

再生医療等製品インタビューフォーム

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

ヒト体細胞加工製品

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

再生医療等製品

最適使用推進ガイドライン対象品目

剤形	注射剤
製剤の規制区分	再生医療等製品
規格・含量	1バッグ（68mL）中に抗CD19 CAR T細胞（生細胞数として） 1.0×10 ⁶ ～2.4×10 ⁶ 個/kg（体重）（最大許容量 2×10 ⁸ 個）を含有
一般名	和名：アキシカブタゲン シロルユーセル 洋名：acicabtagene ciloleucel（INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2021年4月21日
販売開始年月日	販売開始年月日：2021年4月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社 提携：Kite Pharma, Inc.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター TEL：0120-506-295 FAX：03-5958-2959 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： https://www.g-station-plus/

本 IF は 2024 年 3 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページで確認してください。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 構成細胞に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 構成細胞の各種条件下における安定性	6
3. 構成細胞の確認試験法、定量法	6
IV. 製品に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製品の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製品の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び融解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能、効果又は性能	10
2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	10
3. 用法及び用量又は使用方法	10
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	11
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	61
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	61
2. 薬理作用	61
VII. 体内動態に関する項目	66
1. 血中濃度の推移	66
2. 速度論的パラメータ	67
3. 母集団（ポピュレーション）解析	68
4. 吸収	68
5. 分布	68

6. 代謝	69
7. 排泄	69
8. トランスポーターに関する情報	69
9. 透析等による除去率	69
10. 特定の背景を有する患者	69
11. その他	70
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	71
1. 警告内容とその理由	71
2. 禁忌・禁止内容とその理由	72
3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由	72
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由	72
5. 使用注意内容とその理由	72
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	72
7. 相互作用	74
8. 不具合・副作用	74
9. 高齢者への適用	80
10. 臨床検査結果に及ぼす影響	80
11. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	80
12. 過剰使用	80
13. その他の注意	80
IX. 非臨床試験に関する項目	81
1. 薬理試験	81
2. 毒性試験	81
X. 管理的事項に関する項目	82
1. 規制区分	82
2. 有効期間	82
3. 包装状態での貯法	82
4. 取扱い上の注意	82
5. 患者向け資料	82
6. 同一成分・同効薬	82
7. 国際誕生年月日	82
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	83
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	83
11. 再審査期間	83
12. 投薬期間制限に関する情報	83
13. 各種コード	83
14. 保険給付上の注意	83
XI. 文献	85
1. 引用文献	85
2. その他の参考文献	85
XII. 参考資料	86
1. 主な外国での発売状況	86
2. 海外における臨床支援情報	91
XIII. 備考	95
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	95
2. その他の関連資料	95

略語集

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplant	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAR	chimeric antigen receptor	抗 CD19 キメラ抗原受容体
CD	cluster of differentiation	—
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EBV	Epstein-Barr virus	Epstein Barr ウイルス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
ELISA	enzyme-linked immune sorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
HGBL	high grade B-cell lymphoma	高悪性度 B 細胞リンパ腫
HHV	human herpes virus	ヒトヘルペスウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IL	interleukin	インターロイキン
IPI	International Prognostic Index	国際予後スコア
IWG	International Working Group	—
LBCL	large B-cell lymphoma	大細胞型 B 細胞リンパ腫
mITT	modified intent-to-treat	—
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOS	not otherwise specified	非特定型
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PMBCL	primary mediastinal large B-cell lymphoma	原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	partial response	部分奏効
SD	stable disease	安定
SPD	sum of the product of the diameters	—
tFL	transformed follicular lymphoma	形質転換濾胞性リンパ腫
TTR	time to response	奏効までの期間

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イエスカルタ（一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル）は、米国 Kite Pharma, Inc.（以下、Kite 社）が開発したヒト体細胞加工製品で、抗 CD19 キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR) をコードする遺伝子を患者自身の T 細胞に導入した抗 CD19 CAR T 細胞を構成細胞とする。

CD19 は多くの B 細胞悪性腫瘍に発現する表面抗原である。CAR が CD19 抗原を発現した細胞を認識すると、抗 CD19 CAR T 細胞に対して、増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃、抗 CD19 CAR T 細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。これらの作用により、抗 CD19 CAR T 細胞はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫(primary mediastinal large B-cell lymphoma: PMBCL)、形質転換濾胞性リンパ腫(transformed follicular lymphoma : tFL)、及び高悪性度 B 細胞リンパ腫 (high grade B-cell lymphoma : HGBL) といった B 細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられている¹⁻⁴⁾。

DLBCL は日本の悪性リンパ腫患者全体の約 45% を占めるとされており⁵⁾、月単位で進行する中悪性度リンパ腫に分類される⁶⁾。また、類縁の病型である PMBCL は同じく中悪性度リンパ腫に分類される⁷⁾。低悪性度リンパ腫である濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL) は年間 2~3% の頻度で DLBCL へ組織学的形質転換を来することが知られており⁸⁾、形質転換を来した FL は tFL に分類され、FL よりも悪性度が高いとされている⁹⁾。HGBL は、急速に病態が進行する成熟 B 細胞リンパ腫として 2016 年版 WHO classification of lymphoid neoplasms に導入された疾患単位である^{10, 11)}。これらの一部の病型において、R-CHOP や自家移植などの標準治療が確立している一方で、再発又は難治性患者の予後は極めて悪く^{12, 13)}、治癒を含め治療成績の向上が期待できる新たな治療法の確立が求められてきた。

本品は、海外では Kite 社により開発が進められ、海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) の結果を基に、2017 年に米国で、2018 年には欧州で、二次治療以降の全身療法後に再発した又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL、PMBCL、tFL、及び HGBL) を効能効果として承認された。国内では、第一三共株式会社が開発を進め、ZUMA-1 試験のブリッジング試験である国内第 II 相試験 (KTEC19-A-J201 試験、以下、J201 試験) で臨床的有用性が確認されたため製造販売承認申請を行い、自家造血幹細胞移植に適応がある患者は二次治療後、自家造血幹細胞移植に適応がない患者は一次治療後に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫*の適応で、2021 年 1 月に承認を取得した。

また、海外では Kite 社により一次治療後に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する海外第 III 相試験 (ZUMA-7 試験) が実施された。第一三共株式会社は、ZUMA-7 試験の成績に基づき「一次治療後に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫」の適応取得を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、「以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫 ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。」を効能、効果又は性能として、2022 年 12 月に承認を取得した。2023 年 6 月 22 日に、製造販売元が第一三共株式会社からギリアド・サイエンシズ株式会社に承継された。

なお、本品は、2018 年 10 月に希少疾病用再生医療等製品に指定された。

*：2021 年 1 月承認取得時の効能、効果又は性能

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない
- ・自家造血幹細胞移植に適応がある患者であって、初発の患者では化学療法を 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

2. 製品の治療学的特性

- 本品は、抗 CD19 キメラ抗原受容体 (CAR) を導入した自家由来の T 細胞製品である。(「VI-2-(1) 原理・メカニズム」の項参照)
- 再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者*1 を対象とした海外第 II 相試験 (ZUMA-1 試験) では、24 ヶ月後データ更新時 (データカットオフ日: 2018 年 8 月 11 日) の奏効率*2 は 83.2% (101 例中 84 例、95%CI: 74.4~89.9%、Clopper-Pearson 法) であり、60 ヶ月後データ更新時点 (データカットオフ日: 2021 年 8 月 11 日) の奏効率*2 は 83% (101 例中 84 例、95%CI: 74~90%、Clopper-Pearson 法) であった。また ZUMA-1 試験の日本人患者*3 へのブリッジング試験として実施した国内第 II 相試験 (J201 試験) において奏効率*2, 4 は 86.7% (15 例中 13 例、95%CI: 59.5~98.3%、Clopper-Pearson 法) であった。(「V-5-(4)-1-① 海外第 I/II 相試験 (ZUMA-1 試験) 及び② 国内第 II 相試験 (J201 試験)」の項参照)
 - *1: 主に二次治療以降での再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBCL)、形質転換濾胞性リンパ腫 (tFL) 患者
 - *2: 2007 年 IWG 基準を用いた治験責任医師の判定に基づく客観的奏効率 [ORR: 完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された患者の割合]
 - *3: 二次治療以降で再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、tFL、高悪性度 B 細胞リンパ腫 (HGBL) 患者
 - *4: 3 ヶ月の追加解析時
- 一次治療後に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者*6 を対象とした海外第 III 相試験 (ZUMA-7 試験) *7 の無作為化から 9 ヶ月時点での結果 (データカットオフ日: 2021 年 3 月 18 日) では、無イベント生存期間 (EFS) *8 の中央値が標準治療群に比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に長いことが示され、標準治療に対する本品の優越性が検証された (P<0.0001、層別ログランク検定)。また、最初の患者が無作為化されてから 60 ヶ月時点での結果 (データカットオフ日: 2023 年 1 月 25 日) では、全生存期間 (OS) のハザード比が標準治療群に比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に長いことが示された (P=0.03、層別両側ログランク検定)。(「V-5-(4)-1-③ 海外第 III 相試験 (ZUMA-7 試験)」の項参照)
 - *6: 再発又は難治性の DLBCL 非特定型 (NOS)、MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成の有無を問わない HGBL、濾胞性リンパ腫 (FL) から生じた DLBCL、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 (LBCL)、慢性炎症関連 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、Epstein Barr ウイルス (EBV) 陽性 DLBCL 患者
 - *7: 二次治療としての有用性を検討した試験
 - *8: 2014 年 Lugano 分類を用いた盲検下中央画像評価機関の判定に基づく EFS
- 再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I/II 相試験において、本品が投与された 108 例中 107 例 (99%) に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群 100 例 (93%)、脳症 62 例 (57%)、疲労 32 例 (30%)、振戦 30 例 (28%)、発熱 27 例 (25%) 等であった。国内第 II 相試験において、本品が投与された 16 例中 16 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群 13 例 (81%)、好中球数減少及び血小板数減少各 7 例 (44%) 等であった。(承認時までの集計)
一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本品が投与された 170 例中 161 例 (95%) に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群 157 例 (92%)、脳症 79 例 (46%)、好中球減少症 65 例 (38%)、疲労 44 例 (26%)、振戦 36 例 (21%) 等であった。(効能、効果又は性能追加承認時までの集計)
重大な不具合・副作用として、サイトカイン放出症候群、infusion reaction、神経系事象、感染症、低ガンマグロブリン血症、血球減少、腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。(「VIII-8 不具合・副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 本品は、白血球アフェレーシスによって医療機関で採取された患者の末梢血単核球を原料として、製造所で T 細胞に遺伝子を導入することで、細胞表面に CD19 を発現している細胞を選択的に攻撃できるように作り変え（CAR T 細胞）、患者の体内に投与される。
- 本品は患者の体内で増殖し、1 回の投与で長期間標的細胞を攻撃する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
適正使用推進のために作成されている資料	有	・医療従事者向：イエスカルタ 適正使用ガイド ・患者向：イエスカルタによる治療をうける患者さんご家族へ （「XIII-2 その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン 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～ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の再生医療等製品情報検索ページ参照） （「I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）
保険適用上の留意事項通知	有	アキシカブタゲン シロルユーセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について （令和 3 年 4 月 20 日付 保医発 0420 第 4 号） 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和 3 年 4 月 20 日付 保医発 0420 第 3 号、一部改正 令和 4 年 3 月 4 日付 保医発 0304 第 6 号） （「X-14 保険給付上の注意」参照の項）

本品は、「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、及び高悪性度 B 細胞リンパ腫」を予定される効能、効果又は性能として、2018 年 10 月 1 日に希少疾病用再生医療等製品の指定 [指定番号：(30 再) 第 8 号] を受けている。

注) 本品の承認された効能、効果又は性能は、以下のとおりである。

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

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

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

本品は、承認条件、最適使用推進ガイドラインの施設要件、医師要件に基づき使用の制限をしている。

(「Ⅷ-1 警告内容とその理由」及び「X-14-(1) アキシカブタゲン シロルユーセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」の項参照)

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イエスカルタ®点滴静注

(2) 洋名

該当しない

(3) 名称の由来

Yes/No の YES に、構成細胞である CAR T 細胞が由来である。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アキシカブタゲン シロルユーセル

(2) 洋名（命名法）

axicabtagene ciloleucel (INN)

(3) ステム

gene therapy substances : -gene
substances for cell therapies : -cel

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

本品は、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遺伝子を患者由来の T 細胞に導入した抗 CD19 CAR T 細胞を構成細胞とする再生医療等製品である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

axi-cel、KTE-C19

III. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状
該当しない

(2) 溶解性
該当しない

(3) 吸湿性
該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない

(5) 酸塩基解離定数
該当しない

(6) 分配係数
該当しない

(7) その他の主な示性値
該当しない

2. 構成細胞の各種条件下における安定性
該当しない

3. 構成細胞の確認試験法、定量法
該当しない

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（細胞懸濁液）

(2) 製品の外観及び性状

白色～赤色の澄明～不透明の懸濁液（融解時）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 構成細胞の含量及び副成分

本品は、1 バッグ（68mL）中に下記成分を含有する。

	成分	含量
構成細胞	抗 CD19 CAR T 細胞 （生細胞数として）	$1.0 \times 10^6 \sim 2.4 \times 10^6$ 個/kg（体重） （最大許容量 2×10^8 個）
副成分	凍結保護液	34 mL ジメチルスルホキシドを含む（製品中濃度 5%）
	0.9%塩化ナトリウム液	27.2 mL
	25%ヒト血清アルブミン液 採血国：日本又は米国 採血方法：献血又は非献血	6.8 mL

本品の製造工程では、マウス線維芽細胞由来 PG13 宿主細胞株、ウシ胎児血清、患者由来細胞（自己）、ヒト血清アルブミン（採血国：米国、採血方法：非献血、並びに採血国：日本又は米国、採血方法：献血又は非献血）、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシ乳由来カザミノ酸、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的外細胞等

6. 製品の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-150°C 以下	エチレン酢酸 ビニル製バッグ	12 ヶ月	規格内

試験項目：性状、純度（細胞生存率）、無菌、インターフェロン-γ、抗 CD19 CAR 発現

7. 調製法及び融解後の安定性

調製法

凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37°Cの恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。

本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。

本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。

本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。

本品への放射線照射は行わないこと。

融解後の安定性

本品は融解後、室温下で3時間までは安定である。

（「V-4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない
- (2) 包装
1 バッグ (68mL)
- (3) 予備容量
該当しない
- (4) 容器の材質
バッグ：エチレン酢酸ビニル

11. 別途提供される資材類

NanoCool™ 配送キット [NanoCool™ 配送キットの箱、フォームパッド (白)、バイオハザード・バッグ、当該患者用アフエレーシスバッグラベル、温度監視装置、改ざん防止テープ 3 枚、NanoCool™ 冷却エンジン、ユニバーサル吸収シート (グレー)]

12. その他

本品を融解し、輸液セットを用いて投与の操作を行った後に、性状、細胞生存率、細胞回収率、抗 CD19 CAR 発現を評価したところ、判定基準に適合していた。

生物学的試験法

インターフェロン- γ

製品中の構成細胞の確認試験法・定量法

確認試験：PCR 法

定量法：細胞数計数／フローサイトメトリー

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能

【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

(解説)

本品の効能、効果又は性能は、大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験)、国内第 II 相試験 (J201 試験) 及び海外第 III 相試験 (ZUMA-7 試験) の成績に基づき設定した。

2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

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

(解説)

本品の有効性及び安全性を確保する上で、実施した臨床試験に組み入れられた患者の組織型、前治療歴等の情報は重要であることから設定した。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

【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) 500mg/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 30mg/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 CAR T 細胞として 2.0×10⁶ 個/kg (体重) を目安に (体重 100kg 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。

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

〈医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送〉

本品は、白血球アフェレーシスによって医療機関で採取された患者の非動員 (=G-CSF 等で動員

しない)末梢血単核球を原料として、製造所で製造されるので、白血球アフェレーシス及び白血球アフェレーシス産物の輸送について記載した。

〈医療機関での受入れ～投与〉

本品は-150℃以下で安定であることが確認されていることから設定した。

本品及びリンパ球除去化学療法の用法及び用量は、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (ZUMA-1 試験) 及び ZUMA-1 試験の日本人患者へのブリッジング試験として計画・実施した国内第 II 相試験 (J201 試験) の成績に基づき設定した。

ZUMA-1 試験の第 I 相において、シクロホスファミド 500mg/m² 及びフルダラビン 30mg/m² を本品の投与 5 日前、4 日前、及び 3 日前に投与し、その後本品を 2.0×10⁶ 個/kg を目標投与量として投与し、本品及びリンパ球除去化学療法の用法及び用量を検討した結果、忍容性が確認された。同様のレジメンを用いて、ZUMA-1 試験の第 II 相及び J201 試験を実施した結果、良好なベネフィットリスクバランスが示された。

「5 分以上」については、副成分の安全性評価に基づき臨床使用時の安全性を担保可能な時間として設定した。

投与経験が限られていることから、再投与時の有効性及び安全性は確立しておらず、本品の再投与は推奨できないため設定した。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

1. 移植細胞の生着促進等の目的で、DNA 合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2. 投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。
3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
 - ・前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
 - ・活動性の感染症が認められた場合
4. 本品投与時に発現する infusion reaction（発熱、悪寒、悪心等）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。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。
5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
7. 本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9. 本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
12. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13. 本品は融解後、室温下で 3 時間までは安定であることから、融解後 3 時間以内に投与を完了すること。
14. 投与中、静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

(解説)

患者本人の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの様々な手順について、別途規定したマニュアル（イエスカルタ取扱いマニュアル）等を参照する必要があるため設定した。

前処置

1. 抗 CD19 CAR T 細胞の増殖に至適な環境を整えるために、本品投与前に化学療法剤の投与について設定した。

投与

2. 本品は自家細胞由来製品であり、患者の取り違えを防止するため設定した。
3. 本品の投与に伴うサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome: CRS）の重症化のリスク等が高まる恐れがあるため設定した。
4. 臨床試験で行った前投与の方法に準じて設定した。2024年3月本品の電子添文の改訂により、「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。」の文言が削除された。当初、この文言は本品の活性に影響を及ぼす恐れがあるため設定していたが、ZUMA-1試験コホート6の結果から副腎皮質ステロイド剤は本品の有効性に影響を及ぼさないと判断された。コホート6の詳細については、「V-5-(4)-2)-② 海外第Ⅱ相試験 (ZUMA-1 試験、コホート6)」の項参照。
5. 本品投与後の緊急時に速やかに対応可能とするために、臨床試験で使用したトシリズマブ（遺伝子組換え）について設定した。
6. 臨床試験で行った融解方法に準じて設定した。融解後に再凍結した製品について、有効性及び安全性は確立していないため設定した。
7. バッグに損傷や漏れが認められた製品について、有効性及び安全性は確立していないため設定した。
8. 本品は加工したヒト血液細胞を含むため、廃棄方法について注意喚起が必要であり設定した。
9. 融解後の細胞洗浄は、本品の活性に影響を及ぼす可能性があるため設定した。また、内容物をすべて投与することについては、静注用バッグに必要量の構成細胞が充填されているため設定した。
10. 放射線照射による本品の失活を避けるため設定した。
11. 本品の構成細胞が白血球除去フィルターにより除去される可能性があるため設定した。
12. 投与前の生理食塩液によるプライミングは点滴静注の一般的な注意喚起として設定した。また、生理食塩液による洗浄は、できるだけ多くの細胞を投与するために設定した。
13. 本品の融解後の室温下の安定性を考慮して設定した。
14. 投与中の細胞凝集を防ぐために設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<承認時資料>

試験の相 実施地域	試験番号 (試験略名)	試験目的	試験 デザイン	対象	登録例数 Axi-Cel 1 回投与量	資料区分
第 II 相 日本	KTEC19-A-J201 (J201)	有効性 安全性 体内動態	非盲検単群 多施設共同	二次治療以降で再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫: DLBCL、PMBCL、HGBL、又は tFL (成人)	17 例 抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10^6 個/kg を単回輸注	評価
第 I/II 相 米国 イスラエル	KTE-C19-101 (ZUMA-1)	安全性 有効性 体内動態	非盲検単群 多施設共同	主に二次治療以降で再発又は難治性*1 の大細胞型 B 細胞リンパ腫: DLBCL、PMBCL、又は tFL (成人) 第 I 相 (安全性) DLBCL、PMBCL、又は tFL 第 II 相 (Pivotal study) コホート 1: DLBCL コホート 2: PMBCL 又は tFL 第 II 相 (安全性管理) コホート 3: DLBCL、PMBCL、又は tFL	第 I 相: 8 例 第 II 相: 111 例 抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10^6 個/kg を単回輸注	評価
第 I 相 米国	NCI 09-C-0082	安全性 有効性 体内動態	非盲検単群 多施設共同	二次治療以降で再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫: DLBCL、PMBCL、又は tFL (成人)	13 例 抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10^6 個/kg (12 例) 又は 6.0×10^6 個/kg (1 例) を単回輸注	参考
第 III 相 米国、カナダ、イスラエル、欧州、及びオーストラリア	KTE-C19-107 (ZUMA-7) *2	有効性 安全性 体内動態	無作為化非盲検、 多施設共同	一次治療に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫	Axi-Cel 群 180 例 抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10^6 個/kg を単回輸注 標準治療群 179 例	評価

CD : cluster of differentiation、DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma、HGBL : high grade B-cell lymphoma、NHL : non-Hodgkin lymphoma、PMBCL : primary mediastinal B-cell lymphoma、tFL : transformed follicular lymphoma

*1 : 少なくとも 2 度の化学療法レジメンを受けた患者 *2 : 一部変更承認時 (2022 年 12 月)

<承認時資料以外の参考資料>

試験の相 実施地域	試験番号 (試験略名)	試験目的	試験 デザイン	対象	登録例数 Axi-Cel 1 回投与量	資料区分
第 II 相 米国 イスラエル	KTE-C19-101 (ZUMA-1)	安全性 有効性 体内動態	非盲検単群 多施設共同	主に二次治療以降で再発又は難治性*1 の大細胞型 B 細胞リンパ腫: DLBCL、PMBCL、又は tFL (成人) コホート 4 : DLBCL、PMBCL、tFL、HGBL コホート 6 : LBCL	コホート 4 : 46 例 抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10^6 個/kg を単回輸注 コホート 6 : 42 例 抗 CD19 CAR T 細胞として 2.0×10^6 個/kg を単回輸注	照会事項 根拠資料 添付文書 改訂根拠資料

DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma、PMBCL : primary mediastinal B-cell lymphoma、tFL : transformed follicular lymphoma、HGBL : high grade B-cell lymphoma、LBCL : large B-cell lymphoma

*1 : 少なくとも 2 度の化学療法レジメンを受けた患者

海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) 及び国内第 II 相試験 (J201 試験) における有効性評価項目の定義^{14,15)}

評価項目	定義
客観的奏効率 (objective response rate : ORR)	試験期間中の最良効果が CR (完全奏効) 又は PR (部分奏効) と判定された患者の割合とした。データカットオフ日までに CR 又は PR の基準に合致しなかったすべての患者を奏効が得られなかった患者とみなした。
最良効果	治験責任医師の評価に基づく最も良い効果判定 [良い順に CR、PR、SD (安定)、PD (進行)、評価不能] と定義した。
奏効期間 (duration of response : DOR)	最初に客観的奏効が得られてから病勢の進行又は死亡 (ZUMA-1 試験:再発又はアキシカブタゲン シロルユーセルに関連ありの有害事象に起因する、J201 試験:死因にかかわらず) のいずれかが発生するまでの期間とした。データカットオフ日までに DOR の基準に合致しなかった患者は最終評価時点で打ち切りとした。
無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS)	アキシカブタゲン シロルユーセルの投与日から病勢の進行又は死因を問わない死亡までの期間とした。
全生存期間 (overall survival : OS)	アキシカブタゲン シロルユーセルの投与日から死因を問わない死亡までの期間とした。

海外第 III 相試験 (ZUMA-7 試験) における有効性評価項目の定義¹⁶⁾

評価項目	定義
無イベント生存期間 (event-free survival : EFS)	無作為化から盲検下中央画像評価機関の判定 (9 ヶ月時点) 又は治験責任医師の判定 (60 ヶ月時点) に基づく病勢の進行、新たなリンパ腫治療の開始、又は死因を問わない死亡のいずれか早い日までの期間とした。
客観的奏効率 (objective response rate : ORR)	CR 又は PR と判定された患者の割合とした。データカットオフ日までに客観的奏効の基準に合致しなかった患者は、奏効が得られなかった患者とした。
奏効期間 (duration of response : DOR)	最初の奏効から病勢の進行又は死因を問わない死亡までの期間とした。
無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS)	無作為化から治験責任医師の判定に基づく病勢の進行又は死因を問わない死亡までの期間とした。
全生存期間 (overall survival : OS)	無作為化から死因を問わない死亡までの期間とした。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相試験 (NCI 09-C-0082 試験) : コホート 11~14

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 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (primary mediastinal large B-cell lymphoma : PMBCL)、及び形質転換濾胞性リンパ腫 (transformed follicular lymphoma : tFL)) 患者 (安全性解析対象 13 例) を対象に、リンパ球除去化学療法としてシクロホスファミド 300 又は 500mg/m² 及びフルダラビン 30mg/m² を 3 日間投与し、その 3 日後にアキシカブタゲン シロルユーセルをコホート 11、13、及び 14 では抗 CD19 CAR T 細胞として 2×10⁶ 個/kg、コホート 12 では抗 CD19 CAR T 細胞として 6×10⁶ 個/kg を投与したときの安全性を評価した。Grade 3 以上の CRS は 13 例中 8 例 (61.5%) の患者に認められ、これらの事象はすべてアキシカブタゲン シロルユーセル投与から 6 日以内に発現し、発現から 12 日以内に回復した。Grade 3 以上の神経系事象は、13 例中 8 例 (61.5%) の患者に認められ、これらの事象はすべてアキシカブタゲン シロルユーセル投与から 10 日以内に発現し、その多くが発現から 14 日以内に回復した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) ^{14, 17, 18)}

目的	第 I 相試験：アキシカブタゲン シロルユーセルの安全性を評価する。 第 II 相試験：再発又は難治性の DLBCL、PMBCL、及び tFL 患者におけるアキシカブタゲン シロルユーセルの有効性を客観的奏効率 (objective response rate : ORR) に基づき評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検非対照、第 I / II 相試験
対象	第 I 相試験：再発又は難治性の DLBCL ^{注)} 、PMBCL、tFL 患者 8 例 [アキシカブタゲン シロルユーセル投与例及び安全性解析対象：7 例、用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) 評価対象：6 例] 第 II 相試験：再発又は難治性の DLBCL ^{注)} 患者 81 例 (コホート 1)、PMBCL、tFL 患者 30 例 (コホート 2) 計 111 例 (アキシカブタゲン シロルユーセル投与例、mITT 解析対象、安全性解析対象：101 例) 診断は 2008 年 WHO 分類に基づく。 注：DLBCL として、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、慢性炎症に伴う DLBCL 及び加齢性 Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL を組入れ対象とした。
選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 組織検査で確認されたいずれかのアグレッシブ B 細胞 NHL (WHO2008 で定義された以下のタイプを含む) を有する患者<ul style="list-style-type: none">- DLBCL<ul style="list-style-type: none">a) DLBCL、NOSb) T細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫c) 慢性炎症に伴うびまん性大細胞型B細胞リンパ腫d) 高齢者の Epstein-Barr virus 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫- PMBCL- tFL・ 少なくとも以下のいずれかに該当する難治性疾患を有する患者<ul style="list-style-type: none">- 一次治療レジメンに無効 (原発性難治性疾患)。ただし、一次治療レジメンに不耐性の患者は除外した。<ul style="list-style-type: none">a) 一次治療レジメンに対する最良効果としての PDb) 一次治療レジメンを 4 サイクル (例：R-CHOP 4 サイクル) 以上実施した後の最良効果が SD で、SD 期間は最終投与後 6 ヶ月未満である。- 二次治療レジメン以降の治療法に無効<ul style="list-style-type: none">a) 最後の治療レジメンに対する最良効果としての PDb) 最後の選択治療レジメンを 2 サイクル以上投与した後の最良効果が SD で、SD 期間は最終投与後 6 ヶ月未満である。- 自家造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplant : ASCT) 後の再発<ul style="list-style-type: none">a) ASCT 後 12 ヶ月以内に PD 又は再発 (再発患者では生検で再発が証明されなければならない)。b) ASCT 後にサルベージ療法を実施する場合は、サルベージ療法後に効果がみられないか、又は再発がみられる。・ 少なくとも以下に示す治療を受けていた患者<ul style="list-style-type: none">- 抗 CD20 モノクローナル抗体の投与 (治験責任医師が CD20 陰性と判断する場合以外)- アントラサイクリン含有化学療法- tFL 患者では、濾胞性リンパ腫に対する化学療法 (その後、DLBCL に形質転換し、形質転換後に化学療法を受けた患者が選択基準に該当)・ International Working Group (IWG) の 2007 年改訂 Response Criteria for Malignant Lymphoma (以下、2007 年 IWG 基準) ¹⁹⁾ に従って測定可能な病変を 1 ヶ所以上有する患者。以前に放射線療法を実施した病変は、放射線療法終了後に進行が証明された場合にのみ測定可能とする。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) で CNS リンパ腫がみられない患者 ・ 全身性免疫チェックポイント阻害薬/刺激薬 (例: イピリムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、OX40 アゴニスト[*]、4-1BB アゴニスト[*]等) 以外の薬剤については、白血球アフェレーシスを実施する時点で、前回投与してから 2 週間以上又は半減期の 5 倍以上のいずれか短い期間が経過している患者。全身性免疫チェックポイント阻害薬/刺激薬療法については白血球アフェレーシスを実施する時点で、前回投与から半減期の 3 倍以上経過している患者 ・ 以前の治療による有害事象は安定しており CTCAE ver. 4.03 Grade 1 以下に回復している患者 (脱毛症等の臨床的に重大でない有害事象を除く) ・ 18 歳以上の患者 ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 又は 1 の患者 ・ 好中球絶対数 (absolute neutrophil count: ANC) $\geq 1,000/\mu\text{L}$ の患者 ・ 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ の患者 ・ リンパ球絶対数 (absolute lymphocytic count: ALC) $\geq 100/\mu\text{L}$ の患者 ・ 以下に定義する、腎、肝、肺、及び心機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - クレアチニンクリアランス (Cockcroft Gault で推定) が $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ - ALT/AST $\leq 2.5 \times$ 基準値上限 (upper limits of normal: ULN) - 総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg}/\text{dL}$ (ジルベール症候群患者を除く) - 心駆出率 $\geq 50\%$、かつ、心エコーにて心膜液貯留が認められず、本治療の実施もしくは評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる心電図 (electrocardiogram: ECG) 所見もみられない。 - 本治療の実施もしくは評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる胸水がみられない。 - 自然の呼吸状態でベースライン酸素飽和度 $>92\%$ ・ 妊娠の可能性がある女性で、血清又は尿妊娠検査により妊娠していないことが確認されている患者 (子宮摘除術を受けた女性、又は閉経後少なくとも 2 年間経過している女性は、妊娠の可能性があるとはみなされない)。 <p>※: 国内未承認薬</p>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 3 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者 [皮膚癌 (メラノーマ以外)、子宮頸部癌、膀胱癌、乳癌等の上皮内癌、又は濾胞性リンパ腫は過去 3 年以内の既往があってもエントリー可] ・ CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者 ・ アキシカブタゲン シロルユーセル投与前 6 週間以内に自己幹細胞移植を実施した患者 ・ 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 (ただし、本治療でアキシカブタゲン シロルユーセル再投与の適応となった場合を除く) ・ キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) T 細胞療法又は他の遺伝子改変 T 細胞療法の治療歴がある患者 ・ アミノグリコシドに起因する重症かつ即時型の過敏症反応の既往歴がある患者 ・ コントロール不良又は治療のために抗菌剤の静注を必要とする真菌、細菌、ウイルス、又はその他由来の感染症を有する患者。(治療可能な単純な尿路感染症及び細菌性咽頭炎の場合、メディカルモニターと相談の上、エントリー可) ・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B 型肝炎ウイルス (HBsAg 陽性)、又は C 型肝炎ウイルス (抗 HCV 陽性) の感染歴のある患者。(B 型肝炎又は C 型肝炎の既往歴がある患者は、定量的 PCR 及び/又は核酸検査でウイルス量が検出限界以下の場合、エントリー可) ・ 留置カテーテル又はドレイン (経皮的腎瘻チューブ [percutaneous

	<p>nephrostomy tube]、留置フォーリーカテーテル [indwelling foley catheter]、胆管ドレイン [biliary drain]、又は胸膜/腹膜/心膜カテーテル [pleural/peritoneal/pericardial catheter] 等を装着している患者 (ポート・ア・キャスカテーテル [Port-a-Cath catheter] 又はヒックマンカテーテル [Hickman catheter] 等の中心静脈カテーテルの使用は許容される)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中に悪性細胞が検出される又は脳への転移が確認されている患者、あるいは、CNS リンパ腫の既往、CSF 中に悪性細胞が検出されたことがある、又は脳転移の既往歴を有する患者 ・ 発作性疾患、虚血性脳血管障害/脳出血、認知症、小脳疾患、又は CNS 障害を伴う自己免疫疾患などの CNS 疾患の既往歴を有する又は合併する患者 ・ リンパ腫の心房又は心室転移が認められる患者 ・ 登録前の 12 ヶ月以内に、心筋梗塞、心血管形成術又はステント術、不安定狭心症、あるいは本治験の実施もしくは評価に影響を及ぼす可能性がある他の心疾患の既往歴を有する患者 ・ 腸閉塞又は血管圧迫等、腫瘍塊の影響により緊急治療が必要な患者 ・ 原発性免疫不全症の患者 ・ 登録前 6 ヶ月以内の深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴を有する患者 ・ 製品の有効性又は安全性の適切な評価を妨げる可能性がある医学的状態にある患者 ・ 本治験で使用する薬剤に対する重症かつ即時型の過敏症反応の既往歴を有する患者 ・ リンパ球除去化学療法開始予定前の 6 週間以内に生ワクチンを接種した患者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性患者 (胎児又は乳児に対するリンパ球除去化学療法の潜在的な危険性がある) ・ 治験期間中及びリンパ球除去化学療法後少なくとも 6 ヶ月間避妊することに同意が得られない男性及び女性患者 ・ 治験実施計画書で必要とするすべての来院又は手順 (追跡調査来院を含む) を完了する見込みがない、又は治験で求められる項目を遵守しないと治験責任医師が判断した患者 ・ 終末臓器障害に至る、又は全身性免疫抑制薬や全身性疾患修飾薬による治療が必要となる自己免疫疾患 (例: クロウン病、関節リウマチ、全身性ループス) の 2 年以内の既往歴を有する患者
投与方法	<p>スクリーニング後、登録及び白血球アフェレーシスを治験実施医療機関で実施し、アキシカブタゲン シロルユーセル製造施設に白血球アフェレーシスにより採取した細胞を輸送した。製造施設で末梢血中の単核細胞由来の活性化 T 細胞にレトロウイルスベクターを用いて抗 CD19 CAR 遺伝子を形質導入した。形質導入された T 細胞をさらに拡大培養して製品を製造し、凍結保存した。</p> <p>アキシカブタゲン シロルユーセル投与日の 5 日前から 3 日間、アキシカブタゲン シロルユーセル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のうえリンパ球除去化学療法 [シクロホスファミド (無水物として) $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 及びフルダラビンリン酸エステル $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ をいずれも 1 日 1 回、3 日間静注投与 (フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)] を実施した。リンパ球除去化学療法完了からアキシカブタゲン シロルユーセル投与までの間隔は 2 日間とした。アキシカブタゲン シロルユーセルの投与が延期された場合、延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。</p> <p>アキシカブタゲン シロルユーセルは、抗 CD19 CAR T 細胞 2×10^6 個/kg を目安に単回静脈内投与した。最小目標投与量は抗 CD19 CAR T 細胞として 1×10^6 個/kg であった。体重が 100kg を超える患者には、最大固定用量 2×10^8</p>

	<p>個を投与した。</p> <p>本試験の第Ⅱ相では、2回の間解解析と、primary analysis を実施した*。また、mITT 解析対象集団すべてが、死亡又は 12 ヶ月/24 ヶ月の追跡調査を受けた時点でも解析を実施した。</p>
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第Ⅰ相試験：DLT として定義した有害事象の発現率 ・ 第Ⅱ相試験：治験責任医師が 2007 年 IWG 基準に従い判定した ORR <p>【副次評価項目（第Ⅱ相試験）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中央画像評価機関が判定した ORR ・ 奏効期間（duration of response：DOR） ・ 無増悪生存期間（progression-free survival：PFS） ・ 全生存期間（overall survival：OS） ・ 安全性：有害事象発現率、臨床検査値異常、RCR の有無、抗 FMC63 抗体、抗 BSA 抗体
解析方法	<p>主要評価項目は、Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 95%CI を算出した。DOR、PFS、OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。</p>

アキシカブタゲン シロルユーセル投与日から 24 ヶ月時点での結果（データカットオフ日：2018 年 8 月 11 日）及び 60 ヶ月時点での結果（データカットオフ日：2021 年 8 月 11 日）を示す。

*：コホート 1 を対象とした中間解析 2 回と、コホート 1・2 の両者を対象とした primary analysis を計画した。中間解析 1（21 例が投与 3 ヶ月後の効果判定を受けた時点）では、早期無効中止の判定基準に該当しなかったため試験を継続した。中間解析 2（51 例が投与 3 ヶ月後の効果判定を受けた時点）において、治験責任医師の判定に基づく ORR [95%CI] は 76.5 [62.5, 87.2] %であった。事前に規定した閾値は 20%であり、早期有効判定の基準を満たした。また、primary analysis（データカットオフ日：2017 年 1 月 27 日）でも、有効判定の基準を満たした。

《結果》

<製品>

白血球アフェレーシスを実施した 119 例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかった被験者は 2 例であった。

<患者背景>

		第Ⅰ相試験 (N=7)	第Ⅱ相試験 (N=101)	全体 (N=108)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	52.4(17.5)	56.3(12.0)	56.1(12.4)
	中央値(最小値, 最大値)	59.0(29, 69)	58.0(23, 76)	58.0(23, 76)
年齢層、例（%）	65 歳以上	3(42.9)	24(23.8)	27(25.0)
性別、例	男性/女性	5/2	68/33	73/35
ECOG Performance Status、例（%）	0	4(57.1)	42(41.6)	46(42.6)
	1	3(42.9)	59(58.4)	62(57.4)

		第 I 相試験 (N=7)	第 II 相試験 (N=101)	全体 (N=108)
疾患の内訳 (治験責任 医師による判定)、例 (%)	DLBCL	7(100.0)	77(76.2)	84(77.8)
	PMBCL	0(0.0)	8(7.9)	8(7.4)
	tFL	0(0.0)	16(15.8)	16(14.8)
CD19 の状態、例	陽性/陰性	3/2	74/8	77/10
病期、例 (%)	I	2(28.6)	4(4.0)	6(5.6)
	II	1(14.3)	11(10.9)	12(11.1)
	III	2(28.6)	28(27.7)	30(27.8)
	IV	2(28.6)	58(57.4)	60(55.6)
症状、病変の状態、例 (%)	B 症状あり	1(14.3)	10(9.9)	11(10.2)
	脾臓病変あり	2(28.6)	13(12.9)	15(13.9)
	節外病変あり	4(57.1)	71(70.3)	75(69.4)
	Bulky disease あり	0(0.0)	16(15.8)	16(14.8)
	骨髄病変あり	1(14.3)	8(7.9)	9(8.3)
IPI、例 (%)	0	1(14.3)	3(3.0)	4(3.7)
	1	2(28.6)	21(20.8)	23(21.3)
	2	2(28.6)	31(30.7)	33(30.6)
	3	1(14.3)	27(26.7)	28(25.9)
	4	1(14.3)	19(18.8)	20(18.5)
抵抗性、例 (%)	一次治療に抵抗性	0(0.0)	3(3.0)	3(2.8)
	二次治療又はそれ以上の 治療に抵抗性	3(42.9)	77(76.2)	80(74.1)
	ASCT 後の再発	4(57.1)	21(20.8)	25(23.1)
前治療、例 (%)	ASCT	4(57.1)	25(24.8)	29(26.9)
	抗 CD20 モノクローナル 抗体	7(100.0)	101(100.0)	108(100.0)
	アントラサイクリン系 製剤	7(100.0)	101(100.0)	108(100.0)
	白金製剤	6(85.7)	90(89.1)	96(88.9)
前治療の化学療法のリ ーン数、例 (%)	1	0(0.0)	3(3.0)	3(2.8)
	2	1(14.3)	28(27.7)	29(26.9)
	3	4(57.1)	29(28.7)	33(30.6)
	4	1(14.3)	29(28.7)	30(27.8)
	5	1(14.3)	5(5.0)	6(5.6)
	>5	0(0.0)	7(6.9)	7(6.5)
最後の化学療法レジ メンに対する反応 (ASCT 後に再発し ていない場合)、例 (%)	SD<安定>	0(0.0)	13(12.9)	13(12.0)
	PD<進行>	3(42.9)	67(66.3)	70(64.8)
腫瘍量 (SPD) (mm ²)	n	7	100	107
	平均値 (標準偏差)	2703.7 (2291.8)	5038.8 (4382.7)	4886.0 (4309.7)
	中央値 (最小値, 最大値)	2457.0 (320, 6062)	3721.0 (171, 23297)	3719.0 (171, 23297)

IPI (International Prognostic Index) : 国際予後スコア、ASCT (autologous stem cell transplant) : 自家造血幹細胞移植、SD (stable disease) : 安定、PD (progressive disease) : 進行

<有効性（第Ⅱ相試験）>

《治験責任医師の判定に基づく ORR [主要評価項目]》

－24 ヶ月時点（データカットオフ日：2018 年 8 月 11 日）－

治験責任医師の判定に基づく ORR [95%CI] は 83.2 [74.4, 89.9] %であった。また、CR 率は 58.4%、PR 率は 24.8%であった。

	コホート 1 (N=77) n(%)	コホート 2 (N=24) n(%)	全体 (N=101) n(%)
ORR (CR+PR) <客観的奏効率>	64(83.1)	20(83.3)	84(83.2)
95%CI (Clopper-Pearson 法)	72.9, 90.7	62.6, 95.3	74.4, 89.9
CR<完全奏効>	41(53.2)	18(75.0)	59(58.4)
PR<部分奏効>	23(29.9)	2(8.3)	25(24.8)
SD<安定>	8(10.4)	2(8.3)	10(9.9)
PD<進行>	4(5.2)	1(4.2)	5(5.0)
ND<未評価>	1(1.3)	1(4.2)	2(2.0)

CR : complete response、PR : partial response、SD : stable disease、PD : progressive disease
ND : not done

－60 ヶ月時点（データカットオフ日：2021 年 8 月 11 日）－

治験責任医師の判定に基づく ORR [95%CI] は 83 [74, 90] %であった。また、CR 率は 58%、PR 率は 25%であった。データカットオフ時点において ORR が継続していた患者は 31 例(31%)で、CR が継続していた患者は 30 例 (30%) であった。

CR を達成した患者 59 例のうち 37 例 (62.7%) は 4 週時点の評価までに CR を達成し、22 例 (37.3%) は 4 週時点の評価後に CR に達した。

	全体 (N=101) n(%)
ORR (CR+PR) <客観的奏効率>	84(83)
95%CI (Clopper-Pearson 法)	74, 90
CR<完全奏効>	59(58)
PR<部分奏効>	25(25)
SD<安定>	10(10)
PD<進行>	5(5)
ND<未評価>	2(2)

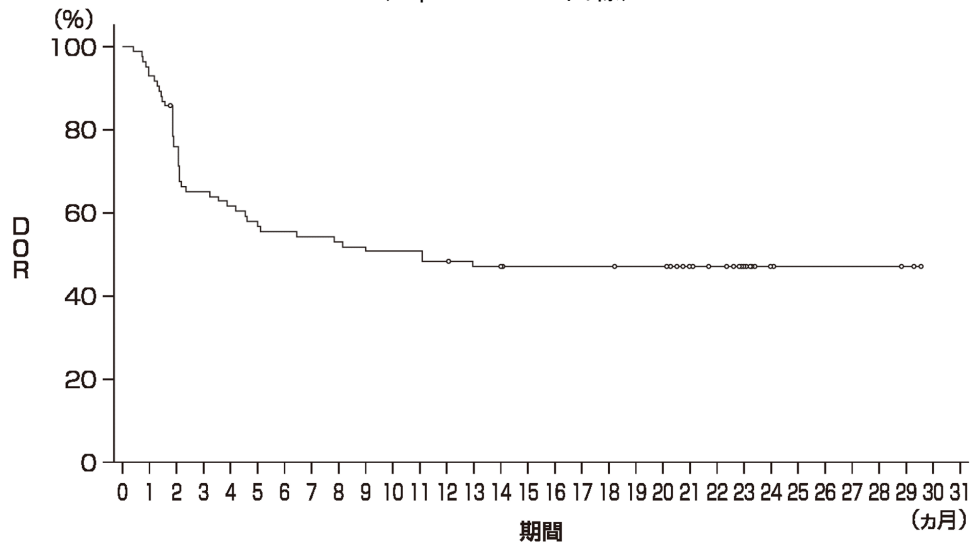
CR : complete response、PR : partial response、SD : stable disease、PD : progressive disease
ND : not done

《DOR [副次評価項目]》

－24 ヶ月時点（データカットオフ日：2018 年 8 月 11 日）－

DOR の中央値 [95%CI] は 11.1 [4.2, 推定不能] ヶ月であった。

DOR (Kaplan-Meier 曲線)



at risk数 84 78 63 54 51 47 46 45 44 43 42 42 40 38 37 36 36 36 36 35 28 26 18 4 3 3 3 2 0

	コホート 1 (N=64)	コホート 2 (N=20)	全体 (N=84)
DOR 中央値 [95%CI] (ヵ月)	5.0 [2.1, NE]	NE [11.1, NE]	11.1 [4.2, NE]

NE (not estimable) : 推定不能

—60 ヲ月時点 (データカットオフ日 : 2021 年 8 月 11 日) —

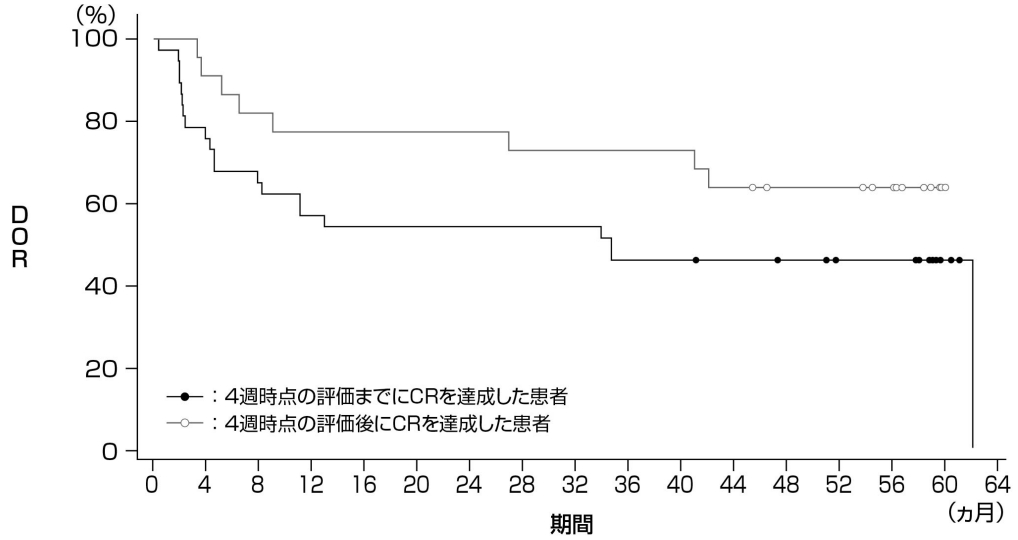
DOR の中央値 [95%CI] は 11.1 [4.2, 51.3] ヲ月であった。CR に達した患者における DOR の中央値 [95%CI] は 62.2 [12.9, 推定不能] ヲ月であった。

また、4 週時点の評価までに CR を達成した患者 37 例の DOR の中央値 [95%CI] は 34.7 [7.8, 推定不能] ヲ月であり、4 週時点の評価後に CR を達成した患者 22 例の中央値 [95%CI] (ヵ月) は未到達 [26.9, 推定不能] であった。

	全体 (N=84)	CR に達した患者 (N=59)
DOR 中央値 [95%CI] (ヵ月)	11.1 [4.2, 51.3]	62.2 [12.9, NE]

NE (not estimable) : 推定不能

DOR (Kaplan-Meier 曲線)



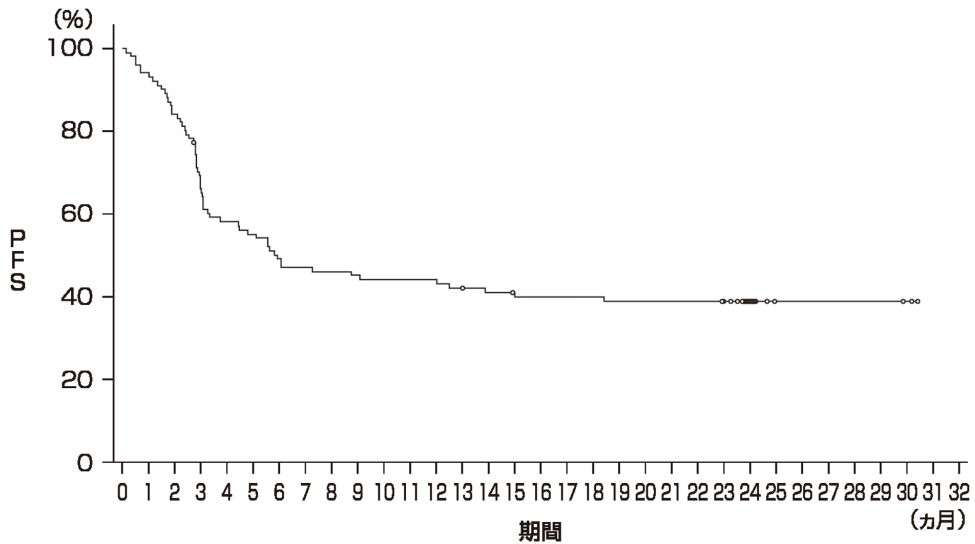
at risk数 (censored)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
4週時点の評価までに CRを達成した患者	37	28	24	21	20	20	20	20	20	17	17	16	15	13	13	3	0
4週時点の評価後に CRを達成した患者	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(2)	(4)	(4)	(14)	(16)
4週時点の評価後に CRを達成した患者	22	20	18	17	17	17	17	16	16	16	16	14	12	12	10	1	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)	(4)	(13)	(14)

《PFS [副次評価項目]》

— 24 カ月時点 (データカットオフ日: 2018 年 8 月 11 日) —

PFS の中央値 [95%CI] は 5.9 [3.3, 15.0] カ月であった。PFS 推定値は 38.9%であった。

PFS (Kaplan-Meier 曲線)



at risk数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
	101	95	85	66	58	55	49	47	46	45	44	44	44	42	40	38	37	37	37	36	36	36	36	36	34	21	3	3	3	3	3	2	0

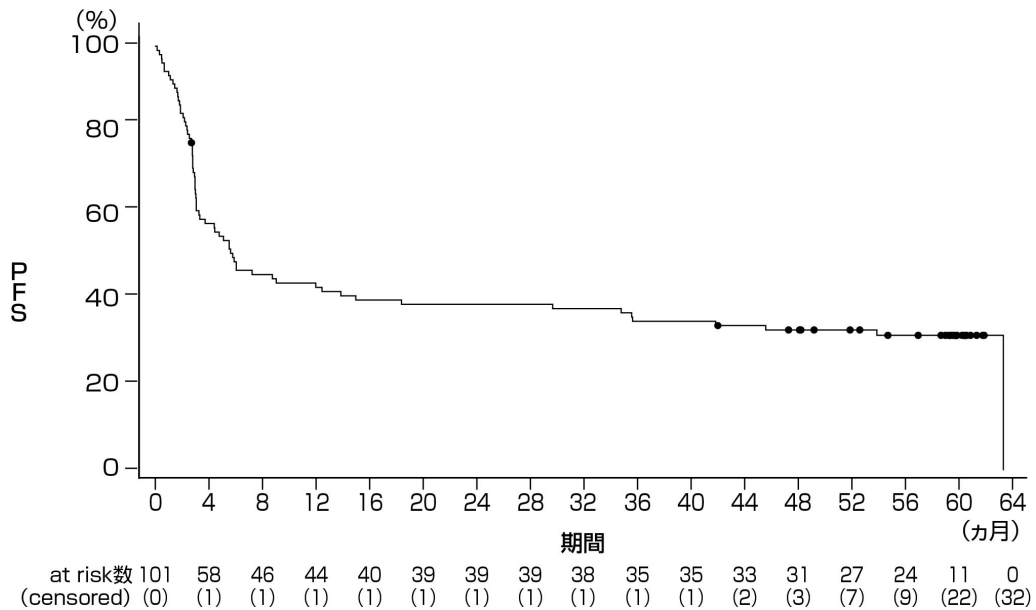
	コホート 1 (N=77)	コホート 2 (N=24)	全体 (N=101)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	5.1 [3.0, 8.8]	NE [3.7, NE]	5.9 [3.3, 15.0]

NE (not estimable): 推定不能

—60 カ月時点（データカットオフ日：2021 年 8 月 11 日）—

PFS の中央値 [95%CI] は 5.9 [3.3, 15.0] カ月であった。5 年 PFS 推定値 [95%CI] は 31.8 [22.9, 41.1] %であった。

PFS (Kaplan-Meier 曲線)

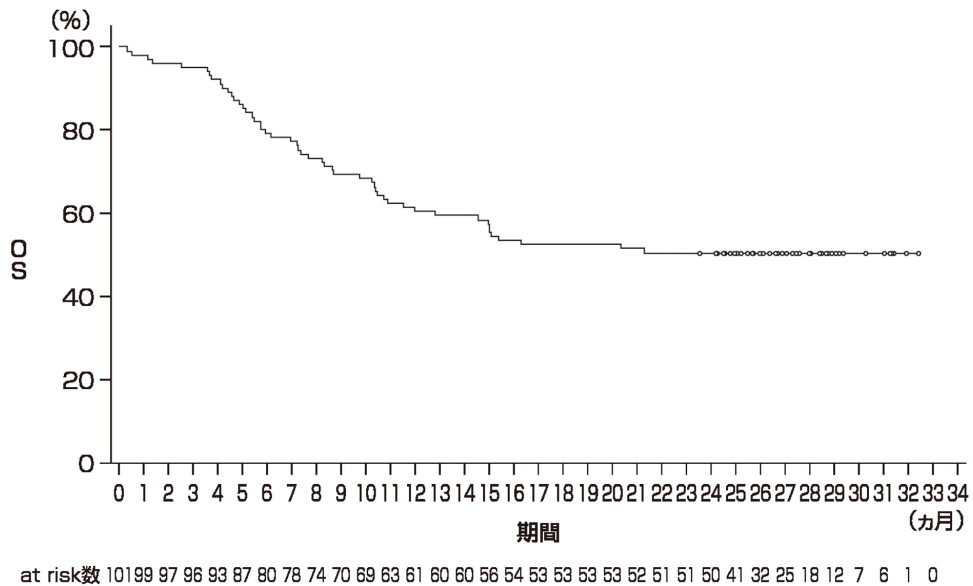


《OS [副次評価項目]》

—24 カ月時点（データカットオフ日：2018 年 8 月 11 日）—

OS の中央値は推定できなかった。OS 推定値は 50.5%であった。

OS (Kaplan-Meier 曲線)



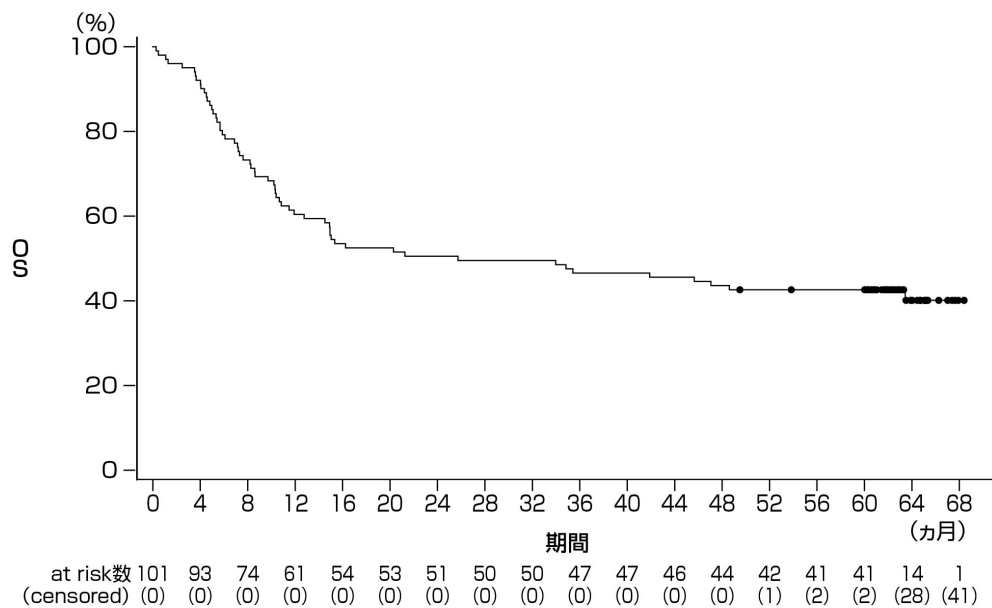
	コホート 1 (N=77)	コホート 2 (N=24)	全体 (N=101)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	15.4 [10.4, NE]	NE [15.0, NE]	NE [12.8, NE]

NE (not estimable) : 推定不能

—60 ヶ月時点（データカットオフ日：2021年8月11日）—

OS の中央値 [95%CI] は 25.8 [12.8, 推定不能] ヶ月であった。5 年 OS 率 [95%CI] は 42.6 [32.8, 51.9] %であった。

OS (Kaplan-Meier 曲線)



DLT の検討（第 I 相試験）

《DLT として定義した有害事象の発現率 [主要評価項目]》

DLT は 6 例中 1 例に認められた。

DLT の定義：

アキシカブタゲン シロルユーセル投与後 30 日以内に発現した、アキシカブタゲン シロルユーセルに関連ありと判定された有害事象のうち以下の基準に該当する事象

- 投与当日から 21 日を超えて続く Grade 4 の好中球減少症
- 投与当日から 35 日を超えて続く Grade 4 の血小板減少症
- 気道確保のための挿管を要する Grade 4 の錯乱を含むアキシカブタゲン シロルユーセル投与と関連のある有害事象
- 3 日を超えて持続する上記以外のすべての Grade 3 の事象、及びすべての Grade 4 の事象
ただし、以下は DLT とみなさなかつた。
- 2 週間以内に少なくとも Grade 1 又はベースラインに回復及び 4 週間以内に少なくともベースラインに回復した失語症、不全失語症、錯乱、又は認知障害
- Grade 3 の発熱
- リンパ球減少症、ヘモグロビン減少症、好中球減少症、及び血小板減少症と定義される骨髄抑制（血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の場合の出血、好中球減少症の場合の細菌感染症を含む）。ただし、好中球減少症及び血小板減少症が上記の DLT の定義を満たさない場合に限る。
- アキシカブタゲン シロルユーセル投与後 2 時間以内に発現する（アキシカブタゲン シロルユーセル投与に関連した）即時型過敏反応で、標準治療によりアキシカブタゲン シロルユーセル投与後 24 時間以内に Grade 2 以下に回復したもの
- Grade 3 又は 4 の低ガンマグロブリン血症

<安全性>

－24 ヶ月時点（データカットオフ日：2018年8月11日）－*

安全性解析対象全体集団（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）108例の副作用発現率は99.1%（107/108例）であった。主な副作用は、サイトカイン放出症候群100例（92.6%）、脳症62例（57.4%）、疲労32例（29.6%）、振戦30例（27.8%）、発熱27例（25.0%）等であった。

また、アキシカブタゲン シロルユーセルとの因果関係を問わない臨床検査値異常として、投与後30日目までに回復しない重度の血球減少が41例（38.0%）に認められた。

本試験において、副作用による死亡は2例に認められ、その内訳は貪食細胞性組織球症及び脳損傷各1例であった。重篤な副作用は39例（36.1%）に認められ、主なものは脳症23例（21.3%）、サイトカイン放出症候群12例（11.1%）等であった。本試験において、投与中止に至った副作用は認められなかった。

*：本項には基準を定めて分析し特定した重要な副作用（adverse drug reaction：ADR）を掲載した（重篤な副作用の全体の発現状況を除く）。

－60 ヶ月時点（データカットオフ日：2021年8月11日）－

24 ヶ月時点から新たな安全性に関する懸念は報告されなかった。

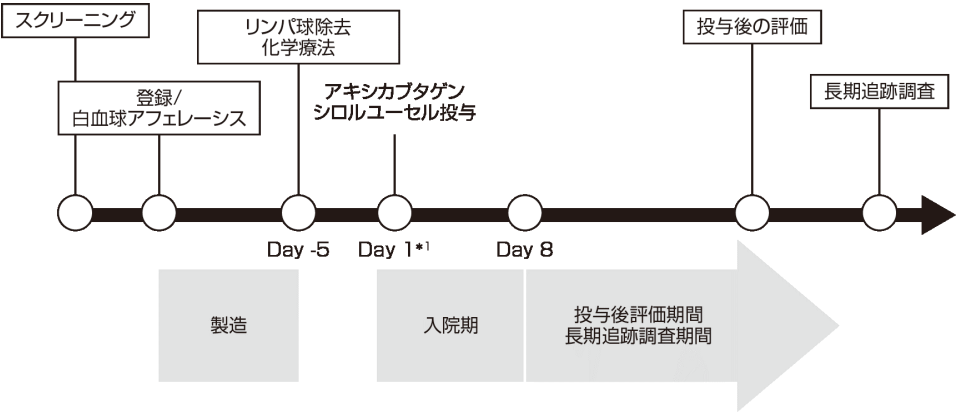
アキシカブタゲン シロルユーセルを投与された101例について、サイトカイン放出症候群は101例中94例（93%）に認められ、Grade 3以上は101例中11例（11%）に認められた。神経系事象は101例中65例（64%）に認められ、Grade3以上は101例中30例（30%）に認められた。

② 国内第Ⅱ相試験 (J201 試験) 15.20.21)

<p>目的</p>	<p>主目的：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫日本人患者におけるアキシカブタゲン シロルユーセルの有効性を ORR (治験責任医師による判定) により評価する。また、アキシカブタゲン シロルユーセルの安全性を評価する。</p> <p>副次目的：再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫日本人患者におけるアキシカブタゲン シロルユーセルの有効性を ORR (中央画像評価機関による判定)、最良効果、CR 率、PR 率、DOR、奏効までの期間 (time to response : TTR)、PFS、OS により評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、非盲検非対照、第Ⅱ相試験</p>
<p>対象</p>	<p>再発又は難治性の DLBCL^{注)}、PMBCL、tFL、又は高悪性度 B 細胞リンパ腫 (high grade B-cell lymphoma : HGBL) 患者 17 例 (アキシカブタゲン シロルユーセル投与例及び安全性解析対象：16 例、mITT 解析対象及び主要有効性解析対象：15 例)</p> <p>診断は 2016 年 WHO 分類に基づく。</p> <p>注：DLBCL として、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、慢性炎症に伴う DLBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL 非特定型を組入れ対象とした。</p>
<p>選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織検査で確認されたいずれかのアグレッシブ B 細胞 NHL (WHO 2016 で定義された以下のタイプを含む) を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL <ul style="list-style-type: none"> a) DLBCL、NOS：胚中心 B 細胞リンパ腫、活性型 B 細胞リンパ腫 b) 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 c) T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 d) 慢性炎症に伴うびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 e) Epstein-Barr virus 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、NOS - PMBCL - tFL - MYC 及び BCL2 と BCL6 両方か一方の再構成を伴う HGBL - HGBL、NOS ・ 少なくとも以下のいずれかに該当する難治性疾患を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - 一次治療レジメンに無効 (原発性難治性疾患)。ただし、一次治療レジメンに不耐性の患者は除外する。 <ul style="list-style-type: none"> a) 一次治療レジメンに対する最良効果としての PD b) 一次治療レジメンを 4 サイクル (例: R-CHOP 4 サイクル) 以上実施した後の最良効果が SD で、SD 期間は最終投与後 6 ヶ月未満である。 - 二次治療レジメン以降の治療法に無効 <ul style="list-style-type: none"> a) 最後の治療レジメンに対する最良効果としての PD b) 最後の選択治療レジメンを 2 サイクル以上投与した後の最良効果が SD で、SD 期間は最終投与後 6 ヶ月未満である。 - ASCT 後の再発 <ul style="list-style-type: none"> a) ASCT 後 12 ヶ月以内に PD 又は再発 (再発患者では生検で再発が証明されなければならない)。 b) ASCT 後にサルベージ療法を実施する場合は、サルベージ療法後に効果がみられないか、又は再発がみられる (再発患者では生検で再発が証明されなければならない)。 ・ 少なくとも以下に示す治療を受けていた患者 <ul style="list-style-type: none"> - 抗 CD20 モノクローナル抗体の投与 (治験責任医師が CD20 陰性と判断する場合以外) - アントラサイクリン含有化学療法 - tFL 患者では、濾胞性リンパ腫に対する化学療法 (その後、DLBCL に形質転換し、難治性が認められる患者が選択基準に該当) ・ 改訂 IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007) 19)

	<p>に従って測定可能な病変を1ヵ所以上有する患者。以前に放射線療法を実施した病変は、放射線療法終了後に進行が証明された場合にのみ測定可能とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MRIでCNSリンパ腫がみられない患者 ・ 全身性免疫チェックポイント阻害薬/刺激薬（例:イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、OX40アゴニスト※、4-1BBアゴニスト※等）以外の薬剤については、白血球アフェレーシスを実施する時点で、前回投与してから2週間以上又は半減期の5倍以上のいずれか短い期間が経過している患者。全身性免疫チェックポイント阻害薬/刺激薬療法については白血球アフェレーシスを実施する時点で、前回投与から半減期の3倍以上経過している患者 ・ 以前の治療による有害事象は安定しておりCTCAE ver. 4.03 Grade 1以下に回復している患者（脱毛症等の臨床的に重大でない有害事象を除く） ・ 20歳以上の患者 ・ ECOG performance status 0又は1の患者 ・ 好中球絶対数（absolute neutrophil count: ANC）$\geq 1,000/\mu\text{L}$の患者 ・ 血小板数$\geq 75,000/\mu\text{L}$の患者 ・ リンパ球絶対数（absolute lymphocytic count: ALC）$\geq 100/\mu\text{L}$の患者 ・ 以下に定義する、腎、肝、肺、及び心機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - クレアチニンクリアランス（Cockcroft Gaultで推定又は24時間蓄尿による実測値）が$\geq 60\text{mL}/\text{min}$ - ALT/AST$\leq 2.5 \times$ 基準値上限（upper limits of normal: ULN） - 総ビリルビン$\leq 1.5\text{mg}/\text{dL}$（ジルベール症候群患者を除く） - 心駆出率$\geq 50\%$、かつ、心エコーにて心膜液貯留が認められず、本治療の実施もしくは評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる心電図（electrocardiogram: ECG）所見もみられない。 - 本治療の実施もしくは評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる胸水がみられない。 - 自然の呼吸状態でベースライン酸素飽和度$> 92\%$ ・ 血清又は尿妊娠検査により妊娠していないことが確認されている女性患者 ・ 男性及び妊娠可能な女性/妊娠の可能性のある女性は、治療期間中及びリンパ球除去化学療法後少なくとも6ヵ月間、効果の高い避妊法を使用する、又は性交渉を避けることに同意しなければならない。本治療実施計画書の解釈上、効果の高い避妊法には以下のものを含める。 <ul style="list-style-type: none"> - 排卵抑制作用のある配合（エストロゲン及びプロゲステゲン配合）ホルモン避妊薬 <ol style="list-style-type: none"> a) 経口避妊薬 b) 膣内避妊薬 c) 経皮避妊薬 - 排卵抑制作用のあるプロゲステゲン単剤のホルモン避妊薬 <ol style="list-style-type: none"> a) 経口避妊薬 b) 注射用避妊薬 c) 埋込型避妊薬 - 子宮内避妊具 - 子宮内ホルモン放出システム - 両側卵管閉塞術 - パートナーの精管切断術 - 完全な性的禁欲 <p>卵管結紮術あるいは子宮摘除術を受けたことが確認されている閉経前の女性又は閉経後（12ヵ月間の自然無月経と定義）の女性（疑わしい場合は、血液検体の検査で卵胞刺激ホルモンが$40\text{mIU}/\text{mL}$を超え、なおかつエストラジオールが$40\text{pg}/\text{mL}$ [$147\text{pmol}/\text{L}$] 未満であれば、閉経後であることが確定される）を妊娠の可能性がない女性と定義する。ホルモン補充療法</p>
--	---

	<p>(hormone replacement therapy:HRT) を受けており、閉経の状態が不明の女性は、治験期間中にHRTを継続することを希望する場合には、妊娠の可能性のある女性に関して記載されている避妊法のいずれかを使用する必要がある。それ以外の場合は、治験への登録前にHRTを中止し、閉経後の状態を確定しなければならない。多くのHRTは、治療中止から採血までに少なくとも2～4週間が必要となる。この期間は、HRTの種類及び用量により異なる。閉経後であることが確定した後は、治験期間中に避妊法を使用せずにHRTを再開することができる。</p> <p>※：国内未承認薬</p>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去3年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者 [皮膚癌 (メラノーマ以外)、子宮頸部癌、膀胱癌、乳癌等の上皮内癌、又は濾胞性リンパ腫は過去3年以内の既往があってもエントリー可] ・ CLLのリヒター形質転換の既往歴がある患者 ・ アキシカブタゲン シロルユーセル投与前6週間以内に自己幹細胞移植を実施した患者 ・ 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 (ただし、本治験でアキシカブタゲン シロルユーセル再投与の適応となった場合を除く) ・ CAR T細胞療法又は他の遺伝的に修飾したT細胞療法の治療歴がある患者 (ただし、本治験でアキシカブタゲン シロルユーセル再投与の適応となった場合を除く) ・ アミノグリコシドに起因する重症かつ即時型の過敏症反応の既往歴がある患者 ・ コントロール不良又は治療のために抗菌剤の静注を必要とする真菌、細菌、ウイルス、又はその他由来の感染症を有する患者 ・ 登録 (白血球アフェレーシス) 前90日以内に実施した検査の結果、B型肝炎表面 (hepatitis B surface: HBs) 抗原、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 抗体、又はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 抗体が陽性の患者もしくは、HBs抗原が陰性であっても、HBs抗体又はB型肝炎コア (HBc: hepatitis B core) 抗体が陽性で、かつB型肝炎ウイルス (HBV: hepatitis B virus) -DNA定量検査が検出感度以上の患者 ・ 留置カテーテル又はドレイン (経皮的腎瘻チューブ [percutaneous nephrostomy tube]、留置フォーリーカテーテル [indwelling foley catheter]、胆管ドレイン [biliary drain]、又は胸膜/腹膜/心膜カテーテル [pleural/peritoneal/pericardial catheter] 等) を装着している患者 (ポート・ア・キャスカテーテル [Port-a-Cath catheter] 又はヒックマンカテーテル [Hickman catheter] 等の中心静脈カテーテルの使用は許容される) ・ 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中に悪性細胞が検出される又は脳への転移が確認されている患者、あるいは、CNSリンパ腫の既往、CSF中に悪性細胞が検出されたことがある、又は脳転移の既往歴を有する患者 ・ 発作性疾患、虚血性脳血管障害/脳出血、認知症、小脳疾患、又はCNS障害を伴う自己免疫疾患等のCNS疾患の既往歴を有する又は合併する患者 ・ リンパ腫の心房又は心室転移が認められる患者 ・ 登録前の12ヵ月以内に、心筋梗塞、心血管形成術又はステント術、不安定狭心症、あるいは本治験の実施もしくは評価に影響を及ぼす可能性がある他の心疾患の既往歴を有する患者 ・ 腸閉塞又は血管圧迫等腫瘍容積作用のため緊急治療が必要な患者 ・ 原発性免疫不全症の患者 ・ 登録前6ヵ月以内の深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴を有する患者 ・ 製品の有効性又は安全性の適切な評価を妨げる可能性がある医学的状態にある患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本治験で使用する薬剤に対する重症かつ即時型の過敏症反応の既往歴を有する患者 ・ リンパ球除去化学療法開始予定前の6週間以内に生ワクチンを接種した患者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性患者 ・ 治験実施計画書で必要とするすべての来院又は手順(追跡調査来院を含む)を完了する見込みがない、又は治験で求められる項目を遵守しないと治験責任医師が判断した患者 ・ 末期臓器障害に至る、又は全身性免疫抑制薬や全身性疾患修飾薬による治療が必要となる自己免疫疾患(例:クローン病、関節リウマチ、全身性ループス)の2年以内の既往歴を有する、もしくは合併する患者
<p>投与方法</p>	<p>スクリーニング後、登録及び白血球アフェレーシスを治験実施医療機関で実施し、アキシカブタゲン シロルユーセル製造施設に白血球アフェレーシスにより採取した細胞を輸送した。製造施設で末梢血中の単核細胞由来の活性化 T 細胞にレトロウイルスベクターを用いて抗 CD19 CAR 遺伝子を形質導入した。形質導入された T 細胞をさらに拡大培養して製品を製造し、凍結保存した。</p> <p>アキシカブタゲン シロルユーセル投与日の 5 日前から 3 日間、アキシカブタゲン シロルユーセル投与前の前処置として、リンパ球数が 100/μL 以上であることを確認のうえリンパ球除去化学療法 [シクロホスファミド(無水物として) 500mg/m²/日及びフルダラビンリン酸エステル 30mg/m²/日をいずれも 1 日 1 回、3 日間静注投与(フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)] を実施した。リンパ球除去化学療法完了からアキシカブタゲン シロルユーセル投与までの間隔は 2 日間とした。アキシカブタゲン シロルユーセルの投与が延期された場合、延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。</p> <p>アキシカブタゲン シロルユーセルは、抗 CD19 CAR T 細胞 2×10⁶ 個/kg を目安に単回静脈内投与した。体重が 100kg を超える患者には、最大固定用量 2×10⁸ 個を投与した。</p>  <p>本試験は 2 段階デザインで実施した*2。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師が 2007 年 IWG 基準に従い判定した ORR <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中央画像評価機関の評価に基づく ORR ・ 最良効果 ・ CR 率、PR 率：最良効果が CR の被験者の割合を CR 率、PR の患者の割合を PR 率と定義した。 ・ 奏効期間 (duration of response : DOR) ・ TTR : アキシカブタゲン シロルユーセル投与日から最初に CR 又は PR と判定された日までと定義した。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) ・ 全生存期間 (overall survival : OS)
解析方法	主要評価項目は、Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 90%CI 及び両側 95%CI を算出した。DOR、PFS については、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

アキシカブタゲン シロルユーセル投与日から 3 ヶ月時点での結果 (データカットオフ日 : 2019 年 10 月 23 日) 及び 12 ヶ月時点での結果 (データカットオフ日 : 2020 年 7 月 22 日) を示す。

*1:本試験ではアキシカブタゲン シロルユーセル投与日を Day 1 と設定しており、Day 0 とした ZUMA-1 試験と表記上は異なっているが、リンパ球除去化学療法からアキシカブタゲン シロルユーセル投与までの期間及び入院期間は両試験で同一である。

*2:第 1 段階として、主要有効性解析対象集団に含まれる患者が投与順に 10 例になった時点で中間解析を実施することとした。その結果、CR 又は PR と判定された患者が 2 例以下の場合は無効、6 例以上の場合は有効と判断し、試験を早期中止することとした。一方、CR 又は PR と判定された患者が 3 例以上 5 例以下の場合、主要有効性解析対象集団に含まれる例が 16 例になるまで患者登録を継続することとした。第 2 段階では、投与された 16 例の患者のうち、8 例以上が CR 又は PR と判定された場合に有効と判断することとした。

第 1 段階の中間解析 (データカットオフ日 : 2019 年 7 月 15 日) で 10 例中 9 例が CR 又は PR を達成し (治験責任医師の判定に基づく ORR [95%CI] : 90.0 [55.5, 99.7] %)、事前に規定した 6 例以上で奏効が得られたことから、有効と判断し、試験の早期中止を決定した。なお、その時点で 17 例が登録されていた。そのうち、アキシカブタゲン シロルユーセルを投与された 16 例すべてが 3 ヶ月の追跡調査を受けた時点で追加解析を実施した (データカットオフ日 : 2019 年 10 月 23 日)。

《結果》

<製品>

白血球アフェレーシスを実施した 17 例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかった被験者はいなかった。

<患者背景>

本品の製造成功率は 100% (16/16 例) であり、15 例に投与された。

		全体 (N=15)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	57.3(8.79)
	中央値 (最小値, 最大値)	57.0(44, 70)
年齢層、例 (%)	65 歳以上	4(26.7)
性別、例	男性/女性	10/5
ECOG Performance Status、例 (%)	0	12(80.0)
	1	3(20.0)
疾患の内訳 (治験責任医師による判定)、例 (%)	DLBCL	14(93.3)
	PMBCL	1(6.7)
	tFL	0(0.0)
	HGBL	0(0.0)
CD19 の状態、例	陽性/陰性	13/1
病期、例 (%)	I	4(26.7)
	II	4(26.7)
	III	1(6.7)
	IV	6(40.0)
症状、病変の状態、例 (%)	B 症状あり	1(6.7)
	脾臓病変あり	1(6.7)
	節外病変あり	6(40.0)
	Bulky disease あり	1(6.7)
	骨髄病変あり	1(6.7)

		全体 (N=15)
IPI、例 (%)	0	3(20.0)
	1	4(26.7)
	2	3(20.0)
	3	4(26.7)
	4	1(6.7)
	5	0(0.0)
抵抗性、例 (%)	一次治療に抵抗性	0(0.0)
	二次治療又はそれ以上の治療に抵抗性	9(60.0)
	ASCT 後の再発	6(40.0)
前治療、例 (%)	放射線療法	9(60.0)
	ASCT	6(40.0)
	抗 CD20 モノクローナル抗体	15(100.0)
	アントラサイクリン系製剤	15(100.0)
	白金製剤	10(66.7)
前治療の化学療法のライン数、 例 (%)	1	0(0.0)
	2	4(26.7)
	3	5(33.3)
	4	4(26.7)
	5	1(6.7)
	> 5	1(6.7)
最後の化学療法レジメンに対する反 応 (ASCT 後に再発していない場 合)、例 (%)	CR<完全奏効>	0(0.0)
	PR<部分奏効>	0(0.0)
	SD<安定>	4(26.7)
	PD<進行>	5(33.3)
	評価不能	0(0.0)
	不明	0(0.0)
腫瘍量 (SPD) (mm ²)	n	15
	平均値 (標準偏差)	4663.2(6967.83)
	中央値 (最小値, 最大値)	1704.0(288, 26360)

<有効性>

《治験責任医師の判定に基づく ORR [主要評価項目] 及び最良効果、CR 率、PR 率 [副次評価項目]》

— 3 ヶ月時点 (データカットオフ日 : 2019 年 10 月 23 日) —

治験責任医師の判定に基づく ORR [95%CI] は 86.7 [59.5, 98.3] %であった。また、CR 率は 26.7%、PR 率は 60.0%であった。

	(N=15) n(%)
ORR (CR+PR) <客観的奏効率>	13(86.7)
90%CI (Clopper-Pearson 法)	63.7, 97.6
95%CI (Clopper-Pearson 法)	59.5, 98.3
CR<完全奏効>	4(26.7)
PR<部分奏効>	9(60.0)
SD<安定>	1(6.7)
PD<進行>	1(6.7)

－12ヵ月時点（データカットオフ日：2020年7月22日）－

治験責任医師の判定に基づく ORR は 86.7%であった。また、CR 率は 53.3%、PR 率は 33.3%であった。

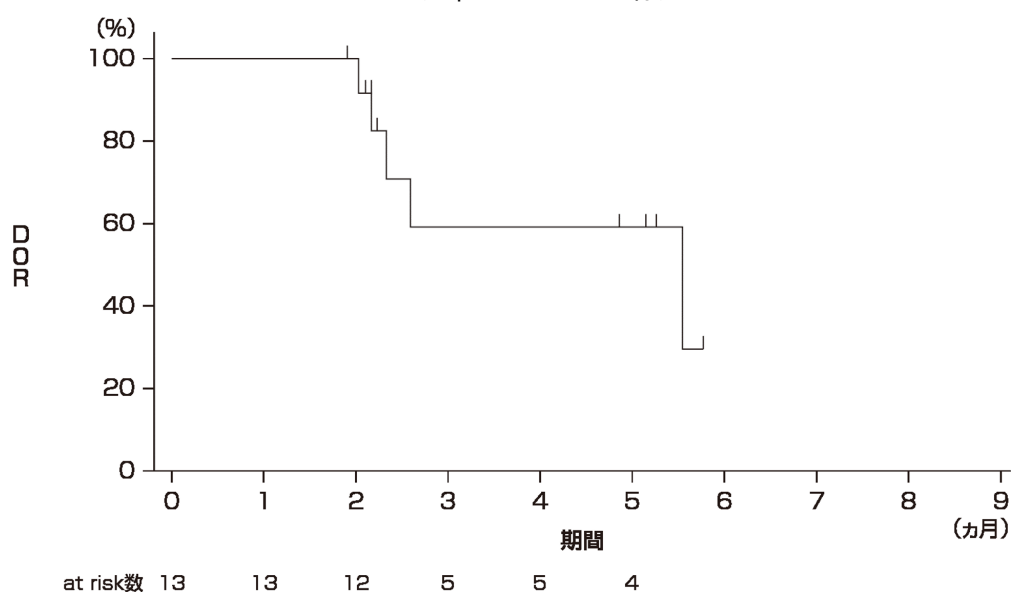
	(N=15) n(%)
ORR (CR+PR) <客観的奏効率>	13(86.7)
CR<完全奏効>	8(53.3)
PR<部分奏効>	5(33.3)
SD<安定>	1(6.7)
PD<進行>	1(6.7)

《DOR [副次評価項目]》

－3ヵ月時点（データカットオフ日：2019年10月23日）－

DORの中央値 [95%CI] は 5.6 [2.2, 推定不能] ヵ月であった。

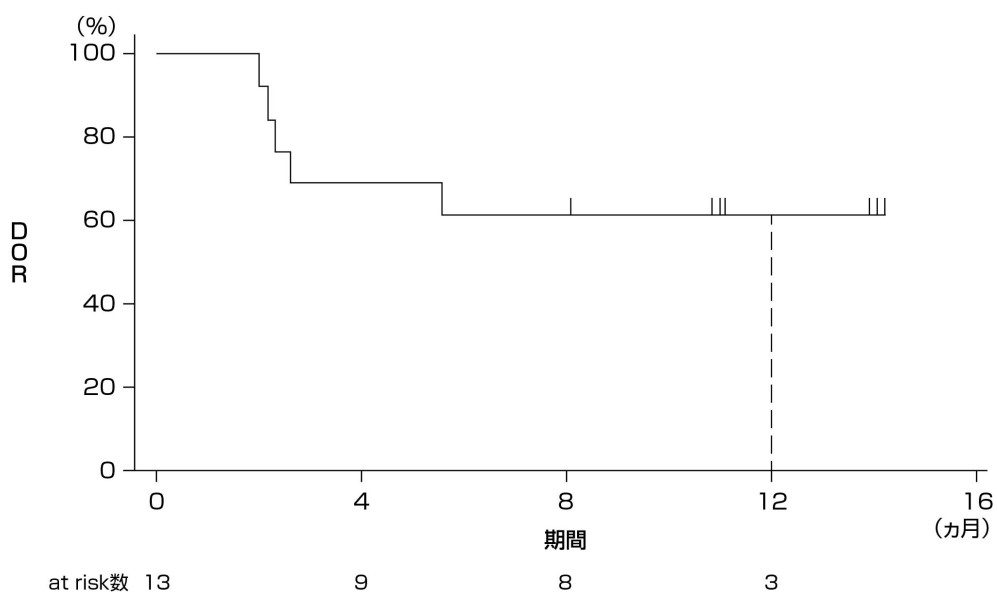
DOR (Kaplan-Meier 曲線)



－12ヵ月時点（データカットオフ日：2020年7月22日）－

DORは未到達であった。DOR率 [95%CI] は 61.5 [30.8, 81.8] %であった。

DOR (Kaplan-Meier 曲線)

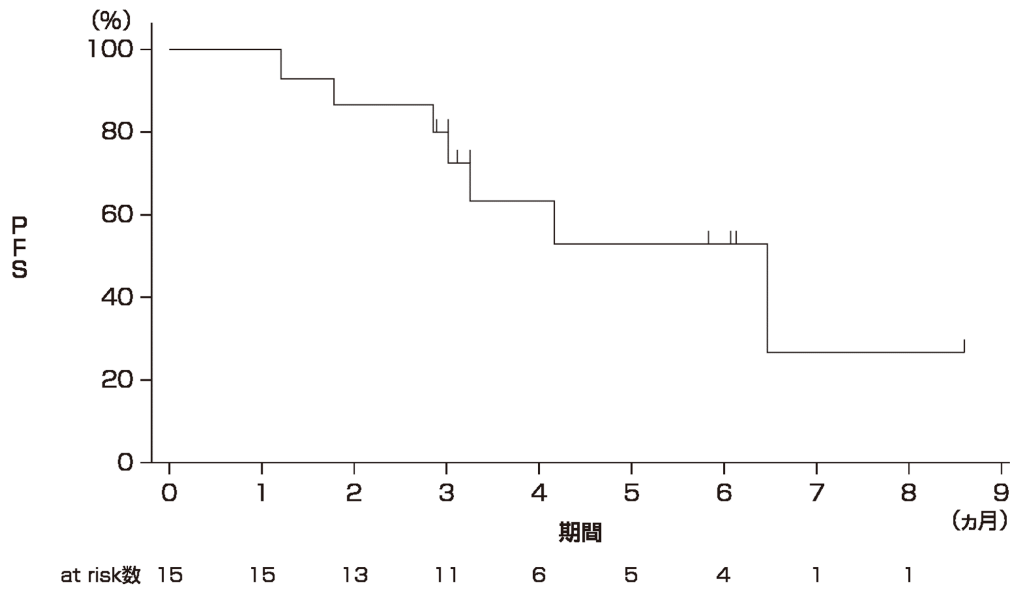


《PFS [副次評価項目]》

－3 ヶ月時点（データカットオフ日：2019年10月23日）－

PFSの中央値 [95%CI] は6.5 [2.9, 推定不能] ヶ月であった。

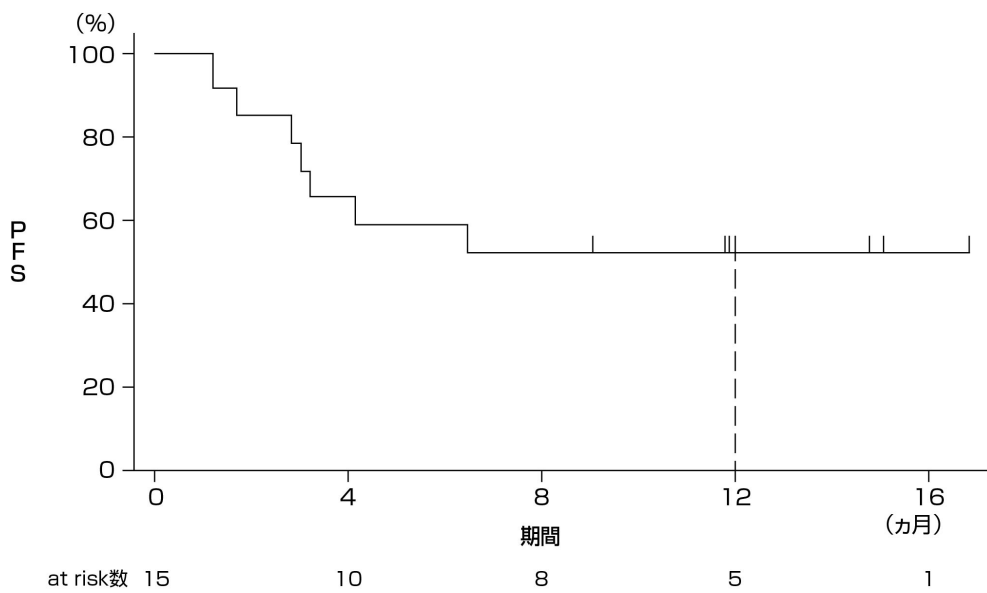
PFS (Kaplan-Meier 曲線)



－12 ヶ月時点（データカットオフ日：2020年7月22日）－

PFSは未到達であった。PFS率 [95%CI] は53.3 [26.3, 74.4] %であった。

PFS (Kaplan-Meier 曲線)



<安全性>

－3 ヶ月時点（データカットオフ日：2019年10月23日）－

安全性解析対象全体集団16例の副作用発現率は100.0%（16/16例）であった。主な副作用は、サイトカイン放出症候群13例（81.3%）、好中球数減少及び血小板数減少各7例（43.8%）、貧血及び好中球減少症各6例（37.5%）、リンパ球数減少及び白血球数減少各5例（31.3%）、発熱性好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症各4例（25.0%）、低ガンマグロブリン血症及び倦怠感各3例（18.8%）等であった。

本試験において、副作用による死亡は認められなかった。重篤な副作用は13例（81.3%）に認められ、主なものはサイトカイン放出症候群11例（68.8%）、好中球数減少2例（12.5%）等であった。投与中止に至った副作用はアナフィラキシー反応の1例であった。

－12 ヶ月時点（データカットオフ日：2020年7月22日）－

3 ヶ月時点から新たな安全性に関する懸念は報告されなかった。

Grade 3以上の主な有害事象は、16例中、好中球減少症（好中球数減少及び好中球減少症）及びリンパ球減少症各13例（81.3%）、血小板減少症（血小板減少症及び血小板数減少）10例（62.5%）、白血球減少症9例（56.3%）及び発熱性好中球減少症7例（43.8%）であった。

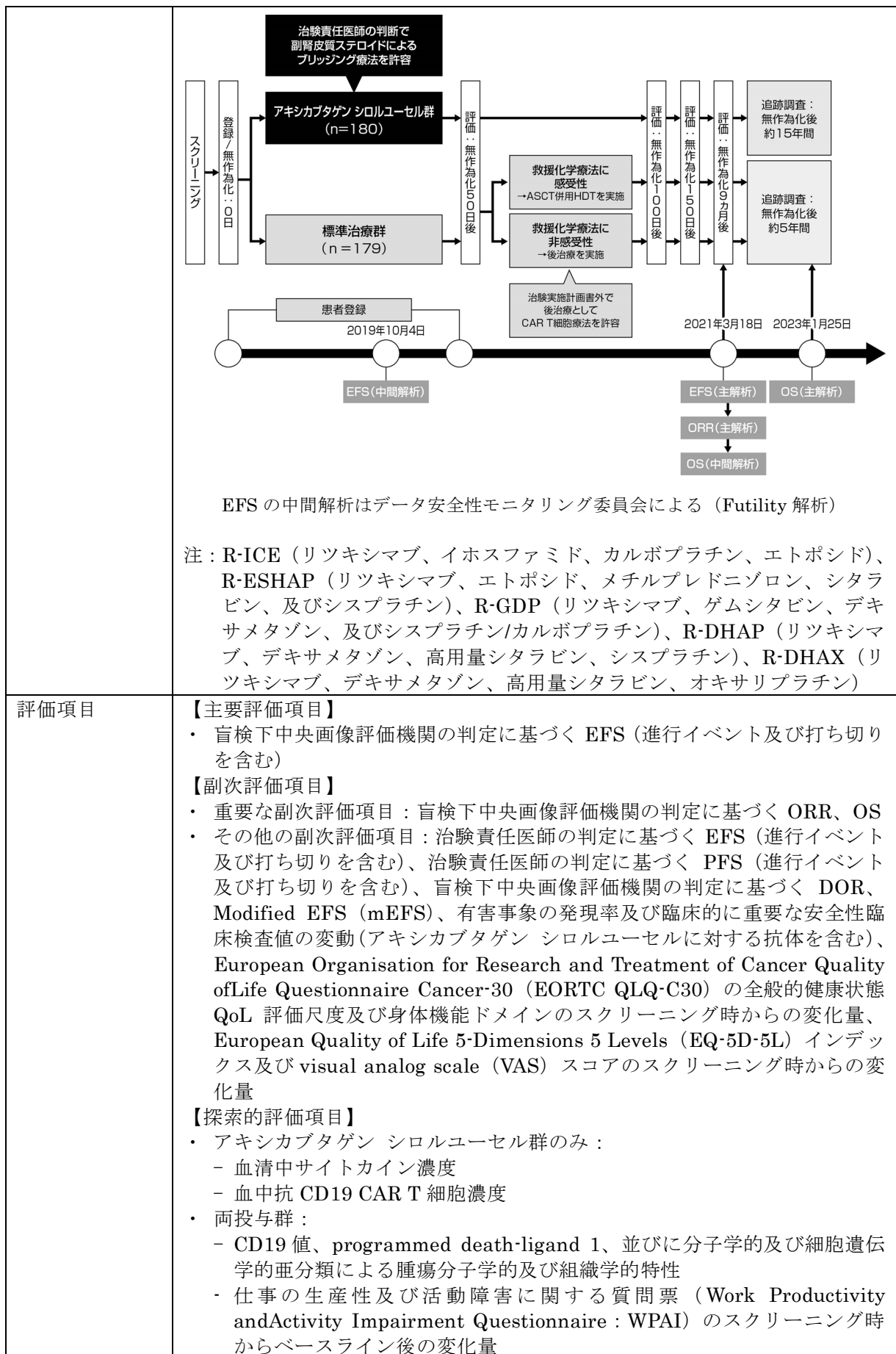
サイトカイン放出症候群は16例中13例（81.3%）に認められ、Grade3以上は1例であった。遅発性の血球減少症（30日目以降に存在している全ての血球減少症と定義）は、16例中、血小板減少症11例（68.8%）、好中球減少症10例（62.5%）及び貧血4例（25.0%）に認められた。

③ 海外第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）^{16, 22, 23)}

目的	<p>主目的：盲検下中央画像評価機関の判定に基づく無イベント生存期間（event-free survival：EFS）を指標として、アキシカブタゲン シロルユーセルの標準治療に対する優越性を検証する。</p> <p>副次目的：盲検下中央画像評価機関の判定に基づく ORR、OS、治験責任医師の判定に基づく PFS、盲検下中央画像評価機関の判定に基づく DOR を指標として、アキシカブタゲン シロルユーセルの有効性を標準治療と比較検討する。アキシカブタゲン シロルユーセルの安全性を標準治療と比較検討する。</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、第Ⅲ相試験
対象	<p>一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の DLBCL 非特定型（not otherwise specified：NOS）、MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成の有無を問わない HGBL、濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）から生じた DLBCL、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫（large B-cell lymphoma：LBCL）、慢性炎症関連 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、Epstein Barr ウイルス（Epstein-Barr virus：EBV）陽性 DLBCL 患者 359 例（アキシカブタゲン シロルユーセル群 180 例、標準治療群 179 例）</p> <p>内訳：[アキシカブタゲン シロルユーセル群] FAS、ITT：180 例、安全性解析対象（アキシカブタゲン シロルユーセル投与例）：170 例 [標準治療群] FAS、ITT：179 例、安全性解析対象（1 回以上の救援化学療法実施例）：168 例</p> <p>診断は 2016 年 WHO 分類に基づく。</p>
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ WHO 2016 年分類に基づく組織検査で確認された LBCL <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL、NOS（ABC 又は GCB を含む） - MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成の有無を問わない HGBL - FL から生じた DLBCL - T 細胞/組織球豊富型 LBCL - 慢性炎症関連 DLBCL - 原発性皮膚 DLBCL・下肢型 - EBV 陽性 DLBCL ・ 一次難治性又は再発の患者 <ul style="list-style-type: none"> - 一次治療で完全奏効が得られない難治性の患者。ただし、一次治療に不耐性の患者は除外する。 <ol style="list-style-type: none"> a) 一次治療レジメンに対する最良効果が PD b) 一次治療レジメンを 4 サイクル（例：R-CHOP 4 サイクル）以上施行した後の最良効果が SD c) 一次治療レジメンを 6 サイクル以上施行した後の最良効果が PR で、かつ一次治療レジメンから 12 ヶ月以内に生検で残存病変が証明もしくは一次治療レジメンから 12 ヶ月以内に病勢が進行 ・ 一次治療レジメンで完全奏効に到達した後、一次治療レジメンから 12 ヶ月以内に生検で再発が確定した患者 ・ 少なくとも以下の一次治療歴を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - 抗 CD20 モノクローナル抗体（ただし、治験責任医師により腫瘍が CD20 陰性と判定された場合を除く） - アントラサイクリン含有化学療法レジメン ・ 二次治療に奏効した場合、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する意思のある患者 ・ 放射線検査で確認された病変を有する患者 ・ CNS リンパ腫の既往歴又は疑いが無い患者 ・ 同意取得時点で、全身性抗癌剤治療による前治療から 2 週間以上又は半減期の 5 倍以上のいずれか短い期間が経過している患者 ・ 18 歳以上の患者 ・ ECOG PS 0 又は 1 の患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下に定義する骨髄、腎、肝、肺、及び心機能を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> - 好中球絶対数$\geq 1,000/\mu\text{L}$ - 血小板数$\geq 75,000/\mu\text{L}$ - リンパ球絶対数$\geq 100/\mu\text{L}$ - クレアチニンクリアランス（Cockcroft Gault で推定）$\geq 60\text{mL}/\text{min}$ - ALT/AST$\leq 2.5\times$基準値上限（upper limit of normal: ULN） - 総ビリルビン$\leq 1.5\text{mg}/\text{dL}$（ジルベール症候群患者を除く） - 心駆出率$\geq 50\%$、かつ、心エコーにて心膜液貯留が認められず、臨床的に重要な心電図（electrocardiogram: ECG）所見がみられない - 臨床的に重要な胸水がみられない - 自然の呼吸状態でベースライン酸素飽和度$>92\%$ ・ 妊娠の可能性のある女性で、血清又は尿妊娠検査により妊娠していないことが確認されている患者（子宮摘除術を受けた女性、又は閉経後少なくとも2年間経過している女性は、妊娠の可能性があるとみなされない）
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去3年以内に非メラノーマ皮膚癌又は上皮内癌（例、子宮頸部、膀胱、乳房）以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者 ・ CLLのリヒター形質転換又はPMBCLの既往歴がある患者 ・ 自家造血幹細胞移植又は同種幹細胞移植の実施歴がある患者 ・ DLBCLに対する二次治療以降の治療を受けた患者 ・ CD19 標的療法による治療歴がある患者 ・ アキシカブタゲン シロルユーセル又は標準治療の初回投与前6週間以内又は半減期の5倍以内のいずれか短い期間内に、全身性免疫賦活剤（インターフェロン及びインターロイキン-2を含む）による治療歴がある患者 ・ CAR T 細胞療法又は他の遺伝的に修飾した T 細胞療法の治療歴がある患者、又は以前 ZUMA-7 試験に登録されたことのある患者 ・ アミノグリコシドに起因する重症かつ即時型の過敏症反応の既往歴がある患者 ・ コントロール不良又は治療のために抗菌剤の静注を必要とする真菌、細菌、ウイルス、又はその他由来の感染症を有する患者。（治療可能な単純な尿路感染症及び細菌性咽頭炎の場合、エントリー可） ・ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBsAg陽性）、又はC型肝炎ウイルス（抗HCV陽性）の感染歴のある患者。（B型肝炎又はC型肝炎の既往歴がある患者は、定量的PCR及び/又は核酸検査でウイルス量が検出限界以下の場合、エントリー可） ・ 活動性結核を有する患者 ・ 留置カテーテル又はドレイン（経皮的腎瘻チューブ [percutaneous nephrostomy tube]、留置フォーリーカテーテル [indwelling foley catheter]、胆管ドレイン [biliary drain]、又は胸膜/腹膜/心膜カテーテル [pleural/peritoneal/pericardial catheter] 等）を装着している患者（ポート・ア・キャスカテーテル [Port-a-Cath catheter] 等の中心静脈カテーテルの使用は許容される） ・ 脳脊髄液（cerebrospinal fluid: CSF）中に悪性細胞が検出される又は脳への転移が確認されている患者、あるいは、CSF中に悪性細胞が検出されたことがある、又は脳転移の既往歴を有する患者 ・ 発作性疾患、虚血性脳血管障害/脳出血、認知症、小脳疾患、又はCNS障害を伴う自己免疫疾患等のCNS疾患の既往歴を有する又は合併する患者 ・ リンパ腫の心房又は心室転移が認められる患者 ・ 登録前の12ヵ月以内に、心筋梗塞、心血管形成術又はステント術、不安定狭心症、NYHA分類Ⅱ以上のうっ血性心不全、あるいは臨床的に重要な心疾患の既往歴を有する患者 ・ 腸閉塞又は血管圧迫等、腫瘍塊の影響により緊急治療が必要な患者 ・ 登録前の2年以内に全身性免疫抑制及び/又は全身性疾患修飾剤を必要とする自己免疫疾患の既往歴を有する患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特発性肺線維症、器質化肺炎（例：閉塞性細気管支炎）、薬剤性肺障害、特発性間質性肺炎の既往歴を有する患者又はスクリーニング時の胸部 CT スキャンで活動性肺病変が認められた患者（放射線照射部位に一致した放射線肺臓炎の既往（線維化）は許容される） ・ 登録前 6 ヶ月以内の症候性深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴を有する患者 ・ 製品の有効性又は安全性の適切な評価を妨げる可能性がある医学的状態にある患者 ・ トシリズマブ又は本治験で使用する薬剤に対する重症かつ即時型の過敏症反応の既往歴を有する患者 ・ 治験治療開始前 6 週間以内に弱毒生ワクチンを接種した患者、又は治験期間中に弱毒生ワクチンの接種の必要性が予測される患者 ・ 妊娠中又は授乳中の女性患者（胎児又は乳児に対するリンパ球除去化学療法の潜在的な危険性がある）、同意取得時から最終投与（本品投与又は標準治療群の化学療法）の少なくとも 6 ヶ月後まで避妊することに同意が得られない男性及び女性患者 ・ 治験実施計画書で必要とするすべての来院又は手順（追跡調査来院を含む）を完了する見込みがない、又は治験で求められる項目を遵守しないと治験責任医師が判断した患者
<p>投与方法</p>	<p>アキシカブタゲン シロルユーセル群では、白血球アフェレーシス、ブリッジング療法（治験責任医師が必要と判断した場合）、リンパ球除去化学療法を実施し、次いでアキシカブタゲン シロルユーセルを投与した。</p> <p>ブリッジング療法は、白血球アフェレーシスからアキシカブタゲン シロルユーセルの投与 5 日前まで、副腎皮質ステロイドを治験責任医師の判断で投与できることとした。アキシカブタゲン シロルユーセル投与日の 5 日前から 3 日間、アキシカブタゲン シロルユーセル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のうえリンパ球除去化学療法 [シクロホスファミド(無水物として) $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 及びフルダラビンリン酸エステル $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ をいずれも 1 日 1 回、3 日間静注投与（フルダラビンリン酸エステルはシクロホスファミド投与後に投与する。)] を実施した。リンパ球除去化学療法完了からアキシカブタゲン シロルユーセル投与までの間隔は 2 日間とした。アキシカブタゲン シロルユーセルの投与が延期された場合、延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とした。</p> <p>アキシカブタゲン シロルユーセルは、抗 CD19 CAR T 細胞 2×10^6 個/kg を目安に単回静脈内投与した。最小目標投与量は抗 CD19 CAR T 細胞として 1×10^6 個/kg であった。体重が 100kg を超える患者には、最大固定用量 2×10^8 個を投与した。標準治療群^注では、R-ICE、R-ESHAP、R-GDP、R-DHAP 又は R-DHAX のいずれかの白金製剤をベースにした救援化学療法を 1 サイクル 2～3 週間隔で 2 又は 3 サイクル実施し、奏効した患者は ASCT 併用大量化学療法（high-dose therapy : HDT）を施行した。ASCT 併用 HDT は、地域及び実施医療機関の基準に従って実施した。</p>



評価項目

【主要評価項目】

- ・ 盲検下中央画像評価機関の判定に基づく EFS (進行イベント及び打ち切りを含む)

【副次評価項目】

- ・ 重要な副次評価項目：盲検下中央画像評価機関の判定に基づく ORR、OS
- ・ その他の副次評価項目：治験責任医師の判定に基づく EFS (進行イベント及び打ち切りを含む)、治験責任医師の判定に基づく PFS (進行イベント及び打ち切りを含む)、盲検下中央画像評価機関の判定に基づく DOR、Modified EFS (mEFS)、有害事象の発現率及び臨床的に重要な安全性臨床検査値の変動(アキシカブタゲン シロルユーセルに対する抗体を含む)、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) の全般的健康状態 QoL 評価尺度及び身体機能ドメインのスクリーニング時からの変化量、European Quality of Life 5-Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) インデックス及び visual analog scale (VAS) スコアのスクリーニング時からの変化量

【探索的評価項目】

- ・ アキシカブタゲン シロルユーセル群のみ：
 - 血清中サイトカイン濃度
 - 血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度
- ・ 両投与群：
 - CD19 値、programmed death-ligand 1、並びに分子学的及び細胞遺伝学的亜分類による腫瘍分子学的及び組織学的特性
 - 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire : WPAI) のスクリーニング時からベースライン後の変化量

	<p>- 次の治療開始までの期間</p> <p>なお、治療反応性の評価は、IWG の 2014 年 Lugano 分類²⁴⁾に従って実施した。</p>
解析方法	<p>試験全体で有意水準を片側 2.5% (OS の中間解析は片側 0.004) に設定し、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析には、階層的検定手順を用いた。主解析では、最初に EFS を検定した。次に、EFS の統計学的に有意な改善を条件として、ORR を検定した。さらに、EFS 及び ORR の統計学的に有意な改善を条件として、OS を検定した。EFS の検定では無作為化因子 [スクリーニング評価時の一次治療反応性 (一次治療抵抗性、一次治療から 6 ヶ月以内の再発、又は一次治療から 6 ヶ月超 12 ヶ月以内の再発) 及び second-line age-adjusted International Prognostic Index (sAAIPI : 0~1 又は 2~3)] で層別したログランク検定を実施し、統計学的に有意であった場合に、標準治療に対するアキシカブタゲン シロルユーセルの優越性が検証されるとした。EFS の中間解析をイベントが 135 件発生した時点で実施し、試験継続の判断を行った。主解析は、EFS が 250 件以上集積し、すべての患者が無作為化から 9 ヶ月時点の追跡調査完了又は試験を中止した時点で実施した。ORR の検定では無作為化因子で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。OS の検定では無作為化因子で層別したログランク検定を実施した。EFS、OS では、層別 Cox 回帰モデルを用いて、標準治療群に対するアキシカブタゲン シロルユーセル群のハザード比 (hazard ratio : HR) の推定値及び両側 95%CI を算出した。ORR では、群間差の 95%CI を Wilson スコア法 (連続性の修正あり) を用いて算出した。PFS、DOR の解析は EFS と同様の方法で実施した。また、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に基づき、一次治療反応性、sAAIPI、疾患の内訳、分子学的サブグループ、double hit^{*1}、triple hit^{*2} もしくは double expressor^{*3} の有無、ECOG Performance Status、年齢、性別、地域、及び人種/民族によるサブグループ解析を行った。(データカットオフ日 : 2021 年 3 月 18 日)</p> <p>試験全体で有意水準を片側 2.5% に設定し、EFS、ORR、OS の順で階層的検定を実施した。OS の主解析では両側 0.0498 に設定した。解析は事前規定のイベント数が観察された時点、もしくは事前規定の観察期間に到達した時点で行った。OS の解析は、EFS と ORR の統計的に有意な改善を条件として最大 2 回解析を実施した。OS の中間解析は EFS の主解析と同時に行い、OS の主解析は、約 210 例のイベント数を観察又は最初の無作為化日から 5 年後のどちらか早い時点で実施すると規定したが、本試験では最初の無作為化日から 5 年後の時点で実施した。EFS 主解析以降の EFS は治験責任医師の判定に基づき評価した。(データカットオフ日 : 2023 年 1 月 15 日)</p>

*1 : MYC 及び BCL2 又は BCL6 の再構成を有する

*2 : MYC 及び BCL2 及び BCL6 の再構成を有する

*3 : MYC 及び BCL2 蛋白を過剰発現

患者の無作為化から 9 ヶ月時点での結果 (データカットオフ日 : 2021 年 3 月 18 日) 及び 60 ヶ月時点での結果 (データカットオフ日 : 2023 年 1 月 25 日) を示す。

標準治療群の救済化学療法レジメンの推奨用法・用量

レジメン	推奨投与時期	推奨用法・用量
R-ICE	化学療法前	リツキシマブ 375mg/m ²
	サイクル 2 日目	メスナ併用下でイホスファミド 5g/m ² を 24 時間持続投与* ¹
	サイクル 2 日目	カルボプラチンの AUC=5、最大投与量 800mg* ¹
	サイクル 1~3 日目	エトポシド 100mg/m ² /日* ¹
R-ESHAP	サイクル 1 日目	リツキシマブ 375mg/m ²
	サイクル 1~4 日目	エトポシド 40mg/m ² /日を静脈内投与* ¹
	サイクル 1~4 日目 又は 1~5 日目	メチルプレドニゾロン 500mg/日を静脈内投与* ¹
	サイクル 1~4 日目	シスプラチン 25mg/m ² /日を持続投与* ¹
	サイクル 5 日目	シタラビン 2g/m ²
R-GDP	サイクル 1 日目 又は 8 日目	リツキシマブ 375mg/m ²
	サイクル 1 及び 8 日目	ゲムシタビン 1g/m ² * ¹
	サイクル 1~4 日目	デキサメタゾン 40mg/日* ¹
	サイクル 1 日目	シスプラチン 75mg/m ² (又はカルボプラチンの AUC=5) * ¹
R-DHAP 又は R-DHAX	化学療法前	リツキシマブ 375mg/m ²
	サイクル 1~4 日目	デキサメタゾン 40mg/日* ¹
	サイクル 1 日目	シスプラチン 100mg/m ² を 24 時間持続投与* ¹ (又はオキサリプラチン 100 mg/m ² * ²)
	白金製剤投与後の サイクル 2 日目	高用量シタラビン 2g/m ² を 12 時間ごとに 2 回投与

*1: 国内承認の用法用量外。*2: 国内において大細胞型 B 細胞リンパ腫の適応を有さない。

《結果》

<製品>

白血球アフェレーシスを実施した 178 例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかった被験者は 2 例であった。

<患者背景>

	アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180)	標準治療群 (N=179)
年齢 (歳)		
平均値 (標準偏差)	57.1(12.0)	57.4(12.2)
中央値 (最小値, 最大値)	58.0(21, 80)	60.0(26, 81)
年齢層、例 (%)		
65 歳以上	51(28.3)	58(32.4)
性別、例		
男性/女性	110/70	127/52
ECOG Performance Status、例 (%)		
0	95(52.8)	100(55.9)
1	85(47.2)	79(44.1)
一次治療に対する最良効果、例 (%)		
CR<完全奏効>	46(25.6)	47(26.3)
PR<部分奏効>	60(33.3)	62(34.6)
SD<安定>	11(6.1)	11(6.1)
PD<進行>	63(35.0)	59(33.0)

	アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180)	標準治療群 (N=179)
無作為化時の一次治療反応性 (IxRS)、例 (%)		
難治性	133(73.9)	131(73.2)
一次治療から 6 ヶ月以内の再発	9(5.0)	9(5.0)
一次治療から 6 ヶ月超 12 ヶ月以内の再発	38(21.1)	39(21.8)
sAAIPI トータルスコア (IxRS)、例 (%)		
0 - 1	98(54.4)	100(55.9)
2 - 3	82(45.6)	79(44.1)
疾患の内訳 (治験責任医師による判定)、例 (%)		
DLBCL NOS	110(61.1)	116(64.8)
T 細胞/組織球豊富型 LBCL	5(2.8)	6(3.4)
EBV 陽性 DLBCL	2(1.1)	0(0.0)
FL から生じた DLBCL	19(10.6)	27(15.1)
MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成の有無を問わない HGBL	43(23.9)	27(15.1)
原発性皮膚 DLBCL・下肢型	1(0.6)	0(0.0)
その他	0(0.0)	3(1.7)
病期、例 (%)		
I	10(5.6)	6(3.4)
II	31(17.2)	27(15.1)
III	35(19.4)	33(18.4)
IV	104(57.8)	113(63.1)
CD19 の状態、例 (%)		
陽性	144(80.0)	134(74.9)
陰性	13(7.2)	12(6.7)
欠測	23(12.8)	33(18.4)
症状、病変の状態、例 (%)		
B 症状あり	21(11.7)	29(16.2)
脾臓病変あり	19(10.6)	33(18.4)
節外病変あり	103(57.2)	120(67.0)
Bulky disease あり	13(7.2)	16(8.9)
骨髄病変あり	17(9.4)	15(8.4)

標準治療群 179 例中、ASCT 併用 HDT の施行例は 64 例 (35.8%) であった。

IxRS (Interactive Voice/Web (x) Response System)

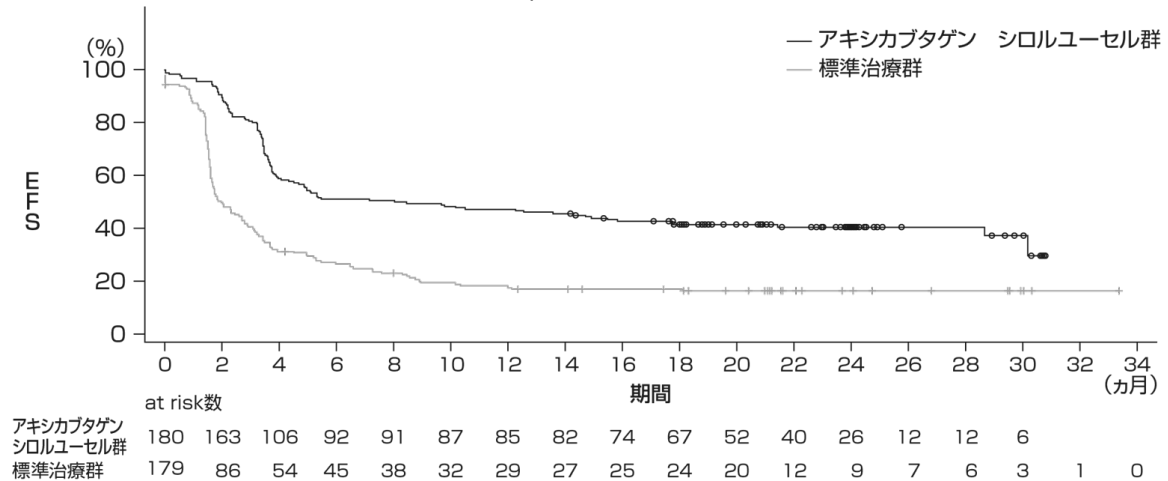
<有効性>

《盲検下中央画像評価機関の判定に基づく EFS [主要評価項目]》

－9 ヶ月時点 (データカットオフ日: 2021 年 3 月 18 日)－

盲検下中央画像評価機関の判定に基づく EFS の中央値は、標準治療群に比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に長いことが示され、標準治療に対するアキシカブタゲン シロルユーセルの優越性が検証された (P<0.0001、層別ログランク検定)。

EFS (Kaplan-Meier 曲線)



	EFS 中央値 [95%CI] (ヵ月)	層別 HR [95%CI]	P 値
アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180)	8.3 [4.5, 15.8]	0.398 [0.308, 0.514]	P<0.0001
標準治療群 (N=179)	2.0 [1.6, 2.8]		

スクリーニング評価時の一次治療反応性及び sAAIPI で層別したログランク検定

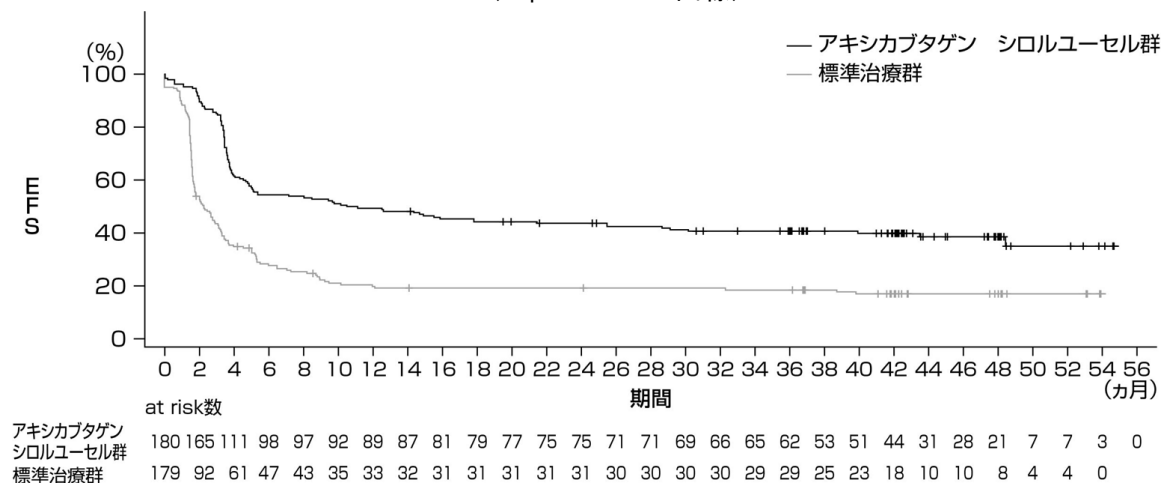
《治験責任医師の判定に基づく EFS [その他の副次評価項目]》

—60ヵ月時点 (データカットオフ日: 2023年1月25日) —

治験責任医師の判定に基づく EFS の中央値 [95%CI] は、アキシカブタゲン シロルユーセル群で 10.8 [5.0, 25.5] ヲ月、標準治療群で 2.3 [1.7, 3.1] ヲ月であり、ハザード比 [95%CI] は 0.42 [0.33, 0.55] であった。

4年 EFS 推定値はアキシカブタゲン シロルユーセル群で 38.9%、標準治療群で 17.3%であった。

EFS (Kaplan-Meier 曲線)



《盲検下中央画像評価機関の判定に基づく ORR [重要な副次評価項目]》

－9 ヶ月時点（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）－

盲検下中央画像評価機関の判定に基づく ORR は、標準治療群と比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に高いことが示された（ $P < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

	アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180) n (%)	標準治療群 (N=179) n (%)
ORR (CR+PR) <客観的奏効率> [重要な副次評価項目]	150 (83.3)	90 (50.3)
95%CI (Clopper-Pearson 法)	77.1, 88.5	42.7, 57.8
群間差 [95%CI (Wilson スコア法)]	33.1 [23.2, 42.1]	
P 値	P < 0.0001	
CR <完全奏効>	117 (65.0)	58 (32.4)
PR <部分奏効>	33 (18.3)	32 (17.9)
SD <安定>	5 (2.8)	33 (18.4)
PD <進行>	21 (11.7)	38 (21.2)
Undefined/ no disease	0 (0.0)	4 (2.2)
ND <未評価>	4 (2.2)	14 (7.8)

スクリーニング評価時の一次治療反応性及び sAAIPI で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

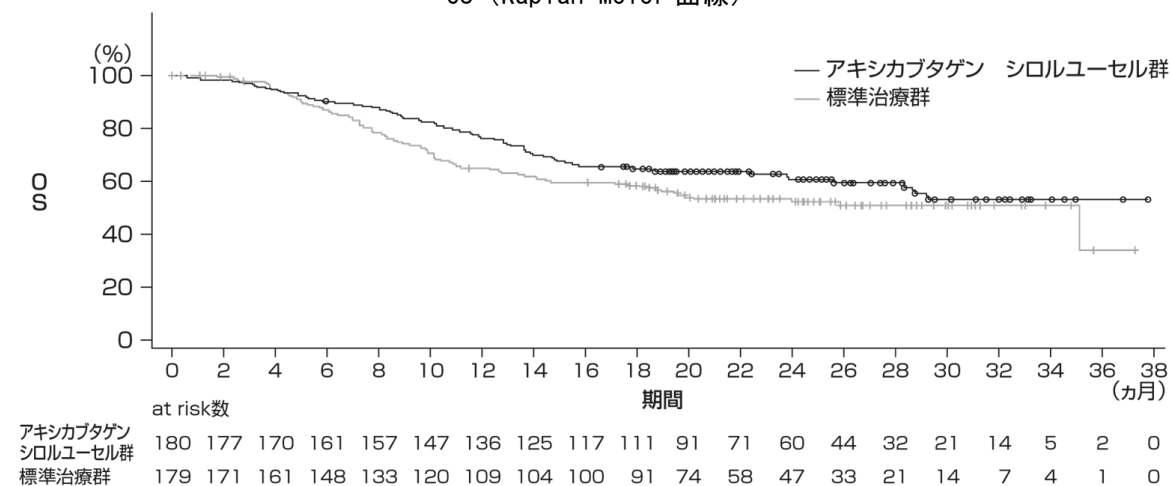
《OS [重要な副次評価項目]》

－9 ヶ月時点（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）－

OS の中央値はアキシカブタゲン シロルユーセル群で未到達、標準治療群で 35.1 ヶ月で、投与群間に有意差は認められなかった。（ $P = 0.0270$ 、層別ログランク検定）。

なお、標準治療群の 179 例中 100 例（55.9%）が標準治療後に細胞療法を受けた。

OS (Kaplan-Meier 曲線)



	OS 中央値 [95%CI] (ヵ月)	層別 HR [95%CI]	P 値
アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180)	未到達 [28.3, NE]	0.730 [0.530, 1.007]	P=0.0270
標準治療群 (N=179)	35.1 [18.5, NE]		

スクリーニング評価時の一次治療反応性及び sAAIPI で層別したログランク検定

—60ヵ月時点（データカットオフ日：2023年1月25日）—

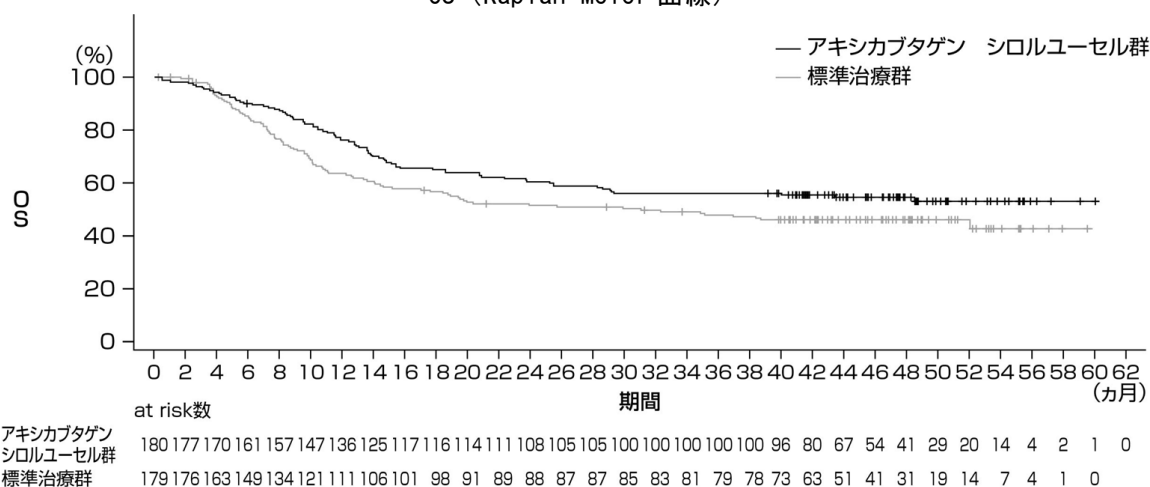
OSの中央値[95%CI]（ヵ月）はアキシカブタゲン シロルユーセル群で未到達[28.6,推定不能]、標準治療群で31.1[17.1,推定不能]ヵ月であった。OSのハザード比[95%CI]は、0.73[0.54, 0.98]であり、標準治療群に比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に長いことが示された（P=0.03、層別両側ログランク検定^{※1}、両側有意水準：0.0498）。

4年OS推定値[95%CI]はアキシカブタゲン シロルユーセル群で54.6[47.0, 61.6]％、標準治療群で46.0[38.4, 53.2]％であった。

なお、標準治療群の179例中102例（57.0％）が標準治療後に既承認製品の細胞療法を受け、そのうち79例はアキシカブタゲン シロルユーセルであった。

標準治療群におけるOSに対する治療切り替えの交絡効果を評価するために事前にデザインされた感度解析では、OSの中央値[95%CI]（ヵ月）はアキシカブタゲン シロルユーセル群で未到達[28.6,推定不能]、標準治療群^{※2}で15.5[9.7,推定不能]ヵ月であった。ハザード比[95%CI]は、0.61[0.45, 0.82]であり、標準治療群に比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に長いことが示された（P=0.001、層別両側ログランク検定）。

OS (Kaplan-Meier 曲線)



	OS 中央値 [95%CI] (ヵ月)	死亡 HR [95%CI]	P 値
アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180)	未到達 [28.6, NE]	0.73 [0.54, 0.98]	P=0.03
標準治療群 (N=179)	31.1 [17.1, NE]		

層別両側ログランク検定^{※1}

※1：プロトコール上は片側ログランク検定であったが、論文化にあたり NEJM 投稿規定により、両側ログランク検定に変更した。

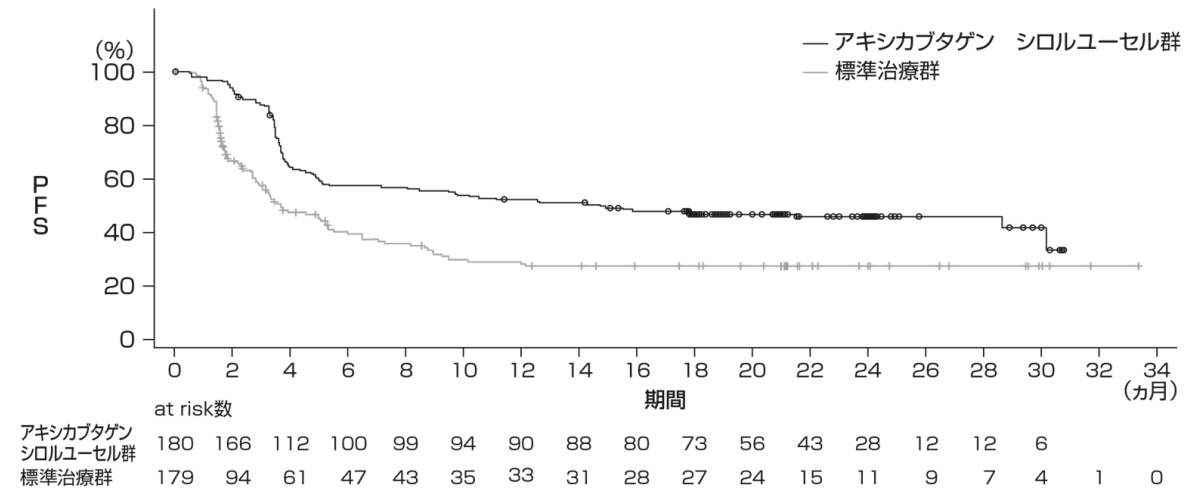
※2：標準治療群に無作為に割り付けられた患者のうち、標準治療に無反応又は標準治療後の再発後に、細胞療法を受けた患者の割合

《治験責任医師の判定に基づく PFS [その他の副次評価項目]》

－9 ヶ月時点（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）－

治験責任医師の判定に基づく PFS の中央値は、標準治療群に比較してアキシカブタゲン シロルユーセル群で有意に長いことが示された（ $P<0.0001$ 、層別ログランク検定）。

PFS (Kaplan-Meier 曲線)



	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	層別 HR [95%CI]	P 値
アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=180)	14.7 [5.4, NE]	0.490 [0.368, 0.652]	P<0.0001
標準治療群 (N=179)	3.7 [2.9, 5.3]		

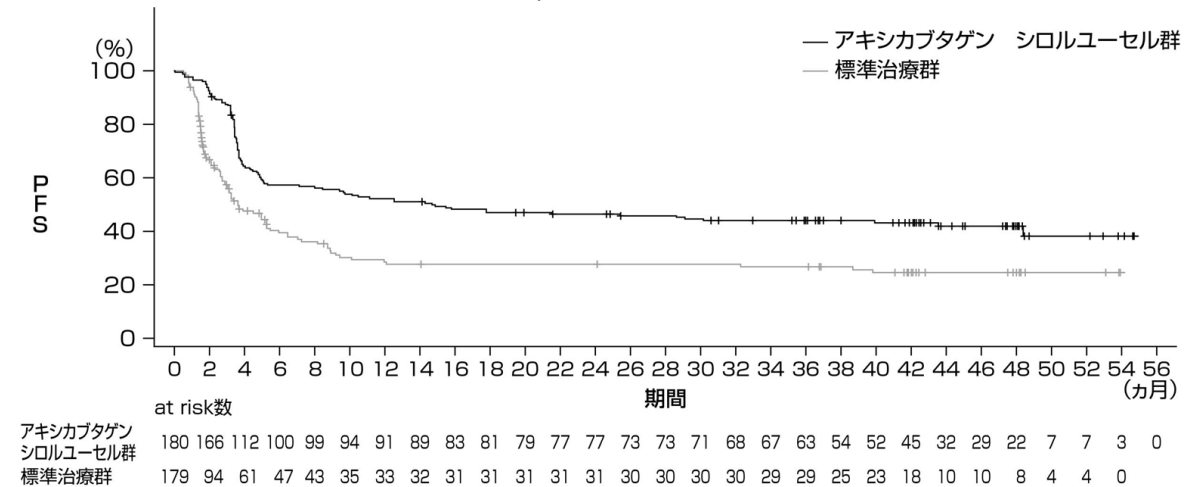
スクリーニング評価時の一次治療反応性及び sAAIPI で層別したログランク検定

－60 ヶ月時点（データカットオフ日：2023 年 1 月 25 日）－

治験責任医師の判定に基づく PFS の中央値 [95%CI] は、アキシカブタゲン シロルユーセル群で 14.7 [5.4, 43.5] カ月、標準治療群で 3.7 [2.9, 5.3] カ月であった。ハザード比 [95%CI] は、0.51 [0.38, 0.67] であった。

4 年 PFS 推定値 [95%CI] はアキシカブタゲン シロルユーセル群で 41.8 [34.1, 49.2] %、標準治療群で 24.4 [17.2, 32.2] %であった。

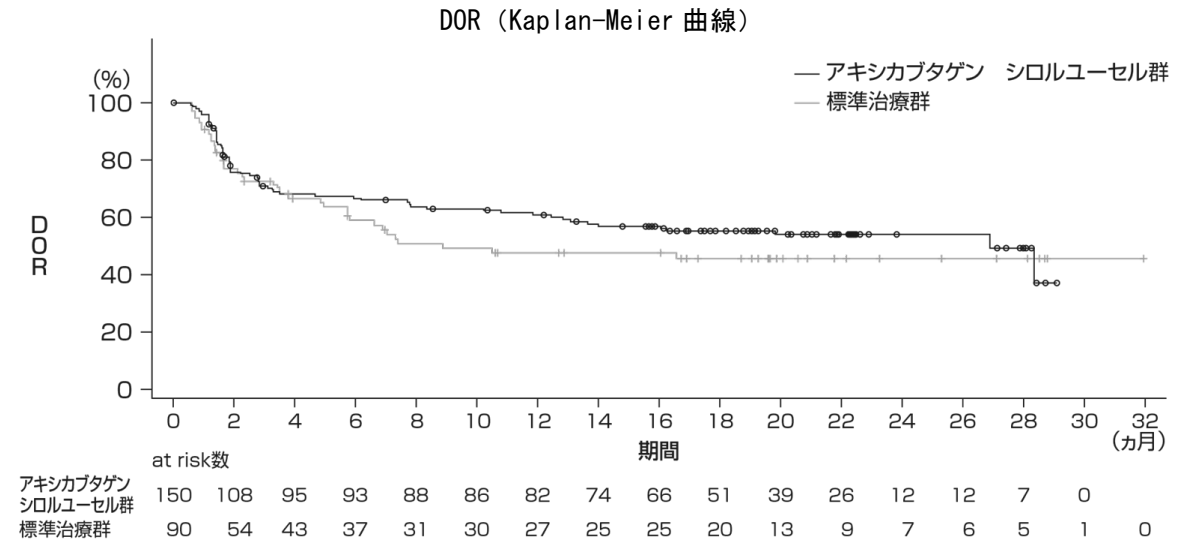
PFS (Kaplan-Meier 曲線)



《盲検下中央画像評価機関の判定に基づく DOR [その他の副次評価項目]》

—9 ヶ月時点（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）—

盲検下中央画像評価機関の判定に基づく DOR の中央値は、アキシカブタゲン シロルユーセル群で 26.9 ヶ月、標準治療群で 8.9 ヶ月で、投与群間に有意差は認められなかった（P=0.0695、層別ログランク検定）。



	DOR 中央値 [95%CI] (ヵ月)	層別 HR [95%CI]	P 値
アキシカブタゲン シロルユーセル群 (N=150)	26.9 [13.6, NE]	0.736 [0.488, 1.108]	P=0.0695
標準治療群 (N=90)	8.9 [5.7, NE]		

スクリーニング評価時の一次治療反応性及び sAAIPI で層別したログランク検定

<安全性>

—9 ヶ月時点（データカットオフ日：2021 年 3 月 18 日）—

副作用*はアキシカブタゲン シロルユーセル群では 170 例中 163 例（95.9%）、標準治療群では 168 例中 160 例（95.2%）に認められた。主な副作用は、アキシカブタゲン シロルユーセル群では発熱 157 例（92.4%）、低血圧 70 例（41.2%）、頭痛及び洞性頻脈各 51 例（30.0%）等、標準治療群では悪心 108 例（64.3%）、貧血 83 例（49.4%）、疲労 80 例（47.6%）等であった。本試験において副作用による死亡はアキシカブタゲン シロルユーセル群で 1 例（B 型肝炎再活性化）、標準治療群で 7 例（B 細胞性リンパ腫 5 例、心停止、急性呼吸窮迫症候群各 1 例）に認められた。重篤な副作用はアキシカブタゲン シロルユーセル群で 63 例（37.1%）[発熱 24 例（14.1%）、脳症 17 例（10.0%）、低血圧 15 例（8.8%）等]、標準治療群で 59 例（35.1%）[発熱性好中球減少症 19 例（11.3%）、急性腎障害 6 例（3.6%）、血小板数減少 5 例（3.0%）等]に認められた。投与中止に至った有害事象は、標準治療群の 2 例（急性腎障害、血液幹細胞採取不十分各 1 例）に認められた。

*：本項の副作用の集計においては、サイトカイン放出症候群は症候群としてグルーピングしておらず、それぞれの事象・症状を抽出している。（「Ⅷ-8-項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧-③副作用発現率：海外第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）」の項参照）

－60 ヶ月時点（データカットオフ日：2023 年 1 月 25 日）－

9 ヶ月時点での報告以降新たな安全性に関する懸念は報告されず、サイトカイン放出症候群、神経系事象及び副作用としての死亡の報告もなかった。

有害事象は安全性解析対象全体集団の全例（アキシカブタゲン シロルユーセル群：170/170 例、標準治療群：168/168 例）に報告された。

いずれかの群に 3 例以上発現した重篤な有害事象は、アキシカブタゲン シロルユーセル群で 95 例（56%）[発熱 27 例（16%）、脳症 17 例（10%）、低血圧 15 例（9%）等]、標準治療群で 78 例（46%）[発熱性好中球減少症 22 例（13%）、発熱及び急性腎機能障害各 8 例（各 5%）等]に認められた。

低ガンマグロブリン血症は、アキシカブタゲン シロルユーセル群の 19 例（11.2%）に報告され、そのうち 10 例（5.9%）はアキシカブタゲン シロルユーセル投与後 6 ヶ月以上継続していた。アキシカブタゲン シロルユーセル群の 28 例（16.5%）に、静脈内免疫グロブリン療法が実施された。標準治療群では 1 例（0.6%）で報告された。

アキシカブタゲン シロルユーセル投与から 6 ヶ月以上継続している Grade 3 以上の血球減少症はアキシカブタゲン シロルユーセル群の 8 例（4.7%）に認められ、そのうち 6 例は好中球減少症、2 例は貧血であった。

標準治療群の 62 例がプロトコールに従って HDT 併用 ASCT を受けた。そのうちの 1 例（1.6%）は HDT 開始後 6 ヶ月以上経過してから Grade 3 以上の血小板減少症を発現した。

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
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。（「I-5-(1)承認条件」の項参照）

(7) その他

1) 海外第II相試験（ZUMA-1試験、コホート4）²⁵⁾
本項では、海外第I/II相試験（ZUMA-1試験）の第II相に探索的安全性管理コホートとして追加されたコホート4の結果を記載する。

目的	レベチラセタム ^{注1)} の予防的投与に加えて、副腎皮質ステロイド ^{注2)} 及び/又はトシリズマブ ^{注2)} による早期介入が、アキシカブタゲン シロルユーセルによる治療を受けた患者でのサイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率並びに重症度に及ぼす影響を評価する。また、コホート4の患者とコホート1・2の患者 ^{注3)} の結果を記述的に比較するために傾向スコアマッチング（PSM）を実施した ^{注4)} 。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群、第II相試験
対象	再発又は難治性のDLBCL、PMBCL、tFL、HGBL 46例（リンパ球除去化学療法実施例、アキシカブタゲン シロルユーセル投与例、mITT解析対象、安全性解析対象：41例）
選択基準/ 除外基準	選択基準/除外基準については、「V-5-(4)-1)-① 海外第I/II相試験（ZUMA-1試験）」の項参照。
投与方法	アキシカブタゲン シロルユーセルの投与方法等については、「V-5-(4)-1)-① 海外第I/II相試験（ZUMA-1試験）」の項参照。 <ul style="list-style-type: none"> ・リンパ球除去化学療法開始前のブリッジング療法（デキサメタゾン単剤^{注5)}、高用量メチルプレドニゾロン^{注2)}＋リツキシマブ又はベンダムスチン＋リツキシマブのいずれか）は、治験責任医師が必要と判断した場合に実施した。 ・サイトカイン放出症候群及び神経系事象の管理投与 <ul style="list-style-type: none"> - レベチラセタム^{注1)}750mgの1日2回経口又は静脈内投与をアキシカブタゲン シロルユーセル投与 Day 0に開始した。患者がGrade 2以上の神経毒性を発現しなかった場合は、臨床症状に応じてレベチラセタム^{注1)}を漸減し、投与を中止した。予防的投与中止後に神経系事象が発現した場合はGrade 2以上の神経毒性が発現した時点でレベチラセタム^{注1)}を投与した。 - 副腎皮質ステロイド^{注2)}は、3日後に改善しない全てのGrade 1のサイトカイン放出症候群及び全てのGrade 1以上の神経系事象に対して投与した。 - トシリズマブ^{注2)}は、3日後に改善しないGrade 1のサイトカイン放出症候群、Grade 2以上のサイトカイン放出症候群及びGrade 2以上の神経系事象を発現した場合に投与した。サイトカイン放出症候群を伴う神経系事象の場合には、トシリズマブの使用を推奨した。

コホート1・2及びコホート4の有害事象管理																						
コホート1・2 AEマニフェスト	CRS	トシリズマブ: No 副腎皮質ステロイド: No	トシリズマブ: Yes* 副腎皮質ステロイド: Yes*	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes																		
	NEs	トシリズマブ: No 副腎皮質ステロイド: No	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: No	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes†																		
		↓	↓	↓																		
		1	2	3																		
		↑ AEグレード ↑																				
コホート4 AEマニフェスト	CRS	トシリズマブ: Yes‡ 副腎皮質ステロイド: Yes‡	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes																		
	NEs	トシリズマブ: No 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes, HD																		
<p>Yes : 投与あり No : 投与なし HD : 高用量 CRS : サイトカイン放出症候群 NEs : 神経系事象 AE : 有害事象 * : 併存疾患を有する又は高齢者 † : トシリズマブ注2) で改善がみられない場合のみ標準用量を投与 ‡ : 3日後に改善しない場合</p>																						
サイトカイン放出症候群及び神経系事象管理のための トシリズマブ注2) 及び副腎皮質ステロイド注2) のガイドライン																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3">サイトカイン放出症候群</th> </tr> <tr> <th>Grade</th> <th>トシリズマブ注2) の用量§</th> <th>副腎皮質ステロイド注2) の用量§</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>3日後に改善しない場合、8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。</td> <td>3日後に改善しない場合、デキサメタゾン10mgを1回投与する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。(24時間で最大3回投与可能)</td> <td>デキサメタゾン10mgを1回投与する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>Grade 2と同様。</td> <td>メチルプレドニゾロン1mg/kgを1日2回静脈内投与又は等価用量のデキサメタゾンを投与する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td>Grade 2と同様。</td> <td>メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間静脈内投与する。</td> </tr> </tbody> </table>					サイトカイン放出症候群			Grade	トシリズマブ注2) の用量§	副腎皮質ステロイド注2) の用量§	1	3日後に改善しない場合、8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。	3日後に改善しない場合、デキサメタゾン10mgを1回投与する。	2	8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。(24時間で最大3回投与可能)	デキサメタゾン10mgを1回投与する。	3	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1mg/kgを1日2回静脈内投与又は等価用量のデキサメタゾンを投与する。	4	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間静脈内投与する。
サイトカイン放出症候群																						
Grade	トシリズマブ注2) の用量§	副腎皮質ステロイド注2) の用量§																				
1	3日後に改善しない場合、8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。	3日後に改善しない場合、デキサメタゾン10mgを1回投与する。																				
2	8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。(24時間で最大3回投与可能)	デキサメタゾン10mgを1回投与する。																				
3	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1mg/kgを1日2回静脈内投与又は等価用量のデキサメタゾンを投与する。																				
4	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間静脈内投与する。																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3">神経系事象</th> </tr> <tr> <th>Grade</th> <th>トシリズマブ注2) の用量</th> <th>副腎皮質ステロイド注2) の用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td>該当なし。</td> <td>デキサメタゾン10mgを1回投与する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。</td> <td>デキサメタゾン10mgを1日4回投与する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>Grade 2と同様。</td> <td>メチルプレドニゾロン1gを1日1回投与する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td>Grade 2と同様。</td> <td>メチルプレドニゾロン1gを1日2回投与する。</td> </tr> </tbody> </table>					神経系事象			Grade	トシリズマブ注2) の用量	副腎皮質ステロイド注2) の用量	1	該当なし。	デキサメタゾン10mgを1回投与する。	2	8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。	デキサメタゾン10mgを1日4回投与する。	3	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1gを1日1回投与する。	4	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1gを1日2回投与する。
神経系事象																						
Grade	トシリズマブ注2) の用量	副腎皮質ステロイド注2) の用量																				
1	該当なし。	デキサメタゾン10mgを1回投与する。																				
2	8mg/kg†を1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。	デキサメタゾン10mgを1日4回投与する。																				
3	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1gを1日1回投与する。																				
4	Grade 2と同様。	メチルプレドニゾロン1gを1日2回投与する。																				
<p>§ : 治験責任医師の判断により、症状の改善に応じて漸減する。 † : 800mgを超えないこと。</p>																						
評価項目	<p>【主要評価項目】 サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率及び重症度 【副次評価項目】 <安全性> ・その他の有害事象の発現率、臨床的に重要な安全性臨床検査値の変化</p>																					

	<有効性> ・治験責任医師の判定に基づく ORR、副腎皮質ステロイド使用の有無別 ORR、DOR、PFS、OS、血中抗 CD19 CAR T 細胞レベル、血清中サイトカイン濃度
解析方法	仮説検定は行わず、全ての評価項目の解析は記述的に行った。 サイトカイン放出症候群は改訂 Lee らの基準 ²⁶⁾ に従って、神経系事象は CTCAE ver. 4.03.に従って Grade 化された。 DOR は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。mITT 解析対象における治験責任医師の判定に基づく ORR は、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に基づき解析を行った。サブグループ解析は、ECOG Performance Status、年齢、疾患の内訳、前治療の化学療法のライン数、抵抗性、病期、ベースラインの IPI スコア、CD19 の状態、各種治療法（副腎皮質ステロイド、トシリズマブ、ブリッジング療法）の項目について実施した。

注 1：国内承認外

注 2：国内承認外の情報が一部含まれる。

注 3：「V-5-(4)-1)-① 海外第 I/II 相試験 (ZUMA-1 試験)」の項参照。

注 4：年齢、ECOG Performance Status、腫瘍量、IPI スコア、前治療の化学療法のライン数、プラチナ製剤使用歴、病期及び乳酸脱水素酵素 (LDH) レベルのベースライン特性のバランスをとり、コホート 4 とコホート 1・2 の患者の結果を記述的に比較した。

注 5：等価用量の副腎皮質ステロイド (国内未承認薬を含む) も可であった。

データカットオフ日：2019 年 11 月 6 日の結果を示す。

<<結果>>

<患者背景>

		コホート 4 (N=41)	<参考> コホート 1・2(N=101)
疾患の内訳、例 (%)	DLBCL	26 (63)	77 (76)
	PMBCL	2 (5)	8 (8)
	tFL	10 (24)	16 (16)
	HGBL	3 (7)	NA ^{*1}
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	61.0 (19-77)	58.0 (23-76)
年齢層、例 (%)	65 歳以上	13(32)	24 (24)
性別、例 (%)	男性	28(68)	68 (67)
ECOG Performance Status、例 (%)	1	20(49)	59 (58)
病期、例 (%)	I 又は II	11 (27)	15 (15)
	III 又は IV	29 (71)	86 (85)
IPI、例 (%)	0~2	21 (51)	55 (54)
	3~4	20 (49)	46 (46)
CD19 の状態、例 (%) ^{*2}	陽性	22 (92) ^{*3}	74 (73)
	陰性	2 (8) ^{*3}	8 (8)
前治療の化学療法のライン数、例 (%)	1	0	3 (3)
	2	15 (37)	28 (28)
	3	15 (37)	29 (29)
	4	8 (20)	29 (29)
	≥5	3 (7)	12 (12)
前治療の造血幹細胞移植、例 (%)		14 (34)	25 (25)
直近の治療に対する最良効果、例 (%) ^{*4}	PD<進行>	15 (37)	67 (66)
腫瘍量 (SPD ^{*5}) (mm ²)、中央値 (範囲)		2100 (204-24758)	3721 (171-23297)

		コホート 4 (N=41)	<参考> コホート 1・2 (N=101)
LDH、U/L、中央値（範囲）		263 (145-4735)	356 (116-7802)
フェリチン、ng/mL、中央値（範囲）		393 (23-3457)	786 (0.78-10576)
抵抗性、例（％）	一次治療に抵抗性	0 (0)	3 (3)
	二次治療又はそれ以上の治療に抵抗性	28 (68)	77 (76)
	二次治療又はそれ以上の治療後に再発	5 (12)	0 (0)
	ASCT 後の再発	8 (20)	21 (21)

ASCT (autologous stem cell transplant) : 自家造血幹細胞移植、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) : 米国東海岸がん臨床試験グループ、HGBL (high-grade B-cell lymphoma) : 高悪性度 B 細胞リンパ腫、IPI (International Prognostic Index) : 国際予後スコア、LDH (lactate dehydrogenase) : 乳酸脱水素酵素、NA (not applicable) : 該当なし、PMBCL (primary mediastinal B-cell lymphoma) : 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、SPD (sum of the products of diameters)、tFL (transformed follicular lymphoma) : 形質転換濾胞性リンパ腫

※1 : ZUMA-1 は 2008 年の WHO による B 細胞リンパ腫の分類に基づいて開始され、HGBL は標準治療の実施において個別の存在とはみなされず、コホート 1・2 では同定されなかった。2008 年の基準を使用する場合には、特定されていない DLBCL 又は分類不能な DLBCL とみなされた。

※2 : コホート 4 の中央画像評価機関による診断確認では、記録及び試験前における腫瘍生検確認率は 59% (24/41 例) であった。2 例の別の患者では、中央画像評価機関での評価のために用いられた生検標本内に腫瘍組織がなかったため、確定診断が得られなかった。

※3 : 24 例中

※4 : ASCT 後に再発しなかった患者

※5 : リンパ球除去化学療法前の最後の観察時点によるため、ブリッジング療法を受けた患者はブリッジング療法の前又は後に測定された可能性がある。

<安全性>

《サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率及び重症度 [主要評価項目]》

安全性解析対象全体集団 41 例のサイトカイン放出症候群の発現率は 93% (38/41 例)、そのうち Grade 3 は 2% (1/41 例) であり、Grade 4 及びサイトカイン放出症候群による死亡はなかった。Grade 3 のサイトカイン放出症候群の主な事象は、発熱 24% (9/38 例)、低血圧 8% (3/38 例)、低酸素症 5% (2/38 例) であった。サイトカイン放出症候群を発現するまでの期間の中央値（範囲）は 2.0 (1.0-8.0) 日であり、持続期間の中央値（範囲）は 6.5 (2.0-16.0) 日であった。全ての事象はデータカットオフ時点で消失していた。

神経系事象の発現率は 61% (25/41 例) であり、Grade 3 以上 (Grade 4 又は 5 は発現しなかった) の発現率は 17% (7/41 例) であった。Grade 3 以上の神経系事象の主な事象は、傾眠及び錯乱状態各 7% (各 3/41 例)、脳症 5% (2/41 例) であった。Grade 3 以上の神経系事象が発現した患者は、ブリッジング療法を受けていた。神経系事象を発現するまでの期間の中央値（範囲）は 6.0 (1.0-93.0) 日であり、データカットオフ時点で 5 例が未回復の神経系事象を有しており、そのうち 2 例は、死亡時点で神経系事象が持続していた。この 2 例はそれぞれ疾患進行及び肺炎（死亡原因が肺炎の 1 例の神経系事象とアキシカブタゲン シロルユーセルとの関連なし）による死亡であり、残り 3 例の神経系事象は、Grade 1 の記憶障害、Grade 2 (データカットオフ時点で Grade 1 に改善) の異常感覚 (アキシカブタゲン シロルユーセルとの関連なし)、及び Grade 1 の脊髄炎であった。神経系事象が回復した患者の持続期間の中央値（範囲）は 8.0 (1.0-144.0) 日であった。

コホート 4 及びコホート 1・2 における
サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率及び重症度

有害事象	コホート 4 (N=41)		＜参考＞ コホート 1・2 (N=108)	
	サイトカイン 放出症候群	神経系事象	サイトカイン 放出症候群	神経系事象
全 Grade、例 (%)	38 (93)	25 (61)	100 (93)	72* ² (67)
Grade 1、例 (%)	13 (32)	14 (34)	41 (38)	22 (20)
Grade 2、例 (%)	24 (59)	4 (10)	47 (44)	15 (14)
Grade 3、例 (%)	1 (2)	7 (17)	7 (6)	32 (30)
Grade 4、例 (%)	0	0	4 (4)	3 (3)
Grade 5、例 (%)	0	0	1 (1)	0
発現するまでの期間(日)、 中央値 (範囲)	2.0 (1.0-8.0)	6.0 (1.0-93.0)	2.0 (1.0-12.0)	5.0 (1.0-17.0)
持続期間 (日)、 中央値 (範囲)	6.5 (2.0-16.0)	8.0 (1.0-144.0)	7.0* ¹ (2-29)* ¹	13.0* ³ (1.0-191.0)* ³

*1: サイトカイン放出症候群発現後回復した患者は 98 例 (死亡時点で未回復の 2 例を除く。死亡に至った事象の内訳は、HLH1 例、脳損傷 1 例)、58 日間持続した 1 例の外れ値を除く。

*2: アキシカブタゲン シロルユーセル投与前に神経系事象を発現した 1 例を含む。

*3: 神経系事象発現後回復した患者は 67 例 (死亡時点で未回復の 4 例を除く。死亡に至った事象の内訳は、頭蓋内出血 1 例、HLH1 例、肺塞栓症 1 例、原疾患の進行 1 例)、451 日間持続した 1 例の外れ値を除く

ブリッジング療法を行った患者 28 例 (68%) のうち、Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群又は神経系事象を発現した患者は、それぞれ 4% (1/28 例)、25% (7/28 例) で、ブリッジング療法を行わなかった患者では、それぞれ 0% (0/13 例)、0% (0/13 例) であり、ブリッジング療法は Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群又は神経系事象の発現率の低下に寄与しなかった。

《その他の有害事象の発現率、臨床的に重要な安全性臨床検査値の変化 [副次評価項目]》

安全性解析対象全体集団 41 例の有害事象発現率は 100% (41/41 例) であった。

感染症は 61% (25 例) に報告され、Grade 3 が 20% (8 例)、Grade 4 が 2% (1 例)、Grade 5 が 2% (1 例) であった。

Grade 3 以上の有害事象は 98% (40/41 例) に報告され、主な事象は、好中球減少症 39% (16/41 例)、好中球数減少 29% (12/41 例)、貧血及び発熱各 24% (各 10/41 例) であった。

重篤な有害事象は 56% (23 例) に認められ、主な事象は B 細胞性リンパ腫、肺炎、傾眠各 7% (各 3 例) であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

30 日目以降に Grade 3 以上の血球減少が認められた患者は 39% (16/41 例) であった。

有害事象による死亡は 2 例 (リンパ球除去化学療法に関連の肺炎 1 例、化学療法歴に関連の急性骨髄性白血病 1 例) に報告された。

《レベチラセタムの投与 [参考情報]》

レベチラセタムは、安全性解析対象全体集団 41 例中 36 例 (88%) にアキシカブタゲン シロルユーセル投与同日から投与された。アキシカブタゲン シロルユーセル投与翌日以降からのレベチラセタムの投与は 2 例 (5%) あり、1 例はアキシカブタゲン シロルユーセル投与の 2 日後から、別の 1 例はアキシカブタゲン シロルユーセル投与の 10 日後から投与された。

《副腎皮質ステロイド及びトシリズマブ投与状況 [参考情報]》

安全性解析対象全体集団 41 例のうち、副腎皮質ステロイドを投与された患者は 73% (30/41 例)、トシリズマブを投与された患者は 76% (31/41 例) であった。

副腎皮質ステロイドを投与された患者のうち、コルチゾンに相当する副腎皮質ステロイドの累積投与量の中央値 (最小値・最大値) は 939 (313-33463) mg であり、13 例は 5 回以上投与された。

副腎皮質ステロイドの累積投与量及び使用頻度

コホート 4 (N=30)	
副腎皮質ステロイドを投与された患者、例 (%) *	
1 回	7 (23)
2 回	7 (23)
3 回	3 (10)
≥5 回	13 (43)
副腎皮質ステロイドの累積投与量、mg [†]	
中央値 (最小値-最大値)	939 (313-33463)
平均値 (標準偏差)	5152 (7654)

* : 副腎皮質ステロイドの使用には、アキシカプタゲン シロルユーセルの初回投与開始日以降、退院日以前又は退院日に開始した用量が含まれる。

† : 投与から退院日までのコルチゾンに相当する副腎皮質ステロイドの累積投与量

注 : PSM に対応するコホート 1・2 の患者の、コルチゾンに相当する副腎皮質ステロイドの累積投与量の中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) は 6886 (1565-15963) mg であった。

サイトカイン放出症候群又は神経系事象に対して副腎皮質ステロイドを投与された患者は 29 例であり、治療開始までの期間の中央値 (範囲) は、アキシカプタゲン シロルユーセル投与から 3.0 (1.0-10.0) 日であった。治療の理由で最も多かったのは、Grade 2 のサイトカイン放出症候群 55% (16/29 例) であった。

サイトカイン放出症候群又は神経系事象を発現した患者のうち、副腎皮質ステロイドを投与された患者はそれぞれ 71% (27/38 例)、56% (14/25 例) であり、トシリズマブを投与された患者はそれぞれ 76% (29/38 例)、20% (5/25 例) であった。

<有効性>

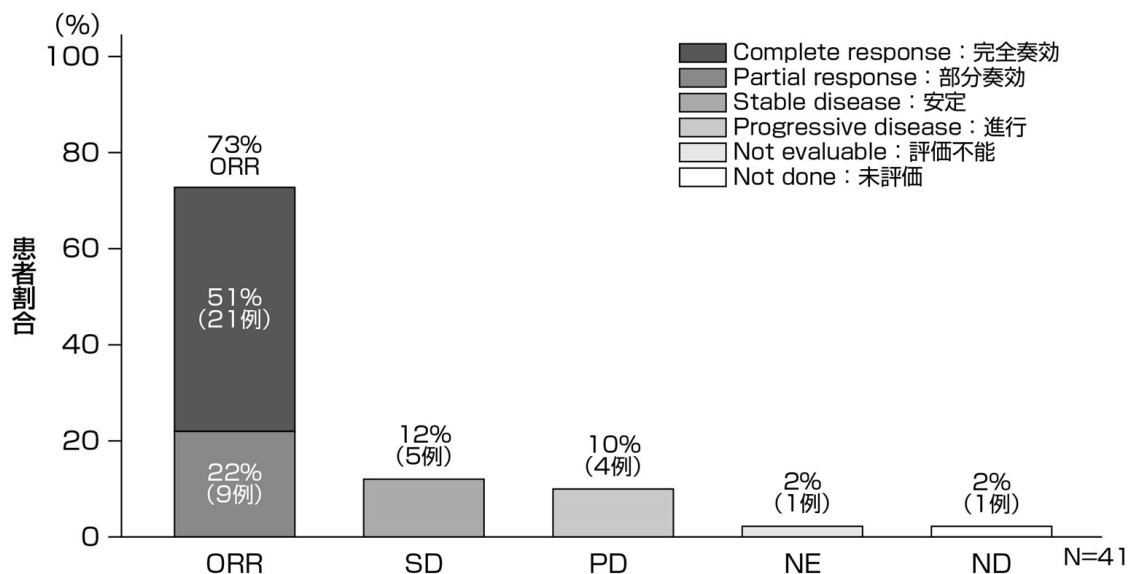
《治験責任医師の判定に基づく ORR [副次評価項目]》

治験責任医師の判定に基づく ORR は 73% であった。

CR 率は 51%、PR 率は 22% であった。

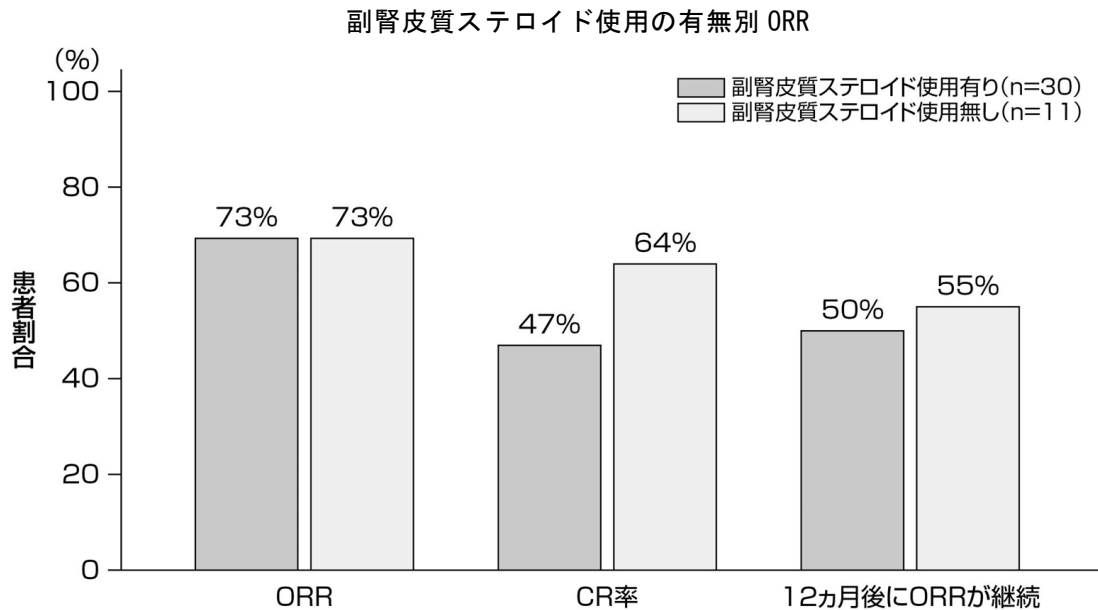
コホート 4 は、ブリッジング療法の効果を評価するためにデザインされたものではなかったが、ORR は、ブリッジング療法を受けた患者で 71%、受けなかった患者で 77% であり、CR 率はそれぞれ 46%、62% であった。

治験責任医師の判定に基づく ORR



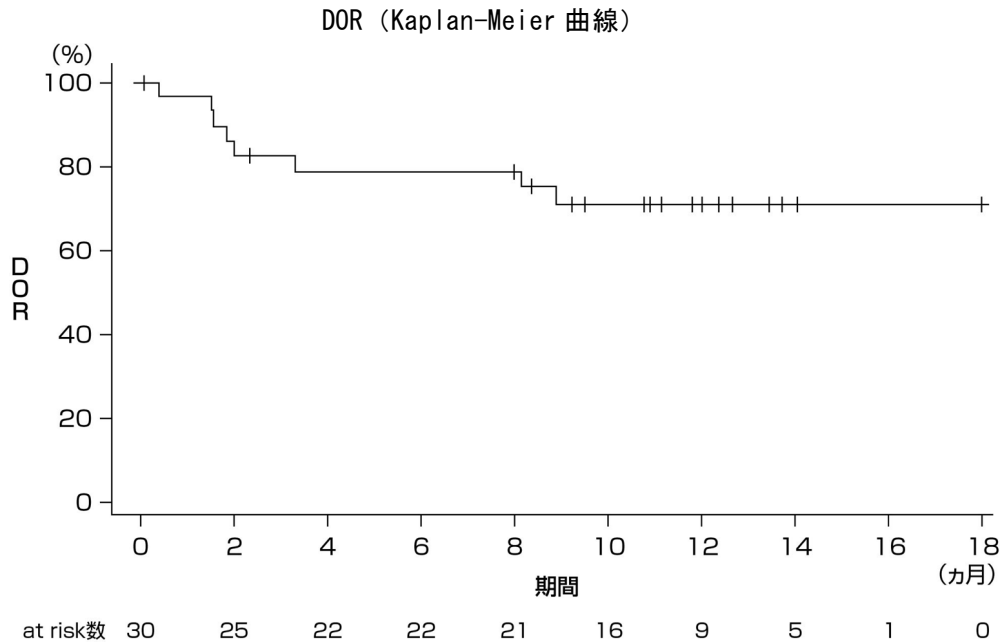
《副腎皮質ステロイド使用の有無別 ORR [副次評価項目]》

副腎皮質ステロイド使用有りの ORR は 73%、無しの ORR は 73%であった。
CR 率は使用有りでは 47%、無しでは 64%であった。



《DOR [副次評価項目]》

12 ヶ月 DOR 率推定値は 71%であり、治療を受けた患者の 51%がデータカットオフ時点で奏効を維持していた。奏効は副腎皮質ステロイドの使用による影響を受けていなかった。



《PFS [副次評価項目]》

PFS の中央値 [95%CI] (ヵ月) は未到達 [3.0, 推定不能] であった。12 ヶ月 PFS 率推定値は 57%であった。

CR 及び PR 及び NR (無効) を達成した患者の PFS 中央値 [95%CI] は、それぞれ未到達 [推定不能, 推定不能]、6.1 [1.3, 推定不能] ヶ月、1.4 [0.2, 1.9] ヶ月であった。

《OS [副次評価項目]》

全患者の OS の中央値 [95%CI] (ヵ月) は未到達 [15.8, 推定不能] であった。12 ヶ月 OS 率推定値は 68% であった。

2) 海外第 II 相試験 (ZUMA-1 試験、コホート 6) ²⁷⁾

本項では、海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) の第 II 相に探索的安全性管理コホートとして追加されたコホート 6 の結果を記載する。

本試験は副腎皮質ステロイド^{注1)}の事前投与によるアキシカブタゲン シロルユーセルの安全性と有効性を評価した。なお、電子添文に記載の「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」の文言の削除となった根拠データである。

コホート 6 では神経系事象が Grade 3 で 3 例 (8%)、Grade 4 で 2 例 (5%) が生じた。また、コホート 1・2 と患者背景をマッチングさせて検討したところ、副腎皮質ステロイド^{注1)}の予防的投与により Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群は少なかったものの、Grade 2 の神経系事象は多く、発現期間は遷延性であった。

参考までに、米国添付文書には「個々の患者の合併症、並びに Grade 4 及び遷延性の神経系事象の発現リスクが高まる可能性を踏まえて、副腎皮質ステロイドの予防的投与のベネフィットリスクを考慮すること」と記載されている。また、欧州において本試験は評価されていない。

副腎皮質ステロイドの使用にあたっては、当該製造販売業者が発行する電子添文を参照すること。

目的	コホート 4 (「V-5-(4)-2)-① 海外第 II 相試験 (ZUMA-1 試験、コホート 4)」の項参照) の安全性管理に副腎皮質ステロイド ^{注1)} の予防的投与を追加した場合の影響を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験
対象	再発又は難治性の LBCL ^{注2)} 42 例 (アキシカブタゲン シロルユーセル投与例、mITT 解析対象、安全性解析対象: 40 例)
選択基準/ 除外基準	選択基準/除外基準については、「V-5-(4)-1)-① 海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験)」の項参照。
投与方法	アキシカブタゲン シロルユーセルの投与方法等については、「V-5-(4)-1)-① 海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験)」の項参照。 <ul style="list-style-type: none"> ・リンパ球除去化学療法開始前のブリッジング療法は、治験責任医師が必要と判断した場合に実施した。 ・サイトカイン放出症候群及び神経系事象の管理投与 <ul style="list-style-type: none"> - デキサメタゾン^{注1)} 10mg を、Day 0 (アキシカブタゲン シロルユーセル投与前 (朝))、Day 1 及び Day 2 に 1 日 1 回経口投与した。 - レベチラセタム^{注3)} 750mg を Day 0 から、1 日 2 回経口又は静脈内投与した。患者が Grade 2 以上の神経系事象を発現しなかった場合は、治験責任医師の判断により臨床症状に応じてレベチラセタム^{注3)}を漸減し、投与を中止した。中止した後に Grade 2 以上の神経系事象が発現した場合は、レベチラセタム^{注3)}を再開した。 - 副腎皮質ステロイド^{注1)}は、3 日後に改善しない Grade 1 のサイトカイン放出症候群、全ての Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群及び全ての Grade 1 以上の神経系事象に対して投与した。 - トシリズマブ^{注1)}は、24 時間後に改善しない Grade 1 のサイトカイン放出症候群、全ての Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群及びサイトカイン放出症候群を伴う Grade 2 以上の神経系事象を管理するために投与した。

コホート1・2及びコホート6の有害事象管理					
コホート1・2 AEマニフェスト	CRS	トシリズマブ: No 副腎皮質ステロイド: No	トシリズマブ: Yes* 副腎皮質ステロイド: Yes*	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes
	NEs	トシリズマブ: No 副腎皮質ステロイド: No	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: No	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes†	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes
		↓	↓	↓	↓
		1	2	3	4
		↑	↑	↑	↑
コホート6 AEマニフェスト	CRS	トシリズマブ: Yes† 副腎皮質ステロイド: Yes‡	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes, HD
	NEs	トシリズマブ: No 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes, HD	トシリズマブ: Yes 副腎皮質ステロイド: Yes, HD
<p>Yes : 投与あり No : 投与なし HD : 高用量 CRS : サイトカイン放出症候群 NEs : 神経系事象 AE : 有害事象 * : 併存疾患を有する又は高齢者 † : トシリズマブ^{注1)}で改善がみられない場合のみ標準用量を投与 ‡ : 24時間後に改善しない場合 § : 3日後に改善しない場合 : サイトカイン放出症候群を併発している Grade 2以上の神経系事象のみ</p>					
サイトカイン放出症候群及び神経系事象管理のための トシリズマブ^{注1)}及び副腎皮質ステロイド^{注1)}のガイドライン					
サイトカイン放出症候群					
Grade	トシリズマブ ^{注1)} の用量 [§]		副腎皮質ステロイド ^{注1)} の用量 [§]		
1	24時間後に改善しない場合、 8mg [†] /kgを1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。		3日後に改善しない場合、デキサメタゾン10mgを1回投与する。		
2	8mg [†] /kgを1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。		デキサメタゾン10mgを1回投与する。		
3	Grade 2と同様。		メチルプレドニゾロン 1mg/kgを1日2回静脈内投与又は等価用量のデキサメタゾンを投与する。		
4	Grade 2と同様。		メチルプレドニゾロン 1000mg/日を3日間静脈内投与する。		
神経系事象					
Grade	トシリズマブ ^{注1)} の用量		副腎皮質ステロイド ^{注1)} の用量		
1	該当なし。		デキサメタゾン10mgを1回投与する。		
2	サイトカイン放出症候群を併発している場合のみ、8mg [†] /kgを1時間かけて投与する。必要に応じて4~6時間ごとに反復投与する。		デキサメタゾン10mgを1日4回投与する。		
3	Grade 2と同様。		メチルプレドニゾロン 1gを1日1回投与する。		
4	Grade 2と同様。		メチルプレドニゾロン 1gを1日2回投与する。		
<p>§ : 治験責任医師の判断により、症状の改善に応じて漸減する。 † : 800mgを超えないこと。</p>					

評価項目	【主要評価項目】 サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率及び重症度 【副次評価項目】 <安全性> ・その他の有害事象の発現率、臨床的に重要な安全性臨床検査値の変化 <有効性> ・治験責任医師の判定に基づく ORR、DOR、PFS、OS、血中抗 CD19 CAR T 細胞レベル、血清中サイトカイン濃度
解析方法	仮説検定は行わず、全ての評価項目の解析は記述的に行った。 サイトカイン放出症候群は改訂 Lee らの基準 ²⁶⁾ に従って、神経系事象は CTCAE ver. 4.03.に従って Grade 化された。

注 1：国内承認外の情報が一部含まれる。

注 2：二次治療以降の全身療法後に組織学的に確認された患者、一次治療に抵抗性であった患者、自家造血幹細胞移植後 12 ヶ月以内に PD 又は再発した患者

注 3：国内承認外

データカットオフ日：2020 年 6 月 16 日の結果を示す。

《結果》
 <患者背景>

		コホート 6 (N=40)
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	64.5 (37-85)
年齢層、例 (%)	65 歳以上	20 (50)
性別、例 (%)	男性	23 (58)
ECOG Performance Status、例 (%)	1	22 (55)
病期、例 (%)	I 又は II	14 (35)
	III 又は IV	26 (65)
IPI、例 (%)	0~2	22 (55)
	3~4	18 (45)
前治療の化学療法のライン数、例 (%)	1	2 (5)
	2	23 (58)
	3	12 (30)
	4	2 (5)
	≥5	1 (3)
前治療の ASCT、例 (%)		10 (25)
直近の治療に対する最良効果、例 (%) ^{※1}	PD<進行>	17 (43)
腫瘍量 (SPD ^{※2}) (mm ²)、中央値 (範囲)		1184 (116-17057)
LDH、U/L、中央値 (範囲)		236 (155-2042)
フェリチン、ng/mL、中央値 (範囲)		364 (13-1748)
抵抗性、例 (%)	一次治療に抵抗性	2 (5)
	二次治療又はそれ以上の治療に抵抗性	23 (58)
	二次治療又はそれ以上の治療後に再発	7 (18)
	ASCT 後の再発	8 (20)

ASCT (autologous stem cell transplant)：自家造血幹細胞移植、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)：米国東海岸がん臨床試験グループ、IPI (International Prognostic Index)：国際予後スコア、LDH (lactate dehydrogenase)：乳酸脱水素酵素、SPD (sum of the products of diameters)

※1：ASCT後に再発していない患者

※2：ブリッジング療法後の再評価による。例外的にブリッジング療法後の評価を受けていない2例はスクリーニング評価をベースラインとして使用された。

<安全性>

《サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率及び重症度 [主要評価項目]》

安全性解析対象全体集団40例のサイトカイン放出症候群の発現率は80% (32/40例)であり、いずれもGrade 1又は2であった。主な事象は発熱(97%)、低血圧(53%)、低酸素症(19%)であった。サイトカイン放出症候群を発現するまでの期間の中央値(範囲)は5.0(1-15)日であり、持続期間の中央値(範囲)は4.0(1-11)日であった。全ての事象はデータカットオフ日までに消失した。

神経系事象の発現率は58% (23/40例)であり、Grade 3が3例(8%)、Grade 4が2例(5%)であった。神経系事象の主な事象は、錯乱状態(38%)、振戦(23%)、失語症及び傾眠(各15%)であった。Grade 3以上の神経系事象の主な事象は、発作(8%)、精神状態の変化(5%)であった。発作を起こした3例のうち2例がレベチラセタムの予防的投与を受けていた。神経系事象を発現するまでの期間の中央値(範囲)は6.0(2-162)日であり持続期間の中央値(範囲)は18.5(1-103)日であった。データカットオフ時点で、23例中20例が回復していた。

アキシカブタゲン シロルユーセル投与後から72時間以内にサイトカイン放出症候群及び神経系事象を発現しなかった患者は68% (27/40例)であった。

コホート6及びコホート1・2における
サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現率及び重症度

有害事象	コホート6 (N=40)		<参考> コホート1・2 (N=101)	
	サイトカイン 放出症候群	神経系事象	サイトカイン 放出症候群	神経系事象
全 Grade、例 (%)	32 (80)	23 (58)	—	—
Grade 2、例 (%)	18 (45.0)	8 (20.0)	44 (43.6)	14 (13.9)
Grade 3 以上、例 (%)	0 (0)	5 (12.5)	13 (12.9)	28 (27.7)
発現するまでの期間 (日) ※	5 (4-6)	6 (5-9)	2 (2-4)	5 (3-7)
持続期間 (日) ※	4 (3-8)	19 (9-53)	8 (5-11)	13 (7-29)
アキシカブタゲン シロルユーセル投与後から72時間以内 (Days 0-3) にサイトカイン放出症候群及び神経系事象を発現しなかった患者、例 (%)	27 (68)		20 (20)	

※中央値(第1四分位数-第3四分位数)

《その他の有害事象の発現率、臨床的に重要な安全性臨床検査値の変化 [副次評価項目]》

安全性解析対象全体集団40例の有害事象発現率は100% (40/40例)であった。主な事象は、発熱85% (34/40例)、低血圧55% (22/40例)、好中球減少症50% (20/40例)であった。

Grade 3以上の有害事象も100% (40/40例)に報告され、主な事象は、好中球減少症45% (18/40例)、好中球数減少33% (13/40例)、貧血及び白血球数減少各20% (各8/40例)であった。3例(8%)に致死的な有害事象[進行中の呼吸器感染症による呼吸不全1例(アキシカブタゲン シロルユーセルと関連あり)、尿路敗血症1例(アキシカブタゲン シロルユーセルと関連なし)、不明な有害事象1例]が報告された。

アキシカブタゲン シロルユーセル投与後30日目以降も継続しているGrade 3以上の血球減少症を発現した患者は45% (18/40例)であり、その内訳は、好中球減少症12例、血小板減少症8例、貧血4例であった。

《副腎皮質ステロイド及びトシリズマブ投与状況 [参考情報]》

予防的投与を除くと、治療に副腎皮質ステロイドが投与された事象は、サイトカイン放出症候群が 17 例 (43%)、神経系事象 16 例 (40%)、他の事象が 1 例 (3%) であった。サイトカイン放出症候群又は神経系事象の治療に必要であったコルチゾン等価副腎皮質ステロイドの累積投与量の中央値は 1878 mg (24 例) であり、アキシカブタゲン シロルユーセル投与後の副腎皮質ステロイドを投与するまでの期間の中央値 (範囲) は 5.0 日 (3-9 日) であった。予防的投与を含めたコルチゾン等価副腎皮質ステロイドの累積投与量の中央値は、1252mg (40 例) であり、予防的投与を含めない場合は 2504 mg (25 例) であった。15 例が予防的投与としてのみ副腎皮質ステロイドを投与され、安全性管理のための追加投与はされなかったため、累積投与量の中央値は予防的投与を含めた方が含めない場合よりも小さかった。副腎皮質ステロイド投与状況及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

副腎皮質ステロイド投与状況及び薬物動態パラメータ

	コホート 6 (N=40)	<参考> コホート 1・2 (N=101)
副腎皮質ステロイド [†] が投与された患者、例 (%)	40 (100)	27 (26.7)
CAR-T 細胞の増殖 (個/ μ L) *	64 (6-131)	42 (16-84)
AUC _{0-28d} (個/ μ L×日) *	526 (83-950)	462 (148-930)

[†]: 副腎皮質ステロイドの使用は、アキシカブタゲン シロルユーセルの投与開始日以降で退院日前に開始された用量を含む。予防的投与を除外したデータでは、コホート 6 で 0、1、2 日目にプロトコールに従った副腎皮質ステロイドの予防的全身投与は除外された。

※中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数)

トシリズマブ (1 回量以上) は、サイトカイン放出症候群の治療 23 例 (58%)、Grade 2 のサイトカイン放出症候群を伴う神経系事象 1 例 (3%) に使用された。

<有効性>

《治験責任医師の判定に基づく ORR [副次評価項目]》

治験責任医師の判定に基づく ORR [95%CI] は 95 [83, 99] %、CR 率 [95%CI] は 80 [64, 91] % であった。

傾向スコアマッチング[※]前後のコホート 6 及びコホート 1・2 の有効性

	傾向スコアマッチング [※]			
	前		後	
	コホート 6 (N=40)	<参考> コホート 1・2 (N=101)	<参考> コホート 6 (N=32)	<参考> コホート 1・2 (N=32)
ORR、% (例)	95.0 (38)	82.2 (83)	93.8 (30)	93.8 (30)
CR 率、% (例)	80.0 (32)	54.5 (55)	75.0 (24)	71.9 (23)
データカットオフ時点での奏効、% (例)	62.5 (25)	43.6 (44)	59.4 (19)	62.5 (20)

※腫瘍量、IPI スコア、前治療の化学療法のライン数、病期及び乳酸脱水素酵素 (LDH) レベルのベースライン特性のバランスをとり、コホート 6 とコホート 1・2 の患者の結果を記述的に比較した。

副腎皮質ステロイドの予防的投与のみを受けた患者 15 例の ORR 及び CR 率はそれぞれ 100% 及び 73% であり、予防と安全性管理のために副腎皮質ステロイド投与を受けた患者 25 例の ORR 及び CR 率はそれぞれ 92% 及び 84% であった。

《DOR [副次評価項目]》

DOR の中央値は未到達であった。6 ヶ月 DOR 率推定値 [95%CI] は 62.4 [41.6, 77.6] % であった。データカットオフ時点で、治療を受けた患者の 62.5% が奏効を維持していた。

《PFS [副次評価項目]》

PFS の中央値は未到達であった。6 カ月 PFS 率推定値 [95%CI] は 72.2 [54.1, 84.1] %であった。

《OS [副次評価項目]》

OS の中央値は未到達であった。6 カ月 OS 率推定値 [95%CI] は 87.3 [72.1, 94.5] %であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チサゲンレクルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル（CD19 抗原を標的とした CAR T 細胞として）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

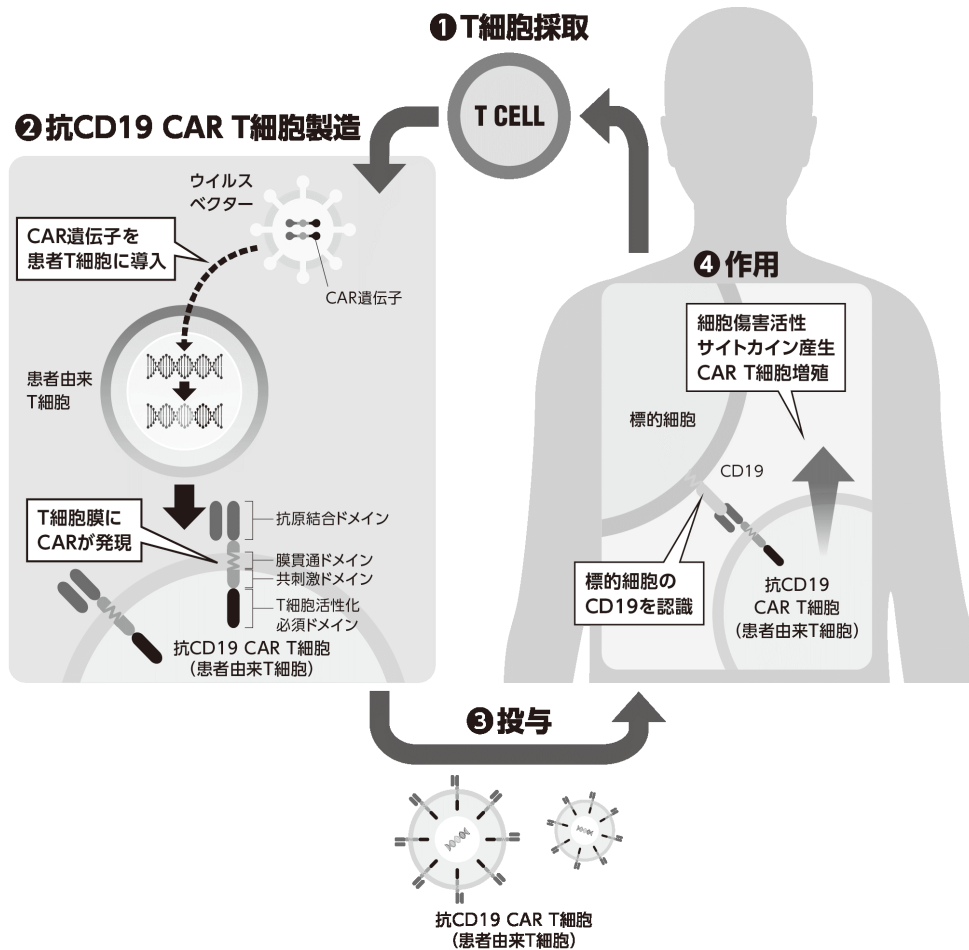
2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム

アキシカブタゲン シロルユーセルは、抗 CD19 キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor : CAR）を患者自身の T 細胞に発現させた抗 CD19 CAR T 細胞から構成される。抗 CD19 CAR T 細胞は、患者から採取した T 細胞にウイルスベクターを用いて CAR をコードする遺伝子を導入して製造する。

抗 CD19 CAR T 細胞が患者に投与され、CD19 発現標的細胞を認識すると、CAR T 細胞の活性化、増殖、サイトカイン産生、及び細胞傷害などのエフェクター機能が誘導される。これらの反応が相乗的に機能し、CAR T 細胞が増殖して細胞傷害性タンパク質の分泌等により標的細胞を傷害し、死滅させる。活性化された T 細胞はサイトカインなどの分子を分泌し、さらに多くの抗腫瘍免疫細胞を動員し抗腫瘍能を活性化する^{1,2)}。

CD19 は、B 細胞系列にのみ発現し、B 細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma : NHL）の全亜型で維持されていることから⁴⁾、抗 CD19 CAR T 細胞は、B 細胞性腫瘍に対する抗腫瘍効果が期待される。



(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

1) 抗ヒト CD19 CAR T 細胞のインターフェロン- γ 産生 (*in vitro*)¹⁾

抗ヒト CD19 CAR T 細胞を標的細胞 (10⁵ 個) と共培養し、産生されるインターフェロン- γ を測定した。抗ヒト CD19 CAR T 細胞と CD19 陽性細胞を共培養したときのインターフェロン- γ 産生量は、17,450、6,150、2,970pg/mL であった。

抗ヒト CD19 CAR T 細胞と標的細胞の共培養でのインターフェロン- γ 産生

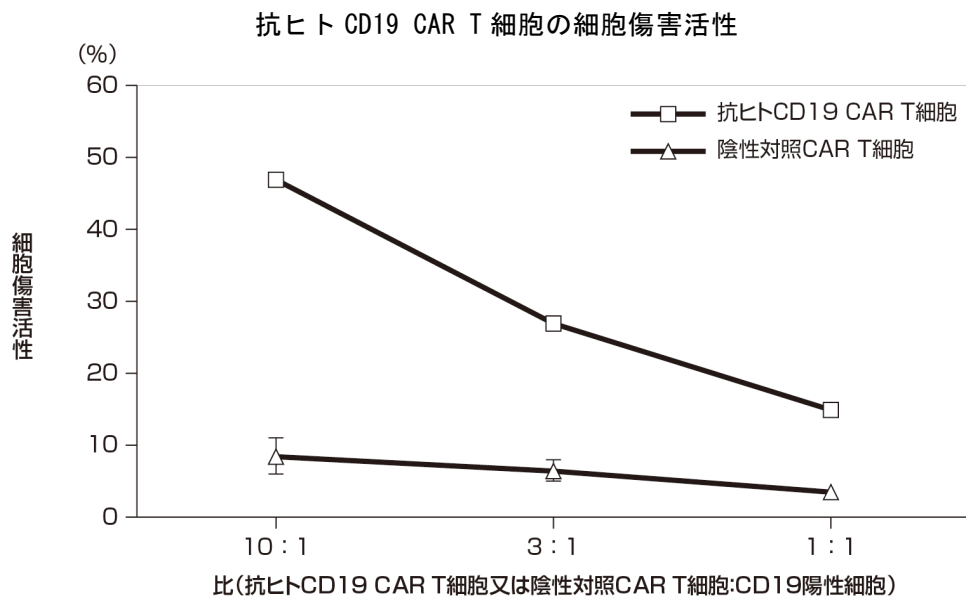
	インターフェロン- γ (pg/mL)						標的細胞なし
	CD19 陽性細胞			CD19 陰性細胞			
	bv173	SupB15	CLL 細胞	MDA231	A549	CCRF-CEM	
抗ヒト CD19 CAR T 細胞	17,450	6,150	2,970	301	30	10	7
陰性対照細胞	118	57	17	16	6	15	8

ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) での 2 連ウェルの平均値。2 例のドナー由来細胞を用いた 2 回の独立した実験で得られた結果のうちの代表的な結果である。

【方法】米国国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) で製造された黒色腫患者由来抗ヒト CD19 CAR T 細胞 (10⁵ 個) を標的細胞 (CD19 陽性細胞又は CD19 陰性細胞、10⁵ 個) と 18~20 時間共培養し、産生されるインターフェロン- γ を ELISA 法で測定した。陰性対照として、遺伝子導入していない T 細胞を用いて同様の検討を行った。CD19 陽性細胞として、慢性骨髄性白血病細胞 bv173、急性リンパ性白血病細胞 SupB15、又は慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia : CLL) 細胞 (患者由来初代細胞)、CD19 陰性細胞として乳癌細胞 MDA231、肺癌細胞 A549、又は T 細胞白血病細胞 CCRF-CEM を用いた。

2) 抗ヒト CD19 CAR T 細胞の細胞傷害活性 (*in vitro*)¹⁾

抗ヒト CD19 CAR T 細胞を標的細胞と共培養し、細胞傷害活性を評価した。抗ヒト CD19 CAR T 細胞は用量依存的かつ CD19 依存的に細胞傷害活性を示したが、陰性対照 CAR T 細胞は細胞傷害活性を示さなかった。



2連の測定の平均値±標準誤差。ドナー3例からの細胞を用いて同様な実験を3回行ったうちの代表的な結果を示す。

【方法】NCI で製造された黒色腫患者由来抗ヒト CD19 CAR T 細胞 (5×10^6 個/mL) を、標的細胞 (CD19 陽性細胞 (5×10^4 個)) と細胞数比が 10 : 1、3 : 1、又は 1 : 1 となるようにし、これに CD19 陰性細胞 (5×10^4 個) を加えて、37°C で 4 時間共培養した。CD19 陰性細胞に対する CD19 陽性細胞の生存細胞数の比率をフローサイトメトリー法で算出して、細胞傷害活性を評価した。陰性対照として、ハプテン 2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸を認識する CAR を発現する細胞を用い、同様の検討を行った。CD19 陽性細胞として CLL 細胞 (患者由来初代細胞)、CD19 陰性細胞として T 細胞白血病細胞 CCRF-CEM を用いた。

3) 抗マウス CD19 CAR T 細胞のインターフェロン-γ 産生 (*in vitro*)²⁸⁾

抗マウス CD19 CAR T 細胞は、マウス CD19 陽性細胞との共培養によって、CD19 陰性細胞との共培養と比較して、多量のインターフェロン-γ を産生した。

抗マウス CD19 CAR T 細胞と標的細胞の共培養でのインターフェロン-γ 産生

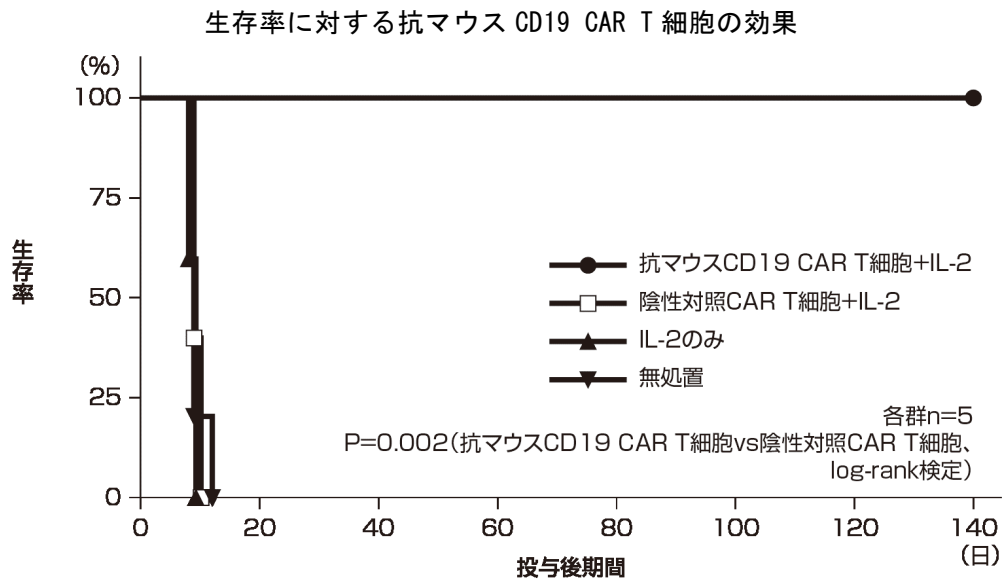
	インターフェロン-γ (pg/mL)						標的細胞なし
	CD19 陽性細胞			CD19 陰性細胞			
	38c13	CD19-K562	脾臓細胞	Sol8	CCL12	NGFR-K562	
抗マウス CD19 CAR T 細胞	286,480	234,252	16,378	1,224	969	1,531	1,126
陰性対照細胞	211	123	292	178	129	124	122

ELISA での 2 連ウェルの平均値。すべての標的細胞で、単独培養ではインターフェロン-γ は検出限界以下であった。

【方法】抗マウス CD19 CAR T 細胞 (2.5×10^4 個) を、標的細胞 (CD19 陽性細胞又は CD19 陰性細胞、 2.5×10^4 個) と 18~20 時間共培養し、産生されるインターフェロン-γ を ELISA 法で測定した。また、陰性対照として、遺伝子導入していない T 細胞を用いて同様の検討を行った。CD19 陽性細胞としてマウス B 細胞リンパ腫細胞 38c13、マウス CD19 発現ヒト白血病細胞 CD19-K562、又はマウス脾臓細胞を、CD19 陰性細胞としてマウス骨格筋細胞 Sol8、マウス線維芽細胞 CCL12、又はヒト神経成長因子受容体発現ヒト白血病細胞 NGFR-K562 を用いた。

4) マウスリンパ腫モデルにおける抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗リンパ腫効果（腫瘍移植直後投与）
（マウス）²⁸⁾

マウスリンパ腫モデルを用いて、抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗リンパ腫効果を検討した。抗マウス CD19 CAR T 細胞を投与したマウスは全例で観察期間中の生存が確認された。一方、陰性対照 CAR T 細胞を投与したマウス及びいずれの CAR T 細胞も投与しなかったマウスは、全例が投与後 20 日以内に死亡した。



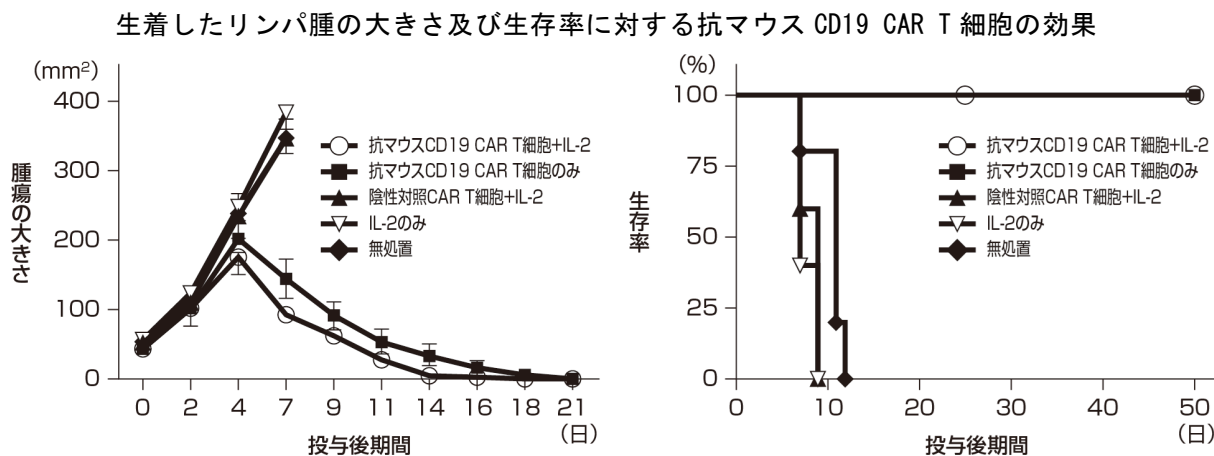
【方法】 正常な免疫機能を有する C3H/HeN-MTV-negative (C3H) マウスに、5Gy の放射線全身照射によるリンパ球除去処置後、同日に同系のマウス B 細胞リンパ腫細胞 38c13 (10^5 個) を腹腔内に投与してマウスリンパ腫モデルを作製した。マウスリンパ腫モデル (各群 5 例) に、リンパ腫細胞投与翌日に以下の処置を行い、生存率を比較した。

1. 抗マウス CD19 CAR T 細胞 (6×10^6 個) を静脈内投与、その投与直後及び翌日にインターロイキン-2 (Interleukin-2 : IL-2) を静脈内投与
2. 陰性対照 CAR T 細胞 (6×10^6 個) を静脈内投与、その投与直後及び翌日に IL-2 を静脈内投与
3. IL-2 を静脈内投与及びその翌日にも投与
4. 無処置 (リンパ腫細胞投与のみ)

なお、陰性対照には、ハプテン 2, 4, 6-トリニトロフェニルを認識する CAR を発現する細胞を用いた。

5) マウス皮下リンパ腫モデルにおける抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗リンパ腫効果（リンパ腫生着後投与）（マウス）²⁸⁾

生着後のリンパ腫皮下腫瘍に対する抗マウス CD19 CAR T 細胞の抗リンパ腫効果を検討した。抗マウス CD19 CAR T 細胞を投与したマウスでは、IL-2 投与の有無にかかわらず、生着したリンパ腫腫瘍が消失し、50 日までの生存率は 100%であった。また、抗マウス CD19 CAR T 細胞を投与しなかったマウスでは、大型の皮下リンパ腫腫瘍並びに脾臓及びリンパ節への転移がみられた。



各群の平均腫瘍サイズの推移。対照群の腫瘍サイズ曲線は群中の最初のマウスが死亡した時点で表示を止めている。ほぼ同等の結果であった2回の実験のうちの代表的な結果を示している。

P=0.002(抗マウスCD19 CAR T細胞+IL-2vs無処置、log-rank検定)

各群n=5

【方法】C3H マウスに 5Gy の放射線全身照射によるリンパ球除去処置後、同日にマウス B 細胞リンパ腫細胞 38c13 (0.5×10^6 個) を皮下移植してマウス皮下リンパ腫モデルを作製した。マウス皮下リンパ腫モデル (各群 5 例) に対し、皮下移植後 4 日目 (腫瘍直径が 7mm 以下の時点) に以下の処置を行い、経時的に皮下腫瘍サイズを測定した。

1. 抗マウス CD19 CAR T 細胞 (6×10^6 個) を静脈内投与、その直後、翌日及び翌々日に IL-2 を静脈内投与
2. 抗マウス CD19 CAR T 細胞 (6×10^6 個) を静脈内投与、その直後、翌日及び翌々日にリン酸緩衝生理食塩液を静脈内投与 (IL-2 投与なし)
3. 陰性対照 CAR T 細胞 (6×10^6 個) を静脈内投与、その直後、翌日及び翌々日に IL-2 を投与
4. IL-2 を静脈内投与、その翌日及び翌々日も投与
5. 無処置 (リンパ腫細胞皮下移植のみ)

なお、陰性対照には、ハプテン 2, 4, 6-トリニトロフェニルを認識する CAR を発現する細胞を用いた。

(3) 作用発現時間・持続時間

海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) (外国人データ)^{14, 17)}において、副作用であるサイトカイン放出症候群の発現はアキシカブタゲン シロルユーセルを単回静脈内投与後、中央値 2 日 (範囲: 1.0-12.0) で認められた。また、CAR T 細胞は体内で増殖することが知られているが、投与後 24 ヶ月時点で奏効が持続し、かつ細胞濃度が測定された患者 32 例のうち 21 例 (66%) で抗 CD19 CAR T 細胞が検出された (「VII-1-(2)-2」海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) (外国人データ) の項参照)。

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

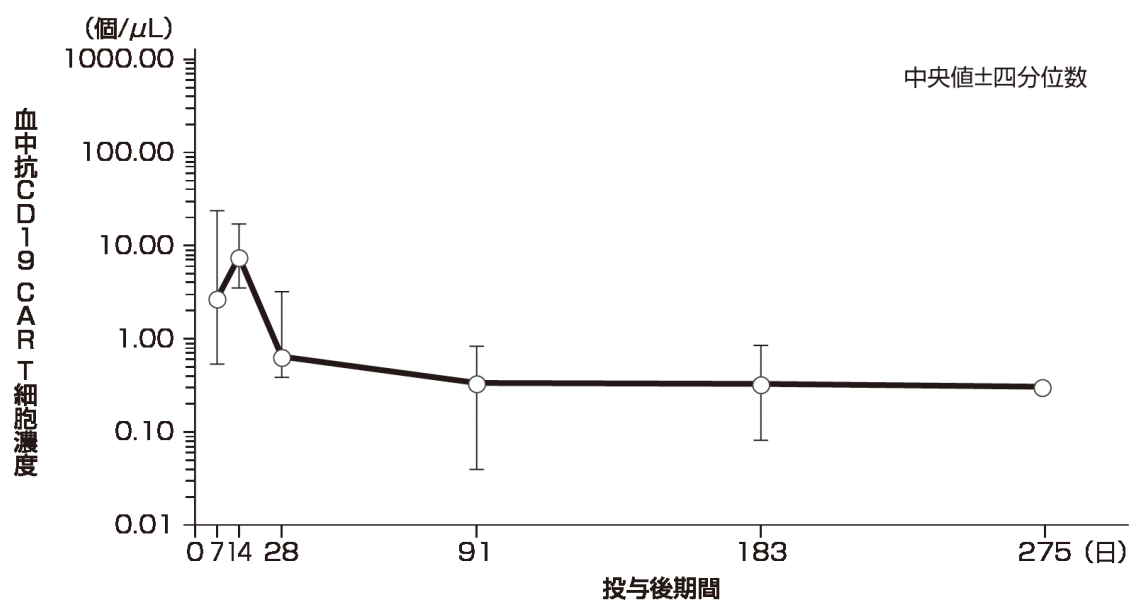
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内第Ⅱ相試験 (J201 試験)

再発又は難治性の日本人大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL、PMBCL、tFL、HGCL) 患者 16 例に 2×10^6 個/kg (体重が 100kg を超える患者には、最大固定用量 2×10^8 個) のアキシカブタゲン シロルユーセルを単回静脈内投与したとき、血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度は、アキシカブタゲン シロルユーセル投与後初期に速やかに上昇し、7~14 日目付近で最高血中濃度 (C_{max}) を示した後、緩やかに減衰した。

単回投与時の血中濃度推移



細胞動態パラメータ		
C_{max} (個/ μ L)	AUC _{0-28d} (個/ μ L×日)	T_{max} (日)
12.7 (0.9, 297.4)	187.5 (16.9, 4244.5)	11 (7, 28)

中央値 (最小値, 最大値)

n=16

2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ZUMA-1 試験) (外国人データ)

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL、PMBCL、tFL) 患者 101 例に 2×10^6 個/kg (体重が 100kg を超える患者には、最大固定用量 2×10^8 個) のアキシカブタゲン シロルユーセルを投与したとき、国内第Ⅱ相試験と同様に血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度は投与後速やかに上昇し、8 日目 (中央値) で最高血中濃度 (C_{max}) を示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗 CD19 CAR T 細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後 24 ヶ月時点で奏効が持続し、かつ細胞濃度が測定された患者 32 例のうち 21 例 (66%) で抗 CD19 CAR T 細胞が検出された。

3) 海外第Ⅲ相試験 (ZUMA-7 試験) (外国人データ)

海外第Ⅲ相試験において、一次治療後に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者にアキシカブタゲン シロルユーセルを投与したときの、血中抗 CD19 CAR T 細胞濃度推移は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験と概ね一致するものであり、投与後速やかに上昇し、8 日目 (中央値) で C_{max} を示した後、緩やかに減衰した。一方で、抗 CD19 CAR T 細胞は投与後長期にわたって検出されており、投与後約 24 ヶ月時点で細胞濃度が測定された患者 30 例のうち 12 例 (40%) で抗 CD19 CAR T 細胞が検出された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響²⁹⁾

白血球アフェレーシス時に適切なアフェレーシス産物を回収できるよう、T 細胞や CD19 に直接影響を与える薬剤は、半減期 5 倍以上の期間をもって、白血球アフェレーシス前に中止することが総説にて記載されている。

アフェレーシス前に中止する薬剤

アフェレーシス 6 ヶ月前から中止	アレムツズマブ
	抗胸腺細胞グロブリン (ATG)
12 週前	同種移植
	ベンダムスチン
	フルダラビン
8 週前	クロファラビン
4 週前	PEG 化アスパラギナーゼ
	ドナーリンパ球輸注
2 週前	全身化学療法
	GVHD 治療
	長期作用型増殖因子
	イマチニブ
	ダサチニブ
	ポナチニブ
1 週間前	ブリナツモマブ
	メトトレキサート髄注
	治療量ステロイド*
5 日前	レナリドミド
	短期作用型増殖因子
	ニロチニブ
3 日前	ハイドレア (短期作用型の薬剤)

※：治療量ステロイドについては、生理的補充量、局所療法、吸入療法に用いるステロイドは休薬の必要なしとされている。

2. 速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収
該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

ZUMA-1試験において、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL、PMBCL、tFL）患者101例にアキシカブタゲン シロルユーセル 2×10^6 個/kg（体重が100kgを超える患者には、最大固定用量 2×10^8 個）を目安に単回静脈内投与した（「VII-1-(2)-2 海外第I/II相試験（ZUMA-1試験）（外国人データ）」の項参照）。患者背景別の血中抗CD19 CAR T細胞の細胞動態パラメータは以下のとおりであった。

(1) 高齢者（ZUMA-1試験）（外国人データ）

65歳未満及び65歳以上における細胞動態パラメータは次のとおりであった。

	C_{max} (個/ μ L)	AUC_{0-28d} (個/ μ L \times 日)	T_{max} (日)
65歳未満 (N=77)	34.8 ^{*1} (0.8, 1513.7)	428.0 ^{*1} (5.1, 14329.3)	8 ^{*1} (8, 29)
65歳以上 (N=24)	44.3 ^{*2} (1.2, 404.0)	564.2 ^{*2} (16.8, 6158.4)	8 ^{*2} (8, 78)

中央値（最小値，最大値）

*1：n=76、*2：n=22

(2) トシリズマブ及び全身性ステロイドを投与された患者 (ZUMA-1 試験) (外国人データ)

ZUMA-1 試験でアキシカブタゲン シロルユーセル投与後、CRS 及び神経系事象の管理にトシリズマブ及び全身性ステロイドが使用された。

トシリズマブが投与された患者は 101 例中 43 例 (43%)、全身性ステロイドが投与された患者は 101 例中 26 例 (26%) であった。トシリズマブ及び全身性ステロイドの投与の有無別の血中抗 CD19 CAR T 細胞の細胞動態パラメータは次のとおりであった。

		C _{max} (個/μL)	AUC _{0-28d} (個/μL×日)	T _{max} (日)
トシリズマブ の投与	あり (N=43)	58.6* ¹ (0.8, 1513.7)	725.9* ¹ (5.1, 11506.6)	8* ¹ (8, 28)
	なし (N=58)	26.5* ² (1.2, 1226.4)	303.7* ² (16.8, 14329.3)	8* ² (8, 78)
全身性ステロイド の投与	あり (N=26)	54.1* ³ (0.8, 1513.7)	733.4* ³ (5.1, 11506.6)	8* ³ (8, 16)
	なし (N=75)	32.0* ⁴ (1.2, 1226.4)	357.4* ⁴ (16.8, 14329.3)	8* ⁴ (8, 78)

中央値 (最小値, 最大値)

*1 : n=42、*2 : n=56、*3 : n=25、*4 : n=73

<参考>

ZUMA-1 試験で CRS 及び神経系事象の重症度と、アキシカブタゲン シロルユーセルの C_{max} 及び AUC_{0-28d} との関係を検討した。

抗 CD19 CAR T 細胞の C_{max} の中央値は Grade 3 以上の神経系事象を発現した患者 (29 例) で、Grade 2 以下であった患者 (72 例) に比べて高かった (それぞれ 69.1 個/μL、28.7 個/μL; Wilcoxon 順位検定 P=0.0033)。AUC_{0-28d} も同様であった (それぞれ 846.0 個/μL×日、309.8 個/μL×日; Wilcoxon 順位検定 P=0.0007)。一方、Grade 3 以上の CRS を発現した患者 (12 例) と Grade 2 以下であった患者 (89 例) では、抗 CD19 CAR T 細胞の C_{max} はそれぞれ 41.2 個/μL、34.4 個/μL (Wilcoxon 順位検定 P=0.3058)、AUC_{0-28d} はそれぞれ 484.7 個/μL×日、451.6 個/μL×日であった (Wilcoxon 順位検定 P=0.3740)。

したがって、血中抗 CD19 CAR T 細胞が相対的に高値の患者でより重症度が高い CRS 又は神経系事象が発現し、トシリズマブ又はステロイドによる管理が必要となった可能性が高い。

(「VIII-8-(1)重大な不具合・副作用と初期症状」の項参照)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）
3. 脳症等の神経系事象があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する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。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）

（解説）

1. 本品による一連の治療は同種造血幹細胞移植と類似する。投与前に化学療法を実施し、患者体内のリンパ球を除去するため、一時的に高度の易感染状態に陥る。このことから造血幹細胞移植と同様に、本品による治療においても感染症対策が重要である。更に、本品による治療では、重篤な CRS 及び神経系事象が発現する可能性があり、その対応も重要である。本品による一連の治療が円滑に行われるためには、チーム医療の体制が不可欠であり、院内外の連絡調整や投与後の患者のフォローアップが必要であり、この点も造血幹細胞移植と類似する点である。以上より、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師のもと、適切な対応が迅速に取られる等、緊急時においても十分な対応ができる医療施設において本品を使用する必要があるため、設定した。加えて、患者及びその家族が本品の有効性及び安全性を十分に認識した上で、治療を受ける必要があるため、設定した。
2. CRS はリンパ球系又は単球系の細胞が活性化され、放出されたサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応である。本品投与によって、患者体内でキメラ抗原受容体（CAR）発現 T 細胞が増殖、活性化し、CD19 陽性腫瘍細胞が死滅する。この過程で、CAR 発現 T 細胞や腫瘍細胞からサイトカインが放出され、それに伴って動員されたマクロファージなどの他の免疫細胞からもさらにサイトカインが放出され、過剰な免疫反応によって CRS が惹起される。CRS は本品の作用機序から予測できる副作用であり、臨床試験でも重篤な CRS の発現が認められている。CRS は本品の治療において、生命を脅かし得る注意すべき事象であり、その兆候と症状に留意し、管理することが重要であるため、設定した。
3. 本品投与後に神経系事象が発現しており、死亡に至った例が報告されている。神経系事象は重篤な転帰を辿る可能性があり、その兆候と症状に留意し、管理することが重要であるため、設定した。

2. 禁忌・禁止内容とその理由

【禁忌・禁止】

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

(解説)

1. 本品は再凍結できないことから再使用禁止とした。
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴がある患者は、本品の投与によって過敏症が発現する可能性があるため、安全性の観点から禁忌とした。
なお、本品はジメチルスルホキシド（製品中濃度 5%）、25%ヒト血清アルブミン液を含む。また、本品の製造過程でゲンタマイシンを使用している。
3. 本品は自家移植用であるため、原材料等として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与することを禁忌とした。

3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由

「V-2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」を参照すること。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由

「V-4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」を参照すること。

5. 使用注意内容とその理由

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者〔ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(解説)

- (1) B型又はC型肝炎ウイルスの感染者及び既往感染者、並びにHIV感染者において、肝炎ウイルス及びHIVが再活性化又は増殖する可能性があるため、設定した。
- (2) 本品投与後数週間以上にわたる血球減少が認められることがあり、重度の血球減少も臨床試験で認められた。血球減少の持続により感染症を悪化させるおそれがあるため、設定した。なお、活動性の感染症が認められた場合は、回復するまで本品の投与を延期すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性和ともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって事前に説明し、同意を得ること。
- (4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状（発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、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。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）

- (5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状（脳浮腫、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化、痙攣発作、脊髄浮腫、脊髄炎等）の観察を十分に行うこと。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）
- (6) 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。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）
- (7) 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。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）
- (8) 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。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）
- (9) 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。（「4. 不具合・副作用（1）重大な不具合・副作用」の項参照）
- (10) 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (11) 製品が規格を満たさない等の理由により、製品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。

（解説）

- (1) 本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又はその家族に説明し、同意を得た後に投与すべきであるため、設定した。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されており、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、安全性の観点から設定した。
- (3) 白血球アフェレーシスは本品の原材料を採取するための手順であることについて、患者又はその家族に説明し、同意が必要であるため、設定した。
- (4) 臨床試験で本品の投与を受けた患者に高頻度でCRSが発現しており、そのうち重篤なCRSの発現も認められた。CRSを管理する上で、適宜、血液検査等を実施すると共に、その徴候に留意することが重要であるため、設定した（「Ⅷ-1 警告内容とその理由 2.」の項参照）。
- (5) 臨床試験で本品投与後に、神経系事象が発現しており、死亡に至った例（ZUMA-1試験：頭蓋内出血1例、HLH1例、肺塞栓症1例、原疾患の進行1例、ZUMA-7試験：原疾患の進行5例）が報告されている。神経系事象は重篤な転帰を辿る可能性があり、その兆候と症状に留意することが重要であるため、設定した。
- (6) 一般的に、本品の治療対象となる患者は、化学療法や放射線療法等の前治療の影響により、免疫力が低下し、感染症に罹患するリスクが高い。加えて、本品投与後に数週間以上にわたる血球減少が認められることがあり、血球減少の持続により感染症を悪化させるおそれがある。これらの理由から、感染症の徴候等に留意することが重要であるため、設定した。
- (7) 本品投与後に、重度の血球減少や数週間以上にわたる血球減少が認められることがあり、継続的な注意が必要であるため、設定した。
- (8) 一般的に、本品の治療対象となる患者は、化学療法や放射線療法等の前治療の影響及び本品の投与により、免疫力が低下し、感染症に罹患するリスクが高い。そのため、B型又はC型肝炎ウイルスの感染者及び既往感染者、並びにHIV感染者において、肝炎ウイルス及びHIVが再活性化又は増殖する可能性があるため、設定した。
- (9) リンパ球除去化学療法及び本品の治療効果に伴い、急激かつ大量の腫瘍細胞の崩壊により腫瘍崩壊症候群があらわれる可能性があり、その徴候に留意することが重要であるため、設定した。
- (10) 神経系事象に関連した意識変容、意識低下あるいは協調運動障害が起こるリスクがあり、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には注意する必要があるため、設定した。
- (11) 医薬品医療機器総合機構により、国内で製造販売承認を受けたCAR-T細胞製品を対象に、製品が提供できなかった事例の状況、国内外の添付文書における上記事例の関連記載状況等が評価された。規格を満たさない等の理由により、製品が提供できない可能性があり、その旨を患者に説

明することは重要であると判断されたため、設定した。合わせて、白血球アフェレーシス実施により白血球を採取しても、製品が品質規格を満たさない等の理由により、本品を投与できない可能性があったり、本品の製造が遅延したりする旨についても患者に説明すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

（解説）

本品と生ウイルスワクチンを用いた予防接種に関する安全性は確立していないため、設定した。本品投与後、免疫機能が回復するまでは、生ウイルスワクチンを用いた予防接種は推奨されない。

8. 不具合・副作用

4. 不具合・副作用

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I / II 相試験において、本品が投与された 108 例中 107 例 (99%) に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群 100 例 (93%)、脳症 62 例 (57%)、疲労 32 例 (30%)、振戦 30 例 (28%)、発熱 27 例 (25%) 等であった。国内第 II 相試験において、本品が投与された 16 例中 16 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群 13 例 (81%)、好中球数減少及び血小板数減少各 7 例 (44%) 等であった。

（承認時までの集計）

一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験において、本品が投与された 170 例中 161 例 (95%) に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群 157 例 (92%)、脳症 79 例 (46%)、好中球減少症 65 例 (38%)、疲労 44 例 (26%)、振戦 36 例 (21%) 等であった。

（効能、効果又は性能追加承認時までの集計）

（解説）

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外で実施された第 I / II 相試験（ZUMA-1 試験）、国内第 II 相試験（J201 試験）及び一次治療後に再発又は難治性の自家造血幹細胞移植適応の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（ZUMA-7 試験）において、発現頻度の高かった副作用を主な副作用として記載した。

(1) 重大な不具合・副作用と初期症状

(1) 重大な不具合・副作用

1) サイトカイン放出症候群 (92%) : サイトカイン放出症候群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、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置（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。また、頻呼吸、不整脈、心停止、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

2) infusion reaction (1%) : 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。

- 3) **神経系事象 (55%)** : 脳症 (48%) 等の神経系事象 (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) を含む) があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。脳浮腫、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化、痙攣発作、脊髄浮腫、脊髄炎等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、製造販売業者が提供する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。
- 4) **感染症 (11%)** : 細菌、ウイルス、あるいは真菌等による重度の感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがある。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。真菌による播種性感染症やヒトヘルペスウイルス (HHV) 等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。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。
- 5) **低ガンマグロブリン血症 (12%)** : 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。
- 6) **血球減少 (43%)** : 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等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、本品投与30日目までに回復しない重度の好中球減少 (28%)、血小板減少 (16%)、貧血 (7%) 等が本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として報告されている。
- 7) **腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)** : 腫瘍崩壊症候群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 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

- 1) CRS は、本品投与初期に高頻度に発現しており、患者の状態を十分に観察する必要があるため、重大な副作用に記載した。主な随伴症状には、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒等が含まれる。CRS に関連する重篤な事象として、不整脈、心停止、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があらわれることがある。CRS に対しては支持療法をはじめ、抗ヒト IL-6 受容体抗体製剤、副腎皮質ステロイド等による療法が用いられ、臨床的に管理可能であった。製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズムは「イエスカルタ 適正使用ガイド」参照。
- 2) 本品投与時に **infusion reaction** があらわれることがあり、患者の状態を十分に観察する必要があるため、臨床試験の安全性の成績を踏まえ、重大な副作用に記載した。
- 3) 神経系事象 (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) を含む) の多くは本品投与後 7 日以内に報告され、死亡に至った例も報告されており、患者の状態を十分に観察する必要があるため、重大な副作用に記載した。脳症、脳浮腫、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、痙攣発作、脊髄浮腫、脊髄炎等の事象の発現メカニズムについては解明されていない。神経系事象については、支持療法、抗ヒト IL-6 受容体抗体製剤、ステロイド等で管理可能かつ可逆的であった。
製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズムは「イエスカルタ 適正使用ガイド」参照。
- 4) 本品の治療対象となる患者は、化学療法や放射線療法等の前治療の影響及び本品の投与により、免疫力が低下し、感染症に罹患するリスクが高い。真菌による播種性感染症やヒトヘルペスウイルス (HHV) 等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。よって、細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあるため、重大な副作用に記載した。加えて、好中球減少時に発熱し発熱性好中球減少症が起きると、急激に重症化して死に至る可能性があること、B型又はC型肝炎ウイルスの感染者及び既往感染者、並びに HIV 感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化が認められる可能性があることから、その旨を注意喚起した。さらに、本品投与後に、ヘルペス脳炎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、神経症状の鑑別のための適切な検査について注意喚起した。

- 5) 本品投与によって低ガンマグロブリン血症等があらわれることがあり、低ガンマグロブリン血症は、重篤な感染症を引き起こす可能性があるため、重大な副作用に記載した。
- 6) 本品投与後 30 日目までに回復しない血球減少（好中球減少、血小板減少、貧血等）があらわれることがあり、重度の血球減少も臨床試験において認められたことから、重大な副作用に記載した。

(2) その他の不具合・副作用

(2) その他の不具合・副作用			
	20%以上	10~20%未満	10%未満
血液及びリンパ球障害			凝血異常
心臓障害		頻脈	
胃腸障害			悪心、下痢、嘔吐、腹痛、口内乾燥、便秘
全身障害	疲労	発熱	悪寒、浮腫
代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、体重減少、低アルブミン血症、脱水、高血糖
筋骨格系障害			運動機能障害、筋肉痛、筋骨格痛、関節痛、四肢痛、背部痛
神経系障害	振戦	失語症、頭痛	浮動性めまい、運動失調、神経障害、ミオクローヌス、顔面麻痺、計算力障害
精神障害			せん妄、不安、不眠症
腎及び尿路障害			腎機能障害
呼吸器系障害			低酸素症、胸水、呼吸困難、咳嗽、肺水腫、呼吸不全
皮膚及び皮下組織障害			発疹
血管障害			低血圧、高血圧、血栓症
臨床検査			ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加

(解説)

再発又は難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外で実施された第 I / II 相試験、国内第 II 相試験及び一次治療後に再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相臨床試験の結果に基づき、設定した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 副作用発現率：海外第 I / II 相試験 (ZUMA-1 試験) *

器官別大分類／基本語	アキシカブタゲン シロルユーセル 投与例 (N=108) 例数 (%)	器官別大分類／基本語	アキシカブタゲン シロルユーセル 投与例 (N=108) 例数 (%)
すべての副作用	107(99.1)	運動機能障害	9(8.3)
血液リンパ系障害		筋肉痛	7(6.5)
凝血異常	1(0.9)	四肢痛	2(1.9)
心臓障害		神経系障害	
頻脈	18(16.7)	脳症	62(57.4)
不整脈	11(10.2)	振戦	30(27.8)
心不全	2(1.9)	頭痛	19(17.6)
心停止	1(0.9)	失語症	19(17.6)
胃腸障害		浮動性めまい	8(7.4)
悪心	12(11.1)	運動失調	7(6.5)
下痢	8(7.4)	痙攣発作	4(3.7)
嘔吐	5(4.6)	ニューロパチー	2(1.9)
腹痛	2(1.9)	計算力障害	2(1.9)
口内乾燥	2(1.9)	ミオクローヌス	2(1.9)
便秘	1(0.9)	精神障害	
一般・全身障害および投与部位の状態		譫妄	15(13.9)
疲労	32(29.6)	不安	2(1.9)
発熱	27(25.0)	不眠症	1(0.9)
悪寒	17(15.7)	腎および尿路障害	
浮腫	2(1.9)	腎機能不全	2(1.9)
免疫系障害		呼吸器、胸郭および縦隔障害	
サイトカイン放出症候群	100(92.6)	低酸素症	8(7.4)
低ガンマグロブリン血症	14(13.0)	胸水	8(7.4)
感染症および寄生虫症		呼吸困難	6(5.6)
その他の病原体感染	5(4.6)	咳嗽	5(4.6)
ウイルス感染	1(0.9)	肺水腫	4(3.7)
代謝および栄養障害		皮膚および皮下組織障害	
食欲減退	18(16.7)	発疹	2(1.9)
体重減少	3(2.8)	血管障害	
脱水	3(2.8)	低血圧	13(12.0)
筋骨格系および結合組織障害		高血圧	2(1.9)
		血栓症	1(0.9)

*：基準を定めて分析し特定した重要な副作用（adverse drug reaction：ADR）を掲載した。

MedDRA version 21.0

データカットオフ日：2018年8月11日

② 副作用発現率：国内第Ⅱ相試験（J201試験）

器官別大分類／基本語	アキシカブタゲン シロルユーセル 投与例 (N=16) 例数 (%)
すべての副作用	16(100)
サイトカイン放出症候群*	13(81.3)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	2(12.5)
毛包炎	1(6.3)
肺炎	1(6.3)
副鼻腔炎	1(6.3)
上気道感染	1(6.3)
血液およびリンパ系障害	
貧血	6(37.5)
好中球減少症	6(37.5)
発熱性好中球減少症	4(25.0)
白血球減少症	4(25.0)
血小板減少症	4(25.0)
リンパ球減少症	2(12.5)
好酸球増加症	1(6.3)
免疫系障害	
低ガンマグロブリン血症	3(18.8)
アナフィラキシー反応	1(6.3)
代謝および栄養障害	
食欲減退	2(12.5)
低ナトリウム血症	1(6.3)
神経系障害	
頭痛	1(6.3)
心臓障害	
動悸	1(6.3)
頻脈	1(6.3)
血管障害	
高血圧	1(6.3)
低血圧	1(6.3)
大静脈血栓症	1(6.3)

器官別大分類／基本語	アキシカブタゲン シロルユーセル 投与例 (N=16) 例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	1(6.3)
胃腸障害	
下痢	2(12.5)
腸炎	1(6.3)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1(6.3)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	3(18.8)
発熱	2(12.5)
疲労	1(6.3)
末梢性浮腫	1(6.3)
臨床検査	
好中球数減少	7(43.8)
血小板数減少	7(43.8)
リンパ球数減少	5(31.3)
白血球数減少	5(31.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(6.3)
アンチトロンビンⅢ減少	1(6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(6.3)
血中ビリルビン増加	1(6.3)
血中クレアチニン増加	1(6.3)
血中フィブリノゲン減少	1(6.3)

*：サイトカイン放出症候群と特定された各種症状は個別に集計せず、「サイトカイン放出症候群」としてまとめた

MedDRA version 21.0

データカットオフ日：2019年10月23日

③ 副作用発現率：海外第Ⅲ相試験（ZUMA-7 試験）*

器官別大分類／基本語	アキシカブタゲン シロルユーセル 投与例 (N=170) 例数 (%)	器官別大分類／基本語	アキシカブタゲン シロルユーセル 投与例 (N=170) 例数 (%)
すべての副作用	161(94.7)	代謝および栄養障害	
血液およびリンパ系障害		食欲減退	18(10.6)
好中球減少症	65(38.2)	低アルブミン血症	4(2.4)
貧血	26(15.3)	低ナトリウム血症	2(1.2)
血小板減少症	21(12.4)	高血糖	1(0.6)
白血球減少症	19(11.2)	筋骨格系および結合組織障害	
リンパ球減少症	10(5.9)	筋骨格痛	9(5.3)
凝血異常	5(2.9)	運動機能障害	9(5.3)
心臓障害		神経系障害	
頻脈	11(6.5)	脳症	79(46.5)
不整脈	4(2.4)	振戦	36(21.2)
胃腸障害		頭痛	24(14.1)
下痢	15(8.8)	浮動性めまい	17(10.0)
悪心	14(8.2)	運動失調	8(4.7)
嘔吐	7(4.1)	末梢性ニューロパチー	5(2.9)
腹痛	4(2.4)	痙攣発作	4(2.4)
便秘	2(1.2)	ミオクローヌス	3(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		顔面麻痺	2(1.2)
疲労	44(25.9)	精神障害	
発熱	12(7.1)	せん妄	13(7.6)
悪寒	10(5.9)	腎および尿路障害	
浮腫	6(3.5)	腎機能障害	4(2.4)
肝胆道系障害		呼吸器、胸郭および縦隔障害	
トランスアミナーゼ上昇	12(7.1)	咳嗽	5(2.9)
免疫系障害		低酸素症	4(2.4)
サイトカイン放出症候群	157(92.4)	呼吸困難	4(2.4)
免疫グロブリン減少	17(10.0)	胸水	4(2.4)
感染症および寄生虫症		呼吸不全	2(1.2)
詳細不明な感染体による感染症	12(7.1)	皮膚および皮下組織障害	
ウイルス感染	9(5.3)	発疹	5(2.9)
細菌感染	4(2.4)	血管障害	
真菌感染	1(0.6)	低血圧	10(5.9)
		高血圧	3(1.8)
		血栓症	1(0.6)

*：基準を定めて分析し特定した重要な副作用（adverse drug reaction：ADR）を掲載した。

MedDRA version 23.1

データカットオフ日：2021年3月18日

9. 高齢者への適用

5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

高齢者は一般的に生理機能が低下していることが多いことから設定した。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

11. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

(1) 本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施されていないが、B 細胞リンパ球減少症などの胎児毒性を引き起こす可能性があることから設定した。

(2) 授乳中の患者に対する使用経験がないことから設定した。

(3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。また、本品においては、承認時臨床試験での製造・使用経験がないことから、18歳未満の症例の製造を受け付けていない。

12. 過剰使用

設定されていない

13. その他の注意

7. その他の注意

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

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

(3) CAR 発現 T 細胞を含有する他の再生医療等製品において、製品投与後に CAR 陽性の T 細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている³⁰⁾。

(解説)

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

(2) 本品を含む抗がん治療薬や放射線療法の作用により二次性の悪性腫瘍が発症する可能性があり、長期間経過を観察する必要があるため、設定した。

(3) CAR 発現 T 細胞を含有する他の再生医療等製品において、製品投与後に CAR 陽性の T 細胞を起源とするリンパ系腫瘍の発現が報告されている³⁰⁾ため、設定した

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験
該当資料なし

(3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（マウス）²⁸⁾

アキシカブタゲン シロルユーセルの毒性評価の代替として、抗マウス CD19 CAR T 細胞を作製し、マウスリンパ腫モデルに抗マウス CD19 CAR T 細胞 6×10^6 個を単回静脈内投与した試験において一般毒性を評価した。抗マウス CD19 CAR T 細胞投与により正常 B 細胞の消失が認められたが、その他に明らかな毒性を示唆する所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験
該当資料なし

(4) がん原性試験
該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(6) 局所刺激性試験
該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) *in vitro* 増殖性試験

アキシカブタゲン シロルユーセルの悪性形質転換リスクを評価するため、*in vitro* 増殖性試験を実施した。健康成人由来のアキシカブタゲン シロルユーセルを用いて試験を実施したところ、制御不能な細胞増殖は認められなかった。

2) ガンマレトロウイルスベクターを用いた遺伝子挿入解析 (*in vitro*)

ガンマレトロウイルスベクターの遺伝子挿入解析を行い遺伝子挿入部位及び分布を確認した。他のレトロウイルスベクターと同様に転写開始部位近傍等への挿入の傾向が認められたが、遺伝子挿入部位には多様性が確認された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 品：再生医療等製品
有効成分：該当しない

2. 有効期間

12 ヶ月（安定性試験結果に基づく）
直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

3. 包装状態での貯法

液体窒素気相下（-150°C 以下）

4. 取扱い上の注意

「V-4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無
くすりのしおり：無

その他の患者向け資材：

「I-4 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII-2 その他の関連資料」参照
（医療関係者向けホームページ：<https://www.g-station-plus.com/>）

6. 同一成分・同効薬

同効薬：該当しない

7. 国際誕生年月日

2017年10月18日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イエスカルタ® 点滴静注	2021年1月22日	30300FZX00001000	2021年4月21日	2021年4月21日

9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

2022年12月20日

内容：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；自家造血幹細胞移植に適応がある患者は三次治療以降、自家造血幹細胞移植に適応がない患者は二次治療以降）の効能、効果又は性能を以下へ変更

変更後の効能、効果又は性能：

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

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

ただし、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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2021年1月22日～2031年1月21日）*

希少疾病用再生医療等製品

* 効能、効果又は性能の一部変更承認時に付与された再審査期間：初回承認時に付与された再審査期間の残余期間（2022年12月20日～2031年1月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	包装	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT 番号 (13桁)	レセプト電算 処理システム 用コード
イエスカルタ® 点滴静注	1 バッグ (68mL)	4900405X1024	4900405X1024	1970067020101	629700601

14. 保険給付上の注意

(1) アキシカブタゲン シロルユーセル製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

- 1) イエスカルタ点滴静注については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- 2) 本製品の投与開始に当たっては、次に掲げる施設のうち、該当するものを診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載
ア 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）を有する施設
イ 認定カテゴリー1 に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有する施設

（令和3年4月20日付 保医発 0420 第4号）

(2) 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について

- 1) 本製品の原料採取に伴い、患者から末梢血単核球を採取した場合は、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「K921-3」末梢血単核球採取（一連につき）「1」採取のみを行う場合を算定できるものであること。
なお、本算定は原則として 1 回までとする。
- 2) 本製品を患者に投与した場合は、医科点数表区分番号「K922-2」CAR 発現生 T 細胞投与（一連につき）を算定できるものであること。
なお、本算定は原則として 1 回までとする。
（令和 3 年 4 月 20 日付 保医発 0420 第 3 号、一部改正 令和 4 年 3 月 4 日付 保医発 0304 第 6 号）

XI. 文献

1. 引用文献

	管理番号
1) Kochenderfer JN, et al.:J Immunother 2009;32(7):689-702 (PMID : 19561539)	L13190
2) Restifo NP, et al.:Nat Rev Immunol 2012;12(4):269-281 (PMID : 22437939)	L13191
3) Uckun FM, et al.:Blood 1988;71(1):13-29 (PMID : 3257143)	L13192
4) Blanc V, et al.:Clin Cancer Res 2011;17(20):6448-6458 (PMID : 22003072)	L13193
5) Chihara D, et al.:Br J Haematol 2014;164(4):536-545 (PMID : 24245986)	L13194
6) 日本血液学会編:造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版 2023:208-223,金原出版株式会社	L13195
7) Dabrowska-Iwanicka A and Walewski JA:Curr Hematol Malig Rep 2014;9(3):273-283 (PMID : 24952250)	L13196
8) Casulo C, et al.:Blood 2015;125(1):40-47 (PMID : 25499449)	L13197
9) Wagner-Johnston ND, et al.:Blood 2015;126(7):851-857 (PMID : 26105149)	L13198
10) 日本血液学会編:造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版 2020:255-265,金原出版株式会社	L13199
11) Swerdlow SH, et al.:Blood 2016;127(20):2375-2390 (PMID : 26980727)	L13200
12) Crump M, et al.:Blood 2017;130(16):1800-1808 (PMID : 28774879)	L13182
13) Sesques P and Johnson NA:Blood 2017;129(3):280-288 (PMID : 27821509)	L13185
14) 社内資料:再発又は難治性の大型細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.1)	L90041
15) 社内資料:再発又は難治性の大型細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.2)	L90042
16) 社内資料:再発又は難治性の大型細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 III 相試験 (2022 年 12 月 20 日承認、CTD2.7.6.1)	L90046
17) Neelapu SS,et al.:N Engl J Med 2017;377(26):2531-2544 (PMID : 29226797)	L90032
18) Neelapu SS,et al.:Blood 2023;141(19):2307-2315 (PMID : 36821768)	L90033
19) Cheson BD, et al.:J Clin Oncol 2007;25(5):579-586 (PMID : 17242396)	L13202
20) Kato K, et al.:Int J Clin Oncol 2022;27(1):213-223 (PMID : 34599413)	L13426
21) Kato K, et al.:Int J Hematol 2023;117(3):409-420 (PMID : 36399286)	L90034
22) Locke FL, et al.:N Engl J Med 2022;386(7):640-654 (PMID : 34891224)	L13522
23) Westin JR, et al.:N Engl J Med 2023;389(2):148-157 (PMID : 37272527)	L90040
24) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol 2014;32(27):3059-3068 (PMID : 25113753)	L13203
25) Topp MS, et al.:Br J Haematol 2021;195(3):388-398 (PMID : 34590303)	L13319
26) Lee DW, et al.:Blood 2014;124(2):188-95 (PMID : 24876563)	L13210
27) Oluwole OO, et al.:Br J Haematol 2021;194(4):690-700 (PMID : 34296427)	L13318
28) Kochenderfer JN, et al.:Blood 2010;116(19):3875-3886 (PMID : 20631379)	L13204
29) Qayed M, et al.: Cytotherapy 2022;24(9):869-878 (PMID : 35718701)	L13715
30) Harrison SJ, et al.: Blood 2023;142(Suppl 1):6939-6940	L15013

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アキシカブタゲン シロルユーセルは、2017年10月に米国で最初に承認を取得した。米国、英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、スイス、カナダ、オーストラリア等の41の国と地域で承認されている。

(2023年12月現在)

なお、本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

【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、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

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

【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）500mg/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30mg/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 CAR T細胞として2.0×10⁶個/kg（体重）を目安に（体重100kg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。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

前処置

1. 移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

投与

2. 投与前に本品静注用バッグのラベルにより、本品が投与する患者本人用であることを確認すること。

3. 本品投与前に、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期すること。
 - ・ 前処置の化学療法による重篤な副作用（特に肺障害、心障害、低血圧）が認められ、回復していない場合
 - ・ 活動性の感染症が認められた場合
4. 本品投与時に発現する **infusion reaction**（発熱、悪寒、悪心等）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。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。
5. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
6. 凍結した本品静注用バッグの内容物が完全に融解するまで、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。融解後の再凍結は行わないこと。
7. 本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないこと。
8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9. 本品融解後に細胞洗浄しないこと。また、静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品は、白血球除去フィルターを使わずラテックスフリーの点滴チューブで投与すること。
12. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、バックプライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13. 本品は融解後、室温下で 3 時間までは安定であることから、融解後 3 時間以内に投与を完了すること。
14. 投与中、静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

米国及び EU 加盟国における承認状況（2024 年 3 月時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法・用量
米国 2017年 10月	YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) suspension for intravenous infusion	<p>1 効能・効果</p> <p>1.1 大細胞型B細胞リンパ腫 YESCARTA は、以下の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一次治療の免疫化学療法に抵抗性、又は一次治療の免疫化学療法後12ヵ月以内に再発した大細胞型B細胞リンパ腫の成人患者。 ・ 二次治療以降の全身療法後に再発した、又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫の成人患者。他に分類されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫が形質転換したDLBCLが対象となる。 <p><u>使用制限</u>：原発性中枢神経系リンパ腫はYESCARTAの適応とならない。</p> <p>1.2 濾胞性リンパ腫 二次治療以降の全身療法後に再発した、又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）の成人患者の治療を適応とする。</p> <p>この適応は、奏効率に基づく迅速承認の下で承認されている。本適応の継続承認は、検証的試験における臨床的有用性の検証と説明が条件となる場合がある。</p> <p>2 用法・用量 自家使用専用。静注専用。</p>

	<p>2.1 用量</p> <p>YESCARTAは、静注バッグ1個にキメラ抗原受容体（CAR）発現T細胞の懸濁液約68mLを含む。目標用量はCARを発現した生細胞2×10^6個/体重kgとし、2×10^8個を上限とする</p> <p>2.2 投与</p> <p>YESCARTAは自家使用専用である。YESCARTAのカセット及び静注バッグに記載された患者識別情報が患者本人のものであることを確認する。患者別のラベルの記載内容が対象患者のものでない場合は、YESCARTAを投与しないこと。</p> <p><u>YESCARTAを投与する患者の準備</u></p> <p>リンパ球除去レジメンの開始前にYESCARTAの製造が終了して出荷可能な状態にあることを確認する。</p> <p><u>前処置</u></p> <ul style="list-style-type: none"> YESCARTA投与の5日前、4日前、及び3日前に、リンパ球除去化学療法レジメンに従ってシクロホスファミド$500\text{mg}/\text{m}^2$（静脈内）及びフルダラビン$30\text{mg}/\text{m}^2$（静脈内）を投与する。 <p><u>前投薬</u></p> <ul style="list-style-type: none"> YESCARTA投与の約1時間前にアセトアミノフェン650mg（経口）及びジフェンヒドรามイン12.5 mg（静脈内又は経口）を投与する。 潜在的な有益性と危険性を比較検討した上で、副腎皮質ステロイドの予防的投与を考慮する。 <p><u>投与するYESCARTAの準備</u></p> <p>YESCARTAの融解及び投与のタイミングを調整する。事前に投与時刻を確認し、患者の準備が整った時点でYESCARTAが投与できるよう融解の開始時間を調整する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の本人確認：YESCARTAを調製する前に、YESCARTAのカセットに記載された患者識別情報が患者本人のものであることを確認する。 ラベルの記載内容が対象患者のものでない場合は、YESCARTAのバッグをカセットから取り外さない。 患者識別情報の確認後、YESCARTAのバッグをカセットから取り外し、カセットのラベルに記載された患者情報がバッグのラベルと一致していることを確認する。 融解前に破れや亀裂等で製品バッグの完全性が損なわれていないか点検する。製品バッグに欠陥が認められた場合は、施設のガイドラインに従う〔又はKite (1-844-454-KITE)に電話する〕。 施設のガイドラインに従って静注バッグを別の滅菌バッグに入れる。 水槽又は乾式融解法で静注バッグ内に氷が認められなくなるまでYESCARTAを約37°Cで融解する。バッグの内容物を静かに混合し、細胞の凝集塊を分散させる。依然として細胞の凝集塊が認められる場合は、引き続きバッグの内容物を静かに混合する。手動で静かに混合し、細胞の小塊を分散させる。YESCARTAは、洗浄、遠心沈殿、及び/又は新しい培地での再懸濁を行わずに投与する。 YESCARTAは、融解後室温（$20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$）で最長3時間保存可能である。 <p><u>投与</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 自家使用専用である。 投与前及び回復期間中はトシリズマブを確保し、救急設備を利用できるようにしておく。 白血球除去フィルターは使用しない。 YESCARTAの投与には中心静脈投与が推奨される。 YESCARTAの製品バッグに記載された患者識別情報が患者本人のものであることを確認する。 投与前に生理食塩水でチューブをプライミングする。 自然落下又は蠕動ポンプでYESCARTAバッグの内容物全量を30分以内に注入する。 <p>YESCARTAは、融解後室温で最長3時間安定である。</p>
--	---

		<ul style="list-style-type: none"> 細胞の凝集を防ぐため、YESCARTAの投与中は製品バッグを静かに攪拌する。 製品バッグの内容物をすべて投与した後、全量が確実に投与されるようチューブを同じ注入速度の生理食塩水で洗浄する。 <p>YESCARTAは、複製能欠損レトロウイルスベクターで遺伝子改変したヒト血球細胞を含有する。感染症の伝播を防ぐため、取り扱い及び廃棄にあたっては一般的な注意及び施設のバイオセーフティーガイドラインに従う。</p> <p><u>モニタリング</u></p> <ul style="list-style-type: none"> YESCARTAは認定医療施設で投与する 投与後少なくとも7日間は毎日、認定医療施設でCRS及び神経毒性の徴候及び症状の有無をモニタリングする。 投与後少なくとも4週間は認定医療施設の近隣に滞在するよう患者に指導する。 <p style="text-align: right;">【出典：米国添付文書2024年3月】</p>
<p>EU 2018年 9月</p>	<p>Yescarta 0.4– 2 × 10⁸ cells dispersion for infusion</p>	<p>臨床的特性</p> <p>4.1 適応</p> <p>Yescarta は、一次治療の免疫化学療法に抵抗性、又は一次治療の免疫化学療法後 12 ヶ月以内に再発したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 及び高悪性度 B 細胞リンパ腫 (HGBL) の成人患者を適応とする。</p> <p>Yescarta は、二次治療以降の全身療法後の再発又は難治性 (r / r) DLBCL 及び原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PMBCL) の成人患者を適応とする。</p> <p>Yescarta は、三次治療以降の全身療法後の r/r 濾胞性リンパ腫 (FL) の成人患者を適応とする。</p> <p>4.2 用法用量及び投与方法</p> <p>Yescarta は、造血器腫瘍の治療経験を有し、Yescarta の投与及び投与を受けた患者の管理についてトレーニングを受けた医師が認定医療施設で投与する。投与する前に、サイトカイン放出症候群 (CRS) が生じた場合に備えて最低 1 回分のトシリズマブを確保し、救急設備を利用できるようにしておかなければならない。医療施設は前回の投与から 8 時間以内にトシリズマブを追加投与できるようにしておかなければならない。例外的に、欧州医薬品庁が制定している医薬品不足の目録により、トシリズマブの供給が不足している場合、トシリズマブの代わりに CRS を治療するための適切な代替手段を投与前に入手する必要がある。</p> <p><u>用法用量</u></p> <p>Yescarta は自家使用である。</p> <p>Yescarta は、1 回分の静注バッグ 1 バッグに CAR を発現した生細胞 2 × 10⁶ 個/体重 kg (範囲：1 × 10⁶ ~ 2 × 10⁶ 個/kg) を含み、100kg 以上の患者は 2 × 10⁸ 個を上限とする。</p> <p>Yescarta の製造が終了して出荷可能な状態にあることを確認してからリンパ球除去レジメンを開始しなければならない。</p> <p><i>前処置 (リンパ球除去化学療法)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> リンパ球除去化学療法レジメンに従ってシクロホスファミド 500mg/m² (静脈内) 及びフルダラビン 30mg/m² (静脈内) を投与する。推奨される投与日は Yescarta 投与の 5 日前、4 日前、及び 3 日前である。 <p><i>前投薬</i></p> <ul style="list-style-type: none"> infusion reaction の可能性を軽減するために、Yescarta 投与の約 1 時間前にパラセタモール 500~1000mg を経口投与し、ジフェンヒドラミン 12.5~25mg (又は同等の薬剤)

		<p>を静脈内投与又は経口投与の前投薬が推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身副腎皮質ステロイドは Yescarta の活性を妨げるおそれがあるため、予防使用は推奨されない。 <p><u>モニタリング</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与後 10 日間は、CRS、神経系事象、及びその他の毒性が疑われる徴候及び症状の有無を毎日モニタリングしなければならない。投与後 10 日間又は CRS 及び/又は神経系事象の徴候又は症状が最初に認められた時点で、医師は入院を考慮する。 投与後 10 日が経過した後は、医師の判断で患者のモニタリングを行う。 投与後少なくとも 4 週間は認定医療施設の近隣に滞在するよう患者は指導されなければならない。 <p><u>特別な集団</u></p> <p>ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、及び C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染患者</p> <p>活動性の HIV、HBV、又は HCV 感染患者の臨床経験は限られている。</p> <p><u>高齢者</u></p> <p>65 歳以上の患者に投与する場合、用量調節は不要である。</p> <p><u>小児</u></p> <p>18 歳未満の小児及び青少年における Yescarta の安全性及び有効性は現時点で確立されていない。データは得られていない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>Yescarta は、点滴静注により投与する。</p> <p>Yescarta に放射線照射してはならない。白血球除去フィルターは使用してはならない。</p> <p>投与前に、患者識別情報が Yescarta のバッグ及びカセットに記載された患者情報と一致することを確認する必要がある。</p> <p><u>投与</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 白血球除去フィルターは使用してはならない。 投与前及びモニタリング期間中はトシリズマブを確保し、救急設備を利用できるようにしておかなければならない。例外的に、欧州医薬品庁が制定している医薬品不足の目録により、トシリズマブの供給が不足している場合、トシリズマブの代わりに CRS を治療するための適切な代替手段を投与前に入手する必要がある。 Yescarta は自家使用専用である。患者識別情報が Yescarta のバッグに記載された患者情報と一致することを確認する必要がある。 チューブをプライミングし、自然落下又は蠕動ポンプで Yescarta バッグの内容物全量を 30 分以内に注入する。 <p>Yescarta の調製、投与、偶発的暴露の際の処置及び廃棄に関する詳細な指示については、6.6 項参照</p> <p style="text-align: right;">【出典：欧州添付文書 2024 年 2 月】</p>
--	--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本品の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりである。

妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（抜粋）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容	
米国添付文書 (2024年3月)	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data with YESCARTA use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with YESCARTA to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. It is not known if YESCARTA has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Therefore, YESCARTA is not recommended for women who are pregnant, and pregnancy after YESCARTA infusion should be discussed with the treating physician. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p>	<p>8. 特別な集団への投与</p> <p>8.1 妊婦</p> <p><u>リスクの概要</u></p> <p>妊婦の YESCARTA 使用に関するデータは得られていない。YESCARTA を妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼす可能性を評価するための動物での生殖・発生毒性試験は実施していない。YESCARTA が胎児に移行するかどうかは不明である。作用機序を考慮すると、導入細胞が胎盤を通過した場合、B 細胞性リンパ球減少症等の胎児毒性を引き起こすおそれがある。そのため、YESCARTA を妊婦に投与することは推奨されない。YESCARTA 投与後の妊娠については担当医と相談すること。</p> <p>米国の一般集団では、臨床妊娠症例における重大な先天性欠損及び流産が発生する推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%並びに 15%～20%である。</p>

	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of YESCARTA in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for YESCARTA and any potential adverse effects on the breastfed infant from YESCARTA or from the underlying maternal condition.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Pregnancy status of females with reproductive potential should be verified. Sexually active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with YESCARTA.</p> <p><u>Contraception</u> See the prescribing information for fludarabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with YESCARTA.</p> <p><u>Infertility</u> There are no data on the effect of YESCARTA on fertility.</p>	<p>8.2 授乳婦 <u>リスクの概要</u> YESCARTA のヒト母乳中への分泌、授乳中の乳児への影響、及び母乳産生への影響に関する情報はない。発育上及び健康上の授乳の利点について、YESCARTA に対する母親の臨床的ニーズ及び YESCARTA や母体の基礎疾患が乳児に及ぼすおそれのある悪影響と併せて考慮すること。</p> <p>8.3 生殖能を有する女性及び男性 <u>妊娠検査</u> 生殖能を有する女性については妊娠状態を確認すること。最近の性交経験及び生殖能を有する女性に対しては YESCARTA の投与開始前に妊娠検査を行うこと。</p> <p><u>避妊</u> リンパ球除去化学療法を受ける患者での有効な避妊の必要性に関しては、フルダラビン及びシクロホスファミドの添付文書を参照すること。YESCARTA 投与後の避妊期間については、推奨期間を示すのに十分な曝露データが得られていない。</p> <p><u>不妊症</u> YESCARTA が妊孕性に及ぼす影響に関するデータはない。</p>
<p>欧州の添付文書 (2024年2月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/</u> <u>Contraception in males and females</u> The pregnancy status of women of child bearing potential must be verified before starting Yescarta treatment. See the prescribing information for lymphodepleting chemotherapy for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with Yescarta.</p>	<p>4 臨床的特性 4.6 生殖能力、妊娠及び授乳 <u>妊娠する可能性のある女性/男女の避妊</u> 妊娠する可能性のある女性については、YESCARTA の投与開始前に妊娠の有無を確認しなければならない。</p> <p>リンパ球除去化学療法歴を有する患者の有効な避妊の必要性に関しては、リンパ球除去化学療法薬の処方情報を参照すること。 YESCARTA 投与後の避妊期間については、推奨期間を示すのに十分な曝露データが得られていない。</p>

	<p><u>Pregnancy</u> There are no available data with Yescarta use in pregnant women. No reproductive and developmental toxicity animal studies have been conducted with Yescarta to assess whether it can cause foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3). It is not known if Yescarta has the potential to be transferred to the foetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause foetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Therefore, Yescarta is not recommended for women who are pregnant, or for women of childbearing potential not using contraception. Pregnant women must be advised on the potential risks to the foetus. Pregnancy after Yescarta therapy must be discussed with the treating physician. Assessment of immunoglobulin levels and B-cells in newborns of mothers treated with Yescarta must be considered.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether Yescarta is excreted in human milk or transferred to the breast-feeding child. A risk to the breast-fed infant cannot be excluded. Breast-feeding women must be advised of the potential risk to the breast-fed child. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Yescarta therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> No clinical data on the effect of Yescarta on fertility are available. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.</p>	<p><u>妊娠</u> 妊婦の YESCARTA 使用に関するデータは得られていない。YESCARTA について、妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼす可能性を評価するための動物での生殖・発生毒性試験を実施していない。</p> <p>YESCARTA が胎児に移行するかどうかは不明である。作用機序を考慮すると、導入細胞が胎盤を通過した場合、B 細胞性リンパ球減少症等の胎児毒性を引き起こすおそれがある。そのため、妊婦や妊娠する可能性があるが避妊を行っていない女性には YESCARTA は推奨されない。妊婦は胎児に対する潜在的リスクについて説明を受けなければならない。YESCARTA による治療後の妊娠については担当医と相談しなければならない。</p> <p>YESCARTA の投与を受けた母親から生まれた子については免疫グロブリン値及び B 細胞の評価を考慮しなければならない。</p> <p><u>授乳</u> YESCARTA がヒト乳汁や乳児に移行するかどうかは不明である。母乳栄養児へのリスクは排除できない。授乳婦に対しては、乳児に対する潜在的リスクについて説明を受けなければならない。授乳を中止するか、又は Yescarta 療法を中止/棄権するかは、小児に対する授乳の有益性及び女性に対する治療の有益性を考慮して決定されなければならない。</p> <p><u>生殖能力</u> YESCARTA が生殖能力に及ぼす影響について臨床データは得られていない。動物試験では雌雄の生殖能力に及ぼす影響を評価していない。</p>
--	---	---

<p>オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2023年11月)</p>	<p style="text-align: center;">Category C</p> <p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>
---	--

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本品の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりである。

<p>妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（抜粋）</p> <p>(3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容	
<p>米国添付文書 (2024年3月)</p>	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of YESCARTA have not been established in pediatric patients.</p>	<p>8. 特別な集団への投与 8.4 小児における使用 小児患者に対する YESCARTA の安全性及び有効性は確立していない。</p>
<p>欧州の添付文書 (2024年2月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Yescarta in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.</p>	<p>4. 臨床的特性 4.2 用法・用量</p> <p><u>特別な集団</u> <i>小児</i> 18歳未満の小児及び青少年における YESCARTA の安全性及び有効性は現時点で確立されていない。データは得られていない。</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

適正使用推進のために作成されている資料

医療従事者向け資料：「イエスカルタ 適正使用ガイド」

患者向け資料：「イエスカルタによる治療をうける患者さんご家族へ」

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/>

本 IF は、日本病院薬剤師会の「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018 (2019 年更新版)」を参考に、独自に作成した。本品では IF の作成にあたり、上記記載要領 (2019 年更新版) から以下の項目変更を行った。

章	本 IF	IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)
III	構成細胞に関する項目	有効成分に関する項目
III-2	構成細胞の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
III-3	構成細胞の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
IV	製品に関する項目	製剤に関する項目
IV-1	(2) 製品の <u>外観及び性状</u>	(2) 製剤の <u>外観及び性状</u>
	(4) 製品の <u>物性</u>	(4) 製剤の <u>物性</u>
IV-2	製品の組成	製剤の組成
	(1) <u>構成細胞</u> の <u>含量及び副成分</u>	1) 有効成分 (活性成分) の <u>含量及び添加剤</u>
IV-6	製品の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
IV-7	調製法及び融解後の安定性	調製法及び溶解後の安定性
V-1	効能、 <u>効果又は性能</u>	効能又は効果
V-2	効能、 <u>効果又は性能</u> に関連する <u>使用上の注意</u>	効能又は効果に関連する注意
V-3	用法及び用量又は <u>使用方法</u>	用法及び用量
	(1) 用法及び用量又は <u>使用方法</u> の解説	(1) 用法及び用量の解説
	(2) 用法及び用量又は <u>使用方法</u> の <u>設定経緯・根拠</u>	(2) 用法及び用量の <u>設定経緯・根拠</u>
V-4	用法及び用量又は <u>使用方法</u> に関連する <u>使用上の注意</u>	用法及び用量に関連する注意
VI-2	薬理作用	薬理作用
	(1) <u>原理・メカニズム</u>	(1) 作用部位・作用機序
	(2) <u>効能、効果又は性能</u> を裏付ける試験成績	(2) 薬効を裏付ける試験成績
VII.	体内動態に関する項目	薬物動態に関する項目
VII-2	速度論的パラメータ	薬物速度論的パラメータ
VIII-2	禁忌・ <u>禁止内容</u> とその理由	禁忌内容とその理由
VIII-3	効能、 <u>効果又は性能</u> に関連する <u>使用上の注意</u> とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII-4	用法及び用量又は <u>使用方法</u> に関連する <u>使用上の注意</u> とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII-5	使用注意内容とその理由	重要な基本的注意内容とその理由
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び <u>処置方法</u>	特定の背景を有する患者に関する注意
		(1) 合併症・既往歴等のある患者
		(2) 腎機能障害患者
		(3) 肝機能障害患者
		(4) 生殖能を有する患者
		(5) 妊婦
		(6) 授乳婦
		(7) 小児等
	(8) 高齢者	

章	本 IF	IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)
VIII-8	<u>不具合・副作用</u>	副作用
	(1) 重大な <u>不具合・副作用</u> と初期症状	(1) 重大な副作用と初期症状
	(2) その他の <u>不具合・副作用</u>	(2) その他の副作用
VIII-9	<u>高齢者への適応</u>	臨床検査結果に及ぼす影響
VIII-10	<u>臨床検査結果に及ぼす影響</u>	過量投与
VIII-11	<u>妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用</u>	適用上の注意
VIII-12	<u>過剰使用</u>	その他の注意
		(1) 臨床使用に基づく情報
		(2) 非臨床試験に基づく情報
VIII-13	<u>その他の注意</u>	(項目設定なし)
X-9	<u>効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容</u>	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ギリアド・サイエンシズ株式会社

YES24EP1091IF
2024年3月改訂