

イエスカルタ[®] 適正使用ガイド

監修

北海道大学病院 血液内科 教授

豊嶋 崇徳 先生

薬価基準収載

ヒト体細胞加工製品



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

再使用禁止

【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）

【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。

【承認条件及び期限】

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。

イエスカルタ[®]はKite Pharma, Inc.の登録商標です。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

提携



適正使用のお願い

イエスカルタ(一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル)(以下、本品)は、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ヒト体細胞加工製品です。本品は、B細胞悪性腫瘍に発現するCD19を認識すると増殖、活性化され、標的細胞を攻撃することにより、B細胞性腫瘍に対する抗腫瘍効果を示すと考えられます。

本品は、海外第I/II相試験(ZUMA-1試験)、ZUMA-1試験のブリッジング試験である国内第II相試験(J201試験)及び海外第III相試験(ZUMA-7試験)に基づき、以下の「効能、効果又は性能」にて製造販売承認を取得しました。

<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。

本冊子は、本品の適正使用推進のため、対象患者の選択、治療期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について紹介しています。診療の場において、本品による治療の参考としてご活用いただければ幸いです。

本品のご使用にあたっては、患者又はその家族に、本品の効果、副作用及びその対策等、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。最新の電子添文、製造販売業者が提供するマニュアル等と併せて本冊子を熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しておりますガイドライン等につきましては、最新の情報をご確認くださいようお願いいたします。

加えて、最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知等もご確認ください。最適使用推進ガイドライン及び留意事項通知等の最新情報に関しましては、厚生労働省保険局又は医薬・生活衛生局の通知をご確認ください。
(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html>)

本冊子で引用した臨床試験

●海外第I/II相試験(ZUMA-1試験)

再発又は難治性のびまん性大細胞型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)患者を対象とした多施設共同非盲検非対照第I/II相試験(コホート1及び2：24ヵ月カットオフデータ使用、コホート4：12ヵ月カットオフデータ使用)

※本冊子では第I相並びに第II相のコホート1及び2の併合と第II相のコホート4の結果を引用した。

●国内第II相試験(J201試験)

再発又は難治性のDLBCL、PMBCL、tFL、高悪性度B細胞リンパ腫(high grade B-cell lymphoma：HGBL)日本人患者を対象とした多施設共同非盲検非対照第II相試験(3ヵ月カットオフデータ使用)

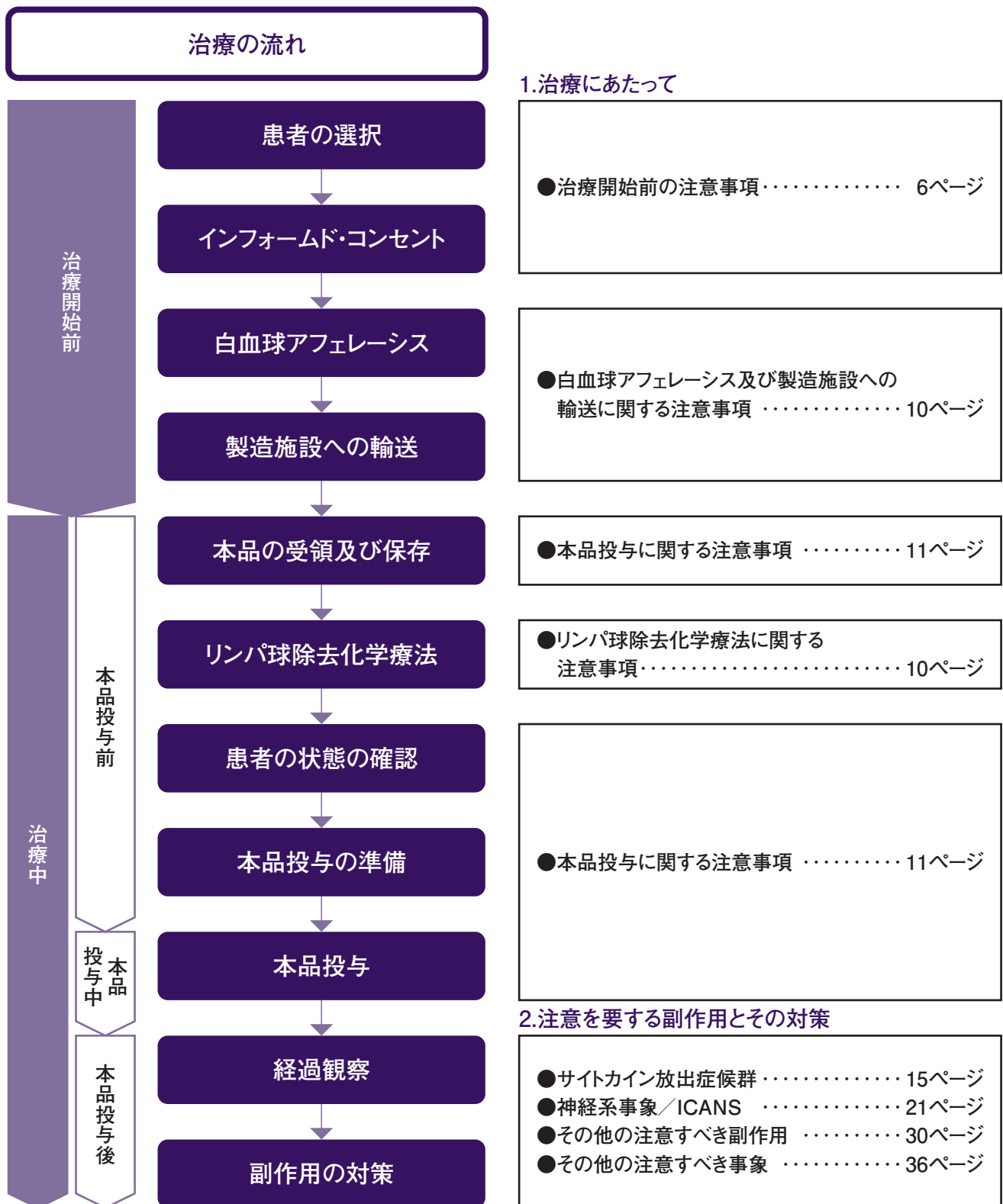
●海外第III相試験(ZUMA-7試験)

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に、本品と標準治療(救援化学療法及び奏効例への自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)を比較した多施設共同非盲検無作為化第III相試験(24ヵ月カットオフデータ使用)

- ・ZUMA-1試験(コホート1及び2)並びにJ201試験での有害事象名はMedDRA version 21.0の基本語を用いた。
- ・ZUMA-1試験(コホート4)の有害事象名はMedDRA version 22.0の基本語を用いた。
- ・ZUMA-7試験での有害事象名はMedDRA version 23.1の基本語を用いた。

適正使用のためのフローチャート	4
原理・メカニズム	5
1. 治療にあたって	
◆ 治療開始前の注意事項	6
・適切な患者選択	6
・患者又はその家族への説明と同意の取得	8
◆ 白血球アフェレーシス及び製造施設への輸送に関する注意事項	10
◆ リンパ球除去化学療法に関する注意事項	10
◆ 本品投与に関する注意事項	11
・本品の受領及び保存	11
・本品投与前の主な注意事項	11
・静注用バッグの融解	11
・本品の投与	12
・本品投与時の主な注意事項	12
・本品投与後の主な注意事項	12
2. 注意を要する副作用とその対策	
◆ 「サイトカイン放出症候群」及び「神経系事象／ICANS」の特徴	14
◆ サイトカイン放出症候群	15
◆ 神経系事象／ICANS	21
◆ ZUMA-1 試験第Ⅱ相の安全性管理コホート4の概要	28
◆ その他の注意すべき副作用	30
・感染症／低ガンマグロブリン血症／血球減少	30
・Infusion reaction	34
・腫瘍崩壊症候群	35
◆ その他の注意すべき事象	36
・二次性悪性腫瘍	36
3. 参考資料	
◆ 臨床試験における選択基準及び除外基準	38
◆ 臨床試験における併用禁止薬及び併用禁止療法	44
◆ 臨床試験におけるリンパ球除去化学療法	45
◆ ZUMA-7試験でのブリッジング療法	45
◆ 臨床試験における主な検査スケジュール	46
◆ 臨床試験における本品の製造成功率及び製造期間	52
◆ 臨床試験における安全性解析対象集団	53

適正使用のためのフローチャート



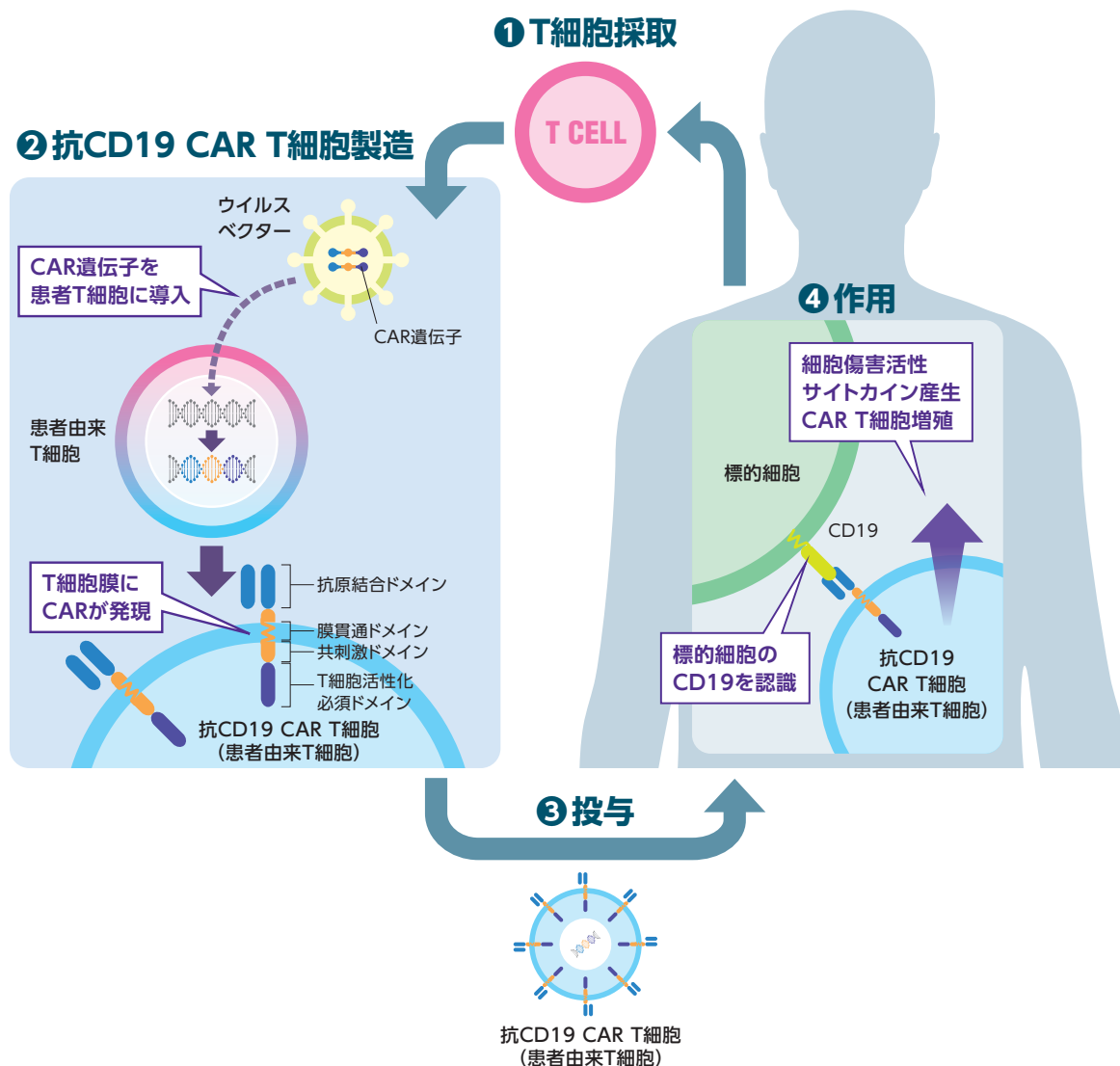
原理・メカニズム

●作用機序

イエスカルタは、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細胞から構成されます。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します。

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ます。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、死滅させます。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します^{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³⁾、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ます。



1) Kochenderfer JN, et al.: J Immunother 32 (7), 689-702, 2009

2) Restifo NP, et al.: Nat Rev Immunol 12 (4), 269-281, 2012

3) Blanc V, et al.: Clin Cancer Res 17 (20), 6448-6458, 2011

1. 治療にあたって

◆ 治療開始前の注意事項

- ・ 本品の投与は、製造販売業者による認定を受けた施設にて、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・経験を有し、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行ってください。
- ・ 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されています。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的必要性を十分に検討してください。

適切な患者選択

● 投与対象の患者

対象患者	注意点
以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 ^a ： 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細胞リンパ腫の患者	・ 以下の患者が対象です。 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 ・ 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、電子添文の【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ってください。

a: 組織型はWHO分類(改訂版第4版[2016])に基づく。

参考：WHO分類(改訂版第4版[2016])の「Large B-cell lymphomas」の一覧をP.7に掲載しています。

臨床試験における選択基準及び除外基準については、P.38「3.参考資料」をご参照ください。

● 投与禁忌の患者

対象患者	注意点
本品の成分 ^a に対し過敏症の既往歴のある患者	投与しないでください。
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	投与しないでください。

a: 本品はジメチルスルホキシド(5%)、ヒト血清アルブミン(2.5%)を含みます。本品の製造過程でゲンタマイシンを使用しています。

● 慎重に投与すべき患者

対象患者	注意点
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ります。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感染の有無を確認してください。
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ります。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してください。

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の注意事項については、P.30「2.注意を要する副作用とその対策」をご参照ください。

●留意すべき患者

対象患者	注意点
高齢者	一般に生理機能が低下していますので、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	原則として投与しないでください。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してください。
授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性は確立していません。18歳未満の製造は受け付けていません。

●相互作用（併用注意）

対象品	注意点
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)	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ります ^a 。本品投与後、免疫機能が回復するまでは、生ワクチンを用いた予防接種は推奨されません ^b 。

a: ZUMA-1試験及びJ201試験では、リンパ球除去化学療法開始予定前の6週間以内の生ワクチン接種患者を除外基準に設定していました。

b: 米国添付文書 (<https://www.fda.gov/media/108377/download>)

※可能な範囲で患者の腫瘍細胞のCD19抗原検査を実施し、CD19抗原発現の有無をご確認ください。

【参考】WHO分類(改訂版第4版「2016」)の「Large B-cell lymphomas」の一覧¹⁾

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

日本語の分類名:日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版から引用しました。

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. World Health Organization Classification of Tumours. 2017.

1. 治療にあたって

患者又はその家族への説明と同意の取得

- 治療前に必ず、患者又はその家族に疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項、規格を満たさない等の理由で本品が提供できない可能性について、文書をもって説明し、同意を得てから治療を開始してください。製造販売業者にて患者又はその家族への説明文書と同意書を作成しています。患者又はその家族から同意を得る際には必要に応じて利用してください。
- 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、同意を得てください。
- 妊娠する可能性のある女性には、リンパ球除去化学療法終了後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導してください。
- 授乳中の女性には、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指導してください。
- 本品の投与後は、次頁の患者向け資材に添付しております「イエスカルタ連絡カード」を常時携帯するようご説明ください。

患者向け資料

本品による治療と発現するおそれがある副作用（サイトカイン放出症候群、神経系事象等）等についてまとめた患者向け資料を作成していますので、ご利用ください。

治療開始に先立ち、患者又はその家族に治療上のリスク及び注意事項について十分に説明してください。



イエスカルタ連絡カード（患者向け資料の巻末に付属）

本品投与後に、サイトカイン放出症候群、神経系事象、重篤な感染症を疑う臨床症状があらわれた場合等に十分な対応ができるよう、「イエスカルタ連絡カード」に医療機関の緊急時連絡先をご記入の上、患者又はその家族にご案内ください。

イエスカルタ連絡カード

- このカードは**常時携帯**してください。
- イエスカルタによる治療を受けたことを受診する医療機関に必ず伝えてください。

このような症状がでたら
すぐに裏面に記載の医療機関に連絡をしてください。

- 発熱（38℃以上）
- めまいや立ちくらみがある
- 息が苦しくなる
- ひどい吐き気や下痢がある
- 寒気がして、体が震える
- 脈が速い、脈がとぶ
- 意識がぼんやりする
- 動くのにひどく疲れる

私の名前 _____

連絡先 (電話番号) _____

家族の連絡先

名前: _____ (続柄: _____)

電話番号: _____

医療関係者の方へ

この患者さんは、下記の医療機関で、CD19を標的とするがん免疫療法として、遺伝子改変T細胞であるイエスカルタの投与を受けて経過観察中です。
イエスカルタ投与後の経過観察期間中は、**サイトカイン放出症候群、神経系事象、重篤な感染症**などが引き起こされる可能性があります。
治療を行う前に、詳細が必要な場合は、下記の医療機関に連絡してください。

イエスカルタ投与日: _____ 年 _____ 月 _____ 日

イエスカルタを投与した医療施設

医療機関名: _____

電 話: _____

診 療 科: _____

担 当 医: _____

CO番号又は Kite Patient ID*: _____

*イエスカルタを投与した患者さんに付与される識別番号です。

イエスカルタ治療後のフォローアップ施設

医療機関名: _____

電 話: _____

診 療 科: _____

担 当 医: _____

ギリアド・サイエンシズ株式会社

有害事象の発生が疑われるときは、下記お問い合わせ先へCO番号又は Kite Patient ID*と共にご連絡いただき、有害事象の報告にご協力ください。
TEL: 0120-506-295 受付時間: 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)

1. 治療にあたって

◆ 白血球アフェレーシス及び製造施設への輸送に関する注意事項

- 本品は、患者自身のT細胞を原材料として製造されるため、まずは医療機関での白血球アフェレーシスが必要となります。
- 医療機関で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と輸送します。
- 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を参照してください。

臨床試験における本品の製造成功率及び製造期間については、P.52「3.参考資料」をご参照ください。

◆ リンパ球除去化学療法に関する注意事項

- リンパ球除去化学療法では、CAR T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ます。
- 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ってください。
 - ・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
 - ・フルダラビンリン酸エステル30mg/m²を1日1回3日間点滴静注なお、患者の状態により適宜減量してください。

【参考】

ZUMA-1試験、J201試験、及びZUMA-7試験では、リンパ球数が100/μL以上であることを確認の上、本品投与の5日前、4日前、3日前の3日間にリンパ球除去化学療法を実施していました。また、本品の投与の延期が2週間を超えた場合は、リンパ球除去化学療法の再実施を検討することにしていました。

臨床試験におけるリンパ球除去化学療法については、P.45「3.参考資料」をご参照ください。

◆ 本品投与に関する注意事項

本品の受領及び保存

- 本品を受領する際は、静注用バッグを収納しているアルミカセット及び静注用バッグに貼付されているラベルの患者情報に間違いが無いことを確認し、本品が投与する患者本人用であることを必ず確認してください。
- 本品は凍結した状態で受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存してください。

本品投与前の主な注意事項

本品の投与は、製造販売業者による説明を受けた医師が実施してください。本品投与前に、以下の項目を確認し、適切に対応してください。

患者の状態の確認	対応
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	いずれの場合も回復するまで本品の投与を延期してください。活動性の感染症が認められる場合は、感染症の治療を優先してください。
活動性の感染症が認められた場合	
ラベルの確認	
静注用バッグを収納しているアルミカセット及び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してください。	
前投与の実施及び注意	
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ってください。	
投与前の準備	
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ください ^a 。	
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をしてください。	

a: 本品はジメチルスルホキシド（5%）、ヒト血清アルブミン（2.5%）を含みます。本品の製造過程でゲンタマイシンを使用しています。

静注用バッグの融解

- 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してください。融解後は速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出してください。融解後は再凍結を行わないでください。
- 滅菌された袋に本品静注用バッグを入れる等、各医療機関の手順に従って融解操作を実施してください。
- 本品静注用バッグに損傷や漏れが認められた場合、本品を投与しないでください。
- 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してください。
- 本品融解後に細胞を遠心分離し、別の液に再懸濁するなどの細胞洗浄は実施しないでください。
- 本品への放射線照射は行わないでください。
- 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してください。

1. 治療にあたって

本品の投与

【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)

通常、成人には抗CD19 CAR T細胞として 2.0×10^6 個/kg(体重)を目安に(体重100kg以上の患者の最大投与量は 2×10^8 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。

本品投与時の主な注意事項

- 静注用バッグの内容物をすべて投与してください。
- 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してください。
- 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してください。
- 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してください。
- 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してください。

本品投与後の主な注意事項

- 本品投与後少なくとも7日間は医療機関において「サイトカイン放出症候群」及び「神経系事象」の徴候と症状を慎重に観察し、投与後少なくとも4週間は患者の状態を十分に観察してください。
- 本品の投与後にサイトカイン放出症候群を疑う臨床症状(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(HLH)等)があらわれた場合には、速やかに医療機関(医師・看護師・薬剤師等)に連絡するよう患者及びその家族に指導してください。

サイトカイン放出症候群についてはP.15「2.注意を要する副作用とその対策」をご参照ください。

- 本品の投与後に神経系事象を疑う臨床症状(脳症、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、精神状態変化等)があらわれた場合には、速やかに医療機関(医師・看護師・薬剤師等)に連絡するよう患者及びその家族に指導してください。
- 本品の投与後に意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、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指導してください。なお、米国添付文書¹⁾においては、本品投与後少なくとも8週間は前述の操作に従事しないように患者に指導することが推奨されています。

神経系事象についてはP.21「2.注意を要する副作用とその対策」をご参照ください。

- 本品による治療を受けた患者には、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してください。
- 妊娠する可能性のある女性には、リンパ球除去化学療法終了後6か月間²⁾は適切な避妊を行うよう指導してください。
- 授乳中の女性には、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指導してください。

1) 米国添付文書 (<https://www.fda.gov/media/108377/download>)

2) リンパ球除去化学療法に用いるシクロホスファミド及びフルダラビンの遺伝毒性の危険性に基づいて設定しています。



2. 注意を要する副作用とその対策

◆「サイトカイン放出症候群」及び「神経系事象／ICANS*」の特徴

サイトカイン放出症候群

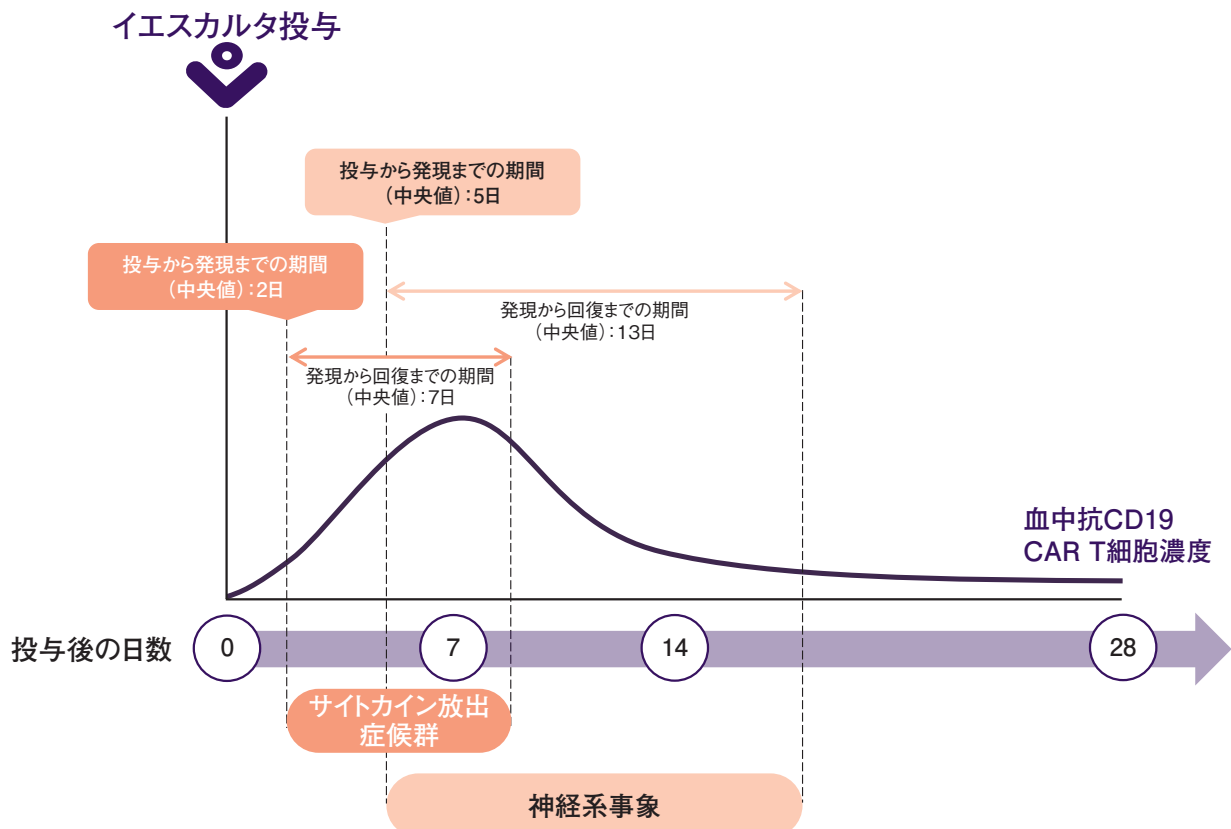
- 臨床試験では本品の投与を受けた患者に高頻度でサイトカイン放出症候群（CRS）が発現しており、死亡に至った例が報告されています。
- CAR T細胞は、患者体内のCD19発現細胞を認識し、標的細胞に対して細胞傷害作用を発揮するとともに、増殖、活性化し、サイトカインを放出します。それに伴って他の免疫細胞も活性化され、さらにサイトカインが放出されます。CRSはこれらの過剰な免疫反応によって放出されたサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応です。
- CRSの臨床症状として、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、HLH等があります。

神経系事象／ICANS

- 臨床試験では本品投与後に、神経系事象／ICANS（以下、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ます。
- 神経系事象の発現メカニズムは現時点で明らかにされていません。
- 神経系事象の臨床症状として、脳症、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、脊髄炎等があります。

*ICANS：CAR T細胞療法を始めとする特定の種類の免疫療法によって発現する可能性のある神経系事象は、Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群)という名称で呼ばれることもあります。

サイトカイン放出症候群及び神経系事象の発現時期及び回復時期（イメージ）



ZUMA-1試験の結果より作成

臨床試験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時期及び回復時期の詳細は、P.18及びP.24をご参照ください。

◆ サイトカイン放出症候群

留意点

- CRSの緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておいてください。
- 本品投与後は重度あるいは生命を脅かすCRSがあらわれることがあるので、その徴候又は症状（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、HLH等）の観察を十分に行ってください。
- CRSの発症が契機になっていると考えられる重症度グレード5のHLHが、ZUMA-1試験及び海外製造販売後において認められているため、本品の投与に際してはCRSとともにHLHの発現に注意してください。

対処法¹⁾

- 発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒等の異常が認められた場合には、次頁のサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、患者の状態に応じた対処法とともに、トシリズマブ（遺伝子組換え）又はトシリズマブ（遺伝子組換え）と副腎皮質ステロイドの投与を行ってください。
- CRSの診断では、感染症を含む全身性炎症反応などの他の原因を除外することが必要です。発熱性好中球減少症の場合は、感染症の有無を評価し、広域抗生物質、輸液等の必要性に応じた支持療法を実施してください。
- CRSは臓器不全（肝臓、腎臓、心臓、肺等）に関連することが知られており、もともと有していた病態の悪化があらわれることもあります。重度の心不全の患者には、緊急治療の基準に従い心エコー等の検査を実施してください。
- HLH/マクロファージ活性化症候群（MAS）は、CRSと同様の症状を呈するため、重度又は治療に反応しないCRSの患者にはHLH/MASの評価を考慮してください。
- HLH発現時は原疾患の治療に加えて、病状に応じてステロイド剤、免疫抑制剤、及び化学療法剤等の投与を検討してください^{2), 3)}。
- グレード2以上のCRS（例：輸液に反応しない低血圧症、酸素補給を必要とする低酸素症）を発現した患者は、連続的に心電図テレメトリー及びパルスオキシメトリーによりモニタリングを行う必要があります。
- 重度のCRS患者では、心機能を評価するために心エコー検査を実施することを考慮し、重篤又は生命を脅かすCRSについては、集中治療による支持療法を考慮してください。
- CRSの重症度別管理方法の詳細は、次頁のサイトカイン放出症候群管理アルゴリズムをご参照ください。

1) YESCARTA HCP educational guideから一部抜粋 (<https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/1292/Document>)

2) Trottestam H, Horne A, Aricó M, et.al. Blood. 2011; 118: 4577-4584.

3) Bergsten E, Horne A, Aricó M, et.al. Blood. 2017; 130: 2728-2738.

2. 注意を要する副作用とその対策

サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム

本アルゴリズムはZUMA-1試験第Ⅱ相の安全性管理コホート4に基づいて設定しています。

コホート4については、P.28をご参照ください。

グレード ^a	対処法	トシリズマブ ^b	副腎皮質ステロイド ^b
グレード1	<ul style="list-style-type: none"> 施設の標準治療による対症療法を行う。 神経状態を注意深くモニタリングする。 	<ul style="list-style-type: none"> 24時間後に改善しない場合、グレード2と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> 3日後に改善しない場合、デキサメタゾン10mgを1回静脈内投与する。
グレード2	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 低血圧に対し、補液（等張液0.5～1.0L）を行い、補液に反応しない場合には、昇圧剤の投与を行う。 必要に応じて酸素投与を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 8mg/kg（最大800mg/body）を1時間かけて静脈内投与する。 静脈内補液や酸素補充の増量に反応しない場合、必要に応じて8時間ごとに反復投与する。 投与回数は、24時間で最大3回までとする。ただし、サイトカイン放出症候群の徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、最大4回まで投与する。 改善した場合、上記のグレード1と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン10mgを1日1回静脈内投与する。 改善した場合、グレード1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合、グレード3と同様に管理する。 		
グレード3	<ul style="list-style-type: none"> 管理治療室又はICUでの管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> グレード2と同様に管理する。 改善した場合、上記の相当のグレードと同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン10mgを1日3回静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当のグレードと同様に管理し、グレード1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合、グレード4と同様に管理する。 		
グレード4	<ul style="list-style-type: none"> グレード3と同様に管理する。 人工呼吸及び/又は腎代替療法を要する場合がある。 	<ul style="list-style-type: none"> グレード2と同様に管理する。 改善した場合、上記の相当のグレードと同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾロン1000mgを1日1回3日間静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当のグレードと同様に管理し、グレード1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合、メチルプレドニゾロン1000mg1日2～3回静脈内投与、又は別の治療^cを検討する。 		

a: Lee DW, et al.: Blood. 124 (2), 188-195, 2014

b: 本邦承認外の情報が一部含まれますので、使用に際しては電子添文等をご参照ください。

c: 免疫グロブリン静注療法、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン等（これらに限定せず）の治療の開始を考慮してください。

サイトカイン放出症候群のグレード分類規準 (Leeらによる分類)

グレード ^a	症状
グレード1	・ 対症療法のみを要する症状 (例：発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感)
グレード2	・ 中程度の介入を要する症状 ・ 吸入酸素濃度40%未満の酸素要求量、又は補液もしくは低用量の単一の昇圧剤に反応する低血圧 ・ グレード2の臓器毒性 ^b
グレード3	・ 積極的な介入を要する症状 ・ 吸入酸素濃度40%以上の酸素要求量、又は高用量 ^c もしくは複数の昇圧剤を要する低血圧 ・ グレード3の臓器毒性もしくはグレード4の高トランスアミナーゼ血症 ^b
グレード4	・ 生命を脅かす症状 ・ 人工呼吸又は持続的静脈血液透析 (CVVHD) を要する ・ グレード4の臓器毒性 (高トランスアミナーゼ血症は除く) ^b

a: Lee DW, et al.: Blood. 124 (2), 188-195, 2014

b: 有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver. 4.03に基づく重症度。

c: 高用量昇圧剤の用量は次表に示す。

高用量の昇圧剤の定義

昇圧剤	用量 ^a
ノルアドレナリン単剤療法	20 μ g/min以上
ドパミン単剤療法	10 μ g/kg/min以上
フェニレフリン単剤療法	200 μ g/min以上
アドレナリン単剤療法	10 μ g/min以上
バソプレシンを投与している場合	バソプレシン+ノルアドレナリン換算量10 μ g/min以上 ^b
昇圧剤併用時 (バソプレシン以外)	ノルアドレナリン換算量20 μ g/min以上 ^b

a: いずれも3時間以上の投与を要する。

b: VASST Trialの昇圧剤換算式：ノルアドレナリン換算量：(ノルアドレナリン [μ g/min]) + (ドパミン [μ g/kg/min] \div 2) + (アドレナリン [μ g/min]) + (フェニレフリン [μ g/min] \div 10)

2. 注意を要する副作用とその対策

サイトカイン放出症候群の発現状況

ZUMA-1試験、J201試験、ZUMA-7試験

試験	サイトカイン放出症候群を発現した被験者数 (%)					
	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
ZUMA-1試験:第I相+第II相コホート1及び2 (N=108)	100 (93)	41 (38)	47 (44)	7 (6)	4 (4)	1 (1) ^a
J201試験 (N=16)	13 (81)	8 (50)	4 (25)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
ZUMA-7試験 (N=170)	157 (92)	70 (41)	76 (45)	8 (5)	3 (2)	0 (0)

a: HLH

サイトカイン放出症候群が発現するまでの期間及び回復までの期間

ZUMA-1試験、J201試験、ZUMA-7試験

	ZUMA-1試験 (N=108)	J201試験 (N=16)	ZUMA-7試験 (N=170)
発現するまでの期間			
サイトカイン放出症候群を発現した被験者数	100	13	157
平均値 (標準偏差) (日)	2.8 (1.84)	4.6 (3.45)	3.8 (2.2)
中央値 (日)	2.0	2.0	3.0
範囲 (日)	1~12	1~11	1~10
発現から回復までの期間			
サイトカイン放出症候群を発現後、回復した被験者数	98 ^a	12 ^b	157
平均値 (標準偏差) (日)	8.6 (6.68)	—	8.3 (5.3)
中央値 (日)	7.0 ^c	16.5	7.0
範囲 (日)	2~29 ^c	—	2~43

a: 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。

b: 死亡時点で未回復の1例を除く。原疾患の進行で死亡。

c: 58日間持続した1例の外れ値を除く。

サイトカイン放出症候群の主な症状

ZUMA-1試験及びJ201試験

10%以上の被験者に発現したサイトカイン放出症候群の症状 (被験者数)

基本語	ZUMA-1試験 (N=108)		J201試験 (N=16)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
サイトカイン放出症候群 ^a	100 (93)	12 (11)	13 (81)	1 (6)
発熱	83 (77)	12 (11)	13 (81)	2 (13)
低血圧	44 (41)	10 (9)	2 (13)	1 (6)
頻脈	24 (22)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
低酸素症	23 (21)	9 (8)	2 (13)	1 (6)
悪寒	20 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	3 (3)	1 (1)	3 (19)	2 (13)

a: 個々の具体的な症状 (発熱、低血圧、頻脈など) から、治験担当医師がサイトカイン放出症候群と判断した被験者数を表す。

社内資料: 臨床的安全性の概要 (2021年1月22日承認、CTD2.7.4)
社内資料: 臨床的安全性の概要 (2022年12月20日承認、CTD2.7.4)

■ZUMA-7試験

10%以上の被験者に発現したサイトカイン放出症候群の症状(被験者数)

基本語	N=170	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
サイトカイン放出症候群 ^a	157(92)	11(6)
発熱	155(91)	14(8)
低血圧	68(40)	18(11)
悪寒	38(22)	0(0)
洞性頻脈	49(29)	3(2)
頭痛	32(19)	2(1)
低酸素症	31(18)	13(8)
疲労	21(12)	4(2)
悪心	17(10)	2(1)

a: 個々の具体的な症状(発熱、低血圧、頻脈など)から、治験担当医師がサイトカイン放出症候群と判断した被験者数を表す。

■サイトカイン放出症候群に対するトシリズマブ及びステロイドの投与

■ZUMA-1試験

N=108	n(%)
サイトカイン放出症候群を発現した被験者数	100
トシリズマブを投与した被験者数	21(21)
副腎皮質ステロイドを投与した被験者数	9(9)

割合はサイトカイン放出症候群を発現した被験者数に基づき算出。

■J201試験

N=16	n(%)
サイトカイン放出症候群を発現した被験者数	13
トシリズマブを投与した被験者数	11(85)
1回	5(39)
2回	2(15)
3回	3(23)
4回以上	1(8)
副腎皮質ステロイドを投与した被験者数	9(69)

割合はサイトカイン放出症候群を発現した被験者数に基づき算出。

■ZUMA-7試験

N=170	n(%)
サイトカイン放出症候群を発現した被験者数	157
トシリズマブを投与した被験者数	111(71)
1回	38(24)
2回	27(17)
3回	21(13)
4回	15(10)
5回以上	10(6)
副腎皮質ステロイドを投与した被験者数	40(25)

割合はサイトカイン放出症候群を発現した被験者数に基づき算出。

社内資料: 臨床的安全性の概要(2021年1月22日承認、CTD2.7.4)
社内資料: 臨床的安全性の概要(2022年12月20日承認、CTD2.7.4)

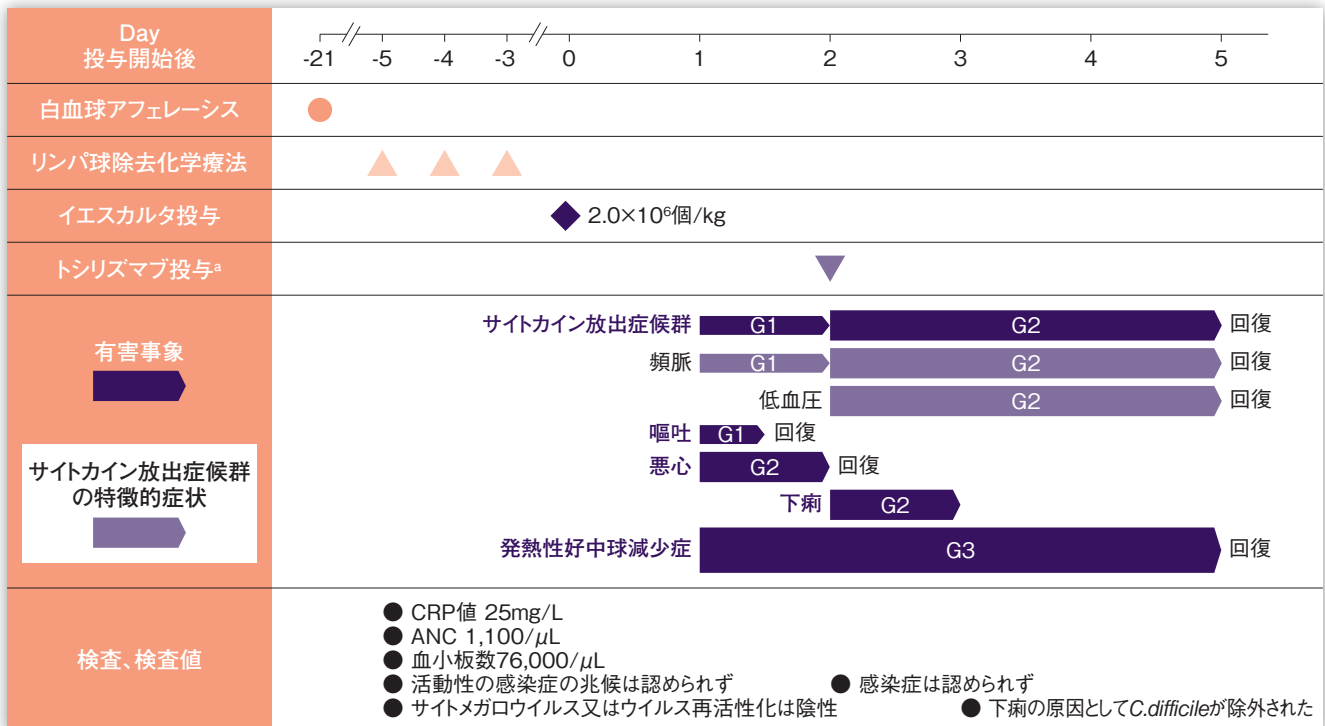
2. 注意を要する副作用とその対策

症例紹介

■ ZUMA-1試験：症例①

患者背景			
原疾患	再発ステージ4のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫		
年齢	60歳代	体重	80.7kg
性別	男性	ECOG PS	1
人種	白人	IPIスコア	3
治療歴	過去の治療：DA-EPOCH-R、R-GemOx 同種幹細胞移植歴：なし 二次治療レジメン以降の治療法に対する反応：無効 直前の治療に対する最良効果：進行	関連のある病歴	試験登録前：帯状疱疹（再活性化なし）、貧血 試験登録後：発熱、体重減少等のB症状

DA-EPOCH-R：用量調整エトポシド+ブレドニゾロン+ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキソルピシン+リツキシマブ、R-GemOx：リツキシマブ+ゲムシタピン+オキサリプラチン（適応外）、ECOG：米国東海岸癌臨床試験グループ、PS：パフォーマンス ステータス、IPI：国際予後指標



◆ イェスカルタ ● 白血球アフェレーシス ▲ 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、フルダラビンリン酸エステル：30mg/m²/日
▼ トシリズマブ：8mg/kg/h 静注

G：グレード、ANC：好中球絶対数、CRP：C反応性タンパク質
a：ZUMA-1試験でのサイトカイン放出症候群管理アルゴリズムに基づき管理。

症例①のまとめ

- グレード2のサイトカイン放出症候群とその他の有害事象は、トシリズマブ投与と支持療法により、本品投与後5日目までに回復しました。
 - ・ サイトカイン放出症候群の症状として、嘔吐、悪心、下痢を認めました。
 - ・ 本症例では、下痢の原因として*C.difficile*感染の可能性が除外されました。
 - ・ 本品投与1日目よりグレード3の発熱性好中球減少症を認めました。
- CAR T細胞療法中に発熱性好中球減少症が発現した場合は、特定の感染症を原因から除外し、施設のガイドラインに従って抗生物質等の治療をすることが重要です。

(Kite提供のManagement of Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicitiesより作成)

◆ 神経系事象 / ICANS

留意点

- 脳症等の神経系事象があらわれることがあり、死亡に至った脳浮腫^aが認められていることから、本品の投与にあたっては、徴候又は症状（脳症、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）の観察を十分に行ってください。
- 発現頻度は低いですが、嚥下障害、脊髄炎、四肢麻痺等が報告されています。また、海外製造販売後において、脊髄浮腫が報告されています。
- 本品投与後に神経系事象を発現した患者には、医師が完全に回復したと判断してから一定期間が経過するまで、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないでください。米国添付文書¹⁾においては、本品投与後少なくとも8週間は前述の操作に従事しないように患者に指導することが推奨されています。

a: ZUMA-1試験のコホート1及び2以外で認められました。

対処法²⁾

- 振戦、錯乱状態、失語症、傾眠等の症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、次頁の神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行ってください。
- サイトカイン放出症候群（CRS）と同時に、又はCRSの症状が消失した後に神経系事象が発現することがあります。CRSを伴った神経系事象であると診断された場合には、CRSの治療も実施してください。
- 中枢神経系に病変を有するリンパ腫患者における投与経験は限られています。痙攣等の中枢神経系障害の既往歴のある患者では、脳血管虚血のリスクが上昇するおそれがあります。
- グレード2以上の神経系事象を認めた患者には、心電図テレメトリー及びパルスオキシメータを用いて継続的なモニタリングを行う必要があります。
- 重篤又は生命を脅かす神経系事象に対しては、集中治療による支持療法を実施してください。
- 神経系事象の重症度別管理方法の詳細は、次頁の神経系事象管理アルゴリズムをご参照ください。

1) 米国添付文書 (<https://www.fda.gov/media/108377/download>)

2) YESCARTA HCP educational guideから一部抜粋 (<https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/1292/Document>)

2. 注意を要する副作用とその対策

神経系事象管理アルゴリズム

本アルゴリズムはZUMA-1試験第Ⅱ相の安全性管理コホート4に基づいて設定しています。

コホート4については、P.28をご参照ください。

グレード ^a	対処法	トシリズマブ ^b	副腎皮質ステロイド ^b
グレード1	<ul style="list-style-type: none"> 施設の標準治療による対症療法を行う。 神経状態を注意深くモニタリングする。 	サイトカイン放出症候群併合なし ・投与しない。 サイトカイン放出症候群併合あり ・24時間後に改善しない場合、グレード2と同様に管理する。	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン10mgを1回静脈内投与する。 2日後に改善しない場合、再度、デキサメタゾン10mgを1回静脈内投与する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬(例：レベチラセタム)の投与^cを考慮 		
グレード2	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 眼底検査及びグラスゴー・コーマ・スケールを含む一連の神経学的検査を行い、神経状態を注意深くモニタリングする。神経科による診察を考慮する。 禁忌でなければ以下の検査を実施する。 脳イメージング(例：磁気共鳴画像)、脳電図、及び腰椎穿刺(初圧も測定) 痙攣発作がみられる場合は抗痙攣薬を投与する。 	サイトカイン放出症候群併合なし ・投与しない。 サイトカイン放出症候群併合あり ・8mg/kg(最大800mg/body)を1時間かけて静脈内投与する。 ・静脈内補液や酸素補充の増量に反応しない場合、必要に応じて8時間ごとに反復投与する。 ・投与回数は、24時間で最大3回までとする。ただし、サイトカイン放出症候群の徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、最大4回まで投与する。 ・改善した場合、上記のグレード1と同様に管理する。	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン10mgを1日4回静脈内投与する。 改善した場合、グレード1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬(例：レベチラセタム)の投与^cを考慮 改善しない場合、グレード3と同様に管理する。 		
グレード3	<ul style="list-style-type: none"> 管理治療室又はICUでの管理を行う。 	サイトカイン放出症候群併合なし ・投与しない。 サイトカイン放出症候群併合あり ・グレード2と同様に管理する。	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾロン1000mgを1日1回静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当のグレードと同様に管理し、グレード1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬(例：レベチラセタム)の投与^cを考慮 改善しない場合、グレード4と同様に管理する。 		
グレード4	<ul style="list-style-type: none"> グレード3と同様に管理する。 人工呼吸を要する場合がある。 	サイトカイン放出症候群併合なし ・投与しない。 サイトカイン放出症候群併合あり ・グレード2と同様に管理する。	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾロン1000mgを1日2回静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当のグレードと同様に管理し、グレード1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬(例：レベチラセタム)の投与^cを考慮 改善しない場合、メチルプレドニゾロン1000mg1日3回静脈内投与、又は別の治療^dを検討する。 		

a: CTCAE ver. 5.0に基づく。

b: 本邦承認外の情報が一部含まれますので、使用に際しては電子添文等をご参照ください。

c: ZUMA-1試験及びZUMA-7試験では痙攣予防として主にレベチラセタムが使用されました。

d: 免疫グロブリン静注療法、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン等(これらに限定せず)の治療の開始を考慮してください。

神経系事象のグレード分類規準 (CTCAE)

グレード ^a	神経系事象：例				
	傾眠	錯乱	脳症	不全失語症	痙攣発作
グレード1	普段より傾眠／眠気があるが軽度	軽度の見当識障害	軽度の症状	理解や表現の鈍麻：コミュニケーション能力の低下は伴わない	短い部分痙攣発作はあるが、意識障害はない
グレード2	中等度の鎮静：身の回り以外の日常生活動作の制限	中等度の見当識障害：身の回り以外の日常生活動作の制限	中等度の症状：身の回り以外の日常生活動作の制限	中等度の理解や表現の鈍麻：自発的コミュニケーション能力の低下	短い全身性痙攣発作
グレード3	鈍麻／混迷	高度の見当識障害：身の回りの日常生活動作の制限	高度の症状：身の回りの日常生活動作の制限	高度の理解や表現の鈍麻：読み書きや知的なコミュニケーションができない	痙攣発作の新規発症（部分痙攣発作又は全身性痙攣発作）：内科的治療を行っているにもかかわらず繰り返し起こる痙攣発作
グレード4	生命を脅かす：緊急処置を要する			—	生命を脅かす：遷延する痙攣発作の重積状態

a: CTCAE ver. 5.0より作成。

2. 注意を要する副作用とその対策

神経系事象の発現状況

■ZUMA-1試験

10%以上の被験者に発現した神経系事象(被験者数)

基本語	N=108			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
神経系事象	72 ^a (67)	32(30)	3(3)	0(0)
脳症	40(37)	23(21)	2(2)	0(0)
振戦	33(31)	2(2)	0(0)	0(0)
錯乱状態	29(27)	10(9)	0(0)	0(0)
失語症	19(18)	8(7)	0(0)	0(0)
傾眠	18(17)	8(7)	1(1)	0(0)

a: 本品投与前に神経系事象を発現した1例を含む。

■J201試験

神経系事象の発現は認められませんでした。

■ZUMA-7試験

本品群で10%以上の被験者に発現した神経系事象の症状(被験者数)

基本語	標準治療群(N=168)		本品群(N=170)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
神経系事象	33(20)	1(1)	102(60)	36(21)
振戦	1(1)	0(0)	44(26)	2(1)
錯乱状態	4(2)	0(0)	40(24)	9(5)
失語症	0(0)	0(0)	36(21)	12(7)
脳症	2(1)	0(0)	29(17)	20(12)
傾眠	2(1)	0(0)	19(11)	5(3)

神経系事象が発現するまでの期間及び回復までの期間

■ZUMA-1試験及びZUMA-7試験

	ZUMA-1試験 (N=108)	ZUMA-7試験 (N=170)
発現するまでの期間		
神経系事象を発現した被験者数	71	102
平均値(標準偏差)(日)	5.2(2.66)	9.7(14.5)
中央値(日)	5.0	7.0
範囲(日)	1.0~17.0	1~133
発現から回復までの期間		
神経系事象を発現後、回復した被験者数	67 ^a	96 ^c
平均値(標準偏差)(日)	48.0(102.76)	40.9(111.4)
中央値(日)	13.0 ^b	8.5
範囲(日)	1.0~191.0 ^b	1~817

a: 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。

b: 451日間持続した1例の外れ値を除く。

c: データカットオフ時点で持続中の1例及び死亡時点で未回復の5例を除く。5例とも原疾患の進行で死亡。

社内資料: 臨床的安全性の概要(2021年1月22日承認、CTD2.7.4)
社内資料: 臨床的安全性の概要(2022年12月20日承認、CTD2.7.4)

神経系事象に対するトシリズマブ及びステロイドの投与

■ZUMA-1試験

N=108	n(%)
神経系事象を発現した被験者数	72 ^b
トシリズマブを投与した被験者数 ^a	40 (56)
副腎皮質ステロイドを投与した被験者数	20 (28)

割合は神経系事象を発現した被験者数に基づいて算出。

a: CRSを伴った神経系事象の場合には、「神経系事象管理アルゴリズム」でトシリズマブの使用が推奨されています。

b: 本品投与前に神経系事象を発現した1例を含む。

■ZUMA-7試験

N=170	n(%)
神経系事象を発現した被験者数	102
トシリズマブを投与した被験者数 ^a	17 (17)
1回	8 (8)
2回	4 (4)
3回	3 (3)
4回	1 (1)
5回以上	1 (1)
副腎皮質ステロイドを投与した被験者数	54 (53)

割合は神経系事象を発現した被験者数に基づき算出。

a: CRSを伴った神経系事象の場合には、「神経系事象管理アルゴリズム」でトシリズマブの使用が推奨されています。

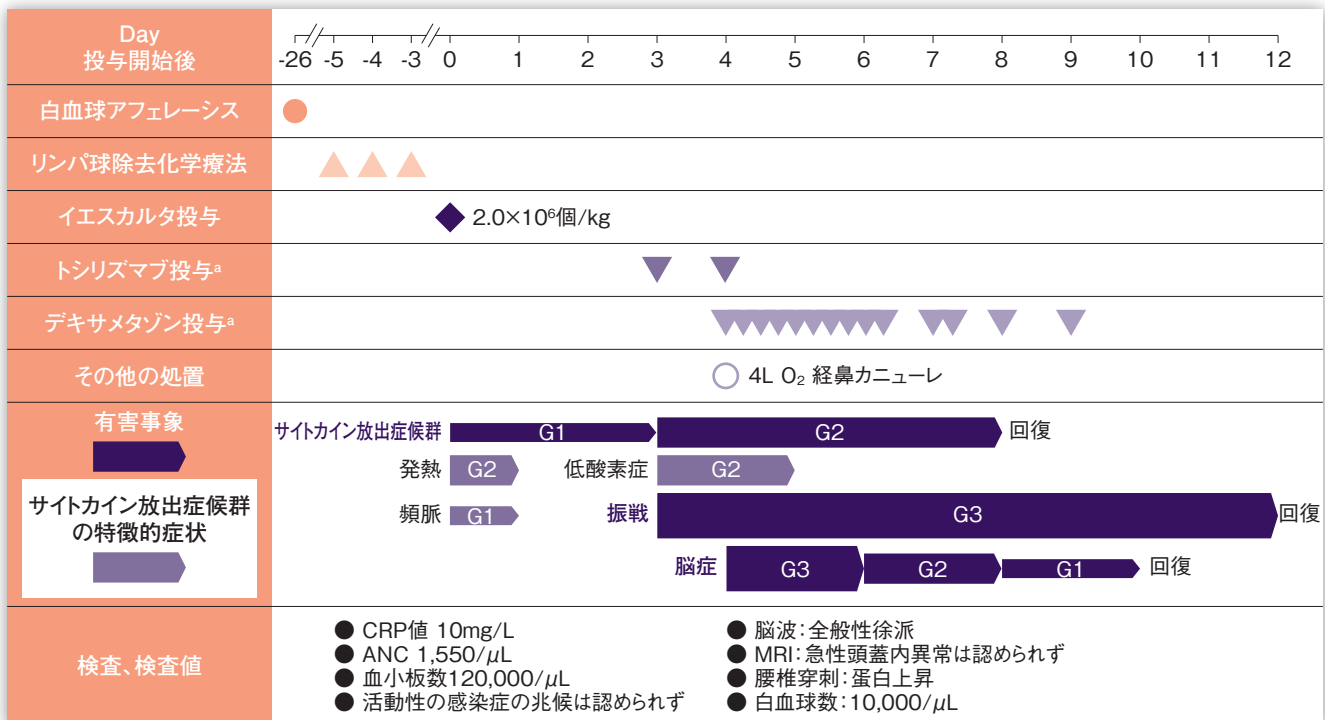
2. 注意を要する副作用とその対策

症例紹介

ZUMA-1試験：症例②

患者背景			
原疾患	再発ステージ1の原発性縦隔B細胞リンパ腫		
年齢	20歳代	体重	90.4kg
性別	女性	ECOG PS	1
人種	白人	IPIスコア	1
治療歴	過去の治療：R-CHOP、R-ICE、R-DHAP 同種幹細胞移植歴：なし 二次治療レジメン以降の治療法に対する反応：無効 直前の治療に対する最良効果：進行		
関連のある病歴	既往歴：ステージ0の子宮頸がん、子宮平滑筋腫、好中球減少症、鼠径ヘルニア、卵管結紮、末梢神経障害、貧血、及び上大静脈症候群（患者は放射線照射を受け、登録時は上大静脈症候群の症状は認められず） 試験登録時：B症状、節外性又は巨大腫瘤、骨髄又は脾臓病変は認められず		

R-CHOP：リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン、R-DHAP：リツキシマブ+デキサメタゾン+シタラビン+シスプラチン、R-ICE：リツキシマブ+イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド、ECOG：米国東海岸癌臨床試験グループ、PS：パフォーマンス ステータス、IPI：国際予後指標



◆ イエスカルタ ● 白血球アフェレーシス ▲ 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、フルダラビンリン酸エステル:30mg/m²/日
▼ トシリズマブ:8mg/kg/h 静注 ▼ デキサメタゾン:10mg 静注

G：グレード、ANC：好中球絶対数、CRP：C反応性タンパク質
a：ZUMA-1試験での神経系事象管理アルゴリズムに基づき管理。

症例②のまとめ

- 本症例のサイトカイン放出症候群は、当初悪化しましたが、2回のトシリズマブ投与により改善しました。
- グレード3の振戦及び脳症として神経系事象が発現し、デキサメタゾンの速やかな漸減投与により改善しました。
・神経系事象は時間の経過とともに一進一退する可能性があります。
- 特に脳症で歩行不可能な患者には、深部静脈血栓症予防の関連ガイドラインに基づく適切な対応が重要です。

(Kite提供のManagement of Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicitiesより作成)



2. 注意を要する副作用とその対策

◆ ZUMA-1 試験第II相の安全性管理コホート4の概要

試験の目的

- レベチラセタムの予防的投与に加えて、副腎皮質ステロイド及び/又はトシリズマブによる早期介入が、本品による治療を受けた被験者でのサイトカイン放出症候群 (CRS) 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。

試験デザイン

- 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)、高悪性度B細胞リンパ腫 (HGBL) 及び形質転換濾胞性リンパ腫 (tFL) を対象とした目標被験者数40例の非盲検試験。
- 治験責任医師の裁量により、白血球アフェレーシス後及びリンパ球除去化学療法前でのブリッジング療法 (デキサメタゾン単剤、高用量メチルプレドニゾロン (適応外) + 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) を実施。リンパ球除去化学療法及び本品の投与レジメンは、ZUMA-1 試験 (第I相並びに第II相のコホート1及び2) と同一。
- 安全性評価：CRS、神経系事象、その他の有害事象の発現率と重症度 (12ヵ月カットオフデータ)

解析集団

- 登録された被験者46例のうち、本品が投与された41例がmITT及び安全性解析対象集団とされました。本品が投与された28例 (68%) は、リンパ球除去化学療法の前にブリッジング療法を受けました。

レベチラセタム^aの投与

- コホート4では、本品投与同日からのレベチラセタムの投与 (750mgを1日2回経口投与又は静脈内投与) が規定されており、被験者41例中36例 (88%) に本品投与同日からレベチラセタムが投与されました。本品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例は本品投与の2日後から、別の1例は本品投与の10日後から投与されました。グレード2以上の神経系事象が発現しなかった場合は、臨床症状に応じて、レベチラセタムを漸減し、投与を中止しました。投与中止後は、グレード1の神経系事象が発現した時点で再投与を検討しました。

a: レベチラセタムの使用に際しては電子添文等をご参照ください。

トシリズマブ及びステロイドの投与

N=41	n (%)	
	サイトカイン放出症候群 (CRS)	神経系事象
CRSあるいは神経系事象を発現した被験者数	38	25
トシリズマブを投与した被験者数 ^a	29 (76)	5 (20)
副腎皮質ステロイドを投与した被験者数	27 (71)	14 (56)

割合はCRSあるいは神経系事象を発現した被験者数に基づいて算出。

a: CRSを伴った神経系事象の場合には、「神経系事象管理アルゴリズム」でトシリズマブの使用が推奨されています。

- CRS又は神経系事象に対する副腎皮質ステロイド療法を受けた被験者29例の治療開始までの期間の中央値は、本品投与から3.0日 (範囲：1.0~10.0日) であり、治療の理由で最も多かったのは、グレード2のCRS (29例中16例、55%) でした。

サイトカイン放出症候群の発現状況、発現するまでの期間及び回復までの期間(コホート4)

■ サイトカイン放出症候群の発現数と主な症状 (>10%)^a

基本語*	N=41					
	全グレード n(%)	グレード1 n(%)	グレード2 n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
サイトカイン放出症候群	38(93)	13(32)	24(59)	1(2)	0(0)	0(0)
発熱	37(97)	11(29)	17(45)	9(24)	0(0)	0(0)
低血圧	24(63)	3(8)	18(47)	3(8)	0(0)	0(0)
悪寒	9(24)	9(24)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
頭痛	7(18)	2(5)	4(11)	1(3)	0(0)	0(0)
悪心	6(16)	6(16)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
頻脈	6(16)	3(8)	3(8)	0(0)	0(0)	0(0)
C反応性タンパク質増加	5(13)	3(8)	2(5)	0(0)	0(0)	0(0)
疲労	5(13)	3(8)	1(3)	1(3)	0(0)	0(0)
低酸素症	5(13)	0(0)	3(8)	2(5)	0(0)	0(0)

a: 主な症状の割合はCRSを発現した被験者数(38例)に基づいて算出。

- CRSの発現までの期間の中央値は2.0日(範囲: 1~8日)であり、12カ月のデータカットオフ時点で、全例でCRSは消失し、CRSの持続期間の中央値は6.5日(範囲: 2~16日)でした。

神経系事象の発現状況、発現するまでの期間及び回復までの期間(コホート4)

■ 神経系事象の発現数と主な症状 (>10%)

基本語*	N=41					
	全グレード n(%)	グレード1 n(%)	グレード2 n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
神経系事象	25(61)	14(34)	4(10)	7(17)	0(0)	0(0)
傾眠	8(20)	3(7)	2(5)	3(7)	0(0)	0(0)
脳症	7(17)	3(7)	2(5)	2(5)	0(0)	0(0)
振戦	6(15)	6(15)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
錯乱状態	5(12)	2(5)	0(0)	3(7)	0(0)	0(0)

- 神経系事象の発現までの期間の中央値は6.0日(範囲: 1~93日)であり、12カ月のデータカットオフ時点で、5例^aを除き神経系事象は消失しました。神経系事象が回復した被験者でのその持続期間の中央値は8.0日(範囲: 1~144日)でした。

a: 神経系事象が未回復であった5例のうち2例は、死亡時点で神経系事象が持続していました。2例の死亡原因はそれぞれ疾患進行及び肺炎であり、後者の神経系事象と本品との因果関係は否定されました。残りの3例の神経系事象は、グレード1の記憶障害、グレード2(データカットオフ時点でグレード1に改善)の異常感覚(本品との因果関係は否定)、及びグレード1の脊髄炎でした。

*: ZUMA-1試験第II相コホート4での有害事象名はMedDRA version 22.0の基本語を用いた。

2. 注意を要する副作用とその対策

◆ その他の注意すべき副作用

感染症／低ガンマグロブリン血症／血球減少

【特徴】

感染症

- 本品投与により細菌、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ります。また、臨床試験において、発熱性好中球減少症が認められています。
- 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ります。
- 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ます。
- 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）を実施してください。

低ガンマグロブリン血症

- 本品投与によって低ガンマグロブリン血症があらわれることがあります。正常B細胞の持続的な枯渇は本品の作用機序から想定される副作用であり、CAR T細胞が患者の体内で持続する限り、低ガンマグロブリン血症が持続する可能性があり、その結果、重篤な感染症があらわれることがあります。

血球減少

- 本品投与後数週間以上にわたり白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）、血小板減少、貧血等の血球減少があらわれることがあり、感染症リスクを増大させるおそれがあります。
- 発熱性好中球減少症は、血液疾患や悪性腫瘍の治療中に好中球が減少し発熱を伴うもので、時として急速に病態が進行し、致命的な状況に陥ることがあります。
- 感染症の症状のほか、赤血球減少による貧血や血小板減少による易出血性の症状があらわれることがあります。

【対処法】

感染症

- 本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与してください。
- 本品投与後は、感染症の徴候又は症状の観察を十分に行い、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ってください。
- 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してください。B型肝炎ウイルス再活性化の対策については日本肝臓学会によるB型肝炎治療ガイドライン¹⁾をご参照ください。
- HIV感染者においては、患者の状態を十分に観察してください。
- 免疫低下状態では、ヘルペスウイルス(HHV-6)や帯状疱疹ウイルスが再活性化し、生命を脅かす状態に発展するリスクがあります。本品投与後にHHV-6脳炎の発現が報告されており、中枢神経症状の所見にも注意してください。ヘルペスウイルスの再活性化については、日本造血・免疫細胞療法学会による造血細胞移植ガイドライン²⁾をご参照ください。
- 免疫低下状態では、JCウイルスが再活性化し、中枢神経組織に多発性の脱髄病変を引き起こすことで、致命的転帰をとることがあります。本品投与後にPMLの発現が報告されており、神経症状があらわれた場合は、鑑別のための検査を実施してください。PMLの診断・治療については、難治性疾患等政策研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」による進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン³⁾をご参照ください。
- CAR T細胞療法での感染症の予防と治療について、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン(NCCN clinical practice guideline in oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection)に記載がありますので、ご参照ください。

低ガンマグロブリン血症

- 本品投与後は、定期的に免疫グロブリンを測定し、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合は、適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行ってください。

血球減少

- 本品の投与後は、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 発熱性好中球減少症の状態が認められた場合は、迅速な判断・対応が必要です。日本臨床腫瘍学会による発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン等をご参照ください。

1)日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B型肝炎治療ガイドライン 第4版(2022年6月) p87-105
(http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)

2)日本造血・免疫細胞療法学会：造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療：HHV-6 第2版(2022年1月)
(https://www.jstct.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=1)

3)難治性疾患等政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班：進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン2023 p18-63
(<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>)

2. 注意を要する副作用とその対策

【発現状況】

■ ZUMA-1試験及びJ201試験

感染症 (被験者数)

基本語	n(%)							
	ZUMA-1試験 (N=108)				J201試験 (N=16)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
細菌感染症	16 (15)	9 (8)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス感染症	23 (21)	7 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
日和見感染症	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他の感染症	33 (31)	21 (19)	2 (2)	0 (0)	11 (69)	2 (13)	0 (0)	0 (0)

低ガンマグロブリン血症 (被験者数)

基本語	n(%)							
	ZUMA-1試験 (N=108)				J201試験 (N=16)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
低ガンマグロブリン血症	17 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (19)	2 (13)	0 (0)	0 (0)

<免疫グロブリン製剤の投与状況>

ZUMA-1試験では、累積で101例中30例(30%)に免疫グロブリン静注療法が行われていました。

J201試験では、低ガンマグロブリン血症が認められた3例の被験者はいずれも免疫グロブリン製剤の投与を受けました。

血球減少症 (被験者数)

基本語	n(%)			
	ZUMA-1試験 (N=108)		J201試験 (N=16)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	67 (62)	43 (40)	12 (75)	10 (63)
好中球減少症	93 (86)	86 (80)	15 (94)	15 (94)
発熱性好中球減少症	39 (36)	35 (32)	7 (44)	7 (44)
貧血	73 (68)	49 (45)	7 (44)	5 (31)

持続期間が30日以上の血球減少症 (被験者数)

基本語	n(%)			
	ZUMA-1試験 (N=108)		J201試験 (N=16)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	36 (33)	20 (19)	1 (6)	0 (0)
好中球減少症	24 (22)	15 (14)	1 (6)	0 (0)
発熱性好中球減少症	ND	ND	0 (0)	0 (0)
貧血	22 (20)	3 (3)	3 (19)	3 (19)

投与30日目までに回復しない血球減少症 (被験者数)

基本語	n(%)			
	ZUMA-1試験 (N=108)		J201試験 (N=16)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	44 (41)	26 (24)	12 (75)	10 (63)
好中球減少症	39 (36)	28 (26)	11 (69)	11 (69)
発熱性好中球減少症	ND	ND	2 (13)	2 (13)
貧血	31 (29)	11 (10)	5 (31)	4 (25)

ND: データなし

社内資料: 臨床的安全性の概要 (2021年1月22日承認、CTD2.7.4)

■ZUMA-7試験

感染症(被験者数)

基本語	n(%)			
	標準治療群(N=168)		本品群(N=170)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
細菌感染症	15(9)	7(4)	16(9)	7(4)
日和見感染症	2(1)	2(1)	8(5)	2(1)
ウイルス感染症	8(5)	1(1)	26(15)	7(4)
その他の感染症	40(24)	15(9)	44(26)	14(8)

本品群ではグレード5の感染症が5例(3%)に発現し、内訳はCOVID-19が2例、進行性多巣性白質脳症が1例、敗血症が1例、B型肝炎再活性化が1例でした。

低ガンマグロブリン血症(被験者数)

基本語	n(%)			
	標準治療群(N=168)		本品群(N=170)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
低ガンマグロブリン血症	1(1)	0(0)	19(11)	0(0)

<免疫グロブリン製剤の投与状況>

ZUMA-7試験の本品群では、170例中28例(16%)に免疫グロブリンが投与されました。

血球減少症(被験者数)

基本語	n(%)			
	標準治療群(N=168)		本品群(N=170)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	101(60)	95(57)	50(29)	25(15)
好中球減少症	92(55)	91(54)	122(72)	119(70)
発熱性好中球減少症	46(27)	46(27)	4(2)	4(2)
貧血	92(55)	65(39)	73(43)	51(30)

投与30日目まで回復しない血球減少症(被験者数)

基本語	n(%)			
	標準治療群(N=168)		本品群(N=170)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	85(51)	78(46)	32(19)	11(6)
好中球減少症	61(36)	60(36)	56(33)	44(26)
貧血	84(50)	57(34)	23(14)	5(3)

2. 注意を要する副作用とその対策

Infusion reaction

- 本品の投与により、ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれる可能性があります。
- 臨床症状として、発熱、悪寒、悪心、発疹、血圧脈拍の変動、血管性浮腫、呼吸困難などがあります。
- これらの症状を軽減するため、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ってください。
- 患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 日本臨床腫瘍学会によるがん免疫療法ガイドライン(第3版)には、症状に応じて速やかに投与速度の減弱や中断、対症療法を行うよう記載されていますので、ご参照ください。

【発現状況】

■ZUMA-1試験

108例中1例に本品投与の同日に重症度グレード1の注入に伴う反応が認められました。

■J201試験

16例中1例の投与中に重症度グレード3のアナフィラキシー反応が認められ、投与を途中で中止しました。

■ZUMA-7試験

本品群170例中1例に、投与の同日に重症度グレード1の注入に伴う反応が認められました。

腫瘍崩壊症候群

- 本品の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 腫瘍崩壊症候群は急激かつ大量の腫瘍細胞の崩壊により惹起され、リンパ球除去化学療法及び本品による治療効果に伴い起こる可能性があります。
- 腫瘍崩壊症候群では、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を超えて体内に蓄積することにより、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらには乏尿を伴う急性腎不全が生じるおそれがあります。
- 腫瘍量が多く、アレルギー等の禁忌がない患者に対し、リンパ球除去化学療法の開始前に施設のガイドラインに従って予防的投与を行ってください。腫瘍崩壊リスクがなくなった場合は、予防的投与を中止してください。
- 本品投与後は、血清中電解質（尿酸、リン、カリウム等）濃度の測定及び腎機能検査等を行い、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察してください。異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 腫瘍崩壊症候群の管理については、厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル¹⁾をご参照ください。

【発現状況】

■ZUMA-1試験

108例中2例の被験者に腫瘍崩壊症候群が発現しましたが、いずれの事象も、本品との因果関係は関連なしと判定されました。1例は本品投与84日後に疾患進行と判定され、投与90日後に腫瘍崩壊症候群を発現し、投与163日後に疾患進行のため死亡しました。もう1例はリンパ球除去化学療法開始の翌日に腫瘍崩壊症候群を発現し、開始2日後に腫瘍崩壊症候群により死亡し、本品は投与されませんでした。

■J201試験

腫瘍崩壊症候群を発現した被験者はいませんでした。

■ZUMA-7試験

本品群に腫瘍崩壊症候群を発現した被験者はいませんでした。

社内資料: 臨床的安全性の概要 (2021年1月22日承認、CTD2.7.4)
社内資料: 臨床的安全性の概要 (2022年12月20日承認、CTD2.7.4)

1)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル【腎臓】腫瘍崩壊症候群

2. 注意を要する副作用とその対策

◆ その他の注意すべき事象

二次性悪性腫瘍

- 化学療法等に起因した免疫抑制や遺伝毒性により、非ホジキンリンパ腫患者に二次性悪性腫瘍が発生するリスクがあることが知られています。
- 本品の製造にはレトロウイルスベクターを使用しており、本品の投与には、レトロウイルスベクターによる意図しない挿入変異あるいは増殖性ウイルスに起因する二次性悪性腫瘍が発現する理論的リスクがあります。
- 本品投与後は、長期にわたって患者の観察及び各種検査を実施するようにしてください。
- 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ます。

【発現状況】

■ ZUMA-1試験

骨髄異形成症候群が108例中3例に発現しましたが、いずれの事象も本品との因果関係は関連なしと判定されました。

■ J201試験

二次性悪性腫瘍を発現した被験者はいませんでした。

■ ZUMA-7試験

本品群で、本品と関連性のある二次性悪性腫瘍を発現した被験者はいませんでした。

社内資料: 臨床的安全性の概要 (2021年1月22日承認、CTD2.7.4)
社内資料: 臨床的安全性の概要 (2022年12月20日承認、CTD2.7.4)
Harrison SJ, et al. Blood. 2023; 142(Suppl 1): 6939-6940.



3. 参考資料

◆ 臨床試験における選択基準及び除外基準

ZUMA-1 試験

選択基準
1) 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 2008で定義された以下のタイプを含む)を有する患者 <ol style="list-style-type: none">DLBCL<ol style="list-style-type: none">DLBCL, NOST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びまん性大細胞型B細胞リンパ腫高齢者のEpstein-Barr virus陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫PMBCLtFL
2) 少なくとも以下のいずれかに該当する治療抵抗性疾患を有する患者 <ol style="list-style-type: none">一次治療レジメンに無効(原発性治療抵抗性疾患)。ただし、一次治療レジメンに不耐性の患者は除外する。<ol style="list-style-type: none">一次治療レジメンに対する最良効果としての疾患進行 (progressive disease:PD)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不変 (stable disease: SD) で、SD期間は最終投与後6か月未満である。二次治療レジメン以降の治療法に無効<ol style="list-style-type: none">最後の治療レジメンに対する最良効果としてのPD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か月未満である。ASCT後の再発<ol style="list-style-type: none">ASCT後12か月以内に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)。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。
3) 少なくとも以下に示す治療を受けていた患者 <ol style="list-style-type: none">抗CD20モノクローナル抗体の投与(治験責任医師又は治験分担医師が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、化学療法抵抗性が認められる患者が選択基準に該当)
4) 改訂 IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007)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。
5) 脳磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)で中枢神経系(central nervous system: CNS)リンパ腫がみられない患者
6) 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
7) 以前の治療による有害事象は安定しておりCTCAE ver. 4.03 グレード1以下に回復している患者(脱毛症等の臨床上に重大でない有害事象を除く)
8) 年齢18歳以上
9) ECOG PS 0又は1の患者
10) 好中球絶対数(absolute neutrophil count: ANC) $\geq 1,000/\mu\text{L}$ の患者
11) 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ の患者
12) リンパ球絶対数(absolute lymphocytic count: ALC) $\geq 100/\mu\text{L}$ の患者
13) 以下に定義する、腎、肝、肺、及び心機能を有する患者 <ol style="list-style-type: none">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 limits of normal: ULN)総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg}/\text{dL}$(ジルバ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、本試験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。本試験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。自然の呼吸状態でペーシング酸素飽和度 $> 92\%$
14) 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)。

ZUMA-1試験

除外基準

- 1) 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）
- 2) CLLのリヒター形質転換の既往歴がある患者
- 3) 本品投与前6週間以内に自己幹細胞移植を実施した患者
- 4) 同種幹細胞移植の実施歴がある患者
- 5) CD19標的療法による治療歴がある患者（ただし、本試験で本品再投与の適応となった場合を除く）
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 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
- 12) 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
- 13) リンパ腫の心房又は心室転移が認められる患者
- 14) 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、あるいは本試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
- 15) 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
- 16) 原発性免疫不全症の患者
- 17) 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
- 18) 試験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
- 19) 本試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
- 20) 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
- 21) 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）
- 22) 試験期間中及びリンパ球除去化学療法後少なくとも6ヵ月間避妊することに同意が得られない男性及び女性患者
- 23) 試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、又は試験で求められる項目を遵守しないと試験責任医師又は試験分担医師が判断した患者
- 24) 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患者

3. 参考資料

J201 試験

選択基準

- 1) 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
 - i) DLBCL
 - 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
 - ii) PMBCL
 - iii) tFL
 - iv) MYC及びBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴うHGBL
 - v) HGBL, NOS
- 2) 少なくとも以下のいずれかに該当する治療抵抗性疾患を有する患者
 - i) 一次治療レジメンに無効(原発性治療抵抗性疾患)。ただし、一次治療レジメンに不耐性の患者は除外する。
 - a) 一次治療レジメンに対する最良効果としての疾患進行 (progressive disease: 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不変 (stable disease: SD)で、SD期間は最終投与後6ヵ月未満である。
 - ii) 二次治療レジメン以降の治療法に無効
 - 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ヵ月未満である。
 - iii) ASCT後の再発
 - a) ASCT後12ヵ月以内に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)。
- 3) 少なくとも以下に示す治療を受けていた患者
 - i) 抗CD20モノクローナル抗体の投与(治験責任医師又は治験分担医師がCD20陰性と判断する場合以外)
 - ii) アントラサイクリン含有化学療法
 - iii) 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、化学療法抵抗性が認められる患者が選択基準に該当)
- 4) 改訂 IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007)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。
- 5) 脳磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)で中枢神経系(central nervous system: CNS)リンパ腫がみられない患者
- 6) 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
- 7) 以前の治療による有害事象は安定しておりCTCAE ver. 4.03 グレード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)
- 8) 年齢20歳以上
- 9) ECOG PS 0又は1の患者
- 10) 好中球絶対数 (absolute neutrophil count: ANC) $\geq 1,000/\mu\text{L}$ の患者
- 11) 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ の患者
- 12) リンパ球絶対数 (absolute lymphocytic count: ALC) $\geq 100/\mu\text{L}$ の患者
- 13) 以下に定義する、腎、肝、肺、及び心機能を有する患者
 - i) 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) $\geq 60\text{mL}/\text{min}$
 - ii) ALT/AST $\leq 2.5 \times$ 基準値上限 (upper limits of normal: ULN)
 - iii) 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)
 - iv) 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、本治験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。
 - v) 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と考えられる胸水がみられない。
 - vi) 自然の呼吸状態でベースライン酸素飽和度 $> 92\%$
- 14) 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
- 15) 男性及び妊娠可能な女性/妊娠の可能性のある女性は、治験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。本治験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。

i) 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

a) 経口避妊薬

b) 膣内避妊薬

c) 経皮避妊薬

ii) 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

a) 経口避妊薬

b) 注射用避妊薬

c) 埋込型避妊薬

iii) 子宮内避妊具

iv) 子宮内ホルモン放出システム

v) 両側卵管閉塞術

vi) パートナーの精管切断術

vii) 完全な性的禁欲

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カ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40mIU/mLを超え、なおかつエストラジオールが40pg/mL [147pmol/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(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、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。

J201試験

除外基準

- 1) 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)
- 2) CLLのリヒター形質転換の既往歴がある患者
- 3) 本品投与前6週間以内に自己幹細胞移植を実施した患者
- 4) 同種幹細胞移植の実施歴がある患者
- 5) CD19標的療法による治療歴がある患者(ただし、本治験で本品再投与の適応となった場合を除く)
- 6) 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(ただし、本治験で本品再投与の適応となった場合を除く)
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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)
- 11) 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
- 12) 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
- 13) リンパ腫の心房又は心室転移が認められる患者
- 14) 登録前の12カ月以内に、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
- 15) 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
- 16) 原発性免疫不全症の患者
- 17) 登録前6カ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
- 18) 治験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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 妊娠中又は授乳中の女性患者
- 22) 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又は治験分担医師が判断した患者
- 23) 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、もしくは合併する患者

3. 参考資料

ZUMA-7試験

選択基準

- 1) WHO 2016年分類に基づく組織検査で確認されたLBCL
 - i) DLBCL, NOS (ABC又はGCBを含む)
 - ii) 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
 - iii) FLから生じたDLBCL
 - iv) T細胞/組織球豊富型LBCL
 - v) 慢性炎症関連DLBCL
 - vi) 原発性皮膚DLBCL・下肢型
 - vii) EBV陽性DLBCL
- 2) 一次化学免疫療法抵抗性又は再発の患者
 - i) 一次治療で完全奏効が得られない治療抵抗性の患者。ただし、一次治療に不耐性の患者は除外する。
 - a) 一次治療レジメンに対する最良効果が疾患進行 (progressive disease: 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不変 (stable disease: 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部分奏効 (partial response: PR) で、かつ一次治療レジメンから12か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か月以内に病勢が進行
- 3) 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か月以内に生検で再発が確定した患者
- 4) 少なくとも以下の一次治療歴を有する患者
 - i) 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)
 - ii) アントラサイクリン含有化学療法レジメン
- 5) 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
- 6) 放射線検査で確認された病変を有する患者
- 7) 中枢神経系 (central nervous system: CNS) リンパ腫の既往歴又は疑いが無い患者
- 8) 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
- 9) 18歳以上の患者
- 10) ECOG PS 0又は1の患者
- 11) 以下に定義する骨髄、腎、肝、肺、及び心機能を有する患者:
 - i) 好中球絶対数 $\geq 1,000/\mu\text{L}$
 - ii) 血小板数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$
 - iii) リンパ球絶対数 $\geq 100/\mu\text{L}$
 - iv) クレアチニンクリアランス (Cockcroft Gaultで推定) $\geq 60\text{mL}/\text{min}$
 - v) ALT/AST $\leq 2.5\times$ 基準値上限 (upper limit of normal: ULN)
 - vi) 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)
 - vii) 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
 - viii) 臨床的に重要な胸水がみられない
 - ix) 自然の呼吸状態でベースライン酸素飽和度 $>92\%$
- 12) 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)

ZUMA-7試験

除外基準

- 1) 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
- 2) CLLのリヒター形質転換又はPMBCLの既往歴がある患者
- 3) 自家造血幹細胞移植歴又は同種造血幹細胞移植歴がある患者
- 4) DLBCLに対する二次治療以降の治療を受けた患者
- 5) CD19標的療法による治療歴がある患者
- 6) 本品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
- 7) 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、又は以前ZUMA-7試験に登録されたことのある患者
- 8) 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
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 活動性結核を有する患者
- 12) 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)
- 13) 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
- 14) 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
- 15) リンパ腫の心房又は心室転移が認められる患者
- 16) 登録前の12か月以内に、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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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)
- 20) 登録前6か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
- 21) 治験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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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か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
- 25) 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又は治験分担当医師が判断した患者

3. 参考資料

◆ 臨床試験における併用禁止薬及び併用禁止療法

ZUMA-1試験

種類	禁止期間
プレドニゾン当量で5mg/日以上のコルチコステロイド(副腎皮質ステロイド)	白血球アフェレーシス施行前7日間 本品投与前5日間
コルチコステロイド(副腎皮質ステロイド) 非ステロイド性抗炎症薬	本品投与後3か月間 ^a
その他の免疫抑制薬	白血球アフェレーシス施行前7日間 本品投与前5日間 本品投与後3か月間 ^a
化学療法、免疫療法、分子標的薬、放射線療法、高用量コルチコステロイド等のリンパ腫治療薬(ただし、本試験で投与することが規定されている薬剤及び許可されている薬剤を除く)	スクリーニング期間以降の治験期間中 ^b
他の治験製品、治験薬	スクリーニング期間以降の治験期間中 ^b

a: 本品関連有害事象を治療する等、医学的必要性があつて使用する場合は許可される。

b: 本品投与後に疾病が進行し、その治療のために必要である場合は許可される。

J201試験

種類	禁止期間
プレドニゾン当量で5mg/日以上のコルチコステロイド(副腎皮質ステロイド)	本品投与前5日間
コルチコステロイド(副腎皮質ステロイド) 非ステロイド性抗炎症薬	白血球アフェレーシス施行前7日間 本品投与後3か月間 ^a
その他の免疫抑制薬	白血球アフェレーシス施行前7日間 本品投与前5日間 本品投与後3か月間 ^a
抗血小板薬、抗凝固薬	白血球アフェレーシス施行前7日間
化学療法、免疫療法、分子標的薬、放射線療法、高用量コルチコステロイド等のリンパ腫治療薬(ただし、本試験で投与することが規定されている薬剤及び許可されている薬剤を除く)	スクリーニング期間以降の治験期間中 ^b
他の治験製品、治験薬	スクリーニング期間以降の治験期間中 ^b

a: 本品関連有害事象を治療する等、医学的必要性があつて使用する場合は許可される。

b: 本品投与後に疾病が進行し、その治療のために必要である場合は許可される。

ZUMA-7試験(本品群)

種類	禁止期間・禁止被験者
プレドニゾン当量で5mg/日以上の副腎皮質ステロイド	白血球アフェレーシス施行前7日間 本品投与前5日間
副腎皮質ステロイド 非ステロイド性抗炎症薬	本品投与後3か月間 ^a
副腎皮質ステロイド	造影剤を用いたCTスキャンが禁忌である被験者 (造影剤アレルギー又は腎クリアランスが低下している被験者)
その他の免疫抑制剤	白血球アフェレーシス施行前7日間 本品投与前5日間 本品投与後3か月間 ^a
化学療法、免疫療法、分子標的薬、放射線、高用量副腎皮質ステロイド等のリンパ腫治療薬(ただし、本試験で投与することが規定されている薬剤及び許可されている薬剤を除く)	治療期間中 ^b

a: 本品関連有害事象を治療する等、医学的必要性があつて使用する場合は許可される。

b: 本品投与後に病態が進行し、その治療のために必要である場合は許可される。

◆ 臨床試験におけるリンパ球除去化学療法

ZUMA-1試験及びJ201試験

以下のとおり、3日間のリンパ球除去化学療法を行った。

- シクロホスファミド点滴静注の施行日には、シクロホスファミド点滴静注前に、生理食塩液(0.9% NaCl) 1Lを静脈内投与して水分補給した。
- 本品投与の5日前、4日前、及び3日前にシクロホスファミド(無水物として) 500mg/m²を60分かけて点滴静注した。
- その後同日に、フルダラビンリン酸エステル30mg/m²を30分かけて点滴静注した。
- フルダラビン点滴静注終了後にさらに生理食塩液(0.9% NaCl) 1Lを点滴静注した。
- さらに実施医療機関のガイドラインに準拠してメスナ(2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム)の併用投与を行った。

ZUMA-7試験

- シクロホスファミド点滴静注前後に、施設のガイドラインに従って、電解質輸液(balanced crystalloid)を静脈内投与して水分補給した。それ以外はZUMA-1試験及びJ201試験と同様に実施した。

リンパ球除去化学療法のスケジュール

本品投与前の日数	5日前	4日前	3日前	2日前	1日前
フルダラビンリン酸エステル 30mg/m ² /日	○	○	○	—	—
シクロホスファミド(無水物として) 500mg/m ² /日	○	○	○	—	—

※化学療法については、使用する薬剤の電子添文をご参照ください。

◆ ZUMA-7試験でのブリッジング療法

白血球アフェレーシスから本品の投与5日前まで、任意のブリッジング療法として副腎皮質ステロイド(例えば、デキサメタゾン20~40mg又は相当量を1日1回1~4日間経口又は静脈内投与)を治験責任医師の判断で投与可能としました。

ブリッジング療法への曝露状況

N=170	n(%)
ブリッジング療法を受けた被験者数	60(35)
デキサメタゾン	48(28)
メチルプレドニゾン	6(4)
プレドニゾン	9(5)
プレドニゾン	1(1)

3. 参考資料

◆ 臨床試験における主な検査スケジュール

ZUMA-1 試験

手順	スクリーニング	登録/白血球 アフェレーシス	リンパ球除去化学療法期間					本品投与期間		本品投与後評価期間 (各来院は投与日から算出)				
			登録前28日 以内	適格性確認後 約5日以内	-5日	-4日	-3日	-2日	-1日	0日	1-7日	2週 (±2日)	4週 (±3日)	2か月 (±1週)
ECOG PS	○													
Mini Mental Status Exam (MMSE)を含む神経学的評価	○							○	隔日		○			○
ECG	○													
ECHO	○													
脳MRI	○													
PET-CTスキャンによる治療反応性の評価 ^a	○										○			○
身体検査	○										○	○	○	○
バイタルサイン(血圧、心拍、酸素飽和度、体温)	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○
体重(スクリーニング時は身長も測定)	○	○												
妊娠検査(血清又は尿)	○													○
腰椎穿刺 ^b		○							○		○			
血液生化学検査	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○
CRP		○												
免疫原性評価のための血液採取 ^c		○									○			○
リンパ球サブセット検査のための血液採取		○						○			○			○
サイトカイン測定のための血液採取 ^d		○						○	隔日	○	○			
抗CD19 CAR T細胞測定のための血液採取 ^d		○						○	7日目	○	○			○
RCR分析のための血液採取 ^e								○						○

- a: リンパ球除去化学療法開始28日以前にPET-CTを実施した場合、又はスクリーニングとリンパ球除去化学療法の間抗がん療法を受けた場合は、ベースラインのスキャンを再度実施する。スクリーニングのPET-CTは可能な限り登録日の直前に実施する。必要に応じて、骨髄穿刺/生検を実施して反応を確認する(治療前に骨髄病変を呈する被験者の場合、又は末梢血数又は血液塗抹標本の新たな異常により治療後にリンパ腫を伴う骨髄病変の臨床的疑いを引き起こした場合)。骨髄サンプルは本品投与後に毒性を発現した被験者のために、一元的に収集及び分析される場合がある。
- b: 中枢神経系悪性腫瘍の症状(例: 新たな重度の頭痛、首のこわばり、又は局所神経学的所見)のある患者は、中枢神経系病変に関連する可能性のある脳脊髄液を評価するためにスクリーニング時に腰椎穿刺を実施する。本品投与後に新たに発症するグレード2以上のCNSの有害事象が発現した患者にも、CSFを評価するために腰椎穿刺を実施する。腰椎穿刺のオプション検査を実施することに同意し、同意書のオプション部分に署名した患者については、本品投与前及び本品投与後(5日目±3日目)に腰椎穿刺を実施し、CSF検体を採取する。
- c: ベースライン抗体検体は白血球アフェレーシス開始前に採取する。本品投与後抗体検体は4週目及び3か月後来院時に採取する。
- d: 退院後に本品関連有害事象のため再入院した場合は、入院当日、その後は週1回及び退院当日に抗CD19 CAR T細胞及びサイトカインのための血液検体を採取する。
- e: 本品投与0日目、及び3、6、12か月後に採取及び分析し、その後、最大15年間、年1回検体を採取する。年次サンプルは、3、6、又は12か月後に陽性の場合にのみ分析される。

ZUMA-1 試験 (長期追跡調査期間)

手順	長期追跡調査期間 (各来院は投与日から算出)												
	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月	42ヵ月	48ヵ月	54ヵ月	60ヵ月	72ヵ月、 以降年1回
身体検査	○	○	○	○	○	○							
PET-CTスキャンによる治療反応性の評価 ^a	○	○	○	○	○	○	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a
血液学的検査	○	○	○	○	○	○							
免疫原性評価のための血液採取 ^b													
リンパ球サブセット検査のための血液採取	○	○	○	○	○	○							
抗CD19 CAR T細胞測定のための血液採取	○		○			○							
RCR分析のための血液採取 ^c	○		○			○		○		○		○	○

a: 24ヵ月後又はPDのいずれか早い時点まで継続して行う。疾患が24ヵ月後まで進行しない場合は、治療反応性評価は院内基準に従って継続して行う。

b: 3ヵ月後の来院時に抗体値がベースライン値を超えて増加していた場合は、抗体値がベースラインに回復する(又は陰性になる)まで、又は投与終了から1年後のいずれか早い時点まで約3ヵ月毎に採取する。

c: 本品投与0日目、及び3、6、12ヵ月後に採取及び分析し、その後、最大15年間、年1回検体を採取する。年次サンプルは、3、6、又は12ヵ月後に陽性の場合にのみ分析される。

3. 参考資料

J201試験

手順	スクリーニング	登録／白血球アフェレーシス	リンパ球除去化学療法期間					本品投与期間		本品投与後評価期間 (各来院は本品投与日から算出)					—	
			-5日	-4日	-3日	-2日	-1日	1日	2～8日	2週 (±2日)	4週 (±3日)	2ヵ月 (±1週)	3ヵ月 (±1週)	再入院時		
ECOG PS	○	○	○					○								
ECG	○															
心エコー	○															
脳MRI	○															
感染症検査 ^a	○															
PET-CTスキャンによる治療反応性の評価 ^b	○											○		○		○
リンパ腫の他の臨床症状 ^c	○											○		○		○
骨髄穿刺／生検 ^d	○															
身体検査	○										○	○	○	○		○
バイタルサイン	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○
体重(スクリーニング時は身長も測定)	○	○														
妊娠検査(血清又は尿)	○													○		○
腰椎穿刺 ^e		○							6日目		○					
血液学的検査	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○			○
血液生化学検査	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○			○
CRP		○	○					○	○							
フェリチン、乳酸								○	○							
免疫原性評価のための血液採取 ^f		○									○		○			○
リンパ球サブセット検査のための血液採取		○						○			○		○			○
サイトカイン測定のための血液採取		○						○	隔日	○	○				○ ^g	○
抗CD19 CAR T細胞測定のための血液採取		○						○	8日目	○	○		○		○ ^g	○
RCR分析のための血液採取 ^h								○					○			○
CAR T細胞フェノタイプ分析のための血液採取		○						○	8日目	○	○		○			○

- a: 登録(白血球アフェレーシス)前90日以内(可能な限り白血球アフェレーシスに近い日)にHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBV-DNA、HCV抗体、HIV抗体を測定する。
- b: リンパ球除去化学療法開始28日以前にPET-CTを実施した場合は、ベースラインのスキャンを再度実施する。スクリーニングのPET-CTは可能な限り登録日の直前に実施する。また、PDが確認された以降の実施は必須としない。
- c: PET-CTスキャンによる治療反応性の評価時に、前回の評価以降に発現したリンパ腫の他の臨床症状について有無を確認し、あった場合、CRFで報告する。
- d: 骨髄浸潤を評価するために以前に骨髄穿刺／生検を実施していない場合は、スクリーニング時に実施する。本品投与後に、CRをみとめたと考えられる患者については、投与前に骨髄浸潤がみられた場合又は投与後に末梢血球数あるいは血液塗抹標本において新たな異常が認められ、リンパ腫の骨髄浸潤が疑われる場合、追跡調査として骨髄穿刺／生検を実施する。
- e: 適格性確認時には、CNS障害等脳への転移が疑われる場合のみ腰椎穿刺を実施する。適格性確認後、リンパ球除去化学療法実施前に腰椎穿刺を実施し、CSF検体を採取する。腰椎穿刺のオプション検査を実施することに同意し、同意書のオプション部分に署名した患者については、本品投与後(6日目、4週目)にも腰椎穿刺を実施し、CSF検体を採取する。さらに、可能であれば、本品投与後に新たにグレード2以上のCNSの有害事象が発現した患者にも腰椎穿刺を実施する。
- f: ベースライン抗体検体は白血球アフェレーシス開始前に採取する。本品投与後抗体検体は4週目及び3ヵ月後来院時に採取する。
- g: 退院後に本品関連有害事象のため再入院した場合は、入院当日、その後は週1回及び退院当日に抗CD19 CAR T細胞及びサイトカインのための血液検体を採取する。入院当日及び退院当日に採取できない場合は、可能な限り直近の日程で採取する。
- h: 1日目の本品投与前及び3、6及び12ヵ月後。その後最大15年まで年1回採取する。3、6及び12ヵ月後の検体が陽性であった場合のみ年1回検体を採取する。
- i: 本品投与3ヵ月後の規定来院前に中止となる場合。

J201試験(長期追跡調査期間)

手順	長期追跡調査期間(各来院は本品投与日から算出)													
	6ヵ月 (±2週)	9ヵ月 (±2週)	12ヵ月 (±2週)	15ヵ月 (±2週)	18ヵ月 (±2週)	24ヵ月 (±1ヵ月)	30ヵ月 (±1ヵ月)	36ヵ月 (±1ヵ月)	42ヵ月 (±1ヵ月)	48ヵ月 (±1ヵ月)	54ヵ月 (±1ヵ月)	60ヵ月 (±1ヵ月)	72ヵ月 及び その後 年1回 (±3ヵ月)	試験 中止時 ^g
身体検査 ^a	○	○	○	○	○	○								○ ^h
PET-CTスキャンによる治療反応性の評価 ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
リンパ腫の他の臨床症状 ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査 ^d	○	○	○	○	○	○								○ ^h
血液学的検査 ^d	○	○	○	○	○	○								○ ^h
免疫原性評価のための血液採取 ^e	○	○	○											○ ⁱ
リンパ球サブセット検査のための血液採取 ^d	○	○	○	○	○	○								○ ^h
抗CD19 CAR T細胞測定のための血液採取 ^d	○	○	○	○	○	○								○ ^h
RCR分析のための血液採取 ^f	○		○			○		○		○		○	○	○
CAR T細胞フェノタイプ分析のための血液採取	○	○	○	○	○	○								○ ^h

a: 24ヵ月後まで継続して行う。

b: 24ヵ月後又はPDのいずれか早い時点まで継続して行う。疾患が24ヵ月後まで進行しない場合は、治療反応性評価は院内基準に従って継続して行う。

c: PET-CTスキャンによる治療反応性の評価時に、前回の評価以降に発現したリンパ腫の他の臨床症状について有無を確認し、あった場合、CRFで報告する。

d: 24ヵ月後まで採取する。

e: 抗体値がベースラインに回復する(又は陰性になる)まで、又は投与終了から1年後のいずれか早い時点まで約3ヵ月毎に採取する。

f: 6ヵ月後及び12ヵ月後に採取する。3、6及び12ヵ月後で陽性であった場合のみ、以後15年間年1回検体を採取する。

g: 3ヵ月後の規定来院後に中止となる場合。

h: 24ヵ月後より後に中止となる場合は実施不要。

i: 12ヵ月後より後に中止となる場合は実施不要。

3. 参考資料

ZUMA-7試験(本品群)

手順	スクリーニング	白血球アフェレーシス	リンパ球除去化学療法期間					本品投与期間		試験開始後評価期間 (各来院は無作為化の日から算出)		
			-5日	-4日	-3日	-2日	-1日	0日	1-7日 ^j	50日 (-7日~ +21日)	100日 (±14日)	150日 (±14日)
身体検査 ^a	○									○	○	○
神経学的評価	○						○ ^b	隔日 ^b	○			
体重(スクリーニング時は身長も測定)	○	○										
バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度、体温)	○	○								○	○	○
ECOG PS	○											
ECG	○											
心エコー ^c	○											
PET-CTスキャンによる治療反応性の評価 ^d	○ ^d									○	○	○
妊娠検査(血清又は尿)	○											○
血液生化学検査	○	○	○				○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○	○				○	○	○	○	○	○
免疫原性評価のための血液採取 ^e		○								○ ^e		
腰椎穿刺 ^f									○ ^f			
CRP/フェリチン測定のための血液採取		○					○	○				
末梢血単核細胞採取及び追加解析のための血液採取 ^g		○							1, 3, 7日目 ^g	○ ^g	○ ^g	○ ^g
サイトカイン測定のための血液採取 ^g		○					○	1, 3, 7日目 ^g	○ ^g			○ ^g
血清学的検査 ^h (ヨーロッパ)	○	○										
EORTC QLQ-C30 ⁱ	○		○				○		○	○	○	○
EQ-5D-5L ⁱ	○		○				○		○	○	○	○
WPAI ⁱ	○		○				○		○	○	○	○

- a: CRSに関連する症状がある場合は、症状がベースライン時の状態に回復するまで毎日検査を実施する。新たに発現した重度の頭痛、首のこわばり、発作、脳症、脳神経障害、又は身体検査での局所性神経学的所見などの中枢神経系悪性腫瘍の症状がある場合は、脳MRI及び腰椎穿刺による脳脊髄液の検査を行う。
- b: 神経学的評価：本品投与日の本品投与前に実施し、以後、投与1日後から7日後までは隔日で実施する。神経学的症状が発現した場合は、ベースライン時の状態に回復するまで毎日実施する。
- c: 試験開始前に最後に実施した化学療法終了後から同意書署名28日前以内に実施された心エコー検査で、被験者の適格性が確認されている場合がある。
- d: PET-CT：できるだけ無作為化直前に実施し、無作為化28日前以内に実施する。再発時及び試験開始28日以内に骨髄病変が評価されなかった場合は、PET-CT又は骨髄生検を実施し、ベースラインとする。疾患進行が疑われる場合は随時実施する。完全奏効を評価している被験者で、ベースライン時に骨髄病変が認められた場合、PET-CTが利用できなかった場合、又は原因不明の血球減少症又は骨髄病変の疑いがある場合は、完全奏効の確認のために骨髄穿刺及び生検を実施する。
- e: 白血球アフェレーシスの開始前にベースライン時の抗体サンプルを採取する。ベースライン時又は試験開始50日後に陽性の場合、抗体価がベースラインに戻るまで、又は本品投与後最大12か月まで、3か月ごとに追加のサンプルを採取する。
- f: 本品投与後にグレード2以上の神経系事象が発現した場合、脳脊髄液検査のための腰椎穿刺を実施する。
- g: 末梢血単核細胞は、抗CD19 CAR T細胞、リンパ球、及びRCR等の解析に用いる。抗CD19 CAR T細胞及びリンパ球解析用のPBMCは、ベースライン時(リンパ球除去化学療法の開始前)、本品投与1, 3, 及び7日後、並びに試験開始50, 100, 及び150日後に採取する。RCR試験用のPBMCは、ベースライン時、試験開始150日後、及びその後の長期追跡調査スケジュールに従って採取する。サイトカイン測定のための採血は、ベースライン時、本品投与1, 3, 及び7日後、並びに試験開始50及び150日後に実施する。最短7日間の観察期間後、被験者が本品関連の有害事象で入院した場合、入院日、以降週に1回及び退院日に抗CD19 CAR T細胞及びサイトカインの測定用の血液サンプルを採取する。被験者がグレード3以上の本品関連毒性(グレード3以上のCRS又は神経系事象など)を発現した場合、グレード3以上の本品関連毒性発現時及び回復時に、サイトカイン測定用の追加採血を実施する。
- h: ヨーロッパでは、ウイルスの血清学的検査(HIV、B型肝炎、C型肝炎など)を施設のガイドラインとEUの規制に従い、白血球アフェレーシス実施30日前以内及び/又は白血球アフェレーシス当日に実施する。
- i: 被験者は、すべての処置(採血を除く)が実施される前に、質問票に記入する。
- j: 投与7日後まで毎日被験者をモニタリングする。

ZUMA-7試験(本品群、長期追跡調査期間)

手順	長期追跡調査期間 (各来院は無作為化の日から算出し、すべての来院時期に±28日の幅を持たせた。)											
	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	21ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月	42ヵ月	48ヵ月	54ヵ月	60ヵ月
身体検査	○	○	○	○	○	○						
PET-CTスキャン/ CTスキャンによる治療反応性の評価 ^a	○	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a	○ ^a
血液学的検査 ^b	○	○	○	○	○	○						
末梢血単核細胞採取 及び追加解析のための血液採取 ^c	○	○		○		○		○		○		○
患者報告による評価 ^d	○	○	○	○	○	○						

a: 9ヵ月後まで又は病勢が進行するまでのいずれか早い時点までPET-CT検査を継続して行う。9ヵ月後までに病勢が進行しなかった場合、完全奏効が推測される時はCT検査で、部分奏効が推測される時はPET-CT検査で評価を行う。病勢進行が推測される場合は、随時PET-CT検査を実施する。

b: 血液検査及びリンパ球サブセット検査のため、24ヵ月後まで継続して採血する。

c: 採取血液は、RCR試験(本品群のみ)及び追加の解析等に用いる。RCR試験用のサンプルは、最長15年間の長期追跡調査で毎年採取され、臨床上の必要性に応じて検査される。

d: 患者報告による評価には、EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L、及びWPAIが含まれる。

3. 参考資料

◆ 臨床試験における本品の製造成功率及び製造期間

ZUMA-1 試験

	第I相 (N=8)	第II相のコホート1及び2の併合 (N=111)
製造成功率 ^a : n (%)	8/8 ^b	109 (98)
白血球アフェレーシス実施から本品の治験実施施設への納品までの期間の中央値(範囲) (日) ^c	16 (14~23)	17 (14~51)
本品が投与された被験者数 ^c	7	101
白血球アフェレーシスから本品投与までの期間の中央値(範囲) (日) ^c	22 (17~42)	23 (15~72)

a: 白血球アフェレーシス産物から本品を製造し、施設に納品できた割合(内、再製造等の2例を含む)。

b: 10例未満のため%表記せず。

c: 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が、FDAの承認により規格外製品としてaxi-cel (抗CD19 CAR T細胞の含有量は規格内)を投与した被験者1例を含む。

J201 試験

	N=17
製造成功率 ^a : n (%)	16 (100) ^b
白血球アフェレーシス実施から本品の治験実施施設への納品までの期間の中央値(範囲) (日)	26.5 (23~38) ^c
本品が投与された被験者数	16
白血球アフェレーシスから本品投与までの期間の中央値(範囲) (日)	29.0 (25~48)

a: 白血球アフェレーシス産物から本品を製造し、施設に納品できた割合。

b: アフェレーシス実施後に、疾患進行のため試験を中止した1例を除く。

c: J201試験では白血球アフェレーシス産物を海外の製造施設に空輸して本品を製造した。

ZUMA-7 試験

	N=180
製造成功率 ^a : n (%)	178 (99)
製造成功率 ^b : n (%)	174 (97)
本品が投与された被験者数 ^c	170
白血球アフェレーシス実施から本品の治験実施施設への納品までの期間の中央値(範囲) (日)	18.0 (13~49)
白血球アフェレーシスから本品投与までの期間の中央値(範囲) (日)	26.0 (16~52)

a: 白血球アフェレーシス産物から本品を製造できた割合。

b: 白血球アフェレーシス産物から本品を製造し、施設に納品できた割合。

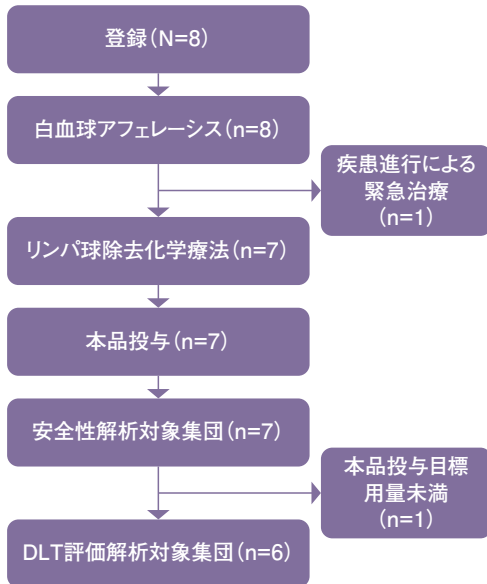
c: 本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかったが、FDA等の承認により規格外製品としてaxi-cel (抗CD19 CAR T細胞の含有量は規格内)を投与した被験者2例を含む。

臨床試験の各段階の被験者数の内訳については、P.53「臨床試験における安全性解析対象集団」をご参照ください。

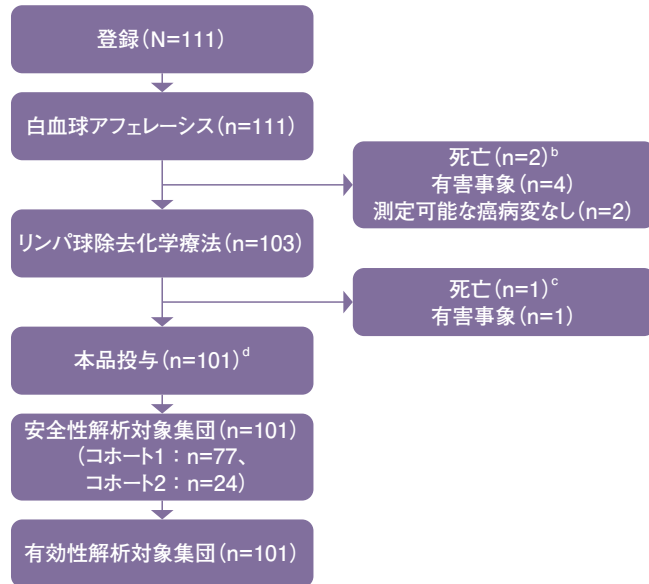
◆ 臨床試験における安全性解析対象集団

ZUMA-1試験

第I相

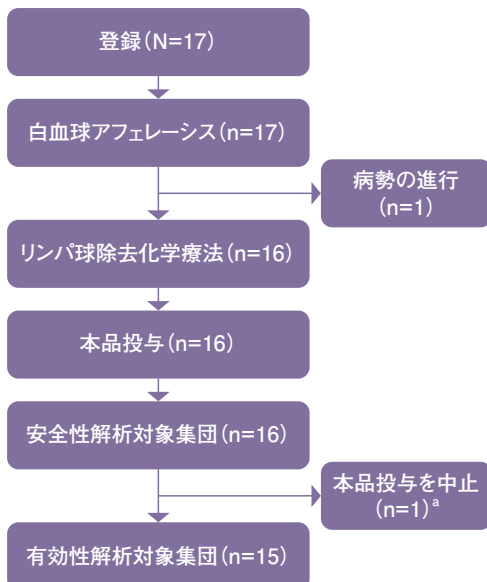


第II相(コホート1及び2)^a



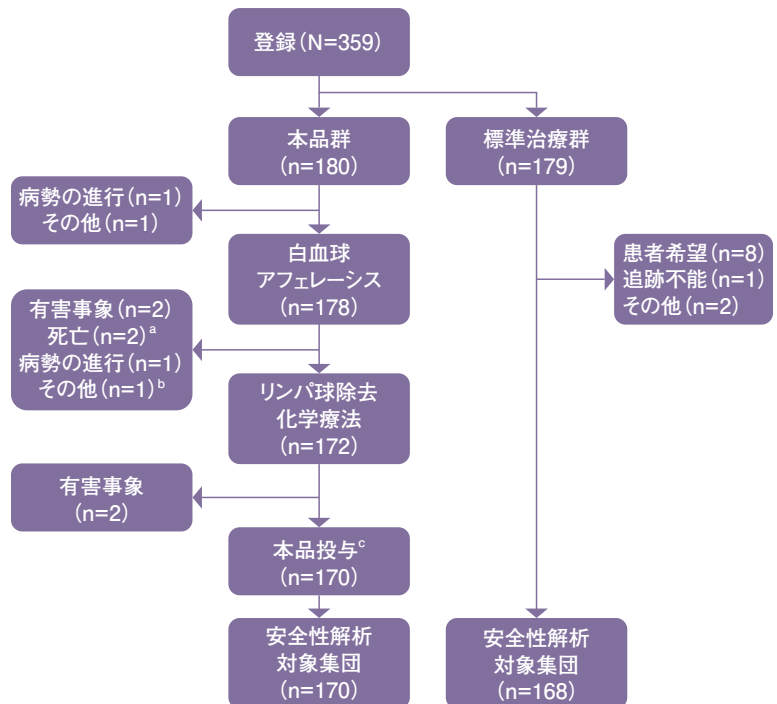
- a: コホート1: 治療抵抗性又は再発のDLBCL患者81例。
コホート2: 治療抵抗性又は再発のPMBCL及びtFL患者30例。
b: いずれも病勢の進行により死亡。内、1例が本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかった。
c: リンパ球除去化学療法に関連した腫瘍崩壊症候群により死亡。
d: 本試験で設定した規格を満たした製品が提供できなかったが、FDAの承認により規格外製品としてaxi-cel(抗CD19 CAR T細胞の含有量は規格内)を投与した被験者1例を含む。

J201試験



- a: アナフィラキシー反応の発現により目標投与量の50%未満で投与中止。

ZUMA-7試験



- a: 1例は敗血症により死亡。もう1例は病勢の進行により死亡。
b: 再評価の結果、一次治療後の病勢進行が認められないと判断された。
c: 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が、FDA等の承認により規格外製品としてaxi-cel(抗CD19 CAR T細胞の含有量は規格内)を投与した被験者2例を含む。

memo

A series of horizontal dotted lines providing a template for writing.

製品の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より
GS1バーコードを読み取りの上、ご参照ください。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー 16階

<https://www.gilead.co.jp/>

資料請求先

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: **0120-506-295** 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

YES24RN1083PH

2024年3月作成