type: none"> • T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫) • Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS (原発性中枢神経系 DLBCL) • Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (原発性皮膚 DLBCL・下肢型) • EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS (Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL・非特異型) • Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation (慢性炎症に伴う DLBCL) • Lymphomatoid granulomatosis (リンパ腫様肉芽腫症) • <i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement (IRF4 転座を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫)</i> • Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (原発性縦隔胸腺大細胞型 B 細胞リンパ腫) • Intravascular large B-cell lymphoma (血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫) • ALK-positive large B-cell lymphoma (ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫) • Plasmablastic lymphoma (形質芽球性リンパ腫) • <i>HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS (HHV8 陽性 DLBCL・非特異型)</i> • Primary effusion lymphoma (原発性体腔液リンパ腫) 	
High-grade B-cell lymphoma (高悪性度 B 細胞リンパ腫)	
<ul style="list-style-type: none"> • High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements (<i>MYC</i> および <i>BCL2</i> と <i>BCL6</i> の両方か一方の再構成に伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫) • High-grade B-cell lymphoma, NOS (高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特異型) 	
B-cell lymphoma, unclassifiable (B 細胞リンパ腫・分類不能)	
<ul style="list-style-type: none"> • B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型) 	

Provisional entities are listed in italics.

3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資材等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、infusion reactionを軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
 - ・ CRSがあらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状（発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、不整脈、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等）の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する最新のCRS管理アルゴリズム及びCRSに対する最新の情報に従い、適切な処置（トシリズマブ（遺伝子組換え）又は副腎皮質ステロイドの投与等）を行うこと。なお、ZUMA-1試験及びJ201試験において、本品の投与開始からCRSの初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ2.0日（1～12日）及び2.0（1～11日）であり、J201試験では表12の管理アルゴリズムが用いられた。

表12 CRSの管理アルゴリズム (J201試験)

Grade	対処法	トシリズマブ*	副腎皮質ステロイド
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> ・ 施設の標準治療による対症療法を行う。 ・ 神経状態を注意深くモニタリングする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 24時間後にも改善しない場合には、8 mg/kg（最大 800 mg/body）を静脈内投与する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与しない。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ・ 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 ・ 低血圧に対し、補液（等張液 0.5～1.0L）を行い、補液に反応しない場合には、昇圧剤の投与を行う。 ・ 必要に応じて酸素投与を行う。 	<p>患者背景によらず、以下の対応を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 8 mg/kg（最大 800 mg/body）を静脈内投与する。 ・ 補液や酸素投与に反応しない場合は、必要に応じて8時間ごとに反復投与する。 ・ 投与回数は、24時間で最 	<ul style="list-style-type: none"> ・ トシリズマブ投与開始後24時間以内に改善が認められない場合は、メチルプレドニゾン 1 mg/kg（又は同等量のデキサメタゾン）を1日2回静脈内投与する。 ・ 改善した場合には、漸減する。

Grade	対処法	トシリズムブ*	副腎皮質ステロイド
		大 3 回までとする。ただし、CRS の徴候及び症候に臨床的改善が認められない場合は、最大 4 回まで投与する。 • 改善した場合には、投与中止する。	
	• 改善しない場合には、Grade 3 と同様に管理する。		
Grade 3	• 管理治療室又は ICU での管理を行う。	• Grade 2 の場合と同様に管理する。	• メチルプレドニゾン 1 mg/kg (又は同等量のデキサメタゾン) を 1 日 2 回静脈内投与する。 • 改善した場合には、漸減する。
	• 改善しない場合には、Grade 4 と同様に管理する。		
Grade 4	• Grade 3 の場合と同様に管理する。 • 人工呼吸及び/又は腎代替療法を要する場合がある。	• Grade 2 の場合と同様に管理する。	• メチルプレドニゾン 1,000 mg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与する。 • 改善した場合には、漸減する。
	• 改善しない場合は、他の免疫抑制剤を検討する。		

*トシリズムブの投与にあたっては、トシリズムブの添付文書、適正使用ガイド、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム等を熟読すること。

- 神経系事象があらわれることがあるので、徴候又は症状（脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等）の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。J201試験では表13の管理アルゴリズムが用いられた。

表13 神経系事象の管理アルゴリズム (J201試験)

Grade	対処法	トシリズムブ*	副腎皮質ステロイド
Grade 1	• 施設の標準治療による対症療法を行う。 • 神経状態を注意深くモニタリングする。	• 投与しない。	• 投与しない。
Grade 2	• 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 • 眼底検査及びグラスゴー・コーマ・スケールを含む一連の神経学的検査を行い、神経状態を注意深くモニタリングする。神経科による診察を考慮す	<u>CRS 合併なし</u> • 投与しない。 <u>CRS 合併あり</u> • 8 mg/kg (最大 800 mg/body) を静脈内投与する。 • 補液や酸素投与に反応しない場合は、必要に応じ	<u>CRS 合併なし</u> • デキサメタゾン 10 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。 <u>CRS 合併あり</u> • トシリズムブ投与開始後 24 時間以内に改善が認められない場合は、デキサ

Grade	対処法	トシリズマブ*	副腎皮質ステロイド
	<ul style="list-style-type: none"> 次の検査に禁忌がなければ実施する。 脳イメージング（例：MRI）、脳電図及び腰椎穿刺（初圧も測定） 痙攣発作が認められる場合は抗痙攣薬を投与する。 	<ul style="list-style-type: none"> で8時間ごとに反復投与する。 投与回数は、24時間で最大3回までとする。ただし、CRSの徴候及び症候に臨床的改善が認められない場合は、最大4回まで投与する。 改善した場合には、投与中止する。 	<ul style="list-style-type: none"> メタゾン10mg（又は同等量のメチルプレドニゾン）を6時間ごとに静脈内投与する。 改善した場合には、漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合には、Grade3と同様に管理する。 		
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 管理治療室又はICUでの管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade2の場合と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン10mg（又は同等量のメチルプレドニゾン）を6時間ごとに静脈内投与する。 改善した場合には、漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合には、Grade4と同様に管理する。 		
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade3の場合と同様に管理する。 人工呼吸を要する場合がある。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade2の場合と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾン1,000mgを1日1回3日間静脈内投与する。 改善した場合には、漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合は、他の免疫抑制剤を検討する。 		

*：トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド、製造販売業者が提供する最新のCRS管理アルゴリズム等を熟読すること。

- 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状の観察を十分に行うこと。また、ヘルペス脳炎（HHV-6脳炎含む）及び進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。なお、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。
- 低ガンマグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、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。
- 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血球減少が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイ

ルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や増加による悪化の徴候又は症状に注意すること。

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
- 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

