

適正使用ガイド

ヒト体細胞加工製品／チサゲンレクルユーセル
再生医療等製品

薬価基準収載

キムリア[®]点滴静注

【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。
3. 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

【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。

適正使用に関するお願い

キムリア点滴静注(以下、本品)は、レンチウイルスベクターを用いて抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現生T細胞を構成細胞とする細胞加工製品です。

CD19を発現したがん細胞をCAR発現生T細胞が認識すると、主要組織適合遺伝子複合体とは非依存的に導入T細胞の増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃、導入T細胞を持続させるシグナルが伝達され、CD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)に対し抗腫瘍効果を示すと考えられます。

本品は、国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL及び再発又は難治性のDLBCL並びにFLに対する有効性と安全性が確認されました。本邦においては、「再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病」、「再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を適応として製造販売承認を取得しています。

本冊子は、CD19陽性のB-ALL、DLBCL及びFLに対する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解説したものです。適正使用と患者の安全性確保の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。

本品の治療を実施していただく医師並びにその施設は、製造販売業者による認定を受けていただくようお願いいたします。さらに本品の使用前に、製造販売業者が提供する講習を必ず受講してください。

疾患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について、本品の治療を受ける患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから治療を開始してください。また、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も患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てください。

弊社では本品の不具合及び有害事象を収集し、医薬品医療機器等法に基づく規制当局への不具合等報告並びに本品の安全性リスクマネジメントを実施しております。本品の不具合及び有害事象の発生時には、安全性情報の収集にご協力を賜りますようお願いいたします。

最新の製品電子添文、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ご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

本品の投与にあたっては、最適使用推進ガイドライン(薬生機審発0826第1号：令和4年8月26日付)及び留意事項通知等(保医発0521第5号：令和元年5月21日付、保医発0420第3号：令和3年4月20日付、保医発0304第1号：令和4年3月4日付、保医発0304第6号：令和4年3月4日付、保医発0826第3号：令和4年8月26日付及び令和4年厚生労働省告示第54号)も確認してください。

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ては、厚生労働省保険局又は医薬・生活衛生局の通知を確認してください。

(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/index.html>)

本冊子で引用した臨床試験は以下の通りでした。

試験名	対象
国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)	初発難治性又は化学療法難治性、あるいは同種造血幹細胞移植(HSCT)後に再発又は同種HSCTに適応のないB-ALL患者(スクリーニング時に3歳以上、初回診断時に21歳以下)
海外第Ⅱ相臨床試験 (B2205J試験)	初発難治性又は化学療法難治性、あるいは同種HSCT後に再発又は同種HSCTに適応のないB-ALL患者及びB細胞性リンパ芽球性リンパ腫 ^{注)} 患者(スクリーニング時に3歳以上、初回診断時に21歳以下)
国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験)	2種類以上の化学療法を受けたが再発又は難治性、かつ自家HSCT後に再発又は自家HSCTに適応のない成人のDLBCL患者
国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)	二次治療以降の全身療法に難治性、二次治療以降の全身療法終了後6ヵ月以内に再発、抗CD20抗体による維持療法(上記、2ライン以上の治療終了後)の実施中又は終了後6ヵ月以内に再発又は自家HSCT後に再発したFL患者

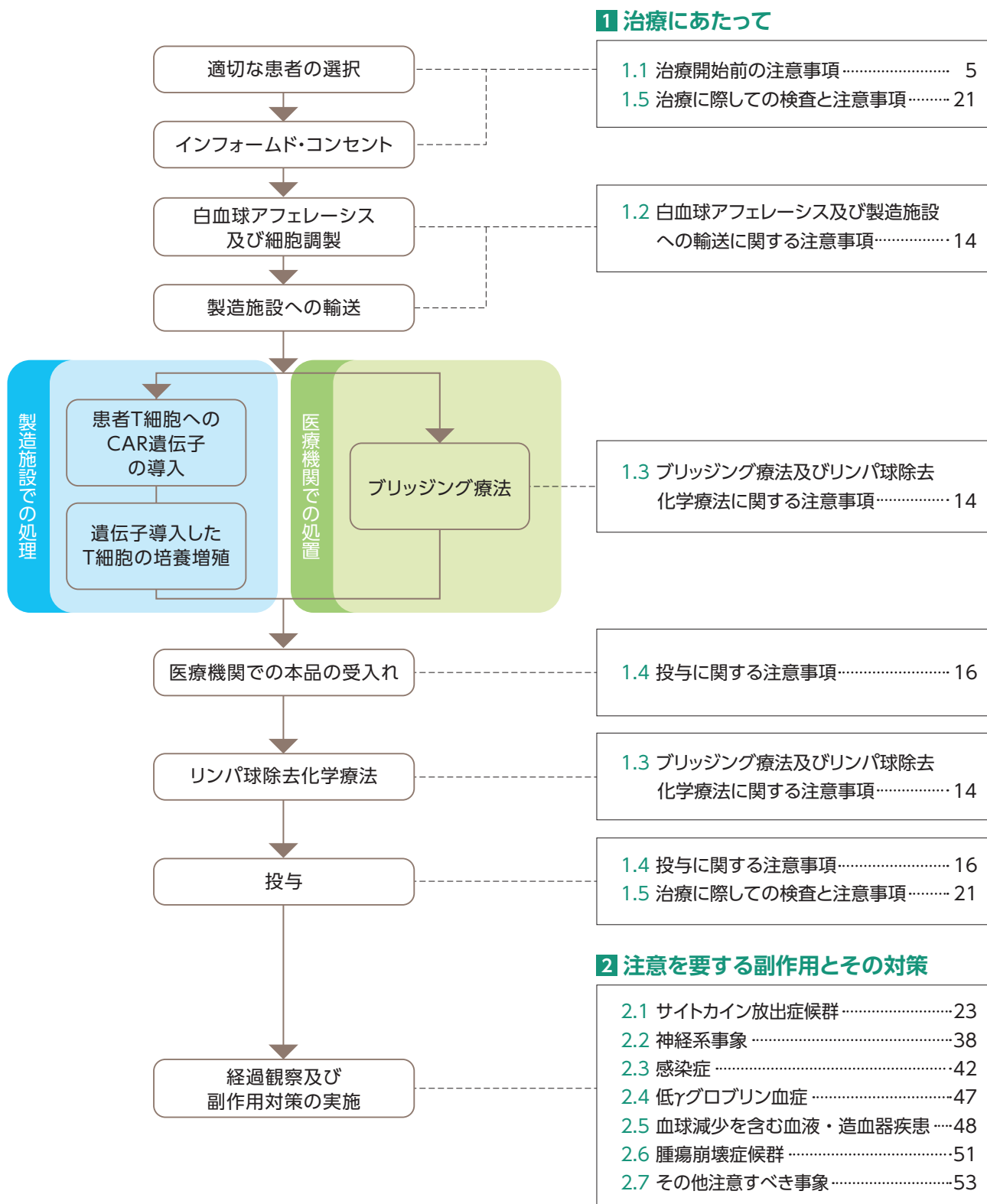
注) 本品の承認されている【効能、効果又は性能】は以下の通りです。

- 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - ・初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
 - ・再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
 - ・同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - ・初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - ・濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - ・初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

目次

治療の流れ	4
1 治療にあたって	5
1.1 治療開始前の注意事項	5
1.1.1 適切な患者選択	5
1.1.2 併用薬剤の確認	8
1.1.3 患者又はその家族への説明	13
1.2 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	14
1.3 ブリッジング療法及びリンパ球除去化学療法に関する注意事項	14
1.3.1 リンパ球除去化学療法前の抗腫瘍療法(ブリッジング療法)	14
1.3.2 リンパ球除去化学療法	14
1.4 投与に関する注意事項	16
1.4.1 投与にあたって	16
1.4.2 投与に関する主な注意事項	16
1.5 治療に際しての検査と注意事項	21
2 注意を要する副作用とその対策	23
2.1 サイトカイン放出症候群	23
2.2 神経系事象	38
2.3 感染症	42
2.4 低γグロブリン血症	47
2.5 血球減少を含む血液・造血器疾患	48
2.6 腫瘍崩壊症候群	51
2.7 その他注意すべき事象	53
3 Q&A	54
別添	62
1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム	63
2 臨床試験における選択基準及び除外基準	64
3 臨床試験における投与前の併用薬剤の設定	72
4 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳	74
5 臨床試験におけるリンパ球除去化学療法の内訳	76
6 臨床試験における主な検査スケジュール	84
7 臨床試験における腫瘍崩壊症候群のマネジメント	87

治療の流れ



1 治療にあたって

1.1 治療開始前の注意事項

本品の治療開始前に**医師並びに施設の認定を取得していただくようお願いいたします**。さらに本品の治療に携わる医療従事者は、**製造販売業者が提供する講習を必ず終了してください**。

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はできないため、本品の使用に際しては**臨床上の必要性を十分に検討してください**。

1.1.1 適切な患者選択

【効能、効果又は性能】

1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
 - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
 - 初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
 - 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合
3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。
 - 初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合

B-ALL

1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病

- (1) 投与時に25歳以下の患者に使用してください。
- (2) フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用してください。
- (3) 臨床試験に組み入れられた患者の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。

参考

3歳(スクリーニング時)～21歳以下(B-ALLの初回診断時)の再発又は難治性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)においては、以下の①～⑤のいずれかに該当する患者が組み入れられました。なお、悪性腫瘍(白血病)の活動性の中枢神経系(CNS)浸潤のある患者及び髄外単独病変の再発のある患者は除外されました。

- ①2回以上の骨髄再発が認められた。
- ②同種HSCT後に骨髄再発し、本品投与時点で同種HSCTから6ヵ月以上経過している。
- ③同種HSCTの適応がない。
- ④標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される初発難治性、又は再発した白血病に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しないと定義される化学療法難治性
- ⑤フィラデルフィア染色体陽性の患者の場合には、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)不耐又は禁忌、2種類以上のTKIを受けても奏効が得られない。

DLBCL**2)再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫**

- (1)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。

参考

18歳以上の再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)においては、以下の選択基準が設定されました。なお、悪性腫瘍(リンパ腫)の活動性のCNS浸潤のある患者は除外されました。

2ライン^{注)}以上の化学療法[リツキシマブ(遺伝子組換え)及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む]を受けたが再発又は難治性であり、かつ自家HSCT施行後に再発した又は自家HSCTの適応とならない患者
注)救済化学療法後に自家HSCT併用大量化学療法を行った場合、1ラインとしました。

本試験には、初発の濾胞性リンパ腫に対して化学療法が行われ、DLBCLに組織学的形質転換した後に1ラインの化学療法を受けた症例が3例組み入れられ、奏効(完全奏効：2例、部分奏効：1例)が認められました。

FL**3)再発又は難治性の濾胞性リンパ腫**

- (1)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。

参考

18歳以上の再発又は難治性のFL(グレード1、2、3A)患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験)においては、以下の①～③のいずれかに該当する患者が組み入れられました。なお、悪性腫瘍(リンパ腫)の活動性のCNS浸潤のある患者は除外されました。

- ①二次治療以降の全身療法(抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む)で難治性となった、又は二次治療以降の全身療法終了後6ヵ月以内に再発した患者
- ②抗CD20抗体による維持療法(①の2ライン以上の治療終了後)の実施中又は終了後6ヵ月以内に再発した患者
- ③自家HSCT後に再発した患者

【禁忌・禁止】(抜粋)

本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

1 治療にあたって

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

【使用注意(次の患者には慎重に適用すること)】

<p>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</p>	<p>一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い状態に置かれています。</p> <p>本品投与後に肝炎ウイルスが再活性化される可能性があります。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の有無を確認してください。</p> <p>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等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意してください。</p> <p>B型肝炎ウイルス再活性化の対策につきましては、「B型肝炎治療ガイドライン¹⁾」を参照し、必要に応じて肝臓専門医に相談してください。</p>
<p>HIV感染者</p>	<p>一般に、本品の治療対象となる患者は化学療法や放射線療法による治療を複数回受け、免疫力が低下しており、感染症に罹患するリスクが高い状態に置かれています。</p> <p>本品投与後にウイルスが増加する可能性があります。白血球アフェレーシスを実施する前にHIV感染の有無を確認してください。</p>
<p>感染症を合併している患者</p>	<p>骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがあります。</p>

1) B型肝炎治療ガイドライン 第4版(2022年6月)、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編、p88-90
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

【その他治療に際して注意が必要な患者】

<p>高齢者</p>	<p>一般に、生理機能が低下していますので、DLBCL患者及びFL患者では患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。</p>
<p>妊婦、産婦</p>	<p>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ませんが、潜在的リスクとして免疫的に活性化されたCAR発現生T細胞が胎盤を通過する可能性があります。そのため、B細胞リンパ球減少症を含む胎児毒性を引き起こすおそれがあります。</p> <p>本品の妊娠中の投与に関する安全性は確立していませんので、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。</p> <p>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してください。また、本品の投与直前に妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認してください。臨床試験における妊娠検査のスケジュールについては、P84「別添6 臨床試験における主な検査スケジュール」の項を参照してください。</p> <p>参考</p> <p>本品投与後の適切な避妊期間を判断できるデータは得られていませんが、臨床試験²⁾においては、妊娠する可能性がある女性に対して、投与後12ヵ月間以上、かつ定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでの期間は避妊を行うよう指導されていました。</p> <p>通常精液には白血球が含まれ、精液を通じて男性患者のパートナーへCAR-T細胞が伝達される可能性があります。そのため臨床試験²⁾では、男性患者においても、投与後12ヵ月間以上、かつqPCR法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでの期間は避妊を行うよう指導されていました。</p>
<p>授乳婦</p>	<p>本品投与後の授乳に関する安全性は確立していませんので、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してください。</p>
<p>小児等</p>	<p>B-ALLについては、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していません。DLBCL、FLについては、小児等を対象とした臨床試験は実施していません。</p>

【その他治療に際して注意が必要な患者】	
活動性のCNSへの浸潤(白血病又はリンパ腫)のある患者	臨床試験 ^{注)} において、活動性のCNSへの浸潤(白血病又はリンパ腫)のある患者は対象から除外されており、本品の有効性及び安全性は確立していません。 小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象とした海外第II相臨床試験(B2101J試験)では、4例の活動性のCNSの浸潤を有する患者に本品を投与した結果、3例でサイトカイン放出症候群及び一過性の中枢神経系事象が発現しました。残りの1例は本品投与後に原疾患の進行により死亡しました。

注)再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

臨床試験における選択基準及び除外基準については、P64「別添2 臨床試験における選択基準及び除外基準」の項を参照してください。

1.1.2 併用薬剤の確認

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・措置方法及び機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらかず可能性があります。免疫抑制下で生ワクチンを接種すると、発症するおそれがありますので併用しないでください。 リンパ球除去化学療法開始の少なくとも6週間前から本品投与後の免疫機能が回復するまでの期間は、生ワクチンの接種を推奨していません ¹⁾ 。

1)米国添付文書(KYMRIAH suspension for intravenous infusion, 2022年5月版)

1 治療にあたって

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

【患者適格基準チェックリスト】

本チェックリストをご確認の上、本品による治療を検討してください。

患者適格基準チェックリスト

治療開始前

【効能、効果又は性能】

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者の場合

以下の項目に1つでも「いいえ」がある場合は、他の治療法を検討してください。

項目	確認	
再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 ^{注1)}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者 ・初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合 ・再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合 ・同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
投与時に25歳以下の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

注1) 臨床試験に組み入れられた患者の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。

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の場合

以下の項目に1つでも「いいえ」がある場合は、他の治療法を検討してください。

項目	確認	
再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 ^{注2)}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者 ・初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 ・濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

注2) 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。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者の場合

以下の項目に1つでも「いいえ」がある場合は、他の治療法を検討してください。

項目	確認	
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 ^{注3)}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者 ・初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

注3) 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。

【禁忌・禁止】(抜粋)

以下の項目が「はい」である場合は、本品を使用することはできません。

項目	確認	
本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【使用注意(次の患者には慎重に適用すること)】(抜粋)

以下の項目が「はい」である場合は、本品の治療を慎重に適用してください。

項目	確認	
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。】	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【患者又はその家族への説明】

以下の項目に1つでも「いいえ」がある場合は、文書をもって説明し、同意を得てください。

項目	確認	
疾患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、同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
白血球アフェレーシスを実施する際に、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説明し、同意を得ている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【その他治療に際して必要な注意事項】

以下の項目に1つでも「はい」がある場合は、【「はい」の場合】の内容を確認してください。

項目	確認		「はい」の場合
高齢者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	一般に、生理機能が低下していますので、DLBCL患者及びFL患者では患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。 B-ALL患者では、投与時に25歳超の患者に対する投与経験が限られており、本品の有効性及び安全性は確立していません。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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ませんが、B細胞リンパ球減少症を含む胎児毒性を引き起こすおそれがあります。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	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本品投与後の授乳に関する安全性は確立していません。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検討してください。
B細胞性急性リンパ芽球性白血病の場合 低出生体重児、新生児又は乳児 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫又は 濾胞性リンパ腫の場合 小児等	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	これらの患者を対象とした臨床試験は実施していません。
活動性の中樞神経系への浸潤(白血病又はリンパ腫)のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	これらの患者は臨床試験 ^{注4)} において対象から除外されており、本品の有効性及び安全性は確立していません。

注4) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

1 治療にあたって

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

患者適格基準チェックリスト

投与前

【本人確認】

以下の項目が「**いいえ**」である場合は、本品を投与しないでください。

項目	確認	
本品に貼付されたラベルにより、本品静注用バッグが患者本人のものであることを確認できている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【投与前の状態】

以下の項目に1つでも「**はい**」がある場合は、【「はい」の場合】に記載された対処を行ってください。

項目	確認		「はい」の場合
本品の投与予定日前の1週間以内に末梢血白血球数が1000/ μ L未満等の状態が認められている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本品投与前に実施するリンパ球除去化学療法を省略することができます。
本品投与前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。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
活動性の感染症が認められている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
急性又は広範囲な慢性の移植片対宿主病(GVHD)が認められている。 広範囲な慢性のGVHDとは、以下の①～③のいずれかに該当する場合と定義 ①全身の皮膚症状(体表面の50%以上)がある。 ②局所的な皮膚症状及び/又は肝機能不全、及び以下のうちいずれか1つ以上の症状がある。 ・肝組織に活動性の慢性肝炎、架橋壊死、肝硬変がある場合 ・眼症状(シルマー試験で5mm未満)がある場合 ・口唇生検で小唾液腺又は口腔粘膜に病変がある場合 ・他の標的臓器に病変がある場合 ③2つ以上の標的臓器に病変がある場合	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
参考 臨床試験 ^{注1)} において、グレード2～4の急性又は広範囲な慢性GVHDが生じた場合は、投与を中止するよう設定されました。 また、GVHD治療薬の全身投与は本品投与の4週間前までに終了して、GVHDの再発が見られないことを確認するよう設定されました。			

項目	確認		「はい」の場合
<p>原疾患の悪化が認められている。</p> <p>参考 臨床試験^{注2)}において、リンパ球除去化学療法実施中又は実施後に以下に示すような疾患の顕著な進行が認められた場合には、本品の投与を行わないよう設定されていました。</p> <p>B2202試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 末梢血中の芽球細胞の顕著な増加 浸潤による顕著な臓器腫大 CNS浸潤 <p>C2201試験</p> <ul style="list-style-type: none"> リンパ節病変の顕著な増大 節外病変の顕著な増大 新規病変の発現 CNS浸潤 <p>E2202試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 原疾患の急速な進行 CNS浸潤 	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	回復するまで本品の投与を延期してください。
<p>直前の化学療法から本品投与までに必要な間隔が空いていない。</p> <p>参考 臨床試験^{注2)}において、リンパ球除去化学療法の完了から本品投与の間は、B2202試験及びC2201試験では2～14日間、E2202試験では2～6日間空けるよう設定されていました。</p>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本品投与前に適応症や使用する化学療法の特性、患者の状態を考慮の上、化学療法から本品投与までに必要な間隔を空けてください。
<p>注1) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (B2202試験)</p> <p>注2) B2202試験、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (C2201試験) 及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2202試験)</p>			
【併用注意】			
項目	確認		
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、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	<input type="checkbox"/> 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがありますので、併用しないでください。		

1 治療にあたって

1.1.3 患者又はその家族への説明

本品の使用にあたっては、以下の点について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てください。白血球アフェレーシスを実施しても、本品の製造が成功しない場合や本品の投与ができない場合があること、また、本品の治療開始後に異常を感じた場合には、速やかに医師に連絡することを、患者又はその家族に説明してください。

- 疾患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
- 白血球アフェレーシスを実施する際に、当該白血球の使途等について

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。また、本品の治療を適切かつ安全に行っていただくために、疾患や本品の治療及び副作用等についてまとめた患者向け資材（患者用冊子及び連絡カード）を作成しています。患者又はその家族への説明に利用してください。

1.2 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

本品製造の原材料である、患者由来のTリンパ球を採取するため白血球アフェレーシスを行ってください。白血球アフェレーシスと白血球アフェレーシス産物の調製、凍結及び製造施設への輸送に関する詳細については、製造販売業者が提供する「ノバルティス白血球アフェレーシス参照マニュアル」を参照してください。

1.3 ブリッジング療法及びリンパ球除去化学療法に関する注意事項

1.3.1 リンパ球除去化学療法前の抗腫瘍療法(ブリッジング療法)

- 白血球アフェレーシス後からリンパ球除去化学療法前まで、本品の製造を待っている期間に患者の病態を安定させるため、患者の腫瘍量等に応じて、抗腫瘍療法(ブリッジング療法)を適宜実施してください。
- 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)及び海外第II相臨床試験(B2205J試験)の併合解析において、本品を投与された127例中106例(83.5%)がブリッジング療法を受けました。また、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)において、本品を投与された111例中102例(91.9%)が、再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)において、本品を投与された97例中44例(45.4%)がブリッジング療法を受けました。
- ブリッジング療法の治療選択にあたっては、P72「別添3 臨床試験における投与前の併用薬剤の設定」の項及びP74「別添4 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳」の項を参照してください。

1.3.2 リンパ球除去化学療法

- リンパ球除去化学療法は本品投与前にリンパ球数を減少させることで、投与されたCAR発現生T細胞の生着と恒常性の維持に基づく生体内の増殖を促進させると考えられています。また、恒常性の維持に必要なサイトカイン[インターロイキン(IL)-7やIL-15等]を競合的に利用する既存T細胞等(いわゆるサイトカインシンク)を除去する作用があると考えられています。
- 本品投与の2日前までにP15<リンパ球除去化学療法の用法及び用量>に記載されているリンパ球除去化学療法を完了し、本品の投与を行ってください。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1000/ μ L未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができます。
- 本品投与前に適応症や使用する化学療法の特性、患者の状態を考慮して、本品投与までに必要な間隔を設定してください。

参考

リンパ球除去化学療法の完了から本品投与の間は、B2202試験及びC2201試験においては2~14日間、E2202試験においては2~6日間空けるよう設定されていました。

- 製造販売業者に本品の製造状況や納品予定日等を確認したうえで、リンパ球除去化学療法の実施日を決定してください。

1 治療にあたって

<リンパ球除去化学療法の用法及び用量>

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者に用いる場合

	day1	day2	day3	day4
シクロホスファミド(無水物として)	500 mg/m ²	1日1回 2日間点滴静注	↓	↓
フルダラビンリン酸エステル	30 mg/m ²	1日1回 4日間点滴静注	↓	↓

シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同日に開始してください。
患者の状態により適宜減量してください。

シクロホスファミドによるグレード4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、以下のレジメンを使用してください。

	day1	day2	day3	
シタラビン	500 mg/m ²	1日1回 2日間点滴静注	↓	↓
エトポシド	150 mg/m ²	1日1回 3日間点滴静注	↓	↓

エトポシドの投与は最初のシタラビン投与と同日に開始してください。
患者の状態により適宜減量してください。

DLBCL・FL 再発又は難治性のDLBCL患者、再発又は難治性のFL患者に用いる場合

	day1	day2	day3	
シクロホスファミド(無水物として)	250 mg/m ²	1日1回 3日間点滴静注	↓	↓
フルダラビンリン酸エステル	25 mg/m ²	1日1回 3日間点滴静注	↓	↓

シクロホスファミドの投与は最初のフルダラビンリン酸エステル投与と同日に開始してください。
患者の状態により適宜減量してください。

シクロホスファミドによるグレード4^{注)}の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、以下のレジメンを使用してください。

	day1	day2		
ベンダムスチン塩酸塩	90 mg/m ²	1日1回 2日間点滴静注	↓	↓

患者の状態により適宜減量してください。

注) グレードはCTCAE v.4.03に準じる。

化学療法剤の選択にあたっては、P76「別添5 臨床試験におけるリンパ球除去化学療法の内訳」の項も参照してください。

1.4 投与に関する注意事項

1.4.1 投与にあたって

- 本品の投与は、製造販売業者が提供する講習を受けた医療従事者が実施してください。
- 本品の受領、保存、投与前の解凍及び静置時間、操作等の取扱いが不適切な場合、細胞生存率が減少し、本品の有効性及び安全性に影響を与える可能性があります。

1.4.2 投与に関する主な注意事項

1) 本品の受領及び保存

- 本品受領時に、静注用バッグに貼付されたラベルの記載が患者本人の情報と一致していることを確認してください。
- 凍結した状態にて本品を受領し、解凍直前まで液体窒素気相下又は -120°C 以下で凍結保存してください。
⇒P54[3 Q&A Q1]参照

2) 投与前の主な注意事項

- 投与前に、静注用バッグに貼付されたラベルの記載が患者本人の情報と一致していることを再度確認してください。
本品は自家用製品です。安全性の観点から、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でください。
- 本品投与前に適応症や使用する化学療法の特性、患者の状態を考慮の上、化学療法から本品投与までに必要な間隔を設定してください。

参考

リンパ球除去化学療法の完了から本品投与の間は、再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)及び再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)においては2～14日間、再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)においては2～6日間空けるよう設定されていました。

- 本品投与後に副作用が高頻度に起こることが報告されています。そのため、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してください。

投与前の状態	
● 本品投与前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	<p>参考 B2202試験、C2201試験及びE2202試験において、リンパ球除去化学療法後に毒性が発現した際は、以下のような場合に投与を延期するよう設定されていました。</p> <p>肺：酸素飽和度を91%以上に維持するために酸素補充療法が必要となる場合、又は胸部X線で進行性の異常が確認された場合</p> <p>心臓：薬物療法で管理できない不整脈の発生</p> <p>低血圧：昇圧剤が必要な低血圧</p>

1 治療にあたって

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

投与前の状態							
<ul style="list-style-type: none"> 活動性の感染症が認められた場合 	投与前に以下のいずれかの所見により判定してください。 <ul style="list-style-type: none"> 血液培養による細菌又は真菌陽性の所見 PCR法によるウイルス陽性の所見 臨床症状又は画像診断による所見 						
<ul style="list-style-type: none"> 急性又は広範囲な慢性のGVHDが認められた場合 	広範囲な慢性のGVHDとは、以下の①～③のいずれかに該当する場合と定義してください。 <ul style="list-style-type: none"> ①全身の皮膚症状(体表面の50%以上)がある。 ②局所的な皮膚症状及び/又は肝機能不全、及び以下のうちいずれか1つ以上の症状がある。 <ul style="list-style-type: none"> 肝組織に活動性の慢性肝炎、架橋壊死、肝硬変がある場合 眼症状(シルマー試験で5mm未満)がある場合 口唇生検で小唾液腺又は口腔粘膜に病変がある場合 他の標的臓器に病変がある場合 ③2つ以上の標的臓器に病変がある場合 <p>参考</p> B2202試験において、グレード2～4の急性又は広範囲な慢性GVHDが生じた場合は、投与を中止するよう設定されていました。また、GVHD治療薬の全身投与は本品投与の4週間前までに終了して、GVHDの再発が見られないことを確認するよう設定されていました。						
<ul style="list-style-type: none"> 原疾患の悪化が認められた場合 	原疾患の急速な進行が認められた患者においては、重度のサイトカイン放出症候群(CRS)発症の許容できないリスクが高まる可能性がありますので、投与を延期してください。 <p>参考</p> B2202試験、C2201試験及びE2202試験において、リンパ球除去化学療法実施中又は実施後に以下に示すような疾患の顕著な進行が認められた場合には、本品の投与を行わないよう設定されていました。 <table border="1" data-bbox="528 1391 1445 1680"> <thead> <tr> <th data-bbox="528 1391 836 1435">B2202試験</th> <th data-bbox="836 1391 1134 1435">C2201試験</th> <th data-bbox="1134 1391 1445 1435">E2202試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="528 1435 836 1680"> <ul style="list-style-type: none"> 末梢血中の芽球細胞の顕著な増加 浸潤による顕著な臓器腫大 CNS浸潤 </td> <td data-bbox="836 1435 1134 1680"> <ul style="list-style-type: none"> リンパ節病変の顕著な増大 節外病変の顕著な増大 新規病変の発現 CNS浸潤 </td> <td data-bbox="1134 1435 1445 1680"> <ul style="list-style-type: none"> 原疾患の急速な進行 CNS浸潤 </td> </tr> </tbody> </table>	B2202試験	C2201試験	E2202試験	<ul style="list-style-type: none"> 末梢血中の芽球細胞の顕著な増加 浸潤による顕著な臓器腫大 CNS浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> リンパ節病変の顕著な増大 節外病変の顕著な増大 新規病変の発現 CNS浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> 原疾患の急速な進行 CNS浸潤
B2202試験	C2201試験	E2202試験					
<ul style="list-style-type: none"> 末梢血中の芽球細胞の顕著な増加 浸潤による顕著な臓器腫大 CNS浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> リンパ節病変の顕著な増大 節外病変の顕著な増大 新規病変の発現 CNS浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> 原疾患の急速な進行 CNS浸潤 					

- 治療開始前と比較して、臨床状態や全身状態の重要な変化(本品投与による副作用のリスクが高まると判断されるような変化)がないことを確認してください。副作用のリスクが高まると判断される場合には、本品投与の延期を検討してください。

- 本品投与時にそう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等のinfusion reactionがあらわれることがあります。これらの症状を軽減するために、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行ってください。

なお、**生命を脅かす緊急事態の場合を除いて、副腎皮質ステロイド剤は使用しないでください。**全身的な副腎皮質ステロイド剤の投与は、CAR発現生T細胞の増殖と機能に悪影響を与える可能性があります。また、本品投与後にアナフィラキシー等の投与に対する重度の事象があらわれることがあります。本品投与前に救急措置の準備をしておいてください。

⇒P53[2.7 その他注意すべき事象]の項参照

参考

- MedDRA SMQ(狭義)の「過敏症」に該当する事象を集計した結果、臨床試験における発現状況は以下の通りでした。
再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験、n=75)において、過敏症の有害事象が28例(37.3%)に認められ、そのうちグレード3以上は5例(6.7%)でした。再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験、n=111)において、過敏症の有害事象が25例(22.5%)に認められ、そのうちグレード3以上は1例(0.9%)でした。再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験、n=97)において、過敏症の有害事象が14例(14.4%)に認められ、そのうちグレード3以上は2例(2.1%)でした。
- B2202試験、C2201試験及びE2202試験においては、infusion reactionに対する前投与としてアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又は他のH1抗ヒスタミン剤を投与しており、これらの薬剤は必要であれば6時間ごとに繰り返して投与することが許容されていました。また、アセトアミノフェンで解熱しなかった場合は、非ステロイド性抗炎症薬を投与することができました。

- CRSの緊急時に備えて、**トシリズマブ(遺伝子組換え)の在庫(2回投与分以上)を本品投与前に確保してください。**また、CRSに対する対処としてICUでの治療が必要になることがあります。本品投与前に、**ICUを含む緊急時に対応できる体制を整えてください。**

3) 静注用バッグの解凍

- 本品静注用バッグに破損や亀裂がないか確認した後に、37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で凍結した静注用バッグの内容物が完全に融解するまで解凍してください。

解凍後は**速やかに静注用バッグを恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出し、投与まで室温で保管してください。**静注用バッグが複数ある場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないでください。

⇒P54[3 Q&A Q2]参照

- 解凍後に、本品静注用バッグを再凍結することは絶対にしないでください。
- 本品中の細胞生存率を最大に保つため、**解凍終了後30分以内に静脈内投与を完了してください。**患者の準備が整ったところで本品を投与できるよう解凍の開始時間を調整してください。

⇒P54[3 Q&A Q2]参照

- 本品静注用バッグの解凍前及び解凍後にバッグの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。
- 本品解凍後に細胞洗浄しないでください。細胞洗浄はCAR発現生T細胞の活性に影響を及ぼす可能性があります。

1 治療にあたって

4) 用量

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記の通り単回静脈内投与してください。なお、本品の再投与は行わないでください。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常、25歳以下(投与時)の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与してください。

体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg

体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個(体重問わず)

DLBCL・FL 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合

通常、成人には、CAR発現生T細胞として $0.6 \times 10^8 \sim 6.0 \times 10^8$ 個(体重問わず)を単回静脈内投与してください。

5) 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。
本品はそれぞれの患者の治療に必要な用量があらかじめ充填されています。静注用バッグの内容物はすべて投与する必要があります。
- 投与の際は**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。
本品の構成細胞は白血球除去フィルターにより除去されます。
- 注入速度は約10~20 mL/分とし、投与量や体重に応じて注入速度を調節してください。
- 点滴チューブに吸着することを防ぐため、本品投与前に生理食塩水にて点滴チューブをプライミングしてください。
⇒P54[3 Q&A Q4]参照
- 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水10~30 mLで洗浄し、静注用バッグや点滴チューブに残った細胞を可能な限り多く投与してください。
⇒P54[3 Q&A Q4]参照
- アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象があらわれることがあります。本品は副成分としてジメチルスルホキシド(DMSO)及びデキストランを含有しており、これらの副成分がアナフィラキシー等の過敏症反応を誘発する可能性があります。
バイタルサイン(体温、呼吸数、脈拍、パルスオキシメトリー飽和酸素濃度、血圧)を投与前、投与中及び投与後に経時的に測定し、患者の状態を注意深く観察してください。
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。また、投与中に異常が認められた場合には、直ちに投与を中止してください。

参考

B2202試験、C2201試験及びE2202試験においては、バイタルサインの測定について以下の通り設定されていました。

バイタルサインは投与前、投与中及び投与直後に測定する。投与後1時間までは約15分ごとに測定し、その後は投与2時間後に再度測定(B2202試験)又はその後2時間は1時間ごとに測定(C2201試験及びE2202試験)する。バイタルサインが不安定な場合は、安定するまで患者を引き続き経過観察する。

6) 投与後の主な注意事項

- 投与後に注意を要する副作用についてはP23～53「2 注意を要する副作用とその対策」の項を参照してください。
- 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りますので、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してください。
 なお、米国添付文書においては、本品投与後少なくとも8週間は自動車の運転及び危険を伴う業務や活動(重機又は危険を伴う可能性のある機械の操作等)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¹⁾。
1)米国添付文書(KYMRIAH suspension for intravenous infusion, 2022年5月版)
- 本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されており、HIV核酸増幅検査(NAT)で偽陽性になるおそれがあります。
- 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ません。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してください。

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

1 治療にあたって

1.5 治療に際しての検査と注意事項

- 本品の治療開始前及び治療中の検査についてまとめました。下表を参考に患者の状態を十分に観察してください。
- 患者選択にあたってはP9「患者適格基準チェックリスト」も参照してください。

	注意を要する事象等と検査及び注意事項
治療開始前	<p>【感染症】 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。 ⇒P5「1.1.1 適切な患者選択」の項参照</p>
投与前	<p>【妊娠】 妊娠可能な女性に対しては、本品の投与直前に妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認してください。 ⇒P5「1.1.1 適切な患者選択」の項参照</p> <p>【投与前の白血球数】 本品投与の2日前までにリンパ球除去化学療法を完了し、本品の投与を行ってください。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢血白血球数が1000/μL未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができます。 ⇒P14「1.3.2 リンパ球除去化学療法」の項参照</p> <p>【投与前の患者の状態】 投与前に患者の状態を確認してください。以下のいずれかの状態が認められた場合には、回復するまで本品の投与を延期してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本品投与前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 ・ 急性又は広範囲^注な慢性のGVHDが認められた場合 ・ 原疾患の悪化が認められた場合 <p>注) 広範囲な慢性のGVHDとは、以下の①～③のいずれかに該当する場合と定義</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 全身の皮膚症状(体表面の50%以上)がある。 ② 局所的な皮膚症状及び/又は肝機能不全、及び以下のうちいずれか1つ以上の症状がある。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝組織に活動性の慢性肝炎、架橋壊死、肝硬変がある場合 ・ 眼症状(シルマー試験で5mm未満)がある場合 ・ 口唇生検で小唾液腺又は口腔粘膜に病変がある場合 ・ 他の標的臓器に病変がある場合 ③ 2つ以上の標的臓器に病変がある場合 <p>治療開始前と比較して、臨床状態や全身状態の重要な変化(本品投与による副作用のリスクが高まると判断されるような変化)がないことを確認してください。副作用のリスクが高まると判断される場合には、本品投与の延期を検討してください。 ⇒P16「1.4.2 2) 投与前の主な注意事項」の項参照</p>

	注意を要する事象等と検査及び注意事項
投与前及び投与後	<p>【アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象】 バイタルサイン(体温、呼吸数、脈拍、パルスオキシメトリー飽和酸素濃度、血圧)を投与前、投与中及び投与後に測定してください。 ⇒P19[1.4.2 5) 投与時の主な注意事項]の項参照</p>
投与後	<p>【サイトカイン放出症候群】 投与後は患者の状態に応じて血液検査、肝機能検査、腎機能検査、凝固因子の測定や循環動態のモニタリング等を検討してください。 特に最初の1週間は患者の状態に注意し、投与後少なくとも4週間は、慎重に患者の観察を継続してください。 ⇒P23[2.1 サイトカイン放出症候群]の項参照</p> <p>【神経系事象】 特に最初の1週間は患者の状態に注意してください。投与後少なくとも4週間は、慎重に患者の観察を継続し、必要に応じて精密検査を実施してください。その後も継続して観察してください。 ⇒P38[2.2 神経系事象]の項参照</p> <p>【感染症】 投与前後は臨床症状を確認する等、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒P42[2.3 感染症]の項参照</p> <p>【低γグロブリン血症】 投与後は定期的に免疫グロブリンを測定してください。 ⇒P47[2.4 低γグロブリン血症]の項参照</p> <p>【血球減少を含む血液・造血器疾患】 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。 ⇒P48[2.5 血球減少を含む血液・造血器疾患]の項参照</p> <p>【腫瘍崩壊症候群】 投与後は血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒P51[2.6 腫瘍崩壊症候群]、P87[別添7 臨床試験における腫瘍崩壊症候群のマネジメント]の項参照</p>

臨床試験における検査スケジュールは、P84[別添6 臨床試験における主な検査スケジュール]の項を参照してください。

2 注意を要する副作用とその対策

2.1 サイトカイン放出症候群

<特徴>

- 本品投与後にサイトカイン放出症候群(CRS)があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されています。
- CRSは活性化されたT細胞により放出される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、患者体内でのCAR発現生T細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞の死滅の結果として発現します。
- CRSの臨床症状として、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、頻呼吸、低酸素症、凝固障害等が認められています。心不全及び不整脈、腎不全、肝障害[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加、総ビリルビン増加等]も認められています。また、CRSを発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、急性呼吸窮迫症候群等が報告されています。
- **B-ALL** B-ALL患者では、以下の因子が重度CRSのリスク因子とされています。
 - ・ 投与前の高腫瘍量(骨髄における芽球の割合が50%を超える)又はリンパ球除去化学療法後に末梢血中の腫瘍量が不安定又は増加している
 - ・ 活動性の感染症
 - ・ 投与後早期の発熱又はCRSの発現
- **DLBCL** DLBCL患者では、投与前の高腫瘍量が重度CRSのリスク因子とされています。
- **FL** FL患者では、重度CRSのリスク因子は明らかになっていません。
- B-ALL患者を対象とした臨床試験^{注1)}、DLBCL患者を対象とした臨床試験^{注2)}及びFL患者を対象とした臨床試験^{注3)}におけるCRSの副作用発現頻度はそれぞれ77%(75例中58例)、58%(111例中64例)及び48%(97例中47例)でした。
- 本品投与後にCRSが発現するまでの期間の中央値(範囲)は、B-ALL患者を対象とした臨床試験^{注1)}において3.0(1~22)日、DLBCL患者を対象とした臨床試験^{注2)}において3.0(1~51)日、FL患者を対象とした臨床試験^{注3)}において4.0(1~14)日でした(有害事象としての解析)。
CRSの持続期間の中央値(範囲)は、B-ALL患者を対象とした臨床試験^{注1)}において8.0(1~36)日、DLBCL患者を対象とした臨床試験^{注2)}において7.0(2~30)日、FL患者を対象とした臨床試験^{注3)}において4.0(1~24)日でした(有害事象としての解析)。
⇒P31「本品投与後にCRSが発現するまでの期間及び持続期間」参照

<治療にあたって>

- 緊急時に備えて、トシリズムブの在庫(2回投与分以上)を本品投与前に確保してください。また、CRSに対する対処としてICUでの治療が必要になることがあります。本品投与前に、ICUを含む緊急時に対応できる体制を整えてください。
- 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してください。
 - ・本品投与前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
 - ・急性又は広範囲^{注4)}な慢性のGVHDが認められた場合
 - ・原疾患の悪化が認められた場合

⇒P16「1.4.2 2) 投与前の主な注意事項」の項参照

- 本品投与後はCRSの症状を注意深く観察してください。特に最初の1週間は患者の状態に注意し、投与後少なくとも4週間は、慎重に患者の観察を継続してください。
- CRSの症状が見られた場合には、速やかに医師に連絡するよう患者又はその家族に指導してください。
- 本品投与後は、患者の状態に応じて適宜血液検査、肝機能検査、腎機能検査等を行ってください。また、重篤なCRSを発現した患者において、凝固障害や心不全及び不整脈を発現することがあります。患者の状態に応じて凝固因子の測定や循環動態のモニタリングを検討してください。

<対処法>

- 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、適切な処置を行ってください。
 - ⇒P63「別添1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム」の項、P25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」、P32「臨床試験においてCRS発現中に使用された抗サイトカイン療法」、P34「臨床試験においてCRS発現中に実施された主な支持療法」参照
- 患者の症状に応じて、トシリズムブを投与してください。1回目のトシリズムブ投与で十分な反応が得られなかった患者の中には、2回目又は3回目のトシリズムブ投与後にCRSの臨床症状が軽快するケースがありました。なお、トシリズムブの投与にあたっては、トシリズムブの最新の電子添文や適正使用ガイド等を熟読してください。

注1) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (B2202試験)

注2) 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)

注3) 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2202試験)

注4) 広範囲な慢性のGVHDとは、以下の①～③のいずれかに該当する場合と定義

①全身の皮膚症状(体表面の50%以上)がある。

②局所的な皮膚症状及び/又は肝機能不全、及び以下のうちいずれか1つ以上の症状がある。

・肝組織に活動性の慢性肝炎、架橋壊死、肝硬変がある場合

・眼症状(シルマー試験で5mm未満)がある場合

・口唇生検で小唾液腺又は口腔粘膜に病変がある場合

・他の標的臓器に病変がある場合

③2つ以上の標的臓器に病変がある場合

2 注意を要する副作用とその対策

【臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム】

CRSの処置にあたっては、P63「別添1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム」の項を参照してください。

B2202試験及びC2201試験において、CRSの対処として以下のアルゴリズムが設定されていました。

B-ALL B2202試験 ^{a)}	DLBCL C2201試験
<p>投与前の処置 アセトアミノフェン/パラセタモールとジフェンヒドラミン/H1抗ヒスタミン 必要に応じて腫瘍崩壊症候群による合併症の予防</p>	
<p>本品の投与</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ● 前駆症状：微熱、疲労、食欲不振(数時間から数日) <ul style="list-style-type: none"> ・経過観察、感染症の可能性を除外する(培養検査) ・各地域のガイドラインに従った抗生物質投与(発熱性好中球減少症) ・対症療法 	
<ul style="list-style-type: none"> ● 症状の進行：高熱、低酸素症、中等度の低血圧 <ul style="list-style-type: none"> ・第一選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 酸素投与、補液、低用量の昇圧剤、解熱剤 - 腫瘍崩壊症候群による合併症のモニタリングと管理 	
<ul style="list-style-type: none"> ● 症状のさらなる進行：以下のいずれかを認める 輸液と中用量から高用量^{b)}の昇圧剤の投与にもかかわらず血行動態不安定 肺水腫を含む呼吸窮迫の悪化、高流量酸素及び/又は人工呼吸器を必要とするような酸素要求量の増加 急速な臨床的悪化 <ul style="list-style-type: none"> ・第二選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - トシリズマブを1時間かけて点滴静注 患者の体重が30kg未満の場合：12 mg/kgを静注 患者の体重が30kg以上の場合：8 mg/kgを静注(最大用量800 mg) - 血行動態と呼吸の支持 	
<ul style="list-style-type: none"> ● トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 <ul style="list-style-type: none"> ・第三選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的悪化を引き起こしている他の原因(敗血症、副腎機能不全等)を検討する。 - 1回目のトシリズマブの投与から12～18時間以内に改善が見られない場合は、ステロイドの使用を検討する(血行動態の正常化後は、速やかに漸減すること)。 メチルプレドニゾロン2 mg/kgから開始し、次いで2 mg/kg/日を投与する。ステロイドを急速に漸減している間は、副腎機能不全の有無及びヒドロコルチゾン補充の必要性を確認すること。 - 血行動態と呼吸の支持 	<ul style="list-style-type: none"> ● トシリズマブの効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 <ul style="list-style-type: none"> ・第三選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的悪化を引き起こしている他の原因(敗血症、副腎機能不全等)を検討する。 - 1回目のトシリズマブの投与から12～18時間以内に改善が見られない場合は、ステロイドの使用を検討する(血行動態の正常化後は、速やかに漸減すること)。 メチルプレドニゾロン2 mg/kgから開始し、次いで2 mg/kg/日を投与する。ステロイドを急速に漸減している間は、副腎機能不全の有無及びヒドロコルチゾン補充の必要性を確認すること。 - 24時間以内にステロイドによる効果が見られない場合は、2回目のトシリズマブの投与を検討する(第二選択の治療時の用量)。 - 血行動態と呼吸の支持

B-ALL B2202試験 ^{a)}	DLBCL C2201試験
<ul style="list-style-type: none"> ● 第三選択の治療に対する効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 ・ 第四選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 24時間以内にステロイドによる効果が見られない場合は、2回目のトシリズマブの投与を検討する(第二選択の治療時の用量)。 - 血行動態と呼吸の支持 	<ul style="list-style-type: none"> ● 第三選択の治療に対する効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 ・ 第四選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的悪化を引き起こしている他の原因(敗血症、副腎機能不全等)を検討する。 - 24時間以内にステロイド及び2回目のトシリズマブの投与による効果が見られない場合又は臨床症状が悪化した場合は、シルツキシマブ(国内未承認) 11 mg/kgを1時間かけて静注することを検討する(現地で販売されている場合)。 - 血行動態と呼吸の支持
<ul style="list-style-type: none"> ● 第四選択の治療に対する効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 ・ 第五選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的悪化を引き起こしている他の原因(敗血症、副腎機能不全等)を検討する。 - 24時間以内にステロイド及び2回目のトシリズマブの投与による効果が見られない場合又は臨床症状が悪化した場合は、3回目のトシリズマブの投与を検討する(第二選択の治療時の用量)。 - 血行動態と呼吸の支持 	<ul style="list-style-type: none"> ● 第四選択の治療に対する効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 ・ 第五選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的悪化を引き起こしている他の原因(敗血症、副腎機能不全等)を検討する。 - 前治療を行ってもCRSが継続する場合には、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン又はアレムツズマブ等の抗T細胞療法^{c)}を検討する。 - 血行動態と呼吸の支持
<ul style="list-style-type: none"> ● 第五選択の治療に対する効果を待っている間に臨床的改善が見られない場合 ・ 第六選択の治療： <ul style="list-style-type: none"> - 臨床的悪化を引き起こしている他の原因(敗血症、副腎機能不全等)を検討する。 - 前治療を行ってもCRSが継続する場合には、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン又はアレムツズマブ等の抗T細胞療法^{c)}を検討する。 - 血行動態と呼吸の支持 	

a)日本のみ適用のアルゴリズム

b)高用量の昇圧剤の定義についてはP28を参照してください。

c)いずれの薬剤も本邦においてサイトカイン放出症候群に対する保険適応を有していません。

2 注意を要する副作用とその対策

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

FL E2202試験において、CRSの対処として以下のアルゴリズムが設定されていました。
 なお、トシリズマブに反応しない場合は、他の抗サイトカイン療法を検討し、他の抗サイトカイン療法を行ってもCRSが継続する場合には、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン又はアレムツズマブ等の抗T細胞療法^{a)}を検討することができました。

CRSの重症度 ^{b)}	対症療法	トシリズマブ	ステロイド
グレード1 対症療法のみを要する軽度の全身症状 発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛等	他の原因(感染等)を除外した後、解熱剤、制吐薬、鎮痛剤等で個々の症状を治療する	該当せず	該当せず
グレード2 中等度の介入を要する症状： 低流量の酸素補充(40%未満)を要する低酸素症、又は輸液と低用量かつ単剤の昇圧剤を要する低血圧、又はグレード2の臓器毒性	酸素補充輸液を開始し、改善がみられない場合は、低用量昇圧剤を追加する 各国のガイドラインに従い臓器毒性を治療する	8 mg/kg(最大800 mg)を1時間かけて静注輸液及び酸素補充の増量に反応しない場合、8時間ごとにトシリズマブの投与を繰り返す 24時間以内に3回を限度とする：合計で最大4回までとする	トシリズマブによる治療開始から24時間後に改善がみられない場合は、メチルプレドニゾン1 mg/kg(又は同等のステロイド)を1日2回静注(2 mg/kgの初回ボース投与も可) グレード1以下になるまで継続し、以降3日かけて漸減する
グレード3 積極的な介入を要する症状： 高流量の酸素補充(40%以上)を要する低酸素症、又は高用量 ^{c)} 又は複数の昇圧剤を要する低血圧、又はグレード3の臓器毒性又はグレード4の高トランスアミナーゼ血症	酸素補充輸液及び高用量 ^{c)} の昇圧剤 各国のガイドラインに従い臓器毒性を治療する	グレード2参照	グレード2参照
グレード4 人工呼吸器等を要する生命を脅かす症状、又はグレード4の臓器毒性(高トランスアミナーゼ血症を除く)	人工呼吸器等での酸素補充輸液及び高用量 ^{c)} の昇圧剤 各国のガイドラインに従い臓器毒性を治療する	グレード2参照	メチルプレドニゾン1000 mg(又は同等のステロイド)を連日3日間静注。改善すれば、グレード2と同様に管理

a) いずれの薬剤も本邦においてサイトカイン放出症候群に対する保険適応を有していません。

b) LeeらのCRSグレード評価尺度(Lee, D.W. et al.: Blood 2014; 124(2): 188-195)

c) 高用量の昇圧剤の定義については次頁を参照してください。

高用量の昇圧剤の定義	
昇圧剤	3時間以上の投与
ノルエピネフリン単剤	0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上 (B2202試験及びC2201試験)、又は 20 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以上 (E2202試験)
ドーパミン単剤	10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上
フェニレフリン単剤	200 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以上
エピネフリン単剤	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上 (B2202試験及びC2201試験)、又は 10 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以上 (E2202試験)
バソプレシンを使用する場合	バソプレシン+ノルエピネフリン等価で0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上 (B2202試験及びC2201試験)、又は10 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以上 (E2202試験) の場合は高用量 (VASST式で計算)
昇圧剤を併用する場合 (バソプレシン以外)	ノルエピネフリン等価で20 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以上 (VASST式で計算)

VASST (Vasopressin and Septic Shock Trial) 等価の式¹⁾
 ノルエピネフリン等価用量 = [ノルエピネフリン($\mu\text{g}/\text{分}$)] + [ドーパミン($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) \div 2] + [エピネフリン($\mu\text{g}/\text{分}$)] + [フェニレフリン($\mu\text{g}/\text{分}$) \div 10]

注：小児の場合、体重で調節すること。

1) Russell, J.A. et al.:N. Engl. J. Med. 2008; 358(9): 877-887

2 注意を要する副作用とその対策

【発現状況】

臨床試験におけるCRSの副作用の発現頻度は以下の通りでした。B2202試験及びC2201試験におけるCRSのグレード判定には、CRSに関するPenn尺度が用いられました。E2202試験におけるCRSのグレード判定には、LeeらのCRSグレード評価尺度(P25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」の項参照)が用いられました。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)

	n=75		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
サイトカイン放出症候群	58(77)	16(21)	19(25)

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験)

	n=111		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
サイトカイン放出症候群	64(58)	15(14)	9(8)

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)^{注)}

	n=97		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
サイトカイン放出症候群	47(48)	0	0

注) E2202試験において、死亡に至ったCRS(グレード5)が1例(1%)に認められ、詳細は以下の通りでした。
日本人、70代、男性
本品投与後7日目 (Day 7) に初回のCRS(グレード1)が発現し、抗サイトカイン療法は要さずに30日目に回復した。
口内炎、肺炎、貧血、血小板数減少、好中球減少症が発現し持続している中、Day 345に脳症(グレード3)とともに、高サイトカイン血症及び敗血症が持続し、それに伴う血圧低下(収縮期血圧60 mmHg)が認められた。脳MRIで異常は認められなかった。抗生剤、デキサメタゾン、ノルアドレナリンの投与が開始され、その後、呼吸不全のため挿管されるも、状態は悪化した。
Day 368に発熱を伴う重度の血圧低下が認められ、2回目のCRSと診断された(敗血症を示唆する原因菌の検出なし、自己免疫疾患の抗体検査陰性)。
トシリズマブ(8 mg/kg、2回)及びメチルプレドニゾロン1 g、血圧低下に対しバンプレシンが投与された。
Day 374にアダリムマブ(1回)及び抗胸腺細胞グロブリン(1回)が投与された。
Day 375に死亡した。死亡時に複数の事象(口内炎、肺炎、敗血症、脳症、急性腎障害、上部消化管潰瘍)が持続していた。治験担当医師は、主な死因をCRSと判断し、本品との関連ありと判断した。
本品投与後3ヵ月時点の血中CAR導入遺伝子レベルは96 copies/ μ gであったが、6ヵ月時点及び9ヵ月時点(それぞれ死亡の6ヵ月前及び3ヵ月前)は定量下限以下であった。12ヵ月時点(死亡の2週間前)及び死亡時の測定検体は採取されておらず、本品との関連性を裏付ける検査結果は得られなかった。
また、剖検の結果、マクロファージ活性化症候群が確認された。FLの再発を示唆する所見は認められなかった。脳を含むマクロファージ凝集部位のCD19免疫組織染色ではCD19陽性細胞は認められず、本品との関連性を特定するには至らなかった。

<B2202試験及びC2201試験で用いられたCRSに関するPenn尺度>

- IL-6とインターフェロン γ の著明な増加、程度は低いですが腫瘍壊死因子(TNF)の増加
- 症状は本品を投与してから1～14日目までに生じる
- 主な症状：高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、脳症、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
軽度の反応：解熱剤や制吐薬等の支持療法で治療。	中等度の反応：静注又は非経口的栄養法を必要とする。； CRSに関連する臓器不全の徴候(グレード2のクレアチニン増加又はグレード3の肝機能検査値異常)があり、他に原因がない場合。 好中球減少を伴う発熱等CRS関連の症状のため入院。	重度の反応：CRSに関連し、他に原因がないグレード4の肝機能検査値異常又はグレード3のクレアチニン増加等の臓器不全に関連する症状を管理するため入院が必要となる場合。； 発熱や筋肉痛の管理は除く。補液や低用量の昇圧剤で治療する低血圧、新鮮凍結血漿、クリオプレシピテート、あるいはフィブリノゲン濃縮製剤を必要とする凝固障害、酸素補給[鼻腔カニューレ酸素、高流量酸素、経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)又はバイレベル気道陽圧呼吸療法(BiPAP)]を必要とする低酸素症を含む。 発熱及び/又は好中球減少症のために感染症が疑われて、入院した患者はグレード2のCRSと考えられる。	生命を脅かす合併症：高用量の昇圧剤 ^{注)} が必要となる低血圧又は人工呼吸が必要となる低酸素症等。

注)高用量の昇圧剤の定義についてはP25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」を参照してください。

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

2 注意を要する副作用とその対策

参考 本品投与後にCRSが発現するまでの期間及び持続期間(有害事象としての解析)
臨床試験におけるCRSの発現時期及び持続期間は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

	n=75
CRSが発現するまでの期間(日)	n=58
平均値(標準偏差)	3.8(3.34)
中央値	3.0
範囲	1~22
グレード3/4のCRSが発現するまでの期間(日)	n=35
平均値(標準偏差)	6.6(5.24)
中央値	6.0
範囲	2~33
CRSの持続期間(日)	n=58
平均値(標準偏差)	10.1(6.76)
中央値	8.0
範囲	1~36

各患者の初発CRSについて集計した。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)

	n=111
CRSが発現するまでの期間(日)	n=64
平均値(標準偏差)	4.0(6.21)
中央値	3.0
範囲	1~51
グレード3/4のCRSが発現するまでの期間(日)	n=24
平均値(標準偏差)	4.0(2.03)
中央値	3.5
範囲	2~8
CRSの持続期間(日)	n=64
平均値(標準偏差)	8.1(5.06)
中央値	7.0
範囲	2~30

各患者の初発CRSについて集計した。

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験)

	n=97
CRSが発現するまでの期間(日)	n=47
平均値(標準偏差)	4.8(2.91)
中央値	4.0
範囲	1~14
グレード3/4のCRSが発現するまでの期間(日)	n=0
CRSの持続期間(日)	n=47
平均値(標準偏差)	5.3(3.82)
中央値	4.0
範囲	1~24

各患者の初発CRSについて集計した。

参考 臨床試験においてCRS発現中に使用された抗サイトカイン療法(有害事象としての解析)
臨床試験におけるCRS発現中に実施された抗サイトカイン療法は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)(n=75)

CRS発現中に抗サイトカイン療法を受けた患者は28例(48.3%)であり、いずれの患者もトシリズマブが投与されました。トシリズマブの投与回数は1回が17例(29.3%)と最も多く、副腎皮質ステロイド剤が14例(24.1%)に投与されました。

	n=58 n(%)
抗サイトカイン療法を受けた患者	28(48.3)
トシリズマブ	28(48.3)
1回	17(29.3)
2回	8(13.8)
3回	3(5.2)
4回以上	0
シルツキシマブ(国内未承認)	5(8.6)
副腎皮質ステロイド剤	14(24.1)
その他	2(3.4)

割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)(n=111)

CRS発現中に抗サイトカイン療法を受けた患者は18例(28.1%)でした。このうちトシリズマブが投与された患者は17例(26.6%)で、副腎皮質ステロイド剤が12例(18.8%)に投与されました。

	n=64 n(%)
抗サイトカイン療法を受けた患者	18(28.1)
トシリズマブ	17(26.6)
1回	6(9.4)
2回	10(15.6)
3回以上	0
シルツキシマブ(国内未承認)	0
副腎皮質ステロイド剤	12(18.8)
その他	0

割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

2 注意を要する副作用とその対策

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験) (n=97)

CRS発現中に抗サイトカイン療法を受けた患者は16例(34.0%)でした。このうちトシリズムマブが投与された患者は16例(34.0%)で、副腎皮質ステロイド剤が3例(6.4%)に投与されました。

	n=47 n(%)
抗サイトカイン療法を受けた患者	16(34.0)
トシリズムマブ	16(34.0)
1回	8(17.0)
2回	5(10.6)
3回以上	3(6.4)
シルツキシマブ(国内未承認)	0
副腎皮質ステロイド剤	3(6.4)
その他	0

割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

臨床試験において設定されていた管理アルゴリズムについては、[P25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」](#)を参照してください。

参考 臨床試験においてCRS発現中に実施された主な支持療法(有害事象としての解析)

臨床試験におけるCRS発現中に実施された主な支持療法(抗サイトカイン療法を除く)は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)(n=75)

	n=58 n(%)
ICUへの入室	35(60.3)
透析	7(12.1)
酸素吸入	33(56.9)
挿管	10(17.2)
高用量の昇圧剤	19(32.8)
中心静脈栄養	26(44.8)
出血に対する血液製剤	6(10.3)

割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)(n=111)

	n=64 n(%)
ICUへの入室	27(42.2)
透析	5(7.8)
酸素吸入	27(42.2)
挿管	8(12.5)
高用量の昇圧剤	7(10.9)
中心静脈栄養	6(9.4)
出血に対する血液製剤	3(4.7)

割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験)(n=97)

	n=47 n(%)
ICUへの入室	4(8.5)
透析	0
酸素吸入	9(19.1)
挿管	0
高用量の昇圧剤	0
中心静脈栄養	3(6.4)
出血に対する血液製剤	0

割合はCRSを発現した患者数に基づいて算出した。

2 注意を要する副作用とその対策

【症例経過】

本品の初期の臨床試験において、投与後にCRSを発現した症例の概要を以下に示します¹⁾。
CRSにおいては、様々な症状が認められており、症例ごとに異なる症状の発現や経過を示す可能性があります。本品投与後はP23「サイトカイン放出症候群の<特徴>及び<治療にあたって>」の項を参考に、患者を注意深く観察してください。また、本品投与後に異常が認められた場合には、P63「別添1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム」の項、P25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」等に従い、適切な処置を行ってください。

1) Grupp, S.A. et al.: N. Engl. J. Med. 2013; 368(16): 1509-1518

症例①(海外症例)

患者背景	
性別・年齢	女兒・7歳
原疾患	CD19陽性B-ALL
本品投与前の経過	2年前にB-ALLと診断 MRD陰性寛解を達成するも、診断から17ヵ月後に再発 化学療法により2度目の寛解を達成 4ヵ月後に再発 化学療法(クロファラビン、エトポシド、シクロホスファミド)を実施するも、寛解は得られなかった。 本品投与前に細胞傷害性療法を6週間実施していたため、リンパ球除去化学療法を実施しなかった。
本品の用量	CAR-T細胞として、 1.2×10^7 個/kgを3回分割投与 ^{注1)}

症状・経過

本品投与直後にinfusion reactionは認められなかった。
微熱を認め、4日目までに高熱へと悪化した(図1参照)。
5日目に小児ICUへ入室した。その後急速に呼吸及び循環障害を認め、人工呼吸器や血圧の管理を必要とした。
発熱の後に、乳酸脱水素酵素(LDH)増加を認めた。尿酸は正常値の範囲内で、アロプリノールを5日目及び6日目のみ投与した。
投与後に認められたグレード3及び4の有害事象は以下の通りであった。

<投与後に認められたグレード3及び4の有害事象>

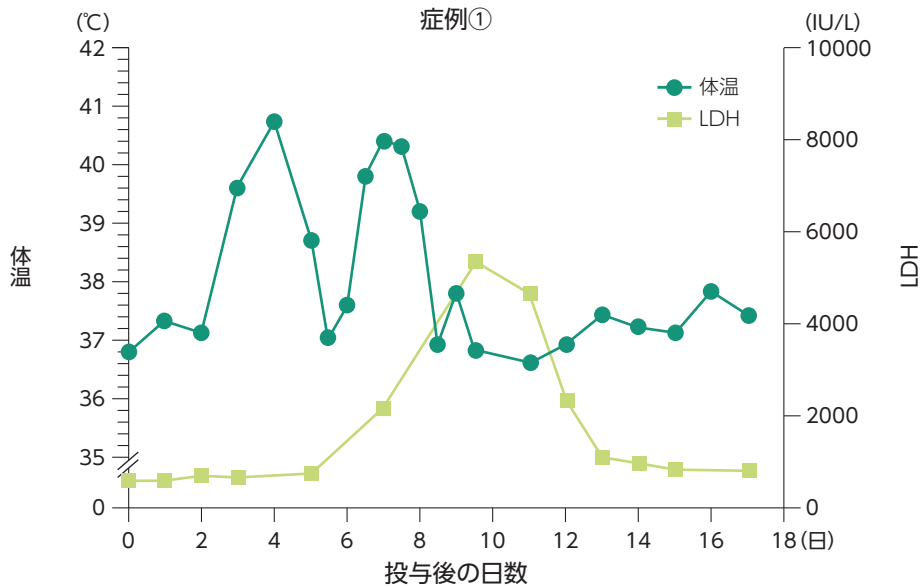
事象名	グレード	概要	持続期間
発熱性好中球減少症	3	体温は最高で40.7℃まで上昇した。7日後には回復した(トシリズマブ投与後数時間以内)。	7日間
低血圧	4	昇圧剤を要するショックが発現した。7日後には昇圧剤として投与されていたドブタミンは漸減され、12日後までに中止された。	グレード4が4日間
急性血管漏出症候群	4	生命を脅かす状態。昇圧剤又は換気補助を要した。	グレード4が4日間
急性呼吸窮迫症候群	4	挿管を要した。胸部X線写真で8日後に消失が確認された。	12日間

CRSの対処^{注2)}

重篤なCRSを認め、5日目にメチルプレドニゾロン2 mg/kg/日を投与した。発熱に対しては一時的な解熱効果を得たものの、低血圧は未回復であった。
7日目の朝に抗サイトカイン療法としてエタネルセプト0.8 mg/kgを投与した。同日午後6時にトシリズマブ8 mg/kgを投与したところ、数時間以内に解熱効果が得られた。また、急性呼吸窮迫症候群の症状及び画像所見の改善を認め、血管作動薬及び換気補助の使用を中止できた。
メチルプレドニゾロンは12日目までに漸減中止した。

臨床検査値異常
腫瘍崩壊症候群を示す臨床検査値異常は認められなかった。一方で、フェリチン増加(11日目に45529 ng/dLまで増加)、Dダイマー増加、低フィブリノゲン血症、肝脾腫、アミノトランスフェラーゼ及びLDH、トリグリセリドの増加が確認された。
フェリチン値は26日目までに2368 ng/dLまで低下した。他の症状及び臨床検査値異常も回復した。

図1 投与後の体温及び血清LDHの推移



注1) 本品の承認されている【用法及び用量又は使用方法】(抜粋)は以下の通りである。

6. 本品の投与

投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

(1) 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合

通常、25歳以下(投与時)の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。

- ・ 体重50 kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として $0.2 \times 10^6 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/kg
- ・ 体重50 kg超の場合には、CAR発現生T細胞として $0.1 \times 10^8 \sim 2.5 \times 10^8$ 個(体重問わず)

注2) 本症例は初期の臨床試験におけるCRS発現例であるため、サイトカイン放出症候群管理アルゴリズムに従った処置が実施されていません。また、B2202試験及びC2201試験において、TNF阻害剤はCRSに対する有効性が確立していないこと、免疫抑制作用の懸念があることから、CRSに対するTNF阻害剤の投与は推奨されていませんでした。本品投与後に異常が認められた場合には、P63「別添1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム」の項、P25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」等に従い、適切な処置を行ってください。

2 注意を要する副作用とその対策

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

症例②(海外症例)

患者背景	
性別・年齢	女兒・10歳
原疾患	CD19陽性B-ALL
本品投与前の経過	非血縁ドナーからの臍帯血移植後に2度目の再発を認めた(診断から28ヵ月、本品投与の10ヵ月前)。移植後にGVHDを発症したが、回復し、再発時に免疫抑制剤は投与していなかった。複数の細胞傷害性又は生物学的治療に対して奏効を示さなかった。
本品の用量	CAR-T細胞として、 1.4×10^6 個/kgを単回投与

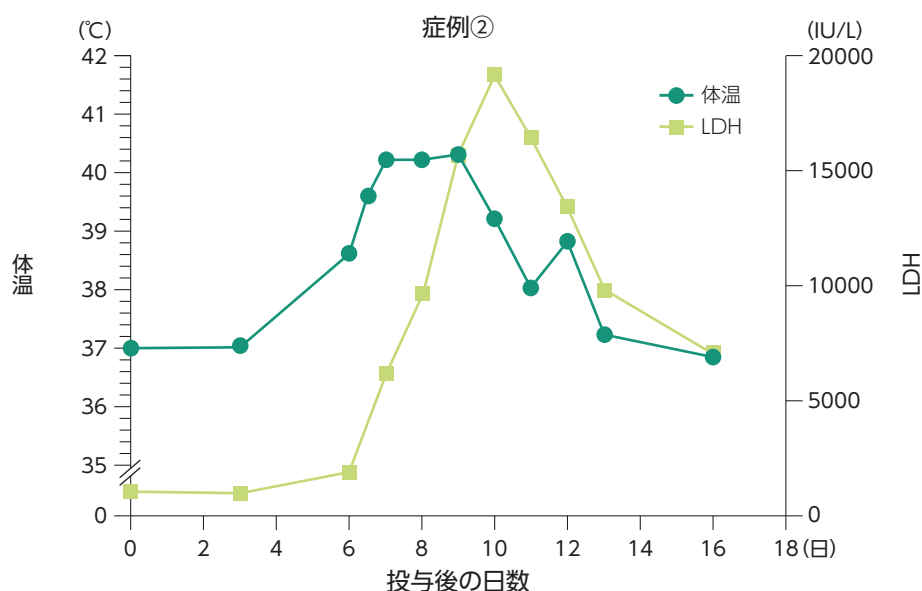
症状・経過
本品投与直後にinfusion reactionは認められなかった。
6日目に発熱を認め(図2参照)、発熱はCRSとの関連が疑われた。心肺の障害は認めず、ステロイドの投与や抗サイトカイン療法は実施されなかった。
筋肉痛とグレード3の錯乱(2日間)を認めたが自然に回復した。
発熱の後に、LDH増加を認めた。腫瘍崩壊症候群の予防のため、アロプリノールを0~14日目まで投与していたが、8~10日目に尿酸値の異常(4.8から5.7 mg/dL)を認めた。
投与後に認められたグレード3及び4の有害事象は以下の通りであった。

<投与後に認められたグレード3及び4の有害事象>

事象名	グレード	概要	持続期間
発熱性好中球減少症	3	体温は最高で40.3℃まで上昇した。6日後には回復した。	6日間
脳症	3	錯乱が認められた。MRI検査は正常であった。	3日間
AST増加	4	最高で1060 U/Lまで増加した。	グレード4が1日間
ALT増加	4	最高で748 U/Lまで増加した。	グレード4が1日間

臨床検査値異常
臨床検査値異常としてフェリチン(7日目に33360 ng/dLまで、11日目に74899 ng/dLまで増加)、アミノトランスフェラーゼ(グレード4)とDダイマーの増加が認められた。
これらの生化学的変化は可逆的で、21日目にはアミノトランスフェラーゼはグレード1、フェリチン値は3894 ng/dLに改善した。

図2 投与後の体温及び血清LDHの推移



2.2 神経系事象

<特徴>

- 本品投与後に神経系事象(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ます。
- 神経系事象の発現メカニズムは現時点では解明されていません。
- 臨床試験^{注)}において、神経系事象の発現は投与後8週以内に多く認められました。

⇒P40「神経系事象の時期別発現頻度」参照

本品投与後に最初の神経系事象が発現するまでの期間の中央値は、B-ALL患者において8日、DLBCL患者において6日、FL患者において9日でした(有害事象としての解析)。

- 神経系事象の多くは一過性であり、持続期間の中央値は、B-ALL患者において7日、DLBCL患者において13日、FL患者において2日でした(有害事象としての解析)。ほとんどの患者で支持療法もしくは治療を要せずに症状は消失しました。

<治療にあたって>

- 本品投与後に脳症、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、激越、痙攣発作、無言症、失語症等の臨床症状があらわれることがあります。特に最初の1週間は患者の状態に注意してください。投与後少なくとも4週間は、慎重に患者の観察を継続し、必要に応じて精密検査を実施してください。なお、投与から8週以降に発現した患者も認められていますので、継続して観察してください。
- 臨床試験^{注)}において副作用として脳浮腫の発現は認められませんでした。本品や他のCAR-T療法において投与後に脳浮腫を発現し、死亡に至った例が報告されています。そのため、本品投与後は脳浮腫の発現に注意してください。

- 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りますので、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してください。

なお、米国添付文書においては、本品投与後少なくとも8週間は自動車の運転及び危険を伴う業務や活動(重機又は危険を伴う可能性のある機械の操作等)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¹⁾。

1) 米国添付文書(KYMRIAH suspension for intravenous infusion, 2022年5月版)

<対処法>

- 異常が認められた場合には、感染症、炎症や出血等の合併の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察し、医療施設もしくは学会で作成された管理ガイドライン等を参照し、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)発現中又はCRSの症状が消失した後に神経系事象を発現することがあります。CRSに伴う神経系事象であると判断される場合にはCRSの治療も行ってください。

⇒P63「別添1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム」の項、P25「臨床試験時に使用されたサイトカイン放出症候群の管理アルゴリズム」参照

注) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

2 注意を要する副作用とその対策

【発現状況】

臨床試験における神経系事象の副作用の発現頻度は以下の通りでした。^{注)}

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第II相臨床試験 (B2202試験)

	n=75		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
脳症	16(21)	5(7)	1(1)
せん妄	14(19)	3(4)	0
頭痛	13(17)	2(3)	0
振戦	3(4)	0	0
痙攣発作	2(3)	1(1)	0
脳出血	2(3)	0	2(3)
不安	1(1)	0	0

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)

	n=111		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
脳症	13(12)	5(5)	4(4)
頭痛	10(9)	1(1)	0
浮動性めまい	6(5)	0	0
不安	3(3)	0	0
せん妄	3(3)	2(2)	0
失語症	3(3)	1(1)	0
錯感覚	2(2)	0	0
振戦	1(1)	0	0
痙攣発作	1(1)	1(1)	0
虚血性脳梗塞	1(1)	1(1)	0

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第II相臨床試験 (E2202試験)

	n=97		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
頭痛	7(7)	0	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	4(4)	0	1(1)
脳症	3(3)	1(1)	0
運動機能障害	2(2)	0	0
振戦	2(2)	0	0
錯感覚	1(1)	0	0
睡眠障害	1(1)	0	0

注)「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」の用語はMedDRAのバージョンアップ(Ver.23.0, 2020年3月)に伴い新たに作成されたため、B2202試験及びC2201試験では、当該用語で収集されている事象はありませんでした。
E2202試験ではMedDRAのバージョンアップに伴い、本用語で収集されています。

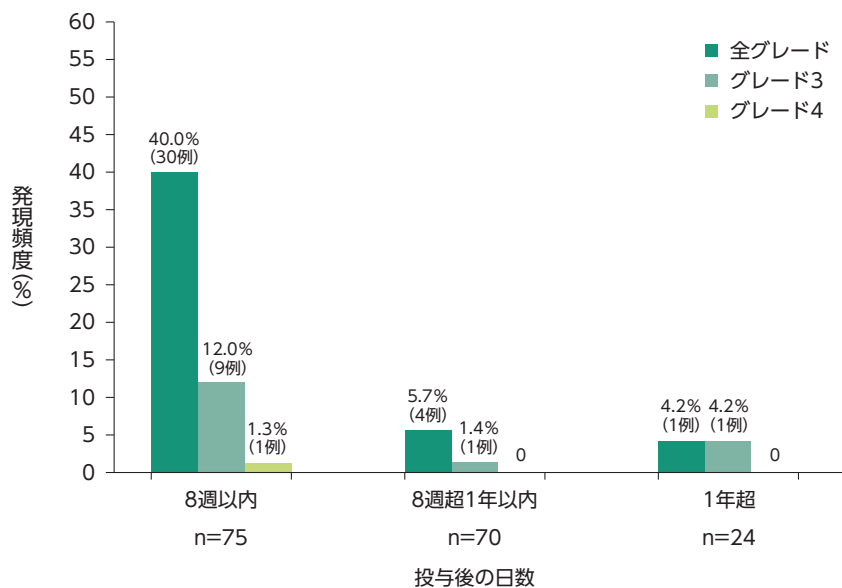
参考 神経系事象の時期別発現頻度(有害事象としての解析)

臨床試験における神経系事象の投与後の時期別発現頻度^{a)}は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

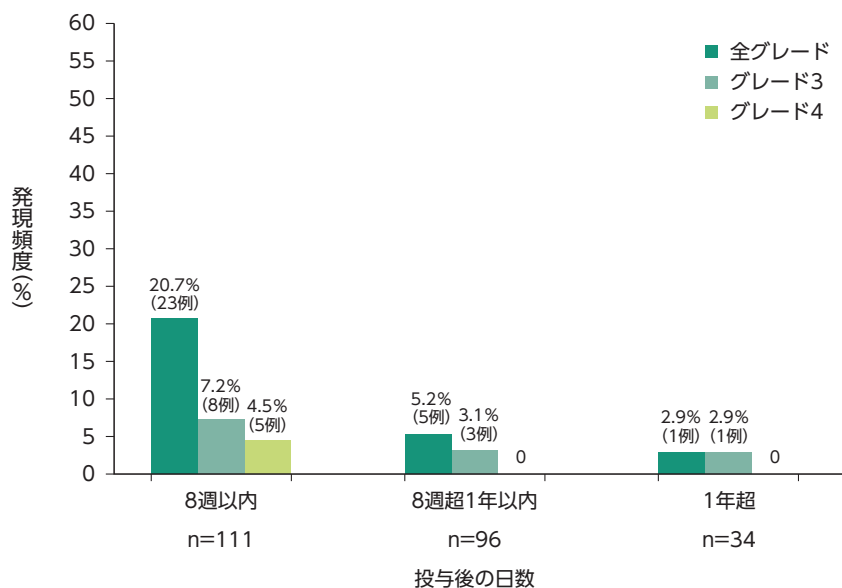
追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：9.92(0.4~22.8)ヵ月



DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：6.64(0.1~26.2)ヵ月



治療の流れ

治療にあたって

副作用と
その対策
注意を要する

Q & A

別添

2 注意を要する副作用とその対策

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

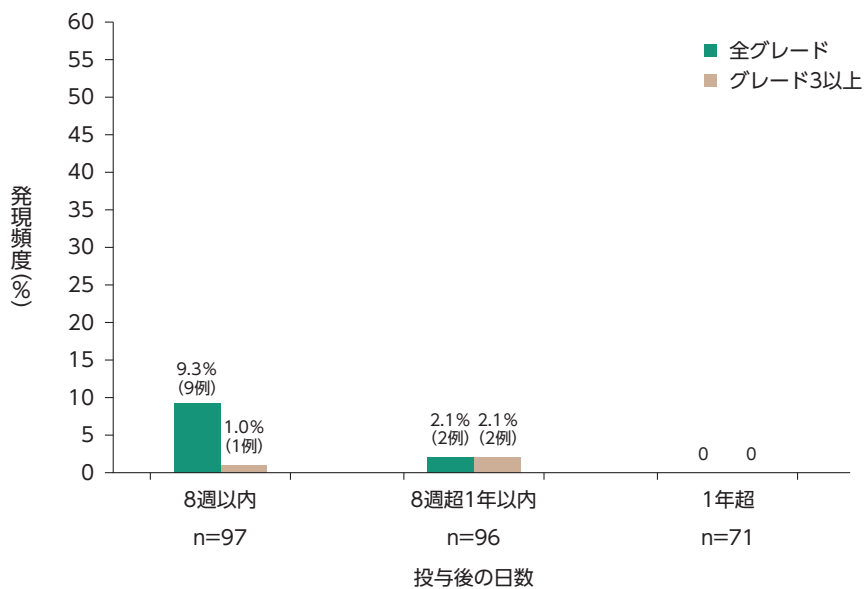
Q & A

別添

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：14.49(1.8~25.7)ヵ月



a) 同一の患者が同一の有害事象を複数の重症度(グレード)で発現した場合、最高グレードで1例として集計した。

b) 投与から最後の追跡調査(試験継続中の患者ではデータカットオフ日)まで

2.3 感染症

<特徴>

- 本品投与後に、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）や発熱性好中球減少症があらわれることがあります。
- 本品投与後に低 γ グロブリン血症又は無 γ グロブリン血症や重篤な遷延する血球減少が発現することがあり、それらによって、感染症の発症リスクが上昇する可能性があります。
- ほとんどの感染症は抗菌薬、抗ウイルス薬、標準的な補助療法により管理可能でしたが、臨床試験²⁾において死亡に至った例が報告されています。

<治療にあたって>

- 本品の投与前には、患者の易感染状態に応じた標準的な感染症の予防療法を検討してください。
- 感染症を合併している患者において、骨髄抑制等により感染症が増悪する可能性がありますので、本品を慎重に適用してください。
⇒P5「1.1.1 適切な患者選択」の項参照
- 本品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。
⇒P16「1.4.2 2) 投与前の主な注意事項」の項参照
- 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。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等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現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きましては、「B型肝炎治療ガイドライン¹⁾」を参照し、必要に応じて肝臓専門医に相談してください。
⇒P5「1.1.1 適切な患者選択」の項参照

<対処法>

- 臨床症状の確認等、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ってください。

注)再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

1)B型肝炎治療ガイドライン 第4版(2022年6月)、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編、p88-90
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b

2 注意を要する副作用とその対策

【発現状況】

臨床試験における感染症及び発熱性好中球減少症の副作用の発現頻度は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)

	n=75		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
発熱性好中球減少症	20(27)	19(25)	1(1)
ウイルス感染症	7(9)	7(9)	0
詳細不明な感染体による感染症	6(8)	1(1)	2(3)
細菌感染症	5(7)	3(4)	0
真菌感染症	5(7)	2(3)	2(3)

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験)

	n=111		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
発熱性好中球減少症	14(13)	13(12)	1(1)
詳細不明な感染体による感染症	13(12)	8(7)	0
細菌感染症	2(2)	1(1)	0
真菌感染症	2(2)	2(2)	0
ウイルス感染症	1(1)	0	0
原虫感染症	1(1)	1(1)	0

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)

	n=97		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
詳細不明な感染体による感染症	10(10)	4(4)	0
発熱性好中球減少症	6(6)	5(5)	1(1)
細菌感染症	3(3)	3(3)	0
ウイルス感染症	3(3)	1(1)	0

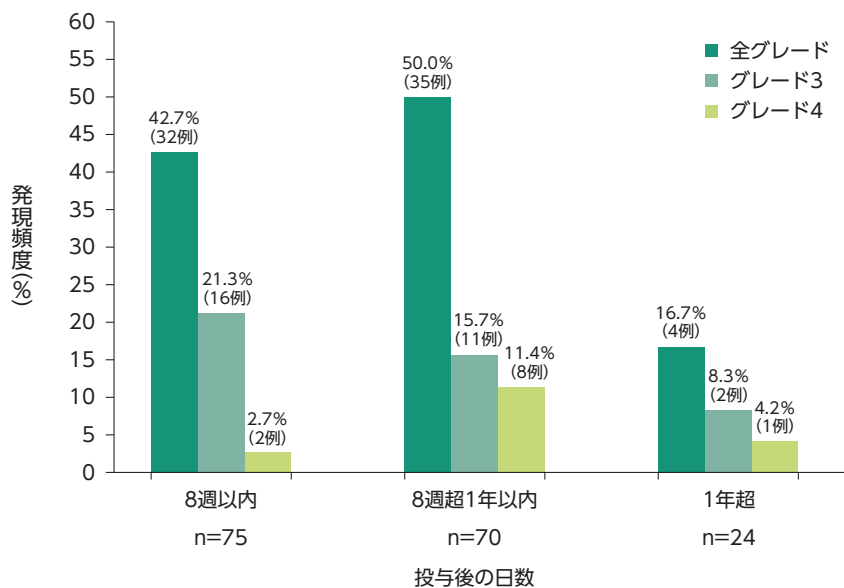
参考 感染症の時期別発現頻度(有害事象としての解析)

臨床試験における感染症の投与後の時期別発現頻度^{a)}は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

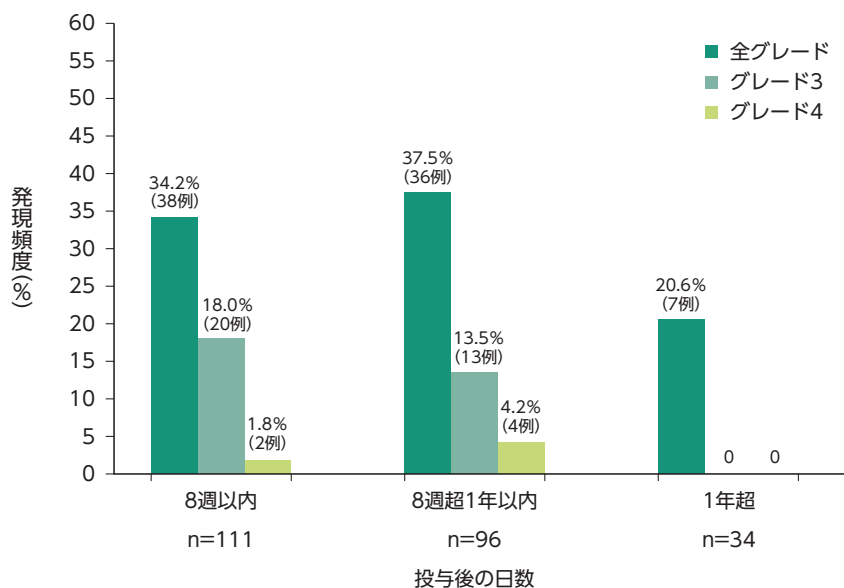
追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：9.92(0.4~22.8)ヵ月



DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：6.64(0.1~26.2)ヵ月



治療の流れ

治療にあたって

副作用と
その対策
注意を要する

Q & A

別添

2 注意を要する副作用とその対策

治療の流れ

治療にあたって

副作用とその対策

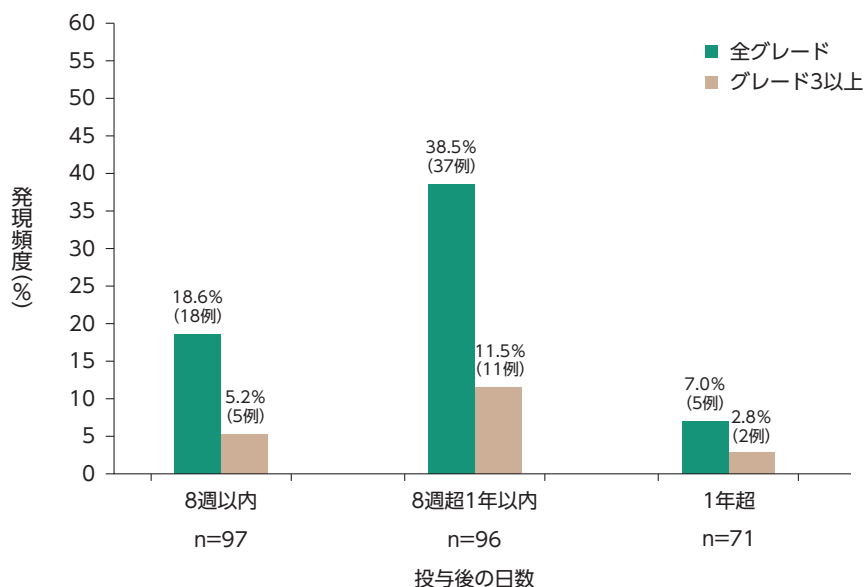
Q & A

別添

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：14.49(1.8~25.7)ヵ月



a) 同一の患者が同一の有害事象を複数の重症度(グレード)で発現した場合、最高グレードで1例として集計した。

b) 投与から最後の追跡調査(試験継続中の患者ではデータカットオフ日)まで

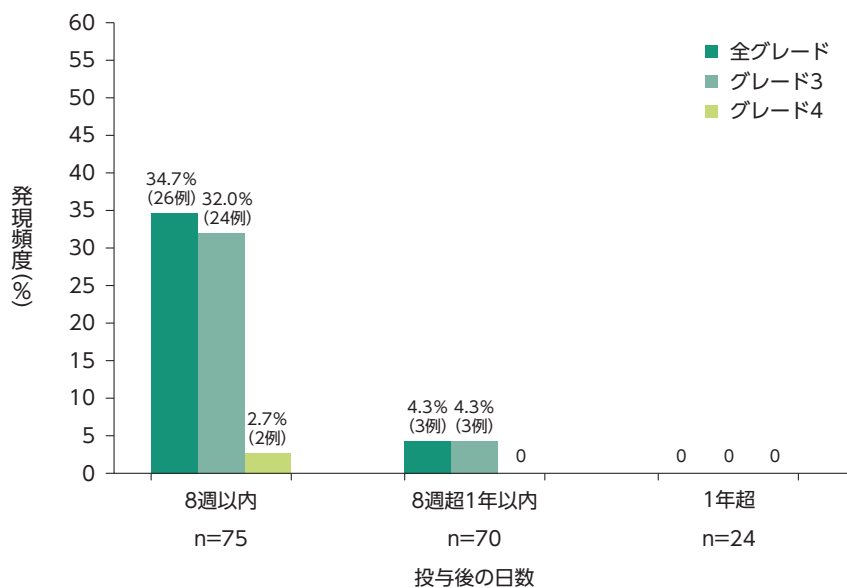
参考 発熱性好中球減少症の時期別発現頻度(有害事象としての解析)

臨床試験における発熱性好中球減少症の投与後の時期別発現頻度^{a)}は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)

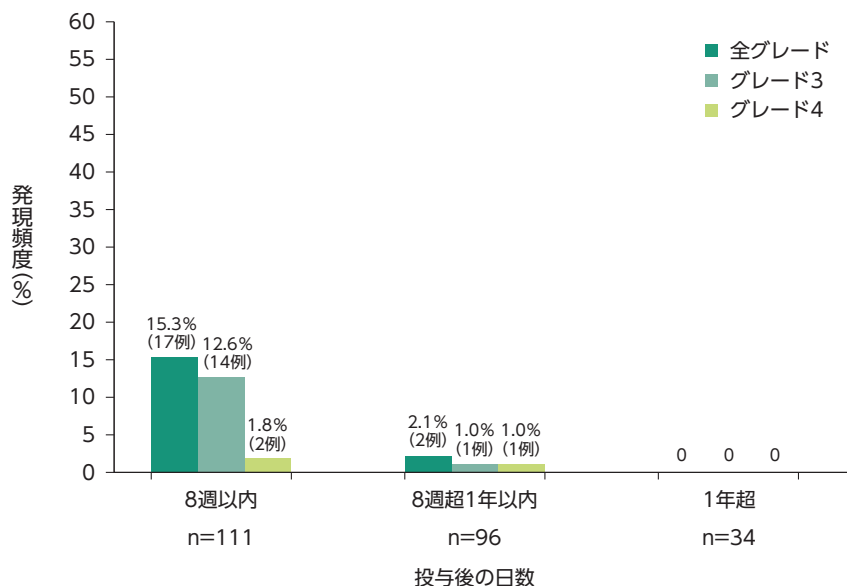
追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：9.92(0.4~22.8)ヵ月



DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第II相臨床試験(C2201試験)

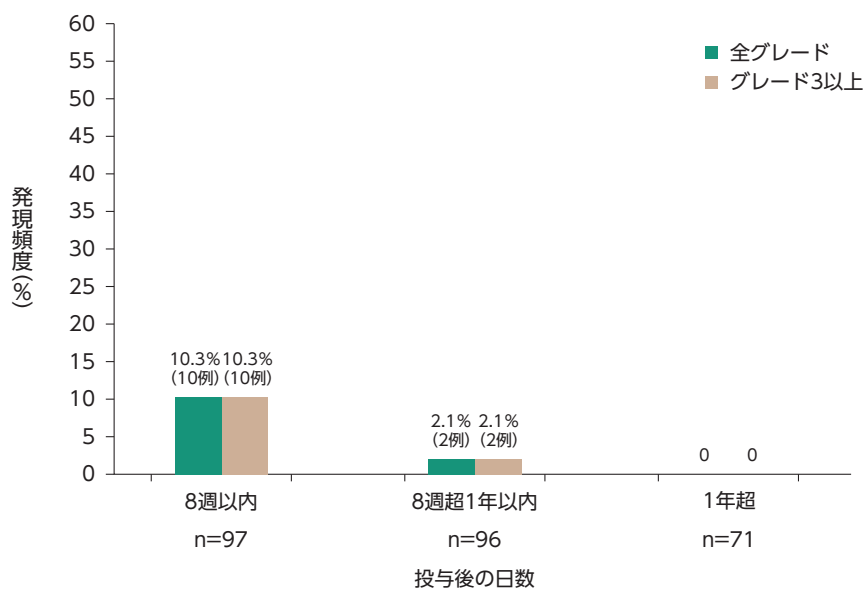
追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：6.64(0.1~26.2)ヵ月



FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：14.49(1.8~25.7)ヵ月



a) 同一の患者が同一の有害事象を複数の重症度(グレード)で発現した場合、最高グレードで1例として集計した。

b) 投与から最後の追跡調査(試験継続中の患者ではデータカットオフ日)まで

2 注意を要する副作用とその対策

2.4 低γグロブリン血症

<特徴>

- 本品投与後に、B細胞無形成、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症があらわれることがあります。
- 正常なB細胞にもCD19が発現しているため、本品の投与により、一時的又は持続的にB細胞の枯渇が引き起こされ、低γグロブリン血症を発症することがあります。
- 正常B細胞の持続的枯渇は本品の作用機序から想定される副作用であり、CAR発現生T細胞が患者の体内で持続する限り、低γグロブリン血症が持続する可能性があります。

<治療にあたって>

- 本品を投与した患者に対しては、定期的に免疫グロブリンを測定してください。

<対処法>

- 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)を行ってください。免疫グロブリンが減少した結果、重篤な感染症が惹起されるおそれがあります。感染症の徴候等を注意深く観察してください。

【発現状況】

臨床試験における低γグロブリン血症の副作用の発現頻度は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)

	n=75		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
低γグロブリン血症	29(39)	3(4)	0

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験)

	n=111		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
低γグロブリン血症	13(12)	3(3)	0

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)

	n=97		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
低γグロブリン血症	10(10)	1(1)	0

2.5 血球減少を含む血液・造血器疾患

<特徴>

- 本品投与後28日目までに回復しない重度(グレード3以上)の好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症及び貧血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されています。
- 本品が造血細胞機能に影響を及ぼし、血液・造血器疾患(再生不良性貧血、骨髓機能不全等)を発症する可能性があります。

<治療にあたって>

- 本品投与後は、定期的に血液検査を行ってください。
- 好中球減少症に罹患した患者では、その重症度や期間に依存して重篤な感染症の発現リスクが上昇するため、患者の状態を慎重に観察してください。

<対処法>

- 血球減少に対しては、血液製剤、骨髓増殖因子(G-CSF等)、抗菌薬等の適切な処置を行ってください。
なお、G-CSF製剤はサイトカイン放出症候群(CRS)を悪化させる可能性があります¹⁾ので、本品投与後3週間以上が経過する、又はCRSが発現している場合にはCRSが回復するまで、G-CSF製剤の投与は推奨できません。

1)Sternier, R.M. et al.: Blood 2019; 133(7): 697-709

【発現状況】

臨床試験における本品投与後28日目までに回復しないグレード3以上の血球減少の発現頻度について、本品との因果関係を問わない臨床検査値異常として集計した結果は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

	n=75
	グレード3以上 n(%)
白血球減少症	41(55)
好中球減少症	40(53)
リンパ球減少症	32(43)
血小板減少症	31(41)
貧血	9(12)

2 注意を要する副作用とその対策

治療の流れ

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)

	n=111
	グレード3以上 n(%)
血小板減少症	45(41)
リンパ球減少症	31(28)
好中球減少症	27(24)
白血球減少症	23(21)
貧血	15(14)

治療にあたって

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第II相臨床試験 (E2202試験)

	n=97
	グレード3以上 n(%)
リンパ球減少症	22(23)
血小板減少症	16(16)
好中球減少症	15(15)
白血球減少症	13(13)
貧血	3(3)

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

参考 投与後28日目までに回復しない重度の血球減少の回復までの期間(臨床検査値に基づく解析)

投与後28日目までに回復しないグレード3以上の血球減少が回復するまでの期間をKaplan-Meier法により解析しました。なお、グレード2以下に低下した場合を回復と定義しました。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第II相臨床試験(B2202試験)(n=75)

	発現例数 ^{a)} n(%)	回復した例数 n(%)	回復までの期間(日) 中央値(95%CI ^{b)})
白血球減少症	41(54.7)	34(82.9)	61(57, 92)
貧血	9(12.0)	6(66.7)	44(29, NE)
血小板減少症	31(41.3)	22(71.0)	59(53, 91)
好中球減少症	40(53.3)	32(80.0)	60(57, 96)
リンパ球減少症	32(42.7)	28(87.5)	70(56, 128)

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第II相臨床試験(C2201試験)(n=111)

	発現例数 ^{a)} n(%)	回復した例数 n(%)	回復までの期間(日) 中央値(95%CI ^{b)})
白血球減少症	23(20.7)	15(65.2)	60(32, 79)
貧血	15(13.5)	10(66.7)	60(35, 63)
血小板減少症	45(40.5)	23(51.1)	83(60, 93)
好中球減少症	27(24.3)	17(63.0)	57(35, 65)
リンパ球減少症	31(27.9)	13(41.9)	90(61, 371)

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第II相臨床試験(E2202試験)(n=97)

	発現例数 ^{a)} n(%)	回復した例数 n(%)	回復までの期間(日) 中央値(95%CI ^{b)})
白血球減少症	13(13.4)	12(92.3)	91(57, 177)
貧血	3(3.1)	3(100.0)	57(48, NE)
血小板減少症	16(16.5)	14(87.5)	80(58, 119)
好中球減少症	15(15.5)	15(100.0)	72(56, 91)
リンパ球減少症	22(22.7)	20(90.9)	91(57, 129)

a) 投与後28日目までに回復しないグレード3以上の臨床検査値異常が認められた患者の割合。

b) Brookmeyer-Crowley法(1982)により95%信頼区間を算出した。

NE : not evaluated

2 注意を要する副作用とその対策

2.6 腫瘍崩壊症候群

<特徴>

- 本品投与後に、腫瘍の崩壊に伴い核酸、カリウム等の細胞内の成分が血液中に急速に放出され、腫瘍崩壊症候群が生じる可能性があります。

<治療にあたって>

- 本品投与後は血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う等、観察を十分に行ってください。

<対処法>

- 異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩水、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してください。

臨床試験における腫瘍崩壊症候群の対処についてはP87「別添7 臨床試験における腫瘍崩壊症候群のマネジメント」の項を参照してください。

【発現状況】

臨床試験における腫瘍崩壊症候群の副作用の発現頻度は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)

	n=75		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
腫瘍崩壊症候群	3(4)	3(4)	0

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験)

	n=111		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
腫瘍崩壊症候群	1(1)	1(1)	0

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験)

	n=97		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
腫瘍崩壊症候群	1(1)	1(1)	0

参考 腫瘍崩壊症候群の時期別発現頻度(有害事象としての解析)

臨床試験における腫瘍崩壊症候群の投与後の時期別発現頻度^{a)}は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：9.92(0.4～22.8)ヵ月

	8週以内 n=75			8週超1年以内 n=70			1年超 n=24		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
腫瘍崩壊症候群	3(4.0)	3(4.0)	0	1(1.4)	0	1(1.4)	0	0	0

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：6.64(0.1～26.2)ヵ月

	8週以内 n=111			8週超1年以内 n=96			1年超 n=34		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
腫瘍崩壊症候群	1(0.9)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0	0

FL 再発又は難治性のFL患者

国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験)

追跡期間^{b)}の中央値(範囲)：14.49(1.8～25.7)ヵ月

	8週以内 n=97		8週超1年以内 n=96		1年超 n=71	
	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(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
腫瘍崩壊症候群	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	0	0

a) 同一の患者が同一の有害事象を複数の重症度(グレード)で発現した場合、最高グレードで1例として集計した。

b) 投与から最後の追跡調査(試験継続中の患者ではデータカットオフ日)まで

2.7 その他注意すべき事象

事象	発現状況	治療にあたって
二次性悪性腫瘍 (ベクター挿入部位オリゴクローン/単クローン性を含む)	B-ALL患者を対象とした臨床試験 ^{注1)} 及びDLBCL患者を対象とした臨床試験 ^{注2)} において副作用として二次性悪性腫瘍の発現は認められませんでした。本品投与後に有害事象として悪性腫瘍を発現した例(いずれの事象も本品との関連性は否定)が報告されました。 FL患者を対象とした臨床試験 ^{注3)} において1例(1%)に扁平上皮癌及び悪性黒色腫(いずれもグレード2)が認められ、リンパ球除去化学療法及び本品との関連ありと判断されました。この患者の採血及び生検でのCAR導入遺伝子レベル検査結果及び増殖性レンチウイルス(RCL)に対する検査結果はいずれも陰性であり、導入遺伝子又はRCL介在性のクローン性形質転換の所見はみられませんでした。 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。1)	<ul style="list-style-type: none"> 患者のT細胞にレンチウイルスベクターを導入することにより、細胞増殖及び二次性悪性腫瘍発症の潜在的リスクを制御する遺伝子機能が不活化され、T細胞性白血病又はリンパ腫等の二次性悪性腫瘍又は原疾患の再発を起こす可能性があります。 本品投与後は、長期間経過を観察する等十分に注意してください。
Infusion reaction、アナフィラキシー	B-ALL患者を対象とした臨床試験 ^{注1)} において副作用としてInfusion reaction及びアナフィラキシーの発現は認められませんでした。DLBCL患者を対象とした臨床試験 ^{注2)} において副作用としてInfusion reactionは2例(2%)に認められ、アナフィラキシーの発現は認められませんでした。FL患者を対象とした臨床試験 ^{注3)} において副作用としてInfusion reactionは2例(2%)に認められ、アナフィラキシーの発現は認められませんでした。	<ul style="list-style-type: none"> 本品投与直後にInfusion reaction(そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等)やアナフィラキシー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、適切な処置を行ってください。 <p>⇒P19[1.4.2 5)投与時の主な注意事項]の項参照</p>

注1) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)

追跡期間*の中央値(範囲)：9.92(0.4~22.8)ヵ月

注2) 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)

追跡期間*の中央値(範囲)：6.64(0.1~26.2)ヵ月

注3) 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

追跡期間*の中央値(範囲)：14.49(1.8~25.7)ヵ月

*追跡期間：投与から最後の追跡調査(試験継続中の患者ではデータカットオフ日)まで

1) Harrison SJ, et al. : Blood. 2023 ; 142(Suppl 1) : 6939-6940

3 Q&A

Q1 凍結状態のキムリアの安定性は？

A1

本品は-120℃以下の液体窒素気相下で凍結保存するとき、9ヵ月まで安定であることが確認されています。

⇒P16[1.4.2 1) 本品の受領及び保存]の項参照

Q2

解凍後のキムリアの安定性及び解凍が終了してから30分以上経った静注用バッグを投与した場合の有用性は？

A2

本品は解凍後、室温で保存するとき、30分まで安定であることが確認されていますので、本品の解凍終了後は、30分以内に静脈内投与を完了してください。

解凍終了後30分以上過ぎた後に投与した場合の本品の有効性及び安全性は確立していません。

⇒P18[1.4.2 3) 静注用バッグの解凍]の項参照

Q3

肝機能障害又は腎機能障害のある患者に対するキムリアの有用性は？

A3

重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、本品の有効性及び安全性は確立していません。そのため、重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者に本品を投与する場合は、患者の状態を十分に観察してください。

Q4

キムリアを投与する際の点滴チューブのプライミング及びバックプライミングにおいて、生理食塩水以外の輸液を使用することは可能ですか？

A4

生理食塩水以外の輸液の本品に対する影響は不明です。そのため、本品の投与において点滴チューブのプライミング及びバックプライミングに、生理食塩水以外の輸液を使用することは推奨できません。

⇒P19[1.4.2 5) 投与時の主な注意事項]の項参照

Q5 患者の年齢によってキムリアの安全性に差はありますか？

A5

本品の臨床試験における年齢別の有害事象の発現を解析しました。B-ALL患者〔3歳(スクリーニング時)～21歳(初診時)]を対象とした臨床試験^{注1)}において、10歳未満(31例)、10歳以上～18歳未満(31例)、18歳以上(13例)の3群間で、有害事象の発現頻度に違いは認められませんでした。

DLBCL患者(18歳以上)を対象とした臨床試験^{注2)}において、40歳未満(16例)、40歳以上～65歳未満(70例)、65歳以上(25例)の3群間で、有害事象の発現頻度に違いは認められませんでした。

FL患者(18歳以上)を対象とした臨床試験^{注3)}において、65歳未満(73例)、65歳以上(24例)の2群間で、有害事象の発現頻度に違いは認められませんでした。

参考 臨床試験における年齢別の有害事象発現頻度

B-ALL B-ALL患者を対象とした臨床試験^{注1)}

	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
10歳未満(n=31)	31(100)	6(19.4)	21(67.7)
10歳以上～18歳未満(n=31)	31(100)	6(19.4)	21(67.7)
18歳以上(n=13)	13(100)	5(38.5)	7(53.8)

DLBCL DLBCL患者を対象とした臨床試験^{注2)}

	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
40歳未満(n=16)	16(100)	7(43.8)	5(31.3)
40歳以上～65歳未満(n=70)	70(100)	17(24.3)	46(65.7)
65歳以上(n=25)	25(100)	7(28.0)	17(68.0)

FL FL患者を対象とした臨床試験^{注3)}

	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
65歳未満(n=73)	73(100)	59(80.8)
65歳以上(n=24)	23(95.8)	17(70.8)

注1) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)

注2) 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)

注3) 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

Q6

B細胞性急性リンパ芽球性白血病患者とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者、濾胞性リンパ腫患者でキムリアの安全性に差はありますか？

A6

再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験)における安全性の概要は下表の通りでした。

参考 B2202試験、C2201試験及びE2202試験の安全性の概要

	B2202試験(n=75) n(%)	C2201試験(n=111) n(%)	E2202試験(n=97) n(%)
全有害事象	75(100)	111(100)	96(99.0)
グレード3以上の有害事象	66(88.0)	99(89.2)	76(78.4)
重篤な有害事象	58(77.3)	72(64.9)	42(43.3)
本品投与後30日以内の死亡	2(2.7)	3(2.7)	0
本品投与後30日超の死亡	17(22.7)	50(45.0)	7(7.2)

- C2201試験と比較してB2202試験で発現率が15%以上高かった全グレードの有害事象は、食欲減退、低 γ グロブリン血症、ALT増加、AST増加、嘔吐、発熱性好中球減少症、サイトカイン放出症候群(CRS)、リンパ球数減少、低カルシウム血症及び低酸素症でした。また、発現率が10%以上高かったグレード3以上の有害事象は、CRS、発熱性好中球減少症、リンパ球数減少、低酸素症、AST増加、食欲減退、低血圧及び血中ビリルビン増加でした。B2202試験と比較してC2201試験で発現率が15%以上高かった全グレードの有害事象は貧血で、発現率が10%以上高かったグレード3以上の有害事象は、貧血、好中球減少症及び白血球数減少でした。
- B2202試験と比較してE2202試験で発現率が15%以上高かった全グレードの有害事象は好中球減少症で、発現率が10%以上高かったグレード3以上の有害事象は好中球減少症でした。E2202試験と比較してB2202試験で発現率が15%以上高かった全グレードの有害事象は、食欲減退、CRS、低酸素症、発熱性好中球減少症、AST増加、頻脈、低カルシウム血症、低血圧、発熱、血小板数減少、嘔吐、ALT増加、低 γ グロブリン血症、低カリウム血症、血中ビリルビン増加及び肺水腫でした。また、発現率が10%以上高かったグレード3以上の有害事象は、CRS、発熱性好中球減少症、低血圧、低酸素症、食欲減退、AST増加、低カリウム血症、血小板数減少、発熱、血中ビリルビン増加及びリンパ球数減少でした。
- C2201試験と比較してE2202試験で発現率が15%以上高かった全グレードの有害事象は好中球減少症で、発現率が10%以上高かったグレード3以上の有害事象は好中球減少症でした。E2202試験と比較してC2201試験で発現率が15%以上高かった全グレードの有害事象は、血小板数減少、貧血、低血圧、好中球数減少及び発熱でした。また、発現率が10%以上高かったグレード3以上の有害事象は、貧血、血小板数減少、CRS、好中球数減少及び白血球数減少でした。

B2202試験とC2201試験、E2202試験の有害事象のプロファイルに大きな違いは認められませんが、一部の事象では発現頻度に一定の違いが認められました。

参考 B2202試験とC2201試験で発現率に15%以上の差が認められた全グレードの有害事象

	B2202試験(n=75) n(%)	C2201試験(n=111) n(%)
食欲減退	29(38.7)	13(11.7)
低γグロブリン血症	25(33.3)	9(8.1)
ALT増加	18(24.0)	0
AST増加	20(26.7)	5(4.5)
嘔吐	22(29.3)	10(9.0)
発熱性好中球減少症	27(36.0)	18(16.2)
CRS	58(77.3)	64(57.7)
リンパ球数減少	16(21.3)	3(2.7)
低カルシウム血症	16(21.3)	6(5.4)
低酸素症	18(24.0)	9(8.1)
貧血	23(30.7)	53(47.7)

参考 E2202試験とB2202試験で発現率に15%以上の差が認められた全グレードの有害事象

	E2202試験(n=97) n(%)	B2202試験(n=75) n(%)
好中球減少症	41(42.3)	5(6.7)
肺水腫	0	12(16.0)
血中ビリルビン増加	1(1.0)	13(17.3)
低カリウム血症	9(9.3)	20(26.7)
低γグロブリン血症	14(14.4)	25(33.3)
ALT増加	4(4.1)	18(24.0)
嘔吐	9(9.3)	22(29.3)
血小板数減少	10(10.3)	23(30.7)
発熱	19(19.6)	30(40.0)
低血圧	8(8.2)	22(29.3)
低カルシウム血症	0	16(21.3)
頻脈	0	17(22.7)
AST増加	3(3.1)	20(26.7)
発熱性好中球減少症	12(12.4)	27(36.0)
低酸素症	0	18(24.0)
CRS	48(49.5)	58(77.3)
食欲減退	7(7.2)	29(38.7)

参考 E2202試験とC2201試験で発現率に15%以上の差が認められた全グレードの有害事象

	E2202試験(n=97) n(%)	C2201試験(n=111) n(%)
好中球減少症	41(42.3)	22(19.8)
発熱	19(19.6)	39(35.1)
好中球数減少	17(17.5)	38(34.2)
低血圧	8(8.2)	29(26.1)
貧血	25(25.8)	53(47.7)
血小板数減少	10(10.3)	37(33.3)

参考 B2202試験とC2201試験で発現率に10%以上の差が認められたグレード3以上の有害事象

	B2202試験(n=75) n(%)	C2201試験(n=111) n(%)
CRS	35(46.7)	24(21.6)
発熱性好中球減少症	27(36.0)	17(15.3)
リンパ球数減少	15(20.0)	2(1.8)
低酸素症	14(18.7)	4(3.6)
AST増加	11(14.7)	1(0.9)
食欲減退	11(14.7)	4(3.6)
低血圧	15(20.0)	10(9.0)
血中ビリルビン増加	9(12.0)	2(1.8)
貧血	9(12.0)	43(38.7)
好中球減少症	3(4.0)	22(19.8)
白血球数減少	14(18.7)	34(30.6)

参考 E2202試験とB2202試験で発現率に10%以上の差が認められたグレード3以上の有害事象

	E2202試験(n=97) n(%)	B2202試験(n=75) n(%)
好中球減少症	41(42.3)	3(4.0)
リンパ球数減少	8(8.2)	15(20.0)
血中ビリルビン増加	0	9(12.0)
発熱	1(1.0)	10(13.3)
血小板数減少	6(6.2)	14(18.7)
低カリウム血症	2(2.1)	11(14.7)
AST増加	1(1.0)	11(14.7)
食欲減退	0	11(14.7)
低酸素症	0	14(18.7)
低血圧	0	15(20.0)
発熱性好中球減少症	12(12.4)	27(36.0)
CRS	1(1.0)	35(46.7)

参考 E2202試験とC2201試験で発現率に10%以上の差が認められたグレード3以上の有害事象

	E2202試験(n=97) n(%)	C2201試験(n=111) n(%)
好中球減少症	41(42.3)	22(19.8)
白血球数減少	17(17.5)	34(30.6)
好中球数減少	17(17.5)	37(33.3)
CRS	1(1.0)	24(21.6)
血小板数減少	6(6.2)	31(27.9)
貧血	16(16.5)	43(38.7)

Q7 キムリアが効果不十分な患者に対して、再度キムリアを投与した場合の有用性は？

A7 本品による効果が不十分な患者に対して、再度本品の投与を行った場合の有効性及び安全性は確立していませんので、本品の再投与は行わないでください。

Q8 臨床試験においてキムリアの投与に至った患者数は？

A8

白血球アフェレーシスの実施から本品投与までの状況として、FL患者を対象とした臨床試験^{注1)}では、104例で白血球アフェレーシスが成功し、97例が本品を投与されました。

白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間及び白血球アフェレーシスが成功した患者のうち本品が投与されなかった患者における本品が投与されなかった理由は以下の通りでした。

FL FL患者を対象とした臨床試験^{注1)}

白血球アフェレーシスが成功した患者数 (n)	104
本品投与患者数 (n)	97
白血球アフェレーシス実施から本品投与までの期間 [中央値 (範囲)]	64.0 (30~142) 日

本品が投与されなかった理由	n
スクリーニング不適格*	6
治験責任医師の判断**	1

*不適格となった選択基準又は除外基準の内訳は、選択基準3が5例、選択基準5、選択基準9及び除外基準1が各1例でした(重複あり)。各基準の詳細についてはP64「別添2 臨床試験における選択基準及び除外基準」を参照してください。

**ブリッジング療法により奏効が得られたため

また、臨床試験への登録から本品投与までの状況は以下の通りでした。(臨床試験への登録は、「患者がすべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことが確認され、患者の白血球アフェレーシス産物が製造施設に受領されて製造のための受入基準を満たした時点」を指します。)

B-ALL患者を対象とした臨床試験^{注2)}では、92例が試験に登録され、75例が本品を投与されました。

DLBCL患者を対象とした臨床試験^{注3)}では、165例が試験に登録され、111例が本品を投与されました。

FL患者を対象とした臨床試験^{注1)}では、98例が試験に登録され、97例が本品を投与されました。各臨床試験における、登録から本品投与までの期間及び登録患者のうち本品が投与されなかった患者における本品が投与されなかった理由は以下の通りでした。

B-ALL B-ALL患者を対象とした臨床試験^{注2)}

登録患者数 (n)	92
本品投与患者数 (n)	75
登録から本品投与までの期間 [中央値 (範囲)]	45.0 (30~105) 日

本品が投与されなかった理由	n
死亡	7
製造失敗	7
有害事象	3
全身性真菌症	1
GVHD	1
真菌性肺炎	1

DLBCL DLBCL患者を対象とした臨床試験^{注3)}

登録患者数 (n)	165
本品投与患者数 (n)	111
登録から本品投与までの期間 [中央値 (範囲)]	54.0 (30~357) 日

本品が投与されなかった理由	n
死亡	16
治験責任医師の判断*	16
製造失敗	12
データカットオフ時点で投与待機中	4
有害事象	3
癌疼痛	1
子宮内膜腺癌	1
てんかん	1
患者の判断	2
プロトコール逸脱	1

*主にDLBCLの疾患進行によるもの

FL FL患者を対象とした臨床試験^{注1)}

登録患者数 (n)	98
本品投与患者数 (n)	97
登録から本品投与までの期間 [中央値 (範囲)]	46.0 (23~127) 日

本品が投与されなかった理由	n
治験責任医師の判断*	1

*ブリッジング療法により奏効が得られたため

注1) 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2202試験)

注2) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (B2202試験)

注3) 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)



別添

- 1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム
- 2 臨床試験における選択基準及び除外基準
- 3 臨床試験における投与前の併用薬剤の設定
- 4 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳
- 5 臨床試験におけるリンパ球除去化学療法の内訳
- 6 臨床試験における主な検査スケジュール
- 7 臨床試験における腫瘍崩壊症候群のマネジメント

別添1 キムリア点滴静注サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム

本品投与後にサイトカイン放出症候群(CRS)が認められた場合には、以下の管理アルゴリズムを参照してください。

また、以下の管理アルゴリズム以外に医療施設もしくは学会等で作成されたCRS管理方法を有している場合、必要に応じてそれらを参照してください。

CRSの重症度	対症療法	トシリズマブ	副腎皮質ステロイド剤
対症療法のみを必要とする軽度の全身症状： ・ 微熱、疲労、食欲不振等	他の原因(例：感染症)を除外した後、解熱剤、制吐薬、鎮痛薬等で個々の症状を治療する。 好中球減少症が認められた場合、標準的な管理方法に従い、抗菌薬を適宜投与する。	—	—
中等度の介入を必要とする症状： ・ 高熱 ・ 低酸素症 ・ 軽度の血圧低下	解熱剤、酸素投与、輸液、症状に応じ低用量の昇圧剤を投与する。	対症療法後に症状の改善が認められない場合、トシリズマブを1時間以上かけて静注する。 体重が30 kg未満の場合：12 mg/kg 体重が30 kg以上の場合：8 mg/kg(最大800 mgまで)	トシリズマブ投与後12～18時間以内に症状の改善が認められない場合、昇圧剤及び酸素投与が不要になるまで2 mg/kg/日のメチルプレドニゾロン(又は等価用量のステロイド)を連日静注し、その後漸減する。
積極的な介入を必要とする症状： ・ 高流量酸素投与を必要とする低酸素症 ・ 高用量又は複数の昇圧剤を必要とする低血圧	高流量酸素投与輸液及び高用量の昇圧剤標準的な管理方法に従い、臓器障害を治療する。	症状の改善が認められない場合は、投与間隔を8時間以上空けて、必要に応じてトシリズマブを追加する。(最大で計4回)	
生命を脅かす症状： ・ 輸液と昇圧剤投与を行っても改善しない不安定な循環動態 ・ 呼吸状態の悪化 ・ 急激な症状の悪化	人工呼吸器輸液及び高用量の昇圧剤標準的な管理方法に従い、臓器障害を治療する。		

*トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの最新の電子添文や適正使用ガイド等を熟読してください。

別添2 臨床試験における選択基準及び除外基準

再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(C2201試験)及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(E2202試験)における選択基準及び除外基準は以下の通りでした。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

選択基準

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たす必要がある。

1. 再発又は難治性小児B-ALLであって、以下のいずれかに該当する患者
 - a. 2回以上の骨髄再発
 - b. 同種HSCT後に骨髄再発し、本品投与時点でHSCTから6ヵ月以上経過している。
 - c. 標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも完全寛解(CR)を達成しないと定義される初発難治性(Primary refractory)又は再発白血病に対する標準の化学療法を1サイクル受けた後でもCRを達成しないと定義される化学療法難治性(Chemorefractory)
 - d. フィラデルフィア染色体陽性であり、TKI療法に対して不耐容か、2種類のTKI療法を受けても奏効しないか、又はTKI療法が禁忌である。
 - e. 以下の理由でHSCTが適さない。
 - ・併存疾患がある。
 - ・同種HSCT前処置に対して他の禁忌がある。
 - ・適切なドナーがない。
 - ・HSCT治療歴がある。
 - ・骨髄移植を行う医師が同種HSCTについて説明したが、HSCTを拒否した。
2. 再発した患者の場合、本試験登録前3ヵ月以内にフローサイトメトリーで骨髄又は末梢血にCD19腫瘍の発現が確認されていること
3. 臓器機能が維持されている。以下のように定義する。
 - a. 腎機能
 - ・年齢/性別に従った血清クレアチニンが以下の基準に一致する。

年齢	最大血清クレアチニン(mg/dL)	
	男性	女性
1歳	0.6	0.6
2歳～5歳	0.8	0.8
6歳～9歳	1.0	1.0
10歳～12歳	1.2	1.2
13歳～15歳	1.5	1.4
16歳以上	1.7	1.4

- b. ALTが年齢正常値上限の5倍以下
 - c. ビリルビン2.0 mg/dL未満
 - d. 最小限の肺予備能。呼吸困難がグレード1以下、室内での酸素飽和度が91%を超えると定義する。
 - e. スクリーニング前7日以内の検査で、LVSFが28%以上(心エコーで確認)、又はLVEFが45%以上(心エコー又はMUGAで確認)
4. スクリーニング時の形態的評価で骨髄のリンパ芽球が5%以上
 5. 余命が12週を超える。
 6. 3歳以上(スクリーニング時)21歳以下(初回診断時)

選択基準

7. スクリーニング時の患者状態(PS)がカルノフスキースコア(16歳以上の場合)又はランスキースコア(15歳以下の場合)で50以上
8. 試験の手順を行う前に、同意説明文書又はアセント文書(該当する場合)に署名していること
9. 白血球アフェレーシス実施基準を満たしているか、又は適格な白血球アフェレーシス産物が保存されていること
10. すべての適格性基準を確認した後に、製造施設が、非動員単核球細胞の白血球アフェレーシス産物を受領していること

除外基準

以下の基準に1項目でも該当する患者は、本試験に参加できない。

1. 髄外単独病変の再発
2. 骨髄機能不全状態を合併する遺伝性の症候群の併存(ファンコニー貧血、コストマン症候群、シュバツハマン症候群、その他の骨髄機能不全症候群。ダウン症候群の場合は試験に参加できる)
3. バーキットリンパ腫/白血病[成熟B細胞性ALL、 κ 又は λ に限定される表面免疫グロブリン(sIg)陽性のB-ALLを伴う白血病、FAB分類L3及び/又はMYC転座ALL]
4. 悪性疾患の既往。ただし、皮膚又は子宮の上皮内癌で、根治治療を受けており、現在活動性疾患のエビデンスがない場合は試験に参加できる。
5. 遺伝子療法の治療歴
6. 抗CD19/抗CD3療法、又はその他の抗CD19療法の治療歴
7. スクリーニング時に活動性もしくは潜在性B型肝炎、活動性C型肝炎(スクリーニング前8週以内の検査)、又はコントロール不良の感染症がある場合
8. スクリーニング前8週以内の検査により、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が陽性である。
9. グレード2~4の急性又は広汎性の慢性GVHD
10. 活動性のCNS浸潤。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおけるCNS-3と定義
注：CNS浸潤の既往があっても、治療を受けて回復している場合は試験に参加することができる。
11. スクリーニング前30日以内に治験薬の投与を受けている患者
12. 妊娠中又は授乳中の女性
注：妊娠可能な女性患者は、本品投与前48時間以内に血清又は尿妊娠検査で陰性でなければならない。
13. 以下の薬物療法を受けている場合
 - a. ステロイド：治療を目的としたステロイドの全身投与は本品投与の72時間前までに終了しなければならない。ただし、生理的補充を目的とした、ヒドロコルチゾン換算で12 mg/m²/日未満のステロイド投与は許容される。
 - b. 同種細胞療法：ドナーリンパ球輸注(DLI)は、本品投与の6週間前までに終了しなければならない。
 - c. GVHDの治療：GVHD治療薬の全身投与は本品投与の4週間前までに終了して、GVHDの再発が見られないことを確認しなければならない[例：カルシニューリン阻害剤、メトレキサートもしくは他の化学療法剤、ミコフェノラート、ラパマイシン、サリドマイド、又は抗CD20(リツキシマブ)、抗TNF、抗IL-6、もしくは抗IL-6R等の免疫抑制抗体、ステロイドの全身投与]

除外基準

- d. 化学療法：
- ・ TKI及びヒドロキシウレアは本品投与の72時間前までに終了しなければならない。
 - ・ 以下の薬剤は、本品投与の1週間前までに終了しなければならない。リンパ球除去化学療法と併用又はこれに続いて使用することはできない。ビンクリスチン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、メトトレキサート(25 mg/m²未満)、シトシンアラビノシド(100 mg/m²/日未満)、アスパラギナーゼ(非ペグ化)
 - ・ 以下の薬剤は、本品投与の2週間前までに終了しなければならない。救済化学療法剤(例：クロファラビン、シトシンアラビノシド[100 mg/m²を超える]、アントラサイクリン、シクロホスファミド、メトトレキサート[25 mg/m²以上])。ただし、リンパ球除去化学療法に必要な薬剤は除く。
 - ・ ペグ化アスパラギナーゼは、本品投与の4週間前までに終了しなければならない。
- e. CNS浸潤の予防：CNS浸潤の予防療法は本品投与の1週間前までに終了しなければならない(例：メトトレキサートの髄腔内投与)。
- f. 放射線療法
- ・ CNS以外の部位への照射は本品投与の2週間前までに終了しなければならない。
 - ・ CNSへの照射は本品投与の8週間前までに終了しなければならない。
- g. 抗T細胞抗体：T細胞に対して細胞溶解又は傷害作用を有する何らかの抗体(例：アレムツズマブ)を本品の前に投与すると、残存濃度による溶解作用が投与したCAR-T細胞を破壊する及び/又はCAR-T細胞の*in vivo*増殖を阻害する可能性があるため、投与前8週間以内の投与を禁止する。
14. 妊娠する可能性のある女性(生理学的に妊娠できるすべての女性と定義)とすべての男性参加者は、本品投与後1年にわたり、効果的な避妊法を行わなければならない。性的活動性を有する女性は、投与後12ヵ月間以上及びqPCR法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでは有効な避妊法をとること。性的活動性を有する男性は、投与後12ヵ月間以上及びqPCR法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでは、性交時にコンドームを使用すること。この期間は父親として子供をもうけるべきではない。通常白血球は精液の成分の一部であり、精液を通じてCAR-T細胞が伝達される可能性があることから、コンドームは、精管切除術を受けた男性においても(男性パートナーとの性交時においても)、使用が必要である。
- 妊娠可能ではない女性(11歳未満、タナー分類1期、24ヵ月以上にわたり月経がない、子宮摘出、両側卵管切除術、及び/又は両側卵巢摘出術を受けている)は、避妊を行わなくても試験に参加することができる。まだ妊娠可能ではない女性は、本品の投与から1年以内又はPCR法で血中にCAR-T細胞が検出される時点で妊娠可能となった場合には許容される避妊法を使用することに同意すること。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)**選択基準**

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たす必要がある。

1. スクリーニング手順を行う前に、同意説明文書に署名していること
2. 18歳以上であること
3. 最後の再発時にDLBCLが組織学的に確定していること(登録前の中央検査機関の病理評価による)

病理報告書に加えて、組織学的及び分子的サブタイプの検査を実施するための十分なFFPE(ホルマリン固定・パラフィン包埋)腫瘍検体が得られること。この試験のために入手した最新の腫瘍検体を提出する必要があるが、これが臨床的に不可能な場合、直近の再発時の保存用腫瘍生検検体を代わりに提出してもよい。可能な場合には切除生検検体を提出する必要があるが、不可能な場合にはコア針生検検体も可とする。穿刺吸引細胞診(FNA)は不可とする。
4. 2ライン以上の化学療法(リツキシマブ及びアントラサイクリンを含む)を受けたが再発又は難治性疾患であり、かつ自家HSCT後、再発・増悪であったか、自家HSCTに非適応又は同意しなかった。
5. 登録時に測定可能病変がある。
 - a. リンパ節病変の長径が20 mmを超えること(短径の長さは問わない)
 - b. 節外病変(リンパ節又はリンパ節塊以外。ただし肝臓と脾臓を含む)が、長径と短径の両方で10 mm以上
6. 余命が12週間以上
7. スクリーニング時のECOG PSが0又は1
8. 以下のように臓器機能が維持されている：
 - a. 腎機能：
 - ・ 血清クレアチニンが基準値上限(ULN)の1.5倍以下、又は
 - ・ eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²
 - b. 肝機能：
 - ・ ALTがその年齢のULNの5倍以下
 - ・ ビリルビン2.0 mg/dL以下。ただしGilbert-Meulengracht症候群の患者は除く。本疾患の場合、総ビリルビンがULNの3.0倍以下、かつ直接ビリルビンがULNの1.5倍以下のとき、登録可とする。
 - c. 最小限の肺予備能。呼吸困難がグレード1以下、室内での酸素飽和度が91%を超えると定義する。
 - d. 血行動態が安定し、心エコー又はMUGAでLVEF45%以上を確認
 - e. 輸血をしなくても骨髓予備能が十分であること。以下のように定義する。
 - ・ 好中球絶対数(ANC) $> 1000/\text{mm}^3$
 - ・ リンパ球絶対数(ALC) $> 300/\text{mm}^3$ 、及びCD3陽性T細胞絶対数 $> 150/\text{mm}^3$
 - ・ 血小板数 $\geq 50000/\text{mm}^3$
 - ・ ヘモグロビン > 8.0 g/dL
9. 非動員単核球細胞のアフェレーシス産物が、製造のための受入基準を満たすこと
10. 妊娠する可能性がある女性、生理学的に妊娠できるすべての女性、及びすべての男性参加者は、本品投与後12ヵ月間以上及びqPCR法による連続する2回の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまでは極めて有効な避妊法をとること

子宮内避妊器具(IUD)は、感染と出血のリスクが高いことから、これを使用しない。既に装着されたIUDはそのまま維持してもよいが、さらに別の避妊法が必須となる。

さらに、チトクロムP450(CYP)酵素の誘導薬は、避妊器具によって溶出される性ホルモンのクリアランスを亢進させ、避妊効果を減弱させる可能性がある。これらの患者に多剤投与を行った場合、避妊に失敗し、望まない妊娠に至るリスクが高くなる。

経口避妊薬を使用する女性は、本試験の治療開始の3ヵ月以上前から同じ避妊薬を継続して服用していること

選択基準

11. 性的活動性を有する男性は、投与後12ヵ月間は性交時にコンドームを使用することに同意していること(この期間に子供をもうけてはならないため)。精管切除術を受けた男性でも(男性パートナー又は不妊手術を受けた女性パートナーとの性交においても)、コンドームを使用する必要がある(通常精液には白血球が含まれ、CAR-T細胞の伝達が生じる可能性があるため)。

除外基準

以下の項目に1つでも抵触する患者は、本試験に参加できない。

1. 抗CD19/抗CD3療法、又は、その他の抗CD19療法の治療歴
2. 遺伝子療法の治療歴
3. 活動性のCNS浸潤
4. 同種HSCTの治療歴
5. 自家HSCTに適格であり、かつ同意している。
6. 投与前2週間以内のリンパ球除去化学療法以外の化学療法
7. スクリーニング前30日以内に治験薬の投与を受けている。
注：他の治験薬・治験治療は、本品の投与から最初の進行が認められるまで、試験参加期間中のいかなる時点においても使用してはならない。
8. 以下の薬物療法を受けている場合：
 - a. ステロイド：治療を目的としたステロイド投与は、白血球アフェレーシスの72時間前までに、また本品投与の72時間前までに中止すること。ただし、生理的補充を目的とした、ヒドロコルチゾン換算で12 mg/m²/日未満の投与は許容される。
 - b. 免疫抑制剤：その他の免疫抑制剤は、白血球アフェレーシスの2週間以上前、また本品投与の2週間以上前に投与を中止すること。これには、免疫チェックポイント阻害剤(モノクローナル抗体及び低分子調節薬)も含まれる場合がある。
 - c. 白血球アフェレーシスの2週間以内及び投与前2週間以内に実施するリンパ球除去化学療法以外の抗悪性腫瘍薬：
 - ・白血球又はリンパ腫を治療する際に用いられる短時間作用型の薬剤(例：TKI、ヒドロキシウレア)は、白血球アフェレーシスの72時間前までに、また本品投与の72時間前までに投与を中止すること
 - ・低用量の連日投与又は毎週実施する維持療法を含むその他の化学療法剤は、白血球アフェレーシスの実施前2週間以内及び本品の投与前2週間以内に投与してはならない。
 - ・フルダラビンは、長期のリンパ球減少症を伴うおそれがある。白血球アフェレーシスによる採取の最適な実施時期を検討する際は、この点を考慮に入れること
 - d. 抗体の使用：抗CD20抗体を含め、投与前4週間以内又はその抗体の半減期の5倍に相当する期間(いずれか長い方)における使用
注：投与前4週間以内にリツキシマブを使用した場合、除外基準に抵触する。
 - e. CNS浸潤の予防薬：本品投与の1週間以上前までに終了すること(メトレキサートの髄腔内投与等)
9. 投与前2週間以内の放射線治療による前治療歴
10. B型肝炎の活発な複製又はB型肝炎の前感染、もしくは活動性C型肝炎(HCV RNA陽性)
11. HIV陽性の患者
12. コントロール不良で急性の生命を脅かす、細菌、ウイルス又は真菌感染(投与前72時間以内の血液培養陽性)
13. スクリーニング前6ヵ月以内の不安定狭心症及び/又は心筋梗塞

除外基準

14. 以下を除く、悪性腫瘍の既往歴又は合併症：
 - a. 適切に治療された基底細胞がん又は扁平上皮がん（試験登録前には創部が十分に治癒している必要がある）
 - b. 根治しており、試験前3年以上再発がない、子宮頸部又は乳房上皮内がん
 - c. 全摘された原発性悪性腫瘍で、5年以上完全寛解の状態にある。
15. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠する可能性がある女性患者は、リンパ球除去化学療法前の24時間以内に血清又は尿妊娠検査で陰性でなければならない。
16. 本品の添加物に不耐容
17. 医学的にコントロールされていない不整脈
18. 養子T細胞療法による前治療歴
19. T細胞豊富型/組織球豊富型大細胞型B細胞性リンパ腫（THRBCL）、皮膚原発大細胞型B細胞性リンパ腫、縦隔原発B細胞性リンパ腫（PMBCL）、EBV陽性DLBCL（高齢者）、リヒター症候群、及びバーキットリンパ腫を有する患者
20. 活動性神経系自己免疫疾患又は炎症性疾患（例：ギラン・バレー症候群、筋萎縮性側索硬化症）を有する患者

FL 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験（E2202試験）

選択基準

本試験に組み入れる患者は、以下の基準をすべて満たす必要がある。

1. スクリーニング手順を行う前に、同意説明文書に署名していること
2. 同意説明文書への署名時点で18歳以上であること
3. 本品投与前に中央検査機関の病理評価によりFL（グレード1、2、3A）であることが組織学的に確定していること
この試験のために採取した十分なFFPE腫瘍検体を、その病理報告書とともに提出する必要がある。これが臨床的に不可能な場合、直近の再発時の保存用腫瘍検体を提出してもよい。しかし、臨床症状、臨床検査値異常、及び放射線画像から組織学的形質転換が示唆される場合は、新鮮な生検検体が必要になる。切除生検検体を提出する必要があるが、不可能な場合にはコア針生検検体も可とする。FNAは不可とする。
4. 以下の基準のいずれかを満たすFLを有すること
 - ・ 二次治療以降の全身療法（抗CD20抗体及びアルキル化剤を含む）で難治性となったか、又は二次治療以降の全身療法終了後6ヵ月以内に再発した。
 - ・ 抗CD20抗体による維持療法（上記の2ライン以上の治療終了後）の実施中又は終了後6ヵ月以内に再発した。
 - ・ 自家HSCT後に再発した。
 注：他のFL治療薬（PI3K阻害剤など）による治療歴は、すべての治療関連有害事象から回復していれば許容される。
5. スクリーニング時に以下の定義に該当する放射線学的に測定可能な病変があること
 - ・ 少なくとも1つのリンパ節病変の長径が20 mmを超えている（短径の長さは問わない）、かつ/又は
 - ・ 節外病変（リンパ節又はリンパ節塊以外、肝臓と脾臓を含む）が長径と短径の両方で10 mmを超えている。
6. スクリーニング時のECOG PSが0又は1

選択基準

7. スクリーニング時に輸血をしていない状態で以下に示す臨床検査値の基準を満たすこと
 - ・好中球絶対数(ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{L}$)
 - ・リンパ球絶対数(ALC) $> 300/\text{mm}^3$ ($> 0.3 \times 10^9/\text{L}$)
 - ・CD3陽性T細胞絶対数 $> 150/\text{mm}^3$ ($> 0.15 \times 10^9/\text{L}$)
 - ・血小板数 $\geq 50000/\text{mm}^3$ ($\geq 50 \times 10^9/\text{L}$)
 - ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ ($\geq 4.9 \text{ mmol/L}$)
 - ・血清クレアチニンがULNの1.5倍以下、又はeGFR $\geq 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$
 - ・ALT/ASTがULNの5倍以下
 - ・総ビリルビンがULNの1.5倍以下(ジルベール症候群の患者は除く。ジルベール症候群の患者は、総ビリルビンがULNの3.0倍以下かつ直接ビリルビンがULNの1.5倍以下であれば登録可とする)
8. 以下の定義を満たす十分な肺機能を有すること
 - ・呼吸困難がないか、あっても軽度である(グレード1以下)。
 - ・パルスオキシメトリーで測定した酸素飽和度が室内気で90%超
9. 非動員単核球細胞の白血球アフェレーシス産物が、製造のための受入基準を満たすこと

除外基準

以下の項目に1つでも抵触する患者は、本試験に参加できない。

1. 組織学的形質転換の所見
2. グレード3Bの濾胞性リンパ腫
3. 抗CD19療法による治療歴
4. 遺伝子療法による治療歴
5. 養子T細胞療法による治療歴
6. 同種造血幹細胞移植による治療歴
7. 活動性のCNS浸潤
8. 活動性神経系自己免疫疾患又は炎症性疾患(例：ギラン・バレー症候群、筋萎縮性側索硬化症)
9. スクリーニング前30日又は消失半減期の5倍の期間(いずれか長い方)以内に治験薬の投与を受けている。
注：治験薬は、本品の投与から最初の進行が認められるまで、試験参加期間中のいかなる時点においても使用してはならない。
10. 血清学的検査で示される、活動性のB型又はC型肝炎又はそれらの既往歴。リンパ球除去前の検査と本品投与の間隔が8週間を超えた場合は、血清学的検査を再度行わなければならない。
11. HIV抗体陽性。リンパ球除去前の検査と本品投与の間隔が8週間を超えた場合は、血清学的検査を再度行わなければならない。
12. コントロール不良で急性の生命を脅かす細菌、ウイルス、又は真菌感染(本品投与前72時間以内の血液培養陽性)
13. 以下のいずれかの心臓又は心筋再分極の異常
 - ・本試験の治療開始前6ヵ月以内の心筋梗塞、狭心症、又は冠動脈バイパス術(CABG)
 - ・臨床的に重要な不整脈(心室性頻脈など)、完全左脚ブロック、高度房室ブロック(二束ブロック、Mobitz 2型及び第三度房室ブロックなど)
 - ・ECHO、MRA、又はMUGAによるLVEFが45%未満
 - ・NYHA機能分類Class III又はIV

除外基準

14. 以下を除く、悪性腫瘍の既往歴又は併発：

- a. 適切に治療された基底細胞がん又は扁平上皮がん(登録前に創部が十分に治癒している必要がある)
- b. 根治しており、登録前3年以上再発がない子宮頸部又は乳房上皮内がん
- c. 全摘された原発性悪性腫瘍で、登録時点で3年以上完全寛解の状態にある

15. 妊娠中又は授乳中の女性

妊娠する可能性がある女性患者は、白血球アフェレーシス前、リンパ球除去、及び本品の投与前24時間以内に血清又は尿妊娠検査で陰性でなければならない。

16. 妊娠する可能性がある女性(生理的に妊娠できるすべての女性と定義する)で、本試験の治療を受けている間と本品の投与後少なくとも12ヵ月間にわたり、さらにqPCRによる2回連続の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまで、極めて有効な避妊法を講じない者。極めて有効な避妊法とは以下のものである。

- ・ 日常生活で実施可能な場合の完全禁欲。周期的な禁欲(カレンダー法、排卵調節、基礎体温法、排卵後等)や性交中断は避妊法として認めない。
- ・ 女性の不妊手術(子宮摘出の有無を問わず外科的な両側卵巢摘出術)、子宮全摘術、又は卵管結紮術を受けて本試験の治療開始前に6週間以上経過していること。卵巢摘出術のみの場合、妊孕性がないことをホルモン濃度の追跡評価で確認できていること。
- ・ 男性の不妊手術(スクリーニングの6ヵ月以上前)。本試験に参加する女性患者が避妊法として男性の不妊手術を選択する場合は、精管切除している男性が唯一のパートナーであること。
- ・ 経口投与(エストロゲン及びプロゲステロン)、注射、又は埋込みによるホルモン避妊法の使用、子宮内避妊器具(IUD)や子宮内避妊システム(IUS)の挿入、あるいは避妊効果の高い(避妊に失敗する確率が1%未満)他の形態のホルモン避妊法。例えば、腔内ホルモンリングあるいは経皮ホルモン避妊法など。経口避妊薬を使用する女性は、本試験の治療開始の3ヵ月以上前から同じ避妊薬を継続して服用していること。

12ヵ月にわたり自然な無月経が続いていて、適切な臨床プロファイル(年齢、適切な血管運動症状の既往など)を有するか、6週間以上前に外科的な両側卵巢摘出術(子宮摘出の有無は問わない)、子宮全摘術、又は卵管結紮術を受けている女性は、閉経後であり妊娠の可能性はないとみなす。卵巢摘出術のみの場合は、妊孕性がないことをホルモン濃度の追跡評価で確認できている場合に限り、妊娠の可能性がないとみなす。

注：各国の規制が妊娠防止のための上記の避妊方法と適合しない場合は、各国の規制を適用して、ICFに記載する。

17. 性的にアクティブな男性は、本試験の治療を受けている間と本品の投与後少なくとも12ヵ月間にわたり、さらにqPCRによる2回連続の検査でCAR-T細胞が認められなくなるまで、性交時にコンドームを使用すること。パートナーの妊娠を防止するため、及び本品が精液を介してパートナーに移行することを防ぐために、性的にアクティブなすべての男性参加者はコンドームを使用する必要がある。さらに、男性参加者は上記の期間中、精子提供を行ってはならない。

18. 本品細胞製品の添加物に不耐容

別添3 臨床試験における投与前の併用薬剤の設定

臨床試験において、以下の治療と本品投与との間には一定の間隔を空けるよう設定されていました(治験実施計画書より抜粋)。

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(B2202試験)

ステロイド	治療を目的としたステロイドの全身投与は本品投与の72時間前までに終了しなければならない。ただし、生理的補充を目的とした、ヒドロコルチゾン換算で12 mg/m ² /日未満のステロイド投与は許容される。
同種細胞療法	ドナーリンパ球輸注(DLI)は、本品投与の6週間前までに終了しなければならない。
GVHDの治療	GVHD治療薬の全身投与は本品投与の4週間前までに終了して、GVHDの再発が見られないことを確認しなければならない[例：カルシニューリン阻害剤、メトトレキサートもしくは他の化学療法剤、ミコフェノラート、ラパマイシン、サリドマイド、又は、抗CD20(リツキシマブ)、抗TNF、抗IL-6、もしくは抗IL-6R等の免疫抑制抗体、ステロイドの全身投与]
化学療法	<ul style="list-style-type: none"> TKI及びヒドロキシウレアは本品投与の72時間前までに終了しなければならない。 以下の薬剤は、本品投与の1週間前までに終了しなければならない。リンパ球除去化学療法と併用又はこれに続いて使用することはできない。ビンクリスチン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、メトトレキサート(25 mg/m²未満)、シトシンアラビノシド(100 mg/m²/日未満)、アスパラギナーゼ(非ペグ化) 以下の薬剤は、本品投与の2週間前までに終了しなければならない。救済化学療法剤[例：クロファラビン、シトシンアラビノシド(100 mg/m²を超える)、アントラサイクリン、シクロホスファミド、メトトレキサート(25 mg/m²以上)]。ただし、リンパ球除去化学療法に必要な薬剤は除く。 ペグ化アスパラギナーゼは、本品投与の4週間前までに終了しなければならない。
CNS浸潤の予防	CNS浸潤の予防療法は本品投与の1週間前までに終了しなければならない(例：メトトレキサートの髄腔内投与)。
放射線療法	<ul style="list-style-type: none"> CNS以外の部位への照射は本品投与の2週間前までに終了しなければならない。 CNSへの照射は本品投与の8週間前までに終了しなければならない。
抗T細胞抗体	T細胞に対して細胞溶解又は傷害作用を有する何らかの抗体(例：アテムツズマブ)を本品の前に投与すると、残存濃度による溶解作用が投与したCAR-T細胞を破壊する及び/又はCAR-T細胞の <i>in vivo</i> 増殖を阻害する可能性があるため、投与前8週間以内の投与を禁止する。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)

ステロイド	治療を目的としたステロイド投与は、本品投与の72時間前までに中止すること。ただし、生理的補充を目的とした、ヒドロコルチゾン換算で12 mg/m ² /日未満の投与は許容される。
免疫抑制剤	その他の免疫抑制剤は、本品投与の2週間以上前に投与を中止すること。これには、免疫チェックポイント阻害剤(モノクローナル抗体及び低分子調節薬)も含まれる場合がある。
投与前2週間以内に実施するリンパ球除去化学療法以外の抗悪性腫瘍薬	<ul style="list-style-type: none"> 白血球又はリンパ腫を治療する際に用いられる短時間作用型の薬剤(例: TKI、ヒドロキシウレア)は、本品投与の72時間前までに投与を中止すること。 低用量の連日投与又は毎週実施する維持療法を含むその他の化学療法剤は、本品の投与前2週間以内に投与してはならない。
抗体の使用	抗CD20抗体を含め、投与前4週間以内又はその抗体の半減期の5倍に相当する期間(いずれか長い方)における使用を避けること。 注: 投与前4週間以内にリツキシマブを使用した場合、除外基準に抵触する。
CNS浸潤の予防薬	本品投与の1週間以上前までに終了すること(メトトレキサートの髄腔内投与等)。
放射線治療	本品投与の2週間以上前までに終了すること。

FL 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

ステロイド	治療を目的としたステロイド投与は、本品投与の72時間又は消失半減期の5倍の期間のいずれか長い方より前までに中止しなければならない。ただし、生理的補充を目的とした、ヒドロコルチゾン換算で40 mg/日以下の投与は許容される。
ステロイド及びその他の免疫抑制剤	生理的なグルココルチコイド補充療法に必要な場合、及び生命が脅かされる事態が生じた場合を除いて、本品投与の前処置として投与しないこと、また本品投与後にも使用しないこと。ステロイドと血液製剤の併用について、本品投与の直前及び投与後は可能な限り避けるか、もしくは最小限にとどめること。
抗CD20薬(リツキシマブ等)を含む抗体の使用	本品投与前4週間以内は使用しないこと。
CNS疾患の予防薬又は髄腔内療法	本品投与の1週間以上前までに終了しなければならない(メトトレキサートの髄腔内投与等)。
放射線治療	本品投与の2週間以上前までに終了しなければならない。
生ワクチン	本品の投与を受ける患者は、リンパ球除去化学療法の2週間以上前から、本品投与後の免疫機能が回復するまで、使用してはならない。
リンパ球除去化学療法以外の抗悪性腫瘍薬(低用量の連日投与又は毎週実施する維持療法を含む)	本品投与前2週間以内に使用しないこと。
原疾患を治療する際に用いられる短時間作用型の薬剤(ヒドロキシウレア、チロシンキナーゼ阻害剤等)	本品投与の72時間前までに投与を中止しなければならない。

別添4 臨床試験におけるブリッジング療法の内訳

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)及び海外第II相臨床試験(B2205J試験)の併合解析

試験に登録された127例中106例(83.5%)がブリッジング療法を受けました。ブリッジング療法の期間中に投与された化学療法は、エトポシド±シクロホスファミド又はイホスファミド(±その他の化学療法剤)、クロファラビン+シタラビン、メトトレキサート+メルカプトプリン、ビンクリスチン、PEG化アスパラガーゼ(国内未承認)、アントラサイクリン系薬剤、ステロイド(プレドニゾン又はデキサメタゾン)+シタラビン±メトトレキサート、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ等でした。これらの薬剤が様々な組み合わせで投与され、使用頻度が高かった薬剤(15%以上)は下表の通りでした。

薬剤名	使用頻度 n(%)
メトトレキサート	81(63.8)
シタラビン	67(52.8)
ビンクリスチン	65(51.2)
デキサメタゾン	41(32.3)
メルカプトプリン	39(30.7)
エトポシド	39(30.7)
シクロホスファミド	38(29.9)
PEG化アスパラガーゼ(国内未承認)	29(22.8)
ヒドロコルチゾン	23(18.1)
プレドニゾン	22(17.3)

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)

本品を投与された111例中102例(91.9%)がブリッジング療法を受けました。多剤併用レジメンを含むブリッジング療法を受けた患者が92例であり、単剤レジメンを含むブリッジング療法を受けた患者が31例でした。多剤併用レジメンの多くは、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメン^{注1)}や白金製剤を含むレジメン^{注2)}で、これらのレジメンには、抗CD20抗体(主としてリツキシマブ)を含む場合があります。単剤レジメンは、トロホスファミド(国内未承認)、ベンダムスチン、メトトレキサート等でした。これら以外には、レナリドミド(リツキシマブとの併用を含む)、イブルチニブ、イデラルシブ(国内未承認)、ニボルマブ、ブレントキシマブベドチン等も使用されました。使用頻度が高かった薬剤(15%以上)は下表の通りでした。

薬剤名	使用頻度 n(%)
リツキシマブ	60(54.1)
ゲムシタビン	40(36.0)
デキサメタゾン	26(23.4)
エトポシド	25(22.5)
シタラビン	21(18.9)
シスプラチン	21(18.9)

注1) CHOP(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)、EPOCH(エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン)

注2) GDP(ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン)、GemOx(ゲムシタビン、オキサリプラチン)、ICE(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)、DHAP(デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン)、ESHAP(エトポシド、シスプラチン、シタラビン、メチルプレドニゾン)

FL 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

本品を投与された97例中44例(45.4%)がブリッジング療法を受けました。ブリッジング療法として副腎皮質ステロイド剤のみ投与された患者が5例いました。放射線療法を受けた患者が2例おり、1例は放射線療法のみ、もう1例は副腎皮質ステロイド剤が併用されました。使用頻度が高かった薬剤(5%以上)は下表の通りでした。

薬剤名	使用頻度 n(%)
リツキシマブ	21(21.6)
デキサメタゾン	11(11.3)
ゲムシタビン	10(10.3)
オキサリプラチン	7(7.2)
プレドニゾン	7(7.2)
エトポシド	6(6.2)
シクロホスファミド	5(5.2)
ビンクリスチン	5(5.2)

別添5 臨床試験におけるリンパ球除去化学療法の内訳

1. リンパ球除去化学療法の内訳¹⁾

B2202試験及びB2205J試験の併合解析^{注1)}、C2201試験^{注2)}、E2202試験^{注3)}で使用されたリンパ球除去化学療法の割合は下表の通りでした。

	併合解析(n=104) n(%)	C2201試験(n=111) n(%)	E2202試験(n=97) n(%)
リンパ球除去化学療法の有無			
無	5(4.8)	8(7.2)	0
有	99(95.2)	103(92.8)	97(100.0)
化学療法剤			
シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法	97(93.3)	81(73.0)	92(94.8)
シタラビンとエトポシドの併用療法	2(1.9)	0	0
ベンダムスチン	0	22(19.8)	5(5.2)

注1) 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(B2202試験)及び海外第II相臨床試験(B2205J試験)の併合解析

注2) 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(C2201試験)

注3) 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

2. B2202試験及びC2201試験におけるリンパ球除去化学療法と本品の有効性¹⁾

2.1 リンパ球除去化学療法の種類別

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

B2202試験及びB2205J試験の併合解析において、104例中99例がリンパ球除去化学療法を受けており、このうち97例がシクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受け、2例がシタラビンとエトポシドの併用療法を受けました。

シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた97例に対する本品の有効性及び安全性は下表の通りでした。

<有効性>

最良総合効果	シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた症例(n=97) n(%)
完全寛解(CR)	58(59.8)
血球数回復が不十分な完全寛解(CRi)	20(20.6)
無効	12(12.4)
不明	7(7.2)
全寛解率(CR+CRi)	78(80.4) [95%CI: 71.1、87.8]

<安全性>

	シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた症例 (n=97) n(%)
全有害事象	97(100)
グレード3以上の有害事象	83(85.6)
死亡に至った有害事象	6(6.2)
重篤な有害事象	74(76.3)

投与後8週以内に発現した臨床的に注目すべき有害事象の発現	シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた症例 (n=97)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
1件以上の有害事象を発現	86(88.7)	34(35.1)	36(37.1)
サイトカイン放出症候群 (CRS)	78(80.4)	19(19.6)	22(22.7)
腫瘍崩壊症候群	2(2.1)	2(2.1)	0
発熱性好中球減少症	35(36.1)	33(34.0)	2(2.1)
感染症	41(42.3)	16(16.5)	2(2.1)
神経系事象	35(36.1)	9(9.3)	1(1.0)
本品投与後28日目までに回復しない重度の血球減少	36(37.1)	15(15.5)	16(16.5)

シタラビンとエトポシドの併用療法を受けた2例における本品の有効性及び安全性は以下の通りでした。

● 症例① B2202試験(10代、女性)

本症例は、再発のCD19陽性のALLとして試験に組み入れられた。過去にシタラビンとエトポシドを含む3ラインの治療歴を有していた。リンパ球除去化学療法開始時の末梢血白血球数は990/ μ Lで芽球を認めず、本品投与時点の末梢血白血球数は140/ μ Lで芽球を認めなかったが、本品投与後10日目に原疾患の増悪と心停止(心静止)、呼吸不全及び代謝性アシドーシスにより死亡した。これらの事象は疾患進行に関与する要因によると判断された。CRSは認められなかった。本品投与後の有効性の評価は実施されなかった。

リンパ球除去化学療法時に、本症例はグレード3の嘔吐及びグレード3の血中フィブリノゲン減少を発現したが、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象の発現はなかった。

● 症例② B2205J試験(10代、女性)

本症例は、難治性のCD19陽性のALLとして試験に組み入れられた。過去にシタラビンとエトポシドを含む2ラインの治療歴を有していた。リンパ球除去化学療法開始時の末梢血白血球数は5500/ μ Lで白血球分画では芽球が85%であり、本品投与時点の末梢血白血球数は600/ μ Lで白血球分画では芽球が100%の高腫瘍量を有する症例であった。本品投与後10日目に、原疾患が急速に増悪し、BKウイルス関連出血性膀胱炎と腎不全を併発し、死亡した。本症例はCRSを発症し、死亡時点でグレード4であったが、死亡の原因とは判断されなかった。本品投与後の有効性の評価は実施されなかった。本症例では、リンパ球除去化学療法時に、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

C2201試験において、111例中103例がリンパ球除去化学療法を受けており、このうち81例がシクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受け、22例がベンダムスチンの投与を受けました。これらの症例における本品の有効性及び安全性は下表の通りでした。

<有効性>

最良総合効果	シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた症例 (n=68) n(%)	ベンダムスチンの投与を受けた症例 (n=18) n(%)
完全奏効(CR)	28(41.2)	7(38.9)
部分奏効(PR)	9(13.2)	2(11.1)
安定	10(14.7)	3(16.7)
進行	16(23.5)	4(22.2)
不明	5(7.4)	2(11.1)
奏効率(CR+PR)	37(54.4) [95%CI: 41.9、66.6]	9(50.0) [95%CI: 26.0、74.0]

<安全性>

	シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた症例 (n=81) n(%)	ベンダムスチンの投与を受けた症例 (n=22) n(%)
全有害事象	81(100)	22(100)
グレード3以上の有害事象	71(87.7)	21(95.5)
死亡に至った有害事象	7(8.6)	2(9.1)
重篤な有害事象	51(63.0)	16(72.7)

投与後8週以内に発現した臨床的に注目すべき有害事象の発現	シクロホスファミドとフルダラビンの併用療法を受けた症例 (n=81)			ベンダムスチンの投与を受けた症例 (n=22)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
1件以上の有害事象を発現	65(80.2)	28(34.6)	18(22.2)	17(77.3)	9(40.9)	5(22.7)
CRS	44(54.3)	9(11.1)	6(7.4)	15(68.2)	5(22.7)	1(4.5)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	13(16.0)	10(12.3)	2(2.5)	3(13.6)	3(13.6)	0
感染症	29(35.8)	16(19.8)	2(2.5)	5(22.7)	2(9.1)	0
神経系事象	16(19.8)	7(8.6)	3(3.7)	5(22.7)	1(4.5)	0
本品投与後28日目までに回復しない重度の血球減少	35(43.2)	16(19.8)	10(12.3)	9(40.9)	2(9.1)	4(18.2)

2.2 臨床試験における事前の設定とは異なる用法・用量でリンパ球除去化学療法が実施された場合

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

B2202試験において、本品の投与を受けた75例中72例がリンパ球除去化学療法を受けており、そのうち4例が臨床試験で設定された用法・用量^{注4)}の規定外^{注6)}でリンパ球除去化学療法が使用されました。

規定外の用法・用量でリンパ球除去化学療法が実施された患者4例における本品の有効性及び安全性は以下の通りでした。

● 症例① B2202試験(10歳未満^{注7)}、男児)

本症例は、フルダラビン(30 mg/m²、計2日)とシクロホスファミド(500 mg/m²、計2日)からなるリンパ球除去化学療法を受け、規定範囲内のフルダラビンの投与日数が本症例に使用されなかった。本品投与後1日目に、CRS(最高グレード2)が発現し、輸液を受けた。特に重要な有害事象のうち、3件の発熱性好中球減少症、血小板減少症、2件の口腔ヘルペス、ウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、ヒトヘルペスウイルス6感染、せん妄が発現したが、いずれも臨床的に管理可能であった。投与後の末梢血と骨髓液の評価で寛解を認めず、治療効果は無効と判定された。投与後88日目に効果不十分により一次追跡調査を中止し、二次追跡調査に移行した。

● 症例② B2202試験(10歳未満^{注7)}、男児)

本症例は、フルダラビン(30 mg/m²、計2日)とシクロホスファミド(500 mg/m²、計2日)からなるリンパ球除去化学療法を受け、規定範囲内のフルダラビンの投与日数が本症例に使用されなかった。リンパ球除去化学療法中に発熱が発現し入院した。本品投与後にCRSは発現しなかった。投与後の最良総合効果は骨髓微小残存病変(MRD)陰性寛解であった。投与後58日目にALLに対する新規の抗がん治療のため一次追跡調査を中止し、二次追跡調査に移行した。投与後72日目に同種HSCTを受けた。

● 症例③ B2202試験(20代、女性)

本症例は、フルダラビン(30 mg/m²、計3日)とシクロホスファミド(500 mg/m²、計2日)からなるリンパ球除去化学療法を受け、規定範囲内のフルダラビンの投与日数が本症例に使用されなかった。本品投与後1日目にグレード2のCRSが発現し、その後グレード4となった。特に重要な有害事象のうち、貧血、アデノウイルス感染、ウイルス性脳炎、幻視、2件の振戦、健忘、2件の尿路感染、2件の菌血症が発現したが、いずれも臨床的に管理可能であった。投与後の最良総合効果は骨髓MRD陰性CRiであった。投与後296日目に末梢血評価で再発と判定され、入院しモルヒネとプレドニゾンによる治療を受けた。投与後309日目に疾患進行により死亡した。

● 症例④ B2202試験(10代、男性)

本症例は、フルダラビン(30 mg/m²、投与前16~13日目、計4日)とシクロホスファミド(500 mg/m²、投与前16~15日目、計2日)からなるリンパ球除去化学療法を受け、シクロホスファミドの投与時期が治験実施計画書の推奨する実施期間と異なった。本品投与後6日目にCRSが発現し、グレード1であった。投与後の最良総合効果は骨髓MRD陰性寛解であった。投与後132日目に患者・保護責任者の意思による決定のため一次追跡調査を中止し、生存追跡調査に移行した。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

C2201試験において、111例中103例がリンパ球除去化学療法を受けており、このうち13例が臨床試験で設定された用法・用量^{注5)}の規定外^{注6)}でリンパ球除去化学療法が使用されました。

規定外の用法・用量の内訳及び規定外の用法・用量でリンパ球除去化学療法が実施された患者13例における本品の有効性及び安全性は次表の通りでした。

<リンパ球除去化学療法の規定外使用の内訳>

規定外の種類	n
リンパ球除去化学療法の完了日が本品投与前2～14日以外の期間	6
治験実施計画書で推奨する用量の50%未満の用量で使用	3
シクロホスファミド単剤(フルダラビン併用なし)	1*
治験実施計画書の推奨とは異なる投与日数で使用 (3日間未満のシクロホスファミドとフルダラビンの併用療法)	6

*本症例はフルダラビン及びシクロホスファミドの両剤が3日間投与され、約1ヵ月後(本品投与前2～14日以内)にシクロホスファミド単剤が1日間投与された。

<有効性>

最良総合効果	規定外の用法・用量でリンパ球除去化学療法が実施された患者(n=11) n(%)
奏効率(CR+PR)	3(27.3)
CR	2(18.2)

<安全性>

	規定外の用法・用量でリンパ球除去化学療法が実施された患者(n=13) n(%)
重篤な有害事象	10(76.9)
グレード3/4の有害事象	12(92.3)
グレード3/4のCRS	2(15.4)
グレード3/4の神経系事象(投与後8週間以内に発現)	1(7.7)
本品投与後の死亡	10(76.9)
本品投与後の30日以内の死亡	0
本品投与後の30日超の死亡	10(76.9)
原疾患(DLBCL)	9(69.2)
脳出血	1(7.7)

治験実施計画書で推奨する用量の50%未満の用量でリンパ球除去化学療法が実施された患者3例の詳細は以下の通りでした。

● 症例① C2201試験(50代、男性)

本症例は、フルダラビン(投与前6～4日目、計3日、累積投与量75 mg)とシクロホスファミド(投与前6～4日目、計3日、累積投与量750 mg)からなるリンパ球除去化学療法を受け、推奨する用量の範囲外であった。本品投与後に臨床的に注目すべき有害事象として骨髄機能不全(グレード4)、貧血(グレード3)、白血球数減少(グレード4)、好中球数減少(グレード4)、血小板数減少(グレード3)、気管支肺アスペルギルス症(グレード3)、尿路性敗血症(グレード4)、ブドウ球菌性菌血症(グレード2)、ブドウ球菌性尿路感染(グレード2)、CRS(グレード3)が発現したが、骨髄機能不全(未回復)及び血小板数減少(軽快)を除き、すべて回復した。投与後の最良総合効果はSDであった。投与後84日目にPDのため一次追跡調査を中止し、二次追跡調査に移行した。投与後197日目に原疾患により死亡した。

● 症例② C2201試験(70代、男性)

本症例は、フルダラビン(投与前3～2日目、計2日、累積投与量52.75 mg)とシクロホスファミド(投与前3～2日目、計2日、累積投与量105.5 mg)からなるリンパ球除去化学療法を受け、推奨する投与日数及び用量の範囲外であった。本品投与後に臨床的に注目すべき有害事象として血小板数減少(グレード3)が発現し、未回復であった。投与後25日目のIRC判定は判定不能であり、最良総合効果は判定不能であった。投与後26日目にPDのため一次追跡調査を中止し、二次追跡調査に移行した。投与後96日目に原疾患により死亡した。

● 症例③ C2201試験(60代、男性)

本症例は、フルダラビン(投与前28～26日目、計3日、累積投与量158.13 mg)とシクロホスファミド(投与前28～26日目、計3日、累積投与量1581.39 mg)の併用、その約1ヵ月後にシクロホスファミド単剤(投与前2日目、計1日、投与量200 mg)からなるリンパ球除去化学療法を受けた。本品投与直前のリンパ球除去化学療法はシクロホスファミド単剤であり、推奨する投与日数及び用量の範囲外であった。本品投与後に臨床的に注目すべき有害事象として爪真菌症(グレード1)、単純ヘルペス(グレード2)、熱性感染症(グレード1)、皮膚乳頭腫(グレード1)が発現したが、グレード1の爪真菌症以外はいずれも回復した。投与後の最良総合効果はCRであり、投与後157日目のIRC判定はPDであった。投与後156日目にPDのため一次追跡調査を中止し、二次追跡調査に移行した。投与後287日目に脳出血により死亡した。

2.3 リンパ球除去化学療法が実施されなかった場合

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者

B2202試験及びB2205J試験の併合解析において、104例中5例(B2202試験の3例及びB2205J試験の2例)がリンパ球除去化学療法を実施せずに本品が投与されました。これらの5例は、本品投与前1週間以内の白血球数が1000/ μ L未満であり、治験実施計画書の規定に従い、リンパ球除去化学療法が実施されませんでした。リンパ球除去化学療法が実施されなかった患者における本品の有効性及び安全性は以下の通りでした。

● 症例① B2202試験(10代、女性)

本症例は再発又は難治性のALLであり、4回の再発歴を有した。過去に同種HSCTを含む4ラインの治療歴があり、既往歴として汎血球減少症を有した。本品投与時点でも遷延する血球減少が認められたため、リンパ球除去化学療法は実施されなかった。本品投与後16日目にグレード4となる全身性カンジダ症が発現し、ミカファンギン投与を受けたが回復しなかった。投与後22日目にグレード3のCRSが発現し、トシリズマブ投与を受け投与後43日目に回復した。失語症、激越、振戦、傾眠、易刺激性、幻覚(すべてグレード1)と不活発(グレード2)が発現した。投与後に継続的な細菌性、ウイルス性、真菌性感染症を複数発現し、抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の投与を受けた。好中球減少症に対してフィルグラスチム投与を受けた。遷延するグレード4の好中球減少症により全身状態が悪化し、投与後62日目に死亡した。全身性真菌症が死亡の原因で、合併していた汎血球減少症が寄与因子と判断された。死亡時点で、感情不安定、注意力障害、激越、傾眠、易刺激性以外のすべての神経系事象は回復していた。本品投与後の有効性の評価は実施されなかった。

● 症例② B2202試験(10代、男性)

本症例は再発又は難治性のALLであり、2回の再発歴を有した。過去に同種HSCTを含む3ラインの治療歴を有した。本品投与前5日時点の白血球数は200/ μ Lであり、治験実施計画書の規定に従って、リンパ球除去化学療法は実施されなかった。本品投与日にグレード4のCRSが発現し、輸液、ドーパミン、トシリズマブ2回、バンブレシン、エピネフリンとノルエピネフリン投与を受けた。認知障害(グレード2)が投与後14日目に発現し、投与後16日目に回復した。投与後17日目にCRSが回復した。投与後の最良総合効果はCRであった。最新のデータカットオフ時点で投与後448日目のCRを維持していた。

● 症例③ B2202試験(10代、女性)

本症例は再発又は難治性のALLであり、2回の再発歴を有した。過去に同種HSCTを含む5ラインの治療歴を有した。本品投与前1日時点の白血球数は90/ μ Lであり、治験実施計画書の規定に従って、リンパ球除去化学療法は実施されなかった。本品投与日にグレード1からグレード3に至るCRSが発現し、酒石酸水素ノルエピネフリンと輸液投与を受け、投与後12日目にCRSが回復した。投与後の最良総合効果はCRであった。最新のデータカットオフ時点で投与後155日目のCRを維持していた。

● 症例④ B2205J試験(10代、女性)

本症例は再発又は難治性のALLであり、2回の再発歴を有した。過去に2ラインの治療歴を有し、同種HSCTを受けていなかった。本品投与前1日時点の白血球数は600/ μ Lであり、治験実施計画書の規定に従って、リンパ球除去化学療法は実施されなかった。本品投与日にグレード2からグレード4に至るCRSが発現して入院し、ノルエピネフリン、エピネフリンとトシリズマブ投与を2回受け、投与後13日目にCRSが回復した。投与後の最良総合効果はCRであった。投与後85日目の骨髄検査で再発が認められた。投与後125日目に疾患進行により死亡し、併発していた細菌性敗血症が寄与因子と判断された。

● 症例⑤ B2205J試験(10代、女性)

本症例は再発又は難治性のALLであり、2回の再発歴を有した。過去に2ラインの治療歴を有し、同種HSCTを受けていなかった。既往歴として汎血球減少症を有した。本品投与前3日時点の白血球数は300/ μ Lであり、治験実施計画書の規定に従って、リンパ球除去化学療法は実施されなかった。本品投与日にグレード2のCRSが発現し、投与後5日目にCRSが回復した。投与後10日目に2回目のグレード2のCRSが発現して入院し、投与後12日目にCRS(2回目)が回復した。末梢血と骨髄検査の結果に基づき、投与後23日目に投与後の治療効果は無効と判定された。投与後94日目に疾患進行により死亡した。

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者

C2201試験において、111例中8例がリンパ球除去化学療法を実施せずに本品が投与されました。このうち5例は、本品投与前1週間以内の白血球数が1000/ μ L未満であり、治験実施計画書の規定に従い、リンパ球除去化学療法が実施されませんでした。3例は他の理由(リンパ球数低値、前治療による血球減少、臨床的判断)によりリンパ球除去化学療法が実施されませんでした。リンパ球除去化学療法が実施されなかった患者における本品の有効性及び安全性は次表の通りでした。

<有効性>

最良総合効果	リンパ球除去化学療法が 実施されなかった症例(n=7) n(%)
CR	2(28.6)
PR	0
安定	1(14.3)
進行	4(57.1)
不明	0
奏効率(CR+PR)	2(28.6) [95%CI: 3.7, 71.0]

<安全性>

	リンパ球除去化学療法が実施されなかった症例 (n=8) n(%)
全有害事象	8(100)
グレード3以上の有害事象	7(87.5)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	5(62.5)

投与後8週以内に発現した臨床的に注目すべき有害事象の発現	リンパ球除去化学療法が実施されなかった症例 (n=8)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
1件以上の有害事象を発現	7(87.5)	0	4(50.0)
CRS	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)
腫瘍崩壊症候群	1(12.5)	1(12.5)	0
発熱性好中球減少症	1(12.5)	1(12.5)	0
感染症	4(50.0)	2(25.0)	0
神経系事象	2(25.0)	0	2(25.0)
本品投与後28日目までに回復しない重度の血球減少	5(62.5)	0	4(50.0)

注4) B2202試験及びB2205J試験で設定されたリンパ球除去化学療法の用法・用量は以下の通りでした。

- フルダラビン(30 mg/m²を1日1回計4日静注)及びシクロホスファミド(500 mg/m²を1日1回計2日静注。最初のフルダラビン投与と同日に開始する。)シクロホスファミドによるグレード4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はリンパ球除去化学療法直前のシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用する。
- シタラビン(500 mg/m²を1日1回計2日静注)及びエトポシド(150 mg/m²を1日1回計3日静注。最初のシタラビン投与と同日に開始する。)

注5) C2201試験で設定されたリンパ球除去化学療法の用法・用量は以下の通りでした。

- フルダラビン(25 mg/m²を1日1回計3回静注)及びシクロホスファミド(250 mg/m²を1日1回計3回静注。最初のフルダラビン投与と同日に開始する。)シクロホスファミドによるグレード4の出血性膀胱炎の既往がある場合、又はリンパ球除去化学療法直前のシクロホスファミドを含むレジメンに対して化学療法抵抗性であった場合は、以下のレジメンを使用する。
- ベンダムスチン90 mg/m²を1日1回計2回静注

注6) 規定外(臨床試験における事前の設定とは異なる)の用法・用量は以下の通り定義しています。

- リンパ球除去化学療法の完了日が本品投与前2~14日以外の期間である症例
- B2202試験においてはシクロホスファミドとフルダラビンの併用療法又はシタラビンとエトポシドの併用療法以外、C2201試験においてはシクロホスファミドとフルダラビンの併用療法又はベンダムスチン単剤以外が使用された症例
- 試験実施計画書の推奨とは異なる投与日数で使用された症例
- 試験実施計画書で推奨する用量の50~100%の範囲外の用量が使用された症例

注7) B2202試験においては、スクリーニング時に3歳以上、初回診断時に21歳以下の患者が試験に組み入れられました。

1) 社内資料：再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験におけるリンパ球除去化学療法とCTL019の有効性

別添6 臨床試験における主な検査スケジュール

B-ALL 再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (B2202試験)

項目	スクリーニング	登録と前化学療法	リンパ球除去化学療法	前投与	投与	投与後				
	-16週～-12週	-16週～-1日目	-14日目～-2日目	-1日目+1日目	1日目	2日目	4日目±1日目	7日目±1日目	11日目±1日目	14日目±3日目
診察、PSの評価	○			○		○		○		○
身長、タナー分類 (18歳未満の患者のみ)	○									
体重	○			○						
バイタルサイン ^{a)}	○			○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 ^{b)} 、血液生化学検査 ^{c)}	○		○		○	○	○	○	○	○
CRS発現中の特に重要な臨床検査 ^{d)}					○	○	○	○	○	○
HIV検査、B型、C型肝炎 ^{e)}	○									
A型、B型インフルエンザ		投与前10日以内								
凝固因子 ^{f)}	○		○		○			○		○
血清免疫グロブリンレベル (IgG, IgA, IgM)	○									○
MUGA/ECHO	○									
心電図	○				○					
尿検査 ^{g)}	○									
パルスオキシメトリー	○				○					
血清妊娠検査	○									
血清又は尿妊娠検査				○						
妊娠と月経の状況		○								

項目	投与後								治療終了と一次追跡調査
	17日目±3日目	21日目±3日目	28日目±4日目	2, 3, 4, 5, 6ヵ月目±14日目	9, 12ヵ月目±14日目	15, 18, 21ヵ月目±14日目	24, 36, 48ヵ月目±14日目	30, 42, 54ヵ月目±14日目	60ヵ月目±14日目
診察、PSの評価		○	○	○	○	○	○	○	○
身長、タナー分類 (18歳未満の患者のみ)				○ ^{h)}	○ ⁱ⁾	○ ^{j)}	○	○	○
体重			○	○ ^{k)}	○	○ ^{j)}	○	○	○
バイタルサイン ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 ^{b)} 、血液生化学検査 ^{c)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CRS発現中のみの特に重要な臨床検査 ^{d)}	○	○	○						
HIV検査、B型、C型肝炎 ^{e)}									
A型、B型インフルエンザ									
凝固因子 ^{f)}			○						
血清免疫グロブリンレベル (IgG, IgA, IgM)			○	○ ^{k)}	○				
MUGA/ECHO									
心電図									
尿検査 ^{g)}									
パルスオキシメトリー									
血清妊娠検査									
血清又は尿妊娠検査									
妊娠と月経の状況				○	○	○	○	○	○

a) 体温、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度
 b) ヘマトクリット値、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数、赤血球数、白血球数と分画 (好塩基球、好酸球、リンパ球、非定型リンパ球、単球、好中球、リンパ芽球、形質細胞、前リンパ球、骨髄球、後骨髄球、前骨髄球)
 c) ブドウ糖 (空腹時、非空腹時)、血中尿素窒素 (BUN) 又は尿素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白質、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、マグネシウム、リン、LDH、フェリチン、C反応性蛋白質 (CRP)、尿酸
 d) CRP、フェリチン、フィブリノゲン、LDH、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、国際標準比 (INR)、Dダイマー
 e) C型肝炎ウイルス (HCV) RNA定性検査又は抗体、B型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B型肝炎コア抗体 (HBc抗体)、B型肝炎表面抗体 (HBs抗体)
 f) PT、aPTT、INR、フィブリノゲン、Dダイマー
 g) 肉眼検査 (尿試験紙) (ビリルビン、尿潜血、グルコース、ケトン、白血球、エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、尿蛋白、尿比重)。肉眼検査に異常が認められた場合、顕微鏡検査 (赤血球、白血球、尿円柱、結晶、細菌、上皮細胞) を行う
 h) 6ヵ月目のみ i) 12ヵ月目のみ j) 18ヵ月目のみ k) 3, 6ヵ月目のみ

治療の流れ

治療にあたって

副作用とその対策
注意を要する

Q & A

別添

DLBCL 再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (C2201試験)

項目	スクリーニング	登録/ 化学療法 前の評価	リンパ球 除去化学 療法	投与前	投与	投与後				
	-8週~ -4週	-3週~ -8日目	-2週~ -5日目	-1日目	1日目	2日目	4日目 ±1日	7日目 ±1日	11日目 ±1日	14日目 ±1日
診察,PSの評価	○			○	○	○		○		○
身長	○									
体重	○		○		○					
バイタルサイン ^{a)}	○			○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリー	○				○	○	○	○	○	○
MUGA/ECHO	○									
心電図	○				○					
血液学的検査 ^{b)} 、 血液生化学検査 ^{c)}	○		○		○	○	○	○	○	○
ウイルス血清学的検査 ^{d)}	○									
凝固因子 ^{e)}	○				○			○		○
血清免疫グロブリンレベル (IgG, IgA, IgM)	○			○						○
尿検査 ^{f)}	○									
A型, B型インフルエンザ ^{g)}		投与前10日以内								
血清妊娠検査	○									
尿妊娠検査			○							
妊娠										

項目	投与後								治療と 一次追跡 調査終了
	17日目 ±1日	21日目 ±3日	28日目 ±7日	2, 3, 4, 5, 6ヵ月目 ±14日	9, 12ヵ月目 ±14日	18, 24ヵ月目 ±14日	30, 42, 54ヵ月目 ±14日	36, 48ヵ月目 ±14日	60ヵ月目 ±14日
診察,PSの評価		○	○	○	○	○	○	○	○
身長									
体重			○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリー									
MUGA/ECHO									
心電図									
血液学的検査 ^{b)} 、 血液生化学検査 ^{c)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス血清学的検査 ^{d)}									
凝固因子 ^{e)}			○						
血清免疫グロブリンレベル (IgG, IgA, IgM)			○	○ ^{e)}	○				○
尿検査 ^{f)}									
A型, B型インフルエンザ ^{g)}									
血清妊娠検査									
尿妊娠検査									
妊娠				○	○	○	○	○	○

- a) 体温、血圧、脈拍、呼吸数
- b) ヘマトクリット値、ヘモグロビン、MCHC、MCV、血小板数、赤血球数、白血球数と分画(好塩基球、好酸球、リンパ球、異型リンパ球、単球、好中球、リンパ芽球、形質細胞、前リンパ球、骨髄球、後骨髄球、前骨髄球)
- c) ブドウ糖、BUN、クレアチニン、推定糸球体濾過率(eGFR)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白質、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、マグネシウム、リン、LDH、フェリチン、CRP、尿酸
- d) サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、HCV RNA、HbsAg、HBs抗体、Hbc抗体、HIV検査(初回HIVスクリーニング検査が陽性の場合、各国の現行ガイドラインに従って確認検査を行う)
- e) PT、aPTT、INR、フィブリノゲン、Dダイマー
- f) 肉眼検査(尿試験紙)(ビリルビン、尿潜血、グルコース、ケトン体、白血球、エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、尿蛋白、尿比重)。肉眼検査に異常が認められた場合、顕微鏡検査(赤血球、白血球、尿管柱、結晶、細菌、上皮細胞)を行う
- g) 3, 6ヵ月目のみ

FL 再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2202試験)

項目	スクリーニング	白血球アフェレーシス	リンパ球除去前の評価	リンパ球除去化学療法	投与前	投与	投与後				
	-10週~-6週	-10週~-8週目	-4週~-8日目	-6日目~-2日目	-1日目	1日目	2日目	4日目±1日	7日目±1日	11日目±1日	14日目±1日
診察,PSの評価	○				○	○	○		○		○
身長	○										
体重	○			○		○					
バイタルサイン ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリー	○					○	○	○	○	○	○
心画像検査	○										
心電図	○					○					
血液学的検査 ^{b)} 、 血液生化学検査 ^{c)}	○			○		○	○	○	○	○	○
ウイルス血清学的検査 ^{d)}	○		スクリーニングから8週間以上経過している場合								
凝固因子 ^{e)}	○					○			○		○
血清免疫グロブリンレベル (IgG, IgA, IgM)	○										○
尿検査 ^{f)}	○			○		○					
A型, B型インフルエンザ			投与前10日以内								
血清妊娠検査	○			○	○						
尿妊娠検査											
妊娠	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

項目	投与後								治療終了
	17日目±1日	21日目±3日	28日目±7日	2, 4, 5ヵ月目±14日	3, 6, 9, 12ヵ月目±14日	18ヵ月目±14日	24ヵ月目±14日	30ヵ月目±14日	治療終了+14日
診察,PSの評価		○	○	○	○	○	○	○	○
身長									
体重			○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン ^{a)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
パルスオキシメトリー									
心画像検査									
心電図									
血液学的検査 ^{b)} 、 血液生化学検査 ^{c)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス血清学的検査 ^{d)}									
凝固因子 ^{e)}			○						
血清免疫グロブリンレベル (IgG, IgA, IgM)			○		○				
尿検査 ^{f)}			○						
A型, B型インフルエンザ									
血清妊娠検査									○
尿妊娠検査			○	○	○	○	○	○	
妊娠	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a) 体温、血圧、脈拍、呼吸数
 b) ヘマトクリット値、ヘモグロビン、MCHC、MCV、血小板数、赤血球数、白血球数と分画(好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、バンド、その他)
 c) ブドウ糖、BUN、クレアチニン、eGFR、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白質、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、マグネシウム、リン、LDH、フェリチン、CRP、尿酸
 d) HBsAg、HBc抗体、HBs抗体、HCV抗体、HIV抗体(初回HIVスクリーニング検査が陽性の場合、各国の現行ガイドラインに従って確認検査を行う)
 e) PT、INR、aPTT、フィブリノゲン、Dダイマー
 f) 肉眼検査(尿試験紙)(ビリルビン、尿潜血、グルコース、ケトン体、白血球、亜硝酸塩、pH、尿蛋白、尿比重)

治療の流れ

治療にあたって

副作用とその対策

Q & A

別添

別添7 臨床試験における腫瘍崩壊症候群のマネジメント

再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (B2202試験)、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (C2201試験) 及び再発又は難治性のFL患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2202試験) において、化学療法の前後及び本品投与前後には、血液検査 (カリウム、尿酸等) を含めた綿密な経過観察を下表の通り行うよう設定されていました。

	B-ALL B2202試験	DLBCL C2201試験	FL E2202試験
スクリーニング期	尿酸値が上昇している場合又は腫瘍量が多い場合には、リンパ球除去化学療法の前及び本品投与前に、アロプリノール又はアロプリノールに代わる薬剤(フェブキソスタット等)を予防的に投与し、かつ経口/静注にて輸液を増量する。		
投与後の経過観察期	急性腫瘍崩壊症候群 (TLS) の症状が生じたときには、支持療法を即座に実施する。アロプリノール/フェブキソスタット及び輸液を実施しても尿酸値の上昇が継続している場合には、臨床上的の必要性に応じて、輸液及びラスブリカーゼを投与する。		
	頻繁に臨床検査を行って経過観察する (リンパ球除去化学療法を開始してから3週間は週2~3回。その後は週1回) : カリウム、リン、カルシウム、クレアチニン、尿酸		
	水分を十分とるように指導する。		
臨床検査に基づくTLS	<p>本品投与の3日前から投与後に、以下の検査値異常が2項目以上見られた場合と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 尿酸が8 mg/dL以上、又は基準値から25%増加 カリウムが6 mEq/L以上、又は基準値から25%増加 リンが6.5 mg/dL以上 (小児) 又は4.5 mg/dL以上 (成人)、又は基準値から25%の増加 カルシウムが7 mg/dL以下、又は基準値から25%の低下 	<p>本品投与の3日前から投与後数日の間に、以下の検査値異常が2項目以上見られた場合と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 尿酸が8 mg/dL以上、又はベースラインから25%増加 カリウムが6 mEq/L以上、又はベースラインから25%増加 リンが4.5 mg/dL以上、又はベースラインから25%増加 カルシウムが7 mg/dL以下、又はベースラインから25%低下 	<p>本品投与の3日前から投与後数日の間に、以下の検査値異常が2項目以上見られた場合と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 尿酸が8 mg/dL以上、又はベースラインから25%増加 カリウムが6 mEq/L以上、又はベースラインから25%増加 リンが6.5 mg/dL以上 (小児)、4.5 mg/dL以上 (成人)、又はベースラインから25%増加 カルシウムが7 mg/dL以下、又はベースラインから25%低下
	上記の臨床検査値異常がない場合又は1項目のみの場合、アロプリノール又はアロプリノールの代替 (フェブキソスタット) と経口水分補給で管理を継続する。尿酸値の上昇が継続した場合には、輸液及びラスブリカーゼと入院での観察を考慮する。		
	臨床検査に基づくTLSが生じた場合、入院させて、輸液、6~8時間ごとの血液検査を行う。尿酸値の上昇が継続した場合には、心機能モニタリングとラスブリカーゼの使用を考慮する。		

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

	B-ALL B2202試験	DLBCL C2201試験	FL E2202試験
臨床的診断に基づくTLS	臨床的診断に基づくTLSは、臨床検査に基づくTLSの他に、他の要因が無く以下の異常のうち1項目以上が該当する場合と定義する。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンが患者の年齢で補正した正常値の上限1.5倍以上 症候性低カルシウム血症 心不整脈 	臨床的診断に基づくTLSは、臨床検査に基づくTLSの他に、他の要因が無く以下の異常のうち1項目以上が該当する場合と定義する。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンが正常値の上限1.5倍以上 症候性低カルシウム血症 心不整脈 	臨床的診断に基づくTLSは、臨床検査に基づくTLSの他に、他の要因が無く以下の異常のうち1項目以上が該当する場合と定義する。 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンが患者の年齢で補正した正常値の上限1.5倍以上 症候性低カルシウム血症 心不整脈
	臨床的診断に基づくTLSが生じた場合、入院させて、輸液、6～8時間ごとの血液検査、心機能モニタリング、ラスブリカーゼ/アロプリノール/フェブキソスタットの投与で管理する(ICUでの管理を考慮する)。		

Cairo and Bishop (2004)¹⁾から改変した基準
 1) Cairo, M.S., Bishop, M.: Br. J. Haematol. 2004; 127(1): 3-11

治療の流れ

治療にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

■監修

北海道大学病院 血液内科

京都大学医学部附属病院 小児科

豊嶋 崇徳 先生

平松 英文 先生

(五十音順)

Drug Information

ヒト体細胞加工製品

キムリア[®]点滴静注

チサゲンレクルユーセル

再生医療等製品

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

貯蔵方法	液体窒素気相下又は-120℃以下
使用期限	直接容器に記載された使用期限内に使用すること。
承認番号	23100FZX00002000
承認年月	2019年3月
薬価収載	2019年5月
保険適用	2019年5月
販売開始	2019年5月
国際誕生	2017年8月

【警告】

- 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。
- 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)重大な副作用」の項参照）
- 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 不具合・副作用(1)重大な副作用」の項参照）

【禁忌・禁止】

- 再使用禁止
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。

形状 構造 成分 分量及び本質	本品は下記成分を含有する。														
	<table border="1"><thead><tr><th>成分</th><th>含量</th><th>備考</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">構成細胞</td><td>CAR発現生T細胞</td><td>0.2×10⁶~5.0×10⁶個/体重kg(患者体重50kg以下)又は0.1×10⁸~2.5×10⁸個(患者体重50kg超)</td><td>再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合</td></tr><tr><td>副成分</td><td>複合電解質液</td><td>31.25vol%</td><td>—</td></tr><tr><td></td><td>5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液</td><td>31.25vol%</td><td>—</td></tr></tbody></table>	成分	含量	備考	構成細胞	CAR発現生T細胞	0.2×10 ⁶ ~5.0×10 ⁶ 個/体重kg(患者体重50kg以下)又は0.1×10 ⁸ ~2.5×10 ⁸ 個(患者体重50kg超)	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合	副成分	複合電解質液	31.25vol%	—		5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液	31.25vol%
成分	含量	備考													
構成細胞	CAR発現生T細胞	0.2×10 ⁶ ~5.0×10 ⁶ 個/体重kg(患者体重50kg以下)又は0.1×10 ⁸ ~2.5×10 ⁸ 個(患者体重50kg超)	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合												
	副成分	複合電解質液	31.25vol%	—											
	5%デキストロース・0.45%塩化ナトリウム液	31.25vol%	—												
効能、 効果又は性能	1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。 <ul style="list-style-type: none">初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合	3. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫。ただし、以下の場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。 <ul style="list-style-type: none">初発の患者では全身療法を2回以上、再発の患者では再発後に全身療法を1回以上施行し、全身療法により奏効が得られなかった又は奏効が得られたが再発した場合(効能、効果又は性能に関連する使用上の注意)													
	2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない、かつ、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。 <ul style="list-style-type: none">初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合	1. 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病 <ul style="list-style-type: none">(1)25歳以下(投与時)の患者に使用すること。(2)フローサイトメトリー法又は免疫組織染色法等により検査を行い、CD19抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。(3)臨床試験に組み入れられた患者の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> <ol style="list-style-type: none">白血球アフェレーシス 十分量のTリンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。白血球アフェレーシス産物の凍結保存 採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。白血球アフェレーシス産物の輸送 凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、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> <ol style="list-style-type: none">本品の受領及び保存 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は-120℃以下で凍結保存する。投与前の前処置 本品投与の2日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特長や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。ただし、本品の投与予定日前の1週間以内の末梢白血球数が1,000/μL未満等、患者の状態によりリンパ球除去化学療法を省略することができる。<ul style="list-style-type: none">(1)再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法<ul style="list-style-type: none">シクロホスファミド(無水物として)500mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を1日1回4日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。シクロホスファミドによるGrade 4³⁾の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン500mg/m²を1日1回2日間点滴静注及びエトポシド150mg/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。(2)再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法<ul style="list-style-type: none">シクロホスファミド(無水物として)250mg/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25mg/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。 <ul style="list-style-type: none">(2)シクロホスファミドによるGrade 4³⁾の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩90mg/m²を1日1回2日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 注)GradeはCTCAE v.4.03に準じる。													
	6. 本品の投与 投与前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。 <ul style="list-style-type: none">(1)再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合 通常、25歳以下(投与時)の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。<ul style="list-style-type: none">体重50kg以下の場合には、CAR発現生T細胞として0.2×10⁶~5.0×10⁶個/kg体重50kg超の場合には、CAR発現生T細胞として0.1×10⁸~2.5×10⁸個(体重問わず)(2)再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に用いる場合 通常、成人には、CAR発現生T細胞として0.6×10⁸~6.0×10⁸個(体重問わず)を単回静脈内投与する。 <【用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意】> 患者の細胞採取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 <ol style="list-style-type: none">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、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 <ol style="list-style-type: none">投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。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。														

用法及び用量又は使用方法

- ・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
- ・急性又は広範囲な慢性的移植片対宿主病（GVHD）が認められた場合
- ・原疾患の臨床的意義のある悪化が認められた場合（前処置の化学療法後の原疾患の悪化を含む）

4. 本品投与時に発現するinfusion reaction（そう痒、発疹、発熱、悪寒、悪心、呼吸困難等）を軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に対する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。特に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）の在庫を本品投与前に確保すること。（〔4. 不具合・副作用（1）重大な副作用〕の項参照）

5. 凍結した本品静注用バッグ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解凍すること。解凍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。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。

6. 本品中の細胞生存率を最大に保つため、解凍してから30分以内に静脈内投与を完了すること。

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。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。

8. 本品解凍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。

9. 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。注入速度は約10～20mL/分とし、投与量や体重に応じて調節すること。

10. 本品の投与前に、生理食塩水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水10～30mLで洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。

使用上の注意

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）

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排除することはできないため、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、血液検査等を実施し、臨床症状（高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症等）、心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）の確認等、観察を十分に行うこと。緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫を本品投与前に確保すること。（〔4. 不具合・副作用（1）重大な副作用〕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、臨床症状（激越、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦、意識障害、失見当識、頭痛、錯乱、脳症、痙攣発作、無言症、失語症等）の確認等、観察を十分に行うこと。（〔4. 不具合・副作用（1）重大な副作用〕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、臨床症状の確認等、観察を十分に行うこと。また、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。（〔4. 不具合・副作用（1）重大な副作用〕の項参照）

(7) 本品投与後数週間以上わたり、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制があらわれ、死亡に至る例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、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。（〔4. 不具合・副作用（1）重大な副作用〕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。

*1) 製品が規格を満たさない等の理由により、本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。

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、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	生ワクチン接種に対する反応が不明であり、病原性をあらわす可能性がある。

4. 不具合・副作用

再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された75例中（日本人患者2例を含む）71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（77%）、低γグロブリン血症（39%）、発熱性好中球減少症（27%）、発熱、低血圧（各25%）、頻脈（24%）、脳症（21%）、食欲減退（20%）等であった。（承認時までの集計）

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された111例中（日本人患者5例を含む）99例（89%）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（58%）、発熱（25%）、低血圧（21%）等であった。（承認時までの集計）

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された97例中（日本人患者9例を含む）76例（78%）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（48%）、好中球減少症（21%）、貧血（13%）等であった。（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用^{*)}

1) サイトカイン放出症候群（60%）：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、高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、発汗、発疹、食欲不振、疲労、頭痛、低血圧、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、臓器障害（心不全及び不整脈、腎不全、肝障害（AST増加、ALT増加、総ビリルビン増加等）を含む）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、適切な処置を行うこと。また、サイトカイン放出症候群を発現した患者で播種性血管内凝固症候群、毛細血管漏出症候群、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、急性呼吸窮迫症候群等が報告されている。

**2) 神経系事象：脳症（11%）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るので、頭痛、せん妄、不安、浮動性めまい、振戦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、適切な処置を行うこと。

3) 感染症（18%）：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。死亡に至った例が報告されている。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。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。

4) 低γグロブリン血症（21%）：B細胞無形成、低γグロブリン血症又は無γ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。

5) 血球減少：本品投与後28日目までに回復しない重度の好中球減少症（29%）、白血球減少症（26%）、リンパ球減少症（29%）、血小板減少症（30%）及び貧血（11%）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。

6) 腫瘍崩壊症候群（2%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩水、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。

7) Infusion reaction（1%）、アナフィラキシー（頻度不明）：Infusion reaction、アナフィラキシー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。

(2) その他の副作用^{*)}

	10～20%未満	10%未満	頻度不明
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	腫瘍出血	—
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少	血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症、血球貪食性リンパ組織球症、凝血異常、リンパ球数減少、播種性血管内凝固	—
免疫系障害	—	—	移植片対宿主病
代謝及び栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退、低リン血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、高血糖、低ナトリウム血症、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高リン血症、高ナトリウム血症、水分過負荷	—
精神障害	—	不安、睡眠障害、谵妄	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯覚、振戦、運動機能障害、痙攣発作、失語症、虚性脳梗塞、脳出血	神経痛
眼障害	—	結膜出血、網膜出血	—
心臓障害	頻脈	心不全、心房細動、心停止	—
血管障害	低血圧	高血圧、毛細血管漏出症候群	潮紅
呼吸器系障害	—	咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺水腫、頻呼吸、咽頭出血、肺出血	鼻出血
胃腸障害	—	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、口内乾燥、腹水、口腔内出血、肛門出血、胃腸出血、吐血、大腸出血、メレナ、口腔性性水疱	—
肝胆道系障害	—	高ビリルビン血症	—
皮膚及び皮下組織障害	—	発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、そう痒症、薬疹、紅斑、多汗症、点状出血、血性水疱、紫斑	—

使用上の注意		10~20%未満	10%未満	頻度不明
	筋骨格系障害	—	筋骨格痛、背部痛、骨痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛、頸部痛、関節痛、筋肉痛	—
	腎及び尿路障害	—	急性腎障害、血尿、出血性膀胱炎	—
	全身障害	発熱、疲労	顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、四肢痛、悪寒、無力症、インフルエンザ様疾患、多臓器機能不全症候群、カテーテル留置部位出血、粘膜出血	—
	傷害、中毒及び処置合併症	—	挫傷、処置後出血、硬膜下血腫	—
	臨床検査	—	体重減少、血中クレアチニン増加、AST増加、ALT増加、ALP増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、フィブリンDダイマー増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長	—
	<p>注) 副作用の発現頻度(発現割合)は、再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者を対象とした国際共同第II相試験、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第II相試験、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第II相試験を併合した結果に基づき記載した。</p>			
	<p>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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>			
承認条件及び期限	<p>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</p>		<p>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。</p>	

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) B細胞性急性リンパ芽球性白血病については、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫については、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
7. 臨床検査結果に及ぼす影響
血清学的検査への影響
本品はHIV-1を基に開発されたレンチウイルスベクターを使用して製造されるため、HIV核酸増幅検査(NAT)で偽陽性になるおそれがある。
8. 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) 【臨床成績】の項に示す臨床試験では、活動性の中枢神経系への浸潤(白血病又はリンパ腫)のある患者は対象から除外している。小児の再発又は難治性のB細胞性腫瘍患者を対象とした海外第II相試験(B2101J試験)では、4例の活動性の中枢神経系の浸潤を有する患者に本品を投与した結果、3例でサイトカイン放出症候群及び一過性の中枢神経系事象が発現した。残りの1例は本品投与後に原疾患の進行により死亡した。
 - (3) 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。
- **【4】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。

(**2024年3月改訂(第9版)
*2023年8月改訂(第8版))

- 詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
- 電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

KYM00008ZB0003(DK_HD)
2024年3月改訂